



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0008356
(43) 공개일자 2024년01월18일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 413/06 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 7/06 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 413/06 (2013.01)
A61K 31/5377 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7043235
(22) 출원일자(국제) 2022년05월13일
심사청구일자 2023년12월14일
- (85) 번역문제출일자 2023년12월14일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/029289
(87) 국제공개번호 WO 2022/241278
국제공개일자 2022년11월17일
- (30) 우선권주장
63/188,833 2021년05월14일 미국(US)
- (71) 출원인
글로벌 블러드 테라퓨틱스, 인크.
미국 캘리포니아 (우편번호 94080) 사우스 샌프란
시스코 오이스터 포인트 블러바드 181
- (72) 발명자
페어런트, 스테판 디.
미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 오이
스터 포인트 블러바드 181 글로벌 블러드 테라퓨
틱스, 인크. 내
휴스턴, 트래비스 리
미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 오이
스터 포인트 블러바드 181 글로벌 블러드 테라퓨
틱스, 인크. 내
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 김영

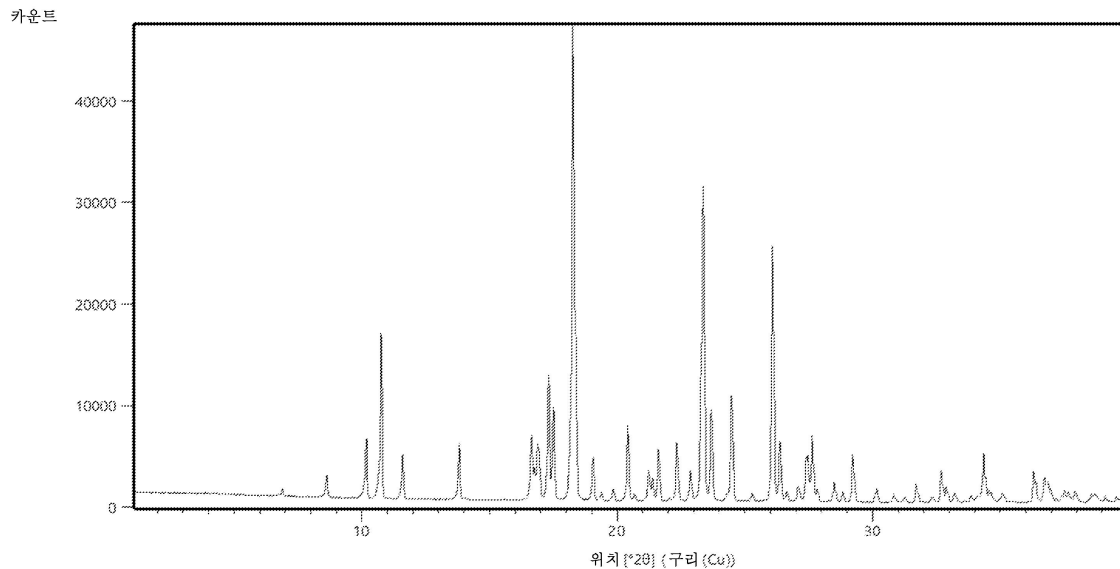
전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 발명의 명칭 헤모글로빈 조정제의 고체 형태

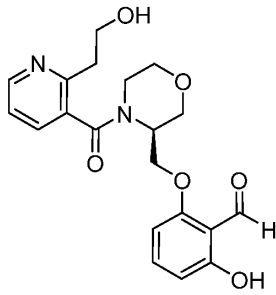
(57) 요약

(S)-2-히드록시-6-((4-(2-(2-히드록시에틸)니코티노일)모르폴린-3-일)메톡시)벤즈알데히드 (화합물 I), 또는 그
(뒷면에 계속)

대표도



의 염 또는 용매화물의 형태를 고체 상태로 제조하고 특징화하였다. 화합물 I의 형태의 제조 방법 및 사용 방법이 또한 제공된다.



화합물 I

(52) CPC특허분류

A61P 7/06 (2018.01)

C07B 2200/13 (2013.01)

(72) 발명자

존슨, 코트니 에스.

미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 오이
스터 포인트 블러바드 181 글로벌 블러드 테라퓨틱
스, 인크. 내

왕, 팡

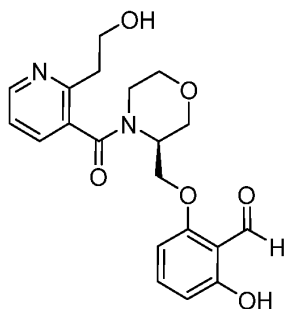
미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 오이
스터 포인트 블러바드 181 글로벌 블러드 테라퓨틱
스, 인크. 내

명세서

청구범위

청구항 1

회절계 상에서 Cu-K α 방사선을 사용하여 결정 시, 하기 피크: 18.3, 23.4 및 26.1° 2 θ $\pm$ 0.2° 2 θ 를 포함하는 X선 분말 회절도를 특징으로 하는, 하기 화학식을 갖는 화합물 I의 결정질 형태 (화합물 I 형태 I).



화합물 I

청구항 2

제1항에 있어서, 회절도가 10.8 또는 17.3° 2 θ $\pm$ 0.2° 2 θ 에서의 1개 이상의 피크를 추가로 포함하는 것인 결정질 형태.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 실질적으로 도 1에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절도를 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 4

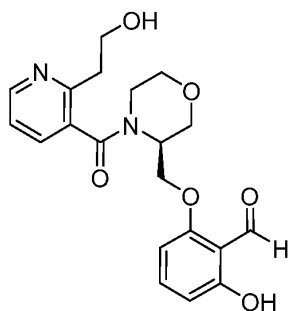
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 약 111°C (개시 온도)에서의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정 (DSC) 곡선을 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 도 2a에 도시된 바와 같은 DSC 곡선을 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 6

단위 셀 파라미터: $a = 5.50599(10)$ Å, $b = 16.4086(2)$ Å, $c = 20.4992(4)$ Å, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$ 및 $\gamma = 90^\circ$ 를 갖는, 하기 화학식을 갖는 화합물 I의 결정질 형태.



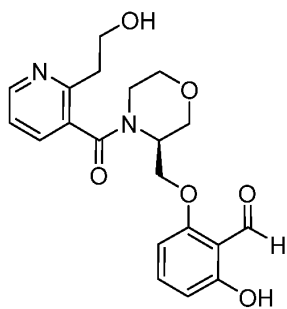
화합물 I

청구항 7

제6항에 있어서, 단위 셀 파라미터: $a = 5.50599(10) \text{ \AA}$, $b = 16.4086(2) \text{ \AA}$, $c = 20.4992(4) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, 및 $\gamma = 90^\circ$ 및 부피 = $1852.02(5) \text{ \AA}^3$ 을 갖는 결정질 형태.

청구항 8

회절계 상에서 Cu-K α 방사선을 사용하여 결정 시, 하기 피크: 14.9 , 16.7 , 및 $22.9^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 를 포함하는 X선 분말 회절도를 특징으로 하는, 하기 화학식을 갖는 화합물 I의 결정질 형태 (화합물 I 물질 II).



화합물 I

청구항 9

제8항에 있어서, 회절도가 18.4 또는 $19.2^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 1개 이상의 피크를 추가로 포함하는 것인 결정질 형태.

청구항 10

제8항 또는 제9항에 있어서, 실질적으로 도 5에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절도를 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 11

제8항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 약 102°C (개시 온도)에서의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정 (DSC) 곡선을 특징으로 하는 결정질 형태.

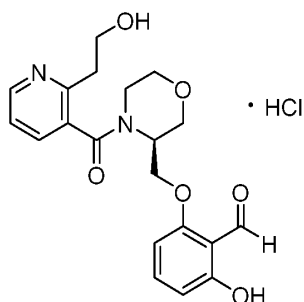
청구항 12

제8항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 도 6에 도시된 바와 같은 DSC 곡선을 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 13

회절계 상에서 Cu-K α 방사선을 사용하여 결정 시, 하기 피크: 12.7 , 16.4 및 $23.5^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 를 포함하

는 X선 분말 회절도를 특징으로 하는, 하기 화학식을 갖는 화합물 I의 결정질 염 형태 (화합물 I HCl 형태 A).



화합물 I HCl

청구항 14

제13항에 있어서, 회절도가 16.7 또는 $18.5^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 1개 이상의 피크를 추가로 포함하는 것인 결정질 염 형태.

청구항 15

제13항 또는 제14항에 있어서, 실질적으로 도 9에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절도를 특징으로 하는 결정질 염 형태.

청구항 16

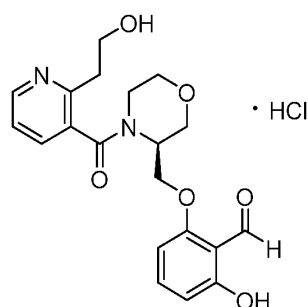
제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 약 193°C (개시 온도)에서의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정 (DSC) 곡선을 특징으로 하는 결정질 염 형태.

청구항 17

제13항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 도 10에 도시된 바와 같은 DSC 곡선을 특징으로 하는 결정질 염 형태.

청구항 18

단위 셀 파라미터: $a = 7.72088(10) \text{ \AA}$, $b = 7.57161(10) \text{ \AA}$, $c = 17.6273(2) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 98.0066(12)^\circ$, 및 $\gamma = 90^\circ$ 를 갖는, 하기 화학식을 갖는 화합물 I의 결정질 염 형태.



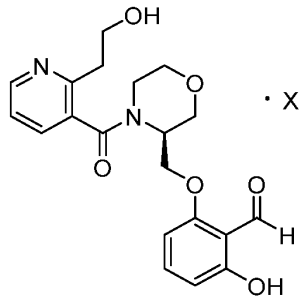
화합물 I HCl

청구항 19

제18항에 있어서, 단위 셀 파라미터: $a = 7.72088(10) \text{ \AA}$, $b = 7.57161(10) \text{ \AA}$, $c = 17.6273(2) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 98.0066(12)^\circ$, 및 $\gamma = 90^\circ$ 및 부피 = $1022.44(2) \text{ \AA}^3$ 을 갖는 결정질 염 형태.

청구항 20

화합물 I의 결정질 염 형태 또는 그의 용매화물:



여기서 X는 벤젠술폰산, 1,2-에탄디술폰산, 에탄술폰산, 나프탈렌-1,5-디술폰산, 나프탈렌-2-술폰산, 옥살산, 황산 또는 p-톨루엔술폰산이며; 화합물 I 대 X의 비는 1:1 또는 2:1이다.

청구항 21

제20항에 있어서, 결정질 염 형태 또는 그의 용매화물이 화합물 I 베실레이트 형태 A, 화합물 I 에디실레이트 형태 A, 화합물 I 에디실레이트 물질 B, 화합물 I 에실레이트 형태 A, 화합물 I 에실레이트 형태 B, 화합물 I 나파디실레이트 형태 A, 화합물 I 나파디실레이트 물질 B, 화합물 I 나프실레이트 형태 A, 화합물 I 나프실레이트 물질 B, 화합물 I 옥살레이트 물질 A, 화합물 I 옥살레이트 형태 B, 화합물 I 술페이트 형태 A 및 화합물 I 토실레이트 형태 A로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 결정질 염 형태.

청구항 22

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 결정질 형태 또는 제13항 내지 제21항 중 어느 한 항에 따른 결정질 염 형태, 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 23

제22항에 있어서, 화합물 I의 적어도 99%가 제1항에 따른 결정질 형태인 제약 조성물.

청구항 24

제22항에 있어서, 화합물 I의 적어도 99%가 제8항에 따른 결정질 형태인 제약 조성물.

청구항 25

제22항에 있어서, 화합물 I의 적어도 99%가 제13항에 따른 결정질 염 형태인 제약 조성물.

청구항 26

제약상 허용되는 부형제, 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 결정질 형태, 또는 제13항 내지 제21항 중 어느 한 항에 따른 결정질 염 형태, 및 또 다른 치료제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 27

헤모글로빈 S의 산소 친화도의 증가를 필요로 하는 대상체에게 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 결정질 형태, 제13항 내지 제21항 중 어느 한 항에 따른 결정질 염 형태, 또는 제22항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따른 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 헤모글로빈 S의 산소 친화도를 증가시키는 방법.

청구항 28

헤모글로빈에 의해 매개되는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 결정질 형태, 제13항 내지 제21항 중 어느 한 항에 따른 결정질 염 형태, 또는 제22항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따른 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 헤모글로빈에 의해 매개되는 장애를 치료하는 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 헤모글로빈이 겸상 헤모글로빈인 방법.

청구항 30

겸상 적혈구 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 결정질 형태, 제13항 내지 제21항 중 어느 한 항에 따른 결정질 염 형태, 또는 제22항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따른 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 겸상 적혈구 질환을 치료하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 35 U.S.C. § 119(e) 하에서 2021년 5월 14일자로 출원된 미국 가출원 번호 63/188,833의 우선권을 주장하며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 분야

[0004] 본 개시내용은 일반적으로 헤모글로빈을 조정하는 화합물의 고체 형태, 그의 제약 조성물, 그의 치료 용도, 및 고체 형태의 제조 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 겸상 적혈구 질환은 특히 아프리카계 및 지중해계 혈통에서 발견되는 적혈구 장애이다. 겸상 적혈구 질환에 대한 근거는 겸상 헤모글로빈 (HbS)에서 발견되며, 이는 우세한 헤모글로빈 A (HbA)의 펩티드 서열에 비해 점 돌연변이를 함유한다.

[0006] 헤모글로빈 (Hb)은 폐로부터 신체 전반의 다양한 조직 및 기관으로 산소 분자를 수송한다. 헤모글로빈은 입체 형태적 변화를 통해 산소에 결합하고 산소를 방출한다. 겸상 헤모글로빈 (HbS)은 글루탐산이 발린으로 대체된 점 돌연변이를 함유하며, 이는 HbS가 저산소 조건 하에 중합되기 용이하게 하여 HbS 함유 적혈구에 그의 특징적인 겸상 형상을 제공한다. 겸상 적혈구는 또한 정상 적혈구보다 더 경질이고, 그의 유연성의 결여는 혈관의 차단으로 이어질 수 있다.

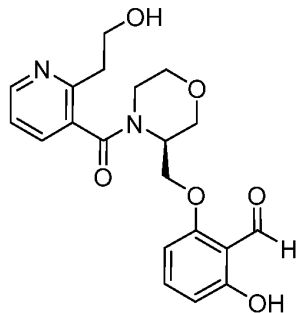
[0007] 헤모글로빈을 조정하고 비정상적 Hb (예컨대 HbS)에 의해 매개되는 장애를 치료하는 데 유용한 화합물, 예컨대 화합물 I은 미국 특허 번호 10,683,285에 개시되어 있으며, 그의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0008] 헤모글로빈에 의해 조정되는 질환의 치료에 효과적인 화합물 I의 고순도 고체 형태에 대한 필요성이 남아있다.

발명의 내용

[0009] 개요

[0010] 본 개시내용은 화학식:



화합물 I

[0011]

[0012] 의 화합물 I의 고체 형태, 및 그의 염 및 용매화물을 제공한다. 또한, 화합물 I의 형태의 제조 방법, 화합물 I

의 고체 형태를 포함하는 제약 조성물, 및 헤모글로빈에 의해 조정되는 질환의 치료에서 이러한 형태 및 제약 조성물을 사용하는 방법이 본원에 기재된다.

도면의 간단한 설명

[0013]

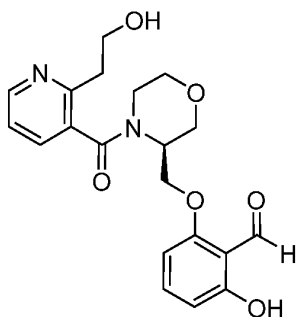
- 도 1은 화합물 I 형태 I의 X선 분말 회절 (XRPD)을 도시한다.
- 도 2a는 화합물 I 형태 I의 시차 주사 열량계 (DSC) 곡선을 도시한다.
- 도 2b는 화합물 I 형태 I의 또 다른 시차 주사 열량계 (DSC) 곡선을 도시한다.
- 도 3은 화합물 I 형태 I의 열중량측정 분석 (TGA)을 도시한다.
- 도 4는 화합물 I 형태 I의 동적 증기 수착 (DVS 플롯)을 도시한다.
- 도 5는 화합물 I 물질 II의 X선 분말 회절 (XRPD)을 도시한다.
- 도 6은 화합물 I 물질 II의 시차 주사 열량계 (DSC) 곡선을 도시한다.
- 도 7은 화합물 I 물질 II의 열중량측정 분석 (TGA)을 도시한다.
- 도 8은 화합물 I 물질 II의 동적 증기 수착 (DVS 플롯)을 도시한다.
- 도 9는 화합물 I HCl 형태 A의 X선 분말 회절 (XRPD)을 도시한다.
- 도 10은 화합물 I HCl 형태 A의 시차 주사 열량계 (DSC) 곡선을 도시한다.
- 도 11은 화합물 I HCl 형태 A의 열중량측정 분석 (TGA)을 도시한다.
- 도 12는 화합물 I HCl 형태 A의 동적 증기 수착 (DVS 플롯)을 도시한다.
- 도 13은 무정형 화합물 I의 X선 분말 회절 (XRPD)을 도시한다.
- 도 14는 무정형 화합물 I의 시차 주사 열량계 (DSC) 곡선을 도시한다.
- 도 15는 무정형 화합물 I의 열중량측정 분석 (TGA)을 도시한다.
- 도 16은 무정형 화합물 I의 동적 증기 수착 (DVS 플롯)을 도시한다.
- 도 17은 화합물 I 베실레이트 형태 A의 X선 분말 회절 (XRPD)을 도시한다.
- 도 18은 화합물 I 베실레이트 형태 A의 시차 주사 열량계 (DSC) 곡선을 도시한다.
- 도 19는 화합물 I 베실레이트 형태 A의 열중량측정 분석 (TGA)을 도시한다.
- 도 20은 화합물 I 에디실레이트 형태 A의 X선 분말 회절 (XRPD)을 도시한다.
- 도 21은 화합물 I 에디실레이트 형태 A의 시차 주사 열량계 (DSC) 곡선을 도시한다.
- 도 22는 화합물 I 에디실레이트 형태 A의 열중량측정 분석 (TGA)을 도시한다.
- 도 23은 화합물 I 에디실레이트 물질 B의 X선 분말 회절 (XRPD)을 도시한다.
- 도 24는 화합물 I 에디실레이트 물질 B의 시차 주사 열량계 (DSC) 곡선을 도시한다.
- 도 25는 화합물 I 에디실레이트 물질 B의 열중량측정 분석 (TGA)을 도시한다.
- 도 26은 화합물 I 에실레이트 형태 A의 X선 분말 회절 (XRPD)을 도시한다.
- 도 27은 화합물 I 에실레이트 형태 A의 시차 주사 열량계 (DSC) 곡선을 도시한다.
- 도 28은 화합물 I 에실레이트 형태 A의 열중량측정 분석 (TGA)을 도시한다.
- 도 29는 화합물 I 에실레이트 형태 B의 X선 분말 회절 (XRPD)을 도시한다.
- 도 30은 화합물 I 에실레이트 형태 B의 시차 주사 열량계 (DSC) 곡선을 도시한다.
- 도 31은 화합물 I 에실레이트 형태 B의 열중량측정 분석 (TGA)을 도시한다.
- 도 32는 화합물 I 나파디실레이트 형태 A의 X선 분말 회절 (XRPD)을 도시한다.

- 도 33은 화합물 I 나파디실레이트 형태 A의 시차 주사 열량계 (DSC) 곡선을 도시한다.
- 도 34는 화합물 I 나파디실레이트 형태 A의 열중량측정 분석 (TGA)을 도시한다.
- 도 35는 화합물 I 나파디실레이트 물질 B의 X선 분말 회절 (XRPD)을 도시한다.
- 도 36은 화합물 I 나파디실레이트 물질 B의 시차 주사 열량계 (DSC) 곡선을 도시한다.
- 도 37은 화합물 I 나파디실레이트 물질 B의 열중량측정 분석 (TGA)을 도시한다.
- 도 38은 화합물 I 나프실레이트 형태 A의 X선 분말 회절 (XRPD)을 도시한다.
- 도 39는 화합물 I 나프실레이트 물질 B의 X선 분말 회절 (XRPD)을 도시한다.
- 도 40은 화합물 I 나프실레이트 물질 B의 시차 주사 열량계 (DSC) 곡선을 도시한다.
- 도 41은 화합물 I 나프실레이트 물질 B의 열중량측정 분석 (TGA)을 도시한다.
- 도 42는 화합물 I 옥살레이트 물질 A의 X선 분말 회절 (XRPD)을 도시한다.
- 도 43은 화합물 I 옥살레이트 물질 A의 시차 주사 열량계 (DSC) 곡선을 도시한다.
- 도 44는 화합물 I 옥살레이트 물질 A의 열중량측정 분석 (TGA)을 도시한다.
- 도 45는 화합물 I 옥살레이트 형태 B의 X선 분말 회절 (XRPD)을 도시한다.
- 도 46은 화합물 I 옥살레이트 형태 B의 시차 주사 열량계 (DSC) 곡선을 도시한다.
- 도 47은 화합물 I 옥살레이트 형태 B의 열중량측정 분석 (TGA)을 도시한다.
- 도 48은 화합물 I 술페이트 형태 A의 X선 분말 회절 (XRPD)을 도시한다.
- 도 49는 화합물 I 술페이트 형태 A의 시차 주사 열량계 (DSC) 곡선을 도시한다.
- 도 50은 화합물 I 술페이트 형태 A의 열중량측정 분석 (TGA)을 도시한다.
- 도 51은 화합물 I 토실레이트 형태 A의 X선 분말 회절 (XRPD)을 도시한다.
- 도 52는 화합물 I 토실레이트 형태 A의 시차 주사 열량계 (DSC) 곡선을 도시한다.
- 도 53은 화합물 I 토실레이트 형태 A의 열중량측정 분석 (TGA)을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014] 상세한 설명

[0015] 본원에서 화합물 I로서 지정된 화합물 (S)-2-히드록시-6-((4-(2-(2-히드록시에틸)니코티노일)모르폴린-3-일)메톡시)벤즈알데히드는 하기 화학식을 갖는다:



화합물 I

[0016]

[0017] 화합물 I은 헤모글로빈의 조정제이다. 그의 합성 및 사용 방법은 미국 특허 번호 10,683,285, 및 미국 가출원 번호 63/188,735 (2021년 5월 14일자로 출원되고, 발명 명칭이 "Methods of Making a Modulator of Hemoglobin"임), 및 PCT 출원 (동일자로 출원되고, 발명 명칭이 "Methods of Making a Modulator of

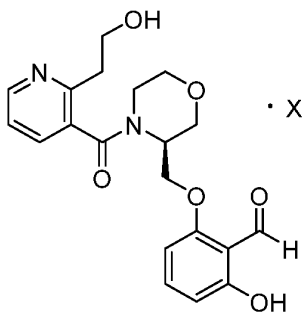
Hemoglobin"임)에 기재되어 있으며, 이들 모두는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0018] 본 개시내용은 화합물 I의 다양한 고체 형태 및 이러한 고체 형태의 제조 방법에 관한 것이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 화합물 I의 고체 형태는 화합물 I의 염 또는 용매화물을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물 I의 고체 형태는 무정형 형태를 포함할 수 있고, 본원에서 "무정형 화합물 I"로 지칭된다.

[0019] 본 개시내용은 화합물 I의 다양한 결정질 형태 및 결정질 형태의 제조 방법에 관한 것이다. 본원에 기재된 화합물 I의 결정질 형태는 "화합물 I 형태 I" 및 "화합물 I 물질 II"를 포함한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I의 이러한 형태는 무수일 수 있다.

[0020] 화합물 I의 추가의 결정질 형태는 또한 본원에 추가로 기재된다. 일부 실시양태에서, 화합물 I의 결정질 형태는 화합물 I의 염을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물 I의 결정질 염 형태는 무수 또는 용매화물일 수 있다.

[0021] 일부 실시양태는 화합물 I의 결정질 염 형태 또는 그의 용매화물을 제공한다:



[0022]

[0023] 여기서 X는 벤젠술포산, 1,2-에탄디술포산, 에탄술포산, 나프탈렌-1,5-디술포산, 나프탈렌-2-술포산, 옥살산, 황산 또는 p-톨루엔술포산이며; 화합물 I 대 X의 비는 1:1 또는 2:1이다.

[0024] 일부 실시양태에서, X는 염산, 벤젠술포산, 1,2-에탄디술포산, 에탄술포산, 나프탈렌-1,5-디술포산, 나프탈렌-2-술포산, 옥살산, 황산 또는 p-톨루엔술포산일 수 있다. 하기 예시적인 형태가 본원에 추가로 기재된다: "화합물 I HCl 형태 A", "화합물 I 베실레이트 형태 A", "화합물 I 에디실레이트 형태 A", "화합물 I 에디실레이트 물질 B", "화합물 I 에실레이트 형태 A", "화합물 I 에실레이트 형태 B", "화합물 I 나프디실레이트 형태 A", "화합물 I 나프디실레이트 물질 B", "화합물 I 나프실레이트 형태 A", "화합물 I 나프실레이트 물질 B", "화합물 I 옥살레이트 물질 A", "화합물 I 옥살레이트 형태 B", "화합물 I 술페이트 형태 A" 및 "화합물 I 토실레이트 형태 A".

[0025] 일부 실시양태에서, 결정질 염 형태 또는 그의 용매화물은 화합물 I 베실레이트 형태 A, 화합물 I 에디실레이트 형태 A, 화합물 I 에디실레이트 물질 B, 화합물 I 에실레이트 형태 A, 화합물 I 에실레이트 형태 B, 화합물 I 나프디실레이트 형태 A, 화합물 I 나프디실레이트 물질 B, 화합물 I 나프실레이트 형태 A, 화합물 I 나프실레이트 물질 B, 화합물 I 옥살레이트 물질 A, 화합물 I 옥살레이트 형태 B, 화합물 I 술페이트 형태 A 및 화합물 I 토실레이트 형태 A로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0026] 일부 실시양태에서, 화합물 I HCl 형태 A, 화합물 I 옥살레이트 형태 B 또는 화합물 I 술페이트 형태 A가 제공된다.

[0027] 1. 정의

[0028] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 하기 단어 및 어구는 일반적으로 그들이 사용된 문맥에서 달리 지시되는 경우를 제외하고는 하기에 제시된 의미를 갖는 것으로 의도된다.

[0029] 용어 "포함하다", 및 "포함한다" 및 "포함하는"과 같은 그의 변형은 개방적이고 포괄적인 의미, 즉 "포함하나, 이에 제한되지는 않는"으로 해석되어야 한다. 또한, 단수 형태 용어는 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 복수의 지시대상을 포함한다. 따라서, "화합물"에 대한 언급은 복수의 이러한 화합물을 포함하고, "검정"에 대한 언급은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 1종 이상의 검정 및 그의 등가물에 대한 언급을 포함한다.

- [0030] 본원에서 "약" 값 또는 파라미터에 대한 언급은 그 값 또는 파라미터 자체에 관한 실시양태를 포함 (및 기재)한다. 특정 실시양태에서, 용어 "약"은 지시된 양 $\pm 10\%$ 를 포함한다. 다른 실시양태에서, 용어 "약"은 지시된 양 $\pm 5\%$ 를 포함한다. 특정 다른 실시양태에서, 용어 "약"은 지시된 양 $\pm 2.5\%$ 를 포함한다. 특정 다른 실시양태에서, 용어 "약"은 지시된 양 $\pm 1\%$ 를 포함한다. 또한, 용어 "약 X"는 "X"의 기재를 포함한다.
- [0031] 본 개시내용 전체에 걸쳐 값의 수치 범위의 인용은 범위를 정의하는 값을 포함하는 범위 내에 속하는 각각의 개별 값을 개별적으로 지칭하는 약칭 표기법으로서 역할을 하도록 의도되고, 각각의 개별 값은 본원에 개별적으로 언급된 바와 같이 본 명세서에 포함된다.
- [0032] 화합물 I 또는 그의 염 또는 용매화물의 형태가 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 또는 그의 염 또는 용매화물의 형태에 대한 언급은 조성물에 존재하는 화합물 I 또는 그의 염 또는 용매화물의 적어도 50% 내지 99% (예를 들어, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 99%)가 지정된 형태임을 의미한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 화합물 I 형태 I에 대한 언급은 조성물에 존재하는 화합물 I의 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 99%가 형태 I로 존재한다는 것을 의미한다.
- [0033] 용어 "고체 형태"는 무정형 뿐만 아니라 결정질 형태를 포함하는 고체상 물질의 유형을 지칭한다. 용어 "결정질 형태"는 다형체 뿐만 아니라 용매화물 등을 지칭한다. 용어 "다형체"는 특정한 물리적 특성, 예컨대 X선 회절, 융점 등을 갖는 특정한 결정 구조를 지칭한다.
- [0034] 용어 "용매화물"은 용매 분자와 용질의 분자 또는 이온의 조합에 의해 형성된 복합체를 지칭한다. 용매는 유기 화합물, 무기 화합물 또는 둘 다의 혼합물일 수 있다. 용매의 일부 예는 메탄올, N,N-디메틸포름아미드, 테트라히드로푸란, 디메틸설폭사이드 및 물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일반적으로, 용매화된 형태는 비용매화된 형태와 동등하며 본 개시내용의 범위 내에 포괄된다.
- [0035] 용어 "탈용매화된"은 본원에 기재된 바와 같은 용매화물인 화합물 I 형태이며, 이로부터 용매 분자가 부분적으로 또는 완전히 제거된 것을 지칭한다. 탈용매화된 형태를 생성하기 위한 탈용매화 기술은, 비제한적으로, 화합물 I 형태 (용매화물)를 진공에 노출시키는 것, 용매화물을 승온에 적용하는 것, 용매화물을 기체, 예컨대 공기 또는 질소의 스트림에 노출시키는 것, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 따라서, 탈용매화된 화합물 I 형태는 무수일 수 있거나, 즉 용매 분자가 완전히 없거나, 또는 용매 분자가 화학량론적 또는 비-화학량론적 양으로 존재하는 부분 용매화된 것일 수 있다.
- [0036] 용어 "무정형"은 물질이 분자 수준에서 장범위 규칙이 결여되고, 온도에 따라 고체 또는 액체의 물리적 특성을 나타낼 수 있는 상태를 지칭한다. 전형적으로 이러한 물질은 독특한 X선 회절 패턴을 제공하지 않으며, 고체의 특성을 나타내지만, 보다 형식적으로는 액체로서 기재된다. 가열 시에는, 전형적으로 2차인 상태 변화 (유리전이)를 특징으로 하는 고체로부터 액체 특성으로의 변화가 발생한다.
- [0037] 화합물 I을 포함한 본원에 주어진 임의의 화학식 또는 구조는 또한 화합물의 비표지된 형태 뿐만 아니라 동위원소 표지된 형태를 나타내도록 의도된다. 임의의 제공된 원자에 대해, 동위원소는 본질적으로 그의 자연 발생에 따른 비로 존재할 수 있거나, 또는 1개 이상의 특정한 원자는 통상의 기술자에게 공지된 합성 방법을 이용하여 1종 이상의 동위원소에 대해 증강될 수 있다는 것이 이해된다. 따라서, 수소는 예를 들어 ^1H , ^2H , ^3H 를 포함하고; 탄소는 예를 들어 ^{11}C , ^{12}C , ^{13}C , ^{14}C 를 포함하고; 산소는 예를 들어 ^{16}O , ^{17}O , ^{18}O 를 포함하고; 질소는 예를 들어 ^{13}N , ^{14}N , ^{15}N 을 포함하고; 황은 예를 들어 ^{32}S , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{37}S , ^{38}S 를 포함하고; 플루오르는 예를 들어 ^{17}F , ^{18}F , ^{19}F 를 포함하고; 클로르는 예를 들어 ^{35}Cl , ^{36}Cl , ^{37}Cl , ^{38}Cl , ^{39}Cl 등을 포함한다.
- [0038] "제약상 허용되는" 또는 "생리학상 허용되는"은 수의학적 또는 인간 제약 용도에 적합한 제약 조성물을 제조하기에 유용한 본원에 기재된 바와 같은 형태, 조성물, 투여 형태 및 다른 물질을 지칭한다.
- [0039] 용어 주어진 화합물의 "제약상 허용되는 염"은 주어진 화합물의 생물학적 유효성 및 특성을 보유하면서, 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌 염을 지칭한다. "제약상 허용되는 염" 또는 "생리학상 허용되는 염"은, 예를 들어 무기 산과의 염 및 유기 산과의 염을 포함한다. 추가로, 본원에 기재된 형태가 산 부가염으로서 수득되는 경우, 유리 염기는 산 염의 용액을 염기성화함으로써 수득될 수 있다. 반대로, 생성물이 유리 염기인 경우, 부가염, 특히 제약상 허용되는 부가염은 염기 화합물로부터 산 부가염을 제조하기 위한 통상적인

절차에 따라, 유리 염기를 적합한 유기 용매 중에 용해시키고, 용액을 산으로 처리함으로써 제조될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 비독성 제약상 허용되는 부가염을 제조하는 데 사용될 수 있는 다양한 합성 방법론을 인지할 것이다. 제약상 허용되는 산 부가염은 무기 및 유기 산으로부터 제조될 수 있다. 무기 산으로부터 유도된 염은, 예를 들어 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산 등을 포함한다. 유기 산으로부터 유도된 염은, 예를 들어 아세트산, 프로피온산, 글루콘산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말산, 말론산, 숙신산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔-술폰산, 살리실산 등을 포함한다. 마찬가지로, 제약상 허용되는 염기 부가염은 무기 및 유기 염기로부터 제조될 수 있다. 무기 염기로부터 유도된 염은, 단지 예로서, 나트륨, 칼륨, 리튬, 알루미늄, 암모늄, 칼슘 및 마그네슘 염을 포함한다. 유기 염기로부터 유래된 염은 1급, 2급 및 3급 아민의 염을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 적합한 아민의 구체적 예는, 단지 예로서 이소프로필아민, 트리메틸 아민, 디에틸 아민, 트리(이소-프로필) 아민, 트리(n-프로필) 아민, 에탄올아민, 2-디메틸아미노에탄올, 피페라진, 피페리딘, 모르폴린, N-에틸피페리딘 등을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약상 허용되는 염은 1급 아민의 염을 포함하지 않는다.

[0040] 일부 실시양태에서, X선 분말 회절도에 적용된 바와 같은 어구 "실질적으로 도에 도시된" 또는 "실질적으로 도면에 도시된"은 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 또는 $\pm 0.1^\circ 2\theta$ 의 편차를 포함하는 것으로 의도되고, DSC 온도기록도에 적용된 바와 같은 어구는 $\pm 3^\circ\text{C}$ 의 편차를 포함하는 것으로 의도되고, 열중량측정 분석 (TGA)에 적용된 바와 같은 어구는 중량 손실에서 $\pm 2\%$ 의 편차를 포함하는 것으로 의도된다.

[0041] 2. 화합물 I의 형태

[0042] 상기에 일반적으로 기재된 바와 같이, 본 개시내용은 화합물 I의 결정질 형태, 및 그의 염 또는 용매화물을 제공한다. 추가의 형태 (무정형 형태 포함)가 또한 본원에서 추가로 논의된다.

[0043] 화합물 I의 결정질 형태 및 그의 염 또는 용매화물, 및 화합물 I 및 그의 염 또는 용매화물의 다른 형태 (예를 들어, 무정형 형태)는 본원에서 집합적으로 "화합물 I의 형태"로 지칭된다는 것에 유의한다.

[0044] 일부 실시양태에서, 화합물 I은 염이다. 일부 실시양태에서, 화합물 I은 제약상 허용되는 염이다. 일부 실시양태에서, 화합물 I은 용매화물이다. 일부 실시양태에서, 화합물 I은 염 또는 용매화 염이다.

[0045] 일부 실시양태에서, 화합물 I은 무정형 형태이다.

[0046] 화합물 I 형태 I

[0047] 화합물 I 형태 I은 화합물 I 물질 II에 비해 열역학적으로 더 안정하고, 단방정성인 것으로 고려된다.

[0048] 본 개시내용은, 일부 실시양태에서, 회절계 상에서 Cu-K α 방사선을 사용하여 결정 시, 하기 피크: 18.3, 23.4, 및 $26.1^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 를 포함하는 X선 분말 회절도를 특징으로 하는 화합물 I의 결정질 형태를 제공한다 (화합물 I 형태 I).

[0049] 일부 실시양태에서, 화합물 I 형태 I의 회절도는 10.8 또는 $17.3^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 1개 이상의 피크를 추가로 포함한다.

[0050] 일부 실시양태에서, 화합물 I의 결정질 형태는 회절계 상에서 Cu-K α 방사선을 사용하여 결정 시, 하기 피크: 10.8 및 $23.4^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 를 포함하는 X선 분말 회절도를 특징으로 한다 (화합물 I 형태 I). 일부 실시양태에서, 화합물 I의 결정질 형태는 회절계 상에서 Cu-K α 방사선을 사용하여 결정 시, 하기 피크: 10.8 , 23.4 및 $26.1^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 를 포함하는 X선 분말 회절도를 특징으로 한다 (화합물 I 형태 I). 일부 실시양태에서, 화합물 I 형태 I의 회절도는 17.3 , 17.5 또는 $23.7^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 1개 이상의 피크를 추가로 포함한다.

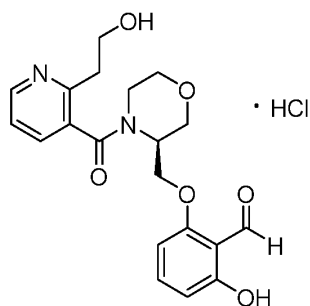
[0051] 일부 실시양태에서, 화합물 I 형태 I은 실질적으로 도 1에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절도를 특징으로 한다.

[0052] 일부 실시양태에서, 화합물 I 형태 I은 약 111°C (개시 온도)에서의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정 (DSC) 곡선을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 형태 I은 실질적으로 도 2a에 도시된 바와 같은 DSC 곡선을 특징으로 한다.

[0053] 일부 실시양태에서, 화합물 I 형태 I은 192°C 까지 가열 시 무시할만한 정도의 중량 손실을 나타내는 열중량측정 분석 (TGA) 온도기록도를 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 형태 I은 실질적으로 도 3에 도시된 바와 같은 온도기록도를 특징으로 한다.

- [0054] 일부 실시양태는 단위 셀 파라미터: $a = 5.50599(10) \text{ \AA}$, $b = 16.4086(2) \text{ \AA}$, $c = 20.4992(4) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$ 및 $\gamma = 90^\circ$ 를 갖는 화합물 I 형태 I을 제공한다.
- [0055] 일부 실시양태에서, 화합물 I 형태 I은 단위 셀 파라미터: $a = 5.50599(10) \text{ \AA}$, $b = 16.4086(2) \text{ \AA}$, $c = 20.4992(4) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, 및 $\gamma = 90^\circ$ 및 부피 = $1852.02(5) \text{ \AA}^3$ 을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 형태 I은 표 1의 결정 구조 파라미터 중 1종 이상을 특징으로 한다.
- [0056] 일부 실시양태는 화합물 I 형태 I을 제조하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 형태 I을 제조하는 방법은 다음을 포함한다:
- [0057] 화합물 I 및 용매를 합하여 혼합물을 형성하는 단계;
- [0058] 혼합물을 가열하는 단계;
- [0059] 혼합물을 냉각시켜 슬러리를 형성하는 단계;
- [0060] 슬러리를 여과하여 고체를 수득하는 단계; 및
- [0061] 고체를 건조시켜 화합물 I 형태 I을 수득하는 단계.
- [0062] 일부 실시양태에서, 용매는 유기 용매이다. 일부 실시양태에서, 유기 용매는 에틸 아세테이트이다. 일부 실시양태에서, 유기 용매는 아세토니트릴이다. 일부 실시양태에서, 유기 용매는 아세톤이다. 일부 실시양태에서, 유기 용매는 아세톤 및 메틸 tert-부틸 에테르 (MTBE)의 혼합물이다.
- [0063] 일부 실시양태에서, 혼합물을 가열하는 것은 혼합물이 투명한 용액이 되도록 화합물 I이 혼합물 중에 용해될 때까지 혼합물을 가열하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 혼합물을 가열하는 것은 제2 용매를 (가열하면서) 첨가하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 용매는 MTBE이다. 일부 실시양태에서, 혼합물을 냉각시켜 슬러리를 형성하는 것은 혼합물을 주위 온도로 냉각시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 혼합물을 냉각시켜 슬러리를 형성하는 것은 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 약 18-24시간 동안 교반하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 혼합물을 냉각시키는 것은 제3 용매를 첨가하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제3 용매는 MTBE이다. 일부 실시양태에서, 고체를 건조시키는 것은 진공 하에 약 45°C 내지 약 55°C 에서 건조시키는 것을 포함한다.
- [0064] 화합물 I 물질 II (화합물 I 형태 II로도 지칭됨)
- [0065] 본 개시내용은, 일부 실시양태에서, 회절계 상에서 Cu-K α 방사선을 사용하여 결정 시, 하기 피크: 14.9, 16.7, 및 $22.9^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 를 포함하는 X선 분말 회절도를 특징으로 하는 화합물 I의 결정질 형태 (화합물 I 물질 II)를 제공한다.
- [0066] 일부 실시양태에서, 화합물 I 물질 II의 회절도는 18.4 또는 $19.2^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 1개 이상의 피크를 추가로 포함한다.
- [0067] 일부 실시양태에서, 화합물 I의 결정질 형태는 회절계 상에서 Cu-K α 방사선을 사용하여 결정 시, 하기 피크: 14.9, 22.6 및 $25.8^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 를 포함하는 X선 분말 회절도를 특징으로 한다 (화합물 I 물질 II). 일부 실시양태에서, 화합물 I 물질 II의 회절도는 18.6, 19.6, 또는 $20.2^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의 1개 이상의 피크를 추가로 포함한다.
- [0068] 일부 실시양태에서, 화합물 I 물질 II는 실질적으로 도 5에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절도를 특징으로 한다.
- [0069] 일부 실시양태에서, 화합물 I 물질 II는 약 102°C (개시 온도)에서의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정 (DSC) 곡선을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 물질 II는 실질적으로 도 6에 도시된 바와 같은 DSC 곡선을 특징으로 한다.
- [0070] 일부 실시양태에서, 화합물 I 물질 II는 195°C 까지 가열 시 무시할만한 정도의 중량 손실을 나타내는 열중량측정 분석 (TGA) 온도기록도를 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 물질 II는 실질적으로 도 7에 도시된 바와 같은 온도기록도를 특징으로 한다.
- [0071] 화합물 I HCl 형태 A
- [0072] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 회절계 상에서 Cu-K α 방사선을 사용하여 결정 시, 하기 피크: 12.7, 16.4

및 $23.5^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절도를 특징으로 하는, 하기 화학식을 갖는 화합물 I의 결정질 염 형태 (화합물 I HCl 형태 A)를 제공한다:



화합물 I HCl

[0073]

[0074]

일부 실시양태에서, 화합물 I HCl 형태 A의 회절도는 16.7 또는 $18.5^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 에서의 1개 이상의 피크를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I HCl 형태 A는 실질적으로 도 9에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절도를 특징으로 한다.

[0075]

일부 실시양태에서, 화합물 I HCl 형태 A는 약 193°C (개시 온도)에서의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정 (DSC) 곡선을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I HCl 형태 A는 실질적으로 도 10에 도시된 바와 같은 DSC 곡선을 특징으로 한다.

[0076]

일부 실시양태에서, 화합물 I HCl 형태 A는 188°C 까지 가열 시 0.6%의 중량 손실을 나타내는 열중량측정 분석 (TGA) 온도기록도를 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I HCl 형태 A는 실질적으로 도 11에 도시된 바와 같은 온도기록도를 특징으로 한다.

[0077]

일부 실시양태는 단위 셀 파라미터: $a = 7.72088(10) \text{ \AA}$, $b = 7.57161(10) \text{ \AA}$, $c = 17.6273(2) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^{\circ}$, $\beta = 98.0066(12)^{\circ}$, 및 $\gamma = 90^{\circ}$ 를 갖는 화합물 I HCl 형태 A를 제공한다.

[0078]

일부 실시양태에서, 화합물 I HCl 형태 A는 단위 셀 파라미터: $a = 7.72088(10) \text{ \AA}$, $b = 7.57161(10) \text{ \AA}$, $c = 17.6273(2) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^{\circ}$, $\beta = 98.0066(12)^{\circ}$, 및 $\gamma = 90^{\circ}$ 및 부피 = $1022.44(2) \text{ \AA}^3$ 을 갖는다.

[0079]

일부 실시양태에서, 화합물 I HCl 형태 A는 표 3의 결정 구조 파라미터 중 하나 이상을 특징으로 한다.

[0080]

화합물 I 베실레이트 형태 A

[0081]

본 개시내용은, 일부 실시양태에서, 회절계 상에서 Cu-K α 방사선을 사용하여 결정 시, 하기 피크: 4.93 , 17.0 , 18.5 , 및 $19.2^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 를 포함하는 X선 분말 회절도를 특징으로 하는 결정질 형태 (S)-2-히드록시-6-((4-(2-(2-히드록시에틸)니코티노일)모르폴린-3-일)메톡시)벤즈알데히드 베실레이트 ("화합물 I 베실레이트 형태 A" 또는 "베실레이트 형태 A")를 제공한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 베실레이트 형태 A의 회절도는 15.7 및 $22.4^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 에서의 1개 이상의 피크를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 베실레이트 형태 A는 실질적으로 도 17에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절도를 특징으로 한다.

[0082]

일부 실시양태에서, 화합물 I 베실레이트 형태 A는 약 114°C (피크 온도)에서의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정 (DSC) 곡선을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 베실레이트 형태 A는 약 130°C (피크 온도)에서의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정 (DSC) 곡선을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 베실레이트 형태 A는 실질적으로 도 18에 도시된 바와 같은 DSC 곡선을 특징으로 한다.

[0083]

일부 실시양태에서, 화합물 I 베실레이트 형태 A는 145°C 까지 약 3.9%의 중량 손실을 나타내는 열중량측정 분석 (TGA) 온도기록도를 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 베실레이트 형태 A는 145°C 에서 211°C 까지 약 6.6%의 중량 손실을 나타내는 열중량측정 분석 (TGA) 온도기록도를 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 베실레이트 형태 A는 실질적으로 도 19에 도시된 바와 같은 온도기록도를 특징으로 한다.

[0084]

화합물 I 에디실레이트 형태 A

[0085]

본 개시내용은, 일부 실시양태에서, 회절계 상에서 Cu-K α 방사선을 사용하여 결정 시, 하기 피크: 11.5 , 18.6 , 및 $23.9^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 를 포함하는 X선 분말 회절도를 특징으로 하는 결정질 형태 (S)-2-히드록시-6-((4-(2-

(2-히드록시에틸)니코티노일)모르폴린-3-일)메톡시)벤즈알데히드 에디실레이트 ("화합물 I 에디실레이트 형태 A" 또는 "에디실레이트 형태 A")를 제공한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 에디실레이트 형태 A의 회절도는 4.99 및 $21.1^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 에서의 1개 이상의 피크를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 에디실레이트 형태 A는 실질적으로 도 20에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절도를 특징으로 한다.

[0086] 일부 실시양태에서, 화합물 I 에디실레이트 형태 A는 약 91.4°C (피크 온도)에서의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정 (DSC) 곡선을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 에디실레이트 형태 A는 실질적으로 도 21에 도시된 바와 같은 DSC 곡선을 특징으로 한다.

[0087] 일부 실시양태에서, 화합물 I 에디실레이트 형태 A는 91°C 까지 약 0.8%의 중량 손실을 나타내는 열중량측정 분석 (TGA) 온도기록도를 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 에디실레이트 형태 A는 실질적으로 도 22에 도시된 바와 같은 온도기록도를 특징으로 한다.

[0088] 화합물 I 에디실레이트 물질 B

[0089] 본 개시내용은, 일부 실시양태에서, 회절계 상에서 Cu-K α 방사선을 사용하여 결정 시, 하기 피크: 14.6 , 22.6 , 및 $23.9^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 를 포함하는 X선 분말 회절도를 특징으로 하는 결정질 형태 (S)-2-히드록시-6-((4-(2-(2-히드록시에틸)니코티노일)모르폴린-3-일)메톡시)벤즈알데히드 에디실레이트 ("화합물 I 에디실레이트 물질 B" 또는 "에디실레이트 물질 B")를 제공한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 에디실레이트 물질 B의 회절도는 19.0 및 $26.7^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 에서의 1개 이상의 피크를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 에디실레이트 물질 B는 실질적으로 도 23에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절도를 특징으로 한다.

[0090] 일부 실시양태에서, 화합물 I 에디실레이트 물질 B는 약 118°C (피크 온도)에서의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정 (DSC) 곡선을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 에디실레이트 물질 B는 약 187°C (피크 온도)에서의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정 (DSC) 곡선을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 에디실레이트 물질 B는 약 208°C (피크 온도)에서의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정 (DSC) 곡선을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 에디실레이트 물질 B는 실질적으로 도 24에 도시된 바와 같은 DSC 곡선을 특징으로 한다.

[0091] 일부 실시양태에서, 화합물 I 에디실레이트 물질 B는 204°C 까지 약 1.1%의 중량 손실을 나타내는 열중량측정 분석 (TGA) 온도기록도를 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 에디실레이트 물질 B는 실질적으로 도 25에 도시된 바와 같은 온도기록도를 특징으로 한다.

[0092] 화합물 I 에실레이트 형태 A

[0093] 본 개시내용은, 일부 실시양태에서, 회절계 상에서 Cu-K α 방사선을 사용하여 결정 시, 하기 피크: 18.5 , 19.2 및 $22.5^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 를 포함하는 X선 분말 회절도를 특징으로 하는 결정질 형태 (S)-2-히드록시-6-((4-(2-(2-히드록시에틸)니코티노일)모르폴린-3-일)메톡시)벤즈알데히드 에실레이트 ("화합물 I 에실레이트 형태 A" 또는 "에실레이트 형태 A")를 제공한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 에실레이트 형태 A의 회절도는 11.2 및 $21.4^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 에서의 1개 이상의 피크를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 에실레이트 형태 A는 실질적으로 도 26에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절도를 특징으로 한다.

[0094] 일부 실시양태에서, 화합물 I 에실레이트 형태 A는 약 49.6°C (피크 온도)에서의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정 (DSC) 곡선을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 에실레이트 형태 A는 약 100°C (피크 온도)에서의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정 (DSC) 곡선을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 에실레이트 형태 A는 약 172°C (피크 온도)에서의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정 (DSC) 곡선을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 에실레이트 형태 A는 실질적으로 도 27에 도시된 바와 같은 DSC 곡선을 특징으로 한다.

[0095] 일부 실시양태에서, 화합물 I 에실레이트 형태 A는 91°C 까지 약 3.8%의 중량 손실을 나타내는 열중량측정 분석 (TGA) 온도기록도를 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 에실레이트 형태 A는 93°C 에서 170°C 까지 약 17.6%의 중량 손실을 나타내는 열중량측정 분석 (TGA) 온도기록도를 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 에실레이트 형태 A는 실질적으로 도 28에 도시된 바와 같은 온도기록도를 특징으로 한다.

[0096] 화합물 I 에실레이트 형태 B

[0097] 본 개시내용은, 일부 실시양태에서, 회절계 상에서 Cu-K α 방사선을 사용하여 결정 시, 하기 피크: 5.52 , 19.8 , 및 $22.7^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 를 포함하는 X선 분말 회절도를 특징으로 하는 결정질 형태 (S)-2-히드록시-6-((4-(2-

(2-히드록시에틸)니코티노일)모르폴린-3-일)메톡시)벤즈알데히드 에실레이트 ("화합물 I 에실레이트 형태 B" 또는 "에실레이트 형태 B")를 제공한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 에실레이트 형태 B의 회절도는 10.8 및 $16.8^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 에서의 1개 이상의 피크를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 에실레이트 형태 B는 실질적으로 도 29에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절도를 특징으로 한다.

[0098] 일부 실시양태에서, 화합물 I 에실레이트 형태 B는 약 97.0°C (개시 온도)에서의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정 (DSC) 곡선을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 에실레이트 형태 B는 실질적으로 도 30에 도시된 바와 같은 DSC 곡선을 특징으로 한다.

[0099] 일부 실시양태에서, 화합물 I 에실레이트 형태 B는 117°C 까지 약 2.6%의 중량 손실을 나타내는 열중량측정 분석 (TGA) 온도기록도를 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 에실레이트 형태 B는 실질적으로 도 31에 도시된 바와 같은 온도기록도를 특징으로 한다.

[0100] 화합물 I 나파디실레이트 형태 A

[0101] 본 개시내용은, 일부 실시양태에서, 회절계 상에서 Cu-K α 방사선을 사용하여 결정 시, 하기 피크: 5.26 , 10.6 , 12.1 및 $17.8^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 를 포함하는 X선 분말 회절도를 특징으로 하는 결정질 형태 (S)-2-히드록시-6-((4-(2-(2-히드록시에틸)니코티노일)모르폴린-3-일)메톡시)벤즈알데히드 나파디실레이트 ("화합물 I 나파디실레이트 형태 A" 또는 "나파디실레이트 형태 A")를 제공한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 나파디실레이트 형태 A의 회절도는 19.5 및 $20.7^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 에서의 1개 이상의 피크를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 나파디실레이트 형태 A는 실질적으로 도 32에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절도를 특징으로 한다.

[0102] 일부 실시양태에서, 화합물 I 나파디실레이트 형태 A는 약 69.8°C (피크 온도)에서의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정 (DSC) 곡선을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 나파디실레이트 형태 A는 약 151°C (피크 온도)에서의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정 (DSC) 곡선을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 나파디실레이트 형태 A는 약 198°C (피크 온도)에서의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정 (DSC) 곡선을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 나파디실레이트 형태 A는 실질적으로 도 33에 도시된 바와 같은 DSC 곡선을 특징으로 한다.

[0103] 일부 실시양태에서, 화합물 I 나파디실레이트 형태 A는 117°C 까지 약 16.9%의 중량 손실을 나타내는 열중량측정 분석 (TGA) 온도기록도를 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 나파디실레이트 형태 A는 117°C 에서 162°C 까지 약 5.9%의 중량 손실을 나타내는 열중량측정 분석 (TGA) 온도기록도를 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 나파디실레이트 형태 A는 163°C 에서 225°C 까지 약 3.7%의 중량 손실을 나타내는 열중량측정 분석 (TGA) 온도기록도를 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 나파디실레이트 형태 A는 실질적으로 도 34에 도시된 바와 같은 온도기록도를 특징으로 한다.

[0104] 화합물 I 나파디실레이트 물질 B

[0105] 본 개시내용은, 일부 실시양태에서, 회절계 상에서 Cu-K α 방사선을 사용하여 결정 시, 하기 피크: 5.02 , 10.4 , $18.1^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 를 포함하는 X선 분말 회절도를 특징으로 하는 결정질 형태 (S)-2-히드록시-6-((4-(2-(2-히드록시에틸)니코티노일)모르폴린-3-일)메톡시)벤즈알데히드 나파디실레이트 ("화합물 I 나파디실레이트 물질 B" 또는 "나파디실레이트 물질 B")를 제공한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 나파디실레이트 물질 B의 회절도는 20.2 및 $20.9^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 에서의 1개 이상의 피크를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 나파디실레이트 물질 B는 실질적으로 도 35에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절도를 특징으로 한다.

[0106] 일부 실시양태에서, 화합물 I 나파디실레이트 물질 B는 약 77.1°C (피크 온도)에서의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정 (DSC) 곡선을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 나파디실레이트 물질 B는 약 158°C (피크 온도)에서의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정 (DSC) 곡선을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 나파디실레이트 물질 B는 실질적으로 도 36에 도시된 바와 같은 DSC 곡선을 특징으로 한다.

[0107] 일부 실시양태에서, 화합물 I 나파디실레이트 물질 B는 162°C 까지 약 5.5%의 중량 손실을 나타내는 열중량측정 분석 (TGA) 온도기록도를 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 나파디실레이트 물질 B는 실질적으로 도 37에 도시된 바와 같은 온도기록도를 특징으로 한다.

[0108] 화합물 I 나프실레이트 형태 A

[0109] 본 개시내용은, 일부 실시양태에서, 회절계 상에서 Cu-K α 방사선을 사용하여 결정 시, 하기 피크: 15.0 , 20.0 및 $24.0^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 를 포함하는 X선 분말 회절도를 특징으로 하는 결정질 형태 (S)-2-히드록시-6-((4-(2-

(2-히드록시에틸)니코티노일)모르폴린-3-일)메톡시)벤즈알데히드 나프실레이트 ("화합물 I 나프실레이트 형태 A" 또는 "나프실레이트 형태 A")를 제공한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 나프실레이트 형태 A의 회절도는 15.1 및 $17.4^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 에서의 1개 이상의 피크를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 나프실레이트 형태 A는 실질적으로 도 38에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절도를 특징으로 한다.

[0110] 화합물 I 나프실레이트 물질 B

[0111] 본 개시내용은, 일부 실시양태에서, 회절계 상에서 Cu-K α 방사선을 사용하여 결정 시, 하기 피크: 4.30 , 18.5 , 및 $19.0^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 를 포함하는 X선 분말 회절도를 특징으로 하는 결정질 형태 (S)-2-히드록시-6-((4-(2-(2-히드록시에틸)니코티노일)모르폴린-3-일)메톡시)벤즈알데히드 나프실레이트 ("화합물 I 나프실레이트 물질 B" 또는 "나프실레이트 물질 B")를 제공한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 나프실레이트 물질 B의 회절도는 10.7 및 $21.5^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 에서의 1개 이상의 피크를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 나프실레이트 물질 B는 실질적으로 도 39에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절도를 특징으로 한다.

[0112] 일부 실시양태에서, 화합물 I 나프실레이트 물질 B는 약 52.0°C (피크 온도)에서의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정 (DSC) 곡선을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 나프실레이트 물질 B는 약 111°C (피크 온도)에서의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정 (DSC) 곡선을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 나프실레이트 물질 B는 약 177°C (피크 온도)에서의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정 (DSC) 곡선을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 나프실레이트 물질 B는 실질적으로 도 40에 도시된 바와 같은 DSC 곡선을 특징으로 한다.

[0113] 일부 실시양태에서, 화합물 I 나프실레이트 물질 B는 117°C 까지 약 3.0%의 중량 손실을 나타내는 열중량측정 분석 (TGA) 온도기록도를 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 나프실레이트 물질 B는 실질적으로 도 41에 도시된 바와 같은 온도기록도를 특징으로 한다.

[0114] 화합물 I 옥살레이트 물질 A

[0115] 본 개시내용은, 일부 실시양태에서, 회절계 상에서 Cu-K α 방사선을 사용하여 결정 시, 하기 피크: 10.7 , 11.6 , 및 $16.9^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 를 포함하는 X선 분말 회절도를 특징으로 하는 결정질 형태 (S)-2-히드록시-6-((4-(2-(2-히드록시에틸)니코티노일)모르폴린-3-일)메톡시)벤즈알데히드 옥살레이트 ("화합물 I 옥살레이트 물질 A" 또는 "옥살레이트 물질 A")를 제공한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 옥살레이트 물질 A의 회절도는 10.9 및 $21.6^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 에서의 1개 이상의 피크를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 옥살레이트 물질 A는 실질적으로 도 42에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절도를 특징으로 한다.

[0116] 일부 실시양태에서, 화합물 I 옥살레이트 물질 A는 약 67.6°C (피크 온도)에서의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정 (DSC) 곡선을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 옥살레이트 물질 A는 약 111°C (개시 온도)에서의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정 (DSC) 곡선을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 옥살레이트 물질 A는 실질적으로 도 43에 도시된 바와 같은 DSC 곡선을 특징으로 한다.

[0117] 일부 실시양태에서, 화합물 I 옥살레이트 물질 A는 122°C 까지 약 1.3%의 중량 손실을 나타내는 열중량측정 분석 (TGA) 온도기록도를 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 옥살레이트 물질 A는 실질적으로 도 44에 도시된 바와 같은 온도기록도를 특징으로 한다.

[0118] 화합물 I 옥살레이트 형태 B

[0119] 본 개시내용은, 일부 실시양태에서, 회절계 상에서 Cu-K α 방사선을 사용하여 결정 시, 하기 피크: 11.9 , 16.6 및 $20.2^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 를 포함하는 X선 분말 회절도를 특징으로 하는 결정질 형태 (S)-2-히드록시-6-((4-(2-(2-히드록시에틸)니코티노일)모르폴린-3-일)메톡시)벤즈알데히드 옥살레이트 ("화합물 I 옥살레이트 형태 B" 또는 "옥살레이트 형태 B")를 제공한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 옥살레이트 형태 B의 회절도는 18.1 및 $23.3^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 에서의 1개 이상의 피크를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 옥살레이트 형태 B는 실질적으로 도 45에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절도를 특징으로 한다.

[0120] 일부 실시양태에서, 화합물 I 옥살레이트 형태 B는 약 118°C (개시 온도)에서의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정 (DSC) 곡선을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 옥살레이트 형태 B는 실질적으로 도 46에 도시된 바와 같은 DSC 곡선을 특징으로 한다.

[0121] 일부 실시양태에서, 화합물 I 옥살레이트 형태 B는 128°C 까지 약 0.2%의 중량 손실을 나타내는 열중량측정 분석 (TGA) 온도기록도를 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 옥살레이트 형태 B는 실질적으로 도 47에 도

시된 바와 같은 온도기록도를 특징으로 한다.

[0122] 화합물 I 술페이트 형태 A

[0123] 본 개시내용은, 일부 실시양태에서, 회절계 상에서 Cu-K α 방사선을 사용하여 결정 시, 하기 피크: 10.7, 18.2, 및 $23.5^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 를 포함하는 X선 분말 회절도를 특징으로 하는 결정질 형태 (S)-2-히드록시-6-((4-(2-(2-히드록시에틸)니코티노일)모르폴린-3-일)메톡시)벤즈알데히드 술페이트 ("화합물 I 술페이트 형태 A" 또는 "술페이트 형태 A")를 제공한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 술페이트 형태 A의 회절도는 11.6, 19.3 및 $20.8^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 에서의 1개 이상의 피크를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 술페이트 형태 A는 실질적으로 도 48에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절도를 특징으로 한다.

[0124] 일부 실시양태에서, 화합물 I 술페이트 형태 A는 약 146°C (개시 온도)에서의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량 측정 (DSC) 곡선을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 술페이트 형태 A는 실질적으로 도 49에 도시된 바와 같은 DSC 곡선을 특징으로 한다.

[0125] 일부 실시양태에서, 화합물 I 술페이트 형태 A는 161°C까지 약 1.4%의 중량 손실을 나타내는 열중량측정 분석 (TGA) 온도기록도를 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 술페이트 형태 A는 실질적으로 도 50에 도시된 바와 같은 온도기록도를 특징으로 한다.

[0126] 화합물 I 토실레이트 형태 A

[0127] 본 개시내용은, 일부 실시양태에서, 회절계 상에서 Cu-K α 방사선을 사용하여 결정 시, 하기 피크: 4.68, 17.7, 및 $23.4^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 를 포함하는 X선 분말 회절도를 특징으로 하는 결정질 형태 (S)-2-히드록시-6-((4-(2-(2-히드록시에틸)니코티노일)모르폴린-3-일)메톡시)벤즈알데히드 토실레이트 ("화합물 I 토실레이트 형태 A" 또는 "토실레이트 형태 A")를 제공한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 토실레이트 형태 A의 회절도는 18.6 및 $19.1^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 에서의 1개 이상의 피크를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 토실레이트 형태 A는 실질적으로 도 51에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절도를 특징으로 한다.

[0128] 일부 실시양태에서, 화합물 I 토실레이트 형태 A는 약 115°C (피크 온도)에서의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량 측정 (DSC) 곡선을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 토실레이트 형태 A는 실질적으로 도 52에 도시된 바와 같은 DSC 곡선을 특징으로 한다.

[0129] 일부 실시양태에서, 화합물 I 토실레이트 형태 A는 137°C까지 약 3.3%의 중량 손실을 나타내는 열중량측정 분석 (TGA) 온도기록도를 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I 토실레이트 형태 A는 실질적으로 도 53에 도시된 바와 같은 온도기록도를 특징으로 한다.

[0130] 3. 제약 조성물 및 투여 방식

[0131] 본원에 기재된 화합물 I의 형태는 제약 조성물로 투여될 수 있다. 따라서, 본원에 기재된 화합물 I의 형태, 또는 그의 염 또는 용매화물 중 1종 이상, 및 담체, 아주반트 및 부형제와 같은 제약상 허용되는 비히클 1종 이상을 포함하는 제약 조성물이 본원에 제공된다. 적합한 제약상 허용되는 비히클은, 예를 들어 불활성 고체 희석제 및 충전제, 희석제, 예컨대 멸균 수용액 및 다양한 유기 용매, 투과 증진제, 가용화제 및 아주반트를 포함할 수 있다. 이러한 조성물은 제약 기술분야에 널리 공지된 방식으로 제조된다. 예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 17th Ed. (1985)]; 및 [Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.)]를 참조한다.

[0132] 제약 조성물 (또는 본원에 기재된 결정질 형태 또는 결정질 염 형태)은 단독으로 또는 다른 치료제와 조합되어 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 헤모글로빈의 조정제이다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 겸상 적혈구 질환을 치료하는 데 유용하다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 겸상 적혈구 질환의 합병증을 치료하는 데 유용하다. 겸상 적혈구 질환의 합병증의 비제한적 예는 철 과부하, 통증, 감염, 급성 흉부 증후군, 졸중 및 폐고혈압을 포함한다. 일부 실시양태에서, 다른 치료제는 히드록시우레아, L-글루타민, 크리잔리주맵 또는 디페리프론이다.

[0133] 일부 실시양태는 본원에 기재된 바와 같은 결정질 형태 또는 본원에 기재된 바와 같은 결정질 염 형태 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 일부 실시양태는 치료 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 결정질 형태 또는 본원에 기재된 바와 같은 결정질 염 형태 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

- [0134] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 화합물 I 형태 I, 화합물 I 물질 II, 화합물 I HCl 형태 A, 화합물 I 베실레이트 형태 A, 화합물 I 에디실레이트 형태 A, 화합물 I 에디실레이트 물질 B, 화합물 I 에실레이트 형태 A, 화합물 I 에실레이트 형태 B, 화합물 I 나파디실레이트 형태 A, 화합물 I 나파디실레이트 물질 B, 화합물 I 나프실레이트 형태 A, 화합물 I 나프실레이트 물질 B, 화합물 I 옥살레이트 물질 A, 화합물 I 옥살레이트 형태 B, 화합물 I 술페이트 형태 A 및 화합물 I 토실레이트 형태 A로부터 선택된 결정질 형태; 및 1종 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함한다.
- [0135] 일부 실시양태는 제약상 허용되는 부형제, 본원에 기재된 바와 같은 결정질 형태 또는 본원에 기재된 바와 같은 결정질 염 형태, 및 또 다른 치료제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0136] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 화합물 I을 포함하며, 여기서 화합물 I의 적어도 95%는 본원에 기재된 바와 같은 결정질 형태로 존재한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 화합물 I을 포함하며, 여기서 화합물 I의 적어도 95%는 형태 I로 존재한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 화합물 I을 포함하며, 여기서 화합물 I의 적어도 95%는 화합물 I HCl 형태 A, 화합물 I 옥살레이트 형태 B 또는 화합물 I 술페이트 형태 A이다.
- [0137] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 화합물 I을 포함하며, 여기서 화합물 I의 적어도 97%는 본원에 기재된 바와 같은 결정질 형태로 존재한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 화합물 I을 포함하며, 여기서 화합물 I의 적어도 97%는 형태 I로 존재한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 화합물 I을 포함하며, 여기서 화합물 I의 적어도 97%는 물질 II로 존재한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 화합물 I을 포함하며, 여기서 화합물 I의 적어도 97%는 화합물 I HCl 형태 A, 화합물 I 옥살레이트 형태 B 또는 화합물 I 술페이트 형태 A이다.
- [0138] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 화합물 I을 포함하며, 여기서 화합물 I의 적어도 99%는 본원에 기재된 바와 같은 결정질 형태로 존재한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 화합물 I을 포함하며, 여기서 화합물 I의 적어도 99%는 형태 I로 존재한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 화합물 I을 포함하며, 여기서 화합물 I의 적어도 99%는 물질 II로 존재한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 화합물 I을 포함하며, 여기서 화합물 I의 적어도 99%는 HCl 형태 A로 존재한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 화합물 I을 포함하며, 여기서 화합물 I의 적어도 99%는 화합물 I HCl 형태 A, 화합물 I 옥살레이트 형태 B 또는 화합물 I 술페이트 형태 A이다.
- [0139] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 화합물 I을 포함하며, 여기서 화합물 I의 적어도 99.5%는 본원에 기재된 바와 같은 결정질 형태로 존재한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 화합물 I을 포함하며, 여기서 화합물 I의 적어도 99.5%는 형태 I로 존재한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 화합물 I을 포함하며, 여기서 화합물 I의 적어도 99.5%는 화합물 I HCl 형태 A, 화합물 I 옥살레이트 형태 B 또는 화합물 I 술페이트 형태 A이다.
- [0140] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 화합물 I을 포함하며, 여기서 화합물 I의 적어도 99.9%는 본원에 기재된 바와 같은 결정질 형태로 존재한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 화합물 I을 포함하며, 여기서 화합물 I의 적어도 99.9%는 형태 I로 존재한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 화합물 I을 포함하며, 여기서 화합물 I의 적어도 99.9%는 화합물 I HCl 형태 A, 화합물 I 옥살레이트 형태 B 또는 화합물 I 술페이트 형태 A이다.
- [0141] 제약 조성물은 단일 또는 다중 용량으로 투여될 수 있다. 제약 조성물은, 예를 들어 직장, 협측, 비강내 및 경피 경로를 비롯한 다양한 방법에 의해 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 동맥내 주사에 의해, 정맥내로, 복강내로, 비경구로, 근육내로, 피하로, 경구로, 국소로, 또는 흡입체로서 투여될 수 있다.
- [0142] 하나의 투여 방식은 비경구, 예를 들어 주사에 의한 것이다. 본원에 기재된 제약 조성물이 주사에 의한 투여를 위해 혼입될 수 있는 형태는, 예를 들어 참깨 오일, 옥수수 오일, 목화씨 오일 또는 땅콩 오일, 뿐만 아니라 엘릭시르, 만니톨, 텍스트로스 또는 멸균 수용액, 및 유사한 제약 비히클을 갖는 수성 또는 오일 현탁액 또는 에멀전을 포함한다.
- [0143] 경구 투여는 본원에 기재된 고체 형태, 또는 그의 염 또는 용매화물의 투여를 위한 또 다른 경로일 수 있다. 투여는, 예를 들어 캡슐 또는 장용 코팅된 정제를 통해 이루어질 수 있다. 본원에 기재된 적어도 1종의 고체 형태, 또는 그의 염 또는 용매화물을 포함하는 제약 조성물을 제조하는 데 있어서, 활성 성분은 통상적으로 부형제에 의해 희석되고/거나 캡슐, 사쇄, 종이 또는 다른 용기의 형태일 수 있는 담체 내에 봉입된다. 부형제가 희석제로서 작용하는 경우에, 이는 활성 성분을 위한 비히클, 담체 또는 매질로서 작용하는 고체, 반고체 또는 액체 물질의 형태일 수 있다. 따라서, 조성물은 정제, 환제, 분말, 로젠지, 사쇄, 카쇄, 엘릭시르, 현탁액, 에멀전, 용액, 시럽, 에어로졸 (고체로서 또는 액체 매질로), 예를 들어 10 중량% 이하의 활성 성분을 함유하는 연고, 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 멸균 주사가능한 용액, 및 멸균 포장된 분말의 형태일 수 있다.

- [0144] 적합한 부형제의 일부 예는 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 검, 인산칼슘, 알기네이트, 트라가칸트, 젤라틴, 규산칼슘, 미세결정질 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 멸균수, 시럽 및 메틸 셀룰로스를 포함한다. 제제는 활석, 스테아르산마그네슘 및 미네랄 오일과 같은 윤활제; 습윤제; 유화제 및 현탁화제; 메틸 및 프로필히드록시-벤조에이트와 같은 보존제; 감미제; 및 향미제를 추가로 포함할 수 있다.
- [0145] 본원에 기재된 적어도 1종의 고체 형태, 또는 그의 염 또는 용매화물을 포함하는 조성물은 관련 기술분야에 공지된 절차를 사용함으로써 대상체에게 투여한 후에 활성 성분의 신속, 지속 또는 지연 방출을 제공하도록 제제화될 수 있다. 경구 투여를 위한 제어 방출 약물 전달 시스템은 중합체-코팅된 저장소 또는 약물-중합체 매트릭스 제제를 함유하는 삼투 펌프 시스템 및 용해 시스템을 포함한다. 제어 방출 시스템의 예는 미국 특허 번호 3,845,770; 4,326,525; 4,902,514; 및 5,616,345에 제시되어 있다. 본원에 개시된 방법에 사용하기 위한 또 다른 제제는 경피 전달 장치 ("패치")를 사용한다. 이러한 경피 패치는 제어된 양의 본원에 기재된 고체 형태, 또는 그의 염 또는 용매화물의 연속 또는 불연속 주입을 제공하는 데 사용될 수 있다. 제약 작용제의 전달을 위한 경피 패치의 구축 및 사용은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 미국 특허 번호 5,023,252, 4,992,445 및 5,001,139를 참조한다. 상기 패치는 제약 작용제의 연속, 박동성 또는 맞춤형 전달을 위하여 구성될 수 있다.
- [0146] 정제와 같은 고체 조성물을 제조하기 위해, 주요 활성 성분을 제약 부형제와 혼합하여 본원에 기재된 고체 형태, 또는 그의 염 또는 용매화물의 균질 혼합물을 함유하는 고체 예비제제 조성물을 형성할 수 있다. 이들 예비제제 조성물을 균질한 것으로 언급하는 경우에, 활성 성분은 조성물이 동등하게 효과적인 단위 투여 형태, 예컨대 정제, 환제 및 캡슐로 용이하게 세분될 수 있도록 조성물 전반에 걸쳐 고르게 분산될 수 있다.
- [0147] 본원에 기재된 고체 형태의 정제 또는 환제, 또는 그의 염 또는 용매화물은 코팅되거나 또는 달리 배합되어 지속 작용의 이점을 제공하는 투여 형태를 제공하거나, 또는 위의 산 조건으로부터 보호할 수 있다. 예를 들어, 정제 또는 환제는 내부 투여 및 외부 투여 성분을 포함할 수 있으며, 후자는 전자 위의 외피의 형태이다. 두 성분은 위에서의 분해에 저항하고 내부 성분이 십이지장 내로 무손상 통과하거나 방출이 지연되도록 하는 역할을 하는 장용 층에 의해 분리될 수 있다. 다양한 물질이 이러한 장용 층 또는 코팅에 사용될 수 있으며, 이러한 물질은 다수의 중합체 산 및 중합체 산과 셀락, 세틸 알콜 및 셀룰로스 아세테이트와 같은 물질의 혼합물을 포함한다.
- [0148] 흡입 또는 취입을 위한 조성물은 제약상 허용되는 수성 또는 유기 용매, 또는 그의 혼합물 중의 용액 및 현탁액, 및 분말을 포함할 수 있다. 액체 또는 고체 조성물은 본원에 기재된 바와 같은 적합한 제약상 허용되는 부형제를 함유할 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 국부 또는 전신 효과를 위해 경구 또는 비강 호흡 경로에 의해 투여된다. 다른 실시양태에서, 제약상 허용되는 용매 중 조성물은 불활성 기체의 사용에 의해 네블라이징될 수 있다. 네블라이징된 용액은 네블라이징 장치로부터 직접 흡입될 수 있거나, 또는 네블라이징 장치는 페이스마스크 텐트 또는 간헐적 양압 호흡 기계에 부착될 수 있다. 용액, 현탁액 또는 분말 조성물은 제제를 적절한 방식으로 전달하는 장치로부터, 바람직하게는 경구로 또는 비강으로 투여될 수 있다.
- [0149] 4. 투여
- [0150] 임의의 특정한 대상체에 대한 본 출원의 고체 형태, 또는 그의 염 또는 용매화물의 구체적 용량 수준은 사용되는 구체적 고체 형태의 활성, 대상체의 연령, 체중, 전반적 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 투여 경로, 및 배출 속도, 약물 조합 및 요법을 받는 대상체에서의 특정한 질환의 중증도를 비롯한 다양한 인자에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 투여량은 대상체의 체중 킬로그램당 본원에 기재된 고체 형태, 또는 그의 염 또는 용매화물의 밀리그램 수 (mg/kg)로서 표현될 수 있다. 약 0.1 내지 150 mg/kg의 투여량이 적절할 수 있다. 일부 실시양태에서, 약 0.1 및 100 mg/kg이 적절할 수 있다. 다른 실시양태에서, 0.5 내지 60 mg/kg의 투여량이 적절할 수 있다. 대상체의 체중에 따른 정규화는, 예컨대 소아 및 성인 인간 둘 다에서 고체 형태를 사용하는 경우, 또는 개와 같은 비-인간 대상체에서의 유효 투여량을 인간 대상체에 적합한 투여량으로 전환시키는 경우 발생하는 것처럼, 대단히 상이한 크기의 대상체 사이의 투여량을 조정하는 경우 특히 유용하다.
- [0151] 5. 방법
- [0152] "치료" 또는 "치료하는"은 유익한 또는 목적하는, 임상 결과를 포함한 결과를 수득하기 위한 접근법이다. 유익한 또는 목적하는 임상 결과는 하기 중 1개 이상을 포함할 수 있다: a) 질환 또는 상태를 억제하는 것 (예를 들어, 질환 또는 상태로부터 유발된 1종 이상의 증상을 감소시키는 것, 및/또는 질환 또는 상태의 정도를 감소시

키는 것); b) 질환 또는 상태와 연관된 1종 이상의 임상 증상의 발생을 둔화 또는 정지시키는 것 (예를 들어, 질환 또는 상태를 안정화시키는 것, 질환 또는 상태의 악화 또는 진행을 방지 또는 지연시키는 것, 및/또는 질환 또는 상태의 확산 (예를 들어, 전이)을 방지 또는 지연시키는 것); 및/또는 c) 질환을 완화시키는 것, 즉, 임상 증상의 퇴행을 유발하는 것 (예를 들어, 질환 상태를 호전시키는 것, 질환 또는 상태의 부분 또는 전체 완화를 제공하는 것, 또 다른 의학의 효과를 증진시키는 것, 질환의 진행을 지연시키는 것, 삶의 질을 증가시키는 것, 및/또는 생존을 연장시키는 것).

[0153] "예방" 또는 "예방하는"은 질환 또는 상태의 임상 증상이 발생하지 않도록 하는 질환 또는 상태의 임의의 치료를 의미한다. 본원에 기재된 고체 형태, 또는 그의 염 또는 용매화물은, 일부 실시양태에서, 질환 또는 상태의 위험 또는 가족력이 있는 대상체 (인간 포함)에게 투여될 수 있다.

[0154] "대상체"는 치료, 관찰 또는 실험의 대상이었거나 대상일 동물, 예컨대 포유동물 (인간 포함)을 지칭한다. 본원에 기재된 방법은 인간 요법 및/또는 수의학적 적용에 유용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 포유동물이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 인간이다.

[0155] 본원에 기재된 고체 형태, 또는 그의 염 또는 용매화물에 대한 용어 "치료 유효량" 또는 "유효량"은 대상체에게 투여되는 경우, 치료를 실시하여 증상의 호전 또는 질환 진행의 저속화 등의 치료 이익을 제공하기 위해 충분한 양을 의미한다. 예를 들어, 치료 유효량은 겸상 적혈구 질환의 증상을 감소시키기에 충분한 양일 수 있다. 치료 유효량은 대상체, 및 치료될 질환 또는 상태, 대상체의 체중 및 연령, 질환 또는 상태의 중증도, 및 투여 방식에 따라 달라질 수 있으며, 이는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0156] 본원에 기재된 방법은 생체내 또는 생체외에서 세포 집단에 적용될 수 있다. "생체내"는 동물 또는 인간 내에서와 같이 살아있는 개체 내를 의미한다. 이와 관련하여, 본원에 기재된 방법은 개체에서 치료적으로 사용될 수 있다. "생체외"는 살아있는 개체의 외부를 의미한다. 생체외 세포 집단의 예는 시험관내 세포 배양물, 및 개체로부터 수득된 유체 또는 조직 샘플을 비롯한 생물학적 샘플을 포함한다. 이러한 샘플은 관련 기술분야에 널리 공지된 방법에 의해 수득될 수 있다. 예시적인 생물학적 유체 샘플은 혈액, 뇌척수액, 소변 및 타액을 포함한다. 이와 관련하여, 본원에 기재된 형태 및 본원에 기재된 조성물은 치료 및 실험 목적을 비롯한 다양한 목적을 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 형태 및 본원에 기재된 조성물은 주어진 적응증, 세포 유형, 개체 및 다른 파라미터에 대한 본 개시내용의 형태의 투여의 최적 스케줄 및/또는 투여를 결정하기 위해 생체외 사용될 수 있다. 이러한 사용으로부터 수집된 정보는 실험 목적을 위해, 또는 임상에서 생체내 치료를 위한 프로토콜을 설정하기 위해 사용될 수 있다. 본원에 기재된 형태 및 본원에 기재된 조성물이 적합할 수 있는 다른 생체외 용도는 하기 기재되거나 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백해질 것이다. 본원에 기재된 선택된 형태는 인간 또는 비-인간 대상체에서 안전성 또는 내성 투여량을 검사하기 위해 추가로 특징화될 수 있다. 이러한 특성은 통상의 기술자에게 통상적으로 공지된 방법을 사용하여 검사될 수 있다.

[0157] 본원에 사용된 용어 "헤모글로빈"은 정상 헤모글로빈 (HbA) 및 비정상 헤모글로빈, 예컨대 겸상 헤모글로빈 (HbS)을 포함한 임의의 헤모글로빈 단백질을 지칭한다.

[0158] 용어 "겸상 적혈구 질환"은 헤모글로빈 (Hb)에서의 단일 점 돌연변이로부터 생성된 겸상 헤모글로빈 (HbS)에 의해 매개되는 질환을 지칭한다. 겸상 적혈구 질환은 겸상 적혈구성 빈혈 (HbSS), 헤모글로빈 SC 질환 (HbSC), 헤모글로빈 S 베타-플러스-지중해빈혈 (HbS/β+) 및 헤모글로빈 S 베타-제로-지중해빈혈 (HbS/β0)을 포함한다.

[0159] 겸상 적혈구 질환 (SCD)을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 겸상 헤모글로빈 (HbS)은 글루탐산이 발린으로 대체된 점 돌연변이를 함유하며, 이는 HbS가 저산소 조건 하에 중합되기 용이하게 하여 HbS 함유 적혈구에 그의 특징적인 겸상 형상을 제공한다. 겸상 적혈구는 또한 정상 적혈구보다 더 경질이고, 그의 유연성의 결여는 혈관의 차단으로 이어질 수 있다. 중합은 저산소 조건 하에 단지 탈산소화 상태에서에서만 일어나기 때문에, 요법에 대한 접근법은 HbS를 산소화 상태로 유지하는 것일 것으로 고려된다.

[0160] 일부 실시양태에서, 헤모글로빈 S의 산소 친화도의 증가를 필요로 하는 대상체에게 본원에 기재된 고체 형태, 또는 그의 염 또는 용매화물, 또는 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 헤모글로빈 S의 산소 친화도를 증가시키는 방법이 본원에 제공된다.

[0161] 일부 실시양태에서, 헤모글로빈 S의 산소 친화도의 증가를 필요로 하는 대상체에게 본원에 기재된 바와 같은 결정질 형태 또는 결정질 염 형태, 또는 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 헤모글로빈 S의 산소 친화도를 증가시키는 방법이 본원에 제공된다.

[0162] 일부 실시양태에서, 헤모글로빈에 의해 매개되는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본원에 기재된 바와 같

은 고체 형태, 또는 그의 염 또는 용매화물, 또는 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 헤모글로빈에 의해 매개되는 장애를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0163] 일부 실시양태에서, 헤모글로빈에 의해 매개되는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본원에 기재된 바와 같은 결정질 형태 또는 결정질 염 형태, 또는 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 헤모글로빈에 의해 매개되는 장애를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0164] 일부 실시양태에서, 장애는 혈색소병증이다. 일부 실시양태에서, 헤모글로빈은 겸상 헤모글로빈이다.

[0165] 일부 실시양태에서, 겸상 적혈구 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본원에 기재된 고체 형태, 또는 그의 염 또는 용매화물, 또는 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 겸상 적혈구 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0166] 일부 실시양태에서, 겸상 적혈구 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본원에 기재된 바와 같은 결정질 형태 또는 결정질 염 형태, 또는 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 겸상 적혈구 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0167] 실시예

[0168] 기기 기술

[0169] X선 분말 회절 (XRPD)

[0170] XRPD 도면은 SSCI 패턴 매치(Pattern Match) 3.0.4, 비검증 소프트웨어를 사용하여 생성하였다.

[0171] XRPD 패턴을 옵티스(Optix) 긴 미세-초점 공급원을 사용하여 생성된 Cu 방사선의 입사 빔을 사용하는 패널리티컬 엑스퍼트(PANalytical X'Pert) PRO MPD 또는 패널리티컬 엠피리언(PANalytical Empyrean) 회절계로 수집하였다. Cu K α X선을 시편을 통해 검출기에 집속시키기 위해 타원 경사형 다층 거울을 사용하였다. 분석 전, 규소 시편 (NIST SRM 640e 또는 NIST SRM 640f)을 분석하여 Si 111 피크의 관찰된 위치가 NIST-인증된 위치와 일치하는지 검증하였다. 샘플의 시편을 3- μ m 두께 필름 사이에 끼우고 투과 기하학으로 분석하였다. 빔-스톱, 짧은 산란방지 확장, 및 산란방지 나이프 에지를 사용하여 공기에 의해 생성된 배경을 최소화하였다. 입사 및 회절 빔에 대한 슬러 슬릿을 사용하여 축방향 발산으로부터의 확장 및 비대칭을 최소화하였다. 회절 패턴을 시편으로부터 240 mm에 위치한 스캐닝 위치-감응성 검출기 (엑셀러레이터(X'Celerator)) 및 데이터 콜렉터 소프트웨어 v. 2.2b 또는 v. 5.5를 사용하여 수집하였다.

[0172] 반사 기하구조

[0173] XRPD 패턴을 긴 미세-초점 공급원 및 니켈 필터를 사용하여 생성된 Cu K α 방사선의 입사 빔을 사용하는 패널리티컬 엑스퍼트 프로 MPD 회절계로 수집하였다. 회절계는 대칭 브래그-브렌타노(Bragg-Brentano) 기하학을 사용하여 설정되었다. 분석 전, 규소 시편 (NIST SRM 640e 또는 NIST SRM 640f)을 분석하여 Si 111 피크의 관찰된 위치가 NIST-인증된 위치와 일치하는지 검증하였다. 샘플의 시편을 규소 제로-배경 기재 상에 중심화된 얇은 원형 층으로서 제조하였다. 산란방지 슬릿 (SS)을 사용하여 공기에 의해 생성된 배경을 최소화하였다. 입사 및 회절 빔에 대한 슬러 슬릿을 사용하여 축방향 발산으로부터의 확장을 최소화하였다. 회절 패턴을 샘플로부터 240 mm에 위치한 스캐닝 위치-감응성 검출기 (엑셀러레이터) 및 데이터 콜렉터 소프트웨어 v. 5.5를 사용하여 수집하였다.

[0174] 시차 주사 열량측정법 (DSC)

[0175] DSC는 메틀러-톨레도(Mettler-Toledo) DSC3+ 시차 주사 열량계를 사용하여 수행하였다. 타우 래그 조정을 인듐, 주석 및 아연으로 수행하였다. 온도 및 엔탈피를 옥탄, 페닐 살리실레이트, 인듐, 주석 및 아연으로 조정하였다. 이어서 조정은 옥탄, 페닐 살리실레이트, 인듐, 주석 및 아연으로 확인하였다. 샘플을 기밀 밀봉된 알루미늄 DSC 팬에 넣고, 중량을 정확하게 기록하였다. 이어서 팬을 DSC 셀에 삽입하였다. 샘플 팬으로 설정된 계량된 알루미늄 팬을 셀의 참조 면에 위치시켰다. 팬 뚜껑에 샘플 분석 전에 구멍을 뚫었다. 샘플을 10 $^{\circ}$ C/분으로 -30 $^{\circ}$ C에서 250 $^{\circ}$ C까지 분석하였다.

[0176] 순환식 DSC 방법으로 -30 $^{\circ}$ C에서 100 $^{\circ}$ C로 가열하고, -30 $^{\circ}$ C로 복귀시키고, 이어서 10 $^{\circ}$ C/분으로 250 $^{\circ}$ C로 가열하였다.

[0177] 동적 증기 수착/탈착 (DVS)

- [0178] 자동화 증기 수착 (VS) 데이터를 표면 측정 시스템 DVS 고유 기기 또는 VTI SGA-100 기기 상에서 수집하였다. 샘플은 분석 전에 건조시키지 않았다. 수착 및 탈착 데이터를 질소 퍼지 하에 5% 내지 95% 상대 습도 (RH)의 범위에 걸쳐 10% RH 증분으로 수집하였다. 분석을 위해 사용된 평형 기준은 3시간의 최대 평형 시간과 함께 5분에 0.0100% 미만의 중량 변화였다. 데이터는 샘플의 초기 수분 함량에 대해 보정하지 않았다.
- [0179] 열중량측정 분석 (TGA)
- [0180] 메틀러-톨레도 TGA/DSC3+ 분석기를 사용하여 TG 분석을 수행하였다. 온도 및 엔탈피 조정을 인듐, 주석 및 아연을 사용하여 수행한 다음, 인듐으로 확인하였다. 잔량을 옥살산칼슘으로 확인하였다. 샘플을 개방된 알루미늄 팬에 위치시켰다. 팬을 기밀 밀봉하고, 뚜껑에 구멍을 뚫은 다음, TG 퍼니스(furnace) 내에 넣었다. 샘플 팬으로 설정된 계량된 알루미늄 팬을 참조 플랫폼에 위치시켰다. 퍼니스를 질소 하에 가열하였다. 각각의 샘플을 10℃/분으로 주위 온도에서 350℃까지 가열하였다.
- [0181] 이온 크로마토그래피
- [0182] 이온 크로마토그래피를 수행하여 각각의 샘플에서 선택된 음이온의 중량%를 정량화하였다. 대략 5-10 mg의 샘플 물을 용해시킴으로써 샘플을 제조하였다.
- [0183] 용액-상태 양성자 핵 자기 공명 (^1H NMR)
- [0184] 용액 NMR 스펙트럼은 아반스(Avance) 600 MHz NMR 분광계로 획득하였다. TMS를 함유하는 DMSO- d_6 중에 주어진 양의 샘플을 용해시킴으로써 샘플을 제조하였다.
- [0185] 화합물 I 형태 I 단결정 데이터 수집
- [0186] 표준 불확실성은 결정학적 관호 표기법으로 기록되며, 예를 들어 0.123(4)는 0.123 ± 0.004 와 동등하다. 계산된 XRPD 패턴은 수은 및 단결정 구조로부터의 원자 좌표, 공간군 및 단위 셀 파라미터를 사용하여 Cu 방사선에 대해 생성되었다. 원자 변위 타원체 다이어그램을 수은을 사용하여 생성하였다. 원자는 50% 확률 이방성 열 타원체에 의해 나타난다. 0.0317 (3.17%)의 피팅 잔차 R에 의해 나타난 바와 같이 수득된 구조의 품질은 높다. 범위 2%-6%의 R-인자가 가장 신뢰성 있게 결정된 구조인 것으로 인용된다.
- [0187] 데이터 수집: $0.18 \times 0.08 \times 0.03 \text{ mm}^3$ 의 근사 치수를 갖는 무색 플레이트를 무작위 배향으로 중합체 루프 상에 장착하였다. 예비 검사 및 데이터 수집을 구리 애노드 마이크로포커스 밀봉된 X선 튜브 (Cu K α $\lambda = 1.54184 \text{ \AA}$) 및 텍트리스 필라투스(Dectris Pilatus)3 R 200K 하이브리드 픽셀 어레이 검출기가 장착된, 리가쿠 슈퍼노바(Rigaku SuperNova) 회절계에서 수행하였다. 데이터 수집을 위한 셀 상수 및 방위 행렬은 $4.3100^\circ < \theta < 77.1380^\circ$ 의 범위에서 4579개 반사의 설정각을 사용한 최소-제곱 정밀화로부터 얻었다. 공간군은 프로그램 크리스알리스프로(CRYSALISPRO)에 의해 P2₁2₁ (국제 표 번호 19)인 것으로 결정되었다. 데이터를 실온에서 155.236°의 최대 회절각 (2 θ)까지 수집하였다.
- [0188] 데이터 축소: 프레임을 크리스알리스프로로 통합하였다. 총 8747개의 반사가 수집되었고, 그 중 3808개가 고유하였다. 로렌츠(Lorentz) 및 편광 보정을 데이터에 적용하였다. Cu K α 방사선의 선형 흡수 계수는 0.860 mm^{-1} 이다. 크리스알리스프로를 사용한 실험적 흡수 보정을 적용하였다. 투과 계수는 0.957 내지 1.000 범위였다. 2차 흡광 보정을 적용하였다. 최소-제곱으로 정밀화된 최종 계수는 0.0023(3) (절대 단위로)이었다. 동등 반사의 강도가 평균화되었다. 평균화에 대한 합치 인자는 강도를 기준으로 2.55%이었다.
- [0189] 화합물 I HCl 형태 A 단결정 데이터 수집
- [0190] 표준 불확실성은 결정학적 관호 표기법으로 기록되며, 예를 들어 0.123(4)는 0.123 ± 0.004 와 동등하다. 계산된 XRPD 패턴은 수은 및 단결정 구조로부터의 원자 좌표, 공간군 및 단위 셀 파라미터를 사용하여 Cu 방사선에 대해 생성되었다. 원자 변위 타원체 다이어그램을 수은을 사용하여 생성하였다. 원자는 50% 확률 이방성 열 타원체에 의해 나타난다. 0.0389 (3.89%)의 피팅 잔차 R에 의해 나타난 바와 같이 수득된 구조의 품질은 높다. 범위 2%-6%의 R-인자가 가장 신뢰성 있게 결정된 구조인 것으로 인용된다.
- [0191] 데이터 수집: $0.36 \times 0.16 \times 0.03 \text{ mm}^3$ 의 근사 치수를 갖는 무색 플레이트를 무작위 배향으로 중합체 루프 상에 장착하였다. 예비 검사 및 데이터 수집을 구리 애노드 마이크로포커스 밀봉된 X선 튜브 (Cu K α $\lambda = 1.54184 \text{ \AA}$) 및 텍트리스 필라투스3 R 200K 하이브리드 픽셀 어레이 검출기가 장착된, 리가쿠 슈퍼노바 회절계에서 수행

하였다. 데이터 수집을 위한 셀 상수 및 방위 행렬은 $5.0710^{\circ} < \theta < 77.0390^{\circ}$ 의 범위에서 7034개 반사의 설정각을 사용하여 최소-제곱 정밀화로 얻었다. 공간군은 프로그램 크리스알리스프로에 의해 $P2_1$ (국제 표 번호 4)인 것으로 결정되었다. 데이터를 실온에서 154.678° 의 최대 회절각 (2θ)까지 수집하였다.

[0192] 데이터 축소: 프레임을 크리스알리스프로로 통합하였다. 총 10895개의 반사가 수집되었고, 그 중 4117개가 고유하였다. 로렌즈 및 편광 보정을 데이터에 적용하였다. Cu K α 방사선의 선형 흡수 계수는 2.004 mm^{-1} 이다. 크리스알리스프로를 사용한 실험적 흡수 보정을 적용하였다. 투과 계수는 0.716 내지 1.000 범위였다. 동등 반사의 강도가 평균화되었다. 평균화에 대한 합치 인자는 강도를 기준으로 2.67%이었다.

[0193] 실시예 1: 무정형 화합물 I의 특징화

[0194] 화합물 I은 관련 기술분야에 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0195] 도 13은 무정형 화합물 I에 대한 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 도시한다. TGA에 의해 203°C 까지 대략 1.9%의 연속 중량 손실이 관찰되었다 (도 15). 가열에 의한 잔류 수분의 제거 후 순환 DSC 실험을 수행하여 유리 전이 (T_g)를 측정하였다. 무정형 화합물 I은 대략 27°C (중간점)에서 T_g 를 나타낸다. T_g 의 관찰은 물질의 비-결정질 성질의 특징일 수 있다. 재결정화보다는 분해가 유리 전이 온도 초과에서 관찰되었다.

[0196] 동적 증기 수착 (DVS) 등온선은 물질이 5 내지 95% RH에서 유의한 흡습성을 나타냄을 나타낸다 (도 16). 수착 사이클을 통한 중량 증가는 대략 10%이었다. 탈착 시 7%의 중량 손실로 히스테리시스가 관찰되었다. DVS 실험으로부터 회수된 물질은 XRPD에 의해 결정 시 무정형으로 유지되었다.

[0197] 실시예 2: 화합물 I 형태 I의 제조

[0198] MeCN 중 무정형 화합물 I의 용액 ($>540 \text{ mg/mL}$)을 4일 동안 냉장시킨 다음, 1일 동안 동결기에 두었다. 고체를 여과하고, 질소 하에 건조시켜 화합물 I 형태 I을 제공하였다.

[0199] 화합물 I 형태 I을 또한 하기와 같이 제조하였다: 무정형 화합물 I을 주위 온도에서 1일 동안 또 다른 실험으로부터의 화합물 I 형태 I (본원에 기재된 바와 같이 제조됨)로 시딩하면서 에테르 중에 슬러리화하여 화합물 I 형태 I을 수득하였다.

[0200] 화합물 I 형태 I은 111°C 근처에서 용융 개시를 가지며 무수이다 (도 2a).

[0201] 화합물 I 형태 I의 단결정 구조를 성공적으로 결정하였다. 결정계는 사방정계이고, 공간군은 $P2_12_12_1$ 이다. 셀 파라미터 및 계산된 부피는: $a = 5.50599(10) \text{ \AA}$, $b = 16.4086(2) \text{ \AA}$, $c = 20.4992(4) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^{\circ}$, $\beta = 90^{\circ}$, $\gamma = 90^{\circ}$, $V = 1852.02(5) \text{ \AA}^3$ 이다. 화학식량은 $Z = 4$ 일 때 $386.39 \text{ g mol}^{-1}$ 이며, 이에 따라 계산된 밀도는 1.386 g cm^{-3} 이다. 결정 데이터 및 결정학적 데이터 수집 파라미터의 추가의 세부사항은 표 1에 요약되어 있다.

[0202] 표 1. 화합물 I 형태 I에 대한 결정 데이터 및 데이터 수집 파라미터.

실험식	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₆
화학식량 (g mol ⁻¹)	386.39
온도 (K)	299.52(12)
파장 (Å)	1.54184
결정계	사방정계
공간군	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
단위 셀 파라미터	
$a = 5.50599(10) \text{ Å}$	$\alpha = 90^\circ$
$b = 16.4086(2) \text{ Å}$	$\beta = 90^\circ$
$c = 20.4992(4) \text{ Å}$	$\gamma = 90^\circ$
단위 셀 부피 (Å ³)	1852.02(5)
셀 화학식 단위, Z	4
밀도 계산치 (g cm ⁻³)	1.386
흡수 계수 (mm ⁻¹)	0.860
F(000)	816
결정 크기 (mm ³)	0.18 × 0.08 × 0.03
셀 측정에 사용된 반사	4579
셀 측정의 θ 범위	4.3100°-77.1380°
수집된 총 반사	8747
지수 범위	$-6 \leq h \leq 6$; $-20 \leq k \leq 20$; $-23 \leq l \leq 25$
데이터 수집의 θ 범위	$\theta_{\min} = 3.450^\circ$, $\theta_{\max} = 77.618^\circ$
$\theta_{\max}$ 에 대한 완전성	98.6%
$\theta_{\text{full}} = 67.684^\circ$ 에 대한 완전성	100%
흡수 보정	다중 스캔
투과 계수 범위	0.957-1.000
정밀화 방법	F^2 에 대한 전체 행렬 최소-제곱
독립적 반사	3808 [$R_{\text{int}} = 0.0255$, $R_\sigma = 0.0321$]
반사 [$I > 2\sigma(I)$]	3458
반사 / 구속 / 파라미터	3808 / 0 / 342
F^2 에 대한 적합도	$S = 1.05$
최종 잔차 [$I > 2\sigma(I)$]	$R = 0.0317$, $R_w = 0.0762$
최종 잔차 [모든 반사]	$R = 0.0357$, $R_w = 0.0784$
최대 차이 피크 및 홈 (e Å ⁻³)	0.118, -0.120
최대/평균 이동/표준 불확실성	0.000 / 0.000
절대 구조 결정	플랙 파라미터: -0.21(12)

[0203]

[0204] TGA 곡선 (도 3)은 192℃까지 가열 시 무시할만한 중량 손실을 나타내며, 이는 무수 형태와 일치한다.

[0205] DSC 온도기록도를 화합물 I 형태 I의 2개의 상이한 샘플에 대해 얻었다. 샘플 B를 무정형 화합물 I로부터, 주위 온도에서 에테르 중에서 1일 동안 시드 (이는 무정형 화합물 I로부터 에테르 중에서 주위 온도에서 4일 동안 슬러리화함으로써 수득됨)로 슬러리화함으로써 결정화하였다.

[0206] 화합물 I 형태 I을 MeCN 중에서 주위 온도에서 6일 동안 슬러리화함으로써 샘플 A를 수득하였다. 도 2b에 나타낸 샘플 B는 101℃에서 용융 개시를 나타낸다. 이와 달리, 샘플 A는 순차적 재결정화로부터 수득되었고, 백색이었으며, 이는 샘플이 순수한 물질을 더 대표한다는 것을 시사한다. 도 2a에 나타낸 샘플 A는 111℃ (87 J/g)에서의 보다 높은 용융 개시를 나타낸다.

[0207] DVS 등온선은 형태 I이 낮은 흡습성을 나타냄을 나타낸다 (도 4). 히스테리시스 없이 흡착/탈착 사이클 동안 총 0.7%의 중량 증가 및 손실이 관찰되었다. DVS 실험으로부터 회수된 물질은 XRPD에 의해 화합물 I 형태 I로서 확인되었다.

[0208] 실시예 3: 화합물 I 물질 II의 제조

[0209] 화합물 I 형태 I을 DCM 중에 용해시키고, 용액을 헵탄에 첨가하였다. 생성된 현탁액을 주위 온도에서 3일 동안 교반한 다음, 냉장 조건 하에 8일 동안 교반하여 화합물 I 물질 II를 수득하였다.

[0210] 화합물 I을 또한 EtOAc 중에 용해시키고, 오일로 농축시켰다. 잔류물에 상기 기재된 바와 같이 제조된 화합물 I 물질 II의 시드를 첨가하고, MTBE를 첨가하였다. 혼합한 혼합물을 주위 온도에서 7일 동안 교반하였다. 슬러리를 급속 증발에 의해 농축시켰다. 잔류물을 MTBE로 처리하여 화합물 I 물질 II를 제공하였다.

[0211] 화합물 I 물질 II는 102°C 근처에서 용융 개시를 가지며 무수이다 (도 6).

[0212] 화합물 I 물질 II에 대한 대표적인 XRPD 패턴은 도 5에 도시된다. 데이터는 물질 II가 고유한 결정질 상임을 시사한다; 그러나, 시도되었음에도 불구하고, 물질 II의 XRPD 패턴은 상 순도 확인을 위해 인덱싱될 수 없었다.

[0213] TGA 곡선 (도 7)은 195°C까지 가열 시 무시할만한 중량 손실을 나타내었으며, 이는 무수 형태와 일치하였다.

[0214] DSC 곡선 (도 6)은 102°C (65 J/g) 근처에서 개시를 갖는 단일 흡열을 나타낸다.

[0215] DVS 등온선은 물질 II가 85% RH 초과에서 유의한 흡습성을 나타냄을 나타낸다 (도 8). 수착/탈착 사이클을 통한 중량 증가 및 손실은 대략 3.4%이었고, 대부분의 중량 변화는 85% RH 초과에서 발생하였다. 탈착 시 히스테리시스가 명백하였다. DVS 실험으로부터 회수된 물질은 XRPD에 의해 화합물 I 물질 II로서 확인되었다.

[0216] 물질 II는 형태 I보다 덜 빈번하게 관찰되었고 동역학적 실험 (용매/역용매 첨가)에서만 관찰되었다.

[0217] 실시예 4: 상호전환 연구

[0218] 실온에서의 상이한 용매계 중 화합물 I 형태 I 및 화합물 I 물질 II 사이의 바이너리 상호전환 슬러리 실험을 표 2에 요약하였다. 포화 용액을 생성한 다음, 대략 동등한 양의 2종의 다형체로 구성된 혼합물에 첨가하였다. 샘플을 수일 동안 슬러리화하고, 고체를 수확하고, XRPD에 의해 분석하였다. 승온 실험을 시도하였다; 그러나, 용매는 제한된 용해도를 제공하였고, 전환은 평가된 기간 내에 일어나지 않았다. 실온 상호전환 연구의 결과는 형태 I이 물질 II에 비해 열역학적으로 가장 안정한 형태임을 확인시켜 준다.

[0219] 표 2

온도	시간	용매	결과
주위	11일	EtOAc	A
주위	11일	IPA	A
주위	11일	물	A
94°C	2일	헵탄	A + B

[0220]

[0221] 실시예 5: 화합물 I HCl 형태 A의 제조

[0222] THF 0.5 mL 중 무정형 화합물 I 79.2 mg의 용액에 THF 중 물 당량의 HCl을 첨가하였다. 생성된 고체를 여과하여 화합물 I HCl 형태 A를 형성하였다.

[0223] 테트라히드로푸란 3 mL 중 무정형 화합물 I 1.09 g을 사용하여 호박색 용액을 생성하였다. 화합물 I 용액을 250 RPM (자기 교반 막대)에서 교반하고, 화합물 I HCl 형태 A (상기 단락에 따라 제조됨)로 시딩하였다. 산성 용액을 테트라히드로푸란 2 mL 중 37% HCl 0.213 mL로 생성한 다음 (물 당량), 이를 다시, 시딩된 화합물 I 용액에 천천히 첨가하였다. 침전은 즉시 명백하였다. 대략 15분 후, 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, 테트라히드로푸란 2 mL로 행구고, 밤새 진공 건조시켜 화합물 I HCl 형태 A 1.10 g을 수득하였다.

[0224] 화합물 I HCl 형태 A는 193°C 근처에서 용융 개시를 가지며 무수이다. HCl 형태 A의 단결정 구조를 성공적으로 결정하였다. 결정계는 단사정계이고, 공간군은 P2₁이다. 셀 파라미터 및 계산된 부피는: a = 7.72088(10) Å, b = 7.57161(10) Å, c = 17.6273(2) Å, α = 90°, β = 98.0066(12)°, γ = 90°, V = 1022.44(2) Å³이다. 화학식량은 Z = 2일 때 422.85 g mol⁻¹이며, 이에 따라 계산된 밀도는 1.376 g cm⁻³이다. 결정 데이터 및 결정학적 데이터 수집 파라미터의 추가의 세부사항은 표 3에 요약되어 있다.

[0225] 표 3. 화합물 I HCl 형태 A에 대한 결정 데이터 및 데이터 수집 파라미터.

실험식	C ₂₀ H ₂₃ ClN ₂ O ₆
화학식량 (g mol ⁻¹)	422.85
온도 (K)	299.38(13)
파장 (Å)	1.54184
결정계	단사정계
공간군	P2 ₁
단위 셀 파라미터	
$a = 7.72088(10)$ Å	$\alpha = 90^\circ$
$b = 7.57161(10)$ Å	$\beta = 98.0066(12)^\circ$
$c = 17.6273(2)$ Å	$\gamma = 90^\circ$
단위 셀 부피 (Å ³)	1020.44(2)
셀 화학식 단위, Z	2
밀도 계산치 (g cm ⁻³)	1.376
흡수 계수 (mm ⁻¹)	2.004
F(000)	444
결정 크기 (mm ³)	0.36 × 0.16 × 0.03
셀 측정에 사용된 반사	7034
셀 측정의 θ 범위	5.0710°-77.0390°
수집된 총 반사	10895
지수 범위	$-9 \leq h \leq 8$; $-9 \leq k \leq 9$; $-22 \leq l \leq 22$
데이터 수집의 θ 범위	$\theta_{\min} = 5.068^\circ$, $\theta_{\max} = 77.339^\circ$
$\theta_{\max}$ 에 대한 완전성	98.7%
$\theta_{\text{full}} = 67.684^\circ$ 에 대한 완전성	99.9%
흡수 보정	다중 스캔
투과 계수 범위	0.716-1.000
정밀화 방법	F^2 에 대한 전체 행렬 최소-제곱
독립적 반사	4117 [$R_{\text{int}} = 0.0267$, $R_\sigma = 0.0311$]
반사 [$I > 2\sigma(I)$]	3854
반사 / 구속 / 파라미터	4117 / 1 / 274
F^2 에 대한 적합도	$S = 1.06$
최종 잔차 [$I > 2\sigma(I)$]	$R = 0.0389$, $R_w = 0.1081$
최종 잔차 [모든 반사]	$R = 0.0413$, $R_w = 0.1106$
최대 차이 피크 및 홈 (e Å ⁻³)	0.492, -0.242
최대/평균 이동/표준 불확실성	0.000 / 0.000
절대 구조 결정	플랙 파라미터: -0.001(11)

[0226]

[0227]

화합물 I HCl 형태 A의 TGA 데이터는 188℃까지 가열 시 0.6%의 중량 손실을 나타내었다 (도 11). DSC는 193℃ 근처에서 개시를 갖는 단일 흡열을 나타낸다 (도 10). DVS 등온선은 물질이 유의한 흡습성을 나타냄을 나타낸다 (도 12). 수착 사이클 동안 3%의 중량 증가가 관찰되었고, 그의 대부분은 85% RH 초과에서 발생하였다. 탈착 시, 3.3%의 중량 손실이 관찰되었다. DVS 실험으로부터 회수된 물질은 XRPD에 따르면 화합물 I HCl 형태 A로 남아있었다. 화합물 I HCl 형태 A에 40℃/75% RH에서 27일 동안 스트레스를 가하였다. 물질은 제거 시 자유 유동 분말인 것으로 관찰되었고, XRPD 패턴에서 변화가 관찰되지 않았다.

[0228]

실시예 5: 염 스크린

[0229]

화합물 I 형태 I의 대안적 제조 및 화합물 I의 염 스크린

[0230]

(R)-(2-(2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)피리딘-3-일)(3-(히드록시메틸)모르폴리노)메타논은 미국 특허 번호 10,683,285, 또는 미국 가출원 번호 63/188,735 (2021년 5월 14일자로 출원되고, 발명 명칭이 "Methods of Making a Modulator of Hemoglobin"임), 또는 PCT 출원 (본원과 동일자로 출원되고, 발명 명칭이 "Methods of Making a Modulator of Hemoglobin"임)에 기재된 방법에 따라 합성될 수 있으며, 이들 모두는 그 전문이 참조로 포함된다.

- [0231] 50L 반응기에서, THF 중 (R)-(2-(2-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)에틸)피리딘-3-일)(3-(히드록시메틸)모르폴리노)메탄올 (약 30 L THF 중 6.07 kg), 2,6-디히드록시벤즈알데히드 (1.2 당량) 및 트리페닐포스핀 (1.3 당량)의 용액을 넣었다. 생성된 혼합물을 30℃로 가온하였다. 온도를 25℃ 내지 35℃로 유지하면서 혼합물에 THF 중 DIAD (THF 약 9 L 중 1.3 당량)의 용액을 적가하였다.
- [0232] 반응 혼합물을 30℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (0.6 당량)을 첨가하고, 혼합물을 30℃에서 추가로 1시간 동안 교반하였다.
- [0233] 반응 혼합물에 THF 중 TBAF의 용액 (0.5 당량, THF 중 1 M 용액)을 첨가하고, 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 온도를 50℃ 미만으로 유지하면서 진공 하에 농축시켜 대부분의 THF를 제거하였다. 잔류물에 1.2 N 수성 HCl (약 72 L) 및 톨루엔 (약 30 L)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 15분 동안 교반하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 톨루엔으로 2회 (추출당 약 30 L) 추출하였다.
- [0234] 수용액에 DCM (약 90 L)을 첨가하고, pH가 pH 8 내지 pH 10이 될 때까지 혼합물에 탄산칼륨을 첨가하였다. 층을 분리하였다. DCM 용액을 물 (약 30 L)로 세척하고, 감압 하에 농축시켰다.
- [0235] 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (30 kg 실리카 겔, 용리액으로서 에틸 아세테이트 : DCM : 메탄올 = 100 : 20 : 8의 혼합물)로 정제하였다. 이에 의해 조 (S)-2-히드록시-6-((4-(2-(2-히드록시에틸)니코티노일)모르폴린-3-일)메톡시)벤즈알데히드를 수득하였다.
- [0236] 조 (S)-2-히드록시-6-((4-(2-(2-히드록시에틸)니코티노일)모르폴린-3-일)메톡시)벤즈알데히드를 오일 (4.4 kg, 11.4 mol)로서 EtOAc (9.11 L) 중에 용해시켰다. 생성된 용액에 화합물 I 형태 I의 시드 결정 (본원에 기재된 바와 같이 제조됨)을 첨가하고, 반응 혼합물을 15℃ - 25℃에서 18시간 동안 교반하였다. 생성된 슬러리를 35℃ - 45℃로 가열하고, 18시간 동안 교반하였다. 슬러리에 MTBE (52.8 L)를 첨가하고, 혼합물을 35℃ - 45℃에서 온도를 유지하면서 18시간 동안 교반하였다. 슬러리를 15℃ - 25℃로 냉각시키고, 18시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, MTBE (2.2 L)로 세척하고, 진공 하에 35℃ - 45℃에서 건조시켰다. 이는 화합물 I 형태 I을 생성하였다.
- [0237] 이어서 화합물 I의 결정질 염 및 공결정의 생성을 55종의 상이한 산성 및 중성 공형성체로 시도하였다. 대략 115회의 실험을 수행하였다 (데이터는 제시되지 않음). 실험으로부터의 생성물을 PLM 및/또는 XRPD에 의해 결정화도에 대해 정성적으로 평가하였다.
- [0238] 본원에 기재된 HCl 염 이외에도, 13종의 독특한 결정질 물질 및 형태를 8종의 상이한 산, 예컨대 벤젠술폰산; 1,2-에탄디술폰산; 에탄술폰산; 1,5-나프탈렌디술폰산; 나프탈렌-2-술폰산; 옥살산; 황산; 및 p-톨루엔술폰산으로부터 수득하였다. 모든 나머지 반대이온 및 공형성체는 결정질 물질 또는 제공된 유리 염기 형태 I, 공형성체, 또는 이들 둘의 조합을 제공하지 못했다.
- [0239] 화합물 I 베실레이트 형태 A
- [0240] 실시예 5에 기재된 바와 같이 제조된 화합물 I의 고체 (106.2 mg)를 벤젠술폰산/THF 용액 (0.5 mL THF 중 54.4 mg)으로 합하였다. 생성된 용액을 주위 온도에서 3일 동안 교반되도록 하여 농후한 회백색 슬러리를 수득하였다. 슬러리를 스윙스(Swinnex) 필터 홀더에서 0.2-μm 나일론 필터 상에서 여과하였다. 고체를 필터 상에서 공기 (5 x 20 mL)로 플러싱하였다. 생성된 고체는 화합물 I 베실레이트 형태 A로 이루어졌다.
- [0241] 화합물 I 베실레이트 형태 A는 화합물 I의 1:1 베실레이트 염이다 (도 17). 화합물 I 베실레이트 형태 A는 헤미THF 용매화물인 것으로 보이지만; 단위 셀 부피는 가변적이고, 용매 함량의 차이를 보상할 가능성이 있다. XRPD 패턴 (데이터는 제시되지 않음)은 진공 하에 44℃에 노출된 샘플에 대해 우측으로 피크 이동을 나타내었고, 이는 단위 셀의 부피의 감소와 연관되었다. 결정 구조는 화합물 I 토실레이트 형태 A 및 화합물 I 베실레이트 형태 A & B와 등구조이다.
- [0242] 화합물 I 베실레이트 형태 A의 벤젠술폰산의 화학량론을 용액상 양성자 핵 자기 공명 분광분석법에 의해 확인하였다. 대략 6.75 ppm에서의 이중선은 화합물 I에서의 1개의 양성자에 상응하고, 100으로 적분된다. 대략 7.6 ppm 및 7.31 ppm에서의 다중선은 벤젠술폰산 중 5개의 양성자에 상응한다. 이들 피크는 총 484.21로 적분된다. 화합물 I /벤젠술폰산의 비는 양성자당 적분을 기준으로 하여 100:96.84 또는 1:1이다. 이 샘플은 또한 THF 중 8개의 양성자에 상응하는 대략 3.60 ppm 및 1.75 ppm에서의 다중선을 나타내었다. 이들 피크는 총 367.08로 적분된다. 화합물 I/THF의 비는 양성자당 적분을 기준으로 하여 100:45.89 또는 1:0.5이다.

- [0243] 용매화된 샘플의 시차 주사 열량측정은 113.9℃ 및 129.7℃에서 2개의 작은 흡열을 나타내었다 (도 18). 대략 85℃까지 열중량측정 분석에 의해 무시할만한 중량 손실이 관찰되었다 (도 19). 대략 85℃ 내지 211℃에서 2-단계 중량 손실이 관찰되었다. 37℃ 내지 145℃에서, 3.9%의 중량 손실이 관찰되었다. 145℃ 내지 211℃에서 6.6%의 중량 손실이 관찰되었다. 3.9%의 중량 손실은 화합물 I의 mol당 0.3 mol의 THF와 일치하였다. 이는 이전에 언급된 단위 셀 크기의 가변성으로 인해 NMR에 의해 관찰된 것보다 약간 더 낮다.
- [0244] 화합물 I 에디실레이트 형태 A
- [0245] EtOH 중 1,2-에탄디술폰산의 용액 (1 mL EtOH 중 54.1 mg)을 실시예 5에 기재된 바와 같이 제조된 화합물 I의 고체 (105.1 mg)에 첨가하였다. 회백색 슬러리를 2일 동안 교반하였다. 2일 후, 슬러리는 분홍색으로 변하였다. 슬러리를 스위넥스 필터 홀더에서 0.2-μm 나일론 필터 상에서 여과하였다. 고체를 필터 상에서 공기 (5 x 20 mL)로 플러싱하였다. 생성된 습한 고체는 화합물 I 에디실레이트 형태 A로 이루어졌다.
- [0246] 화합물 I 에디실레이트 형태 A는 화합물 I의 준안정적 1:1 에디실레이트 염이다 (도 20). 샘플은 약간 습한 분홍색 고체로 이루어졌다. 과량의 용매로 특징화되었지만, 화합물 I 에디실레이트 형태 A는 잠정적으로 무수로서 기재된다.
- [0247] 약간 습한 물질의 XRPD 패턴 (데이터는 제시되지 않음)은 무수 1:1 에디실레이트와 일치하는 단위 셀 부피로 성공적으로 인덱싱되었다. 화합물 I 에디실레이트 형태 A 중의 1,2-에탄디술폰산의 화학량론을 용액상 양성자 핵 자기 공명 분광분석법에 의해 확인하였다. 대략 6.75 ppm에서의 이중선은 화합물 I에서의 1개의 양성자에 상응하고, 100으로 적분된다. 2.68 ppm에서의 단일선은 1,2-에탄디술폰산 중 4개의 양성자에 상응한다. 이 피크는 282.188로 적분된다. 화합물 I/1,2-에탄디술폰산의 비는 양성자당 적분을 기준으로 하여 100:70.547 또는 1:0.7이다. 과량의 에탄올이 명백하였다.
- [0248] 습한 샘플의 DSC (도 21) 및 TGA (도 22) 온도기록도는 91.4℃ 후에 열 불안정성을 나타내었다. TGA에서 39℃에서 91℃까지 0.8%의 중량 손실이 관찰되었다. 두 실험 모두 가열 시 물질이 샘플 팬 외부로 팽창되게 하였다.
- [0249] 화합물 I 에디실레이트 형태 A의 물리적 안정성을 조사하였다. 고체는 대략 57%의 상대 습도 수준으로의 주위 조건에 노출 시 매우 점착성이 되었다. 이는 화합물 I 에디실레이트 형태 A가 매우 흡습성이고 주위 조건 하에 안정하지 않음을 나타낸다. 습한 샘플을 43℃ 진공 오븐에서 건조시키면 생성된 물질의 X선 패턴에 추가의 식별불가능한 피크가 존재하며 물리적 불안정성이 나타났다 (데이터는 제시되지 않음). 이는 상기 언급된 바와 같이, 시차 주사 열량측정 및 열중량측정 분석을 얻을 때 관찰되는 열 불안정성에 기인할 가능성이 있다.
- [0250] 화합물 I 에디실레이트 물질 B
- [0251] 실시예 5에 기재된 바와 같이 제조된 화합물 I의 고체의 THF 용액 (0.5 mL THF 중 99.0 mg)을 1,2-에탄디술폰산 고체 (62.1 mg)에 첨가하고, 생성된 슬러리를 주위 온도에서 2일 동안 교반되도록 하여 투명한 용액 중 암오렌지색 고체를 수득하였다. 용액을 일회용 피펫에 의해 경사분리하고, 나머지 고체를 N₂ 하에 잠시 건조시켰다. 생성된 점착성 고체는 화합물 I 에디실레이트 물질 B로 이루어졌다.
- [0252] 화합물 I 에디실레이트 물질 B는 화합물 I의 무수 1:1 에디실레이트 염 (도 23)일 가능성이 있다.
- [0253] 화합물 I 에디실레이트 물질 B 중 1,2-에탄디술폰산의 화학량론을 용액상 양성자 핵 자기 공명 분광분석법에 의해 확인하였다. 대략 6.75 ppm에서의 이중선은 화합물 I에서의 1개의 양성자에 상응하고, 100으로 적분된다. 2.68 ppm에서의 단일선은 1,2-에탄디술폰산 중 4개의 양성자에 상응한다. 이 피크는 484.380으로 적분된다. 화합물 I/1,2-에탄디술폰산의 비는 양성자당 적분을 기준으로 하여 100:121.095 또는 1:1.2이다.
- [0254] 시차 주사 열량측정은 117.8℃, 187.3℃ 및 207.8℃에서 3개의 넓고 얇은 흡열을 나타내었다 (도 24). 건조된 샘플의 열중량측정 분석은 46 내지 204℃에 걸쳐 1.1%의 중량 손실을 나타내었다 (도 25). 이러한 중량 손실은 물 때문일 가능성이 있으며, 이는 이 물질이 또한 흡습성일 수 있음을 시사한다. 이는 상이한 온도의 진공 오븐에서의 물리적 안정성 시험을 통해 추가로 관찰될 수 있다 (데이터는 제시되지 않음). 진공 하에 44℃에 노출된 화합물 I 에디실레이트 물질 B는 XRPD에 의해 추가의 미확인 피크를 갖는 화합물 I 에디실레이트 물질 B를 제공하였다. 이들 가외의 피크는 80℃에서 진공 하에 추가로 건조시킨 후에는 더 이상 명백하지 않았다. 미확인 피크는 XRPD를 수득하기 전에, 흡습성으로 인해 화합물 I 에디실레이트 물질 B가 물을 흡수한 결과일 가능성이 있다.

- [0255] 화합물 I 에실레이트 형태 A
- [0256] 실시예 5에 기재된 바와 같이 제조된 화합물 I의 고체 (107.4 mg)를 주위 온도에서 IPA (2 mL) 중에 슬러리화하였다. 에탄술폰산 (24.5 μ L)을 슬러리에 첨가하였다. 혼합물을 5일 동안 교반하여 연분홍색 슬러리를 생성하였다. 슬러리를 스위넥스 필터 홀더에서 0.2- μ m 나일론 필터 상에서 여과하였다. 고체를 필터 상에서 공기 (5 x 20 mL)로 플러싱하였다. 생성된 고체는 화합물 I 에실레이트 형태 A로 이루어졌다.
- [0257] 화합물 I 에실레이트 형태 A는 화합물 I의 1:1 에실레이트 염의 IPA 용매화물로 이루어진다 (도 26). IPA 화학량론은 분석마다 다양하여 확인할 수 없었다. 또한, 단위 셀 부피는 다양한 것으로 나타났고, 용매 함량의 차이를 보상할 가능성이 있다. XRPD 패턴 (데이터는 제시되지 않음)은 44°C 진공 오븐에서 탈용매화된 샘플에서 인텍싱된 피크의 약간의 이동을 나타내었고, 약간 더 작은 단위 셀을 반영한다. 추가의 피크가 또한 명백하였으며, 이는 용매화물이 물리적으로 안정하지 않음을 시사한다. 형태는 화합물 I 베실레이트 형태 A, 화합물 I 에실레이트 형태 B 및 화합물 I 토실레이트 형태 A와 등구조이다.
- [0258] 화합물 I 에실레이트 형태 A 중의 에탄술폰산의 화학량론을 용액상 양성자 핵 자기 공명 분광분석법에 의해 확인하였다. 대략 6.75 ppm에서의 이중선은 화합물 I에서의 1개의 양성자에 상응하고, 100으로 적분된다. 대략 2.4 ppm에서의 사중선 및 대략 1.07 ppm에서의 삼중선은 에탄술폰산 중 5개의 양성자에 상응한다. 이들 피크는 632.905로 적분된다. 화합물 I/에탄술폰산의 비는 양성자당 적분을 기준으로 하여 100:126.581 또는 1:1.3이다. 이 샘플은 또한 IPA 중 6개의 양성자에 상응하는 대략 1.04 ppm의 이중선을 나타내었다. 이들 피크는 총 1794.425로 적분된다. 화합물 I/IPA의 비는 양성자당 적분을 기준으로 하여 100:299.071 또는 1:3이다.
- [0259] 용매화된 샘플의 시차 주사 열량측정은 49.6°C 및 171.6°C에서 2개의 넓고 얇은 흡열 및 100.0°C에서 보다 예리한 흡열을 나타내었다 (도 27). 열중량측정 분석에 의해 대략 31°C 내지 91°C, 및 93°C 내지 170°C에서 2-단계 중량 손실이 관찰되었다 (도 28). 대략 31°C 내지 91°C에서 3.8%의 중량 손실이 관찰되었고, 93°C 내지 170°C에서 17.6%의 중량 손실이 관찰되었다. 이는 화합물 I의 mol당 IPA 2.1 mol의 손실과 일치한다. NMR 및 TGA 둘 다에서 관찰된 IPA 함량 사이의 불일치는 화합물 I 에실레이트 형태 A가 가변 용매화물임을 추가로 지지한다.
- [0260] 화합물 I 에실레이트 형태 B
- [0261] 실시예 5에 기재된 바와 같이 제조된 화합물 I의 고체 (128.1 mg)를 아세톤 (1 mL) 중에 주위 온도에서 초음파 처리하면서 용해시켰다. 에탄술폰산 (29.0 μ L)을 용액에 첨가하였다. 용액을 1일 동안 교반하여 회백색 슬러리를 생성하였다. 슬러리를 스위넥스 필터 홀더에서 0.2- μ m 나일론 필터 상에서 여과하였다. 고체를 필터 상에서 공기 (5 x 20 mL)로 플러싱하였다. 생성된 고체는 화합물 I 에실레이트 형태 B로 이루어졌다.
- [0262] 화합물 I 에실레이트 형태 B는 화합물 I의 1:1 에실레이트 염으로 이루어진다 (도 29). 화합물 I 에실레이트 형태 B는 또한 화합물 I 에실레이트 형태 A, 화합물 I 베실레이트 형태 A 및 화합물 I 토실레이트 형태 A와 등구조인 것으로 나타난다. 이들 가변 용매화물과의 구조적 유사성으로 인해, 화합물 I 에실레이트 형태 B는 가변 헤미아세톤 용매화물일 가능성이 높다. 단위 셀 부피는 피크 이동을 통한 용매 함량의 차이를 보상하는 것으로 나타났다 (데이터는 제시되지 않음). 화합물 I 에실레이트 형태 B의 물리적 안정성을 또한 90% 상대 습도 조건 하에 주위 온도에서 평가하였다. 이들 조건 하에, 샘플은 조해되고, 따라서 매우 흡습성이다.
- [0263] 화합물 I 에실레이트 형태 B 중의 에탄술폰산의 화학량론을 용액상 양성자 핵 자기 공명 분광분석법에 의해 확인하였다. 대략 6.75 ppm에서의 이중선은 화합물 I에서의 1개의 양성자에 상응하고, 100으로 적분된다. 대략 2.42 ppm에서의 사중선 및 대략 1.07 ppm에서의 삼중선은 에탄술폰산 중 5개의 양성자에 상응한다. 이들 피크는 382.97로 적분된다. 화합물 I/에탄술폰산의 비는 양성자당 적분을 기준으로 하여 100:76.594 또는 1:0.8이다. 아세톤 중 6개의 양성자에 상응하는 2.09 ppm의 단일선이 또한 존재하였다. 이 피크는 184.94로 적분된다. 화합물 I/아세톤의 비는 양성자당 적분을 기준으로 하여 100:30.823 또는 1:0.3이다.
- [0264] 샘플의 시차 주사 열량측정은 97.0°C에서의 개시를 갖는 약간 넓은 흡열을 나타내었다 (도 30). 41°C 내지 117°C에서 2.6%의 작은 중량 손실이 열중량측정 분석에 의해 관찰되었다 (도 31). 이는 0.23 mol/mol 아세톤인 것으로 계산되었다. NMR 및 TGA 둘 다에서 관찰된 아세톤 함량 사이의 불일치는 화합물 I 에실레이트 형태 B가 가변 용매화물임을 추가로 지지한다.
- [0265] 화합물 I 나파디실레이트 형태 A

- [0266] EtOH 중 나프탈렌-1,5-디술폰산의 용액 (1 mL EtOH 중 95.4 mg)을 실시예 5에 기재된 바와 같이 제조된 화합물 I의 고체 (98.8 mg)에 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 2일 동안 교반하였다. 2일 후, 혼합물은 분홍색 슬러리였다. 슬러리를 스위넥스 필터 홀더에서 0.2- μ m 나일론 필터 상에서 여과하였다. 고체를 필터 상에서 공기 (5 x 20 mL)로 플러싱하였다. 생성된 고체는 화합물 I 나파디실레이트 형태 A로 이루어졌다.
- [0267] 화합물 I 나파디실레이트 형태 A는 화합물 I의 1:1 나파디실레이트 염의 에탄올 용매화물로 이루어진다 (도 32). 물질의 XRPD 패턴은 용매화된 1:1 나파디실레이트 염과 일치하는 단위 셀 부피로 성공적으로 인덱싱되었다. 에탄올 화학량론은 3 mol/mol 이상인 것으로 나타난다. 용매화물은 진공 하에 43°C에 노출시 물리적으로 안정하지 않았고, 4일 내에 XRPD에 의해 추가의 미지의 피크가 명백해졌다 (데이터는 제시되지 않음). 화합물 I 나파디실레이트 형태 A와 연관된 피크에 대해서는 주목할만한 이동이 관찰되지 않았으며, 이는 용매화물이 가변적이지 않음을 시사한다.
- [0268] 화합물 I 나파디실레이트 형태 A 중의 나프탈렌-1,5-디술폰산의 화학량론을 용액상 양성자 핵 자기 공명 분광분석법에 의해 확인하였다. 대략 6.75 ppm에서의 이중선은 화합물 I에서의 1개의 양성자에 상응하고, 100으로 적분된다. 대략 8.96 ppm & 7.93 ppm에서의 이중선, 및 대략 7.41 ppm에서의 삼중선은 나프탈렌-1,5-디술폰산 중 6개의 양성자에 상응한다. 이들 피크는 449.158로 적분된다. 화합물 I/나프탈렌-1,5-디술폰산의 비는 양성자당 적분을 기준으로 하여 100:74.90 또는 1:0.7이다. 이 샘플은 또한 EtOH 중 5개의 양성자에 상응하는 대략 3.45 ppm에서의 사중선, 및 대략 1.06 ppm에서의 삼중선을 나타내었다. 이들 피크는 총 1754.551로 적분된다. 화합물 I/EtOH의 비는 양성자당 적분을 기준으로 하여 100:350.9 또는 1:3.5이다.
- [0269] 용매화된 샘플의 시차 주사 열량측정은 69.8°C, 151.0°C 및 198.4°C에서 3개의 넓은 흡열을 나타내었다 (도 33). 열중량측정 분석에 의해 3-단계 중량 손실이 나타났고 (도 34), 이는 DSC에서 관찰된 흡열과 일치한다. 먼저, 30°C 내지 117°C에서 16.9%의 중량 손실이 관찰되었고, 이어서 117°C 내지 162°C에서 5.9%의 중량 손실이 관찰되었고, 163°C 내지 225°C에서 3.7%의 중량 손실이 관찰되었다. 이는 화합물 I의 mol당 에탄올 3 mol의 손실과 일치한다.
- [0270] 화합물 I 나파디실레이트 물질 B
- [0271] 실시예 5에 기재된 바와 같이 제조된 화합물 I의 고체 (98.1 mg)를 나프탈렌-1,5-디술폰산/THF 용액 (0.5 mL THF 중 50.2 mg)으로 합하고, 생성된 용액을 주위 온도에서 2일 동안 교반되도록 하여 회백색 슬러리를 수득하였다. 슬러리를 스위넥스 필터 홀더에서 0.2- μ m 나일론 필터 상에서 여과하였다. 고체를 필터 상에서 공기 (5 x 20 mL)로 플러싱하였다. 생성된 고체는 화합물 I 나파디실레이트 물질 B로 이루어졌다.
- [0272] 화합물 I 나파디실레이트 물질 B는 화합물 I의 1:1 나파디실레이트 염의 THF 용매화물 (도 35)일 가능성이 있다. 물질의 XRPD 패턴은 성공적으로 인덱싱되지 않았고, 상 순도는 확인할 수 없었다.
- [0273] 화합물 I 나파디실레이트 물질 B 중 나프탈렌-1,5-디술폰산의 화학량론을 용액상 양성자 핵 자기 공명 분광분석법에 의해 확인하였다. 대략 6.75 ppm에서의 이중선은 화합물 I에서의 1개의 양성자에 상응하고, 100으로 적분된다. 대략 8.85 ppm & 7.90 ppm에서의 이중선, 및 대략 7.4 ppm에서의 삼중선은 나프탈렌-1,5-디술폰산 중 6개의 양성자에 상응한다. 이들 피크는 476.767로 적분된다. 화합물 I/나프탈렌-1,5-디술폰산의 비는 양성자당 적분을 기준으로 하여 100:79.46 또는 1:0.8이다. 이 샘플은 또한 THF 중 8개의 양성자에 상응하는 대략 3.60 ppm 및 1.75 ppm에서의 다중선을 나타내었다. 이들 피크는 총 813.548로 적분된다. 화합물 I/THF의 비는 양성자당 적분을 기준으로 하여 100:101.69 또는 1:1이다.
- [0274] 용매화된 샘플의 시차 주사 열량측정은 77.1°C 및 157.5°C에서 2개의 넓은 흡열을 나타내었다 (도 36). 46 내지 162°C에 걸친 열중량측정 분석에 의해 5.5중량의 손실이 관찰되었다 (도 37). 이는 0.5 mol/mol THF와 일치하는 것으로 계산되었다.
- [0275] 화합물 I 나프실레이트 형태 A
- [0276] 실시예 5에 기재된 바와 같이 제조된 화합물 I의 고체 (98.3 mg)를 나프탈렌-2-술폰산/THF 용액 (0.5 mL THF 중 69.0 mg)으로 합하고, 생성된 용액을 주위 온도에서 2일 동안 교반되도록 하여 황색 슬러리를 수득하였다. 슬러리를 원심분리하고, 투명한 용액을 황색 고체로부터 경사분리하였다. 고체를 N₂ 하에 잠시 건조시켰다. 생성된 습윤 고체는 화합물 I 나프실레이트 형태 A로 이루어졌다.
- [0277] 화합물 I 나프실레이트 형태 A는 화합물 I의 1:1 나프실레이트 염의 THF 용매화물로 이루어진다 (도 38). 습윤 물질의 XRPD 패턴은 적어도 1 mol/mol의 THF를 함유하기에 충분한 과량의 부피로 단위 셀에서 1:1 나프실레이트

로서 성공적으로 인텍싱되었다.

- [0278] 화합물 I 나프실레이트 형태 A 중의 나프탈렌-2-술폰산의 화학량론은 용액상 양성자 핵 자기 공명 분광분석법에 의해 나타났다. 대략 6.75 ppm에서의 이중선은 화합물 I에서의 1개의 양성자에 상응하고, 100으로 적분된다. 대략 8.14 ppm에서의 단일선, 대략 7.97 ppm & 7.90 ppm에서의 다중선, 및 대략 7.7 ppm에서의 이중선은 나프탈렌-2-술폰산 중 4개의 양성자에 상응한다. 이들 피크는 986.947로 적분된다. 화합물 I/나프탈렌-2-술폰산의 비는 양성자당 적분을 기준으로 하여 100:246.74 또는 1:2.5이다. 이 샘플은 또한 THF 중 8개의 양성자에 상응하는 대략 3.60 ppm 및 1.75 ppm에서의 다중선을 나타내었다. 이들 피크는 총 2375.854로 적분된다. 화합물 I/THF의 비는 양성자당 적분을 기준으로 하여 100:297.0 또는 1:3이다. 샘플이 과량의 THF로 습윤화되었기 때문에, 이는 화합물 I 나프실레이트 형태 A에 대한 용매 화학량론을 나타내지 않는다.
- [0279] 화합물 I 나프실레이트 물질 B
- [0280] 실시예 5에 기재된 바와 같이 제조된 화합물 I의 고체 (120.4 mg)를 나프탈렌-2-술폰산/THF 용액 (1 mL THF 중 76.5 mg)으로 합하고, 생성된 용액을 주위 온도에서 3일 동안 교반되도록 하여 회백색 슬러리를 수득하였다. 슬러리를 스위넥스 필터 홀더에서 0.2- μ m 나일론 필터 상에서 여과하였다. 고체를 필터 상에서 공기 (5 x 20 mL)로 플러싱하였다. 생성된 고체는 화합물 I 나프실레이트 물질 B로 이루어졌다.
- [0281] 화합물 I 나프실레이트 물질 B는 화합물 I의 잠재적으로 용매화된 1:1 나프실레이트 염으로 이루어진다 (도 39). 물질의 XRPD 패턴은 성공적으로 인텍싱되지 않았고, 상 순도는 확인할 수 없었다. NMR 및 TGA 데이터는 0.5 mol/mol 이하의 가능한 THF 용매화물을 시사한다.
- [0282] 화합물 I 나프실레이트 물질 B 중 나프탈렌-1,5-디술폰산의 화학량론을 용액상 양성자 핵 자기 공명 분광분석법에 의해 확인하였다. 대략 6.75 ppm에서의 이중선은 화합물 I에서의 1개의 양성자에 상응하고, 100으로 적분된다. 대략 8.15 ppm에서의 단일선, 대략 7.97 ppm & 7.90 ppm에서의 다중선, 및 대략 7.71 ppm에서의 이중선은 나프탈렌-2-술폰산 중 7개의 양성자에 상응한다. 이들 피크는 1030.08로 적분된다. 화합물 I/나프탈렌-2-술폰산의 비는 양성자당 적분을 기준으로 하여 100:147.15 또는 1:1.5이다. 이 샘플은 또한 THF 중 8개의 양성자에 상응하는 대략 3.60 ppm 및 1.75 ppm에서의 다중선을 나타내었다. 이들 피크는 총 428.23으로 적분된다. 화합물 I/THF의 비는 양성자당 적분을 기준으로 하여 100:53.529 또는 1:0.5이다.
- [0283] 샘플의 시차 주사 열량측정은 52.0°C, 110.7°C 및 177.3°C에서 3개의 넓은 흡열을 나타내었다 (도 40). 40 내지 117°C에 걸친 열중량측정 분석에 의해 3.0중량의 손실이 관찰되었다 (도 41). 이러한 중량 손실은 0.26 mol/mol THF인 것으로 계산되었다.
- [0284] 화합물 I 옥살레이트 물질 A
- [0285] EtOH 중 옥살산 (1 mL EtOH 중 23.9 mg)의 용액을 실시예 5에 기재된 바와 같이 제조된 화합물 I의 고체 (98.8 mg)에 첨가하였다. 회백색 슬러리를 2일 동안 교반하였다. 슬러리를 스위넥스 필터 홀더에서 0.2- μ m 나일론 필터 상에서 여과하였다. 고체를 필터 상에서 공기 (5 x 20 mL)로 플러싱하였다. 생성된 고체는 화합물 I 옥살레이트 물질 A로 이루어졌다.
- [0286] 화합물 I 옥살레이트 물질 A는 화합물 I의 비용매화 헤미-옥살레이트 염으로 이루어질 가능성이 있다 (도 42). 물질의 XRPD 패턴은 성공적으로 인텍싱되지 않았고, 상 순도는 확인할 수 없었다. 물리적 안정성은 평가하지 않았지만, 열중량측정 분석에서의 중량 손실은 화합물 I 옥살레이트 물질 A가 흡습성임을 시사한다.
- [0287] 화합물 I 옥살레이트 물질 A 중의 옥살산의 화학량론은 이온 크로마토그래피에 의해 0.42 mol/mol 옥살레이트 이온을 함유하는 것으로 확인되었다. 용액상 양성자 핵 자기 공명 분광분석법은 화합물 I의 화학 구조와 일치하였고, 잔류 유기 용매는 명백하지 않았다.
- [0288] 샘플의 시차 주사 열량측정은 67.6°C에서의 넓고 얇은 흡열, 및 110.9°C에서의 개시를 갖는 급격한 흡열을 나타내었다 (도 43). 39 내지 122°C에 걸친 열중량측정 분석에 의해 1.3%의 중량 손실이 관찰되었다 (도 44). NMR에 의해 잔류 용매가 관찰되지 않았기 때문에, 이러한 중량 손실은 물로 인한 것일 가능성이 있고, 이는 화합물 I 옥살레이트 물질 A가 흡습성일 수 있음을 시사한다.
- [0289] 화합물 I 옥살레이트 형태 B
- [0290] 아세톤 중 옥살산 (0.5 mL 아세톤 중 26.1 mg)의 용액을 실시예 5에 기재된 바와 같이 제조된 화합물 I의 고체 (106.1 mg)에 첨가하였다. 투명한 황색 용액을 1일 동안 교반하여 회백색 슬러리를 생성하였다. 슬러리를 스

위넥스 필터 홀더에서 0.2- μ m 나일론 필터 상에서 여과하였다. 고체를 필터 상에서 공기 (5 x 20 mL)로 플러싱하였다. 생성된 고체는 화합물 I 옥살레이트 형태 B로 이루어졌다.

- [0291] 화합물 I 옥살레이트 형태 B의 XRPD 패턴 (도 45)은 비용매화 1:1 옥살레이트 염과 일치하는 단위 셀 부피로 성공적으로 인덱싱되었다. 화합물 I 옥살레이트 형태 B의 물리적 안정성을 고습 조건 하에 평가하였다. 90% RH 및 주위 온도에서, 물질은 11일 후에 여전히 우세하게 화합물 I 옥살레이트 형태 B였다 (데이터는 제시되지 않음). XRPD 패턴에서 16.96° (2 θ)에서 1개의 추가의 피크가 나타났다.
- [0292] 화합물 I 옥살레이트 형태 B의 수용해도는 134 mg/mL 초과인 것으로 나타났다.
- [0293] 화합물 I 옥살레이트 형태 B 중의 옥살산의 화학량론은 이온 크로마토그래피에 의해 1:1 몰비의 음이온 대 화합물 I인 것으로 확인되었다. 용액상 양성자 핵 자기 공명 분광분석법을 사용하여 화합물 I의 화학 구조를 확인하였다. NMR에서 어떠한 주목할 만한 양의 잔류 유기 용매도 명백하지 않았다.
- [0294] 샘플의 시차 주사 열량측정은 117.5°C의 개시를 갖는 급격한 흡열을 나타내었다 (도 46). 49 내지 128°C에 걸친 열중량측정 분석에 의해 단지 0.2%의 중량 손실이 관찰되었으며, 이는 무수/비용매화 형태와 일치한다 (도 47). 이어서 분해가 일어났다.
- [0295] 화합물 I 술페이트 형태 A
- [0296] 실시예 5에 기재된 바와 같이 제조된 화합물 I의 고체 (99.1 mg)를 주위 온도에서 IPA (2 mL) 중에 슬러리화하였다. 황산 (14.5 μ L)을 슬러리에 첨가하였다. 혼합물을 5일 동안 교반하여 연분홍색 슬러리를 생성하였다. 슬러리를 스위넥스 필터 홀더에서 0.2- μ m 나일론 필터 상에서 여과하였다. 고체를 필터 상에서 공기 (5 x 20 mL)로 플러싱하였다. 생성된 습윤 분홍색 고체를 43°C 진공 오븐에서 2일에 걸쳐 추가로 건조시켰다. 건조 고체는 화합물 I 술페이트 형태 A로 이루어졌다.
- [0297] 화합물 I 술페이트 형태 A는 화합물 I의 비용매화 1:1 술페이트 염으로 이루어진다 (도 48). 물질의 XRPD 패턴을 비용매화 1:1 술페이트와 일치하는 단위 셀 부피로 성공적으로 인덱싱하였다. 화합물 I 술페이트 형태 A는 2일 동안 43°C에서 진공 하에 XRPD에 의해 물리적으로 안정한 것으로 나타났다. 그러나, 염은 흡습성인 것으로 나타났고, 주위 온도에서 90% RH에서 1일 이내에 조해되었다.
- [0298] 화합물 I 술페이트 형태 A는 87 mg/mL 초과 수용해도를 나타낸다.
- [0299] 화합물 I 술페이트 형태 A 중의 황산의 화학량론은 이온 크로마토그래피에 의해 화합물 I 대 음이온의 1:1 몰비인 것으로 확인되었다. 용액상 양성자 핵 자기 공명 분광분석법을 사용하여 화합물 I의 화학 구조를 확인하였다. NMR에서 어떠한 주목할 만한 양의 잔류 유기 용매도 명백하지 않았다.
- [0300] 샘플의 시차 주사 열량측정은 146.0°C의 개시를 갖는 급격한 흡열을 나타내었다 (도 49). 46 내지 161°C에 걸친 열중량측정 분석에 의해 단지 1.4%의 중량 손실이 관찰되었다 (도 50). 이어서 분해가 일어났다. NMR에서 용매가 관찰되지 않았기 때문에, 이러한 중량 손실은 물로 인한 것일 가능성이 있고, 이는 화합물 I 술페이트 형태 A가 흡습성일 수 있음을 시사한다.
- [0301] 화합물 I 토실레이트 형태 A
- [0302] 실시예 5에 기재된 바와 같이 제조된 화합물 I의 고체 (92.3 mg)를 p-톨루엔술포산 1수화물/THF 용액 (0.5 mL THF 중 46.7 mg)으로 합하고, 생성된 용액을 주위 온도에서 3일 동안 교반되도록 하여 농후한 회백색 슬러리를 수득하였다. 슬러리를 스위넥스 필터 홀더에서 0.2- μ m 나일론 필터 상에서 여과하였다. 고체를 필터 상에서 공기 (5 x 20 mL)로 플러싱하였다. 생성된 고체는 화합물 I 토실레이트 형태 A로 이루어졌다.
- [0303] 화합물 I 토실레이트 형태 A는 화합물 I의 1:1 토실레이트 염으로 이루어진다 (도 51). 화합물 I 토실레이트 형태 A는 헤미THF 용매화물인 것으로 보이지만; 단위 셀 부피는 가변적이고, 용매 함량의 차이를 보상할 가능성이 있다. XRPD 패턴 (데이터는 제시되지 않음)은 진공 하에 44°C에 노출된 샘플에 대해 우측으로의 피크 이동을 나타내었고, 이는 단위 셀의 부피의 감소와 연관되어 있다. 결정 구조는 화합물 I 베실레이트 형태 A 및 화합물 I 에실레이트 형태 A & B와 등구조이다.
- [0304] 화합물 I 토실레이트 형태 A 중의 p-톨루엔술포산의 화학량론을 용액상 양성자 핵 자기 공명 분광분석법에 의해 확인하였다. 대략 6.75 ppm에서의 이중선은 화합물 I에서의 1개의 양성자에 상응하고, 100으로 적분된다. 대략 7.45 ppm 및 7.13 ppm에서의 이중선, 및 2.29 ppm에서의 단일선은 p-톨루엔술포산 중 7개의 양성자에 상응한다. 이들 피크는 총 788.20으로 적분된다. 화합물 I/p-톨루엔술포산의 비는 양성자당 적분을 기준으로 하여

100:112.6 또는 1:1.1이다. 이 샘플은 또한 THF 중 8개의 양성자에 상응하는 대략 3.60 ppm 및 1.75 ppm에서의 다중선을 나타내었다. 이들 피크는 총 400.61로 적분된다. 화합물 I/THF의 비는 양성자당 적분을 기준으로 하여 100:50.08 또는 1:0.5이다.

[0305] 용매화된 샘플의 시차 주사 열량측정은 114.6℃에서 중첩되는 넓은 흡열을 나타내었다 (도 52). 43 내지 137℃에 걸친 TGA에 의해 3.3%의 중량 손실이 관찰되었고 (도 53), 이는 0.3 mol THF/mol 화합물 I와 일치한다. NMR에 존재하는 THF의 양 및 TGA 사이의 불일치는 이전에 논의된 바와 같이 단위 셀에서 허용되는 가변성으로 인한 것이다.

[0306] 생물학적 검정

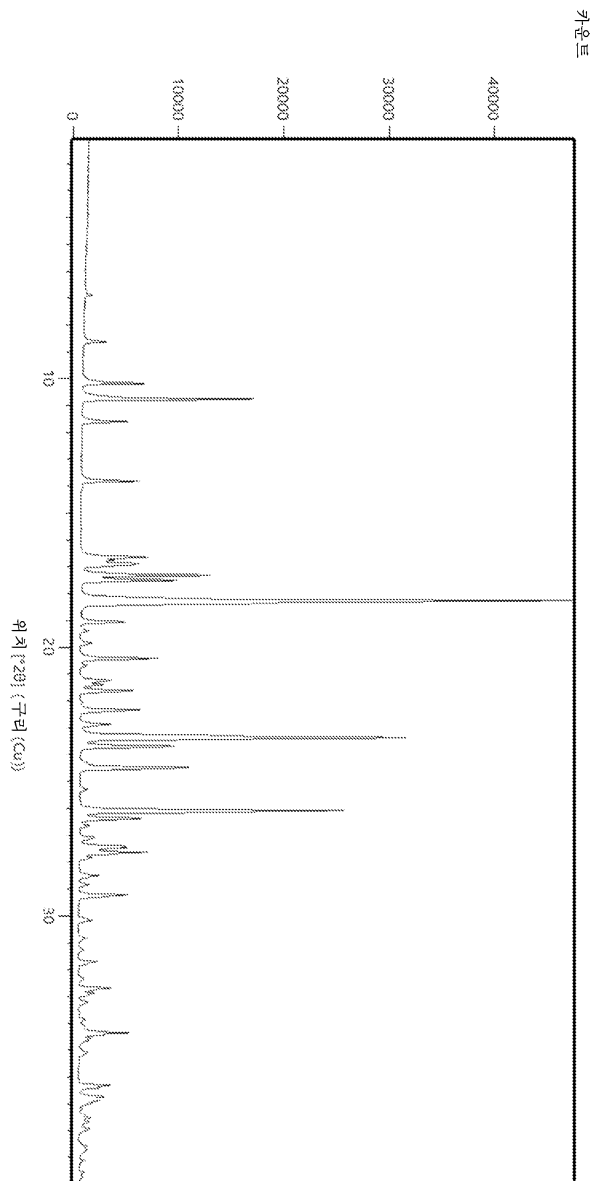
[0307] 상기 기재된 바와 같은 결정질 형태는 생물학적 활성에 대한 공개된 검정, 예컨대 비제한적으로 미국 특허 번호 10,683,285에 기재된 것들에서 시험될 수 있다.

[0308] 본 명세서에 인용된 모든 특허 및 기타 참고문헌은 본 개시내용이 속하는 기술분야의 통상의 기술자의 기술 수준을 나타내는 것이고, 각각의 참고문헌의 전문이 개별적으로 본원에 참조로 포함된 것과 동일한 정도로, 임의의 표 및 도면을 포함한 그 전문이 참조로 포함된다.

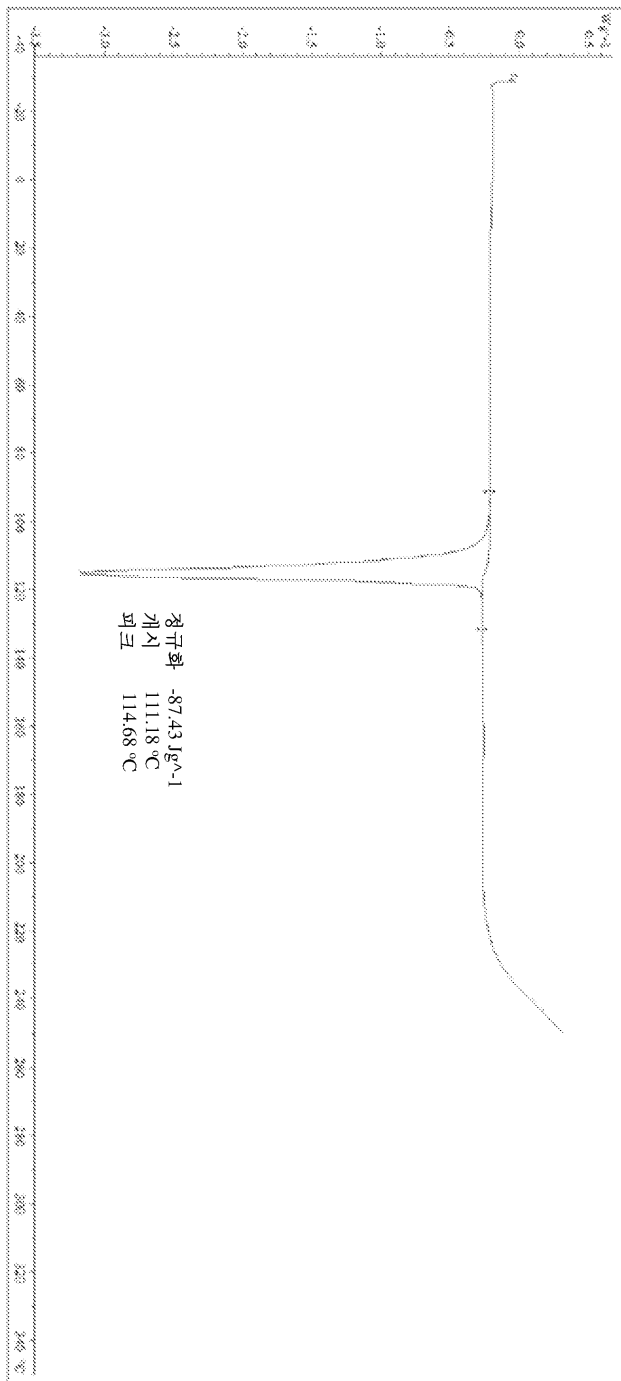
[0309] 통상의 기술자는 본 개시내용이 언급된 결과 및 이점, 뿐만 아니라 그에 내재된 것들을 얻도록 잘 적합화되어 있음을 용이하게 인지할 것이다. 본 바람직한 실시양태를 대표하는 것으로서 본원에 기재된 방법, 변형 및 조성물은 예시적인 것이며, 본 개시내용의 범주에 대한 제한으로서 의도되지는 않는다. 본 개시내용의 취지 내에 포괄되는 변화 및 다른 용도가 통상의 기술자에게 발생할 것이며, 이들은 청구범위의 범주에 의해 규정된다.

도면

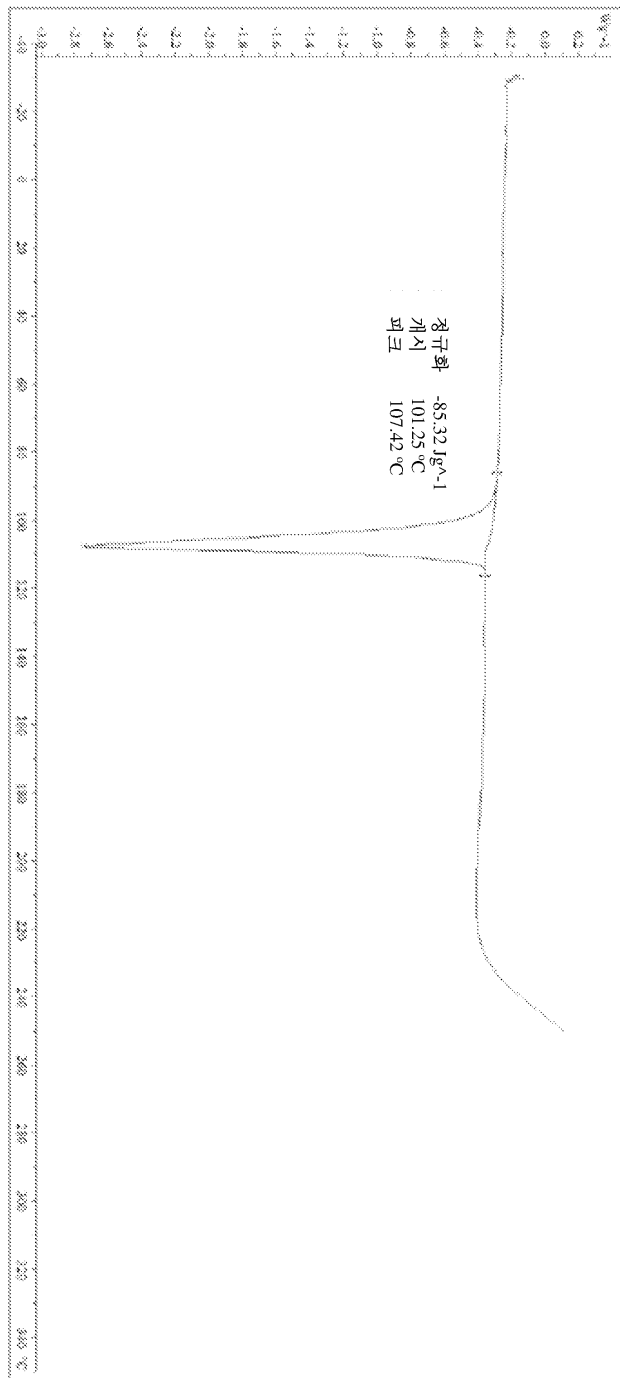
도면1



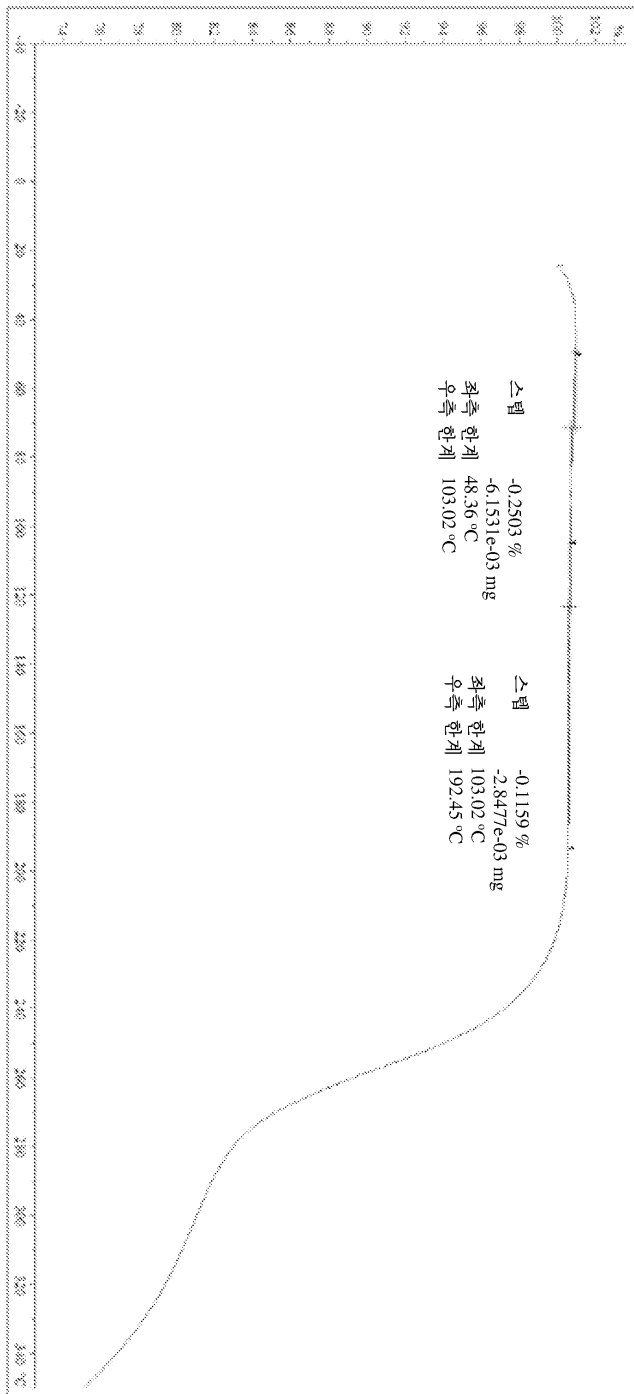
도면2a



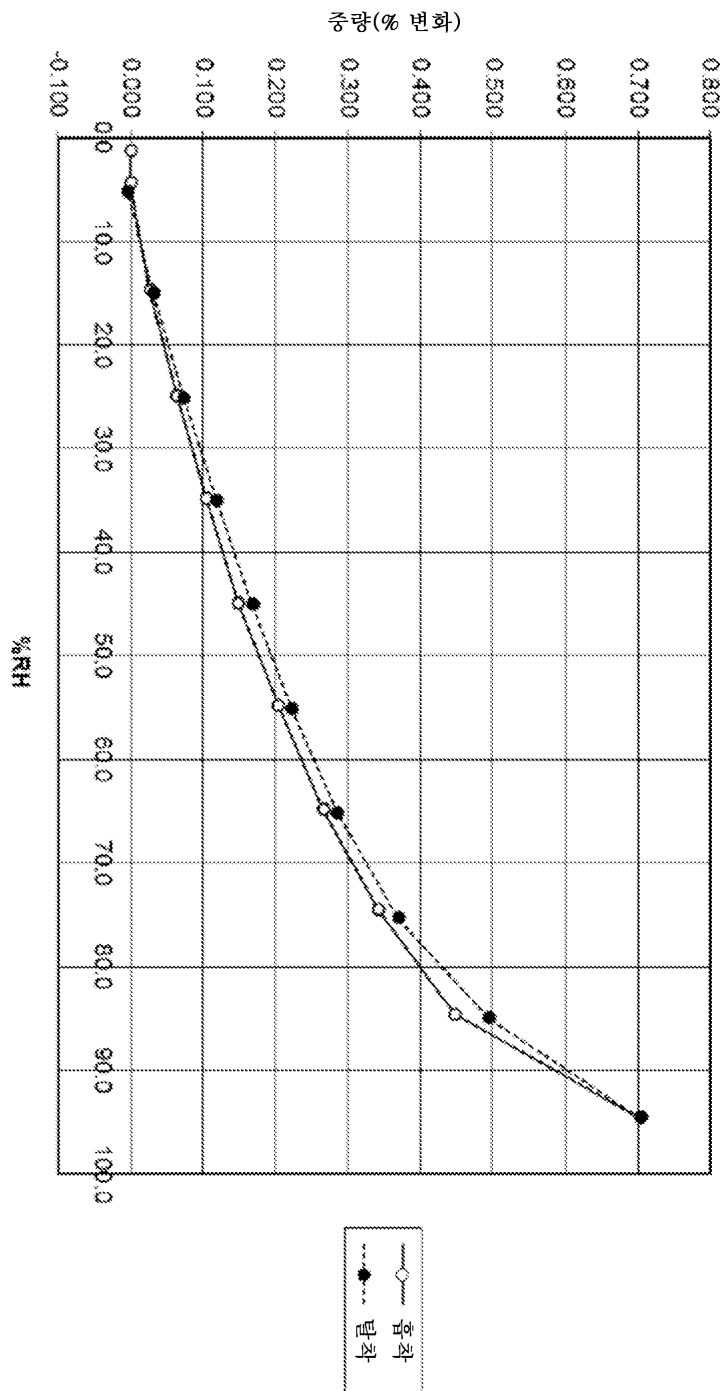
도면2b



도면3

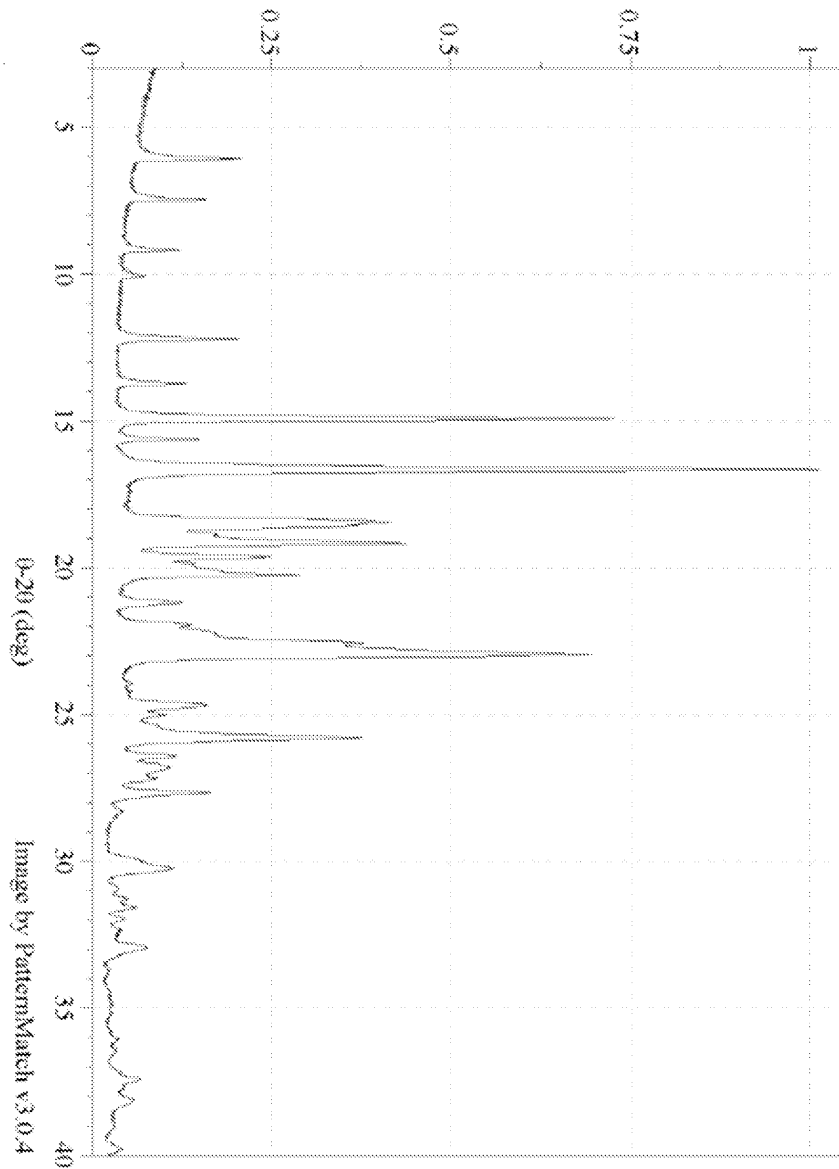


도면4

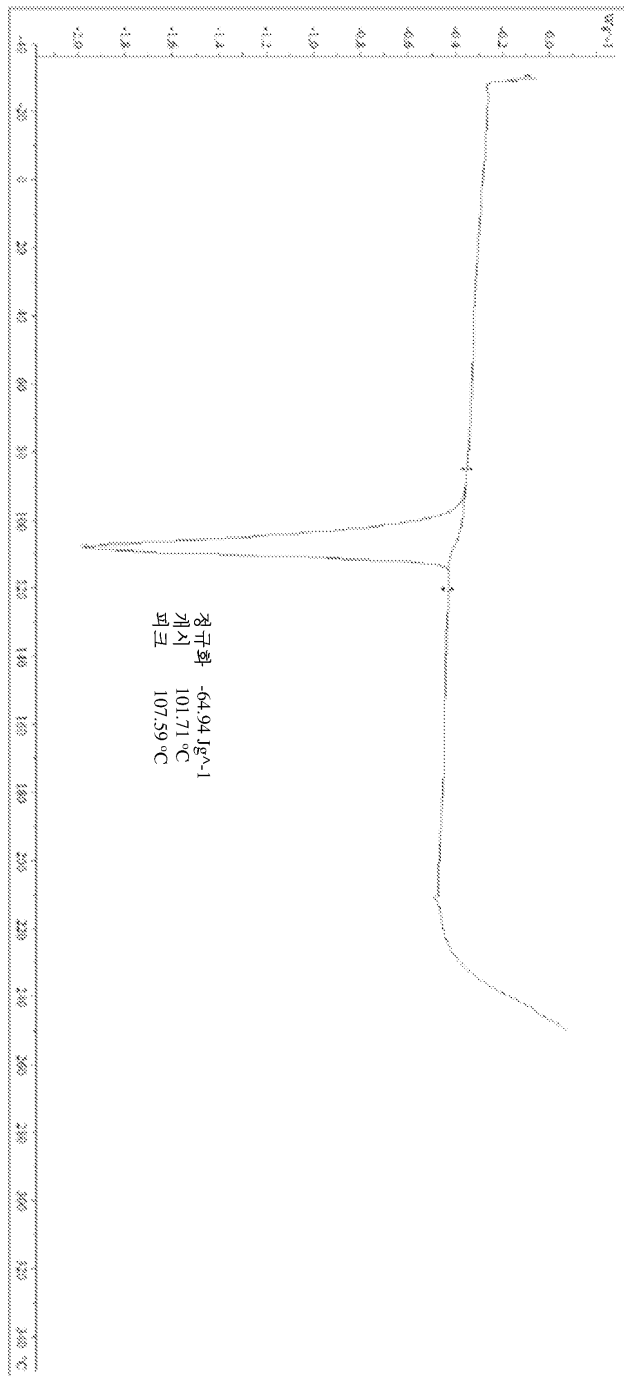


도면5

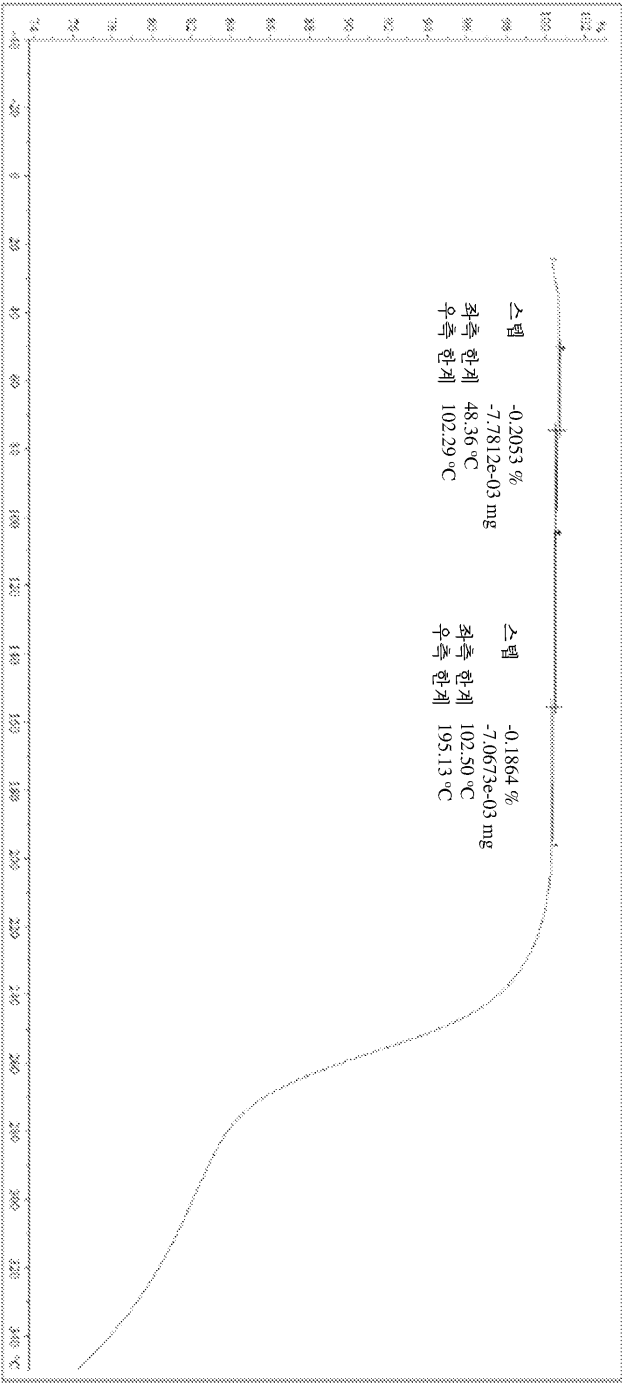
임의 y 척도



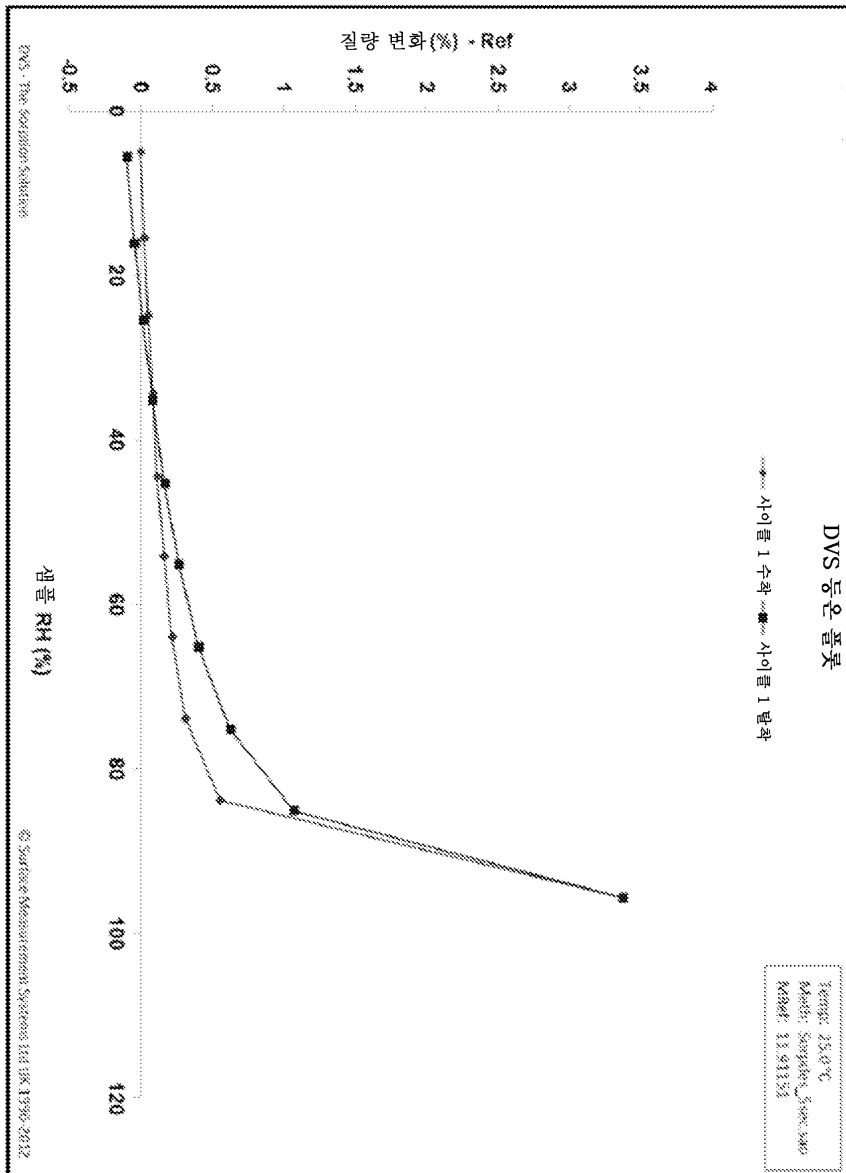
도면6



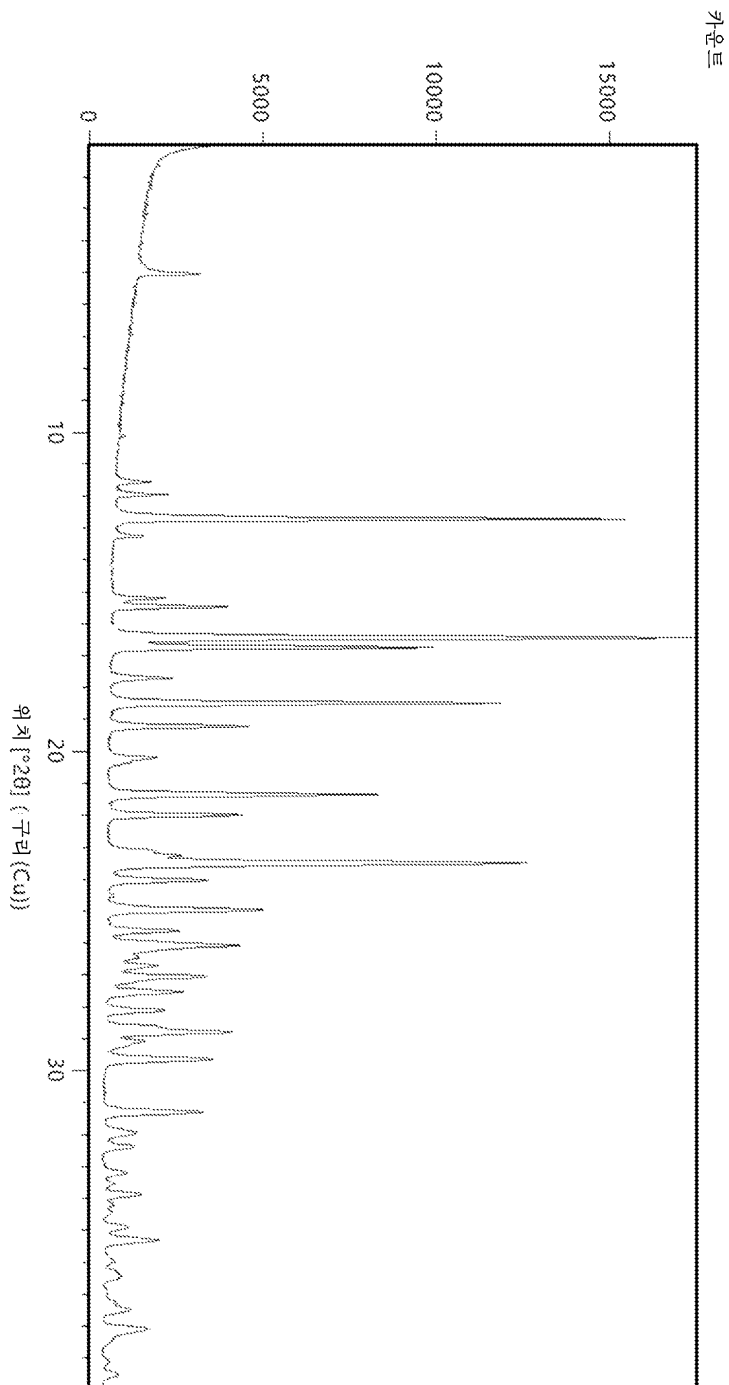
도면7



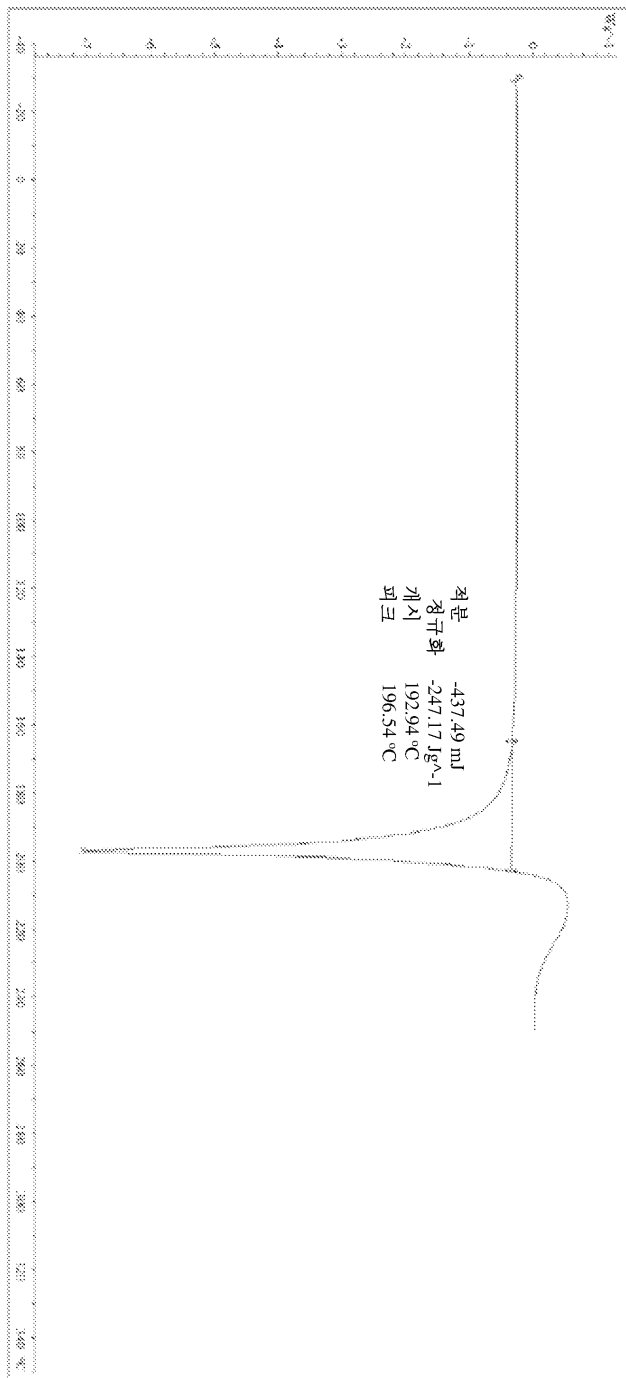
도면8



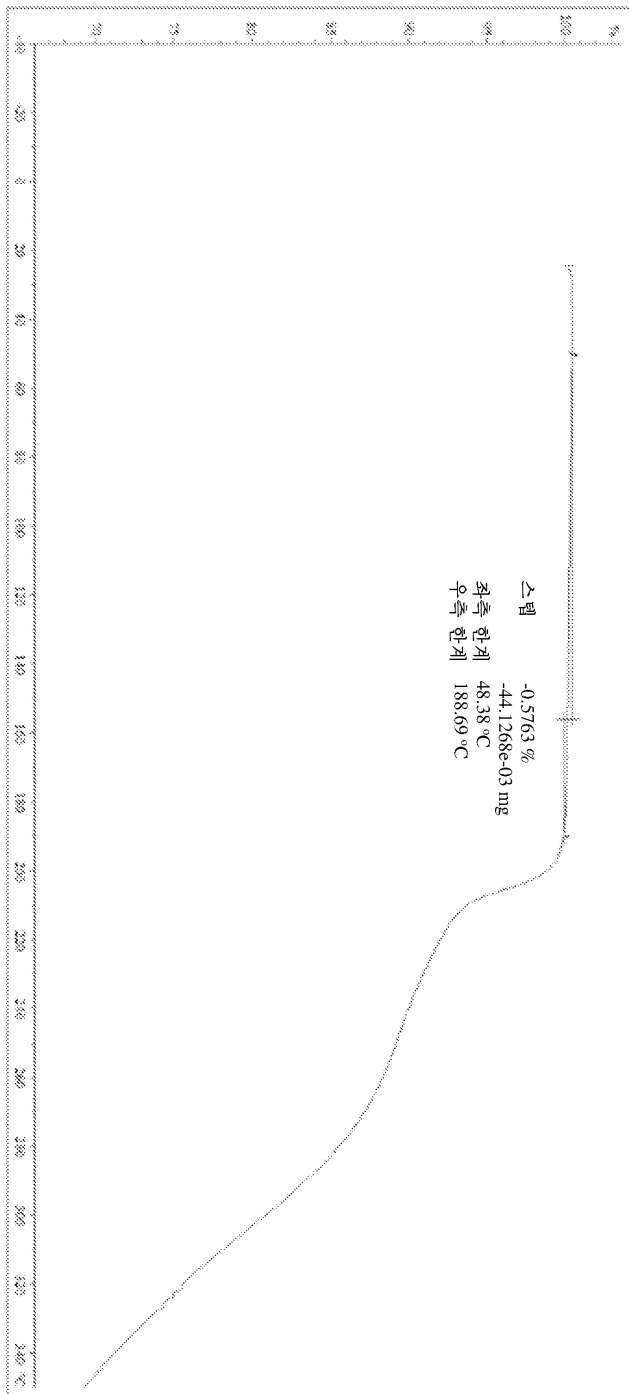
도면9



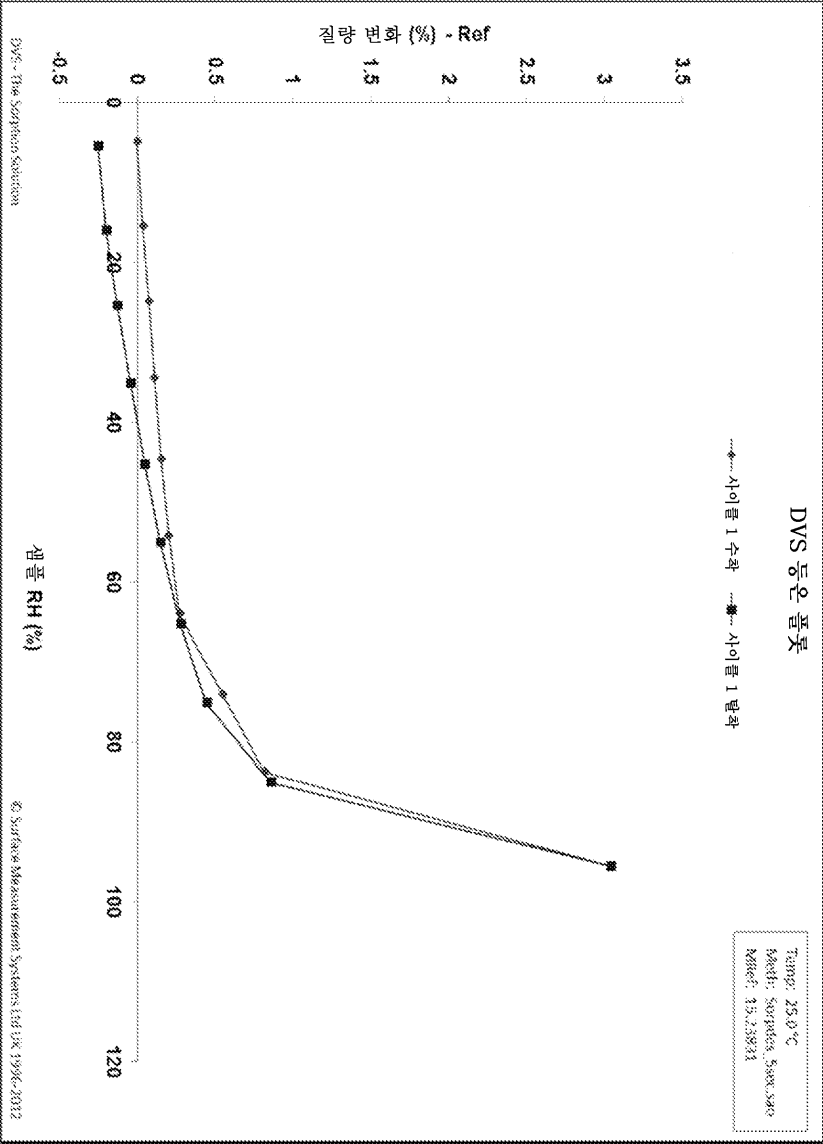
도면10



도면11

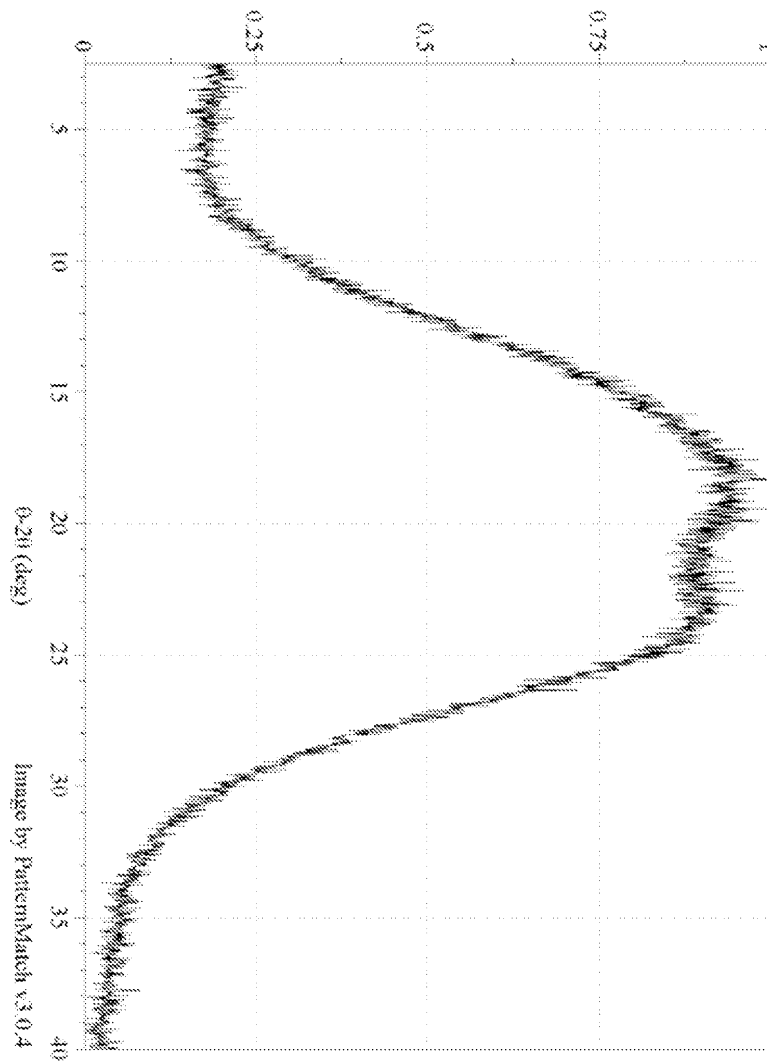


도면12

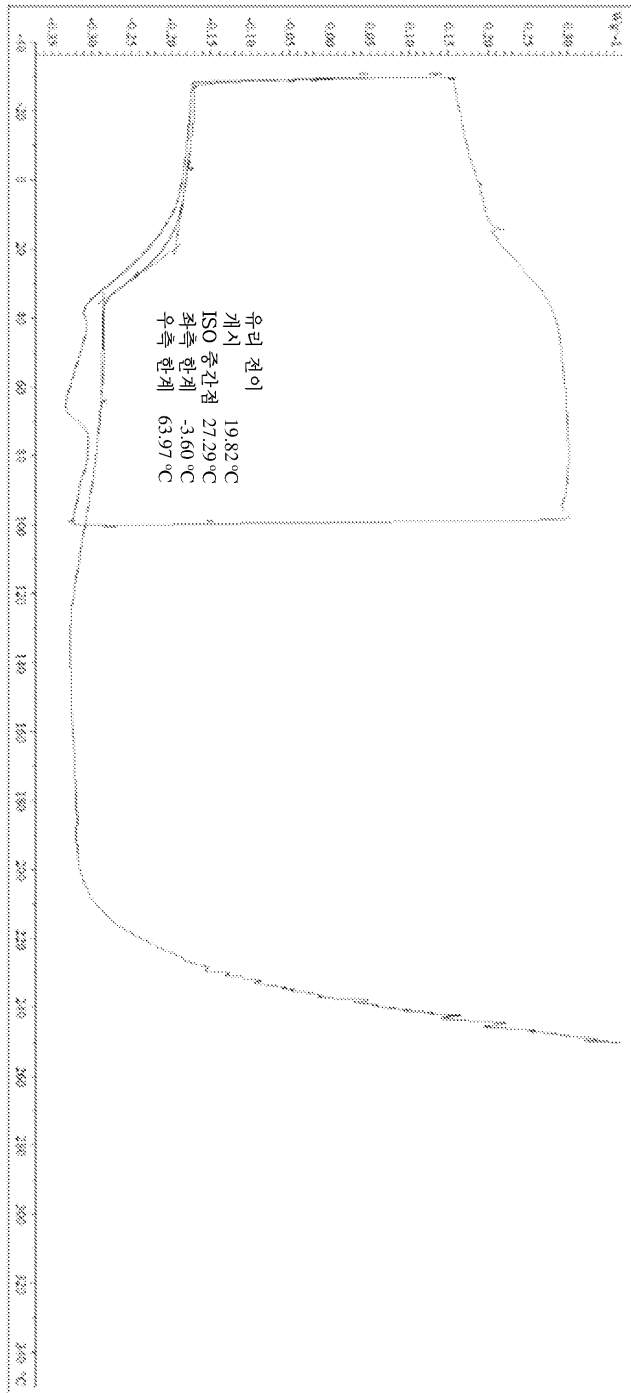


도면13

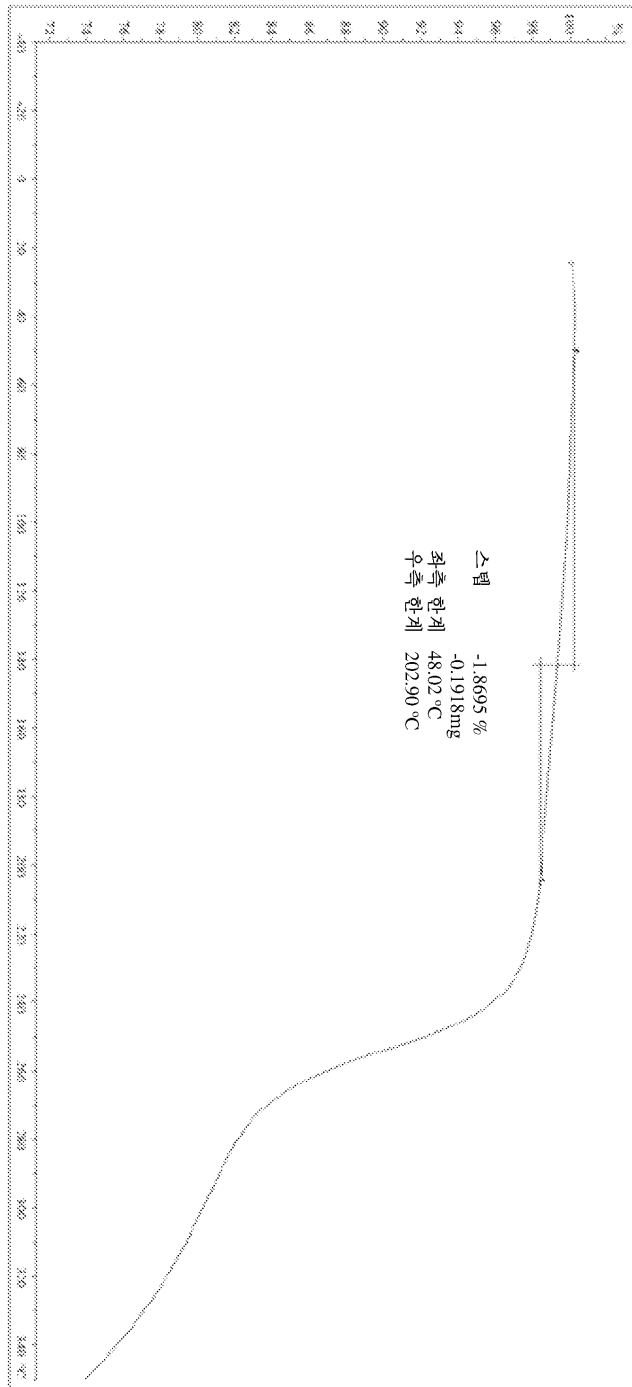
임의 y 척도



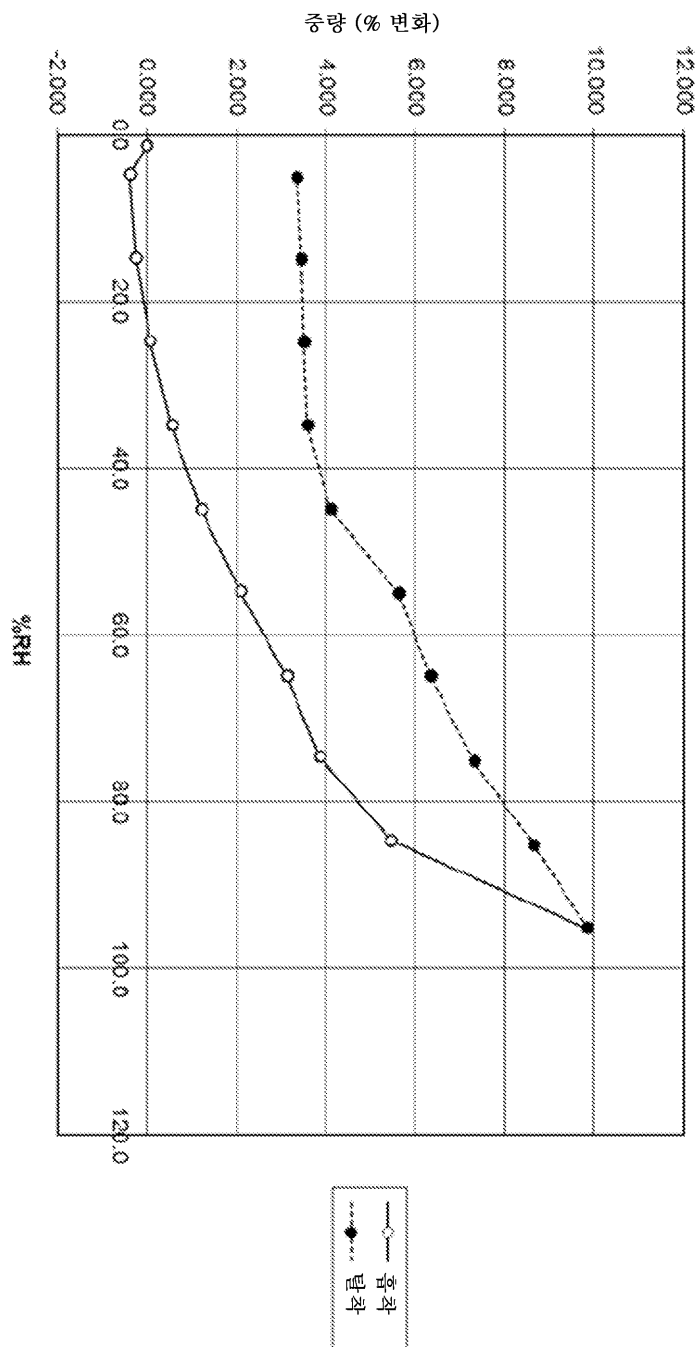
도면14



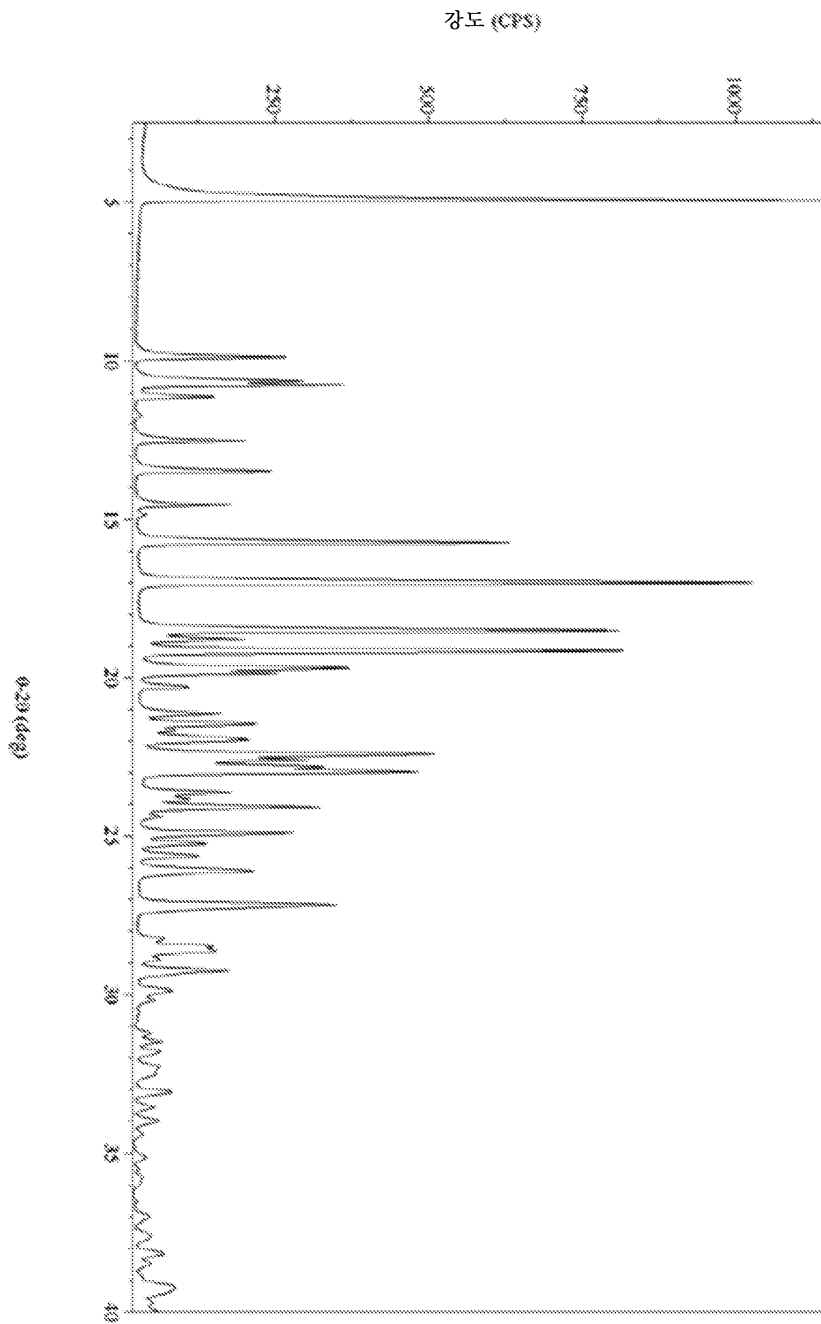
도면15



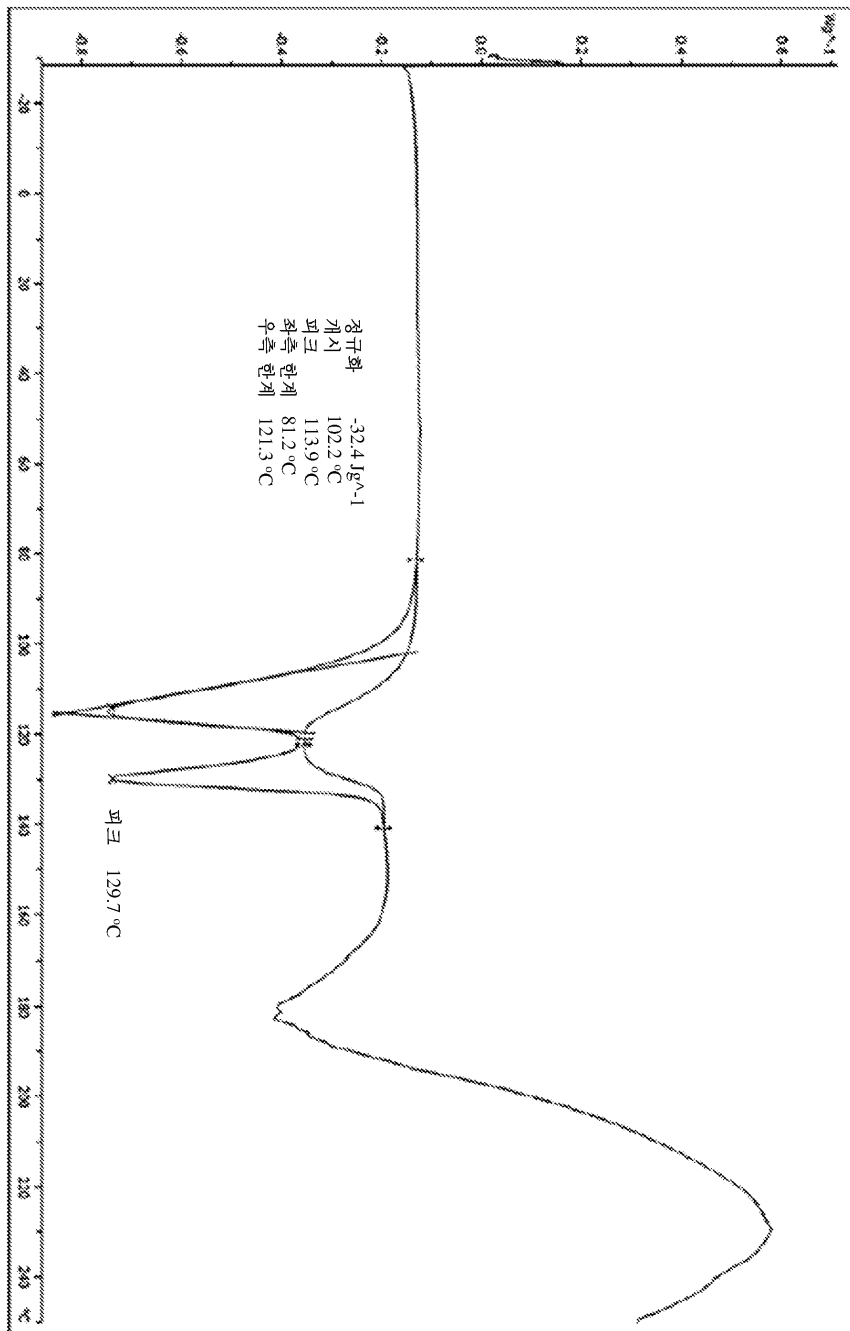
도면16



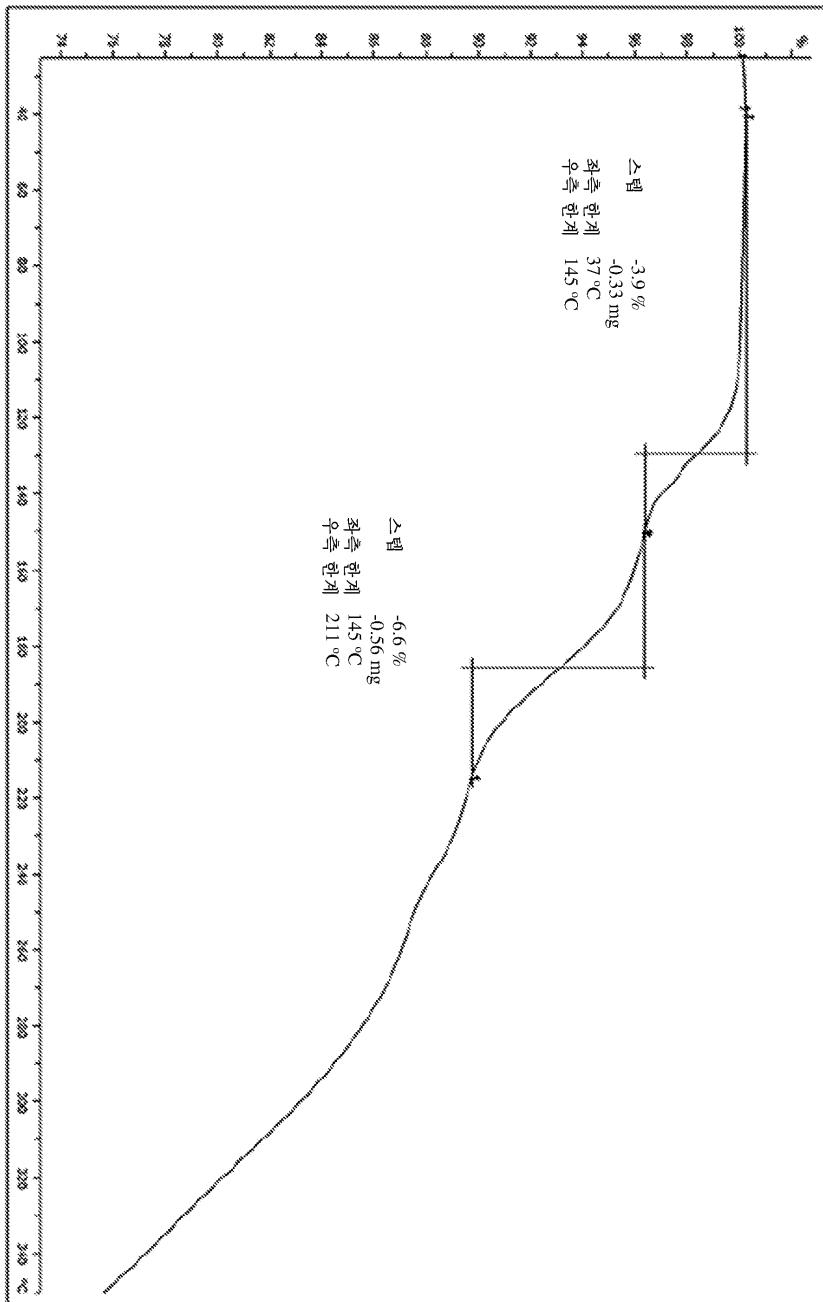
도면17



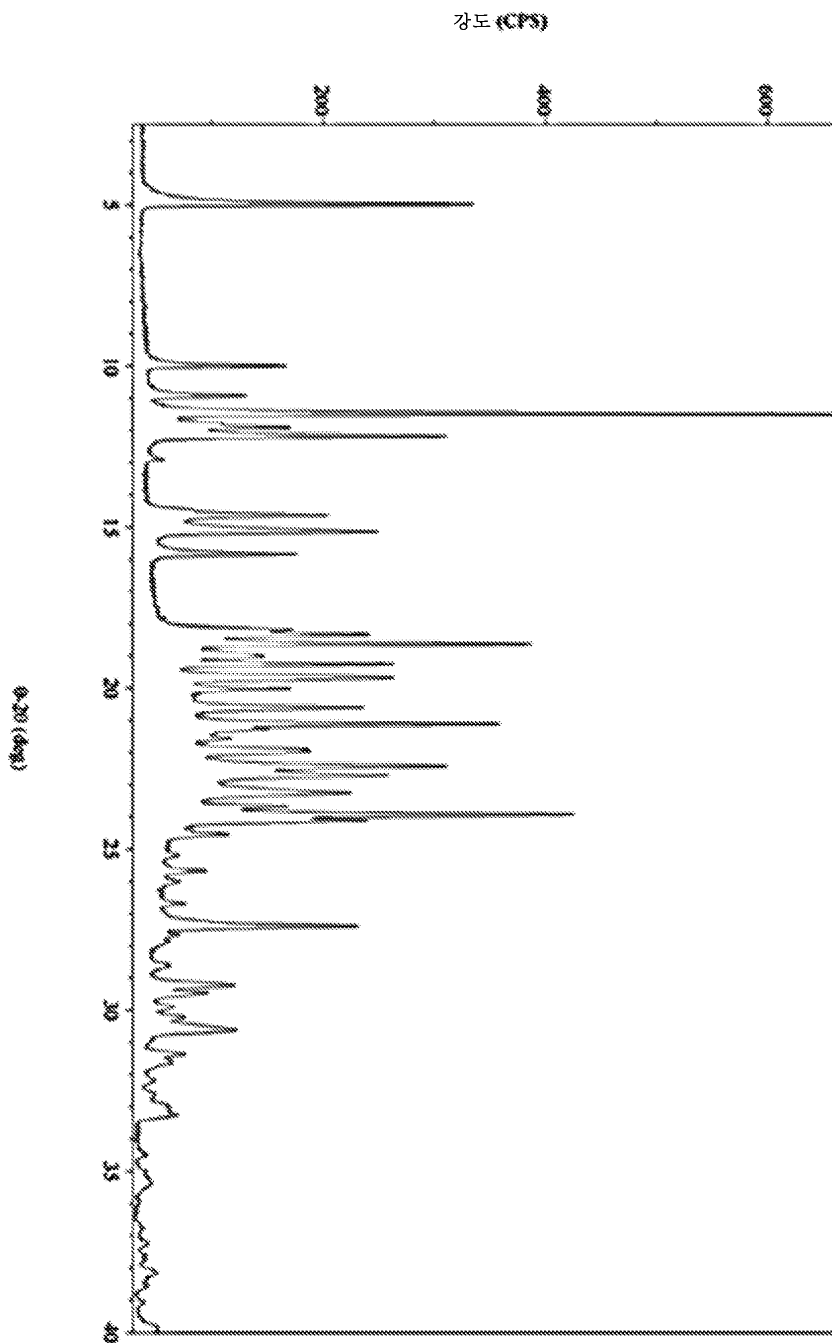
도면18



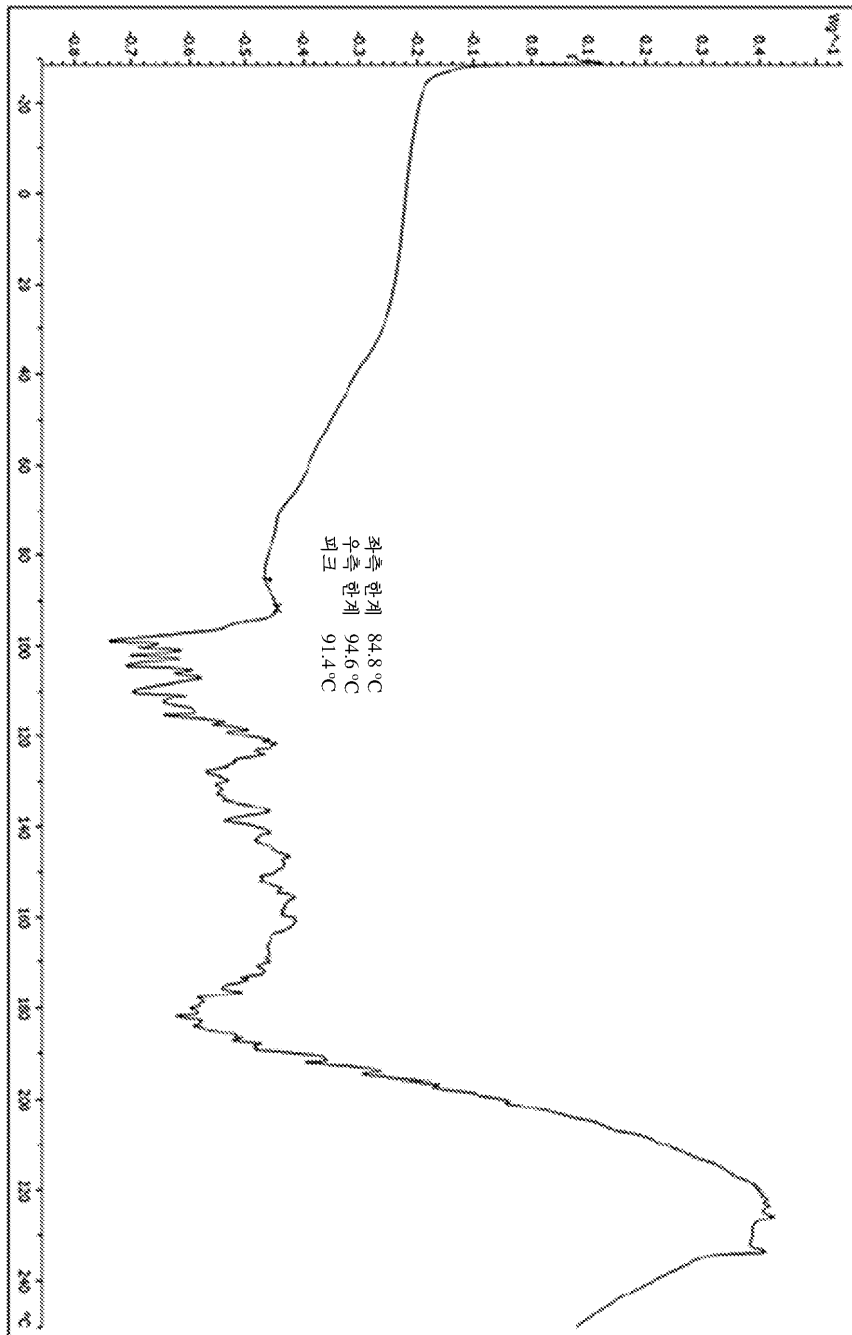
도면19



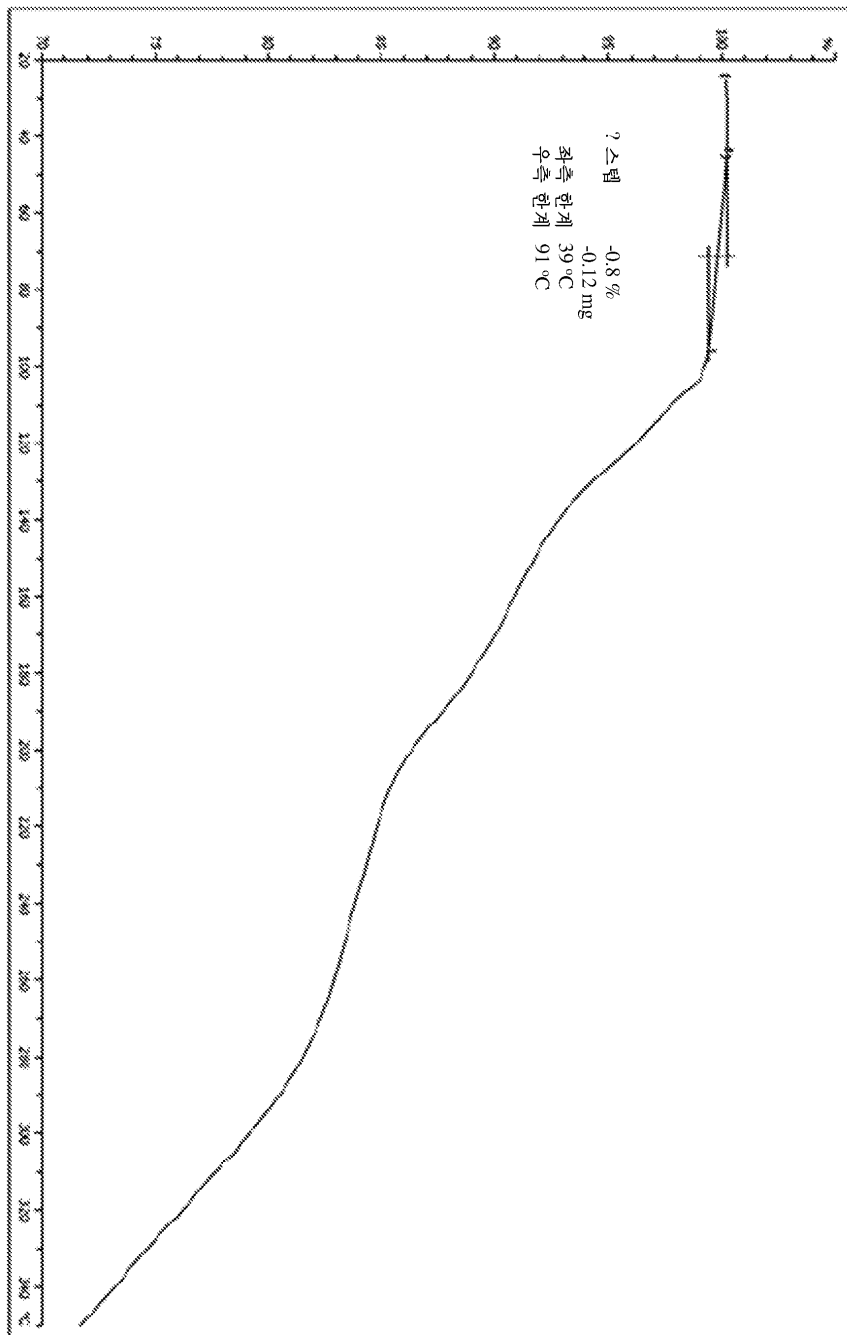
도면20



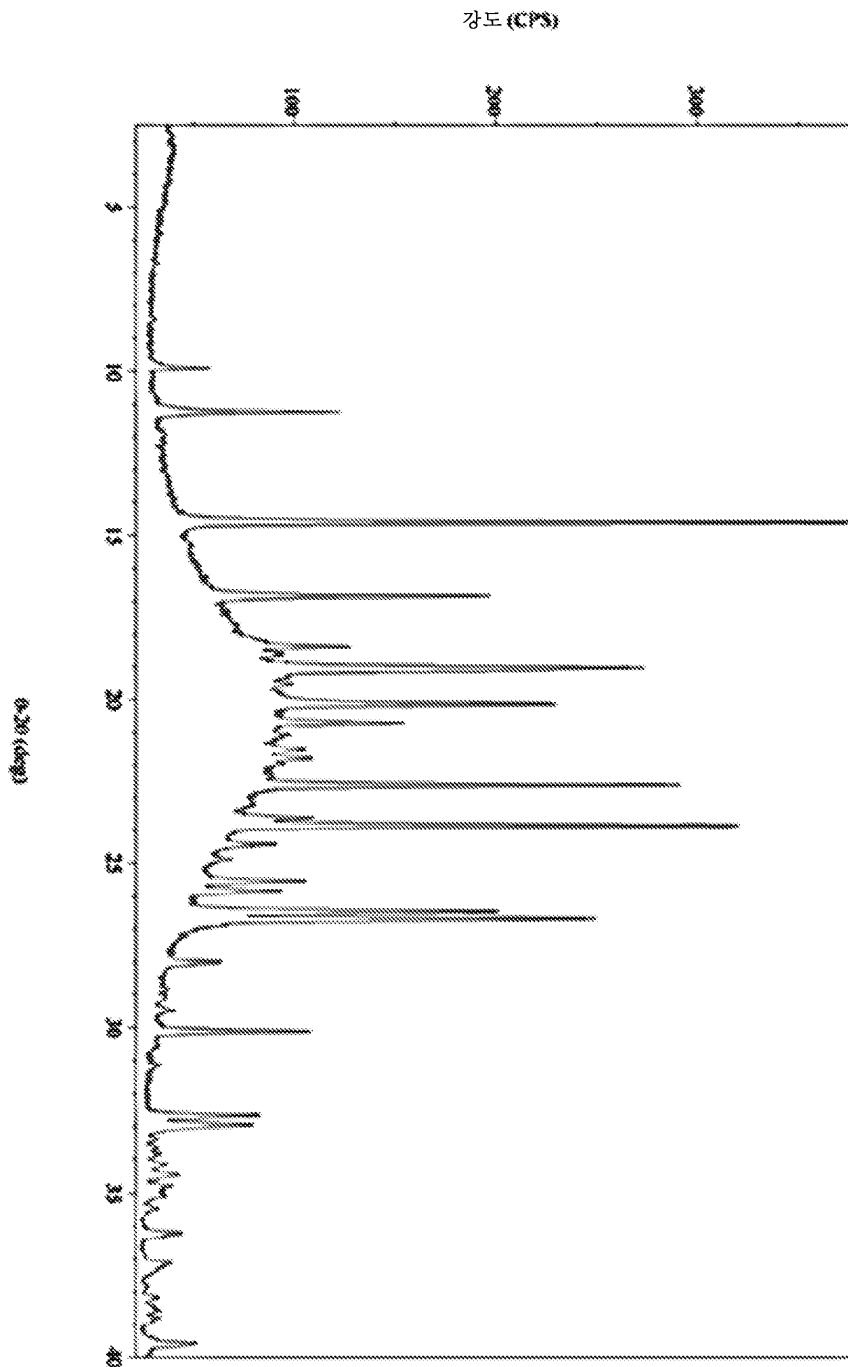
도면21



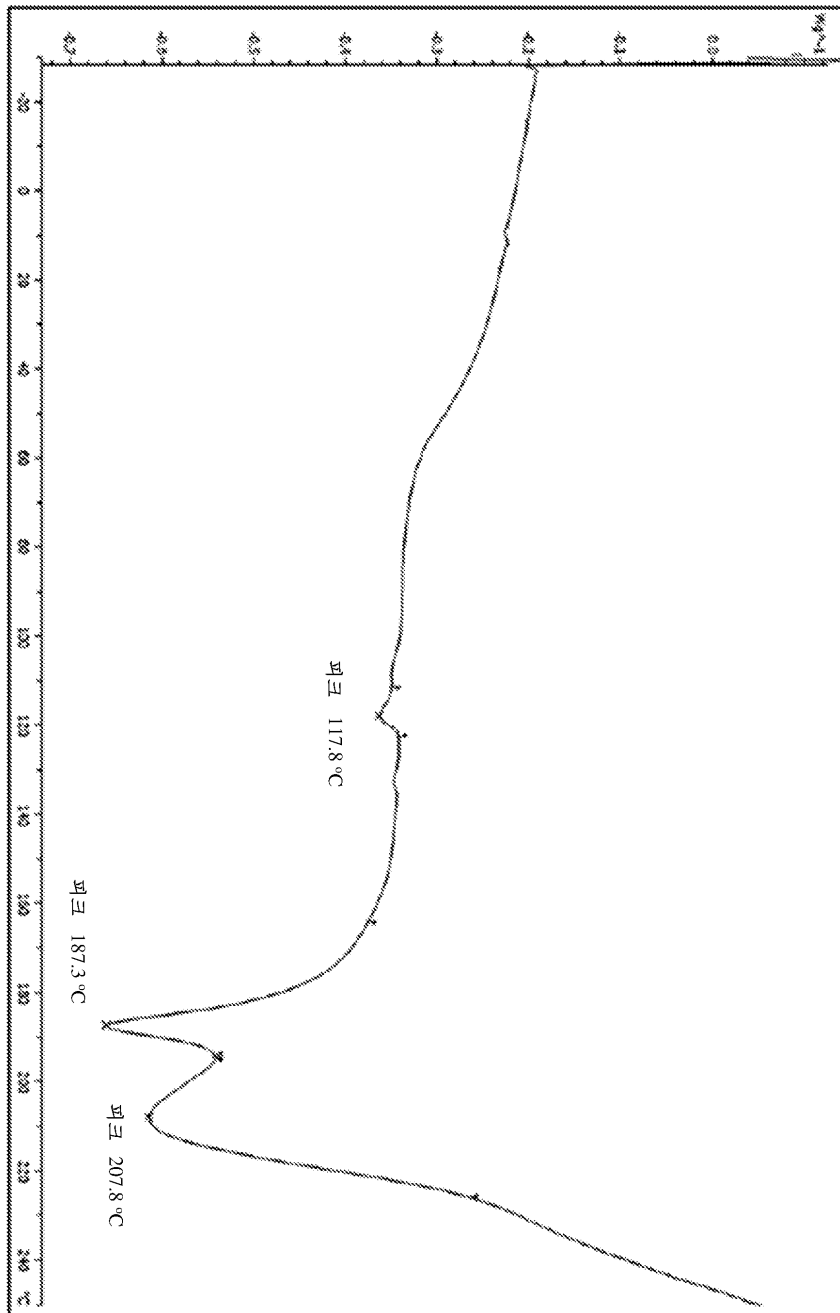
도면22



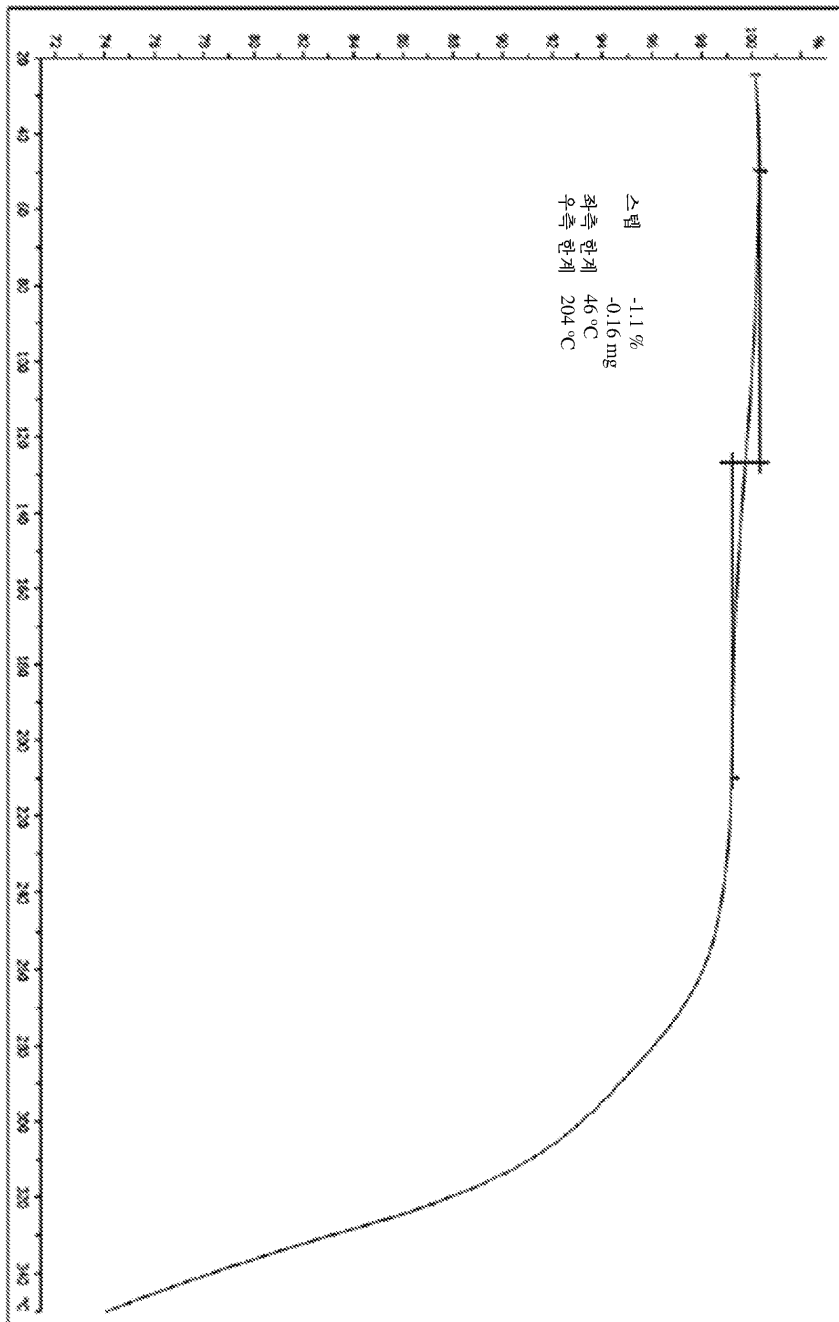
도면23



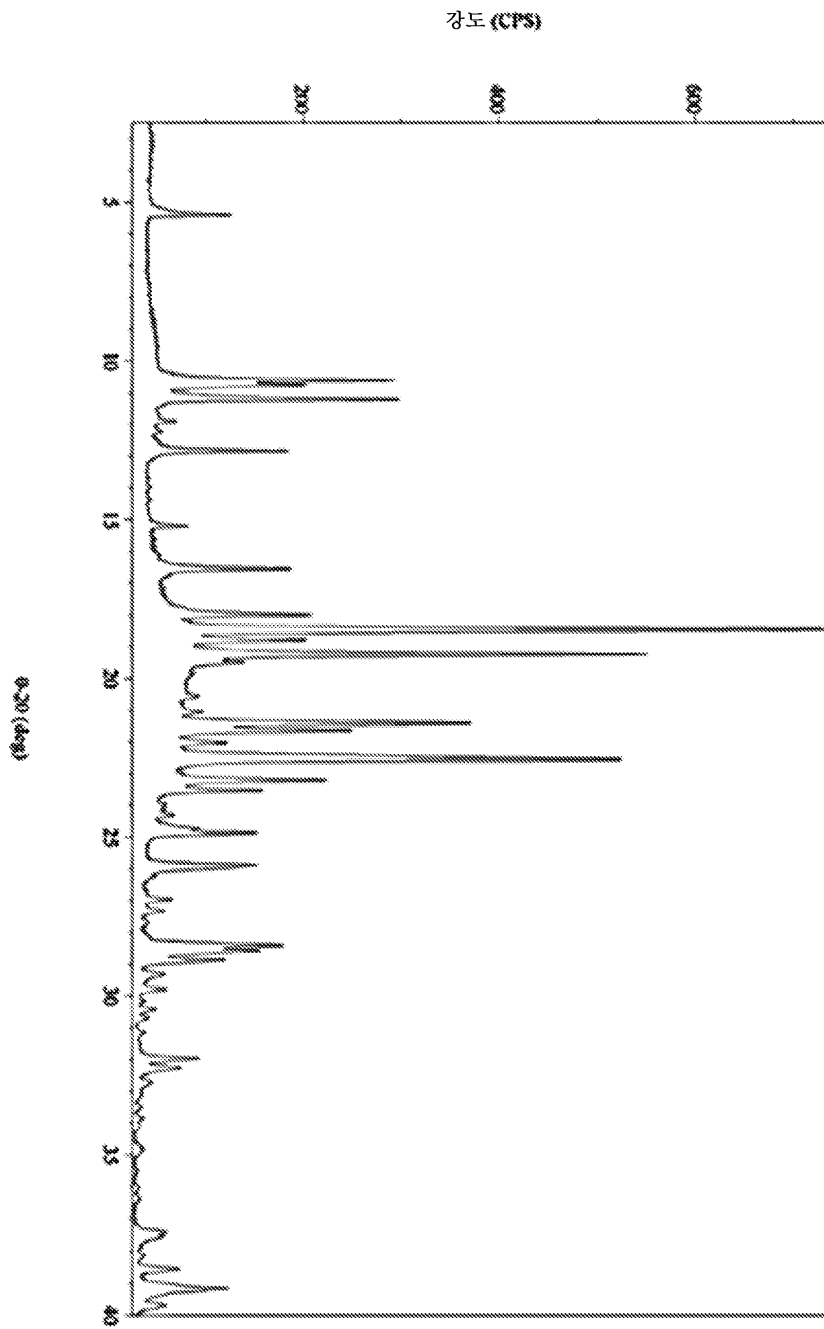
도면24



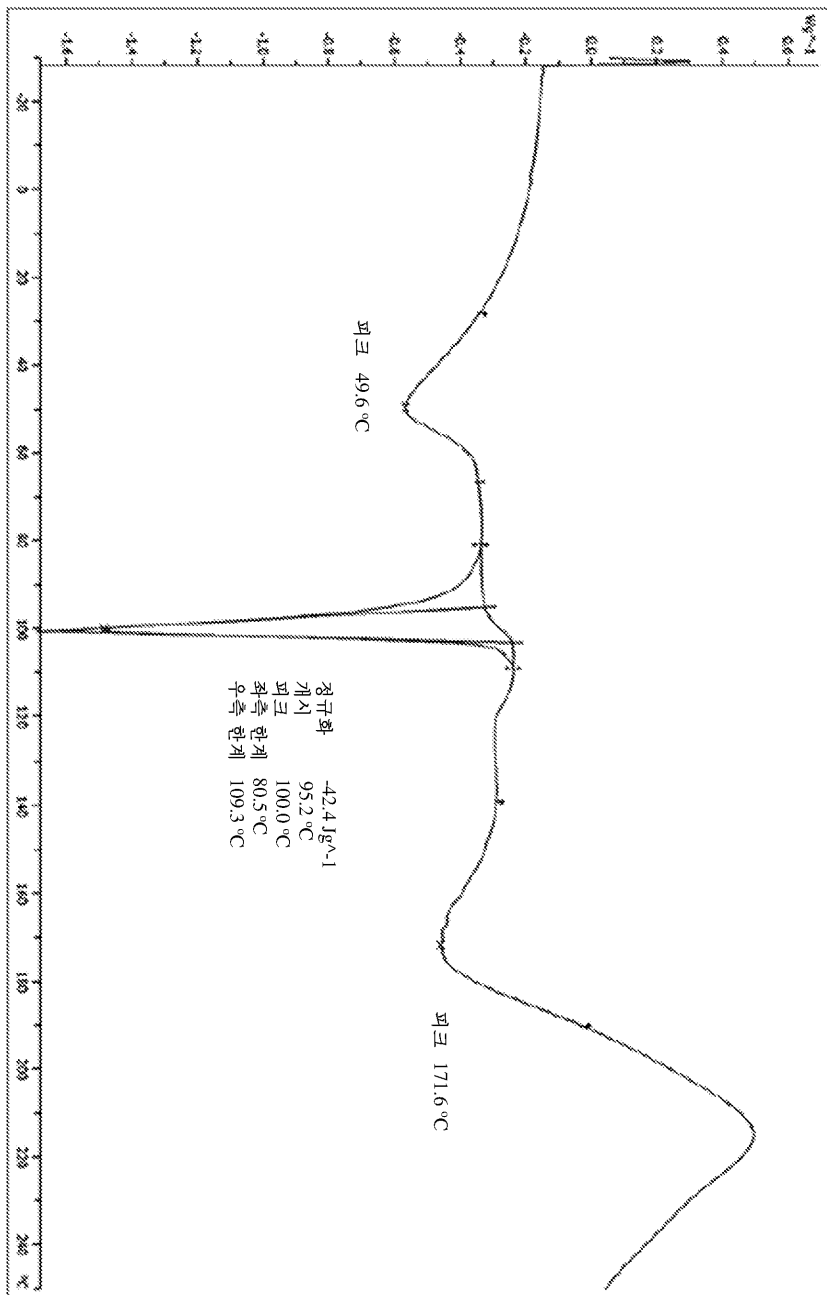
도면25



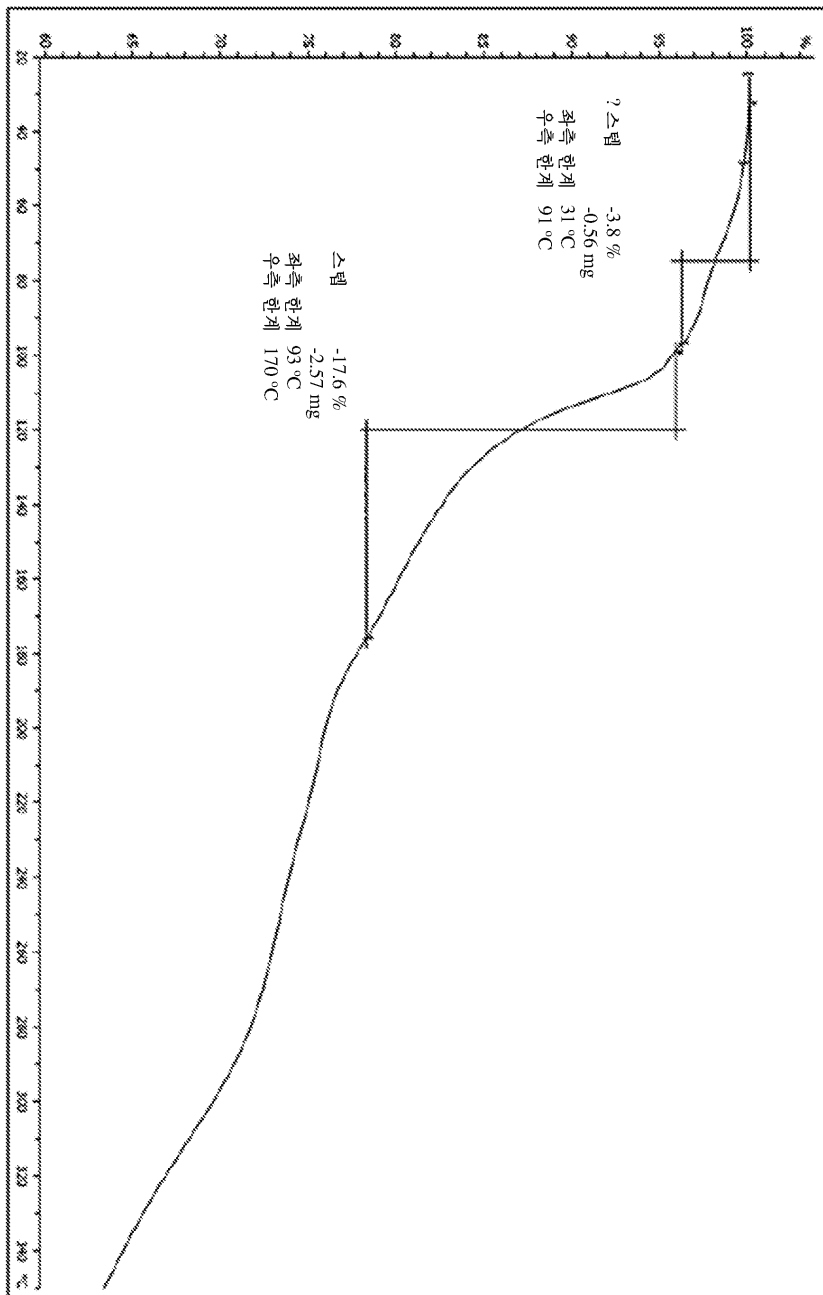
도면26



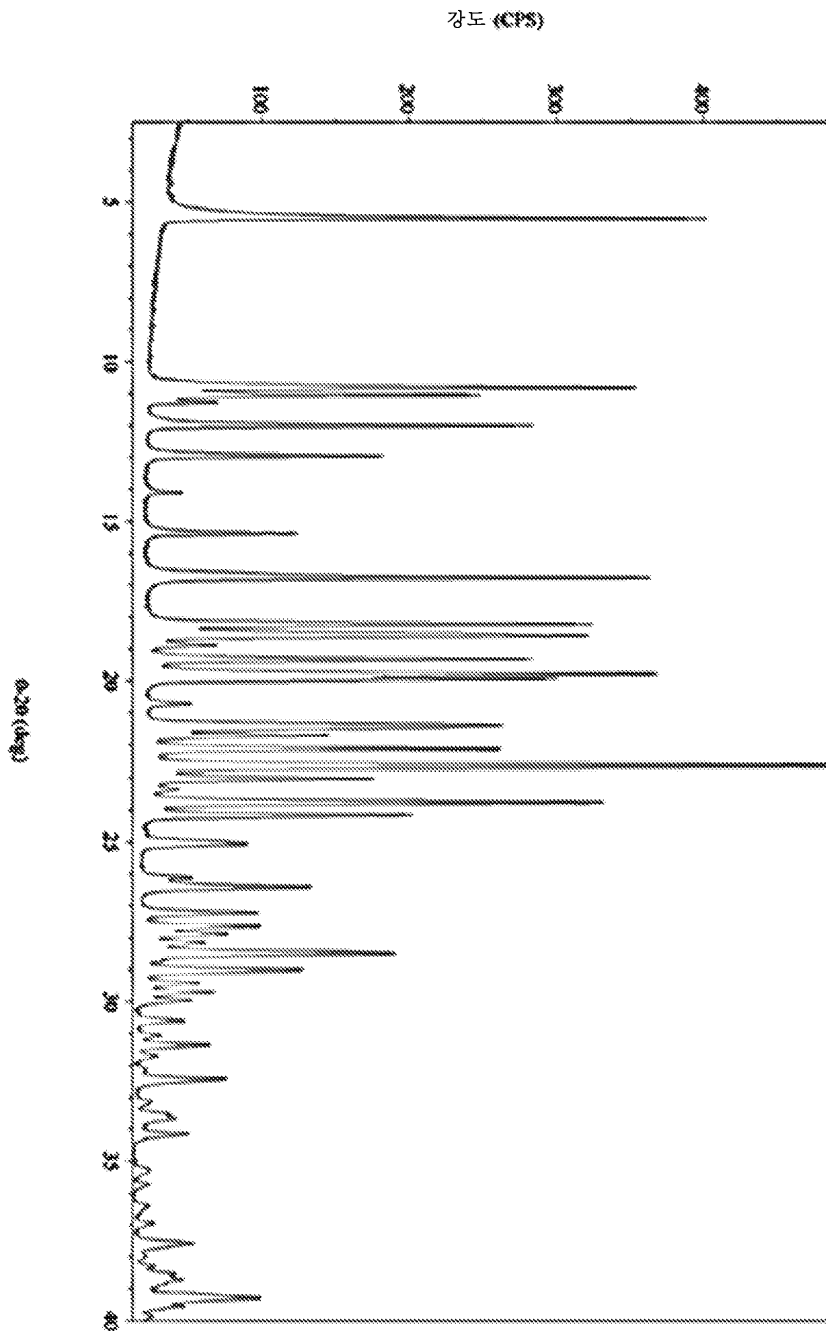
도면27



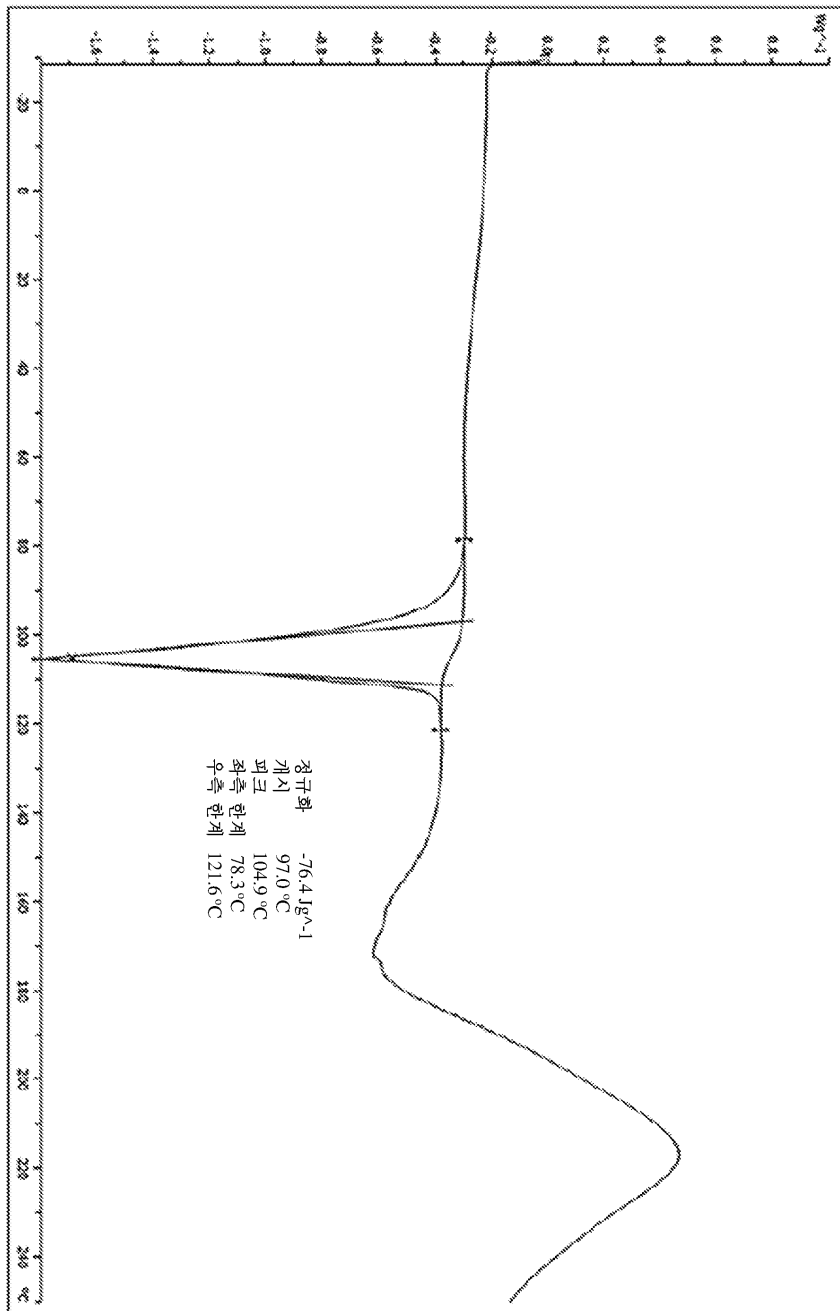
도면28



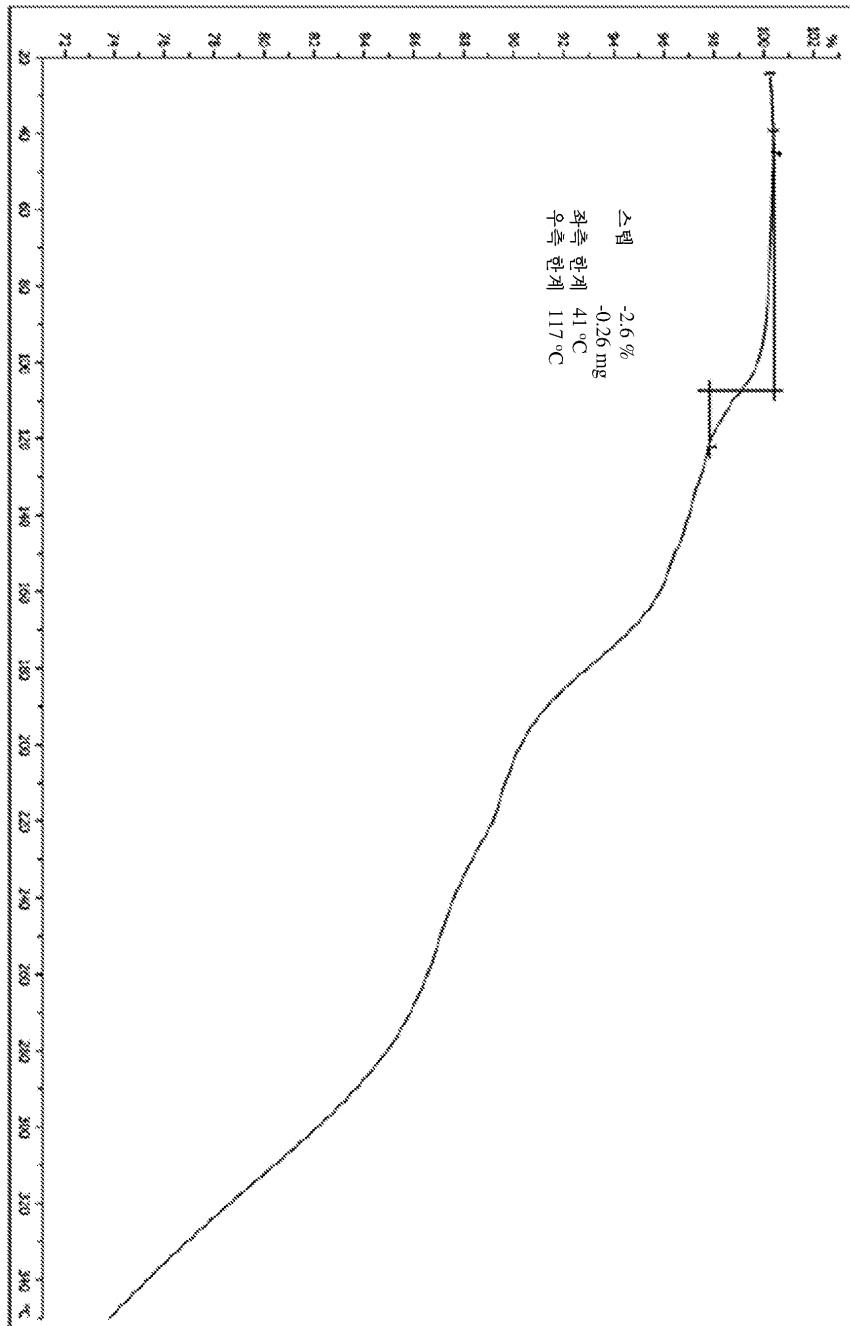
도면29



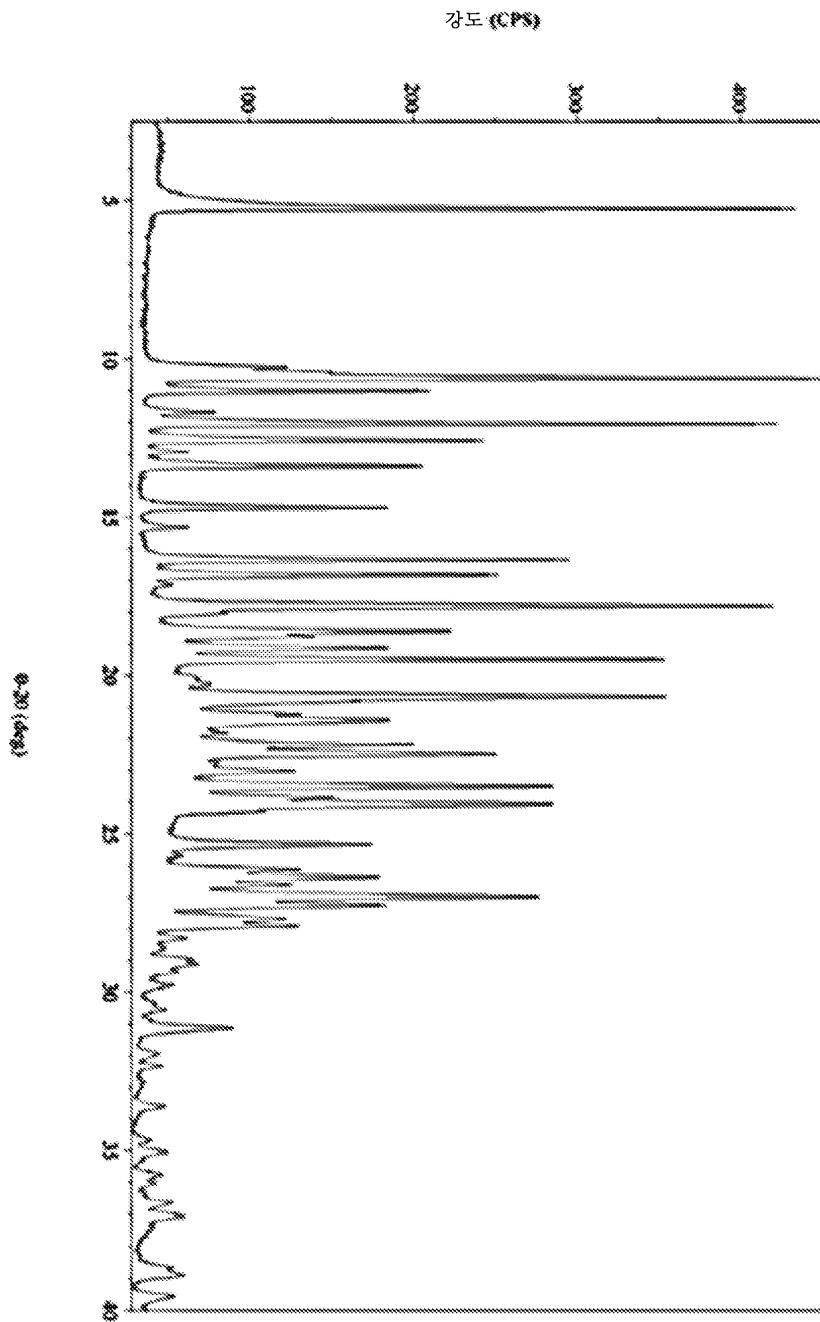
도면30



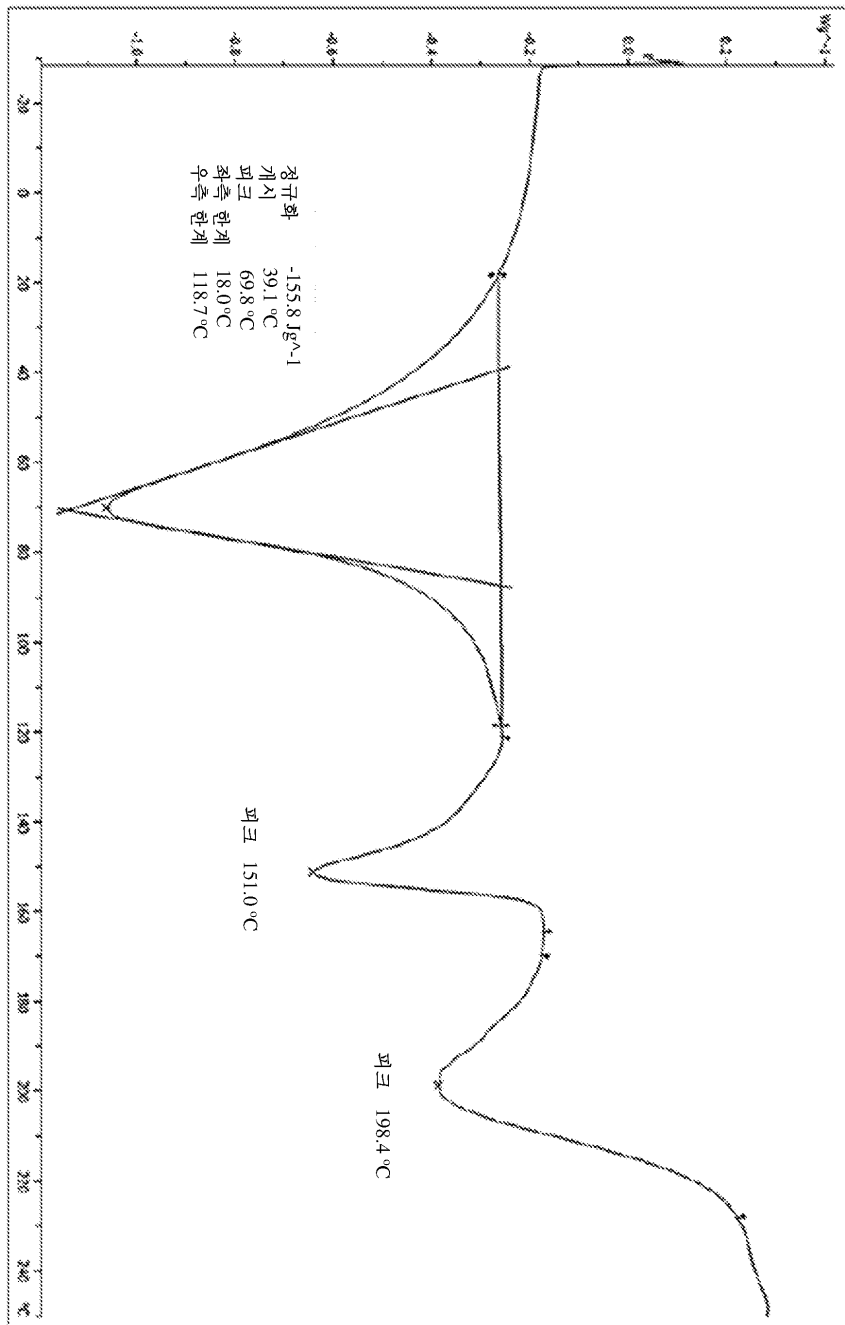
도면31



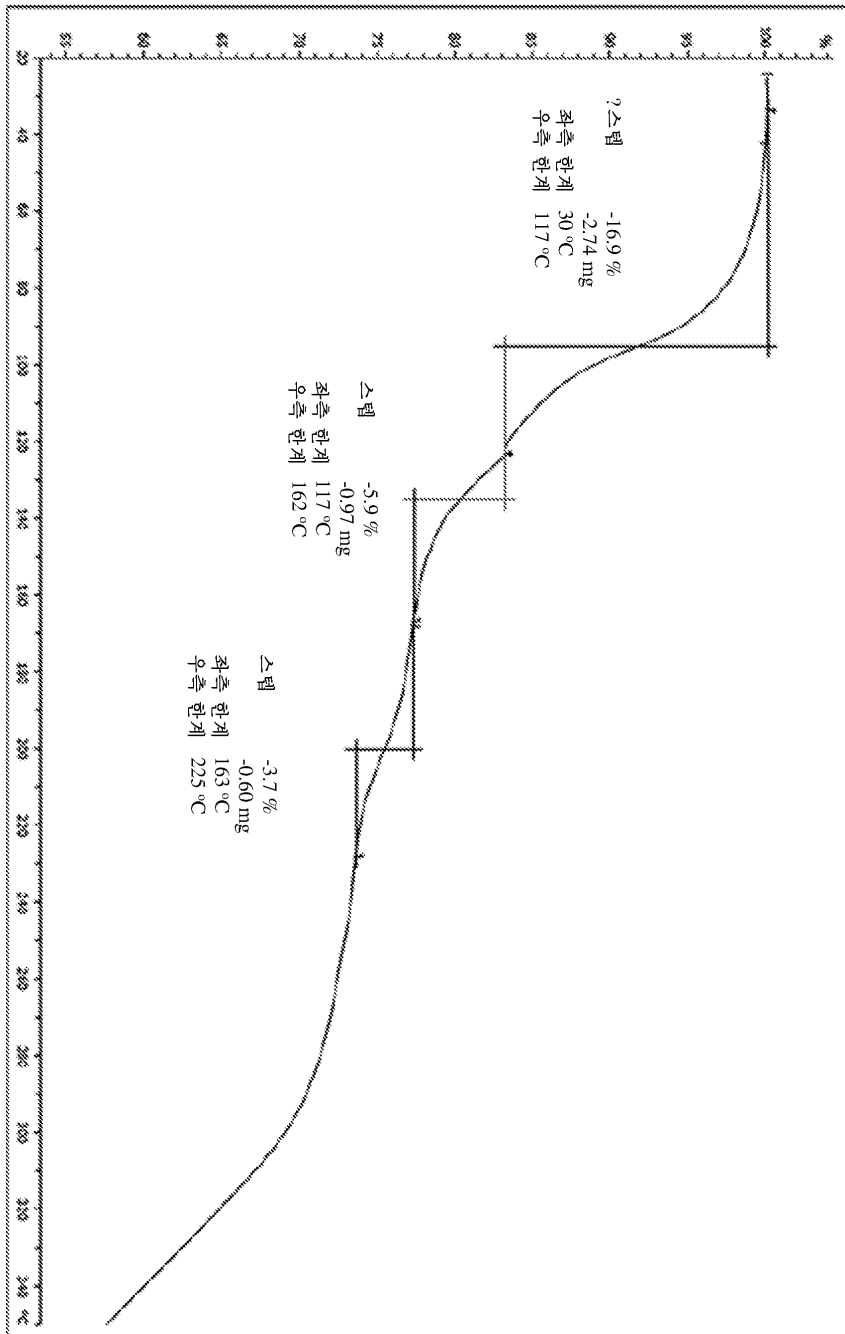
도면32



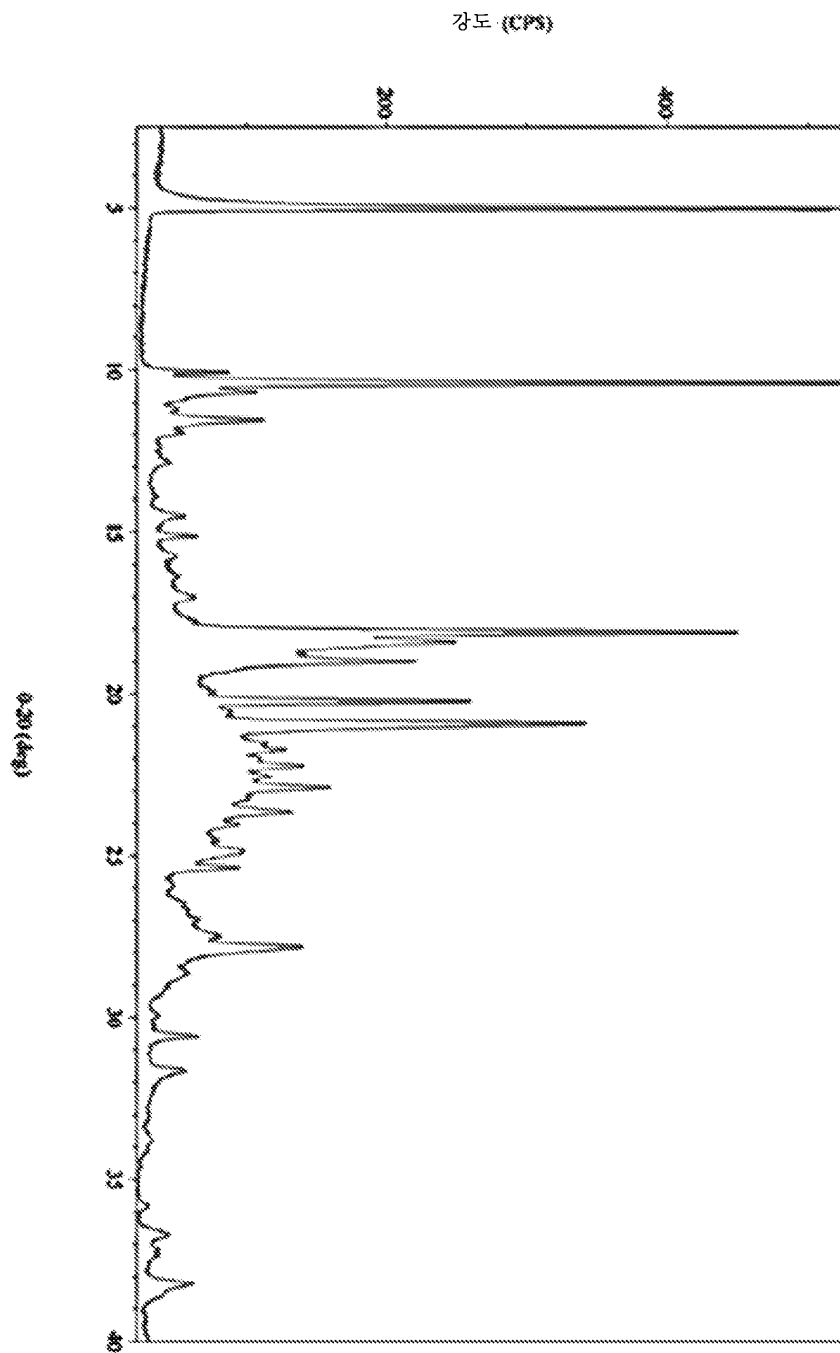
도면33



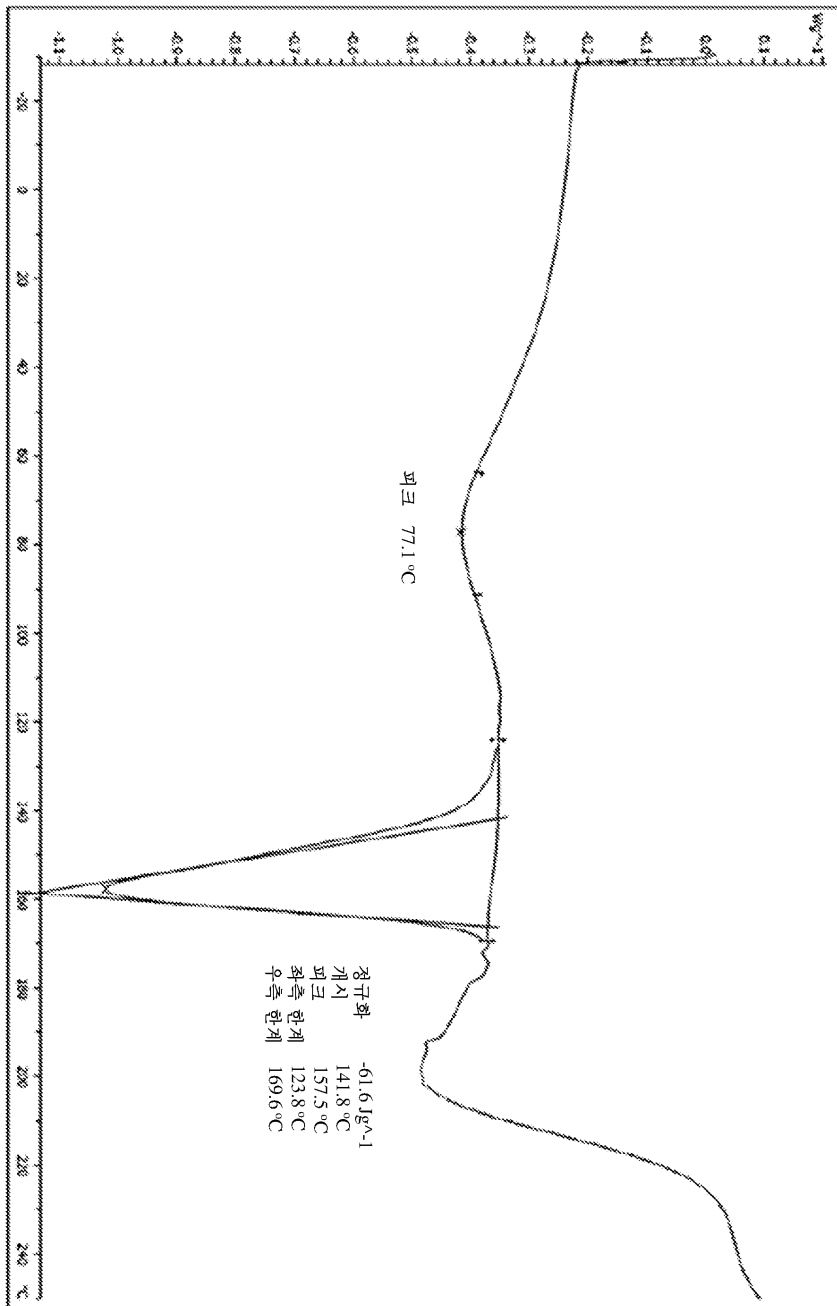
도면34



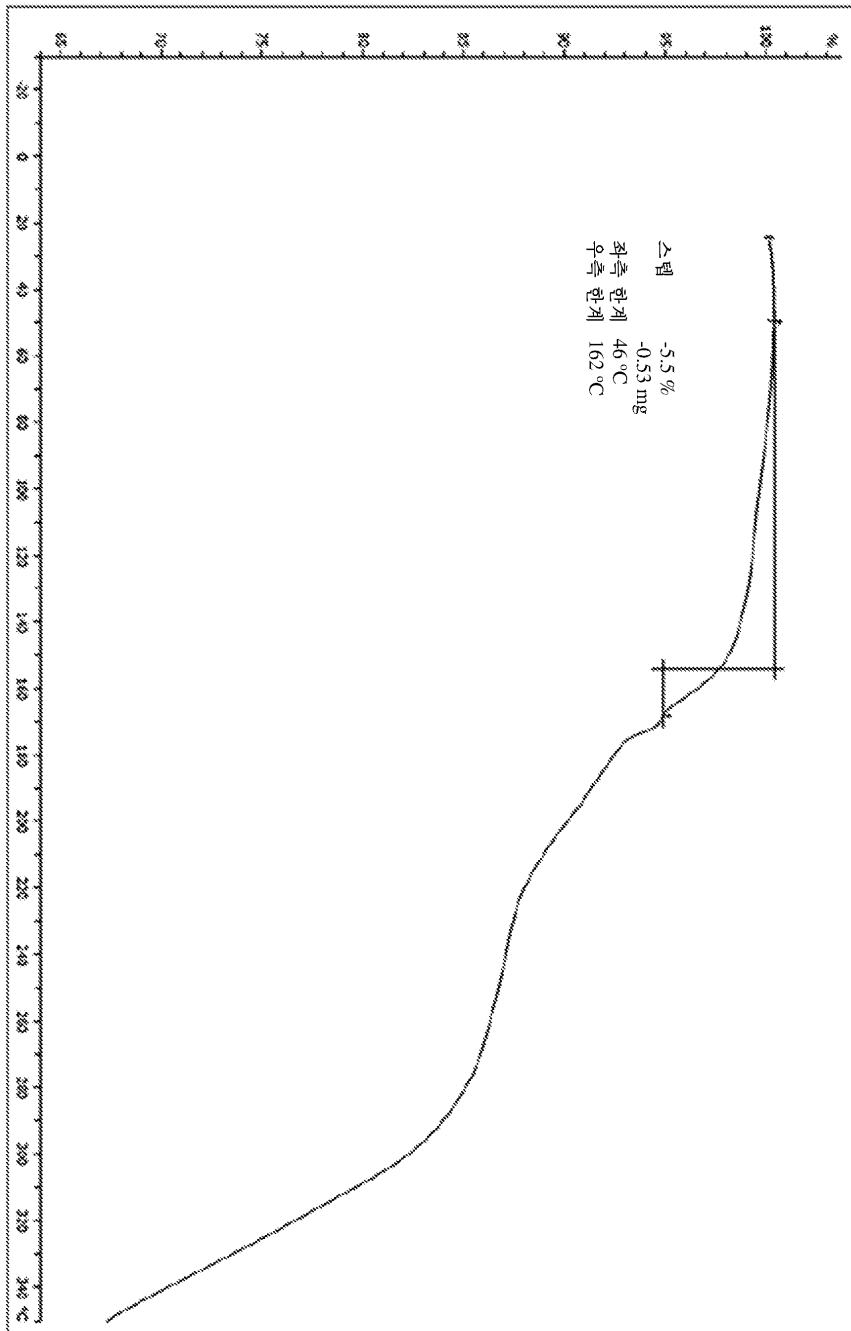
도면35



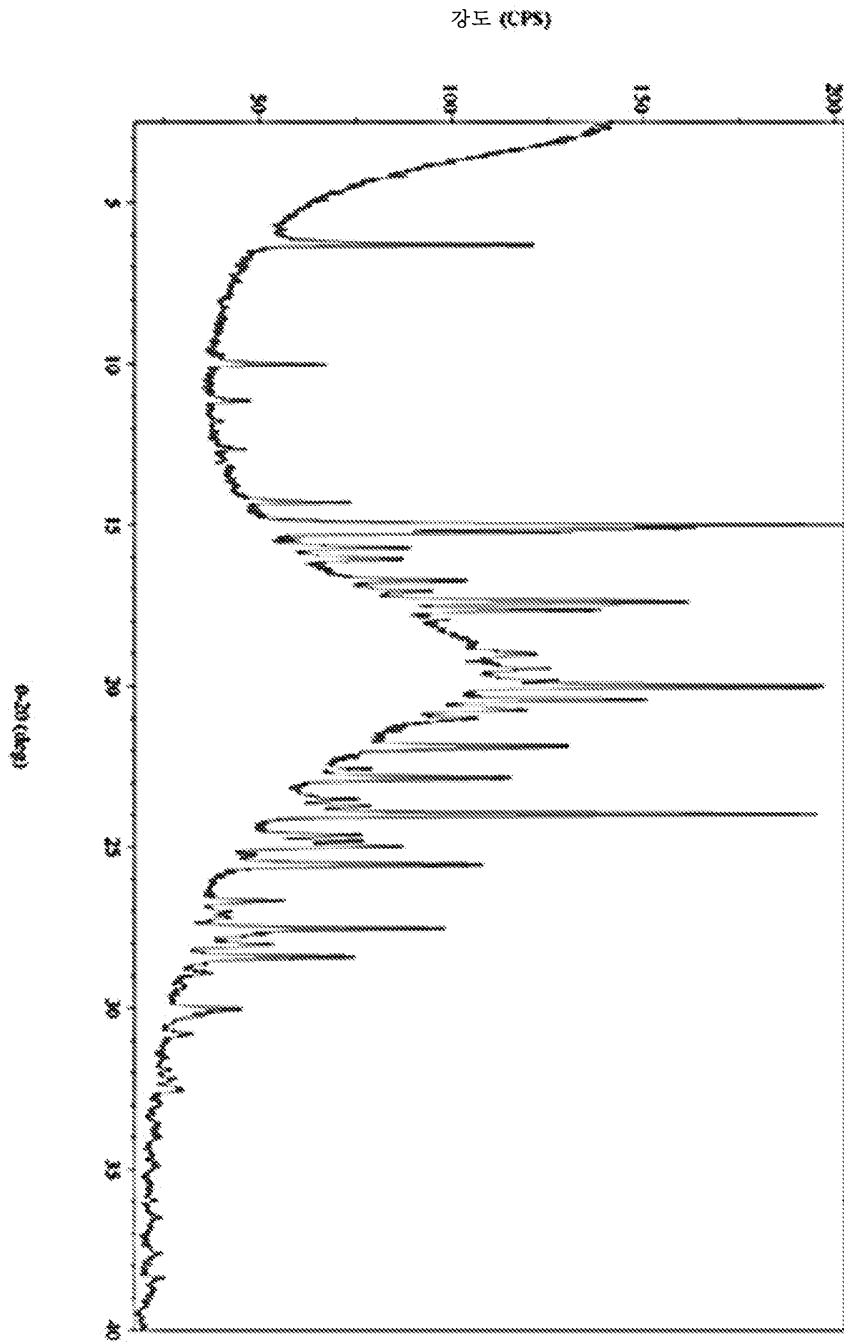
도면36



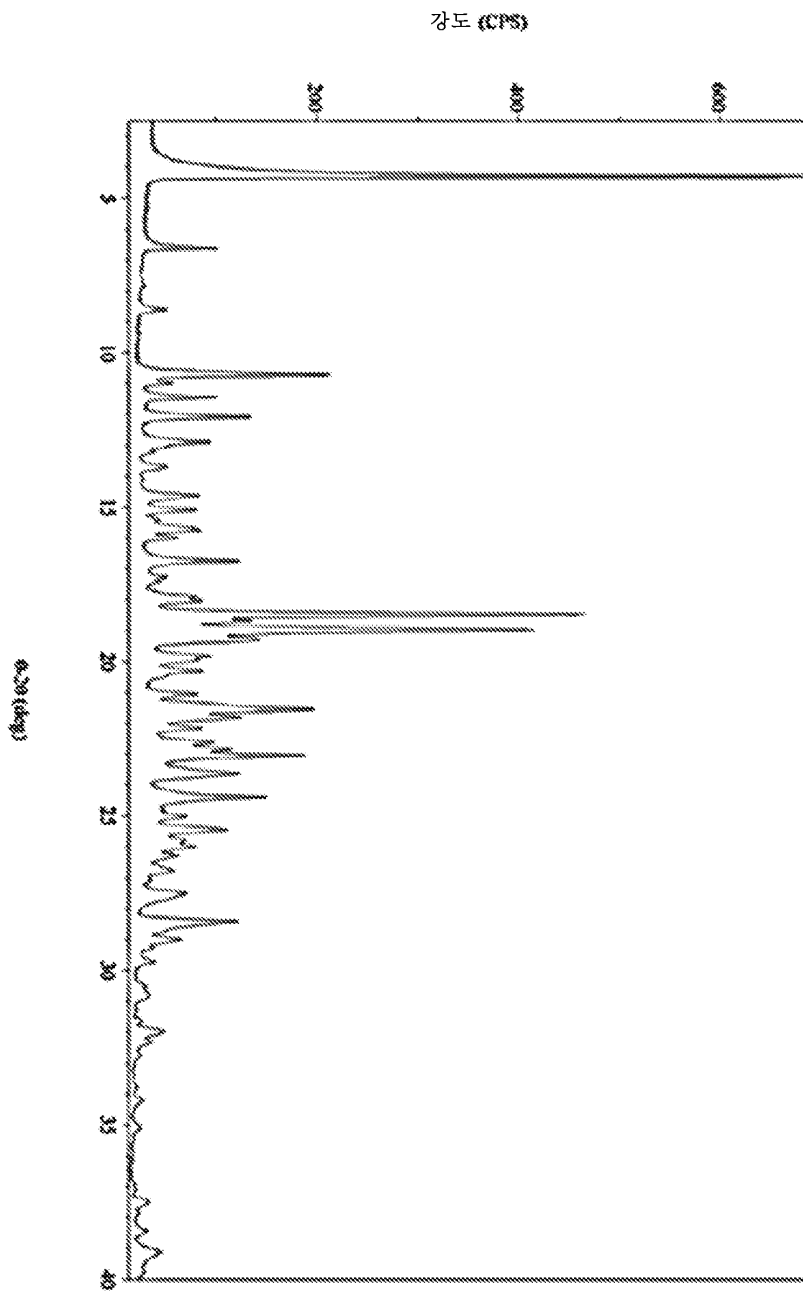
도면37



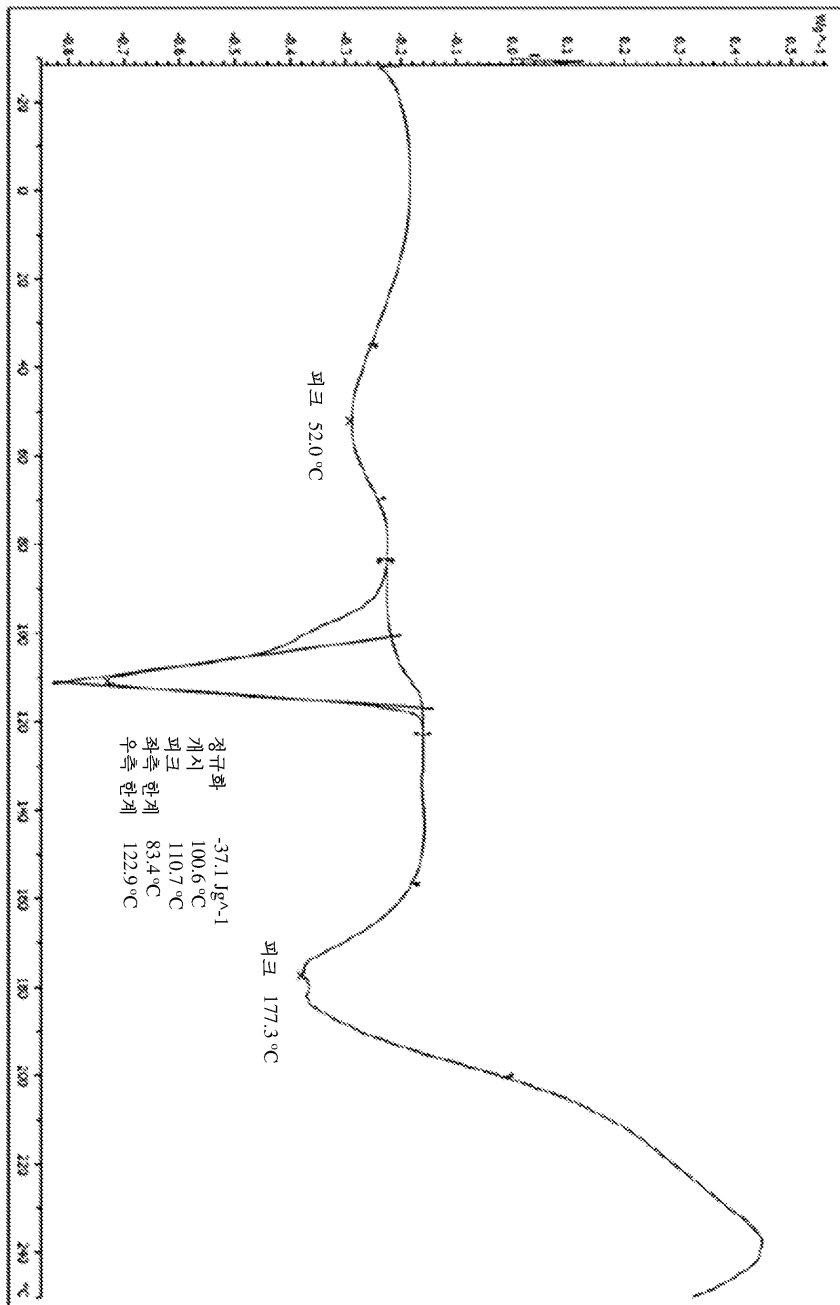
도면38



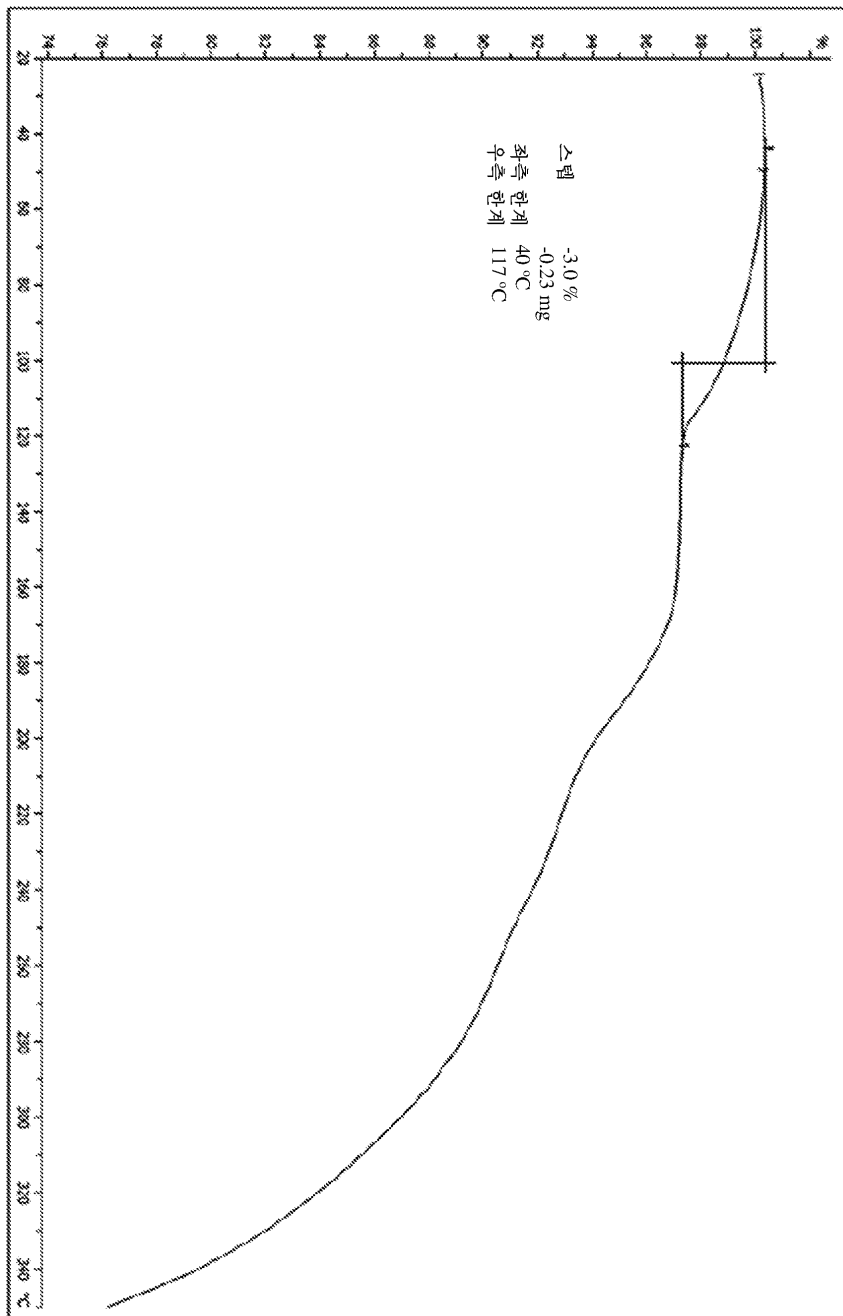
도면39



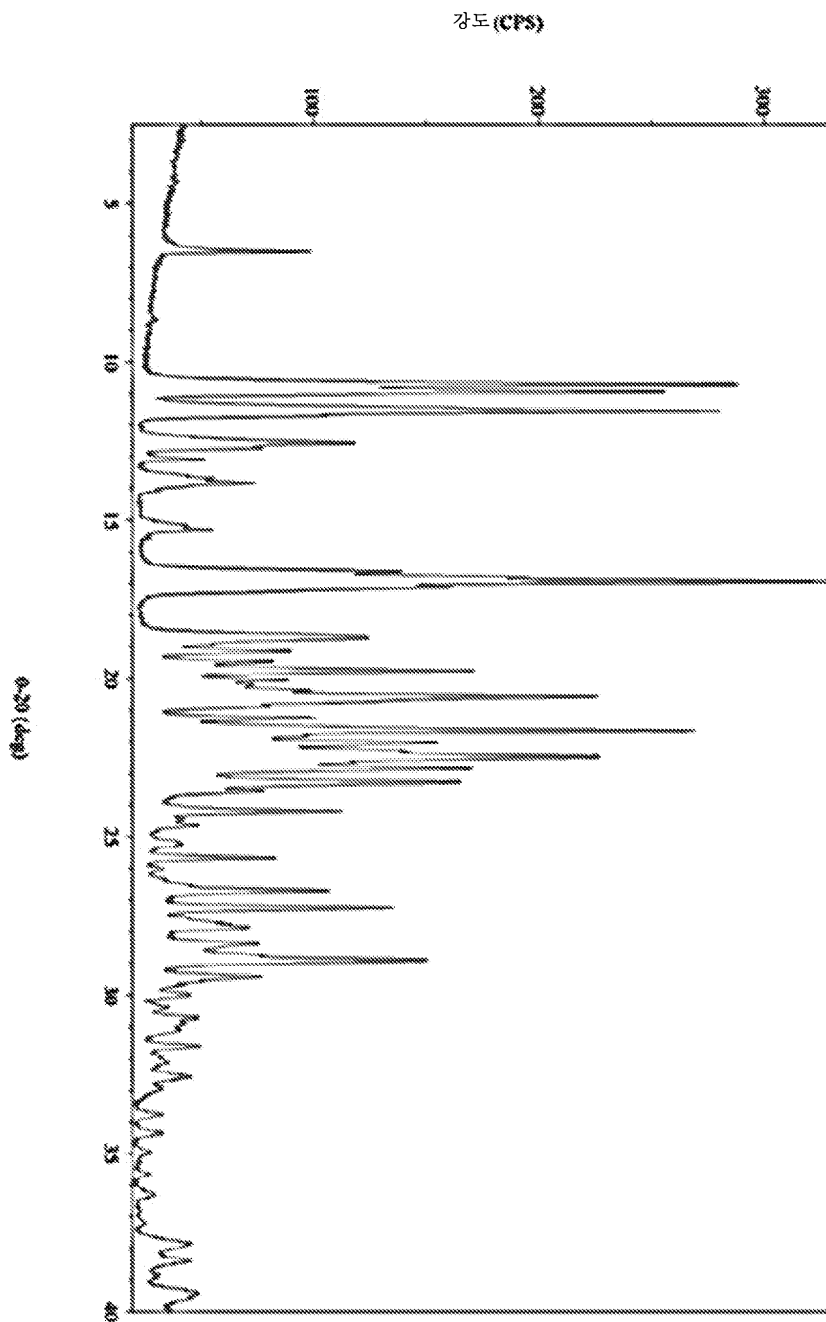
도면40



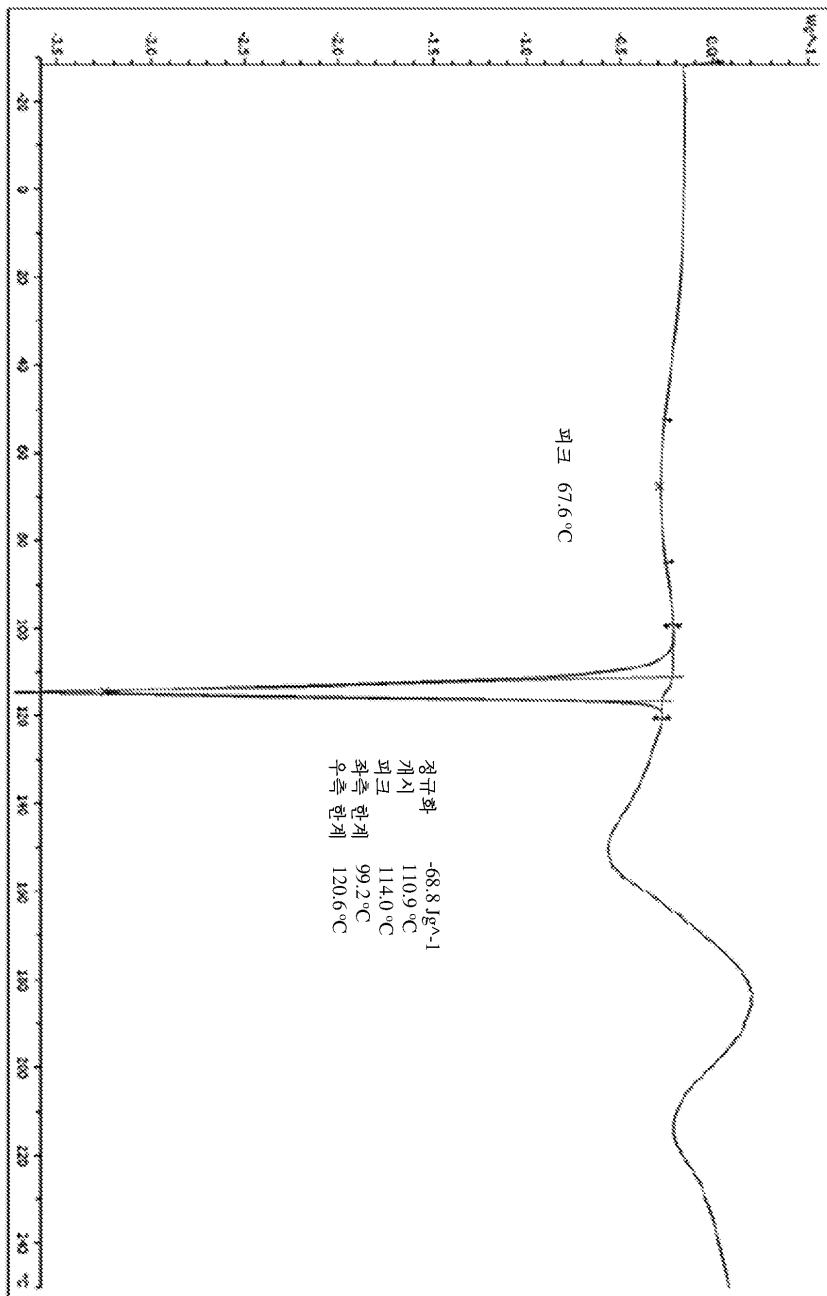
도면41



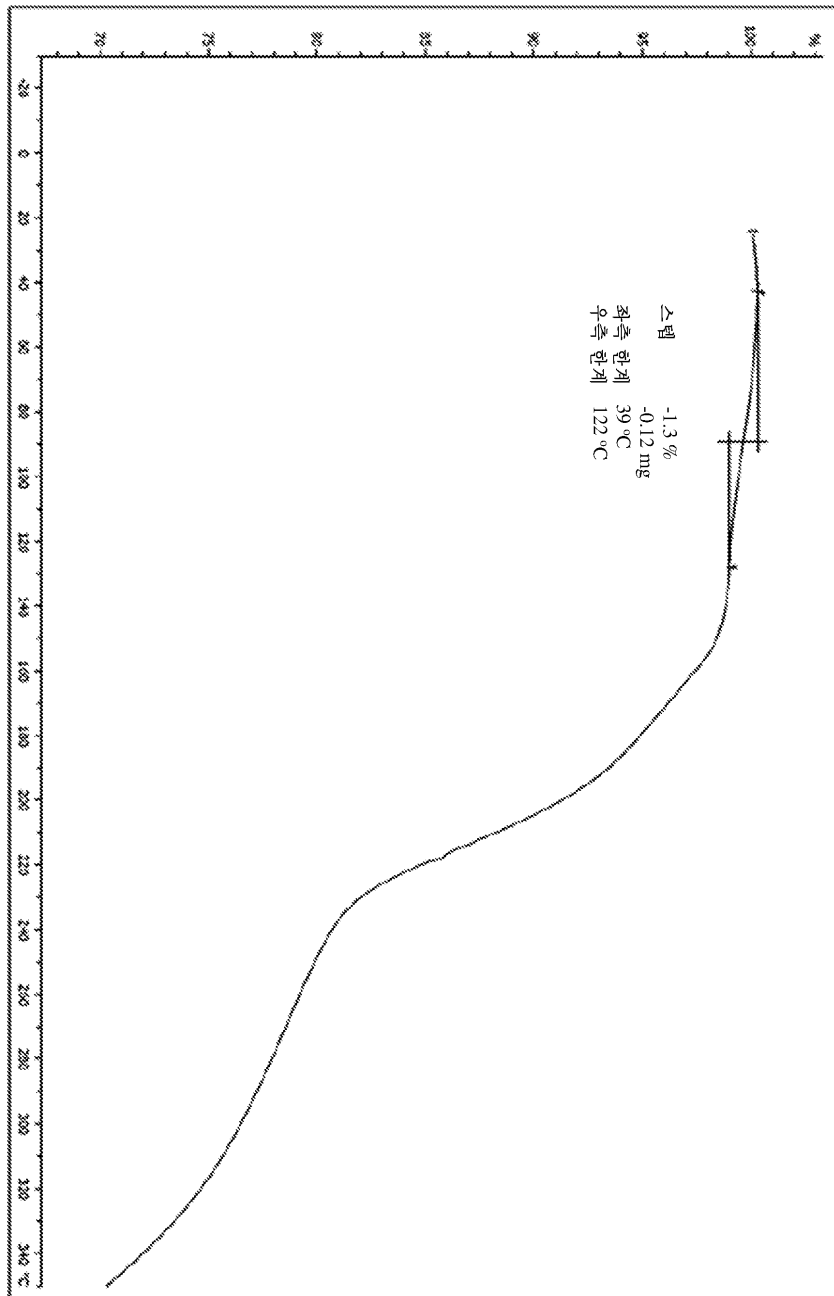
도면42



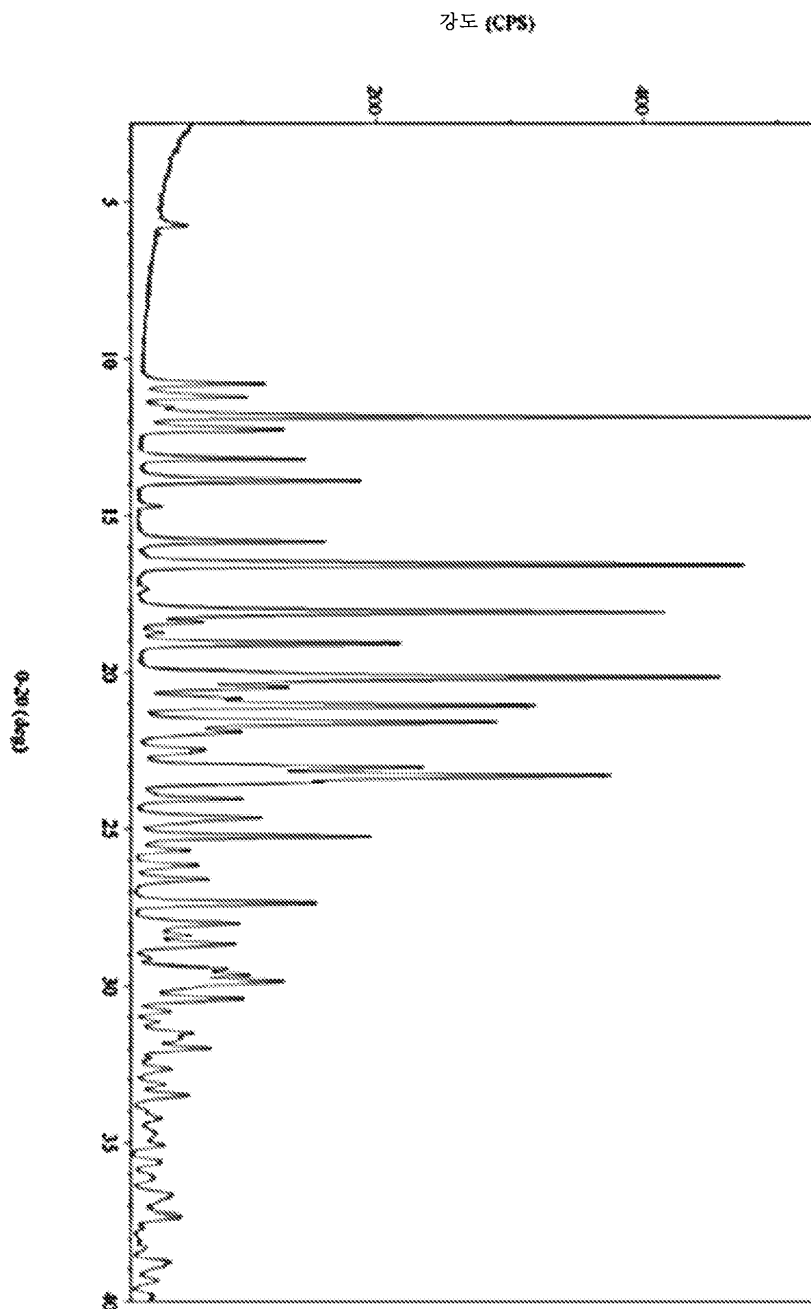
도면43



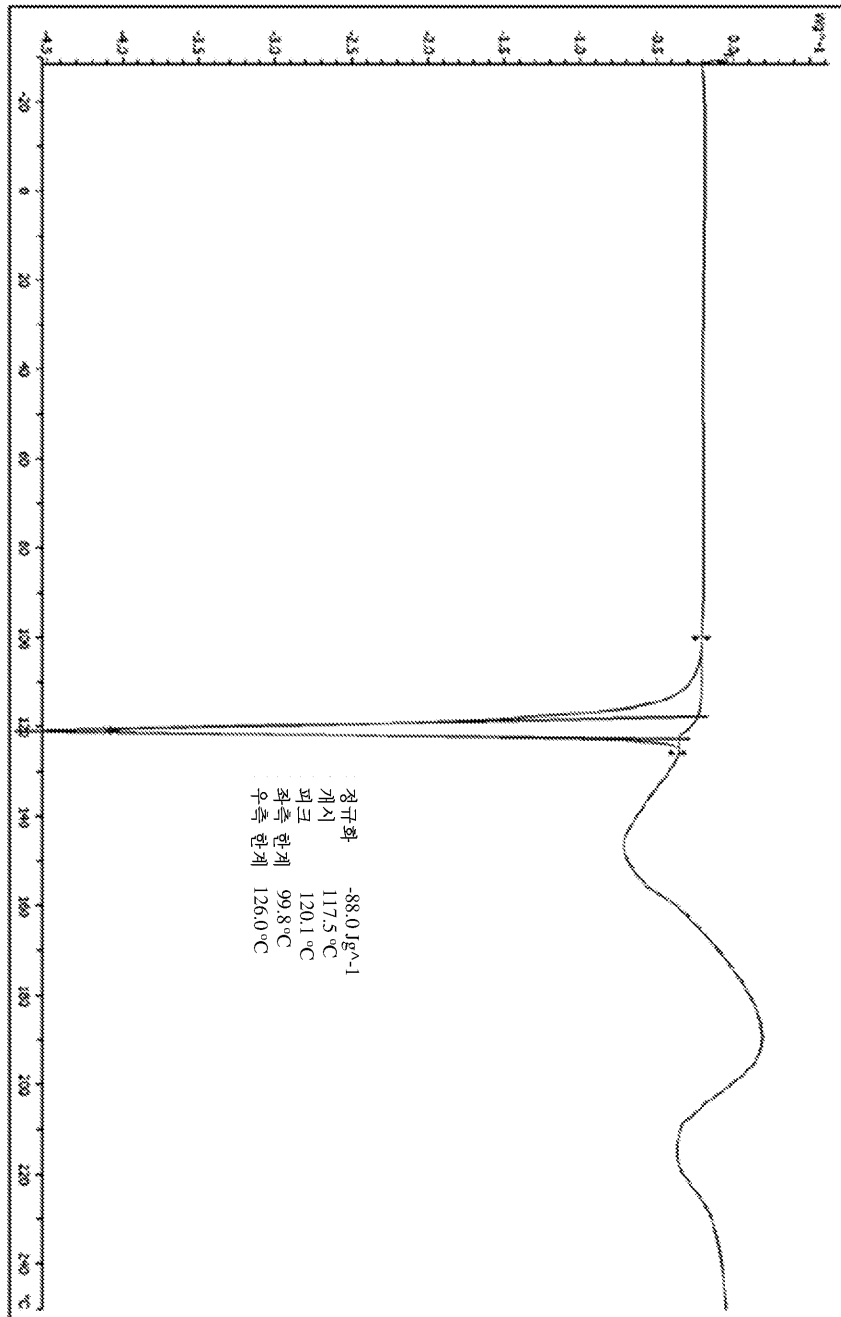
도면44



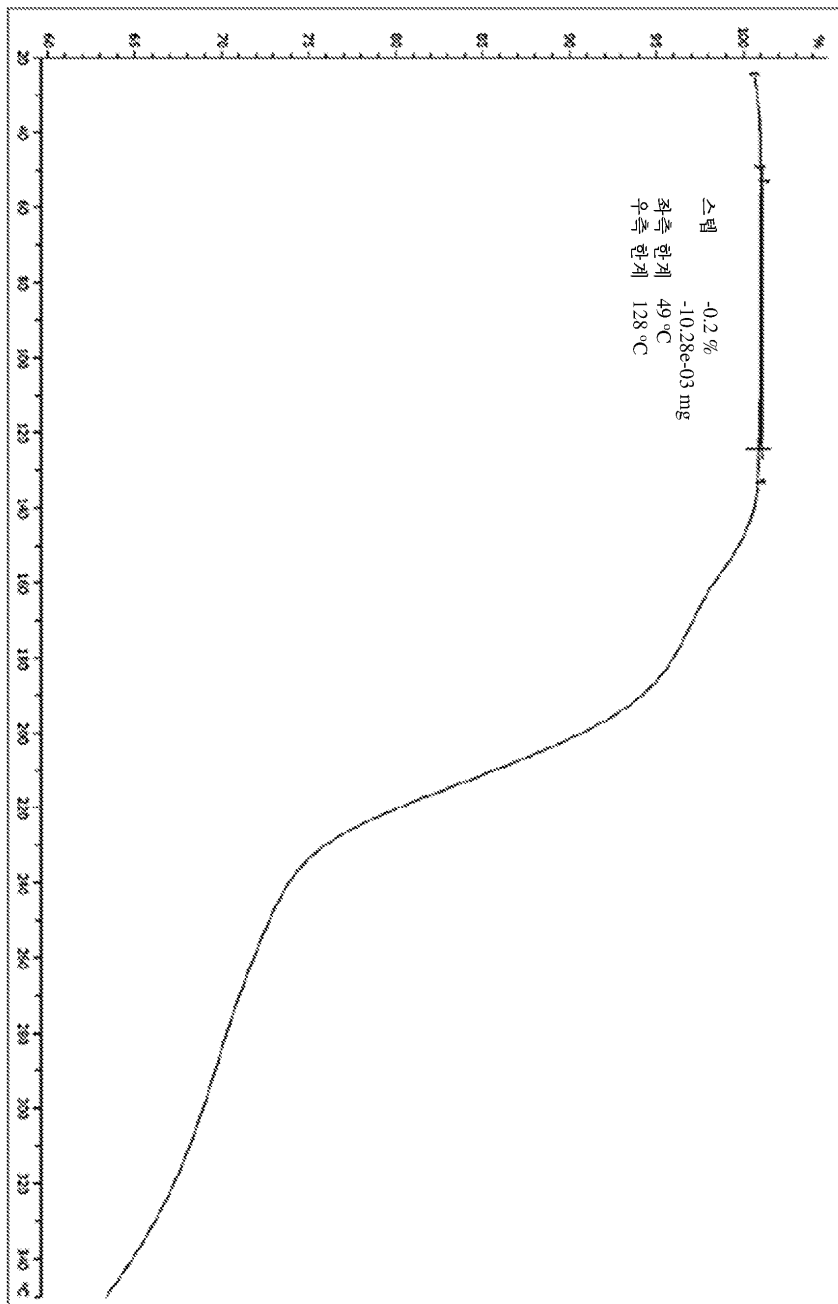
도면45



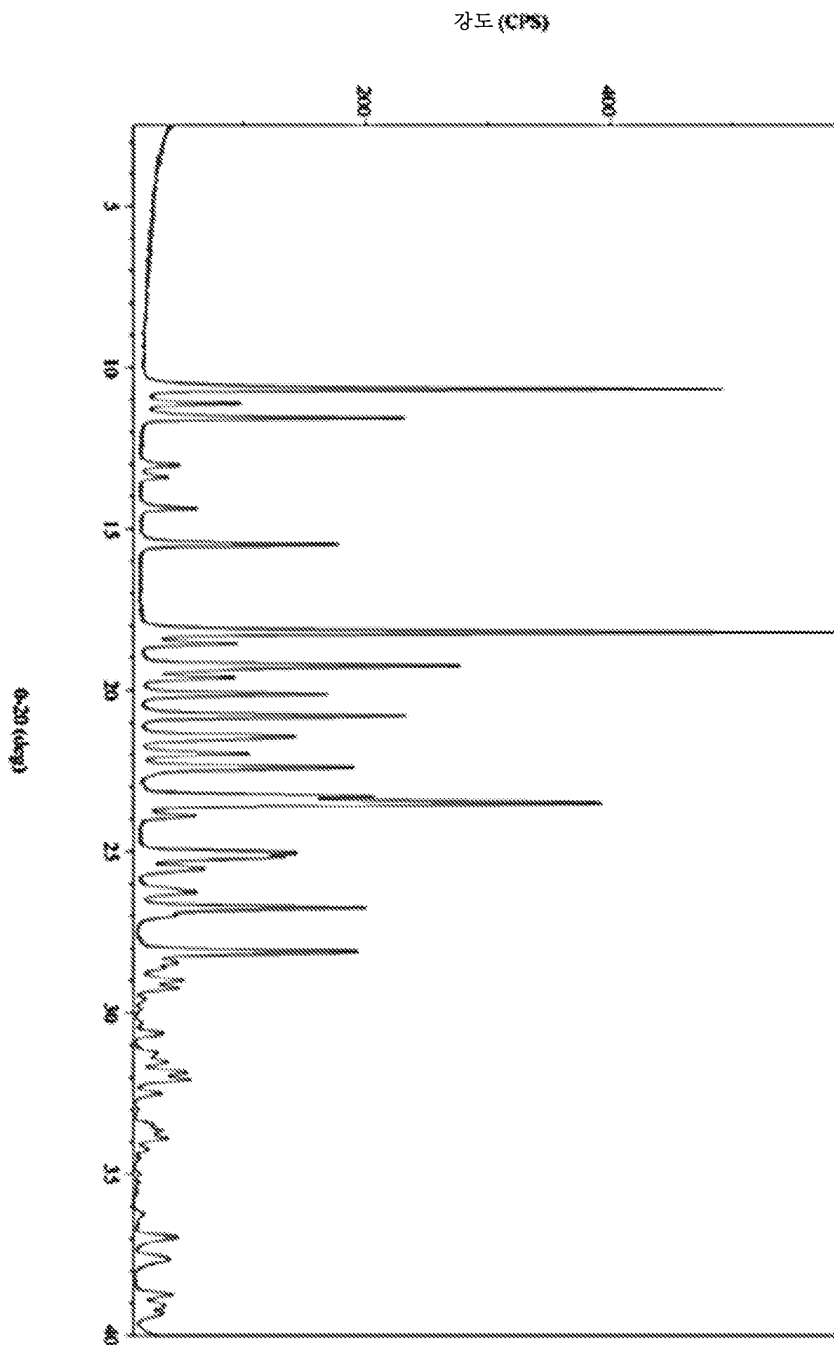
도면46



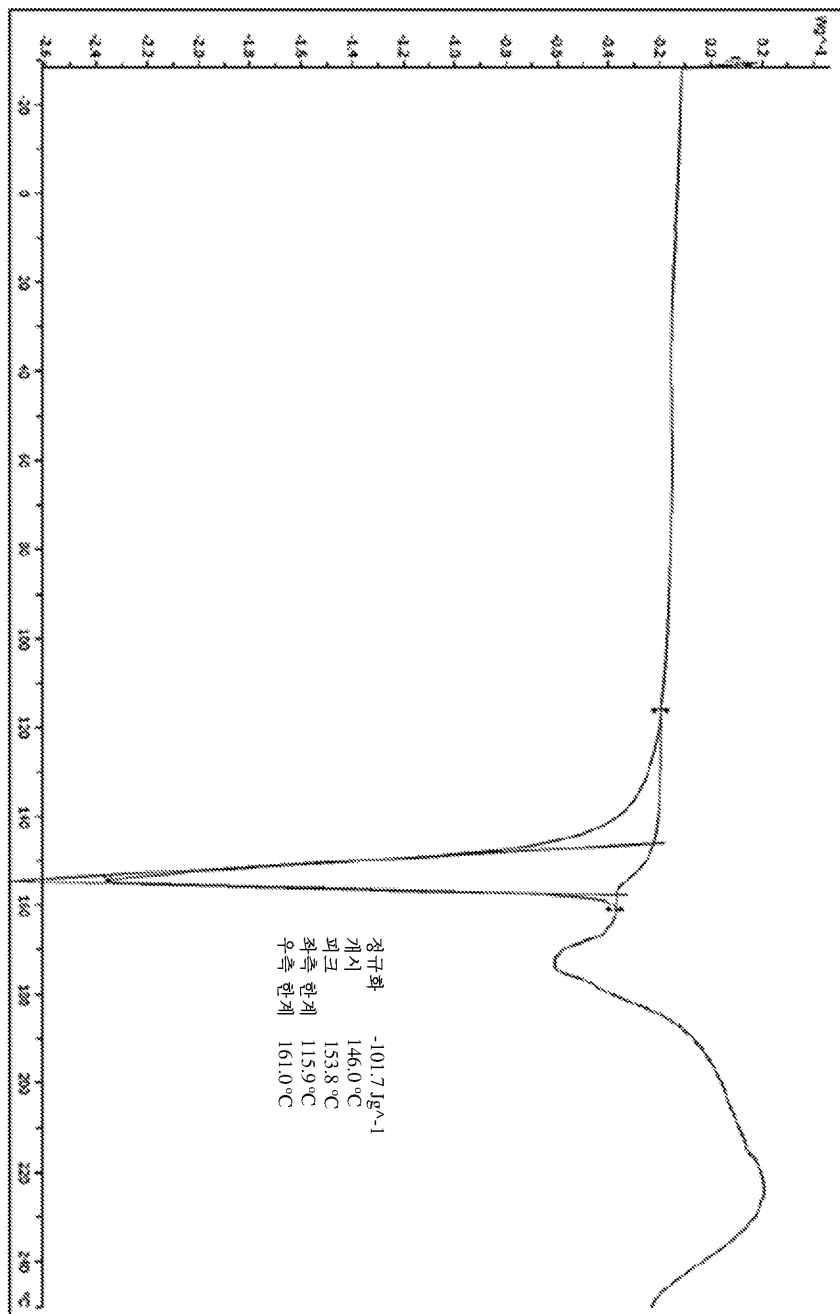
도면47



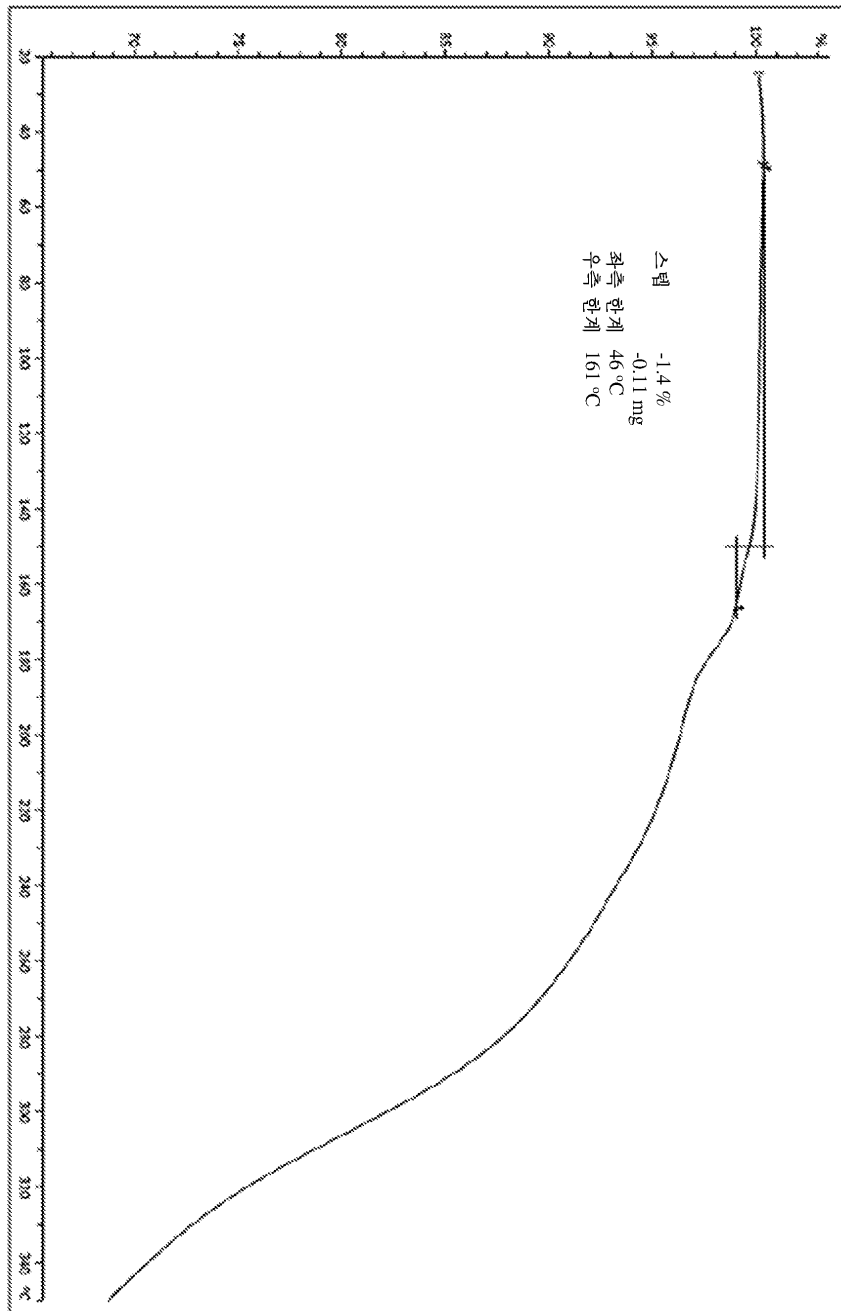
도면48



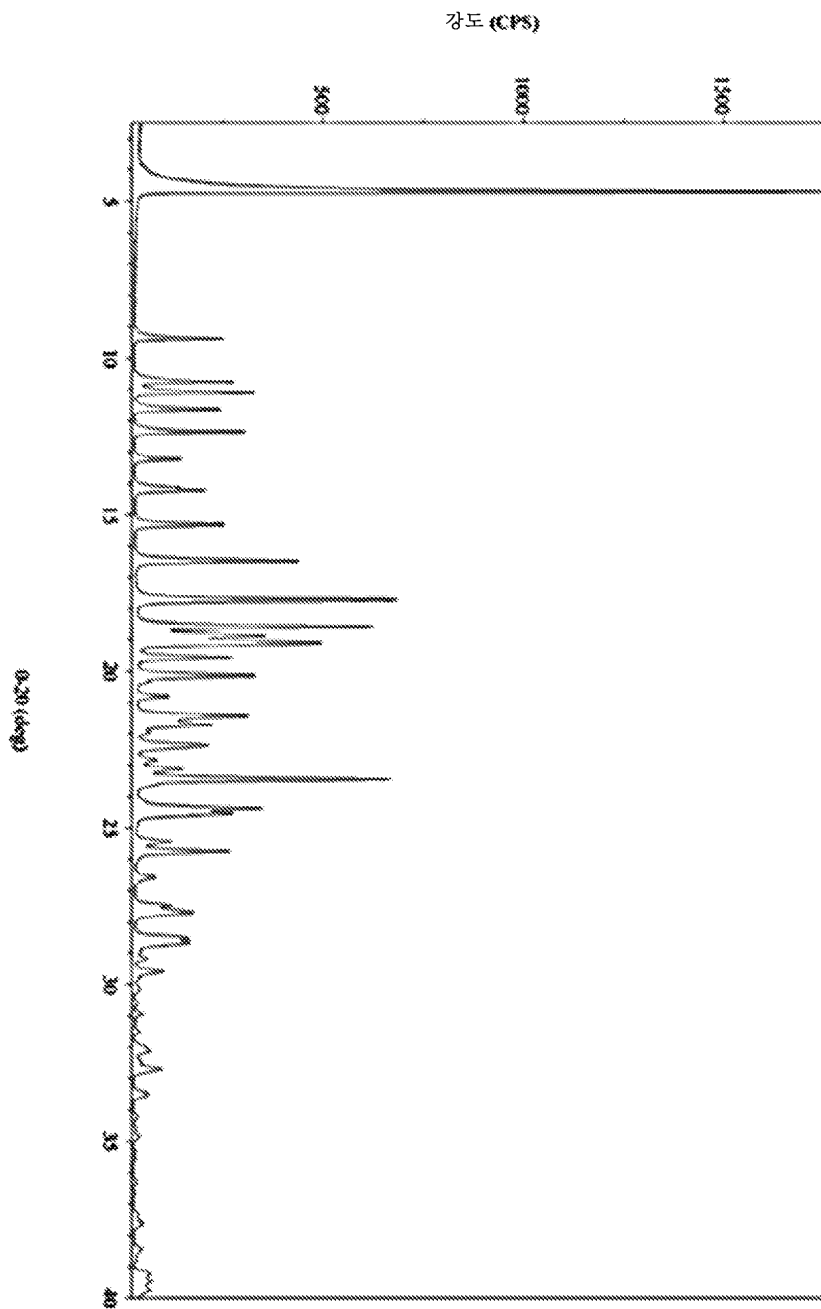
도면49



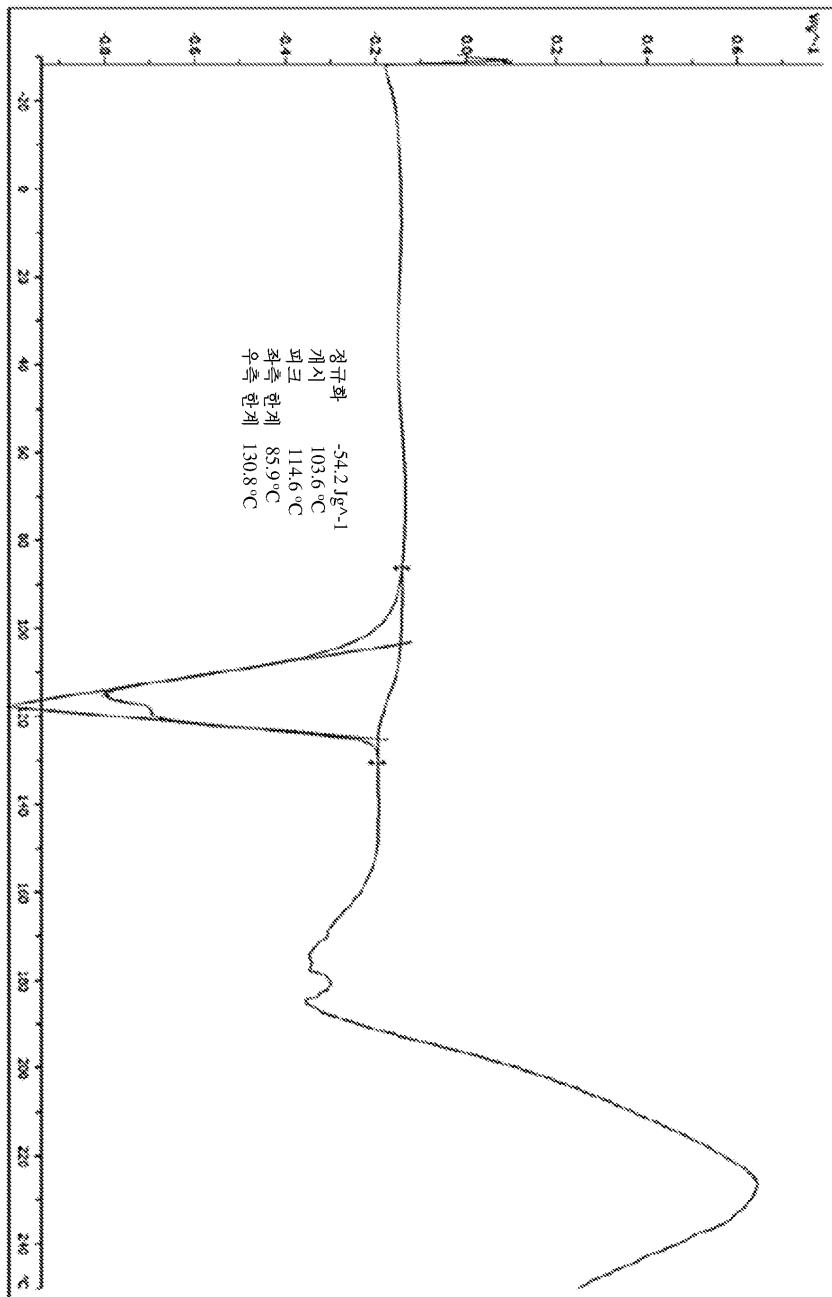
도면50



도면51



도면52



도면53

