



등록특허 10-2825246



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년06월25일

(11) 등록번호 10-2825246

(24) 등록일자 2025년06월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 207/14 (2006.01) A61K 31/40 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류
C07D 207/14 (2013.01)
A61K 31/40 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2022-7019781

(22) 출원일자(국제) 2020년11월13일

심사청구일자 2022년06월10일

(85) 번역문제출일자 2022년06월10일

(65) 공개번호 10-2022-0101145

(43) 공개일자 2022년07월19일

(86) 국제출원번호 PCT/JP2020/042383

(87) 국제공개번호 WO 2021/095835

국제공개일자 2021년05월20일

(30) 우선권주장

62/934,923 2019년11월13일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

W02018221555 A1

W02018216795 A1

W02018216800 A1

KR1020180084996 A*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

다이호야쿠힌교교 가부시키키가이샤

일본국 도쿄도 지요다쿠 간다니시키키초 1초메 27반
치

(72) 발명자

나카무라, 히로유키

일본 3002611 이바라키켄 츠쿠바시 오쿠보 3 다이
호야쿠힌교교 가부시키키가이샤 내

(74) 대리인

장수길, 이석재

전체 청구항 수 : 총 17 항

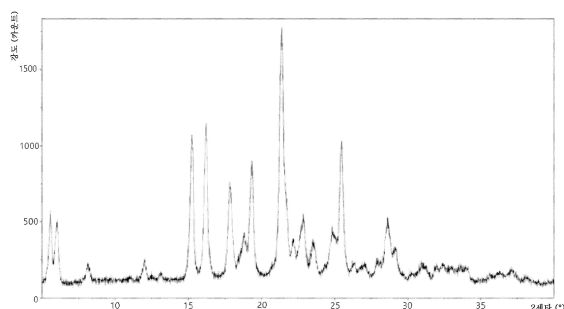
심사관 : 김윤정

(54) 발명의 명칭 테르페닐 화합물의 신규 염

(57) 요약

4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 벤조산 염이 제공된다. 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 소르브산 염이 또한 제공된다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

C07B 2200/13 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 벤조산 염.

청구항 2

4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 벤조산 염의 결정으로서, 15.3° , 16.2° , 17.8° , 21.4° 및 25.5° 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 3개의 회절각 ($2\theta \pm 0.2^\circ$)의 피크를 갖는 분말 X선 회절 스펙트럼을 갖는 것인 결정.

청구항 3

제2항에 있어서, 결정이 15.3° , 16.2° , 17.8° , 21.4° 및 25.5° 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 4개의 회절각 ($2\theta \pm 0.2^\circ$)의 피크를 갖는 분말 X선 회절 스펙트럼을 갖는 것인 벤조산 염의 결정.

청구항 4

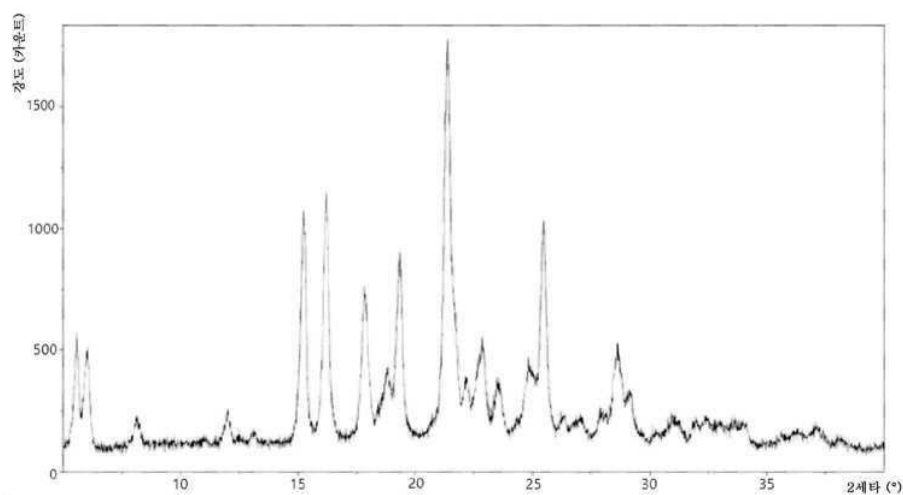
제2항 또는 제3항에 있어서, 결정이 시차 주사 열량 (DSC) 곡선에서 흡열 피크가 193°C 부근인 피크 온도를 갖는 것인 벤조산 염의 결정.

청구항 5

제2항 또는 제3항에 있어서, 결정이 시차 주사 열량 (DSC) 곡선에서 흡열 피크가 188°C 내지 198°C 범위인 피크 온도를 갖는 것인 벤조산 염의 결정.

청구항 6

제2항 또는 제3항에 있어서, 결정이 하기 도면의 분말 X선 회절 스펙트럼을 갖는 것인 벤조산 염의 결정.



청구항 7

4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 소르브산 염.

청구항 8

4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-

-벤조니트릴의 소르브산 염의 결정으로서, 5.5° , 10.9° , 16.2° , 17.2° , 20.3° 및 24.4° 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 3개의 회절각 ($2\theta \pm 0.2^{\circ}$)의 피크를 갖는 분말 X선 회절 스펙트럼을 갖는 것인 결정.

청구항 9

제8항에 있어서, 결정이 5.5° , 10.9° , 16.2° , 17.2° , 20.3° 및 24.4° 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 4개의 회절각 ($2\theta \pm 0.2^{\circ}$)의 피크를 갖는 분말 X선 회절 스펙트럼을 갖는 것인 소르브산 염의 결정.

청구항 10

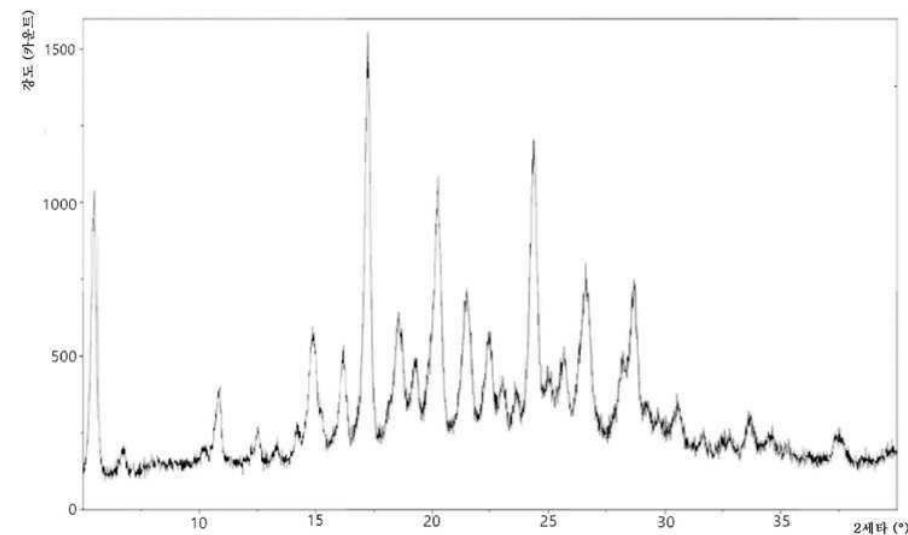
제8항 또는 제9항에 있어서, 결정이 시차 주사 열량 (DSC) 곡선에서 흡열 피크가 147°C 부근인 피크 온도를 갖는 것인 소르브산 염의 결정.

청구항 11

제8항 또는 제9항에 있어서, 결정이 시차 주사 열량 (DSC) 곡선에서 흡열 피크가 142°C 내지 152°C 범위인 피크 온도를 갖는 것인 소르브산 염의 결정.

청구항 12

제8항 또는 제9항에 있어서, 결정이 하기 도면의 분말 X선 회절 스펙트럼을 갖는 것인 소르브산 염의 결정.



청구항 13

제1항 또는 제7항에 기재된 염, 또는 제2항, 제3항, 제8항 및 제9항 중 어느 한 항에 따른 결정을 포함하는, 약성 종양을 예방 또는 치료하기 위한 제약 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 경구 투여되는 조성물인 제약 조성물.

청구항 15

제1항 또는 제7항에 기재된 염, 또는 제2항, 제3항, 제8항 및 제9항 중 어느 한 항에 따른 결정을 활성 성분으로서 포함하는 항종양제.

청구항 16

4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴을 벤조산과 반응시키는 단계를 포함하는, 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 벤조산 염의 제조 방법.

청구항 17

4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴을 소르브산과 반응시키는 단계를 포함하는, 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 소르브산 염의 제조 방법.

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 개시내용은 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 염에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 화합물 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 (본원에서 화합물 A로 지칭됨)은 강력한 LSD1 억제제로서, 항종양제 또는 암 예방 및/또는 치료용 작용제로 사용되는 것으로 공지되어 있다 (특허문헌 1).

[0003] 이러한 LSD1 억제제는 제약 제제에 사용되는 경우에 안정성을 나타내는 것이 바람직하다.

[0004] 또한, 용이하게 취급될 수 있는 이러한 LSD1 억제제를 개발하는 것이 요망된다. 생물학적 활성 화합물의 흡습성은 잠재적 제약 조성물로의 그의 혼입 동안 화합물의 취급에 영향을 미치는 것으로 공지되어 있다. 흡습성 화합물은 주변 환경에 존재하는 물의 양에 따라 화합물 질량의 변화로 이어지는 그의 수분 흡수로 인해 문제를 나타내어, 화합물의 생물학적 효능을 정확하게 평가하고 화합물을 함유하는 제약 조성물의 균일성을 보장하는 것을 어렵게 한다. 따라서, 낮은 흡습성을 갖는 활성 화학적 화합물이 바람직하다.

선행기술문헌

특허문헌

[0005] (특허문헌 0001) W02017/090756

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 출원의 목적은 개선된 안정성을 갖고 수분의 흡착 및/또는 탈착 특성이 없거나 적은 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 염을 제

공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0007] 화합물 A의 제제의 개발을 위한 화합물 A의 물리화학적 특성의 연구 동안, 화합물 A는 흡습성이고, 화합물 A의 유리 형태가 고습의 분위기에 노출될 때 공기 중 수분을 흡수하고, 저습의 분위기에 노출될 때 수분을 방출하는 특징을 갖는 것으로 밝혀졌다. 또한, 유사 물질이 화합물 A의 저장 후에 생성되었다.
- [0008] 제약 제품의 산업적 제조에서, 약물 성분은 안정성을 갖는 것이 요구된다. 그러나, 안정성은 각각의 화합물의 속성에 좌우된다. 따라서, 제약 제품의 약물 성분으로서 적절한 특성을 갖는 염을 예측하는 것은 어렵다. 이러한 관점에서, 본 발명자들은 화합물 A의 다양한 염을 합성하였고, 그들의 특성 및 안정성을 연구하였다. 이들 염 및 유리 형태 중에서, L-타르트레이트 및 유리 형태는 흡습성의 특징을 가졌고, 숙시네이트 및 유리 형태는 불량한 고체 안정성을 가졌다. 벤조에이트 및 소르베이트만이 수분의 흡착 및/또는 탈착을 감소시킬 수 있고, 안정하다는 것이 밝혀졌다.
- [0009] 예를 들어, 본 개시내용은 하기 대상을 포괄한다.
- [0010] 일부 측면에서, 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 벤조산 염이 제공된다.
- [0011] 다른 측면에서, 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 소르브산 염이 제공된다.

발명의 효과

- [0012] 본 개시내용의 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 벤조산 염은 유리 형태의 화합물 A 및 숙신산 염과 비교하여 제약 제품의 약물 성분으로서 탁월한 고체 안정성을 갖고, 유리 형태의 화합물 A 및 숙신산 염 및 L-타르타르산 염과 비교하여 흡습성을 제거하거나 감소시킬 수 있다.
- [0013] 본 개시내용의 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 소르브산 염은 또한 유리 형태의 화합물 A 및 숙신산 염과 비교하여 제약 제품의 약물 성분으로서 탁월한 고체 안정성을 갖고, 유리 형태의 화합물 A 및 L-타르타르산 염과 비교하여 흡습성을 감소시킬 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0014] [도 1] 도 1은 화합물 A의 벤조산 염의 분말 X선 회절 스펙트럼이다. 세로좌표의 축은 강도 (카운트)를 나타내고, 가로좌표의 축은 회절각 (2θ)을 나타낸다.
- [도 2] 도 2는 화합물 A의 벤조산 염의 시차 주사 열량 (DSC) 곡선이다. 세로좌표의 축은 DSC (W/g)를 나타내고, 가로좌표의 축은 온도 ($^{\circ}\text{C}$)를 나타낸다.
- [도 3] 도 3은 화합물 A의 벤조산 염의 수분 흡착/탈착 등은 곡선이다. 세로좌표의 축은 중량 변화율 (%)을 나타내고, 가로좌표의 축은 상대 습도 (% RH)를 나타낸다.
- [도 4] 도 4는 화합물 A의 유리 형태 형태 C의 분말 X선 회절 스펙트럼이다. 세로좌표의 축은 강도 (카운트)를 나타내고, 가로좌표의 축은 회절각 (2θ)을 나타낸다.
- [도 5] 도 5는 화합물 A의 유리 형태 형태 C의 시차 주사 열량 (DSC) 곡선이다. 세로좌표의 축은 DSC (W/g)를 나타내고, 가로좌표의 축은 온도 ($^{\circ}\text{C}$)를 나타낸다.
- [도 6] 도 6은 화합물 A의 유리 형태 형태 C의 수분 흡착/탈착 등은 곡선이다. 세로좌표의 축은 중량 변화율 (%)를 나타내고, 가로좌표의 축은 상대 습도 (% RH)를 나타낸다.
- [도 7] 도 7은 화합물 A의 숙신산 염의 분말 X선 회절 스펙트럼이다. 세로좌표의 축은 강도 (카운트)를 나타내고, 가로좌표의 축은 회절각 (2θ)을 나타낸다.
- [도 8] 도 8은 화합물 A의 숙신산 염의 시차 주사 열량 (DSC) 곡선이다. 세로좌표의 축은 DSC (W/g)를 나타내고, 가로좌표의 축은 온도 ($^{\circ}\text{C}$)를 나타낸다.

[도 9] 도 9는 화합물 A의 숙신산 염의 수분 흡착/탈착 등은 곡선이다. 세로좌표의 축은 중량 변화율 (%)을 나타내고, 가로좌표의 축은 상대 습도 (% RH)를 나타낸다.

[도 10] 도 10은 화합물 A의 L-타르타르산 염의 분말 X선 회절 스펙트럼이다. 세로좌표의 축은 강도 (카운트)를 나타내고, 가로좌표의 축은 회절각 (2θ)을 나타낸다.

[도 11] 도 11은 화합물 A의 L-타르타르산 염의 시차 주사 열량 (DSC) 곡선이다. 세로좌표의 축은 DSC (W/g)를 나타내고, 가로좌표의 축은 온도 ($^{\circ}\text{C}$)를 나타낸다.

[도 12] 도 12는 화합물 A의 L-타르타르산 염의 수분 흡착/탈착 등은 곡선이다. 세로좌표의 축은 중량 변화율 (%)을 나타내고, 가로좌표의 축은 상대 습도 (% RH)를 나타낸다.

[도 13] 도 13은 화합물 A의 소르브산 염의 분말 X선 회절 스펙트럼이다. 세로좌표의 축은 강도 (카운트)를 나타내고, 가로좌표의 축은 회절각 (2θ)을 나타낸다.

[도 14] 도 14는 화합물 A의 소르브산 염의 시차 주사 열량 (DSC) 곡선이다. 세로좌표의 축은 DSC (W/g)를 나타내고, 가로좌표의 축은 온도 ($^{\circ}\text{C}$)를 나타낸다.

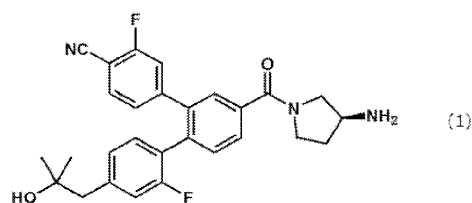
[도 15] 도 15는 화합물 A의 소르브산 염의 수분 흡착/탈착 등은 곡선이다. 세로좌표의 축은 중량 변화율 (%)을 나타내고, 가로좌표의 축은 상대 습도 (% RH)를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015] [실시양태의 기재]

[0016] 본 개시내용에서, "화합물 A"는 유리 형태의 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴을 지칭한다. 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴은 하기 구조를 갖는다:

[0017] [화합식 1]



[0018]

[0019] 화합물 A는 PCT 공개 번호 W02017/090756의 실시예 화합물 37로서 기재되어 있으며, 그의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0020] 본 개시내용에서, "벤조산 염" 및 "벤조에이트"는 상호교환가능하게 사용될 수 있다.

[0021] 본 개시내용에서, "소르브산 염" 및 "소르베이트"는 상호교환가능하게 사용될 수 있다.

[0022] 분말 X선 회절 스펙트럼에서, 회절각 또는 일반적 패턴은 데이터의 성질에 대해 결정의 정체성을 인식하는데 중요할 수 있다. 분말 X선 회절 스펙트럼의 상대 강도는 결정 성장의 방향, 입자의 크기, 또는 측정 조건에 따라 약간 달라질 수 있고, 따라서 엄격하게 해석되어서는 안된다.

[0023] 본 개시내용에서, 분말 X선 회절 스펙트럼에서의 용어 "회절각 ($2\theta \pm 0.2^{\circ}$)"은 달리 나타내지 않는 한 값의 $\pm 0.2^{\circ}$ 내의 범위일 수 있는 값을 지칭한다. 다양한 패턴으로부터 수득된 수치 값은 결정 성장의 방향, 입자의 크기, 또는 그의 측정 조건으로 인한 약간의 오차를 동반할 수 있다.

[0024] 본 개시내용에서, 시차 주사 열량 (DSC) 곡선에서 흡열 피크의 피크 온도와 함께 사용되는 용어 "부근"은 대략 그 온도인 값을 지칭하고, 바람직하게는 값의 $\pm 5^{\circ}\text{C}$ 의 범위 내에 있을 수 있는 값을 지칭한다. 보다 바람직하게는, 이는 값의 $\pm 2^{\circ}\text{C}$ 내의 범위일 수 있는 값을 지칭한다.

[0025] 본 개시내용의 염 및/또는 결정질 형태 및 그의 중간체는 널리 공지된 분리 및 정제 기술, 예컨대 재결정화, 결정화, 증류 및 칼럼 크로마토그래피에 의해 분리 및 정제될 수 있다.

[0026] 본 개시내용의 염 및/또는 결정질 형태에서 광학 이성질체, 입체이성질체, 호변이성질체 또는 회전 이성질체가

가능하지만 명백하게 도시되지는 않은 경우에, 염 및/또는 결정질 형태는 이들 이성질체를 개별적으로 또는 그의 혼합물로서 포괄하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 달리 언급되지 않는 한, 본 개시내용의 염 및/또는 결정질 형태가 라세미체로서 나타나는 경우에, 라세미체로부터 분해될 수 있는 가능한 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체는 또한 본 개시내용에 의해 포괄되는 것으로 간주된다. 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체는 전형적으로 널리 공지된 합성 방법에 의해 수득될 수 있다.

[0027] 달리 명시되지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "결정" 및 본원에 사용된 관련 용어는, 화합물, 물질, 변형물, 재료, 성분 또는 생성물을 설명하도록 사용된 경우에, 이러한 화합물, 물질, 변형물, 재료, 성분 또는 생성물이 X선 회절에 의해 결정하였을 때 실질적으로 결정질임을 의미한다. 예를 들어, 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, Lippincott, Williams and Wilkins, Baltimore, MD (2005); The United States Pharmacopeia, 23rd ed. 1843-1844 (1995)]을 참조한다.

[0028] 달리 명시되지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "결정질 형태" 및 본원의 관련 용어는 결정질인 고체 형태를 지칭한다. 결정질 형태는 단일-성분 결정질 형태 및 다중-성분 결정질 형태를 포함하고, 공-결정, 염 (제약상 허용되는 염 포함), 다형체, 용매화물, 수화물 및/또는 다른 분자 복합체를 임의로 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 물질의 결정질 형태는 무정형 형태 및/또는 다른 결정질 형태를 실질적으로 함유하지 않을 수 있다. 특정 실시양태에서, 물질의 결정질 형태는 중량 기준으로 약 0.1, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 또는 50% 미만의 1종 이상의 무정형 형태 및/또는 다른 결정질 형태를 함유할 수 있다.

[0029] 특정 실시양태에서, 결정질 형태는 무수일 수 있다. 특정 실시양태에서, 결정질 형태는 수화물일 수 있다.

[0030] 달리 명시되지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "다형체", "다형체 형태" 및 본원의 관련 용어는 본질적으로 동일한 분자, 분자들 및/또는 이온들로 이루어진 2종 이상의 결정질 형태를 지칭한다. 상이한 결정질 형태와 마찬가지로, 상이한 다형체는 결정 격자 내의 분자 및/또는 이온의 배열 또는 입체형태의 결과로서 상이한 물리적 특성, 예컨대 예를 들어 용융 온도, 용융열, 용해도, 용해 특성 및/또는 진동 스펙트럼을 가질 수 있다. 물리적 특성의 차이는 제약 파라미터, 예컨대 저장 안정성, 압축성 및 밀도 (제제화 및 제품 제조에서 중요함), 및 용해 속도 (생체이용률에서 중요한 인자)에 영향을 미칠 수 있다. 안정성의 차이는 화학 반응성의 변화 (예를 들어, 투여 형태가 하나의 다형체로 구성된 경우에 또 다른 다형체로 구성된 경우보다 더 신속하게 변색되는 것과 같은 자동 산화) 또는 기계적 변화 (예를 들어, 정제가 저장 시에 동역학적으로 선호되는 다형체가 열역학적으로 더 안정한 다형체로 전환됨에 따라 부서짐) 또는 둘 다 (예를 들어, 하나의 다형체의 정제가 높은 습도에서 분해되기 더 쉬움)로부터 초래될 수 있다. 용해도/용해 차이의 결과로서, 극단적인 경우에, 몇몇 고체-상태 전이는 효력의 결핍 또는 다른 극단적인 경우에는 독성을 유발할 수 있다. 또한, 물리적 특성은 가공에서 중요할 수 있다 (예를 들어, 하나의 다형체가 용매화물을 형성하기 더 쉬울 수 있거나, 불순물을 함유하지 않도록 여과하고 세척하기 어려울 수 있고, 입자 형상 및 크기 분포가 다형체 간에 상이할 수 있음).

[0031] 달리 명시되지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "무정형", "무정형 형태" 및 본원에 사용된 관련 용어는 해당 물질, 성분 또는 생성물이 X선 회절에 의해 결정하였을 때 실질적으로 결정질이 아님을 의미한다. 특히, 용어 "무정형 형태"는 무질서한 고체 형태, 즉 장범위 결정질 질서가 결여된 고체 형태를 기재한다.

[0032] 결정질 형태 및 무정형 형태를 특징화하는 기술은 열 중량측정 분석 (TGA), 시차 주사 열량측정법 (DSC), X선 분말 회절측정법 (XRPD), 단결정 X선 회절측정법, 진동 분광분석법, 예를 들어 적외선 (IR) 및 라만 분광분석법, 고체-상태 및 용액 핵 자기 공명 (NMR) 분광분석법, 광학 현미경검사, 핫 스테이지 광학 현미경검사, 주사 전자 현미경검사 (SEM), 전자 결정학 및 정량 분석, 입자 크기 분석 (PSA), 표면적 분석, 용해도 측정, 용해 측정, 원소 분석 및 칼 피셔(Karl Fischer) 분석을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특징적인 단위 셀 파라미터는 하나 이상의 기술, 예컨대 비제한적으로 단결정 회절 및 분말 회절을 포함하는 X선 회절 및 중성자 회절을 사용하여 결정될 수 있다. 분말 회절 데이터를 분석하는데 유용한 기술은 프로파일 정밀화, 예컨대 리트벨트(Rietveld) 정밀화를 포함하며, 이는 예를 들어 하나 초과와 고체 상을 포함하는 샘플에서 단일 상과 연관된 회절 피크를 분석하는데 사용될 수 있다. 분말 회절 데이터를 분석하는데 유용한 다른 방법은 단위 셀 인덱싱(indexing)을 포함하며, 이는 관련 기술분야의 통상의 기술자가 결정질 분말을 포함하는 샘플로부터 단위 셀 파라미터를 결정하도록 한다.

[0033] 본 개시내용의 측면은 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 벤조산 염 또는 벤조에이트를 포함한다.

- [0034] 화합물 A의 벤조산 염은 벤조산과의 화합물 A의 염 형태 중 어느 하나, 예를 들어 모노벤조에이트, 헤미벤조에이트, 디벤조에이트 등일 수 있다. 상기 용어는 화합물 A의 벤조에이트의 결정 및 화합물 A의 벤조에이트의 무정형 형태 둘 다를 수반하는 의미로 추가로 사용된다. 바람직한 실시양태에서, 화합물 A의 벤조에이트는 화합물 A의 모노벤조에이트이다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, 화합물 A의 벤조에이트는 결정이다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, 화합물 A의 벤조에이트는 화합물 A의 모노벤조에이트의 결정이다.
- [0035] 다형체 형태 (존재하는 경우)를 포함한 단결정 및 무정형 형태가 화합물 A의 벤조산 염의 범주 내에 포함된다.
- [0036] 이러한 결정은 관련 기술분야에 공지된 결정화 방법에 따른 결정화에 의해 생성될 수 있다. 화합물 A의 벤조산 염은 용매화물 (예를 들어, 수화물) 또는 비-용매화물일 수 있다. 임의의 이러한 형태는 본 개시내용의 염의 범주 내에 포함된다.
- [0037] 화합물 A의 벤조산 염은 화합물 A의 염의 표지된 형태, 즉 화합물 A의 벤조산 염의 1개 이상의 원자가 방사성동위원소 또는 비-방사성동위원소로 치환된 화합물일 수 있다.
- [0038] 화합물 A의 벤조산 염의 결정은 화합물 A의 벤조산의 무정형 상태의 결정화, 또는 화합물 A의 벤조산 염의 합성 후에 수득된 반응 생성물의 결정화 또는 재결정화를 통해 제조될 수 있다.
- [0039] 화합물 A의 벤조산 염은 화합물 A를 벤조산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 화합물 A는 PCT 공개 번호 WO2017/090756 (그의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 방법을 포함하나 이에 제한되지는 않는 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 화합물 A와 벤조산의 반응은 용매 중에서 수행될 수 있다. 용매의 예는 단일 용매로서 탄화수소, 예컨대 n-헵탄 및 n-헥산; 에스테르, 예컨대 에틸 아세테이트, n-프로필 아세테이트 및 부틸 아세테이트; 케톤, 예컨대 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 메틸 이소프로필 케톤 및 메틸 이소부틸 케톤; 알콜, 예컨대 메탄올, 에탄올, 1-프로판올 및 2-프로판올; 아세토니트릴; 테트라히드로푸란, 예컨대 테트라히드로푸란 및 2-메틸테트라히드로푸란, 및 혼합 용매로서 임의의 상기 용매 및 물의 혼합 용매를 포함한다. 화합물 A의 벤조산 염의 결정화에 사용되는 바람직한 용매의 예는 n-헵탄, 에틸 아세테이트, 메틸 이소부틸 케톤, 메틸 에틸 케톤, n-헵탄과 메틸 에틸 케톤의 혼합물, 에탄올, 에탄올과 물의 혼합물, 케톤, 에틸 아세테이트, 2-메틸테트라히드로푸란이지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0040] 용매량 (v/w)은 바람직하게는 화합물 A의 벤조산 염의 양의 5배 이상 40배 이하, 보다 바람직하게는 화합물 A의 벤조산 염의 양의 5배 이상 20배 이하, 추가로 바람직하게는 화합물 A의 벤조산 염의 양의 7배 이상 15배 이하이다. 용해 온도 및 결정화 온도는 바람직하게는 0℃ 이상 100℃ 이하이다.
- [0041] 침전된 결정은 공지된 단리 및 정제 수단, 예컨대 여과, 유기 용매로의 세척, 또는 감압 하의 건조에 의해 결정이 용해된 용액, 혼합 용액 등으로부터 단리 및 정제될 수 있다. 세척에 사용되는 유기 용매의 예는 알콜, 케톤 및 아세토니트릴을 포함한다.
- [0042] 일부 실시양태에서, 화합물 A의 벤조산 염의 결정은 15.3° , 16.2° , 17.8° , 21.4° 및 25.5° 로 이루어진 군으로부터 선택된 회절각 ($2\theta \pm 0.2^\circ$)의 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상 또는 5개의 피크를 갖는 분말 X선 회절 스펙트럼을 갖는다. 분말 X선 회절 스펙트럼은 실시예의 시험 조건에 따라 측정될 수 있다.
- [0043] 일부 실시양태에서, 화합물 A의 벤조산 염의 결정은 도 1의 분말 X선 회절 스펙트럼을 갖는다.
- [0044] 일부 실시양태에서, 화합물 A의 벤조산 염의 결정은 시차 주사 열량 (DSC) 곡선에서 약 188℃, 189℃, 190℃, 191℃, 192℃, 193℃ 또는 194℃ 내지 약 192℃, 193℃, 194℃, 195℃, 196℃, 197℃ 또는 198℃ 범위의 피크 온도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 A의 벤조산 염의 결정은 DSC 곡선에서 188℃ 내지 198℃, 191℃ 내지 195℃, 190℃ 내지 194℃, 또는 192℃ 내지 196℃ 범위의 피크 온도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 A의 벤조산 염의 결정은 DSC 곡선에서 193℃ 부근의 피크 온도를 갖는다.
- [0045] 일부 실시양태에서, 화합물 A의 벤조산 염의 결정은 도 2의 피크 온도를 갖는다.
- [0046] 일부 실시양태에서, 화합물 A의 벤조산 염의 결정은 15.3° , 16.2° , 17.8° , 21.4° 및 25.5° 로 이루어진 군으로부터 선택된 회절각 ($2\theta \pm 0.2^\circ$)의 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상 또는 5개의 피크를 갖는 분말 X선 회절 스펙트럼을 갖고, DSC 곡선에서 약 188℃, 189℃, 190℃, 191℃, 192℃, 193℃ 또는 194℃ 내지 약 192℃, 193℃, 194℃, 195℃, 196℃, 197℃ 또는 198℃ 범위의 피크 온도를 갖는다.
- [0047] 일부 실시양태에서, 화합물 A의 벤조산 염의 결정은 15.3° , 16.2° , 17.8° , 21.4° 및 25.5° 로 이루어진 군으로부터 선택된 회절각 ($2\theta \pm 0.2^\circ$)의 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상 또는 5개의 피크를 갖는 분말 X선 회절

스펙트럼을 갖고, DSC에서 188℃ 내지 198℃, 191℃ 내지 195℃, 190℃ 내지 194℃, 또는 192℃ 내지 196℃ 범위, 또는 193℃ 부근의 피크 온도를 갖는다.

[0048] 또 다른 실시양태에서, 화합물 A의 벤조산 염의 결정은 도 1의 분말 X선 회절 스펙트럼 및 시차 주사 열량 (DSC) 곡선에서 도 2의 피크 온도를 갖는다.

[0049] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 A의 벤조산 염의 결정질 형태는 물리적으로 및/또는 화학적으로 순수할 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 A의 벤조산 염의 결정질 형태는 물리적으로 및/또는 화학적으로 적어도 약 100, 99, 98, 97, 96, 95, 94, 93, 92, 91, 90, 89, 88, 87, 86, 85, 84, 83, 82, 81 또는 80% 순수할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 A의 벤조산 염의 결정질 형태는 실질적으로 순수하다. 달리 명시되지 않는 한, 본원에 사용된 "실질적으로 순수한", 예를 들어 다른 고체 형태 및/또는 다른 화학적 화합물을 실질적으로 함유하지 않는 특정한 결정질 형태 또는 무정형 형태를 포함하는 샘플은, 특정 실시양태에서, 약 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.75%, 0.5%, 0.25% 또는 0.1% (중량%) 미만의 하나 이상의 다른 고체 형태 및/또는 다른 화학적 화합물을 함유한다.

[0050] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 A의 벤조산 염의 결정질 형태는 약 30, 40, 50, 60, 70 또는 80℃ 및 약 65, 70, 75, 80 또는 85% 상대 습도의 조건에 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 16, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120, 132, 144 또는 156주 또는 그 초과 및 약 160, 156, 150, 138, 126, 114, 102, 90, 78, 66, 54, 42, 30, 24, 18, 12 또는 6주 또는 그 미만 동안 노출시 안정하다. 조건은 폐쇄 또는 개방 조건일 수 있다. 본원에 사용된 "폐쇄" 조건은 샘플을 함유하는 병의 뚜껑이 안정성 실험 동안 폐쇄 또는 밀봉되는 것을 의미할 수 있고, "개방" 조건은 뚜껑이 개방되는 것을 의미할 수 있다. 추가 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 A의 벤조산 염의 결정질 형태는 약 40℃ 및 약 75% 상대 습도의 조건에 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 또는 22주 동안 노출시 안정하다. 일부 실시양태에서, 조건은 폐쇄 조건이다. 추가 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 A의 벤조산 염의 결정질 형태는 약 40℃ 및 약 75% 상대 습도의 조건에 약 4주 동안 노출시 안정하다. 일부 실시양태에서, 조건은 폐쇄 조건이다. 따라서, 본원에 개시된 화합물 A의 벤조산 염의 결정질 형태는 연장된 기간에 걸쳐 탁월한 저장 안정성을 나타낸다. 본원에서, "안정한"은 (i) 광학 순도의 변화가 초기 광학 순도와 비교하여 약 1.0, 0.5, 0.3, 0.1, 0.05, 또는 0.01% 또는 그 미만이고/거나, (ii) 불순물의 증가가 초기 불순물의 양과 비교하여 약 1.0, 0.5, 0.3, 0.1, 0.05, 또는 0.01% 또는 그 미만이고/거나, (iii) X선 회절 패턴이 초기 피크 ($2\theta \pm 0.2^\circ$)의 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 또는 90% 또는 그 초과를 유지하는 것을 의미한다.

[0051] 본 개시내용의 측면에서 사용된 화합물 A의 벤조산 염은 검사된 화합물 A의 유리 형태 및 화합물 A의 다른 염보다 덜 흡습성이다. 검사된 화합물 A의 유리 형태 및 염 중에서, 화합물 A의 벤조산 염은 수분의 흡착 및/또는 탈착을 감소시키는데 탁월하다.

[0052] 본 개시내용의 측면에서 사용된 화합물 A의 벤조산 염은, 화합물 A의 벤조산 염을 가속 시험에서 4주 동안 저장한 후에 화합물 A의 벤조산 염의 순도가 화합물 A의 유리 형태 및 숙신산 염 및 소르브산 염보다 더 높게 유지되고 유사 물질이 실질적으로 생성되지 않는다는 점에서 화합물 A의 유리 형태 및 화합물 A의 숙신산 염 및 소르브산 염보다 고체 안정성이 더 탁월하다. 후보 화합물이 고체 안정성을 갖는 제약 제품으로서 개발되는 것이 산업적 운용에서 및 품질 유지에서 중요하다. 따라서, 화합물 A의 벤조산 염은 제약 제품 또는 제약 제품의 약물 성분에 필요한 탁월한 특성을 갖는다.

[0053] 본 개시내용의 다른 측면은 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 소르브산 염 또는 소르베이트를 포함한다.

[0054] 화합물 A의 소르브산 염은 소르브산과의 화합물 A의 염 형태 중 어느 하나, 예를 들어 모노소르베이트, 헤미소르베이트, 디소르베이트 등일 수 있다. 상기 용어는 화합물 A의 소르베이트의 결정 및 화합물 A의 소르베이트의 무정형 형태 둘 다를 수반하는 의미로 추가로 사용된다. 바람직한 실시양태에서, 화합물 A의 소르베이트는 화합물 A의 모노벤조에이트이다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, 화합물 A의 소르베이트는 결정이다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, 화합물 A의 소르베이트는 화합물 A의 모노소르베이트의 결정이다.

[0055] 다형체 형태 (존재하는 경우)를 포함한 단결정 및 무정형 형태가 화합물 A의 소르브산 염의 범주 내에 포함된다.

[0056] 이러한 결정은 관련 기술분야에 공지된 결정화 방법에 따른 결정화에 의해 생성될 수 있다. 화합물 A의 소르브산 염은 용매화물 (예를 들어, 수화물) 또는 비-용매화물일 수 있다. 임의의 이러한 형태는 본 개시내용의 염

의 범주 내에 포함된다.

- [0057] 화합물 A의 소르브산 염은 화합물 A의 염의 표지된 형태, 즉 화합물 A의 소르브산의 1개 이상의 원자가 방사성 동위원소 또는 비-방사성동위원소로 치환된 화합물일 수 있다.
- [0058] 화합물 A의 소르브산 염의 결정은 화합물 A의 소르브산 염의 무정형 상태의 결정화, 또는 화합물 A의 소르브산 염의 합성 후에 수득된 반응 생성물의 결정화 또는 재결정화를 통해 제조될 수 있다.
- [0059] 화합물 A의 소르브산 염은 화합물 A를 소르브산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 화합물 A와 소르브산의 반응은 용매 중에서 수행될 수 있다. 용매의 예는 단일 용매로서 탄화수소, 예컨대 n-헵탄 및 n-헥산; 에스테르, 예컨대 에틸 아세테이트, n-프로필 아세테이트 및 부틸 아세테이트; 케톤, 예컨대 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 메틸 이소프로필 케톤 및 메틸 이소부틸 케톤; 알콜, 예컨대 메탄올, 에탄올, 1-프로판올 및 2-프로판올; 아세토니트릴; 테트라히드로푸란, 예컨대 테트라히드로푸란 및 2-메틸테트라히드로푸란, 및 혼합 용매로서 임의의 상기 용매 및 물의 혼합 용매를 포함한다. 화합물 A의 소르브산 염의 결정화에 사용되는 바람직한 용매의 예는 n-헵탄, 및 n-헵탄과 알콜, 예컨대 1-프로판올 및 2-프로판올의 혼합물이지만, 이에 제한되지는 않는다.
- [0060] 용매량 (v/w)은 바람직하게는 화합물 A의 소르브산 염의 양의 5배 이상 40배 이하, 보다 바람직하게는 화합물 A의 소르브산 염의 양의 5배 이상 20배 이하, 추가로 바람직하게는 화합물 A의 소르브산 염의 양의 7배 이상 15배 이하이다. 용해 온도 및 결정화 온도는 바람직하게는 0℃ 이상 100℃ 이하이다.
- [0061] 침전된 결정은 공지된 단리 및 정제 수단, 예컨대 여과, 유기 용매로의 세척, 또는 감압 하의 건조에 의해 결정이 용해된 용액, 혼합 용액 등으로부터 단리 및 정제될 수 있다. 세척에 사용되는 유기 용매의 예는 알콜, 케톤 및 아세토니트릴을 포함한다.
- [0062] 본 개시내용의 측면에서 사용되는 화합물 A의 소르브산 염은 화합물 A의 유리 형태 및 숙신산 염 및 L-타르타르산 염보다 덜 흡습성이다.
- [0063] 일부 실시양태에서, 화합물 A의 소르브산 염의 결정은 5.5° , 10.9° , 16.2° , 17.2° , 20.3° 및 24.4° 로 이루어진 군으로부터 선택된 회절각 ($2\theta \pm 0.2^\circ$)의 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상 또는 6개의 피크를 갖는 분말 X선 회절 스펙트럼을 갖는다. 분말 X선 회절 스펙트럼은 실시예의 시험 조건에 따라 측정될 수 있다.
- [0064] 일부 실시양태에서, 화합물 A의 소르브산 염의 결정은 도 13의 분말 X선 회절 스펙트럼을 갖는다.
- [0065] 일부 실시양태에서, 화합물 A의 소르브산 염의 결정은 시차 주사 열량 (DSC) 곡선에서 약 142℃, 143℃, 144℃, 145℃, 146℃, 147℃ 또는 148℃ 내지 약 147℃, 148℃, 149℃, 150℃, 151℃, 152℃ 또는 153℃ 범위의 피크 온도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 A의 소르브산 염의 결정은 DSC 곡선에서 142℃ 내지 152℃, 145℃ 내지 149℃, 144℃ 내지 148℃, 또는 146℃ 내지 149℃ 범위의 피크 온도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 A의 소르브산 염의 결정은 DSC 곡선에서 147℃ 부근의 피크 온도를 갖는다.
- [0066] 일부 실시양태에서, 화합물 A의 소르브산 염의 결정은 시차 주사 열량 (DSC) 곡선에서 도 14의 피크 온도를 갖는다.
- [0067] 일부 실시양태에서, 화합물 A의 소르브산 염의 결정은 5.5° , 10.9° , 16.2° , 17.2° , 20.3° 및 24.4° 로 이루어진 군으로부터 선택된 회절각 ($2\theta \pm 0.2^\circ$)의 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상 또는 6개의 피크를 갖는 분말 X선 회절 스펙트럼을 갖고, DSC 곡선에서 약 1142℃, 143℃, 144℃, 145℃, 146℃, 147℃ 또는 148℃ 내지 약 147℃, 148℃, 149℃, 150℃, 151℃, 152℃ 또는 153℃ 범위의 피크 온도를 갖는다.
- [0068] 일부 실시양태에서, 화합물 A의 소르브산 염의 결정은 5.5° , 10.9° , 16.2° , 17.2° , 20.3° 및 24.4° 로 이루어진 군으로부터 선택된 회절각 ($2\theta \pm 0.2^\circ$)의 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상 또는 6개의 피크를 갖는 분말 X선 회절 스펙트럼을 갖고, DSC 곡선에서 142℃ 내지 152℃, 145℃ 내지 149℃, 144℃ 내지 148℃, 또는 146℃ 내지 149℃ 범위, 또는 147℃ 부근의 피크 온도를 갖는다.
- [0069] 또 다른 실시양태에서, 화합물 A의 소르브산 염의 결정은 도 13의 분말 X선 회절 스펙트럼 및 시차 주사 열량 (DSC) 곡선에서 도 14의 피크 온도를 갖는다.
- [0070] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 A의 소르브산 염의 결정질 형태는 물리적으로 및/또는 화학적으로 순수할 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 A의 소르브산 염의 결정질 형태는 물리적으로 및/또

는 화학적으로 적어도 약 100, 99, 98, 97, 96, 95, 94, 93, 92, 91, 90, 89, 88, 87, 86, 85, 84, 83, 82, 81 또는 80% 순수할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 A의 소르브산 염의 결정질 형태는 실질적으로 순수하다. 달리 명시되지 않는 한, 본원에 사용된 "실질적으로 순수한", 예를 들어 다른 고체 형태 및/또는 다른 화학적 화합물을 실질적으로 함유하지 않는 특정한 결정질 형태 또는 무정형 형태를 포함하는 샘플은, 특정 실시양태에서, 약 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.75%, 0.5%, 0.25% 또는 0.1% (중량%) 미만의 하나 이상의 다른 고체 형태 및/또는 다른 화학적 화합물을 함유한다.

[0071] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 A의 소르브산 염의 결정질 형태는 약 30, 40, 50, 60, 70 또는 80°C 및 약 65, 70, 75, 80 또는 85% 상대 습도의 조건에 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 16, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120, 132, 144 또는 156주 또는 그 초과 및 약 160, 156, 150, 138, 126, 114, 102, 90, 78, 66, 54, 42, 30, 24, 18, 12 또는 6주 또는 그 미만 동안 노출시 안정하다. 조건은 폐쇄 또는 개방 조건일 수 있다. 본원에 사용된 "폐쇄" 조건은 샘플을 함유하는 병의 뚜껑이 안정성 실험 동안 폐쇄 또는 밀봉되는 것을 의미할 수 있고, "개방" 조건은 뚜껑이 개방되는 것을 의미할 수 있다. 추가 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 A의 소르브산 염의 결정질 형태는 약 40°C 및 약 75% 상대 습도의 조건에 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 또는 22주 동안 노출시 안정하다. 일부 실시양태에서, 조건은 폐쇄 조건이다. 추가 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 A의 소르브산 염의 결정질 형태는 약 40°C 및 약 75% 상대 습도의 조건에 약 4주 동안 노출시 안정하다. 일부 실시양태에서, 조건은 폐쇄 조건이다. 따라서, 본원에 개시된 화합물 A의 소르브산 염의 결정질 형태는 연장된 기간에 걸쳐 탁월한 저장 안정성을 나타낸다. 본원에서, "안정한"은 (i) 광학 순도의 변화가 초기 광학 순도와 비교하여 약 1.0, 0.5, 0.3, 0.1, 0.05, 또는 0.01% 또는 그 미만이고/거나, (ii) 불순물의 증가가 초기 불순물의 양과 비교하여 약 1.0, 0.5, 0.3, 0.1, 0.05, 또는 0.01% 또는 그 미만이고/거나, (iii) X선 회절 패턴이 초기 피크 ($2\theta \pm 0.2^\circ$)의 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 또는 90% 또는 그 초과를 유지하는 것을 의미한다.

[0072] 본 개시내용의 측면에서 사용된 화합물 A의 소르브산 염은, 화합물 A의 소르브산 염을 가속 시험에서 4주 동안 저장한 후에 화합물 A의 소르브산 염의 순도가 화합물 A의 유리 형태 및 숙신산 염보다 더 높게 유지되고 소량의 유사 물질만이 생성된다는 점에서 화합물 A의 유리 형태 및 화합물 A의 숙신산 염보다 고체 안정성이 더 탁월하다. 후보 화합물이 고체 안정성을 갖는 제약 제품으로서 개발되는 것이 산업적 운용에서 및 품질 유지에서 중요하다. 따라서, 화합물 A의 소르브산 염은 제약 제품 또는 제약 제품의 약물 성분에 필요한 탁월한 특성을 갖는다.

[0073] 화합물 A의 벤조산 염 및 화합물 A의 소르브산 염은 탁월한 고체 안정성 및 낮은 흡습성을 갖는다. 따라서, 이들 염은 제약 조성물의 원료로서 유용하다.

[0074] 화합물 A의 벤조산 염 및 화합물 A의 소르브산 염은, 이들 화합물을 LSD1-관련 질환을 예방 및 치료하기 위한 제약 제제로서 유용하게 하는 탁월한 LSD1 억제 활성을 갖는다.

[0075] 용어 "LSD1-관련 질환 또는 장애"는 LSD1 기능을 제거, 저해 및/또는 억제함으로써 그의 발생률이 감소될 수 있고, 그의 증상이 완화, 경감 및/또는 완전히 치유될 수 있는 질환을 포함한다. 이러한 질환의 예는 악성 종양 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 화합물 A 또는 그의 염에 의해 치료될 악성 종양의 유형은 특별히 제한되지 않는다. 이러한 악성 종양의 예는 두경부암, 식도암, 위암, 결장암, 직장암, 간암, 담낭암, 담관암종, 담도암, 췌장암, 폐암, 유방암, 난소암, 자궁경부암, 자궁내막암, 신암, 방광암, 전립선암, 고환 종양, 골육종, 연부-조직 육종, 백혈병, 골수이형성 증후군, 만성 골수증식성 질환, 악성 림프종, 다발성 골수종, 피부암, 뇌종양, 중피종 등을 포함한다. 바람직한 예는 폐암 (예를 들어, 비소세포 폐암 및 소세포 폐암), 백혈병 및 골수이형성 증후군을 포함한다. 보다 바람직하게는, 예는 폐암 (비소세포 폐암, 소세포 폐암 등) 및 백혈병을 포함한다.

[0076] 화합물 A의 벤조산 염 및 화합물 A의 소르브산 염 각각은, 분쇄된 후에 또는 분쇄되지 않고, 다양한 형태의 제약 조성물, 예를 들어 정제, 캡슐, 과립, 미세 과립, 분말화 약물, 건조 시럽 및 유사 경구 제제, 좌제, 흡입제, 점비제, 연고, 패치, 에어로졸 및 유사 외용 제제, 및 주사제로 가공될 수 있다. 이들 중, 경구 제제가 바람직하다.

[0077] 화합물 A의 벤조산 염 또는 화합물 A의 소르브산 염이 제약 제제로서 사용되는 경우에, 필요한 경우에 제약 담체가 첨가되어, 예방 및 치료 목적에 따라 적합한 투여 형태를 형성할 수 있다. 투여 형태의 예는 경구 제제, 주사제, 좌제, 연고, 패치 등을 포함한다. 이들 중, 경구 제제가 바람직하다. 이러한 투여 형태들은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 통상적으로 공지된 방법에 의해 형성될 수 있다.

- [0078] 제약 담체로서, 제제 물질로서 사용되는 다양한 통상적인 유기 또는 무기 담체 물질이 사용될 수 있다. 예를 들어, 이러한 물질은 고체 제제 중의 부형제, 결합제, 붕해제, 윤활제 또는 코팅제로서; 또는 액체 제제 중의 용매, 가용화제, 현탁화제, 등장화제, pH 조정제, 완충제 또는 수딩제로서 블렌딩될 수 있다. 또한, 필요한 경우, 제약 제제 첨가제, 예컨대 방부제, 항산화제, 착색제, 맛-차폐제 또는 향미제, 및 안정화제가 또한 사용될 수 있다.
- [0079] 경구 고체 제제는 하기와 같이 제조된다. 부형제를 임의로 결합제, 붕해제, 윤활제, 착색제, 맛-차폐제 또는 향미제 등과 함께 화합물 A의 벤조산 염 또는 화합물 A의 소르브산 염에 첨가한 후, 생성된 혼합물을 관련 기술 분야에 공지된 방법에 의해 정제, 코팅된 정제, 과립, 분말, 캡슐 등으로 제제화한다.
- [0080] 부형제의 예는 락토스, 수크로스, D-만니톨, 글루코스, 전분, 탄산칼슘, 카올린, 미세결정질 셀룰로스 및 규산 무수물을 포함한다. 결합제의 예는 물, 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올, 단순 시럽, 액체 글루코스, 액체 α-전분, 액체 젤라틴, D-만니톨, 카르복시메틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 전분, 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 셀락, 인산칼슘, 폴리비닐피롤리돈 등을 포함한다. 붕해제의 예는 건조 전분, 알긴 산나트륨, 분말화 한천, 탄산수소나트륨, 탄산칼슘, 소듐 라우릴 술페이트, 스테아르산 모노글리세리드, 락토스 등을 포함한다. 윤활제의 예는 정제된 활석, 스테아르산 염 소듐, 스테아르산마그네슘, 보락스, 폴리에틸렌 글리콜 등을 포함한다. 착색제의 예는 산화티타늄, 산화철 등을 포함한다. 맛-차폐제 또는 향미제의 예는 수크로스, 등피, 시트르산, L-타르타르산 등을 포함한다.
- [0081] 경구 투여용 액체 제제를 제조하는 경우, 맛-차폐제, 완충제, 안정화제, 향미제 등을 화합물 A의 벤조산 염 또는 화합물 A의 소르브산 염에 첨가할 수 있고, 생성된 혼합물을 통상의 방법에 따라 경구 액체 제제, 시럽, 엘릭시르 등으로 제제화할 수 있다.
- [0082] 이 경우에, 상기 언급된 것과 동일한 맛-차폐제 또는 향미제가 사용될 수 있다. 완충제의 예는 시트르산나트륨 등을 포함하고, 안정화제의 예는 트라카칸트, 아라비아 검, 젤라틴 등을 포함한다. 필요에 따라, 경구 투여를 위한 이들 제제는, 예를 들어 효과의 지속을 목적으로 장용 코팅 또는 다른 코팅으로 관련 기술분야에 공지된 방법에 따라 코팅될 수 있다. 이러한 코팅제의 예는 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 히드록시메틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 폴리옥시에틸렌 글리콜 및 트윈 80 (등록 상표)을 포함한다.
- [0083] 주사제를 제조하는 경우, 필요에 따라 pH 조정제, 완충제, 안정화제, 등장화제, 국소 마취제 등을 화합물 A의 벤조산 염 및 화합물 A의 소르브산 염에 첨가할 수 있고; 생성된 혼합물을 통상의 방법에 따라 피하, 근육내 및 정맥내 주사제로 제제화할 수 있다.
- [0084] 사용가능한 pH 조정제 및 완충제의 예는 시트르산나트륨, 아세트산나트륨, 인산나트륨 등을 포함한다. 사용가능한 안정화제의 예는 피로아황산나트륨, EDTA, 티오글리콜산 및 티오락트산을 포함한다. 사용가능한 국소 마취제의 예는 프로카인 히드로클로라이드, 리도카인 히드로클로라이드 등을 포함한다. 사용가능한 등장화제의 예는 염화나트륨, 글루코스, D-만니톨, 글리세린 등을 포함한다.
- [0085] 각각의 이러한 투여 단위 형태에 혼입되는 화합물 A의 벤조산 염 및 화합물 A의 소르브산 염 각각의 양은 화합물이 투여되는 환자의 상태, 투여 형태 등에 따라 달라진다. 일반적으로, 경구 작용제, 주사제 및 좌제의 경우에, 본 개시내용의 화합물의 양은 바람직하게는 투여 단위 형태당 각각 0.05 내지 1000 mg, 0.01 내지 500 mg, 및 1 내지 1000 mg이다.
- [0086] 이러한 투여 형태의 의약의 1일 용량은 환자의 상태, 체중, 연령, 성별 등에 따라 달라지며, 일반화될 수 없다. 예를 들어, 성인 (체중: 50kg)에 대한 화합물 A의 벤조산 염 또는 화합물 A의 소르브산 염의 1일 용량은 통상적으로 0.05 내지 5000 mg, 바람직하게는 0.1 내지 1000 mg일 수 있고; 바람직하게는 1일에 1회 용량, 또는 2 내지 3회 분할 용량으로 투여된다.
- [0087] 첨부된 청구범위에도 불구하고, 본 개시내용의 측면 및 예시적 실시양태는 하기 조항에 의해 기재된다:
- [0088] 조항 [1]
- [0089] 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 벤조산 염.
- [0090] 조항 [2]
- [0091] 조항 1에 있어서, 결정을 포함하는 벤조산 염.

- [0092] 조항 [3]
- [0093] 조항 2에 있어서, 결정이 무수인 벤조산 염.
- [0094] 조항 [4]
- [0095] 조항 2에 있어서, 결정이 수화물인 벤조산 염.
- [0096] 조항 [5]
- [0097] 조항 2에 있어서, 결정이 15.3° , 16.2° , 17.8° , 21.4° 및 25.5° 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 2개의 회절각 ($2\theta \pm 0.2^{\circ}$)의 피크를 갖는 분말 X선 회절 스펙트럼을 갖는 것인 벤조산 염.
- [0098] 조항 [6]
- [0099] 조항 2에 있어서, 결정이 15.3° , 16.2° , 17.8° , 21.4° 및 25.5° 의 회절각 ($2\theta \pm 0.2^{\circ}$)의 피크를 갖는 분말 X선 회절 스펙트럼을 갖는 것인 벤조산 염.
- [0100] 조항 [7]
- [0101] 조항 2 내지 6 중 어느 한 조항에 있어서, 결정이 시차 주사 열량 (DSC) 곡선에서 흡열 피크가 193°C 부근인 피크 온도를 갖는 것인 벤조산 염.
- [0102] 조항 [8]
- [0103] 조항 2 내지 6 중 어느 한 조항에 있어서, 결정이 시차 주사 열량 (DSC) 곡선에서 흡열 피크가 188°C 내지 198°C 범위인 피크 온도를 갖는 것인 벤조산 염.
- [0104] 조항 [9]
- [0105] 조항 2 내지 8 중 어느 한 조항에 있어서, 화합물 A의 벤조산 염의 결정질 형태의 광학 순도가 적어도 약 70, 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99.5 또는 99.8%인 벤조산 염.
- [0106] 조항 [10]
- [0107] 조항 2 내지 9 중 어느 한 조항에 있어서, 결정이 도 1의 분말 X선 회절 스펙트럼을 갖는 것인 벤조산 염.
- [0108] 조항 [11]
- [0109] 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 소르브산 염.
- [0110] 조항 [12]
- [0111] 조항 11에 있어서, 결정을 포함하는 소르브산 염.
- [0112] 조항 [13]
- [0113] 조항 12에 있어서, 결정이 무수인 소르브산 염.
- [0114] 조항 [14]
- [0115] 조항 12에 있어서, 결정이 수화물인 소르브산 염.
- [0116] 조항 [15]
- [0117] 조항 12에 있어서, 결정이 5.5° , 10.9° , 16.2° , 17.2° , 20.3° 및 24.4° 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 2개의 회절각 ($2\theta \pm 0.2^{\circ}$)의 피크를 갖는 분말 X선 회절 스펙트럼을 갖는 것인 소르브산 염.
- [0118] 조항 [16]
- [0119] 조항 12에 있어서, 결정이 15.3° , 16.2° , 17.8° , 21.4° 및 25.5° 의 회절각 ($2\theta \pm 0.2^{\circ}$)의 피크를 갖는 분말 X선 회절 스펙트럼을 갖는 것인 소르브산 염.
- [0120] 조항 [17]
- [0121] 조항 12 내지 16 중 어느 한 조항에 있어서, 결정이 시차 주사 열량 (DSC) 곡선에서 흡열 피크가 147°C 부근인

피크 온도를 갖는 것인 소르브산 염.

- [0122] 조항 [18]
- [0123] 조항 12 내지 16 중 어느 한 조항에 있어서, 결정이 시차 주사 열량 (DSC) 곡선에서 흡열 피크가 142℃ 내지 152℃ 범위인 피크 온도를 갖는 것인 소르브산 염.
- [0124] 조항 [19]
- [0125] 조항 12 내지 18 중 어느 한 조항에 있어서, 화합물 A의 소르브산 염의 결정질 형태의 광학 순도가 적어도 약 70, 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99.5 또는 99.8%인 소르브산 염.
- [0126] 조항 [20]
- [0127] 조항 12 내지 19 중 어느 한 조항에 있어서, 결정 푸마레이트가 도 13의 분말 X선 회절 스펙트럼을 갖는 것인 소르브산 염.
- [0128] 조항 [21]
- [0129] 조항 1 내지 20 중 어느 한 조항에 따른 염을 활성 성분으로서 포함하는 LSD1 억제제.
- [0130] 조항 [22]
- [0131] 조항 1 내지 20 중 어느 한 조항에 따른 염을 포함하는 제약 조성물.
- [0132] 조항 [23]
- [0133] 조항 22에 있어서, LSD1-관련 질환 또는 장애를 예방 또는 치료하기 위한 제약 조성물.
- [0134] 조항 [24]
- [0135] 조항 22 또는 23에 있어서, 경구 투여되는 조성물인 제약 조성물.
- [0136] 조항 [25]
- [0137] 조항 1 내지 20 중 어느 한 조항에 따른 염을 활성 성분으로서 포함하는 항종양제.
- [0138] 조항 [26]
- [0139] LSD1-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 조항 1 내지 20 중 어느 한 조항의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 LSD1-관련 질환 또는 장애를 치료하는 방법.
- [0140] 조항 [27]
- [0141] 조항 1 내지 20 중 어느 한 조항에 있어서, LSD1-관련 질환 또는 장애를 예방 및/또는 치료하는데 사용하기 위한 염 화합물.
- [0142] 조항 [28]
- [0143] 항종양제의 제조에서의 조항 1 내지 20 중 어느 한 조항에 따른 염의 용도.
- [0144] 조항 [29]
- [0145] 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴을 벤조산과 반응시키는 단계
- [0146] 를 포함하는, 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 벤조산 염의 제조 방법.
- [0147] 조항 [30]
- [0148] 용매 중에서 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴을 벤조산과 혼합하는 단계, 및
- [0149] 생성된 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 벤조산 염을 결정질 형태로 단리하는 단계

- [0150] 를 포함하는,
4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 벤조산 염의 결정의 제조 방법.
- [0151] 조항 [31]
- [0152] 조항 30에 있어서, 용매가 탄화수소, 에스테르, 케톤, 알콜, 아세토니트릴, 테트라히드로푸란, 임의의 상기 용매의 혼합물, 또는 1종 이상의 상기 용매와 물의 혼합물을 포함하는 것인 제조 방법.
- [0153] 조항 [32]
- [0154] 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴을 소르브산과 반응시키는 단계
- [0155] 를 포함하는,
4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 소르브산 염의 제조 방법.
- [0156] 조항 [33]
- [0157] 용매 중에서 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴을 소르브산과 혼합하는 단계, 및
- [0158] 생성된 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 소르브산 염을 결정질 형태로 단리하는 단계
- [0159] 를 포함하는,
4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]페닐]-2-플루오로-벤조니트릴의 소르브산 염의 결정의 제조 방법.
- [0160] 조항 [34]
- [0161] 조항 33에 있어서, 용매가 탄화수소, 에스테르, 케톤, 알콜, 아세토니트릴, 테트라히드로푸란, 임의의 상기 용매의 혼합물, 또는 1종 이상의 상기 용매와 물의 혼합물을 포함하는 것인 제조 방법.
- [0162] 실시예
- [0163] 본 개시내용은 이제 하기 실시예에 기재된 구체적 실시양태를 참조하여 예시될 것이나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0164] 1. 분말 X선 회절 측정
- [0165] 분말 X선 회절은 시험 물질을 필요에 따라 마노 막자사발에서 가볍게 분쇄한 후, 하기 시험 조건에 따라 측정하였다.
- [0166] 장치: 엠피린(EMPYREAN), 맬번 패널리티(Malvern PANalytical)
- [0167] 반사 방법 (포커싱 방법)
- [0168] 타겟: Cu
- [0169] X선 관 전류: 40 mA
- [0170] X선 관 전압: 45 kV
- [0171] 주사 면적: $2\theta = 5.0$ 내지 40.0°
- [0172] 스텝 크기: $2\theta = 0.0131^\circ$
- [0173] 주사 속도: 0.0015/초
- [0174] 발산 슬릿: 1°
- [0175] 산란 슬릿: 2.0 mm

- [0176] 수광 슬릿: 8.0 mm
- [0177] 데이터 처리를 포함한 장치의 취급은 각각의 장치에 지시된 방법 및 공정을 기초로 하였다.
- [0178] 다양한 스펙트럼으로부터 수득된 수치는 결정 성장의 방향, 입자의 크기, 또는 그의 측정 조건에 따라 약간 변동될 수 있다. 따라서, 이들 수치 값은 엄격하게 해석되어서는 안된다.
- [0179] 2. 시차 주사 열량 측정 (DSC 측정)
- [0180] DSC 측정은 하기 시험 조건에 따라 측정하였다.
- [0181] 장치: DSC1 스타 시스템(DSC1 STAR System), 세틀러 톨레도(SETTLER TOLEDO)
- [0182] 샘플: 약 1 mg (단, L-타르타르산 염의 경우 0.5 mg)
- [0183] 샘플 용기: 알루미늄제
- [0184] 온도 상승 범위: 25℃ 내지 300℃
- [0185] 온도 상승 속도: 10℃/분
- [0186] 대기 기체: 질소
- [0187] 질소 기체의 유량: 30 mL/분
- [0188] 데이터 처리를 포함한 장치의 취급은 각각의 장치에 지시된 방법 및 공정을 기초로 하였다.
- [0189] 제조 실시예 1: 4-[5-[(3S)-3-아미노피롤리딘-1-카르보닐]-2-[2-플루오로-4-(2-히드록시-2-메틸-프로필)페닐]-2-플루오로-벤조니트릴 (화합물 A)의 제조
- [0190] 화합물 A는 PCT 공개 번호 W02017/090756에 기재된 실시예 화합물 37의 합성 방법에 의해 제조하였다.
- [0191] 제조 실시예 2: 화합물 A의 벤조산 염의 결정의 합성
- [0192] 벤조산 260 mg을 메틸 이소부틸 케톤 26 mL 중에 용해시키고, 혼합물을 제조 실시예 1의 방법에 따라 수득된 화합물 A 1000 mg에 첨가하였다. 현탁액을 실온에서 대략 16.5시간 동안 교반하고, 여과하고, 고체를 수집하고, 건조시켜 표제 결정 845.2 mg (수율: 67%)을 수득하였다.
- [0193] 분말 X선 회절, 시차 주사 열량 (DSC) 측정 및 수분 흡착/탈착 시험을 수득된 결정에 대해 수행하였다.
- [0194] 도 1은 화합물 A의 벤조산 염의 결정의 분말 X선 회절 스펙트럼이다. 도 2는 화합물 A의 벤조산 염의 결정의 시차 주사 열량 (DSC) 곡선이다.
- [0195] 도 1에서, 화합물 A의 벤조산 염의 결정은 분말 X선 회절 스펙트럼에서 15.3° , 16.2° , 17.8° , 21.4° 및 25.5° 의 회절각 ($2\theta \pm 0.2^\circ$)에서 특징적인 피크를 가졌다. 생성물 중 화합물 A 대 벤조산의 몰비는 1:1이었다.
- [0196] 도 2에서, 결정은 시차 주사 열량 (DSC) 곡선에서 흡열 피크가 193℃ 부근인 피크 온도를 갖는다.
- [0197] 제조 실시예 3: 화합물 A의 유리 형태 (유리 염기)의 결정의 합성
- [0198] 제조 실시예 1의 방법에 따라 수득된 화합물 A 400 mg에 디이소프로필 에테르 4 mL를 첨가하였다. 현탁액을 50℃에서 밤새 교반하고, 여과하고, 고체를 수집하고, 건조시켜 표제 결정 310 mg (수율: 78%)을 수득하였다.
- [0199] 분말 X선 회절, 시차 주사 열량 (DSC) 측정 및 수분 흡착/탈착 시험을 수득된 결정에 대해 수행하였다.
- [0200] 도 4는 화합물 A의 유리 형태 형태 C의 결정의 분말 X선 회절 스펙트럼이다. 유리 형태 형태 C의 결정은 화합물 A의 유리 형태의 결정 중에서 가장 열역학적으로 안정한 결정 형태이다. 도 5는 화합물 A의 유리 형태 형태 C의 결정의 시차 주사 열량 (DSC) 곡선이다.
- [0201] 도 4에서, 화합물 A의 유리 형태의 결정은 분말 X선 회절 스펙트럼에서 5.9° , 7.5° , 10.4° , 14.8° , 19.7° 및 22.0° 의 회절각 ($2\theta \pm 0.2^\circ$)에서 특징적인 피크를 가졌다.
- [0202] 도 5에서, 결정은 시차 주사 열량 (DSC) 곡선에서 흡열 피크가 138℃ 부근인 피크 온도를 갖는다.
- [0203] 제조 실시예 4: 화합물 A의 숙신산 염의 결정의 합성

- [0204] 숙신산 240 mg 및 아세토니트릴 15 mL를 제조 실시예 3의 방법에 따라 수득된 화합물 A의 유리 형태 형태 C (즉, 유리 염기)의 결정 600 mg에 첨가하였다. 현탁액을 50℃에서 약 2시간 동안 교반하고, 여과하고, 고체를 수집하고, 건조시켜 표제 결정 634 mg (수율: 85%)을 수득하였다.
- [0205] 분말 X선 회절, 시차 주사 열량 (DSC) 측정 및 수분 흡착/탈착 시험을 수득된 결정에 대해 수행하였다.
- [0206] 도 7은 화합물 A의 숙신산 염의 결정의 분말 X선 회절 스펙트럼이다. 도 8은 화합물 A의 숙신산 염의 결정의 시차 주사 열량 (DSC) 곡선이다.
- [0207] 도 7에서, 화합물 A의 숙신산 염의 결정은 분말 X선 회절 스펙트럼에서 6.3° , 12.4° , 18.0° , 21.1° , 22.2° 및 24.8° 의 회절각 ($2\theta \pm 0.2^\circ$)에서 특징적인 피크를 가졌다.
- [0208] 도 8에서, 결정은 시차 주사 열량 (DSC) 곡선에서 흡열 피크가 164℃ 부근인 피크 온도를 갖는다.
- [0209] 제조 실시예 5: 화합물 A의 L-타르타르산 염의 결정의 합성
- [0210] L-타르타르산 165 mg 및 메탄올 25 mL를 제조 실시예 1의 방법에 따라 수득된 화합물 A 500 mg에 첨가하였다. 현탁액을 50℃에서 대략 100분 동안, 40℃에서 대략 100분 동안 및 25℃에서 대략 19시간 반 동안 이 순서로 교반하고, 여과하고, 고체를 수집하고, 건조시켜 표제 결정 166 mg (수율: 25%)을 수득하였다.
- [0211] 분말 X선 회절, 시차 주사 열량 (DSC) 측정 및 수분 흡착/탈착 시험을 수득된 결정에 대해 수행하였다.
- [0212] 도 10은 화합물 A의 L-타르타르산 염의 결정의 분말 X선 회절 스펙트럼이다. 도 11은 화합물 A의 L-타르타르산 염의 결정의 시차 주사 열량 (DSC) 곡선이다.
- [0213] 도 10에서, 화합물 A의 숙신산 염의 결정은 분말 X선 회절 스펙트럼에서 6.3° , 11.8° , 12.6° , 18.8° 및 19.6° 의 회절각 ($2\theta \pm 0.2^\circ$)에서 특징적인 피크를 가졌다.
- [0214] 도 11에서, 결정은 시차 주사 열량 (DSC) 곡선에서 흡열 피크가 215℃ 부근인 피크 온도를 갖는다.
- [0215] 제조 실시예 6: 화합물 A의 소르브산 염의 결정의 합성
- [0216] 소르브산 70.5 mg 및 에틸 아세테이트 7.5 mL를 제조 실시예 1의 방법에 따라 수득된 화합물 A 300 mg에 첨가하였다. 현탁액을 50℃에서 대략 90분 동안 교반하고, 여과하고, 고체를 수집하고, 건조시켜 표제 결정 167 mg (수율: 45%)을 수득하였다.
- [0217] 분말 X선 회절, 시차 주사 열량 (DSC) 측정 및 수분 흡착/탈착 시험을 수득된 결정에 대해 수행하였다.
- [0218] 도 13은 화합물 A의 소르브산 염의 결정의 분말 X선 회절 스펙트럼이다. 도 14는 화합물 A의 소르브산 염의 결정의 시차 주사 열량 (DSC) 곡선이다.
- [0219] 도 13에서, 화합물 A의 소르브산 염의 결정은 분말 X선 회절 스펙트럼에서 5.5° , 10.9° , 16.2° , 17.2° , 20.3° 및 24.4° 의 회절각 ($2\theta \pm 0.2^\circ$)에서 특징적인 피크를 가졌다.
- [0220] 도 14에서, 결정은 시차 주사 열량 (DSC) 곡선에서 흡열 피크가 147℃ 부근인 피크 온도를 갖는다.
- [0221] 시험 실시예 1
- [0222] 수분 흡착/탈착 시험
- [0223] 수분 흡착/탈착 시험을 하기 시험 조건에서 수행하였다. 전용 석영 홀더에 약 10 mg의 샘플을 충전하고, 각각의 습도에서의 샘플의 중량을 하기 조건 하에 연속적 방식으로 측정하고 기록하였다. 데이터 처리를 포함한 장치의 취급은 각각의 장치에 지시된 방법 및 공정을 기초로 하였다.
- [0224] 장치: VTI SA+ (TA 인스트루먼트즈 인크.(TA Instruments Inc.) 제조)
- [0225] 건조 온도: 60℃
- [0226] 온도 상승 속도: 1℃/분
- [0227] 건조에서의 평형: 300분을 초과하지 않는 범위에서, 5분 내에 0.01 중량%의 감소가 일어나지 않는 것으로 확인된다.
- [0228] 측정을 위한 온도: 25℃

- [0229] 가습에서의 평형: 120분을 초과하지 않는 범위에서, 5분 내에 0.01 중량%의 증가가 발생하지 않는 것으로 확인된다.
- [0230] 상대 습도 프로그램: 5% RH에서 95% RH까지 5% RH씩 상승, 95% RH에서 5% RH까지 5% RH씩 하강.
- [0231] 도 3, 도 6, 도 9, 도 12 및 도 15는 각각 제조 실시예 2에서 제조된 화합물 A의 벤조산 염, 제조 실시예 3에서 제조된 화합물 A의 유리 형태, 제조 실시예 4에서 제조된 화합물 A의 숙신산 염, 제조 실시예 5에서 제조된 화합물 A의 L-타르타르산 염, 및 제조 실시예 6에서 제조된 화합물 A의 소르브산 염의 결정의 수분 흡착/탈착 등온 곡선이다.
- [0232] 도 6에서 볼 수 있는 바와 같이, 화합물 A의 유리 형태가 측정 조건의 범위 내에 있는 5에서 95%까지의 상대 습도로 가습되었을 때, 그의 중량 변화는 최대 약 +5.6% w/w였다. 습도가 상대 습도 95%로부터 하강하였을 때, 화합물 A는 거의 원래 조건으로 복귀하였다. 즉, 화합물 A의 유리 형태는 습도에 따라 수분을 흡착/탈착하는 채널 수화물의 특징을 갖는 것으로 밝혀졌다.
- [0233] 대조적으로, 화합물 A의 벤조산 염의 중량 변화는 최대 +0.7% w/w였다. 화합물 A의 소르브산 염의 중량 변화는 최대 +1.9% w/w였다. 이들 둘 다는 습도가 하강하였을 때 원래 상태로 복귀하였다. 따라서, 화합물 A의 벤조산 염 및 화합물 A의 소르브산 염이 수분에 대해 덜 흡착성 및/또는 탈착성이어서, 채널 수화물의 특징을 감소시킨다는 것이 확인되었다.
- [0234] 화합물 A의 L-타르타르산 염의 중량 변화는 +7.8% w/w였다.
- [0235] 시험 실시예 2
- [0236] 고체 안정성 시험 (가속 시험)
- [0237] 제조 실시예 2 내지 4 및 6에서 수득된 화합물 A의 벤조산 염, 화합물 A의 유리 형태, 화합물 A의 숙신산 염 및 화합물 A의 소르브산 염에 대하여, 이들을 60°C/주위 습도에서 4주 동안 저장하였을 때 (밀봉 조건), 하기 조건 하에 고체 안정성을 측정하였다.
- [0238] 저장량: 약 25 내지 50 mg
- [0239] 저장 용기: 갈색 유리 용기
- [0240] 샘플 용액의 제조 방법: 샘플을 샘플의 농도가 0.5 mg/mL가 되도록 50% 아세토니트릴 중에 용해시켰다.
- [0241] 샘플 용액 중 유사 물질의 질량을 HPLC 분석에 의해 측정하였다. 데이터 처리를 포함한 장치의 취급은 각각의 장치에 지시된 방법 및 공정을 기초로 하였다 (장치: 시마즈 코포레이션 프로미넌스(Shimadzu Corporation Prominence)-i). 유사 물질은 각각의 샘플 용액에서 출발 물질 (화합물 A 또는 그의 염) 이외의 검출된 1종 이상의 물질을 지칭한다.
- [0242] 칼럼: 조르박스 이클립스 플러스(Zorbax Eclipse Plus) C18 (4.6 x 150 mm, 3.5 μ m, 애질런트 테크놀로지(Agilent technology) 제조)
- [0243] UV 검출: 220 nm
- [0244] 칼럼 온도: 40°C
- [0245] 칼럼 유량: 1.0 mL/분
- [0246] 주입량: 5 μ L
- [0247] 샘플 냉각기의 온도: 5°C
- [0248] 샘플의 농도: 0.5 mg/mL
- [0249] 이동상 A: 10 mmol/L 포스페이트 완충제 (pH 6.5): 아세토니트릴 혼합 용액 (9:1)
- [0250] 이동상 B: 아세토니트릴
- [0251] 구배: 이동상 A 및 이동상 B의 혼합물 비율 표 1에서와 같이 조정하였다.

[0252] [표 1]

시간 (분)	이동상 A (부피%)	이동상 B (부피%)
0 – 8.5	90에서 55	10에서 45
8.5 – 15.5	55에서 50	45에서 50
15.5 – 23	50에서 33	50에서 67
23 – 34	33	67
34 – 35	33에서 90	67에서 10
35 – 45	90	10

[0253]

[0254] 표 2는 저장 전 및 밀봉 조건 하에 60℃에서 저장 4주 후에 유사 물질의 측정된 질량에 대한 평가 결과를 제시한다.

[0255] [표 2]

	저장 전 (X) %	밀봉 조건 하에 60℃에서 저장 4주 후 (Y) %	편차 (Y) – (X) %
화합물 A의 벤조산 염의 순도 (%)	97.93	98.06	+0.13
화합물 A의 벤조산 염의 유사 물질의 총 질량 (%)	2.07	1.94	-0.13
화합물 A의 유리 형태의 순도 (%)	98.52	98.15	-0.37
화합물 A의 유리 형태의 유사 물질의 총 질량 (%)	1.48	1.85	+0.37
화합물 A의 숙신산 염의 순도 (%)	97.01	96.09	-0.92
화합물 A의 숙신산 염의 유사 물질의 총 질량 (%)	2.99	3.91	+0.92
화합물 A의 소르브산 염의 순도 (%)	98.63	97.99	-0.64
화합물 A의 소르브산 염의 유사 물질의 총 질량 (%)	1.37	2.01	+0.64

[0256]

[0257] 놀랍게도, 화합물 A의 벤조산 염의 순도는 다른 샘플과 비교하여 높게 유지되었고, 유사 물질이 거의 생성되지 않았음이 밝혀졌다. 화합물 A의 벤조산 염이 특히 탁월한 고체 안정성을 나타낸다는 것이 확인되었다.

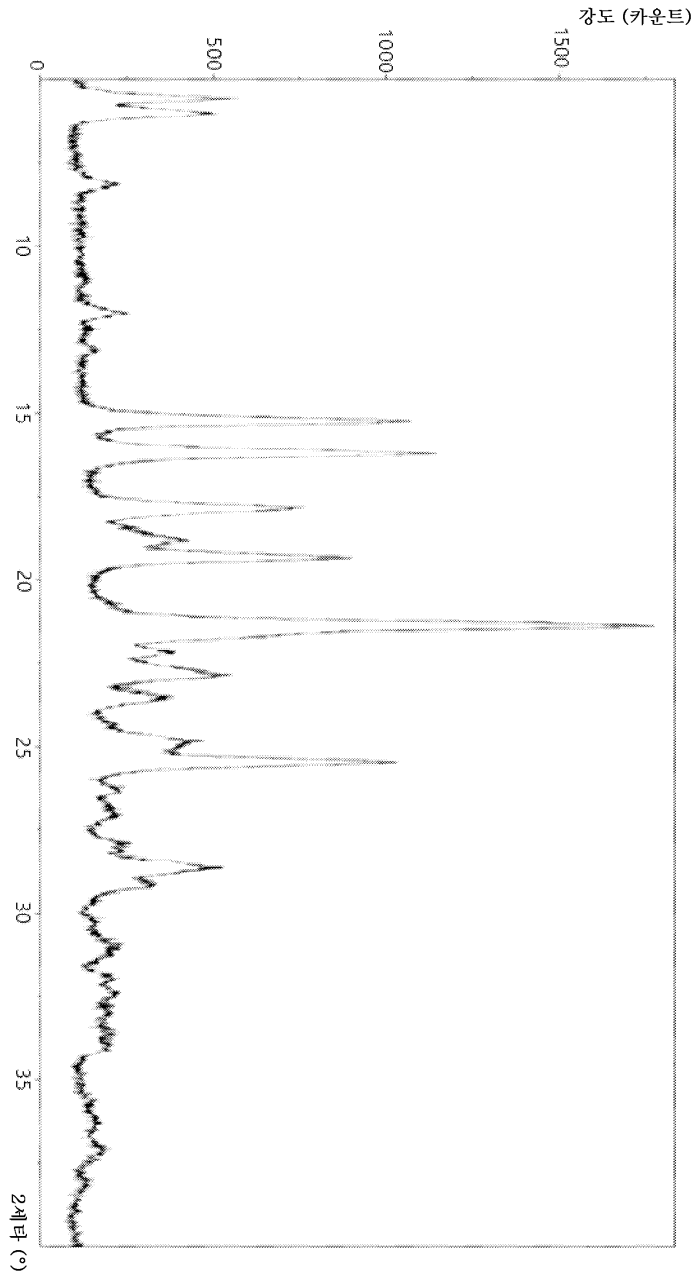
[0258] 시험 실시예 3

[0259] 래트에서의 약동학 (PK) 연구에서, 3종의 약물, 즉 화합물 A의 유리 형태, 화합물 A의 벤조산 염 및 화합물 A의

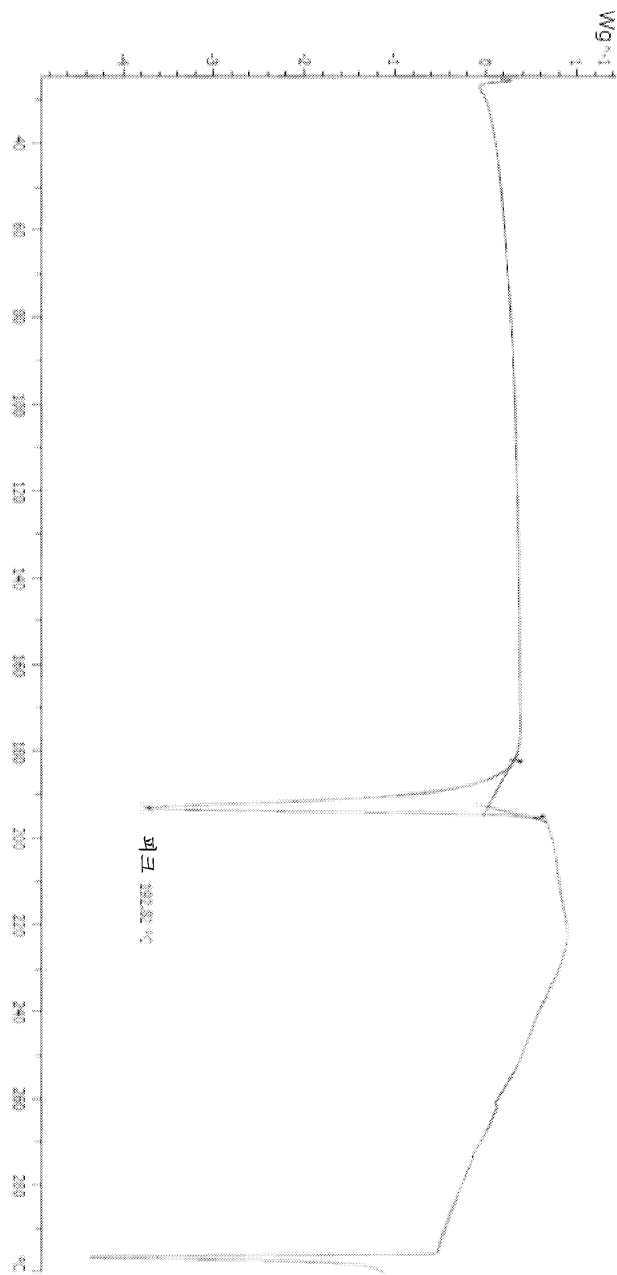
소르브산 염 각각의 AUC, $C_{\max}$ (μM) 및 $T_{\max}$ (시간)를 계산하였다. 각각의 약물을 동물에게 32 mg/5 mL/kg의 용량으로 투여하였다. 화합물 A의 유리 형태, 화합물 A의 벤조산 염 및 화합물 A의 소르브산 염의 AUC는 16.04 μM 시간, 16.13 μM 시간 및 11.64 μM 시간이었다. 3종의 화합물의 $C_{\max}$ 는 2.56 μM , 2.68 μM 및 2.03 μM 이었다. 3종의 화합물의 $T_{\max}$ 는 4.0시간, 2.7시간 및 2.3시간이었다. 염 형태에서도 탁월한 약물 흡착이 달성된 것으로 밝혀졌다.

도면

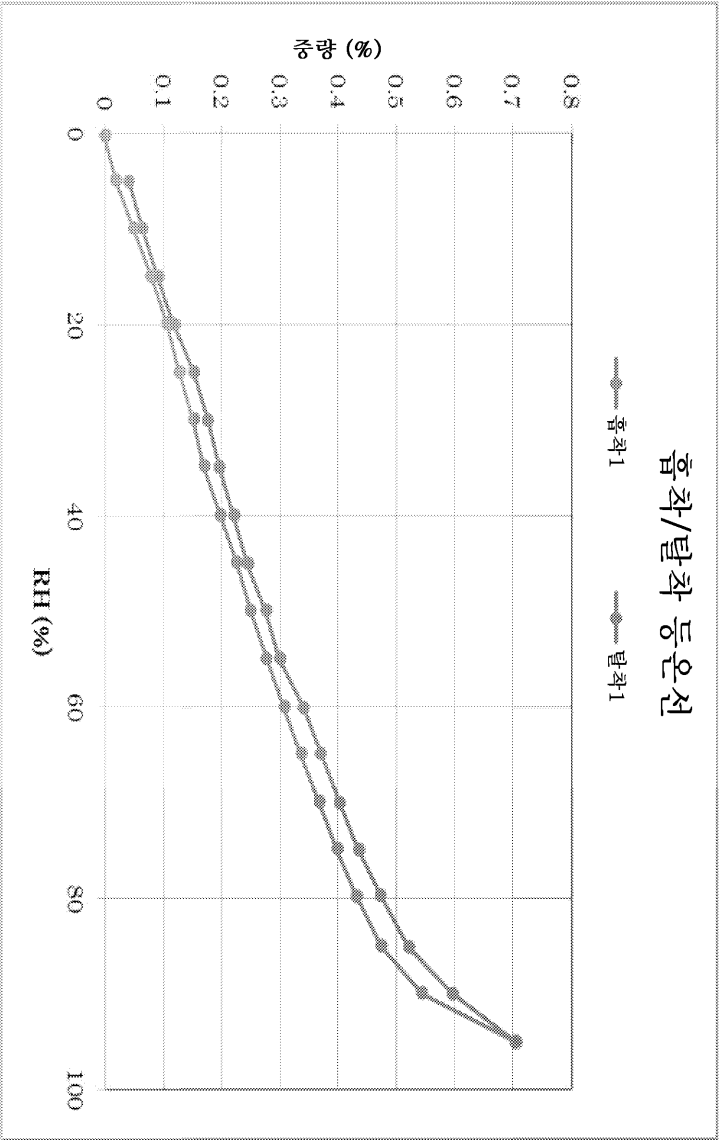
도면1



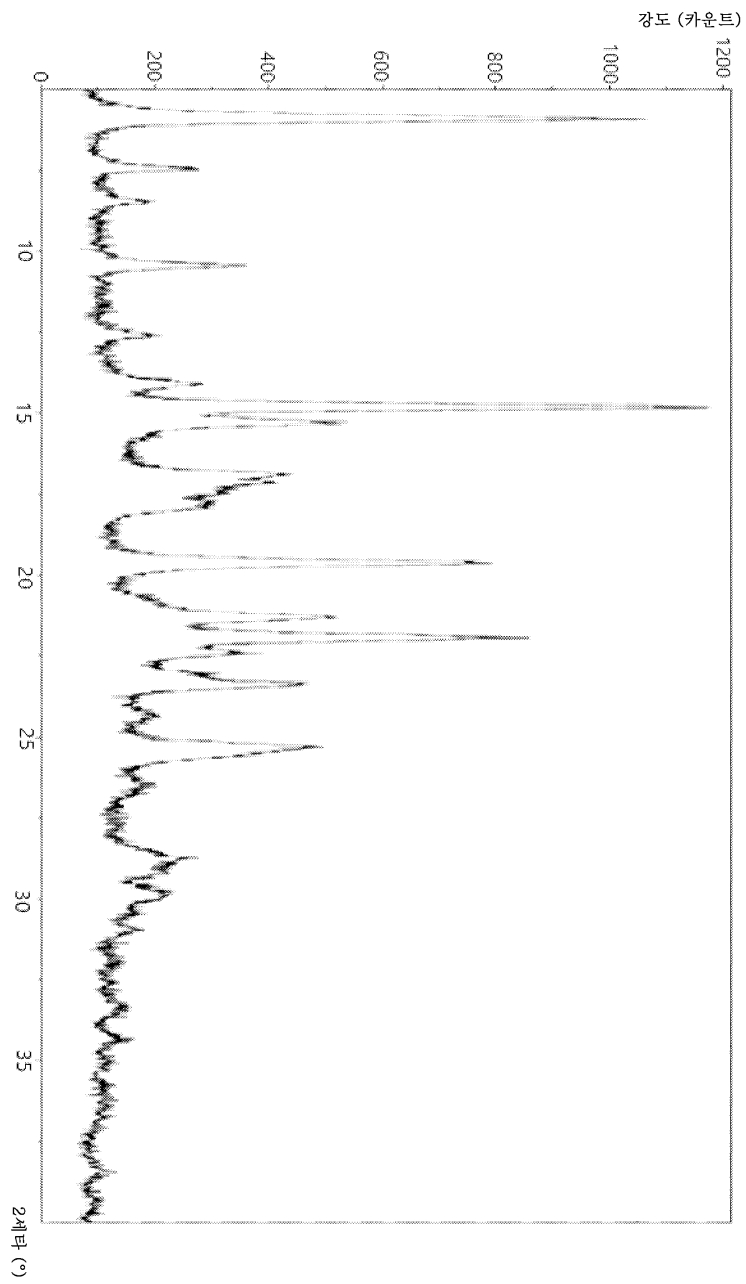
도면2



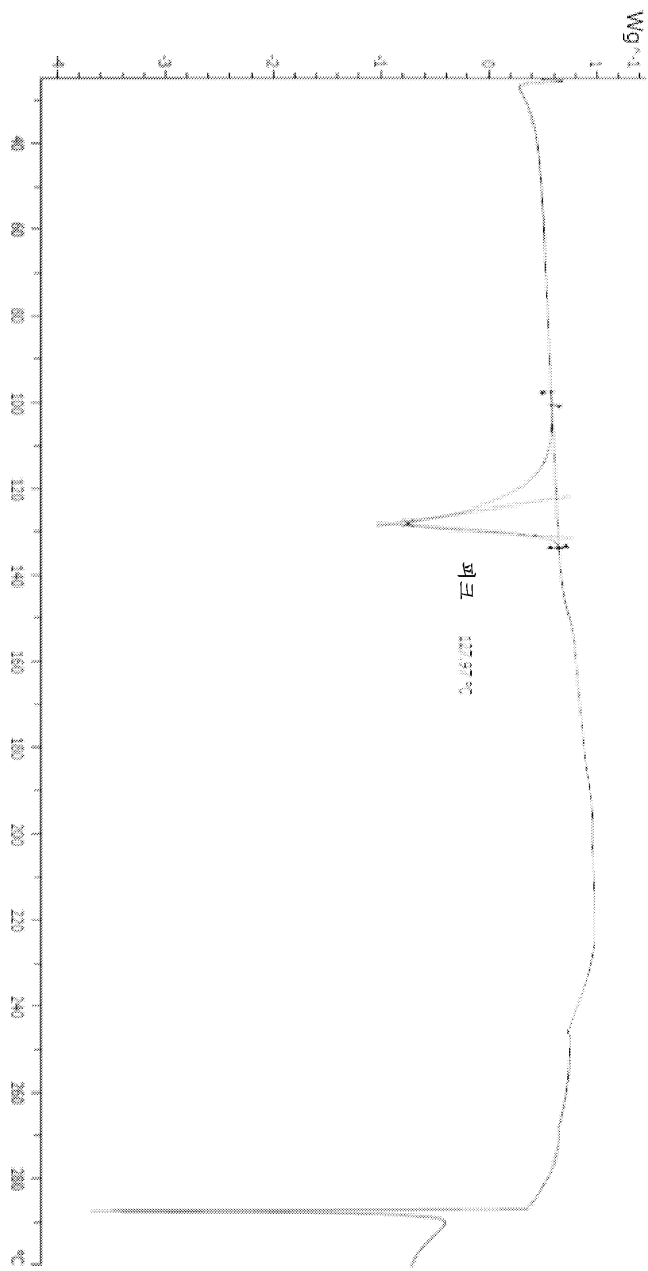
도면3



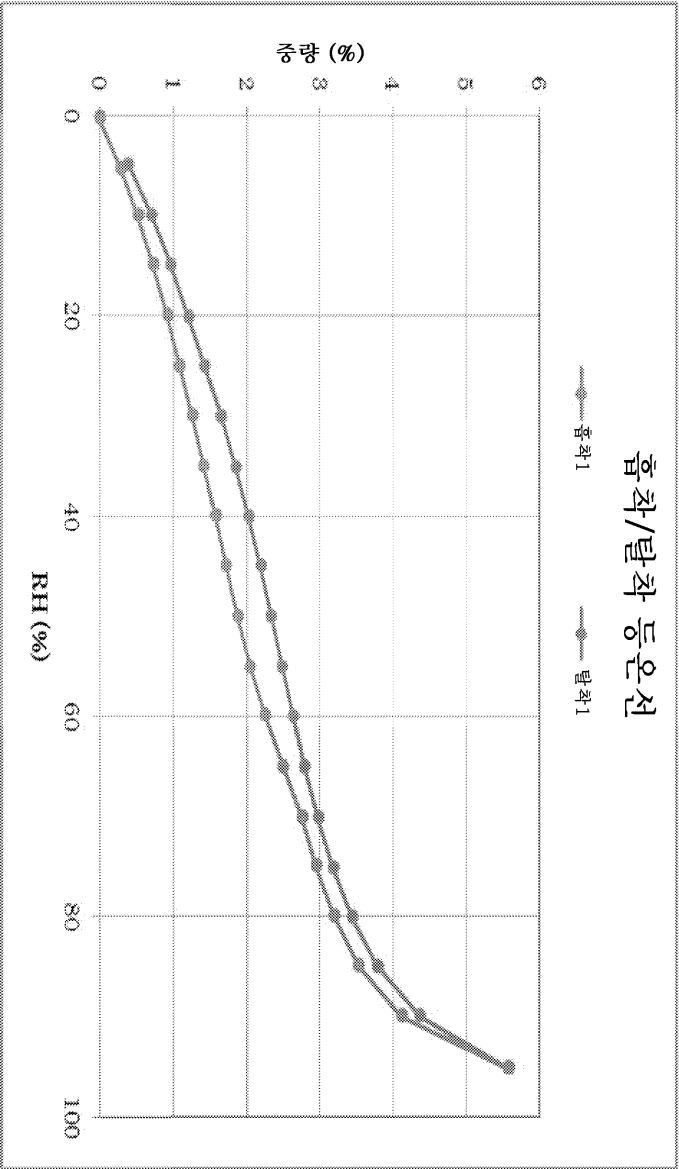
도면4



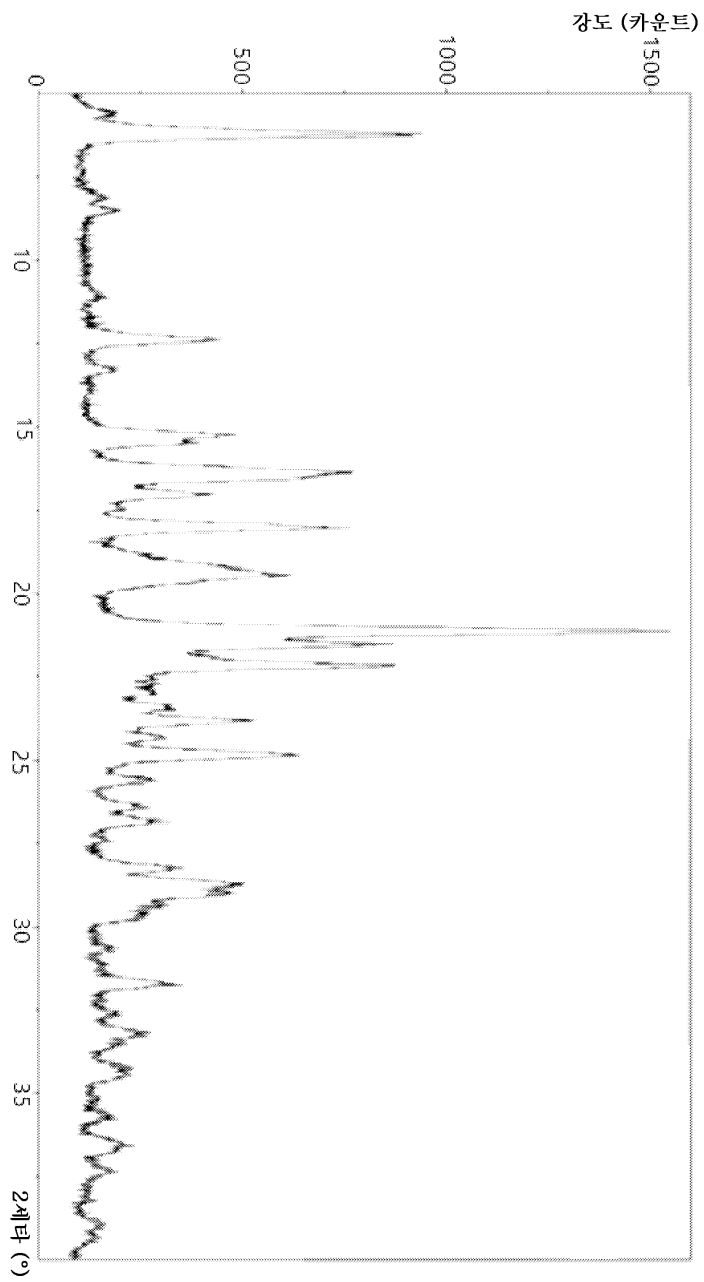
도면5



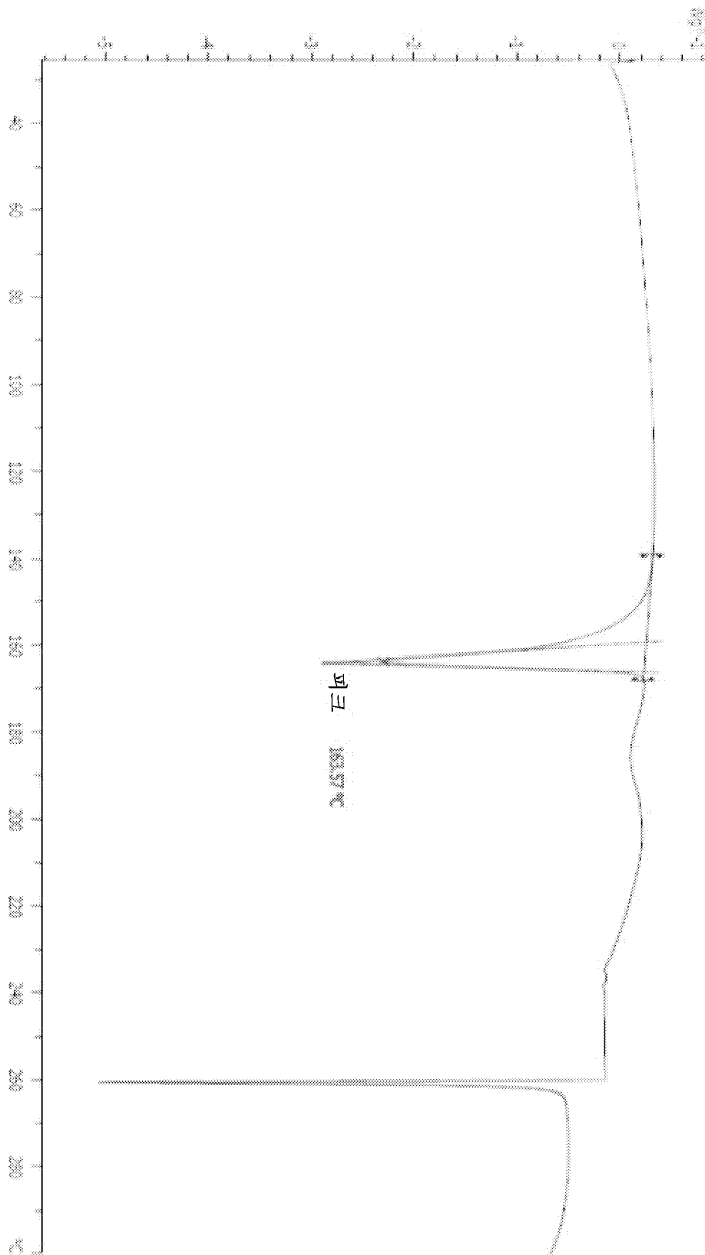
도면6



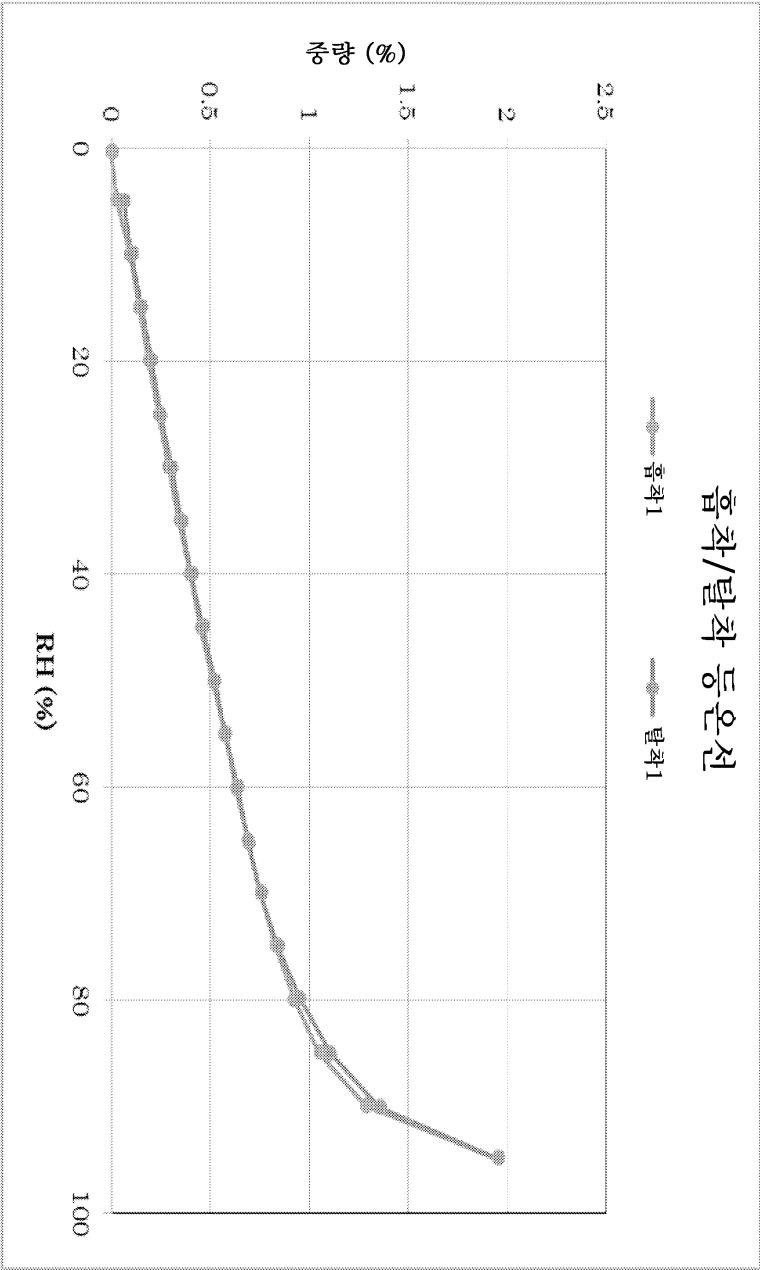
도면7



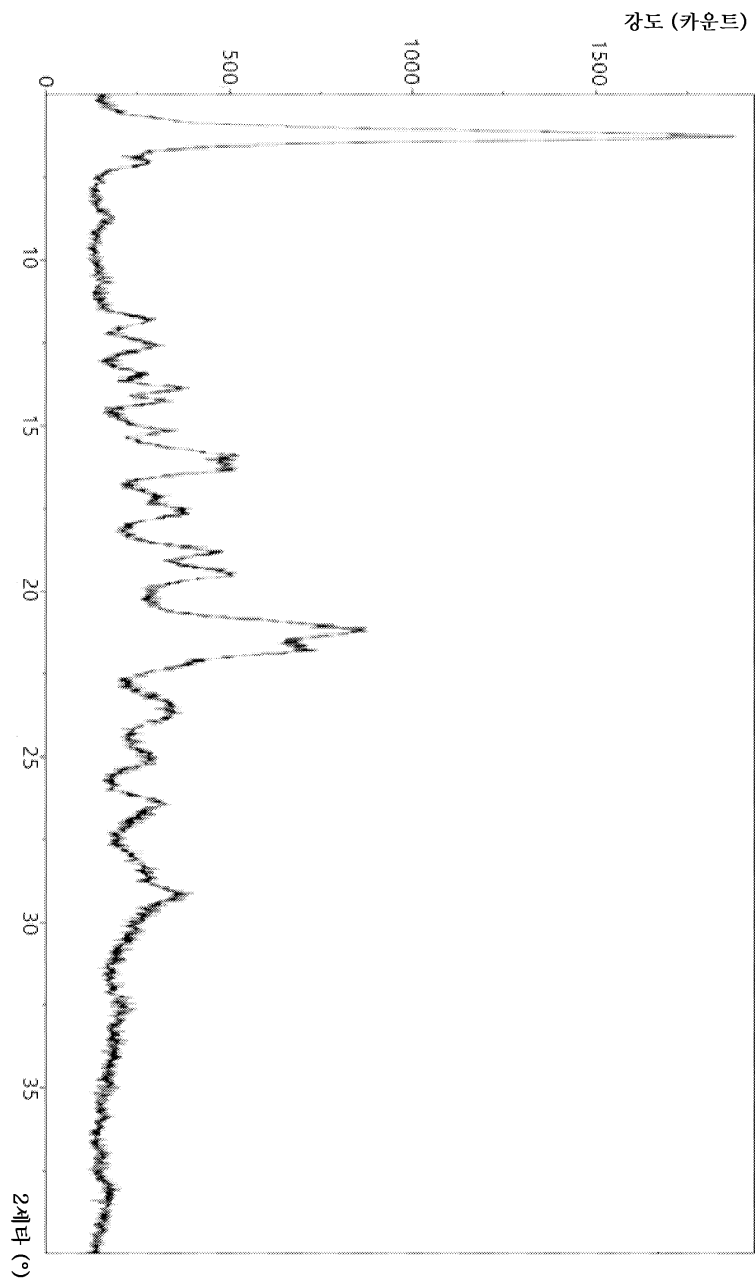
도면8



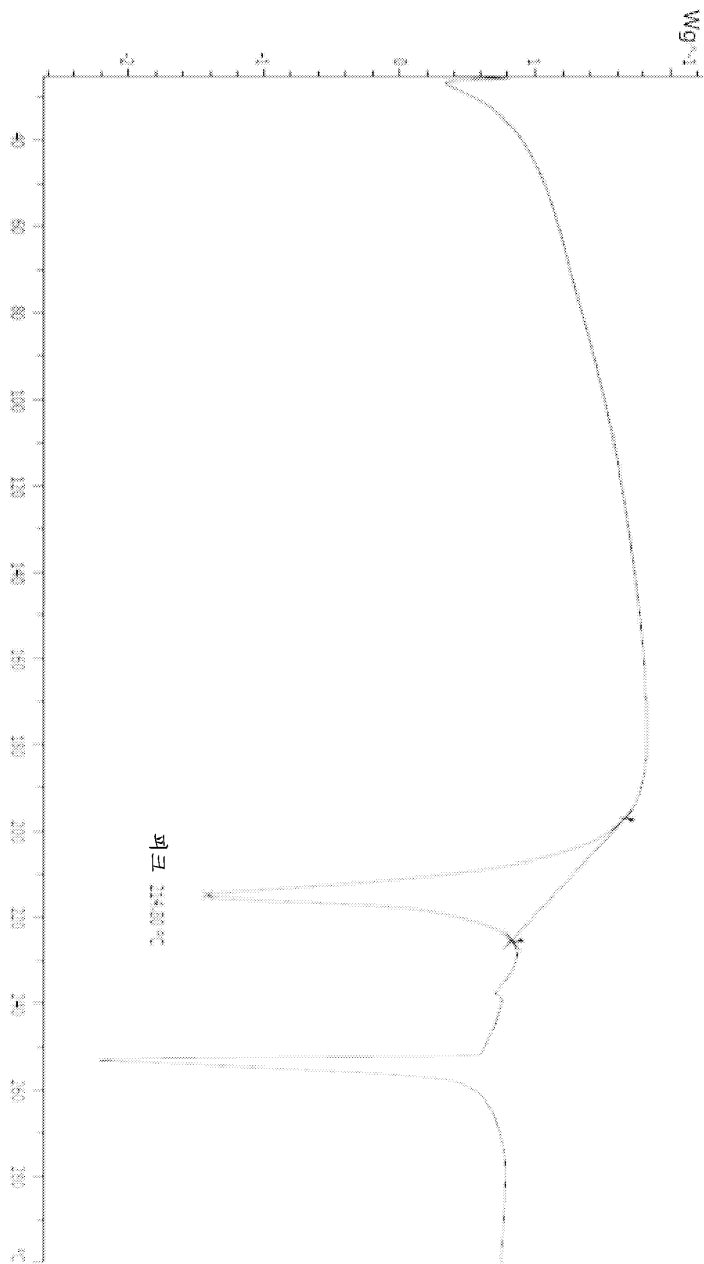
도면9



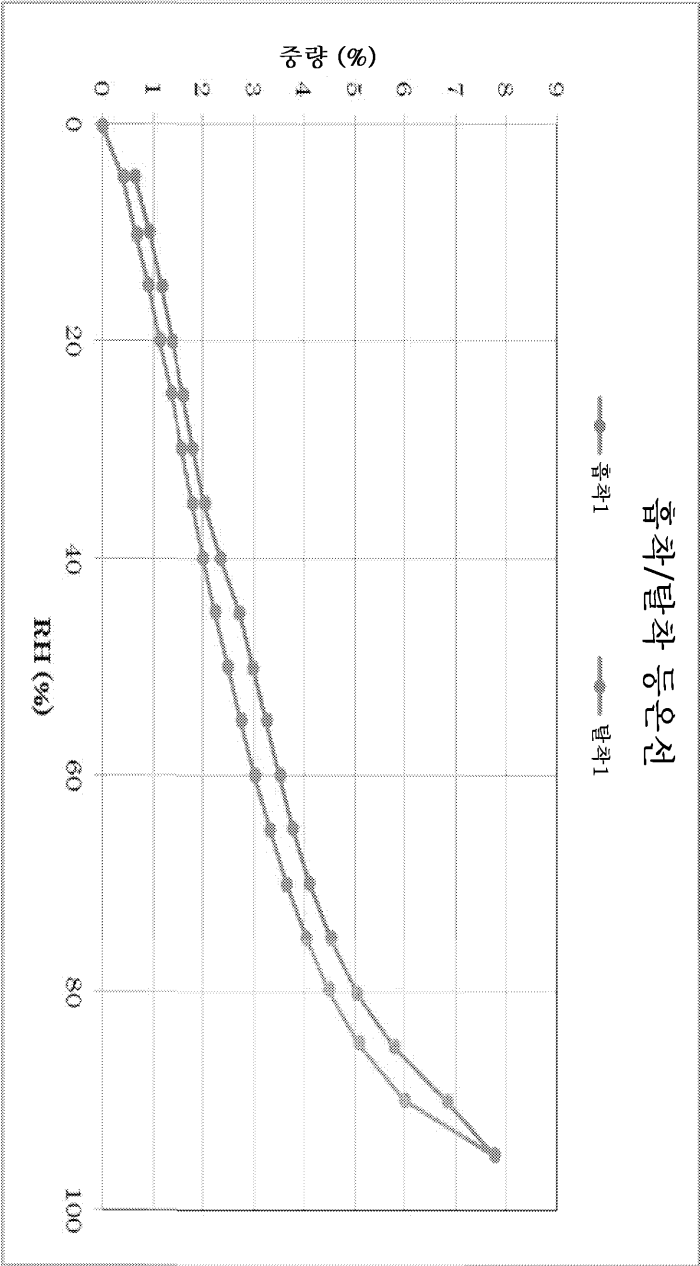
도면10



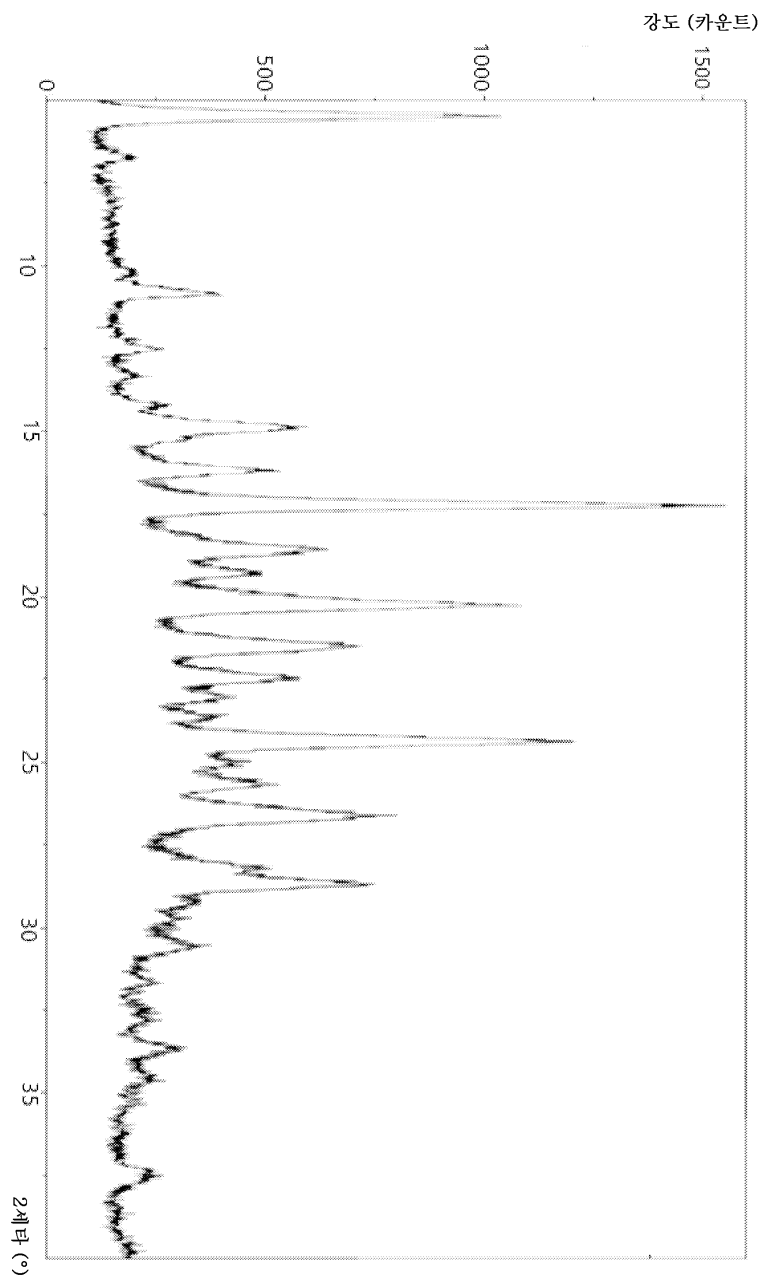
도면11



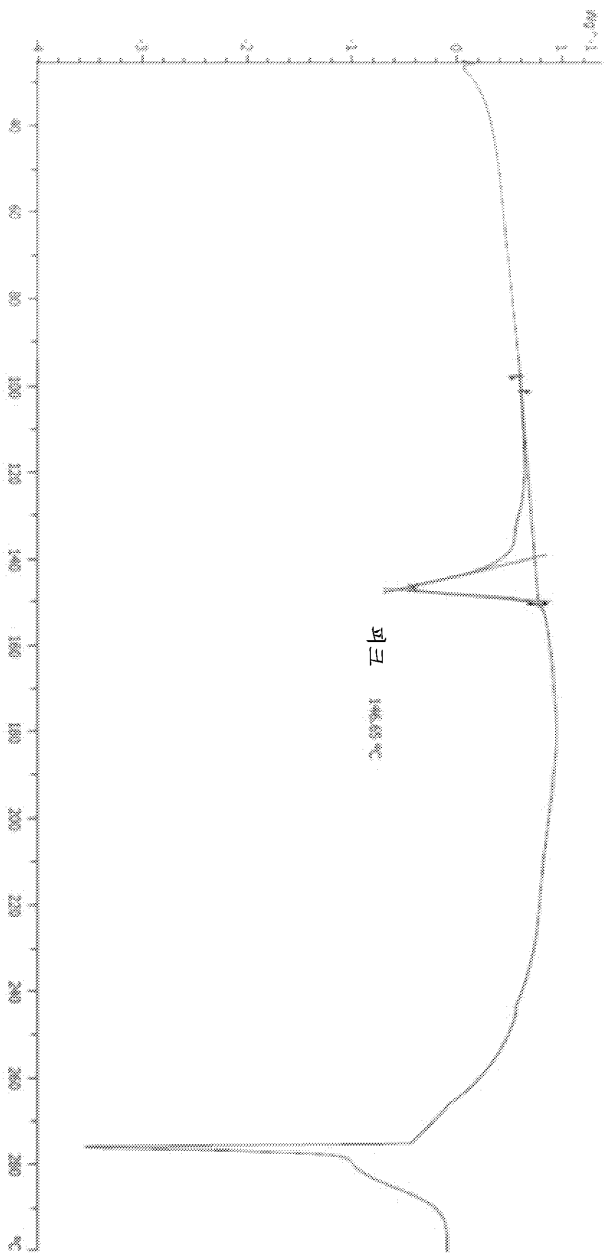
도면12



도면13



도면14



도면15

