(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년12월24일
(11) 등록번호 10-2058853
(24) 등록일자 2019년12월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 5/117 (2006.01) *C07K 19/00* (2006.01)
C07K 5/097 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 5/1024 (2013.01)
A61K 38/00 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-0023508
(22) 출원일자 2019년02월27일
심사청구일자 2019년04월25일
(65) 공개번호 10-2019-0103986
(43) 공개일자 2019년09월05일
(30) 우선권주장
62/636,552 2018년02월28일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020170127000 A*
A. Serajuddin 등, Advanced Drug Delivery Reviews Vol.59, p.603-616 (2007.)*
KR1020100050559 A
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

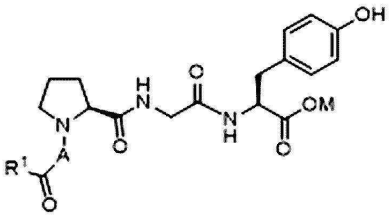
(73) 특허권자
브릿지바이오테라퓨틱스(주)
경기도 성남시 분당구 판교로255번길 58, 303호(삼평동, 씨즈타워)
(72) 발명자
강상욱
경기도 성남시 분당구 판교로255번길 58, 303호(삼평동, 씨즈타워)
(74) 대리인
최은선

전체 청구항 수 : 총 5 항 심사관 : 문명순

(54) 발명의 명칭 **지질화 펩타이드의 수용성 염과 이의 제조 방법 및 용도**

(57) 요 약

본 발명은 R^1, A 및 M이 본 발명 명세서에서 정의되어 있는 화학식 I의 수용성 염에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 화학식 I의 염의 제조 방법 및 이의 용도에 관한 것이다.



Formula I

(52) CPC특허분류
A61K 47/543 (2017.08)
A61P 1/04 (2018.01)
A61P 29/00 (2018.01)
C07K 19/00 (2013.01)
C07K 5/0823 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

삭제

청구항 2

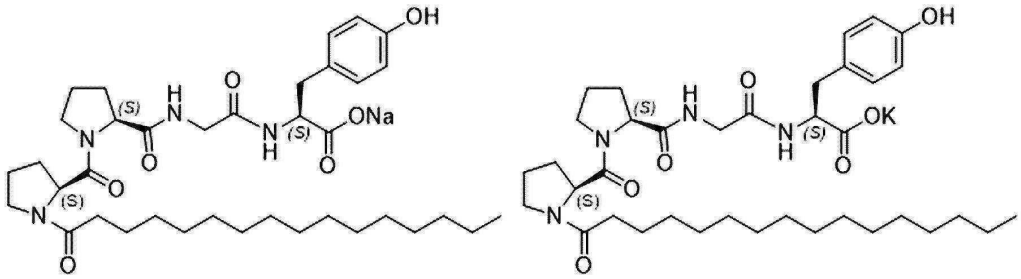
삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

하기 화합물 I-1 또는 I-2로부터 선택되는 화학식을 갖는 화합물:

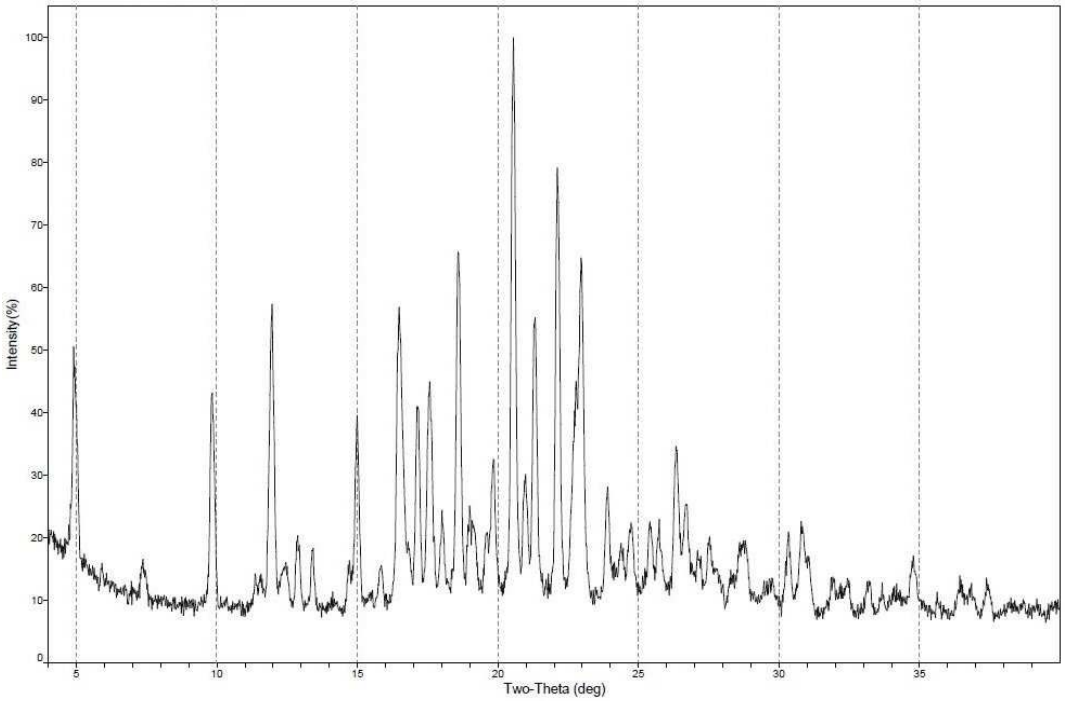


화합물 I-1 **화합물 I-2**

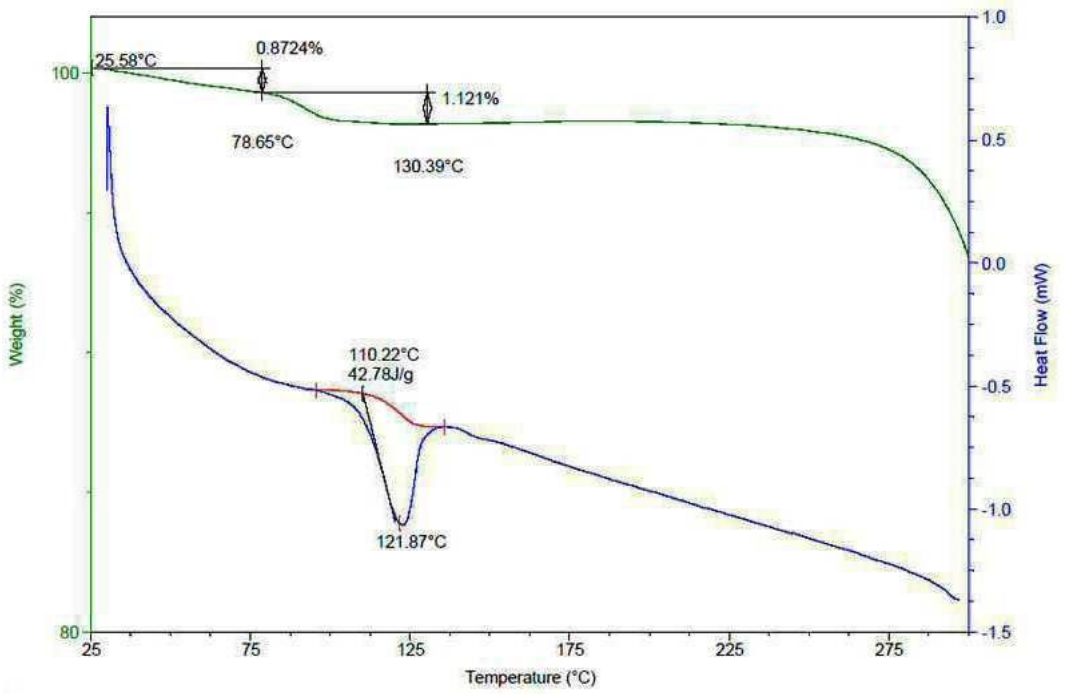
청구항 5

제4항에 있어서, 상기 화합물이 화합물 I-1의 무정형, A형, B형, C형, D형, E형 또는 F형인 화합물이고, 상기 A형, B형, C형, D형, E형 또는 F형은 하기 화합물 I-1의 결정형 중 하나인 것을 특징으로 하는 화합물:

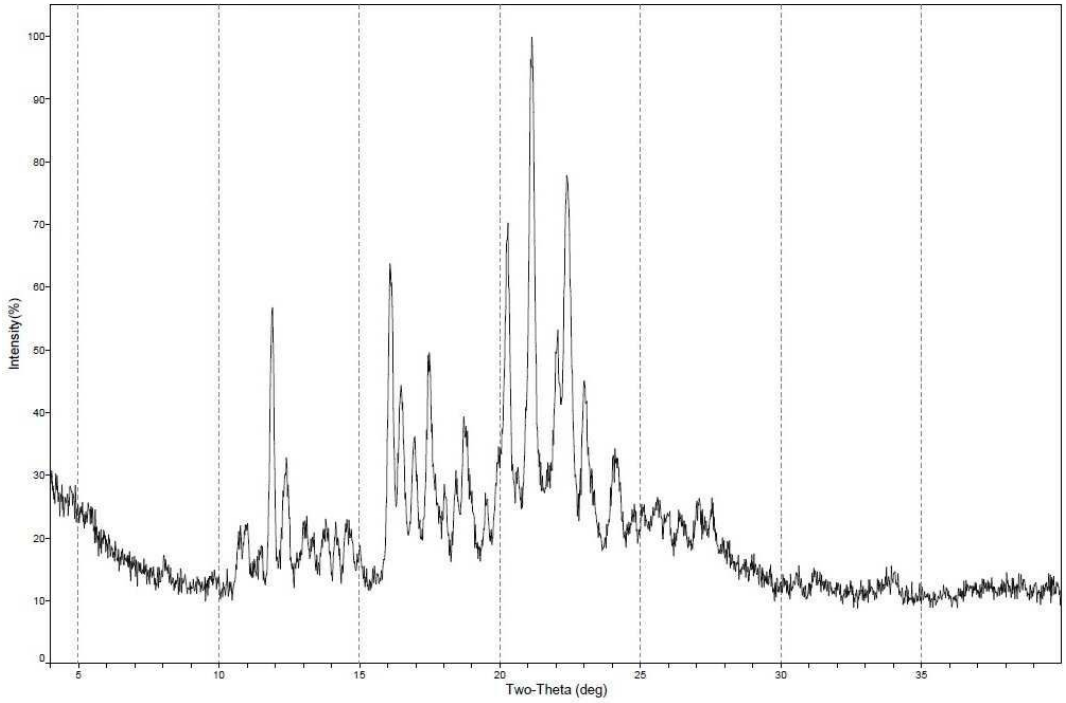
1) 하기의 X선 분말 회절 패턴을 갖는 결정형 A형;



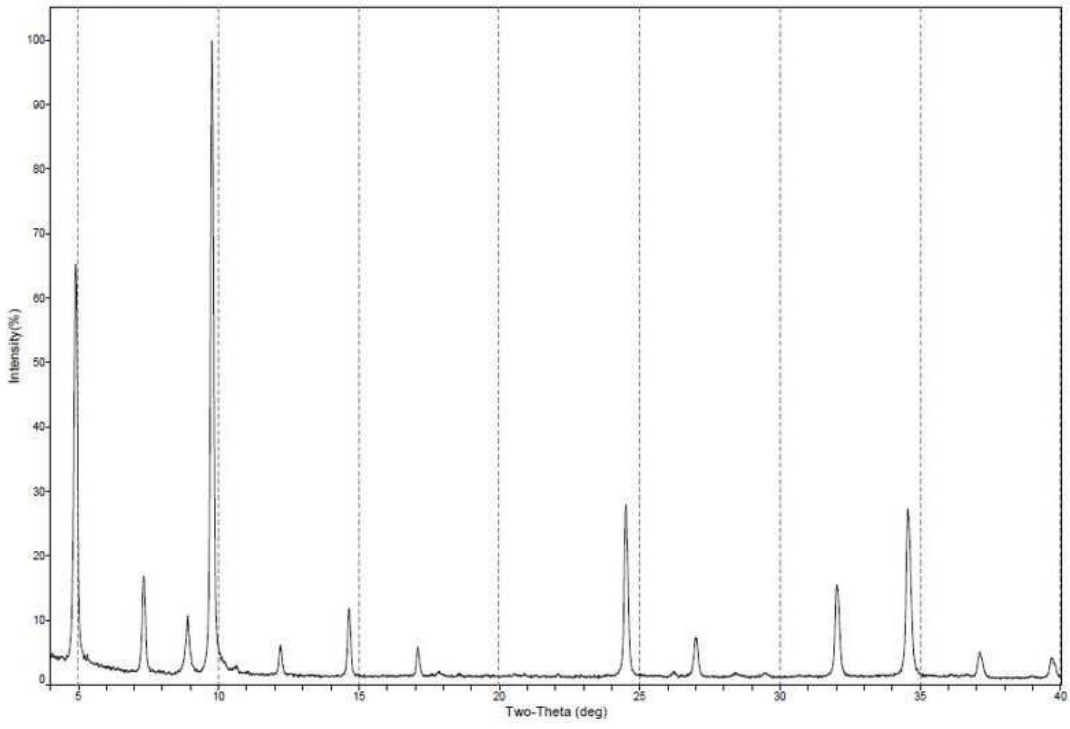
2) 하기의 열 중량 분석(TGA) 및 시차 주사 열량(DSC) 특성을 갖는 결정형 B형;



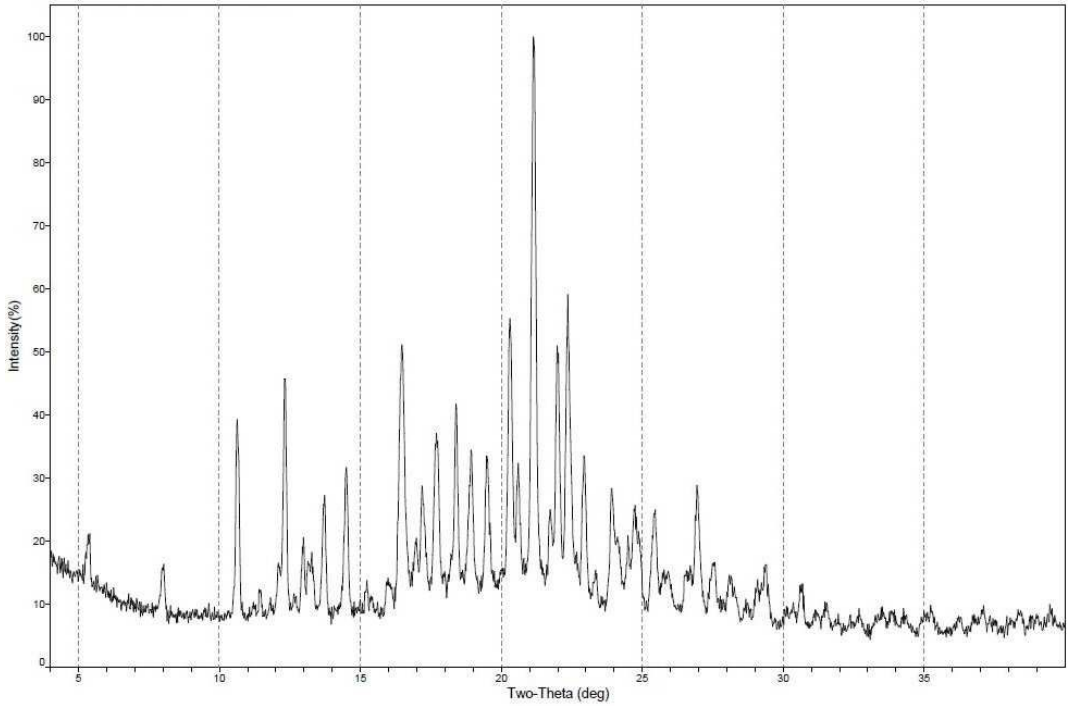
3) 하기의 X선 분말 회절 패턴을 갖는 결정형 C형;



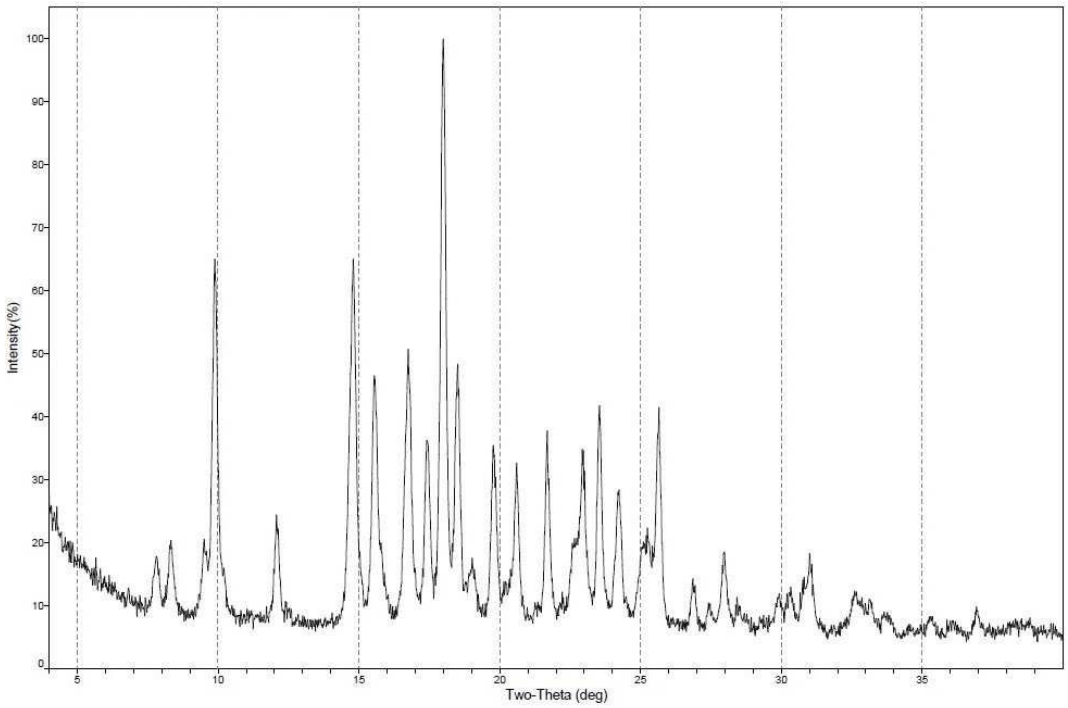
4) 하기의 X선 분말 회절 패턴을 갖는 결정형 D형;



5) 하기의 X선 분말 회절 패턴을 갖는 결정형 E형; 및



6) 하기의 X선 분말 회절 패턴을 갖는 결정형 F형.

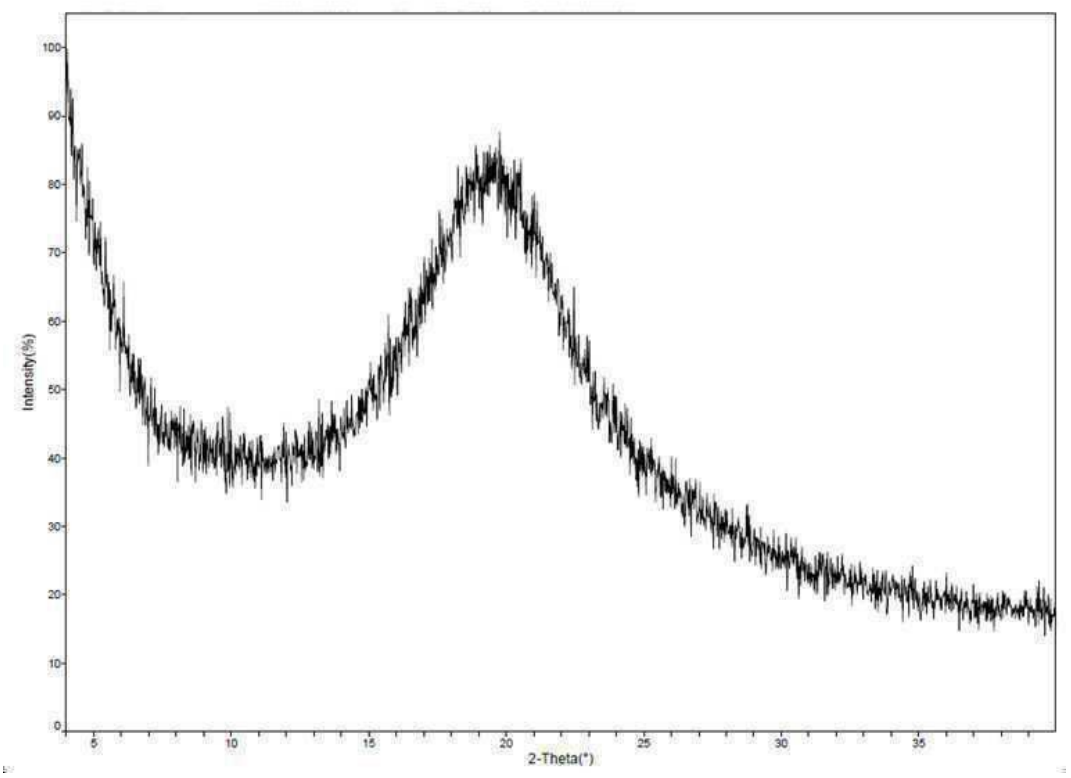


청구항 6

제5항에 있어서, 상기 화합물이 화합물 I-1의 무정형인 화합물.

청구항 7

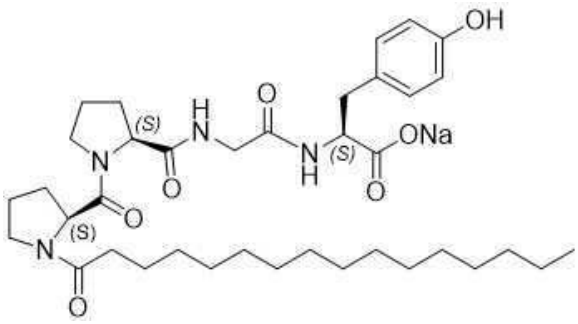
제6항에 있어서, 상기 화합물 I-1의 무정형은 하기의 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖는 것인 화합물:



청구항 8

무정형의 하기 화합물 I-1을 포함하며, 40 ℃에서 상대습도 75 % 또는 25 ℃에서 상대습도 60 %로 6 개월 동안 저장시 결정형의 화합물 I-1을 10 중량% 미만으로 포함하는, 염증성 장질환을 예방 또는 치료하기 위한 약학 조성물.

[화합물 I-1]



청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 다양한 실시태양에서, 본 발명은 지질화 펩티드 및 펩티도미메틱의 약학적으로 허용가능한 신규한 수용성 염, 이의 제조 방법 및 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

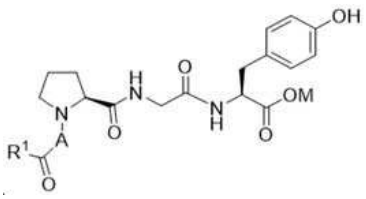
[0002] MyD88 및/또는 RIP1과 같은 Pellino-1 유도 염증 신호전달 복합체의 형성은 다양한 질병 및 장애를 매개한다. US2017/0008924로 공개된 미국 특허출원 제15/205,853호에서 보여준 바와 같이, 피롤리딘 카복스아미도 유도체와 같은 몇몇 지질화 펩티드 및 펩티도미메틱은 Pellino-1에 의해 유도된 생물학적 경로를 조절하는데 효과적이며, 따라서 다양한 자가 면역 및 염증성 질환의 치료에 효과적인 것으로 나타났다. 그러나, 지질화 펩티드 및 펩티도미메틱은 수성 매질에서 거의 불용성이며, 따라서 생물약제학적 분류체계(Biopharmaceutics Classification System)에 따라 클래스 IV 약물에 속한다(BCS IV). 약물 후보 물질의 수용해도는 약물 개발에서 중요한 고려 사항이므로, 개선된 수용성을 갖는 지질화 펩티드 및 펩티도미메틱을 제조할 필요가 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0003] 다양한 실시태양에서, 본 발명은 화학식 I, 예를 들어, 실질적으로 순수한 화학식 I의 화합물의 신규한 수용성 염에 관한 것이다. 일부 실시태양에서, 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 일부 실시태양에서, 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물 및/또는 약학 조성물의 제조 방법, 및 이의 용도에 관한 것이다.

[0004] [화학식 I]

[0005] 

[0006] 상기 식에서, M, A, R^1은 본원에서 정의된 바와 같다.

과제의 해결 수단

[0007] 특정 실시태양에서, 본 발명은 실질적으로 순수한 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 일부 실시태양에서, 실질적으로 순수한 화학식 I의 화합물은 나트륨 염, 칼륨 염 또는 리튬 염이다. 일부 실시태양에서, 실질적으로 순수한 화합물은 화학식 I에 기준하여 나트륨, 칼륨 또는 리튬 각각의 이론 함량의 약 80 % 내지 125 %의 나트륨, 칼륨 또는 리튬을 함유한다. 일부 실시태양에서, 실질적으로 순수한 화학식 I의 화합물은 중량 기준 및/또는 HPLC 면적(area)에 따라 90 % 이상의 순도를 갖는다. 일부 실시태양에서, 실질적으로 순수한 화합물은 실질적으로 순수한 팔미토일-L-프롤릴-L-프로릴글리실-L-티로시네이트 나트륨(화합물 I-1)이다. 일부 실시태양에서, 실

질적으로 순수한 화합물 I-1은 중량 기준으로 약 2 % 내지 5 %의 나트륨을 함유한다.

[0008] 특정 실시태양에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물(예를 들어, 본원에서 실질적으로 순수한 화합물)을 포함하는 약학 조성물이다. 일부 실시태양에서, 화학식 I의 화합물은 예를 들어, 본원에 기재된 질병 및 장애, 예를 들어, 염증성 장질환을 치료하기 위한 치료학적 유효량으로 존재한다. 일부 실시태양에서, 약학 조성물은 경구, 비내, 폐, 직장, 협측, 질, 안구, 국소, 비경구 또는 경피 투여용으로 제형화 될 수 있다. 일부 실시태양에서, 약학 조성물은 고체 또는 액체일 수 있다. 일부 실시태양에서, 약학 조성물은 캡슐 또는 정제일 수 있다. 본원에 기재된 임의의 실시태양에서, 약학 조성물은 장용 코팅될 수 있다.

[0009] 일부 실시태양에서, 본 발명의 약학 조성물은 예를 들어 본원에 기재된 질병 또는 장애, 예를 들어, 염증성 장질환을 치료하기 위한 치료학적 유효량의 화합물 I-1을 포함할 수 있다. 일부 실시태양에서, 약학 조성물 중 화합물 I-1은 무정형, A형, B형, C형, D형, E형 및 F형 중에서 선택되는 하나 이상이다. 본원에 기재된 임의의 실시태양에서, 약학 조성물 중 화합물 I-1은 무정형일 수 있다.

[0010] 일부 실시태양에서, 본 발명의 약학 조성물은 저장 안정성을 가질 수 있다. 일부 실시태양에서, 본 발명의 약학 조성물은 무정형의 화합물 I-1을 포함하며, 이 때 40 ℃ 상대습도 75 % 또는 25 ℃ 상대습도 60 %에서 1 개월 이상 (예를 들어, 1 개월 또는 6 개월) 저장시, 약학 조성물은 결정형의 화합물 I-1을 실질적으로 포함하지 않는다. 일부 실시태양에서, 약학 조성물은 무정형의 화합물 I-1을 포함하고, 화합물 I-1의 A형, B형, C형, D형, E형 및 F형 중 하나 이상을 실질적으로 포함하지 않는다.

[0011] 일부 실시태양에서, 약학 조성물은 화합물 I-2 내지 I-10 중 하나 이상을 치료적으로 유효량으로 포함한다. 일부 실시태양에서, 약학 조성물은 화합물 I-2를 포함한다. 일부 실시태양에서, 화합물 I-2는 결정형 A2형이다. 일부 실시태양에서, 약학 조성물의 활성 성분은 화합물 I-1로 본질적으로 이루어진다. 일부 실시태양에서, 약학 조성물의 활성 성분은 화합물 I-2로 본질적으로 이루어진다. 일부 실시태양에서, 약학 조성물의 활성 성분은 화합물 I-3으로 본질적으로 이루어진다.

[0012] 약학 조성물은 또한 생체외(in vitro) 용출 프로파일, 예를 들어, 본원에 기술된 것 중 임의의 것을 특징으로 할 수 있다.

[0013] 특정 실시태양은 또한 본원에 기재된 다양한 질병 또는 장애의 치료 방법에 관한 것이다. 일부 실시태양에서, 상기 방법은 궤양성 대장염, 베체트병 및/또는 크론병과 같은 염증성 장 질환 치료를 필요로 하는 대상체에서, 궤양성 대장염, 베체트병 및/또는 크론병과 같은 염증성 장 질환을 치료하기 위한 것이다. 일부 실시태양에서, 상기 방법은 본원에 기재된 실질적으로 순수한 임의의 화합물 또는 본원에 기재된 임의의 약학 조성물의 치료적 유효량을 대상체에 투여하는 것을 포함한다. 적합한 투여량 및 투여 경로는 본원에 기술된 것 중 임의의 것을 포함한다.

[0014] 일부 실시태양에서, 상기 방법은 MyD88 및/또는 RIP1와 같은 Pellino-1 유도 염증 신호전달 복합체의 형성으로 매개되는 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 MyD88 및/또는 RIP1와 같은 Pellino-1 유도 염증 신호전달 복합체의 형성으로 매개되는 질환 또는 장애를 치료하기 위한 것이다. 일부 실시태양에서, 상기 방법은 본원에 기재된 실질적으로 순수한 임의의 화합물 또는 본원에 기재된 임의의 약학 조성물의 치료적 유효량을 대상체에 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시태양에서, 질환 또는 장애는 다발성 경화증, 건선, 패혈증, 지도모양 위축증, 습성 연령-관련 황반 변성, 건성 연령-관련 황반 변성, 당뇨성 망막증, 감염성 폐 질환, 세균성 폐렴, 바이러스성 폐렴, 미만성 거대 B-세포 림프종, 바이러스성 감염, 자가 면역 질환, 비만, 림프종을 포함한 혈액암 및 내장 장기의 종양 중 하나 이상이다. 적합한 투여량 및 투여 경로는 본원에 기술된 것 중 임의의 것을 포함한다.

[0015] 일부 실시태양에서, 상기 방법은 탈모증의 치료를 필요로 하는 대상체에서 탈모증을 치료하기 위한 것이다. 일부 실시태양에서, 상기 방법은 본원에 기재된 실질적으로 순수한 임의의 화합물 또는 본원에 기재된 임의의 약학 조성물의 치료적 유효량을 대상체에 투여하는 것을 포함한다. 적합한 투여량 및 투여 경로는 본원에 기술된 것 중 임의의 것을 포함한다.

[0016] 일부 실시태양에서, 상기 방법은 지도모양 위축증, 습성 연령-관련 황반 변성, 건성 연령-관련 황반 변성 및/또는 당뇨성 망막증의 치료를 필요로 하는 대상체에서 지도모양 위축증, 습성 연령-관련 황반 변성, 건성 연령-관련 황반 변성 및/또는 당뇨성 망막증을 치료하기 위한 것이다. 일부 실시태양에서, 상기 방법은 본원에 기재된 실질적으로 순수한 임의의 화합물 또는 본원에 기재된 임의의 약학 조성물의 치료적 유효량을 대상체에 투여하는 것을 포함한다. 적합한 투여량 및 투여 경로는 본원에 기술된 것 중 임의의 것을 포함한다.

[0017] 일부 실시태양에, 본 발명은 또한 염증 신호전달 복합체 MyD88의 형성, Pellino-1에 의해 매개되는 염증 신호전달 복합체의 형성 또는 염증 신호전달 복합체 Rip1의 형성을 억제하는 방법; G-CSF, IL-2, SCF, VEGF, CX3CL1, IGFBP5, IGFBP6, IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-9, MCP-1, MIP-3α, IL12p40/70, MIG, TNF-α 및 VCAM-1으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 단백질의 발현을 억제하는 방법; 및/또는 세포에서 NF-κB의 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 상기 방법은 세포를 본원에 기재된 실질적으로 순수한 임의의 화합물 또는 임의의 약학 조성물의 유효량과 접촉시키는 것을 포함한다. 적합한 투여량 및 투여 경로는 본원에 기술된 것 중 임의의 것을 포함한다.

[0018] 특정 실시태양은 또한 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화합물 I-1 또는 1-2)를 포함하는 수성 조성물에 관한 것이다. 일부 실시태양에서, 상기 수성 조성물은 화합물 I-1 또는 1-2를 포함한다. 일부 실시태양에서, 화합물 I-1 또는 1-2의 농도는 조성물의 50 mg/mL 이상(예를 들어, 100 mg/mL 이상, 200 mg/mL 이상)이다. 일부 실시태양에서, 화합물 I-1 또는 1-2의 농도는 조성물의 0.1 mg/mL 내지 50 mg/mL이다. 일부 실시태양에서, 저농도 조성물(lower concentrated composition)은 본원에 기재된 고농도 조성물(higher concentrated composition)을 희석하여 제조할 수 있다. 일부 실시태양에서, 상기 수성 조성물은 인산 나트륨, 염화 나트륨, 폴리소르베이트, 수크로스, 메글루민, 크레모포어(Cremophor) RH40, 트윈(Tween) 80, HPβCD 및 HPMC E3 중 하나 이상을 포함한다. 예를 들어, 일부 실시태양에서, 상기 수성 조성물은 메글루민 및 크레모포어 RH40을 포함하며, 이 때 메글루민 대 크레모포어 RH40의 중량비는 약 1 : 5 내지 약 5 : 1이다. 일부 실시태양에서, 상기 수성 조성물은 예를 들어, 약 2 % 내지 약 5 %(중량 대 부피) 농도의 메글루민을 포함한다. 일부 실시태양에서, 상기 수성 조성물은 200 mg/mL 이상의 농도의 화합물 I-1 및 약 2 % 내지 약 5 %(중량 대 부피) 농도의 메글루민을 포함한다. 일부 실시태양에서, 상기 수성 조성물은 화합물 I-1(예를 들어, 200 mg/mL 이상의 농도) 및 메글루민(예를 들어, 약 2 % 내지 약 5 %(중량 대 부피) 농도)을 포함하며 25 ℃에서 저장 안정성을 갖는다. 예를 들어, 일부 실시태양에서, 이러한 조성물은 25 ℃에서 1주 또는 2주 동안 저장시 실질적으로 침전물이 없다. 상기 수성 조성물 또는 그로부터 희석된 조성물은 약학 조성물에 포함될 수 있으며, 본원에 기재된 방법 중 임의의 방법에 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0019] 도 1A는 화합물 I-1-산의 1형(Form 1)의 전형적인 X선 분말 회절(XRPD) 스펙트럼을 제공한다. 도 1B는 화합물 I-1-산의 1형의 열 중량 분석 (TGA) 및 시차 주사 열량계 (DSC) 분석을 나타내는 그래프이다.

도 2는 화합물 I-1-산의 무정형의 전형적인 XRPD 스펙트럼을 제공한다.

도 3은 화합물 I-1의 무정형의 전형적인 XRPD 스펙트럼을 제공한다.

도 4A는 화합물 I-1의 A형의 2 개의 전형적인 XRPD 스펙트럼을 제공하며, 하나는 소규모로 수득한 고체에 대한 것이고 다른 하나는 대량생산하여 수득한 고체에 대한 것이다. 도 4B는 화합물 I-1의 A형의 TGA 및 DSC 분석을 나타내는 그래프이다.

도 5는 화합물 I-1의 B형의 TGA 및 DSC 분석을 나타내는 그래프이다.

도 6A는 화합물 I-1의 C형의 전형적인 XRPD 스펙트럼을 화합물 I-1의 A형과 중첩하여 제공한다. 도 6B는 화합물 I-1의 C형의 TGA 및 DSC 분석을 나타내는 그래프를 보여준다.

도 7은 용해도 시험에서 확인된 고체 형태인 화합물 I-1 D형의 전형적인 XRPD 스펙트럼을 화합물 I-1의 A형과 중첩하여 제공한다. 또한, 도 7은 건조 시, D형이 A형으로 전환됨을 보여준다.

도 8A는 화합물 I-1의 E형의 전형적인 XRPD 스펙트럼을 화합물 I-1의 A형 및 C형과 중첩하여 제공한다. 도 8B는 화합물 I-1의 E형의 TGA 및 DSC 분석을 나타내는 그래프를 보여준다.

도 9A는 화합물 I-1의 F형의 전형적인 XRPD 스펙트럼을 화합물 I-1의 A형 및 E형과 중첩하여 제공한다. 도 9B는 화합물 I-1의 F형의 TGA 및 DSC 분석을 나타내는 그래프를 보여준다.

도 10A는 소규모 또는 대규모 생산으로 얻은 고체에 대한 화합물 I-2의 A2형의 전형적인 XRPD 스펙트럼을 제공한다. 도 10B는 화합물 I-2의 A2형의 TGA 및 DSC 분석을 나타내는 그래프를 보여준다.

도 11은 유기용매(예: THF)를 사용하여 용해 및 증발시킨 후 제조된 무정형 화합물 I-2의 전형적인 XRPD 스펙트럼 및 4일 및 12일 동안 실온에서 저장한 후의 무정형 화합물 I-2의 XRPD 스펙트럼을 보여준다. 비교를 위해, 도 11은 또한 화합물 I-2의 A2형(패턴 A) 및 B2형(패턴 B)의 XRPD 스펙트럼을 보여준다.

도 12는 무정형 화합물 I-1을 함유하는 캡슐로부터의 얻은 분말의 X-선 회절도를 보여준다. 상기 회절도는 캡슐을 25 ℃/60 % RH 또는 40 ℃/75 % RH(상대습도)의 조건하에 보관한 경우 6개월 후에도 결정형 변환이 관찰되지 않았음을 보여준다.

도 13은 에탄올 또는 IPA 중에서 화합물 I-1-산 및 $Ca(OH)_2$를 1:1의 몰비로 취하고, 상기 용액을 투명하게 될 때까지 교반한 후, 상기 용액을 실온에서 증발시켜 원하는 형태를 수득하거나, 또는 실온에서 아세토니트릴을 반용매로 상기 용액에 첨가하여 원하는 형태를 수득함으로써 제조된 무정형 화합물 I-1-산 칼슘 염의 XRPD 스펙트럼을 보여준다.

도 14는 화합물 I-1-산 및 $MgSO_4$를 1 : 1 몰비로 취하고, pH = 12 용액을 용해시키고, 1 내지 2 일 동안 슬러리화하여 목적 생성물을 수득함으로써 제조된 화합물 I-1-산 마그네슘 염의 XRPD 스펙트럼을 보여준다.

도 15는 화합물 I-1-산 및 $ZnSO_4$를 1 : 1 몰비로 취하고, pH = 12 용액을 용해시키고, 1 내지 2일 동안 슬러리화하여 목적 생성물을 수득함으로써 제조된 화합물 I-1-산 아연 염의 XRPD 스펙트럼을 보여준다.

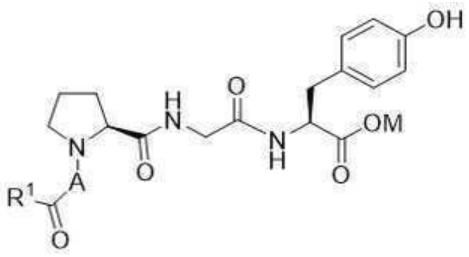
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0020] 다양한 실시태양에서, 본 발명은 일부 지질화 펩티드 및 펩티도미메틱의 수용성 염의 발견에 관한 것이다. 적절한 염 및 첨가제를 선택함으로써, 일부 지질화 펩티드와 펩티도미메틱의 수용해도를 50,000배 이상으로 획기적으로 향상시킬 수 있다. 따라서, 다양한 실시태양에서, 본 발명은 개선된 수용해도를 가질 수 있는 지질화 펩티드 및 펩티도미메틱의 염, 상기 염의 제조 방법 및 상기 염의 사용 방법을 제공한다.

[0021] **염**

[0022] 일부 실시태양에서, 본 발명은 하기 화학식 I-산을 갖는 화합물, 이의 염, 이의 광학 이성질체, 이의 용매화물 또는 수화물 또는 이의 프로드러그을 제공한다.

[0023] [화학식 I-산]

[0024] 

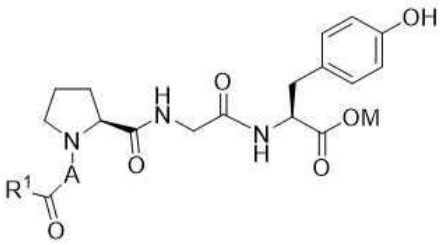
[0025] 상기 식에서, A 및 R^1은 본원에서 정의된 바와 같다.

[0026] 일부 실시태양에서, 상기 염은 리튬(Li), 나트륨(Na), 칼륨(K), 스트론튬(Sr), 마그네슘(Mg), 칼슘(Ca), 아연(Zn), 메글루민, 아르기닌 또는 리신염이다. 일부 실시태양에서, 상기 염은 실질적으로 순수한, 예를 들어, 중량 기준으로 적어도 70 % (예를 들어, 적어도 75 %, 적어도 80 %, 적어도 85 %, 적어도 90 %, 적어도 95 %, 또는 적어도 97 %)의 순도를 가지는 단리된 염이다. 일부 실시태양에서, 상기 염은 중량 기준으로 약 70 %, 약 75 %, 약 80 %, 약 85 %, 약 90 %, 약 95 %, 약 97 %, 약 99 % 또는 특정값 사이의 임의 범위의 순도를 가지는 단리된 염이다. 일부 실시태양에서, 상기 염의 거울상 이성질체 순도는 거울상 이성질체 과잉률(enantiomeric excess) 또는 ee로 표현되며, 약 50 % ee 이상, 예를 들어 약 60 % ee, 약 65 % ee, 약 70 % ee, 약 75 % ee, 약 80 % ee, 약 85 % ee, 약 90 % ee, 약 91 % ee, 약 92 % ee, 약 93 % ee, 약 94 % ee, 약 95 % ee, 약 96 % ee, 약 97 % ee, 약 98 % ee, 약 99 % ee, 약 99.5 % ee 이상, 및 최대 100 % ee이다. 일부 실시태양에서, 상기 염의 부분입체 이성질체 순도는 부분입체 이성질체 과잉률(diastereomeric excess) 또는 de로 표현되며, 약 50 % de 이상, 예를 들어, 약 60 % de, 약 65 % de, 약 70 % de, 약 75 % de, 약 80 % de, 약 85 % de, 약 90 % de, 약 91 % de, 약 92 % de, 약 93 % de, 약 94 % de, 약 95 % de, 약 96 % de, 약 97 % de, 약 98 % de, 약 99 % de, 약 99.5 % de 및 최대 100 % de이다. 일부 실시태양에서, 상기 염은 화학식 I-산에 개시된 입체 이성질체 이외의 입체 이성질체의 염을 실질적으로 함유하지 않는다(예를 들어, 5 % 미만, 2 % 미만, 1 % 미만, 또는 검출불가능). 본원에 사용된 바와 같은 실질적으로 순수한 화합물 또는 염은 중량 기준으로 적어도 60 % (예를 들어, 적어도 65 %, 적어도 70 %, 적어도 75 %, 적어도 80 %, 적어도 85 %, 적어도 90 %, 적어도 95 %

또는 적어도 97 %)의 순도를 갖는 화합물 또는 염을 지칭한다. 문맥 상 달리 명시된 바가 없으면, 실질적으로 순수한 화합물 또는 염 중 화합물/염의 중량 백분율을 계산하기 위한 목적으로, 화합물 또는 염, 또는 그의 용매화물 또는 수화물 형태 이외의 다른 임의의 것은 불순물로 간주되며, 예를 들어, 잔여 용매, 수분 함유물, 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체 등을 포함한다. 혼선을 방지하기 위해, 본원에서 실질적으로 순수한 화합물 또는 염 및 하나 이상의 다른 성분을 포함하는 조성물은 실질적으로 순수한 화합물 또는 염을 물, 약학적으로 허용가능한 부형제 등과 같은 하나 이상의 다른 성분과 혼합하여 직접 또는 간접적으로 수득한 조성물로서 이해되어야 한다.

[0027] 일부 실시태양에서, 본 발명은 화학식 I을 갖는 실질적으로 순수한 화합물을 제공한다.

[0028] [화학식 I]



[0029]

[0030] 상기 식에서,

[0031] M은 알칼리 금속 양이온과 같은 1가 양이온, 예를 들어, Li, Na 또는 K이거나, 또는

[0032] M은 SrX, MgX, CaX 또는 ZnX와 같이 적절한 반대이온으로 균형이 맞춰진 다가 양이온이며, 여기서 X는 1가 음이온 또는 화학식 I-산의 1가 음이온이고;

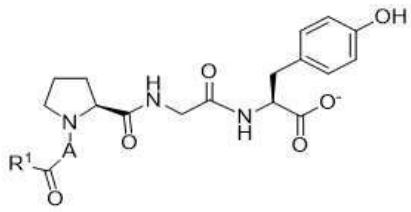
[0033] A는 결합이거나, 또는

[0034] A는 모노펩티드 또는 디펩티드 링커를 나타내며, 여기서 상기 모노펩티드 또는 디펩티드는 알라닌 (Ala, A), 아르기닌 (Arg, R), 아스파라긴 (Asn, N), 아스파르트산 (Asp, D), 시스테인 (Cys, C), 글루탐산 (Glu, E), 글루타민 (Gln, Q), 글리신 (Gly, G), 히스티딘 (His, H), 이소루신 (Ile, I), 루신 (Le, L), 리신 (Lys, K), 메티오닌 (Met, M), 페닐알라닌 (Phe, F), 프롤린 (Pro, P), 세린 (Ser, S), 트레오닌 (Thr, T), 트립토판 (Trp, W), 티로신 (Tyr, Y), 및 발린 (Val, V)으로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 하나 또는 두개의 아미노산 단위로 구성되고, 여기서 모노펩티드 또는 디펩티드의 N 및 C 말단은 아미드 결합을 통해 $R^1C(=O)$ 및 피롤리딘 질소 원자에 각각 연결되고;

[0035] R^1은 직쇄 또는 분지쇄 C_{1-36} 알킬, 직쇄 또는 분지쇄 C_{2-36} 알케닐, 또는 직쇄 또는 분지쇄 C_{2-36} 알키닐이다. 상기 알킬, 알케닐 또는 알키닐 사슬은 선택적으로 치환될 수 있다. 일부 실시태양에서, 화학식 I의 화합물은 용매화물 또는 수화물의 형태로 존재할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시태양에서, 화학식 I의 화합물은 약학적으로 허용가능한 용매화물의 형태로 존재한다. 일부 실시태양에서, 화학식 I의 화합물은 수화물 형태이다. 일부 실시태양에서, 화학식 I의 화합물은 무수물 형태이다.

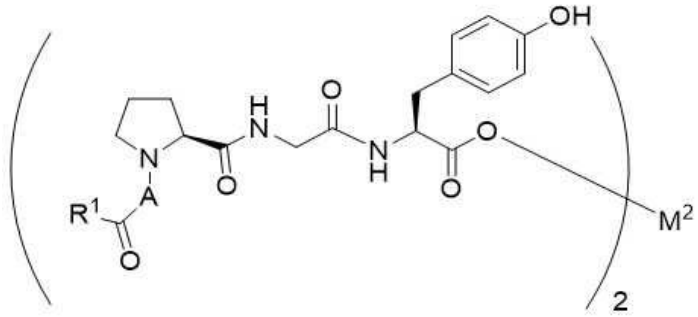
[0036] 일부 실시태양에서, M은 1가 양이온이다. 일부 특정 실시태양에서, M은 Na이다. 일부 특정 실시태양에서, M은 K이다. 다른 1가 양이온은 또한, 예를 들어, 암모늄 이온 또는 유기 아민으로부터 형성된 양이온을 기초로 하는 양이온, 예를 들어, 메글루민, 또는 리신과 같은 아미노산이다.

[0037] 일부 실시태양에서, M은 또한 적절한 반대이온으로 균형잡힌 다가 양이온일 수 있다. 일부 실시태양에서, M은 하나의 1가 음이온으로 균형 맞춰진 2가 양이온이다. 예를 들어, M은 SrX, MgX, CaX 또는 ZnX일 수 있으며, 여기서 X는 1가 음이온이고 이는 약학적으로 허용되는 1가 음이온일 수 있다. 일부 실시태양에서, X는



이고, 여기서 R^1 및 A는 본원에서 정의된 바와 같다. 일부 실시태양에서, X는 2개의 동일한 카복실레이트가 화학식 I의 2가 양이온에 부착되도록 하는 것이다. 예를 들어, 일부 실시태양에서, 화학식 I의 염은 화학식 I-A를 갖는다:

[0038] [화학식 I-A]



[0039]

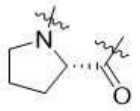
[0040] 상기 식에서 M^2는 Sr, Mg, Ca, 또는 Zn이고, R^1 및 A는 본원에서 정의된 바와 같다.

[0041] 일부 실시태양에서, A는 결합이고 상기 화합물은 화학식 I-B를 갖는 것을 특징으로 한다:

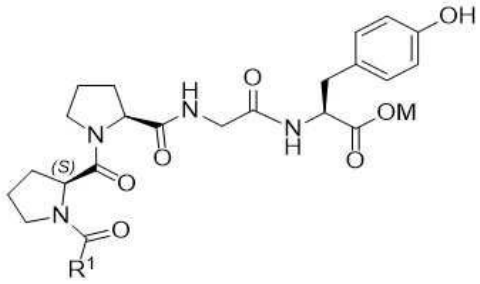
[0042] [화학식 I-B]

[0043]

[0044] 상기 식에서, M 및 R^1은 본원에서 정의된 바와 같다.

[0045] 일부 실시태양에서, A는 모노펩티드(즉, 단일 아미노산) 또는 디펩티드 링커이다. 본원에서 사용된 바와 같은 모노펩티드 링커는 아미노산 링커로서 표현될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시태양에서, A는 L-아미노산 링커일 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같은 모노펩티드 또는 디펩티드 링커는 모노펩티드 또는 디펩티드의 N 및 C 말단에서 아미드 결합을 통해 화학식 I의 $R^1C(=O)$ 및 피롤리딘 질소 원자에 각각 연결된다. 예를 들어, 일부 실시태양에서, A는 L-프롤린 링커,  일 수 있고, 상기 화학식 I의 화합물은 화학식 I-C를 갖는다.

[0046] [화학식 I-C]



[0047]

[0048] 상기 식에서, M 및 R^1은 본원에서 정의된 바와 같다.

[0049] 일부 실시태양에서, A는 글리신 링커일 수 있다. 일부 실시태양에서, A는 L- 페닐알라닌 링커일 수 있다. 일부 실시태양에서, A는 L-알라닌 링커일 수 있다. 일부 실시태양에서, A는 L-발린 링커일 수 있다. A로 적합한 다른 그룹은 본원에 기재되어 있다.

[0050] 다양한 R^1기가 적합하다. 일부 실시태양에서, R^1은 직쇄 또는 분지쇄 C_{1-36} 알킬, 예를 들어, 직쇄 C_5, C_7, C_9, C_{15} 또는 C_{17} 알킬이다. 일부 실시태양에서, R^1은 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 이중 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 C_{2-36} 알케닐이다. 예를 들어, R^1은 1개의 이중 결합을 갖는 직쇄 C_{17} 알케닐일 수 있다. 본원의 임의의 실시태양에서, 상기 알킬, 알케닐 또는 알키닐은 치환되지 않을 수 있다. 그러나, 일부 실시태양에서, 상기 알킬, 알케닐 또는 알키닐은 또한 선택적으로 치환될 수 있다.

[0051] 일부 실시태양에서, 화학식 I을 갖는 실질적으로 순수한 화합물(예를 들어, 화학식 I-B 또는 1-C)은 중량 기준으로 및/또는 HPLC 면적에 따라 70 % 이상 (예를 들어, 75 % 이상, 80 % 이상, 85 % 이상, 90 % 이상, 95 % 이상, 또는 97 % 이상)의 순도를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시태양에서, 화학식 I을 갖는 실질적으로 순수한 화합물(예를 들어, 화학식 I-B 또는 1-C)은 중량 기준으로 및/또는 HPLC 면적에 따라 약 70 %, 약 75 %, 약 80 %, 약 85 %, 약 90 %, 약 95 %, 약 97 %, 약 99 % 또는 특정값 사이의 임의 범위의 순도를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시태양에서, 화학식 I을 갖는 실질적으로 순수한 화합물(예를 들어, 화학식 I-B 또는 1-C)은 거울상 이성질체 순도가 약 50 % ee 이상, 예를 들어 약 60 % ee, 약 65 % ee, 약 70 % ee, 약 75 % ee, 약 80 % ee, 약 85 % ee, 약 90 % ee, 약 91 % ee, 약 92 % ee, 약 93 % ee, 약 94 % ee, 약 95 % ee, 약 96 % ee, 약 97 % ee, 약 98 % ee, 약 99 % ee, 약 99.5 % ee 이상 및 최대 100 % ee이다. 일부 실시태양에서, 화학식 I을 갖는 실질적으로 순수한 화합물(예를 들어, 화학식 I-B 또는 1-C)은 약 50 % de 이상, 예를 들어, 약 60 % de, 약 65 % de, 약 70 % de, 약 75 % de, 80 % de 이상, 예를 들어, 약 85 % de, 약 90 % de, 약 91 % de, 약 92 % de, 약 93 % de, 약 94 % de, 약 95 % de, 약 96 % de, 약 97 % de, 약 98 % de, 약 99 % de, 약 99.5 % de 이상 및 최대 100 %이다. 일부 실시태양에서, 상기 염은 화학식 I에서 보여진 입체 이성질체(예를 들어, 화학식 I-B 또는 1-C) 이외의 입체이성질체를 실질적으로 함유하지 않는다(예를 들어, 5 % 미만, 2 % 미만, 1 % 미만, 또는 검출불가능). 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체의 순도를 측정하는 방법은 당업계에 공지된 것이며, 예를 들면, HPLC를 사용하는 것이다.

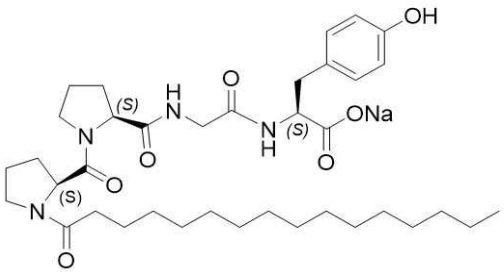
[0052] 일부 실시태양에서, 화학식 I을 갖는 실질적으로 순수한 화합물(예를 들어, 화학식 I-B 또는 1-C)은 화학식 I에 기초한 이론적 함량과 실질적으로 유사한 M의 함량을 특징으로 한다. 예를 들어, M이 Na 또는 K인 일부 실시태양에서, 상기 실질적으로 순수한 화합물은 화학식 I에 기초한 각각의 이론적인 나트륨 또는 칼륨 함량의 약 60 % 내지 약 130 % (예를 들어, 약 80 % 내지 약 125 %)의 나트륨 또는 칼륨 함량을 갖는다. Na 또는 K의 함량을 측정하는 방법은 당업계에 공지된 것이며, 예를 들면, 이온 크로마토그래피를 사용하는 것이다.

[0053] **화합물 I-1**

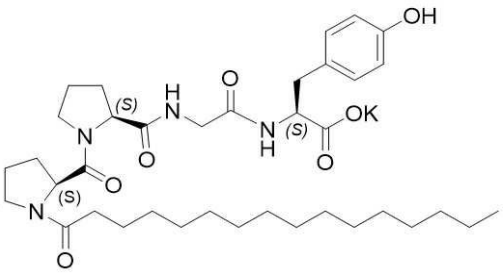
[0054] 본 발명의 특정 실시태양은 화학식 I의 특정 화합물, 예를 들어 하기 화합물 I-1 내지 I-10에 관한 것이다.

[0055]

[화합물 I-1]

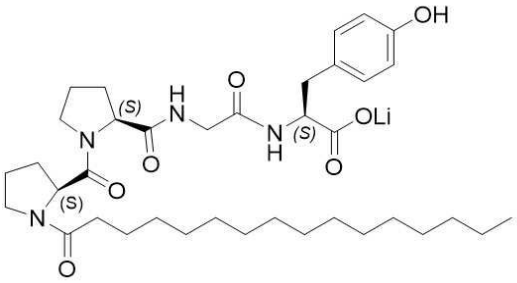


[화합물 I-2]

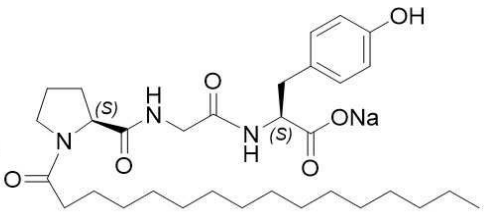


[0056]

[화합물 I-3]

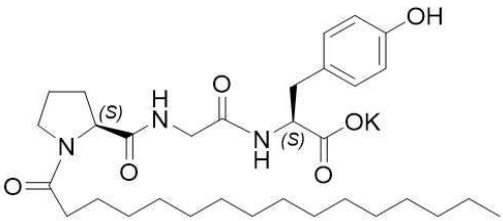


[화합물 I-4]

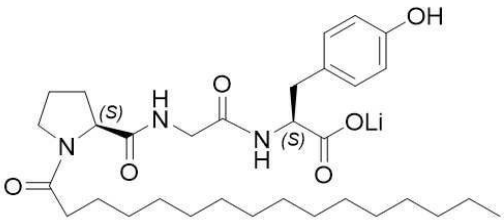


[0057]

[화합물 I-5]

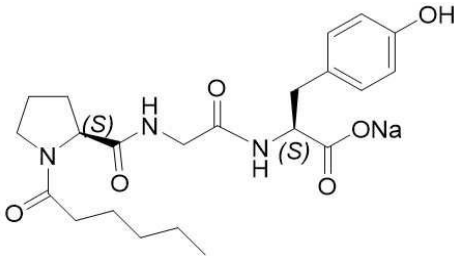


[화합물 I-6]

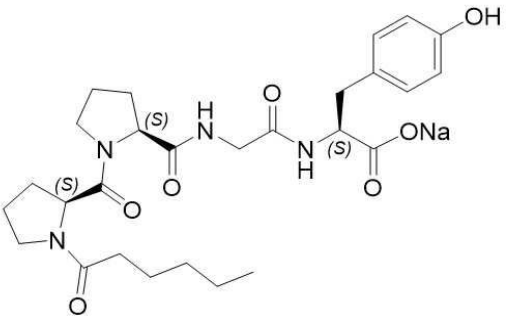


[0058]

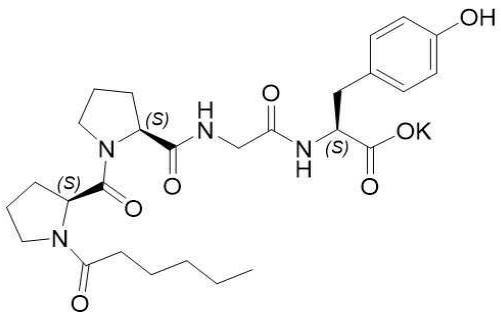
[화합물 I-7]



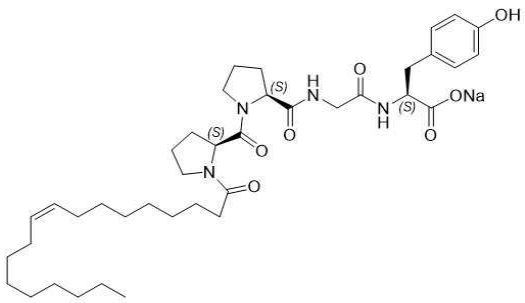
[화합물 I-8]



[화합물 I-9]



[화합물 I-10]



[0059]

[0060] 일부 특정 실시태양에서, 본 발명은 화합물 I-1에 관한 것이다. 일부 실시태양에서, 본 발명은 실질적으로 순수한 화합물 I-1을 제공한다. 일부 실시태양에서, 실질적으로 순수한 화합물 I-1은 중량 기준으로 및/또는 HPLC 면적에 따라 적어도 60 % (예를 들어, 적어도 65 %, 적어도 70 %, 적어도 75 %, 적어도 80 %, 적어도 85 %, 적어도 90 %, 적어도 95 % 또는 적어도 97 %)의 순도를 갖는다. 일부 실시태양에서, 실질적으로 순수한 화합물 I-1은 중량 기준으로 및/또는 HPLC 면적에 따라 약 60 %, 약 65 %, 약 70 %, 약 75 %, 약 80 %, 약 85 %, 약 90 %, 약 95 %, 약 97 %, 약 99 % 또는 특정값 사이의 임의 범위의 순도를 가진다. 실질적으로 순수한 화합물 I-1의 거울상 이성질체 순도는 일반적으로 높으며, 예를 들어, 거울상 이성질체 과잉률(ee)로 약 50 %, 약 60 %, 약 70 %, 약 80 %, 약 90 %, 약 95 %, 약 98 %, 약 99 %, 약 99.5 % 이상 및 최대 100 %이다. 실질적으로 순수한 화합물 I-1의 부분입체 이성질체 순도 또한 일반적으로 높으며, 예를 들어, 입체 이성질체 과잉률(de)로 약 50 %, 약 60 %, 약 70 %, 약 80 %, 약 90 %, 약 95 %, 약 98 %, 약 99 %, 약 99.5 % 이상 및 최대 100 %이다. 본원의 임의의 실시태양에서, 상기 실질적으로 순수한 화합물 I-1은 화합물 I-1로 개시된 입체 이성질체 이외의 입체 이성질체를 실질적으로 함유하지 않는다(예를 들어, 5 % 미만, 2 % 미만, 1 % 미만 또는 검출불가능). 본원의 임의의 실시태양에서, 상기 실질적으로 순수한 화합물 I-1은 또한 중량 기준으로 적어도 90 %(예를 들어, 적어도 95 %, 적어도 98 %)의 순도, HPLC 면적에 따라 최소 90 %(예를 들어, 적어도 95 %, 적어도 98 %)의 순도, 또는 상기 두 순도를 모두 갖는 것을 특징으로 한다.

[0061] 상기 실질적으로 순수한 화합물 I-1은 실질적으로 순수한 화합물 I-1-산으로부터 제조될 수있다. 화합물 I-1-산은 본원에 개시된 방법에 따라 고순도로 제조될 수있다. 일반적으로, 본원의 공정에 따라 제조된 화합물 I-1-산은 HPLC로 측정할 때 총 불순물이 30% 미만이다(예를 들어, 20 % 미만, 1 % 미만, 0.5 % 미만, 0.2 % 미만). 일부 실시태양에서, 화합물 I-1-산은 HPLC로 측정하였을 때 단일 불순물을 5 % 초과량으로 함유하지 않는다(예를 들어, 4 % 이하, 1 % 이하, 0.5 % 이하, 0.05 % 이하). 실시예 부분에 제시된 바와 같이, 화합물 I-1-산은 또한 무정형 또는 결정형, 예를 들면, 1형으로 제조될 수 있다. 일부 실시태양에서, 상기 실질적으로 순수한 화합물 I-1은 무정형 화합물 I-1-산으로부터 제조된다. 일부 실시태양에서, 상기 실질적으로 순수한 화합물 I-1은 화합물 I-1-산의 1형로부터 제조된다. 일부 실시태양에서, 상기 실질적으로 순수한 화합물 I-1은 무정형 화합물 I-1-산, 화합물 I-1-산의 1형 또는 이들의 조합으로부터 제조된다. 본원에서 사용 된 바와 같은 1형은 도 1A와 실질적으로 동일한 XRPD 패턴 또는 도 1A의 주요 피크를 갖는 XRPD 스펙트럼을 특징으로 할 수 있는 화합물 I-1-산의 결정형을 지칭한다. 일부 실시태양에서, 1형은 추가로 도 1B에 도시된 것과 실질적으로 동일한 DSC 프로파일, 도 1B에 도시된 것과 실질적으로 동일한 TCA 프로파일, 또는 이들의 조합을 특징으로 할 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같은 XRPD 스펙트럼의 주요 피크는 4 내지 40도 (2θ)의 회절각 및 10 % 이상의 상대 강도를 갖는 피크를 지칭한다. 일부 실시태양에서, XRPD 스펙트럼의 주요 피크는 상대 강도가 20 % 이상, 30 % 이상, 40 % 이상, 50 % 이상, 60 % 이상, 70 % 이상, 80 % 이상 또는 90 % 이상인 피크를 지칭할 수 있다.

[0062] 상기 실질적으로 순수한 화합물 I-1은 일반적으로 화합물 I-1의 화학식에 기초하여 계산한 이론적인 나트륨 함량에 가까운 나트륨 함량을 갖는다. 일부 실시태양에서, 상기 실질적으로 순수한 화합물 I-1은 나트륨 대 화합물 I-1의 카복실레이트 부분의 몰비가 약 1:1인 것을 특징으로 한다. 일부 실시태양에서, 상기 실질적으로 순수한 화합물 I-1은 이론적인 나트륨 함량의 약 80 % 내지 약 125 %의 나트륨 함량을 갖는다. 일부 실시태양에서, 상기 실질적으로 순수한 화합물 I-1은 중량 기준으로 약 2 % 내지 약 5 %의 나트륨 함량을 갖는다.

[0063] 본원의 상기 실질적으로 순수한 화합물 I-1은 화합물 I-1-산을 함유하지 않거나 또는 실질적으로 함유하지 않을 수 있고/있거나, 화합물 I-1-산의 다른 염을 함유하지 않거나 또는 실질적으로 함유하지 않을 수 있다. 일부 실시태양에서, 상기 실질적으로 순수한 화합물 I-1은 실질적으로 화합물 I-1-산을 함유하지 않고, 예를 들어, 중

량 기준으로 5 % 미만의 양(예를 들어, 3 % 미만, 1 % 미만, 또는 0.05 % 미만)으로 함유한다. 일부 실시태양에서, 상기 실질적으로 순수한 화합물 I-1은 평형과정에서 존재할 수 있는 양 이외의 화합물 I-1-산을 함유하지 않는다. 일부 실시태양에서, 상기 실질적으로 순수한 화합물 I-1은 검출가능한 양의 화합물 I-1-산을 갖지 않는다. 일부 실시태양에서, 상기 실질적으로 순수한 화합물 I-1은 화합물 1-1-산의 다른 염을 실질적으로 함유하지 않고, 예를 들어, 중량 기준으로 20 % 미만의 양(예를 들어, 10 % 미만, 1 % 미만, 0.2 % 미만, 0.1 % 미만 또는 0.05 % 미만)으로 함유한다. 일부 실시태양에서, 실질적으로 순수한 화합물 I-1은 검출가능한 양의 화합물 I-1-산의 다른 염을 함유하지 않는다.

[0064] 화합물 I-1은 제형 및/또는 제조 공정에 유용한 여러가지 고체 상태로 존재할 수 있다. 일부 실시태양에서, 본 발명은 또한 화합물 I-1의 상이한 고체 상태를 제공한다. 일부 실시태양에서, 무정형 화합물 I-1이 제공된다. 일부 실시태양에서, 무정형 화합물 I-1을 포함하는 조성물(예를 들어, 약학 조성물)이 제공된다. 일부 실시태양에서, 상기 조성물은 화합물 I-1의 결정형을 실질적으로 함유하지 않는다 (예를 들어, 10 % 미만, 또는 XRPD에 의해 검출되지 않음). 무정형 화합물 I-1은 흡습성이 있을 수 있다. 그러나, 실시예 부분에서 상세히 설명된 바와 같이, 무정형 화합물 I-1은 예를 들어 25 ℃/60 % RH 또는 40 ℃/75 % RH에서 2주 이상(예를 들어, 2 주, 1 개월, 6 개월 또는 그 이상) 저장시 안정할 수 있다. 본원에 기재된 임의의 실시태양에서, 화합물 I-1은 무정형 화합물 I-1일 수 있다. 본원에 기재된 임의의 실시태양에서, 무정형 화합물 I-1은 도 3과 실질적으로 동일한 XRPD 스펙트럼을 특징으로 할 수 있다.

[0065] 화합물 I-1은 또한 결정형으로 존재할 수있다. 일부 실시태양에서, 상기 결정형은 화합물 I-1의 A형, B형, C형, D형, E형 또는 F형이다. 본원에 사용된 바와 같은 A형은 도 4A와 실질적으로 동일한 XRPD 패턴 또는 도 4A의 주요 피크를 갖는 XRPD 스펙트럼을 특징으로 할 수 있는 화합물 I-1의 결정형을 지칭한다. 일부 실시태양에서, A형은 추가로 도 4B에 도시된 것과 실질적으로 동일한 DSC 프로파일, 도 4B에 도시된 것과 실질적으로 동일한 TGA 프로파일, 또는 이들의 조합을 특징으로 할 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같은 B형은 도 5에 도시된 것과 실질적으로 동일한 DSC 프로파일,도 5에 도시된 것과 실질적으로 동일한 TGA 프로파일 또는 이들의 조합을 특징으로 할 수 있는 화합물 I-1의 결정형을 지칭한다. 본원에서 사용된 바와 같은 C형은 도 6A와 실질적으로 동일한 XRPD 패턴 또는 도 6A의 주요 피크를 갖는 XRPD 스펙트럼을 특징으로 할 수 있는 화합물 I-1의 결정형을 지칭한다. 일부 실시태양에서, C형은 추가로 도 6B에 도시된 것과 실질적으로 동일한 DSC 프로파일, 도 6B에 도시된 것과 실질적으로 동일한 TGA 프로파일, 또는 이들의 조합을 특징으로 할 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같은 D형은 도 7과 실질적으로 동일한 XRPD 패턴 또는 D형으로 표지된 도 7의 주요 피크를 갖는 XRPD 스펙트럼을 특징으로 할 수 있는 화합물 I-1의 결정형을 지칭한다. 본원에서 사용된 바와 같은 E형은 도 8A(패턴 E로 표지됨)와 실질적으로 동일한 XRPD 패턴 또는 도 8A(패턴 E로 표지됨)의 주요 피크를 갖는 XRPD 스펙트럼을 특징으로 할 수 있는 화합물 I-1의 결정형을 지칭한다. 일부 실시태양에서, E형은 추가로 도 8B에 도시된 것과 실질적으로 동일한 DSC 프로파일, 도 8B에 도시된 것과 실질적으로 동일한 TGA 프로파일, 또는 이들의 조합을 특징으로 할 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같은 F형은 도 9A(패턴 F)와 실질적으로 동일한 XRPD 패턴 또는 도 9A(패턴 F)의 주요 피크를 갖는 XRPD 스펙트럼을 특징으로 할 수 있는 화학식 I-1의 결정형을 지칭한다. 일부 실시태양에서, F형은 추가로 도 9B에 도시된 것과 실질적으로 동일한 DSC 프로파일, 도 9B에 도시된 것과 실질적으로 동일한 TGA 프로파일, 또는 이들의 조합을 특징으로 할 수 있다.

[0066] 본원의 상기 조성물은 화합물 I-1의 다양한 형태 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 일부 실시태양에서, 상기 조성물(예를 들어, 약학 조성물)은 화합물 I-1의 무정형, A형, B형, C형, D형, E형 또는 F형 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 일부 실시태양에서, 상기 조성물(예를 들어, 약학 조성물)은 화합물 I-1의 무정형, A형, B형, C형, D형, E형 및 F형 중에서 선택되는 하나 또는 두 개의 형태만을 포함할 수 있으며, 이 외의 다른 화합물 I-1의 형태를 실질적으로 포함하지 않는다(예를 들어, XRPD에 의해 검출되지 않음). 일부 실시태양에서, 상기 조성물(예를 들어, 약학 조성물)은 무정형 화합물 I-1을 포함할 수 있고 또한 화합물 I-1의 A형, B형, C형, D형, E형 또는 이들의 임의의 조합을 실질적으로 포함하지 않는다 (예를 들어, XRPD에 의해 검출되지 않음). 일부 실시태양에서, 상기 조성물은 화합물 I-1-산을 실질적으로 포함하지 않는다. 그러나, 일부 실시태양에서, 상기 조성물은 또한 화합물 I-1-산, 예를 들어 화합물 I-1-산의 무정형 또는 1형을 포함할 수 있다. 본원에 기재된 임의의 실시태양에서, 상기 실질적으로 순수한 화합물 I-1은 무정형, A형, B형, C형, D형, E형, F형 또는 이들의 조합일 수 있다.

[0067] 일부 실시태양에서, 화합물 I-1은 또한 수용액에 포함될 수 있다. 실시예 부분에서 보여진 바와 같이, 유리 산 화합물 I-1-산은 2 mg/ml 미만의 수용해도를 갖는다. 산을 나트륨염으로 전환시킴으로써, 수용해도가 크게 향상된다. 따라서, 본원에 기재된 바와 같이 나트륨염을 사용하는 이점 중 하나는 고농도의 활성 성분(예 : 화합물

I-1)을 갖는 용액을 제조할 수 있다는 것이다. 이러한 고농도 용액은 그대로 사용하거나 추가로 희석될 수 있다. 일부 실시태양에서, 상기 수용액은 고농도의 화합물 I-1, 예를 들어, 적어도 50 mg/ml (예를 들어, 적어도 100 mg/ml, 적어도 150 mg/ml, 적어도 200 mg/ml)인 것을 특징으로 할 수 있다. 일부 실시태양에서, 상기 수용액은 약 50 mg/ml, 약 100 mg/ml, 약 150 mg/ml, 약 200 mg/ml, 약 250 mg/ml, 약 270 mg/ml 또는 특정값 사이의 임의 범위의 농도를 갖는다. 일부 실시태양에서, 상기 수용액은 또한 50 mg/ml 미만, 예를 들어 약 0.1 mg/ml, 약 1 mg/ml, 약 10 mg/ml, 약 20 mg/ml, 약 30 mg/ml, 약 40 mg/ml, 약 50 mg/ml 또는 특정값 사이의 임의 범위의 농도를 가질 수 있다. 일부 실시태양에서, 50 mg/ml 미만의 농도를 갖는 수용액은 50 mg/ml보다 높은 농도를 갖는 수용액을 희석하여 제조할 수 있다. 일부 실시태양에서, 50 mg/ml 미만의 농도를 갖는 수용액은 또한 화합물 I-1의 고체 형태, 예를 들어 무정형 화합물 I-1을 수성 매질에 용해시켜 제조할 수 있다. 문맥상 달리 명확하지 않으면, 본원에서 사용된 바와 같은 상기 화합물 I-1의 농도는 매질(예 : 수용액의 경우 물) 1 ml 당 화합물 I-1 mg으로 표시된다.

[0068] 본 발명의 특정 실시태양은 또한 하나 이상의 안정화제를 갖는 화합물 I-1의 수용액에 관한 것이다. 실시예 부분에서 상세히 설명된 바와 같이, 화합물 I-1은 물에서 높은 동적 용해도를 갖는다. 그러나, 고농도에서는, 저장시 침전물이형성되기 시작한다. 특정 성분의 첨가는 고농도의 화합물 I-1을 갖는 수용액을 안정화시킬 수 있음을 발견하였다. 예를 들어, 일부 실시태양에서, 화합물 I-1의 수용액은 인산 나트륨, 염화 나트륨, 폴리소르베이트, 수크로스, 메글루민, 크레모포어 RH40, 트윈 80, HPβCD 및 HPMC E3 중 하나 이상을 포함한다. 일부 실시태양에에서, 화합물 I-1의 수용액은 메글루민 및 크레모포어 RH40을 포함한다. 일부 실시태양에서, 메글루민 대 크레모포어 RH40의 중량비는 약 1 : 5 내지 약 5 : 1이다.

[0069] 메글루민은 다양한 농도로 화합물 I-1의 수용액, 예를 들어 고농도의 화합물 I-1을 갖는 수용액을 안정화시킬 수 있다. 일부 실시태양에서, 상기 화합물 I-1의 수용액은 약 2 % 내지 약 5 % (예를 들어, 약 2 %, 약 3 %, 약 4 %, 약 5 % 또는 특정값 사이의 임의 범위) 농도(중량 대 부피)의 메글루민을 포함한다. 일부 실시태양에서, 상기 화합물 I-1의 수용액은 또한 2 % 미만의 농도(중량 대 부피)의 메글루민을 포함할 수 있다. 일부 실시태양에서, 상기 화합물 I-1의 수용액은 또한 5 %를 초과하는, 예컨대 10 %의 농도(중량 대 부피)의 메글루민을 포함할 수 있다. 이들 임의의 실시태양에서, 상기 수용액은 50 mg/ml 이상 (예를 들어, 100 mg/ml 이상, 150 mg/ml 이상, 200 mg/ml 이상)의 화합물 I-1의 농도를 가질 수 있다. 일부 실시태양에서, 상기 수용액은 약 50 mg/ml, 약 100 mg/ml, 약 150 mg/ml, 약 200 mg/ml, 약 250 mg/ml, 약 270 mg/ml, 또는 특정값 사이의 임의 범위의 농도를 가진다.

[0070] 약 3 % 이상의 농도의 메글루민은 고농도의 화합물 I-1을 갖는 수용액을 안정화시키는데 효과적이라는 것이 밝혀졌다. 따라서, 일부 실시태양에서, 본 발명은 또한 적어도 200 mg/ml의 농도의 화합물 I-1 및 약 3 % 이상의 농도(중량 대 부피)의 메글루민을 포함하는 수용액을 제공한다. 일부 실시태양에서, 상기 수용액은 25 ℃에서 예를 들어 1 주 또는 2 주 동안 저장시 침전물이 실질적으로 없는 것을 특징으로 한다.

[0071] 일부 실시태양에서, 더 낮은 농도의 화합물 I-1을 갖는 수용액이 바람직하다. 상기에서 논의된 바와 같이, 이러한 수용액은 고농도의 화합물 I-1(예를 들어, 200 mg/ml의 농도)을 갖는 수용액 중 임의의 하나를 희석하여 용이하게 제조하거나 또는 화합물 I-1 (예를 들어, 무정형 화합물 I-1 및/또는 임의의 다른 고체 형태)를 직접 용해시켜 제조할 수 있으며, 이 때 물에는 안정화제 (예를 들어 메글루민)가 포함되거나 포함되지 않을 수 있다.

[0072] **화합물 I-2**

[0073] 일부 특정 실시태양에서, 본 발명은 화합물 I-2에 관한 것이다. 일부 실시태양에서, 본 발명은 실질적으로 순수한 화합물 I-2를 제공한다. 일부 실시태양에서, 상기 실질적으로 순수한 화합물 I-2는 중량 기준으로 및/또는 HPLC에 따라 적어도 70 % (예를 들어, 적어도 75 %, 적어도 80 %, 적어도 85 %, 적어도 90 %, 적어도 95 %, 또는 적어도 97 %)의 순도를 갖는다. 일부 실시태양에서, 상기 실질적으로 순수한 화합물 I-2는 중량 기준으로 및/또는 HPLC에 따라 약 70 %, 약 75 %, 약 80 %, 약 85 %, 약 90 %, 약 95 %, 약 97 % 약 99 % 또는 특정값 사이의 임의 범위의 순도를 갖는다. 상기 화합물 I-2의 거울상 이성질체 순도는 약 50 % ee 이상, 예를 들어 약 60 % ee, 약 65 % ee, 약 70 % ee, 약 75 % ee, 약 80 % ee, 약 85 % ee, 약 90 % ee, 약 91 % ee, 약 92 % ee, 약 93 % ee, 약 94 % ee, 약 95 % ee, 약 96 % ee, 약 97 % ee, 약 98 % ee, 약 99 % ee, 약 99.5 % ee 이상, 및 최대 100 % ee이다. 상기 화합물 I-2의 부분입체 이성질체 순도는 약 50 % de 이상, 예를 들어, 약 60 % de, 약 65 % de, 약 70 % de, 약 75 % de, 약 80 % de, 약 85 % de, 약 90 % de, 약 91 % de, 약 92 % de, 약 93 % de, 약 94 % de, 약 95 % de, 약 96 % de, 약 97 % de, 약 98 % de, 약 99 % de, 약 99.5 % de 이상, 및 최대 100 % de이다. 본원의 임의의 실시태양에서, 상기 실질적으로 순수한 화합물 I-2는 화합물 I-2로 나타

낸 입체 이성질체 이외의 입체 이성질체를 실질적으로 함유하지 않는다 (예를 들어 5 % 미만, 2 % 미만, 1 % 미만 또는 검출불가능). 본원의 임의의 실시태양에서, 상기 실질적으로 순수한 화합물 I-2는 또한 중량 기준으로 적어도 90 % (예를 들어, 적어도 95 %, 적어도 98 %)의 순도, HPLC 면적에 따라 적어도 90 % (예를 들어, 적어도 95 %, 적어도 98 %)의 순도, 또는 두 순도를 모두 가지는 것을 특징으로 할 수 있다.

[0074] 상기 실질적으로 순수한 화합물 I-2는 또한 화합물 I-1의 제조 방법으로 기재된 것과 유사하게 실질적으로 순수한 화합물 I-1-산으로부터 제조될 수 있다. 일부 실시태양에서, 상기 실질적으로 순수한 화합물 I-2는 무정형 화합물 I-1-산으로부터 제조된다. 일부 실시태양에서, 상기 실질적으로 순수한 화합물 I-2는 화합물 I-1-산의 1형으로부터 제조된다. 일부 실시태양에서, 상기 실질적으로 순수한 화합물 I-2는 무정형 화합물 I-1-산, 화합물 I-1-산의 1형 또는 이들의 조합으로부터 제조된다.

[0075] 본원의 상기 실질적으로 순수한 화합물 I-2는 일반적으로 화합물 I-2의 화학식을 기준으로 계산된 이론적인 칼륨 함량과 가까운 칼륨 함량을 갖는다. 일부 실시태양에서, 상기 실질적으로 순수한 화합물 I-2는 칼륨 대 화합물 I-2의 카복실레이트 부분의 몰비가 약 1:1인 것을 특징으로 한다. 일부 실시태양에서, 상기 실질적으로 순수한 화합물 I-2는 이론적인 칼륨 함량의 약 80 % 내지 약 125 %의 칼륨 함량을 갖는다.

[0076] 본원의 상기 실질적으로 순수한 화합물 I-2는 또한 화합물 I-1-산을 함유하지 않거나 실질적으로 함유하지 않을 수 있고/있거나, 화합물 I-1-산의 다른 염을 함유하지 않거나 실질적으로 함유하지 않을 수 있다. 일부 실시태양에서, 상기 실질적으로 순수한 화합물 I-2는 화합물 I-1-산을 실질적으로 함유하지 않고, 예를 들어, 중량 기준으로 20 % 미만의 양 (예를 들어, 13 % 미만, 1 % 미만, 0.2 % 미만, 0.1 % 미만 또는 0.05 % 미만)을 함유한다. 일부 실시태양에서, 상기 실질적으로 순수한 화합물 I-2는 평형 과정에서 존재할 수 있는 양 이외의 화합물 I-1-산을 함유하지 않는다. 일부 실시태양에서, 상기 실질적으로 순수한 화합물 I-2는 검출가능한 양의 화합물 I-1-산을 갖지 않는다. 일부 실시태양에서, 상기 실질적으로 순수한 화합물 I-2는 화합물 I-1-산의 다른 염을 실질적으로 포함하지 않고, 예를 들어, 20 중량 % 미만의 양 (예를 들어, 13 % 미만, 1 % 미만, 0.2 % 미만, 0.1 % 미만 또는 0.05 % 미만)을 포함한다. 일부 실시태양에서, 상기 실질적으로 순수한 화합물 I-2는 검출가능한 양의 화합물 I-1-산의 다른 염을 포함하지 않는다.

[0077] 화합물 I-2는 제형 및/또는 제조 공정에 유용한 무정형을 포함하는 여러가지 고체 상태로 존재할 수 있다. 일부 실시태양에서, 본 발명은 화합물 I-2의 A2형을 제공한다. 일부 실시태양에서, 본 발명은 또한 화합물 I-2의 A2형을 포함하는 조성물(예를 들어, 약학 조성물)을 제공한다. 본원에서 사용된 바와 같은 A2형은 도 10A와 실질적으로 동일한 XRPD 패턴 또는 도 10A의 주요 피크를 갖는 XRPD 스펙트럼을 특징으로 할 수 있는 화합물 I-2의 결정형을 지칭한다. 일부 실시태양에서, A2형은 추가로 도 10B에 도시된 것과 실질적으로 동일한 DSC 프로파일, 도 10B에 도시된 것과 실질적으로 동일한 TGA 프로파일, 또는 이들의 조합을 특징으로 할 수 있다. 본원에 기재된 임의의 실시태양에서, 상기 실질적으로 순수한 화합물 I-2의 화합물 I-2는 A2형 및/또는 무정형일 수 있다.

[0078] 일부 실시태양에서, 본 발명은 또한 화합물 I-2를 포함하는 수용액을 제공한다. 칼륨 염 화합물 I-2의 수용해도는 또한 상응하는 유리 산과 비교하여 크게 증가된다. 일부 실시태양에서, 상기 수용액은 화합물 I-2가 고농도, 예를 들어, 적어도 50 mg/ml (예를 들어, 적어도 100 mg/ml, 적어도 150 mg/ml, 적어도 200 mg/ml)인 것을 특징으로 한다. 일부 실시태양에서, 상기 수용액은 약 50 mg/ml, 약 100 mg/ml, 약 150 mg/ml, 약 200 mg/ml, 약 250 mg/ml, 약 270 mg/ml, 또는 특정값 사이의 임의 범위의 화합물 I-2의 농도를 갖는다. 일부 실시태양에서, 상기 수용액은 또한 50 mg/ml 미만, 예를 들어 약 0.1 mg/ml, 약 1 mg/ml, 약 10 mg/ml, 약 20 mg/ml, 약 30 mg/ml, 약 40 mg/ml, 약 50 mg/ml 또는 특정값 사이의 임의 범위의 화합물 I-2의 농도를 갖는다. 일부 실시태양에서, 50 mg/ml 미만의 농도를 갖는 상기 수용액은 50 mg/ml보다 높은 농도를 갖는 수용액을 희석하여 제조된다. 일부 실시태양에서, 50 mg/ml 미만의 농도를 갖는 상기 수용액은 또한 화합물 I-2의 고체 형태, 예를 들어, A2형을 수성 매질에 용해시켜 제조할 수 있다. 문맥상 달리 명확하지 않으면, 본원에서 사용된 바와 같은 화합물 I-2의 상기 농도는 매질(예컨대, 수용액의 경우 물) 1 mL 당 화합물 I-2 mg으로 표현된다.

[0079] 상기 화합물 I-2의 수용액은 또한 하나 이상의 안정화제를 포함할 수 있다. 일부 실시태양에서, 상기 화합물 I-2의 수용액은 또한 인산 나트륨, 염화 나트륨, 폴리소르베이트, 수크로스, 메글루민, 크레모포어 RH40, 트윈 80, HPβCD 및 HPMC E3 중 하나 이상을 포함한다. 일부 실시태양에서, 상기 화합물 I-2의 수용액은 메글루민 및 크레모포어 RH40을 포함한다. 일부 실시태양에서, 메글루민 대 크레모포어 RH40의 중량비는 약 1 : 5 내지 약 5 : 1이다.

[0080] 일부 실시태양은 또한 실질적으로 순수할 수 있는 화합물 I-3에 관한 것이다. 상기 실질적으로 순수한 화합물 I-3은 또한 화합물 I-1의 제조방법으로 기재된 것과 유사하게 실질적으로 순수한 화합물 I-1-산으로부터 제조될

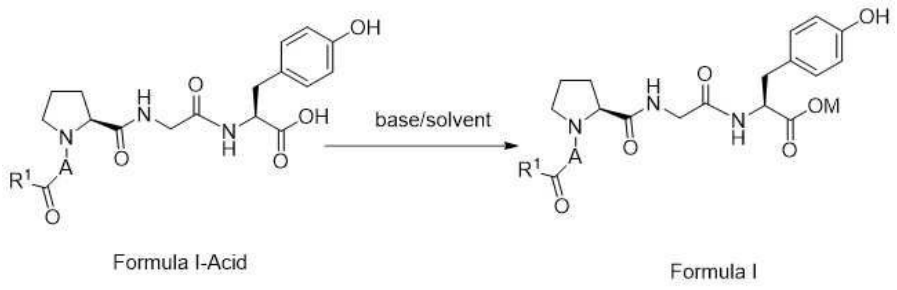
수 있다. 일부 실시태양에서, 상기 실질적으로 순수한 화합물 I-3은 무정형 화합물 I-1-산으로부터 제조된다. 일부 실시태양에서, 상기 실질적으로 순수한 화합물 I-3은 화합물 I-1-산의 1형으로부터 제조된다. 일부 실시태양에서, 상기 실질적으로 순수한 화합물 I-3은 무정형 화합물 I-1-산, 화합물 I-1-산의 1형 또는 이들의 조합으로부터 제조된다.

[0081] 상기 실질적으로 순수한 화합물 I-3은 일반적으로 화합물 I-3의 화학식에 기초하여 계산된 이론적인 리튬 함량과 가까운 리튬 함량을 갖는다. 일부 실시태양에서, 상기 실질적으로 순수한 화합물 I-3은 리튬 대 화합물 I-3의 카복실레이트 부분의 몰비가 약 1 : 1인 것을 특징으로 한다. 일부 실시태양에서, 상기 실질적으로 순수한 화합물 I-3은 이론적인 리튬 함량의 약 80 % 내지 약 125 %의 리튬 함량을 갖는다.

[0082] **염의 제조 방법**

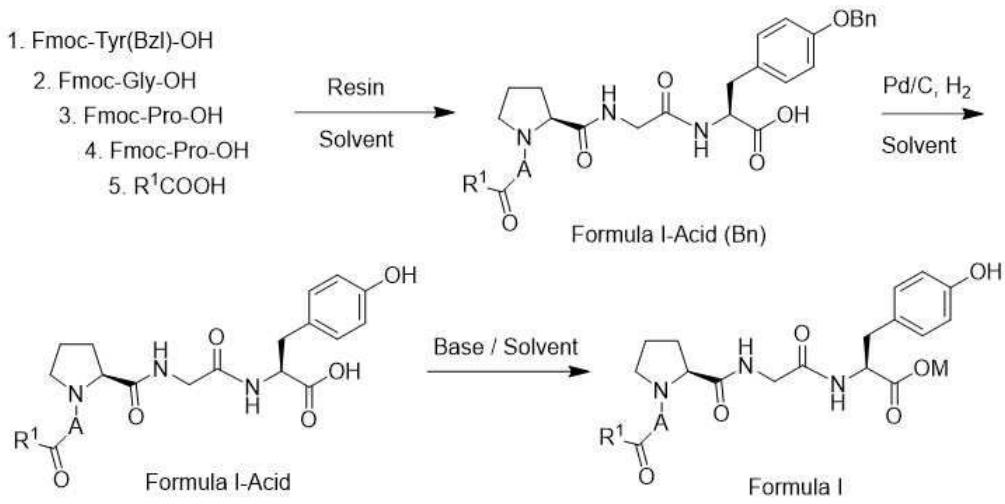
[0083] 일부 양태에서, 본 발명은 화학식 I로 표시되는 화합물을 제조하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 상기 방법은 하기 반응식 1 또는 반응식 2에 도시된 바와 같이, 화학식 I-산의 화합물을 적합한 염기와 적합한 용매에서 반응시켜서 화학식 I의 화합물(여기서 R^1, A 및 M은 본원에서 정의된 바와 같음)을 제공하는 것을 포함할 수 있다.

[0084] [반응식 1]



[0085]

[0086] [반응식 2]



[0087]

[0088] 제조하는 염에 기초하여, 다양한 염기가 사용될 수 있다. 예를 들면, 무기 염기의 비제한적인 유용한 예로 수산화 리튬, 수산화 나트륨, 수산화 칼륨, 탄산 리튬, 탄산 나트륨, 탄산 칼륨 등을 포함한다.

[0089] 다양한 용매가 상기 변환에 적합하다. 용매의 비제한적인 유용한 예는 에테르(예, 테트라히드로푸란 (THF), 디옥산, 에틸 에테르 및 1,2-디메톡시에탄), 알콜(예, 메탄올, 에탄올, 프로판올 및 부탄올), 디메틸포름아미드 (DMF), 디메틸 술폭시드 (DMSO), 디클로로메탄 (DCM), 디클로로에탄, 물, 아세톤을 포함한다. 상기 용매는 단독으로 또는 조합하여 사용할 수 있다.

[0090] 각각의 지질화 펩티드 및 펩티도미메틱으로부터 염을 제조하기 위한 합성 방법의 비제한적인 예는 다음과 같다. (a) 물, 에탄올, 이소프로필 알콜 ("IPA"), 에틸 아세테이트 ("EtOAc") 또는 다른 용매에 화합물 I-산 및 하나 이상의 표준 당량(예, 최대 10의 당량)의 염(예, NaOH, KOH, $NaHCO_3$, Na_2CO_3 등)을 혼합하고; 상기 혼합물을 용

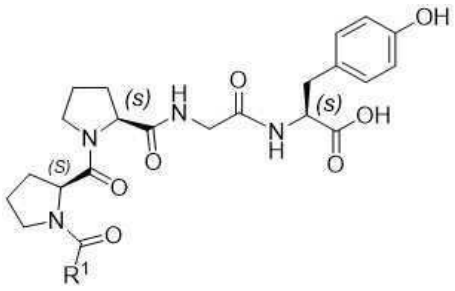
액이 될 때까지 교반한 후; 상기 용매를 실온에서 제거하여 목표한 염을 수득한다. (b) (a)에서 수득한 상기 염은 재결정화를 통해 추가로 정제될 수 있다. 일례에서, 상기 염은 물 또는 다른 용매에 더 용해될 수 있고, 저온에서 재결정화되어 정제된 염을 수득할 수 있다. 별법으로, 실온에서 용매를 증발시키거나 실온에서 수 일 동안 두어 재결정화를 진행할 수도 있다. (c) 수득한 상기 결정성 염은 유기 용매를 사용하여 무정형으로 전환될 수있다. 비제한적인 제조예는 또한 실시예 부분에 기재되어 있다.

[0091] 일부 실시태양에서, 상기 목표한 염은 또한 염 교환 반응을 통해 제조될 수 있다. 일부 실시태양에서, 상기 목표한 염은 또한 화합물 I-1-산을 단리하지 않고 화합물 I-1-산 (예를 들어, 반응식 3의 화합물 C)의 에스테르 형태를 가수분해하여 직접 제조될 수도 있다. 염 교환을 수행하기 위한 일반적인 방법은 당업계에 공지되어 있다.

[0092] 일부 실시태양에서, 본 발명은,

[0093] (a) 물 중 화합물 I-C-산을 포함하는 혼합물을 제공하는 단계;

[0094] [화합물 I-C-산]

[0095] 

[0096] (b) 단계 (a)의 상기 혼합물에 M_2CO_3, $MHCO_3$ 또는 MOH를 첨가하는 단계;

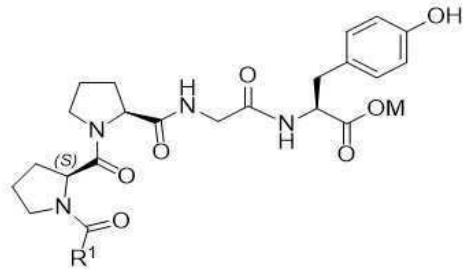
[0097] (c) 단계 (b)의 상기 혼합물을 가열 및 교반하는 단계;

[0098] (d) 단계 (c)의 상기 혼합물을 냉각시키는 단계; 및

[0099] (e) 단계 (d)의 상기 혼합물을 여과하는 단계

[0100] 를 포함하는, 하기 화학식 I-C를 갖는 화합물의 제조 방법을 제공한다.

[0101] [화합물 I-C]

[0102] 

[0103] 상기 식에서,

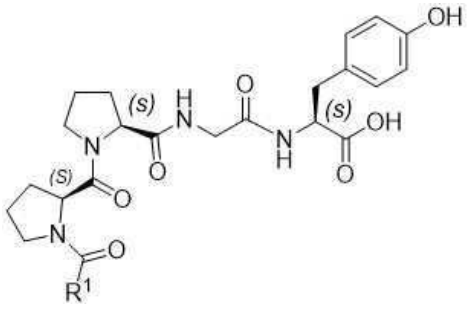
[0104] M은 Li, Na 또는 K이고;

[0105] R^1은 직쇄 또는 분지쇄 C_{1-36} 알킬, 직쇄 또는 분지쇄 C_{2-36} 알케닐, 또는 직쇄 또는 분지쇄 C_{2-36} 알키닐이다. 일부 특정 실시태양에서, M은 Na이다.

[0106] 일부 실시태양에서, 본 발명은

[0107] (a) 물을 포함하거나 또는 포함하지 않는 양성자성 유기 용매 중 하기 화합물 I-C-산을 포함하는 혼합물을 제공하는 단계;

[0108] [화합물I-C-산]



[0109]

[0110] (b) 단계 (a)의 상기 혼합물에 M_2CO_3, $MHCO_3$ 또는 MOH를 첨가하는 단계;

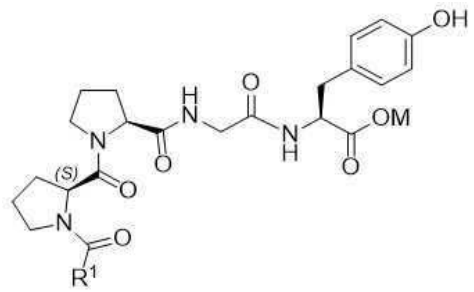
[0111] (c) 단계 (b)의 상기 혼합물을 교반하는 단계;

[0112] (d) 감압 하에 단계 (c)의 상기 혼합물로부터 용매를 제거하는 단계; 및

[0113] (e) 동결 건조를 통해 단계 (d)의 상기 혼합물로부터 물을 제거하는 단계

[0114] 를 포함하는 하기 화학식 I-C의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

[0115] [화합물I-C]



[0116]

[0117] 상기 식에서,

[0118] M은 Li, Na 또는 K이고;

[0119] R^1은 직쇄 또는 분지쇄 C_{1-36} 알킬, 직쇄 또는 분지쇄 C_{2-36} 알케닐, 또는 직쇄 또는 분지쇄 C_{2-36} 알키닐이다. 일부 특정 실시태양에서, M은 Na이다.

[0120] **화합물의 무정형의 제조 방법**

[0121] 일부 실시태양에서, 본 발명은

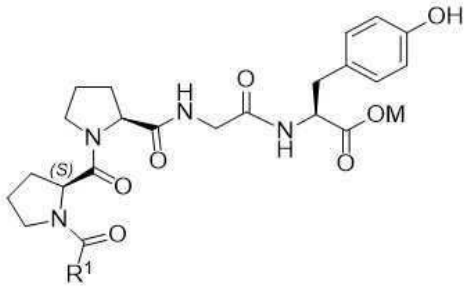
[0122] (a) 유기 용매 중 하기 화학식 I-C의 결정형을 제공하는 단계;

[0123] (b) 단계 (a)의 상기 혼합물을 가열 및 교반하는 단계; 및

[0124] (c) 단계 (b)의 상기 혼합물로부터 유기 용매를 제거하여 하기 화합물 I-C의 무정형을 갖는 화합물을 제공하는 단계;

[0125] 를 포함하는, 하기 화학식 I-C를 갖는 화합물의 무정형의 제조 방법을 제공한다.

[0126] [화합물I-C]



[0127]

[0128] 상기 식에서,

[0129] M은 Li, Na 또는 K이고;

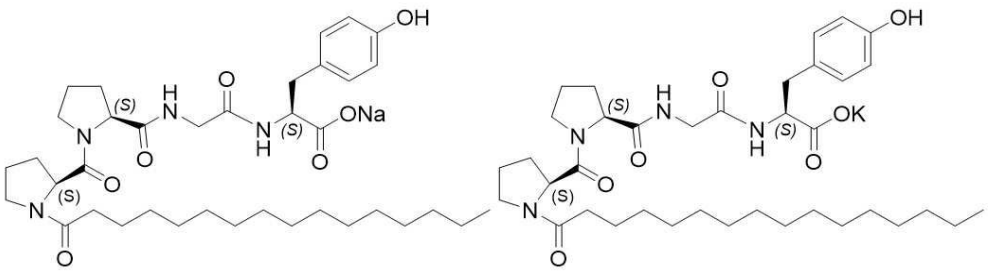
[0130] R^1은 직쇄 또는 분지쇄 C_{1-36} 알킬, 직쇄 또는 분지쇄 C_{2-36} 알케닐, 또는 직쇄 또는 분지쇄 C_{2-36} 알키닐이다. 일부 특정 실시태양에서, M은 Na이다.

[0131] **염을 포함하는 약학 조성물**

[0132] 일부 실시태양에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화학식 I-B 또는 1-C의 화합물, 또는 화합물 I-1 내지 I-10 중 어느 하나)을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 일부 실시태양에서, 상기 화학식 I의 화합물은 본원에 기재된 바와 같이 실질적으로 순수한 화합물이다.

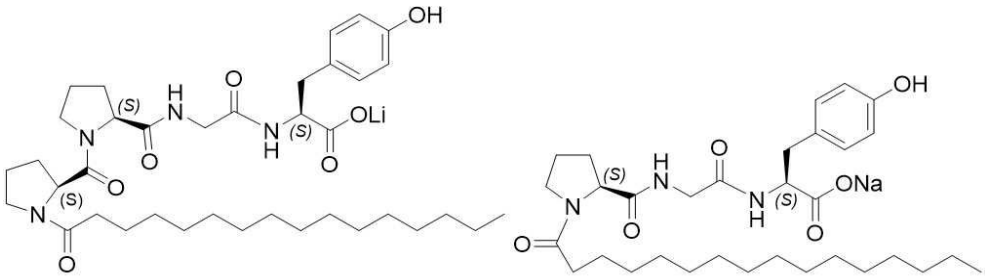
[0133] 예를 들어, 일부 실시태양에서, 상기 약학 조성물은 화합물 I-1, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5 및/또는 1-6를 포함한다.

[화합물 I-1] [화합물 I-2]



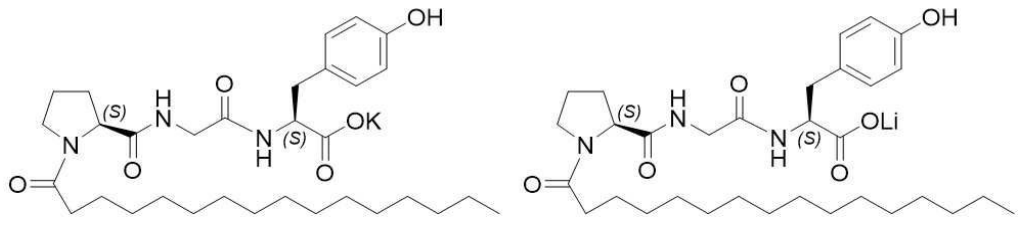
[0134]

[화합물 I-3] [화합물 I-4]



[0135]

[화합물 I-5] [화합물 I-6]



[0136]

[0137] 일부 특정 실시태양에서, 약학 조성물은 화합물 I-1을 포함한다. 일부 실시태양에서, 상기 화합물 I-1은 본원에 기재된 바와 같이 실질적으로 순수한 화합물 I-1 일 수 있다.

[0138] 일반적으로, 상기 화학식 I의 화합물은 약학 조성물에 치료적으로 유효한 양으로 포함될 수 있다. 일부 실시태양에서, 상기 약학 조성물은 MyD88 및/또는 R1P1과 같은 Pellino-1 유도 염증 신호전달 복합체의 형성으로 매개되는 질환 또는 장애를 치료하는데 유효한 양으로 화학식 I의 화합물을 포함할 수 있으며, 상기 질환 또는 장애는 예를 들어, 다발성 경화증, 건선, 패혈증, 지도모양 위축증, 습성 연령-관련 황반 변성, 건성 연령-관련 황반 변성, 당뇨성 망막증, 감염성 폐 질환, 세균성 폐렴, 바이러스성 폐렴, 미만성 거대 B-세포 림프종, 바이러스성 감염, 자가 면역 질환, 비만, 림프종을 포함한 혈액암 및 내장 장기의 종양 중 하나 이상일 수 있다. 일부 실시태양에서, 상기 약학 조성물은 염증성 장 질환 (예를 들어, 궤양성 대장염, 베체트병 및/또는 크론병)을 치료하는데 유효한 양으로 화학식 I의 화합물을 포함할 수 있다. 일부 실시태양에서, 상기 약학 조성물은 탈모증을 치료하는데 유효한 양으로 화학식 I의 화합물을 포함할 수 있다. 일부 실시태양에서, 상기 약학 조성물의 활성 성분은 화학식 I의 화합물로 본질적으로 이루어진다. 일부 실시태양에서, 상기 약학 조성물은 또한 하나 이상의 추가적인 활성 성분을, 예를 들어 본원에 기재된 하나 이상의 질환 또는 장애를 치료하는데 유효한 양으로 포함할 수 있다.

[0139] 상기 약학 조성물은 구강, 비내, 폐, 직장, 협측, 질, 안구, 국소, 비경구 또는 경피 투여를 포함하지만 이에 제한되지 않는 여러가지 투여 경로에 대해 제제화될 수 있다. 일부 실시태양에서, 상기 약학 조성물은 경구 투여용으로 제제화될 수 있다. 일부 실시태양에서, 상기 약학 조성물은 정맥 내 또는 유리체 내 주사와 같은 주사용으로 제제화될 수 있다.

[0140] 상기 약학 조성물은 다양한 형태로 존재할 수 있다. 일부 실시태양에서, 상기 약학 조성물은 고체 또는 액체일 수 있다. 일부 실시태양에서, 상기 약학 조성물은 용액, 현탁액, 반액체, 반고체, 젤, 에멀젼, 연고, 캡슐, 정제 또는 크림일 수 있다. 일부 실시태양에서, 상기 약학 조성물은 캡슐 또는 정제의 형태이다. 일부 실시태양에서, 상기 약학 조성물은 용액, 예컨대 경구용 액제 또는 주사액의 형태일 수 있다. 캡슐, 정제 및 용액과 같은 제형을 제조하기 위한 일반적인 방법은 당업계에 공지되어 있으며, 본원의 약학 조성물에 적용될 수 있다. 실시예 부분은 또한 본원의 개시에 따른 전형적인 약학 조성물의 제조를 기술한다.

[0141] 본원에 기재된 상기 약학 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체를 선택적으로 포함할 수 있으며, 이는 투여 경로에 따라 선택될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시태양에서, 상기 약학 조성물은 항산화제, 안정화제, 방부제, pH 조절제 및/또는 완충제, 강장 조절제, 증점제, 현탁제, 결합제, 및 점도 상승제 등에서 선택되는 하나 이상(예를 들어, 둘 이상, 예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 또는 그 이상)의 약학적으로 허용가능한 부형제 및 담체를 포함할 수 있다. 일부 실시태양에서, 상기 약학 조성물은 가공제(processing agent), 약물 전달 조절제 및/또는 인핸서(enhancer), 예컨대, 인산 칼슘, 스테아르산 마그네슘, 탈크, 단당류, 이당류, 전분, 젤라틴, 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 나트륨 카르복시 메틸 셀룰로오스, 덱스트로스, 히드록시프로필-베타-시클로덱스트린(HPβCD), 폴리비닐 피롤리디논, 저융점 왁스, 이온 교환 수지 등, 및 이들의 조합을 포함할 수 있다. 이러한 부형제 및 담체는 임의의 적합한 양으로 사용될 수 있다. 일부 실시태양에서, 상기 부형제 및 담체는 미국 식품 의약국(FDA) 또는 다른 상응하는 관할 기관이 사람에게 사용하여도 안전하다고 결정한 각각의 부형제 또는 담체의 상한 이하의 양으로 사용된다. 약학적으로 허용가능한 부형제 및 담체의 적합한 예는 본원에 제시되어 있다. 추가적인 적합한 예는 문헌["Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Pub. Co., New Jersey (1991)] 및 ["Remington: The Science and Practice of Pharmacy," Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 20th edition (2003) 및 21st edition (2005)]에서 찾을 수 있으며, 그 내용은 전체가 본원에 참고문헌으로 포함된다.

[0142] **화합물 I-1을 포함하는 투여 형태**

[0143] 본 발명의 특정 실시태양은 치료적 유효량의 화합물 I-1 및 선택적으로 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 일부 실시태양에서, 상기 화합물 I-1을 포함하는 약학 조성물은 경구, 비내, 폐, 직장, 협측, 질, 안구, 국소, 비경구 또는 경피 투여를 위해 제형화될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시태양에서, 상기 약학 조성물은 캡슐, 정제 또는 수용액과 같은 경구 제형으로 화합물 I-1을 포함한다.

[0144] 상기 약학 조성물의 화합물 I-1은 여러가지 고체 상태일 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 임의의 실시태양에서, 화합물 I-1은 무정형일 수 있다. 일부 실시태양에서, 상기 약학 조성물은 또한 화합물 I-1의 결정형 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시태양에서, 상기 약학 조성물은 화합물 I-1의 A형, B형, C형, D형, E형 및/또는 F형을 포함할 수 있다. 일부 실시태양에서, 상기 약학 조성물은 화합물 I-1의 A형을 포함한다.

일부 실시태양에서, 상기 약학 조성물은 화합물 I-1의 C형을 포함한다. 일부 실시태양에서, 상기 약학 조성물은 화합물 I-1의 E형을 포함한다. 일부 실시태양에서, 상기 약학 조성물은 화합물 I-1 무정형 및 화합물 I-1의 하나 이상의 결정형, 예를 들어, A형, B형, C형, D형, E형 및/또는 F형을 포함할 수 있다.

[0145] 일부 실시태양에서, 상기 무정형 화합물 I-1을 포함하는 약학 조성물은 저장 안정성이 있다. 예를 들어, 일부 실시태양에서, 40 ℃ 상대습도 75 % 또는 25 ℃ 상대습도 60 %에서 1 개월 이상(예를 들어, 1 개월, 6 개월 또는 그 이상) 동안 저장시, 상기 무정형 화합물 I-1을 포함하는 약학 조성물은 화합물 I-1의 결정형을 실질적으로 포함하지 않는다(예를 들어, 10% 미만 또는 XRPD에 의해 검출불가능). 일부 실시태양에서, 40 ℃ 상대습도 75 %에서 1 개월 이상(예를 들어, 1 개월, 6 개월 또는 그 이상) 동안 저장시, 상기 약학 조성물은 각각의 시점에서 도 12 도시된 것과 실질적으로 동일한 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 할 수 있다.

[0146] 따라서, 일부 실시태양에서, 상기 무정형 화합물 I-1을 포함하는 약학 조성물은 화합물 I-1의 결정형을 실질적으로 함유하지 않을 수 있다 (예를 들어, 10 % 미만, 또는 XRPD에 의해 검출불가능). 일부 실시태양에서, 상기 무정형 화합물 I-1을 포함하는 약학 조성물은 화합물 I-1의 A형을 실질적으로 함유하지 않는다. 일부 실시태양에서, 상기 무정형 화합물 I-1을 포함하는 약학 조성물은 화합물 I-1의 C형을 실질적으로 함유하지 않는다. 일부 실시태양에서, 상기 무정형 화합물 I-1을 포함하는 약학 조성물은 화합물 I-1의 D형을 실질적으로 함유하지 않는다. 일부 실시태양에서, 상기 무정형 화합물 I-1을 포함하는 약학 조성물은 화합물 I-1의 E형을 실질적으로 함유하지 않는다. 일부 실시태양에서, 상기 무정형 화합물 I-1을 포함하는 약학 조성물은 화합물 I-1의 F형을 실질적으로 함유하지 않는다. 일부 실시태양에서, 무정형 화합물 I-1을 포함하는 약학 조성물은 화합물 I-1의 A형, B형, C형, D형, E형 및 F형 중 하나 이상을 실질적으로 포함하지 않는다.

[0147] 일부 실시태양에서, 상기 화합물 I-1을 포함하는 약학 조성물은 고체 투여 형태로 제형화된다. 본원에 기재된 임의의 실시태양에서, 상기 약학 조성물은 장용 코팅될 수 있다. 일부 실시태양에서, 상기 고체 투여 형태는 경구 고체 투여 형태이다. 일부 실시태양에서, 상기 고체 투여 형태는 캡슐 또는 정제이다. 일부 실시태양에서, 상기 캡슐 또는 정제는 장용 코팅된다.

[0148] 다양한 장용 코팅이 적합하다. 캡슐 및 정제를 일례로 사용하여, 일부 실시태양에서, 상기 캡슐 또는 정제는 화합물 I-1을 포함하는 장용 코팅된 입자를 포함할 수 있다. 또한, 장용 코팅 입자 자체도 본 발명의 특징이라는 것이 유의되어야 한다. 일부 실시태양에서, 상기 캡슐 또는 정제의 외부 표면은 장용 코팅될 수 있다. 이에 따라, 화합물 I-1의 입자는 별도로 장용 코팅될 필요가 없다. 그러나, 일부 실시태양에서, 상기 캡슐 또는 정제는 장용 코팅된 외부 표면을 갖는 화합물 I-1을 함유하는 장용 코팅된 입자를 포함할 수 있다. 장용 코팅을 위한 일반적인 방법은 해당 기술분야에 알려져 있으며, 본원의 고체 투여 형태에 적용될 수 있다. 장용 코팅에 적합한 물질 또한 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 일부 실시태양에서, 상기 장용 코팅은 하나 이상의 메타크릴산-메틸메타크릴레이트 공중합체를 포함한다. 일부 실시태양에서, 상기 장용 코팅은 상표명 유드라짓(Eudragit)® L 100 또는 유드라짓® S 100으로 각각 시판 중인 메타크릴산-메틸메타크릴레이트(1 : 1 또는 1 : 2 비) 공중합체 중 하나 이상을 포함한다.

[0149] 상기 화합물 I-1 (예를 들어, 무정형 화합물 I-1)을 포함하는 약학 조성물은 또한 시험관 내 용출 프로파일을 특징으로 할 수 있다. 본원에서 기술된 바와 같이, 화합물 I-1은 예기치 않게 높은 동적 용해도를 나타낸다. 임의의 이론에 구속되지 않고, 이러한 높은 동적 용해도는 특정 투여 형태의 바람직한 시험관 내 용출 프로파일을 부여하여, 다양한 적용분야, 예를 들어, 본원에 기술된 치료 방법에 유용하다.

[0150] 일부 실시태양에서, 상기 시험관 내 용출 프로파일은 하기 기술 중 하나 이상을 포함한다: (1) 37 ℃에서, 0.1 N HCl 500 ml 중 100 rpm에서 제II형 패들법을 이용하는 USP 용출 시험법을 포함하는 시험관 내 용출 시험에 상기 조성물을 적용시, 시험에서 약 2 시간 내지 약 4 시간(예를 들어, 약 2 시간)에 조성물로부터 화합물 I-1 또는 이의 유리 산 형태가 실질적으로 방출되지 않는다; (2) 37 ℃에서, pH 7.4의 약 1000 ml 용매에 100 rpm으로 제II형 패들법을 이용하는 USP 용출 시험법을 포함하는 시험관 내 용출 시험에 상기 조성물을 적용시, 약 20 % 이상 (예를 들어, 약 20-65 %, 약 40-65 %)의 화합물 I-1이 시험에서 약 1 시간에 조성물로부터 방출되고, 약 65-100 % (예를 들어, 약 80-100 %)의 화합물 I-1이 시험에서 약 2 시간 내지 약 4 시간에 조성물에서 방출된다. 일부 실시태양에서, 상기 시험관 내 용출 프로파일은 하기의 기술 중 하나 이상을 포함한다: (1) 37 ℃에서, 0.1 N HCl 500 ml에 100 rpm으로 제II형 패들법을 이용하는 USP 용출 시험법을 포함하는 시험관 내 용출 시험에 상기 조성물을 적용시, 시험에서 약 2 시간 내지 약 4 시간(예를 들어, 약 2 시간)에 조성물로부터 화합물 I-1 또는 유리 산 형태가 실질적으로 방출되지 않음; 및 (2) 37 ℃에서, pH 7.4의 약 1000 ml 용매에 100 rpm으로 제II형 패들법을 이용하는 USP 용출 시험법을 포함하는 시험관 내 용출 시험에 상기 조성물을 적용

시, 시험에서 약 1 시간 내지 약 4 시간에 조성물로부터 적어도 80 % (예를 들어, 본질적으로 모두)의 화합물 I-1이 방출됨. 일부 실시태양에서, 시험관 내 용출 프로파일은 하기의 기술 중 하나 이상을 포함한다: (1) 37 ℃에서, 0.1 N HCl 500 ml에 100 rpm으로 제II형 패들법을 이용하는 USP 용출 시험법을 포함하는 시험관 내 용출 시험에 상기 조성물을 적용시, 시험에서 약 2 시간 내지 약 4 시간(예를 들어, 약 2 시간)에 조성물로부터 화합물 I-1 또는 유리 산 형태가 실질적으로 방출되지 않음; 및 (2) 37 ℃에서, pH 7.4의 약 1000 ml 용매에 100 rpm으로 제II형 패들법을 이용하는 USP 용출 시험법을 포함하는 시험관 내 용출 시험에 상기 조성물을 적용시, 시험에서 약 1 시간 내지 약 4 시간에 조성물로부터 화합물 I-1이 실질적으로 모두 방출됨.

[0151] 일부 실시태양에서, 시험관 내 용출 시험은 실질적으로 하기의 용출 시험 절차 A(Dissolution Study Procedure A)에 따른다.

[0152] **용출 시험 절차 A(Dissolution Study Procedure A)**:

[0153] 1) 용출조를 설치한다.

[0154] 2) 온도가 37.0 ± 0.5 ℃인지 확인한다.

[0155] 3) 각 용기에 한 단위를 간격을 띄워 배치하여 샘플링 시간에 충분한 정밀도를 확보한다.

[0156] 4) 각 샘플링 시점의 약 1 분 전에 용매 2 ml 이상을 빼내어 필터에 채우고(prime) 상기 샘플은 다시 용기에 버린다. 각 샘플링 시점 이후에 필터를 교체한다.

[0157] 5) 설명서에 열거된 각 샘플링 시점에서 부분 표본(aliquot)을 1 ml을 바이알에 옮긴다. 방출되는 화합물 I-1의 양은 HPLC로 측정할 수 있다.

[0158] 6) 용출 시스템은 다음과 같다.

[0159]

매질:	산 단계에서 0.1N HCl 500ml	
	2 시간에 250 mL의 저장 완충 용액(Stock Buffer solution)을 첨가하고, 5N HCl로 pH 6.0으로 조절한다.	
	pH 6.0에서 1 시간 후, 저장 완충 용액 250 ml를 첨가하고, 5N HCl로 pH 7.4로 조절한다.	
조 온도:	37.0 ± 0.5 ℃	
기구:	II (패들)	
속도:	100 rpm	
샘플링 시간:	**시간**	**매질**
	2 시간	산성 단계
	2.5 시간 (버퍼 1에서 0.5 시간)	버퍼 1 단계
	3 시간 (버퍼 1에서 1 시간)	
	3.5 시간 (버퍼 2에서 0.5 시간)	버퍼 2 단계
	4 시간 (버퍼 2에서 1 시간)	
샘플링 부피:	1 ml	
필터:	0.45 μm GHP (각 시점 이후 필터 교체)	

[0160] 일부 실시태양에서, 화합물 I-1은 또한 수용액을 포함하는 약학 조성물에 포함될 수 있다. 약학 조성물로 적합한 화합물 I-1의 수용액은 본원에 기재된 것들 중 임의의 것을 포함한다. 예를 들어, 상기 수용액은 200 mg/ml 이상의 농도의 화합물 I-1을 포함할 수 있다. 일부 실시태양에서, 약 0.1 mg/ml 내지 약 200 mg/ml의 농도로 희석된 화합물 I-1의 수용액 또한 약학 조성물에 사용될 수 있다.

[0161] 일부 실시태양에서, 상기 약학 조성물의 활성 성분은 화합물 I-1로 본질적으로 이루어질 수 있다. 예를 들어, 본원의 상기 약학 조성물은 유일한 활성 성분으로 화합물 I-1을 이의 유리 산 형태와 함께 포함할 수 있다. 화합물 I-1은 나트륨 염이지만, 통상의 기술자는 특정 유리 산 형태가 예를 들어 평형을 통해 제약 조성물에 존재할 수 있음을 이해할 것이다. 일부 실시태양에서, 상기 약학 조성물은 유일한 활성 성분으로 화합물 I-1을 이의

유리 산 형태와 함께 포함한다. 일반적으로, 상기 약학 조성물은 화합물 I-1-산을 실질적으로 포함하지 않고, 예를 들어, 중량 기준으로 5 % 미만의 양으로 (예를 들어, 3 % 미만, 1 % 미만, 0.2 % 미만, 0.1 미만 %, 0.05 % 미만 또는 검출불가능)포함한다. 일부 실시태양에서, 상기 약학 조성물은 또한 화합물 1-1-산의 다른 염을 실질적으로 포함하지 않고, 예를 들어, 중량 기준으로 5 % 미만의 양으로 (예를 들어, 3 % 미만, 1 % 미만, 0.2% 미만, 0.1 % 미만, 0.05 % 미만 또는 검출불가능) 포함한다. 그러나, 일부 실시태양에서, 본원의 상기 약학 조성물은 또한 다른 활성 성분, 예를 들어, 본원에 기재된 다른 화합물 또는 염증성 장 질환과 같은 본원에 기재된 질환 또는 장애의 치료에 유용한 다른 활성 성분을 포함할 수 있다.

[0162] 본원의 상기 약학 조성물은 다양한 양으로, 예를 들어 염증성 장 질환과 같은 본원에 기재된 질환 또는 장애의 치료에 유효한 양으로 화합물 I-1을 포함할 수 있다. 다른 적합한 양은 본원에 기재되어 있다.

[0163] **다른 화합물을 포함하는 투여 형태**

[0164] 본원에 기재된 다른 화합물, 예를 들어 화합물 I-2 내지 I-10 중 임의의 하나 이상은 본원에서 화합물 I-1에 대해 기술된 것과 유사하게 제형화될 수 있다. 예를 들어, 상기 화합물은 또한 고체 투여 형태 (예를 들어, 장용 코팅된 정제 또는 캡슐), 또는 용액 형태 (예를 들어, 수용액)로 제형화될 수 있다.

[0165] 예를 들어, 화합물 I-2는 화합물 I-1이 적합하다고 인지된 임의의 약학 조성물에 포함될 수 있다. 본원에서 논의된 바와 같이, 화합물 I-2는 유사하게 예기치 않게 높은 동적 용해도를 나타낸다. 일부 실시태양에서, 화합물 I-2는 화합물 I-1이 적합하다고 인지된 임의의 약학 조성물 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 고체 또는 용액 제형)에서 활성 성분으로서 화합물 I-1을 대체할 수 있다. 일부 실시태양에서, 화합물 I-2의 A2형은 상기 약학 조성물에 포함된다. 일부 실시태양에서, 무정형 화합물 I-2는 상기 약학 조성물에 포함된다. 일부 실시태양에서, 상기 약학 조성물 중 화합물 I-2는 A2형이고 실질적으로 다른 고체 형태를 함유하지 않는다.

[0166] 일부 실시태양에서, 상기 약학 조성물 중 상기 활성 성분은 화합물 I-2로 본질적으로 이루어질 수 있다. 예를 들어, 본원의 약학 조성물은 유일한 활성 성분으로서 화합물 I-2를 이의 유리 산 형태와 함께 포함할 수 있다. 화합물 I-2가 칼륨 염이지만, 통상의 기술자는 특정 유리 산 형태가 예를 들어 평형을 통해 상기 약학 조성물에 존재할 수 있음을 이해할 것이다. 일부 실시태양에서, 상기 약학 조성물은 유일한 활성 성분으로서 화합물 I-2를 유리 산 형태와 함께 포함한다. 일반적으로, 상기 약학 조성물은 실질적으로 화합물 I-1-산을 포함하지 않고, 예를 들어, 중량 기준으로 5 % 미만의 양 (예를 들어, 3 % 미만, 1 % 미만, 0.2 % 미만, 0.1 % 미만, 0.05 % 미만 또는 검출불가능)을 포함한다. 일부 실시태양에서, 상기 약학 조성물은 또한 실질적으로 화합물 I-1-산의 다른 염을 포함하지 않고, 예를 들어 중량 기준으로 5 % 미만의 양 (예를 들어, 중량 기준으로 3 % 미만, 1 % 미만, 0.2 % 미만, 0.1 % 미만, 0.05 % 미만 또는 검출불가능)을 포함한다. 그러나, 일부 실시태양에서, 본원의 약학 조성물은 또한 다른 활성 성분, 예를 들어 본원에 기재된 다른 화합물 또는 본원에 기재된 염증성 장 질환과 같은 질환 또는 장애의 치료에 유용한 다른 활성 성분을 포함할 수 있다.

[0167] 본원의 상기 약학 조성물은 다양한 양으로, 예를 들어 본원에 기재된 염증성 장 질환과 같은 질환 또는 장애의 치료에 유효한 양으로 화합물 I-2를 포함할 수 있다. 다른 적합한 양은 본원에 기재되어 있다.

[0168] **일부 특정 제형**

[0169] 일부 실시태양에서, 본 발명은 또한 일부 특정 제형을 제공한다.

[0170] 일부 실시태양에서, 상기 제형은 장용 코팅된 캡슐 내에 화학식 I의 화합물을 포함한다. 그러한 제형의 일반적인 예를 아래에 나타내었다:

[0171] 제형 1: 코팅된 캡슐 내의 API (예: HPMC 캡슐)

[0172]

성분	%w/w
활성 성분: 예를 들어, 무정형 화합물 I-1	70 ~ 100 (예: 99)
윤활제: 예를 들어, 마그네슘 스테아레이트	0 ~ 30 (예: 1)
HPMC 캡슐 코팅	
장용 코팅: 예를 들어, 유드라짓 L/S100/트리에틸 시트레이트/탈크/에탄올	

[0173] 일부 실시태양에서, 상기 제형은 화학식 I의 화합물을 포함하는 장용 코팅된 입자를 포함하며, 이는 코팅된 또는 코팅되지 않은 캡슐 내에 선택적으로 캡슐화될 수 있다. 그러한 제형의 일반적인 예를 하기에 나타내었다:

[0174] 제형 2: 캡슐 내의 코팅된 API (예: HPMC 캡슐)

성분	전형적 %w/w	바람직한 %w/w
활성 성분: 예를 들어, 무정형 화합물 I-1	50 ~ 90	60 ~ 80 (예: 60)
장용 코팅: 예를 들어, 유드라짓 L/S100/트리에틸 시트레이트/탈크	10 ~ 50	20 ~ 40 (예: 40)
윤활제: 예를 들어, 마그네슘 스테아레이트	0 ~ 10	0-1 (예: 0)
기타	0 ~ 10	0-4 (예: 0)

[0175]

[0176] 일부 실시태양에서, 상기 제형은 화학식 I의 화합물을 포함하는 과립화된 입자를 포함하며, 이는 코팅되거나 또는 코팅되지 않은 캡슐 내에 선택적으로 캡슐화될 수 있다. 그러한 제형의 일반적인 예를 하기에 나타내었다:

[0177] 제형 3: 캡슐 내의 과립화된 입자 (예: HPMC 캡슐)

과립화 (예: 유동층)	
성분	%w/w
내상(Internal Phase)	
활성 성분: 예를 들어, 무정형 화합물 I-1	50 ~ 90 (예: 75)
장용 코팅: 예를 들어, 유드라짓 S 100	10 ~ 30 (예: 20)
안정화제: 예를 들어, HPMC (Pharmacoat 606)	0 ~ 10 (예: 4)
과립화 액체: 에탄올 또는 다른 알코올	
외상(External Phase)	
윤활제: 예를 들어, 마그네슘 스테아레이트	1 ~ 10 (예: 1)

[0178]

[0179] 일부 실시태양에서, 상기 제형은 직접 압축 정제와 같은 정제 내의 화학식 I의 화합물을 포함하며, 이는 선택적으로 장용 코팅될 수 있다. 그러한 제형의 일반적인 예를 하기에 나타내었다:

[0180] 제형 4: 장용 코팅정 (예: 직접 압축/건조 장용 코팅)

성분	%w/w
활성 성분: 예를 들어, 무정형 화합물 I-1	20 ~ 60 (예: 40)
장용 코팅: 예를 들어, 유드라짓 S 100	10 ~ 40 (예: 20)
압축 보조제 및/또는 붕해제: 예를 들어, 미결정 셀룰로오스, 예컨대, 규화 미결정 셀룰로오스	20 ~ 49 (예: 39)
윤활제: 예를 들어, 마그네슘 스테아레이트	1 ~ 10 (예: 1)

[0181]

[0182] **치료 방법**

[0183] 본원에서 기술된 상기 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화학식 I-B 또는 1-C, 또는 화합물 I-1 내지 I-10 중 임의의 하나)은 본원에서 논의된 다양한 질병 또는 장애의 치료에 유용하다. US2017/0008924로 공개된 미국 특허 출원 제15/205,853호에서 이미 증명된 바와 같이, 상기 화합물에 상응하는 산인 화학식 I-산이 염증성 사이토카인(예컨대, IL-6) 및 케모카인의 발현 및 활성 억제에 효과적이고 혈액에 덜 노출되어도 표적 조직 및 세포에서 충분히 높은 농도로 잔류할 수 있음을 보여준다. 더 나아가, 이러한 화합물은 Toll-유사 수용체 2/4 및 IL-1β를 포함하는 신호전달 경로의 다운스트림에서 작용하는 MyD88 (골수 분화 일차 반응 유전자 88) 및/또는 RIP1 (수용체 상호 작용 단백질 1)과 같은 염증 신호전달 복합체의 형성을 방해하고, I-κB를 안정화하여 NF-κB의 활성을 저해하는 것을 보여준다. 상기 상응하는 산은 염증성 장 질환의 치료; Pellino-1에 의해 매개되는 염증 신호전달 복합체의 형성 억제, 염증 신호전달 복합체 MyD88의 형성 억제, 염증 신호전달 복합체인 RIP1의 형성 억제; G-CSF, IL-2, SCF, VEGF, CX3CL1, IGFBP5, IGFBP6, IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-9, MCP-1, MIP-3α, IL12p40/70, MIG, TNF-α 및 VCAM-1으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 단백질의 발현 억제 및/또는 NF-κB의 활성 억제에 효과적이라는 것을 보여주었다. 또한, 상기 산 화합물의 효과적인 농도가 표적 조직

(예를 들어, 소장 조직, 대장 조직, 맹장 조직)에 충분한 시간 동안 유지될 수 있음을 보여준다. 다양한 실시예에서, 미국 특허 출원 제15/205,853호는 또한 화합물 I-1-산이 염증성 장 질환, 다발성 경화증, 및 패혈증과 같은 다양한 질환의 치료에 효과적임을 보여준다. 해당 분야의 통상의 지식을 가진 기술자는 화합물 I-1과 같은 화합물 I-1-산의 염이 유사하게 효과적일 것을 예상할 수 있을 것이다. 일 실시예에서, 미국 특허 출원 제15/205,853호에 기술된 것과 유사한 DSS로 유도된 대장염 동물 모델에 화합물 I-1을 포함하는 조성물을 실험하였을 때, 총 대장염 점수에서 통계적으로 유의한 개선 효과가 있음이 밝혀졌다.

[0184] 따라서, 일부 실시태양에서, 본 발명은 또한 MyD88 및/또는 RIP1와 같은 Pellino-1으로 유도된 염증 신호전달 복합체의 형성에 의해 매개된 질병 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 상기 질병 또는 장애의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 상기 방법은 본원에 기재된 임의의 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화학식 I-B 또는 1-C, 또는 화합물 I-1 내지 I-10 중 임의의 하나), 예컨대 상기 실질적으로 순수한 화학식 I의 화합물, 또는 본원에 기재된 임의의 약학 조성물, 예컨대, 무정형 화합물 I-1을 포함하는 장용 코팅된 조성물을 치료적 유효량으로 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시태양에서, 본원에 기재된 상기 화학식 I의 화합물 또는 상기 약학 조성물은 경구, 비내, 폐, 직장, 협측, 질, 안구, 국소, 비경구 또는 경피 경로를 통해 대상체에게 투여된다. 일부 실시태양에서, 화학식 I의 화합물(예, 화학식 I-B 또는 1-C, 또는 화합물 I-1 내지 I-10 중 임의의 하나) 또는 본원에 기재된 상기 약학 조성물이 하기 기술의 실현을 위해 충분한 양으로 대상체에게 투여된다: (1) 염증 신호전달 복합체 MyD88의 형성 억제; (2) Pellino-1에 의해 매개되는 염증 신호전달 복합체의 형성 억제; (3) 염증 신호전달 복합체 RIP1의 형성 억제; (4) G-CSF, IL-2, SCF, VEGF, CX3CL1, IGFBP5, IGFBP6, IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-9, MCP-1, MIP-3α, IL12p40/70, MIG, TNF-α 및 VCAM-1으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 단백질의 발현 억제; 및/또는 (5) 대상체에서 NF-κB의 활성 억제. 일부 실시태양에서, 상기 질병 또는 장애는 다발성 경화증, 건선, 패혈증, 지도모양 위축증, 습성 연령-관련 황반 변성, 건성 연령-관련 황반 변성, 당뇨성 망막증, 감염성 폐 질환, 세균성 폐렴, 바이러스성 폐렴, 미만성 거대 B-세포 림프종, 바이러스성 감염, 자가 면역 질환, 비만, 림프종을 포함한 혈액암, 및 내장 장기의 종양 중 하나 이상이다.

[0185] 일부 실시태양에서, 본 발명은 염증성 장 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 염증성 장 질환의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 상기 방법은 본원에 기재된 임의의 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화학식 I-B 또는 1-C, 또는 화합물 I-1 내지 I-10 중 임의의 하나), 예컨대 상기 실질적으로 순수한 화학식 I의 화합물, 또는 본원에 기재된 임의의 약학 조성물, 예컨대, 무정형 화합물 I-1을 포함하는 장용 코팅된 조성물을 치료적 유효량으로 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시태양에서, 본원에 기재된 상기 화학식 I의 화합물 또는 상기 약학 조성물은 경구 경로 또는 직장 경로를 통해 대상에게 투여된다. 일부 실시예에서, 상기 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화학식 I-B 또는 1-C, 또는 화합물 I-1 내지 I-10 중 임의의 하나) 또는 본원에 기재된 상기 약학 조성물이 하기 기술의 실현을 위해 충분한 양으로 대상체에게 투여된다: (1) 염증 신호전달 복합체 MyD88의 형성 억제; (2) Pellino-1에 의해 매개되는 염증 신호전달 복합체의 형성 억제; (3) 염증 신호전달 복합체 Rip1의 형성을 저해; (4) G-CSF, IL-2, SCF, VEGF, CX3CL1, IGFBP5, IGFBP6, IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-9, MCP-1, MIP-3α, IL12p40/70, MIG, TNF-α 및 VCAM-1으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 단백질의 발현 억제; 및/또는 (5) 대상체에서 NF-κB의 활성 억제. 일부 실시태양에서, 상기 염증성 장 질환은 궤양성 대장염, 베체트병 및/또는 크론병이다.

[0186] 일부 실시태양에서, 본 발명은 지도모양 위축증, 습성 연령-관련 황반 변성, 건성 연령-관련 황반 변성, 및/또는 당뇨성 망막증의 치료를 필요로 하는 대상체에서, 지도모양 위축증, 습성 연령-관련 황반 변성, 건성 연령-관련 황반 변성, 및/또는 당뇨성 망막증의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 상기 방법은 본원에 기재된 임의의 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화학식 I-B 또는 1-C, 또는 화합물 I-1 내지 I-10 중 임의의 하나), 예컨대 상기 실질적으로 순수한 화학식 I의 화합물, 또는 본원에 기재된 무정형 화합물 I-1을 포함하는 임의의 약학 조성물을 치료적 유효량으로 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시태양에서, 본원에 기재된 상기 화학식 I의 화합물 또는 상기 약학 조성물은 경구, 비내, 폐, 직장, 협측, 질, 안구, 국소, 비경구 또는 경피 경로를 통해 대상체에게 투여된다. 일부 실시태양에서, 상기 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화학식 I-B 또는 1-C, 또는 화합물 I-1 내지 I-10 중 임의의 하나) 또는 본원에 기재된 상기 약학 조성물이 하기 기술의 실현을 위해 충분한 양으로 대상체에게 투여된다: (1) 망막 색소 상피 세포에서 Nox-4, VEGF, VEGFR1, VEGFR2, Ang2, EPO 및 EPOR로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 단백질의 발현 저해; (2) 망막 색소 상피 세포에서 Ang 1, Tie2 또는 둘 모두의 발현 증가.

[0187] 일부 실시태양에서, 본 발명은 탈모증의 치료를 필요로 하는 대상체에서 탈모증의 치료 방법을 제공한다. 일부

실시태양에서, 상기 방법은 본원에 기재된 임의의 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화학식 I-B 또는 1-C, 또는 화합물 I-1 내지 I-10 중 임의의 하나), 예컨대 상기 실질적으로 순수한 화학식 I의 화합물, 또는 본원에 기재된 무정형 화합물 I-1을 포함하는 약학 조성물을 치료적 유효량으로 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시태양에서, 본원에 기재된 상기 화학식 I의 화합물 또는 상기 약학 조성물은 경구, 비내, 폐, 직장, 협측, 질, 안구, 국소, 비경구 또는 경피 경로를 통해 대상체에게 투여된다. 일부 실시태양에서, 본원에 기재된 상기 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화학식 I-B 또는 1-C, 또는 화합물 I-1 내지 I-10 중 임의의 하나) 또는 상기 약학 조성물은 두피와 모낭에서 IL-6의 발현을 저해하기에 충분한 양으로 대상체에게 투여된다.

[0188] 일부 실시태양에서, 본원에 기재된 상기 화학식 I의 화합물 또는 상기 약학 조성물은 또한 MyD88(myddosome 복합체) 및/또는 RIP1에 의해 매개되는 염증 신호전달 경로에서 IκB의 분해를 저해하는데 사용될 수 있으며, 그 결과로 NF-κB가 세포핵으로 운송되는 것을 막아, 사이토카인 및 케모카인(예를 들어, G-CSF, IL-2, SCF, VEGF, CX3CL1, IGFBP5, IGFBP6, IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-9, MCP-1, MIP-3α, IL12p40/70, MIG, TNF-α, 및 VCAM-1)의 발현을 억제하고 이의 발현 시 야기될 수 있는 염증 반응을 예방한다. 따라서, 일부 실시태양에서, 본 발명은 또한 (1) 염증 신호전달 복합체 MyD88의 형성을 억제하는 방법; (2) Pellino-1에 의해 매개되는 염증 신호전달 복합체의 형성을 억제하는 방법; (3) 염증 신호전달 복합체 Rip1의 형성을 억제하는 방법; (4) G-CSF, IL-2, SCF, VEGF, CX3CL1, IGFBP5, IGFBP6, IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-9, MCP-1, MIP-3α, IL12p40/70, MIG, TNF-α, 및 VCAM-1으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 단백질의 발현을 억제하는 방법; 및/또는 (5) 세포 내에서 NF-κB의 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시태양에서, 상기 방법은 본원에 기재된 임의의 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화학식 I-B 또는 1-C, 또는 화합물 I-1 내지 I-10 중 임의의 하나), 예컨대 상기 실질적으로 순수한 화학식 I의 화합물, 또는 본원에 기재된 임의의 상기 약학 조성물, 예컨대, 무정형 화합물 I-1을 포함하는 장용 코팅된 조성물의 유효량을 세포와 접촉시키는 것을 포함한다.

[0189] 본원에 기재된 상기 화학식 I의 화합물 또는 상기 약학 조성물은 본원에 기재된 상기 방법에 대한 유일한 약물(intervention)로 사용될 수 있다. 그러나, 일부 실시태양에서, 본원에 기재된 상기 화학식 I의 화합물 또는 상기 약학 조성물은 또한 각각의 방법에 대한 다른 치료법 또는 약물과 함께 사용될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 상기 화학식 I의 화합물 또는 상기 약학 조성물은 다른 약물과 조합하여 동시에, 순차적으로, 또는 이외의 다른 병용 투여법으로 사용될 수 있다.

[0190] **정의**

[0191] 달리 정의되어 있지 않은 한, 본원에 사용된 기술 용어들과 과학 용어들은 본 발명 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 보편적으로 이해되는 의미로 정의된다. 본 발명에서 사용된 용어들 다수가 일반적으로 어떤 의미를 가지는지는 하기의 문헌들을 참고할 수 있다: 문헌 [The Cambridge Dictionary of Science and Technology (Walker ed., 1988)]; [The Glossary of Genetics, 5th Ed., R. Rieger et. al. (eds.), Springer Verlag (1991)]; 및 [Hale & Marham, The Harper Collins Dictionary of Biology (1991)]. 하기의 용어들은 달리 정의되지 않는 한 하기에 설명된 의미를 가진다.

[0192] 특별히 기재되어 있거나 문맥상 명백한 경우가 아니라면, 본원에 사용된 용어 "또는"은 포함적인 의미로 사용된다. 특별히 기재되어 있거나 문맥상 명백한 경우가 아니라면, 본원에 사용된 용어 "일", "한", "하나", "하나의", "그"는 단수 또는 복수의 의미로 사용된다. 예를 들어, "하나의 화합물(a compound)"은 화합물들의 혼합물을 포함하며; "하나의 담체(a carrier)"는 둘 이상의 담체의 혼합물을 포함한다.

[0193] 특별히 기재되어 있거나 문맥상 명백한 경우가 아니라면, 본원에 사용된 용어 "약(about)"은 이 기술 분야에서 통상적으로 허용되는 오차 범위, 예를 들어, 평균의 2 표준편차 이내로 이해된다. 일 실시태양에서, "약"은 언급된 값의 20 % 이내로 이해될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 특정 값의 "약"은 또한 기술된 값을 포함하며, 예를 들어 약 10 %는 10 %를 포함한다. 문맥상 명확하지 않는 한, 본원에서 제공되는 모든 수치는 용어 "약"으로 수정된다.

[0194] 본원에서 사용된 용어 "활성 성분", "약물" 및 "약학 제제"는 본원에 기재된 임의의 수단으로 대상체(예를 들어,인간 또는 동물)에 투여될 때, 원하는 약리학적 효과(예를 들어, 염증의 감소)를 유도하는 화학 물질 또는 화합물을 지칭하는 것으로 상호교환적으로 사용된다.

[0195] 본원에 사용된 용어 "첨가제"는 본원의 조성물 및 제형에 첨가될 수 있는 추가적인 성분을 지칭하는 것으로 사용된다. 예를 들어, 상기 첨가제는 부형제(예, 하나 이상의 부형제), 항산화제(예, 하나 이상의 항산화제), 안정화제(예, 하나 이상의 안정화제), 방부제(예, 하나 이상의 방부제), pH 조절제 및/또는 완충제(예, 하나 이상

의 pH 조절제 및/또는 완충제), 강장 조절제(예, 하나 이상의 강장 조절제), 증점제(예, 하나 이상의 증점제), 현탁제(예, 하나 이상의 현탁제), 결합제(예, 하나 이상의 결합제), 점도 상승제(예, 하나 이상의 점도 상승제) 등을 포함할 수 있으나, 단 상기 첨가제 성분은 치료하고자 하는 특정 증상에서 약학적으로 허용가능한 것이다. 또한 상기 첨가제는 가공제와 약물 전달 조절제 및 인핸서, 예를 들어, 인산 칼슘, 스테아르산 마그네슘, 탈크, 단당류, 이당류, 전분, 젤라틴, 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 나트륨 카르복시 메틸 셀룰로오스, 덱스트로스, 히드록시프로필-베타-시클로덱스트린, 폴리비닐피롤리디논, 저융점 왁스, 이온 교환 수지 등, 및 이들 중 2 이상의 조합을 포함할 수 있다. 기타 약학적으로 허용가능한 부형제는 본원에 참고문헌으로 인용된 문헌 ["Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Pub. Co., New Jersey (1991)] 및 "Remington: The Science and Practice of Pharmacy," Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 20th edition (2003) 및 21st edition (2005)]에 기술되어 있다. 본원에 기술된 첨가제는 임의의 적합한 양으로 사용될 수 있다.

[0196] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "투여하는" 또는 "투여"는 임의의 특정 경로로 제한되지 않는다. 예를 들어, "투여하는"은 대상체에게 경구 투여, 좌제 투여, 국소 투여, 정맥 투여, 비경구 투여, 복강 투여, 근육 투여, 병변 투여, 경막내 투여, 비내 투여, 피하 투여 또는 예를 들어 미니 삼투 펌프같은 지연 방출 장치의 삽입을 포함할 수 있다. 일부 실시태양에서, 투여는 비경구 및 경점막 전달, 예를 들어 경구, 비내, 폐, 직장, 협측, 질, 안구, 국소 또는 경피 경로를 포함한다.

[0197] 본원에 사용된 용어 "항산화제"는 어떤 형태의 세포 손상 및/또는 산화를 예방하거나 또는 지연시킬 수 있는 인공 또는 천연 물질을 포함한다. 항산화제는 과일 및 채소를 포함한 많은 식품에서 발견된다. 항산화제는 또한 식이보충제로 이용가능하다. 항산화제의 예에는 베타-카로틴, 루테인, 리코펜, 셀레늄, 비타민 A, 비타민 C, 및 비타민 E가 포함될 수 있다. 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가지는 자에게 공지된 다른 항산화제 또한 이용될 수 있다. 본원에 기술된 항산화제는 임의의 적합한 양으로 사용될 수 있다.

[0198] 본원에 사용된 용어 "병용 투여(co-administer)"는 본원에 기술된 화합물 또는 조성물을 본원에 기술된 추가적인 치료제 또는 활성제 또는 첨가제와 동시에, 이들보다 이전에 또는 이후에 투여하는 것을 의미한다. 본 발명에서의 화합물 또는 조성물은 환자에게 단독 또는 병용 투여될 수 있다. 병용 투여는 상기 화합물을 개별적으로 또는 (하나 이상의 다른 화합물 또는 제제와) 조합하여, 동시 또는 순차적 투여를 포함하는 것을 의미한다. 바람직하게는, 본 발명의 제형은 다른 활성 물질과 조합될 수 있다.

[0199] 본원에 사용된 용어 "동시 투여"는 약물 지속 시간이 적어도 일부 중복되는 것을 포함한다. 예를 들어, 두 제제(예: 생물학적 활성을 지닌 본 발명의 임의의 제제 또는 제제의 군)를 동시에 투여하는 경우, 이들의 투여는 일정한 바람직한 시간 내에 수행된다. 상기 제제의 투여는 같은 날에 시작되고 종료될 수 있다. 이 두 제제가 적어도 한 번 같은 날에 투여되는 한, 한 제제는 다른 제제보다 하루나 수일 앞서 투여될 수 있다. 마찬가지로, 두 제제가 적어도 한 번 같은 날에 투여되는 한, 한 제제가 다른 제제보다 길게 투여될 수 있다. 상기 생리활성제가 매일 같은 시간에 투여되지 않은 경우에도 동시 투여에 포함되는 것으로 여겨질 수 있다.

[0200] 본원에 사용된 용어 "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 바람직한 생물학적 효과, 예컨대, 임상 결과를 포함하는 유익한 결과에 충분한 양이다. "유효량"은 문맥에 따라 그 의미가 정해진다. 유효량은 당해 기술 분야에 알려진 요인, 예를 들어 치료받는 대상체의 질병 상태, 연령, 성별 및 몸무게에 따라 달라질 수 있다. 수 개의 분할 용량이 매일 투여될 수 있거나, 또는 상기 용량은 치료 상황의 긴급도에 나타낸 바에 따라 비례적으로 감소될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물, 조성물/제형은 치료적 유효량을 달성하는 데에 필요한 만큼의 빈도로 투여될 수 있다.

[0201] 본원에 사용된 용어 "젤(gel)"은 쉽게 흘러내리는 액체가 아니고, 고체도 아닌 물질을 지칭한다. 젤은 천연물 또는 합성물로부터 형성될 수 있다. 젤은 형태성이 없거나, 또는 어느 정도의 복굴절성과 약간의 형태성을 갖는 액정의 특성을 가질 수 있다. 젤은 국소 투여될 수 있다.

[0202] 본원에 사용된 용어 "염증성 장 질환"은 일반적인 의학 의미를 지니며, 대장 및/또는 소장의 염증 상태의 일 군을 지칭한다. 염증성 장 질환의 예로는 크론병, 궤양성 대장염, 요네병(Johne's disease), 베체트병(Behcet's disease), 콜라겐성 대장염, 전향성 대장염, 불확실성 대장염, 감염성 대장염, 허혈성 대장염, 림프성 대장염 및 위장관과 밀접히 관련된 질환 또는 장애를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0203] 본원에서 사용된 용어 "억제하는" 또는 "방지하는"은 화합물 또는 조성물이 특정 생물학적 과정의 활성을 감소, 지연, 정지 또는 방지하는 능력을 지칭한다. 예를 들어, 생물학적 과정의 활성을 억제한다는 것은 상기 활성을 적어도 약 10 %, 적어도 약 25 %, 적어도 약 30 %, 적어도 약 40 %, 적어도 약 50 %, 적어도 약 60 %, 적어도

약 70 %, 적어도 약 75 %, 적어도 약 80 %, 또는 적어도 약 100 %까지 감소시키는 것을 의미할 수 있다.

[0204] 본원에 사용된 용어 "젤리(Jelly)"는 젤의 한 군으로서, 액체가 침투한 소형 무기 입자 또는 대형 유기 분자로 구성된 현탁액으로 이루어져 있고, 구조적 일관성이 있는 매트릭스가 높은 함량의 액체, 일반적으로 물을 함유하는 반고체 시스템이다.

[0205] 본원의 투여 형태의 문맥에서 사용된 용어 "액체"는 액체 상태의 조성물로 이루어진 투여 형태를 지칭한다. 일 실시태양에서, "액체"는 따를 수 있고; 실온에서 용기에 부으면 용기의 형태에 따라 유지된다. 액체는 뉴턴 또는 슈도가소성(pseudoplastic) 유동 거동을 나타낸다. 어떤 실시태양에서, 본원에 사용된 용어 "반 액체(semi-liquid)"는 액체 및 다른 제형(예, 현탁액, 에멀젼, 용액, 크림, 젤, 젤리 등)의 둘 다의 성질을 지닐 수 있다.

[0206] 본원에 사용된 용어 "골수 분화 일차 반응 유전자 88" 또는 "MYD88"는 사람에서 MYD88 유전자에 의해 암호화되는 단백질이다. MyD88은 선천적 면역 반응 및 후천적 면역 반응에서 중심이 되는 역할을 한다. 이 단백질은 인터루킨-1 및 Toll-유사 수용체 신호전달 경로에서 필수적인 신호전달기로 작용한다. 상기 신호전달 경로들은 수많은 전염증성 유전자들의 활성화를 조절한다. 암호화된 단백질은 N-말단 데스 도메인(death domain) 과 C-말단 Toll-인터루킨1 수용체 도메인으로 구성되어 있다.

[0207] 본원에 사용된 용어 "연고"는 질병, 증상 또는 상태(예, 염증성 장 질환)의 치료 목적으로 사용될 수 있는 높은 점도의 액체 또는 반고체 제형을 지칭한다.

[0208] 본원에 사용된 용어 "약학적으로 허용가능한 담체"는 생리학적으로 양립가능한 임의의 모든 용매, 분산매, 코팅제, 항균제 및 항진균제, 등장화제 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 담체의 종류는 사용하고자 하는 투여 경로에 따라 선택할 수 있다. 예를 들어, 약학적으로 허용가능한 담체는 멸균 수용액 또는 분산액, 및 멸균 국소 용액 또는 분산액을 즉석으로 제조할 수 있는 멸균 분말을 포함한다. 약학적 활성 성분에 대한 상기 매질 및 제제의 사용은 당해 기술 분야에 주지되어 있다. 이러한 매질 또는 제제가 본원에 기재된 화합물, 조성물 또는 제형과 양립불가능한 것이 아니라면, 예를 들어, 안과용 조성물에서의 임의의 통상의 매질 또는 제제가 고려된다.

[0209] 본원에 사용된 용어 "약학적 담체" 또는 "담체"는 사용되는 용량 또는 농도에서 그에 노출된 세포 또는 포유류에 독성을 나타내지 않는 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 안정제를 포함할 수 있다. 일부 실시태양에서, 생리학적으로 허용가능한 담체는 pH 완충 수용액이다. 생리학적으로 허용가능한 담체의 예로는 완충액, 예컨대 포스페이트, 시트레이트, 및 기타 유기산; 아스코브산을 포함하는 항산화제; 저분자 폴리 펩티드(약 10 개 미만의 잔기); 단백질, 예컨대 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린; 친수성 중합체, 예컨대 폴리비닐피롤리돈; 아미노산, 예컨대, 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 아르기닌 또는 리신; 글루코오스, 만노오스 또는 덱스트린을 포함하는 단당류, 이당류, 및 기타 탄수화물; 킬레이트제, 예컨대 EDTA; 당 알코올, 예컨대 만니톨, 소르비톨; 염-형성 카운터 이온, 예컨대 나트륨; 및/또는 비이온성 계면 활성제, 예컨대 트윈(Tween)™, 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 및 플루로닉스(Fluronics)가 포함된다. 일부 실시태양에서, 또한, "약학적으로 허용가능한" 성분(활성 성분 또는 부형제 또는 담체)는 미국 연방 정부 또는 미국 주정부의 규제 기관 또는 미국 이외 다른 나라의 해당 기관에 의해 승인되었거나 승인가능하거나, 또는 동물, 더욱 특히 사람에서의 사용을 위해 미국 약전이나 또는 일반적으로 인정되는 다른 약전에 기록되어 있는 성분을 의미한다.

[0210] 본원에 사용된 용어 "pH 조절제" 또는 "완충제"는 pH 조절제로 유용한 화합물 또는 완충액(buffer)을 지칭한다. 그 예에는 글리세롤 완충액, 시트레이트 완충액, 보레이트 완충액, 아세테이트 완충액, 글루코네이트 완충액, 포스페이트 완충액, 시트르산-포스페이트 완충액 등이 포함되나, 이들로 제한되지 않는다. 상기 pH제 또는 완충제는 적합한 양으로 사용될 수 있다.

[0211] 본원에 사용된 용어 "방부제"는 본 발명의 화합물, 조성물, 또는 제형에 바람직하지 못한 화학적 변화를 방지하는 물질 또는 화학물질을 지칭한다. 적합한 방부제는 예를 들어, 벤잘코늄 클로라이드, 티메로살, 클로로부탄올, 메틸 파라벤, 프로필 파라벤, 페닐에틸 알콜, 에데테이트 디소디움 소르브산, 오나머 엠 폴리콰트(Onamer M Polyquat), 세틸 브로마이드, 세틸 피리디늄 클로라이드, 벤질 브로마이드, EDTA, 페닐 수은 니트레이트, 페닐 수은 아세테이트, 티메로살, 메티올레이트, 아세테이트 및 페닐 수은 보레이트, 폴리믹신 B 설페이트, 메틸 및 프로필 파라벤, 4급 암모늄 클로라이드, 소듐 벤조에이트, 소듐 프로피오네이트, 소듐 퍼보레이트 및 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가지는 자에게 알려져 있는 기타 제제, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 상기 방부제는 적합한 양으로 사용될 수 있다.

[0212] 본원에 사용되는 범위는 그 범위 내의 모든 값들에 대한 약칭(shorthand)으로 이해된다. 예를 들어, 1 내지 50의 범위는, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25,

26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 또는 50으로 이루어지는 군으로부터의 임의의 숫자, 숫자들의 조합, 또는 하위 범위(sub-range) 뿐 아니라, 상기 정수들 사이에 존재하는 모든 소수 값, 예를 들어, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8 및 1.9 역시 포함하는 것으로 이해된다. 하위 범위의 경우, 상기 범위의 어느 한 끝점으로부터 연장되는 "내포된 하위 범위(nested sub-range)"가 특별히 고려된다. 예를 들어, 1 내지 50의 예시 범위의 내포된 하위 범위는 한쪽 방향으로는 1 내지 10, 1 내지 20, 1 내지 30, 1 내지 40을, 또는 반대 방향으로는 50 내지 40, 50 내지 30, 50 내지 20, 50 내지 10을 포함할 수 있다.

[0213] 본원의 상기 범위는 제1 수치의 근사치(about)로부터 및/또는 제2 수치의 근사치(about)까지로 표현될 수 있다. 이러한 범위를 표현할 때, 제1 수치부터 제2 수치까지의 범위를 포함한다. 마찬가지로, 상기 수치가 "약(about)"을 사용하여 근사치로 표현되는 경우, 그 특정 수치는 또다른 측면을 형성하는 것으로 이해된다. 어떤 수치 범위의 하한치와 상한치는 각각 독립하여 의미를 가지기도 하고, 서로 연관되어 의미를 가지기도 한다. 본원에 사용된 많은 수치들은 각 수치 자체들은 물론 그 수치들의 근사치들을 의미하는 것으로 이해된다. 또한 본원에서 데이터는 다양한 많은 형태로 표현되어 있고, 이들 데이터는 최종값들을 의미하기도 하고, 초기값들을 의미하기도 하며, 각 데이터 값들의 조합에 의한 범위들을 의미하기도 한다. 예를 들어, 특정 데이터 값 "10" 및 "15"가 기재된 경우라면, 10 초과, 이상, 미만, 이하, 또는 10 그 자체, 15 초과, 이상, 미만, 이하, 또는 15 그 자체, 10 및 15의 사이가 기재된 것으로 이해된다. 또한 두 특정 단위 수치들 사이에 있는 각각의 단위 또한 개시된 것으로 이해된다. 예를 들어, 10 및 15가 기재된 경우, 11, 12, 13 및 14도 역시 기재된 것이다.

[0214] 본원에 사용된 용어 "수용체 상호작용 단백질" 또는 "RIP1"는 세포의 생존 및 사멸의 결정적 조절인자인 단백질 키나아제를 기술한다. RIP1 및 RIP2 역시 데스 도메인(death domain) 수퍼패밀리에 속하는 C-말단 도메인을 가지고 있어, 다양한 신호전달 경로를 개시하는 대형 단백질 복합체에 대한 동원(recruitment)을 허용한다.

[0215] 본원에 사용된 용어 "반고체 젤"은 반고체이다. 반고체 제형의 겉보기 점도는 농도에 따라 증가할 수 있다.

[0216] 본원에 사용된 용어 "순차적 투여"는 두 제제(예, 상기 화합물 또는 조성물)을 같은 날에 별도로 투여하거나, 또는 같은 날에 투여하지 않는 경우(예: 여러 날 연속으로 투여하는 경우)도 포함한다.

[0217] 본원에 사용된 용어 "용액"은 하나의 용매 또는 상호 혼화성인 용매 혼합물에 용해된 하나 이상의 화학 성분을 함유하는 투명하고 균일한 액상 투여 형태일 수 있다. 일 실시태양에서, 용액은 적절한 용매 또는 상호 혼화성인 용매 혼합물에 녹아 있는 하나 이상의 화학 성분을 포함하는 액상 제제이다. 용액 중 의약 물질의 분자는 균일하게 분산되어 있기 때문에, 투여 형태로서 용액의 사용은 일반적으로 용액을 희석하거나 또는 다르게는 혼합할 때 균일한 투여 용량의 보장 및 투여량의 우수한 정확도를 제공한다.

[0218] 본원에 사용된 용어 "용매"는 수용성 또는 비수용성일 수 있다. 수용성 용매는 물 만으로 구성될 수 있고, 물 및 하나 이상의 혼화성 용매로 구성될 수 있고, 용해되어 있는 용질, 예컨대 당, 완충액, 염 또는 다른 부형제를 포함할 수도 있다. 일부 실시태양에서, 비수용성 용매에는 메탄올, 에탄올, 프로파놀과 같은 단쇄 유기 알콜, 아세톤과 같은 단쇄 케톤, 및 글리세롤과 같은 폴리 알콜을 포함할 수 있다. 용매는 적합한 양으로 존재할 수 있다.

[0219] 본원에 사용된 용어 "대상체" 또는 "환자"는 사람 또는 동물, 예컨대 포유 동물을 의미한다. "대상체"는 말, 개, 고양이, 돼지, 염소, 토끼, 햄스터, 원숭이, 기니피그, 래트, 마우스, 도마뱀, 뱀, 양, 가축, 물고기 및 새를 포함하는 동물을 포함할 수 있다. 환자는 사람인 대상체를 지칭할 수 있다.

[0220] 본원에 사용된 용어 "현탁액"은 액체 비히클에 분산된 고체 입자를 포함하는 액상 투여 형태이다.

[0221] 본원에 사용된 용어 "증상/증후군(syndrome)"은 지속적으로 함께 발생하는 증상의 군 또는 연관된 여러 증상을 특징으로 하는 상태를 지칭한다. 증상(예, 염증성 장 증후군)은 상호 연관되어 있고 종종 특정 질병과 관련되어 있는 일련의 의학적 증상 및 증후군일 수 있다. 한편, 질병은 기저 원인이 명확히 정의된 건강 상태일 수 있다. 반면, 증상/증후군('함께 뛰다'를 의미하는 그리스어로부터 유래)은 다수의 원인 불명 증상을 보일 수 있다. 이들은 기저에 질병이 있을 가능성 또는 심지어 질병으로 발전될 가망성을 암시할 수 있다.

[0222] 본원에 사용된 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료" 및 이 외 문법적으로 동등한 용어들은 질병, 상태(예, 염증성 장 질환) 또는 증상의 경감, 완화, 개선, 또는 예방, 추가적 증상의 예방, 증상의 기저 대사 원인의 개선 또는 예방, 질병 또는 증상의 억제, 예를 들어, 질병 또는 증상의 발병 중지, 질병 또는 증상의 완화, 질병 또는 증상의 퇴행 유도, 질병 또는 증상에서 비롯된 상태의 완화, 또는 질병 또는 상태의 증상의 중단을 포함하며, 예방을 포함하는 것으로 의도된다. 상기 용어는 또한 치료 효과 및/또는 예방 효과를 달성하는 것을 포함한

다. 치료 효과란 치료하고자 하는 기저의 장애의 근절 또는 개선을 의미한다. 치료 효과는 또한 기저의 장애와 연관된 생리적 증상 중 하나 이상의 근절 또는 개선으로 달성되며, 환자가 아직 기저 장애를 앓고 있을 수 있는 경우에도 환자에게서 개선이 관찰된다.

[0223] 본원에 사용된 용어 "점도"는 유체의 유동에 대한 저항성을 지칭한다. 점도제는 예를 들어, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐피롤리돈, 메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 히드록시에틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 기타 당해 기술 분야에서 통상의 지식을 가지는 자에게 알려진 성분 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0224] **실시예**

[0225] 하기 실시예는 오직 본 발명을 설명하려는 목적으로만 제시되며 본 발명의 범위가 실시예로만 제한되는 것은 아니다.

[0226] **실시예 1. 일반적인 방법**

[0227] 특정 출발 물질 및 시약은 상업적인 경로를 통해 입수가능하며 그대로 사용될 수 있다. 예를 들어, 크레모포어(Cremophor) RH 40, Tween 80, 메글루민은 Sigma (Headquarter, Milwaukee)를 통해 구입할 수 있다.

[0228] 본원의 실시태양의 다양한 출발 물질, 중간체 및 화합물은 적절한 경우 침전, 여과, 결정화, 증발, 증류 및 크로마토그래피와 같은 통상적인 기술을 사용하여 단리 및 정제될 수 있다. 이들 화합물의 특성 평가는 융점, 질량 스펙트럼, 핵 자기 공명 및 다양한 다른 분광 분석과 같은 통상적인 방법을 사용하여 수행될 수 있다.

[0229] 본원의 다양한 고체 형태의 X-선 분석은 Bruker의 X-선 분말 회절, D8 advance를 사용하여 수행될 수 있다. 전형적인 방법을 하기에 나타낸다: 관: Cu: K-알파 (λ=1.54179Å); 발전기: 전압: 40 kV; 전류: 40 mA; 스캔 범위: 4 내지 40도; 샘플 회전 속도: 15 rpm; 스캐닝 속도: 10 °/분. 결과는 2Θ±0.2 °로 보고된다.

[0230] 시차주사 열량분석법(DSC)은 TA Instruments의 Q2000 모델을 사용하여 실행할 수 있다. 일 전형적인 방법에서, 샘플은 30℃ 내지 300℃에서 10℃/분으로 가열된다.

[0231] 열중량 분석(TGA)은 TA Instruments의 Q5000IR 모델을 사용하여 실행할 수 있다. 일 전형적인 방법에서, 샘플은 실온 내지 300 ℃에서 10 ℃/분으로 가열된다.

[0232] HPLC 분석은 Agilent의 Zorbax SB-C8 (250 * 4.6mm, 5㎛)을 사용하는 Agilent 시스템을 사용하여 수행할 수 있다. 일 전형적인 이동상은 하기 표에 따른 농도 구배 및 약 1 mL/분의 유속을 갖는 아세토니트릴 (0.2 % TFA) 및 물 (0.2 % TFA)를 포함한다.

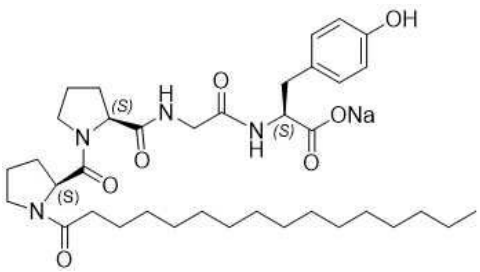
표 1

[0233]

시간 (분)	A: 물 중 0.2 % TFA (v/v)	B: ACN 중 0.2 % TFA (v/v)
0.00	90	10
5.00	30	70
20.00	5	95
20.10	90	10
25	90	10

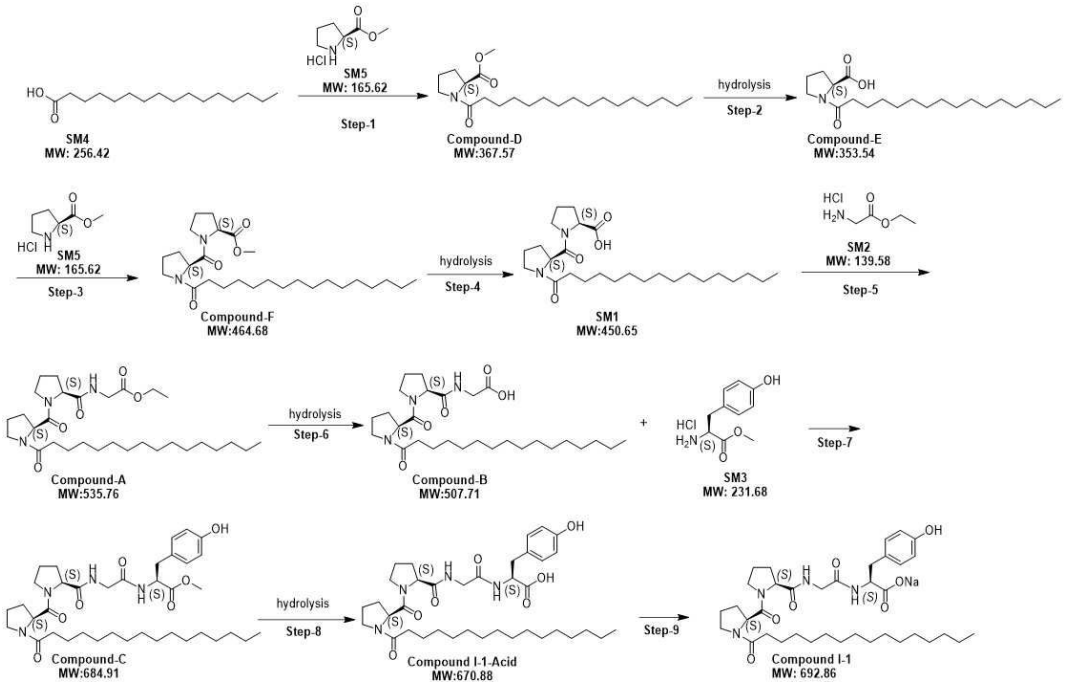
[0234] 다른 파장, 예를 들어 220 nm가 검출에 사용될 수 있다. 통상의 기술자는 적절한 경우 HPLC 방법을 조절할 수 있다.

[0235] **실시예 2A. 화합물 I-1의 제조**

[0236] 

[0237] 화합물 I-1을 하기 반응식 3에 따라 합성하였다:

[0238] [반응식 3]

[0239] 

[0240] 화합물 I-1-산은 US2017/0008924로 공개된 미국 특허 출원 제15/205,853호에 기술된 절차에 따라 SM4 및 SM5로부터 시작하여 제조되었으며, 상기 특허의 내용 전체가 본원에 참고문헌으로 포함된다.

[0241] **중간체의 재결정화**

[0242] 반응식 3에서 화합물 I-1-산으로 유도된 몇몇 중간체는 재결정화를 통해 정제되었다. 구체적으로, 화합물 E를 에틸 아세테이트 (EtOAc) 및 n-헵탄 혼합물에서 재결정화 하였다. 화합물-D를 NaOH로 가수분해한 후, 산 처리를 하였다. 이어서 EtOAc를 사용하여 산성의 화합물-E를 추출하였다. 그 후에, 상기 EtOAc 용액을 물로 세척한 다음 브린으로 세척하여 EtOAc 용액 내에 조생성물을 생성하였다. 이어서, n-헵탄을 조생성물 용액에 첨가하며, 여기서 용매의 양은 EtOAc/n-헵탄의 비율이 약 1:4 내지 1:2이고 화합물 E의 농도는 약 화합물-E 1g/용매 4-6 ml가 되도록 조절하였다. 그런 다음 EtOAc/헵탄 혼합물을 65-25 ℃에서 약 0.5 내지 2 시간 동안 가열한 후 약 20-25 ℃로 냉각시켰다. 형성된 고체를 수거하고 건조하여 HPLC 면적에 따라 97.8 %의 순도의 순도를 갖는 화합물-E를 얻었다.

[0243] 화합물 B는 또한 EtOAc 및 n-헵탄을 사용하여 재결정화 되었다. 여기서, 상기 EtOAc 용액 중 조생성물(화합물-B 약 1 g/ 용액 4-6 ml)을 약 50 내지 55 ℃에서 약 0.5 내지 2 시간 동안 가열하였다. 이어서, n-헵탄을 약 50 내지 55 ℃ 에서 EtOAc 용액에 첨가하였다. EtOAc 대 n-헵탄의 최종 비율은 약 1:4 내지 1:2로 조정되었다. 그런 다음 상기 EtOAc/헵탄 혼합물을 50-55 ℃에서 약 0.5 내지 1 시간 동안 유지시킨 후에 약 15 내지 20 ℃로 냉각시켰다. 상기 형성된 고체를 수집하고 건조시켜 HPLC 면적에 따라 97.7 %의 순도를 갖는 결정형의 화합물-B를 얻었다.

[0244] **화합물 I-1-산의 재결정화 및 다형체**

[0245] 화합물 I-1-산 또한 재결정화되었다. NaOH로 화합물 C를 가수분해 한 후, 산 후처리과정(work-up)을 수행하였다. 조화합물 I-1-산을 고체로 수득하고, 이를 물, 아세톤 및 메틸 삼차 부틸 에테르(MTBE)로 세척하고 건조시켰다. 이어서, 상기 건조된 화합물 I-1-산을 아세트산 (아세트산 약 6 내지 10 ml 중 화합물 I-1-산 약 1 g)에 넣고 혼합물을 55 내지 65 ℃로 가열하여 재결정화하고 약 30 내지 40분 동안 상기 온도를 유지하였다. 상기 혼합물을 약 15 내지 25 ℃로 냉각시킨 후, 생성된 결정을 여과하고, MTBE로 세척하고, 건조시켜 HPLC 면적에 따라 97.8 %의 순도를 갖는 화합물 I-1-산을 수득하였다.

[0246] 화합물 I-1-산에 대한 다형체 스크리닝 연구를 수행하여 1형임을 확인하였다. 1형의 XRPD 분석을 도 1A에 나타내었다. 도 1B는 1형의 화합물 I-1-산의 TGA 및 DSC 분석을 도시한다. 도 1B에서 나타난 바와 같이, 145.4 ℃

및 172.2 ℃를 개시 온도로 하는 2개의 흡열 피크가 있었다. 25 내지 120 ℃에서 질량의 약 0.25 % 감소하였고, 120 ℃ 내지 150 ℃에서 질량의 약 0.42 %가 감소하였다. 동적 증기 수착 시스템(DVS)에 따라 1형은 비흡습성(0-80 % RH에서 중량 0.09 % 증가)인 것으로 밝혀졌다. DVS 테스트 후, XRPD 패턴은 변경되지 않았다.

[0247] 화합물 I-1-산은 또한 무정형으로 제조될 수 있다. 구체적으로, 화합물 I-1-산 약 2 g을 THF : H_2O = 1 : 1의 160 mL에 40 ℃에서 용해하여, 0.45 ㎛의 나일론 시린지 필터를 통해 투명한 플라스크로 여과하였다. 이어서 상등액을 동결 건조하여 백색 고체를 생성하였다. 상기 고체는 XRPD 분석(도 2)에 의해 무정형인 것으로 나타났다.

[0248] 무정형 화합물은 1-1-산은 용이하게 결정 1형으로 전환될 수 있다. 예를 들어, 무정형 화합물 I-1-산 약 20 mg을 메탄올 또는 에탄올에 현탁시키고 3 일 동안 40 ℃에서 계속 진탕하였을 때, 여과 및 건조하여 수득한 고체는 1형과 일치하는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0249] **화합물 I-1의 제조**

[0250] 화합물 I-1-산은 Na_2CO_3, $NaHCO_3$ 또는 NaOH 같은 나트륨 염기로 처리하여 화합물 I-1로 전환되었다. 구체적으로, 화합물 I-1-산 (250 g, 1 당량) 및 물 (200 mL)을 둥근 바닥 플라스크에 첨가하였다. 물 중 $NaHCO_3$ (94 g, 3 당량)이 첨가되었다. 상기 혼합물을 45 내지 50 ℃로 가열한 다음 수 시간 동안 교반하였다. 0 내지 5 ℃로 냉각시킨 후, 생성된 고체를 여과하였다. 이어서, 상기 고체를 아세톤으로 분말화(triturate)하였다. 혼합물을 여과하고 건조시킨 후, 화합물 I-1의 일 나트륨 염 결정을 수득하였으며 이는 물 또는 유기 용매를 사용하는 재결정을 통해 추가로 정제될 수 있다.

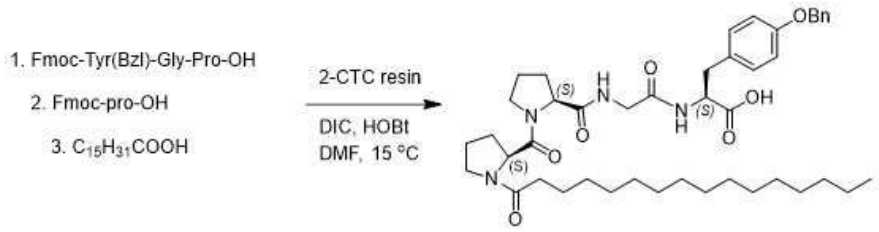
[0251] 플라스크 내의 화합물 I-1 및 물을 용해될 때까지 50 ℃로 가열하였다. 그런 다음 상기 용액을 0 내지 5 ℃로 냉각시키고 수 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 건조시킨 후, 추가로 정제된 화합물 I-1의 일 나트륨 염 결정을 수득하였으며, 이는 유기 용매 처리로 무정형으로 더 가공될 수 있다.

[0252] 구체적으로, 화합물 I-1 (230.00 g)을 THF (1L)에 용해시켰다. 이어서, 상기 혼합물을 감압 하에 40 내지 50 ℃에서 농축하였다; 이 과정을 3 회 반복하였다. 이 과정을 THF 대신 MTBE (1L)를 사용하여 3 회 반복하였다. 그 후, 얻어진 고체를 40~50 ℃에서 2 시간 동안 감압 건조하여 무정형 화합물 I-1 (203.00 g)을 수득하였다.

[0253] **실시예 2B. 화합물 I-1의 다른 제조**

[0254] 다르게는, 화합물 I-1은 고체상 펩티드 합성 및 용액상 합성의 조합을 통해 제조될 수 있다.

[0255] **1 단계. 화합물 I-1-산 (Bn)의 제조**



[0256]

[0257] 1. 레진 상 Fmoc-Tyr(Bzl)-Gly-Pro-OH (5 mmol), Fmoc-Pro-OH (2.53 g, 7.50 mmol) 및 HOBt (1.35 g, 10.0 mmol)을 100 mL의 고체상 반응기에 첨가하였다. 상기 혼합물에 DMF (50 ml) 및 DIC (1.26 g, 10.0 mmol)를 첨가하였다. N_2 브로윙을 15 ℃에서 2 시간 유지하여 용매를 제거하였다. 상기 레진을 DMF (20 ml×5)로 세척하였다.

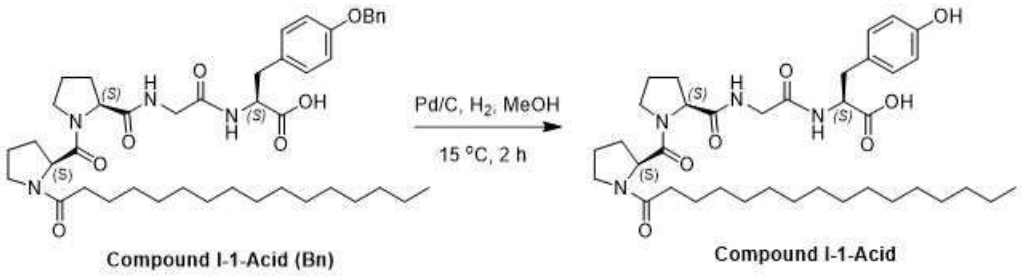
[0258] 2. DMF 중 20 % 피페리딘(2 ml, v/v)을 반응기에 첨가하였다. N_2 브로윙을 30 분 동안 지속하여 용매를 제거하였다. 상기 레진을 DMF (50 ml×5)로 세척하였다.

[0259] 3. 팔미트산 (1.92 g, 7.49 mmol) 및 HOBt (1.35 g, 9.99 mmol)를 반응기에 첨가하였다. 상기 혼합물에 DMF (50 mL) 및 DIC (1.26 g, 9.99 mmol)를 첨가하였다. N_2 브로윙을 2 시간 동안 유지하였다. 용매를 제거한 후 상기 레진을 DMF(50 ml×3) 및 EtOH (25 ml×2)로 세척하였다.

[0260] 4. 같은 양의 출발 물질 및 시약을 사용하는 동일한 방법으로 다른 배치를 제조하였다. 두 배치를 합하여 레진

을 100 ml 플라스크에 옮긴 후 DCM 중 20 % CF_3COOH (50 ml, V/V)을 플라스크에 첨가하였다. 30 분 동안 교반한 후, 혼합물을 여과하였다. 이 과정을 1회 이상 반복하고 레진을 DCM(20 ml × 2)으로 세척하였다. 상기 합해진 여과물을 감압하에 농축하여 조생성물(5.50 g)을 수득하였다. 조생성물 일부(5.00 g)를 바로 다음 단계에 사용하였다. 조생성물의 나머지(500 mg)는 분취용 HPLC(첨가제로서 0.1 % TFA)로 정제하여 **화합물 I-1-산(Bn)** (40 mg)을 백색 고체로 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 0.92 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.20-1.40 (24H,m), 1.52-1.66 (2H,m), 1.78-2.44 (10H,m), 2.89-3.21 (2H,m), 3.40-4.07 (6H,m), 4.32-4.71 (3H,m), 5.06 (2H,s), 6.94-6.98 (2H,m), 7.10-7.21 (2H,m), 7.27-7.49 (5H,m), 7.99-8.11 (1H,m). LC-MS; 계산치: 760.5, 실측치: 761.4 $[M+H]^+$.

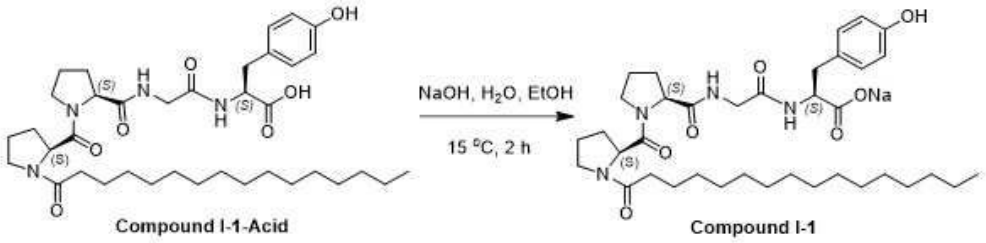
[0261] **2 단계. 화합물 I-1-산 제조**



[0262]

[0263] MeOH (20 ㎖) 중 **화합물 I-1-산 (Bn)** (2.50g, 3.29mmol)의 용액에 Pd/C (250 mg, 10 % 습윤, 10 % mol)을 질소 하에 첨가하였다. 상기 현탁액을 수차례 H_2 퍼징하여 H_2 (15psi) 하에 15 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 분취용 HPLC로 정제하여 옅은 적색 고체인 **화합물 I-1-산** (400 mg)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 0.92 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.20-1.40 (24H, m), 1.51-1.69 (2H, m), 1.79-2.47 (10H, m), 2.82-3.51 (2H, m), 3.38-4.11 (6H, m), 4.33-4.73 (3H, m), 6.63-6.76 (2H, m), 6.98-7.10 (2H, m), 7.83-8.16 (1 H, m), 8.30-8.72 (1H, m).

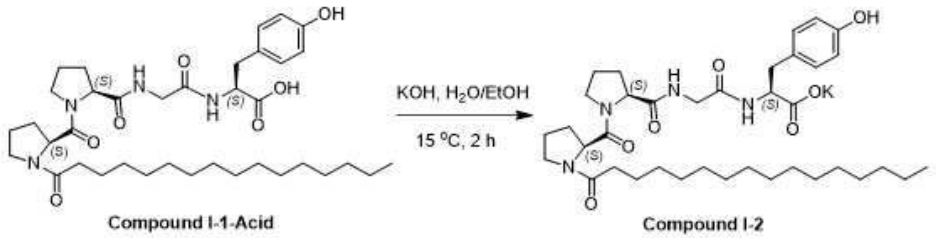
[0264] **STEP 3. 화합물 I-1 제조**



[0265]

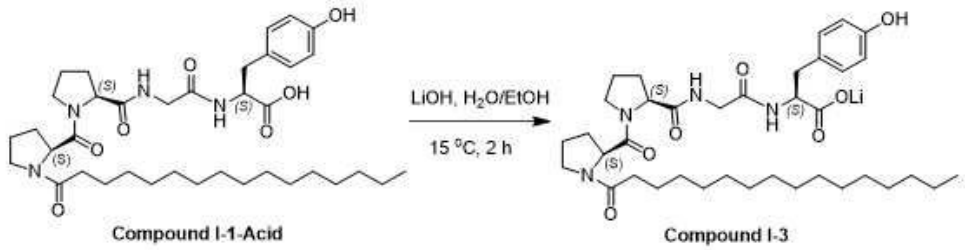
[0266] EtOH (1 ml) 및 H_2O (1 ml) 중 화합물 I-1-산(100 mg, 0. 149mmol)의 용액에 NaOH (물 중 0.1 M, 1.49 ml)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 15 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. EtOH는 감압 하에 제거되었다. 남은 물을 동결건조하여 제거하여 백색 고체의 화합물 I-1 (60 mg)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 50.8 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.13-1.30 (24H, m), 1.34-1.52 (2H, m), 1.58-2.31 (10H, m), 2.70-2.83 (1H, m), 2.84-2.96 (1H, m), 3.43-3.54 (3H, m), 3.55-3.77 (3H, m, 수분 신호와 중첩), 3.87-4.75 (3H, m), 6.54-6.58 (2H, m), 6.86-6.93 (2H, m), 7.33-7.58 (1H, m), 8.06-8.24 (1H, m), 9.21 (1H, brs). LC-MS; 계산치: 692.4, 실측치: 671.4 (유리 산의 $[MH]^+$).

[0267] **실시예 2C. 화합물 I-2의 제조**

[0268] 

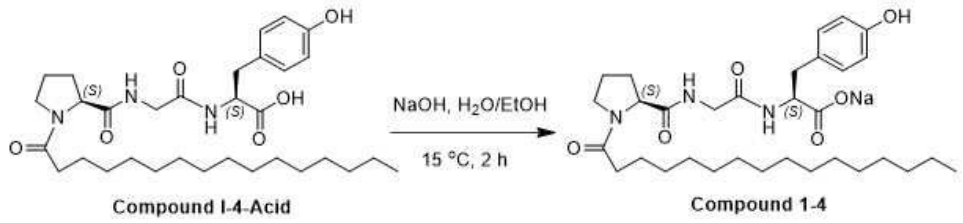
[0269] 실시예 2B에 제시된 화합물 I-1에 대해 사용된 것과 거의 동일한 절차에 따라 화합물 I-2를 합성하였다. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 0.86 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.13-1.54 (26H, m), 1.58-2.31 (10H, m), 2.70-3.00 (2H, m), 3.21-3.62 (6H, m), 3.80-4.75 (3H, m), 6.53-6.59 (2H, m), 6.85-6.91 (2H, m), 7.26-7.47 (1H, m), 8.05-8.25 (1H, m), 9.36 (1H, brs). LC-MS; 계산치: 708.4, 실측치: 671.4 (유리 산의 $[MH]^+$).

[0270] **실시예 2D. 화합물 I-3의 제조**

[0271] 

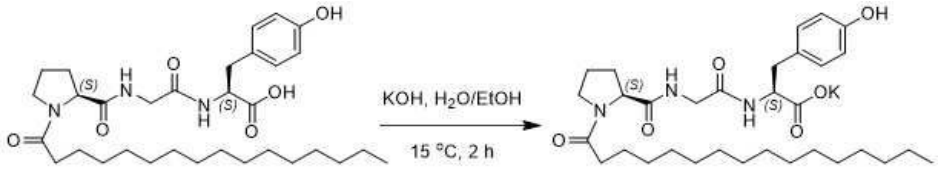
[0272] 실시예 2B에 제시된 화합물 I-1에 대해 사용된 것과 거의 동일한 절차에 따라 화합물 I-3을 합성하였다. ^{1}H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 0.86 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.0-1.51 (26H, m), 1.58-2.31 (10H, m), 2.70-3.04 (2H, m), 3.19-3.58 (6H, m), 3.87-4.75 (3H, m), 6.55-6.60 (2H, m), 6.86-6.94 (2H, m), 7.29-7.58 (1H, m), 7.90-8.25 (1H, m), 9.26 (1H, brs). LC-MS; 계산치: 676.4, 실측치: 671.4 (유리 산의 $[MH]^+$).

[0273] **실시예 2E. 화합물 I-4의 제조**

[0274] 

[0275] 실시예 2B에 제시된 화합물 I-1에 대해 사용된 것과 거의 동일한 절차에 따라 화합물 I-4를 합성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.79-0.90 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.15-1.33 (24H, m), 1.36-1.53 (2H, m), 1.74-2.05 (4H, m), 2.08-3.30 (2H, m), 2.73-2.85 (1H, m), 2.87-2.95 (1H, m), 3.41-3.71 (4H, m, 수분 신호와 중첩), 3.84-3.95 (1H, m), 4.20-4.37 (1H, m), 6.50-6.67 (2H, m), 6.81-7.02 (2H, m), 7.22-7.37 (1H, m), 8.13-8.38 (1H, m), 9.00-9.20 (1H, brs). LC-MS; 계산치: 579.4, 실측치: 574.3 (유리 산의 $[MH]^+$).

[0276] **실시예 2F. 화합물 I-5의 제조**

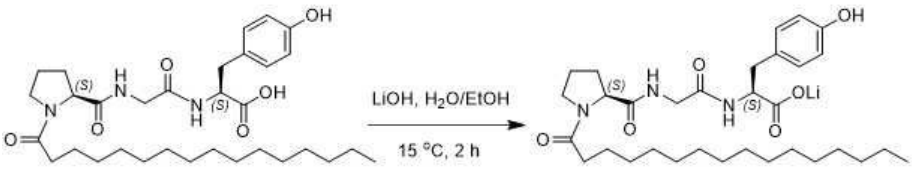


Compound I-4-Acid　　Compound 1-5

[0277]

[0278] 실시예 2B에 제시된 화합물 I-1에 대해 사용된 것과 거의 동일한 절차에 따라 화합물 I-5를 합성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.79-0.90 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.15-1.33 (24H, m), 1.36-1.53 (2H, m), 1.74-2.05 (4H, m), 2.08-3.30 (2H, m), 2.73-2.85 (1H, m), 2.87-2.95 (1H, m), 3.41-3.71 (4H, m), 3.84-3.95 (1H, m), 4.20-4.37 (1H, m), 6.50-6.67 (2H, m), 6.81-7.02 (2H, m), 7.22-7.37 (1H, m), 8.13-8.38 (1H, m), 9.00-9.20 (1H, brs). LC-MS; 계산치: 579.4, 실측치: 574.3 (유리 산의 $[MH]^+$).

[0279] **실시예 2G. 화합물 I-6의 제조**

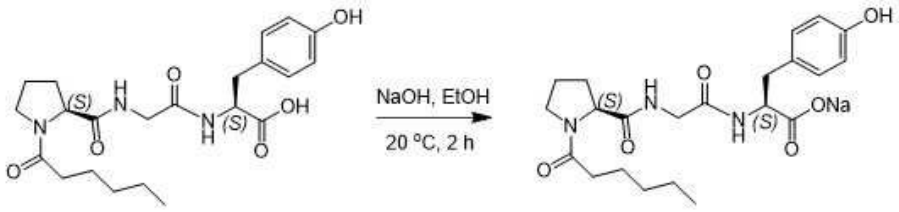


Compound I-4-Acid　　Compound 1-6

[0280]

[0281] 실시예 2B에 제시된 화합물 I-1에 대해 사용된 것과 거의 동일한 절차에 따라 화합물 I-6을 합성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.79-0.90 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.15-1.33 (24H, m), 1.36-1.53 (2H, m), 1.74-2.05 (4H, m), 2.08-3.30 (2H, m), 2.73-2.85 (1H, m), 2.87-2.95 (1H, m), 3.41-3.71 (4H, m, 수분 신호와 중첩), 3.84-3.95 (1H, m), 4.20-4.37 (1H, m), 6.50-6.67 (2H, m), 6.81-7.02 (2H, m), 7.22-7.37 (1H, m), 8.13-8.38 (1H, m), 9.00-9.20 (1H, brs). LC-MS; 계산치: 579.4, 실측치: 574.3 (유리 산의 $[MH]^+$).

[0282] **실시예 2H. 화합물 I-7의 제조**

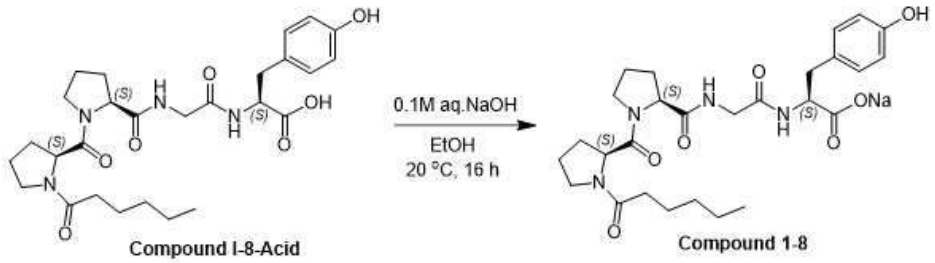


Compound I-7-Acid　　Compound I-7

[0283]

[0284] 실시예 2B에 제시된 화합물 I-1에 대해 사용된 것과 거의 동일한 절차에 따라 화합물 I-7을 합성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.80-0.98 (3H, m), 1.22-1.38 (4H, m), 1.46-1.54 (2H, m), 1.67-1.86 (1H, m), 1.92-2.30 (5H, m), 2.77-2.82 (1H, m), 2.86-2.94 (1H, m), 3.35-3.67 (4H, m), 3.85-3.94 (1H, m), 4.23-4.39 (1H, m), 6.41-6.49 (2H, m), 6.79-6.88 (2H, m), 6.93-7.23 (1H, brs), 8.18-8.45 (1H, m). LC-MS; 계산치: 455.2, 실측치: 432.2 (유리 산의 $[MH]^+$).

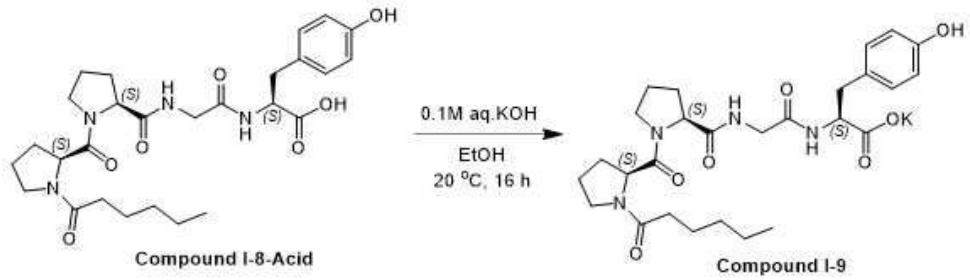
[0285] **실시예 2I. 화합물 I-8의 제조**



[0286]

[0287] 실시예 2B에 제시된 화합물 I-1에 대해 사용된 것과 거의 동일한 절차에 따라 화합물 I-8을 합성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.84-0.86 (3H, m), 1.21-1.26 (4H, m), 1.43-1.47 (2 H, m), 1.68-2.23 (10H, m), 2.74-2.94 (2H, m), 3.45-3.63 (6H, m), 4.01-4.70 (3 H, m), 6.54-6.58 (2H, m), 6.86-6.91 (2H, m), 7.49 (1H, brs), 8.14 (1H, brs), 9.19 (1H, brs). LC-MS; 계산치: 530.2, 실측치: 531.2 (유리 산의 $[MH]^+$).

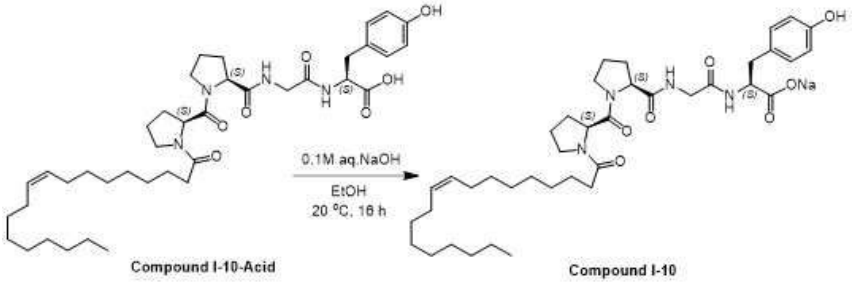
[0288] **실시예 2J. 화합물 I-9의 제조**



[0289]

[0290] 실시예 2B에 제시된 화합물 I-1에 대해 사용된 것과 거의 동일한 절차에 따라 화합물 I-9를 합성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.81-0.86 (3H, m), 1.21-1.25 (4H, m), 1.43-1.48 (2H, m), 1.84-2.23 (10H, m), 2.75-2.93 (2H, m), 3.43-3.68 (6H, m), 4.02-4.70 (3H, m), 6.54-6.58 (2H, m), 6.87-6.92 (2H, m), 7.57 (1H, brs), 8.14 (1H, brs), 9.14 (1H, brs). LC-MS; 계산치: 530.2, 실측치: 531.3 (유리 산의 $[MH]^+$).

[0291] **실시예 2K. 화합물 I-10의 제조**



[0292]

[0293] 실시예 2B에 제시된 화합물 I-1에 대해 사용된 것과 거의 동일한 절차에 따라 화합물 I-10을 합성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.85 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.24-1.28 (20H, m), 1.42-1.46 (2H, m), 1.83-2.22 (12H, m), 2.78-2.92 (4H, m), 3.45-3.83 (7H, m), 4.27-4.67 (2H, m), 5.30-5.33 (2H, m), 6.52-6.54 (2H, m), 6.85-6.87 (2H, m), 7.29 (1H, brs), 8.09 (1H, brs), 9.05 (1H, brs). LC-MS; 계산치: 696.4, 실측치: 697.4 (유리 산의 $[MH]^+$)

[0294] **실시예 3. 화합물 I-1에 대한 다형체 스크리닝 연구**

[0295] 하기에 상세히 설명된 바와 같이, 무정형 및 6개의 결정 다형체, A형 내지 F형이 본 연구에서 확인되었다.

[0296] **무정형 화합물 I-1**

[0297] 화합물은 1-1-산 약 5 g을 40 ℃에서 250 ml의 유리 병에 MeOH 170 ml로 완전히 용해시킨 다음 미리 용해시켜둔 MeOH 중 적절한 NaOH 용액을 유리산 수용액에 1 : 1 몰비로 첨가하였다. 이어서, 상기 혼합물을 실온에서 교반하였다. 상기 혼합물을 밤새 교반하여 투명한 수용액이 되었을 때, 용액을 회전 증발로 건조시켜 백색 고체를 수득하였다. 상기 고체를 1 시간 동안 30 ℃에서 진공 하에 건조시켜 무정형 화합물 I-1을 수득하였다. XRPD 분석하여 상기 고체가 무정형임을 확인하였고, 도 3에 나타내었다.

[0298] **화합물 I-1의 A형**

[0299] A형은 다양한 방법으로 얻을 수 있다. 일례로, 화합물 I-1 약 1 g을 물 : 아세톤(1 : 6, v/v) 10 ml에 60 ℃에서 용해시켰다. 상기 투명한 용액을 냉장고에서 5 ℃로 한시간 동안 저장하여 침전물을 생성하였다. 그 다음 아세톤 5 밀리리터를 첨가하여 실온에서 4 일 동안 500 rpm으로 교반하였다. 이어서 상기 침전된 고체를 수집하여 진공 오븐에서 30 ℃로 밤새 건조하여 분석했다. 도 4A는 A형의 XRPD 분석을 나타낸다. TGA-MS 및 DSC를 통한 열 분석(도 4B)은 A형이 초기에는 흡수한 물의 손실로 인해 작은 범위의 흡열을 하고, 이후에는 약 3.1 %의 결합한 물의 손실로 인해 107 ℃에서 더 큰 흡열을 함을 나타낸다. 이는 또한 가열 실험을 통해서도 뒷받침되는데, 이 때 A형을 120 ℃로 가열 후 탈수되어 무정형으로 전환될 수 있음이 확인되었다. 그 결과는 A형이 수화물 형태임을 시사한다.

[0300] **화합물 I-1의 B형**

[0301] B형은 또한 다양한 방법을 통해 수득할 수 있다. 일례로, 화합물 I-1를 40 ℃에서 IPA-아세톤 (1:2)에 용해시킨 다음 형성된 용액을 0.45 ㎛ 나일론 시린지 필터로 투명한 용기에 여과하였다. 이어서, 상기 용매를 fume 후드에서 밤새 증발시켜 침전물을 생성하였다. 상기 침전된 고체를 수집하여 30 ℃의 진공 오븐에서 밤새 건조시키고 분석하였다. B형은 편광 현미경(PLM)에서 부분적으로 복굴절을 나타내었고 이는 무정형과 결정형의 혼합 형태임을 뜻한다. 도 5에서 보여지는 바와 같이, TGA 및 DSC 분석은 잔류 용매 또는 물에 의해 약 0.87 %의 중량 손실이 있었고 110 ℃에서는 흡열 피크에 따라 1.1 %의 중량 손실이 있었다는 것을 보여준다.

[0302] **화합물 I-1의 C형**

[0303] C형은 A형을 70 ℃로 가열하여 수득하였다. 도 6A는 C형의 XRD 분석을 나타낸다. C형은 PLM 하에서 복굴절 및 일부 덩어리를 갖는 불규칙한 형상을 나타내었다. DSC 및 TGA를 사용한 열 분석 (도 6B)은 2.9 %의 물 손실로 인해 101 ℃에서 단일 흡열을 가짐을 나타냈다. 게다가, C형은 수 일 동안 25 ℃에서 저장한 후 A형으로 전환될 수 있었는데, 이는 준안정 형태일 수 있음을 나타낸다.

[0304] **화합물 I-1의 D형**

[0305] D형은 기본 USP 버퍼에서의 무정형 화합물 I-1의 pH-용해도 관찰에서 처음으로 발견되었으나, 25 ℃에서 밤새 진공 건조한 후 쉽게 A형으로 전환되었다. 도 7은 A형 및 D형을 비교하는 XRPD 분석을 나타낸다. 또한, 도 7은 건조 시 D형이 A형으로 다시 전환됨을 보여준다.

[0306] **화합물 I-1의 E형**

[0307] E형은 A형 또는 무정형을 2 주 동안 60 ℃ 및 40 ℃/75 % RH에서 보관하여 수득할 수 있다. A형 및 C형과 유사한 DSC/TGA 데이터(도 8B)를 갖고 있지만, 다른 XRPD 패턴을 보였다(도 8A 참조).

[0308] **화합물 I-1의 F형**

[0309] F형은 수분 활성도가 40 ℃에서 0.3일 때 A형 및 E형의 비교 연구를 통해 수득하였다. A형 약 10 mg 및 E형 10 mg을 각각 측량하여 수분 활성도 0.3인 아세토니트릴/물 (98 : 2) 포화 용액에 투입하였다. 이어서 상기 현탁액을 2일 또는 6일 동안 40 ℃에서 슬러리화시켰다. 상기 수득된 고체를 진공 오븐에서 30 ℃에서 밤새 건조시켜 XRPD로 확인하였다(도 9A). TGA 및 DSC를 사용한 열 분석은(도 9B) 초기에 약 5.6 %의 질량 감소로 큰 범위의 흡열을 보였고, 110 ℃에서는 작은 흡열을 보였음을 나타낸다.

[0310] **무정형 화합물 I-1의 안정성**

[0311] 무정형 화합물 I-1의 안정성 시험 또한 ICH 가이드 라인에 따라 수행되었다. 화합물 I-1은 25±2 ℃/60±5 % RH 및 40±2 ℃/75±5 % RH 하에서 6 개월 이상 동안 안정한 것으로 나타났다.

[0312] XRPD 분석에 기초하면, 무정형 화합물 I-1이 1 주간 고온 습식 조건에서 A형으로 전환될 수 있음을 제외하고는, 모든 테스트 조건에서 무정형 화합물 I-1의 어떠한 형태 전환도 관찰되지 않았다. 이는 무정형 화합물 I-1이 40

℃/75 % RH에서 저장 안정성을 가지며 다형체 변이 없이 습도, 60 ℃ 및 주변 환경에 대해 우수한 저항성이 있음을 보여준다.

[0313] **실시예 4. 화합물 I-1-산의 용해도**

[0314] 본 실시예는 연구소 상온에서 다양한 용매에서 수행된 화합물 I-1-산의 대략적인 용해도 시험을 나타낸다. 상기 용해도 시험은 육안 관찰과 함께 수동 희석으로 시행되었다. 하기에 나타난 바와 같이, 화합물 I-1-산은 대부분의 유기 용매 및 물에서 용해도가 낮다 (<1 mg/mL) (표 2).

표 2

실온에서의 대략적인 용해도 결과

[0315]

용매	용해도 (mg/mL)	용매	용해도 (mg/mL)
메탄올	1 - 5	헵탄	< 1
에탄올	< 1	시클로헥산	< 1
이소프로필 알코올	< 1	1,4-디옥산	< 1
1-부탄올	< 1	DMSO	10 - 25
아세토니트릴	< 1	DMF	1 - 5
아세톤	< 1	N-메틸 피롤리돈	1 - 5
메틸 에틸 케톤	< 1	물	< 1
메틸 이소부틸 케톤	< 1	메탄올-H_2O (1:1)	< 1
에틸 아세테이트	< 1	메탄올-H_2O (3:1)	< 1
이소프로필 아세테이트	< 1	에탄올-H_2O (1:1)	< 1
메틸 t-부틸 에테르	< 1	에탄올-H_2O (3:1)	< 1
테트라히드로푸란	< 1	ACN-H_2O (1:1)	< 1
2-메틸 테트라히드로푸란	< 1	아세톤-H_2O (1:2)	< 1
톨루엔	< 1	THF-H_2O (1:1)	1 - 5

[0316] 또한 시험을 통해 화합물 I-1-산의 수용해도가 2 μg/mL 미만임이 확인되었다.

[0317] **실시예 5. 화합물 I-1에 대한 용해도 연구**

[0318] 본 실시예에서는 화합물 I-1(무정형)의 대략적인 용해도 실험을 연구소 상온에서 다양한 용매에서 수행하였다. 상기 용해도 또한 육안 관찰과 함께 수동 희석으로 시행되었다. 구체적으로, 공지된 양의 화합물 I-1의 무게를 재어 바이알에 첨가하였다. 공지된 양의 용매를 지속적으로 교반하면서 바이알에 조금씩 첨가하였다. 용매를 매우 낮은 속도를 유지하며 첨가하여 고체를 완전히 용해시키는 데 필요한 용매보다 초과하는 용매를 최소화하였다. 상기 용해도를 교차확인하기 위해, 소량의 화합물 I-1을 바이알에 첨가하여 용액이 흐려지는 것을 확인하였다. 그 결과를 표 3에 나타내었다.

표 3

화합물 I-1(무정형)의 용해도

용매	용해도 (mg/mL)	용매	용해도 (mg/mL)
메탄올	> 100	헵탄	< 1
에탄올	50 - 100	시클로헥산	< 1
이소프로필 알코올	50 - 100	1,4-디옥산	33.3 - 50
1-부탄올	50 - 100	DMSO	50 - 100
아세토니트릴	< 1	DMF	20 - 33.3
아세톤	< 1	N-메틸 피롤리돈	50 - 100
메틸 에틸 케톤	3.3 - 5.0	물	> 100
메틸 이소부틸 케톤	1.2 - 1.4	메탄올-H_2O (1:1)	> 100
에틸 아세테이트	< 1	메탄올-H_2O (3:1)	> 100
이소프로필 아세테이트	< 1	에탄올-H_2O (1:1)	50 - 100
메틸 t-부틸 에테르	< 1	에탄올-H_2O (3:1)	50 - 100
테트라히드로푸란	> 100	아세토니트릴-H_2O (1:1)	50 - 100
2-메틸 테트라히드로푸란	> 100	아세톤-H_2O (1:2)	50 - 100
톨루엔	50 - 100	테트라히드로푸란-H_2O (1:1)	50 - 100

[0319]

[0320] **화합물 I-1의 무정형, A형 및 E형의 용해도 비교**

[0321] 화합물 I-1의 무정형, A형 또는 E형의 수용해도를 추가로 연구하였다. 구체적으로, 화합물 I-1의 무정형, A형 및 E형 약 250 mg을 각각 0.9 mL의 물과 함께 2 mL HPLC 바이알에 현탁시켰다. 이후 각 현탁액을 25 ℃에서 1000 rpm 하에 진탕하였다. 상기 현탁액을 1 시간 및 24 시간에 분석하였다. 구체적으로, 1 시간 또는 24 시간 시점에서, 슬러리를 원심 분리하고 HPLC로 분석하였다. 모액의 pH 값을 측정하고, 잔여물을 XRPD로 특성화하였다.

[0322] 본 연구는 25 ℃에서 1 시간에 물 중 무정형의 용해도(> 200 mg/mL)가 A형 및 E형(약 180 mg/mL) 보다 높다는 것을 보여 주지만, 무정형의 용해도는 그 후에 약 24 시간에서 약 180 mg/mL로 떨어졌다. 하기 표 4 참조.

표 4

화합물 I-1의 무정형, A형 및 E형의 용해도 결과

화합물 I-1	시점 (시간)	25 ℃에서의 용해도 (mg/mL)	최종 PH	XRPD 패턴 (습윤)
무정형	1	239.1	9.05	D
	24	180.1	9.03	대부분 D
A형	1	184.5	8.91	A+D
	24	208.6	8.70	-
E형	1	171.3	9.08	A+D
	24	199.4	8.70	-

[0323]

[0324] 상기 표는 화합물 I-1 (나트륨 염)의 동적 용해도가 25 ℃에서 놀랍게도 매우 높을 수 있음을 보여준다(약 200

mg/mL). 또한 연구에서는 칼륨 염, 화합물 I-2은 25 ℃에서 약 166 내지 200 mg/mL의 동적 용해도를 가져 나트륨 염과 비슷한 용해도를 가짐을 확인하였다.

[0325] **실시예 6. 화합물 I-1의 용해도 증진**

[0326] 화합물 I-1은 약학적으로 허용가능한 다양한 부형제와 함께 제형화될 수 있다. 본 실시예에서는, 다양한 부형제의 존재하에 화합물 I-1의 수용해도를 검토하였다.

[0327] 구체적으로, 화합물 I-1 약 50 mg을 칭량하여 1.5 mL HPLC 바이알에 넣고, 각각의 바이알에 다양한 매질 0.2 mL를 첨가하였다. 상기 혼합물을 700 rpm 하에 25 ℃에서 진탕하였다. 24 시간 동안 진탕한 후, 슬러리를 2 번 원심 분리하고 분석하였다. 상층액을 HPLC로 분석하였다. 그 용해도 결과를 표 5에 나타내었다.

표 5

부형제가 첨가된 화합물 I-1의 수용해도

[0328]

부형제	물 중 함량 (w/v%)	용해도 (mg/mL)
메글루민	1 %	190
	2 %	> 250*
	5 %	> 250*
	10 %	> 270
크레모포어 RH 40	1 %	231
	10 %	209
TWEEN 80	1 %	215
	10 %	198
HPβCD	5 %	< 250*
HPMC E3	5 %	< 250*
메글루민:크레모포어 RH 40 (1:1, w/w)	10 %	> 250*

[0329] * 본 데이터는 육안 관찰에 의한 대략적인 용해도에 기초한 것이며, HPLC 분석에 의한 것이 아니다.

[0330] **메글루민 용액에서 화합물 I-1의 안정성**

[0331] 메글루민이 화합물 I-1의 용해도를 향상시키는 것으로 밝혀짐에 따라, 메 글루민 용액에서의 화합물 I-1의 물리적 안정성을 시험하였다. 이 연구는 3 %, 4 % 또는 5 % 또는 그 이상의 메글루민을 포함하고 물에서 농도가 200 mg/mL인 화합물 I-1의 제형이 25 ℃에서 심지어 13일 동안 저장 후에도 우수한 물리적 안정성을 보여줌을 나타낸다(표 6). 이 결과는 63 %의 메글루민을 추가하면 용액 제형에, 특히 화합물 I-1의 농도가 높은 경우에 유용할 것이라는 점을 보여준다. 대조적으로, 메글루민이 불포함되고 농도가 200 mg/mL인 화합물 I-1의 수성 제형은 25 ℃에서 하루 저장 후에 침전물을 생성하기 시작했다. 화합물 I-1의 용액의 안정성은 온도에 민감한 것으로 판명되었다. 5 ℃에서 저장될 때 화합물 I-1의 용액은 메글루민을 다양한 농도(2 내지 5 %)로 포함하는 5 mg/mL 용액 제형에서도 물리적으로 안정되지 못했다.

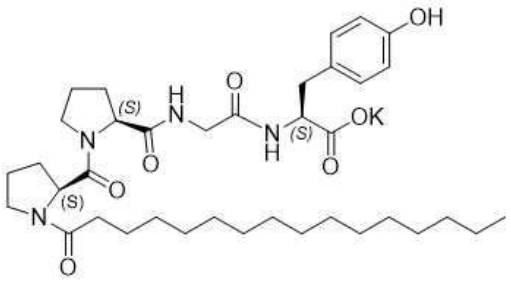
표 6

[0332] 25 ℃에서 다양한 메글루민 농도에서 용액의 안정성 (중량 대 부피)

화합물	매개물	농도(mg/mL)	성상

화합물 I-1	물	약 200	1 일 후 침전
	메글루민 2 %	200	2 일 후 침전
	메글루민 2 %	250	1 일 후 침전
	메글루민 3 %	200	3 주까지 침전 없음
	메글루민 4 %	200	3 주까지 침전 없음
	메글루민 5 %	200	3 주까지 침전 없음
	메글루민 5 %	250	5 일 후 침전
	메글루민 5 %	300	3 일 후 침전

[0333] **실시예 7. 화합물 I-2: 제조 및 용해도 연구**



[0334]

[0335] 본 실시예는 화합물 I-1-산의 칼륨 염의 비제한적인 제조 방법을 나타낸다.

[0336] 구체적으로, 화합물 I-1-산 5 g을 40 ℃에서 500 mL 플라스크에 200 mL의 메탄올로 완전히 용해시켰다. 그 다음 메탄올에 사전 용해된(38.46 mg/mL) KOH 용액 14 mL를 화합물 I-1-산의 용액에 첨가하였다. 상기 혼합물을 3 시간 동안 실온에서 교반하여 투명한 용액을 제조하였다. 이어서 상기 용매를 회전 증발기로 제거하여 백색 고체인 일 칼륨 염(화합물 I-2)를 수득하였다.

[0337] 50 ℃에서 무수 THF를 처리하여 용해 및 증발 과정을 거쳐 무정형 화합물 I-2를 수득하였다.

[0338] **화합물 I-2의 다형체**

[0339] 화합물 I-2는 다양한 결정형을 가질 수 있다. 2개의 상이한 다형체, A2형 및 B2형이 확인되었다. A2형은 다음과 같이 제조될 수 있다. 구체적으로, 상기에서 수득한 백색 고체인 화합물 I-2를 30 mL THF : 물 (95 : 5, v/v)에 용해시켰다. 이어서 MTBE(200 mL)를 서서히 첨가하여 많은 백색 고체를 침전시켰다. 상기 현탁액을 밤새 실온에서 교반하였다. 그 후, 고체를 여과하고, THF : 물 : MTBE = 7.5 : 1 : 53 (25 mL*3)로 세척하여 과량의 KOH를 제거한 후, 25 ℃에서 진공 하에 밤새 건조하여 A2형을 제조하였다. A2형의 XRPD 분석을 도 10A에 나타내었다. TGA-MS 및 DSC를 사용한 열 분석(도 10B)은 A2형이 약 6.0 %의 물 손실로 인해 82 ℃ 및 92 ℃에서 두개의 흡열 피크를 가짐을 나타낸다. DVS 등온 곡선에 기초하여, A2형은 흡습성(약 8 %의 수분 흡수)을 나타냈지만, DVS 연구 후에 형태 변화는 관찰되지 않았다.

[0340] 또한 연구는 A2형이 우수한 결정 안정성을 가지고 세가지 다른 조건에서 보관하였을 때 심지어 25일 동안 안정함을 보여준다(25 ℃/92.5 % RH, 40 ℃/75 % RH, 60 ℃).

[0341] 화합물 I-2의 B2형은 다음과 같이 제조될 수 있다. 화합물 I-2 약 300 mg을 50 ℃에서 8mL 유리 바이알에 3 mL의 아세톤 : 물 (1 : 1)으로 용해시켰다. 그리고 상기 용액을 투명한 바이알에 여과하여, fume 후드에서 증발시켜 고체를 침전시켰다. XRPD는 A2형과 상이한 결정형을 나타낸다. B2형은 준안정형으로 보이며 불량한 결정형(poor crystalline form)이다.

[0342] **화합물 I-2의 용해도 연구**

[0343] 화합물 I-2(무정형)의 용해도를 실시예 4 및 5에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여 실온에서 시험하였다. 상기 용해도 시험 결과는 표 7에 기재되어 있다.

표 7

화합물 I-2(무정형)의 실온에서의 용해도

용매	용해도 (mg/mL)	용매	용해도 (mg/mL)
메탄올	> 100	헵탄	< 1
에탄올	50 - 100	시클로헥산	< 1
이소프로필 알코올	1 - 5	1,4-디옥산	< 1
1-부탄올	1 - 5	DMSO	50 - 100
아세토니트릴	< 1	DMF	50 - 100
아세톤	< 1	N-메틸 피롤리돈	50 - 100
메틸 에틸 케톤	< 1	물	> 100
메틸 이소부틸 케톤	< 1	메탄올-H_2O (95:5)	> 100
에틸 아세테이트	< 1	메탄올-H2O (90:10)	> 100
이소프로필 아세테이트	< 1	에탄올-H_2O (95:5)	25 - 50
메틸 t-부틸 에테르	< 1	에탄올-H_2O (90:10)	25 - 50
테트라히드로푸란	< 1	아세토니트릴-H_2O (95:5)	< 1
2-메틸 테트라히드로푸란	< 1	아세톤-H_2O (97:3)	< 1
톨루엔	< 1	테트라히드로푸란-H_2O (95:5)	50 - 100

[0344]

[0345] **실시예 8. 화합물 I-1-산의 염 선택 시험**

[0346] 물에서 특이적인 용해도를 보이는 염 또는 공결정을 찾기 위해, 에탄올, IPA, 90% IPA, 아세토니트릴, 테트라히드로푸란 (THF) 및 pH 12 용액 (NaOH를 사용하여 제조)에서의 염 스크리닝이 수행되었다. 증발 및 슬러리화와 같은 통상적인 기술을 스크리닝 과정에 사용하였으며, 공결정/염에 대한 비제한적인 시약은 아세트산, 4-아미노살리실산, 염화 암모늄, 벤젠술폰산, 카페인, 염화칼슘, 수산화칼슘, 1R-(-)-10-캄포술폰산, 1S-(+)-10-캄포술폰산, 시트르산, 황산구리, 1,2-에탄디술폰산, 에탄술폰산, 염산, 4-히드록시벤조산, 1-히드록시-2-나프토산, 황산 마그네슘, 메탄술폰산, 1,5-나프탈렌디술폰산, 2-나프탈렌술폰산, 니코틴아마이드, 수산화 나트륨, 탄산 나트륨, 탄산수소 나트륨, 수산화 리튬, 탄산 리튬, 탄산수소 리튬,인산, p-톨루엔술폰산, 질산은, 황산 나트륨, 수크로스, 황산, 트리플루오로 아세트산, 산화 아연, 황산 아연, 아디프산, 아스파르트산, 푸마르산, 갈릭산, 글루콘산, 글루탐산, 글리신, 글리콜산, 젖산, 류신, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 뮤신산, 옥살산, 피발산, 살리실산, 숙신산, 타르타르산, 황산칼슘, 메글루민, 아르기닌, 리신, 수산화 칼륨, 탄산 칼륨, 탄화수소 칼륨을 포함한다. 몇 가지 예가 표 8에 나와 있다.

표 8

[0347] 화합물 I-1-산의 다양한 염 형태를 제조하는 예

번호	시약	결정화 방법	제조 방법
1	NaOH	반용매 결정화	90 % IPA 용액 중의 화합물 I-1-산 및 NaOH (1:1)의 용액에 에틸 아세테이트를 첨가하고 실온에서 수 일 동안 방치함으로써 결정 산물을 수득하였다.
2	$Ca(OH)_2$	증발 또는 반용매 결정화	(a) 화합물 I-1-산 및 $Ca(OH)_2$를 1:1의 몰비로 에탄올 또는 IPA에 취하여 용액이 투명해질 때까지 교반하고 실온에서 용액을 증발시켜 원하는 형태를 수득하였다. (b) 화합물 I-1-산 및 $Ca(OH)_2$를 1:1의 몰비로 에탄올 또는 IPA에 취하여 용액이 투명해질 때까지 교반하고 실온에서 반용매로 아세토니트릴을 용액에 첨가하여 원하는 형태를 수득하였다.
3	Na_2SO_4	증발법	화합물 I-1-산 25 mg을 Na_2SO_4과 1:1 몰비로 pH 12 용액 5mL에 용해시켜 투명한 용액을 생성하였다. 상기 투명한 용액을 상온에서 증발시켜 원하는 생성물을 수득하였다.

4	$CaCl_2$	슬러리	(a) 화합물 I-1-산 100 mg을 $CaCl_2$과 1:1 몰비로 pH 12 용액 10 mL에 첨가하였다. 상기 용액을 1일 내지 2일 동안 교반하여 원하는 생성물을 수득하였다. (b) 무수 형태를 얻기 위해, 생성된 결정을 핫 플레이트 위 70 ℃에서 10 내지 15분 동안 가열하였다.
5	$MgSO_4$	슬러리	(a) 화합물 1-1-산 100 mg을 $MgSO_4$와 1:1 몰비로 pH 12 용액 10 mL에 첨가하였다. 상기 용액을 1일 내지 2일 동안 교반하여 원하는 생성물을 수득하였다. (b) 무수 형태를 얻기 위해, 생성된 결정을 핫 플레이트 위 70 ℃에서 10 내지 15분 동안 가열하였다.
6	$ZnSO_4$	슬러리	a) 화합물 1-1-산 100 mg을 $ZnSO_4$과 1:1 몰비로 pH 12 용액 10 mL에 첨가하였다. 상기 용액을 1일 내지 2일 동안 교반하여 원하는 생성물을 수득하였다. (b) 무수 형태를 얻기 위해, 생성된 결정을 핫 플레이트 위 70 ℃에서 10 내지 15분 동안 가열하였다.
7	ZnO	슬러리	화합물 I-1-산 및 ZnO를 1:1 몰비로 취하여 pH 12 용액(NaOH를 이용하여 제조)에서 4일 동안 슬러리화하여 원하는 생성물을 수득하였다.
8	글리신	증발	화합물 I-1-산 25 mg을 글리신과 1:1 몰비로 pH 12 용액 5mL에 용해시켜 투명한 용액을 생성하였다. 상기 투명한 용액을 상온에서 증발시켜 원하는 생성물을 수득하였다.

[0348] **제형예 1. 제형 A, 화합물 I-1의 장용 코팅된 캡슐**

[0349] 무정형 화합물 I-1은 본 실시예에서 다양한 제형에 사용되었다.

[0350] 제형 A에서, 무정형 화합물 I-1을 마그네슘 스테아레이트와 약 99 : 1(화합물 I-1 대 마그네슘 스테아레이트)의 중량비로 혼합하였다. 상기 혼합물을 장용 코팅된 HPMC 캡슐에서 캡슐화하였다. 상기 장용 코팅은 유드라짓 L/S100, 트리에틸 시트레이트, 탈크 및 에탄올의 혼합물을 포함하였다.

[0351] 이 장용 코팅된 캡슐 제형의 안정성 및 용해도를 시험하였다. 40 ℃에서 75 % RH로 1 개월 동안 저장한 결과, 비록 제형 내 물의 함량이 약간 증가하였지만, 제형 중 화합물 I-1의 양이 감소하지 않았고, 화합물 I-1 관련 불순물의 양이 증가하지 않았으며, 무정형 화합물 I-1이 결정형으로 변하지 않았다(도 12 참조). 따라서, 이 제형은 저장 안정성을 가질 수 있다.

[0352] 제형 A에 대한 시험관내 용출 시험을 하기의 **용출 시험 절차 A**에 따라 수행하였다. 그 결과 0.1 N HCl 용액에서 2 시간 후 모든 캡슐이 손상되지 않았음을 보여주었다. 그리고 Na_3PO_4 버퍼로 pH 7.4로 조정한 용매에 상기 캡슐을 배치하였을 때, 시험한 모든 캡슐에서, 본질적으로 모든 화합물 I-1이 2 시간 내에 방출되었고, 몇몇 캡슐에서는, 본질적으로 모든 화합물 I-1이 1 시간 내에 방출되었다. 제조한 당시 즈음 또는 40 ℃에서 75 % RH로 1 개월 동안 저장한 후에 제형 A를 시험하였을 때 실질적으로 유사한 결과를 얻었다. 따라서, 제형 A는 비산성 환경에 도달할 때까지 화합물 I-1의 방출을 지연시킬 수 있으며, 이후 실질적으로 모든 화합물 I-1을 신속하게 방출 할 수 있다. 이러한 특성은 화합물 I-1과 같은 활성 성분이 하부 위장관 또는 결장으로 전달되는 것이 바람직한, 본원에 기재된 염증성 장 질환과 같은 질병을 치료하는데 유익할 것이다.

[0353] **제형예 2. 제형 B, 캡슐 내의 코팅된 API**

[0354] 무정형 화합물 I-1은 본 실시예에서 다양한 제형에 사용되었다.

[0355] 제형 B에서, 무정형 화합물 I-1은 유드라짓 L/S100, 트리에틸 시트레이트, 탈크 및 에탄올의 혼합물을 포함하는 장용 코팅으로 장용 코팅되었다. 장용 코팅에 대한 화합물 I-1의 중량비는 약 60 : 40이다. 상기 장용 코팅된 화합물 I-1을 HPMC 캡슐에서 캡슐화하였다.

[0356] 이 캡슐 제형의 안정성 및 용해도를 시험하였다. 40 ℃에서 75 % RH로 1 개월 동안 저장한 결과, 비록 제형 내 물의 함량이 약간 증가하였지만, 제형 중 화합물 I-1의 양이 감소하지 않았고, 화합물 I-1 관련 불순물의 양이 증가하지 않았으며, 무정형 화합물 I-1이 결정형으로 변하지 않았다. 따라서, 제형 B는 저장 안정성이 있다.

[0357] 제형 B의 시험관내 용출 시험이 하기의 **용출 시험 절차 A**에 따라 수행되었다. 그 결과 0.1 N HCl 용액에서 2 시간 후 모든 캡슐이 부분적으로 붕해되거나 팽창되었음을 보여주었다. Na_3PO_4 버퍼로 pH 7.4로 조정한 용매에 상기 캡슐을 배치하였을 때, 시험한 모든 캡슐에서, 모든 화합물 I-1이 본질적으로 2 시간 내에 방출되었고, 몇몇

캡슐에서는 본질적으로 모든 화합물 I-1이 1 시간 이내에 방출되었다. 제조한 당시 즈음 또는 40 ℃에서 75 % RH로 1 개월 동안 저장한 후에 제형 B를 시험하였을 때 실질적으로 유사한 결과를 얻었다. 따라서, 제형 B 또한 비산성 환경에 도달할 때까지 화합물 I-1의 방출을 지연시킬 수 있으며, 이후 실질적으로 모든 화합물 I-1을 신속하게 방출할 수 있다. 이에 따라 제형 B 역시 화합물 I-1과 같은 활성 성분이 하부 위장관 또는 결장으로 전달되는 것이 바람직한, 본원에 기재된 염증성 장 질환과 같은 질병을 치료하는데 특히 적합할 수 있다.

[0358] **제형예 3. 제형 C, 캡슐 내에 과립화된 API**

[0359] 무정형 화합물 I-1은 본 실시예에서 다양항 제형에 사용되었다.

[0360] 제형 C에서, 무정형 화합물 I-1을 유드라짓 S 100 (메타크릴산 공중합체) 및 Pharmacoat Hypromellose 606 (HPMC)와 먼저 혼합하였다. 이어서, 에탄올을 과립화 액체로 사용하는 탑 스프레이 노즐을 이용한 유동층 과립화 과정에 적용하였다. 일례로, 상기 유동층 과립화의 파라미터는 다음과 같이 설정되었다: 유입 공기 온도 60-72 ℃; 약 38-42 ℃의 출구 온도; 약 38-42 ℃의 생성물 온도; 이슬점 약 10-20 ℃; 약 50-150 m^3/h의 공기 부피; 분무 압력 1.8-2.2 bar; 약 10 초 진탕/ 60 초 비진탕의 필터백 진탕, GPCG 모드. 모든 에탄올을 분무한 후에, 공기 부피를 50 m^3/h로 낮추었고 습식 과립을 생산물의 온도 약 38 내지 42 ℃로 건조하였다. 일례로, 상기 건조 과립은 원형 임펠러, 격자형 둥근 1016 마이크로미터 스크린, 0.05 인치 + 0.1 인치 스페이서가 장착된 Quadro Comil Model 197 Unit을 사용하여 합계 0.15 인치, 속도 450 rpm 동안 스크리닝되었다. 그 후, 상기 과립을 마그네슘 스테아레이트와 혼합하고 일부 예에서는, 또한 600 미크론 체로 수동 스크리닝한 다음 HPMC 캡슐에 캡슐화하였다. 중량 퍼센트(HPMC 캡슐 제외)는 다음과 같다: 화합물 1, 약 75 %; 유드라짓 S 100, 약 20 %; Pharmacoat Hypromellose 606 (약 4 %); 및 마그네슘 스테아레이트 (약 1 %).

[0361] 이 캡슐 제형의 안정성 및 용해도를 시험하였다. 40 ℃에서 75 % RH로 6 개월 동안 저장한 결과, 상기 제형는 저장 안정성이 있어서, 비록 제형 내 물의 함량이 약간 증가하였지만, 화합물 I-1의 양이 감소하지 않았고, 화합물 I-1 관련 불순물의 양이 증가하지 않았으며, 무정형 화합물 I-1이 결정형으로 변하지 않았다.

[0362] 제형 C의 시험관내 용출 시험이 하기의 **용출 시험 절차 A**에 따라 수행되었다. 그 결과 0.1 N HCl 용액에서 2 시간 후 하나를 제외한 모든 캡슐이 부분적으로 붕해되었음을 보여주었다. Na_3PO_4 버퍼로 pH 7.4로 조정한 용매에 상기 캡슐을 배치하였을 때, 시험한 모든 캡슐에서, 본질적으로 모든 화합물 I-1이 1 시간 내에 방출되었다. 제조한 당시 즈음 또는 40 ℃에서 75 % RH로 1 개월 동안 저장한 후에 제형 C를 시험하였을 때 실질적으로 유사한 결과를 얻었다. 따라서, 제형 C는, 비산성 환경에 도달할 때까지 화합물 I-1의 방출을 지연시킬 수 있으며, 이후 실질적으로 모든 화합물 I-1을 신속하게 방출할 수 있다. 따라서 제형 C는 또한 화합물 I-1과 같은 활성 성분이 하부 위장관 또는 결장으로 전달되는 것이 바람직한, 본원에 기재된 염증성 장 질환과 같은 질병을 치료하는데 특히 적합할 수 있다.

[0363] **제형예 4. 제형 D, 장용 코팅된 직접 압축 정제**

[0364] 무정형 화합물 I-1은 본 실시예에서 다양항 제형에 사용되었다.

[0365] 제형 D에서, 무정형 화합물 I-1, 유드라짓 S 100 (메타크릴산-메틸메타크릴레이트 1:2 공중합체), 규화된 미정질 셀룰로스 및 마그네슘 스테아레이트의 혼합물을 사용하여 장용 코팅된 직접 압축 정제를 제조하였다. 상기 정제의 중량 퍼센트는 다음과 같다: 화합물 1, 약 40 %; 유드라짓 S 100, 약 20 %; 규화 미결정질 셀룰로오스, 약 39 %; 및 마그네슘 스테아레이트, 약 1 %.

[0366] 상기 정제 제형의 안정성 및 용해도를 시험하였다. 40 ℃에서 75 % RH로 1 개월 동안 저장한 결과, 상기 제형은 안정하였고, 비록 제형 내 물의 함량이 약간 증가하였지만, 화합물 I-1의 양이 감소하지 않았고, 화합물 I-1 관련 불순물의 양이 증가하지 않았으며, 무정형 화합물 I-1이 결정형으로 변하지 않았다.

[0367] 마찬가지로, 제형 D의 시험관내 용출 시험이 하기 **용출 시험 절차 A**에 따라 수행되었다. 그 결과 0.1 N HCl 용액에서 2 시간 후 모든 캡슐이 부분적으로 붕해되었음을 보여주었다. Na_3PO_4 버퍼로 pH 7.4로 조정한 용매에 상기 정제를 배치하였을 때, 화합물 I-1의 약 40 내지 65 %가 1 시간에 방출되었고; 화합물 I-1의 약 80 내지 100 %가 2 시간 내에 방출되었고, 본질적으로 모든 화합물 I-1이 4시간 이내에 방출되었다. 제조한 당시 즈음 또는 40 ℃에서 75 % RH로 1 개월 동안 저장한 후에 제형 D를 시험하였을 때 실질적으로 유사한 결과를 얻었다. 따라서, 제형 D는, 제형 A 내지 C와 유사한 방출 지연 특성을 공유한다. 따라서, 제형 D 또한 화합물 I-1과 같은 활성 성분이 하부 위장관 또는 결장으로 전달되는 것이 바람직한, 본원에 기재된 염증성 장 질환과 같은 질병을

치료하는데 적합하다.

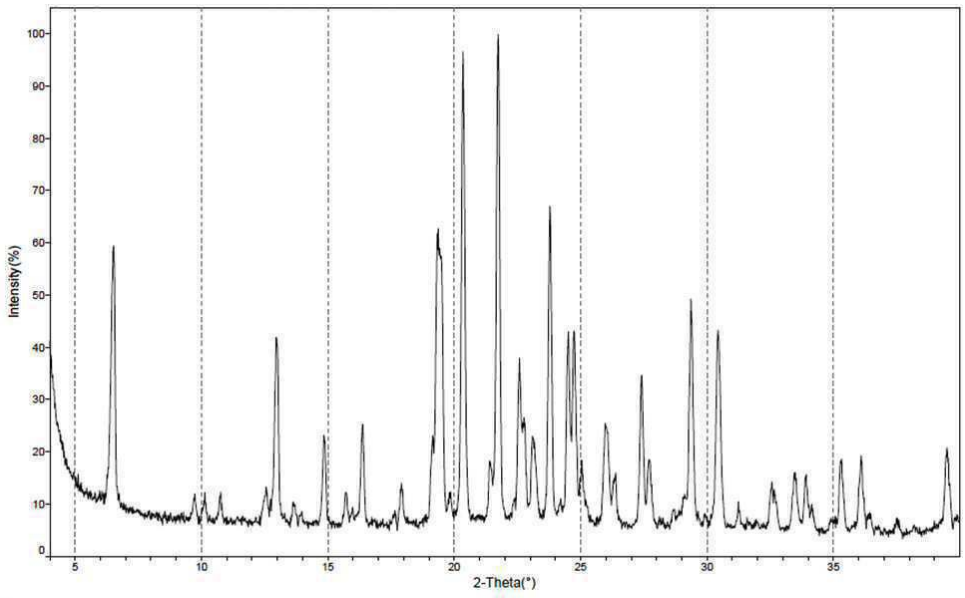
[0368] 요약 및 개요(Summary and Abstract) 부분을 제외한 상세한 설명 부분은 청구범위를 해석하기 위해 사용되는 것으로 의도되는 것이 적절하다. 요약 및 개요 부분은 발명자(들)에 의해 고려되는 바와 같은 본 발명의 하나 모든 전형적인 실시태양이 아닌 하나 이상의 실시태양을 나타낼 수 있으며, 따라서 본 발명 및 첨부된 청구범위를 제한하고자 하는 것이 아니다.

[0369] 본 발명은 특정 기능의 구현 및 그 관계를 도시하는 기능적인 구성요소들을 통해 상기에서 설명되었다. 이러한 기능적인 구성요소들의 경계는 설명의 편의를 위해 본원에서 임의로 정의되었다. 특정 기능과 그 관계가 적절하게 수행되는 한, 대체적인 경계를 정의할 수 있다.

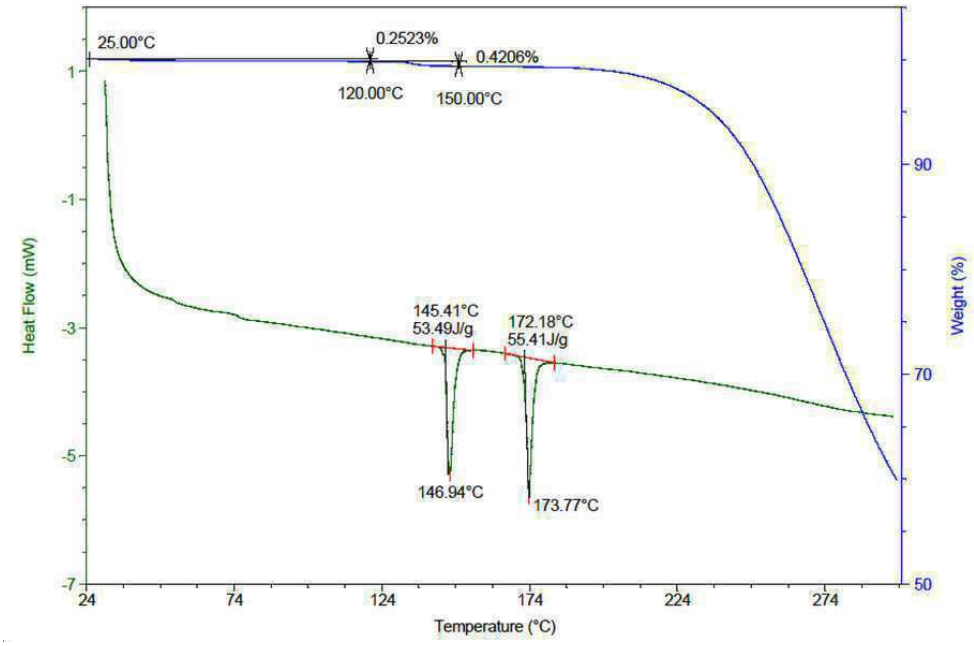
[0370] 특정 실시태양에서 논의된 상기 기술은, 과도한 실험 없이, 본 발명의 보편적인 개념에서 벗어나지 않는 한, 해당 분야의 지식을 적용함으로써, 상기 특정 실시태양을 다양한 응용을 위해 용이하게 변형 및/또는 적용될 수 있다. 따라서, 그러한 변형 및 적용은 본원에 개시된 교시 및 지침에 기초하여 개시된 실시태양과 등가물의 의미 및 범위 내에 있는 것으로 의도된다. 본원의 어구 및 용어는 본 발명의 기술을 위한 것이며, 이로 제한되지 않으며, 상기 교시 및 지침에 비추어 통상의 기술자에 의해 해석될 수 있다.

도면

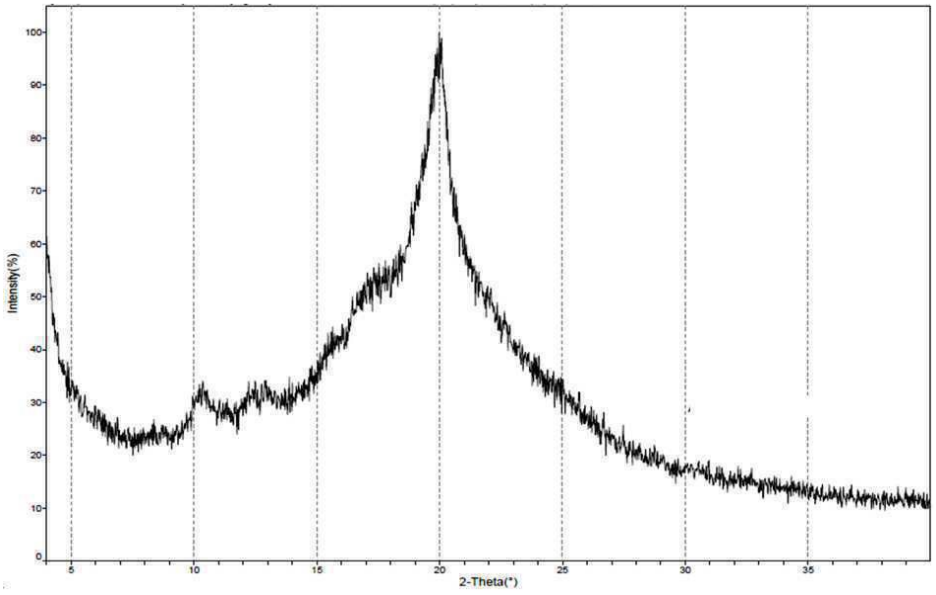
도면1a



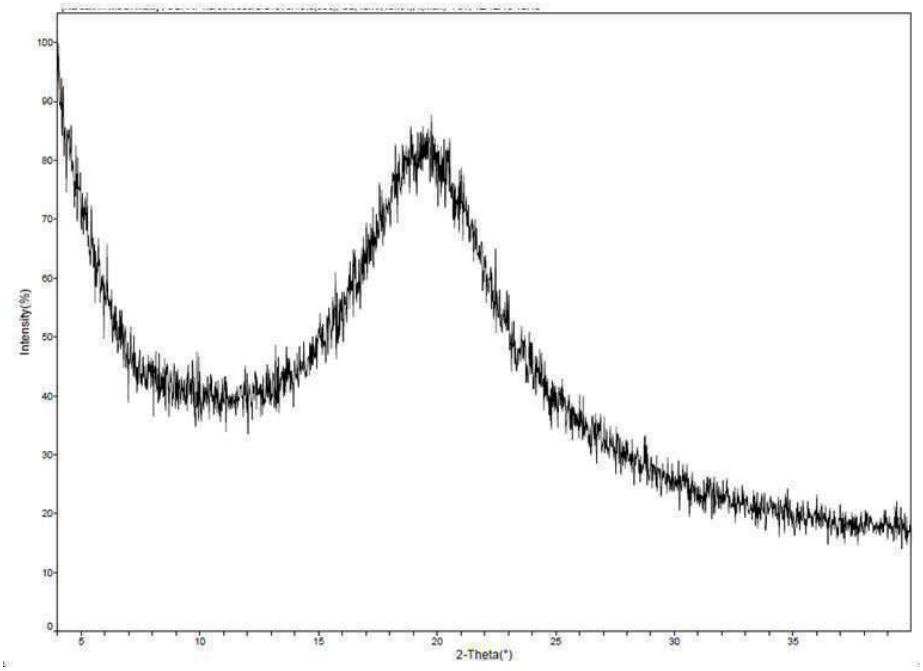
도면1b


25.00°C
0.2523%
0.4206%
120.00°C
150.00°C
145.41°C
53.49J/g
172.18°C
55.41J/g
146.94°C
173.77°C
Heat Flow (mW)
Weight (%)
Temperature (°C)

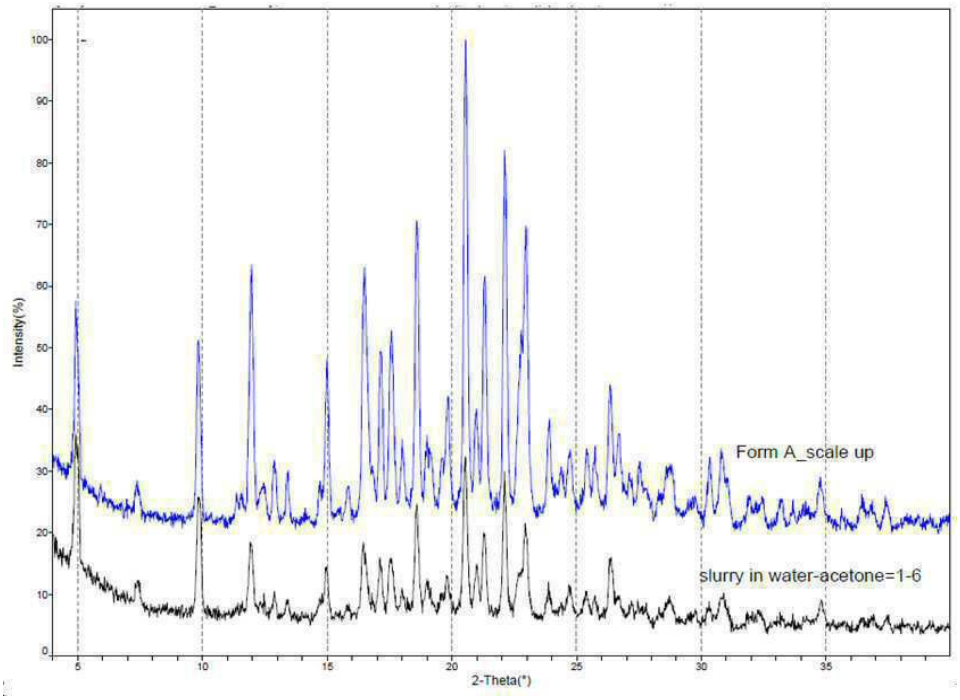
도면2


Intensity(%)
2-Theta(°)

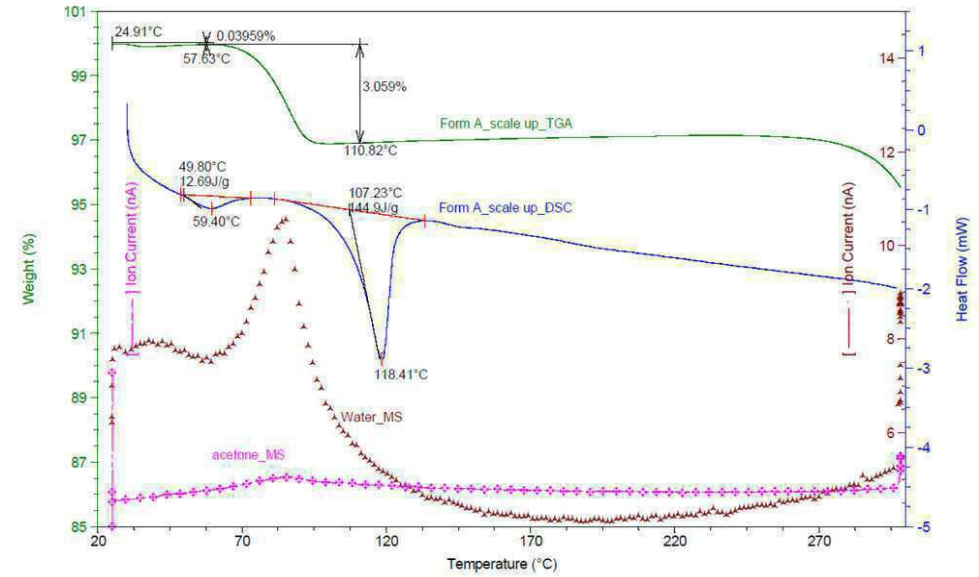
도면3


Intensity(%)
2-Theta(°)

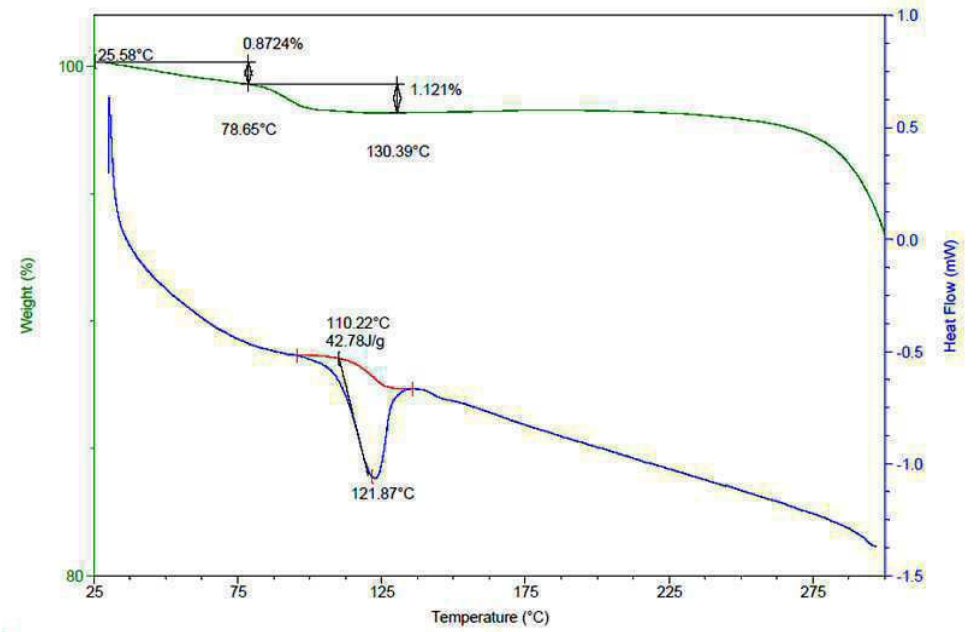
도면4a


Intensity(%)
2-Theta(°)
Form A_scale up
slurry in water-acetone=1-6

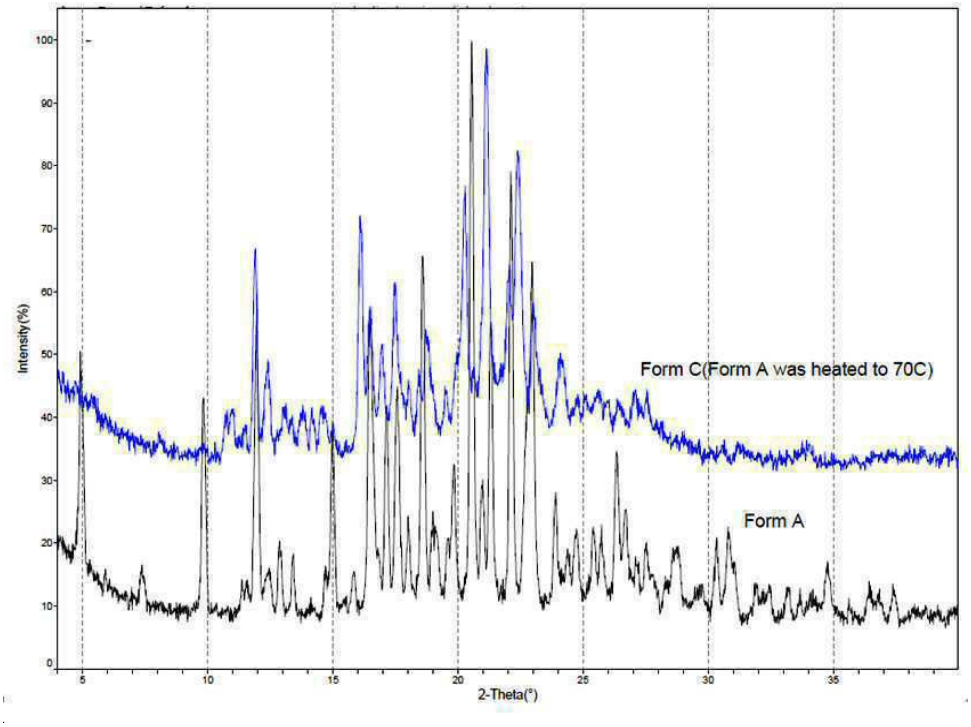
도면4b


24.91°C
0.03959%
57.63°C
3.059%
110.82°C
Form A_scale up_TGA
49.80°C
12.69J/g
59.40°C
107.23°C
144.9J/g
Form A_scale up_DSC
118.41°C
Water_MS
acetone_MS
Weight (%)
Ion Current (nA)
Heat Flow (mW)
Temperature (°C)

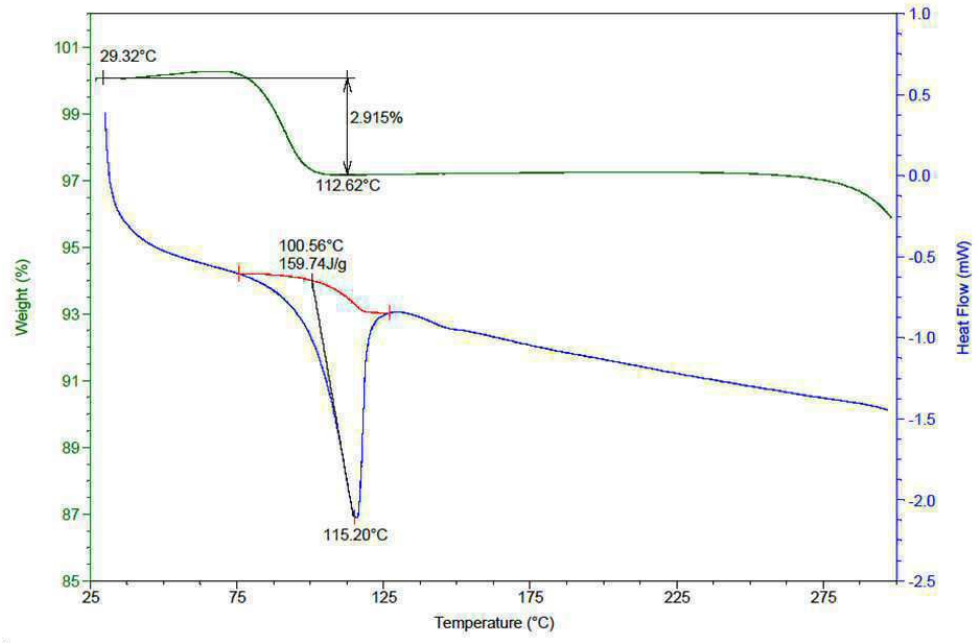
도면5


25.58°C
0.8724%
1.121%
78.65°C
130.39°C
110.22°C
42.78J/g
121.87°C
Weight (%)
Heat Flow (mW)
Temperature (°C)

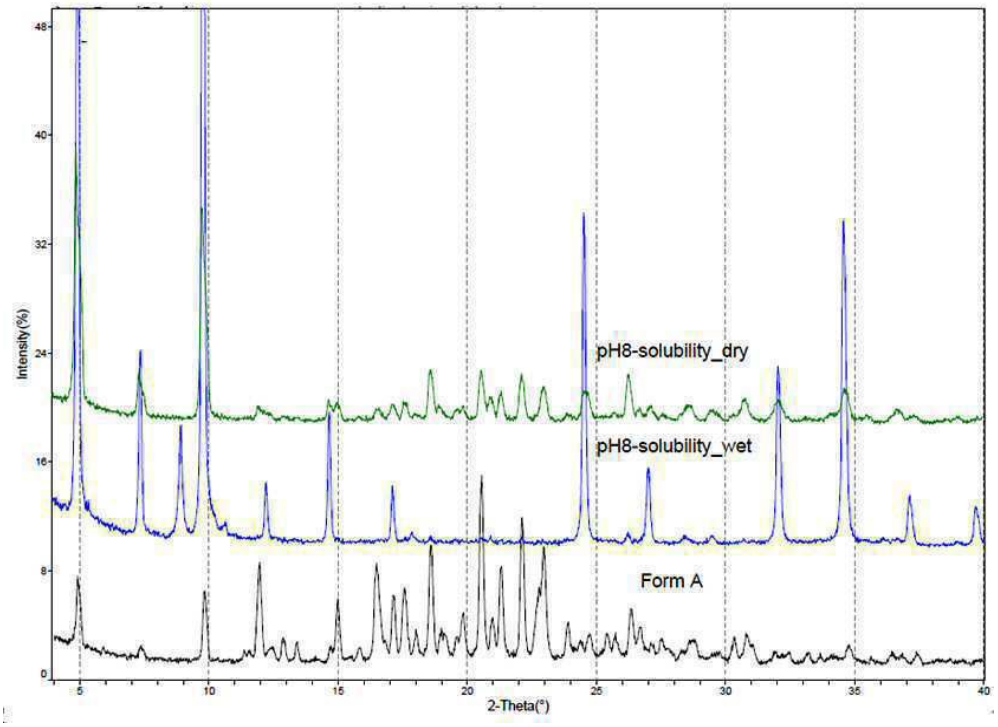
도면6a


Intensity(%)
2-Theta(°)
Form C(Form A was heated to 70C)
Form A

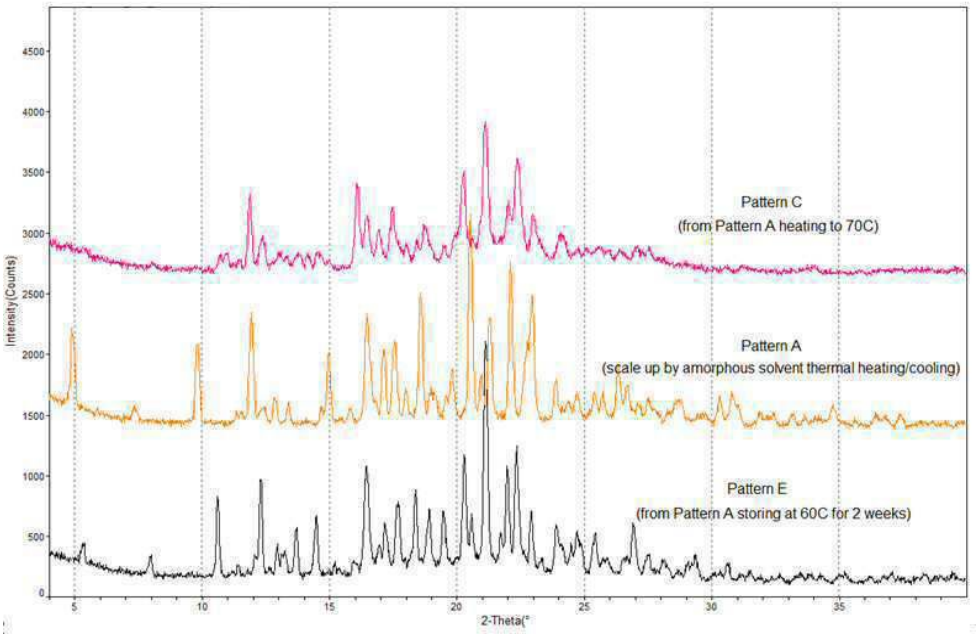
도면6b


29.32°C
2.915%
112.62°C
100.56°C
159.74J/g
115.20°C
Weight (%)
Heat Flow (mW)
Temperature (°C)

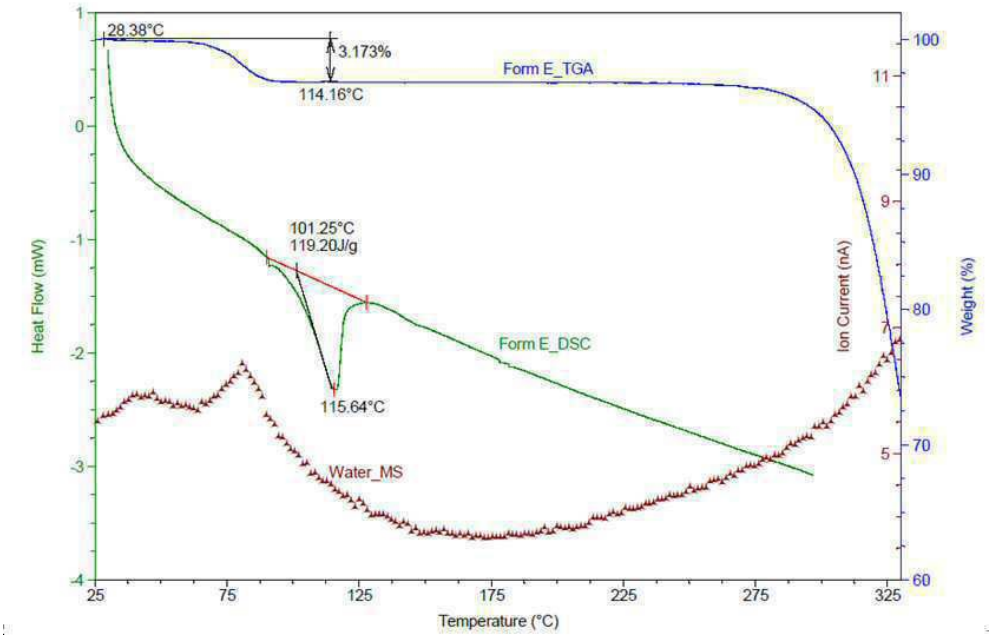
도면7


pH8-solubility_dry
pH8-solubility_wet
Form A
Intensity(%)
2-Theta(°)

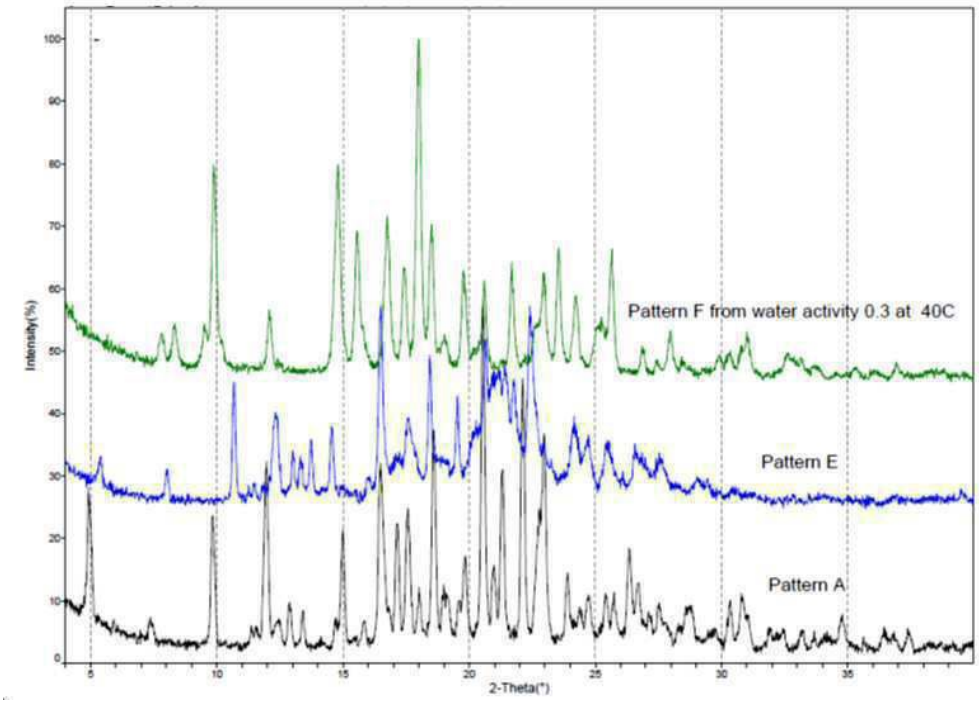
도면8a


Pattern C
(from Pattern A heating to 70C)
Pattern A
(scale up by amorphous solvent thermal heating/cooling)
Pattern E
(from Pattern A storing at 60C for 2 weeks)
Intensity(Counts)
2-Theta(°

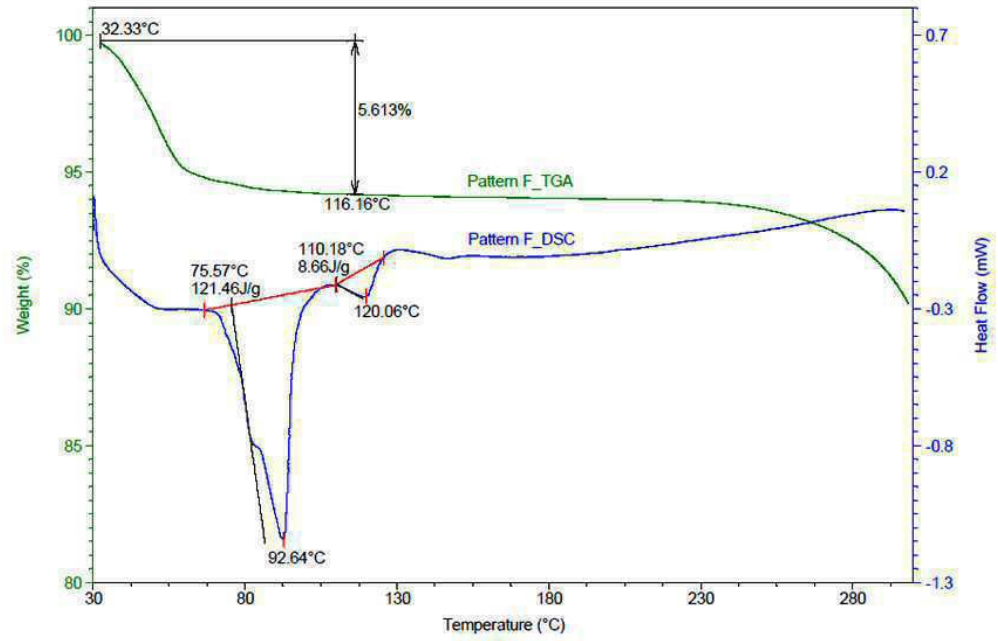
도면8b


28.38°C
3.173%
114.16°C
Form E_TGA
101.25°C
119.20J/g
Form E_DSC
115.64°C
Water_MS
Heat Flow (mW)
Ion Current (nA)
Weight (%)
Temperature (°C)

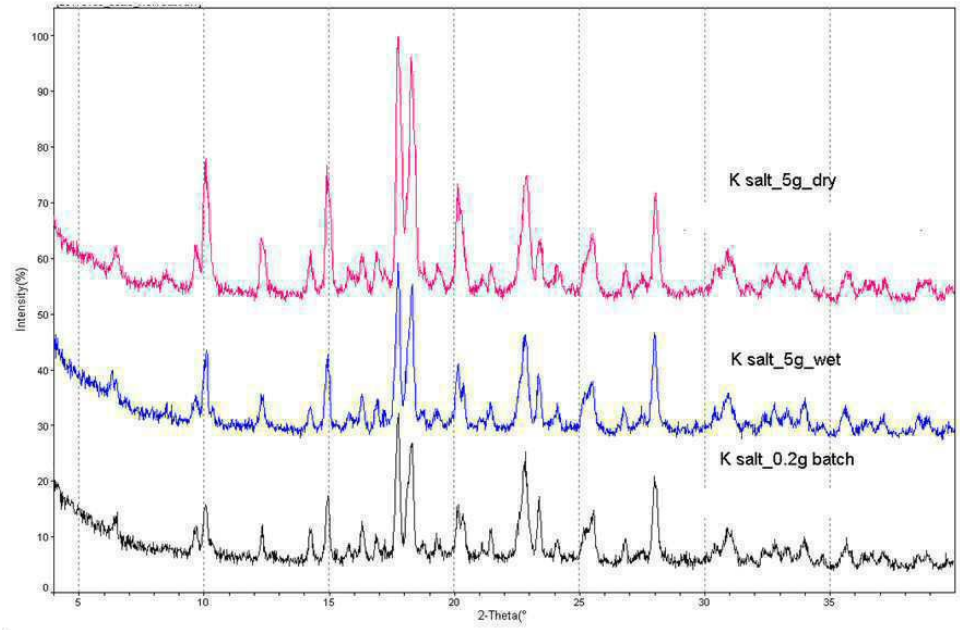
도면9a


Pattern F from water activity 0.3 at 40C
Pattern E
Pattern A
Intensity(%)
2-Theta(°)

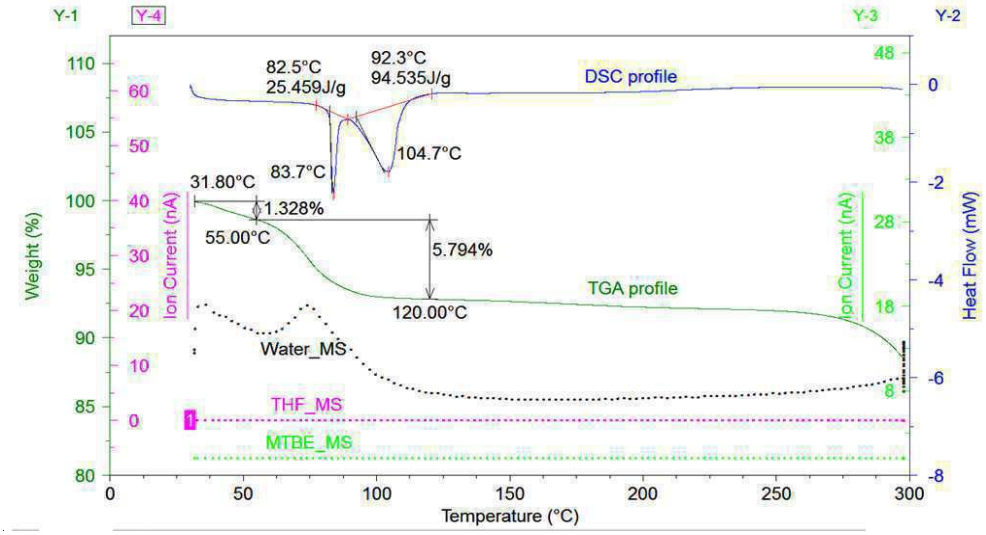
도면9b


32.33°C
5.613%
116.16°C
Pattern F_TGA
Pattern F_DSC
110.18°C
8.66J/g
75.57°C
121.46J/g
120.06°C
92.64°C
Weight (%)
Heat Flow (mW)
Temperature (°C)
100
95
90
85
80
0.7
0.2
-0.3
-0.8
-1.3
30
80
130
180
230
280

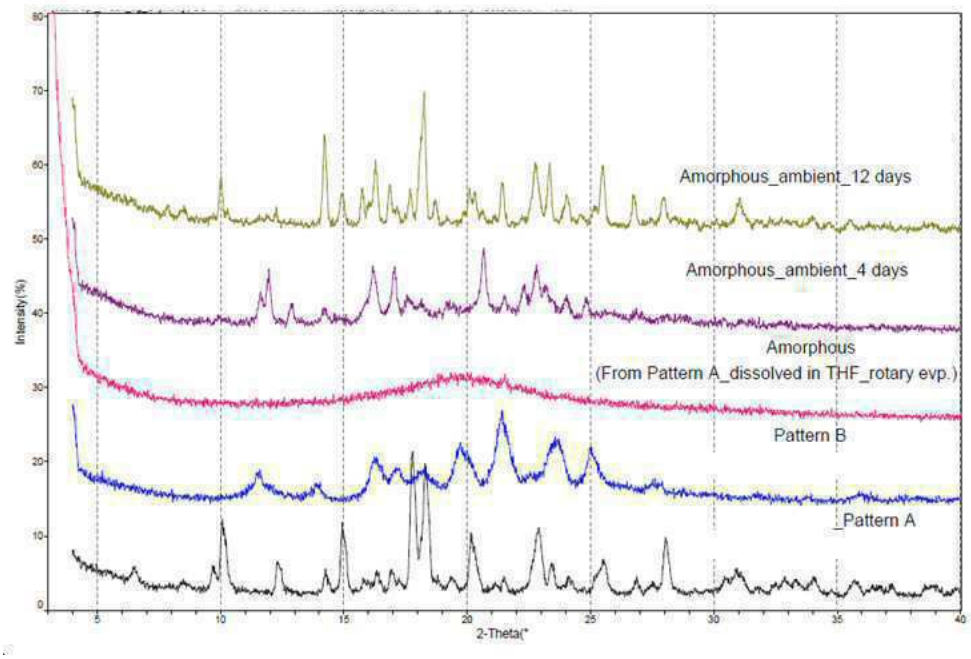
도면10a


K salt_5g_dry
K salt_5g_wet
K salt_0.2g batch
Intensity(%)
2-Theta(°
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
5
10
15
20
25
30
35

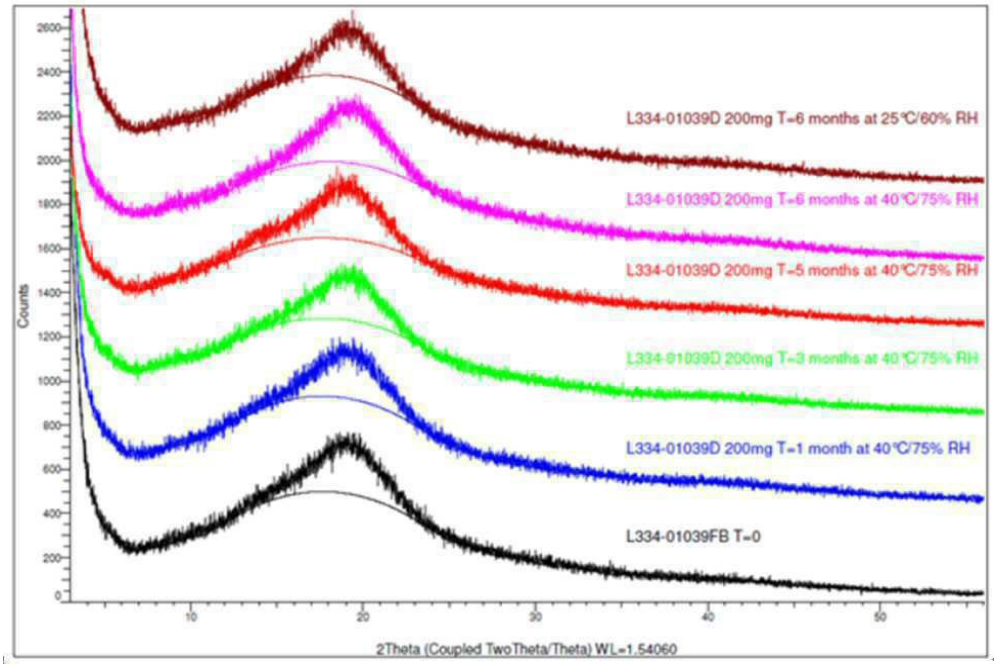
도면10b


Y-1
Y-4
Y-3
Y-2
82.5°C
25.459J/g
92.3°C
94.535J/g
DSC profile
104.7°C
31.80°C
83.7°C
1.328%
55.00°C
5.794%
TGA profile
120.00°C
Water_MS
THF_MS
MTBE_MS
Weight (%)
Ion Current (nA)
Heat Flow (mW)
Temperature (°C)

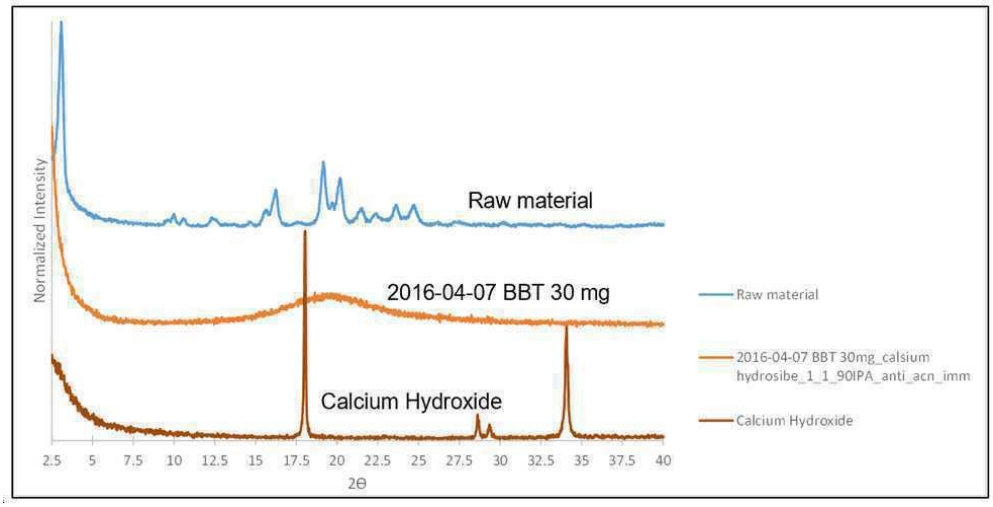
도면11


Amorphous_ambient_12 days
Amorphous_ambient_4 days
Amorphous
(From Pattern A_dissolved in THF_rotary evp.)
Pattern B
Pattern A
Intensity(%)
2-Theta(°)

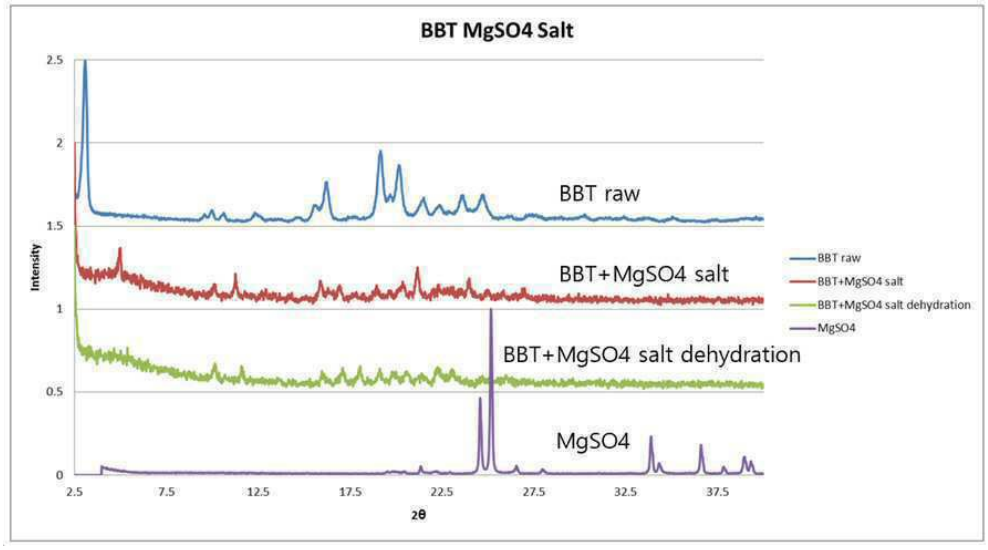
도면12


L334-01039D 200mg T=6 months at 25°C/60% RH
L334-01039D 200mg T=6 months at 40°C/75% RH
L334-01039D 200mg T=5 months at 40°C/75% RH
L334-01039D 200mg T=3 months at 40°C/75% RH
L334-01039D 200mg T=1 month at 40°C/75% RH
L334-01039FB T=0
Counts
2Theta (Coupled TwoTheta/Theta) WL=1.54060

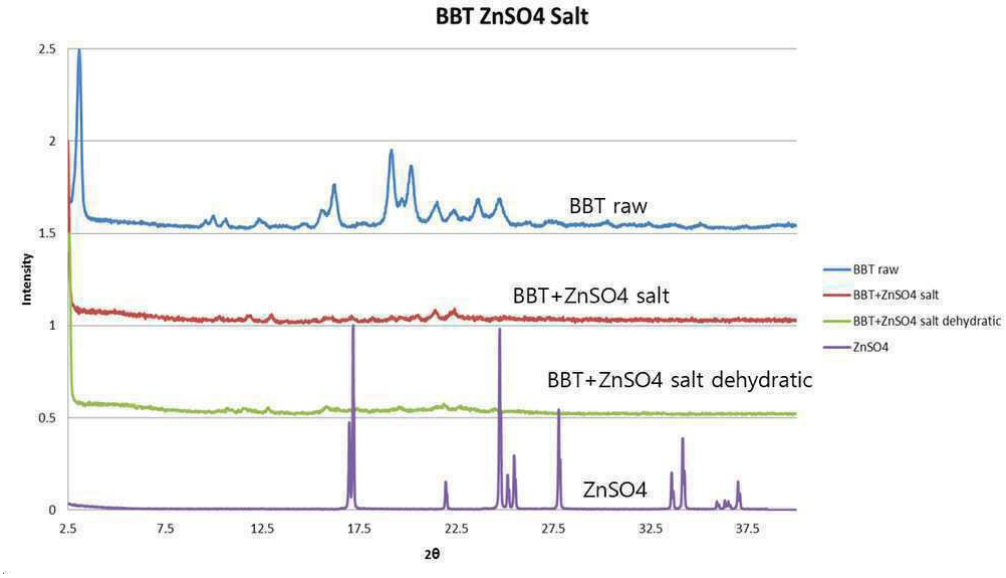
도면13


Raw material
2016-04-07 BBT 30 mg
Calcium Hydroxide
Normalized Intensity
2θ
Raw material
2016-04-07 BBT 30mg_calsium hydrosibe_1_1_90IPA_anti_acn_imm
Calcium Hydroxide

도면14


BBT MgSO4 Salt
Intensity
2θ
BBT raw
BBT+MgSO4 salt
BBT+MgSO4 salt dehydration
MgSO4
BBT raw
BBT+MgSO4 salt
BBT+MgSO4 salt dehydration
MgSO4

도면15


BBT ZnSO4 Salt
Intensity
2θ
BBT raw
BBT+ZnSO4 salt
BBT+ZnSO4 salt dehydratic
ZnSO4
BBT raw
BBT+ZnSO4 salt
BBT+ZnSO4 salt dehydratic
ZnSO4