



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0143010
 (43) 공개일자 2017년12월28일

- | | |
|--|---|
| (51) 국제특허분류(Int. Cl.) C07F 9/53 (2006.01) A61K 31/675 (2006.01) C07D 239/47 (2006.01) (52) CPC특허분류 C07F 9/53 (2013.01) A61K 31/675 (2013.01) (21) 출원번호 10-2017-7036326(분할) (22) 출원일자(국제) 2014년10월10일 심사청구일자 없음 (62) 원출원 특허 10-2016-7015513 원출원일자(국제) 2014년10월10일 심사청구일자 2016년06월10일 (85) 번역문제출일자 2017년12월18일 (86) 국제출원번호 PCT/US2014/060185 (87) 국제공개번호 WO 2015/073148 국제공개일자 2015년05월21일 (30) 우선권주장 61/904,857 2013년11월15일 미국(US) | (71) 출원인 키메릭스 인크. 미국 27713 노쓰캐롤라이나주 더럼 스위트 340 메 리디안 파크웨이 2505 (72) 발명자 웨어, 로이 웬델 미국 27613 노쓰캐롤라이나주 롤리 리프우드 플레 이스 10520 다우니, 아론 레이 미국 27713 노쓰캐롤라이나주 더럼 소포머어 코트 1106 (74) 대리인 양영준, 김영 |
|--|---|

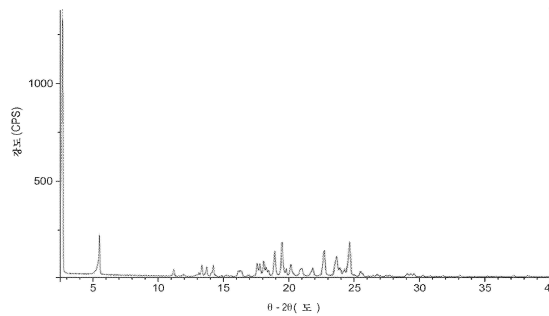
전체 청구항 수 : 총 22 항

(54) 발명의 명칭 **헥사데실옥시프로필-포스포네이트 에스테르의 형체 형태**

(57) 요약

본 개시내용은 포스포네이트 에스테르 화합물의 합성 방법을 기재한다. 본 개시내용에 따른 방법은 높은 순도 및 안정성을 갖는 포스포네이트 에스테르 화합물의 대규모 제조를 허용한다. 또한, 포스포네이트 에스테르 화합물의 형체 형태가 개시된다.

대표도



(52) CPC특허분류

C07D 239/47 (2013.01)

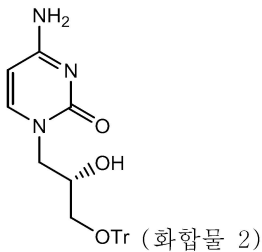
C07B 2200/13 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

- (a) (S)-트리틸 글리시딜 에테르, 시토신, 염기 및 적합한 유기 용매의 혼합물을 가열하는 단계;
 - (b) 반응 혼합물을 냉각시키고, 벤젠 유도체로 켄칭하여 슬러리를 생성시키는 단계;
 - (c) 단계 (b)의 슬러리를 냉각시키고, 여과하여 고체를 생성시키고, 고체를 적합한 벤젠 유도체로 세척하는 단계;
 - (d) 단계 (c)의 고체를 적합한 벤젠 유도체 중에 슬러리화하고, 여과하여 고체를 생성시키고, 고체를 유기 용매로 세척하는 단계;
 - (e) 단계 (d)의 고체를 물/아세톤 중에서 연화처리하는 단계; 및
 - (f) 여과하여 고체 여과 케이크를 생성시키는 단계
- 를 포함하는, 화합물 2를 합성하는 방법.



청구항 2

제1항에 있어서, 단계 (f)의 고체 여과 케이크를 아세톤으로 세척하고, 고체 여과 케이크를 아세톤 중에 현탁시키는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 아세톤 중 여과 케이크 현탁액을 약 35-45℃에서 가열하고, 여과하는 것인 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 현탁된 여과 케이크로부터 아세톤을 제거하고, 여과 케이크를 진공에서 건조시키는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 단계 d 내지 e를 1회 이상 반복하는 것을 포함하는 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 단계 d 내지 e가 2회 반복되는 것인 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 화합물 2의 순도가 91% (중량/중량) 이상인 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 단계 (a)에서의 염기가 금속 카르보네이트인 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 단계 (a)에서의 염기가 탄산칼륨인 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 단계 (a)의 유기 용매가 N,N-디메틸포름아미드 또는 tert-아밀 알코올인 방법.

청구항 11

제1항에 있어서, 단계 (b), (c) 및 (d)의 벤젠 유도체가 톨루엔인 방법.

청구항 12

제1항에 있어서, 단계 (d)의 유기 용매가 아세톤인 방법.

청구항 13

제1항에 있어서, 단계 (a)의 혼합물을 약 60-120℃로 가열하는 것인 방법.

청구항 14

제1항에 있어서, 단계 (a)의 혼합물을 약 4-14시간 동안 가열하는 것인 방법.

청구항 15

제1항에 있어서, 단계 (e)에서의 물 및 아세톤 중에서의 연화처리가 약 17-22℃의 온도에서 수행되는 것인 방법.

청구항 16

(a) (S)-트리틸 글리시딜 에테르, 시토신, 탄산칼륨 및 디메틸포름아미드 (DMF)의 혼합물을 약 85-95℃에서 약 9시간 동안 가열하는 단계;

(b) 단계 (a)의 반응 혼합물을 약 66-70℃로 냉각시키고, 톨루엔으로 켄칭하는 단계;

(c) 단계 (b)의 생성된 슬러리를 약 -10℃ 내지 5℃로 냉각시키고, 여과하고, 톨루엔으로 세척하는 단계;

(d) 고체를 약 15-25℃에서 톨루엔 중에 슬러리화하고, 여과하고, 이어서 아세톤으로 세척하는 단계;

(e) 고체를 약 17-22℃에서 약 1:0.6 (중량/중량) 비의 물 및 아세톤 중에서 연화처리하고, 여과하여 여과 케이크를 생성시키고, 아세톤으로 세척하는 단계;

(f) 단계 (e)의 여과 케이크를 아세톤 중에 현탁시키고, 약 35-45℃에서 약 3시간 동안 가열하고, 여과하여 고체를 생성시키고, 아세톤으로 세척하는 단계

를 포함하는, (S)-N¹-[(2-히드록시-3-트리페닐메톡시)프로필]시토신을 합성하는 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 단계 (d) 및 (e)를 임의로 반복하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 18

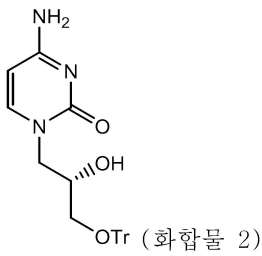
제16항에 있어서, 단계 (f)의 고체를 진공에서 약 40℃ 이하의 온도에서 약 12시간 동안 건조시키는 것인 방법.

청구항 19

제16항에 있어서, 합성된 화합물의 순도가 HPLC에 의해 측정 시 99% 이상인 방법.

청구항 20

화합물 2를 포함하는, 91% 초과로 순수한 조성물.



청구항 21

제20항에 있어서, 95% 초과로 순수한 조성물.

청구항 22

제20항에 있어서, 99% 초과로 순수한 조성물.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] <관련 출원>
- [0002] 본 출원은 2013년 11월 15일에 출원된 미국 가출원 제61/904,857호에 대한 우선권 및 그의 이익을 주장하며, 그의 전체 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0003] 본 개시내용은 포스포산, [[(S)-2-(4-아미노-2-옥소-1(2H)-피리미디닐)-1-(히드록시메틸) 에톡시]메틸]모노[3-(헥사데실옥시)프로필] 에스테르의 고체 결정질 형태, 및 관련된 조성물 및 방법에 관한 것이다. 본 개시내용에서 제공된 방법은 높은 순도, 높은 수율 및 높은 안정성을 갖는 화합물 1의 형태 형태, 및 그의 결정의 합성을 제공한다.

배경 기술

- [0004] 제약 약물 개발에서, 화학적으로 및 형태학적으로 순수한 형태의 제약학적 활성 성분을 얻기 위한 재현가능한 제조 방법에 대한 필요가 있다. 균질한 고체 상태의 제약학적 활성 성분을 얻는 것은 완성된 투여 형태의 공업적 제조의 요건에 부합하기 위한 전제조건이다. 상이한 모르폴로지를 갖는 동일한 활성 성분의 고체 형태는 용해 속도, 생체이용률 및 화학적 안정성의 유의한 차이를 나타낼 수 있다. 따라서, 공업 화학 및 제약 기술의 관점에서, 활성 성분의 상이한 고체 형태는 기술의 작동에 관해 유의하게 상이한 특성, 예를 들어 여과 또는 건조 속도, 용해도, 정제화 동안의 거동을 가질 수 있는 것이 중요하다. 여기서 언급된 특성은 공업적 제조 공정의 효율, 경제성, 재현성 및 복잡성에 직접적인 영향을 가지며, 형태학적으로 균질한 생성물을 초래할 수 있다.
- [0005] 일반적으로 제약학적 활성 성분의 결정질 형태는 무정형 형태에 비해 개선된 화학적 안정성을 갖는 것으로 받아들여진다. 제조 동안의 상이한 분해 공정 및 완성된 투여 형태의 저장-수명으로 인해, 이 안정성의 차이는 일반적으로 중요하다. 따라서, 의약 제품의 제조는 제약 개발 동안 활성 성분의 결정질 형태를 사용하는 것을 선호한다.
- [0006] 제약학적 활성 성분의 다형성은 몇몇 방식으로 이용될 수 있다. 예를 들어, 완성된 투여 형태의 제조를 위해 적합한 안정성 및 불순물 프로파일 (순도)을 갖는 결정질 형태를 사용하는 것은 무엇보다도 중요하다. 또한, 결정질 활성 성분은 대규모 제조의 조작 및 공업적 규모의 제약 기술을 위해 적절한 특성을 가져야 하는 것이 중요하다. 하지만, 다형체의 상이한 특성, 예를 들어 용해 속도, 입자 크기 등은 또한 상이한 완성된 투여 형태의 설계 동안 이용될 수 있다. 통상의 기술자는 즉시 방출 투여 형태의 제제화 동안 보다 높은 용해도 또는 보다 높은 용해 속도를 갖는 형태를 인지할 수 있지만, 보다 낮은 용해 속도를 갖는 다형체는 지연 방출 투여 형태의 특성에 기여할 수 있다. 더욱이, 특정 다형체를 제조하는 것은 관련 기술분야의 통상적인 관행이다. 본 발명은 바람직한 특성을 갖는 화합물 1의 독특한 다형체를 제공하는 것에 관한 것이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 개시내용은 부분적으로 포스포산, [[(S)-2-(4-아미노-2-옥소-1(2H)-피리미디닐)-1-(히드록시메틸) 에톡시]메틸]모노[3-(헥사데실옥시)프로필] 에스테르 (화합물 1)의 공업적 규모 고체 형태 (예를 들어 결정질 형태)의 제조 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 높은 순도 및 높은 수율로 이를 제공하는 화합물의 합성 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 방법에 의해 합성된 화합물 1의 결정질 형태는 무정형 형태에 비해 안정하다.

[0008] 본 개시내용의 목적은 양호한 수율로, 대량으로 및 바람직한 순도를 갖는 포스포산, [[(S)-2-(4-아미노-2-옥소-1(2H)-피리미디닐)-1-(히드록시메틸) 에톡시]메틸]모노[3-(헥사데실옥시)프로필] 에스테르 ("화합물 1")의 고체 형태 (예를 들어, 결정질 형태)의 제조를 위한 신규 공정을 제공하는 것이다. 본원에서 포스포산, [[(S)-2-(4-아미노-2-옥소-1(2H)-피리미디닐)-1-(히드록시메틸) 에톡시]메틸]모노[3-(헥사데실옥시)프로필] 에스테르 ("화합물 1")의 신규 고체 형태 (예를 들어, 결정질 형태)가 제공된다.

과제의 해결 수단

[0009] 한 실시양태는 다형체 또는 형체 형태 II (용어 "다형체" 또는 "형체 형태"는 본 개시내용에서 호환적으로 사용됨)에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 형체 형태 II를 포함하는 조성물은 불순물이 실질적으로 없으며, 즉, 충분한 양의 불순물이 형체 II의 샘플에 존재하지 않는다. 일부 실시양태에서, 형체 형태 II를 포함하는 조성물은 무정형 화합물 1이 실질적으로 없다. 본 개시내용의 실시양태는 또한 형체 II가 수화물 형태가 실질적으로 없는 것을 제공한다. 일부 실시양태에서, 형체 II를 포함하는 조성물은 무수이다.

[0010] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 형체 형태 II를 포함하는 조성물은 실온에서 1:1 메탄올:물 비에서 약 3 mg/mL 미만의 가용성이고, 약 63°C에서 약 14 mg/mL 미만의 가용성이다. 본 개시내용의 형체 형태 II를 포함하는 조성물은 약 2.81 및 약 5.63° 2θ에서 우세한 피크를 포함하는 X선 회절 패턴을 가질 수 있다.

[0011] 한 실시양태에서, 본 실시양태의 화합물의 형체 형태 II를 포함하는 조성물은 도 1, 도 7, 도 13, 도 14, 도 20, 도 21 또는 도 25에 나타난 것과 실질적으로 유사한 X선 회절 패턴, 도 2에 나타난 것과 실질적으로 유사한 인텍싱을 특징으로 하고/거나, 도 4, 도 15, 도 16 또는 도 22 내지 24에 나타난 것과 실질적으로 유사한 DSC 온도기록도를 갖는다.

[0012] 본 개시내용의 한 실시양태는 2.81, 5.63, 11.30, 12.05, 13.22, 13.45, 13.81, 14.32, 14.92, 15.64, 16.25, 16.41, 17.00, 17.67, 17.87, 18.15, 18.35, 18.50, 19.00, 19.57, 19.85, 20.22, 20.96, 21.06, 21.89, 22.76, 23.70, 23.95, 24.32, 24.70, 25.54, 26.12, 26.52, 26.81, 27.07, 27.48, 27.71, 29.11, 29.36 및 29.61로부터 선택되는 ° 2θ (±0.2)로 표현되는 2개 이상 (예를 들어, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 7개 이상, 8개 이상, 9개 이상 또는 10개 이상)의 피크를 갖는 X선 회절 패턴, 또는 도 1, 도 7, 도 13, 도 14, 도 20, 도 21 또는 도 25에 나타난 것과 실질적으로 유사한 X선 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 화학식 II 또는 III을 갖는 화합물의 형체 형태 II를 제공한다. 한 실시양태에서, 형체 형태 II를 포함하는 조성물은 도 2에 나타난 것과 실질적으로 유사한 인텍싱 및/또는 도 4, 도 15, 도 16 또는 도 22 내지 24에 나타난 것과 실질적으로 유사한 DSC 온도기록도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 형체 형태 II를 포함하는 조성물은 도 6에 나타난 것과 실질적으로 유사한 ¹H NMR을 특징으로 한다.

[0013] 본 개시내용은 주 2회 약 100 mg의 용량으로 또는 주 1회 약 200 mg의 용량으로 투여되는, 2.81, 5.63, 11.30, 12.05, 13.22, 13.45, 13.81, 14.32, 14.92, 15.64, 16.25, 16.41, 17.00, 17.67, 17.87, 18.15, 18.35, 18.50, 19.00, 19.57, 19.85, 20.22, 20.96, 21.06, 21.89, 22.76, 23.70, 23.95, 24.32, 24.70, 25.54, 26.12, 26.52, 26.81, 27.07, 27.48, 27.71, 29.11, 29.36 및 29.61로부터 선택되는 ° 2θ (±0.2)로 표현되는 2개 이상 (예를 들어, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 7개 이상, 8개 이상, 9개 이상 또는 10개 이상)의 피크를 갖는 X선 회절 패턴, 또는 도 1, 도 7, 도 13, 도 14, 도 20, 도 21 또는 도 25에 나타난 것과 실질적으로 유사한 X선 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 하고/거나, 도 6에 나타난 것과 실질적으로 유사한 ¹H NMR을 특징으로 하는 화학식 II 또는 III의 화합물 (또는 그의 제약학적으로 허용되는 염)의 형체 형태 II를 제공한다. 한 실시양태에서, 도 2에 나타난 것과 실질적으로 유사한 인텍싱 및/또는 도 4, 도 15, 도 16 또는 도 22 내지 24에 나타난 것과 실질적으로 유사한 DSC 온도기록도를 갖는 형체 형태 II를 포함하는 조성물은 주 2회

약 100 mg의 용량으로 또는 주 1회 약 200 mg의 용량으로 투여된다.

[0014] 본 개시내용은 약 1 내지 4 mg/kg (예를 들어, 약 1.0 내지 1.1 mg/kg, 약 1.1 내지 1.2 mg/kg, 약 1.2 내지 1.3 mg/kg, 약 1.3 내지 1.4 mg/kg, 약 1.4 내지 1.5 mg/kg, 약 1.5 내지 1.6 mg/kg, 약 1.6 내지 1.7 mg/kg, 약 1.7 내지 1.8 mg/kg, 약 1.8 내지 1.9 mg/kg, 약 1.9 내지 2.0 mg/kg, 약 2.0 내지 2.1 mg/kg, 약 2.1 내지 2.2 mg/kg, 약 2.2 내지 2.3 mg/kg, 약 2.3 내지 2.4 mg/kg, 약 2.4 내지 2.5 mg/kg, 약 2.5 내지 2.6 mg/kg, 약 2.6 내지 2.7 mg/kg, 약 2.7 내지 2.8 mg/kg, 약 2.8 내지 2.9 mg/kg, 약 2.9 내지 3.0 mg/kg, 약 3.0 내지 3.1 mg/kg, 약 3.1 내지 3.2 mg/kg, 약 3.2 내지 3.3 mg/kg, 약 3.3 내지 3.4 mg/kg, 약 3.4 내지 3.5 mg/kg, 약 3.5 내지 3.6 mg/kg, 약 3.6 내지 3.7 mg/kg, 약 3.7 내지 3.8 mg/kg, 약 3.8 내지 3.9 mg/kg, 또는 약 3.9 내지 4.0 mg/kg)의 용량으로 투여되는, 2.81, 5.63, 11.30, 12.05, 13.22, 13.45, 13.81, 14.32, 14.92, 15.64, 16.25, 16.41, 17.00, 17.67, 17.87, 18.15, 18.35, 18.50, 19.00, 19.57, 19.85, 20.22, 20.96, 21.06, 21.89, 22.76, 23.70, 23.95, 24.32, 24.70, 25.54, 26.12, 26.52, 26.81, 27.07, 27.48, 27.71, 29.11, 29.36 및 29.61로부터 선택되는 2θ (± 0.2)로 표현되는 2개 이상 (예를 들어, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 7개 이상, 8개 이상, 9개 이상 또는 10개 이상)의 피크를 갖는 X선 회절 패턴, 또는 도 1, 도 7, 도 13, 도 14, 도 20, 도 21 또는 도 25에 나타난 것과 실질적으로 유사한 X선 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 하고/거나, 도 6에 나타난 것과 실질적으로 유사한 ^1H NMR을 특징으로 하는 화학식 II 또는 III의 화합물 (또는 그의 제약학적으로 허용되는 염)의 형태 형태 II를 제공한다.

[0015] 일부 실시양태에서, 도 2에 나타난 것과 실질적으로 유사한 인텍싱 및/또는 도 4, 도 15, 도 16 또는 도 22 내지 24에 나타난 것과 실질적으로 유사한 DSC 온도기록도를 갖는 형태 형태 II를 포함하는 조성물은 약 1 내지 4 mg/kg (예를 들어, 약 1.0 내지 1.1 mg/kg, 약 1.1 내지 1.2 mg/kg, 약 1.2 내지 1.3 mg/kg, 약 1.3 내지 1.4 mg/kg, 약 1.4 내지 1.5 mg/kg, 약 1.5 내지 1.6 mg/kg, 약 1.6 내지 1.7 mg/kg, 약 1.7 내지 1.8 mg/kg, 약 1.8 내지 1.9 mg/kg, 약 1.9 내지 2.0 mg/kg, 약 2.0 내지 2.1 mg/kg, 약 2.1 내지 2.2 mg/kg, 약 2.2 내지 2.3 mg/kg, 약 2.3 내지 2.4 mg/kg, 약 2.4 내지 2.5 mg/kg, 약 2.5 내지 2.6 mg/kg, 약 2.6 내지 2.7 mg/kg, 약 2.7 내지 2.8 mg/kg, 약 2.8 내지 2.9 mg/kg, 약 2.9 내지 3.0 mg/kg, 약 3.0 내지 3.1 mg/kg, 약 3.1 내지 3.2 mg/kg, 약 3.2 내지 3.3 mg/kg, 약 3.3 내지 3.4 mg/kg, 약 3.4 내지 3.5 mg/kg, 약 3.5 내지 3.6 mg/kg, 약 3.6 내지 3.7 mg/kg, 약 3.7 내지 3.8 mg/kg, 약 3.8 내지 3.9 mg/kg, 또는 약 3.9 내지 4.0 mg/kg)의 용량으로 투여된다.

[0016] 본 개시내용은 주 2회 약 100 mg의 용량으로 또는 주 1회 약 200 mg의 용량으로 투여되는, 도 18에 나타난 것과 실질적으로 유사한 X선 회절 패턴을 특징으로 하는 화학식 II 또는 III의 화합물 (또는 그의 제약학적으로 허용되는 염)의 형태 형태 H를 제공한다. 한 실시양태에서, 도 3에 나타난 것과 실질적으로 유사한 인텍싱 및/또는 도 17에 나타난 것과 실질적으로 유사한 DSC 온도기록도를 갖는 형태 형태 H를 포함하는 조성물은 주 2회 약 100 mg의 용량으로 또는 주 1회 약 200 mg의 용량으로 투여된다.

[0017] 일부 실시양태에서, 도 18에 나타난 것과 실질적으로 유사한 X선 회절 패턴, 도 3에 나타난 것과 실질적으로 유사한 인텍싱 및/또는 도 17에 나타난 것과 실질적으로 유사한 DSC 온도기록도를 갖는 것을 특징으로 하는 형태 형태 H를 포함하는 조성물은 약 1 내지 4 mg/kg (예를 들어, 약 1.0 내지 1.1 mg/kg, 약 1.1 내지 1.2 mg/kg, 약 1.2 내지 1.3 mg/kg, 약 1.3 내지 1.4 mg/kg, 약 1.4 내지 1.5 mg/kg, 약 1.5 내지 1.6 mg/kg, 약 1.6 내지 1.7 mg/kg, 약 1.7 내지 1.8 mg/kg, 약 1.8 내지 1.9 mg/kg, 약 1.9 내지 2.0 mg/kg, 약 2.0 내지 2.1 mg/kg, 약 2.1 내지 2.2 mg/kg, 약 2.2 내지 2.3 mg/kg, 약 2.3 내지 2.4 mg/kg, 약 2.4 내지 2.5 mg/kg, 약 2.5 내지 2.6 mg/kg, 약 2.6 내지 2.7 mg/kg, 약 2.7 내지 2.8 mg/kg, 약 2.8 내지 2.9 mg/kg, 약 2.9 내지 3.0 mg/kg, 약 3.0 내지 3.1 mg/kg, 약 3.1 내지 3.2 mg/kg, 약 3.2 내지 3.3 mg/kg, 약 3.3 내지 3.4 mg/kg, 약 3.4 내지 3.5 mg/kg, 약 3.5 내지 3.6 mg/kg, 약 3.6 내지 3.7 mg/kg, 약 3.7 내지 3.8 mg/kg, 약 3.8 내지 3.9 mg/kg, 또는 약 3.9 내지 4.0 mg/kg)의 용량으로 투여된다.

[0018] 일부 실시양태에서, 형태 II는 형태 H와 구별된다. 예를 들어, 도 25는 형태 II의 2개의 샘플 (상부 2개의 스펙트럼) 및 형태 H의 1개의 샘플 (하부 샘플)에 대한 X선 분말 회절 스펙트럼의 비교를 나타낸다. 비교에서 나타나는 바와 같이, 형태 II는 그것이 예를 들어 약 $24.8^\circ 2\theta$ 및 $22.9^\circ 2\theta$ 에서 유의한 피크를 갖는다는 점에서 형태 H와 상이하다. 대조적으로, 일부 실시양태에서, 형태 II는 예를 들어 약 $24.1^\circ 2\theta$, $21.5^\circ 2\theta$, $20.9^\circ 2\theta$ 및 $12.6^\circ 2\theta$ 에서 형태 H에서 나타나는 실질적인 피크를 갖지 않는다.

[0019] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 제약 조성물로서 제제화된 화합물 1 형태 II (또는 그의 제약학적으로 허용되는 염)를 제공한다 (표 11 및 12 참조). 한 실시양태에서, 화합물 1 형태 II (또는 그의 제약학적으로 허용되는 염)를 제공한다 (표 11 및 12 참조). 한 실시양태에서, 화합물 1 형태 II (또는 그의 제약학적으로 허용되는 염)를 제공한다 (표 11 및 12 참조).

되는 염)는 제제 1의 정제로서 제제화된다 (표 11 참조). 또 다른 실시양태에서, 화합물 1 형태 II (또는 그의 제약학적으로 허용되는 염)는 제제 2의 정제로서 제제화된다 (표 11 참조). 또 다른 실시양태에서, 화합물 1 형태 II (또는 그의 제약학적으로 허용되는 염)는 제제 3의 현탁액으로서 제제화된다 (표 12 참조). 또 다른 실시양태에서, 화합물 1 형태 II (또는 그의 제약학적으로 허용되는 염)는 제제 4의 현탁액으로서 제제화된다 (도 12 참조).

- [0020] 본 개시내용에 따른 화합물의 형태 II를 포함하는 조성물은 메탄올로부터 포스폰산, [[(S)-2-(4-아미노-2-옥소-1(2H)-피리미디닐)-1-(히드록시메틸) 에톡시]메틸]모노[3-(헥사데실옥시)프로필] 에스테르 (화합물 1)의 제조물을 재결정화하는 것을 포함하는 정제 공정에 의해 생성될 수 있다.
- [0021] 일부 바람직한 실시양태에서, 본원에 나타난 공정에 의해 생성된 화합물 1은 일련의 5번의 별개의 재결정화에 의해 정제된다. 예를 들어, 화합물 1은 먼저 메탄올로부터 3번의 별개의 순차적인 재결정화에 의해 정제될 수 있다. 그 후, 화합물 1은 n-헵탄 및 메탄올로부터 재결정화될 수 있다. 일부 바람직한 실시양태에서, 메탄올 재결정화는 n-헵탄/메탄올 재결정화보다 상이한 세트의 불순물을 제거한다. 마지막으로, 화합물 1은 메탄올로부터 다시 정제될 수 있다. 일부 바람직한 실시양태에서, 메탄올로부터의 최종 재결정화는 소정량의 형태 II로 시딩하여 수행되고, 형태 II의 형성을 보장하는 저속 제어된 냉각이 진행된다.
- [0022] 본 개시내용은 또한 화합물 1의 형태 II를 포함하는 조성물의 합성 방법을 제공한다. 본 개시내용의 형태 II를 포함하는 조성물의 합성 방법은 하기 단계를 포함한다:
- [0023] a. (S)-N¹-[(2-히드록시-3-트리페닐메톡시)프로필]시토신 (화합물 2), P-[[[4-메틸페닐]술폰일]옥시]메틸-, 모노[3-(헥사데실옥시)프로필]에스테르, 나트륨 염 (화합물 4), 마그네슘 tert-부톡시드, 및 디메틸포름아미드 (DMF)의 혼합물을 가열하는 단계;
- [0024] b. 냉각시키고, 이소프로필 아세테이트를 첨가하는 단계;
- [0025] c. HCl 용액 및 NaCl 용액으로 순차적으로 세척하는 단계;
- [0026] d. 농축물을 메탄올로 희석하고, 포스폰산, [[(S)-2-(4-아미노-2-옥소-1(2H)-피리미디닐)-1-(히드록시메틸)-2-(트리페닐메톡시)에틸]메틸]모노[3-(헥사데실옥시)프로필]에스테르 (화합물 3)를 함유하는 혼합물을 형성하는 단계;
- [0027] e. 화합물 3을 함유하는 농축물을 메탄올에 희석하는 단계;
- [0028] f. HCl 기체를 첨가하고, 약 20°C 미만의 온도를 유지하는 단계;
- [0029] g. 여과하여 불순물을 제거하고, 아세톤 중 슬러리를 제조하는 단계;
- [0030] h. 슬러리를 여과하고, 아세톤으로 세척하는 단계;
- [0031] i. 메탄올로부터 재결정화하는 단계;
- [0032] j. 메탄올로부터 제2회 재결정화하는 단계;
- [0033] k. 메탄올로부터 제3회 재결정화하는 단계;
- [0034] l. n-헵탄 및 메탄올로부터 재결정화하는 단계;
- [0035] m. 조 생성물을 메탄올에 용해시키는 단계;
- [0036] n. 용액에 포스폰산, [[(S)-2-(4-아미노-2-옥소-1(2H)-피리미디닐)-1-(히드록시메틸) 에톡시]메틸]모노[3-(헥사데실옥시)프로필] 에스테르 (화합물 1)의 시드 원액을 첨가하고, 교반하는 단계;
- [0037] o. 냉각시키고, 여과하고, 용액을 메탄올로 세척하고, 건조시키는 단계;
- [0038] 그에 의해 포스폰산, [[(S)-2-(4-아미노-2-옥소-1(2H)-피리미디닐)-1-(히드록시메틸) 에톡시]메틸]모노[3-(헥사데실옥시)프로필] 에스테르 (화합물 1)의 형태 II를 합성하는 단계.
- [0039] 본 개시내용은 합성된 형태 II가 약 91% 중량/중량 이상, 약 95% 중량/중량 이상, 또는 약 99% 중량/중량 이상 순수한 것을 제공한다.
- [0040] 본 개시내용은 또한 화합물 1의 형태 II를 포함하는 조성물의 합성 방법을 제공한다. 본 개시내용의 형태

형태 II를 포함하는 조성물의 합성 방법은 하기 단계를 포함한다:

- [0041] (S)-N¹-[(2-히드록시-3-트리페닐메톡시)프로필]시토신 (화합물 2), P-[[[4-메틸페닐]술폰일]옥시]메틸-, 모노 [3-(헥사데실옥시)프로필]에스테르, 나트륨 염 (화합물 4), 마그네슘 tert-부톡사이드, 및 디메틸포름아미드 (DMF)의 혼합물을 약 75 내지 85℃에서 약 3시간 동안 가열하는 단계;
- [0042] a. 혼합물을 약 25 내지 35℃로 냉각시키고, 이소프로필 아세테이트를 첨가하는 단계;
- [0043] b. 용액을 약 15 내지 25℃로 추가로 냉각시키고, HCl 용액 및 NaCl 용액으로 순차적으로 세척하는 단계;
- [0044] c. 이소프로필 아세테이트를 유기 상을 진공 증류시킴으로써 제거함으로써 농축물을 형성하는 단계;
- [0045] d. 농축물을 메탄올로 희석하고, 이소프로필 아세테이트를 추가로 제거함으로써 재-농축시키고, 포스폰산, [[(S)-2-(4-아미노-2-옥소-1(2H)-피리미디닐)-1-(히드록시메틸)-2-(트리페닐메톡시)에틸]메틸]모노[3-(헥사데실옥시)프로필]에스테르 (화합물 3)를 함유하는 혼합물을 형성하는 단계;
- [0046] e. 화합물 3을 함유하는 농축물을 메탄올에 희석하는 단계;
- [0047] f. HCl 기체를 약 -5 내지 15℃의 온도를 유지하는 속도로 첨가하는 단계;
- [0048] g. 반응을 약 10 내지 20℃에서 2시간 동안 유지한 후, 고체 불순물을 제거하는 단계;
- [0049] h. 여액을 물로 희석하고, pH를 NaOH로 약 2.3 내지 2.7로 조정하는 단계;
- [0050] i. 고체를 여과하고, 고체를 물로 세척한 후, 아세톤 중 슬러리를 약 35 내지 45℃에서 약 1시간 동안 제조하는 단계;
- [0051] j. 슬러리를 여과하고, 아세톤으로 세척하는 단계;
- [0052] k. 아세톤 세척된 조 생성물을 약 40℃ 이하의 온도에서 약 12시간 동안 건조시키는 단계;
- [0053] l. 조 생성물을 약 60 내지 70℃에서 메탄올 중에서 가열하는 단계;
- [0054] m. 연마 여과하고, 약 58 내지 62℃로 냉각시키고, 1시간 동안 교반하고, 약 48 내지 52℃로 약 6시간 동안, 그 후 약 17 내지 23℃로 2시간 동안 냉각시키고, 여과한 후, 메탄올로 세척하는 단계;
- [0055] n. 단계 l 내지 m을 2회 이상 반복하는 단계;
- [0056] o. 메탄올 중 생성물을 약 64℃에서 가열하고, 50℃ 초과 온도 유지하면서 n-헵탄을 40분에 걸쳐 서서히 첨가하는 단계;
- [0057] p. 약 55℃의 온도에서 30분 동안 정치시키고, 6시간에 걸쳐 40℃로 냉각시키는 단계;
- [0058] q. 40℃에서 2시간 동안 교반한 후, 6시간에 걸쳐 20℃로 냉각시키는 단계;
- [0059] r. 20℃에서 2시간 동안 교반하는 단계;
- [0060] s. 여과하고, n-헵탄 및 메탄올로 세척하고, 진공 하에 건조시키는 단계;
- [0061] t. 고체를 메탄올에 용해시킨 후, 약 59 내지 61℃로 냉각시킨 후, 약 20분 동안 교반하는 단계;
- [0062] u. 용액에 포스폰산, [[(S)-2-(4-아미노-2-옥소-1(2H)-피리미디닐)-1-(히드록시메틸) 에톡시]메틸]모노[3-(헥사데실옥시)프로필] 에스테르 (화합물 1)의 시드 용액을 첨가하고, 2시간 동안 교반하는 단계;
- [0063] v. 용액을 약 8시간 동안 교반한 후, 약 2시간 동안 교반함으로써 약 47 내지 53℃로 냉각시키는 단계;
- [0064] w. 교반된 용액을 약 6시간에 걸쳐 추가로 약 17 내지 23℃로 냉각시키고, 약 2시간 동안 추가로 교반하는 단계;
- [0065] x. 여과하고, 용액을 메탄올로 세척하는 단계;
- [0066] y. 약 40℃ 이하의 온도에서 약 24시간 동안 건조시키는 단계; 및
- [0067] 그에 의해 포스폰산, [[(S)-2-(4-아미노-2-옥소-1(2H)-피리미디닐)-1-(히드록시메틸) 에톡시]메틸]모노[3-(헥사데실옥시)프로필] 에스테르 (화합물 1)의 형태 II를 합성하는 단계.

- [0068] 본 개시내용은 (S)-N¹-[(2-히드록시-3-트리페닐메톡시)프로필]시토신 (화합물 2), P-[[[4-메틸페닐]술포닐]옥시]메틸-, 모노[3-(헥사데실옥시)프로필]에스테르, 나트륨 염 (화합물 4)과 마그네슘 tert-부톡시드, 및 디메틸포름아미드 (DMF)를 조합하는 단계를 포함하는, 화합물 1의 형태 II의 제조 방법을 제공한다.
- [0069] 본 개시내용은 결정화 단계를 수행함으로써 화합물 1의 결정질 형태 II를 합성하는 방법을 제공한다. 예를 들어, 화합물 1을 포함하는 용액 (예를 들어, 메탄올 용액)을 약 0.5%, 약 3% 또는 약 7%의 포스폰산의 시드 (예를 들어, 시드는 화합물 1의 형태 I 또는 형태 II일 수 있음)로 시딩할 수 있다. 그 후, 용액을 결정화할 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 결정질 형태 II를 결정화 공정 동안 저속 교반 또는 휘젓기로 결정화한다. 한 실시양태에서, 교반 속도는 생성되는 형태 II의 유형에 영향을 준다. 또 다른 실시양태에서, 교반 속도는 생성되는 형태 II의 유형에 영향을 주지 않는다. 실시양태는 메탄올을 포함하는 공정에 의한 형태 II 결정화를 제공한다. 실시양태는 포스폰산의 형태 II 또는 형태 I로 시딩함으로써 형태 II를 형성하는 결정화 공정을 제공한다. 추가적으로, 일부 실시양태에서, 형태 II는 메탄올을 서서히 냉각시킴으로써 제공된다. 예를 들어, 일부 바람직한 실시양태에서, 화합물 1을 약 65°C (예를 들어, 약 환류 온도)에서 메탄올에 용해시키고, 약 65°C에서 1시간 동안 정치시킨 후, 61°C로 냉각시킨 후, 형태 II로 시딩할 수 있다. 내용물을 60°C에서 1시간 동안 교반하고, 8시간에 걸쳐 50°C로 냉각시킬 수 있다. 내용물을 50°C에서 2시간 동안 정치시킨 후, 50°C 내지 20°C로 적어도 6시간 동안 (예를 들어, 밤새) 추가로 냉각시키고, 20°C에서 적어도 2시간 동안 교반한 후, 여과할 수 있다. 일부 바람직한 실시양태에서, 저속 냉각 프로토콜은 형태 II의 형성을 보장하는 것을 도울 수 있다.
- [0070] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 시딩 없는 출발 물질 약 100 Kg을 사용한 형태 II의 생성을 제공한다. 시딩 없는 형태 II의 생성 공정은 고속 냉각 메탄올 재결정화를 포함하며, 이는 공정이 시딩 및 저속 냉각을 포함하는 경우의 형태 II의 입자 크기에 비해 보다 작은 입자 크기를 초래한다.
- [0071] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 방법에 따라 합성된 형태 II를 포함하는 조성물은 불순물이 실질적으로 없다. 일부 실시양태에서, 본 실시양태의 방법에 따라 합성된 형태 II를 포함하는 조성물은 약 99% 중량/중량 이상 순수하다. 일부 바람직한 실시양태에서, 실질적인 (예를 들어, 약 100% 순수한) 순도는 다수의 불순물을 제거할 수 있는 일련의 재결정화의 결과이다. 일부 실시양태에서, 임의의 특정 재결정화 기술은 불순물을 제거할 수 있지만, 특정 재결정화는 다른 재결정화에 비해 어떤 특정 불순물을 제거하기에 보다 효과적일 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 메탄올로부터의 3번의 초기 재결정화는 특정 불순물을 제거한다. 다음으로, 일부 실시양태에서, n-헵탄 및 메탄올으로부터의 재결정화는 메탄올 단독으로부터의 재결정화에 의해 완전히 제거되지 않은 화합물 1에 잔류하는 추가의 (예를 들어, 상이한) 불순물을 제거할 수 있다. 시딩 및 저속 냉각을 갖는 메탄올로부터의 최종 재결정화는 추가의 흔적량의 불순물을 제거하고, 화합물 1의 형태 II를 생성할 수 있다.
- [0072] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 방법에 의해 합성된 형태 II를 포함하는 조성물은 수화물일 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물의 형태 II를 포함하는 조성물은 수화물이 아니다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 방법에 의해 합성된 형태 II를 포함하는 조성물은 수화물 형태가 실질적으로 없다. 일부 실시양태에서, 형태 II를 포함하는 조성물은 부분 수화된 것이거나 부분 수화물이다.
- [0073] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 형태 II를 포함하는 조성물은 약 43% RH에 약 12일 동안 노출된 후 부분 수화물 형태로 전환된다. 일부 실시양태에서, 본 실시양태의 형태 II를 포함하는 조성물은 DSC 온도기록도에서 약 41 내지 43°C에서의 부차 흡열 (피크 최대치), 그 후 약 90 및 약 95°C에서의 중복되는 주요 흡열 (피크 최대치)을 나타낸다. 본 실시양태의 형태 II를 포함하는 조성물의 최종 흡열은 약 196°C에서 개시점을 갖는다.
- [0074] 본 개시내용은 2.81, 5.63, 11.30, 12.05, 13.22, 13.45, 13.81, 14.32, 14.92, 15.64, 16.25, 16.41, 17.00, 17.67, 17.87, 18.15, 18.35, 18.50, 19.00, 19.57, 19.85, 20.22, 20.96, 21.06, 21.89, 22.76, 23.70, 23.95, 24.32, 24.70, 25.54, 26.12, 26.52, 26.81, 27.07, 27.48, 27.71, 29.11, 29.36 및 29.61로부터 선택되는 2θ (± 0.2)로 표현되는 2개 이상 (예를 들어, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 7개 이상, 8개 이상, 9개 이상 또는 10개 이상)의 피크를 갖는 X선 회절 패턴을 특징으로 하는 화학식 II 또는 III을 갖는 화합물의 형태 II의 합성 방법을 제공한다.
- [0075] 본 개시내용은 추가로 도 1, 도 7, 도 13, 도 14, 도 20, 도 21 또는 도 25에 나타난 것과 실질적으로 유사한 X

선 회절 패턴을 특징으로 하는 화학식 II 또는 III을 갖는 화합물의 형태 형태 II의 합성 방법을 제공한다.

- [0076] 본 개시내용의 일부 실시양태는 도 4, 도 15 또는 도 16에 나타난 것과 실질적으로 유사한 DSC 온도기록도를 특징으로 하는 화학식 II 또는 III을 갖는 화합물의 형태 형태 II의 합성 방법을 제공한다.
- [0077] 본 개시내용은 안정한 결정질 형태의 화학식 II 또는 III의 화합물의 형태 II를 제공한다.
- [0078] 본 개시내용은 하기 단계를 포함하는, (S)-N¹-[(2-히드록시-3-트리페닐메톡시)프로필] 시토신 (화합물 2)의 합성 방법을 제공한다:
 - [0079] a. (S)-트리틸 글리시딜 에테르, 시토신, 탄산칼륨, 및 N,N-디메틸포름아미드 (DMF)의 혼합물을 가열하는 단계;
 - [0080] b. 반응 혼합물을 냉각시키고, 톨루엔으로 켄칭하는 단계;
 - [0081] c. 단계 b의 생성된 슬러리를 냉각시키고, 톨루엔으로 세척하는 단계;
 - [0082] d. 고체를 톨루엔에 슬러리화하고, 여과한 후, 아세톤으로 세척하는 단계;
 - [0083] e. 고체를 물/아세톤에서 연화처리하고, 여과하고, 아세톤으로 세척하고, 그에 현탁시키는 단계;
 - [0084] f. 임의로 단계 d 내지 e를 반복하여 잔류의 시토신 및 공정-관련된 불순물을 제거하는 단계; 및
 - [0085] g. 여과 케이크를 진공에서 건조시킴으로써 (S)-N¹-[(2-히드록시-3-트리페닐메톡시)프로필] 시토신 (화합물 2)을 수득하는 단계.
- [0086] 한 실시양태에서, 합성된 화합물의 HPLC (AUC) 순도는 91% 중량/중량 이상, 91% 중량/중량 이상, 또는 99% 중량/중량 이상이다.
- [0087] 본 개시내용은 또한 하기 단계를 포함하는 (S)-N¹-[(2-히드록시-3-트리페닐메톡시)프로필] 시토신 (화합물 2)의 합성 방법을 제공한다:
 - [0088] a. (S)-트리틸 글리시딜 에테르, 시토신, 탄산칼륨, 및 N,N-디메틸포름아미드 (DMF)의 혼합물을 약 85 내지 95 °C에서 약 9시간 동안 가열하는 단계;
 - [0089] b. 단계 a의 반응 혼합물을 약 66 내지 70°C로 냉각시키고, 톨루엔으로 켄칭하는 단계;
 - [0090] c. 단계 b의 생성된 슬러리를 약 -10 내지 5°C로 냉각시키고, 여과하고, 톨루엔으로 세척하는 단계;
 - [0091] d. 고체를 약 15 내지 25°C에서 톨루엔 (168.8 kg)에 슬러리화하고, 여과한 후, 아세톤으로 세척하는 단계;
 - [0092] e. 고체를 물/아세톤 (90.0 kg/54.0 kg)에서 약 17 내지 22°C에서 연화처리하고, 여과하고, 아세톤 (36.0 kg)으로 세척하는 단계;
 - [0093] f. 여액의 여과 케이크를 아세톤 (178.9 kg)에 현탁시키고, 대략 약 35 내지 45°C에서 약 3시간 동안 가열하고, 여과하고, 아세톤 (36.0 kg)으로 세척하는 단계;
 - [0094] g. 세척 및 연화처리를 필요할 경우 임의로 반복하여 잔류의 시토신 및 공정-관련된 불순물을 제거하는 단계. 케이크를 진공에서 약 40°C 이하의 온도에서 약 12시간 동안 건조시켜 화합물 2 약 45.0 kg (약 65.0%)을 수득한다. 합성된 화합물의 HPLC (AUC) 순도는 99% 이상이다.
- [0095] 본 개시내용에서 설명된 다수의 고유한 특징 및 이점은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이며, 하기 상세한 설명에서 상세화된다. 본 발명의 첫번째 이점은 모 화합물인 화합물 1의 증가된 순도이다. 화합물을 특성화하고 이를 제약 제제로서 사용하기 위해 용량화할 경우 순도가 가장 중요함은 화학 및 제약 분야에서 용이하게 이해된다. 일부 바람직한 실시양태에서, 본 기술은 화합물 1의 5번의 별개의 재결정화를 제공한다. 일부 바람직한 실시양태에서, 첫번째 3번의 재결정화는 메탄올로부터이고, 화합물 1로부터 특정 불순물 (예를 들어, 하기 화합물 A 및 B)을 제거하기 위해 사용된다. 일부 바람직한 실시양태에서, n-헵탄 및 메탄올로부터의 (예를 들어, 화합물 1의) 제4 재결정화는 초기 3번의 메탄올 재결정화 후에 잔류하는 다른 불순물 (예를 들어, 하기 화합물 C 및 D)을 제거하기 위해 사용된다. 따라서, 본 기술은 별개의 직교 정제 방법을 사용하여 화합물 1의 불순물을 효과적으로 제거하고, 실질적으로 (예를 들어, >99% 또는 >99.9%) 순수한 화합물 1의 조성물을 수득하는 시스템을 제공한다.
- [0096] 본 발명의 두번째 이점은 제약 제조 (예를 들어, 상업적 제약 제조)에 사용하기 위한 화합물 1의 특정 다형체를

생성하는 능력이다. 일부 바람직한 실시양태에서, (예를 들어, 저속 냉각 및 형태 II로의 시딩을 갖는 메탄올로부터의) 제5 재결정화는 형태 II를 신뢰성있고 일정하게 생성할 수 있다. 통상의 기술자는 주어진 화합물 (예를 들어, 화합물 1)이 다양한 상이한 다형체로서 존재할 수 있음을 용이하게 인식할 것이다. 이들 다형체는 유의하게 상이한 물리적 특성, 예컨대 밀도, 용해도 및 심지어 화학적 반응성을 가질 수 있다. 동일한 화합물의 상이한 다형체 사이의 이질성은 주어진 제약 제제 (예를 들어, 화합물 1)의 정확하고 정밀한 투여량을 신뢰성있게 제공하려는 노력을 혼란시킬 수 있다. 예를 들어, 동일한 화합물의 2가지 상이한 다형체가 상이한 밀도를 갖는 경우, 신뢰성있게 몰 기준으로 동일한 양의 화합물 자체를 갖는 그 화합물을 포함하는 제약 조성물을 제제화하는 것이 곤란할 수 있다. 유사하게, 상이한 다형체가 상이한 용해도 프로파일을 갖는 경우, 이들은 신체에서 상이하게 작용할 수 있다 (예를 들어, 상이한 다형체는 혈액에서 보다 빠르게 또는 보다 느리게 용해될 수 있음). 이는 예를 들어 즉시-방출 또는 연장 방출 투여 형태를 신뢰성있게 제공하려는 노력을 복잡하게 할 수 있다. 즉, 다형성은 상이한 제약 제제의 성능에서 대면하는 불일치성의 원인이 될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Caira, M.R. Crystalline Polymorphism in Organic Compounds]을 참조한다. 따라서, 주어진 화합물 (예를 들어, 화합물 1)의 다형체는 화합물 (예를 들어, 화합물 1) 자체에 내재하지 않는 고유한 특성을 가질 수 있다.

[0097] 추가적으로, 특정 다형체를 제조하는 것은 통상적인 관행이 아니다. 사실, 일부의 경우, 특정 다형체에 도달하는 것은 예측가능하지 않고/거나 신뢰성있지 않을 수 있으며, 이들의 생성 공정은 이들을 일정하게 또는 신뢰성있게 생성하는데 실패할 수 있다. 문헌 [Polymorphism in Pharmaceutical Solids, 2nd Ed., Drugs and the Pharmaceutical Sciences (2009), Informa Healthcare USA, Inc., New York, NY, Chapter 3, page 52, Introduction and Chapter 4, page 77, first full paragraph and page 87, first full paragraph]을 참조한다.

[0098] 본 발명은 특정 다형체 (즉, 화합물 1의 형태 II)에 일정하게 및 신뢰성있게 도달하는 방법을 제공한다. 일부 바람직한 실시양태에서, 형태 II는 적절한 양의 형태 II의 시드 결정을 사용한 메탄올로부터의 최종 재결정화를 시딩함으로써 생성된다. 또한, 일부 바람직한 실시양태에서, 재결정화는 화합물 1의 형태 II의 형성을 보장하기 위해 저속 냉각 램프로 진행된다. 일부 바람직한 실시양태에서, 형태 II로의 시딩 및 저속 냉각 절차의 조합은 최종 메탄올 재결정화로부터의 형태 II의 형성을 신뢰성있게 및 예측가능하게 보장할 수 있다.

[0099] 일부 실시양태에서, 화학식 II 또는 III의 화합물 (예를 들어, 화합물 1)은 무정형 형태일 수 있다.

[0100] 하나 이상의 측면에서, 본 발명은 포스폰산, [[(S)-2-(4-아미노-2-옥소-1(2H)-피리미디닐)-1-(히드록시메틸) 에톡시]메틸]모노[3-(헥사데실옥시)프로필] 에스테르 (화합물 1)의 형태 II를 제공한다.

[0101] 또 다른 측면에서, 본 발명은 바이러스 감염의 치료에 사용하기 위한 포스폰산, [[(S)-2-(4-아미노-2-옥소-1(2H)-피리미디닐)-1-(히드록시메틸) 에톡시]메틸]모노[3-(헥사데실옥시)프로필] 에스테르 (화합물 1)의 형태 II를 포함하는 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 바이러스 감염의 치료에 사용하기 위한 본원에 개시된 임의의 화합물 (예를 들어, 화합물 1) 또는 형태 II (예를 들어, 형태 I, II 또는 H)를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0102] 또 다른 측면에서, 본 발명은 바이러스 감염의 치료를 위한 의약의 제조에서의, 포스폰산, [[(S)-2-(4-아미노-2-옥소-1(2H)-피리미디닐)-1-(히드록시메틸) 에톡시]메틸]모노[3-(헥사데실옥시)프로필] 에스테르 (화합물 1)의 형태 II를 포함하는 조성물의 용도를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 바이러스 감염의 치료를 위한 의약의 제조에 사용하기 위한 본원에 개시된 임의의 화합물 (예를 들어, 화합물 1) 또는 형태 II (예를 들어, 형태 I, II 또는 H)를 포함하는 조성물을 제공한다.

[0103] 본 기술의 추가의 특징 및 이점, 예컨대 개선된 공정 수율 및 화합물 1을 합성하기 위한 시간의 감소는 또한 통상의 기술자에게 명백할 것이다.

[0104] 달리 정의되지 않는다면, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 충돌되는 경우, 정의를 포함한 본 명세서가 지배할 것이다. 명세서에서, 단수 형태는 또한 내용이 명백하게 달리 나타내지 않는다면 복수를 포함한다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 물질은 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 물질이 하기에 기재된다. 본원에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허 및 다른 참고문헌은 참조로 포함된다. 본원에 인용된 참고문헌은 청구된 발명에 대한 종래 기술에 해당하지 않는다. 또한, 물질, 방법 및 실

시에는 단지 예시적이며, 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

발명의 효과

[0105]

본 개시내용은 부분적으로 포스폰산, [[(S)-2-(4-아미노-2-옥소-1(2H)-피리미디닐)-1-(히드록시메틸) 에톡시]메틸]모노[3-(헥사데실옥시)프로필] 에스테르 (화합물 1)의 공업적 규모 고체 형태 (예를 들어 결정질 형태)의 제조 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 높은 순도 및 높은 수율로 이를 제공하는 화합물의 합성 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 방법에 의해 합성된 화합물 1의 결정질 형태는 무정형 형태에 비해 안정하다.

도면의 간단한 설명

[0106]

본 발명의 다른 특징 및 이점은 하기 상세한 설명 및 청구범위로부터 명백할 것이다.

도 1은 화합물 1, 형태 II의 샘플 (샘플 1)에 대한 XRPD 산란도이다.

도 2는 Cu-K α 조사로 수집된 XRPD에 대한 화합물 1 형태 II (샘플 1)의 인텍싱 결과를 나타낸다.

도 3은 Cu-K α 조사로 수집된 XRPD에 대한 화합물 1 형태 H의 인텍싱 결과를 나타낸다.

도 4는 화합물 1, 형태 II (샘플 1)의 DSC 온도기록도를 나타낸다.

도 5는 화합물 1, 형태 II의 입자 크기 분포를 나타내며, 부피 중량 평균은 25.663이다.

도 6은 화합물 1, 형태 II (샘플 1)의 ¹H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 7은 화합물 1, 형태 II의 샘플 (샘플 2)에 대한 XRPD 산란도를 나타낸다.

도 8은 화합물 1, 형태 II (샘플 2)의 DSC 온도기록도를 나타낸다.

도 9는 화합물 1, 형태 I, II (샘플 1) 및 H의 XRPD 패턴의 비교를 나타낸다.

도 10은 화합물 1 약물 제품 샘플 (정제 1 (상부 플롯) 및 정제 2 (하부 플롯))의 XRPD 중첩을 나타낸다.

도 11은 형태 II, 형태 I (정제 1) 및 형태 H를 갖는 화합물 1 약물 제품 샘플의 XRPD 중첩을 나타낸다.

도 12는 메탄올 중에서의 화합물 1, 형태 II (샘플 1)의 용해도 곡선 및 MSZ를 나타낸다.

도 13은 형태 II, 정제 1의 XRPD를 나타낸다.

도 14는 형태 II, 정제 2의 XRPD를 나타낸다.

도 15는 형태 II, 정제 1의 DSC 온도기록도를 나타낸다. 흡열은 약 90, 93 및 165°C에서 나타난다.

도 16은 형태 II, 정제 2의 DSC 온도기록도를 나타낸다. 흡열은 약 89, 94 및 165°C에서 나타난다.

도 17은 형태 H의 열 분석 (DSC 온도기록도)을 나타낸다.

도 18은 피크 이동을 갖는 화합물 1의 2가지 형태 H 샘플의 XRPD 중첩 (약 15 내지 30 2-세타)을 나타낸다.

도 19는 메탄올로부터 재결정화 및 급속 냉각에 의해 생성된 화합물 1 형태 II 샘플 (십자형)과 시딩 및 저속 냉각으로 생성된 샘플 3 (원) 및 4 (삼각형)과의 입자 크기 분포 중첩의 비교를 나타낸다.

도 20은 화합물 1, 형태 II의 샘플 (샘플 3)에 대한 XRPD 산란도를 나타낸다.

도 21은 화합물 1, 형태 II의 샘플 (샘플 3)에 대한 제2 XRPD 산란도를 나타낸다.

도 22는 화합물 1, 형태 II (샘플 3)의 DSC 온도기록도를 나타낸다.

도 23은 화합물 1, 형태 II (샘플 3)의 클로즈-업 DSC 온도기록도를 나타낸다.

도 24는 화합물 1, 형태 II (샘플 3)의 또 다른 DSC 온도기록도를 나타낸다.

도 25는 화합물 1, 형태 II (샘플 3); 화합물 1, 형태 II (샘플 1); 및 화합물 1, 형태 H의 비교 XRPD 중첩을 나타낸다.

도 26은 화합물 1 형태 II (샘플 3); 화합물 1, 형태 II 및 화합물 1, 형태 H의 비교 DSC 온도기록도 중첩을 나

타낸다.

도 27은 2번의 고속 냉각 메탄을 재결정화 후의 화합물 1의 크로마토그램을 나타낸다. 크로마토그램은 화합물 1이 98.5% 순수함을 나타낸다.

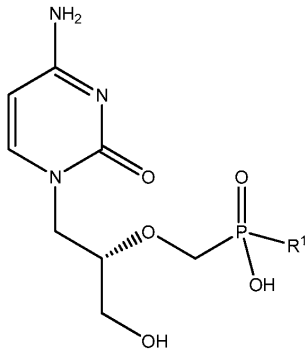
도 28은 형태 대조군을 사용한 3번의 저속-냉각 메탄을 재결정화 후의 화합물 1, 형태 II의 크로마토그램을 나타낸다. 크로마토그램은 화합물 1이 99.5% 순수함을 나타낸다.

도 29는 1번의 헵탄/메탄을 재결정화, 그 후 형태 대조군에 대한 1번의 메탄을 저속 냉각 재결정화 후의 화합물 1, 형태 II의 크로마토그램을 나타낸다. 크로마토그램은 화합물 1이 100% 순수함을 나타낸다.

도 30은 헵탄/메탄을 재결정화, 그 후 3번의 메탄을 재결정화 후의 화합물 1, 형태 II의 크로마토그램을 나타낸다. 크로마토그램은 화합물 1이 100% 순수함을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0107] 화합물의 고체 형태 (예를 들어, 결정 상태)는 화합물이 제약 목적에 사용되는 경우 중요할 수 있다. 무정형 고체에 비해, 결정질 화합물의 고체 물리적 특성은 하나의 고체 형태에서 또 다른 것으로 변화할 수 있으며, 이는 제약 용도를 위한 그의 적합성에 영향을 줄 수 있다. 또한, 결정질 화합물의 상이한 고체 형태는 상이한 유행 및/또는 상이한 양의 불순물을 혼입할 수 있다. 화합물의 상이한 고체 형태는 또한 열, 광 및/또는 수분 (예를 들어, 대기 수분)에의 일정 기간에 걸친 노출 시 상이한 화학적 안정성, 또는 상이한 용해 속도를 가질 수 있다. 흡습성이 아니고, 약물 물질 및 약물 제품 개발에 사용하기 위한 개선된 화학적 안정성을 나타내는 포스폰산, [[(S)-2-(4-아미노-2-옥소-1(2H)-피리미디닐)-1-(히드록시메틸) 에톡시]메틸]모노[3-(헥사테실옥시)프로필] 에스테르 ("화합물 1")의 고체 결정질 형태에 대한 필요가 남아 있다.
- [0108] 하나 초과와 결정 형태로 존재하는 물질의 능력은 다형성으로 정의된다: 특정 물질의 상이한 결정 형태는 서로의 "다형체"로 지칭된다. 일반적으로, 다형성은 그의 형태를 변화시키거나, 상이한 다형체의 결정 격자에서의 상이한 원자 배열을 반영하는 상이한 분자간 또는 분자내 상호작용 (예를 들어, 상이한 수소 결합 배위)을 형성하는 물질 (또는 그의 염 또는 수화물)의 분자의 능력에 의해 영향을 받는다. 대조적으로, 물질의 전체적인 외적 형태는 "모르폴로지"로 알려져 있으며, 이는 내적 구조에 관계없이 존재하는 결정 및 평면의 외적 형상을 지칭한다. 특정 결정질 다형체는 상이한 조건, 예컨대 예를 들어 성장 속도, 교반, 및 불순물의 존재에 기초한 상이한 모르폴로지를 나타낼 수 있다.
- [0109] 물질의 상이한 다형체는 결정 격자의 상이한 에너지를 가질 수 있으며, 따라서, 고체 상태에서 이들은 상이한 물리적 특성, 예컨대 형태, 밀도, 용점, 색상, 안정성, 용해도, 용해 속도 등을 나타낼 수 있고, 이는 다시 주어진 다형체의 안정성, 용해 속도 및/또는 생체이용률 및 제약으로서 및 제약 조성물에 사용하기 위한 그의 적합성에 영향을 줄 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Polymorphism in Pharmaceutical Solids, 2nd Ed., Drugs and the Pharmaceutical Sciences (2009), Informa Healthcare USA, Inc., New York, NY, Chapter 3, page 52, Introduction and Chapter 4, page 77, first full paragraph and page 87, first full paragraph] 및 [Caira M. R., Crystalline Polymorphism of Organic Compounds]을 참조한다.
- [0110] 미국 특허 제8,569,321호에는 형태 A로 명명된 화합물 1의 결정질 물리적 형태가 개시되어 있다. 본 발명은 안정한 다형체인 화합물 1의 신규 다형체 형태, 및 그의 제조 방법을 포함한다.
- [0111] 화합물 1은 메탄올로부터의 급속 냉각 결정화 공정을 이용하여 약 100 kg 규모로 생성되었다. 시딩 없는 형태 II의 생성 공정은 급속 냉각 메탄올 재결정화를 포함하며, 이는 공정이 시딩 및 저속 냉각 단계를 포함하는 경우의 형태 II의 입자 크기에 비해 보다 작은 입자 크기를 초래한다.
- [0112] 본 개시내용은 (i) 형체 형태 중에서 고체 형태 및 입자 차이를 평가하기 위한 선택된 화합물 1 형체 형태의 특성화, (ii) 상이한 결정 형태를 생성하는 화합물 1의 경향을 평가하기 위한 공정 용매에 초점을 맞춘 고체 형태 스크리닝, 및 (iii) 보다 제어되고 재현가능한 개선된 결정화 공정에 관한 것이다.
- [0113] 본 개시내용은 치환된 포스폰산 에스테르의 합성 방법을 제공한다. 특정 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 구조를 갖는 화합물, 또는 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 그의 혼합물의 제조 방법을 제공한다:



(화학식 I)

[0114]

[0115]

상기 식에서,

[0116]

R^1 은 비치환 또는 치환된 C_1-C_6 알콕시-, 또는 비치환 또는 치환된 C_1-C_{30} 알콕시- C_1-C_6 -알콕시-이다.

[0117]

또 다른 실시양태에서, R^1 은 $C_{10}-C_{30}$ 알콕시- C_2-C_4 -알콕시-이다.

[0118]

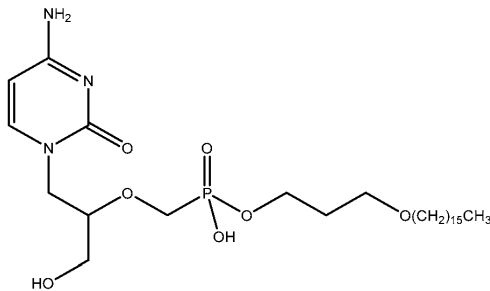
또 다른 실시양태에서, R^1 은 헥사데실옥시프로필옥시-이다.

[0119]

본원에서 화합물 1의 신규 결정질 형태가 제공된다.

[0120]

한 실시양태에서, 본 개시내용은 화학식 II의 구조를 갖는 화합물, 또는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 라세미체 또는 그의 혼합물, 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염의 제조 방법을 제공한다:

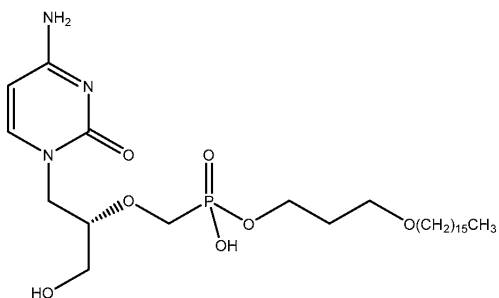


(화합물 1, 화학식II)

[0121]

[0122]

한 실시양태에서, 본 개시내용은 화학식 III의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염의 제조 방법을 제공한다:



(화합물 1, 화학식 III)

[0123]

[0124]

형체 형태 I, II 및 H

[0125]

본원에서 화합물 1의 다형체 형태 I, II 및 H (또한 본원에서 각각 "다형체 I", "다형체 II" 및 "다형체 H"로 지칭됨)가 기재된다.

[0126]

화합물 1의 형태 II는 고결정질 형태로 생성될 수 있으며, 이는 제약 제제의 제조에 유용하고, 약물 화합물의 일반적 취급, 조작 및 저장을 개선시킬 것이다. 한 실시양태에서, 화학식 II 또는 III을 갖는 화합물의 형태 II의 결정질 형태는 "다형체 II", "형체 형태 II" 또는 "형태 II"로 지칭되는 형태이다 ("다형체", "형체

형태", 또는 "형태"는 본 개시내용 전반에 걸쳐 호환적으로 사용됨). 본원에 기재된 다형체 II 또는 형태 II는 새로운 약리학적 특성을 얻기 위해 이용될 수 있으며, 약물 물질 및 약물 제품 개발에 이용될 수 있는 물리적 특성을 나타낸다.

- [0127] 다형체 II (또는 "형체 형태 II" 또는 "형태 II")는 그의 유리 산 형태에 관련된, 및 다른 다형체에 관련된 다수의 유리한 물리적 특성을 갖는다. 형태 II는 화학식 II 또는 III의 화합물의 다른 다형체 (예를 들어, 형태 I 및/또는 형태 H)에 비해 낮은 흡습성을 갖는다. 형태 II는 화합물 1의 또 다른 다형체 형태 (예를 들어, 형태 I 및/또는 형태 H)에 비해 낮은 흡습성을 갖는다. 약물 제제와의 일치성 (예를 들어, 정제화)을 위해, 일반적으로 활성 제약 성분 (API) 화합물의 다형체 형태는 최소한으로 흡습성일 것이 요구된다. 매우 흡습성인 약물 형태는 이것이 다양한 습도를 갖는 환경에서 저장될 때 약물 형태의 용해 속도 (및 다른 물리-화학적 특성)가 변화할 수 있기 때문에 또한 불안정할 수 있다. 또한, 흡습성은 그 제제를 포함하는 제약 조성물을 제조하는 경우 흡습성 활성제의 진정 중량을 측정하기 곤란할 수 있기 때문에, 화합물의 대규모 취급 및 제조에 영향을 줄 수 있다. 예를 들어, 대규모 정제화 또는 다른 의약 제제화 제조에서, 매우 흡습성인 화합물은 임상적 및/또는 처방 곤란성을 야기하는 배치 제조 불일치성을 초래할 수 있다. 형태 II는 화학식 II 또는 III의 화합물의 다른 다형체 (예를 들어, 형태 I 및/또는 형태 H)에 비해 낮은 흡습성을 가질 수 있다. 따라서, 형체 형태 II는 실질적인 또는 임의의 유해한 제제화 변화 없이 적절한 기간 또는 조건 (예를 들어, 낮은 상대 습도 조건)에 걸쳐 저장된다.
- [0128] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 화합물 1의 형체 형태 II를 제공한다. 본 개시내용은 무수인 형체 형태 II를 제공한다.
- [0129] 일부 실시양태에서, 화합물 1은 불순물이 실질적으로 없다. 일부 실시양태에서, 화합물 1 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염의 순도는 92% 이상 (예를 들어, $\geq 92\%$, $\geq 93\%$, $\geq 94\%$, $\geq 95\%$, $\geq 96\%$, $\geq 97\%$, $\geq 98\%$, $\geq 99\%$, 또는 $\geq 99.5\%$)이다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 1 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염은 91% 이상 (예를 들어, $\geq 91\%$, $\geq 92\%$, $\geq 93\%$, $\geq 94\%$, $\geq 95\%$, $\geq 96\%$, $\geq 97\%$, $\geq 98\%$, $> 99\%$, 또는 $> 99.5\%$)의 순도를 갖는다. 한 실시양태에서, 화합물 1 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염의 순도는 약 99%이다. 한 실시양태에서, 화합물 1 다형체는 수화물이다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 1 다형체는 수화물이 아니다. 또 다른 실시양태에서, 화합물은 용매화물, 예를 들어, 메탄올 용매화물, 에탄올 용매화물 또는 이소프로판올 용매화물이다.
- [0130] 일부 실시양태에서, 화학식 I, II 및/또는 III의 화합물 (또는 그의 제약학적으로 허용되는 염)의 순도는 92% 이상 (예를 들어, $\geq 92\%$, $\geq 93\%$, $\geq 94\%$, $\geq 95\%$, $\geq 96\%$, $\geq 97\%$, $\geq 98\%$, $\geq 99\%$, 또는 $\geq 99.5\%$)이다. 다른 실시양태에서, 화합물은 형태 II 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염이다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 1은 형태 II이며, 91% 이상 (예를 들어, $\geq 91\%$, $\geq 92\%$, $\geq 93\%$, $\geq 94\%$, $\geq 95\%$, $\geq 96\%$, $\geq 97\%$, $\geq 98\%$, $> 99\%$, 또는 $> 99.5\%$)의 순도를 갖는다. 한 실시양태에서, 화학식 I, II 및/또는 III의 화합물 (또는 그의 제약학적으로 허용되는 염)의 순도는 약 99%이다. 한 실시양태에서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물 (또는 그의 제약학적으로 허용되는 염)은 조 생성물을 본원에 기재된 적합한 재결정화 용매로부터 재결정화하여 얻어진다.
- [0131] 본 개시내용은 온도 및 메탄올:물 비율을 다양화함으로써 화합물 1 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염을 합성하는 것을 제공한다. 본 개시내용은 온도 및 메탄올:물 비율을 다양화함으로써 화학식 II 또는 III의 화합물 (또는 그의 제약학적으로 허용되는 염)의 형태 II를 합성하는 것을 제공한다. 대안적인 온도 및 메탄올:물 비에서, 수화물 형태 (예를 들어, 형태 H) 또는 수화물 형태 (예를 들어, 형태 H) 및 비수화물 형태 (예를 들어, 형태 II)의 혼합물이 형성된다.
- [0132] 일부 실시양태에서, 화학식 II 및/또는 III의 화합물 (또는 그의 제약학적으로 허용되는 염)의 무수 형태 (예를 들어, 형태 II)는 결정화 공정 동안 상이한 메탄올-물 농도에서 슬러리를 세팅함으로써 얻어진다. 한 실시양태에서, 하위-주위 슬러리 (즉, 주위의 온도에서 제조된 슬러리)로부터, 약 98:2 또는 99:1의 메탄올:물 비율은 무수 형체 형태 (예를 들어, 형태 II)를 회수한다. 대조적으로, 또 다른 실시양태에서, 약 97:3 이상의 메탄올:물 비율은 형태 II와의 혼합물로 또는 형태 H의 순수한 형태로서 수화물 형체 형태 (예를 들어, 형태 H)를 회수한다. 본 개시내용은 약 1 내지 3% 이하의 물 농도가 화학식 II 또는 III의 화합물 (또는 그의 제약학적으로 허용되는 염)의 무수 형태 (예를 들어, 형태 II)를 합성하는데 요구되는 것을 제공한다. 이러한 실시양태의 물 함량은 메탄올 중의 물 함량에 따라 다양하며, 화학식 II 또는 III의 화합물 (또는 그의 제약학적으로 허용되는 염)의 무수 형태 (예를 들어, 형태 II)를 합성하기 위해 약 1 내지 3% 초과이다.

- [0133] 또 다른 실시양태에서, 실온에서의 슬러리로부터, 화학식 II 또는 III의 화합물 (또는 그의 제약학적으로 허용되는 염)의 무수 형태 형태 (예를 들어, 형태 II)는 5% 이하 (예를 들어, ≤ 5 내지 4.9%, ≤ 4.9 내지 4.8%, ≤ 4.8 내지 4.7%, ≤ 4.7 내지 4.6%, ≤ 4.6 내지 4.5%, ≤ 4.5 내지 4.4%, ≤ 4.4 내지 4.3%, ≤ 4.3 내지 4.2%, ≤ 4.2 내지 4.1%, 4.1 내지 4.0%, ≤ 4.0 내지 3.0%, 또는 ≤ 3.0 내지 2.0%)의 슬러리 중 물의 존재 하에 얻어진다. 한 실시양태에서, 실온에서의 슬러리로부터, 화학식 II 또는 III의 화합물 (또는 그의 제약학적으로 허용되는 염)의 무수 형태 형태 (예를 들어, 형태 II)를 얻기 위한 임계적 물 농도는 5% 이하이다.
- [0134] 또 다른 실시양태에서, 실온보다 높은 온도 (예를 들어, 30°C 이상)에서의 슬러리로부터, 화학식 II 또는 III의 화합물의 무수 형태 형태 (예를 들어, 형태 II)는 10% 이하 (예를 들어, ≤ 10 내지 9%, ≤ 9 내지 8%, ≤ 8 내지 7%, ≤ 7 내지 6%, ≤ 6 내지 5%, ≤ 5 내지 4%, ≤ 4 내지 3%, 또는 ≤ 3 내지 2%)의 슬러리 중 물의 존재 하에 얻어진다. 한 실시양태에서, 약 45°C에서의 슬러리로부터, 화학식 II 또는 III의 화합물 (또는 그의 제약학적으로 허용되는 염)의 무수 형태 형태 (예를 들어, 형태 II)를 얻기 위한 임계적 물 농도는 10% 이하이다.
- [0135] 일부 실시양태에서, 화학식 II 또는 III의 화합물 (또는 그의 제약학적으로 허용되는 염)의 형태 형태 II를 포함하는 조성물은 형태 I 및/또는 형태 H가 실질적으로 없다. 예를 들어, 본 개시내용의 형태 형태 II를 포함하는 조성물은 10% 이하의 형태 I 및/또는 형태 H를 포함한다. 일부 실시양태에서, 형태 II 조성물은 9% 이하, 8% 이하, 7% 이하, 6% 이하, 5% 이하, 4% 이하, 3% 이하, 2% 이하, 1% 이하, 0.9% 이하, 0.8% 이하, 0.7% 이하, 0.6% 이하, 0.5% 이하, 0.4% 이하, 0.3% 이하, 0.2% 이하, 0.1% 이하, 0.05% 이하, 0.01% 이하, 또는 0.001% 이하의 형태 I 및/또는 형태 H를 포함한다.
- [0136] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 형태 형태 II를 포함하는 조성물은 40% 이상의 상대 습도 (RH) 하에 저장되는 경우 수화물 형태 (예를 들어, 형태 H)로 전환된다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 형태 형태 II를 포함하는 조성물은 40% 이상의 상대 습도 하에 수 일 동안 저장되는 경우 부분적으로 형태 형태 H로 전환된다. 일부 실시양태에서, 형태 형태 II를 포함하는 조성물은 약 43% 상대 습도 (RH)에 약 12일 동안 노출 후 부분 수화물 형태 (예를 들어, 형태 H)로 전환된다. 본 개시내용의 형태 형태 II를 포함하는 조성물의 완전한 전환은 약 80% 이상의 RH, 약 81% 이상의 RH, 약 82% 이상의 RH, 약 83% 이상의 RH, 약 84% 이상의 RH, 약 85% 이상의 RH, 약 86% 이상의 RH, 약 87% 이상의 RH, 약 88% 이상의 RH, 약 89% 이상의 RH에서 5 내지 20 일 (예를 들어, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 14일, 15일, 16일, 17일, 18일, 19일, 20일)에 걸쳐 일어난다.
- [0137] 본 개시내용은 약 43 내지 약 85% RH의 상이한 RH 스트레스 조건에 약 12일 동안 형태 II의 노출이 형태 II에서 형태 H로의 부차 전환을 초래하는 것을 제공한다. 한 실시양태에서, 약 85% RH에서, 형태 II의 형태 H로의 완전한 전환이 일어난다. 표 1을 참조한다. 본 개시내용은 보다 높은 습도에의 형태 II의 노출이 수화물 형태의 전환에 충분한 것을 제공한다.

[0138] <표 1>

형태 II의 형태 H로의 전환

| 용매 ^a | 온도 (°C) | 관찰 | 결과 |
|-----------------|---------|-----------------------------|-----------------|
| 메탄올:물 (99:1) | ~2-8 | 뚜렷한 모르폴로지가 없는 불투명 응집체 및 미세물 | 형태 II |
| 메탄올:물 (97:3) | ~2-8 | 뚜렷한 모르폴로지가 없는 불투명 응집체 및 미세물 | 형태 H |
| 메탄올:물 (95:5) | ~2-8 | 뚜렷한 모르폴로지가 없는 불투명 응집체 및 미세물 | 형태 H |
| 메탄올:물 (93:7) | ~2-8 | 뚜렷한 모르폴로지가 없는 불투명 응집체 및 미세물 | 형태 H |
| 메탄올:물 (97:3) | 실온 | 뚜렷한 모르폴로지가 없는 불투명 응집체 및 미세물 | 형태 II + 부차 형태 H |
| 메탄올:물 (95:5) | 실온 | 뚜렷한 모르폴로지가 없는 불투명 응집체 및 미세물 | 형태 H |
| 메탄올:물 (93:7) | 실온 | 뚜렷한 모르폴로지가 없는 불투명 응집체 및 미세물 | 형태 H |
| 메탄올:물 (90:10) | 실온 | 뚜렷한 모르폴로지가 없는 불투명 응집체 및 미세물 | 형태 H |
| 메탄올:물 (95:5) | ~44-45 | 뚜렷한 모르폴로지가 없는 불투명 응집체 및 미세물 | 형태 II + 부차 형태 H |
| 메탄올:물 (90:10) | ~44-45 | 뚜렷한 모르폴로지가 없는 불투명 응집체 및 미세물 | 형태 H |
| 메탄올:물 (85:15) | ~44-45 | 뚜렷한 모르폴로지가 없는 불투명 응집체 및 미세물 | 형태 H |
| 메탄올:물 (80:20) | ~44-45 | 뚜렷한 모르폴로지가 없는 불투명 응집체 및 미세물 | 형태 H |

[0139]

[0140] ^a 슬러리 실험을 형태 II (화합물 1 (화합물 1))로 제조하고, 소량의 형태 H로 시딩하였다. 샘플을 7 내지 9일 동안 방치 교반하였다.

[0141] 용해도

[0142] 본 개시내용은 메탄올 중에서 낮은 용해도를 갖는 형체 형태 II를 제공한다. 용해도는 완전한 용해를 제공하는 데 필요한 용매의 총 부피를 기준으로 추정될 수 있다. 실제 용해도는 용매의 증가하는 첨가 및 물질의 용해의 동역학으로 인해 계산된 값보다 클 수 있다. 용해도는 용해가 실험 동안 일어나지 않은 경우 "미만"으로 표현되거나, 용해가 제1 분취액의 첨가 후 일어난 경우 "초과"로 표현된다.

[0143] <표 2>

용해도 정의

| 용어 | 정의 |
|---------|---------------|
| 낮은 용해도 | <1 mg/mL |
| 제한된 용해도 | 1-20 mg/mL |
| 중간 용해도 | 20-100 mg/mL |
| 양호한 용해도 | 100-200 mg/mL |
| 높은 용해도 | >200 mg/mL |

[0144]

[0145] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 형체 형태 II를 포함하는 조성물은 실온에서 1:1 메탄올:물 비에서 약 5 mg/mL 이하의 가용성이다 (예를 들어, ≤ 5 내지 4 mg/mL, ≤ 4 내지 3 mg/mL, ≤ 3 내지 2 mg/mL, ≤ 2 내지 1 mg/mL, 또는 ≤ 1 내지 0.01 mg/mL). 한 실시양태에서, 본 개시내용의 형체 형태 II를 포함하는 조성물은 실온에서 1:1 메탄올:물 비에서 약 3 mg/mL 미만의 가용성이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 형체 형태 II를 포함하는 조성물은 실온 초과 온도 (예를 들어, 30°C 이상)에서 1:1 메탄올:물 비에서 약 15 mg/mL 이하의

가용성이다 (예를 들어, ≤ 15 내지 14 mg/mL, ≤ 14 내지 13 mg/mL, ≤ 13 내지 12 mg/mL, ≤ 12 내지 11 mg/mL, ≤ 11 내지 10 mg/mL, ≤ 10 내지 9 mg/mL, ≤ 9 내지 8 mg/mL, ≤ 8 내지 7 mg/mL, 7 내지 6 mg/mL, 또는 6 내지 5 mg/mL). 한 실시양태에서, 본 개시내용의 형태 II를 포함하는 조성물은 약 63°C에서 약 14 mg/mL 미만의 가용성이다.

[0146] <표 3>

형태 II의 추정된 용해도

| 용매 | 온도 (°C) | 용해도 (mg/mL) ^a |
|-----------|---------|--------------------------|
| 메탄올:물 1:1 | 실온 | < 3 |
| | ~63 | < 14 |

[0147]

[0148] ^a 용해도는 용액을 생성하기 위해 사용된 총 용매를 기준으로 추정되었다: 실제 용해도는 이용된 용매 부분의 부피 또는 느린 용해 속도 때문에 보다 클 수 있다. 용해도는 가장 가까운 mg/mL로 라운드된다.

[0149] <표 4>

형태 II의 메탄올 용해도 및 준안정 대역 (MSZ)* 데이터

| 농도 ^a (mg/mL) | 투명점 (°C) | 흐림점 1 ^b (°C) | 흐림점 2 ^c (°C) |
|----------------------------|-------------|----------------------------|----------------------------|
| 20.3 | 53.6 | 37.6 | 38.2 |
| 29.4 | 56.2 | 45.1 | 44.6 |
| 38.9 | 58.1 | 45.1 | 51.1 |
| 50.5 | 60.2 | 51.0 | 56.6 |
| 64.3 | 60.5 | 48.5 | 58.8 |
| 80.4 | 61.2 | 49.7 | 57.9 |
| 95.6 | 61.9 | 58.1 | 59.9 |
| 166.6 | 63.1 | 58.1 | 61.1 |

[0150]

[0151] a - 크리스탈(Crystal)16™에서의 비-GMP 실험 구동을 출발 물질로서 사용하였다.

[0152] b - 0.5°C/분 냉각 속도로부터 측정됨.

[0153] c - 0.03 C/분 냉각 속도로부터 측정됨.

[0154] *이전에 언급된 용액을 추가로 냉각하는 경우, 새로운 고체 상이 특정 점에서의 핵형성에 의해 형성되고, 이를 준안정 대역으로 정의한다.

[0155] 다형체 화합물 1의 입자 크기

[0156] 또 다른 실시양태에서, 입자 크기 분석 및 주사 전자 현미경검사 (SEM) 화상은 입자 특징 및 상이한 결정화 조건 하에 형성된 결정에 대한 특징의 차이를 제공한다.

[0157] 본 개시내용은 결정 단위 셀 치수 및 패키징이 형태 I 및 형태 H의 내부 구조와 상이하도록 화학식 II 또는 III을 갖는 화합물 (또는 그의 제약학적으로 허용되는 염)의 형태 II의 내부 구조를 제공한다. 본 개시내용은 또한 화학식 II 또는 III (또는 그의 제약학적으로 허용되는 염)의 단일 결정질 형태 (예를 들어, 형태 II)를 제공한다. 본 개시내용의 형태 II는 XRPD 인덱싱, 고유 DSC 특징, 뚜렷한 입자 크기 및 형태, 및 메탄올 중에서의 보다 낮은 용해도를 특징으로 한다.

[0158] 한 실시양태에서, 형태 II는 보다 작은 판-형상 입자와 함께 큰 응집체를 형성한다. SEM은 본 개시내용의 형태 I이 가장 큰 응집체 (>500 μm) 및 다른 2개의 로트에 비해 유의하게 보다 평활한 것으로 나타난 표면을 가짐을 나타낸다. 한 실시양태에서, 입자는 임의의 고결된 응집체를 함유하지 않으며, 보다 크고 얇은 판-형상 입자로 이루어진다. 얻어진 결정 입자는 약 6 내지 10 μm에서 작은 입자의 모드 및 약 60 내지 160 μm에서 보다 큰 모드를 갖는 이중-모드 분포를 갖는다. 한 실시양태에서, 샘플은 보다 미세한 입자의 꼬리를 갖는 약 90 μm에서 단일 모드를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 샘플은 SEM 화상으로부터의 관찰과 일치하는 큰 d90 (샘플의 90%가 그것보다 작은 입자 직경)을 갖는다.

[0159] 본 개시내용은 결정화를 위한 출발 물질; 메탄올 재결정화된 물질; 및 약 45 kg의 재결정화 배치로부터의 공분쇄된 물질의 입자 크기를 제공한다. 출발 물질은 보다 작은 판상체로 이루어진 응집체 (약 100 μm)를 갖는다.

본 개시내용의 메탄을 재결정화된 형태는 보다 큰 1차 입자, 고결 없는 일부 응집 및 단일 입자 크기 모드를 갖는다. 공분쇄된 샘플은 메탄을 재결정화된 배치와 유사하지만, 약간 더 작은 입자 분포를 나타내며, 이는 단지 사소한 입자 소모가 분쇄 단계 동안 일어남을 암시한다.

[0160] <표 5>

화합물 1 형태 II의 샘플 1, 3 및 4의 입자 크기 분포

| 샘플 번호 | d10 (μm) ^a | d50 (μm) ^b | d90 (μm) ^c | 파일 | 기록 | 페이지 |
|-------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--------|----|--------|
| 샘플 1 | 19.297 | 81.603 | 168.698 | 613675 | 1 | 10, 13 |
| 샘플 4 | 17.410 | 85.440 | 199.029 | 613739 | 2 | 10, 14 |
| 샘플 3 | 19.896 | 101.748 | 274.113 | 613674 | 1 | 10, 15 |

[0161] a. 입자의 총 부피의 10%가 μm로 지시된 크기보다 크지 않은 입자로 이루어진다.

[0163] b. 입자의 총 부피의 50%가 μm로 지시된 크기보다 크지 않은 입자로 이루어진다.

[0164] c. 입자의 총 부피의 90%가 μm로 지시된 크기보다 크지 않은 입자로 이루어진다.

[0165] 일부 실시양태는 상이한 크기 및 형태의 입자 및 응집체를 제공한다. 입자 및 응집체 크기 및 형태는 시딩의 퍼센트에 따라 다양하다. 한 실시양태에서, 화합물 1의 0.5%로 시딩된 결정화 공정에 의해 합성된 입자 및 응집체는 화합물 1의 3%로 시딩된 결정화 공정에 의해 합성된 입자 및 응집체와 구별된다. 도 22 및 23을 비교한다. 이들 실시양태의 입자 크기 분석은 결정 성장에 이용가능한 보다 많은 수의 입자/표면적으로 인해, 3% 시딩된 샘플은 0.5% 시딩된 샘플에 비해 보다 작은 d10 (샘플의 10%가 그것보다 작은 입자 직경), d50 (샘플의 50%가 그것보다 작은 입자 직경), 및 d90 (샘플의 90%가 그것보다 작은 입자 직경) 값을 제공한다. 출발 물질로서 수화물, 예를 들어 형태 H를 사용하여 결정화되거나 결정화 동안 과량의 물을 함유한 샘플은 보다 낮은 응집 정도를 갖는 샘플을 생성하는 것으로 보인다. 보다 높은 물 함량은 용해도 또는 유도 시간을 변화시키며, 2차 핵형성 및 응집을 회피한다.

[0166] **X선 회절**

[0167] 특정 실시양태에서, 화학식 II 또는 III을 갖는 화합물의 형태 I, II 및 H는 X선 분말 회절 분석에서의 이들의 각각의 특징적인 피크에 기초하여 확인가능하다. XRPD 패턴으로도 지칭되는 X선 분말 회절 패턴은 결정의 구조에 대한 정보를 제공하는 회절 패턴을 생성하는 결정 원자에 의한 X선의 산란을 포함하는 과학적 기술이다. 결정의 내부 구조는 X선 회절 분석에 의해 접근가능하다. 다형체는 그의 상이한 구조에 기초한 상이한 결정 형태, 및 물리적 및 화학적 특성을 갖는다.

[0168] 준안정 대역 폭 (MSZW)은 이것이 시스템의 핵형성 거동을 밝히기 때문에 결정화 공정에서 중요한 파라미터이다. MSZW는 공정 조건에 매우 의존하는 핵형성 동역학-제한된 파라미터이다. 많은 인자, 예를 들어, 냉각 속도, 휘젓기, 외래 입자 및 불순물의 존재는 MSZW의 값에 영향을 줄 수 있다. MSZW는 교반기 속도가 증가함에 따라 감소하고; MSZW는 N>400 rpm에서 넓어지고; MSZW는 냉각 속도가 상승함에 따라 넓어진다. 한 실시양태에서, 준안정 대역의 큰 차이는 약 0.5°C/분의 급속한 냉각 속도 및 약 0.03°C/분의 매우 느린 냉각 속도 사이에서 형태 II 및 형태 I 둘 다에 대해 관찰된다. 또 다른 실시양태에서, 좁은 준안정 냉각 속도는 보다 높은 농도 (예를 들어, 약 100 mg/mL)에서 관찰된다.

[0169] 본 개시내용은 다형체 형태 I 및/또는 형태 H에 비해 메탄을 중에서의 보다 낮은 용해도를 초래하는 MSZW를 갖는 화학식 II 또는 III을 갖는 화합물 (또는 그의 제약학적으로 허용되는 염)의 형태 II를 제공한다. 본 개시내용의 형태 I에 비해 메탄을 중에서의 형태 II의 보다 낮은 용해도는 형태 I보다 더 안정한 형태인 형태 II와 일치한다.

[0170] 본 개시내용의 결정화는 바람직한 최종 생성물 크기를 달성하기 위해 "시딩"을 포함할 수 있다. 시딩은 또한 바람직한 다형체 형태를 얻고, 바람직한 결정 모폴로지를 얻고, 다형체 또는 의사-다형체를 얻는 능력을 제공한다. 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 결정화 공정은 화학식 II 또는 III을 갖는 화합물 (또는 그의 제약학적으로 허용되는 염)의 형태 I, II 또는 H로 시딩하는 것을 포함한다. 본 개시내용은 결정화 공정 동안 형태 II 시딩을 제공한다.

[0171] 본 개시내용의 실시양태는 약 2.81 및 약 5.63° 2θ에서 우세한 피크를 포함하는 X선 회절 패턴을 갖는 결정질 형태 II (예를 들어, 형태 II)를 제공한다. 한 실시양태에서, 화학식 II 또는 III을 갖는 화합물의 형태 II

태 II를 포함하는 조성물은 도 1 또는 도 20에 나타낸 것과 실질적으로 유사한 X선 회절 패턴, 도 2에 나타낸 것과 실질적으로 유사한 인택싱, 및 도 4에 나타낸 것과 실질적으로 유사한 DSC 온도기록도를 특징으로 한다.

[0172] 본 개시내용은 화학식 II 또는 III을 갖는 화합물의 결정질 형태 (예를 들어, 형태 II)의 재결정화를 제공한다 (표 5). 본 개시내용의 한 실시양태에서, 주로 XRPD 패턴으로부터 명백한 바와 같은 결정질 형태 II의 단일 상이 제공된다. 한 실시양태에서, 샘플의 ¹H NMR 분광학은 단리된 결정질 형태 II의 화학적 구조로서 화학식 II 또는 III을 제공한다 (도 6).

[0173] 특정 실시양태에서, 형태 II는 2.81, 5.63, 19.00, 19.57, 22.76 및 24.70 ± 0.2에서 ° 2θ로 표현되는 2개 (2) 또는 7개 (7)의 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 나타내거나, 도 1 또는 도 20에 나타낸 것과 실질적으로 유사한 X선 회절 패턴, 도 2에 나타낸 것과 실질적으로 유사한 인택싱, 및 도 4에 나타낸 것과 실질적으로 유사한 DSC 온도기록도를 갖는다. 한 실시양태에서, 형태 II의 XRPD 피크는 표 6에 나타낸 것과 실질적으로 유사하다.

[0174] <표 6>

형태 II에 대한 관찰된 및 우세한 피크

| 관찰된 피크 °2θ | d 간격 (Å) | 강도 (%) |
|---------------|----------------|--------|
| 2.81 ± 0.20 | 31.451 ± 2.410 | 100 |
| 5.63 ± 0.20 | 15.688 ± 0.577 | 16 |
| 11.30 ± 0.20 | 7.832 ± 0.141 | 3 |
| 12.05 ± 0.20 | 7.345 ± 0.124 | 2 |
| 13.22 ± 0.20 | 6.697 ± 0.102 | 2 |
| 13.45 ± 0.20 | 6.581 ± 0.099 | 5 |
| 13.81 ± 0.20 | 6.415 ± 0.094 | 4 |
| 14.32 ± 0.20 | 6.184 ± 0.087 | 5 |
| 14.92 ± 0.20 | 5.936 ± 0.080 | 1 |
| 15.64 ± 0.20 | 5.665 ± 0.073 | 1 |
| 16.25 ± 0.20 | 5.456 ± 0.068 | 3 |
| 16.41 ± 0.20 | 5.401 ± 0.066 | 3 |
| 17.00 ± 0.20 | 5.217 ± 0.062 | 1 |
| 17.67 ± 0.20 | 5.021 ± 0.057 | 6 |
| 17.87 ± 0.20 | 4.965 ± 0.056 | 5 |
| 18.15 ± 0.20 | 4.888 ± 0.054 | 6 |
| 18.35 ± 0.20 | 4.835 ± 0.053 | 4 |
| 18.50 ± 0.20 | 4.796 ± 0.052 | 3 |
| 19.00 ± 0.20 | 4.670 ± 0.049 | 10 |
| 19.57 ± 0.20 | 4.536 ± 0.046 | 13 |
| 19.85 ± 0.20 | 4.472 ± 0.045 | 4 |
| 20.22 ± 0.20 | 4.391 ± 0.043 | 5 |
| 20.96 ± 0.20 | 4.239 ± 0.040 | 4 |
| 21.06 ± 0.20 | 4.219 ± 0.040 | 4 |
| 21.89 ± 0.20 | 4.060 ± 0.037 | 4 |
| 22.76 ± 0.20 | 3.907 ± 0.034 | 10 |
| 23.70 ± 0.20 | 3.755 ± 0.032 | 8 |
| 23.95 ± 0.20 | 3.716 ± 0.031 | 4 |
| 24.32 ± 0.20 | 3.660 ± 0.030 | 3 |
| 24.70 ± 0.20 | 3.604 ± 0.029 | 14 |
| 25.54 ± 0.20 | 3.488 ± 0.027 | 3 |
| 26.12 ± 0.20 | 3.411 ± 0.026 | 1 |
| 26.52 ± 0.20 | 3.361 ± 0.025 | 1 |
| 26.81 ± 0.20 | 3.326 ± 0.025 | 1 |
| 27.07 ± 0.20 | 3.294 ± 0.024 | 1 |
| 27.48 ± 0.20 | 3.246 ± 0.023 | 1 |
| 27.71 ± 0.20 | 3.220 ± 0.023 | 1 |
| 29.11 ± 0.20 | 3.067 ± 0.021 | 2 |
| 29.36 ± 0.20 | 3.042 ± 0.020 | 2 |
| 29.61 ± 0.20 | 3.017 ± 0.020 | 2 |
| 우세한 피크 °2θ | d 간격 (Å) | 강도 (%) |
| 2.81 ± 0.20 | 31.451 ± 2.410 | 100 |
| 5.63 ± 0.20 | 15.688 ± 0.577 | 16 |

[0175]

[0176] 통상의 기술자는 일부 편차가 2-세타 (2θ) 측정과 관련됨을 인식하고 있다. 전형적으로, 2θ 값은 ± 0.1 내지 ± 0.2로 다양할 수 있다. 통상의 기술자는 이러한 값의 편차가 낮은 2θ 값에서 가장 크고, 높은 2θ 값에

서 가장 작음을 이해하고 있다. 통상의 기술자는 상이한 기기는 2θ 값이 다소 다양함에도 불구하고 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 제공할 수 있음을 인식하고 있다. 더욱이, 통상의 기술자는 동일한 기기는 각각 수집된 XRPD 패턴의 XRPD가 2θ 값에서 약간 다양함에도 불구하고 동일하거나 상이한 샘플에 대해 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 제공할 수 있음을 이해하고 있다. 이러한 약간의 편차는 예를 들어 샘플 제조 기술, 사용된 상이한 기기, 기기 이동 및 다른 실험 인자에 의해 유발될 수 있다.

[0177] 회절 피크 목록은 또한 d_{hkl} (관찰된 피크 위치 $^{\circ} 2\theta$ 는 브래그 법칙 (Bragg's Law): $d_{hkl} = \lambda / 2 \sin\theta$)을 사용하여 d_{hkl} 값으로 전환될 수 있고; 회절 피크의 밀러 (Miller) 지수 (hkl)는 공개된 참조 패턴으로부터 측정되고, 참조 패턴 확인 (hkl)이 이용가능하지 않을 경우, 패턴의 "인덱싱"은 (hkl)을 측정하는데 필요함) 및 2θ 및 절대 강도보다는 상대 강도를 사용하여 보고될 수 있다. 2θ로서의 피크 위치는 기기 특징, 예컨대 파장에 의존한다. d_{hkl} 로서의 피크 위치는 고유한 기기-독립적 물질 특성이다. 절대 강도, 즉, 주어진 피크에서 관찰된 X선의 수는 기기 및 실험 파라미터로 인해 다양할 수 있다. 상대 강도를 계산하기 위해, 모든 피크의 절대 강도를 가장 강한 피크의 절대 강도로 나눈 후, 퍼센트로 변환한다. 따라서, 상의 가장 강한 피크는 "100% 피크"로 지칭된다. 피크 면적은 강도의 신뢰성있는 측정치이다.

[0178] 통상의 기술자는 또한 (동일하거나 상이한 기기 상에서 취해진) 동일한 샘플의 XRPD 패턴이 상이한 2θ 값에서 피크 강도의 편차를 나타낼 수 있음을 이해하고 있다. 통상의 기술자는 또한 (동일하거나 상이한 기기 상에서 취해진) 동일한 다형체의 상이한 샘플의 XRPD 패턴이 또한 상이한 2θ 값에서 피크 강도의 편차를 나타낼 수 있음을 이해하고 있다. XRPD 패턴은 이들이 그의 피크 강도에서 다양한 상응하는 2θ 신호를 가짐에도 불구하고 실질적으로 동일한 패턴일 수 있다.

[0179] 한 실시양태에서, 형태 II는 2.81, 5.63, 11.30, 12.05, 13.22, 13.45, 13.81, 14.32, 14.92, 15.64, 16.25, 16.41, 17.00, 17.67, 17.87, 18.15, 18.35, 18.50, 19.00, 19.57, 19.85, 20.22, 20.96, 21.06, 21.89, 22.76, 23.70, 23.95, 24.32, 24.70, 25.54, 26.12, 26.52, 26.81, 27.07, 27.48, 27.71, 29.11, 29.36 및 29.61에서 $^{\circ} 2\theta$ (± 0.2)로 표현되는 2개 이상 (예를 들어, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 7개 이상, 8개 이상, 9개 이상 또는 10개 이상)의 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 나타내거나, 도 1, 도 7, 도 13, 도 14, 도 20, 도 21 또는 도 25에 나타난 것과 실질적으로 유사한 X선 회절 패턴, 도 2에 나타난 것과 실질적으로 유사한 인덱싱, 및 도 4에 나타난 것과 실질적으로 유사한 DSC 온도기록도를 갖는다.

[0180] 또 다른 실시양태에서, 형태 II는 2.81, 5.63, 11.30, 12.05, 13.22, 13.45, 13.81, 14.32, 14.92, 15.64, 16.25, 16.41, 17.00, 17.67, 17.87, 18.15, 18.35, 18.50, 19.00, 19.57, 19.85, 20.22, 20.96, 21.06, 21.89, 22.76, 23.70, 23.95, 24.32, 24.70, 25.54, 26.12, 26.52, 26.81, 27.07, 27.48, 27.71, 29.11, 29.36 및 29.61에서 $^{\circ} 2\theta$ (± 0.2)로 표현되는 3개 이상의 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 나타내거나, 도 1, 도 7, 도 13, 도 14, 도 20, 도 21 또는 도 25에 나타난 것과 실질적으로 유사한 X선 회절 패턴, 도 2에 나타난 것과 실질적으로 유사한 인덱싱, 및 도 4에 나타난 것과 실질적으로 유사한 DSC 온도기록도를 갖는다.

[0181] 또 다른 실시양태에서, 형태 II는 2.81, 5.63, 11.30, 12.05, 13.22, 13.45, 13.81, 14.32, 14.92, 15.64, 16.25, 16.41, 17.00, 17.67, 17.87, 18.15, 18.35, 18.50, 19.00, 19.57, 19.85, 20.22, 20.96, 21.06, 21.89, 22.76, 23.70, 23.95, 24.32, 24.70, 25.54, 26.12, 26.52, 26.81, 27.07, 27.48, 27.71, 29.11, 29.36 및 29.61에서 $^{\circ} 2\theta$ (± 0.2)로 표현되는 4개 이상의 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 나타내거나, 도 1, 도 7, 도 13, 도 14, 도 20, 도 21 또는 도 25에 나타난 것과 실질적으로 유사한 X선 회절 패턴, 도 2에 나타난 것과 실질적으로 유사한 인덱싱, 및 도 4에 나타난 것과 실질적으로 유사한 DSC 온도기록도를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 형태 II는 2.81, 5.63, 19.00, 19.57, 22.76 및 24.70에서 $^{\circ} 2\theta$ (± 0.2)로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 나타내거나, 도 1, 도 7, 도 13, 도 14, 도 20, 도 21 또는 도 25에 나타난 것과 실질적으로 유사한 X선 회절 패턴, 도 2에 나타난 것과 실질적으로 유사한 인덱싱, 및 도 4, 도 15, 도 16 또는 도 22 내지 24에 나타난 것과 실질적으로 유사한 DSC 온도기록도를 갖는다.

[0182] 특정 실시양태에서, 형태 II는 2.81, 5.63, 11.30, 12.05, 13.22, 13.45, 13.81, 14.32, 14.92, 15.64, 16.25, 16.41, 17.00, 17.67, 17.87, 18.15, 18.35, 18.50, 19.00, 19.57, 19.85, 20.22, 20.96, 21.06, 21.89, 22.76, 23.70, 23.95, 24.32, 24.70, 25.54, 26.12, 26.52, 26.81, 27.07, 27.48, 27.71, 29.11, 29.36 및 29.61로 이루어진 군으로부터 선택되는 $^{\circ} 2\theta$ (± 0.2)로 표현되는 적어도 8개의 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 나타내거나, 도 1, 도 7, 도 13, 도 14, 도 20, 도 21 또는 도 25에 나타난 것과 실질적으로 유

사한 X선 회절 패턴, 도 2에 나타낸 것과 실질적으로 유사한 인텍싱, 및 도 4, 도 15 또는 도 16에 나타낸 것과 실질적으로 유사한 DSC 온도기록도를 갖는다.

[0183] 또 다른 특정 실시양태에서, 형태 II는 2.81, 5.63, 11.30, 12.05, 13.22, 13.45, 13.81, 14.32, 14.92, 15.64, 16.25, 16.41, 17.00, 17.67, 17.87, 18.15, 18.35, 18.50, 19.00, 19.57, 19.85, 20.22, 20.96, 21.06, 21.89, 22.76, 23.70, 23.95, 24.32, 24.70, 25.54, 26.12, 26.52, 26.81, 27.07, 27.48, 27.71, 29.11, 29.36 및 29.61로 이루어진 군으로부터 선택되는 $^{\circ} 2\theta$ (± 0.2)로 표현되는 적어도 9개의 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 나타내거나, 도 1, 도 7, 도 13, 도 14, 도 20, 도 21 또는 도 25에 나타낸 것과 실질적으로 유사한 X선 회절 패턴, 도 2에 나타낸 것과 실질적으로 유사한 인텍싱, 및 도 4, 도 15, 도 16 또는 도 22 내지 24에 나타낸 것과 실질적으로 유사한 DSC 온도기록도를 갖는다.

[0184] 하나 이상의 실시양태에서, 형태 II의 화합물을 포함하는 조성물은 형태 H (예를 들어, 약 $12.6^{\circ} 2\theta$ 에서) 및/또는 형태 I (예를 들어, 약 $15.6^{\circ} 2\theta$ 에서)의 특징적인 XRPD 피크가 없다.

[0185] **XRPD 인텍싱**

[0186] XRPD 패턴은 엑스-퍼트 하이 스코어 플러스 (X-Pert High Score Plus (v.2.2.1))를 사용하여 인텍싱된다. 인텍싱 및 구조 개량 컴퓨터 연구를 수행하였다. 허용된 피크 위치 및 관찰된 피크 사이의 일치하는 단위 셀 측정을 지시한다. 패턴의 성공적인 인텍싱은 샘플이 주로 단일 결정질 상으로 이루어졌음을 지시한다. 할당된 소광 기호와 일치하는 공간군, 단위 셀 파라미터, 및 유도된 양은 각각의 형태에 대한 인텍싱 솔루션을 제공하는 각각의 도면에 표로 나타내어진다. 잠정적인 인텍싱 솔루션을 확인하기 위해, 결정학적 단위 셀 내의 분자 패킹 모티프를 측정한다.

[0187] **XRPD 피크 확인**

[0188] 대부분의 상황 하에, 약 $30^{\circ} 2\theta$ 이하의 범위 내의 피크가 선택된다. 라운딩 알고리즘을 사용하여 각각의 피크를 데이터베이스를 수집하기 위해 사용된 기기 및/또는 고유 피크 해상도에 따라 가장 가까운 0.1° 또는 $0.01^{\circ} 2\theta$ 로 라운딩한다. d-간격 목록화를 위해, d-간격을 계산하기 위해 사용된 파장은 $\text{Cu-K}_{\alpha 1}$ 및 $\text{Cu-K}_{\alpha 2}$ 파장의 칭량된 평균인 1.541874 \AA 이었다.

[0189] d-간격 추정치와 관련된 가변성을 각각의 d-간격에서 USP 권고로부터 계산하고, 각각의 데이터 표에 제공한다. USP 지침에 따라, 다양한 수화물 및 용매화물은 $0.2^{\circ} 2\theta$ 초과와 피크 분산을 나타낼 수 있으며, 따라서 $0.2^{\circ} 2\theta$ 의 피크 분산은 이들 물질에 대해 적용가능하지 않았다. 단지 1개의 XRPD 패턴을 갖고, 샘플이 분말 평균의 양호한 근사치를 제공하는지 여부를 평가하기 위한 다른 수단을 갖지 않는 샘플에 대해, 피크 표는 단지 "우세한 피크"로서 확인되는 데이터를 함유한다. 이들 피크는 전체 관찰된 피크 목록의 하위집합이다. 우세한 피크는 바람직하게는 강한 강도를 갖는 비-중복되는 저각도 피크를 확인함으로써 관찰된 피크로부터 선택되었다.

[0190] **시차 주사 열량측정 (DSC) 온도기록도**

[0191] 형태 II는 또한 DSC, 인텍싱, SEM 및/또는 입자 크기 분포에 기초하여 확인될 수 있다. 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 형태 II는 시차 주사 열량측정 온도기록도에서 관찰된 특징적인 피크에 기초하여 확인가능하다. 시차 주사 열량측정, 또는 DSC는 샘플 및 참조물의 온도를 증가시키는데 요구되는 열의 양의 차이가 온도의 함수로서 측정되는 열분석 기술이다. 한 실시양태에서, 형태 II는 약 43°C 에서 특징적인 부차 흡열 (피크 최대치), 그 후 약 90 및 약 95°C 에서의 중복되는 주요 흡열 (피크 최대치)을 나타내는 시차 주사 열량측정 온도기록도를 나타낸다. 최종 흡열은 약 196°C 에서 개시점을 갖는 것으로 관찰되었다. 또 다른 실시양태에서, 형태 II는 실질적으로 도 4에 따른 시차 주사 열량측정 온도기록도를 나타낸다.

[0192] 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 본원에서 고체 형태가 상대 습도가 5.0%에서 95.0%로 증가할 때 1.5% 미만의 중량 증가를 겪도록 화합물 1의 고체 형태로서 특성화된 형태 II가 제공된다.

[0193] 한 실시양태에서, 화학식 II 또는 III의 형태 II 결정질 형태는 보다 저속 냉각 프로파일 및 무교반을 사용하여 메탄올 결정화로부터 제조된다. 보다 저속 냉각 프로파일 및 무교반을 사용하여 제조된 형태 II의 DSC 온도기록도는 약 41°C 에서의 부차 흡열, 약 90 및 약 95°C 에서의 중복되는 흡열 (피크 최대치), 및 약 200°C 에서 개시점을 갖는 최종 흡열을 갖는다.

[0194] 본 개시내용은 또한 결정화 동안 물을 포함하는 방법으로부터 얻어지는 수화물 형태 H를 제공한다. 수화물 형태 H는 41°C 부근에서의 부차 흡열 (피크 최대치), 약 70°C 및 약 103°C 에서의 주요 흡열 (피크 최대

치), 및 약 193°C에서의 최종 흡열을 갖는 DSC 특징을 갖는다. 수화물 형태 형태 H의 TGA는 약 25°C에서 약 100°C로 될 때 약 0.93% 중량 소실이다.

[0195] 주사 전자 현미경검사 (SEM)

[0196] 본 개시내용은 SEM에 의한 개시된 방법에 의해 합성되는 결정의 분석을 제공한다. SEM용 샘플을 알루미늄 마운트 상에 지지된 탄소 흡착 탭 상에 소량을 정지함으로써 제조한다. 그 후, 각각의 샘플을 크레싱톤 108오토 스퍼터 코터 (Cressington 108auto Sputter Coater)를 사용하여 대략 20 mA 및 0.13 mbar (Ar)에서 Au/Pd로 스퍼터 코팅한다. 각각의 샘플을 고진공 하에 5.0 kV의 빔 전압을 사용하여 관찰한다.

[0197] 일부 실시양태에서, SEM은 에버하트 토른리 (Everhart Thornley) (ET) 검출기가 구비된 FEI 콰타 (Quanta) 200 주사 전자 현미경을 사용하여 수행된다. 화상을 수집하고, 각각 xTm (v. 2.01) 및 XT Docu (v. 3.2) 소프트웨어를 사용하여 분석한다. 배율은 NIST-추적가능한 표준물을 사용하여 확인한다. 알루미늄 마운트 상에 지지된 탄소 흡착 탭 상에 소량을 정지함으로써 샘플을 분석용으로 제조한다. 그 후, 샘플을 크레싱톤 108오토 스퍼터 코터를 사용하여 대략 20 mA 및 0.13 mbar (Ar)에서 75초 동안 Au/Pd로 2회 스퍼터 코팅한다 (도 26 내지 32).

[0198] <표 7>

형태 II의 특징

| 방법 | 분석/결과 |
|--------------------|--|
| XRPD | 결정질; 지정된 형태 II |
| 인택싱 | 원시 단사정계 $a = 7.537\text{\AA}, b = 6.729\text{\AA}, c = 62.555\text{\AA}, \alpha = 90^\circ, \beta = 90.54^\circ, \gamma = 90^\circ$ |
| DSC | 약 43°C에서의 부차 흡열 최대치; 약 90°C 및 약 95°C에서의 중복되는 흡열 (최대치). 약 196°C에서의 흡열 개시점 |
| SEM | 큰 응집체 (판상체 및 정체의 응집체 (도 26 내지 29)) |
| PSA (샘플 3) | d10 = 19.896 μm; d50 = 101.745 μm; d90 = 274.113 μm; 이중모드 분포 |
| ¹ H NMR | 화합물 1 구조와 일치: 아마도 잔류 아세톤 (세척 용매) 함유 (도 6 내지 9) |

[0199]

[0200] 순도

[0201] 특정 실시양태에서, 형태 II의 샘플은 불순물을 함유한다. 불순물의 비-제한적 예로는 무정형 형태, 다른 다형체 형태 (예를 들어, H, I 및 III), 또는 잔류의 유기 및 무기 분자, 예컨대 관련된 불순물 (예를 들어, 형태 II를 제조하기 위해 사용된 중간체 또는 그의 단편), 용매, 물 또는 염을 들 수 있다. 한 실시양태에서, 형태 II의 샘플은 불순물이 실질적으로 없으며, 이는 유의한 양의 불순물이 존재하지 않음을 의미한다. 또 다른 실시양태에서, 형태 II의 샘플은 10 중량% 미만의 총 불순물을 함유한다. 또 다른 실시양태에서, 형태 II의 샘플은 5 중량% 미만의 총 불순물을 함유한다. 또 다른 실시양태에서, 형태 II의 샘플은 1 중량% 미만의 총 불순물을 함유한다. 또 다른 실시양태에서, 형태 II의 샘플은 0.1 중량% 미만의 총 불순물을 함유한다.

[0202] 본 개시내용은 그 아래에서 무수 형태가 안정한 형태인 임계 물 농도를 측정함으로써, 무수 형태 (예를 들어 형태 II)가 결정화 공정 동안 수화물 형태 (예를 들어, 형태 H)를 형성하지 않고 제조되는 것을 제공한다. 임계 물 농도는 슬러리 중의 메탄올-물 농도를 다양화함으로써 측정된다.

[0203] 한 실시양태에서, 하위-주위 슬러리에서, 99:1 메탄올:물에서, 형태 II를 회수하였다. 또 다른 실시양태에서, 97:3 메탄올:물 농도 이상에서, 형태 H를 슬러리로부터 회수하였다. 이들 실시양태는 형태 II를 형성하기 위한 임계 물 농도가 1 내지 3% 물인 것을 제공한다. 일부 실시양태에서, 초기 메탄올 용매 중의 물은 고려하지 않

으며, 이는 1 및 3%보다 약간 높은 최종 물 농도를 초래한다. 추가의 실시양태에서, 실험은 슬러리 중의 메탄올-물 농도를 다양화함으로써, 실온 또는 약 45°C에서 수행된다. 한 실시양태에서, 임계 물 농도는 실온에서 5% 미만이고, 약 45°C에서 10% 미만이다. 형태 II 및 형태 H의 혼합물은 정확한 물 함량에 따라 메탄올 중에서 형태 II 또는 형태 H 중 하나로 전환되는 것으로 관찰된다. 본 개시내용은 형태 II의 결정화 동안, 임계 물 함량이 약 45°C 이하로 매우 낮게 잔류하며 최종 메탄올 재결정화에서의 물 함량이 형태 H의 형성을 선호하는 조건에서 작동하는 것을 회피하도록 제어되는 임계적 공정 파라미터인 것을 제공한다.

[0204] 특정 실시양태에서, 형태 II의 샘플은 화학식 II 또는 III의 무정형 화합물이 실질적으로 없는 결정질 고체이다. 본원에 사용된 용어 "화학식 II 또는 III의 무정형 화합물이 실질적으로 없는"은 화합물이 유의한 양의 화학식 II 또는 III의 무정형 화합물을 함유하지 않음을 의미한다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 II 또는 III의 결정질 화합물의 샘플은 형태 I 및/또는 H가 실질적으로 없는 형태 II를 포함한다. 본원에 사용된 용어 "형태 I 및/또는 H가 실질적으로 없는"은 화학식 II 또는 III의 결정질 화합물의 샘플이 유의한 양의 형태 I 및/또는 H를 함유하지 않음을 의미한다. 특정 실시양태에서, 샘플의 적어도 약 90 중량%는 형태 II이고, 단지 10%가 형태 I 및/또는 H 및/또는 화학식 II 또는 III의 무정형 화합물이다. 특정 실시양태에서, 샘플의 적어도 약 95 중량%가 형태 II이고, 단지 5%가 형태 I 및/또는 H 및/또는 화학식 II 또는 III의 무정형 화합물이다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 샘플의 적어도 약 99 중량%가 형태 II이고, 단지 1 중량%가 형태 I 및/또는 H 및/또는 화학식 II 또는 III의 무정형 화합물이다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 샘플의 적어도 약 99.5 중량%가 형태 II이고, 단지 0.5 중량%가 형태 I 및/또는 H 및/또는 화학식 II 또는 III의 무정형 화합물이다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 샘플의 적어도 약 99.9 중량%가 형태 II이고, 단지 0.1 중량%가 형태 I 및/또는 H 및/또는 화학식 II 또는 III의 무정형 화합물이다.

[0205] 형태 II는 임의의 적당한 호변이성질체, 또는 적당한 호변이성질체의 혼합물로서 발생할 수 있다. 본원에 사용된 "호변이성질체"는 평형으로 존재하는 2개 이상의 구조 이성질체 중 하나를 지칭하며, 하나의 이성질체 형태에서 또 다른 것으로 용이하게 전환된다.

[0206] 일부 실시양태에서, 화합물 1 (예를 들어, 화학식 II 또는 화학식 III)의 재결정화 공정은 불순물이 크게 없는 화합물 1을 초래한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 95% 초과로 순수하거나, 96% 초과로 순수하거나, 97% 초과로 순수하거나, 98% 초과로 순수하거나, 99% 초과로 순수하거나, 99.5% 초과로 순수하거나, 99.9% 초과로 순수하거나, 또는 99.99% 초과로 순수하다. 순도는 관련 기술분야에 공지된 다양한 상이한 기술, 예컨대 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)에 의해 측정될 수 있다. 예를 들어, 일부 바람직한 실시양태에서, 화합물 1을 메탄올 및 헵탄으로부터 1회 재결정화한 후, 메탄올로부터 3회 후속 재결정화하며; 형태 II는 단지 제3 및 최종 메탄올 재결정화 동안 시딩된다.

[0207] 화합물 1 (예를 들어, 화합물 1 형태 II)에 대한 재결정화 프로토콜은 화합물 1의 상대적 순도에 영향을 줄 수 있다. 예를 들어, 도 27은 2번의 고속-냉각 메탄올 재결정화 후의 화합물 1의 CAD (하전 에어로졸 검출) 크로마토그램을 나타낸다. 예를 들어, 화합물 1은 도 27에 지시된 바와 같이 98.5% 순수하다.

[0208] 도 28은 3번의 메탄올 중에서의 저속 냉각 재결정화 후의 화합물 1의 CAD 크로마토그램을 나타낸다. 도 28에 나타난 바와 같이, 화합물 1은 99.5% 순수하다.

[0209] 도 29는 1번의 헵탄/메탄올 중에서의 재결정화, 그 후 1번의 메탄올 중에서의 저속 냉각 재결정화 후의 화합물 1의 CAD 크로마토그램을 나타낸다. 화합물 1은 도 29에 나타난 바와 같이 100% 순수하다.

[0210] 도 30은 1번의 헵탄/메탄올로부터의 재결정화, 그 후 3번의 메탄올로부터의 재결정화를 포함하는 바람직한 실시양태 후의 화합물 1의 CAD 크로마토그램을 나타낸다. 도 30에 나타난 바와 같이, 화합물 1의 순도는 100%이다. 이 재결정화 공정은 실시예 3에서 보다 상세하게 설명되며, 바람직한 정제 프로토콜이다.

[0211] 따라서, 일부 바람직한 실시양태에서, 화합물 1의 정제 공정은 5번의 별개의 재결정화 절차를 포함한다: 3번의 시딩 없는 메탄올 재결정화, 1번의 n-헵탄/메탄올 재결정화, 및 1번의 시딩을 갖는 메탄올 재결정화. 일부 실시양태에서, 첫번째 3번의 메탄올 재결정화는 불순물, 예컨대 잔류량의 하기 화합물 (즉, 화합물 A 및 B)을 제거한다.

[0222] **형체 형태 II의 합성 방법**

[0223] 본 발명은 화학식 I, II 및/또는 II의 화합물의 합성 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 하기 반응식에 따른 및 실시예에 나타낸 바와 같은 본 발명의 다양한 개시된 화합물의 상세한 합성 방법을 제공한다.

[0224] 설명 전반에 걸쳐, 조성물이 특정 성분을 갖는 것, 포함한 것 또는 포함하는 것으로 기재되는 경우, 이는 조성물이 또한 언급된 성분으로 본질적으로 이루어지거나, 이루어지는 것으로 고려된다. 유사하게, 방법 또는 공정이 특정 공정 단계를 갖는 것, 포함한 것 또는 포함하는 것으로 기재되는 경우, 공정은 또한 언급된 공정 단계로 본질적으로 이루어지거나, 이루어진다. 또한, 단계의 순서 또는 특정 작용을 수행하기 위한 순서는 본 발명이 작동가능한 한 중요하지 않은 것으로 이해되어야 한다. 더욱이, 2개 이상의 단계 또는 작용은 동시에 수행될 수 있다.

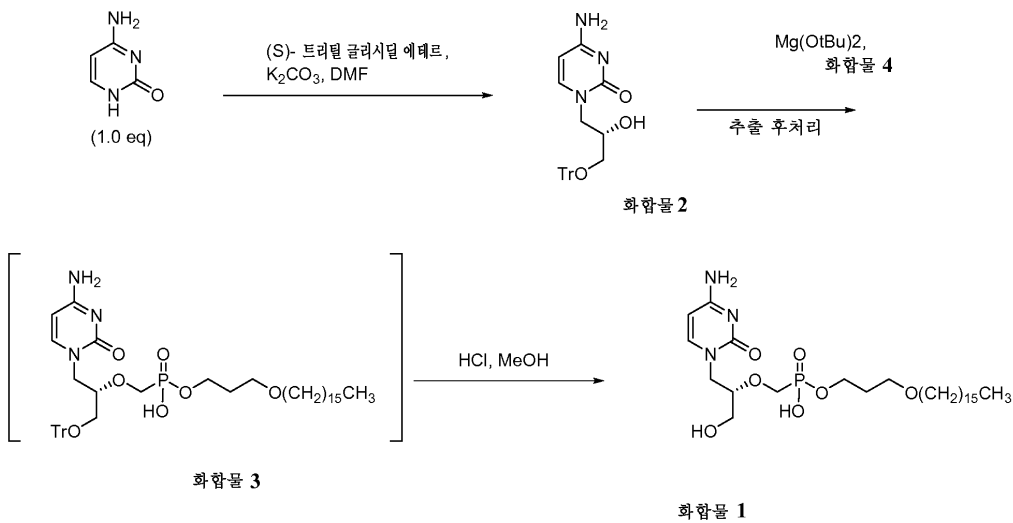
[0225] 본 발명의 합성 공정은 폭넓게 다양한 관능기를 용인할 수 있으며; 따라서 다양한 치환된 출발 물질이 사용될 수 있다. 공정은 일반적으로 전체 공정의 마지막에 또는 근처에 바람직한 최종 화합물을 제공하지만, 특정 예에서는 화합물을 그의 제약학적으로 허용되는 염, 에스테르 또는 유도체로 추가로 전환하는 것이 바람직할 수 있다.

[0226] 반응식 1 (단계 1, 2A 및 2B): 포스폰산, [[(S)-2-(4-아미노-2-옥소-1(2H)-피리미디닐)-1-(히드록시메틸) 에톡시]메틸]모노[3-(헥사데실옥시)프로필] 에스테르 (화합물 1)의 합성.

[0227] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 화학식 II 또는 화학식 III의 화합물, 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염의 형체 형태 II의 제조 방법을 제공한다. 방법은 메탄올로부터의 포스폰산, [[(S)-2-(4-아미노-2-옥소-1(2H)-피리미디닐)-1-(히드록시메틸) 에톡시]메틸]모노[3-(헥사데실옥시)프로필] 에스테르 (화합물 1)의 제조물을 재결정화하는 것을 포함하는 정제 공정을 제공한다.

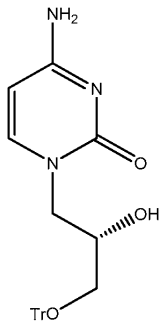
[0228] 본 개시내용은 단계 1 및 2를 포함하는 화합물 1의 형체 형태 II의 합성 방법을 제공한다.

[0229] <반응식 1>



[0230]

[0231] 단계 1: (S)-N¹-[(2-히드록시-3-트리페닐메톡시)프로필] 시토신 (화합물 2)의 합성.



[0232]

[0233] (S)-N¹-[(2-히드록시-3-트리페닐메톡시)프로필] 시토신 (화합물 2)은 시토신을 적합한 염기, 예컨대 금속 카르보네이트 (예를 들어, 탄산칼륨)의 존재 하에, 적합한 유기 용매 (예를 들어, N,N-디메틸포름아미드 (DMF) 또는 tert-아밀 알코올)에서, 적합한 반응 온도 (예를 들어, 약 85 내지 약 95°C 또는 약 60 내지 약 120°C)에서, 약 4 내지 14시간, 예를 들어, 약 8 내지 10시간 동안 반응의 완료까지 (S)-트리틸 글리시딜 에테르 (동의어 (S)-글리시딜 트리틸 에테르; 트리틸-(s)-글리시딜 에테르; (S)-트리틸 글리시딜 에테르; (S)-(-)-트리틸 글리시딜 에테르; (S)-(-)-글리시딜 트리틸 에테르; 트리페닐메틸 글리시딜 에테르; (S)-2-((트리틸옥시)메틸)옥시란; (S)-(-)-글리시딜 트리틸 에스테르; (S)-글리시딜 트리페닐메틸 에테르; (S)-2-(트리페닐메톡시메틸)옥시란)와 접촉시킴으로써 합성된다. 한 실시양태에서, 반응물을 약 85 내지 약 95°C의 온도에서 약 9시간 동안 가열할 수 있다.

[0234]

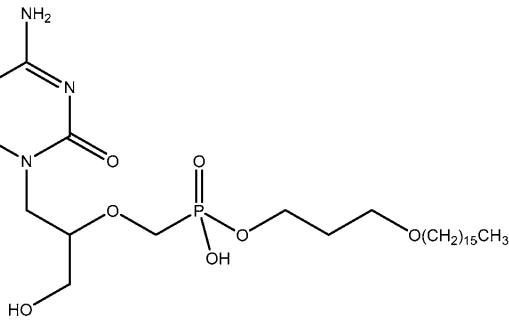
그 후, 가열된 반응 혼합물을 냉각시킨다. 한 실시양태에서, 가열된 반응 혼합물을 예를 들어, 약 50 내지 75°C 또는 약 66 내지 70°C로 냉각시키고, 치환된 벤젠 유도체, 예를 들어, 모노-치환된 벤젠 유도체, 예컨대 톨루엔으로 켄칭한다. 생성된 슬러리를 예를 들어, 0°C 미만 또는 부근의 온도로, 예를 들어, 약 -10 내지 5°C로 추가로 냉각시킨다. 그 후, 냉각된 슬러리를 여과하고, 세척하고, 치환된 벤젠 유도체, 예를 들어, 모노-치환된 벤젠 유도체, 예컨대 톨루엔으로 세척한다. 그 후, 치환된 벤젠 유도체, 예를 들어, 모노-치환된 벤젠 유도체, 예컨대 톨루엔 중에서의 세척 후 얻어진 고체를 적합한 온도, 예를 들어, 약 15 내지 25°C에서 슬러리로 만든 후, 슬러리를 여과한다. 그 후, 냉각된 슬러리를 유기 용매, 예컨대 케톤, 예를 들어, 아세톤 (프로판논)으로 세척한다.

[0235]

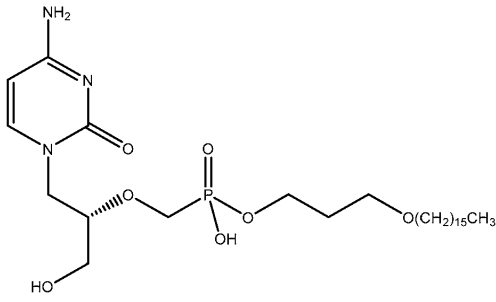
그 후, 고체를 적합한 비율 (예를 들어, 90.0 kg/54.0 kg)의 물/아세톤에서 적합한 온도, 예를 들어, 약 17 내지 22°C에서 연화처리에 의해 정제하고, 여과하고, 유기 용매, 예컨대 케톤, 예를 들어, 아세톤 (프로판논) (예를 들어, 약 36.0 kg)으로 세척한다. 실시양태는 여과 단계 후 얻어진 여과 케이크를 그 후 유기 용매, 예컨대 케톤, 예를 들어, 아세톤 (프로판논) (예를 들어, 약 178.9 kg)에 현탁시키고, 예를 들어, 대략 35 내지 45°C에서 1시간 초과, 예를 들어 약 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9 또는 3.0시간 이상 동안 가열한 후, 여과하고, 유기 용매, 예컨대 케톤, 예를 들어, 아세톤 (프로판논) (예를 들어, 약 36.0 kg)으로 세척하는 것을 제공한다. 세척 및 연화처리를 필요한 경우 반복하여 잔류물 및/또는 불순물, 예를 들어, 잔류의 시토신 및/또는 공정-관련된 불순물을 제거한다. 케이크를 진공에서 약 40°C 이하에서 수 시간, 예를 들어, 12시간 동안 건조시켜 화합물 2 약 45.0 kg (약 65.0%)을 수득한다. 일부 실시양태에서, 수득물의 순도는 약 99% 초과이다 (HPLC (AUC)에 의해 측정된 바와 같음). 한 실시양태에서, 생성물의 ¹H-NMR은 화합물 2의 표준 구조와 일치한다.

[0236]

단계 2A 및 2B: 화학식 II 또는 III을 갖는 포스폰산, [[(S)-2-(4-아미노-2-옥소-1(2H)-피리미디닐)-1-(히드록시메틸) 에톡시]메틸]모노[3-(헥사데실옥시)프로필] 에스테르 (화합물 1)의 합성



[0237]



[0238]

[0239]

화학식 II 또는 III 화합물은 화합물 2를 적합한 염기, 예컨대 금속 알콕사이드 (예를 들어, 마그네슘 디-tert-부톡사이드, 나트륨 tert-부톡사이드, 리튬 tert-부톡사이드, 나트륨 tert-아밀 알콕사이드, 칼륨 tert-부톡사이드, 나트륨 메톡사이드), 금속 수소화물 (예를 들어, 수소화나트륨, 수소화칼륨), 또는 금속 아마이드 (예를 들어, 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드)의 존재 하에, 적합한 유기 용매 (예를 들어, N, N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, 디메틸술폭사이드, 1-메틸-2-피롤리디논)에서, 적합한 반응 온도 (예를 들어, 50 내지 110℃)에서 반응의 완료까지, 즉 약 0.25 내지 5시간, 예를 들어, 약 2 내지 4시간 동안 화합물 4와 접촉시킴으로써 제조된다. 조 반응 혼합물을 수성 후처리한다. 조 생성물을 적합한 유기 용매 (예를 들어, 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 디클로로메탄 등)로 추출하고, 유기 용매를 농축시켜 조 화합물 3을 수득한다. 화합물 3을 함유하는 농축물을 메탄올에 희석하고, 재농축시켜 잔류의 유기 용매 (예를 들어, 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 디클로로메탄 등)를 제거한다. 조 화합물 3을 유기 용매 (예를 들어, 메탄올)에서, 반응의 완료까지 1시간 이상, 예를 들어 1 내지 6시간 동안 적합한 탈보호제 (예를 들어, 염화수소, 아세틸 클로라이드)와 접촉시킨다. 한 실시양태에서, 화합물 3을 유기 용매 (예를 들어, 메탄올)에서, 반응의 완료까지 2 내지 3시간 동안 적합한 탈보호제 (예를 들어, 염화수소, 아세틸 클로라이드)와 접촉시킨다. 조 화합물 1을 적합한 용매계 (예를 들어, 메탄올/아세톤/물, 에탄올, 메탄올)를 사용하여 재결정화시킨다.

[0240]

한 실시양태에서, (S)-N¹-[(2-히드록시-3-트리페닐메톡시)프로필]시토신 (화합물 2), P-[[[4-메틸페닐]술포닐]옥시]메틸-, 모노[3-(헥사데실옥시)프로필]에스테르, 나트륨 염 (화합물 4), 마그네슘 tert-부톡사이드, 및 극성 (친수성) 비양성자성 용매, 예를 들어, 디메틸포름아미드 (DMF)의 혼합물을 적합한 온도, 예를 들어, 약 75 내지 85℃에서 1시간 초과, 예를 들어, 약 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9 또는 3.0시간 이상 동안 가열한다. 다른 극성 비양성자성 용매, 예컨대 테트라히드로푸란, 에틸 아세테이트, 아세톤, 아세토니트릴 또는 디메틸 술폭사이드를 또한 혼합물에 사용한다.

[0241]

그 후, 혼합물 용액을 적합한 온도, 예를 들어, 약 25 내지 35℃로 냉각시킨 후, 유기 용매, 예를 들어, 에스테르, 예컨대 이소프로필 아세테이트 (1-메틸에틸 아세테이트)를 첨가한다. 그 후, 용액을 적합한 온도, 예를 들어, 약 15 내지 25℃로 추가로 냉각시킨 후, 산 용액, 예를 들어, HCl 용액, 및 염 용액, 예를 들어, NaCl 용액으로 순차적으로 세척한다.

[0242]

유기 용매, 예를 들어, 에스테르, 예컨대 이소프로필 아세테이트 (1-메틸에틸 아세테이트)를 유기 상을 진공 증류시킴으로써 제거하여 농축물을 형성한다. 그 후, 농축물을 알코올 (예를 들어, 메탄올)로 희석하여 이소프로필 아세테이트를 추가로 제거하고, 재-농축시키고, 포스폰산, [[(S)-2-(4-아미노-2-옥소-1(2H)-피리미디닐)-1-(히드록시메틸)-2-(트리페닐메톡시)에틸]메틸]모노[3-(헥사데실옥시)프로필]에스테르 (화합물 3)를 함유하는 혼합물을 형성한다. HCl 기체를 바람직한 속도로 첨가함으로써 온도를 약 -5 내지 15℃로 유지한다. 반응을 약 10 내지 20℃ 미만에서 1시간 초과, 예를 들어, 약 2시간 동안 유지한 후, 이를 여과하여 고체 불순물을 제

거한다. 그 후, 여액을 물로 희석한 후, pH를 NaOH로 약 2.3 내지 2.7로 조정한다. 고체를 여과하고, 물로 세척한 후, 슬러리를 유기 용매, 예컨대 케톤, 예를 들어, 아세톤 (프로판논)에서 약 35 내지 45°C에서 약 1시간 동안 제조한다. 그 후, 슬러리를 여과하고, 유기 용매, 예컨대 케톤, 예를 들어, 아세톤 (프로판논)으로 세척한다. 그 후, 유기 용매, 예컨대 케톤, 예를 들어, 아세톤 (프로판논)으로 세척된 조 생성물을 약 40°C 이하에서 수 시간, 예를 들어, 약 12시간 동안 건조시키고, 약 60 내지 70°C에서 알코올 (예를 들어, 메탄올) 중에서 가열한다. 그 후, 건조된 조 생성물을 연마 여과하고, 약 58 내지 62°C로 냉각시키고, 1시간 동안 교반하고, 먼저 약 48 내지 52°C로 약 6시간 동안, 그 후 약 17 내지 23°C로 2시간 동안 냉각시키고, 여과한 후, 알코올 (예를 들어, 메탄올)로 세척한다. 세척, 건조, 연마 여과, 냉각 및 최종 여과 및 세척 단계를 1회 이상 반복하여 고체를 알코올 (예를 들어, 메탄올)에 용해시킨 후, 샘플을 예를 들어, 약 59 내지 61°C로 냉각시킨다. 그 후, 냉각된 생성물을 수 분, 예를 들어, 약 20분 동안 교반한다. 이 용액에 포스포산, [[(S)-2-(4-아미노-2-옥소-1(2H)-피리미디닐)-1-(히드록시메틸) 에톡시]메틸]모노[3-(헥사테실옥시)프로필] 에스테르의 시드 원액 (예를 들어 약 0.1%, 약 0.2%, 약 0.3%, 약 0.4%, 약 0.5%, 약 0.6%, 약 0.7%, 약 0.8%, 약 0.9%, 약 1.0%, 약 1.1%, 약 1.2%, 약 1.3%, 약 1.4%, 약 1.5%, 약 1.6%, 약 1.7%, 약 1.8%, 약 1.9%, 약 2.0%, 약 2.1%, 약 2.2%, 약 2.3%, 약 2.4%, 약 2.5%, 약 2.6%, 약 2.7%, 약 2.8%, 약 2.9%, 약 3.0%, 약 3.1%, 약 3.2%, 약 3.3%, 약 3.4%, 약 3.5%, 약 3.6%, 약 3.7%, 약 3.8%, 약 3.9%, 약 4.0%, 약 4.1%, 약 4.2%, 약 4.3%, 약 4.4%, 약 4.5%, 약 4.6%, 약 4.7%, 약 4.8%, 약 4.9%, 약 5.0%, 약 5.1%, 약 5.2%, 약 5.3%, 약 5.4%, 약 5.5%, 약 5.6%, 약 5.7%, 약 5.8%, 약 5.9%, 약 6.0%, 약 6.1%, 약 6.2%, 약 6.3%, 약 6.4%, 약 6.5%, 약 6.6%, 약 6.7%, 약 6.8%, 약 6.9%, 약 7.0%, 약 8.0%, 약 9.0%, 약 10.0%, 약 0.1 내지 0.2%, 약 0.2 내지 0.3%, 약 0.3 내지 0.4%, 약 0.4 내지 0.5%, 약 0.5 내지 0.6%, 약 0.6 내지 0.7%, 약 0.7 내지 0.8%, 약 0.8 내지 0.9%, 약 0.9 내지 1.0%, 약 1.0 내지 2.0%, 약 2.0 내지 3.0%, 약 3.0 내지 4.0%, 약 4.0 내지 5.0%, 약 5.0 내지 6.0%, 약 6.0 내지 7.0%, 약 7.0 내지 8.0%, 약 8.0 내지 9.0%, 약 9.0 내지 10.0%, 약 7.0 내지 8.0%, 약 8.0 내지 9.0%, 또는 약 9.0 내지 10.0%의 형태 I, 형태 II 또는 형태 H의 시드 원액)을 첨가한 후, 1시간 초과, 예를 들어, 약 2시간 동안 교반한 후, 용액을 약 수 시간, 예를 들어, 8시간 동안 교반함으로써 약 47°C 내지 53°C로 냉각시킨 후, 약 1시간 초과, 예를 들어, 약 2시간 동안 교반한다. 시드를 약 50°C 내지 65°C (예를 들어, 56°C 내지 61°C)의 온도에서 첨가한다. 그 후, 교반된 용액을 적어도 약 1시간, 예를 들어 약 6시간 이상에 걸쳐 약 17 내지 23°C로 추가로 냉각시키고, 약 2시간 동안 추가로 교반하고; 여과하고, 메탄올로 세척하고; 약 40°C 이하에서 약 24시간 동안 건조시킨다. 그에 의해, 본 개시내용의 방법은 포스포산, [[(S)-2-(4-아미노-2-옥소-1(2H)-피리미디닐)-1-(히드록시메틸) 에톡시]메틸]모노[3-(헥사테실옥시)프로필] 에스테르 (화합물 1)의 형태 II의 합성을 제공한다.

[0243] 일부 실시양태에서, 형태 II의 조성물은 상응하는 수화물 (즉, 형태 H)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 형태 II의 조성물은 흔적량 (예를 들어, <1.5%, <1%, <0.5%, <0.4%, <0.3%, <0.2%, <0.1%, 또는 .01%)의 형태 H를 포함한다 (예를 들어, 조성물은 형태 H가 실질적으로 없음). 예를 들어, 도 20에 나타난 화합물 1의 XRPD 패턴은 샤프한 피크를 나타내며, 이는 샘플이 결정질 물질로 이루어짐을 지시한다. 패턴은 피크 위치의 관점에서 형태 II의 샘플 1과 유사하며 (예를 들어, 도 1 참조), 이는 샘플이 형태 II로 이루어짐을 암시한다. 하지만, 약 12.6° 2θ에서의 피크는 소량의 화합물 1, 형태 H의 존재로 인한 것일 수 있다 (예를 들어, 도 3 참조).

[0244] 일부 실시양태에서 (예를 들어, 샘플 3), 형태 II의 DSC 온도기록도는 약 42°C에서 최대치를 갖는 작은 흡열 (개시점 약 42°C), 약 90°C 및 약 97°C에서 최대치를 갖는 중복되는 흡열 (각각 개시점 약 89 및 96°C), 및 약 202°C에서의 흡열 (개시점 약 201°C)을 나타낼 수 있다 (예를 들어, 도 22 내지 24 참조). 온도기록도는 화합물 1, 형태 II의 샘플 1과 유사하다 (도 4). 하지만, 부차 흡열은 샘플 3, 형태 II의 스캔에서 105°C에서 관찰된다 (도 22 내지 24). 이는 소량의 형태 H의 존재로 인한 것일 수 있다.

[0245] 예를 들어, 화합물 1, 형태 II의 샘플 3은 하기 DSC 프로파일을 갖는다: 작은 샤프한 흡열: 최대치 약 42°C (개시점 약 42°C); 중복되는 샤프한 흡열: 최대치 약 90°C (개시점 약 89°C); 최대치 약 97°C (개시점 약 96°C); 부차 흡열: 약 105°C; 샤프한 흡열: 최대치 약 202°C (개시점 약 201°C). 이 프로파일은 형태 II 플러스 흔적량의 형태 H의 존재로 인한 것일 수 있는 추가의 흔적량의 부차 흡열 약 105°C와 일치한다.

[0246] 본 개시내용은 화학식 II 또는 III을 갖는 화합물, 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염의 약 99% 중량/중량 초과로 순수한 형태 II를 제공한다. 일부 실시양태에서, 화학식 II 또는 III을 갖는 화합물, 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염의 형태 II를 포함하는 조성물은 약 99% 중량/중량, 약 98% 중량/중량, 약 97

% 중량/중량, 약 96% 중량/중량, 약 95% 중량/중량, 약 94% 중량/중량, 약 93% 중량/중량, 약 92% 중량/중량 또는 약 91% 중량/중량 이상 순수하다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 화학식 II 또는 III을 갖는 화합물, 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염의 비-수화물 형태 형태 II를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 형태 형태 II를 포함하는 조성물은 실온에서 1:1 메탄올:물 비에서 약 5 mg/mL, 약 4 mg/mL, 약 3 mg/mL, 약 2 mg/mL, 또는 약 1 mg/mL 이하의 가용성이고, 실온보다 높은 온도, 예를 들어 약 63°C에서 약 20 mg/mL, 약 19 mg/mL, 약 18 mg/mL, 약 17 mg/mL, 약 16 mg/mL, 약 15 mg/mL, 약 14 mg/mL, 약 13 mg/mL, 약 12 mg/mL, 약 11 mg/mL, 또는 약 10 mg/mL 미만의 가용성이다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 형태 형태 II를 포함하는 조성물은 약 2.81 및 약 5.63° 2θ에서 우세한 피크를 포함하는 X선 회절 패턴을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, 개시된 방법에 의해 합성된 및/또는 결정화된 형태 형태 II를 포함하는 조성물은 도 1에 나타난 것과 실질적으로 유사한 X선 회절 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 개시된 방법에 의해 합성된 및/또는 결정화된 형태 형태 II를 포함하는 조성물은 도 13 또는 17에 나타난 것과 실질적으로 유사한 X선 회절 패턴을 특징으로 한다. 본 개시내용은 또한 개시된 방법에 의해 합성된 및/또는 결정화된 형태 형태 II가 DSC 온도기록도에서 약 41 내지 43°C에서의 부차 흡열 (피크 최대치), 그 후 약 90 및 약 95°C에서의 중복되는 주요 흡열 (피크 최대치)을 나타내는 것을 제공한다. 한 실시양태에서, 개시된 방법에 의해 합성된 및/또는 결정화된 형태 형태 II의 최종 흡열은 DSC 온도기록도에서 약 196°C에서 개시점을 갖는다.

[0247] 본 개시내용은 약 0.1 내지 10% (예를 들어, 약 0.1 내지 0.2%, 약 0.2 내지 0.3%, 약 0.3 내지 0.4%, 약 0.4 내지 0.5%, 약 0.5 내지 0.6%, 약 0.6 내지 0.7%, 약 0.7 내지 0.8%, 약 0.8 내지 0.9%, 약 0.9 내지 1.0%, 약 1.0 내지 2.0%, 약 2.0 내지 3.0%, 약 3.0 내지 4.0%, 약 4.0 내지 5.0%, 약 5.0 내지 6.0%, 약 6.0 내지 7.0%, 약 7.0 내지 8.0%, 약 8.0 내지 9.0%, 또는 약 9.0 내지 10.0%)의 포스포산의 시드로 시딩함으로써, 포스포산, [[(S)-2-(4-아미노-2-옥소-1(2H)-피리미디닐)-1-(히드록시메틸) 에톡시]메틸]모노[3-(헥사데실옥시)프로필] 에스테르의 결정질 형태 형태 II를 합성하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태는 약 0.1%, 약 0.2%, 약 0.3%, 약 0.4%, 약 0.5%, 약 0.6%, 약 0.7%, 약 0.8%, 약 0.9%, 약 1.0%, 약 1.1%, 약 1.2%, 약 1.3%, 약 1.4%, 약 1.5%, 약 1.6%, 약 1.7%, 약 1.8%, 약 1.9%, 약 2.0%, 약 2.1%, 약 2.2%, 약 2.3%, 약 2.4%, 약 2.5%, 약 2.6%, 약 2.7%, 약 2.8%, 약 2.9%, 약 3.0%, 약 3.1%, 약 3.2%, 약 3.3%, 약 3.4%, 약 3.5%, 약 3.6%, 약 3.7%, 약 3.8%, 약 3.9%, 약 4.0%, 약 4.1%, 약 4.2%, 약 4.3%, 약 4.4%, 약 4.5%, 약 4.6%, 약 4.7%, 약 4.8%, 약 4.9%, 약 5.0%, 약 5.1%, 약 5.2%, 약 5.3%, 약 5.4%, 약 5.5%, 약 5.6%, 약 5.7%, 약 5.8%, 약 5.9%, 약 6.0%, 약 6.1%, 약 6.2%, 약 6.3%, 약 6.4%, 약 6.5%, 약 6.6%, 약 6.7%, 약 6.8%, 약 6.9%, 약 7.0%, 약 7.0 내지 약 8.0%, 약 8.0 내지 약 9.0%, 또는 약 9.0% 내지 약 10%의 포스포산의 시드로 결정화 공정을 시딩하는 것을 제공한다. 추가의 실시양태에서, 결정질 형태 형태는 결정화 공정 동안 저속 또는 중속 교반 또는 휘젓기로 형성된다. 한 실시양태에서, 교반 속도는 생성되는 형태 형태의 유형에 영향을 준다. 또 다른 실시양태에서, 교반 속도는 생성되는 형태 형태의 유형에 영향을 주지 않는다. 실시양태는 메탄올을 포함하는 공정에 의한 형태 형태 II 결정화를 제공한다. 실시양태는 추가로 포스포산의 형태 II 또는 형태 I로 시딩함으로써 형태 형태 II를 형성하는 결정화 공정을 제공한다.

[0248] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 형태 II는 불순물이 실질적으로 없다. 본 개시내용은 91% 이상의 순도를 갖는 화학식 II 또는 III을 갖는 화합물의 형태 형태 II가 대상체에서의 바이러스 감염 (예를 들어, dsDNA 바이러스 감염)을 치료하기 위해 사용되는 것을 제공하며, 여기서, 상기 감염은 발간시클로버 히드로클로라이드 (또는 간시클로버)에 저항성이거나, 상기 대상체는 발간시클로버 히드로클로라이드 (또는 간시클로버)에 대해 부작용을 나타낸다. 대안적으로 또는 추가적으로, 91% 중량/중량 이상의 순도를 갖거나 형태 II인, 예를 들어 9% 중량/중량 이하의 다른 형태 형태 또는 무정형 형태를 갖는 화학식 II 또는 III의 화합물은 간시클로버로의 치료에 이어 시토메갈로바이러스 (CMV)를 치료하기 위해 사용되며, 예를 들어, 여기서, CMV 감염은 응급성이다. 환자는 특히 환자에서 간시클로버로부터 골수 독성에 대한 (실제 또는 지각된) 위험이 있는 골수 줄기 세포 이식 환자일 수 있다.

[0249] 또 다른 실시양태에서, 대상체는 포유동물이다. 또 다른 실시양태에서, 대상체는 인간이다.

[0250] 또 다른 실시양태에서, 91% 이상의 순도를 갖거나 형태 II인 화학식 II 또는 III의 화합물은 경구로, 예를 들어, 약 0.01 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 이상, 예를 들어, 약 100 mg/kg 이하의 투여량으로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 91% 중량/중량 이상의 순도를 갖거나 형태 II인, 예를 들어 9% 중량/중량 이하의 다른 형태 형태 또는 무정형 형태를 갖는 상기 화학식 II 또는 III의 화합물은 상기 대상체에게 약 0.01 mg/kg, 약 0.05 mg/kg, 약 0.1 mg/kg, 약 0.5 mg/kg, 약 1.0 mg/kg, 약 1.5 mg/kg, 약 2.0 mg/kg, 약 2.5 mg/kg, 약 3.0

mg/kg, 약 3.5 mg/kg, 약 4.0 mg/kg, 약 4.5 mg/kg, 약 5.0 mg/kg, 약 5.5 mg/kg, 약 6.0 mg/kg, 약 6.5 mg/kg, 약 7.0 mg/kg, 약 7.5 mg/kg, 약 8.0 mg/kg, 약 8.5 mg/kg, 약 9.0 mg/kg, 약 9.5 mg/kg, 또는 약 10 mg/kg 이상 또는 그 안의 임의의 범위의 투여량으로 투여된다.

[0251] 본 개시내용은 주 2회 약 100 mg의 용량으로 또는 주 1회 약 200 mg의 용량으로 투여되는, 2.81, 5.63, 11.30, 12.05, 13.22, 13.45, 13.81, 14.32, 14.92, 15.64, 16.25, 16.41, 17.00, 17.67, 17.87, 18.15, 18.35, 18.50, 19.00, 19.57, 19.85, 20.22, 20.96, 21.06, 21.89, 22.76, 23.70, 23.95, 24.32, 24.70, 25.54, 26.12, 26.52, 26.81, 27.07, 27.48, 27.71, 29.11, 29.36 및 29.61로부터 선택되는 $^{\circ} 2\theta$ (± 0.2)로 표현되는 2개 이상 (예를 들어, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 7개 이상, 8개 이상, 9개 이상 또는 10개 이상)의 피크를 갖는 X선 회절 패턴, 또는 도 1, 도 7, 도 13, 도 14, 도 20, 도 21 또는 도 25에 나타난 것과 실질적으로 유사한 X선 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 화학식 II 또는 III의 화합물 (또는 그의 제약학적으로 허용되는 염)의 형태 형태 II를 제공한다. 한 실시양태에서, 도 2에 나타난 것과 실질적으로 유사한 인덱싱 및/또는 도 4, 도 15, 도 16 또는 도 22 내지 24에 나타난 것과 실질적으로 유사한 DSC 온도기록도를 갖는 형태 형태 II를 포함하는 조성물은 주 2회 약 100 mg의 용량으로 또는 주 1회 약 200 mg의 용량으로 투여된다.

[0252] 본 개시내용은 약 1 내지 4 mg/kg (예를 들어, 약 1 내지 1.1 mg/kg, 약 1.1 내지 1.2 mg/kg, 약 1.2 내지 1.3 mg/kg, 약 1.3 내지 1.4 mg/kg, 약 1.4 내지 1.5 mg/kg, 약 1.5 내지 1.6 mg/kg, 약 1.6 내지 1.7 mg/kg, 약 1.7 내지 1.8 mg/kg, 약 1.8 내지 1.9 mg/kg, 약 1.9 내지 2.0 mg/kg, 약 2.0 내지 2.1 mg/kg, 약 2.1 내지 2.2 mg/kg, 약 2.2 내지 2.3 mg/kg, 약 2.3 내지 2.4 mg/kg, 약 2.4 내지 2.5 mg/kg, 약 2.5 내지 2.6 mg/kg, 약 2.6 내지 2.7 mg/kg, 약 2.7 내지 2.8 mg/kg, 약 2.8 내지 2.9 mg/kg, 약 2.9 내지 3.0 mg/kg, 약 3.0 내지 3.1 mg/kg, 약 3.1 내지 3.2 mg/kg, 약 3.2 내지 3.3 mg/kg, 약 3.3 내지 3.4 mg/kg, 약 3.4 내지 3.5 mg/kg, 약 3.5 내지 3.6 mg/kg, 약 3.6 내지 3.7 mg/kg, 약 3.7 내지 3.8 mg/kg, 약 3.8 내지 3.9 mg/kg, 또는 약 3.9 내지 4.0 mg/kg)의 용량으로 투여되는, 2.81, 5.63, 11.30, 12.05, 13.22, 13.45, 13.81, 14.32, 14.92, 15.64, 16.25, 16.41, 17.00, 17.67, 17.87, 18.15, 18.35, 18.50, 19.00, 19.57, 19.85, 20.22, 20.96, 21.06, 21.89, 22.76, 23.70, 23.95, 24.32, 24.70, 25.54, 26.12, 26.52, 26.81, 27.07, 27.48, 27.71, 29.11, 29.36 및 29.61로부터 선택되는 $^{\circ} 2\theta$ (± 0.2)로 표현되는 2개 이상 (예를 들어, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 6개 이상, 7개 이상, 8개 이상, 9개 이상 또는 10개 이상)의 피크를 갖는 X선 회절 패턴, 또는 도 1, 도 7, 도 13, 도 14, 도 20, 도 21 또는 도 25에 나타난 것과 실질적으로 유사한 X선 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 화학식 II 또는 III의 화합물 (또는 그의 제약학적으로 허용되는 염)의 형태 형태 II를 제공한다.

[0253] 일부 실시양태에서, 도 2에 나타난 것과 실질적으로 유사한 인덱싱 및/또는 도 4, 도 15, 도 16 또는 도 22 내지 24에 나타난 것과 실질적으로 유사한 DSC 온도기록도를 갖는 형태 형태 II를 포함하는 조성물은 약 1 내지 4 mg/kg (예를 들어, 약 1.0 내지 1.1 mg/kg, 약 1.1 내지 1.2 mg/kg, 약 1.2 내지 1.3 mg/kg, 약 1.3 내지 1.4 mg/kg, 약 1.4 내지 1.5 mg/kg, 약 1.5 내지 1.6 mg/kg, 약 1.6 내지 1.7 mg/kg, 약 1.7 내지 1.8 mg/kg, 약 1.8 내지 1.9 mg/kg, 약 1.9 내지 2.0 mg/kg, 약 2.0 내지 2.1 mg/kg, 약 2.1 내지 2.2 mg/kg, 약 2.2 내지 2.3 mg/kg, 약 2.3 내지 2.4 mg/kg, 약 2.4 내지 2.5 mg/kg, 약 2.5 내지 2.6 mg/kg, 약 2.6 내지 2.7 mg/kg, 약 2.7 내지 2.8 mg/kg, 약 2.8 내지 2.9 mg/kg, 약 2.9 내지 3.0 mg/kg, 약 3.0 내지 3.1 mg/kg, 약 3.1 내지 3.2 mg/kg, 약 3.2 내지 3.3 mg/kg, 약 3.3 내지 3.4 mg/kg, 약 3.4 내지 3.5 mg/kg, 약 3.5 내지 3.6 mg/kg, 약 3.6 내지 3.7 mg/kg, 약 3.7 내지 3.8 mg/kg, 약 3.8 내지 3.9 mg/kg, 또는 약 3.9 내지 4.0 mg/kg)의 용량으로 투여된다.

[0254] 본 개시내용은 또한 대상체, 예를 들어 면역결핍 대상체에서의 바이러스 감염의 치료적 및/또는 예방적 치료를 위한 의약의 제조에서의, 약 91% 중량/중량 이상의 순도를 갖는, 예를 들어 약 9% 중량/중량 이하의 다른 형태 형태 또는 무정형 형태를 갖는 화합물 1 또는 형태 II의 화합물 1의 용도를 제공한다.

[0255] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 91% 중량/중량 이상의 순도를 갖거나 형태 II인, 예를 들어 9% 중량/중량 이하의 다른 형태 형태 또는 무정형 형태를 갖는 화학식 II 또는 III의 화합물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체, 예를 들어, 면역결핍 대상체에서의 바이러스 감염의 치료적 및/또는 예방적 치료 방법을 제공한다.

[0256] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 또한 대상체에서의 바이러스 감염의 치료적 및/또는 예방적 치료를 위한, 약 91% 중량/중량 이상의 순도를 갖거나 형태 II인, 예를 들어 약 9% 중량/중량 이하의 다른 형태 형태 또는 무정형 형태를 갖는 화학식 II 또는 III의 화합물을 포함하는 경구 투여 형태를 제공하며, 여기서, 상기 경구 투여 형태는 상기 화합물 약 2 mg/kg의 투여량으로 인간에게 투여 시 약 2000 내지 약 4000 h*ng/mL, 예를

들어, 약 2500 내지 약 3000 h*ng/mL의 상기 화합물의 AUC_{0-inf}를 제공한다.

[0257] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 또한 대상체에서의 바이러스 감염의 치료적 및/또는 예방적 치료를 위한, 약 91% 중량/중량 이상의 순도를 갖거나 형태 II인, 예를 들어 약 9% 중량/중량 이하의 다른 형태 형태 또는 무정형 형태를 갖는 화학식 II 또는 III의 화합물을 포함하는 경구 투여 형태를 제공하며, 여기서, 상기 경구 투여 형태는 상기 화합물 약 1 내지 2 mg/kg, 약 2 내지 3 mg/kg, 약 3 내지 4 mg/kg의 투여량으로 인간에게 투여 시 약 100 내지 약 500 ng/mL, 예를 들어, 약 200 내지 약 400 h*ng/mL의 상기 화합물의 C_{max}를 제공한다.

[0258] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 또한 대상체에서의 바이러스 감염의 치료적 및/또는 예방적 치료를 위한, 약 91% 중량/중량 이상의 순도를 갖거나 형태 II인, 예를 들어 약 9% 중량/중량 이하의 다른 형태 형태 또는 무정형 형태를 갖는 화학식 II 또는 III의 화합물을 포함하는 경구 투여 형태를 제공하며, 여기서, 상기 경구 투여 형태는 상기 화학식 II 또는 III의 화합물 약 1 내지 2 mg/kg, 약 2 내지 3 mg/kg, 약 3 내지 4 mg/kg의 투여량으로 인간에게 투여 시 및 상기 화학식 II 또는 III의 화합물의 시도포비르로의 대사 시 상기 화학식 II 또는 III의 화합물의 C_{max}의 약 30% 미만, 예를 들어, 상기 화학식 II 또는 III의 화합물의 C_{max}의 약 20% 미만인 상기 시도포비르의 C_{max}를 제공한다.

[0259] **재결정화 프로토콜**

[0260] 하나 이상의 실시양태에서, 본 기술은 화합물 1을 정제하는 5번의 별개의 재결정화 단계를 포함한다. 예를 들어, 일부 바람직한 실시양태에서, 하기 스케줄이 순차적인 재결정화에 사용된다:

[0261] 제1 재결정화

[0262] MeOH에 60 내지 70°C에서 용해, 5분 교반

[0263] 60°C로 냉각 및 1시간 교반

[0264] 50°C로 6시간에 걸쳐 냉각

[0265] 20°C로 2시간에 걸쳐 냉각 및 2시간 교반

[0266] 여과

[0267] 제2 재결정화

[0268] MeOH에 60 내지 70°C에서 용해, 5분 교반

[0269] 60°C로 냉각 및 1시간 교반

[0270] 50°C로 6시간에 걸쳐 냉각

[0271] 20°C로 2시간에 걸쳐 냉각 및 2시간 교반

[0272] 여과

[0273] 제3 재결정화

[0274] MeOH에 60 내지 70°C에서 용해, 20분 교반

[0275] 60°C로 냉각, 20분 교반, 시드 원액 첨가, 2시간 교반

[0276] 50°C로 8시간에 걸쳐 냉각 및 2시간 교반

[0277] 20°C로 6시간에 걸쳐 냉각 및 2시간 교반

[0278] 여과, 40°C 이하에서 건조, 분쇄

[0279] 제4 재결정화

[0280] MeOH에 60 내지 70°C에서 용해, 20분 교반

[0281] 50°C 초과로 유지하면서 n-헵탄 첨가, 20분 교반

[0282] 40°C로 6시간에 걸쳐 냉각, 1시간 교반

- [0283] 20℃로 6시간에 걸쳐 냉각, 2시간 교반
- [0284] 여과
- [0285] 제5 재결정화
- [0286] MeOH에 60 내지 70℃에서 용해, 20분 교반
- [0287] 61℃로 냉각, 시드 원액 첨가, 2시간 교반
- [0288] 50℃로 8시간에 걸쳐 냉각, 2시간 교반
- [0289] 20℃로 6시간에 걸쳐 냉각, 2시간 교반
- [0290] 여과, 40℃ 이하에서 건조, 분쇄
- [0291] 일부 실시양태에서, 다른 재결정화 스케줄이 사용될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 화합물 1을 단일 메탄올 재결정화 후 n-헥산 및 메탄올로 재결정화로 처리할 수 있다. 그 후, 형태 II로 시딩하는 것을 포함하는 메탄올로의 최종 재결정화가 이어질 수 있다. 재결정화 및 정제를 위한 대안적인 스케줄은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 구상될 수 있으며, 하기 예시적인 실시양태는 제한으로서 간주되지 않아야 한다:
- [0292] 재결정화 실시양태 A:
- [0293] 제1 재결정화
- [0294] MeOH에 60 내지 70℃에서 용해, 5분 교반
- [0295] 60℃로 냉각 및 1시간 교반
- [0296] 50℃로 6시간에 걸쳐 냉각
- [0297] 20℃로 2시간에 걸쳐 냉각 및 2시간 교반
- [0298] 여과
- [0299] 제2 재결정화
- [0300] MeOH에 60 내지 70℃에서 용해, 20분 교반
- [0301] 50℃ 주위로 유지하면서 n-헥산 첨가, 20분 교반
- [0302] 35℃로 4시간에 걸쳐 냉각, 1시간 교반
- [0303] 20℃로 6시간에 걸쳐 냉각, 2시간 교반
- [0304] 여과
- [0305] 제3 재결정화
- [0306] MeOH에 60 내지 70℃에서 용해, 20분 교반
- [0307] 61℃로 냉각, 시드 원액 첨가, 2시간 교반
- [0308] 50℃로 8시간에 걸쳐 냉각, 2시간 교반
- [0309] 20℃로 6시간에 걸쳐 냉각, 2시간 교반
- [0310] 여과, 40℃ 이하에서 건조, 분쇄
- [0311] 재결정화 실시양태 B:
- [0312] 제1 재결정화
- [0313] MeOH에 60 내지 70℃에서 용해, 20분 교반
- [0314] 50℃ 초과로 유지하면서 n-헥산 첨가, 20분 교반
- [0315] 4℃로 6시간에 걸쳐 냉각, 1시간 교반

- [0316] 20℃로 6시간에 걸쳐 냉각, 2시간 교반
- [0317] 여과
- [0318] 제2 재결정화
- [0319] MeOH에 60 내지 70℃에서 용해, 20분 교반
- [0320] 60℃로 냉각, 20분 교반, 시드 원액 첨가, 2시간 교반
- [0321] 50℃로 8시간에 걸쳐 냉각 및 2시간 교반
- [0322] 20℃로 6시간에 걸쳐 냉각 및 2시간 교반
- [0323] 여과, 40℃ 이하에서 건조, 분쇄
- [0324] 제3 재결정화
- [0325] MeOH에 60 내지 70℃에서 용해, 20분 교반
- [0326] 61℃로 냉각, 시드 원액 첨가, 2시간 교반
- [0327] 50℃로 8시간에 걸쳐 냉각, 2시간 교반
- [0328] 20℃로 6시간에 걸쳐 냉각, 2시간 교반
- [0329] 여과, 40℃ 이하에서 건조, 분쇄
- [0330] 일부 실시양태에서, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 대안적인 재결정화 프로토콜이 채용될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 상이한 결정화가 상이한 유형의 불순물의 제거에 보다 더 또는 보다 덜 효과적일 수 있음을 인식할 것이다.

[0331]

<표 8>

메탄올 중에서의 화학식 II 또는 III을 갖는 화합물의 결정화 실험

| 조건 ^a | 관찰 | 방법 | 결과 |
|--|---|------|--|
| 약 9 부피, 시딩되지 않음. 약 91% 수율. | 결정화는 약 54 내지 56°C에서 일어났음; 응집체, 불규칙 판상체, B/E | XRPD | 형태 II |
| 약 8.5 부피; 약 2% 수동 분쇄된 화합물 1 형태 II로 약 61°C에서 시딩. 용해됨. 약 2% 수동 분쇄된 화합물 1 형태 II로 약 59°C에서 시딩. | 불투명 응집체 및 작은 판상체, B/E | XRPD | 형태 II |
| | | SEM | 매우 큰 응집체 (500 μm 초과 직경); 판상체 (약 50 μm 이하) ^b |
| 약 10 부피. 약 0.5% 수동 분쇄된 화합물 1 형태 II로 약 58°C에서 시딩. 약 1 시간 동안 유지. 약 94% 수율. | 응집체 및 판상체, B/E | XRPD | 형태 II |
| | | SEM | 응집체 (약 500 μm 직경); 판상체 (약 100 μm 이하) ^b |
| | | PSA | d10 = 17.8 μm; d50 = 69.6 μm; d90 = 160.9 μm |
| 약 10 부피. 약 3% 수동 분쇄된 화합물 1 형태 II로 시딩. 약 1 시간 동안 유지. 약 91% 수율. | 응집체 및 판상체, B/E | XRPD | 형태 II |
| | | SEM | 응집체 (약 200 μm 직경); 판상체 (약 50 μm 이하) ^b |
| | | PSA | d10 = 9.8 μm; d50 = 34.4 μm; d90 = 101.7 μm |
| 약 8.5 부피, 시딩되지 않음. 약 4 시간 약 58°C에서 유지 (ppt). 약 90% 수율. | 응집체 및 판상체, B/E | XRPD | 형태 II |
| 약 10 부피, 시딩되지 않음. 약 4 시간 약 56°C에서 유지. 약 90% 수율. | 응집체 및 판상체, B/E | XRPD | 형태 II |

[0332]

| 조건 ^a | 관찰 | 방법 | 결과 |
|---|-------------------|------|---|
| 약 10 부피, 출발 물질로서 화합물 1 형태 H 사용. 약 0.5% 수동 분쇄된 화합물 1로 시딩. 약 1 시간 유지. 약 85% 수율. | 응집체 및 판상체, B/E | XRPD | 형태 II |
| 약 10 부피, 출발 물질로서 화합물 1 형태 H 사용. 시딩되지 않음. 약 4 시간 약 56°C에서 유지. 약 86% 수율. | 응집체 및 판상체, B/E | XRPD | 형태 II |
| | | SEM | 큰 판상체 (약 100 μm 이하) ^b |
| 97:3 메탄올:물 중 약 10 부피, 시딩되지 않음. 약 4 시간 약 56°C에서 유지. 약 92% 수율. | 응집체 및 판상체, B/E | XRPD | 형태 II |
| 93:7 메탄올:물 중 약 10 부피, 시딩되지 않음. 약 4 시간 약 56°C에서 유지. 약 94% 수율. | 응집체 및 작은 판상체, B/E | XRPD | 형태 II |
| | | SEM | 판상체 (약 100 μm 이하) ^b |
| 약 10 부피, 저속 휘젓기 (약 25 rpm), 시딩되지 않음. 약 4 시간 약 57°C에서 유지. 약 94% 수율. | 응집체 및 작은 판상체, B/E | XRPD | 형태 II |
| | | SEM | 응집체 (약 200 μm 직경) 및 판상체 (약 50 μm 이하) ^b |
| 약 10 부피, 저속 휘젓기 (약 25 rpm), 시딩되지 않음. 약 57°C에서 3 시간 저속 휘젓기, 1 시간 고속 휘젓기 (약 350 rpm)에서 유지. 잔류물에 대해 저속 휘젓기. 냉각. 단리 전 약 15°C에서 고속 휘젓기에서 교반. 약 95% 수율. | 응집체 및 판상체, B/E | XRPD | 형태 II |
| | | SEM | 큰 응집체 (약 500 μm 직경) 및 판상체 (약 50 μm 이하) ^b |

[0333]

[0334]

^a 결정화는 이지맥스 (EasyMax)TM를 사용한 비-GMP 조건 하에 수행되었다. 온도, 시간 및 속도는 대략적이었다. 달리 특정되지 않는다면 결정화는 메탄올에서 일어났다. 주어진 비율은 부피 기준이다. 달리 특정되지 않는다면 모든 실험은 출발 물질로서 화합물 1 형태 II 샘플을 사용하였다. 저속 냉각 (9 내지 10시간)을 각각의 결정화에 사용하였다. 달리 특정되지 않는다면 샘플은 진공 오븐에서 약 40°C 내지 약 48°C에서 7시간 내지 1일 동안 건조시켰다. 규모는 약 5g이었다.

[0335]

^b SEM 화상에 기초한 관찰.

[0336]

^c 아마도 증발로 인한 용매의 유의한 소실이 관찰되었다.

[0337]

제약 조성물

[0338]

또 다른 측면에서, 본원에서 본 발명의 다형체 (예를 들어, 다형체 형태 II), 및 임의로 제약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물이 제공된다. 또한, 본원에서 본 발명의 다형체 (예를 들어, 다형체 또는 형태 II) 및 제약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물이 제공된다.

[0339]

용어 "제약 조성물"은 포유동물, 예를 들어, 인간에게 투여하기에 적합한 제제를 포함한다. 본 발명의 화합물이 포유동물, 예를 들어, 인간에게 제약으로서 투여되는 경우, 이들은 그 자체로서 또는 제약학적으로 허용되는 담체와 조합으로 예를 들어 약 0.1% 내지 약 99.9%, 약 0.2 내지 약 98%, 약 0.3% 내지 약 97%, 약 0.4% 내지 약 96%, 또는 약 0.5 내지 약 95%의 활성 성분을 함유하는 제약 조성물로서 주어질 수 있다. 한 실시양태에서, 제약학적으로 허용되는 담체와 조합으로 약 0.5% 내지 약 90%의 활성 성분을 함유하는 제약 조성물은 포유동물, 예를 들어, 인간에게 투여하기에 적합하다. 일부 실시양태는 바이러스 감염 또는 바이러스 감염 관

련된 장애의 치료, 방지 또는 예방에 사용하기 위한 약 0.1% 내지 약 99.9%, 약 0.2 내지 약 98%, 약 0.3% 내지 약 97%, 약 0.4% 내지 약 96%, 또는 약 0.5 내지 약 95%의 본 발명의 화학식 II 또는 III의 화합물을 포함하는 제약 조성물의 제제를 제공한다. 본 개시내용은 바이러스 감염 또는 바이러스 감염 관련된 장애의 치료, 방지 또는 예방에 사용하기 위한 유효량의 화합물을 함유하는 의약의 제조를 위한 약 0.1% 내지 약 99.9%, 약 0.2 내지 약 98%, 약 0.3% 내지 약 97%, 약 0.4% 내지 약 96%, 또는 약 0.5 내지 약 95%의 화학식 II 또는 III의 화합물의 용도를 제공한다.

[0340] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 형태 I 및/또는 형태 H가 실질적으로 없는 화학식 II 또는 III의 화합물 (또는 그의 제약학적으로 허용되는 염)의 무수 형태 형태 (예를 들어, 형태 II)를 포함한다. 본 개시내용의 형태 II를 포함하는 제약 조성물은 약 10% 이하의 형태 I 및/또는 형태 H를 불순물로서 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 II를 포함하는 제약 조성물은 약 9%, 약 8%, 약 7%, 약 6%, 약 5%, 약 4%, 약 3%, 약 2%, 약 1%, 약 0.9%, 약 0.8%, 약 0.7%, 약 0.6%, 약 0.5%, 약 0.4%, 약 0.3%, 약 0.2%, 약 0.1%, 약 0.05%, 약 0.01%, 또는 약 0.001% 이하의 형태 I 및/또는 형태 H를 불순물로서 갖는다.

[0341] 본원에 기재된 다형체 (예를 들어, 다형체 II)는 통상적인 제약 배합 기술에 따라 제약학적으로 허용되는 담체와 조합될 수 있다. 본원에 사용된 "제약학적으로 허용되는 담체"는 바람직한 특정 투여 형태에 적합한 바와 같은 임의의 및 모든 용매, 희석제, 또는 다른 액체 비히클, 분산 또는 현탁 보조제, 표면 활성제, 등장화제, 증점제 또는 유화제, 보존제, 고체 결합제, 윤활제 등을 포함할 수 있다. 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)]에는 제약 조성물의 제제화에 사용되는 다양한 담체 및 그의 제조를 위한 공지된 기술이 개시되어 있다. 임의의 통상적인 담체 매질이, 예컨대 임의의 바람직하지 않은 생물학적 효과를 생성하거나 다르게는 제약 조성물의 임의의 다른 성분 (들)과 유해한 방식으로 상호작용함으로써 화합물과 비혼화성인 경우인 한을 제외하고, 그의 사용은 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 고려된다. 제약학적으로 허용되는 담체로서 기능할 수 있는 물질의 일부 예로는 당, 예컨대 락토스, 글루코스 및 수크로스; 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로스 및 그의 유도체, 예컨대 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; 분말화된 트라가칸트; 맥아; 젤라틴; 탈크; 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌제 왁스; 오일, 예컨대 땅콩유, 면실유; 홍화유; 참깨유; 올리브유; 옥수수유 및 대두유; 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜; 에스테르, 예컨대 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트; 한천; 완충제, 예컨대 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; 알긴산; 피로겐 무함유 물; 등장성 염수; 링거 용액; 에틸 알코올, 및 포스페이트 완충 용액, 뿐만 아니라 다른 비-독성 혼화성 윤활제, 예컨대 나트륨 라우릴 술페이트 및 마그네슘 스테아레이트를 들 수 있고, 뿐만 아니라 착색제, 방출제, 코팅제, 감미제, 향미제 및 방향제, 보존제 및 향산화제는 또한 제제화자의 판단에 따라 조성물에 존재할 수 있다.

[0342] 더욱이, 담체는 투여, 예를 들어 경구, 비내, 직장내, 질내, 비경구 (정맥내 주사 또는 주입을 포함함)에 바람직한 제제의 형태에 따라 폭넓게 다양한 형태를 취할 수 있다. 경구 투여 형태용 조성물의 제조에 있어서, 임의의 통상적인 제약 매질이 채용될 수 있다. 통상적인 제약 매질로는 예를 들어, 경구 액체 제제 (예컨대 예를 들어, 현탁액, 용액, 에멀전 및 엘릭시르)의 경우 물, 글리콜, 오일, 알코올, 향미제, 보존제, 착색제 등; 에어로졸; 또는 경구 고체 제제 (예컨대 예를 들어, 분말제, 캡슐제 및 정제)의 경우 담체, 예컨대 전분, 당, 미세 결정질 셀룰로스, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제, 봉해제 등을 들 수 있다.

[0343] 본 발명의 다형체 (예를 들어, 형태 II)를 포함하는 제약 조성물은 바람직한 임의의 농도를 갖도록 제제화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 이것이 적어도 치료 유효량을 포함하도록 제제화된다. 본원에 사용된 "치료 유효량"은 환자에서 임상적으로 관찰되는 개선을 이루는데 필요한 양을 의미한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 이것이 하나 이상의 원하지 않는 부작용을 유발하지 않을 양을 포함하도록 제제화된다.

[0344] 제약 조성물로는 경구, 설하, 비내, 직장내, 질내, 국소, 협측 및 비경구 (피하, 근육내 및 정맥내를 포함함) 투여에 적합한 것들을 들 수 있지만, 가장 적합한 경로는 치료되는 상태의 성질 및 중증도에 의존할 것이다. 조성물은 편리하게는 단위 투여 형태로 제시될 수 있으며, 약학 기술분야에 널리 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 경구 투여용으로 환제, 캡슐제, 로젠지제 또는 정제의 형태로 제제화된다. 다른 실시양태에서, 제약 조성물은 현탁액의 형태이다.

[0345] 투여의 처방은 무엇이 제약학적 유효량을 구성하는 지에 영향을 줄 수 있다. 본 발명의 다형체 (예를 들어, 형태 II), 및 그의 조성물은 질환의 개시 전 또는 후에 대상체에게 투여될 수 있다. 또한, 몇몇 분할 투여량 뿐만 아니라 시차 투여량은 매일 또는 순차적으로 투여될 수 있거나, 용량은 연속적으로 주입될 수 있거나, 볼루스 주사될 수 있다. 또한, 투여량은 치료적 또는 예방적 상황의 긴급성에 의해 지시된 바와 같이 비례적으로

증가되거나 감소될 수 있다. 또한, 투여량은 통상의 기술자에 의해 공지된 다른 화학치료제와 조합으로 공동-투여될 수 있다.

[0346] "제약 조성물"은 대상체에게 투여하기에 적합한 형태의 본 발명의 화합물을 함유하는 제제이다. 한 실시양태에서, 제약 조성물은 벌크 또는 단위 투여 형태이다. 단위 투여 형태는 예를 들어, 캡슐, IV 백, 정제, 에어로졸 흡입기 또는 바이알 상의 단일 펌프를 비롯한 임의의 다양한 형태이다. 조성물의 단위 용량 중의 활성 성분 (예를 들어, 개시된 화합물 또는 그의 염, 수화물, 용매화물 또는 이성질체)의 제제의 양은 유효량이며, 관련되는 특정 질환에 따라 다양하다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 때때로 환자의 연령 및 상태에 따라 투여량에 통상적인 변동을 줄 필요가 있음을 이해할 것이다. 투여량은 또한 투여 경로에 의존할 것이다. 경구, 폐내, 직장내, 비경구, 경피, 피하, 정맥내, 근육내, 복강내, 흡입, 협측, 설하, 흉막내, 척추강내, 비강내 등을 비롯한 다양한 경로가 고려된다. 본 발명의 화합물의 국소 또는 경피 투여를 위한 투여 형태로는 분말, 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 용액, 패치 및 흡입제를 들 수 있다. 한 실시양태에서, 활성 화합물은 멸균 조건 하에 제약학적으로 허용되는 담체와, 및 요구되는 임의의 보존제, 완충제 또는 추진제와 혼합된다.

[0347] 본원에 사용된 어구 "제약학적으로 허용되는"은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 적당한 이익/위험 비율과 어울리는 과도한 독성, 자극, 알러지 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물, 담체 및/또는 투여 형태를 지칭한다.

[0348] "제약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체"는 일반적으로 안전하고, 비-독성이고, 생물학적으로 또는 다르게는 비바람직하지 않은 제약 조성물의 제조에 유용한 부형제 또는 담체를 의미하며, 수의학 용도 뿐만 아니라 인간 제약 용도에 허용되는 부형제를 포함한다. 본 명세서 및 청구범위에 사용된 "제약학적으로 허용되는 부형제"는 이러한 부형제 1종 및 1종 초과 둘 다를 포함한다.

[0349] 본 발명의 제약 조성물은 그의 의도되는 투여 경로와 혼화성하도록 제제화된다. 투여 경로의 예로는 비경구, 예를 들어, 정맥내, 진피내, 피하, 경구 (예를 들어, 흡입), 경피 (국소), 및 경점막 투여를 들 수 있다. 비경구, 진피내 또는 피하 적용에 사용되는 용액 또는 현탁액은 하기 성분을 포함할 수 있다: 멸균 희석제, 예컨대 주사용 물, 염수 용액, 고정 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 합성 용매; 항박테리아제, 예컨대 벤질 알코올 또는 메틸 파라벤; 항산화제, 예컨대 아스코르브산 또는 아황산수소나트륨; 킬레이트화제, 예컨대 에틸렌디아민테트라아세트산; 완충제, 예컨대 아세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트, 및 긴장성의 조절을 위한 제제, 예컨대 염화나트륨 또는 텍스트로스. pH는 산 또는 염기, 예컨대 염산 또는 수산화나트륨으로 조정될 수 있다. 비경구 제제는 유리 또는 플라스틱으로 제조된 앰플, 일회용 주사기 또는 다중용량 바이알에 포함될 수 있다.

[0350] 본원에 사용된 용어 "치료 유효량"은 확인된 질환 또는 상태를 치료, 개선 또는 예방하거나, 검출가능한 치료 또는 억제 효과를 나타내는 제약 제제의 양을 지칭한다. 효과는 관련 기술분야에 공지된 임의의 어세이 방법에 의해 검출될 수 있다. 대상체에 대한 정확한 유효량은 대상체의 체중, 크기 및 건강; 상태의 성질 및 정도; 및 투여를 위해 선택되는 치료제 또는 치료제의 조합에 의존할 것이다. 주어진 상황에 대한 치료 유효량은 임상 의 기술 및 판단 내에 있는 통상적인 실험에 의해 결정될 수 있다. 바람직한 측면에서, 치료되는 질환 또는 상태는 바이러스 감염이다.

[0351] 임의의 화합물에 대해, 치료 유효량은 예를 들어 신생물 세포의 세포 배양 어세이에서, 또는 동물 모델, 통상적으로 래트, 마우스, 토끼, 개 또는 돼지에서 초기에 추정될 수 있다. 동물 모델은 또한 적절한 농도 범위 및 투여 경로를 결정하기 위해 사용될 수 있다. 그 후, 이러한 정보는 인간에서의 투여를 위한 유용한 용량 및 경로를 결정하기 위해 사용될 수 있다. 치료적/예방적 효능 및 독성은 세포 배양물 또는 실험 동물에서 표준 제약 절차, 예를 들어 ED₅₀ (집단의 50%에서 치료적으로 유효한 용량) 및 LD₅₀ (집단의 50%에 대해 치사적인 용량)에 의해 측정될 수 있다. 독성 및 치료 효과 사이의 용량 비율은 치료 지수이며, 이는 비율 LD₅₀/ED₅₀으로 표현될 수 있다. 큰 치료 지수를 나타내는 제약 조성물이 바람직하다. 투여량은 채용되는 투여 형태, 환자의 민감도, 및 투여 경로에 따라 이 범위 내에서 다양할 수 있다.

[0352] 투여량 및 투여는 활성제(들)의 충분한 수준을 제공하도록 또는 바람직한 효과를 유지하도록 조정된다. 고려될 수 있는 인자로는 질환 상태의 중증도, 대상체의 일반적 건강, 대상체의 연령, 체중 및 성별, 식이, 투여의 횟수 및 빈도, 약물 조합(들), 반응 민감도, 및 요법에 대한 내성/반응을 들 수 있다. 장기-작용 제약 조성물은 특정 제제의 반감기 및 클리어런스 비율에 따라 3 내지 4일마다, 매주, 또는 2주마다 1회 투여될 수 있다.

- [0353] 본 발명의 활성 화합물을 함유하는 제약 조성물은 일반적으로 공지된 방식으로, 예를 들어, 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 드라제-제조, 연마, 유화, 캡슐화, 인트랩핑 (entrapping) 또는 동결건조 공정에 의해 제조될 수 있다. 제약 조성물은 제약학적으로 사용될 수 있는 제제 내로의 활성 화합물의 가공을 용이하게 하는 부형제 및/또는 보조제를 포함하는 1종 이상의 제약학적으로 허용되는 담체를 사용하여 통상적인 방식으로 제제화될 수 있다. 물론, 적절한 제제는 선택되는 투여 경로에 의존한다.
- [0354] 주사가능한 용도에 적합한 제약 조성물은 멸균 주사가능한 용액 또는 분산액의 임기 제조를 위한 멸균 수용액 (수용성인 경우) 또는 분산액 및 멸균 분말을 포함한다. 정맥내 투여를 위해, 적합한 담체는 생리 식염수, 정균수, 크레모포어 (Cremophor) EL™ (바스프 (BASF), 미국 뉴저지주 파시파니) 또는 인산염 완충 염수 (PBS)를 포함한다. 모든 경우, 조성물은 멸균성이어야 하며, 용이한 주사가능성이 존재하는 정도로 유체성이어야 한다. 이는 제조 및 저장 조건 하에 안정해야 하며, 미생물, 예컨대 박테리아 및 진균의 오염 작용에 대해 보존되어야 한다. 담체는 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜 (예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 그의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 적절한 유체성은 예를 들어, 코팅, 예컨대 레시틴의 사용에 의해, 분산액의 경우 요구되는 입자 크기의 유지에 의해, 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 미생물의 작용의 방지는 다양한 항박테리아제 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 아스코르브산, 티메로살 등에 의해 달성될 수 있다. 많은 경우, 등장화제, 예를 들어, 당, 폴리알코올, 예컨대 만니톨, 소르비톨, 염화나트륨을 조성물에 포함하는 것이 바람직할 것이다. 주사가능한 조성물의 연장된 흡수는 조성물에 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들어, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 포함 시킴으로써 야기될 수 있다.
- [0355] 멸균 주사가능한 용액은 활성 화합물을 요구되는 양으로 요구되는 경우 상기 열거된 성분의 1종 또는 조합을 갖는 적절한 용매에 혼합시킨 후, 여과 멸균함으로써 제조될 수 있다. 일반적으로, 분산액은 활성 화합물을 염기성 분산 매질 및 상기 열거된 것들로부터의 요구되는 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클 내로 혼합시킴으로써 제조된다. 멸균 주사가능한 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 제조 방법은 활성 성분 플러스 그의 미리 멸균-여과된 용액으로부터의 임의의 추가의 바람직한 성분의 분말을 생성하는 진공 건조 및 동결-건조이다.
- [0356] 경구 조성물은 일반적으로 불활성 희석제 또는 식용 제약학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 이들은 젤라틴 캡슐에 밀봉되거나 정제 내로 압축될 수 있다. 경구 치료적 투여의 목적을 위해, 활성 화합물은 부형제와 함께 혼합되고, 정제, 트로키제 또는 캡슐제의 형태로 사용될 수 있다. 경구 조성물은 또한 구강세척제로서 사용하기 위한 유체 담체를 사용하여 제조될 수 있으며, 여기서, 유체 담체 중의 화합물은 경구로 적용되고, 물리, 빨거나 삼켜진다. 제약학적으로 혼화성인 결합제, 및/또는 아주반트 물질은 조성물의 일부로서 포함될 수 있다. 정제, 환제, 캡슐제, 트로키제 등은 하기 중 어느 성분, 또는 유사한 성질의 화합물을 함유할 수 있다: 결합제, 예컨대 미세결정질 셀룰로스, 검 트라가칸트 또는 젤라틴; 부형제, 예컨대 전분 또는 락토스, 붕해제, 예컨대 알긴산, 프리모겔 (Primogel) 또는 옥수수 전분; 윤활제, 예컨대 스테아르산마그네슘 또는 스테로테스 (Sterotes); 활주제, 예컨대 콜로이드성 이산화규소; 감미제, 예컨대 수크로스 또는 사카린; 또는 향미제, 예컨대 페퍼민트, 메틸 살리실레이트 또는 오렌지 향미제.
- [0357] 흡입에 의한 투여를 위해, 화합물은 적합한 추진제, 예를 들어, 기체, 예컨대 이산화탄소를 함유하는 가압된 용기 또는 디스펜서, 또는 네블라이저로부터의 에어로졸 스프레이의 형태로 전달된다.
- [0358] 전신 투여는 또한 경점막 또는 경피 수단에 의할 수 있다. 경점막 또는 경피 투여를 위해, 투과되는 장벽에 대한 적절한 침투제가 제제에 사용된다. 이러한 침투제는 관련 기술분야에 일반적으로 공지되어 있으며, 예를 들어, 경점막 투여를 위해, 분해제, 담즙산염 및 푸시드산 유도체를 들 수 있다. 경점막 투여는 비내 스프레이 또는 좌제의 사용을 통해 달성될 수 있다. 경피 투여를 위해, 활성 화합물은 관련 기술분야에 일반적으로 공지된 연고 (ointment), 연고 (salve), 겔 또는 크림으로 제제화된다.
- [0359] 활성 화합물은 화합물을 이식물 및 미세캡슐화된 전달 시스템을 비롯한 신체로부터의 급속한 제거로부터 보호하는 제약학적으로 허용되는 담체, 예컨대 제어 방출 제제로 제조될 수 있다. 생체분해성 생체적합성 중합체, 예컨대 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르 및 폴리락트산이 사용될 수 있다. 이러한 제제의 제조 방법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 물질은 또한 알자 코퍼레이션 (Alza Corporation) 및 노바 파마슈티칼즈, 인코포레이티드 (Nova Pharmaceuticals, Inc.)로부터 상업적으로 얻을 수 있다. 리포솜성 현탁액 (바이러스 항원에 대한 모노클로날 항체를 갖는 감염된 세포에 대해 표적화된 리포솜을 포함함)은 또한 제약학적으로 허용되는 담체로서 사용될 수 있다.

[0360] 경구 또는 비경구 조성물을 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 투여 단위 형태로 제제화하는 것이 특히 유리하다. 본원에 사용된 투여 단위 형태는 치료되는 대상체에 대한 단일한 투여량으로서 적합한 물리적으로 별개의 단위를 지칭하며; 각각의 단위는 요구되는 제약학적 담체와 관련된 바람직한 치료 효과를 생성하도록 계산된 활성 화합물의 미리 결정된 양을 함유한다. 본 발명의 투여 단위 형태에 대한 설명은 활성 화합물의 고유한 특징 및 달성되는 특정 치료 효과에 좌우되거나 직접적으로 의존한다.

[0361] 화학식 II 또는 III을 갖는 화합물 (또는 그의 제약학적으로 허용되는 염)의 형태 II를 포함하는 제약 조성물은 조성물의 X선 분말 회절 패턴과 형태 II의 X선 분말 회절 패턴과의 비교에 의해 확인될 수 있다. 화학식 II 또는 III을 갖는 화합물 (또는 그의 제약학적으로 허용되는 염)의 형태 II를 포함하는 제약 조성물은 도 1과 비교된 바와 같은 실질적으로 동일한 패턴인 비-동일한 X선 분말 회절 패턴을 나타냄이 이해될 것이다. XRPD 패턴의 관찰된 약간의 차이는 샘플 중의 다른 불순물의 존재를 비롯한 상기 언급된 인자에 기인할 수 있다.

[0362] 정제는 분석 전에 막자사발 및 막자를 사용하여 가볍게 분쇄하였다. 정제는 도 13 및/또는 도 14와 유사한 매우 유사한 XRPD 패턴을 나타내며, 이는 1종 이상의 부형제로부터 잠재적으로 확산 산란을 갖는 결정질 물질을 지시한다.

[0363] 한 실시양태에서, 화학식 II 또는 III을 갖는 화합물 (또는 그의 제약학적으로 허용되는 염)의 형태 II는 2.81, 5.63, 19.00, 19.57, 22.76 및 24.70에서 ° 2-세타 (± 0.2)로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 나타내거나, 도 13 또는 17에 나타낸 것과 실질적으로 유사한 X선 회절 패턴, 도 2에 나타낸 것과 실질적으로 유사한 인덱싱, 및 도 15 또는 16에 나타낸 것과 실질적으로 유사한 DSC 온도기록도를 갖는다.

[0364] 일부 실시양태에서, 2가지 형태 II 정제 샘플에 대한 DSC 온도기록도는 약 90°C 및 약 95°C에서의 중복되는 부차 흡열 (피크 최대치) 및 약 165°C에서 개시점을 갖는 주요 흡열을 나타낸다. 정제 샘플은 형태 II 결정질 형태의 약 196°C에서 큰 흡열을 갖는다.

[0365] 한 실시양태에서, 고온 스테이지 현미경검사는 약 98°C에서 관찰된 일부 잠재적인 승화 외에 약 189°C에서의 유동 전에 임의의 유의한 관찰을 나타내지 않는다. 일부 실시양태에서, 본 실시양태의 형태 II는 잠재적인 굴열성 메소상을 갖는다.

[0366] <표 9>

형태 II 정제 1의 특성화

| 샘플 | 방법 | 분석/결과 | 도 |
|------------|------|---|----|
| 형태 II 정제-1 | DSC | 약 90°C 및 약 95°C에서의 중복되는 부차 흡열; 약 165°C에서의 주요 흡열 개시점 | 18 |
| | XRPD | 확산 산란을 갖는 결정질; 관찰된 형태 II와 일치하는 피크 | 16 |

[0367]

[0368] ^a 샘플은 백색 정제로서 제공되지만, 분석을 위해 막자사발 및 막자에서 약간 수동 분쇄하였다.

[0369] <표 10>

형태 II 정제 2의 특성화

| 샘플 | 방법 | 분석/결과 | 도 |
|------------|------|---|----|
| 형태 II 정제-2 | DSC | 약 91°C 및 약 95°C에서의 중복되는 부차 흡열; 약 165°C에서의 주요 흡열 개시점 | 19 |
| | XRPD | 확산 산란을 갖는 결정질; 관찰된 형태 II와 일치하는 피크 | 17 |

[0370]

[0371] ^a 샘플은 백색 정제로서 제공되지만, 분석을 위해 막자사발 및 막자에서 약간 수동 분쇄하였다.

[0372] 치료적 적용에서, 본 발명에 따라 사용되는 제약 조성물의 투여량은 선택되는 투여량에 영향을 주는 다른 인자

중에서, 제제, 수용자 환자의 연령, 체중 및 임상적 상태, 및 요법을 투여하는 임상의 또는 실시자의 경험 및 판단에 따라 다양하다. 투여량은 약 0.01 mg/kg 내지 약 100 mg/kg의 범위일 수 있다. 바람직한 측면에서, 투여량은 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg의 범위일 수 있다. 한 측면에서, 용량은 단일, 분할 또는 연속 용량으로 (용량은 kg으로의 환자의 체중, m²로의 체표면적, 및 년으로의 연령에 대해 조정될 수 있음) 약 1 mg 내지 약 1 g; 약 10 mg 내지 약 500 mg; 약 20 mg 내지 약 400 mg; 약 40 mg 내지 약 400 mg; 또는 약 50 mg 내지 약 400 mg의 범위일 것이다. 특정 실시양태에서, 투여 형태 당 양은 약 0.1 mg 내지 약 1000 mg, 예를 들어, 약 0.1 mg, 약 0.5 mg, 약 1.0 mg, 약 2.0 mg, 약 3.0 mg, 약 4.0 mg, 약 5.0 mg, 약 6.0 mg, 약 7.0 mg, 약 8.0 mg, 약 9.0 mg, 약 10 mg, 약 15 mg, 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 35 mg, 약 40 mg, 약 45 mg, 약 50 mg, 약 55 mg, 약 60 mg, 약 65 mg, 약 70 mg, 약 75 mg, 약 80 mg, 약 85 mg, 약 90 mg, 약 95 mg, 또는 약 100 mg 또는 그 이상일 수 있다. 한 실시양태에서, 양은 약 20 mg일 수 있다. 한 실시양태에서, 양은 약 50 mg일 수 있다.

- [0373] 화합물 1 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염의 형태 II 또는 형태 H는 제약 조성물로서 제제화되거나, 바이러스 감염 및/또는 바이러스 감염 관련된 질환 및/또는 장애의 치료를 위한 의약의 제조에 사용된다. 화합물 1 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염의 형태 II 또는 형태 H의 조성물 및/또는 의약은 정제 또는 현탁액으로서 제제화된다. 화합물 1 형태 II의 정제는 약리학적으로 허용되는 완충제, 부형제, 담체, 예컨대 유화제, 향상제 (예를 들어, 흡수 향상제), 붕해제 (예를 들어, 폴리비닐피롤리돈 (PVP)의 매우 가교된 변형인 폴리비닐폴리피롤리돈 (폴리비닐 폴리피롤리돈, PVPP, 크로스포비돈, 크로스폴리비돈 또는 E1202), 및/또는 본 개시내용에 개시되고 관련 기술분야에 널리 공지된 중합체를 포함하여 제제화된다.
- [0374] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 바이러스 감염 및/또는 바이러스 관련된 질환 또는 장애의 예방적 치료 또는 예방에 사용하기 위한 화합물 1의 정제 제제 1을 제공한다. 본 개시내용은 면역결핍 대상체, 또는 전- 또는 후-기관 및/또는 조직 이식 대상체의 치료에 사용하기 위한 화합물 1의 정제 제제 1을 제공한다.
- [0375] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 바이러스 감염 및/또는 바이러스 관련된 질환 및/또는 장애의 예방적 치료 또는 예방에 사용하기 위한 화합물 1의 정제 제제 2를 제공한다. 본 개시내용은 면역결핍 대상체, 또는 전- 또는 후-기관 및/또는 조직 이식 대상체의 치료에 사용하기 위한 화합물 1의 정제 제제 2를 제공한다.
- [0376] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 바이러스 감염 및/또는 바이러스 관련된 질환 및/또는 장애의 예방적 치료 또는 예방에 사용하기 위한 화합물 1 형태 II의 정제 제제 1을 제공한다. 본 개시내용은 면역결핍 대상체, 또는 전- 또는 후-기관 및/또는 조직 이식 대상체의 치료에 사용하기 위한 화합물 1 형태 II의 정제 제제 1을 제공한다.
- [0377] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 바이러스 감염 및/또는 바이러스 관련된 질환 및/또는 장애의 예방적 치료 또는 예방에 사용하기 위한 화합물 1 형태 II의 정제 제제 2를 제공한다. 본 개시내용은 면역결핍 대상체, 또는 전- 또는 후-기관 및/또는 조직 이식 대상체의 치료에 사용하기 위한 화합물 1 형태 II의 정제 제제 2를 제공한다.
- [0378] 본 개시내용의 정제 형태의 2가지 화합물 1 제제의 조성은 표 11에 열거되어 있다.
- [0379] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 바이러스 감염 및/또는 바이러스 관련된 질환 및/또는 장애의 예방적 치료 또는 예방에 사용하기 위한 화합물 1의 현탁액 제제 3을 제공한다. 본 개시내용은 면역결핍 대상체, 또는 전- 또는 후-기관 및/또는 조직 이식 대상체의 치료에 사용하기 위한 화합물 1의 현탁액 제제 3을 제공한다.
- [0380] 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 바이러스 감염 및/또는 바이러스 관련된 질환 및/또는 장애의 예방적 치료 또는 예방에 사용하기 위한 화합물 1의 현탁액 제제 4를 제공한다. 본 개시내용은 면역결핍 대상체, 또는 전- 또는 후-기관 및/또는 조직 이식 대상체의 치료에 사용하기 위한 화합물 1의 현탁액 제제 4를 제공한다.

[0381] <표 11>

화합물 1의 100 mg 정제 제제

| 정제 제제 | 제제 1 | | 제제 2 | |
|--------------------------------------|--------|-------------|--------|-------------|
| | mg/정제 | 정제 당 중량% | mg/정제 | 정제 당 중량% |
| 화합물 1 | 100.00 | 27.78 | 100.00 | 27.8 |
| 규화 미세결정질 셀룰로스 (프로솔브 90), | 79.86 | 22.18 | 80.0 | 22.2 |
| 크로스포비돈 (폴리플라스돈 XL-10) | 13.37 | 3.714 | 13.4 | 3.7 |
| 미세결정질 셀룰로스 및 만니톨 (아비셀 HFE 102) | 40.93 | 11.37 | -/- | -/- |
| 미세결정질 셀룰로스 (아비셀 PHE102) | -/- | -/- | 41.0 | 11.4 |
| 만니톨 (필리톨 100 SD) | 124.10 | 34.46 | 122.0 | 33.9 |
| 콜로이드성 이산화규소 (Cab-O-Sil) | -/- | -/- | 1.8 | 0.5 |
| 스테아르산마그네슘 | 1.8 | 0.5000 | 1.8 | 0.5 |
| | | | | |
| 총 | 360 | 100% | 360 | 100% |

[0382]

[0383] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 바이러스 감염 및/또는 바이러스 관련된 질환 및/또는 장애의 예방적 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 화합물 1 형태 II의 현탁액 제제 3 또는 4를 제공한다. 본 개시내용은 면역결핍 대상체, 또는 전- 또는 후-기관 및/또는 조직 이식 대상체의 치료에 사용하기 위한 화합물 1 형태 II의 현탁액 제제 3 또는 4를 제공한다.

[0384] 본 개시내용의 현탁액 형태의 2가지 화합물 1 제제의 조성은 표 12에 열거되어 있다.

[0385] <표 12>

화합물 1의 현탁액 제제

| 현탁액 제제 | 제제 3 (계내 침전) | | 제제 4 (직접 습윤화) | |
|---|-----------------|--------|------------------|-------|
| | g/L | 중량% | g/L | 중량 % |
| 화합물 1 | 10.00 | 0.907 | 100.00 | 1.00 |
| 인산나트륨, 이염기성 | 0.650 | 0.059 | -/- | -/- |
| 시트르산, 1 수화물 | 1.500 | 0.136 | 0.585 | 0.06 |
| 시트르산나트륨 | -/- | -/- | 0.985 | 0.10 |
| 크산탄 겔 | 1.250 | 0.113 | 0.375 | 0.04 |
| 메틸파라벤, 나트륨 염 | 0.850 | 0.077 | 1.690 | 0.17 |
| 프로필파라벤, 나트륨 염 | 0.085 | 0.0077 | 0.190 | 0.02 |
| 수크랄로스 | 0.200 | 0.018 | 0.500 | 0.05 |
| 미세결정질 셀룰로스 및 카르복시메틸셀룰로스 나트륨 (비비푸르 MCG 591) | 15.00 | 1.360 | 15.625 | 1.56 |
| 고급 프룩토스 옥수수 시럽 (55%) | 426.6 | 38.68 | 276.720 | 27.67 |
| 레몬 라임 향미제 (WONF220J15) | 1.500 | 0.136 | 4.000 | 0.40 |
| 수산화나트륨, 펠릿 | 0.700 | 0.0635 | | |
| 정제수 | 644.5 | 58.43 | 689.335 | 68.93 |
| 수산화나트륨/염산 | 충분량 | 충분량 | 충분량 | 충분량 |
| 총 | 360 | 100% | 360 | 100% |

[0386]

[0387] 본 개시내용의 제제는 바이러스 감염과 관련된 말단-기관 손상의 치료, 예를 들어 대상체에서의 말단 기관 손상에 관련된 BK 바이러스 감염의 치료, 예방 및/또는 개선에 사용된다.

[0388] 본 개시내용의 제제는 바이러스 감염 및/또는 바이러스 관련된 질환 및/또는 장애의 예방적 치료 및/또는 예방에서의 의약의 제조에 사용된다.

[0389] 한 실시양태에서, 화학식 II 또는 III의 화합물 (또는 그의 제약학적으로 허용되는 염)의 형태 II는 주 2회 약 100 mg의 용량으로 (표 11에 기재된 정제 제제 1 또는 2, 또는 표 12에 기재된 현탁액 제제 3 또는 4) 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 화학식 II 또는 III의 화합물 (또는 그의 제약학적으로 허용되는 염)의 형태 II는 주 1회 약 200 mg의 용량으로 (표 11에 기재된 정제 제제 1 또는 2, 또는 표 12에 기재된 현탁액 제제 3 또는 4) 투여된다.

[0390] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 바람직한 약물동역학적 특징을 갖는 조성물 (예를 들어, 제약 조성물)을 제공한다. 예를 들어, 본 발명의 조성물은 치료학적-활성 형태 (즉, 시도포비르)로의 대사 후 독성 (예를 들어, 신장독성)을 유도하지 않는 대사물의 혈중 수준을 초래하는 화학식 II 또는 III의 화합물 (또는 그의 제약학적으로 허용되는 염)의 형태 II의 혈중 수준을 제공할 수 있다.

[0391] 제약 제제의 유효량은 임상의 또는 다른 양질의 관찰자에 의해 주목된 바와 같은 객관적으로 확인가능한 개선을 제공하는 것이다. 본원에 사용된 용어 "투여량 유효 방식"은 대상체 또는 세포에서 바람직한 생물학적 효과를 생성하는 활성 화합물의 양을 지칭한다.

[0392] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화학식 II, III의 화합물, 또는 또 다른 조성물은 단일 용량으로서 대상체에게 투여될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화학식 II, III, 또는 또 다른 조성물은 다중 용량으로 대상체에게 투여될 수 있다. 다중 용량은 규칙적으로, 예를 들어 12시간마다 1회, 일 1회, 2일마다, 3일마다,

4일마다, 5일마다, 6일마다, 7일마다, 8일마다, 9일마다, 10일마다, 11일마다, 12일마다, 13일마다, 14일마다 또는 15일마다 투여될 수 있다. 예를 들어, 용량은 주 2회 투여될 수 있다. 더욱이, 각각의 개별 용량은 동일하거나 상이한 투여량으로 투여될 수 있다.

[0393] 예를 들어, 대상체는 화학식 II 또는 III을 갖는 화합물 (또는 그의 제약학적으로 허용되는 염)의 형태 II의 약 1 내지 4 mg/kg (예를 들어, 약 1 내지 1.1 mg/kg, 약 1.1 내지 1.2 mg/kg, 약 1.2 내지 1.3 mg/kg, 약 1.3 내지 1.4 mg/kg, 약 1.4 내지 1.5 mg/kg, 약 1.5 내지 1.6 mg/kg, 약 1.6 내지 1.7 mg/kg, 약 1.7 내지 1.8 mg/kg, 약 1.8 내지 1.9 mg/kg, 약 1.9 내지 2.0 mg/kg, 약 2.0 내지 2.1 mg/kg, 약 2.1 내지 2.2 mg/kg, 약 2.2 내지 2.3 mg/kg, 약 2.3 내지 2.4 mg/kg, 약 2.4 내지 2.5 mg/kg, 약 2.5 내지 2.6 mg/kg, 약 2.6 내지 2.7 mg/kg, 약 2.7 내지 2.8 mg/kg, 약 2.8 내지 2.9 mg/kg, 약 2.9 내지 3.0 mg/kg, 약 3.0 내지 3.1 mg/kg, 약 3.1 내지 3.2 mg/kg, 약 3.2 내지 3.3 mg/kg, 약 3.3 내지 3.4 mg/kg, 약 3.4 내지 3.5 mg/kg, 약 3.5 내지 3.6 mg/kg, 약 3.6 내지 3.7 mg/kg, 약 3.7 내지 3.8 mg/kg, 약 3.8 내지 3.9 mg/kg, 또는 약 3.9 내지 4.0 mg/kg)의 제1 용량, 그 후 동일한 주 또는 다음 주에 화학식 II 또는 III (또는 그의 제약학적으로 허용되는 염)의 형태 II의 1 내지 4 mg/kg (예를 들어, 약 1 내지 1.1 mg/kg, 약 1.1 내지 1.2 mg/kg, 약 1.2 내지 1.3 mg/kg, 약 1.3 내지 1.4 mg/kg, 약 1.4 내지 1.5 mg/kg, 약 1.5 내지 1.6 mg/kg, 약 1.6 내지 1.7 mg/kg, 약 1.7 내지 1.8 mg/kg, 약 1.8 내지 1.9 mg/kg, 약 1.9 내지 2.0 mg/kg, 약 2.0 내지 2.1 mg/kg, 약 2.1 내지 2.2 mg/kg, 약 2.2 내지 2.3 mg/kg, 약 2.3 내지 2.4 mg/kg, 약 2.4 내지 2.5 mg/kg, 약 2.5 내지 2.6 mg/kg, 약 2.6 내지 2.7 mg/kg, 약 2.7 내지 2.8 mg/kg, 약 2.8 내지 2.9 mg/kg, 약 2.9 내지 3.0 mg/kg, 약 3.0 내지 3.1 mg/kg, 약 3.1 내지 3.2 mg/kg, 약 3.2 내지 3.3 mg/kg, 약 3.3 내지 3.4 mg/kg, 약 3.4 내지 3.5 mg/kg, 약 3.5 내지 3.6 mg/kg, 약 3.6 내지 3.7 mg/kg, 약 3.7 내지 3.8 mg/kg, 약 3.8 내지 3.9 mg/kg, 또는 약 3.9 내지 4.0 mg/kg)의 하나 이상의 추가의 용량으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 대상체는 약 3 mg/kg의 제1 용량, 그 후 약 1 mg/kg의 하나 이상의 추가의 용량으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 대상체는 약 2 mg/kg의 제1 용량, 그 후 약 3 mg/kg의 하나 이상의 추가의 용량으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 대상체는 4 mg/kg의 제1 용량, 그 후 약 4 mg/kg의 하나 이상의 추가의 용량으로 투여될 수 있다.

[0394] 다중 투여는 또한 다양한 시간 간격으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 제1의 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8 이상의 용량이 6일 간격으로 투여된 후, 추가의 용량이 7일 간격으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 제1의 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8 이상의 용량이 7일 간격으로 투여된 후, 추가의 용량이 3일 간격으로 투여될 수 있다.

[0395] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 대상체에서의 바이러스 감염의 치료적 및/또는 예방적 치료를 위한 91% 초과 의 순도를 갖거나 형태 II인 화학식 II 또는 III을 갖는 화합물 (또는 그의 제약학적으로 허용되는 염)의 형태 II를 포함하는 경구 투여 형태를 제공하며, 여기서, 상기 경구 투여 형태는 인간에게 상기 화합물 약 1 내지 4 mg/kg (예를 들어, 약 1 내지 1.1 mg/kg, 약 1.1 내지 1.2 mg/kg, 약 1.2 내지 1.3 mg/kg, 약 1.3 내지 1.4 mg/kg, 약 1.4 내지 1.5 mg/kg, 약 1.5 내지 1.6 mg/kg, 약 1.6 내지 1.7 mg/kg, 약 1.7 내지 1.8 mg/kg, 약 1.8 내지 1.9 mg/kg, 약 1.9 내지 2.0 mg/kg, 약 2.0 내지 2.1 mg/kg, 약 2.1 내지 2.2 mg/kg, 약 2.2 내지 2.3 mg/kg, 약 2.3 내지 2.4 mg/kg, 약 2.4 내지 2.5 mg/kg, 약 2.5 내지 2.6 mg/kg, 약 2.6 내지 2.7 mg/kg, 약 2.7 내지 2.8 mg/kg, 약 2.8 내지 2.9 mg/kg, 약 2.9 내지 3.0 mg/kg, 약 3.0 내지 3.1 mg/kg, 약 3.1 내지 3.2 mg/kg, 약 3.2 내지 3.3 mg/kg, 약 3.3 내지 3.4 mg/kg, 약 3.4 내지 3.5 mg/kg, 약 3.5 내지 3.6 mg/kg, 약 3.6 내지 3.7 mg/kg, 약 3.7 내지 3.8 mg/kg, 약 3.8 내지 3.9 mg/kg, 또는 약 3.9 내지 4.0 mg/kg)의 투여량으로 투여 시, 약 2000 내지 약 4000 h*ng/mL, 예를 들어, 약 2500 내지 약 3000 h*ng/mL의 상기 화합물의 AUC_{0-inf}를 제공한다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물의 AUC_{0-inf}는 약 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 3000, 3100, 3200, 3300, 3400, 3500, 3600, 3700, 3800, 3900 또는 4000 h*ng/mL 또는 그 안의 임의의 범위이다. AUC_{0-inf}는 관련 기술분야의 임의의 널리 공지된 방법에 의해 및 본원의 실시예에 기재된 바와 같이 측정될 수 있다.

[0396] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 대상체에서의 바이러스 감염의 치료적 및/또는 예방적 치료를 위한 91% 이상의 순도를 갖거나 형태 II인 화학식 II 또는 III의 화합물 (또는 그의 제약학적으로 허용되는 염)의 형태 II를 포함하는 경구 투여 형태를 제공하며, 여기서, 상기 경구 투여 형태는 인간에게 상기 화합물 약 1 내지 4 mg/kg (예를 들어, 약 1 내지 1.1 mg/kg, 약 1.1 내지 1.2 mg/kg, 약 1.2 내지 1.3 mg/kg, 약 1.3 내지 1.4 mg/kg, 약 1.4 내지 1.5 mg/kg, 약 1.5 내지 1.6 mg/kg, 약 1.6 내지 1.7 mg/kg, 약 1.7 내지 1.8 mg/kg, 약 1.8 내지 1.9 mg/kg, 약 1.9 내지 2.0 mg/kg, 약 2.0 내지 2.1 mg/kg, 약 2.1 내지 2.2 mg/kg, 약 2.2 내지 2.3 mg/kg, 약 2.3 내지 2.4 mg/kg, 약 2.4 내지 2.5 mg/kg, 약 2.5 내지 2.6 mg/kg, 약 2.6 내지 2.7 mg/kg, 약 2.7 내지 2.8 mg/kg, 약 2.8 내지 2.9 mg/kg, 약 2.9 내지 3.0 mg/kg, 약 3.0 내지 3.1 mg/kg, 약 3.1 내지 3.2 mg/kg,

약 3.2 내지 3.3 mg/kg, 약 3.3 내지 3.4 mg/kg, 약 3.4 내지 3.5 mg/kg, 약 3.5 내지 3.6 mg/kg, 약 3.6 내지 3.7 mg/kg, 약 3.7 내지 3.8 mg/kg, 약 3.8 내지 3.9 mg/kg, 또는 약 3.9 내지 4.0 mg/kg)의 투여량으로 투여 시, 약 100 내지 약 500 ng/mL, 예를 들어, 약 200 내지 약 400 ng/mL의 상기 화합물의 C_{max} 를 제공한다. 일부 실시양태에서, 화합물의 C_{max} 는 약 100, 약 110, 약 120, 약 130, 약 140, 약 150, 약 160, 약 170, 약 180, 약 190, 약 200, 약 210, 약 220, 약 230, 약 240, 약 250, 약 260, 약 270, 약 280, 약 290, 약 300, 약 310, 약 320, 약 330, 약 340, 약 350, 약 360, 약 370, 약 380, 약 390, 약 400, 약 410, 약 420, 약 430, 약 440, 약 450, 약 460, 약 470, 약 480, 약 490 또는 약 500 ng/mL 또는 그 안의 임의의 범위이다. C_{max} 는 관련 기술분야의 임의의 널리 공지된 방법에 의해 및 본원의 실시예에 기재된 바와 같이 측정될 수 있다.

[0397] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 대상체에서의 바이러스 감염의 치료적 및/또는 예방적 치료를 위한 약 91% 초과를 갖거나 형태 II인 화학식 II 또는 III을 갖는 화합물 (또는 그의 제약학적으로 허용되는 염)의 형태 II를 포함하는 경구 투여 형태를 제공하며, 여기서, 상기 경구 투여 형태는 인간에게 상기 화학식 II 또는 III을 갖는 화합물 (또는 그의 제약학적으로 허용되는 염) 약 1 내지 4 mg/kg (예를 들어, 약 1 내지 1.1 mg/kg, 약 1.1 내지 1.2 mg/kg, 약 1.2 내지 1.3 mg/kg, 약 1.3 내지 1.4 mg/kg, 약 1.4 내지 1.5 mg/kg, 약 1.5 내지 1.6 mg/kg, 약 1.6 내지 1.7 mg/kg, 약 1.7 내지 1.8 mg/kg, 약 1.8 내지 1.9 mg/kg, 약 1.9 내지 2.0 mg/kg, 약 2.0 내지 2.1 mg/kg, 약 2.1 내지 2.2 mg/kg, 약 2.2 내지 2.3 mg/kg, 약 2.3 내지 2.4 mg/kg, 약 2.4 내지 2.5 mg/kg, 약 2.5 내지 2.6 mg/kg, 약 2.6 내지 2.7 mg/kg, 약 2.7 내지 2.8 mg/kg, 약 2.8 내지 2.9 mg/kg, 약 2.9 내지 3.0 mg/kg, 약 3.0 내지 3.1 mg/kg, 약 3.1 내지 3.2 mg/kg, 약 3.2 내지 3.3 mg/kg, 약 3.3 내지 3.4 mg/kg, 약 3.4 내지 3.5 mg/kg, 약 3.5 내지 3.6 mg/kg, 약 3.6 내지 3.7 mg/kg, 약 3.7 내지 3.8 mg/kg, 약 3.8 내지 3.9 mg/kg, 또는 약 3.9 내지 4.0 mg/kg)의 투여량으로 투여 시, 및 상기 화학식 II 또는 III의 화합물 (또는 그의 제약학적으로 허용되는 염)의 시도포비르로의 대사 시, 상기 화학식 II 또는 III을 갖는 화합물 (또는 그의 제약학적으로 허용되는 염)의 C_{max} 의 약 30% 미만, 예를 들어, 상기 화학식 II 또는 III을 갖는 화합물 (또는 그의 제약학적으로 허용되는 염)의 C_{max} 의 약 20% 미만인 상기 시도포비르의 C_{max} 를 제공한다. 일부 실시양태에서, 대사물 (즉, 시도포비르)의 C_{max} 는 화학식 II 또는 III을 갖는 화합물 (또는 그의 제약학적으로 허용되는 염)의 형태 II의 C_{max} 의 약 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15% 또는 10% 미만이다.

[0398] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 인간에게 화학식 II 또는 III을 갖는 화합물 (또는 그의 제약학적으로 허용되는 염)의 형태 II의 상기 화합물 약 2 mg/kg의 투여량으로 투여 시, 약 1000 내지 약 5000 h*ng/mL, 예를 들어, 약 1500 내지 약 4000 h*ng/mL의 시도포비르의 AUC_{0-inf} 를 제공하는, 91% 초과를 갖거나 형태 II인 화학식 II 또는 III을 갖는 화합물 (또는 그의 제약학적으로 허용되는 염)의 형태 II를 포함하는 경구 투여 형태를 제공한다. 일부 실시양태에서, 시도포비르의 AUC_{0-inf} 는 약 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 3000, 3100, 3200, 3300, 3400, 3500, 3600, 3700, 3800, 3900, 4000, 4100, 4200, 4300, 4400, 4500, 4600, 4700, 4800, 4900 또는 5000 h*ng/mL 또는 그 안의 임의의 범위이다.

[0399] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 인간에게 화학식 II 또는 III을 갖는 화합물 (또는 그의 제약학적으로 허용되는 염)의 상기 형태 II 약 2 mg/kg의 투여량으로 투여 시, 약 10 내지 약 100 ng/mL, 예를 들어, 약 20 내지 약 70 ng/mL의 시도포비르의 C_{max} 를 제공하는, 91% 이상의 순도를 갖거나 형태 II인 화학식 II 또는 III을 갖는 화합물 (또는 그의 제약학적으로 허용되는 염)의 형태 II를 포함하는 경구 투여 형태를 제공한다. 일부 실시양태에서, 화학식 II 또는 III을 갖는 화합물 (또는 그의 제약학적으로 허용되는 염)의 형태 II의 C_{max} 는 약 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 또는 100 ng/mL 또는 그 안의 임의의 범위이다.

[0400] 특정 실시양태에서, 경구 투여 형태는 상기 기재된 약물동역학적 특징, 예를 들어, 화학식 II 또는 III을 갖는 화합물 (또는 그의 제약학적으로 허용되는 염)의 형태 II 또는 대사물 (즉, 시도포비르)의 AUC_{0-inf} 또는 C_{max} , 또는 대사물 (즉, 시도포비르) 대 화학식 (I)의 화합물의 C_{max} 비율 중 하나 초과, 예를 들어, 2, 3, 4개 또는 그 이상의 약물동역학적 특징을 임의의 조합으로 제공한다.

[0401] 조성물의 약물동역학적 거동은 집단 내에서 대상체에서 대상체까지 다소 다양할 것이다. 본 발명의 조성물에 대해 상기 기재된 수는 집단 내의 평균 거동을 기준으로 한다. 본 발명은 평균적으로 개시된 범위 내에 해당하

는 조성물을 포함하는 것으로 의도되지만, 특정 대상체는 그 범위 밖에 해당할 수 있다.

- [0402] 제약 조성물은 투여를 위한 지시서와 함께 용기, 팩 또는 디스펜서에 포함될 수 있다.
- [0403] 본 발명의 화합물은 추가로 염을 형성할 수 있다. 모든 이들 형태는 또한 청구된 발명의 범위 내로 고려된다.
- [0404] 정의
- [0405] 본원에 사용된 "제약학적으로 허용되는 염"은 모 화합물이 그의 산 또는 염기 염의 형성에 의해 개질된 본 발명의 화합물의 유도체를 지칭한다. 제약학적으로 허용되는 염의 예로는 염기성 잔기, 예컨대 아민의 광물 또는 유기 산 염, 산성 잔기, 예컨대 카르복실산의 알칼리 또는 유기 염 등을 들 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 제약학적으로 허용되는 염은 예를 들어, 비-독성 무기 또는 유기 산으로부터 형성된 모 화합물의 통상적인 비-독성 염 또는 4급 암모늄 염을 포함한다. 예를 들어, 이러한 통상적인 비-독성 염으로는 2-아세톡시벤조산, 2-히드록시에탄 술폰산, 아세트산, 아스코르브산, 벤젠 술폰산, 벤조산, 중탄산, 탄산, 시트르산, 에데트산, 에탄 디술폰산, 1,2-에탄 술폰산, 푸마르산, 글루코헵톤산, 글루콘산, 글루탐산, 글리콜산, 글리콜리아르사닐산, 핵실레소르신산, 히드라밤산, 브롬화수소산, 염산, 요오드화수소산, 히드록시말레산, 히드록시나프토산, 이세티온산, 락트산, 락토비온산, 라우릴 술폰산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄 술폰산, 나프실산, 질산, 옥살산, 과모산, 판토텐산, 페닐아세트산, 인산, 폴리갈락투론산, 프로피온산, 살리실산, 스테아르산, 수바세트산, 숙신산, 술팜산, 술파닐산, 술프루산, 탄닌산, 타르타르산, 톨루엔 술폰산, 및 통상적으로 발생하는 아민산, 예를 들어, 글리신, 알라닌, 페닐알라닌, 아르기닌 등으로부터 선택된 무기 및 유기 산으로부터 유래된 것들을 들 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0406] 제약학적으로 허용되는 염의 다른 예로는 핵산산, 시클로펜탄 프로피온산, 피루브산, 말론산, 3-(4-히드록시벤조일)벤조산, 신남산, 4-클로로벤젠술폰산, 2-나프탈렌술폰산, 4-톨루엔술폰산, 캄포르술폰산, 4-메틸비시클로-[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카르복실산, 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3차 부틸아세트산, 무콘산 등을 들 수 있다. 본 발명은 또한 모 화합물 중 하나에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들어, 알칼리 금속 이온, 알칼리 토류 이온 또는 알루미늄 이온에 의해 대체되거나; 또는 유기 염기, 예컨대 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민, N-메틸글루카민, 디에틸아민, 디에틸아미노에탄올, 에틸렌디아민, 이미다졸, 리신, 아르기닌, 모르폴린, 2-히드록시에틸모르폴린, 디벤질에틸렌디아민, 트리메틸아민, 피페리딘, 피롤리딘, 벤질아민, 테트라메틸암모늄 히드록시드 등과 배위할 경우 형성되는 염을 포함한다.
- [0407] 제약학적으로 허용되는 염에 대한 모든 참조는 동일한 염의 본원에서 정의된 바와 같은 용매 부가 형태 (용매화물) 또는 결정 형태 (다형체)를 포함함이 이해되어야 한다.
- [0408] 본 발명의 화합물은 또한 에스테르, 예를 들어, 제약학적으로 허용되는 에스테르로서 제조될 수 있다. 예를 들어, 화합물 중의 카르복실산 관능기는 그의 상응하는 에스테르, 예를 들어, 메틸, 에틸 또는 다른 에스테르로 전환될 수 있다. 또한, 화합물 중의 알코올 기는 그의 상응하는 에스테르, 예를 들어, 아세테이트, 프로피오네이트 또는 다른 에스테르로 전환될 수 있다.
- [0409] 화합물, 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염, 에스테르 또는 유도체는 경구로, 비내로, 경피로, 폐내로, 흡입으로, 협측으로, 설하로, 복강내로, 피하로, 근육내로, 정맥내로, 직장내로, 흉막내로, 척추강내로 및 비경구로 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물은 경구로 투여된다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 특정 투여 경로의 이점을 인식할 것이다.
- [0410] 화합물을 이용하는 투여량 처방은 환자의 유형, 중, 연령, 체중, 성별 및 의학적 상태; 치료되는 상태의 중증도; 투여 경로; 환자의 신장 및 간 기능; 및 채용되는 특정 화합물 또는 그의 염을 비롯한 다양한 인자에 따라 선택된다. 통상의 숙련된 의사 또는 수의사는 상태를 예방하거나, 대응하거나, 진행을 정지시키는데 요구되는 약물의 유효량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다.
- [0411] 본 발명의 개시된 화합물의 제제화 및 투여를 위한 기술은 문헌 [Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995)]에서 발견될 수 있다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물, 및 그의 제약학적으로 허용되는 염은 제약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 조합으로 제약 제조에 사용된다. 적합한 제약학적으로 허용되는 담체로는 불활성 고체 충전제 또는 희석제 및 멸균 수용액 또는 유기 용액을 들 수 있다. 화합물은 본원에 기재된 범위의 바람직한 투여량을 제공하기에 충분한 양으로 이러한 제약 조성물에 존재할 것이다.
- [0412] 본원에 개시된 방법은 바람직한 화합물의 대규모 및 소규모 제조 둘 다에 적합함이 이해될 것이다. 본원에 기

재된 방법의 바람직한 실시양태에서, 포스포네이트 에스테르는 대규모로, 예를 들어 실험적/실험실 규모보다는 공업적 제조 규모로 제조될 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 방법에 따른 배치-유형 공정은 적어도 1 g, 또는 적어도 5 g, 또는 적어도 10 g, 또는 적어도 100 g, 또는 적어도 1 kg, 또는 적어도 100 kg의 포스포네이트 에스테르 생성물의 배치의 제조를 허용한다. 더욱이, 본 방법은 HPLC에 의해 측정된 바와 같은 적어도 98%, 또는 적어도 98.5%의 순도를 갖는 포스포네이트 에스테르 생성물의 제조를 허용한다. 본 개시내용에 따른 바람직한 실시양태에서, 이들 생성물은 임의의 형태의 크로마토그래피 (예를 들어, 기체 크로마토그래피, HPLC, 제조용 LC, 크기 배제 크로마토그래피 등)에 의한 정제를 포함하지 않는 반응 순서로 얻어진다.

[0413] 본원에 언급된 모든 특허, 특허 출원 및 간행물은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 하지만, 표현 정의를 함유하는 특허, 특허 출원 또는 간행물이 참조로 포함되는 경우, 이들 표현 정의는 이들이 발견되는 포함된 특허, 특허 출원 또는 간행물에 적용되고, 본 출원의 본문의 나머지, 특히 본 출원의 청구범위에는 적용되지 않음이 이해되어야 한다.

[0414] 본원에 사용된 "대상체"는 "이를 필요로 하는 대상체"와 호환가능하며, 둘 다 바이러스 감염이 역할을 하는 장애를 갖는 대상체, 또는 전체적인 집단에 대하여 바이러스 감염 관련된 질환 또는 장애가 발달될 증가된 위험을 갖는 대상체를 지칭한다. "대상체"는 포유동물을 포함한다. 포유동물은 예를 들어, 인간 또는 적절한 비-인간 포유동물, 예컨대 영장류, 마우스, 래트, 개, 고양이, 소, 말, 염소, 낙타, 양 또는 돼지일 수 있다. 대상체는 또한 조류 또는 가금류일 수 있다. 한 실시양태에서, 포유동물은 인간이다.

[0415] 본원에 사용된 "치료하는", "치료" 또는 "치료하다"는 질환, 상태 또는 장애를 대적하는 목적을 위한 환자의 관리 또는 보호를 기재하며, 질환, 상태 또는 장애의 증상 또는 합병증을 경감시키기 위한, 또는 질환, 상태 또는 장애를 제거하기 위한 본 발명의 다형체 (예를 들어, 다형체 II)의 투여를 포함한다. 용어 "치료하다"는 또한 시험관내의 세포 또는 동물 모델의 치료를 포함할 수 있다.

[0416] 본 발명의 다형체는 또한 관련된 질환, 상태 또는 장애를 예방하기 위해 또는 이러한 목적을 위한 적합한 후보를 확인하기 위해 사용될 수 있다. 본원에 사용된 "예방하는", "예방하다" 또는 "대해 예방하는"은 이러한 질환, 상태 또는 장애의 증상 또는 합병증의 개시를 감소시키거나, 개선하거나, 제거하는 것을 기재한다.

[0417] 본 발명은 그의 바람직한 특정 실시양태와 함께 기재되었지만, 상기 설명 뿐만 아니라 이어지는 실시예는 예시를 위한 것이며 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않음이 이해되어야 한다. 다양한 변화가 이루어질 수 있으며, 등가물은 본 발명의 범위로부터 벗어나지 않고 대체될 수 있고, 또한 다른 측면, 이점 및 변형은 본 발명이 관련되는 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것임이 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해될 것이다.

[0418] 본원에 사용된 "결정질"은 화합물이 3개의 공간 차원으로 특정 결정 패킹 배열로 결정화되거나, 외부 면 평면을 갖는 화합물을 의미한다. 결정질 상태의 화합물은 그의 X선 회절 패턴에서 뚜렷한 샤프한 피크를 나타내며, 전형적으로 명확한 용점을 나타낸다. 상이한 결정 형태는 통상적으로 상이한 X선 회절 패턴, 적외선 스펙트럼, 용점, 밀도 정도, 결정 형상, 광학 및 전기적 특성, 안정성 및 용해도를 갖는다. 재결정화 용매, 결정화 속도, 저장 온도 및 다른 인자는 하나의 결정 형태가 우세하도록 할 수 있다.

[0419] 본원에 사용된 "무정형" 또는 "비-결정질"은 화합물이 그의 X선 회절 패턴에서 임의의 실질적인 피크를 나타내지 않는 것을 의미한다. 전형적으로, 비-결정질 물질은 명확한 용점을 나타내지 않는다.

[0420] "용매화물"은 용매의 화학량론적 또는 비-화학량론적 양을 함유하는 용매 부가 형태를 의미한다. 일부 화합물은 결정질 고체 상태의 용매 분자의 고정된 몰 비율을 트랩하며, 따라서 용매화물을 형성하는 경향을 갖는다. 용매가 물인 경우, 형성되는 용매화물은 수화물이고, 용매가 알코올인 경우, 형성되는 용매화물은 알코올레이트이다. 수화물은 물의 하나 이상의 분자와 물이 그의 분자 상태를 H₂O로서 유지하는 물질의 1종의 조합에 의해 형성되며, 이러한 조합은 1종 이상의 수화물을 형성할 수 있다.

[0421] 본원에 사용된 어구 "제한적으로 허용되는"은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 적당한 이익/위험 비율과 어울리는 과도한 독성, 자극, 알러지 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물, 담체 및/또는 투여 형태를 지칭한다.

[0422] 본원에 기재된 실시양태의 이해를 촉진하는 목적으로, 바람직한 실시양태에 대해 이루어진 참조 및 특정 언어는 동일한 것을 기재하기 위해 사용된다. 본원에 사용된 용어는 단지 특정 실시양태를 기재하는 목적을 위한 것이며, 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 본 개시내용 전반에 걸쳐 사용된 단수 형태 관사

("a", "an" 및 "the")는 내용이 명백하게 달리 나타내지 않는다면 복수 언급대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "조성물"에 대한 언급은 단일 조성물 뿐만 아니라 복수의 이러한 조성물을 포함하며, "치료제"에 대한 언급은 1종 이상의 치료제 및/또는 제약 제제 및 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 그의 등가물 등에 대한 언급이다. 본원에 사용된 모든 퍼센트 및 비율은 달리 지시되지 않는다면 중량 기준이다.

[0423] 용어 "약"은 대략, 부근, 대강 또는 근처를 의미한다. 용어 "약"이 수치 범위와 함께 사용되는 경우, 이는 설명된 수치 범위 위 아래로 경계를 연장함으로써 그 범위를 변형한다. 일반적으로, 용어 "약"은 본원에서 20%의 편차로 언급된 범위 위 아래의 수치 값을 변형하기 위해 사용된다.

[0424] 과도적 어구에서이든 또는 청구범위의 본문에서이든 본 개시내용에 사용된 용어 "포함하다" 및 "포함하는"은 개방-말단 의미를 갖는 것으로 해석되어야 한다. 즉, 이 용어는 어구 "적어도 갖는" 또는 "적어도 포함하는"과 동의어로 해석되어야 한다. 공정의 내용에서 사용되는 경우, 용어 "포함하는"은 공정이 적어도 인용된 단계를 포함하지만, 추가의 단계를 포함할 수 있음을 의미한다. 분자, 화합물 또는 조성물의 내용에서 사용되는 경우, 용어 "포함하는"은 화합물 또는 조성물이 적어도 인용된 특징 또는 성분을 포함하지만, 또한 추가의 특징 또는 성분을 포함할 수 있음을 의미한다.

[0425] 본원에 사용된 모든 퍼센트 및 비율은 달리 지시되지 않는다면 중량 기준이다. 본 발명의 다른 특징 및 이점은 여러가지 실시양태로부터 명백하다. 제공된 실시예는 본 발명을 실시하기에 유용한 여러가지 성분 및 방법을 예시한다. 실시예는 청구된 발명을 제한하지 않는다. 본 개시내용에 기초하여, 통상의 기술자는 본 발명을 실시하기에 유용한 다른 성분 및 방법을 확인하고 채용할 수 있다.

[0426] **실시예**

[0427] **실시예 1 - 포스폰산, [[(S)-2-(4-아미노-2-옥소-1(2H)-피리미디닐)-1-(히드록시메틸) 에톡시]메틸]모노[3-(헥사데실옥시)프로필] 에스테르 (화합물 1)의 일반적 제조**

[0428] 단계 1: (S)-N1-[(2-히드록시-3-트리페닐메톡시)프로필] 시토신 (화합물 2)의 제조

[0429] 디메틸포름아미드 (73.2 kg) 중 (S)-트리틸 글리시딜 에테르 (56.4 kg, 178.22 mol), 시토신 (18.0 kg, 162.02 mol), 및 탄산칼륨 (2.20 kg, 16.20 mol)의 슬러리를 85 내지 95°C로 가열하였다. 9시간 후, 반응 혼합물을 66 내지 70°C로 냉각시키고, 톨루엔 (216.0 kg)으로 켄칭하였다. 생성된 슬러리를 추가로 -10 내지 5°C로 냉각시키고, 여과하여 고체를 수집하였다. 이 물질을 톨루엔 (38.9 kg)으로 세척하고, 15 내지 25°C에서 톨루엔 (168.8 Kg)에 재-현탁시키고, 다시 한번 여과하였다.

[0430] 잔류의 시토신 및 공정-관련된 불순물을 추가로 제거하기 위해, 화합물을 아세톤 (36.0 Kg)으로 세척한 후, 17 내지 22°C에서 물/아세톤 (90.0 kg/54.0 Kg)에서 고체를 연화처리하고, 추가의 아세톤 세척 (36.0 Kg)으로 종료하는 정제 사이클을 수행하였다. 이 사이클을 몇 회 반복하여 생성물의 순도를 개선시키지만, 적어도 1회 수행해야 한다.

[0431] 아세톤 (178.9 Kg) 중 여과 케이크의 현탁액을 35 내지 45°C에서 제조하였다. 3시간 후, 반응 혼합물을 여과하고, 생성된 고체를 아세톤 (36.0 Kg)으로 세척하여 화합물 2 (45.0 kg, 65% 수율)를 얻고, 진공에서 40°C 이하에서 12시간 동안 건조시켰다. 화합물의 순도를 HPLC 분석을 통해 측정하였다 (>99.0%). 화합물을 NMR에 의해 분석하였다. NMR 특성화는 화합물 2의 구조와 일치하였다.

[0432] 단계 2: **포스폰산**
[[(S)-2-(4-아미노-2-옥소-1(2H)-피리미디닐)-1-(히드록시메틸)-2-(트리페닐메톡시)에틸]메틸]모노[3-(헥사데실옥시)프로필] 에스테르 (화합물 3)의 제조

[0433] 화합물 2 (45.0 kg, 105.26 mol), P-[[[(4-메틸페닐)술포닐]옥시]메틸]-, 모노[3-(헥사데실옥시)프로필]에스테르, 나트륨 염 (화합물 4) (66.1 kg, 115.79 mol), 마그네슘 tert-부톡시드 (18.9 kg, 110.53 mol) 및 디메틸포름아미드 (135.0 kg)의 용액을 75 내지 85°C에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 25 내지 35°C로 냉각시키고, 이소프로필 아세테이트 (387 kg)를 첨가하였다. 첨가 완료 후, 반응 혼합물을 추가로 15 내지 25°C로 냉각시키고, HCl (수성; 290.8 kg 물로 희석된 22.8 kg 진한 HCl) 및 NaCl (수성; 606.3 kg 물에 용해된 161.10 kg 염화나트륨)로 추출하였다. 생성된 유기 층을 진공 증류하고, 농축물을 메탄올로 2회 세척하여 임의의 잔류의 이소프로필 아세테이트를 제거하여 화합물 3을 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0434] 단계 3: **포스폰산, [[(S)-2-(4-아미노-2-옥소-1(2H)-피리미디닐)-1-(히드록시메틸) 에톡시]메틸]모노[3-(헥사데**

실속시)프로필] 에스테르 (화합물 1)의 합성

[0435] 염화수소 기체 (11.7 kg, 320.9 mol)를 메탄올 (276.3 kg) 중 조 화합물 3 농축물의 냉각된 (-5 내지 5℃) 용액을 함유하는 반응기에 충전하였다. 염화수소 기체를 반응 용기 중 용매 선 아래로 전체 반응 온도가 -5 내지 15℃를 유지하는 속도로 도입하였다. 첨가 완료 후, 반응 혼합물을 15 +/- 5℃ 이하에서 2시간 동안 유지한 후, 다시 여과하였다. 여액을 물 (408.4 kg)로 희석하고, 반응 혼합물의 pH를 NaOH (수성; 50% NaOH (수성) 용액 29.4 kg을 337.6 kg 물로 희석함)로 pH=2.3 내지 2.7로 조정하였다. 생성된 고체를 여과를 통해 수집하고, 물 (137.6 kg)로 세척하고, 아세톤 (177.1 kg)에 35 내지 45℃에서 1시간 동안 재-현탁시켰다. 최종 여과 및 아세톤 세척 (2x 91.7 kg) 후 고체를 40℃에서 12시간 동안 건조시켰다.

[0436] 최종 단계는 조 생성물을 메탄올 (320.8 kg) 중에서 60 내지 70℃로 가열한 후, 하기 기재된 바와 같은 몇몇 저속 냉각 및 여과 사이클로 처리하는 것을 포함하였다:

[0437] 용액을 연마 여과한 후, 60 +/-2℃로 냉각시켰다. 반응을 60 +/-2℃에서 약 2시간 동안 유지하였다. 그 후, 용액을 50 +/-2℃로 약 6시간 동안, 그 후 20+/-3℃로 약 2시간 동안 냉각시켰다.

[0438] 냉각된 용액을 여과하여 용액으로부터 고체를 수집한 후, 메탄올 (91.7 kg)로 세척하였다.

[0439] 고체 물질을 메탄올 (320.8 kg)에 60 내지 70℃에서 용해시켰다. 용해되면, 반응 혼합물을 60 +/-1℃에서 추가의 20분 동안 교반한 후, 화합물 1 시드 원액 (390.0 g)을 첨가하였다. 시드 원액의 첨가 후, 반응 혼합물을 추가의 2시간 동안 60℃에서 교반하였다. 반응물을 교반하면서 50+/-3℃로 다음 8시간에 걸쳐 서서히 냉각시켰다. 50℃에 도달하면, 반응 온도를 추가의 2시간 동안 유지하였다. 6시간에 걸친 최종 냉각 사이클로 반응 혼합물을 20+/-3℃로 만들고, 추가의 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하여 고체를 수집하고, 수집된 고체를 메탄올로 세척하고, 40℃ 이하에서 24시간 동안 건조시켜 화합물 1 (41.1 g, 72.4% 수율)을 수득하였다. 수득물의 순도를 HPLC에 의해 99.0% 초과로 측정하였다. DSC 및 XRPD를 수행하였다. DSC 및 XRPD 데이터는 형태 II를 포함하는 조성물과 일치하였다.

[0440] **실시예 2 - 파일럿 결정화**

[0441] 화합물 1 약 5 g을 메탄올로부터 결정화하였다. 시딩 양 (3% 이하), 시드 온도 (56℃ 내지 61℃), 공정 부피 (8.5 내지 10), 출발 물질 (형태 II 대 형태 H), 과량의 물 함량 (93:7 메탄올:물 이하), 및 휘젓기 속도를 비롯한 상이한 공정 파라미터의 효과를 결정화 공정에 대해 평가하였다. 공정이 형태 II로 시딩되지 않은 경우를 포함하여 형태 II를 각각의 결정화 시도로부터 회수하였다. 각각의 결정화는 저속 냉각 공정 및 연장된 슬러리 시간을 이용하였다.

[0442] SEM 화상을 몇몇 결정화 샘플 상에서 수집하였다. 대부분의 샘플은 응집체 및 매우 얇은 판-형상 입자의 조합을 함유하였다. 관찰된 응집체는 기존의 입자 상의 성장 보다는 미세 입자의 2차 핵형성 및 고결로 인한 것일 수 있다.

[0443] 0.5% 시드 및 3% 시드로의 결정화로부터 생성된 입자 및 응집체에서 사소한 차이가 관찰되었다 (도 22 및 23). 이들 로트의 입자 크기 분석은 3% 시딩된 샘플이 결정 성장에 이용가능한 입자의 보다 많은 수/표면적으로 인해 예상되는 바와 같이 0.5%보다 작은 d10, d50 및 d90 값을 가졌음을 나타내었다. 출발 물질로서 수화물 (형태 H)을 사용하여 결정화되거나, 결정화 동안 과량의 물을 함유한 샘플은 보다 적은 정도의 응집을 갖는 샘플을 생성하는 것으로 나타났다. 보다 높은 물 함량은 용해도 또는 유도 시간을 변화시키며, 다른 샘플에서 관찰된 2차 핵형성 및 응집을 회피할 수 있다.

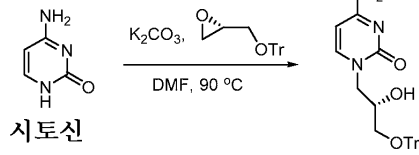
[0444] 저속 휘젓기로 제조된 샘플은 여전히 유의한 응집을 나타내었다. 형태 II를 이용한 시딩 단계는 형태의 제어를 위해 수행된다. 냉각 프로파일과 함께 시딩 단계의 최적화 (크기, 양, 슬러리 시간 등)는 보다 작은 입자, 응집, 및 바람직하지 않은 형태 I의 형성을 생성하는 2차 핵형성을 회피한다. 연장된 슬러리 시간의 포함은 생성되는 입자의 형태 I의 보다 안정한 형태 II로의 전환을 돕는다. 물 함량의 최소 수준으로의 감소는 수화물의 형성을 선호하는 조건을 회피한다.

[0445] **실시예 3: 화합물 1 형태 II의 합성 방법, 예를 들어, 상업적 합성**

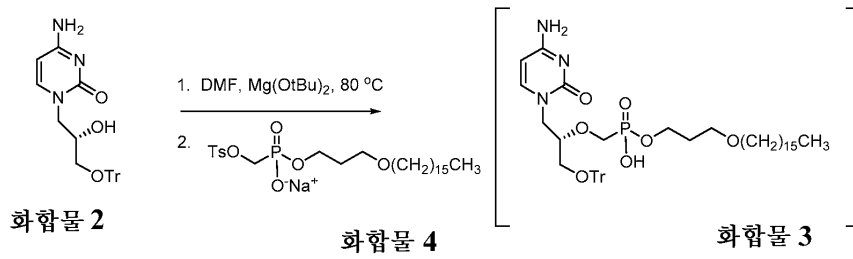
[0446] 반응식 1

단계 1

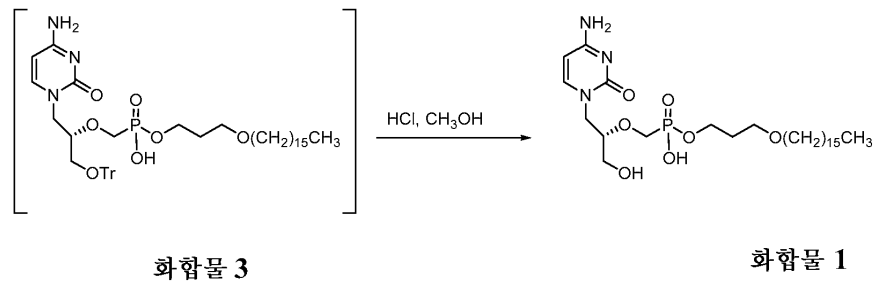
4-아미노피리미딘-2(1H)-온



단계 2A

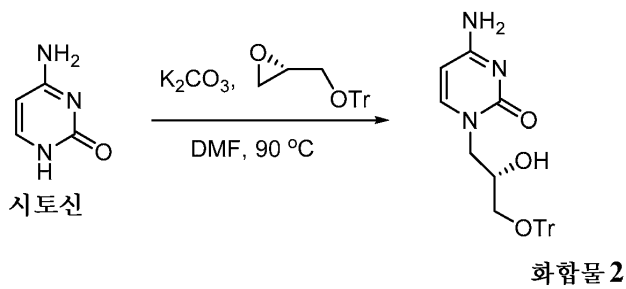


단계 2B



[0447]

[0448] 단계 1: (S)-4-아미노-1-(2-히드록시-3-(트리틸옥시)프로필)피리미딘-2(1H)-온 (화합물 2)의 합성



[0449]

[0456] 대표적인 물질 비율:

| | | |
|---|---------------------|---------------------------------------|
| (S)-4-아미노-1-(2-히드록시-3-(트리틸옥시)프로필)피리미딘-2(1H)-온 (화합물 2) | 120 kg (238.6 몰) | 45.0 kg (105.3 mol) |
| 포스폰산, P-[[[(4-메틸페닐)술폰닐]옥시]메틸]-, 모노[3-(헥사데실옥시)프로필]에스테르, 나트륨 염(화합물 4) | 151.4 kg (265.3 몰) | 66.1 kg (115.8 mol) |
| 마그네슘 디-tert-부톡시드 | 43.3 kg (253.9 몰) | 18.9 kg (110.5 mol) |
| N,N-디메틸포름아미드 | 309 kg | 273.0 kg |
| 이소프로필 아세테이트 | 824.0 kg | 387.0 kg |
| 염산 | 51.5 kg | 22.8 kg |
| 물 (염산 용액에 대해) | 177.2 gal | 290.8 kg |
| 염화나트륨 (염수) | 370.8 kg | 161.3 kg |
| 물 (염수 용액에 대해) | 207.7 gal | 606.3 kg |
| 메탄올 | 1905 kg | 852 kg |
| 염화수소 기체 | 26.8 kg | 11.7 kg |
| 물 | 199 kg | 546.0 kg |
| 아세톤 | 3,121 kg | 537.6 kg |
| 메탄올 (재결정화를 위해) | 3,254 kg | 1250 kg |
| 수산화나트륨 | 103.0 kg | 29.4 kg |
| 물 (수산화나트륨 용액에 대해) | | 337.6 kg |
| CMX001 시드 원액 | | 390.0 g |
| 수득량 | 87.0 kg 내지 100.5 kg | 38.4 kg 내지 44.3 kg (68.4 내지 79.0 mol) |

[0457]

[0458]

질소 분위기 하에, 주위 온도에서, 무수 N,N-디메틸포름아미드-세정된 (2x) 반응기를 무수 N,N-디메틸포름아미드, 화합물 2, 마그네슘 디-tert-부톡시드, 및 화합물 4로 충전하였다. 반응 혼합물을 가열하고, 완료될 때까지 75 내지 85°C에서 유지하였다. 그 후, 반응 혼합물을 25 내지 35°C로 냉각시키고, 이소프로필 아세테이트로 희석하고, 염산 수용액으로 세척하였다. 수성 층을 제거하고, 유기 층을 염화나트륨 용액으로 2회 세척하였다. 유기 상을 농축시키고, 용매를 진공 증류를 통해 이소프로필 아세테이트에서 메탄올로 전환시켰다. 생성된 메탄올 중 중간체 (화합물 3)의 용액을 -5 내지 5°C로 냉각시켰다. 염화수소 기체를 반응기에 충전하고, 반응물을 반응이 완료될 때까지 대략 15°C에서 휘저었다. 그 후, 반응 혼합물을 여과하여 임의의 불용성 물질을 제거하였다. 혼합물을 물로 켄칭하고, pH를 수산화나트륨 용액으로 대략 2.5로 조정하였다. 생성된 고체를 여과하고, 물로 세척하였다. 고체를 아세톤에서 대략 40°C에서 연화처리하고, 여과하고, 아세톤으로 세척하고, 건조시켰다. 고체를 메탄올로부터 재결정화하고, 여과하고, 메탄올로 세척하였다. 고체를 메탄올로부터 제2 회 재결정화하고, 메탄올로 세척하였다. 고체를 메탄올에 용해시키고, 형체 형태 II 시드 원액으로 시딩하였다. 생성된 고체를 여과를 통해 수집하고, 메탄올로 세척하고, 잔류하는 0.5% 이하의 잔류의 용매가 있을 때까지 진공 하에 대략 40°C에서 건조시켰다. 화합물 1 형체 형태 II의 전형적인 수율: 화합물 2를 기준으로 이론의 65

내지 75%.

[0459] 단계 3: 샘플 재결정화 절차

[0460] 대표적인 물질 비율

| | | |
|---|------------------|-----------------|
| 3-(헥사데실옥시)프로필 히드로겐 ((S)-1-(4-아미노-2- 옥소피리미딘-1(2H)-일)-3- 히드록시프로판-2- 일옥시)메틸포스포네이트 (화합물 1) | 40.0 kg (71.2 몰) | 60 g |
| n-헵탄 | 253.0 kg | 400 mL |
| 메탄올 | 487.9 kg | 400 mL + 500 mL |
| 화합물 1 시드 원액 (형체 형태 II) | 360.0 g | |

[0461]

[0462] 파트-1. 메탄올로부터의 재가공:

[0463] 단계 2B로부터 얻어진 고체 (화합물 1)를 1L 둥근-바닥 플라스크에서 환류 MeOH (450 mL, 65°C 근처에서)에 용해시키고, 얻어진 투명한 용액을 65°C 근처에서 1시간 동안 가열하고, 61°C 근처로 냉각시켰다.

[0464] 내용물을 60°C에서 1시간 동안 교반한 후, 8시간에 걸쳐 50°C로 점차적으로 냉각시켰다. 50°C에서 2시간 동안 유지한 후, 내용물을 적어도 6시간에 걸쳐 (밤새) 추가로 50°C에서 20°C로 냉각시키고, 20°C에서 적어도 2시간 동안 교반하고, 여과하였다.

[0465] 얻어진 고체를 MeOH (2 x 25 mL)로 세척하고, 45°C에서 진공 하에 건조시켰다. 이 공정을 다시 2회 더 반복하였다.

[0466] 파트-2A. MeOH-헵탄으로부터의 재가공:

[0467] 1L 3-구 둥근 바닥 플라스크에서 환류 MeOH (360 mL, 64°C 근처에서)에 용해된 **화합물 1** (60 g)의 고온 용액에 n-헵탄 (360 mL)을 내부 온도를 50°C 초과로 (40분에 걸쳐) 유지함으로써 서서히 첨가하였다. 내용물을 55°C 근처에서 30분 동안 유지한 후, 6시간에 걸쳐 40°C로 점차적으로 냉각시켰다.

[0468] 40°C에서 2시간 동안 교반한 후, 내용물을 적어도 6시간에 걸쳐 40°C에서 20°C로 점차적으로 냉각시키고, 20°C에서 적어도 2시간 동안 교반하였다.

[0469] 얻어진 고체를 여과하고, n-헵탄 (2x 20 mL) 및 MeOH (2x 20mL)로 순차적으로 세척하고, 진공 하에 45°C 이하에서 12시간 동안 건조시켜 백색 고체를 수득하였다. 여액을 농축 건조시키고, 회백색 고체 (2.6g)를 얻었다.

[0470] 파트-2B. MeOH 중에서의 형태 전환 (공정은 3회 수행되고, 마지막 재결정화에 대해서만 형태 II로 시당함):

[0471] 파트-2A에서 얻어진 고체를 1L 둥근 바닥 플라스크에서 환류 MeOH (450 mL, 65°C 근처에서)에 용해시키고, 얻어진 투명한 용액을 65°C 근처에서 1시간 동안 유지하고, 대략 61°C로 냉각시키고, **화합물 1** (1g)로 시당하였다.

[0472] 내용물을 60°C에서 1시간 동안 교반한 후, 8시간에 걸쳐 50°C로 점차적으로 냉각시켰다. 50°C에서 2시간 동안 유지한 후, 내용물을 적어도 6시간에 걸쳐 (밤새) 추가로 50°C에서 20°C로 냉각시키고, 20°C에서 적어도 2시간 동안 교반하고, 여과하였다.

[0473] 얻어진 고체를 MeOH (2 x 25 mL)로 세척하고, 45°C에서 진공 하에 건조시켜 밝은 백색 결정질 고체 (57g)를 수득하였다.

[0474] 대략적 수율: 화합물 1을 기준으로 85 내지 95%.

[0475] 화합물 1의 제조 공정은 중간체의 일정한 품질을 보장하기 위해 4개의 공정내 점검을 함유하였다: 1. 잔류하는

화합물 2의 수준 (10.0% 이하 (AUC, HPLC)이어야 함)을 측정함으로써 반응이 완료되는지 확인; 2. 이소프로필 아세테이트의 함량 (잔류하는 이소프로필 아세테이트의 양은 5.0% 이하 (AUC, GC)이어야 함)을 측정; 3. 잔류하는 화합물 3의 양 (5.0% 이하 (AUC, HPLC)이어야 함)을 측정함으로써 반응이 완료되는지 확인; 4. 잔류의 아세톤의 양 (잔류의 아세톤의 양은 LOD ≤ 0.4% (기체 크로마토그래피)임)을 측정; 5. 잔류의 용매 점검 (LOD ≤ 0.4%)과 함께 최종 생성물이 건조함을 보장.

[0476] 실시예 4: 화합물 1 제2 정제 절차

[0477] 사용된 물질

| | |
|--|--------------------|
| 3-(헥사데실옥시)프로필 히드로젠 ((S)-1-(4-아미노-2-옥소피리미딘-1(2H)-일)-3-히드록시프로판-2-일옥시)메틸포스포네이트 (CMX001) | 40.0 kg (71.2 mol) |
| n-헵탄 | 219.0 kg |
| 메탄올 | 521.9 kg |
| CMX001 시드 원액 (형체 형태 II) | 360.0 kg |

[0478] 절차:

[0479] 질소 분위기 하에, 반응기를 CMX001 및 메탄올로 충전하였다. 혼합물을 환류 가열하고 (약 65°C), 투명한 용액이 형성될 때까지 교반하였다. 온도를 50°C 초과로 유지하면서 n-헵탄을 약 40분의 시간에 걸쳐 반응기에 서서히 첨가하였다. 온도를 약 55°C에서 30분 동안 유지한 후, 6시간의 시간에 걸쳐 약 40°C로 냉각시켰다. 혼합물을 약 40°C에서 2시간 동안 교반한 후, 6시간의 시간에 걸쳐 20°C로 냉각시켰다. 혼합물을 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 그 후, 혼합물을 여과하고, n-헵탄 및 메탄올로 세척하고, 진공 하에 45°C 이하에서 건조시켰다.

[0481] 생성된 고체 및 메탄올을 질소 분위기 하에 반응기에 충전하였다. 혼합물을 환류 가열하고, 적어도 1시간 동안 교반하였다. 온도를 60 ± 2°C로 조정하고, CMX001 시드 원액 (형체 형태 II)을 반응기에 첨가하였다. 혼합물을 적어도 1시간 동안 60 ± 2°C에서 교반한 후, 적어도 8시간에 걸쳐 50 ± 2°C로 냉각시켰다. 혼합물을 50 ± 2°C에서 적어도 2시간 동안 교반한 후, 적어도 6시간에 걸쳐 20 ± 3°C로 냉각시켰다. 그 후, 혼합물을 20 ± 3°C에서 2시간 동안 교반하고, 메탄올로 세척하고, 건조될 때까지 (잔류의 n-헵탄 수준이 5000 ppm 이하일 때) 45°C 이하에서 건조시켰다.

[0482] 상기 재결정화 단계를 물질이 바람직한 순도에 도달할 때까지 반복적으로 (예를 들어, 1회, 2회, 3회 또는 그 이상의 횟수) 반복하였다. 그 후, 물질을 분쇄하고, 패키징하였다.

[0483] 이렇게 생성된 5g 샘플을 샘플 3으로 표지하고, DSC 및 XRPD 분석으로 처리하였다. 결과는 도 20 내지 26에 주어진다.

[0484] 수득량은 대략 화합물 1 36.0 kg 내지 39.2 kg (64.1 내지 69.8 몰) (이론의 90 내지 98%)이다.

[0485] 정제된 화합물 1의 제조 공정은 중간체의 품질을 보장하기 위해 2개의 공정내 점검을 함유하였다: 1. 잔류의 n-헵탄이 5000 ppm 이하임을 확인; 2. 최종 생성물이 건조함을 확인 (LOD ≤ 0.4%). 잔류의 메탄올 (≤ 300 ppm), 아세톤 (≤ 200 ppm), 이소프로필 아세테이트 (≤ 200 ppm), DMF (≤ 200 ppm), 톨루엔 (≤ 200 ppm), 헵탄 (≤ 5000 ppm) 및 물 이외의 총 휘발물 (≤ 6200)은 GC-HS에 의해 수행하였다.

[0486] 실시예 5 - 화합물 1 형태 II의 특성화

[0487] 일반사항

[0488] 실시예 2에 기재된 방법에 의해 단리된 화합물 1 형태 II를 XRPD에 의해 특성화하였다. XRPD 패턴은 결정질 물질과 일치하였다. 결정질 물질을 인덱싱하여 결정이 주로 단일 상으로 이루어졌는지 측정하였다. 결정질 형태의 ¹H NMR 분광학은 화합물 1의 화학 구조와 일치하였다. DSC 온도기록도를 수행하였으며, 이는 약 43°C에서의 부차 흡열 (피크 최대치), 그 후 약 90 및 약 95°C에서의 중복되는 주요 흡열 (피크 최대치)을 나타내었다. 최

중 흡열은 약 196°C에서 개시점을 갖는 것으로 관찰되었다. 고온 스테이지 현미경검사는 약 98°C에서 관찰된 일부 잠재적 승화 외에 약 189°C에서의 유동 전 유의한 관찰을 나타내지 않았다. 보다 저속 냉각 프로파일에서, 그러나 임의의 교반이 없는 메탄올 결정화는 또한 형태 II를 형성하였다. 교반 없이 형성된 형태 II의 DSC 온도기록도는 약 41°C에서의 부차 흡열, 약 90 및 약 95°C에서의 중복되는 흡열 (피크 최대치), 및 약 200°C에서 개시점을 갖는 최종 흡열을 가졌다.

- [0489] 결정화
- [0490] 결정화 실험을 줄라보 (Julabo) F26 냉각기/순환기를 갖는 메틀러 톨레도 이지맥스 (Mettler Toledo EasyMax)™102를 사용하여 수행하였다. 결정화를 탁도 프로브, 온도 프로브 및 오버헤드 교반을 갖는 100-mL 유리 반응기에서 수행하였다. 이지맥스™ 상에서 수행된 실험은 비-GMP 조건 하에 수행되었다.
- [0491] 이지맥스를 사용한 결정화 파일럿은 약 5 그램 규모로 구동되었다. 각각의 실험에서, 출발 물질을 약 65°C로 가열하여 완전한 용해를 보장하였다. 몇몇 공정 파라미터는 각각의 실험에서 다양하였지만, 저속 냉각 (9시간 초과) 프로파일을 각각의 결정화에 사용하였다. 시딩이 이용된 실험에서, 형태 II의 수동 분쇄된 시드를 사용하였다. 고체를 진공 여과에 의해 단리하고, 진공 오븐에서 약 40°C 내지 약 48°C에서 건조시켰다.
- [0492] 시차 주사 열량측정 (DSC)
- [0493] DSC를 TA 인스트루먼트 Q2000 시차 주사 열량계를 사용하여 수행하였다. 온도 보정은 NIST-추적가능한 인듐 금속을 사용하여 수행하였다. 샘플을 알루미늄 DSC 팬 상에 정치하고, 뚜껑으로 덮고, 중량을 정확하게 기록하였다. 샘플 팬으로서 설정된 칭량된 알루미늄 팬을 셀의 참조 측 상에 정치하였다. 온도기록도 상의 방법 코드는 출발 및 종료 온도 뿐만 아니라 가열 속도에 대한 약어이다; 예를 들어, -30-250-10은 "-30°C 내지 250°C, 10°C/분에서"를 의미한다. 예를 들어, 도 4를 참조한다.
- [0494] 고온 스테이지 현미경검사 (HSM)
- [0495] 고온 스테이지 현미경검사를 스폿 인사이트 (SPOT Insight)™ 컬러 디지털 카메라가 구비된 레이카 (Leica) DM LP 현미경 상에 실장된 링크암 (Linkam) 고온 스테이지 (FTIR 600)를 사용하여 수행하였다. 온도 보정은 USP 용점 표준물을 사용하여 수행하였다. 샘플을 커버 글래스 상에 정치하고, 제2 커버 글래스를 샘플의 상부에 정치하였다. 스테이지가 가열될 때, 각각의 샘플을 십자형 편광자 및 1차 적색 보정기를 갖는 10 또는 20 대물렌즈를 사용하여 육안으로 관찰하였다. 화상을 스폿 소프트웨어 (v. 4.5.9)를 사용하여 캡처하였다.
- [0496] 주사 전자 현미경검사 (SEM)
- [0497] SEM을 에버하트 토른리 (ET) 검출기가 구비된 FEI 콰타 200 주사 전자 현미경을 사용하여 수행하였다. 화상을 수집하고, 각각 xTm (v. 2.01) 및 XT Docu (v. 3.2) 소프트웨어를 사용하여 분석하였다. 배율은 NIST-추적가능한 표준물을 사용하여 확인하였다. 소량을 알루미늄 마운트 상에 지지된 탄소 흡착 탭 상에 정치함으로써 각각의 샘플을 분석용으로 제조하였다. 그 후, 각각의 샘플을 크레스팅톤 108오도 스퍼터 코터를 사용하여 대략 20 mA 및 0.13 mbar (Ar)에서 75초 동안 Au/Pd로 스퍼터 코팅하였다. 각각의 샘플을 고진공 하에 5.0 kV의 빔 전압을 사용하여 관찰하였다. 각각의 화상에 대해 보고된 배율을 초기 데이터 획득 시 계산하였다. 각각의 화상의 하부 부분에서 보고된 스케일 바는 리사이징 시 정확하며, 크기 측정을 할 경우 사용되어야 한다.
- [0498] X선 분말 회절 (XRPD)
- [0499] 도 1, 2, 10, 12 내지 14, 및 16 내지 17에 나타난 XRPD 패턴은 반사 또는 투과 기하학으로 파날리티칼 익스퍼트 (PANalytical X'Pert) PRO MPD 회절계로 수집하여 패턴 매치 2.3.6. XRPD 패턴을 사용하여 생성하였다. 반사 기하학을 위해, 회절계를 대칭 브래그-브렌타노 (Bragg-Brentano) 기하학을 사용하여 배치하고, Cu K α 조사의 입사 빔을 긴 미세-초점 소스 및 니켈 필터를 사용하여 생성하였다. 샘플의 시편을 규소 제로-배경 기재 상에 중심화된 얇은 원형 층으로서 제조하였다. 산란 방지 슬릿 (SS)을 사용하여 공기에 의해 생성되는 배경을 최소화하였다. 투과 기하학에서, 회절계는 옵티스 (Optix) 긴 미세-초점 소스를 사용하여 생성된 Cu 조사의 입사 빔을 사용하였다. 타원형으로 등급화된 다층 거울을 사용하여 시편을 통해 및 검출기 상으로 Cu K α X선을 초점화하였다. 샘플의 시편을 3- μ m-두께 필름 사이에 끼우고, 투과 기하학에서 분석하였다. 빔-정지, 짧은 산란 방지 연장, 및 산란 방지 나이프 에지를 사용하여 공기에 의해 생성되는 배경을 최소화하였다. 투과 배치를 이 연구 전반에 걸쳐 가장 빈번하게 사용하였다. 모든 배치에 대해, 분석 전에, 규소 시편 (NIST SRM 640 d)을 분석하여 Si 111 피크 위치를 확인하였다. 입사 및 회절 빔에 대한 슬릿 슬릿을 사용하여 축 발산으로부터의 확대를 최소화하였다. 회절 패턴을 샘플로부터 240 mm에 위치한 주사 위치-민감성 검출기 (엑스셀러레이터

(X'Celerator)) 및 데이터 콜렉터 (Data Collector) 소프트웨어 v. 2.2b를 사용하여 수집하였다.

- [0500] 안톤 파르 (Anton Paar) TTK 450 스테이지를 사용하여 계내 XRPD 패턴을 온도의 함수로서 수집하였다. 샘플을 샘플 홀더 바로 아래에 위치한 저항 히터로 가열하고, 온도를 시편 홀더에 위치한 백금-100 저항 센서로 모니터링하였다. 히터를 켜고, 데이터 콜렉터로 접속된 안톤 파르 TCU 100에 의해 제어하였다.
- [0501] 도 20, 21 및 25에 나타난 XRPD 패턴을 옵티스 긴 미세-초점 소스를 사용하여 생성된 Cu 조사의 입사 빔을 사용하여 파날리틱알 엑스퍼트 PRO MPD 회절계로 수집하였다. 타원형으로 등급화된 다층 거울을 사용하여 시편을 통해 및 검출기 상으로 Cu K α X선을 초점화하였다. 분석 전에, 규소 시편 (NIST SRM 640d)을 분석하여 Si 111 피크의 관찰된 위치가 NIST-인증된 위치와 일치함을 확인하였다. 샘플의 시편을 3- μ m-두께 필름 사이에 끼우고, 투과 기하학에서 분석하였다. 빔-정지, 짧은 산란 방지 연장, 및 산란 방지 나이프 에지를 사용하여 공기에 의해 생성되는 배경을 최소화하였다. 입사 및 회절 빔에 대한 슬러 슬릿을 사용하여 축 발산으로부터의 확대를 최소화하였다. 회절 패턴을 시편으로부터 240 mm에 위치한 주사 위치-민감성 검출기 (엑스셀러레이터) 및 데이터 콜렉터 소프트웨어 v. 2.2b를 사용하여 수집하였다. 패턴매치 (PatternMatch) v2.3.6을 사용하여 도 25를 생성하였다.
- [0502] 컴퓨터 기술
- [0503] XRPD 인덱싱
- [0504] XRPD 패턴을 엑스-퍼트 하이 스코어 플러스 (v.2.2.1)를 사용하여 인덱싱하였다. 인덱싱 및 구조 개량은 "SSCI 비-cGMP 활성화에 대한 절차" 하에 수행된 컴퓨터 연구이다. 허용된 피크 위치 및 관찰된 피크 사이의 일치하는 일치하는 단위 셀 측정을 지시하였다. 패턴의 성공적인 인덱싱은 샘플이 주로 단일 결정질 상으로 이루어졌음을 지시하였다. 할당된 소광 기호와 일치하는 공간군, 단위 셀 파라미터, 및 유도된 양을 각각의 형태에 대한 인덱싱 솔루션을 제공하는 각각의 도면에 표로 나타내었다. 잠정적 인덱싱 솔루션을 확인하기 위해, 결정학적 단위 셀 내의 분자 패킹 모티프를 측정한다.
- [0505] XRPD 피크 확인
- [0506] 대부분의 상황 하에, 약 30° 2 θ 이하의 범위 내의 피크를 선택하였다. 라운딩 알고리즘을 사용하여 데이터를 수집하기 위해 사용된 기기 및/또는 고유 피크 해상도에 따라 각각의 피크를 가장 가까운 0.1° 또는 0.01° 2 θ 로 라운딩하였다. 도면 및 표 둘 다에서 x-축 (° 2 θ)을 따라 피크의 위치를 전매 소프트웨어를 사용하여 측정하고, 소수점 뒤의 1개 또는 2개의 유효 숫자로 라운딩하였다. d-간격 목록화를 위해, d-간격을 계산하기 위해 사용된 파장은 Cu-K α_1 및 Cu-K α_2 파장의 칭량된 평균인 1.541874 Å이었다.
- [0507] d-간격 추정치와 관련된 가변성을 각각의 d-간격에서 USP 권고로부터 계산하고, 각각의 데이터 표에 제공하였다. USP 지침에 따라, 다양한 수화물 및 용매화물은 0.2° 2 θ 초과 피크 분산을 나타낼 수 있으며, 따라서 0.2° 2 θ 의 피크 분산은 이들 물질에 대해 적용가능하지 않았다. 단지 1개의 XRPD 패턴을 갖고, 샘플이 분말 평균의 양호한 근사치를 제공하는지 여부를 평가하는 다른 수단을 갖지 않는 샘플에 대해, 피크 표는 단지 "우세한 피크"로서 확인되는 데이터를 함유한다. 이들 피크는 전체 관찰된 피크 목록의 하위집합이었다. 우세한 피크는 바람직하게는 강한 강도를 갖는 비-중복되는 저각도 피크를 확인함으로써 관찰된 피크로부터 선택되었다.
- [0508] 입자 크기 분석 (PSA)
- [0509] 입자 크기 데이터를 하이드로2000 μ P (Hydro2000 μ P) 분산 유닛이 구비된 맬번 인스트루먼츠 마스터사이저 (Malvern Instruments Mastersizer) 2000을 사용하여 획득하였다. 데이터를 수집하고, 마스터사이저 2000 소프트웨어 (v. 5.60)를 사용하여 부피 기준 측정을 사용하여 분석하였다. NIST-추적가능한 유리 비드를 사용하여 기기를 정성화하였다.
- [0510] 입자 크기 분석 및 주사 전자 현미경검사 (SEM)를 단리된 결정 형태 II 상에서 수행하였다. SEM 화상은 화합물 1 형태 II에 대한 보다 작은 관-형상 입자와 함께 큰 응집체를 나타내었다 (도 22 내지 25). 대부분의 샘플은 약 6 내지 10 μ m에서 작은 입자의 모드 및 약 60 내지 160 μ m에서 보다 큰 모드를 갖는 이중-모드 분포를 가졌다. 입자의 크기는 샘플의 종류에 따라 상이하였다. 3가지 샘플을 SEM 및 입자 크기 분석에 의해 특성화하였다. 이들은 출발 물질; 메탄을 재결정화된 물질; 및 약 45 kg 재결정화 배치로부터 공분쇄된 물질을 포함한다.

[0511] 출발 물질은 보다 작은 관상체로 이루어진 응집체 (약 100 μm)를 함유하였다. 출발 물질에 대한 입자 크기 분포는 이중-모드였다. 메탄올 재결정화된 샘플은 보다 큰 1차 입자, 고결이 없는 일부 응집 및 단일 입자 크기 모드를 함유하였다. 공분쇄된 샘플은 메탄올 재결정화된 샘플과 유사하였지만, 약간 작은 입자 분포를 나타내었으며, 이는 단지 사소한 입자 소모가 분쇄 단계 동안 일어났음을 암시한다. SEM 화상은 또한 입자의 모르폴로지에 기초한 적은 소모를 암시하였다.

[0512] **실시예 6 - 약물 제품 샘플의 특성화**

[0513] XRPD 및 DSC 분석을 화합물 1 정제의 2가지 샘플에 대해 완료하였다. 분석 전에, 정제를 막자사발 및 막자를 사용하여 가볍게 분쇄하였다. 2가지 정제 샘플은 1종 이상의 부형제로부터 잠재적으로 확산 산란을 갖는 결정질 물질을 지시하는 매우 유사한 XRPD 패턴을 나타내었다 (도 16 및 17 참조). 형태 I, 형태 II 및 형태 H와의 비교는 둘 다의 정제 샘플에서 형태 II와 일치하는 몇몇 피크를 나타내었다 (도 14). 둘 다의 정제 샘플에 대한 DSC 온도기록도 (도 18 및 19)는 약 90°C 및 약 95°C에서의 중복되는 부차 흡열 (피크 최대치) 및 약 165°C에서 개시점을 갖는 주요 흡열을 나타내었다. 2개의 부차 흡열은 형태 II에 대해 관찰된 흡열과 일치하였지만; 형태 II는 또한 어느 샘플에서도 관찰되지 않은 약 196°C에서 큰 흡열을 나타내었다. 도 18 및 19와 도 4를 비교한다.

[0514] **실시예 7 - 화합물 1 형태 II의 안정한 형태 스크리닝**

[0515] 고체 형태 스크리닝 실험의 설계를 보조하기 위해, 용해도 추정을 주위 온도 및 승온에서 형태 II를 사용한 다양한 용매 계에서 완료하였다. 일반적으로, 빈약한 용해도가 시험된 각각의 용매에서 관찰되었다. 5 mg/mL 초과 용해도가 트리플루오로에탄올에서 관찰되었다. 슬러리를 다양한 용매 계에서 설정하여 안정한 형태 및 안정한 용매화물을 형성하는 화합물 1의 잠재성을 측정하였다. 슬러리를 형태 II를 사용하여 제조하고, 각각을 형태 I로 시딩하였다. 각각의 슬러리를 약 2주 동안 교반하고, 대부분의 슬러리를 실온에서 구동하였지만, 소수는 하위-주위 온도 및 승온 (약 45°C)에서 구동하였다. 형태 II를 각각의 무수 용매 계에서 회수하였다. 소수의 샘플은 아마도 제한된 용해도로 인한 빈약한 전환 동역학으로 인한 형태 II 중의 형태 I의 적은 양을 나타내었다. 수성 용매 계 중의 각각의 슬러리는 수화 형태인 형태 H로 전환된 것으로 밝혀졌다. 잠재적인 메탄올 용매화물을 비롯한 새로운 형태의 증거는 관찰되지 않았다. 형태 I 및 형태 II의 혼합물로 출발한 상호전환 연구를 또한 메탄올 중에서 실온 및 약 45°C에서 구동하였다. 이들 실험으로부터 회수된 고체는 형태 II와 일치하는 것으로 밝혀졌으며, 이는 형태 II가 실온 내지 약 45°C에서 가장 안정한 무수 형태임을 암시한다.

[0516] **실시예 8 - 메탄올 용해도 및 준안정 대역**

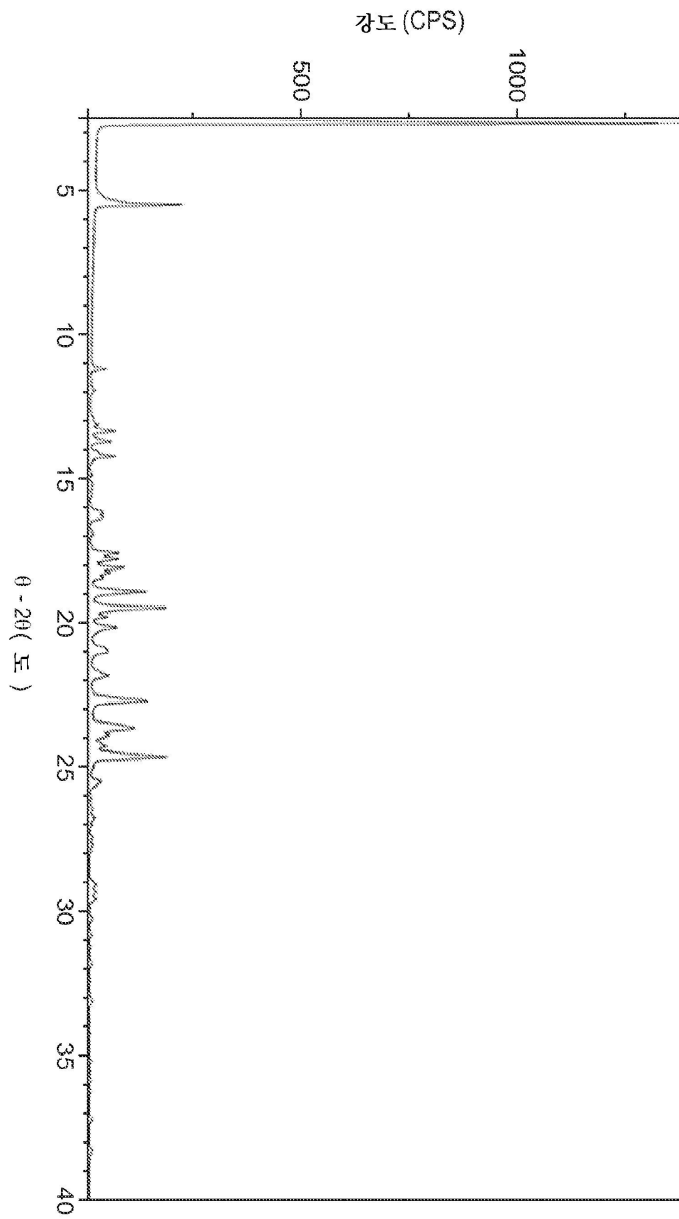
[0517] 용해도 측정: 시험 용매 또는 용매 혼합물의 분취액을 화합물 1의 칭량된 샘플에 첨가하였다. 샘플을 필요한 경우 첨가 사이에 초음파처리하여 용해를 용이하게 하였다. 각각의 용매 중의 시험 물질의 완전한 용해를 육안 검사에 의해 측정하였다. 용해도를 완전한 용해를 제공하는데 필요한 용매의 총 부피를 기준으로 추정하였다. 실제 용해도는 용매의 증가하는 첨가 및 물질의 용해의 동역학으로 인해 계산된 값보다 클 수 있다. 용해도는 용해가 실험 동안 일어나지 않은 경우 "미만"으로, 용해가 제1 분취액의 첨가 후 일어난 경우 "초과"로 표현된다. 표 2 및 본 개시내용의 "상세한 설명" 중의 "용해도" 섹션 하의 논의를 참조한다.

[0518] **등가물**

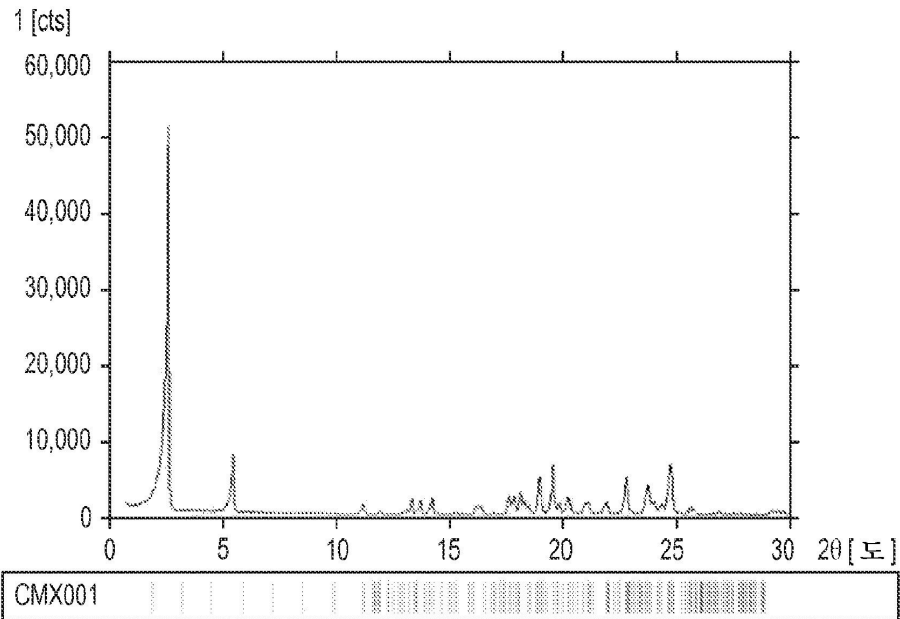
[0519] 본 발명은 그의 정신 및 본질적인 특징으로부터 벗어나지 않고 다른 특정 형태로 구현될 수 있다. 따라서, 상기 실시양태는 모든 측면에서 본원에 기재된 발명에 대한 제한이라기 보다는 예시적인 것으로 간주되어야 한다. 따라서, 본 발명의 범위는 상기 설명에 의해서라기 보다는 첨부된 청구범위에 의해 지시되며, 청구범위의 등가성의 의미 및 범위 내에 있는 모든 변화는 본원에 포함되는 것으로 의도된다.

도면

도면1

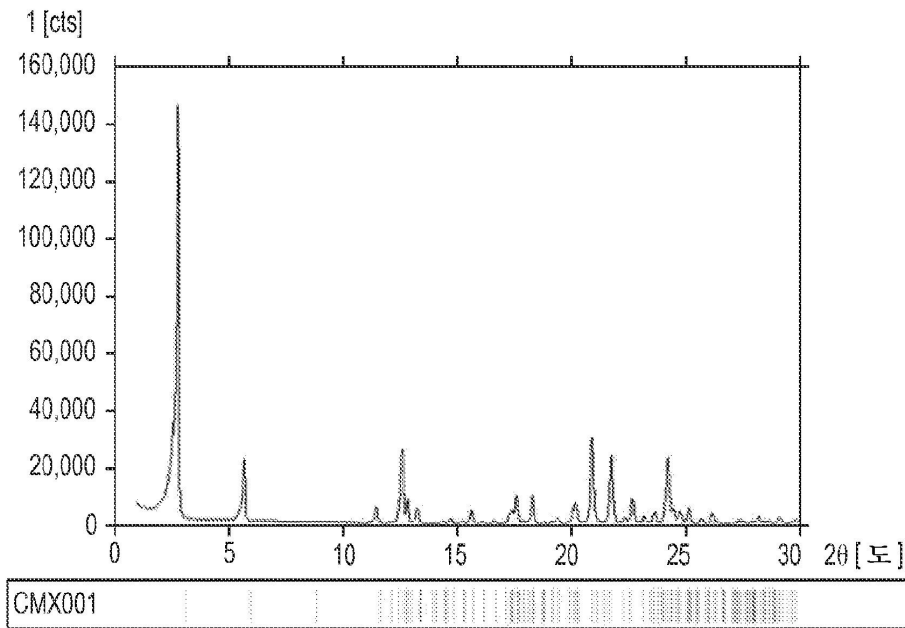


도면2



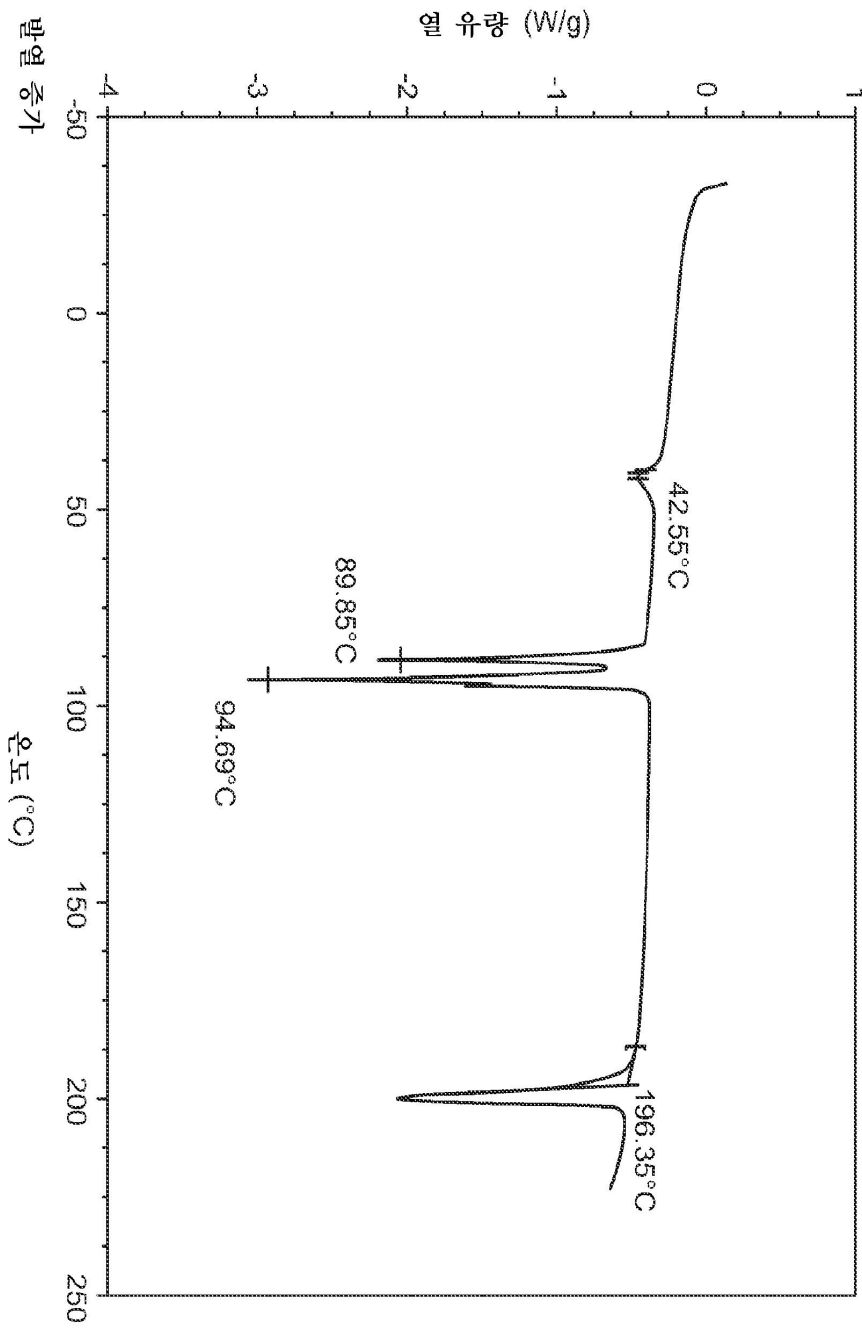
| 브라베이 유형 | CMX001 |
|-----------------------|---------------------|
| | 원시 사방정계 |
| a [Å] | 7.537 |
| b [Å] | 6.729 |
| c [Å] | 62.555 |
| α [도] | 90 |
| β [도] | 90.54 |
| γ [도] | 90 |
| 부피 [Å ³ 셀] | 3,172.4 |
| 키랄 함량? | 키랄 |
| 소광 기호 | P 1 2 1 1 |
| 공간군(들) | P2 ₁ (4) |
| 소스 | 수동 투입 |

도면3

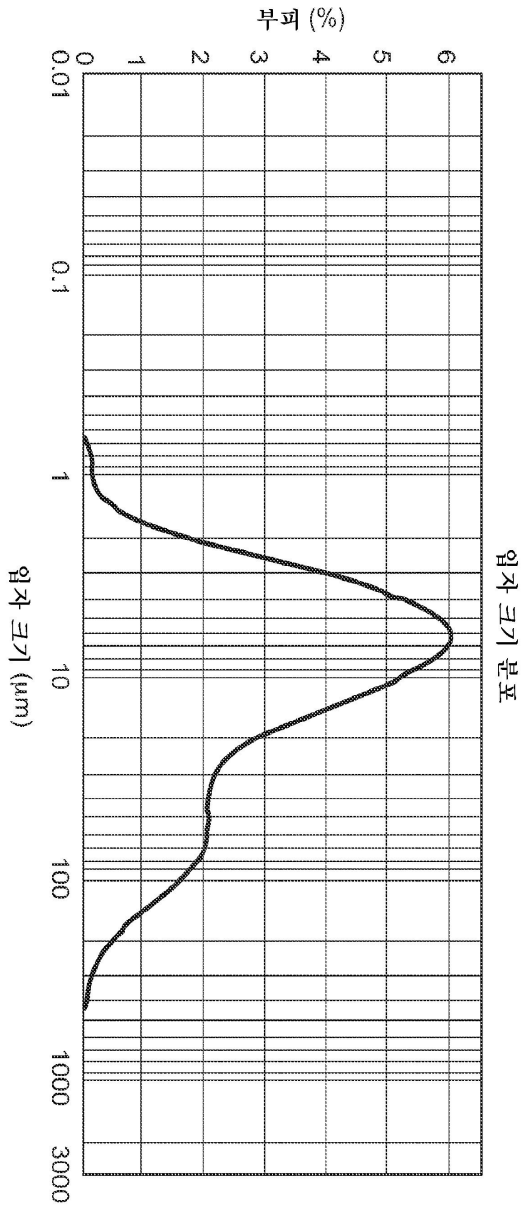


| | CMX001 |
|-----------------------|-------------|
| 브라베이 유형 | 원시 사방정계 |
| a [Å] | 7.409 |
| b [Å] | 61.491 |
| c [Å] | 7.052 |
| α [도] | 90 |
| β [도] | 90 |
| γ [도] | 90 |
| 부피 [Å ³ 셀] | 3,212.8 |
| 키랄 함량? | 키랄 |
| 소광 기호 | P 21 21 - |
| 공간군(들) | P2,2,2 (18) |
| 소스 | 수동 투입 |

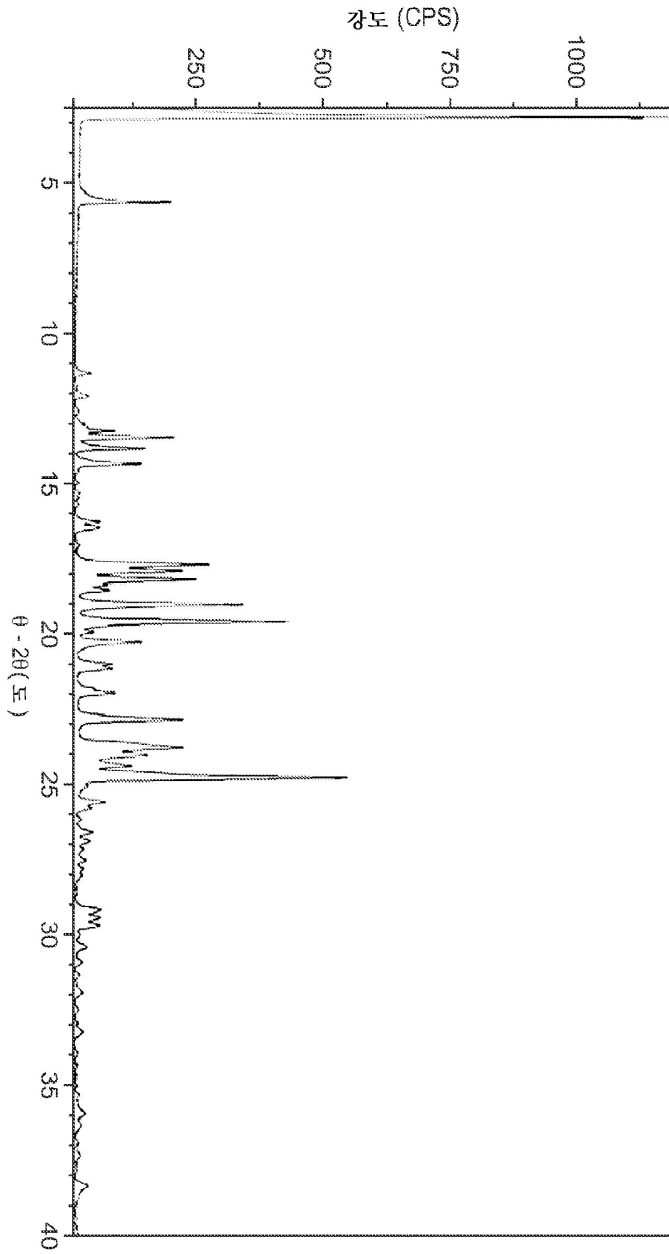
도면4



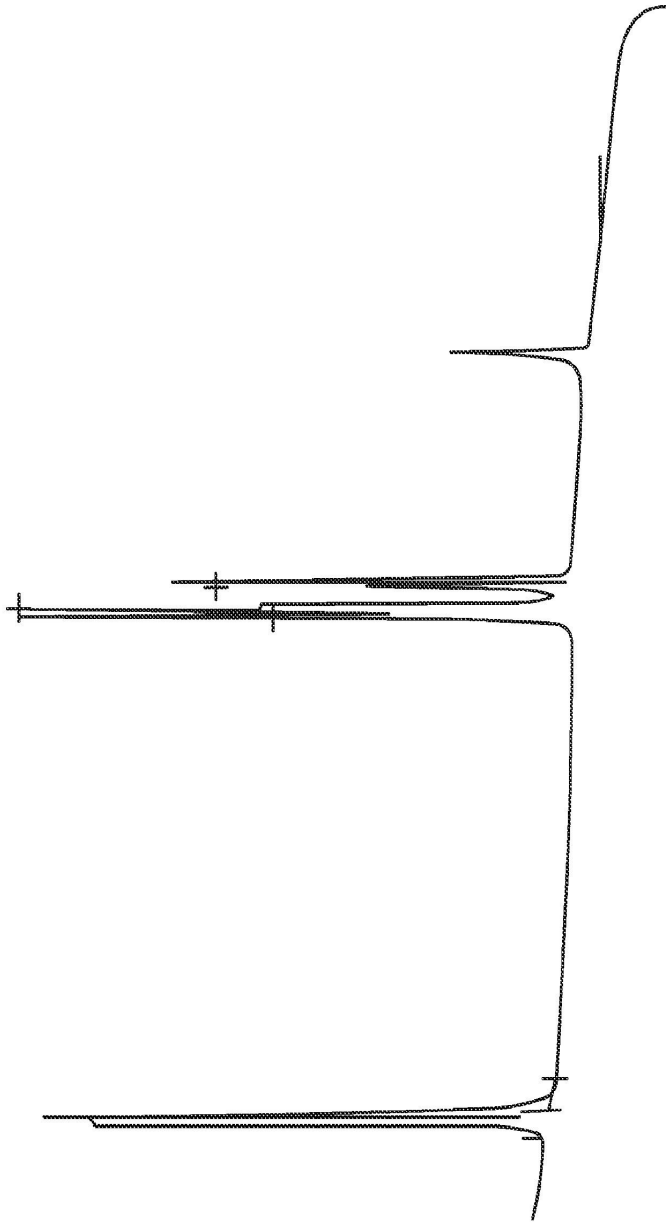
도면5



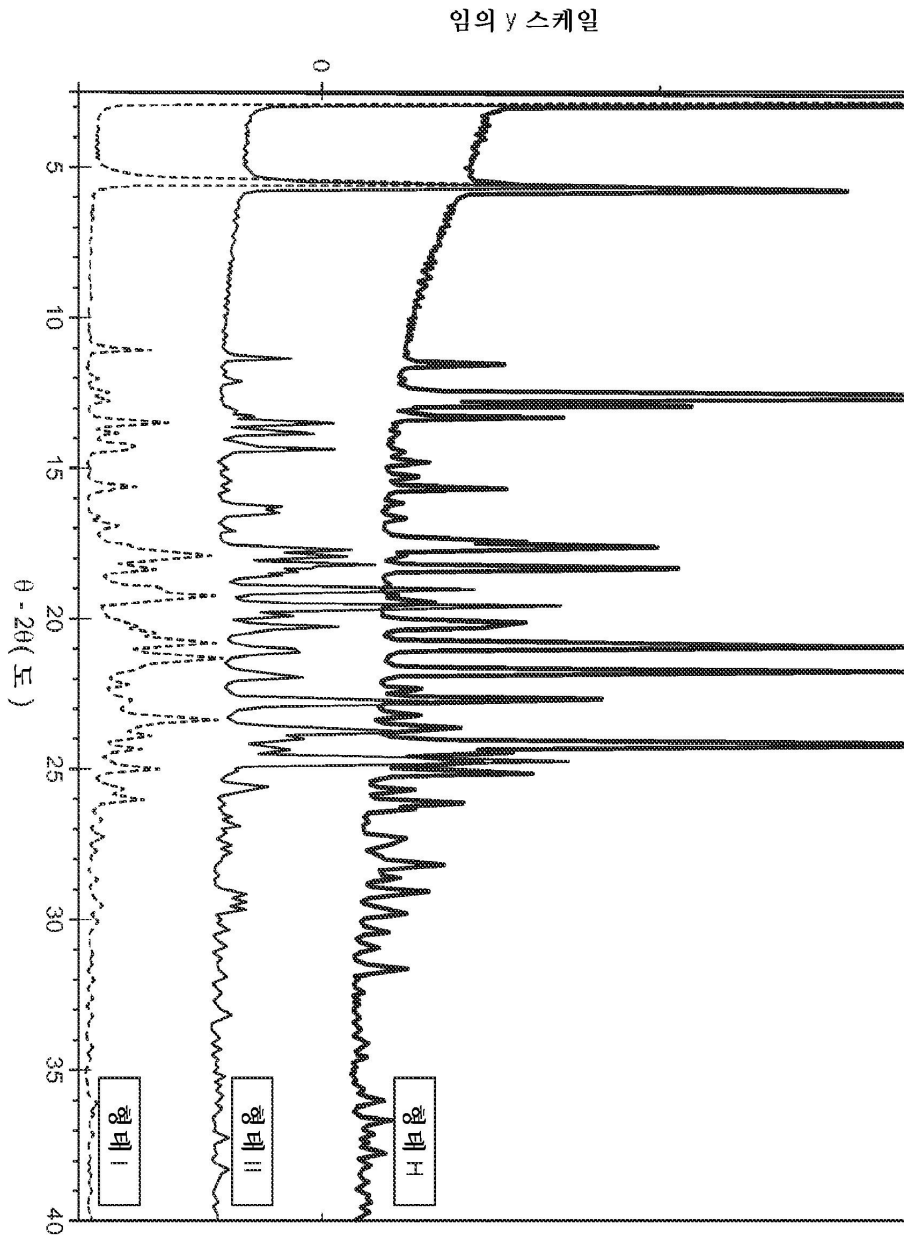
도면7



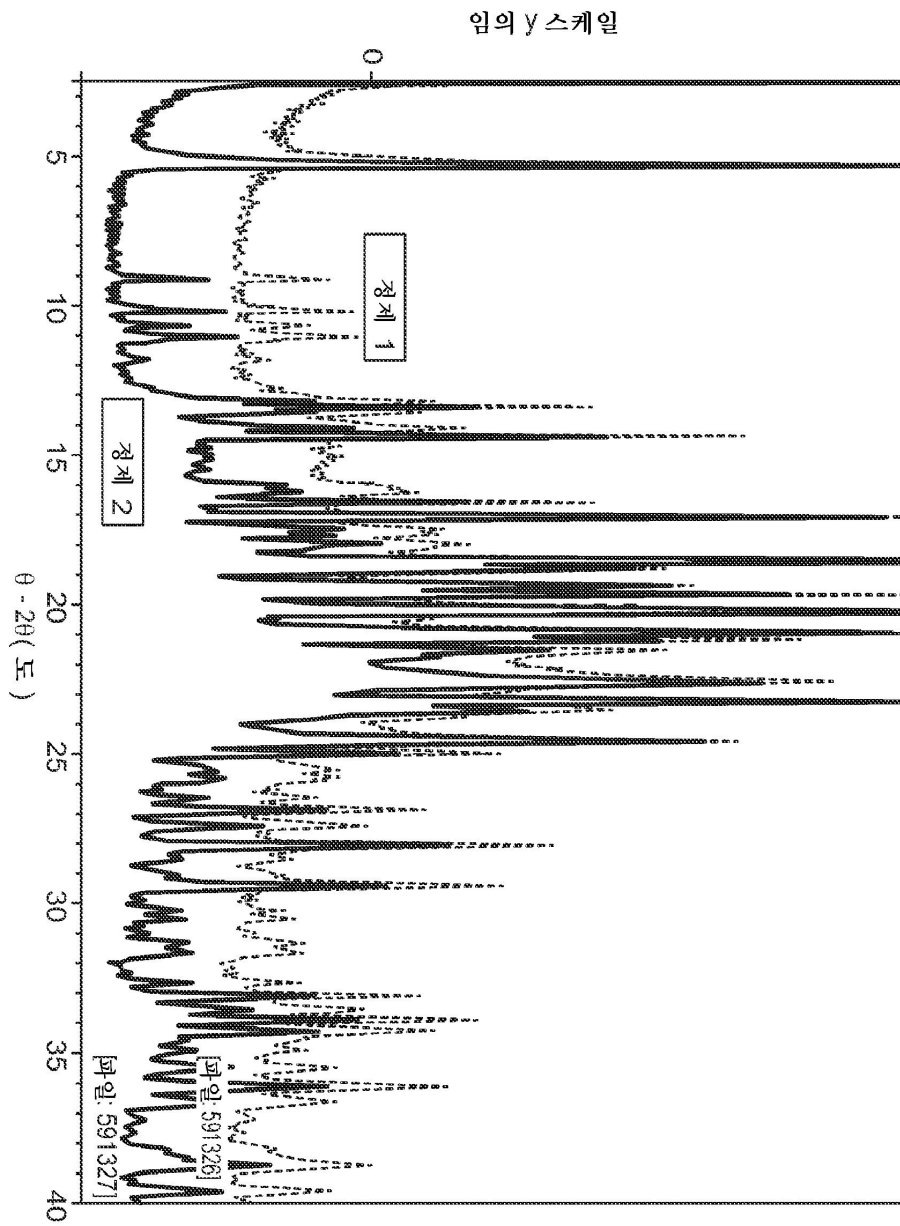
도면8



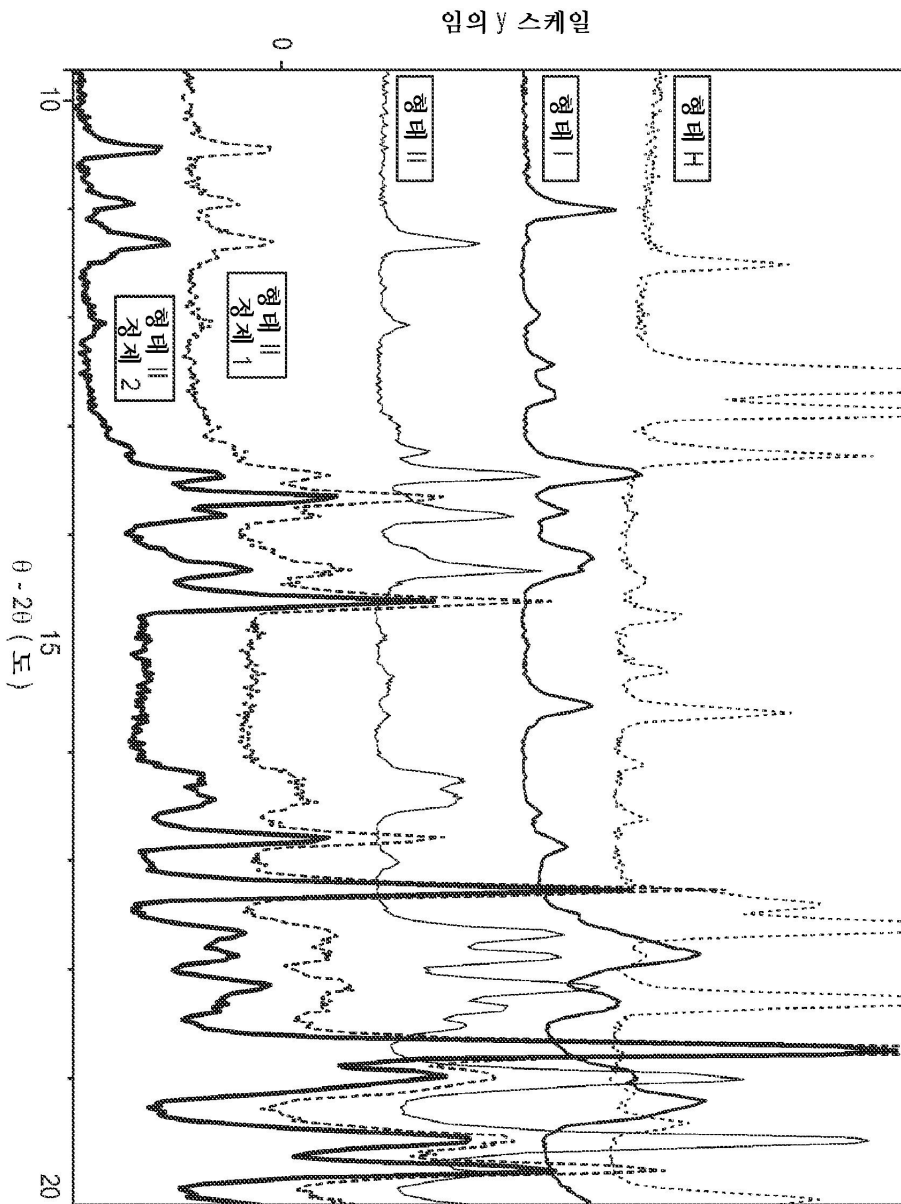
도면9



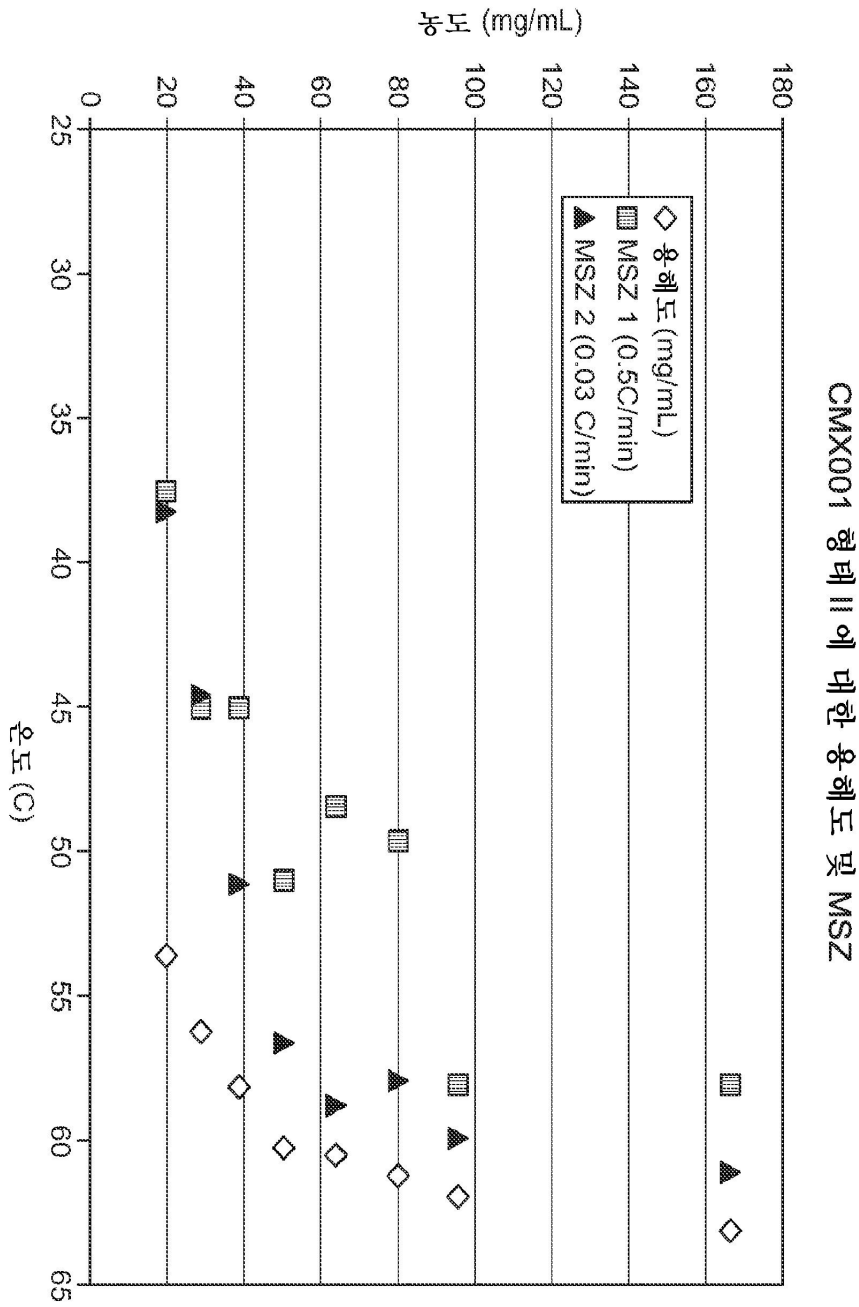
도면10



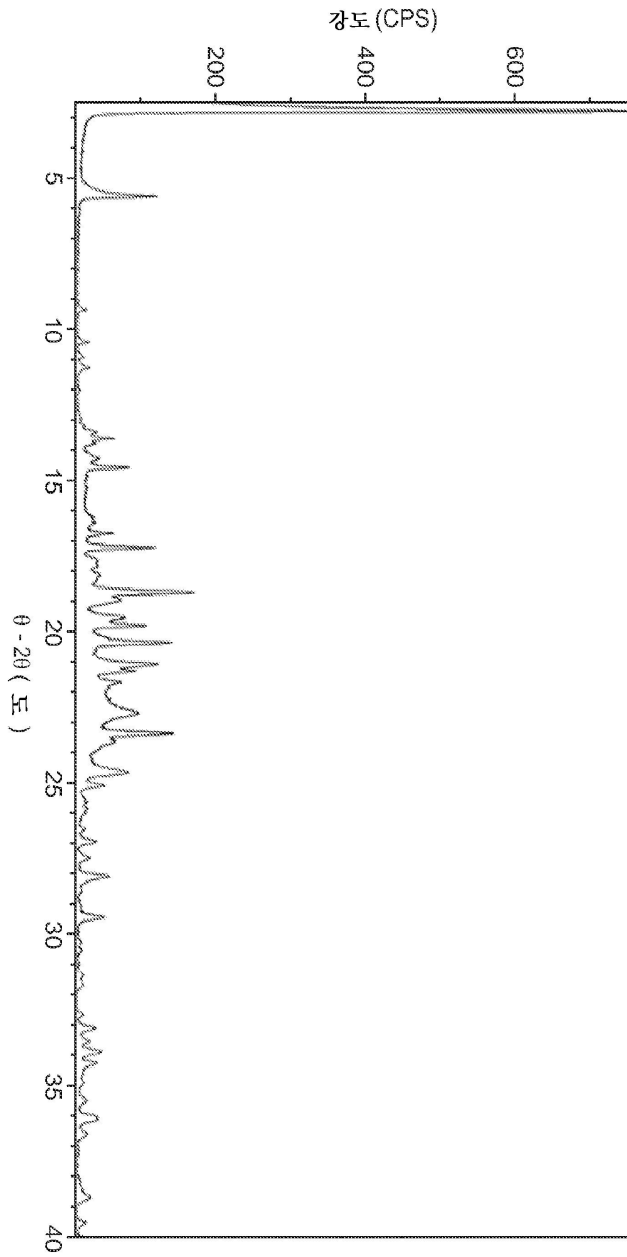
도면11



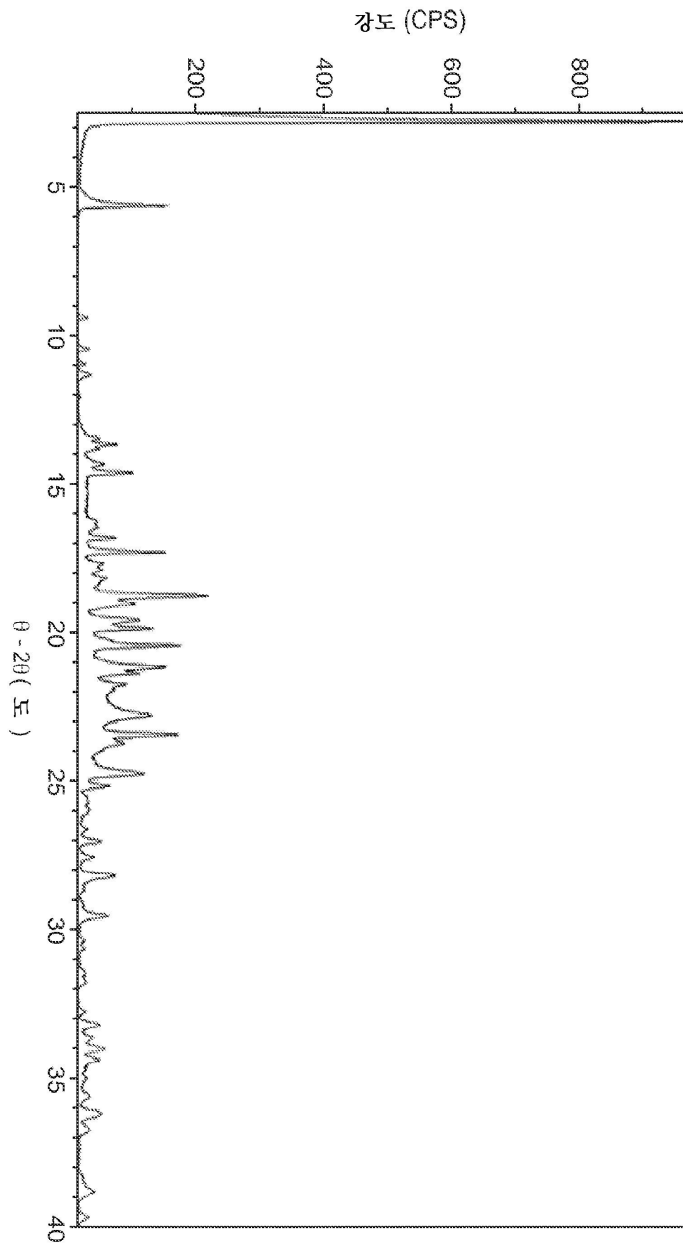
도면12



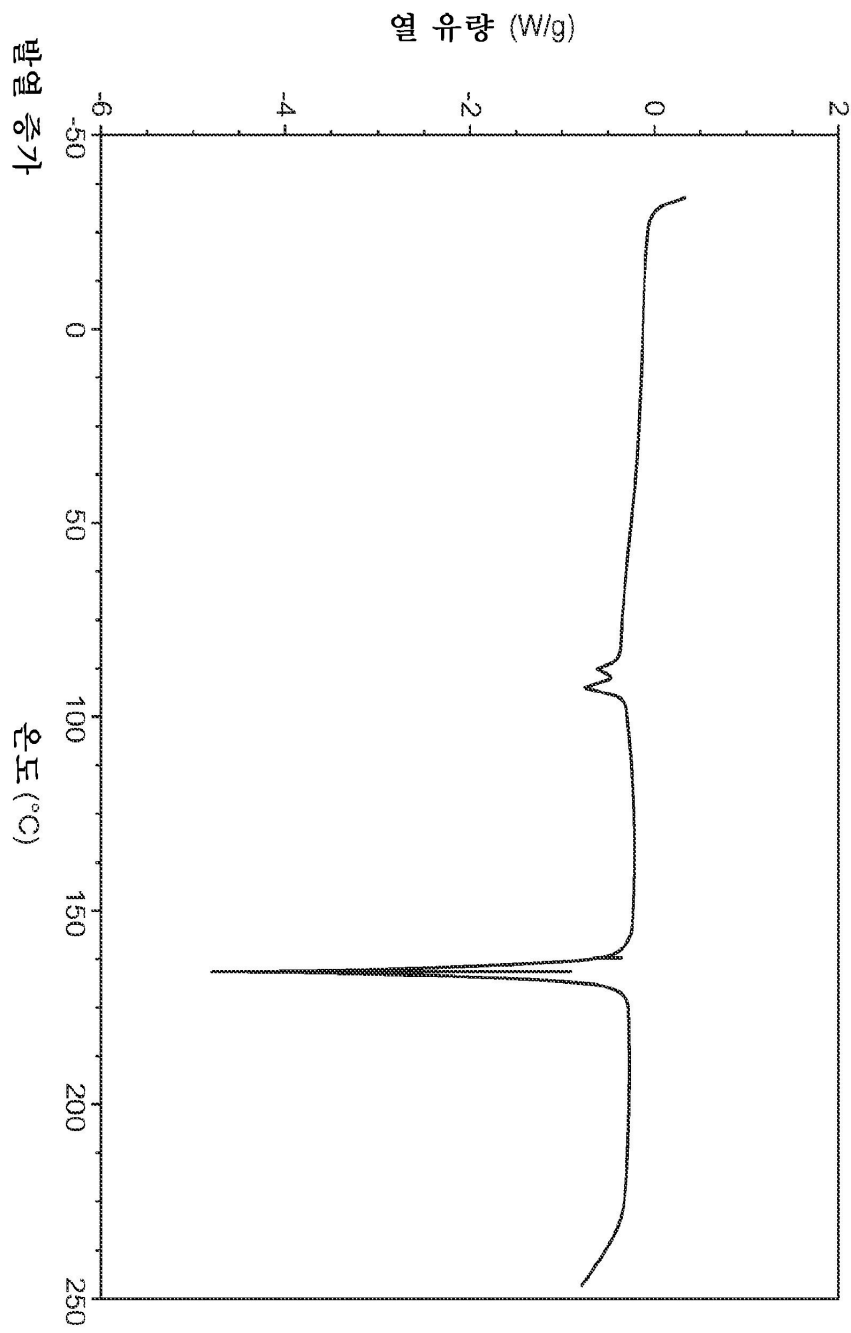
도면13



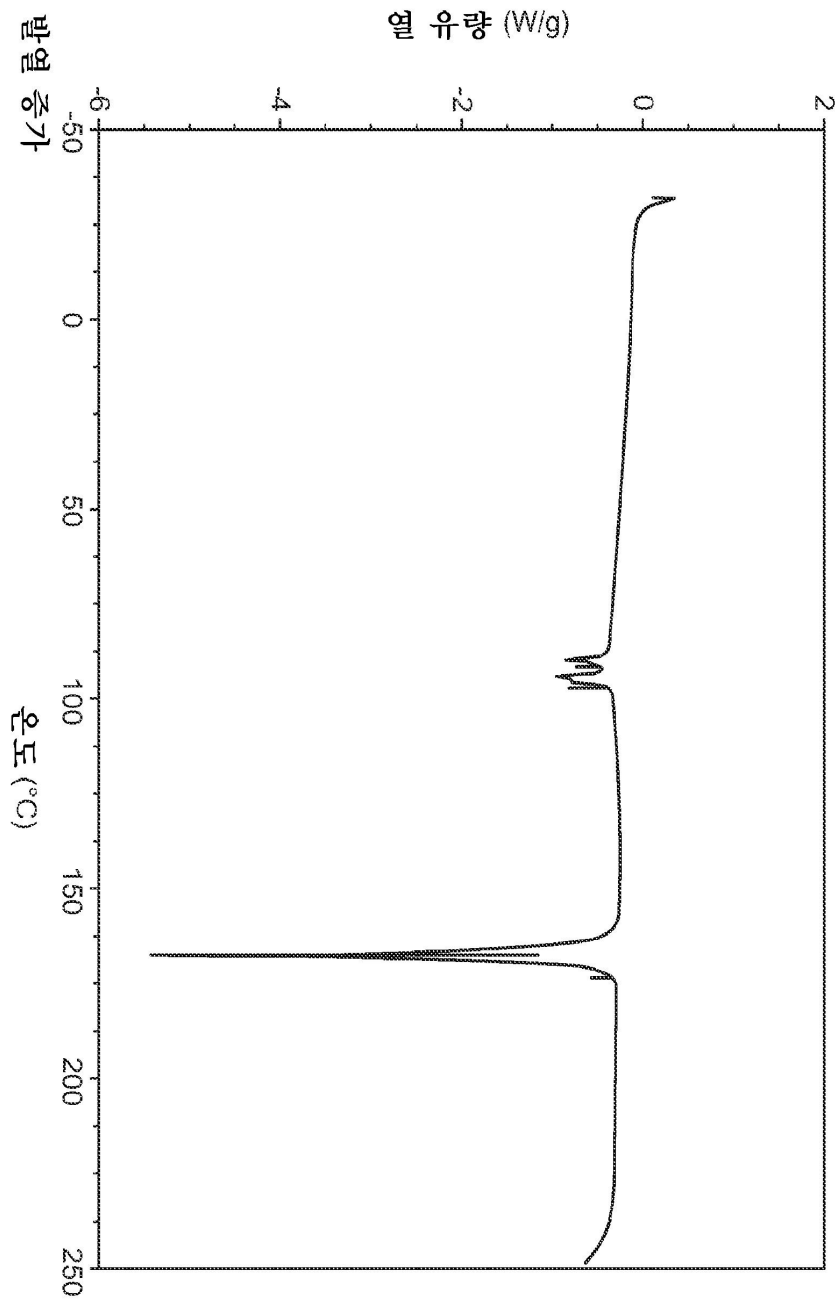
도면14



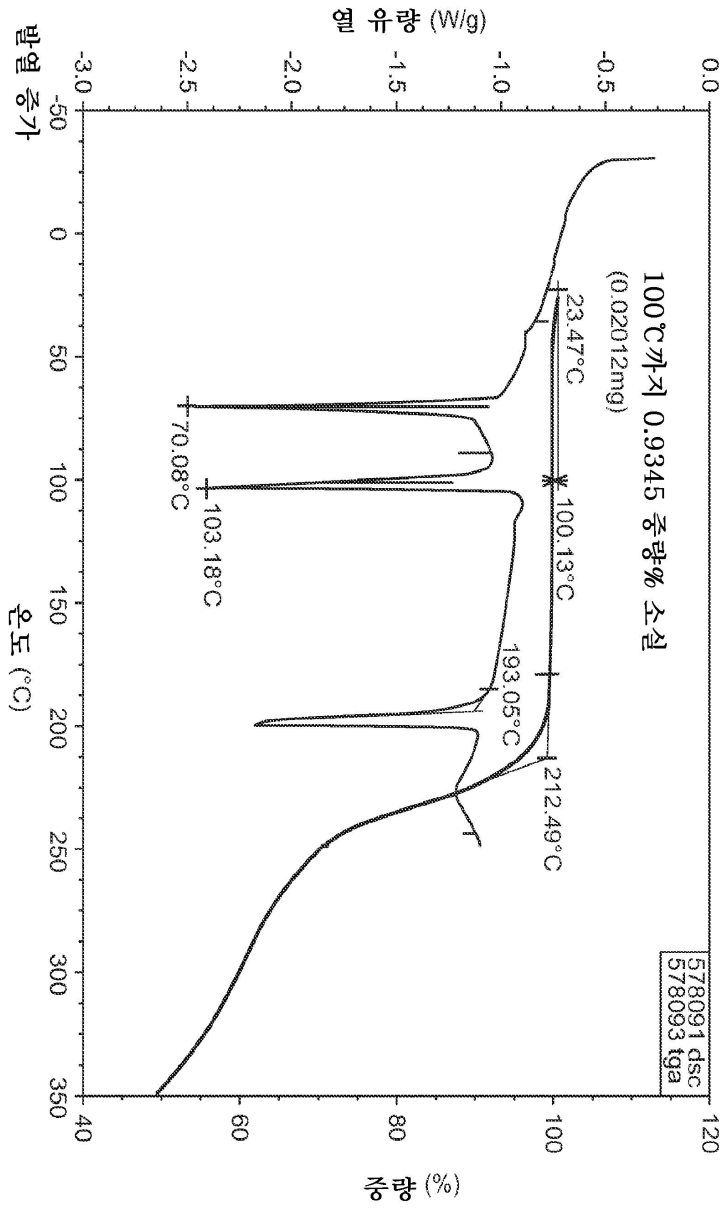
도면15



도면16

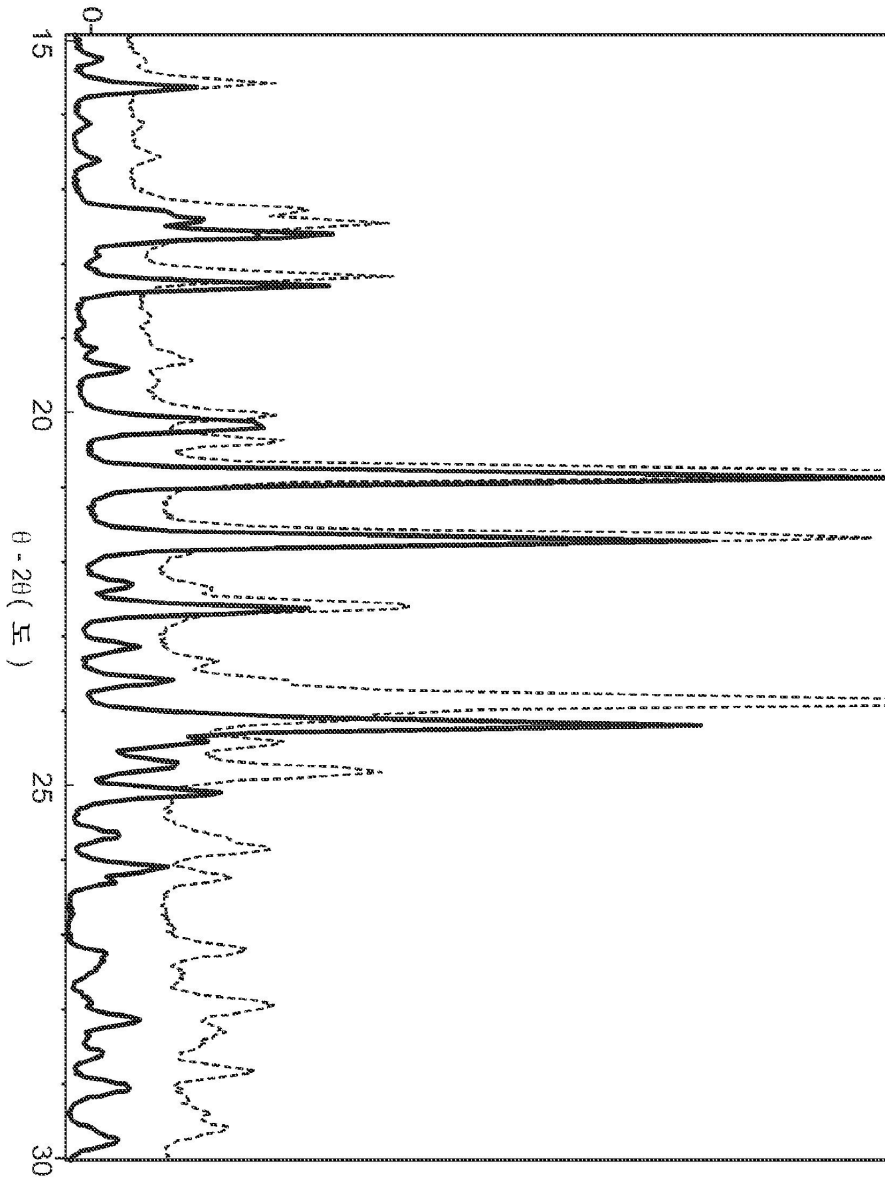


도면17

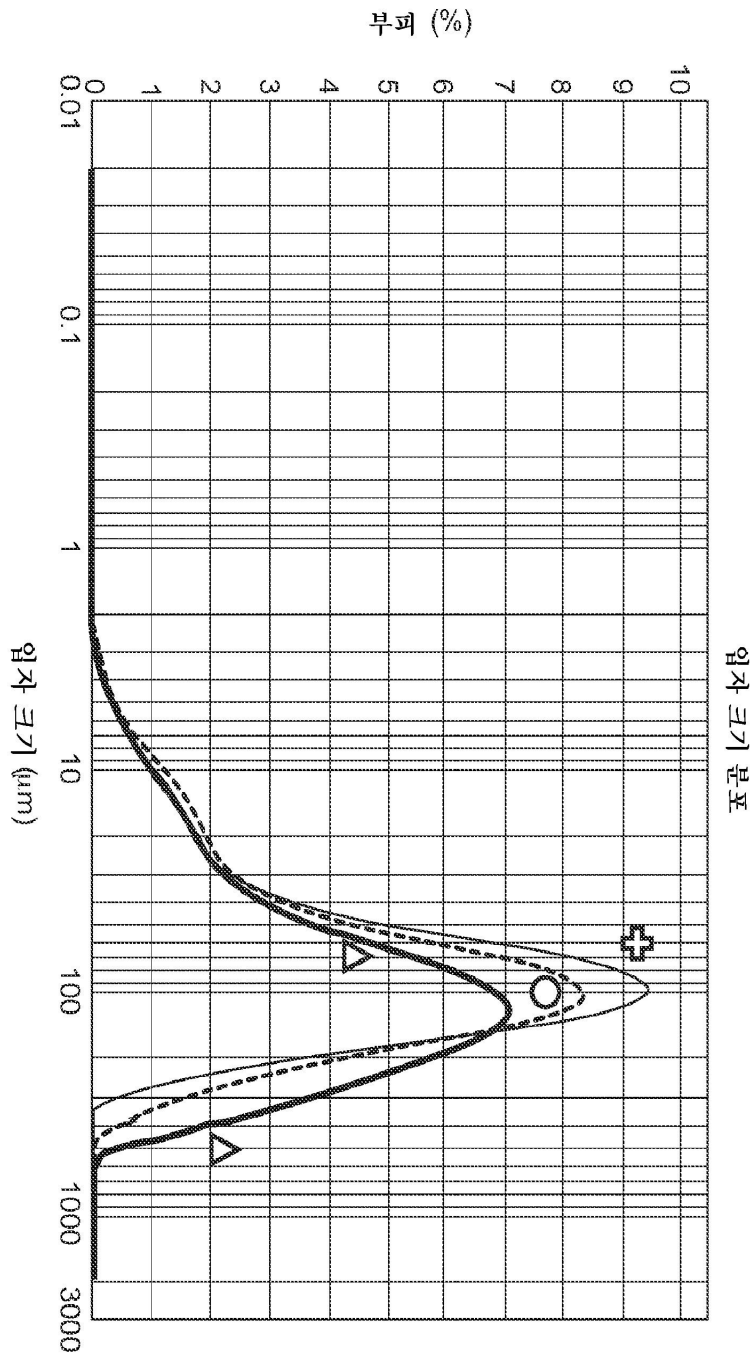


도면18

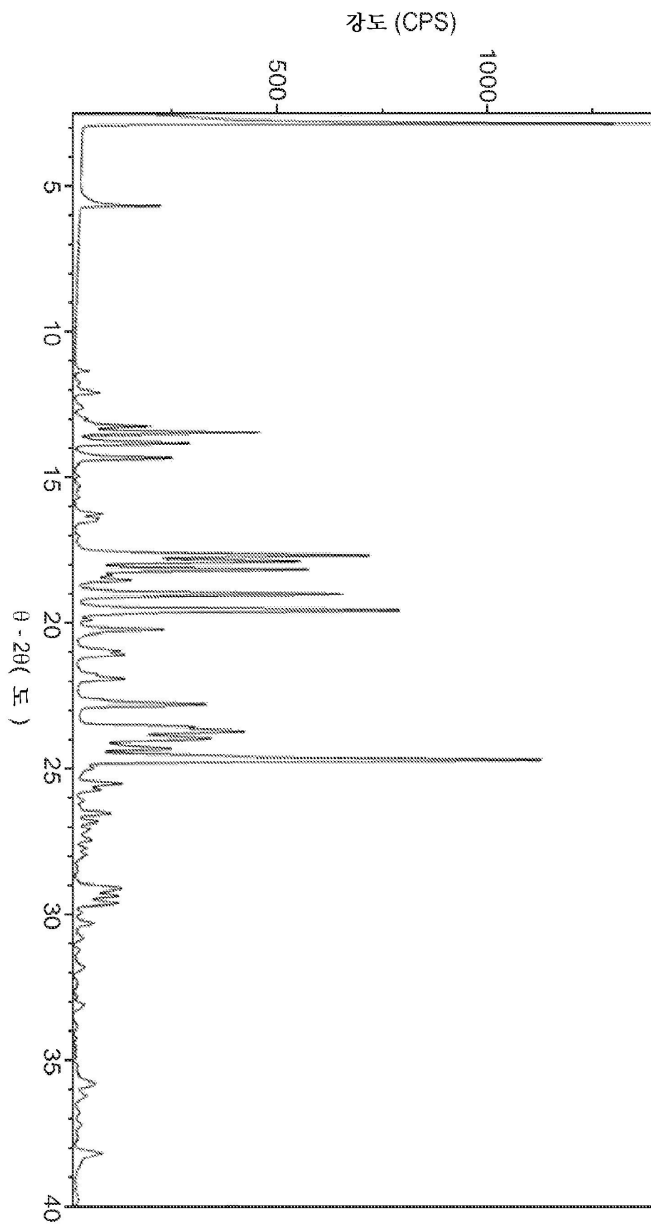
임의 y 스케일



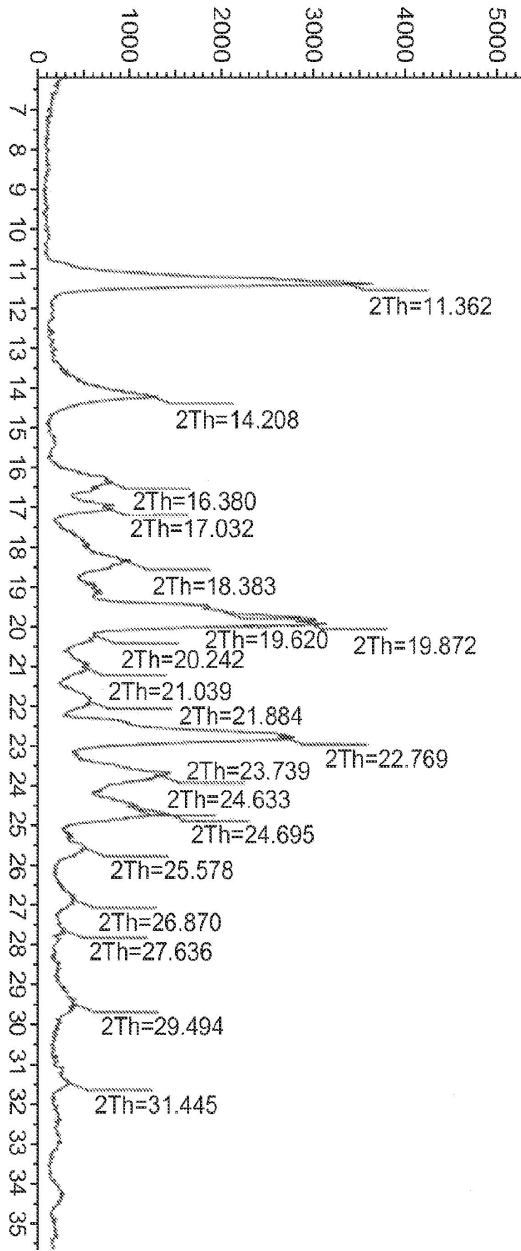
도면19



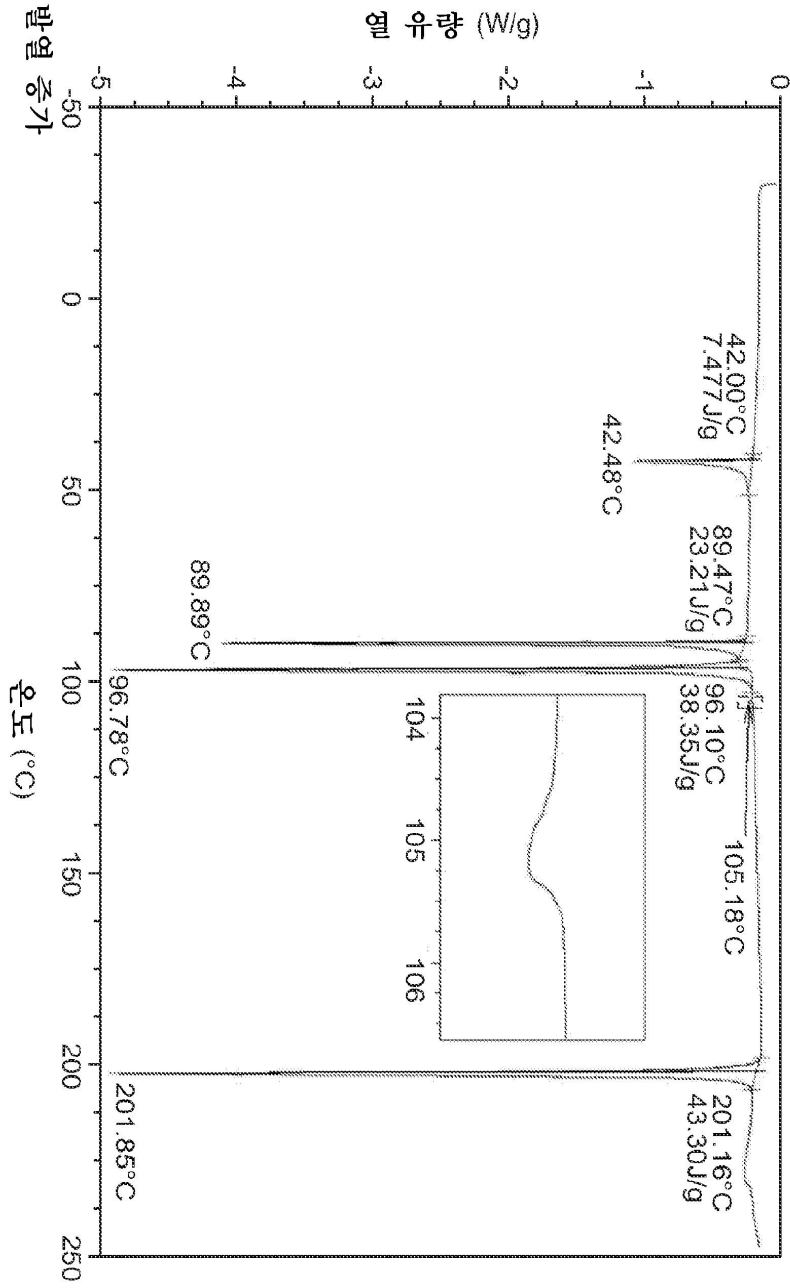
도면20



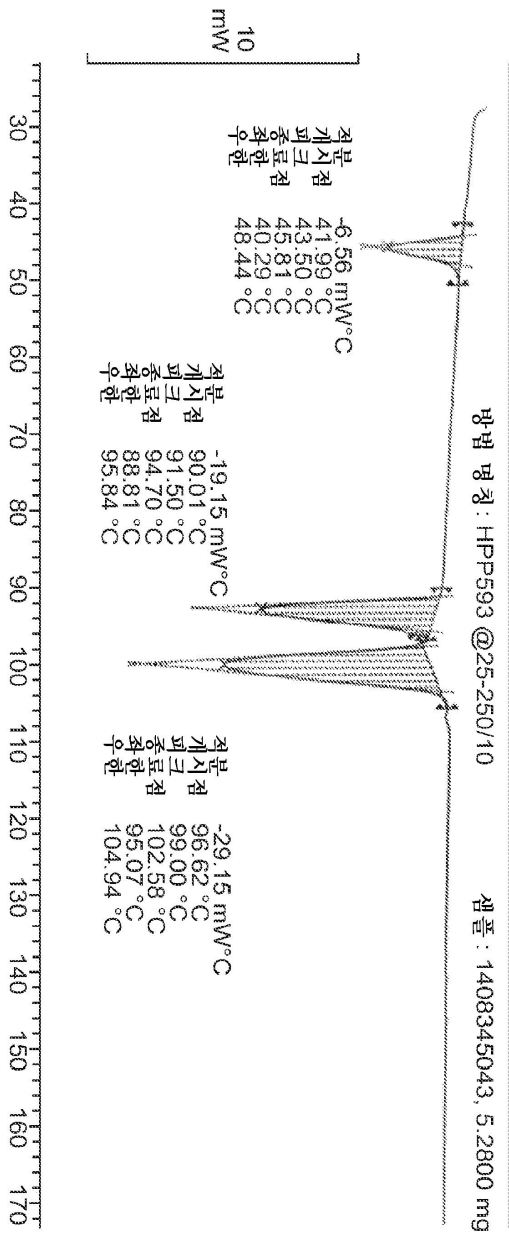
도면21



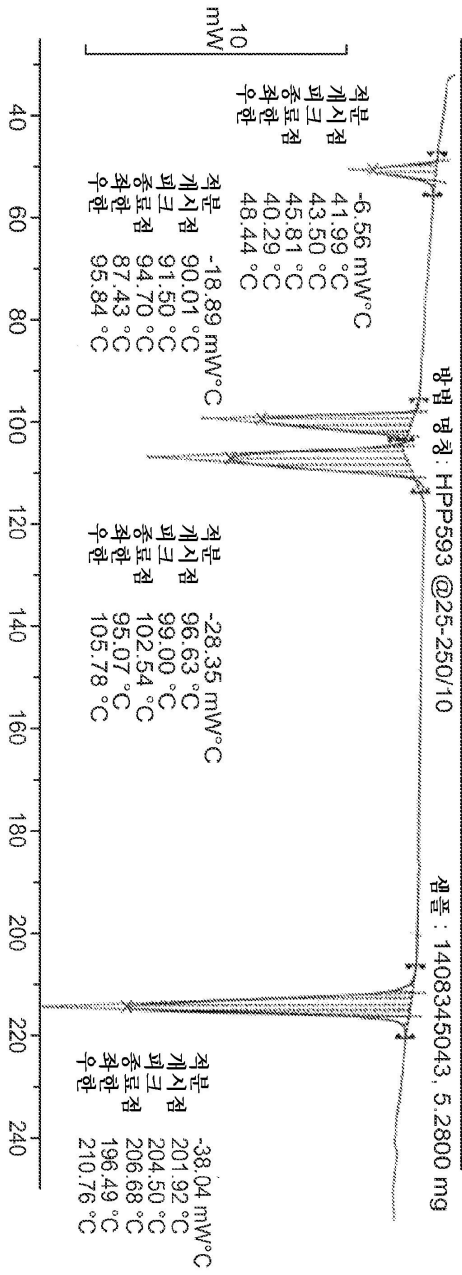
도면22



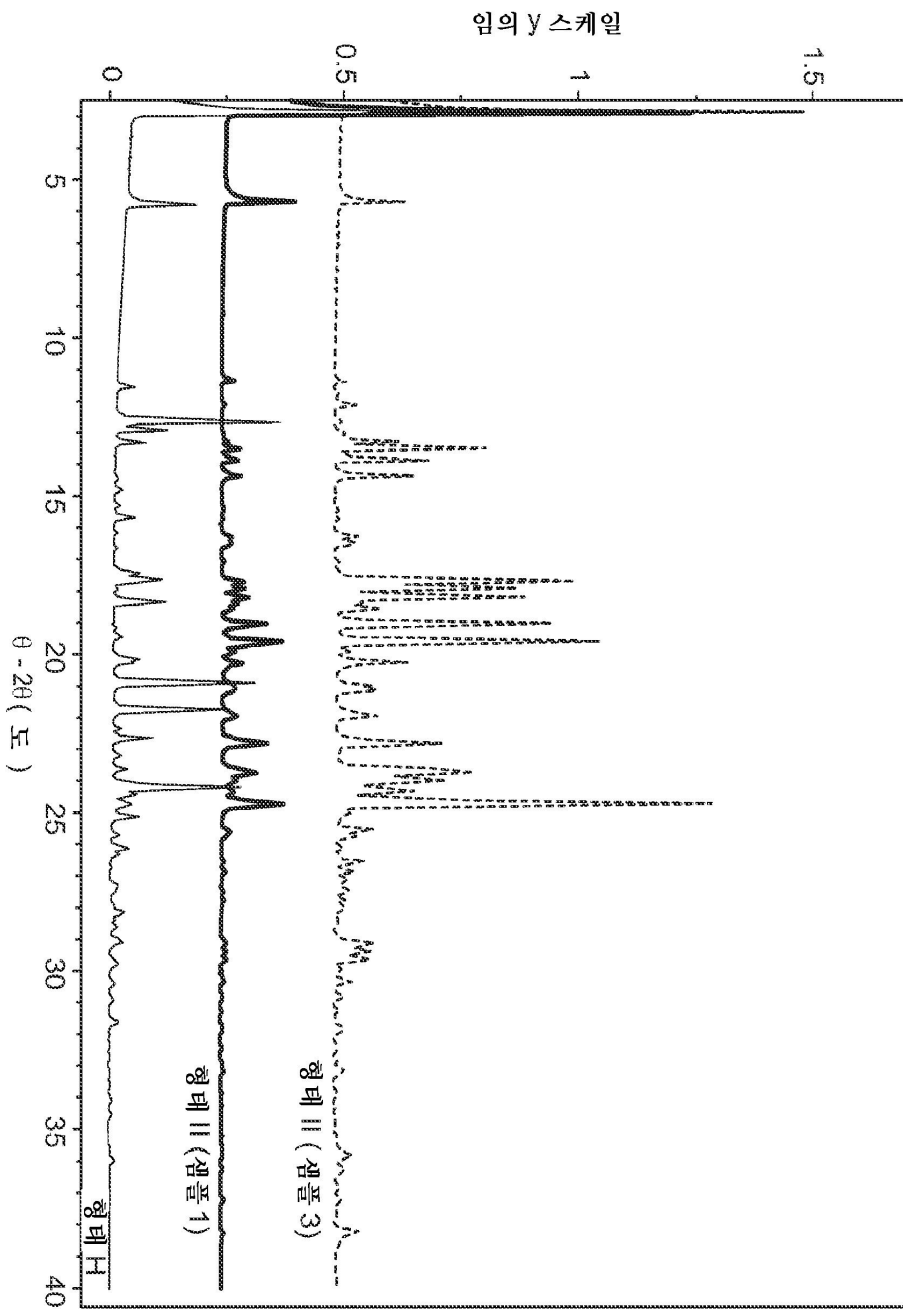
도면23



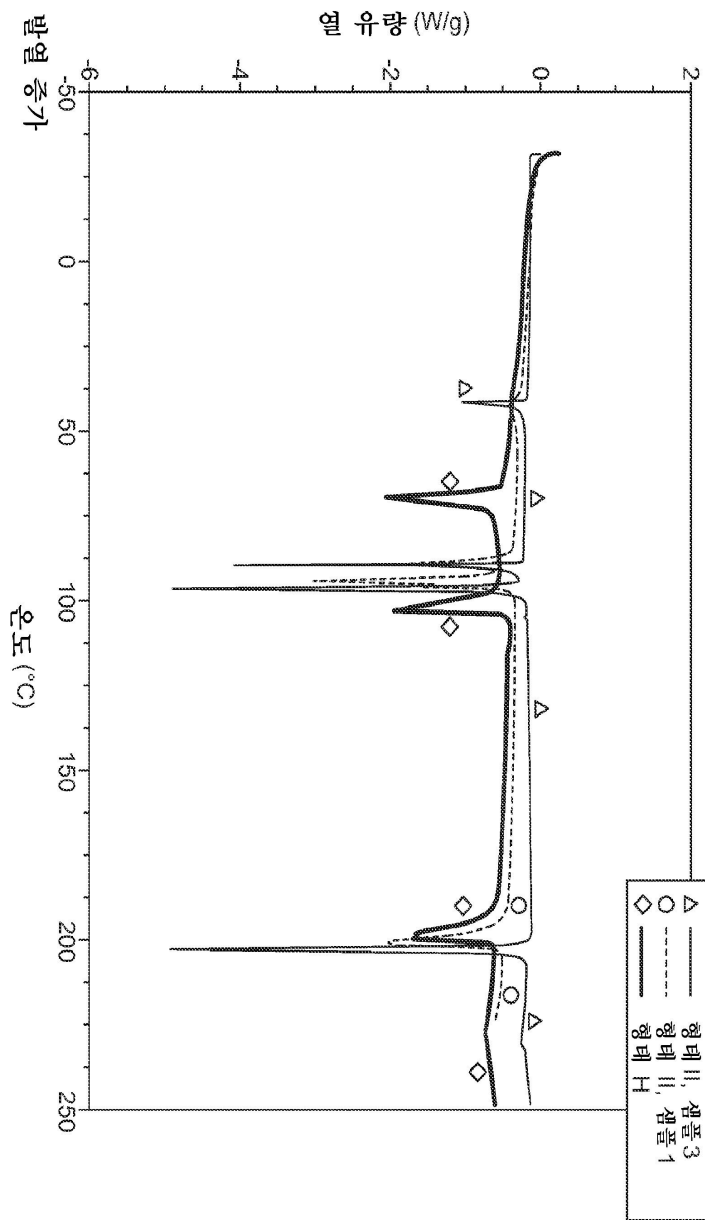
도면24



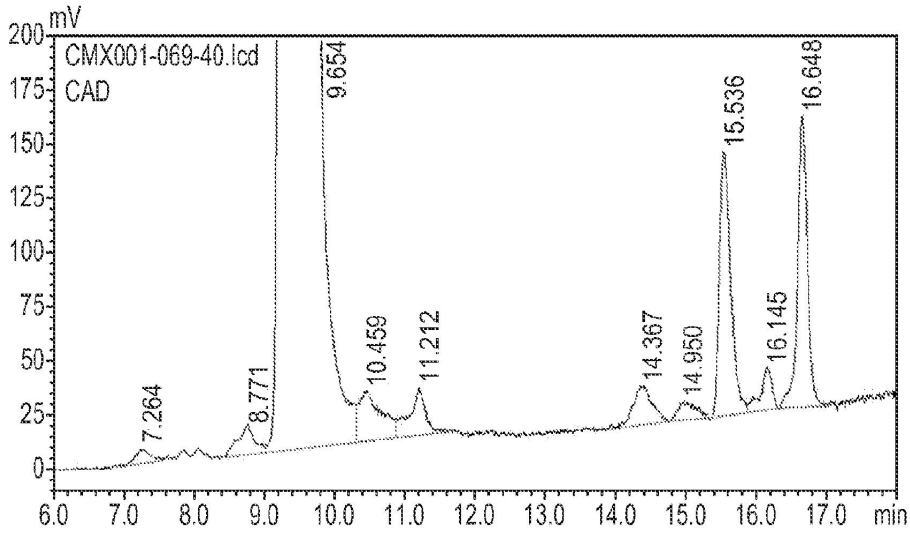
도면25



도면26

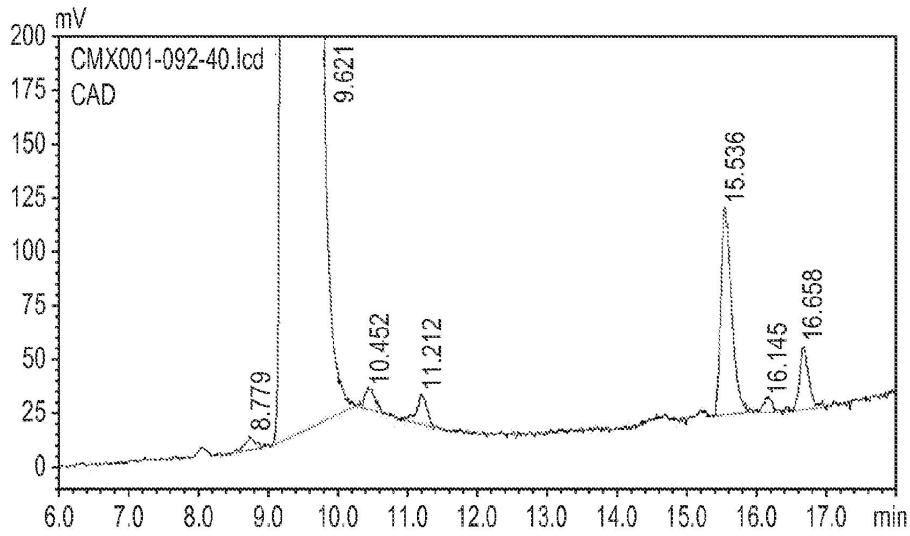


도면27



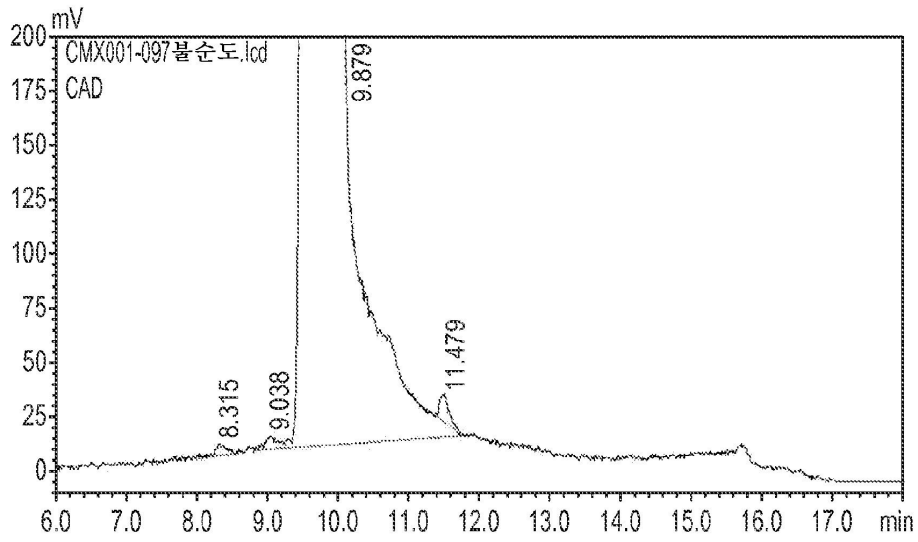
| CMX001-069 | 피크 번호 | 체류 시간 | RRT | 계산된 % | 보고된 % |
|------------|-------|--------|------|--------|-------|
| | 1 | 7.264 | 0.75 | -0.017 | 0 |
| | 2 | 8.771 | 0.91 | 0.041 | 0.04 |
| | 3 | 9.654 | 1 | | |
| | 4 | 10.459 | 1.08 | 0.168 | 0.17 |
| | 5 | 11.212 | 1.16 | 0.097 | 0.10 |
| | 6 | 14.367 | 1.49 | 0.094 | 0.09 |
| | 7 | 14.95 | 1.55 | 0.007 | 0.01 |
| | 8 | 15.536 | 1.61 | 0.544 | 0.54 |
| | 9 | 16.145 | 1.67 | 0.038 | 0.04 |
| | 10 | 16.648 | 1.72 | 0.514 | 0.51 |
| | | | | 불순물 | 1.5 |
| | | | | 순도 | 98.5 |

도면28



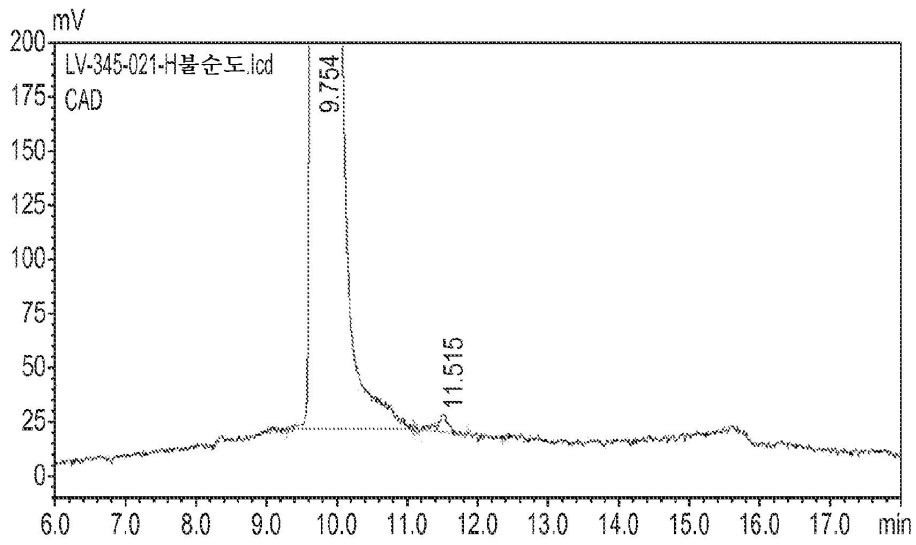
| CMX001-092 | 피크 번호 | 체류 시간 | RRT | 계산된 % | 보고된 % |
|------------|-------|--------|-------------|--------|-------|
| | 1 | 8.779 | 0.91248311 | -0.031 | 0 |
| | 2 | 9.621 | 1 | | |
| | 3 | 10.452 | 1.086373558 | -0.06 | 0 |
| | 4 | 11.212 | 1.165367425 | 0.000 | 0 |
| | 5 | 15.536 | 1.614800956 | 0.399 | 0.40 |
| | 6 | 16.145 | 1.67809999 | -0.034 | 0 |
| | 7 | 16.658 | 1.73142085 | 0.060 | 0.06 |
| | | | | 불순물 | 0.5 |
| | | | | 순도 | 99.5 |

도면29



| CMX001-097 | | | | |
|------------|--------|------|-------|-----------|
| 피크 번호 | 체류 시간 | RRT | 계산된 % | 보고된 % 불순도 |
| 1 | 8.315 | 0.84 | -0.10 | 0 |
| 2 | 9.038 | 0.91 | -0.09 | 0 |
| 3 | 9.879 | 1 | | |
| 4 | 11.479 | 1.16 | -0.07 | 0 |
| 불순물 | | | | 0.0 |
| 순도 | | | | 100.0 |

도면30



| LV-345-21-H | | | | |
|-------------|--------|------|--------|-----------|
| 피크 번호 | 체류 시간 | RRT | 계산된 % | 보고된 % 불순도 |
| 1 | 9.754 | | | |
| 2 | 11.515 | 1.18 | 0.0492 | 0.0 |
| | | | 불순물 | 0.0 |
| | | | 순도 | 100.0 |