



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2017-0088894  
 (43) 공개일자 2017년08월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07D 487/04* (2006.01) *A61K 31/407* (2006.01)  
*A61K 31/496* (2006.01)  
 (52) CPC특허분류  
*C07D 487/04* (2013.01)  
*A61K 31/407* (2013.01)  
 (21) 출원번호 10-2017-7016523  
 (22) 출원일자(국제) 2015년11월25일  
 심사청구일자 없음  
 (85) 번역문제출일자 2017년06월15일  
 (86) 국제출원번호 PCT/US2015/062572  
 (87) 국제공개번호 WO 2016/086080  
 국제공개일자 2016년06월02일  
 (30) 우선권주장  
 62/084,652 2014년11월26일 미국(US)

(71) 출원인  
**세파론, 인코포레이티드**  
 미국 19355 펜실바니아주 프레이저 무어스 로드 41  
 (72) 발명자  
**비얼마이어,스티븐, 제이.**  
 미국 19372 펜실베니아주 쏘데일 쏘리지 드라이브 246  
**할티원저, 랄프, 씨.**  
 미국 19380 펜실베니아주 웨스트 체스터 브리지워터 드라이브 1262  
**제이콥스, 마틴, 제이.**  
 미국 40383 켄터키주 베르사유 슈가트리 레인 146  
 (74) 대리인  
**특허법인 무한**

전체 청구항 수 : 총 46 항

(54) 발명의 명칭 **PARP 억제제의 결정질 형태**

**(57) 요약**

본 발명은 염 형태 및 유리 염기 형태를 포함하는 4,5,6,7-테트라하이드로-11-메톡시-2-[(4-메틸-1-피페라지닐)메틸]-1*H*-시클로펜타[*a*]피롤로[3,4-*c*]카바졸-1,3(2*H*)-디온의 결정질 형태에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

**A61K 31/496** (2013.01)

C07B 2200/13 (2013.01)

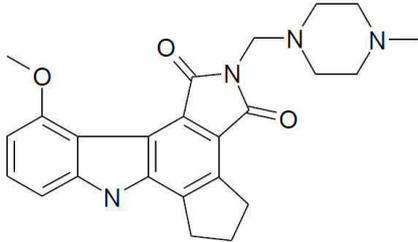
---

**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

4,5,6,7-테트라하이드로-11-메톡시-2-[(4-메틸-1-피페라지닐)메틸]-1*H*-시클로펜타[*a*]피롤로[3,4-*c*]카바졸-1,3(2*H*)-디온(화합물 A)의 결정질 형태로서,



(화합물 A)

- 화합물 A의 아세트산 염 형태 A<sub>1.5</sub>;
- 화합물 A의 글리콜산염 수화물 형태 A<sub>1</sub>;
- 화합물 A의 L-말산염 형태 A<sub>1</sub>;
- 화합물 A의 L-말산염 형태 A<sub>1.5</sub>;
- 화합물 A의 L-피로글루탐산 염 형태 A<sub>1</sub>;
- 화합물 A의 유리 염기 형태 C<sub>0</sub>;
- 화합물 A의 염산염 형태 A;
- 화합물 A의 푸마르산염 형태 A; 또는
- 화합물 A의 p-톨루엔술폰산 염 형태 A인 결정질 형태.

**청구항 2**

제1항에 있어서,  
 화합물 A는 글리콜산염 수화물 형태 A<sub>1</sub>인 결정질 형태.

**청구항 3**

제2항에 있어서,  
 2θ가 8.2, 8.7, 13.8, 14.9, 16.4, 17.5, 18.2, 18.5, 20.2, 20.6, 21.2, 21.4, 23.0, 24.6, 27.8, 29.9, 30.1 및 30.5도 2θ ± 0.2도로 이루어진 군으로부터 선택된 3 개 이상의 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태.

**청구항 4**

제2항 또는 제3항에 있어서,  
 실질적으로 도 9 또는 도 10에 도시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 더 특징으로 하는 결정질 형태.

**청구항 5**

제2항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

실질적으로 도 9에 도시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 더 특징으로 하는 결정질 형태.

**청구항 6**

제2항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

실질적으로 도 11에 도시된 바와 같은 DSC를 더 특징으로 하는 결정질 형태.

**청구항 7**

제2항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

실질적으로 도 12에 도시된 바와 같은 DVS를 더 특징으로 하는 결정질 형태.

**청구항 8**

제1항에 있어서,

화합물 A는 아세트산 염 형태 A<sub>1.5</sub>인 결정질 형태.

**청구항 9**

제8항에 있어서,

2θ가 6.4, 9.2, 12.7, 13.0, 15.2, 17.4, 18.4, 19.0, 19.3, 21.3, 21.5, 23.1, 24.1, 24.2 및 28.2 ± 0.2도로 이루어진 군으로부터 선택된 3 개 이상의 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태.

**청구항 10**

제8항 또는 제9항에 있어서,

실질적으로 도 3, 도 4, 또는 도 5에 도시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 더 특징으로 하는 결정질 형태.

**청구항 11**

제8항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

실질적으로 도 6에 도시된 바와 같은 DSC를 더 특징으로 하는 결정질 형태.

**청구항 12**

제8항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

실질적으로 도 7에 도시된 바와 같은 DVS를 더 특징으로 하는 결정질 형태.

**청구항 13**

제1항에 있어서,

화합물 A는 L-말산 염 형태 A<sub>1</sub>인 결정질 형태.

**청구항 14**

제13항에 있어서,

2θ가 8.6, 9.2, 10.1, 10.4, 11.7, 11.9, 14.7, 15.3, 15.6, 17.2, 17.8, 18.5, 20.3, 20.7, 21.2, 22.4, 23.5, 24.3 및 27.0 ± 0.2도로 이루어진 군으로부터 선택된 3 개 이상의 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태.

**청구항 15**

제13항 또는 제14항에 있어서,

실질적으로 도 14 또는 도 15에 도시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 더 특징으로 하는 결정질 형태.

**청구항 16**

제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,  
실질적으로 도 16에 도시된 바와 같은 DSC를 더 특징으로 하는 결정질 형태.

**청구항 17**

제13항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,  
실질적으로 도 17에 도시된 바와 같은 DVS를 더 특징으로 하는 결정질 형태.

**청구항 18**

제1항에 있어서,  
화합물 A는 L-말산 염 형태 A<sub>1.5</sub>인 결정질 형태.

**청구항 19**

제18항에 있어서,  
2 $\theta$ 가 5.5, 6.8, 8.0, 8.4, 8.8, 9.2, 11.8, 12.8, 13.1, 13.6, 14.4, 16.0, 16.7, 18.1, 18.5, 19.4, 20.2, 20.5, 21.1, 21.9, 23.4 및 24.6  $\pm$  0.2도로 이루어진 군으로부터 선택된 3 개 이상의 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태.

**청구항 20**

제18항 또는 제19항에 있어서,  
실질적으로 도 19에 도시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 더 특징으로 하는 결정질 형태.

**청구항 21**

제18항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,  
실질적으로 도 20에 도시된 바와 같은 DSC를 더 특징으로 하는 결정질 형태.

**청구항 22**

제1항에 있어서,  
화합물 A는 L-피로글루탐산 염 형태 A<sub>1</sub>인 결정질 형태.

**청구항 23**

제22항에 있어서,  
2 $\theta$ 가 6.0, 9.6, 10.3, 10.5, 11.0, 12.0, 13.2, 15.0, 16.7, 17.5, 17.8, 18.0, 19.0, 20.8, 21.0, 21.1, 22.0, 22.1, 23.1, 23.4, 23.5, 24.8 및 26.6  $\pm$  0.2도로 이루어진 군으로부터 선택된 3 개 이상의 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태.

**청구항 24**

제22항 또는 제23항에 있어서,  
실질적으로 도 21 또는 도 22에 도시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 더 특징으로 하는 결정질 형태.

**청구항 25**

제22항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,  
실질적으로 도 23에 도시된 바와 같은 DSC를 더 특징으로 하는 결정질 형태.

**청구항 26**

제22항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,  
실질적으로 도 24에 도시된 바와 같은 DVS를 더 특징으로 하는 결정질 형태.

**청구항 27**

제1항에 있어서,  
화합물 A는 유리 염기 형태 C<sub>0</sub>인 결정질 형태.

**청구항 28**

제27항에 있어서,  
2 $\theta$ 가 8.5, 8.8, 13.9, 14.4, 15.4, 17.6, 18.1, 18.5, 19.2, 19.7, 20.4, 21.1, 21.4, 21.9, 23.6, 24.6, 29.4 및 30.1  $\pm$  0.2도로 이루어진 군으로부터 선택된 3 개 이상의 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태.

**청구항 29**

제27항 또는 제28항에 있어서,  
실질적으로 도 26 또는 도 27에 도시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 더 특징으로 하는 결정질 형태.

**청구항 30**

제27항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서,  
실질적으로 도 28에 도시된 바와 같은 DSC를 더 특징으로 하는 결정질 형태.

**청구항 31**

제1항에 있어서,  
화합물 A는 염산염 형태 A인 결정질 형태.

**청구항 32**

제31항에 있어서,  
2 $\theta$ 가 7.5, 8.6, 12.2, 17.1, 18.8, 18.9, 22.3, 24.5, 25.6, 26.1, 33.5 및 34.1  $\pm$  0.2도로 이루어진 군으로부터 선택된 3 개 이상의 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태.

**청구항 33**

제31항 또는 제32항에 있어서,  
실질적으로 도 30에 도시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 더 특징으로 하는 결정질 형태.

**청구항 34**

제31항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서,  
실질적으로 도 31에 도시된 바와 같은 DSC를 더 특징으로 하는 결정질 형태.

**청구항 35**

제31항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서,  
실질적으로 도 32에 도시된 바와 같은 DVS를 더 특징으로 하는 결정질 형태.

**청구항 36**

제1항에 있어서,

화합물 A는 푸마르산염 형태 A인 결정질 형태.

**청구항 37**

제36항에 있어서,

2 $\theta$ 가 9.0, 10.5, 11.1, 14.9, 17.1, 17.7, 19.3, 21.1, 22.3, 22.9, 23.5, 24.0, 24.2, 25.7, 25.9, 27.3, 29.0 및 31.1  $\pm$  0.2도로 이루어진 군으로부터 선택된 3 개 이상의 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태.

**청구항 38**

제36항 또는 제37항에 있어서,

실질적으로 도 33에 도시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 더 특징으로 하는 결정질 형태.

**청구항 39**

제36항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서,

실질적으로 도 34에 도시된 바와 같은 DSC를 더 특징으로 하는 결정질 형태.

**청구항 40**

제1항에 있어서,

화합물 A는 p-톨루엔술폰산염 형태 A인 결정질 형태.

**청구항 41**

제40항에 있어서,

2 $\theta$ 가 6.0, 9.6, 10.3, 10.5, 11.0, 12.0, 12.9, 13.2, 15.0, 16.7, 17.0, 17.5, 17.8, 18.0, 19.0, 20.8, 21.0, 21.1, 22.1, 22.7, 23.1, 23.4, 23.5, 24.8 및 26.6  $\pm$  0.2도로 이루어진 군으로부터 선택된 3 개 이상의 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태.

**청구항 42**

제40항 또는 제41항에 있어서,

실질적으로 도 35에 도시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 더 특징으로 하는 결정질 형태.

**청구항 43**

제40항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서,

실질적으로 도 36에 도시된 바와 같은 DSC를 더 특징으로 하는 결정질 형태.

**청구항 44**

전술한 항 중 어느 한 항의 결정질 형태 및 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학 조성물.

**청구항 45**

환자에게서 암을 치료하는 방법으로, 제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 따른 4,5,6,7-테트라하이드로-11-메톡시-2-[(4-메틸-1-피페라지닐)메틸]-1H-시클로펜타[a]피롤로[3,4-c]카바졸-1,3(2H)-디온(화합물 A)의 결정질 형태를 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

**청구항 46**

제45항에 있어서,

상기 암은 유방암 또는 난소암인 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

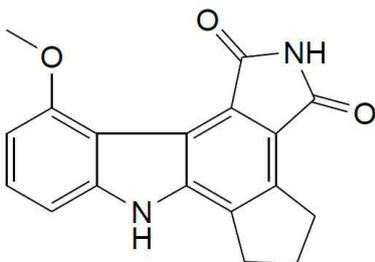
- [0001] 관련 출원에 대한 상호 참조
- [0002] 본 출원은 2014년 11월 26일 출원된 미국 특허 가출원 제62/084,652호에 대해 이익을 주장하며, 이 출원의 전체는 본원에 참조로 통합된다.
- [0003] 기술분야
- [0004] 본 개시는 4,5,6,7-테트라하이드로-11-메톡시-2-[(4-메틸-1-피페라지닐)메틸]-1*H*-시클로펜타[*a*]피롤로[3,4-*c*]카바졸-1,3(2*H*)-디온의 결정질 형태 및 이의 염에 관한 것이다.

**배경 기술**

- [0005] 화합물 A(4,5,6,7-테트라하이드로-11-메톡시-2-[(4-메틸-1-피페라지닐)메틸]-1*H*-시클로펜타[*a*]피롤로[3,4-*c*]카바졸-1,3(2*H*)-디온)은 단독으로 또는 화학요법 또는 방사선요법과 함께 유방암, 난소암 및 기타 암의 치료에 사용되는 PARP(폴리 ADP-리보오스 중합효소) 억제제이다. 예를 들어, 미국 특허 제7,122,679호, 제8,716,493호 및 제8,633,314호 참조.



- [0006]
- [0007] 화합물 A
- [0008] 화합물 A는 화합물 B의 프로드러그이다.



- [0009]
- [0010] 화합물 B
- [0011] 화합물 A의 유리 염기 형태는 바람직하지 않은 수화물을 형성한다. 또한, 화합물 A의 유리 염기 형태는 낮은 용적 밀도를 가지므로 제조가 어렵다. 화합물 A의 대안적 형태가 필요하다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

- [0012] 본 개시는 화합물 A의 아세트산 염 형태 A<sub>1.5</sub>; 화합물 A의 글리콜산염 수화물 형태 A<sub>1</sub>; 화합물 A의 L-말산염 형태 A<sub>1</sub>; 화합물 A의 L-말산염 형태 A<sub>1.5</sub>; 화합물 A의 L-피로글루탐산염 형태 A<sub>1</sub>; 화합물 A의 유리 염기 형태 C<sub>0</sub>; 화합물 A의 염산염 형태 A; 화합물 A의 푸마르산염 형태 A; 및 화합물 A의 p-톨루엔술포산염 형태 A에 관한 것이다. 이들 형태 중 하나 이상을 포함하는 약제학적 조성물 또한 기술된다. 이들 형태를 사용하는 방법도 기술된다.

**도면의 간단한 설명**

[0013]

- 도 1은 화합물 A의 유리 염기 형태 A<sub>0</sub>에 대한 XRPD 패턴을 나타낸다.
- 도 2는 화합물 A의 유리 염기 형태 A<sub>0</sub>에 대한 DSC/TGA 오버레이를 나타낸다.
- 도 3은 화합물 A의 아세트산 염 형태 A<sub>1.5</sub>의 XRPD 패턴을 나타낸다.
- 도 4는 화합물 A의 아세트산 염 형태 A<sub>1.5</sub> - 요청된 모드의 VT-XRPD 패턴들을 나타낸다.
- 도 5는 화합물 A의 아세트산 염 형태 A<sub>1.5</sub> - 연속 모드의 VT-XRPD 패턴들을 나타낸다.
- 도 6은 화합물 A의 아세트산 염 형태 A<sub>1.5</sub>의 DSC 및 TGA 오버레이를 나타낸다.
- 도 7은 화합물 A의 아세트산 염 형태 A<sub>1.5</sub>의 DVS 오버레이를 나타낸다.
- 도 8은 화합물 A의 아세트산 염 형태 A<sub>1.5</sub>의 현미경사진을 나타낸다.
- 도 9는 화합물 A의 글리콜산염 수화물 형태 A<sub>1</sub>의 XRPD 패턴을 나타낸다.
- 도 10은 화합물 A의 글리콜산염 수화물 형태 A<sub>1</sub>의 열 XRPD 패턴들을 나타낸다.
- 도 11은 화합물 A의 글리콜산염 수화물 형태 A<sub>1</sub>의 DSC 및 TGA 오버레이를 나타낸다.
- 도 12은 화합물 A의 글리콜산염 수화물 형태 A<sub>1</sub>의 DVS 오버레이를 나타낸다.
- 도 13은 화합물 A의 글리콜산염 수화물 형태 A<sub>1</sub>의 현미경사진을 나타낸다.
- 도 14는 화합물 A의 L-말산염 형태 A<sub>1</sub>의 XRPD 패턴을 나타낸다.
- 도 15는 화합물 A의 말산염 형태 A<sub>1</sub>의 VT-XRPD 패턴들을 나타낸다.
- 도 16은 화합물 A의 L-말산염 형태 A<sub>1</sub>의 DSC 및 TGA 오버레이를 나타낸다.
- 도 17은 화합물 A의 L-말산염 형태 A<sub>1</sub>의 DVS를 나타낸다.
- 도 18은 화합물 A의 L-말산염 형태 A<sub>1</sub>의 현미경사진을 나타낸다.
- 도 19는 화합물 A의 L-말산염 형태 A<sub>1.5</sub>의 XRPD 패턴을 나타낸다.
- 도 20은 화합물 A의 L-말산염 형태 A<sub>1.5</sub>의 DSC 및 TGA 오버레이를 나타낸다.
- 도 21은 화합물 A의 L-피로글루탐산염 형태 A<sub>1</sub>의 XRPD 패턴을 나타낸다.
- 도 22는 화합물 A의 L-피로글루탐산염 형태 A<sub>1</sub>의 VT-XRPD 패턴들을 나타낸다.
- 도 23은 화합물 A의 L-피로글루탐산염 형태 A<sub>1</sub>의 DSC 및 TGA 오버레이를 나타낸다.
- 도 24는 화합물 A의 L-피로글루탐산염 형태 A<sub>1</sub>의 DVS를 나타낸다.
- 도 25는 화합물 A의 L-피로글루탐산염 형태 A<sub>1</sub>의 현미경사진을 나타낸다.
- 도 26은 화합물 A의 유리 염기 형태 C<sub>0</sub>의 XRPD 패턴을 나타낸다.
- 도 27은 화합물 A의 유리 염기 형태 C<sub>0</sub>의 열 XRPD 패턴을 나타낸다.
- 도 28은 화합물 A의 유리 염기 형태 C<sub>0</sub>의 DSC 및 TGA 오버레이를 나타낸다.
- 도 29는 화합물 A의 유리 염기 형태 C<sub>0</sub>의 현미경사진을 나타낸다.

도 30은 화합물 A의 염산염 형태 A의 XRPD 패턴을 나타낸다.

도 31은 화합물 A의 염산염 형태 A의 DSC 및 TGA 오버레이를 나타낸다.

도 32는 화합물 A의 염산염 형태 A의 DVS를 나타낸다.

도 33은 화합물 A의 푸마르산염 형태 A의 XRPD 패턴을 나타낸다.

도 34는 화합물 A의 푸마르산염 형태 A의 DSC 및 TGA 오버레이를 나타낸다.

도 35는 화합물 A의 p-톨루엔술폰산염 형태 A의 XRPD 패턴을 나타낸다.

도 36은 화합물 A의 p-톨루엔술폰산염 형태 A의 DSC 및 TGA 오버레이를 나타낸다.

도 37은 1 mg/kg의 화합물 B를 정맥주사, 30 mg/kg의 아스코르브산염 화합물 A를 경구 투여한, 및 30 mg/kg의 화합물 A의 글리콜산 수화물염을 경구 투여한 쥐에서의 혈장 수치를 나타낸다.

도 38은 화합물 A의 글리콜산 수화물 염의 단결정 구조를 나타낸다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0014] 본 개시는 화합물 A의 새로운 결정질 유리 염기 형태 및 화합물 A의 새로운 결정질 염 형태를 포함하는 화합물 A의 새로운 형태를 제공함으로써 당업계에서의 필요성을 다룬다.
- [0015] 본 개시는 무엇보다도, 화합물 A의 아세트산 염 형태 A<sub>1.5</sub>; 화합물 A의 글리콜산염 형태 A<sub>1</sub>; 화합물 A의 L-말산염 형태 A<sub>1</sub>; 화합물 A의 L-말산염 형태 A<sub>1.5</sub>; 화합물 A의 L-피로글루탐산염 형태 A<sub>1</sub>; 화합물 A의 유리 염기 형태 C<sub>0</sub>; 화합물 A의 염산염 형태 A; 화합물 A의 푸마르산염 형태 A; 및 화합물 A의 p-톨루엔술폰산염 형태 A에 관한 것이다. 이들 형태 중 하나 이상을 포함하는 약제학적 조성물 또한 기술된다.
- [0016] 일 구현예에서, 본 개시는 화합물 A의 아세트산 염 형태 A<sub>1.5</sub>에 관한 것이다. 일 양태에서, 결정질 형태는 다음 피크 중 하나 이상을 포함하는 X-선 회절 패턴을 특징으로 한다. 2θ가 6.4, 9.2, 12.7, 13.0, 15.2, 17.4, 18.4, 19.0, 19.3, 21.3, 21.5, 23.1, 24.1, 24.2 및/또는 28.2 ± 0.2도. 다른 양태에서, 결정질 형태는 전술한 피크 중 3 개 이상을 포함한다. 또 다른 양태에서, 결정질 형태는 전술한 피크 중 4, 5, 6, 7, 8, 9 개 또는 10 개 이상을 포함한다. 다른 양태에서, 결정질 형태는 실질적으로 도 3에 도시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.
- [0017] 본 개시는 또한 화합물 A의 글리콜산 수화물 염에 관한 것이다. 이들 염은 결정 구조 내에 가변적인 양의 물을 가질 수 있다. 예를 들어, 물에 대한 화합물 A의 비는 약 1:0.1 내지 약 1:1일 수 있다. 다른 구현예에서, 물에 대한 화합물 A의 비는 1:0.1; 1:0.2; 1:0.3; 1:0.4; 1:0.5; 1:0.7; 1:0.8; 1:0.9 또는 1:1이다.
- [0018] 본 개시의 다른 구현예는 화합물 A의 글리콜산 수화물 염 형태 A<sub>1</sub>에 관한 것이다. 일 양태에서, 결정질 형태는 다음 피크 중 하나 이상을 포함하는 X-선 회절 패턴을 특징으로 한다. 2θ가 8.1, 8.2, 8.7, 13.9, 14.7, 14.9, 16.3, 17.4, 17.6, 18.2, 18.5, 19.0, 20.2, 20.6, 21.2, 21.4, 23.0, 24.5, 24.7, 26.1, 26.3, 28.0, 30.0, 30.1, 30.2 및/또는 32.8±0.2도. 다른 양태에서, 결정질 형태는 전술한 피크 중 3 개 이상을 포함한다. 또 다른 양태에서, 결정질 형태는 전술한 피크 중 4, 5, 6, 7, 8, 9 개 또는 10 개 이상을 포함한다. 다른 양태에서, 결정질 형태는 실질적으로 도 9에 도시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.
- [0019] 본 개시의 또 다른 구현예는 화합물 A의 L-말산염 형태 A<sub>1</sub>에 관한 것이다. 일 양태에서, 결정질 형태는 다음 피크 중 하나 이상을 포함하는 X-선 회절 패턴을 특징으로 한다. 2θ가 8.6, 9.2, 10.1, 10.4, 11.7, 11.9, 14.7, 15.3, 15.6, 17.2, 17.8, 18.5, 20.3, 20.7, 21.2, 22.4, 23.5, 24.3 및/또는 27.0 ± 0.2도. 다른 양태에서, 결정질 형태는 전술한 피크 중 3 개 이상을 포함한다. 또 다른 양태에서, 결정질 형태는 전술한 피크 중 4, 5, 6, 7, 8, 9 개 또는 10 개 이상을 포함한다. 다른 양태에서, 결정질 형태는 실질적으로 도 14에 도시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.
- [0020] 다른 구현예에서, 본 개시는 화합물 A의 L-말산염 형태 A<sub>1.5</sub>에 관한 것이다. 일 양태에서, 결정질 형태는 다음 피크 중 하나 이상을 포함하는 X-선 회절 패턴을 특징으로 한다. 2θ가 5.5, 6.8, 8.0, 8.4, 8.8, 9.2, 11.8, 12.8, 13.1, 13.6, 14.4, 16.0, 16.7, 18.1, 18.5, 19.4, 20.2, 20.5, 21.1, 21.9, 23.4 및/또는 24.6 ± 0.2도. 다른 양태에서, 결정질 형태는 전술한 피크 중 3 개 이상을 포함한다. 또 다른 양태에서, 결정질 형태는 전

술한 피크 중 4, 5, 6, 7, 8, 9 개 또는 10 개 이상을 포함한다. 다른 양태에서, 결정질 형태는 실질적으로 도 19에 도시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0021] 또한, 화합물 A의 L-피로글루탐산염 형태 A<sub>1</sub>가 본원에 기술된다. 일 양태에서, 결정질 형태는 다음 피크 중 하나 이상을 포함하는 X-선 회절 패턴을 특징으로 한다. 2θ가 6.0, 9.6, 10.3, 10.5, 11.0, 12.0, 13.2, 15.0, 16.7, 17.5, 17.8, 18.0, 19.0, 20.8, 21.0, 21.1, 22.0, 22.1, 23.1, 23.4, 23.5, 24.8 및/또는 26.6 ± 0.2도. 다른 양태에서, 결정질 형태는 전술한 피크 중 3 개 이상을 포함한다. 또 다른 양태에서, 결정질 형태는 전술한 피크 중 4, 5, 6, 7, 8, 9 개 또는 10 개 이상을 포함한다. 다른 양태에서, 결정질 형태는 실질적으로 도 21에 도시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0022] 본 개시는 또한 화합물 A의 유리 염기 형태 C<sub>0</sub>에 관한 것이다. 일 양태에서, 결정질 형태는 다음 피크 중 하나 이상을 포함하는 X-선 회절 패턴을 특징으로 한다. 2θ가 8.5, 8.8, 13.9, 14.4, 15.4, 17.6, 18.1, 18.5, 19.2, 19.7, 20.4, 21.1, 21.4, 21.9, 23.6, 24.6, 29.4 및/또는 30.1 ± 0.2도. 다른 양태에서, 결정질 형태는 전술한 피크 중 3 개 이상을 포함한다. 또 다른 양태에서, 결정질 형태는 전술한 피크 중 4, 5, 6, 7, 8, 9 개 또는 10 개 이상을 포함한다. 다른 양태에서, 결정질 형태는 실질적으로 도 27에 도시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0023] 본 개시의 다른 구현에는 화합물 A의 염산염 형태 A에 관한 것이다. 일 양태에서, 결정질 형태는 다음 피크 중 하나 이상을 포함하는 X-선 회절 패턴을 특징으로 한다. 2θ가 7.5, 8.6, 12.2, 17.1, 18.8, 18.9, 22.3, 24.5, 25.6, 26.1, 33.5 및/또는 34.1 ± 0.2도. 다른 양태에서, 결정질 형태는 전술한 피크 중 3 개 이상을 포함한다. 또 다른 양태에서, 결정질 형태는 전술한 피크 중 4, 5, 6, 7, 8, 9 개 또는 10 개 이상을 포함한다. 다른 양태에서, 결정질 형태는 실질적으로 도 30에 도시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0024] 본 개시의 또 다른 구현에는 화합물 A의 푸마르산염 형태 A에 관한 것이다. 일 양태에서, 결정질 형태는 다음 피크 중 하나 이상을 포함하는 X-선 회절 패턴을 특징으로 한다. 2θ가 9.0, 10.5, 11.1, 14.9, 17.1, 17.7, 19.3, 21.1, 22.3, 22.9, 23.5, 24.0, 24.2, 25.7, 25.9, 27.3, 29.0 및/또는 31.1 ± 0.2도. 다른 양태에서, 결정질 형태는 전술한 피크 중 3 개 이상을 포함한다. 또 다른 양태에서, 결정질 형태는 전술한 피크 중 4, 5, 6, 7, 8, 9 개 또는 10 개 이상을 포함한다. 다른 양태에서, 결정질 형태는 실질적으로 도 33에 도시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0025] 본 개시의 또 다른 구현에는 화합물 A의 툴루엔술폰산염 형태 A에 관한 것이다. 일 양태에서, 결정질 형태는 다음 피크 중 하나 이상을 포함하는 X-선 회절 패턴을 특징으로 한다. 2θ가 6.0, 9.6, 10.3, 10.5, 11.0, 12.0, 12.9, 13.2, 15.0, 16.7, 17.0, 17.5, 17.8, 18.0, 19.0, 20.8, 21.0, 21.1, 22.1, 22.7, 23.1, 23.4, 23.5, 24.8 및/또는 26.6 ± 0.2도. 다른 양태에서, 결정질 형태는 전술한 피크 중 3 개 이상을 포함한다. 또 다른 양태에서, 결정질 형태는 전술한 피크 중 4, 5, 6, 7, 8, 9 개 또는 10 개 이상을 포함한다. 다른 양태에서, 결정질 형태는 실질적으로 도 35에 도시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0026] 일부 구현예에서, 본 개시의 다형성 형태는 임의의 다른 다형성 형태 또는 특정한 다형성 형태를 실질적으로 갖지 않는다. 본 발명의 임의의 구현예에서, "실질적으로 갖지 않는다"는 것은 본 발명의 형태가 임의의 다른 다형체 또는 특정 다형체 또는 다형체들을 20%(w/w) 이하, 10%(w/w) 이하, 5%(w/w) 이하, 2%(w/w) 이하, 구체적으로 1%(w/w) 이하, 더 구체적으로 0.5%(w/w) 이하, 및 가장 구체적으로 0.2%(w/w) 이하로 함유하는 것을 의미한다. 다른 구현예에서, 본 개시의 다형체는 임의의 다른 다형체 또는 특정 다형체 또는 다형체들을 1% 내지 20%(w/w), 5% 내지 20%(w/w), 또는 5% 내지 10%(w/w)로 함유한다.

[0027] 본 발명의 염 및 고상 형태는 고 결정성, 용해도, 용해율, 형태학, 다형성 전환 및/또는 탈수에 대한 열적 및 기계적 안정성, 저장 안정성, 낮은 잔류 용매 함량, 저 흡습성, 유동성, 및 압축성 및 벌크 밀도와 같은 유리한 가공 및 취급 특성 중 적어도 하나를 포함하는 유리한 성질을 갖는다.

[0028] 본원에서 결정질 형태는 도면에 "실질적으로 도시된 바와 같은" 그래픽 데이터를 특징으로 하는 것으로 지칭될 수 있다. 이러한 데이터는, 예를 들어 분말 X-선 회절도를 포함한다. 당업자는 데이터의 이러한 그래픽 표현이, 예를 들어 당업자에게 잘 공지된 기기 응답의 변화 및 샘플 농도 및 순도의 변화와 같은 인자로 인한 피크 상대 강도 및 피크 위치에 있어서의 작은 변화에 영향을 받을 수 있음을 이해할 것이다. 그럼에도 불구하고, 당업자는 본원의 도면 내 그래픽 데이터를 미지의 결정질 형태에 대해 생성된 그래픽 데이터와 용이하게 비교할 수 있고, 2 세트의 그래픽 데이터가 동일한 결정질 형태 또는 2 개의 상이한 결정질 형태를 특징 짓는 지를 확인할 수 있다.

- [0029] 본원에 사용된 용어 "비정질의(amorphous)"는 특징적인 결정 모양 또는 결정질 구조가 결여되어 있음을 의미한다.
- [0030] 본원에 사용된 용어 "결정질(crystalline)"은 규칙적으로 반복되는 분자 또는 외부면의 배치를 갖는 것을 의미한다.
- [0031] 본원에 사용된 용어 "결정질 형태(crystalline form)"는 X-선 분말 회절로 분석될 때 피크의 특징적인 패턴을 제공하는 고체 화합물 또는 화합물의 혼합물을 지칭하며, 다형체, 용매화물, 수화물, 공 결정 및 탈용매화 된 용매화물을 포함하되 이에 한정되지 않는다.
- [0032] 용어 "다형체의(polymorphic)" 또는 "다형성(polymorphism)"은 동일한 화학 분자에 대한 적어도 두 개의 상이한 결정질 배열의 가능성으로 정의된다.
- [0033] 본원에 사용된 용어 "용액(solution)"은 적어도 하나의 용매 및 이 용매에 적어도 부분적으로 용해된 적어도 하나의 화합물을 함유하는 혼합물을 지칭한다.
- [0034] 본원에 사용된 바와 같이, "약제학적으로 허용 가능한 부형제(pharmaceutically acceptable excipients)"는 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅제, 향균 및 항진균제, 등장액 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 약제학적 활성 물질을 위한 이러한 매질 및 제제의 용도는 레밍톤(Remington)에서 처럼 당업계에 잘 공지되어 있다: The Science and Practice of Pharmacy, 20th ed.; Gennaro, A. R., Ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, Pa., 2000. 임의의 통상적인 매질 또는 제제가 활성 성분과 양립될 수 없는 경우를 제외하고, 치료 조성물에서의 이의 용도가 고려된다. 보충 활성 성분 또한 조성물에 통합될 수 있다.
- [0035] 본 발명의 약제학적 조성물은 방사선의 항종양 활성 또는 DNA 손상 화학요법제를 포함하되, 이에 한정되지 않는 다양한 방법으로 사용될 수 있다(Griffin, R. J.; Curtin, N. J.; Newell, D. R.; Golding, B. T.; Durkacz, B. W.; Calvert, A. H. The role of inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase as resistance-modifying agents in cancer therapy. Biochemie 1995, 77, 408).
- [0036] 치료를 목적으로, 본 발명의 결정질 형태는 활성제가 대상의 신체에서의 작용제 부위와 접촉되도록 하는 임의의 수단에 의해 투여될 수 있다. 결정질 형태는, 개별적인 치료제로서 또는 예를 들어 진통제와 같은 다른 치료제와 병행하여 약제와 함께 사용 가능한 임의의 통상적인 수단에 의해 투여될 수 있다. 본 발명의 결정질 형태는 본원에 기술된 질병 및 장애의 치료를 위한 치료적 유효량으로 이를 필요로 하는 대상에게 투여되는 것이 바람직하다.
- [0037] 치료적 또는 예방적 용도에 있어서, 본 발명의 결정질 형태는 약물이 투여되는 임의의 통상적 경로로 투여될 수 있다. 이러한 투여 경로는 복강 내, 정맥 내, 근육 내, 피하, 척수강 내, 기관 내, 구내, 구강 내, 직장 내, 비강, 비강 내, 경피 또는 피내를 포함한다. 투여는 전신적 또는 국부적일 수 있다.
- [0038] 본원에 기술된 결정질 형태는 순수한 형태로, 다른 활성 성분과 함께, 또는 약제학적으로 허용 가능한 무독성 부형제 또는 담체와 함께 투여될 수 있다. 경구 조성물은 일반적으로 불활성 희석제 담체 또는 식용 담체를 포함할 것이다. 약제학적으로 양립 가능한 결합제 및/또는 보조제 물질은 조성물의 일부로서 포함될 수 있다. 정제, 환제, 캡슐제, 트로키제 등은 다음의 성분 또는 유사한 성질의 화합물을 함유할 수 있다: 미결정질 셀룰로스, 트라가칸트 검(gum) 또는 젤라틴과 같은 결합제; 전분 또는 락토스와 같은 부형제; 알긴산, 프리모겔(Primogel) 또는 옥수수 전분과 같은 분산제; 마그네슘 스테아르산염과 같은 윤활제; 콜로이드 성 이산화규소와 같은 유동화제; 수크로오스 또는 사카린과 같은 감미제; 또는 페퍼민트, 메틸 살리실산염 또는 오렌지 향료와 같은 향미제. 투약 단위 형태가 캡슐인 경우, 상기 타입의 물질 외에도 지방성 오일과 같은 액체 담체를 함유할 수 있다. 또한, 투약 단위 형태들은 투약 단위의 물리적 형태를 변형시키는 다양한 다른 물질, 예를 들어 설탕, 셀락 또는 장용 물질의 코팅을 함유할 수 있다. 또한, 시럽은 상기 활성 화합물 외에 감미제 및 특정 방부제, 염료, 착색제 및 향료로서 수크로오스를 함유할 수 있다.
- [0039] 투여를 위한 대안적 제제는 살균의 수성 또는 비 수성 용액, 현탁액 및 유화액을 포함한다. 비 수성 용매의 예는 디메틸술폭사이드, 알코올, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브유와 같은 식물성 오일 및 에틸 올레산염과 같은 주사 가능한 유기 에스테르이다. 수성 담체는 알코올과 물의 혼합물, 완충 매질 및 염수를 포함한다. 정맥 내 전달체는 유체 및 영양 보충제, 링거 포도당(Ringer 's dextrose)에 기초한 것과 같은 전해질 보충제 등을 포함한다. 방부제 및 다른 첨가제, 예를 들어 향균제, 항산화제, 킬레이트제(chelating agents), 불활성 가스 등이 존재할 수도 있다.

- [0040] 결정질 형태를 포유류에게 투여하는 바람직한 방법은 복강 내 주사, 근육 내 주사 및 정맥 내 주입을 포함한다. 식염수, 알코올, DMSO 및 수계 용액을 포함하는 다양한 액체 제형이 이들 전달 방법에 사용 가능하다. 농도는 전달되는 용량 및 용적에 따라 달라질 수 있으며, 약 1 내지 약 1000 mg / mL 범위일 수 있다. 액체 제형의 다른 구성요소는 방부제, 무기염, 산, 염기, 완충제, 영양제, 비타민 또는 진통제 또는 추가적인 PARP 및 키나아제 억제제와 같은 기타 약제를 포함할 수 있다.
- [0041] 구체적인 바람직한 구현예 및 예시적인 실시예를 참조하여 본 발명을 설명하였으므로, 당업자는 기술되고 도시된 바와 같이 본 발명에 대한 변형이 본원 명세서에 개시된 본 발명의 사상 및 범주를 벗어나지 않고도 가능함을 인식할 수 있을 것이다. 실시예들은 본 발명의 이해를 돕기 위해 기술되었지만, 본 발명의 범위를 어떤 식으로든 제한하려는 것이 아니며, 또 그렇게 해석되어서는 안된다.
- [0042] **실시예**
- [0043] 다음의 실시예들에 사용된 용매는 시약등급 품질이며 추가적인 정제없이 사용되었다. 화합물 A의 공지된 형태는 무수물질의 경우 A<sub>0</sub> 및 B<sub>0</sub>이고, 수화물의 경우 H<sub>d</sub>로 표시된다.
- [0044] **X-선 분말 회절(XRPD)**
- [0045] **표준 반사모드 측정:** 분말 X-선 회절 패턴을 45 kV 및 40 mA에서 CuK $\alpha$  방사선을 사용하는 X'celerator 검출기가 장착된 PANalytical X Pert Pro 회절계에 기록하였다. K $\alpha$ <sub>1</sub> 방사선은 고도로 배향된 결정(Ge111) 입사 빔 단색화장치로 취득되었다. 10 mm 빔 마스크, 및 고정된(1/4°) 발산 및 산란방지(1/8°) 슬릿을 입사 빔 측에 삽입하였다. 고정된 5 mm 수신 슬릿 및 0.04 라디안 Soller 블럭을 회절된 빔 측에 삽입하였다. X-선 분말 패턴 스캔을 0.0080°의 스텝 크기 및 96.06초의 카운팅 시간을 갖는 약 2 내지 40° 2 $\theta$ 에서 수집하였는데, 이는 분당 약 0.5°의 스캔 속도를 나타냈다. 측정을 위해 시료를 실리콘 제로 백그라운드(ZBG) 플레이트 상에 펼쳤다. 시료를 PANalytical PW3064 Spinner(분당 15 회전)를 사용해 회전시켰다.
- [0046] 데이터 수집 이전에 Si 기준 표준을 측정된 결과, 2 $\theta$  및 강도에 대한 값은 28.44 <2 $\theta$  <28.50의 허용오차 범위 내에 충분히 있고, 150cps인 최초 피크 값보다 현저히 큰 것으로 나타났다.
- [0047] **SCXRD - 단결정 X-선 회절:** 데이터 수집을 위해, 약 3 개 또는 4 개의 분리된 조각으로 된 덩어리로부터 한 조각(0.12 x 0.04 x 0.03 mm<sup>3</sup>)을 깨서 명백한 단결정을 취득하였다. 'Helios' 집속 광학계를 가진 Nonius FR-591 회전 양극(CuK $\alpha$ )에 부착된 Bruker-Nonius X8 Proteum 회절계 상에서 폴리이소부텐 오일(PARATONE으로 공지됨)을 사용하여 미세 유리 섬유 위에 결정을 장착하였다. Cryo Industries of America사의 CryoCool LT2를 사용하여 결정을 90K에 지속적으로 유지하였다. 인텍싱을 위한 회절 이미지는 크래킹 또는 트위닝과 일치하지만, 서로 합쳐질 정도로 충분히 가까운 스팟 성분을 가진 스플릿 반사를 명확하게 보여 주었다. 스플릿 반사 쌍의 상대 강도는 크래킹이 트위닝보다 더 가능성이 있음을 나타냈다.
- [0048] 결정은 72 개의 회절 이미지에서 발견된 반사로부터 인텍스팅되었다(12 개의 0.5도 프레임 여섯 조). 무작위로 배향된 삼사결정의 역격자 공간을 4 배로 중복하여 0.83Å의 분해능으로 커버하기에 충분한 3 개의 검출기 스윙 각(2 $\theta$ 에서 -40°에서 2 회의 360°  $\phi$  스캔, 2 $\theta$ 에서 -45°에서 3 회의 90°  $\omega$  스캔, 2 $\theta$ 에서 -96°에서 4 회의 360°  $\phi$  스캔, 및 2 $\theta$ 에서 -96°에서 6 회의 90°  $\omega$  스캔)에서 15 스캔으로 1485 2° 프레임으로 이루어진 데이터를 수집했다. Bruker-AXS의 APEX2 패키지 프로그램을 사용하여 데이터를 통합하고, 배율을 조정하고, 평균을 내고, 병합하였다. 통합 프로세스의 출력 진단으로부터 최종 셀 파라미터를 도출하였다. SHELXS를 사용하는 표준 직접 방법으로 구조를 해결하였고 SHELXL을 사용하여 미세조정하였다(모두 SHELX97 패키지 구성품임). 도표는 SHELXTL 제품군의 XP와 CCDC의 Mercury를 사용하여 그렸다. 추가적인 분자 그래픽 및 보이드 계산은 Platon으로 수행했다.
- [0049] 모든 비 수소 원자의 위치적 및 이방성 변위 파라미터를 미세조정하였다. H 원자를 차이 푸리에 지도(difference Fourier's map)에 위치시켰지만, 탄소 원자에 부착된 H 원자는 기하학적으로 재배치하였다. 초기에 제한이 적은 상태에서 H 원자를 결합 길이 및 각도에 대해 미세조정하여 기하학적 구조(0.93~0.98 범위의 C-H 결합 및 0.86 Å까지의 N-H 결합) 및 Uiso(H)(모 원자의 1.2~1.5 배 범위의 Ueq)를 규칙화하고, 그 후 제한을 강화하여 위치를 미세조정하였다.
- [0050] 측정된 XRPD 패턴에 대한 단결정 단위 셀 파라미터의 기본적인 리트벨트(Rietveld) 미세조정은 불명한 피크없이 잘 맞았다.

- [0051] **가변온도 X-선 분말 회절(VT-XRPD):** Anton Paar TCU110 온도 조절 장치를 통한 컴퓨터 제어하에 Anton Paar CHC 온습도 챔버로 가변 온도 연구를 수행하였다.
- [0052] 일반적으로, 카메라를 통한 질소 흐름으로 측정을 수행하였다. 제한 방식과 연속 방식의 두 가지 측정 방식을 사용하였다. 제한 모드에서는 CHC 챔버가 요청한 온도에 도달한 후에만 측정이 이루어졌다. 연속 모드에서는 시료를 10°C/분으로 가열하고, 온도 변화에 따라 고속 스캔을 측정하였다. 두 가지 모두의 경우에, 요청한 온도에 도달한 후, 시료를 분 당 35°C로 냉각하고 저속 스캔을 25°C에서 측정하였다. 저속 2θ 스캔은 0.0080° 의 스텝 크기 및 100.97 초의 계수 시간으로 약 3° 내지 30° 또는 40° 에서 수집되어 약 0.5° /분의 스캔 속도를 나타냈다. 고속 스캔은 0.0167° 의 스텝 크기 및 1.905 초의 계수 시간으로 2θ 약 3 내지 30° 에서 수집되어 약 44° /분의 스캔 속도를 나타냈다.
- [0053] 선택한 온도는 DSC 결과를 기준으로 하였다.
- [0054] 회절계 설정을 위해 10 mm 빔마스크, 0.04 라디안 Solller 슬릿, 및 고정된(1/4° ) 발산 및 산란방지(1/8° ) 슬릿을 입사 빔 측 상에 삽입하였다. 고정된 5 mm 수신 슬릿, 0.04 라디안 Solller 슬릿, 및 0.02 mm 니켈(Nickel) 필터를 회절 빔 측 상에 삽입하였다.
- [0055] **시차 주사 열량측정법(DSC):** 분석에 앞서 인덱스로 보정한 Pyris 소프트웨어 버전 6.0을 가동하는 자동 샘플러가 장착된 Perkin-Elmer Sapphire DSC 장치를 사용하여 열 곡선을 얻었다. 1~10 mg의 고체 시료를 20 μL 알루미늄 핀홀 시료 팬에 계량하였다. 그 다음 DSC 셀을 질소로 퍼징하고 온도를 0에서 270°C까지 10°C/분으로 가열하였다. 보정에는 인덱스( $T_m = 156.6^\circ\text{C}$ ;  $\Delta H_{fus} = 28.45 \text{ J g}^{-1}$ )을 사용했다.
- [0056] **변조 시차 주사 열량측정법(MDSC):** TA Q200 변조 DSC 장치를 사용하여 열 곡선을 얻었다. 5~20 mg의 고체 시료를 50 μL 알루미늄 핀홀 밀폐 팬에 계량하였다. 그 다음 MDSC 셀을 질소로 퍼징하고 온도를 0°C에서 350°C까지 2°C/분으로 60초 동안 +/- 1°C의 변조도로 가열하였다.
- [0057] **열중량 질량 분석법(TGA/MS):** 알루미늄(니켈 95%, 망간 2%, 알루미늄 2% 및 규소 1%), 니켈 및 옥살산 칼슘 일수 화물로 보정한 Pyris 소프트웨어 버전 6.0이 실행되는 Perkin-Elmer Pyris 1 TGA 장치를 사용하여 열 곡선을 얻었다. 1~5 mg의 TGA 샘플을 약 50 mL/분으로 헬륨으로 퍼징한 로(furnace)에서 10°C/분으로 25 내지 250°C로 가열하여 중량 유실 퍼센트를 모니터링하였다. 조사된 온도 범위에서 가스 분해 생성물의 변화를 동시에 모니터링하기 위해 열천칭(thermobalance)을 ThermoStar Quadrupole Mass Spectrometer(Asstar, Germany)에 연결했다. 가스 분해 생성물을 질량 분석기로 도입하기 위한 전달 라인은 변화된 가스의 가능한 응축을 방지하기 위해 200°C로 온도가 제어된 비활성화 된 용융 실리카 모세관이었다(SGE Analytical science, Fused Silica (100% Methyl Deactivated), 220 mm OD, 150 mm ID, Australia). 이러한 방식으로, 선택된 이온 종의 TGA 중량 유실 및 질량 분광 이온 강도 곡선이 동시에 기록 될 수 있었다.
- [0058] **동적 수증기 흡착(DVS):** DVS 실험은 DVS-HT 기기(Surface Measurement Systems 사, 영국 런던)를 사용하여 수행하였다. 이 기기는 ±0.1 μg의 질량 분해능을 갖는 초미량저울의 기록을 사용하여 중량 측정에 의해 증기의 흡수 및 손실을 측정한다. 시료 주변의 증기 분압(±1.0%)은 포화된 건조 담체 가스 스트림을 전자 질량 유량 제어기(electronic mass flow controllers)를 사용해 혼합함으로써 제어한다. 원하는 온도는 ±0.1°C에서 유지한다. 시료(1~10 mg)는 원하는 온도에서 DVS-HT 및 DVS-1 기기에 넣었다.
- [0059] 시료를 40%의 상대습도 및 25°C(전형적인 실내 조건)에서 로드하고 언로드했다. 수분 흡착 등온선은 아래에 설명된 바와 같이 작성되었다 (2 회 스캔으로 1 주기 완료). 소프트웨어는 점근 값 예측을 위해 질량 완화 모델과 함께 최소 자승 최소화 절차를 사용한다. 측정된 질량 평형 값은 다음 상대습도 값(%)으로 넘어가기 전에 소프트웨어가 예측한 질량 평형 값의 반드시 2% 이내여야 한다. 최소 평형 시간은 1 시간 및 최대 4 시간으로 설정하였다.
- [0060] **광학 현미경:** 샘플 형태에 대한 현미경 관찰을 올림푸스 B60 편광 현미경을 사용하여 수행하였다. 시료를 광유에 현탁하고, 관찰에 앞서 유리 슬라이드 상에 두고 커버 슬립(cover slip)으로 납작하게 눌렀다. 이미지는 FW-24 (PAX CAM) 카메라로 찍었다. 10x 대물 렌즈와 현미경 광학 기기의 추가 10x 배율을 결합하여 100x의 총 배율을 얻었다. 이미지의 캡처와 분석을 위해 PAX-it 소프트웨어(버전 6.2)를 사용하였다.
- [0061] **핵자기 공명 분광기(<sup>1</sup>H-NMR):** 염의 화학량은 각 샘플에 대한 최선의 가용 스펙트럼을 제공하도록 최적화된 조건 하에 동작하는 Bruker DPX 400 기기를 사용하여 <sup>1</sup>H-NMR 분광기로 결정하였다. 각 시료(2~4 mg)를 0.75 mL DMSO-

d6에 용해시키고, 얇은 벽으로 된 유리 튜브(4 x 14 mm)에서 스펙트럼을 취득하였다.

[0062] HPLC에 의한 식별, 함량, 및 순도

[0063] **장비:** 보정되고 유효성이 검증된 Agilent 1200 Rapid Resolution High Performance Liquid Chromatography (HPLC) 시스템의 LC-0430-AD 또는 LC-418-1D 지정 기종으로 시험을 수행했다. 이 시스템은 이진(binary) SL 펌프, 탈기 장치, 분획 수집기를 구비한 고성능 오토샘플러 SL, 2 밸브 컬럼 전환기를 구비한 온도조절식 컬럼 컴파트먼트 및 DAD SL 검출기로 구성된다. 모든 표준 용액과 시료는 Class A의 용적 측정용 유리 플라스크에서 제조하여 오토샘플러 바이알에 넣었다. 보정된 Mettler 분석 저울을 사용하여 표준 계량을 수행하였다. 시료 제조용 물질은 Eppendorf 원심분리기를 사용하여 원심분리하였다. 일차 크로마토그래피 데이터는 Empower 2 소프트웨어를 사용하여 취득하고 통합하였다. 결과 산출을 위해 마이크로소프트 오피스 엑셀 2003을 사용하였다.

[0064] **시약:** 아세트니트릴을 CCI로부터 취득하였다. 트리플루오로아세트산을 EMD로부터 취득하였다. HPLC 등급수(18 M Ω · cm)를 실험실 A211에 위치한 실험용 Barnstead Nanopure 시스템 UPW-0403-AD로부터 취득하였다. 화합물 A 및 B를 전술한 바와 같이 제조하였다.

[0065] **장비의 파라미터:**

|   |          |          |
|---|----------|----------|
| 컬럼: Zorbax Eclipse XDB-C18, 100 x 3.0 mm ID, 1.8 μ 패킹 |          |          |
| 검출기: UV/vis @ 290 nm                                  |          |          |
| 컬럼 온도: 25°C   |          |          |
| 유량: 0.64 mL/분   |          |          |
| 이동상 A: 물에서 0.1% TFA                                   |          |          |
| 이동상 B: ACN에서 0.1% TFA                                 |          |          |
| 구배:   |          |          |
| 시간(분)   | 이동상 A(%) | 이동상 B(%) |
| 0   | 75       | 25       |
| 10  | 55       | 45       |
| 12  | 5        | 95       |
| 13  | 5        | 95       |
| 13.1  | 75       | 25       |
| 16.7  | 75       | 25       |

[0066]

[0067] **40°C 및 75% 습도에서 염의 고상 안정성:** 연구 대상 형태의 시료(15~20 mg)들을 표준 1.5 mL HPLC 바이알(32x11.6 mm)에 계량하고 뚜껑을 연 상태로 40°C 및 75% 상대습도의 항온항습 챔버에서 0, 7, 14 및 28일 동안 보관하였다. 시료들을 지시된 날에 꺼내고 뚜껑을 닫았다. 순도 및 함량 측정에 의한 XRPD, DSC, TGA 및 HPLC 식별의 측정은 각 시점 시료에서 완료하였다.

[0068] **수 용해도의 추정:** 연구 대상 염 형태의 10 mg 분량을 표준 1.5 mL HPLC 바이알(32x11.6 mm)에 계량하였다. 교반용 막대와 100 μL의 물을 각 바이알에 첨가하였다. 시료에 뚜껑을 씌우고 5 내지 10 분 동안 교반하였다. 목시 검사를 통해 맑은 용액이 취득되지 않은 경우, 100 내지 300 μL 분량의 물을 더 첨가하고 교반하였다. 시료가 용해되거나 1000 μL의 물이 첨가될 때까지 이 단계를 반복하였다. 용해도의 추정은 시료의 공지된 중량을 용해하는데 필요한 물의 용적을 기준으로 하였다. 이들 측정의 결과는 표 11에 제시된다.

**표 1**

[0069] **지속 냉각에 의해 아세트 중 1 당량의 산을 갖는 염의 추정 수 용해도 및 HPLC 분석**

| 시료    | 산        | 추정 수 용해도               | 측정된 화합물 A, % | 산출된 2 염, % | 산출된 1 염, % |
|-------|----------|------------------------|--------------|------------|------------|
| 13-3  | 아세트산     | 50~100 mg/mL           | 72.2         | 77.0       | 87.5       |
| 13-4  | 푸마르산     | <10 mg/mL              | 1.9          |            |            |
| 13-5  | 글리콜산     | <10 mg/mL <sup>1</sup> | 72.0         | 73.2       | 84.5       |
| 13-6  | L-말산     | >100mg/mL              | 68.3         | 61.0       | 75.8       |
| 13-7  | 인산       | 50~100 mg/mL           | 5.9          | 68.4       | 81.2       |
| 13-8  | L-피로글루탐산 | >100mg/mL              | 56.0         | 61.8       | 76.4       |
| 13-9  | p-톨루엔술폰산 | <10 mg/mL              | 42.7         | 54.9       | 70.8       |
| 13-10 | 염산       | 10~20 mg/mL            | 39.8         | 85.1       | 92.0       |

[0070] **실시예 1. 성숙에 의해 아세트 중 2 당량의 산을 갖는 염**

[0071] 200 mg의 화합물 A(0.478 mmol)를 5 개의 20 mL 신틸레이션 바이알 각각에서 가운하고 교반하여 15 mL의 아세트

에 용해시켰다. 1.95 당량의 아세트산, 글리콜산, L-말산, 또는 L-말산(1 당량, 0.48 mmol)을 화합물 A의 맑은 용액에 첨가하였다. 이들 산을 첨가하자마자 맑은 용액은 흐려지고 결정화가 개시되었다. 바이알은 HEL 장치 상에서 2 주기의 성숙을 거쳤다. 성숙의 각 주기는 1 시간 동안에 걸쳐 50℃로 가열하는 단계, 50℃에서 4 시간 동안 유지하는 단계, 1 시간에 걸쳐 5℃로 냉각하는 단계, 및 5℃에서 4 시간 동안 유지하는 단계로 이루어졌다. 고체를 흡입 여과에 의해 단리하고, 50℃에서 및 하우스 진공(~ 200 mm)에서 밤새 고체 건조하여 황색의 고체를 수득하였다. 결과는 표 2에 제시된다.

표 2

| 시료      | 산          | XRPD                            | DSC, °C     | TGA, % | 추정 수용해도    |
|---------|------------|---------------------------------|-------------|--------|------------|
| 39-1(2) | 아세트산       | A <sub>1.5</sub>                | 185.2       | 24.4   | ~25 mg/mL  |
| 39-2(2) | 글리콜산       | A <sub>1</sub>                  | 68.9, 205.4 | 4.8    | >100 mg/mL |
| 39-3(2) | L-말산       | A <sub>1</sub>                  | 186.4       | 3.6    | >100 mg/mL |
| 39-5(2) | L-말산(1 당량) | A <sub>1</sub> + C <sub>0</sub> | 186.5       | 1.0    | >100 mg/mL |

[0072]

실시예 2. 급속 냉각을 이용한 아세트산 중의 산 스크리닝(2 당량)

[0073]

교반 막대 및 1.5 mL의 화합물 A 용액(13.3 mg/mL)을 함유한 7 개의 HPLC 바이알에 2 당량(0.096 mmol)을 수득하기 위한 양의 산을 피펫으로 계량 또는 첨가하였다. 이 시료들에 뚜껑을 씌우고 비등점까지 가열한 뒤 2 내지 8℃의 냉장고에서 밤새 냉각하였다. 고체를 흡입 여과에 의해 단리하고, 50℃에서 및 하우스 진공(~ 200 mm)에서 밤새 고체 건조하여 황색의 고체를 수득하였다. 결과는 표 3에 제시된다.

[0074]

표 3

| 시료   | 산          | XRPD             | DSC, °C | TGA, % | 추정 수용해도    |
|------|------------|------------------|---------|--------|------------|
| 31-1 | 아세트산       | A <sub>1.5</sub> | 181.3   | 22.6   | ~25 mg/mL  |
| 31-2 | 글리콜산       | A <sub>1</sub>   | 205.4   | 4.8    | >100 mg/mL |
| 31-3 | L-말산       | A <sub>1.5</sub> | 160.4   | 3.6    | >100 mg/mL |
| 31-4 | L-피로글루탐산   | A <sub>1</sub>   | 196.4   | 4.4    | >100 mg/mL |
| 31-5 | L-말산(1 당량) | C <sub>0</sub>   | 206.4   | 2.7    | ~25 mg/mL  |

[0075]

실시예 3. 슬러리 변환에 의해 아세트산 중 2 당량의 산을 갖는 염

[0076]

400mg의 화합물 A(0.956 mmol)를 5 개의 20 mL 유리 신틸레이션 바이알에서 가온하고 교반하여 18 mL의 아세트산과 함께 슬러리화하였다. 2 당량의 아세트산, 글리콜산, L-말산, L-피로글루탐산 또는 L-말산(1 당량, 0.956 mmol)을 각 바이알 중의 화합물 A의 현탁액에 첨가하였다. 이들 혼합물에 뚜껑을 씌우고 비등점 근처까지 가온하였다. 모든 경우에, 황색의 무거운 고체가 나타났다. 이 시료를 연구소 벤치에서 대기 온도까지 냉각되도록 방치하고, 2~8℃의 냉장고에서 밤새 냉각하였다. 고체를 흡입 여과에 의해 단리하고, 생성물을 50℃에서 및 하우스 진공(~ 200 mm)에서 밤새 건조하여 황색의 고체를 수득하였다. 결과는 표 4에 나타난다.

[0077]

표 4

| 시료   | 산          | XRPD                            | DSC, °C       | TGA, % | 추정 수용해도    |
|------|------------|---------------------------------|---------------|--------|------------|
| 39-1 | 아세트산       | A <sub>1.5</sub>                | 185.4, 스플릿 피크 | 2.1    | ~50 mg/mL  |
| 39-2 | 글리콜산       | A <sub>1</sub>                  | 77.4, 209.0   | 1.9    | <10mg/mL   |
| 39-3 | L-말산       | A <sub>1</sub>                  | 193.3         | 3.6    | >100 mg/mL |
| 39-4 | L-피로글루탐산   | A <sub>1</sub>                  | 50.4, 198.2   | 3.5    | >100 mg/mL |
| 39-5 | L-말산(1 당량) | A <sub>1</sub> + C <sub>0</sub> | 192.2         | 1.0    | >100 mg/mL |

[0078]

실시예 4. 아세트산 중의 산 스크리닝(2 당량) - 성숙

[0079]

[0080] 240 mg의 화합물 A(0.574 mmol)를 가온하고 자성 교반 막대로 교반하여 18 mL의 아세톤 중에 용해시켰다. 이 용액을 12 개의 1.5 mL HPLC 바이알에 균등하게 분배하였다.

[0081] 화합물 A 용액의 부분 시료 및 교반 막대가 담긴 5 개의 바이알 각각에 2 당량(0.096 mmol)을 수득하기 위한 양의 산을 피펫으로 계량 또는 첨가하였다. 시료에 뚜껑을 씌우고, HEL 장치 상에서 2 주기의 성숙을 거쳤다. 성숙의 각 주기는 1 시간 동안에 걸쳐 50℃로 가열하는 단계, 50℃에서 4 시간 동안 유지하는 단계, 1 시간에 걸쳐 5℃로 냉각하는 단계, 및 5℃에서 4 시간 동안 유지하는 단계로 이루어졌다. 고체를 흡입 여과에 의해 단리하고, 50℃에서 및 하우스 진공(~ 200 mm)에서 밤새 고체 건조하여 황색의 고체를 수득하였다. 결과는 표 5에 제시된다.

표 5

| 시료   | 산          | XRPD             | DSC, °C      | TGA, % | 추정 수 용해도.  |
|------|------------|------------------|--------------|--------|------------|
| 30-1 | 아세트산       | A <sub>1,5</sub> | 187.7, 334.1 | 21.7   | ~20 mg/mL  |
| 30-2 | 글리콜산       | A <sub>1</sub>   | 206.6        | 3.2    | >100 mg/mL |
| 30-3 | L-말산       | A <sub>1</sub>   | 190.2        | 1.5    | >100 mg/mL |
| 30-4 | L-피로글루탐산   | A <sub>1</sub>   | 197.5        | 1.8    | >100 mg/mL |
| 30-5 | L-말산(1 당량) | C <sub>0</sub>   | 207.3        | 2.2    | ~25 mg/mL  |

[0082]

[0083] 실시예 5. 아세톤 중 1 당량 - 저속 냉각

[0084] 240 mg의 화합물 A(0.57 mmol) 용액을 12 mL의 아세톤에서 제조하고, 교반하면서 가온하여 용해시켰다. 12 등분한 이 용액의 부분 시료로, 각 바이알 당 1 mL의 아세톤 중에 20 mg(0.0478 mmol)의 화합물 A를 수득할 것이다. 1.05 당량(0.06 mmol)의 산에 해당하는 산의 중량을 12 개의 1.5 mL HPLC 바이알에 계량하거나, 액상인 경우 피펫으로 첨가하였다. 각 바이알에 화합물 A의 부분시료 중 하나를 첨가하였다. 바이알에 뚜껑을 씌우고, 교반하면서 가온하여 혼합하고, HEL 장치 상에서 2 주기의 저속 냉각을 거쳤다. HEL 장치 상에서의 저속 냉각의 각 주기는 1 시간 동안에 걸쳐 80℃로 가열하는 단계, 80℃에서 1 시간 동안 유지하는 단계, 5 시간 동안에 걸쳐 5℃로 냉각하는 단계, 및 5℃에서 16 내지 18 시간 동안 유지하는 단계로 이루어졌다. 고체를 흡입 여과에 의해 단리하고, 시료를 50℃에서 및 하우스 진공에서 밤새 건조하였다. 결과는 표 6에 제시된다.

표 6

[0085]

| 시료 | 산          | DSC °C                            | TGA% |
|----|------------|-----------------------------------|------|
| 1  | 아세트산       | 171.6                             | 9.9  |
| 2  | L-아스파르트산   | 145.8, 191.2, 219.8, 240.5, 258.5 | 1.3  |
| 3  | 에탄술폰산      | 61.2, 193.6, EXO 199.8, 258.7     | 0.2  |
| 4  | 푸마르산       | 177.1                             | 0.4  |
| 5  | 글리콜산       | 207.0                             | 0.4  |
| 6  | L-말산       | 63.1, 198.6                       | 1.5  |
| 7  | 인산         | 54.4                              | 3.6  |
| 8  | L-피로글루탐산   | 199.6                             | 0.4  |
| 9  | 황산(0.5 당량) | 69.5, 201.0                       | 3.7  |
| 10 | L-타르타르산    | 66.0, 162.4                       | 3.2  |
| 11 | p-톨루엔술폰산   | 205.9                             | 0.3  |
| 12 | 염산(EtOH)   | 67.0, 234.3                       | 0.9  |

[0086] \* EXO = 발열

[0087] 실시예 6. 아스코르브산염의 제조

[0088] 200 mg의 화합물 A(0.478 mmol)를 20 mL의 유리 신틸레이션 바이알에 교반 막대로 계량하고, 이어서 88.4 mg(0.503 mmol, 1.05 당량)의 아스코르브산(J.T. Baker Anhydrous Lot B36597)을 계량하였다. 2.5 mL의 2,2,2-

트리플루오로에탄올을 피펫으로 첨가하고, 이 시료를 가온하였다. 형성된 슬러리는 HEL 장치 상에서 2 주기의 저속 냉각을 거쳤다. HEL 장치 상에서의 저속 냉각의 각 주기는 1 시간 동안에 걸쳐 80℃로 가열하는 단계, 80℃에서 1 시간 동안 유지하는 단계, 5 시간 동안에 걸쳐 5℃로 냉각하는 단계, 및 5℃에서 16 내지 18 시간 동안 유지하는 단계로 이루어졌다. 고체를 흡입 여과에 의해 단리하고, 시료를 50℃에서 및 하우스 진공에서 밤새 건조하여 142 mg의 황색 고체(49% 수율)를 수득하였다. 결정질 생성물을 HPLC로 분석하여 96.2%의 화합물 B 및 0.8%의 화합물 A로 수득되었음을 확인하였다. 화합물 B의 구조는 <sup>1</sup>H-NMR로 확인하였다.

[0089] **화합물 A의 유리 염기 형태 A<sub>0</sub>**

[0090] XRPD

[0091] XRPD는 도 1에 도시된다.

[0092] 열분석

[0093] 열 데이터는 도 2에 도시된다.

[0094] **화합물 A의 아세트산염 형태 A<sub>1.5</sub>**

[0095] 제조

[0096] 이 염은 실시예 1의 절차에 따라 제조되었다.

[0097] XRPD

[0098] 아세트산염 형태 A<sub>1.5</sub>에 대한 X-선 회절 데이터는 도 3 및 도 7에 도시된다. 요청된 모드에서의 가변 온도 XRPD 측정함으로써 형태에서 2 번의 변화가 나타났다(아세트산염에서 형태 B<sub>0</sub>으로, 이어서 형태 A<sub>0</sub>으로 변화함). 연속 모드에서는, 5.5° 에서 11.5° 까지 1 분 스캔 및 분 당 1℃의 온도 상승을 사용함으로써 형태에서 3 번의 변화가 나타났다(아세트산염 유리 염기 B<sub>0</sub>으로, B<sub>0</sub>에서 A<sub>0</sub>으로, 및 A<sub>0</sub>에서 비정질로 변화함. 도 4 참조). 아세트산염은 91℃ 내지 130℃의 온도 범위에 걸쳐 서서히 유리 염기 형태 B<sub>0</sub>으로 전환되었다. 이 형태는 197℃ 내지 200℃에서 B<sub>0</sub>에서 A<sub>0</sub>으로 변화한다(도 5).

**표 7**

[0099] 아세트산염 형태 A<sub>1.5</sub>에 대한 XRPD 피크

| 번호 | 위치 [2θ]* | d-간격 [Å] | 상대 강도[%] | 번호 | 위치 [2θ]* | d-간격 [Å] | 상대 강도[%] |
|----|----------|----------|----------|----|----------|----------|----------|
| 1  | 6.41     | 13.777   | 100      | 15 | 21.11    | 4.205    | 1        |
| 2  | 9.21     | 9.599    | 6        | 16 | 21.30    | 4.169    | 2        |
| 3  | 12.42    | 7.123    | 1        | 17 | 21.53    | 4.124    | 3        |
| 4  | 12.71    | 6.961    | 4        | 18 | 21.70    | 4.092    | 1        |
| 5  | 13.02    | 6.796    | 4        | 19 | 23.10    | 3.847    | 3        |
| 6  | 13.22    | 6.694    | 1        | 20 | 23.90    | 3.720    | 1        |
| 7  | 14.72    | 6.012    | 1        | 21 | 24.07    | 3.694    | 2        |
| 8  | 15.22    | 5.817    | 2        | 22 | 24.18    | 3.678    | 2        |
| 9  | 17.41    | 5.089    | 2        | 23 | 24.33    | 3.655    | 1        |
| 10 | 18.00    | 4.924    | 1        | 24 | 25.50    | 3.490    | 1        |
| 11 | 18.36    | 4.828    | 2        | 25 | 26.09    | 3.412    | 1        |
| 12 | 18.47    | 4.799    | 1        | 26 | 26.21    | 3.397    | 1        |
| 13 | 19.02    | 4.661    | 6        | 27 | 28.15    | 3.167    | 2        |
| 14 | 19.26    | 4.605    | 5        | 28 | 28.25    | 3.157    | 1        |

[0100] \*ZBG 또는 유리판을 사용하면 일반적으로 샘플 높이에 양의 변위가 발생하고 2θ 값에서 작은(0.05° 내지 0.2°) 상쇄가 발생한다. 가장 높은 피크(강도 100%)는 볼드체로 설정된다.

[0101] 열분석

[0102] 아세트산염 형태 A<sub>1.5</sub>의 DSC 곡선은 185.4°C에서 172.0 J/g의 ΔH<sub>Fus</sub>를 갖는 하나의 흡열/분해 피크가 존재함을 나타낸다(도 6). 아세트산염은 25°C와 150°C 사이에서 29.5%의 중량을 유실했다.

[0103] 수 흡착

[0104] 도 7의 DVS 플롯은 시료가 처음부터 포화상태였음을 나타낸다. 건조 곡선 상으로는 평형에 도달하지 못하고 꾸준한 중량 유실이 나타난다. 시료는 각 주기마다 0%의 상대습도에서 4 시간 동안 건조되었다. 4 번의 주기가 계속되어 지속적인 중량 유실이 나타났다. 실험은 다른 DVS 장치에서 반복되었고, 유사한 결과를 나타냈다.

[0105] <sup>1</sup>H-NMR 분광기

[0106] <sup>1</sup>H-NMR 분광은 화합물 A에 대해 예상되는 모든 피크들을 나타냈다. 약 7.5 ppm에서의 피크는 이 영역에서 흡수될 것이 예상되는 하나의 방향족 양성자에 대해 정규화(normalized)되었다. 이어서, 화합물 A와 연결된 피크의 나머지는 적절한 비율로 그 뒤를 따랐다. 아세트산염의 경우, 하나의 피크만이 1.9 내지 2.0 ppm에서 예상된다. 이 피크는 통합되어 3 개의 양성자를 가져야 한다. 그 대신, 화합물 A 분자 당 약 4.5 양성자 및 약 1.5 개의 아세트산 분자가 나타났다.

[0107] 안정성

[0108] 40°C 및 75%의 상대습도에서의 아세트산염 형태 A<sub>1.5</sub>의 에이징에 대한 데이터가 표 8에 제시된다. XRPD는 28일의 시험 기간 전체에 걸쳐 변경된다. TGA 및 화합물 A의 함량 값은 상기 인용된 열 작업 및 XRPD 작업에서 나타난 바와 같이 아세트산의 유실을 반영하는 것일 수도 있다. DSC, HPLC 순도 및 화합물 B 함량은 연구 기간 중 상대적으로 일정하다. 모노아세트산염은 87.5%의 화합물 A를 함유해야 한다. 디아세트산염은 77.7%의 화합물 A로 분석되어야 한다. 표 8의 값은 이 염의 조성이 에이징 동안 변화됨을 나타낸다. <sup>1</sup>H-NMR로 화합물 A의 분자 당 1.5 개의 아세트산염 분자가 측정되었다. XRPD 패턴은 수화물 화합물 A 유리 염기 형태 H<sub>d</sub>에 대한 피크를 나타냈다. 시료의 에이징이 진행될수록 과잉 아세트산은 어찌면 휘발될 수 있다. 아세트산의 휘발성 및 변화하는 XRPD 패턴은 다른 후보가 선택되었음을 시사한다.

**표 8**

[0109] 아세트산염 형태 A<sub>1.5</sub>의 40°C 및 75% 상대습도에서의 안정성

| 일  | XRPD                       | DSC, °C             | TGA, % | 화합물 A의 함량, % | 화합물 B의 함량, % | HPLC 순도, % |
|----|----------------------------|---------------------|--------|--------------|--------------|------------|
| 0  | A <sub>1.5</sub>           | 54.7, 180.3 스플릿 피크  | 21.5   | 78.1         | 0.2          | 99.7       |
| 7  | 수화물의 형성이 나타남               | 117.4°, 179.9       | 20.0   | 70.2         | 0.1          | 99.6       |
| 14 | 수화물의 형성이 나타남               | 132.6, 181.5        | 16.1   | 84.2         | 0.2          | 99.5       |
| 28 | 수화물 H <sub>d</sub> 형성이 나타남 | 126.4, 163.6, 197.9 | 9.6    | 90.9         | 0.3          | 99.6       |

[0110] 광학현미경

[0111] 도 8에 도시된 시료는 불규칙한 형상의 결정의 응집체를 나타냈다. 이 시료는 면편광된 빛 아래에서 복굴절을 나타냈다.

[0112] 화합물 A, 글리콜산염 수화물 형태 A<sub>1</sub>

[0113] 제조

[0114] 염은 실시예 1에 따라 제조되었다.

[0115] XRPD

[0116] 글리콜산염 수화물 형태 A<sub>1</sub>에 대한 X-선 회절 데이터는 도 9 및 표 9에 제시된다. 가변 온도 XRPD 측정에 대한

오버레이된 스캔이 도 10에 도시된다. 초기 XRPD 패턴을 글리콜산염 수화물 형태 A<sub>1</sub>와 비교하였다. 건조한 N<sub>2</sub> 대기  
 기에 노출했을 때는 아무런 변화가 없었다. 175℃에서 한 시간의 저속 스캔 측정 도중에 패턴이 변화되었다.  
 175℃에서 225℃로 가열할 때 피크 강도가 증가한다. 공지의 화합물 A의 유리 염기 패턴과 비교하지 않았다. 측  
 정이 끝날 때 플레이트 위의 시료는 용융을 통과한 외관을 갖지 않은 암갈색 분말이었다. 175℃ 및 225℃로 가  
 열한 후에 관찰된 패턴은 화합물 B와 부분적으로 비교된다. 이것은 130℃ 이후에 변화를 나타내고 205℃에서 용  
 융을 나타내는 DSC와 일치한다. VT-XRPD 및 DSC 모두 글리콜산의 유실 및 화합물 B로의 전환과 일치하였다.

**표 9**

글리콜산염 수화물 형태 A<sub>1</sub>에 대한 XRPD 피크

[0117]

| 위치 [° 2θ] | 위치 산출 | h | k  | l  | d-간격 [Å] | 높이[cts] | 상대 강도[%] |
|-----------|-------|---|----|----|----------|---------|----------|
| 8.12      | 8.13  | 0 | 0  | 1  | 10.8850  | 781     | 8.7      |
| 8.24      | 8.25  | 0 | 1  | 0  | 10.7261  | 5010    | 55.9     |
| 8.68      | 8.69  | 0 | 1  | 1  | 10.1821  | 6898    | 77.0     |
| 11.96     | 11.98 | 1 | 1  | 1  | 7.3925   | 501     | 5.6      |
| 13.62     | 13.63 | 1 | 1  | 0  | 6.4987   | 275     | 3.1      |
| 13.90     | 13.91 | 0 | 1  | -1 | 6.3683   | 4729    | 52.8     |
| 14.62     | 14.63 | 1 | 0  | -1 | 6.0549   | 581     | 6.5      |
| 14.68     | 14.70 | 0 | 1  | 2  | 6.0279   | 692     | 7.7      |
| 14.89     | 14.90 | 0 | 2  | 1  | 5.9468   | 456     | 5.1      |
| 16.29     | 16.30 | 0 | 0  | 2  | 5.4374   | 321     | 3.6      |
| 17.42     | 17.44 | 0 | 2  | 2  | 5.0866   | 3502    | 39.1     |
| 17.59     | 17.61 | 1 | 2  | 1  | 5.0367   | 994     | 11.1     |
| 18.20     | 18.22 | 1 | -2 | -1 | 4.8706   | 557     | 6.2      |
| 18.48     | 18.50 | 1 | 2  | 2  | 4.7970   | 927     | 10.3     |
| 18.98     | 18.99 | 2 | 0  | 1  | 4.6728   | 252     | 2.8      |
| 19.84     | 19.85 | 2 | 0  | 0  | 4.4719   | 328     | 3.7      |
| 20.23     | 20.24 | 2 | 1  | 1  | 4.3864   | 1426    | 15.9     |
| 20.58     | 20.59 | 2 | -1 | 0  | 4.3131   | 1969    | 22.0     |
| 21.21     | 21.22 | 2 | -1 | 1  | 4.1864   | 3681    | 41.1     |
| 21.30     | 21.32 | 0 | 1  | -2 | 4.1681   | 1097    | 12.2     |
| 21.44     | 21.46 | 1 | 1  | 3  | 4.1409   | 926     | 10.3     |
| 21.48     | 21.49 | 2 | 0  | 2  | 4.1337   | 2196    | 24.5     |
| 21.54     | 21.56 | 1 | -2 | -2 | 4.1216   | 273     | 3.0      |
| 21.66     | 21.68 | 1 | -2 | 1  | 4.0988   | 240     | 2.7      |
| 22.82     | 22.84 | 0 | 2  | 3  | 3.8938   | 297     | 3.3      |
| 23.04     | 23.06 | 0 | 3  | 2  | 3.8571   | 2250    | 25.1     |
| 23.07     | 23.08 | 2 | -1 | -1 | 3.8523   | 1182    | 13.2     |
| 23.71     | 23.73 | 2 | 0  | -1 | 3.7491   | 239     | 2.7      |
| 24.45     | 24.47 | 2 | 2  | 1  | 3.6373   | 464     | 5.2      |
| 24.73     | 24.75 | 2 | -1 | 2  | 3.5969   | 8960    | 100.0    |
| 25.95     | 25.96 | 1 | -3 | -2 | 3.4310   | 312     | 3.5      |
| 26.07     | 26.09 | 2 | -2 | 1  | 3.4148   | 209     | 2.3      |
| 26.27     | 26.28 | 0 | 3  | 3  | 3.3900   | 267     | 3.0      |
| 26.41     | 26.43 | 1 | 3  | 3  | 3.3716   | 308     | 3.4      |
| 27.08     | 27.09 | 2 | 1  | -1 | 3.2907   | 249     | 2.8      |
| 27.90     | 27.92 | 2 | -1 | -2 | 3.1952   | 271     | 3.0      |
| 27.96     | 27.98 | 1 | 3  | 0  | 3.1881   | 219     | 2.4      |
| 28.53     | 28.55 | 1 | 2  | 4  | 3.1260   | 206     | 2.3      |
| 29.96     | 29.97 | 3 | 0  | 0  | 2.9805   | 486     | 5.4      |
| 30.05     | 30.06 | 0 | 4  | 2  | 2.9718   | 224     | 2.5      |
| 30.08     | 30.10 | 2 | -2 | 2  | 2.9682   | 1322    | 14.7     |
| 30.13     | 30.14 | 3 | -1 | 0  | 2.9639   | 546     | 6.1      |
| 30.21     | 30.23 | 2 | -1 | 3  | 2.9557   | 1534    | 17.1     |
| 31.57     | 31.58 | 3 | -1 | 2  | 2.8318   | 240     | 2.7      |
| 32.01     | 32.03 | 3 | 2  | 2  | 2.7934   | 298     | 3.3      |
| 32.76     | 32.77 | 1 | 4  | 1  | 2.7319   | 202     | 2.3      |

|       |       |   |    |    |        |     |     |
|-------|-------|---|----|----|--------|-----|-----|
| 33.11 | 33.12 | 3 | 2  | 1  | 2.7038 | 276 | 3.1 |
| 33.51 | 33.53 | 3 | 0  | -1 | 2.6721 | 371 | 4.1 |
| 34.01 | 34.02 | 2 | -2 | -3 | 2.6343 | 249 | 2.8 |
| 37.51 | 37.52 | 0 | 1  | -4 | 2.3960 | 240 | 2.7 |

[0118] \*ZBG 또는 유리판을 사용하면 일반적으로 샘플 높이에 양의 변위가 발생하고 2θ 값에서 작은(0.05° 내지 0.2°) 상쇄가 발생한다. 가장 높은 피크(강도 100%)는 볼드체로 설정된다.

[0119] 단결정 구조

[0120] 단결정 X-선 구조로 글리콜산염 음이온의 존재를 확인하였고, 피페라진 질소 원자가 수소 원자를 운반한다는 것을 나타냈다. 분자는 도 38에 도시된다. 이 구조는 또한 60%의 점유도로 존재하는 물 분자를 나타낸다(즉, 물에 대한 화합물 A의 비율이 1:06임). 구조 세부 사항은 아래 표에 나와 있다.

| 변수   | 값          |            |
|--|------------|------------|
| 계  | 삼사정계       |            |
| 공간 군                                       | P-1        |            |
| 온도(° K)                                    | 90.0(2)    | 298(3)     |
| a, Å                                       | 9.3613(2)  | 9.3957(5)  |
| b, Å                                       | 11.8453(2) | 11.9911(8) |
| c, Å                                       | 12.4918(2) | 12.6433(8) |
| α  | 64.9920(1) | 65.2827(2) |
| β  | 73.2080(1) | 73.0954(1) |
| γ  | 88.2480(1) | 88.7671(1) |
| 용적, Å <sup>3</sup>                         | 1195.08(4) | 1229.8     |
| 밀도, g/ml                                   | 1.404      |            |
| λ, Å                                       | 1.54178    |            |
| μ, mm <sup>-1</sup>                        | 0.846      |            |
| 흡수 보정 방법                                   | 다중 스캔      |            |
| 흡수 보정 최소                                   | 0.781      |            |
| 흡수 보정 최대                                   | 0.963      |            |
| 반사(총)                                      | 16031      |            |
| 반사(고유)                                     | 4237       |            |
| 반사(관찰됨, > 2σ)                              | 3388       |            |
| R <sub>병합</sub> (내부 합의)                    | 0.043      |            |
| R  | 0.0409     |            |
| wR   | 0.1043     |            |
| 최소 잔여물 밀도, e <sup>-</sup> /mm <sup>3</sup> | 0.31(5)    |            |
| 최대 잔여물 밀도, e <sup>-</sup> /mm <sup>3</sup> | -0.20(5)   |            |

[0121]

[0122] 화합물 A의 글리콜산염 수화물의 비 수소 원자에 대한 회절 좌표 및 등방성 변위 파라미터는 아래와 같다.

| 원자    | x/a     | y/b      | z/c      | U <sub>eq</sub> 또는 U <sub>iso</sub> |
|-------|---------|----------|----------|-------------------------------------|
| N(1)  | -257(2) | -899(1)  | 12193(1) | 20(1)                               |
| N(2)  | 5139(2) | 694(1)   | 7829(1)  | 20(1)                               |
| N(3)  | 6756(2) | 2109(1)  | 5718(1)  | 19(1)                               |
| N(4)  | 6028(2) | 3909(1)  | 3603(1)  | 20(1)                               |
| O(1)  | 3205(2) | 2569(1)  | 10538(1) | 28(1)                               |
| O(2)  | 4938(2) | 2063(1)  | 8709(1)  | 29(1)                               |
| O(3)  | 4772(1) | -997(1)  | 7440(1)  | 24(1)                               |
| C(1)  | 125(2)  | 99(2)    | 12375(2) | 19(1)                               |
| C(2)  | -591(2) | 359(2)   | 13379(2) | 24(1)                               |
| C(3)  | 17(2)   | 1385(2)  | 13408(2) | 26(1)                               |
| C(4)  | 1276(2) | 2140(2)  | 12470(2) | 25(1)                               |
| C(5)  | 1979(2) | 1871(2)  | 11474(2) | 21(1)                               |
| C(6)  | 1426(2) | 814(2)   | 11409(2) | 18(1)                               |
| C(7)  | 1877(2) | 171(2)   | 10607(2) | 18(1)                               |
| C(8)  | 3033(2) | 251(2)   | 9554(2)  | 18(1)                               |
| C(9)  | 3028(2) | -663(2)  | 9123(2)  | 18(1)                               |
| C(10) | 1928(2) | -1682(2) | 9680(2)  | 18(1)                               |
| C(11) | 1733(2) | -2727(2) | 9343(2)  | 21(1)                               |
| C(12) | 438(2)  | -3632(2) | 10444(2) | 32(1)                               |
| C(13) | -315(2) | -2918(2) | 11209(2) | 22(1)                               |
| C(14) | 786(2)  | -1790(2) | 10718(2) | 18(1)                               |
| C(15) | 769(2)  | -890(2)  | 11162(2) | 18(1)                               |
| C(16) | 3936(2) | 3508(2)  | 10681(2) | 29(1)                               |
| C(17) | 4427(2) | 1141(2)  | 8708(2)  | 20(1)                               |
| C(18) | 4362(2) | -404(2)  | 8046(2)  | 19(1)                               |
| C(19) | 6654(2) | 1170(2)  | 6943(2)  | 20(1)                               |
| C(20) | 6273(2) | 3305(2)  | 5683(2)  | 19(1)                               |
| C(21) | 6719(2) | 4290(2)  | 4353(2)  | 20(1)                               |
| C(22) | 6426(2) | 2644(2)  | 3709(2)  | 24(1)                               |
| C(23) | 6001(2) | 1698(2)  | 5052(2)  | 21(1)                               |
| C(24) | 6476(2) | 4852(2)  | 2287(2)  | 25(1)                               |
| C(1G) | 539(2)  | 3469(2)  | 4989(2)  | 28(1)                               |
| O(1G) | 335(2)  | 4218(1)  | 3828(1)  | 36(1)                               |
| C(2G) | 2165(2) | 3395(2)  | 4961(2)  | 22(1)                               |
| O(2G) | 3132(1) | 4059(1)  | 3938(1)  | 28(1)                               |
| O(3G) | 2455(1) | 2720(1)  | 5939(1)  | 26(1)                               |
| O(1W) | 2887(3) | 5938(2)  | 1816(2)  | 33(1)                               |

[0123]

[0124] 화합물 A인 글리콜산염 수화물의 수소 원자에 대한 회절 좌표 및 등방성 변위 파라미터는 아래와 같다.

| 원자     | x/a       | y/b       | z/c       | U <sub>eq</sub> 또는 U <sub>iso</sub> |
|--------|-----------|-----------|-----------|-------------------------------------|
| H(1N)  | -1000(20) | -1530(20) | 12750(20) | 24                                  |
| H(4N)  | 4940(30)  | 3842(19)  | 3953(19)  | 23                                  |
| H(2)   | -1457     | -148      | 14013     | 29                                  |
| H(3)   | -433      | 1583      | 14085     | 31                                  |
| H(4)   | 1659      | 2849      | 12512     | 30                                  |
| H(11A) | 2661      | -3146     | 9246      | 26                                  |
| H(11B) | 1469      | -2413     | 8561      | 26                                  |
| H(12A) | 830       | -4388     | 10960     | 38                                  |
| H(12B) | -296      | -3897     | 10139     | 38                                  |
| H(13A) | -1292     | -2670     | 11078     | 26                                  |
| H(13B) | -472      | -3436     | 12105     | 26                                  |
| H(16A) | 3290      | 4181      | 10650     | 44                                  |
| H(16B) | 4885      | 3850      | 10010     | 44                                  |
| H(16C) | 4137      | 3140      | 11482     | 44                                  |
| H(19A) | 7229      | 1522      | 7305      | 24                                  |
| H(19B) | 7157      | 450       | 6862      | 24                                  |
| H(20A) | 6749      | 3560      | 6170      | 23                                  |
| H(20B) | 5171      | 3219      | 6054      | 23                                  |
| H(21A) | 6384      | 5100      | 4325      | 24                                  |
| H(21B) | 7825      | 4402      | 3996      | 24                                  |
| H(22A) | 7518      | 2687      | 3319      | 28                                  |
| H(22B) | 5895      | 2376      | 3262      | 28                                  |
| H(23A) | 4900      | 1613      | 5432      | 25                                  |
| H(23B) | 6297      | 871       | 5108      | 25                                  |
| H(24A) | 6170      | 5666      | 2242      | 38                                  |
| H(24B) | 5986      | 4590      | 1822      | 38                                  |
| H(24C) | 7567      | 4923      | 1929      | 38                                  |
| H(1G1) | 58        | 2611      | 5299      | 33                                  |
| H(1G2) | 21        | 3808      | 5583      | 33                                  |
| H(1G)  | 1112      | 4714      | 3360      | 53                                  |
| H(1W)  | 3200(50)  | 5350(40)  | 2430(40)  | 42(11)                              |
| H(2W)  | 3340(60)  | 6690(40)  | 1640(40)  | 70(16)                              |

[0125]

[0126] 열분석

[0127] 글리콜산염 수화물 형태 A<sub>1.5</sub>의 DSC 곡선은 두 개의 다른 흡열 피크가 존재함을 나타낸다(하나는 77.4°C에서 63.4 J/g의 ΔH<sub>Fus</sub>를 갖고, 다른 하나는 209.0°C에서 170.9 J/g의 ΔH<sub>Fus</sub>를 가짐. 도 11). 글리콜산염 수화물은

25℃ 내지 150℃에서 1.9%의 중량을 유실했다.

[0128] 수 흡착

[0129] 도 12의 DVS 플롯은 전체 상대습도의 범위에서 제한된 벌크 흡착으로 표면 흡착이 있었음을 나타낸다. 90%의 상대습도에서의 총 수분 흡수량은 3.5% 이하이다.

[0130] <sup>1</sup>H-NMR 분광기

[0131] 스펙트럼에는 화합물 A에 필요한 모든 피크가 나타난다. 화합물 A에 대해 약 7.5 ppm의 방향족 영역에서 하나의 양성자에 대한 통합을 정규화한 후에, 글리콜산의 메틸렌 기와 관련된 두 개의 양성자에 대해 두 개의 양성자 단일항이 약 3.9 ppm에서 존재한다. 이는 염 중의 글리콜산에 대한 화합물 A의 몰비가 1:1임을 나타낸다.

[0132] 안정성

[0133] 표 10에 주어진 데이터는 염이 시험 조건에 대해 상당히 안정적임을 나타낸다. 화합물 B의 완만한 증가가 28일 후에 나타난다. <sup>1</sup>H-NMR이 나타낸 바와 같이, 모노글리콜산염은 화합물 A가 84.5%인 화합물 A 함량을 가져야 한다. TGA 유실의 증가는 물 함량의 증가를 시사하며, 예를 들어 물과 화합물 A의 비율이 1:1인 경우 3.5% 유실이 예상된다.

**표 10**

[0134] 글리콜산염 수화물 형태 A<sub>1</sub>의 40℃ 및 75% 상대습도에서의 안정성

| 일  | XRPD  | DSC, °C     | TGA, % | 화합물 A의 함량, % | 화합물 B의 함량, % | HPLC 순도, % |
|----|-------|-------------|--------|--------------|--------------|------------|
| 0  | A1    | 69.7, 207.9 | 2.1    | 69.9         | 0.1          | 99.8       |
| 7  | 변화 없음 | 208.3       | 2.3    | 68.4         | 0.1          | 99.6       |
| 14 | 변화 없음 | 68.8, 207.3 | 2.6    | 73.2         | 0.2          | 99.7       |
| 28 | 변화 없음 | 207.4       | 3.5    | 66.8         | 0.6          | 99.5       |

[0135] 광학현미경

[0136] 도 13에서, 시료는 개별 결정 및 결정의 응집체를 나타냈다. 이 시료는 면편광 하에서 복굴절을 나타냈다.

[0137] 화합물 A의 L-말산염 형태 A<sub>1</sub>

[0138] 제조

[0139] 염은 실시예 1에 따라 제조되었다.

[0140] XRPD

[0141] 말산염 형태 A<sub>1</sub>에 대한 X-선 회절 데이터는 도 14 및 표 11에 제시된다. VT-XRPD 연구에 대한 오버레이된 저속 스캔이 도 15에 도시된다.

[0142] 초기 XRPD 패턴은 예상대로이다. 건조한 N<sub>2</sub> 대기에 노출했을 때 아무런 형태 변화가 없다(도 15). 시료를 175℃에서 1 시간 동안 유지하는 경우 변화가 생긴다. 175℃에 처음 도달했을 때 측정된 고속 스캔은 시작 패턴과 비교된다. 175℃ 이후에 측정된 고속 스캔에서 결정질은 거의 완전히 사라졌다. 175℃로 가열하고 25℃로 냉각한 후 관찰한 이 시료에 대한 저속 스캔 패턴은 화합물 B에 대한 패턴과 부분적으로 비교된다. 이 관찰은 화합물 B에 대한 열분해와 일치한다.

**표 11**

[0143] 말산염 형태 A<sub>1</sub>에 대한 XRPD 피크

| 번호 | 위치 [2θ]* | d-간격 [Å] | 상대 강도[%] | 번호 | 위치 [2θ]* | d-간격 [Å] | 상대 강도[%] |
|----|----------|----------|----------|----|----------|----------|----------|
| 1  | 8.60     | 10.269   | 51       | 21 | 21.22    | 4.184    | 53       |
| 2  | 9.18     | 9.631    | 25       | 22 | 21.59    | 4.112    | 3        |

|    |       |       |    |    |       |       |     |
|----|-------|-------|----|----|-------|-------|-----|
| 3  | 10.06 | 8.789 | 36 | 23 | 22.36 | 3.972 | 100 |
| 4  | 10.40 | 8.496 | 25 | 24 | 23.45 | 3.791 | 17  |
| 5  | 11.74 | 7.529 | 14 | 25 | 24.08 | 3.692 | 2   |
| 6  | 11.87 | 7.450 | 27 | 26 | 24.27 | 3.664 | 10  |
| 7  | 12.85 | 6.885 | 3  | 27 | 24.52 | 3.627 | 3   |
| 8  | 13.33 | 6.635 | 6  | 28 | 24.99 | 3.560 | 2   |
| 9  | 13.97 | 6.334 | 5  | 29 | 25.76 | 3.455 | 3   |
| 10 | 14.46 | 6.120 | 6  | 30 | 25.87 | 3.442 | 3   |
| 11 | 14.70 | 6.021 | 18 | 31 | 26.99 | 3.301 | 15  |
| 12 | 15.27 | 5.797 | 12 | 32 | 27.38 | 3.254 | 3   |
| 13 | 15.56 | 5.690 | 9  | 33 | 27.79 | 3.208 | 3   |
| 14 | 17.19 | 5.156 | 47 | 34 | 27.96 | 3.188 | 4   |
| 15 | 17.76 | 4.991 | 17 | 35 | 28.12 | 3.171 | 2   |
| 16 | 17.98 | 4.930 | 5  | 36 | 29.11 | 3.066 | 4   |
| 17 | 18.54 | 4.781 | 28 | 37 | 29.60 | 3.016 | 2   |
| 18 | 19.29 | 4.597 | 5  | 38 | 30.22 | 2.955 | 2   |
| 19 | 20.27 | 4.376 | 14 | 39 | 30.42 | 2.936 | 3   |
| 20 | 20.65 | 4.297 | 9  | 40 | 30.75 | 2.905 | 5   |

[0144] \*ZBG 또는 유리판을 사용하면 일반적으로 샘플 높이에 양의 변위가 발생하고 2θ 값에서 작은(0.05° 내지 0.2°) 상쇄가 발생한다. 가장 높은 피크(강도 100%)는 볼드체로 설정된다.

[0145] 열분석

[0146] 말산염 형태 A<sub>1</sub>의 DSC 곡선은 186.4°C에서 75.7 J/g의 ΔH<sub>FUS</sub>를 갖는 하나의 흡열 피크가 존재함을 나타낸다(도 16). 말산염은 25°C 내지 150°C에서 1.0%의 중량을 유실했다.

[0147] 수 흡착

[0148] 도 17의 DVS 플롯은 40% 상대습도에서 70% 상대습도까지의 제1 주기 동안 수분 흡착이 거의 없었음을 나타낸다. 표면 흡착만 발생하고 있다. 80% 상대습도에서 물 흡수가 증가한다. 이력 간격이 큰 것은 벌크 흡착으로 인한 것이다. 총 흡수량은 ~2% 이다. 등온선은 비가역적이다.

[0149] <sup>1</sup>H-NMR 분광기

[0150] 화합물 A에 대해 예상되는 모든 피크가 존재한다. 하나의 방향족 양성자를 7.5 ppm에서 정규화한 후, 약 4.05 ppm에서 하나의 양성자 삼중항이 존재하고, 이는 L-말산과 일치한다. 이는 화합물 A의 L-말산염 형태 A<sub>1</sub>에 대해 1:1 화학량론을 입증하였다.

[0151] 안정성

[0152] 표 12의 데이터는 L-말산염이 일정한 XRPD, DSC, TGA 및 HPLC 순도 값(MJJ3331-49)을 갖는 시험 조건에 대해 안정적임을 보여준다. 화합물 B의 증가가 28일 후에 관찰되었다. 글리콜산염 수화물에서와 같이, 화합물 A에 대한 L-말산염 함량 값은 예상치인 75.8%보다 낮다.

표 12

[0153] L-말산염 형태 A<sub>1</sub>의 40°C 및 75% 상대습도에서의 안정성

| 일  | XRPD           | DSC     | TGA  | 화합물 A 함량 | 화합물 B 함량 | HPLC 순도 |
|----|----------------|---------|------|----------|----------|---------|
| 0  | A <sub>1</sub> | 193.0°C | 0.1% | 69.9%    | 0.2%     | 99.5%   |
| 7  | 변화 없음          | 192.0°C | 0.2% | 71.8%    | 0.4%     | 99.3%   |
| 14 | 변화 없음          | 191.4°C | 0.8% | 72.0%    | 0.5%     | 98.8%   |
| 28 | 변화 없음          | 191.1°C | 0.3% | 71.7%    | 0.8%     | 98.4%   |

[0154] 광학현미경

[0155] 도 18에서, 시료는 개별 결정 및 불규칙 형상 결정의 응집체를 나타냈다. 이 시료는 면편광 하에서 복굴절을 나타냈다.

[0156] **화합물 A의 L-말산염 형태 A<sub>1.5</sub>**

[0157] **제조**

[0158] 이 염은 실시예 2에 따라 제조되었다.

[0159] **XRPD**

[0160] 말산염 형태 A<sub>1.5</sub>에 대한 X-선 회절 데이터는 도 19 및 표 13에 제시된다.

**표 13**

말산염 형태 A<sub>1.5</sub>에 대한 XRPD 피크

[0161]

| 번호       | 위치 [2θ]*    | d-간격 [Å]      | 상대 강도[%]   | 번호 | 위치 [2θ]* | d-간격 [Å] | 상대 강도[%] |
|----------|-------------|---------------|------------|----|----------|----------|----------|
| 1        | 5.53        | 15.978        | 63         | 21 | 20.16    | 4.401    | 16       |
| 2        | 6.80        | 12.985        | 53         | 22 | 20.53    | 4.322    | 15       |
| 3        | 7.97        | 11.085        | 26         | 23 | 21.13    | 4.201    | 20       |
| <b>4</b> | <b>8.43</b> | <b>10.478</b> | <b>100</b> | 24 | 21.37    | 4.154    | 11       |
| 5        | 8.76        | 10.084        | 35         | 25 | 21.86    | 4.063    | 20       |
| 6        | 9.23        | 9.577         | 23         | 26 | 22.84    | 3.890    | 10       |
| 7        | 11.79       | 7.500         | 28         | 27 | 23.14    | 3.841    | 24       |
| 8        | 12.44       | 7.108         | 10         | 28 | 23.63    | 3.762    | 14       |
| 9        | 12.78       | 6.923         | 17         | 29 | 24.04    | 3.698    | 10       |
| 10       | 13.05       | 6.778         | 17         | 30 | 24.60    | 3.615    | 29       |
| 11       | 13.64       | 6.489         | 15         | 31 | 25.16    | 3.536    | 13       |
| 12       | 13.92       | 6.355         | 11         | 32 | 25.66    | 3.469    | 9        |
| 13       | 14.44       | 6.131         | 61         | 33 | 28.20    | 3.162    | 7        |
| 14       | 15.99       | 5.538         | 44         | 34 | 29.00    | 3.076    | 3        |
| 15       | 16.66       | 5.316         | 72         | 35 | 30.05    | 2.971    | 5        |
| 16       | 17.12       | 5.175         | 7          | 36 | 30.43    | 2.936    | 6        |
| 17       | 18.12       | 4.891         | 31         | 37 | 32.25    | 2.774    | 2        |
| 18       | 18.46       | 4.802         | 40         | 38 | 33.11    | 2.704    | 2        |
| 19       | 18.79       | 4.720         | 7          | 39 | 36.66    | 2.449    | 3        |
| 20       | 19.44       | 4.562         | 17         | 40 | 39.38    | 2.286    | 3        |

[0162] \*ZBG 또는 유리판을 사용하면 일반적으로 샘플 높이에 양의 변위가 발생하고 2θ 값에서 작은(0.05° 내지 0.2°) 상쇄가 발생한다. 가장 높은 피크(강도 100%)는 볼드체로 설정된다.

[0163] **열분석**

[0164] L-말산염 형태 A<sub>1.5</sub>의 DSC 곡선은 160.4°C에서 39.2 J/g의 ΔH<sub>Fus</sub>를 갖는 하나의 흡열 피크가 존재함을 나타낸다. L-말산염은 25°C 내지 150°C에서 3.6%의 중량을 유실했다. 이 형태는 훨씬 낮은 온도에서 용해되고, 말산염 형태 A<sub>1</sub>보다 더 많은 중량을 유실한다.

[0165] **<sup>1</sup>H-NMR 분광기**

[0166] L-말산염 형태 A<sub>1.5</sub>의 <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼은 화합물 A에 대한 모든 피크가 존재함을 나타냈고, 정규화된 통합은 2 몰의 화합물 A에 대해 약 3 몰의 L-말산을 나타냈다. 이 제조물은 화합물 A의 L-말산염에 대한 새로운 형태를 나타냈다.

[0167] **화합물 A의 L-피로글루탐산염 형태 A<sub>1</sub>**

[0168] **제조**

[0169] 이 염은 실시예 3에 따라 제조되었다.

[0170] XRPD

[0171] L-피로글루탐산염 형태 A<sub>1</sub>에 대한 X-선 회절 데이터는 표 14 및 도 21에 제시된다. 이 XRPD 패턴은 고결정성 고체를 나타냈다.

[0172] 가변 온도 XRPD 측정은 도 22에 도시된다. 초기 XRPD 패턴은 예상한대로이다. 175°C로 가열하였을 때 아무런 형태 변화가 없다. 실험이 끝날 때, 검은 유리가 ZBG 판 위에 남았다. 화합물 B에 대한 예상 패턴과 210°C로 가열한 후의 시료를 비교한 결과 작은 차이가 나타났다. 이는 화합물 A가 화합물 B 및 가능한 제2 성분으로 변환됨을 시사한다.

**표 14**

[0173] L-피로글루탐산염 형태 A<sub>1</sub>에 대한 XRPD 피크

| 번호       | 위치 [2θ]*     | d-간격 [Å]     | 상대 강도[%]   | 번호 | 위치 [2θ]* | d-간격 [Å] | 상대 강도[%] |
|----------|--------------|--------------|------------|----|----------|----------|----------|
| 1        | 6.02         | 14.669       | 74         | 21 | 20.98    | 4.231    | 34       |
| 2        | 9.56         | 9.242        | 43         | 22 | 21.14    | 4.199    | 29       |
| 3        | 10.31        | 8.573        | 61         | 23 | 21.36    | 4.156    | 9        |
| 4        | 10.54        | 8.391        | 25         | 24 | 21.67    | 4.097    | 10       |
| 5        | 11.03        | 8.017        | 96         | 25 | 21.96    | 4.045    | 33       |
| <b>6</b> | <b>12.01</b> | <b>7.364</b> | <b>100</b> | 26 | 22.11    | 4.017    | 23       |
| 7        | 12.89        | 6.864        | 21         | 27 | 22.70    | 3.914    | 21       |
| 8        | 13.22        | 6.693        | 33         | 28 | 23.13    | 3.842    | 23       |
| 9        | 14.32        | 6.180        | 12         | 29 | 23.39    | 3.800    | 84       |
| 10       | 15.00        | 5.900        | 24         | 30 | 23.51    | 3.781    | 56       |
| 11       | 16.71        | 5.301        | 36         | 31 | 24.11    | 3.689    | 14       |
| 12       | 17.02        | 5.206        | 22         | 32 | 24.53    | 3.626    | 8        |
| 13       | 17.51        | 5.061        | 59         | 33 | 24.84    | 3.582    | 54       |
| 14       | 17.79        | 4.983        | 68         | 34 | 25.08    | 3.547    | 9        |
| 15       | 18.02        | 4.919        | 78         | 35 | 26.56    | 3.353    | 33       |
| 16       | 18.68        | 4.747        | 19         | 36 | 27.57    | 3.232    | 8        |
| 17       | 18.98        | 4.672        | 29         | 37 | 28.15    | 3.168    | 13       |
| 18       | 19.37        | 4.578        | 7          | 38 | 28.78    | 3.099    | 9        |
| 19       | 20.22        | 4.388        | 7          | 39 | 30.22    | 2.955    | 11       |
| 20       | 20.76        | 4.276        | 35         | 40 | 30.43    | 2.935    | 9        |

[0174] \*ZBG 또는 유리판을 사용하면 일반적으로 샘플 높이에 양의 변위가 발생하고 2θ 값에서 작은(0.05° 내지 0.2°) 상쇄가 발생한다. 가장 높은 피크(강도 100%)는 볼드체로 설정된다.

[0175] 열분석

[0176] L-피로글루탐산염 형태 A<sub>1</sub>의 DSC 곡선은 두 개의 흡열 피크가 존재함을 나타낸다(하나는 50.4°C에서 35.6 J/g의 ΔH<sub>Fus</sub>를 갖고, 다른 하나는 198.2°C에서 76.8 J/g의 ΔH<sub>Fu</sub>를 가짐. 도 23) 피로글루탐산염은 25°C 내지 150°C에서 3.5%의 중량을 유실했다.

[0177] 수 흡착

[0178] 제1 주기 동안 40 내지 75%의 상대습도 범위에서 수분 흡수가 거의 없었음(2% 이하)이 DVS 플롯(도 24)에서 나타났다. 표면 흡착만 발생하고 있다. 80%의 상대습도에서는 다량의 흡수가 존재한다. 50 내지 90%의 상대습도에서 히스테리시스 간격이 큰 것은 수화물의 형성이 가능한 벌크 흡착으로 인한 것이다. 총 흡수량은 ~ 27% 이다.

[0179] <sup>1</sup>H-NMR 분광기

[0180] 화합물 A에 대한 모든 피크가 존재한다. 약 7.5 ppm의 화합물 A 중의 방향족 피크에 대한 하나의 양성자에 대한 통합을 정규화한 후에, 피로글루탐산 중 아마이드 질소 상의 수소 원자에 대해 약 7.85 ppm의 양성자 단일향이 하

나 더 존재한다. 또한, 카르복시산기에 인접한 탄소 원자에 부착된 하나의 수소 원자로부터 약 4.05 ppm의 양성자 다중항이 하나 더 존재한다. 이로써 화합물 A의 모노 L-피로글루탐산염으로 염을 형성한다.

[0181] 안정성

[0182] 화합물 B 성분이 서서히 증가한 것을 제외하고(표 15), 이 염은 28일의 시험 기간 동안 안정적이었다.

표 15

[0183] L-피로글루탐산염 형태 A<sub>1</sub>(산 2 당량으로 제조됨)의 40℃ 및 75%의 상대습도에서의 안정성

| 일  | XRPD           | DSC,  | TGA, % | 화합물 A의 함량, % | 화합물 B의 함량, % | HPLC 순도, % |
|----|----------------|-------|--------|--------------|--------------|------------|
| 0  | A <sub>1</sub> | 198.2 | 0.49   | 65.5         | 0.6          | 98.6       |
| 7  | 변화 없음          | 199.0 | 0.54   | 71.4         | 0.6          | 98.7       |
| 14 | 변화 없음          | 198.3 | 0.64   | 60.2         | 0.8          | 98.2       |
| 28 | 변화 없음          | 198.4 | 0.11   | 64.0         | 1.2          | 97.2       |

[0184] 광학현미경

[0185] 도 25에 도시된 바와 같이, 시료는 불규칙 형상 결정의 응집체를 나타냈다. 이 시료는 면편광 하에서 복굴절을 나타냈다.

[0186] 염의 비교

[0187] 표 16에서는 글리콜산염 형태 A<sub>1</sub>, L-말산염 형태 A<sub>1</sub>, 및 L-피로글루탐산염 형태 A<sub>1</sub>의 1 및 2 당량 제제를 비교한다. 글리콜산염 수화물 형태 A<sub>1</sub>는 40℃ 및 75% 상대습도의 안정성 시험 동안 최소량의 화합물 B를 생성하였다. 안정성 시험 동안 TGA 값이 3.5%로 증가했기 때문에 글리콜산염 수화물은 물 흡수율에 대한 선호도를 보였다(표 10).

표 16

[0188] 화합물 A의 염 비교

| 특성            | 글리콜산염 (2 당량)      | L-말산염 (2 당량)      | L-피로글루-<br>탐산염 (2 당량) | L-피로글루-<br>탐산염 (1 당량) |
|---------------|-------------------|-------------------|-----------------------|-----------------------|
| 결정성           | 형태 A <sub>1</sub> | 형태 A <sub>1</sub> | 형태 A <sub>1</sub>     | 형태 A <sub>1</sub>     |
| DSC           | 69.7, 207.9       | 193.0             | 198.2                 | 201.7                 |
| TGA           | 2.1%              | 0.1%              | 0.5%                  | 0.2%                  |
| DVS           | 가역                | 비가역               | 비가역                   | 측정되지 않음               |
| 40/75 후 TGA:  |                   |                   |                       |                       |
| 화합물 A 초기      | 69.9%             | 71.3%             | 65.5%                 | 75.5%                 |
| 화합물 B 초기      | 0.1%              | 0.2%              | 0.6%                  | 0.5%                  |
| 40/75 후 화합물 B | 0.6%              | 1.2%              | 1.2%                  | 1.3%                  |
| 예상 수 용해도      | >100 mg/mL        | >100 mg/mL        | >100 mg/mL            | >100 mg/mL            |
| % 염 중 활성      | 85%               | 76%               | 76%                   | 76%                   |
| 흡착제 필요함       | 예                 | 예                 | 예                     | 예                     |
| 산 분류          | 분류 1              | 분류 1              | 분류 2                  | 분류 2                  |

[0189] 화합물 A의 유리 염기 형태 C<sub>0</sub>

[0190] 제조

[0191] 이 유리 염기는 실시예 4에 따라 제조되었다.

[0192] XRPD

[0193] 유리 염기 형태 C<sub>0</sub>에 대한 X-선 회절 데이터는 도 26 및 표 17에 제시된다. XRPD 패턴은 결정질 고체를 나타냈

다.

[0194] 가변 온도 XRPD 측정은 도 27에 도시된다. 초기 XRPD 패턴은 형태 C<sub>0</sub>에 대한 예상 패턴과 비교된다. 건조한 N<sub>2</sub> 대기에 노출했을 때 아무런 형태 변화가 없다. 175℃로 가열한 후 아무런 형태 변화가 없다. 235℃로 가열한 후 XRPD 패턴은 변화되고, 화합물 B에 대해 관찰된 패턴과 동일하지는 않으나 유사하다. 유사한 패턴이 기타 VT 시료에 대해서도 관찰되었다. 이 분해 생성물에는 두 가지 성분이 존재하는 것으로 여겨진다.

**표 17**

[0195] 유리 염기 형태 C<sub>0</sub>에 대한 XRPD 피크

| 번호       | 위치 [2θ]*    | d-간격 [Å]      | 상대 강도[%]   | 번호 | 위치 [2θ]* | d-간격 [Å] | 상대 강도[%] |
|----------|-------------|---------------|------------|----|----------|----------|----------|
| 1        | 2.03        | 43.473        | 5          | 21 | 23.56    | 3.773    | 6        |
| 2        | 7.96        | 11.104        | 4          | 22 | 24.59    | 3.618    | 67       |
| 3        | 8.49        | 10.411        | 86         | 23 | 25.64    | 3.471    | 5        |
| <b>4</b> | <b>8.77</b> | <b>10.078</b> | <b>100</b> | 24 | 26.02    | 3.422    | 2        |
| 5        | 10.66       | 8.293         | 2          | 25 | 27.01    | 3.299    | 1        |
| 6        | 13.92       | 6.358         | 33         | 26 | 27.75    | 3.212    | 2        |
| 7        | 14.44       | 6.130         | 12         | 27 | 29.40    | 3.036    | 7        |
| 8        | 15.15       | 5.845         | 6          | 28 | 30.07    | 2.969    | 5        |
| 9        | 15.39       | 5.752         | 11         | 29 | 31.26    | 2.859    | 1        |
| 10       | 15.93       | 5.560         | 5          | 30 | 31.63    | 2.826    | 2        |
| 11       | 17.56       | 5.045         | 19         | 31 | 32.13    | 2.784    | 2        |
| 12       | 18.13       | 4.890         | 20         | 32 | 32.63    | 2.742    | 1        |
| 13       | 18.47       | 4.801         | 18         | 33 | 33.37    | 2.683    | 1        |
| 14       | 19.15       | 4.632         | 14         | 34 | 34.06    | 2.630    | 2        |
| 15       | 19.74       | 4.493         | 10         | 35 | 34.32    | 2.611    | 1        |
| 16       | 20.27       | 4.377         | 8          | 36 | 34.88    | 2.570    | 1        |
| 17       | 20.42       | 4.346         | 17         | 37 | 35.12    | 2.553    | 1        |
| 18       | 21.10       | 4.208         | 30         | 38 | 35.44    | 2.531    | 1        |
| 19       | 21.36       | 4.157         | 27         | 39 | 35.88    | 2.501    | 1        |
| 20       | 21.86       | 4.063         | 45         | 40 | 38.64    | 2.329    | 1        |

[0196] 열분석

[0197] 유리 염기 형태 C<sub>0</sub>의 DSC 곡선은 207.3℃에서 71.4 J/g의 ΔH<sub>Fus</sub>를 갖는 하나의 흡열 피크가 존재함을 나타낸다 (도 28). 형태 C<sub>0</sub>는 25 내지 150℃에서 2.3%의 중량을 유실하였다.

[0198] 광학현미경

[0199] 도 29에서, 시료는 불규칙 형상 결정의 개별 결정 및 응집체를 나타냈다. 이 시료는 면편광 하에서 복굴절을 나타냈다.

[0200] **화합물 A의 염산염 형태 A**

[0201] 제조

[0202] 이 염은 실시예 5에 따라 제조되었다.

[0203] XRPD

[0204] 염산염 형태 A에 대한 X-선 회절 데이터는 도 30 및 표 18에 제시된다.

**표 18**

[0205] 염산염 형태 A에 대한 XRPD 피크

| 번호       | 위치 [2θ]*    | d-간격 [Å]      | 상대 강도[%]   | 번호 | 위치 [2θ]* | d-간격 [Å] | 상대 강도[%] |
|----------|-------------|---------------|------------|----|----------|----------|----------|
| 1        | 6.13        | 14.403        | 2          | 20 | 22.30    | 3.983    | 12       |
| <b>2</b> | <b>7.45</b> | <b>11.863</b> | <b>100</b> | 21 | 23.58    | 3.770    | 0        |
| 3        | 7.95        | 11.108        | 3          | 22 | 24.49    | 3.631    | 9        |
| 4        | 8.55        | 10.337        | 25         | 23 | 24.88    | 3.576    | 3        |
| 5        | 10.51       | 8.409         | 1          | 24 | 25.57    | 3.481    | 8        |
| 6        | 12.20       | 7.248         | 42         | 25 | 26.08    | 3.414    | 8        |
| 7        | 12.94       | 6.837         | 4          | 26 | 27.14    | 3.283    | 0        |
| 8        | 13.55       | 6.532         | 0          | 27 | 27.75    | 3.213    | 3        |
| 9        | 14.94       | 5.926         | 2          | 28 | 28.34    | 3.147    | 3        |
| 10       | 15.90       | 5.569         | 1          | 29 | 30.81    | 2.900    | 3        |
| 11       | 16.21       | 5.463         | 2          | 30 | 31.06    | 2.877    | 3        |
| 12       | 17.12       | 5.175         | 16         | 31 | 31.80    | 2.812    | 2        |
| 13       | 17.95       | 4.937         | 2          | 32 | 33.46    | 2.676    | 4        |
| 14       | 18.34       | 4.833         | 1          | 33 | 34.13    | 2.625    | 4        |
| 15       | 18.83       | 4.710         | 37         | 34 | 34.89    | 2.570    | 2        |
| 16       | 18.87       | 4.700         | 29         | 35 | 36.22    | 2.478    | 1        |
| 17       | 19.26       | 4.606         | 4          | 36 | 37.44    | 2.400    | 1        |
| 18       | 20.24       | 4.383         | 1          | 37 | 39.42    | 2.284    | 1        |
| 19       | 21.27       | 4.174         | 1          | 28 |          |          |          |

[0206] \*ZBG 또는 유리관을 사용하면 일반적으로 샘플 높이에 양의 변위가 발생하고 2θ 값에서 작은(0.05° 내지 0.2°) 상쇄가 발생한다. 가장 높은 피크(강도 100%)는 볼드체로 설정된다.

[0207] 열분석

[0208] 염산염 형태 A의 DSC 곡선은 247.3°C에서 41.6 J/g의 ΔH<sub>FUS</sub>을 갖는 하나의 흡열 피크를 나타낸다(도 31). 염산염 형태 A는 25 내지 150°C에서 0.2%의 중량을 유실하였다.

[0209] 수 흡착

[0210] DVS 플롯(도 32)은 전체 상대습도 범위에 걸쳐 제한된 벌크 흡착으로 표면 흡착이 있음을 나타낸다. 총 흡수율은 ~ 2.25% 이다.

[0211] 안정성

[0212] 표 19의 데이터는 비교적 일정한 XRPD 패턴, 및 TGA 값에 있어서 완만한 변화를 수반하는 DSC 값을 나타낸다. HPLC 값은 매우 다르며, 28일의 시험 후 함량 값은 거의 절반으로 줄어든다. 또한 HPLC 순도의 꾸준한 감소 및 화합물 B 함량의 1.5% 증가가 나타났다. 화합물 A의 모노염산염 중의 화합물 A 함량의 이론적인 값은 92.0%이다.

표 19

염산염 형태 A의 40℃ 및 75% 상대습도에서의 안정성

| 일  | XRPD  | DSC °C | TGA% | 화합물 A 함량 | 화합물 B 함량 | HPLC 순도 |
|----|-------|--------|------|----------|----------|---------|
| 0  | A     | 244.8  | 0.1  | 39.9     | 0.3      | 99.1    |
| 7  | 변화 없음 | 247.6  | 1.5  | 22.3     | 0.7      | 96.3    |
| 14 | 변화 없음 | 245.9  | 1.1  | 21.6     | 1.1      | 94.0    |
| 28 | 변화 없음 | 245.5  | 0.9  | 19.6     | 1.5      | 91.1    |

[0213]

[0214] **화합물 A의 푸마르산염 형태 A**

[0215] **제조**

[0216] 이 염은 실시예 5에 따라 제조되었다.

[0217] **XRPD**

[0218] 화합물 A의 푸마르산염 형태 A에 대한 X-선 회절 데이터는 도 33 및 표 20에 제시된다.

표 20

푸마르산염 형태 A에 대한 XRPD 피크

[0219]

| 번호 | 위치 [2θ]* | d-간격 [Å] | 상대 강도[%] | 번호 | 위치 [2θ]* | d-간격 [Å] | 상대 강도[%] |
|----|----------|----------|----------|----|----------|----------|----------|
| 1  | 8.98     | 9.842    | 100      | 21 | 22.88    | 3.884    | 8        |
| 2  | 10.54    | 8.388    | 26       | 22 | 23.50    | 3.783    | 16       |
| 3  | 11.06    | 7.994    | 11       | 23 | 24.04    | 3.699    | 22       |
| 4  | 12.94    | 6.835    | 4        | 24 | 24.19    | 3.677    | 15       |
| 5  | 14.86    | 5.958    | 20       | 25 | 25.36    | 3.509    | 4        |
| 6  | 15.44    | 5.734    | 2        | 26 | 25.45    | 3.497    | 2        |
| 7  | 15.55    | 5.694    | 5        | 27 | 25.59    | 3.479    | 2        |
| 8  | 16.19    | 5.469    | 5        | 28 | 25.71    | 3.463    | 8        |
| 9  | 17.07    | 5.190    | 37       | 29 | 25.90    | 3.437    | 8        |
| 10 | 17.69    | 5.008    | 20       | 30 | 26.08    | 3.415    | 4        |
| 11 | 18.20    | 4.871    | 3        | 31 | 26.24    | 3.393    | 4        |
| 12 | 18.74    | 4.732    | 4        | 32 | 26.51    | 3.360    | 2        |
| 13 | 19.04    | 4.657    | 3        | 33 | 26.75    | 3.329    | 4        |
| 14 | 19.13    | 4.637    | 7        | 34 | 27.29    | 3.266    | 7        |
| 15 | 19.34    | 4.585    | 24       | 35 | 28.95    | 3.082    | 11       |
| 16 | 19.68    | 4.508    | 5        | 36 | 29.92    | 2.984    | 4        |
| 17 | 20.72    | 4.284    | 4        | 37 | 30.78    | 2.902    | 3        |
| 18 | 21.09    | 4.209    | 24       | 38 | 30.99    | 2.884    | 3        |
| 19 | 21.80    | 4.074    | 2        | 39 | 31.09    | 2.874    | 6        |
| 20 | 22.32    | 3.980    | 8        | 40 | 36.83    | 2.438    | 2        |

[0220] \*ZBG 또는 유리관을 사용하면 일반적으로 샘플 높이에 양의 변위가 발생하고 2θ 값에서 작은(0.05° 내지 0.2°) 상쇄가 발생한다. 가장 높은 피크(강도 100%)는 볼드체로 설정된다.

- [0221] 열분석
- [0222] 푸마르산염 형태 A의 DSC 곡선은 231.3℃에서 106.9 J/g의  $\Delta H_{fus}$ 를 갖는 하나의 흡열 피크가 존재함을 나타냈다 (도 34). 형태 A는 25 내지 150℃에서 0.2%의 중량을 유실했다.
- [0223] **화합물 A의 p-톨루엔술폰산염 형태 A**
- [0224] 제조
- [0225] 이 염은 실시예 5에 따라 제조되었다.
- [0226] XRPD
- [0227] p-톨루엔산염 형태 A의 특징은 도 35에 표 21에 제시된다.

**표 21**

p-톨루엔산염 형태 A에 대한 XRPD 피크

| 번호       | 위치 [2θ]*     | d-간격 [Å]     | 상대 강도[%]   | 번호 | 위치 [2θ]* | d-간격 [Å] | 상대 강도[%] |
|----------|--------------|--------------|------------|----|----------|----------|----------|
| 1        | 6.02         | 14.669       | 74         | 21 | 20.98    | 4.231    | 34       |
| 2        | 9.56         | 9.242        | 43         | 22 | 21.14    | 4.199    | 29       |
| 3        | 10.31        | 8.573        | 61         | 23 | 21.36    | 4.156    | 9        |
| 4        | 10.54        | 8.391        | 25         | 24 | 21.67    | 4.097    | 10       |
| 5        | 11.03        | 8.017        | 96         | 25 | 21.96    | 4.045    | 33       |
| <b>6</b> | <b>12.01</b> | <b>7.364</b> | <b>100</b> | 26 | 22.11    | 4.017    | 23       |
| 7        | 12.89        | 6.864        | 21         | 27 | 22.70    | 3.914    | 21       |
| 8        | 13.22        | 6.693        | 33         | 28 | 23.13    | 3.842    | 23       |
| 9        | 14.32        | 6.180        | 12         | 29 | 23.39    | 3.800    | 84       |
| 10       | 15.00        | 5.900        | 24         | 30 | 23.51    | 3.781    | 56       |
| 11       | 16.71        | 5.301        | 36         | 31 | 24.11    | 3.689    | 14       |
| 12       | 17.02        | 5.206        | 22         | 32 | 24.53    | 3.626    | 8        |
| 13       | 17.51        | 5.061        | 59         | 33 | 24.84    | 3.582    | 54       |
| 14       | 17.79        | 4.983        | 68         | 34 | 25.08    | 3.547    | 9        |
| 15       | 18.02        | 4.919        | 78         | 35 | 26.56    | 3.353    | 33       |
| 16       | 18.68        | 4.747        | 19         | 36 | 27.57    | 3.232    | 8        |
| 17       | 18.98        | 4.672        | 29         | 37 | 28.15    | 3.168    | 13       |
| 18       | 19.37        | 4.578        | 7          | 38 | 28.78    | 3.099    | 9        |
| 19       | 20.22        | 4.388        | 7          | 39 | 30.22    | 2.955    | 11       |
| 20       | 20.76        | 4.276        | 35         | 40 | 30.43    | 2.935    | 9        |

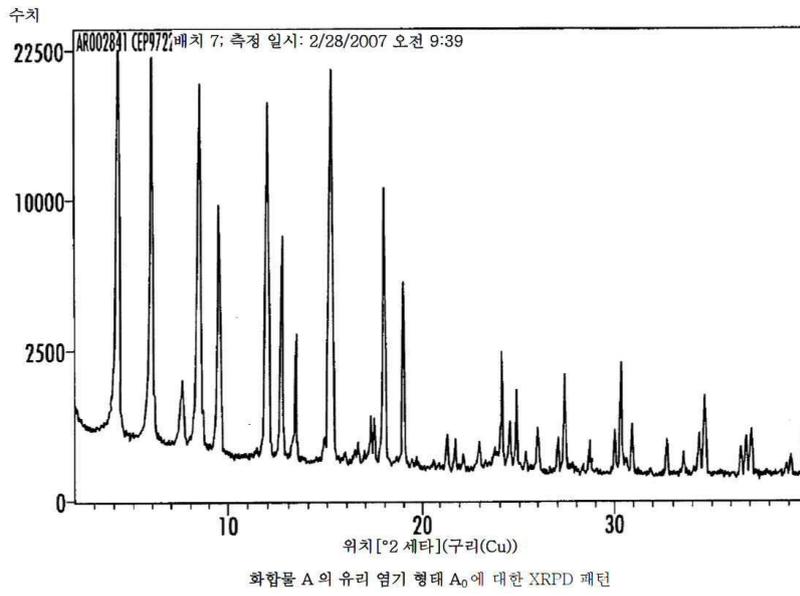
[0229] \*ZBG 또는 유리관을 사용하면 일반적으로 샘플 높이에 양의 변위가 발생하고 2θ 값에서 작은(0.05° 내지 0.2°) 상쇄가 발생한다. 가장 높은 피크(강도 100%)는 볼드체로 설정된다.

- [0230] 열분석
- [0231] p-톨루엔산염 형태 A의 DSC 곡선은 239.6℃에서 38.5 J/g의  $\Delta H_{fus}$ 를 갖는 하나의 흡열 피크가 존재함을 나타낸다(도 36). 형태 A는 25 내지 150℃에서 0.04%의 중량을 유실했다.

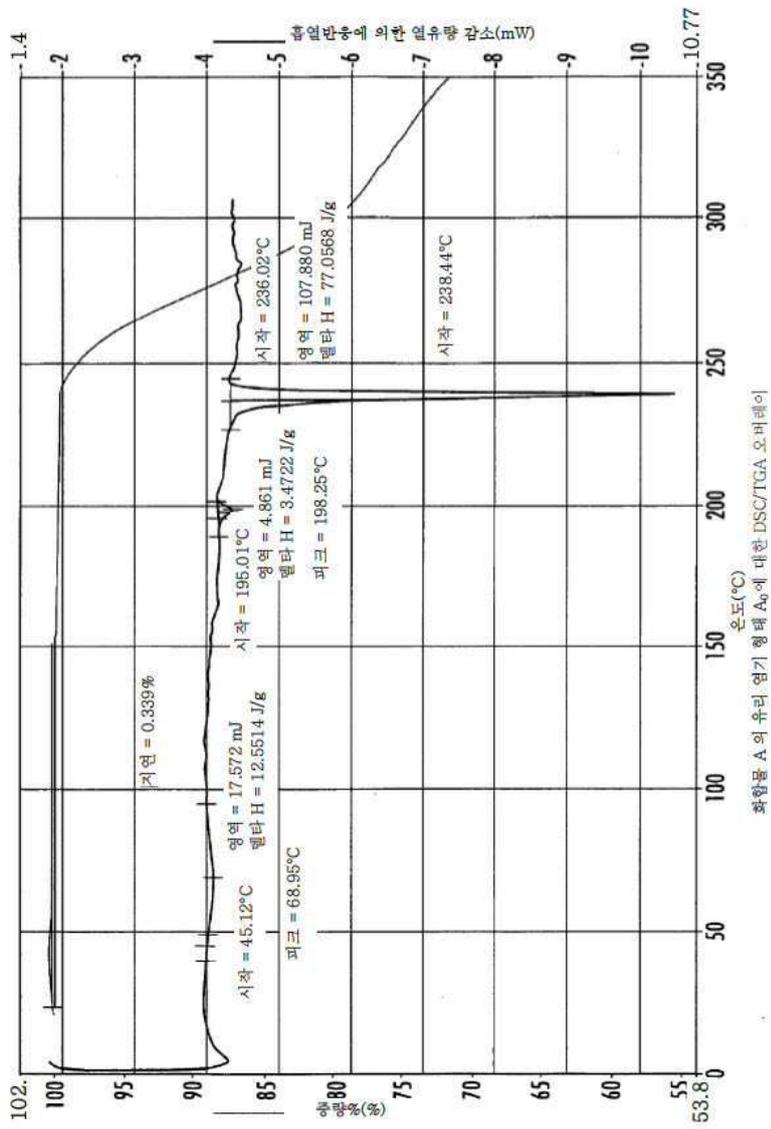
[0232]

도면

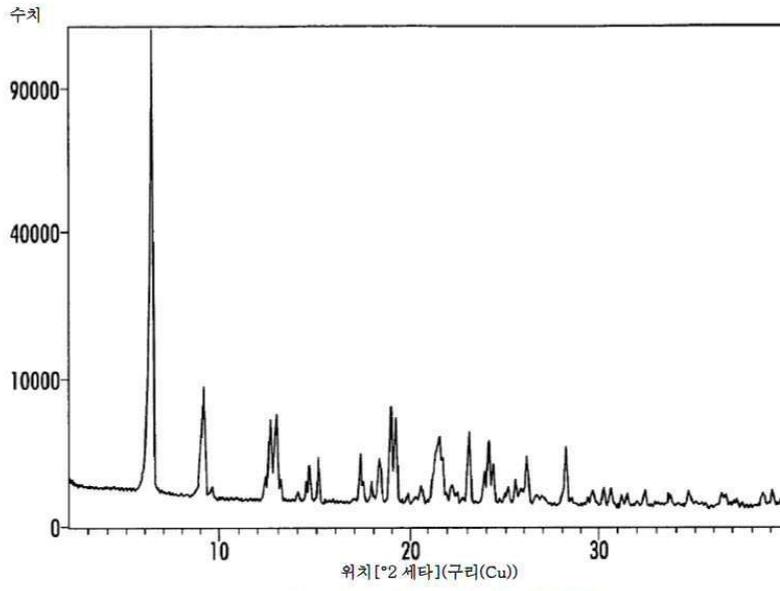
도면1



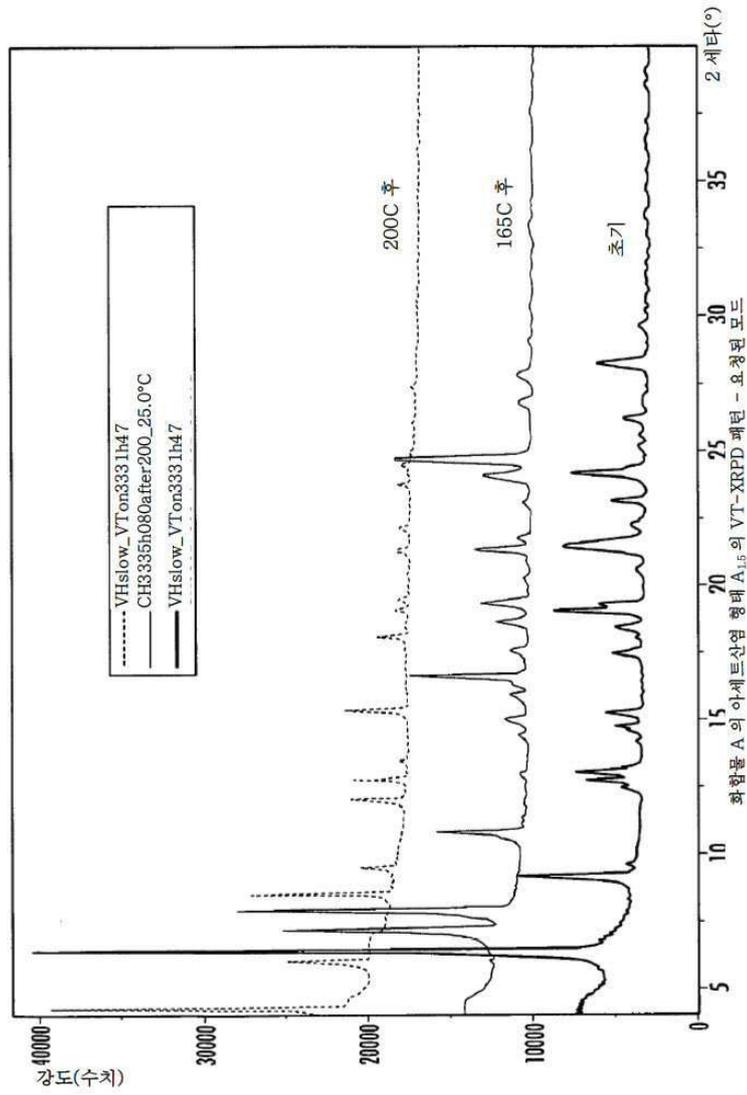
도면2



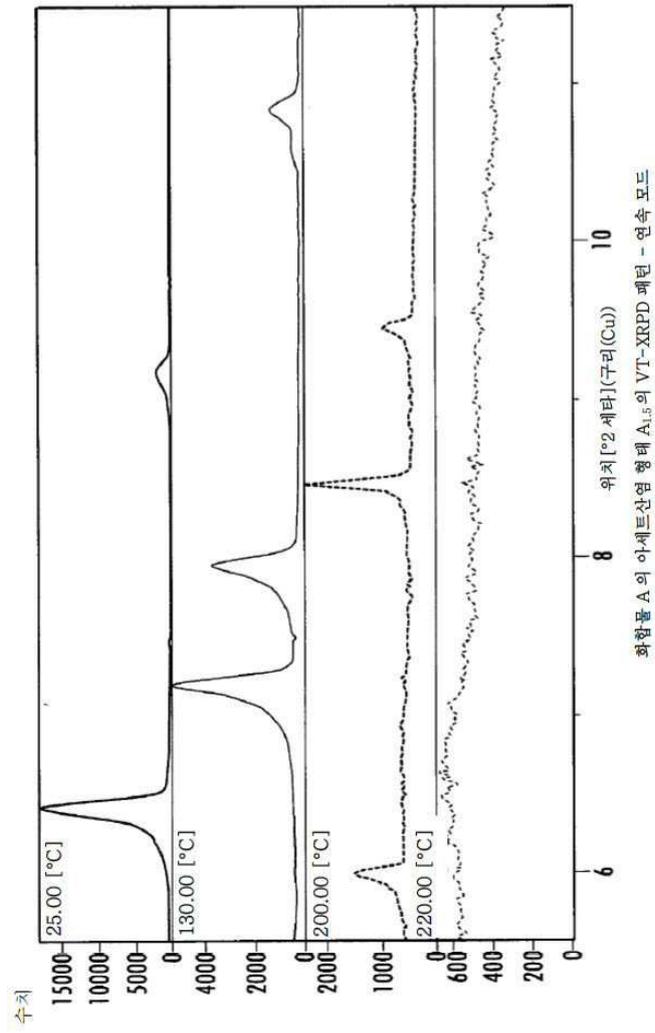
도면3



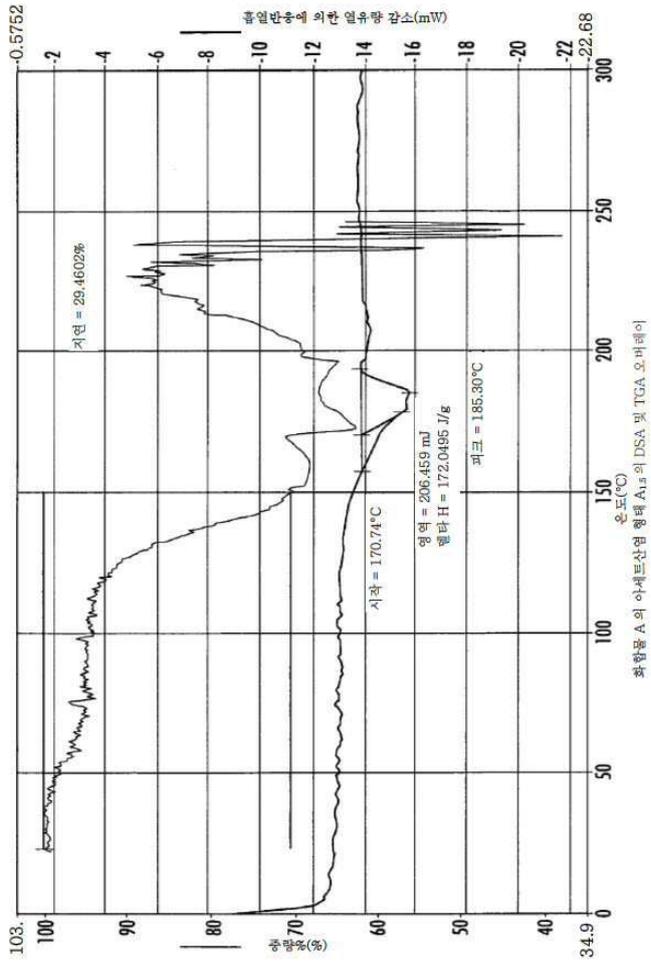
도면4



도면5

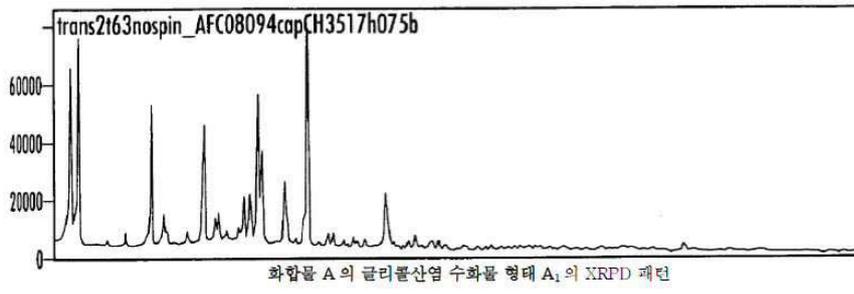


도면6

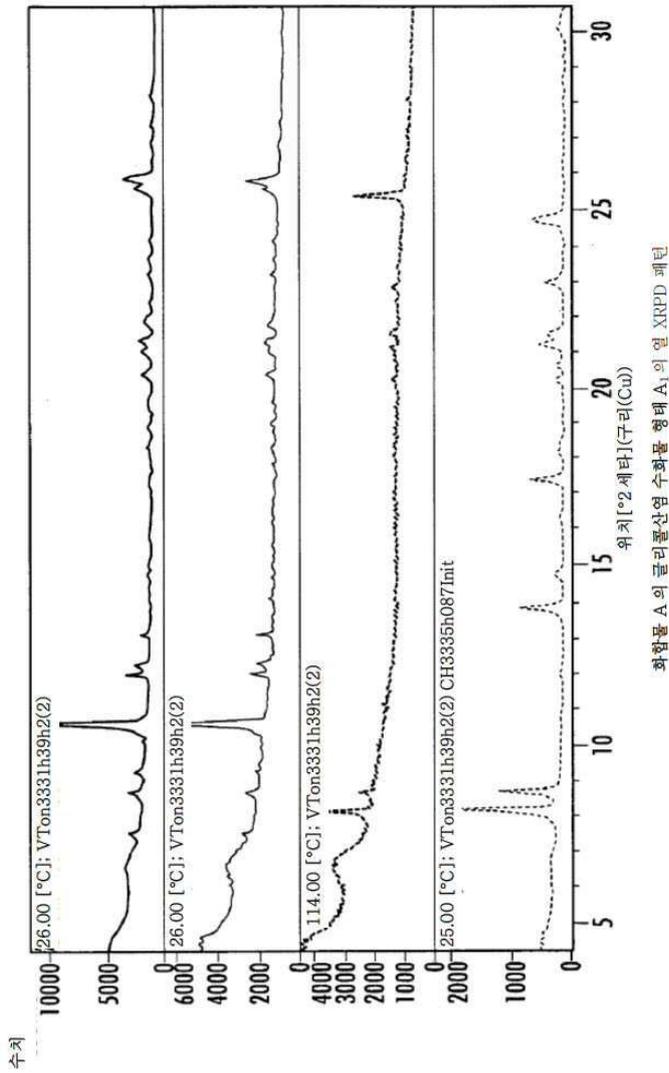




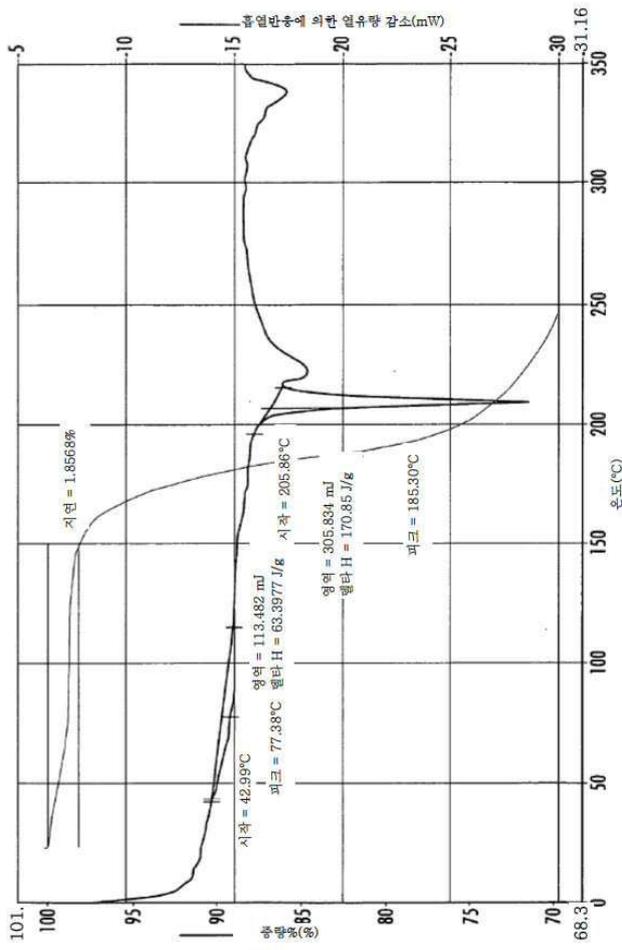
도면9



도면10

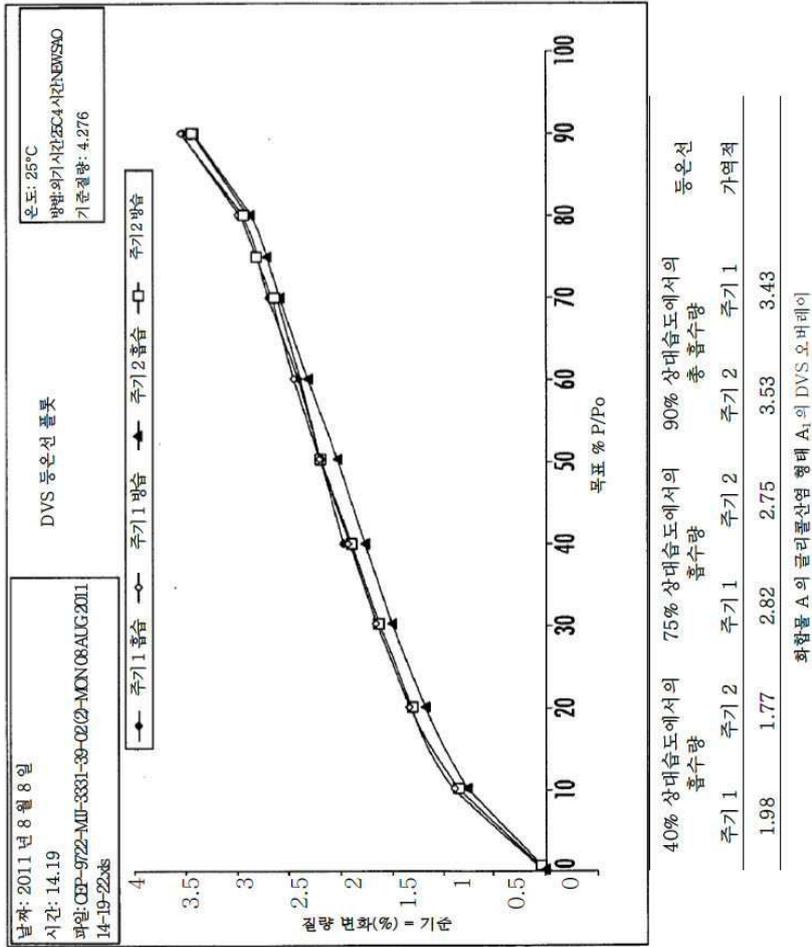


도면11

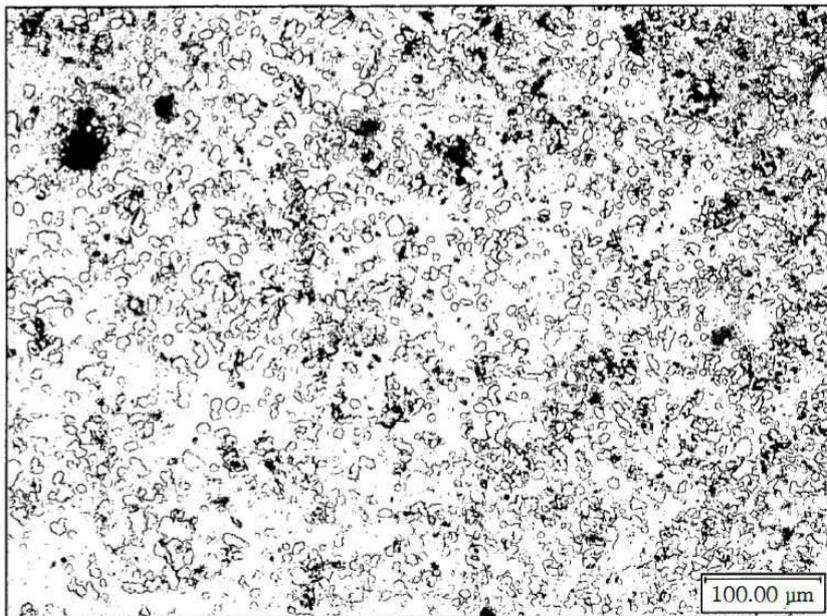


화합물 A의 폴리불산염 수화물 형태 A에 대한 DSC 및 TGA 오버레이

도면12

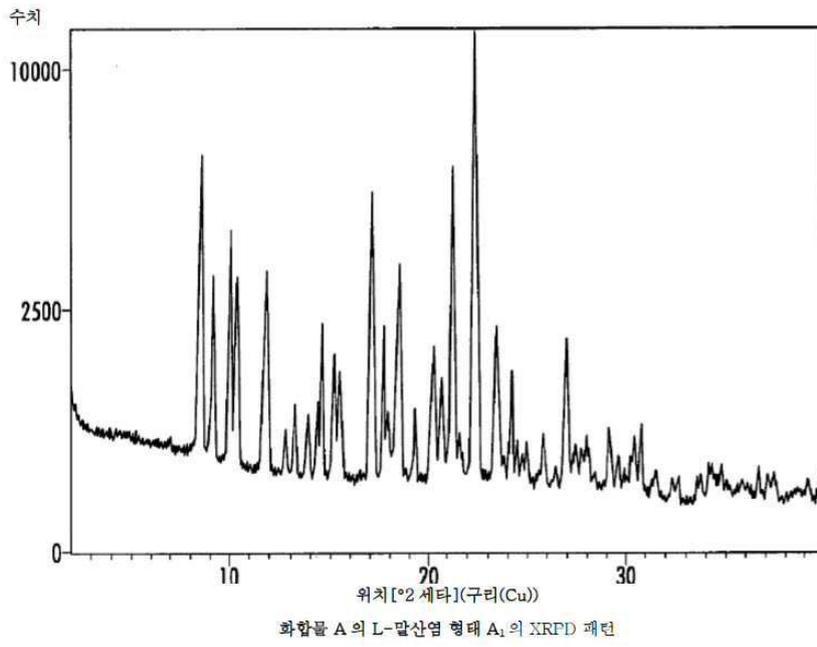


도면13

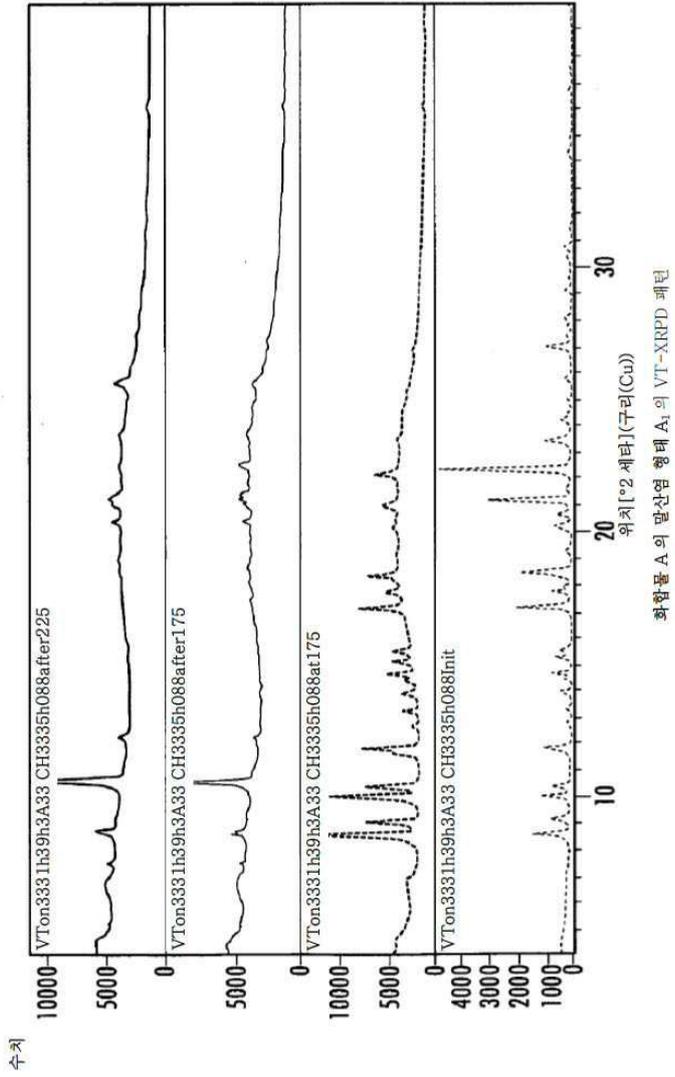


화합물 A의 글리콜산 수화물 형태 A<sub>1</sub>의 현미경 사진

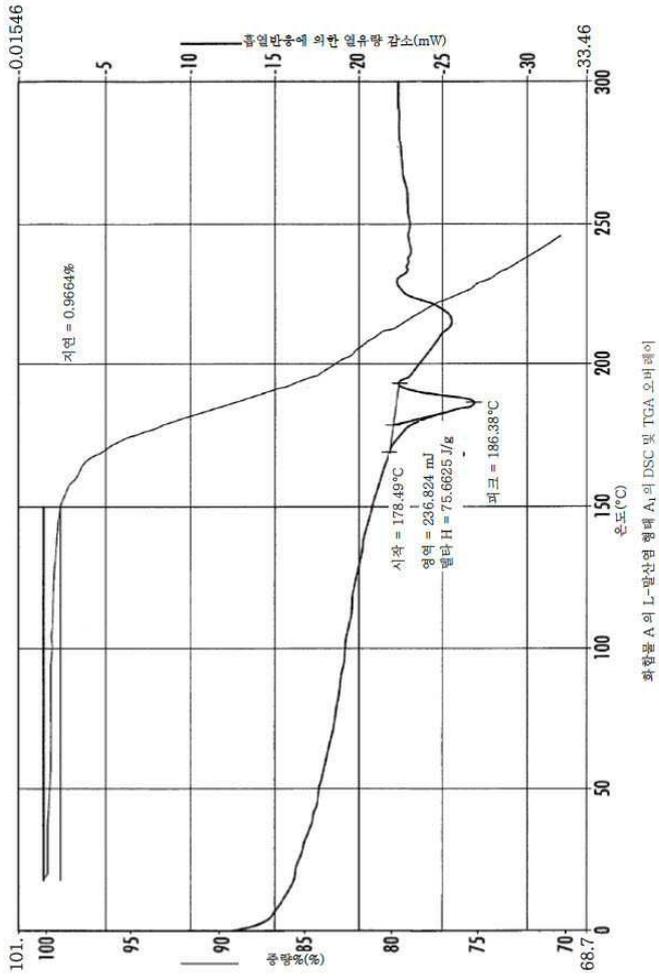
도면14



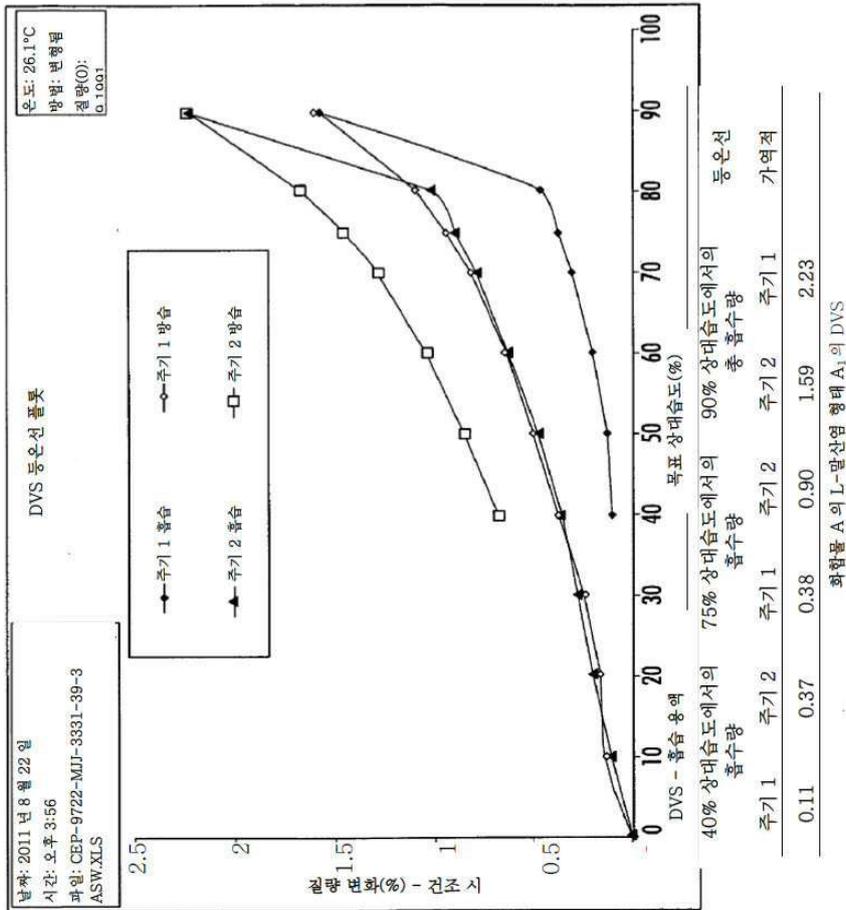
도면15



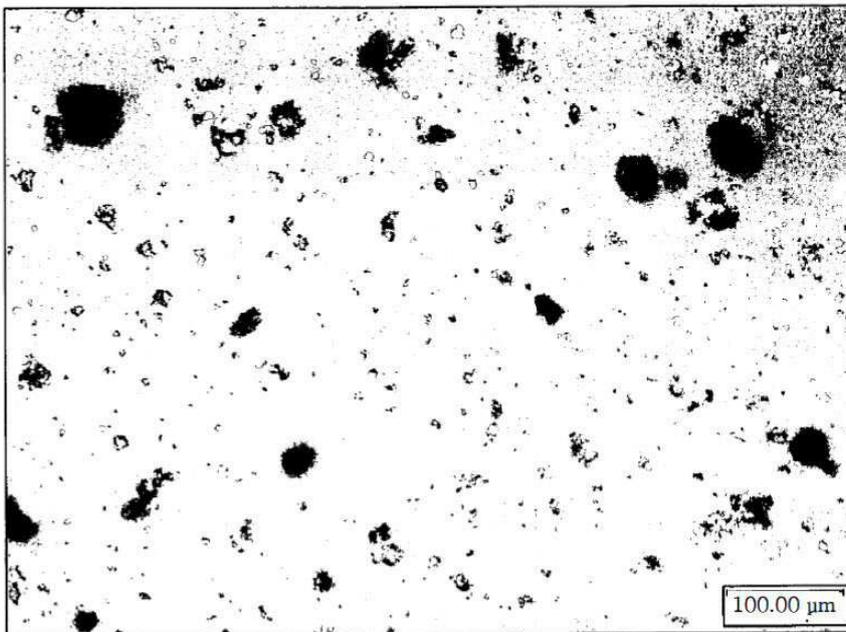
도면16



도면17

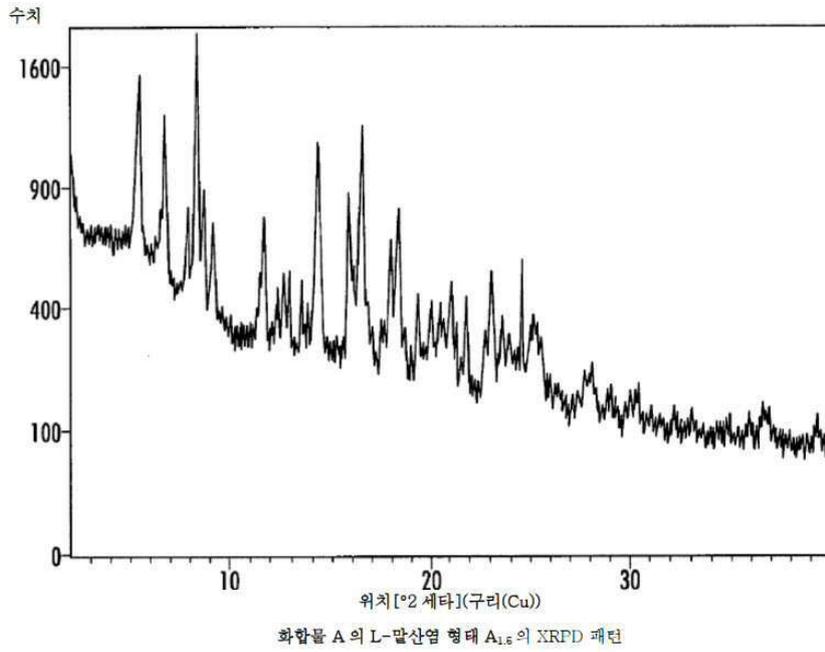


도면18

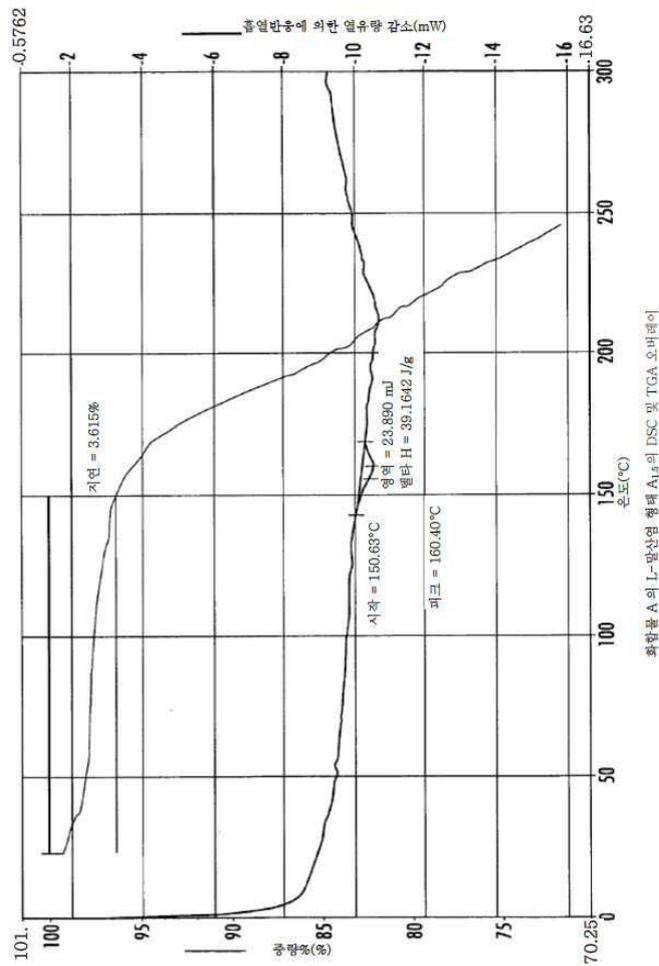


화합물 A의 L-말산염 형태 A<sub>1</sub>의 현미경 사진

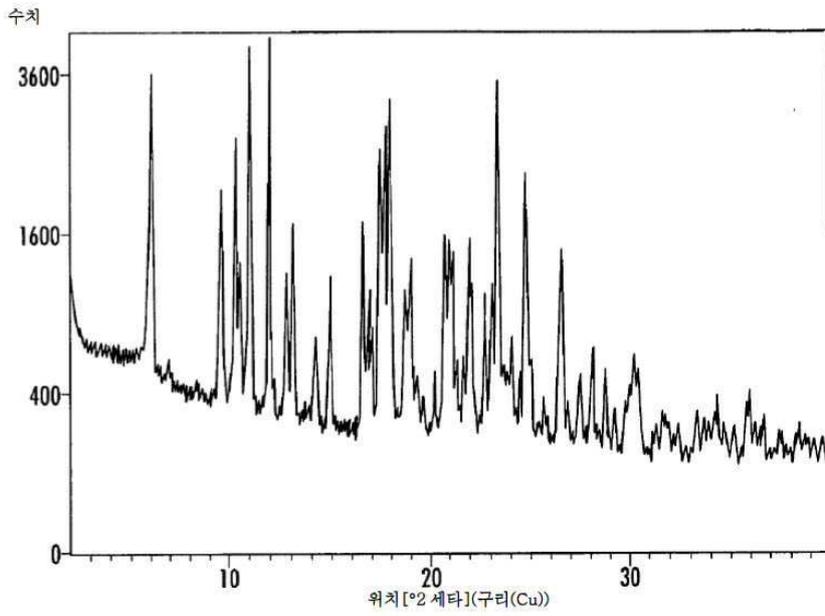
도면19



도면20

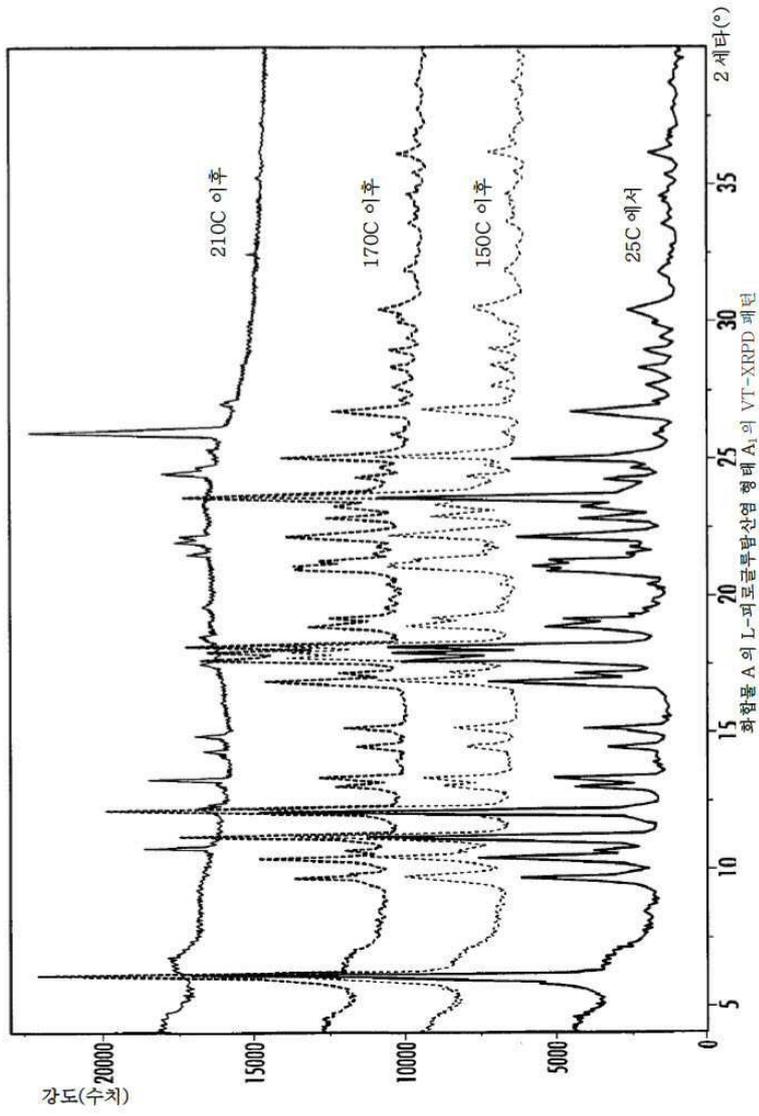


도면21

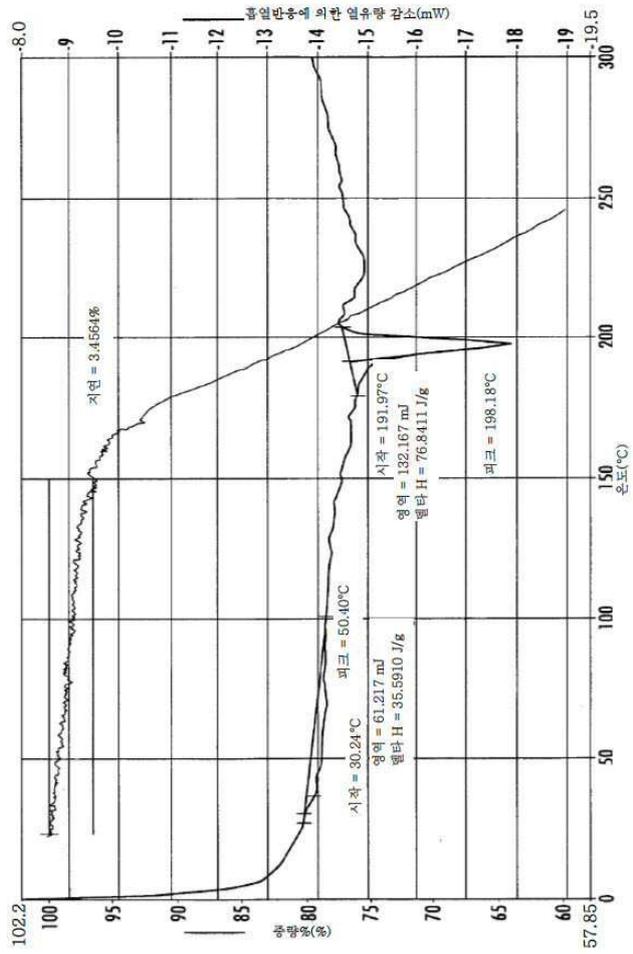


화합물 A의 L-피로글루탐산염 형태 A<sub>1</sub>의 XRPD 패턴

도면22

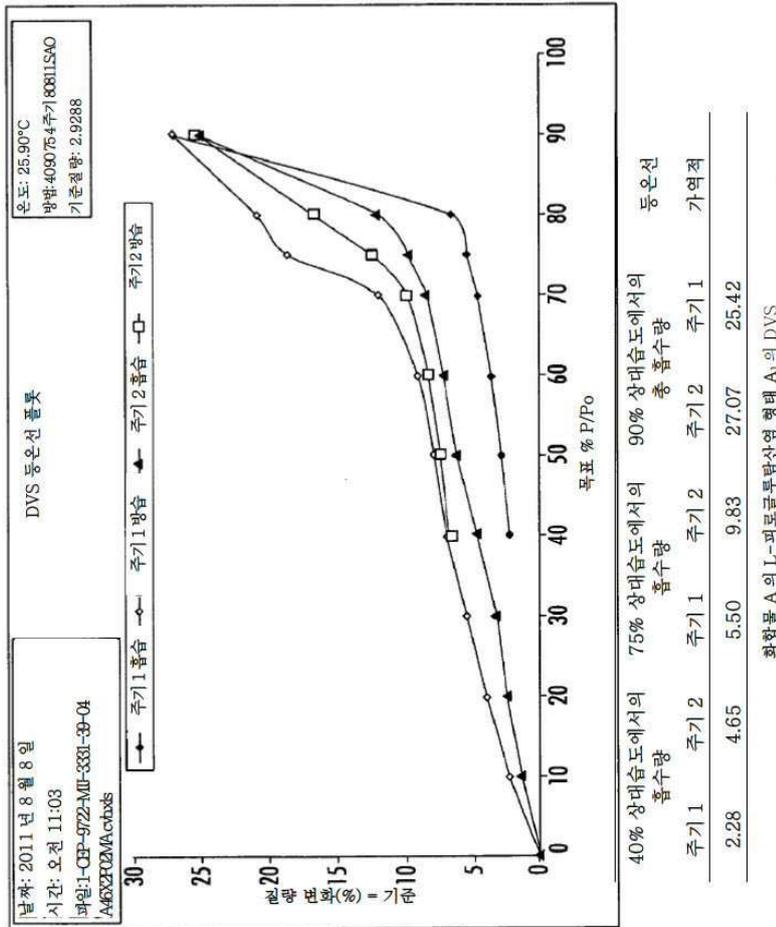


도면23

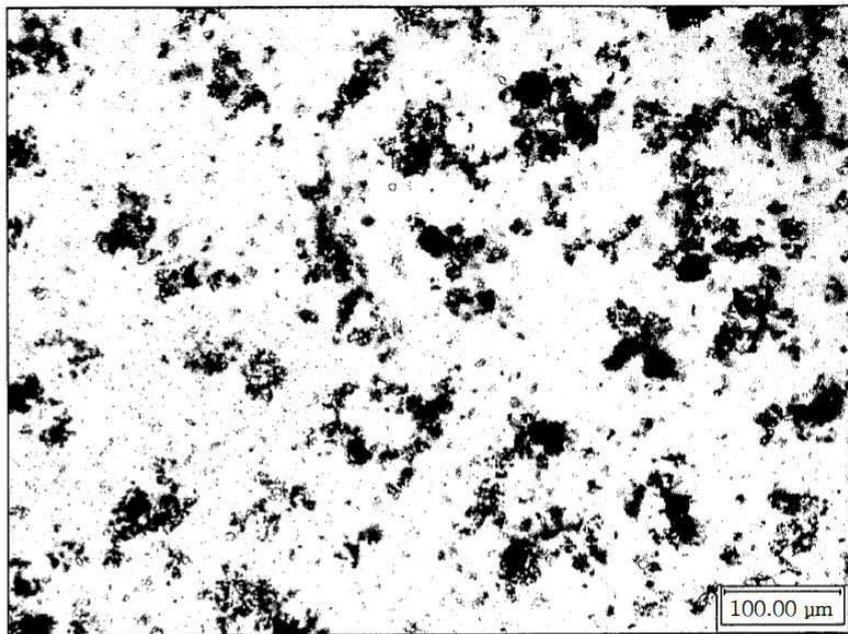


화합물 A의 L-피로글루탐산염 형태 A<sub>1</sub>의 DSC 및 TGA 오버레이

도면24

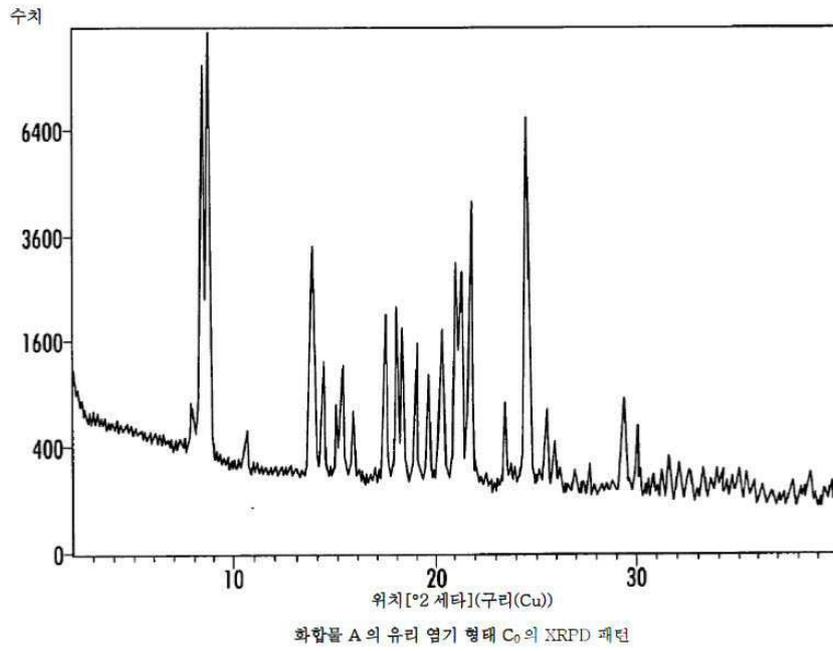


도면25

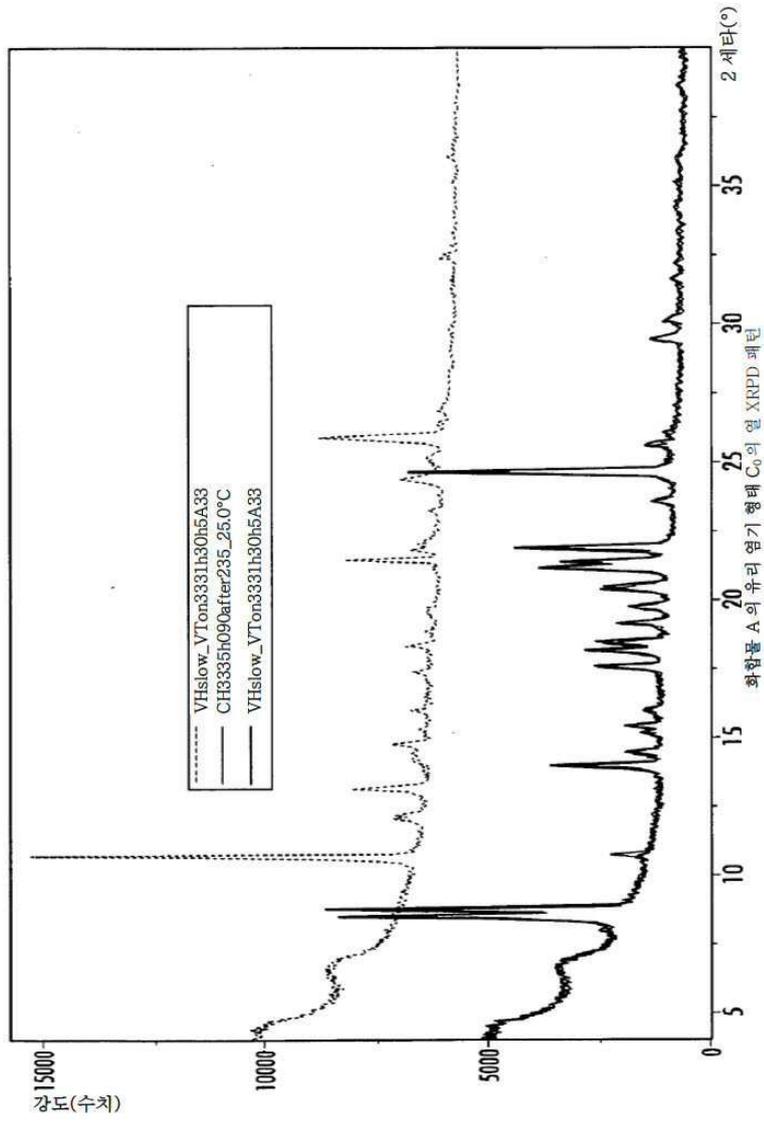


화합물 A의 L-피로글루탐산염 형태 A<sub>1</sub>의 현미경 사진

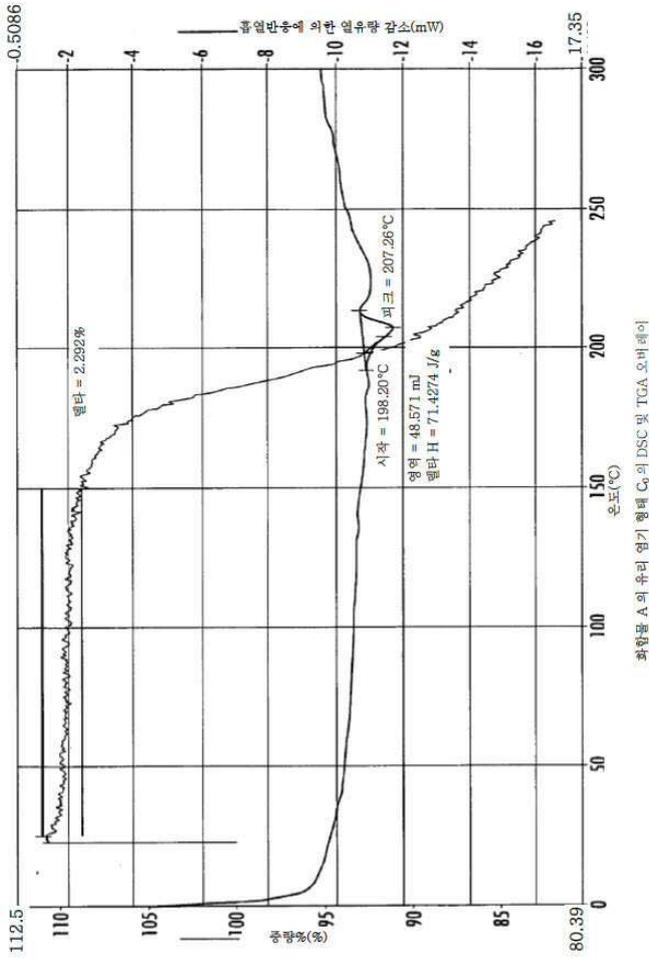
도면26



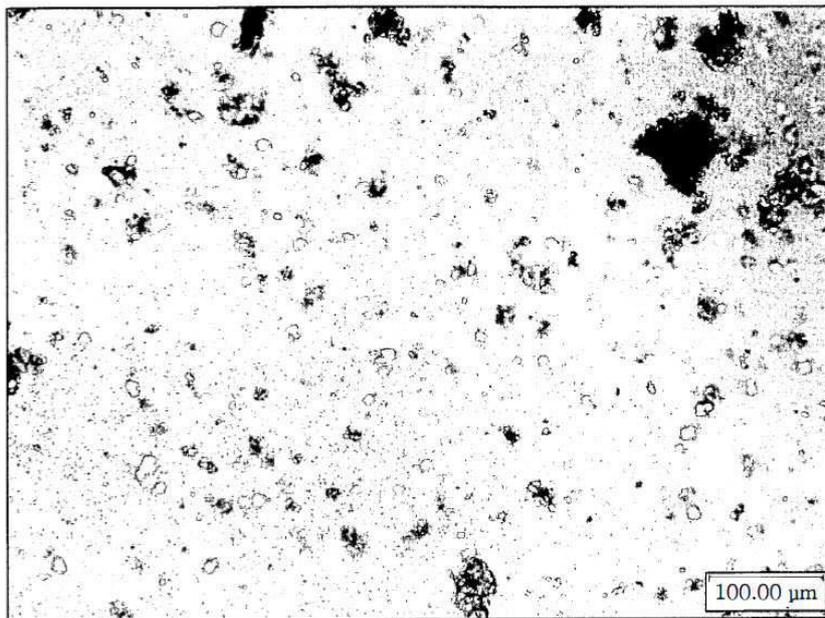
도면27



도면28

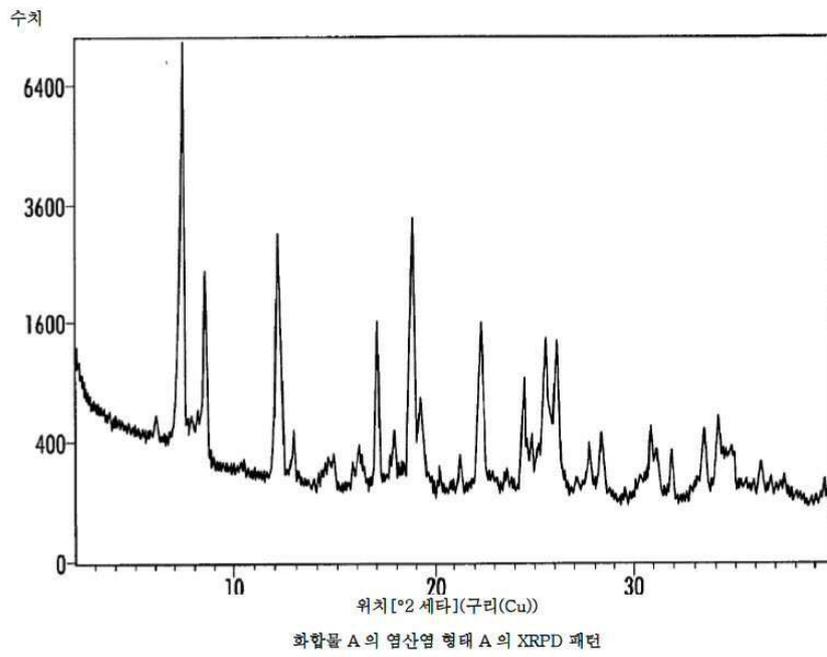


도면29

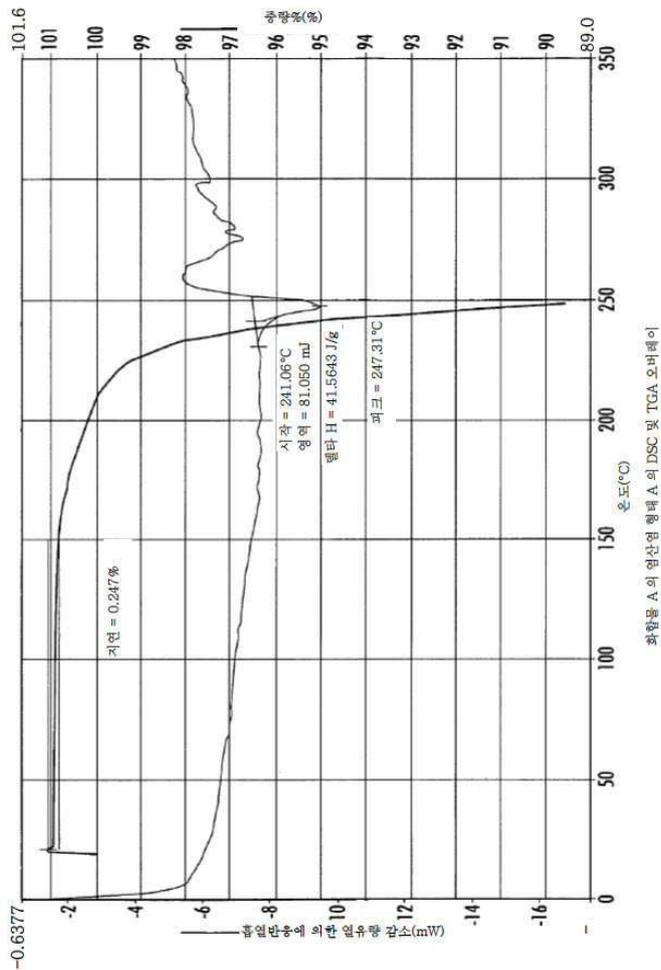


화합물 A의 유리 열기 형태 C<sub>0</sub>의 현미경 사진

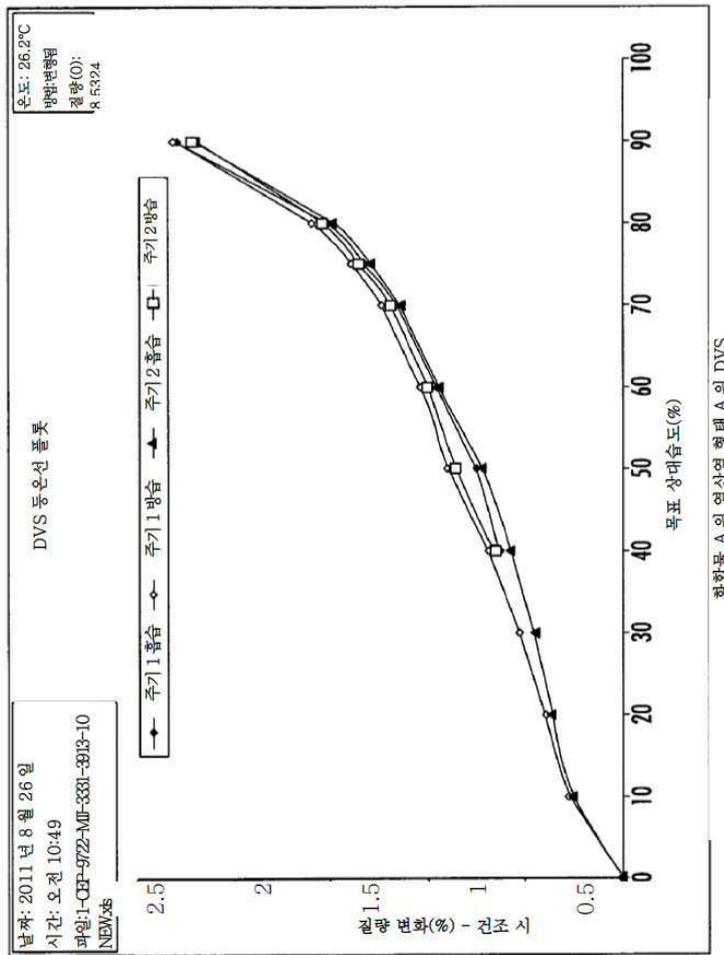
도면30



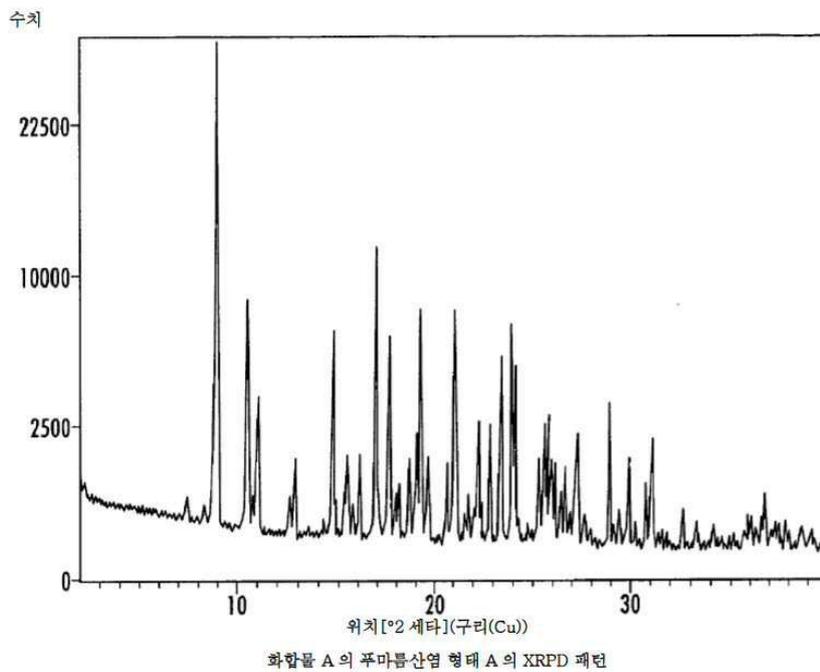
도면31



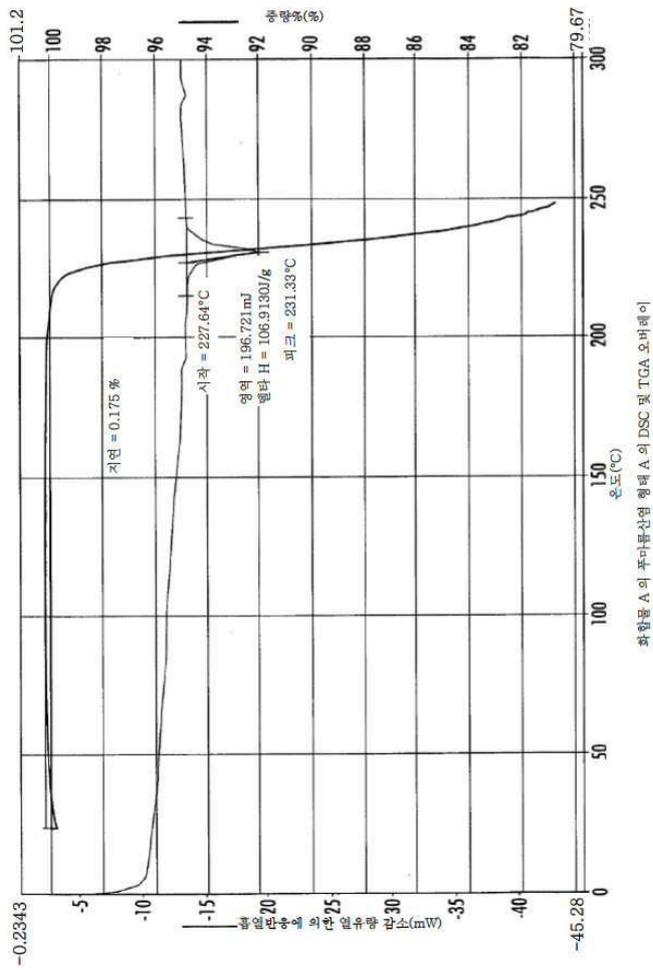
도면32



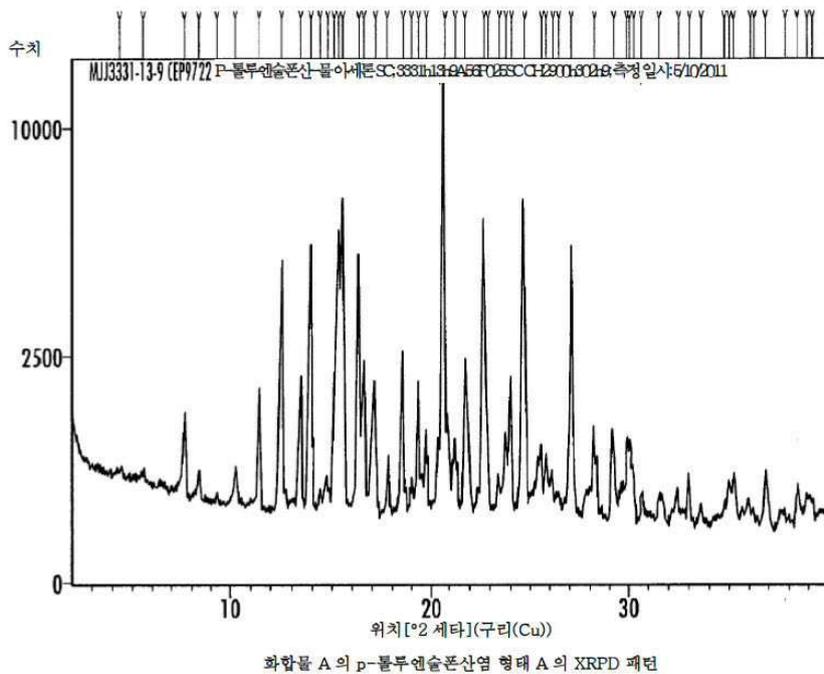
도면33



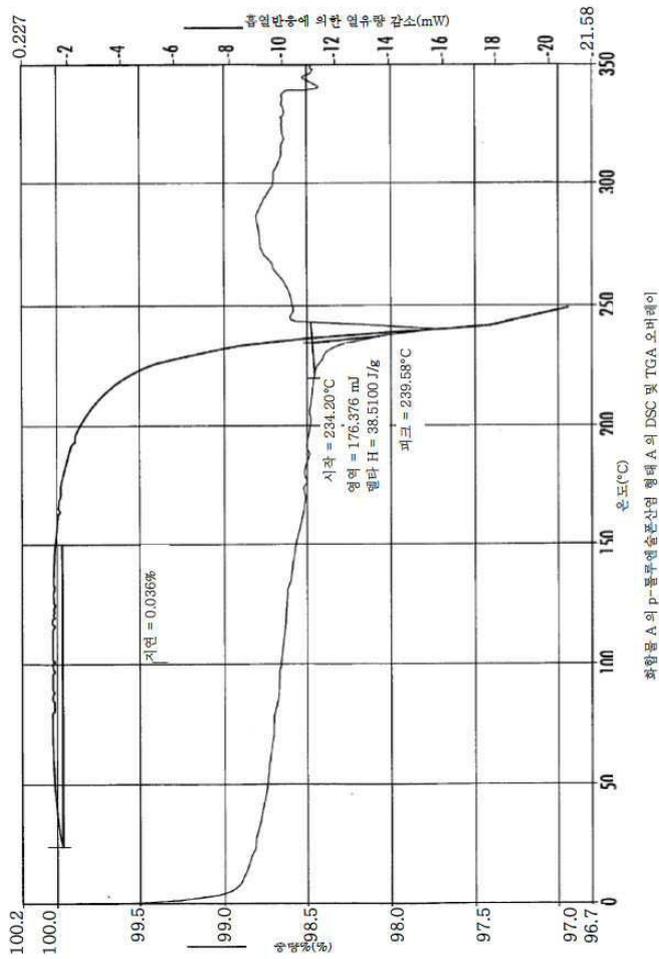
도면34



도면35

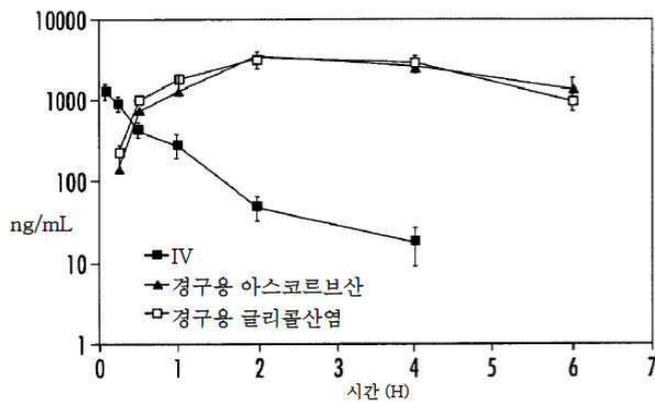


도면36



도면37

쥐에서의 화합물 B 혈장 수치  
 화합물 B 1 mg/kg 정맥 투여, 및 화합물 A 30 mg/kg 경구 투여



| 화합물 B                         | 1 mg/kg 정맥 투여 | 30 mg/kg 경구 투여                | 아스코르브산       | 글리콜산염       |
|-------------------------------|---------------|-------------------------------|--------------|-------------|
| t1/2, h                       | 0.7 ± 0.2     | C <sub>max</sub> , ng/mL      | 3450 ± 377   | 3538 ± 809  |
| AUC <sub>0-6</sub> , ng*h/mL  | 889 ± 220     | t <sub>max</sub> , h          | 2.3 ± 0.3    | 2.5 ± 0.5   |
| AUC <sub>0-m</sub> , ng*h/hmL | 905 ± 224     | AUC <sub>0-6</sub> , ng*h/mL  | 13365 ± 1754 | 13559 ± 269 |
| Vd, L/kg                      | 1.2 ± 0.1     | AUC <sub>0-m</sub> , ng*h/hmL | 검출 안됨        | 검출 안됨       |
| CL, mL/min/kg                 | 23 ± 4        | t1/2, h                       | 검출 안됨        | 검출 안됨       |

쥐에서의 화합물 B(1 mg/kg 정맥 투여), 화합물 A 및 아스코르브산염(30mg/kg 경구 투여), 및 화합물 A 및 글리콜산염 수화물(30 mg/kg 경구 투여)의 혈장 농도

도면38

