

**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)**(11) 공개번호** 10-2024-0169690
(43) 공개일자 2024년12월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07K 5/09 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07K 5/0815 (2013.01)(21) 출원번호 **10-2024-7036516**(22) 출원일자(국제) **2023년04월05일**심사청구일자 **없음**(85) 번역문제출일자 **2024년10월31일**(86) 국제출원번호 **PCT/EP2023/058906**(87) 국제공개번호 **WO 2023/194418**국제공개일자 **2023년10월12일**

(30) 우선권주장

22167057.3 2022년04월07일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인

에프. 호프만-라 로슈 아게

스위스 체하-4070 바젤 그렌자체스트라쎄 124

(72) 발명자

디오돈, 랄프

스위스 4070 바젤 그렌자체스트라쎄 124 에프. 호프만-라 로슈 아게 내

에글리, 안드레

스위스 4070 바젤 그렌자체스트라쎄 124 에프. 호프만-라 로슈 아게 내

(뒷면에 계속)

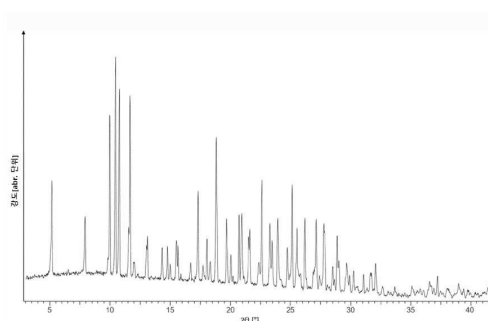
(74) 대리인

양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 40 항

(54) 발명의 명칭 **거대고리 펩티드 항생제의 결정질 형태****(57) 요약**

본원에서는 모노 염산염뿐만 아니라 거대고리 펩티드 항생제 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-아미노부틸)-11-(3-아미노프로필)-17-(1H-인돌-3-일메틸)-16-메틸-12,15,18-트리옥소-2-티아-4,10,13,16,19-펜타자트리시클로[19.4.0.03,8]펜타코사-1(25),3(8),4,6,21,23-헥사엔-22-일]벤조산의 유리 양쪽성 이온이 기재된다. 또한, 상기 염산염 및 유리 양쪽성 이온의 비정질 및 결정질 형태뿐만 아니라 이의 제조 방법 및 의료 요법에서 이의 사용 방법이 기재된다.

대표도

(72) 발명자

엔겔만, 데니스 디모

스위스 4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124 에프. 호
프만-라 로슈 아게 내

린데미어, 마이클 도미니크

스위스 4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124 에프. 호
프만-라 로슈 아게 내

스타델만, 발렌틴 안드레아스

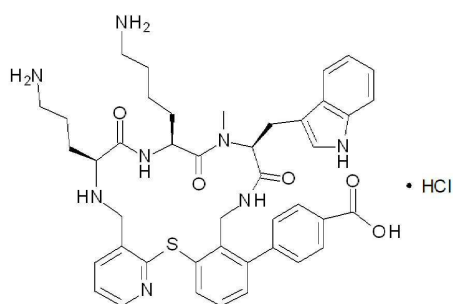
스위스 4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124 에프. 호
프만-라 로슈 아게 내

명세서

청구범위

청구항 1

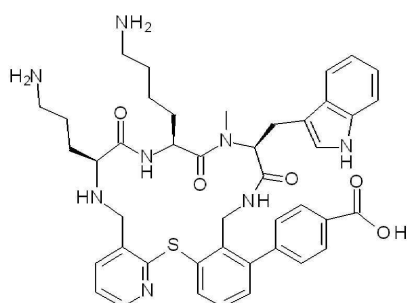
4-[(11S, 14S, 17S)-14-(4-아미노부틸)-11-(3-아미노프로필)-17-(1H-인돌-3-일메틸)-16-메틸-12, 15, 18-트리옥소-2-티아-4, 10, 13, 16, 19-펜타자트리시클로[19.4.0.03,8]펜타코사-1(25),3(8),4,6,21,23-헥사엔-22-일]벤조산(화학식 I)의 모노 염산염:



(I).

청구항 2

양쪽성 이온 상태인 4-[(11S, 14S, 17S)-14-(4-아미노부틸)-11-(3-아미노프로필)-17-(1H-인돌-3-일메틸)-16-메틸-12, 15, 18-트리옥소-2-티아-4, 10, 13, 16, 19-펜타자트리시클로[19.4.0.03,8]펜타코사-1(25),3(8),4,6,21,23-헥사엔-22-일]벤조산(화학식 Ia):



(Ia).

청구항 3

제2항에 있어서,

결정질 형태인 4-[(11S, 14S, 17S)-14-(4-아미노부틸)-11-(3-아미노프로필)-17-(1H-인돌-3-일메틸)-16-메틸-12, 15, 18-트리옥소-2-티아-4, 10, 13, 16, 19-펜타자트리시클로[19.4.0.03,8]펜타코사-1(25),3(8),4,6,21,23-헥사엔-22-일]벤조산.

청구항 4

제3항에 있어서,

(a) 6.6, 9.0, 9.9, 10.1, 11.8, 12.0, 14.5, 및 15.4[° 2 세타 ± 0.2° 2 세타, Cu K α 방사선(1.5406 Å)]에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖고/갖거나,

(b) 약 757 cm⁻¹, 1290 cm⁻¹, 1433 cm⁻¹, 및 1548 cm⁻¹ ± 2 cm⁻¹의 파수에서 흡수 밴드를 포함하는 FT 라만 스펙트럼을 갖고/갖거나,

(c) 약 745 cm⁻¹, 1367 cm⁻¹, 1533 cm⁻¹, 및 1638 cm⁻¹ ± 2 cm⁻¹의 파수에서 흡수 밴드를 포함하는 ATR-FTIR 스펙트럼을 갖는 결정질 형태.

청구항 5

제4항에 있어서,

(a) 6.6, 9.0, 9.9, 10.1, 11.8, 12.0, 14.5, 14.8, 15.4, 15.7, 16.0, 16.4, 16.7, 17.0, 17.8, 18.0, 18.4, 18.7, 19.1, 19.6, 20.0, 20.4, 20.7, 20.9, 21.2, 21.5, 22.1, 23.3, 23.8, 24.2, 24.6, 24.9 및 25.7[° 2 세타 $\pm$ 0.2° 2 세타, Cu K α 방사선(1.5406 Å)]에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖고/갖거나,

(b) 약 233 cm⁻¹, 331 cm⁻¹, 352 cm⁻¹, 414 cm⁻¹, 462 cm⁻¹, 543 cm⁻¹, 574 cm⁻¹, 596 cm⁻¹, 614 cm⁻¹, 625 cm⁻¹, 641 cm⁻¹, 682 cm⁻¹, 696 cm⁻¹, 718 cm⁻¹, 757 cm⁻¹, 839 cm⁻¹, 878 cm⁻¹, 947 cm⁻¹, 1010 cm⁻¹, 1044 cm⁻¹, 1059 cm⁻¹, 1075 cm⁻¹, 1097 cm⁻¹, 1136 cm⁻¹, 1149 cm⁻¹, 1179 cm⁻¹, 1203 cm⁻¹, 1234 cm⁻¹, 1290 cm⁻¹, 1303 cm⁻¹, 1361 cm⁻¹, 1372 cm⁻¹, 1433 cm⁻¹, 1453 cm⁻¹, 1491 cm⁻¹, 1547 cm⁻¹, 1557 cm⁻¹, 1576 cm⁻¹, 1610 cm⁻¹, 1660 cm⁻¹, 2868 cm⁻¹, 2930 cm⁻¹, 3059 cm⁻¹, 및 3113 cm⁻¹ $\pm$ 2 cm⁻¹의 파수에서 흡수 밴드를 포함하는 FT 라만 스펙트럼을 갖고/갖거나,

(c) 약 677 cm⁻¹, 716 cm⁻¹, 745 cm⁻¹, 771 cm⁻¹, 784 cm⁻¹, 801 cm⁻¹, 839 cm⁻¹, 868 cm⁻¹, 906 cm⁻¹, 927 cm⁻¹, 967 cm⁻¹, 1014 cm⁻¹, 1043 cm⁻¹, 1077 cm⁻¹, 1125 cm⁻¹, 1171 cm⁻¹, 1213 cm⁻¹, 1243 cm⁻¹, 1283 cm⁻¹, 1301 cm⁻¹, 1367 cm⁻¹, 1399 cm⁻¹, 1431 cm⁻¹, 1456 cm⁻¹, 1471 cm⁻¹, 1533 cm⁻¹, 1590 cm⁻¹, 1638 cm⁻¹, 1658 cm⁻¹, 1694 cm⁻¹, 2862 cm⁻¹, 2925 cm⁻¹, 3029 cm⁻¹, 및 3212 cm⁻¹ $\pm$ 2 cm⁻¹의 파수에서 흡수 밴드를 포함하는 ATR-FTIR 스펙트럼을 갖는 결정질 형태.

청구항 6

제5항에 있어서,

(a) 도 14에 도시된 것과 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖고/갖거나,

(b) 도 15에 도시된 것과 실질적으로 동일한 FT 라만 스펙트럼을 갖고/갖거나,

(c) 도 16에 도시된 것과 실질적으로 동일한 ATR-FTIR 스펙트럼을 갖는 결정질 형태.

청구항 7

제1항에 있어서,

결정질이고,

5.16, 7.94, 9.98, 10.46, 10.78, 11.66, 17.28, 및 18.90[° 2 세타 $\pm$ 0.2° 2 세타, Cu K α 방사선(1.5406 Å)]에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖는 모노 염산염.

청구항 8

제7항에 있어서,

(a) 5.16, 7.94, 9.98, 10.46, 10.78, 11.66, 15.52, 15.70, 17.28, 및 18.90[° 2 세타 $\pm$ 0.2° 2 세타, Cu K α 방사선(1.5406 Å)]에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖고/갖거나,

(b) 약 103 cm⁻¹, 1390 cm⁻¹, 2246 cm⁻¹, 및 2930 cm⁻¹ $\pm$ 2 cm⁻¹의 파수에서 흡수 밴드를 포함하는 FT 라만 스펙트럼을 갖고/갖거나,

(c) 약 752 cm⁻¹, 1386 cm⁻¹, 1534 cm⁻¹, 및 1602 cm⁻¹ $\pm$ 2 cm⁻¹의 파수에서 흡수 밴드를 포함하는 ATR-FTIR 스펙트럼을 갖는 결정질 모노 염산염.

청구항 9

제8항에 있어서,

(a) 5.16, 6.54, 7.94, 9.98, 10.46, 10.78, 11.54, 11.66, 11.98, 12.10, 13.02, 13.16, 14.38, 14.82, 15.04, 15.52, 15.70, 15.94, 16.74, 17.28, 17.74, 18.10, 18.32, 18.78, 18.90, 19.72, 20.02, 20.28, 20.80, 20.96, 21.16, 21.56, 21.62, 22.38, 22.66, 23.28, 23.50, 23.98, 24.72, 24.92, 25.20, 25.60, 25.98, 26.22, 26.98, 27.20, 27.42, 27.88, 28.10, 28.48, 28.66, 29.00, 29.70, 및 30.00[° 2 세타 ± 0.2° 2 세타, Cu K α 방사선(1.5406 Å)]에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖고/갖거나,

(b) 약 103 cm⁻¹, 137 cm⁻¹, 225 cm⁻¹, 279 cm⁻¹, 330 cm⁻¹, 382 cm⁻¹, 416 cm⁻¹, 449 cm⁻¹, 479 cm⁻¹, 517 cm⁻¹, 547 cm⁻¹, 563 cm⁻¹, 596 cm⁻¹, 624 cm⁻¹, 639 cm⁻¹, 685 cm⁻¹, 758 cm⁻¹, 790 cm⁻¹, 807 cm⁻¹, 848 cm⁻¹, 878 cm⁻¹, 898 cm⁻¹, 955 cm⁻¹, 1011 cm⁻¹, 1059 cm⁻¹, 1074 cm⁻¹, 1140 cm⁻¹, 1183 cm⁻¹, 1203 cm⁻¹, 1247 cm⁻¹, 1288 cm⁻¹, 1316 cm⁻¹, 1334 cm⁻¹, 1358 cm⁻¹, 1391 cm⁻¹, 1425 cm⁻¹, 1435 cm⁻¹, 1451 cm⁻¹, 1489 cm⁻¹, 1557 cm⁻¹, 1580 cm⁻¹, 1605 cm⁻¹, 1666 cm⁻¹, 2246 cm⁻¹, 2859 cm⁻¹, 2930 cm⁻¹, 2985 cm⁻¹, 3063 cm⁻¹, 및 3116 cm⁻¹ ± 2 cm⁻¹의 파수에서 흡수 밴드를 포함하는 FT 라만 스펙트럼을 갖고/갖거나,

(c) 약 659 cm⁻¹, 717 cm⁻¹, 731 cm⁻¹, 752 cm⁻¹, 778 cm⁻¹, 786 cm⁻¹, 803 cm⁻¹, 847 cm⁻¹, 874 cm⁻¹, 887 cm⁻¹, 906 cm⁻¹, 931 cm⁻¹, 950 cm⁻¹, 971 cm⁻¹, 1010 cm⁻¹, 1017 cm⁻¹, 1080 cm⁻¹, 1098 cm⁻¹, 1134 cm⁻¹, 1148 cm⁻¹, 1180 cm⁻¹, 1215 cm⁻¹, 1248 cm⁻¹, 1282 cm⁻¹, 1334 cm⁻¹, 1385 cm⁻¹, 1439 cm⁻¹, 1459 cm⁻¹, 1534 cm⁻¹, 1602 cm⁻¹, 1659 cm⁻¹, 1682 cm⁻¹, 2936 cm⁻¹, 3054 cm⁻¹, 3239 cm⁻¹, 및 3434 cm⁻¹ ± 2 cm⁻¹의 파수에서 흡수 밴드를 포함하는 ATR-FTIR 스펙트럼을 갖는 결정질 모노 염산염.

청구항 10

제9항에 있어서,

(a) 도 1에 도시된 것과 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖고/갖거나,

(b) 도 2에 도시된 것과 실질적으로 동일한 FT 라만 스펙트럼을 갖고/갖거나,

(c) 도 3에 도시된 것과 실질적으로 동일한 ATR-FTIR 스펙트럼을 갖는 결정질 모노 염산염.

청구항 11

제7항에 있어서,

(a) 5.20, 7.94, 9.92, 10.36, 10.68, 11.60, 15.58, 17.16, 및 18.78[° 2 세타 ± 0.2° 2 세타, Cu K α 방사선(1.5406 Å)]에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖고/갖거나,

(b) 약 163 cm⁻¹, 1391 cm⁻¹, 2920 cm⁻¹, 및 2948 cm⁻¹ ± 2 cm⁻¹의 파수에서 흡수 밴드를 포함하는 FT 라만 스펙트럼을 갖고/갖거나,

(c) 약 753 cm⁻¹, 1387 cm⁻¹, 1541 cm⁻¹, 1604 cm⁻¹ ± 2 cm⁻¹의 파수에서 흡수 밴드를 포함하는 ATR-FTIR 스펙트럼을 갖는 결정질 모노 염산염.

청구항 12

제11항에 있어서,

(a) 5.20, 6.52, 7.94, 9.92, 10.36, 10.68, 11.60, 12.04, 13.02, 13.10, 14.34, 14.70, 14.92, 15.58, 15.94, 16.68, 17.16, 17.52, 17.82, 18.06, 18.22, 18.78, 19.70, 19.80, 19.96, 20.64, 20.88, 21.10, 21.50, 22.30, 22.58, 23.18, 23.44, 23.58, 23.94, 24.22, 24.70, 25.02, 25.42, 25.74, 26.18, 26.82, 27.04, 27.24, 27.72, 27.90, 28.34, 28.86, 29.10, 29.52, 29.74, 30.14, 31.08, 및 31.52[° 2 세타 ± 0.2° 2 세타, Cu K α 방사선(1.5406 Å)]에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖고/갖거나,

(b) 약 107 cm⁻¹, 135 cm⁻¹, 163 cm⁻¹, 225 cm⁻¹, 336 cm⁻¹, 417 cm⁻¹, 450 cm⁻¹, 480 cm⁻¹, 518 cm⁻¹, 546 cm⁻¹, 562 cm⁻¹, 596 cm⁻¹, 621 cm⁻¹, 639 cm⁻¹, 686 cm⁻¹, 758 cm⁻¹, 774 cm⁻¹, 790 cm⁻¹, 813 cm⁻¹, 848

cm^{-1} , 877 cm^{-1} , 899 cm^{-1} , 955 cm^{-1} , 1011 cm^{-1} , 1046 cm^{-1} , 1059 cm^{-1} , 1075 cm^{-1} , 1140 cm^{-1} , 1188 cm^{-1} , 1200 cm^{-1} , 1234 cm^{-1} , 1249 cm^{-1} , 1289 cm^{-1} , 1317 cm^{-1} , 1335 cm^{-1} , 1358 cm^{-1} , 1391 cm^{-1} , 1426 cm^{-1} , 1435 cm^{-1} , 1452 cm^{-1} , 1489 cm^{-1} , 1558 cm^{-1} , 1578 cm^{-1} , 1606 cm^{-1} , 1660 cm^{-1} , 2920 cm^{-1} , 2948 cm^{-1} , 2986 cm^{-1} , 및 $3059 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 의 파수에서 흡수 밴드를 포함하는 FT 라만 스펙트럼을 갖고/갖거나,

(c) 약 673 cm^{-1} , 718 cm^{-1} , 739 cm^{-1} , 753 cm^{-1} , 773 cm^{-1} , 779 cm^{-1} , 803 cm^{-1} , 848 cm^{-1} , 875 cm^{-1} , 888 cm^{-1} , 898 cm^{-1} , 906 cm^{-1} , 932 cm^{-1} , 946 cm^{-1} , 971 cm^{-1} , 1010 cm^{-1} , 1017 cm^{-1} , 1037 cm^{-1} , 1067 cm^{-1} , 1082 cm^{-1} , 1095 cm^{-1} , 1134 cm^{-1} , 1149 cm^{-1} , 1169 cm^{-1} , 1181 cm^{-1} , 1223 cm^{-1} , 1248 cm^{-1} , 1286 cm^{-1} , 1333 cm^{-1} , 1387 cm^{-1} , 1406 cm^{-1} , 1424 cm^{-1} , 1440 cm^{-1} , 1459 cm^{-1} , 1467 cm^{-1} , 1541 cm^{-1} , 1585 cm^{-1} , 1604 cm^{-1} , 1658 cm^{-1} , 2937 cm^{-1} , 3054 cm^{-1} , 3230 cm^{-1} , 3349 cm^{-1} , 및 $3429 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 의 파수에서 흡수 밴드를 포함하는 ATR-FTIR 스펙트럼을 갖는 결정질 모노 염산염.

청구항 13

제12항에 있어서,

(a) 도 4에 도시된 것과 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖고/갖거나,

(b) 도 5에 도시된 것과 실질적으로 동일한 FT 라만 스펙트럼을 갖고/갖거나,

(c) 도 6에 도시된 것과 실질적으로 동일한 ATR-FTIR 스펙트럼을 갖는 결정질 모노 염산염.

청구항 14

제7항에 있어서,

5.6 , 7.14 , 8.66 , 9.92 , 10.52 , 10.88 , 11.92 , 15.6 , 16.64 , 17.7 , 및 $20.94[^\circ \text{ } 2 \text{ 세타} \pm 0.2^\circ \text{ } 2 \text{ 세타}]$, Cu K α 방사선($1.5406 \text{ \AA}$)에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖는 결정질 모노 염산염.

청구항 15

제14항에 있어서,

도 7에 도시된 것과 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖는 결정질 모노 염산염.

청구항 16

제7항에 있어서,

5.22 , 8.16 , 9.88 , 10.04 , 10.48 , 10.8 , 11.48 , 11.72 , 12.2 , 12.58 , 13.1 , 13.62 , 14.5 , 14.82 , 15.12 , 15.7 , 16.02 , 17.02 , 17.82 , 18.16 , 18.42 , 18.58 , 18.72 , 18.9 , 19.4 , 19.62 , 및 $19.84[^\circ \text{ } 2 \text{ 세타} \pm 0.2^\circ \text{ } 2 \text{ 세타}]$, Cu K α 방사선($1.5406 \text{ \AA}$)에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖는 결정질 모노 염산염.

청구항 17

제14항에 있어서,

도 8에 도시된 것과 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖는 결정질 모노 염산염.

청구항 18

제1항에 있어서,

비정질이고,

(a) 약 1296 cm^{-1} , 1608 cm^{-1} , 2928 cm^{-1} , 및 $3060 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 의 파수에서 흡수 밴드를 포함하는 FT 라만 스펙트럼을 갖고/갖거나,

(b) 약 742 cm^{-1} , 778 cm^{-1} , 1377 cm^{-1} , 및 $1531\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ 의 파수에서 흡수 밴드를 포함하는 ATR-FTIR 스펙트럼을 갖는 모노 염산염.

청구항 19

제18항에 있어서,

(a) 약 334 cm^{-1} , 415 cm^{-1} , 543 cm^{-1} , 641 cm^{-1} , 683 cm^{-1} , 759 cm^{-1} , 803 cm^{-1} , 842 cm^{-1} , 879 cm^{-1} , 912 cm^{-1} , 1011 cm^{-1} , 1061 cm^{-1} , 1077 cm^{-1} , 1137 cm^{-1} , 1203 cm^{-1} , 1296 cm^{-1} , 1359 cm^{-1} , 1381 cm^{-1} , 1437 cm^{-1} , 1453 cm^{-1} , 1557 cm^{-1} , 1579 cm^{-1} , 1609 cm^{-1} , 2928 cm^{-1} , 및 $3059\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ 의 파수에서 흡수 밴드를 포함하는 FT 라만 스펙트럼을 갖고/갖거나,

(b) 약 680 cm^{-1} , 716 cm^{-1} , 742 cm^{-1} , 778 cm^{-1} , 841 cm^{-1} , 868 cm^{-1} , 1010 cm^{-1} , 1043 cm^{-1} , 1078 cm^{-1} , 1129 cm^{-1} , 1177 cm^{-1} , 1224 cm^{-1} , 1285 cm^{-1} , 1376 cm^{-1} , 1403 cm^{-1} , 1456 cm^{-1} , 1531 cm^{-1} , 1582 cm^{-1} , 1627 cm^{-1} , 2924 cm^{-1} , 및 $3243\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ 의 파수에서 흡수 밴드를 포함하는 ATR-FTIR 스펙트럼을 갖는 비정질 모노 염산염.

청구항 20

제19항에 있어서,

(a) 도 9에 도시된 것과 실질적으로 동일한 FT 라만 스펙트럼을 갖고/갖거나,

(b) 도 10에 도시된 것과 실질적으로 동일한 ATR-FTIR 스펙트럼을 갖는 비정질 모노 염산염.

청구항 21

제3항에 있어서,

(a) 5.46 , 8.08 , 10.36 , 11.56 , 11.86 , 16.56 및 17.44 [$^{\circ} 2$ 세타 $\pm 0.2^{\circ} 2$ 세타, Cu K α 방사선($1.5406\text{ \AA}$)]에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖고/갖거나,

(b) 약 838 cm^{-1} , 1079 cm^{-1} , 1373 cm^{-1} , 및 $1608\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ 의 파수에서 흡수 밴드를 포함하는 FT 라만 스펙트럼을 갖고/갖거나,

(c) 약 746 cm^{-1} , 784 cm^{-1} , 1371 cm^{-1} , 및 $3437\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ 의 파수에서 흡수 밴드를 포함하는 ATR-FTIR 스펙트럼을 갖는 결정질 형태.

청구항 22

제21항에 있어서,

(a) 5.46 , 8.08 , 9.90 , 10.36 , 11.56 , 11.86 , 12.46 , 12.84 , 13.36 , 13.70 , 13.86 , 14.82 , 14.98 , 15.28 , 16.56 , 17.00 , 17.44 , 17.72 , 18.18 , 18.42 , 18.64 , 18.94 , 19.26 , 19.80 , 20.12 , 20.52 , 20.78 , 21.02 , 21.14 , 21.34 , 21.48 , 21.66 , 21.80 , 22.74 , 22.84 , 23.22 , 23.42 , 23.72 , 24.02 , 24.42 , 24.58 , 25.10 , 25.52 , 25.92 , 26.18 , 26.96 , 27.60 , 27.82 , 27.94 , 28.64 , 29.16 , 및 29.92 [$^{\circ} 2$ 세타 $\pm 0.2^{\circ} 2$ 세타, Cu K α 방사선($1.5406\text{ \AA}$)]에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖고/갖거나

(b) 약 233 cm^{-1} , 334 cm^{-1} , 415 cm^{-1} , 490 cm^{-1} , 540 cm^{-1} , 575 cm^{-1} , 596 cm^{-1} , 625 cm^{-1} , 642 cm^{-1} , 680 cm^{-1} , 699 cm^{-1} , 719 cm^{-1} , 757 cm^{-1} , 791 cm^{-1} , 810 cm^{-1} , 838 cm^{-1} , 879 cm^{-1} , 899 cm^{-1} , 1010 cm^{-1} , 1060 cm^{-1} , 1080 cm^{-1} , 1134 cm^{-1} , 1204 cm^{-1} , 1234 cm^{-1} , 1288 cm^{-1} , 1345 cm^{-1} , 1359 cm^{-1} , 1374 cm^{-1} , 1437 cm^{-1} , 1556 cm^{-1} , 1576 cm^{-1} , 1608 cm^{-1} , 2867 cm^{-1} , 2928 cm^{-1} , 3062 cm^{-1} , 및 $3114\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ 의 파수에서 흡수 밴드를 포함하는 FT 라만 스펙트럼을 갖고/갖거나

(c) 약 676 cm^{-1} , 716 cm^{-1} , 746 cm^{-1} , 774 cm^{-1} , 784 cm^{-1} , 838 cm^{-1} , 868 cm^{-1} , 904 cm^{-1} , 933 cm^{-1} ,

1009 cm^{-1} , 1043 cm^{-1} , 1077 cm^{-1} , 1125 cm^{-1} , 1175 cm^{-1} , 1216 cm^{-1} , 1249 cm^{-1} , 1286 cm^{-1} , 1301 cm^{-1} , 1370 cm^{-1} , 1457 cm^{-1} , 1470 cm^{-1} , 1533 cm^{-1} , 1587 cm^{-1} , 1651 cm^{-1} , 2863 cm^{-1} , 2927 cm^{-1} , 3041 cm^{-1} , 3223 cm^{-1} , 및 3437 $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 의 파수에서 흡수 밴드를 포함하는 ATR-FTIR 스펙트럼을 갖는 결정질 형태.

청구항 23

제22항에 있어서,

- (a) 도 11에 도시된 것과 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖고/갖거나,
- (b) 도 12에 도시된 것과 실질적으로 동일한 FT 라만 스펙트럼을 갖고/갖거나,
- (c) 도 13에 도시된 것과 실질적으로 동일한 ATR-FTIR 스펙트럼을 갖는 결정질 형태.

청구항 24

제2항에 있어서,

비정질인 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-아미노부틸)-11-(3-아미노프로필)-17-(1H-인돌-3-일메틸)-16-메틸-12,15,18-트리옥소-2-티아-4,10,13,16,19-펜타자트리시클로[19.4.0.03,8]펜타코사-1(25),3(8),4,6,21,23-헥사엔-22-일]벤조산.

청구항 25

제24항에 있어서,

- (a) 약 1296 cm^{-1} , 1608 cm^{-1} , 2928 cm^{-1} , 및 3060 $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 의 파수에서 흡수 밴드를 포함하는 FT 라만 스펙트럼을 갖고/갖거나,
- (b) 약 742 cm^{-1} , 778 cm^{-1} , 1379 cm^{-1} , 및 1536 $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 의 파수에서 흡수 밴드를 포함하는 ATR-FTIR 스펙트럼을 갖는 비정질 화합물.

청구항 26

제25항에 있어서:

- (a) 약 335 cm^{-1} , 415 cm^{-1} , 544 cm^{-1} , 641 cm^{-1} , 684 cm^{-1} , 759 cm^{-1} , 801 cm^{-1} , 845 cm^{-1} , 879 cm^{-1} , 910 cm^{-1} , 1011 cm^{-1} , 1061 cm^{-1} , 1077 cm^{-1} , 1137 cm^{-1} , 1203 cm^{-1} , 1296 cm^{-1} , 1359 cm^{-1} , 1386 cm^{-1} , 1438 cm^{-1} , 1556 cm^{-1} , 1579 cm^{-1} , 1608 cm^{-1} , 2862 cm^{-1} , 2927 cm^{-1} , 및 3060 $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 의 파수에서 흡수 밴드를 포함하는 FT 라만 스펙트럼을 갖고/갖거나,
- (b) 약 679 cm^{-1} , 716 cm^{-1} , 742 cm^{-1} , 778 cm^{-1} , 842 cm^{-1} , 869 cm^{-1} , 928 cm^{-1} , 1010 cm^{-1} , 1043 cm^{-1} , 1078 cm^{-1} , 1127 cm^{-1} , 1182 cm^{-1} , 1224 cm^{-1} , 1285 cm^{-1} , 1379 cm^{-1} , 1455 cm^{-1} , 1537 cm^{-1} , 1589 cm^{-1} , 1632 cm^{-1} , 2863 cm^{-1} , 2926 cm^{-1} , 3047 cm^{-1} , 및 3255 $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 의 파수에서 흡수 밴드를 포함하는 ATR-FTIR 스펙트럼을 갖는 비정질 화합물.

청구항 27

제26항에 있어서,

- (a) 도 9에 도시된 것과 실질적으로 동일한 FT 라만 스펙트럼을 갖고/갖거나,
- (b) 도 17에 도시된 것과 실질적으로 동일한 ATR-FTIR 스펙트럼을 갖는 비정질 화합물.

청구항 28

제3항에 있어서,

6.93, 7.28, 12.11, 14.52, 15.04, 15.73, 19.44, 및 22.00[° 2 세타 ± 0.2° 2 세타, Cu Kα 방사선(1.5406 Å)]에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖는 결정질 형태.

청구항 29

제28항에 있어서,

6.93, 7.28, 8.07, 10.08, 12.11, 13.53, 13.92, 14.52, 15.04, 15.73, 16.21, 16.96, 17.57, 18.13, 18.46, 19.31, 19.44, 19.87, 20.25, 20.51, 20.97, 22.00, 22.29, 22.49, 22.93, 23.12, 23.33, 23.60, 24.03, 24.40, 24.92, 25.04, 25.26, 25.62, 25.86, 26.15, 26.52, 27.26, 28.66, 및 30.58[° 2 세타 ± 0.2° 2 세타, Cu Kα 방사선(1.5406 Å)]에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖는 결정질 형태.

청구항 30

제28항에 있어서,

도 18에 도시된 것과 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖는 결정질 형태.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 혼합물, 및 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 및 부형제로부터 선택되는 적어도 하나의 추가 성분을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 32

제31항에 있어서,

포유동물에게 정맥내 투여하기에 적합한 형태인 약학적 조성물.

청구항 33

포유동물에 대한 정맥내 투여용 용액으로서,

- (i) 제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 따른 화합물;
- (ii) 주사용수; 및
- (iii) 염화나트륨을 포함하는 정맥내 투여용 용액.

청구항 34

제33항에 있어서,

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 농도가 50 mg/mL인 정맥내 투여용 용액.

청구항 35

약제로서 사용하기 위한, 제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 따른 화합물.

청구항 36

포유동물에서 세균 감염 및 이로 인한 질환의 치료에 사용하기 위한, 제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 따른 화합물.

청구항 37

포유동물에서 세균 감염 및 이로 인한 질환을 치료하는 방법으로서,

상기 포유동물에게 제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 38

제37항에 따른 방법에서 제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 사용.

청구항 39

포유동물에서 세균 감염 및 이로 인한 질환을 치료하기 위한 약제의 제조에서 제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 사용.

청구항 40

전술한 바와 같은 발명.

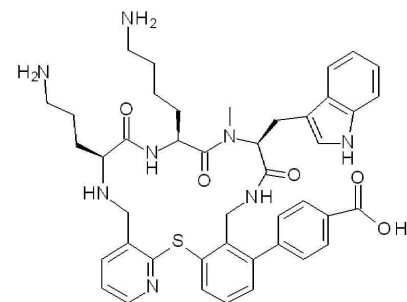
발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 신규한 모노 염산염(이하 "HCl 염"으로 지칭함)뿐만 아니라 거대고리 펩티드 항생제 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-아미노부틸)-11-(3-아미노프로필)-17-(1H-인돌-3-일메틸)-16-메틸-12,15,18-트리옥소-2-티아-4,10,13,16,19-펜타자트리시클로[19.4.0.03,8]펜타코사-1(25),3(8),4,6,21,23-헥사엔-22-일]벤조산의 신규한 유리 양쪽성 이온(이하 "유리 염기"로 지칭함)에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 HCl 염 및 유리 염기의 비정질 형태 및 특정 결정질 형태에 관한 것이다. 마지막으로, 본 발명은 상기 신규한 형태를 포함하는 약학적 조성물, 이의 제조 공정, 및 의료 요법에서 이의 사용에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 그 전체 내용이 본원에 인용된 W02019206853은 강력한 항균 특성을 가진 펩티드 거대고리 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-아미노부틸)-11-(3-아미노프로필)-17-(1H-인돌-3-일메틸)-16-메틸-12,15,18-트리옥소-2-티아-4,10,13,16,19-펜타자트리시클로[19.4.0.03,8]펜타코사-1(25),3(8),4,6,21,23-헥사엔-22-일]벤조산(화학식 I a)을 개시한다.



[0003] (Ia)

[0004] 보다 특히, W02019206853호는 화학식 (Ia)의 화합물의 테트라키스 테트라플루오로아세트산(TFA) 염을 개시한다. 하지만, TFA 염의 독성으로 인해 상기 TFA 염은 세균 감염의 치료를 위한 활성 약학적 성분으로서 직접 사용할 수 없다.

[0005] 한편, 화학식 (Ia)의 화합물의 "유리 염기"(즉, 유리 양쪽성 이온)는 물에서 거의 용해되지 않는 것으로 밝혀졌으며, 이는 정맥내로 투여될 것으로 예측되는 약학적 화합물에 대해 허용되지 않는다.

[0006] 또한, API는 제조 공정으로부터 고수준의 팔라듐 및 염화나트륨 불순물을 함유하며, 이는 성가신 정제 단계(예를 들어, 염화나트륨을 제거하기 위한 나노여과)를 필요로 하는 것으로 밝혀졌다. 하지만, 대규모 의약품 제조에서 반복적인 정제는 매우 바람직하지 않다.

[0007] 상기 관점에서, 궁극적으로 세균 감염의 치료를 위한 약물로서 사용될 수 있게 하는 화학식 (Ia)의 화합물의 새로운 형태에 대한 충족되지 않은 필요성이 있다.

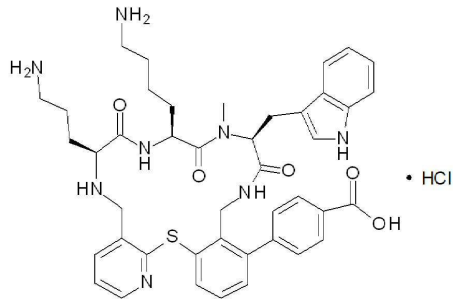
발명의 내용

[0008] 이제 놀랍게도, 본원에 기재된 HCl 염은 유리 염기에 비해, 특히 수성 매질 내에서 극적으로 증가된 용해도를 나타내고, 이는 정맥내 투여에 가장 중요한 것으로 밝혀졌다.

[0009] 또한, 놀랍게도 유리 염기의 특정 결정질 형태가 원료 의약품의 정제를 크게 용이하게 하여, GMP 조건 하에서

산업적 규모로 제조할 수 있는 것으로 밝혀졌다.

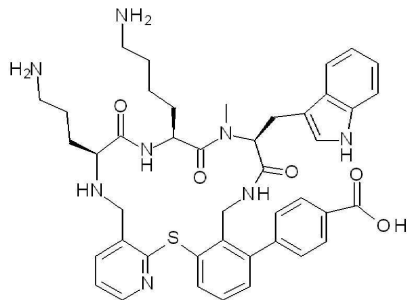
[0010] 따라서, 제1 양태에서, 본 발명은 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-아미노부틸)-11-(3-아미노프로필)-17-(1H-인돌-3-일 메틸)-16-메틸-12,15,18-트리옥소-2-티아-4,10,13,16,19-펜타자트리시클로[19.4.0.03,8]펜타코사-1(25),3(8),4,6,21,23-헥사엔-22-일]벤조산(화학식 I)의 모노 염산염을 제공한다:



(I)

[0011] 추가의 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 모노 염산염의 특정 결정질 형태 및 비정질 형태뿐만 아니라, 이의 제조 공정, 이의 사용 방법, 및 이를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0013] 추가의 양태에서, 본 발명은 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-아미노부틸)-11-(3-아미노프로필)-17-(1H-인돌-3-일 메틸)-16-메틸-12,15,18-트리옥소-2-티아-4,10,13,16,19-펜타자트리시클로[19.4.0.03,8]펜타코사-1(25),3(8),4,6,21,23-헥사엔-22-일]벤조산(화학식 Ia)의 유리 염기, 즉 유리 양쪽성 이온을 제공한다:



(Ia)

[0014] 추가의 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식(Ia)의 유리 염기의 특정 결정질 형태 및 비정질 형태뿐만 아니라, 이의 제조 공정, 이의 사용 방법, 및 이를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0016] 도 1은 실시예 3에 기재된 화학식(I)의 모노 염산염의 결정질 다형체 형태 A1에 대한 특징적인 XRPD 회절 패턴을 도시한다.

도 2는 실시예 3에 기재된 화학식(I)의 모노 염산염의 결정질 다형체 형태 A1에 대한 특징적인 FT 라만 스펙트럼을 도시한다.

도 3은 실시예 3에 기재된 화학식(I)의 모노 염산염의 결정질 다형체 형태 A1에 대한 특징적인 ATR-FTIR 스펙트럼을 도시한다.

도 4는 실시예 4에 기재된 화학식(I)의 모노 염산염의 결정질 다형체 형태 A2에 대한 특징적인 XRPD 회절 패턴을 도시한다.

도 5는 실시예 4에 기재된 화학식(I)의 모노 염산염의 결정질 다형체 형태 A2에 대한 특징적인 FT 라만 스펙트럼을 도시한다.

도 6은 실시예 4에 기재된 화학식(I)의 모노 염산염의 결정질 다형체 형태 A2에 대한 특징적인 ATR-FTIR 스펙트럼을 도시한다.

도 7은 실시예 5에 기재된 화학식(I)의 모노 염산염의 결정질 다형체 형태 "패턴 4"에 대한 특징적인 XRPD 회절 패턴을 도시한다.

도 8은 실시예 6에 기재된 화학식(I)의 모노 염산염의 결정질 다형체 형태 "패턴 5"에 대한 특징적인 XRPD 회절

패턴을 도시한다.

도 9는 실시예 2에 기재된 화학식(I)의 모노 염산염의 비정질 형태 및 실시예 7에 기재된 화학식(Ia)의 유리 염기의 비정질 형태에 대한 특징적인 FT 라만 스펙트럼을 도시한다.

도 10은 실시예 2에 기재된 화학식(I)의 모노 염산염의 비정질 형태에 대한 특징적인 ATR-FTIR 스펙트럼을 도시한다.

도 11은 실시예 8에 기재된 화학식(Ia)의 유리 염기의 결정질 다형체 형태 A1에 대한 특징적인 XRPD 회절 패턴을 도시한다.

도 12는 실시예 8에 기재된 화학식(Ia)의 유리 염기의 결정질 다형체 형태 A1에 대한 특징적인 FT 라만 스펙트럼을 도시한다.

도 13은 실시예 8에 기재된 화학식(Ia)의 유리 염기의 결정질 다형체 형태 A1에 대한 특징적인 ATR-FTIR 스펙트럼을 도시한다.

도 14는 실시예 9 및 실시예 10에 기재된 화학식(Ia)의 유리 염기의 결정질 다형체 형태 B에 대한 특징적인 XRPD 회절 패턴을 도시한다.

도 15는 실시예 9 및 실시예 10에 기재된 화학식(Ia)의 유리 염기의 결정질 다형체 형태 B에 대한 특징적인 FT 라만 스펙트럼을 도시한다.

도 16은 실시예 9 및 실시예 10에 기재된 화학식(Ia)의 유리 염기의 결정질 다형체 형태 B에 대한 특징적인 ATR-FTIR 스펙트럼을 도시한다.

도 17은 실시예 7에 기재된 화학식(Ia)의 유리 염기의 비정질 형태에 대한 특징적인 ATR-FTIR 스펙트럼을 도시한다.

도 18은 실시예 11에 기재된 화학식(Ia)의 유리 염기의 결정질 다형체 형태 "패턴 10.1"에 대한 특징적인 XRPD 회절 패턴을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

정의

용어 "양쪽성 이온 상태", "유리 양쪽성 이온" 및 "유리 염기"는 본원에서 상호교환적으로 사용되며, 산성 카르복실산 작용기가 탈양성자화된(음으로 하전된) 반면, 염기성 아미노 작용기 중 하나가 양성자화된(양으로 하전된) 화학식 (Ia)의 화합물을 지칭한다.

용어 "약학적 조성물"은 본원에 기재된 결정질 및/또는 비정질 형태와 다른 화학적 성분, 예컨대 담체, 안정화제, 희석제, 분산제, 현탁제, 증점제, 부형제 등의 혼합물을 지칭한다. 상기 약학적 조성물은 포유동물에 상기 화합물의 투여를 용이하게 한다.

"검출 가능한 양"은 표준 분석 방법(예를 들어, 이온 크로마토그래피, 질량 분석법, NMR, HPLC, 기체 크로마토그래피, 원소 분석, IR 분광법, 유도 결합 플라즈마 원자 방출 분광법, USP<231>방법 II, 등)(ICH 지침, Q2A Text on Validation of Analytical Procedures (March 1995) 및 Q2B Validation of Analytical Procedures: Methodology (November 1996))을 사용하여 측정 가능한 양을 지칭한다.

제형, 조성물 또는 성분과 관련하여, 본원에서 사용된 용어 "허용가능한"은 치료되는 대상체의 일반적인 건강에 지속적인 해로운 영향이 없음을 의미한다.

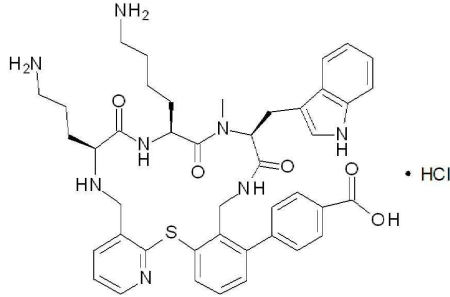
본원에서 사용되는 용어 "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 치료 중인 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상을 어느 정도까지 완화하도록 투여되는 작용제의 충분한 양을 지칭한다. 결과는 질환의 징후, 증상, 또는 원인의 감소 및/또는 경감, 또는 생물학적 시스템의 임의의 다른 원하는 변경일 수 있다. 예를 들어, 치료적 사용을 "유효량"은 질환 증상의 임상적으로 유의한 감소를 제공하기 위해 필요한 본원에 기재된 화합물을 포함하는 조성물의 양이다. 용어 "치료적 유효량"은, 예를 들어 예방적 유효량을 포함한다. 유효량은 특정 환자 및 질환 수준을 기준으로 선택될 것이다. "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 약물 대사의 변화, 연령, 체중, 대상체의 일반적인 상태, 치료되는 병태, 치료되는 병태의 중증도, 및 처방 의사의 판단으로 인해 대상체마다 가변될 수 있음이 이해된다. 일 구현예에서, 임의의 개별적인 경우에 있어서 적절한 "유효"량은 용량 증량 연구와 같은 기술을 사용

하여 결정된다. 일부 구현예들에서, 용어 "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 치료 중인 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상을 어느 정도까지 완화하도록 투여되는 본원에 기재된 결정질 및 비정질 형태와 관련하여 사용된다.

[0023] 용어 "키트" 및 "제조품"은 동의어로 사용된다.

[0024] **결정질 및 비정질 형태**

[0025] 제1 양태에서, 본 발명은 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-아미노부틸)-11-(3-아미노프로필)-17-(1H-인돌-3-일메틸)-16-메틸-12,15,18-트리옥소-2-티아-4,10,13,16,19-펜타자트리시클로[19.4.0.03,8]펜타코사-1(25),3(8),4,6,21,23-헥사엔-22-일]벤조산(화학식 I, "HCl 염")의 모노 염산염을 제공한다:



(I).

[0027] 본 발명의 HCl 염은 유리 염기에 비해, 특히 수성 매질 내에서 극적으로 증가된 용해도를 나타내고, 이는 정맥 내 투여에 가장 중요하다(실시예 14).

[0028] 일 구현예에서, 본 발명의 HCl 염은 결정질이고, 5.16, 7.94, 9.98, 10.46, 10.78, 11.66, 17.28, 및 18.90[° 2 세타 ± 0.2° 2 세타, Cu K α 방사선(1.5406 Å)]에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖는다.

[0029] 일 구현예에서, 본 발명의 HCl 염은 결정질이고:

[0030] (a) 5.16, 7.94, 9.98, 10.46, 10.78, 11.66, 15.52, 15.70, 17.28, 및 18.90[° 2 세타 ± 0.2° 2 세타, Cu K α 방사선(1.5406 Å)]에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 가지고; 그리고/또는

[0031] (b) 약 103 cm⁻¹, 1390 cm⁻¹, 2246 cm⁻¹, 및 2930 cm⁻¹ ± 2 cm⁻¹의 파수에서 흡수 밴드를 포함하는 FT 라만 스펙트럼을 가지고; 그리고/또는

[0032] (c) 약 752 cm⁻¹, 1386 cm⁻¹, 1534 cm⁻¹, 및 1602 cm⁻¹ ± 2 cm⁻¹의 파수에서 흡수 밴드를 포함하는 ATR-FTIR 스펙트럼을 가진다.

[0033] 바람직한 구현예에서, 본 발명의 HCl 염은 결정질이고:

[0034] (a) 5.16, 6.54, 7.94, 9.98, 10.46, 10.78, 11.54, 11.66, 11.98, 12.10, 13.02, 13.16, 14.38, 14.82, 15.04, 15.52, 15.70, 15.94, 16.74, 17.28, 17.74, 18.10, 18.32, 18.78, 18.90, 19.72, 20.02, 20.28, 20.80, 20.96, 21.16, 21.56, 21.62, 22.38, 22.66, 23.28, 23.50, 23.98, 24.72, 24.92, 25.20, 25.60, 25.98, 26.22, 26.98, 27.20, 27.42, 27.88, 28.10, 28.48, 28.66, 29.00, 29.70, 및 30.00[° 2 세타 ± 0.2° 2 세타, Cu K α 방사선(1.5406 Å)]에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 가지고; 그리고/또는

[0035] (b) 약 103 cm⁻¹, 137 cm⁻¹, 225 cm⁻¹, 279 cm⁻¹, 330 cm⁻¹, 382 cm⁻¹, 416 cm⁻¹, 449 cm⁻¹, 479 cm⁻¹, 517 cm⁻¹, 547 cm⁻¹, 563 cm⁻¹, 596 cm⁻¹, 624 cm⁻¹, 639 cm⁻¹, 685 cm⁻¹, 758 cm⁻¹, 790 cm⁻¹, 807 cm⁻¹, 848 cm⁻¹, 878 cm⁻¹, 898 cm⁻¹, 955 cm⁻¹, 1011 cm⁻¹, 1059 cm⁻¹, 1074 cm⁻¹, 1140 cm⁻¹, 1183 cm⁻¹, 1203 cm⁻¹, 1247 cm⁻¹, 1288 cm⁻¹, 1316 cm⁻¹, 1334 cm⁻¹, 1358 cm⁻¹, 1391 cm⁻¹, 1425 cm⁻¹, 1435 cm⁻¹, 1451 cm⁻¹, 1489 cm⁻¹, 1557 cm⁻¹, 1580 cm⁻¹, 1605 cm⁻¹, 1666 cm⁻¹, 2246 cm⁻¹, 2859 cm⁻¹, 2930 cm⁻¹, 2985 cm⁻¹, 3063 cm⁻¹, 및 3116 cm⁻¹ ± 2 cm⁻¹의 파수에서 흡수 밴드를 포함하는 FT 라만 스펙트럼을 가지고; 그리고/또는

[0036] (c) 약 6659 cm⁻¹, 717 cm⁻¹, 731 cm⁻¹, 752 cm⁻¹, 778 cm⁻¹, 786 cm⁻¹, 803 cm⁻¹, 847 cm⁻¹, 874 cm⁻¹,

887 cm^{-1} , 906 cm^{-1} , 931 cm^{-1} , 950 cm^{-1} , 971 cm^{-1} , 1010 cm^{-1} , 1017 cm^{-1} , 1080 cm^{-1} , 1098 cm^{-1} , 1134 cm^{-1} , 1148 cm^{-1} , 1180 cm^{-1} , 1215 cm^{-1} , 1248 cm^{-1} , 1282 cm^{-1} , 1334 cm^{-1} , 1385 cm^{-1} , 1439 cm^{-1} , 1459 cm^{-1} , 1534 cm^{-1} , 1602 cm^{-1} , 1659 cm^{-1} , 1682 cm^{-1} , 2936 cm^{-1} , 3054 cm^{-1} , 3239 cm^{-1} , 및 3434 $\text{cm}^{-1} \pm 2$ cm^{-1} 의 파수에서 흡수 밴드를 포함하는 ATR-FTIR 스펙트럼을 가진다.

[0037] 특히 바람직한 구현예에서, 본 발명의 HCl 염은 결정질이고:

[0038] (a) 도 1에 도시된 것과 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 가지고; 그리고/또는

[0039] (b) 도 2에 도시된 것과 실질적으로 동일한 FT 라만 스펙트럼을 가지고; 그리고/또는

[0040] (c) 도 3에 도시된 것과 실질적으로 동일한 ATR-FTIR 스펙트럼을 가진다.

[0041] 일 구현예에서, 본 발명의 HCl 염은 결정질이고:

[0042] (a) 5.20, 7.94, 9.92, 10.36, 10.68, 11.60, 15.58, 17.16, 및 18.78[° 2 세타 $\pm$ 0.2° 2 세타, Cu K α 방사선(1.5406 Å)]에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 가지고; 그리고/또는

[0043] (b) 약 163 cm^{-1} , 1391 cm^{-1} , 2920 cm^{-1} , 및 2948 $\text{cm}^{-1} \pm 2$ cm^{-1} 의 파수에서 흡수 밴드를 포함하는 FT 라만 스펙트럼을 가지고; 그리고/또는

[0044] (c) 약 753 cm^{-1} , 1387 cm^{-1} , 1541 cm^{-1} , 1604 $\text{cm}^{-1} \pm 2$ cm^{-1} 의 파수에서 흡수 밴드를 포함하는 ATR-FTIR 스펙트럼을 가진다.

[0045] 바람직한 구현예에서, 본 발명의 HCl 염은 결정질이고:

[0046] (a) 5.20, 6.52, 7.94, 9.92, 10.36, 10.68, 11.60, 12.04, 13.02, 13.10, 14.34, 14.70, 14.92, 15.58, 15.94, 16.68, 17.16, 17.52, 17.82, 18.06, 18.22, 18.78, 19.70, 19.80, 19.96, 20.64, 20.88, 21.10, 21.50, 22.30, 22.58, 23.18, 23.44, 23.58, 23.94, 24.22, 24.70, 25.02, 25.42, 25.74, 26.18, 26.82, 27.04, 27.24, 27.72, 27.90, 28.34, 28.86, 29.10, 29.52, 29.74, 30.14, 31.08, 및 31.52[° 2 세타 $\pm$ 0.2° 2 세타, Cu K α 방사선(1.5406 Å)]에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 가지고; 그리고/또는

[0047] (b) 약 107 cm^{-1} , 135 cm^{-1} , 163 cm^{-1} , 225 cm^{-1} , 336 cm^{-1} , 417 cm^{-1} , 450 cm^{-1} , 480 cm^{-1} , 518 cm^{-1} , 546 cm^{-1} , 562 cm^{-1} , 596 cm^{-1} , 621 cm^{-1} , 639 cm^{-1} , 686 cm^{-1} , 758 cm^{-1} , 774 cm^{-1} , 790 cm^{-1} , 813 cm^{-1} , 848 cm^{-1} , 877 cm^{-1} , 899 cm^{-1} , 955 cm^{-1} , 1011 cm^{-1} , 1046 cm^{-1} , 1059 cm^{-1} , 1075 cm^{-1} , 1140 cm^{-1} , 1188 cm^{-1} , 1200 cm^{-1} , 1234 cm^{-1} , 1249 cm^{-1} , 1289 cm^{-1} , 1317 cm^{-1} , 1335 cm^{-1} , 1358 cm^{-1} , 1391 cm^{-1} , 1426 cm^{-1} , 1435 cm^{-1} , 1452 cm^{-1} , 1489 cm^{-1} , 1558 cm^{-1} , 1578 cm^{-1} , 1606 cm^{-1} , 1660 cm^{-1} , 2920 cm^{-1} , 2948 cm^{-1} , 2986 cm^{-1} , 및 3059 $\text{cm}^{-1} \pm 2$ cm^{-1} 의 파수에서 흡수 밴드를 포함하는 FT 라만 스펙트럼을 가지고; 그리고/또는

[0048] (b) 약 673 cm^{-1} , 718 cm^{-1} , 739 cm^{-1} , 753 cm^{-1} , 773 cm^{-1} , 779 cm^{-1} , 803 cm^{-1} , 848 cm^{-1} , 875 cm^{-1} , 888 cm^{-1} , 898 cm^{-1} , 906 cm^{-1} , 932 cm^{-1} , 946 cm^{-1} , 971 cm^{-1} , 1010 cm^{-1} , 1017 cm^{-1} , 1037 cm^{-1} , 1067 cm^{-1} , 1082 cm^{-1} , 1095 cm^{-1} , 1134 cm^{-1} , 1149 cm^{-1} , 1169 cm^{-1} , 1181 cm^{-1} , 1223 cm^{-1} , 1248 cm^{-1} , 1286 cm^{-1} , 1333 cm^{-1} , 1387 cm^{-1} , 1406 cm^{-1} , 1424 cm^{-1} , 1440 cm^{-1} , 1459 cm^{-1} , 1467 cm^{-1} , 1541 cm^{-1} , 1585 cm^{-1} , 1604 cm^{-1} , 1658 cm^{-1} , 2937 cm^{-1} , 3054 cm^{-1} , 3230 cm^{-1} , 3349 cm^{-1} , 및 3429 $\text{cm}^{-1} \pm 2$ cm^{-1} 의 파수에서 흡수 밴드를 포함하는 ATR-FTIR 스펙트럼을 가진다.

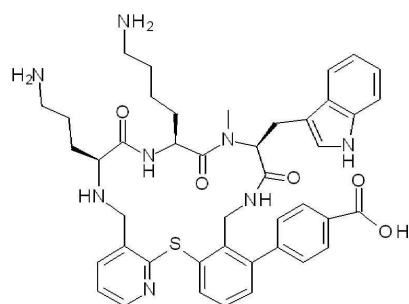
[0049] 특히 바람직한 구현예에서, 본 발명의 HCl 염은 결정질이고:

[0050] (a) 도 4에 도시된 것과 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 가지고; 그리고/또는

[0051] (b) 도 5에 도시된 것과 실질적으로 동일한 FT 라만 스펙트럼을 가지고; 그리고/또는

[0052] (c) 도 6에 도시된 것과 실질적으로 동일한 ATR-FTIR 스펙트럼을 가진다.

- [0053] 일 구현예에서, 본 발명의 HCl 염은 결정질이고, 5.6, 7.14, 8.66, 9.92, 10.52, 10.88, 11.92, 15.6, 16.64, 17.7, 및 20.94[° 2 세타 $\pm$ 0.2° 2 세타, Cu K α 방사선(1.5406 Å)]에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 가진다.
- [0054] 바람직한 구현예에서, 본 발명의 HCl 염은 결정질이고, 도 7에 도시된 것과 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 가진다.
- [0055] 일 구현예에서, 본 발명의 HCl 염은 결정질이고, 5.22, 8.16, 9.88, 10.04, 10.48, 10.8, 11.48, 11.72, 12.2, 12.58, 13.1, 13.62, 14.5, 14.82, 15.12, 15.7, 16.02, 17.02, 17.82, 18.16, 18.42, 18.58, 18.72, 18.9, 19.4, 19.62, 및 19.84[° 2 세타 $\pm$ 0.2° 2 세타, Cu K α 방사선(1.5406 Å)]에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 가진다.
- [0056] 바람직한 구현예에서, 본 발명의 HCl 염은 결정질이고, 도 8에 도시된 것과 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 가진다.
- [0057] 일 구현예에서, 본 발명의 HCl 염은 비정질이고:
- [0058] (a) 약 1296 cm⁻¹, 1608 cm⁻¹, 2928 cm⁻¹, 및 3060 cm⁻¹ $\pm$ 2 cm⁻¹ $\pm$ 2 cm⁻¹의 파수에서 흡수 밴드를 포함하는 FT 라만 스펙트럼을 가지고; 그리고/또는
- [0059] (b) 약 742 cm⁻¹, 778 cm⁻¹, 1377 cm⁻¹, 및 1531 cm⁻¹ $\pm$ 2 cm⁻¹의 파수에서 흡수 밴드를 포함하는 ATR-FTIR 스펙트럼을 가진다.
- [0060] 바람직한 구현예에서, 본 발명의 HCl 염은 비정질이고:
- [0061] (a) 약 334 cm⁻¹, 415 cm⁻¹, 543 cm⁻¹, 641 cm⁻¹, 683 cm⁻¹, 759 cm⁻¹, 803 cm⁻¹, 842 cm⁻¹, 879 cm⁻¹, 912 cm⁻¹, 1011 cm⁻¹, 1061 cm⁻¹, 1077 cm⁻¹, 1137 cm⁻¹, 1203 cm⁻¹, 1296 cm⁻¹, 1359 cm⁻¹, 1381 cm⁻¹, 1437 cm⁻¹, 1453 cm⁻¹, 1557 cm⁻¹, 1579 cm⁻¹, 1609 cm⁻¹, 2928 cm⁻¹, 및 3059 cm⁻¹ $\pm$ 2 cm⁻¹의 파수에서 흡수 밴드를 포함하는 FT 라만 스펙트럼을 가지고; 그리고/또는
- [0062] (b) 약 680 cm⁻¹, 716 cm⁻¹, 742 cm⁻¹, 778 cm⁻¹, 841 cm⁻¹, 868 cm⁻¹, 1010 cm⁻¹, 1043 cm⁻¹, 1078 cm⁻¹, 1129 cm⁻¹, 1177 cm⁻¹, 1224 cm⁻¹, 1285 cm⁻¹, 1376 cm⁻¹, 1403 cm⁻¹, 1456 cm⁻¹, 1531 cm⁻¹, 1582 cm⁻¹, 1627 cm⁻¹, 2924 cm⁻¹, 및 3243 cm⁻¹ $\pm$ 2 cm⁻¹의 파수에서 흡수 밴드를 포함하는 ATR-FTIR 스펙트럼을 가진다.
- [0063] 특히 바람직한 구현예에서, 본 발명의 HCl 염은 비정질이고:
- [0064] (a) 도 9에 도시된 것과 실질적으로 동일한 FT 라만 스펙트럼을 가지고; 그리고/또는
- [0065] (b) 도 10에 도시된 것과 실질적으로 동일한 ATR-FTIR 스펙트럼을 가진다.
- [0066] 추가의 양태에서, 본 발명은 4-[(11S,14S,17S)-14-(4-아미노부틸)-11-(3-아미노프로필)-17-(1H-인돌-3-일메틸)-16-메틸-12,15,18-트리옥소-2-티아-4,10,13,16,19-펜타자트리시클로[19.4.0.03,8]펜타코사-1(25),3(8),4,6,21,23-헥사엔-22-일]벤조산(화학식 Ia)의 유리 염기, 즉 유리 양쪽성 이온을 제공한다:



(Ia)

- [0067] 일 구현예에서, 본 발명의 유리 염기는 결정질이다.
- [0068]

- [0069] 일 구현예에서, 본 발명의 유리 염기는 비정질이다.
- [0070] 일 구현예에서, 본 발명의 유리 염기는 결정질이고:
- [0071] (a) 5.46, 8.08, 10.36, 11.56, 11.86, 16.56 및 17.44[° 2 세타 ± 0.2° 2 세타, Cu K α 방사선(1.5406 Å)]에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 가지고; 그리고/또는
- [0072] (b) 약 838 cm⁻¹, 1079 cm⁻¹, 1373 cm⁻¹, 및 1608 cm⁻¹ ± 2 cm⁻¹의 파수에서 흡수 밴드를 포함하는 FT 라만 스펙트럼을 가지고; 그리고/또는
- [0073] (c) 약 746 cm⁻¹, 784 cm⁻¹, 1371 cm⁻¹, 및 3437 cm⁻¹ ± 2 cm⁻¹의 파수에서 흡수 밴드를 포함하는 ATR-FTIR 스펙트럼을 가진다.
- [0074] 바람직한 구현예에서, 본 발명의 유리 염기는 결정질이고:
- [0075] (a) 5.46, 8.08, 9.90, 10.36, 11.56, 11.86, 12.46, 12.84, 13.36, 13.70, 13.86, 14.82, 14.98, 15.28, 16.56, 17.00, 17.44, 17.72, 18.18, 18.42, 18.64, 18.94, 19.26, 19.80, 20.12, 20.52, 20.78, 21.02, 21.14, 21.34, 21.48, 21.66, 21.80, 22.74, 22.84, 23.22, 23.42, 23.72, 24.02, 24.42, 24.58, 25.10, 25.52, 25.92, 26.18, 26.96, 27.60, 27.82, 27.94, 28.64, 29.16, 및 29.92[° 2 세타 ± 0.2° 2 세타, Cu K α 방사선(1.5406 Å)]에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 가지고; 그리고/또는
- [0076] (b) 약 233 cm⁻¹, 334 cm⁻¹, 415 cm⁻¹, 490 cm⁻¹, 540 cm⁻¹, 575 cm⁻¹, 596 cm⁻¹, 625 cm⁻¹, 642 cm⁻¹, 680 cm⁻¹, 699 cm⁻¹, 719 cm⁻¹, 757 cm⁻¹, 791 cm⁻¹, 810 cm⁻¹, 838 cm⁻¹, 879 cm⁻¹, 899 cm⁻¹, 1010 cm⁻¹, 1060 cm⁻¹, 1080 cm⁻¹, 1134 cm⁻¹, 1204 cm⁻¹, 1234 cm⁻¹, 1288 cm⁻¹, 1345 cm⁻¹, 1359 cm⁻¹, 1374 cm⁻¹, 1437 cm⁻¹, 1556 cm⁻¹, 1576 cm⁻¹, 1608 cm⁻¹, 2867 cm⁻¹, 2928 cm⁻¹, 3062 cm⁻¹, 및 3114 cm⁻¹ ± 2 cm⁻¹의 파수에서 흡수 밴드를 포함하는 FT 라만 스펙트럼을 가지고; 그리고/또는
- [0077] (c) 약 676 cm⁻¹, 716 cm⁻¹, 746 cm⁻¹, 774 cm⁻¹, 784 cm⁻¹, 838 cm⁻¹, 868 cm⁻¹, 904 cm⁻¹, 933 cm⁻¹, 1009 cm⁻¹, 1043 cm⁻¹, 1077 cm⁻¹, 1125 cm⁻¹, 1175 cm⁻¹, 1216 cm⁻¹, 1249 cm⁻¹, 1286 cm⁻¹, 1301 cm⁻¹, 1370 cm⁻¹, 1457 cm⁻¹, 1470 cm⁻¹, 1533 cm⁻¹, 1587 cm⁻¹, 1651 cm⁻¹, 2863 cm⁻¹, 2927 cm⁻¹, 3041 cm⁻¹, 3223 cm⁻¹, 및 3437 cm⁻¹ ± 2 cm⁻¹의 파수에서 흡수 밴드를 포함하는 ATR-FTIR 스펙트럼을 가진다.
- [0078] 특히 바람직한 구현예에서, 본 발명의 유리 염기는 결정질이고:
- [0079] (a) 도 11에 도시된 것과 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 가지고; 그리고/또는
- [0080] (b) 도 12에 도시된 것과 실질적으로 동일한 FT 라만 스펙트럼을 가지고; 그리고/또는
- [0081] (c) 도 13에 도시된 것과 실질적으로 동일한 ATR-FTIR 스펙트럼을 가진다.
- [0082] 놀랍게도 유리 염기의 결정질 "형태 B"가 원료 의약품의 정제를 크게 용이하게 하여, GMP 조건 하에서 산업적 규모로 제조할 수 있는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 실시예 10에 기재된 결정질 "형태 B"는 실시예 7에 기재된 비정질 형태에 비해 유의적으로 감소된 수준의 팔라듐 및 염화나트륨 오염을 나타낸다. 따라서, API를 유리 염기로서 제공하고 이를 형태 B로 결정화하는 것은 염화나트륨을 제거하기 위한 성가신 나노여과뿐만 아니라 팔라듐 오염을 감소시키기 위한 추가의 효율적인 정제 단계를 피하기 위한 유용한 전략이다. 따라서, 유리 염기의 형태 B는 API의 제조에 매우 유용하다.
- [0083] 일 구현예에서, 본 발명의 유리 염기는 결정질이고:
- [0084] (a) 6.6, 9.0, 9.9, 10.1, 11.8, 12.0, 14.5, 및 15.4[° 2 세타 ± 0.2° 2 세타, Cu K α 방사선(1.5406 Å)]에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 가지고; 그리고/또는
- [0085] (b) 약 757 cm⁻¹, 1290 cm⁻¹, 1433 cm⁻¹, 및 1548 cm⁻¹ ± 2 cm⁻¹의 파수에서 흡수 밴드를 포함하는 FT 라만 스펙트럼을 가지고; 그리고/또는
- [0086] (c) 약 745 cm⁻¹, 1367 cm⁻¹, 1533 cm⁻¹, 및 1638 cm⁻¹ ± 2 cm⁻¹의 파수에서 흡수 밴드를 포함하는 ATR-FTIR

스펙트럼을 가진다.

[0087] 바람직한 구현예에서, 본 발명의 유리 염기는 결정질이고:

[0088] (a) 6.6, 9.0, 9.9, 10.1, 11.8, 12.0, 14.5, 14.8, 15.4, 15.7, 16.0, 16.4, 16.7, 17.0, 17.8, 18.0, 18.4, 18.7, 19.1, 19.6, 20.0, 20.4, 20.7, 20.9, 21.2, 21.5, 22.1, 23.3, 23.8, 24.2, 24.6, 24.9 및 25.7° 2 세타 $\pm 0.2^{\circ}$ 2 세타, Cu K α 방사선(1.5406 Å)]에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 가지고; 그리고/또는

[0089] (b) 약 233 cm^{-1} , 331 cm^{-1} , 352 cm^{-1} , 414 cm^{-1} , 462 cm^{-1} , 543 cm^{-1} , 574 cm^{-1} , 596 cm^{-1} , 614 cm^{-1} , 625 cm^{-1} , 641 cm^{-1} , 682 cm^{-1} , 696 cm^{-1} , 718 cm^{-1} , 757 cm^{-1} , 839 cm^{-1} , 878 cm^{-1} , 947 cm^{-1} , 1010 cm^{-1} , 1044 cm^{-1} , 1059 cm^{-1} , 1075 cm^{-1} , 1097 cm^{-1} , 1136 cm^{-1} , 1149 cm^{-1} , 1179 cm^{-1} , 1203 cm^{-1} , 1234 cm^{-1} , 1290 cm^{-1} , 1303 cm^{-1} , 1361 cm^{-1} , 1372 cm^{-1} , 1433 cm^{-1} , 1453 cm^{-1} , 1491 cm^{-1} , 1547 cm^{-1} , 1557 cm^{-1} , 1576 cm^{-1} , 1610 cm^{-1} , 1660 cm^{-1} , 2868 cm^{-1} , 2930 cm^{-1} , 3059 cm^{-1} , 및 $3113\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ 의 파수에서 흡수 밴드를 포함하는 FT 라만 스펙트럼을 가지고; 그리고/또는

[0090] (c) 약 677 cm^{-1} , 716 cm^{-1} , 745 cm^{-1} , 771 cm^{-1} , 784 cm^{-1} , 801 cm^{-1} , 839 cm^{-1} , 868 cm^{-1} , 906 cm^{-1} , 927 cm^{-1} , 967 cm^{-1} , 1014 cm^{-1} , 1043 cm^{-1} , 1077 cm^{-1} , 1125 cm^{-1} , 1171 cm^{-1} , 1213 cm^{-1} , 1243 cm^{-1} , 1283 cm^{-1} , 1301 cm^{-1} , 1367 cm^{-1} , 1399 cm^{-1} , 1431 cm^{-1} , 1456 cm^{-1} , 1471 cm^{-1} , 1533 cm^{-1} , 1590 cm^{-1} , 1638 cm^{-1} , 1658 cm^{-1} , 1694 cm^{-1} , 2862 cm^{-1} , 2925 cm^{-1} , 3029 cm^{-1} , 및 $3212\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ 의 파수에서 흡수 밴드를 포함하는 ATR-FTIR 스펙트럼을 가진다.

[0091] 특히 바람직한 구현예에서, 본 발명의 유리 염기는 결정질이고:

[0092] (a) 도 14에 도시된 것과 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 가지고; 그리고/또는

[0093] (b) 도 15에 도시된 것과 실질적으로 동일한 FT 라만 스펙트럼을 가지고; 그리고/또는

[0094] (c) 도 16에 도시된 것과 실질적으로 동일한 ATR-FTIR 스펙트럼을 가진다.

[0095] 일 구현예에서, 본 발명의 유리 염기는 비정질이고:

[0096] (a) 약 1296 cm^{-1} , 1608 cm^{-1} , 2928 cm^{-1} , 및 $3060\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ 의 파수에서 흡수 밴드를 포함하는 FT 라만 스펙트럼을 가지고; 그리고/또는

[0097] (b) 약 742 cm^{-1} , 778 cm^{-1} , 1379 cm^{-1} , 및 $1536\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ 의 파수에서 흡수 밴드를 포함하는 ATR-FTIR 스펙트럼을 가진다.

[0098] 바람직한 구현예에서, 본 발명의 유리 염기는 비정질이고:

[0099] (a) 약 335 cm^{-1} , 415 cm^{-1} , 544 cm^{-1} , 641 cm^{-1} , 684 cm^{-1} , 759 cm^{-1} , 801 cm^{-1} , 845 cm^{-1} , 879 cm^{-1} , 910 cm^{-1} , 1011 cm^{-1} , 1061 cm^{-1} , 1077 cm^{-1} , 1137 cm^{-1} , 1203 cm^{-1} , 1296 cm^{-1} , 1359 cm^{-1} , 1386 cm^{-1} , 1438 cm^{-1} , 1556 cm^{-1} , 1579 cm^{-1} , 1608 cm^{-1} , 2862 cm^{-1} , 2927 cm^{-1} , 및 $3060\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ 의 파수에서 흡수 밴드를 포함하는 FT 라만 스펙트럼을 가지고; 그리고/또는

[0100] (b) 약 679 cm^{-1} , 716 cm^{-1} , 742 cm^{-1} , 778 cm^{-1} , 842 cm^{-1} , 869 cm^{-1} , 928 cm^{-1} , 1010 cm^{-1} , 1043 cm^{-1} , 1078 cm^{-1} , 1127 cm^{-1} , 1182 cm^{-1} , 1224 cm^{-1} , 1285 cm^{-1} , 1379 cm^{-1} , 1455 cm^{-1} , 1537 cm^{-1} , 1589 cm^{-1} , 1632 cm^{-1} , 2863 cm^{-1} , 2926 cm^{-1} , 3047 cm^{-1} , 및 $3255\text{ cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$ 의 파수에서 흡수 밴드를 포함하는 ATR-FTIR 스펙트럼을 가진다.

[0101] 특히 바람직한 구현예에서, 본 발명의 유리 염기는 비정질이고:

[0102] (a) 도 9에 도시된 것과 실질적으로 동일한 FT 라만 스펙트럼을 가지고; 그리고/또는

- [0103] (b) 도 17에 도시된 것과 실질적으로 동일한 ATR-FTIR 스펙트럼을 가진다.
- [0104] 일 구현예에서 본 발명의 유리 염기는 결정질이고, 6.93, 7.28, 12.11, 14.52, 15.04, 15.73, 19.44, 및 22.00[° 2 세타 ± 0.2° 2 세타, Cu K α 방사선(1.5406 Å)]에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 가진다.
- [0105] 바람직한 구현예에서 본 발명의 유리 염기는 결정질이고, 6.93, 7.28, 8.07, 10.08, 12.11, 13.53, 13.92, 14.52, 15.04, 15.73, 16.21, 16.96, 17.57, 18.13, 18.46, 19.31, 19.44, 19.87, 20.25, 20.51, 20.97, 22.00, 22.29, 22.49, 22.93, 23.12, 23.33, 23.60, 24.03, 24.40, 24.92, 25.04, 25.26, 25.62, 25.86, 26.15, 26.52, 27.26, 28.66, 및 30.58[° 2 세타 ± 0.2° 2 세타, Cu K α 방사선(1.5406 Å)]에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 가진다.
- [0106] 특히 바람직한 구현예에서, 본 발명의 유리 염기는 결정질이고, 도 18에 도시된 것과 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 가진다.
- [0107] **결정질 형태의 제조**
- [0108] 일 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 결정질 및 비정질 형태를 제조하는 공정을 제공하며, 여기서 상기 공정은 실시예에 개략된 바와 같다. 실시예에 제시된 용매, 온도 및 다른 반응 조건이 가변될 수 있음에 유의한다.
- [0109] 추가의 양태에서, 본 발명은 실시예에 기재된 공정에 의해 수득될 때, 본원에 기재된 결정질 및 비정질 형태를 제공한다.
- [0110] **적합한 용매**
- [0111] 인간과 같은 포유동물에 투여 가능한 치료제는 다음의 규제 지침에 따라 제조되어야 한다. 이러한 정부 규제 지침은 우수 제조 관리기준(Good Manufacturing Practice, GMP)으로 지칭된다. GMP 지침은, 예를 들어 최종 제품 중의 잔류 용매의 양과 같은 활성 치료제의 허용 가능한 오염 수준을 설명한다. 바람직한 용매는 GMP 시설에서 사용하기에 적합하고 산업 안전 문제에 대한 인식과 일치하는 것이다. 용매의 범주는, 예를 들어 International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), "Impurities: Guidelines for Residual Solvents, Q3C(R3), (November 2005)에 정의되어 있다.
- [0112] 용매는 세 가지 클래스로 분류된다. 클래스 1 용매는 독성이고 피해야 한다. 클래스 2 용매는 치료제의 제조 동안 사용이 제한되어야 하는 용매이다. 클래스 3 용매는 독성 가능성이 낮고 인간 건강에 대한 위험이 낮은 용매이다. 클래스 3 용매에 대한 데이터는 이들이 급성 또는 단기 연구에서 독성이 덜하고 유전독성 연구에서 음성임을 나타낸다.
- [0113] 피해야 할 클래스 1 용매는 벤젠; 사염화탄소; 1,2-디클로로에탄; 1,1-디클로로에텐; 및 1,1,1-트리클로로에탄을 포함한다.
- [0114] 클래스 2 용매의 예는 아세토니트릴, 클로로벤젠, 클로로포름, 사이클로헥산, 1,2-디클로로에텐, 디클로로메탄, 1,2-디메톡시에탄, N,N-디메틸아세트아미드, N,N-디메틸포름아미드, 1,4-디옥산, 2-에톡시에탄올, 에틸렌글리콜, 포름아미드, 헥산, 메탄올, 2-메톡시에탄올, 메틸부틸 케톤, 메틸사이클로헥산, N-메틸피롤리딘, 니트로메탄, 피리딘, 설펜, 테트라린, 톨루엔, 1,1,2-트리클로로에텐 및 자일렌이다.
- [0115] 낮은 독성을 갖는 클래스 3 용매는 아세트산, 아세톤, 아니솔, 1-부탄올, 2-부탄올, 부틸 아세테이트, *tert*-부틸메틸 에테르(MTBE), 큐멘, 디메틸 설펜사이드, 에탄올, 에틸 아세테이트, 에틸 에테르, 에틸 포르메이트, 포름산, 헵탄, 이소부틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 메틸 아세테이트, 3-메틸-1-부탄올, 메틸에틸 케톤, 메틸이소부틸 케톤, 2-메틸-1-프로판올, 펜탄, 1-펜탄올, 1-프로판올, 2-프로판올, 프로필 아세테이트, 및 테트라하이드로푸란을 포함한다.
- [0116] 일부 구현예들에서, 본원에 기재된 결정질 및 비정질 형태를 포함하는 조성물은 잔량의 유기 용매(들)를 포함한다. 일부 구현예들에서, 본원에 기재된 결정질 및 비정질 형태를 포함하는 조성물은 검출가능한 양의 유기 용매(들)를 포함한다. 일부 구현예들에서, 본원에 기재된 결정질 및 비정질 형태를 포함하는 조성물은 잔량의 클래스 3 유기 용매를 포함한다. 일부 구현예들에서, 클래스 3 용매는 아세트산, 아세톤, 아니솔, 1-부탄올, 2-부탄올, 부틸 아세테이트, *tert*-부틸메틸 에테르, 큐멘, 디메틸 설펜사이드, 에탄올, 에틸 아세테이트, 에틸 에테르, 에틸 포르메이트, 포름산, 헵탄, 이소부틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 메틸 아세테이트, 3-메틸-1-부탄올, 메틸에틸 케톤, 메틸이소부틸 케톤, 2-메틸-1-프로판올, 펜탄, 1-펜탄올, 1-프로판올,

2-프로판올, 프로필 아세테이트, 및 테트라하이드로푸란으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예들에서, 클래스 3 용매는 1-부탄올, 2-부탄올, 에탄올, 3-메틸-1-부탄올, 2-메틸-1-프로판올, 1-펜탄올, 1-프로판올, 및 2-프로판올로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예들에서, 클래스 3 용매는 에탄올 또는 1-프로판올이다.

[0117] 본원에 기재된 방법 및 조성물은 본원에 기재된 결정질 및 비정질 형태의 사용을 포함한다. 또한, 본원에 기재된 결정질 및 비정질 형태는 용매화되지 않은 형태뿐만 아니라 물, 1-프로판올, 에탄올 등과 같은 약학적으로 허용가능한 용매로 용매화된 형태로 존재할 수 있다.

[0118] **약학적 조성물/제형**

[0119] 약학적 조성물은 활성 화합물을 약학적으로 사용되는 제제로 가공하는 것을 용이하게 하는 부형제 및 보조제를 포함하는 하나 이상의 생리학적으로 허용가능한 담체를 사용하여 통상적인 방식으로 제형화된다. 적합한 기술, 담체, 및 부형제는, 예를 들어 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; and *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999) 내에 기재된 것들을 포함하고, 이는 본원에 원용된다.

[0120] 일 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 결정질 및 비정질 형태 중 임의의 것, 또는 이들의 혼합물, 및 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 및 부형제로부터 선택된 적어도 하나의 추가 성분을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0121] 일부 구현예들에서, 본원에 기재된 결정질 또는 비정질 형태는 포유동물에 대한 정맥내 투여를 위해 제형화된다.

[0122] 일 양태에서, 본 발명은 하기의:

[0123] (i) 본원에 기재된 결정질 및 비정질 형태 중 임의의 것, 또는 이들의 혼합물;

[0124] (ii) 주사용수; 및

[0125] (iii) 염화나트륨을 포함하는, 포유동물에 정맥내 투여하기 위한 용액을 제공한다.

[0126] 일 구현예에서, 본 발명에 따른 정맥내 투여용 용액 중 본원에 기재된 결정질 및 비결정질 형태, 또는 이의 혼합물의 농도는 50 mg/mL이다.

[0127] 고려되는 약학적 조성물은 본원에 기재된 결정질 및 비정질 형태의 치료적 유효량을 제공하여, 예를 들어 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회 등의 투여를 가능하게 한다. 일 구현예에서, 약학적 조성물은 유효량의 본원에 기재된 결정질 및 비정질 형태를 제공하여, 하루에 한 번 투약을 가능하게 한다.

[0128] 일 구현예에서, 본원에 기재된 약학적 조성물은 치료적 치료를 위해 투여된다. 치료적 적용에서, 조성물은 질환 또는 병태를 이미 앓고 있는 환자에게 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상을 치유 또는 적어도 부분적으로 저지하기에 충분한 양으로 투여된다. 특정 구현예들에서, 이러한 사용에 효과적인 양은 질환 또는 병태의 중증도 및 경과, 이전 요법, 환자의 건강 상태, 체중, 및 약물에 대한 반응, 및/또는 치료하는 의사의 판단에 의존한다.

[0129] **본 발명의 결정질 및 비정질 형태 사용**

[0130] 본원에 기재된 화합물은 병원체, 특히 박테리아, 보다 특히 아시네토박터(*Acinetobacter*) 종, 가장 특히 아시네토박터 바우만니(*Acinetobacter baumannii*)에 의해 야기된 감염 및 이로 인한 질환, 특히 균혈증, 폐렴, 수막염, 요로 감염, 및 상처 감염의 치료 또는 예방을 위한 가치있는 약리학적 특성을 갖는다.

[0131] 일 양태에서, 본 발명은 약제로서 사용하기 위한 본원에 기재된 화합물을 제공한다.

[0132] 일 구현예에서, 상기 약제는 항생제이다.

[0133] 일 양태에서, 본 발명은 포유동물에서 세균 감염 및 이로 인한 질환을 치료하는 방법으로서, 상기 포유동물에게 치료적 유효량의 본원에 기재된 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0134] 일 양태에서, 본 발명은 포유동물에서 세균 감염 및 이로 인한 질환의 치료에 사용하기 위한 본원에 기재된 화합물을 제공한다.

- [0135] 일 양태에서, 본 발명은 포유동물에서 세균 감염 및 이로 인한 질환을 치료하기 위해 본원에 기재된 화합물의 사용을 제공한다.
- [0136] 일 양태에서, 본 발명은 포유동물에서 세균 감염 및 이로 인한 질환을 치료하기 위한 약제의 제조에서 본원에 기재된 화합물의 사용을 제공한다.
- [0137] 일 구현예에서, 상기 이로 인한 질환은 균혈증, 폐렴, 수막염, 요로 감염, 및 상처 감염으로부터 선택된다.
- [0138] 일 구현예에서, 상기 세균 감염은 그람-음성 박테리아에 의한 감염으로부터 선택된다.
- [0139] 일 구현예에서, 상기 세균 감염은 'ESKAPE' 병원체(엔테로코커스 패시움(*Enterococcus faecium*), 스탕필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 클렙시엘라 뉴모니에(*Klebsiella pneumoniae*), 아시네토박터 바우만니(*Acinetobacter baumannii*), 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*) 및 엔테로박터 종 & 대장균(*Enterobacter species & E. coli*)), 또는 이들의 조합에 의한 감염으로부터 선택된다.
- [0140] 일 구현예에서, 상기 세균 감염은 병원내 감염이다.
- [0141] 일 구현예에서, 상기 세균 감염은 특히 MDR A. 바우만니이(*baumannii*)에 의한 다중 약물 내성(MDR) 박테리아에 의한 감염으로부터 선택된다.
- [0142] 일 구현예에서, 상기 세균 감염은 카르바페넴(Carbapenem) 내성 박테리아, 특히 카르바페넴 내성 A. 바우만니에 의한 감염으로부터 선택된다.
- [0143] 일 구현예에서, 상기 세균 감염은 아시네토박터 종, 가장 특히 아시네토박터 바우만니에 의한 감염으로부터 선택된다.
- [0144] **병용 치료**
- [0145] 본원에 기재된 결정질 및 비정질 형태는 단독으로 또는 치료를 위해 다른 작용제와 조합하여 사용될 수 있다. 예를 들어, 약학적 복합 제형 또는 투약 요법의 제2 작용제는 서로 악영향을 미치지 않도록 본원에 기재된 결정질 및 비정질 형태에 대해 상보적인 활성을 가질 수 있다. 화합물은 단일 약학적 조성물 내에 함께 또는 별도로 투여될 수 있다. 일 구현예에서, 본원에 기재된 결정질 및 비정질 형태는 항생제와 함께, 특히 엔테로코커스 패시움, 스탕필로코커스 아우레우스, 클렙시엘라 뉴모니에, 아시네토박터 바우만니, 슈도모나스 아에루기노사, 엔테로박터 종 또는 대장균, 또는 이들의 조합에 의해 야기되는 감염 및 이로 인한 질환의 치료 또는 예방을 위한 항생제와 함께 병용 투여될 수 있다.
- [0146] 용어 "병용 투여하는"은 본원에 기재된 결정질 및 비정질 형태, 및 추가적인 활성 약학적 성분 또는 성분들, 특히 항생제의 동시 투여, 또는 임의의 방식의 별도의 순차 투여를 지칭한다. 투여가 동시가 아닌 경우, 화합물은 서로 근접한 시간에 투여된다. 또한, 화합물이 동일한 제형으로 투여되는지 여부는 중요하지 않으며, 예를 들어, 하나의 화합물은 정맥내 투여될 수 있고 다른 화합물은 경구 투여될 수 있다.
- [0147] 전형적으로, 항균 활성을 갖는 임의의 작용제는 병용 투여될 수 있다. 이러한 작용제의 특정 예는 카르바페넴(메로페넴), 플루오로퀴놀론(시프로플록사신), 아미노글리코시드(아미카신), 테트라사이클린(티게사이클린), 콜리스틴, 설박탐, 설박탐 + 듀로박탐, 세피데로콜(페트로야), 및 마크로라이드(에리트로마이신)이다.
- [0148] 일 양태에서, 본 발명은 추가의 치료제를 더 포함하는 본원에 기재된 약학적 조성물을 제공한다.
- [0149] 일 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 결정질 및 비정질 형태 및 추가의 치료제를 포함하는 약학적 조합물을 제공한다.
- [0150] 일 구현예에서, 상기 추가의 치료제는 항생제이다.
- [0151] 일 구현예에서, 상기 추가의 치료제는 엔테로코커스 패시움, 스탕필로코커스 아우레우스, 클렙시엘라 뉴모니에, 아시네토박터 바우만니, 슈도모나스 아에루기노사, 엔테로박터 종 또는 대장균, 또는 이들의 조합에 의해 야기되는 감염 및 이로 인한 질환의 치료 또는 예방을 위한 유용한 항생제이다.
- [0152] 일 구현예에서, 상기 추가의 치료제는 카르바페넴(메로페넴), 플루오로퀴놀론(시프로플록사신), 아미노글리코시드(아미카신), 테트라사이클린(티게사이클린), 콜리스틴, 설박탐, 설박탐 + 듀로박탐, 세피데로콜(페트로야), 및 마크로라이드(에리트로마이신)로부터 선택되는 항생제이다.
- [0153] **실시예**

- [0154] 다음의 실시예에는 본 발명의 예시를 위해 제공된다. 이들은 본 발명의 범위를 제한하는 것이 아니라 단지 대표하는 것으로 간주되어야 한다.
- [0155] 약어
- [0156] 다음의 약어가 본 특허 명세서에서 사용된다:
- [0157] ATR 감쇠 전반사율
- [0158] FT 푸리에 변환
- [0159] IR 적외선의
- [0160] XRPD X-선 분말 회절
- [0161] **실시예 1 - 4-[(11S, 14S, 17S)-14-(4-아미노부틸)-11-(3-아미노프로필)-17-(1H-인돌-3-일메틸)-16-메틸-12, 15, 18-트리옥소-2-티아-4, 10, 13, 16, 19-펜타자트리시클로[19.4.0.03,8]펜타코사-1(25),3(8),4,6,21,23-헥사엔-22-일]벤조산("유리 염기")의 제조**
- [0162] 4-[(11S, 14S, 17S)-14-(4-아미노부틸)-11-(3-아미노프로필)-17-(1H-인돌-3-일메틸)-16-메틸-12, 15, 18-트리옥소-2-티아-4, 10, 13, 16, 19-펜타자트리시클로[19.4.0.03,8]펜타코사-1(25),3(8),4,6,21,23-헥사엔-22-일]벤조산 테트라키스(트리플루오로아세트이트) 염(WO2019206853에 기재되어 있음, 5.19 g, 4.2 mmol)을 물(60 mL) 및 아세토니트릴(120 mL) 중에 용해시켰다. 수성 NaOH 32%(1.88 g)를 첨가하였다. pH = 9.8에 도달할 때까지(ca 2 g) NaOH 수성 1 M을 용액에 첨가하였다. 몇 시간 후, 현탁액을 형성하고 실온에서 추가로 1.5시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 40° C에서 감압하에 건조하여 4-[(11S, 14S, 17S)-14-(4-아미노부틸)-11-(3-아미노프로필)-17-(1H-인돌-3-일메틸)-16-메틸-12, 15, 18-트리옥소-2-티아-4, 10, 13, 16, 19-펜타자트리시클로[19.4.0.03,8]펜타코사-1(25),3(8),4,6,21,23-헥사엔-22-일]벤조산(1.90 g, 59%)을 백색 분말로서 수득하였다.
- [0163] MS: 791.37 [M+H]⁺
- [0164] **실시예 2 - 비정질 4-[(11S, 14S, 17S)-14-(4-아미노부틸)-11-(3-아미노프로필)-17-(1H-인돌-3-일메틸)-16-메틸-12, 15, 18-트리옥소-2-티아-4, 10, 13, 16, 19-펜타자트리시클로[19.4.0.03,8]펜타코사-1(25),3(8),4,6,21,23-헥사엔-22-일]벤조산, 모노 염산염("HCl Salt")의 제조**
- [0165] 4-[(11S, 14S, 17S)-14-(4-아미노부틸)-11-(3-아미노프로필)-17-(1H-인돌-3-일메틸)-16-메틸-12, 15, 18-트리옥소-2-티아-4, 10, 13, 16, 19-펜타자트리시클로[19.4.0.03,8]펜타코사-1(25),3(8),4,6,21,23-헥사엔-22-일]벤조산(48.7 g, 61.6 mmol)을 물(500 mL)에 현탁시키고, 수성 HCl 25%(9.04 g) 및 물(51.2 mL)의 혼합물을 첨가하여 pH를 7.0으로 만들었다. 용액을 3MTM ZETA PLUSTM 필터를 통해, 이어서 0.2 μm 사르토포어(Sartopore)[®] 2XLG[®] 필터를 통해 여과하였다. 수득한 투명한 용액을 분무 건조하고 진공하에 건조하여 4-[(11S, 14S, 17S)-14-(4-아미노부틸)-11-(3-아미노프로필)-17-(1H-인돌-3-일메틸)-16-메틸-12, 15, 18-트리옥소-2-티아-4, 10, 13, 16, 19-펜타자트리시클로[19.4.0.03,8]펜타코사-1(25),3(8),4,6,21,23-헥사엔-22-일]벤조산 모노 염산염(38.8 g, 76%)을 백색 분말(비정질 형태)로서 수득하였다.
- [0166] MS: 791.37 [M+H]⁺
- [0167] **실시예 3 - 4-[(11S, 14S, 17S)-14-(4-아미노부틸)-11-(3-아미노프로필)-17-(1H-인돌-3-일메틸)-16-메틸-12, 15, 18-트리옥소-2-티아-4, 10, 13, 16, 19-펜타자트리시클로[19.4.0.03,8]펜타코사-1(25),3(8),4,6,21,23-헥사엔-22-일]벤조산, 모노 염산염의 결정질 형태 A1의 제조**
- [0168] 비정질 HCl 염(실시예 2) 200 mg을 23° C에서 물 0.5 mL에 교반하면서 용해시켜 고점성 용액을 형성하였다. 고체 입자가 더 이상 보이지 않으면, 아세토니트릴을 용액에 적가하였다. 용액 내에 흰 구름이 관찰되고 빠르게 사라졌다(작은 기름 방울이 상기 구름을 형성함). 상기 구름이 더 이상 사라지지 않을 때까지 아세토니트릴을 더 첨가하여 매우 약한 과포화를 조정하였다. 결정질 유리 염기(형태 A1)의 스패툴라 팁 시드(spatula tip seed)를 용액에 첨가하였다. 시드는 눈으로 관찰된 바와 같이 용해되지 않았다. 혼합물을 200 rpm 및 22.5° C에서 12시간 동안 교반하였다. 고체 물질을 액체로부터 분리하고 광학 현미경에 의해 결정성 물질로서 식별하였다. 이어서, 물질을 여과하고 감압(20 mbar)하에 및 상온(22.5° C)에서 14시간 동안 건조하였다. 백색

분말은 XRPD에 의해 결정질 형태 A1로서 특성화되었다.

- [0169] 더 큰 규모로, 50.46 g의 비정질 HCl 염(실시예 2)을 23° C에서 85 mL 물에 교반하면서 용해시켰다. 고체 입자가 더 이상 보이지 않으면, 150 mL 아세트니트릴을 천천히 첨가하였다. 약 50 mL 후에, HCl 염이 빠져 나오기 시작하였다. 에멀전을 오일상의 자발적 결정화가 관찰될 때까지 약 30분 동안 교반하였다. 교반가능한 현탁액을 유지하기 위해 추가의 50 mL 아세트니트릴을 첨가하였다. 현탁액을 24 시간 동안 교반하였다. 여과 후, 백색의 분말을 감압(20 mbar) 및 상온(23° C)에서 14시간 동안 건조하였다. 생성된 고체는 XRPD에 의해 순수한 형태 A1로 식별하였다.
- [0170] **실시예 4 - 4-[(11S, 14S, 17S)-14-(4-아미노부틸)-11-(3-아미노프로필)-17-(1H-인돌-3-일메틸)-16-메틸-12, 15, 18-트리옥소-2-티아-4, 10, 13, 16, 19-펜타자트리시클로[19.4.0.03, 8]펜타코사-1(25), 3(8), 4, 6, 21, 23-헥사엔-22-일]벤조산, 모노 염산염의 결정질 형태 A2의 제조**
- [0171] 비정질 HCl 염(실시예 2) 100 mg을 23° C에서 물 0.25 mL에 교반하면서 용해시켜 고점성 용액을 형성하였다. 고체 입자가 더 이상 보이지 않으면, 결정질 형태 A1 시드(실시예 3)의 스페툴라 팁을 첨가하였다. 시드는 눈으로 관찰된 바와 같이 용해되지 않았다. 혼합물을 200 rpm 및 23° C에서 12시간 동안 교반하였다. 이어서, 백색 현탁액이 관찰되었다. 물질을 여과하고 감압(20 mbar)하에 및 상온(23° C)에서 14시간 동안 건조하였다. 백색 분말은 XRPD, 라만 및 IR에 의해 형태 A1과 등구조가 되는 결정질 형태 A2로서 특성화되었다.
- [0172] 더 큰 규모로, 2.02 g의 비정질 HCl 염(실시예 2)을 23° C에서 3.00 mL 물에 용해시키고 14시간 동안 교반하였다. 극도로 높은 점도를 갖는 용액을 35° C로 가열하였다. 형태 A2의 시드를 첨가하였고, 이는 빠르게 용해되었다. 용액을 2° C로 밤새 냉각하였다. 점도가 너무 높아 맑은 꿀같은 용액을 휘저을 수 없었다. 10° C 내지 35° C 사이의 온도 주기를 개시하고 샘플을 200 rpm에서 7일 동안 교반하면서 방치하였다. 백색 현탁액이 관찰되었다. 혼합물을 5° C로 냉각하고 상기 온도에서 밤새 교반하였다. 고체를 여과하고 주변 공기(31% rH, 22° C)에서 6시간 동안 건조시켰다. 백색 분말은 XRPD에 의해 순수한 형태 A2로서 특성화되었다.
- [0173] **실시예 5 - 4-[(11S, 14S, 17S)-14-(4-아미노부틸)-11-(3-아미노프로필)-17-(1H-인돌-3-일메틸)-16-메틸-12, 15, 18-트리옥소-2-티아-4, 10, 13, 16, 19-펜타자트리시클로[19.4.0.03, 8]펜타코사-1(25), 3(8), 4, 6, 21, 23-헥사엔-22-일]벤조산, 모노 염산염의 결정질 형태 "패턴 4"의 제조**
- [0174] 패턴 4는 형태 A2(실시예 4)를 50° C 및 5 mbar에서 24시간 동안 건조시킴으로써 관찰되었다.
- [0175] **실시예 6 - 4-[(11S, 14S, 17S)-14-(4-아미노부틸)-11-(3-아미노프로필)-17-(1H-인돌-3-일메틸)-16-메틸-12, 15, 18-트리옥소-2-티아-4, 10, 13, 16, 19-펜타자트리시클로[19.4.0.03, 8]펜타코사-1(25), 3(8), 4, 6, 21, 23-헥사엔-22-일]벤조산, 모노 염산염의 결정질 형태 "패턴 5"의 제조**
- [0176] 패턴 5는 와류 믹서 상의 바이알에서 유리 비드로 아세트니트릴 중 형태 A1(실시예 3)을 밀링함으로써 관찰되었다.
- [0177] **실시예 7 - 비정질 4-[(11S, 14S, 17S)-14-(4-아미노부틸)-11-(3-아미노프로필)-17-(1H-인돌-3-일메틸)-16-메틸-12, 15, 18-트리옥소-2-티아-4, 10, 13, 16, 19-펜타자트리시클로[19.4.0.03, 8]펜타코사-1(25), 3(8), 4, 6, 21, 23-헥사엔-22-일]벤조산의 제조**
- [0178] 1000 mL 둥근 바닥 플라스크에, 11.0 g의 비정질 HCl 염(실시예 2), 323.5 mL의 아세톤 및 161.8 mL의 물을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 교반하였다. NaOH 0.1 M을 실온에서 pH 9.80에 도달할 때까지 주황색 혼합물에 적가하였다. 0.1 M 수산화나트륨 145 mL를 소비하였다. 용매를 회전 증발기에서 가능한 한 멀리 증발시켰다. 잔류물을 드라이 아이스로 급속 동결시킨 후, 동결 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다(Pd 오염: 3261 ppm, Cl- 오염(NaCl으로부터): 4.2% wt/wt).
- [0179] **실시예 8 - 4-[(11S, 14S, 17S)-14-(4-아미노부틸)-11-(3-아미노프로필)-17-(1H-인돌-3-일메틸)-16-메틸-12, 15, 18-트리옥소-2-티아-4, 10, 13, 16, 19-펜타자트리시클로[19.4.0.03, 8]펜타코사-1(25), 3(8), 4, 6, 21, 23-헥사엔-22-일]벤조산의 결정질 형태 A1의 제조**
- [0180] 44.21 g의 비정질 HCl 염(실시예 2)을 실온에서 260.2 mL의 물 및 71.88 mL의 아세트니트릴 중에 현탁시켰다. 백색 현탁액에 27.61 mL의 HCl(0.214 mol, 4 당량)을 첨가하였다. 백색 현탁액을 연황색의 혼탁한 용액으로 변화시켰다. 40° C로 가열하자 용액이 맑아졌다. 실온에서, 20.15 mL 물 및 20.15 mL NaOH(0.218 mol, 4.07 당량)로 이루어진 혼합물을 첨가하고, pH를 대략 중성 pH(pH 7.19)로 조정하였다. 용액을 선택적으로 유리 염기(형태 A 계열, 10.4 mg)로 시딩하였다. 이 후, 54.9 g의 1 N NaOH를 첨가하여 용액의 pH를 pH 9.8로 조정하였

다. 무색 용액은 pH 9.1 이후부터 점점 흐려졌다. 생성된 현탁액을 실온에서 22시간 동안 교반한 다음, 진공에서 농축하였다. 결정을 65° C/2 mbar에서 밤새 건조시키고 25° C에서 진공 건조 오븐에서 건조시켜 41.82 g의 순수한 형태 A1을 수득하였다. 유리 염기는 또한 결정 격자 내에 다양한 유기 용매 및 물을 함유하는 등구조 혼합 용매화물/수화물 결정 시스템으로서 존재할 수 있는 것으로 밝혀졌으며, 이는 본원에 기재되지 않았다. 예를 들어, 상기 등구조 결정질 형태는 물과 에탄올, 또는 프로판올 중의 물로 이루어진 용매 혼합물로부터 수득될 수 있다.

[0181] 실시예 9 - 4-[(11S, 14S, 17S)-14-(4-아미노부틸)-11-(3-아미노프로필)-17-(1H-인돌-3-일메틸)-16-메틸-12, 15, 18-트리옥소-2-티아-4, 10, 13, 16, 19-펜타자트리시클로[19.4.0.03, 8]펜타코사-1(25), 3(8), 4, 6, 21, 23-헥사엔-22-일]벤조산의 결정질 형태 B의 제조

[0182] 19.775 g의 비정질 HCl 염(실시예 2)을 물 100 mL와 1-PrOH 15.56 mL의 혼합물에 첨가하고 35° C에서 교반하여 용해시켰다. 50 mL의 8 중량% 수성 NaOH 용액을 첨가하여 용액의 pH를 9.2로 설정하고, 135 mg의 ABX 유리 염기 시드를 1 g의 물 및 1 g의 1-PrOH 중의 현탁액으로서 첨가하였다. 생성된 현탁액을 60분 동안 숙성시켰다. 이 후, 75 mL의 1 중량% NaOH 수용액을 1 시간에 걸쳐 첨가하여 9.8로 pH를 증가시켰다. 현탁액을 15분 동안 숙성시키고 온도를 1시간 이내에 20° C로 감소시켰다. 15분의 추가 숙성 시간 후, 현탁액을 여과하고, 고체를 물로 세척하고, XRPD에 의해 순수한 결정질 형태 A3으로서 특성화된 샘플을 수득하였다. 잔류물을 80° C 및 20 mbar에서 16시간 동안 건조시켰다. 생성된 백색 분말은 XRPD에 의해 순수한 결정질 형태 B로서 특성화되었다.

[0183] 실시예 10 - 4-[(11S, 14S, 17S)-14-(4-아미노부틸)-11-(3-아미노프로필)-17-(1H-인돌-3-일메틸)-16-메틸-12, 15, 18-트리옥소-2-티아-4, 10, 13, 16, 19-펜타자트리시클로[19.4.0.03, 8]펜타코사-1(25), 3(8), 4, 6, 21, 23-헥사엔-22-일]벤조산의 결정질 형태 B의 대안적 제조

[0184] 1.7 g의 비정질 유리 염기(실시예 7)를 40 mL의 스케일 업(scale up) 유리 내로 칭량하고, 20 mL의 용매(프로판올 v/v 중 15% 물)를 교반하면서(350 rpm) 첨가하였다. 바닥에 끈적한 적색 필름이 형성되었다. 이어서, 용액을 80° C로 가열하자, 적색 물질이 용해되지 않았다. 뜨거운 용액을 0.2 μm 사토리우스 누체(Satorius Nutsche) 필터를 통해 여과하였다. 여과액이 탁해져서 다시 80° C로 가열하였다. 황색 용액을 교반 없이 8시간 내에 80° C에서 10° C까지 냉각하였다. 형태 A의 스페큘라 틱과 함께 교반하면서(350 rpm) 25° C에서 시딩된 황색 오일이 남았다. 백색 현탁액을 사토리우스 누체 0.2 μm 필터를 통해 여과하였다. 필터 케이크를 3 x 10 mL의 새로운 용매로 세척한 다음, 50° C/5 mbar에서 밤새 건조시켰다. (회백색 결정성 고체, Pd 오염: 2048 ppm, Cl- 오염 (NaCl으로부터): 0.1% wt/wt).

[0185] 실시예 11 - 4-[(11S, 14S, 17S)-14-(4-아미노부틸)-11-(3-아미노프로필)-17-(1H-인돌-3-일메틸)-16-메틸-12, 15, 18-트리옥소-2-티아-4, 10, 13, 16, 19-펜타자트리시클로[19.4.0.03, 8]펜타코사-1(25), 3(8), 4, 6, 21, 23-헥사엔-22-일]벤조산의 결정질 형태 "패턴 10.1"의 제조

[0186] 1 g의 형태 B 유리 염기를 7.5 mL 스케일 업 유리 내에 칭량하고 5 mL의 용매(에탄올 v/v 중 5% 물)를 20° C에서 교반(100 rpm)하면서 첨가하였다. 2일 후, 백색 현탁액을 5000 rpm에서 원심분리하였다. 생성된 백색 습윤 분말은 XRPD에 의해 순수한 결정질 패턴 10.1로서 특성화되었다.

[0187] 실시예 12 - ATR FTIR

[0188] 실험 방법론

[0189] ATR-FTIR 스펙트럼은 ATR 액세스리가 있는 ThermoNicolet iS5 FTIR 분광계를 사용하여 임의의 샘플 제조 없이 기록하였다. 스펙트럼 범위는 4000 cm⁻¹ 내지 650 cm⁻¹ 사이이고, 해상도 2 cm⁻¹ 및 50개의 공동-첨가된 스캔을 수집하였다(32개의 공동-첨가된 스캔이 수집된 HCl 염으로부터의 형태 A1의 스펙트럼을 제외함). 하프-젠젤 아포디제이션(Happ-Genzel apodization)이 적용되었다. ATR FTIR 사용은 적외선 밴드의 상대 강도가 KBr 디스크 또는 뉴졸 멀(nujol mull) 샘플 제제를 사용하는 투과 FTIR 스펙트럼에서 나타나는 것과 달라지게 할 것이다. ATR FTIR의 성질로 인해, 더 낮은 파수에서의 밴드가 더 높은 파수에서의 밴드보다 더 강하다.

[0190] 결과

[0191] 화학식 (I)의 모노 염산염의 결정질 형태 A1, A2 및 비정질 형태뿐만 아니라 화학식 (Ia)의 유리 염기의 결정질 형태 A1, B 및 비정질 형태는 상기 기재된 바와 같은 ATR FTIR에 의해 특성화되었다. 고유한 ATR FTIR 피크를 표 1-6에 나타내었다. 특징적인 ATR FTIR 스펙트럼을 도 3, 6, 10, 13, 16 및 17에 나타내었다.

표 1

[0192]

비정질 유리 염기에 대한 고유한 ATR FTIR 피크($\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$)				
679	869	1127	1455	2926
716	928	1182	1537	3047
742	1010	1224	1589	3255
778	1043	1285	1632	
842	1078	1379	2863	

표 2

[0193]

유리 염기 결정질 형태 A1에 대한 고유한 ATR FTIR 피크($\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$)				
676	868	1125	1370	2863
716	904	1175	1457	2927
746	933	1216	1470	3041
774	1009	1249	1533	3223
784	1043	1286	1587	3437
838	1077	1301	1651	

표 3

[0194]

유리 염기 결정질 형태 B에 대한 고유한 ATR FTIR 피크($\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$)				
677	868	1125	1399	1658
716	906	1171	1431	1694
745	927	1213	1456	2862
771	967	1243	1471	2925
784	1014	1283	1533	3029
801	1043	1301	1590	3212
839	1077	1367	1638	

표 4

[0195]

비정질 HC1 염에 대한 고유한 ATR FTIR 피크($\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$)				
680	868	1177	1456	3243
716	1010	1224	1531	
742	1043	1285	1582	
778	1078	1376	1627	
841	1129	1403	2924	

표 5

[0196]

HC1 염 결정질 형태 A1에 대한 고유한 ATR FTIR 피크($\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$)				
659	874	1080	1334	2936
717	887	1098	1385	3054
731	906	1134	1439	3239
752	931	1148	1459	3434
778	950	1180	1534	
786	971	1215	1602	
803	1010	1248	1659	
847	1017	1282	1682	

표 6

HCl 염 결정질 형태 A2에 대한 고유한 ATR FTIR 피크($\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$)				
673	888	1067	1286	1585
718	898	1082	1333	1604
739	906	1095	1387	1658
753	932	1134	1406	2937
773	946	1149	1424	3054
779	971	1169	1440	3230
803	1010	1181	1459	3349
848	1017	1223	1467	3429
875	1037	1248	1541	

실시예 13 - 라만 분광법

실험 방법론

FT-라만 스펙트럼은 액체 질소 냉각 게르마늄 검출기 및 1064 nm NdYAG 레이저가 장착된 브루커 멀티램 FT-라만 분광계를 사용하여 임의의 샘플 제조 없이 기록하였다. 스펙트럼 범위는 4000 cm^{-1} 내지 100 cm^{-1} 사이, 해상도 2 cm^{-1} (HCl 염으로부터의 형태 A1: 4 cm^{-1} 의 스펙트럼을 제외함) 및 2048 공동-첨가된 스캔(유리 염기로부터의 형태 B: 1024 스캔의 스펙트럼을 제외함)을 수집하였다. 레이저 출력을 300 mW(HCl 염으로부터의 형태 A1: 100 mW의 스펙트럼을 제외함)로 설정하고 Blackman-Harris 4-Term 아포디제이션을 적용하였다.

결과

화학식 (I)의 모노 염산염의 결정질 형태 A1, A2 및 비정질 형태뿐만 아니라 화학식 (Ia)의 유리 염기의 결정질 형태 A1, B 및 비정질 형태는 상기 기재된 바와 같은 FT 라만 분광법에 의해 특성화되었다. 고유한 FT-라만 피크를 표 7-11에 나타내었다. 특징적인 FT 라만 스펙트럼을 도 2, 5, 9, 12, 16 및 15에 나타내었다. 유리 염기 및 HCl 염의 비정질 형태는 라만 분광법에 의해 구별할 수 없다는 점에 유의한다.

표 7

비정질 유리 염기 및 비정질 HCl 염에 대한 고유한 FT 라만 피크($\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$)				
335	759	1011	1296	1579
415	801	1061	1359	1608
544	845	1077	1386	2862
641	879	1137	1438	2927
684	910	1203	1556	3060

표 8

유리 염기 결정질 형태 A1에 대한 고유한 FT 라만 피크($\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$)				
233	642	879	1288	2867
334	680	899	1345	2928
415	699	1010	1359	3062
490	719	1060	1374	3114
540	757	1080	1437	
575	791	1134	1556	
596	810	1204	1576	
625	838	1234	1608	

표 9

[0205]

유리 염기 결정질 형태 B에 대한 고유한 FT 라만 피크($\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$)				
233	625	1010	1234	1557
331	641	1044	1290	1576
352	682	1059	1303	1610
414	696	1075	1361	1660
462	718	1097	1372	2868
543	757	1136	1433	2930
574	839	1149	1453	3059
596	878	1179	1491	3113
614	947	1203	1547	

표 10

[0206]

HC1 염 결정질 형태 A1에 대한 고유한 FT 라만 피크($\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$)				
103	547	878	1288	1580
137	563	898	1316	1605
225	596	955	1334	1666
279	624	1011	1358	2246
330	639	1059	1391	2859
382	685	1074	1425	2930
416	758	1140	1435	2985
449	790	1183	1451	3063
479	807	1203	1489	3116
517	848	1247	1557	

표 11

[0207]

HC1 염 결정질 형태 A2에 대한 고유한 FT 라만 피크($\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$)				
107	562	877	1234	1489
135	596	899	1249	1558
163	621	955	1289	1578
225	639	1011	1317	1606
336	686	1046	1335	1660
417	758	1059	1358	2920
450	774	1075	1391	2948
480	790	1140	1426	2986
518	813	1188	1435	3059
546	848	1200	1452	

[0208]

실시예 14 - XRPD

[0209]

실험 방법론

[0210]

X-선 회절 패턴은 STOE STADI P 회절계(Cu K α 방사선(1.5406 Å), 일차 Ge-단색화장치, Mythen 1K 실리콘 스트립 검출기, 각도 범위 3° 내지 42° 2세타, 단계당 20초 측정 시간)를 사용하여 투과 기하구조에서 주위 조건에서 기록되었다. 샘플을 제조하고 물질의 추가 처리(예를 들어, 분쇄 또는 체질) 없이 분석하였다.

[0211]

X-선 회절 데이터의 측정 및 평가는 WinXPOW 소프트웨어(STOE & Cie GmbH, Darmstadt, Germany)를 사용하여 실시되었다.

[0212]

결과

[0213]

화학식 (I)의 모노 염산염의 결정질 형태 A1, A2, 패턴 4 및 5뿐만 아니라 화학식 (Ia)의 유리 염기의 결정질

형태 A1 및 B는 상기 기재된 바와 같은 XRPD에 의해 특성화되었다. 결정질 형태의 고유한 XRPD 피크가 표 12-17에 제시되었다. 결정질 형태의 특징적인 XRPD 회절도를 도 1, 4, 7, 8, 11 및 14에 나타내었다.

표 12

위치 [$^{\circ}$ 2 θ]										
5.46	11.86	13.86	17.00	18.64	20.52	21.48	23.22	24.58	26.96	29.16
8.08	12.46	14.82	17.44	18.94	20.78	21.66	23.42	25.10	27.60	29.92
9.90	12.84	14.98	17.72	19.26	21.02	21.80	23.72	25.52	27.82	
10.36	13.36	15.28	18.18	19.80	21.14	22.74	24.02	25.92	27.94	
11.56	13.70	16.56	18.42	20.12	21.34	22.84	24.42	26.18	28.64	

유리 염기 결정질 형태 A1

표 13

위치 [$^{\circ}$ 2 θ]						
6.56	12.04	16.01	18.03	20	21.45	24.56
8.98	14.49	16.4	18.35	20.4	22.08	24.89
9.94	14.84	16.72	18.65	20.66	23.29	25.65
10.1	15.35	16.99	19.1	20.93	23.78	
11.82	15.72	17.83	19.62	21.17	24.24	

유리 염기 결정질 형태 B

표 14

위치 [$^{\circ}$ 2 θ]										
5.16	10.78	13.02	15.52	17.74	19.72	21.16	23.28	25.20	27.20	28.66
6.54	11.54	13.16	15.70	18.10	20.02	21.56	23.50	25.60	27.42	29.00
7.94	11.66	14.38	15.94	18.32	20.28	21.62	23.98	25.98	27.88	29.70
9.98	11.98	14.82	16.74	18.78	20.80	22.38	24.72	26.22	28.10	30.00
10.46	12.10	15.04	17.28	18.90	20.96	22.66	24.92	26.98	28.48	

HCl 염 결정질 형태 A1

표 15

위치 [$^{\circ}$ 2 θ]										
5.20	10.68	14.34	16.68	18.22	20.64	22.58	24.22	26.18	27.90	29.74
6.52	11.60	14.70	17.16	18.78	20.88	23.18	24.70	26.82	28.34	30.14
7.94	12.04	14.92	17.52	19.70	21.10	23.44	25.02	27.04	28.86	31.08
9.92	13.02	15.58	17.82	19.80	21.50	23.58	25.42	27.24	29.10	31.52
10.36	13.10	15.94	18.06	19.96	22.30	23.94	25.74	27.72	29.52	

HCl 염 결정질 형태 A2

표 16

위치 [$^{\circ}$ 2 θ]										
5.6	7.14	8.66	9.92	10.52	10.88	11.92	15.6	16.64	17.7	20.94

HCl 염 결정질 "패턴 4"

표 17

[0224]

위치 [° 2θ]					
5.22	10.8	13.1	15.7	18.42	19.62
8.16	11.48	13.62	16.02	18.58	19.84
9.88	11.72	14.5	17.02	18.72	
10.04	12.2	14.82	17.82	18.9	
10.48	12.58	15.12	18.16	19.4	

[0225]

HCl 염 결정질 "패턴 5"

표 18

[0226]

위치 [° 2θ]					
6.93	15.04	19.44	22.93	25.26	6.93
7.28	15.73	19.87	23.12	25.62	7.28
8.07	16.21	20.25	23.33	25.86	8.07
10.08	16.96	20.51	23.6	26.15	10.08
12.11	17.57	20.97	24.03	26.52	12.11
13.53	18.13	22	24.4	27.26	13.53
13.92	18.46	22.29	24.92	28.66	13.92
14.52	19.31	22.49	25.04	30.58	14.52

[0227]

유리 염기 "패턴 10.1"

[0228]

실시예 15 - 용해도 평가

[0229]

실험 방법론

[0230]

약 1 g의 물질을 20° C에서 2일 동안 8.5 mL의 물에서 평형화시켰다. 현탁액 1 mL를 원심분리하였다. 여과액을 uPLC로 분석하였다.

[0231]

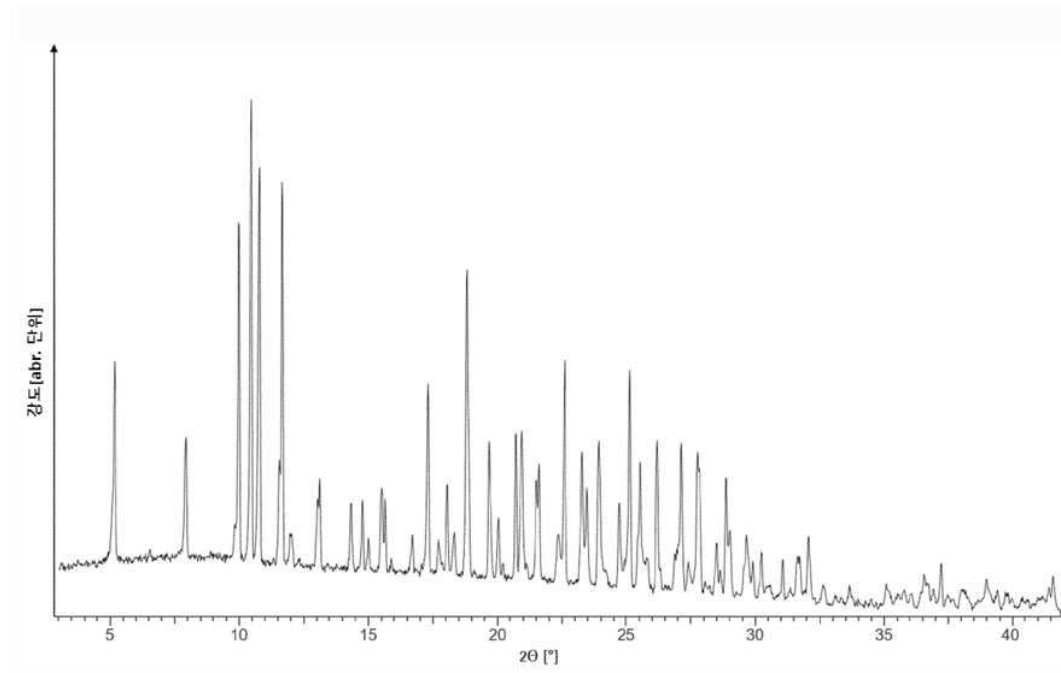
결과

형태 A 계열 유리 양쪽성 이온	< 1 mg/mL
형태 A 계열 HCl 염	123.5 mg/mL
비정질 HCl 염	177.6 mg/mL

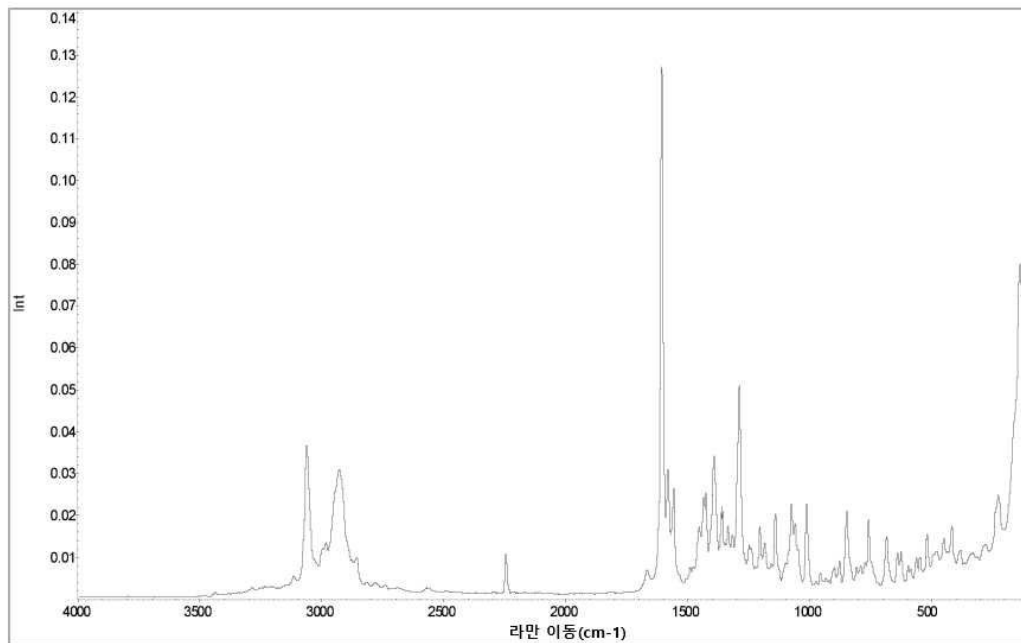
[0232]

도면

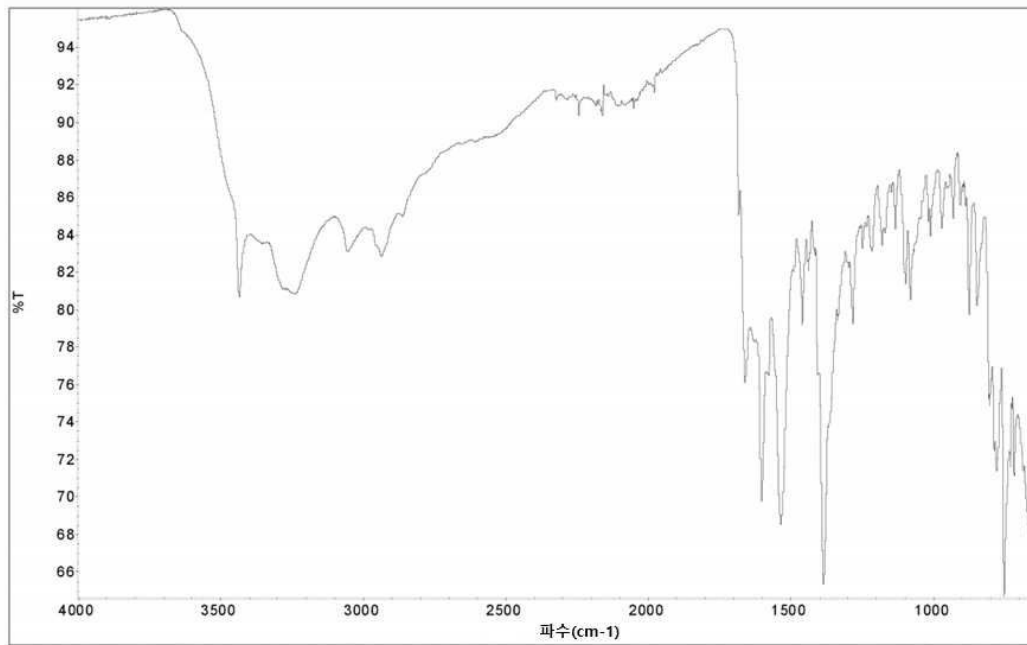
도면1



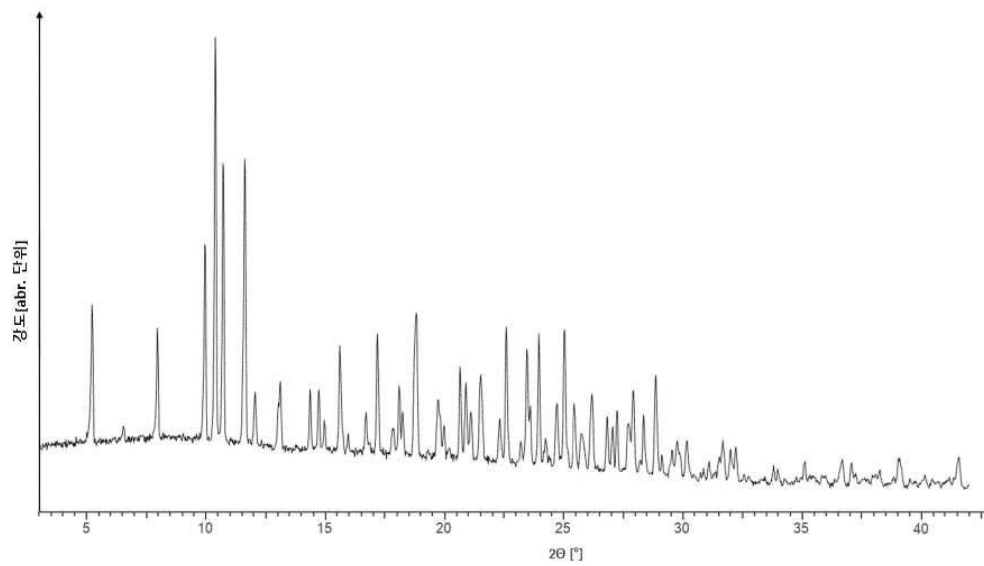
도면2



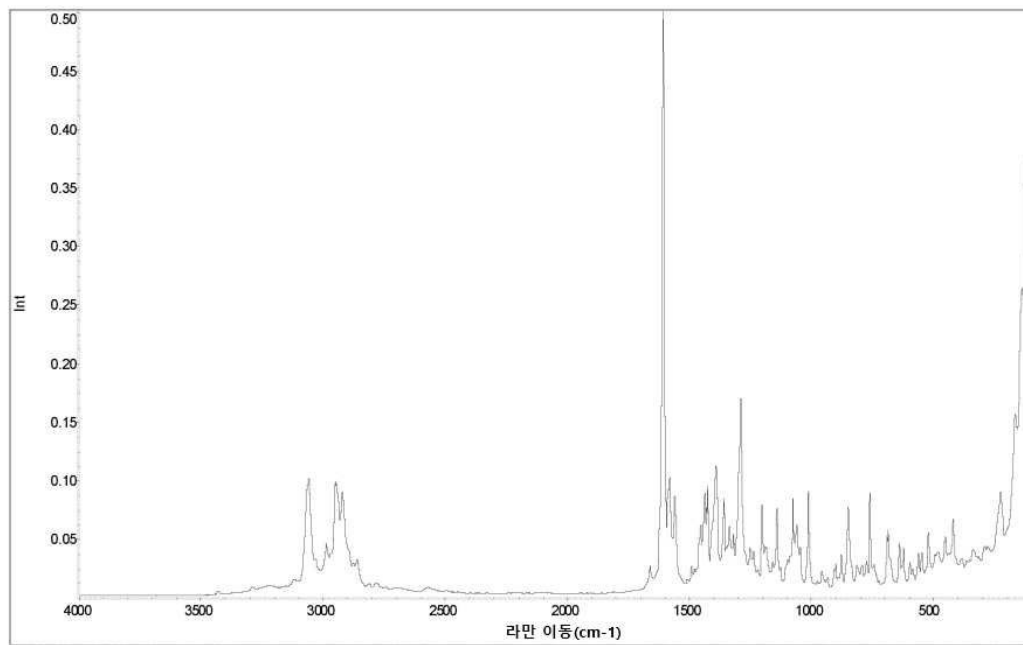
도면3



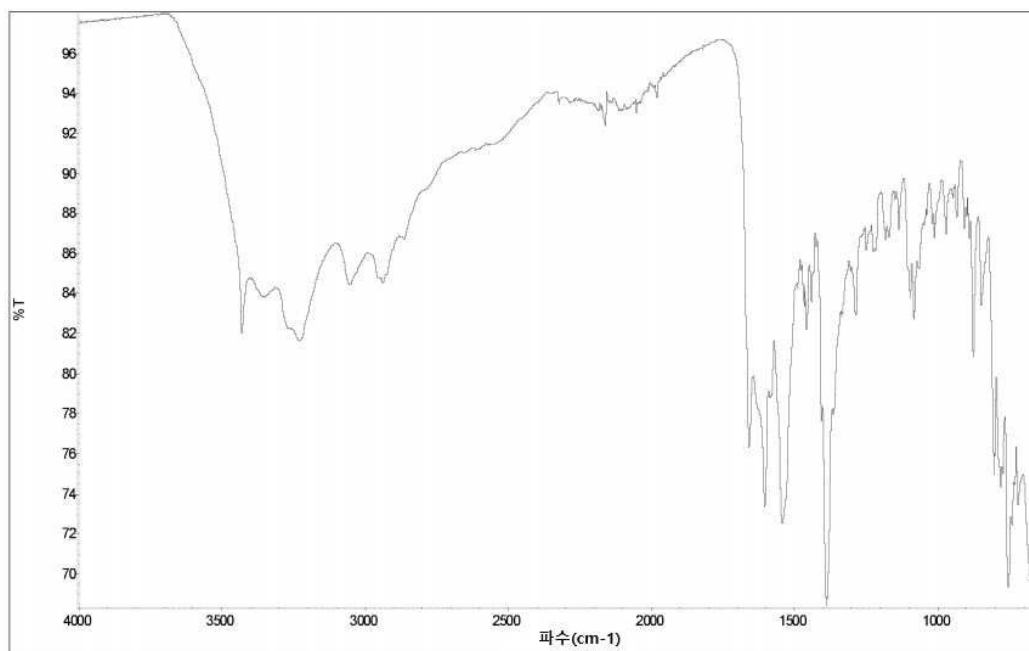
도면4



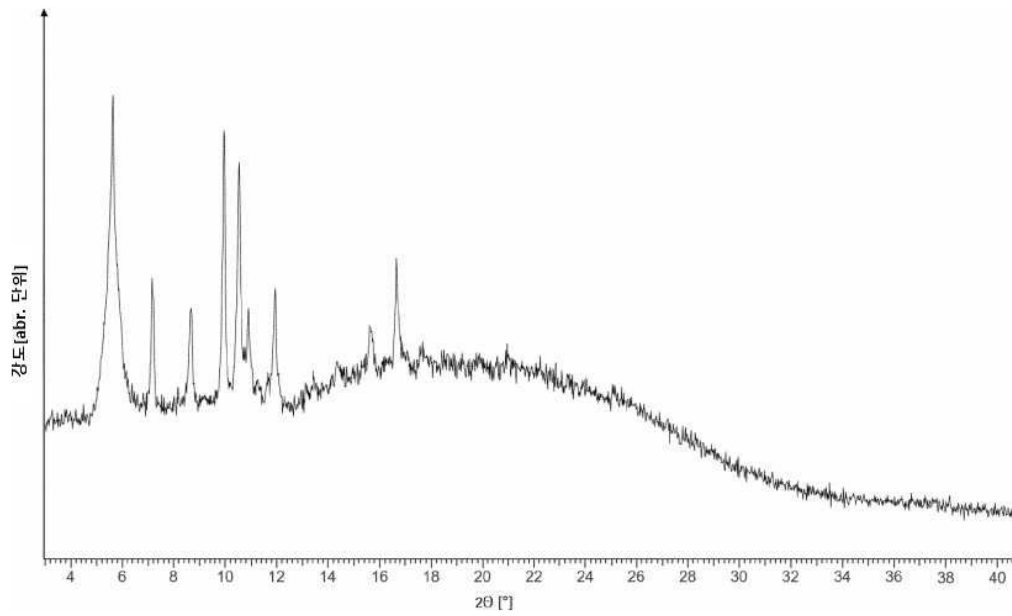
도면5



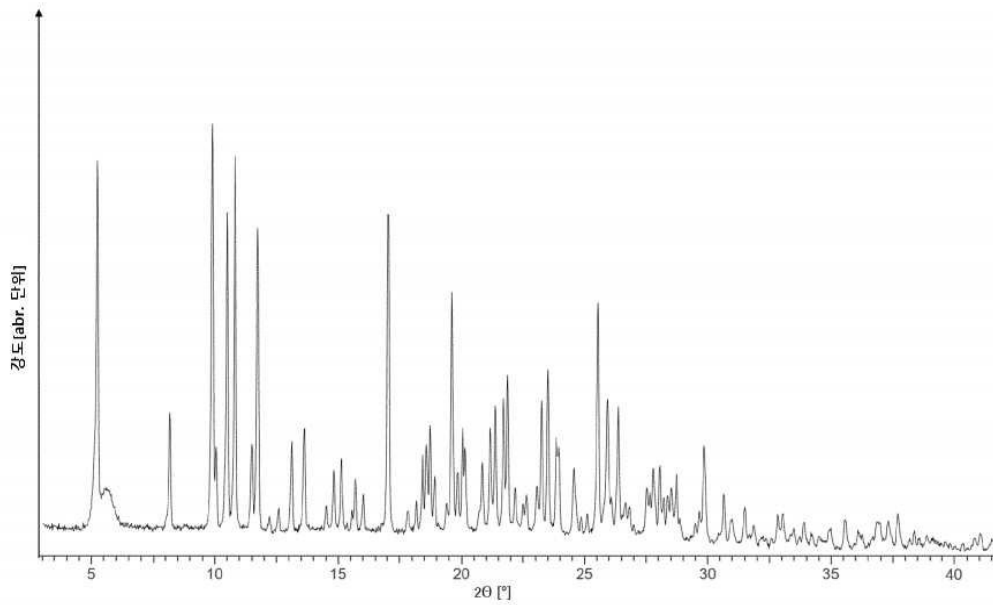
도면6



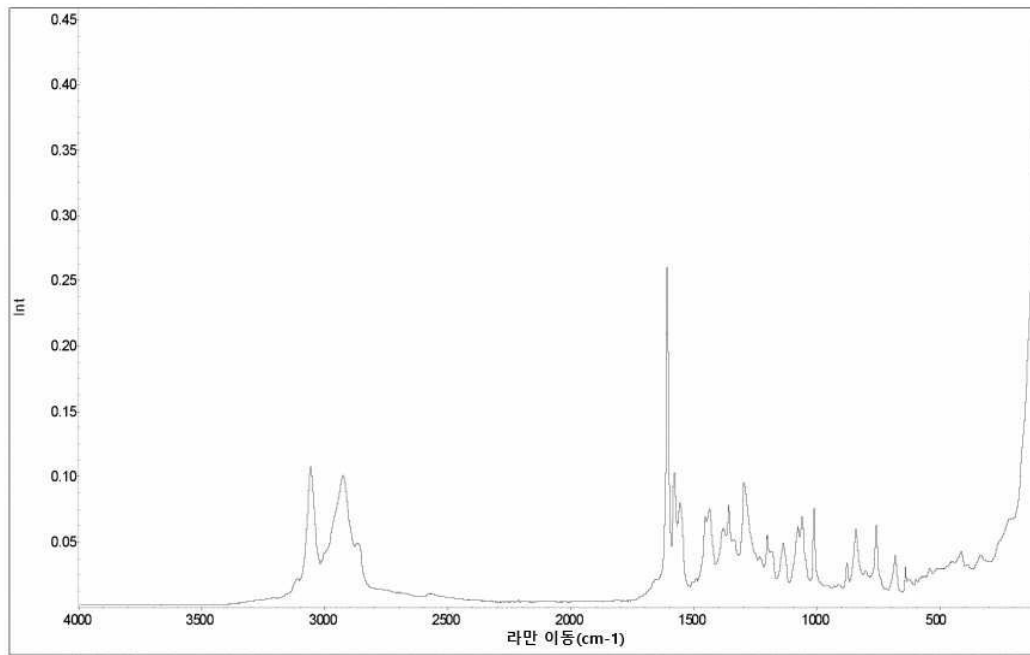
도면7



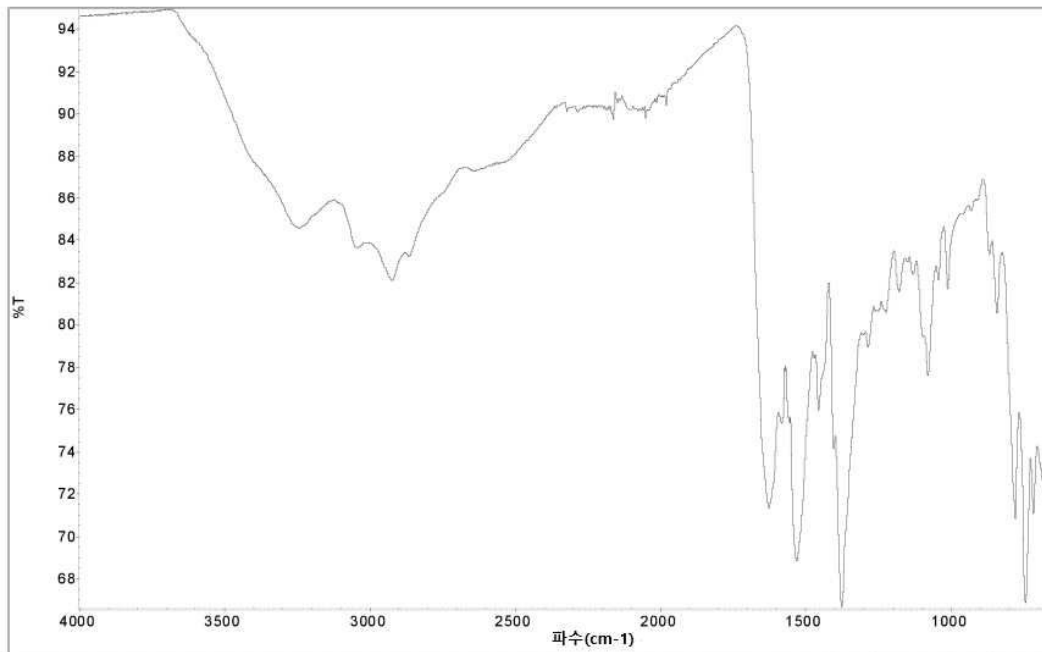
도면8



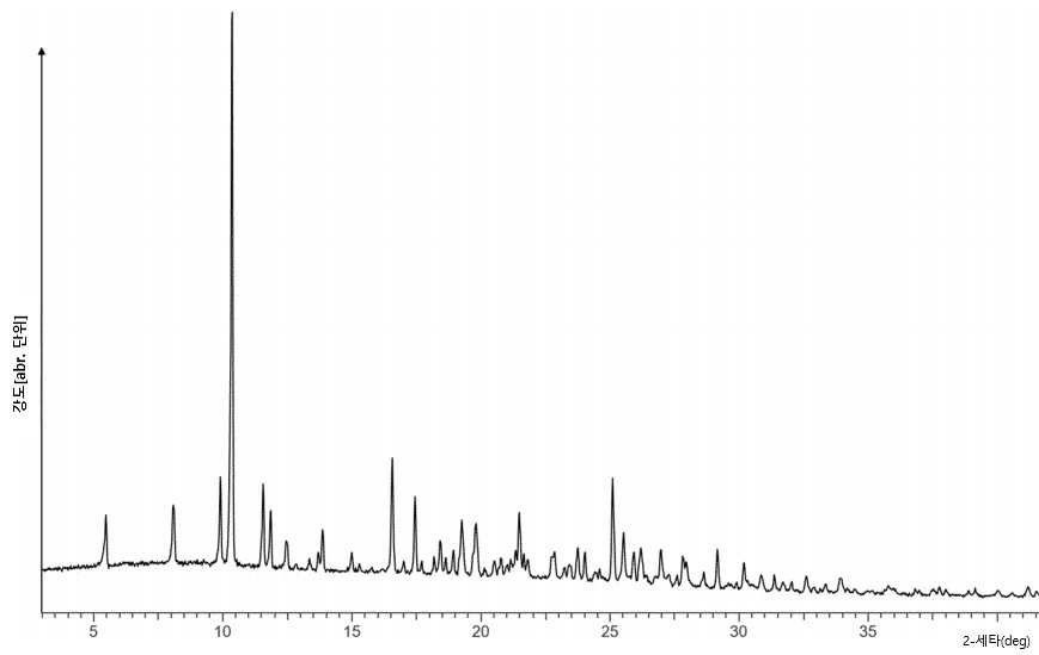
도면9



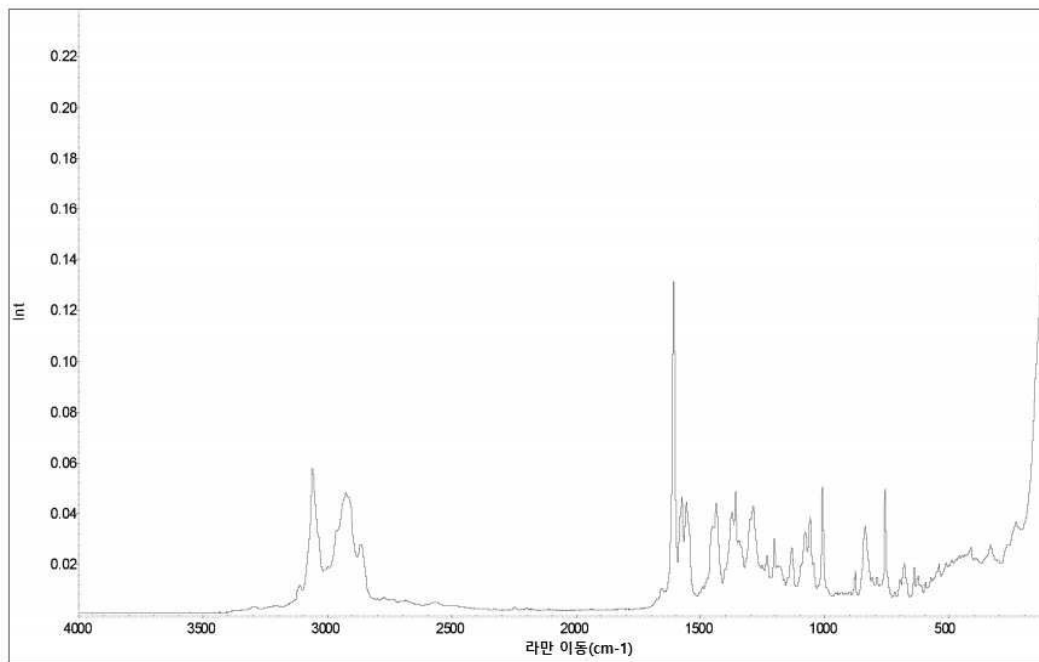
도면10



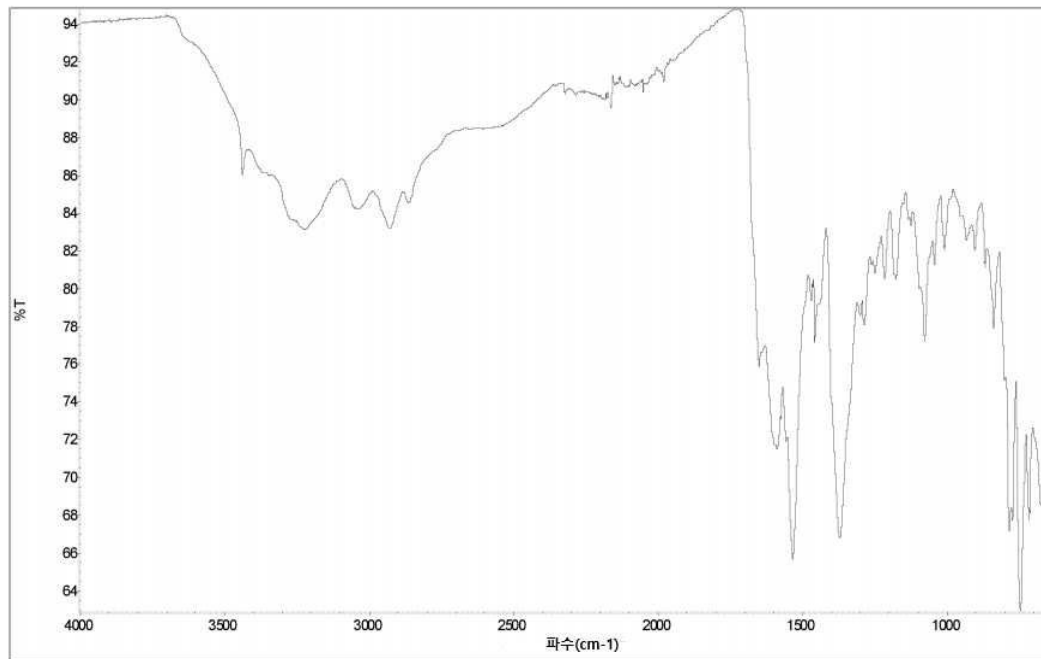
도면11



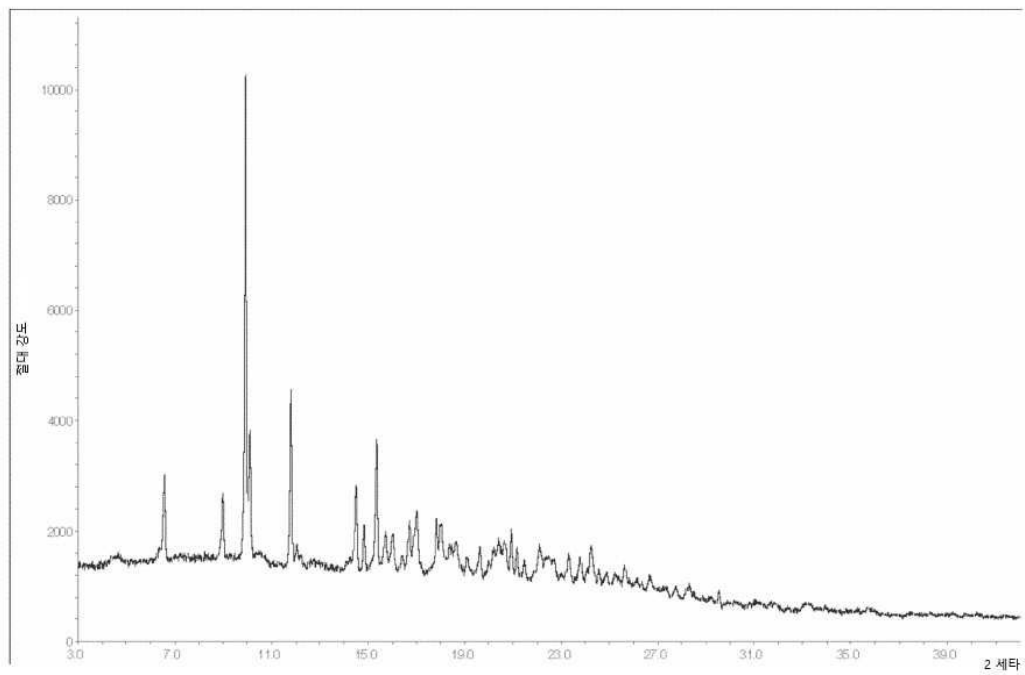
도면12



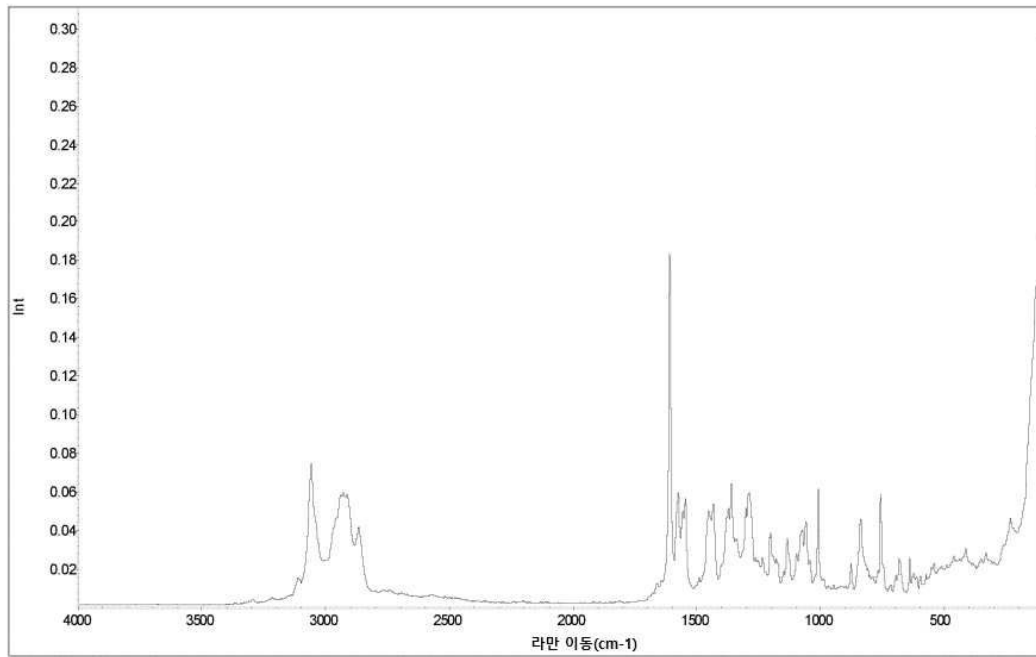
도면13



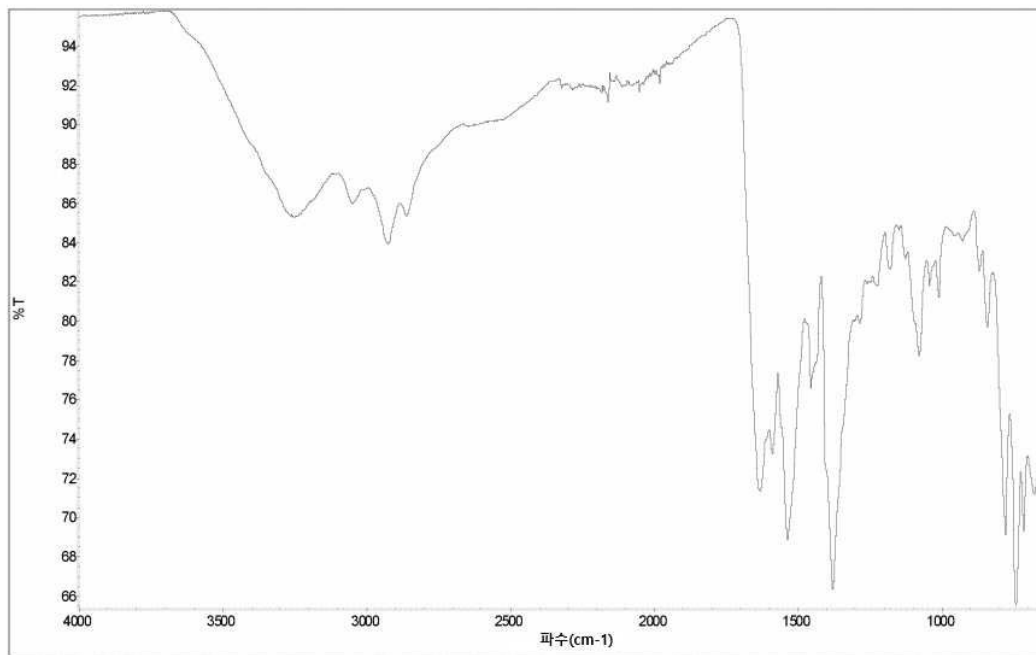
도면14



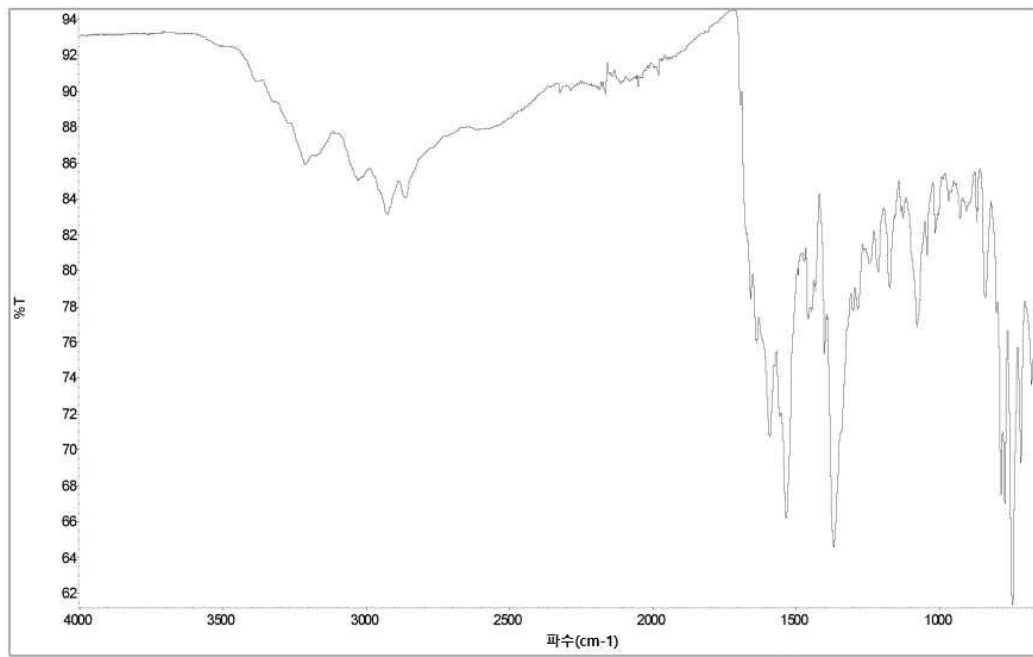
도면15



도면16



도면17



도면18

