



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0086619
 (43) 공개일자 2009년08월13일

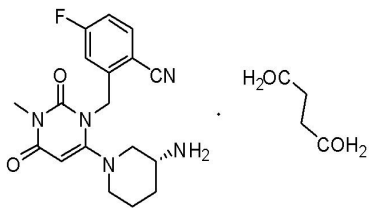
- | | |
|--|--|
| <p>(51) Int. Cl.
 <i>C07D 401/04</i> (2006.01) <i>A61K 31/513</i> (2006.01)
 <i>A61P 9/00</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2009-7013654
 (22) 출원일자 2007년11월29일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2009년06월29일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2007/085933
 (87) 국제공개번호 WO 2008/067465
 국제공개일자 2008년06월05일</p> <p>(30) 우선권주장
 60/867,764 2006년11월29일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 다케다 야쿠힌 교교 가부시키키가이샤
 일본 오사카시 주오구 도쇼마찌 4-1-1</p> <p>(72) 발명자
 켈리 론 씨.
 미국 캘리포니아주 94404 산 마테오 1413 비아 비스타</p> <p>코체키 리엔 에이치.
 미국 인디애나주 47901 라파예트 1528 1/2 메인 스트리트</p> <p>(74) 대리인
 박장원</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 68 항

(54) 2-[6-(3-아미노-피페리딘-1-일)-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디하이드로-2H-피리미딘-1-일메틸]-4-플루오로-벤조니트릴 숙신산염의 다형체 및 그의 이용 방법

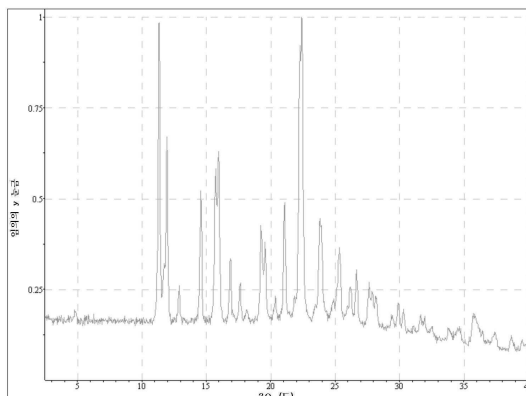
(57) 요약

다음의 화학식,



으로 나타내는 2-[6-(3-아미노-피페리딘-1-일)-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디하이드로-2H-피리미딘-1-일메틸]-4-플루오로-벤조니트릴 숙신산염 (이하, "화합물 I"이라고 부른다)이 1종 이상의 다형체로 조성물에 존재하는 화합물 I 을 포함하는 조성물. 화합물 I의 다형체류의 신규 제조 방법, 상기 조성물의 키트 및 제조품 및 여러 가지 질병을 치료하는 조성물의 사용 방법도 역시 제공된다.

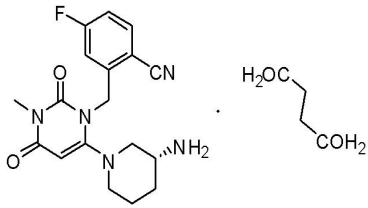
대표도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

다음 화학식,



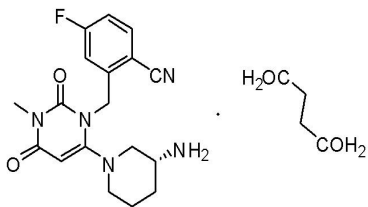
으로 나타내는 화합물 I을 포함하는 조성물에 있어서, 상기 화합물 I의 일부가,

- (i) 약 11.31, 11.91 및 22.32 도2-세타 ($^{\circ} 2\theta$)에서 회절 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴 (CuK α)과,
- (ii) 파장의 역수로 표현되는 약 2954, 2935, 2225, 1698, 1659 및 1607 cm^{-1} 에서 흡수선을 포함하는 라만 스펙트럼과,
- (iii) 파장의 역수로 표현되는 약 3141, 2953, 2934, 2266, 1699, 1657, 1450 및 1206 cm^{-1} 에서 흡수선을 포함하는 IR 스펙트럼과,
- (iv) 약 193 $^{\circ}\text{C}$ 에 집중된 흡열이 있는 시차 주사 열량 스펙트럼

으로 구성되는 군으로부터 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 물성을 특징으로 하는 다형체 A형으로서 존재하는 것인 조성물.

청구항 2

다음 화학식,



으로 나타내는 화합물 I을 포함하는 조성물에 있어서, 상기 화합물 I의 일부가,

- (i) 약 11.31, 11.91, 19.26, 21.04 및 22.32 $^{\circ} 2\theta$ 에서 회절 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴 (CuK α)과,
- (ii) 파장의 역수로 표현되는 약 3068, 2954, 2935, 2225, 1698, 1659, 1607, 1586, 1223, 1180, 901, 780, 751, 669 및 516 cm^{-1} 에서 흡수선을 포함하는 라만 스펙트럼과,
- (iii) 파장의 역수로 표현되는 약 3141, 2953, 2934, 2266, 2225, 1699, 1657, 1450, 1206, 886, 760, 685, 594 및 516 cm^{-1} 에서 흡수선을 포함하는 IR 스펙트럼과,
- (iv) 약 193 $^{\circ}\text{C}$ 에 집중된 흡열이 있는 시차 주사 열량 스펙트럼

으로 구성되는 군으로부터 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 물성을 특징으로 하는 다형체 A형으로서 존재하는 것인 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 조성물 중에 화합물 I은 0.1% (중량) 이상 A형으로서 존재하는 것인 조성물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 조성물 중에 화합물 I은 1% (중량) 이상이 A형으로서 존재하는 것인 조성물.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 조성물 중에 화합물 I은 50% (중량) 이상이 A형으로서 존재하는 것인 조성물.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 조성물 중에 화합물 I은 90% (중량) 이상이 A형으로서 존재하는 것인 조성물.

청구항 7

(i) 아세톤, (ii) 아세토니트릴, (iii) 디클로로메탄, (iv) 1,4-디옥산, (v) 디메틸포름아미드, (vi) 메탄올, (vii) 에틸아세테이트, (viii) 디에틸에테르, (ix) 헥산, (x) 메탄올, (xi) 이소프로판올, (xii) 테트라하이드로푸란, (xiii) 톨루엔, (xiv) 트리플루오로에탄올, (xv) 물, (xvi) 아세토니트릴:물 (85:15), (xvii) 에탄올:물 (95:5), (xviii) 이소프로판올:물 (88:12) 및 (xix) 테트라하이드로푸란:물 (9:1)로 이루어진 군으로 구성되는 용매계로부터 화합물 I을 결정화하는 것을 포함하는 제1항 내지 제6항에 따른 화합물 I의 조성물의 제조 방법.

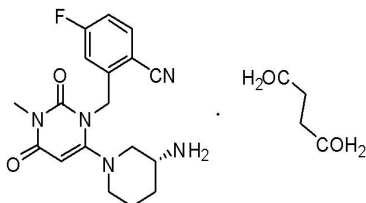
청구항 8

용매에 용해된 화합물 I에 혼화성 반응매를 첨가하는 것을 포함하는 제1항 내지 제6항에 따른 화합물 I의 조성물의 제조 방법.

여기서, 상기 용매/반응매는 (i) 디메틸포름아미드/아세토니트릴, (ii) 디메틸포름아미드/톨루엔, (iii) 디메틸포름아미드/에틸아세테이트, (iv) 디메틸포름아미드/이소프로판올, (v) 메탄올/아세토니트릴, (vi) 메탄올/디클로로메탄, (vii) 트리플루오로에탄올/이소프로판올, (viii) 트리플루오로에탄올/아세토니트릴, (ix) 트리플루오로에탄올/에틸아세테이트, (x) 물/아세토니트릴 및 (xi) 물/테트라하이드로푸란으로 구성되는 군으로부터 선택된다.

청구항 9

다음의 화학식,



으로 나타내는 화합물 I을 포함하는 조성물에 있어서, 상기 화합물 I의 일부가,

(i) 약 12.5 18.83 및 24.46 ° 2θ에서 회절 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴 (CuKα)과,

(ii) 약 100℃에서 넓은 흡열, 약 138℃ 및 163℃에서 2개의 다른 흡열을 포함하는 시차 주사 열량 스펙트럼

으로 구성되는 군으로부터 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 물성을 특징으로 하는 다형체 B형으로서 존재하는 것인 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 조성물 중에 화합물 I은 0.1% (중량) 이상이 B형으로서 존재하는 것인 조성물.

청구항 11

제9항에 있어서, 상기 조성물 중에 화합물 I은 1% (중량) 이상이 B형으로서 존재하는 것인 조성물.

청구항 12

제9항에 있어서, 상기 조성물 중에 화합물 I은 50% (중량) 이상이 B형으로서 존재하는 것인 조성물.

청구항 13

제9항에 있어서, 상기 조성물 중에 화합물 I은 90% (중량) 이상이 B형으로서 존재하는 것인 조성물.

청구항 14

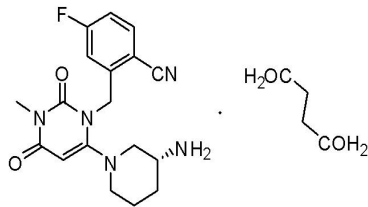
(i) 이소프로판올, (ii) 에탄올 및 물 (95:5), (iii) 이소프로판올 및 물 (88:12), (iv) 테트라하이드로푸란 및 물 (9:1) 및 (v) 물로 구성되는 군으로부터 선택되는 용매로부터 화합물 I을 결정화하는 것을 포함하는 것인 제9항 내지 제13항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물 I의 조성물의 제조 방법.

청구항 15

물에 용해된 화합물 I에 디옥산을 첨가하는 것인 제9항 내지 제13항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물 I의 조성물의 제조 방법.

청구항 16

다음의 화학식,



으로 나타내는 화합물 I의 일부가 약 5.44 및 6.07 °2θ에서 회절 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴 (CuK α)을 특징으로 하는 다형체 C형으로서 존재하는 화합물 I을 포함하는 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 조성물 중에 화합물 I은 0.1% (중량) 이상이 C형으로서 존재하는 것인 조성물.

청구항 18

제16항에 있어서, 상기 조성물 중에 화합물 I은 1% (중량) 이상이 C형으로서 존재하는 것인 조성물.

청구항 19

제16항에 있어서, 상기 조성물 중에 화합물 I은 50% (중량) 이상이 C형으로서 존재하는 것인 조성물.

청구항 20

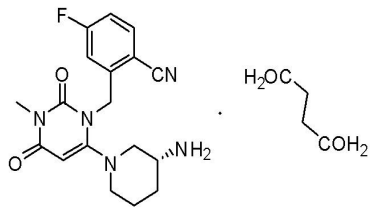
제16항에 있어서, 상기 조성물 중에 화합물 I은 90% (중량) 이상이 C형으로서 존재하는 것인 조성물.

청구항 21

화합물 I의 이소프로판올 용액으로부터 화합물 I을 결정화하는 것을 포함하는 제16항 내지 제20항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물 I의 조성물의 제조 방법.

청구항 22

다음의 화학식,

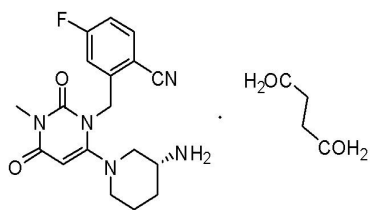


으로 나타내는 화합물 I을 포함하는 조성물에 있어서, 상기 화합물 I의 일부가,

- (i) 약 24.33 ° 2θ에서 1개의 회절 피크 및 약 12.19, 16.71, 22.08, 22.88 및 23.27 ° 2θ에서의 피크로 구성되는 군으로부터 선택되는 4개의 다른 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴 (CuK α)과,
- (ii) 약 88℃에 집중된 넓은 흡열 및 약 107℃ 및 192℃에 2개의 다른 흡열로 구성되는 군으로부터 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 물성을 특징으로 하는 다형체 D형으로서 존재하는 것인 조성물.

청구항 23

다음의 화학식,



으로 나타내는 화합물 I을 포함하는 조성물에 있어서, 상기 화합물 I의 일부가,

- (i) 약 24.33 ° 2θ에서 1개의 회절 피크 및 약 12.19, 14.04, 16.71, 17.75, 18.86, 19.96, 22.08, 22.88, 23.27, 25.02, 25.49, 26.03 및 27.99 ° 2θ에서의 피크로 구성되는 군으로부터 선택되는 4개의 다른 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴 (CuK α)과,
- (ii) 약 88℃에 집중된 넓은 흡열 및 약 107℃ 및 192℃에 2개의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량 스펙트럼으로 구성되는 군으로부터 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 물성을 특징으로 하는 다형체 D형으로서 존재하는 것인 조성물.

청구항 24

제22항 또는 제23항에 있어서, 상기 조성물 중에 화합물 I은 0.1% (중량) 이상이 D형으로서 존재하는 것인 조성물.

청구항 25

제22항 또는 제23항에 있어서, 상기 조성물 중에 화합물 I은 1% (중량) 이상이 D형으로서 존재하는 것인 조성물.

청구항 26

제22항 또는 제23항에 있어서, 상기 조성물 중에 화합물 I은 50% (중량) 이상이 D형으로서 존재하는 것인 조성물.

청구항 27

제22항 또는 제23항에 있어서, 상기 조성물 중에 화합물 I은 90% (중량) 이상이 D형으로서 존재하는 것인 조성물.

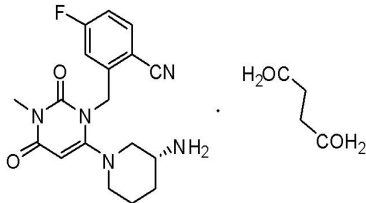
물.

청구항 28

물에 용해된 화합물 I에 아세토니트릴을 첨가하는 것을 포함하는 것인 제22항 내지 제27항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물 I의 조성물의 제조 방법.

청구항 29

다음의 화학식,



으로 나타내는 화합물 I을 포함하는 조성물에 있어서, 상기 화합물 I의 일부가,

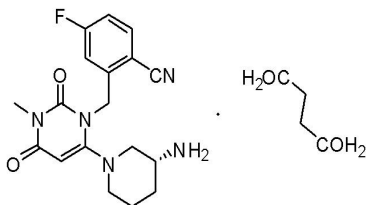
(i) 약 13.10, 13.94, 17.15 및 21.27 °2θ에서 회절 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴 (CuKα)과,

(ii) 약 107°C, 110°C 및 114°C에서 피크를 포함하는 분기된 흡열을 포함하는 시차 주사 열량 스펙트럼

으로 구성되는 군으로부터 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 물성을 특징으로 하는 다형체 E형으로서 존재하는 것인 조성물.

청구항 30

다음의 화학식,



으로 나타내는 화합물 I을 포함하는 조성물에 있어서, 상기 화합물 I의 일부가,

(i) 약 21.27 및 17.15 °2θ에서 2개의 다른 회절 피크 및 약 11.90, 12.66, 13.10, 13.59, 13.94, 17.54, 22.03, 22.61, 24.06, 24.70, 26.31, 27.34 및 31.10 °2θ에서 회절 피크로 구성되는 군으로부터 선택되는 3개의 다른 회절 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴 (CuKα)과,

(ii) 약 107°C, 110°C 및 114°C에서 피크를 포함하는 분기된 흡열을 포함하는 시차 주사 열량 스펙트럼

으로 구성되는 군으로부터 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 물성을 특징으로 하는 다형체 E형으로서 존재하는 것인 조성물.

청구항 31

제29항 또는 제30항에 있어서, 상기 조성물 중에 화합물 I은 0.1% (중량) 이상이 E형으로서 존재하는 것인 조성물.

청구항 32

제29항 또는 제30항에 있어서, 상기 조성물 중에 화합물 I은 1% (중량) 이상이 E형으로서 존재하는 것인 조성물.

청구항 33

제29항 또는 제30항에 있어서, 상기 조성물 중에 화합물 I은 50% (중량) 이상이 E형으로서 존재하는 것인 조성물.

청구항 34

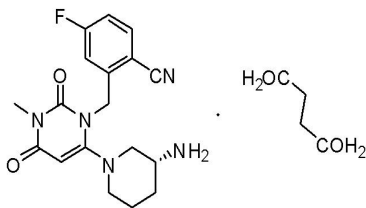
제29항 또는 제30항에 있어서, 상기 조성물 중에 화합물 I은 90% (중량) 이상이 E형으로서 존재하는 것인 조성물.

청구항 35

물에 용해된 에 아세토니트릴을 첨가하는 것을 포함하는 것인 제29항 내지 제34항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물 I의 조성물의 제조 방법.

청구항 36

다음의 화학식,



으로 나타내는 화합물 I의 일부가 약 12.39, 20.63, 26.03 및 30.05 °2θ에서 회절 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴 (CuKα)을 특징으로 하는 다형체 F형으로 존재하는 화합물 I을 포함하는 조성물.

청구항 37

제36항에 있어서, 상기 조성물 중에 화합물 I은 0.1% (중량) 이상이 F형으로서 존재하는 것인 조성물.

청구항 38

제36항에 있어서, 상기 조성물 중에 화합물 I은 1% (중량) 이상이 F형으로서 존재하는 것인 조성물.

청구항 39

제36항에 있어서, 상기 조성물 중에 화합물 I은 50% (중량) 이상이 F형으로서 존재하는 것인 조성물.

청구항 40

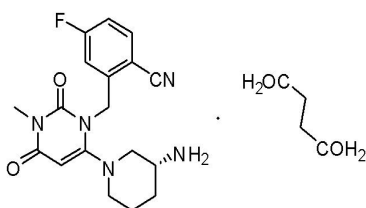
제36항에 있어서, 상기 조성물 중에 화합물 I은 90% (중량) 이상이 F형으로서 존재하는 것인 조성물.

청구항 41

화합물 I의 테트라하이드로푸란 및 물의 용액으로부터 화합물 I을 결정화하는 것을 포함하는 제36항 내지 제40항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물 I의 제조 방법.

청구항 42

다음의 화학식,



으로 나타내는 화합물 I의 일부가 약 13.22, 14.23, 18.62, 19.77, 24.36, 25.06 및 30.71 °2θ에서 회절 피

크로 구성되는 군으로부터 선택되는 5개 이상의 회절 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴 (CuK α)을 특징으로 하는 다형체 G형으로서 존재하는 화합물 I을 포함하는 조성물.

청구항 43

제42항에 있어서, 상기 조성물 중에 화합물 I은 0.1% (중량) 이상이 G형으로서 존재하는 것인 조성물.

청구항 44

제42항에 있어서, 상기 조성물 중에 화합물 I은 1% (중량) 이상이 G형으로서 존재하는 것인 조성물.

청구항 45

제42항에 있어서, 상기 조성물 중에 화합물 I은 50% (중량) 이상이 G형으로서 존재하는 것인 조성물.

청구항 46

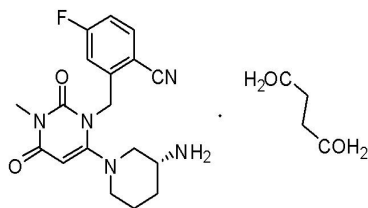
제42항에 있어서, 상기 조성물 중에 화합물 I은 90% (중량) 이상이 G형으로서 존재하는 것인 조성물.

청구항 47

화합물 I의 테트라하이드로푸란 및 물의 용액으로부터 화합물 I을 결정화하는 것을 포함하는 제42항 내지 제46항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물 I의 조성물의 제조 방법.

청구항 48

다음의 화학식,



으로 나타내는 화합물 I을 포함하는 조성물에 있어서, 상기 화합물 I의 일부가,

- (i) 식별할 수 없는 회절 피크를 가지는 큰 할로를 포함하는 X선 분말 회절 패턴 (CuK α)과,
- (ii) 약 82에 ℃에서 유리 전이 온도 및 138 ℃에서 발열

로 구성되는 군으로부터 선택되는 한 가지 또는 그 이상의 물성을 특징으로 하는 무정형으로서 존재하는 것인 조성물.

청구항 49

제48항에 있어서, 상기 조성물 중에 화합물 I은 0.1% (중량) 이상이 무정형으로서 존재하는 것인 조성물.

청구항 50

제48항에 있어서, 상기 조성물 중에 화합물 I은 1% (중량) 이상이 무정형으로서 존재하는 것인 조성물.

청구항 51

제48항에 있어서, 상기 조성물 중에 화합물 I은 50% (중량) 이상이 무정형으로서 존재하는 것인 조성물.

청구항 52

제48항에 있어서, 상기 조성물 중에 화합물 I은 90% (중량) 이상이 무정형으로서 존재하는 것인 조성물.

청구항 53

화합물 I의 수용액을 동결 건조하는 것을 포함하는 것인 제48항 내지 제52항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물

I의 조성물의 제조 방법.

청구항 54

제1항 내지 제6항, 제9항 내지 제13항, 제16항 내지 제20항, 제22항 내지 제27항, 제29항 내지 제34항, 제36항 내지 제40항, 제42항 내지 제46항 및 제48항 내지 제52항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물 I의 조성물과 1종 이상의 제약 담체를 포함하는 약학 조성물.

청구항 55

제54항에 있어서, 경구, 비경구, 국소, 경피 및 폐로 구성되는 군으로부터 선택되는 경로를 통한 투약에 적합한 약학 조성물.

청구항 56

제54항에 있어서, 알약, 정제, 캡슐제, 에멀전제, 현탁제, 마이크로현탁제, 웨이퍼제 (wafers), 스프링클제 (sprinkles), 츄잉검제, 분말제, 동결 건조 분말제, 과립제 및 트로키제 (troches)로 구성되는 군으로부터 선택되는 경구 투약형인 약학 조성물.

청구항 57

제54항에 있어서, 투약 후 일정 시간 적어도 부분적으로 보존되는 화합물 I의 다형체인 약학 조성물.

청구항 58

제54항 내지 제57항 중 어느 하나의 항에 따른 약학 조성물과, 투약되는 조성물의 질환 상태의 표시, 조성물의 보관 정보, 복용 정보 및 조성물을 투약하는 방법에 관한 지시로 구성되는 군으로부터 1종 이상의 정보를 포함하는 설명서를 포함하는 키트.

청구항 59

제58항에 있어서, 상기 키트는 다중 복용형 조성물을 포함하는 키트.

청구항 60

제1항 내지 제6항, 제9항 내지 제13항, 제16항 내지 제20항, 제22항 내지 제27항, 제29항 내지 제34항, 제36항 내지 제40항, 제42항 내지 제46항 및 제48항 내지 제52항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물 I과 포장 재료를 포함하는 제조품.

청구항 61

제60항에 있어서 상기 포장 재료는 조성물을 보관하기 위한 용기를 포함하는 것인 제조품.

청구항 62

제61항에 있어서, 상기 용기는 투약되는 조성물의 질환 상태의 표시, 조성물의 보관 정보, 복용 정보 및/또는 조성물을 투약하는 방법에 관한 지시로 구성되는 군으로부터 선택되는 1종 이상을 표시하는 라벨을 포함하는 것인 제조품.

청구항 63

제60항에 있어서 상기 조성물은 다중 복용형인 제조품.

청구항 64

제1항 내지 제6항, 제9항 내지 제13항, 제16항 내지 제20항, 제22항 내지 제27항, 제29항 내지 제34항, 제36항 내지 제40항, 제42항 내지 제46항 및 제48항 내지 제52항 중 어느 하나의 항에 따른 조성물의 디펩티딜 펩티다제의 억제제를 위한 의약의 제조용 용도.

청구항 65

제1항 내지 제6항, 제9항 내지 제13항, 제16항 내지 제20항, 제22항 내지 제27항, 제29항 내지 제34항, 제36항 내지 제40항, 제42항 내지 제46항 및 제48항 내지 제52항 중 어느 하나의 항에 따른 조성물의 디펩티딜 펩티다제가 질병 상태의 병리학 및/또는 병증학에 기여를 하는 활성을 가지는 질병 상태의 치료를 위한 의약의 제조용 용도.

청구항 66

제65항에 있어서, 상기 질병 상태는 I형 당뇨병, II형 진성 당뇨병, 당뇨병 이상 지혈증, 내당능 장애 (IGT) 상태, 공복 혈당 장애 (IFG) 상태, 대사 산증, 케톤증, 식욕 조절 및 비만, 염증성 장질환, 다발성 경화증, 건선 및 류머티스성 관절염 등의 자가 면역 질환, 에이즈 및 암으로 구성되는 군으로부터 선택되는 것인 의약.

청구항 67

제65항에 있어서, 상기 질병 상태는 II형 진성 당뇨병, 당뇨병 이상 지혈증, 내당능 장애 (IGT) 상태, 공복 혈당 장애 (IFG) 상태, 대사 산증, 케톤증, 식욕 조절 및 비만으로 구성되는 군으로부터 선택되는 것인 의약.

청구항 68

제65항에 있어서, 상기 질병 상태는 II형 진성 당뇨병인 것인 의약.

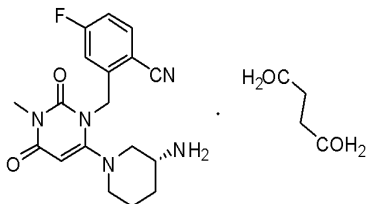
명세서

기술분야

<1> 일반적으로 본 발명은
 2-[6-(3-아미노-피페리딘-1-일)-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디하이드로-2H-피리미딘-1-일메틸]-4-플루오로-벤조니트릴 숙신산염 (이하, 이를 "화합물 I"이라고 부른다)의 다형체 및 그의 제조 방법에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 화합물 I의 다형체를 포함하는 약학 조성물, 키트 및 제조품 및 그의 이용 방법에 관한 것이다.

배경기술

<2> 다음의 화학식,



<3>
 <4> 으로 나타내는 화합물 I은 2005년 4월 15일자 미국 특허 출원 제11/080,922호에 개시되어 있는 DPP-IV 억제제이다 (화합물 34 참조). 이것의 복용, 투여 및 생물학적 활성은 2006년 9월 13일자 미국 특허 출원 제11/531,674호에 개시되어 있다. 미국 특허 출원 제11/080,992호 및 제11/531,671호는 그 전체를 본 명세서에 참고로 포함된다.

<5> 디펩티딜 펩티다제 IV (IUBMB 효소 명명법 EC.3.4.14.5)(이하, "DPP-IV"이라고 부른다)는 II형 막단백질이며, 폴리펩트 및 단백질의 아미노 말단 (N-말단)으로부터의 Xaa-Pro 디펩티드를 제거하는 비고전적인 세린 아미노펩티다제이다. DPP-IV는 여러 가지 상이한 조직 (예컨대, 장, 간, 폐, 신장 및 태반)의 상피 및 내피 세포에 구조적으로 발현되고, 또한 체액 내에서도 발견된다. 또한, DPP-IV는 순환 T-림프구에 발현되며, 세포 표면 항원인 CD-26과 동의어로 알려져 왔다. DPP-IV는 당뇨병, 특히 II형 진성 당뇨병, 당뇨병 이상 지혈증, 내당능 장애 (IGT) 상태, 공복 혈당 장애 (IFG) 상태, 대사 산증, 케톤증, 식욕 조절 및 비만, 염증성 장질환, 다발성 경화증 및 류머티스성 관절염 등의 자가 면역 질환, 에이즈 및 암을 비롯한 인간의 다수의 질병 상태에 관련되어 왔으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

<6> DPP-IV 억제제는 DPP-IV에 의하여 매개되는 질환의 예방, 경과의 지연 및/또는 치료에 있어 유용한 약제로 여겨진다.

발명의 상세한 설명

<7> 발명의 요약

<8> 본 발명은 신규의 화합물 I의 다형체류와 이들 다형체류의 제조 방법뿐만 아니라 신규 다형체를 1종 이상 함유하는 조성물을 제공한다. 참조를 용이하게 하기 위하여, 본 명세서에 기재되어 있는 상이한 다형체류는 본원에 걸쳐 일관되게 A형 내지 G형 및 무정형이라고 부르게 된다.

<9> **A형**

<10> 한 가지 실시 상태에 있어서, 본 발명은 본 명세서에서 A형이라고 부르는 화합물 I의 다형체에 관한 것이다. 그의 물성에 근거하면, A형은 결정형이다.

<11> A형은 한 가지 이상의 다음의 물성 (조성물의 A형의 존재를 지시하기 위하여 이들 모든 물성을 반드시 나타내야 할 필요는 없다는 점에 주목)을 가지는 것을 특징으로 한다.

<12> (a) (i) 아세트, (ii) 아세트니트릴, (iii) 디클로로메탄, (iv) 1,4-디옥산, (v) 디메틸포름아미드, (vi) 에탄올, (vii) 에틸아세테이트, (viii) 디에틸에테르, (ix) 헥산, (x) 메탄올, (xi) 이소프로판올, (xii) 테트라하이드로푸란, (xiii) 톨루엔, (xiv) 트리플루오로에탄올, (xv) 물, (xvi) 아세트니트릴:물 (85:15), (xvii) 에탄올:물 (95:5), (xviii) 이소프로판올:물 (88:12) 및 (xix) 테트라하이드로푸란:물 (9:1)로 구성되는 균으로부터 선택되는 용매로부터 결정화될 수 있는 물성.

<13> (b) 용매에 용해되어 있는 화합물 I에 혼화성 반응매를 첨가하여 침전될 수 있는 물성. 여기서, 상기 용매/반응매는 (i) 디메틸포름아미드/아세트니트릴, (ii) 디메틸포름아미드/톨루엔, (iii) 디메틸포름아미드/에틸아세테이트, (iv) 디메틸포름아미드/이소프로판올, (v) 메탄올/아세트니트릴, (vi) 메탄올/디클로로메탄, (vii) 트리플루오로에탄올/이소프로판올, (viii) 트리플루오로에탄올/아세트니트릴, (ix) 트리플루오로에탄올/에틸아세테이트, (x) 물/아세트니트릴 및 (xi) 물/테트라하이드로푸란으로 구성되는 균으로부터 선택된다.

<14> (c) 약 11.31, 11.91 및 22.32 도 2-세타 ($^{\circ}2\theta$)에서의 회절 피크들, 더 상세하게는 약 4.80, 11.31, 11.91, 12.86, 14.54, 15.81, 16.83, 17.59, 18.11, 19.26, 19.52, 20.32, 21.04, 21.80, 22.32, 23.42, 23.83, 24.78, 25.28, 25.84, 26.14, 26.63, 27.62, 27.84, 28.14, 29.39, 29.87, 30.27, 31.60, 31.88, 32.44, 33.86, 34.51, 35.87, 36.36, 37.13, 38.64 및 39.49 $^{\circ}2\theta$ 에서의 회절 피크들로 구성되는 균으로부터 선택되는 5개 이상의 회절 피크, 더욱 더 상세하게는 약 11.31, 11.91, 19.26, 21.04 및 22.32 $^{\circ}2\theta$ 에서의 회절 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴 (CuK α , $\lambda=1.5418 \text{ \AA}$)을 가지는 물성.

<15> (d) 약 3141, 2953, 2934, 2266, 1699, 1657, 1450 및 1206 파수 (cm^{-1}), 더 상세하게는 약 3141, 2953, 2934, 2266, 2225, 1699, 1657, 1450, 1206, 886, 760, 685, 594 및 516 파수 (cm^{-1})에서의 흡수선을 포함하는 푸리에 변환 적외선 흡수 스펙트럼을 가지는 물성.

<16> (e) 약 2954, 2935, 2225, 1698, 1659 및 1607 cm^{-1} , 더 상세하게는 6068, 2954, 2935, 2225, 1698, 1659, 1607, 1586, 1223, 1180, 901, 780, 751, 669 및 516 cm^{-1} 에서의 라만 피크를 포함하는 라만 스펙트럼을 가지는 물성.

<17> (f) 시차 주사 열량 스펙트럼이 약 195 $^{\circ}\text{C}$ 에서 집중된 흡열을 가지는 물성.

<18> (g) 25 내지 165 $^{\circ}\text{C}$ 로 가열시 무의미한 중량 손실을 나타내는 물성.

<19> **B형**

<20> B형은 한 가지 이상의 다음의 물성 (조성물의 B형의 존재를 지시하기 위하여 이들 모든 물성을 반드시 나타내야 할 필요는 없다는 점에 주목)을 가지는 것을 특징으로 한다.

<21> (a) (i) 이소프로판올, (ii) 에탄올:물 (95:5), (iii) 이소프로판올:물 (88:12), (iv) 테트라하이드로푸란:물 (9:1) 및 (v) 물로 구성되는 균으로부터 선택되는 용매로부터 결정화될 수 있는 물성.

<22> (b) 물에 용해되어 있는 화합물 I에 디옥산을 첨가함으로써 침전될 수 있는 물성.

<23> (c) 약 12.51, 18.83 및 24.46 $^{\circ}2\theta$ 에서의 특성적인 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴 (CuK α , $\lambda=1.5418$

Å)을 가지는 물성.

<24> (d) 시차 주사 열량 흡열이 약 100°C에서 1개의 넓은 흡열, 약 138°C에서 2개의 작은 흡열 및 약 139°C에서 또 다른 흡열을 포함하는 물성.

<25> (e) 약 25 내지 175°C로 가열시 중요한 중량 손실 (>2.0%)을 나타내는 물성.

<26> (f) 물에 용해시 A형으로 변환되며, 용매 증발시 회수되는 물성.

<27> **C형**

<28> C형은 한 가지 이상의 다음의 물성 (조성물의 C형의 존재를 지시하기 위하여 이들 모든 물성을 반드시 나타내야 할 필요는 없다는 점에 주목)을 가지는 것을 특징으로 한다.

<29> (a) 화합물 I의 이소프로판올 용액으로부터 결정화될 수 있는 물성.

<30> (b) 약 5.44 ± 0.5 및 6.07 ± 0.2 °2θ에서의 회절 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴 (CuKα, λ=1.5418 Å)을 가지는 물성.

<31> **D형**

<32> D형은 한 가지 이상의 다음의 물성 (조성물의 D형의 존재를 지시하기 위하여 이들 모든 물성을 반드시 나타내야 할 필요는 없다는 점에 주목)을 가지는 것을 특징으로 한다.

<33> (a) 화합물 I의 용액에 혼화성 반응매를 첨가, 예컨대 화합물 I의 수용액에 아세트니트릴을 첨가함으로써 침전 되는 물성.

<34> (b) 약 12.19, 22.88 및 24.33 °2θ에서의 회절 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴 (CuKα, λ=1.5418 Å)을 가지는 물성. 대신에, 약 24.33 °2θ에서의 1개의 회절 패턴과 12.19, 14.04, 16.71, 17.75, 18.86, 19.96, 22.08, 22.88, 23.27, 25.02, 25.49, 26.03 및 27.99 °2θ에서의 회절 피크들로 구성되는 군으로부터 선택되는 4개의 다른 피크를 포함하는 회절 패턴을 가질 수 있으며, 더 상세하게는 24.33 °2θ에서의 1개의 회절 피크와 12.19, 16.71, 22.08, 22.88 및 23.27 °2θ에서의 회절 피크의 군으로부터 선택되는 4개의 다른 피크를 포함하는 회절 패턴을 가지는 물성.

<35> (c) 시차 주사 열량 스펙트럼이 약 88°C에 집중되고 넓으며 노이즈가 있는 흡열 및 약 107°C 및 192°C에서 2개의 다른 흡열을 가지는 물성.

<36> (d) 20 내지 85°C로 가열시 물의 손실로 >20%의 중량 손실을 나타내는 물성.

<37> **E형**

<38> E형은 한 가지 이상의 다음의 물성 (조성물의 E형의 존재를 지시하기 위하여 이들 모든 물성을 반드시 나타내야 할 필요는 없다는 점에 주목)을 가지는 것을 특징으로 한다.

<39> (a) 화합물 I의 용액에 혼화성 반응매를 첨가, 예컨대 화합물 I의 수용액에 아세트니트릴을 첨가함으로써 침전 될 수 있는 물성.

<40> (b) 약 21.27 및 17.15 °2θ에서의 2개의 회절 피크와 약 11.90, 12.66, 13.10, 13.59, 13.94, 17.54, 22.03, 22.61, 24.06, 24.70, 26.31, 27.34 및 31.10 °2θ에서의 회절 피크들로 구성되는 군으로부터 선택되는 3개의 다른 회절 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴 (CuKα, λ=1.5418 Å)을 가지며, 더 상세하게는 13.10, 13.94, 17.15 및 21.27 °2θ에서 회절 피크를 포함하는 회절 패턴을 가지는 물성.

<41> (c) 시차 주사 열량 흡열이 약 59°C 및 75°C에서 2개의 작은 흡열, 약 107, 110 및 114°C에서 피크를 가지는 분기된 흡열 및 192°C에서 또 다른 흡열을 가지는 물성.

<42> (d) 20 내지 85°C로 가열시 >2%의 중량 손실을 나타내는 물성.

<43> **F형**

<44> F형은 한 가지 이상의 다음의 물성 (조성물의 F형의 존재를 지시하기 위하여 이들 모든 물성을 반드시 나타내야 할 필요는 없다는 점에 주목)을 가지는 것으로 특징으로 한다.

<45> (a) 화합물 I의 테트라하이드로푸란 및 물의 용액으로부터 결정화될 수 있는 물성.

- <46> (b) 약 12.39, 20.63, 26.03 및 30.05 ° 2θ에서의 회절 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴 (CuK α, λ =1.5418 Å)을 가지는 물질.
- <47> **G형**
- <48> G형은 한 가지 이상의 다음의 물질 (조성물의 G형의 존재를 지시하기 위하여 이들 모든 물성을 반드시 나타내야 할 필요는 없다는 점에 주목)을 가지는 것으로 특징으로 한다.
- <49> (a) 화합물 I의 테트라하이드로푸란 및 물의 용액으로부터 결정화될 수 있는 물질.
- <50> (b) 약 13.22, 14.23 18.62 19.77 24.36 25.06 및 30.17 ° 2θ에서의 회절 피크들로 구성되는 군으로부터 선택되는 회절 피크를 3 또는 4개를 포함하는 X선 분말 회절 패턴 (CuK α, λ=1.5418 Å)을 가지는 물질.
- <51> **무정형**
- <52> 무정형은 한 가지 이상의 다음의 물질 (조성물의 무정형의 존재를 지시하기 위하여 이들 모든 물성을 반드시 나타내야 할 필요는 없다는 점에 주목)을 가지는 것으로 특징으로 한다.
- <53> (a) 화합물 I의 수용액을 동결 건조하여 형성시킬 수 있는 물질.
- <54> (b) XRPD 스펙트럼이 식별할 수 없는 피크를 가지는 큰 할로를 특징으로 하는 물질.
- <55> (c) 시차 주사 열량 스펙트럼이 약 82°C에서의 유리 전이 온도, 약 138°C에서 발열 및 약 199°C에서 흡열을 나타내는 물질.
- <56> 이들 물성을 파악하기 위한 전술한 분석법들은 실시예 3에 기재되어 있다.
- <57> **화합물 I을 함유하는 조성물**
- <58> 본 발명은 A형, B형, C형, D형, E형, G형 및 무정형으로 구성되는 군으로부터 선택되는 형태로 존재하는 화합물 I을 함유하는 조성물에 관한 것이다. 또한, 화합물 I의 기타의 결정형 및 무정형도 역시 상기 조성물에 존재할 수 있다는 것이 주목된다.
- <59> 한 가지 실시 형태에 있어서, 상기 조성물은 A형, B형, C형, D형, E형, G형 및 무정형의 화합물 I로 구성되는 군으로부터 선택되는 형태로 상기 조성물에 존재하는 0.1%, 0.25%, 0.5%, 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 99% (중량) 이상의 화합물 I을 0.1%, 0.25%, 0.5%, 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 99% (중량) 이상 함유한다. 상기 조성물은 필요에 따라 약학 조성물이어도 좋다. 상기 약학 조성물은 필요에 따라 1종 이상의 제약 담체를 더 함유할 수 있다.
- <60> **화합물 I을 함유하는 키트 및 제품**
- <61> 또한 본 발명이 제공하는 것은 A형, B형, C형, D형, E형, G형 및 무정형으로 구성되는 군으로부터 선택되는 형태로 존재하는 화합물 I을 함유하는 키트 및 기타의 제조품이다. 한 가지 실시 형태에 있어서, 상기 조성물은 A형, B형, C형, D형, E형, G형 및 무정형으로 구성되는 군으로부터 선택되는 형태로 상기 조성물에 존재하는 0.1%, 0.25%, 0.5%, 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 99% (중량)이상의 화합물 I을 0.1%, 0.25%, 0.5%, 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 99% (중량) 이상 함유한다. 상기 키트 및 제조품내의 조성물은 필요에 따라 약학 조성물일 수 있다. 상기 약학 조성물은 필요에 따라 1개 이상의 제약 담체를 더 함유할 수 있다.
- <62> 약학 조성물을 함유하는 상기 각각의 실시 상태와 관련하여, 약학 조성물은 적어도 A형, B형, C형, D형, E형, G형 및 무정형으로 구성되는 군으로부터 선택되는 형태로 일부의 화합물 I을 함유하는 어떠한 방식으로도 제제될 수 있다. 필요에 따라, 일부의 화합물 I은 의약 제제를 인간에게 투약 후 일정 시간 A형, B형, C형, D형, E형, G형 및 무정형으로 구성되는 군으로부터 선택되는 형태로 존재한다.
- <63> **A형 내지 G형 및 무정형의 제조 방법**
- <64> A형 내지 G형 및 무정형을 제조하기 위한 여러 가지 방법도 역시 제시된다. A형 내지 G형 및 무정형을 1종 이상 함유하는 약학 조성물, 키트 및 기타의 제조품을 제조하기 위한 여러 가지 방법들도 역시 제시된다.
- <65> **A형 내지 G형 및 무정형을 이용하는 방법**
- <66> DPP-IV에 의하여 매개되는 각종 질병을 치료하기 위하여 A형 내지 G형 및 무정형을 1종 이상을 함유하는 약학

조성물, 키트 및 기타의 제조품의 이용 방법도 역시 제시된다.

<67> 한 가지 실시 상태에 있어서, 본 발명은 A형, B형, C형, D형, E형, G형 및 무정형으로 구성되는 군으로부터 선택되는 형태로 조성물에 존재하는 0.1%, 0.25%, 0.5%, 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 99% (중량) 이상 화합물 I을 함유하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 디펩티딜 펩티다제를 억제하는 방법에 관한 것이다. 필요에 따라, 조성물은 0.1%, 0.25%, 0.5%, 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 99% (중량) 이상의 화합물 I을 함유한다.

<68> 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 화합물 투약시, A형, B형, C형, D형, E형, G형 및 무정형으로 구성되는 군으로부터 선택되는 형태로 조성물에 존재하는 0.1%, 0.25%, 0.5%, 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 99% (중량) 이상의 화합물 I을 투약함으로써 피검체 (예컨대 인간)에서 디펩티딜 펩티다제를 억제하는 방법에 관한 것이다. 필요에 따라, 조성물은 0.1%, 0.25%, 0.5%, 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 99% (중량) 이상의 화합물 I을 함유한다.

<69> 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 화합물 투약 후 일정 시간 A형, B형, C형, D형, E형, G형 및 무정형으로 구성되는 군으로부터 선택되는 형태로 존재하는 0.1%, 0.25%, 0.5%, 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 99% (중량) 이상의 화합물 I을 투약함으로써 피검체 (예컨대, 인간)의 디펩티딜 펩티다제를 억제하는 방법에 관한 것이다. 상기 조성물은 필요에 따라 0.1%, 0.25%, 0.5%, 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 99% (중량) 이상의 화합물 I을 포함한다.

<70> 또 다른 실시 상태에 있어서, 투약시 A형, B형, C형, D형, E형, G형 및 무정형으로 구성되는 군으로부터 선택되는 형태로 조성물에 존재하는 0.1%, 0.25%, 0.5%, 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 99% (중량) 이상의 화합물 I을 함유하는 조성물을 피검체 (예컨대, 인간)에 투약하는 것을 포함하는, 질병 상태의 병증학 및/또는 징후학에 기여하는 디펩티딜 펩티다제가 활성을 가지는 질병 상태를 치료하는 방법이 제시된다.

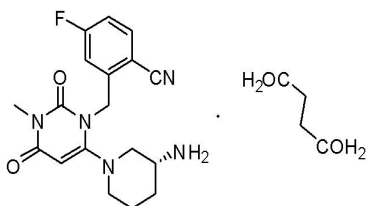
<71> 또 다른 실시 상태에 있어서, 본 발명은 조성물이 피검체 (예컨대, 인간)에 투약한 후 일정 시간 A형, B형, C형, D형, E형, G형 및 무정형으로 구성되는 군으로부터 선택되는 형태로 조성물에 존재하는 0.1%, 0.25%, 0.5%, 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 99% (중량) 이상의 화합물 I을 함유하는 조성물이 피검체 내에 존재하도록 하는 것을 포함하는, 질병 상태의 병증학 및/또는 징후학에 기여하는 디펩티딜 펩티다제가 활성을 가지는 질병 상태를 치료하는 방법이 제시된다.

<72> 또 다른 실시 상태에 있어서, DPP-IV에 의하여 매개되는 질병, 특히 당뇨, 더 상세하게는 II형 진성 당뇨병, 당뇨병 이상 지혈증, 내당능 장애 (IGT) 상태, 공복 혈당 장애 (IFG) 상태, 대사 산증, 케톤증, 식욕 조절 및 비만, 염증성 장질환, 다발성 경화증 및 류머티스성 관절염 등의 자가 면역 질환, 에이즈, 암 및 기타 질병 상태의 예방, 진행의 지연 및/또는 치료 방법이 제시된다.

<73> 화합물 I은 A형, B형, C형, D형, E형, G형 및 무정형으로 구성되는 군으로부터 선택되는 형태로 조성물 내에 존재하는 예에 있어서, 본 발명은 한 가지 형태만 존재하는 경우, 두 가지 형태가 존재한 경우 (모든 조합) 및 셋, 넷 또는 그 이상의 형태 (모든 조합)가 존재하는 경우의 조성물들을 포함하도록 하려는 것이다.

<74> **발명의 상세한 설명**

<75> 본 발명은 신규의 다형체 및 다음 화학식의 2-[6-(3-아미노-피페리딘-1-일)-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디하이드로-2H-피리미딘-1-일메틸]-4-플루오로-벤조니트릴숙신산염 ("화합물 I")을 포함하는 조성물, 여기서 적어도 일부의 화합물 I이 결정형 A형 내지 G형 및 무정형으로 구성되는 군으로부터 선택되는 형태로 조성물내에 존재하는 화합물 I을 함유하는 조성물에 관한 것이다.



<76> 적어도 일부의 화합물 I이 결정형 A형 내지 G형 및 무정형으로 구성되는 군으로부터 선택되는 형태로 존재하는

화합물 I을 포함하는 조성물을 함유한 키트 및 기타의 제조품도 역시 제공된다.

- <78> 또한 상기 개시되어 있는 각 형태를 제조하는 방법을 비롯한 여러 가지 방법과 적어도 일부의 화합물 I이 A형 내지 G형 및 무정형으로 구성되는 군으로부터 선택되는 형태로 조성물 내에 존재하는, 화합물 I을 함유하는 약학적 조성물과, 적어도 일부의 화합물 I이 A형 내지 G형 및 무정형으로 구성되는 군으로부터 선택되는 형태로 존재하는, 화합물 I을 포함하는 조성물을 이용하는 방법이 제시된다.
- <79> 인식하게 될 바와 같이, 소정의 화합물을 함유하는 조성물을 제조하는 방법, 이어서 제조 후 그 조성물을 저장 및 처리하는 방법에 따라 상기 조성물의 결정형 내용물이 영향을 받을 것이다. 따라서, 조성물이 결정형 내용물을 함유하지 않는 것이 가능하며, 고농도의 결정형 내용물을 함유할 수 있다.
- <80> 화합물은 소정의 조성물 중의 다형체는 상이한 1종 이상의 다형체로 존재하여도 좋고, 필요에 따라 무정형 물질로서 존재하여도 좋다는 점이 더 주목된다. 이것은 (a) 2종 이상의 상이한 다형체류를 물리적으로 혼합하는 것, (b) 결정화 조건으로부터 2종 이상의 상이한 다형체를 생성시키는 것, (c) 소정의 다형체의 전부 또는 일부를 또 다른 다형체로 전환시키는 것, (d) 무정형 상태에 있는 화합물의 전부 또는 일부의 2종 이상의 다형체로 전환시키는 것의 결과일 수도 있고, 또한 다수의 다른 이유 때문일 수 있다.
- <81> 알 수 있는 바와 같이, 어떤 화합물을 함유하는 조성물을 어떻게 제조하는가에 따라, 소정의 다형체 화합물의 중량 백분율은 0%부터 100%까지 변한다. 본 발명에 따르면, 0.1%, 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 이상 또는 99% 또는 그 이상 (중량)의 화합물 I이 A형 내지 G형 및 무정형으로 구성되는 군으로부터 선택되는 형태로 존재하는 조성물이 제공된다.
- <82> **정의**
- <83> 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 상기 "결정형"이라는 용어는 수화 및/또는 용해될 수 있고, 화학적 잔기의 배열이 충분하여 XRPD 또는 다른 회절법에 의하여 식별되는 회절 패턴을 나타내는 물질을 말한다. 흔히, 용액에 용해되어 있는 화합물의 직접 결정화에 의하여 얻거나 또는 다른 결정화 조건하에 얻은 결정의 상호 전환에 의하여 얻은 결정형 물질은 결정형 용매 화합물이라고 부르는 결정화에 사용되는 용매를 함유하는 결정을 가지게 된다. 또한, 결정화가 수행되는 특정의 용매계 및 물리적인 실시 상태를 총괄하여 결정화 조건이라고 부르는데, 이는 일반적으로 결정내에서의 서로에 대한 화합물의 화학적 잔기들의 배향 및/또는 결정형 물질 중의 화합물의 특정한 다형체의 우세성 때문에 결정화 조건에 독특한 이화학적 성질을 가지는 결정형 물질을 생성한다.
- <84> 어떤 조성물 내에 존재하는 화합물의 다형체에 따라, 무정형 고체 상태 중에 다양한 양의 화합물은 초기 결정화의 부산물 및/또는 결정형 물질을 함유하는 결정의 분해 생성물로서도 역시 존재할 수 있다. 따라서, 본 명세서에 사용되는 결정형이라는 용어는, 상기 조성물은 무정형 내용물을 함유할 수 있는데, 그 무정형 물질 중의 결정형 물질의 존재는 회절 패턴이 식별되는 조성물에 의하여 기타 방법으로 검출된다.
- <85> 결정형 물질의 무정형 내용물은 그 물질을 분쇄 또는 분급함으로써 증가시킬 수 있는데, 이는 분쇄 전 결정형 물질의 회절선 및 기타의 스펙트럼선을 확대시킴으로써 증명된다. 충분한 분쇄 및/또는 분급은, 분쇄 전의 결정형 물질에 비하여 결정의 XRPD 또는 기타 특정 스펙트럼을 식별할 수 없을 정도로 스펙트럼선을 확대시킬 수 있는데, 이는 상기 결정형 물질을 실질적으로 무정형 또는 준무정형으로 만든다.
- <86> 지속적인 분쇄는 무정형 내용물을 증가시키고, XRPD 패턴이 너무 넓어져서 더 이상 노이즈와 식별될 수 없는 한계까지 XRPD 패턴을 더 확대시킬 것으로 예상된다. XRPD 패턴이 식별될 수 없는 한계까지 확대되면 상기 결정형 물질은 더 이상 결정형 물질이 아니라 대신에 전체적으로 무정형으로 간주될 것이다. 무정형 내용물이 증가된 물질 및 전체적으로 무정형인 물질은 분쇄가 또 다른 형태를 생성한다는 것을 나타내는 피크가 관찰되지 않아야 한다.
- <87> 본 명세서에서 사용되는 "무정형"이라는 용어는 어떤 화합물의 결정형 내용물이 거의 함유되지 않아서 XRPD 또는 기타의 회절법에 의하여 식별되는 패턴을 얻을 수 없는 화합물을 함유하는 조성물을 이른다. 유리질 물질은 진정한 결정 격자가 없고 기술적으로 매우 점성인 비정질과 유사하다. 진정한 고체라기보다 유리는 준고체 무정형 물질로서 기재되는 것이 나올 것이다.
- <88> XRPD, NMR 및 IR 분광학 및 라만 분광학 선을 비롯한 스펙트럼선을 설명하기 위하여 본 명세서에서 사용하는 "확장" 또는 "확장된"이라는 용어는, 바닥선 스펙트럼선의 너비에 관한 상대적인 용어이다. 바닥선 스펙트럼은 종종 용매 조성물과 온도 및 압력 등의 성질을 비롯한 소정의 이화학적 조건의 설정으로부터 직접 얻은 인위적으로 조작되지 않은 특정 화합물의 결정형의 바닥선 스펙트럼이다. 예컨대, 확대된 것은 분쇄된 물질에 비하여

결정형 화합물을 함유하는 분쇄 또는 분급된 물질의 XRPD 스펙트럼의 스펙트럼선을 설명하는 데 사용될 수 있다. 용매화 또는 수화된 물질의 구성 요소인 성분 분자, 이온 또는 원자는 급격하게 회전하지 않는 물질에 있어서, 선확장은 그 화합물의 화학적 잔기의 배향에 있어 무작위성이 증가되었다는 표시이며, 따라서 무정형 내용물의 증가를 표시한다. 상이한 결정화 조건을 통하여 얻은 결정형 물질간의 비교를 행할 경우, 넓은 스펙트럼 선은 비교적 넓은 스펙트럼선을 생성하는 물질이 무정형 물질의 농도가 높다는 것을 나타낸다.

<89> 본 명세서에서 사용되는 "약"이라는 용어는 실측치가 문헌치의 $\pm 5\%$ 이내이라는 것을 말한다.

<90> 본 명세서에서 "분기(分岐)된"이라는 용어는 DSC 흡열 및 발열을 설명하기 위한 용어로서, 식별되는 피크 위치의 흡열 또는 발열의 겹침을 말한다.

<91> **다형체류의 제조 및 특성화**

<92> **A. 화합물 I의 제조**

<93> 화합물 I을 합성하기 위하여 여러 가지 방법을 사용할 수 있다. 화합물 I을 합성하기 위한 대표적인 방법이 실시예 1에 제시되어 있다. 그러나, 전체가 본 명세서에 참고로 포함되어 있는 2005년 3월 15일자 미국 특허 출원 제 11/080,992호에 개시되어 있는 방법을 비롯한 다른 합성 경로도 역시 화합물 I을 합성하는 데 사용될 수 있다는 사실이 주목된다.

<94> **B. 화합물 I의 다형체의 제조**

<95> 일반적으로, 화합물을 침전 및 결정화시키는 방법은 본 명세서에 개시되어 있는 여러 가지 다형체류를 제조하는 데 응용할 수 있다. 이들 일반적 방법은 합성 유기 화학 분야 및 의약 제제 분야에서 통상의 지식을 갖춘 자에게 알려져 있으며 예컨대 문헌 [J. Marck, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanism and Structure" 4th Ed. (New York: Wiley-Interscience, 1992)]에 기재되어 있다.

<96> 일반적으로, 소정의 화합물의 다형체는 화합물의 직접 결정화 또는 화합물의 결정화 후 또 다른 다형체로부터 또는 무정형으로부터의 상호 전환에 의하여 얻을 수 있다. 화합물을 결정화시키는 방법에 따라, 그 결과 얻은 화합물은 무정형 물질 및 그와 반대인 결정형 화합물을 상이한 양으로 함유할 수 있다. 또한, 그 결과 얻은 화합물은 상이한 다형체의 혼합물을 함유할 수 있다.

<97> 고비율의 결정 내용물 (예컨대, 결정 격자 결함이 적고, 비례하여 유리질 물질이 적은 결정을 형성하는)은 일반적으로 느린 용매 증발 및 동력학에 영향을 주는 조건들을 비롯하여, 결정 형성을 촉진하는 보다 느린 조건을 이용할 때 제조된다. 결정화 조건을 적절히 조절하여 필요한 만큼 고품질의 결정 물질을 얻을 수도 있다. 따라서, 예를 들어 초기 설정의 결정화 조건하에서 불량한 결정이 형성된다면, 결정화를 낮추기 위하여 상기 초기 설정의 결정 조건에 비하여 용매 온도를 낮추고 상기 용액 상부의 주변 기압을 증가함으로써 결정화를 늦출 수 있다.

<98> 종종 용매의 빠른 증발에 의하여 영향을 받는 용액으로부터 화합물의 침전은 결정들과 달리 무정형 고체를 형성하는 화합물에 유리한 것으로 알려져 있다. 무정형 상태의 화합물은 용매된 화합물로부터 용매를 신속히 증발시키거나, 또는 분쇄, 분급 또는 아니면 결정 상태인 화합물을 물리적으로 가압 또는 침식시킴으로써 생성할 수 있다.

<99> 실시예 1에 기재되어 있는 방법에 의하여 제조되는 화합물 I은 기타 모든 다형체의 제조시 출발 물질로 사용될 수 있다. 화합물 I의 용해도를 시험하는 방법은 실시예 2에 기재되어 있으며, 여러 가지 용매 중에서의 화합물 I의 용해도는 실시예 2의 표 A에 요약되어 있다. 디메틸 포름아미드 (DMF), 메탄올, 트리플루오로에탄올 (TFE), 물 및 물:용매 혼합물을 제외하면 대부분의 용매에서 용해도가 불량한 것으로 관찰되었다.

<100> 여러 가지 다형체류의 제조 방법은 실시예 3의 부제(副題) A에 기재되어 있다. A형 내지 G형 및 무정형의 특정 제조 방법은 실시예 2의 표 B 및 표 C에 기재되어 있다. A형, A+B형, C형, D형, E형, A+F형, A+E+G형 및 무정형을 형성하는 유용한 방법은 실시예 3 내지 10에 각각 기재되어 있다.

<101> **C. 화합물 I의 다형체**

<102> 다형체 스크린을 실행하여 7종의 다형체 및 1종의 무정형 고체가 확인되었다 (실시예 3).

<103> 화합물 I의 A형, B형, C형, D형, E형, F형, G형 및 무정형이 본 명세서에 기재되어 있다. 가능한 경우, 상이한 각 다형체에 대한 각 실험의 결과를 제시한다. A형, C형, D형 및 E형을 순수한 형태로 제조하였다. B형, F형 및

G형은 A형과의 혼합물로 제조하였다. X선 분말 회절법 (XRPD), 시차 주사 열량계 (DSC), 열중량 분석법 (TGA), 핫스테이지 현미경법, 푸리에 변환 라만 분광법 (FT-IR), 용액상 양성자 핵자기 공명법 (¹H-NMR), 고체상 ¹³C 핵자기 공명법 (¹³C-NMR) 및 흡습/탈습 분석법 (MS/Des)을 비롯한 여러 가지 시험을 수행하여 화합물 I을 물리적으로 특성화하였다. 각 분석 방법에 대한 상세한 시험 조건은 실시예 3의 부제 B에 기재되어 있다. A형 내지 G형 및 무정형의 특성은 실시예 11 내지 18에 기재되어 있다. 화합물 I의 여러 가지 형태의 안정성을 시험하는 방법 및 상호 전환하는 중합 조건에 관한 것은 실시예 19 내지 25에 기재되어 있다.

1. A형

A형은 다형체 스크린 도중에 사용되는 각종 용매 및 결정화 조건 (예컨대, 빠른 또는 느린 증발, 포화 용액의 냉각, 슬러리 및 용매/반용매 조건)에 의하여 제조될 수 있다. 실시예 3의 표 B 및 C는 A형이 제조되는 과정을 요약하고 있다. 예를 들어, A형은 회전관상에서 약 5일 또는 7일간, 아세톤, 아세토니트릴, 디클로로메탄, 1,4-디옥산, 디에틸에테르, 헥산, 메탄올, 이소프로판올, 물, 에틸아세테이트, 테트라하이드로푸란, 톨루엔 및 기타 다른 용매에 용해되어 있는 과량의 화합물 I을 실온 슬러리하여 얻을 수 있다. 고체를 진공 여과하여 수집하고, 후드 내에서 공기 건조시켰다. 또한, 느린 증발 (SE)에 의하여 화합물 I의 메탄올 용액으로부터 A형을 침전시켰다.

A형을 XRPD, TGA, 핫스테이지 현미경법, IR, 라만 분광법, 용액상 ¹H-NMR 및 고체상 ¹³C-NMR로 특성화하였다.

도 1은 A형의 특성적인 XRPD 스펙트럼 (CuK α, λ=1.5418 Å)이다. XRPD 패턴에 의하여 A형이 결정형이라는 것을 확인할 수 있다. °2θ로 표현되는 주요 X선 회절선 및 그의 상대적 강도는 표 1에 요약되어 있다.

표 1. A형의 특성적인 XRPD 피크 (CuK α)

피크 번호	2θ (°)	d-스페이싱	강도	I/I ₀
1	4.80	18.40	91	3
2	11.31	7.82	2382	80
3	11.91	7.83	1416	48
4	12.86	6.88	266	9
5	14.54	6.09	1009	34
6	15.81	5.60	1457	49
7	16.83	5.26	522	18
8	17.59	5.04	299	10
9	18.11	4.89	91	3
10	19.26	4.60	816	27
11	19.52	4.54	642	22
12	20.32	4.37	178	6
13	21.04	4.22	996	34
14	21.80	4.07	174	6
15	22.32	3.98	2969	100
16	23.42	3.80	127	4
17	23.83	3.73	1025	35
18	24.78	3.59	181	6
19	25.28	3.52	684	23
20	25.84	3.45	120	4
21	26.14	3.41	352	12
22	26.63	3.34	477	16
23	27.62	3.23	342	12
24	27.84	3.20	303	10
25	28.14	3.17	274	9
26	29.39	3.04	132	4
27	29.87	2.99	255	9
28	30.27	2.95	183	6

29	31.60	2.83	163	5
30	31.88	2.80	166	6
31	32.44	2.76	106	4
32	33.86	2.65	123	4
33	34.51	2.60	141	5
34	35.87	2.50	305	10
35	36.36	2.47	133	4
36	37.31	2.41	146	5
37	38.64	2.33	129	4
38	39.49	2.28	90	3

- <110> 상기 XRPD 피크 위치의 세트와 그의 서브세트는 A형을 확인하는 데 이용될 수 있다. 1종의 서브세트는 약 11.31, 11.91, 12.86, 14.54, 15.81, 16.83, 17.59, 19.26, 19.52, 21.04, 22.32, 26.63 및 29.87 ° 2θ의 피크를 포함한다. 또 다른 서브세트는 약 11.31, 11.91, 19.26, 21.04 및 22.32 ° 2θ의 피크를 포함한다. 이들 서브세트의 피크들은 솔더 피크가 없거나 피크 스플릿이 0.2 ° 2θ 이상이다. 또 다른 서브세트는 약 11.31, 11.91 및 22.32 ° 2θ를 포함한다.
- <111> 도 2는 A형의 TGA 온도 기록도이다. TGA 분석은 A형이 약 25 내지 165℃로 가열시 무의미한 중량 손실이 있다는 것을 보여 주는데, 이 결과는 A형이 무수 고체였다는 것을 나타낸다.
- <112> 도 3은 A형의 특성적인 DSC 온도 기록도이다. DSC 분석에서 약 195℃에서 한 번의 흡열 현상이 나타났다 (최대 피크). 이 흡열 현상은 핫스테이지 현미경법에 의하여 확인되는데, 이는 약 177℃에서 시작되는 A형의 용융을 나타내었으며, 녹는점은 약 184℃로 평가되었다.
- <113> 도 4 (A-D)는 A형의 특성적인 FT-IR 스펙트럼을 나타낸다. 파장의 역수 (파수로 cm⁻¹)로 표현되는 주요선은 약 3815, 3736, 3675, 3460, 3402, 3141, 3098, 3068, 3049, 2953, 2934, 2854, 2760, 2625, 2536, 2481, 2266, 2176, 1990, 1890, 1699, 1657, 1638, 1626, 1609, 1586, 1553, 1517, 1492, 1478, 1450, 1419, 1409, 1380, 1351, 1327, 1289, 1271, 1236, 1206, 1180, 1158, 1115, 1087, 1064, 1037 1027 971, 960, 951, 926, 902, 886, 870, 831, 820, 806, 780, 760, 740, 728, 701, 685, 668, 637, 608, 594, 567, 558 및 516 cm⁻¹ (가장 가까운 자연수에 반올림한 값)에 위치한다.
- <114> 이들 독특한 IR 흡수선 세트 또는 그의 서브세트는 A형을 확인하는 데 사용될 수 있다. 이들 서브세트 중 하나는 약 3141, 3098, 3068, 3049, 2953, 2934, 2854, 2266, 2225, 1699, 1657, 1609, 1586, 1553, 1517, 1492, 1478, 1450, 1380, 1351, 1327, 1236, 1206, 1115, 1063, 902, 886, 870, 820, 780, 760, 685, 608, 594 및 516 cm⁻¹에서 흡수선을 포함한다. 또 다른 서브세트는 약 3141, 2953, 2934, 2854, 2266, 2225, 1699, 1657, 1450, 1206, 1115, 1063, 886, 760, 685, 594 및 516 cm⁻¹에서 흡수선을 포함한다. 그 외에, 또 다른 서브세트는 3141, 2953, 2934, 2266, 1699, 1657, 1450, 및 1206 cm⁻¹에서 흡수선을 포함한다.
- <115> 도 5 (A-D)는 A형의 특성적인 라만 스펙트럼을 보여준다. 파장의 역수 (단위가 cm⁻¹ 인 파수)로 표현되는 주요 라만선은 약 3100, 3068, 3049, 2977, 2954, 2935, 2875, 2855, 2787, 2263, 2225, 2174, 1698, 1659, 1626, 1607, 1586, 1492, 1478, 1451, 1439, 1409, 1400, 1382, 1351, 1328, 1290, 1281, 1271, 1237, 1223, 1213, 1180, 1155, 1134, 1115, 1084, 1063, 1035, 971, 952, 962, 901, 868, 805, 780, 759, 740, 727, 701, 686, 669, 609, 594, 566, 558, 516, 487, 479, 433, 418, 409, 294, 274, 241, 218, 191 및 138 cm⁻¹ (가장 가까운 자연수에 반올림한 값)에 위치한다. 이들 독특한 라만선의 세트 또는 그의 서브세트는 A형을 확인하는 데 사용될 수 있다. 이들 서브세트 중 1종은 약 2954, 2935, 2225, 1698, 1659 및 1607 cm⁻¹에서 라만선을 포함한다. 또 다른 서브세트는 약 3068, 2954, 2935, 2225, 1698, 1659, 1607, 1586, 1223, 1180, 901, 780, 759, 669, 및 516 cm⁻¹에서 라만선을 포함한다. 그 외에 또 다른 서브세트는 약 3100, 3068, 2225, 1698, 1659, 1607, 1586, 1351, 1237, 1223, 1180, 1155, 1134, 1115, 1063, 952, 962, 901, 868, 805, 780, 759, 669, 609 및 516 cm⁻¹에서 라만선을 포함한다.

<116> 용액상 ¹H NMR 및 고체상 ¹³C NMR로 A형을 더 특성화하였다. 스펙트럼은 각각 도 6 및 도 7에 보고되어 있다. 화학적 지정은 수행되지 않았으나, 이들 스펙트럼은 화합물 I의 기지의 화학 구조와 일치한다.

<117> 상대 습도 스트레싱 연구 (실시에 19)는 XRPD에 의하여 증명되는 바와 같이 29일간 상대 습도 약 58 및 97%하에 보관 후 A형은 형 변화가 일어나지 않았다는 것을 나타내었다. 추가의 상대 습도 스트레싱 연구는 B형 및 무정 형이 A형으로 전환된다는 것을 역시 나타내었다.

<118> 상기 이용 가능한 특성화 자료에 근거하면, 실온 조건에서 A형은 무수 및 안정한 상태이다.

<119> **2. B형**

<120> B형은 A형과의 혼합물 (이하, 이를 "A+B형"이라고 한다)로서 제조하였다. A+B형을 XRPD, TGA, DSC, 핫스테이지 현미경법, TG-IR 및 흡습 및 탈습 분석법에 의하여 특성화하였다.

<121> 도 8에 도시되어 있는 A+B형의 XRPD 패턴에 의하여 A+B형이 결정이라는 것을 확인하였다. 특성적인 회절선은 ° 2θ (CuKα λ=1.5418 Å)로 표현되며, 그의 상대적인 강도는 아래의 표 2에 요약되어 있다.

<122> **표 2. A+B형의 특성적인 XRPD 피크 (CuKα)**

<123>

피크 번호	2θ (°)	d-스페이싱	강도	I/I ₀
1	4.69	18.82	146	10
2	9.53	9.28	71	5
3	11.32	7.81	1121	74
4	11.87	7.45	605	40
5	12.51	7.07	483	32
6	13.29	6.66	91	6
7	14.05	6.30	130	9
8	14.53	6.09	371	25
9	15.83	5.59	1062	70
10	16.92	5.24	646	43
11	17.60	5.03	156	10
12	18.83	4.71	279	18
13	19.19	4.62	907	60
14	19.59	4.53	478	32
15	20.33	4.36	92	6
16	21.10	4.21	646	43
17	21.79	4.08	259	17
18	22.44	3.96	1513	100
19	23.80	3.74	542	36
20	24.46	3.64	160	11
21	25.27	3.52	505	33
22	26.12	3.41	349	23
23	26.74	3.33	520	34
24	27.93	3.19	262	17
25	28.80	3.10	177	12
26	29.41	3.03	182	12
27	30.02	2.97	166	11
28	31.34	2.85	139	9
29	31.96	2.80	194	13
30	33.69	2.66	86	6
31	34.37	2.61	148	10
32	35.90	2.50	126	8

<124> 이들 독특한 XRPD 피크 세트 또는 그의 서브세트는 화합물 I의 A+B형을 확인하는 데 사용될 수 있다. B형의 특성적인 피크의 서브세트는 A+B형의 XRPD 피크로부터 A형의 피크 위치를 감하여 얻었다. B형의 존재를 확인하는

데 사용될 수 있는 이들 서브세트는 약 12.51, 18.83 및 24.46 ° 2θ에 위치하는 피크를 포함한다.

- <125> DSC 분석 (도 12)은 약 100°C에서의 넓은 흡열 후 약 138°C 및 163°C에서의 작은 흡열과 약 193°C에서의 주흡열을 나타내었다. 이들 현상은 A+B형의 느린 탈용매/탈수 및 그 후 탈용매 B형 (163°C) 및 A형 (193°C)의 용융을 시사한다.
- <126> 이들 용융 현상은 핫스테이지 현미경법에 의하여 확인되었는데, 이는 약 179°C에서 용융된 일부의 입자 및 188°C에서 용융되는 잔류 입자를 나타내었다 (현미경 사진은 포함되지 않았다).
- <127> TGA 분석 (도 9)은 A+B형을 25 내지 98°C로 가열시 2.0%의 중량 손실을 나타내고, 98 내지 175°C로 계속 가열시 추가로 0.7%의 중량 손실을 나타내었다.
- <128> TG-IR 분석 (도 10 및 도 11)은 TGA (도 10)에 나타난 중량 손실은 물의 휘발에 기인하는 것이라는 것을 나타내었다. 2.4%의 중량 손실은 약 0.5 내지 1.0 몰의 휘발된 물의 양과 일치하였다. A형은 무수 상태라는 것이 나타났으므로, 이들 결과는 B형이 수화 상태의 고체 형태라는 것을 시사하는 것이다.
- <129> 흡습/탈습 분석 (도 13 및 실시예 23)은 5%의 상대 습도에서 평형시 0.7%의 중량 손실을 나타내었다. 1.2%의 가역적 중량 변화가 흡습/탈습시에 관찰되었다. 흡습 분석 후 잔류하는 물질의 XRPD 분석은 A형과 일치하였다.
- <130> B형은 탈습 조건하에 A형으로 전환될 수도 있다. A+B형에 58% 및 88%의 상대 습도하에서 23일간 스트레스를 가하는 경우, 잔류한 고체는 A형이었다 (실시예 19). A+B형을 2일간 실온 조건에 노출시키는 경우 및 1일간 실온에서 진공 오븐에 방치한 경우 A+B형은 A형으로 전환되었다 (실시예 20). A+B형을 수중에서 슬러리로 만든 다음, 물을 증발 제거할 경우, A+B형은 A형으로 전환되었다 (실시예 21).
- <131> 수집한 특성화 자료에 근거할 때, B형은 결정형 및 수화 상태의 고체이다.

3. C형

- <133> 서냉에 의하여 화합물 I의 IPA 용액으로부터 C형을 제조하였다. XRPD로 C형은 결정형이라는 것을 확인하였다.
- <134> C형의 특성적인 XRPD 스펙트럼 (CuKα, λ=1.5418 Å)은 도 4에 도시되어 있다. ° 2θ로 표현되는 주회절 피크 및 그의 상대적인 강도는 표 3에 요약되어 있다.

표 3. C형의 특성적인 XRPD 피크 (CuKα)

피크 번호	2θ (°)	d-스페이싱	강도	I/I ₀
1	4.39	2013	143	16
2	5.44	1624	885	100
3	6.07	1456	318	36
4	11.63	760	136	15
5	12.87	687	540	61
6	15.72	563	210	24
7	17.12	517	419	47
8	19.18	462	281	32
9	20.13	441	133	15
10	21.43	414	161	18
11	22.61	393	274	28
12	23.66	376	343	39
13	25.42	350	135	15

- <137> 이들 특성적인 XRPD 피크 위치의 세트 또는 그의 서브세트는 C형을 확인하는 데 사용될 수 있다. 약 5.44 및 6.07 ° 2θ에서의 피크들이 C형을 확인하는 데 특히 유용한데, 그 까닭은 이들 피크는 솔더 피크 또는 피크 스플릿이 0.2 ° 2θ 이상을 나타내지 않기 때문이다.

4. D형

- <139> 화합물 I의 수용액에 아세트니트릴 (혼화성 반응매)을 첨가함으로써 D형을 침전시켰다. 이들 침전물을 용액상 ¹H NMR, XRPD, TGA, DSC, TG-IR 및 핫스테이지 현미경법에 의하여 특성화하였다.

<140> 용액상 ¹H NMR 데이터 (스펙트럼은 포함되지 않았음)은 D형의 화학 구조가 화합물 I과 동일한 화학 구조라는 것을 나타내었다.

<141> D형의 특성적인 XRPD 스펙트럼 (CuK α)은 도 15에 도시되어 있다. XRPD 스펙트럼에 의하여 D형이 결정형이라는 것을 확인하였다. ° 2θ로 표현되는 주회절 피크 및 그의 상대적 강도는 표 4에 요약되어 있다.

<142> 표 4. D형의 특성적인 XRPD 피크 (CuK α)

피크 번호	2θ (°)	d-스페이싱	강도	I/I ₀
1	4.06	21.73	110	8
2	12.19	7.25	787	59
3	13.45	6.58	123	9
4	13.61	6.50	120	9
5	14.04	6.30	351	26
6	15.91	5.57	123	9
7	16.71	5.30	1344	100
8	17.75	4.99	516	38
9	18.59	4.77	83	6
10	18.86	4.70	210	16
11	19.45	4.56	124	9
12	19.63	4.52	227	17
13	19.96	4.44	541	40
14	20.46	4.34	75	6
15	21.89	4.06	334	25
16	22.08	4.02	687	51
17	22.88	3.88	190	14
18	23.27	3.82	528	39
19	23.51	3.78	188	14
20	24.33	3.65	433	32
21	24.76	3.59	291	22
22	25.02	3.56	289	22
23	25.49	3.49	217	16
24	26.03	3.42	200	15
25	26.59	3.35	76	6
26	26.89	3.31	86	6
27	27.15	3.28	261	19
28	27.99	3.18	276	21
29	28.23	3.16	167	12
30	29.17	3.06	145	11
31	29.33	3.04	87	6
32	29.76	3.00	201	15
33	31.75	2.82	152	11
34	32.11	2.79	147	11
35	33.02	2.71	67	5
36	33.81	2.65	106	8
37	36.81	2.44	68	5
38	37.10	2.42	67	5
39	38.61	2.33	87	6

<144> 상기 XRPD 피크 위치의 세트 또는 그의 서브세트는 화합물 I의 D형을 확인하는 데 사용될 수 있다. 약 24.33 ° 2θ에 위치한 한 개의 피크 및 약 12.19, 14.04, 16.71, 17.75, 18.86, 19.96, 22.08, 22.88, 23.27, 25.02, 25.49, 26.03 및 27.99 ° 2θ로 구성되는 군으로부터 선택되는 4개의 다른 피크를 포함하는 피크의 서브세트가 D를 확인하는데 특히 유용하다. 약 24.33 ° 2θ에 위치한 1개의 피크와 약 12.19, 16.71, 22.08, 22.88 및

23.27 ° 2θ로 구성되는 군으로부터 선택되는 4개의 다른 피크를 포함하는 피크의 서브세트가 D형을 확인하는데 특히 더 유용하다. 약 12.19, 22.88 및 24.33 ° 2θ에서의 피크를 포함하는 기타 피크의 다른 세트가 D형을 확인하는 데 유용하다.

<145> 무정형이 증기 스트레스를 받았을 때 D형이 형성되었다. TGA 분석 (도 16)은 평형 상태에서 약 8%의 중량 손실을 나타내었고, 그 후 25 내지 85°C로부터 21.9%의 중량 손실을 있다는 것을 나타내었다. 약 30%의 총 중량 손실은 물 약 11몰과 일치한다. 또한, TG-IR 분석 (도 17 및 도 18)으로 20 내지 100°C까지의 중량 손실은 물의 휘발 때문이라는 것을 확인하였다.

<146> D형의 DSC 분석 (도 19)은 88°C에서 분명한 최대 피크와 함께 다중의, 넓은 흡열을 보였으며, 그 후 약 107°C 및 192°C에서 흡열을 보였다. 데이터는 계속 가열시, 고체는 탈용매화/탈수화, 용융 및 가능한 A형으로의 전환을 시사하였다.

<147> 핫스테이지 분석법은 192°C에서 고체의 용융은 D형이 용융점이 192°C인 A형으로 전환된다는 것을 더욱 뒷받침하는 192°C에서의 용융을 나타내었다.

<148> 요약하면, D형의 특성화 데이터는 D가 결정형이고 수화 상태의 고체라는 것을 나타낸다.

<149> **5. E형**

<150> 화합물 I의 H₂O/ACN 용매/반용매를 증발, 침전시켜 E형을 얻었다 (실시예 7). 침전물은 용액상 ¹H NMR, XRPD, TGA, DSC, TG-IR, 핫스테이지 현미경법 및 흡습/탈습 분석법에 의하여 특성화하였다.

<151> 용액상 ¹H NMR 데이터 (스펙트럼은 포함되지 않았다)는 E형이 화합물 I과 같은 화학 구조를 가진다는 것을 나타내었다.

<152> E형의 특성적인 XRPD 스펙트럼 (CuKα, λ=1.5418 Å) 도 20에 제시되어 있다. XRPD 회절 패턴으로 E형이 결정형이라는 것을 확인하였다. ° 2θ로 표현되는 주회절 피크 및 그 상대 강도는 표 5에 요약되었다.

<153> **표 5. E형의 특성적인 XRPD 스펙트럼 (CuKα)**

<154>

피크 번호	2θ (°)	d-스페이싱	강도	I/I0
1	11.90	7.43	292	16
2	12.17	7.27	121	70
3	12.66	6.99	187	10
4	13.10	6.75	727	39
5	13.59	6.51	266	14
6	13.94	6.35	676	37
7	16.78	5.28	306	17
8	17.15	5.17	1026	55
9	17.54	5.05	450	24
10	18.18	4.88	196	11
11	19.02	4.66	274	15
12	20.03	4.43	239	13
13	21.27	4.17	1849	100
14	22.03	4.03	659	36
15	22.61	3.93	744	40
16	23.02	3.86	121	7
17	24.06	3.70	476	26
18	24.70	3.60	270	15
19	25.60	3.48	145	8
20	25.95	3.43	285	15
21	26.31	3.38	219	12
22	26.70	3.34	191	10
23	27.34	3.26	336	18
24	28.08	3.18	274	13

25	28.41	3.14	128	7
26	28.61	3.12	241	13
27	29.00	3.08	242	13
28	29.70	3.01	114	6
29	31.10	2.87	314	17
30	33.76	2.65	118	6
31	34.48	2.60	95	5
32	35.04	2.56	127	7
33	35.58	2.52	122	7
34	37.65	2.39	117	6
35	38.10	2.36	93	5
36	38.42	2.34	93	5

<155> 상기 독특한 XRPD 피크 위치의 세트 또는 그의 서브세트는 E형을 확인하는 데 사용될 수 있다. 이들 피크의 서브세트는 약 11.90, 12.66, 13.10, 13.59, 13.94, 17.15, 17.54, 21.27, 22.03, 22.61, 24.06, 24.70, 26.31, 27.34 및 31.10 ° 2θ로 구성되는 군으로부터 선택되는 5개를 포함한다. E형을 확인하는 데 사용될 수 있는 다른 피크의 서브세트는 약 21.27 및 17.15 ° 2θ에서의 2개의 피크 및 약 11.90, 12.66, 13.10, 13.59, 13.94, 17.54, 22.03, 22.61, 24.06, 24.70, 26.31 및 27.31 ° 2θ로 구성되는 군으로부터 선택되는 3개의 피크를 포함한다. E형을 확인하는데 사용될 수 있는 다른 피크의 서브세트는 약 13.10 13.94 17.15 21.27 26.31 및 27.34 ° 2θ에 위치한 피크를 포함한다.

<156> TGA 분석법 (도 21)은 E형이 25 내지 85°C로 가열시 2.6% 중량 손실이 있다는 것을 나타내었다.

<157> DSC 분석법 (도 22)는 59°C 및 75°C에서 2개의 작은 흡열 (탈수), 107°C, 110°C 및 114°C에서 피크와 함께 분기된 흡열과 그 후 192°C에서 1개의 흡열을 나타내었다.

<158> E형의 핫스테이지 분석법 (현미경 사진은 포함되지 않았다)은 59°C 및 81°C에서 복굴절의 변화를 나타내는데 이는 고체의 탈수와 일치한다. 핫스테이지 현미경법은 약 185°C에서 대략 용융의 종결이 일어난다는 것을 역시 나타내었다.

<159> 흡습/탈습 데이터 (도 23 및 실시예 24)는 탈수화 조건에서 E형이 A형으로 전환되는 것을 나타내었다. 상대 습도 5%의 평형 상태에서 1.3%의 중량 손실이 관찰되었다. 시료는 상대 습도 5 내지 95% 변화로부터 흡습 (sorption)하여 약 5% 정도 중량이 증가하였다. 상대 습도 5%에서는 탈습 (desorption)하여 약 6%의 중량 손실이 관찰되었다. 흡습/탈습 후의 시료에 대한 XRPD 분석법은 A형과 E형의 혼합물을 나타내었다.

<160> 요약하면, 특성화 데이터는 E형이 결정형이고 수화 상태의 고체라는 것을 나타낸다.

<161> **6. F형**

<162> 서냉 결정화 조건하에 화합물 I의 THF:물 (9:1) 용액을 침전시켜 A형과의 혼합물 (A+F형)로 F형을 제조하였다. A+F형의 침전은 XRPD로 특성화하였다. A+F형의 특성적인 XRPD 스펙트럼 (CuK α, λ=1.5418 Å)은 도 24에 도시되어 있다. XRPD 패턴으로 물질이 결정형이라는 것을 확인하였다. ° 2θ로 표현되는 주회절 피크 및 상대적인 강도는 표 6에 요약되어 있다.

<163> **표 6. A+F의 특성적인 XRPD 피크 (CuK α)**

<164>

피크 번호	2θ (°)	d-스페이싱	강도	I/I0
1	11.37	7.78	420	61
2	11.93	7.41	335	49
3	12.39	7.14	298	44
4	12.91	6.85	77	11
5	14.54	6.09	267	39
6	15.86	5.58	351	51
7	16.88	5.25	358	52
8	17.54	5.05	128	19

9	19.39	4.57	289	42
10	20.63	4.30	258	38
11	21.05	4.22	314	46
12	22.34	3.98	683	100
13	23.98	3.71	355	52
14	24.71	3.60	158	23
15	25.29	3.52	150	22
16	26.63	3.42	127	19
17	26.03	3.35	92	13
18	27.80	3.21	113	17
19	30.05	2.97	81	12
20	31.86	2.81	71	11

<165> 상기 독특한 XRPD 피크 위치의 세트 또는 그의 서브세트는 화합물 I의 A+F형을 확인하는데 사용될 수 있다. F형을 확인하는 데 사용될 수 있는 F형만의 특징이 되는 피크의 서브세트는 A+F형의 피크로부터 A형의 XRPD 피크를 감하여 얻었다. 이 서브세트는 약 12.39, 20.63 및 30.05 ° 2θ 에서의 피크를 포함하고 E형의 존재를 확인하는데 사용될 수 있다.

<166> **7. G형**

<167> 화합물 I의 THF:물 (9:1) 용액을 실온에서 슬러리하여 침전시켜 A형 및 E형과의 혼합물 (A+R+G)로 G형을 제조하였다 (실시예 9). 침전물을 XRPD에 의하여 특성화하였으며 결정형이라고 확인하였다. A+E+G형의 특성적인 XRPD 스펙트럼 (CuK α)은 도 25에 도시되어 있다.

<168> ° 2θ로 표현되는 주피크 및 그의 상대적인 강도는 표 7에 요약되어 있다.

<169> **표 7. A+E+G형의 특성적인 XRPD 피크 (CuK α)**

<170>

피크 번호	2θ (°)	d-스페이싱	강도	I/10
1	460	1921	88	16
2	927	953	57	10
3	1137	778	144	26
4	1201	737	96	17
5	1221	724	93	17
6	1264	700	334	60
7	1322	669	293	52
8	1391	636	50	9
9	1423	622	228	41
10	1459	607	69	12
11	1550	571	142	25
12	1587	558	86	15
13	1681	527	426	76
14	17433	511	79	14
15	1771	500	62	11
16	1808	490	137	24
17	1862	476	230	41
18	1920	462	259	46
19	1977	449	128	23
20	2042	435	273	49
21	2099	423	81	14
22	2128	417	139	25
23	2176	408	560	100
24	2233	398	376	67
25	2344	379	419	75

26	2379	374	95	17
27	2436	365	223	40
28	2469	360	93	17
29	2506	355	281	50
30	2539	351	182	33
31	2577	345	70	13
32	2595	343	107	19
33	2633	338	64	11
34	2683	332	107	19
35	2715	328	78	14
36	2754	324	124	22
37	2807	318	93	17
38	2869	311	176	31
39	2913	306	53	9
40	2987	299	130	23
41	3071	291	98	18
42	3275	273	110	20

<171> 상기 독특한 XRPD 피크의 세트 또는 그의 서브세트는 화합물 A+E+G형을 확인하는 데 사용될 수 있다. G형을 확인하는 데 사용될 수 있는 G형만의 특징이 되는 피크의 서브세트는 A+E+G형의 피크로부터 A형 및 E형의 XRPD 피크를 감하여 얻었다. 이 서브세트는 약 13.22, 14.23, 18.62 19.77 24.36 25.06 및 30.71 ° 2θ에 위치한 피크들을 포함한다. G형의 특성적인 피크들의 세트는 G형의 존재를 확인하는 데 사용될 수 있다.

<172> **8. 무정형**

<173> 화합물 I의 수용액을 동결 건조하여 화합물 I의 무정형을 제조할 수 있었다 (실시예 10). 잔사는 XRPD로 특성화하였고 그 결과 얻은 XRPD 스펙트럼은 도 26에 도시되었다. XRPD 스펙트럼은 특정 피크가 존재하지 않는 넓은 할로를 나타내며, 이것으로 상기 물질이 무정형이라는 것을 확인할 수 있다. 상기 물질은 TGA, DSC, 핫스테이지 현미경법 및 흡습 분석법에 의하여 더 특성화하였다.

<174> TGA 분석법 (도 27)은 25 내지 95℃로 가열시 1.8%의 중량 손실을 나타냈고 이는 아마도 잔류 용매의 손실에 따른 것이다.

<175> DSC 분석법 (도 28)은 130℃에서 최대 흡열까지 약간 오목한 바닥선을 나타내며 그 후 194℃에서 흡열을 나타내는데, 이는 A형의 용융의 결과이다. 핫스테이지 현미경법으로 이들 재결정화 및 용융 현상 (현미경사진은 포함되지 않음)을 확인하였다. 온셋 온도 82℃에서 대략의 유리 전이를 관찰하였다 (도 29).

<176> 흡습/탈습 데이터 (도 30 및 실시예 25)는 상대 습도 5%의 평형 조건에서 8%의 중량 손실이 있다는 것을 나타내었다. 이는 아마도 비정형 물질의 결정형 고체로의 재결정화 때문일 것이다. 상대 습도 75% 부터 95%까지 흡습시 4.4%의 중량 증가가 관찰되었다. 상대 습도 95% 부터 5%까지 탈습시 4.7%의 중량 손실이 있었다. 흡습 분석법 후 잔류한 고체 물질은 XRPD에 의하여 확인한 결과 A형이었다 (도 31).

<177> 아세트론 또는 에탄올 증기내에서 무정형에 스트레스를 가한 결과 A형이 형성되었다 (실시예 22). 상대 습도 55% 및 88%에서 무정형에 스트레스를 가한 결과 A형이 형성되었다. 수증기로 무정형에 스트레스를 가한 결과 A형 및 D형의 혼합물이 생성되었다 (실시예 22).

<178> **화합물 I의 용도를 위한 설명**

<179> 또한 본 발명은 A형, B형, C형, D형, E형, F형, G형, 무정형 및 그의 혼합물로 구성되는 군으로부터 선택되는 형태의 화합물 I을 투약하여 피검체내에서 DPP-IV의 활성을 변화, 줄기로는 감소시키는 방법에 관한 것이다.

<180> DPP-IV는 피검체 내에서의 DPP-IV의 활성도를 억제하여 감소시키는 것이 치료적으로 이들 질병 상태를 부르는 데 사용될 수 있을 정도로 상이한 수준의 질병의 병리학 및/또는 병증학에 기여하는 것으로 믿어지고 있다. 본 발명의 화합물 I을 이용하여 치료될 수 있는 여러 가지 질병의 예는 본 명세서에 기재되어 있다. 본 명세서에 개시되어 있는 질병 이외에 추후에 DPP-IV가 여러 가지 경로를 통하여 생물학적으로 중요한 역할을 하는 것으로 확인될 수도 있는 추가 질병은 더 완전히 이해되어야 한다는 것이 주목된다.

- <181> 화합물 I은 당뇨 및 비만과 관련되는 질환 상태를 치료 또는 예방하는 데 사용될 수 있다. DPP-IV는 체내에서 GLP-1 (7~36)의 주요 분해 효소가 된다는 것으로 지적되었다. GLP-1 (7~36)은 체내에서 인슐린 분비 촉진, 글루카곤 분비의 저해, 포만감의 상승 및 위 배출 지연을 포함하는 다수의 작용을 한다. 상기 GLP-1 (7~36)의 작용은 II형 당뇨 및 잠재적인 비만의 예방 및 치료에 있어 유익한 것으로 여겨진다. DPP-IV는 GLP-1 (7~36)을 효과적으로 GLP-1 (9~36)으로 퇴화시키는데, 이것은 GLP-1 (7~36)에 생리학적 길항제 역할을 하는 것으로 추측된다. 따라서, DPP-IV를 체내에서 억제하는 것은 GLP-1 (7~36)의 체내 농도를 증가시키고 길항제인 GLP-1 (9~36)의 생성을 감소시키는데 유용하다고 여겨진다. 그러므로 화합물 I은 당뇨, 더 상세하게는 II형 진성 당뇨병, 당뇨병 이상 지혈증, 내당능 장애 (IGT) 상태, 공복 혈당 장애 (IFG) 상태, 대사 산증, 케톤증, 식욕 조절 및 비만의 예방, 진행의 지연 및/또는 치료에 유용하다고 여겨진다.
- <182> 화합물 I은 면역 억제제 (또는 시토키인 분비 억제제)으로 사용될 수 있다. DPP-IV 발현은 T세포에서 유사 분열 시 또는 항원 자극시 증가한다 (Mattem, T., *et al.*, *Scand. J. Immunol.*, 1991, 33,737). DPP-IV 억제제 및 DPP-IV에 대한 항체는 투약 의존성 방법으로 미토젠 활성화 및 항원 활성화 T 세포의 증식을 억제하는 것으로 보고되고 있다 (Schon, E., *et al.*, *Biol. Chem.*, 1991, 372,305). 사이토킨 생성, IL-2 매개 세포 증식 및 B 세포 보조능 등의 T 림프구의 여러 가지 다른 기능은 DPP-IV에 의존하는 것으로 나타났다 (Schon, E., *et al.*, *Scand. J. Immunol.*, 1989, 29,127). 비록 불안정하지만, 보로프롤린에 기초한 DPP-IV 억제제 (Flentke GR., *et al.*, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1991, 88, 1556)는 항원 유도 림프구 증식 및 쥐의 CD4⁺ 보조 T 세포에서 IL-2 생산을 억제하는 데 효과적이다. 보론산 등의 억제제는 생체 내에서 효과가 있는 것으로 나타났다. 면역성 자극에 의하여 유도된 쥐 유발 항체 생산의 억제에 있어 보론산 등의 억제제들이 생체내 효과가 있는 것으로 나타났다 (Kubota, T. *et al.*, *Clin. Exp. Immunol.*, 1992, 89,192). T 림프구 활성을 조절하는 데 있어 DPP-IV의 역할은 부분적으로 막 포스파타제인 CD45와 세포 표면 연합 때문인 것일 수도 있다. DPP-IV 억제제 또는 비활성 자리 리간드는 CD-DPP-IV 연합을 방해할 수도 있을 것이다. CD45는 T 세포 신호 장치의 통합 성분으로 알려져 있다. DPP-IV는 CD4⁺ T 세포에서 HIV-1 및 HIV-2의 투과 및 감염에 있어 필수적인 것으로 보고되어 왔다 (Wakselman, M., Nguyen, C., Mazaleyrat, J.-P., Callebaut, B., Hovanessian, A. G., Inhibition of HIV-1 infection of CD26+ but not CD26- cells by a potent cyclopeptidic inhibitor if the DPP-IV activity of CD26, Abstract P.44 of the 24th European Peptide Symposium). 그 밖에, DPP-IV는 T 세포 표면에서 아데노신 데아미나제 효소 (ADA)와 연합하는 것으로 나타났다 (Kameoka, J., *et al.*, *Science*, 193,26 466). ADA 결핍은 인간에게 중증 복합 면역 결핍증 (SCID)을 일으킨다. 이들 ADA-CD26 상호 작용은 SCID의 병태 생리학에 단서를 제공한다. DPP-IV의 억제제는 다른 것 중에 장기 이식 거부, 다발성 경화증, 염증성 장질환 및 류머티스증 관절염 등의 자가 면역 질환의 치료 및 AIDS의 치료에 있어 면역 억제제 (또는 사이토킨 방출 억제제)로서 유용하다.
- <183> 화합물 I은 여러 가지 암의 치료에 사용될 수 있다. 폐 내피 세포 DPP-IV는 폐전이 쥐 유방암 세포 및 전립선 세포 내에서 접착 분자로 나타났다 (Johnson, R.C., *et al.*, *J. Cell. Biol.*, 1993, 121, 1423). DPP-IV는 피브로넥틴 및 표면에 다량의 페브로넥틴을 운반하는 전이 암세포들에 결합되는 것으로 알려져왔다. 효능이 있는 DPP-IV 억제제는 예컨대 유방종양 및 폐종양의 전이를 예방하는 약으로서 유용할 수 있다.
- <184> 화합물 I은 건선 및 편평태성 등의 피부 질환을 치료하는데 약품으로서 유용하다. 고농도의 DPP-IV 발현은 건선, 류머티스성 관절염 (RA) 및 편평태성을 가지는 환자의 인간 피부 모세포에서 역시 발견되어 왔다 (Raynaud, F., *et al.*, *J. Cell. Physiol.*, 1992, 151, 378). 따라서, DPP-IV 억제제는 이들 상태를 치료하는 약제로서 유용할 수 있다.
- <185> 화합물 I은 남성 피임약 및 여성 불임 및 월경 불순을 치료하는 약제로서 유용할 수 있다. DPP-IV의 높은 활성은 전립선 비대증 환자의 조직 균질액 및 프로스타토솜 (prostatosomes)에서 발견되어 왔다. 이들은 전립선에서 파생되는, 정자의 앞으로 나아가는 운동성 증강을 위한 세포 기관이다 (Vanhoof, G., *et al.*, *Eur J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1992, 30, 333). 또한 DPP-IV 억제제는 정자 운동을 방해하는 역할을 하여 남성 피임용 약제로서 작용할 수 있다. 반대로, DPP-IV 억제제는 불임, 특히 난소 피막을 두껍게 하고 다중의 난포낭을 형성하는 것을 특징으로 하는 상태의 다낭성 난소 증후군 (PCOS, 슈타인-레벤탈 증후군)으로 인한 여성 불임의 치료에 새로운 것으로 간주된다. 불임과 무월경을 일으킨다.
- <186> 화합물 I은 여러 가지 사이토킨의 절단 (조혈세포를 자극), 성장 인자 및 신경 펩티드를 조절하는데 사용될 수 있다. DPP-IV의 억제제는 외인성으로 첨가되는 사이토킨 또는 다른 성장인자 또는 간질세포의 부재에서 조혈 세포의 성장 및 분화를 자극하는 데 유용한 것으로 발견되었다. 자극된 조혈 세포는 체내 조혈 세포 또는 그의 전

구체 수의 감소를 특징으로 하는 장애의 치료에 유용하다. 그러한 상태는 예컨대 암 치료를 위한 화학 요법 및/또는 방사선 요법의 결과로 면역 반응이 억제된 환자에 있어서 자주 발생한다.

- <187> 화합물 I은 성장 호르몬 결핍으로 인한 저신장 (소인증)의 치료에 있어 유용할 수 있다. 혈장내 DPP-IV는 성장 호르몬 분비 요소로부터 N 말단 Tyr-Ala을 절단시키고 호르몬의 불활성을 유발하는 것으로 나타났다. 따라서, DPP-IV를 억제하는 것은 상기 효과를 조절할 것이며 GH 의존 조직 성장 또는 재성장을 촉진할 것이다.
- <188> 화합물 I은 신경계 장애의 조절 및 정상화에 유용할 수 있다. DPP-IV는 신경펩티드를 절단할 수 있고 신경 활성 펩티드 물질 P, 신경 펩티드 Y 및 CLIP의 활성을 조절할 수 있는 것으로 나타났다 (Mentlein, R., Dahms, P., Grandt, D., Kruger, R., Proteolytic processing of neuropeptide Y and peptide Y and peptide YY by DPP-IV, *Regul. Pept.*, 49, 133, 1993; Wetzell, W., Wagner, T., Vogel, D., Demuth, H. -U., Balschun, D., Effects of the CLIP fragment ACTH 20-24 on the duration of REM sleep episode, *Neuropeptide*, 31, 41, 1997). 따라서, DPP-IV를 억제하는 것은 신경 펩티드에 대한 피해 효과를 줄일 수 있을 것이다.
- <189> 본 발명에 따른 조성물은 단독 또는 다른 활성 약제와 함께 투약될 수 있을 것이다. 이들 추가의 활성 약제는 예컨대 1개 이상의 약학 활성 약제를 포함할 수 있다. 본 발명의 맥락에서 공동 투약은 화합물 I을 1개 이상의 치료 약제와 투약하는 것을 의미하기 위하여 의도되는 것인데, 이 치료 약제는 화합물 I을 함유한다. 이러한 공동 투약은 동일한 시간, 다시 말하자면, 투약 시간의 기간의 겹치는 동안 일어나거나, 또는 연속하는 것, 다시 말하자면 투약 시간의 겹침이 일어나지 않는 것을 말한다. 다른 활성 성분과 조합하여 치료하는 화합물 I의 공동 투약의 실시예는 2006년 9월 13자 미국 특허 출원 제 11/531,671호에 개시되어 있으며 그 명세서 내용 전체가 참고로 명백하게 포함된다.
- <190> 중앙 지표를 위하여, 바람직하지 않고 조절되지 않는 세포 증식을 억제하기 위하여 화합물 I은 다른 약제와 결합되어 투약된다. 다른 항 세포 증식제의 예는 레티노이드산 및 그의 유도체, 2-메톡시에스트라디올, ANGIOSTATIN™ 단백질, ENXISTATIN™ 단백질, 수라민, 스쿠알라민, 데탈로프로티나제-1의 조직 억제제, 데탈로프로티나제-2의 조직 억제제, 플라스미노젠 억제제 활성화제-1, 플라스미노젠 억제제 활성화제-2, 연골 유도 억제제, 파클리탁셀, 황산 프로타민 (클루페인), 황산화 키틴 유도체 (대개 껍질로 제조), 황산화 폴리사카라이드 펩티도글리칸 (sp-pg), 스타우로스포린, 예컨대, 프롤린 유사체 [(1-아제티딘-2-카르복시산 (LACA)], 시스하이드록시프로린, d,1-3,4-디하이드로프로린, 티아프롤린, 베타.-아미노프로피오니트릴 푸마레이트, 4-프로필-5-(-4-피리디닐)-2(3H)-옥사졸론, 메토티렉세이트, 미톡산트론, 헤파린, 인터페론, 2 마크로글로불린-세럼, 킴프-3, 키모스타틴, 베타.-시클로텍스트린 테트라데카실레이트, 데포네마이신을 비롯한 기질 대사 조절제, 푸마길린, 골드소디움티오말레이트, d-페니실린아민 (CDPT), 베타.-1-항콜라게나제-세럼, 알파.2-안티플라스민, 비산트렌, 로벤자리트 디소듐, n-2-카르복시페닐-4-클로로안트론산 디소듐 또는 "CCA", 탈리도미아드, 혈관 억제성 스테로이드, 카르복시아미노이미다졸; BB94 등의 데탈로프로티나제를 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다. 사용될 수 있는 기타의 항 혈관 생성 약제는 항체, 종기로는 이들 bFGF, aFGF, FGF-5, VEGF 이소형 (isoform), VEGF-C, HGF/SF 및 Ang-1/Ang-2의 신혈관 성장 요소에 대한 단일클론항체를 포함한다. 문헌 [Ferrara N. and Alitalo, K. "Clinical application of angiogenic growth factors and their inhibitors" (1999) *Nature Medicine* 5:1359-1364]
- <191> 또 다른 실시 상태에 있어서, 화합물 I을 포함하는 치료 방법이 제시된다. 또 다른 실시 상태에 있어서, 화합물 I의 유효량으로 세포와 접촉하는 것을 포함하는 세포 증식 방법이 제시된다. 또 다른 실시 상태에 있어서, 화합물 I의 유효 치료량을 환자에게 투약하는 것을 포함하는 환자 체내에서 세포 증식을 억제하는 방법이 제시된다.
- <192> 또 다른 실시 상태에 있어서, 화합물 I의 유효 치료량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 당뇨 및 당뇨와 관련된 당뇨병 이상 지혈증, 내당능 장애 (IGT) 상태, 공복 혈당 장애 (IFG) 상태, 대사 산증, 케톤증, 식욕 조절 및 비만 환자를 치료하는 방법이 제시되나 이에 한정되지 않는다.
- <193> 또 다른 실시 상태에 있어서, 화합물 I의 유효 치료량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에 있어 DPP-IV에 의하여 매개되는 것으로 알려져 있는 질병 상태의 치료 방법 또는 DPP-IV 억제제에 의하여 치료되는 것으로 알려져 있는 질병 상태의 치료 방법이 제시된다. 또 다른 실시 상태에 있어서, DPP-IV에 의하여 매개되는 것으로 알려져 있는 질병 상태의 치료 또는 DPP-IV 억제제에 의하여 치료되는 것으로 알려져 있는 질병 상태의 치료에 있어서 용도를 위한 약제를 제조하기 위하여 화합물 I의 용도를 위한 방법이 제공된다.
- <194> 또 다른 실시 상태에 있어서, 질병 상태의 병리학 및/또는 병증학에 기여를 하는 DPP-IV가 활성을 가지는 질병 상태를 치료하는 방법이 제공되는데, 상기 방법은 화합물 I의 유리 염기형이 질병 상태를 위하여 치료적으로 유

효 치료량이 피검체내에 존재하도록 하는 양의 화합물 I을 투약하는 것을 포함한다.

- <195> 본 발명은 일반적으로 환자에게 화합물 I을 1 mg/일 내지 250mg/일, 필요에 따라 2.5 mg/일 내지 200mg/일, 필요에 따라 2.5mg/일 내지 150mg/일, 필요에 따라 5mg/일 내지 100mg/일로 투약하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다 (각 예에서 화합물 I의 유리 염기 형태의 분자량에 근거한다). 사용될 수 있는 특정 투약량은 매일 화합물 I을 2.5 mg, 5 mg, 6.25 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg 및 100 mg을 투약하는 것을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 투약은 일일 용량 또는 일주 용량, 한번에 일일 또는 하루에 다중 용량으로 투약될 수도 있다는 것에 주목된다. 화합물 I은 A형, B형, C형, D형, E형, F형, G형 및 무정형으로부터 구성되는 군으로부터 선택되는 형태로 투약될 수 있다는 것에 주목된다. 그러나, 여기에 제공되는 투약량 및 투약 범위는 항상 화합물 I의 유리 염기의 분자량에 기초한다.
- <196> 화합물 I은 어떠한 투약 경로에 의해서도 투약될 수 있다. 그러나 상세한 실시 상태에 있어서 본 발명의 방법은 화합물 I을 경구에 의하여 실행된다.
- <197> **A형, B형, C형, D형, E형, F형, G형 및 무정형 중 적어도 어느 하나의 화합물 I을 포함하는 약학 조성물이 존재한다.**
- <198> 화합물 I은 A형, B형, C형, D형, E형, F형, G형 및 무정형으로부터 구성되는 군으로부터 선택되는 형태로 적어도 조성물의 일부로 존재하는 여러 가지 약학 조성물에 사용될 수 있다. 상기 약학 조성물은 목적하는 치료 효과를 달성하기 위하여 체내에서 충분히 디펩티딜 펩티다제의 활성을 감소시키기 위하여 충분한 양을 함유하고 있어야 한다. 그러한 약학 조성물은 조성물내에 화합물 I을 0.005 내지 100% (중량/중량), 필요에 따라 0.1 내지 95% 및 필요에 따라 1 내지 95%의 화합물 I을 포함할 수 있다.
- <199> 특정 실시 상태에 있어서, 약학 조성물은 A형, B형, C형, D형, E형, F형, G형, 무정형 및 그의 혼합물로 구성되는 군으로부터 선택되는 형태의 화합물I을 0.1%, 0.25%, 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75%, 80% 85%, 90%, 95% 97% 또는 99% 이상 포함할 수 있다. 또 다른 실시 상태에 있어서, A형, B형, C형, D형, E형, F형, G형 및 무정형으로 구성되는 군으로부터 선택되는 형태의 특정 다형체는 조성물 내에 총 화합물 I의 양이 0.1%, 0.25%, 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75%, 80% 85%, 90%, 95% 97% 또는 99% 이상 포함된다.
- <200> 화합물 I외에 약학 조성물은 화합물의 용도에 해로운 영향이 없는 1종 이상의 추가의 성분을 포함할 수 있다. 예컨대 약학 조성물은 화합물 I외에 통상의 제약 담체인 부형제, 희석제, 윤활제, 습윤제, 붕해제, 활제, 감미제, 가향제, 유화제, 가용화제, pH 완충제, 방향제, 계면 안정제, 현탁제 및 기타 통상의 약학적으로 불활성 약제를 포함할 수 있다. 상세하게는, 약학 조성물은 락토스, 마니톨, 글루코스, 수크로스, 디칼슘 포스페이트, 탄산 마그네슘, 사카린 나트륨, 카르복시메틸셀룰로오스, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 나트륨 크로스카르멜로스, 활석, 녹말, 천연 고무 (예컨대 아카시아젤라틴 고무), 당밀, 폴리비닐피롤리딘, 셀룰로스 및 그의 유사체, 포비돈, 크로스포비돈 아세테이트, 나트륨 시트레이트, 시클로덱스트린 유도체, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에타노아민 나트륨 아세테이트, 트리에탄올아민 올레이트, 콜라겐, 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리안하이드라이드 (polyanhydride), 폴리글리콜산, 폴리오르토에스테르, 폴리락트산 등의 생체친화성 중합체 및 기타 다른 약제를 포함할 수 있다.
- <201> 본 발명에 따른 약학 조성물은 다양한 경로에 의하여 투약에 적용될 수 있다. 예를 들어 본 발명에 따른 약학 조성물은 경구, 비경구, 복강내, 정맥내, 국소, 경피, 설하, 근육내, 직장, 볼점막, 비강내, 리포솜 (liposomally), 흡입, 질, 안구내, 국소 전달 (예컨대 카테테르 또는 스텐트), 피하, 지방내, 관절내 또는 경막 내로, 필요에 따라 서방형으로 투약될 수 있다. 특정한 실시 상태에 있어서, 약학 화합물은 경구, 흡입 또는 피하, 근육내, 정맥 주사 또는 뇌척수액으로 직접 투약될 수 있다.
- <202> 일반적으로, 본 발명의 약학 조성물은 기체, 액체, 반액체, 젤 또는 고체 상태로 제조될 수 있고, 사용될 투약 경로에 따라 적절한 방법으로 제제될 수 있다.
- <203> 본 발명에 따른 조성물은 필요에 따라 정제, 캡슐제, 알약, 분말제, 흡입용 건조 분말, 과립제, 멸균 비경구 용액 또는 현탁제, 경구 용액 또는 현탁제, 유수 에멀전제, 화합물 I의 적절한 양을 함유하는 이식형 또는 마이크로캡셀화 전달 시스템 등의, 그러나 이에 한정되지 않는 지효성 제제 등의 단일 투여 제제 또는 다중 투여 제제로 인간 또는 동물 투약을 위하여 제공된다. 이들 투약 형태를 제조하는 방법은 이 기술 분야에서 잘 알려져 있으며, 이 기술 분야에서 통상의 지식을 가지는자에게 명백하다. 예컨대 문헌 [Reminton's *Pharmaceutical Science*, 19th Ed. (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995)] 참조.

- <204> 여기에서 단일 투여 제제는 인간 또는 동물 피검체에 적절하고 이 기술 분야에서 잘 알려진 물리적으로 구분된 단위를 이룬다. 각 단위 투여량은 제약 담체인 운반체 또는 희석제와 공동으로 목적하는 효과를 충분히 거두기 위하여 화합물 I의 사전 결정량을 함유한다. 단위 투여 제제의 실시예는 앰플, 주사기 및 개별 포장된 정제 또는 캡슐제를 포함한다. 단일 복용 제제는 나누어서, 또는 수개로 투약할 수 있다. 다중 투여 제제는 격리된 단일 투여 제제가 투약될 수 있도록 단일 용기에 포장된 동일한 단위 투여 제제들의 복수이다. 다중 투여 제제의 실시예는 바이알, 정제 또는 캡슐의 병 또는 파인트 또는 깡론의 병을 포함한다. 따라서, 다중 투여 제제는 포장시 격리되지 않은 단일 투여의 복수로서 간주할 수 있다.
- <205> 일반적으로, 본 발명에 따른 약학 조성물내의 화합물 I의 총량은 목적하는 치료 효과를 거두기 위하여 충분하여야 한다. 이 양은 시간 간격에 따라 매일 단일 투여, 매일 다중 투여 또는 지속성 방출 제제로서 전달될 수 있다. 화합물 I은 A형, B형, C형, D형, E형, G형, 무정형 및 그의 혼합물로 구성되는 군으로부터 선택되는 형태로 투약된다는 것이 주목된다. 화합물 I은 1 내지 250 mg/일, 필요에 따라 2.5 내지 200 mg/일, 필요에 따라 2.5 내지 150 mg/일, 필요에 따라 5 내지 100 mg/일의 화합물 I을 매일 투약할 때 유리하다 (각 예는 화합물 I의 유리 염기 형태의 분자량에 기초한다). 화합물 I은 매일 한번 투약하는 것이 바람직하다. 그러므로, 본 발명의 약학 조성물은 1 내지 250 mg/일, 필요에 따라 2.5 내지 200 mg/일, 필요에 따라 2.5 내지 150 mg/일, 필요에 따라 5 내지 100 mg/일의 화합물 I을 포함하는 단일 투여 제제의 형태일 수 있다. 특정한 실시 상태에 있어서, 약학 조성물은 화합물 I을 2.5 mg, 5 mg, 6.25 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg 50 mg, 75 mg 및 100 mg을 포함한다.
- <206> **A. 경구 투여를 위한 제제**
- <207> 경구의 약학 투여 제제는 적어도 화합물 I 일부가 A형, B형, C형, D형, E형, F형, G형 및 무정형으로 구성되는 군으로부터 1종 이상 선택되는 형태로 조성물 내에 존재하는 고체, 젤 또는 액체일 수 있다.
- <208> 한 가지 실시 상태에 있어서, 화합물 I은 고체 투여 제제로 제공된다. 고체 투여 제제의 실시예는 알약, 정제, 트로키제 (troches), 캡슐제, 과립제 및 벌크 분말을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 경구 정제의 더 상세한 실시예는 장용 피복, 설장 피복 및 필름 피복의 압착된, 씹을 수 있는 로젠지제, 트로키제 및 정제를 포함한다.
- <209> 상기 정제, 알약, 캡슐제 트로키제 등은 필요에 따라 다음의 결합제, 희석제, 붕해제, 윤활제, 활제, 착색제, 감미제, 가향제 및 습윤제 성분 또는 비슷한 속성의 화합물을 1종 이상 포함한다
- <210> 사용될 수 있는 결합제의 예는 미세결정 셀룰로오스, 트래거캔스 고무, 글루코스 용액, 아카시아 점액제, 젤라틴 용액, 수크로스 및 녹말 페이스트를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- <211> 사용될 수 있는 희석제의 예는 락토스, 수크로스, 녹말, 고령토, 식염, 알긴산, 옥수수 전분, 감자 전분, 벤토나이트, 메틸셀룰로오스, 한천 및 카르복시메틸셀룰로오스를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- <212> 사용될 수 있는 윤활제는 활석, 마그네슘 또는 칼슘 스테아레이트, 리코포듐 및 스테아르산을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- <213> 사용될 수 있는 활제는 콜로이드성 이산화실리콘을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- <214> 사용될 수 있는 착색제는 승인된 공인 수용성 FD 및 C 염료, 그의 혼합물 및 알루미늄 수화물에 현탁된 수용성 FD 및 C 염료를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- <215> 사용될 수 있는 감미제는 수크로스, 락토스, 마니톨, 및 시클라메이트 및 사카린 나트륨 및 분무 건조된 향 등의 인공 감미제를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- <216> 사용될 수 있는 가향제는 열매 등의 식물로부터 추출된 천연향 및 페퍼민트 및 메틸 살리실레이트 등의, 그러나 이에 한정되지 않는 즐거운 감각을 불러 일으키는 화합물의 합성 혼합물을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- <217> 사용될 수 있는 습윤제는 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올레이트, 디에틸 글리콜 모노라우레이트 및 폴리옥시이틸렌 라우릴 에테르를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- <218> 사용될 수 있는 항구토 피복제는 지방산, 지방, 왁스, 셀락, 암모니아성 셀락 및 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- <219> 사용될 수 있는 필름 피복제는 하이드록시에틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 폴리에틸렌 글리콜 4000 및 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- <220> 투약 형태가 알약, 정제, 구강정제 또는 기타인 경우 화합물 I은 필요에 따라 위의 산 환경으로부터 보호될 수

있도록 조성물내에 제공된다. 예컨대 상기 조성물은 장용 피복으로 제제되어 위에서 통합성을 유지하고 장에서 활성 화합물을 방출한다. 상기 조성물은 제산제 또는 다른 그와 같은 성분과 혼합되어 제제될 수도 있다.

- <221> 투약 형태가 캡슐제인 경우 필요에 따라 지방유 등의 액체 담체를 추가로 포함할 수 있다. 그 외에, 투약 단위 형은 필요에 따라 투약 단위의 물리적 형태를 다른 개질 시키는 여러 가지 다른 물질, 예컨대 설탕 피복 및 장용 약제를 더 포함할 수 있다.
- <222> 화합물 I은 엘릭서, 에멀전, 서스펜션, 마이크로서스펜션, 시럽, 웨이퍼제 (wafers), 스프링클제 (sprinkle), 츄잉검 또는 기타의 성분으로서 역시 투약될 수 있다. 시럽은 필요에 따라 활성 화합물 이외에 감미제로서 수크로스 및 보존제, 염료, 착색제 및 가향제를 포함할 수 있다.
- <223> 별법으로, 용액 또는 반응액 경구 제제는 활성 성분 또는 염을 식물성 유지, 글리콜, 트리글리세리드, 프로필렌 글리콜 에스테르 (예컨대 탄산 프로필렌) 및 기타 그러한 담체에 녹이거나 분산시키고, 이들 용액 또는 서스펜션을 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐 껍질에 싸서 제조될 수 있다. 기타 유용한 제제는 미국 특허 제 Re 28,819 및 4,358,603에 기재되어 있다.
- <224> 화합물 I을 투약하는데 사용될 수 있는 경구용 제제의 실시예는 2006년 9월 13일자 미국 특허 출원 제 11/531,671호의 명세서 기재 내용은 참조로서 전체적으로 포함된다.
- <225> 예시의 정제형 제제는 아래에 제공된다. 실시예는 발명을 설명하려는 것이지 제한하려는 것이 아님을 주목해야 한다. 또한 화합물 I은 A형, B형, C형, D형, E형, F형, G형 및 무정형으로 구성되는 군으로부터 1종 이상의 화합물 I이 제제에 포함된다는 사실을 주목해야 한다. 또한 여기에 제공된 제제는 이 기술 분야에서 알려진 바와 같이 다양해질 수 있다는 것도 주목해야 한다.

정제 당 화합물 I의 12.5 mg (유리 염기 형태의 중량)

- <227> 핵심 정제 제제
- <228> (1) 화합물 I 17.0 mg
- <229> (2) 락토스 모노하이드레이트, NF, Ph, Eur 224.6 mg
- <230> (FOREMOST 316 FAST FLO)
- <231> (3) 미소결정 셀룰로오스, NF, Ph, Eur 120.1 mg
- <232> (A VICEL PH 102)
- <233> (4) 크로스카르멜로스 나트륨, NF, Ph, Eur 32.0 mg
- <234> (AC-DO-SOL)
- <235> (5) 콜로이드성 이산화실리콘 NF, Ph, Eur 3.2 mg
- <236> (CAB-O-SIL M-5P)
- <237> 총합 (정제당) 400.0 mg
- <238> 필름 도포 (총합 12.0 mg)
- <239> (1) 오파드리 (opadry) II 85F18422, 흰색 - 부분 1 (COROLCON)
- <240> (2) 오파드리 (opadry) II 85F18422, 흰색 - 부분 2 (COROLCON)
- <241> (3) 오파드리 (opadry) II 85F18422, 흰색 - 부분 3 (COROLCON)

정제 당 화합물 I의 25 mg (유리 염기 형태의 중량)

- <243> 핵심 정제 제제
- <244> (1) 화합물 I 34.0 mg
- <245> (2) 락토스 모노하이드레이트, NF, Ph, Eur 207.6 mg
- <246> (FOREMOST 316 FAST FLO)

<247>	(3) 미소결정 셀룰로오스, NF, Ph, Eur	120.1 mg
<248>	(A VICEL PH 102)	
<249>	(4) 크로스카르멜로스 나트륨, NF, Ph, Eur	32.0 mg
<250>	(AC-DO-SOL)	
<251>	(5) 콜로이드성 이산화실리콘 NF, Ph, Eur	3.2 mg
<252>	(CAB-O-SIL M-5P)	
<253>	총합 (정제당)	400.0 mg
<254>	필름 도포 (총합 12.0 mg)	
<255>	(1) 오파드리 (opadry) II 85F18422, 흰색 - 부분 1 (COROLCON)	
<256>	(2) 오파드리 (opadry) II 85F18422, 흰색 - 부분 2 (COROLCON)	
<257>	(3) 오파드리 (opadry) II 85F18422, 흰색 - 부분 3 (COROLCON)	

정제 당 화합물 I의 50 mg (유리 염기 형태의 중량)

<258>	핵심 정제 제제	
<259>		
<260>	(1) 화합물 I	68.0 mg
<261>	(2) 락토스 모노하이드레이트, NF, Ph, Eur	173.6 mg
<262>	(FOREMOST 316 FAST FLO)	
<263>	(3) 미소결정 셀룰로오스, NF, Ph, Eur	120.1 mg
<264>	(A VICEL PH 102)	
<265>	(4) 크로스카르멜로스 나트륨, NF, Ph, Eur	32.0 mg
<266>	(AC-DO-SOL)	
<267>	(5) 콜로이드성 이산화실리콘 NF, Ph, Eur	3.2 mg
<268>	(CAB-O-SIL M-5P)	
<269>	총합 (정제당)	400.0 mg
<270>	필름 도포 (총합 12.0 mg)	
<271>	(1) 오파드리 (opadry) II 85F18422, 흰색 - 부분 1 (COROLCON)	
<272>	(2) 오파드리 (opadry) II 85F18422, 흰색 - 부분 2 (COROLCON)	
<273>	(3) 오파드리 (opadry) II 85F18422, 흰색 - 부분 3 (COROLCON)	

B. 주사가능 물질, 용액 및 에멀전

- <275> A형, B형, C형, D형, E형, F형, G형 및 무정형으로 구성되는 군으로부터 선택되는 1종 또는 그의 혼합물에 존재하는 화합물은 I비경구 투약을 위하여 제제될 수 있다. 비경구 투약은 일반적으로 피하 주사, 근육내 주사 또는 정맥내 주사에 의하여 투약되는 것을 특징으로 한다. 서방성 또는 지효성 시스템의 피하 주입은 투약의 일정 수준을 달성하도록 하는 것도 역시 여기에 고려되어 있다 (미국 특허 제3,710,795호 참조). 이들 비경구 조성물에서 포함되어 있는 활성 화합물의 백분율은 투약되는 경로 및 치료되어야 할 질병의 징후에 크게 의존한다.
- <276> 주사 가능 물질은 기존의 형태로 제조될 수 있다. 이들 제제는 멸균 용액, 현탁액, 마이크로현탁액, 고체 형태, 예컨대 주입 가능한 에멀전 및 사용 전 담체와 혼화성 주사용 정제를 포함하는 감압 동결 건조 또는 기타의 분말을 포함할 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다. 일반적으로, 생성된 제제는 용액제, 마이크로서현탁제, 현탁제 및 에멀전제이다. 담체는 액체에 현탁될 수 있는 수성, 비수성 또는 고체 매체이다.
- <277> 본 발명에 따른 주사 가능 물질과 결합되어 사용될 수 있는 담체의 예는 물, 식염수, 텍스트로스, 글리세롤 또

는 에탄올을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다. 또한, 상기 주사 가능한 조성물은 필요에 따라 습윤 또는 유화제, pH 완충제, 안정제, 용해도 증가제 및 기타 그러한 약품, 예컨대 아세트산 나트륨, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 올레이트 및 시클로덱스트린 등의 무독성 보조 물질을 소량 포함할 수 있다.

- <278> 정맥내 투약시, 적절한 담체의 예는 생리적 식염수 또는 포스페이트 완충 식염수 (PBS) 및 글루코스, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리프로필렌 글리콜 및 그의 혼합물 같은 비후제와 가용화제를 함유하는 용액을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다.
- <279> 필요에 따라 비경구 제조에 사용될 수 있는 약학적으로 허용 가능한 담체의 예는 수성 매체, 비수성 매체, 항균제, 등장성 약제, 완충제, 항산화제, 국소 마취제, 현탁제 및 분산제, 금속 이온 봉쇄제 또는 킬레이트제 및 기타 약학적으로 허용 가능한 물질을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다.
- <280> 필요에 따라 사용될 수 있는 수성 매체의 예는 염화 나트륨 주사제, 링거 주사제, 등장성 텍스트로스, 멸균 물 주사제, 텍스트로스 및 락테이트 링거 주사제를 포함한다.
- <281> 필요에 따라 사용될 수 있는 비수성 비경구 매체의 예는 식물 출처의 고정유, 면실유, 참기름 및 낙화생유를 포함한다.
- <282> 항생균 또는 항진균 농도의 항균제가 비경구 제조에 첨가될 수 있는데, 특히 제조되는 것이 다중 투여 용기에 포장되고 따라서 보관 및 여러번에 걸쳐 분량씩 제거되도록 설계된 경우에 첨가된다. 항균제의 예는 페놀 또는 크레졸, 수은제, 벤질 알콜, 클로로부탄올, 메틸 및 프로필 p-하이드록시벤조산 에스테르, 티메로살, 벤잘코늄 클로라이드 및 벤제토늄 클로라이드를 포함한다.
- <283> 사용될 수 있는 등장제의 예는 염화 나트륨 및 텍스트로스를 포함한다. 사용될 수 있는 완충제의 예는 포스페이트와 시트레이트가 포함된다. 사용될 수 있는 현탁제와 분산제의 예는 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 및 폴리비닐피롤리돈이 포함된다. 사용될 수 있는 유화제의 예는 폴리소르베이트 80 (TWEEN 80)를 포함한다. 금속 이온의 격리제 또는 킬레이트제는 EDTA를 포함한다.
- <284> 또한 제약 담체는 필요에 따라 수산화성 매체를 위하여 에틸 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜을 포함할 수 있고, pH 조절을 위하여 수산화나트륨, 염산 및 시트르산 또는 락트산을 포함할 수 있다.
- <285> 비경구 제제에 있어 화합물 I의 농도는 목적하는 약리 효과를 거두기에 충분한 약학적으로 효과적인 양을 주사하도록 조절되어야 한다. 사용될 화합물 I의 정확한 농도 및/또는 투여량은 이 기술 분야에서 잘 알려진 바와 같이 환자 또는 동물의 나이, 체중, 상태에 달려있다.
- <286> 단위 투약 비경구 조제는 앰플, 바이알 또는 바늘이 있는 주사기에 포장되어 질 수 있다. 비경구 투약을 위한 모든 조제는 이 기술 분야에서 잘 알려져 있고 실시되고 있듯이 멸균되어야 한다.
- <287> 주사 가능 물질은 국소 또는 전신 투약으로 설계될 수 있다. 전형적으로 치료적으로 효과적인 투약은 적어도 화합물 I이 치료되는 조직에 0.1% w/w 내지 최대 90% w/w 또는 그 이상, 종기로는 1% w/w의 농도를 함유하도록 제제된다. 화합물 I은 한번 주사되거나 또는 시간 간격에 따라 작은 양으로 나누어서 투약할 수도 있다. 정확한 복용량 및 치료 기간은 조성물이 비경구적으로 투약되는 부위, 담체 및 잘 알려진 시험 프로토콜을 이용하여 실험적으로, 또는 체내 또는 체외 시험 자료로부터 외삽에 의하여 결정될 수 있는 기타 변수의 함수가 될 것이라는 것을 이해하여야 한다. 농도 및 복용값은 시험하는 개인의 나이에 따라 역시 다양해진다는 것에 주목된다. 특정한 피검체에 있어서, 특정한 복용 섭생은 시간이 흐르면 개인적 요구 및 투약하거나 제제의 투약을 관리하는 사람의 직업적 판단에 따라 시간이 조절되어야 한다는 것도 더 이해하여야 한다. 그러므로, 앞서 기재한 농도 범위는 예시적인 것으로 의도되었으며 청구된 제제의 범위 또는 실시를 제한하는 의도는 아니다.
- <288> 화합물 I은 필요에 따라 마이크로화 또는 기타 적절한 형태로 현탁되거나 더 용해 가능한 활성 물질을 생산하기 위하여 또는 전구체를 생산하기 위하여 유도체화 될 수 있다. 생성된 혼합물의 형태는 의도된 투약 모드 및 선택된 담체 또는 매체에서 화합물의 용해도를 포함하는 여러 요소에 달려 있다. 효과적인 농도는 질병 상태의 증상을 개선하는데 충분하고 실험적으로 결정된다.
- <289> **C. 분말**
- <290> A형, B형, C형, D형, E형, F형, G형 및 무정형으로 구성되는 군으로부터 선택되는 형태 또는 그 혼합 형태의 화합물 I은 분말로 제조될 수 있는데, 용액, 에멀전 및 다른 혼합물로서 투약을 위하여 재구성될 수 있다. 분말은 또한 고체 또는 젤로서 제제될 수 있다.

<291> 화합물 I의 분말은 분쇄, 분무 건조, 동결 건조 및 이 기술 분야에서 잘 알려진 다른 기술에 의하여 제조될 수 있다. 멸균, 동결 건조된 분말은 화합물 I을 텍스트로스 또는 기타 적절한 부형제를 함유하는 나트륨 포스페이트 완충 용액에 녹여서 제조할 수 있다. 이 기술 분야에서 통상의 지식을 가지는 자에게 잘 알려진 용액을 멸균 여과한 후 표준 조건에서 동결 건조하면 목적하는 제제를 얻을 수 있다. 간단하게 말하면, 동결 건조된 분말은 필요에 따라 텍스트로스, 소르비톨, 프록토스, 옥수수 시럽, 자일리톨, 글리세린, 글루코스 수크로스 또는 기타 적절한 약제를 약 1 내지 20%, 종기로는 5 내지 15%로 적절한 시트레이트, 나트륨 또는 칼륨 포스페이트 또는 기타 이 기술 분야에서 통상의 지식을 가지는 자에게 잘 알려진 완충제에 전형적으로 중성 pH로 녹여서 제조할 수 있다. 그 후 화합물 I을 생성된 혼합물에 첨가하는데 종기로는 실온 이상, 더 좋기로는 30 내지 35°C에서 첨가하고 녹을 때까지 교반한다. 생성된 혼합물이 목적하는 농도가 되도록 완충제를 더 첨가한다. 생성된 혼합물은 멸균 여과 또는 미립자를 제거하고 멸균을 유지하기 위하여 처리하고 동결 건조를 위하여 바이알에 분배한다. 각 바이알은 화합물 I의 단일 복용량 또는 다중 복용량을 포함할 수 있다.

<292> **D. 국소 투약**

<293> A형, B형, C형, D형, E형, F형, G형 및 무정형으로 구성되는 군으로부터 선택되는 형태로 존재하는 화합물 I은 국소 혼합물로 투약될 수 있다. 국소 혼합물은 국소 또는 전신 투약에 사용될 수 있다. 생성된 혼합물은 용액, 현탁액, 마이크로현탁액, 에멀전 또는 기타일 수 있으며, 크림제, 젤제, 연고제, 에멀전제, 용액제, 엘릭서제, 로션제, 서스펜션제, 팅크제, 고약, 거품제, 분무제, 세척제, 스프레이제, 좌제, 붕대, 피부 패치 또는 기타 국제 투약에 적절한 제제로 제제될 수 있다.

<294> 화합물 I은 기도에 국소 적용을 위하여 제제될 수 있다. 이들 제제는 네블라이저 요법을 위한 분무제, 용액제, 에멀전제, 현탁제, 마이크로현탁제의 형태가 되거나 또는 흡입법만을 위한 초미립자 분말 또는 락토스와 같은 불활성 담체와 혼합되는 형태가 될 수 있다. 이러한 케이스에서, 상기 제제의 입자는 전형적으로 지름이 50 마이크론 미만이고, 종기로는 10 마이크론 미만이다. 흡입제 등의 국소 연고용 분무제의 실시예는 미국 특허 제 4,044,126호, 제4,414,209호 및 제4364923호에 개시되어 있는데 특히 천식 등의 염증성 질환의 치료에 유용한 스테로이드의 전달을 위한 분무제를 개시하고 있다.

<295> 화합물 I은 또한 피부 및 눈 등의 점막에 국소 도포하기 위한 국소 도포를 위하여 젤제, 크림제 및 로션제로 제제될 수 있고, 눈에 도포 또는 수조내 또는 척수내 도포를 위하여 제제될 수 있다. 국소 투약은 경피 전달 및 또한 눈 또는 점막에 투약하는 것 또는 흡입 요법을 위하여 고려되었다. 화합물 I 단독 또는 기타 약학적으로 허용 가능한 부형제와의 혼합물의 비강 용액 또는 현탁액 역시 투약될 수 있다.

<296> **E. 다른 투약 경로를 위한 제제**

<297> 치료할 질병의 상태의 따라, A형, B형, C형, D형, E형, F형, G형 및 무정형으로 구성되는 군으로부터 선택되는 형태의 1종 또는 혼합물로 존재하는 화합물 I은 국소 도포, 경피 패치 및 직장 투약 등의 다른 투약 경로를 위하여 제제될 수 있다. 예컨대, 직장 투약을 위한 약학 복용 형태는 전신 효과를 위한 직장 좌제, 캡슐제 및 정제이다. 여기에서 사용되는 직장 좌제라는 용어는 체온에서 용융 또는 연화되어 약리학적 또는 치료적으로 활성 성분을 방출하는 직장 삽입을 위한 고체를 의미한다.

<298> 직장 좌제에서 활용되는 약학적으로 허용되는 물질은 염기 또는 매체 및 용융점을 상승시키는 약제이다. 염기의 예는 코코아 버터 (테오브로마 오일), 글리세린-젤라틴, 카보왁스, (폴리옥시에틸렌 글리콜) 및 지방산의 모노-, 디- 및 트리글리세리드의 적절한 혼합물이 포함된다. 여러 가지의 염기의 조합이 사용될 수 있다. 좌제의 용융점을 상승시키는 약제는 경랍 및 왁스가 포함된다. 직장 좌제는 압축법 또는 성형에 의하여 제조될 수 있다. 직장 좌제의 전형적 중량은 2 내지 3 gm이다. 직장 투여용 정제 및 캡슐제는 동일한 약학적으로 허용 가능한 물질을 사용하여 제조될 수 있고 경구 투약을 위한 제제에 대해서 동일한 방법에 의하여 제조될 수 있다.

<299> **화합물 I 다형체를 포함하는 키트 및 기타 제조품**

<300> 또한 본 발명은 디펩티딜 펩티다제와 관련된 질환 치료용 키트 및 기타의 제조품에 관한 것이다. 디펩티딜 펩티다제가 질환 상태의 병리학 및/또는 병증학에 기여하는 활성을 가지는 모든 상태를 포함하도록 의도되었다는 것이 주목된다.

<301> 한가지 상태에 있어서, A형, B형, C형, D형, E형, F형, G형 및 무정형으로 구성되는 군으로부터 선택되는 형태로 존재하는 화합물 I을 0.1%, 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 99% 이상 포함하는 약학 조성물을 포함하는 키트 및 키트의 사용 설명서가 제공된다. 필요에 따라, 화합물 I을 0.1%, 1%, 5%, 10%,

25%, 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 99% 이상 포함한다. 상기 설명서는 조성물이 투약되는 질병 상태, 보관 정보, 복용 정보 및/또는 조성물을 투약하는 방법에 관한 설명이 포함될 수 있다. 상기 키트는 또한 포장 재료를 포함할 수 있다. 포장 재료는 조성물을 담기 위한 용기를 포함할 수 있다. 상기 키트는 임의로 조성물 투약용 주사기 등의 추가 구성 요소를 포함할 수 있다. 상기 키트는 단일 다중 투여 형태를 포함할 수 있다.

<302> 또 다른 실시 상태에 있어서, A형, B형, C형, D형, E형, F형, G형 및 무정형으로 구성되는 균으로부터 선택되는 형태로 조성물에 존재하는 화합물 I을 0.1%, 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 99% 이상 포함하는 약학 조성물을 포함하는 제조품 및 포장 물질이 제공된다. 임의로, 상기 조성물은 적어도 화합물 I을 0.1%, 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 99% 이상 포함한다. 용기는 임의로 조성물이 투약되는 질환의 상태를 가리키는 라벨, 보관 정보, 복용 정보 및/또는 조성물을 투약하는 방법에 관한 설명을 포함할 수 있다. 상기 키트는 필요에 따라 조성물의 투약을 위한 주사기 등의 추가 구성 요소를 역시 포함할 수 있다. 상기 키트는 조성물을 단일 또는 다중 투약 형태로 포함할 수 있다.

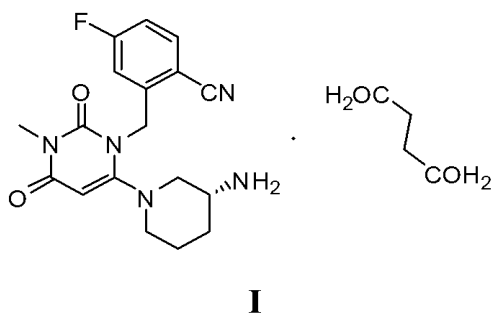
<303> 본 발명에 따른 키트 및 제조품에 사용되는 포장 재료는 분할된 병 또는 분할된 호일 팩킷 등의 복수의 분할된 용기를 형성할 수 있다는 것이 주목된다. 상기 용기는 약학적으로 허용가능한 재료로 만들어진, 이 기술 분야에 잘 알려진 기존의 형상 또는 형태일 수 있는데, 예컨대 종이 또는 마분지 상자, 유리 또는 플라스틱 병 또는 항아리, 재밀봉 가능한 백 (예컨대 다른 용기에 넣기 투입하기 위하여 정제를 "보유"하는 것), 또는 치료 일정에 따라 팩 밖으로 압축하기 위한 개별 투여량을 가지는 블리스터 팩일 수 있다. 사용될 수 있는 용기는 정확한 투약 형태에 달려 있는데, 예컨대 기존의 마분지 박스는 일반적으로 액체 현탁액을 보관하는데 사용되지 않는다. 단일 복용 형태를 판매하기 위하여 1종 이상의 용기를 단일 포장으로 함께 사용하는 것이 적합하다. 예를 들어 정제는 박스안에 순서대로 포함되는 병에 포함될 수 있다. 전형적으로 상기 키트는 개별 성분의 투약에 관한 지시 사항을 포함한다. 상기 키트 형태는 개별 성분이 좋기로는 상이한 투약 형태 (예컨대 경구, 국부, 경피 및 비경구)로 투약되고 상이한 투약 간격으로 투약되는 경우 또는 처방의가 조합된 개별 성분의 적정을 목적하는 때에 특히 유리하다.

<304> 본 발명에 따른 키트의 특정한 실시예는 소위 블리스터 팩이다. 블리스터 팩은 포장 산업 분야에서 잘 알려져 있으며 약학 단위 복용 형태 (정제, 캡슐제 등)를 포장하는데 널리 사용되고 있다. 블리스터 팩은 일반적으로 좋기로는 투명한 플라스틱 물질의 호일로 피복된 비교적 딱딱한 재료의 시트로 구성된다. 포장 과정 중에 플라스틱 호일내에 리세스 (recesses)가 형성된다. 상기 리세스는 개별 정제포장되는 정제 또는 캡슐제의 크기 및 형태를 갖거나 포장되는 다중의 정제 및/또는 캡슐제를 수용할 수 있는 크기 및 형태를 가진다. 다음으로, 상기 정제 또는 캡슐제가 리세스에 알맞게 투입하고 비교적 딱딱한 물질의 시트는 리세스가 형성되는 방향으로부터 반대 방향의 호일의 편에 있는 플라스틱 호일에 대고 밀봉한다. 그 결과 상기 정제 또는 캡슐제는 플라스틱 호일과 시트 사이의 리세스 내에 목적하는 대로 개별 포장되거나 또는 집합적으로 포장된다. 시트의 강도는 리세스에 손으로 압력을 가하여 블리스터 팩에서 정제 또는 캡슐제를 제거할 수 있을 정도로 하여 시트의 리세스 위치에 개구부가 형성될 정도가 좋다. 다음으로 상기 정제 또는 캡슐제는 상기 개구부를 통하여 제거된다.

<305> 키트의 또 다른 특정 실시 상태는 의도된 용도의 순서에 맞게 한번에 1일 복용량을 한번에 비우도록 설계된 디스펜서 (dispenser)이다. 상기 디스펜서는 기억 보조 장치를 구비하여, 투여 계획을 보다 용이하게 이행하도록 하는 것이 좋다. 그러한 기억 보조 장치의 예로는 비워진 일일 복용량을 횡수를 나타내는 기계적 계수기가 있다. 그러한 기억 보조 장치의 또 다른 예는 액정 판독과 커플링 되는 전지로 작동하는 마이크로-칩 메모리 또는 예를 들어 마지막으로 일일 복용량을 섭취한 날짜를 읽고/읽거나 다음 복용량을 상기시켜 주는 가청 리마인더 (audible reminder)가 있다.

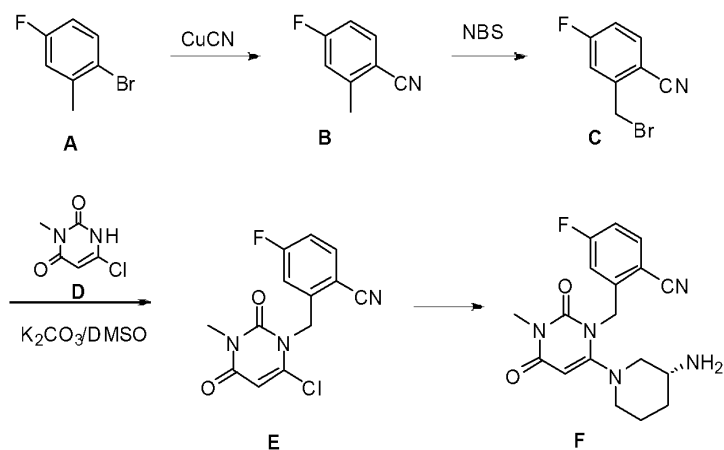
실시예

<343> 실시예 1 : 2-[6-(3-아미노-피페리딘-1-일)-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디하이드로-2H-피리미딘-1-일메틸]-4-플루오로-벤조니트릴 숙신산의 제조



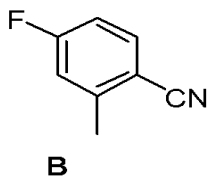
<344>

<345> 화합물 I은 다음의 합성 경로에 의하여 제조될 수 있다 (반응도 1).



<346>

<347> A. 4-플루오로-2-메틸벤조니트릴 (화합물 B)

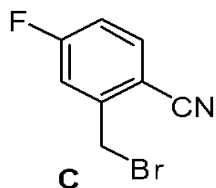


<348>

<349> 화합물 B를 DMF (100 ml)에서 2-브로모-5-플루오로-톨루엔 (화합물 A)(3.5 g, 18.5 mmol) 및 CuCN (2 g, 22 mmol)의 혼합물을 24 시간 환류하여 제조하였다. 생성물을 물로 희석하고 헥산으로 추출하였다. 유기 화합물을 MgSO₄로 건조하고 상기 용매를 제거하여 화합물 B를 얻었다 (수율 60%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.60 (dd, J=5.6, 8.8 Hz, 1H), 6.39 내지 7.06 (m, 2H), 2.55 (s, 3H).

<350>

B. 2-브로모메틸-4-플루오로벤조니트릴 (화합물 C)

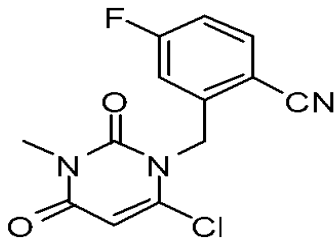


<351>

<352> CCl₄에서 질소 분위기하에 4-플루오로-2-메틸벤조니트릴 (화합물 B)(2 g, 14.8 mmol), N-브로모숙신이미드 (NBS)(2.64 g, 15mmol) 및 아조-비스-이소부티로니트릴 (AIBN)(100 mg)을 환류하여 화합물 C를 제조하였다. 생성물을 실온까지 냉각시켰다. 여과하여 고체를 제거하였다. 유기 용액을 농축하여 오일 형태의 조질 생성물을

얻었는데, 상기 생성물은 더 이상 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.68 (dd, $J=5.2, 8.4$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J=2.4, 8.8$ Hz, 1H), 7.12 (m, 1H), 4.6 (s, 2H).

<353> C. 2-(6-클로로-3-2,4-디옥소-3,4-디하이드로-2H-피리미딘-1-일메틸)-4-플루오로-벤조니트릴 (화합물 D)의 제조

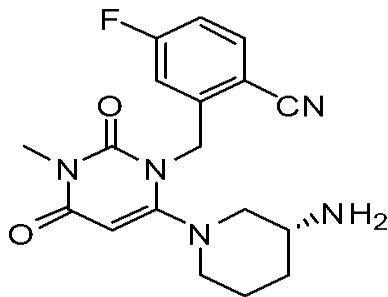


E

<354>

<355> DMSO (10 ml)에서 3-메틸-6-클로로우라실 D (0.6 g, 3.8 mmol), 2-브로모-4-플루오로벤조니트릴 (0.86 g, 4 mmol) 및 K_2CO_3 (0.5 g, 4 mmol)을 약 60°C 에서 2 시간 교반하여 화합물 E를 제조하였다. 생성물을 물로 희석하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기 화합물을 MgSO_4 로 건조하여 용매를 제거하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 생성물을 0.66 g 얻었다 (수율:60%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.73 (dd, $J=7.2, 8.4$ Hz, 1H), 7.11 내지 7.17 (m, 1H), 6.94 (dd, $J=2.0, 9.0$ Hz, 1H), 6.034 (s, 2H), 3.39 (s, 3H). MS (ES) [m+M] $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClFN}_3\text{O}_2$ 에 대한 계산치 293.68: 실측치 293.68.

<356> D. 2-(6-클로로-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디하이드로-2H-피리미딘-1-일메틸)-4-플루오로-벤조니트릴 (화합물 F)의 제조

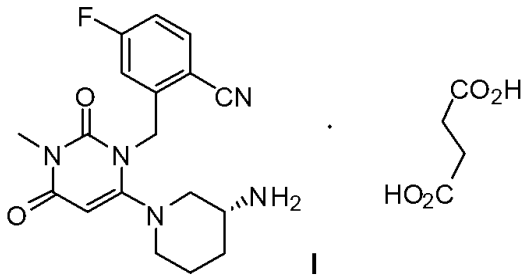


F

<357>

<358> 밀봉된 튜브내에 에탄올 (3 ml)에서 2-(6-클로로-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디하이드로-2H-피리미딘-1-일메틸)-4-플루오로-벤조니트릴 (화합물 E)(300 mg, 1.0 mmol), (R)-3-아미노-미페리딘 디하이드로클로라이드 (266 mg, 1.5 mmol) 및 탄산수소나트륨 (500 mg, 5.4 mmol)을 섞고, 100°C 에서 2시간 교반하여 화합물 F를 얻었다. 최종 화합물을 HPLC 정제로 트리플루오로아세트산 (TFA) 염으로 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDOD): δ 7.77 내지 7.84 (m, 1H), 7.16 내지 7.27 (m, 2H), 5.46 (s, 1H), 5.17 내지 5.34 (ABq, 2H, $J=35.2, 15.6$ Hz), 3.33 내지 3.47 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.98 내지 3.08 (m 1H), 2.67 내지 2.92 (m, 2H), 2.07 내지 2.17 (m, 1H), 1.82 내지 1.92 (m, 1H), 1.51 내지 1.79 (m, 2H). MS (ES) [m+M] $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FN}_5\text{O}_2$ 에 대한 계산치, 357.38: 실측치 357.38.

<359> E. 화합물 I : 2-(6-클로로-3-메틸-2,4-디옥소-3,4-디하이드로-2H-피리미딘-1-일메틸)-4-플루오로-벤조니트릴 숙신산염의 제조



<360>

<361>

상기 단계 (실시에 1, 단계 D)에서 제조된 TFA 염을 DCM에 현탁시킨 후 포화된 Na₂CO₃로 세척하였다. 유기층은 진공 건조하여 제거하였다. 상기 벤조니트릴 생성물 (약 10 mg)을 MeOH (1 ml)에 용해시킨 후 THF (1.05 당량)에 녹은 숙신산을 첨가하였다. 상기 용액을 3일간 공기중에 노출시켜 놓아두었다. 침전이 형성되면 여과에 의하여 수집하였다. 고체가 생성되지 않으면 혼합물을 진공에서 농축하고 용매를 제거하여 숙신산염을 얻었다.

<362>

¹H-NMR (400 MHz, CDOD): δ 7.77 내지 7.84 (m, 1H), 7.12 내지 7.26 (m, 2H), 5.47 (s, 1H), 5.21 내지 5.32 (ABq, 2H, J = 32.0, 16.0 Hz), 1.83 내지 1.93 (m, 1H), 1.55 내지 1.80 (m, 2H). MS (ES) (m+m) C₁₈H₂₀FN₅O₂에 대한 계산치, 357.38; 실측치 357.38.

<363>

이렇게 제조된 화합물 I은 X선 분말 회절 분석법에 의하여 결정하여 결정형으로 발견되었다 (도 1). 결정 물질은 A형으로 지정하였다.

<364>

실시에 2 : 상이한 용매에서 화합물 I의 근사 용해도

<365>

용해도 연구를 위하여 실시에 1에 기재된 방법의 의하여 제조된 화합물 I을 사용하였다. 용매 및 기타 반응물은 ACS 또는 HPLC 등급이고 얻은대로 사용하였다.

<366>

화합물 I의 중량을 측정된 시료 (전형적으로 약 20 내지 25 mg)를 실온에서 시험 용매의 분취액 (전형적으로 ≥ 50 μl)으로 첨가물 사이에서 초음파 분해 처리하였다. 용매는 반응물이거나 HPLC 등급이다. 용해도는 눈검사로 결정되는 맑은 용액을 얻기 위하여 사용된 용매의 총 부피로부터 측정하였다. 용해도는 용해가 관찰되지 않았을 때 "미만"으로 표현된다. 마지막 분취액을 첨가한 후에 용해가 관찰되었다면 "이상 (≥)"으로 표현된다. 실제 용해도는 용매의 과첨가 (큰 분취액) 또는 느린 용해 속도 때문에 결정된 값보다 클 수 있다. 화합물 I의 근사 용해도 값들이 표 A에 요약되어 있다. 용해도 값은 가장 가까운 자연수로 반올림한 값이고 가장 가까운 mg/ml로 보고되어 있다.

<367>

표 A. 화합물 I의 근사 용해도

<368>

용매	용해도 (mg/ml)
아세톤	2
아세트니트릴 (ACN)	<1
디클로메탄 (DCM)	<1
디메틸포름아미드 (들)	68
1,4-디옥산	3
에탄올 (EtOH)	2
에틸아세테이트 (EtOAc)	<1
디에틸에테르	<1
헥산	<1
2-프로판올 (IPA)	<1
메탄올 (MeOH)	20
테트라하이드로푸란 (솔)	1
톨루엔	1
트리플루오로에탄올 (TFE)	>200
물 (H ₂ O)	51

ACN:H ₂ O (85:15)	101
ETOH:H ₂ O (95:5)	5
IPA:H ₂ O (88:12)	11

<369> a) 근사 용해도는 소정의 용액을 얻기 위하여 사용된 총 용매에 기초하여 계산하였다. 실제 용해도는 활용된 용매 부분의 부피 또는 느린 용해 속도 때문에 더 클 수 있다. 용해도는 가장 가까운 mg/ml로 보고되었다.

<370> **실시예 3 : 다형체 스크린**

<371> 다형체 스크린을 위하여 실시예 1에 기재된 방법에 의하여 제조된 화합물 I을 출발 물질로 사용하였다. 용매 및 기타 반응물은 ACS 또는 HPLC 등급이고 얻은대로 사용하였다.

<372> **A. 시료형**

<373> 화합물 I로부터 형 확인을 위한 고체를 다음의 방법을 통하여 제조하였다.

<374> **1. 빠른 증발 (FE)**

<375> 화합물 I의 용액을 시험 용매에서 제조하였다. 시료를 후드에 투입 후, 덮지 않고, 실온 조건하에 증발시켰다. 형 확인을 위하여 고체를 XRPD에 의하여 분석하였다.

<376> **2. 느린 증발 (SE)**

<377> 화합물 I의 용액을 시험 용매로 제조하였다. 시료를 후드에 투입하고 바늘 구멍이 뚫린 호일로 덮고 주변 조건하에 증발시켰다. 형 확인을 위하여 고체를 XRPD에 의하여 분석하였다.

<378> **3. 실온 (RT) 슬러리**

<379> 화합물 I의 과량을 회전판 위에서 약 5 또는 7 일간 시험 용매로 슬러리화 하였다. 고체는 전형적으로 진공 여과에 의하여 수집하고 후드내에서 공기 건조하고 형 확인을 위하여 XRPD에 의하여 분석하였다.

<380> **4. 고온 슬러리**

<381> 과량의 화합물 I을 시험 용매로 약 47°C에서 셰이커 플라크 위에서 약 5 일간 슬러리화 하였다. 진공 필터에 의하여 고체를 수집하고 후드 내에서 건조하고 형 확인을 위하여 XRPD에 의하여 분석하였다.

<382> **5. 서냉 결정화 (SC)**

<383> 포화 또는 거의 포화된 화합물 I의 용액을 고온에서 제조하였다. 시료를 데운 0.2 μm 필터를 통하여 데운 바이알로 여과하였다. 열원을 끄고 시료를 실온에서 천천히 냉각시켰다. 하루에 침전이 형성되지 않으면 시료를 냉장고에 투입하였다. 수일 이내에 침전이 일어나지 않으면 냉동고에 투입하였다. 고체는 용매를 따라내거나 또는 진공 여과에 의하여 수집하고 후드내에서 건조시키고 형 확인을 위하여 XRPD에 의하여 분석하였다.

<384> **6. 급냉 결정화 (CC)**

<385> 포화 또는 거의 포화된 화합물 I의 용액을 고온에서 제조하였다. 시료를 데운 0.2 μm 필터를 통하여 데운 바이알로 여과한 후 아세톤/드라이 아이스 또는 냉욕조에서 빨리 냉각시켰다. 수분 후에 침전이 생기지 않으면 시료를 냉장고 또는 냉동고에 투입하였다. 고체는 용매를 따라내거나 또는 진공 여과에 의하여 수집하고 후드내에서 건조시키고 형 확인을 위하여 XRPD에 의하여 분석하였다. 실온 이하 조건하에 수일 후 침전이 생기지 않는 시료는 후드내에서 증발시키고 형 확인을 위하여 XRPD에 의하여 분석하였다.

<386> **7. 용매/반용매 결정화 (S/AS)**

<387> 화합물 I의 용액을 시험 용매에서 제조하였다. 혼화성 반용매를 일회용 피펫으로 첨가하였다. 진공 여과 또는 용매를 따라내어 침전물을 수집하였다. 침전이 생기지 않으면 시료를 주변 온도 이하 조건에서 보관하였다. 만약 고체가 수일 후에 관찰되지 않으면 시료를 후드 내에서 증발시켰다. 수집한 고체는 형 확인을 위하여 XRPD에 의하여 분석하였다.

<388> **8. 상대 습도 (RH) 스트레스 실험**

<389> 화합물 I의 시료를 상대 습도 약 58%, 88% 및 97% 항아리에서 덮지 않은 채로 방치하였다. 시료를 약 8 일간 항

아리에 보관하였다. 고체를 수집하고 형 확인을 위하여 XRPD에 의하여 분석하였다.

9. 동결 건조

화합물 I을 유리 바이알에서 물에 용해시켰다. 아세톤/건조 냉욕조에서 바이알을 회전시켜 용액을 동결시켰다. 동결된 용매가 모두 제거될 때까지 동결된 시료를 동결 건조기에 투입한다. 고체를 수집하고 형 확인을 위하여 XRPD에 의하여 분석하였다.

10. 분쇄 실험

화합물 I의 분취액을 손으로 약연 및 막자를 사용하여 건조 고체 및 수내 습식 반죽으로 가루를 낸다. 시료를 약 3 분간 가루를 낸다. 고체를 수집하고 형 확인을 위하여 XRPD에 의하여 분석하였다.

11. 탈수 실험

화합물 I의 수화된 시료를 주변 조건 (2일)에서 탈수 시키고 실온 진공 오븐에서 건조 (2일)시켰다. 고체를 수집하고 형 확인을 위하여 XRPD에 의하여 분석하였다.

12. 증기 스트레스 실험

비정형을 아세톤, 에탄올 및 수증기 챔버에 최대 8일간 투입하였다. 고체를 수집하고 형 확인을 위하여 XRPD에 의하여 분석하였다.

B. 시료 특성화

제조된 고체상의 물성을 결정하기 위하여 다음의 분석 기법 및 그의 조합을 사용하였다.

1. X선 분말 회절법 (XRPD)

120° 의 2θ (2θ) 범위로 CPS (곡선 위치 감응) 탐지기를 구비한 Ingel XRG-3000 회절기를 이용하여 X선 분말 회절 (XRPD) 분석법을 수행하였다. 실시간 데이터는 Cu-Kα를 이용하여 약 4 ° 2θ에서 시작하여 0.03 ° 2θ의 분해능으로 수집하였다. 튜브 전압 및 전류는 40 kV 및 30 mA로 각각 설정되었다. 패턴은 2.5 내지 40 ° 2θ로 도시된다. 시료들은 분석을 위하여 얇은 벽 유리 모세관에 채워서 제조하였다. 각 모세관은 데이터를 수집하는 동안 모세관을 돌아가도록 동력화되는 고니오미터 (goniometer)의 헤드 위에 설치하였다. 시료들을 약 5분간 분석하였다. 기기 교정을 실리콘을 참조 표준으로 사용하여 수행하였다. 피크 선택은 Shimadzu XRD-6000 Basic Process version 2.6에서 자동 피크 선택을 사용하여 수행하였다. 피크를 선택하는 분석을 수행하기 전에 파일은 Shimadzu 포맷으로 변환되었다. 피크를 선택하기 위하여 매개 변수를 사용하였다.

2. 열중량 분석법

TA Instrument 2950 열중량 분석기를 사용하여 열중량 (TG) 분석법을 수행하였다. 각 시료는 알루미늄 시료 팬에 투입하고 TG 노에 삽입하였다. 상기 노는 처음 25°C로 평형을 유지한 다음 질소 분위기 하에서 10 °C/분의 속도로 가열되고 최종에는 최대 350°C까지 가열되었다. 니켈 및 Alumel™을 교정 표준으로 사용하였다.

3. 시차 주사 열량법 (DSC)

시차 주사 열량법 (DSC)을 TA Instrument 시차 주사 열량계 2920을 사용하여 수행하였다. 시료는 알루미늄 DSC 팬에 투입하고 중량을 정확히 기록하였다. 팬을 뚜껑으로 덮은 후 틀을 잡았다. 시료 세포를 25°C에서 평형으로 유지한 다음 질소 퍼지 (purge)하에 10 °C/분의 속도로 가열하여 최종에는 최대 350°C까지 가열하였다. 인듐 금속을 교정 표준으로 사용하였다. 보고된 온도는 최대 전이에 있다.

무정형 물질의 유리 전이 온도 (T_g)의 연구를 위하여 시료 세포를 주변 온도에서 평형시키고, 그 후 질소 분위기 하에 20 °C/분의 속도로 가열하여 최대 100°C까지 가열하였다. 시료 세포는 냉각되도록 하여 -20°C에서 평형이 되도록 하였다. 시료 세포는 그 후 20 °C/분의 속도로 가열하여 최종적으로 최대 100°C까지 가열하였다. 전이의 온세 지점으로 부터 상기 T_g가 보고되었다.

4. 핫스테이지 현미경법

Leica DM LP 현미경위에 세워진 Linkam hot stage (FTIR 600 모델)을 사용하여 핫스테이지 현미경법을 수행하였다. 시료들은 2개의 커버 글라스 사이에 준비되었고, 교차 편광기가 있는 20× 대물 렌즈 및 1차 보정기를 사용하여 관찰하였다. 스테이지가 가열될 때 각 시료를 육안으로 관찰하였다. SPOT 소프트웨어 v.3.5.8이 있는

SPOT Insight™ 컬러 디지털 카메라를 사용하여 이미지를 캡처하였다. 상기 핫스테이지는 USO 용융점을 표준으로 사용하여 교정하였다.

<409> 5. 열중량-적외선 (TG-IR)

<410> 에버-글로 중간/먼 IR 광원, 브롬화 칼륨 (KBr) 빔스플리터 및 중수소화 트리글리신 설페이트 (DTGS) 검출기를 구비한 Magna 560® 푸리에 변환 적외선 (FT-IR) 분광계 (Thermo- Nicolet)에 접하는 TA Instrument 열중량 (TG) 분석기 모델 2050을 사용하여 열중량 적외선 (TG-IR) 분석을 획득하였다.

<411> 퍼지 및 저울 각각이 90 및 10 cc/분이 되도록 헬륨 유동하에서 TG 기기를 작동시켰다. 각 시료를 백금 시료 팬에 투입, TG 노에 삽입하고 기구에 의하여 정확히 중량을 측정하며 상기 노를 주변 온도로부터 250℃까지 20℃/분의 속도로 가열하였다. TG 기기를 처음 시작하고 바로 TF-IR 기기를 시작한다. 각 IR 스펙트럼은 4 cm⁻¹의 스펙트럼 분해능으로 수집된 32 공침가된 스캔을 나타낸다. 실험 시작 전에 백그라운드 스캔을 수집하였다. 과장 교정은 폴리스티렌을 사용하여 수행하였다. 상기 TG 교정 표준은 니켈 및 Alumel™이었다. 휘발성 물질은 High Resolution Nicolet TGA Vapor Phase의 스펙트럼 라이브러리로부터 확인할 수 있었다.

<412> 6. 푸리에 변환 적외선 분광법 (FT-IR)

<413> 에버-글로 중간/먼 IR 광원, 확장된 범위의 브롬화 칼륨 (KBr) 빔스플리터 및 중수소화 트리글리신 설페이트 (DTGS) 검출기를 구비한 Magna-IR 560® 또는 860® 푸리에 변환 적외선 (FT-IR) 분광계 (Thermo Nicolet) 상에서 적외선 스펙트럼을 얻었다. 샘플링하는 데 확산 반사 부착품 (Collector™, Thermo Spectra-Tech)을 사용하였다. 각 스펙트럼은 스펙트럼 분해능 4 cm⁻¹에서 수집된 256 공침가된 스캔을 나타낸다. 시료 제조는 시료를 KBr과 물리적으로 섞는 것 및 지름이 13 mm인 컵에 시료를 투입하는 것으로 구성되었다. 백그라운드 데이터 세트는 KBr 시료로부터 얻었다. Log 1/R (R=반사) 스펙트럼은 각각에 대한 이 두 가지 데이터 세트의 비율을 취하여 얻었다. 폴리스티렌을 사용하여 과장을 교정하였다. Omnic version 7.2를 사용하여 자동 피크 선택을 하였다.

<414> 7. 푸리에 변환 라만 분광법 (FT-Raman)

<415> Magna 860™ 푸리에 변환 적외선 (FT-IR) 분광계 (Thermo Nicolet)에 접촉한 라만 부착 모듈위에서 FT-Raman 스펙트럼을 얻었다. 상기 모듈은 1064 nm의 여기 파장 (excitation wavelength) 및 인듐 갈륨 비소화합물 (InGaAs)을 사용한다. 약 Nd:YVO₄ 레이저 출력 0.5 W를 사용하여 시료에 조사하였다. 상기 시료는 분석을 위하여 물질을 유리 튜브에 투입하고 부착품내에 금 피복 튜브 홀더에 상기 튜브를 투입하여 제조되었다. Happ-Genzel 아포디제이션 (apodization)을 사용하여 스펙트럼 분해능 4 cm⁻¹에서 총 256 시료 스캔을 수집하였다. 황 및 시클로헥산을 사용하여 과장 교정을 수행하였다. Omnic version 7.2을 사용하여 자동 피크 선택을 하였다.

<416> 8. 고체상 상태 핵자기 공명 분석법 (¹³C-NMR)

<417> 주변 온도에서 Varian^{unity} INOVA-400 분광계 (공명 주파수: ¹³C=100.542 MHz, ¹H=399.799 MHz)위에서 고체 상태 ¹³C 교차 편광 마술각 스피닝 (CP/MAS) NMR 스펙트럼을 얻었다. 시료를 4 mm 연필형 지르코니아 로터 (rotor)에 채우고 마술각에서 12 kHz로 회전시켰다. 포착 시간 도중에 2.2 μs (90°)의 ¹H 펄스폭을 사용하여 위상 변조 (SPINAL-64)된 고횘출력 ¹H 디커플링, 경사진 진폭 교차 편광 접촉 시간 5초, 포착 시간 30 ms, 스캔간 10초 지연, 2700 데이터 지점이 있는 스펙트럼폭 45 kHz 및 100개의 공침가된 스캔으로 스펙트럼을 얻었다. 32768 지점이 있는 Varian VNMR 6.1C 소프트웨어 및 신호 대 노이즈 비율을 증가시키기 위하여 10 Hz의 지수 선폰증대 요소를 사용하여 자유 유도 감쇠 (FID)를 수행하였다. 기준선을 구하기 위하여 VNMR 선형 예상 알고리즘을 이용하여 FID의 첫 세 데이터 지점을 역으로 예상하였다. 스펙트럼 피크의 화학적 이동은 176.5 ppm에서 글리신의 카르보닐 탄소 공명을 외부 참조하였다.

<418> 9. 용액상 핵자기 공명 분광법 (¹H-NMR)

<419> 실온에서 Varian^{unity} INOVA-400 분광계를 사용하여 ¹H 공명 주파수를 399.803 MHz로 하여 용액상 ¹H-NMR 스펙트럼을 얻었다. 시료를 메탄올에 용해시켰다. ¹H 펄스폭이 8.4 μs, 획득 시간 2.50초, 스캔간 5초 지연, 32000

데이터 지점을 가지는 6400 Hz의 스펙트럼폭 및 40개의 공침가된 스캔으로 스펙트럼을 얻었다. 65536 지점이 있는 Varian VNMR 6.1C 소프트웨어 및 신호 대 노이즈 비율을 증가시키기 위하여 0.2 Hz의 지수 선폭증대 요소를 이용하여 자유 유도 감쇠 (FID)를 수행하였다. 스펙트럼은 0.0 ppm에서 내부 테트라메틸실란 (TMS)를 참조로 하였다.

10. 흡습/탈습 분석법

VTI-SGA-100 Vapor Sorption Analyzer 상에서 흡습/탈습 데이터를 수집하였다. 상대 습도 (RH) 5% 내지 95% 범위에서 약 10% RH간격으로 질소 퍼지 (purge) 하에 수집하였다. 시료들을 분석 전에 건조하지 않았다. 만약 중량 기준이 맞지 않으면 분석을 위하여 사용되는 평형 기준은 최대 평형 시간 3 시간으로 5분 내에 중량 변화가 0.0100% 미만이었다. 시료의 초기 수분 함량을 위하여 데이터를 바로잡지 않았다. NaCl 및 PVP를 교정 표준으로 사용하였다.

다형체 스크린을 위하여 수행한 결정화 실험은 표 B 및 표 C에 요약되어 있다. 표 B는 여러 가지 용매에서 결정화 실험을 요약하고 있다. 표 C는 여러 가지 용매/반용매에서 결정화 실험을 요약하고 있다.

표 B. 용매로부터 화합물 I의 결정화 실험

용매	조건 ^a	XRPD 형 ^b	색/형태
아세톤	FE	A	흰색, 복굴절 바늘의 집합
		A	흰색 + 노란색, 침상
	SE	A	연노란색, 침상 + 큰 로제트의 칼날형
		-	연노란색, 구정
	SE에 의하여 아세톤으로부터 침전된 가벼운 노란 구정의 부분 용해	A	흰색, 침상
	RT 슬러리, 7일	A	흰색, 침상
	SC (60 °C)	A	흰색, 작은 침상
CC	너무 작은량	흰색, 작은 침상/구정	
ACN	FE	A-피크, PO	흰색, 침상/로제트
	SE	A	흰색, 침상
	RT 슬러리, 7일	A	흰색, 침상
	SC (60 °C)	A	흰색, 칼날형/구정
DCM	RT 슬러리, 7일	A	흰색, 침상
1,4-디옥산	FE	낮은 결정형 A	노란색, 침상, 유리
	RT 슬러리, 7일	A	흰색, 침상
	SC (60 °C)	A	흰색, 침상
DMF	FE	A	황색이 도는 흰색, 침상

<424>

용매	조건 ^a	XRPD 형 ^b	색/형태
에탄올	FE	A	황색이 도는 흰색, 침상/로제트 + 알수없는 형태
		A	황색이 도는 흰색, 침상, 구정
	SE	A	흰색, 침상/구정
	SC (60 °C)	A	황색이 도는 흰색, 구정
	CC-증발	A	흰색, 침상, 구정
EtOAc	RT 슬러리, 7일	A	흰색, 침상
	SC (60 °C)	A	흰색, 침상/구정
디에틸에테르	RT 슬러리, 7일	A	흰색, 침상
헥산	RT 슬러리, 7일	A	흰색, 침상
MeOH	FE	A	흰색, 복굴절 바늘 구역이 있는 불규칙한 형태
		A	황색이 도는 흰색, 침상, 구정
	SE	A	흰색, 침상
	RT 슬러리, 5일	A	흰색, 작은 침상
	SC (60 °C)	A	노란색, 작은 침상의 구정
	CC	A	흰색, 침상
IPA	RT 슬러리, 7일	A	흰색, 침상
	SC (60 °C)	C 패턴	흰색, 침상
		C - 패턴	
		낮은 결정성 A	흰색, 구정
		낮은 결정성 A+B	흰색, 구정
		낮은 결정성 A+B	흰색, 침상, 구정
		낮은 결정성 A+B	흰색, 알수없음, 구형
		A	흰색, 구형
		낮은 결정성 물질	흰색, 침상 + 알수없음
		낮은 결정성 물질	흰색, 알수없음, 구형
		낮은 결정성 A+B	흰색, 알수없음
		낮은 결정성 A+B	흰색, 침상, 구형
	낮은 결정성 물질	흰색, 침상 + 알수없음	
낮은 결정성 A+B	흰색, 침상		
THF	RT 슬러리, 7일	A	흰색, 침상
	SC (60 °C)	낮은 결정성 A	흰색, 작은 침상
톨루엔	RT 슬러리, 7일	A	흰색, 침상
TFE	FE	A	황색이 도는 흰색, 침상, 유리
	SE	A	황색이 도는 흰색, 침상
물	FE	A	흰색, 침상/로제트

용매	조건 ^a	XRPD 형 ^b	색/형태
		A	흰색, 황색이 도는 흰색 모서리, 침상/구정
		A	흰색, 갈색 모서리, 침상/구정
	SE	A	황색이 도는 흰색, 분홍색 점, 침상
		A	흰색, 침상
		A	갈색 모서리가 있는 흰색, 침상
	RT 슬러리, 5일	A	황색이 도는 흰색, 침상
	SC (60 °C)	A	황색이 도는 흰색, 침상/구정
물	CC	A+B 피크	흰색, 침상/구정
	동결건조	무정형	-
ACN:H ₂ O (85:15)	FE	A	흰색, 복굴절 바늘의 집합
	SE	A	황색이 도는 흰색, 침상/구정
EtOH:H ₂ O (95:5)	FE	A+1 피크	흰색 + 연노란색, 침상/로제트
	SE	A	흰색, 침상
	RT 슬러리, 7일	A	흰색, 침상
	고온 슬러리	A	흰색, 연노란색, 작은 점성 오렌지 같은 점, 침상
	CC	A+B	흰색, 칼날형, 침상
	CC	A+B	흰색, 칼날형, 침상
		A+B	황색이 도는 흰색, 칼날형/구정
IPA:H ₂ O (88:12)	FE	낮은 결정성 A+B	흰색, 미세한 칼날형, 바늘, 복굴절
	SE	A+B	흰색, 분홍색 점, 침상
		A+B	흰색, 침상
	부분 SE	A+B	흰색, 침상
	RT 슬러리, 5일	A	흰색, 작은 침상
	SC (60 °C)	A+B	흰색, 침상, 구정
		A+B	흰색, 침상
CC	A+B	흰색, 침상/구정	
THF:H ₂ O (9:1)	RT 슬러리, 13일	A+E+G 피크	흰색, 침상
	고온 슬러리	A	연노란색, 흰색, 침상
	SC (60 °C)	A+B	흰색, 침상/칼날형

<426>

용매	조건 ^a	XRPD 형 ^b	색/형태
		A+B	흰색 침상, 구정
		A+B	
		A+소량 E	황색이 도는 흰색, 침상
		A+F 피크	흰색, 침상
	SC (60 °C), 70 °C, 1일	A+F 피크	흰색, 유리, 침상
	습기 2333-34-03	A+E+G 피크	흰색, 침상
	SC (60 °C), 70 °C, 3일	A+F 피크	황색이 도는 흰색, 유리 + 침상
-	EtOH:H ₂ O (95:5) 으로부터 CC에 의하여 제조된 시료를 뒤에 MB	A+B	-
	수용액 으로부터 동결건조한 시료를 뒤에 MB	낮은 결정성 A	-
	H ₂ O/ACN 로부터 결정화한 시료를 뒤에 MB	A+소량의 E	-
	~3분간 가루로 만듦 (건조)	A	-
-	~3분간 가루로 만듦 (젖음)	A	-
	A+B형, 진공하, 밤새도록	A	황색이 도는 흰색, 침상
	A+B형, 주위조건, ~2일	A	황색이 도는 흰색, 침상

a) FE = 빠른 증발; SE = 느린 증발; RT = 실온; SC = 서냉; CC = 급냉, MB = 흡습/방습 분석
 b) qty = 양; PO = 양호한 방향성

<427>

<428>

표 C. 여러 가지 용매/반용매로부터 화합물 I의 결정화 실험

용매	반용매	형	색/형태
DMF	ACN	A	황색이 도는 흰색, 침상/구정
	톨루엔	A	흰색, 침상/구정
	EtOAc	A	흰색, 구정
	IPA	A	흰색, 침상/구정
메탄올	ACN	A ^a	흰색 + 노란색, 침상
	DCM	A ^a	흰색 + 노란색, 침상
TFE	IPE	A	흰색, 작은 구정
	ACN	A	황색이 도는 흰색, 침상, 구정
	IPA	A	흰색, 작은 구정
	EtOAc	A	흰색, 작은 구정
물	ACN	D ^a	황색이 도는 흰색, 침상
		A ^a	흰색, 갈색 모서리, 침상/칼날형
		E ^a	황색이 도는 흰색, 침상
		A ^a	흰색 + 연노란색, 침상
		A ^a	흰색, 모서리에 황색이 도는 흰색, 침상/구정
		A ^a	갈색 모서리가 있는 흰색, 침상
		A ^a	갈색 모서리가 있는 흰색, 침상
		A ^a	황색이 도는 흰색, 모서리에 갈색, 침상/구정
		A ^a	흰색, 침상
	A ^a	흰색, 침상	
	A	흰색/황색이 도는 흰색, 침상	
디옥산	A+B ^a	황색이 도는 흰색, 침상	
THF	A ^a	연노란색 고체/반죽, 침상	

^a 용매를 증발시켜 침전

<429>

<430>

실시예 4. A+B형의 제조

<431>

출발 물질 화합물 I 약 40 mg을 이소프로판올:물 (88:12) 4 ml에 용해시켰다. 느린 증발을 위하여 5개의 바늘 구멍이 뚫린 한장의 알루미늄 호일로 바이알을 덮었다. A+B형 으로부터 수득한 고체를 14일 후 회수하였다.

<432>

실시예 5. C형의 제조

- <433> IPA (8 ml)에 용해된 출발 물질 화합물 I의 슬러리 (40 mg)를 60°C, 300 rpm로 설정된 핫플레이트에서 5 시간 교반하였다. 용액을 데운 0.2 μm 나일론 필터를 통하여 데워진 바이알로 여과시키고, 핫플레이트에서 용액을 서냉시켰다. 시료들은 주변 온도에서 약 하루 저장하고 그 후 옮겨져 냉장실에서 약 3일간 보관하였다. 맑은 용액이 관찰되었다. 냉장고에서 3일 후 냉동실로 옮겨져 약 5일간 보관하였다. 고체는 진공 여과 및 후드에서 공기 건조에 의하여 수집하였다.
- <434> **실시예 6. D형의 제조**
- <435> 출발 물질 화합물 I의 시료 (40 mg)을 물 (400 μl)에 용해시켰다. 용액을 데운 0.2 μm 나일론 필터를 통하여 데워진 바이알로 여과시켰다. 아세토니트릴로 가득 채운 일회용 피펫의 반 정도를 상기 수용액에 첨가하였다. 침전이 관찰되지 않았다. 상기 시료를 냉장고에 약 12일간 투입하였다. 침전이 관찰되지 않았다. 상기 용액을 후드에 투입하여 뚜껑을 덮지 않고 증발시켰다. 2일 후에 고체로 수득한 D형이 관찰되었다.
- <436> **실시예 7. E형의 제조**
- <437> 화합물 I의 시료 (40 mg)을 물 (400 μl)에 용해시켰다. 상기 용액을 0.2 μm 나일론 필터를 통하여 깨끗한 바이알로 여과시켰다. 아세토니트릴로 가득찬 일회용 피펫의 약 3/4를 수용액에 첨가하였다. 상기 시료를 손으로 흔들어주었다. 침전이 발견되지 않았다. 상기 용액을 후드에 투입하고, 뚜껑을 덮지 않고 증발시켰다. 10일 후 고체가 관찰되었다.
- <438> **실시예 8. A+F형의 제조**
- <439> 화합물 I의 시료 (51 mg)을 THF:물 (9:1) 용액 800 μl에 용해시켰다. 상기 시료를 60°C, 300 rpm으로 설정된 핫플레이트에서 약 1 시간 교반하였다. 핫플레이트를 꺼서 맑은 용액이 되도록 서냉시켰다. 실온에 도달한 뒤, 침전을 유도하기 위하여 냉장고에 투입하였다. 약 2일 후에 침전이 관찰되었다. 용매를 따라내고 고체가 공기 건조되게 하였다.
- <440> **실시예 9. A+E+G형의 제조**
- <441> 화합물 I의 슬러리 (79 mg)를 THF:물 (9:1)의 1 ml로 제조하였다. 시료를 실온에서 13일간 슬러리하였다. 여과 및 공기 건조에 의하여 고체를 수집하였다. 생성된 고체는 A+E+G 형의 혼합물로 수득하였다.
- <442> **실시예 10. 무정형의 제조**
- <443> 화합물 I의 시료 (40 mg)을 물 1000 μl에 용해시켰다. 상기 용액을 0.2 μm 나일론 필터를 통하여 깨끗한 바이알로 여과시키고 그 후 건조 얼음/아세톤 욕조에서 냉동시켰다. 상기 바이알을 Kimwipe로 덮고, 동결 건조기에 밤새 투입하였다. 생성된 고체를 비정형으로 수득하였다.
- <444> **실시예 11. A형의 특성화**
- <445> 실시예 1의 과정에 의하여 제조된 물질을 A형으로 지정하였다. 상기 물질은 XRPD, TGA, DSC, 핫스테이지 현미경법, FT-IR, FT-라만, ¹H-NMR 및 ¹³C-NMR로 특성화하였다.
- <446> 실시예 3의 단락 B에서 개략적으로 설명된 과정에 따라 상기 분석법을 수행하였다. A형의 특성적인 스펙트럼 및 온도 기록도는 도 1 내지 7에 보고되어 있다. 특성화 데이터는 표 D에 요약되어 있다.

<447> 표 D. 화합물 I의 A형의 특성화 데이터

시료 출처	기술	분석/결과
실시에 1의 과정에 의하여 제조	XRPD	결정형 (도 1)
	TGA	25 내지 165 °C로부터 중요하지 않은 중량 손실 (도 2)
	DSC	195 °C에서 흡열 (도 2)
	핫스테이지 현미경법	T=26 °C T=34 °C T=89 °C T=110 °C T=177 °C, 용융 온셋 T=184 °C, 근사 용융점
	IR	도 4 A-D
	Raman	도 5 A-D
	¹ H NMR	화학 구조와 일치 (도 6)
	¹³ C NMR	화학 구조와 일치 (도 7)

T=온도

<448>

<449> **실시에 12. A+B형의 특성화**

<450> 실시에 4에 따라 A+B형 물질을 제조하였다.

<451> 상기 물질은 XRPD, TGA, DSC, 핫스테이지 현미경법, TG-IR 및 흡습/탈습 분석법에 의하여 특성화하였다. 실시에 3의 단락 B에서 개략적으로 설명된 과정에 따라 상기 분석법들을 수행하였다.

<452> A+B형의 특성적인 스펙트럼 및 온도 기록도는 도 8 내지 13에 보고되어 있다. A+B형의 특성적인 데이터는 표 E에 요약되어 있다.

<453> **표 E. A+B 형의 특성적인 데이터**

시료 출처	기술	분석/결과
느린 증발에 의하여 (SE) IPA:H ₂ O (88:12)로부터 결정화,	XRPD	결정형 (도 8)
	TGA	25 °C 내지 98 °C에서 2.0% 중량 손실 98 °C 내지 175 °C에서 0.7% 중량 손실 (도 9)
	DSC	넓은 흡열 100 °C 작은 흡열 138 °C, 163 °C 흡열 193 °C (도 12)
	핫 스테이지	T=26 °C, 소광과 함께 복굴절 T=99 °C, 변화가 관찰되지 않음 T=145 °C, 변화가 관찰되지 않음 T=165 °C, 변화가 관찰되지 않음 T=179 °C, 몇 개의 입자가 용융되는 것 같음 T=185 °C, 몇 개의 입자가 용융되는 것 같음 T=188 °C, 가능한 용융의 마지막, 근사 용융점 T=233 °C, 시료가 갈색처럼 보임. 분해를 암시 T=302 °C, 시료가 갈색, 약 30 °C까지 냉각, 재결정화 없음.
	TG-IR	21 °C 내지 105 °C 로 가열시 물의 증발로 인한 2.4% 중량 손실 (도 10 내지 11)
EtOH:H ₂ O (95:5) 으로부터 급냉 (CC)에 의하여 결정화	MB	5% RH 평형에서 0.7% 중량 손실 5 내지 95% RH 에서 1.2% 중량 손실 95 내지 5% RH 에서 1.2% 중량 손실 (도 13)

T=온도, RH=상대 습도, 및 MB = 흡습/방습 분석법

<454>

<455> **실시에 13. C형의 특성화**

<456> 실시에 5에 따라 C형 물질을 제조하였다. 상기 물질은 XRPD에 의하여 특성화하였다. C형의 XRPD 스펙트럼은 도 14에 보고되어 있다.

<457> **실시에 14. D형의 특성화**

<458> 실시에 6에 따라 D형 물질을 제조하였다.

<459> 상기 물질은 ¹H NMR, XRPD, TGA, DSC, TG-IR 및 핫스테이지 현미경법에 의하여 특성화하였다. 실시예 3의 단락 B에서 개략적으로 설명된 과정에 따라 특성화 분석법들을 수행하였다. D형에 대한 특성적인 데이터 및 온도 기록도는 도 15 내지 19에 보고되어 있다. D형에 대한 특성화 데이터는 표 F에 요약되어 있다.

<460> 표 F. D형의 특성화 데이터

시료 출처	기술	분석/결과
H ₂ O/ACN 증발	XRPD	결정형 (도 15)
	TGA	평형에서 ~8% 중량 손실 및 25 °C 내지 85 °C 에서 21.9% 중량 손실 (도 16)
	DSC	88 °C 에서 넓고 노이즈 있는 흡열, 107 °C 및 192 °C 에서 흡열 (도 19)
	TG-IR	20°C 내지 100 °C 가열시 물의 증발로 인해 24.0% 중량 손실 (도 17 및 18)
	핫스테이지 현미경법	T = 25 °C, 소광과 함께 복굴절 T = 84 °C, 변화없음 T = 90 °C, 변화없음 T = 115 °C, 변화없음 T = 184 °C, 작은 입자가 용융되는 것으로 보임 T = 188 °C, 계속 용융되는 것으로 보임 T = 192 °C, 근사한 용융의 종료 T = 218 °C, 커버 슬립에서 응결 T = 230 °C, 용융액이 증발해서 커버 슬립상에서 응결하는 것으로 보임 실온으로 냉각, 재결정 없음
¹ H NMR	화학구조와 일치	

<461> T=온도, MB = 흡습/방습 분석

<462> 실시예 15. E형의 특성화

<463> 실시예 7에 따라 E형 물질을 제조하였다.

<464> 상기 물질을 ¹H NMR, XRPD, TGA, DSC, TG-IR, 핫스테이지 현미경법 및 흡습/탈습 분석법 (m s/des)에 의하여 특성화하였다. 실시예 3의 단락 B에서 개략적으로 설명된 과정에 따라 특성화 분석법들을 수행하였다.

<465> E형에 대한 특성적인 스펙트럼 및 온도 기록도는 도 20 내지 23에 보고되어 있고, E형에 대한 흡습 및 탈습 등 온선은 도 23에 보고되어 있다. E형의 특성화 자료는 표 G에 요약되어 있다.

<466> E형의 특성화 자료

시료 출처	기술	분석/결과
느린 증발에 의하여 (SE) IPA:H ₂ O (88:12)으로부터 결정화,	XRPD	결정형 (도 8)
	TGA	25 °C 내지 98 °C에서 2.0% 중량 손실 98 °C 내지 175 °C에서 0.7% 중량 손실 (도 9)
	DSC	넓은 흡열 100 °C 작은 흡열 138 °C, 163 °C 흡열 193 °C (도 12)
	핫 스테이지	T=26 °C, 소광과 함께 복굴절 T=99 °C, 변화가 관찰되지 않음 T=145 °C, 변화가 관찰되지 않음 T=165 °C, 변화가 관찰되지 않음 T=179 °C, 몇 개의 입자가 용융되는 것 같음 T=185 °C, 몇 개의 입자가 용융되는 것 같음 T=188 °C, 가능한 용융의 마지막, 근사 용융점 T=233 °C, 시료가 갈색처럼 보임, 분해를 암시 T=302 °C, 시료가 갈색, 약 30 °C까지 냉각, 재결정화 없음.
EtOH:H ₂ O (95:5) 으로부터 급냉 (CC)에 의하여 결정화	TG-IR	21 °C 내지 105 °C 로 가열시 물의 증발로 인한 2.4% 중량 손실 (도 10 내지 11)
	MB	5% RH 평형에서 0.7% 중량 손실 5 내지 95% RH 에서 1.2% 중량 손실 95 내지 5% RH 에서 1.2% 중량 손실 (도 13)

T=온도, RH=상대 습도, 및 MB = 흡습/탈습 분석법

<467>

<468> 실시예 16. A+F형의 특성화

<469> 실시예 8에 따라 A+F형 물질을 제조하였다. 상기 물질은 XRPD에 의하여 특성화하였다.

<470> 실시예 17. G형의 특성화

<471> A실시예 9에 따라 +E+G형 물질을 제조하였다. 상기 물질은 XRPD에 의하여 특성화하였다. A+E+G형의 결과의 XRPD 스펙트럼이 도 25에 보고되었다.

<472> 실시예 18. 무정형의 특성화

<473> 실시예 10에 따라 화합물 I의 무정형을 제조하였다. 무정형 물질은 XRPD, TGA, DSC, 핫스테이지 현미경법 및 흡습/탈습 분석법에 의하여 특성화하였다. A형의 유리 전이 온도는 실시예 3의 단락 B-3에서 개략적으로 설명된 과정을 사용하여 상승시켰다. 흡습/탈습 분석법 후에 생성된 물질은 XRPD에 의하여 특성화하였다.

<474> 무정형의 특성적인 스펙트럼 및 온도 기록도가 도 26 내지 29에 보고되어 있다. 무정형의 흡습 및 탈습 등온선은 도 30에 기록되어 있다. 무정형의 유리 전이 온도의 결정을 위한 DSC 온도 기록도가 도 31에 보고되어 있다. 무정형의 특성화 데이터는 아래 표 H에 요약되어 있다.

표 H. 무정형의 특성화 데이터

시료 출처	기술	분석/결과
물에 용해된 화합물 I로부터 동결건조	XRPD	무정형 (도 26)
	TGA	25 °C 내지 95 °C 로부터 1.8% 중량 손실(도 27)
	DSC	130°C 에서 발열에 약간 오목한 바닥선 194 °C에서 흡열 (도 28)
		82 °C 에서 근사한 유리 전이, 138 °C에서 발열 및 199 °C에서 흡열 (도 29)
	햇스테이지 현미경법	T=25 °C, 수개 입자가 소광과 함께 복굴절을 보임 T=100 °C 변화없음 T=116 °C, 재결정하는 것으로 보임 T=131 °C, 재결정하는 것으로 보임 T=145 °C, 변화없음 T=174 °C, 가능한 용융 시작 T=185 °C, 용융 계속 T=188 °C, 가능한 용융 종료 T=207 °C, 변화없음
	MB	5% RH에서 1.0% 중량 감소, 5에서 95%RH까지 4.4% 중량 증가 및 95에서 5% RH까지 4.7% 중량 감소 (도 30)
MB 후 XRPD	결정형 A (도 31)	

T=온도, RH=상대 습도, MB = 흡습/방습 분석

실시예 19: 상대 습도 스트레싱 실험

화합물 I의 A형의 분취액을 약 50% 및 97% 상대 습도하에 29일간 보관하였다. A+B형의 혼합물의 분취액에 88% 상대 습도에서 23일간 스트레싱을 가하였다. 무정형을 58% 및 88% 상대 습도에서 23일간 스트레싱을 가하였다. 남은 고체를 XRPD에 의하여 특성화하여 A형으로 결정하였다. 결과는 표 I에 요약되어 있다.

표 I. 화합물 I의 다형체 A 및 A+B형의 상대 습도 스트레싱 실험

% RH	초기 형태	일	최종 형태
97	A	29	A
58	A	29	A
88	A+B	23	A
58	무정형	23	A
88	무정형	23	A

실시예 20: 탈습 실험

화합물 I의 A+B형의 분취액을 주변 조건에서 2일간 보관하고 실온 진공에서 1일 이상 보관하였다. 고체를 수집하고 XRPD에 의하여 분석하고 A형이라는 것을 확인하였다.

실시예 21: 슬러리 상호 전환 연구

화합물 I의 A형 및 B형의 혼합물의 시료를 물 및 THF:물 (9:1) 용액에 최대 13일까지 슬러리화 하였다. 분리한 생성 물질을 X선 분말 회절법에 의하여 특성화하고 A형 또는 A+B으로 결정하였다. 결과는 표 J에 요약되어 있다.

표 J. 화합물 I의 A+B형의 슬러리 실험

용매	초기 형태	일 (근사값)	최종 형태
물	A+B	용액에 투입, 증발	A
THF:H ₂ O (9:1)	A+B	13	A+B

<487> **실시예 22: 화합물 I의 무정형 고체의 증기 스트레스**

<488> 화합물 I의 무정형 고체에 아세톤 및 에탄올 증기 스트레스 챔버에서 4일간 스트레스를 가하였다. 고체의 다른 분취액은 수증기 챔버에서 4일 및 8일간 스트레스를 가하였다. 잔류한 고체는 XRPD에 의하여 특성화하였다. 무정형 고체는 아세톤 및 에탄올에 노출후 A형으로 전환되며 수증기에 노출된 후에는 A형과 D형의 혼합물로 전환된다. 이러한 실험의 결과는 표 K에 요약되어 있다.

<489> **표 K. 화합물 I의 무정형의 증기 스트레스**

용매	일	색/형태	형
아세톤	4	황색이 도는 흰색, 불규칙	A
에탄올	4	황색이 도는 흰색, 불규칙	A
물	4	황색이 도는 흰색, 불규칙, 거의 액체/방울	A+D
	8	흰색, 불규칙, "증기"로 보임	낮은 결정성

<491> **실시예 23: A+B형에 대한 흡습 탈습 연구**

<492> A+B형에 대하여 흡습 및 탈습 연구를 수행하였다. 시료를 화합물 I의 에탄올:물 (95:5) 용액으로부터 다형체류의 급냉 결정화에 의하여 제조하였다 (실시예 3, 단락 A.6). 실시예 3, 단락 B.10에 개략적으로 설명된 과정에 따라 흡습 및 탈습 연구를 수행하였다. 수집한 데이터는 도 13에 기재되어 있고 표 L에 요약되어 있다.

<493> **표 L. A+B형의 흡습/탈습**

경과시간 분	중량 mg	중량 % 변화	시료 온도 ℃	시료 RH %
0.1	3.184	0.000	25.03	62.77
91.5	3.163	-0.665	25.05	5.14
137.8	3.178	0.184	25.04	14.88
135.5	3.184	0.004	25.07	25.03
179.7	3.187	0.098	25.06	34.82
196.2	3.191	0.208	25.06	44.88
208.7	3.193	0.284	25.06	54.95
219.7	3.195	0.347	25.08	65.00
231.9	3.197	0.406	25.05	75.01
243.8	3.199	0.466	25.09	84.92
256.6	3.202	0.563	25.08	94.67
265.2	3.200	0.510	25.08	85.01
274.2	3.199	0.456	25.08	75.35
285.2	3.197	0.406	25.04	64.94
296.5	3.195	0.353	25.07	55.02
307.3	3.194	0.299	25.07	45.07
319.3	3.192	0.237	25.06	34.92
338.5	3.189	0.149	25.09	25.11
359.7	3.185	0.020	25.09	14.96
445.9	3.163	-0.658	25.10	4.83

<495> **실시예 24: E형에 대한 흡습/탈습 연구**

<496> E형의 시료에 대하여 흡습 및 탈습 연구를 수행하였다. 시료는 화합물 I의 수용액에 아세토니트릴을 첨가하여 용매/반용매 결정화 (실시예 3, 단락 A.7)에 의하여 제조하였다. 실시예 3, 단락 B.10에 개략적으로 설명된 과정에 따라 흡습 및 탈습 연구를 수행하였다. 수집한 데이터는 도 23에 기재되어 있고 표 M에 요약되어 있다.

<497> 표 M. E형에 대한 흡습/탈습 연구

<498>

경과시간 분	중량 mg	중량 % 변화	시료 온도 ℃	시료 RH %
0.1	3.704	0.000	24.77	35.22
138.3	3.657	-1.268	24.77	5.23
154.5	3.660	-1.187	24.78	14.89
170.5	3.664	-1.074	24.78	24.87
184.5	3.669	-0.947	24.78	34.83
203.4	3.676	-0.755	24.78	44.87
253.5	3.695	-0.223	24.79	55.04
281.1	3.176	0.325	24.78	65.05
301.2	3.726	0.608	24.78	74.87
322.2	3.756	1.410	24.79	84.67
415.8	3.860	4.216	24.78	94.73
452.4	3.764	1.632	24.77	85.18
471.9	3.739	0.949	24.78	75.25
487.4	3.727	0.616	24.78	65.16
499.6	3.718	0.398	24.78	55.05
512.2	3.713	0.236	24.78	45.03
526.0	3.708	0.112	24.79	35.13
543.5	3.703	-0.013	24.79	25.02
557.2	3.700	-0.102	24.79	14.94
730.6	3.655	-1.322	24.77	5.03

<499> 실시예 25: 무정형에 대한 흡습/탈습 연구

<500>

무정형 시료에 대하여 흡습 및 탈습 연구를 수행하였다. 화합물 I의 수용액을 동결 건조 (실시예 3, 단락 A.9) 하여 시료를 제조하였다. 실시예 3, 단락 B.10에 개략적으로 설명된 과정에 따라 흡습 및 탈습 연구를 수행하였다. 수집한 자료는 도 29에 기재되어 있고 표 N에 정리되어 있다.

<501>

표 N. 무정형의 흡습/탈습 연구

<502>

경과시간 분	중량 mg	중량 % 변화	시료 온도 ℃	시료 RH %
0.1	2.720	0.000	25.04	41.98
84.0	2.694	-0.975	25.06	5.09
113.6	2.704	-0.589	25.06	14.98
158.4	2.716	-0.166	25.05	24.92
277.5	2.743	0.841	25.04	34.90
392.7	2.785	2.393	25.03	45.05
470.8	2.844	4.540	25.02	54.99
508.0	2.910	6.988	25.02	64.90
654.6	2.732	0.437	25.02	74.82
703.8	2.745	0.922	25.03	84.78
806.9	2.813	3.400	25.02	94.59
877.9	2.748	1.010	25.02	85.31
957.5	2.725	0.176	25.02	74.92
10398	2.713	-0.280	25.03	65.07
1092.3	2.705	-0.545	25.04	55.11
1144.4	2.699	-0.776	25.05	45.07
1179.2	2.695	-0.912	25.05	35.06
1210.7	2.692	-1.023	25.05	25.13

1243.6	2.689	-1.148	25.04	15.06
1278.0	2.686	-1.269	25.05	4.97

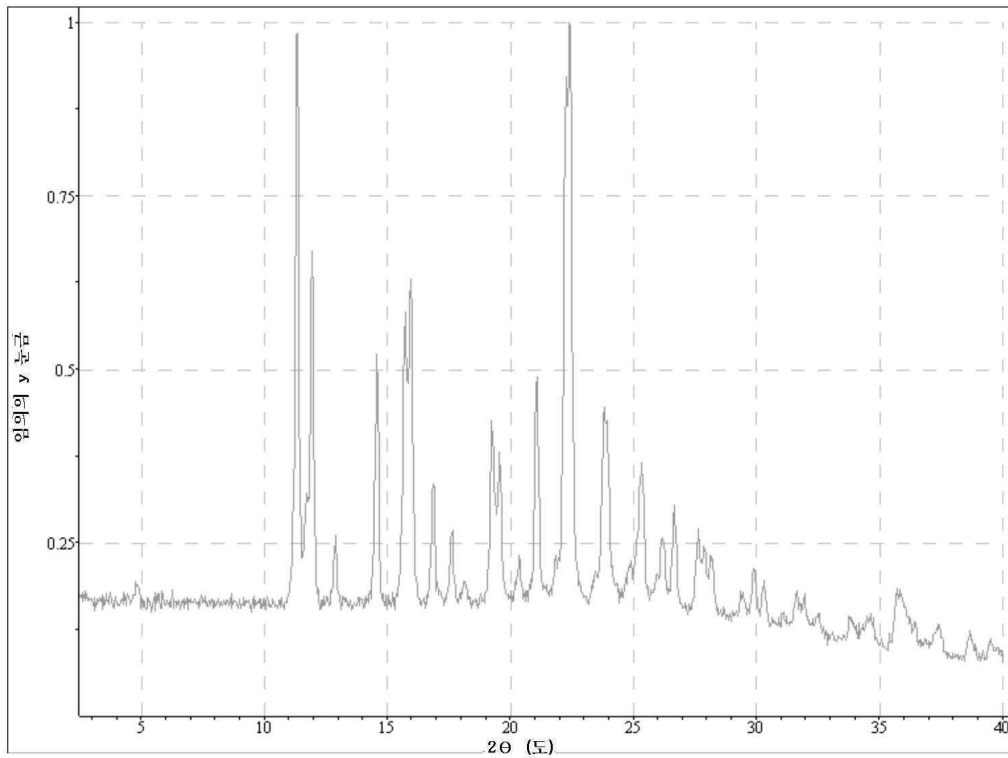
도면의 간단한 설명

- <306> 도 1은 A형의 특성적인 X선 분말 회절 (XRPD) 스펙트럼이다.
- <307> 도 2는 A형의 특성적인 열중량 분석 (TGA) 온도 기록도이다.
- <308> 도 3은 A형의 특성적인 시차 주사 열량 온도 기록도이다.
- <309> 도 4A는 A형의 특성적인 푸리에 변환 적외선 흡수 (FT-IR) 스펙트럼 [4000-400 파수 (cm⁻¹)]이다.
- <310> 도 4B는 도 4A의 FT-IR 스펙트럼의 확장 (4000-2500 cm⁻¹)이다.
- <311> 도 4C는 도 4A의 FT-IR 스펙트럼의 확장 (2500-1500 cm⁻¹)이다.
- <312> 도 4D는 도 4A의 FT-IR 스펙트럼의 확장 (1600-400 cm⁻¹)이다.
- <313> 도 5A는 A형의 특성적인 FT-라만 스펙트럼 (3600-0 cm⁻¹)이다.
- <314> 도 5B는 도 5A의 FT-라만 스펙트럼의 확장 (3600-1500 cm⁻¹)이다.
- <315> 도 5C는 도 5A의 FT-라만 스펙트럼의 확장 (1500-500 cm⁻¹)이다.
- <316> 도 5D는 도 5A의 FT-라만 스펙트럼의 확장 (500-100 cm⁻¹)이다.
- <317> 도 6은 용액상 양성자 핵자기 공명 (¹H NMR) 스펙트럼이다.
- <318> 도 7은 고체상 상태 C¹³ 핵자기 공명 (¹³C NMR) 스펙트럼이다.
- <319> 도 8은 A형 및 B형의 혼합물 (A+B 형)의 특성적인 XRPD 스펙트럼이다.
- <320> 도 9는 A+B형의 특성적인 TGA 온도 기록도이다.
- <321> 도 10은 A+B형의 TG-IR 분석의 TGA 온도 기록도이다.
- <322> 도 11은 A+B형의 TG-IR 분석의 결합된 (5분 지연) IR 스펙트럼이다. 하부의 스펙트럼은 TG 분석의 시작으로부터 5분 시점에 전개된 휘발성 물질의 IR 분석이다. 상부의 스펙트럼은 물의 대조 스펙트럼이다.
- <323> 도 12는 A+B형의 특성적인 DSC 온도 기록도이다.
- <324> 도 13은 A+B형의 등온 흡습 곡선 및 등온 탈습 곡선이다.
- <325> 도 14는 C형의 특성적인 XRPD 스펙트럼이다.
- <326> 도 15는 D형의 특성적인 XRPD 스펙트럼이다.
- <327> 도 16는 C형의 특성적인 TGA 온도 기록도이다.
- <328> 도 17은 D형의 TG-IR 분석의 TGA 온도 기록도이다.
- <329> 도 18은 D형의 TG-IR 분석의 결합된 IR 스펙트럼 (5분 지연)이다. 상부 스펙트럼은 TG 분석의 시작으로부터 5분 시점에 전개된 휘발성 물질의 IR 분석이다. 하부 스펙트럼은 물의 대조 스펙트럼이다.
- <330> 도 19는 D형의 특성적인 DSC 온도 기록도이다.
- <331> 도 20은 E형의 특성적인 XRPD 스펙트럼이다.
- <332> 도 21은 E형의 특성적인 TGA 온도 기록도이다.
- <333> 도 22는 E형의 특성적인 DSC 온도 기록도이다.

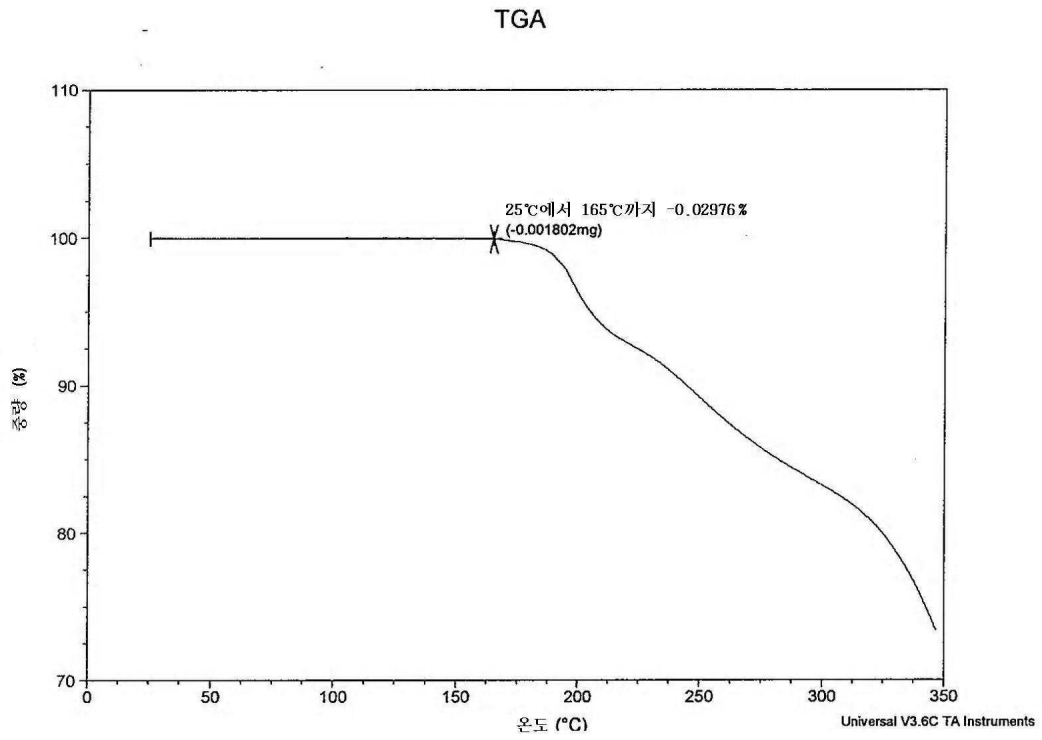
- <334> 도 23은 E형의 등은 흡습 곡선 및 등은 탈습 곡선이다.
- <335> 도 24는 A형 및 F형의 혼합 (A+F형)의 특이적인 XRPD 스펙트럼이다.
- <336> 도 25는 A, E 및 G형의 혼합 (A+E+G형)의 특이적인 XRPD 스펙트럼이다.
- <337> 도 26는 무정형의 특이적인 XRPD 스펙트럼이다.
- <338> 도 27은 무정형의 특이적인 TGA 온도 기록도이다.
- <339> 도 28는 무정형의 특이적인 DSC 온도 기록도이다.
- <340> 도 29는 무정형의 유리 전이 온도를 평가하기 위한 DSC 온도 기록도이다.
- <341> 도 30은 무정형의 등은 흡습 곡선 및 등은 탈습 곡선이다.
- <342> 도 31은 전의 무정형(상부)의 XRPD 스펙트럼, 후의 흡습/탈습 분석(중앙) 및 A형의 XRPD 패턴(하부)을 보여준다.

도면

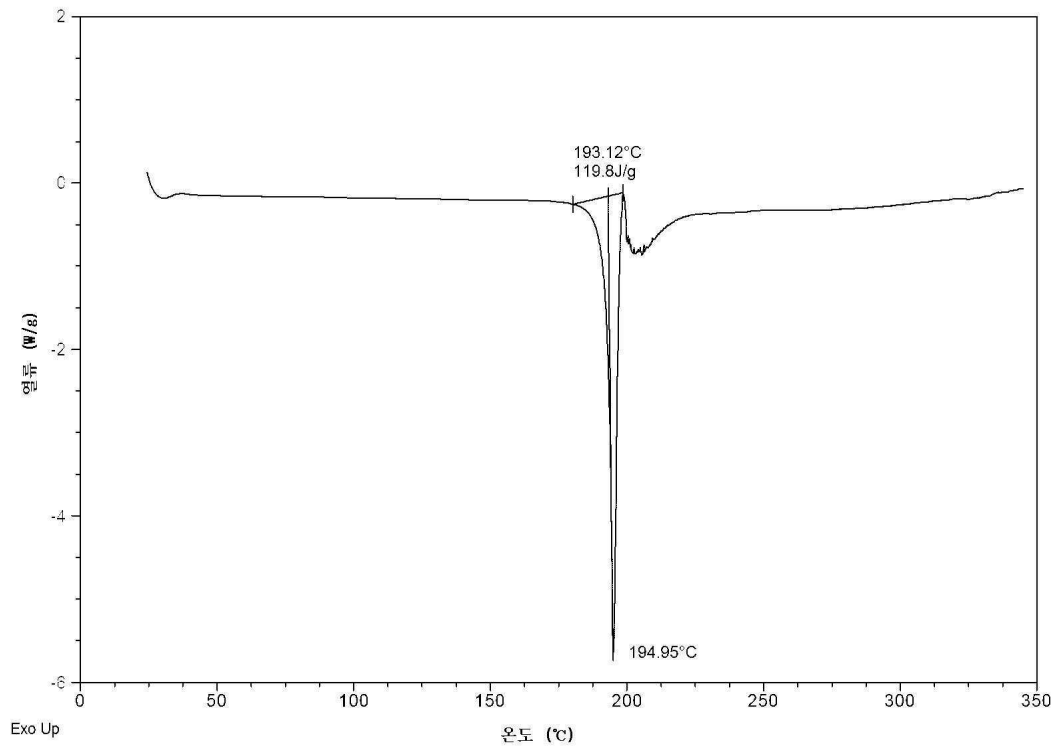
도면1



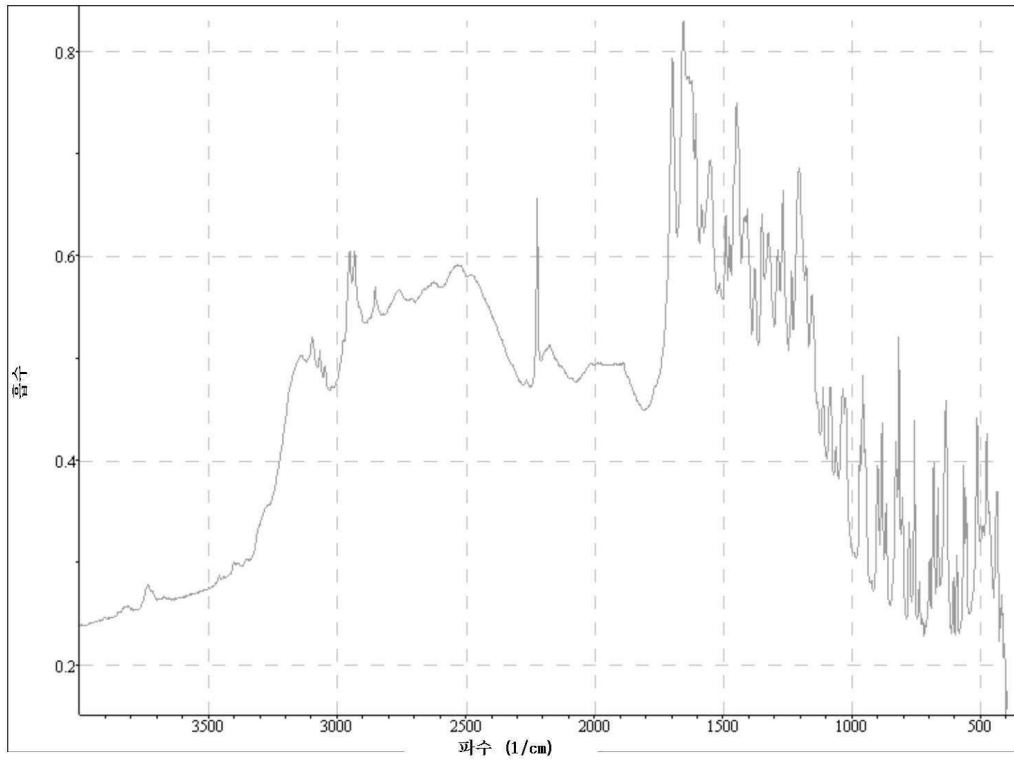
도면2



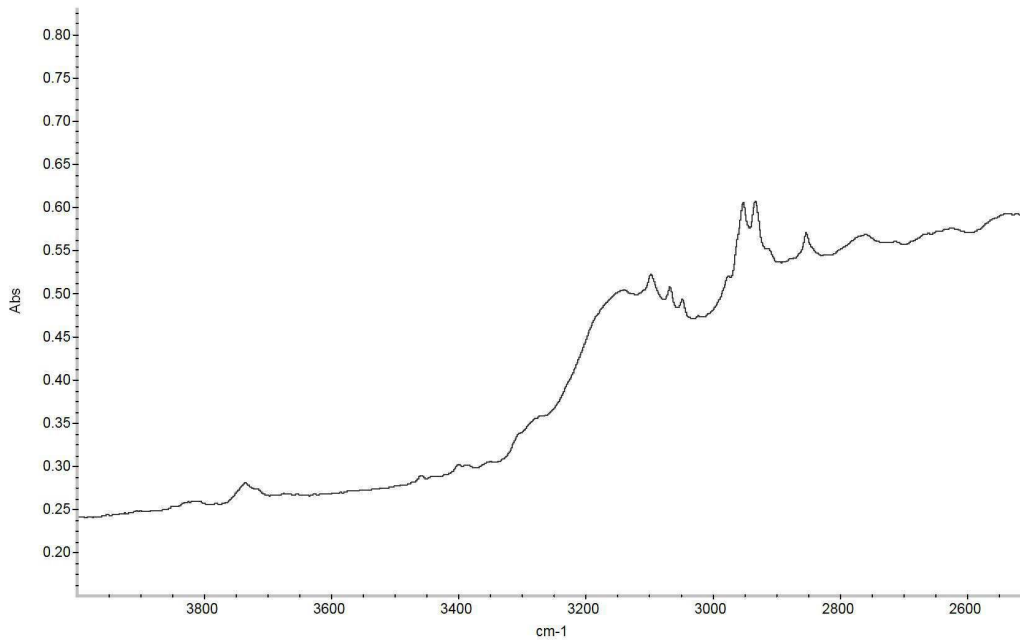
도면3



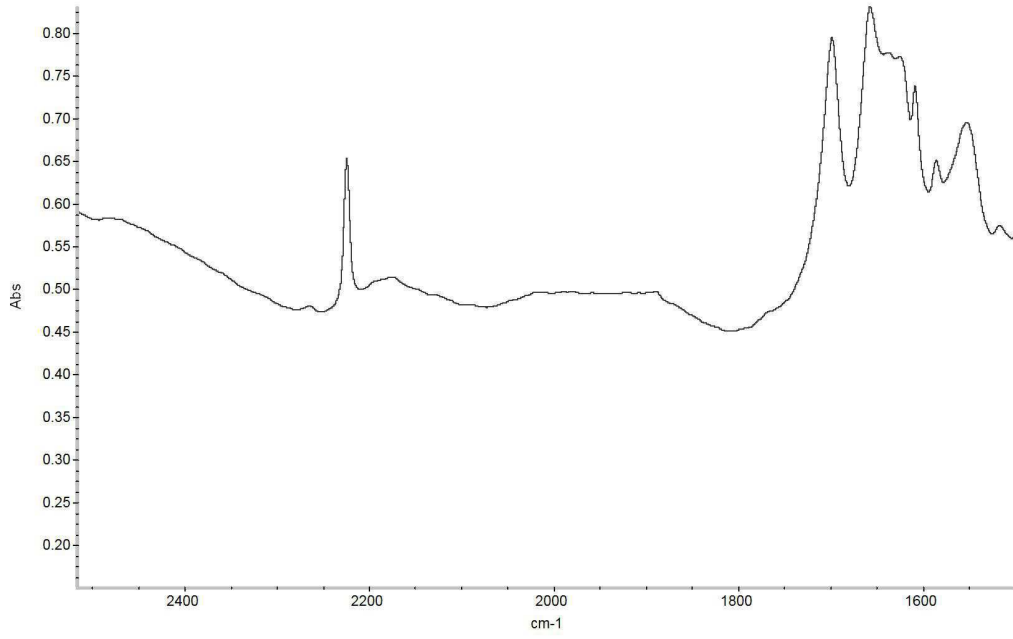
도면4A



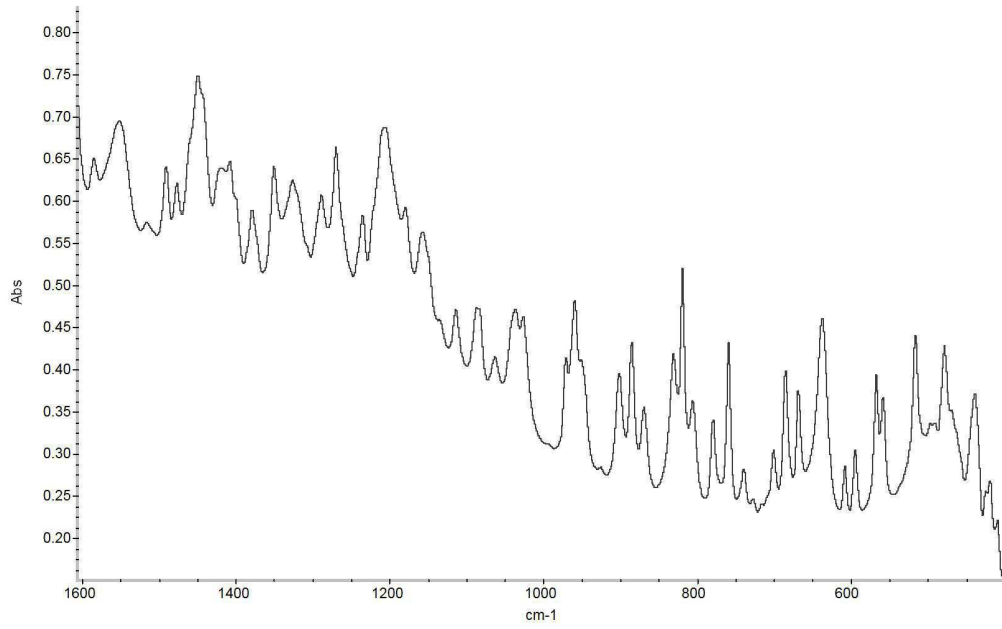
도면4B



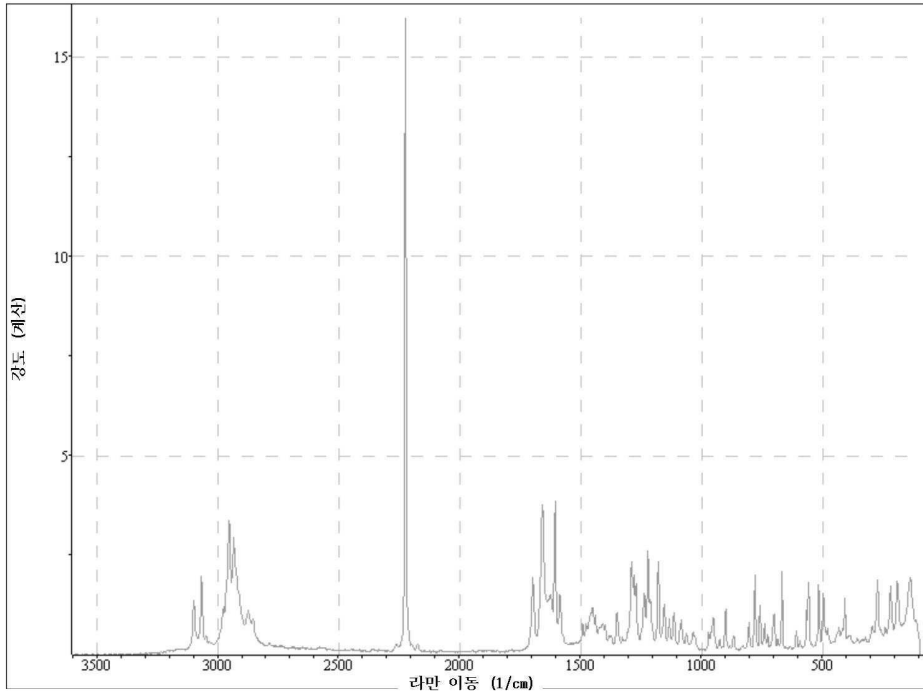
도면4C



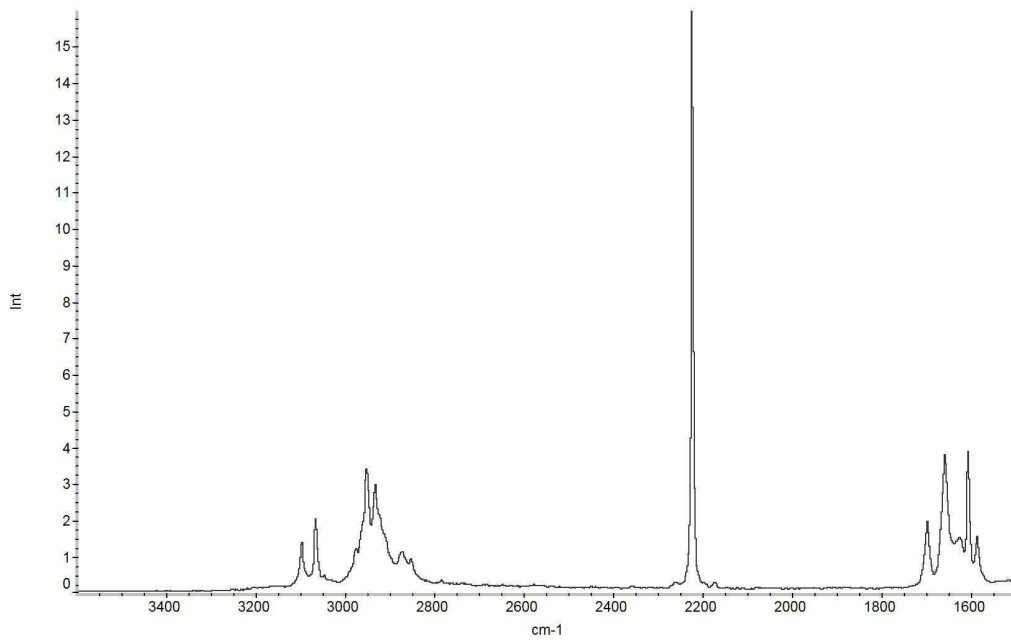
도면4D



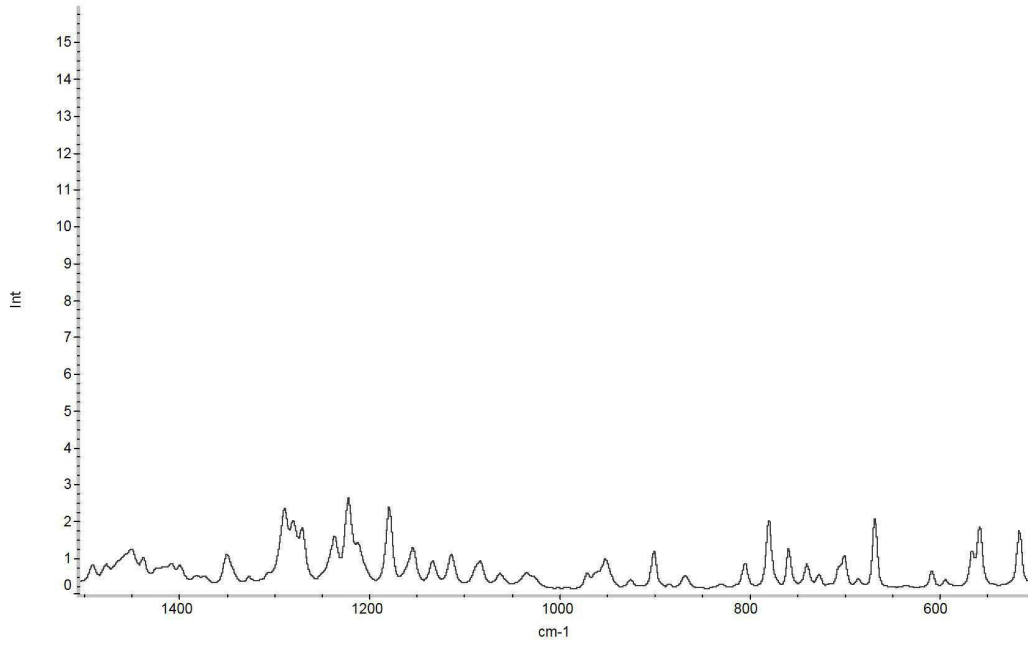
도면5A



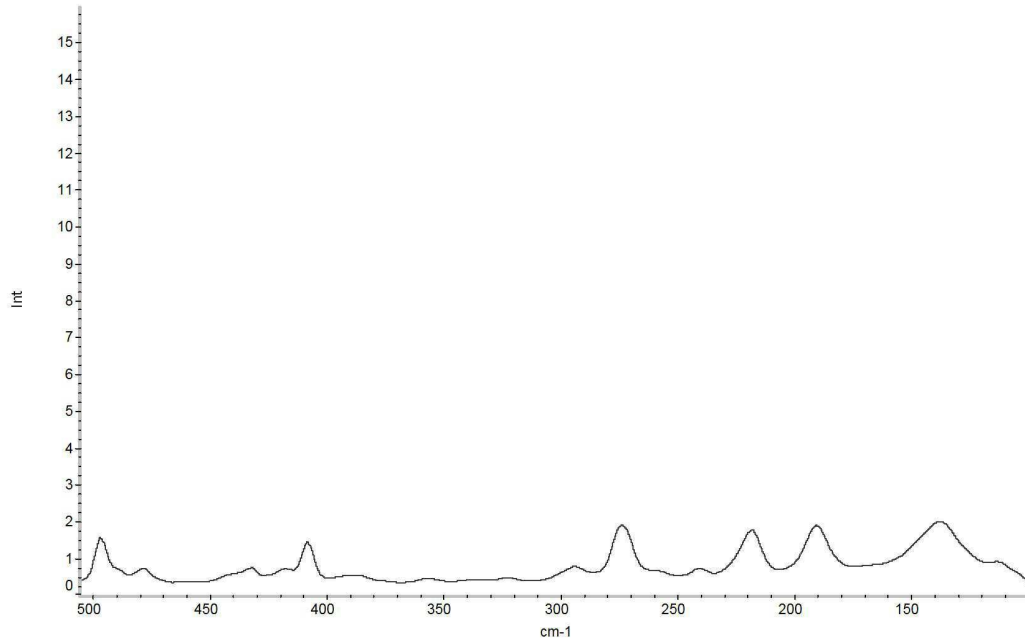
도면5B



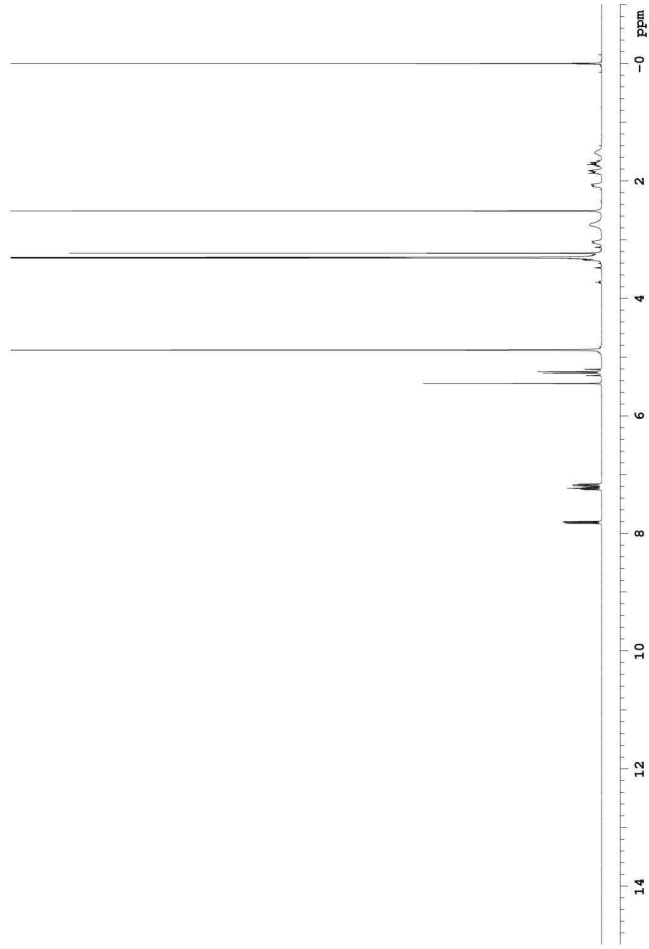
도면5C



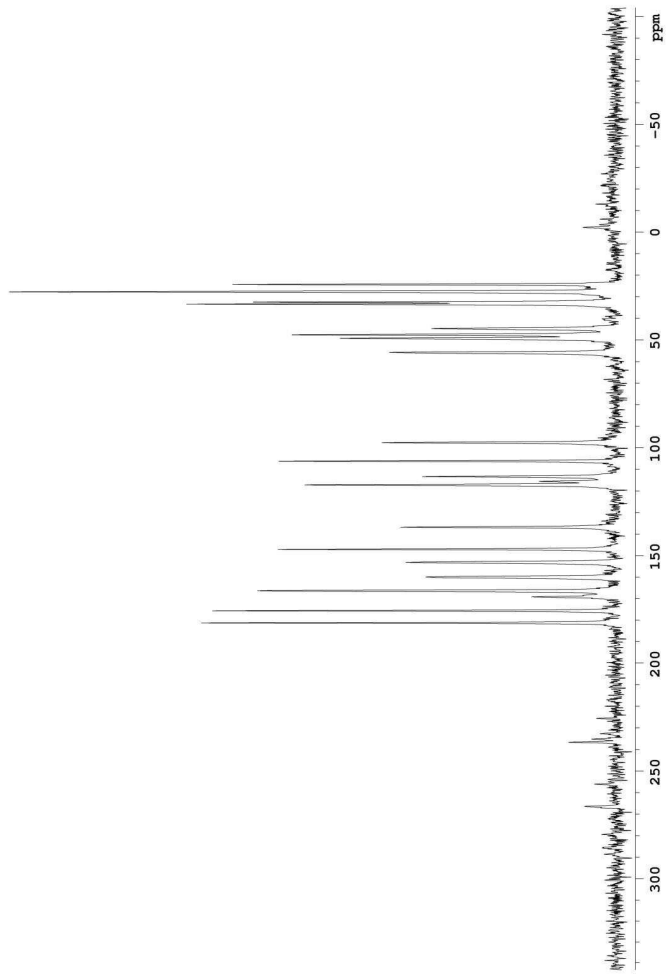
도면5D



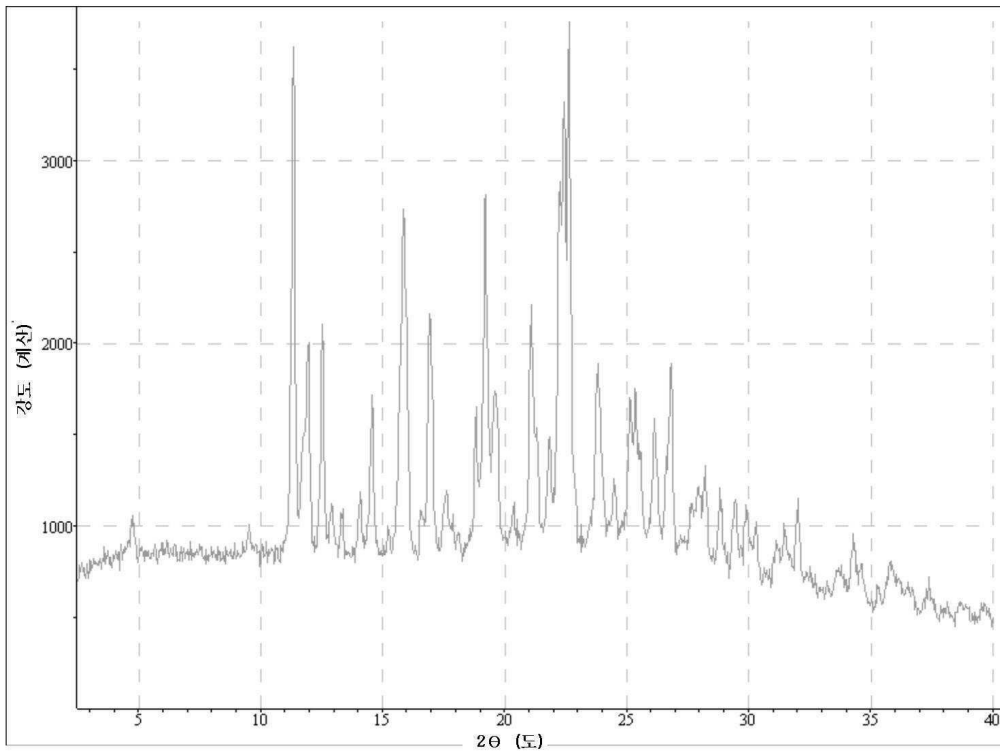
도면6



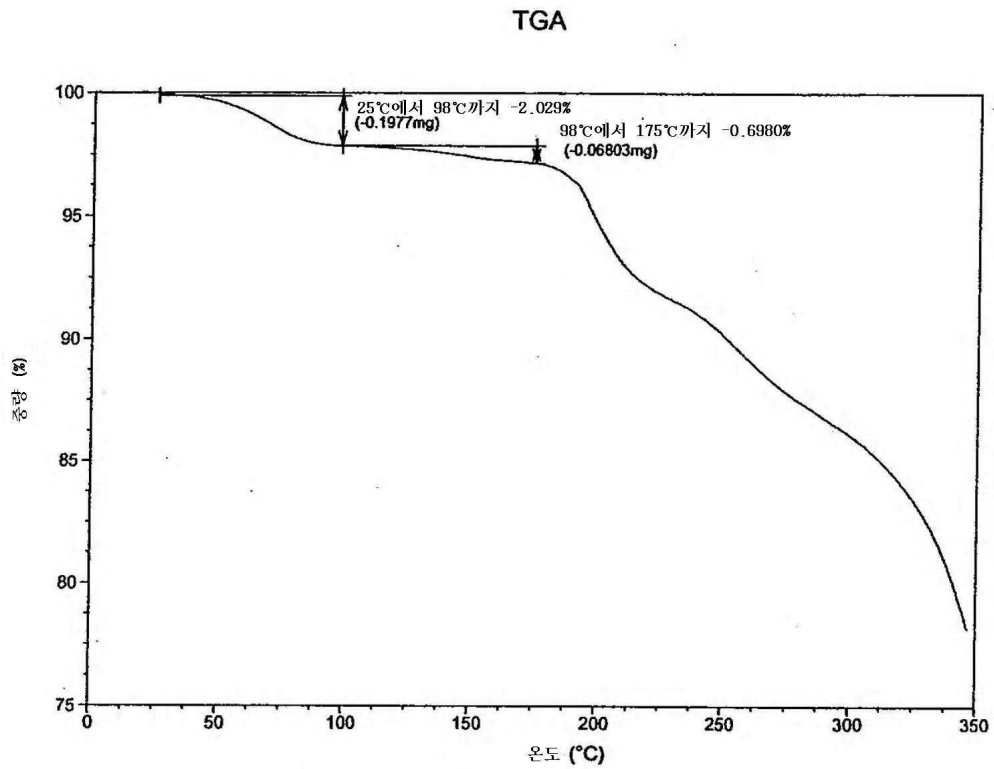
도면7



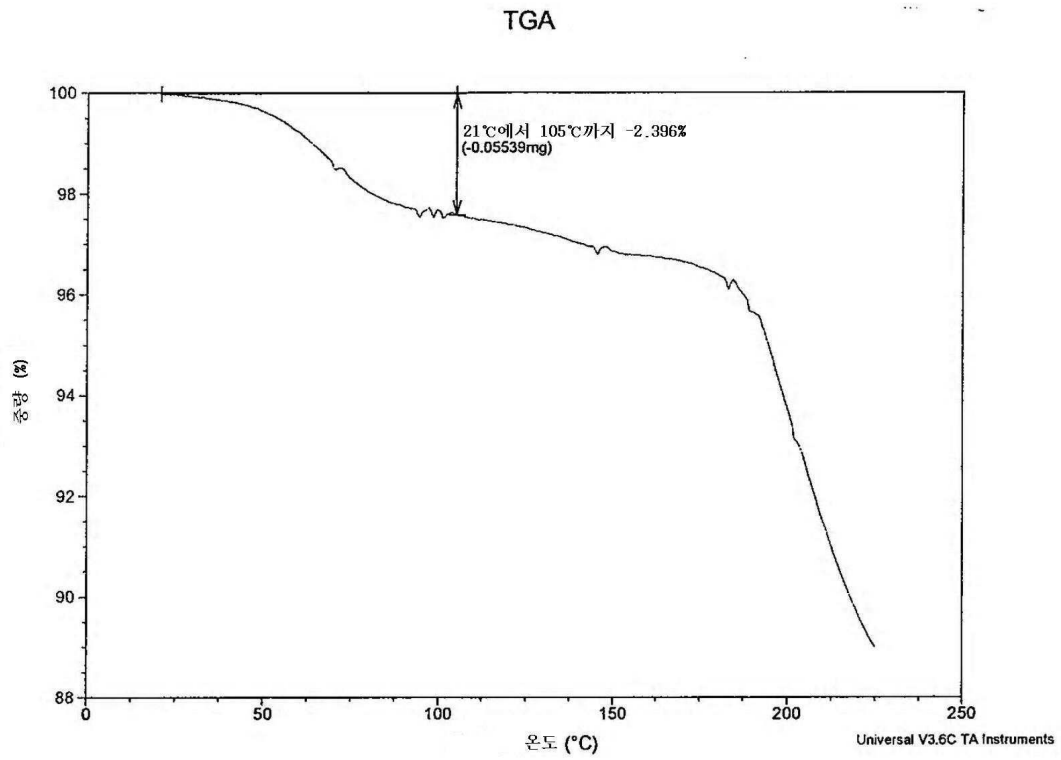
도면8



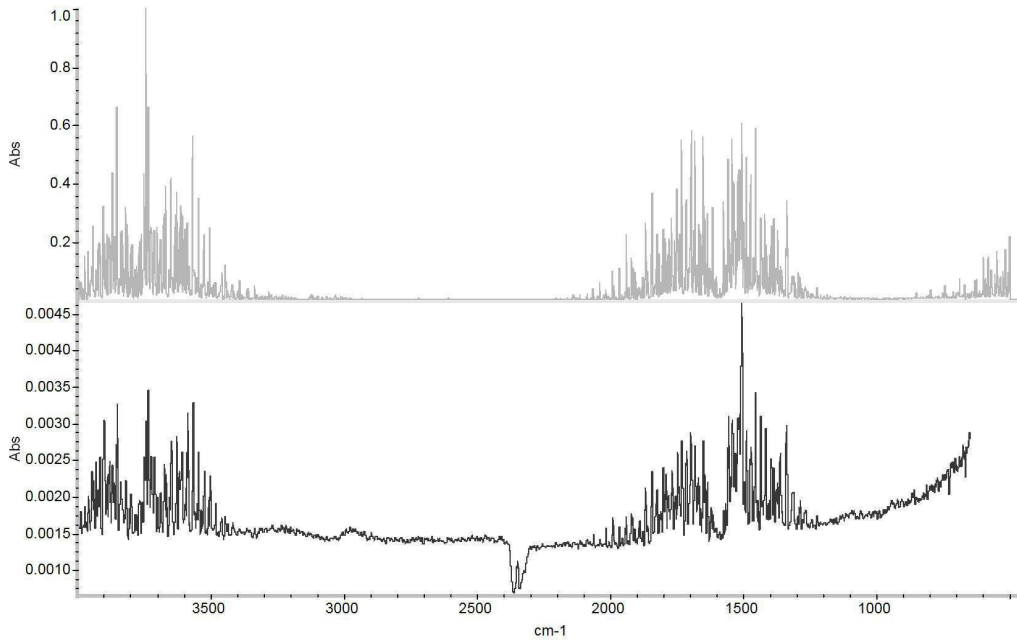
도면9



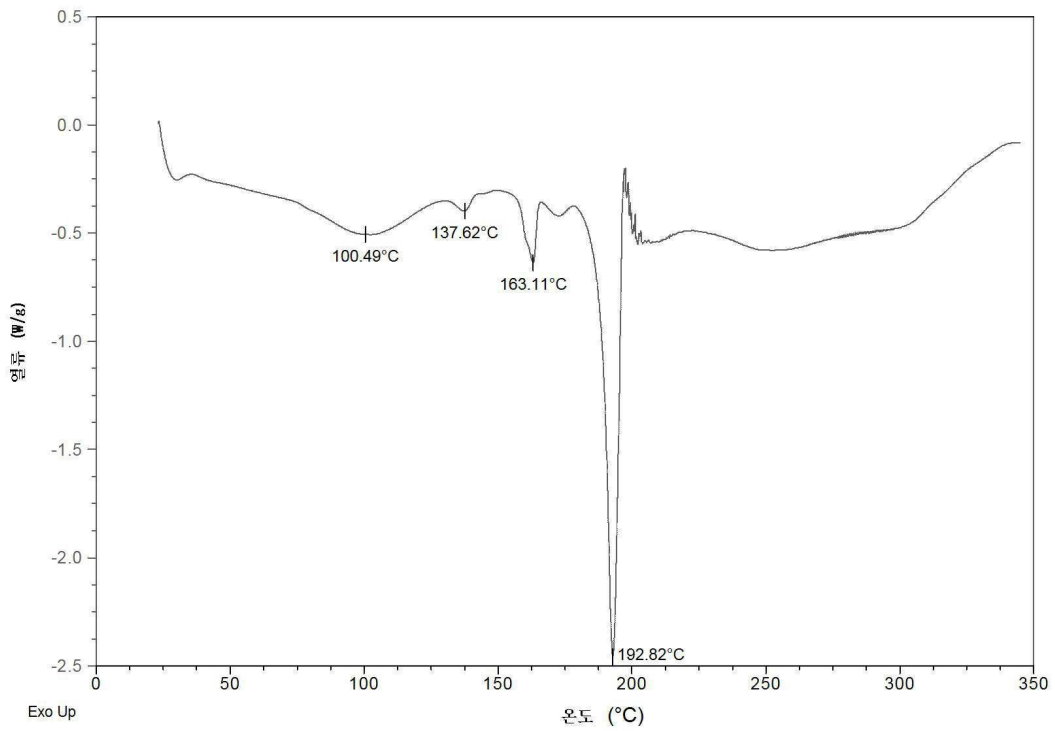
도면10



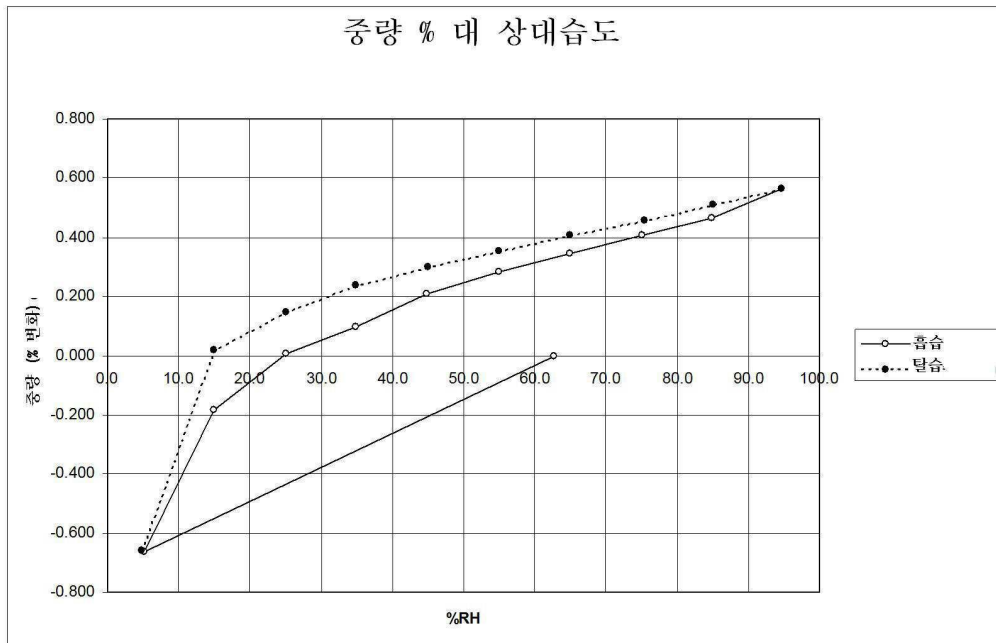
도면11



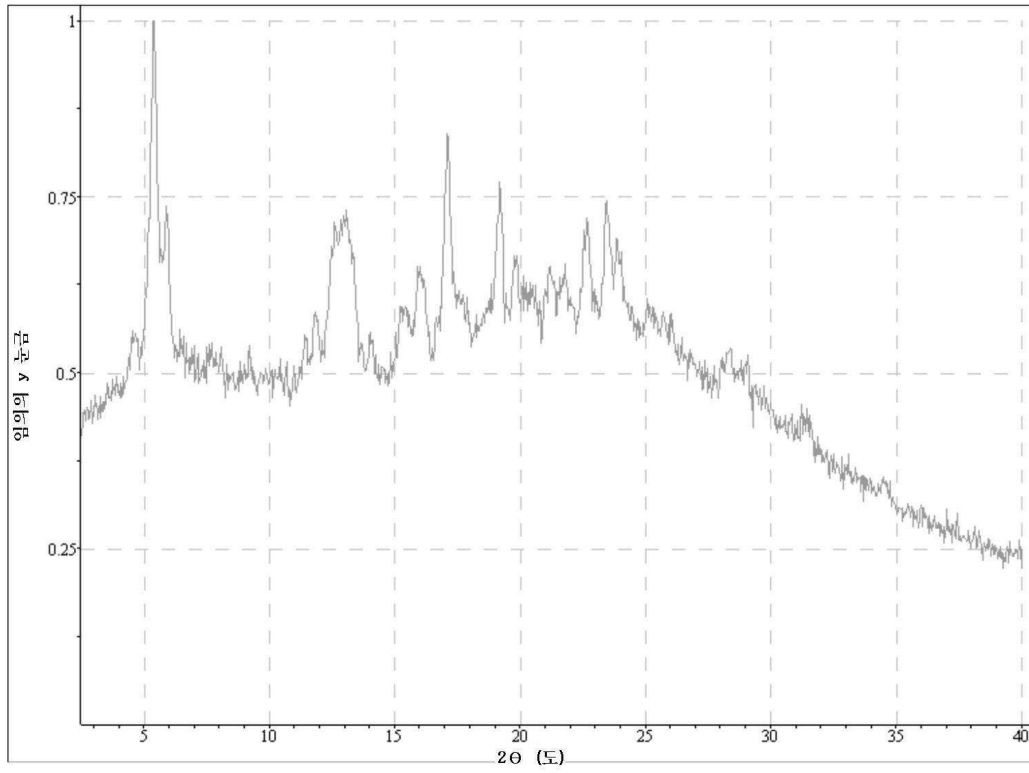
도면12



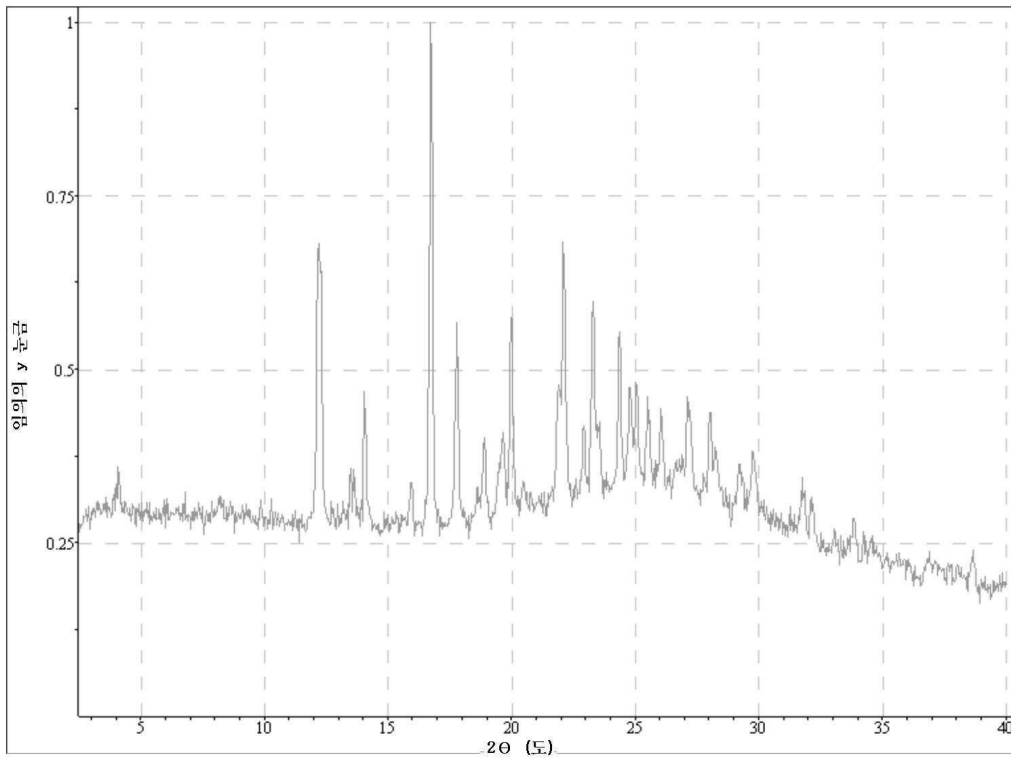
도면13



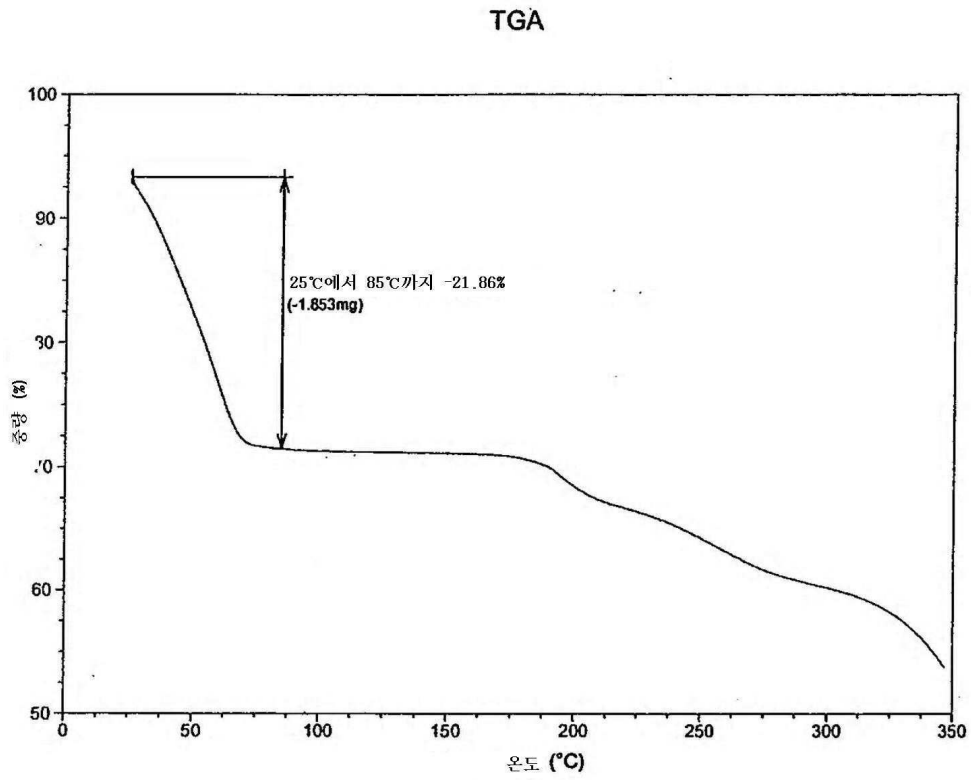
도면14



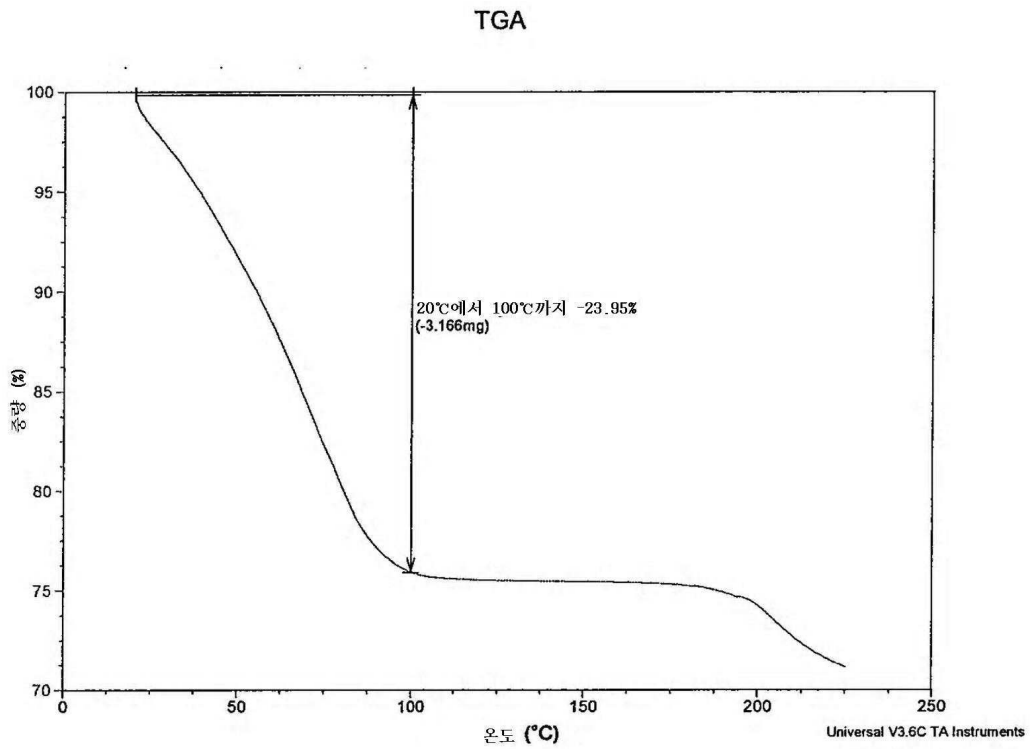
도면15



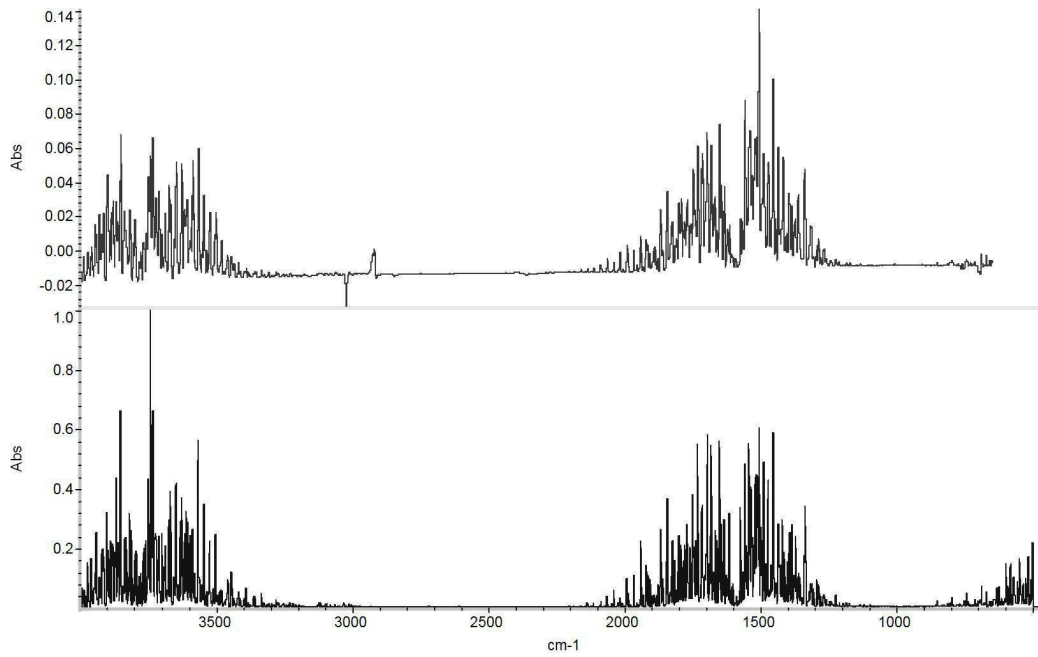
도면16



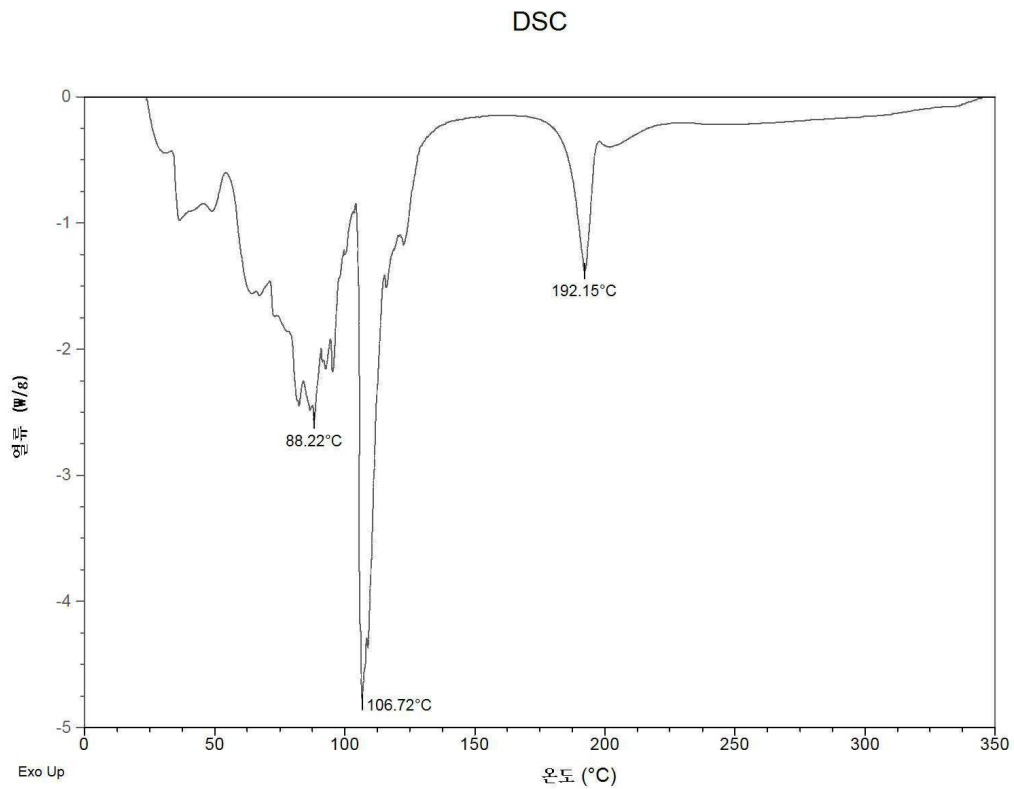
도면17



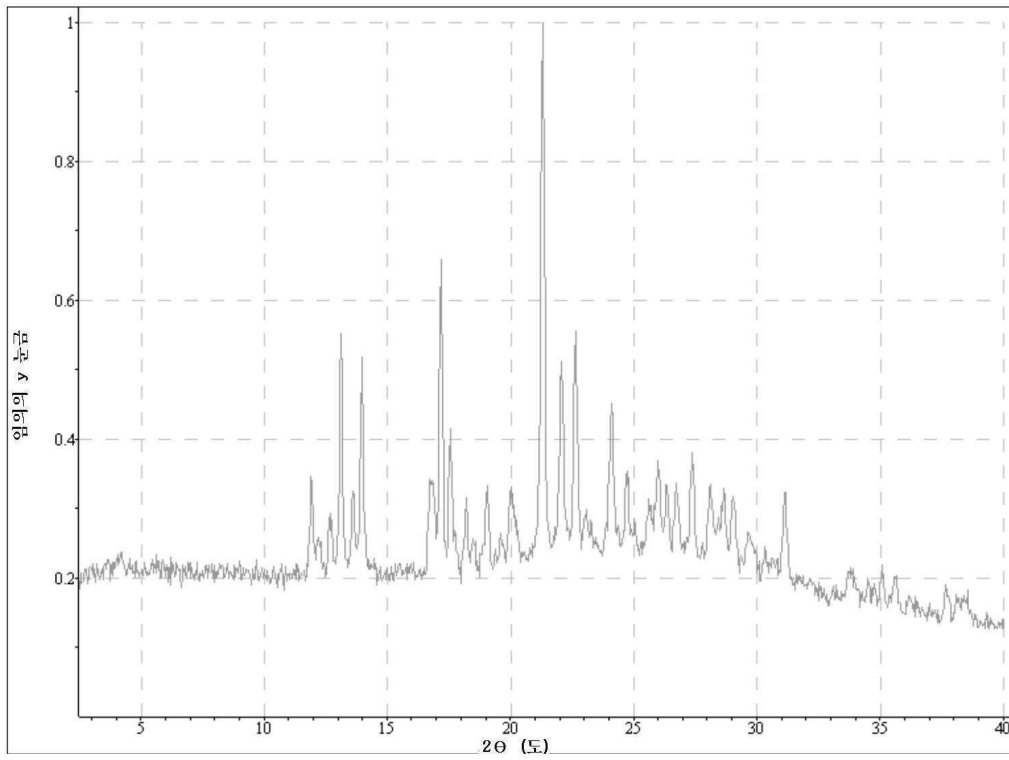
도면18



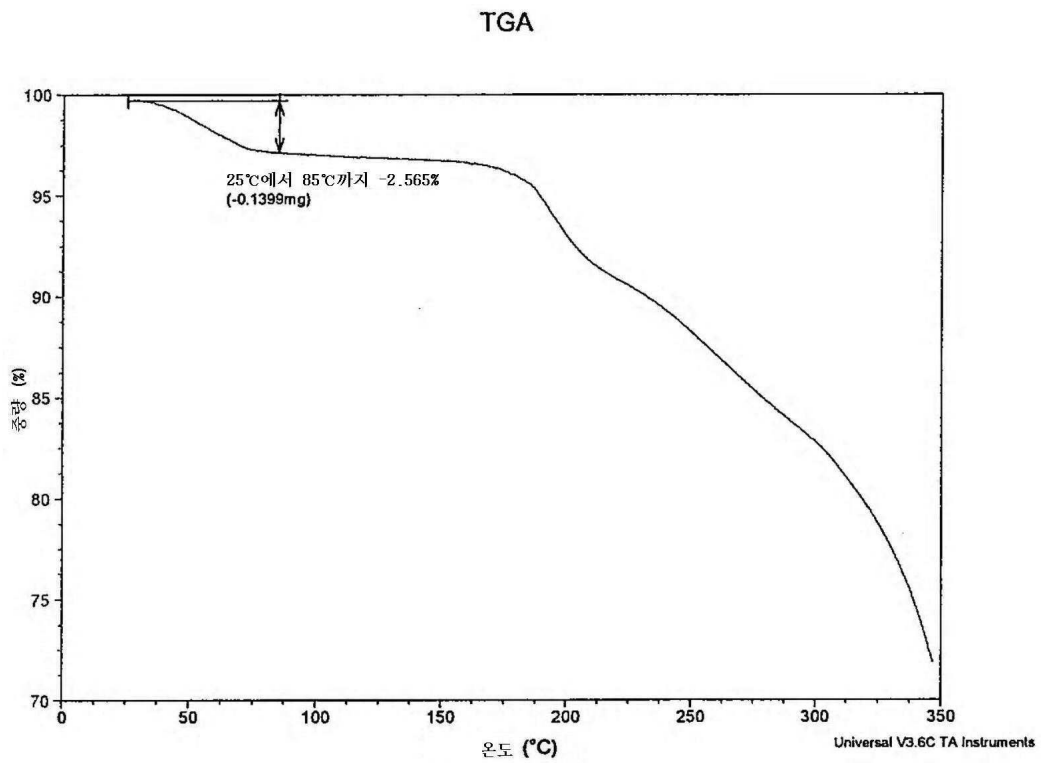
도면19



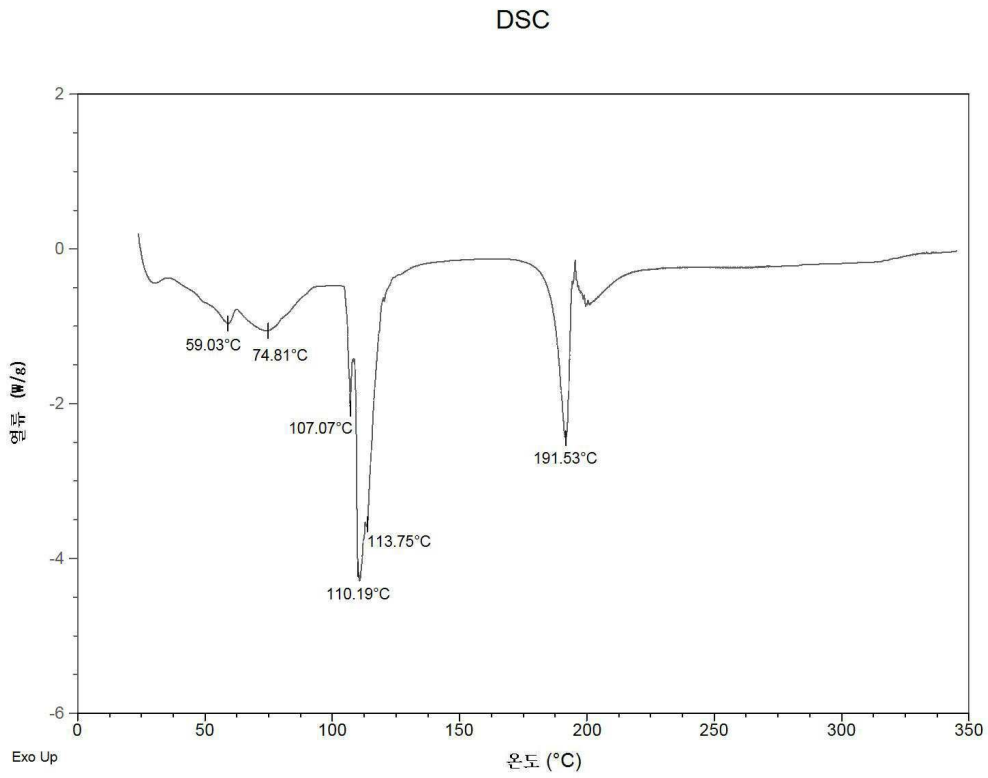
도면20



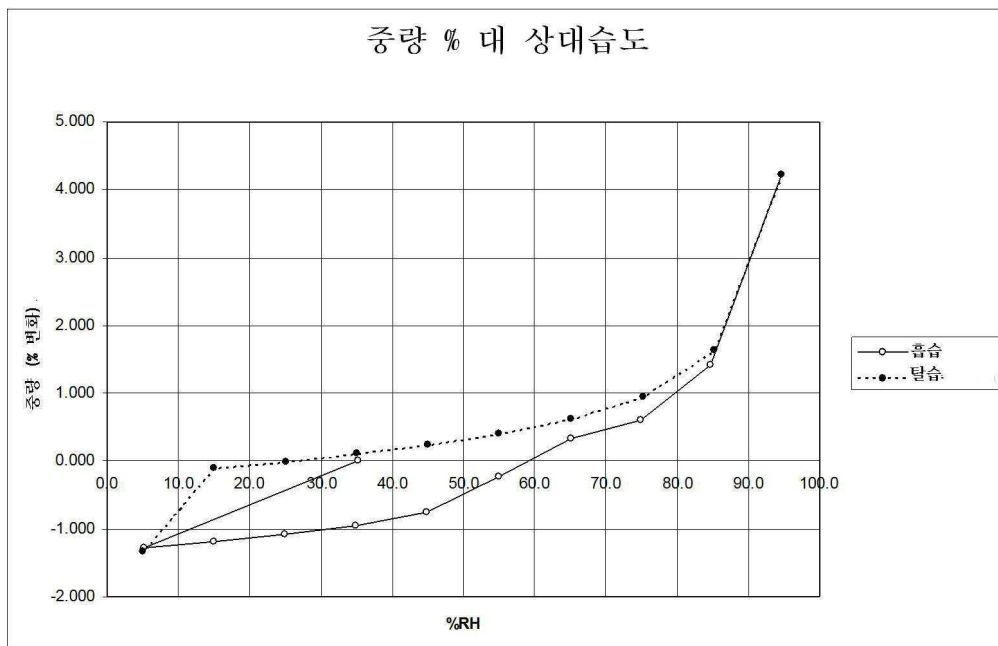
도면21



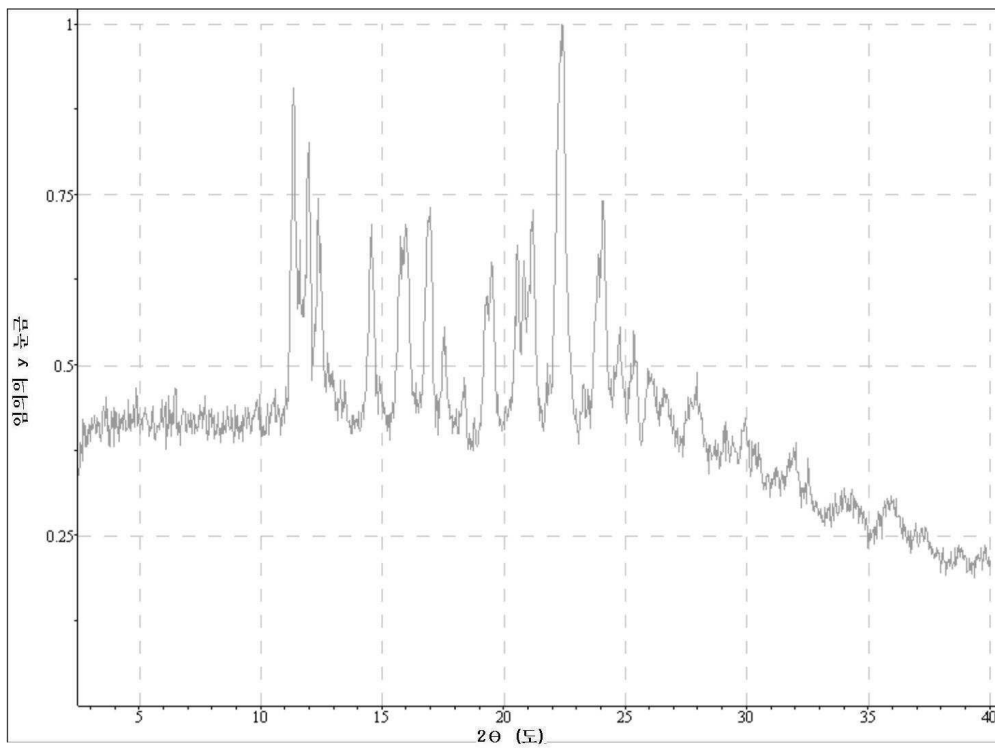
도면22



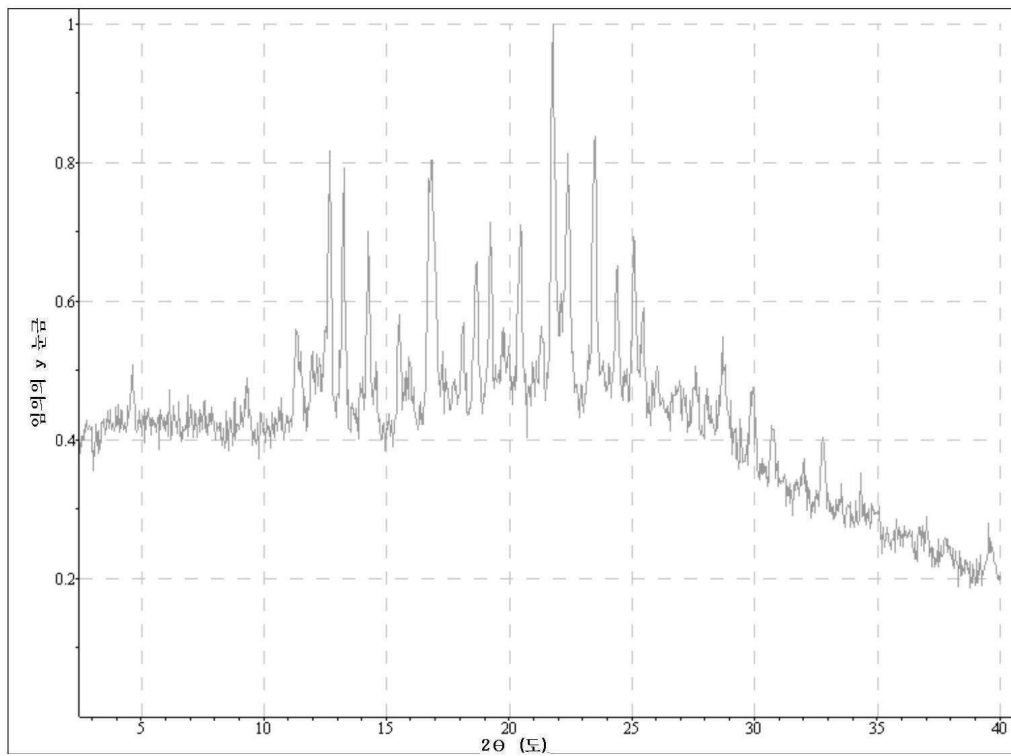
도면23



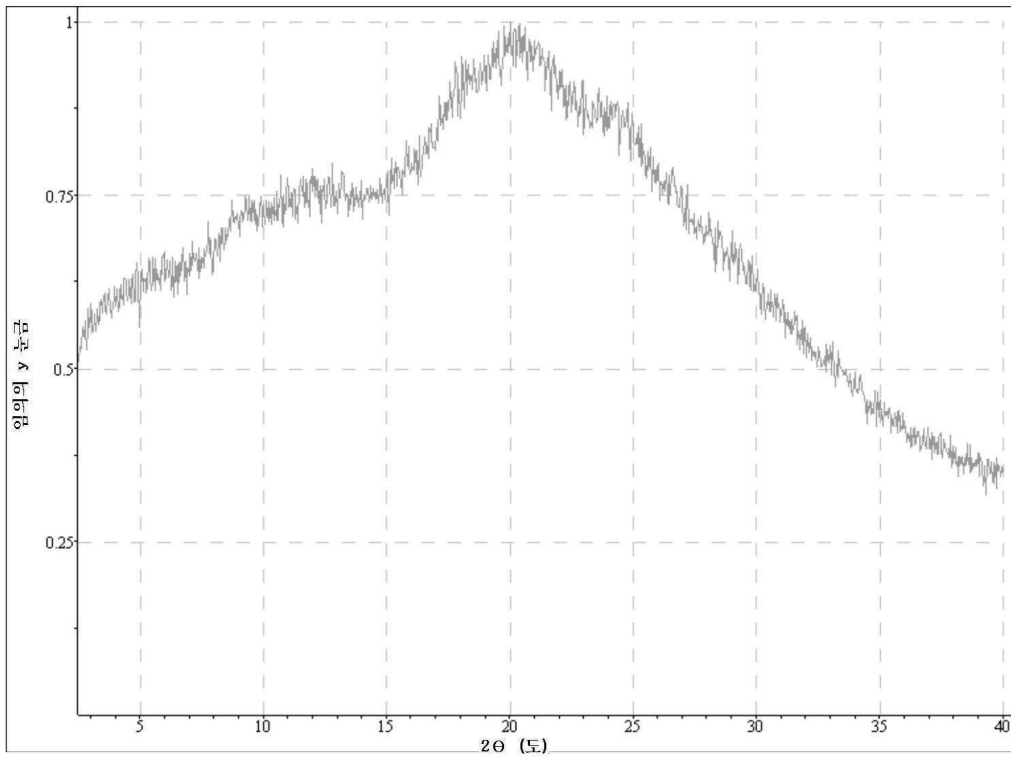
도면24



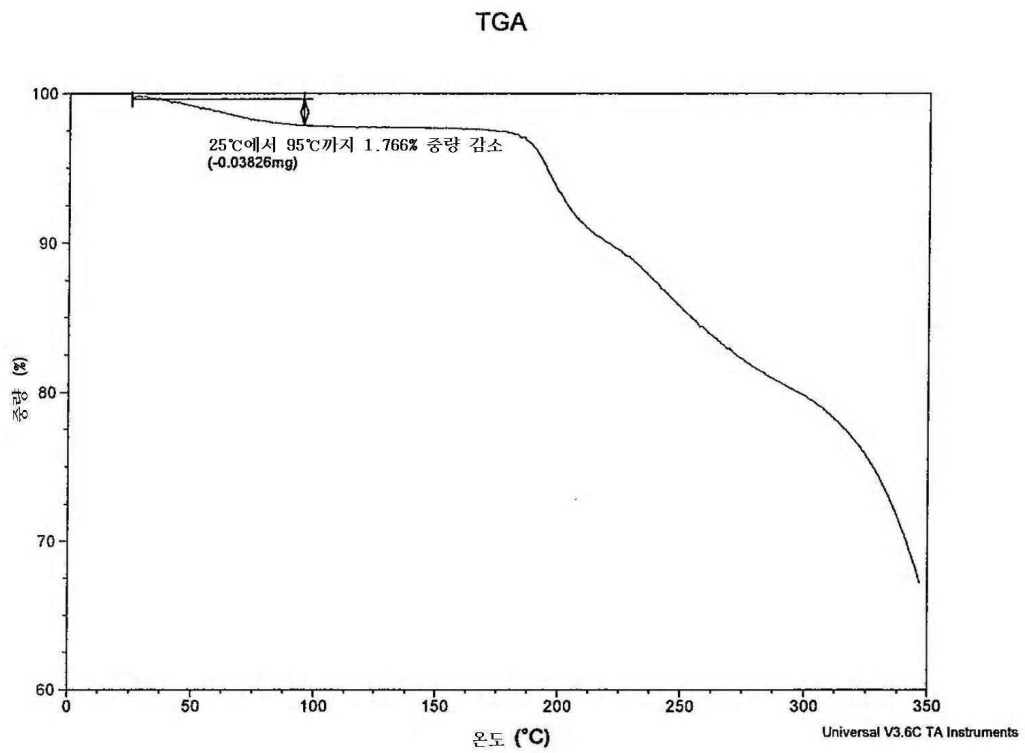
도면25



도면26

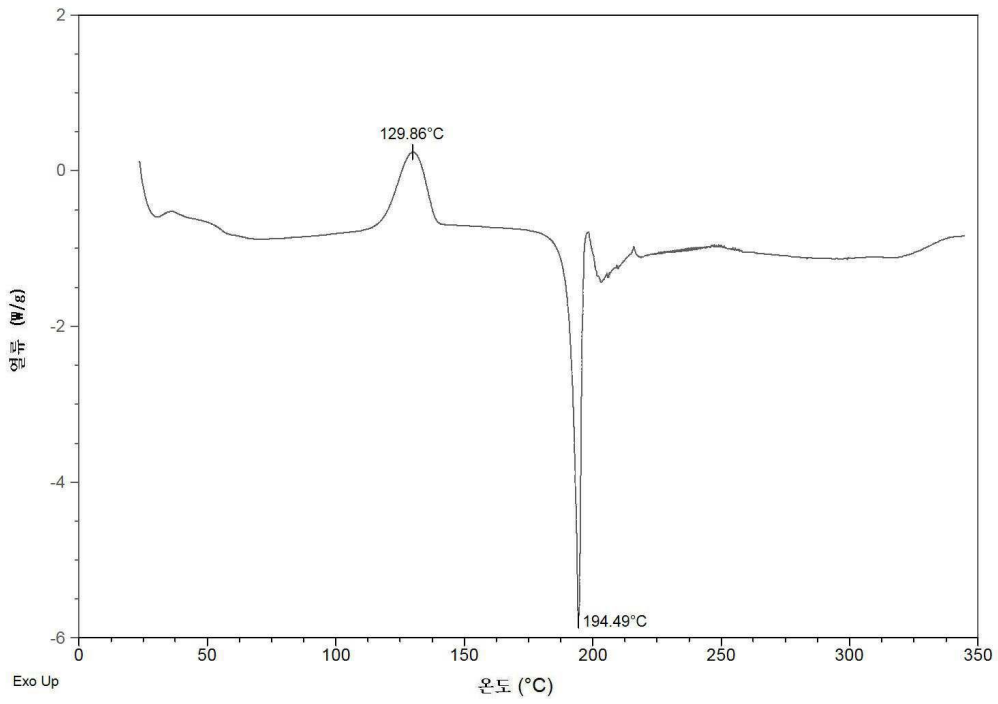


도면27



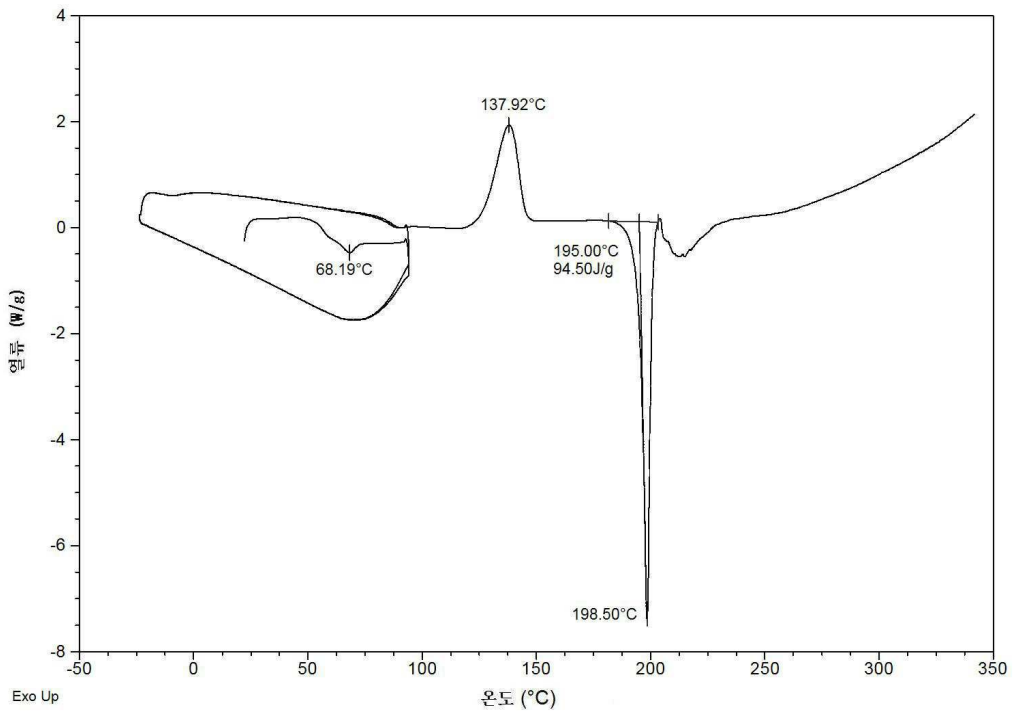
도면28

DSC

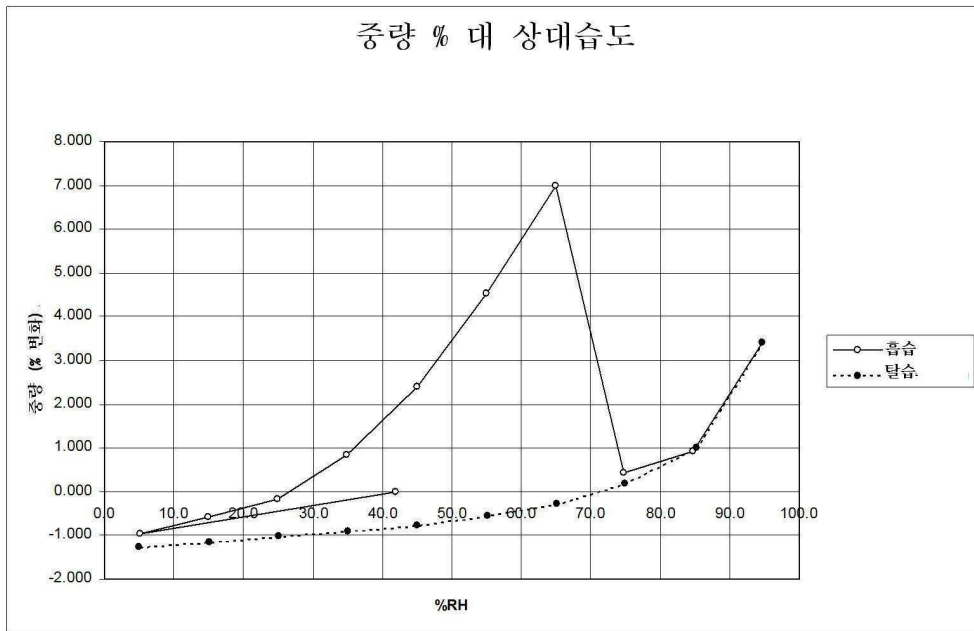


도면29

DSC



도면30



도면31

