



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0068667  
(43) 공개일자 2020년06월15일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 491/20 (2006.01) A61K 31/55 (2006.01)  
A61P 11/14 (2006.01) C07C 51/41 (2006.01)  
C07C 59/255 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
C07D 491/20 (2013.01)  
A61K 31/55 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7010452
- (22) 출원일자(국제) 2018년09월07일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2020년04월10일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/049851
- (87) 국제공개번호 WO 2019/055294  
국제공개일자 2019년03월21일
- (30) 우선권주장  
62/606,161 2017년09월12일 미국(US)
- (71) 출원인  
예 양  
중국 201203 상하이 주-충-즈 로드 555  
리 후이-인  
미국 19707 델라웨어주 호케신 톰슨 드라이브 176  
(뒷면에 계속)
- (72) 발명자  
예 양  
중국 201203 상하이 주-충-즈 로드 555  
야오 성  
중국 201203 상하이 주-충-즈 로드 555  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 18 항

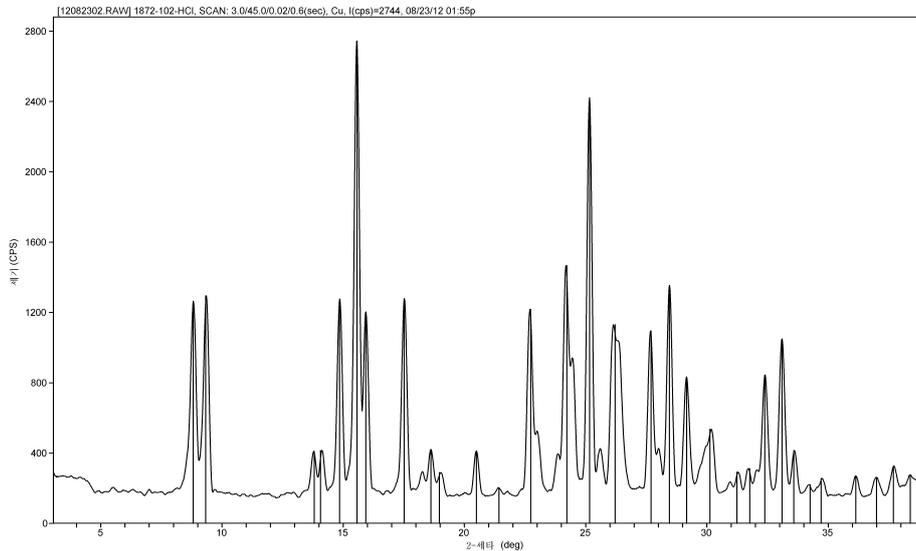
(54) 발명의 명칭 고체 형태의 스테모스피로닌 및 이의 염

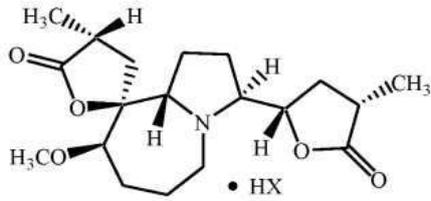
(57) 요약

화학식 1의 스테모스피로닌(stemospironine) 염이 개시되며:

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1



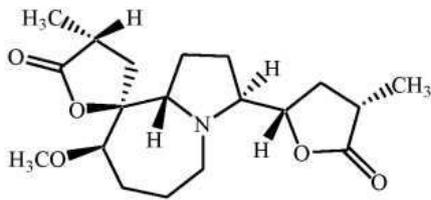


1

상기 화학식 1에서, HX는 HCl, HBr, L-타르타르산, D-타르타르산, 황산, (+)-(1S)-10-캄포설포산, 에탄설포산 및 에탄-1,2-디설포산을 나타낸다.

본 발명은 또한, HX가 HCl인 화학식 1의 화합물의 결정질 다형체 형태, 스테모스피로닌 하이드로클로라이드를 제공한다.

본 발명은 또한, 화학식 2의 화합물의 새로운 결정질 형태, 스테모스피로닌 유리 염기(free base)를 제공한다:



2

또한, 화학식 1의 하나 이상의 화합물을 함유하는 조성물, 치료적 유효량의 화학식 1의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 기침을 제어하는 방법, 및 화학식 1의 화합물을 제조하는 방법이 개시된다. 또한, 스테모스피로닌 하이드로클로라이드 다형체 형태 I로부터 결정질 스테모스피로닌 하이드로클로라이드 다형체 형태 II를 제조하는 방법이 개시된다.

(52) CPC특허분류

A61P 11/14 (2018.01)  
C07C 51/412 (2013.01)  
C07C 59/255 (2013.01)  
C07B 2200/13 (2013.01)

(71) 출원인

리 춘

미국 19702 델라웨어주 뉴어크 크럼프턴 코트 10

야오 성

중국 201203 상하이 주-충-즈 로드 555

(72) 발명자

리 후이-인

미국 19707 델라웨어주 호케신 톰슨 드라이브 176

리 춘

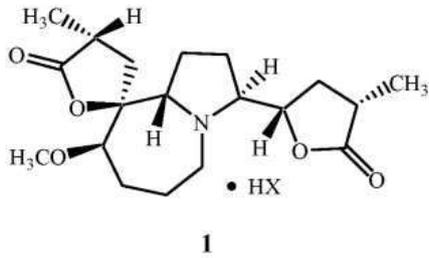
미국 19702 델라웨어주 뉴어크 크럼프턴 코트 10

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 1의 스테모스피로닌(stemospironine) 염으로서:



상기 화학식 1에서, HX는 수소화물 염으로서, L-타르타르산, D-타르타르산, 황산, (+)-(1S)-10-카포실론산, 에탄설폰산 및 에탄-1,2-디설폰산으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 염.

청구항 2

제1항에 있어서,  
결정질 형태인, 염.

청구항 3

제2항에 있어서,  
HX는 적어도 2θ 반영 위치(reflection position)를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는 다형체 형태 (polymorph Form) I 형태의 수소화물 염으로서,

2θ
8.818
9.333
13.806
14.065
14.853
15.568
15.931
17.514
18.621
18.966
20.494
22.731
24.228
25.159

26.217
27.697
28.455
29.167
30.124
32.384
33.101
33.584

**청구항 4**

제2항에 있어서,

HX는 적어도 2 $\theta$  반영 위치를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는 다형체 형태 II 형태의 하이드로겐 클로라이드인, 염:

2 $\theta$
8.772
9.294
13.795
14.137
14.825
15.47
15.889
17.456
18.579
22.702
23.047
24.39
25.128
25.593
26.174
27.929
28.389
29.153
29.993

32.39
33.083
33.55
36.186
37.594
39.215
39.851
42.139

청구항 5

제2항에 있어서,

HX는 적어도 2 $\theta$  반영 위치를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는 하이드로겐 브로마이드인, 염:

2 $\theta$
8.664
9.434
13.648
14.179
15.188
15.84
17.588
20.174
21.559
22.755
23.644
24.567
25.924
26.445
27.666
27.949
28.827
29.306
30.268
31.1

32.198
33.95
36.298
42.236

청구항 6

제2항에 있어서,

HX는 적어도 2 $\theta$  반영 위치를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는 L-타르타르산인, 염:

2 $\theta$
10.873
12.296
14.346
15.269
16.703
17.363
18.277
18.979
19.871
20.409
22.259
23.388
24.589
25.362
26.002
26.96
27.551
28.973
29.758
30.31
31.063
31.914
35.009
35.603

36.677
37.476
38.172
38.918
39.497
40.682
41.781

**청구항 7**

제2항에 있어서,

HX는 적어도 2 $\theta$  반영 위치를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는 D-타르타르산인, 염:

2 $\theta$
9.834
11.641
12.342
13.487
14.967
15.957
17.457
18.57
19.583
20.583
21.63
22.655
24.738
25.312
27.084
27.63
29.432
30.163
31.035
34.582
35.16

36.489
38.156
40.849
41.401

**청구항 8**

제2항에 있어서,

HX는 적어도 2 $\theta$  반영 위치를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는 황산인, 염:

2 $\theta$
7.13
9.257
9.801
14.061
15.365
16.515
18.379
19.319
20.778
22.888
23.794
25.016
25.931

**청구항 9**

제2항에 있어서,

HX는 적어도 2 $\theta$  반영 위치를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는 (+)-(1S)-10-캄포설폰산인, 염:

2 $\theta$
6.519
9.225
12.798
13.237
13.696
14.586
15.136

17.005
17.474
18.221
19.393
20.411
21.673
22.6
23.431
24.022
26.059
27.062
29.172
32.865
38.199

**청구항 10**

제2항에 있어서,

HX는 적어도 2 $\theta$  반영 위치를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는 에탄설폰산인, 염:

2 $\theta$
7.32
7.847
9.597
12.406
13.611
15.135
15.816
17.558
17.928
18.596
19.139
19.99
21.484
22.063

22.721
23.671
25.139
26.022
27.916
28.39
29.297
29.894
31.844
34.902
35.639
36.154
36.701
37.276

**청구항 11**

제2항에 있어서,

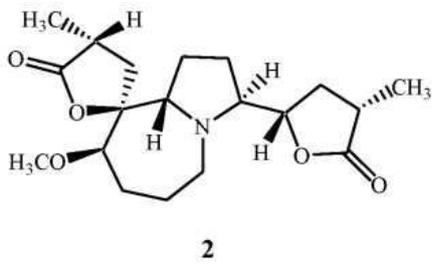
HX는 적어도 2 $\theta$  반영 위치를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는 1,2-에탄디설폰산인, 염:

2 $\theta$
9.067
10.94
11.385
12.92
13.546
14.129
15.391
17.292
17.842
19.703
20.246
20.8
21.158
21.827

22.768
23.55
24.438
25.361
26.736
27.319
27.642
28.393
29.485
30.552
30.959
33.172
35.006
35.509
36.309
37.155
37.722
38.359
41.195

청구항 12

화학식 2의 화합물의 결정질 형태, 스테모스피로닌 유리 염기(free base)로서:



적어도 2θ 반영 위치를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는 화학식 2의 화합물의 결정질 형태, 스테모스피로닌 유리 염기:

2θ
9.959

10.304
12.927
13.318
14.535
15.216
17.515
17.952
19.701
21.435
22.634
23.978
24.575
25.53
26.285
28.543
31.009

**청구항 13**

제1항의 하나 이상의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

**청구항 14**

치료적 유효량의 제1항의 화합물을 인간에게 투여하는 단계를 포함하는, 기침을 제어하는 방법.

**청구항 15**

스테모스포리닌(stemosporinine), 화학식 2의 화합물, 및 산 HX로부터 화학식 1의 결정질 스테모스포리닌 염을 제조하는 방법으로서,

상기 방법은:

- a) 화학식 2의 화합물, 스테모스피론(stemospiroinne)을 적합한 제1 용매에 용해시켜, 용액 A를 형성하는 단계;
- b) 적합한 제2 용매에 선택적으로 용해된 산 HX를 상기 용액 A에 첨가하여, 반응 혼합물을 형성하는 단계;
- c) 선택적으로 제3 용매를 첨가하여, 화학식 1의 염을 침전시키는 단계; 및
- d) 생성된 고체, 즉, 화학식 1의 화합물을 상기 반응 혼합물로부터 분리하는 단계

를 포함하는, 방법.

**청구항 16**

제15항에 있어서,

상기 제1 용매 및 제2 용매는 독립적으로, 물, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 디클로로메탄, 에틸 아세테이트 및 아세토니트릴로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

**청구항 17**

제15항에 있어서,

상기 제3 용매는 메틸 *tert*-부틸 에테르, 헵탄 및 헥산으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

**청구항 18**

결정질 스테모스피론 하이드로클로라이드 다형체 형태 II를 제조하는 방법으로서,

상기 방법은:

- a) 50℃에서 결정질 스테모스피론 하이드로클로라이드 다형체 형태 I을 아세트니트릴에 용해시키는 단계;
- b) 상기 아세트니트릴 용액을 50℃에서 증발시키는 단계;
- c) 결정질 스테모스피론 하이드로클로라이드 다형체 형태 II를 회수하는 단계; 및
- d) 상기 스테모스피론 하이드로클로라이드 다형체 형태 II를 건조하는 단계를 포함하는, 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 소정의 고체 형태의 스테모스피로닌(stemospirone) 및 이의 염, 이의 소정의 다형체 형태(polymorph form) 및 조성물, 이들을 치료제로서 사용하는 방법, 및 이들을 제조하는 방법에 관한 것이다.

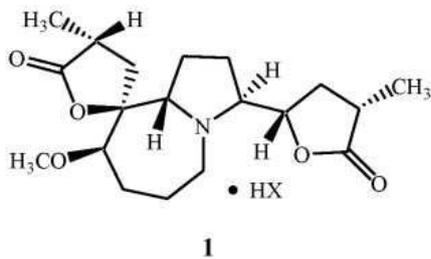
**배경 기술**

[0002] 스테모나케(Stemonaceae) 식물 과(family)의 뿌리 및 뿌리줄기(rhizome)는 스테모나(*Stemona*) 알칼로이드로서 지칭되는 구조적으로 신규 다환식 알칼로이드의 풍부한 공급원을 제공하였다. 이들 성분에서 초기 관심은 중국 민간 의학에서 사용되는 허브차에서 식물 물질의 사용으로부터 기원하였다. 진해제(antitussive)로서 이러한 하나의 스테모나 알칼로이드, 스테모스피로닌의 사용은 PCT 특허 공보 WO 2009/046635에 개시되어 있다.

[0003] 약제로서 스테모스피로닌의 새로운 염 및 다형체의 유용성에 기여할 수 있는 특성, 예컨대 치료적 투여 시 생체 이용률을 최적화하기 위한 개선된 용해도 특성, 개선된 맛 특징 등을 갖는 상기 스테모스피로닌의 새로운 염 및 다형체에 대해 계속되는 요망이 존재한다.

**발명의 내용**

[0004] 본 발명은 화학식 1의 스테모스피로닌 염에 관한 것이며:

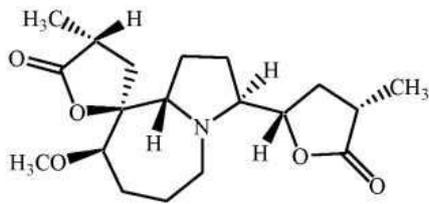


[0005] ...

[0006] 상기 화학식 1에서, HX는 하이드로젠 클로라이드, 하이드로젠 브로마이드, L-타르타르산, D-타르타르산, 황산, (+)-(1S)-10-캄포설포산, 에탄설포산 및 에탄-1,2-디설포산을 나타낸다. 각각의 결정질 염은 이의 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 나타나는 피크를 특징으로 한다.

[0007] 본 발명은 또한, HX가 하이드로젠 클로라이드인 화학식 1의 화합물의 결정질 다형체 형태, 즉, 스테모스피로닌 하이드로클로라이드에 관한 것이다. 각각의 다형체 형태는 이의 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 나타나는 피크를 특징으로 한다.

[0008] 본 발명은 또한, 화학식 2의 화합물의 새로운 결정질 형태, 즉, 스테모스피로닌 유리 염기(free base)를 제공한다:



2

[0009]

[0010]

[0011]

[0012]

[0013]

[0014]

[0015]

상기 결정질 형태는 이의 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 나타나는 피크를 특징으로 한다.

본 발명은 또한, 화학식 1의 하나 이상의 화합물(즉, 치료적 유효량) 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

나아가, 본 발명은 기침을 즉, 진해제로서 제어하는 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 치료적 유효량의 화학식 1의 화합물을 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 조성물로서) 인간에게 투여하는 단계를 포함한다.

본 발명은 또한, 화학식 1의 염을 제조하는 방법을 제공한다.

본 발명은 또한, 화합물 1의 결정질 다형체 형태를 제조하는 방법을 제공하며, 여기서, X는 하이드로겐 클로라이드, 즉, 스테모스피로닌 하이드로클로라이드이다.

본 발명은 또한, 화학식 2의 화합물의 결정질 형태, 스테모스피로닌 유리 염기를 제조하는 방법을 제공한다.

**도면의 간단한 설명**

[0016]

도 1은 스테모스피로닌의 1:1 염산 염의 결정질 다형체 형태 I의 특징적인 X-선 분말 회절 패턴을 보여준다.

도 2는 스테모스피로닌의 1:1 염산 염의 결정질 다형체 형태 II의 특징적인 X-선 분말 회절 패턴을 보여준다.

도 3은 스테모스피로닌의 결정질 1:1 하이드로브롬산 염의 특징적인 패턴을 보여준다.

도 4는 스테모스피로닌의 결정질 1:1 L-타르타르산 염의 특징적인 X-선 분말 회절 패턴을 보여준다.

도 5는 스테모스피로닌의 결정질 1:1 D-타르타르산 염의 특징적인 X-선 분말 회절 패턴을 보여준다.

도 6은 스테모스피로닌의 결정질 1:1 황산 염의 특징적인 X-선 분말 회절 패턴을 보여준다.

도 7은 스테모스피로닌의 결정질 1:1 (+)-(1S)-10-캄포설포산 염의 특징적인 X-선 분말 회절 패턴을 보여준다.

도 8은 스테모스피로닌의 결정질 1:1 에탄설포산 염의 특징적인 X-선 분말 회절 패턴을 보여준다.

도 9는 스테모스피로닌의 결정질 1:1 1,2-에탄디설포산 염의 특징적인 X-선 분말 회절 패턴을 보여준다.

도 10은 결정질 스테모스피로닌의 특징적인 X-선 분말 회절 패턴을 보여준다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0017]

본원에 사용된 바와 같이, 어구 "약제학적으로 허용 가능한"은, 인간의 조직과 접촉되어 사용하기에 적합하고 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제점 또는 합병증이 합리적인 이익/위험 비(benefit/risk ratio)와 상응하는 이들 화합물, 물질, 조성물, 담체 및/또는 투여량 형태(dosage form)를 지칭한다.

[0018]

본원에 사용된 바와 같이, 용어 "유효량"은 진해제로서 단독으로 또는 조합하여 투여된 경우 효과적인 본 발명의 화합물의 양 또는 화합물들의 조합의 양을 지칭한다.

[0019]

용어 결정질 "다형체"는 상이한 결정질 형태로 결정화할 수 있는 화학적 화합물의 특정 결정질 형태를 지칭하고, 이들 형태는 결정 격자에서 분자의 상이한 배열 및/또는 입체배열(conformation)을 가진다. 다형체가 동일한 화학적 조성을 가질 수 있더라도, 이들 다형체는 또한, 격자 내에서 약하게 또는 강하게 결합될 수 있는 공동-결정화되는 물 또는 다른 분자의 존재 또는 부재로 인해 조성이 상이할 수 있다. 다형체는 결정 모양, 밀도, 경도, 색상, 화학적 안정성, 용융점, 흡습성, 현탁도, 용해율 및 생물학적 이용 가능성과 같은 화학적, 물리적 및 생물학적 특성이 상이할 수 있다. 당업자는, 다형체가 동일한 화합물의 또 다른 다형체 또는 다형체들의 혼합물에 비해 유의한 효과(예를 들어 유용한 제제의 제조에 대한 적합성, 개선된 용해도 등)를 나타낼 수 있음을 이해할 것이다. 화합물의 특정 다형체의 제조 및 단리는 예를 들어, 선택된 용매 및 온도를 사용

하는 결정화를 포함하여 당업자에게 알려진 방법에 의해 달성될 수 있다.

- [0020] 발명의 내용에 기재된 바와 같은 본 발명의 구현예는 하기의 구현예를 포함한다:
- [0021] 구현예 1. 결정질 형태의, 발명의 내용에 기재된 화학식 **I**의 염.
- [0022] 구현예 2. 구현예 1에 있어서, HX는 도 **1**에 예시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는 다형체 형태 I 형태의 하이드로겐 클로라이드인, 염.
- [0023] 구현예 3. 구현예 1에 있어서, HX는 표 **1**에 제시된 바와 같이  $2\theta$  도(degree)로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는 다형체 형태 I 형태의 하이드로겐 클로라이드인, 염.
- [0024] 구현예 4. 구현예 1에 있어서, HX는 도 **2**에 예시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는 다형체 형태 II 형태의 하이드로겐 클로라이드인, 염.
- [0025] 구현예 5. 구현예 1에 있어서, HX는 표 **2**에 제시된 바와 같이  $2\theta$  도로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는 다형체 형태 II 형태의 하이드로겐 클로라이드인, 염.
- [0026] 구현예 6. 구현예 1에 있어서, HX는 도 **3**에 예시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는 하이드로겐 브로마이드인, 염.
- [0027] 구현예 7. 구현예 1에 있어서, HX는 표 **3**에 제시된 바와 같이  $2\theta$  도로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는 하이드로겐 브로마이드인, 염.
- [0028] 구현예 8. 구현예 1에 있어서, HX는 도 **4**에 예시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는 L-타르타르산인, 염.
- [0029] 구현예 9. 구현예 1에 있어서, HX는 표 **4**에 제시된 바와 같이  $2\theta$  도로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는 L-타르타르산인, 염.
- [0030] 구현예 10. 구현예 1에 있어서, HX는 도 **5**에 예시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는 D-타르타르산인, 염.
- [0031] 구현예 11. 구현예 1에 있어서, HX는 표 **5**에 제시된 바와 같이  $2\theta$  도로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는 D-타르타르산인, 염.
- [0032] 구현예 12. 구현예 1에 있어서, HX는 도 **6**에 예시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는 황산인, 염.
- [0033] 구현예 13. 구현예 1에 있어서, HX는 표 **6**에 제시된 바와 같이  $2\theta$  도로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는 황산인, 염.
- [0034] 구현예 14. 구현예 1에 있어서, HX는 도 **7**에 예시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는 (+)-(1S)-10-캄포설폰산인, 염.
- [0035] 구현예 15. 구현예 1에 있어서, HX는 표 **7**에 제시된 바와 같이  $2\theta$  도로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는 (+)-(1S)-10-캄포설폰산인, 염.
- [0036] 구현예 16. 구현예 1에 있어서, HX는 도 **8**에 예시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는 에탄설폰산인, 염.
- [0037] 구현예 17. 구현예 1에 있어서, HX는 표 **8**에 제시된 바와 같이  $2\theta$  도로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는 에탄설폰산인, 염.
- [0038] 구현예 18. 구현예 1에 있어서, HX는 도 **9**에 예시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는 1,2-에탄디설폰산인, 염.
- [0039] 구현예 17. 구현예 1에 있어서, HX는 표 **9**에 제시된 바와 같이  $2\theta$  도로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는 1,2-에탄디설폰산인, 염.
- [0040] 구현예 18. 도 **10**에 예시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는 화학식 **2**의 화합물의 결정질 형태, 즉, 스테모스피로닌 유리 염기.
- [0041] 구현예 19. 도 **10**에 예시된 바와 같은  $2\theta$  도로 표현되는 특징적인 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내

는 화학식 2의 화합물의 결정질 형태, 즉, 스테모스피로닌 유리 염기.

- [0042] 본 발명은 화학식 1의 하나 이상의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 이러한 조성물의 구현예로서 주목할 만한 것은, 상기 기재된 임의의 구현예에 상응하는 화합물을 포함하는 조성물이다.
- [0043] 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 1의 화합물을 인간에게 투여하는 단계를 포함하는, 기침을 제어하는 방법을 제공한다. 이러한 방법의 구현예로서 주목할 만한 것은, 상기 기재된 임의의 구현예에 상응하는 치료적 유효량의 화합물을 적용하는 단계를 포함하는 방법이다. 특히 주목할 만한 것은, 화합물이 본 발명의 조성물로서 적용되는 구현예이다. 또한 주목할 만한 것은, 화합물이 경구 투여되는 구현예이다.
- [0044] 나아가, 본 발명은 스테모스포르닌(stemosporinine), 화학식 2의 화합물, 및 산 HX로부터 화학식 1의 결정질 스테모스포르닌 염을 제조하는 방법을 개시하며, 상기 방법은:
- [0045] a) 화학식 2의 화합물, 스테모스피론(stemospirone)을 적합한 제1 용매에 용해시켜, 용액 A를 형성하는 단계;
- [0046] b) 적합한 제2 용매에 선택적으로 용해된 산 HX를 상기 용액 A에 첨가하여, 반응 혼합물을 형성하는 단계;
- [0047] c) 선택적으로 제3 용매를 첨가하는 단계; 및
- [0048] d) 생성된 고체, 즉, 화학식 1의 화합물을 상기 반응 혼합물로부터 분리하는 단계
- [0049] 를 포함한다.
- [0050] 제1 용매 및 제2 용매는 독립적으로, 물, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 및 아세토니트릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0051] 제3 용매는 독립적으로, 메틸 *tert*-부틸 에테르, 헵탄 및 헥산으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0052] 산 HX는 하이드로젠 클로라이드, 하이드로젠 브로마이드, L-타르타르산, D-타르타르산, 황산, (+)-(1S)-10-캄포실폰산, 에탄실폰산 및 에탄-1,2-디실폰산으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0053] 나아가, 본 발명은 결정질 스테모스피론 하이드로클로라이드 다형체 형태 II를 제조하는 방법을 개시하며, 상기 방법은:
- [0054] a) 50°C에서 결정질 스테모스피론 하이드로클로라이드 다형체 형태 I을 아세토니트릴에 용해시키는 단계;
- [0055] b) 상기 아세토니트릴 용액을 50°C에서 증발시키는 단계;
- [0056] c) 결정질 스테모스피론 하이드로클로라이드 다형체 형태 II를 회수하는 단계; 및
- [0057] d) 상기 스테모스피론 하이드로클로라이드 다형체 형태 II를 건조하는 단계
- [0058] 를 포함한다.
- [0059] 본 발명의 다형체 염(즉, HX가 하이드로젠 클로라이드인 화학식 1의 화합물)은 비-용매화된 형태 또는 용매화된 형태, 특히 수화된 형태 또는 알코올화된 형태로 있을 수 있다.
- [0060] 본 발명의 다형체 염(즉, HX가 하이드로젠 클로라이드인 화학식 1의 화합물)은 이의 비정질 형태 또는 다양한 결정질 형태, 또는 이들 형태의 혼합물의 형태로 있을 수 있다.
- [0061] 본 발명의 다형체 형태는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 나타나는 피크를 특징으로 한다. 본 발명의 다형체의 XRPD 패턴은 Rigaku Miniflex X-선 분말 회절계(XRPD) 장비에 의해 측정되었다.
- [0062] X-선 방사선은  $K_{\beta}$  필터를 이용하여 1.054056 Å에서 구리 Cu로부터의 것이다. X-선 파워는 30 KV, 15 mA이다. 시료 분말은 제로-백그라운드 시료 홀더 상에 분산된다. 일반적인 측정 조건은 하기이다: 출발 각도 - 3; 정지 각도 - 45; 스캔 속도 - 2 deg/min.
- [0063] 실시예 1a
- [0064] 스테모스피로닌의 1:1 염산 염의 다형체 형태 I의 제조
- [0065] 메탄올(15 mL) 중 스테모스피로닌(2.24 g, 6.37 mmol)의 교반된 현탁액을 15분에 걸쳐 55°C까지 가열하였다. 생성된 용액에 이소프로판올(7.33 mL, 7.33 mmol, 1.15 equiv) 중 1.0 M 하이드로젠 클로라이드를 첨가한 후,

메틸 *tert*-부틸 에테르를 첨가하고, 생성된 슬러리를 실온에서 8시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고, 메틸 *tert*-부틸 에테르(10 mL)로 세척하고, 20-21°C에서 감압 하에 건조하여, 표제 화합물(1.32 g, 92.6%)을 결정질 고체로서 제공하였으며, 이를 XRPD에 의해 특징화하였다. 도 1은 스테모스피로닌의 1:1 염산 염의 다형체 형태 I의 특징적인 X-선 분말 회절(XRPD)을 보여준다. 2θ 도로 표현되는 특징적인 피크는 표 1에 열거된다.

표 1

[0066]

각도 2θ [°]	상대 세기 (%)
8.818	42.1
9.333	43.2
13.806	9.3
14.065	9
14.853	40.6
15.568	100
15.931	38.9
17.514	42.7
18.621	9.6
18.966	4.8
20.494	10
22.731	41.2
24.228	48.7
25.159	85.2
26.217	35.3
27.697	33.9
28.455	44.2
29.167	23.9
30.124	13.4
32.384	25.4
33.101	33.8
33.584	9.3

[0067]

실시예 1b

[0068]

스테모스피로닌의 1:1 염산 염의 다형체 형태 II의 제조

[0069]

50°C에서 스테모스피로닌의 1:1 염산 염의 다형체 형태 I(실시예 1a에서 기재된 바와 같이 제조됨)의 아세토니트릴 용액의 증발은 표제 화합물을 제공하였으며, 이를 XRPD에 의해 특징화하였다. 도 2는 스테모스피로닌의 1:1 염산 염의 형태 II의 특징적인 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 보여준다. 2θ 도로 표현되는 특징적인 피크는 표 2에 열거된다.

표 2

[0070]

각도 2θ [°]	상대 세기 (%)
8.772	8.4
9.294	100
13.795	26.7
14.137	8.3
14.825	6.6
15.47	25.6
15.889	14.7
17.456	13.3
18.579	23.2
22.702	20.8
23.047	9.5
24.39	39.2
25.128	18.1

25.593	8.5
26.174	24.6
27.929	22.4
28.389	6.9
29.153	11.3
29.993	28
32.39	11.9
33.083	7.4
33.55	8.1
36.186	4.2
37.594	11
39.215	5.3
39.851	7.8
42.139	4.7

[0071] 실시예 2

[0072] 스테모스피로닌의 1:1 하이드로브롬산 염의 제조

[0073] 실시예 1a의 방법을 사용하여, 표제 화합물 (96.3%)을 결정질 고체로서 수득하였으며, 이를 XRPD에 의해 특징화하였다. 도 3은 스테모스피로닌 모노하이드로브로마이드의 특징적인 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 보여준다. 2θ 도로 표현되는 특징적인 피크는 표 3에 열거된다.

표 3

[0074]

각도 2θ [°]	상대 세기 (%)
8.664	10.9
9.434	67.3
13.648	4.7
14.179	13.8
15.188	7.1
15.84	45
17.588	19.4
20.174	12.4
21.559	5.6
22.755	54.7
23.644	17.8
24.567	100
25.924	42.1
26.445	8.8
27.666	22.4
27.949	33.5
28.827	9.2
29.306	20.1
30.268	14.1
31.1	5.1
32.198	29.4
33.95	13
36.298	14.6
42.236	7.3

[0075] 실시예 3

[0076] 스테모스피로닌의 1:1 L-타르타르산 염의 제조

[0077] 아세트니트릴(3 mL) 및 메탄올(1 mL) 중 스테모스포린(stemosporinne)(395 mg, 1.14 mmol) 및 L-타르타르산 (195 mg, 1.29 mmol, 1.15 equiv)의 교반된 용액에 메틸 tert-부틸 에테르 (5 mL)를 첨가하고, 생성된 슬러리

를 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고, 메틸 *tert*-부틸 에테르(1.5 mL)로 세척하고, 20-21°C에서 감압 하에 건조하여, 표제 화합물(553 mg, 98.0%)을 결정질 고체로서 제공하였으며, 이를 XRPD에 의해 특징화하였다. 도 4는 스테모스피로닌의 1:1 L-타르타르산 염의 특징적인 X-선 분말 회절(XRPD)을 보여준다. 2θ 도로 표현되는 특징적인 피크는 표 4에 열거된다.

표 4

[0078]

각도 2θ [°]	상대 세기 (%)
10.873	59.5
12.296	42.4
14.346	5
15.269	100
16.703	28.5
17.363	53.7
18.277	62.5
18.979	40.6
19.871	10.6
20.409	42.3
22.259	29.8
23.388	47.9
24.589	18.2
25.362	42.2
26.002	21.6
26.96	15.9
27.551	5.5
28.973	21.3
29.758	8.1
30.31	6.3
31.063	11.2
31.914	15.4
35.009	22.4
35.603	12
36.677	8
37.476	8.3
38.172	9.2
38.918	6.8
39.497	5.1
40.682	4.5
41.781	6

[0079]

실시예 4

[0080]

스테모스피로닌의 1:1 D-타르타르산 염의 제조

[0081]

실시예 3의 방법을 사용하여, 스테모스포린 및 D-타르타르산은 표제 화합물을 결정질 고체로서 수득하였으며, 이를 XRPD에 의해 특징화하였다. 도 5는 스테모스피로닌의 1:1 D-타르타르산 염의 특징적인 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 보여준다. 2θ 도로 표현되는 특징적인 피크는 표 5에 열거된다.

표 5

[0082]

각도 2θ [°]	상대 세기 (%)
9.834	100
11.641	12.9
12.342	3.5
13.487	3.1
14.967	3.3
15.957	48.1
17.457	6.3

18.57	14.4
19.583	20.2
20.583	46.4
21.63	5
22.655	19.4
24.738	8.8
25.312	6.8
27.084	7.2
27.63	4
29.432	8.9
30.163	7
31.035	6.6
34.582	3.8
35.16	4.3
36.489	5.6
38.156	3.5
40.849	1.5
41.401	1.9

[0083] 실시예 5

[0084] 스테모스피로닌의 1:1 황산 염의 제조

[0085] 실시예 3의 방법을 사용하여, 스테모스포린 및 황산은 표제 화합물을 결정질 고체로서 수득하였으며, 이를 XRPD에 의해 특징화하였다. 도 6은 스테모스피로닌의 1:1 황산 염의 특징적인 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 보여준다. 2θ 도로 표현되는 특징적인 피크는 표 6에 열거된다.

표 6

[0086]

각도 2θ [°]	상대 세기 (%)
7.13	100
9.257	13.4
9.801	5.8
14.061	19.5
15.365	10
16.515	11
18.379	7.7
19.319	7.5
20.778	34
22.888	11.1
23.794	10.3
25.016	11.2
25.931	6.5

[0087] 실시예 6

[0088] 스테모스피로닌의 1:1 (+)-(1S)-10-캄포설폰산 염의 제조

[0089] 실시예 3의 방법을 사용하여, 스테모스포린 및 (+)-(1S)-10-캄포설폰산은 표제 화합물을 결정질 고체로서 수득하였으며, 이를 XRPD에 의해 특징화하였다. 도 7은 스테모스피로닌의 1:1 (+)-(1S)-10-캄포설폰산 염의 특징적인 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 보여준다. 2θ 도로 표현되는 특징적인 피크는 표 7에 열거된다.

표 7

[0090]

각도 2θ [°]	상대 세기 (%)
6.519	100
9.225	7.5
12.798	11.9

13.237	23.4
13.696	3.3
14.586	36.9
15.136	17.7
17.005	37.1
17.474	5.8
18.221	35
19.393	20.9
20.411	50.1
21.673	9.8
22.6	30.9
23.431	12.3
24.022	22.7
26.059	13.1
27.062	12.5
29.172	12.2
32.865	7.9
38.199	7

[0091] 실시예 7

[0092] 스테모스피로닌의 1:1 에탄설폰산 염의 제조

[0093] 실시예 3의 방법을 사용하여, 스테모스포린 및 에탄설폰산은 표제 화합물을 결정질 고체로서 수득하였으며, 이를 XRPD에 의해 특징화하였다. 도 8은 스테모스피로닌의 1:1 에탄설폰산 염의 특징적인 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 보여준다. 2θ 도로 표현되는 특징적인 피크는 표 8에 열거된다.

표 8

[0094]

각도 2θ [°]	상대 세기 (%)
7.32	100
7.847	1.1
9.597	11.1
12.406	3.3
13.611	5.3
15.135	10.4
15.816	8.7
17.558	2.8
17.928	6.5
18.596	15.5
19.139	5.9
19.99	3.2
21.484	4.6
22.063	3.7
22.721	68.3
23.671	10.7
25.139	18.4
26.022	4.9
27.916	3.7
28.39	3.9
29.297	16
29.894	8.1
31.844	4.9
34.902	3.9
35.639	7.3
36.154	5.1
36.701	7.2
37.276	2.4

[0095] 실시예 8

[0096] 스테모스피로닌의 1:1 1,2-에탄디설포산 염의 제조

[0097] 실시예 3의 방법을 사용하여, 스테모스피로린 및 1,2-에탄디설포산은 표제 화합물을 결정질 고체로서 수득하였으며, 이를 XRPD에 의해 특징화하였다. 도 9는 스테모스피로닌의 1:1 1,2-에탄디설포산 염의 특징적인 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 보여준다. 2θ 도로 표현되는 특징적인 피크는 표 9에 열거된다.

표 9

[0098]

각도 2θ [°]	상대 세기 (%)
9.067	9.7
10.94	84.3
11.385	24.9
12.92	55
13.546	15.2
14.129	56.4
15.391	52.4
17.292	93.8
17.842	16.3
19.703	72.1
20.246	34.7
20.8	21.1
21.158	100
21.827	29.5
22.768	44.3
23.55	22.3
24.438	58.7
25.361	89.5
26.736	44.4
27.319	15.5
27.642	18.6
28.393	44.2
29.485	11.4
30.552	12.7
30.959	11.3
33.172	11.5
35.006	10.9
35.509	17.4
36.309	7
37.155	13.6
37.722	6.9
38.359	5.7
41.195	19

[0099] 실시예 9

[0100] 결정질 스테모스피로닌 유리 염기의 제조

[0101] 25°C에서 스테모스피로닌 유리 염기의 아세토니트릴 용액의 증발은 표제 화합물을 제공하였으며, 이를 XRPD에 의해 특징화하였다. 도 10은 결정질 스테모스피로닌의 특징적인 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 보여준다. 2θ 도로 표현되는 특징적인 피크는 표 10에 열거된다.

표 10

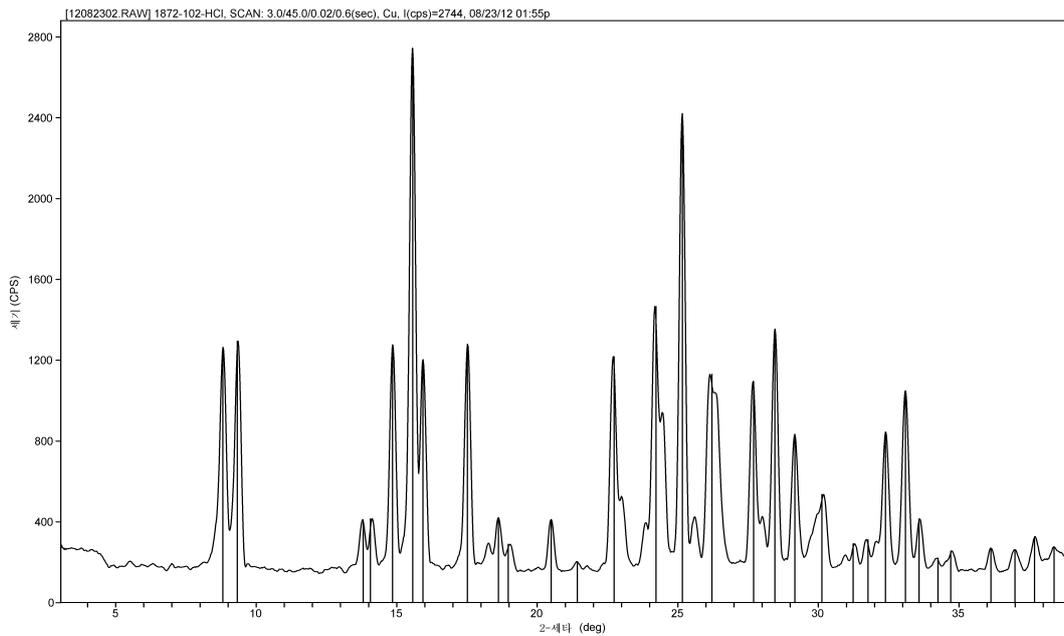
[0102]

각도 2θ [°]	상대 세기 (%)
9.959	10.9

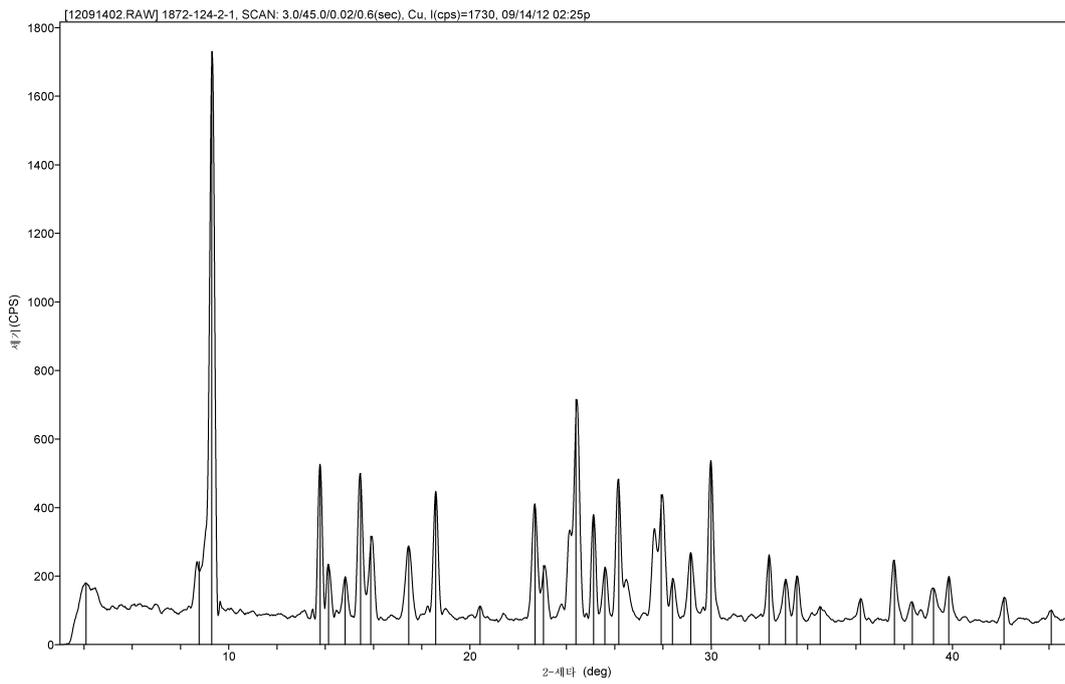
10.304	2.3
12.927	18.2
13.318	6
14.535	6.6
15.216	5.3
17.515	4.5
17.952	4.6
19.701	100
21.435	10.5
22.634	3.7
23.978	2
24.575	1.9
25.53	4.3
26.285	8.3
28.543	4.9
31.009	5.7

도면

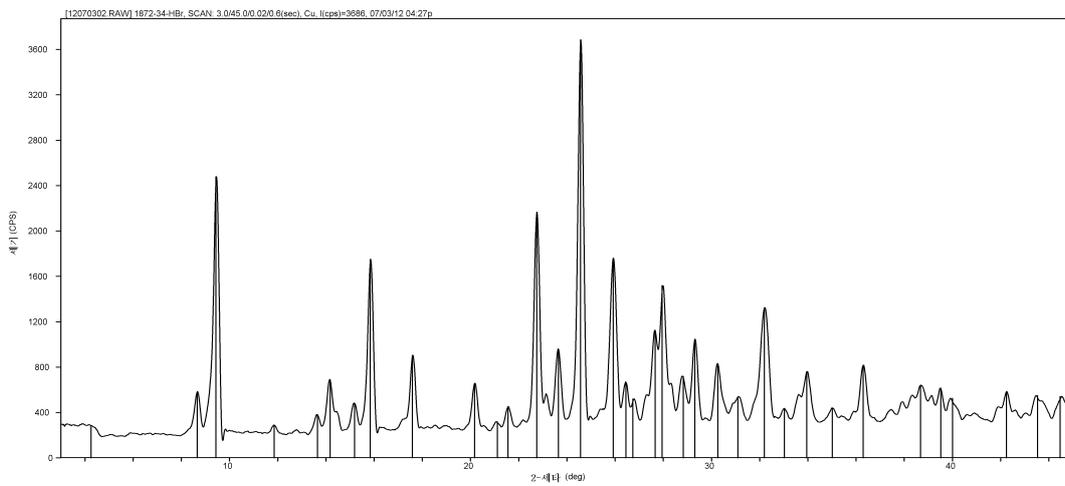
도면1



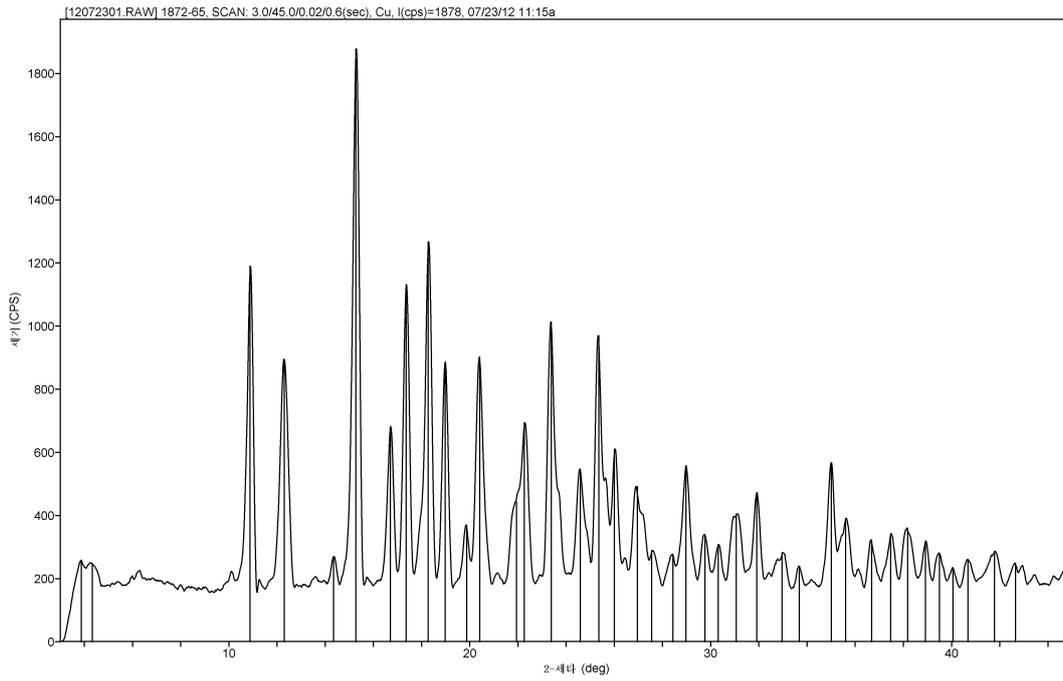
도면2



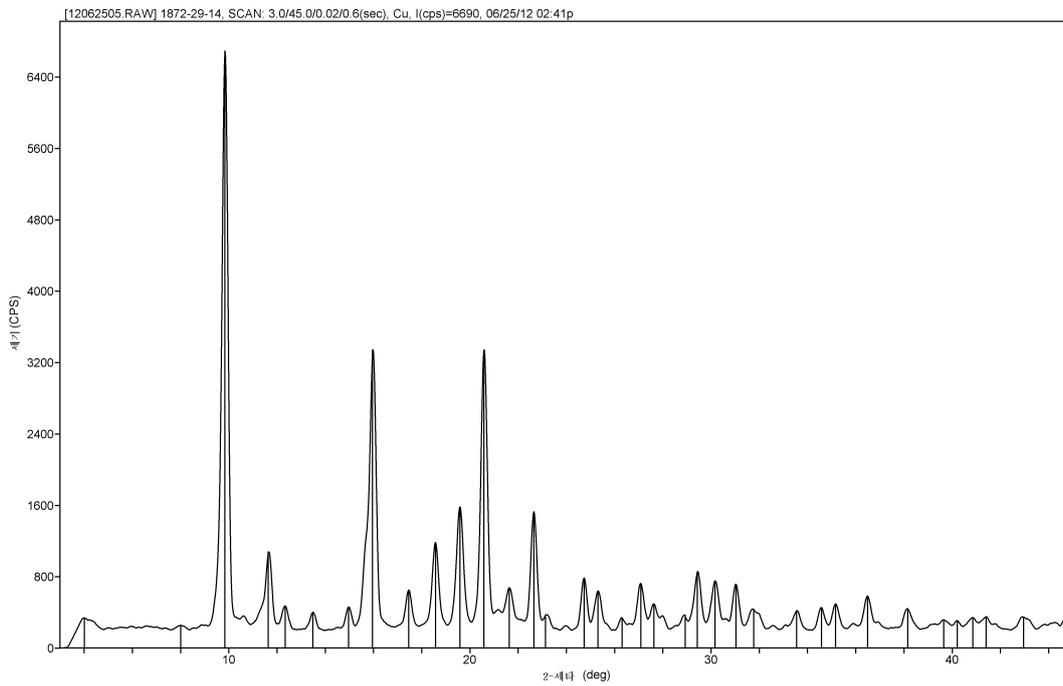
도면3



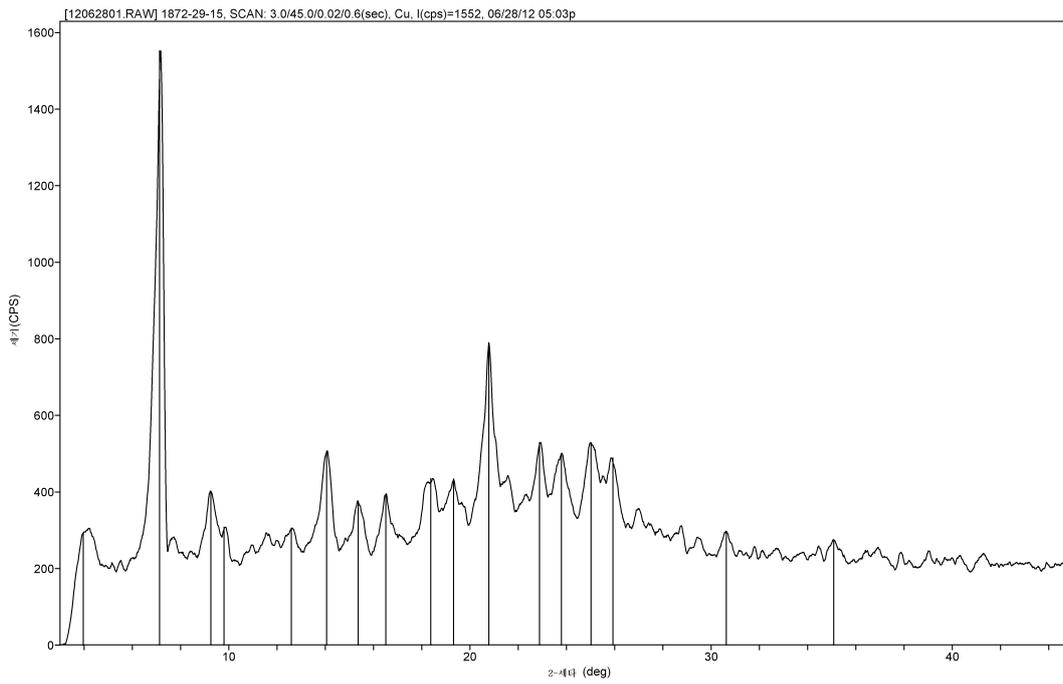
도면4



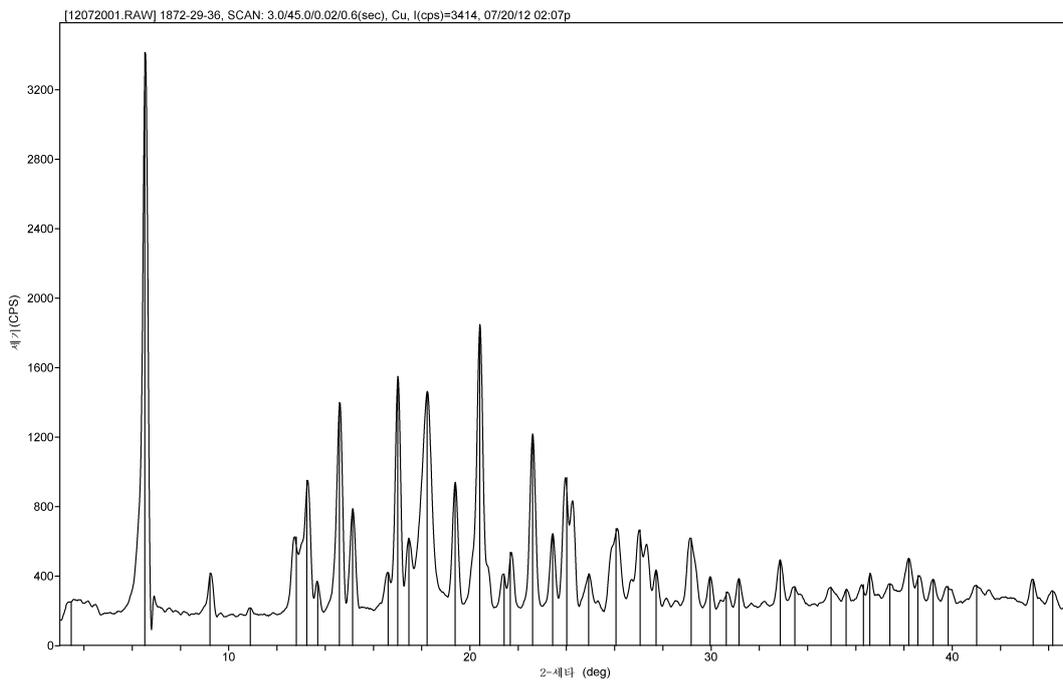
도면5



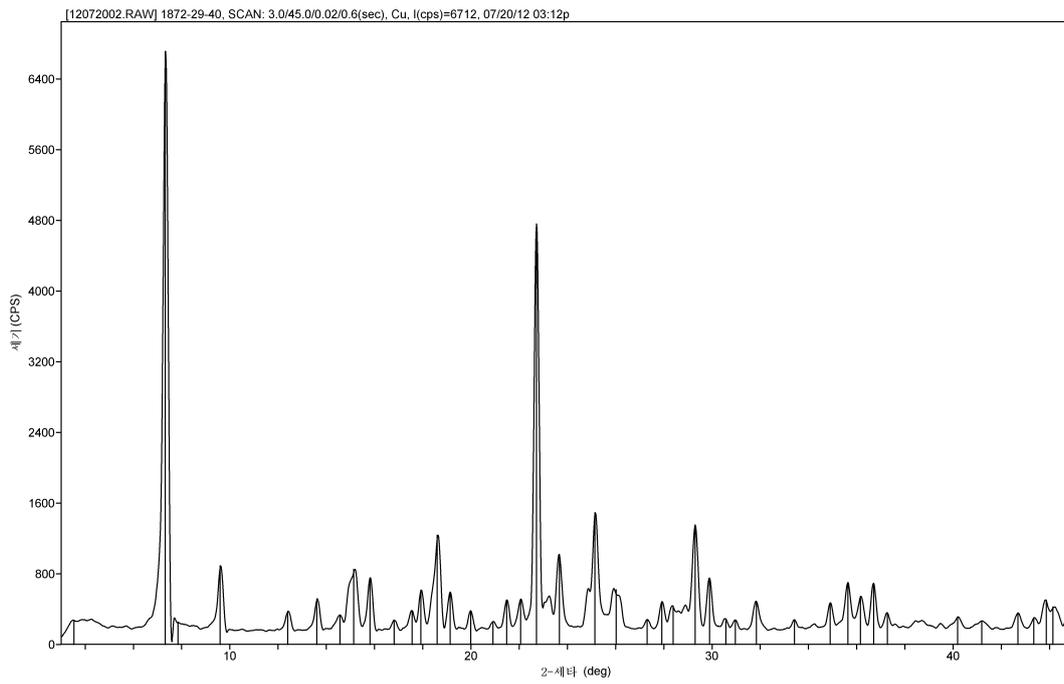
도면6



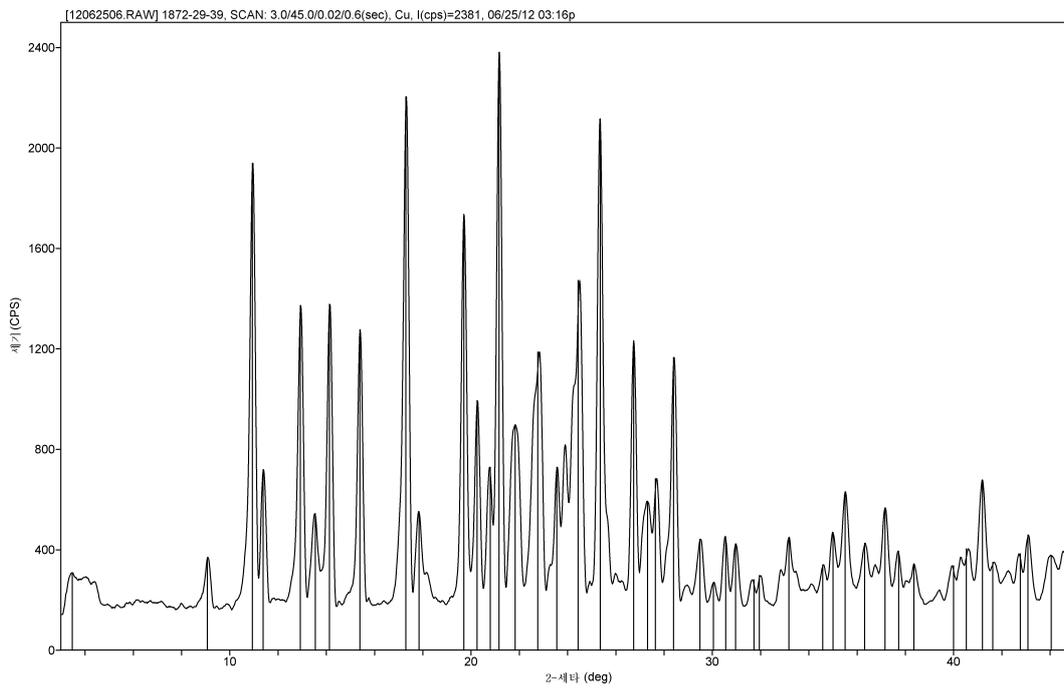
도면7



도면8



도면9



도면10

