(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0094023
(43) 공개일자 2024년06월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 413/10 (2006.01) *A61K 31/4245* (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01) *A61P 17/06* (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
A61P 29/00 (2023.01) *A61P 37/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 413/10 (2013.01)
A61K 31/4245 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7018420(분할)
(22) 출원일자(국제) 2018년05월04일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2020-7034174
원출원일자(국제) 2018년05월04일
심사청구일자 2021년04월27일
(85) 번역문제출일자 2024년05월31일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2018/085617
(87) 국제공개번호 WO 2019/210511
국제공개일자 2019년11월07일

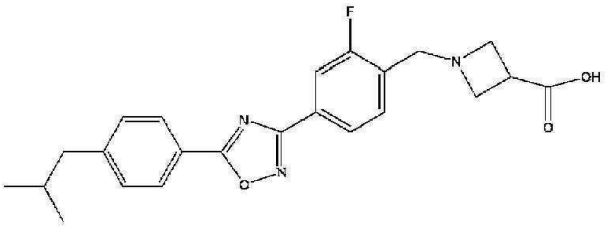
(71) 출원인
쑤저우 커넥트 바이오파마슈티컬즈, 엘티디.
중국, 장수 215400, 타이창, 6 베이징 웨스트 로드, 3층, 이스트 알&디 빌딩, 사이언스 앤드 테크놀로지 파크
(72) 발명자
젱 웨이
미국, 캘리포니아 92130, 샌디에이고, 13561 로펠리아 메도우스 플레이스
판 우빈
캐나다, 브리티시 콜롬비아 브이7에이 1이4, 9940 베이츠 로드 리치몬드
구오 지아왕
중국, 지앙수 215400, 타이캉, 로우동 서브디스트릭트, 38 리우조우 로드
(74) 대리인
특허법인한얼

전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 **S1P1 수용체 작용제의 부가 염 및 이의 결정 형태 및 약제학적 조성물**

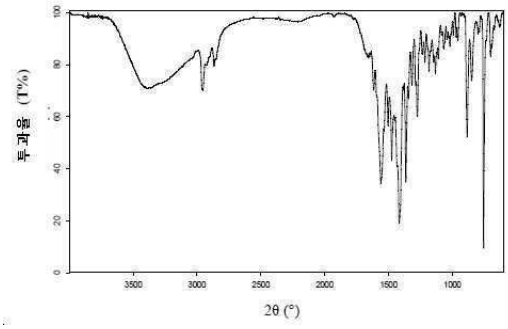
(57) 요 약

S1P1 수용체 매개 질병 또는 증상 약물 1-{2-플루오로-4-[5-(4-이소부틸페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일]벤질}-3-아제티딘카복실산 (화학식 A)의 염 형태 및 결정 형태가 본 출원에 개시된다. 또한 염 형태 또는 결정 형태, 염 형태 또는 결정 형태의 약제학적 조성물의 제조 방법, 및 S1P1 수용체 매개 질병 또는 증상의 치료 및/또는 예방을 위한 약물의 제조에서의 염 형태 또는 결정 형태의 용도가 본 발명에 개시된다.



(A)

대 표 도



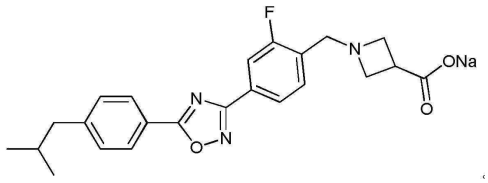
(52) CPC특허분류
A61P 1/00 (2018.01)
A61P 17/06 (2018.01)
A61P 19/02 (2018.01)
A61P 25/28 (2018.01)
A61P 29/00 (2023.02)
A61P 37/00 (2018.01)
C07B 2200/13 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

다음 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염:



.

청구항 2

제1항에 있어서, 나트륨 염이 실질적으로 결정 상태(crystal state)이고, 바람직하게는 무수물, 수화물 또는 비용매화물(non-solvate)인, 나트륨 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 따른 나트륨 염의 결정 형태로서, Cu-Kα 방사선(radiation)에 의해, 결정 형태는 각도 2Θ에 의해 특성화된 X선 분말 회절 패턴이 다음 위치: 4.4±0.2°, 6.6±0.2°, 14.7±0.2° 및 17.2±0.2°에서의 특성 피크(characteristic peak)를 갖는, 결정 형태.

청구항 4

제3항에 있어서, 결정 형태가 각도 2Θ에 의해 표시되는 X선 분말 회절 패턴이 다음과 같은 상대 강도를 갖는 다음 위치에서의 특성 피크를 가지며:

2Θ	상대 강도 %
4.4±0.2°	100
6.6±0.2°	80.8
14.7±0.2°	11.5
15.4±0.2°	2.6
17.2±0.2°	8.6

;

바람직하게는, 상기 결정 형태는 도 2에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는, 결정 형태.

청구항 5

제3항 또는 제4항에 있어서, 결정 형태가 파수(wavenumber) 1560 cm^{-1}, 1505 cm^{-1}, 1476 cm^{-1}, 1417 cm^{-1}, 1365 cm^{-1}, 1276 cm^{-1}, 885 cm^{-1}, 849 cm^{-1} 및 756 cm^{-1}에서의 특성 피크를 갖는 푸리에 변환 적외선 스펙트럼(Fourier transform infrared spectrum)을 갖는, 결정 형태.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 나트륨 염 또는 결정 형태의 제조 방법으로서, 다음 단계:

반응을 위해 C_1-C_4 알콜, C_3-C_4 케톤, C_4-C_6 에테르, 물, 니트릴, 또는 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 용매 중에서 1:1 내지 1:5의 몰비로 화학식 A로 표시되는 화합물 및 수산화나트륨을 혼합하는 단계, 반응이 완결된 후 용매를 제거하는 단계 및 건조를 수행하는 단계를 포함하고;

바람직하게는, 용매는 메탄올, 에탄올, 아세톤, 디에틸 에테르, 물, 아세토니트릴, 또는 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되고;

바람직하게는, 화학식 A로 표시되는 화합물 대 수산화나트륨의 몰비는 1:1.0 내지 1:1.3이고;

바람직하게는, 반응은 10 내지 60℃, 더욱 바람직하게는 실온에서 수행되고; 바람직하게는, 반응은 교반 하에 수행되고, 교반 시간은 1 내지 48 h, 더욱 바람직하게는 3 내지 24 h이고;

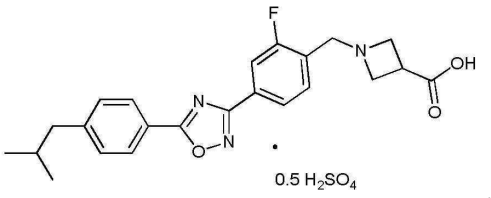
바람직하게는, 건조는 진공 하에 수행되고, 건조 온도는 10 내지 60℃, 더욱 바람직하게는 10 내지 40℃이고;

바람직하게는, 건조 시간은 1 내지 48 h, 더욱 바람직하게는 1 내지 24 h이고;

바람직하게는, 방법에서 화학식 A로 표시되는 화합물의 질량 대 용매의 부피의 비는 1 mg:1 mL 내지 50 mg:1 mL, 더욱 바람직하게는 2.5 mg:1 mL 내지 41 mg:1 mL인, 방법.

청구항 7

다음 화학식으로 표시되는 구조를 갖는 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염:



청구항 8

제7항에 있어서, 황산염은 실질적으로 결정 상태이고, 바람직하게는 무수물, 수화물 또는 비용매화물인, 황산염.

청구항 9

제7항 또는 제8항에 따른 황산염의 결정 형태로서, Cu-Kα 방사선에 의해, 결정 형태는 각도 2Θ에 의해 특성화된 X선 분말 회절 패턴이 다음 위치: 5.4±0.2°, 8.1±0.2°, 14.8±0.2°, 16.7±0.2° 및 18.3±0.2°에서의 특성 피크를 갖는, 결정 형태.

청구항 10

제9항에 있어서, 결정 형태가 각도 2Θ에 의해 특성화된 X선 분말 회절 패턴이 다음 위치: 5.4±0.2°, 8.1±0.2°, 14.8±0.2°, 15.6±0.2°, 16.7±0.2°, 18.3±0.2°, 21.0±0.2°, 22.0±0.2°, 22.9±0.2°, 25.2±0.2° 및 26.3±0.2°에서의 특성 피크를 갖고;

바람직하게는, 결정 형태는 각도 2Θ에 의해 특성화된 X선 분말 회절 패턴이 다음과 같은 상대 강도를 갖는 다음 위치에서의 특성 피크를 가지며:

2Θ	상대 강도 %
5.4±0.2°	62.3
8.1±0.2°	47.3
10.9±0.2°	9.9
14.8±0.2°	100
15.6±0.2°	12.5
16.7±0.2°	58.6
18.3±0.2°	18.2
19.7±0.2°	15.5
20.5±0.2°	10.1
21.0±0.2°	17.4
22.0±0.2°	18.1
22.9±0.2°	39.3
25.2±0.2°	37.4
26.3±0.2°	36.5

;

더욱 바람직하게는, 결정 형태는 도 6에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는, 결정 형태.

청구항 11

제9항 또는 제10항에 있어서, 결정 형태는 파수 1733 cm^{-1}, 1438 cm^{-1}, 1346 cm^{-1}, 1230 cm^{-1}, 1184 cm^{-1}, 1109

cm^{-1}, 1063 cm^{-1}, 1009 cm^{-1}, 885 cm^{-1}, 854 cm^{-1} 및 758 cm^{-1}에서의 특성 피크를 갖는 푸리에 변환 적외선 스펙트럼을 갖는, 결정 형태.

청구항 12

제7항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 황산염 또는 결정 형태의 제조 방법으로서, 다음 단계:

각각 C_1-C_4 알콜, C_3-C_4 케톤, 사이클릭 에테르, 니트릴, 물 또는 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 용매 중에 화학식 A로 표시되는 화합물의 현탁액 또는 용액 및 황산의 현탁액 또는 용액을 형성하는 단계, 반응을 위해 화학식 A로 표시되는 화합물 대 황산의 1:0.4 내지 1:10의 몰비로 현탁액 또는 용액을 혼합하는 단계, 반응이 완결된 후 용매를 제거하는 단계 및 건조를 수행하는 단계를 포함하고;

바람직하게는, 용매는 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 아세톤, 테트라하이드로푸란, 물, 아세토니트릴, 또는 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되고;

바람직하게는, 화학식 A로 표시되는 화합물 대 황산의 몰비는 1:0.4 내지 1:7.9이고;

바람직하게는, 반응은 -10 내지 60℃, 더욱 바람직하게는 10 내지 40℃에서 수행되고; 바람직하게는, 반응은 교반 하에 수행되고, 교반 시간은 1 내지 72 h, 더욱 바람직하게는 1 내지 24 h이고;

바람직하게는, 건조 온도는 10 내지 60℃, 더욱 바람직하게는 10 내지 40℃이고;

바람직하게는, 건조 시간은 1 내지 48 h, 더욱 바람직하게는 1 내지 24 h이고;

바람직하게는, 방법에서 화학식 A로 표시되는 화합물의 질량 대 용매의 부피의 비는 1 mg:1 mL 내지 50 mg:1 mL, 더욱 바람직하게는 4 mg:1 mL 내지 35 mg:1 mL인, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 나트륨 염 또는 결정 형태, 및 제6항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 황산염 또는 결정 형태로 이루어진 군으로부터 선택되는 것 중 하나 이상의 치료 및/또는 예방적 유효량, 및 선택적으로 적어도 하나의 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는, S1P1 수용체 매개 질병 또는 병태(condition)의 치료 및/또는 예방을 위한 약제학적 조성물로서,

상기 S1P1 수용체 매개 질병 또는 병태가 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 염증성 장염, 자가면역 질병, 만성 염증성 질병, 천식, 염증성 신경병증, 관절염, 이식, 크론병, 궤양성 대장염, 홍반성 루푸스, 건선, 허혈-재관류 손상, 고형 종양, 혈관신생 관련 질병, 혈관 질병, 통증 증상, 급성 바이러스 질병, 염증성 장 질병, 인슐린 및 비 인슐린 의존성 당뇨병 및 기타 관련 면역 질병으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 나트륨 염 또는 결정 형태, 또는 제6항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 황산염 또는 결정 형태를 포함하는, S1P1 수용체 매개 질병 또는 병태(condition)의 치료 및/또는 예방을 위한 의약으로서,

상기 S1P1 수용체 매개 질병 또는 병태가 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 염증성 장염, 자가면역 질병, 만성 염증성 질병, 천식, 염증성 신경병증, 관절염, 이식, 크론병, 궤양성 대장염, 홍반성 루푸스, 건선, 허혈-재관류 손상, 고형 종양, 혈관신생 관련 질병, 혈관 질병, 통증 증상, 급성 바이러스 질병, 염증성 장 질병, 인슐린 및 비 인슐린 의존성 당뇨병 및 기타 관련 면역 질병으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 의약.

청구항 15

제14항에 있어서, S1P1 수용체 매개 질병 또는 병태가 다발성 경화증, 류마티스 관절염, 염증성 장염 및 건선으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 의약.

청구항 16

제14항에 있어서, S1P1 수용체 매개 질병 또는 병태가 크론병 또는 궤양성 대장염인, 의약.

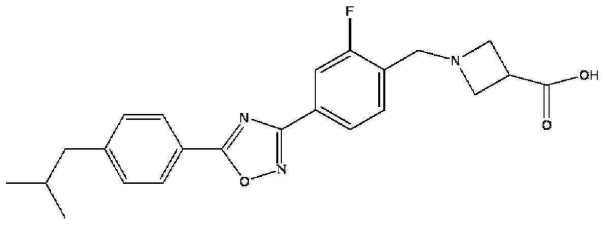
발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 출원은 의약의 화학적 제조 및 결정화 기술 분야에 관한 것이다. 특히, 이는 S1P1 수용체 매개 질병 또는 병태(condition)를 위한 약제의 염 형태 및 이의 결정 형태(crystal form)에 관한 것으로, 또한 염 형태 또는 결정 형태의 제조 방법, 및 약제학적 조성물 및 염 형태 또는 결정 형태의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 1-{2-플루오로-4-[5-(4-이소부틸페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일]벤질}-3-아제티딘카복실산의 화학식은 $C_{23}H_{24}FN_3O_3$이고, 이는 409.45의 분자량 및 다음 화학식 A로 표시되는 화학적 구조를 갖는다:

[0003] 

[0004] A

[0005] 본 명세서에서, 용어 "1-{2-플루오로-4-[5-(4-이소부틸페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일]벤질}-3-아제티딘카복실산" 및 용어 "화학식 A로 표시되는 화합물"은 상호 혼용된다.

[0006] 화학식 A로 표시되는 화합물은 S1P1 수용체에 대한 작용제 활성 및 선택 특이성을 가지며, 생체내 반감기가 현저히 단축되어 우수한 2세대 S1P1 수용체 작용제이다. 다수의 연구에 따르면 림프구에서 발현되는 상동성 수용체에 결합하여 S1P1 수용체 내재화를 유도하고, 그 후, 림프구가 유출되는 것을 방지할 수 있는 많은 종류의 S1P1 수용체 작용제가 있음이 밝혀졌다. 따라서 S1P1 수용체 작용제는 림프구의 수송을 차단하여 인체의 면역반응을 개시하는 능력을 감소시킬 수 있어 다양한 자가면역 질병 치료에 면역억제제로 사용될 수 있다.

[0007] 이론적으로, 염은 화학식 A로 표시되는 화합물 및 화학식 X_mH_n,로 표시되는 하나 이상의 산 화합물에 의해 형성될 수 있고, 여기서, H는 해리 수소 이온이고, X는 약제학적으로 허용 가능한 음이온이고, m 및 n은 자연수이다. 염은 또한 화학식 A로 표시되는 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 양이온, 예컨대 알칼리 금속 이온 또는 다른 약제학적으로 허용 가능한 유기 양이온에 의해 형성될 수 있다.

[0008] 화학식 A로 표시되는 화합물의 확인, 제조, 조성물 및 용도는 특허 문헌 CN103450171A (상기 문헌은 그 전문이 본 명세서에 참조로 포함됨)에 개시되어 있다. 구체적으로, 상기 화합물의 제조 방법은 실시예 2에 개시되어 있다. 화학식 A로 표시되는 화합물의 12가지 결정 형태는 특허 문헌 CN105315266A (상기 문헌은 그 전문이 본 명세서에 참조로 포함됨)에 개시되어 있다. 그러나, 본 발명자들의 연구에 따르면, 이러한 유리 알칼리는 25℃의 물에서 1.1 μg/mL의 용해도를 나타내는 매우 낮은 수용해도를 나타내고, 다른 용매 환경에서 서로 다른 안정한 형태를 나타냈다. 예를 들어, 물에서 가장 안정한 결정 형태는 결정 형태 I이었고, 유기 용매에서 가장 안정적인 결정 형태는 결정 형태 IV였다. 따라서, 상기 화합물의 한계는 상기 화합물의 유리 알칼리가 물에 불용성이고 명백한 결정 다형성을 갖는다는 것을 포함한다. 따라서, 화학식 A로 표시되는 화합물의 염 형태를 연구하여 형성된 화학식 A로 표시되는 화합물의 염에 의해 의약의 용해도 또는 용해 및 다형 현상 등과 같은 의약의 특정의 부적절한 물리화학적 또는 생물약학적 특성을 개선하는 것은 실질적으로 매우 중요하다.

발명의 내용

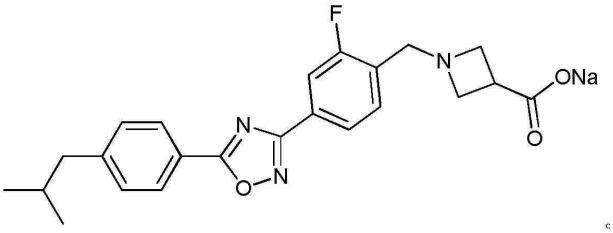
[0009] 종래 기술의 단점의 관점에서, 본 출원의 제1 목적은 화학식 A로 표시되는 화합물의 염 형태 및 이의 결정 형태를 제공하는 것이다. 화학식 A로 표시되는 화합물의 염 형태 및 이의 결정 형태는 특히 다형성, 용해도, 결정 형태 안정성 및 화학적 안정성 등의 측면에서 하나 이상의 개선된 특성을 갖는다. 예를 들어, 칼륨염, 칼슘염, 염산염, 시트르산염 및 인산염과 같은 다른 통상적인 염 형태와 비교하여, 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 염 형태는 흡습성, 용해도 및 열 안정성 (녹는점 및 분해 온도)을 나타낸다.

[0010] 본 출원의 제2 목적은 화학식 A로 표시되는 화합물의 염 형태를 제조하는 방법을 제공하는 것이다. 화학식 A로

표시되는 화합물은 대부분의 용매에 대한 용해도가 낮고 온도가 용해도의 개선에 명백한 영향을 미치지 않기 때문에 통상적인 용액-용액 혼합 반응을 사용하여 염을 형성하기가 어렵다. 본 출원에 따른 염 형태의 제조 방법은 현탁액-용액, 고체-용액, 고체-고체-용매, 현탁액-현탁액 및 고체-현탁액 혼합 반응을 포함하는 다양한 방법을 채택하여 염을 형성하고, 결정 형태 검출 방법을 사용하여, 염 형성의 완전성을 모니터링하고 이온 크로마토그래피를 채택하여 화학식 A로 표시되는 화합물과 반대 이온의 비율을 확인한다. 통상적인 염 형성 방법과 비교하여, 화학식 A로 표시되는 화합물의 염 형태의 제조 방법은 저 용해도 화합물의 염 형성에서 우수한 제어성을 나타낸다.

[0011] 본 출원의 제3 목적은 화학식 A로 표시되는 화합물의 염 형태 및 결정 형태의 약제학적 조성물 및 이의 용도를 제공하기 위한 것이다.

[0012] 본 출원의 대상에 따르면, 본 출원은 다음 화학식으로 표시되는 구조를 갖고, 1:1의 몰비의 화학식 A로 표시되는 화합물 및 나트륨 이온에 의해 형성되는 화합물인 1-{2-플루오로-4-[5-(4-이소부틸페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일]벤질}-3-아제티딘카복실산의 나트륨 염을 제공한다:

[0013] 

[0014] 본 명세서에서, 용어 "1-{2-플루오로-4-[5-(4-이소부틸페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일]벤질}-3-아제티딘카복실산의 나트륨 염" 및 용어 "화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염"은 상호 혼용된다.

[0015] 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염은 실질적으로 결정 상태(crystal state)이고, 바람직하게는 무수물, 수화물 또는 비용매화물(non-solvate)이다. 더욱 바람직하게는, 본 출원의 대상에 따르면, 본 출원은 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염의 결정 형태를 제공한다. 상기 결정 형태는 각도 2Θ에 의해 특성화된 X선 분말 회절 패턴이 다음 위치: 4.4±0.2°, 6.6±0.2°, 14.7±0.2° 및 17.2±0.2°에서의 특성 피크(characteristic peak)를 갖는다.

[0016] 추가로 바람직하게는, 본 출원은 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염의 결정 형태를 제공한다. 상기 결정 형태는 각도 2Θ에 의해 특성화된 X선 분말 회절 패턴이 다음과 같은 상대 강도를 갖는 다음 위치에서의 특성 피크를 가지며:

[0017]

2Θ	상대 강도 %
4.4±0.2°	100
6.6±0.2°	80.8
14.7±0.2°	11.5
15.4±0.2°	2.6
17.2±0.2°	8.6

[0018] 제한 없이, 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염의 결정 형태의 통상적인 예는 도 2에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는다. 더욱 바람직하게는, 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염의 결정 형태는 파수(wavenumber) 1560 cm^{-1}, 1505 cm^{-1}, 1476 cm^{-1}, 1417 cm^{-1}, 1365 cm^{-1}, 1276 cm^{-1}, 885 cm^{-1}, 849 cm^{-1} 및 756 cm^{-1}에서의 특성 피크를 갖는 푸리에 변환 적외선 스펙트럼 (Fourier transform infrared spectrum)을 갖는다.

[0019] 본 출원의 대상에 따르면, 본 출원은 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염 또는 이의 결정 형태의 제조 방법을 제공한다. 상기 방법은 다음 단계로서, 반응을 위해 알콜, 케톤, 에테르, 물, 니트릴, 또는 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 용매 중에서 1:1 내지 1:5의 몰비로 화학식 A로 표시되는 화합물 및 수산화나트륨을 혼합하는 단계, 반응이 완결된 후 용매를 제거하는 단계 및 건조를 수행하는 단계를 포함한다.

[0020] 본 출원의 특정 실시형태에 따르면, 염 형태의 제조를 위해, 반응이 완료된 후 용매를 제거하는 작업에서 용매

의 일부를 먼저 제거할 수 있고, 그 후 냉각 후 원심분리를 수행하고, 획득된 고체를 건조하거나; 반응이 완료된 후 용매를 모두 제거하고 다시 획득된 고체에 용매를 첨가하여 슬러리를 제조한 다음 원심분리를 수행하고 획득된 고체를 건조한다.

[0021] 본 출원의 특정 실시형태에 따르면, 결정 형태의 제조를 위해, 반응이 완료된 후 용매를 제거하는 작업에서 용매의 일부를 먼저 제거할 수 있고, 그 후 (예를 들어, 실온으로의) 냉각을 수행하여 고체를 침전시키고 획득된 고체를 건조한다.

[0022] 바람직하게는, 용매는 메탄올, 에탄올, 아세톤, 디에틸 에테르, 물, 아세토니트릴, 또는 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0023] 바람직하게는, 화학식 A로 표시되는 화합물 대 수산화나트륨의 몰비는 1:1.0 내지 1:1.3이다.

[0024] 바람직하게는, 반응은 10 내지 60℃, 더욱 바람직하게는 실온에서 수행된다. 바람직하게는, 반응은 교반 하에 수행되고, 교반 시간은 1 내지 48 h, 더욱 바람직하게는 3 내지 24 h이다.

[0025] 바람직하게는, 건조는 진공 하에 수행되고, 건조 온도는 10 내지 60℃, 더욱 바람직하게는 10 내지 40℃이다.

[0026] 바람직하게는, 건조 시간은 1 내지 48 h, 더욱 바람직하게는 1 내지 24 h이다.

[0027] 바람직하게는, 상기 방법에서 화학식 A로 표시되는 화합물의 질량 대 용매의 부피의 비는 1 mg:1 mL 내지 50 mg:1 mL, 더욱 바람직하게는 2.5 mg:1 mL 내지 41 mg:1 mL이다.

[0028] "용매 제거"는 예를 들어 여과, 휘발, 원심분리, 질소 분출 또는 회전 건조와 같은 당 업계의 통상적인 기술적 수단을 사용하여 수행될 수 있다. 바람직하게는, 용매는 질소 분출, 휘발 또는 여과를 통해 제거된다. 바람직하게는, "용매 제거"는 10 내지 60℃의 실험 온도에서 수행된다.

[0029] 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염 및 이의 결정 형태는 다음의 유리한 효과를 갖는다:

[0030] 1) 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염의 결정 다형성은 분명하지 않다.

[0031] 2) 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염은 25℃의 물에서 10 mg/mL의 용해도를 갖는다. 화학식 A로 표시되는 화합물의 공지된 유리 상태와 비교할 때, 나트륨 염은 분명히 물에 대한 용해도가 개선되고 생체이용률이 더 우수하다.

[0032] 3) 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염은 25℃의 물에서 10mg/mL의 용해도를 갖는다. 화학식 A로 표시되는 화합물의 칼슘 염, 화학식 A로 표시되는 화합물의 염산염, 화학식 A로 표시되는 화합물의 시트르산염, 화학식 A로 표시되는 화합물의 인산염 등과 같은 통상적인 염 형태와 비교하여, 나트륨 염은 물에 대한 용해도가 크게 개선되고 생체이용률이 더 우수하다.

[0033] 4) 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염의 결정 형태는 화학식 A로 표시되는 화합물의 유리 상태와 비교하여 수계에서 안정하여 습식 과립화 또는 현탁액 제형에서 실용적 가치가 더 우수하다.

[0034] 5) 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염의 결정 형태는 실온 및 10% 내지 90%의 상대 습도 조건에서 4개월 저장 후 외형, XRPD 패턴 및 녹는점에 변화가 없다. 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염 및 이의 결정 형태는 저장 안정성이 우수하고, 약물 제조 및/또는 저장 등의 과정에서 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염 또는 이의 결정 형태를 포함하는 제조물 및 유효 구성성분 자체의 품질, 안전성 및 안정성 문제, 예를 들어 불순도 결정 형태 및 용해도 차이 등을 회피하는데 더 우수할 수 있음을 알 수 있다.

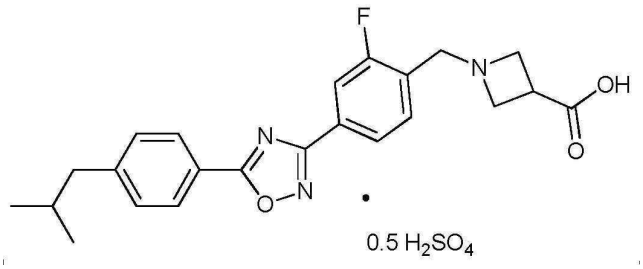
[0035] 본 출원은 또한 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염 및/또는 이의 결정 형태 및 선택적으로 적어도 하나의 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0036] 본 출원은 또한 S1P1 수용체 매개 질병 또는 병태의 치료 및/또는 예방을 위한 의약의 제조에서 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염 및/또는 이의 결정 형태의 용도를 제공한다.

[0037] 본 출원은 또한 S1P1 수용체 매개 질병 또는 병태의 치료 및/또는 예방 방법으로서, 본 출원에 의해 제공되는 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염 및/또는 이의 결정 형태를 이를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 바람직하게는, 대상체는 포유류이고; 더욱 바람직하게는, 대상체는 인간이다.

[0038] 본 출원의 대상에 따르면, 본 출원은 다음 화학식으로 표시되는 구조를 갖고, 2:1의 몰비의 화학식 A로 표시되

는 화합물 및 황산에 의해 형성되는 화합물인 1-{2-플루오로-4-[5-(4-이소부틸페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일]벤질}-3-아제티딘카복실산의 황산염을 제공한다:

[0039] 

[0040] 본 명세서에서, 용어 "1-{2-플루오로-4-[5-(4-이소부틸페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일]벤질}-3-아제티딘카복실산의 황산염" 및 용어 "화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염"은 상호 혼용된다.

[0041] 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염은 실질적으로 결정 상태이고, 바람직하게는 무수물, 수화물 또는 비용매화물이다. 더욱 바람직하게는, 본 출원의 대상에 따르면, 본 출원은 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염의 결정 형태를 제공한다. Cu-Kα 방사선(radiation)에 의해, 상기 결정 형태는 각도 2Θ에 의해 특성화된 X선 분말 회절 패턴이 다음 위치: 5.4±0.2°, 8.1±0.2°, 14.8±0.2°, 16.7±0.2° 및 18.3±0.2°에서의 특성 피크를 갖는다.

[0042] 더욱 바람직하게는, 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염의 결정 형태는 각도 2Θ에 의해 특성화된 X선 분말 회절 패턴이 다음 위치: 5.4±0.2°, 8.1±0.2°, 14.8±0.2°, 15.6±0.2°, 16.7±0.2°, 18.3±0.2°, 21.0±0.2°, 22.0±0.2°, 22.9±0.2°, 25.2±0.2° 및 26.3±0.2°에서의 특성 피크를 갖는다.

[0043] 추가로 바람직하게는, 본 출원은 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염의 결정 형태를 제공한다. 상기 결정 형태는 각도 2Θ에 의해 특성화된 X선 분말 회절 패턴이 다음과 같은 상대 강도를 갖는 다음 위치에서의 특성 피크를 가지며:

[0044]

2Θ	상대 강도 %
5.4±0.2°	62.3
8.1±0.2°	47.3
10.9±0.2°	9.9
14.8±0.2°	100
15.6±0.2°	12.5
16.7±0.2°	58.6
18.3±0.2°	18.2
19.7±0.2°	15.5
20.5±0.2°	10.1
21.0±0.2°	17.4
22.0±0.2°	18.1
22.9±0.2°	39.3
25.2±0.2°	37.4
26.3±0.2°	36.5

[0045] 제한 없이, 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염의 결정 형태의 통상적인 예는 도 6에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는다.

[0046] 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염의 결정 형태는 파수 1733 cm^{-1}, 1438 cm^{-1}, 1346 cm^{-1}, 1230 cm^{-1}, 1184 cm^{-1}, 1109 cm^{-1}, 1063 cm^{-1}, 1009 cm^{-1}, 885 cm^{-1}, 854 cm^{-1} 및 758 cm^{-1}에서의 특성 피크를 갖는 푸리에 변환 적외선 스펙트럼을 갖는다.

[0047] 본 출원의 대상에 따르면, 본 출원은 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염 또는 이의 결정 형태의 제조 방법을 제공한다. 상기 방법은 다음 단계: 각각 알콜, 케톤, 사이클릭 에테르, 니트릴, 물 또는 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 용매 중에 화학식 A로 표시되는 화합물의 현탁액 또는 용액 및 황산의 현탁액 또는 용액을 형성하는 단계, 반응을 위해 화학식 A로 표시되는 화합물 대 황산의 1:0.4 내지 1:10의 몰비로 현탁액

또는 용액을 혼합하는 단계, 반응이 완결된 후 용매를 제거하는 단계 및 건조를 수행하는 단계를 포함한다.

[0048] 본 출원의 특정 실시형태에 따르면, 염 형태의 제조를 위해, 반응이 완료된 후 용매를 제거하는 작업에서 용매의 일부를 먼저 제거할 수 있고, 그 후 냉각 또는 원심분리를 수행하고, 획득된 고체를 건조하거나; 반응이 완료된 후 모든 용매를 제거하고, 다시 획득된 고체에 용매를 선택적으로 첨가하여 슬러리를 제조한 다음 원심분리를 수행하고 획득된 고체를 건조한다.

[0049] 본 출원의 특정 실시형태에 따르면, 결정 형태의 제조를 위해, 반응이 완료된 후 용매를 제거하는 작업에서 모든 용매를 먼저 제거할 수 있고, 그 후 초음파 처리를 위해 물을 첨가하고 원심분리를 수행하고 획득된 고체를 건조한다.

[0050] 바람직하게는, 용매는 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 아세톤, 테트라하이드로푸란, 물, 아세토니트릴, 또는 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0051] 바람직하게는, 화학식 A로 표시되는 화합물 대 황산의 몰비는 1:0.4 내지 1:7.9이다.

[0052] 바람직하게는, 반응은 -10 내지 60℃, 더욱 바람직하게는 10 내지 40℃에서 수행된다. 바람직하게는, 반응은 교반 하에 수행되고, 교반 시간은 1 내지 72 h, 더욱 바람직하게는 1 내지 24 h이다.

[0053] 바람직하게는, 건조 온도는 10 내지 60℃, 더욱 바람직하게는 10 내지 40℃이다.

[0054] 바람직하게는, 건조 시간은 1 내지 48 h, 더욱 바람직하게는 1 내지 24 h이다.

[0055] 바람직하게는, 상기 방법에서 화학식 A로 표시되는 화합물의 질량 대 용매의 부피의 비는 1 mg:1 mL 내지 50 mg:1 mL, 더욱 바람직하게는 4 mg:1 mL 내지 35 mg:1 mL이다.

[0056] "용매 제거"는 예를 들어 여과, 휘발, 원심분리, 질소 분출 또는 회전 건조와 같은 당 업계의 통상적인 기술적 수단을 사용하여 수행될 수 있다. 바람직하게는, 용매는 질소 분출, 휘발 또는 여과를 통해 제거된다. 바람직하게는, 용매 제거는 10 내지 60℃의 실험 온도에서 수행된다.

[0057] "황산"은 농도가 98% (wt.%)이고 시판되는 농축 황산을 지칭한다.

[0058] 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염 및 이의 결정 형태는 다음의 유리한 효과를 갖는다:

[0059] 1) 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염의 결정 다형성은 분명하지 않다.

[0060] 2) 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염은 25℃의 물에서 19μg/mL의 용해도를 갖는다. 화학식 A로 표시되는 화합물의 공지된 유리 상태와 비교할 때, 황산염은 분명히 물에 대한 용해도가 개선되고 생체이용률이 더 우수하다.

[0061] 3) 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염은 25℃의 물에서 19 μg/mL의 용해도를 갖는다. 화학식 A로 표시되는 화합물의 칼슘 염, 화학식 A로 표시되는 화합물의 염산염, 화학식 A로 표시되는 화합물의 시트르산염, 화학식 A로 표시되는 화합물의 인산염 등과 같은 통상적인 염 형태와 비교하여, 황산염은 물에 대한 용해도가 크게 개선되고 생체이용률이 더 우수하다.

[0062] 4) 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염은 20% 내지 80%의 상대 습도에서 0.7%의 중량 증가를 나타낸다. 화학식 A로 표시되는 화합물의 칼륨 염, 화학식 A로 표시되는 화합물의 칼슘 염, 화학식 A로 표시되는 화합물의 염산염, 화학식 A로 표시되는 화합물의 시트르산염, 화학식 A로 표시되는 화합물의 인산염 등과 같은 통상적인 염 형태와 비교하여, 황산염은 흡습성 중량 증가가 더 적어 저장 안정성이 더 우수하다.

[0063] 5) 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염의 결정 형태는 수계에서 안정하여 습식 과립화 또는 현탁액 제형에서 실용적 가치가 더 우수하다.

[0064] 6) 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염의 결정 형태는 통상적인 고온 (60℃) 및 가속 조건 (40℃-75% 상대 습도)에서 1개월 저장 후 외형, XRPD 패턴 및 녹는점에 변화가 없다. 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염 및 이의 결정 형태는 저장 안정성이 우수하고, 약물 제조 및/또는 저장 등의 과정에서 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염 또는 이의 결정 형태를 포함하는 제조물 및 유효 구성성분 자체의 품질, 안전성 및 안정성 문제, 예를 들어 불순도 결정 형태 및 용해도 차이 등을 회피하는데 더 우수할 수 있음을 알 수 있다.

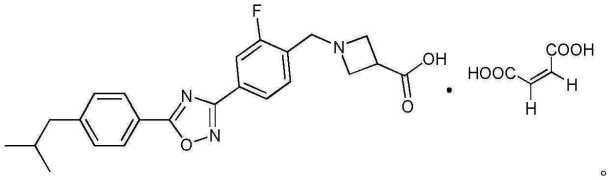
[0065] 본 출원은 또한 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염 및/또는 이의 결정 형태 및 선택적으로 적어도 하나의 약

제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0066] 본 출원은 또한 S1P1 수용체 매개 질병 또는 병태의 치료 및/또는 예방을 위한 의약의 제조에서 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염 및/또는 이의 결정 형태의 용도를 제공한다.

[0067] 본 출원은 또한 S1P1 수용체 매개 질병 또는 병태의 치료 및/또는 예방 방법으로서, 본 출원에 의해 제공되는 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염 및/또는 이의 결정 형태를 이를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 바람직하게는, 대상체는 포유류이고; 더욱 바람직하게는, 대상체는 인간이다.

[0068] 본 출원의 대상에 따르면, 본 출원은 다음 화학식으로 표시되는 구조를 갖고, 1:1의 몰비의 화학식 A로 표시되는 화합물 및 말레산에 의해 형성되는 화합물인 1-{2-플루오로-4-[5-(4-이소부틸페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일]벤질}-3-아제티딘카복실산의 말레산염을 제공한다.

[0069] 

[0070] 본 명세서에서, 용어 "1-{2-플루오로-4-[5-(4-이소부틸페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일]벤질}-3-아제티딘카복실산의 말레산염" 및 용어 "화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염"은 상호 혼용된다.

[0071] 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염은 실질적으로 결정 상태이고, 바람직하게는 무수물, 수화물 또는 비용매화물이다. 더욱 바람직하게는, 본 출원의 대상에 따르면, 본 출원은 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염의 결정 형태를 제공한다. Cu-Kα 방사선에 의해, 상기 결정 형태는 각도 2Θ에 의해 특성화된 X선 분말 회절 패턴이 다음 위치: 10.6±0.2°, 16.3±0.2°, 19.5±0.2°, 21.5±0.2° 및 26.9±0.2°에서의 특성 피크를 갖는다.

[0072] 더욱 바람직하게는, 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염의 결정 형태는 각도 2Θ에 의해 특성화된 X선 분말 회절 패턴이 다음 위치: 7.0±0.2°, 10.6±0.2°, 13.6±0.2°, 16.3±0.2°, 19.5±0.2°, 20.1±0.2°, 21.5±0.2°, 24.5±0.2° 및 26.9±0.2°에서의 특성 피크를 갖는다.

[0073] 추가로 바람직하게는, 본 출원은 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염의 결정 형태를 제공한다. 상기 결정 형태는 각도 2Θ에 의해 특성화된 X선 분말 회절 패턴이 다음과 같은 상대 강도를 갖는 다음 위치에서의 특성 피크를 가지며:

[0074]

2Θ	상대 강도 %
5.3 ±0.2°	3.4
7.0 ±0.2°	5.8
10.6 ±0.2°	100
13.6 ±0.2°	6.6
14.5 ±0.2°	3.2
16.3 ±0.2°	12.2
19.5 ±0.2°	37.7
20.1 ±0.2°	8.6
20.7 ±0.2°	2.8
21.5 ±0.2°	18.3
24.5 ±0.2°	11.4
24.7 ±0.2°	9.6
25.3 ±0.2°	1.8
26.1 ±0.2°	1.9
26.9 ±0.2°	34.5
28.7 ±0.2°	2.2

[0075] 제한 없이, 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염의 결정 형태의 통상적인 예는 도 10에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는다.

[0076] 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염의 결정 형태는 파수 1734 cm^{-1}, 1574 cm^{-1}, 1485 cm^{-1}, 1439 cm^{-1}, 1364 cm^{-1}, 1346 cm^{-1}, 1080 cm^{-1}, 1003 cm^{-1}, 893 cm^{-1}, 871 cm^{-1}, 757 cm^{-1} 및 729 cm^{-1}에서의 특성 피크를 갖는 푸리에 변환 적외선 스펙트럼을 갖는다.

[0077] 본 출원의 대상에 따르면, 본 출원은 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염 또는 이의 결정 형태의 제조 방법을 제공한다. 상기 방법은 다음 단계: 각각 알콜, 케톤, 에테르 (사이클릭 에테르 포함), 에스테르, 물, 또는 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 용매 중에 화학식 A로 표시되는 화합물의 현탁액 또는 용액 및 말레산의 현탁액 또는 용액을 형성시키는 단계, 반응을 위해 화학식 A로 표시되는 화합물 대 말레산의 1:1 내지 1:5의 몰비로 현탁액 또는 용액을 혼합하는 단계, 반응이 완결된 후 용매를 제거하는 단계 및 건조를 수행하는 단계를 포함한다.

[0078] 바람직하게는, 용매는 에탄올, 아세톤, 디에틸 에테르, 물, 에틸 아세테이트, 1,4-디옥산, 또는 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0079] 바람직하게는, 화학식 A로 표시되는 화합물 대 말레산의 몰비는 1:1.0 내지 1:2.6이다.

[0080] 바람직하게는, 반응은 -10 내지 60℃, 더욱 바람직하게는 10 내지 40℃에서 수행된다. 바람직하게는, 반응은 교반 하에 수행되고, 교반 시간은 10 내지 72 h, 더욱 바람직하게는 10 내지 24 h이다.

[0081] 바람직하게는, 건조 온도는 10 내지 60℃, 더욱 바람직하게는 10 내지 40℃이다.

[0082] 바람직하게는, 건조 시간은 1 내지 48 h, 더욱 바람직하게는 1 내지 24 h이다.

[0083] 바람직하게는, 상기 방법에서 화학식 A로 표시되는 화합물의 질량 대 용매의 부피의 비는 1 mg:1 mL 내지 50 mg:1 mL, 더욱 바람직하게는 4 mg:1 mL 내지 26 mg:1 mL이다.

[0084] 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염 및 이의 결정 형태는 다음의 유리한 효과를 갖는다:

[0085] 1) 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염의 결정 다형성은 분명하지 않다.

[0086] 2) 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염은 25℃의 물에서 16μg/mL의 용해도를 갖는다. 화학식 A로 표시되는 화합물의 공지된 유리 상태와 비교할 때, 말레산염은 분명히 물에 대한 용해도가 개선되고 생체이용률이 더 우수하다.

[0087] 3) 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염은 25℃의 물에서 16 μg/mL의 용해도를 갖는다. 화학식 A로 표시되는 화합물의 칼슘 염, 화학식 A로 표시되는 화합물의 염산염, 화학식 A로 표시되는 화합물의 시트르산염, 화학식 A로 표시되는 화합물의 인산염 등과 같은 통상적인 염 형태와 비교하여, 말레산염은 물에 대한 용해도가 크게 개선되고 생체이용률이 더 우수하다.

[0088] 4) 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염은 20% 내지 80%의 상대 습도에서 0.4%의 중량 증가를 나타낸다. 화학식 A로 표시되는 화합물의 칼륨 염, 화학식 A로 표시되는 화합물의 칼슘 염, 화학식 A로 표시되는 화합물의 염산염, 화학식 A로 표시되는 화합물의 시트르산염, 화학식 A로 표시되는 화합물의 인산염 등과 같은 통상적인 염 형태와 비교하여, 말레산염은 흡습성 중량 증가가 더 적어 저장 안정성이 더 우수하다.

[0089] 5) 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염의 결정 형태는 수계에서 안정하여 습식 과립화 또는 현탁액 제형에서 실용적 가치가 더 우수하다.

[0090] 6) 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염의 결정 형태는 통상적인 고온 (60℃) 및 증가된 조건 (40℃-75% 상대 습도)에서 1개월 저장 후 외형, XRPD 패턴 및 녹는점에 변화가 없다. 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염 및 이의 결정 형태는 저장 안정성이 우수하고, 약물 제조 및/또는 저장 등의 과정에서 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염 또는 이의 결정 형태를 포함하는 제조물 및 유효 구성성분 자체의 품질, 안전성 및 안정성 문제, 예를 들어 불순도 결정 형태 및 용해도 차이 등을 회피하는데 더 우수할 수 있음을 알 수 있다.

[0091] 본 출원은 또한 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염 및/또는 이의 결정 형태 및 선택적으로 적어도 하나의 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0092] 본 출원은 또한 S1P1 수용체 매개 질병 또는 병태의 치료 및/또는 예방을 위한 의약의 제조에서 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염 및/또는 이의 결정 형태의 용도를 제공한다.

[0093] 본 출원은 또한 S1P1 수용체 매개 질병 또는 병태의 치료 및/또는 예방 방법으로서, 본 출원에 의해 제공되는 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염 및/또는 이의 결정 형태를 이를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 바람직하게는, 대상체는 포유류이고; 더욱 바람직하게는, 대상체는 인간이다.

[0094] 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염 및 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염의 결정 형태, 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염 및 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염의 결정 형태, 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염 및 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염의 결정 형태의 임의의 제조 방법에서:

[0095] 달리 명시되지 않는 한, "실온"은 약 10 내지 30℃의 온도를 지칭한다.

[0096] "사이클릭 에테르"는 테트라하이드로푸란, 1,4-디옥산 등일 수 있다.

[0097] "교반"은 당 업계의 통상적인 방법을 사용하여 수행될 수 있다. 예를 들어, 교반은 자석 교반 및 기계적 교반을 포함하고; 교반 속도는 50 내지 1800 rpm, 바람직하게는 300 내지 900 rpm이다.

[0098] "용매 제거"는 여과, 휘발, 원심분리, 질소 분출 또는 회전 건조와 같은 당 업계의 통상적인 방법을 사용하여 수행될 수 있다. "여과"는 일반적으로 대기압 미만의 압력, 바람직하게는 0.09 MPa 미만의 압력에서 실온에서 수행되는 흡입 여과를 지칭한다. "회전 건조"는 일반적으로 대기압 미만의 압력, 바람직하게는 0.09 MPa 미만의 압력에서 회전 증발을 지칭한다. "질소 분출"은 일반적으로 질소 분출 기기를 통해 질소를 공급하는 것을 지칭하며, 공급되는 질소의 급속한 유출에 의해 액체가 휘발되어 건조된다. "원심분리"의 구체적인 작업은 다음과 같다: 분리할 샘플을 원심분리 튜브에 넣고 예를 들어 고체가 원심분리 튜브 바닥에 완전히 침전될 때까지 6000 rpm의 속도로 원심분리한다. "휘발"의 구체적인 작업은 다음과 같다: 개방 용기에 넣은 샘플 용액을 용매가 건조될 때까지 다른 온도에서 휘발시킨다. "용매 제거"는 바람직하게는 10 내지 60℃의 실험 온도에서 수행된다.

[0099] "건조"는 실온 건조, 송풍 건조 또는 감압 건조와 같은 당 업계의 통상적인 기술적 수단을 사용하여 수행될 수 있다. 이는 감압 또는 대기압, 바람직하게는 0.09 MPa 미만의 압력에서 수행할 수 있다. 건조 기기 및 방법은 제한되지 않는다. 건조 기기는 환기장치, 송풍 건조 오븐, 분무 건조기, 유동층 건조기 또는 진공 오븐일 수 있으며, 건조는 감압 또는 비 감압, 바람직하게는 0.09 MPa 미만의 압력에서 수행될 수 있다.

[0100] 본 출원에서 "결정 형태"는 예시된 X선 분말 회절 패턴 특성화에 의해 입증된 바와 같이, 화합물이 격자에서 고유하고 정렬된 분자 배열 또는 입체배열을 갖는 것을 의미한다. 당업자에게 널리 공지된 바와 같이, 기기 조건, 샘플 제조 및 샘플 순도에 따라 실험 오류가 있을 수 있다. XRD 패턴에서 피크의 각도 2Θ는 일반적으로 기기와 샘플에 따라 약간 다르다. 다른 기기 및 다른 샘플 등에 따라 피크 각도의 차이는 1°, 0.8°, 0.5°, 0.3°, 0.1° 등일 수 있고, 일반적으로 ± 0.2°의 오차가 허용되며, 따라서 피크 각도의 차이는 유일한 표준으로 사용할 수 없다. 피크의 상대적인 강도는 샘플, 샘플 제조 및 다른 실험 조건에 따라 다를 수 있으므로 피크 강도의 순서는 유일하거나 결정적인 인자로 사용할 수 없다. 샘플 높이 및 다른 실험 인자로 인한 영향은 피크 각도의 전체 변화를 초래할 수 있으며 일반적으로 특정 정도의 변화가 허용된다. 따라서, 당업자는 본 출원에서 제공되는 X선 분말 회절 패턴과 동일하거나 유사한 특성 피크를 갖는 임의의 결정 형태가 본 출원의 범위에 속함을 이해할 수 있다. "단일 결정 형태"는 X선 분말 회절에 의해 검출되는 바와 같은 단일 결정 형태를 지칭한다.

[0101] 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 신규한 염 형태는 실질적으로 순수하고 단일하며, 임의의 다른 결정 형태 또는 비정질 상태와 실질적으로 혼합되지 않는다. 본 출원에서 "실질적으로 순수한"은 신규한 결정 형태를 지칭하기 위해 사용될 때, 신규한 결정 형태가 화합물의 적어도 80% (중량%), 추가로 적어도 90% (중량%), 특히 적어도 95% (중량%), 및 특히 적어도 99% (중량%)에 해당함을 의미한다.

[0102] 본 출원에서의 출발 물질, 즉 화학식 A로 표시되는 화합물은 특허 문헌 CN103450171A에 개시된 제조 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0103] 추가로, 본 출원은 본 출원에 따른 염 형태 또는 결정 형태 및 비정질 형태 또는 본 출원에 따른 방법에 의해 제조되는 이의 염 형태 및/또는 결정 형태 및 비정질 형태로 이루어진 군으로부터 선택되는 것 중 하나 이상의 치료 또는 예방적 유효량 및 선택적으로 적어도 하나의 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 화학식 A로 표시되는 화합물의 염 형태 및 이의 결정 형태는 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염, 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염의 결정 형태, 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염, 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염의 결정 형태, 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염 및 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염의 결정 형태를 포함한다. 그외에, 약제학적 조성물은 또한 화학식 A로 표시되는 화합물의 다른 약제학적으로 허용 가능한 염, 염의 결정 형태 또는 염의 비정질 형태을 포함할 수 있다.

[0104] 상기 약제학적 조성물은, 다음에 제한되는 것은 아니나, 고체 투여 형태, 액체 투여 형태, 반 액체 투여 형태, 에어로졸 또는 좌약 등을 포함하여, 특정 투여 형태로, 바람직하게는 경구 투여, 비경구 투여 (피하, 근육내 및 정맥내 포함), 직장 투여, 경피 투여, 협측 투여 및 비강 투여에 의한 투여 형태로 제조될 수 있다. 예를 들어, 경구 투여에 적합한 투여 형태는 정제, 캡슐, 과립, 분말, 환약, 분말, 로젠지 (lozenge), 시럽 또는 현탁액을 포함하고; 비경구 투여에 적합한 투여 형태는 수성 또는 비 수성 용액 또는 에멀젼을 포함하고; 직장 투여에 적합한 투여 형태는 친수성 또는 소수성 담체를 사용하는 좌약을 포함하고; 경피 투여에 적합한 투여 형태는 연고 및 크림을 포함하고; 비강 투여에 적합한 투여 형태는 에어로졸 및 분무를 포함한다. 필요에 따라, 상기 투여 형태는 활성 구성성분의 급속 방출, 지연 방출 또는 조절 방출을 위해 조정될 수 있다.

[0105] 본 출원에서 약제학적으로 허용 가능한 담체는 구체적으로는 다음에 제한되는 것은 아니나, 희석제, 예컨대 전분, 전호화 전분, 락토스, 분말 셀룰로스, 미정질 셀룰로스, 인산수소칼슘, 인산삼칼슘, 만니톨, 소르비톨 및 당 등을 포함하는 고체 담체; 결합제, 예컨대 아라비아검, 구아검, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 및 폴리에틸렌 글리콜 등; 붕해제, 예컨대 전분, 나트륨 하이드록시아세테이트 전분, 전호화 전분, 교차연결된 포비돈, 교차연결된 카복시메틸 셀룰로스 나트륨 및 콜로이드 실리카 등; 윤활제, 예컨대 스테아르산, 마그네슘 스테아레이트, 아연 스테아레이트, 나트륨 벤조에이트 및 나트륨 아세테이트 등; 유동 보조제, 예컨대 콜로이드 실리카 등; 복합 형성제, 예컨대 다양한 등급의 사이클로덱스트린 및 수지; 방출 속도 제어제, 예컨대 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 메틸 메타크릴레이트, 및 왁스 등을 포함한다. 본 출원에서 약제학적으로 허용 가능한 담체는 또한 특히 다음에 제한되는 것은 아니나, 수성, 유성 또는 알코올 용액의 용매, 예컨대, 멸균수, 정상 식염수, 글루코스 용액, 만니톨 용액, 식물성유, 대구 간유, 에탄올, 프로판올 및 글리세린 등을 포함하여 액체 담체를 포함한다. 또한 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜 등과 같은 다른 담체가 사용될 수 있다. 예를 들어, 다음에 제한되는 것은 아니나, 필름 형성제, 가소제, 착색제, 착향제, 점도 조절제, 보존제, 항산화제, 침투제, 완충제 등을 포함하여 다른 투여 형태에 따라 다른 약제학적으로 허용 가능한 담체가 또한 선택될 수 있다. 각 담체는 허용 가능하고, 제형 내의 다른 구성성분과 혼용 가능하며, 환자에게 무해한 것이어야 한다.

[0106] 약제학적 조성물은 당업자에 널리 공지된 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 약제학적 조성물을 제조하는 경우, 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염, 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염의 결정 형태, 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염, 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염의 결정 형태, 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염, 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염의 결정 형태 또는 이의 조합을 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체와 혼합하고, 선택적으로 하나 이상의 다른 활성 약제학적 구성성분과 혼합한다. 고체 제조물은 혼합 및 과립화 등과 같은 공정으로 제조될 수 있으며, 액체 또는 반 액체 제형은 혼합, 용해, 분산 및 유화 등과 같은 공정으로 제조될 수 있다.

[0107] 추가로, 본 출원은 S1P1 수용체 매개 질병 또는 병태의 치료 및/또는 예방을 위한 의약의 제조에서 본 출원에 따른 이의 염 형태 및/또는 결정 형태 및 비정질 형태, 또는 본 출원에 따른 제조 방법을 사용하여 획득되는 염 형태 및/또는 결정 형태 및 비정질 형태의 용도를 제공한다. 이의 염 형태 및 결정 형태 및 비정질 형태는 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염, 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염의 결정 형태, 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염, 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염의 결정 형태, 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염, 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염의 결정 형태, 또는 이의 조합을 포함한다. S1P1 수용체 매개 질병 또는 병태는 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 염증성 장염, 자가면역 질병, 만성 염증성 질병, 천식, 염증성 신경병증, 관절염, 이식, 크론병, 궤양성 대장염, 홍반성 루푸스, 건선, 허혈-재관류 손상, 고형 종양, 혈관신생 관련 질병, 혈관 질병, 통증 증상, 급성 바이러스 질병, 염증성 장 질병, 인슐린 및 비 인슐린 의존성 당뇨병 및 기타 관련 면역 질병으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직하게는, 질병 또는 병태는 다발성 경화증, 류마티스 관절염, 염증성 장염 및 건선으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0108] 추가로, 본 출원은 S1P1 수용체 매개 질병 또는 병태의 치료 및/또는 예방 방법으로서, 본 출원에 따른 염 및/또는 이의 결정 형태 또는 이의 조합 또는 약제학적 조성물의 치료 또는 예방적 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 이의 염 및 결정 형태 및 비정질 형태는 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염, 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염의 결정 형태, 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염, 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염의 결정 형태, 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염, 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염의 결정 형태, 또는 이의 조합을 포함한다. S1P1 수용체 매개 질병 또는 병태는 류마티스성 관절염, 다발성 경화증, 염증성 장염, 자가면역 질병, 만성 염증성 질병, 천식, 염증성 신경병증,

관절염, 이식, 크론병, 궤양성 대장염, 홍반성 루푸스, 건선, 허혈-재관류 손상, 고형 종양, 혈관신생 관련 질병, 혈관 질병, 통증 증상, 급성 바이러스 질병, 염증성 장 질병, 인슐린 및 비 인슐린 의존성 당뇨병 및 기타 관련 면역 질병으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직하게는, 질병 또는 병태는 다발성 경화증, 류마티스성 관절염, 염증성 장염 및 건선으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 대상체는 포유류를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본 출원에 의해 제공되는 결정 형태 및 비정질 형태 또는 이들의 조합 또는 약제학적 조성물은 다른 요법 또는 치료제와 함께 사용될 수 있다. 더욱이, 치료, 예방 또는 완화 등에 필요한 화합물 또는 약제학적 조성물의 투여량은 일반적으로 투여되는 특정 화합물, 환자, 특정 질병 또는 병태 및 그 중증도, 투여 경로 및 빈도에 따라 달라지며, 특정 상황에 따라 주치의가 결정해야 한다.

도면의 간단한 설명

[0109] 도 1은 본 출원의 실시예 3에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염의 IR 패턴이다.

도 2는 본 출원의 실시예 3에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염의 XRPD 패턴이다.

도 3은 본 출원의 실시예 3에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염의 TGA 패턴이다.

도 4는 본 출원의 실시예 3에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염의 DSC 패턴이다.

도 5는 본 출원의 실시예 13에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염의 IR 패턴이다.

도 6은 본 출원의 실시예 13에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염의 XRPD 패턴이다.

도 7은 본 출원의 실시예 13에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염의 TGA 패턴이다.

도 8은 본 출원의 실시예 13에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염의 DSC 패턴이다.

도 9는 본 출원의 실시예 21에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염의 IR 패턴이다.

도 10은 본 출원의 실시예 21에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염의 XRPD 패턴이다.

도 11은 본 출원의 실시예 21에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염의 TGA 패턴이다.

도 12는 본 출원의 실시예 21에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염의 DSC 패턴이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0110] 다음 실시예는 본 출원을 추가로 이해할 수 있도록 할 것이며, 본 출원을 제한하는데 사용되지 않는다.

[0111] 검출 기기 및 방법:

[0112] X선 분말 회절 (XPRD): 기기를 Bruker D8 Advance 회절계측기였다. 샘플을 실온에서 시험하였다. 검출 조건은 다음과 같다: 각도 범위: 3 내지 40° 2Θ; 단계 크기: 0.02° 2Θ; 속도: 0.2 초/단계.

[0113] 시차 주사 열량 측정 (DSC) 데이터를 TA 기기 Q200 MDSC로 수집하였다. 사용된 검출 방법은 다음과 같다: 1 내지 10 mg의 샘플을 밀폐된 작은 구멍 알루미늄 도가니에 넣고, 40 mL/min 건조 N_2의 보호 이온 하에 10℃/min의 가열 속도에서 샘플의 온도를 실온에서 250℃로 증가시켰다.

[0114] 열 중량 분석 (TGA) 데이터를 TA 기기 Q500 TGA로 수집하였다. 사용된 검출 방법은 다음과 같다: 5 내지 15 mg의 샘플을 백금 도가니에 넣고 분절 고해상도 검출 방법을 채택하여, 40 mL/min 건조 N_2의 보호 이온 하에 10℃/min의 가열 속도에서 샘플의 온도를 실온에서 300℃로 증가시켰다.

[0115] Bruker Avance II DMX 400MHZ 핵 자기 공명 분광계로 1H 핵 자기 공명 (^{1}HNMR) 데이터를 획득하였다. 1 내지 5 mg의 샘플의 중량을 측정하고, 핵 자기 공명용 샘플 튜브에 약 0.5 mL의 중수소화 시약에 용해시켜 검출하였다.

[0116] 적외선 분광법 (IR) 데이터를 Bruker Tensor 27로 수집하였다. 기기 제어 소프트웨어와 데이터 분석 소프트웨어는 모두 OPUS였다. 일반적으로 ATR 장치를 사용하여 600 내지 4000 cm^{-1} 범위의 적외선 흡수 스펙트럼을 수집하였다.

[0117] 동적 증기 수착 (DVS) 데이터 및 등온 수착 분석 데이터를 TA 기기 Q5000 TGA로 수집하였다. 사용된 검출 방법은 다음과 같다: 1 내지 10 mg의 샘플을 백금 도가니에 넣고 상대 습도가 20%에서 80%로 변함에 따른 중량 변화

를 검출하였다.

[0118] HPLC 용해도 데이터를 Agilent 1260 고성능 액체 크로마토그래프로 수집하였다. 사용된 크로마토그래피 컬럼은 Poroshell 120 EC-C18 (2.7*50 mm, 4.6 μm)이었으며, 검출 파장은 254 nm이고, 검출용 컬럼 온도는 40℃이고, 유속은 1.5 mL/min이고, 샘플 부피는 5μL이었다. 샘플을 이동상 B에 용해시켜 약 0.45 mg/mL 농도의 샘플 용액을 조제하고, 다음 구배 용출 모드에 따라 HPLC 검출을 수행하여 샘플의 농도를 획득하였다.

[0119]

구배	시간 (분)	이동상 A%	이동상 B%
	0	95	5
	0.2	95	5
	3.7	5	95
	6	5	95
	6.01	95	5
	9.0	95	5
이동상 A	물: 트리플루오로아세트산 = 1000: 0.5		
이동상 B	아세토니트릴: 트리플루오로아세트산 = 1000: 0.5		

[0120] 이온 크로마토그래피 (IC) 데이터를 Dionex ICS-900으로 수집하였다. 워크스테이션과 분석 소프트웨어는 모두 Chromeleon Console이었다. 이온 함량 검출을 외부 표준 방법을 사용하여 수행하였다.

[0121] 실시예에 기재된 초음파 처리 작업은 샘플의 용해를 촉진할 수 있다. 장치는 초음파 세척기이고, 초음파 처리는 40 kHz의 전력으로 15분 동안 수행하였다.

[0122] 제조 실시예 1: 화학식 A로 표시되는 화합물의 제조

[0123] 화학식 A로 표시되는 화합물은 특허 문헌 CN103450171A의 실시예 2에 기재된 제조 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0124] 구체적으로, 실온에서, 메탄올-테트라하이드로푸란 (200 mL/200 mL) 중 2-플루오로-4-[5-(4-이소부틸페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일]-벤즈알데하이드 (9.0 g, 27.8 mmol), 아제티딘-3-카복실산 (2.8 g, 27.8 mmol) 및 아세트산 (10 mL)의 용액을 2 h 동안 교반하였다. 그 후 메탄올 (600 mL) 중 나트륨 시아노보로수화물 (10.3 g, 163.5 mmol)의 용액 (600 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고, 그 후 생성된 혼합물을 추가로 16 h 동안 실온에서 교반하였다. 여과를 수행하고, 필터 덩어리를 획득하고, 필터 덩어리를 메탄올 (100 mL)로 세척하고, 건조하여, 2.0 g의 백색 고체 산물을 획득하였다.

[0125] ^{1}H-NMR (400 MHz, CD3OD) δ: 8.13 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.05 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.68 (t, J=8.0 Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.15 (m, 4H), 3.41 (m, 1H), 2.61 (d, J=7.2 Hz, 2H), 1.95 (m, 1H), 0.94 (d, J=7.2 Hz, 6H) 산물이 화학식 A로 표시되는 화합물, 즉, 1-{2-플루오로-4-[5-(4-이소부틸페닐)-1,2,4-옥사디아졸-3-일]벤질}-3-아제티딘카복실산임을 시사한다.

[0126] 제조 실시예 2: 화학식 A로 표시되는 화합물의 염 형태의 스크리닝 및 제조

[0127] 2.1 염 스크리닝

[0128] 화학식 A로 표시되는 화합물의 구조에 따라, 12종의 유형 I 산 및 3종의 유형 I 알칼리를 염 스크리닝 실험을 위해 선택하였다. 실험 설정 및 결과를 표 1에 제시한다.

표 1

[0129] 염 스크리닝 실험 설정 및 결과

반대 이온	**용매/반응물의 몰비 (화학식 A로 표시되는 화합물의 유리 상태: 반대 이온)**	**온도**	**처리 후**	**결과**	**염의 IC 특성화**
시트르산	에탄올/1:2.4, 이소프로판올/1:2.2, 물/1:2.5, 아세톤/1:1.3, 또는 아세토니트릴/1:1.3	**실온**	질소 분출 또는 여과	아세톤에서 염이 형성될 수 있고, 다른 용매에서는 염이 형성되지 않거나, 염이 반복하여 형성되지 않을 수 있다.	1:1

인산	에탄올/1:4.0 또는 1:1.3, 아세톤/1:4.3 또는 1:1.3, 아세토니트릴/1:1.2, 물/1:8.5, 디에틸 에테르: 에탄올=5:1/1:3.0, 테트라하이드로푸란/1:6.4, 이소프로판올/1:1.0	실온 또는 40℃	질소 분출 또는 여과	아세톤 또는 에탄올에서 염이 형성될 수 있고, 다른 용매에서는 염이 형성되지 않거나, 염이 반복하여 형성되지 않을 수 있다.	1:1
황산	메탄올/1:4.1, 에탄올/1:3.0, n-프로판올/1:7.9, 물/1:3.2 또는 1:3.0, 아세톤: 물=5:1/1:3.3, 테트라하이드로푸란: 물=5:1/1:3.1, 아세토니트릴: 물 =4:1/1:3.2	실온 또는 40℃	질소 분출 또는 여과	염이 모든 용매에서 형성될 수 있다.	2:1
염산	메탄올/1:10.0, 메탄올/1:9.8, 이소프로판올/1:5.9, 물/1:5.7 또는 1:3.9, 아세톤/1:4.8 또는 1:3.2, 디에틸 에테르/1:4.5, 에틸 아세테이트/1:5.9, 아세토니트릴/1:3.2	실온	질소 분출 또는 여과	메탄올, 이소프로판올, 아세톤 또는 에탄올에서 염이 형성될 수 있고, 다른 용매에서는 염이 형성되지 않거나, 염이 반복하여 형성되지 않을 수 있다.	1:1
말레산	아세톤/1:1.2, 에탄올/1:1.3, 물/1:2.1, 디에틸 에테르/1:1.2, 에틸 아세테이트/1:2.0, 1,4-디옥산/1:2.6	실온	질소 분출 또는 여과	염이 모든 용매에서 형성될 수 있다.	1:1
나트륨	메탄올/1:1.3 또는 1:1.0, 물/1:1.3, 아세톤: 물=4:1/1:1.2, 디에틸 에테르: 에탄올=4:1/1:1.3, 에틸 아세테이트: 에탄올=4:1/1:3.2, 아세토니트릴: 물=4:1/1:1.4	실온	질소 분출 또는 여과 또는 여과 후 획득된 여과물을 질소 분출에 적용	에틸 아세테이트: 에탄올을 제외하고 염이 모든 용매에서 형성될 수 있다.	1:1
칼륨	메탄올/1:1.0, 물/1:1.4, 아세톤: 물=4:1/1:1.4, 이소프로필 아세테이트: 에탄올=4:1/1:1.0, 1,4-디옥산: 물=4:1/1:1.2, 아세토니트릴: 물=4:1/1:1.3	실온	질소 분출 또는 여과 또는 여과 후 획득된 여과물을 질소 분출에 적용	염이 모든 용매에서 형성될 수 있다.	1:1
칼슘	메탄올/1:0.6 또는 1:1.6, 물/1:1.2 또는 1:2.8 또는 1:1.4 또는 1:1.3, 에탄올/1:1.7 또는 1:1.3, 이소프로판올/1:1.5	실온	질소 분출 또는 여과	메탄올, 물 및 에탄올에서 염이 형성될 수 있다.	2:1
D-글루콘산	메탄올/1:1.2, 에탄올: 물=1:1/1:2.8, 물/1:2.2, 아세톤: 물=5:1/1:1.1, 테트라하이드로푸란: 물=5:1/1:2.3, 아세토니트릴: 물=4:1/1:2.0	실온 또는 40℃	질소 분출	염이 형성되지 않는다.	
L-말산	에탄올/1:2.5, 아세톤/1:1.2, 디에틸 에테르/1:1.2, 1,4-디옥산/1:3.0, 아세토니트릴/1:2.1	실온 또는 40℃	질소 분출	염이 형성되지 않는다.	

숙신산	메탄올/1:1.3, 물/1:2.7, 아세톤/1:1.3, 디에틸 에테르/1:2.0, 테트라하이드로푸란/1:3.1, 테트라하이드로푸란/1:1.5	실온 또는 40℃	질소 분출 또는 여과	염이 형성되지 않는다.	
L-타르타르산	에탄올/1:1.3, 물/1:1.2, 아세톤/1:1.5, 디에틸 에테르/1:2.5, 테트라하이드로푸란/1:1.5, 아세토니트릴/1:2.1	실온 또는 40℃	질소 분출 또는 여과	염이 형성되지 않는다.	
빙초산	에탄올/1:2.7, 물/1:8.1, 아세톤/1:7.3, 디에틸 에테르/1:9.6, 테트라하이드로푸란/1:7.5, 테트라하이드로푸란/1:6.0	실온 또는 40℃	질소 분출	염이 형성되지 않는다.	
푸마르산	에탄올/1:2.8, 물/1:1.4, 아세톤/1:2.5, 디에틸 에테르/1:1.2, 에틸 아세테이트/1:2.0	실온 또는 40℃	질소 분출	염이 형성되지 않는다.	
히푸르산	이소프로판올/1:1.2, 물/1:2.1, 아세톤/1:2.1, 디에틸 에테르/1:2.1, 테트라하이드로푸란/1:2.2, 아세토니트릴/1:2.0	실온 또는 40℃	질소 분출	염이 형성되지 않는다.	

[0130] 2.2 염 일부 염의 제조반응 용매로 아세톤 및 물을 선택하고, 1:1.2의 몰비의 화학식 A로 표시되는 화합물의 유리 상태 및 반대 이온을 염 형성에 사용하였고, 형성된 염의 비율을 IC를 사용하여 검출하였다. 화학식 A로 표시되는 화합물의 시트르산염, 화학식 A로 표시되는 화합물의 인산염, 화학식 A로 표시되는 화합물의 염산염, 화학식 A로 표시되는 화합물의 칼륨염 및 화학식 A로 표시되는 화합물의 칼슘염을 제조하였다.

[0131] 실시예 1: 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염의 제조

[0132] 14.50 mg의 제조 실시예 1에서 제조된 화학식 A로 표시되는 화합물의 중량을 측정하고, 0.5 mL의 메탄올을 첨가하고, 획득된 혼합물을 교반하여, 현탁액을 형성하였다. 수산화나트륨 용액 (1.75 mg의 수산화나트륨을 0.45 mL의 메탄올에 첨가함)을 메탄올 중 화학식 A로 표시되는 화합물의 현탁액에 적가하고, 획득된 혼합물을 약 10분 동안 실온에서에서 교반하여, 맑은 용액을 형성하고, 추가로 3 h 동안 교반하였다. 그 후 실온에서 질소 분출에 의해 용액으로부터 용매를 제거하고, 0.2 mL의 무색의 투명한 맑은 용액을 획득하고, 5℃로 냉각하고, 현탁액을 획득하였다. 원심분리를 수행하고, 획득된 고체를 진공 하에 실온에서 16 h 동안 건조하고, 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염을 획득하였다.

[0133] IC 특성화는 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염이 1:1의 몰비의 화학식 A로 표시되는 화합물 및 나트륨 이온의 반응을 통해 형성됨을 보여주었다.

[0134] 실시예 2: 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염의 제조

[0135] 40.71 mg의 제조 실시예 1에서 제조된 화학식 A로 표시되는 화합물의 중량을 측정하고, 0.4 mL의 메탄올을 첨가하고, 획득된 혼합물을 교반하여, 현탁액을 형성하였다. 수산화나트륨 용액 (4.0 mg의 수산화나트륨을 2.8 mL의 메탄올에 첨가함)을 메탄올 중 화학식 A로 표시되는 화합물의 현탁액에 적가하고, 획득된 혼합물을 약 1 h 동안 실온에서 교반하여, 맑은 용액을 형성하였다. 용액을 추가로 2 h 동안 교반하고, 그 후 여과를 수행하고, 실온에서 휘발을 통해 여과물로부터 용매를 제거하고, 0.2 mL의 현탁액을 획득하였다. 원심분리를 수행하고, 획득된 고체를 24 h 동안 실온에서 진공 하에 건조하고, 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염을 획득하였다.

[0136] IC 특성화는 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염이 1:1의 몰비의 화학식 A로 표시되는 화합물 및 나트륨 이온의 반응을 통해 형성됨을 보여주었다.

[0137] 실시예 3: 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염의 제조

[0138] 4.9 mg의 수산화나트륨의 중량을 측정하고, 1.0 mL의 물을 첨가하고, 초음파 처리를 수행하여, 맑은 용액을 획득하였다. 맑은 용액을 40.7 mg의 제조 실시예 1에서 제조된 화학식 A로 표시되는 화합물에 적가하고, 획득된 혼합물을 실온에서 24 h 동안 교반하였다. 여과를 수행하고, 60℃에서 질소 분출에 의해 여과물로부터 용매를 제거하고, 0.2 mL의 연황색 투명한 맑은 용액을 획득하였다. 용액을 실온으로 냉각시켜, 고체를 침전시키고, 그 후 원심분리를 수행하고, 획득된 고체를 1 h 동안 40℃에서 진공 하에 건조하고, 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염을 획득하였다.

[0139] IC 특성화는 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염이 1:1의 몰비의 화학식 A로 표시되는 화합물 및 나트륨 이온의 반응을 통해 형성됨을 보여주었다.

[0140] 나트륨 염의 IR 패턴은 도 1에 도시된 바와 같다.

[0141] 나트륨 염의 XRD 패턴은 도 2에 도시된 바와 같다.

[0142] 나트륨 염의 TGA 패턴은 도 3에 도시된 바와 같다.

[0143] 나트륨 염의 DSC 패턴은 도 4에 도시된 바와 같다.

[0144] 실시예 4: 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염의 제조

[0145] 3.5 mg의 수산화나트륨의 중량을 측정하고, 1.0 mL의 아세톤: 물 (4:1)을 첨가하고, 초음파 처리를 수행하여, 맑은 용액을 획득하였다. 맑은 용액을 29.2 mg의 제조 실시예 1에서 제조된 화학식 A로 표시되는 화합물에 적가하고, 획득된 혼합물을 16 h 동안 실온에서 교반하였다. 여과를 수행하고, 획득된 필터 덩어리를 1 h 동안 40℃에서 진공 하에 건조하고, 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염을 획득하였다.

[0146] IC 특성화는 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염이 1:1의 몰비의 화학식 A로 표시되는 화합물 및 나트륨 이온의 반응을 통해 형성됨을 보여주었다.

[0147] 실시예 5: 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염의 제조

[0148] 5.05 mg의 제조 실시예 1에서 제조된 화학식 A로 표시되는 화합물의 중량을 측정하고, 0.2 mL의 디에틸 에테르: 에탄올 (4:1)을 첨가하고, 획득된 혼합물을 교반하여, 현탁액을 형성하였다. 수산화나트륨 용액 (0.65 mg의 수산화나트륨을 0.3 mL의 디에틸 에테르: 에탄올 (4:1/부피)에 첨가함)을 디에틸 에테르: 에탄올 중 화학식 A로 표시되는 화합물의 현탁액에 적가하고, 획득된 혼합물을 실온에서 24 h 동안 교반하였다. 여과를 수행하고, 60℃에서 휘발을 통해 여과물로부터 용매를 제거하였다. 획득된 고체를 0.2 mL의 디에틸 에테르로 1 h 동안 슬러리화하고, 그 후 원심분리를 수행하고, 원심분리 후 획득된 고체를 19 h 동안 실온에서 진공 하에 건조하고, 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염을 획득하였다.

[0149] IC 특성화는 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염이 1:1의 몰비의 화학식 A로 표시되는 화합물 및 나트륨 이온의 반응을 통해 형성됨을 보여주었다.

[0150] 실시예 6: 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염의 제조

[0151] 8.02 mg의 제조 실시예 1에서 제조된 화학식 A로 표시되는 화합물의 중량을 측정하였다. 8.0 mL의 n-부탄올: 메틸 tert-부틸 에테르 (1:1) 및 2.5 mg의 수산화나트륨을 상기 화합물에 첨가하고, 획득된 혼합물을 1 h 동안 60℃에서 교반하였다. 여과를 수행하고, 60℃에서 회전 증발을 통해 여과물로부터 용매를 제거하였다. 획득된 고체를 0.2 mL의 n-부탄올: 메틸 tert-부틸 에테르 (1:1)로 1 h 동안 슬러리화하고, 그 후 원심분리를 수행하고, 원심분리 후 획득된 고체를 48 h 동안 40℃에서 진공 하에 건조하고, 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염을 획득하였다.

[0152] IC 특성화는 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염이 1:1의 몰비의 화학식 A로 표시되는 화합물 및 나트륨 이온의 반응을 통해 형성됨을 보여주었다.

[0153] 실시예 7: 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염의 제조

[0154] 45.01 mg의 제조 실시예 1에서 제조된 화학식 A로 표시되는 화합물의 중량을 측정하였다. 0.9 mL의 부탄온: n-프로판올 (2:1) 및 19.5 mg의 수산화나트륨을 상기 화합물에 첨가하고, 획득된 혼합물을 48 h 동안 60℃에서 교반하였다. 여과를 수행하고, 실온에서 회전 증발을 통해 여과물로부터 용매를 제거하였다. 획득된 고체를 0.2 mL의 부탄온: n-프로판올 (2:1)로 1 h 동안 슬러리화하고, 그 후 원심분리를 수행하고, 원심분리 후 획득된 고체를 40 h 동안 60℃에서 진공 하에 건조하고, 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염을 획득

하였다.

[0155] IC 특성화는 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염이 1:1의 몰비의 화학식 A로 표시되는 화합물 및 나트륨 이온의 반응을 통해 형성됨을 보여주었다.

[0156] 실시예 8: 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염의 제조

[0157] 4.69 mg의 수산화나트륨의 중량을 측정하고, 1.0 mL의 물을 첨가하고, 초음파 처리를 수행하여, 맑은 용액을 획득하였다. 맑은 용액을 38.77 mg의 제조 실시예 1에서 제조된 화학식 A로 표시되는 화합물에 적가하고, 그 후 14.0 mL의 물을 첨가하고, 획득된 혼합물을 16 h 동안 실온에서 교반하였다. 여과를 수행하고, 50℃에서 질소 분출에 의해 여과물로부터 용매를 제거하고, 0.2 mL의 연황색 투명한 맑은 용액을 획득하였다. 용액을 5℃로 냉각시켜, 고체를 침전시키고, 그 후 원심분리를 수행하고, 획득된 고체를 24 h 동안 40℃에서 진공 하에 건조하고, 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염을 획득하였다.

[0158] IC 특성화는 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염이 1:1의 몰비의 화학식 A로 표시되는 화합물 및 나트륨 이온의 반응을 통해 형성됨을 보여주었다.

[0159] 실시예 9: 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염의 제조

[0160] 6.15 mg의 제조 실시예 1에서 제조된 화학식 A로 표시되는 화합물의 중량을 측정하였다. 3.0 mL의 메탄올: 이소프로필 에테르 (1:1) 및 1.3 mg의 수산화나트륨 고체를 상기 화합물에 첨가하고, 획득된 혼합물을 1 h 동안 40℃에서 교반하였다. 여과를 수행하고, 50℃에서 회전 증발을 통해 여과물로부터 용매를 제거하였다. 획득된 고체를 0.1 mL의 메탄올: 이소프로필 에테르 (1:1)와 함께 1 h 동안 슬러리화하고, 그 후 원심분리를 수행하고, 원심분리 후 획득된 고체를 24 h 동안 25℃에서 진공 하에 건조하고, 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염을 획득하였다.

[0161] IC 특성화는 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염이 1:1의 몰비의 화학식 A로 표시되는 화합물 및 나트륨 이온의 반응을 통해 형성됨을 보여주었다.

[0162] 실시예 10: 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염의 제조

[0163] 35.62 mg의 제조 실시예 1에서 제조된 화학식 A로 표시되는 화합물의 중량을 측정하였다. 1.2 mL의 아세토니트릴 및 8.7 mg의 수산화나트륨 고체를 상기 화합물에 첨가하고, 획득된 혼합물을 3 h 동안 35℃에서 교반하였다. 여과를 수행하고, 실온에서 회전 증발을 통해 여과물로부터 용매를 제거하고, 0.2 mL의 무색의 투명한 맑은 용액을 획득하였다. 용액을 5℃로 냉각시켜, 고체를 침전시키고, 그 후 원심분리를 수행하고, 획득된 고체를 30 h 동안 40℃에서 진공 하에 건조하고, 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염을 획득하였다.

[0164] IC 특성화는 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염이 1:1의 몰비의 화학식 A로 표시되는 화합물 및 나트륨 이온의 반응을 통해 형성됨을 보여주었다.

[0165] 실시예 11: 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염의 제조

[0166] 76.02 mg의 제조 실시예 1에서 제조된 화학식 A로 표시되는 화합물의 중량을 측정하고, 5.2 mL의 메탄올을 첨가하고, 획득된 혼합물을 교반하여, 현탁액을 형성하였다. 황산 용액 (7.3 mg의 98% 황산을 7.6 mL의 메탄올에 첨가함)을 메탄올 중 화학식 A로 표시되는 화합물의 현탁액에 적가하고, 획득된 혼합물을 5 h 동안 실온에서 교반하여, 현탁액을 획득하였다. 5.0 mL의 메탄올의 첨가 후 현탁액을 추가로 1 h 동안 교반하고, 그 후 여과를 수행하고, 실온에서 질소 분출에 의해 여과물로부터 용매를 제거하고, 1.0 mL의 현탁액을 획득하였다. 여과를 수행하고, 획득된 고체를 20 h 동안 실온에서 진공 하에 건조하고, 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염을 획득하였다.

[0167] IC 특성화는 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염이 2:1의 몰비의 화학식 A로 표시되는 화합물 및 황산의 반응을 통해 형성됨을 보여주었다.

[0168] 실시예 12: 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염의 제조

[0169] 34.41 mg의 제조 실시예 1에서 제조된 화학식 A로 표시되는 화합물의 중량을 측정하고, 1.0 mL의 에탄올을 첨가하고, 획득된 혼합물을 교반하여, 현탁액을 형성하였다. 24.82 mg의 98% 황산을 에탄올 중 화학식 A로 표시되는 화합물의 현탁액에 첨가하고, 획득된 혼합물을 실온에서 24 h 동안 교반하였다. 여과를 수행하고, 획득된 필터 덩어리를 10 h 동안 40℃에서 진공 하에 건조하고, 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염을 획

득하였다.

[0170] IC 특성화는 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염이 2:1의 몰비의 화학식 A로 표시되는 화합물 및 황산의 반응을 통해 형성됨을 보여주었다.

[0171] 실시예 13: 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염의 제조

[0172] 4.63 mg의 제조 실시예 1에서 제조된 화학식 A로 표시되는 화합물의 중량을 측정하고, 0.2 mL의 n-프로판올을 첨가하고, 획득된 혼합물을 교반하여, 현탁액을 형성하였다. 황산 용액 (8.79 mg의 98% 황산을 0.3 mL의 n-프로판올에 첨가함)을 n-프로판올 중 화학식 A로 표시되는 화합물의 현탁액에 적가하고, 획득된 혼합물을 16 h 동안 실온에서 교반하였다. 여과를 수행하고, 실온에서 질소 분출에 의해 여과물로부터 용매를 제거하고, 유성 물질을 획득하였다. 물을 유성 물질에 첨가하고, 초음파 처리를 수행하여, 현탁액을 형성하였다. 원심분리를 수행하고, 획득된 고체를 24 h 동안 실온에서 진공 하에 건조하고, 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염을 획득하였다.

[0173] IC 특성화는 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염이 2:1의 몰비의 화학식 A로 표시되는 화합물 및 황산의 반응을 통해 형성됨을 보여주었다.

[0174] 황산염의 IR 패턴은 도 5에 도시된 바와 같다.

[0175] 황산염의 XRD 패턴은 도 6에 도시된 바와 같다.

[0176] 황산염의 TGA 패턴은 도 7에 도시된 바와 같다.

[0177] 황산염의 DSC 패턴은 도 8에 도시된 바와 같다.

[0178] 실시예 14: 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염의 제조

[0179] 10.02 mg의 제조 실시예 1에서 제조된 화학식 A로 표시되는 화합물의 중량을 측정하고, 1.0 mL의 물을 첨가하고, 획득된 혼합물을 교반하여, 현탁액을 형성하였다. 7.88 mg의 98% 황산을 물 중 화학식 A로 표시되는 화합물의 현탁액에 첨가하고, 획득된 혼합물을 24 h 동안 40℃에서 교반하였다. 여과를 수행하고, 획득된 필터 덩어리를 1 h 동안 60℃에서 진공 하에 건조하고, 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염을 획득하였다.

[0180] IC 특성화는 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염이 2:1의 몰비의 화학식 A로 표시되는 화합물 및 황산의 반응을 통해 형성됨을 보여주었다.

[0181] 실시예 15: 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염의 제조

[0182] 34.4 mg의 제조 실시예 1에서 제조된 화학식 A로 표시되는 화합물의 중량을 측정하고, 1.0 mL의 물을 첨가하고, 획득된 혼합물을 교반하여, 현탁액을 형성하였다. 황산 용액 (25.0 mg의 98% 황산을 0.5 mL의 물에 첨가함)을 물 중 화학식 A로 표시되는 화합물의 현탁액에 적가하고, 획득된 혼합물을 실온에서 24 h 동안 교반하였다. 여과를 수행하고, 획득된 필터 덩어리를 1 h 동안 40℃에서 진공 하에 건조하고, 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염을 획득하였다.

[0183] IC 특성화는 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염이 2:1의 몰비의 화학식 A로 표시되는 화합물 및 황산의 반응을 통해 형성됨을 보여주었다.

[0184] 실시예 16: 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염의 제조

[0185] 10.25 mg의 제조 실시예 1에서 제조된 화학식 A로 표시되는 화합물의 중량을 측정하고, 0.2 mL의 물을 첨가하고, 획득된 혼합물을 교반하여, 현탁액을 형성하였다. 8.25 mg의 98% 황산 및 1.0 mL의 아세톤을 후속하여 물 중 화학식 A로 표시되는 화합물의 현탁액에 첨가하고, 획득된 혼합물을 1 h 동안 실온에서 교반하여, 맑은 용액을 획득하였다. 여과를 수행하고, 그 후 실온에서 질소 분출에 의해 여과물로부터 용매를 제거하고, 획득된 고체를 24 h 동안 실온에서 진공 하에 건조하고, 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염을 획득하였다.

[0186] IC 특성화는 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염이 2:1의 몰비의 화학식 A로 표시되는 화합물 및 황산의 반응을 통해 형성됨을 보여주었다.

[0187] 실시예 17: 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염의 제조

[0188] 10.40 mg의 제조 실시예 1에서 제조된 화학식 A로 표시되는 화합물의 중량을 측정하였다. 0.2 mL의 물, 7.92 mg의 98% 황산 및 1.0 mL의 테트라하이드로푸란을 후속하여 화학식 A로 표시되는 화합물에 첨가하고, 획득된 혼합물을 3 h 동안 실온에서 교반하여, 맑은 용액을 획득하였다. 여과를 수행하고, 60℃에서 질소 분출에 의해 여과물로부터 용매를 제거하고, 0.3 mL의 현탁액을 획득하였다. 원심분리를 수행하고, 획득된 고체를 20 h 동안 40℃에서 진공 하에 건조하고, 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염을 획득하였다.

[0189] IC 특성화는 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염이 2:1의 몰비의 화학식 A로 표시되는 화합물 및 황산의 반응을 통해 형성됨을 보여주었다.

[0190] 실시예 18: 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염의 제조

[0191] 4.15 mg의 제조 실시예 1에서 제조된 화학식 A로 표시되는 화합물의 중량을 측정하고, 0.2 mL의 물: 아세토니트릴 (1:4)을 첨가하고, 획득된 혼합물을 교반하여, 현탁액을 형성하였다. 황산 용액 (3.2 mg의 98% 황산을 0.3 mL의 물: 아세토니트릴 (1:4)에 첨가함)을 물: 아세토니트릴 (1:4) 중 화학식 A로 표시되는 화합물의 현탁액에 적가하고, 획득된 혼합물을 실온에서 24 h 동안 교반하였다. 여과를 수행하고, 실온에서 질소 분출에 의해 여과물로부터 용매를 제거하고, 0.1 mL의 현탁액을 획득하였다. 원심분리를 수행하고, 획득된 고체를 1 h 동안 50℃에서 진공 하에 건조하고, 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염을 획득하였다.

[0192] IC 특성화는 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염이 2:1의 몰비의 화학식 A로 표시되는 화합물 및 황산의 반응을 통해 형성됨을 보여주었다.

[0193] 실시예 19: 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염의 제조

[0194] 5.0 mg의 제조 실시예 1에서 제조된 화학식 A로 표시되는 화합물의 중량을 측정하였다. 5.0 mL의 s-부탄올: 부탄온 (1:4) 및 10.3 mg의 98% 황산을 상기 화합물에 첨가하고, 획득된 혼합물을 30 h 동안 -10℃에서 교반하였다. 여과를 수행하고, 40℃에서 질소 분출에 의해 여과물로부터 용매를 제거하고, 0.1 mL의 현탁액을 획득하였다. 원심분리를 수행하고, 획득된 고체를 10 h 동안 60℃에서 진공 하에 건조하고, 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염을 획득하였다.

[0195] IC 특성화는 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염이 2:1의 몰비의 화학식 A로 표시되는 화합물 및 황산의 반응을 통해 형성됨을 보여주었다.

[0196] 실시예 20: 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염의 제조

[0197] 40.0 mg의 제조 실시예 1에서 제조된 화학식 A로 표시되는 화합물의 중량을 측정하고, 0.4 mL의 1,4-디옥산: 물 (1:1)을 첨가하고, 획득된 혼합물을 교반하여, 현탁액을 형성하였다. 황산 용액 (96.7 mg의 98% 황산을 0.4 mL의 1,4-디옥산: 물 (1:1)에 첨가함)을 1,4-디옥산: 물 (1:1) 중 화학식 A로 표시되는 화합물의 현탁액에 적가하고, 획득된 혼합물을 72 h 동안 60℃에서 교반하였다. 여과를 수행하고, 60℃에서 질소 분출에 의해 여과물로부터 용매를 제거하였다. 획득된 고체를 0.2 mL의 1,4-디옥산: 물 (1:1)로 1 h 동안 슬러리화하고, 그 후 원심분리를 수행하고, 원심분리 후 획득된 고체를 48 h 동안 40℃에서 진공 하에 건조하고, 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염을 획득하였다.

[0198] IC 특성화는 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염이 2:1의 몰비의 화학식 A로 표시되는 화합물 및 황산의 반응을 통해 형성됨을 보여주었다.

[0199] 실시예 21: 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염의 제조

[0200] 51.7 mg의 제조 실시예 1에서 제조된 화학식 A로 표시되는 화합물의 중량을 측정하고, 1.0 mL의 아세톤을 첨가하였다. 말레산 용액 (17.7 mg의 말레산을 1.0 mL의 아세톤에 첨가함)을 교반 하에 아세톤 중 화학식 A로 표시되는 화합물의 계에 적가하고, 획득된 혼합물을 실온에서 24 h 동안 교반하였다. 여과를 수행하고, 건조를 16 h 동안 40℃에서 진공 하에 수행하여, 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염을 획득하였다.

[0201] IC 특성화는 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염이 1:1의 몰비의 화학식 A로 표시되는 화합물 및 말레산의 반응을 통해 형성됨을 보여주었다.

[0202] 말레산염의 IR 패턴은 도 9에 도시된 바와 같다.

[0203] 말레산염의 XRD 패턴은 도 10에 도시된 바와 같다.

[0204] 말레산염의 TGA 패턴은 도 11에 도시된 바와 같다.

[0205] 말레산염의 DSC 패턴은 도 12에 도시된 바와 같다.

[0206] 실시예 22: 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염의 제조

[0207] 10.37 mg의 제조 실시예 1에서 제조된 화학식 A로 표시되는 화합물의 중량을 측정하였다. 말레산 용액 (3.91 mg의 말레산을 1.0 mL의 에탄올에 첨가함)을 상기 화합물에 적가하고, 획득된 혼합물을 10 h 동안 실온에서 교반하였다. 여과를 수행하고, 획득된 필터 덩어리를 20 h 동안 25℃에서 진공 하에 건조하고, 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염을 획득하였다.

[0208] IC 특성화는 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염이 1:1의 몰비의 화학식 A로 표시되는 화합물 및 말레산의 반응을 통해 형성됨을 보여주었다.

[0209] 실시예 23: 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염의 제조

[0210] 7.63 mg의 제조 실시예 1에서 제조된 화학식 A로 표시되는 화합물의 중량을 측정하였다. 말레산 용액 (4.47 mg의 말레산을 1.0 mL의 물에 첨가함)을 상기 화합물에 적가하고, 획득된 혼합물을 24 h 동안 40℃에서 교반하였다. 여과를 수행하고, 획득된 필터 덩어리를 1 h 동안 40℃에서 진공 하에 건조하고, 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염을 획득하였다.

[0211] IC 특성화는 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염이 1:1의 몰비의 화학식 A로 표시되는 화합물 및 말레산의 반응을 통해 형성됨을 보여주었다.

[0212] 실시예 24: 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염의 제조

[0213] 10.70 mg의 제조 실시예 1에서 제조된 화학식 A로 표시되는 화합물의 중량을 측정하였다. 3.52 mg의 말레산 및 1.0 mL의 디에틸 에테르를 상기 화합물에 첨가하고, 획득된 혼합물을 실온에서 24 h 동안 교반하였다. 여과를 수행하고, 획득된 필터 덩어리를 24 h 동안 10℃에서 진공 하에 건조하고, 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염을 획득하였다.

[0214] IC 특성화는 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염이 1:1의 몰비의 화학식 A로 표시되는 화합물 및 말레산의 반응을 통해 형성됨을 보여주었다.

[0215] 실시예 25: 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염의 제조

[0216] 13.33 mg의 제조 실시예 1에서 제조된 화학식 A로 표시되는 화합물의 중량을 측정하고, 1.5 mL의 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 말레산 용액 (5.14 mg의 말레산을 1.0 mL의 에틸 아세테이트에 첨가함)을 교반 하에 에틸 아세테이트 중 화학식 A로 표시되는 화합물의 계에 적가하고, 획득된 혼합물을 18 h 동안 실온에서 교반하였다. 여과를 수행하고, 획득된 필터 덩어리를 1 h 동안 40℃에서 진공 하에 건조하고, 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염을 획득하였다.

[0217] IC 특성화는 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염이 1:1의 몰비의 화학식 A로 표시되는 화합물 및 말레산의 반응을 통해 형성됨을 보여주었다.

[0218] 실시예 26: 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염의 제조

[0219] 6.04 mg의 제조 실시예 1에서 제조된 화학식 A로 표시되는 화합물의 중량을 측정하고, 1.0 mL의 1,4-디옥산을 첨가하였다. 말레산 용액 (4.4 mg의 말레산을 0.4 mL의 1,4-디옥산에 첨가함)을 교반 하에 1,4-디옥산 중 화학식 A로 표시되는 화합물의 계에 적가하고, 획득된 혼합물을 20 h 동안 실온에서 교반하였다. 여과를 수행하고, 획득된 필터 덩어리를 24 h 동안 50℃에서 진공 하에 건조하고, 34.3 mg의 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염을 획득하였다.

[0220] IC 특성화는 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염이 1:1의 몰비의 화학식 A로 표시되는 화합물 및 말레산의 반응을 통해 형성됨을 보여주었다.

[0221] 실시예 27: 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염의 제조

[0222] 5.0 mg의 제조 실시예 1에서 제조된 화학식 A로 표시되는 화합물의 중량을 측정하였다. 4.7 mg의 말레산 및 5.0 mL의 부탄온: 메틸 포르메이트 (2:1)를 상기 화합물에 첨가하고, 획득된 혼합물을 30 h 동안 60℃에서 교반하였다. 여과를 수행하고, 건조를 37 h 동안 56℃에서 진공 하에 수행하여, 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염을 획득하였다.

[0223] IC 특성화는 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염이 1:1의 몰비의 화학식 A로 표시되는 화합물 및 말레산의 반응을 통해 형성됨을 보여주었다.

[0224] 실시예 28: 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염의 제조

[0225] 40.5 mg의 제조 실시예 1에서 제조된 화학식 A로 표시되는 화합물의 중량을 측정하고, 0.6 mL의 메탄올: 메틸 tert-부틸 에테르 (1:1)를 첨가하였다. 말레산 용액 (11.5 mg의 말레산을 0.4 mL의 메탄올: 메틸 tert-부틸 에테르 (1:1)에 첨가함)을 교반 하에 메탄올: 메틸 tert-부틸 에테르 (1:1) 중 화학식 A로 표시되는 화합물 계에 적가하고, 획득된 혼합물을 48 h 동안 45℃에서 교반하였다. 여과를 수행하고, 건조를 48 h 동안 40℃에서 진공 하에 수행하여, 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염을 획득하였다.

[0226] IC 특성화는 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염이 1:1의 몰비의 화학식 A로 표시되는 화합물 및 말레산의 반응을 통해 형성됨을 보여주었다.

[0227] 실시예 29: 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염의 제조

[0228] 50.0 mg의 제조 실시예 1에서 제조된 화학식 A로 표시되는 화합물의 중량을 측정하고, 0.5 mL의 n-부탄올: 이소프로필 아세테이트 (3:1)를 첨가하였다. 말레산 용액 (70.9 mg의 말레산을 0.5 mL의 n-부탄올: 이소프로필 아세테이트 (3:1)에 첨가함)을 교반 하에 n-부탄올: 이소프로필 아세테이트 (3:1) 중 화학식 A로 표시되는 화합물계에 적가하고, 획득된 혼합물을 72 h 동안 -10℃에서 교반하였다. 여과를 수행하고, 건조를 30 h 동안 60℃에서 진공 하에 수행하여, 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염을 획득하였다.

[0229] IC 특성화는 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염이 1:1의 몰비의 화학식 A로 표시되는 화합물 및 말레산의 반응을 통해 형성됨을 보여주었다.

[0230] 비교 실시예 1: 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염의 용해도

[0231] 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염을 취하여 물에 대한 용해도 실험을 수행하였다. 구체적인 조작은 다음과 같다: 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염 5 mg을 취하여 20 ml 유리병에 넣고 탈이온수를 병에 25℃에서 서서히 첨가하고 초음파 처리를 수행하여, 맑은 용액을 획득하였다. 물에 대한 샘플의 용해도를 계산하였다.

표 2

[0232] 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염의 물에 대한 용해도

샘플 명	**용해도 (mg/mL)**
화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염	10

[0233] 표 2로부터 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염은 용해도가 높아 생체이용률이 더 우수한 것을 알 수 있다.

[0234] 비교 실시예 2: 화학식 A로 표시되는 화합물의 염 형태의 열 안정성 비교

[0235] 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염 및 통상적인 염 (화학식 A로 표시되는 화합물의 시트르산염, 화학식 A로 표시되는 화합물의 인산염 및 화학식 A로 표시되는 화합물의 염산염)을 취하여, DSC 및 TGA 분석을 수행하고 각 염 형태의 녹는점 및 분해 온도 데이터를 획득하였다.

표 3

[0236] 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염 및 다른 통상적인 염의 녹는점 데이터

염 형태	**녹는점 (℃)**	**분해 온도 (℃)**
화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염	234	275
화학식 A로 표시되는 화합물의 시트르산염	152	154
화학식 A로 표시되는 화합물의 인산염	160	190
화학식 A로 표시되는 화합물의 염산염	163	145

[0237] 표 3으로부터 통상적인 염 (화학식 A로 표시되는 화합물의 시트르산염, 화학식 A로 표시되는 화합물의 인산염

및 화학식 A로 표시되는 화합물의 염산염)과 비교하여 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염은 녹는점 및 분해 온도가 매우 높아 열 안정성이 더 우수함을 알 수 있다.

[0238] 비교 실시예 3: 화학식 A로 표시되는 화합물의 염 형태의 용해도 비교

[0239] 화학식 A로 표시되는 화합물의 공지된 유리 상태, 통상적인 염 (화학식 A로 표시되는 화합물의 칼슘 염, 화학식 A로 표시되는 화합물의 시트르산염, 화학식 A로 표시되는 화합물의 인산염 및 화학식 A로 표시되는 화합물의 염산염), 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염 및 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염을 취하여 물에 대한 용해도 실험을 수행하였다. 구체적인 조작은 다음과 같다: 화학식 A로 표시되는 화합물의 공지된 유리 상태 5 mg, 통상적인 염 (화학식 A로 표시되는 화합물의 칼슘 염, 화학식 A로 표시되는 화합물의 시트르산염, 화학식 A로 표시되는 화합물의 인산염, 화학식 A로 표시되는 화합물의 염산염), 및 본 출원에 따라 제조된 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염 및 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염을 각각 취하여 20 ml 유리 병에 넣고, 탈이온수 15 ml를 각 병에 첨가하고 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음 샘플을 취하고 여과하고 농도를 HPLC로 검출하였다. 물에서 각 샘플의 활성 구성성분의 용해도를 계산하였다.

표 4

[0240] 화학식 A로 표시되는 화합물의 유리 상태 및 염 형태의 물에 대한 용해도

샘플 명	용해도 (μg/mL)
화학식 A로 표시되는 화합물의 유리 상태	1.1
화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염	19.2
화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염	16.1
화학식 A로 표시되는 화합물의 칼슘염	2.5
화학식 A로 표시되는 화합물의 시트르산염	5.3
화학식 A로 표시되는 화합물의 인산염	6.7
화학식 A로 표시되는 화합물의 염산염	3.8

[0241] 표 4로부터 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염 및 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염의 25℃의 물에 대한 용해도가 화학식 A로 표시되는 화합물의 공지된 유리 상태보다 약 10 내지 20배 더 높고, 다른 통상적인 염 (화학식 A로 표시되는 화합물의 칼슘 염, 화학식 A로 표시되는 화합물의 시트르산염 염, 화학식 A로 표시되는 화합물의 인산염 및 화학식 A로 표시되는 화합물의 염산염)보다 약 3 내지 8배 더 높아, 황산염 및 말레산염은 용해도가 더 우수하고, 생체이용률이 더 우수함을 알 수 있다.

[0242] 비교 실시예 4: 화학식 A로 표시되는 화합물의 염 형태의 흡습성 비교

[0243] 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염 및 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염 및 통상적인 염 (화학식 A로 표시되는 화합물의 칼륨 염, 화학식 A로 표시되는 화합물의 칼슘 염, 화학식 A로 표시되는 화합물의 시트르산염, 화학식 A로 표시되는 화합물의 인산염 및 화학식 A로 표시되는 화합물의 염산염)을 취하여 DVS 분석을 수행하고, 각 염 형태의 흡습성 데이터를 획득하였다.

표 5

[0244] 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염 및 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염 및 기타 통상적인 염의 흡습성 데이터

염 형태	수분 흡수 (%)	외형
화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염	0.7	분말
화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염	0.4	분말
화학식 A로 표시되는 화합물의 칼륨 염	17.5	용액으로 용해됨
화학식 A로 표시되는 화합물의 칼슘 염	1.2	분말
화학식 A로 표시되는 화합물의 시트르산염	0.7	분말
화학식 A로 표시되는 화합물의 인산염	1.2	분말
화학식 A로 표시되는 화합물의 염산염	1.2	분말

[0245] 표 5로부터 통상적인 염 (화학식 A로 표시되는 화합물의 칼륨 염, 화학식 A로 표시되는 화합물의 칼슘 염, 화학식 A로 표시되는 화합물의 시트르산염, 화학식 A로 표시되는 화합물의 인산염 및 화학식 A로 표시되는 화합물의

염산염)과 비교하여, 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염 및 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염은 흡습성 중량 증가가 더 적으므로, 저장 안정성이 더 우수하고, 약물 제조 및/또는 저장 등의 과정에서 품질, 안전성 및 안정성 문제를 회피하는데 더 효과적일 수 있음을 알 수 있다.

[0246] 비교 실시예 5: 화학식 A로 표시되는 화합물의 염 결정 형태의 안정성 비교

[0247] 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염의 결정 형태 및 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염의 결정 형태을 취하여 안정성 실험을 수행하였다. 구체적인 조작은 다음과 같다: 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염 결정 형태 및 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염 결정 형태 샘플 60 mg을 취하여 30일 동안 각각 통상적인 조건 (밀봉하여 25℃의 암소에 보관), 고온 조건 (밀봉하여 60℃의 암소에 보관) 및 가속 조건 (밀봉하여 40℃-75%의 상대 습도의 암소에 보관)에 배치하고, 결정 형태 안정성을 연구하였다.

표 6

[0248] 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염 결정 형태 및 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염 결정 형태의 안정성 시험 결과

안정성 조건	화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염		화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염	
	결정 형태	녹는점	결정 형태	녹는점
통상적인 조건	명백한 변화 없음	명백한 변화 없음	명백한 변화 없음	명백한 변화 없음
고온 조건	명백한 변화 없음	명백한 변화 없음	명백한 변화 없음	명백한 변화 없음
가속 조건	명백한 변화 없음	명백한 변화 없음	명백한 변화 없음	명백한 변화 없음

[0249] 표 6으로부터, 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염의 결정 형태 및 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염의 결정 형태는 안정성이 우수하여, 제조, 저장 및 수송 중에 다양한 환경 조건에 적용하는데 유용함을 알 수 있다.

[0250] 비교 실시예 6: 화학식 A로 표시되는 화합물의 염 결정 형태의 안정성 비교

[0251] 화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염의 결정 형태, 화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염의 결정 형태 및 화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염의 결정 형태을 각각 취하여 표 7에 제시된 바와 같이 용매 중 현탁액을 형성하고, 실온에서 3일 동안 교반하였다. 결정 형태 안정성을 연구하고 획득된 결과를 특허 문헌 CN105315266A의 비교 실시예 1의 결과와 비교하였다.

표 7

[0252] 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 염 형태 및 용매 중 화학식 A로 표시되는 화합물의 유리 상태의 결정 형태 안정성 시험 결과

	화학식 A로 표시되는 화합물의 유리 상태			화학식 A로 표시되는 화합물의 나트륨 염의 결정 형태	화학식 A로 표시되는 화합물의 황산염의 결정 형태	화학식 A로 표시되는 화합물의 말레산염의 결정 형태
용매	결정 형태 I, 결정 형태 IV, 결정 형태 XII, 결정 형태 II, 결정 형태 III, 결정 형태 V, 결정 형태 VI, 결정 형태 VII, 결정 형태 VIII, 결정 형태 IX, 결정 형태 X, 결정 형태 XI 및 비정질 형태	결정 형태 XII 및 결정 형태 IV	결정 형태 XII 및 결정 형태 I			
이소프로판올	결정 형태 IV	–	–	변화없음	변화없음	변화없음
물	결정 형태 I	결정 형태 XII	–	변화없음	변화없음	변화없음
물: 에탄올=1:1	결정 형태 I	–	–	변화없음	변화없음	변화없음
물: 에탄올=1:5	결정 형태 I	–	–	변화없음	변화없음	변화없음
물: 에탄올=1:10	결정 형태 I	–	–	변화없음	변화없음	변화없음
물: 에탄올=1:100	결정 형태 I	–	–	변화없음	변화없음	변화없음

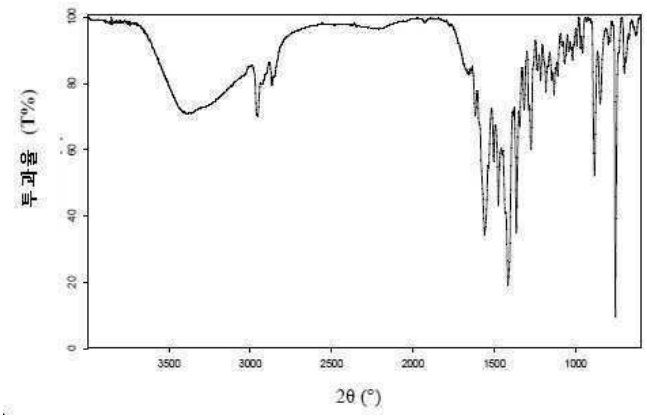
에탄올	결정 형태 IV	—	결정 형태 IV	변화없음	변화없음	변화없음
물: 아세톤=1:1	결정 형태 I	—	—	변화없음	변화없음	변화없음
물: 아세톤=1:5	결정 형태 I	—	—	변화없음	변화없음	변화없음
물: 아세톤=1:10	결정 형태 I	—	—	변화없음	변화없음	변화없음
물: 아세톤=1:100	결정 형태 I	—	—	변화없음	변화없음	변화없음
아세톤	결정 형태 IV	결정 형태 IV	—	변화없음	변화없음	변화없음

[0253] 표 7로부터, 화학식 A로 표시되는 화합물의 유리 상태는 다른 용매에서 다양한 최종 결정 형태로 존재하며, 이는 화학식 A로 표시되는 화합물의 유리 상태가 혼합 결정이 형성되고 결정 형태가 약물 제조 과정에서 제어하기 어려운 문제가 발생하기 쉬움을 알 수 있다. 이와 달리, 본 출원에 따른 화학식 A로 표시되는 화합물의 각 염 형태의 결정 형태는 비교적 단일하고, 생성에 사용되는 용매의 선택이 더 유연하며 결정 형태가 더 안정하다.설명에 인용된 모든 특허 문헌 및 비 특허 공보는 그 전문이 본 명세서에 참조로 포함된다.

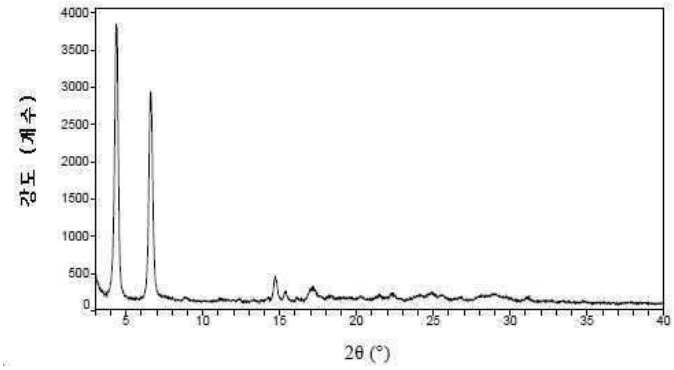
[0254] 상기에 기재된 것은 본 출원의 특정 실시형태일 뿐이며, 본 출원의 보호 범위는 이에 제한되지 않는다. 본 출원에 의해 개시된 기술적 범위 내에서 임의의 발명적 연구없이 당업자가 생각할 수 있는 모든 변화 또는 교체는 본 출원의 보호 범위 내에 포함되어야 한다.

도면

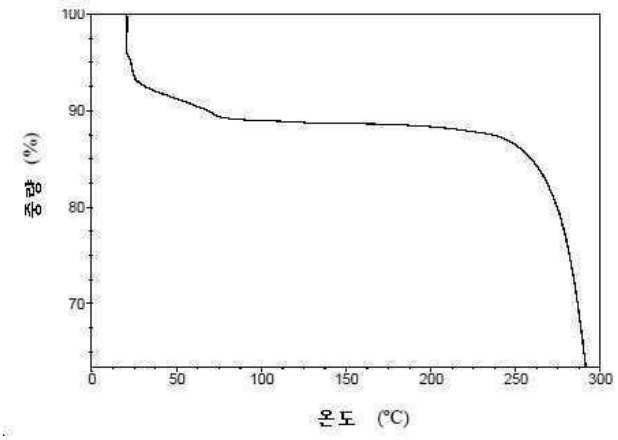
도면1



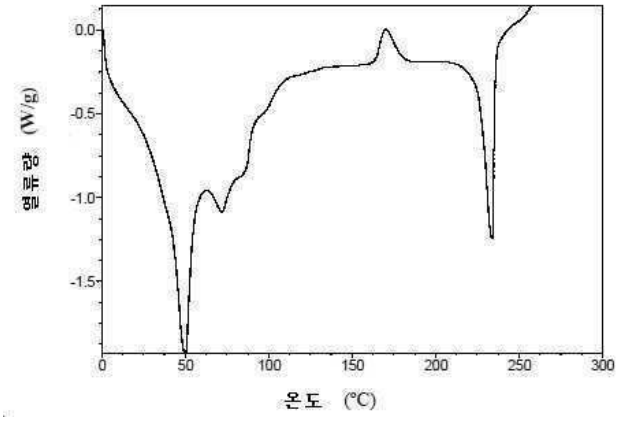
도면2



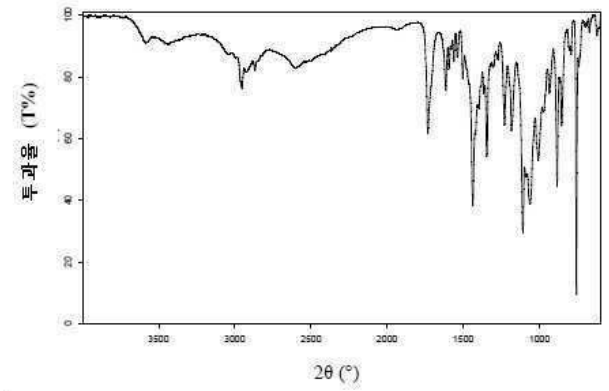
도면3


100
90
80
70
중량 (%)
0
50
100
150
200
250
300
온도 (℃)

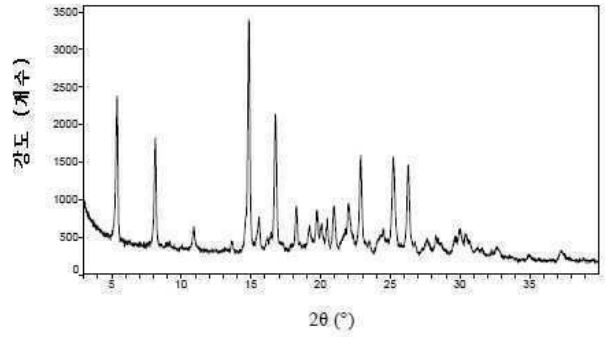
도면4


0.0
-0.5
-1.0
-1.5
열흐름량 (W/g)
0
50
100
150
200
250
300
온도 (℃)

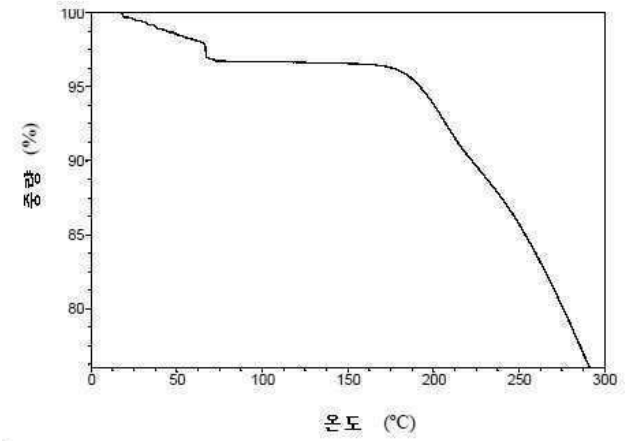
도면5


투과율 (T%)
3500
3000
2500
2000
1500
1000
2θ (°)

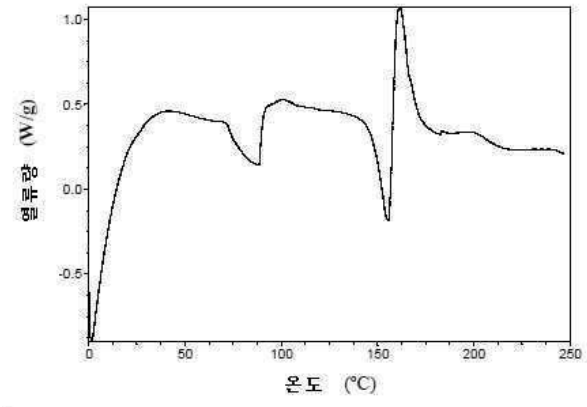
도면6



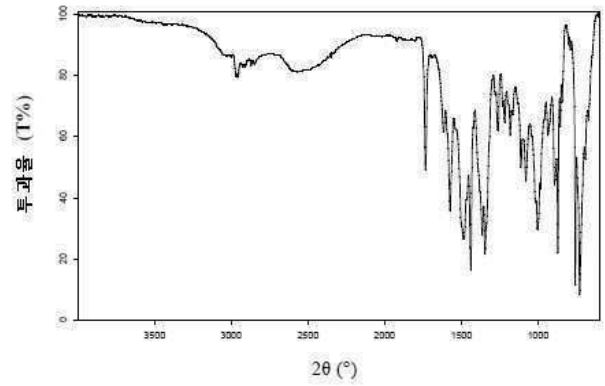
도면7



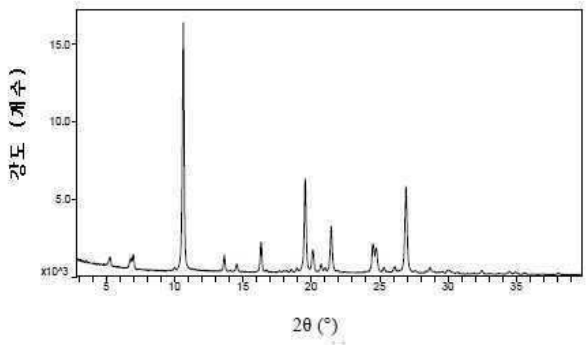
도면8



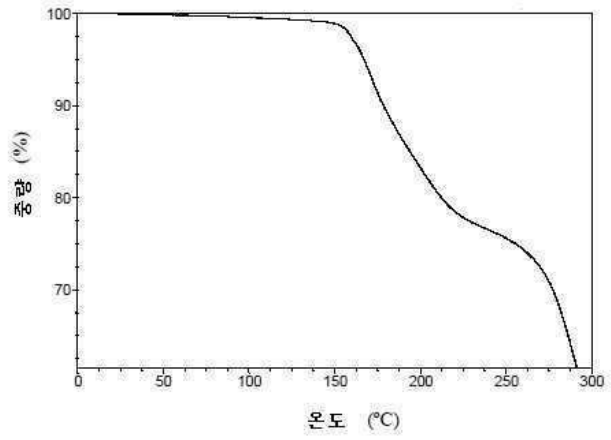
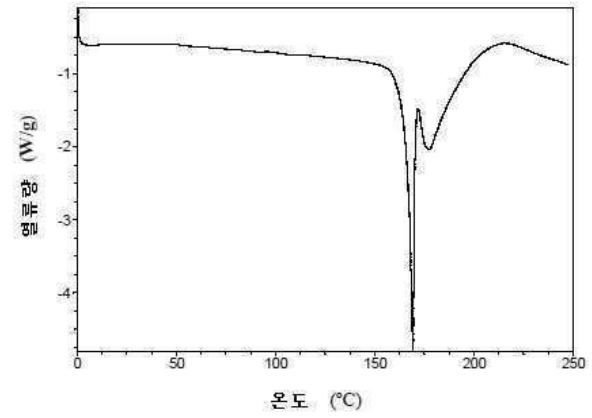
도면9



도면10



도면11



도면12