



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0118762
(43) 공개일자 2017년10월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2013.01)
A61K 31/437 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7023996
(22) 출원일자(국제) 2016년02월26일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2017년08월28일
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/019904
(87) 국제공개번호 WO 2016/138458
국제공개일자 2016년09월01일
(30) 우선권주장
62/121,396 2015년02월26일 미국(US)

(71) 출원인
제넨테크, 인크.
미합중국 캘리포니아 (우편번호 94080-4990) 사우
쓰샌프란시스코 디엔에이 웨이 1
어레이 바이오파마 인크.
미국 콜로라도 80301 볼더 월넛 스트리트 3200
(72) 발명자
스텔츠, 제프리
미국 94080 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코 디
엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내
런데만, 크리스토퍼 엠.
미국 80301 콜로라도주 볼더 월넛 스트리트 3200
어레이 바이오파마 인크. 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 45 항

(54) 발명의 명칭 피롤로피리딘 화합물의 결정형

(57) 요약

(R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드, 및 이
의 염, 용매화물 및 수화물의 결정형, 그리고 이의 약제학적 조성물, 제형 및 제조 방법이 개시된다.

(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

C07B 2200/13 (2013.01)

(72) 발명자

스펜서, 케이쓰 엘.

미국 80301 콜로라도주 볼더 월넛 스트리트 3200

어레이 바이오파마 인크. 내

리우, 웨이둥

미국 80301 콜로라도주 볼더 월넛 스트리트 3200

어레이 바이오파마 인크. 내

루바치, 조셉

미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 디

엔에이 웨이 1 제넨테크, 인크. 내

명세서

청구범위

청구항 1

하기로부터 선택된 화합물의 결정형(crystalline form):

(*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드; 및
이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 및 수화물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화합물은 하기로부터 선택되는, 결정형:

(*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 아세트산염;

(*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 에탄다이설펜산염;

(*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 푸마르산염;

(*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드;

(*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이메탄설펜산염;

(*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이에탄설펜산염;

(*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 모노메탄설펜산염;

(*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 모노에탄설펜산염;

(*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이벤젠설펜산염;

(*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이톨루엔설펜산염;

(*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 말레산염;

(*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 HBr 염
메탄올 용매화물;

(*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이HCl 염; 및

(*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이HBr 염;

및 약제학적으로 허용 가능한 용매화물 및 이의 수화물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 화합물은 하기로부터 선택되는, 결정형:

(*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 아세

트산염;

(*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 에탄다이설펜산염 수화물;

(*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 푸마르산염 수화물;

(*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드;

(*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 사이클로프로필 메틸 에터 용매화물;

(*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 1,2-다이클로로에탄 용매화물;

(*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 2-메틸테트라하이드로퓨란 용매화물;

(*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 1-헨탄올 용매화물;

(*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 피리딘 용매화물;

(*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 1,4-다이옥산 용매화물;

(*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 2-부탄올 용매화물;

(*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 아니솔 용매화물;

(*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 1-프로판올 용매화물;

(*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 비스-에탄올 용매화물;

(*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 비스-메탄올 용매화물;

(*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 메틸 *tert*-부틸 에터 용매화물;

(*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 톨루엔 용매화물;

(*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 뷰티로나이트릴 용매화물;

(*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-메탄설펜산염 수화물;

(*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-에탄설펜산염 수화물;

(*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 모노-메탄설펜산염;

(*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 모노-에탄설펜산염;

(*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-벤젠설포산염;

(*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-톨루엔설포산염;

(*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-에탄설포산염;

(*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 말레산염;

(*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 HBr 염 메탄올 용매화물;

(*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-HCl 염; 및

(*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-HBr 염.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 화합물은 (*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드인, 결정형.

청구항 5

제4항에 있어서, ° 2θ에 대해서, 약 12.1에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는, 결정형.

청구항 6

제4항에 있어서, ° 2θ에 대해서, 약 12.1, 19.9, 및 19.5에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는, 결정형.

청구항 7

제4항에 있어서, ° 2θ에 대해서, 약 12.1, 19.9, 19.5, 23.4, 및 24.4에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는, 결정형.

청구항 8

제4항에 있어서, ° 2θ에 대해서, 약 12.1, 19.9, 19.5, 23.4, 24.4, 9.7, 및 29.4에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는, 결정형.

청구항 9

제4항에 있어서, ° 2θ에 대해서, 약 9.7, 12.1, 16.1, 19.5, 19.9, 21.7, 23.4, 24.4, 27.0, 29.4, 및 32.2에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는, 결정형.

청구항 10

제4항에 있어서, 실질적으로 도 4에 도시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 갖는, 결정형.

청구항 11

제4항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 약 258℃ 내지 약 278℃ 사이에서 외삽된 개시 온도를 갖는 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정법 써모그램을 갖는, 결정형.

청구항 12

제4항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 약 268℃에서 외삽된 개시 온도를 갖는 흡열을 포함하는 시차 주사

열량측정법 써모그램을 갖는, 결정형.

청구항 13

제4항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 도 5에 도시된 바와 같은 시차 주사 열량측정법 써모그램을 갖는, 결정형.

청구항 14

제4항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 도 5에 도시된 바와 같은 열중량분석법 프로파일을 갖는, 결정형.

청구항 15

제4항에 있어서, $^{\circ} 2\theta$ 에 대해서, 약 24.3에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는, 결정형.

청구항 16

제4항에 있어서, $^{\circ} 2\theta$ 에 대해서, 약 24.3, 20.0, 및 13.6에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는, 결정형.

청구항 17

제4항에 있어서, $^{\circ} 2\theta$ 에 대해서, 약 24.3, 20.0, 13.6, 23.1, 및 18.4에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는, 결정형.

청구항 18

제4항에 있어서, $^{\circ} 2\theta$ 에 대해서, 약 24.3, 20.0, 13.6, 23.1, 18.4, 31.8, 및 27.3에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는, 결정형.

청구항 19

제4항에 있어서, $^{\circ} 2\theta$ 에 대해서, 약 9.1, 13.6, 18.4, 18.8, 20.0, 20.9, 23.1, 24.3, 27.3, 28.8, 및 31.8에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는, 결정형.

청구항 20

제4항에 있어서, 실질적으로 도 6에 도시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 갖는, 결정형.

청구항 21

제15항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 약 225 $^{\circ}\text{C}$ 내지 약 245 $^{\circ}\text{C}$ 사이에서 피크를 갖는 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정법 써모그램을 갖는, 결정형.

청구항 22

제15항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 약 235 $^{\circ}\text{C}$ 에서 피크를 갖는 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정법 써모그램을 갖는, 결정형.

청구항 23

제15항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 도 7에 도시된 바와 같은 시차 주사 열량측정법 써모그램을 갖는, 결정형.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 결정형, 및 사이클로프로필 메틸 에터, 1-펜탄올, 2-부탄올, 아니솔, 1-프로판올, 에탄올, 메탄올, 및 메틸 *tert*-부틸 에터로부터 선택된 용매를 포함하는, 조성물.

청구항 25

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 결정형 또는 제24항의 조성물을 포함하는, 약제학적 제형.

청구항 26

제25항에 있어서, DNA 손상제(damaging agent)를 더 포함하는, 약제학적 제형.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 DNA 손상제는 젬시타빈, 이리노테칸, 테모졸로미드, 카페시타빈, 캄포테신(camptothecin), 시스플라틴, 아라-C 및 5-FU로부터 선택되는, 약제학적 제형.

청구항 28

제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 부형제를 더 포함하는, 약제학적 제형.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 제형은 경구 전달용 정제인, 약제학적 제형.

청구항 30

CHK1에 의해서 조절되는 질환 또는 장애의 치료 방법으로서, 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 결정형, 또는 이의 약제학적 제형을 상기 질환 또는 장애의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 치료 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 질환은 암인, 치료 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 암은 백혈병, 췌장암, 유방암, 결장암, 직장암, 대장암, 난치성 고체 종양 및 림프종으로부터 선택되는, 치료 방법.

청구항 33

제31항 또는 제32항에 있어서, DNA 손상제가 추가로 투여되는, 치료 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 DNA 손상제는 젬시타빈, 이리노테칸, 테모졸로미드, 카페시타빈, 캄포테신, 시스플라틴, 아라-C 및 5-FU로부터 선택되는, 치료 방법.

청구항 35

CHK1에 의해서 조절되는 질환 또는 장애를 치료하기 위한 의약의 제조에서의, 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 결정형의 용도.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 질환은 암인, 용도.

청구항 37

제36항에 있어서, 상기 암은 백혈병, 췌장암, 유방암, 결장암, 직장암, 대장암, 난치성 고체 종양 및 림프종으로부터 선택되는, 용도.

청구항 38

제36항 또는 제37항에 있어서, 상기 의약은 DNA 손상제를 더 포함하는, 용도.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 DNA 손상제는 젬시타빈, 이리노테칸, 테모졸로미드, 카페시타빈, 캄포테신, 시스플라틴,

아라-C 및 5-FU로부터 선택되는, 용도.

청구항 40

인간 또는 동물 신체를 치료요법(therapy)에 의해서 치료하는 방법에서 사용하기 위한, 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 결정형, 또는 이의 약제학적 제형.

청구항 41

CHK1에 의해서 조절되는 질환 또는 장애를 치료하는 방법에서 사용하기 위한, 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 결정형, 또는 이의 약제학적 제형.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 암인, 결정형.

청구항 43

제42항에 있어서, 상기 암은 백혈병, 췌장암, 유방암, 결장암, 직장암, 대장암, 난치성 고체 종양 및 림프종으로부터 선택되는, 결정형.

청구항 44

제42항 또는 제43항에 있어서, DNA 손상제와 조합하여 사용하기 위한, 결정형.

청구항 45

제44항에 있어서, 상기 DNA 손상제는 켄시타빈, 이리노테칸, 테모졸로미드, 카페시타빈, 캄포테신, 시스플라틴, 아라-C 및 5-FU로부터 선택되는, 결정형.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 모든 목적을 위해서 전문이 참고로 포함된, 2015년 2월 26일자로 출원된 미국 가출원 시리얼 번호 62/121,396의 35 USC § 119(e) 하의 이익을 주장한다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 명세서에는 암과 같은 질환에 대한 치료 활성을 갖는 피롤로피리딘 화합물의 결정형(crystalline form), 및 이의 염 용매화물 및 수화물, 및 이의 제조 방법이 개시되어 있다.

배경 기술

[0005] CHK1은 세포-주기 진행을 조절하고, 세포 내의 DNA-손상 반응의 주요 인자인 세린/트레오닌 카이나제이다. CHK1 억제제는 종양 세포를 다양한 유전자 독성물질(genotoxic agent), 예컨대 화학요법 및 방사선에 민감하게 한다고 밝혀져 있다. 미국 특허 8,178,131에는 화합물 (*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드(화합물 1)를 비롯한, CHK1의 다수의 억제제가 논의되어 있으며, 이것은 다양한 암의 치료를 위해서 임상 시험에서 연구되고 있다.



화합물 1

[0006]

[0007] 필요한 것은 개선된 약제학적 특성을 갖는 (*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 형태(form) 및 이의 염, 용매화물 및 수화물이다.

발명의 내용

- [0008] 일 양상은 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물의 결정형, 및 이의 약제학적 조성물, 제형 및 제조 방법을 포함한다.
- [0009] 또 다른 양상은 치료요법(therapy)에서의 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물의 결정형, 또는 이의 약제학적 제형의 용도를 포함한다.
- [0010] 또 다른 양상은 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물의 결정형, 또는 이의 약제학적 제형을 이것이 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 암의 치료 방법을 포함한다.
- [0011] 일 양상은 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 아세트산, 에탄다이설폰산 또는 푸마르산염 또는 이의 수화물의 결정형, 이의 약제학적 조성물, 제형 및 제조 방법을 포함한다.
- [0012] 또 다른 양상은 치료요법에서의 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 아세트산, 에탄다이설폰산 또는 푸마르산염 또는 이의 수화물의 결정형, 또는 이의 약제학적 제형의 용도를 포함한다.
- [0013] 또 다른 양상은 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 아세트산, 에탄다이설폰산 또는 푸마르산염 또는 이의 수화물의 결정형, 또는 이의 약제학적 제형을 이것이 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 암의 치료 방법을 포함한다.

도면의 간단한 설명

- [0014] 도 1은 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 아세트산염의 결정형의 X선 물리학적 특징분석을 나타낸 도면.
- 도 2는 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 에탄다이설폰산 수화물의 결정형의 X선 물리학적 특징분석을 나타낸 도면.
- 도 3은 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 푸마르산 수화물의 결정형의 X선 물리학적 특징분석을 나타낸 도면.
- 도 4는 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 비-용매화 유리 염기의 결정형(형태 A)의 X선 물리학적 특징분석을 나타낸 도면.
- 도 5는 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 비-용매화 유리 염기의 결정형(형태 A)의 시차 주사 열량측정법(DSC) 및 열중량분석법(TGA)을 나타낸 도면.
- 도 6은 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 비-용매화 유리 염기의 결정형(형태 B)의 X선 물리학적 특징분석을 나타낸 도면.
- 도 7은 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 비-용매화 유리 염기의 결정형(형태 B)의 DSC를 나타낸 도면.
- 도 8은 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 유리 염기 사이클로프로필 메틸 에터 용매화물의 결정형의 X선 물리학적 특징분석을 나타낸 도면.
- 도 9는 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 유리 염기 사이클로프로필 메틸 에터 용매화물의 결정형의 DSC 및 TGA를 나타낸 도면.
- 도 10은 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 유리 염기 1,2-다이클로로에탄 용매화물의 결정형의 X선 물리학적 특징분석을 나타낸 도면.

도 11은 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 유리 염기 1,2-다이클로로에탄 용매화물의 결정형의 DSC를 나타낸 도면.

도 12는 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 유리 염기 2-메틸테트라하이드로퓨란 용매화물의 결정형의 X선 물리학적 특징분석을 나타낸 도면.

도 13은 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 유리 염기 2-메틸테트라하이드로퓨란 용매화물의 결정형의 DSC를 나타낸 도면.

도 14는 단결정 X선 회절(SCXRD)에 의해서 측정된 바와 같은, (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 유리 염기의 2-메틸테트라하이드로퓨란 용매화물의 비대칭 단위의 결정 구조를 나타낸 도면.

도 15는 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 유리 염기 1-펜탄올 용매화물의 결정형의 X선 물리학적 특징분석을 나타낸 도면.

도 16은 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 유리 염기 1-펜탄올 용매화물의 결정형의 DSC를 나타낸 도면.

도 17은 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 유리 염기 피리딘 용매화물의 결정형의 X선 물리학적 특징분석을 나타낸 도면.

도 18은 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 유리 염기 피리딘 용매화물의 결정형의 DSC를 나타낸 도면.

도 19는 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 유리 염기 1,4-다이옥산 용매화물의 결정형의 X선 물리학적 특징분석을 나타낸 도면.

도 20은 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 유리 염기 1,4-다이옥산 용매화물의 결정형의 DSC를 나타낸 도면.

도 21은 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 유리 염기 2-부탄올 용매화물의 결정형의 X선 물리학적 특징분석을 나타낸 도면.

도 22는 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 유리 염기 2-부탄올 용매화물의 결정형의 DSC를 나타낸 도면.

도 23은 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 유리 염기 아니솔 용매화물의 결정형의 X선 물리학적 특징분석을 나타낸 도면.

도 24는 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 유리 염기 아니솔 용매화물의 결정형의 DSC 및 TGA를 나타낸 도면.

도 25는 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 유리 염기 1-프로판올 용매화물의 결정형의 X선 물리학적 특징분석을 나타낸 도면.

도 26은 SCXRD에 의해서 측정된 바와 같은, (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 유리 염기의 비스-에탄올 용매화물의 비대칭 단위의 결정 구조를 나타낸 도면.

도 27은 100K에서 SCXRD 데이터로부터 계산된 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 유리 염기 비스-에탄올 용매화물의 결정형의 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸 도면.

도 28은 SCXRD에 의해서 측정된 바와 같은, 결정학적 b축을 따르는 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 유리 염기의 비스-메탄올 용매화물의 비대칭 단위의 결정 구조를 나타낸 도면.

도 29는 100K에서 SCXRD 데이터로부터 계산된 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 유리 염기 비스-메탄올 용매화물의 결정형의 XRPD 패턴을 나타낸 도면.

도 30은 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 유리 염기 메틸 tert-부틸 에터 용매화물의 결정형의 X선 물리학적 특징분석을 나타낸 도면.

도 31은 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 유리 염기 메틸 tert-부틸 에터 용매화물의 결정형의 DSC 및 TGA를 나타낸 도면.

도 32는 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 유리 염기 톨루엔 용매화물의 결정형의 X선 물리학적 특징분석을 나타낸 도면.

도 33은 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 유리 염기 톨루엔 용매화물의 결정형의 DSC 및 TGA를 나타낸 도면.

도 34는 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 유리 염기 부티로나이트릴 용매화물의 결정형의 X선 물리학적 특징분석을 나타낸 도면.

도 35는 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 유리 염기 부티로나이트릴 용매화물의 결정형의 DSC 및 TGA를 나타낸 도면.

도 36은 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-메탄설폰산염 수화물의 결정형의 X선 물리학적 특징분석을 나타낸 도면.

도 37은 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-메탄설폰산염 수화물의 결정형의 DSC를 나타낸 도면.

도 38은 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-메탄설폰산염 수화물의 결정형의 TGA를 나타낸 도면.

도 39는 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-메탄설폰산염 수화물의 결정형의 X선 물리학적 특징분석을 나타낸 도면.

도 40은 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-메탄설폰산염 수화물의 결정형의 DSC를 나타낸 도면.

도 41은 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-메탄설폰산염 수화물의 결정형의 TGA를 나타낸 도면.

도 42는 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 모노-메탄설폰산염의 결정형의 X선 물리학적 특징분석을 나타낸 도면.

도 43은 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 모노-메탄설폰산염의 결정형의 DSC 및 TGA를 나타낸 도면.

도 44는 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 모노-메탄설폰산염의 결정형의 X선 물리학적 특징분석을 나타낸 도면.

도 45는 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 모노-메탄설폰산염의 결정형의 DSC 및 TGA를 나타낸 도면.

도 46은 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-벤젠설폰산염의 결정형의 X선 물리학적 특징분석을 나타낸 도면.

도 47은 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-톨루엔설폰산염의 결정형의 X선 물리학적 특징분석을 나타낸 도면.

도 48은 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-톨루엔설폰산염의 결정형의 DSC를 나타낸 도면.

도 49는 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-메탄설폰산염 무수물의 결정형의 X선 물리학적 특징분석을 나타낸 도면.

도 50은 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-메탄설폰산염 무수물의 결정형의 DSC를 나타낸 도면.

도 51은 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-에탄설펜산염 무수물의 결정형의 TGA를 나타낸 도면.

도 52는 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 아세트산염의 결정형의 DSC 및 TGA를 나타낸 도면.

도 53은 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 에탄다이설펜산 수화물의 결정형의 DSC 및 TGA를 나타낸 도면.

도 54는 개에서 수행된 전임상 약동학 연구에서, PiC 제형 중의 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 유리 염기 형태 A 및 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 말레산염, 대 용액 중의 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 유리 염기의 경구 흡수를 나타낸 도면.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0015] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 단수 용어는 하나 이상을 의미한다.
- [0016] "약"에 대한 언급은, 본 명세서에서 값 또는 변수가 그 값 또는 변수 그 자체를 가리키는 실시형태를, 그리고 일 실시형태에서는 주어진 값의 플러스 또는 마이너스 20%인 것을 포함한다(및 기술한다). 예를 들면, "약 X"를 언급하는 기술은 "X"의 기술을 포함한다.
- [0017] "수화물"은 하나 이상의 물 분자 및 본 발명의 화합물의 회합체(association) 또는 복합체를 지칭한다.
- [0018] 본 발명의 화합물은, 달리 지시되지 않는 한, 하나 이상의 동위원소 풍부 원자의 존재에서만 상이한 화합물을 포함한다. 예를 들어, 하나 이상의 수소 원자가 듀테륨 또는 트리튬으로 대체되거나, 또는 하나 이상의 탄소 원자가 ¹³C 또는 ¹⁴C 탄소 원자로 대체되거나, 또는 하나 이상의 질소 원자가 ¹⁵N 질소 원자로 대체되거나, 또는 하나 이상의 황 원자가 ³³S, ³⁴S 또는 ³⁶S 황 원자로 대체되거나, 또는 하나 이상의 산소 원자가 ¹⁷O 또는 ¹⁸O 산소 원자로 대체된 본 발명의 화합물이 본 발명의 범위 내에 속한다.
- [0019] 예상치 못하게, 특정 용매로부터 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드, 및 이의 염, 용매화물 및 수화물을 분리하는 것은 상이한 물리적 형태의 화합물을 생성하며, 이러한 상이한 형태는 상이한 약제학적 특성을 갖는다는 것을 발견하였다. 특정 형태가 그 화합물을 암과 같은 질환을 치료하기 위한 안정한 약물 형태로 제형화하기에 유용한 개선된 특성을 갖는다는 것을 발견하였다.
- [0020] 따라서, 일 양상은 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 아세트산, 에탄다이설펜산 또는 푸마르산염 또는 이의 수화물의 결정형, 이의 약제학적 조성물, 제형 및 제조 방법을 포함한다.
- [0021] 또 다른 양상은 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 아세트산염의 결정형, 이의 약제학적 조성물, 제형 및 제조 방법을 포함한다.
- [0022] 또 다른 양상은 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 에탄다이설펜산염 또는 이의 수화물의 결정형, 이의 약제학적 조성물, 제형 및 제조 방법을 포함한다.
- [0023] 또 다른 양상은 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 푸마르산염 또는 이의 수화물의 결정형, 이의 약제학적 조성물, 제형 및 제조 방법을 포함한다.
- [0024] 또 다른 양상은 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 아세트산, 에탄다이설펜산 또는 푸마르산염 또는 이의 수화물의 결정형을 포함하는 정제 제형 및 이의 제조 방법을 포함한다.
- [0025] 또 다른 양상은 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 아세트산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 에탄다이설펜산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-

일)사이클로프로판카복스아마이드 푸마르산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-메탄설포산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-에탄설포산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 모노-메탄설포산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 모노-에탄설포산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-벤젠설포산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-톨루엔설포산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 말레산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 HBr염 메탄올 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-HCl염; 및 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-HBr염; 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물의 결정형; 및 이의 약제학적 조성물, 제형 및 제조 방법을 포함한다.

[0026]

또 다른 양상은 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 아세트산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 에탄다이설포산염 수화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 푸마르산염 수화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 사이클로프로필 메틸 에터 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 1,2-다이클로로에탄 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 2-메틸테트라하이드로퓨란 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 1-헥산올 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 피리딘 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 1,4-다이옥산 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 2-부탄올 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 아니솔 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 1-프로판올 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 비스-에탄올 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 비스-메탄올 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 메틸 tert-부틸 에터 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 톨루엔 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 부티로나이트릴 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-메탄설포산염 수화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-에탄설포산염 수화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 모노-메탄설포산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 모노-에탄설포산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-벤젠설포산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-톨루엔설포산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-에탄설포산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 말레산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 HBr염 메탄올 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-HCl염; 및 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-HBr염으로부터 선택된 화합물의 결정형; 및 이의 약제학적 조성물, 제형 및 제조 방법을 포함한다.

[0027]

또 다른 양상은 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복

스아마이드의 결정형; 및 이의 약제학적 조성물, 제형 및 제조 방법을 포함한다. 일부 실시형태에서, 결정형은 형태 A이다. 일부 실시형태에서, 결정형은 형태 B이다.

[0028] 또 다른 양상은 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물의 결정형, 및 사이클로프로필 메틸 에터, 1-펜탄올, 2-부탄올, 아니솔, 1-프로판올, 에탄올, 메탄올, 및 메틸 *tert*-뷰틸 에터로부터 선택된 용매를 포함하는 조성물을 포함한다.

[0029] 또 다른 양상은 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 아세트산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 에탄다이설향산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 푸마르산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-메탄설향산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-에탄설향산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 모노-메탄설향산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 모노-에탄설향산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-벤젠설향산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-톨루엔설향산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 말레산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 HBr 염 메탄올 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-HCl 염; 및 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-HBr 염; 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물의 결정형을 포함하는, 정제 제형; 및 이의 제조 방법을 포함한다.

[0030] 또 다른 양상은 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 아세트산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 에탄다이설향산염 수화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 푸마르산염 수화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 사이클로프로필 메틸 에터 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 1,2-다이클로로에탄 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 2-메틸테트라하이드로퓨란 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 1-펜탄올 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 피리딘 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 1,4-다이옥산 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 2-부탄올 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 아니솔 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 1-프로판올 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 비스-에탄올 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 비스-메탄올 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 메틸 *tert*-뷰틸 에터 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 톨루엔 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 뷰티로나이트릴 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-메탄설향산염 수화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-에탄설향산염 수화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 모노-메탄설향산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 모노-에탄설향산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드

다이-벤젠설포산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-톨루엔설포산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-에탄설포산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 말레산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 HBr 염 메탄올 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-HCl 염; 및 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-HBr 염으로부터 선택된 화합물의 결정형을 포함하는, 정제 제형; 및 이의 제조 방법을 포함한다.

[0031] 또 다른 양상은 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 결정형을 포함하는, 정제 제형; 및 이의 제조 방법을 포함한다. 일부 실시형태에서, 결정형은 형태 A이다. 일부 실시형태에서, 결정형은 형태 B이다.

[0032] **본 발명의 결정형을 사용한 치료 방법**

[0033] 본 명세서에 기술된 화합물은 질환 치료를 위한 치료제로서 사용될 수 있다.

[0034] 일 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 하기 카테고리의 암을 비롯한, 과증식성 장애의 치료를 위해서 사용될 수 있다: (1) 심장: 육종(혈관육종, 섬유육종, 횡문근육종, 지방육종), 점액종, 횡문근종, 섬유종, 지방종 및 기형종; (2) 폐: 기관지유래 암종(편평 세포, 미분화된 소세포, 미분화된 대세포, 선암), 폐포(세기관지) 암종, 기관지 선종, 육종, 림프종, 연골종성 과오종, 증피종, 비소 세포 폐, 소세포 폐; (3) 위장: 식도(편평 세포 암종, 선암, 평활근육종, 림프종), 위(암종, 림프종, 평활근육종), 췌장(관 선암, 인슐린종, 글루카곤종, 가스 트린종, 유암종 종양, 비포마), 소장(선암, 림프종, 유암종 종양, 카르포시스(Kaposi's) 육종, 평활근종, 혈관종, 지방종, 신경섬유종, 섬유종), 대장(선암, 관샘종, 용모 선종, 과오종, 평활근종); (4) 비뇨생식관: 신장(선암, 빌름스(Wilm's) 종양[신아세포종], 림프종, 백혈병), 방광 및 요도(편평 세포 암종, 이행 세포 암종, 선암), 전립샘(선암, 육종), 고환(정상피종, 기형종, 배아 암종, 기형종암종, 용모막암종, 육종, 사이 세포 암종, 섬유종, 섬유선종, 선종 종양, 지방종); (5) 간: 간암(간세포 암종), 담관암종, 간모세포종, 혈관육종, 간세포 선종, 혈관종; (6) 뼈: 골원성 육종(골성육종), 섬유육종, 악성 섬유성 조직구종, 연골육종, 에빙스(Ewing's) 육종, 악성 림프종(세망 세포 육종), 다발성 골수종, 악성 거대세포종 연골종, 골연골종(osteochondroma)(골연골성 외골종(osteochondrogenous exostoses)), 양성 연골종, 연골모세포종, 연골점액섬유종, 유골 골종 및 거대 세포종; (7) 신경계: 두개골(골종, 혈관종, 육아종, 황색종, 변형성 골염), 뇌막(뇌수막종, 뇌수막육종, 신경교종), 뇌(성상교종, 수모세포종, 신경교종, 뇌실질막세포종, 배아종[송과체종], 다형성 교모세포종, 핍지교종, 신경초종, 망막모세포종, 선천성 종양), 척수 신경섬유종, 뇌수막종, 신경교종, 육종); (8) 부인과: 자궁(자궁내막암), 경부(자궁경부암, 예비-종양 자궁경부 이형성), 난소(난소암[장액성 낭선종, 점액성 낭선종, 미분류 암종], 과립층-난포막 세포종, 세르톨리-라이디그(Sertoli-Leydig) 세포종, 배세포종, 악성 기형종), 외음부(편평세포암종, 상피내암, 선암, 섬유육종, 흑색종), 질(투명 세포 암종, 편평 세포 암종, 포도상 육종(배아 횡문근육종), 난관(암종); (9) 혈액: 혈액(골수성 백혈병[급성 및 만성], 급성 림프모구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 골수증식성 질환, 다발성 골수종, 골수이형성 증후군), 호지킨병, 비-호지킨 림프종[악성 림프종]; (10) 피부: 악성 흑색종, 기저 세포 암종, 편평 세포 암종, 카포시 육종, 기태 이형성 모반(moles dysplastic nevi), 지방종, 혈관종, 피부섬유종, 해측종, 건선; (11) 부신: 신경모세포종; (12) 유방: 전이성 유방; 유방 선암; (13) 결장; (14) 구강; (15) 모발 세포 백혈병; (16) 두부 및 목; (17) 및 기타, 예컨대 다른 유형의 과증식성 질환 중에서, 난치성 전이성 질환; 카포시스(Kaposi's) 육종; 바나얀-조안나 증후군(Bannayan-Zonana syndrome); 및 코우텐병(Cowden disease) 또는 레르미트-듀클로스병(Lhermitte-Duclos disease). 일례에서, 질환은 삼중 음성 유방암이다.

[0035] 따라서, 본 발명의 또 다른 양상은 포유동물에서 질환 또는 의학적 병태를 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 상기 포유동물에게 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 아세트산, 에탄다이설포산 또는 푸마르산염 또는 이의 수화물의 1종 이상의 결정형을 상기 장애를 치료 또는 예방하기에 유효한 양으로 투여하는 단계를 포함한다.

[0036] 따라서, 본 발명의 또 다른 양상은 포유동물에서 질환 또는 의학적 병태를 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 상기 포유동물에게 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물의 1종 이상의 결정형을 상기 장애를 치료 또는 예방하기에 유효한 양으로 투여하는 단계를 포함한다.

[0037]

따라서, 본 발명의 또 다른 양상은 포유동물에서 질환 또는 의학적 병태를 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 상기 포유동물에게 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 아세트산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 에탄다이설포산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 푸마르산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-메탄설포산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-에탄설포산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 모노-메탄설포산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 모노-에탄설포산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-벤젠설포산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-톨루엔설포산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 말레산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 HBr염 메탄올 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-HCl염; 및 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-HBr염; 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물의 1종 이상의 결정형을 상기 장애를 치료 또는 예방하기에 유효한 양으로 투여하는 단계를 포함한다.

[0038]

따라서, 본 발명의 또 다른 양상은 포유동물에서 질환 또는 의학적 병태를 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 상기 포유동물에게 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 아세트산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 에탄다이설포산염 수화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 푸마르산염 수화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 사이클로프로필 메틸 에터 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 1,2-다이클로로 에탄 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 2-메틸테트라하이드로퓨란 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 1-헨탄올 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 피리딘 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 1,4-다이옥산 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 2-부탄올 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 아니솔 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 1-프로판올 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 비스-에탄올 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 비스-메탄올 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 메틸 tert-뷰틸 에터 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 톨루엔 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 뷰티로나이트릴 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-메탄설포산염 수화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-에탄설포산염 수화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 모노-메탄설포산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 모노-에탄설포산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-벤젠설포산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-톨루엔설포산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-에탄설포산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로

[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 말레산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 HBr 염 메탄올 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-HCl 염; 및 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-HBr 염으로부터 선택된 화합물의 1종 이상의 결정형을 상기 장애를 치료 또는 예방하기에 유효한 양으로 투여하는 단계를 포함한다.

[0039] 따라서, 본 발명의 또 다른 양상은 포유동물에서 질환 또는 의학적 병태를 치료하는 방법을 제공하며, 이 방법은 상기 포유동물에게 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 결정형을 상기 장애를 치료 또는 예방하기에 유효한 양으로 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 결정형은 형태 A이다. 일부 실시형태에서, 결정형은 형태 B이다.

[0040] 구 "유효한 양"은 이러한 치료가 필요한 포유동물에게 투여되는 경우, (i) 특정 질환, 병태, 또는 장애의 하나 이상의 증상을 약화, 개선, 또는 제거하거나, 또는 (iii) 본 명세서에 기술된 특정 질환, 병태 또는 장애의 하나 이상의 증상의 발병을 예방 또는 지연시키기에 충분한 화합물의 양을 의미한다. 암의 경우에, 유효한 양의 약물은 암 세포의 수를 감소시키고; 종양 크기를 감소시키고; 암 세포가 주변 기관으로 침투하는 것을 억제(즉, 어느 정도 느리게 하고, 바람직하게는 중단)하고/하거나; 종양 전이를 억제(어느 정도 느리게 하고, 바람직하게는 중단)하고/하거나; 종양 성장을 어느 정도 억제하고/하거나; 암과 연관된 증상 중 하나 이상을 어느 정도 경감시킬 수 있다. 약물이 성장을 예방하고/하거나 존재하는 암 세포를 사멸시킬 수 있다는 점에서, 그것은 세포 분열억제성 및/또는 세포독성일 수 있다. 암 치료요법의 경우에, 효능은 예를 들어, 질환 진행까지의 시간(TTP)을 평가하고/하거나 반응률(RR)을 측정함으로써 측정될 수 있다.

[0041] 이러한 유효한 양에 상응할 본 발명의 화합물의 양은 인자, 예컨대 특정 화합물, 질환 상태 및 이의 중증도, 치료가 필요한 포유동물의 아이덴티티(예를 들어, 체중)에 따라서 달라질 것이지만, 관련 기술 분야의 통상의 기술자에 의해서 일상적으로 결정될 수 있다.

[0042] 용어 "치료하다" 및 "치료"는 목적하지 않은 생리적 변화 또는 장애를 예방하거나 늦추기(감소시키기) 위한 목적인 치료요법적 치료를 지칭한다. 본 발명의 목적을 위해서, 이롭거나 또는 목적하는 임상 결과는 검출 가능한 또는 검출 가능하지 않든지 간에, 증상의 경감, 질환 정도의 약화, 질환의 안정화된(즉, 악화되지 않는) 상태, 질환 진행의 지연 또는 늦춤, 질환 상태의 개선 또는 일시적 완화, 및 완화(부분적이든 전체적이든 간에)를 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다. "치료"는 또한 치료가 제공되지 않은 경우 예상되는 생존력과 비교할 때 연장된 생존력을 의미할 수 있다. 치료가 필요한 자는 의사에 의해서 병태 또는 장애를 갖는 것으로서 진단된 바와 같은 그 상태 또는 질환을 이미 갖는 자를 포함한다.

[0043] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "포유동물"은 본 명세서에 기술된 질환을 갖거나 질환 발생의 위험이 있는 온혈 동물을 지칭하고, 기니아 피그, 개, 고양이, 래트, 마우스, 햄스터 및 인간을 비롯한 영양류를 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0044] 본 발명은 또한 CHK1 단백질 카이나제-매개된 병태의 치료에서 사용하기 위한 본 발명의 결정형을 제공한다.

[0045] 본 발명의 추가 양상은 예컨대 CHK1 단백질 카이나제-매개된 병태의 치료 또는 예방을 위한, 치료요법을 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 결정형의 용도이다.

[0046] 본 발명의 일 양상은 본 발명의 결정형, 또는 이의 약제학적 제형을 이것이 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, CHK1에 의해서 조절되는 질환 또는 장애의 치료 방법에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 질환은 암이다. 일부 실시형태에서, 암은 백혈병, 췌장암, 유방암, 결장암, 직장암, 대장암, 난치성 고체 종양 및 림프종으로부터 선택된다.

[0047] 본 발명의 또 다른 양상은 CHK1에 의해서 조절되는 질환 또는 장애를 치료하기 위한 의약의 제조에서의 본 발명의 결정형의 용도에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 질환은 암이다. 일부 실시형태에서, 암은 백혈병, 췌장암, 유방암, 결장암, 직장암, 대장암, 난치성 고체 종양 및 림프종으로부터 선택된다.

[0048] 본 발명의 또 다른 양상은 인간 또는 동물 신체를 치료요법에 의해서 치료하는 방법에서 사용하기 위한, 본 발명의 결정형, 또는 이의 약제학적 제형에 관한 것이다.

[0049] 본 발명의 또 다른 양상은 CHK1에 의해서 조절되는 질환 또는 장애의 치료 방법에서 사용하기 위한, 본 발명의 결정형, 또는 이의 약제학적 제형에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 질환은 암이다. 일부 실시형태에서, 암은

백혈병, 췌장암, 유방암, 결장암, 직장암, 대장암, 난치성 고체 종양 및 림프종으로부터 선택된다.

[0050] **조합 치료요법**

[0051] 본 발명의 화합물은 하기에 기술된 바와 같은 1종 이상의 추가 약물과 조합하여 사용될 수 있다. 제2 약물의 용량은 임상적으로 사용되는 용량을 기반으로 적절하게 선택될 수 있다. 본 발명의 화합물 및 제2 약물의 비율은 투여 대상체, 투여 경로, 표적 질환, 임상 조건, 조합물, 및 다른 인자에 따라서 적절하게 결정될 수 있다. 투여 대상체가 인간인 경우에, 예를 들어, 제2 약물은 본 발명의 화합물 중량부 당 0.01 내지 100중량부의 양으로 사용될 수 있다.

[0052] 약제학적 조합 제형의 제2 화합물 또는 투여 요법은 바람직하게는 그들이 서로 악영향을 미치지 않도록 본 발명의 화합물에 대해서 상보적인 활성을 갖는다. 이러한 약물은 의도된 목적에 유효한 양의 조합물로 적합하게 존재한다. 따라서, 본 발명의 또 다른 양상은 본 명세서에 기술된 바와 같은 제2 약물과 조합하여 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물을 제공한다.

[0053] 본 발명의 화합물 및 추가적인 약제학적 활성 약물(들)은 단일 약제학적 조성물로 함께 또는 별개로 투여될 수 있고, 별개로 투여되는 경우 이것은 동시에 또는 순차적으로 임의의 순서로 일어날 수 있다. 이러한 순차적인 투여는 시간이 가깝거나 시간이 멀 수 있다. 본 발명의 화합물 및 제2 약물(들)의 양 및 상대적인 투여 시간은 목적하는 조합된 치료 효과를 달성하기 위해서 선택될 것이다.

[0054] 조합 치료요법은 "상승작용"을 제공할 수 있고, "상승작용성"(즉, 활성 성분들이 함께 사용되는 경우 달성되는 효과가 그 화합물들을 별도로 사용한 것으로부터 유래한 효과의 합보다 더 큼)임이 입증될 수 있다. 상승작용적 효과는 활성 성분이 (1) 공동 제형화되어, 조합된 단위 투여 제형으로 동시에 투여 또는 전달될 때; (2) 별개의 제형으로서 교대로 또는 나란히 전달될 때; 또는 (3) 약간 다른 요법으로 전달될 때 달성될 수 있다. 교대 치료요법으로 전달될 때, 상승작용적 효과는 화합물이 예컨대 별개의 주사기로 다른 주사에 의해 연속해서 투여되거나 전달될 때 달성될 수 있다. 일반적으로, 교대 치료요법 동안, 각 활성 성분의 유효 투여량은 순차적으로, 즉 연속해서 투여되는 반면, 조합 요법에서, 2종 이상의 활성 성분의 유효 투여량은 함께 투여된다.

[0055] "화학치료제"는 작용 이전에 관계없이 암 치료에 유용한 화학적 화합물이다. 화학치료제는 "표적 치료요법" 및 종래의 화학요법에 사용되는 화합물을 포함한다.

[0056] 화학치료제의 예는 젠시타빈, 에를로티닙(타르세마(TARCEVA)(등록상표), 제넨테크/오에스아이팜.(Genentech/OSI Pharm.)), 보르테조미(벨케이드(VELCADE)(등록상표), 밀레니엄 팜.(Millennium Pharm.)), 플베스트란트(파슬로덱스(FASLODEX)(등록상표), 아스트라제네카(AstraZeneca)), 수텐트(수(SU)11248, 파이자(Pfizer)), 레트로졸(Letrozole)(페마라(FEMARA)(등록상표), 노바티스(Novartis)), 이마티닙 메실레이트(글리벡(GLEEVEC)(등록상표), 노바티스), PTK787/ZK 222584(노바티스), 옥살리플라틴(엘록사틴(Eloxatin)(등록상표), 사노피), 5-FU(5-플루오로우라실), 레우코보린, 라파마이신(시롤리무스, 라파문(RAPAMUNE)(등록상표), 와이어쓰(Wyeth)), 라파티닙(타이커브(TYKERB)(등록상표), GSK572016, 글락소 스미쓰 클라인(Glaxo Smith Kline)), 로나프르닙(SCH 66336), 소라페닙(BAY43-9006, 바이엘 랩스(Bayer Labs)), 이리노테칸(캄토사르(CAMPTOSAR)(등록상표), 파이자) 및 제피티닙(이레사(IRESSA)(등록상표), 아스트라제네카), AG1478, AG1571(수 5271; 수젠(Sugen)), 알킬화제, 예컨대 싸이오테파 및 사이톡산(CYTOXAN)(등록상표) 사이클로스포스파마이드; 알킬 설포네이트, 예컨대 부설판, 임프로설판 및 피포설판; 아지리딘, 예컨대 벤조도파, 카르보쿠온, 메투레도파 및 우레도파; 에틸렌이민 및 메틸아멜라민, 예컨대 알트레타민, 트라이에틸렌멜라민, 트라이에틸렌포스포르아마이드, 트라이에틸렌티오포스포르아마이드 및 트라이메틸로멜라민; 아세토제닌(특히, 불라타신 및 불라타시논); 캄토테신(예컨대, 합성 유사체 토포테칸); 브리오스타틴; 칼리스타틴; CC-1065(예컨대, 이의 아도젤레신, 카르젤레신 및 비젤레신 합성 유사체); 크립토포신(특히 크립토포신 1 및 크립토포신 8); 둘라스타틴; 듀오카마이신(예컨대, 합성 유사체, KW-2189 및 CB1-TM1); 엘뤼테로빈; 판크라티스타틴; 사르코딕틴; 스폰지스타틴; 질소 머스타드, 예컨대 클로람부실, 클로르나파진, 클로르포스파미드, 에스트라머스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥사이드염산염, 멜팔란, 노뎀비친, 페네스테린, 프레드니머스틴, 트로포스파미드, 우라실 머스타드; 나이트로소우레아, 예컨대 카무스틴, 클로로조토신, 포테머스틴, 로머스틴, 니머스틴 및 라님누스틴; 항생제, 예컨대 에네디인 항생제(예를 들어, 칼리케아미신, 특히 칼리케아미신 감마 1I, 및 칼리케아미신 오메가 1I(Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); 디네미신 A를 비롯한 디네미신; 비스포스포네이트, 예컨대 클로드로네이트; 에스페라미신; 뿐만 아니라 네오프로노스타틴 크로모피 및 관련 크로모프로테인 에네디인 항생제 크로모피), 아클라시노마이신, 악티노마이신, 오프라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캇티노마이신, 카라비신, 카미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이신스, 닥티노마이신, 다우노루비신, 테토루비신, 6-다이아조

-5-옥소-L-노르류신, 아드리아마이신(ADRIAMYCIN)(등록상표)(독소루비신), 모르폴리노-독소루비신, 시아노모르폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신, 데옥시독소루비신, 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 예컨대 미토마이신 C, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포르피로마이신, 퓨로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 항대사산물, 예컨대 메토크세이트 및 5-플루오로우라실(5-FU); 염산 유사체, 예컨대 테노프테린, 메토크세이트, 프테로프테린, 트리메트렉세이트; 퓨린 유사체, 예컨대 플루다라빈, 6-머캅토피린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예컨대 안시타빈, 아자시타딘, 6-아자우리딘, 카모피, 시타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 예노시타빈, 플록스우리딘; 안드로겐, 예컨대 칼레스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스토라톤; 부신기능억제제(anti-adrenal), 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄; 염산 보충제, 예컨대 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코사이드; 아미노레블린산; 에닐우라실; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트렉세이트; 테포파민; 데메콜린; 디아지쿠온; 엘포니틴; 엘립티늄 아세테이트; 에포틸론; 에토글루시드; 갈륨 나이트레이트; 하이드록시우레아; 렌티난; 로니다이닌; 메이탄시노이드, 예컨대 메이탄신 및 안사미토신; 미토구라존; 미톡산트론; 모피단물; 니트라에린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 로속산트론; 포도필린산; 2-에틸하이드라지드; 프로카바진; PSK(등록상표) 다당류 복합체(제이에이치에스 내추럴 프로덕츠(JHS Natural Products), 미국 오리건주 유진 소재); 라족산; 리족신; 시조피란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2"-트라이클로로트라이에틸아민; 트리코테센(특히 T-2 독소, 베라쿠린 A, 로리딘 A 및 안귀딘); 우레탄; 빈테신; 다카바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토라톨; 피포브로만; 가사이토신; 아라비노사이드("Ara-C"); 사이클로포스파마이드; 싸이오테파; 탁소이드, 예를 들어, 탁솔(TAXOL)(등록상표) (파클리탁셀; 브리스톨-마이어스 스쿼 온콜로지(Bristol-Myers Squibb Oncology), 미국 뉴저지주 프린스턴 소재), 아브락산(ABRAXANE)(상표명) (크레모포-무함유), 파클리탁셀의 알부민-조작된 나노입자 제형(아메리칸 파마슈티컬 파트너스(American Pharmaceutical Partners), 미국 일리노이주 샬롬버그 소재), 및 탁소테레(TAXOTERE)(등록상표)(독세탁셀; 룽-프랑 로리(Rhone-Poulenc Rorer), 프랑스 안토니 소재); 클로람부실; 겐자르(GEMZAR)(등록상표)(젬시타빈); 6-싸이오구아닌; 머캅토피린; 메토크세이트; 백금 유사체, 예컨대 시스플라틴 및 카르보플라틴; 빈블라스틴; 에토포사이드(VP-16); 이포스파미드; 미톡산트론; 빈크리스틴; 나벨빈(NAVELBINE)(등록상표)(비노렐빈); 노반트론; 테니포사이드; 에다트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 카페시타빈(젤로다(XELODA)(등록상표)); 이반드로네이트; CPT-11; 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 다이플루오로메틸오르니틴(DMFO); 레티노이드, 예컨대 레티산; 및 상기 중 임의의 것의 약제학적으로 허용 가능한 염, 산 및 유도체를 포함한다.

[0057] 또한, "화학치료제"의 정의에는 (i) 중앙에서의 호르몬 작용을 조절하거나 억제하는 작용을 하는 항호르몬제, 예컨대 항-에스트로겐 및 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(SERM), 예를 들어 타목시펜(놀바덱스(NOLVADEX)(등록상표); 타복시펜 시트레이트 포함), 랄록시펜, 드롤록시펜, 4-하이드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, LY117018, 오나프리스톤 및 파레스톤(FARESTON)(등록상표)(토레피핀 시트레이트); (ii) 효소 아로마타제를 억제하고 부신에서 에스트로겐 생산을 조절하는 아로마타제 억제제, 예컨대 예를 들어, 4(5)-이미다졸, 아미노글루테티미드, 메가세(MEGASE)(등록상표)(메게스트롤 아세테이트), 아로마신(AROMASIN)(등록상표) (엑세메스탄; 파이자), 포르메스타니, 파드로졸, 리비소르(RIVISOR)(등록상표)(보로졸), 페마라(등록상표)(레트로졸; 노바티스), 및 아리미덱스(ARIMIDEX)(등록상표)(아나스트로졸; 아스트라제네카); (iii) 안드로겐기능억제제(anti-androgen), 예컨대 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 류프롤라이드 및 고세렐린; 뿐만 아니라 트루카시타빈(1,3-디옥솔란 뉴클레오사이드 사이토신 유사체); (iv) 단백질 카이나제 억제제; (v) 지질 카이나제 억제제; (vi) 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 특히 이상 세포 증식에 연관된 신호전달 경로의 유전자의 발현을 억제하는 것, 예컨대, 예를 들어, PKC-알파, Ralf 및 H-Ras; (vii) 리보자임, 예컨대 VEGF 발현 억제제(예를 들어, 안지오자임(ANGIOZYME)(등록상표)) 및 HER2 발현 억제제; (viii) 백신, 예컨대 유전자 치료요법 백신, 예를 들어, 알로벡틴(ALLOVECTIN)(등록상표), 류벡틴(LEUVECTIN)(등록상표), 및 박시드(VAXID)(등록상표); 프로류킨(PROLEUKIN)(등록상표) rIL-2; 토포이소머라제 1 억제제, 예컨대 로르토테칸(LURTOTECAN)(등록상표); 아바렐릭스(ABARELIX)(등록상표) rnrH; (ix) 혈관형성억제제, 예컨대 베바시주맵(아바스틴(AVASTIN)(등록상표), 제넨테크); 및 (x) 상기 중 임의의 것의 약제학적으로 허용 가능한 염, 산 및 유도체가 포함된다.

[0058] 또한, "화학치료제"의 정의에는 치료 항체, 예컨대 알렘투주맵(캄패쓰(Campath)), 베바시주맵(아바스틴(AVASTIN)(등록상표), 제넨테크); 세툽시맵(에르비투스(ERBITUX)(등록상표), 임클론(Imclone)); 파니투무맵(벡티빅스(VECTIBIX)(등록상표), 암젠(Amgen)), 리툽시맵(리툽산(RITUXAN)(등록상표), 제넨테크/바이오젠 이데크(Biogen Idec)), 퍼투주맵(옵니타르그(OMNITARG)(등록상표), 2C4, 제넨테크), 트라스투주맵(허셉틴(HERCEPTIN)(등록상표), 제넨테크), 토시투모맵(벡사르(Bexxar), 코릭시아(Corixa)), 및 항체 약물 접합체,

젬투주맵 오조가미신(마일로타르그(MYLOTARG)(등록상표), 와이어쓰)가 포함된다.

[0059] 본 발명의 PI3K 억제제와 조합되는 화학치료제로서 치료적 가능성이 있는 인간화 단클론성 항체는 알렘투주맵, 아폴리주맵, 아셀리주맵, 아틀리주맵, 바피뉴주맵, 베바시주맵, 비바투주맵, 머탄신, 캔투주맵, 머탄신, 세텔리주맵, 세르톨리주맵, 페골, 시드푸시투주맵, 시드투주맵, 다클리주맵, 에쿨리주맵, 에팔리주맵, 에프라투주맵, 에를리주맵, 펠비주맵, 폰톨리주맵, 젬투주맵 오조가미신, 이노투주맵 오조감미신, 이필리무맵, 라베투주맵, 린투주맵, 마투주맵, 메폴리주맵, 모타비주맵, 모토비주맵, 나탈리주맵, 니모투주맵, 놀로비주맵, 누마비주맵, 오클레리주맵, 오말리주맵, 팔리비주맵, 파스콜리주맵, 펙푸시투주맵, 펙투주맵, 퍼투주맵, 펙셀리주맵, 팔리비주맵, 라니비주맵, 레슬리비주맵, 레슬리주맵, 레시비주맵, 로벨리주맵, 루플리주맵, 시브로투주맵, 시플리주맵, 손투주맵, 타카투주맵, 테트라세탄, 타도시주맵, 탈리주맵, 테피바주맵, 토실리주맵, 토랄리주맵, 트라스투주맵, 투코투주맵, 셀모류킨, 투쿠시투주맵, 우마비주맵, 우르톡사주맵 및 비실리주맵을 포함한다.

[0060] 따라서 본 발명의 일 양상은 본 발명의 결정형 및 DNA 손상제(damaging agent)를 포함하는 약제학적 제형에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, DNA 손상제는 젬시타빈, 이리노테칸, 테모졸로미드, 카페시타빈, 캄포테신(camptothecin), 시스플라틴, 아라-C 및 5-FU로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 제형은 부형제를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 제형은 경구 전달용 정제이다.

[0061] 본 발명의 또 다른 양상은 본 발명의 결정형, 또는 이의 약제학적 제형을 이것이 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, CHK1에 의해서 조절되는 질환 또는 장애의 치료 방법에 관한 것이고, 여기서 DNA 손상제가 또한 투여된다. 일부 실시형태에서, 질환은 암이다. 일부 실시형태에서, 암은 백혈병, 췌장암, 유방암, 결장암, 직장암, 대장암, 난치성 고체 종양 및 림프종으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, DNA 손상제는 젬시타빈, 이리노테칸, 테모졸로미드, 카페시타빈, 캄포테신, 시스플라틴, 아라-C 및 5-FU로부터 선택된다.

[0062] 본 발명의 또 다른 양상은 CHK1에 의해서 조절되는 질환 또는 장애를 치료하기 위한 의학의 제조에서의, 본 발명의 결정형의 용도에 관한 것이고, 여기서 의학은 DNA 손상제를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 질환은 암이다. 일부 실시형태에서, 암은 백혈병, 췌장암, 유방암, 결장암, 직장암, 대장암, 난치성 고체 종양 및 림프종으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, DNA 손상제는 젬시타빈, 이리노테칸, 테모졸로미드, 카페시타빈, 캄포테신, 시스플라틴, 아라-C 및 5-FU로부터 선택된다.

[0063] 본 발명의 또 다른 양상은 DNA 손상제와 조합된, CHK1에 의해서 조절되는 질환 또는 장애의 치료 방법에서 사용하기 위한, 본 발명의 결정형, 또는 이의 약제학적 제형에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 질환은 암이다. 일부 실시형태에서, 암은 백혈병, 췌장암, 유방암, 결장암, 직장암, 대장암, 난치성 고체 종양 및 림프종으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, DNA 손상제는 젬시타빈, 이리노테칸, 테모졸로미드, 카페시타빈, 캄포테신, 시스플라틴, 아라-C 및 5-FU로부터 선택된다.

[0064] 투여 경로

[0065] 본 발명의 화합물은 치료하고자 하는 병태에 적절한 임의의 경로에 의해서 투여될 수 있다. 적합한 경로는 경구, 비경구(피하, 근육내, 정맥내, 동맥내, 피내, 척추강내 및 경막외 포함), 경피, 직장, 비강, 국소(협측(buccal) 및 혀 밑 포함), 질, 복강내, 폐내 및 비강내를 포함한다. 바람직한 경로는 예를 들어, 수여자의 병태에 따라서 달라질 수 있음이 인지될 것이다. 화합물이 경구로 투여되는 경우, 그것은 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제와 함께 환제, 캡슐, 정제 등으로서 제형화될 수 있다. 화합물이 비경구로 투여되는 경우, 그것은 하기에 상술된 바와 같이, 약제학적으로 허용 가능한 비경구 비히클(vehicle)과 함께 단위 투여량의 주사 가능한 형태로 제형화될 수 있다.

[0066] 약제학적 제형

[0067] 인간을 비롯한 포유동물의 치료요법적 치료(예방적 치료 포함)를 위해서 본 발명의 화합물을 사용하기 위해서, 그것을 일반적으로 표준 약제학적 실시예에 따라서 약제학적 조성물로서 제형화한다. 본 발명의 이러한 양상에 따라서, 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체와 회합된 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 아세트산, 에탄다이설폰산 또는 푸마르산염 또는 이의 수화물의 결정형을 포함한다.

[0068] 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체와 회합된 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드, 및 이의 약제학적으로

허용 가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물의 결정형을 포함한다.

[0069]

특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체와 회합된 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물의 결정형 및 사이클로프로필 메틸 에터, 1-펜탄올, 2-부탄올, 아니솔, 1-프로판올, 에탄올, 메탄올, 및 메틸 *tert*-부틸 에터로부터 선택된 용매를 포함하는 조성물을 포함한다.

[0070]

특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체와 회합된 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 아세트산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 에탄다이설펜산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 푸마르산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-메탄설펜산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-에탄설펜산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 모노-메탄설펜산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 모노-에탄설펜산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-벤젠설펜산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-톨루엔설펜산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 말레산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 HBr 염 메탄올 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-HCl 염; 및 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-HBr 염; 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물의 결정형을 포함한다.

[0071]

특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체와 회합된 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 아세트산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 에탄다이설펜산염 수화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 푸마르산염 수화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 사이클로프로필 메틸 에터 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 1,2-다이클로로에탄 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 2-메틸테트라하이드로퓨란 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 1-펜탄올 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 피리딘 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 1,4-다이옥산 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 2-부탄올 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 아니솔 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 1-프로판올 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 비스-에탄올 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 비스-메탄올 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 메틸 *tert*-부틸 에터 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 톨루엔 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 부티로나이트릴 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-메탄설펜산염 수화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 모노-메탄설펜산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘

-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 모노-에탄설향산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-벤젠설향산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-톨루엔설향산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-에탄설향산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 말레산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 HBr 염 메탄올 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-HCl 염; 및 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-HBr 염으로부터 선택된 화합물의 결정형을 포함한다.

[0072] 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체와 혼합된 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 결정형을 포함한다. 일부 실시형태에서, 결정형은 형태 A이다. 일부 실시형태에서, 결정형은 형태 B이다.

[0073] 본 발명의 약제학적 조성물은 굿 메디컬 프랙티스(good medical practice)에 일치하는 방식, 즉 양, 농도, 스케줄, 과정, 비히클 및 투여 경로로 제형화되고, 투약되고, 투여된다. 본 명세서에서의 고려를 위한 인자는 치료될 특정 장애, 치료될 특정 포유동물, 개인 환자의 임상 조건, 장애 원인, 작용제의 전달 부위, 투여 방법, 투여 스케줄, 및 전문의에게 공지된 다른 인자를 포함한다. 투여될 치료적 유효량은 이러한 고려에 의해서 지배될 것이고, 장애의 예방, 개선 또는 치료에 필요한 최소량이다. 본 발명의 화합물은 전형적으로 용이하게 제어 가능한 투여량의 약물을 제공하고, 환자가 처방 요법을 준수하는 것을 가능하게 하기 위한 약제학적 투여 형태로 제형화된다.

[0074] 본 명세서에서 사용하기 위한 조성물은 바람직하게는 멸균성이다. 특히, 생체내 투여를 위해서 사용될 제형은 멸균성이어야 한다. 이러한 멸균화는 예를 들어, 멸균 여과막을 통한 여과에 의해서 쉽게 달성된다. 화합물은 대개 고체 조성물, 동결건조 제형 또는 수용액으로서 저장될 수 있다.

[0075] 본 발명의 화합물의 약제학적 제형은 다양한 투여 경로 및 투여 유형을 위해서 제조될 수 있다. 예를 들어, 목적하는 정도의 순도를 갖는 본 발명의 화합물을 약제학적으로 허용 가능한 희석제, 담체, 부형제 또는 안정제(Remington's Pharmaceutical Sciences (1980) 16th edition, Osol, A. Ed.)와 함께 동결건조 제형, 밀링 분말, 또는 수용액의 형태로 임의로 혼합할 수 있다. 제형화는 대기 온도, 적절한 pH, 및 목적하는 정도의 순도에서 생리학적으로 허용 가능한 담체, 즉 사용되는 투여량 및 농도에서 수여자에게 비독성인 담체와 혼합함으로써 수행될 수 있다. 제형의 pH는 화합물의 특정 용도 및 농도에 주로 좌우되지만, 약 3 내지 약 8 범위일 수 있다. 제형은 종래의 용해 및 혼합 절차를 사용하여 제조될 수 있다.

[0076] 사용되는 특정 담체, 희석제 또는 부형제는 본 발명의 화합물이 적용될 수단 및 목적에 좌우될 것이다. 용매는 일반적으로 포유동물에게 투여하기에 안전한 것으로서 관련 기술 분야의 통상의 기술자가 인식하고 있는 용매(GRAS)를 기초로 선택된다. 일반적으로, 안전한 용매는 물과 같은 비독성 수성 용매 및 물 중에 용해성 또는 혼화성인 다른 비독성 용매이다. 적합한 수성 용매는 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜(예를 들어, PEG 400, PEG 300) 등, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 허용 가능한 희석제, 담체, 부형제 및 안정제는 사용된 투여량 및 농도에서 수여자에게 비독성이고, 완충제, 예컨대 포스페이트, 시트레이트 및 다른 유기산; 아스코르브산 및 메티오닌을 비롯한 항산화제; 보존제(예컨대, 옥타데실다이메틸 벤질 암모늄 클로라이드; 헥사메토늄 클로라이드; 벤즈알코늄 클로라이드, 벤즈에토늄 클로라이드; 페놀, 뷰틸 또는 벤질 알코올; 알킬 파라벤, 예컨대 메틸 또는 프로필 파라벤; 카테콜; 레소르시놀; 사이클로헥산올; 3-펜탄올; 및 m-크레졸); 저분자량(약 10 잔기 미만) 폴리캡타이드; 단백질, 예컨대 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린; 친수성 중합체, 예컨대 폴리비닐피롤리돈; 아미노산, 예컨대 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌 또는 라이신; 당류, 이당류 및 기타 탄수화물, 예컨대 글루코스, 만노스 또는 텍스트린; 킬레이트화제, 예컨대 EDTA; 당, 예컨대 수크로스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨; 염형성 반대이온, 예컨대 나트륨; 금속 착물(예를 들어, Zn-단백질 착물); 및/또는 비이온성 계면활성제, 예컨대 트윈(TWEEN)(상표명), 플루로닉스(PLURONICS)(상표명) 또는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)을 포함한다. 제형은 또한 1종 이상의 안정제, 계면활성제, 습윤제, 윤활제, 유화제, 현탁제, 보존제, 항산화제, 불투명화제, 활택제(glidant), 가공 조제, 착색제, 감미제, 향제, 착향료 및 약물(즉, 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물)의 세련된 외양을 제공하거나 약제학적 산물(즉, 의약)의 제조에 도움을 주는 것으로 공지된 다른 첨가제를 포함할 수 있다. 활성 약제학적 성분은 또한 예를 들어, 코아서베이션 기술 또는 계면 중합에 의해 제조된 마이크로캡슐, 예를 들어 하이드록시메틸셀룰로스 또는 젤라틴-마이크로캡슐 및 폴리-(메틸메타크릴레이트) 마이크로캡슐에 각각, 콜로이드성 약물 전달 시스템(예를 들어, 리포

좀, 알부민 마이크로구체, 마이크로에멀전, 나노입자 및 나노캡슐) 또는 마크로에멀전에 포함될 수 있다. 이러한 기술은 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)]에 개시되어 있다.

- [0077] 본 발명의 화합물의 지속 방출형 제제(sustained-release preparation)가 제조될 수 있다. 지속 방출형 제제의 적합한 예는 본 발명의 결정형을 함유하는 고체 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스를 포함하며, 매트릭스는 성형품 형태, 예를 들어 필름 또는 마이크로캡슐의 형태이다. 지속 방출형 매트릭스의 예는 폴리에스터, 하이드로겔(예를 들어, 폴리(2-하이드록시에틸-메타크릴레이트) 또는 폴리(바이닐 알코올)), 폴리락티드(미국 특허 3,773,919), L-글루탐산과 감마-에틸-L-글루타메이트의 공중합체, 비분해성 에틸렌-바이닐 아세테이트, 분해성 락트산-글리콜산 공중합체, 예컨대 루프로논 데포트(LUPRON DEPOT)(상표명)(락트산-글리콜산 공중합체와 류프롤라이드 아세테이트로 구성된 주사 가능한 마이크로구체) 및 폴리-D-(-)-3-하이드록시부티르산을 포함한다.
- [0078] 본 발명의 조성물은 또한 경구 사용에 적합한 형태(예를 들어, 정제, 로렌지, 경질 또는 연질 캡슐, 수성 또는 유성 현탁액, 에멀전, 분산성 분말 또는 과립, 시럽 또는 엘릭시르로서), 국소 사용에 적합한 형태(예를 들어, 크림, 연고, 젤 또는 수성 또는 유성 용액 또는 현탁액으로서), 흡입에 의한 투여에 적합한 형태(예를 들어, 미분 분말 또는 액체 에어로졸로서), 통기(insufflation)에 의한 투여에 적합한 형태로(예를 들어 미분 분말로서) 존재할 수 있다.
- [0079] 정제 제형에 적합한 약제학적으로-허용 가능한 부형제는 예를 들어, 불활성 희석제, 예컨대 락토스, 탄산나트륨, 인산칼슘 또는 탄산칼슘, 과립제 및 봉해제, 예컨대 옥수수 전분 또는 알긴산; 결합제, 예컨대 전분; 윤활제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 탈크; 보존제, 예컨대 에틸 또는 프로필 p-하이드록시벤조에이트, 및 향산화제, 예컨대 아스코르브산을 포함한다. 정제 제형은 무코팅이거나, 또는 각각의 경우에 종래의 코팅제 및 관련 기술 분야에 널리 공지된 절차를 사용하여, 이의 봉해 및 위장관 내에서의 활성 성분의 후속 흡수를 변형시키기 위해서 또는 이의 안정성 및/또는 외양을 개선시키기 위해서 코팅될 수 있다.
- [0080] 경구 용도를 위한 조성물은 활성 성분이 불활성 고체 희석제, 예를 들어 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합된 경질 젤라틴 캡슐의 형태로, 또는 활성 성분이 물 또는 오일, 예컨대 땅콩유, 액체 파라핀, 또는 올리브유와 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로서 존재할 수 있다.
- [0081] 수성 현탁액은 일반적으로 1종 이상의 현탁제, 예컨대 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 나트륨 알기네이트, 폴리비닐-피롤리돈, 검 트라가칸트 및 검 아카시아; 분산제 또는 습윤제, 예컨대 레시틴 또는 알킬렌 옥사이드와 지방산의 축합 산물(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트), 또는 에틸렌 옥사이드와 장쇄 지방족 알코올의 축합 산물, 예를 들어, 헵타데카에틸렌옥시세탄올, 또는 에틸렌 옥사이드와 지방산 및 헥시톨로부터 유래된 부분 에스터의 축합 산물, 예컨대, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트, 또는 에틸렌 옥사이드와 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 부분 에스터의 축합 산물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트와 함께 미세 분말 형태의 활성 성분을 함유한다. 수성 현탁액은 또한 1종 이상의 보존제(예컨대 에틸 또는 프로필 p-하이드록시벤조에이트, 향산화제(예컨대 아스코르브산), 착색제, 착향료, 및/또는 감미료(예컨대, 수크로스, 사카린 또는 아스파탐)을 함유할 수 있다.
- [0082] 유성 현탁액은 활성 성분을 식물유(예컨대 아라치스유, 올리브유, 참기름 또는 코코넛유) 또는 광유(예컨대 액체 파라핀) 중에 현탁시킴으로써 제형화될 수 있다. 유성 현탁액은 또한 증점제, 예컨대 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알코올을 함유할 수 있다. 상기에 언급된 것과 같은 감미료, 및 착향료를 첨가하여 맛이 있는 경구 제제를 제공할 수 있다. 이들 조성물은 향산화제, 예컨대 아스코르브산의 첨가에 의해서 보존성이 될 수 있다.
- [0083] 물의 첨가에 의해서 수성 현탁액을 제조하기에 적합한 분산성 분말 및 과립은 일반적으로 분산제 또는 습윤제, 현탁제 및 1종 이상의 보존제와 함께 활성 성분을 함유한다. 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제는 이미 상기에 언급된 것에 의해서 예시된다. 추가 부형제, 예컨대 감미료, 착향료 및 착색제가 또한 존재할 수 있다.
- [0084] 본 발명의 약제학적 조성물은 또한 수증유 에멀전의 형태로 존재할 수 있다. 유상은 식물유, 예컨대 올리브유 또는 아라치스유, 또는 광유, 예컨대 예를 들어 액체 파라핀 또는 이들의 임의의 혼합물일 수 있다. 적합한 유화제는 예를 들어, 천연 발생 검, 예컨대 검 아카시아 또는 검 트라가칸트, 천연 발생 포스파티드, 예컨대 대두, 레시틴, 지방산과 헥시톨 무수물로부터 유래된 에스터 또는 부분 에스터(예를 들어 소르비탄 모노올레이트) 및 상기 부분 에스터와 에틸렌 옥사이드의 축합 산물, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트일 수 있다. 에멀전은 또한 감미료, 착향료 및 보존제를 함유할 수 있다.
- [0085] 시럽 및 엘릭시르는 감미료, 예컨대 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 소르비톨, 아스파탐 또는 수크로스와 제형화될 수 있고, 또한 보호제(demulcent), 보존제, 착향료 및/또는 착색제를 함유할 수 있다.

- [0086] 적용을 위한 약제학적 조성물(또는 제형)은 약물을 투여하기 위해서 사용되는 방법에 따라서 다양한 방식으로 패키징될 수 있다. 예를 들어, 분배용 물품은 적절한 형태의 약제학적 제형을 내부에 함유하는 용기를 포함할 수 있다. 적합한 용기는 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있고, 병(플라스틱 및 유리), 봉지(sachet), 앰플, 플라스틱 백, 금속 실린더 등과 같은 재료를 포함한다. 용기는 또한 패키지의 내용물에 대한 무분별한 접근을 방지하기 위한 변경 방지성 집합체(tamper-proof assemblage)를 포함할 수 있다. 또한, 용기는 용기의 내용물을 설명하는 라벨이 용기 상에 부착되어 있다. 라벨은 또한 적절한 경고를 포함할 수 있다. 제형은 또한 단위-용량 또는 다회-용량 용기, 예를 들어 밀봉된 앰플 및 바이알에 패키징될 수 있고, 사용 직전에 주사를 위해서 멸균 액체 담체, 예를 들어 물의 첨가 만을 필요로 하는 냉동-건조(동결건조) 조건에 저장될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액은 상기에 이미 기술된 부류의 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조된다. 바람직한 단위 투여 제형은 본 명세서에서 상기에 언급된 바와 같은, 활성 성분의 1일 용량 또는 단위 1일 하위-용량을 함유하는 것 또는 이의 적절한 분획물이다.
- [0087] 본 발명은 따라서 수의학적 담체와 함께 상기에 정의된 바와 같은 적어도 1종의 활성 성분을 포함하는 수의학적 조성물을 추가로 제공한다. 수의학적 담체는 조성물을 투여하는 목적에 유용한 재료이고, 달리는 불활성이거나 또는 수의학적 분야에서 허용 가능하고, 활성 성분과 상용성인 고체, 액체 또는 기체 재료일 수 있다. 이들 수의학적 조성물은 비경구, 경구 또는 임의의 다른 목적하는 경로에 의해서 투여될 수 있다.
- [0088] 단일 투여 형태를 생성하기 위한 1종 이상의 부형제와 조합된 본 발명의 화합물의 양은 본질적으로 치료되는 대상체, 장애 또는 병태의 중증도, 투여 속도, 화합물의 성향 및 처방의 재량에 따라서 달라질 것이다. 일 실시형태에서, 적합한 양의 본 발명의 화합물을 이것이 필요한 포유동물에게 투여한다. 일 실시형태에서 투여는 1일 당 약 0.001mg/체중 kg 내지 약 60mg/체중 kg의 양으로 진행된다. 또 다른 실시형태에서, 투여는 1일 당 0.5mg/체중 kg 내지 약 40mg/체중 kg의 양으로 진행된다. 일부 예에서, 상기 범위의 하한보다 적은 투여 수준이 충분할 수 있지만, 다른 경우에 임의의 유해한 부작용을 유발하지 않으면서 훨씬 더 많은 용량이 사용될 수 있고, 단 이러한 더 많은 용량은 먼저 하루 전체에 걸친 투여를 위해서 몇몇 작은 용량으로 분할되어야 한다. 투여 경로 및 투여 요법에 대한 추가 정보에 대해서는 본 명세서에 참고로 구체적으로 포함된 문헌[*Comprehensive Medicinal Chemistry* (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990]의 제5권 챕터 25.3을 참고하기 바란다.
- [0089] **제조 물품**
- [0090] 본 발명의 또 다른 실시형태에서, 상기에 기술된 장애의 치료에 유용한 재료를 함유하는 제조 물품 또는 "키트"가 제공된다. 일 실시형태에서, 키트는 본 발명의 화합물을 포함하는 용기를 포함한다. 적합한 용기는 예를 들어, 병, 바이알, 시린지, 블리스터 팩 등을 포함한다. 용기는 다양한 재료, 예컨대 유리 또는 플라스틱으로부터 형성될 수 있다. 용기는 병태의 치료에 효과적인 본 발명의 화합물 또는 이의 제형을 보유할 수 있고, 멸균 접근 포트를 가질 수 있다(예를 들어, 용기는 정맥내 용액 백 또는 피하 주사 바늘에 의해서 관통 가능한 뚜껑이 있는 바이알일 수 있다).
- [0091] 키트는 용기 상에 또는 용기와 함께 라벨 또는 패키지 삽입물을 추가로 포함할 수 있다. 용어 "패키지 삽입물"은 치료 제품의 사용과 관련된 적응증, 용법, 투여량, 투여, 및 금기사항 및/또는 경고에 대한 정보를 갖는 치료 제품의 시판 패키지에 통상적으로 포함된 설명서를 지칭하는데 사용된다. 일 실시형태에서, 라벨 또는 패키지 삽입물은 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물이 암과 같은 장애를 치료하는 데 사용될 수 있음을 나타낸다. 라벨 또는 패키지 삽입물은 또한 조성물이 다른 장애를 치료하는 데 사용될 수 있음을 나타낼 수 있다.
- [0092] 특정 실시형태에서, 키트는 본 발명의 화합물의 고체 경구 형태, 예컨대 정제 또는 캡슐의 전달에 적합하다. 이러한 키트는 바람직하게는 다수의 단위 투여량을 포함한다. 이러한 키트는 이의 의도된 사용 순서로 배열된 투여량을 갖는 카드를 포함할 수 있다. 이러한 키트의 예는 "블리스터 팩"이다. 블리스터 팩은 패키징 산업에서 널리 공지되어 있고, 약제학적 단위 투여 형태를 패키징하는 데 널리 사용된다. 목적하는 경우, 기억 보조장치, 예를 들어 투여량이 투여될 수 있는 치료 스케줄의 날짜를 표시하는 달력 삽입물, 또는 숫자, 문자 또는 다른 마킹의 형태로 제공될 수 있다.
- [0093] 또 다른 실시형태에 따라서, 키트는 (a) 내부에 본 발명의 화합물이 함유된 제1 용기; 및 (b) 내부에 제2 약제학적 제형이 함유된 제2 용기를 포함할 수 있고, 여기서 약제학적 제형은 암과 같은 장애를 치료하기에 유용한 제2 화합물을 포함한다. 대안적으로, 또는 추가로, 키트는 약제학적으로 허용 가능한 완충제, 예컨대 주사용 정균수(bacteriostatic water for injection: BWFI), 포스페이트 완충 식염수, 링거액 및 텍스트로스 용액을 포함하는 제3 용기를 추가로 포함할 수 있다. 그것은 다른 완충제, 희석제, 필터, 바늘 및 시린지를 비롯한, 상품

및 사용자 관점에서 바람직한 다른 재료를 추가로 포함할 수 있다.

- [0094] 키트는 본 발명의 화합물, 및 존재하는 경우, 제2 약제학적 제형의 투여를 위한 지시서(direction)를 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 키트가 본 발명의 화합물을 포함하는 제1 조성물, 및 제2 약제학적 제형을 포함하는 경우, 키트는 제1 약제학적 조성물 및 제2 약제학적 조성물을 이것이 필요한 환자에게 동시에, 순차적으로, 또는 별개로 투여하기 위한 지시서를 추가로 포함할 수 있다.
- [0095] 키트가 본 발명의 조성물 및 제2 치료제를 포함하는 특정 다른 실시형태에서, 키트는 별개의 조성물을 함유하기 위한 용기, 예컨대 분할 병 또는 분할 포일 패킷을 포함할 수 있지만, 별개의 조성물은 또한 단일 미분할 용기 내에 함유될 수 있다. 특정 실시형태에서, 키트는 별개의 조성물의 투여를 위한 지시서를 포함한다. 키트 형태는 특히 별개의 성분이 상이한 투여 형태(예를 들어, 경구 및 비경구)로 바람직하게 투여되거나, 상이한 투여 간격으로 투여되거나, 또는 조합물의 개별 성분의 적정이 처방의에 의한 것이 바람직한 경우에 특히 유리하다.
- [0096] 따라서, 본 발명의 추가 양상은 장애의 치료를 위한 키트를 제공하며, 여기서 상기 키트는 a) (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 아세트산, 에탄다이설펜산 또는 푸마르산염 또는 이의 수화물의 결정형을 포함하는 제1 약제학적 조성물; 및 b) 사용 설명서를 포함한다.
- [0097] 따라서, 본 발명의 추가 양상은 장애의 치료를 위한 키트를 제공하며, 여기서 상기 키트는 a) (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물의 결정형을 포함하는 제1 약제학적 조성물; 및 b) 사용 설명서를 포함한다.
- [0098] 따라서, 본 발명의 추가 양상은 장애를 치료하기 위한 키트를 제공하며, 여기서 상기 키트는 a) (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 아세트산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 에탄다이설펜산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 푸마르산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-메탄설펜산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-에탄설펜산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 모노-메탄설펜산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 모노-에탄설펜산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-벤젠설펜산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-톨루엔설펜산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 말레산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 HBr 염 메탄올 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-HCl 염; 및 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-HBr 염; 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물의 결정형을 포함하는 제1 약제학적 조성물; 및 b) 사용 설명서를 포함한다.
- [0099] 따라서, 본 발명의 추가 양상은 장애를 치료하기 위한 키트를 제공하며, 여기서 상기 키트는 a) (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 아세트산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 에탄다이설펜산염 수화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 푸마르산염 수화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 사이클로프로필 메틸 에터 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 1,2-다이클로로에탄 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 2-메틸테트라하이드로퓨란 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 1-펜탄올 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 피리딘 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-

일)사이클로프로판카복스아마이드 1,4-다이옥산 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 2-부탄올 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 아니솔 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 1-프로판올 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 비스-에탄올 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 비스-메탄올 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 메틸 tert-뷰틸 에터 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 톨루엔 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 뷰티로나이트릴 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-메탄설포산염 수화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-에탄설포산염 수화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 모노-메탄설포산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 모노-에탄설포산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-벤젠설포산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-톨루엔설포산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-에탄설포산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 말레산염; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 HBr 염 메탄올 용매화물; (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-HCl 염; 및 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-HBr 염으로부터 선택된 화합물의 결정형을 포함하는 제1 약제학적 조성물; 및 b) 사용 설명서를 포함한다.

[0100] 따라서, 본 발명의 추가 양상은 장애를 치료하기 위한 키트를 제공하며, 여기서 상기 키트는 a) (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 결정형을 포함하는 제1 약제학적 조성물; 및 b) 사용 설명서를 포함한다. 일부 실시형태에서, 결정형은 형태 A이다. 일부 실시형태에서, 결정형은 형태 B이다.

[0101] 특정 실시형태에서, 키트는 (c) 제2 약제학적 조성물을 추가로 포함하며, 여기서 제2 약제학적 조성물은 질환을 치료하기에 적합한 제2 화합물을 포함한다. 제2 약제학적 조성물을 포함하는 특정 실시형태에서, 키트는 상기 제1 약제학적 조성물 및 제2 약제학적 조성물을 이것이 필요한 환자에게 동시에, 순차적으로, 또는 별개로 투여하기 위한 설명서를 추가로 포함한다. 특정 실시형태에서, 상기 제1 약제학적 조성물 및 제2 약제학적 조성물은 별개의 용기 내에 함유된다. 다른 실시형태에서, 상기 제1 약제학적 조성물 및 제2 약제학적 조성물은 동일한 용기 내에 함유된다.

[0102] (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 아세트산, 에탄다이설포산 또는 푸마르산염 또는 이의 수화물의 결정형이 포유동물에서의 사용을 위한 치료제로서 주로 가치가 있지만, 그들은 또한 CHK1 단백질 카이나제, 티로신 카이나제, 추가적인 세린/트레오닌 카이나제, 및/또는 이중 특이성 카이나제를 제어하는 것이 필요한 어느 경우에도 유용하다. 따라서, 그들은 새로운 생물학적 시험의 개발 및 새로운 약리학적 작용제 및 이의 약제학적 형태를 위한 연구에서 사용하기 위한 약리학적 표준품으로서 유용하다.

[0103] (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드, 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 및 수화물로부터 선택된 화합물의 결정형은 포유동물에서의 사용을 위한 치료제로서 주로 가치가 있지만, 그들은 또한 CHK1 단백질 카이나제, 티로신 카이나제, 추가적인 세린/트레오닌 카이나제, 및/또는 이중 특이성 카이나제를 제어하는 것이 필요한 어느 경우에도 유용하다. 따라서, 그들은 새로운 생물학적 시험의 개발 및 새로운 약리학적 작용제 및 이의 약제학적 형태를 위한 연구에서 사용하기 위한 약리학적 표준품으로서 유용하다.

[0104] **수화물 및 용매화물**

[0105] 본 명세서에 기술된 화합물을 지칭할 때 구 "약제학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 및 수화물" 또는 구 "약제

학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 수화물"이 사용되는 경우, 그것은 그 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 용매화물 및/또는 수화물, 그 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염, 뿐만 아니라 그 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염의 약제학적으로 허용 가능한 용매화물 및/또는 수화물을 포함한다고 이해된다. 염인 본 명세서에 기술된 화합물을 지칭할 때 구 "약제학적으로 허용 가능한 용매화물 및 수화물" 또는 구 "약제학적으로 허용 가능한 용매화물 또는 수화물"이 사용되는 경우, 그것은 이러한 염의 약제학적으로 허용 가능한 용매화물 및/또는 수화물을 포함한다고 이해된다. 본 명세서에 언급된 것 이외의 적합한 수화물 및 용매화물을 제조 및 식별하기 위한 전형적인 절차는 관련 기술 분야에 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있고, 예를 들어 문헌[K.J. Guillory, "Generation of Polymorphs, Hydrates, Solvates, and Amorphous Solids," in: Polymorphism in Pharmaceutical Solids, ed. Harry G. Britain, Vol. 95, Marcel Dekker, Inc., New York, 1999]의 제202면 내지 제209면을 참고하기 바란다.

[0106] 결정형

[0107] 다형성(polymorphism)은 결정 격자에서 분자의 상이한 배열 및/또는 회전 배열(conformation)을 갖는 2개 이상의 결정상으로서 존재하는 물질의 능력이다. 다형체는 액체 또는 기체 상태에서는 동일한 특성을 나타내지만, 고체 상태에서 상이하게 거동할 수 있다.

[0108] 단일-성분 다형체 이외에, 약물은 또한 염 및 다른 다성분 결정상으로서 존재할 수 있다. 예를 들어, 용매화물 및 수화물은 활성 약제학적 성분(API) 호스트 및 게스트로서 각각 용매 또는 물 분자를 함유할 수 있다. 유사하게, 게스트 화합물이 실온에서 고체인 경우, 생성된 형태는 보통 코크리스탈(cocrystal)로서 지칭된다. 염, 용매화물, 수화물, 및 코크리스탈도 마찬가지로 다형성을 나타낼 수 있다. 동일한 API 호스트를 공유하지만, 그의 게스트가 상이한 결정상은 서로의 유사다형체(pseudopolymorph)로서 지칭될 수 있다.

[0109] 용매화물은 일정한 결정 격자로 결정화 용매 분자를 함유한다. 결정화 용매가 물인 용매화물을 수화물이라 칭한다. 물은 대기의 구성성분이기 때문에, 약물의 수화물은 보다 용이하게 형성될 수 있다.

[0110] 최근, 245종의 화합물의 다형체 스크린은 그들의 약 90%가 다수의 고체 형태를 나타내었다는 것을 드러내었다. 종합하면, 그 화합물의 대략 1/2은 보통 1 내지 3개의 형태를 갖는 다형성이었다. 그 화합물의 약 1/3은 수화물을 형성하였고, 약 1/3은 용매화물을 형성하였다. 64종의 화합물의 코크리스탈 스크린으로부터의 데이터는 60%가 수화물 또는 용매화물이 아닌 코크리스탈을 형성하였다는 것을 보여주었다(G. P. Stahly, Crystal Growth & Design (2007), 7(6), 1007-1026.)

[0111] 본 발명은 특히 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 및 그의 염, 수화물, 및 용매화물의 결정형에 관한 것이다. 본 발명의 결정형은 예를 들어, 시차 주사 열량측정법(DSC), X-선 분말 회절(XRPD), 및 다른 고체 상태 방법에 관련된 독특한 고체 상태 특징에 의해서 식별될 수 있다. 본 발명의 결정형의 물 또는 용매 내용물에 관련된 추가 특징분석은 하기 방법, 예를 들어 열중량분석법(TGA), DSC 등 중 임의의 것에 의해서 측정될 수 있다. DSC의 경우, 관찰되는 온도는 샘플 온도, 온도 변화 속도, 뿐만 아니라 샘플 제조 기술 및 사용되는 특정 장비에 좌우될 것이라고 공지되어 있다. 따라서, DSC 써모그램에 관련하여 본 명세서에 보고된 값은 약 $\pm 6^{\circ}\text{C}$ 가 달라질 수 있다. 탈용매화 사건의 경우, DSC 써모그램은 장비 구성 및/또는 샘플 양에 따라서 $\pm 6^{\circ}\text{C}$ 를 초과하게 달라질 수 있다. DSC 써모그램에 관련하여 본 명세서에 보고된 값은 또한 약 ± 20 줄/그램이 달라질 수 있다. XRPD의 경우, 피크의 상대 강도는 샘플 제조 기술, 샘플 적재 절차 및 사용되는 특정 장비에 따라서 달라질 수 있다. 더욱이, 장비 변화 및 다른 인자가 보통 2θ 값에 영향을 미칠 수 있다. 따라서, 회절 패턴의 피크 배정은 약 $\pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 가 달라질 수 있다. 보고된 피크의 상대 강도 또한 달라질 수 있다. TGA의 경우, 본 명세서에 보고된 특징부는 또한 약 $\pm 5^{\circ}\text{C}$ 가 달라질 수 있다. 본 명세서에 보고된 TGA 특징부는 또한 예를 들어, 샘플 변동으로 인해서 약 $\pm 2\%$ 중량 변화가 달라질 수 있다. 결정형의 흡습성에 대한 추가 특징분석은 예를 들어, 동적 증기 흡착기(dynamic vapor sorption: DVS)에 의해서 측정될 수 있다. 본 명세서에 보고된 DVS 특징부는 약 $\pm 5\%$ 상대 습도가 달라질 수 있다. DVS 특징부는 또한 약 $\pm 5\%$ 중량 변화가 달라질 수 있다.

[0112] (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 결정형 A

[0113] 본 발명의 일 양상은 $^{\circ} 2\theta$ 에 대해서, 약 12.1에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 결정형에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이

클로프로판카복스아마이드의 결정형은 $^{\circ} 2\theta$ 에 대해서, 약 12.1, 19.9, 및 19.5에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 결정형은 $^{\circ} 2\theta$ 에 대해서, 약 12.1, 19.9, 19.5, 23.4, 및 24.4에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 결정형은 $^{\circ} 2\theta$ 에 대해서, 약 12.1, 19.9, 19.5, 23.4, 24.4, 9.7, 및 29.4에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 결정형은 $^{\circ} 2\theta$ 에 대해서, 약 9.7, 12.1, 16.1, 19.5, 19.9, 21.7, 23.4, 24.4, 27.0, 29.4, 및 32.2에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 결정형은 표 7에 열거된 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 얻은 실질적으로 도 4에 도시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 갖고, 여기서 "실질적으로"라는 것은 보고된 피크가 약 $\pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 만큼 달라질 수 있고 또한 보고된 피크의 상대 강도가 달라질 수 있다는 것을 의미한다.

[0114] 일부 실시형태에서, (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 결정형은 약 258°C 내지 약 278°C 사이에서 외삽된 개시 온도를 갖는 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정법 써모그램을 갖는다. 일부 실시형태에서, (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 결정형은 약 268°C의 외삽된 개시 온도를 갖는 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정법 써모그램을 갖는다. 일부 실시형태에서, (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 결정형은 약 95줄/그램의 연관된 열류를 갖는 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정법 써모그램을 갖는다. 일부 실시형태에서, (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 결정형은 실질적으로 도 5에 도시된 바와 같은 시차 주사 열량측정법 써모그램을 갖고, 여기서 "실질적으로"라는 것은 보고된 DSC 특징부가 약 $\pm 6^{\circ}\text{C}$ 및 약 ± 20 줄/그램만큼 달라질 수 있다는 것을 의미한다.

[0115] 일부 실시형태에서, (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 결정형은 실질적으로 도 5에 도시된 바와 같은 열중량분석법 프로파일을 갖고, 여기서 "실질적으로"라는 것은 보고된 TGA 특징부가 약 $\pm 5^{\circ}\text{C}$ 및 약 $\pm 2\%$ 중량 변화만큼 달라질 수 있다는 것을 의미한다.

[0116] (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 형태 A는 결정 다형체를 제조하기 위해서 관련 기술 분야에 공지된 적합한 절차 중 임의의 것에 따라서 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 형태 A는 실시예 4에 기술된 바와 같이 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 형태 A는 형태 A가 아닌 1종 이상의 결정형을 함유하는 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드를 가열함으로써 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 형태 A는 형태 A가 아닌 1종 이상의 결정형을 함유하는 결정 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드를 재결정화함으로써 제조될 수 있다.

[0117] (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 결정형 B

[0118] 본 발명의 일 양상은 $^{\circ} 2\theta$ 에 대해서, 약 24.3에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 결정형에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 결정형은 $^{\circ} 2\theta$ 에 대해서, 약 24.3, 20.0, 및 13.6에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 결정형은 $^{\circ} 2\theta$ 에 대해서, 약 24.3, 20.0, 13.6, 23.1, 및 18.4에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 결정형은 $^{\circ} 2\theta$ 에 대해서, 약 24.3, 20.0, 13.6, 23.1, 18.4, 31.8, 및 27.3에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 결정형은 $^{\circ} 2\theta$ 에 대해서, 약 9.1, 13.6, 18.4, 18.8, 20.0, 20.9, 23.1, 24.3, 27.3, 28.8, 및 31.8에서의 피크

를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 결정형은 표 9에 열거된 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 염은 실질적으로 도 6에 도시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 갖고, 여기서 "실질적으로"라는 것은 보고된 피크가 약 $\pm 0.2^\circ$ 2θ 만큼 달라질 수 있고 또한 보고된 피크의 상대 강도가 달라질 수 있다는 것을 의미한다.

[0119] 일부 실시형태에서, (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 결정형은 약 225℃ 내지 약 245℃ 사이에서 피크를 갖는 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정법 써모그램을 갖는다. 일부 실시형태에서, (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 결정형은 약 235℃에서 피크를 갖는 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정법 써모그램을 갖는다. 일부 실시형태에서, (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 결정형은 실질적으로 도 7에 도시된 바와 같은 시차 주사 열량측정법 써모그램을 갖고, 여기서 "실질적으로"라는 것은 보고된 DSC 특징부가 약 $\pm 6^\circ\text{C}$ 및 약 ± 20 줄/그램만큼 달라질 수 있다는 것을 의미한다.

[0120] (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 형태 B는 결정 다형체를 제조하기 위해서 관련 기술 분야에 공지된 적합한 절차 중 임의의 것에 따라서 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 형태 B는 실시예 5에 기술된 바와 같이 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 형태 B는 형태 B가 아닌 1종 이상의 결정형을 함유하는 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드를 가열함으로써 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 형태 B는 형태 B가 아닌 1종 이상의 결정형을 함유하는 결정 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드를 재결정화함으로써 제조될 수 있다.

[0121] 실시예

[0122] 일반적인 실험

[0123] XRPD: 크로스 빔 옵틱스(Cross Beam optics)(40kVx44mA)를 사용하여 생성된 Cu K α (1.541904Å) 방사선의 입사 빔을 사용하여, 리가쿠 스마트랩(Rigaku SmartLab)(등록상표) 회절계(리가쿠 코프(Rigaku Corp.), 일본 도쿄 소재)로 XRPD 패턴을 수집하였다. 재료-배경 홀더 상에서 상부 충전 방법(top fill method)을 사용하여 분말 샘플을 패킹하였고, 1° 또는 3.0° /분의 스캔 속도 및 브래그-브렌타노(bragg-brentano) 또는 평행 빔 구성(반사 기하학적 형상)의 2 내지 40° 2θ 범위에 걸친 0.02 또는 0.04° 2θ 의 스텝 크기에서 스캔을 입수하였다. 시판 소프트웨어(JADE(제이드)(등록상표), 버전 9, 머티리얼즈 데이터 인크.(Materials Data Inc.), 미국 캘리포니아 주 리버모어 소재)를 사용하여 데이터를 분석하였다.

[0124] XRPD 데이터를 또한 리가쿠 미니플렉스(MiniFlex)II(리가쿠 코프, 일본 도쿄 소재) 회절계를 사용하여 입수하였다. 사용된 방사선은 CuK α (1.541837Å)였고, 30kV 및 15mA의 전압 및 전류를 사용하였다. 0.020°의 스텝 크기를 사용하여 2.0 내지 40.0° 2θ 로부터 대기 온도에서 데이터를 수집하였다. 낮은 배경 샘플 홀더를 사용하고, 스테이지를 1.0초의 회전 시간으로 회전시켰다. 0.02라드 솔러 슬릿(soller slit), 15mm 마스크, 4° 고정 스캐터-방지 슬릿(anti-scatter slit) 및 프로그래밍 가능한 발산 슬릿을 사용하여 입사 빔 경로를 장치하였다. 0.02라드 솔러 슬릿, 프로그래밍 가능한 스캐터-방지 슬릿 및 0.02mm 니켈 필터를 사용하여 회절 빔을 장치하였다.

[0125] DSC 일반 조건: TA 인스트루먼트(Instruments) Q100 또는 Q2000 장비 상에서 DSC 분석을 수행하였다. 대략 1 내지 5mg의 샘플 크기를 표준 DSC 펜 내에서 칭량하고; 펜을 접었다. 샘플을 50ml/분의 무수 질소하에서 대기 온도로부터 250 내지 300℃까지 $10^\circ/\text{분}$ 으로 가열하였다.

[0126] TGA 일반 조건: TA 인스트루먼트 Q500 장비 상에서 TGA를 수행하였다. 대략 1 내지 10mg의 샘플 크기를 표준 펜 내에서 사용하였다. 샘플을 25ml/분의 무수 질소하에서 대기 온도로부터 250 내지 350℃까지 $10^\circ/\text{분}$ 으로 가열하였다.

[0127] 실시예 1 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 아세트산염: (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카

복스아마이드(104mg)를 에틸 아세테이트(15mℓ) 중에 현탁시켰다. 아세트산(에틸 아세테이트 중의 0.2mol/L 용액 1.32mℓ)을 첨가하였다. 현탁액을 1주일 동안 교반하고, 고체를 원심분리에 의해서 분리하고, 이어서 분석하였다. (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 비-용매화 아세트산염의 물성이 하기 표 1에 요약되어 있다.

표 1

XRPD	도 1: 약 6.1, 14.0, 63.4, 18.3, 20.4, 20.9, 22.9, 24.3, 25.3, 25.5, 25.9, 26.5, 및 28.8 ° 2θ에서 40% 상대 높이 이상인 피크
DSC	도 52: 외삽된 개시 온도 약 115℃를 갖는 흡열. 약 167℃에서의 흡열. 외삽된 개시 온도 약 260℃를 갖는 흡열.
TGA	도 52: 약 220℃까지 약 16.6% 중량 손실

(R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 비-용매화 아세트산염에 대한 특정 XRPD 회절 피크가 하기 표 2에 나타나 있다.

표 2

스캔 : 3.0055/39.9125/0.013/1 (초) , Cu, λ(p)=2941, 02/17/16 10:23a									
피크 : 27(pts) 파라볼릭 필드, 역치 =3.0, 컷오프 =0.1%, BG=3/1.0, 피크-탐=정점									
주석 : 강도=계수치, 2T(0)=0.0 (도), 컴퓨터 d-스페이싱에 대한 파장 = 1.54059Å (Cu/K-알파 1)									
#	2-Theta	d(Å)	BG	높이	H%	면적	A%	FWHM	
1	6.100	14.4774	694	1165	60.5	16310	46.5	0.155	
2	9.816	9.0030	851	173	9.0	6372	18.2	0.407	
3	10.191	8.6725	867	187	9.7	6521	18.6	0.385	
4	12.923	6.8447	992	519	27.0	9460	27.0	0.201	
5	13.576	6.5172	1005	204	10.6	5852	16.7	0.317	
6	13.992	6.3242	1016	1925	100.0	25674	73.2	0.147	
7	15.358	5.7649	1121	173	9.0	1882	5.4	0.120	
8	16.239	5.4538	1097	1220	63.4	14429	41.1	0.131	
9	17.203	5.1505	1169	321	16.7	3570	10.2	0.123	
10	17.903	4.9505	1127	485	25.2	14808	42.2	0.338	
11	18.282	4.8488	1172	1063	55.2	17346	49.4	0.180	
12	19.097	4.6436	1148	396	20.5	5437	15.5	0.152	
13	19.659	4.5122	1148	422	21.9	4810	13.7	0.126	
14	20.387	4.3526	1150	998	51.8	17658	50.3	0.195	
15	20.833	4.3013	1137	570	29.6	14078	40.1	0.273	
16	20.894	4.2480	1134	880	45.7	17205	49.0	0.216	
17	22.049	4.0281	1131	418	21.7	9363	26.7	0.248	
18	22.908	3.8791	1132	973	50.5	20919	59.6	0.238	
19	23.234	3.8253	1130	453	23.5	12979	37.0	0.317	
20	24.066	3.6948	1134	404	21.0	16578	47.2	0.453	
21	24.274	3.6638	1136	797	41.4	23288	66.4	0.323	
22	24.508	3.6293	1138	475	24.6	14708	41.9	0.343	
23	25.275	3.5209	1223	1577	81.9	35093	100.0	0.246	
24	25.482	3.4927	1260	842	43.7	33509	95.5	0.440	
25	25.913	3.4356	1180	1010	52.5	21026	59.9	0.230	
26	26.250	3.3923	1180	632	32.8	14662	41.8	0.256	
27	26.508	3.3598	1258	1294	67.2	21508	61.3	0.184	
28	27.340	3.2595	1129	344	17.9	4394	12.5	0.141	
29	27.771	3.2098	1138	639	33.2	9239	26.3	0.160	
30	28.096	3.1735	1144	758	39.4	13673	39.0	0.199	
31	28.784	3.0991	1120	1265	65.7	23997	68.4	0.210	
32	29.148	3.0613	1096	401	20.9	7285	20.8	0.201	
33	29.860	2.9898	1074	149	7.8	1872	5.3	0.139	
34	30.228	2.9543	1068	370	19.2	6364	18.1	0.190	
35	30.891	2.8923	1066	288	14.9	6602	18.8	0.254	
36	31.619	2.8274	1064	111	5.8	3061	8.7	0.303	
37	31.918	2.8016	1058	349	18.1	14746	42.0	0.467	
38	32.255	2.7731	1053	376	19.5	14746	42.0	0.433	
39	33.180	2.6978	1034	220	11.4	3939	11.2	0.198	
40	34.050	2.6309	1011	274	14.2	3721	10.6	0.150	
41	34.711	2.5823	1009	282	13.6	4729	13.5	0.199	
42	35.338	2.5379	1036	241	12.5	3668	10.5	0.168	
43	35.892	2.5000	1053	187	9.7	2440	7.0	0.144	
44	36.481	2.4610	1040	109	5.7	2427	6.9	0.245	

스캔 : 3.0055/39.9125/0.013/1(초) Cu, I(p)=2941, 02/17/16 10:23a								
피크 : 27(pts) 파라볼릭 필터, 역치 =3.0, 컷오프 =0.1%, BG=3/1.0, 피크-탐=정점								
주석 : 강도=계수치, 2 θ (0)=0.0(도), 컴퓨터 d-스페이싱에 대한 파장 = 1.54059Å (Cu/K α -알파 1)								
#	2-Theta	d(Å)	BG	높이	H%	면적	A%	FWHM
45	37.118	2.4202	1034	699	36.3	16168	46.1	0.255
46	37.442	2.3999	1008	369	19.2	12498	35.6	0.374
47	38.225	2.3526	990	158	8.2	1605	4.6	0.112
48	39.315	2.2896	985	248	12.9	5004	14.3	0.223

[0131]

[0132]

실시예 2 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 에탄다이설향산 수화물.

[0133]

방법 A: (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드(101mg)를 에틸 아세테이트(15ml) 중에 현탁시켰다. 1,2-에탄다이설향산(54.5mg)을 첨가하고, 현탁액을 1일 동안 교반하였다. 원심분리를 통해서 고체를 분리하고, 이어서 분석하였다.

[0134]

방법 B: (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드(약 15g)를 250ml 둥근-바닥 플라스크 내에서 칭량하고, 이어서 약 230ml의 아이소프로판올을 첨가하였다. 1.0 당량의 1,2-에탄다이설향산을 샘플에 천천히 첨가하였다. 이어서, 현탁액을 실온에서 24시간 동안 자석 교반기 상에서 교반하면서 유지시켰다. 그 후, 보다 많은 고체 침전을 얻기 위해서 아세톤을 첨가하였다. 진공 여과에 의해서 고체를 분리하였다. 아세톤을 사용하여 샘플을 정제하고, 감압하에서 40℃에서 밤새 건조시켰다.

[0135]

(R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 에탄다이설향산염의 수화물의 물성이 하기 표 3에 요약되어 있다.

표 3

[0136]

XRPD	도 2: 약 10.6, 11.7, 14.2, 17.6, 21.2, 21.8, 22.2, 22.5, 22.7, 및 23.4 ° 2 θ 에서 25% 상대 높이 이상인 피크.
DSC	도 53: 외삽된 개시 온도 약 87℃ 및 용융 엔탈피 약 77J/g를 갖는 흡열. 외삽된 개시 온도 약 262℃를 갖는 발열.
TGA	도 53: 약 200℃까지 약 4.7% 중량 손실

[0137]

(R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 비-용매화 아세트산염에 대한 특정 XRPD 회절 피크가 하기 표 4에 나타나 있다.

표 4

스캔 : 3.0055/39.9125/0.013/1 (초), Cu, I(p)=4426, 02/17/16 10:25a								
피크 : 21(pis) 파라볼릭 필터, 역치 =3.0, 컷오프 =0.1%, BG=3/1.0, 피크-답=정점								
주석 : 강도=계수치, 2T(0)=0.0 (도), 컴퓨터 d-스페이징에 대한 파장 = 1.54059Å (Cu/K-알파 1)								
#	2-세타	d(Å)	BG	높이	H%	면적	A%	FWHM
1	5.852	15.0910	253	842	20.2	8732	18.4	0.115
2	8.984	9.8353	176	976	23.4	9148	19.2	0.104
3	10.595	8.3429	150	2638	63.3	25074	52.7	0.105
4	11.664	7.5805	148	1208	29.0	13250	27.9	0.121
5	12.650	6.9917	151	568	13.6	4978	10.5	0.097
6	13.471	6.5675	151	770	18.5	7647	16.1	0.110
7	14.185	6.2386	159	1114	26.7	11881	25.0	0.118
8	14.420	6.1374	164	256	6.1	3313	7.0	0.143
9	14.564	6.0771	153	247	5.9	3204	6.7	0.143
10	14.966	5.9150	167	777	18.6	15063	31.7	0.214
11	15.251	5.8048	168	373	9.0	5951	12.5	0.176
12	15.861	5.5829	159	952	22.9	8560	18.0	0.099
13	16.580	5.3424	164	66	1.6	491	1.0	0.083
14	17.021	5.2052	174	396	9.5	3968	8.3	0.111
15	17.591	5.0376	170	1354	32.5	15602	32.8	0.127
16	18.008	4.9219	174	404	9.7	5003	10.5	0.137
17	18.775	4.7225	205	557	13.4	6628	13.9	0.131
18	19.099	4.6432	204	379	9.1	3128	6.6	0.091
19	19.556	4.5358	224	587	14.1	6092	12.8	0.115
20	20.310	4.3689	259	225	5.4	2367	5.0	0.116
21	20.750	4.2772	223	320	7.7	4646	9.8	0.160
22	21.180	4.1915	259	4167	100.0	47577	100.0	0.126
23	21.466	4.1362	271	1028	24.7	22820	48.0	0.245
24	21.791	4.0753	271	3268	78.4	35338	74.3	0.119
25	22.207	3.9999	271	2079	49.9	28983	60.9	0.154
26	22.520	3.9450	271	1462	35.1	25680	54.0	0.194
27	22.740	3.9073	319	2256	54.1	33384	70.2	0.163
28	23.220	3.8275	271	394	9.4	7175	15.1	0.201
29	23.441	3.7919	260	1291	31.0	17720	37.2	0.152
30	23.818	3.7328	244	711	17.1	9284	19.5	0.144
31	24.025	3.7011	235	406	9.7	9318	19.6	0.253
32	24.482	3.6330	212	71	1.7	967	2.0	0.151
33	24.975	3.5624	197	361	8.7	4695	9.9	0.144
34	25.431	3.4996	195	126	3.0	1843	3.9	0.161
35	25.795	3.4510	194	156	3.8	5399	11.3	0.382
36	26.016	3.4223	194	561	13.5	11498	24.2	0.227
37	26.470	3.3645	204	233	5.6	2224	4.7	0.106
38	27.159	3.2807	184	792	19.0	21785	45.8	0.304
39	27.367	3.2562	179	973	23.4	19943	41.9	0.226
40	27.628	3.2260	172	234	5.6	3971	8.3	0.188
41	28.342	3.1464	181	556	13.4	8623	18.1	0.171
42	28.797	3.0977	162	232	5.6	5833	12.3	0.278
43	29.044	3.0719	163	117	2.8	1995	4.2	0.189
44	29.344	3.0413	195	166	4.0	1988	4.2	0.133

[0138]

스캔 : 3.0055/39.9125/0.013/1 (초), Cu, I(p)=4426, 02/17/16 10:25a								
피크 : 21(pts) 파라볼릭 필터, 역치 =3.0, 컷오프 =0.1%, BG=3/1.0, 피크-탑=정점								
주석 : 강도=계수치, 2 θ (0)=0.0 (도), 컴퓨터 d-스페이싱에 대한 파장 = 1.54059Å (Cu/K-알파 1)								
#	2-Theta	d(Å)	BG	높이	H%	면적	A%	FWHM
45	29.941	2.9819	163	696	16.7	10780	22.7	0.171
46	30.486	2.9299	161	215	5.2	7550	15.9	0.388
47	30.762	2.9042	155	122	2.9	6641	14.0	0.601
48	31.125	2.8711	158	50	1.2	1532	3.2	0.339
49	31.384	2.8480	149	77	1.8	1532	3.2	0.220
50	32.099	2.7862	146	177	4.2	8796	18.5	0.550
51	32.424	2.7590	149	289	6.9	9870	20.7	0.377
52	32.832	2.7176	159	47	1.1	802	1.7	0.187
53	33.286	2.6895	164	104	2.5	2741	5.8	0.290
54	33.543	2.6695	164	117	2.8	3361	7.1	0.318
55	33.971	2.6369	171	215	5.2	4667	9.8	0.240
56	34.255	2.6156	188	46	1.1	476	1.0	0.114
57	34.673	2.5850	175	304	7.3	4597	9.7	0.167
58	35.053	2.5579	163	180	4.3	4641	9.8	0.285
59	35.271	2.5425	157	94	2.3	3419	7.2	0.402
60	36.246	2.4764	144	116	2.8	2631	5.5	0.251
61	36.705	2.4464	147	65	1.6	2488	5.2	0.423
62	37.246	2.4121	146	212	5.1	7887	16.6	0.410
63	37.508	2.3959	146	112	2.7	4546	9.6	0.449
64	38.235	2.3520	145	105	2.5	4349	9.1	0.457
65	38.418	2.3412	144	247	5.9	7053	14.8	0.315
66	38.743	2.3223	142	242	5.8	6371	13.4	0.290

[0139]

[0140]

실시예 3(R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 푸마르산염 수화물: (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드(102mg)를 에틸 아세테이트(15mℓ) 중에 현탁시켰다. 푸마르산(34.5mg)을 첨가하고, 현탁액을 1 일 동안 교반하였다. 원심분리에 의해서 고체를 분리하고, 실온에서 진공하에서 건조시켰다. 고체를 실온에서 3 일 동안 100% RH에 노출시키고, 이어서 분석하였다.

[0141]

(R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 푸마르산염의 수화물의 물성이 하기 표 5에 요약되어 있다.

표 5

[0142]

XRPD	도 3.
------	------

[0143]

실시예 4(R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 형태 A: (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드(28.6mg)를 20mℓ 바이알 내에서 프로필 아세테이트(6mℓ) 중에 용해시켰다. 재료를 대기에서 증발하게 하여 형태 A를 제공하였다. 형태 A는 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 유리 염기의 비-용매화 결정형이다. 형태 A의 물성이 하기 표 6에 요약되어 있다.

표 6

[0144]

수 용해도(mg/mℓ)	0.1N HCl: 49.9; FedSIF pH 5: 10.2; FasSIF pH 6.8: 2.4; H ₂ O: 0.12
XRPD	도 4: 약 9.7, 12.1, 16.1, 19.5, 19.9, 21.7, 23.4, 24.4, 27.0, 29.4, 및 32.2 ° 2 θ 에서 10% 상대 높이 이상인 피크.
DSC	도 5: 외삽된 개시 온도 약 268℃ 및 용융 엔탈피 약 95J/g을 갖는 흡열.
TGA	도 5: 용해/분해까지 중량 손실 없음.

[0145]

(R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 형태 A에 대한 특정 XRD 회절 피크가 하기 표 7에 나타나 있다.

표 7

스캔 : 4.0/40.0/0.04/1(초), Cu(40kV,44mA), I(p)=5467, 01/12/16 02:48p								
피크 : 11 (pts)/파라볼릭 필드, 역치 =3.0, 컷오프 =0.1%, BG=3/1.0, 피크-탐=정점								
주석 : 강도=계수치, 2T(0)=0.0(도), 컴퓨터 d-스페이징에 대한 파장 = 1.54059Å (Cu/K-알파 1)								
#	2-페타	d(Å)	BG	높이	H%	면적	A%	FWHM
1	9.371	9.4294	216	297	5.6	2546	12.2	0.291
2	9.677	9.1324	214	935	17.8	5164	24.8	0.188
3	12.146	7.2807	199	5268	100.0	18551	89.0	0.120
4	12.660	6.9864	215	185	3.5	1159	5.6	0.213
5	14.873	5.9517	174	302	5.7	1295	6.2	0.146
6	16.061	5.5138	168	876	16.6	4268	20.5	0.166
7	18.828	4.7094	171	416	7.9	1536	7.4	0.125
8	19.452	4.5596	211	2846	54.0	13626	65.4	0.163
9	19.932	4.4510	223	5108	97.0	20846	100.0	0.139
10	21.681	4.0957	217	578	11.0	2871	13.8	0.169
11	21.927	4.0502	215	250	4.8	1499	7.2	0.204
12	22.807	3.8959	217	225	4.3	907	4.4	0.137
13	23.396	3.7992	216	2195	41.7	10647	51.1	0.165
14	24.435	3.6400	209	1372	26.0	5520	26.5	0.137
15	25.480	3.4929	194	186	3.5	606	2.9	0.111
16	26.341	3.3807	191	91	1.7	291	1.4	0.109
17	27.011	3.2983	182	673	12.8	3405	16.3	0.172
18	28.173	3.1649	187	112	2.1	514	2.5	0.157
19	29.008	3.0757	206	407	7.7	2359	11.3	0.197
20	29.364	3.0392	188	890	16.9	5866	28.1	0.224
21	29.752	3.0004	190	144	2.7	1708	8.2	0.402
22	30.891	2.8923	182	288	5.5	1054	5.1	0.124
23	32.211	2.7768	206	880	16.7	5107	24.5	0.197
24	32.724	2.7344	204	99	1.9	1591	7.6	0.547
25	35.973	2.4945	163	118	2.2	755	3.6	0.218
26	36.313	2.4719	165	119	2.3	865	4.1	0.246
27	36.981	2.4288	171	83	1.6	1024	4.9	0.421
28	37.363	2.4048	178	181	3.4	2093	10.0	0.393
29	37.719	2.3830	183	90	1.7	532	2.5	0.202
30	38.517	2.3354	206	101	1.9	993	4.8	0.334
31	39.196	2.2965	219	52	1.0	881	4.2	0.575

[0146]

[0147]

실시예 5(R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 형태 B: (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드(24.6mg)를 실온에서 20ml 신틸레이션(scintillation) 바이알 내에서 에틸 폼에이트(5ml) 중에 용해시켰다. 용액을 여과하고, 깨끗한 20ml 신틸레이션 바이알 내에 넣었다. 바이알 상부를 개방된 채로 유지시켜서, 용액을 대기 조건하에서 증발시켰다. 샘플을 질소하에서 TGA 내에서 130℃로 가열하여(140℃까지 10℃/분, 및 이어서 대기로 냉각) 용매를 제거할 수 있었다. 형태 B는 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 유리 염기의 비-용매화 결정형이다. 형태 B의 물성이 하기 표 8에 요약되어 있다.

표 8

XRPD	도 6: 약 9.1, 13.6, 18.4, 18.8, 20.0, 20.9, 23.1, 24.3, 27.3, 28.8, 및 31.8 ° 2θ에서 25% 상대 높이 이상인 피크
DSC	도 7: 약 235℃에서의 흡열.

[0148]

[0149]

(R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드, 형태 B에 대한 특정 XRD 회절 피크가 하기 표 9에 나타나 있다.

표 9

스캔 : 2.0/40.0/0.02/0.6(초), Cu(30kV,15mA), I(p)=317.0, 11/02/12 01:49p								
피크 : 25(pts)/파라볼릭 필터, 역치 =3.0, 컷오프 =0.1%, BG=3/1.0, 피크-탑=정점								
주석 : 강도=계수치, 2 θ (0)=0.0(도), 컴퓨터 d-스페이싱에 대한 파장 = 1.54059Å (Cu/K-알파 1)								
#	2-Theta	d(Å)	BG	높이	H%	면적	A%	FWHM
1	9.102	9.7081	21	61	25.4	599	10.1	0.166
2	10.460	8.4505	23	31	12.9	294	5.0	0.161
3	12.341	7.1662	22	39	16.4	609	10.3	0.263
4	13.561	6.5242	25	195	80.9	2610	44.1	0.228
5	15.338	5.7721	27	37	15.4	778	13.1	0.356
6	16.303	5.4326	33	35	14.3	829	14.0	0.408
7	18.439	4.8079	53	89	37.0	1999	33.8	0.381
8	18.838	4.7070	53	62	25.8	1141	19.3	0.312
9	19.081	4.6475	56	55	22.6	2027	34.2	0.631
10	20.000	4.4359	56	212	87.7	5919	100.0	0.476
11	20.678	4.2920	56	60	24.7	1860	31.4	0.531
12	20.923	4.2423	56	70	28.8	1226	20.7	0.300
13	22.339	3.9765	87	58	24.1	922	15.6	0.270
14	23.062	3.8534	85	115	47.6	1770	29.9	0.262
15	24.279	3.6629	76	241	100.0	5108	86.3	0.360
16	24.858	3.5790	83	55	23.0	1381	23.3	0.424
17	27.320	3.2617	72	74	30.7	875	14.8	0.201
18	28.839	3.0933	69	61	25.3	1466	24.8	0.409
19	31.783	2.8132	71	78	32.3	1977	33.4	0.431
20	33.143	2.7008	70	51	21.1	1016	17.2	0.340
21	38.416	2.3413	63	43	17.9	1171	19.8	0.460
22	38.857	2.3157	62	29	12.1	777	13.1	0.453

[0150]

[0151]

실시예 6(R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복사마이드 사이클로프로필 메틸 에터 용매화물.

[0152]

방법 A: (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복사마이드(27.2mg)를 실온에서 20ml 신틸레이션 바이알 내에서 사이클로펜틸 메틸 에터(7.5ml) 중에 용해시켰다. 용액을 여과하고, 깨끗한 20ml 신틸레이션 바이알 내에 넣었다. 바이알 상부를 개방된 채로 유지시켜서, 용액을 대기 조건하에서 증발시켰다.

[0153]

방법 B: (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복사마이드를 65℃에서 피리딘 중에 200mg/ml로 용해시켰다. 용액을 사이클로펜틸 메틸 에터를 사용하여 10mg/ml로 희석시키고, 14.5시간에 걸쳐서 65℃에서 10℃로 냉각시켰다. 혼합물을 건조될 때까지 증발하도록 하여 사이클로펜틸 메틸 에터 용매화물을 산출하였다.

[0154]

(R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복사마이드의 유리 염기의 사이클로프로필 메틸 에터 용매화물의 물성이 하기 표 10에 요약되어 있다.

표 10

[0155]

XRPD	도 8: 약 9.9, 10.6, 12.1, 15.2, 18.9, 19.8, 21.8, 22.7, 23.1, 26.0, 29.9, 31.8, 및 37.1° 2 θ 에서 10% 상대 높이 이상인 피크.
DSC	도 9: 외삽된 개시 온도 약 80℃ 및 용융 엔탈피 약 13J/g을 갖는 흡열. 외삽된 개시 온도 약 262℃ 및 용융 엔탈피 약 64J/g을 갖는 흡열.
TGA	도 9: 약 160℃까지 약 3.0 % 중량 손실

[0156]

(R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복사마이드의 유리 염기의 사이클로프로필 메틸 에터 용매화물에 대한 특정 XRD 회절 피크가 하기 표 11에 나타나 있다.

표 11

스캔 : 2.0/40.0/0.02/0.6(초), Cu(30kV,15mA), I(p)=1048, 10/24/12 11:28a								
피크 : 27(pts)/파라볼릭 필터, 역치 =3.0, 컷오프 =0.1%, BG=3/1.0, 피크-탑=정점								
주석 : 강도=계수치, 2 θ (0)=0.0(도), 컴퓨터 d-스페이싱에 대한 파장 = 1.54059Å (Cu/K-알파 1))								
#	2-세타	d(Å)	BG	높이	H%	면적	A%	FWHM
1	9.877	8.9479	61	280	30.0	3364	14.7	0.204
2	10.600	8.3391	105	671	71.9	18612	81.5	0.471
3	12.119	7.2971	85	94	10.1	927	4.1	0.168
4	15.160	5.8396	100	167	17.9	3160	13.8	0.321
5	18.860	4.7014	114	934	100.0	22831	100.0	0.416
6	19.802	4.4800	141	882	94.5	13810	60.5	0.266
7	21.803	4.0730	132	114	12.2	2233	9.8	0.333
8	22.236	3.9946	163	93	9.9	4418	19.4	0.809
9	22.681	3.9172	116	230	24.6	10284	45.0	0.760
10	23.057	3.8542	116	143	15.3	5002	21.9	0.594
11	23.863	3.7259	114	55	5.8	1557	6.8	0.486
12	24.302	3.6595	112	69	7.4	1557	6.8	0.385
13	26.001	3.4242	109	335	35.8	9055	39.7	0.460
14	27.944	3.1903	111	72	7.7	975	4.3	0.231
15	28.377	3.1426	110	37	4.0	1889	8.3	0.862
16	28.943	3.0824	120	52	5.5	619	2.7	0.204
17	29.919	2.9840	109	228	24.5	2837	12.4	0.211
18	31.783	2.8132	96	195	20.9	3113	13.6	0.272
19	36.603	2.4530	75	54	5.8	780	3.4	0.246
20	37.119	2.4201	69	121	13.0	3293	14.4	0.463

[0157]

[0158]

실시예 7(R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 1,2-다이클로로에탄 용매화물.

[0159]

방법 A: (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드(29.8mg)를 실온에서 20ml 신틸레이션 바이알 내에서 1,2-다이클로로에탄(4ml) 중에 용해시켰다. 용액을 여과하고, 깨끗한 20ml 신틸레이션 바이알 내에 넣었다. 바이알 상부를 개방된 채로 유지시켜서, 용액을 대기 조건 하에서 증발시켰다.

[0160]

방법 B: (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드를 65℃에서 2:1(v/v) 1,2-다이클로로에탄:메탄올 중에 33.3mg/ml로 용해시켰다. 용액을 14.5시간에 걸쳐서 65℃에서 10℃로 냉각시키고, 이어서 건조될 때까지 증발시켜서 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 1,2-다이클로로에탄 용매화물을 산출하였다.

[0161]

(R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 유리 염기의 1,2-다이클로로에탄 용매화물의 물성이 하기 표 12에 요약되어 있다.

표 12

[0162]

XRPD	도 10: 약 8.6, 9.9, 15.8, 17.3, 19.9, 21.3, 21.8, 23.6, 25.1, 26.0, 27.1, 31.5, 및 31.9 ° 2 θ 에서 12% 상대 높이 이상인 피크.
DSC	도 11: 외삽된 개시 온도 약 103℃ 및 용융 엔탈피 약 56J/g을 갖는 흡열. 외삽된 개시 온도 약 254℃ 및 용융 엔탈피 약 42J/g을 갖는 흡열.
TGA	도 11: 약 145℃까지 약 11.6 % 중량 손실

[0163]

(R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 유리 염기의 1,2-다이클로로에탄 용매화물에 대한 특정 XRD 회절 피크가 하기 표 13에 나타나 있다.

표 13

스캔 : 2.0/40.0/0.02/0.6(초), Cu(30kV,15mA), I(p)=1112, 10/24/12 11:47a								
피크 : 17(pts) 파라볼릭 필터, 역치 =3.0, 컷오프 =0.1%, BG=3/1.0, 피크-탐=정점								
주석 : 강도=계수치, 2T(0)=0.0(도), 컴퓨터 d-스페이징에 대한 확장 = 1.54059Å (Cu/K-알파 1)								
#	2-세타	d(Å)	BG	높이	H%	면적	A%	FWHM
1	8.635	10.2324	9	131	12.2	1439	12.8	0.186
2	9.882	8.9437	10	169	15.7	1620	14.4	0.163
3	12.612	7.0130	12	82	7.6	842	7.5	0.174
4	15.780	5.6115	17	160	14.8	1676	14.9	0.178
5	16.726	5.2960	21	85	7.9	871	7.8	0.174
6	17.258	5.1341	23	400	37.1	4107	36.6	0.175
7	18.262	4.8541	23	122	11.3	1038	9.3	0.145
8	19.042	4.6570	22	125	11.6	1327	11.8	0.180
9	19.484	4.5522	25	31	2.9	563	5.0	0.306
10	19.900	4.4579	35	676	62.7	4949	44.1	0.124
11	21.323	4.1636	30	210	19.5	2872	25.6	0.232
12	21.781	4.0772	31	135	12.6	1619	14.4	0.203
13	22.242	3.9935	43	108	10.1	954	8.5	0.150
14	23.581	3.7697	34	1078	100.0	11212	100.0	0.177
15	24.222	3.6715	40	49	4.6	387	3.5	0.134
16	25.081	3.5477	40	413	38.3	5700	50.8	0.235
17	25.999	3.4244	40	401	37.2	5083	45.3	0.215
18	27.140	3.2829	36	152	14.1	2916	26.0	0.326
19	27.378	3.2550	39	101	9.3	2062	18.4	0.348
20	27.780	3.2088	38	32	3.0	411	3.7	0.218
21	27.985	3.1858	34	62	5.8	927	8.3	0.254
22	29.258	3.0499	36	30	2.8	196	1.7	0.111
23	30.820	2.8989	52	142	13.2	1078	9.6	0.129
24	31.537	2.8346	42	270	25.1	5076	45.3	0.319
25	31.859	2.8066	35	135	12.6	3485	31.1	0.438
26	32.321	2.7676	35	85	7.8	984	8.8	0.198
27	33.336	2.6856	38	55	5.1	556	5.0	0.173
28	33.902	2.6420	42	79	7.4	750	6.7	0.161
29	34.555	2.5936	38	77	7.1	1633	14.6	0.363
30	34.937	2.5661	38	33	3.1	635	5.7	0.325
31	35.761	2.5088	35	50	4.6	1005	9.0	0.345
32	36.393	2.4667	34	34	3.2	930	8.3	0.465
33	37.981	2.3671	34	44	4.1	774	6.9	0.301
34	38.437	2.3401	40	50	4.7	1703	15.2	0.576
35	38.779	2.3203	40	45	4.2	899	8.0	0.337
36	39.277	2.2920	40	58	5.4	1190	10.6	0.347
37	39.539	2.2774	40	49	4.6	1190	10.6	0.410

[0164]

[0165]

실시예 8(R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 2-메틸테트라하이드로퓨란 용매화물: (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드(28.1mg)를 실온에서 20ml 신틸레이션 내에서 2-메틸테트라하이드로퓨란(2ml) 중에 용해시켰다. 용액을 여과하고, 깨끗한 20ml 신틸레이션 바이알 내에 넣었다. 바이알 상부를 개방된 채로 유지시켜서, 용액을 대기 조건하에서 증발시켰다.

[0166]

(R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 유리 염기의 2-메틸테트라하이드로퓨란 용매화물의 물성이 하기 표 14에 요약되어 있다.

표 14

XRPD	도 12: 약 9.4, 10.5, 12.2, 18.9, 19.9, 22.9, 24.5, 26.2, 26.9, 32.0, 및 37.2 ° 2θ에서 5% 상대 높이 이상인 피크.
DSC	도 13: 약 93℃ 및 약 266℃에서의 흡열.
SCXRD	도 14.

[0167]

[0168]

(R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 유리 염기의 2-메틸테트라하이드로퓨란 용매화물에 대한 특정 XRD 회절 피크가 하기 표 15에 나타나 있다.

표 15

스캔 : 2.0/40.0/0.02/0.6(초), Cu(30kV,15mA), I(p)=934.0, 10/25/12 09:24a									
피크 :45 (pts) 파라볼릭 필터, 역치 =3.0, 컷오프 =0.1%, BG=3/1.0, 피크-탑=정점									
주석 : 강도=계수치, 2T(0)=0.0(도), 컴퓨터 d-스페이징에 대한 확장 = 1.54059Å (Cu/K-알파 1)									
#	2-Theta	d(Å)	BG	높이	H%	면적	A%	FWHM	
1	9.400	9.4009	37	258	29.0	3707	20.8	0.244	
2	10.521	8.4016	109	345	38.8	17692	99.1	0.871	
3	12.161	7.2723	45	889	100.0	16226	90.9	0.310	
4	18.920	4.6866	71	396	44.6	17856	100.0	0.766	
5	19.921	4.4535	71	410	46.1	9713	54.4	0.402	
6	22.903	3.8798	119	86	9.7	2627	14.7	0.517	
7	24.460	3.6363	103	449	50.5	10024	56.1	0.380	
8	26.195	3.3993	125	51	5.7	2223	12.4	0.741	
9	26.901	3.3116	118	92	10.3	3336	18.7	0.619	
10	32.043	2.7909	72	101	11.4	1808	10.1	0.304	
11	37.221	2.4137	64	100	11.3	3275	18.3	0.555	

[0169]

[0170]

단결정 X-선 회절을 위해서, (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복사아마이드를 65℃에서 2,2,2-트라이플루오로에탄올 중에 500mg/ml로 용해시켰다. 용액을 2-메틸테트라하이드로퓨란을 사용하여 25mg/ml로 희석시키고, 14.5시간에 걸쳐서 65℃에서 10℃로 냉각시켰다. 회절용 결정을 생성된 포화 용액으로부터 직접 모았다. 대략적인 치수가 0.20 x 0.20 x 0.12mm인 C₁₆H₂₀BrN₅O의 무색 플레이트를 랜덤 배향으로 섬유 상에 탑재하였다. 공초점 옵티스가 장치된 리가쿠 래피드(Rigaku Rapid) II 상에서 Cu K_α 방사선(λ = 1.54184Å)을 사용하여 예비 관찰 및 데이터 수집을 수행하였다. 데이터를 150(1)K의 온도에서 수집하였다. 3 < 2θ < 70° 범위의 35,637 반사의 설정 각도를 사용하여, 최소 제곱 라파인먼트(refinement)로부터 데이터 수집을 위한 셀 상수를 입수하였다. 프로그램 엑스피렙(XPREP)에 의해서 공간군(space group)을 측정하였다. 조직적 부재(systematic absence)가 존재하지 않았고; 공간군은 P -1(# 2)인 것으로 결정되었다. 총 35,637 반사가 수집되었고, 이들 중 7,284는 독특하였다. 프로그램 크리스탈클리어(CrystalClear)를 사용하여 프레임을 통합하였다. 로렌츠(Lorentz) 및 편광 보정을 데이터에 적용하였다. 크리스탈클리어를 사용하여 경험적인 흡수 보정을 적용하였다. 투과 계수는 0.425 내지 0.716 범위였다. 동등한 반사의 강도를 평균내었다. 플라톤(PLATON)에서 차지 플립핑(Charge Flipping)을 사용하는 직접 방법에 의해서 구조를 해석하였다. 남아있는 원자를 계속적인 차동 푸리에 합성으로 위치시켰다. 수소 원자를 리파인먼트에 포함시켰지만, 그것이 결합된 원자 상에 라이딩(riding)하지 않았다. 구조를 풀-매트릭스 최소-제곱법으로 리파인하였는데, 여기서 최소화 함수는 $\sum w(|F_o|^2 - |F_c|^2)^2$ 이었고, 중량 w는 $1/[s^2(F_o^2) + (0.1012P)^2 + 10.7676P]$ 로 정의되었고, 여기서 $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$ 이다. "결정학에 대한 국제 표(International Tables for Crystallography)"로부터 산란 인자를 입수하였다. 나머지 전자 밀도를 플라톤에서 스퀴즈(SQUEEZE) 선택을 사용하여 조정하였다. 셸릭스(SHELX)-97을 사용하여 리눅스 피씨(LINUX PC) 상에서 리파인먼트를 수행하였다. 2-메틸테트라하이드로퓨란 용매화물의 비대칭 단위의 결정 구조가 도 14에 도시되어 있다.

[0171]

실시예 9(R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복사아마이드 1-펜탄올 용매화물: (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복사아마이드(26.5mg)를 실온에서 20ml 신틸레이션 바이알 내에서 1-펜탄올(1.5ml) 중에 용해시켰다. 용액을 여과하고, 깨끗한 20ml 신틸레이션 바이알 내에 넣었다. 바이알 상부를 개방된 채로 유지시켜서, 용액을 대기 조건하에서 증발시켰다. (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복사아마이드의 유리 염기의 1-펜탄올 용매화물의 물성이 하기 표 16에 요약되어 있다.

표 16

XRPD	도 15: 약 8.6, 9.7, 15.3, 17.4, 19.5, 21.4, 22.2, 23.1, 24.1, 26.2, 27.0, 및 31.4 ° 2θ에서 25% 상대 높이 이상인 피크.
DSC	도 16: 약 112℃ 및 약 263℃에서의 흡열.

[0172]

[0173]

(R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복사아마이드의 유

리 염기의 1-펜탄올 용매화물에 대한 특정 XRD 회절 피크가 하기 표 17에 나타나 있다.

표 17

스캔 : 2.0/40.0/0.02/0.6(초), Cu(30kV,15mA), I(p)=617.0, 10/25/12 09:43a								
피크 : 21(pts)/파라볼릭 필터, 역치 =3.0, 컷오프 =0.1%, BG=3/1.0, 피크-탐=정점								
주석 : 강도=계수치, 2T(0)=0.0(도), 컴퓨터 d-스페이스에 대한 파장 = 1.54059Å (Cu/K-알파 1)								
#	2-세타	d(Å)	BG	높이	H%	면적	A%	FWHM
1	8.640	10.2264	23	235	44.0	2785	42.8	0.202
2	9.462	9.3394	23	84	15.8	2453	37.7	0.494
3	9.661	9.1471	16	141	26.4	2572	39.6	0.310
4	12.041	7.3440	21	122	22.8	1531	23.5	0.214
5	15.340	5.7716	24	333	62.5	3734	57.4	0.191
6	15.764	5.6172	33	64	12.0	1008	15.5	0.267
7	16.237	5.4544	33	69	13.0	1001	15.4	0.246
8	17.381	5.0982	37	205	38.6	2300	35.4	0.190
9	18.342	4.8330	50	68	12.8	464	7.1	0.115
10	19.021	4.6620	47	82	15.4	3022	46.5	0.624
11	19.501	4.5484	51	259	48.6	5129	78.9	0.336
12	19.936	4.4500	51	66	12.4	1469	22.6	0.378
13	20.699	4.2471	51	40	7.5	455	7.0	0.193
14	21.356	4.1572	71	367	68.9	4393	67.6	0.203
15	22.160	4.0082	76	202	37.9	2975	45.8	0.250
16	23.121	3.8437	84	533	100.0	6502	100.0	0.207
17	24.101	3.6896	52	182	34.1	5195	79.9	0.485
18	26.221	3.3959	49	285	53.5	5358	82.4	0.319
19	27.036	3.2953	48	138	26.0	2228	34.3	0.274
20	29.081	3.0681	46	84	15.7	971	14.9	0.197
21	29.975	2.9786	47	27	5.1	303	4.7	0.188
22	31.437	2.8434	64	145	27.2	3730	57.4	0.438
23	32.198	2.7779	61	45	8.4	697	10.7	0.266
24	33.426	2.6786	46	32	6.1	345	5.3	0.182
25	34.101	2.6271	48	30	5.7	414	6.4	0.233
26	34.639	2.5875	47	70	13.0	1621	24.9	0.396
27	36.222	2.4780	52	59	11.1	901	13.9	0.258
28	39.557	2.2764	55	28	5.2	335	5.2	0.206

[0174]

[0175]

실시예 10(R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 피리딘 용매화물: (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드(29.9mg)를 실온에서 20ml 신틸레이션 바이알 내에서 피리딘(1ml) 중에 용해시켰다. 용액을 여과하고, 깨끗한 20ml 신틸레이션 바이알 내에 넣었다. 바이알 상부를 개방된 채로 유지시켜서, 용액을 대기 조건하에서 증발시켰다. (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 유리 염기의 피리딘 용매화물의 물성이 하기 표 18에 요약되어 있다.

표 18

XRPD	도 17: 약 10.8, 16.3, 18.8, 19.3, 19.6, 21.2, 21.7, 22.4, 23.0, 29.8, 및 31.9 ° 2θ에서 25% 상대 높이 이상인 피크.
DSC	도 18: 약 102℃ 및 약 266℃에서의 흡열.

[0176]

[0177]

(R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 유리 염기의 피리딘 용매화물에 대한 특정 XRD 회절 피크가 하기 표 19에 나타나 있다.

표 19

스캔 : 2.0/40.0/0.02/0.6(초), Cu(30kV, 15mA), I(p)=647.0, 10/25/12 11:01a								
피크 : 23 (pts) 파라볼릭 필터, 역치 =3.0, 컷오프 =0.1%, BG=3/1.0, 피크-탐=점점								
주석 : 강도=계수치, 2 θ (0)=0.0(도), 컴퓨터 d-스페이싱에 대한 파장 = 1.54059Å (Cu/K-알파1)								
#	2-세타	d(Å)	BG	높이	H%	면적	A%	FWHM
1	8.203	10.7695	11	49	8.0	578	6.0	0.199
2	9.586	9.2188	13	46	7.5	597	6.2	0.219
3	10.839	8.1558	19	540	87.3	5609	57.9	0.176
4	12.503	7.0742	18	79	12.8	1064	11.0	0.228
5	14.276	6.1993	21	79	12.8	823	8.5	0.176
6	16.275	5.4418	25	163	26.4	2384	24.6	0.249
7	16.679	5.3109	28	43	6.9	417	4.3	0.165
8	18.800	4.7162	28	602	97.3	7107	73.4	0.201
9	19.320	4.5905	28	619	100.0	9214	95.1	0.253
10	19.621	4.5207	28	468	75.6	9688	100.0	0.352
11	20.102	4.4138	28	60	9.7	1044	10.8	0.297
12	21.220	4.1836	52	301	48.7	5459	56.3	0.308
13	21.682	4.0955	51	457	73.8	7775	80.3	0.289
14	22.379	3.9695	51	409	66.1	6782	70.0	0.282
15	22.999	3.8639	51	176	28.4	2551	26.3	0.247
16	23.479	3.7859	66	138	22.3	1277	13.2	0.157
17	24.041	3.6987	56	68	11.0	648	6.7	0.162
18	24.416	3.6427	54	74	11.9	1090	11.2	0.252
19	24.794	3.5880	53	30	4.8	358	3.7	0.203
20	25.262	3.5226	50	48	7.8	1454	15.0	0.514
21	25.465	3.4950	49	74	12.0	1454	15.0	0.332
22	26.559	3.3535	43	87	14.1	1883	19.4	0.367
23	27.006	3.2990	42	70	11.4	1285	13.3	0.311
24	28.059	3.1775	41	125	20.2	1668	17.2	0.226
25	28.401	3.1400	41	96	15.6	2265	23.4	0.400
26	28.858	3.0914	41	136	22.0	4122	42.5	0.514
27	29.821	2.9936	41	214	34.6	2611	26.9	0.207
28	30.442	2.9340	41	64	10.4	1514	15.6	0.400
29	30.799	2.9008	41	93	15.1	2034	21.0	0.371
30	31.301	2.8554	41	117	19.0	3950	40.8	0.572
31	31.937	2.7999	41	164	26.6	5554	57.3	0.575
32	32.740	2.7331	50	105	17.0	2400	24.8	0.388
33	34.958	2.5646	50	35	5.7	616	6.4	0.297
34	35.657	2.5159	63	62	10.0	565	5.8	0.155
35	37.263	2.4111	61	79	12.7	2159	22.3	0.466
36	37.521	2.3951	57	76	12.4	2407	24.8	0.535
37	38.661	2.3271	56	59	9.5	365	3.8	0.106
38	39.316	2.2898	66	78	12.7	2725	28.1	0.590

[0178]

[0179]

실시예 11(R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 1,4-다이옥산 용매화물: (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드(26.1mg)를 실온에서 20ml 신틸레이션 바이알 내에서 1,4-다이옥산(1.5ml) 중에 용해시켰다. 용액을 여과하고, 깨끗한 20ml 신틸레이션 바이알 내에 넣었다. 상부를 알루미늄 포일로 단단히 피복하고, 대기 조건하에서 증발하도록 하였다. (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 유리 염기의 1,4-다이옥산 용매화물의 물성이 하기 표 20에 요약되어 있다.

표 20

[0180]

XRPD	도 19: 약 11.0, 18.8, 19.4, 19.9, 20.6, 21.3, 21.7, 22.3, 26.5, 28.4, 29.4, 및 31.7° 2 θ 에서 25% 상대 높이 이상인 피크.
DSC	도 20: 약 135℃ 및 약 265℃에서의 흡열.

[0181]

(R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 유리 염기의 1,4-다이옥산 용매화물에 대한 특정 XRD 회절 피크가 하기 표 21에 나타나 있다.

표 21

스캔 : 2.0/40.0/0.02/0.6(초), Cu(30kV,15mA), I(p)=269.0, 10/29/12 12:11p									
피크 : 27 (pts)/파라볼릭 필터, 역치 =3.0, 컷오프 =0.1%, BG=3/1.0, 피크-탐=정점									
주석 : 강도=계수치, 2T(0)=0.0(도), 콤퓨트 d-스페이싱에 대한 파장 = 1.54059Å (Cu/K-알파1)									
#	2-세타	d(Å)	BG	높이	H%	면적	A%	FWHM	
1	10.960	8.0663	11	163	64.8	2125	32.9	0.221	
2	12.944	6.8338	11	49	19.3	681	10.5	0.238	
3	13.723	6.4478	18	46	18.2	273	4.2	0.101	
4	16.860	5.2543	15	51	20.3	1010	15.6	0.335	
5	18.780	4.7212	17	252	100.0	4273	66.2	0.288	
6	19.359	4.5814	17	137	54.4	2719	42.1	0.337	
7	19.940	4.4492	17	223	88.5	3959	61.3	0.301	
8	20.800	4.3082	17	132	52.4	1977	30.6	0.254	
9	21.261	4.1757	17	83	33.0	1243	19.3	0.254	
10	21.743	4.0840	17	128	50.8	6259	96.9	0.829	
11	22.340	3.9763	24	190	75.3	6457	100.0	0.578	
12	23.557	3.7736	27	33	13.0	486	7.5	0.252	
13	24.080	3.6927	26	62	24.4	991	15.3	0.274	
14	25.145	3.5388	24	27	10.7	257	4.0	0.162	
15	26.521	3.3581	22	71	28.1	1232	19.1	0.296	
16	27.503	3.2405	22	38	15.2	696	10.8	0.309	
17	28.417	3.1383	22	78	31.0	1843	28.5	0.400	
18	29.420	3.0335	22	111	44.1	2614	40.5	0.399	
19	31.744	2.8165	28	65	25.7	3183	49.3	0.834	
20	32.419	2.7595	38	54	21.6	2453	38.0	0.766	
21	34.278	2.6139	32	27	10.9	666	10.3	0.413	
22	37.916	2.3710	37	40	16.0	391	6.1	0.165	
23	39.314	2.2899	42	44	17.5	1121	17.4	0.431	

[0182]

[0183]

실시예 12(R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 2-부탄올 용매화물: 2-부탄올(1.5ml) 및 헵탄(7.5ml)을 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드(25.9mg)에 첨가하였다. 혼합물을 대략 5℃에서 5일 동안 냉장고에 넣었다. 여전히 차가운 채로 용매를 현탁액으로부터 제거하고, 여전히 용매로 젖은 채로 재료를 분석하였다. (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 유리 염기의 2-부탄올 용매화물의 물성이 하기 표 22에 요약되어 있다.

표 22

[0184]

XRPD	도 21: 약 8.3, 9.5, 14.5, 16.5, 18.0, 19.1, 21.5, 22.4, 및 27.1 ° 2θ에서 20% 상대 높이 이상인 피크.
DSC	도 22: 약 70℃ 및 약 267℃에서의 흡열.

[0185]

(R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 유리 염기의 2-부탄올 용매화물에 대한 특정 XRD 회절 피크가 하기 표 23에 나타나 있다.

표 23

스캔 : 2.0/40.0/0.02/0.6(초), Cu(30kV,15mA), I(p)=559.0, 11/19/12 10:19a								
피크 :27 (pts)/파라볼릭 필터, 역치 =3.0, 컷오프 =0.1%, BG=3/1.0, 피크-탑=정점								
주석: 강도=계수치, 2T(0)=0.0(도), 컴퓨터 α -스페이징에 대한 확장 = 1.54059Å (Cu/K-알파1)								
#	2-Theta	d(Å)	BG	높이	H%	면적	A%	FWHM
1	8.279	10.6709	10	221	41.9	4905	42.6	0.377
2	8.940	9.8841	11	96	18.1	2073	18.0	0.369
3	9.502	9.3004	11	411	77.8	3632	31.6	0.150
4	11.193	7.8985	15	69	13.2	728	6.3	0.178
5	14.521	6.0948	13	393	74.6	5025	43.7	0.217
6	15.148	5.8440	13	51	9.7	861	7.5	0.285
7	16.520	5.3619	19	107	20.4	4078	35.4	0.645
8	18.018	4.9193	19	114	21.7	2948	25.6	0.438
9	19.078	4.6481	19	424	80.4	6836	59.4	0.274
10	19.721	4.4981	19	88	16.8	2054	17.8	0.395
11	21.500	4.1297	31	401	75.9	10031	87.2	0.426
12	22.379	3.9694	31	528	100.0	11508	100.0	0.371
13	24.518	3.6278	44	56	10.6	1242	10.8	0.378
14	27.078	3.2904	47	183	34.8	4405	38.3	0.408
15	28.279	3.1533	50	44	8.3	444	3.9	0.173
16	30.042	2.9721	67	81	15.4	1008	8.8	0.211
17	30.837	2.8973	69	87	16.5	1578	13.7	0.308
18	31.678	2.8222	38	92	17.4	1802	15.7	0.333
19	32.979	2.7138	38	43	8.2	1141	9.9	0.451
20	33.903	2.6419	38	53	10.0	1919	16.7	0.616
21	34.779	2.5774	38	42	8.0	1380	12.0	0.559
22	34.981	2.5629	38	51	9.7	1380	12.0	0.460
23	36.278	2.4743	54	77	14.5	2024	17.6	0.449

[0186]

[0187]

실시예 13(R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 아니솔 용매화물.

[0188]

방법 A: (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드(27.6mg)를 대략 60℃에서 아니솔(4mL) 중에 용해시켰다. 용액을 냉각 블록(block)으로부터 제거하고, 대기 온도로 냉각하게 두었다. 이어서 바이알을 약 -18℃에서 동결기에 넣고, 3주 동안 그곳에 두었다. 샘플을 여전히 차가운 채로 용매를 제거하고, 여전히 용매로 젖은 채로 재료를 분석하였다.

[0189]

방법 B: (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드를 65℃에서 아니솔 중에 25mg/mL로 용해시키고, 14.5시간에 걸쳐서 65℃에서 10℃로 냉각시켰다. 여과를 통해서 고체를 단리하여 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 아니솔 용매화물을 산출하였다.

[0190]

(R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 유리 염기의 아니솔 용매화물의 물성이 하기 표 24에 요약되어 있다.

표 24

XRPD	도 23: 약 15.6, 18.9, 19.5, 20.0, 20.7, 21.4, 22.9, 24.1, 및 29.7 ° 2θ에서 15% 상대 높이 이상인 피크.
DSC	도 24: 외삽된 개시 온도 약 108℃ 및 용융 엔탈피 약 76J/g을 갖는 흡열. 외삽된 개시 온도 약 264℃ 및 용융 엔탈피 약 68J/g을 갖는 흡열.
TGA	도 24: 약 140℃까지 약 13.0% 중량 손실

[0191]

[0192]

(R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 유리 염기의 아니솔 용매화물에 대한 특정 XRD 회절 피크가 하기 표 25에 나타나 있다.

표 25

스캔 : 2.0/40.0/0.02/0.6(초), Cu(30kV,15mA), I(p)=587.0, 12/03/12 02:55p								
피크 : 27 (pts)/파라볼릭 필터, 역치 =3.0, 컷오프 =0.1%, BG=3/1.0, 피크-탑=정점								
주석: 강도=계수치, 2T(0)=0.0(도), 컴퓨터 d-스페이징에 대한 파장 = 1.54059Å (Cu/K-알파1)								
#	2-세타	d(Å)	BG	높이	H%	면적	A%	FWHM
1	9.156	9.6509	11	62	11.0	1049	10.7	0.287
2	9.441	9.3600	15	81	14.4	1722	17.5	0.362
3	9.978	8.8576	15	35	6.2	428	4.4	0.209
4	10.678	8.2788	30	43	7.6	627	6.4	0.249
5	15.144	5.8456	31	50	8.9	1000	10.2	0.338
6	15.596	5.6771	35	105	18.7	1427	14.5	0.230
7	16.197	5.4678	37	38	6.8	314	3.2	0.139
8	16.658	5.3177	31	74	13.2	680	6.9	0.156
9	18.335	4.8349	25	23	4.1	287	2.9	0.212
10	18.919	4.6869	24	563	100.0	9835	100.0	0.297
11	19.520	4.5438	24	207	36.7	7786	79.2	0.640
12	20.002	4.4355	24	100	17.7	1811	18.4	0.309
13	20.662	4.2953	24	139	24.7	2126	21.6	0.261
14	21.400	4.1487	24	347	61.6	6203	63.1	0.304
15	22.243	3.9935	24	77	13.6	1200	12.2	0.266
16	22.901	3.8802	24	272	48.3	6568	66.8	0.411
17	24.118	3.6870	39	96	17.1	1747	17.8	0.309
18	24.503	3.6300	39	28	5.0	490	5.0	0.296
19	25.120	3.5422	38	49	8.7	505	5.1	0.175
20	27.720	3.2156	40	69	12.3	930	9.5	0.228
21	29.280	3.0477	77	80	14.1	1062	10.8	0.227
22	29.684	3.0071	69	95	16.8	1621	16.5	0.291
23	31.277	2.8575	62	61	10.8	663	6.7	0.185
24	31.550	2.8334	54	83	14.8	2800	28.5	0.572
25	32.001	2.7945	57	47	8.4	1348	13.7	0.486
26	34.279	2.6139	38	28	4.9	404	4.1	0.248
27	37.140	2.4188	51	50	8.8	566	5.8	0.194

[0193]

[0194]

실시예 14(R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 1-프로판올 용매화물: (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드를 60℃에서 헵탄(1ml) 중에 현탁시켰다. 1-프로판올(2ml)을 첨가하였다. 고체를 용해시켰다. 용액을 주변 온도로 냉각하게 하였다. 이어서 바이알을 약 -18℃에서 동결기에 넣고, 3주 동안 그곳에 두었다. 샘플을 여전히 차가운 채로 용매를 제거하고, 여전히 용매로 젖은 채로 재료를 분석하였다. (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 유리 염기의 1-프로판올 용매화물의 물성이 하기 표 26에 요약되어 있다.

표 26

[0195]

XRPD	도 25: 약 8.4, 9.4, 14.5, 17.7, 19.0, 21.5, 21.8, 22.3, 22.6, 및 26.8 ° 2θ에서 20% 상대 높이 이상인 피크.
------	---

[0196]

(R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 유리 염기의 1-프로판올 용매화물에 대한 특정 XRD 회절 피크가 하기 표 27에 나타나 있다.

표 27

스캔 : 2.0/40.0/0.02/0.6(초), Cu(30kV,15mA), I(p)=559.0, 11/19/12 10:19a								
피크 :27 (pts) 파라볼릭 필터, 역치 =3.0, 컷오프 =0.1%, BG=3/1.0, 피크-탐=점점								
주석: 강도=계수치, 2 θ (0)=0.0(도), 컴퓨트 d-스페이싱에 대한 좌장 = 1.54059Å (Cu/K-알파1)								
#	2-세타	d(Å)	BG	높이	H%	면적	A%	FWHM
1	8.279	10.6709	10	221	41.9	4905	42.6	0.377
2	8.940	9.8841	11	96	18.1	2073	18.0	0.369
3	9.502	9.3004	11	411	77.8	3632	31.6	0.150
4	11.193	7.8985	15	69	13.2	728	6.3	0.178
5	14.521	6.0948	13	393	74.6	5025	43.7	0.217
6	15.148	5.8440	13	51	9.7	861	7.5	0.285
7	16.520	5.3619	19	107	20.4	4078	35.4	0.645
8	18.018	4.9193	19	114	21.7	2948	25.6	0.438
9	19.078	4.6481	19	424	80.4	6836	59.4	0.274
10	19.721	4.4981	19	88	16.8	2054	17.8	0.395
11	21.500	4.1297	31	401	75.9	10031	87.2	0.426
12	22.379	3.9694	31	628	100.0	11508	100.0	0.371
13	24.518	3.6276	44	56	10.6	1242	10.8	0.378
14	27.078	3.2904	47	183	34.8	4405	38.3	0.408
15	28.279	3.1533	50	44	8.3	444	3.9	0.173
16	30.042	2.9721	67	81	15.4	1008	8.8	0.211
17	30.837	2.8973	69	87	16.5	1578	13.7	0.308
18	31.678	2.8222	38	92	17.4	1802	15.7	0.333
19	32.979	2.7138	38	43	8.2	1141	9.9	0.451
20	33.903	2.6419	38	53	10.0	1919	16.7	0.616
21	34.779	2.5774	38	42	8.0	1380	12.0	0.559
22	34.981	2.5629	38	51	9.7	1380	12.0	0.460
23	36.278	2.4743	54	77	14.5	2024	17.6	0.449

[0197]

[0198]

실시예 15(R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복사마이드 비스-에탄올 용매화물.

[0199]

방법 A: (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복사마이드의 포화 용액을 교반하지 않고 65℃에서 생성하였고, 샘플을 65℃에서 24시간 동안 유지시켰다. 액체 수준 상에서 플레이트들로 이루어진 고체가 관찰되었다. 용액을 실온으로 냉각시켰다.

[0200]

방법 B: (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복사마이드의 포화 용액을 실온에서 에탄올 중에서 생성하였다. 용액을 물 및 아이소옥탄을 사용한 증기 확산에 적용하였다. 바이알 내의 바이알을 약 5 내지 10℃에서 냉장고에 넣어 에탄올 용매화물의 일부 플레이트를 제공하였다.

[0201]

0.050 x 0.040 x 0.030mm 크기의 황색 플레이트를 파라톤(Paratone) 오일과 함께 크라이루프(Cryolooop) 상에 탑재하였다. 스캔을 사용하여 100(2)K에서 질소 기체 스트림 중에서 데이터를 수집하였다. 결정-대-검출기 거리는 60mm였고, 노출 시간은 프레임 당 5초였고, 2.0°의 스캔 폭을 사용하였다. 데이터 수집은 q의 67.000°에 대해서 98.4% 완전했다. 지수, -11≤h≤11, -11≤k≤11, -15≤l≤15를 포함하는 총 32,872 반사가 수집되었다. 7,254 반사가 대칭 독립적인 것을 발견하였고, R_{int}는 0.0248이었다. 지수기입 및 단위 격자 리파인먼트는 기본 삼사정계를 나타내었다. 공간군은 P 1(번호 1)인 것을 발견하였다. 브루커 세인트(Bruker SAINT) 소프트웨어를 사용하여 데이터를 통합하고, 사다브스(SADABS) 소프트웨어 프로그램을 사용하여 눈금매겼다. 반복적인 방법(셸엑스티(SHELXT)-(2014)에 의한 해석은 제안된 구조와 일치하는 완전 중-원자 페이징 모델(complete heavy-atom phasing model)을 생성하였다. 모든 비-수소 원자를 풀-매트릭스 최소-제곱법(셸엑스엘(SHELXL)-(2014)에 의해서 이방성으로(anisotropically) 리파인하였다. 라이딩 모델을 사용하여 모든 수소 원자를 위치시켰다. 이의 위치는 셸엑스엘-2014에서 적절한 HFIX 코맨드(command)를 사용한 이의 모 원자에 비해서 제약이 있다. 비스-에탄올 용매화물에 대한 비대칭 단위의 결정 구조가 도 26에 도시되어 있다.

[0202]

100K에서 SCXRD 데이터로부터 계산된 바와 같은, (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-

b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 유리 염기의 비스-에탄올 용매화물의 XRPD가 도 28에 도시되어 있고, 하기 표 28에 요약되어 있다.

표 28

XRPD	도 27: 약 9.5, 14.6, 18.0, 19.8, 20.2, 20.4, 21.7, 21.9, 22.1, 23.0, 23.7, 24.7, 및 29.7 ° 2θ에서 30% 상대 높이 이상인 피크.
------	---

(R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 유리 염기의 비스-에탄올 용매화물에 대한 특정 계산된 XRPD 회절 피크가 하기 표 29에 나타나 있다.

표 29

스캔 : 2.0/40.0/0.02/0.1(초), Cu, I(p)=10000, 02/05/16 11:12a								
피크:15 (pts) 파라볼릭 필터, 역치 =3.0, 컷오프 =0.1%, BG=3/1.0, 피크-탑=정점								
주석: 강도=계수치, 2T(0)=0.0(도), 컴퓨터 d-스페이싱에 대한 파장 = 1.54059Å (Cu/K-알파1)								
#	2-세타	d(Å)	BG	높이	H%	면적	A%	FWHM
1	7.338	12.0378	8	1491	15.0	10309	13.2	0.118
2	9.537	9.2664	32	9968	100.0	78258	100.0	0.133
3	9.858	8.9651	31	2871	28.8	34398	44.0	0.204
4	11.280	7.8380	10	1190	11.9	8194	10.5	0.117
5	12.520	7.0642	10	498	5.0	3572	4.6	0.122
6	13.098	6.7536	11	584	5.9	5617	7.2	0.163
7	14.139	6.2588	35	2907	29.2	23604	30.2	0.138
8	14.557	6.0800	40	3315	33.3	29799	38.1	0.153
9	15.083	5.8691	39	2409	24.2	16922	21.6	0.119
10	16.383	5.4063	47	2000	20.1	14372	18.4	0.122
11	16.758	5.2860	53	1729	17.3	12328	15.8	0.121
12	18.000	4.9241	64	6375	64.0	42365	54.1	0.113
13	19.121	4.6378	71	2340	23.5	17156	21.9	0.125
14	19.783	4.4841	71	7857	78.8	62870	80.3	0.136
15	20.201	4.3923	71	5057	50.7	55380	70.8	0.186
16	20.399	4.3501	71	3309	33.2	38500	49.2	0.198
17	20.897	4.2475	71	1902	19.1	15605	19.9	0.139
18	21.683	4.0953	277	8971	90.0	75923	97.0	0.144
19	21.921	4.0514	277	8357	83.8	74257	94.9	0.151
20	22.141	4.0117	277	9328	93.6	77230	98.7	0.141
21	22.402	3.9655	277	2359	23.7	23831	30.5	0.172
22	22.820	3.8938	320	2037	20.4	29004	37.1	0.242
23	23.023	3.8598	251	4270	42.8	32690	41.8	0.130
24	23.663	3.7569	195	4577	45.9	40247	51.4	0.149
25	23.860	3.7263	195	757	7.6	15074	19.3	0.338
26	24.343	3.6535	109	1296	13.0	10236	13.1	0.134
27	24.679	3.6045	111	4026	40.4	34332	43.9	0.145
28	24.937	3.5677	88	2133	21.4	18544	23.7	0.148
29	25.197	3.5316	88	472	4.7	5059	6.5	0.182
30	25.539	3.4850	98	167	1.7	780	1.0	0.079
31	25.785	3.4524	101	198	2.0	864	1.1	0.074
32	26.257	3.3913	88	1728	17.3	11091	14.2	0.109
33	26.717	3.3340	88	839	8.4	5522	7.1	0.112
34	27.096	3.2882	125	851	8.5	8269	10.6	0.165
35	27.340	3.2594	85	1009	10.1	8744	11.2	0.147
36	27.598	3.2296	85	2054	20.6	21762	27.8	0.180
37	27.762	3.2108	85	2922	29.3	28601	36.5	0.166
38	28.520	3.1272	85	843	8.5	5226	6.7	0.105
39	28.862	3.0909	85	1652	16.6	13348	17.1	0.137
40	29.219	3.0540	85	600	6.0	8712	11.1	0.247
41	29.662	3.0093	85	3488	35.0	48466	61.9	0.236
42	29.858	2.9900	85	1934	19.4	37292	47.7	0.328
43	30.080	2.9684	85	830	8.3	15575	19.9	0.319
44	30.379	2.9399	85	490	4.9	5353	6.8	0.186

[0205]

스캔 : 2.0/40.0/0.02/0.1(초), Cu, I(p)=10000, 02/05/16 11:12a								
피크 :15 (pts)/파라볼릭 필터, 역치 =3.0, 컷오프 =0.1%, BG=3/1.0, 피크-탈=정점								
주석: 강도=계수치, 2T(0)=0.0(도), 컴퓨터 d-스페이싱에 대한 파장 = 1.54059Å (Cu/K-알파1)								
#	2-Theta	d(Å)	BG	높이	H%	면적	A%	FWHM
45	30.777	2.9028	85	2419	24.3	17572	22.5	0.124
46	31.001	2.8823	85	817	8.2	11227	14.3	0.234
47	31.260	2.8591	85	1231	12.4	13104	16.7	0.181
48	31.479	2.8396	85	1544	15.5	13371	17.1	0.147
49	31.937	2.7999	85	909	9.1	12362	15.8	0.231
50	32.439	2.7577	85	898	9.0	8322	10.6	0.158
51	32.840	2.7250	85	531	5.3	6016	7.7	0.193
52	33.222	2.6945	85	520	5.2	7051	9.0	0.230
53	33.420	2.6791	100	546	5.5	4272	5.5	0.133
54	33.880	2.6437	100	927	9.3	18600	23.8	0.341
55	34.083	2.6284	100	2083	20.7	17666	22.6	0.146
56	34.640	2.5874	102	379	3.8	4042	5.2	0.181
57	35.062	2.5572	87	2365	23.7	21954	28.1	0.158
58	35.642	2.5169	68	884	8.9	5669	7.2	0.109
59	36.101	2.4860	68	211	2.1	1117	1.4	0.090
60	36.342	2.4700	68	329	3.3	5650	7.2	0.292
61	36.879	2.4353	79	484	4.9	8151	10.4	0.286
62	37.140	2.4188	88	2015	20.2	30446	38.9	0.257
63	38.262	2.3504	88	793	8.0	9301	11.9	0.199
64	38.617	2.3296	88	573	5.7	6454	8.2	0.192
65	38.782	2.3201	108	407	4.1	15742	20.1	0.658
66	39.201	2.2963	108	1616	16.2	25916	33.1	0.273
67	39.640	2.2718	108	995	10.0	11361	14.5	0.194

[0206]

[0207]

실시예 16(R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 비스-메탄올 용매화물: (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 포화되고, 가열된 메탄올 용액으로부터 X-선 품질 결정을 성장시키고, 이어서 느리게 냉각시키고, 밤새 용매를 증발시키고, 파코화 용액을 2개월 동안 정치시켜서 무색 플레이트를 제공하였다.

[0208]

0.060 x 0.040 x 0.020mm 크기의 무색 플레이트를 파라톤 오일과 함께 크라이루프 상에 탑재하였다. 파이 및 오메가 스캔을 사용하여 100(2)K에서 질소 기체 스트림 중에서 데이터를 수집하였다. 결정-대-검출기 거리는 60mm였고, 노출 시간은 프레임 당 10초였고, 1.0°의 스캔 폭을 사용하였다. 데이터 수집은 q의 25.000°에 대해서 100.0% 완전했다. 지수, -11<=*k*<=11, -15<=*k*<=15, -21<=*k*<=21를 포함하는 총 39,817 반사가 수집되었다. 14799 반사가 대칭 독립적인 것을 발견하였고, R_{int}는 0.0383이었다. 지수기입 및 단위 격자 리파인먼트는 기본 삼사정계를 나타내었다. 공간군은 P 1(번호 1)인 것을 발견하였다. 브루커 세인트 소프트웨어를 사용하여 데이터를 통합하고, 사다브스 소프트웨어 프로그램을 사용하여 눈금매겼다. 반복적인 방법(셀렉스티)에 의한 해석은 제안된 구조와 일치하는 완전 중-원자 페이징 모델을 생성하였다. 모든 비-수소 원자를 풀-매트릭스 최소-제곱법(셀렉스텔-2014)에 의해서 이방성으로 리파인하였다. 라이딩 모델을 사용하여 모든 수소 원자를 위치시켰다. 이의 위치는 셀렉스텔-2014에서 적절한 HFIX 코멘드를 사용한 이의 모 원자에 비해서 제약이 있다. 절대 입체 화학은 각각 C15, C31, C47, 및 C63에서 R인 것으로 명백하게 결정되었다. 결정학상 b 축을 따르는 비스-메탄올 용매화물의 비대칭 단위의 결정 구조가 도 28에 도시되어 있다.

[0209]

100K에서 SCXRD 데이터로부터 계산된 바와 같은, (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 유리 염기의 비스-메탄올 용매화물의 XRPD가 도 30에 도시되어 있고, 하기 표 30에 요약되어 있다.

표 30

[0210]

XRPD	도 29: 약 10.1, 13.9, 14.7, 18.7, 20.1, 20.6, 21.6, 21.8, 22.2, 22.4, 23.4, 및 30.8 ° 2θ에서 30% 상대 높이 이상인 피크.
------	---

[0211]

(R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 유리 염기의 비스-메탄올 용매화물에 대한 특정 계산된 XRPD 회절 피크가 하기 표 31에 나타나 있다.

표 31

스캔 : 2.0/40.0/0.02/0.1(초), Cu, I(p)=10000, 02/16/16 09:58a								
피크 :15 (pts)/파라볼릭 필터, 역치 =3.0, 컷오프 =0.1%, BG=3/1.0, 피크-탈=정점								
주석: 강도=계수치, 2 θ (0)=0.0(도), 컴퓨터 d-스페이스에 대한 파장 = 1.54059Å (Cu/K-알파1)								
#	2-Theta	d(Å)	BG	높이	H%	면적	A%	FWHM
1	7.683	11.4979	7	2372	23.8	17496	18.8	0.125
2	10.119	8.7342	31	9969	100.0	92690	99.5	0.158
3	11.259	7.8526	31	1036	10.4	6116	6.6	0.100
4	13.018	6.7953	39	372	3.7	2111	2.3	0.096
5	13.902	6.3648	65	3284	32.9	26858	28.8	0.139
6	14.682	6.0285	63	3837	38.5	40955	43.9	0.181
7	15.403	5.7478	26	636	6.4	5053	5.4	0.135
8	16.781	5.2788	26	2038	20.4	18785	20.2	0.157
9	17.041	5.1989	27	1438	14.4	15701	16.8	0.186
10	18.461	4.8023	44	1991	20.0	22827	24.5	0.195
11	18.697	4.7421	63	6289	62.9	45796	49.1	0.124
12	18.899	4.6918	72	1292	13.0	32234	34.6	0.424
13	19.480	4.5579	72	1012	10.1	9151	9.8	0.154
14	20.142	4.4050	197	6728	67.5	51107	54.8	0.129
15	20.321	4.3666	204	2615	26.2	31856	34.2	0.207
16	20.580	4.3123	214	3350	33.6	23467	25.2	0.119
17	21.281	4.1717	228	2702	27.1	46637	50.0	0.293
18	21.561	4.1183	228	7755	77.8	93202	100.0	0.204
19	21.819	4.0701	228	3497	35.1	73763	79.1	0.359
20	22.222	3.9972	228	6561	65.8	52318	56.1	0.136
21	22.460	3.9554	228	8692	87.2	77673	83.3	0.152
22	23.202	3.8306	143	2207	22.1	32991	35.4	0.254
23	23.359	3.8051	143	3085	30.9	30407	32.6	0.168
24	23.639	3.7606	143	2070	20.8	17990	19.3	0.148
25	24.159	3.6809	142	751	7.5	4274	4.6	0.097
26	24.663	3.6068	140	1438	14.4	10531	11.3	0.125
27	24.940	3.5674	139	665	6.7	4693	5.0	0.120
28	25.419	3.5012	138	823	8.3	4821	5.2	0.100
29	25.820	3.4477	138	2207	22.1	21569	23.1	0.166
30	26.182	3.4009	138	2546	25.5	25111	26.9	0.168
31	26.599	3.3485	138	902	9.0	9483	10.2	0.179
32	26.821	3.3213	138	2159	21.7	16220	17.4	0.128
33	27.222	3.2733	112	1058	10.6	8151	8.7	0.131
34	27.378	3.2550	112	584	5.9	7189	7.7	0.209
35	27.720	3.2156	112	1202	12.1	7229	7.8	0.102
36	28.421	3.1379	112	950	9.5	12173	13.1	0.218
37	28.581	3.1206	112	1805	18.1	26783	28.7	0.252
38	28.861	3.0910	112	450	4.5	10698	11.5	0.404
39	29.259	3.0498	112	1676	16.8	13308	14.3	0.135
40	29.741	3.0016	144	481	4.8	5532	5.9	0.196
41	30.419	2.9361	125	1779	17.8	34567	37.1	0.330
42	30.800	2.9007	125	3394	34.0	56300	60.4	0.282
43	31.201	2.8643	125	1522	15.3	18172	19.5	0.203
44	31.683	2.8218	125	2983	29.9	25452	27.3	0.145

[0212]

스캔 : 2.0/40.0/0.02/0.1(초), Cu, I(p)=10000, 02/16/16 09:58a								
피크 :15 (pts)/파라볼릭 필터, 역치 =3.0, 컷오프 =0.1%, BG=3/1.0, 피크-탈=정점								
주석: 강도=계수치, 2 θ (0)=0.0(도), 컴퓨터 d-스페이스에 대한 파장 = 1.54059Å (Cu/K-알파1)								
#	2-Theta	d(Å)	BG	높이	H%	면적	A%	FWHM
45	32.178	2.7795	125	802	8.0	7982	8.6	0.169
46	32.622	2.7427	125	943	9.5	8138	8.7	0.147
47	33.097	2.7045	196	357	3.6	5065	5.4	0.241
48	33.301	2.6883	195	225	2.3	1819	2.0	0.137
49	33.643	2.6618	210	425	4.3	1684	1.8	0.067
50	33.920	2.6406	102	384	3.9	4371	4.7	0.194
51	34.180	2.6212	102	1116	11.2	7906	8.5	0.120
52	34.483	2.5988	102	976	9.8	9291	10.0	0.162
53	35.161	2.5503	102	457	4.6	2580	2.8	0.096
54	35.700	2.5130	102	1175	11.8	17948	19.3	0.260
55	35.938	2.4989	102	1071	10.7	11373	12.2	0.180
56	36.321	2.4714	102	1077	10.8	10553	11.3	0.167
57	37.019	2.4264	88	1583	15.9	19451	20.9	0.209
58	37.401	2.4025	88	484	4.9	8511	9.1	0.299
59	38.200	2.3541	88	393	3.9	3658	3.9	0.158
60	38.381	2.3434	88	352	3.5	3050	3.3	0.147
61	38.783	2.3200	93	1910	19.2	22138	23.8	0.197
62	39.259	2.2930	93	1672	16.8	24368	26.1	0.248

[0213]

[0214]

실시예 17(R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복사마이드
 메틸 tert-부틸 에터 용매화물:

(R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드를 65℃에서 피리딘 중에 200mg/ml로 용해시켰다. 용액을 메틸 *tert*-부틸 에터를 사용하여 10mg/ml로 희석시키고, 14.5시간에 걸쳐서 65℃에서 10℃로 냉각시켰다. 혼합물을 건조될 때까지 증발시켜서 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 메틸 *tert*-부틸 에터 용매화물을 산출하였다. (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 유리 염기의 메틸 *tert*-부틸 에터 용매화물의 물성이 하기 표 32에 요약되어 있다.

표 32

[0215] XRPD	도 30: 약 10.7, 16.0, 18.6, 19.2, 21.0, 21.5, 22.2, 23.2, 25.3, 28.1, 28.6, 29.6, 및 31.8° 2θ에서 20% 상대 높이 이상인 피크.
DSC	도 31: 외삽된 개시 온도 약 100℃ 및 용융 엔탈피 약 46J/g을 갖는 흡열. 외삽된 개시 온도 약 261℃ 및 용융 엔탈피 약 62J/g을 갖는 흡열.
TGA	도 31: 약 120℃까지 약 6.7% 중량 손실

[0216] (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 유리 염기의 메틸 *tert*-부틸 에터 용매화물에 대한 특정 XRD 회절 피크가 하기 표 33에 나타나 있다.

표 33

스캔 : 2.0/40.0/0.02/0.1(초), Cu, I(p)=10000, 02/16/16 09:58a							
피크 :15 (pts) 파라볼릭 필터, 역치 =3.0, 컷오프 =0.1%, BG=3/1.0, 피크-탐=정점							
주석: 강도=계수치, 2T(0)=0.0(도), 컴퓨터 d-스페이스에 대한 파장 = 1.54059Å (Cu/K-알파 1)							
#	2-Theta	d(Å)	BG	높이	H%	면적	A% FWHM
1	7.683	11.4979	7	2372	23.8	17496	18.8 0.125
2	10.119	8.7342	31	9969	100.0	92690	99.5 0.158
3	11.259	7.8526	31	1036	10.4	6116	6.6 0.100
4	13.018	6.7953	39	372	3.7	2111	2.3 0.096
5	13.902	6.3648	65	3284	32.9	26858	28.8 0.139
6	14.682	6.0285	63	3837	38.5	40955	43.9 0.181
7	15.403	5.7478	26	636	6.4	5053	5.4 0.135
8	16.781	5.2788	26	2038	20.4	18785	20.2 0.157
9	17.041	5.1989	27	1438	14.4	15701	16.8 0.186
10	18.461	4.8023	44	1991	20.0	22827	24.5 0.195
11	18.697	4.7421	63	6269	62.9	45796	49.1 0.124
12	18.899	4.6918	72	1292	13.0	32234	34.6 0.424
13	19.460	4.5579	72	1012	10.1	9151	9.8 0.154
14	20.142	4.4050	197	6728	67.5	51107	54.8 0.129
15	20.321	4.3666	204	2615	26.2	31856	34.2 0.207
16	20.580	4.3123	214	3350	33.6	23467	25.2 0.119
17	21.281	4.1717	228	2702	27.1	46637	50.0 0.293
18	21.561	4.1183	228	7755	77.8	93202	100.0 0.204
19	21.819	4.0701	228	3497	35.1	73763	79.1 0.359
20	22.222	3.9972	228	6561	65.8	52318	56.1 0.136
21	22.460	3.9554	228	8692	87.2	77673	83.3 0.152
22	23.202	3.8306	143	2207	22.1	32991	35.4 0.254
23	23.359	3.8051	143	3085	30.9	30407	32.6 0.168
24	23.639	3.7606	143	2070	20.8	17990	19.3 0.148
25	24.159	3.6809	142	751	7.5	4274	4.6 0.097
26	24.663	3.6068	140	1438	14.4	10531	11.3 0.125
27	24.940	3.5674	139	665	6.7	4693	5.0 0.120
28	25.419	3.5012	138	823	8.3	4821	5.2 0.100
29	25.820	3.4477	138	2207	22.1	21569	23.1 0.166
30	26.182	3.4009	138	2546	25.5	25111	26.9 0.168
31	26.599	3.3485	138	902	9.0	9483	10.2 0.179
32	26.821	3.3213	138	2159	21.7	16220	17.4 0.128
33	27.222	3.2733	112	1058	10.6	8151	8.7 0.131
34	27.378	3.2550	112	584	5.9	7189	7.7 0.209
35	27.720	3.2156	112	1202	12.1	7229	7.8 0.102
36	28.421	3.1379	112	950	9.5	12173	13.1 0.218
37	28.581	3.1206	112	1805	18.1	26783	28.7 0.252
38	28.861	3.0910	112	450	4.5	10698	11.5 0.404
39	29.259	3.0498	112	1676	16.8	13308	14.3 0.135
40	29.741	3.0016	144	481	4.8	5532	5.9 0.196
41	30.419	2.9361	125	1779	17.8	34567	37.1 0.330
42	30.800	2.9007	125	3394	34.0	56300	60.4 0.282
43	31.201	2.8643	125	1522	15.3	18172	19.5 0.203
44	31.683	2.8218	125	2983	29.9	25452	27.3 0.145

[0218] 실시예 18(R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 톨루엔 용매화물.

[0219] 방법 A: (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드(26.4mg)를 22일 동안 진탕기 블록에서 50℃에서 톨루엔(5ml) 중에서 가열하였다. 샘플을 대기로 냉각시키고,

고체를 제거하고, 여전히 용매로 젖은 채로 XRPD에 의해서 분석하였다.

[0220]

방법 B: (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드(28.8mg)를 24일 동안 진탕기 블록에서 25℃에서 톨루엔(5ml) 중에서 슬러링하였다. 고체를 제거하고, 여전히 용매로 젖은 채로 XRPD에 의해서 분석하였다.

[0221]

방법 C: (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드를 65℃에서 톨루엔 중에 10mg/ml로 용해시켰다. 용액을 14.5시간에 걸쳐서 65℃에서 10℃로 냉각시키고, 결정이 형성될 때까지 5℃에서 유지시켰다. 여과를 통해서 고체를 분리하여 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 톨루엔 용매화물을 산출하였다.

[0222]

(R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 유리 염기의 톨루엔 용매화물의 물성이 하기 표 34에 요약되어 있다.

표 34

[0223]

XRPD	도 32: 약 12.1, 16.0, 19.4, 19.8, 21.6, 21.9, 23.3, 24.3, 29.3, 및 32.1 ° 2θ에서 20% 상대 높이 이상인 피크.
DSC	도 33: 외삽된 개시 온도 약 107℃ 및 용융 엔탈피 약 67J/g을 갖는 흡열. 외삽된 개시 온도 약 266℃ 및 용융 엔탈피 약 91J/g을 갖는 흡열.
TGA	도 33: 약 140℃까지 약 11.2 % 중량 손실

[0224]

(R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 유리 염기의 톨루엔 용매화물에 대한 특정 XRD 회절 피크가 하기 표 35에 나타나 있다.

표 35

스캔 : 2.0/40.0/0.02/0.1(초), Cu, I(p)=10000, 02/16/16 09:58a								
피크 :15 (pts) 파라볼릭 필터, 역치 =3.0, 컷오프 =0.1%, BG=3/1.0, 피크-탐=정점								
주석: 강도=계수치, 2T(0)=0.0(도), 컴퓨터 d-스페이징에 대한 파장 = 1.54059Å (Cu/K-알파1)								
#	2-Theta	d(Å)	BG	높이	H%	면적	A%	FWHM
45	32.178	2.7795	125	802	8.0	7982	8.6	0.169
46	32.622	2.7427	125	943	9.5	8138	8.7	0.147
47	33.097	2.7045	196	357	3.6	5065	5.4	0.241
48	33.301	2.6883	195	225	2.3	1819	2.0	0.137
49	33.643	2.6618	210	425	4.3	1684	1.8	0.067
50	33.920	2.6406	102	384	3.9	4371	4.7	0.194
51	34.180	2.6212	102	1116	11.2	7906	8.5	0.120
52	34.483	2.5988	102	976	9.8	9291	10.0	0.162
53	35.161	2.5503	102	457	4.6	2580	2.8	0.096
54	35.700	2.5130	102	1175	11.8	17948	19.3	0.260
55	35.938	2.4969	102	1071	10.7	11373	12.2	0.180
56	36.321	2.4714	102	1077	10.8	10553	11.3	0.167
57	37.019	2.4264	88	1583	15.9	19451	20.9	0.209
58	37.401	2.4025	88	484	4.9	8511	9.1	0.299
59	38.200	2.3541	88	393	3.9	3658	3.9	0.158
60	38.381	2.3434	88	352	3.5	3050	3.3	0.147
61	38.783	2.3200	93	1910	19.2	22138	23.8	0.197
62	39.259	2.2930	93	1672	16.8	24368	26.1	0.248

[0225]

[0226] 실시예 19(*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 뷰티로나이트릴 용매화물: (*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드를 65℃에서 2,2,2-트라이플루오로에탄올 중에 500mg/ml로 용해시켰다. 용액을 뷰티로나이트릴을 사용하여 25mg/ml로 희석시키고, 14.5시간에 걸쳐서 65℃에서 10℃로 냉각시켰다. 여과를 통해서 고체를 분리하여 (*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 뷰티로나이트릴 용매화물을 산출하였다. (*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 유리 염기의 뷰티로나이트릴 용매화물의 물성이 하기 표 36에 요약되어 있다.

표 36

[0227] XRPD	도 34: 약 9.8, 15.7, 17.1, 19.4, 19.9, 21.3, 21.6, 22.2, 23.2, 23.4, 25.1, 및 47.9 ° 2θ 에서 40% 상대 높이 이상인 피크.
DSC	도 35: 외삽된 개시 온도 약 100℃ 및 용융 엔탈피 약 75J/g을 갖는 흡열. 외삽된 개시 온도 약 267℃ 및 용융 엔탈피 약 92J/g을 갖는 흡열.
TGA	도 35: 약 120℃까지 약 8.5% 중량 손실

[0228] (*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 유리 염기의 뷰티로나이트릴 용매화물에 대한 특정 XRD 회절 피크가 하기 표 37에 나타나 있다.

표 37

스캔 : 2.0/40.0/0.02/0.1(초), Cu(30kV, 15mA), I(p)=336.0, 09/20/11 05:02p								
피크 : 21(pts)파라볼릭 필터, 역치 =3.0, 컷오프 =0.1%, BG=3/1.0, 피크-탐=정점								
주석 : 강도=계수치, 2 θ (0)=0.0(도), 컴퓨터 d-스페이싱에 대한 파장 = 1.54059Å (Cu/K-알파1)								
#	2-Theta	d(Å)	BG	높이	H%	면적	A%	FWHM
1	8.496	10.3991	21	88	31.2	867	16.5	0.167
2	9.242	9.5611	23	29	10.2	949	18.1	0.559
3	9.840	8.9816	19	160	56.6	2402	45.7	0.256
4	12.001	7.3687	23	51	18.2	844	16.1	0.280
5	12.440	7.1095	23	71	25.3	838	16.0	0.200
6	14.677	6.0306	24	31	11.0	361	6.9	0.198
7	15.681	5.6466	32	260	92.0	2847	54.2	0.186
8	17.141	5.1688	37	137	48.5	1362	25.9	0.169
9	18.550	4.7793	37	55	19.4	671	12.8	0.208
10	18.901	4.6914	46	89	31.4	1540	29.3	0.295
11	19.358	4.5817	58	134	47.4	2791	53.1	0.355
12	19.879	4.4626	54	282	100.0	5253	100.0	0.316
13	21.257	4.1764	54	189	67.1	3225	61.4	0.290
14	21.558	4.1188	61	169	59.9	5075	96.6	0.510
15	21.840	4.0661	69	112	39.6	2629	50.1	0.400
16	22.176	4.0054	67	156	55.3	1253	23.8	0.136
17	23.218	3.8279	70	130	46.2	3182	60.6	0.415
18	23.420	3.7954	66	155	54.9	3630	69.1	0.398
19	24.877	3.5762	59	109	38.6	1542	29.4	0.241
20	25.101	3.5449	58	131	46.3	1584	30.1	0.206
21	25.916	3.4352	53	82	29.1	1257	23.9	0.260
22	26.878	3.3144	55	97	34.5	1739	33.1	0.304
23	27.299	3.2642	54	61	21.6	1367	26.0	0.380
24	28.360	3.1445	58	33	11.8	414	7.9	0.211
25	29.220	3.0538	61	29	10.2	579	11.0	0.343
26	29.796	2.9961	69	31	11.0	321	6.1	0.176
27	30.701	2.9098	67	46	16.3	380	7.2	0.140
28	31.364	2.8498	67	53	18.8	1415	26.9	0.452
29	31.705	2.8199	60	60	21.2	2242	42.7	0.638
30	32.118	2.7846	55	55	19.5	2379	45.3	0.735
31	33.740	2.6544	55	46	16.2	549	10.4	0.204
32	34.736	2.5805	55	65	23.2	532	10.1	0.138
33	36.083	2.4872	48	40	14.2	1559	29.7	0.661
34	37.424	2.4011	56	39	14.0	268	5.1	0.115
35	38.140	2.3577	57	135	47.9	1884	35.9	0.237
36	38.640	2.3283	60	39	14.0	617	11.7	0.266

[0229]

[0230]

실시예 20(R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-메탄설포산염 수화물.

[0231]

방법 A: (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드(40mg, 0.11mmol)를 약 1mL의 아세톤 중에 현탁시켰다. 메탄설포산(0.22mmol, 20.3mg)을 첨가하고, 생성된 현탁액을 1일 동안 교반하였다. 원심분리에 의해서 고체를 분리하였다.

[0232]

방법 B: (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드(40mg, 0.11mmol)를 약 1mL의 테트라하이드로퓨란 중에 용해시켰다. 메탄설포산(0.22mmol, 20.3mg)을 첨가하고, 생성된 현탁액을 1일 동안 교반하였다. 원심분리에 의해서 고체를 분리하였다.

[0233]

(R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 다이-메실레이트염의 수화물의 물성이 하기 표 38에 요약되어 있다.

표 38

[0234]

XRPD	도 36: 약 4.4, 6.2, 6.7, 8.5, 14.5, 20.6, 21.4, 22.9, 23.9, 25.3, 및 27.9 ° 2 θ 에서 10% 상대 높이 이상인 피크.
DSC	도 37: 외삽된 개시 온도 약 86°C 및 용융 엔탈피 약 111J/g을 갖는 흡열. 외삽된 개시 온도 약 186°C 및 용융 엔탈피 약 63J/g을 갖는 흡열.
TGA	도 38: 약130°C까지 약 3.4% 중량 손실

[0235] (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 다이-메실레이트염의 수화물에 대한 특정 XRD 회절 피크가 하기 표 39에 나타나 있다.

표 39

스캔: 4.0/40.0055/0.01975/21.6(초), Cu(40kV,40mA), I(p)=26838, 09/08/13 05:40p									
피크 :19(pts)/파라볼릭 필터, 역치 =3.0, 컷오프 =0.1%, BG=3/1.0, 피크-탑=정점									
주석: 강도=계수치, 2 θ (0)=0.0(도), 컴퓨트 d-스페이싱에 대한 파장 = 1.54059Å (Cu/K-알파1)									
#	2-세타	d(Å)	BG	높이	H%	면적	A%	FWHM	
1	4.435	19.9098	1024	25814	100.0	340263	100.0	0.221	
2	6.232	14.1708	921	1630	6.3	14494	4.3	0.149	
3	6.686	13.2489	883	3759	14.6	58061	17.1	0.259	
4	8.541	10.3441	810	2387	9.2	20384	6.0	0.143	
5	8.916	9.9106	829	236	0.9	2550	0.7	0.182	
6	12.021	7.3563	1226	819	3.2	6353	1.9	0.130	
7	12.492	7.0802	1358	239	0.9	1959	0.6	0.137	
8	14.488	6.1089	1649	1564	6.1	27687	8.1	0.297	
9	15.696	5.6414	1540	913	3.5	8066	2.4	0.148	
10	17.349	5.1073	1205	705	2.7	7104	2.1	0.169	
11	17.868	4.9602	1123	939	3.6	11325	3.3	0.202	
12	18.317	4.8395	1037	1175	4.6	9978	2.9	0.143	
13	18.897	4.6924	966	859	3.3	10263	3.0	0.200	
14	19.225	4.6129	944	729	2.8	7890	2.3	0.182	
15	19.958	4.4452	877	961	3.7	7303	2.1	0.128	
16	20.628	4.3023	885	3999	15.5	39012	11.5	0.164	
17	21.462	4.1370	857	2418	9.4	35879	10.5	0.249	
18	22.409	3.9642	796	731	2.8	26557	7.8	0.610	
19	22.899	3.8804	793	1862	7.2	38499	11.3	0.347	
20	23.868	3.7251	793	2524	9.8	45137	13.3	0.300	
21	24.266	3.6650	748	919	3.6	20859	6.1	0.381	
22	24.637	3.6106	658	833	3.2	13491	4.0	0.272	
23	25.270	3.5215	681	1805	7.0	15904	4.7	0.148	
24	25.846	3.4443	611	1075	4.2	9921	2.9	0.155	
25	26.220	3.3960	561	518	2.0	5560	1.6	0.180	
26	27.088	3.2892	541	668	2.6	5678	1.7	0.143	
27	27.621	3.2269	589	273	1.1	4261	1.3	0.262	
28	27.939	3.1909	575	1720	6.7	23567	6.9	0.230	
29	29.182	3.0578	603	438	1.7	7751	2.3	0.297	
30	29.975	2.9786	584	122	0.5	1078	0.3	0.148	
31	30.504	2.9282	532	361	1.4	6266	1.8	0.291	
32	31.197	2.8646	514	197	0.8	1649	0.5	0.140	
33	31.908	2.8024	490	321	1.2	7424	2.2	0.388	
34	32.279	2.7710	480	368	1.4	4902	1.4	0.224	
35	33.329	2.6861	457	603	2.3	9548	2.8	0.266	
36	33.958	2.6376	457	193	0.7	2424	0.7	0.211	
37	34.614	2.5893	457	209	0.8	5124	1.5	0.412	
38	35.225	2.5458	486	368	1.4	10668	3.1	0.487	
39	35.839	2.5036	511	188	0.7	3531	1.0	0.315	
40	36.312	2.4720	469	276	1.1	8435	2.5	0.512	
41	36.866	2.4362	497	159	0.6	2224	0.7	0.235	
42	38.009	2.3655	458	257	1.0	2647	0.8	0.173	
43	39.099	2.3020	453	181	0.7	1846	0.5	0.171	

[0236]

[0237] 실시예 21(R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-에탄설향산염 수화물.

[0238] 방법 A: (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드(40mg, 0.11mmol)를 약 1mL의 테트라하이드로퓨란 중에 용해시켰다. 에탄설향산(0.22mmol, 24.5mg)을 첨가하고, 생성된 현탁액을 1일 동안 교반하였다. 원심분리에 의해서 고체를 분리하였다.

[0239] 방법 B: (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드(40mg, 0.11mmol)를 약 1mL의 아세톤 중에 현탁시켰다. 에탄설향산(0.22mmol, 24.5mg)을 첨가하고, 생성된 현탁액을 1일 동안 교반하였다. 원심분리에 의해서 고체를 분리하였다.

[0240] (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 다이-에탄설향산염의 수화물의 물성이 하기 표 40에 요약되어 있다.

표 40

[0241]

XRPD	도 39: 약 4.5, 6.2, 6.7, 8.6, 16.8, 17.8, 18.5, 21.6, 23.5, 24.0, 및 27.7 ° 2θ에서 5% 상대 높이 이상인 피크.
DSC	도 40: 외삽된 개시 온도 약 56℃ 및 용융 엔탈피 약 83J/g을 갖는 흡열. 외삽된 개시 온도 약 202℃ 및 용융 엔탈피 약 52J/g을 갖는 흡열.
TGA	도 41: 약 126℃까지 약 3.3% 중량 손실

[0242]

(R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복사아마이드에 대한 특정 XRD 회절 피크가 하기 표 41에 나타나 있다.

표 41

스캔 : 4.0/40.0055/0.01975/21.6(초), Cu(40kV,40mA), I(p)=11324, 09/08/13 05:40p								
피크 :19(pts)/파라볼릭 필터, 역치 =3.0, 컷오프 =0.1%, BG=3/1.0, 피크-탐=정점								
주석: 강도=계수치, 2T(0)=0.0(도), 컴퓨터 d-스페이싱에 대한 파장 = 1.54059Å (Cu/K-알파1)								
#	2-세타	d(Å)	BG	높이	H%	면적	A%	FWHM
1	4.514	19.5616	914	10410	100.0	167672	100.0	0.270
2	6.211	14.2195	736	2294	22.0	22548	13.4	0.165
3	6.746	13.0930	698	1761	16.9	34370	20.5	0.328
4	8.622	10.2473	654	627	6.0	8284	4.9	0.222
5	9.010	9.8065	658	137	1.3	1695	1.0	0.207
6	11.684	7.5680	932	201	1.9	1722	1.0	0.144
7	12.335	7.1697	1077	282	2.7	4733	2.8	0.282
8	14.151	6.2534	1408	397	3.8	8856	5.3	0.374
9	14.492	6.1072	1469	312	3.0	5288	3.2	0.284
10	16.799	5.2732	1192	606	5.8	5943	3.5	0.165
11	17.785	4.9831	1076	711	6.8	6147	3.7	0.145
12	18.518	4.7874	1037	862	8.3	12719	7.6	0.248
13	18.772	4.7233	984	403	3.9	13963	8.3	0.581
14	19.205	4.6178	984	230	2.2	3208	1.9	0.234
15	19.528	4.5421	964	332	3.2	3466	2.1	0.176
16	21.185	4.1905	810	628	6.0	15192	9.1	0.406
17	21.638	4.1038	834	1141	11.0	17589	10.5	0.259
18	22.588	3.9333	839	490	4.7	7497	4.5	0.257
19	22.975	3.8679	860	360	3.5	7248	4.3	0.338
20	23.496	3.7832	867	642	6.2	5928	3.5	0.155
21	23.989	3.7066	847	583	5.6	6870	4.1	0.198
22	24.561	3.6215	723	461	4.4	5415	3.2	0.197
23	25.484	3.4924	617	176	1.7	1833	1.1	0.174
24	25.843	3.4447	585	211	2.0	3940	2.3	0.313
25	26.375	3.3765	575	409	3.9	4348	2.6	0.178
26	26.972	3.3030	569	141	1.4	1036	0.6	0.123
27	27.721	3.2154	595	575	5.5	7815	4.7	0.228
28	28.432	3.1366	622	130	1.3	2170	1.3	0.280
29	28.965	3.0802	600	478	4.6	9430	5.6	0.331
30	30.306	2.9468	539	184	1.8	1499	0.9	0.137
31	31.077	2.8755	511	251	2.4	4379	2.6	0.293
32	31.471	2.8404	513	192	1.8	3762	2.2	0.328
33	31.789	2.8126	524	113	1.1	1308	0.8	0.194
34	32.495	2.7532	542	210	2.0	2217	1.3	0.178
35	33.212	2.6953	526	197	1.9	4634	2.8	0.395
36	33.642	2.6619	489	97	0.9	2297	1.4	0.397
37	34.238	2.6168	474	99	1.0	2432	1.5	0.411
38	34.755	2.5791	478	160	1.5	3467	2.1	0.364
39	35.485	2.5277	473	169	1.6	4029	2.4	0.400
40	35.838	2.5036	456	113	1.1	4601	2.7	0.686
41	37.492	2.3969	447	84	0.8	1348	0.8	0.269

[0243]

[0244]

실시예 22(R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복사아마이드 모노-메탄설표산염: 대략 5.0g의 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복사아마이드를 500ml 둥근-바닥 플라스크 내에서 칭량하고, 이어서 대략 250ml의 아세톤을 첨가하였다. 1.0 당량의 메탄설표산을 반응 벌브 내에서 천천히 적정하였다. 현탁액을 실온에서 자석 교반기 상에서 교반하면서 유지시켰다. 24시간 후에, 남아있는 고체를 진공 여과에 의해서 분리하였다. 젖은 케이크를 35℃에서 밤새 감압하에서 건조시켰다. (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-

일)사이클로프로판카복스아마이드의 비-용매화 모노-메실레이트염의 물성이 하기 표 42에 요약되어 있다.

표 42

[0245] XRPD	도 42: 약 8.7, 9.0, 12.1, 14.3, 15.8, 19.0, 20.6, 21.6, 22.7, 24.7, 26.7, 및 27.6 ° 2θ에서 15% 상대 높이 이상인 피크.
DSC	도 43: 외삽된 개시 온도 약 236℃ 및 용융 엔탈피 약 217J/g을 갖는 발열.
TGA	도 43: 약 120℃까지 약 2.4% 중량 손실

(R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 비-용매화 모노-메실레이트염에 대한 특정 XRD 회절 피크가 하기 표 43에 나타나 있다.

표 43

스캔: 4.0/40.0055/0.01975/21.6(초), Cu(40kV,40mA), I(p)=26838, 09/08/13 05:40p									
피크: 19(pts)/파라볼릭 필터, 역치 =3.0, 컷오프 =0.1%, BG=3/1.0, 피크-탑=정점									
주석: 강도=계수치, 2T(0)=0.0(도), 컴퓨터 d-스페이징에 대한 파장 = 1.54059Å (Cu/K-알파1)									
#	2-Theta	d(Å)	BG	높이	H%	면적	A%	FWHM	
1	4.435	19.9098	1024	25814	100.0	340263	100.0	0.221	
2	6.232	14.1708	921	1630	6.3	14494	4.3	0.149	
3	6.666	13.2489	883	3759	14.6	58061	17.1	0.259	
4	8.541	10.3441	810	2387	9.2	20384	6.0	0.143	
5	8.916	9.9106	829	236	0.9	2550	0.7	0.182	
6	12.021	7.3563	1226	819	3.2	6353	1.9	0.130	
7	12.492	7.0802	1358	239	0.9	1959	0.6	0.137	
8	14.488	6.1089	1649	1564	6.1	27687	8.1	0.297	
9	15.696	5.6414	1540	913	3.5	8066	2.4	0.148	
10	17.349	5.1073	1205	705	2.7	7104	2.1	0.169	
11	17.868	4.9602	1123	939	3.6	11325	3.3	0.202	
12	18.317	4.8395	1037	1175	4.6	9978	2.9	0.143	
13	18.897	4.6924	966	859	3.3	10263	3.0	0.200	
14	19.225	4.6129	944	729	2.8	7890	2.3	0.182	
15	19.958	4.4452	877	961	3.7	7303	2.1	0.128	
16	20.628	4.3023	885	3999	15.5	39012	11.5	0.164	
17	21.462	4.1370	857	2418	9.4	35879	10.5	0.249	
18	22.409	3.9642	796	731	2.8	26557	7.8	0.610	
19	22.899	3.8804	793	1862	7.2	38499	11.3	0.347	
20	23.868	3.7251	793	2524	9.8	45137	13.3	0.300	
21	24.266	3.6650	748	919	3.6	20859	6.1	0.381	
22	24.637	3.6106	658	833	3.2	13491	4.0	0.272	
23	25.270	3.5215	681	1805	7.0	15904	4.7	0.148	
24	25.846	3.4443	611	1075	4.2	9921	2.9	0.155	
25	26.220	3.3960	561	518	2.0	5560	1.6	0.180	
26	27.088	3.2892	541	668	2.6	5678	1.7	0.143	
27	27.621	3.2269	589	273	1.1	4261	1.3	0.262	
28	27.939	3.1909	575	1720	6.7	23567	6.9	0.230	
29	29.182	3.0578	603	438	1.7	7751	2.3	0.297	
30	29.975	2.9786	564	122	0.5	1078	0.3	0.148	
31	30.504	2.9282	532	361	1.4	6266	1.8	0.291	
32	31.197	2.8646	514	197	0.8	1649	0.5	0.140	
33	31.908	2.8024	490	321	1.2	7424	2.2	0.388	
34	32.279	2.7710	480	368	1.4	4902	1.4	0.224	
35	33.329	2.6861	457	603	2.3	9548	2.8	0.266	
36	33.958	2.6378	457	193	0.7	2424	0.7	0.211	
37	34.614	2.5893	457	209	0.8	5124	1.5	0.412	
38	35.225	2.5458	486	368	1.4	10668	3.1	0.487	
39	35.839	2.5036	511	188	0.7	3531	1.0	0.315	
40	36.312	2.4720	469	276	1.1	8435	2.5	0.512	
41	36.866	2.4362	497	159	0.6	2224	0.7	0.235	
42	38.009	2.3655	458	257	1.0	2647	0.8	0.173	
43	39.099	2.3020	453	181	0.7	1846	0.5	0.171	

실시예 23 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드
 모노-에탄설펜산염: 대략 10g의
 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드를 500 ml 둥근-바닥 플라스크 내에서 칭량하고, 이어서 대략 500ml의 아세톤을 첨가하였다. 1.0 당량의 에탄설펜산을 샘플 내에서 천천히 적정하였다. 현탁액을 실온에서 자석 교반기 상에서 교반하면서 유지시켰다. 24시간 후에, 남아있는 고체를 진공 여과에 의해서 분리하였다. 그 후, 젖은 케이크를 정제를 위해서 180ml 아세톤을 사용하여 현탁시켰다. 정제된 고체 샘플을 진공 여과에 의해서 분리하고, 실온에서 감압하에서 건조시켰다. (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 비-용매화 모노-메실레이트염의 물성이 하기 표 44에 요약되어 있다.

표 44

[0249]

XRPD	도 44: 약 8.7, 9.1, 12.1, 14.4, 15.7, 18.0, 19.0, 20.4, 21.3, 22.5, 29.5, 및 26.4, ° 2θ에서 15% 상대 높이 이상인 피크.
DSC	도 45: 외삽된 개시 온도 약 246℃ 및 용융 엔탈피 약 220J/g을 갖는 갖는 발열.
TGA	도 45: 약 120℃까지 약 0.2% 중량 손실

[0250]

(*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 비-용매화 모노-에실레이트염에 대한 특정 XRD 회절 피크가 하기 표 45에 나타나 있다.

표 45

스캔 : 4.0/40.0055/0.01975/21.6(초), Cu(40kV,40mA), I(p)=11324, 09/08/13 05:40p								
피크 : 19(pts) /파리볼릭 필터, 역치 =3.0, 컷오프 =0.1%, BG=3/1.0, 피크-탑=정점								
주석: 강도=계수치, 2T(0)=0.0(도), 컴퓨터 d-스페이스에 대한 파장 = 1.54059Å (Cu/K-알파1)								
#	2-Theta	d(Å)	BG	높이	H%	면적	A%	FWHM
1	4.514	19.5616	914	10410	100.0	167672	100.0	0.270
2	6.211	14.2195	736	2294	22.0	22548	13.4	0.165
3	6.746	13.0930	698	1761	16.9	34370	20.5	0.328
4	8.622	10.2473	654	627	6.0	8284	4.9	0.222
5	9.010	9.8065	658	137	1.3	1695	1.0	0.207
6	11.684	7.5680	932	201	1.9	1722	1.0	0.144
7	12.335	7.1697	1077	282	2.7	4733	2.8	0.262
8	14.151	6.2534	1408	397	3.8	8856	5.3	0.374
9	14.492	6.1072	1469	312	3.0	5288	3.2	0.284
10	16.799	5.2732	1192	606	5.8	5943	3.5	0.165
11	17.785	4.9831	1076	711	6.8	6147	3.7	0.145
12	18.518	4.7874	1037	862	8.3	12719	7.6	0.248
13	18.772	4.7233	984	403	3.9	13963	8.3	0.581
14	19.205	4.6178	984	230	2.2	3208	1.9	0.234
15	19.528	4.5421	964	332	3.2	3466	2.1	0.176
16	21.185	4.1905	810	628	6.0	15192	9.1	0.406
17	21.638	4.1038	834	1141	11.0	17589	10.5	0.259
18	22.588	3.9333	839	490	4.7	7497	4.5	0.257
19	22.975	3.8679	860	360	3.5	7248	4.3	0.338
20	23.496	3.7832	867	642	6.2	5928	3.5	0.155
21	23.989	3.7066	847	583	5.6	6870	4.1	0.198
22	24.561	3.6215	723	461	4.4	5415	3.2	0.197
23	25.484	3.4924	617	176	1.7	1833	1.1	0.174
24	25.843	3.4447	585	211	2.0	3940	2.3	0.313
25	26.375	3.3765	575	409	3.9	4348	2.6	0.178
26	26.972	3.3030	569	141	1.4	1036	0.6	0.123
27	27.721	3.2154	595	575	5.5	7815	4.7	0.228
28	28.432	3.1366	622	130	1.3	2170	1.3	0.280
29	28.965	3.0802	600	478	4.6	9430	5.6	0.331
30	30.306	2.9468	539	184	1.8	1499	0.9	0.137
31	31.077	2.8755	511	251	2.4	4379	2.6	0.293
32	31.471	2.8404	513	192	1.8	3762	2.2	0.328
33	31.789	2.8126	524	113	1.1	1308	0.8	0.194
34	32.495	2.7532	542	210	2.0	2217	1.3	0.178
35	33.212	2.6953	526	197	1.9	4634	2.8	0.395
36	33.642	2.6619	489	97	0.9	2297	1.4	0.397
37	34.238	2.6168	474	99	1.0	2432	1.5	0.411
38	34.755	2.5791	478	160	1.5	3467	2.1	0.364
39	35.485	2.5277	473	169	1.6	4029	2.4	0.400
40	35.838	2.5036	456	113	1.1	4601	2.7	0.686
41	37.492	2.3969	447	84	0.8	1348	0.8	0.269

[0251]

[0252]

실시예 24(*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-벤젠설포산염.

[0253]

방법 A: 대략 40mg의 (*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드를 4ml 바이알 내에서 칭량하고, 적합한 양의 THF를 사용하여 현탁시키고, 이어서 2 당량의 벤젠설포산을 첨가하였다. 혼합물을 1일 동안 교반하였다.

[0254]

방법 B: (*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드(40mg)를 4ml 원심분리 튜브 내에서 칭량하고, 2ml의 THF에 첨가하여 현탁액을 형성하였다. 적절한 양의 벤젠

설펜산(39mg, 함량 90%)을 현탁액에 첨가하여 1:2.1에 동일한 API:산의 몰비를 유지시켰다. 현탁액을 실온에서 1일 동안 회전식 진탕기 상에서 완전히 혼합하였다. 침전물을 10,000rpm에서 3분 동안 원심분리하고, 실온에서 1일 동안 감압하에서 건조시켰다.

- [0255] (*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 비-용매화 다이-베실레이트염의 물성이 하기 표 46에 요약되어 있다.

표 46

[0256]	XRPD	도 46: 약 4.6, 6.8, 8.0, 9.6, 13.0, 14.9, 18.4, 19.3, 20.9, 21.3, 21.9, 25.6, 및 27.2 ° 2θ에서 5% 상대 높이 이상인 피크.
--------	------	--

- [0257] (*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 비-용매화 다이-베실레이트염에 대한 특정 XRD 회절 피크가 하기 표 47에 나타나 있다.

표 47

스캔 : 4.0/40.0087/0.01972/18.6(초), Cu(40kV,40mA), I(p)=2002, 09/11/14 11:24p								
피크 27(pts)/파라볼릭 필터, 역치 =3.0, 컷오프 =0.1%, BG=3/1.0, 피크-탐=정점								
주석: 강도=계수치, 2T(0)=0.0(도), 컴퓨터 d-스페이스에 대한 파장 = 1.54059Å (Cu/K-알파1)								
#	2-세타	d(Å)	BG	높이	H%	면적	A%	FWHM
1	8.654	10.2098	186	776	44.2	13180	48.7	0.285
2	8.988	9.8305	172	567	32.3	12995	48.0	0.384
3	12.124	7.2939	167	518	29.5	7254	26.8	0.235
4	14.313	6.1829	158	479	27.3	6889	25.5	0.241
5	15.773	5.6140	162	437	24.9	5981	22.1	0.229
6	17.037	5.2002	174	109	6.2	2119	7.8	0.325
7	17.960	4.9348	202	216	12.3	2694	10.0	0.209
8	19.046	4.6559	230	1034	58.9	27057	100.0	0.438
9	19.892	4.4597	238	153	8.7	2229	8.2	0.244
10	20.565	4.3154	246	894	50.9	16212	59.9	0.304
11	21.571	4.1163	246	1756	100.0	24154	89.3	0.231
12	22.260	3.9905	236	95	5.4	1174	4.3	0.207
13	22.656	3.9216	217	298	17.0	5881	21.7	0.330
14	23.166	3.8364	237	78	4.4	340	1.3	0.073
15	24.725	3.5978	175	571	32.5	15604	57.7	0.458
16	25.394	3.5046	197	154	8.7	2404	8.9	0.262
17	26.699	3.3361	167	268	15.3	8017	29.6	0.501
18	27.623	3.2267	165	266	15.1	4593	17.0	0.289
19	28.056	3.1778	165	78	4.4	1070	4.0	0.230
20	28.826	3.0947	159	75	4.3	949	3.5	0.212
21	29.559	3.0196	157	93	5.3	1439	5.3	0.260
22	29.949	2.9811	151	82	4.7	1178	4.4	0.241
23	30.958	2.8863	150	160	9.1	6850	25.3	0.719
24	31.648	2.8248	159	124	7.1	8032	29.7	1.084
25	32.102	2.7860	150	139	7.9	2200	8.1	0.266
26	32.929	2.7179	148	150	8.5	2834	10.5	0.317
27	34.136	2.6244	150	96	5.4	1110	4.1	0.195
28	35.336	2.5381	174	126	7.2	1549	5.7	0.205
29	36.027	2.4909	165	124	7.1	2513	9.3	0.339
30	37.174	2.4166	150	85	4.8	1424	5.3	0.280
31	38.040	2.3636	148	63	3.6	712	2.6	0.190
32	38.924	2.3119	142	46	2.6	2074	7.7	0.757
33	39.360	2.2873	137	89	5.1	2074	7.7	0.392

[0258]

- [0259] 실시예 25(*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마

이드 다이-톨루엔설포산염.

[0260] 방법 A: 대략 40mg의 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드를 4ml 바이알 내에서 칭량하고, 적합한 양의 아세톤 또는 THF를 사용하여 현탁시키고, 이어서 2 당량의 벤젠설포산을 첨가하고, 혼합물을 1일 동안 교반하였다.

[0261] 방법 B: (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드(40mg)를 4ml 원심분리 튜브 내에서 칭량하고, 2ml의 IPA(아이소프로판올)에 첨가하여 현탁액을 형성하였다. 적절한 양의 톨루엔설포산 일수화물(43mg, 함량 99%)을 현탁액에 첨가하여 1:2.1에 동일한 API:산의 몰비를 유지시켰다. 현탁액을 실온에서 1일 동안 회전식 진탕기 상에서 완전히 혼합하였다. 침전물을 10,000rpm에서 3분 동안 원심분리하고, 실온에서 1일 동안 감압하에서 건조시켰다.

[0262] (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 비-용매화 다이-토실레이트염의 물성이 하기 표 48에 요약되어 있다.

표 48

[0263]	XRPD	도 47: 약 4.5, 6.7, 7.1, 9.4, 12.6, 19.3, 20.4, 21.6, 및 25.9 ° 2θ에서 5% 상대 높이 이상인 피크.
	DSC	도 48: 약 222℃에서의 흡열.

[0264] (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 비-용매화 다이-토실레이트염에 대한 특정 XRD 회절 피크가 하기 표 49에 나타나 있다.

표 49

스캔 : 4.0/39.9975/0.01975/21.6(초), Cu(40kV,40mA), I(p)=17690, 09/10/13 05:02p								
피크 : 21(pts),파라볼릭 필터, 역치 =3.0, 컷오프 =0.1%, BG=3/1.0, 피크-탐=정점								
주석: 강도=계수치, 2T(0)=0.0(도), 컴퓨터 d-스페이싱에 대한 좌장 = 1.54059Å (Cu/K-알파1)								
#	2-Theta	d(Å)	BG	높이	H%	면적	A%	FWHM
1	4.533	19.4790	886	16804	100.0	279482	100.0	0.279
2	6.746	13.0921	756	2740	16.3	71478	25.6	0.438
3	7.139	12.3721	747	5314	31.6	64806	23.2	0.205
4	8.246	10.7132	714	226	1.3	1568	0.6	0.116
5	9.352	9.4492	699	1560	9.3	21039	7.5	0.226
6	9.645	9.1626	710	641	3.8	6977	2.5	0.183
7	12.609	7.0148	1042	1113	6.6	14355	5.1	0.216
8	13.616	6.4983	1217	602	3.6	8832	3.2	0.246
9	14.214	6.2258	1220	476	2.8	7468	2.7	0.263
10	14.882	5.9478	1223	685	4.1	9425	3.4	0.231
11	16.461	5.3808	1103	411	2.4	3980	1.4	0.163
12	16.792	5.2754	1069	579	3.4	5092	1.8	0.148
13	17.598	5.0356	1017	167	1.0	758	0.3	0.076
14	18.179	4.8761	1038	353	2.1	6059	2.2	0.288
15	18.631	4.7587	1108	832	4.9	13744	4.9	0.277
16	19.265	4.6034	1108	951	5.7	10741	3.8	0.190
17	19.638	4.5168	1021	507	3.0	4543	1.6	0.150
18	20.427	4.3441	989	1637	9.7	20628	7.4	0.212
19	21.121	4.2030	1016	606	3.6	12612	4.5	0.350
20	21.636	4.1042	889	1755	10.4	36261	13.0	0.347
21	22.224	3.9968	889	287	1.7	1714	0.6	0.100
22	23.214	3.8286	899	621	3.7	9548	3.4	0.258
23	23.568	3.7718	853	658	3.9	11310	4.0	0.289
24	23.962	3.7106	859	372	2.2	8546	3.1	0.386
25	24.537	3.6250	895	163	1.0	1222	0.4	0.126
26	25.246	3.5249	848	407	2.4	5619	2.0	0.232
27	25.857	3.4428	779	1484	8.8	22642	8.1	0.256
28	26.704	3.3355	785	180	1.1	1699	0.6	0.159
29	27.021	3.2972	737	345	2.1	11718	4.2	0.571
30	27.301	3.2639	698	521	3.1	18187	6.5	0.586
31	27.657	3.2228	698	314	1.9	4301	1.5	0.230
32	28.625	3.1159	648	325	1.9	6310	2.3	0.326
33	29.020	3.0744	654	188	1.1	7215	2.6	0.644
34	29.712	3.0044	658	361	2.2	4547	1.6	0.211
35	30.204	2.9565	622	111	0.7	3010	1.1	0.454
36	30.793	2.9013	630	220	1.3	2516	0.9	0.192
37	31.704	2.8200	585	211	1.3	3290	1.2	0.261
38	32.573	2.7468	571	126	0.7	4095	1.5	0.546
39	32.985	2.7133	549	155	0.9	4095	1.5	0.444
40	34.349	2.6087	543	101	0.6	6110	2.2	1.012
41	34.790	2.5766	566	111	0.7	2264	0.8	0.344
42	36.129	2.4841	497	80	0.5	2551	0.9	0.536
43	38.358	2.3447	492	195	1.2	4681	1.7	0.403

[0265]

[0266]

실시예 26(R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-에탄설향염: (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-에탄설향염 수화물을 DSC 장치에서 130℃로 가열하고, 이어서 실온으로 냉각시켰다. 무수물은 80% RH에서 물을 재흡수하고, 무수물로 전환된다. (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 비-용매화 다이-에실레이트염의 물성이 하기 표 50에 요약되어 있다.

표 50

[0267]

XRPD	도 49.
DSC	도 50: 외삽된 개시 온도 약 203℃ 및 용융 엔탈피 약 56J/g을 갖는 흡열.
TGA	도 51: 약 130℃까지 0.08% 미만의 중량 손실.

[0268] 실시예 27(R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 말레인염: 본 명세서에 개시된 것과 유사한 방법에 의해서 제조됨. (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 비-용매화 말레인염의 물성이 하기 표 51에 요약되어 있다.

표 51

[0269] 수 용해도(mg/mL)	pH 7 이하에서 10 초과
DSC/TGA	용융점 약 214℃. 용융/분해까지 중량 손실 없음.
DVS	비-흡습성, 80%RH에서 0.3% wt./wt. 증가.

[0270] 실시예 28(R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 HBr염 메탄올 용매화물: 본 명세서에 개시된 것과 유사한 방법에 의해서 제조됨. (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 HBr염의 메탄올 용매화물의 물성이 하기 표 52에 요약되어 있다.

표 52

[0271] DSC/TGA	대략 112℃에서 탈용매화 개시.
----------------	--------------------

[0272] 실시예 29(R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-HCl염: 본 명세서에 개시된 것과 유사한 방법에 의해서 제조됨. (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 비-용매화 다이-HCl염의 물성이 하기 표 53에 요약되어 있다.

표 53

[0273] DSC/TGA	약 209℃에서 용융/분해로 인한 단일 흡열. 용융 시 일어나는 TGA에 의한 약 7% 중량 손실.
DVS	80% RH 미만에서 비-흡습성. 80% RH 초과에서 결정성 이수화물 형태로 전환.

[0274] 실시예 30(R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 다이-HBr염: 본 명세서에 개시된 것과 유사한 방법에 의해서 제조됨. (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 비-용매화 다이-HBr염의 물성이 하기 표 54에 요약되어 있다.

표 54

[0275] DSC/TGA	약 273℃에서 동시 용융/분해 발열을 갖는 무수 고체. DVS 후 고체의 분석은 81.2℃에서 탈용매화 개시를 갖는 TGA에 의한 약 4% 단계식 중량 손실을 나타낸다. DSC 상에서의 추가 가열은 출발 물질과 동일한 발열 거동을 나타내지만, 발열의 개시는 약 217℃이다.
DVS	80% RH 미만에서 비-흡습성. 탈착 시, 고체는 새로운 이수화물 결정 형태로 전환하는 것을 발견하였다.

[0276] 실시예 31타르타르산, 석신산 및 인산을 갖는 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드염, 및 이의 용매화물의 결정형을 또한 본 명세서에 개시된 것과 유사한 방법에 의해서 제조하였다(데이터는 도시하지 않음).

[0277] 실시예 32(R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 모노-에탄설폰산염의 부형제 상용성 연구: (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 모노-에탄설폰산염 및 부형제를 복합물 2 및 복합물 4의 제형에 따라서 칭량하고, 각각 증분으로 첨가하고, 모르타르(mortar) 내에서 철저히 분쇄하였다(표 55). 복합물 블랭크(blank)(API가 없는 동일한 제형)를 동일한 방법을 사용하는 대조군으로 하였다. 복합물 블랜드 각각 약 100mg를 수동 시이터(sheetter)를 사용하여 압력(4MPa)하에서 1/2분 동안 정제 제형(직경 8mm, 두께 1mm)으로 압착하였다. 정제를 저장 조건(표 56) 동안 40ml 유리 바이알로 옮겼다. 바이알 내의 안정성 샘플의 뚜껑을 닫고, 파

라필름으로 밀봉하였다. 샘플을 30℃(밀폐), 40℃(밀폐) 및 50℃(밀폐)에서 0일, 1개월, 3개월, 6개월, 12개월 동안 유지시키고, 2개 샘플로 백업하고, 각각, 각 시간 지점에서 물리적인 외양, 불순물/분해물 및 회수를 모니터링하였다. 대조군으로서의 부형제 블랭크는 하나의 샘플로 수행하였다.

표 55

[0278]

부형제	조성(% w/w)		정제에 대한 실제 중량(mg)	
	복합물-2 블렌드	복합물-4 블렌드	복합물-2 블렌드	복합물-4 블렌드
모노-에실레이트	5	5	202.60	199.54
MCC	44.5	68	1782.31	2731.29
전분	44.5	20	1780.08	798.85
크로카르멜로스 나트륨	5	-	200.95	-
크로스포비돈	-	5	-	200.66
이산화규소	-	1	-	42.29
mg 스테아레이트	1	1	40.14	40.26

표 56

샘플	스트레스 조건	회수율(%)					TRS(%)				
		초기	1개월	2개월	3개월	4개월	초기	1개월	2개월	3개월	4개월
모노-에실레이트 복합물-2 블렌드 (MCC, 전분 등)	50°C-밀폐	96.1	95.2	95.0	95.1		0.41	0.49	0.56	0.51	
	40°C-밀폐		95.1	94.3	95.3			0.40	0.43	0.41	
	30°C-밀폐		95.7	95.3	94.6			0.42	0.40	0.33	
모노-에실레이트 복합물-4 블렌드 (MCC, 전분, 크로스포비돈 등)	50°C-밀폐	97.4	95.1	95.8	96.4		0.41	0.56	0.56	0.48	
	40°C-밀폐		96.6	97.3	97.7			0.51	0.42	0.39	
	30°C-밀폐		96.8	96.3	97.0			0.44	0.43	0.39	

[0279]

[0280]

실시예 33(R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복사마이드 유리 염기(형태 A) 및 말레이트염 결정 형태의 화학적 특징: 실시예 4 및 27에 기술된 결정 형태의 안정성을 니트(neat)뿐만 아니라 파우더-인-캡슐(Powder-in-Capsule: PiC) 제형에서 측정하였다. 니트 분말로서의 안정성을 대기 조건(25℃/60%RH) 및 가속화(40℃/75%RH) 조건하에서, 유리 염기에 대해서는 1년의 기간에 걸쳐서 측정하였고, 말레이트염에 대해서는 3개월의 기간에 걸쳐서 측정하였다. 유리 염기는 1년의 기간 동안 어떤 조건하에서도 어떤 카이랄(chiral) 또는 비카이랄 분해도 없이 매우 양호한 안정성을 나타내는 것을 발견하였다. 동일한 조건하에서, 3개월 후 안정성에 대해서 말레이트염은 가속화 조건하에서 아주 약간 분해를 나타내는 것을 발견하였다. 니트 분말 안정성 연구에서 사용된 말레이트염은 높은 수준(약 9% wt./wt.)의 잔류하는 테트라하이드로퓨란(THF)을 함유하였다는 것을 주목해야 한다. 크기 0 경질 젤라틴 캡슐 내의 15mg의 (R)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복사마이드를 사용한 PiC 안정성을 5℃ 조건, 대기 조건 및 가속화 조건에서 2개월의 기간에 걸쳐서 수행하였다. 니트 분말과 유사하게, PiC 제형은 유리 염기 제형에서 임의의 유의한 물리적 분해 또는 화학적 분해를 유발하지 않았고, 잔류하는 THF를 함유하지 않은 말레이트염 또한 안정한 것을 발견하였다.

[0281]

이러한 결정 형태의 화학적 특성을 추가로 연구하기 위해서, 약식 부형제 상용성 연구를 20% H₂O를 첨가하여 50℃에서 수행하였다. 본 연구에서 사용된 부형제는 일반적인 희석제 및 봉해제로 이루어졌고, 본 연구는 4주의 기간에 걸쳐서 수행하였다. 유리 염기는 락토스 및 아크-다이-졸(Ac-Di-Sol)(등록상표)(크로카르멜로스 나트륨)을 사용하는 경우 상당한 분해를 나타내는 것을 발견하였지만, 말레이트염은 연구된 모든 부형제를 사용한

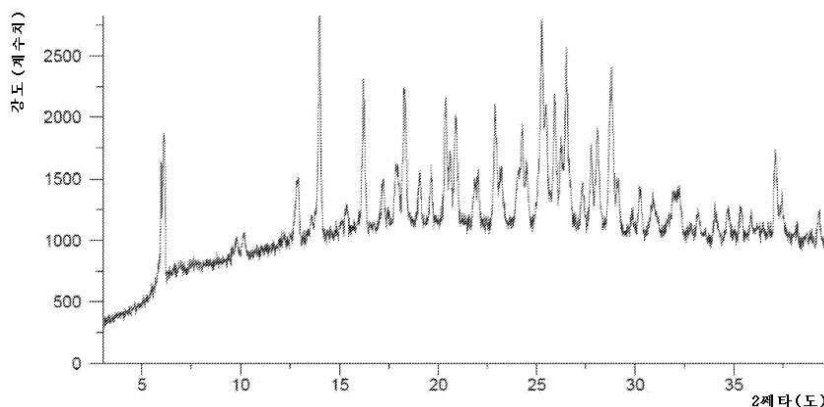
는 경우 상당한 분해를 나타내는 것을 발견하였다. 특히, 말레에이트염은 또한 락토스 중에서 유리 염기와 동일한 분해물 형성을 나타내었는데, 이는 그 염이 추정되는 메일라드 반응(Maillard reaction)을 충분히 약화시키지 않는다는 것을 제안한다. 종합적으로, 유리 염기 형태 A는 부형제를 사용하는 경우 (*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 말레에이트염보다 더 안정한 것으로 여겨진다.

[0282] 실시예 34(*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 유리 염기(형태 A) 및 말레에이트염 결정 형태의 생물학적 특징: PiC 제형으로서 실시예 4 및 27에 기술된 결정 형태의 경구 흡수를 3mg/kg에서 감소된 래틴 스퀘어 교차 설계(reduced Latin square crossover design)를 사용하여 개에서의 전임상 약동학 연구에서 관찰하여 고체 제형을 (*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 용액과 비교하였다. 본 연구의 결과는 곡선하 면적(area under the curve: AUC) 변동이 (*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드 제형들(PiC 대 용액) 간에 일치하고, 최대 농도(C_{max}) 데이터는 말레에이트염 PiC가 덜 변동성인 것을 제안한 것을 나타내었지만, 높은 변동이 본 연구 전체에서 관찰되었다. 제형들 간에 일치하는 말단 제거 상뿐만 아니라 반감기($t_{1/2}$) 값이 관찰되었고, 최대 농도까지의 시간(T_{max}) 값이 GLP 독성학 연구에서 얻어진 독성동태 값과 일치하였다. 3종의 제형 각각에 대해서 AUC_{inf} 또는 $t_{1/2}$ 에 의해서 관찰되는 어느 경향성도 식별될 수 없었다. 또한, 중간 C_{max} 값은 모든 제형에 대해서 유사하였다(도 54 참고). 종합적으로, (*R*)-N-(4-(3-아미노피페리딘-1-일)-5-브로모-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)사이클로프로판카복스아마이드의 유리염기와 말레이트 결정 형태 간에는 흡수에서 어떤 유의한 차이도 발견되지 않았다.

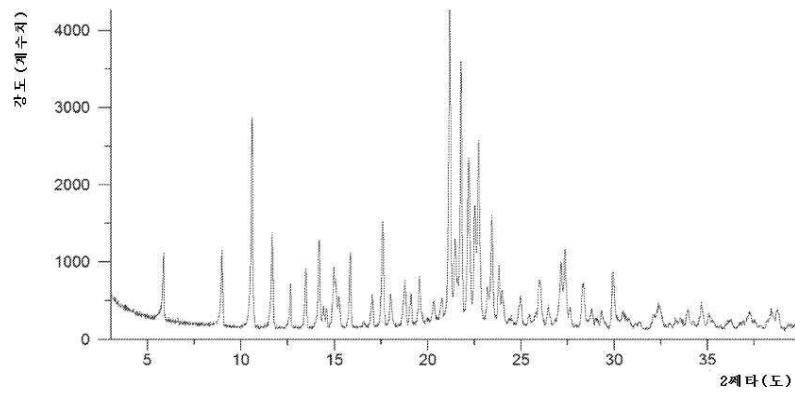
[0283] 상기 발명이 이해의 명확성을 목적으로 설명 및 예의 방식으로 일부 상세하게 기술되어 있지만, 설명 및 예는 본 발명의 범주를 제한하는 것으로서 해석되어서는 안 된다. 본 명세서에 인용된 모든 특허 및 과학 문헌의 개시내용은 이들의 전문이 참고로 명확하게 포함된다.

도면

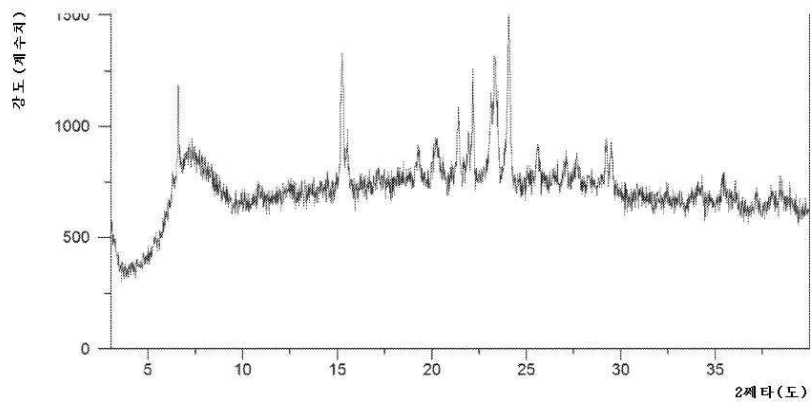
도면1



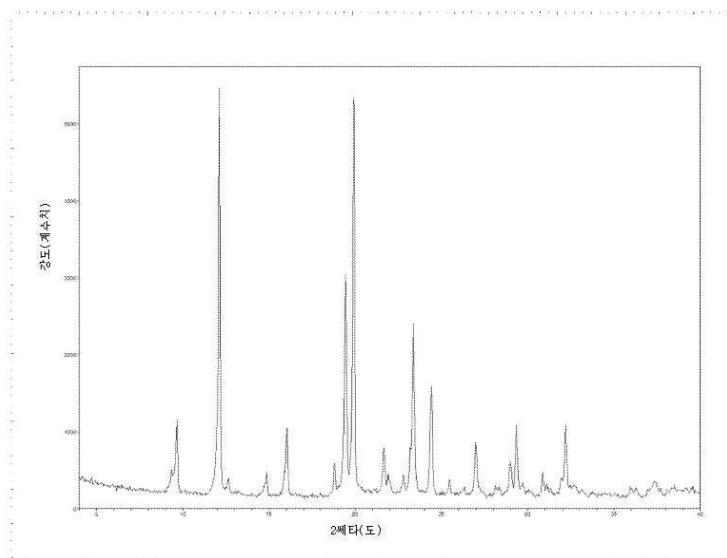
도면2



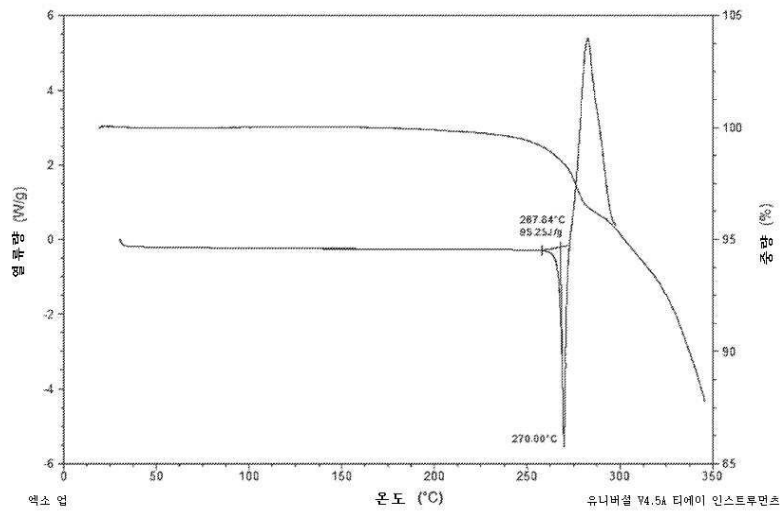
도면3



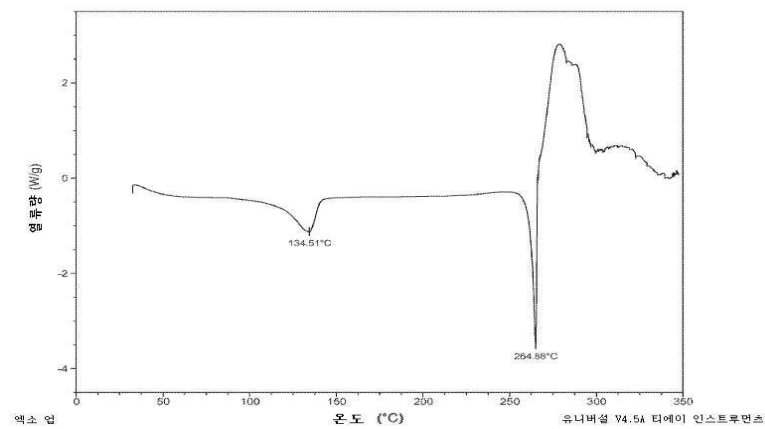
도면4



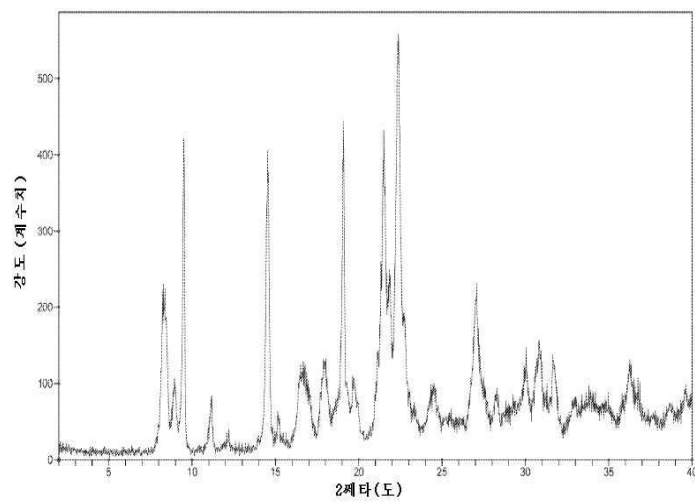
도면5



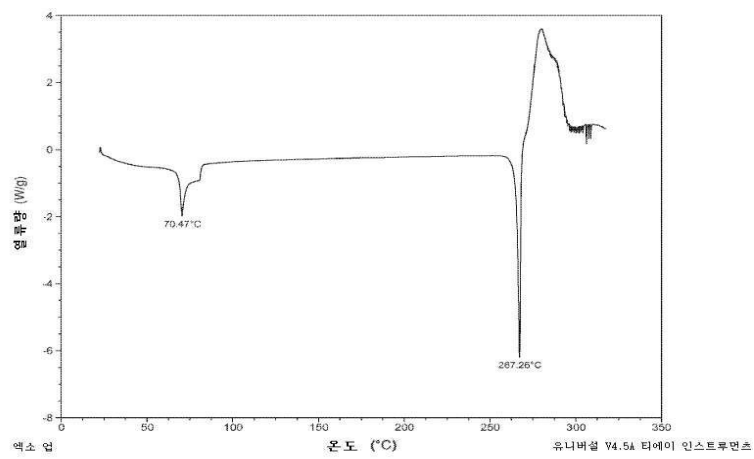
도면6



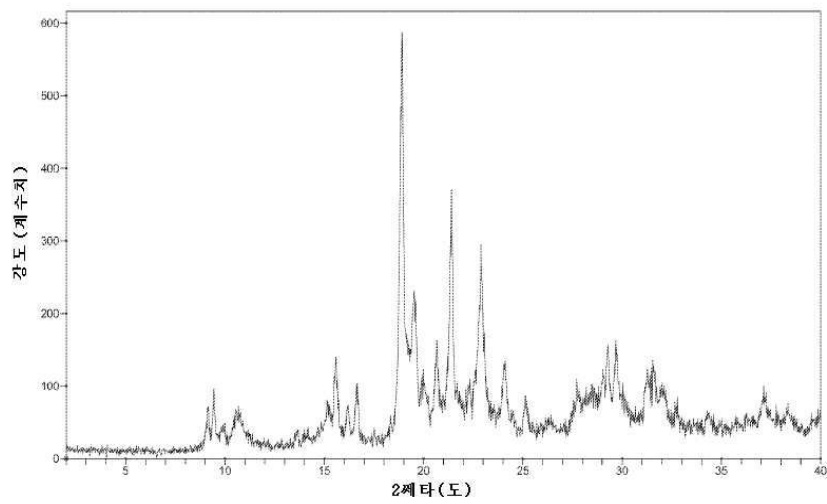
도면7



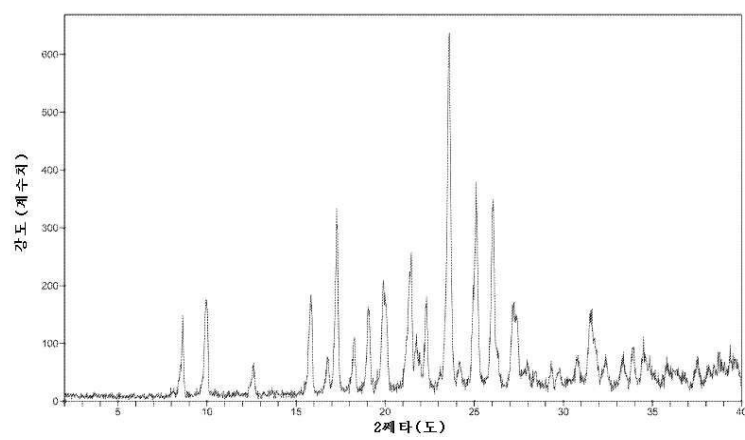
도면8



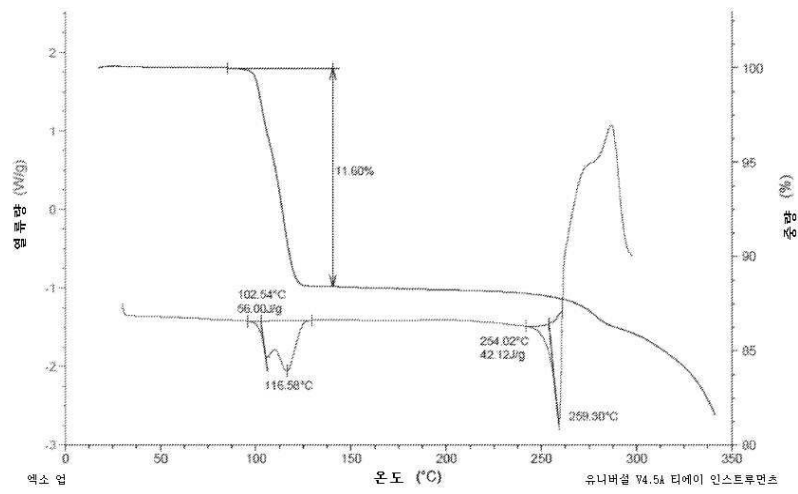
도면9



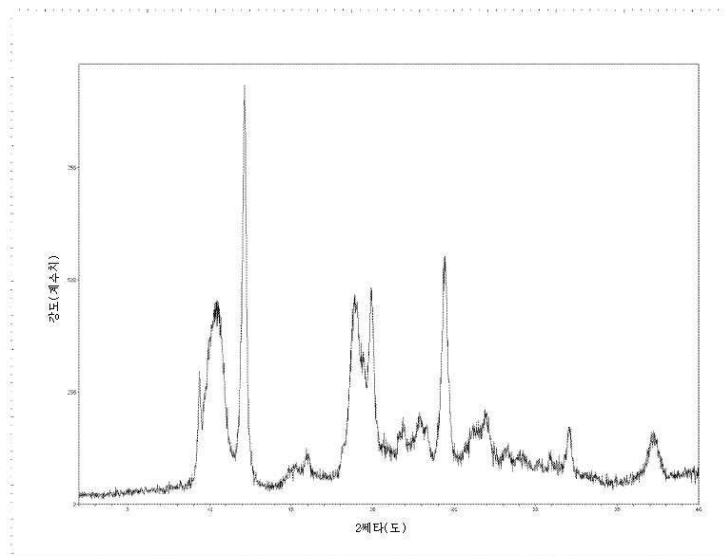
도면10



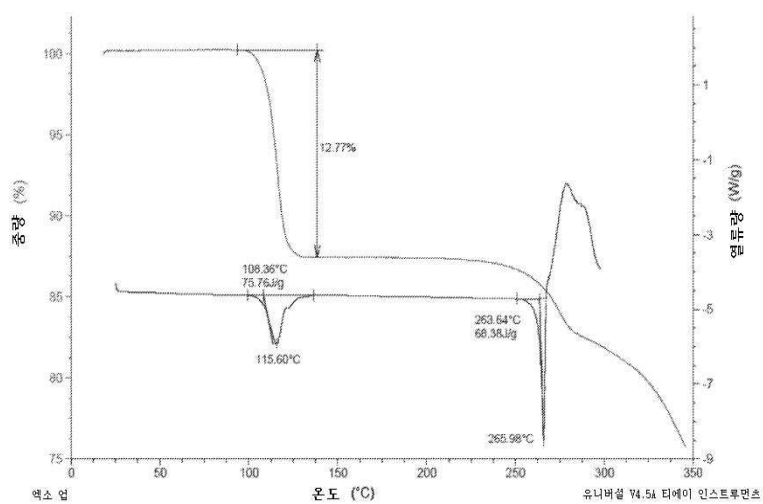
도면11



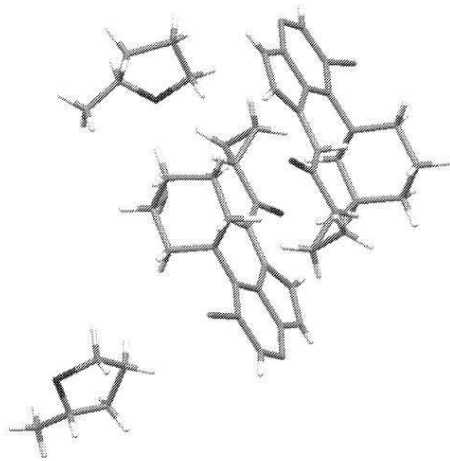
도면12



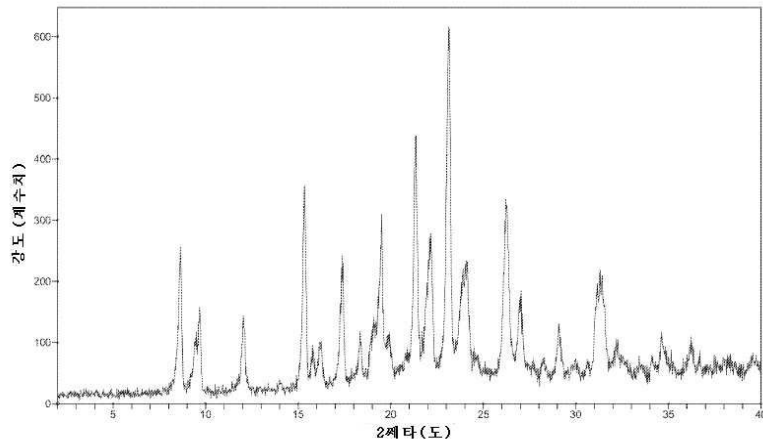
도면13



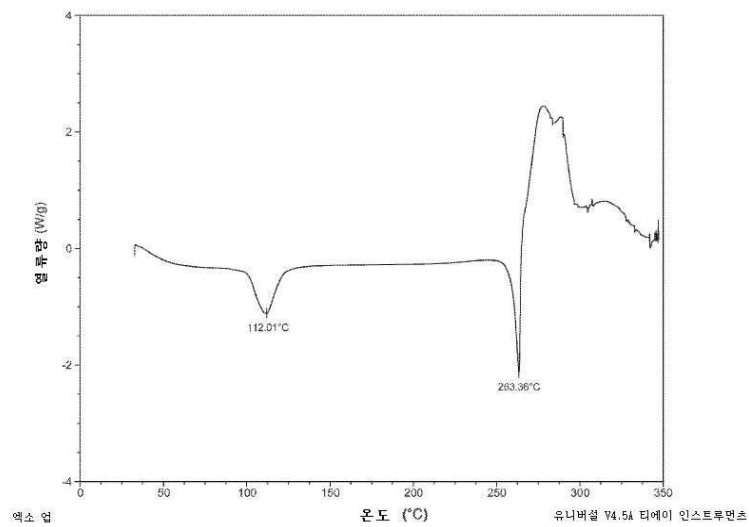
도면14



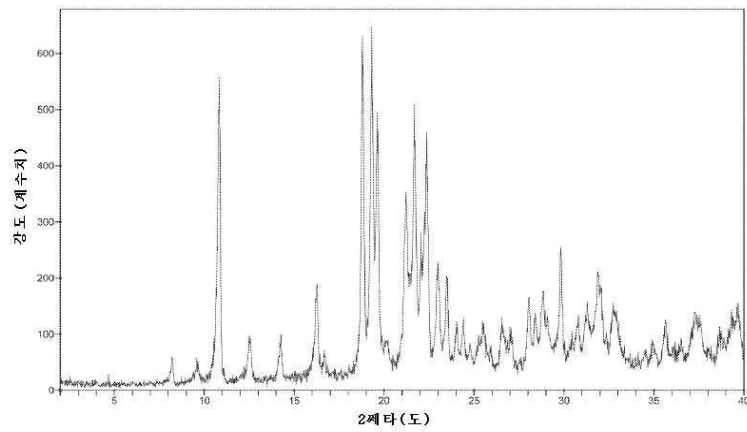
도면15



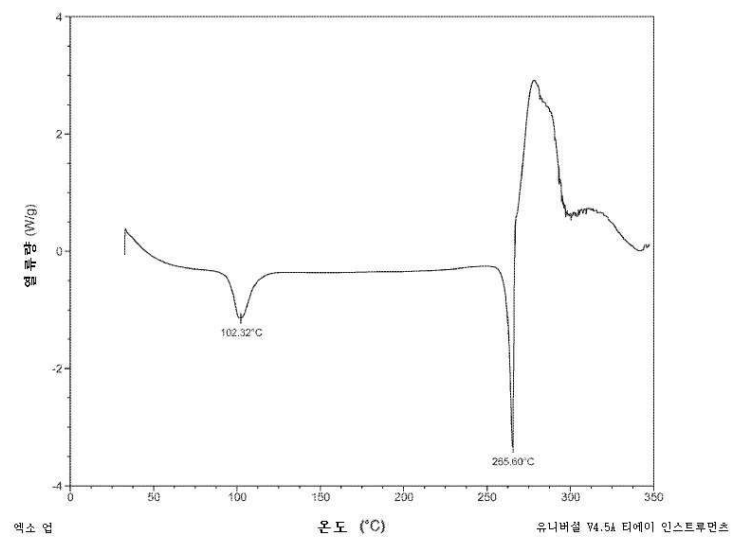
도면16



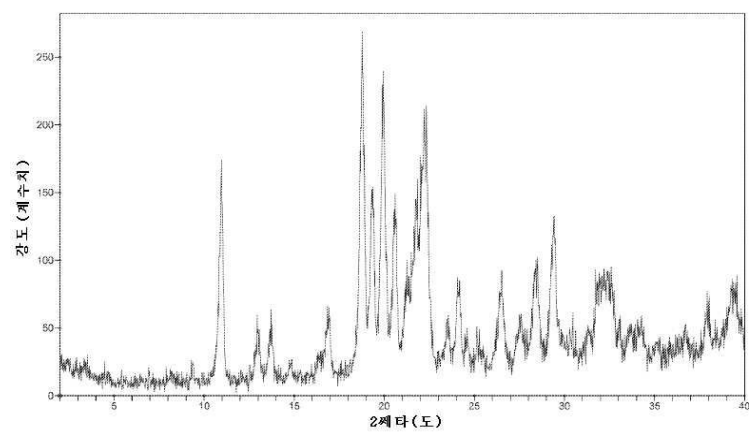
도면17



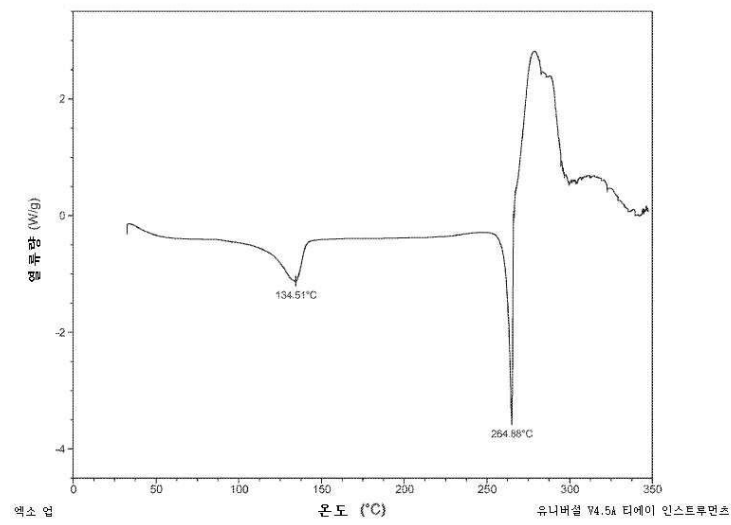
도면18



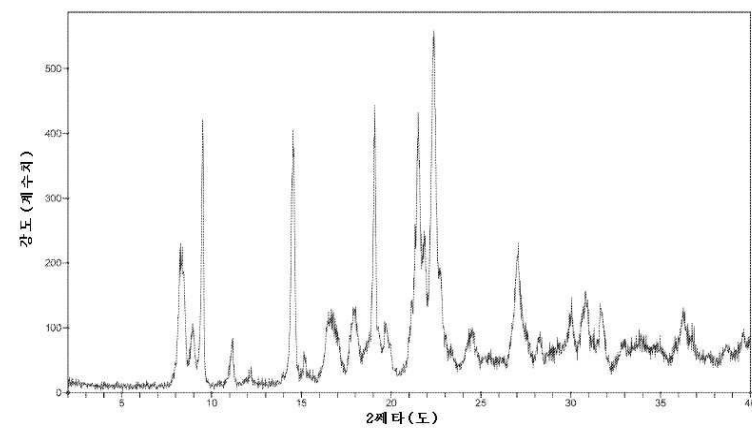
도면19



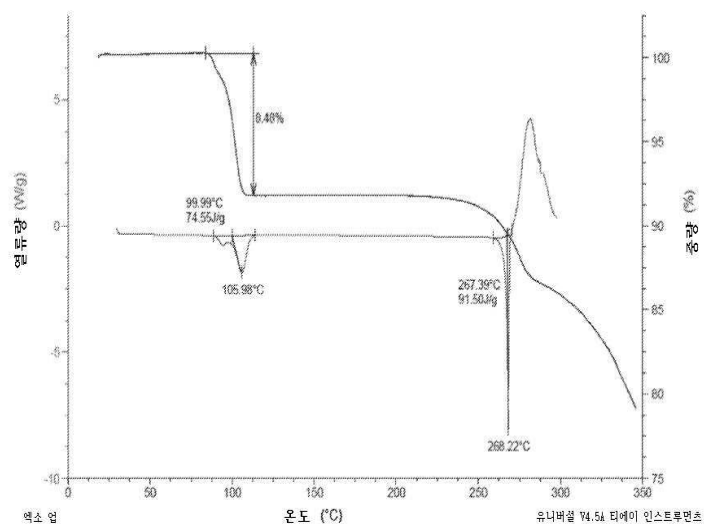
도면20



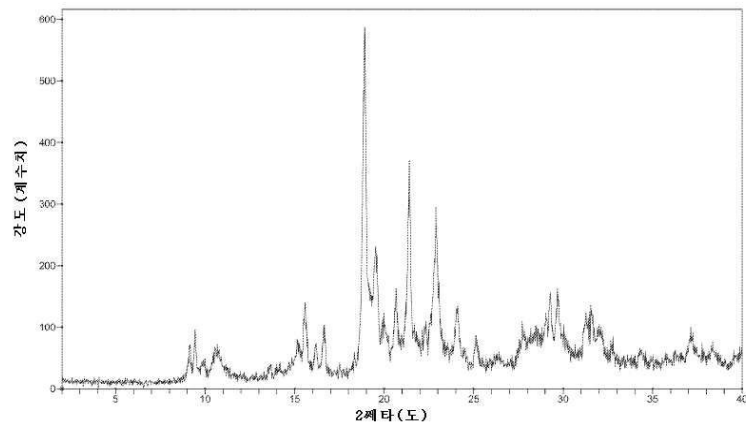
도면21



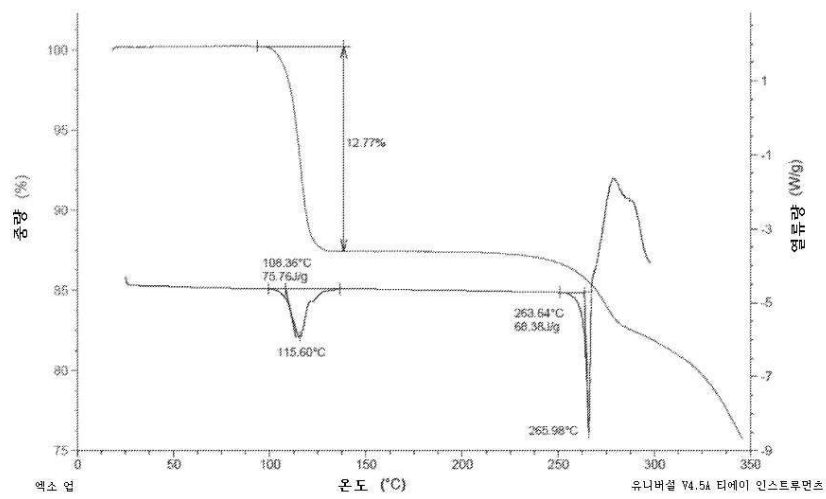
도면22



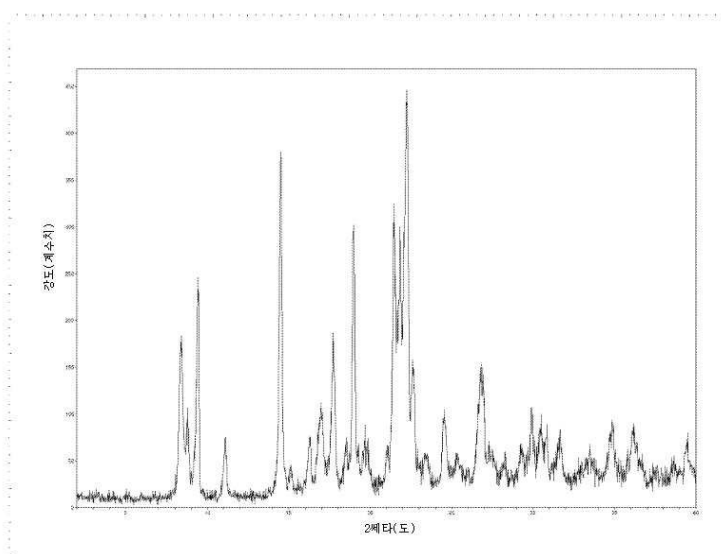
도면23



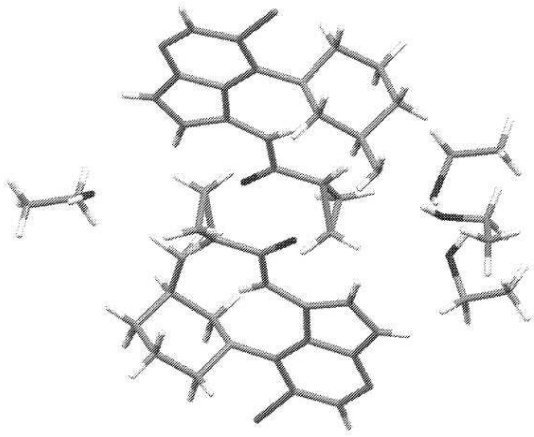
도면24



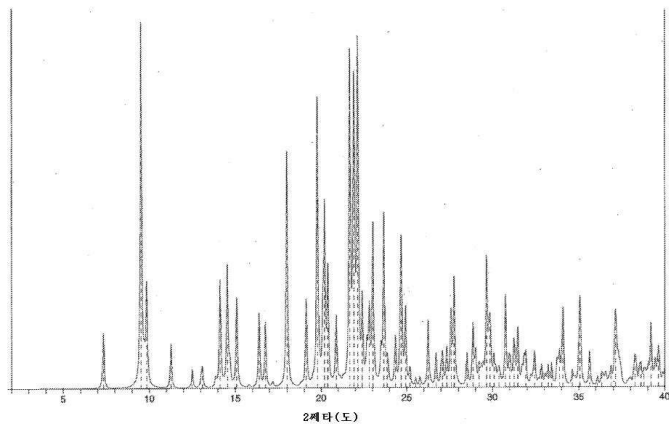
도면25



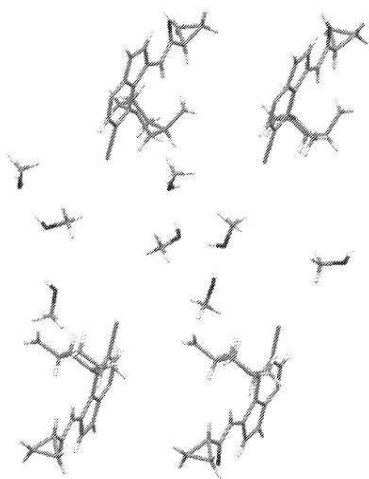
도면26



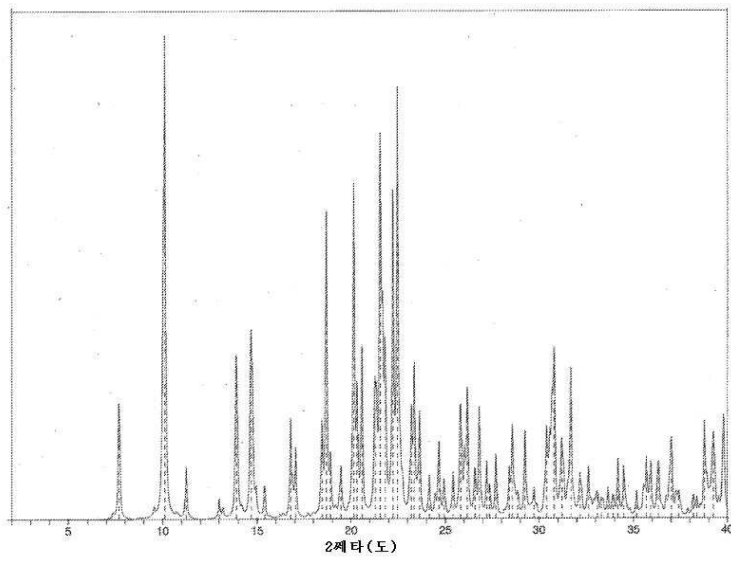
도면27



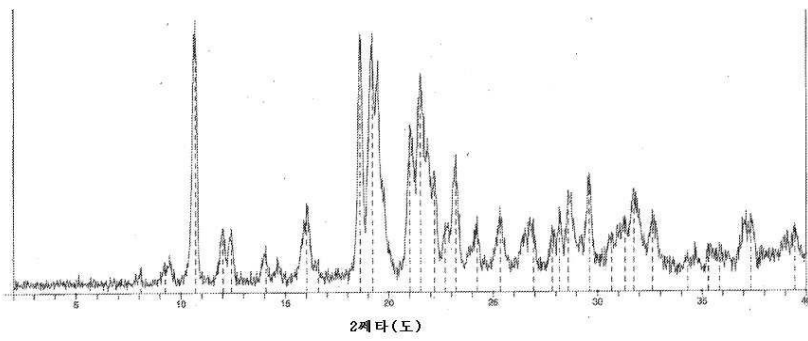
도면28



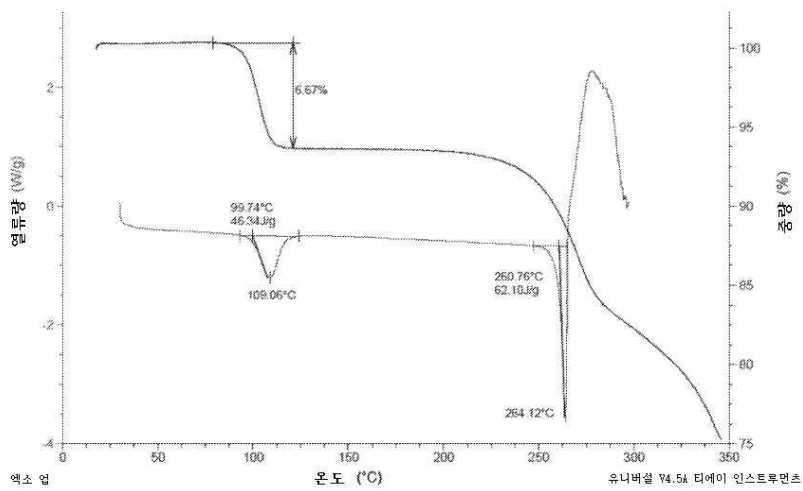
도면29



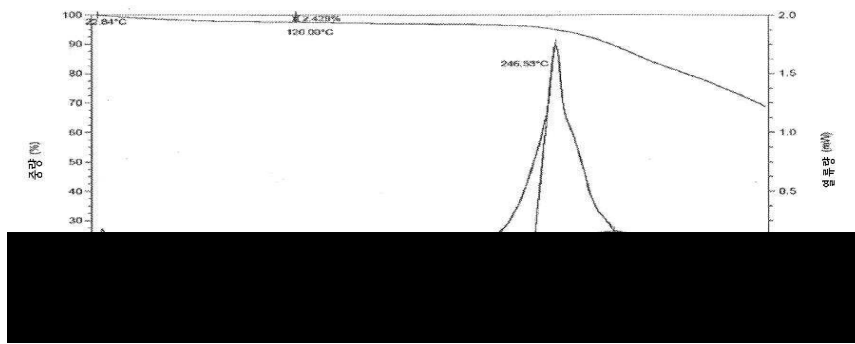
도면30



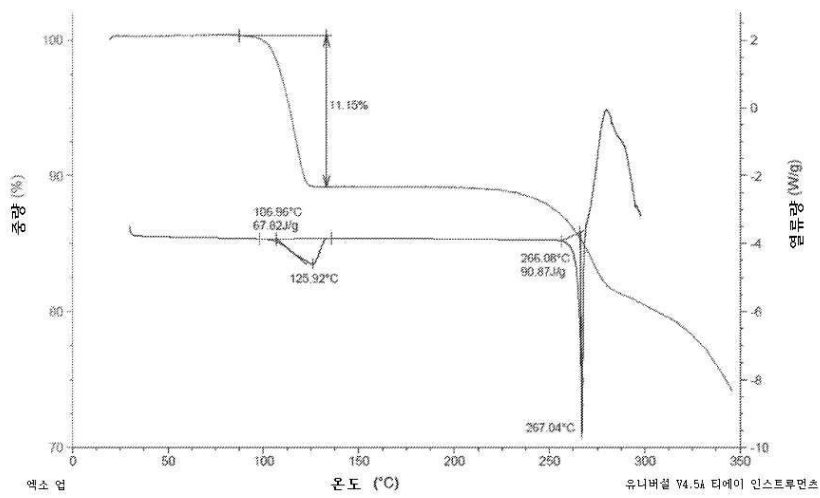
도면31



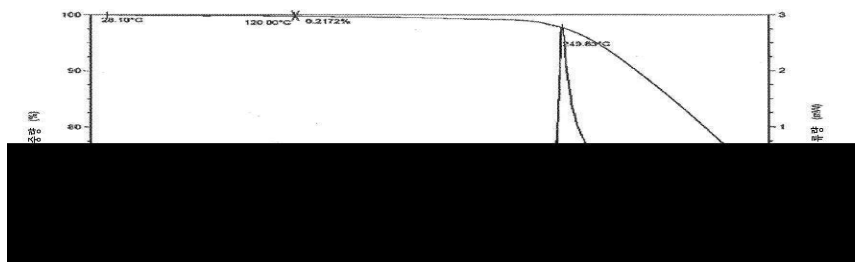
도면32



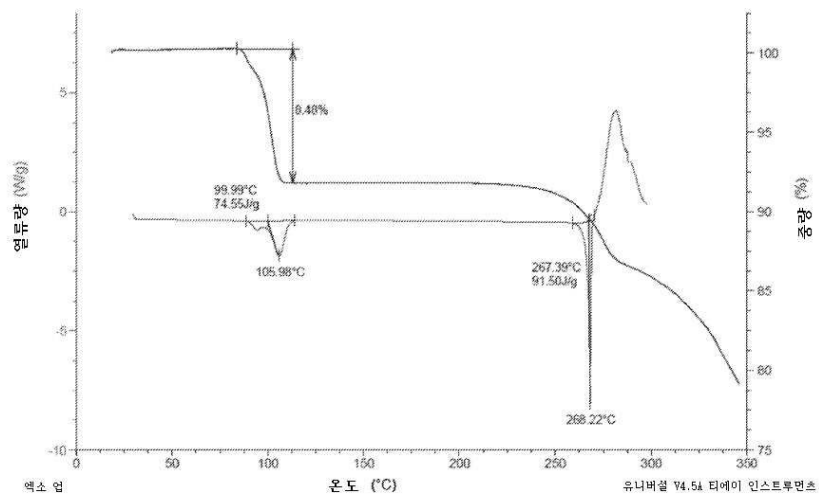
도면33



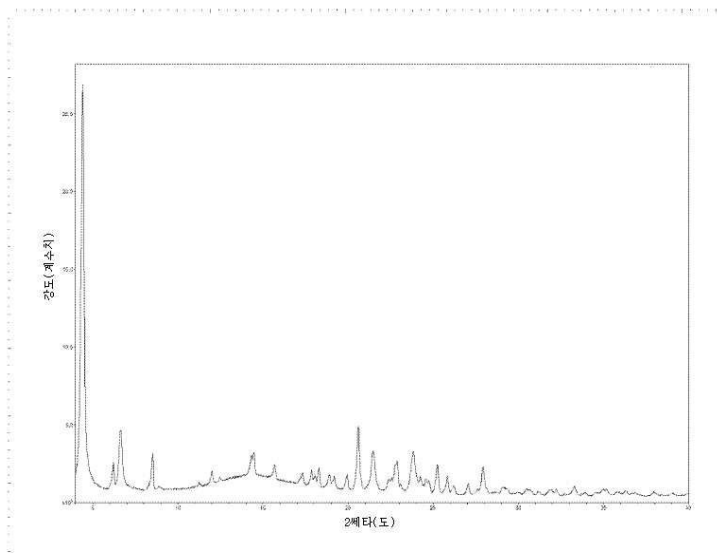
도면34



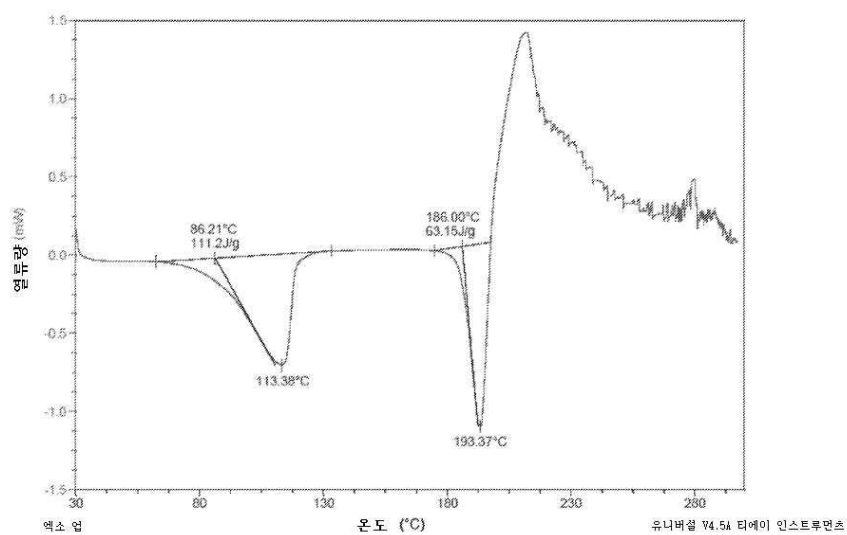
도면35



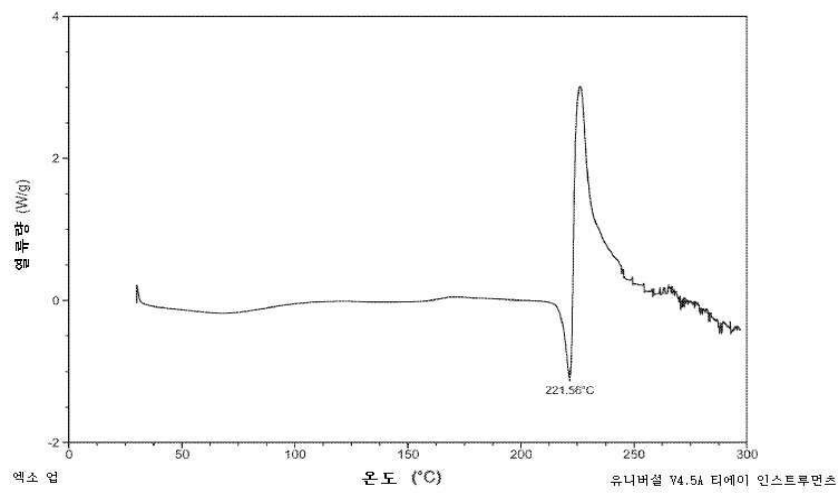
도면36



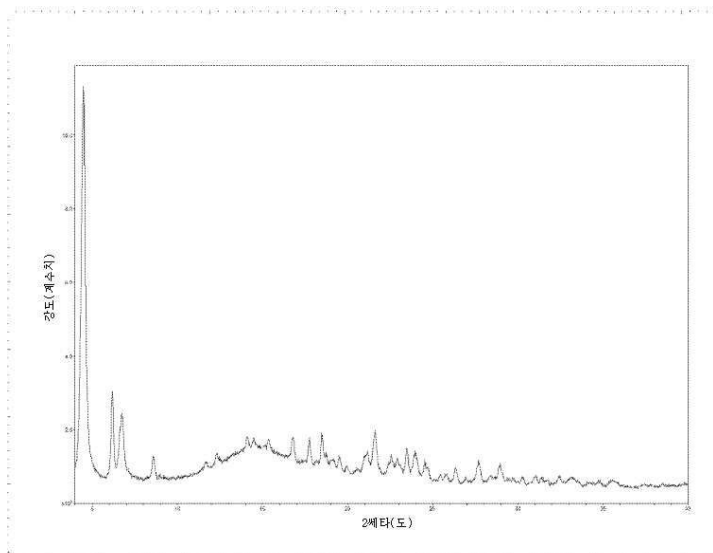
도면37



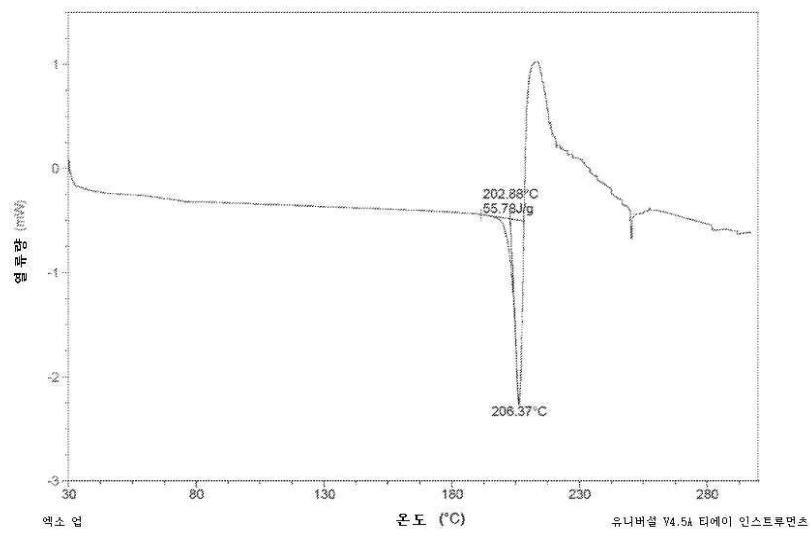
도면38



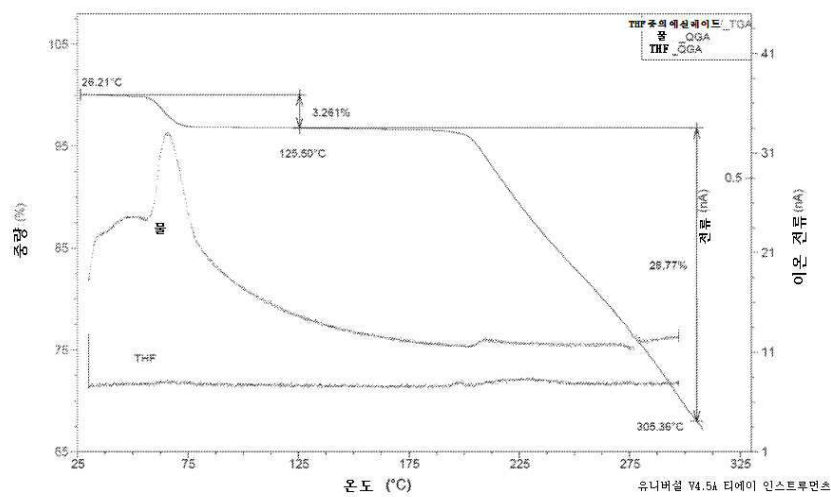
도면39



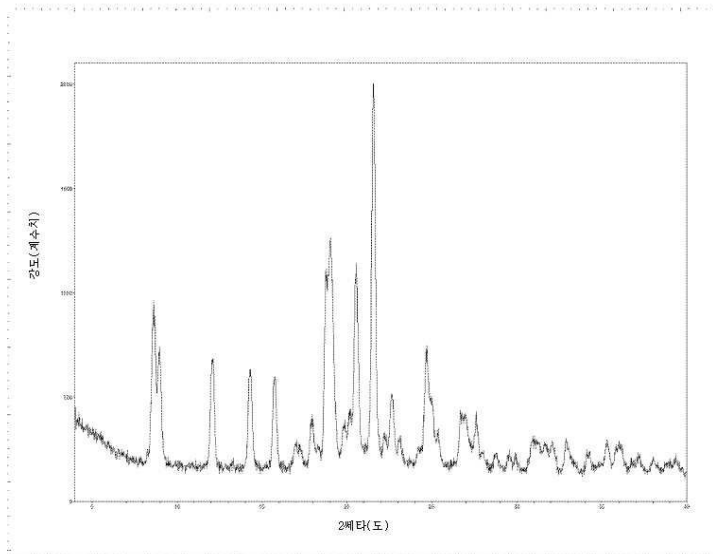
도면40



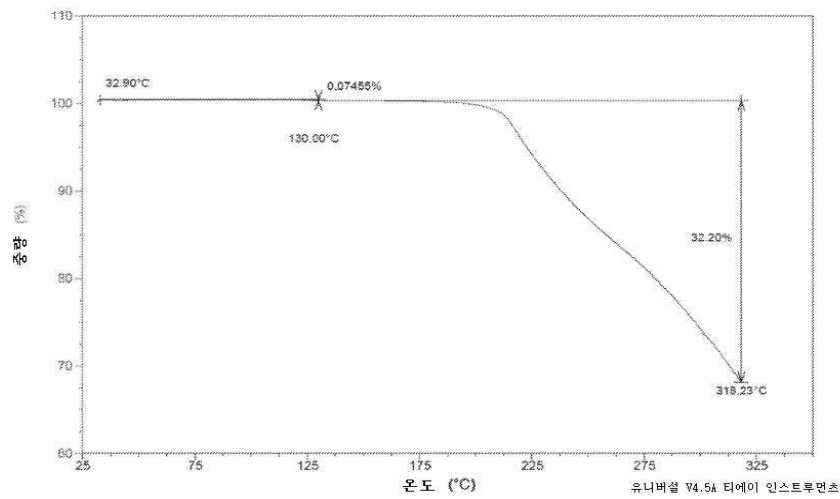
도면41



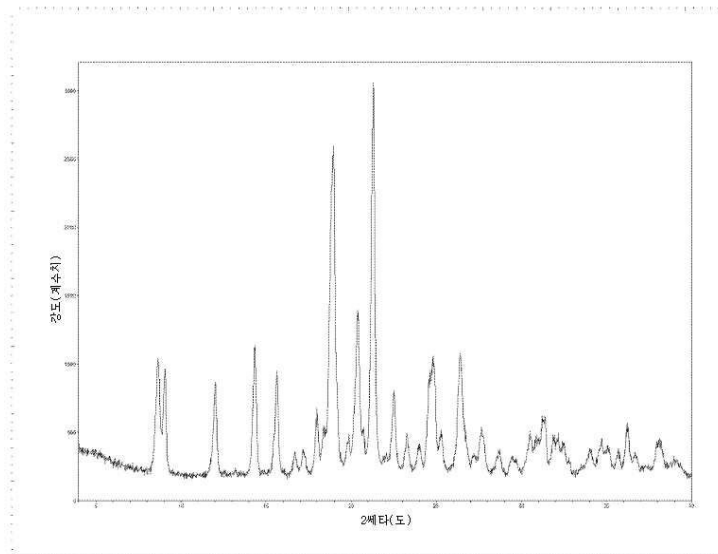
도면42



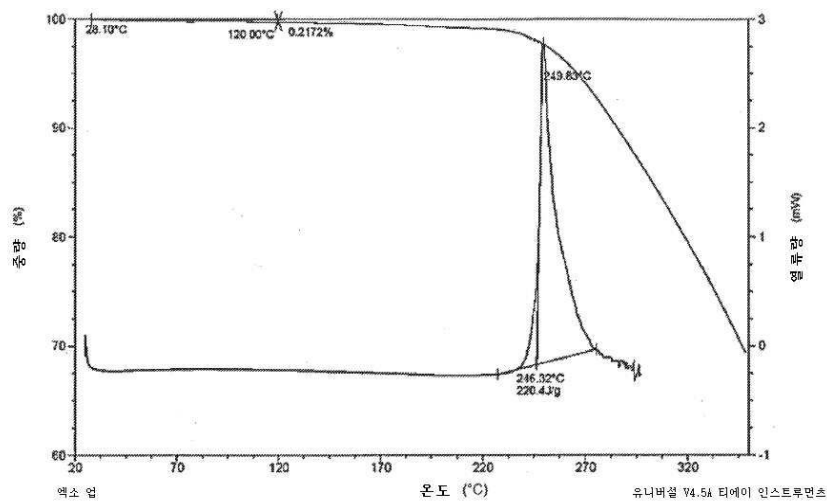
도면43



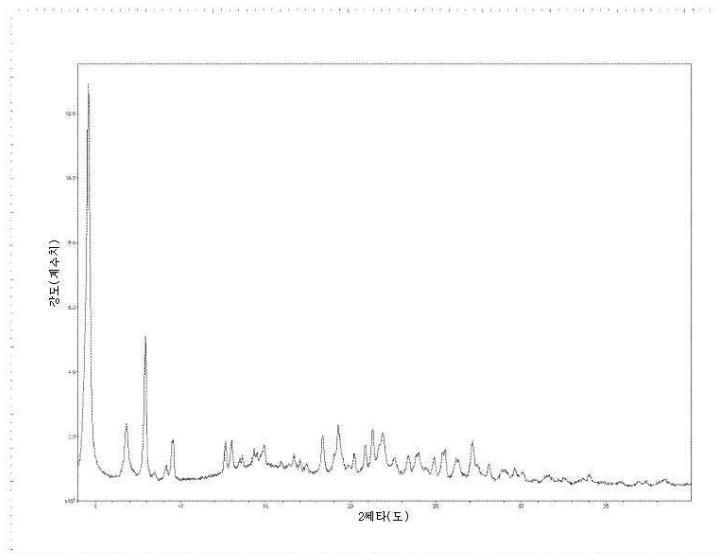
도면44



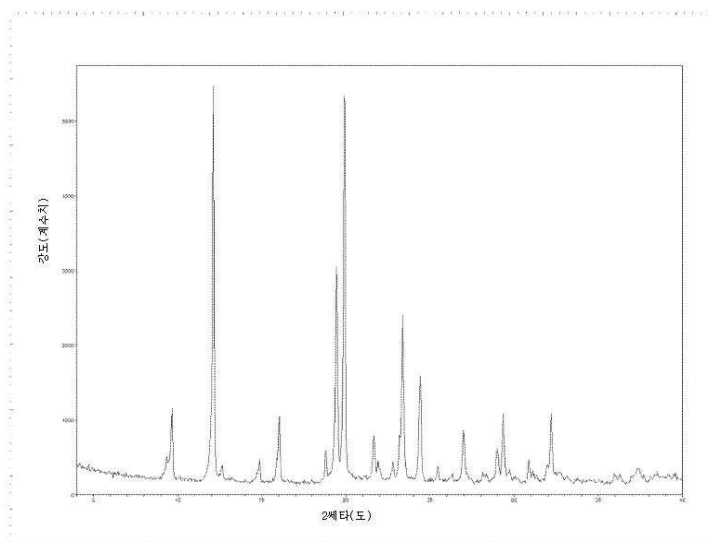
도면45



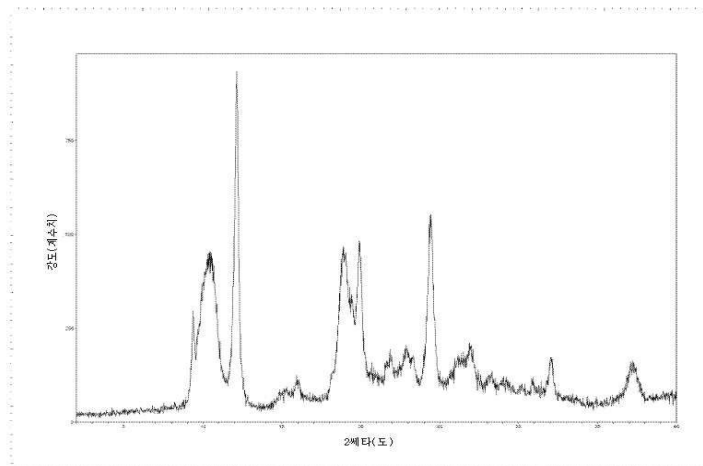
도면46



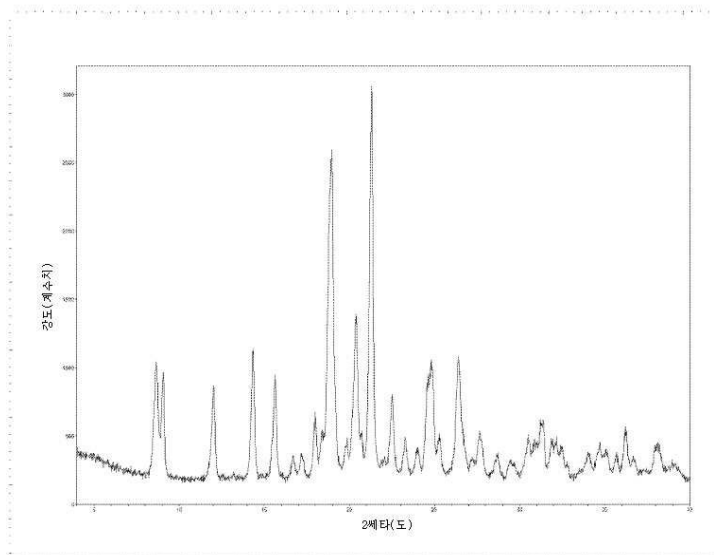
도면47



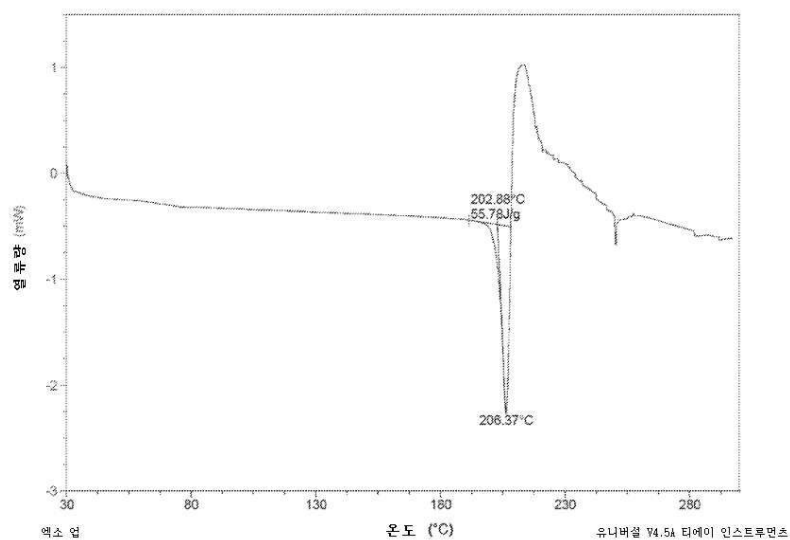
도면48



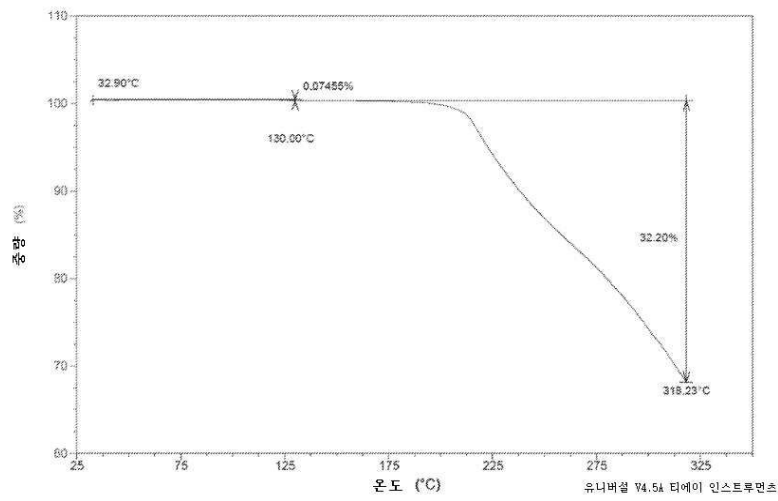
도면49



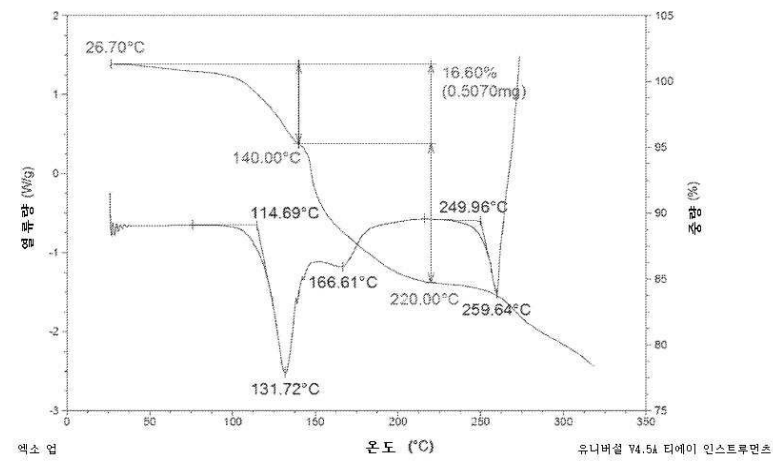
도면50



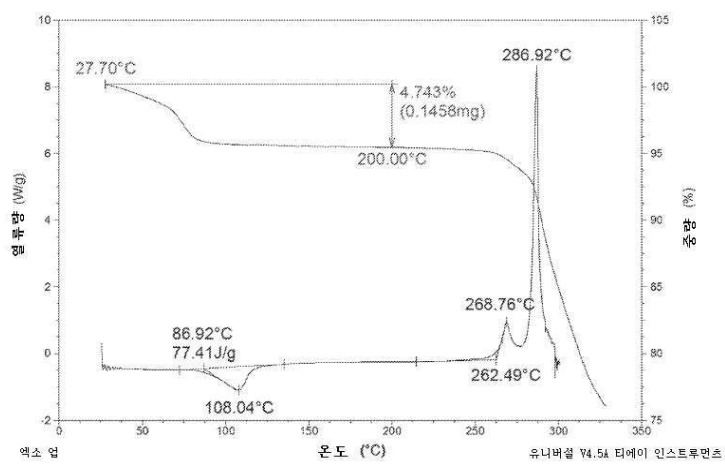
도면51



도면52



도면53



도면54

