(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0070131
(43) 공개일자 2025년05월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 491/056 (2006.01) *A61K 31/407* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 491/056 (2013.01)
A61K 31/407 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7015420(분할)
(22) 출원일자(국제) 2018년08월10일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2024-7014386
원출원일자(국제) 2018년08월10일
심사청구일자 2024년04월29일
(85) 번역문제출일자 2025년05월12일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/046203
(87) 국제공개번호 WO 2019/032958
국제공개일자 2019년02월14일
(30) 우선권주장
62/544,277 2017년08월11일 미국(US)

(71) 출원인
액투에이트 테라퓨틱스 인크.
미국 76107 텍사스주 포트 워스 리버 런 1751 스위트 400
(72) 발명자
장, 야민
중국 100176 베이징 비디에이 타이허 로드 엔오. 6
(74) 대리인
양영준, 이상남

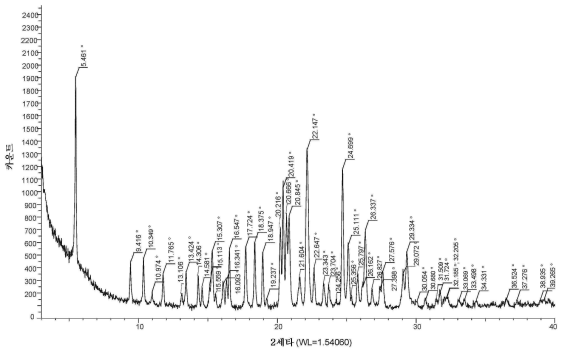
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 **3-(5-플루오로벤조푸란-3-일)-4-(5-메틸-5H-[1,3]디옥솔로[4,5-f]인돌-7-일)피롤-2,5-디온의 고체 형태**

(57) 요 약

본 개시내용은 3-(5-플루오로벤조푸란-3-일)-4-(5-메틸-5H-[1,3]디옥솔로[4,5-f]인돌-7-일)피롤-2,5-디온의 고체 형태, 그의 제조 방법, 그의 제약 조성물, 및 질환을 치료하는 데 있어서의 그의 용도에 관한 것이다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61P 35/00 (2018.01)
C07B 2200/13 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

본원에 기재된 3-(5-플루오로벤조푸란-3-일)-4-(5-메틸-5H-[1,3]디옥솔로[4,5-f]인돌-7-일)피롤-2,5-디온의 비정질 고체 형태의 용도.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 상호-참조**

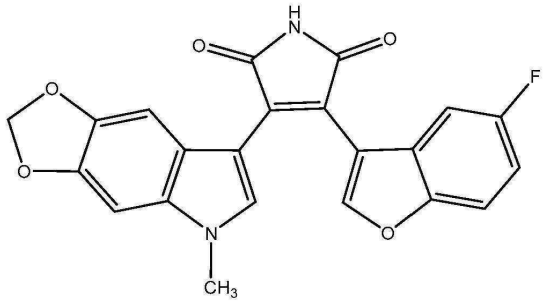
[0002] 이 출원은 2017년 8월 11일에 출원된 미국 가출원 제62/544,277호를 우선권 주장하며, 그의 전체는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] **개시내용의 분야**

[0004] 본 개시내용은 3-(5-플루오로벤조푸란-3-일)-4-(5-메틸-5H-[1,3]디옥솔로[4,5-f]인돌-7-일)피롤-2,5-디온의 고체 형태, 그의 제조 방법, 그의 제약 조성물, 및 질환을 치료하는 데 있어서의 그의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 3-(5-플루오로벤조푸란-3-일)-4-(5-메틸-5H-[1,3]디옥솔로[4,5-f]인돌-7-일)피롤-2,5-디온 ("9-ING-41")은 하기 화학 구조를 갖는다:

[0006] 

[0007] 9-ING-41은 뇌암, 폐암, 유방암, 난소암, 방광암, 신경모세포종, 신장암, 또는 췌장암을 비롯한 암의 치료에, 뿐만 아니라 외상성 뇌 손상의 치료에 유용한 것으로 보고되었다.

[0008] 9-ING-41의 구조, 특성, 및/또는 생물학적 활성은 미국 특허 제8,207,216호; 문헌 [Gaisina *et al.*, From a Natural Product Lead to the Identification of Potent and Selective Benzofuran-3-yl-(indol-3-yl)maleimides as Glycogen Synthase Kinase 3β Inhibitors That Suppress Proliferation and Survival of Pancreatic Cancer Cells, *J. Med. Chem.* **2009**, *52,* 1853-1863]; 및 [Hilliard, *et al.*, Glycogen synthase kinase 3β inhibitors induce apoptosis in ovarian cancer cells and inhibit in-vivo tumor growth, *Anti-Cancer Drugs* **2011**, *22*:978-985]에 제시되어 있다.

[0009] 9-ING-41의 신규한 고체 형태 (다형체 및 용매화물을 포함함)에 대한 필요가 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] **개시내용의 요약**

[0011] 본 개시내용은 9-ING-41의 고체 형태, 9-ING-41의 고체 형태를 제조하는 방법, 9-ING-41의 고체 형태를 포함하는 제약 조성물, 및 9-ING-41의 고체 형태를 투여하는 것을 포함하는 치료 방법에 관한 것이다.

[0012] 일부 측면에서, 본 개시내용은 3-(5-플루오로벤조푸란-3-일)-4-(5-메틸-5H-[1,3]디옥솔로[4,5-f]인돌-7-일)피롤-2,5-디온 ("9-ING-41")의 결정질 형태 (Form) I인 고체 형태에 관한 것이다. 다른 측면에서, 본 개시내용은 3-(5-플루오로벤조푸란-3-일)-4-(5-메틸-5H-[1,3]디옥솔로[4,5-f]인돌-7-일)피롤-2,5-디온 ("9-ING-41")의 용매화물 (Solvate) 1, 용매화물 2, 용매화물 3, 용매화물 4, 용매화물 5, 용매화물 6, 용매화물 7, 용매화물 8, 또는 용매화물 9인 고체 형태에 관한 것이다. 추가의 다른 측면에서, 본 개시내용은 비정질 3-(5-플루오로벤조푸란-3-일)-4-(5-메틸-5H-[1,3]디옥솔로[4,5-f]인돌-7-일)피롤-2,5-디온 ("9-ING-41")에 관한 것이다.

[0013] 본 개시내용은 또한 9-ING-41의 고체 형태를 제조하는 방법을 제공한다.

[0014] 본 개시내용은 또한 9-ING-41의 고체 형태를 포함하는 제약 조성물, 뿐만 아니라 그의 제조 방법을 제공한다.

[0015] 본 개시내용은 또한 9-ING-41의 개시된 고체 형태의 치료 유효량을 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0016] 도 1은 9-ING-41의 형태 I의 X-선 분말 회절도 (XRPD)를 나타낸다.

도 2는 9-ING-41의 형태 I의 시차 주사 열량측정 (DSC) 프로파일을 나타낸다.

도 3은 9-ING-41의 형태 I의 열중량측정 분석 (TGA) 프로파일을 나타낸다.

도 4는 9-ING-41의 형태 I에 대한 동적 증기 수착 ("DVS") 프로파일을 나타낸다.

도 5는 9-ING-41 용매화물 6의 X-선 분말 회절도 (XRPD)를 나타낸다.

도 6은 9-ING-41 용매화물 6의 열중량측정 분석 (TGA) 프로파일을 나타낸다.

도 7은 9-ING-41 용매화물 7의 X-선 분말 회절도 (XRPD)를 나타낸다.

도 8은 9-ING-41 용매화물 7의 열중량측정 분석 (TGA) 프로파일을 나타낸다.

도 9는 9-ING-41 용매화물 8의 X-선 분말 회절도 (XRPD)를 나타낸다.

도 10은 9-ING-41 용매화물 8의 열중량측정 분석 (TGA) 프로파일을 나타낸다.

도 11은 9-ING-41 용매화물 9의 X-선 분말 회절도 (XRPD)를 나타낸다.

도 12는 9-ING-41 용매화물 9의 열중량측정 분석 (TGA) 프로파일을 나타낸다.

도 13은 9-ING-41 용매화물 3의 X-선 분말 회절도 (XRPD)를 나타낸다.

도 14는 9-ING-41 용매화물 3의 열중량측정 분석 (TGA) 프로파일을 나타낸다.

도 15는 9-ING-41 용매화물 1의 X-선 분말 회절도 (XRPD)를 나타낸다.

도 16은 9-ING-41 용매화물 1의 열중량측정 분석 (TGA) 프로파일을 나타낸다.

도 17은 9-ING-41 용매화물 2의 X-선 분말 회절도 (XRPD)를 나타낸다.

도 18은 9-ING-41 용매화물 2의 열중량측정 분석 (TGA) 프로파일을 나타낸다.

도 19는 9-ING-41 용매화물 4의 X-선 분말 회절도 (XRPD)를 나타낸다.

도 20은 9-ING-41 용매화물 4의 열중량측정 분석 (TGA) 프로파일을 나타낸다.

도 21은 9-ING-41 용매화물 5의 X-선 분말 회절도 (XRPD)를 나타낸다.

도 22는 9-ING-41 용매화물 5의 열중량측정 분석 (TGA) 프로파일을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0017] **발명의 상세한 설명**

[0018] 본 개시내용은 9-ING-41의 고체 형태, 그의 제조 방법 및 고체 상태 형태를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 본 개시내용은 또한 9-ING-41의 기재된 고체 상태 형태의 9-ING-41의 다른 고체 상태 형태, 그의 9-ING-41

염 및 그의 고체 상태 형태로의 전환에 관한 것이다.

[0019] 명칭 "9-ING-41"은 3-(5-플루오로벤조푸란-3-일)-4-(5-메틸-5H-[1,3]디옥솔로[4,5-f]인돌-7-일)피롤-2,5-디온에 대한 또다른 명칭이며, 이는 3-(5-플루오로-1-벤조푸란-3-일)-4-[5-메틸-2H,5H-[1,3]디옥솔로[4,5-f]인돌-7-일]-2,5-디히드로-1H-피롤-2,5-디온에 대한 또다른 명칭이다. 이들 명칭은 본원에서 상호교환가능하게 사용된다.

[0020] 본 개시내용에 따른 9-ING-41의 고체 상태 형태는 화학적 또는 다형체 순도, 유동성, 용해도, 용해 속도, 생체이용률, 형태학 또는 결정 습성, 안정성 - 예컨대 다형체 전환에 관한 화학적 안정성 뿐만 아니라 열 및 기계적 안정성, 탈수에 대한 안정성 및/또는 저장 안정성, 보다 낮은 정도의 흡습성, 낮은 함량의 잔류 용매 및 유리한 가공 및 취급 특징, 예컨대 압축성, 또는 벌크 밀도 중 적어도 1종으로부터 선택되는 유리한 특성을 가질 수 있다.

[0021] 결정 형태는 본원에서 도면"에 나타내어진 바와 같은" 그래프 데이터를 특징으로 하는 것으로 지칭될 수 있다. 이러한 데이터는 예를 들어, 분말 X-선 회절도 (XRPD), 시차 주사 열량측정 (DSC) 온도기록도, 열중량측정 분석 (TGA) 프로파일, 및 동적 증기 수착 프로파일 (DVS)을 포함한다. 관련 기술분야에 널리 공지된 바와 같이, 그래프 데이터는 반드시 수치 값 또는 피크 위치 단독을 참조로 기재될 수는 없는 각각의 고체 상태 형태를 추가로 한정하는 추가의 기술적 정보를 잠재적으로 제공한다. 따라서, 본원의 도면에서 그래프 데이터를 언급하는 경우, 용어 "실질적으로 …에 나타내어진 바와 같은"은 반드시 본원에 나타내어진 것들과 동일하지는 않지만, 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 고려되는 경우, 실험 오차 또는 편차의 한계 내에 해당하는 패턴을 의미한다. 통상의 기술자는 용이하게 본원의 도면에서의 그래프 데이터를 미지의 결정 형태에 대해 생성된 그래프 데이터와 비교하고, 2개의 세트의 그래프 데이터가 동일한 결정 형태 또는 2개의 상이한 결정 형태를 특징규명하고 있는지 여부를 확인할 수 있을 것이다.

[0022] 고체, 결정질 형태는 본원에서 "다형체적으로 순수한" 또는 "임의의 다른 형태가 실질적으로 없는"으로 지칭될 수 있다. 이 맥락에서 본원에 사용된 바와 같은 표현 "임의의 다른 형태가 실질적으로 없는"은 고체 형태가 예를 들어, XRPD에 의해 측정된 바와 같이, 약 20% 이하, 약 10% 이하, 약 5% 이하, 약 2% 이하, 약 1% 이하, 또는 0%의 대상 화합물의 임의의 다른 형태를 함유함을 의미하는 것으로 이해될 것이다. 따라서, 임의의 다른 고체 형태가 실질적으로 없는 것으로서 본원에 기재된 9-ING-41의 고체 형태는 약 80% (w/w) 초과, 약 90% (w/w) 초과, 약 95% (w/w) 초과, 약 98% (w/w) 초과, 약 99% (w/w) 초과, 또는 약 100%의 9-ING-41의 대상 고체 형태를 함유하는 것으로 이해될 것이다. 따라서, 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 9-ING-41의 기재된 고체 형태는 약 1% 내지 약 20% (w/w), 약 5% 내지 약 20% (w/w), 또는 약 5% 내지 약 10% (w/w)의 9-ING-41의 1종 이상의 다른 고체 형태를 함유할 수 있다.

[0023] 본원에 사용된 바와 같이, 달리 언급되지 않는다면, 본원에서 보고된 XRPD 피크는 CuK_{α} 방사선, λ = 1.5419Å을 사용하여 측정된다.

[0024] 수식어 "약"은 2개의 종점의 절대값에 의해 한정되는 범위를 개시하는 것으로 간주되어야 한다. 예를 들어, 표현 "약 2 내지 약 4"는 또한 범위 "2 내지 4"를 개시한다. 단일 수를 수식하기 위해 사용되는 경우, 용어 "약"은 지시된 수의 더하기 또는 빼기 10%를 지칭하며, 지시된 수를 포함한다. 예를 들어, "약 10%"는 9% 내지 11%의 범위를 지시하며, "약 1"은 0.9 내지 1.1을 의미한다.

[0025] 본원에 사용된 바와 같은 및 달리 지시되지 않는다면, 용어 "용매화물"은 결정 구조에서 용매를 혼입하는 결정 형태를 지칭한다. 용매가 물인 경우, 용매화물은 종종 "수화물"로 지칭된다. 용매화물에서 용매는 화학량론적 또는 비-화학량론적 양으로 존재할 수 있다.

[0026] 일부 측면에서, 본 개시내용은 9-ING-41의 고체 형태에 관한 것이다.

[0027] 일부 측면에서, 고체 형태는 9-ING-41의 결정질 형태 I이다. 다른 측면에서, 고체 형태는 9-ING-41의 임의의 다른 고체 형태가 실질적으로 없는 9-ING-41의 결정질 형태 I이다. 9-ING-41의 결정질 형태 I은 실질적으로 도 1에 나타내어진 바와 같은 XRPD를 나타낸다.

[0028] 도 1에 나타내어진 9-ING-41의 결정질 형태 I의 XRPD는 표 1에 나타내어진 바와 같은 반사 각도 (도 2-세타 ± 0.2 도 2-세타), 라인 간격 (d 값), 및 상대 강도를 포함한다:

[0029] <표 1> 형태 I에 대한 XRPD 데이터

각도 (도 2-세타 ± 0.2 도 2-세타)	d 값 (Å)	상대 강도
5.461	16.16975	100.0%
9.416	9.38533	20.7%
10.349	8.54114	23.7%
10.974	8.05618	6.6%
11.765	7.51587	17.0%
13.106	6.74962	7.0%
13.424	6.59055	18.6%
14.306	6.18633	16.7%
14.581	6.07025	10.5%
15.113	5.85758	10.9%
15.307	5.78371	29.5%
15.559	5.69074	6.8%
16.093	5.50294	12.2%
16.341	5.41993	14.2%
16.547	5.35309	31.1%
17.724	5.00004	32.1%
18.375	4.82450	34.3%
18.947	4.68011	28.9%
19.237	4.61024	4.3%
20.216	4.38912	41.6%
20.419	4.34578	62.7%
20.666	4.29443	48.7%
20.845	4.25806	47.4%
21.604	4.11002	13.6%

[0030]

각도 (도 2-세타 ± 0.2 도 2-세타)	d 값 (Å)	상대 강도
22.147	4.01053	82.3%
22.647	3.92307	19.0%
23.343	3.80769	10.5%
23.704	3.75046	10.7%
24.256	3.66640	1.9%
24.699	3.60160	72.4%
25.111	3.54342	31.8%
25.356	3.50981	5.0%
25.797	3.45074	14.8%
26.162	3.40351	9.4%
26.337	3.38123	39.7%
26.827	3.32057	8.6%
27.398	3.25269	9.2%
27.576	3.23208	18.3%
29.072	3.06903	18.4%
29.334	3.04220	29.5%
30.054	2.97095	3.2%
30.680	2.91180	4.0%
31.509	2.83706	3.7%
31.724	2.81826	7.5%
32.185	2.77896	4.8%
32.205	2.77725	4.6%
33.069	2.70665	3.1%
33.498	2.67296	3.9%
34.331	2.60998	3.2%
36.524	2.45820	3.6%
37.276	2.41031	3.1%
38.935	2.31133	2.3%

[0031]

각도 (도 2-세타 ± 0.2 도 2-세타)	d 값 (Å)	상대 강도
39.265	2.29266	3.6%
39.574 °	2.27544	2.0%

[0032]

[0033] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 9-ING-41의 결정질 형태 I은 표 1에 열거된 각도 중 하나에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 측면에서, 9-ING-41의 결정질 형태 I은 상기 표 1에 열거된 각도 중 하나에서 1개 초과의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 측면에서, 9-ING-41의 결정질 형태 I은 상기 표 1에 열거된 각도로부터 선택되는 2개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 측면에서, 9-ING-41의 결정질 형태 I은 상기 표 1에 열거된 각도로부터 선택되는 3개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 측면에서, 9-ING-41의 결정질 형태 I은 상기 표 1에 열거된 각도로부터 선택되는 4개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 측면에서, 9-ING-41의 결정질 형태 I은 상기 표 1에 열거된 각도로부터 선택되는 5개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 측면에서, 9-ING-41의 결정질 형태 I은 상기 표 1에 열거된 각도로부터 선택되는 6개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 측

면에서, 9-ING-41의 결정질 형태 I은 상기 표 1에 열거된 각도로부터 선택되는 7개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 측면에서, 9-ING-41의 결정질 형태 I은 상기 표 1에 열거된 각도로부터 선택되는 8개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 측면에서, 9-ING-41의 결정질 형태 I은 상기 표 1에 열거된 각도로부터 선택되는 9개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 측면에서, 9-ING-41의 결정질 형태 I은 상기 표 1에 열거된 각도로부터 선택되는 10개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 측면에서, 9-ING-41의 결정질 형태 I은 상기 표 1에 열거된 각도로부터 선택되는 10개 초과의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0034] 일부 실시양태에서, 9-ING-41의 결정질 형태 I은 5.5 도 ± 0.2 도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 9-ING-41의 결정질 형태 I은 20.4, 22.1, 및 24.7 도 ± 0.2 도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 9-ING-41의 결정질 형태 I은 17.7, 18.4, 18.9, 및 20.8 도 ± 0.2 도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 추가의 다른 실시양태에서, 9-ING-41의 결정질 형태 I은 5.5, 9.4, 11.8, 13.4, 15.3, 24.7, 및 29.3 도 ± 0.2 도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0035] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 9-ING-41의 결정질 형태 I은 5.5, 9.4, 11.8, 13.4, 15.3, 17.7, 18.4, 18.9, 20.4, 20.8, 22.1, 24.7, 및 29.3 도 ± 0.2 도 2-세타 중 3개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 9-ING-41의 결정질 형태 I은 5.5, 9.4, 11.8, 13.4, 15.3, 17.7, 18.4, 18.9, 20.4, 20.8, 22.1, 24.7, 및 29.3 도 ± 0.2 도 2-세타 중 4개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 9-ING-41의 결정질 형태 I은 5.5, 9.4, 11.8, 13.4, 15.3, 17.7, 18.4, 18.9, 20.4, 20.8, 22.1, 24.7, 및 29.3 도 ± 0.2 도 2-세타 중 5개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 9-ING-41의 결정질 형태 I은 5.5, 9.4, 11.8, 13.4, 15.3, 17.7, 18.4, 18.9, 20.4, 20.8, 22.1, 24.7, 및 29.3 도 ± 0.2 도 2-세타 중 6개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 9-ING-41의 결정질 형태 I은 5.5, 9.4, 11.8, 13.4, 15.3, 17.7, 18.4, 18.9, 20.4, 20.8, 22.1, 24.7, 및 29.3 도 ± 0.2 도 2-세타 중 7개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0036] 9-ING-41의 결정질 형태 I은 실질적으로 도 2에 나타내어진 바와 같은 DSC 온도기록도를 특징으로 할 수 있다. 도 2가 나타내는 바와 같이, 9-ING-41의 결정질 형태 I은 10℃/분의 속도에서 가열되는 경우, 226.75℃의 피크 개시 온도, 및 76.29 J/g의 용융의 엔탈피로, 228.00℃에서 흡열성 피크를 생성하였다. 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 9-ING-41의 결정질 형태 I은 약 228℃에서 흡열성 피크를 포함하는 DSC 온도기록도를 특징으로 한다. 본 개시내용의 다른 실시양태에서, 9-ING-41의 결정질 형태 I은 약 76 J/g의 용융의 DSC 엔탈피를 특징으로 한다.

[0037] 9-ING-41의 결정질 형태 I은 10℃/분의 속도에서 가열되는 경우, 실질적으로 도 3에 나타내어진 바와 같은 TGA 프로파일을 특징으로 할 수 있다. 도 3이 나타내는 바와 같이, 9-ING-41의 결정질 형태 I은 10℃/분의 속도에서 가열되는 경우, 약 150℃ 내지 약 235℃에서 가열 시 그의 중량의 약 1%를 소실하였다.

[0038] 9-ING-41의 결정질 형태 I은 실질적으로 도 4에 나타내어진 바와 같은 DVS 프로파일을 특징으로 할 수 있다. 도 4가 나타내는 바와 같이, 9-ING-41의 결정질 형태 I은 80% 상대 습도에서 약 0.23 중량%를 획득하였다.

[0039] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 9-ING-41의 결정질 형태 I은 5.5, 9.4, 11.8, 13.4, 15.3, 17.7, 18.4, 18.9, 20.4, 20.8, 22.1, 24.7, 및 29.3 도 ± 0.2 도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴, 및 10℃/분의 속도에서 가열되는 경우, 약 228℃에서 흡열성 피크를 포함하는 DSC 온도기록도를 특징으로 한다.

[0040] 본 개시내용의 다른 측면에서, 9-ING-41의 고체 형태는 용매화물이다. 바람직한 측면에서, 9-ING-41의 고체 형태는 용매화물 6이다. 다른 측면에서, 고체 형태는 9-ING-41의 임의의 다른 고체 형태가 실질적으로 없는 9-ING-41 용매화물 6이다. 9-ING-41 용매화물 6은 실질적으로 도 5에 나타내어진 바와 같은 XRPD를 특징으로 할 수 있다.

[0041] 도 5에 나타내어진 9-ING-41 용매화물 6의 XRPD는 표 2에 나타내어진 반사 각도 (도 2-세타 ± 0.2 도 2-세타), 라인 간격 (d 값), 및 상대 강도를 포함한다:

[0042] <표 2> 용매화물 6에 대한 XRPD 데이트

각도 (도 2-세타) ± 0.2 도 2-세타	d 값 (Å)	상대 강도
8.305	10.63811	100.0%
9.916	8.91255	2.2%
11.350	7.78956	3.1%
12.507	7.07151	0.3%
14.710	6.01731	3.7%
15.486	5.71749	1.1%
16.692	5.30693	18.2%
17.342	5.10937	0.6%
18.425	4.81139	1.5%
19.220	4.61413	0.9%
20.360	4.35829	0.2%
21.533	4.12347	0.5%
21.957	4.04491	1.6%
22.233	3.99520	3.7%
22.786	3.89955	0.8%
23.570	3.77161	1.6%
23.871	3.72463	0.1%
24.130	3.68525	0.4%
24.613	3.61398	8.2%
25.163	3.53632	2.9%
25.996	3.42482	0.8%
26.479	3.36346	0.3%
27.167	3.27980	1.0%
27.764	3.21065	0.7%
28.151	3.16739	0.2%

[0043]

각도 (도 2-세타) ± 0.2 도 2-세타	d 값 (Å)	상대 강도
29.079	3.06829	0.1%
29.885	2.98741	0.3%
30.420	2.93602	0.8%
30.989	2.88344	0.7%
31.318	2.85389	0.1%
31.942	2.79951	0.1%
32.308	2.76869	0.3%
33.247	2.69257	0.2%
33.878	2.64385	0.3%
34.609	2.58964	0.2%
37.394	2.40295	0.2%
38.298	2.34830	0.2%
39.130	2.30026	0.1%

[0044]

[0045] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 9-ING-41 용매화물 6은 상기 표 2에 열거된 각도 중 하나에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다).

[0046] 일부 실시양태에서, 9-ING-41 용매화물 6은 8.3 도 ± 0.2 도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 9-ING-41 용매화물 6은 8.3, 14.7, 16.7, 22.2, 및 24.6 도 ± 0.2 도 2-세타로부터 선택되는 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0047] 9-ING-41 용매화물 6은 실질적으로 도 6에 나타내어진 바와 같은 TGA 프로파일을 특징으로 할 수 있다. 도 6이 나타내는 바와 같이, 용매화물 6은 10℃/분의 속도에서 가열되는 경우, 120℃ 내지 150℃에서 가열 시 대략 4.5 중량%를 소실하였다.

[0048] 본 개시내용의 다른 측면에서, 고체 형태는 9-ING-41 용매화물 7이다. 다른 측면에서, 고체 형태는 9-ING-41의 임의의 다른 고체 형태가 실질적으로 없는 9-ING-41 용매화물 7이다. 9-ING-41 용매화물 7은 실질적으로 도 7에 나타내어진 바와 같은 XRPD를 특징으로 할 수 있다.

[0049] 도 7에 나타내어진 9-ING-41 용매화물 7의 XRPD는 표 3에 나타내어진 반사 각도 (도 2-세타 ± 0.2 도 2-세타), 라인 간격 (d 값), 및 상대 강도를 포함한다:

[0050] <표 3> 용매화물 7에 대한 XRPD 데이터

각도 (도 2-세타 ± 0.2 도 2-세타)	d 값 (Å)	상대 강도
8.203	10.77038	100.0%
9.805	9.01312	0.2%
11.160	7.92223	0.6%
14.749	6.00130	0.7%
15.595	5.67774	0.5%
16.475	5.37619	24.7%
18.169	4.87864	1.0%
18.569	4.77460	0.1%
19.087	4.64603	0.2%
21.753	4.08233	0.3%
22.112	4.01691	0.7%
22.478	3.95231	0.0%
23.388	3.80053	0.3%
24.291	3.66119	0.5%
24.649	3.60891	2.2%
24.844	3.58089	6.9%
25.616	3.47472	0.1%
26.159	3.40390	0.4%
27.370	3.25590	0.4%
30.821	2.89875	0.2%
31.289	2.85649	0.3%

[0052]

[0053] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 9-ING-41 용매화물 7은 상기 표 3에 열거된 각도 중 하나에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0054] 일부 실시양태에서, 9-ING-41 용매화물 7은 8.2 도 ± 0.2 도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징을 한다. 다른 실시양태에서, 9-ING-41 용매화물 6은 8.2, 16.5, 24.6, 및 24.8 도 ± 0.2 도 2-세타로부터 선택되는 1, 2, 3, 또는 4개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0055] 9-ING-41 용매화물 7은 10℃/분의 속도에서 가열되는 경우, 실질적으로 도 8에 나타내어진 바와 같은 TGA 프로파일을 특징으로 할 수 있다. 도 8이 나타내는 바와 같이, 용매화물 7은 10℃/분의 속도에서 가열되는 경우, 100℃ 내지 160℃에서 가열 시 대략 5 중량%를 소실하였다.

[0056] 본 개시내용의 다른 측면에서, 9-ING-41의 고체 형태는 9-ING-41 용매화물 8이다. 다른 측면에서, 고체 형태는 9-ING-41의 임의의 다른 고체 형태가 실질적으로 없는 9-ING-41 용매화물 8이다. 9-ING-41 용매화물 8은 실질적으로 도 9에 나타내어진 바와 같은 XRPD를 특징으로 할 수 있다.

[0057] 도 9에 나타내어진 9-ING-41 용매화물 8의 XRPD는 표 4에 나타내어진 반사 각도 (도 2-세타 ± 0.2 도 2-세타), 라인 간격 (d 값), 및 상대 강도를 포함한다:

[0058] <표 4> 용매화물 8에 대한 XRPD 데이터

각도 (도 2-세타 ± 0.2 도 2-세타)	d 값 (Å)	상대 강도
6.208	14.22674	100.0%
8.243	10.71793	4.6%
9.003	9.81441	2.5%
11.529	7.66953	47.7%
12.499	7.07640	17.4%
12.882	6.86687	12.8%
14.339	6.17192	2.1%
15.049	5.88248	36.7%
15.939	5.55574	1.2%
16.568	5.34634	37.0%
18.130	4.88916	19.1%
18.407	4.81608	3.2%
18.826	4.70985	74.8%
19.448	4.56070	9.7%
20.575	4.31325	1.5%
20.933	4.24036	1.4%
21.825	4.06900	19.8%
22.448	3.95741	29.3%
22.699	3.91418	3.1%
23.404	3.79793	1.7%
24.406	3.64422	20.4%
24.841	3.58131	10.7%
25.238	3.52590	79.1%
25.939	3.43227	21.7%
26.574	3.35162	2.6%

[0059]

각도 (도 2-세타 ± 0.2 도 2-세타)	d 값 (Å)	상대 강도
27.201	3.27574	44.0%
28.480	3.13151	3.8%
30.006	2.97567	6.5%
30.899	2.89167	6.8%
31.903	2.80289	1.1%
32.717	2.73495	2.1%
34.733	2.58073	1.6%
35.199	2.54762	1.2%
37.392	2.40307	3.4%
38.470	2.33820	2.3%

[0060]

[0061] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 9-ING-41 용매화물 8은 상기 표 4에 열거된 각도 중 하나에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0062] 일부 실시양태에서, 9-ING-41 용매화물 8은 6.2 도 ± 0.2 도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 9-ING-41 용매화물 8은 6.2, 11.5, 12.5, 12.9, 15.0, 16.6, 18.8, 21.8, 25.2, 및 27.2 ± 0.2 도 2-세타로부터 선택되는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0063] 9-ING-41 용매화물 8은 실질적으로 도 10에 나타내어진 바와 같은 TGA 프로파일을 특징을 할 수 있다. 도 10이 나타내는 바와 같이, 용매화물 8은 10℃/분의 속도에서 가열되는 경우, 90℃ 내지 120℃에서 가열 시 대략 11.25 중량%를 소실하였고, 그 후 130℃ 내지 150℃에서 가열 시 추가의 2.5 중량%를 소실하였다.

[0064] 본 개시내용의 다른 측면에서, 9-ING-41의 고체 형태는 9-ING-41 용매화물 9이다. 다른 측면에서, 고체 형태는 9-ING-41의 임의의 다른 고체 형태가 실질적으로 없는 9-ING-41 용매화물 9이다. 9-ING-41 용매화물 9는 실질적으로 도 11에 나타내어진 바와 같은 XRPD를 특징으로 할 수 있다.

[0065] 도 11에 나타내어진 9-ING-41 용매화물 9의 XRPD는 하기 표 5에 나타내어진 반사 각도 (도 2-세타 ± 0.2 도 2-세타), 라인 간격 (d 값), 및 상대 강도를 포함한다:

[0066] <표 5> 용매화물 9에 대한 XRPD 데이터

각도 (도 2-세타 ± 0.2 도 2-세타)	d 값 (Å)	상대 강도
7.235	12.20810	100.0%
10.120	8.73340	1.9%
11.843	7.46678	1.9%
14.038	6.30387	1.0%
14.541	6.08681	9.8%
15.678	5.64765	12.1%
16.405	5.39902	8.3%
18.971	4.67421	10.6%
19.686	4.50594	1.5%
20.099	4.41431	1.0%
20.441	4.34123	0.5%
22.404	3.96516	12.5%
23.484	3.78519	1.9%
23.871	3.72462	3.0%
24.192	3.67590	3.8%
24.794	3.58802	1.5%
25.165	3.53604	4.3%
26.211	3.39727	4.9%
26.899	3.31189	3.6%
28.259	3.15550	1.5%
29.357	3.03992	3.2%
30.272	2.95011	0.5%

[0067]

[0068] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 9-ING-41 용매화물 9는 상기 표 5에 열거된 각도 중 하나에서의 피크를 포함

하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다).

[0069] 일부 실시양태에서, 9-ING-41 용매화물 9는 7.2 도 ± 0.2 도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 9-ING-41 용매화물 9는 7.2, 14.5, 15.7, 19.0, 22.4, 25.2, 및 26.2 ± 0.2 도 2-세타로부터 선택되는 1, 2, 3, 4, 5, 6개, 또는 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0070] 9-ING-41 용매화물 9는 10℃/분의 속도에서 가열되는 경우, 실질적으로 도 12에 나타내어진 바와 같은 TGA 프로파일을 특징으로 할 수 있다. 도 12가 나타내는 바와 같이, 용매화물 9는 10℃/분의 속도에서 가열되는 경우, 100℃ 내지 160℃에서 가열 시 대략 7.5 중량%를 소실하였다.

[0071] 본 개시내용의 다른 측면에서, 9-ING-41의 고체 형태는 9-ING-41 용매화물 3이다. 다른 측면에서, 고체 형태는 9-ING-41의 임의의 다른 고체 형태가 실질적으로 없는 9-ING-41 용매화물 3이다. 9-ING-41 용매화물 3은 실질적으로 도 13에 나타내어진 바와 같은 XRPD를 특징으로 할 수 있다.

[0072] 도 13에 나타내어진 9-ING-41 용매화물 3의 XRPD는 표 6에 나타내어진 반사 각도 (도 2-세타 ± 0.2 도 2-세타), 라인 간격 (d 값), 및 상대 강도를 포함한다:

[0073] <표 6> 용매화물 3에 대한 XRPD 데이터

각도 (도 2-세타 ± 0.2 도 2-세타)	d 값 (Å)	상대 강도
8.042	10.98464	100.0%
9.790	9.02769	2.3%
10.732	8.23722	1.5%
11.042	8.00621	5.8%
12.492	7.08006	0.6%
14.419	6.13794	0.8%
14.620	6.05420	9.0%
15.299	5.78669	2.9%
16.166	5.47837	10.1%
16.300	5.43373	9.7%
17.097	5.18200	0.8%
17.851	4.96496	2.5%
18.400	4.81788	0.6%
18.976	4.67296	3.5%
19.521	4.54378	0.3%
20.301	4.37095	0.8%
20.984	4.23009	0.5%
21.273	4.17339	4.3%
21.721	4.08828	16.8%
22.221	3.99739	1.2%
22.627	3.92661	1.7%
23.031	3.85859	8.7%
23.415	3.79622	0.9%
23.652	3.75862	0.4%
24.279	3.66306	32.6%

[0074]

각도 (도 2-세타 ± 0.2 도 2-세타)	d 값 (Å)	상대 강도
25.172	3.53505	1.1%
25.893	3.43825	6.1%
26.597	3.34881	0.4%
27.003	3.29932	4.6%
27.712	3.21656	0.7%
28.879	3.08910	0.7%
29.145	3.06149	1.6%
29.477	3.02780	0.3%
30.133	2.96340	4.9%
30.311	2.94641	2.5%
30.878	2.89351	0.9%
31.866	2.80603	0.3%
32.345	2.76560	0.4%
32.608	2.74392	0.8%
33.183	2.69761	0.8%
33.853	2.64578	0.4%
34.569	2.59257	0.3%

[0075]

[0076] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 9-ING-41 용매화물 3은 상기 표 6에 열거된 각도 중 하나에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0077] 일부 실시양태에서, 9-ING-41 용매화물 3은 8.0 도 ± 0.2 도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다). 다른 실시양태에서, 9-ING-41 용매화물 3은 8.0, 14.6, 16.2, 16.3, 21.7, 23.0, 24.3, 및 25.9 ± 0.2 도 2-세타로부터 선택되는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0078] 9-ING-41 용매화물 3은 10℃/분의 속도에서 가열되는 경우, 실질적으로 도 14에 나타내어진 바와 같은 TGA 프로파일을 특징으로 할 수 있다. 도 14가 나타내는 바와 같이, 용매화물 3은 10℃/분의 속도에서 가열되는 경우 100℃ 내지 140℃에서 가열 시 대략 5.7 중량%를 소실하였다.

[0079] 본 개시내용의 다른 측면에서, 9-ING-41의 고체 형태는 9-ING-41 용매화물 1이다. 다른 측면에서, 고체 형태는 9-ING-41의 임의의 다른 고체 형태가 실질적으로 없는 9-ING-41 용매화물 1이다. 9-ING-41 용매화물 1은 실질적으로 도 15에 나타내어진 바와 같은 XRPD를 특징으로 할 수 있다.

[0080] 도 15에 나타내어진 9-ING-41 용매화물 1의 XRPD는 하기 표 7에 나타내어진 반사 각도 (도 2-세타 ± 0.2 도 2-세타), 라인 간격 (d 값), 및 상대 강도를 포함한다:

[0081] <표 7> 용매화물 1에 대한 XRPD 데이터

각도 (도 2-세타 ± 0.2 도 2-세타)	d 값 (Å)	상대 강도
5.321	16.59363	25.3%
7.240	12.20007	100.0%
8.083	10.92932	10.9%
10.070	8.77715	5.7%
11.036	8.01089	20.5%
12.042	7.34390	11.7%
14.576	6.07233	38.9%
14.786	5.98655	39.8%
15.644	5.65995	34.6%
16.408	5.39826	11.9%
18.968	4.67504	11.7%
21.620	4.10708	12.2%
22.339	3.97657	33.8%
23.793	3.73663	12.5%
26.079	3.41415	16.2%
29.268	3.04898	14.6%

[0082]

[0083] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 9-ING-41 용매화물 1은 상기 표 7에 열거된 각도 중 하나에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0084] 일부 실시양태에서, 9-ING-41 용매화물 1은 7.2 도 ± 0.2 도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 9-ING-41 용매화물 1은 7.2, 11.0, 14.6, 14.8, 15.6, 및 22.3 ± 0.2 도 2-세타로부터 선택되는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0085] 9-ING-41 용매화물 1은 10℃/분의 속도에서 가열되는 경우, 실질적으로 도 16에 나타내어진 바와 같은 TGA 프로파일을 특징으로 할 수 있다. 도 16이 나타내는 바와 같이, 용매화물 1은 10℃/분의 속도에서 가열되는 경우, 80℃ 내지 160℃에서 가열 시 대략 7.5 중량%를 소실하였다.

[0086] 본 개시내용의 다른 측면에서, 9-ING-41의 고체 형태는 9-ING-41 용매화물 2이다. 다른 측면에서, 고체 형태는 9-ING-41의 임의의 다른 고체 형태가 실질적으로 없는 9-ING-41 용매화물 2이다. 9-ING-41 용매화물 2는 실질적으로 도 17에 나타내어진 바와 같은 XRPD를 특징으로 할 수 있다.

[0087] 도 17에 나타내어진 9-ING-41 용매화물 2의 XRPD는 하기 표 8에 나타내어진 반사 각도 (도 2-세타 ± 0.2 도 2-세타), 라인 간격 (d 값), 및 상대 강도를 포함한다:

[0088] <표 8> 용매화물 2에 대한 XRPD 데이터

각도 (도 2-세타 ± 0.2 도 2-세타)	d 값 (Å)	상대 강도
7.257	12.17130	39.4%
7.950	11.11181	100.0%
9.069	9.74359	29.4%
10.120	8.73398	49.9%
11.446	7.72466	15.6%
11.813	7.48553	10.8%
12.770	6.92647	10.2%
13.406	6.59952	7.1%
13.901	6.36563	6.2%
14.577	6.07180	8.8%
15.226	5.81446	3.9%
15.682	5.64641	17.6%
16.391	5.40361	30.8%
16.610	5.33285	24.6%
17.178	5.15789	12.7%
17.548	5.05001	11.8%
17.779	4.98467	27.0%
18.350	4.83103	3.2%
18.745	4.73009	18.5%
19.098	4.64348	61.1%
19.307	4.59362	35.4%
19.668	4.50998	16.2%
20.254	4.38083	12.8%
21.332	4.16186	32.5%
21.739	4.08487	7.0%

[0089]

각도 (도 2-세타 ± 0.2 도 2-세타)	d 값 (Å)	상대 강도
21.948	4.04641	5.9%
22.372	3.97073	15.4%
23.460	3.78890	11.7%
23.696	3.75177	15.2%
24.214	3.67262	45.0%
25.025	3.55546	25.3%
25.831	3.44628	15.8%
26.110	3.41016	14.9%
26.302	3.38570	8.4%
26.952	3.30549	5.9%
27.600	3.22931	20.9%
28.074	3.17587	6.5%
28.682	3.10992	4.0%
29.255	3.05027	4.3%
32.325	2.76722	5.7%
33.186	2.69743	3.2%
37.798	2.37819	4.5%

[0090]

[0091] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 9-ING-41 용매화물 2는 상기 표 8에 열거된 각도 중 하나에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0092] 일부 실시양태에서, 9-ING-41 용매화물 2는 8.0 도 ± 0.2 도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 9-ING-41 용매화물 2는 7.3, 8.0, 9.1, 10.1, 19.1, 19.3, 21.3, 및 24.2 ± 0.2 도 2-세타로부터 선택되는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0093] 9-ING-41 용매화물 2는 10℃/분의 속도에서 가열되는 경우, 실질적으로 도 18에 나타내어진 바와 같은 TGA 프로파일을 특징으로 할 수 있다. 도 18이 나타내는 바와 같이, 용매화물 1은 10℃/분의 속도에서 가열되는 경우, 90℃ 내지 150℃에서 가열 시 대략 6 중량%를 소실하였다.

[0094] 본 개시내용의 다른 측면에서, 9-ING-41의 고체 형태는 9-ING-41 용매화물 4이다. 다른 측면에서, 고체 형태는 9-ING-41의 임의의 다른 고체 형태가 실질적으로 없는 9-ING-41 용매화물 4이다. 9-ING-41 용매화물 4는 실질적으로 도 19에 나타내어진 바와 같은 XRPD를 특징으로 할 수 있다.

[0095] 도 19에 나타내어진 9-ING-41 용매화물 4의 XRPD는 하기 표 9에 나타내어진 반사 각도 (도 2-세타 ± 0.2 도 2-세타), 라인 간격 (d 값), 및 상대 강도를 포함한다:

[0096] <표 9> 용매화물 4에 대한 XRPD 데이터

각도 (도 2-세타 ± 0.2 도 2-세타)	d 값 (Å)	상대 강도
6.648	13.28468	29.8%
8.803	10.03701	29.7%
9.774	9.04171	81.2%
10.065	8.78084	95.7%
10.912	8.10167	63.9%
12.352	7.16027	50.1%
12.903	6.85559	37.0%
16.485	5.37310	26.2%
17.284	5.12629	48.7%
18.260	4.85468	35.1%
18.536	4.78289	27.8%
19.019	4.66253	36.7%
19.623	4.52033	30.9%
20.291	4.37303	50.9%
20.867	4.25362	80.8%
21.220	4.18366	100.0%
21.939	4.04809	32.9%
22.570	3.93635	71.8%
23.370	3.80335	42.5%
24.098	3.69002	25.0%
24.850	3.58013	34.9%
25.301	3.51726	23.9%
26.139	3.40641	30.4%
28.080	3.17525	24.8%

[0097]

[0098] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 9-ING-41 용매화물 4는 상기 표 9에 열거된 각도 중 하나에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0099] 일부 실시양태에서, 9-ING-41 용매화물 4는 21.2 도 ± 0.2 도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 9-ING-41 용매화물 4는 9.8, 10.1, 10.9, 17.3, 20.9, 21.2, 및 22.6 ± 0.2 도 2-세타로부터 선택되는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0100] 9-ING-41 용매화물 4는 10℃/분의 속도에서 가열되는 경우, 실질적으로 도 20에 나타내어진 바와 같은 TGA 프로파일을 특징으로 할 수 있다. 도 20이 나타내는 바와 같이, 용매화물 4는 10℃/분의 속도에서 가열되는 경우, 60℃ 내지 160℃에서 가열 시 대략 4.5 중량%를 소실하였다.

[0101] 본 개시내용의 다른 측면에서, 9-ING-41의 고체 형태는 9-ING-41 용매화물 5이다. 다른 측면에서, 고체 형태는 9-ING-41의 임의의 다른 고체 형태가 실질적으로 없는 9-ING-41 용매화물 5이다. 9-ING-41 용매화물 5는 실질적으로 도 21에 나타내어진 바와 같은 XRPD를 특징으로 할 수 있다.

[0102] 도 21에 나타내어진 9-ING-41 용매화물 5의 XRPD는 하기 표 10에 나타내어진 반사 각도 (도 2-세타 ± 0.2 도 2-세타), 라인 간격 (d 값), 및 상대 강도를 포함한다:

[0103] <표 10> 용매화물 5에 대한 XRPD 데이터

각도 (도 2-세타 ± 0.2 도 2-세타)	d 값 (Å)	상대 강도
5.447	16.20985	10.4%
8.102	10.90342	100.0%
9.967	8.86726	4.1%
10.329	8.55723	0.6%
11.247	7.86076	4.6%
12.549	7.04818	0.9%
14.778	5.98979	9.2%
15.063	5.87698	1.5%
16.340	5.42038	19.6%
16.517	5.36276	4.3%
16.846	5.25883	2.4%
17.345	5.10862	1.1%
18.101	4.89690	2.0%
19.252	4.60649	2.0%
20.428	4.34393	0.7%
20.809	4.26528	0.6%
21.299	4.16830	2.7%
21.583	4.11410	12.5%
22.107	4.01775	5.1%
22.259	3.99069	2.1%
22.534	3.94256	2.1%
22.959	3.87051	2.0%
23.617	3.76420	1.2%
24.044	3.69818	19.2%
24.645	3.60941	4.2%
24.893	3.57398	2.2%

[0104]

각도 (도 2-세타 ± 0.2 도 2-세타)	d 값 (Å)	상대 강도
25.329	3.51351	0.9%
25.495	3.49101	0.9%
26.133	3.40721	0.7%
26.671	3.33965	2.3%
27.275	3.26706	1.9%
28.052	3.17827	1.1%
28.996	3.07689	0.9%
29.322	3.04346	0.5%
30.051	2.97125	2.8%
31.481	2.83952	0.9%

[0105]

[0106] 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 9-ING-41 용매화물 5는 상기 표 10에 열거된 각도 중 하나에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0107] 일부 실시양태에서, 9-ING-41 용매화물 5는 8.1 도 ± 0.2 도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 9-ING-41 용매화물 4는 5.4, 8.1, 14.8, 16.3, 21.6, 및 24.0 ± 0.2 도 2-세타로부터 선택되는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0108] 9-ING-41 용매화물 5는 10℃/분의 속도에서 가열되는 경우, 실질적으로 도 22에 나타내어진 바와 같은 TGA 프로파일을 특징으로 할 수 있다. 도 22가 나타내는 바와 같이, 용매화물 1은 10℃/분의 속도에서 가열되는 경우, 115℃ 내지 130℃에서 가열 시 대략 2.5 중량%를 소실하였다.

[0109] 일부 측면에서, 본 개시내용은 비정질 9-ING-41에 관한 것이다. 비정질 9-ING-41은 XRPD 회절도에서 구별가능한 피크의 부재를 특징으로 한다.

[0110] 일부 측면에서, 본 개시내용은 9-ING-41의 개시된 고체 형태를 제조하는 방법에 관한 것이다. 일부 측면에서, 방법은 용매 또는 용매의 혼합물에 용해된 9-ING-41의 용액을 농축시키는 것을 포함한다.

[0111] 일부 측면에서, 본 개시내용은 9-ING-41의 결정질 형태 I을 제조하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 방법은 에틸 아세테이트/디클로로메탄/석유 에테르의 혼합물에 용해된 9-ING-41의 용액을 농축시키는 (예를 들어 진공에서 또는 증발을 통해) 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 에틸 아세테이트 대 디클로로메탄 대 석유 에테르의 부피의 비는 약 1:1:5이다.

[0112] 다른 실시양태에서, 9-ING-41의 결정질 형태 I을 제조하는 방법은 9-ING-41의 용액을 농축시키는 (예를 들어, 진공에서 또는 증발을 통해) 단계를 포함하며, 여기서, 상기 용액은 에틸 아세테이트; 약 1:1의 부피의 비의 2-프로판올/에틸 아세테이트; 약 1:1의 부피의 비의 2-메틸-1-프로판올/에틸 아세테이트; 약 1:1의 부피의 비의 1-부탄올/에틸 아세테이트; 약 1:1의 부피의 비의 3-메틸부탄올/테트라히드로푸란 (THF); 약 1:1의 부피의 비의 3-메틸부탄올/에틸 아세테이트; 약 1:1의 부피의 비의 THF/물; 약 1:1의 부피의 비의 아세토니트릴/물; 약 1:1의 부피의 비의 메틸 t-부틸 에테르 (MTBE)/에틸 아세테이트; 또는 약 1:1의 부피의 비의 물/에틸 아세테이트 중 9-ING-41의 용액이다.

[0113] 추가의 다른 실시양태에서, 9-ING-41의 결정질 형태 I을 제조하는 방법은 용매화물 1 내지 9 중 1종 이상을, 용매를 제거하고 형태 I을 생성하는 데 충분한 온도에서 및 충분한 시간 동안 가열하는 것을 포함한다.

[0114] 본 개시내용은 또한 9-ING-41 용매화물, 및 특히 용매화물 1 내지 9를 제조하는 방법을 포괄한다. 일부 실시양태에서, 9-ING-41 용매화물 6을 제조하는 방법은 약 1:1의 부피의 비의 에탄올/아세톤, 또는 약 1:1의 부피의 비의 에탄올/에틸 아세테이트 중 9-ING-41의 용액을 농축시키는 (예를 들어, 진공에서 또는 증발을 통해) 단계를 포함한다. 다른 실시양태에서, 9-ING-41 용매화물 6을 제조하는 방법은 9-ING-41 형태 I을 에탄올에서 슬러리화하는 단계를 포함한다.

[0115] 다른 실시양태에서, 9-ING-41 용매화물 7을 제조하는 방법은 약 1:1의 부피의 비의 메탄올/THF; 약 1:1의 부피의 비의 메탄올/아세토니트릴; 약 1:1의 부피의 비의 메탄올/MTBE; 약 1:1의 부피의 비의 메탄올/아세톤; 및 약 1:1의 부피의 비의 메탄올/에틸 아세테이트 중 9-ING-41의 용액을 농축시키는 (예를 들어, 진공에서 또는 증발을 통해) 단계를 포함한다. 다른 실시양태에서, 9-ING-41 용매화물 7을 제조하는 방법은 9-ING-41 형태 I을 메탄올에서 슬러리화하는 단계를 포함한다.

[0116] 다른 실시양태에서, 9-ING-41 용매화물 8을 제조하는 방법은 9-ING-41 형태 I을 에틸 아세테이트에서 슬러리화하는 단계를 포함한다.

[0117] 다른 실시양태에서, 9-ING-41 용매화물 9를 제조하는 방법은 아세톤, 약 1:1의 부피의 비의 아세토니트릴/아세톤; 약 1:1의 부피의 비의 MTBE/아세톤; 또는 약 1:1의 부피의 비의 아세톤/물 중 9-ING-41의 용액을 농축시키는 (예를 들어, 진공에서 또는 증발을 통해) 단계를 포함한다. 다른 실시양태에서, 9-ING-41 용매화물 8을 제조하는 방법은 9-ING-41 형태 I을 아세톤에서 슬러리화하는 단계를 포함한다.

[0118] 다른 실시양태에서, 9-ING-41 용매화물 3을 제조하는 방법은 약 1:1의 부피의 비의 2-메틸-1-프로판올/아세톤; 또는 약 1:1의 부피의 비의 1-부탄올/아세톤 중 9-ING-41의 용액을 농축시키는 (예를 들어, 진공에서 또는 증발을 통해) 단계를 포함한다.

[0119] 다른 실시양태에서, 9-ING-41 용매화물 1을 제조하는 방법은 약 1:1의 부피의 비의 아세톤/에틸 아세테이트 중

9-ING-41의 용액을 농축시키는 (예를 들어, 진공에서 또는 증발을 통해) 단계를 포함한다. 다른 실시양태에서, 9-ING-41 용매화물 2를 제조하는 방법은 약 1:1의 부피의 비의 아세톤/톨루엔 중 9-ING-41의 용액을 농축시키는 단계를 포함한다. 다른 실시양태에서, 9-ING-41 용매화물 4를 제조하는 방법은 약 1:1의 부피의 비의 2-프로판올/THF 중 9-ING-41의 용액을 농축시키는 단계를 포함한다. 다른 실시양태에서, 9-ING-41 용매화물 5를 제조하는 방법은 약 1:1의 부피의 비의 2-프로판올/아세톤 중 9-ING-41의 용액을 농축시키는 단계를 포함한다.

[0120] 본 개시내용은 또한 비정질 9-ING-41을 제조하는 방법을 포괄한다. 일부 실시양태에서, 비정질 9-ING-41은 용융된 9-ING-41을 약 0℃로 급속하게 냉각시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조된다. 다른 실시양태에서, 비정질 9-ING-41은 9-ING-41을 10℃/분의 속도에서 약 260℃로 가열하고, 그 후 샘플을 약 -40℃로 냉각시키고, 그 후 10℃/분에서 약 260℃로 재-가열하고, 그 후 약 40℃로 냉각시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조된다. 추가의 다른 실시양태에서, 비정질 9-ING-41은 약 1:1의 부피의 비의 에탄올/아세토니트릴; 약 1:1의 부피의 비의 에탄올/톨루엔; 약 1:1의 부피의 비의 2-프로판올/아세토니트릴; 약 1:1의 부피의 비의 2-메틸-1-프로판올/아세토니트릴, 또는 약 1:1의 부피의 비의 MTBE/톨루엔 중 9-ING-41의 용액을 농축시키는 (예를 들어, 진공에서 또는 증발을 통해) 단계를 포함하는 방법에 의해 제조된다.

[0121] 또다른 측면에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 9-ING-41의 고체 형태 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 포괄한다. 제약상 허용되는 부형제는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있을 것이다. 제약 조성물은 임의의 편리한 투여 형태로 투여될 수 있다. 대표적인 투여 형태로는 정제, 캡슐, 당의정, 재구성가능한 분말, 엘릭시르, 액체, 콜로이드성 또는 다른 유형의 현탁액, 에멀젼, 비드, 비드렛, 과립, 미세입자, 나노입자, 및 이들의 조합을 들 수 있다. 투여되는 조성물의 양은 치료되는 대상체, 대상체의 중량, 치료되는 상태의 중증도, 투여의 방식, 및 처방하는 의사의 판단에 의존할 것이다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 9-ING-41의 결정질 형태 I 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함한다.

[0122] 본 개시내용은 또한 제형이 본 개시내용의 9-ING-41의 고체 형태로부터 제조되는 것인 9-ING-41의 멸균 수성 또는 유기 용액 제형을 포괄한다. 따라서, 일부 측면에서, 본 개시내용은 9-ING-41을 포함하는 용액인 제약 조성물을 제조하는 방법을 포함한다. 일부 실시양태에서, 9-ING-41의 용액을 포함하는 제약 조성물을 제조하는 방법은 본 개시내용의 9-ING-41의 고체 형태를 용매 또는 용매의 혼합물에 용해시키는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 9-ING-41의 결정질 형태 I을 수성 용매, 비-수성 용매, 또는 수성 및/또는 비-수성 용매의 혼합물에 용해시키는 것을 포함한다. 실시양태에서 수성 용매, 비-수성 용매, 또는 수성 및/또는 비-수성 용매의 혼합물은 다른 용해된 성분, 예컨대 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜, 벤질 알콜, 폴리소르베이트, 토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 숙시네이트, 뿐만 아니라 다른 계면활성제, 가용화제, 또는 다른 제약상 허용되는 부형제를 함유할 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 방법은 9-ING-41 결정질 형태 I을 수성 용매에 용해시키는 것을 포함한다.

[0123] 본원에 정의된 바와 같은 9-ING-41의 고체 상태 형태, 뿐만 아니라 그의 제약 조성물 또는 제형은 특히 뇌암, 폐암, 유방암, 난소암, 방광암, 신경모세포종, 신장암, 및 췌장암의 치료를 위한, 뿐만 아니라 외상성 뇌 손상의 치료를 위한 의약으로서 사용될 수 있다.

[0124] 본 개시내용을 특정 바람직한 실시양태를 참조로 설명하였지만, 다른 실시양태는 명세서의 고려로부터 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 본 개시내용은 하기 실시예를 참조로 추가로 예시된다. 물질 및 방법 둘 다에 대해 많은 변형이 본 개시내용의 범위로부터 벗어나지 않고 실시될 수 있음이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다.

[0125] **분석 방법**

[0126] **XRPD 분석**

[0127] XRPD 분석을 링크스아이 (LynxEye) 검출기를 구비한 X-선 회절계 (브루커 D8 어드밴스 (Bruker D8 advance))를 사용하여 수행하였다. 기기 파라미터를 하기에 열거하였다.

[0128] 스캔: 3° (2θ) 내지 40° (2θ)

[0129] 증분: 0.02° (2θ)

[0130] 스캔 속도: 0.3 초/단계

[0131] 전압: 40KV

[0132] 전류: 40 mA

[0133] 회전: 온

[0134] 샘플 홀드: 제로-배경 샘플 홀더

[0135] **TGA 분석**

[0136] TGA 분석을 티에이 인스트루먼츠 (TA Instruments) TGA Q500 상에서 수행하였다. 샘플을 타르를 칠한 개방된 알루미늄 팬에 정치하고, 10℃/분의 속도에서 실온에서 최종 온도로 가열하였다.

[0137] **DSC 분석**

[0138] DSC 분석을 티에이 인스트루먼츠 Q200 상에서 수행하였다. 샘플 (중량)을 TA DSC 팬 내로 정치하고, 10 ℃/분의 속도에서 최종 온도로 가열하였다.

[0139] **DVS 분석**

[0140] DVS 분석을 IGA소프 (IGAsorp) (히든이소케마 엘티디. (HidenIsochema Ltd.)) 상에서 수행하였다. 등온선 시험으로부터, 챔버 온도를 수조에 의해 일정한 25.0±1.0℃에서 유지하였다.

[0141] **HPLC 분석**

[0142] 물 또는 완충제 중 9-ING-41 다형체 형태의 용해도를 HPLC를 사용하여 하기 조건 하에서 결정하였다:

[0143] 기기: 애질런트 1260 인피니티 시리즈 (Agilent 1260 Infinity Series)

[0144] 희석제: 아세토니트릴

[0145] 유속: 1.5 mL/분

[0146] 이동상: A: 물 중 0.05%TFA

[0147] B: 아세토니트릴 중 0.05%TFA

[0148] 주사 부피: 1 μL

[0149] 컬럼: XDB-C18, 4.6*50mm, 1.8μm

[0150] 컬럼 온도: 40℃

[0151] 검출: 220 nm

[0152] 실행 시간: 8분 (다음 주사를 위해 2분 지연)

[0153] 구배 (T/B%): 0.0/70, 6.0/100, 8.0/100

[0154] 물 중 30% 아세토니트릴 중 9-ING-41 다형체 형태의 용해도를 HPLC를 사용하여 하기 조건 하에서 결정하였다:

[0155] 기기: 애질런트 1260 인피니티 시리즈

[0156] 희석제: 30% 아세토니트릴 수용액

[0157] 유속: 1.5 mL/분

[0158] 이동상: A: 물 중 0.05%TFA

[0159] B: 아세토니트릴 중 0.05%TFA

[0160] 주사 부피: 5μL

[0161] 컬럼: XDB-C18, 4.6*50mm, 1.8 μm

[0162] 컬럼 온도: 40℃

[0163] 검출: 220 nm

[0164] 실행 시간: 8분 (다음 주사를 위해 2분 지연)

[0165] 구배 (T/B%): 0.0/70, 6.0/100, 8.0/100

[0166] **실시예**

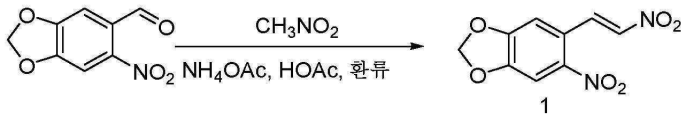
[0167] **실시예 1: 9-ING-41의 제조**

[0168] 조 9-ING-41은 미국 특허 제8,207,216호에, 및 문헌 [Gaisina *et al.*, From a Natural Product Lead to the Identification of Potent and Selective Benzofuran-3-yl-(indol-3-yl)maleimides as Glycogen Synthase Kinase 3β Inhibitors That Suppress Proliferation and Survival of Pancreatic Cancer Cells, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1853-1863]에 기재된 일반적 방법에 의해 얻을 수 있다.

[0169] **실시예 2: 9-ING-41 결정질 형태 I의 제조**

[0170] 9-ING-41의 결정질 형태 I은 또한 하기와 같이 제조될 수 있다.

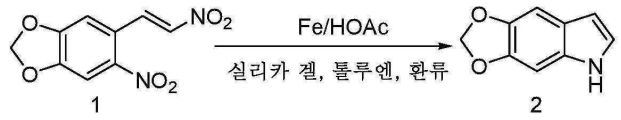
[0171] 중간체 1의 합성

[0172] 

1

[0173] 질소의 불활성 분위기로 퍼징되고 유지된 3-L 4-구 둥근-바닥 플라스크 내로, 6-니트로-2H-1,3-벤조디옥솔-5-카르브알데히드 (200 g, 1.02 mol, 1.00 당량), 아세트산암모늄 (200 g, 2.59 mol, 2.53 당량), 아세트산 (2 L), 및 니트로메탄 (313 g, 5.13 mol, 5.00 당량)을 정치하였다. 용액을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응을 3회 반복하였다. 용액을 합하고, 20 L의 물로 희석하였다. 생성된 용액을 3x10 L의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 합하였다. 혼합물을 3x10 L의 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 이는 암녹색 고체로서 450 g (조)의 5-니트로-6-[(E)-2-니트로에테닐]-2H-1,3-벤조디옥솔 (**1**)을 생성하였다.

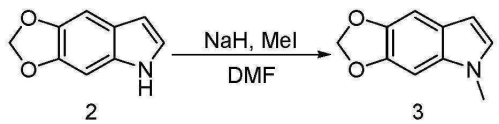
[0174] 중간체 2의 합성

[0175] 

1 2

[0176] Fe (120 g, 2.14 mol, 17.01 당량)를 아세트산 (300 mL), 톨루엔 (200 mL), 및 시클로헥산 (400 mL) 중 5-니트로-6-[(Z)-2-니트로에테닐]-2H-1,3-벤조디옥솔 (30 g, 125.97 mmol, 1.00 당량), 실리카 겔 (120 g)의 현탁액 내로 80℃에서 질소 하에서 일부분씩 나누어 서서히 첨가하였다. 생성된 흑색 혼합물을 80℃에서 8시간 동안 교반하였다. 반응을 10회 반복하였다. 반응 혼합물을 합하였다. 고체를 여과하였다. 여액을 진공 하에서 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1/5)를 갖는 실리카 겔 컬럼 상으로 적용하였다. 수집된 분획을 합하고, 진공 하에서 농축시켜 67.3 g (33%)의 2H, 5H-[1, 3] 디옥솔로 [4, 5-f] 인돌 (**2**)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0177] 중간체 3의 합성

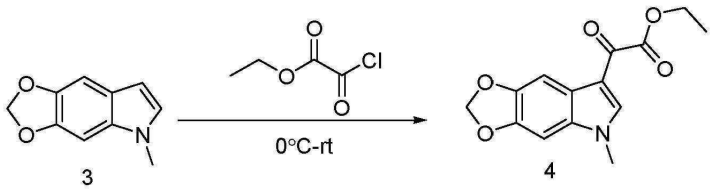
[0178] 

2 3

[0179] 수화나트륨 (19.9 g, 497.50 mmol, 1.18 당량, 60%)을 N,N-디메틸포름아미드 (1.3 L) 중 2H,3H,5H-푸로[2,3-f]인돌 (67.3 g, 422.78 mmol, 1.00 당량)의 용액 내로 0℃에서 질소 하에서 일부분씩 나누어 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, CH_3I (70.9 g, 499.51 mmol, 1.18 당량)를 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용액을 첨가된 1 L의 얼음물에 의해 켄칭하였다. 생성된 용액을 3x1 L의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 합하였다. 혼합물을 3x1 L의 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1/10)를 갖는 실리카 겔 컬럼

상으로 적용하였다. 수집된 분획을 합하고, 진공 하에서 농축시켜 71 g (97%)의 5-메틸-2H,3H,5H-푸로[2,3-f]인돌 (**3**)을 밝은 황색 고체로서 수득하였다.

[0180] 중간체 4의 합성



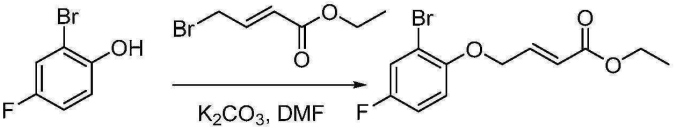
3 4

[0181]

[0182] 에틸 2-클로로-2-옥소아세테이트 (220 g, 1.61 mol, 3.96 당량)를 에틸 에테르 (1.6 L) 중 5-메틸-2H,3H,5H-푸로[2,3-f]인돌 (70.4 g, 406.44 mmol, 1.00 당량)의 용액 내로 0℃에서 질소 하에서 적가하였다. 생성된 용액을 실온으로 가온하고, 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 2 L의 얼음물의 첨가에 의해 서서히 켄칭하고, 생성된 용액의 pH 값을 Na_2CO_3에 의해 9로 조정하였다. 생성된 혼합물을 3x1.5 L의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜 92.8 g (84%)의 에틸 2-[5-메틸-2H,3H,5H-푸로[2,3-f]인돌-7-일]-2-옥소아세테이트 (**4**)를 밝은 황색 고체로서 수득하였다.

[0183] 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 8.28 (s, 4H), 7.56 (s, 4H), 7.27 (s, 4H), 6.17 (s, 1H), 6.08 (s, 8H), 4.35 (q, J = 7.1 Hz, 7H), 3.85 (s, 11H), 3.35 (s, 2H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 11H), 1.25 (s, 2H).

[0184] 중간체 5의 합성

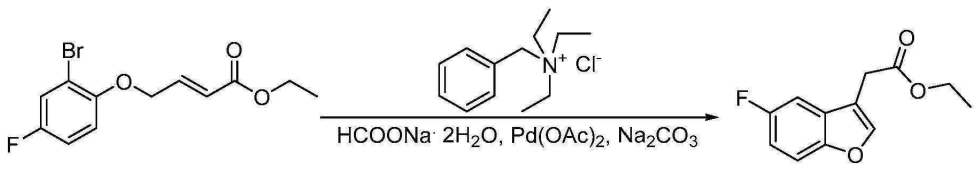


5

[0185]

[0186] 10-L 4-구 둥근-바닥 플라스크 내로 2-브로모-4-플루오로페놀 (500 g, 2.62 mol, 1.00 당량), N,N-디메틸포름아미드 (5 L), 탄산칼륨 (1253 g, 9.07 mol, 3.46 당량), 및 에틸 (2E)-4-브로모부트-2-에노에이트 (1010 g, 5.23 mol, 2.00 당량)를 정치하였다. 생성된 용액을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하였다. 그 후, 반응물을 15 L의 물의 첨가에 의해 켄칭하고, 3x10 L의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 4x20 L의 염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1/20)를 갖는 실리카 겔 컬럼 상으로 적용하였다. 수집된 분획을 합하고, 진공 하에서 농축시켜 500 g (63%)의 에틸 (2E)-4-(2-브로모-4-플루오로페녹시)부트-2-에노에이트 (**5**)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0187] 중간체 6의 합성



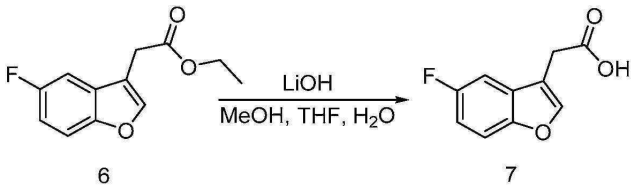
5 6

[0188]

[0189] 질소의 불활성 분위기로 퍼징되고 유지된 2-L 3-구 둥근-바닥 플라스크 내로, 에틸 (2E)-4-(2-브로모-4-플루오로페녹시)부트-2-에노에이트 (125 g, 412.37 mmol, 1.00 당량), 벤질트리에틸아자늄 클로라이드 (99 g, 434.64 mmol, 1.05 당량), 2수화포름산나트륨 (45.1 g), $Pd(OAc)_2$ (2.9 g, 12.92 mmol, 0.03 당량), 탄산나트륨 (92 g, 868.01 mmol, 2.10 당량), 및 N,N-디메틸포름아미드 (1.25 L)를 정치하였다. 생성된 용액을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응을 4회 반복하였다. 반응 혼합물 합하고, 고체를 여과하였다. 여액을 10 L의 염수로 희석하고, 3x5 L의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 4x6 L의 염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/석유 에테르 (1/20)를 갖는 실리카 겔 컬럼 상으로 적용하였다. 수집된 분획을 합하고, 진공 하에서 농축시켰다. 이는 밝

은 황색 오일로서 258 g (조)의 에틸 2-(5-플루오로-1-벤조푸란-3-일)아세테이트 (6)를 생성하였다.

[0190] 중간체 7의 합성

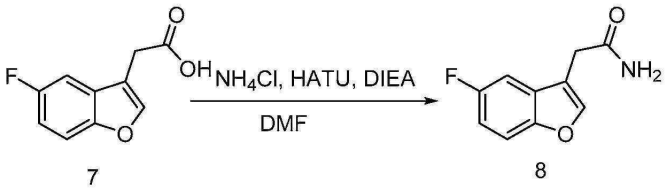


6 7

[0191]

[0192] 5-L 둥근-바닥 플라스크 내로 에틸 2-(5-플루오로-1-벤조푸란-3-일)아세테이트 (147 g, 661.53 mmol, 1.00 당량), 메탄올 (1 L), 테트라히드로푸란 (1 L), 물 (1 L), 및 LiOH (47.7 g, 1.99 mol, 3.01 당량)를 정치하였다. 생성된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응을 2회 반복하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축시킨 후, 1 L의 디클로로메탄으로 추출하였다. 수성 층을 수집하고, 층의 pH를 염화수소 (1 mol/L)에 의해 1 내지 3으로 조정하였다. 생성된 용액을 3x1 L의 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 이는 백색 고체로서 160 g (62%)의 2-(5-플루오로-1-벤조푸란-3-일)아세트산 (7)을 생성하였다.

[0193] 중간체 8의 합성

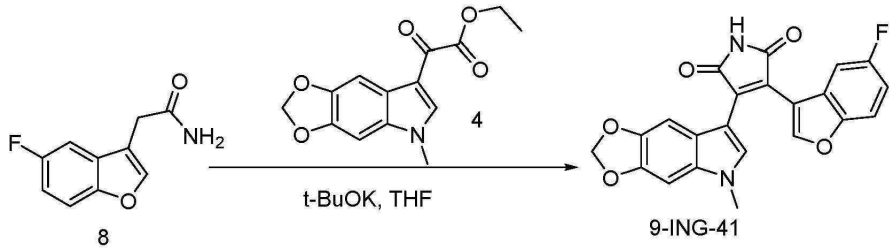


7 8

[0194]

[0195] 10-L 둥근-바닥 플라스크 내로 2-(5-플루오로-1-벤조푸란-3-일) 아세트산 (160 g, 824.1 mmol, 1.00 당량), NH4Cl (436 g, 8.16 mol, 9.89 당량), N,N-디메틸포름아미드 (6L), DIEA (1064 g, 8.24 mol, 9.99 당량), 및 HATU (376 g, 988.88 mmol, 1.20 당량)를 정치하였다. 생성된 용액을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 10 L의 물로 희석하였다. 고체를 여과에 의해 수집하여 126 g (78%)의 2-(5-플루오로-1-벤조푸란-3-일) 아세트아미드 (8)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0196] 결정질 형태 I의 9-ING-41의 합성



8 9-ING-41

[0197]

[0198] t-BuOK (THF 중 1200 mL, 1 mol/L)를 테트라히드로푸란 (3 L) 중 에틸 2-[5-메틸-2H,3H,5H-푸로[2,3-f]인돌-7-일]-2-옥소아세테이트 (100 g, 365.9 mmol, 1.00 당량), 2-(5-플루오로-1-벤조푸란-3-일)아세트아미드 (72 g, 372.7 mmol, 1.02 당량)의 용액 내로 0℃에서 질소 하에서 적가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 0℃로 냉각시키고, 2 L의 NH_4Cl (물 중 포화 용액) 내로 붓고, 4x2 L의 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/디클로로메탄/석유 에테르 (1/1/5)를 갖는 실리카 겔 컬럼 상으로 적용하였다. 수집된 분획을 합하고, 진공 하에서 농축시켜 107.9 g (74%)의 3-(5-플루오로-1-벤조푸란-3-일)-4-[5-메틸-2H,5H-[1,3]디옥솔로[4,5-f]인돌-7-일]-2,5-디히드로-1H-피롤-2,5-디온을 적색 고체로서 수득하였다. 이 적색 고체는 9-ING-41 결정질 형태 I이다. MS-ESI: [M+H]+ = 405.

[0199] **실시예 3: 9-ING-41 결정질 형태 I의 제조**

[0200] 9-ING-41의 결정질 형태 I을 또한 하기와 같이 9-ING-41의 용액의 저속 증발에 의해 제조하였다. 약 30 내지 105 mg의 9-ING-41 고체를 유리 바이알 내로 칭량하였다. 각각의 바이알을 3 mL의 단일 용매로 충전하였다. 2 mL의 생성된 약물 용액 또는 현탁액을 0.22 μm 나일론 필터 카트리지를 구비한 플라스틱 비-오염 시린지를 사용하여 깨끗한 유리 바이알 내로 수동으로 여과하였다. 그 후, 생성된 여액을 1) 핀 홀을 갖는 필름으로 덮고, 작동하는 실험실 흄 후드에서 주위 조건 하에서 증발시키거나; 2) 각각의 혼합물이 동등한 부피의 2가지 상이한 여액을 함유하는 2원 혼합물에서 혼합하였다. 그 후, 2원 혼합물을 핀 홀을 갖는 필름으로 덮고, 작동하는 실험실 흄 후드에서 주위 조건 하에서 증발시켜, 고체 9-ING-41 결정질 형태 I을 생성하였다. 이 절차를 사용하여 하기 용매 또는 용매 혼합물로부터 9-ING-41 결정질 형태 I을 제조하였다:

[0201] · 에틸 아세테이트

[0202] · 2-프로판올:에틸 아세테이트

[0203] · 2-메틸-1-프로판올:에틸 아세테이트

[0204] · 1-부탄올:에틸 아세테이트

[0205] · 3-메틸부탄올:테트라히드로푸란 ("THF")

[0206] · 3-메틸부탄올:에틸 아세테이트

[0207] · THF:물

[0208] · 아세토니트릴:물

[0209] · 메틸 t-부틸 에테르 ("MTBE"):에틸 아세테이트

[0210] · 물:에틸 아세테이트

[0211] **실시예 4: 9-ING-41 용매화물 6의 제조**

[0212] 상기 실시예 3에 제시된 방법을 사용하여 에탄올:아세톤 및 에탄올:에틸 아세테이트로부터 9-ING-41 용매화물 6을 제조하였다.

[0213] 9-ING-41 용매화물 6을 또한 9-ING-41 형태 I을 에탄올에서 3일 동안 슬러리화함으로써 제조하였다.

[0214] **실시예 5: 9-ING-41 용매화물 7의 제조**

[0215] 상기 실시예 3에 제시된 방법을 사용하여 메탄올/THF; 메탄올/아세토니트릴; 메탄올/MTBE; 메탄올/아세톤; 및 메탄올/에틸 아세테이트로부터 9-ING-41 용매화물 7을 제조하였다.

[0216] 9-ING-41 용매화물 7을 또한 9-ING-41 형태 I을 메탄올에 3일 동안 슬러리화함으로써 제조하였다.

[0217] **실시예 6: 9-ING-41 용매화물 8의 제조**

[0218] 9-ING-41 용매화물 8을 9-ING-41 형태 I을 에틸 아세테이트에 3일 동안 슬러리화함으로써 제조하였다.

[0219] **실시예 7: 9-ING-41 용매화물 9의 제조**

[0220] 상기 실시예 3에 제시된 방법을 사용하여 아세토니트릴/아세톤, MTBE/아세톤; 아세톤/물, 및 순수한 아세톤으로부터 9-ING-41 용매화물 9를 제조하였다.

[0221] 9-ING-41 용매화물 9를 또한 9-ING-41 형태 I을 아세톤에 3일 동안 슬러리화함으로써 제조하였다.

[0222] **실시예 8: 9-ING-41 용매화물 3의 제조**

[0223] 상기 실시예 3에 제시된 방법을 사용하여 2-메틸-1-프로판올/아세톤; 및 1-부탄올/아세톤으로부터 9-ING-41 용매화물 3을 제조하였다.

[0224] **실시예 9: 9-ING-41 용매화물 1, 2, 4, 및 5의 제조**

[0225] 상기 실시예 3에 제시된 방법을 사용하여 하기 나타내어진 용매로부터 9-ING-41 용매화물 1, 2, 4, 및 5를 제조하였다:

[0226] · **용매화물 1**: 아세톤/에틸 아세테이트

[0227] · **용매화물 2**: 아세톤/톨루엔

[0228] · **용매화물 4**: 2-프로판올/THF

[0229] · **용매화물 5**: 2-프로판올/아세톤

[0230] **실시예 10. 수용해도 연구**

[0231] 10 내지 30 mg의 9-ING-41 형태 I을 2 mL의 물 또는 pH=1.2, 4.5, 또는 6.8에서 완충된 완충 용액에 첨가하였다. 샘플을 200 rpm에서 진탕기에서 24시간 동안 진탕하였다. 샘플 바이알을 포화를 보장하기 위해 육안으로 조사하였다. 1 mL의 각각의 현탁액을 24시간에서 0.22 μm 나일론 시린지 필터를 통해 또다른 깨끗한 투명한 유리 바이알 내로 여과하였다. 여액을 HPLC를 사용하여 분석하고 (필요할 경우 정확하게 희석), 잔류 고체를 XRPD를 사용하여 분석하였다.

[0232] 형태 I의 용해도는 물에서, 또는 pH 1.2, 4.5, 또는 6.8 완충제에서 저조하였다. 9-ING-41은 HPLC에 의해 여액에서 검출될 수 없었다. 잔류 고체의 분석은 실험의 과정에 걸쳐 결정질 형태의 변화를 나타내지 않았다: 형태 I이 사용된 실험에서 잔류 고체는 형태 I로 잔류하였다.

[0233] **실시예 11. 물 중 30% 아세토니트릴 중 용해도**

[0234] 약 5 mg의 9-ING-41 형태 I을 2 mL의 30% 아세토니트릴/70% 물 (부피/부피) 내로 첨가하였다. 샘플을 200 rpm에서 진탕기에서 24시간 동안 진탕하였다. 바이알을 포화를 보장하기 위해 육안으로 조사하였다. 1 mL의 현탁액을 2시간에서 및 24시간에서 0.22 μm 나일론 시린지 필터를 통해 또다른 깨끗한 투명 유리 바이알 내로 여과하였다. 여액을 HPLC를 사용하여 분석하고 (필요할 경우 정확하게 희석), 잔류 고체를 XRPD를 사용하여 분석하였다.

[0235] 9-ING-41 형태 I을 사용하여 수행된 실험으로부터의 여액은 HPLC에 의해 결정된 바와 같이, 2시간 후 0.046 mg/mL의 9-ING-41, 및 24시간 후 0.048 mg/mL 9-ING-41을 함유하였다.

[0236] 잔류 고체의 분석은 실험의 과정에 걸쳐 결정질 형태의 변화를 나타내지 않았다: 형태 I이 사용된 실험에서의 잔류 고체는 형태 I로 잔류하였다.

[0237] 비정질 9-ING-41은 30분 후에 30% 아세토니트릴/70% 물 (부피/부피) 중 0.057 mg/mL의 용해도를 갖는 것으로 결정되었다.

[0238] **실시예 13. 기계적 및 압력 효과.**

[0239] 9.90 mg의 9-ING-41 형태 I을 막자사발 내로 칭량하고, 5분 동안 분쇄하였다. 잔류 고체를 수집하고, XRPD에 의해 분석하였으며, 이는 결정질 형태 (즉, 형태 I)가 분쇄의 결과로서 변화되지 않았음을 나타내었다.

[0240] 9-ING-41 형태 I을 2가지 정제로 압축하였다. 정제의 중량은 각각 38.9 mg 및 36.2 mg이었다. 그 후, 정제를 분말로 분쇄하고, XRPD에 의해 분석하였으며, 이는 결정질 형태 (즉, 형태 I)가 9-ING-41 형태 I을 정제로 압축한 결과로서 변화되지 않았음을 나타내었다.

[0241] **실시예 14. 열 처리 - 비정질 9-ING-41의 제조**

[0242] 9-ING-41 형태 I을 DSC에 의해 10℃/분의 속도에서 260℃의 최종 온도로 가열하였다. 용융된 생성물을 즉시 얼음 조 내로 붓고, 15분 동안 유지하였다. 잔류물을 XRPD에 의해 분석하였으며, 이는 물질이 비정질임을 나타내었다.

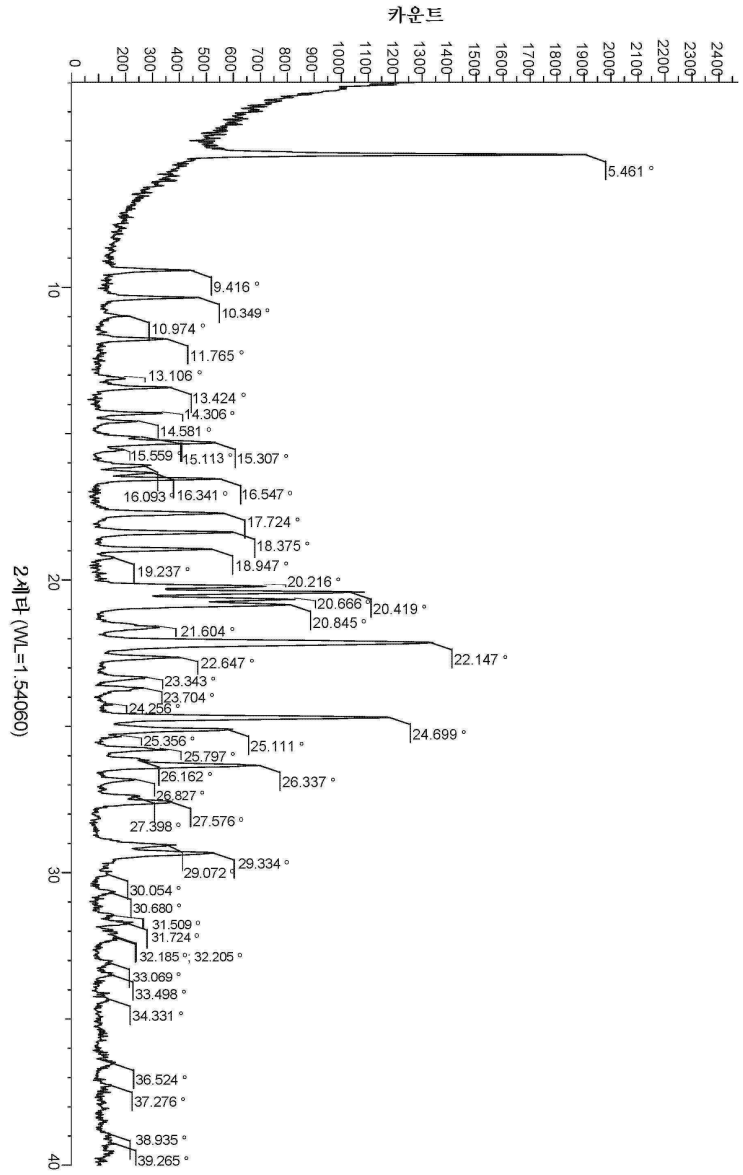
[0243] 9-ING-41 형태 I을 10℃/분의 속도에서 260℃의 최종 온도로 가열한 후, -40℃로 냉각시키고, 동일한 가열 속도에서 260℃로 재-가열한 후, 40℃로 냉각시켰다. 잔류물을 XRPD에 의해 분석하였으며, 이는 물질이 비정질임을 나타내었다.

[0244] **실시예 15 - 비정질 9-ING-41의 제조**

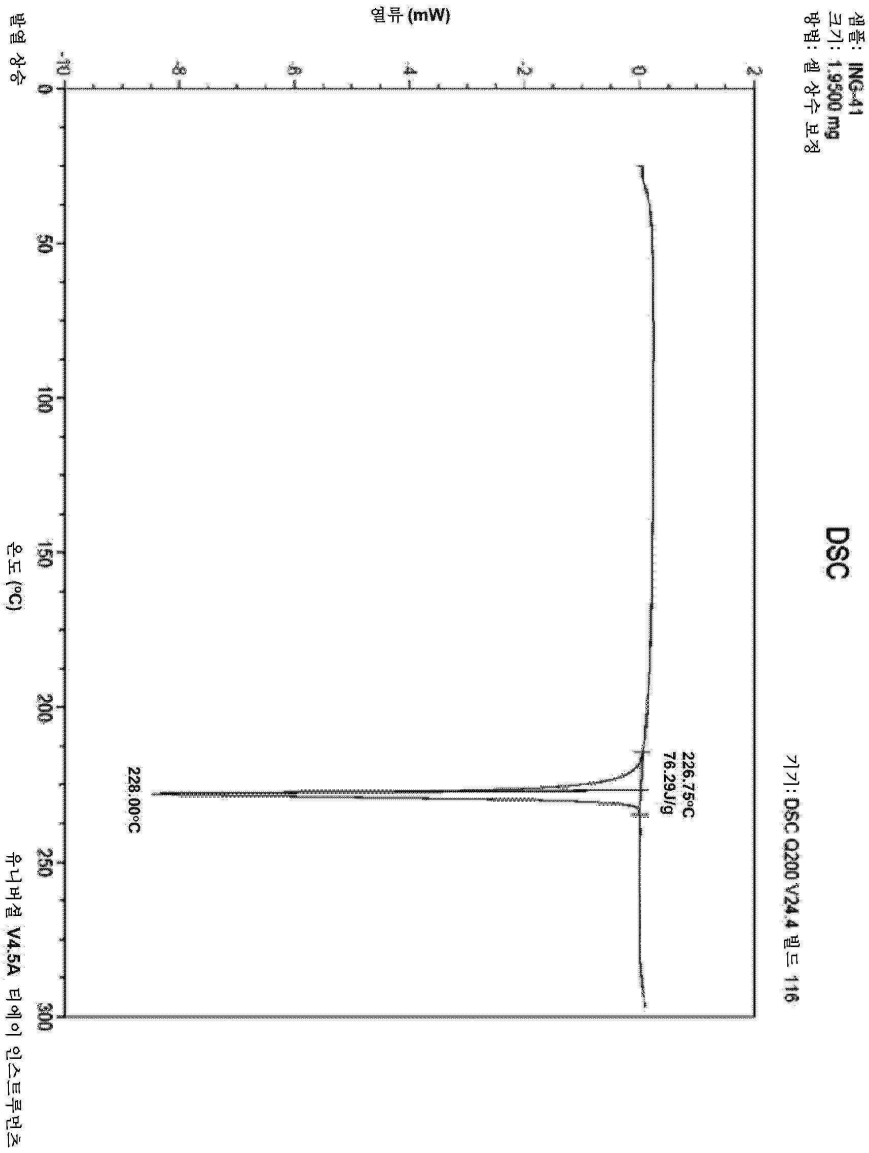
[0245] 상기 실시예 3에 제시된 방법을 사용하여 에탄올/아세토니트릴; 에탄올/톨루엔; 2-프로판올/아세토니트릴; 2-메틸-1-프로판올/아세토니트릴, 및 MTBE/톨루엔으로부터 비정질 9-ING-41을 제조하였다.

도면

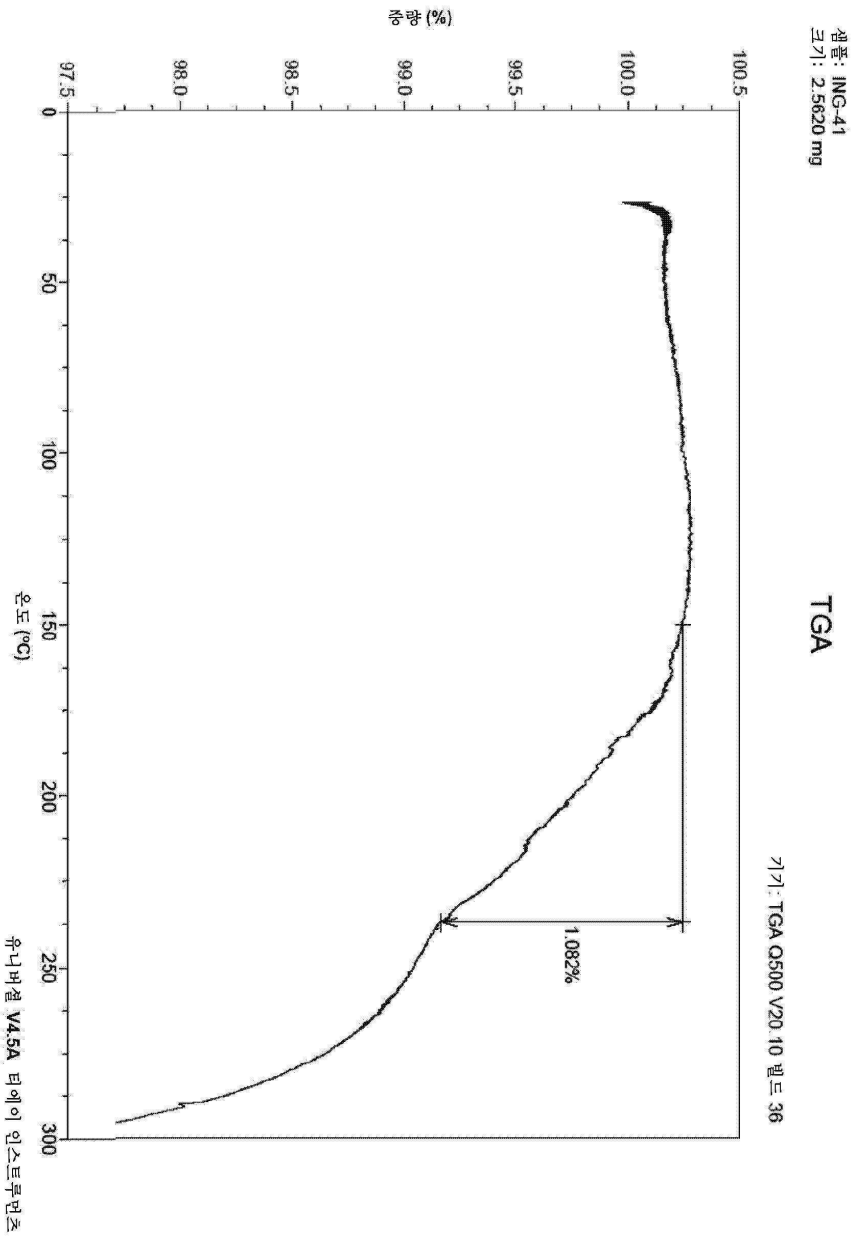
도면1


카운트
0
200
300
400
500
600
700
800
900
1000
1100
1200
1300
1400
1500
1600
1700
1800
1900
2000
2100
2200
2300
2400
10
20
30
40
2세타 (WL=1.54060)
5.461 °
9.416 °
10.349 °
10.974 °
11.765 °
13.106 °
13.424 °
14.306 °
14.581 °
15.559 °
15.113 °
15.307 °
16.093 °
16.341 °
16.547 °
17.724 °
18.375 °
18.947 °
19.237 °
20.216 °
20.666 °
20.419 °
20.845 °
21.604 °
22.147 °
22.647 °
23.343 °
23.704 °
24.256 °
24.699 °
25.356 °
25.111 °
25.797 °
26.162 °
26.337 °
26.827 °
27.398 °
27.576 °
29.072 °
29.334 °
30.054 °
30.680 °
31.509 °
31.724 °
32.185 °; 32.205 °
33.069 °
33.498 °
34.331 °
36.524 °
37.276 °
38.935 °
39.265 °

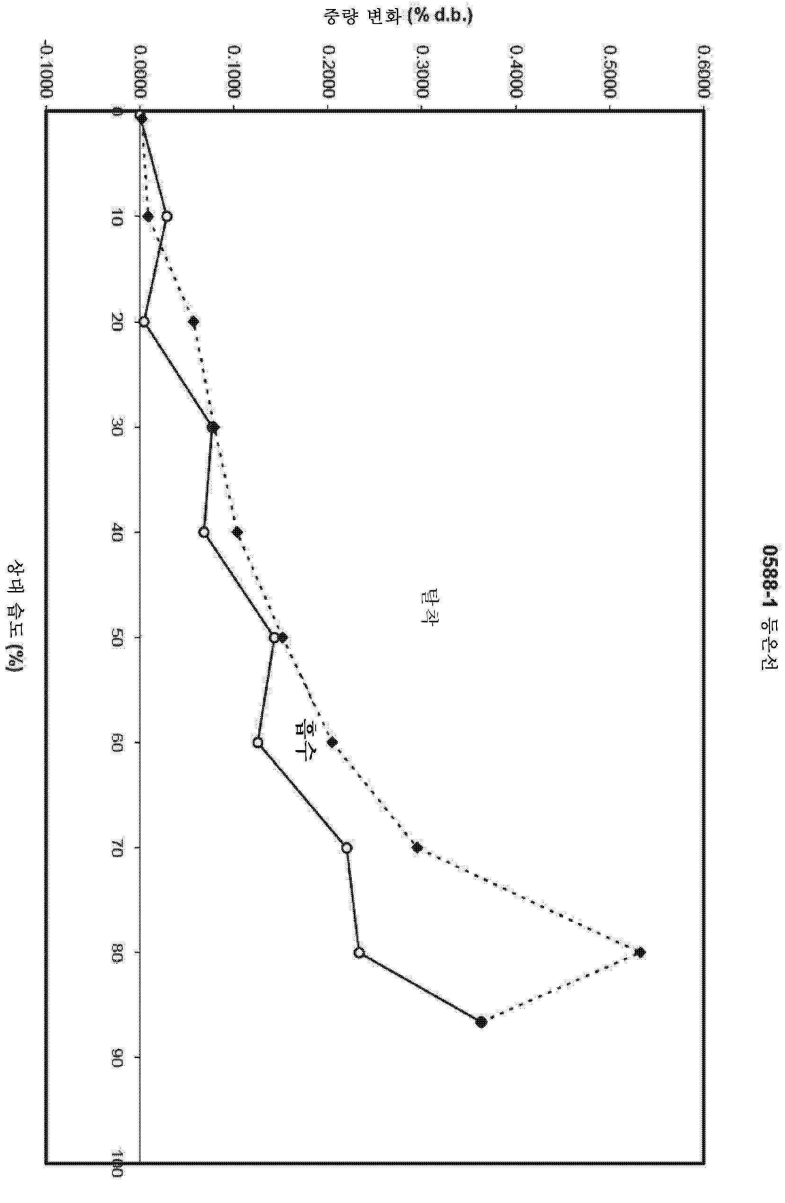
도면2


DSC
샘플: ING-41
크기: 1.9500 mg
방법: 셀 상수 보정
기기: DSC Q200 V24.4 빌드 116
열류 (mW)
발열 상승
온도 (°C)
226.75°C
76.29J/g
228.00°C
유니버셜 V4.5A 티에이 인스트루먼츠

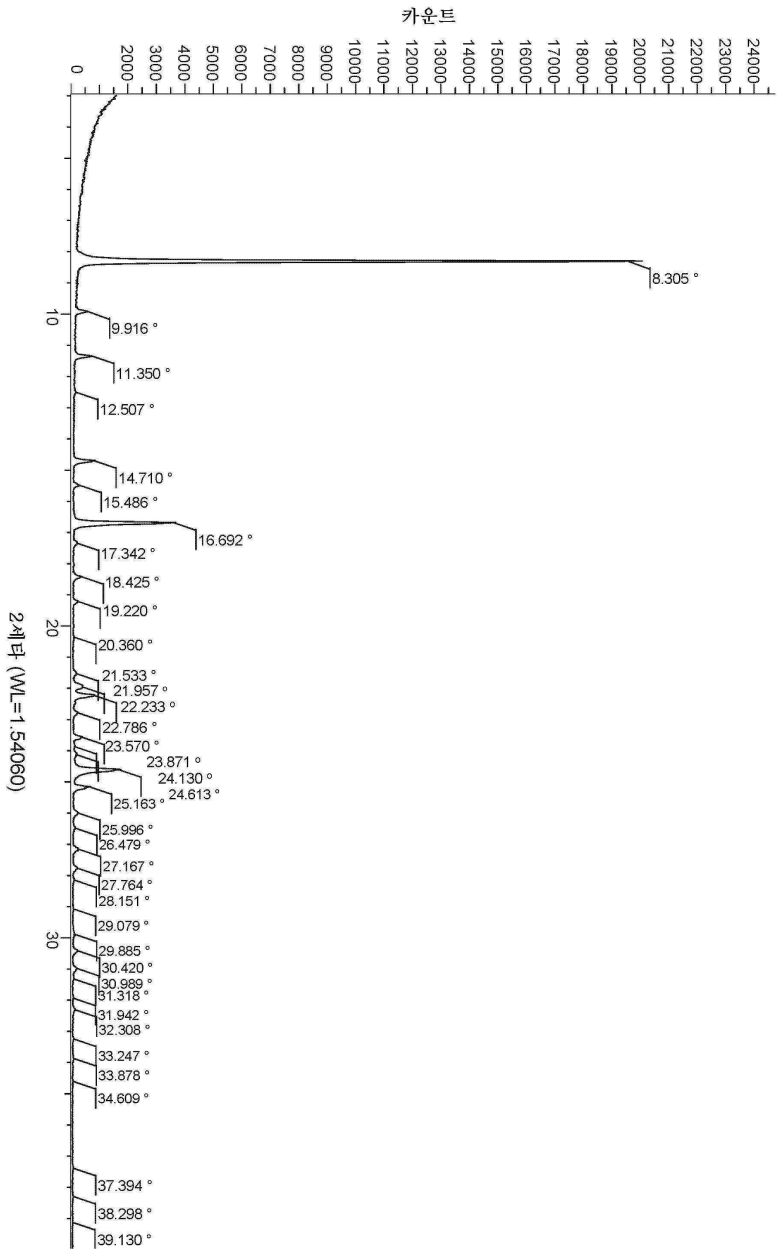
도면3


샘플: ING-41
크기: 2.5620 mg
TGA
기기: TGA Q500 V20 10 빌드 36
중량 (%)
100.5
100.0
99.5
99.0
98.5
98.0
97.5
1.082%
0
50
100
150
200
250
300
온도 (°C)
유니버셜 V4.5A 티에이 인스트루먼츠

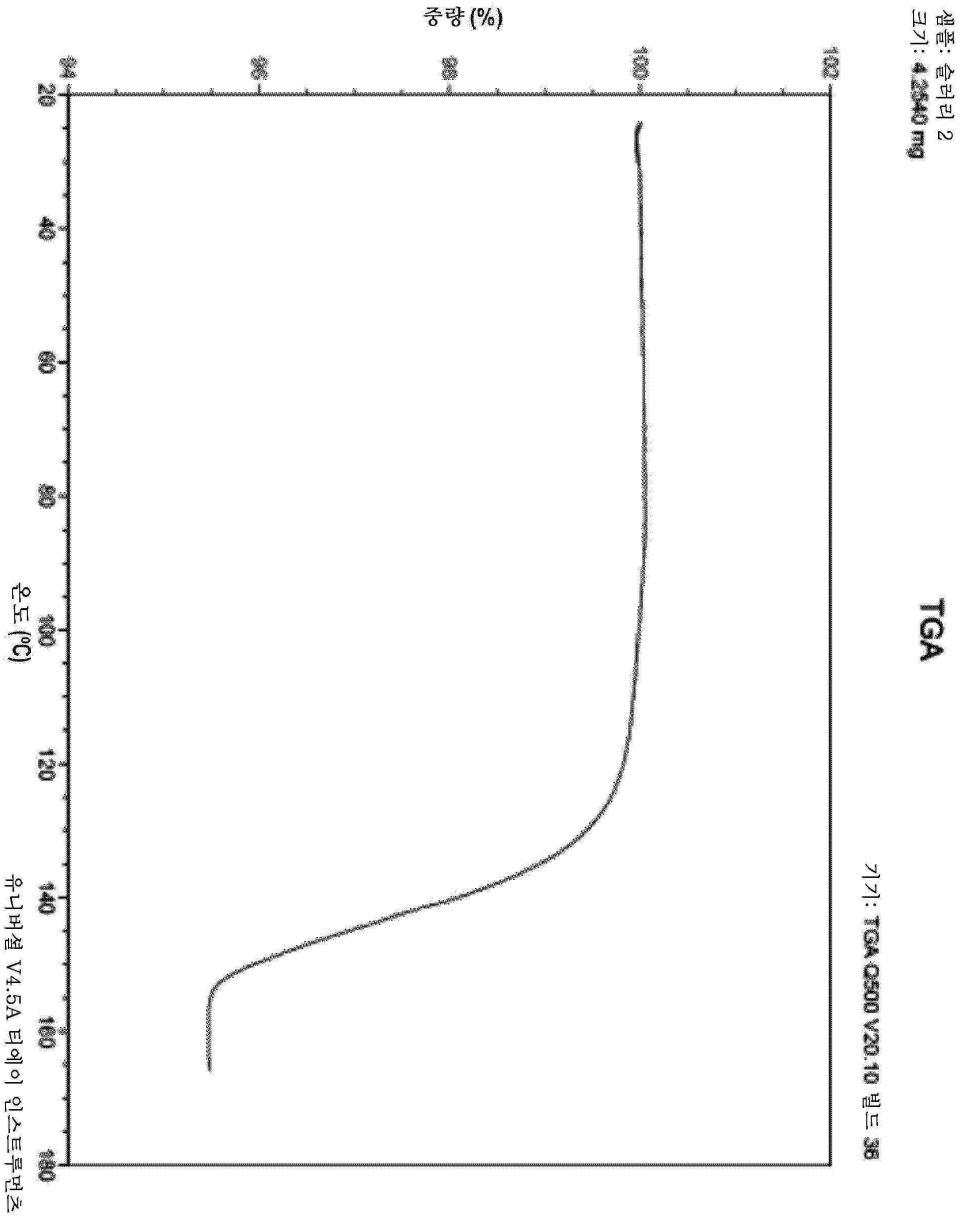
도면4


중량 변화 (% d.b.)
-0.1000
0.0000
0.1000
0.2000
0.3000
0.4000
0.5000
0.6000
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
상대 습도 (%)
탈착
흡수
0588-1 등온선

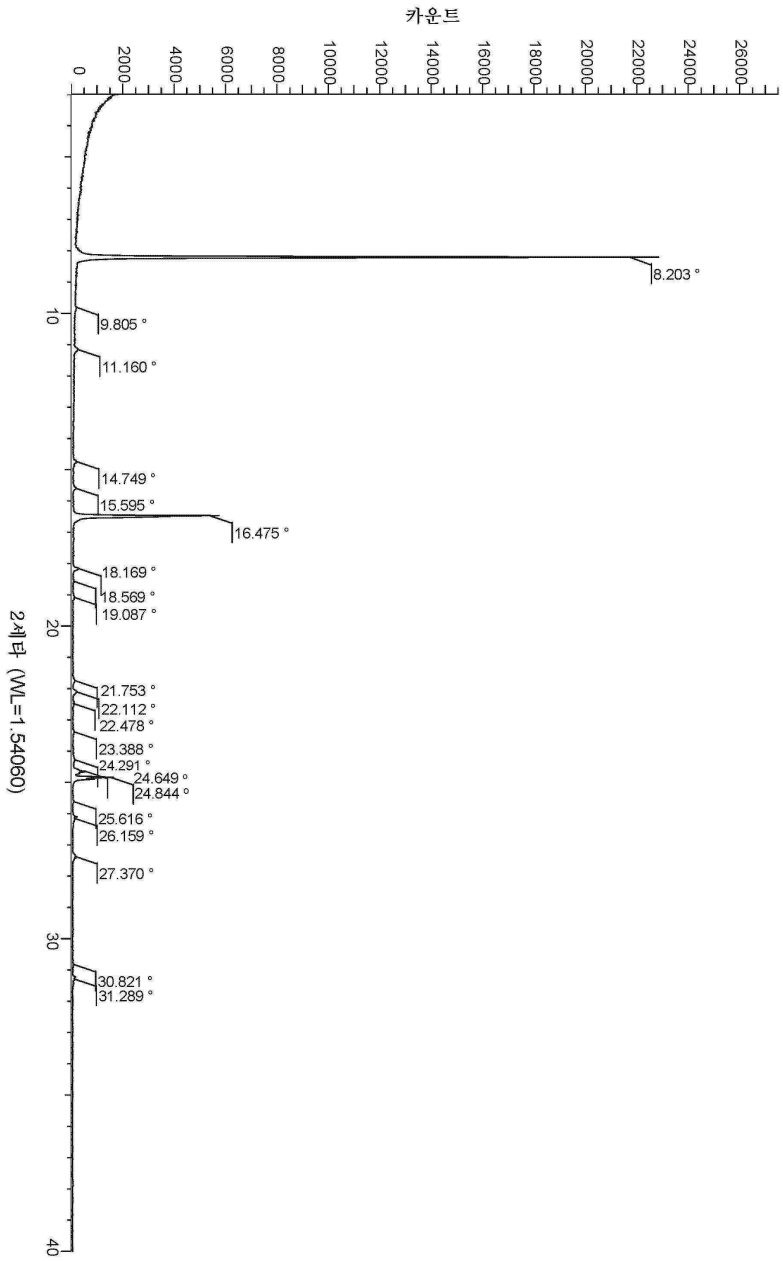
도면5


카운트
0
2000
3000
4000
5000
6000
7000
8000
9000
10000
11000
12000
13000
14000
15000
16000
17000
18000
19000
20000
21000
22000
23000
24000
2세타 (WL=1.54060)
10
20
30
8.305 °
9.916 °
11.350 °
12.507 °
14.710 °
15.486 °
16.692 °
17.342 °
18.425 °
19.220 °
20.360 °
21.533 °
21.957 °
22.233 °
22.786 °
23.570 °
23.871 °
24.130 °
24.613 °
25.163 °
25.996 °
26.479 °
27.167 °
27.764 °
28.151 °
29.079 °
29.885 °
30.420 °
30.989 °
31.318 °
31.942 °
32.308 °
33.247 °
33.878 °
34.609 °
37.394 °
38.298 °
39.130 °

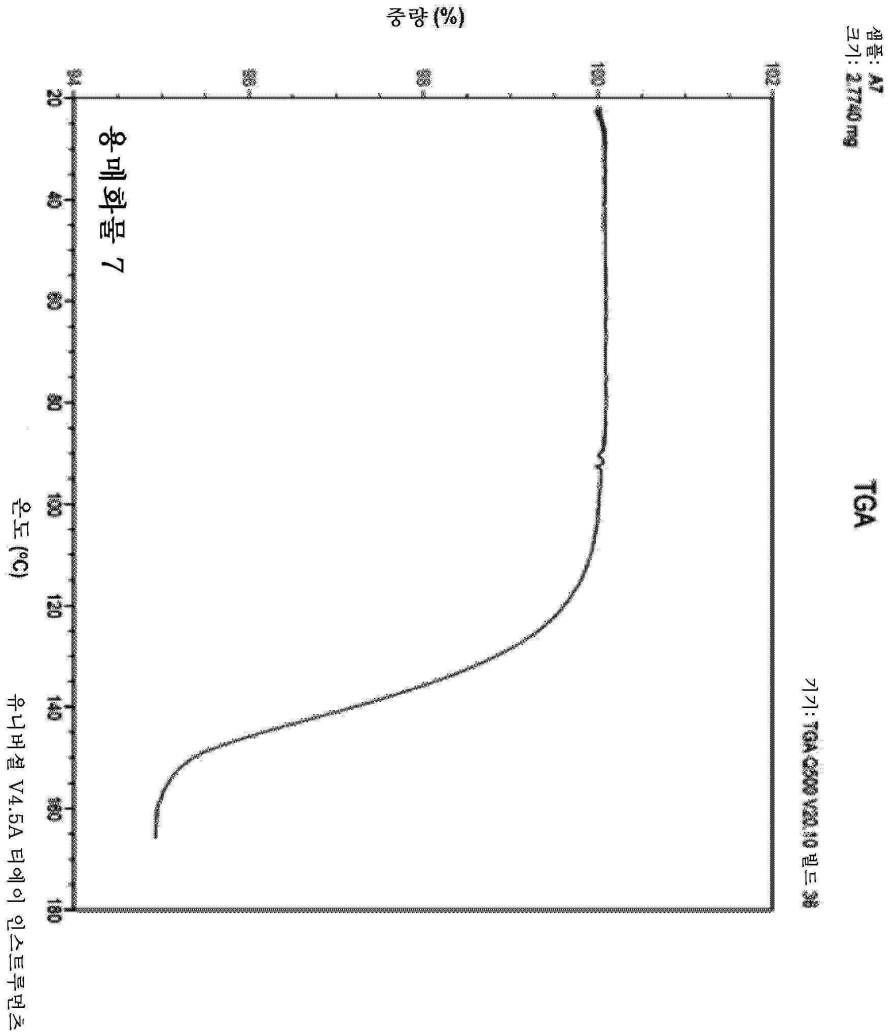
도면6


TGA
샘플: 슬러리 2
크기: 4.2540 mg
기기: TGA Q500 V20.10 빌드 36
중량 (%)
온도 (°C)
유니버셜 V4.5A 티에이 인스트루먼츠

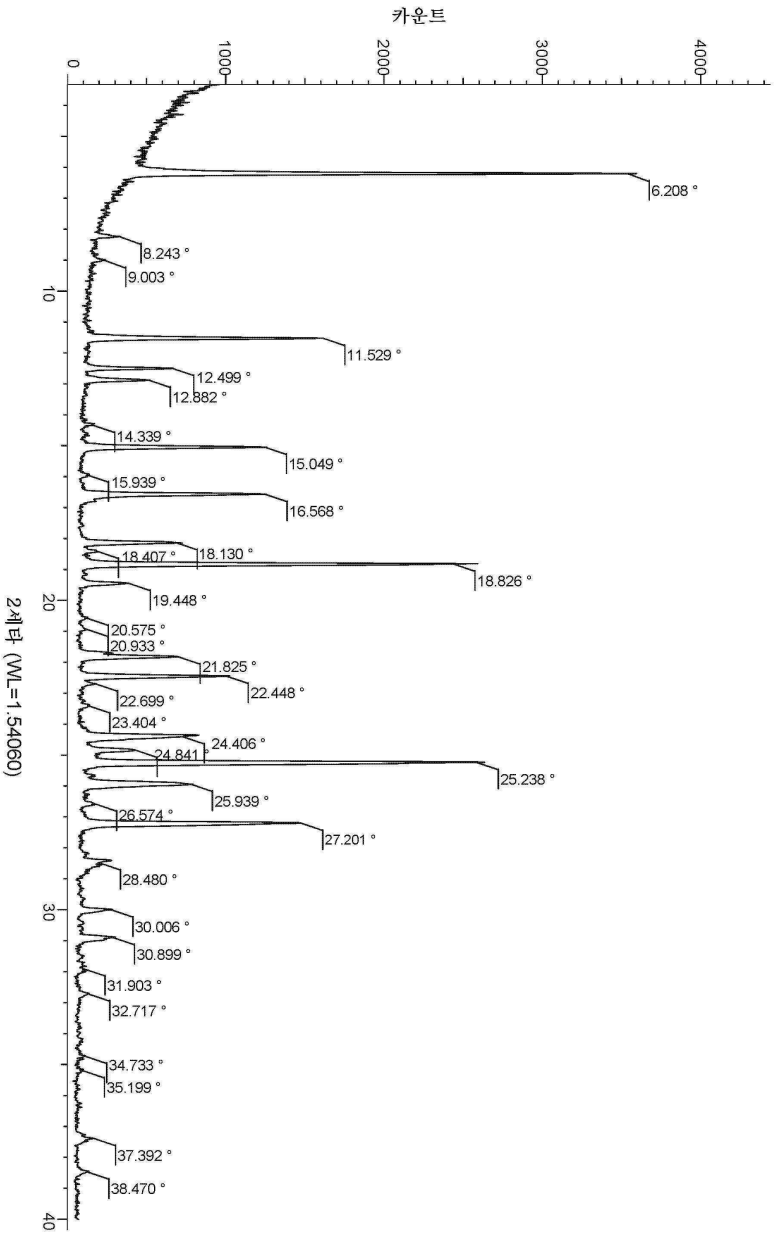
도면7


카운트
0
2000
4000
6000
8000
10000
12000
14000
16000
18000
20000
22000
24000
26000
2-세타 (WL=1.54060)
10
20
30
40
8.203 °
9.805 °
11.160 °
14.749 °
15.595 °
16.475 °
18.169 °
18.569 °
19.087 °
21.753 °
22.112 °
22.478 °
23.388 °
24.291 °
24.649 °
24.844 °
25.616 °
26.159 °
27.370 °
30.821 °
31.289 °

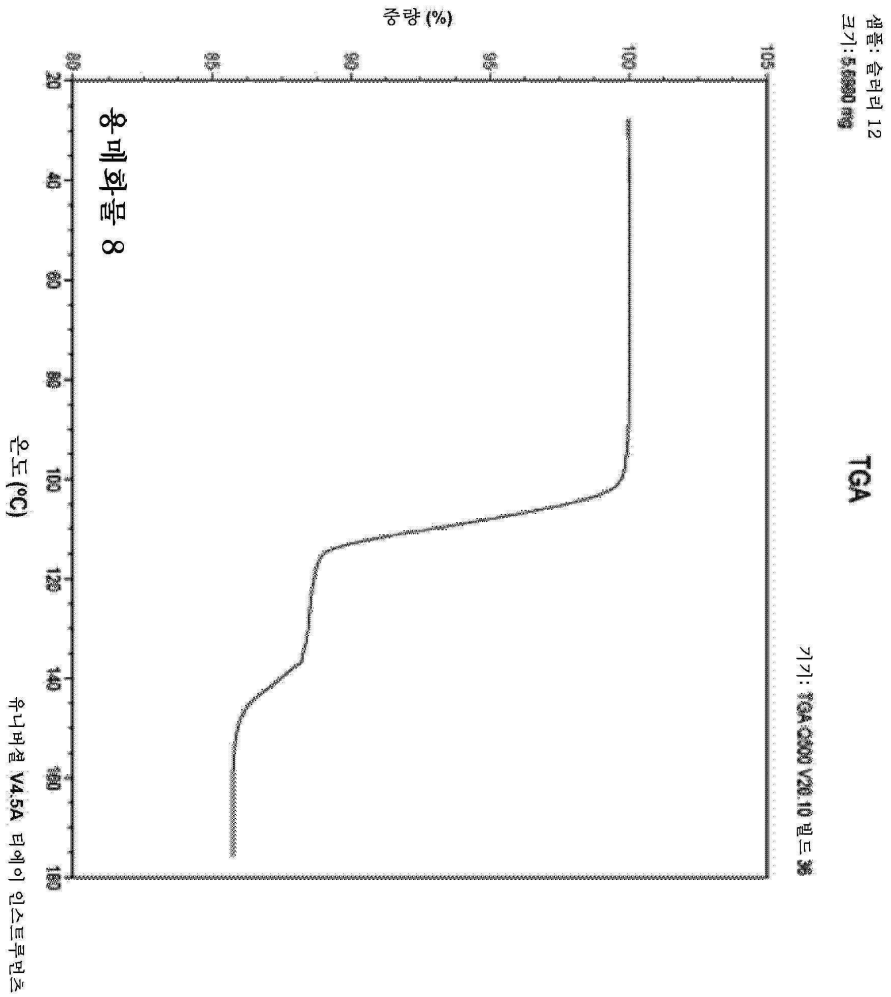
도면8


샘플: A7
크기: 2.7740 mg
TGA
기기: TGA Q500 V20.10 빌드 38
중량 (%)
102
100
98
96
94
용매화물 7
20
40
60
80
100
120
140
160
180
온도 (°C)
유니버셜 V4.5A 티에이 인스트루먼츠

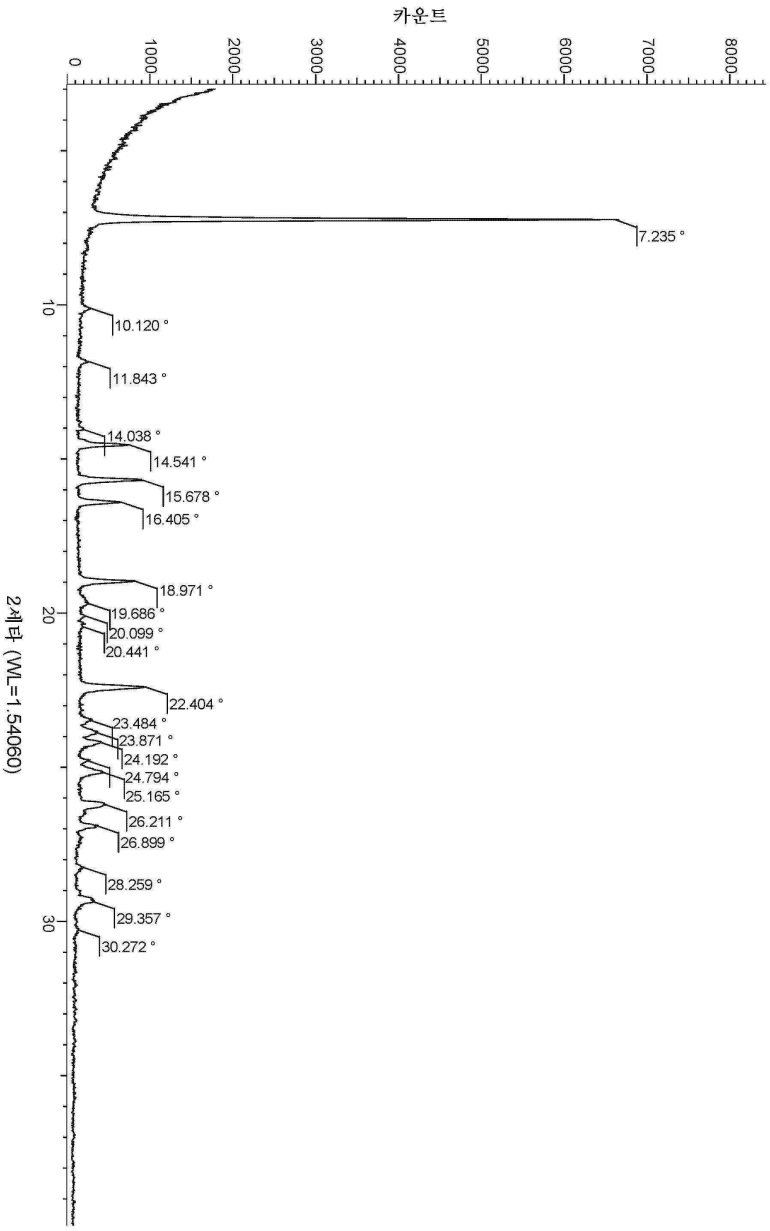
도면9


카운트
0
1000
2000
3000
4000
2세타 (WL=1.54060)
10
20
30
40
6.208 °
8.243 °
9.003 °
11.529 °
12.499 °
12.882 °
14.339 °
15.049 °
15.939 °
16.568 °
18.407 °
18.130 °
18.826 °
19.448 °
20.575 °
20.933 °
21.825 °
22.448 °
22.699 °
23.404 °
24.406 °
24.841
25.238 °
25.939 °
26.574 °
27.201 °
28.480 °
30.006 °
30.899 °
31.903 °
32.717 °
34.733 °
35.199 °
37.392 °
38.470 °

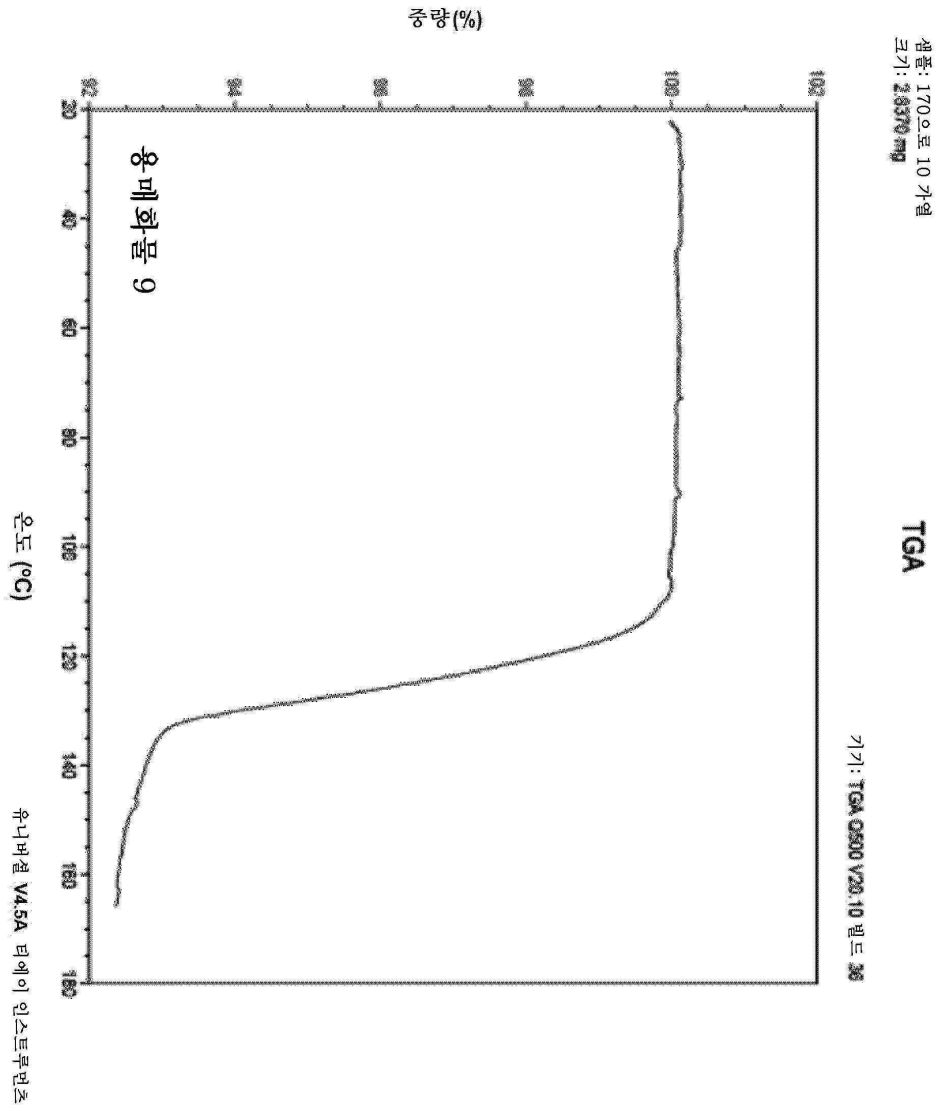
도면10


샘플: 슬러리 12
크기: 5.6880 mg
TGA
기기: TGA Q500 V20.10 빌드 36
중량 (%)
105
100
95
90
85
용매 화물 8
20
40
60
80
100
120
140
160
180
온도 (°C)
유니버셜 V4.5A 티에이 인스트루먼츠

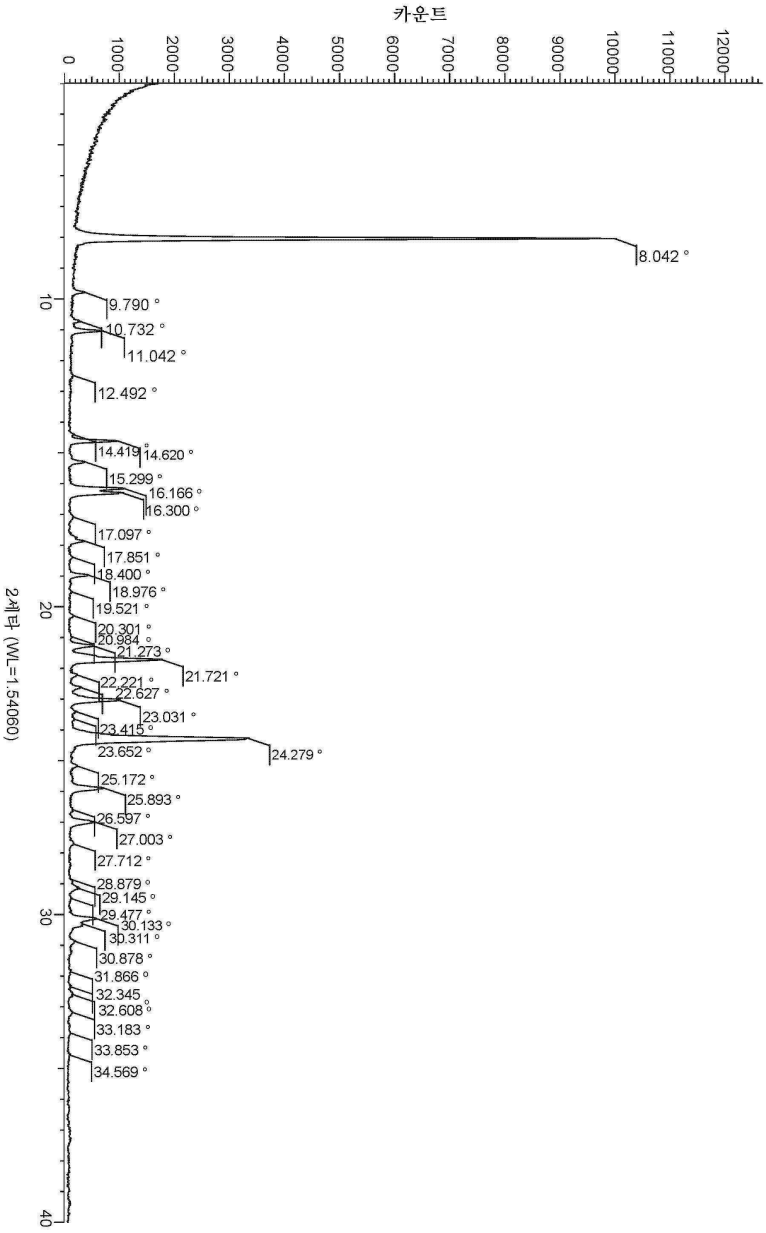
도면11


카운트
0
1000
2000
3000
4000
5000
6000
7000
8000
2세타 (WL=1.54060)
10
20
30
7.235 °
10.120 °
11.843 °
14.038 °
14.541 °
15.678 °
16.405 °
18.971 °
19.686 °
20.099 °
20.441 °
22.404 °
23.484 °
23.871 °
24.192 °
24.794 °
25.165 °
26.211 °
26.899 °
28.259 °
29.357 °
30.272 °

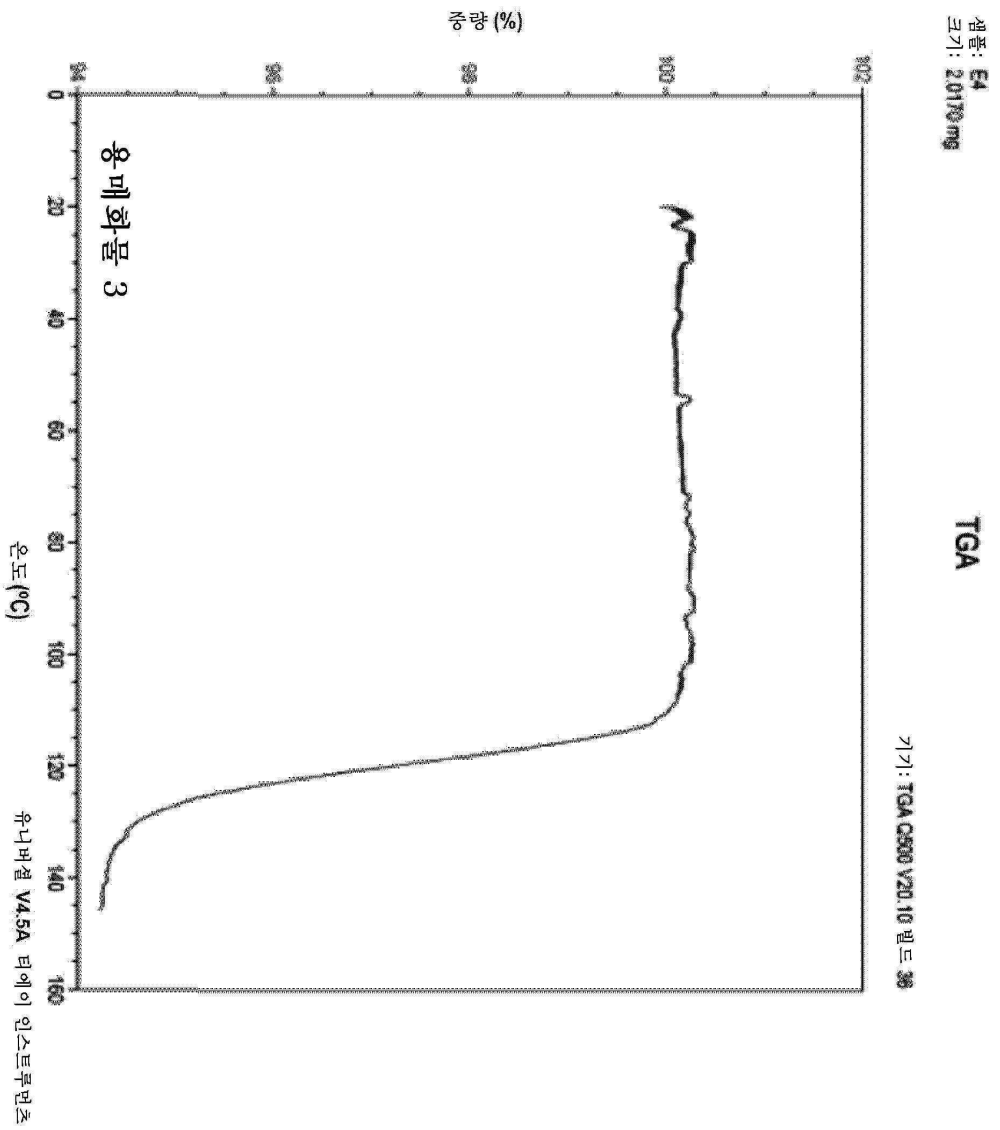
도면12


중량(%)
온도 (°C)
용매화물 9
TGA
샘플: 170으로 10 가열
크기: 2.6370 mg
기기: TGA Q500 V20.10 빌드 36
유니버셜 V4.5A 티에이 인스트루먼츠

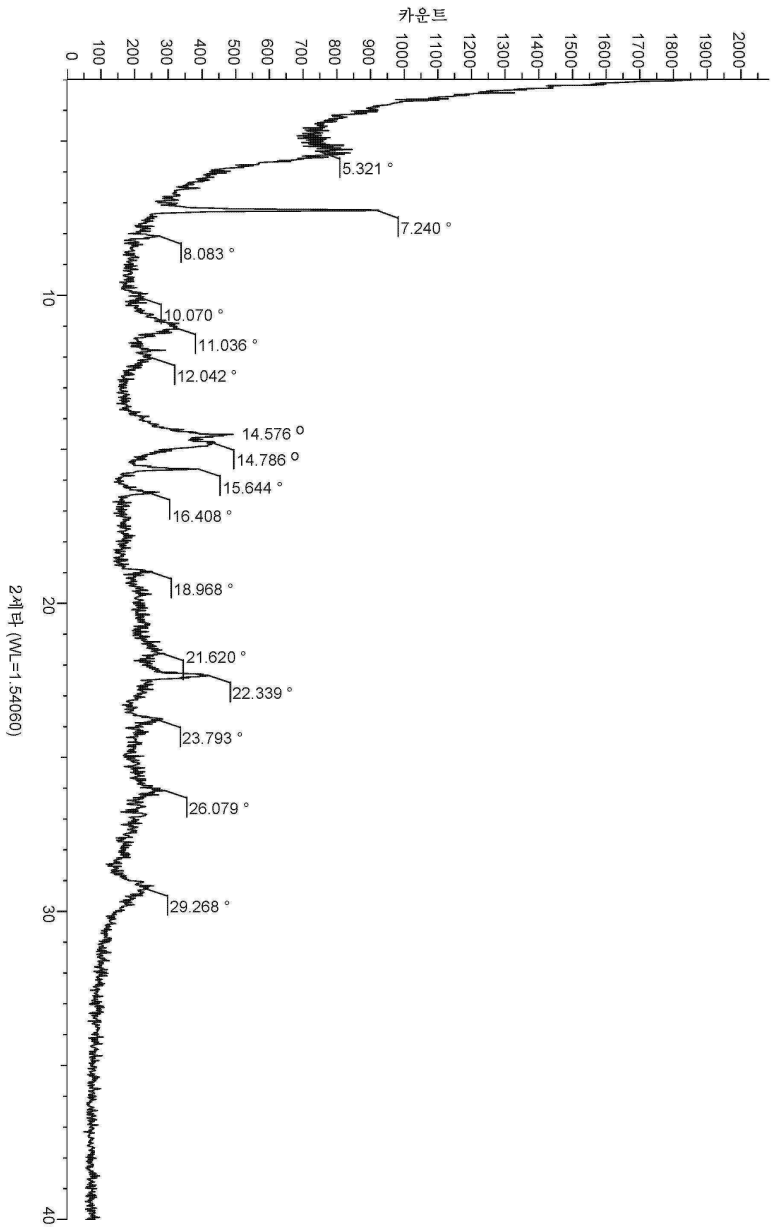
도면13


카운트
0
1000
2000
3000
4000
5000
6000
7000
8000
9000
10000
11000
12000
8.042 °
9.790 °
10.732 °
11.042 °
12.492 °
14.419 °
14.620 °
15.299 °
16.166 °
16.300 °
17.097 °
17.851 °
18.400 °
18.976 °
19.521 °
20.301 °
20.984 °
21.273 °
21.721 °
22.221 °
22.627 °
23.031 °
23.415 °
23.652 °
24.279 °
25.172 °
25.893 °
26.597 °
27.003 °
27.712 °
28.879 °
29.145 °
29.477 °
30.133 °
30.311 °
30.878 °
31.866 °
32.345 °
32.608 °
33.183 °
33.853 °
34.569 °
10
20
30
40
2세타 (WL=1.54060)

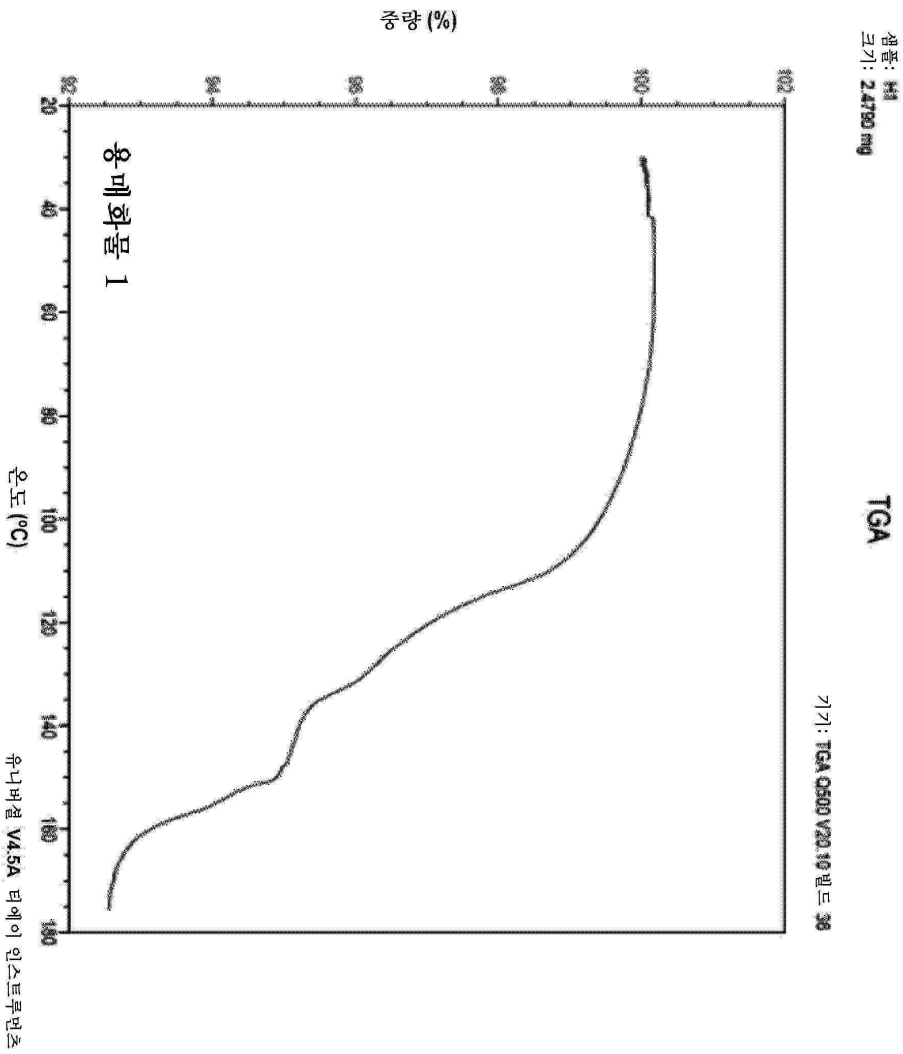
도면14


샘플: E4
크기: 2.0179 mg
TGA
기기: TGA Q500 V20.10 빌드 36
중량 (%)
104
102
100
98
96
94
0
20
40
60
80
100
120
140
160
온도 (°C)
용매화물 3
유니버셜 V4.5A 티에이 인스트루먼츠

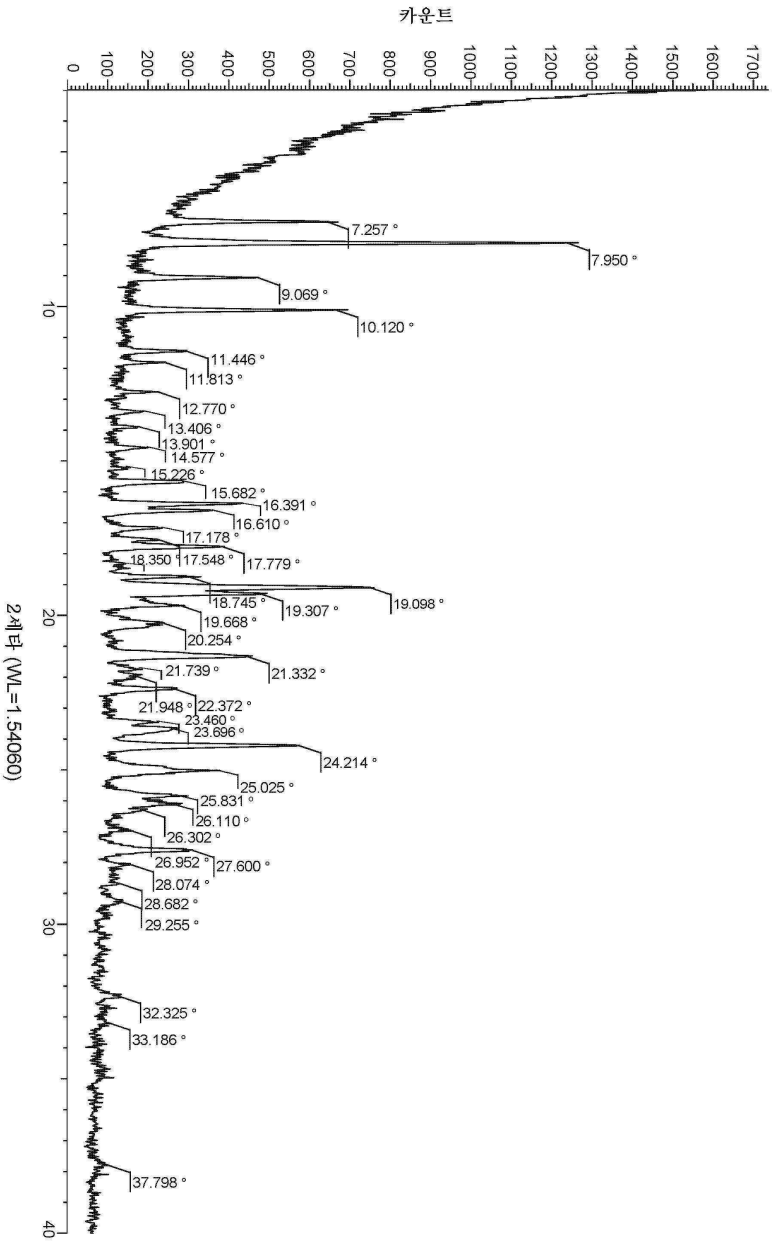
도면15


카운트
0
100
200
300
400
500
600
700
800
900
1000
1100
1200
1300
1400
1500
1600
1700
1800
1900
2000
5.321 °
7.240 °
8.083 °
10.070 °
11.036 °
12.042 °
14.576 °
14.786 °
15.644 °
16.408 °
18.968 °
21.620 °
22.339 °
23.793 °
26.079 °
29.268 °
10
20
30
40
2세타 (WL=1.54060)

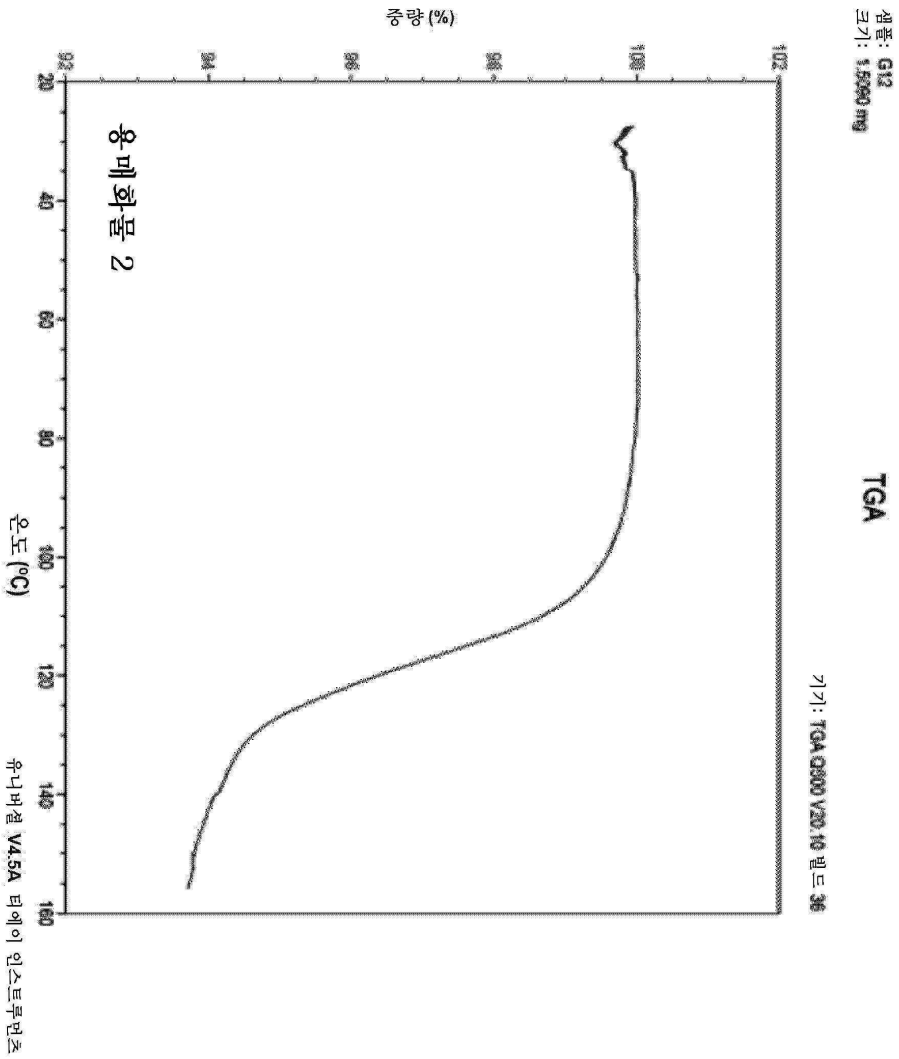
도면16


TGA
샘플: H1
크기: 2.4790 mg
기기: TGA Q500 V20.10 빌드 36
중량 (%)
102
100
98
96
94
92
용매화물 1
20
40
60
80
100
120
140
160
180
온도 (°C)
유니버셜 V4.5A 티에이 인스트루먼츠

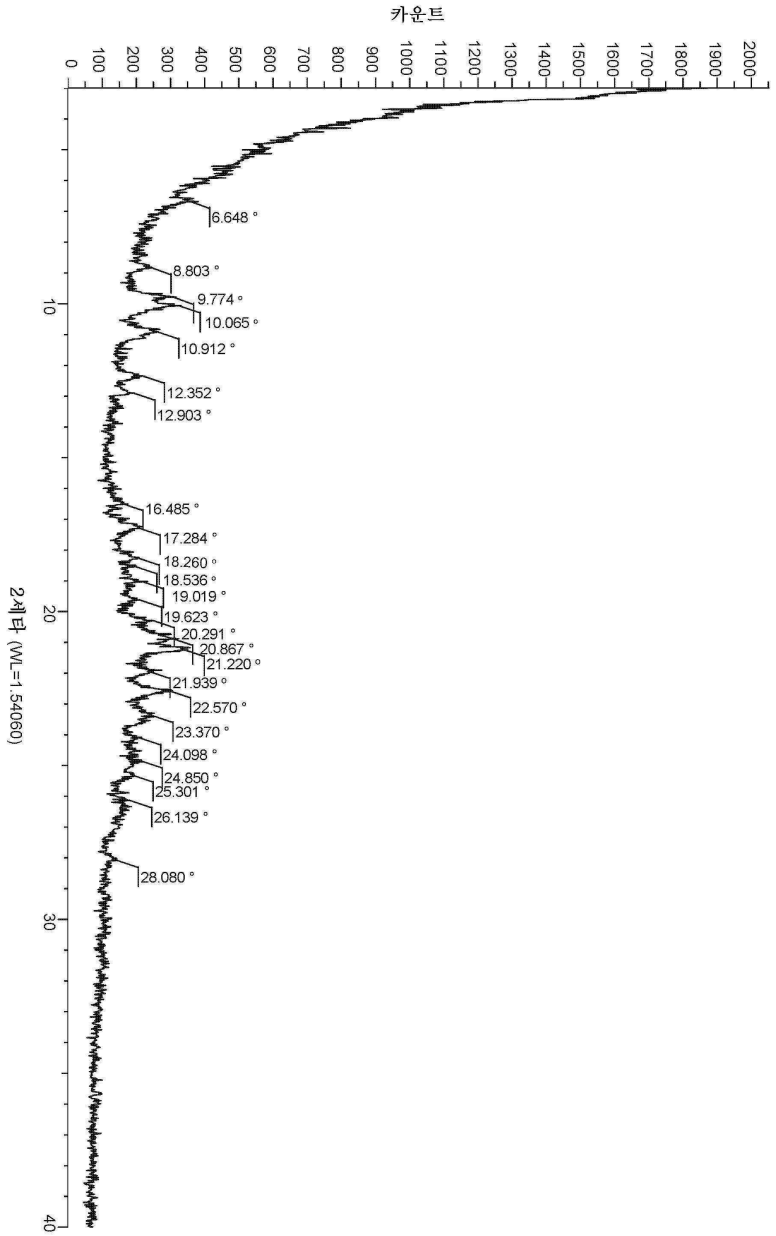
도면17


카운트
0
100
200
300
400
500
600
700
800
900
1000
1100
1200
1300
1400
1500
1600
1700
2세타 (WL=1.54060)
10
20
30
40
7.257 °
7.950 °
9.069 °
10.120 °
11.446 °
11.813 °
12.770 °
13.406 °
13.901 °
14.577 °
15.226 °
15.682 °
16.391 °
16.610 °
17.178 °
17.548 °
17.779 °
18.350
18.745 °
19.098 °
19.307 °
19.668 °
20.254 °
21.332 °
21.739 °
21.948 °
22.372 °
23.460 °
23.696 °
24.214 °
25.025 °
25.831 °
26.110 °
26.302 °
26.952 °
27.600 °
28.074 °
28.682 °
29.255 °
32.325 °
33.186 °
37.798 °

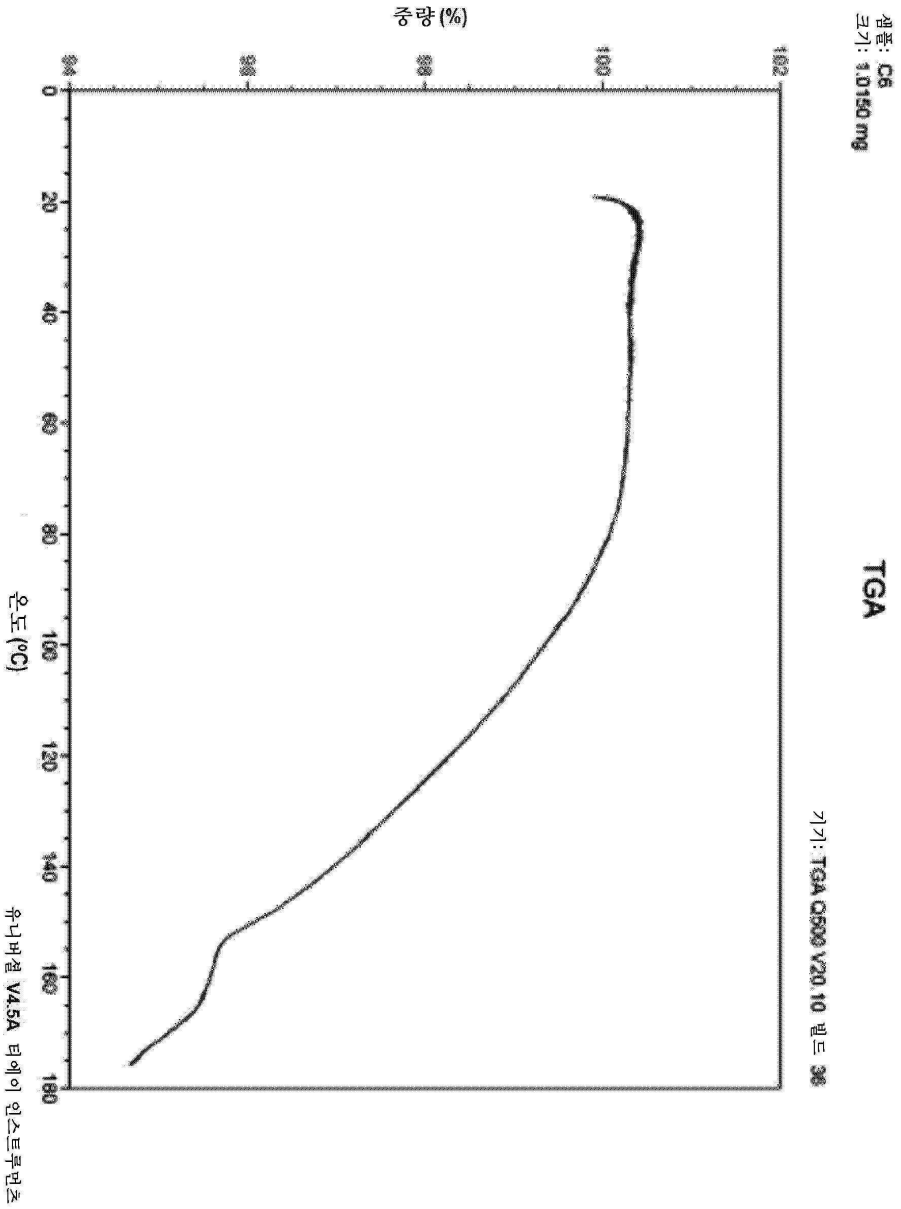
도면18


샘플: G12
크기: 1.5360 mg
TGA
기기: TGA Q500 V20.10 빌드 36
중량 (%)
102
100
98
96
94
92
용매화물 2
20
40
60
80
100
120
140
160
온도 (°C)
유니버셜 V4.5A 티에이 인스트루먼츠

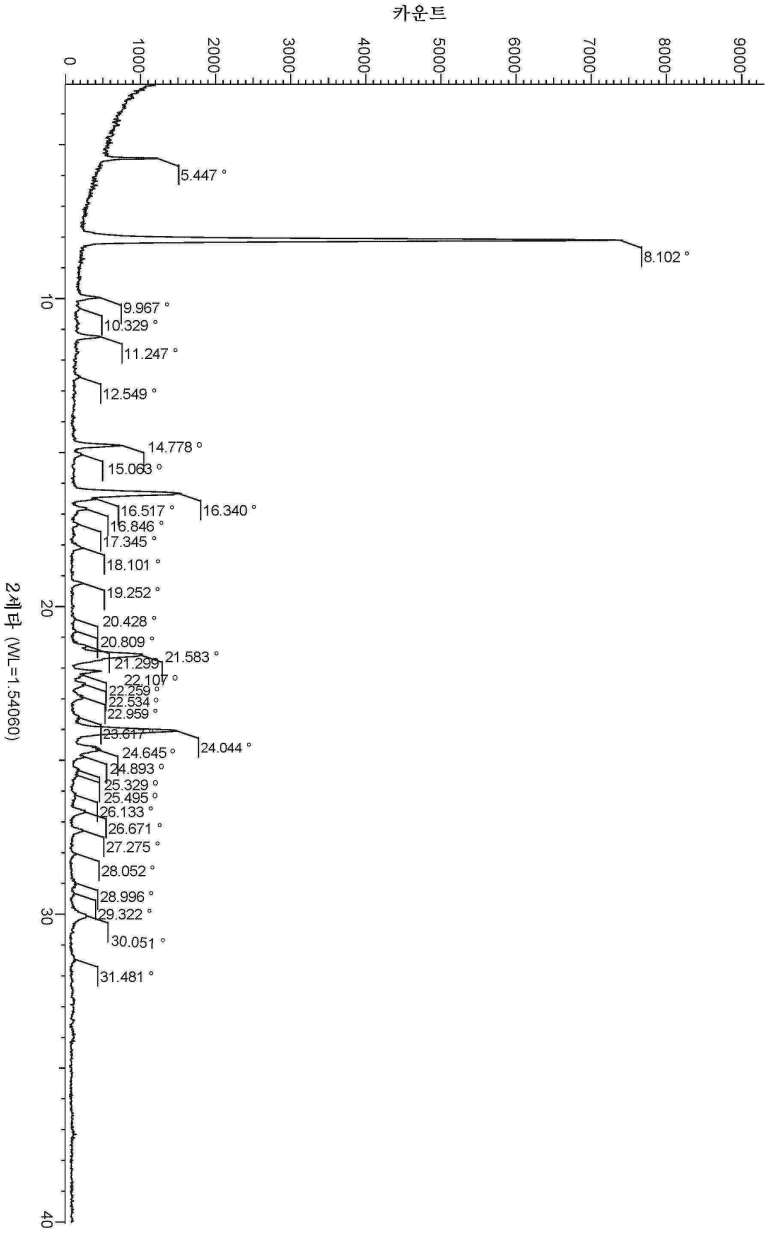
도면19


카운트
0
100
200
300
400
500
600
700
800
900
1000
1100
1200
1300
1400
1500
1600
1700
1800
1900
2000
10
20
30
40
2세타 (WL=1.54060)
6.648 °
8.803 °
9.774 °
10.065 °
10.912 °
12.352 °
12.903 °
16.485 °
17.284 °
18.260 °
18.536 °
19.019 °
19.623 °
20.291 °
20.867 °
21.220 °
21.939 °
22.570 °
23.370 °
24.098 °
24.850 °
25.301 °
26.139 °
28.080 °

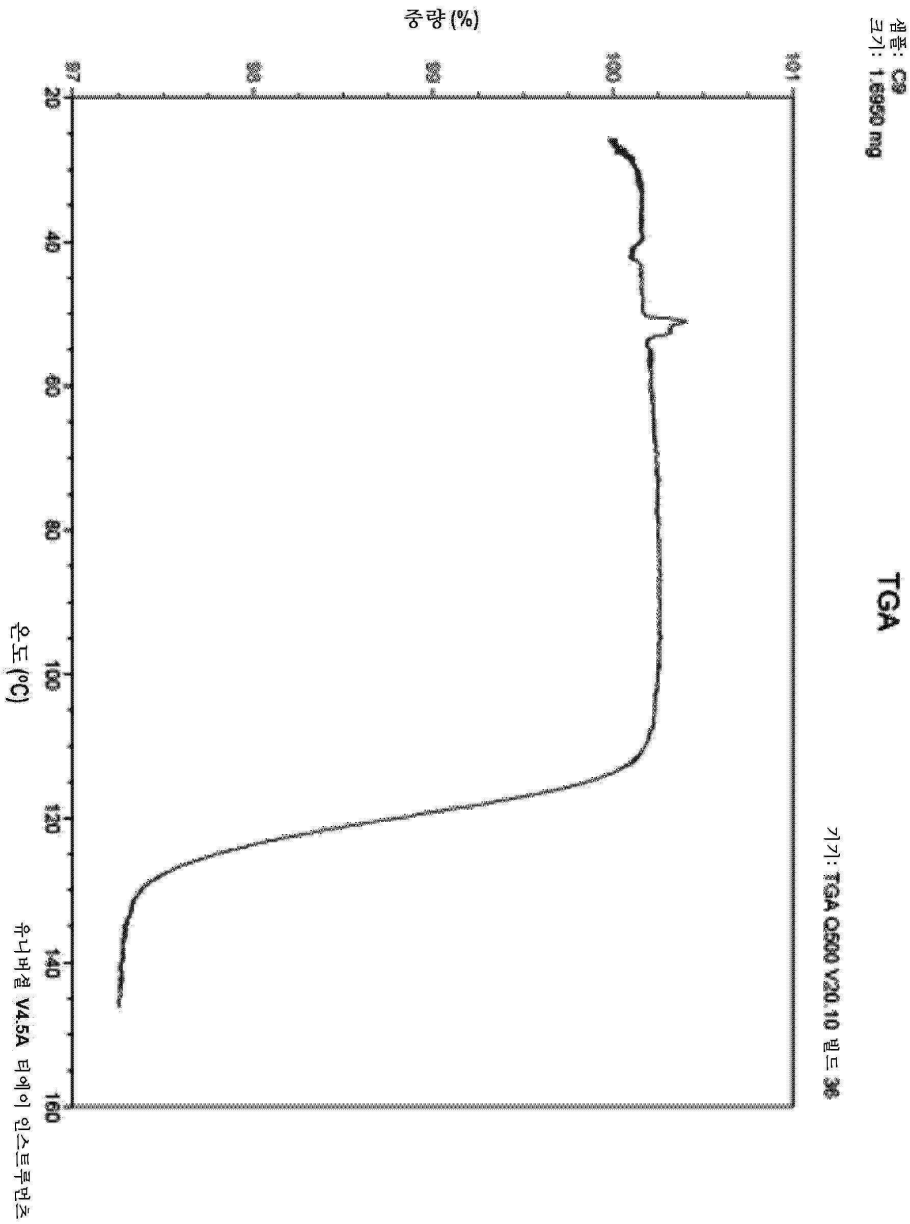
도면20


TGA
샘플: C6
크기: 1.0150 mg
기기: TGA Q500 V20.10 빌드 36
증량 (%)
온도 (°C)
유니버셜 V4.5A 티에이 인스트루먼츠

도면21


카운트
0
1000
2000
3000
4000
5000
6000
7000
8000
9000
2-세타 (WL=1.54060)
10
20
30
40
5.447 °
8.102 °
9.967 °
10.329 °
11.247 °
12.549 °
14.778 °
15.063 °
16.340 °
16.517 °
16.846 °
17.345 °
18.101 °
19.252 °
20.428 °
20.809 °
21.299 °
21.583 °
22.107 °
22.259 °
22.534 °
22.959 °
23.617 °
24.044 °
24.645 °
24.893 °
25.329 °
25.495 °
26.133 °
26.671 °
27.275 °
28.052 °
28.996 °
29.322 °
30.051 °
31.481 °

도면22


TGA
샘플: C9
크기: 1.6950 mg
기기: TGA Q500 V20.10 빌드 36
중량 (%)
온도 (°C)
유니버셜 V4.5A 티에이 인스트루먼츠