(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0018528
(43) 공개일자 2024년02월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/16 (2006.01) *A61K 31/4985* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) *A61P 3/04* (2006.01)
C07C 229/08 (2006.01) *C07C 229/22* (2006.01)
C07C 229/36 (2006.01) *C07C 309/30* (2006.01)
C07C 323/58 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 471/16 (2013.01)
A61K 31/4985 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7045333
(22) 출원일자(국제) 2022년06월07일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년12월28일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/072802
(87) 국제공개번호 WO 2022/261633
국제공개일자 2022년12월15일
(30) 우선권주장
63/197,848 2021년06월07일 미국(US)

(71) 출원인
인트라-셀룰라 써래피스, 인코퍼레이티드.
미국 10016 뉴욕주 뉴욕 스위트 900 이스트 튄티 나인쓰 스트리트 430
(72) 발명자
리 펭
미국 10016 뉴욕 뉴욕 스위트 900 이스트 튄티나인쓰 스트리트 430 인트라-셀룰라 써래피스, 인코퍼레이티드 내
(74) 대리인
김진희, 김태홍

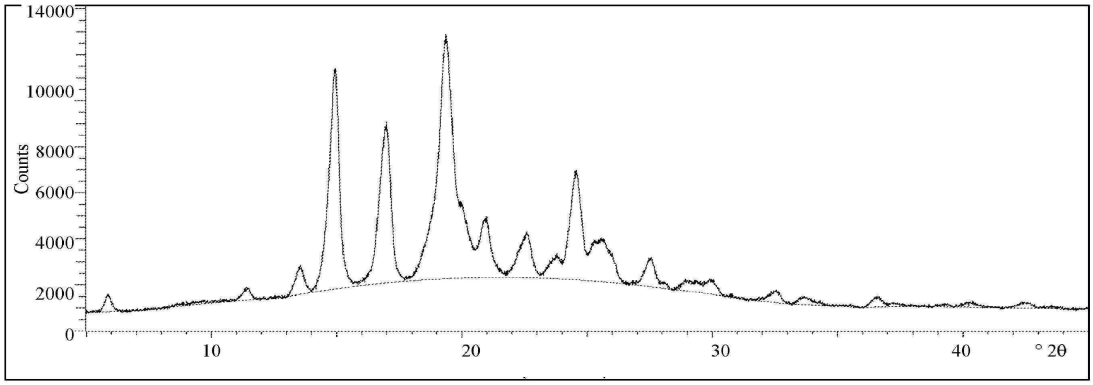
전체 청구항 수 : 총 21 항

(54) 발명의 명칭 **신규의 염 및 결정**

(57) 요 약

본 개시는 본원에서 기술된 바와 같은 특정 치환된 헤테로사이클 융합 감마-카르볼린의 새로운 염, 결정 및 공결정 형태와 함께 이의 제조 및 사용 방법, 및 이를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61P 25/00 (2018.01)
A61P 3/04 (2018.01)
C07C 229/08 (2013.01)
C07C 229/22 (2013.01)
C07C 229/36 (2013.01)
C07C 309/30 (2013.01)
C07C 323/58 (2013.01)
C07B 2200/13 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

염 형태가 p-톨루엔설포네이트 염이고, 염은 공기 중에서 화학적으로 안정한 것인 고체, 결정질 염 형태의 (6bR,10aS)-8-(3-(4-플루오로페녹시)프로필)-6b,7,8,9,10,10a-헥사히드로-1H-피리도[3',4':4,5]피롤로[1,2,3-데]퀴녹살린-2(3H)-온(화합물 A).

청구항 2

제1항에 있어서, 염은, 샘플 순도 및 기기 변동으로 인한 잠재적 변동을 고려하여, 약 5.9, 8.6, 11.4, 13.6, 14.9, 17.0, 19.4, 20.0, 20.9, 22.6, 23.8, 24.6, 25.3, 25.6, 25.9, 27.5, 28.0, 29.0, 29.9, 32.5, 33.6, 36.6, 36.6, 및 36.6으로 구성된 군으로부터 선택된 각도(2-쎄타) 값을 갖는 적어도 5개, 또는 적어도 6개, 또는 적어도 7개, 또는 적어도 8개의 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정 구조를 가지며, 예컨대, X선 분말 회절 패턴은 구리 애노드 및 니켈 필터가 있는 X선 회절계를 사용하여 생성되는 것인 염.

청구항 3

염 형태가 히드로클로라이드, 타르트레이트, 말레이트, 푸마레이트, 글루타메이트, 옥살레이트, 베실레이트, 및 아스코르베이트로부터 선택되는 것인, 고체, 결정질 염 형태의 (6bR,10aS)-8-(3-(4-플루오로페녹시)프로필)-6b,7,8,9,10,10a-헥사히드로-1H-피리도[3',4':4,5]피롤로[1,2,3-데]퀴녹살린-2(3H)-온(화합물 A)(염 1).

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 염이 적어도 98% 순도인 염.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 염이 1 중량% 미만의 유리 염기 형태의 화합물 A를 포함하는 것인 염.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 염이 1 중량% 미만의 임의의 p-톨루엔설폰산, 타르타르산, 말산, 푸마르산, 글루탐산, 옥살산 또는 아스코르브산을 포함하는 것인 염.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 염이 유리 염기 형태의 화합물 A를 제조하기 위해 사용된 합성 방법의 임의의 합성 전구체, 또는 합성 방법으로부터의 부산물을 0.5 중량% 미만 또는 0.1 중량% 미만 포함하는 것인 염.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 염이 모든 잔류 용매를 5000 ppm 미만 포함하는 것인 염.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 염이 100 ppm 미만의 1-(3-클로로프로폭시)-4-플루오로벤젠을 포함하는 것인 염.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 염이 1 중량% 미만의 물을 포함하는 것인 염.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 염이 100 ppm 미만의 p-톨루엔설포네이트 알킬 에스테르(예컨대, 메틸, 에틸 및/또는 이소프로필 에스테르)를 포함하는 것인 염.

청구항 12

고체, 결정질 p-톨루엔설폰산 염 형태의 (6bR,10aS)-8-(3-(4-플루오로페녹시)프로필)-6b,7,8,9,10,10a-헥사히드로-1H-피리도[3',4':4,5]피롤로[1,2,3-데]퀴녹살린-2(3H)-온(화합물 A)을 제조하는 방법으로서,

(a) (6bR,10aS)-8-(3-(4-플루오로페녹시)프로필)-6b,7,8,9,10,10a-헥사히드로-1H-피리도[3',4':4,5]피롤로[1,2,3-데]퀴녹살린-2(3H)-온(화합물 A) 유리 염기를, 아세톤을 포함하는 유기 용매와 함께, p-톨루엔설폰산과 반응시키는 단계; 및

(b) 이와 같이 하여 형성된 염을 회수하는 단계

를 포함하는 제조 방법.

청구항 13

제3항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 염의 제조 방법으로서,

(a) (6bR,10aS)-8-(3-(4-플루오로페녹시)프로필)-6b,7,8,9,10,10a-헥사히드로-1H-피리도[3',4':4,5]피롤로[1,2,3-데]퀴녹살린-2(3H)-온(화합물 A) 유리 염기를, 예컨대, 유기 용매와 함께, 염산, 타르타르산, 말산, 푸마르산, 글루탐산, 옥살산, 벤젠설폰산, 및 아스코르브산으로부터 선택된 산과 반응시키는 단계; 및

(b) 이와 같이 하여 형성된 염을 회수하는 단계

를 포함하는 제조 방법.

청구항 14

고체, 공결정 형태의 (6bR,10aS)-8-(3-(4-플루오로페녹시)프로필)-6b,7,8,9,10,10a-헥사히드로-1H-피리도[3',4':4,5]피롤로[1,2,3-데]퀴녹살린-2(3H)-온(화합물 A).

청구항 15

제14항에 있어서, 공결정이 아미노산(예컨대, 천연 알파 아미노산)과의 공결정이고, 예를 들어, 아미노산은 알라닌, 시스테인, 메티오닌, 페닐알라닌, 세린, 글리신, 히스티딘, 및 발린으로부터 선택되는 것인 공결정.

청구항 16

제14항 또는 제15항에 따른 공결정의 제조 방법으로서,

(a) (6bR,10aS)-8-(3-(4-플루오로페녹시)프로필)-6b,7,8,9,10,10a-헥사히드로-1H-피리도[3',4':4,5]피롤로[1,2,3-데]퀴녹살린-2(3H)-온(화합물 A) 유리 염기를, 예를 들어, 유기 용매(예컨대, 메탄올, 디메틸설폭시드, 아세톤, 또는 아세토니트릴로부터 선택된 유기 용매, 예컨대, 아세톤 또는 아세토니트릴)와 함께, 알라닌, 아스파라긴, 시스테인, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 글루타민, 글리신, 히스티딘, 리신, 트레오닌, 티로신, 및 발린으로부터 선택된 아미노산(예컨대, 알라닌 또는 페닐알라닌)으로부터 임의로 선택된 결정 공형성체(co-former)와 반응시키는 단계; 및

(b) 이와 같이 형성된 공결정을 회수하는 단계

를 포함하는 제조 방법.

청구항 17

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 염, 또는 제14항 또는 제15항에 따른 공결정을, 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체와 조합 또는 회합하여 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 18

5-HT_{2A} 수용체, 세로토닌 수송체(SERT), 도파민 D_1/D_2 수용체 신호전달 경로, 및/또는 뮤-오피오이드 수용체가 관여하거나 매개하는 질환 또는 이상 상태를 앓고 있는 인간의 예방 또는 치료 방법으로서, 치료적 유효량의 제

1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 염 또는 제14항 또는 제15항에 따른 공결정을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 것인 예방 또는 치료 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 질환 또는 이상 상태가 비만, 불안, 우울증(예를 들어 불응성 우울증 및 MDD), 정신병(진행성 파킨슨병에서의 환각 또는 편집 망상과 같은, 치매와 연관된 정신병 포함), 조현병, 수면 장애(특히 조현병 및 기타 정신 및 신경계 질환과 연관된 수면 장애), 성적 장애, 편두통, 두부 통증과 연관된 상태, 사회 공포증, 치매에서의 초조(예컨대, 알츠하이머병에서의 초조), 자폐증 및 관련 자폐 장애에서의 초조, 위장관 운동성 기능이상과 같은 위장 장애, 및 치매, 예를 들어 알츠하이머병 또는 파킨슨병의 치매; 기분 장애; 및 약물 의존성, 예를 들어, 오피에이트 또는 오피오이드 의존성 및/또는 알코올 의존성, 또는 약물 또는 알코올 의존성(예컨대, 오피에이트 또는 오피오이드 의존성)으로부터의 금단; 또는 폭식 장애; 또는 오피에이트 또는 오피오이드 과다복용; 또는 오피오이드 사용 장애(OUD: opioid use disorder); 또는 임의로 불안 및/또는 우울증을 또한 앓고 있는 환자에서, 물질 사용 장애 또는 물질 남용 장애(예컨대, 이들 용어는 DSM-V에서 정의된 바와 같음)로부터 선택된 장애인 방법.

청구항 20

제18항에 있어서, 질환 또는 이상 상태가 강박 장애(OCD), 강박성 인격 장애(OCPD), 범불안장애, 사회 불안 장애, 공황 장애, 광장 공포증, 강박성 도박 장애, 강박성 섭식 장애, 신체 추형 장애, 건강염려증, 병적 그루밍 장애(pathological grooming disorder), 병적도벽, 병적 방화, 주의력 결핍-과잉행동 장애(ADHD), 주의력 결핍 장애(ADD), 충동 조절 장애, 및 관련 장애, 및 이의 조합; 또는 통증 장애, 예컨대, 통증과 연관된 상태, 예컨대 두부 통증, 특발성 통증, 신경병증성 통증, 만성 통증(예를 들어, 다른 질병에 대하여 24시간 연장 치료가 필요한 환자에서의, 예컨대, 중등도 내지 중등의 중증 만성 통증), 섬유 근육통, 치통, 외상성 통증, 또는 만성 피로로부터 선택된 장애이거나; 또는 중추 신경계 질환 또는 장애는 약물 의존성(예를 들어, 오피에이트 또는 오피오이드 의존성(즉, 오피오이드 사용 장애), 코카인 의존성, 암페타민 의존성, 및/또는 알코올 의존성), 또는 약물 또는 알코올 의존성(예컨대, 오피에이트, 오피오이드, 코카인, 또는 암페타민 의존성)으로부터의 금단이고, 상기 환자는 불안, 우울증 또는 정신병과 같은 동반 이환을 또한 앓고 있고/있거나 상기 환자는 오피에이트 또는 오피오이드 과다복용을 또한 앓고 있는 것인 방법.

청구항 21

제18항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 기존 또는 동반 이환 위장 장애 및/또는 폐 질환을 앓고 있으며, 예를 들어, 기존 또는 동반 이환 장애는 과민성 대장 증후군, 골반저 장애, 게실염, 염증성 장 질환, 결장 또는 결장직장 암, 셀리악병, 비셀리악 글루텐 과민증, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 호흡곤란, 폐렴, 울혈성 심부전, 간질성 폐 질환, 기흉, 기관지염, 폐색전증, 및 외상성 흉부 손상(예컨대, 흉골 또는 늑골 골절, 늑간근의 타박상)으로 구성된 군으로부터 선택된 것인 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2021년 6월 7일자 출원된 미국 가 출원 제63/197,848호의 우선권 및 그 이익을 주장하는 국제출원이며, 이의 내용은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 개시는 본원에서 기술된 바와 같은 특정 치환된 헤테로사이클 융합 감마-카르볼린의 특정 염, 결정 및 공결정 형태, 및 이의 제조에 관한 것으로서, 이는 5-HT_{2A} 수용체, 세로토닌 수송체(SERT), 도파민 D_1 및/또는 D_2 수용체 신호전달계가 관여하는 경로, 및/또는 μ-오피오이드 수용체가 관여하는 질환의 치료에 유용하다.

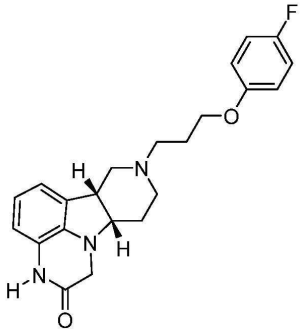
배 경 기 술

[0005] 치환된 헤테로사이클 융합 감마-카르볼린은 중추 신경계 장애를 치료하는 데 있어 5-HT_2 수용체, 특히 5-HT_{2A} 수

용체의 작용제 또는 길항제인 것으로 공지되어 있다. 이들 화합물은 5-HT_{2A} 수용체 조절과 연관된 장애, 예컨대, 비만, 불안, 우울증, 정신병, 조현병, 수면 장애, 성적 장애, 편두통, 두부 통증과 연관된 상태, 사회 공포증, 위장관 운동성 기능이상과 같은 위장 장애 및 비만의 치료에 유용한 신규의 화합물로서 US 특허 번호 6,548,493; 7,238,690; 6,552,017; 6,713,471; 7,183,282; US RE39680, 및 US RE39679에 개시되었다. US 특허 8,309,722, 및 US 특허 7,081,455는 또한 치환된 헤테로사이클 융합 감마-카르볼린을 제조하는 방법, 및 중추 신경계 장애, 예컨대 중독성 행동 및 수면 장애의 제어 및 예방에 유용한 세로토닌 작용제 및 길항제로서 이들 감마-카르볼린의 용도를 개시한다. US 특허 8,648,077, 9,199,995, 및 9,586,960은 또한 이러한 화합물의 특정 고체, 결정질 염 형태를 개시하고 있다. 이러한 화합물의 추가적인 결정질 형태는 예를 들어, US 2019/0112309, US 2019/0112310, US 2020/0247805, 및 US 2020/0157100에 개시되어 있다.

[0006] 보다 최근에는, 세로토닌 수용체 억제, SERT 억제, 및 도파민 수용체 조절을 포함하여, 이전에 개시된 화합물의 고유한 약리학적 활성의 대부분을 보유하지만, 뮤-오피오이드 수용체에서 의외로 강력한 활성을 갖는 더 신규한 치환된 옥소 융합 감마 카르볼린이 개시되었다. 이러한 화합물은, 예를 들어, US 10,245,260, US 10,799,500, US 2019/0330211, US 2019/0345160, US 2021/0145829, 및 US 2021/0163481에 개시되어 있으며, 이들 각각의 내용은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

[0007] 예를 들어, 하기에 나타낸 화합물 A는 강력한 세로토닌 5-HT_{2A} 수용체 길항제이며 뮤-오피오이드 수용체 부분 작용제 또는 편향된 작용제이다. 이 화합물은 또한 도파민 수용체, 특히 도파민 D1 수용체와 상호작용한다.



[0008] **화합물 A**

[0009] 또한 화합물 A는 그의 D1 수용체 활성을 통해 mTOR 경로를 통한 NMDA 및 AMPA 매개 신호 전달을 또한 향상시킬 수 있다고 여겨진다. 따라서 화합물 A는 중추 신경계 장애의 치료 또는 예방에 유용하지만, 이러한 고유한 생화학적 및 약리학적 프로파일을 갖는 추가의 화합물, 특히 화합물 A에 비해 약리학적 또는 약동학적 프로파일이 미묘하게 변경되었을 수 있는 화합물이 당업계에 필요하다.

[0010] 유리 또는 약제학적으로 허용 가능한 염 형태의 치환된 헤테로사이클 융합 감마-카르볼린의 제조, 이들의 제조에 사용되는 중간체, 예를 들어 거울상 이성질체로 순수한 2,3,4,4a,5,9b-헥사히드로-1H-피리도[4,3-b]인돌 유형 중간체, 및 상기 중간체 및 상기 치환된 헤테로사이클 융합 감마-카르볼린의 제조 방법은 US 특허 7,183,282, 8,309,722, 8,779,139, 9,315,504, 및 9,751,883에 개시되어 있으며, 이들 각각의 전체 내용은 참고로 본원에 포함된다.

[0011] 또한, 고순도, 수율 및 경제적 효율로 특정 융합 감마-카르볼린을 제조하는 방법이 WO 2020/131895 및 US 2022/0041600에 개시되어 있다. US 2017/0319580 및 US 10,799,500에서, 유리 염기 형태의 화합물의 제조가 입증된다. 이러한 유리 염기 화합물에 대한 추가 연구는 바람직하지 않은 유기 용매를 포획할 수도 있는 결정을 형성할 수 있음을 보여주었다. WO2020/131895 참조. 화합물 A의 기존 염 중 하나 만이 구체적으로 입증되었다. 방치하면 변색되지만, 허용가능한 결정도를 나타내는 고체 토실레이트 염도 또한 WO 2020/131895에 입증되어 있다.

[0012] 특히 경구 제제의 경우, 예측 가능하고 재현 가능한 생체 이용률을 갖는 가장 안정하고 신뢰할 수 있는 약제학적 제제를 제공하기 위해 이러한 화합물의 순수하고, 안정한, 고체, 결정질 형태에 대한 필요성이 남아 있다.

발명의 내용

[0013] 개요

[0014] 화합물 A의 신규 염 및 다형체를 발견하기 위한 노력에서, 광범위한 염 스크린이 수행되었다. 화합물 A는 유리 염기의 형태로 용해도가 매우 불량하다. $T_{피크}$=145℃에서 용융 현상이 있는 갈색 결정질 분말을 형성하는 것으로 밝혀졌다. 유리 염기 화합물은 크기가 20 μm 미만인 응집된 블록으로 존재하며 약간 흡습성이 있다. 이 화합물은 DMSO에 자유롭게 용해되고, 에틸 살리실레이트 및 아니솔에는 난용성이며, 대부분의 유기 용매 및 물에는 더 난용성이다.

[0015] 예상외로, 화합물 A는 일반적인, 약제학적으로 허용 가능한 산과 재현성 있게 염을 용이하게 형성하지 않는다는 것이 밝혀졌다.

[0016] 유리 염기 화합물을 상이한 용매계 및 상이한 조건하에 연구한 다음, 상이한 조건하에 및 상이한 용매, 공용매 및 반용매(anti-solvent)를 사용하여 58종의 산을 선택하여 사용하는 체계적 스크리닝으로 신규의 가능한 염 형태를 확인하는 주요 염 스크린을 수행하였다. 또한, 18종의 아미노산 공형성체(co-former)를 사용하는 다양한 조건을 사용하여 공결정 스크린을 수행하였다. 이러한 광범위한 스크리닝 및 실험에 이어, 화합물 A의 가장 유망한 결정질 형태는 톨루엔설포네이트 염, 알라닌 공결정 및 페닐알라닌 공결정이라는 것이 밝혀졌다.

[0017] 따라서, 본 개시는 갈레닉 제제의 제조에서 사용하기에 특히 유리한 화합물 A의 신규한 형태와 함께 이의 제조 및 사용 방법을 제공한다.

[0018] 본 발명의 적용 가능성에 대한 추가의 영역은 이하에서 제공되는 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다. 상세한 설명과 구체적인 실시예는 본 발명의 바람직한 실시양태를 나타내지만, 단지 예시의 목적을 위한 것이며, 본 발명의 범위를 제한하려는 의도가 아님을 이해하여야 한다.

도면의 간단한 설명

[0019] 본 발명은 상세한 설명 및 첨부된 도면으로부터 더욱 완전하게 이해될 것이다.

도 1은 실시예 3의 화합물 A 톨루엔설폰산 염에 대한 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 도시한다.

도 2는 실시예 2-B(상부) 및 2-A(하부)의 화합물 A 톨루엔설폰산 염의 TGA-DSC 서모그램을 도시한다.

도 3은 실시예 3의 화합물 A 톨루엔설폰산 염의 TGA-DSC 서모그램을 도시한다.

도 4는 실시예 5의 화합물 A 톨루엔설폰산 염에 대한 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 도시한다.

도 5는 실시예 5의 화합물 A 톨루엔설폰산 염의 DSC 서모그램을 도시한다.

도 6은 실시예 5의 화합물 A 톨루엔설폰산 염의 TG 서모그램을 도시한다.

도 7은 화합물 A 옥살산 염에 대한 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 도시한다.

도 8은 실시예 2-E(상부) 및 2-D(하부)의 화합물 A 옥살산 염의 TGA-DSC 서모그램을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0020] 바람직한 실시양태(들)에 대한 하기 설명은 본질적으로 예시일 뿐이며, 본 발명, 이의 적용, 또는 용도를 제한하려는 의도는 아니다.

[0021] 전체적으로 사용된 바와 같이, 범위는 범위 내에 있는 각각의 값 및 모든 값을 기재하기 위해 축약형으로 사용된다. 범위 내의 임의의 값은 범위의 말단으로서 선택될 수 있다. 게다가, 본원에 인용된 모든 참고문헌은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다. 본 개시에서의 정의와 인용된 참고문헌의 정의가 상충하는 경우, 본 개시가 지배한다.

[0022] 달리 명시하지 않는 한, 본 명세서 및 명세서의 다른 곳에서 표현된 모든 백분율 및 양은 중량 백분율을 지칭하는 것으로 이해되어야 한다. 주어진 양은 물질의 활성 중량을 기준으로 한다.

[0023] 제1 실시양태에서, 본 발명은 (6bR,10aS)-8-(3-(4-플루오로페녹시)프로필)-6b,7,8,9,10,10a-헥사히드로-1H-피리도[3',4':4,5]피롤로[1,2,3-데]퀴녹살린-2(3H)-온(화합물 A)의 고체 결정질 염 형태(염 1)를 제공하며, 여기서 염 형태는 히드로클로라이드, p-톨루엔설포네이트, 타르트레이트, 말레이트, 푸마레이트, 글루타메이트, 옥살레이트, 베실레이트, 및 아스코르베이트로부터 선택되고, 임의로 여기서 염은 공기 중에서 화학적으로 안정하다(예컨대, 외관 또는 변색과 같은 물리적 또는 화학적 변화를 겪지 않음).

[0024] 추가 실시양태에서, 본 개시는 하기를 제공한다:

[0025] 1.1. 염이 예를 들어, LCMS에 의해 나타낸 바와 같이, 적어도 90% 순도, 예컨대, 적어도 92%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 순도인 염 1.

[0026] 1.2. 염이 10 중량% 미만, 예컨대, 8 중량% 미만, 또는 6 중량% 미만, 또는 5 중량% 미만, 또는 4 중량% 미만, 또는 3 중량% 미만, 또는 2 중량% 미만, 또는 1 중량% 미만, 또는 0.5 중량% 미만, 또는 0.1 중량 % 미만의 화합물 A를 유리 염기 형태로 포함하는 것인 염 1 또는 1.1.

[0027] 1.3. 염이 10 중량% 미만, 예컨대, 8 중량% 미만, 또는 6 중량% 미만, 또는 5 중량% 미만, 또는 4 중량% 미만, 또는 3 중량% 미만, 또는 2 중량% 미만, 또는 1 중량% 미만, 또는 0.5 중량% 미만, 또는 0.1 중량% 미만의 화합물 A를 임의의 기타 염 형태로 포함하는 것인 염 1 또는 임의의 1.1-1.2.

[0028] 1.4. 염이 10 중량% 미만, 예컨대, 8 중량% 미만, 또는 6 중량% 미만, 또는 5 중량% 미만, 또는 4 중량% 미만, 또는 3 중량% 미만, 또는 2 중량% 미만, 또는 1 중량% 미만, 또는 0.5 중량% 미만, 또는 0.1 중량 % 미만의 임의의 p-톨루엔설폰산, 타르타르산, 말산, 푸마르산, 글루탐산, 옥살산, 벤젠설폰산 또는 아스코르브산을 포함하는 것인 염 1 또는 임의의 1.1-1.3.

[0029] 1.5. 염이 10 중량% 미만, 예컨대, 8 중량% 미만, 또는 6 중량% 미만, 또는 5 중량% 미만, 또는 4 중량% 미만, 또는 3 중량% 미만, 또는 2 중량% 미만, 또는 1 중량% 미만, 또는 0.5 중량% 미만, 또는 0.1 중량% 미만의 임의의 유리 용매(예컨대, 용매화된 결정 형태에 포함된 용매 제외)를 포함하는 것인 염 1 또는 임의의 1.1-1.4.

[0030] 1.6. 염이 10 중량% 미만, 예컨대, 8 중량 % 미만, 또는 6 중량 % 미만, 또는 5 중량 % 미만, 또는 4 중량 % 미만, 또는 3 중량 % 미만, 또는 2 중량 % 미만, 또는 1 중량 % 미만, 또는 0.5 중량 % 미만, 또는 0.1 중량 % 미만의 유리 염기 형태의 화합물 A의 제조에 사용된 합성 방법의 임의의 합성 전구체 또는 이로부터의 부산물을 포함하는 것인 염 1 또는 임의의 1.1-1.5.

[0031] 1.7. 염이 균일한 결정 형태로, 예컨대, 화합물 A의 기타 결정질 형태 또는 다형체 또는 비정질 형태가 예컨대 없거나 실질적으로 없는, 예컨대, 10 중량% 미만, 바람직하게는 약 5 중량% 미만, 더 바람직하게는 약 2 중량 미만, 여전히 더 바람직하게는 약 1 중량 미만, 여전히 더 바람직하게는 약 0.1% 미만, 및 가장 바람직하게는 약 0.01 중량% 미만의 임의의 기타 결질정 형태 또는 다형체 형태 또는 비정질 형태가 예컨대 없거나 또는 실질적으로 없는 염 1 또는 임의의 1.1 - 1.6.

[0032] 1.8. 염이 p-톨루엔설폰산 염인 염 1, 또는 임의의 1.1-1.7.

[0033] 1.9. 염이 염산 염인 염 1, 또는 임의의 1.1-1.7.

[0034] 1.10. 염이 타르타르산 염인 염 1, 또는 임의의 1.1-1.7.

[0035] 1.11. 염이 말산 염인 염 1, 또는 임의의 1.1-1.7.

[0036] 1.12. 염이 푸마르산 염인 염 1, 또는 임의의 1.1-1.7.

[0037] 1.13. 염이 글루탐산 염인 염 1, 또는 임의의 1.1-1.7.

[0038] 1.14. 염이 옥살산 염인 염 1, 또는 임의의 1.1-1.7.

[0039] 1.15. 염이 아스코르브산 염인 염 1, 또는 임의의 1.1-1.7.

[0040] 1.16. 염이 벤젠설폰산 염인 염 1, 또는 임의의 1.1-1.7.

[0041] 1.17. 염이 화합물 A 유리 염기 및 산 카운터이온(예컨대, p-톨루엔설포네이트 음이온)을 1:1 몰비로 포함하는 염(즉, 모노토실레이트 염)인 염 1, 또는 임의의 1.1-1.16.

[0042] 1.18. 염이 화합물 A 유리 염기 및 산 카운터이온(예컨대, p-톨루엔설포네이트 음이온)을 1:2 또는 1:3 몰비로 포함하는 염인 염 1, 또는 임의의 1.1-1.16.

[0043] 1.19. 염이 유리 염기 형태의 화합물 A를 카운터 산(예컨대, p-톨루엔설폰산)과 1:0.9 내지 1:5 몰비, 예컨대, 1:0.9 내지 1:3, 또는 1:0.9 내지 1:1.5, 또는 1:0.9 내지 1:1.2, 또는 1:0.9 내지 1:1.1, 또는 약 1:1로 반응시킴으로써 형성된 것인 염 1, 또는 임의의 1.1-1.18.

[0044] 1.20. 염이 메탄올, 디메틸 설폭시드, 아세톤, 아세토니트릴, 에틸 아세테이트, 톨루엔, 2-부탄온, 벤조니트릴,

시클로헥산, 테트라히드로푸란, 및 디이소프로필 에테르, 또는 이의 혼합물로부터 선택되며, 임의로 물 또는 헥산을 더 포함하는 용매 중 카운터 산(예컨대, p-톨루엔설폰산)과 유리 염기 형태의 화합물 A를 반응시킴으로써 형성되는 것인 염 1, 또는 임의의 1.1-1.19.

[0045] 1.21. 염이 용매화물, 예컨대, 메탄올, 디메틸 설폭시드, 아세톤, 아세토니트릴, 에틸 아세테이트, 톨루엔, 또는 2-부탄온 용매화물로부터 선택된 용매화물인 임의의 전술한 형태의 염 1.

[0046] 1.22. 염이 용매화물이 아닌 것인 임의의 전술한 형태의 염 1.

[0047] 1.23. 염이 수화물인 임의의 전술한 형태의 염 1.

[0048] 1.24. 염이 수화물이 아닌 것인 임의의 전술한 형태의 염 1.

[0049] 1.25. 염이 아세톤, 에틸 아세테이트, 톨루엔 또는 2-부탄온 용매로부터 제조(예컨대, 결정화)된 톨루엔설폰산 부가 염인 임의의 전술한 형태의 염 1.

[0050] 1.26. 염이 아세톤 또는 2-부탄온 용매로부터 제조된 (예컨대, 결정화된) 톨루엔설폰산 부가 염인 임의의 전술한 형태의 염 1.

[0051] 1.27. 염이 톨루엔설폰산 염이고, 임의로 상기 염은 2-부탄온 용매에서 제조(예컨대, 결정화)되었으며, 상기 염은 약 40-100℃(예컨대, 약 67℃)에서 제1 흡열 현상, 약 120-180℃(예컨대, 약 164℃)에서 제2 흡열 현상, 및 약 200-280℃(예컨대, 약 256℃)에서 제1 발열 현상을 나타내는 DSC/TGA 서모그램을 가지며, 예컨대, 여기서 제1 흡열 현상은 탈용매화 현상이며/이거나 제2 흡열 현상은 염의 용융이며/이거나 여기서 발열 현상은 분해인 임의의 전술한 형태의 염 1.

[0052] 1.28. 염이 톨루엔설폰산 염이고, 임의로 상기 염은 아세톤 용매에서 제조(예컨대, 결정화)되었으며, 상기 염은 약 40-100℃(예컨대, 약 56℃)에서 제1 흡열 현상, 약 120-190℃(예컨대, 약 180℃)에서 제2 흡열 현상, 약 200-220℃(예컨대, 약 216℃)에서 제3 흡열 현상, 및 약 230-290℃(예컨대, 약 269℃)에서 제1 발열 현상을 나타내는 DSC/TGA 서모그램을 가지며, 예컨대, 여기서 제1 흡열 현상은 탈용매화 현상이며/이거나 제2 흡열 현상은 염의 용융이며/이거나 여기서 발열 현상은 분해인 임의의 전술한 형태의 염 1.

[0053] 1.29. 염이 톨루엔설폰산 염이고, 임의로 상기 염은 2-부탄온 용매에서 제조(예컨대, 결정화)되었으며, 상기 염은 약 84℃에서 제1 흡열 현상, 및 약 180℃에서 제2 발열 현상을 나타내는 DSC/TGA 서모그램을 갖고, 상기 DSC/TGA 서모그램은 약 $T_{시작}$= 49℃, $T_{피크}$= 84℃ 및 ΔE= -13 J/g에서 제1 흡열 현상 및 약 $T_{시작}$= 166℃, $T_{피크}$= 180℃ 및 ΔE= -47 J/g에서 제2 흡열 현상을 나타내며, 예를 들어 여기서 제1 흡열 현상은 탈용매화이고 제2 흡열 현상은 용융인 임의의 전술한 형태의 염 1.

[0054] 1.30. 염이 톨루엔설폰산 염이고, 임의로 상기 염은 2-부탄온 용매 또는 아세톤 용매에서 제조(예컨대, 결정화)되고, 상기 염은 도 2 또는 도 3에 나타낸 바와 같이 DSC/TGA 서모그램을 갖는 것인 임의의 전술한 형태의 염 1.

[0055] 1.31. 염이 톨루엔설폰산 염이고, 임의로 상기 염은 2-부탄온 용매 또는 아세톤 용매에서 제조(예컨대, 결정화)되었으며, 상기 염은 하기 표의 d 간격 및/또는 각도(2-쎄타) 값에 상응하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정 구조를 가지며, 예를 들어, 상기 패턴은 예컨대, 샘플 순도 및 기기 변동으로 인한 잠재적 변동, 예를 들어 X 선 파장의 변동으로 인한 2θ 이동을 고려하여 상기 값 중 적어도 5개, 또는 적어도 6개, 또는 적어도 7개, 또는 적어도 8개를 포함하며, 예컨대, 상기 X선 분말 회절 패턴은 구리 애노드 및 니켈 필터를 갖는 X선 회절계를 사용하여, 예컨대, 적어도 0.4, 적어도 0.5, 또는 적어도 0.6의 상대 강도를 갖는 피크를 적어도 포함하거나, 또는 피크 5, 6, 7, 9, 10, 및 12를 포함하는 것을 생성하는 것인 임의의 전술한 형태의 염 1

p-토실레이트 염 결정 다형체 1에 대한 XRPD(Cu 애노드, Ni 필터)

#	각도	d 값	상대 강도
1	5.877	15.02674	7.20
2	8.627	10.24128	1.50
3	11.437	7.73074	4.20
4	13.545	6.53209	10.80
5	14.933	5.92793	89.70
6	16.975	5.21919	63.00
7	19.371	4.5787	100.00
8	19.957	4.44545	30.60
9	20.94	4.23896	24.20
10	22.592	3.93251	18.80
11	23.807	3.7346	9.90
12	24.567	3.62067	44.00
13	25.342	3.51164	15.90
14	25.606	3.47614	16.90
15	25.944	3.4316	11.70
16	27.532	3.23719	11.70
17	28.041	3.17951	1.80
18	28.968	3.07987	3.60
19	29.943	2.98173	6.00
20	32.527	2.75052	4.60
21	33.612	2.66415	2.80
22	36.548	2.45664	3.60
23	36.588	2.45405	4.30
24	36.615	2.45229	3.80

[0056]

[0057] 1.32. 염이 톨루엔설폰산 염이고, 임의로 상기 염은 2-부탄온 용매 또는 아세톤 용매에서 제조(예컨대, 결정화)되었으며, 상기 염은 예컨대 샘플 순도 및 기기 변동으로 인한 잠재적 변동, 예를 들어 X 선 파장의 변동으로 인한 2θ 이동을 고려하여, 도 1에 상응하는 X 선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정 구조를 가지며, 예컨대, 도 1에 상응하는 X 선 분말 회절 패턴은 구리 애노드 및 니켈 필터가 있는 X 선 회절계를 사용하여 생성된 것인 임의의 전술한 형태의 염 1.

[0058] 1.33. 염이 톨루엔설폰산 염이고, 임의로 상기 염은 2-부탄온 용매 또는 아세톤 용매에서 제조(예컨대, 결정화)되었으며, 상기 염은 샘플 순도 및 기기 변동으로 인한 잠재적 변동을 고려하여 약 5.9, 8.6, 11.4, 13.6, 14.9, 17.0, 19.4, 20.0, 20.9, 22.6, 23.8, 24.6, 25.3, 25.6, 25.9, 27.5, 28.0, 29.0, 29.9, 32.5, 33.6, 36.6, 36.6, 및 36.6으로 구성된 군으로부터 선택된 각도(2-쎄타) 값을 갖는 적어도 5개, 또는 적어도 6개, 또는 적어도 7개, 또는 적어도 8개의 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정 구조를 가지며, 예컨대, 여기서 X선 분말 회절 패턴은 구리 애노드 및 니켈 필터가 있는 X선 회절계를 사용하여 생성되는 것인 임의의 전술한 형태의 염 1.

[0059] 1.34. 염이 톨루엔설폰산 염이고, 임의로 상기 염은 2-부탄온 용매 또는 아세톤 용매에서 제조(예컨대, 결정화)되었으며, 상기 염은 샘플 순도 및 기기 변동으로 인한 잠재적 변동을 고려하여 약 5.88, 8.63, 11.44, 13.55, 14.93, 16.98, 19.37, 19.96, 20.94, 22.59, 23.81, 24.57, 25.34, 25.61, 25.94, 27.53, 28.04, 28.97, 29.94, 32.53, 33.61, 36.55, 36.59, 및 36.62로 구성된 군으로부터 선택된 각도(2-쎄타) 값을 갖는 적어도 5개, 또는 적어도 6개, 또는 적어도 7개, 또는 적어도 8개의 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정 구조를 가지며, 예컨대, 여기서 X선 분말 회절 패턴은 구리 애노드 및 니켈 필터가 있는 X선 회절계를 사용하여 생성되는 것인 임의의 전술한 형태의 염 1.

[0060] 1.35. 염이 톨루엔설폰산 염이고, 임의로 상기 염은 2-부탄온 용매 또는 아세톤 용매에서 제조(예컨대, 결정화)되었으며, 상기 염은 샘플 순도 및 기기 변동으로 인한 잠재적 변동을 고려하여 약 15.03, 10.24, 7.73, 6.53, 5.93, 5.22, 4.58, 4.45, 4.24, 3.93, 3.74, 3.62, 3.51, 3.48, 3.43, 3.24, 3.18, 3.08, 2.98, 2.75, 2.66, 2.46, 2.454, 및 2.452로 구성된 군으로부터 선택된 d 간격 값을 갖는 적어도 5개, 또는 적어도 6개, 또는 적어도 7개, 또는 적어도 8개의 피크를 갖는 X 선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정 구조를 가지며, 여

기서 X선 분말 회절 패턴은 구리 애노드 및 니켈 필터가 있는 X선 회절계를 사용하여 생성되는 것인 임의의 전술한 형태의 염 1.

[0061] 1.36. 염이 톨루엔설폰산 염이고, 임의로 상기 염은 2-부탄온 용매 또는 아세톤 용매에서 제조(예컨대, 결정화)되었으며, 상기 염은 샘플 순도 및 기기 변동으로 인한 잠재적 변동을 고려하여 약 15.0, 10.2, 7.7, 6.5, 5.9, 5.2, 4.6, 4.5, 4.2, 3.9, 3.7, 3.6, 3.5, 3.5, 3.4, 3.2, 3.2, 3.1, 3.0, 2.8, 2.7, 2.5, 2.5, 및 2.5로 구성된 군으로부터 선택된 d 간격 값을 갖는 적어도 5개, 또는 적어도 6개, 또는 적어도 7개, 또는 적어도 8개의 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정 구조를 가지며, 여기서 X선 분말 회절 패턴은 구리 애노드 및 니켈 필터가 있는 X선 회절계를 사용하여 생성되는 것인 임의의 전술한 형태의 염 1.

[0062] 1.37. 염이 톨루엔설폰산 염이고, 임의로 상기 염은 2-부탄온 용매 또는 아세톤 용매에서 제조(예컨대, 결정화)되었으며, 상기 염은 도 1에 나타낸 바와 같거나, 또는 실질적으로 나타낸 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것인 임의의 전술한 형태의 염 1.

[0063] 1.38. 염이 톨루엔설폰산 염이고, 임의로 상기 염은 2-부탄온 용매 또는 아세톤 용매에서 제조되었으며, 상기 염은 하기 표의 d 간격 및/또는 각도(2-쎄타) 값에 상응하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정 구조를 가지며, 예를 들어, 상기 패턴은 예컨대, 샘플 순도 및 기기 변동으로 인한 잠재적 변동, 예를 들어 X 선 파장의 변동으로 인한 2Θ 이동을 고려하여 상기 값 중 적어도 5개, 또는 적어도 6개, 또는 적어도 7개, 또는 적어도 8개를 포함하며, 예컨대, 여기서 X선 분말 회절 패턴은 구리 애노드 및 니켈 필터를 갖는 X 선 회절계를 사용하여, 예컨대, 적어도 0.4, 적어도 0.5, 또는 적어도 0.6의 상대 강도를 갖는 피크를 적어도 포함하거나, 또는 피크 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 11, 12, 13, 21, 23, 및 27을 포함하는 것을 생성하는 것인 임의의 전술한 형태의 염 1

p-토실레이트 염 결정 다형체 2에 대한 XRPD(Cu 애노드, Ni 필터)

#	각도	d 값	상대 강도
1	2.8879	30.59400	59.95
2	5.6562	15.62516	100.00
3	8.4644	10.44645	8.16
4	11.2928	7.83563	26.92
5	13.4082	6.60377	9.39
6	14.8248	5.97578	78.72
7	16.6241	5.33282	16.49
8	16.9582	5.22852	90.26
9	18.4273	4.81487	5.19
10	18.6759	4.75131	19.75
11	19.1869	4.62591	32.80
12	19.4590	4.56184	18.15
13	19.8260	4.47822	48.35
14	20.2312	4.38943	6.11
15	20.8301	4.26457	16.06
16	22.1645	4.01075	3.91
17	22.5080	3.95030	10.90
18	22.6768	3.92128	9.65
19	23.3069	3.81667	6.41
20	23.6713	3.75874	9.16
21	24.5094	3.63207	25.32
22	25.0812	3.55056	6.40
23	25.5465	3.48693	24.59
24	25.8673	3.44441	6.35
25	26.8693	3.31820	4.06
26	27.4048	3.25187	11.53
27	27.4701	3.24697	14.54
28	27.9988	3.18686	3.56
29	28.4245	3.14009	2.31
30	28.8342	3.09640	2.51
31	29.2912	3.04911	2.79
32	29.9137	2.98706	2.90
33	31.3520	2.85324	5.46
34	32.4971	2.75526	3.68
35	33.7432	2.65632	3.64
36	34.2165	2.62065	2.52
37	36.5083	2.46123	6.15
38	37.3422	2.40816	1.74
39	37.9031	2.37381	2.00
40	39.2907	2.29311	1.56

[0064]

[0065] 1.39. 염이 톨루엔설폰산 염이고, 임의로 상기 염은 2-부탄온 용매 또는 아세톤 용매에서 제조(예컨대, 결정화)되었으며, 상기 염은 예컨대 샘플 순도 및 기기 변동으로 인한 잠재적 변동, 예를 들어 X 선 파장의 변동으로 인한 2θ 이동을 고려하여, 도 4에 상응하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정 구조를 가지며, 예컨대, 도 1에 상응하는 X 선 분말 회절 패턴은 구리 애노드 및 니켈 필터가 있는 X 선 회절계를 사용하여 생성된 것인 임의의 전술한 형태의 염 1.

[0066] 1.40. 염이 톨루엔설폰산 염이고, 임의로 상기 염은 2-부탄온 용매 또는 아세톤 용매에서 제조(예컨대, 결정화)되었으며, 상기 염은 샘플 순도 및 기기 변동으로 인한 잠재적 변동을 고려하여 약 2.9, 5.7, 8.5, 11.3, 13.4, 14.8, 16.6, 17.0, 18.4, 18.7, 19.2, 19.5, 19.8, 20.2, 20.8, 22.2, 22.5, 22.7, 23.3, 23.7, 24.5, 25.1, 25.6, 25.9, 26.9, 27.4, 27.5, 28.0, 28.4, 28.8, 29.9, 31.4, 32.5, 33.7, 34.2, 36.5, 37.3, 37.9, 및 39.3으로 구성된 군으로부터 선택된 각도(2-쎄타) 값을 갖는 적어도 5개, 또는 적어도 6개, 또는 적어도 7개, 또는 적어도 8개의 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정 구조를 가지며, 예컨대, 여기서 X선 분말 회절 패턴은 구리 애노드 및 니켈 필터가 있는 X선 회절계를 사용하여 생성되는 것인 임의의 전술한 형태의 염 1.

[0067] 1.41. 염이 톨루엔설폰산 염이고, 임의로 상기 염은 2-부탄온 용매 또는 아세톤 용매에서 제조(예컨대, 결정화)되었으며, 상기 염은 샘플 순도 및 기기 변동으로 인한 잠재적 변동을 고려하여 약 2.89, 5.66, 8.46, 11.29, 13.41, 14.82, 16.62, 16.96, 18.43, 18.68, 19.19, 19.46, 19.83, 20.23, 20.83, 22.16, 22.51,

22.68, 23.31, 23.67, 24.51, 25.08, 25.55, 25.87, 26.87, 27.41, 27.47, 28.00, 28.43, 28.83, 29.92, 31.35, 32.50, 33.74, 34.22, 36.51, 37.34, 37.90, 및 39.29로 구성된 군으로부터 선택된 각도(2-쎄타) 값을 갖는 적어도 5개, 또는 적어도 6개, 또는 적어도 7개, 또는 적어도 8개의 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정 구조를 가지며, 예컨대, 여기서 X선 분말 회절 패턴은 구리 애노드 및 니켈 필터가 있는 X선 회절계를 사용하여 생성되는 것인 임의의 전술한 형태의 염 1.

[0068] 1.42. 염이 톨루엔설폰산 염이고, 임의로 상기 염은 2-부탄온 용매 또는 아세톤 용매에서 제조(예컨대, 결정화)되었으며, 상기 염은 샘플 순도 및 기기 변동으로 인한 잠재적 변동을 고려하여 약 30.59, 15.63, 10.45, 7.84, 6.60, 5.98, 5.33, 5.23, 4.81, 4.75, 4.63, 4.56, 4.48, 4.39, 4.26, 4.01, 3.95, 3.92, 3.82, 3.76, 3.63, 3.55, 3.49, 3.44, 3.32, 3.252, 3.247, 3.19, 3.14, 3.10, 3.05, 2.99, 2.85, 2.76, 2.66, 2.62, 2.46, 2.41, 2.37, 및 2.29로 구성된 군으로부터 선택된 d 간격 값을 갖는 적어도 5개, 또는 적어도 6개, 또는 적어도 7개, 또는 적어도 8개의 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정 구조를 가지며, 여기서 X선 분말 회절 패턴은 구리 애노드 및 니켈 필터가 있는 X선 회절계를 사용하여 생성되는 것인 임의의 전술한 형태의 염 1.

[0069] 1.43. 염이 톨루엔설폰산 염이고, 임의로 상기 염은 2-부탄온 용매 또는 아세톤 용매에서 제조(예컨대, 결정화)되었으며, 상기 염은 샘플 순도 및 기기 변동으로 인한 잠재적 변동을 고려하여 약 30.6, 15.6, 10.5, 7.8, 6.6, 6.0, 5.3, 5.2, 4.8, 4.8, 4.6, 4.6, 4.5, 4.4, 4.3, 4.0, 4.0, 3.9, 3.8, 3.8, 3.6, 3.6, 3.5, 3.4, 3.3, 3.3, 3.3, 3.2, 3.1, 3.1, 3.1, 3.0, 2.9, 2.8, 2.7, 2.6, 2.5, 2.4, 2.4, 및 2.3으로 구성된 군으로부터 선택된 d 간격 값을 갖는 적어도 5개, 또는 적어도 6개, 또는 적어도 7개, 또는 적어도 8개의 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정 구조를 가지며, 여기서 X선 분말 회절 패턴은 구리 애노드 및 니켈 필터가 있는 X선 회절계를 사용하여 생성되는 것인 임의의 전술한 형태의 염 1.

[0070] 1.44. 염이 톨루엔설폰산 염이고, 임의로 상기 염은 2-부탄온 용매 또는 아세톤 용매에서 제조(예컨대, 결정화)되었으며, 상기 염은 도 4에 나타낸 바와 같거나, 또는 실질적으로 나타낸 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것인 임의의 전술한 형태의 염 1.

[0071] 1.45. 염이 톨루엔설폰산 염이고, 임의로 상기 염은 2-부탄온 용매에서 제조(예컨대, 결정화)되었으며, 상기 염은 약 186-190℃(예컨대, 피크 188℃)에서 제1 흡열 현상, 약 189-202℃(예컨대, 피크 189℃)에서 급격한 발열 현상, 약 225-230℃(예컨대, 피크 226℃)에서 제2 흡열 현상, 및 약 260-310℃(예컨대, 피크 304℃)에서 제2 발열 현상을 나타내는 DSC 서모그램을 가지며, 예컨대, 여기서 제1 흡열 현상은 용융 현상이고, 제1 발열 현상은 재결정화이며, 제2 흡열 현상은 용융 현상이고, 제2 발열 현상은 분해이며, 임의로, 상기 염은 약 250℃에서 시작하는 단일 질량 손실을 나타내는 TG 서모그램을 갖는 것인 임의의 전술한 형태의 염 1.

[0072] 1.46. 염이 톨루엔설폰산 염이고, 임의로 상기 염은 2-부탄온 용매 또는 아세톤 용매에서 제조(예컨대, 결정화)되었으며, 염은 도 5에 나타낸 바와 같은 DSC 서모그램 및/또는 도 6에 나타낸 바와 같은 TGA 서모그램을 갖는 것인 임의의 전술한 형태의 염 1.

[0073] 1.47. 염이 톨루엔설폰산 염이고, 임의로 상기 염은 2-부탄온 용매 또는 아세톤 용매에서 제조(예컨대, 결정화)되었으며, 상기 염은 약 163℃의 융점을 갖는 것인 임의의 전술한 형태의 염 1.

[0074] 1.48. 염이 톨루엔설폰산 염이고, 임의로 상기 염은 2-부탄온 용매 또는 아세톤 용매에서 제조(예컨대, 결정화)되었으며, 상기 염 결정은 단사정계 형태를 갖는 것인 임의의 전술한 형태의 염 1.

[0075] 1.49. 염이 톨루엔설폰산 염이고, 임의로 상기 염은 2-부탄온 용매 또는 아세톤 용매에서 제조(예컨대, 결정화)되었으며, 상기 염은 상기 실시양태 1.31 내지 1.44 중 어느 하나에서 제공된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴 상대 각도(2-쎄타) 값을 갖고, 상기 값은 최대 +/- 0.2도로 이동되며, 예컨대, 상기 값은 최대 +/- 0.2 도로 실질적으로 균일하게 이동되는 것인 임의의 전술한 형태의 염 1.

[0076] 1.50. 염이 아세톤 용매에서 제조되는 것인 염 1.26-1.49 중 어느 하나.

[0077] 1.51. 염이 아세톤 용매 중 1 당량의 화합물 A 유리 염기와 0.95 내지 1.25 당량의 p-톨루엔설폰산(예컨대, p-톨루엔설폰산 일수화물)을 조합하여 제조되며, 임의로 상기 p-톨루엔설폰산은 아세톤 용매 중 용액으로서 반응물에 첨가되는 것인 염 1.5.

[0078] 1.52. 반응물이 p-톨루엔설폰산(예컨대, p-톨루엔설폰산 일수화물)을 0.95 내지 1.15 당량, 또는 0.95 내지 1.10 당량, 또는 0.95 내지 1.05 당량, 또는 0.95 내지 1.00 당량, 또는 0.95 내지 0.99 당량 포함하는 것인

염 1.51.

[0079] 1.53. 염이 0℃ 내지 40℃, 예컨대, 0℃ 내지 30℃, 또는 0℃ 내지 25℃, 또는 0℃ 내지 15℃, 또는 5℃ 내지 20℃, 또는 5℃ 내지 15℃, 또는 10℃ 내지 20℃, 또는 10℃ 내지 15℃, 또는 5℃ 내지 10℃, 또는 이의 조합의 온도에서 제조된 것인 임의의 염 1.50-1.52.

[0080] 1.54. 염이 반응 혼합물로부터 여과에 의해 단리되고, 임의로 상기 여과는 0℃ 내지 15℃, 또는 5℃ 내지 15℃, 또는 0℃ 내지 10℃, 또는 5℃ 내지 10℃에서 수행되는 것인 염 1.50-1.53 중 어느 하나.

[0081] 1.55. 여과 후, 염을 용매(예컨대, 아세톤, 2-부탄온, 메틸 tert-부틸 에테르, 또는 이의 조합)로 세척하고, 임의로 저온 용매(예컨대, 0℃ 내지 15℃ 또는 5℃ 내지 10℃)로 세척하며 고온(예컨대, 30-100℃, 또는 40 내지 80℃, 또는 40 내지 60℃, 또는 40 내지 50℃)에서 건조시키는 것인 염 1.54.

[0082] 1.56. 염이 백색, 회백색(off-white), 담황색(pale yellow), 연황색(light yellow), 또는 회색(예컨대, 염은 보라색이 아님)이고, 임의로 상기 염은 보라색으로 변하지 않는 것인 염 1.26-1.55 중 어느 하나.

[0083] 1.57. 염이 아세톤, 에틸 아세테이트, 아세토니트릴, 또는 2-부탄온 용매에서 제조(예컨대, 결정화)된 옥살산 염인 임의의 전술한 형태의 염 1.

[0084] 1.58. 염이 아세토니트릴 또는 에틸 아세테이트 용매에서 제조(예컨대, 결정화)된 옥살산 염인 임의의 전술한 형태의 염 1.

[0085] 1.59. 염이 옥살산 염이고, 임의로 상기 염은 아세토니트릴 용매에서 제조(예컨대, 결정화)되었으며, 상기 염은 약 214℃에서 제1 흡열 현상 및 약 225℃에서 제2 흡열 현상을 나타내는 DSC/TGA 서모그램을 갖고, 예컨대 상기 DSC/TGA 서모그램은 약 $T_{시작}$= 209℃, $T_{피크}$= 214℃ 및 ΔE= -88 J/g에서 흡열 현상을 나타내며, 예를 들어, 상기 제1 흡열 현상은 용융인 임의의 전술한 형태의 염 1.

[0086] 1.60. 염이 옥살산 염이고, 임의로 상기 염은 에틸 아세테이트 용매에서 제조(예컨대, 결정화)되었으며, 상기 염은 약 215℃에서 제1 흡열 현상, 약 216℃에서 제2 흡열 현상 및 약 225℃에서 제1 발열 현상을 나타내는 DSC/TGA 서모그램을 갖고, 예컨대 상기 DSC/TGA 서모그램은 약 $T_{시작}$= 209℃, $T_{피크}$= 215℃ 및 ΔE= -89 J/g에서 제1 흡열 현상 및 약 $T_{시작}$= 211℃, $T_{피크}$= 225℃ 및 ΔE= -28.8 J/g에서 제2 흡열 현상을 나타내며, 예를 들어, 상기 제1 흡열 현상은 탈용매화이고 제2 흡열 현상은 용융인 임의의 전술한 형태의 염 1.

[0087] 1.61. 염이 옥살산 염이고, 임의로 상기 염은 아세토니트릴 용매 또는 에틸 아세테이트 용매에서 제조(예컨대, 결정화)되고, 염은 도 8에 나타낸 바와 같은 DSC/TGA 서모그램을 갖는 것인 임의의 전술한 형태의 염 1.

[0088] 1.62. 염이 옥살산 염이고, 임의로 상기 염은 아세토니트릴 용매 또는 에틸 아세테이트 용매에서 제조(예컨대, 결정화)되었으며, 상기 염은 하기 표의 d 간격 및/또는 각도(2-쎄타) 값에 상응하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정 구조를 가지며, 예를 들어, 상기 패턴은 예컨대, 샘플 순도 및 기기 변동으로 인한 잠재적 변동, 예를 들어 X 선 파장의 변동으로 인한 2θ 이동을 고려하여 상기 값 중 적어도 5개, 또는 적어도 6개, 또는 적어도 7개, 또는 적어도 8개를 포함하며, 예컨대, 상기 X선 분말 회절 패턴은 구리 애노드 및 니켈 필터를 갖는 X 선 회절계를 사용하여, 예컨대, 적어도 0.4, 적어도 0.5, 또는 적어도 0.6의 상대 강도를 갖는 피크를 적어도 포함하거나, 또는 피크 5, 6, 7, 9, 10, 및 12를 포함하는 것을 생성하는 것인 임의의 전술한 형태의 염 1

옥살레이트 염 결정 다형체 1에 대한 XRPD(Cu 애노드, Ni 필터)

#	각도	d 값	상대 강도
1	12.046	7.34112	11.90
2	13.515	6.54647	41.20
3	14.101	6.27577	15.00
4	15.696	5.64131	45.40
5	17.203	5.1504	10.20
6	17.713	5.00338	22.40
7	18.222	4.86465	36.70
8	19.833	4.47306	100.00
9	20.955	4.23597	65.00
10	22.045	4.02886	25.70
11	23.2	3.83081	22.10
12	23.324	3.81074	24.30
13	24.101	3.68958	38.30
14	26.153	3.40457	7.10
15	28.074	3.17583	19.10
16	29.069	3.06939	15.90
22	36.548	2.45664	3.60
23	36.588	2.45405	4.30
24	36.615	2.45229	3.80

[0089]

[0090] 1.63. 염이 옥살산 염이고, 임의로 상기 염은 아세토니트릴 용매 또는 에틸 아세테이트 용매에서 제조(예컨대, 결정화)되었으며, 상기 염은 예컨대 샘플 순도 및 기기 변동으로 인한 잠재적 변동, 예를 들어 X 선 파장의 변동으로 인한 2θ 이동을 고려하여, 도 7에 상응하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정 구조를 가지며, 예컨대, 도 1에 상응하는 X 선 분말 회절 패턴은 구리 애노드 및 니켈 필터가 있는 X 선 회절계를 사용하여 생성된 것인 임의의 전술한 형태의 염 1.

[0091] 1.64. 염이 옥살산 염이고, 임의로 상기 염은 아세토니트릴 용매 또는 에틸 아세테이트 용매에서 제조(예컨대, 결정화)되었으며, 상기 염은 샘플 순도 및 기기 변동으로 인한 잠재적 변동을 고려하여 약 12.1, 13.5, 14.1, 15.7, 17.2, 17.7, 18.2, 19.8, 21.0, 22.1, 23.2, 23.3, 24.1, 26.2, 28.1, 및 29.1로 구성된 군으로부터 선택된 각도(2-쎄타) 값을 갖는 적어도 5개, 또는 적어도 6개, 또는 적어도 7개, 또는 적어도 8개의 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정 구조를 가지며, 예컨대, 여기서 X선 분말 회절 패턴은 구리 애노드 및 니켈 필터가 있는 X선 회절계를 사용하여 생성되는 것인 임의의 전술한 형태의 염 1.

[0092] 1.65. 염이 옥살산 염이고, 임의로 상기 염은 아세토니트릴 용매 또는 에틸 아세테이트 용매에서 제조(예컨대, 결정화)되었으며, 상기 염은 샘플 순도 및 기기 변동으로 인한 잠재적 변동을 고려하여 약 12.05, 13.52, 14.10, 15.70, 17.20, 17.71, 18.22, 19.83, 20.96, 22.05, 23.20, 23.32, 24.10, 26.15, 28.07, 및 29.07로 구성된 군으로부터 선택된 각도(2-쎄타) 값을 갖는 적어도 5개, 또는 적어도 6개, 또는 적어도 7개, 또는 적어도 8개의 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정 구조를 가지며, 예컨대, 여기서 X선 분말 회절 패턴은 구리 애노드 및 니켈 필터가 있는 X선 회절계를 사용하여 생성되는 것인 임의의 전술한 형태의 염 1.

[0093] 1.66. 염이 옥살산 염이고, 임의로 상기 염은 아세토니트릴 용매 또는 에틸 아세테이트 용매에서 제조(예컨대, 결정화)되었으며, 상기 염은 샘플 순도 및 기기 변동으로 인한 잠재적 변동을 고려하여 약 7.34, 6.55, 6.28, 5.64, 5.15, 5.00, 4.86, 4.47, 4.24, 4.03, 3.83, 3.81, 3.69, 3.40, 3.18, 및 3.07로 구성된 군으로부터 선택된 d 간격 값을 갖는 적어도 5개, 또는 적어도 6개, 또는 적어도 7개, 또는 적어도 8개의 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정 구조를 가지며, 여기서 X선 분말 회절 패턴은 구리 애노드 및 니켈 필터가 있는 X선 회절계를 사용하여 생성되는 것인 임의의 전술한 형태의 염 1.

[0094] 1.67. 염이 옥살산 염이고, 임의로 상기 염은 아세토니트릴 용매 또는 에틸 아세테이트 용매에서 제조(예컨대, 결정화)되었으며, 상기 염은 샘플 순도 및 기기 변동으로 인한 잠재적 변동을 고려하여 약 7.3, 6.6, 6.3, 5.6, 5.2, 5.0, 4.9, 4.5, 4.2, 4.0, 3.8, 3.8, 3.7, 3.4, 3.2, 및 3.1로 구성된 군으로부터 선택된 d 간격 값을 갖는 적어도 5개, 또는 적어도 6개, 또는 적어도 7개, 또는 적어도 8개의 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정 구조를 가지며, 여기서 X선 분말 회절 패턴은 구리 애노드 및 니켈 필터가 있는 X선 회절계를 사용하여 생성되는 것인 임의의 전술한 형태의 염 1.

[0095] 1.68. 염이 옥살산 염이고, 임의로 상기 염은 아세토니트릴 용매 또는 에틸 아세테이트 용매에서 제조(예컨대, 결정화)되었으며, 상기 염은 도 7에 나타낸 바와 같거나, 또는 실질적으로 나타낸 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것인 임의의 전술한 형태의 염 1.

[0096] 1.69. 염이 옥살산 염이고, 임의로 상기 염은 아세토니트릴 용매 또는 에틸 아세테이트 용매에서 제조(예컨대, 결정화)되었으며, 상기 염은 상기 실시양태 1.62 내지 1.65 중 어느 하나에서 제공된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴 상대 각도(2-쎄타) 값을 갖고, 상기 값은 최대 +/- 0.2도로 이동되며, 예컨대, 상기 값은 최대 +/- 0.2 도로 실질적으로 균일하게 이동되는 것인 임의의 전술한 형태의 염 1.

[0097] 1.70. 염이 5000 ppm 미만의 모든 잔류 용매(예컨대, 아세톤 또는 2-부탄온), 예컨대, 4000 ppm 미만, 또는 3000 ppm 미만, 또는 2000 ppm 미만, 또는 1000ppm 미만, 또는 750 ppm 미만, 또는 500 ppm 미만, 또는 250 ppm 미만, 또는 150 ppm 미만, 또는 100 ppm 미만 또는 50 ppm 미만의 모든 잔류 용매를 포함하는 것인 임의의 전술한 형태의 염 1(예컨대, 톨루엔설폰산 염, 임의로 상기 염은 2-부탄온 용매 또는 아세톤 용매에서 제조(예컨대, 결정화)되었다).

[0098] 1.71. 염이 1-(3-클로로프로폭시)-4-플루오로벤젠을 100 ppm 미만, 예컨대, 75 ppm 미만, 또는 50 ppm 미만, 또는 25 ppm 미만, 또는 20 ppm 미만, 또는 15 ppm 미만, 또는 10 ppm 미만 포함하는 것인 임의의 전술한 형태의 염 1(예컨대, 톨루엔설폰산 염, 임의로 상기 염은 2-부탄온 용매 또는 아세톤 용매에서 제조(예컨대, 결정화)되었다).

[0099] 1.72. 염이 5 중량% 미만의 물, 예컨대, 4 중량% 미만, 또는 3 중량% 미만, 또는 2 중량% 미만, 또는 1 중량% 미만, 또는 0.9 중량% 미만, 또는 0.8 중량% 미만, 또는 0.7 중량% 미만, 또는 0.6 중량% 미만, 또는 0.5 중량% 미만의 물을 포함하는 것인 임의의 전술한 형태의 염 1(예컨대, 톨루엔설폰산 염, 임의로 상기 염은 2-부탄온 용매 또는 아세톤 용매에서 제조(예컨대, 결정화)되었다).

[0100] 1.73. 염이 100 ppm 미만의 p-톨루엔설포네이트 알킬 에스테르(예컨대, 메틸, 에틸 및/또는 이소프로필 에스테르), 예컨대, 75 ppm 미만, 또는 50 ppm 미만, 또는 40 ppm 미만, 또는 30 ppm 미만, 또는 20 ppm 미만의 p-톨루엔설포네이트 알킬 에스테르를 포함하는 것인 임의의 전술한 형태의 염 1(예컨대, 톨루엔설폰산 염, 임의로 상기 염은 2-부탄온 용매 또는 아세톤 용매에서 제조(예컨대, 결정화)되었다).

[0101] 1.74. 염이 50 ppm 미만의 임의의 p-톨루엔설포네이트 알킬 에스테르(예컨대, 메틸, 에틸 및/또는 이소프로필 에스테르), 예컨대 40 ppm 미만, 또는 30 ppm 미만, 또는 25 ppm 미만, 또는 20 ppm 미만, 또는 15 ppm 미만, 또는 10 ppm 미만의 임의의 p-톨루엔설포네이트 알킬 에스테르, 예를 들면, 20 ppm 미만의 각각의 p-톨루엔설포네이트 알킬 에스테르를 포함하는 것인 임의의 전술한 형태의 염 1(예컨대, 톨루엔설폰산 염, 임의로 상기 염은 2-부탄온 용매 또는 아세톤 용매에서 제조(예컨대, 결정화)되었다).

[0102] 1.75. 염이 50 미크론 미만의 입자 크기를 가지며, 예컨대, 상기 염 입자는 50 μm 미만, 또는 40 μm 미만, 또는 30 μm 미만, 또는 20 μm 미만, 또는 10 μm 미만의 D90을 갖는 것인 임의의 전술한 형태의 염 1(예컨대, 톨루엔설폰산 염, 임의로 상기 염은 2-부탄온 용매 또는 아세톤 용매에서 제조(예컨대, 결정화)되었다).

[0103] 1.76. 염이 1.1-1.75에 기술된 바와 같은 특성의 임의의 조합을 나타내는 것인 임의의 전술한 형태의 염 1.

[0104] 제2 실시양태에서, 본 발명은 (6bR,10aS)-8-(3-(4-플루오로페녹시)프로필)-6b,7,8,9,10,10a-헥사히드로-1H-피리도[3',4':4,5]피롤로[1,2,3-데]퀴녹살린-2(3H)-온(화합물 A)의 고체, 공결정 형태(공결정 2)를 제공한다.

[0105] 추가의 실시양태에서, 본 개시는 하기를 제공한다:

[0106] 2.1. 공결정이 예를 들어, LCMS에 의해 나타낸 바와 같이, 적어도 90% 순도, 예컨대, 적어도 92%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 순도인 것인 공결정 2.

[0107] 2.2. 공결정이 10 중량% 미만, 예컨대, 8 중량% 미만, 또는 6 중량% 미만, 또는 5 중량% 미만, 또는 4 중량% 미만, 또는 3 중량% 미만, 또는 2 중량% 미만, 또는 1 중량% 미만, 또는 0.5 중량% 미만, 또는 0.1 중량 % 미만의 화합물 A를 유리 염기 형태로 포함하는 것인 공결정 2 또는 2.1.

[0108] 2.3. 공결정이 10 중량% 미만, 예컨대, 8 중량% 미만, 또는 6 중량% 미만, 또는 5 중량% 미만, 또는 4 중량% 미만, 또는 3 중량% 미만, 또는 2 중량% 미만, 또는 1 중량% 미만, 또는 0.5 중량% 미만, 또는 0.1 중량% 미만의 화합물 A를 임의의 기타 공결정 형태로 포함하는 것인 공결정 2 또는 임의의 2.1-2.2.

[0109] 2.4. 염이 10 중량% 미만, 예컨대, 8 중량% 미만, 또는 6 중량% 미만, 또는 5 중량% 미만, 또는 4 중량% 미만,

또는 3 중량% 미만, 또는 2 중량% 미만, 또는 1 중량% 미만, 또는 0.5 중량% 미만, 또는 0.1 중량 % 미만의 임의의 유리 결정 공형성체(예컨대, 알라닌, 페닐알라닌, 또는 또 다른 아미노산)을 포함하는 것인 공결정 2 또는 임의의 2.1-2.3.

[0110] 2.5. 공결정이 10 중량% 미만, 예컨대, 8 중량% 미만, 또는 6 중량% 미만, 또는 5 중량% 미만, 또는 4 중량% 미만, 또는 3 중량% 미만, 또는 2 중량% 미만, 또는 1 중량% 미만, 또는 0.5 중량% 미만, 또는 0.1 중량% 미만의 임의의 유리 용매(예컨대, 용매화된 공결정 형태에 포함된 용매 제외)를 포함하는 것인 공결정 2 또는 임의의 2.1-2.4.

[0111] 2.6. 공결정이 10 중량% 미만, 예컨대, 8 중량 % 미만, 또는 6 중량 % 미만, 또는 5 중량 % 미만, 또는 4 중량 % 미만, 또는 3 중량 % 미만, 또는 2 중량 % 미만, 또는 1 중량 % 미만, 또는 0.5 중량 % 미만, 또는 0.1 중량 % 미만의 유리 염기 형태의 화합물 A 제조에 사용된 합성 방법의 임의의 합성 전구체 또는 이로부터의 부산물을 포함하는 것인 공결정 2 또는 임의의 2.1-2.5.

[0112] 2.7. 공결정이 균일한 결정 형태로, 예컨대, 화합물 A의 기타 결정질 형태 또는 다형체 또는 비정질 형태가 없거나 실질적으로 없는, 예컨대, 10 중량% 미만, 바람직하게는 약 5 중량% 미만, 더 바람직하게는 약 2 중량 미만, 여전히 바람직하게는 약 1 중량 미만, 여전히 바람직하게는 약 0.1% 미만, 가장 바람직하게는 약 0.01 중량 % 미만의 임의의 기타 결질정 형태 또는 다형체 형태 또는 비정질 형태가 예컨대 없거나 또는 실질적으로 없는 것인 공결정 2 또는 임의의 2.1 - 2.6.

[0113] 2.8. 공결정이 아미노산(예컨대, 천연 알파-아미노산)과의 공결정인 공결정 2 또는 임의의 2.1 - 2.7.

[0114] 2.9. 아미노산이 알라닌, 아스파라긴, 시스테인, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 글루타민, 글리신, 히스티딘, 리신, 트레오닌, 티로신, 및 발린으로부터 선택된 것인 공결정 2.8.

[0115] 2.10. 아미노산이 알라닌, 시스테인, 메티오닌, 페닐알라닌, 세린, 글리신, 히스티딘, 및 발린으로부터 선택된 것인 공결정 2.8.

[0116] 2.11. 아미노산이 알라닌인 공결정 2.8.

[0117] 2.12. 아미노산이 페닐알라닌인 공결정 2.8.

[0118] 2.13. 공결정이 화합물 A 유리 염기 및 공형성체(예컨대, 알라닌 또는 페닐알라닌)를 1:2, 1:1, 2:1, 3:1 또는 4:1 몰비로 포함하는 공결정인 공결정 2, 또는 임의의 2.1-2.12.

[0119] 2.14. 공결정이 메탄올, 디메틸 설폭시드, 아세톤, 또는 아세토니트릴로부터 선택된 용매, 예컨대, 아세톤 또는 아세토니트릴에서 공형성체(예컨대, 알라닌 또는 페닐알라닌)와 유리 염기 형태의 화합물 A를 반응시킴으로써 형성된 것인 공결정 2, 또는 임의의 2.1-2.13.

[0120] 또 다른 양상에서, 본 발명은 (6bR,10aS)-8-(3-(4-플루오로페녹시)프로필)-6b,7,8,9,10,10a-헥사히드로-1H-피리도[3',4':4,5]피롤로[1,2,3-데]퀴녹살린-2(3H)-온(화합물 A)의 고체 결정질 염 형태(예컨대, 염 1)를 제조하기 위한 방법(방법 1)을 제공하며,

[0121] (a) (6bR,10aS)-8-(3-(4-플루오로페녹시)프로필)-6b,7,8,9,10,10a-헥사히드로-1H-피리도[3',4':4,5]피롤로[1,2,3-데]퀴녹살린-2(3H)-온(화합물 A) 유리 염기를, 예컨대 유기 용매(예컨대, 2-부탄온 또는 아세톤 포함)와 함께, 염산, p-톨루엔설폰산, 타르타르산, 말산, 푸마르산, 글루탐산, 옥살산, 벤젠설폰산, 및 아스코르브산으로부터 선택된 산과 반응시키는 단계; 및

[0122] (b) 이와 같이 하여 형성된 염을 회수하는 단계, 예컨대 염 1 또는 임의의 염 1.1-1.76을 회수하는 단계를 포함한다.

[0123] 방법 1의 추가의 실시양태에서, 본 개시는 하기를 제공한다:

[0124] 1.1 산이 p-톨루엔설폰산, 타르타르산, 말산, 푸마르산, 글루탐산, 옥살산, 벤젠설폰산, 및 아스코르브산으로부터 선택되는 것인 방법 1.

[0125] 1.2. 산이 p-톨루엔설폰산 및 옥살산으로부터 선택되는 것인 방법 1.1.

[0126] 1.3 산이 옥살산이고 염은 염 1.57 내지 1.69 중 어느 하나인 것인 방법 1.2.

[0127] 1.4 산이 p-톨루엔설폰산이고 염은 염 1.25 내지 1.56 또는 1.70 내지 1.76 중 어느 하나인 것인 방법 1.2.

[0128] 1.5 단계(a)의 용매가 메탄올, 디메틸설폭시드, 아세톤, 아세토니트릴, 에틸 아세테이트, 톨루엔, 2-부탄온, 벤조니트릴, 시클로헥산, 테트라히드로푸란, 및 디이소프로필 에테르, 또는 이의 혼합물로부터 선택되며, 임의로 물 또는 헥산을 더 포함하는 것인 방법 1, 또는 임의의 1.1 내지 1.4.

[0129] 1.6 용매가 아세톤, 아세토니트릴, 에틸 아세테이트, 톨루엔, 및 2-부탄온, 또는 이의 혼합물로부터 선택되는 것인 방법 1.5.

[0130] 1.7 용매가 아세톤 및 2-부탄온으로부터 선택되는 것인 방법 1.6.

[0131] 1.8 용매가 아세톤이며, 예컨대, 용매는 아세톤으로 구성된 것인 방법 1.7.

[0132] 1.9 화학식 A의 화합물 및 산은 단계(a)에서 약 1:0.9 내지 1:5 몰비, 예컨대, 1:0.9 내지 1:3, 또는 1:0.9 내지 1:1.5, 또는 1:0.9 내지 1:1.2, 또는 1:0.9 내지 1:1.1, 또는 약 1:1의 몰비로 조합된 것인 방법 1 또는 임의의 1.1-1.8.

[0133] 1.10 단계 (a)에서 용매 내의 산 용액을 용매 내의 화합물 A 유리 염기 용액에 첨가하는 것인 방법 1, 또는 임의의 1.1-1.9.

[0134] 1.11 용매 내의 화합물 A 유리 염기의 농도(산의 첨가 전)가 약 0.1 내지 0.3 g/mL, 예컨대, 0.1 내지 0.15 g/mL, 또는 약 0.1 내지 0.11 g/mL인 방법 1.10.

[0135] 1.12 용매 내의 산의 농도(유리 염기 용액에 산을 첨가하기 전)가 약 1M 내지 5M, 예컨대, 2M 내지 3M, 또는 약 2.5M이고, 예를 들어, 상기 산은 p-톨루엔설폰산 일수화물이며 농도는 약 0.3 내지 1 g/mL, 예컨대, 0.37 내지 0.55 g/mL, 또는 약 0.45 g/mL인 방법 1.10 또는 1.11.

[0136] 1.13 단계 (a)가 1 당량의 유리 염기 형태의 화합물 A, 용매, 및 0.95 내지 1.15 당량의 산(예컨대, p-톨루엔설폰산 일수화물), 또는 0.95 내지 1.10 당량, 또는 0.95 내지 1.05 당량, 또는 0.95 내지 1.00 당량, 또는 0.95 내지 0.99 당량으로 구성되는 것인 방법.

[0137] 1.14 모든 용매를 첨가한 후의 화합물 A의 순 농도가 약 0.1 내지 0.3 g/mL, 예컨대, 0.1 내지 0.15 g/mL, 또는 약 0.1 g/mL인 방법 1.13.

[0138] 1.15 단계 (a)가 0℃ 내지 40℃의 온도, 예컨대, 0℃ 내지 30℃, 또는 0℃ 내지 25℃, 또는 0℃ 내지 15℃, 또는 5℃ 내지 20℃, 또는 5℃ 내지 15℃, 또는 10℃ 내지 20℃, 또는 10℃ 내지 15℃, 또는 5℃ 내지 10℃, 또는 이의 조합에서 발생하는 것인 방법 1, 또는 임의의 1.1-1.14.

[0139] 1.16 화합물 A 유리 염기, 산 및 용매를 10℃ 내지 20℃, 또는 10℃ 내지 15℃의 온도에서 조합하고, 조합이 완료된 후 반응물을 5℃ 내지 15℃, 또는 5℃ 내지 10℃, 또는 약 5℃의 온도로 냉각시키는 것인 방법 1.14.

[0140] 1.17 단계 (a)가 12-24시간, 예컨대, 14-20시간 또는 14-16시간 동안 일어나는 것인 방법 1, 또는 임의의 1.1-1.16.

[0141] 1.18 단계 (b)가 여과에 의해 침전된 염 생성물을 단리한 후, 용매(예컨대, 아세톤, 2-부탄온, 메틸 tert-부틸 에테르, 또는 이의 조합)로 세척하는 단계를 포함하는 것인 방법 1, 또는 임의의 1.1-1.17.

[0142] 1.19 여과 및 세척이 0℃ 내지 15℃, 또는 5℃ 내지 15℃, 또는 0℃ 내지 10℃, 또는 5℃ 내지 10℃에서 수행되는 것인 방법 1.18.

[0143] 1.20 염 생성물이 저온 용매(예컨대, 0℃ 내지 15℃ 또는 5℃ 내지 10℃)로 세척되는 것인 방법 1.18 또는 1.19.

[0144] 1.21 세척 용매가 아세톤인 임의의 방법 1.18-1.20.

[0145] 1.22 단계 (b)가 염 생성물을 고온(예컨대, 30-100℃, 또는 40-80℃, 또는 40-60℃, 또는 40-50℃)에서 건조시키는 단계를 더 포함하는 것인 임의의 방법 1.18-1.21.

[0146] 1.23 방법이 5000 ppm 미만의 모든 잔류 용매(예컨대, 아세톤, 메탄올, 아세토니트릴, 메틸 tert-부틸 에테르, 에틸 아세테이트, 헵탄, 톨루엔, 디메틸아세트아미드, 디이소프로필아민, 및 디메틸설폭시드 중 어느 하나 이상), 예컨대, 4000 ppm 미만, 또는 3000 ppm 미만, 또는 2000 ppm 미만, 또는 1000 ppm 미만, 또는 750 ppm 미만, 또는 500 ppm 미만, 또는 250 ppm 미만, 또는 150 ppm 미만, 또는 100 ppm 미만 또는 50 ppm 미만의 모든 잔류 용매를 포함하는 염을 제공하는 것인 방법 1, 또는 임의의 1.1-1.22.

[0147] 1.24 방법이 5000 ppm 미만의 각각의 잔류 용매(예컨대, 아세톤, 메탄올, 아세토니트릴, 메틸 tert-부틸 에테르, 에틸 아세테이트, 헵탄, 톨루엔, 디메틸아세트아미드, 디이소프로필아민, 및 디메틸설폭시드 중 어느 하나 이상), 예컨대, 4000 ppm 미만, 또는 3000 ppm 미만, 또는 2000 ppm 미만, 또는 1000 ppm 미만, 또는 750 ppm 미만, 또는 500 ppm 미만, 또는 250 ppm 미만, 또는 150 ppm 미만, 또는 100 ppm 미만, 또는 50 ppm 미만의 각각의 잔류 용매를 포함하는 염을 제공하는 것인 방법 1, 또는 임의의 1.1-1.23.

[0148] 1.25 방법이 100 ppm 미만의 1-(3-클로로프로폭시)-4-플루오로벤젠, 예컨대, 75 ppm 미만, 또는 50 ppm 미만, 또는 25 ppm 미만, 또는 20 ppm 미만, 또는 15 ppm 미만, 또는 10 ppm 미만을 포함하는 염을 제공하는 것인 방법 1, 또는 임의의 1.1-1.24.

[0149] 1.26 방법이 5 중량% 미만의 물, 예컨대, 4 중량% 미만, 또는 3 중량% 미만, 또는 2 중량% 미만, 또는 1 중량% 미만, 또는 0.9 중량% 미만, 또는 0.8 중량% 미만, 또는 0.7 중량% 미만, 또는 0.6 중량% 미만, 또는 0.5 중량% 미만의 물을 포함하는 염을 제공하는 것인 방법 1, 또는 임의의 1.1-1.25.

[0150] 1.27 방법이 모든 중금속(예컨대, 비소, 카드뮴, 코발트, 납, 니켈, 수은, 바나듐, 리튬, 안티몬, 및/또는 구리)을 250 ppm 미만, 예컨대, 150 ppm 미만, 또는 100 ppm 미만, 또는 50 ppm 미만, 또는 25 ppm 미만, 또는 15 ppm 미만, 또는 10 ppm 미만 포함하는 염을 제공하는 것인 방법 1, 또는 임의의 1.1-1.26.

[0151] 1.28 방법이 임의의 개별 중금속(예컨대, 비소, 카드뮴, 코발트, 납, 니켈, 수은, 바나듐, 리튬, 안티몬, 및/또는 구리)을 50 ppm 미만, 예컨대, 40 ppm 미만, 또는 30 ppm 미만, 또는 25 ppm 미만, 또는 20 ppm 미만, 또는 15 ppm 미만, 또는 10 ppm 미만, 또는 5 ppm 미만, 또는 1 ppm 미만 포함하는 염을 제공하는 것인 방법 1, 또는 임의의 1.1-1.27.

[0152] 1.29 방법이 50 ppm 미만의 구리, 예컨대, 40 ppm 미만, 또는 30 ppm 미만, 또는 25 ppm 미만, 또는 20 ppm 미만, 또는 15 ppm 미만, 또는 10 ppm 미만, 또는 5 ppm 미만, 또는 1 ppm 미만으로 포함하는 염을 제공하는 것인 방법 1.27 또는 1.28.

[0153] 1.30 방법이 50 미크론 미만의 입자 크기를 갖는 염을 제공하며, 예컨대, 상기 염 입자는 50 μm 미만, 또는 40 μm 미만, 또는 30 μm 미만, 또는 20 μm 미만, 또는 10 μm 미만의 D90을 갖는 것인 방법 1, 또는 임의의 1.1-1.29.

[0154] 1.31 방법이 화합물 A의 p-톨루엔설폰산 염, 예컨대 모노토실레이트 염을 제공하는 것인 방법 1, 또는 임의의 1.1-1.30.

[0155] 1.32 염이 백색, 회백색, 담황색, 연황색, 또는 회색 고체(예컨대, 염은 보라색이 아님)로 형성되는 것인 방법 1.31.

[0156] 1.33 방법이 100 ppm 미만의 p-톨루엔설포네이트 알킬 에스테르(예컨대, 메틸, 에틸 및/또는 이소프로필 에스테르), 예컨대 75 ppm 미만, 또는 50 ppm 미만, 또는 40 ppm 미만, 또는 30 ppm 미만, 또는 20 ppm 미만의 p-톨루엔설포네이트 알킬 에스테르를 포함하는 염을 제공하는 것인 방법 1.31 또는 1.32.

[0157] 1.34 방법이 50 ppm 미만의 임의의 p-톨루엔설포네이트 알킬 에스테르(예컨대, 메틸, 에틸 및/또는 이소프로필 에스테르), 예컨대, 40 ppm 미만, 또는 30 ppm 미만, 또는 25 ppm 미만, 또는 20 ppm 미만, 또는 15 ppm 미만, 또는 10 ppm 미만의 임의의 p-톨루엔설포네이트 알킬 에스테르, 예를 들어, 20 ppm 미만의 각각의 p-톨루엔설포네이트 알킬 에스테르를 포함하는 염을 제공하는 것인 방법 1.31, 1.32, 또는 1.33.

[0158] 1.35 단계 (a)의 용매는 아세톤이고, 단계 (b)의 세척 용매는 아세톤인 임의의 방법 1.31-1.34.

[0159] 1.36 단계 (a)에서 유리 염기 형태의 화합물 A는 예컨대, 아세톤 또는 아세톤/메탄올 용액 또는 현탁액으로부터 재결정화된 유리 염기 형태의 재결정화된 화합물 A인 방법 1, 또는 임의의 1.1-1.35.

[0160] 또 다른 양상에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 공결정 2의 제조 방법(방법 2)를 제공한다

[0161] (a) (6bR,10aS)-8-(3-(4-플루오로페녹시)프로필)-6b,7,8,9,10,10a-헥사히드로-1H-피리도[3',4':4,5]피롤로[1,2,3-데]퀴녹살린-2(3H)-온(화합물 A) 유리 염기를 유기 용매(예컨대, 메탄올, 디메틸 설폭시드, 아세톤, 또는 아세토니트릴로부터 선택된 유기 용매, 예컨대, 아세톤 또는 아세토니트릴)와 함께 알라닌, 아스파라긴, 시스테인, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 글루타민, 글리신, 히스티딘, 리신, 트레오닌, 티로신, 및 발린으로부터 선택된 아미노산(예컨대, 알라닌 또는 페닐알라닌)으로부터 임의로 선택된 결정 공형성체와 반응시키

는 단계; 및

[0162] (b) 이와 같이 형성된 공결정을 회수하는 단계, 예컨대 공결정 2 또는 임의의 2.1-2.14를 회수하는 단계.

[0163] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체와 조합 또는 회합하여 활성 성분으로서 염 1, 또는 임의의 염 1.1-1.76, 또는 공결정 2, 또는 임의의 2.1-2.14를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0164] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체와 조합 또는 회합하여 활성 성분으로서 염 1, 또는 임의의 염 1.1-1.76, 또는 공결정 2, 또는 임의의 2.1-2.14를 포함하는 약제학적 조성물을 제공하며, 여기서 염은 주로, 또는 전체적으로 또는 실질적으로 전체적으로 건조한 결정질 형태이다.

[0165] 특정 실시양태에서, 본 발명은 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체와 조합 또는 회합하여, 활성 성분으로서 염 1, 또는 임의의 염 1.1-1.76, 또는 공결정 2 또는 임의의 2.1-2.14를 포함하는 약제학적 조성물을 제공하며, 여기서 조성물은 예컨대, 화합물 A의 연장 방출을 제공하기 위한 주사 가능한 데포 형태이다.

[0166] 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 정제, 캡슐, 캐플릿, 분말, 웨이퍼, 겔, 또는 멸균 주사 용액으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 구강 붕해 정제이다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 예컨대, 근육내 또는 피하 투여를 위한 장기간 작용하는 주사 가능한 조성물이다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 등가 유리 염기의 중량에 의해 측정된 1 내지 60 mg의 화합물 A를 포함한다(예컨대, 경구 섭취 제형의 경우 20-60 mg, 또는 20-40 mg, 또는 40-60 mg; 예컨대, 경구 급속 용해 제형의 경우 1-30 mg, 또는 5-20 mg, 또는 5-15 mg, 또는 1-10 mg).

[0167] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 5-HT_{2A} 수용체, 세로토닌 수송체(SERT), 도파민 D_1/D_2 수용체 신호전달 경로, 및/또는 뮤-오피오이드 수용체가 관여하거나 이에 의해 매개되는 질환 또는 이상 상태, 예컨대, 비만, 불안, 우울증 (예를 들어 불응성 우울증(refractory depression) 및 MDD), 정신병(진행성 파킨슨병에서의 환각 또는 편집 망상과 같은 치매와 연관된 정신병 포함), 조현병(schizophrenia), 수면 장애(특히 조현병 및 기타 정신 및 신경계 질환과 연관된 수면 장애), 성적 장애, 편두통, 두부 통증과 연관된 상태, 사회 공포증, 치매 에서의 초조(예컨대, 알츠하이머병에서의 초조), 자폐증 및 관련 자폐 장애에서의 초조, 위장관 운동성 기능이상과 같은 위장 장애, 및 치매, 예를 들어 알츠하이머병 또는 파킨슨병의 치매; 기분 장애; 및 약물 의존성, 예를 들어, 오피에이트 또는 오피오이드 의존성 및/또는 알코올 의존성, 또는 약물 또는 알코올 의존성(예컨대, 오피에이트 또는 오피오이드 의존성)으로부터의 금단; 또는 폭식 장애; 또는 오피오이드 과다복용; 또는 오피오이드 사용 장애(OUD); 또는 임의로 또한 불안 및/또는 우울증을 앓고 있는 환자에서, 물질 사용 장애 또는 물질 남용 장애(예컨대, 이들 용어는 DSM-V에서 정의된 바와 같음); 또는 강박 장애(OCD: obsessive-compulsive disorder), 강박성 인격 장애(OCPD: obsessive-compulsive personality disorder), 범불안장애, 사회 불안 장애, 공황 장애, 광장 공포증(agoraphobia), 강박성 도박 장애, 강박성 섭식 장애, 신체 추형 장애(body dysmorphic disorder), 건강염려증(hypochondriasis), 병적 그루밍 장애(pathological grooming disorder), 병적도벽(kleptomania), 병적 방화(pyromania), 주의력 결핍-과잉행동 장애(ADHD: attention deficit-hyperactivity disorder), 주의력 결핍 장애(ADD: attention deficit disorder), 충동 조절 장애(impulse control disorder), 및 관련 장애, 및 이의 조합; 또는 통증 장애, 예컨대, 통증과 연관된 상태, 예컨대 두부 통증, 특발성 통증, 신경병증성 통증, 만성 통증(예컨대, 다른 질병에 대하여 24시간 연장 치료가 필요한 환자에서의 예컨대, 중등도 내지 중등의 중증 만성 통증), 섬유 근육통, 치통, 외상성 통증, 또는 만성 피로로부터 선택된 장애의 치료에 사용하기 위한 것으로; 여기서 중추 신경계 질환 또는 장애는 약물 의존성(예를 들어, 오피에이트 또는 오피오이드 의존성(즉, 오피오이드 사용 장애), 코카인 의존성, 암페타민 의존성, 및/또는 알코올 의존성), 또는 약물 또는 알코올 의존성(예컨대, 오피에이트, 오피오이드, 코카인, 또는 암페타민 의존성)으로부터의 금단이고, 상기 환자는 또한 동반이환 예컨대 불안, 우울증 또는 정신병을 앓고 있고/있거나 환자는 또한 오피에이트 또는 오피오이드 과다복용을 앓고 있는 것인 염 1, 또는 임의의 염 1.1-1.76, 또는 공결정 2 또는 임의의 2.1-2.14, 또는 염 1, 또는 임의의 염 1.1-1.76, 또는 공결정 2 또는 임의의 2.1-2.14를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0168] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 5-HT_{2A} 수용체, 세로토닌 수송체(SERT), 도파민 D_1/D_2 수용체 신호전달 경로, 및/또는 뮤-오피오이드 수용체가 관여하거나 또는 이에 의해 매개되는 질환 또는 이상 상태, 예컨대, 비만, 불안, 우울증(예를 들어 불응성 우울증 및 MDD), 정신병(진행성 파킨슨병에서의 환각 또는 편집 망상과 같은 치매와 연관된 정신병 포함), 조현병, 수면 장애(특히 조현병 및 기타 정신 및 신경계 질환과 연관된 수면 장애),

성적 장애, 편두통, 두부 통증과 연관된 상태, 사회 공포증, 치매 에서의 초조(예컨대, 알츠하이머병에서의 초조), 자폐증 및 관련 자폐 장애에서의 초조, 위장관 운동성 기능이상과 같은 위장 장애, 및 치매, 예를 들어 알츠하이머병 또는 파킨슨병의 치매; 기분 장애; 및 약물 의존성, 예를 들어, 오피에이트 또는 오피오이드 의존성 및/또는 알코올 의존성, 또는 약물 또는 알코올 의존성(예컨대, 오피에이트 또는 오피오이드 의존성)으로부터의 금단; 또는 폭식 장애; 또는 오피에이트 또는 오피오이드 과다복용; 또는 오피오이드 사용 장애(OUD), 또는 임의로 또한 불안 및/또는 우울증을 앓고 있는 환자에서, 물질 사용 장애 또는 물질 남용 장애(예컨대, 이들 용어는 DSM-V에서 정의된 바와 같음); 강박 장애 (OCD), 강박성 인격 장애(OCPD), 범불안장애, 사회 불안 장애, 공황 장애, 광장 공포증, 강박성 도박 장애, 강박성 섭식 장애, 신체 추형 장애, 건강염려증, 병적 그루밍 장애, 병적도벽, 병적 방화, 주의력 결핍-과잉행동 장애(ADHD), 주의력 결핍 장애(ADD), 충동 조절 장애, 및 관련 장애, 및 이의 조합; 또는 통증 장애, 예컨대, 통증과 연관된 상태, 예컨대 두부 통증, 특발성 통증, 신경병증성 통증, 만성 통증(예를 들어, 다른 질병에 대하여 24시간 연장 치료가 필요한 환자에서의 예컨대 중등도 내지 중등의 중증 만성 통증), 섬유 근육통, 치통, 외상성 통증, 또는 만성 피로로부터 선택된 장애를 앓고 있는 인간의 예방 또는 치료 방법을 제공하며; 또는 여기서 중추 신경계 질환 또는 장애는 약물 의존성(예를 들어, 오피에이트 또는 오피오이드 의존성(즉, 오피오이드 사용 장애), 코카인 의존성, 암페타민 의존성, 및/또는 알코올 의존성), 또는 약물 또는 알코올 의존성(예컨대, 오피에이트, 오피오이드, 코카인, 또는 암페타민 의존성)으로부터의 금단이고, 상기 환자는 또한 동반이환, 예컨대 불안, 우울증 또는 정신병을 앓고 있고/있거나 환자는 또한 오피에이트 또는 오피오이드 과다복용을 앓고 있으며; 상기 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 치료적 유효량의 염 1, 또는 임의의 염 1.1-1.76, 또는 공결정 2 또는 임의의 2.1-2.14를 투여하는 것을 포함한다.

[0169] 상기 방법 및 용도의 일부 실시양태에서, 환자는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor), 예컨대 시탈로프람, 에스시탈로프람, 플루옥세틴, 플루복사민, 파록세틴, 및 세르트랄린을 사용한 치료; 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI: serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor), 예컨대 벤라팍신, 시부트라민, 둘록세틴, 아토목세틴, 데스벤라팍신, 밀나시프란, 및 레보밀나시프란을 사용한 치료; 항정신병 약제, 예컨대 클로미프라민, 리스페리돈, 퀘티아핀 및 올란자핀을 사용한 치료; 비마약성 진통제 및/또는 오피에이트 및 오피오이드 약물을 사용한 치료 중 하나 이상으로부터 오는 부작용에 반응하지 않거나 내성을 가질 수 없으며, 또는 오피에이트 약물의 사용은 예컨대, 모르핀, 코데인, 테바인, 오리파빈, 모르핀 디프로피오네이트, 모르핀 디니코티네이트, 디히드로코데인, 부프레노르핀, 에토르핀, 히드로코돈, 히드로모르폰, 옥시코돈, 옥시모르폰, 펜타닐, 알파-메틸펜타닐, 알펜타닐, 트레판티닐, 브리펜타닐, 레미펜타닐, 옥펜타닐, 수펜타닐, 카르펜타닐, 메페리딘, 프로딘, 프로메돌, 프로폭시펜, 덱스트로프로폭시펜, 메타돈, 디페녹실레이트, 데조신, 펜타조신, 페나조신, 부토르파놀, 날부핀, 레보르파놀, 레보메토르판, 트라마돌, 타펜타돌, 및 아닐레리딘, 또는 이의 임의의 조합을 포함하는 오피에이트 및 오피오이드 약물과 같은 예를 들어 이전의 물질 남용 또는 물질 남용의 높은 가능성으로 인해 상기 환자에서 사용이 금지된다.

[0170] 선행 방법 및 용도의 일부 실시양태에서, 환자는 위장 장애 및/또는 폐 질환을 앓고 있다. 기존의 오피오이드 진통제는 위장 장애(메스꺼움, 구토, 및 변비 포함) 및 호흡 억제라는 두 가지 주요 부작용이 있다. 장기간 통증 치료를 위해 오피오이드를 복용하는 환자의 90 내지 95%는 심각한 변비가 발생하여 완하제 및/또는 관장제의 장기간 사용이 필요하다. 모르핀, 옥시코돈, 히드로모르폰과 같은 더 강력한 오피오이드는 다른 오피오이드보다 더 심한 변비를 일으킨다. 호흡 억제는 특히 환자가 처방된 오피오이드 진통제를 기타 합법적이거나 불법적인 호흡 억제제(알코올 포함)와 조합한 경우 (의도적으로 또는 부주의로) 사망 위험을 초래하기 때문에 오피오이드 치료의 가장 심각한 부작용이다. 따라서 통증 치료, 특히 만성 통증 치료가 필요한 환자는 기존 위장 또는 폐 질환을 앓고 있는 경우 특히 부작용의 위험이 있다. 기존의 오피오이드 진통제와는 달리, 본 발명의 화합물(예컨대, 염 1 또는 임의의 염 1.1-1.76, 또는 공결정 2 또는 임의의 2.1-2.14)은 유의미한 위장 부작용 및 유의미한 호흡 억제 없이 진통 완화를 제공한다. 그러므로 이러한 화합물은 이러한 기존의 GI 및 폐 질환이 있는 통증 치료가 필요한 환자에게 개선된 안전성 및 효능을 제공할 것이다. 추가의 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 전통적인 오피에이트제와 조합되어 전통적인 오피에이트제에 대한 용량 절약 효과(및 동시에 부작용의 위험을 감소시킴)를 갖는 개선된 통증 제어를 제공할 수 있다.

[0171] 이는 상기 기술된 방법 및 용도의 일부 실시양태에서, 환자는 기존 또는 동반 이환 위장 장애 및/또는 폐 질환을 앓고 있으며, 예를 들어, 상기 기존 또는 동반이환 장애는 과민성 대장 증후군, 골반저 장애(pelvic floor disorder), 게실염, 염증성 장 질환, 결장 또는 결장직장 암, 셀리악병(celiac disease), 비셀리악 글루텐 과민증(non-celiac gluten sensitivity), 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD: chronic obstructive pulmonary disease), 호흡곤란, 폐렴, 울혈성 심부전, 간질성 폐 질환(interstitial lung disease), 기흉(pneumothorax), 기관지염, 폐색전증(pulmonary embolism), 및 외상성 흉부 손상(예컨대, 흉골 또는 늑골 골절, 늑간근의 타박상

(bruised intercostal muscle))으로 구성된 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 중추 신경계 장애는 통증 장애, 예컨대, 통증과 연관된 상태 예컨대 두부 통증, 특발성 통증, 신경병증성 통증, 만성 통증(예를 들어, 다른 질병에 대하여 24시간 연장 치료가 필요한 환자에서 예컨대 중등도 내지 중등의 중증 만성 통증), 섬유근육통, 치통, 외상성 통증, 또는 만성 피로이다. 일부 실시양태에서, 중추 신경계 장애는 오피오이드 사용 장애, 오피에이트 또는 오피오이드 금단, 또는 오피에이트 또는 오피오이드 의존성이며, 상기 방법은 금단 유발 증상(예를 들어, 위장 증상 예컨대 설사, 불안, 우울증, 통증, 수면 장애, 또는 임의의 이의 조합)으로부터 완화를 제공한다.

[0172] 이전 방법 및 용도의 일부 실시양태에서, 상기 방법은 또 다른 오피에이트 또는 오피오이드 제제의 동시 투여, 예컨대, 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 투여하는 것을 더 포함하며, 예를 들어 여기서 추가의 오피에이트 또는 오피오이드 제제는 모르핀, 코데인, 테바인, 오리파빈, 모르핀 디프로피오네이트, 모르핀 디니코티네이트, 디히드로코데인, 부프레노르핀, 에토르핀, 히드로코돈, 히드로모르폰, 옥시코돈, 옥시모르폰, 펜타닐, 알파-메틸펜타닐, 알펜타닐, 트레판티닐, 브리펜타닐, 레미펜타닐, 옥펜타닐, 수펜타닐, 카르펜타닐, 메페리딘, 프로딘, 프로메돌, 프로폭시펜, 덱스트로프로폭시펜, 메타돈, 디페녹실레이트, 데조신, 펜타조신, 페나조신, 부토르파놀, 날부핀, 레보르파놀, 레보메토르판, 트라마돌, 타펜타돌, 및 아닐레리딘, 또는 임의의 이의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다. 또한, 이전 방법 및 용도의 일부 실시양태에서, 상기 방법은 전술한 것으로부터 선택되고 뮤-오피오이드, 카파-오피오이드, 델타-오피오이드, 및/또는 노시셉틴/오르파닌 수용체, 예컨대, 날록손, 날트렉손, 날메펜, 메타돈, 날로핀, 레발로판, 사미도르판, 날로데인, 사이프로딤, 또는 노르비날토르피민으로부터 선택된 완전 오피에이트 길항제와 같은 오피오이드 수용체 길항제 또는 역 작용제의 작용제 또는 부분 작용제, 또는 역 작용제 또는 길항제로부터 더 선택된 하나 이상의 치료제의 동시 투여를 더 포함한다.

[0173] 화합물 A 및 이와 유사한 화합물 및 이에 유용한 합성 중간체의 제조 절차는 당업자에게 공지되어 있으며, 예를 들어, US 특허 10,245,260, 10,799,500, 10,961,245, 10,906,906; WO 2020/131895, 및 WO 2020/131911에서 찾을 수 있고, 이들 각각의 내용은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0174] **실시예**

[0175] 하기 장비 및 방법이 예시된 염 형태를 단리하고 특성화하기 위해 사용된다:

[0176] **X선 분말 회절(XRPD)**: X선 분말 회절 연구는 브래그-브렌타노(Bragg-Brentano) 구성의 브루커(Bruker) AXS D2 PHASER, 장비 #1549를 사용하여 수행된다. 장비는 30 kV, 10 mA에서 Cu 애노드; 샘플 스테이지 표준 회전; Kβ-필터(0.5% Ni)에 의한 단색화를 사용한다. 슬릿: 고정 발산 슬릿 1.0 mm(=0.61°), 1차 축 솔러(Soller) 슬릿 2.5°, 2차 축 솔러 슬릿 2.5°. 검출기: 수신 슬릿 5° 검출기 개구를 갖는 선형 검출기 LYNXEYE. 표준 샘플 홀더((510) 실리콘 웨이퍼에서 0.1 mm 캐비티)는 배경 신호에 대한 최소 기여를 갖는다. 측정 조건: 스캔 범위 5-45° 2Θ, 샘플 회전 5 rpm, 0.5s/단계, 0.010°/단계, 3.0 mm 검출기 슬릿; 그리고 모든 측정 조건은 기기 제어 파일에 기록된다. 데이터 수집에 사용된 소프트웨어는 Diffrac.Commander v4.6이다. 데이터 분석은 Diffrac.Eva v4.1.1 소프트웨어를 사용하여 수행된다. 배경 교정 또는 평탄화는 패턴에 적용되지 않는다.

[0177] **동시 열중량 분석(TGA) 및 시차 주사 열량측정법(TGA/DSC) 분석:** TGA/DSC 연구는 40 μl의 천공된 알루미늄 도가니를 사용하여 34-포지션 오토샘플러가 장착된 메틀러 톨레도(Mettler Toledo) TGA/DSC1 STARe 시스템을 사용하여 수행한다. 전형적으로 5-10 mg의 샘플을 도가니에 넣고 20℃에서 5분 동안 유지한 후, 20℃에서 350℃까지 10℃/min으로 가열한다. 40 ml/min의 질소 퍼지가 샘플 위에서 유지된다. 기기 제어 및 데이터 분석에 사용된 소프트웨어는 STARe v15.00이다. 서모그램에 교정은 적용되지 않는다.

[0178] **별도의 시차 주사 열량 측정법 분석(DSC)**: DSC 연구는 40 μl의 개방형 알루미늄 표준 팬을 사용하여 카메라가 있는 메틀러 톨레도 HP DSC1을 사용하여 수행한다. 샘플은 1 bar의 질소 하에 25℃에서 350℃까지 4℃/min으로 가열한다.

[0179] **별도의 열중량(TG) 분석**: TGA는 40 μl의 개방형 알루미늄 표준 팬을 사용하여 메틀러 톨레도 TGA/SDTA851e를 사용하여 수행한다. 샘플은 1 bar의 질소 하에 25℃에서 350℃까지 4℃/min으로 가열한다.

[0180] **푸리에 변환 적외선 분광법(FT-IR)**: FT-IR 연구는 서모 사이엔티픽 니콜렛(Thermo Scientific Nicolet) iS50, 장비 # 2357을 사용하여 수행한다. 감쇠 전 반사(ATR: attenuated total reflectance) 기법은 KBr의 빔 스플리터와 함께 사용된다. 400 cm^{-1} 에서 4000 cm^{-1}까지 4,000의 해상도로 스캔 수는 16이다. 소프트웨어 OMNIC 버전 9.2는 데이터 수집 및 평가에 사용된다.

[0181] **고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)**: 고성능 액체 크로마토그래피 분석은 CSH C18 컬럼(50 mm x 2.1 mm; 1.7 μm 입자 크기), 탈기 장치, 펌프, 오토샘플러, 서모스탯(thermostat), 및 230 nm에서 작동하는 DAD 유형 검출기를 포함하는 애질런트(Agilent) 1290 시스템에서 수행된다. 컬럼은 35℃에서 1mL/min의 유속으로 하기와 같이 12분 동안 실행된다: A/B 98:2에서 75:25까지 2분 구배; A/B 75:25에서 50:50까지 6분 구배; A/B 50:50에서 10:90까지 2분 구배; A/B 98:2에서 2분. *이동상 A*: 0.1% 포름산을 함유한 Milli-Q 물; 이동상 B: 0.1% 포름산을 함유한 아세토니트릴. 샘플 희석제는 50/50 메탄올/아세토니트릴이며 주입량은 2.0 μl이다.

[0182] **양성자 핵 자기 공명(NMR)**: 샘플을 DMSO-d6 용매에서 준비하고, 스펙트럼은 실온, 및 399.9MHz의 주파수에서, 6398 Hz의 스윕 폭, 및 20 Hz의 스핀으로 애질런트 Inova400 상에서 수집한다.

[0183] (6bR,10aS)-8-(3-(4-플루오로페녹시)프로필)-6b,7,8,9,10,10a-헥사히드로-1H-피리도[3',4':4,5]피롤로[1,2,3-데]퀴녹살린-2(3H)-온(화합물 A)을 WO 2020/131895에서 기술된 바와 같이 합성 및 재결정하였다. 화합물 A는 145℃의 피크 온도에서 용융 현상이 있는 갈색 결정질 분말이다. 이 화합물은 20 μm 미만의 응집된 블록으로 존재하며 약간 흡습성이 있다. 화합물은 DMSO에서만 자유롭게 용해된다. 이는 에틸 살리실레이트와 아니솔에 난용성이다. 이는 2-부탄올, 메탄올, 물, 에틸 아세테이트, 헵탄, 및 시클로헥산에서 더 난용성이다(< 11 mg/mL).

[0184] **실시예 1: 초기 염 스크리닝**

[0185] 제1 초기 염 스크리닝은 6종의 상이한 용매(메탄올, DMSO, 아세톤, 아세토니트릴, 에틸 아세테이트, 톨루엔) 및 14종의 상이한 산을 사용하여 수행한다. 각각의 실험은 2종의 산(염산 및 황산)이 1:1 및 1:3 몰비 둘 모두에서 시험되는 것을 제외하고는 30 mg의 유리 염기와 800 μL의 용매를 사용하여 화합물 A 유리 염기 대 산의 1:1 몰비에서 수행한다. 슬러리 실험, 냉각 결정화, 반용매, 진탕 슬러리 실험을 포함하는 염 스크리닝은 프리슬레이트(Freeslate) CM2 장비에서 수행한다.

[0186] 30 mg의 화합물 A 유리 염기를 마스터 플레이트 및 진탕 슬러리 플레이트(둘 모두 96 웰 플레이트 형식)의 각각의 웰에 분배한다. 고체 산을 첨가한 후 용매를 첨가하거나, 용매를 먼저 첨가한 후 액체 산을 첨가하였다. 그 후 마스터 플레이트를 50℃로 가열하고, 이 온도에서 2시간 동안 평형을 유지한다. 각 웰에는 교반 막대가 장착되어 있다(교반 속도는 500 rpm이다). 2시간 후, 잔류물을 여과하고 여액을 냉각 결정화 플레이트 또는 침전 플레이트로 옮긴다.

[0187] 냉각 결정화 플레이트는 역 입방 속도를 사용하여 50℃에서 10℃까지 8시간에 걸쳐 천천히 냉각시킨다. 침전 플레이트는 반용매(스크리닝 용매와의 혼화성에 따라 다름)로서 물 또는 헵탄(300 μl)으로 충전한다. 진탕 슬러리 플레이트는 실온에서 24시간 동안 진탕한다. 수득된 모든 고체는 XRPD를 특징으로 한다.

[0188] 산, 용매, 및 방법의 384가지 조합을 시험한다. 대다수는 고체 형성이 없거나 비정질 고체 또는 화합물 A 유리 염기 또는 산으로 확인된 고체를 생성한다. 31가지 반응 조건은 화합물 A 유리 염기도 아니고 산도 아닌 결정질 고체를 생성하며, 이들 31 가지 고체의 XRPD는 20가지 뚜렷한 패턴을 나타낸다.

[0189] 이들 추정 염 결정 패턴은 염산, p-톨루엔설폰산, L-타르타르산, L-아스코르브산, 푸마르산, 황산, 아세트산, 숙신산, L-말산, 글루탐산, 및 시트르산을 사용하여 수득된다. 인산, 벤조산, 또는 말레산을 사용한 실험에서는 XRPD 패턴이 얻어지지 않는다. 성공적인 결정화는 대부분 아세톤, 아세토니트릴, 에틸 아세테이트, 또는 톨루엔 용매를 사용해서만 이루어진다. 대부분의 긍정적인 결과는 슬러리 또는 진탕 슬러리 방법(shake slurry method)을 사용하여 얻어진다.

[0190] 성공적인 실험은 특성화 및 염 확인을 위한 충분한 물질을 확보하기 위해 다소 더 큰 스케일(50 mg)로 반복하였다. 예기치 않게, 염산, p-톨루엔설폰산, L-타르타르산 및 L-아스코르브산만이 더 큰 스케일에서 XRPD 결정질 염 생성물을 생성하였으며, 그 결과는 사용된 용매 및 방법에 따라 달라졌다.

[0191]

용매	산	비	방법	외관	XRPD
톨루엔	HCl(IPA)	1:3	슬러리	보라색 고체	결정질
DMSO	황산	1:3	슬러리	보라색 용액	비정질
아세톤	p-톨루엔설폰산	1:1	슬러리	갈색 점착성 고체	결정질
아세토니트릴	p-톨루엔설폰산	1:1	슬러리	보라색 고체	비정질
에틸 아세테이트	p-톨루엔설폰산	1:1	슬러리	보라색 고체	결정질
톨루엔	p-톨루엔설폰산	1:1	슬러리	보라색 고체	결정질
아세톤	숙신산	1:1	슬러리	갈색 점착성 고체	비정질
아세토니트릴	숙신산	1:1	슬러리	갈색 점착성 고체	비정질
에틸 아세테이트	숙신산	1:1	슬러리	갈색 점착성 고체	비정질
아세토니트릴	L-타르타르산	1:1	슬러리	갈색 점착성 고체	비정질
에틸 아세테이트	L-타르타르산	1:1	슬러리	갈색 고체(낮은 수율)	결정질
아세톤	L-아스코르브산	1:1	슬러리	갈색 점착성 고체	N/A
에틸 아세테이트	L-아스코르브산	1:1	슬러리	갈색 고체	결정질
아세톤	푸마르산	1:1	슬러리	갈색 용액	N/A
아세톤	숙신산	1:1	냉각	갈색 고체	비정질
Tol/헵탄	황산	1:3	침전	침전 없음	N/A
Tol/헵탄	아세트산	1:1	침전	오일	N/A
Ace/물	L-말산	1:1	침전	침전 없음	N/A
Tol/헵탄	L-말산	1:1	침전	갈색 고체	유리 염기
메탄올	HCl(IPA)	1:1	진탕	보라색 용액	비정질
아세톤	HCl(IPA)	1:3	진탕	갈색 고체	결정질
아세토니트릴	HCl(IPA)	1:3	진탕	보라색 고체	결정질
아세톤	p-톨루엔설폰산	1:1	진탕	갈색 점착성 고체	N/A
아세토니트릴	p-톨루엔설폰산	1:1	진탕	보라색 고체	비정질
에틸 아세테이트	p-톨루엔설폰산	1:1	진탕	보라색 고체	결정질
에틸 아세테이트	숙신산	1:1	진탕	갈색 점착성 고체	불량한 결정질
메탄올	L-아스코르브산	1:1	진탕	갈색 고체	N/A
아세톤	L-아스코르브산	1:1	진탕	갈색 고체	불량한 결정질
DMSO	L-말산	1:1	진탕	갈색 용액	N/A
아세톤	글루탐산	1:1	진탕	황백색 고체	산
메탄올	시트르산	1:1	진탕	갈색 고체	비정질
DMSO	시트르산	1:1	진탕	갈색 용액	N/A

[0192] (슬러리: 50℃ 슬러리 방법; 냉각: 냉각 결정화 방법; 침전: 침전 방법; 진탕: 진탕 슬러리 방법).

[0193] 두 번째, 세 번째 및 네 번째 초기 염 스크리닝 실험은 동일한 용매 및 다양한 세트의 산으로 수행된다(총 768개의 부가 반응 조건에 대해 44종의 부가 산이 시험된다). 몇 가지 새로운 결정질 XRPD 패턴을 초기 스크리닝 스케일(30 mg)에서 얻고, 성공적인 결과는 생성물의 추가 특성화를 위해 50 mg에서 반복한다. 더 큰 스케일에서, 갈락테르산, 옥살산, 티오시안산, 오로트산, 및 겐티스산만이 결정질 염을 생성한다. 그러나 ^{1}H-NMR 분석은 화합물 A의 염으로서 결정질 고체를 확인할 수 없었다.

[0194] **실시예 2: 추가의 염 스크리닝 개발**

[0195] 추가 실험은 실시예 1의 성공적인 산/용매/방법 조건의 일부를 사용하여 용매 용량 및/또는 물질 농도를 변화시키고/거나 화합물 A 유리 염기 대 산의 몰비(1:1.2, 1:1.5 또는 1:2)를 변화시켜 수행하였다. 일부 실험은 1H-NMR, DSC/TGA 및/또는 FTIR을 비롯한 추가 분석을 포함하는 결과 확인을 위해 500 mg 스케일에서 더 반복한다.

[0196] 히드로클로라이드 결정은 NMR에 의해 분해를 나타내는 것으로 밝혀졌다. 확인된 화합물 A 결정질 염은 p-톨루엔설폰산(에틸 아세테이트 또는 톨루엔 용매를 사용한 1:1, 1:1.5 또는 1:2 몰비), L-아스코르브산(에틸 아세테이트 또는 아세톤 용매를 사용한 1:1 또는 1:2 몰비), L-타르타르산(에틸 아세테이트 용매를 사용한 1:1.5 또는 1:3 몰비), 숙신산(에틸 아세테이트 용매를 사용한 1:2 몰비)에서 관찰한다. 500 mg 스케일에서, L-타르타르산 및 L-아스코르브산은 1:2 몰비의 유리 염기 대 산(각각 에틸 아세테이트 또는 아세톤 용매)을 사용하여 결정질 염을 확실하게 생성한다.

[0197] 부가적인 실험 세트는 실온 슬러리 방법을 사용하여 8종의 산(아세트산, 시트르산, 푸마르산, L-아스코르브산, L-아스파르트산, L-말산, L-타르타르산, 숙신산) 및 6종의 용매(톨루엔, 메탄올, 2-부탄온, 벤조니트릴, 시클로헥산, 디이소프로필 에테르) 세트를 사용하여 수행한다. 푸마르산/메탄올, L-말산/메탄올, 및 L-타르타르산/시클로헥산에 대해서만 긍정적인 결과가 얻어졌다. 푸마레이트는 갈색 분말이고, 말레에이트는 암갈색의 점착성 고체이며, 타르트레이트는 담갈색 분말이다. 푸마르산, 아스코르브산, 및 타르타르산을 사용한 더 큰 스케일의 추가 실험은 타르타르산에 대해서만 신뢰할 수 있는 염 결정을 생성하며 에틸 아세테이트 용매를 사용하여 최상의 결과를 얻었다.

[0198] 그 후, 추가 스크리닝 실험은 타르타르산, 아스코르브산, 푸마르산, 말산, 염산, p-톨루엔설폰산, 옥살산, 및 벤젠설폰산을 사용하여, 추가 용매(아세토니트릴, 에틸 아세테이트, 프로피오니트릴, 벤조니트릴, 아니솔, 부틸 아세테이트, 에틸 포르메이트, 테트라히드로푸란, 시클로펜틸 메틸 에테르, 디-부틸 에테르, 아세톤, 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올, 2-부탄올, 2-부탄온, DMSO, 톨루엔)에서 수행한다. 이들 각각의 실험은 1.5 당량의 산과 300 μL의 용매를 사용하여 50 mg 스케일로 수행한다. 하기의 긍정적인 결과를 얻는다:

카운터 이온	용매	실험	외관	XRPD
타르타르산	에틸 포르메이트	슬러리 50℃	갈색 점착성	결정질
아스코르브 산	아세톤	슬러리 50℃	암갈색 점착성	결정질
말산	톨루엔	슬러리 50℃	갈색 고체	결정질
p-톨루엔설폰산	아세톤	슬러리 50℃	갈색 분말	결정질
p-톨루엔설폰산	에틸 아세테이트	슬러리 50℃	보라색 분말	결정질
p-톨루엔설폰산	2-부탄온	슬러리 50℃	갈색 분말	결정질
p-톨루엔설폰산	아세톤	슬러리 RT	갈색 분말	결정질
p-톨루엔설폰산	아세토니트릴	슬러리 RT	보라색 점착성 고체	결정질
옥살산	아세톤	슬러리 50℃	녹색 분말	결정질
옥살산	아세토니트릴	슬러리 50℃	보라색 분말	결정질
옥살산	에틸 아세테이트	슬러리 50℃	보라색 분말	결정질
옥살산	톨루엔	슬러리 50℃	갈색 분말	결정질
옥살산	2-부탄온	슬러리 50℃	녹색 분말	결정질
옥살산	THF	슬러리 50℃	보라색 분말	결정질
옥살산	에틸 포르메이트	슬러리 50℃	보라색 점착성 고체	결정질

[0199]

[0200] 추가 실험은 p-톨루엔설폰산 및 옥살산을 사용하여 1.2 mL의 용매와 함께 200 mg 스케일로 수행한다. 성공적인 결과는 p-톨루엔설폰산인 경우 아세톤, 2-부탄온을 사용하고, 옥살산인 경우 아세톤, 아세토니트릴, 에틸 아세테이트, 톨루엔 또는 2-부탄온을 사용하여 얻는다.

[0201] 마지막으로, 이들 실험을 500 mg 스케일로 반복하여 하기의 결과를 얻는다.

Exp	카운터 이온	용매	실험	외관	XRPD
2-A	p-톨루엔설폰산	2-부탄온	슬러리 50℃	갈색 분말	결정질
2B	p-톨루엔설폰산	아세톤	슬러리 RT	갈색 분말	결정질
2-C	옥살산	아세톤	슬러리 50℃	녹색 점토	결정질
2-D	옥살산	아세토니트릴	슬러리 50℃	보라색 분말	결정질
2-E	옥살산	에틸 아세테이트	슬러리 50℃	보라색 분말	결정질
2-F	옥살산	2-부탄온	슬러리 50℃	녹색 점토	결정질
2-G	옥살산	THF	슬러리 50℃	보라색 점토	결정질

[0202]

[0203] XRPD 오버레이는 동일한 p-톨루엔설폰산 염 다형체가 2-부탄온 및 아세톤 용매 둘 모두를 사용하여 형성됨을 입증한다. 실험 2-A 및 2-B에서 관찰된 XRPD 패턴은 도 1(실시예 3으로부터)에 나타낸 것과 동일하다. ^{1}H-NMR 스펙트럼도 또한 실질적으로 동일하며 1:1 유리 염기/산 염의 형성을 입증한다. LCMS는 염 2-A의 경우 약 92%, 염 2-B의 경우 88%의 순도를 나타낸다. FTIR 스펙트럼도 또한 두 생성물 모두에서 실질적으로 동일하며 염 형성과 일치한다.

[0204] TGA/DSC는 두 개의 p-톨루엔설폰산 염 결정이 피크 형상과 시작 온도가 약간 상이하지만 유사한 현상을 나타내는 서모그램을 갖는 것임을 나타낸다. 이는 결정 구조에서 용매 포획의 차이를 나타내는 것일 수 있다. p-톨루엔설폰산 염 결정 2-B(상부) 및 2-A(하부)에 대한 TGA/DSC 서모그램의 오버레이를 도 2에 나타낸다.

[0205] XRPD 오버레이는 시험된 각각의 용매(실험 2-C 내지 2-G)를 사용하여 동일한 옥살산 염 다형체가 형성됨을 입증한다. 실험 2-E 및 2-F의 생성물을 추가 분석을 위해 선택한다. ^{1}H-NMR 스펙트럼은 생성물 2-E 및 2-F가 실질적으로 동일함을 나타내고 1:1 유리 염기/산 염의 형성을 입증한다. LCMS는 염 2-E의 경우 약 88%, 염 2-F의 경우 84%의 순도를 나타낸다. FTIR 스펙트럼도 또한 두 생성물 모두에서 실질적으로 동일하며 염 형성과 일치한다.

[0206] 실험 2-E에 대한 XRPD 패턴을 도 7에 나타낸다. 도 7의 XRPD 피크 목록은 하기에 나타낸다:

인덱스	각도 (° 2 세타)	d 값 (Å)	상대 강도 (%)
1	12.046	7.34112	11.90
2	13.515	6.54647	41.20
3	14.101	6.27577	15.00
4	15.696	5.64131	45.40
5	17.203	5.1504	10.20
6	17.713	5.00338	22.40
7	18.222	4.86465	36.70
8	19.833	4.47306	100.00
9	20.955	4.23597	65.00
10	22.045	4.02886	25.70
11	23.2	3.83081	22.10
12	23.324	3.81074	24.30
13	24.101	3.68958	38.30
14	26.153	3.40457	7.10
15	28.074	3.17583	19.10
16	29.069	3.06939	15.90

[0207]

[0208] TGA/DSC는 두 개의 옥살산 염 결정 2-E 및 2-F가 피크 형상 및 시작 온도가 약간 상이하지한 유사한 현상을 나

타내는 서모그램을 갖는 것임을 나타낸다. 이는 결정 구조에서 용매 포획의 차이를 나타내는 것일 수 있다. 옥살산 염 결정 2-F(상부) 및 2-E(하부)에 대한 TGA/DSC 서모그램의 오버레이를 도 8에 나타낸다. 160℃ 내지 240℃(~25 중량%)의 온도 범위에서 관찰된 질량 손실은 옥살레이트염의 분해일 수 있다.

[0209] 이들 결과는 화합물 A p-톨루엔설폰산 및 옥살레이트 결정 염 생성의 재현성을 입증한다.

[0210] 토실레이트 염은 옥살레이트 염(물에서 0.2-0.3 mg/mL)에 비해 개선된 용해도(물에서 1.2-1.7 mg/mL)를 나타낸다.

[0211] **실시예 3: 톨루엔설포네이트 염 스케일 업**

[0212] 유리 염기 형태의 (6bR,10aS)-8-(3-(4-플루오로페녹시)프로필)-6b,7,8,9,10,10a-헥사히드로-1H-피리도[3',4':4,5]피롤로[1,2,3-데]퀴녹살린-2(3H)-온(1.88 g)을 20 mL 바이알에 첨가한다. 11 mL의 2-부탄온을 첨가하고, 반응 혼합물을 50℃로 가열하여 갈색 현탁액을 형성한다. 고체 톨루엔설폰산(1.5 eq)을 첨가하고 혼합물은 곧 균일한 갈색 용액이 된다. 50℃에서 교반하면서, 생성물의 결정화가 천천히 시작된다. 약 1시간 동안 교반한 후, 열을 제거하고 반응 혼합물은 (밤새) 교반하면서 실온으로 냉각시킨다. 갈색 현탁액을 수득한다. 혼합물을 여과하고 진공하에 2-부탄온으로 세척하여 1.7 g의 회백색 내지 갈색 분말을 수득한다(약 62% 수율). 분말은 실온에서 서서히 보라색으로 변한다. XRPD 패턴을 도 1에 나타낸다. XRPD 분석은 양호한 결정질 물질의 특징인 샤프한 피크를 나타내지만 일부 비정질 배경이 존재한다. ^{1}H-NMR은 모노토실레이트염(톨릴 양성자 대 유리 염기 양성자의 1:1 몰 비)과 일치한다. 도 1의 XRPD 피크 목록을 하기에 나타낸다:

인덱스	각도 (° 2 세타)	d 값 (Å)	상대 강도 (%)
1	5.877	15.02674	7.20
2	8.627	10.24128	1.50
3	11.437	7.73074	4.20
4	13.545	6.53209	10.80
5	14.933	5.92793	89.70
6	16.975	5.21919	63.00
7	19.371	4.5787	100.00
8	19.957	4.44545	30.60
9	20.94	4.23896	24.20
10	22.592	3.93251	18.80
11	23.807	3.7346	9.90
12	24.567	3.62067	44.00
13	25.342	3.51164	15.90
14	25.606	3.47614	16.90
15	25.944	3.4316	11.70
16	27.532	3.23719	11.70
17	28.041	3.17951	1.80
18	28.968	3.07987	3.60
19	29.943	2.98173	6.00
20	32.527	2.75052	4.60
21	33.612	2.66415	2.80
22	36.548	2.45664	3.60
23	36.588	2.45405	4.30
24	36.615	2.45229	3.80

[0213]

[0214] 생성물의 TGA/DSC 서모그램을 도 3에 나타낸다. TGA/DSC는 29℃ 내지 198℃의 온도 범위에서 약 3.7 중량%의 점

진적인 질량 손실을 나타낸다. 탈용매화 현상은 약 84℃의 피크 온도에서 관찰되고, 용융 현상은 약 180℃의 피크 온도에서 관찰된다.

[0215] **실시예 4: 공결정 스크린**

[0216] 공결정화는 공형성체로서 아미노산을 사용하여 수행된다. 18종의 아미노산과 4종의 용매(메탄올, DMSO, 아세톤, 아세토니트릴)를 연구한다. 물 중의 화합물 A 유리 염기의 포화 용액과 물 중의 공형성체의 포화 용액을 제조하고 함께 혼합한다. 최대 농도는 40 mg/mL로 설정한다. 포화 용액을 1:1 비(부피 기준)로 혼합하고 조합된 용액을 약 16시간 동안 50℃에서 진탕한다. 임의의 수득된 고체는 XRPD로 분석하였다. XRPD가 새로운 패턴을 나타내는 경우 고체는 또한 FT-IR을 특징으로 한다.

[0217] 초기 결과는 72개의 실험 중 24개에서 새로운 결정질 고체의 형성(XRPD에 의해)을 나타낸다. 결정질 고체는 DMSO, 아세톤, 또는 아세토니트릴을 용매로 사용한 실험에서만 수득된다. 수득된 고체에 대한 FTIR 분석은 8개의 실험에서 공결정 형성이 나타나지 않고, 12개의 실험에서 공결정 형성이 나타나며, 나머지 4개의 실험에서는 불명확한 결과를 나타낸다. 결과는 시스테인, 메티오닌, 페닐알라닌, 세린, 알라닌, 히스티딘, 글리신, 및 발린을 사용하여 형성된 공결정을 시사한다. 리신 및 트레오닌에 대해서도 의심스러운 결과가 얻어졌다.

[0218] 긍정적이고 의심스러운 공결정 실험을 100 mg 스케일에서 반복한다. DMSO, 아세톤, 및 아세토 니트릴 중 화합물 A 유리 염기의 포화 용액을 제조하고(최대 농도 40 mg/mL), 매질로서 물을 사용하여 공형성체의 포화 용액도 또한 제조한다 (최대 농도 40 mg/mL). 1.5 mL의 포화 화합물 A 용액 및 1.5 mL의 포화 공형성체 용액을 함께 혼합하고, 50℃에서 24시간 동안 진탕한다.

[0219] DMSO를 사용한 실험에서만 고체 형성을 초래하고, 다른 실험은 투명한 용액이 생성되는 것으로 밝혀졌다. 그러나 FTIR 및 DSC/TGA에 의한 고체의 추가 분석은 이들이 공결정이 아닌 DMSO 용매화물임을 시사한다. 그 후 투명한 용액을 증발 건조시켜 고체를 수득하였으며, 이를 XRPD 및 FTIR로 분석하였다. 결과는 알라닌(아세톤 용매), 페닐알라닌(아세톤 또는 아세토니트릴 용매), 및 히스티딘(아세톤 또는 아세토니트릴 용매)을 사용한 가능한 공결정 형성과 일치한다. DSC/TGA 및 1H-NMR에 의한 생성물의 추가 특성화는 히스티딘이 아닌 알라닌 및 페닐알라닌에 대한 공결정의 형성을 확인한다. 하기 표에 데이터를 제공한다:

[0220]

용매	공동 형성체	외관	TGA 질량 손실(%)	DSC T 피크 (℃)	H-NMR 비 (FB:CI)
아세톤	알라닌	갈색을 띤 고체	1 .1 39.7	148.0 278.0	~4:1
아세톤	페닐알라닌	황백색 고체	1.6 26.3	145.0 분해.	~1:1
아세토니트릴	페닐알라닌	황백색 고체	3.1 28.8	148.0 251.8	~1:2

[0221] 추가 실험은 50 mg의 화합물 A 유리 염기와 알라닌 및 페닐알라닌을 1:1 몰비로 사용하여 수행된다. 아세톤-물(1:1, 2:1 및 3:1) 및 아세토니트릴-물(1:1, 2:1 및 3:1)은 생성물의 결정화를 촉진하기 위한 노력의 일환으로 시험된다. 반응물은 50℃에서 밤새 1.2 mL의 용매 혼합물에서 교반한다. 대부분은 다시 투명한 용액으로 나타났지만 약 7℃로 냉각되면 침전이 발생한다. 고체를 XRPD로 분석하였다. 새로운 공결정 패턴은 대부분의 용매 혼합물에서 두 아미노산을 모두 사용하여 얻어진다. 데이터는 여러 다형성 형태가 사용될 수 있음을 시사하지만, 열역학적으로 가장 안정한 형태는 결정되지 않는다.

[0222] **실시예 5: 톨루엔설포네이트 염 공정 최적화**

[0223] 화합물 A 톨루엔설폰산 염 결정의 제조를 위한 방법의 추가 최적화를 수행한다. 용매, 화학량론, 및 온도의 효과를 평가한다. 고려 사항에는 생성물의 외관 및 형태(XRPD 포함), 수율, 생성물 순도(HPLC, ^{1}H-NMR), 및 잔류 용매 수준(GC-HS)이 포함된다.

[0224] 실시예 3에 따른 절차는 일관성을 위해 반복한다(하기 표의 실험 3-2). 기타 실험을 위해, 하기 일반 절차를 사용한다: 유리 염기 형태의 화합물 A를 반응기에 첨가 한 다음, 아세톤 용매를 첨가한다. 반응기를 원하는 초기 온도로 맞춘 다음, 아세톤 중의 p-톨루엔설폰산 일수화물 용액을 천천히 첨가한다. 반응기는 온도가 원하는 최종 온도로 저하되는 동안 교반을 계속한다. 이 시간 동안 결정질 생성물이 형성된다. 생성된 혼합물 현탁액을

여과하고, 필터 케이크를 아세톤 용매로 세척한 다음, 건조시킨다.

[0225] 톨루엔설폰산 일수화물을 고체가 아닌 용액으로서 첨가하며, 보다 낮은 온도를 사용하고, 2-부탄온이 아닌 아세톤을 사용하면 개선된 결과가 초래된다는 것이 밝혀졌다. 결과 중 일부를 하기 표에 요약한다:

	3-2	5-1	5-2	5-3	5-4	5-5
화합물 A-재결정화?	아니오	아니오	아니오	예	예	예
용매	2-부탄온	아세톤	아세톤	아세톤	1:1 MTBE/아세톤	1:1 MTBE/아세톤
p-TSA	1.5 eq.	0.94 eq.	0.94 eq.	0.98 eq.	0.98 eq	0.98 eq.
p-TSA 형태	고체	용액	용액	용액	용액	용액
초기 온도	50℃	15℃	15℃	15℃	15℃	15℃
최종 온도	20℃	0℃	0℃	0℃	0℃	0℃
수율	60%	75%	82%	89%	92%	96%
착색	예	아니오	아니오	아니오	아니오	약간
HPLC 순도	99%	98%	n.a.	99%	99%	n.a.
잔류 아세톤, ppm	n.a.	533	n.a.	2993	< 250	703
잔류 MTBE, ppm	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	4037	2979

[0226]

[0227] 수정된 조건(5-1 내지 5-5)을 사용하여 수득된 염 생성물은 회백색 내지 연황색이며, 공기 중에서 안정하고 변색이 일어나지 않는다. 염을 3시간 동안 70℃의 가속 에이징 조건하에 시험하여 화학적 안정성을 확인한다.

[0228] 추가 실험에서, 반응 부피가 증가된다. 초기에 형성된 필터 케이크를 차가운 아세톤 용매로 최종 온도 5℃로 세척할 때 개선된 결과를 얻을 수 있음이 밝혀졌다. 합성 시약 1-(3-클로로프로폭시)-4-플루오로벤젠의 존재에 대한 HPLC 분석은 시험에 포함된다. 추가의 결과를 하기 표에 요약한다.

	5-6	5-7	5-8	5-9
용매	아세톤	아세톤	아세톤	아세톤
p-TSA	0.98 eq.	0.98 eq.	0.98 eq.	0.98 eq.
p-TSA 형태	용액	용액	용액	용액
초기 온도	15℃	15℃	15℃	15℃
최종 온도	15℃	15℃	-5℃	5℃
수율	87%	88%	91%	90%
HPLC 순도	99%	99%	99%	99%
잔류 아세톤, ppm	568	158	217	30
물 함량	0.6%	0.6%	0.8%	1.0%
1-(3-Cl-프로폭시)-4-F-벤젠	< 10 ppm	< 10 ppm	< 10 ppm	< 10 ppm

[0229]

[0230] 최적화된 절차는 그 후 질소 분위기하에 기계식 교반기 및 온도계가 장착된 1 L 반응기에서 90 g 스케일로 수행한다. 90 g의 화합물 A 유리 염기(아세톤-메탄올에서 재결정화됨)를 10℃에서 330 mL의 아세톤에 현탁시킨다. 반응기 온도를 10 내지 15℃로 유지하면서, 아세톤 중의 p-톨루엔설폰산 용액(0.98 eq; 120 mL 아세톤 중에 32.98 g)을 적가한다. 총 아세톤 용량은 450 mL(화합물 A 유리 염기의 경우 0.2 g/mL)이다. 반응물을 약 10℃에서 16시간 동안 교반한다. 침전된 결정질 생성물을 여과하고, 필터 케이크를 아세톤(3 x 110mL)으로 세척한다. 생성물을 진공 하에 50℃에서 건조시켜 118.2 g의 생성물(90.5% 수율)을 수득한다.

[0231] 이 절차로부터의 생성물은 ESI/LCMS, ID 및 2D NMR, 원소 분석, HPLC, FTIR, XRPD, 단결정 XRD, DSC, TGA, 및 공정 관련 불순물, 중금속, 및 용매를 포함하는 완전한 불순물 분석을 사용하여 시험한다. 모든 시험 결과는 고순도에서 원하는 생성물과 일치한다. 단결정 X 선 회절은 결정이 단사정계 형태임을 입증한다. 도 4는 90 g 스

케일 반응에서 생성물의 XRPD 스펙트럼을 나타낸다. 도 4의 XRPD 스펙트럼에 대한 피크 목록을 하기 표에 나타낸다:

p-토실레이트 염 결정(공정 스케일 업)에 대한 XRPD(Cu 애노드, Ni 필터)

#	각도	d 값	상대 강도
1	2.8879	30.59400	59.95
2	5.6562	15.62516	100.00
3	8.4644	10.44645	8.16
4	11.2928	7.83563	26.92
5	13.4082	6.60377	9.39
6	14.8248	5.97578	78.72
7	16.6241	5.33282	16.49
8	16.9582	5.22852	90.26
9	18.4273	4.81487	5.19
10	18.6759	4.75131	19.75
11	19.1869	4.62591	32.80
12	19.4590	4.56184	18.15
13	19.8260	4.47822	48.35
14	20.2312	4.38943	6.11
15	20.8301	4.26457	16.06
16	22.1645	4.01075	3.91
17	22.5080	3.95030	10.90
18	22.6768	3.92128	9.65
19	23.3069	3.81667	6.41
20	23.6713	3.75874	9.16
21	24.5094	3.63207	25.32
22	25.0812	3.55056	6.40
23	25.5465	3.48693	24.59
24	25.8673	3.44441	6.35
25	26.8693	3.31820	4.06
26	27.4048	3.25187	11.53
27	27.4701	3.24697	14.54
28	27.9988	3.18686	3.56
29	28.4245	3.14009	2.31
30	28.8342	3.09640	2.51
31	29.2912	3.04911	2.79
32	29.9137	2.98706	2.90
33	31.3520	2.85324	5.46
34	32.4971	2.75526	3.68
35	33.7432	2.65632	3.64
36	34.2165	2.62065	2.52
37	36.5083	2.46123	6.15
38	37.3422	2.40816	1.74
39	37.9031	2.37381	2.00
40	39.2907	2.29311	1.56

[0232]

[0233] 도 5 및 6은 각각 90g 스케일 반응으로부터의 DSC 및 TGA 서모그램을 나타낸다. DSC 서모그램은 163℃에서 시작하는 제1 흡열 현상을 나타내며, 이는 급속한 발열 현상(카메라 이미지를 기반으로 한 고체-고체 변화)에 의해 중첩된다. 이러한 엔도-엑소 곡선의 형상은 용융 후 급격한 재결정화와 일치한다. TGA 시험에서, 이 온도 범위에서의 질량 손실은 없으며, 재결정화와 일치한다. 제2 흡열 현상(용융)은 209℃ 내지 230℃에서 볼 수 있다(226℃에서 피크; 열: -61 J/g). 더 높은 온도인, 254℃에서, 추가의 발열 현상(분해)이 감지된다. 생성물의 상전이는 부적합하기 때문에, 융점은 용융 시작(163℃)으로 간주되어야 한다. TGA는 250℃에서 시작하는 하나의 질량 손실 단계를 나타낸다.

[0234] 이러한 90 g 스케일 절차는 그 후 질소 분위기하에 기계식 교반기 및 온도계를 구비한 2 L 반응기에서 190 g 스케일로 수행된다. 더 큰 규모에서, 상대적으로 더 많은 부피의 아세톤이 화합물 A 유리 염기를 현탁시키기 위해 사용되고, 더 적은 부피의 아세톤이 p-톨루엔설폰산에 사용된다. 냉각 결정화 및 건조 조건도 또한 개선된다.

[0235] 190 g의 화합물 A 유리 염기(아세톤-메탄올로부터 재결정화됨)를 10℃에서 1700 mL의 아세톤 중에 현탁시킨다. 반응기 온도를 10 내지 15℃로 유지하면서 아세톤 중의 p-톨루엔설폰산 용액(0.98 eq; 200 mL 아세톤 중 92.85

g)을 적가한다. 총 아세톤 용량은 1900 mL(화합물 A 유리 염기의 경우 0.1 g/mL)이다. 반응물을 약 10℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 1.5시간에 걸쳐 5℃로 냉각하고, 그 후 5℃에서 8시간 동안 교반한다. 침전된 결정질 생성물을 여과하고, 필터 케이크를 아세톤(3 x 200 mL)으로 세척한다. 생성물을 진공 하에 40℃에서 건조시켜 249.5 g의 생성물(90.5% 수율)을 수득한다. 두 생성물의 특성화는 하기 정보를 제공한다:

파라미터	90 g 스케일	190 g 스케일
외관	담갈색 분말	연황색 분말
HPLC 순도	99%	99%
물 함량	0.8%	0.6%
잔류 용매:		
메탄올	< 150 ppm	< 150 ppm
아세톤	375 ppm	1046 ppm
아세토니트릴	< 21 ppm	< 21 ppm
MTBE, EtOAc, 헵탄, DMSO	각기 < 250 ppm	각기 < 250 ppm
톨루엔, DMF, DMA	각기 < 60 ppm	각기 < 60 ppm
1-(3-Cl-프로폭시)-4-F-벤젠		< 10 ppm

[0236]

[0237] 190 g 스케일 절차는 160 L 유리 라이닝 반응기에서 5.2 kg 화합물 A 유리 염기의 스케일에 대하여 성공적으로 반복된다. 이러한 더 큰 스케일에서, 추가의 아세톤이 반응기 공급 라인을 세척하기 위해 사용되지만, 최종 농도는 0.1 g/mL로 동일하다. p-톨루엔설폰산의 첨가를 10-15℃에서 약 40분에 걸쳐 수행하고, 이어서 동일한 온도에서 3시간 동안 교반하고, 5℃로 냉각(약 1.5-2시간에 걸쳐)한 다음, 5℃에서 14시간 동안 교반한다. 건조는 진공하에 최대 40℃의 온도에서 수행한다. 순 수율은 78%이며, 주로 반응기 벽과 필터 드라이어에 점착된 생성물 손실로 인한 것이다. 하기의 분석 결과가 생성물에 대해 얻어진다:

파라미터	5.2 kg 스케일
외관	연황색 분말
HPLC 순도	99%
물 함량	0.6%
잔류 용매:	
메탄올	< 150 ppm
아세톤	2869 ppm
아세토니트릴	< 21 ppm
MTBE, EtOAc, 헵탄, DMSO	각기 < 250 ppm
톨루엔, DMA	각기 < 60 ppm
1-(3-Cl-프로폭시)-4-F-벤젠	< 10 ppm
메틸 p-톨루엔설포네이트	< 20 ppm
에틸 p-톨루엔설포네이트	< 10 ppm
이소프로필 p-톨루엔설포네이트	< 10 ppm
불순물 관련 물질	순 0.4%
합성 중간체	< 0.05%
합성 부산물	< 0.20%
중금속:	
구리 니켈, 리튬, 안티몬 As, Cd, Co, Pb, Hg, V,	< 10 ppm 각기 < 10 ppm 각기 < 1 ppm

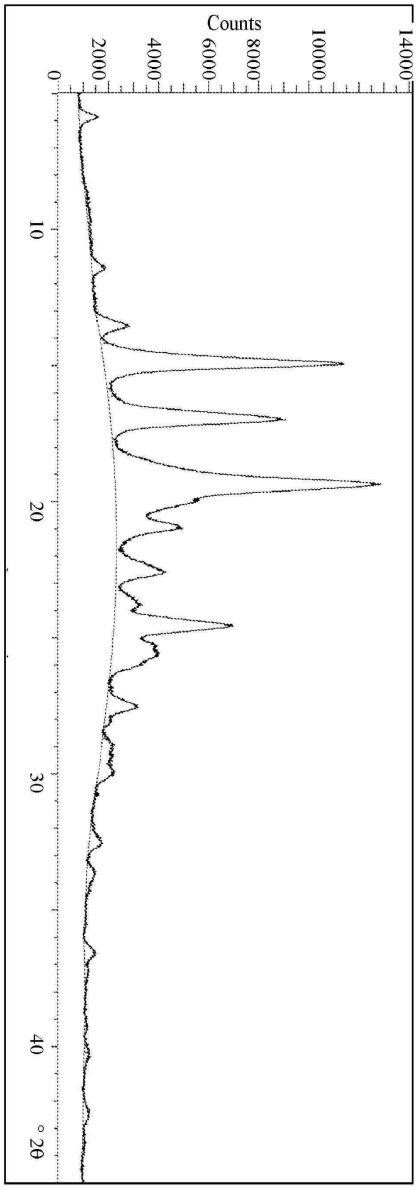
[0238]

[0239] 전술한 실시예는 본 발명을 예시하고자 하는 것으로 이에 대한 제한으로 해석되어서는 안된다.

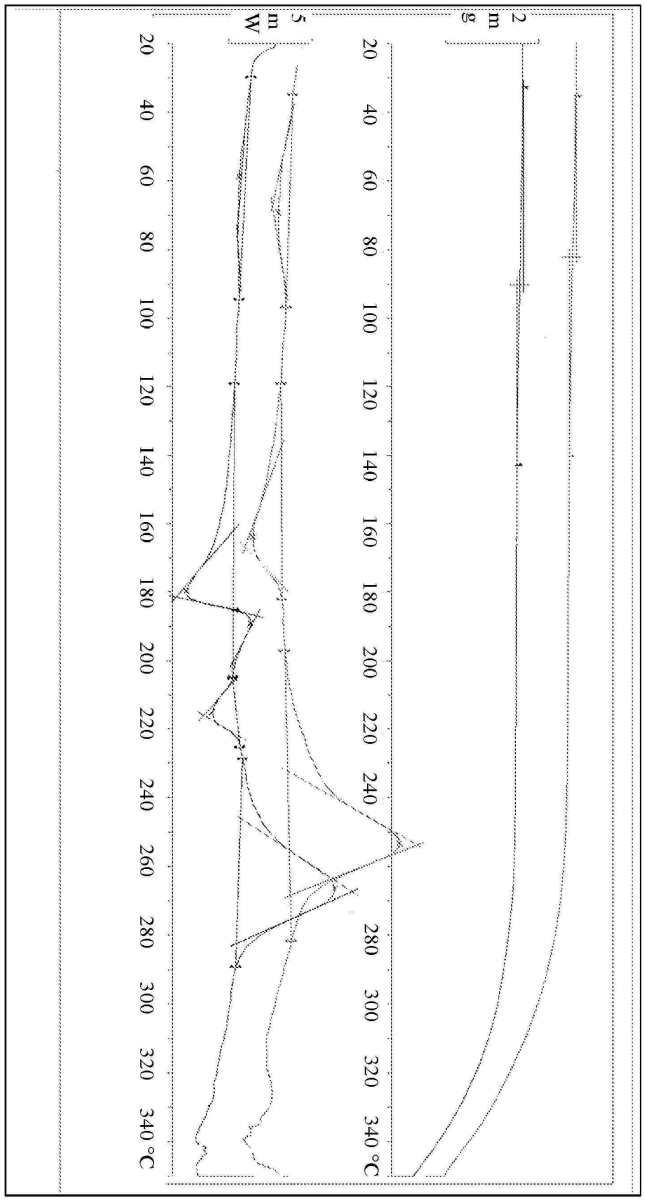
[0240] 이전에 인용된 모든 참고문헌은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

도면

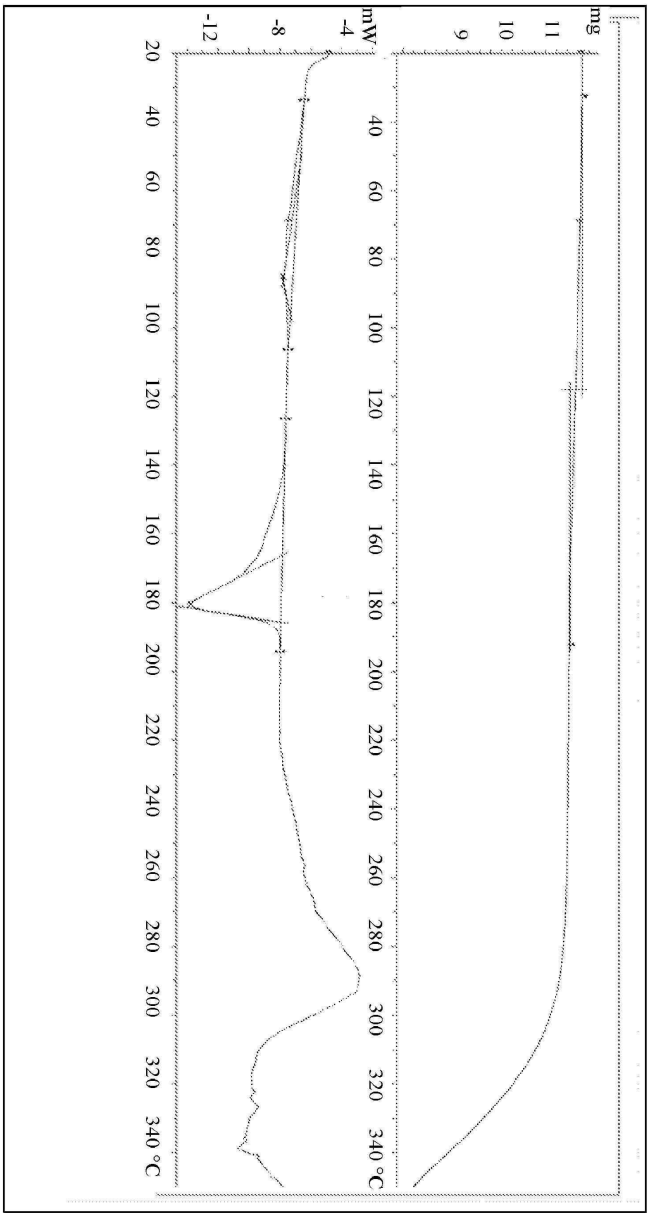
도면1



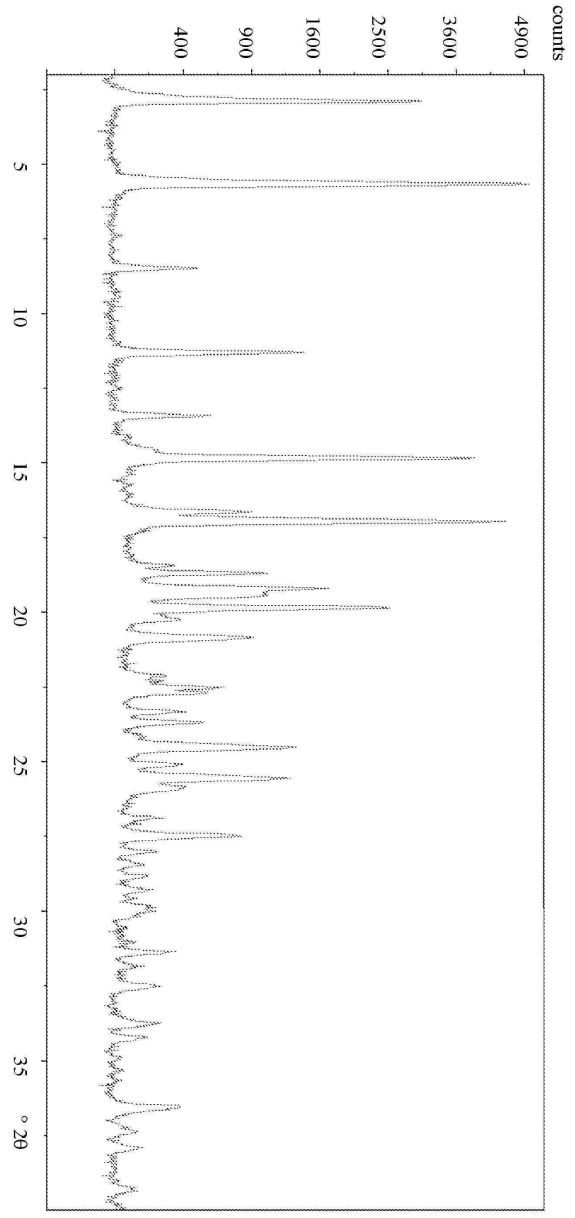
도면2


5 mW
2 mg
20 40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 340 °C
20 40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 280 300 320 340 °C

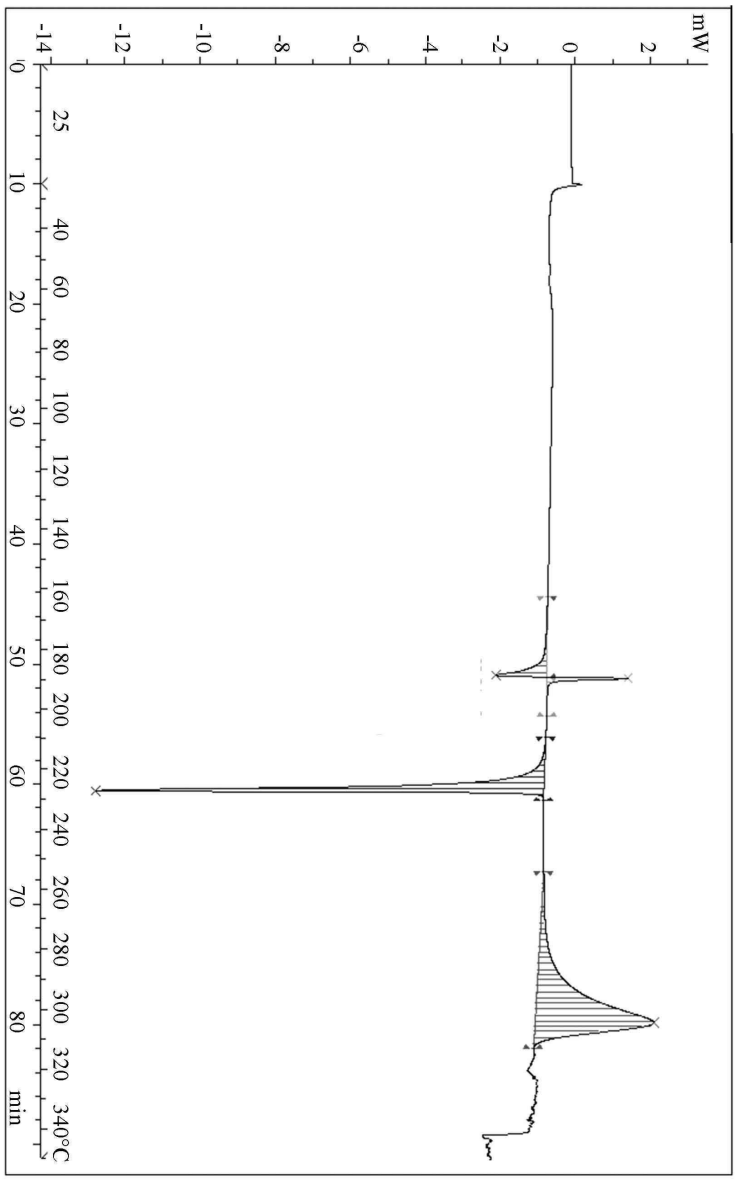
도면3


mg
11
10
9
mW
-4
-8
-12
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 340 °C
20 40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 340 °C

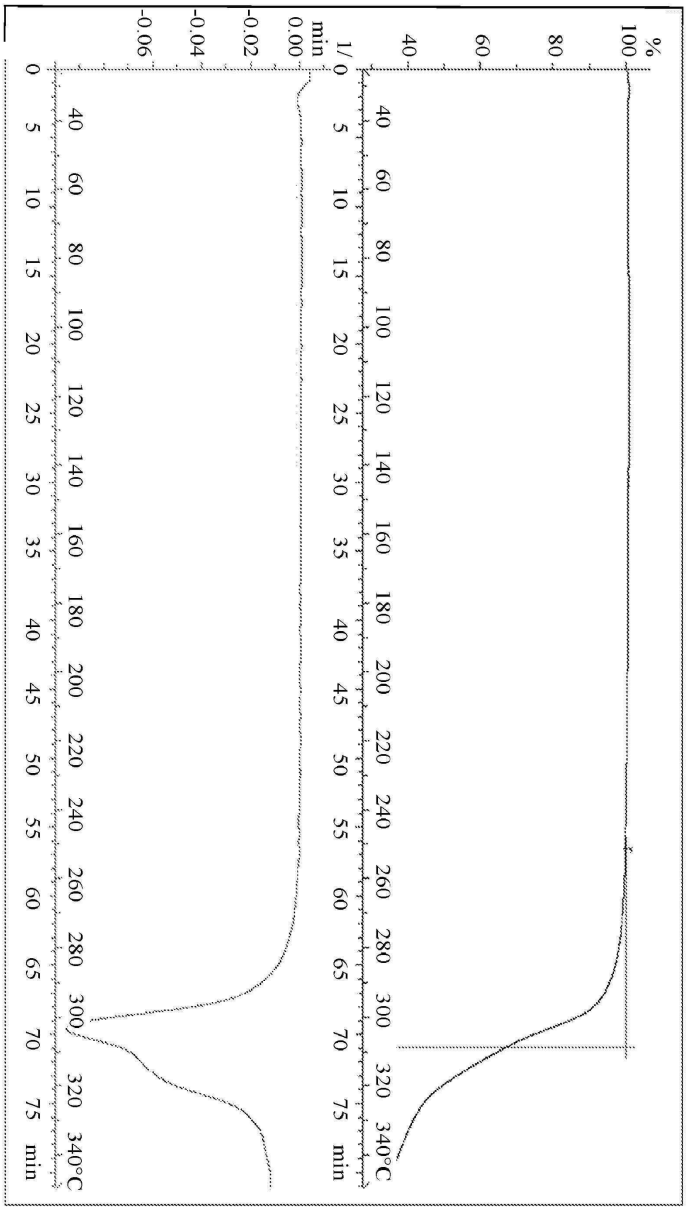
도면4



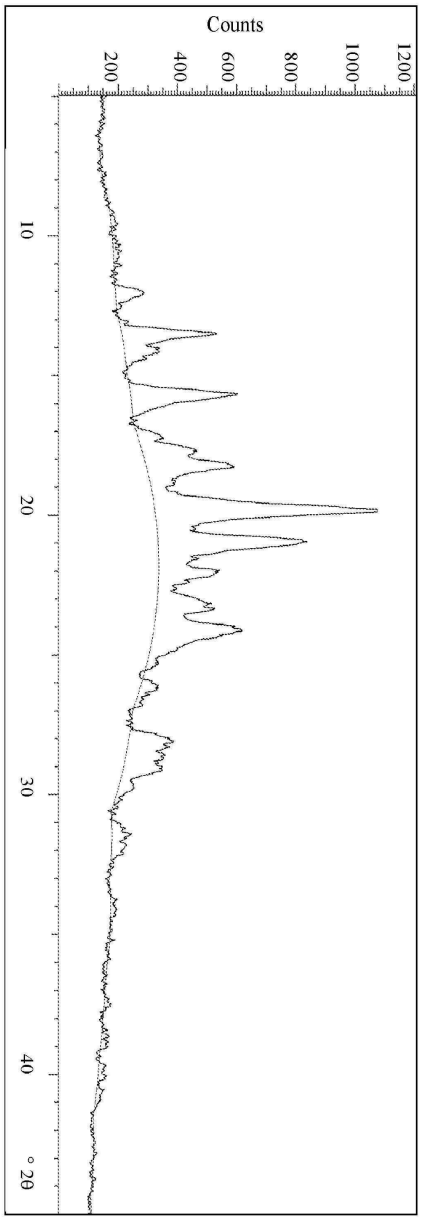
도면5


mW
2
0
-2
-4
-6
-8
-10
-12
-14
0
10
20
30
40
50
60
70
80
min
25
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
300
320
340℃

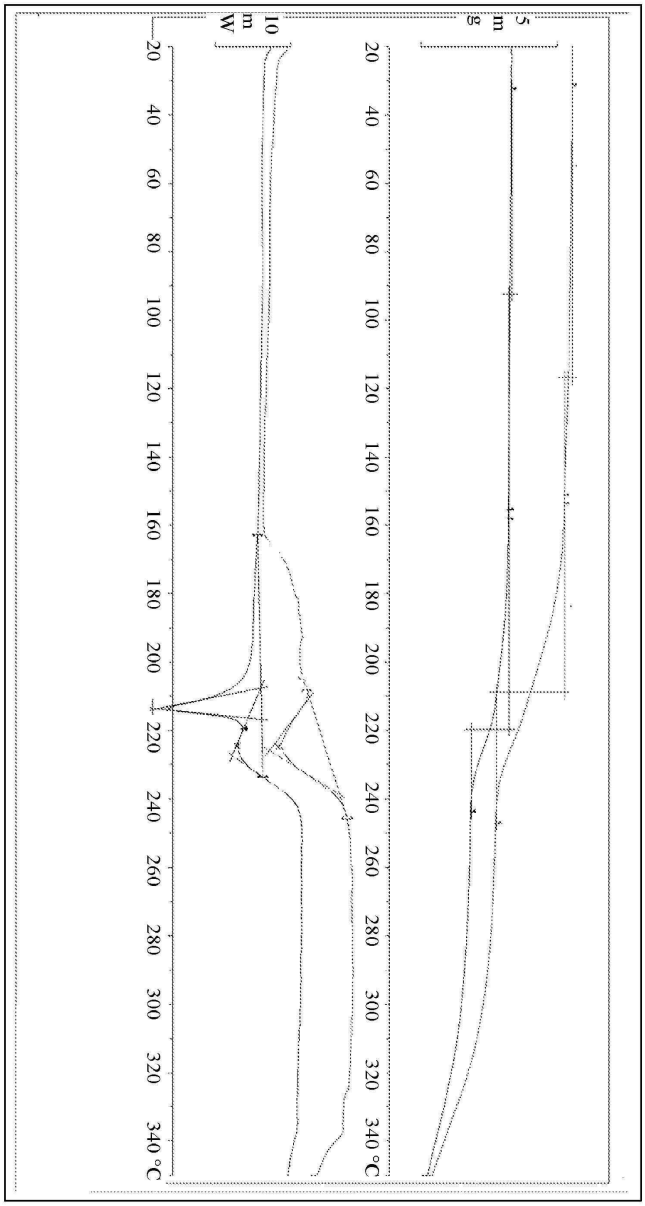
도면6


%
100
80
60
40
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 340°C
1/
min
0.00
-0.02
-0.04
-0.06
0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 min
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 340°C
0 5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 min

도면7



도면8


5 mg
10 mW
20 40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 340 °C