



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년03월14일
(11) 등록번호 10-2782810
(24) 등록일자 2025년03월12일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2022.08)
A61K 31/4985 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7028170
- (22) 출원일자(국제) 2019년03월07일
심사청구일자 2022년03월07일
- (85) 번역문제출일자 2020년09월29일
- (65) 공개번호 10-2020-0128708
- (43) 공개일자 2020년11월16일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2019/021080
- (87) 국제공개번호 WO 2019/173551
국제공개일자 2019년09월12일
- (30) 우선권주장
62/639,846 2018년03월07일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
WO2018045276 A1
WO2015187470 A1
JP2016533361 A

- (73) 특허권자
티센토 세라퓨틱스 인크.
미국 매사추세츠 (우편번호 02142) 캠프릿지 퍼스트 스트리트 245 리버뷰 II 에잇틴쓰 플로어
- (72) 발명자
엔티-아대, 크웨임, 더블유.
미국 02142 메사추세츠주 캠프릿지 비니 스트리트 301 사이클리온 테라퓨틱스, 인크. 내
프라사드, 리나, 쿠마리
미국 02142 메사추세츠주 캠프릿지 비니 스트리트 301 사이클리온 테라퓨틱스, 인크. 내
스토르츠, 토마스
미국 02142 메사추세츠주 캠프릿지 비니 스트리트 301 사이클리온 테라퓨틱스, 인크. 내
- (74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 24 항

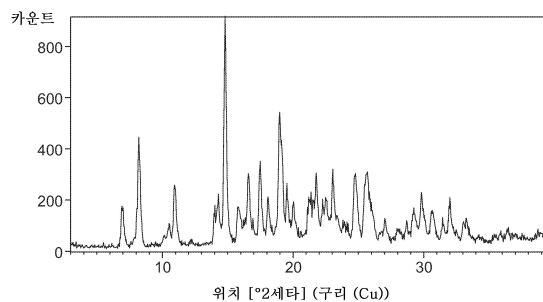
심사관 : 정현아

(54) 발명의 명칭 sGC 자극제의 결정질 형태

(57) 요약

본 개시내용은 가용성 구아닐레이트 시클라제 (sGC)의 자극제로서 유용한, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 형태에 관한 것이다. 또한, 본 개시내용은 결정질 형태를 포함하는 제약상 허용되는 조성물 및 다양한 장애의 치료에서 상기 조성물을 사용하는 방법을 제공한다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61P 25/00 (2018.01)

C07B 2200/13 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 형태이며, 여기서

(1) 상기 결정질 형태가 (i) 7.0°, 8.3°, 11.1°, 14.3°, 및 15.0° 로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개의 x-선 분말 회절 피크; (ii) 7.0°, 8.3°, 11.1°, 14.3°, 및 15.0° 로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 4개의 x-선 분말 회절 피크; (iii) 2θ 각 7.0°, 8.3°, 11.1°, 14.3°, 및 15.0° 에서의 x-선 분말 회절 피크; (iv) 2θ 각 7.0°, 8.3°, 11.1°, 14.3°, 15.0°, 15.9°, 16.7°, 17.6°, 19.1°, 20.2°, 21.6°, 24.9°, 및 25.8° 에서의 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 또는 적어도 10개의 x-선 분말 회절 피크; 또는 (v) 2θ 각 7.0°, 8.3°, 11.1°, 14.3°, 15.0°, 15.9°, 16.7°, 17.6°, 19.1°, 20.2°, 21.6°, 24.9°, 및 25.8° 에서의 X선 분말 회절 피크를 특징으로 하는 결정질 형태 A이거나;

(2) 상기 결정질 형태가 (i) 8.9°, 12.2°, 13.6°, 17.2°, 및 21.0° 로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개의 x-선 분말 회절 피크; (ii) 8.9°, 12.2°, 13.6°, 17.2°, 및 21.0° 로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 4개의 x-선 분말 회절 피크; (iii) 2θ 각 8.9°, 12.2°, 13.6°, 17.2°, 및 21.0° 에서의 x-선 분말 회절 피크; (iv) 2θ 각 8.9°, 12.2°, 13.6°, 14.5°, 15.7°, 17.2°, 17.7°, 21.0°, 22.7°, 23.9°, 25.0°, 26.7°, 및 27.6° 에서의 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 또는 적어도 10개의 x-선 분말 회절 피크; 또는 (v) 2θ 각 8.9°, 12.2°, 13.6°, 14.5°, 15.7°, 17.2°, 17.7°, 21.0°, 22.7°, 23.9°, 25.0°, 26.7°, 및 27.6° 에서의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 하는 결정질 형태 B이거나;

(3) 상기 결정질 형태가 (i) 11.5°, 15.2°, 17.0°, 17.7°, 및 18.3° 로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개의 x-선 분말 회절 피크; (ii) 11.5°, 15.2°, 17.0°, 17.7°, 및 18.3° 로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 4개의 x-선 분말 회절 피크; (iii) 2θ 각 11.5°, 15.2°, 17.0°, 17.7°, 및 18.3° 에서의 x-선 분말 회절 피크; (iv) 2θ 각 11.5°, 13.5°, 15.2°, 17.0°, 17.7°, 18.3°, 19.1°, 22.1°, 23.1°, 23.3°, 24.2°, 24.9°, 및 29.4° 에서의 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 또는 적어도 10개의 x-선 분말 회절 피크; 또는 (v) 2θ 각도 11.5°, 13.5°, 15.2°, 17.0°, 17.7°, 18.3°, 19.1°, 22.1°, 23.1°, 23.3°, 24.2°, 24.9°, 및 29.4° 에서의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 하는 결정질 수화물 1이거나;

(4) 상기 결정질 형태가 (i) 10.4°, 15.5°, 18.4°, 18.7°, 및 21.9° 로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개의 x-선 분말 회절 피크; (ii) 10.4°, 15.5°, 18.4°, 18.7°, 및 21.9° 로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 4개의 x-선 분말 회절 피크; (iii) 2θ 각 10.4°, 15.5°, 18.4°, 18.7°, 및 21.9° 에서의 x-선 분말 회절 피크; (iv) 2θ 각 10.4°, 15.5°, 18.4°, 18.7°, 20.7°, 21.2°, 21.9°, 22.7°, 24.6°, 25.9°, 26.3°, 및 27.4° 에서의 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 또는 적어도 10개의 x-선 분말 회절 피크; 또는 (v) 2θ 각 10.4°, 15.5°, 18.4°, 18.7°, 20.7°, 21.2°, 21.9°, 22.7°, 24.6°, 25.9°, 26.3°, 및 27.4° 에서의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 하는 결정질 수화물 2이거나; 또는

(5) 상기 결정질 형태가 (i) 10.3°, 12.1°, 13.5°, 16.9°, 및 24.4° 로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개의 x-선 분말 회절 피크; (ii) 10.3°, 12.1°, 13.5°, 16.9°, 및 24.4° 로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 4개의 x-선 분말 회절 피크; (iii) 2θ 각 10.3°, 12.1°, 13.5°, 16.9°, 및 24.4° 에서의 x-선 분말 회절 피크; (iv) 2θ 각 10.3°, 12.1°, 13.5°, 15.9°, 16.9°, 17.6°, 22.0°, 22.9°, 24.4°, 및 28.9° 에서의 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 또는 적어도 9개의 x-선 분말 회절 피크; 또는 (v) 2θ 각 10.3°, 12.1°, 13.5°, 15.9°, 16.9°, 17.6°, 22.0°, 22.9°, 24.4°, 및 28.9° 에서의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 하는 결정질 수화물 3인

결정질 형태.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 결정질 형태가 결정질 형태 A이고, (i) 7.0°, 8.3°, 11.1°, 14.3°, 및 15.0° 로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개의 x-선 분말 회절 피크; (ii) 7.0°, 8.3°, 11.1°, 14.3°, 및 15.0° 로부

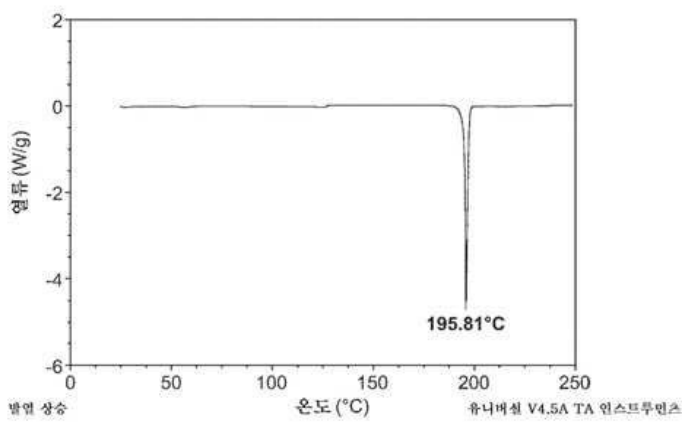
터 선택된 2θ 각에서의 적어도 4개의 x-선 분말 회절 피크; (iii) 2θ 각 7.0°, 8.3°, 11.1°, 14.3°, 및 15.0° 에서의 x-선 분말 회절 피크; (iv) 2θ 각 7.0°, 8.3°, 11.1°, 14.3°, 15.0°, 15.9°, 16.7°, 17.6°, 19.1°, 20.2°, 21.6°, 24.9°, 및 25.8° 에서의 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 또는 적어도 10개의 x-선 분말 회절 피크; 또는 (v) 2θ 각 7.0°, 8.3°, 11.1°, 14.3°, 15.0°, 15.9°, 16.7°, 17.6°, 19.1°, 20.2°, 21.6°, 24.9°, 및 25.8° 에서의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 하는 것인 결정질 형태.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 결정질 형태가 7.0°, 8.3°, 11.1°, 14.3°, 및 15.0° 로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 4개의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 하며, 임의로, 상기 결정질 형태가 2θ 각 7.0°, 8.3°, 11.1°, 14.3°, 및 15.0° 에서의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 하는 것인 결정질 형태.

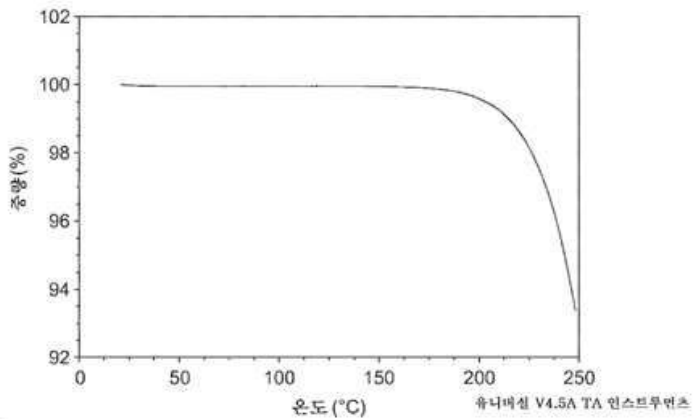
청구항 4

제2항에 있어서, 추가로 하기와 실질적으로 동일한 DSC 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태:



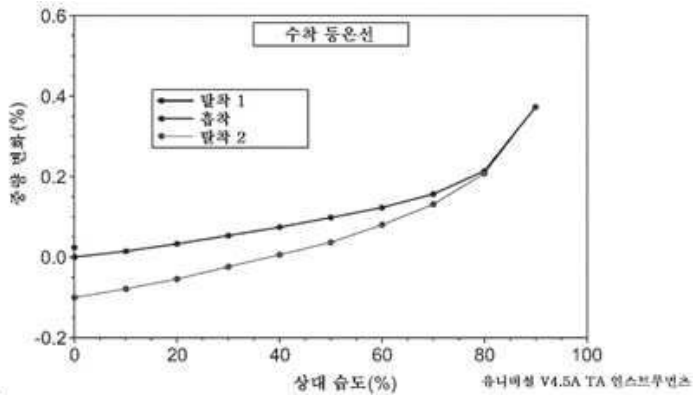
청구항 5

제2항에 있어서, 추가로 하기와 실질적으로 동일한 TGA 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태:



청구항 6

제2항에 있어서, 추가로 하기와 실질적으로 동일한 DVS 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태:



청구항 7

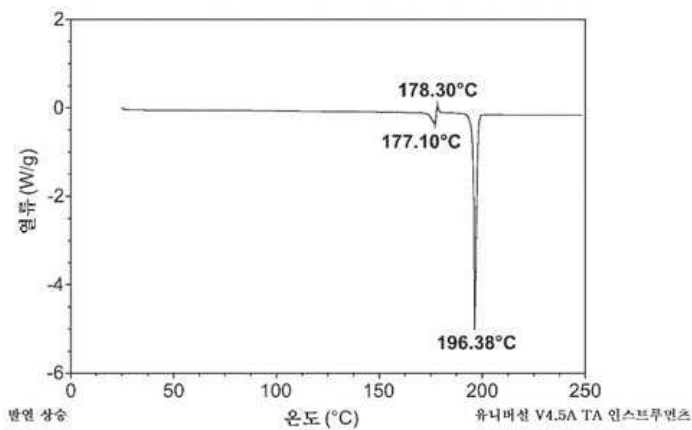
제1항에 있어서, 상기 결정질 형태가 결정질 형태 B이고, (i) 8.9°, 12.2°, 13.6°, 17.2°, 및 21.0° 로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개의 x-선 분말 회절 피크; (ii) 8.9°, 12.2°, 13.6°, 17.2°, 및 21.0° 로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 4개의 x-선 분말 회절 피크; (iii) 2θ 각 8.9°, 12.2°, 13.6°, 17.2°, 및 21.0° 에서의 x-선 분말 회절 피크; (iv) 2θ 각 8.9°, 12.2°, 13.6°, 14.5°, 15.7°, 17.2°, 17.7°, 21.0°, 22.7°, 23.9°, 25.0°, 26.7°, 및 27.6° 에서의 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 또는 적어도 10개의 x-선 분말 회절 피크; 또는 (v) 2θ 각 8.9°, 12.2°, 13.6°, 14.5°, 15.7°, 17.2°, 17.7°, 21.0°, 22.7°, 23.9°, 25.0°, 26.7°, 및 27.6° 에서의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 하는 것인 결정질 형태.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 결정질 형태가 8.9°, 12.2°, 13.6°, 17.2°, 및 21.0° 로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 4개의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 하며, 임의로, 여기서 상기 결정질 형태가 2θ 각 8.9°, 12.2°, 13.6°, 17.2°, 및 21.0° 에서의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 하는 것인 결정질 형태.

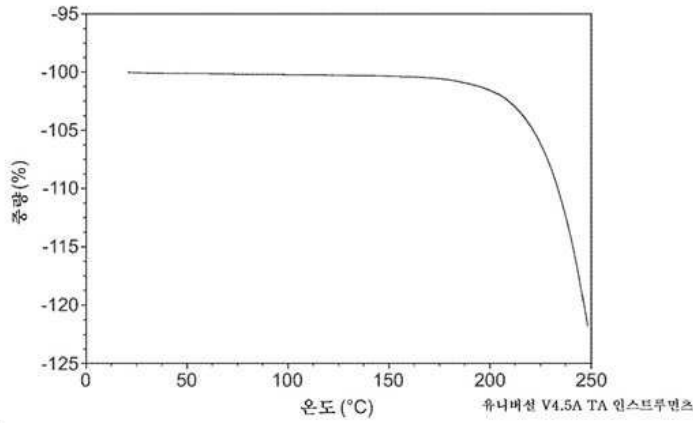
청구항 9

제7항에 있어서, 추가로 하기와 실질적으로 동일한 DSC 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태:



청구항 10

제7항에 있어서, 추가로 하기와 실질적으로 동일한 TGA 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태:



청구항 11

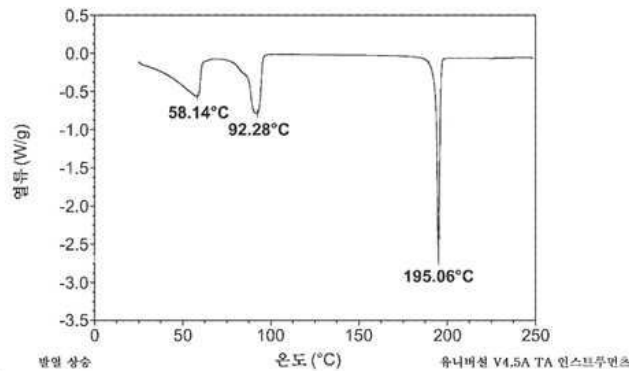
제1항에 있어서, 상기 결정질 형태가 결정질 수화물 1이고, (i) 11.5°, 15.2°, 17.0°, 17.7°, 및 18.3°로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개의 x-선 분말 회절 피크; (ii) 11.5°, 15.2°, 17.0°, 17.7°, 및 18.3°로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 4개의 x-선 분말 회절 피크; (iii) 2θ 각 11.5°, 15.2°, 17.0°, 17.7°, 및 18.3°에서의 x-선 분말 회절 피크; (iv) 2θ 각 11.5°, 13.5°, 15.2°, 17.0°, 17.7°, 18.3°, 19.1°, 22.1°, 23.1°, 23.3°, 24.2°, 24.9°, 및 29.4°에서의 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 또는 적어도 10개의 x-선 분말 회절 피크; 또는 (v) 2θ 각 11.5°, 13.5°, 15.2°, 17.0°, 17.7°, 18.3°, 19.1°, 22.1°, 23.1°, 23.3°, 24.2°, 24.9°, 및 29.4°에서의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 하는 것인 결정질 형태.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 결정질 형태가 11.5°, 15.2°, 17.0°, 17.7°, 및 18.3°로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 4개의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 하며, 임의로, 여기서 상기 결정질 형태가 2θ 각 11.5°, 15.2°, 17.0°, 17.7°, 및 18.3°에서의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 하는 것인 결정질 형태.

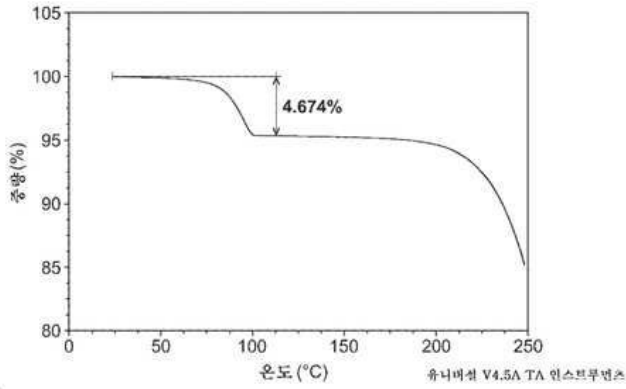
청구항 13

제11항에 있어서, 추가로 하기와 실질적으로 동일한 DSC 패턴을 특징으로 하는 것인 결정질 형태:



청구항 14

제11항에 있어서, 추가로 하기와 실질적으로 동일한 TGA 패턴을 특징으로 하는 것인 결정질 형태:



청구항 15

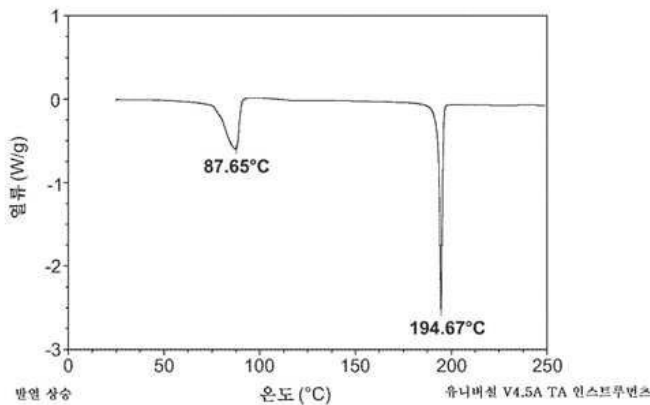
제1항에 있어서, 상기 결정질 형태가 결정질 수화물 2이고, (i) 10.4°, 15.5°, 18.4°, 18.7°, 및 21.9°로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개의 x-선 분말 회절 피크; (ii) 10.4°, 15.5°, 18.4°, 18.7°, 및 21.9°로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 4개의 x-선 분말 회절 피크; (iii) 2θ 각 10.4°, 15.5°, 18.4°, 18.7°, 및 21.9°에서의 x-선 분말 회절 피크; (iv) 2θ 각 10.4°, 15.5°, 18.4°, 18.7°, 20.7°, 21.2°, 21.9°, 22.7°, 24.6°, 25.9°, 26.3°, 및 27.4°에서의 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 또는 적어도 10개의 x-선 분말 회절 피크; 또는 (v) 2θ 각 10.4°, 15.5°, 18.4°, 18.7°, 20.7°, 21.2°, 21.9°, 22.7°, 24.6°, 25.9°, 26.3°, 및 27.4°에서의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 하는 것인 결정질 형태.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 결정질 형태가 10.4°, 15.5°, 18.4°, 18.7°, 및 21.9°로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 4개의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 하며, 임의로, 여기서 상기 결정질 형태가 2θ 각 10.4°, 15.5°, 18.4°, 18.7°, 및 21.9°에서의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 하는 것인 결정질 형태.

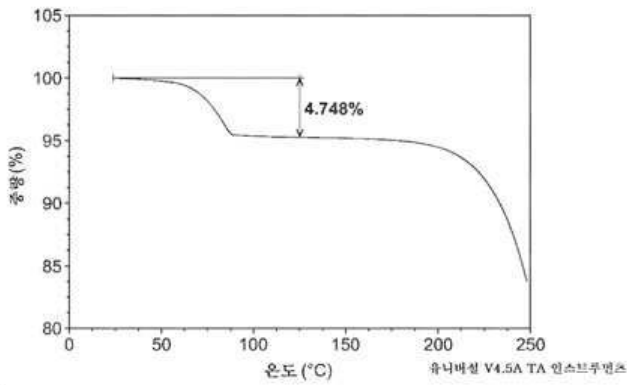
청구항 17

제15항에 있어서, 추가로 하기와 실질적으로 동일한 DSC 패턴을 특징으로 하는 것인 결정질 형태:



청구항 18

제15항에 있어서, 추가로 하기와 실질적으로 동일한 TGA 패턴을 특징으로 하는 것인 결정질 형태:



청구항 19

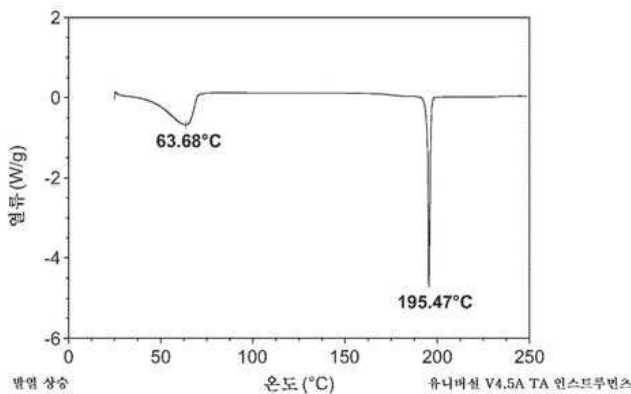
제1항에 있어서, 상기 결정질 형태가 결정질 수화물 3이고, (i) 10.3°, 12.1°, 13.5°, 16.9°, 및 24.4° 로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개의 x-선 분말 회절 피크; (ii) 10.3°, 12.1°, 13.5°, 16.9°, 및 24.4° 로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 4개의 x-선 분말 회절 피크; (iii) 2θ 각 10.3°, 12.1°, 13.5°, 16.9°, 및 24.4° 에서의 x-선 분말 회절 피크; (iv) 2θ 각 10.3°, 12.1°, 13.5°, 15.9°, 16.9°, 17.6°, 22.0°, 22.9°, 24.4°, 및 28.9° 에서의 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 또는 적어도 9개의 x-선 분말 회절 피크; 또는 (v) 2θ 각 10.3°, 12.1°, 13.5°, 15.9°, 16.9°, 17.6°, 22.0°, 22.9°, 24.4°, 및 28.9° 에서의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 하는 것인 결정질 형태.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 결정질 형태가 10.3°, 12.1°, 13.5°, 16.9°, 및 24.4° 로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 4개의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 하며, 임의로, 여기서 상기 결정질 형태가 2θ 각 10.3°, 12.1°, 13.5°, 16.9°, 및 24.4° 에서의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 하는 것인 결정질 형태.

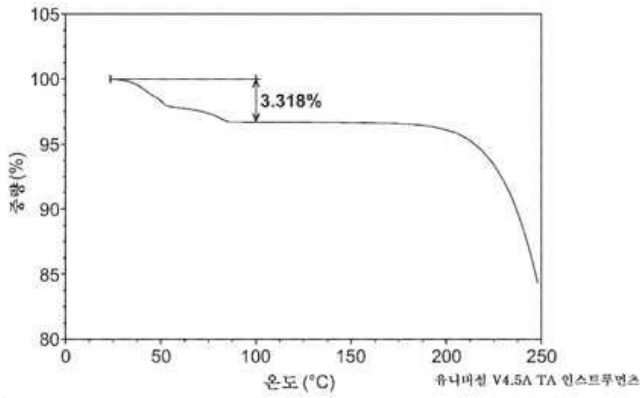
청구항 21

제19항에 있어서, 추가로 하기와 실질적으로 동일한 DSC 패턴을 특징으로 하는 것인 결정질 형태:



청구항 22

제19항에 있어서, 추가로 하기와 실질적으로 동일한 TGA 패턴을 특징으로 하는 것인 결정질 형태:



청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 피크가 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 또는 적어도 25%의 상대 강도를 갖는 것인 결정질 형태.

청구항 24

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항의 결정질 형태; 및 제약상 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는, CNS 장애의 치료를 필요로 하는 환자에서 CNS 장애를 치료하는 방법에 사용하기 위한 제약 조성물.

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

발명의 설명

기술 분야

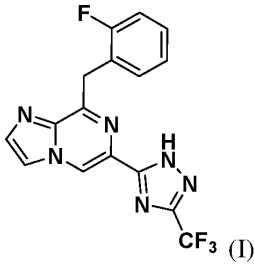
[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2018년 3월 7일에 출원된 미국 가출원 번호 62/639,846을 35 U.S.C. § 119(e) 하에 우선권 주장하며, 이 가출원은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

배경 기술

[0003] sGC는 생체내 NO에 대한 1차 수용체이다. sGC에 결합 직후, NO는 그의 촉매 도메인을 활성화하여 구아노신-5'-트리포스페이트 (GTP)를 2차 메신저 cGMP로 전환시킨다. cGMP의 증가된 수준은 차례로 단백질 키나제, 포스포디에스테라제 (PDE) 및 이온 채널을 포함한 하류 이펙터의 활성을 조정한다. 체내에서, NO는 다양한 산화질소신타제 (NOS) 효소에 의해 및 무기 질산염의 순차적 환원에 의해 아르기닌 및 산소로부터 합성된다. 실험적 및 임상적 증거는 감소된 NO 농도, 감소된 NO 생체이용률 및/또는 내재적으로 생성된 NO에 대한 감소된 반응성이 수많은 질환의 발생의 한 원인이 됨을 나타낸다. sGC 자극제는 GTP의 cGMP로의 그의 효소적 전환을 증가시키기 위해 다양한 양의 NO와 함께 상승작용적으로 작용하는 sGC 효소의 헴-의존성 효능제이다. sGC 자극제는 sGC 활성제로서 공지된 sGC의 또 다른 부류의 NO-비의존성, 헴-비의존성 효능제와 분명히 구별되고 구조적으로 관련이 없다.

[0004] 하나의 이러한 sGC 자극제는 화학식 (I)의 화합물로서 하기 도시된, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진이다:



[0005]

[0006]

결정질이고 달리 이 화합물을 환자에게 효과적으로 전달할 수 있는 물리적 특성을 갖는 이 화합물의 형태가 필요하다.

발명의 내용

[0007]

본원에는 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 신규 결정질 형태 A가 제공된다.

[0008]

또한, 본원에는 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 신규 결정질 형태 B가 제공된다.

[0009]

또한, 본원에는 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 신규 결정질 수화물 1이 제공된다.

[0010]

또한, 본원에는 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 신규 결정질 수화물 2가 제공된다.

[0011]

또한, 본원에는 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 신규 결정질 수화물 3이 제공된다.

[0012]

또한, 본원에는 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 신규 결정질 에탄올 용매화물이 제공된다.

[0013]

또한, 본원에는 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 신규 결정질 메탄올 용매화물이 제공된다.

[0014]

또한, 본원에는 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 신규 결정질 메틸 에틸 케톤 용매화물이 제공된다.

[0015]

또한, 본원에는 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 신규 결정질 디클로로메탄 용매화물이 제공된다.

[0016]

또한, 본원에는 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 신규 결정질 아세토니트릴 용매화물이 제공된다.

[0017]

본원에는 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 형태 A를 포함하는 제약 조성물, 그의 제조 방법, 및 산화질소 (NO)의 농도의 증가 또는 시클릭 구아노신 3',5'-모노포스페이트 (cGMP)의 농도의 증가 또는 이들 둘 다, 또는 NO 경로의 상향조절이 바람직한 다양한 질환, 예컨대, 예를 들어, CNS 질환을 치료하기 위한 그의 용도가 추가로 제공된다.

[0018]

본원에는 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 형태 B를 포함하는 제약 조성물, 그의 제조 방법, 및 산화질소 (NO)의 농도의 증가 또는 시클릭 구아노신 3',5'-모노포스페이트 (cGMP)의 농도의 증가 또는 이들 둘 다, 또는 NO 경로의 상향조절이 바람직한 다양한 질환, 예컨대, 예를 들어, CNS 질환을 치료하기 위한 그의 용도가 추가로 제공된다.

[0019]

본원에는 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 수화물 1을 포함하는 제약 조성물, 그의 제조 방법, 및 산화질소 (NO)의 농도의 증가 또는 시클릭 구아노신 3',5'-모노포스페이트 (cGMP)의 농도의 증가 또는 이들 둘 다, 또는 NO 경로의 상향조절이 바람직한 다양한 질환, 예컨대, 예를 들어, CNS 질환을 치료하기 위한 그의 용도가 추가로 제공된다.

[0020]

본원에는 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정

질 수화물 2를 포함하는 제약 조성물, 그의 제조 방법, 및 산화질소 (NO)의 농도의 증가 또는 시클릭 구아노신 3',5'-모노포스페이트 (cGMP)의 농도의 증가 또는 이들 둘 다, 또는 NO 경로의 상향조절이 바람직한 다양한 질환, 예컨대, 예를 들어, CNS 질환을 치료하기 위한 그의 용도가 추가로 제공된다.

[0021] 본원에는 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 수화물 3을 포함하는 제약 조성물, 그의 제조 방법, 및 산화질소 (NO)의 농도의 증가 또는 시클릭 구아노신 3',5'-모노포스페이트 (cGMP)의 농도의 증가 또는 이들 둘 다, 또는 NO 경로의 상향조절이 바람직한 다양한 질환, 예컨대, 예를 들어, CNS 질환 (예를 들어, 알츠하이머병 및 혼합형 치매)을 치료하기 위한 그의 용도가 추가로 제공된다.

[0022] 본원에는 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 에탄올 용매화물, 결정질 메탄올 용매화물, 결정질 메틸 에틸 케톤 용매화물, 결정질 디클로로메탄 용매화물, 또는 결정질 아세트니트릴 용매화물을 포함하는 제약 조성물, 그의 제조 방법, 및 산화질소 (NO)의 농도의 증가 또는 시클릭 구아노신 3',5'-모노포스페이트 (cGMP)의 농도의 증가 또는 이들 둘 다, 또는 NO 경로의 상향조절이 바람직한 다양한 질환, 예컨대, 예를 들어, CNS 질환을 치료하기 위한 그의 용도가 추가로 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0023] 도 1a는 브루커 D8 디스커버(Bruker D8 Discover) 시스템을 사용하여 반사 모드에서 실온에서 획득된, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 형태 A의 X-선 분말 회절 패턴 (XRPD) 패턴을 도시한다.

도 1b는 패널리티컬 엠프레안(Panalytical Empyrean) 시스템을 사용하여 반사 모드에서 실온에서 획득된, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 형태 A의 X-선 분말 회절 패턴 (XRPD) 패턴을 도시한다.

도 2는 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 형태 A의 시차 주사 열량측정법 (DSC) 분석을 도시한다.

도 3은 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 형태 A의 열 중량측정 분석 (TGA)을 도시한다.

도 4는 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 형태 A의 동적 증기 수착 (DVS) 분석을 도시한다.

도 5a는 브루커 D8 디스커버 시스템을 사용하여 반사 모드에서 실온에서 획득된, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 형태 B의 XRPD 패턴을 도시한다.

도 5b는 패널리티컬 엠프레안 시스템을 사용하여 반사 모드에서 실온에서 획득된, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 형태 B의 X-선 분말 회절 패턴 (XRPD) 패턴을 도시한다.

도 6은 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 형태 B의 DSC 분석을 도시한다.

도 7은 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 형태 B의 TGA 분석을 도시한다.

도 8a는 브루커 D8 디스커버 시스템을 사용하여 반사 모드에서 실온에서 획득된, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 수화물 1의 XRPD 패턴을 도시한다.

도 8b는 패널리티컬 엠프레안 시스템을 사용하여 반사 모드에서 실온에서 획득된, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 수화물 1의 X-선 분말 회절 패턴 (XRPD) 패턴을 도시한다.

도 9는 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 수화물 1의 DSC 분석을 도시한다.

도 10은 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 수화물 1

의 TGA 분석을 도시한다.

도 11a는 브루커 D8 디스커버 시스템을 사용하여 반사 모드에서 실온에서 획득된, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 수화물 2의 XRPD 패턴이다.

도 11b는 패널리티컬 엠피레안 시스템을 사용하여 반사 모드에서 실온에서 획득된, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 수화물 2의 X-선 분말 회절 패턴 (XRPD) 패턴을 도시한다.

도 12는 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 수화물 2의 DSC 분석이다.

도 13은 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 수화물 2의 TGA 분석이다.

도 14a는 브루커 D8 디스커버 시스템을 사용하여 반사 모드에서 실온에서 획득된, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 수화물 3의 XRPD 패턴이다.

도 15는 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 수화물 3의 DSC 분석이다.

도 16은 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 수화물 3의 TGA 분석이다.

도 17은 브루커 D8 디스커버 시스템을 사용하여 반사 모드에서 실온에서 획득된, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 에탄올 용매화물의 XRPD 패턴이다.

도 18은 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 에탄올 용매화물의 TGA 분석이다.

도 19는 브루커 D8 디스커버 시스템을 사용하여 반사 모드에서 실온에서 획득된, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 메탄올 용매화물의 XRPD 패턴이다.

도 20은 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 메탄올 용매화물의 TGA 분석이다.

도 21은 브루커 D8 디스커버 시스템을 사용하여 반사 모드에서 실온에서 획득된, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 메틸 에틸 케톤 용매화물의 XRPD 패턴이다.

도 22는 브루커 D8 디스커버 시스템을 사용하여 반사 모드에서 실온에서 획득된, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 디클로로메탄 용매화물의 XRPD 패턴이다.

도 23은 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 디클로로메탄 용매화물의 TGA 분석이다.

도 24는 브루커 D8 디스커버 시스템을 사용하여 반사 모드에서 실온에서 획득된, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 아세트니트릴 용매화물의 XRPD 패턴이다.

도 25는 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 아세트니트릴 용매화물의 TGA 분석이다.

도 26은 브루커 D8 디스커버 시스템을 사용하여 반사 모드에서 실온에서 획득된, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 에틸 아세테이트 용매화물의 XRPD 패턴이다.

도 27은 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 에틸 아세테이트 용매화물의 TGA 분석이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

정의

단독으로 사용되는 경우, 용어 "형태 A"는 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 다형체 형태 A를 지칭한다. 용어 "형태 A", "8-(2-플루오로벤질)-6-

[0024]

[0025]

(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 형태 A", 및 "8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 형태 A"는 상호교환적으로 사용된다. 용어 "형태 A", "8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 형태 A", 및 "8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 형태 A"는 유리 형태로서 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 무수 형태만을 포함하는 것으로 의도된다. 형태 A는, 예를 들어, XRPD 단독 또는 DSC, DVS, 및 TGA 중 어느 하나 이상과 조합된 XRPD를 특징으로 할 수 있다.

[0026] 단독으로 사용되는 경우, 용어 "형태 B"는 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 다형체 형태 B를 지칭한다. 용어 "형태 B", "8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 형태 B", 및 "8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 형태 B"는 상호교환적으로 사용된다. 용어 "형태 B", "8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 형태 B", 및 "8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 형태 B"는 유리 형태로서 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 무수 형태만을 포함하는 것으로 의도된다. 형태 B는, 예를 들어, XRPD 단독 또는 DSC, 및 TGA 중 어느 하나 이상과 조합된 XRPD를 특징으로 할 수 있다.

[0027] 단독으로 사용되는 경우, 용어 "수화물 1"은 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 다형체 수화물 1을 지칭한다. 용어 "수화물 1", "결정질 수화물 1", 및 "8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 수화물 1"은 상호교환적으로 사용된다. 용어 "수화물 1", "8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 수화물 1", 및 "8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 수화물 1"은 유리 형태로서 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 수화된 형태만을 포함하는 것으로 의도된다. 수화물 1은, 예를 들어, XRPD 단독 또는 DSC, 및 TGA 중 어느 하나 이상과 조합된 XRPD를 특징으로 할 수 있다.

[0028] 단독으로 사용되는 경우, 용어 "수화물 2"는 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 다형체 수화물 2를 지칭한다. 용어 "수화물 2", "결정질 수화물 2", 및 "8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 수화물 2"는 상호교환적으로 사용된다. 용어 "수화물 2", "8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 수화물 2", 및 "8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 수화물 2"는 유리 형태로서 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 수화된 형태만을 포함하는 것으로 의도된다. 수화물 2는, 예를 들어, XRPD 단독 또는 DSC, 및 TGA 중 어느 하나 이상과 조합된 XRPD를 특징으로 할 수 있다.

[0029] 단독으로 사용되는 경우, 용어 "수화물 3"은 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 다형체 수화물 3을 지칭한다. 용어 "수화물 3", "결정질 수화물 3", 및 "8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 수화물 3"은 상호교환적으로 사용된다. 용어 "수화물 3", "8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 수화물 3", 및 "8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 수화물 3"은 유리 형태로서 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 수화된 형태만을 포함하는 것으로 의도된다. 수화물 3은, 예를 들어, XRPD 단독 또는 DSC, 및 TGA 중 어느 하나 이상과 조합된 XRPD를 특징으로 할 수 있다.

[0030] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "형태"는 형태 A 및 형태 B에서와 같이 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 (즉, 화학식 (I)의 화합물)만을 함유하는 결정질 고체 부가물을 지칭한다.

[0031] 본원에 사용된 바와 같이, "결정질"은 개별 분자가 매우 균질한 규칙적인 고정된 화학적 배위를 가진 결정 구조를 갖는 고체를 지칭한다.

[0032] 본원에 사용된 바와 같은 "무수"는 결정질 형태가 결정 격자에 물을 실질적으로 포함하지 않음, 예를 들어, 칼 피셔(Karl Fisher) (KF)에 의해 결정 시 1 중량% 미만, 또는 또 다른 정량 분석에 의해 결정 시 1 중량% 미만을 의미한다.

- [0033] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "용매화물"은 결정질 에탄올 용매화물, 결정질 메탄올 용매화물, 결정질 메틸 에틸 케톤 용매화물, 결정질 디클로로메탄 용매화물, 및 결정질 아세토니트릴 용매화물에서와 같이, 화학식 (I)의 화합물 및 결정 구조 내에 혼입된 화학량적 또는 비화학량론적 양의 용매를 함유하는 결정질 고체 부가물을 지칭한다. 존재하는 용매의 양을 결정하기 위해 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 기술은, 예를 들어, HPLC, LCMS, GC, TGA, ¹H NMR 등을 포함한다.
- [0034] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "수화물"은 수화물 1, 수화물 2 및 수화물 3에서와 같이 화학식 (I)의 화합물 및 결정 구조 내에 혼입된 화학량적 또는 비화학량론적 양의 물을 함유하는 결정질 고체 부가물을 지칭한다. 존재하는 물의 양을 결정하기 위해 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 기술은, 예를 들어, TGA 및 KF 등을 포함한다.
- [0035] 고체의 고체 상태 순서화는 관련 기술분야에 공지된 표준 기술에 의해, 예를 들어, X-선 분말 회절 (XRPD), 시차 주사 열량측정법 (DSC), 또는 열 중량측정 분석 (TGA)에 의해 결정될 수 있다. 무정형 고체는 또한 예를 들어, 편광 현미경법을 사용한 복굴절에 의해 결정질 고체와 구별될 수 있다. 무정형 고체는 분자의 무질서한 배열로 이루어지며 구별가능한 결정 격자를 갖지 않는다.
- [0036] 상대 강도는 관심 피크의 피크 강도 대 가장 큰 피크의 피크 강도의 비로서 계산된다. 특정 실시양태에서, 피크의 상대 강도는 샘플의 바람직한 배향으로 인해 달라질 수 있다. 표본의 바람직한 배향은 다양한 반사의 강도에 영향을 미치므로 완전히 무작위 표본으로부터 예상되는 것과 비교하여, 일부는 더 강하고 다른 일부는 덜 강하다. 일반적으로, 많은 결정질 입자의 형태는 표본 홀더에서 어느 정도의 바람직한 배향을 나타내는 표본을 제공하는 경향이 있다. 이는 크기 감소가 더 미세한 침 또는 혈소판을 생성하는 경우 침상 또는 판상 결정에서 특히 분명하다.
- [0037] 특정 실시양태에서, XRPD 패턴은 밀폐된 튜브 공급원 및 Hi-스타(Star) 영역 검출기 (브루커 AXS, 위스콘신주 메디슨)가 장착된 브루커 D8 디스커버 시스템을 사용하여 반사 모드에서 실온에서 획득된다. X-선 발생기는 X-선 공급원으로서 Cu-애노드를 가진 40 kV의 전압 및 40 mA의 전류 (CuK α 1 방사선, $\lambda=1.54056$ Å, 40 kV, 40 mA)에서 작동되었다. 분말 샘플은 낮은-배경 홀더에 배치되었다. 후속적으로 데이터는 0.020°의 스텝 크기로 5.000° - 45.000° 2 θ 의 범위에 걸쳐 통합되고 하나의 연속 패턴으로 병합되었다. 대안적으로, XRPD 패턴은 밀폐된 튜브 공급원 및 픽셀(PIXcel)^{1D} 검출기가 장착된 패널리티컬 임피레안 시스템을 사용하여 반사 모드에서 실온에서 획득된다. X-선 발생기는 X-선 공급원으로서 Cu-애노드를 가진 45 kV의 전압 및 40 mA의 전류 (CuK α 1 방사선, $\lambda=1.54056$ Å, 40 kV, 40 mA)에서 작동된다. 분말 샘플은 제로-배경 홀더에 배치된다. 후속적으로 데이터는 0.026°의 스텝 크기로 4.0° - 40.0° 2 θ 의 범위에 걸쳐 통합되고 하나의 연속 패턴으로 병합된다.
- [0038] 일부 실시양태에서, 형태 A는 적어도 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, 99.5%, 또는 99.9% 순수하다. 형태 A의 순도는 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 조성물 중의 화학식 (I)의 화합물의 형태 A의 중량을 상기 조성물 중의 화학식 (I)의 화합물의 총 중량에 대해 나눔으로써 결정된다.
- [0039] 일부 실시양태에서, 형태 B는 적어도 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, 99.5%, 또는 99.9% 순수하다. 형태 B의 순도는 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 조성물 중의 화학식 (I)의 화합물의 형태 B의 중량을 상기 조성물 중의 화학식 (I)의 화합물의 총 중량에 대해 나눔으로써 결정된다.
- [0040] 일부 실시양태에서, 수화물 1은 적어도 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, 99.5%, 또는 99.9% 순수하다. 수화물 1의 순도는 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 조성물 중의 화학식 (I)의 화합물의 수화물 1의 중량을 상기 조성물 중의 화학식 (I)의 화합물의 총 중량에 대해 나눔으로써 결정된다.
- [0041] 일부 실시양태에서, 수화물 2는 적어도 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, 99.5%, 또는 99.9% 순수하다. 수화물 2의 순도는 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 조성물 중의 화학식 (I)의 화합물의 수화물 2의 중량을 상기 조성물 중의 화학식 (I)의 화합물의 총 중량에 대해 나눔으로써 결정된다.
- [0042] 일부 실시양태에서, 수화물 3은 적어도 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, 99.5%, 또는 99.9% 순수하다. 수화물 3의 순도는 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 조성물 중의 화학식 (I)의 화합물의 수화물 3의 중량을 상기 조성물 중의 화학식 (I)의 화합물의 총 중량에 대해 나눔으로써 결정된다.
- [0043] 일부 실시양태에서, 결정질 에탄올 용매화물, 결정질 메탄올 용매화물, 결정질 메틸 에틸 케톤 용매화물, 결정질 디클로로메탄 용매화물, 또는 결정질 아세토니트릴 용매화물은 적어도 70%, 80%, 90%, 95%, 98%, 99%, 99.5%, 또는 99.9% 순수하다. 결정질 에탄올 용매화물, 결정질 메탄올 용매화물, 결정질 메틸 에틸 케톤 용매

화물, 결정질 디클로로메탄 용매화물, 또는 결정질 아세토니트릴 용매화물의 순도는 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 조성물 중의 화학식 (I)의 화합물의 결정질 에탄올 용매화물, 결정질 메탄올 용매화물, 결정질 메틸 에틸 케톤 용매화물, 결정질 디클로로메탄 용매화물, 또는 결정질 아세토니트릴 용매화물의 중량을 상기 조성물 중의 화학식 (I)의 화합물의 총 중량에 대해 나눔으로써 결정된다.

- [0044] 예시적인 화합물의 설명
- [0045] 본원에 개시된 결정질 형태, 예를 들어, 형태 A, 형태 B, 수화물 1, 수화물 2, 및 수화물 3은, 제약 용도를 위한 높은 안정성 및 적합성과 같이, 국제 출원 번호 PCT/US2017/049834에 기재된 바와 같이 화학식 (I)의 에틸 아세테이트 용매화물과 연관된 문제를 해결하며, 수많은 이점을 가진다. 특히, 형태 A 및 형태 B는 에틸 아세테이트 용매화물보다 더 안정적이다. 게다가, 형태 A, 형태 B, 수화물 1, 수화물 2, 및 수화물 3은 모두 제약 용도에 적합하며, 한편 에틸 아세테이트 용매화물은 인간 사용을 위한 제제와는 상용성이 아니다. 다른 이점은 유리한 약물동태학적 특성, 단리의 용이성, 공정 재현성, 대규모 제조 공정에 대한 적합성 등을 포함할 수 있다.
- [0046] 비교 목적을 위해, 형태 A, 형태 B, 수화물 1, 수화물 2, 및 수화물 3에 대해 그리고 표 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B, 5A, 6, 7, 8, 9, 10, 및 11에서 하기에 열거된 것들로부터 피크 위치의 일부 가변성, 예컨대 ± 0.2 도 2 세타가 허용됨이 이해되어야 한다. 특정한 실시양태에서, 주어진 피크에 대한 변동은 ± 0.2 도 2 세타이다.
- [0047] 한 측면에서, 본 개시내용은 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 형태 A를 제공한다.
- [0048] 한 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 형태 A는 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. x-선 분말 회절 패턴은 본원에 기재된 브루커 D8 디스커버 시스템을 사용하여 반사 모드에서 실온에서 획득될 수 있다. 한 실시양태에서, 결정질 형태 A는 7.0° , 8.3° , 11.1° , 14.3° , 및 15.0° 로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개, 적어도 4개, 또는 적어도 5개의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 대안적으로, 결정질 형태 A는 2θ 각 7.0° , 8.3° , 11.1° , 14.3° , 15.0° , 15.9° , 16.7° , 17.6° , 19.1° , 20.2° , 21.6° , 24.9° , 및 25.8° 에서의 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 또는 적어도 10개의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 대안적으로, 결정질 형태 A는 2θ 각 7.0° , 8.3° , 11.1° , 14.3° , 15.0° , 15.9° , 16.7° , 17.6° , 19.1° , 20.2° , 21.6° , 24.9° , 및 25.8° 에서의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 대안적으로, 결정질 형태 A는 2θ 각 7.0° , 8.3° , 11.1° , 14.3° , 15.0° , 17.6° , 19.1° , 20.2° , 및 21.6° 에서의 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 또는 적어도 9개의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 대안적으로, 결정질 형태 A는 2θ 각 4.9° , 7.0° , 8.3° , 10.6° , 11.1° , 14.3° , 15.0° , 15.9° , 16.7° , 17.6° , 18.2° , 19.1° , 19.7° , 20.2° , 21.6° , 23.2° , 24.9° , 25.8° , 27.1° , 28.2° , 28.8° , 29.9° , 30.8° , 32.1° , 및 33.1° 로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 또는 적어도 10개의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 또 다른 대안적 결정질 형태 A는 2θ 각 4.9° , 7.0° , 8.3° , 10.6° , 11.1° , 14.3° , 15.0° , 15.9° , 16.7° , 17.6° , 18.2° , 19.1° , 19.7° , 20.2° , 21.6° , 23.2° , 24.9° , 25.8° , 27.1° , 28.2° , 28.8° , 29.9° , 30.8° , 32.1° , 및 33.1° 에서의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 결정질 형태 A에 대해 상기에 기재된 피크는 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 또는 적어도 25%의 상대 강도를 갖는다.
- [0049] 또 다른 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 형태 A는 실질적으로 도 1a에 나타난 바와 동일한 XRPD 패턴인 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0050] 또 다른 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 형태 A는 실질적으로 표 1A의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0051] 한 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 형태 A는 본원에 기재된 패널리티컬 앰피레안 시스템을 사용하여 반사 모드에서 실온에서 획득된, x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, 결정질 형태 A는 8.3° , 8.5° , 11.3° , 15.0° , 15.2° , 및 19.3° 로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개, 적어도 4개, 또는 적어도 5개의 x-선 분말 회절 피크를 특징

으로 한다. 대안적으로, 결정질 형태 A는 2θ 각 7.0°, 8.3°, 8.5°, 11.3°, 15.0°, 15.2°, 16.2°, 17.0°, 17.8°, 19.3°, 19.9°, 21.6°, 22.0°, 및 22.2° 에서의 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 또는 적어도 10개의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 대안적으로, 결정질 형태 A는 2θ 각 7.0°, 8.3°, 8.5°, 11.3°, 15.0°, 15.2°, 16.2°, 17.0°, 17.8°, 19.3°, 19.9°, 21.6°, 22.0°, 및 22.2° 에서의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 대안적으로, 결정질 형태 A는 5.0°, 7.0°, 7.2°, 8.3°, 8.5°, 10.4°, 10.8°, 11.3°, 12.4°, 14.2°, 14.4°, 14.6°, 15.0°, 15.2°, 16.2°, 17.0°, 17.8°, 18.5°, 19.3°, 19.9°, 20.3°, 21.6°, 22.0°, 22.2°, 22.6°, 22.9°, 23.4°, 24.2°, 25.1°, 25.7°, 25.9°, 26.4°, 27.4°, 28.4°, 29.0°, 29.6°, 30.1°, 30.2°, 31.0°, 31.8°, 32.2°, 33.3°, 33.7°, 36.2°, 및 36.7° 로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 또는 적어도 10개의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 또 다른 대안적 결정질 형태 A는 2θ 각 5.0°, 7.0°, 7.2°, 8.3°, 8.5°, 10.4°, 10.8°, 11.3°, 12.4°, 14.2°, 14.4°, 14.6°, 15.0°, 15.2°, 16.2°, 17.0°, 17.8°, 18.5°, 19.3°, 19.9°, 20.3°, 21.6°, 22.0°, 22.2°, 22.6°, 22.9°, 23.4°, 24.2°, 25.1°, 25.7°, 25.9°, 26.4°, 27.4°, 28.4°, 29.0°, 29.6°, 30.1°, 30.2°, 31.0°, 31.8°, 32.2°, 33.3°, 33.7°, 36.2°, 및 36.7° 에서의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 결정질 형태 A에 대해 상기에 기재된 피크는 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 또는 적어도 25%의 상대 강도를 갖는다.

[0052] 또 다른 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 형태 A는 실질적으로 도 1b에 나타낸 바와 동일한 XRPD 패턴인 XRPD 패턴을 갖는다.

[0053] 또 다른 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 형태 A는 실질적으로 표 1B의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0054] 한 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 형태 A는 실질적으로 도 2에 나타낸 바와 동일한 DSC 패턴인 DSC 패턴을 갖는다. 특히, 결정질 형태 A는 195°C ± 2°C의 DSC 용융 온도를 특징으로 한다.

[0055] 한 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 형태 A는 실질적으로 도 3에 나타낸 바와 동일한 TGA 패턴인 TGA 패턴을 갖는다.

[0056] 한 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 형태 A는 실질적으로 도 4에 나타낸 바와 동일한 DVS 패턴인 DVS 패턴을 갖는다.

[0057] 한 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 형태 A는, 7.0°, 8.3°, 11.1°, 14.3°, 및 15.0° 로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개, 적어도 4개, 또는 적어도 5개의 x-선 분말 회절 피크를; 임의로 형태 A에 대해 상기 언급된 TGA, DSC, DVS 파라미터 중 1개, 2개 또는 3개와 함께 특징으로 한다. 대안적으로, 결정질 형태 A는 7.0°, 8.3°, 11.1°, 14.3°, 15.0°, 15.9°, 16.7°, 17.6°, 19.1°, 20.2°, 21.6°, 24.9°, 및 25.8° 로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 또는 적어도 10개의 x-선 분말 회절 피크를, 임의로 형태 A에 대해 상기 언급된 TGA, DSC, DVS 파라미터 중 1개, 2개 또는 3개와 함께 특징으로 한다.

[0058] 한 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 형태 A는 8.3°, 8.5°, 11.3°, 15.0°, 15.2°, 및 19.3° 로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개, 적어도 4개, 또는 적어도 5개의 x-선 분말 회절 피크를; 임의로 형태 A에 대해 상기 언급된 TGA, DSC, DVS 파라미터 중 1개, 2개 또는 3개와 함께 특징으로 한다. 대안적으로, 결정질 형태 A는 7.0°, 8.3°, 8.5°, 11.3°, 15.0°, 15.2°, 16.2°, 17.0°, 17.8°, 19.3°, 19.9°, 21.6°, 22.0°, 및 22.2° 로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 또는 적어도 10개의 x-선 분말 회절 피크를, 임의로 형태 A에 대해 상기 언급된 TGA, DSC, DVS 파라미터 중 1개, 2개 또는 3개와 함께 특징으로 한다.

[0059] 한 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 형태 A는 2θ 각 7.0°, 8.3°, 11.1°, 14.3°, 15.0°, 17.6°, 19.1°, 20.2°, 및 21.6° 에서의 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 또는 적어도 9개의 x-선 분말 회절 피크를, 임의로 형태 A에 대해 상기 언급된 TGA, DSC, DVS 파라미터 중 1개, 2개 또는 3개와 함께 특징으로 한

다.

- [0060] 한 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 형태 B는 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. x-선 분말 회절 패턴은 본원에 기재된 브루커 D8 디스커버 시스템을 사용하여 반사 모드에서 실온에서 획득될 수 있다. 한 실시양태에서, 결정질 형태 B는 8.9°, 12.2°, 13.6°, 17.2°, 및 21.0°로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개, 적어도 4개, 또는 적어도 5개의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 대안적으로, 결정질 형태 B는 8.9°, 12.2°, 13.6°, 14.5°, 15.7°, 17.2°, 17.7°, 21.0°, 22.7°, 23.9°, 25.0°, 26.7°, 및 27.6°로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 또는 적어도 10개의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 대안적으로, 결정질 형태 B는 2θ 각 8.9°, 12.2°, 13.6°, 14.5°, 15.7°, 17.2°, 17.7°, 21.0°, 22.7°, 23.9°, 25.0°, 26.7°, 및 27.6°에서의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 대안적으로, 결정질 형태 B는 8.9°, 12.2°, 13.6°, 14.5°, 15.7°, 17.2°, 21.0°, 22.7°, 및 23.9°로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 또는 적어도 9개의, x-선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 대안적으로, 결정질 형태 B는 2θ 각 8.9°, 12.2°, 13.6°, 14.5°, 15.7°, 17.2°, 17.7°, 18.3°, 21.0°, 22.7°, 23.9°, 24.2°, 25.0°, 25.6°, 26.7°, 27.6°, 및 29.6°에서의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 결정질 형태 B에 대해 상기에 기재된 피크는 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 또는 적어도 25%의 상대 강도를 갖는다.
- [0061] 또 다른 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 형태 B는 실질적으로 도 5a에 나타낸 바와 동일한 XRPD 패턴인 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0062] 또 다른 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 형태 B는 실질적으로 표 2A의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0063] 한 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 형태 B는 본원에 기재된 패널리티컬 앰피레안 시스템을 사용하여 반사 모드에서 실온에서 획득된, x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, 결정질 형태 B는 13.8°, 16.0°, 17.4°, 18.0°, 18.5°, 및 21.2°로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개, 적어도 4개, 또는 적어도 5개의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 대안적으로, 결정질 형태 B는 9.1°, 10.9°, 12.4°, 13.8°, 14.8°, 16.0°, 17.4°, 18.0°, 18.5°, 21.2°, 22.9°, 24.1°, 24.5°, 27.8°, 30.0°로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 또는 적어도 10개의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 대안적으로, 결정질 형태 B는 2θ 각 9.1°, 10.9°, 12.4°, 13.8°, 14.8°, 16.0°, 17.4°, 18.0°, 18.5°, 21.2°, 22.9°, 24.1°, 24.5°, 27.8°, 30.0°에서의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 또 다른 대안적 결정질 형태 B는 2θ 각 8.5°, 9.1°, 10.9°, 12.4°, 13.8°, 14.6°, 14.8°, 15.7°, 16.0°, 17.4°, 18.0°, 18.2°, 18.5°, 20.4°, 21.2°, 22.1°, 22.6°, 22.9°, 23.5°, 24.1°, 24.5°, 25.2°, 25.7°, 25.9°, 26.8°, 27.1°, 27.8°, 28.8°, 29.4°, 29.7°, 30.0°, 31.1°, 31.6°, 32.3°, 33.5°, 34.0°, 35.2°, 35.7°, 36.8°, 및 38.0°에서의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 결정질 형태 B에 대해 상기에 기재된 피크는 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 또는 적어도 25%의 상대 강도를 갖는다.
- [0064] 또 다른 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 형태 B는 실질적으로 도 5b에 나타낸 바와 동일한 XRPD 패턴인 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0065] 또 다른 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 형태 B는 실질적으로 표 2B의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0066] 한 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 형태 B는 실질적으로 도 6에 나타낸 바와 동일한 DSC 패턴인 DSC 패턴을 갖는다. 특히, 결정질 형태 B는 177° ± 2°C의 DSC 상 전이 온도 및 195°C ± 2°C에서의 용융을 특징으로 한다.
- [0067] 한 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 형태 B는 실질적으로 도 7에 나타낸 바와 동일한 TGA 패턴인 TGA 패턴을 갖는다.
- [0068] 한 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의

결정질 형태 B는 8.9°, 12.2°, 13.6°, 17.2°, 및 21.0°로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개, 적어도 4개, 또는 적어도 5개의 x-선 분말 회절 피크를; 임의로 형태 B에 대해 상기에 언급된 TGA, 및 DSC 파라미터 중 하나 또는 둘 다와 함께 특징으로 한다. 대안적으로, 결정질 형태 B는 8.9°, 12.2°, 13.6°, 14.5°, 15.7°, 17.2°, 17.7°, 21.0°, 22.7°, 23.9°, 25.0°, 26.7°, 및 27.6°로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 또는 적어도 10개의 x-선 분말 회절 피크를, 임의로 형태 B에 대해 상기에 언급된 TGA, 및 DSC 파라미터 중 하나 또는 둘 다와 함께 특징으로 한다.

[0069] 한 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 형태 B는 13.8°, 16.0°, 17.4°, 18.0°, 18.5°, 및 21.2°로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개, 적어도 4개, 또는 적어도 5개의 x-선 분말 회절 피크를; 임의로 형태 B에 대해 상기에 언급된 TGA, 및 DSC 파라미터 중 하나 또는 둘 다와 함께 특징으로 한다. 대안적으로, 결정질 형태 B는 9.1°, 10.9°, 12.4°, 13.8°, 14.8°, 16.0°, 17.4°, 18.0°, 18.5°, 21.2°, 22.9°, 24.1°, 24.5°, 27.8°, 30.0°로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 또는 적어도 10개의 x-선 분말 회절 피크를, 임의로 형태 B에 대해 상기에 언급된 TGA, 및 DSC 파라미터 중 하나 또는 둘 다와 함께 특징으로 한다.

[0070] 한 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 형태 B는 8.9°, 12.2°, 13.6°, 14.5°, 15.7°, 17.2°, 21.0°, 22.7°, 및 23.9°로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 또는 적어도 9개의 x-선 분말 회절 피크를, 임의로 형태 B에 대해 상기에 언급된 TGA, 및 DSC 파라미터 중 하나 또는 둘 다와 함께 특징으로 한다.

[0071] 한 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 수화물 1은 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. x-선 분말 회절 패턴은 본원에 기재된 브루커 D8 디스커버 시스템을 사용하여 반사 모드에서 실온에서 획득될 수 있다. 한 실시양태에서, 결정질 수화물 1은 11.5°, 15.2°, 17.0°, 17.7°, 및 18.3°로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개, 적어도 4개, 또는 적어도 5개의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 대안적으로, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 수화물 1은 11.5°, 15.2°, 17.0°, 및 18.3°로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개, 또는 적어도 4개의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 대안적으로, 결정질 수화물 1은 11.5°, 13.5°, 15.2°, 17.0°, 17.7°, 18.3°, 19.1°, 22.1°, 23.1°, 23.3°, 24.2°, 24.9°, 및 29.4°로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 또는 적어도 10개의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 대안적으로, 결정질 수화물 1은 2θ 각 11.5°, 13.5°, 15.2°, 17.0°, 17.7°, 18.3°, 19.1°, 22.1°, 23.1°, 23.3°, 24.2°, 24.9°, 및 29.4°에서의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 대안적으로, 결정질 수화물 1은 11.5°, 13.5°, 17.0°, 17.7°, 18.3°, 22.1°, 23.1°, 23.3°, 24.2°, 24.9°, 및 29.4°로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 또는 적어도 10개의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 대안적으로, 결정질 수화물 1은 2θ 각 9.1°, 11.5°, 13.5°, 15.2°, 17.0°, 17.7°, 18.3°, 19.1°, 20.1°, 22.1°, 23.1°, 23.3°, 24.2°, 24.9°, 25.4°, 26.7°, 27.5°, 29.4°, 29.9°, 30.6°, 및 33.5°에서의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 결정질 수화물 1에 대해 상기에 기재된 피크는 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 또는 적어도 25%의 상대 강도를 갖는다.

[0072] 또 다른 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 수화물 1은 실질적으로 도 8a에 나타난 바와 동일한 XRPD 패턴인 XRPD 패턴을 갖는다.

[0073] 또 다른 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 수화물 1은 실질적으로 표 3A의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0074] 한 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 수화물 1은 본원에 기재된 패넬리티컬 엠피레안 시스템을 사용하여 반사 모드에서 실온에서 획득된, x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, 결정질 수화물 1은 11.7°, 15.5°, 17.2°, 17.9°, 18.5°, 23.3°, 및 25.1°로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개, 적어도 4개, 또는 적어도 5개의 x-선 분말

회절 피크를 특징으로 한다. 대안적으로, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 수화물 1은 11.7°, 15.5°, 17.2°, 17.9°, 18.5°, 23.3°, 및 25.1°로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개, 또는 적어도 4개의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 대안적으로, 결정질 수화물 1은 9.4°, 11.7°, 13.7°, 15.5°, 17.2°, 17.9°, 18.5°, 22.3°, 23.3°, 24.4°, 25.1°, 29.6°, 및 30.1°로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 또는 적어도 10개의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 대안적으로, 결정질 수화물 1은 2θ 각 9.4°, 11.7°, 13.7°, 15.5°, 17.2°, 17.9°, 18.5°, 22.3°, 23.3°, 24.4°, 25.1°, 29.6°, 및 30.1°에서의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 또 다른 대안적 결정질 수화물 1은 2θ 각 8.8°, 9.4°, 11.7°, 12.2°, 13.7°, 14.0°, 15.5°, 16.7°, 17.2°, 17.9°, 18.5°, 19.4°, 20.3°, 21.4°, 22.3°, 23.3°, 23.6°, 24.4°, 25.1°, 25.6°, 27.0°, 27.7°, 28.6°, 29.6°, 30.1°, 30.9°, 32.2°, 33.6°, 34.0°, 35.0°, 37.6°, 및 38.9°에서의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 결정질 수화물 1에 대해 상기에 기재된 피크는 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 또는 적어도 25%의 상대 강도를 갖는다.

[0075] 또 다른 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 수화물 1은 실질적으로 도 8b에 나타낸 바와 동일한 XRPD 패턴인 XRPD 패턴을 갖는다.

[0076] 또 다른 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 수화물 1은 실질적으로 표 3B의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0077] 한 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 수화물 1은 실질적으로 도 9에 나타낸 바와 동일한 DSC 패턴인 DSC 패턴을 갖는다. 특히, 결정질 수화물 1은 58° ± 2°C, 92° ± 2°C에서의 DSC 분석에서의 2회의 흡열, 및 195°C ± 2°C에서의 용융을 특징으로 한다.

[0078] 한 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 수화물 1은 실질적으로 도 10에 나타낸 바와 동일한 TGA 패턴인 TGA 패턴을 갖는다.

[0079] 한 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 수화물 1은 11.5°, 15.2°, 17.0°, 17.7°, 및 18.3°로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개, 적어도 4개, 또는 적어도 5개의 x-선 분말 회절 피크를; 임의로 수화물 1에 대해 상기에 언급된 TGA, 또는 DSC 파라미터 중 하나 또는 둘 다와 함께 특징으로 한다. 대안적으로, 결정질 수화물 1은 11.5°, 13.5°, 15.2°, 17.0°, 17.7°, 18.3°, 19.1°, 22.1°, 23.1°, 23.3°, 24.2°, 24.9°, 및 29.4°로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 또는 적어도 10개의 x-선 분말 회절 피크를, 임의로 수화물 1에 대해 상기에 언급된 TGA, 또는 DSC 파라미터 중 하나 또는 둘 다와 함께 특징으로 한다.

[0080] 한 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 수화물 1은 11.7°, 15.5°, 17.2°, 17.9°, 18.5°, 23.3°, 및 25.1°로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개, 적어도 4개, 또는 적어도 5개의 x-선 분말 회절 피크를; 임의로 수화물 1에 대해 상기에 언급된 TGA, 또는 DSC 파라미터 중 하나 또는 둘 다와 함께 특징으로 한다. 대안적으로, 결정질 수화물 1은 9.4°, 11.7°, 13.7°, 15.5°, 17.2°, 17.9°, 18.5°, 22.3°, 23.3°, 24.4°, 25.1°, 29.6°, 및 30.1°로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 또는 적어도 10개의 x-선 분말 회절 피크를, 임의로 수화물 1에 대해 상기에 언급된 TGA, 또는 DSC 파라미터 중 하나 또는 둘 다와 함께 특징으로 한다.

[0081] 한 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 수화물 1은 11.5°, 13.5°, 17.0°, 17.7°, 18.3°, 22.1°, 23.1°, 23.3°, 24.2°, 24.9°, 및 29.4°로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 또는 적어도 10개의 x-선 분말 회절 피크를; 임의로 수화물 1에 대해 상기에 언급된 TGA, 또는 DSC 파라미터 중 하나 또는 둘 다와 함께 특징으로 한다. 한 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 수화물 2는 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. x-선 분말 회절 패턴은 본원에 기재된 브루커 D8 디스커버 시스템을 사용하여 반사 모드에서 실온에서 획득될 수 있다. 한 실시양태에서, 결정질 수화물 2는 10.4°, 15.5°, 18.4°, 18.7°, 및 21.9°로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개, 적어도 4개, 또는 적어도 5개의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 대안적으로

로, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 수화물 2는 10.4°, 15.5°, 18.4°, 및 18.7°로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개, 또는 적어도 4개의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 대안적으로, 결정질 수화물 2는 10.4°, 15.5°, 18.4°, 18.7°, 20.7°, 21.2°, 21.9°, 22.7°, 24.6°, 25.9°, 26.3°, 및 27.4°로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 또는 적어도 10개의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 대안적으로, 결정질 수화물 2는 2θ 각 10.4°, 15.5°, 18.4°, 18.7°, 20.7°, 21.2°, 21.9°, 22.7°, 24.6°, 25.9°, 26.3°, 및 27.4°에서의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 대안적으로, 결정질 수화물 2는 10.4°, 18.7°, 21.2°, 24.6°, 및 27.4°로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개, 적어도 4개, 또는 적어도 5개의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 대안적으로, 결정질 수화물 2는 2θ 각 10.4°, 18.7°, 21.2°, 24.6°, 및 27.4°에서의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 또 다른 대안적 결정질 수화물 2는 2θ 각 9.0°, 10.4°, 14.9°, 15.5°, 17.8°, 18.4°, 18.7°, 20.7°, 21.2°, 21.9°, 22.7°, 24.6°, 25.9°, 26.3°, 27.4°, 28.0°, 29.5°, 31.0°, 31.7°, 32.6°, 및 34.5°에서의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 결정질 수화물 2에 대해 상기에 기재된 피크는 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 또는 적어도 25%의 상대 강도를 갖는다.

[0082] 또 다른 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 수화물 2는 실질적으로 도 11a에 나타낸 바와 동일한 XRPD 패턴인 XRPD 패턴을 갖는다.

[0083] 또 다른 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 수화물 2는 실질적으로 표 4A의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0084] 한 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 수화물 2는 본원에 기재된 패널리티컬 애플리케이션 시스템을 사용하여 반사 모드에서 실온에서 획득된, x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, 결정질 수화물 2는 7.3°, 10.6°, 15.8°, 15.9°, 및 27.6°로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개, 적어도 4개, 또는 적어도 5개의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 대안적으로, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 수화물 2는 7.3°, 10.6°, 15.8°, 15.9°, 및 27.6°로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개, 또는 적어도 4개의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 대안적으로, 결정질 수화물 2는 7.3°, 10.6°, 15.2°, 15.8°, 15.9°, 18.1°, 18.7°, 19.0°, 23.0°, 24.8°, 25.1°, 26.6°, 27.6°, 및 29.8°로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 또는 적어도 10개의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 대안적으로, 결정질 수화물 2는 2θ 각 7.3°, 10.6°, 15.2°, 15.8°, 15.9°, 18.1°, 18.7°, 19.0°, 23.0°, 24.8°, 25.1°, 26.6°, 27.6°, 및 29.8°에서의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 또 다른 대안적 결정질 수화물 2는 2θ 각 7.3°, 9.3°, 10.6°, 13.2°, 15.2°, 15.8°, 15.9°, 17.1°, 18.1°, 18.7°, 19.0°, 21.0°, 21.5°, 22.2°, 23.0°, 23.8°, 24.8°, 25.1°, 26.2°, 26.6°, 27.6°, 29.8°, 31.2°, 32.0°, 32.8°, 34.6°, 35.1°, 및 36.9°에서의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 결정질 수화물 2에 대해 상기에 기재된 피크는 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 또는 적어도 25%의 상대 강도를 갖는다.

[0085] 또 다른 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 수화물 2는 실질적으로 도 11b에 나타낸 바와 동일한 XRPD 패턴인 XRPD 패턴을 갖는다.

[0086] 또 다른 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 수화물 2는 실질적으로 표 4B의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0087] 한 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 수화물 2는 실질적으로 도 12에 나타낸 바와 동일한 DSC 패턴인 DSC 패턴을 갖는다. 특히, 결정질 수화물 2는 87° ± 2°C에서의 DSC 흡열, 및 195°C ± 2°C에서의 용융을 특징으로 한다.

[0088] 한 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 수화물 2는 실질적으로 도 13에 나타낸 바와 동일한 TGA 패턴인 TGA 패턴을 갖는다.

[0089] 한 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 수화물 2는 10.4°, 15.5°, 17.8°, 18.4°, 및 18.7°로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개, 적어도 4개, 또는 적어도 5개의 x-선 분말 회절 피크를; 임의로 수화물 2에 대해 상기에 언급된 TGA, 또는 DSC 파라미터 중 하나 또는 둘 다와 함께 특징으로 한다. 대안적으로, 결정질 수화물 2는 10.4°, 15.5°, 18.4°, 18.7°

$^{\circ}$, 20.7° , 21.2° , 21.9° , 22.7° , 24.6° , 25.9° , 26.3° , 및 27.4° 로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 또는 적어도 10개의 x-선 분말 회절 피크를, 임의로 수화물 2에 대해 상기에 언급된 TGA, 또는 DSC 파라미터 중 하나 또는 둘 다와 함께 특징으로 한다.

[0090] 한 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 수화물 2는 7.3° , 10.6° , 15.8° , 15.9° , 및 27.6° 로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개, 적어도 4개, 또는 적어도 5개의 x-선 분말 회절 피크를; 임의로 수화물 2에 대해 상기에 언급된 TGA, 또는 DSC 파라미터 중 하나 또는 둘 다와 함께 특징으로 한다. 대안적으로, 결정질 수화물 2는 7.3° , 10.6° , 15.2° , 15.8° , 15.9° , 18.1° , 18.7° , 19.0° , 23.0° , 24.8° , 25.1° , 26.6° , 27.6° , 및 29.8° 로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 또는 적어도 10개의 x-선 분말 회절 피크를, 임의로 수화물 2에 대해 상기에 언급된 TGA, 또는 DSC 파라미터 중 하나 또는 둘 다와 함께 특징으로 한다.

[0091] 한 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 수화물 2는 10.4° , 18.7° , 21.2° , 24.6° , 및 27.4° 로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개, 적어도 4개, 또는 적어도 5개의 x-선 분말 회절 피크를; 임의로 수화물 2에 대해 상기에 언급된 TGA, 또는 DSC 파라미터 중 하나 또는 둘 다와 함께 특징으로 한다. 한 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 수화물 3은 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. x-선 분말 회절 패턴은 본원에 기재된 브루커 D8 디스커버 시스템을 사용하여 반사 모드에서 실온에서 획득될 수 있다. 한 실시양태에서, 결정질 수화물 3은 10.3° , 12.1° , 13.5° , 16.9° , 및 24.4° 로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개, 적어도 4개, 또는 적어도 5개의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 대안적으로, 결정질 수화물 3은 10.3° , 12.1° , 13.5° , 15.9° , 16.9° , 17.6° , 22.0° , 22.9° , 24.4° , 및 28.9° 로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 또는 적어도 10개의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 대안적으로, 결정질 수화물 3은 2θ 각 10.3° , 12.1° , 13.5° , 15.9° , 16.9° , 17.6° , 22.0° , 22.9° , 24.4° , 및 28.9° 에서의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 대안적으로, 결정질 수화물 3은 10.3° , 12.1° , 17.6° , 및 22.0° 로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개, 또는 적어도 4개의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 대안적으로, 결정질 수화물 3은 2θ 각 10.3° , 12.1° , 17.6° , 및 22.0° 에서의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 또 다른 대안적 결정질 수화물 3은 2θ 각 8.5° , 10.3° , 12.1° , 13.5° , 14.5° , 15.9° , 16.9° , 17.6° , 18.5° , 20.3° , 21.0° , 22.0° , 22.9° , 24.4° , 25.0° , 26.6° , 28.9° , 30.8° , 33.0° , 및 36.0° 에서의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 결정질 수화물 3에 대해 상기에 기재된 피크는 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 또는 적어도 25%의 상대 강도를 갖는다.

[0092] 또 다른 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 수화물 3은 실질적으로 도 14a에 나타낸 바와 동일한 XRPD 패턴인 XRPD 패턴을 갖는다.

[0093] 또 다른 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 수화물 3은 실질적으로 표 5A의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0094] 한 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 수화물 3은 본원에 기재된 패널리티컬 엠퍼리안 시스템을 사용하여 반사 모드에서 실온에서 획득된, x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, 결정질 수화물 3은 10.5° , 13.9° , 15.0° , 16.5° , 17.2° , 및 17.6° 로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개, 적어도 4개, 또는 적어도 5개의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 대안적으로, 결정질 수화물 3은 10.5° , 13.9° , 15.0° , 16.5° , 17.2° , 17.6° , 18.3° , 19.1° , 20.3° , 23.7° , 및 30.1° 로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 또는 적어도 10개의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 대안적으로, 결정질 수화물 3은 2θ 각 10.5° , 13.9° , 15.0° , 16.5° , 17.2° , 17.6° , 18.3° , 19.1° , 20.3° , 23.7° , 및 30.1° 에서의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 또 다른 대안적 결정질 수화물 3은 2θ 각 8.3° , 8.7° , 10.5° , 12.0° , 12.8° , 13.9° , 14.5° , 15.0° , 16.5° , 17.2° , 17.6° , 18.3° , 19.1° , 20.3° , 21.1° , 21.6° , 22.2° , 22.6° , 23.7° , 24.1° , 24.7° , 25.0° , 25.6° , 26.2° , 27.7° , 28.5° , 30.1° , 31.9° , 34.1° , 35.0° , 35.6° , 37.1° , 및 38.8° 에서의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 결정질 수화물 3에 대해 상기에 기재된 피크는 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도

20%, 또는 적어도 25%의 상대 강도를 갖는다.

- [0095] 삭제
- [0096] 삭제
- [0097] 한 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 수화물 3은 실질적으로 도 15에 나타난 바와 동일한 DSC 패턴인 DSC 패턴을 갖는다. 특히, 결정질 수화물 3은 64° ± 2°C의 흡열, 및 195°C ± 2°C에서의 용융을 특징으로 한다
- [0098] 한 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 수화물 3은 실질적으로 도 16에 나타난 바와 동일한 TGA 패턴인 TGA 패턴을 갖는다.
- [0099] 한 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 수화물 3은 10.3°, 12.1°, 13.5°, 16.9°, 및 24.4° 로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개, 적어도 4개, 또는 적어도 5개의 x-선 분말 회절 피크를; 임의로 수화물 3에 대해 상기에 언급된 TGA, 및 DSC 파라미터 중 하나 또는 둘 다와 함께 특징으로 한다. 대안적으로, 결정질 수화물 3은 10.3°, 12.1°, 13.5°, 15.9°, 16.9°, 17.6°, 22.0°, 22.9°, 24.4°, 및 28.9° 로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 또는 적어도 10개의 x-선 분말 회절 피크를, 임의로 수화물 3에 대해 상기에 언급된 TGA, 및 DSC 파라미터 중 하나 또는 둘 다와 함께 특징으로 한다.
- [0100] 한 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 수화물 3은 10.5°, 13.9°, 15.0°, 16.5°, 17.2°, 및 17.6° 로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개, 적어도 4개, 또는 적어도 5개의 x-선 분말 회절 피크를, 임의로 수화물 3에 대해 상기에 언급된 TGA, 및 DSC 파라미터 중 하나 또는 둘 다와 함께 특징으로 한다. 대안적으로, 결정질 수화물 3은 10.5°, 13.9°, 15.0°, 16.5°, 17.2°, 17.6°, 18.3°, 19.1°, 20.3°, 23.7°, 및 30.1° 로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 또는 적어도 10개의 x-선 분말 회절 피크를, 임의로 수화물 3에 대해 상기에 언급된 TGA, 및 DSC 파라미터 중 하나 또는 둘 다와 함께 특징으로 한다.
- [0101] 한 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 수화물 3은 10.3°, 12.1°, 17.6°, 및 22.0° 로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개, 또는 적어도 4개의 x-선 분말 회절 피크로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개, 적어도 4개, 또는 적어도 5개의 x-선 분말 회절 피크를, 임의로 수화물 3에 대해 상기에 언급된 TGA, 및 DSC 파라미터 중 하나 또는 둘 다와 함께 특징으로 한다.
- [0102] 한 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 에탄올 용매화물은 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. x-선 분말 회절 패턴은 본원에 기재된 브루커 D8 디스커버 시스템을 사용하여 반사 모드에서 실온에서 획득될 수 있다. 한 실시양태에서, 결정질 에탄올 용매화물은 10.4°, 13.8°, 17.1°, 17.5°, 20.2°, 25.5°, 및 30.0° 로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 또는 적어도 7개의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 결정질 에탄올 용매화물에 대해 상기에 기재된 피크는 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 또는 적어도 25%의 상대 강도를 갖는다.
- [0103] 또 다른 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 에탄올 용매화물은 실질적으로 도 17에 나타난 바와 동일한 XRPD 패턴인 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0104] 또 다른 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 에탄올 용매화물은 실질적으로 표 6의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0105] 한 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 에탄올 용매화물은 실질적으로 도 18에 나타난 바와 동일한 TGA 패턴인 TGA 패턴을 갖는다.
- [0106] 한 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 에탄올 용매화물은 10.4°, 13.8°, 17.1°, 17.5°, 20.2°, 25.5°, 및 30.0° 로부터 선택된 2θ 각

에서의 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 또는 적어도 7개의 x-선 분말 회절 피크를; 에탄올 용매화물에 대해 상기에 언급된 TGA 파라미터와 함께 특징으로 한다.

- [0107] 한 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 메탄올 용매화물은 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. x-선 분말 회절 패턴은 본원에 기재된 브루커 D8 디스커버 시스템을 사용하여 반사 모드에서 실온에서 획득될 수 있다. 한 실시양태에서, 결정질 메탄올 용매화물은 7.7° , 11.0° , 14.2° , 16.2° , 17.1° , 23.0° , 및 24.2° 로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개 또는 적어도 8개의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 결정질 메탄올 용매화물에 대해 상기에 기재된 피크는 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 또는 적어도 25%의 상대 강도를 갖는다.
- [0108] 또 다른 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 메탄올 용매화물은 실질적으로 도 19에 나타낸 바와 동일한 XRPD 패턴인 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0109] 또 다른 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 메탄올 용매화물은 실질적으로 표 7의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0110] 한 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 메탄올 용매화물은 실질적으로 도 20에 나타낸 바와 동일한 TGA 패턴인 TGA 패턴을 갖는다.
- [0111] 한 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 메탄올 용매화물은 7.7° , 13.8° , 11.0° , 14.2° , 16.2° , 17.1° , 23.0° , 및 24.2° 로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 또는 적어도 8개의 x-선 분말 회절 피크를; 메탄올 용매화물에 대해 상기에 언급된 TGA 파라미터와 함께 특징으로 한다.
- [0112] 한 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 메틸 에틸 케톤 용매화물은 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. x-선 분말 회절 패턴은 본원에 기재된 브루커 D8 디스커버 시스템을 사용하여 반사 모드에서 실온에서 획득될 수 있다. 한 실시양태에서, 결정질 메틸 에틸 케톤 용매화물은 13.7° , 17.3° , 17.8° , 18.4° , 21.1° , 22.8° , 24.0° , 24.3° , 및 25.1° 로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개 또는 적어도 10개의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 결정질 메틸 에틸 케톤 용매화물에 대해 상기에 기재된 피크는 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 또는 적어도 25%의 상대 강도를 갖는다.
- [0113] 또 다른 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 메틸 에틸 케톤 용매화물은 실질적으로 도 21에 나타낸 바와 동일한 XRPD 패턴인 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0114] 또 다른 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 메틸 에틸 케톤 용매화물은 실질적으로 표 8의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0115] 한 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 디클로로메탄 용매화물은 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. x-선 분말 회절 패턴은 본원에 기재된 브루커 D8 디스커버 시스템을 사용하여 반사 모드에서 실온에서 획득될 수 있다. 한 실시양태에서, 결정질 디클로로메탄 용매화물은 14.4° , 15.7° , 19.7° , 20.9° , 21.8° , 22.7° , 및 24.0° 로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 또는 적어도 7개의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 결정질 디클로로메탄 용매화물에 대해 상기에 기재된 피크는 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 또는 적어도 25%의 상대 강도를 갖는다.
- [0116] 또 다른 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 디클로로메탄 용매화물은 실질적으로 도 22에 나타낸 바와 동일한 XRPD 패턴인 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0117] 또 다른 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 디클로로메탄 용매화물은 실질적으로 표 9의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0118] 한 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의

결정질 디클로로메탄 용매화물은 실질적으로 도 23에 나타난 바와 동일한 TGA 패턴인 TGA 패턴을 갖는다.

- [0119] 한 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 디클로로메탄 용매화물은 14.4°, 15.7°, 19.7°, 20.9°, 21.8°, 22.7°, 및 24.0°로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 또는 적어도 8개의 x-선 분말 회절 피크를; 디클로로메탄 용매화물에 대해 상기에 언급된 TGA 파라미터와 함께 특징으로 한다.
- [0120] 한 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 아세토니트릴 용매화물은 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. x-선 분말 회절 패턴은 본원에 기재된 브루커 D8 디스커버 시스템을 사용하여 반사 모드에서 실온에서 획득될 수 있다. 한 실시양태에서, 결정질 아세토니트릴 용매화물은 10.6°, 14.4°, 17.3°, 18.7°, 21.7°, 25.3°, 및 25.9°로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 또는 적어도 7개의 x-선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 결정질 아세토니트릴 용매화물에 대해 상기에 기재된 피크는 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 또는 적어도 25%의 상대 강도를 갖는다.
- [0121] 또 다른 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 아세토니트릴 용매화물은 실질적으로 도 24에 나타난 바와 동일한 XRPD 패턴인 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0122] 또 다른 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 아세토니트릴 용매화물은 실질적으로 표 10의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0123] 한 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 아세토니트릴 용매화물은 실질적으로 도 25에 나타난 바와 동일한 TGA 패턴인 TGA 패턴을 갖는다.
- [0124] 한 측면에서, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 아세토니트릴 용매화물은 10.6°, 14.4°, 17.3°, 18.7°, 21.7°, 25.3°, 및 25.9°로부터 선택된 2θ 각에서의 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 또는 적어도 8개의 x-선 분말 회절 피크를; 아세토니트릴 용매화물에 대해 상기에 언급된 TGA 파라미터와 함께 특징으로 한다.
- [0125] 결정질 형태 A, 형태 B, 수화물 1, 수화물 2, 수화물 3, 에탄올 용매화물, 메탄올 용매화물, 메틸 에틸 케톤 용매화물, 디클로로메탄 용매화물, 또는 아세토니트릴 용매화물의 X-선 분말 회절 패턴의 2-세타 값은 기기마다 그리고 샘플 제조 및 배치간 변동에 따라 약간 달라질 수 있음이 이해될 것이다. 따라서, 결정질 형태 A, 형태 B, 수화물 1, 수화물 2, 수화물 3, 에탄올 용매화물, 메탄올 용매화물, 메틸 에틸 케톤 용매화물, 디클로로메탄 용매화물, 또는 아세토니트릴 용매화물에 대한 XRPD 피크 위치가 절대적인 것으로 해석되어서는 안되며 ±0.2도 달라질 수 있다.
- [0126] 본원에 의도된 바와 같이, "실질적으로 도 1a에 나타난 바와 동일한 XRPD 패턴" 및 "실질적으로 도 1b에 나타난 바와 동일한 XRPD 패턴" 및 "실질적으로 도 5a에 나타난 바와 동일한 XRPD 패턴" 및 "실질적으로 도 5b에 나타난 바와 동일한 XRPD 패턴" 및 "실질적으로 도 8a에 나타난 바와 동일한 XRPD 패턴" 및 "실질적으로 도 8b에 나타난 바와 동일한 XRPD 패턴" 및 "실질적으로 도 11a에 나타난 바와 동일한 XRPD 패턴" 및 "실질적으로 도 11b에 나타난 바와 동일한 XRPD 패턴" 및 "실질적으로 도 14a에 나타난 바와 동일한 XRPD 패턴"은 비교 목적을 위해, 도 1a, 도 1b, 도 5a, 도 5b, 도 8a, 도 8b, 도 11a, 도 11b 및 도 14a에 나타난 피크 중 적어도 90%가 존재함을 의미한다. 비교 목적을 위해 도 1a, 도 1b, 도 5a, 도 5b, 도 8a, 도 8b, 도 11a, 도 11b 및 도 14a에 나타난 것들로부터 피크 위치의 일부 가변성, 예컨대 ±0.2도가 허용됨이 추가로 이해되어야 한다. 유사하게, 실질적으로 도 17 (또는 도 19 또는 도 21 또는 도 22 또는 도 24 또는 도 26)에 나타난 바와 동일한 XRPD 패턴은 비교 목적을 위해, 도 17 (또는 도 19, 도 21, 도 22, 도 24, 또는 도 26)에 나타난 피크 중 적어도 90%가 존재함을 의미한다. 비교 목적을 위해 도 17, 도 19, 도 21, 도 22, 도 24, 도 26에 나타난 것들로부터 피크 위치의 일부 가변성, 예컨대 ±0.2도가 허용됨이 추가로 이해되어야 한다.
- [0127] 한 측면에서, 본 개시내용은 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 형태 A를 제조하는 방법을 제공한다. 이러한 방법은, 예를 들어, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진, 이소프로필 아세테이트 (IPAC) 및 n-헵탄을 포함하는 혼합물로부터 결정질 형태 A를 형성하는 것을 포함하며, 여기서 n-헵탄은 조성물의 50 부피% 초과를 구성한다. 한 측면에서, 방법은 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 및 IPAC 및 n-헵탄을 포함하는 혼합물을 교반하는 것을 포함하며, 여기서 n-헵탄은

실온에서 24시간 내지 1주 동안 조성물의 50 부피% 초과를 구성한다. 한 측면에서, 상기 기재된 방법은 결정질 형태 A의 형성을 발생시킨다.

[0128] 한 측면에서, 본 개시내용은 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 형태 A의 제조 방법을 제공한다. 이러한 방법은, 예를 들어, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 및 100% n-헵탄 또는 시클로헥산을 포함하는 혼합물로부터 결정질 형태 A를 형성시키는 것을 포함한다. 한 측면에서, 방법은 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 및 100% n-헵탄 또는 시클로헥산을 포함하는 혼합물을 실온에서 24시간 내지 1주 동안 교반하는 것을 포함한다. 한 측면에서, 상기에 기재된 방법은 결정질 형태 A의 형성을 발생시킨다.

[0129] 한 측면에서, 본 개시내용은 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 형태 A의 제조 방법을 제공한다. 이러한 방법은, 예를 들어, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 및 이소프로필 아세테이트를 포함하는 혼합물로부터 결정질 형태 A를 형성하고, 혼합물을 45 ° 로 가열하고 즉시 n-헵탄으로 현탁액을 희석하고 20 ° 로 서서히 냉각시키면서 2시간 동안 교반한 다음에, 또 다른 2시간 동안 5 ° 로 교반하는 것을 포함한다. 한 측면에서, 상기에 기재된 방법은 결정질 형태 A의 형성을 발생시킨다.

[0130] 한 측면에서, 본 개시내용은 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 형태 B를 제조하는 방법을 제공한다. 이러한 방법은, 예를 들어, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 형태 A 및 (i) 이소프로필 아세테이트(IPAC), (ii) 이소프로필 알콜(IPA); (iii) IPA/IPAC 혼합물; (iv) IPAC와 헥산의 혼합물(여기서 IPAC는 조성물의 50 부피% 이상을 구성한다), 및 (v) 테트라히드로푸란으로부터 선택된 용매를 포함하는 혼합물로부터 결정질 형태 B를 형성시키는 것을 포함한다. 한 측면에서, 방법은 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 형태 A 및 이소프로필 아세테이트(IPAC), 이소프로필 알콜(IPA); IPA/IPAC 혼합물; IPAC와 헥산의 혼합물(여기서 IPAC는 조성물의 50 부피% 이상을 구성한다), 및 테트라히드로푸란로부터 선택된 용매를 포함하는 혼합물을 실온에서 24시간 내지 1주 동안 교반하는 것을 포함한다. 한 측면에서, 상기에 기재된 방법은 결정질 형태 B의 형성을 발생시킨다.

[0131] 한 측면에서, 본 개시내용은 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 수화물 1을 제조하는 방법을 제공한다. 이러한 방법은, 예를 들어, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 형태 A 또는 형태 B 및 물을 포함하는 혼합물로부터 결정질 수화물 1을 형성시키는 것을 포함한다. 한 측면에서, 방법은 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 형태 A 또는 형태 B 및 물을 포함하는 혼합물을 실온에서 24시간 내지 1주 동안 교반하는 것을 포함한다. 한 측면에서, 상기에 기재된 방법은 결정질 수화물 1의 형성을 발생시킨다.

[0132] 한 측면에서, 본 개시내용은 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 수화물 2를 제조하는 방법을 제공한다. 이러한 방법은, 예를 들어, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 형태 A 또는 형태 B 및 셀룰로스계 중합체 예컨대 메틸셀룰로스, 계면활성제 예컨대 트윈(Tween) 80 및 소듐 라우릴 술페이트, 또는 그의 조합물을 함유하는 수성 혼합물을 포함하는 혼합물로부터 결정질 수화물 1을 형성하는 것; 또는 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 형태 A 또는 형태 B 및 10%의 유기 용매 예컨대 이소프로필 알콜을 함유하는 수성 혼합물을 포함하는 혼합물로부터 결정질 수화물 1을 형성시키는 것을 포함한다. 한 측면에서, 방법은 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 형태 A 또는 형태 B 및 셀룰로스계 중합체 예컨대 메틸셀룰로스, 계면활성제 예컨대 트윈 80 및 소듐 라우릴 술페이트, 또는 그의 조합물을 함유하는 수성 혼합물을 포함하는 혼합물; 또는 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 형태 A 또는 형태 B 및 10%의 유기 용매 예컨대 이소프로필 알콜을 함유하는 수성 혼합물을 포함하는 혼합물을 실온에서 24시간 내지 1주 동안 교반하는 것을 포함한다. 한 측면에서, 상기에 기재된 방법은 결정질 수화물 1의 형성을 발생시킨다.

[0133] 한 측면에서, 본 개시내용은 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 수화물 3을 제조하는 방법을 제공한다. 이러한 방법은, 예를 들어,

8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 형태 A 또는 형태 B 및 50% 물 및 50% 유기 용매 예컨대 이소프로필 알콜을 함유하는 용매 혼합물을 포함하는 혼합물로부터 결정질 수화물 3을 형성시키는 것을 포함한다. 한 측면에서, 방법은 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 형태 A 또는 형태 B 및 50% 물 및 50% 유기 용매 예컨대 이소프로필 알콜을 함유하는 용매 혼합물을 포함하는 혼합물을 실온에서 24시간 내지 1주 동안 교반하는 것을 포함한다. 한 측면에서, 상기에 기재된 방법은 결정질 수화물 3의 형성을 발생시킨다.

[0134] 한 측면에서, 본 개시내용은 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 에탄올 용매화물을 제조하는 방법을 제공한다. 이러한 방법은, 예를 들어, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 형태 A 또는 형태 B 및 100% 에탄올을 포함하는 혼합물로부터 결정질 에탄올 용매화물을 형성시키는 것을 포함한다. 한 측면에서, 방법은 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 형태 A 또는 형태 B 및 에탄올을 포함하는 혼합물을 실온에서 24시간 내지 1주 동안 교반하는 것을 포함한다. 한 측면에서, 상기에 기재된 방법은 결정질 에탄올 용매화물의 형성을 발생시킨다.

[0135] 한 측면에서, 본 개시내용은 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 메탄올 용매화물을 제조하는 방법을 제공한다. 이러한 방법은, 예를 들어, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 형태 A 또는 형태 B 및 100% 메탄올을 포함하는 혼합물로부터 결정질 메탄올 용매화물을 형성시키는 것을 포함한다. 한 측면에서, 방법은 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 형태 A 또는 형태 B 및 메탄올을 포함하는 혼합물을 실온에서 24시간 내지 1주 동안 교반하는 것을 포함한다. 한 측면에서, 상기에 기재된 방법은 결정질 메탄올 용매화물의 형성을 발생시킨다.

[0136] 한 측면에서, 본 개시내용은 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 메틸 에틸 케톤 용매화물을 제조하는 방법을 제공한다. 이러한 방법은, 예를 들어, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 형태 A 또는 형태 B 및 100% 메틸 에틸 케톤을 포함하는 혼합물로부터 결정질 메틸 에틸 케톤 용매화물을 형성시키는 것을 포함한다. 한 측면에서, 방법은 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 형태 A 또는 형태 B 및 메틸 에틸 케톤을 포함하는 혼합물을 실온에서 24시간 내지 1주 동안 교반하는 것을 포함한다. 한 측면에서, 상기에 기재된 방법은 결정질 메틸 에틸 케톤 용매화물의 형성을 발생시킨다.

[0137] 한 측면에서, 본 개시내용은 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 디클로로메탄 용매화물을 제조하는 방법을 제공한다. 이러한 방법은, 예를 들어, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 형태 A 또는 형태 B 및 100% 디클로로메탄을 포함하는 혼합물로부터 결정질 디클로로메탄 용매화물을 형성시키는 것을 포함한다. 한 측면에서, 방법은 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 형태 A 또는 형태 B 및 디클로로메탄을 포함하는 혼합물을 실온에서 24시간 내지 1주 동안 교반하는 것을 포함한다. 한 측면에서, 상기에 기재된 방법은 결정질 디클로로메탄 용매화물의 형성을 발생시킨다.

[0138] 한 측면에서, 본 개시내용은 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 결정질 아세트니트릴 용매화물을 제조하는 방법을 제공한다. 이러한 방법은 예를 들어 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 형태 A 또는 형태 B 및 100% 아세트니트릴을 포함하는 혼합물로부터 결정질 아세트니트릴 용매화물을 형성시키는 것을 포함한다. 한 측면에서, 방법은 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 형태 A 또는 형태 B 및 아세트니트릴을 포함하는 혼합물을 실온에서 24시간 내지 1주 동안 교반하는 것을 포함한다. 한 측면에서, 상기에 기재된 방법은 결정질 아세트니트릴 용매화물의 형성을 발생시킨다.

[0139] 제약 조성물 및 투여 방법

[0140] 본원에 개시된 다형체 형태 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물의 형태 A, 형태 B, 수화물 1, 수화물 2, 수화물 3, 에탄올 용매화물, 메탄올 용매화물, 메틸 에틸 케톤 용매화물, 디클로로메탄 용매화물, 또는 아세트니트릴 용매화물)는 제약 조성물 또는 "제제"로서 제제화될 수 있다.

[0141] 전형적인 제제는 화학식 (I)의 화합물의 형태 A, 형태 B, 수화물 1, 수화물 2, 수화물 3, 에탄올 용매화물, 메탄올 용매화물, 메틸 에틸 케톤 용매화물, 디클로로메탄 용매화물, 또는 아세트니트릴 용매화물 및 담체, 희석

제 또는 부형제를 혼합함으로써 제조한다. 적합한 담체, 희석제 및 부형제는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있고, 탄수화물, 왁스, 수용성 및/또는 팽윤성 중합체, 친수성 또는 소수성 물질, 젤라틴, 오일, 용매, 물 등과 같은 물질을 포함한다. 사용되는 특정한 담체, 희석제 또는 부형제는 화학식 I의 화합물이 제제화될 수단 및 목적에 좌우될 것이다. 용매는 일반적으로, 포유동물에게 투여되기에 안전한 것 (GRAS-일반적으로 안전한 것으로 간주되는 것)으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 인식된 용매에 기초하여 선택된다. 일반적으로, 안전한 용매는 비-독성 수성 용매, 예컨대 물, 및 물에 가용성 또는 혼화성인 다른 비-독성 용매이다. 적합한 수성 용매는 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 (예를 들어, PEG400, PEG300) 등 및 그의 혼합물을 포함한다. 제제는 또한 다른 유형의 부형제, 예컨대 1종 이상의 완충제, 안정화제, 부착 방지제, 계면활성제, 습윤제, 윤활제, 유화제, 결합제, 현탁화제, 봉해제, 충전제, 흡착제, 코팅 (예를 들어, 장용 또는 서방성) 보존제, 항산화제, 불투명화제, 활택제, 가공 보조제, 착색제, 감미제, 퍼프제, 향미제 및 약물 (즉, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약 조성물)의 정연한 제시를 제공하거나 제약 제품 (즉, 의약)의 제조를 돕기 위한 다른 공지된 첨가제를 포함할 수 있다.

[0142] 허용되는 희석제, 담체, 부형제, 및 안정화제는 사용된 투여량 및 농도에서 수용자에게 비독성인 것들이고, 완충제, 예컨대 포스페이트, 시트레이트 및 다른 유기 산; 예를 들어, 아스코르브산 및 메티오닌을 포함한 항산화제; 보존제 (예컨대 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드; 헥사메토늄 클로라이드; 벤즈알코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드; 페놀, 부틸 또는 벤질 알콜; 알킬 파라벤, 예컨대 메틸 또는 프로필 파라벤; 카테콜; 레조르시놀; 시클로헥산올; 3-펜탄올; 및 m-크레졸); 단백질, 예컨대 혈청 알부민, 젤라틴 또는 이뮤노글로불린; 친수성 중합체, 예컨대 폴리비닐피롤리돈; 아미노산, 예컨대 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌 또는 리신; 모노사카라이드, 디사카라이드, 및 다른 탄수화물, 예컨대 글루코스, 만노스 또는 텍스트린; 킬레이트화제, 예컨대 EDTA; 당, 예컨대 수크로스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨; 염-형성 반대이온, 예컨대 나트륨; 금속 착물 (예를 들어, Zn-단백질 복합체); 및/또는 비이온성 계면활성제, 예컨대 트윈™, 플루로닉스 (PLURONICS)™ 또는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)을 포함한다. 활성 제약 성분은 또한, 예를 들어 코아세르베이션 기술 또는 계면 중합에 의해 제조된 마이크로캡슐, 예를 들어 각각 히드록시메틸셀룰로스 또는 젤라틴-마이크로캡슐 및 폴리-(메틸메타크릴레이트) 마이크로캡슐; 콜로이드성 약물 전달 시스템 (예를 들어, 리포솜, 알부민 마이크로구체, 마이크로에멀전, 나노입자 및 나노캡슐) 또는 마크로에멀전에 포획될 수 있다. 이러한 기술은 문헌 [Remington's: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, University of the Sciences in Philadelphia, Eds., 2005] (이하, "Remington's")에 개시되어 있다.

[0143] 제제는 통상적인 용해 및 혼합 절차를 사용하여 제조될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "치료 유효량"은 연구원, 수의사, 의사 또는 다른 임상외에 의해 추구되는 조직, 계, 동물 또는 인간에서 생물학적 또는 의학적 반응을 도출하는 활성 화합물 또는 제약 작용제의 양을 의미한다. 투여될 화합물의 치료 유효량은 이러한 고려사항에 의해 좌우될 것이고, 질환, 또는 1종 이상의 그의 증상을 호전시키거나, 치유하거나 치료하는 데 필요한 최소량이다.

[0144] 본 발명의 화합물, 조성물 또는 투여 형태와 관련하여 용어 "투여하다", "투여하는" 또는 "투여"는 화합물을 치료를 필요로 하는 대상체 또는 환자의 계 내로 도입하는 것을 의미한다. 본 발명의 화합물이 1종 이상의 다른 활성제와 조합되어 제공되는 경우, "투여" 및 그의 변형은 화합물 및 다른 활성제의 공동 및/또는 순차적 도입을 포함하는 것으로 각각 이해된다.

[0145] 본원에 개시된 조성물은 치료될 질환의 중증도 및 유형에 따라, 전신으로 또는 국부로, 예를 들어 경구로 (경질 또는 연질 캡슐 (예를 들어 젤라틴 캡슐), 정제, 환제, 분말, 설하 정제, 트로키, 로젠지, 및 과립을 포함한 고체 투여 형태; 및 제약상 허용되는 에멀전, 마이크로에멀전, 수성 또는 오일 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함하나 이에 제한되지 않는 액체 투여 형태를 포함하나 이에 제한되지 않음), 흡입에 의해 (예를 들어 에어로졸, 기체, 흡입기, 네블라이저 등으로), 귀에 (예를 들어 점이체를 사용함), 국소로 (예를 들어 크림, 겔, 흡입제, 도찰제, 로션, 연고, 패치, 페이스트, 분말, 용액, 스프레이, 경피 패치 등을 사용하여), 안과적으로 (예를 들어 점안제, 안과용 겔, 안과용 연고를 사용하여), 직장으로 (예를 들어 관장제 또는 좌제를 사용하여), 비강으로, 협측으로, 질내로 (예를 들어 질세정제, 자궁내 장치, 질 좌제, 질 링 또는 정제 등을 사용하여), 점이체를 통해, 이식된 저장소 등을 통해, 또는 비경구로 투여될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "비경구"는 피하, 정맥내, 근육내, 관절내, 활막내, 흉골내, 척수강내, 간내, 병변내 및 두개내 주사 또는 주입 기술을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 바람직하게는, 조성물은 경구로, 복강내로 또는 정맥내로 투여된다.

[0146] 경구용 화합물의 제제는 제약 조성물의 제조를 위해 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있

다.

- [0147] 고체 투여 형태에서, 활성 화합물은 적어도 1종의 불활성, 제약상 허용되는 부형제 또는 담체, 예컨대 시트르산 나트륨 또는 인산이칼슘 및/또는 a) 충전제 또는 증량제, 예컨대 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및 규산, b) 결합제, 예컨대, 예를 들어, 카르복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리디논, 수크로스 및 아카시아, c) 합습제, 예컨대 글리세롤, d) 붕해제, 예컨대 한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트 및 탄산나트륨, e) 용해 지연제, 예컨대 파라핀, f) 흡수 촉진제, 예컨대 4급 암모늄 화합물, g) 습윤제, 예컨대, 예를 들어, 세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트, h) 흡수제, 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토, 및 i) 윤활제, 예컨대 활석, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 술페이트, 및 그의 혼합물과 혼합된다. 정제는 코팅되지 않을 수 있거나, 불쾌한 맛을 차폐시키거나 위장관에서의 붕해 및 흡착을 지연시켜 보다 오랜 기간에 걸쳐 지속된 작용을 제공하기 위해 마이크로캡슐화를 포함한 공지된 기술에 의해 코팅될 수 있다. 예를 들어, 시간 지연 물질, 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트는 단독으로 또는 왁스와 함께 사용될 수 있다. 수용성 맛 차폐 물질, 예컨대 히드록시프로필-메틸셀룰로스 또는 히드록시프로필-셀룰로스가 사용될 수 있다.
- [0148] 활성 화합물 이외에도, 액체 투여 형태는 관련 기술분야에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제, 예컨대, 예를 들어 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 예컨대 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일 (특히, 목화씨, 땅콩, 옥수수, 배아, 올리브, 피마자, 및 참깨 오일), 글리세롤, 테트라히드로푸르푸릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 그의 혼합물을 함유할 수 있다. 불활성 희석제 이외에도, 경구 조성물은 아주반트, 예컨대 습윤제, 유화제 및 현탁화제, 감미제, 향미제, 및 퍼프제를 또한 포함할 수 있다.
- [0149] 경구 조성물 (고체 또는 액체)는 또한 부형제 및 아주반트 예컨대 분산제 또는 습윤제, 예컨대 자연 발생 포스포타이드 (예를 들어, 레시틴), 알킬렌 옥시드와 지방산과의 축합 생성물 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트), 에틸렌 옥시드와 장쇄 지방족 알콜과의 축합 생성물 (예를 들어, 헵타데카에틸렌옥시세탄올), 에틸렌 옥시드와 지방산 및 핵시톨 무수물로부터 유래된 부분 에스테르와의 축합 생성물 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트); 유화제 및 현탁화제, 예컨대 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 크로스카르멜로스, 포비돈, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 알긴산나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 트라가칸트 검 및 아카시아 검; 감미제, 향미제, 및 퍼프제; 및/또는 1종 이상의 보존제, 예컨대 에틸 또는 n-프로필 p-히드록시-벤조에이트, 1종 이상의 착색제, 1종 이상의 향미제 및 1종 이상의 감미제, 예컨대 수크로스 또는 사카린을 포함할 수 있다.
- [0150] 제약 조성물은 또한 비강 에어로졸에 의해 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 제약 제제의 관련 기술분야에 널리 공지된 기술에 따라 제조되며, 벤질 알콜 또는 다른 적합한 보존제, 생체이용률을 증진시키기 위한 흡수 촉진제, 플루오로카본, 및/또는 다른 통상적인 가용화제 또는 분산제를 사용하여 염수 중의 용액으로서 제조될 수 있다. 폐내 또는 비강 투여에 적합한 제제는, 예를 들어 0.1 내지 500 마이크로미터 범위의 입자 크기 (예컨대 0.5, 1, 30, 35 마이크로미터 등의 마이크로미터 중분으로 0.1 내지 500 마이크로미터 범위의 입자 포함)를 가지며, 이는 비도를 통한 신속한 흡입에 의해 또는 구강을 통한 흡입에 의해 투여되어 폐포낭에 도달하게 된다.
- [0151] 본원에 기재된 제약 조성물은 또한, 특별히 치료의 표적이 눈, 귀, 피부 또는 하부 장의 질환을 포함한, 국소 적용에 의해 쉽게 접근 가능한 영역 또는 기관을 포함하는 경우, 국소적으로 투여될 수 있다. 적합한 국소 제제는 이들 영역 또는 기관 각각에 대해 쉽게 제조된다. 활성 성분은 멸균 조건 하에 제약상 허용되는 담체 및 필요될 수 있는 바와 같이 임의의 필요한 보존제 또는 완충제와 혼합된다.
- [0152] 국소 적용을 위해, 제약 조성물은 1종 이상의 담체에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 연고로 제제화될 수 있다. 본 발명의 화합물의 국소 투여를 위한 담체는 미네랄 오일, 액체 페트롤라툼, 백색 페트롤라툼, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화 왁스 및 물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 대안적으로, 제약 조성물은 1종 이상의 제약상 허용되는 담체에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 로션 또는 크림으로 제제화될 수 있다. 적합한 담체는 미네랄 오일, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알콜, 2 옥틸도데칸올, 벤질 알콜 및 물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0153] 대안적으로, 활성 성분은 수중유 크림 베이스와 함께 크림으로 제제화될 수 있다. 목적하는 경우에, 크림 베이스의 수성 상은 다가 알콜, 즉 2개 이상의 히드록실기를 갖는 알콜, 예컨대 프로필렌 글리콜, 부탄

1,3-디올, 만니톨, 소르비톨, 글리세롤 및 폴리에틸렌 글리콜 (PEG 400 포함) 및 그의 혼합물을 포함할 수 있다. 국소 제제는 바람직하게는 피부 또는 다른 이환 영역을 통해 활성 성분의 흡수 또는 침투를 증진시키는 화합물을 포함할 수 있다. 이러한 피부 침투 증진제의 예는 디메틸 술폭시드 및 관련 유사체를 포함한다.

[0154] 화학식 I의 화합물을 사용하여 제조된 에멀전의 유성 상은 공지된 방식으로 공지된 성분으로부터 구성될 수 있다. 상은 단지 유화제 (다르게는 에멀전트로서 공지됨)만을 포함할 수 있지만, 바람직하게는 적어도 1종의 유화제와 지방 또는 오일 또는 지방 및 오일 둘 다와의 혼합물을 포함한다. 친수성 유화제는 안정화제로서 작용하는 친지성 유화제와 함께 포함될 수 있다. 일부 실시양태에서, 유화제는 오일 및 지방 둘 다를 포함한다. 이와 함께, 유화제(들)는 안정화제(들)와 함께 또는 없이 소위 유화 왁스를 구성하고, 왁스는 오일 및 지방과 함께 크림 제제의 유성 분산 상을 형성하는 소위 유화 연고 베이스를 구성한다. 화학식 I의 화합물의 제제에 사용하기 적합한 에멀전트 및 에멀전 안정화제는 트윈™-60, 스펀(Span)™-80, 세토스테아릴 알콜, 벤질 알콜, 미리스틸 알콜, 글리세릴 모노-스테아레이트 및 소듐 라우릴 술페이트를 포함한다.

[0155] 게다가, 본 발명은 화합물의 신체로의 제어 전달을 제공하는 부가된 이점을 갖는 경피 패치의 사용을 고려한다. 이러한 투여 형태는 화합물을 적절한 매질 중에 용해시키거나 분배함으로써 제조될 수 있다. 피부를 통한 화합물의 유동을 증가시키기 위해 흡수 증진제가 또한 사용될 수 있다. 속도는, 속도 제어 막을 제공하거나 화합물을 중합체 매트릭스 또는 겔 중에 분산시킴으로써 제어될 수 있다.

[0156] 안과용 사용을 위해, 제약 조성물은 보존제, 예컨대 벤질알코늄 클로라이드와 함께 또는 없이, 등장성, pH 조정된 멸균 염수 중의 마이크로화 현탁액으로서, 또는 바람직하게는 등장성, pH 조정된 멸균 염수 중의 용액으로서 제제화될 수 있다. 대안적으로, 안과용 사용을 위해, 제약 조성물은 연고, 예컨대 페트롤라툼으로 제제화될 수 있다. 눈 또는 다른 외부 조직, 예를 들어 입 및 피부의 치료를 위해, 제제는 활성 성분(들)을, 예를 들어 0.075 내지 20% w/w의 양으로 함유하는 국소 연고 또는 크림으로서 적용될 수 있다. 연고로 제제화되는 경우, 활성 성분은 오일-기재, 파라핀계 또는 수산화성 연고 베이스와 함께 사용될 수 있다.

[0157] 직장 또는 질 투여를 위한 조성물은 바람직하게는 본원에 기재된 화합물을, 주위 온도에서는 고체이지만 체온에서는 액체이므로 직장 또는 질강에서 용용되어 활성 화합물을 방출시키는 적합한 비-자극성 부형제 또는 담체, 예컨대 코코아 버터, 밀랍, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌제 왁스와 혼합함으로써 제조될 수 있는 좌제이다. 질 투여에 적합한 다른 제제는 페사리, 탐폰, 크림, 겔, 페이스트, 폼 또는 스프레이로서 제공될 수 있다.

[0158] 본원에 기재된 조성물의 멸균 주사가 가능한 형태 (예를 들어, 비경구 투여를 위함)는 수성 또는 유질 현탁액일 수 있다. 이들 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제 (선행 단락에 기재된 것들을 포함)를 사용하여 관련 기술분야에 공지된 기술에 따라 제제화될 수 있다. 멸균 주사가 가능한 제제는 또한, 예를 들어 1,3-부탄디올 중의 용액과 같은, 비-독성의 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사가 가능한 용액 또는 현탁액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균 고정 오일이 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이러한 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디-글리세리드를 포함한 임의 무자극 고정 오일이 사용될 수 있다. 지방산, 예컨대 올레산 및 그의 글리세리드 유도체가 주사제의 제조에 유용하고, 특별히 그의 폴리옥시에틸화 형태의 천연 제약상 허용되는 오일, 예컨대 식물성 오일, 예를 들어 아라키스 오일, 올리브 오일, 참깨 오일 또는 코코넛 오일 중에, 또는 미네랄 오일, 예컨대 액체 파라핀 중에도 유용하다. 이들 오일 용액 또는 현탁액은 또한 에멀전 및 현탁액을 포함한 제약상 허용되는 투여 형태의 제제화에 통상적으로 사용되는 장쇄 알콜 희석제 또는 분산제, 예컨대 카르복시메틸 셀룰로스 또는 유사한 분산제를 함유할 수 있다. 다른 통상적으로 사용되는 계면활성제, 예컨대 트윈, 스펀 및 다른 유화제, 또는 제약상 허용되는 고체, 액체 또는 다른 투여 형태의 제조에 통상적으로 사용되는 생체이용률 증진제가 또한 주사가 가능한 제제의 목적을 위해 사용될 수 있다. 유성 현탁액은 증점제, 예를 들어 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알콜을 함유할 수 있다. 감미제, 예컨대 상기 제시된 것들, 및 향미제가 첨가되어 맛 우수한 경구 제제를 제공할 수 있다. 이들 조성물은 항산화제, 예컨대 부틸화 히드록시아니솔 또는 알파-토코페롤의 첨가에 의해 보존될 수 있다.

[0159] 또 다른 측면에서, 화학식 (I)의 화합물의 형태 A, 형태 B, 수화물 1, 수화물 2, 수화물 3, 에탄올 용매화물, 메탄올 용매화물, 메틸 에틸 케톤 용매화물, 디클로로메탄 용매화물, 또는 아세토니트릴 용매화물은 수의학적 담체를 포함하는 수의학적 조성물로 제제화될 수 있다. 수의학적 담체는 조성물을 투여하기 위한 목적에 유용한 물질이고, 달리 수의학 분야에서 불활성이고 활성 성분과 상용성인 고체, 액체 또는 기체상 물질일 수 있다. 이들 수의학적 조성물은 비경구로, 경구로 또는 임의의 다른 목적하는 경로에 의해 투여될 수 있다.

[0160] 치료 방법

- [0161] 또 다른 측면에서, 본 발명은 또한 단독 또는 조합 요법으로 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물의 형태 A, 형태 B, 수화물 1, 수화물 2, 수화물 3, 에탄올 용매화물, 메탄올 용매화물, 메틸 에틸 케톤 용매화물, 디클로로메탄 용매화물, 또는 아세토니트릴 용매화물을 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 질환을 치료하는 방법이며, 여기서 질환은 sGC 자극 또는 NO 또는 cGMP의 농도 증가 또는 둘 다, 또는 NO 경로의 상향조절로부터 이익을 얻는 질환인 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 단독 또는 조합 요법으로 형태 A, 형태 B, 수화물 1, 수화물 2, 수화물 3, 에탄올 용매화물, 메탄올 용매화물, 메틸 에틸 케톤 용매화물, 디클로로메탄 용매화물, 또는 아세토니트릴 용매화물을 포함하는 제약 조성물 또는 상기 제약 조성물을 포함하는 투여 형태를 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 질환을 치료하는 방법이며, 여기서 질환은 sGC 자극 또는 NO 또는 cGMP의 농도 증가 또는 둘 다, 또는 NO 경로의 상향조절로부터 이익을 얻는 질환인 방법을 제공한다.
- [0162] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물은 NO에 대한 바람직하지 않은 감소된 생체이용률 및/또는 NO에 대한 감수성을 특징으로 하는 질환, 예컨대 산화적 스트레스 또는 니트로소화 스트레스의 병태와 연관된 것들의 예방 및/또는 치료에서 유용할 수 있는 sGC 자극제이다.
- [0163] cGMP의 증가된 농도는 혈관확장, 혈소판 응집 및 유착의 억제, 항고혈압 효과, 항제형성 효과, 항아포토시스 효과, 항염증 효과, 항섬유화 효과, 대사 효과 및 뉴런 신호 전달 효과를 발생시킨다. 따라서, sGC 자극제는 다양한 질환을 치료 및/또는 예방하는 데 사용될 수 있다.
- [0164] 본 발명의 sGC 자극제 (예를 들어, 형태 A, 형태 B, 수화물 1, 수화물 2, 수화물 3, 에탄올 용매화물, 메탄올 용매화물, 메틸 에틸 케톤 용매화물, 디클로로메탄 용매화물, 또는 아세토니트릴 용매화물)를 투여하여 치료 및/또는 예방할 수 있는 구체적 질환 또는 장애는, 다음을 포함하나 이에 제한되지는 않는다:
- [0165] 무베타지질단백혈증, 이완불능증 (예를 들어, 식도 이완불능증), 급성 호흡 곤란 증후군 (ARDS), 유착성 관절염, 노화-관련 학습 및 기억 장애, 노화-관련 기억 상실, 알콜중독, 탈모증 또는 탈모, 고산병, 알츠하이머병 (전-알츠하이머병, 경증 내지 중등도 알츠하이머병 및 중등도 내지 중증 알츠하이머병), 근위축성 측삭 경화증 (ALS 또는 루게릭병(Lou Gehrig's disease)), 열창, 동맥류, 협심증 (예를 들어, 안정 또는 불안정 협심증, 변이형 협심증, 프린츠메탈(Prinzmetal) 협심증, 미세혈관 협심증), 불안 또는 불안 장애, 아르기노숙신산뇨증 (arginosuccinic aciduria), 동맥 및 정맥 혈전증, 관절염, 아스퍼거 증후군(Asperger's syndrome), 천식 및 천식 질환, 운동실조증, 모세혈관확장증, 죽상동맥경화증 (예를 들어, 내피 손상, 혈소판 및 단핵구 부착 및 응집, 평활근 증식 또는 이동과 연관된 죽상동맥경화증), 위축성 질염, 주의력 결핍 장애 (ADD) 및 주의력 결핍 과다행동 장애 (ADHD), 자폐증 및 자폐증 스펙트럼의 장애, 양성 전립선 비대증 (BPH) 또는 비대 또는 확대, 양극성 장애, 방광 출구 폐쇄, 방광 통증 증후군 (BPS), 안검염, 뼈 및 탄수화물 대사 장애, 뼈 치유 (예를 들어 파골 뼈 재형성에 따른 뼈 치유, 파골 뼈 흡수, 새로운 뼈 형성), 뇌 동맥류, 뇌 저산소증, 암 전이, 뇌 아밀로이드 혈관병증 (CAA) 또는 콩고필릭(congophilic) 혈관병증, 피질하 경색 및 백질뇌병증을 동반한 대뇌 상염색체-우성 동맥병증 (CADASIL 또는 CADASIL 증후군), 뇌 관류, 뇌 소혈관 질환, 뇌 혈관경련, 화학-뇌, 소아기 붕괴성 장애, 만성 기관지염, 만성 피로, 만성 외상성 뇌병증 (CTE), 섬모병증, 경변증 (예를 들어, 간 경변증, 만성 간 질환과 연관된 간 경변증, 원발성 담즙성 경변증), CNS-질환 관련 성 기능장애, CNS-질환 관련 수면 장애, 헌팅턴병(Huntington's Disease)과 연관된 인지 결함, 인지 기능장애, 인지 장애 (예를 들어, 혈관 인지 장애, 경도 인지 장애, 당뇨병과 연관된 인지 장애, 다발성 경화증과 연관된 인지 장애, 폐쇄 수면 무호흡과 연관된 인지 장애, 정신분열증과 연관된 인지 장애 (CIAS), 겸상 적혈구 질환과 연관된 인지 장애, 뇌진탕, 선천성 근육무력 증후군, 결합 조직 질환, 뇌경색 (뇌졸중)의 결과, 외상 환자의 혈액 치환기 보존, CREST 증후군, 크론병(Crohn's disease)), 낭포성 섬유증 (CF), 망상 장애, 치매 (예를 들어, 혈관성 치매, 뇌졸중 후 치매, 루이소체 치매, 전두엽 변성 치매, 전 측두엽 변성 치매, 피질기저 변성 치매, 크로이츠펠트-야콥(Creutzfeldt-Jakob) 치매, HIV-치매, 다경색 치매, 수술 후 치매, 전략적 단일-경색 치매, HIV-연관 치매 (예를 들어, 무증상 신경인지 장애 (ANI), 경도 신경인지 장애 (MND), HIV-연관 치매 (HAD, AIDS 치매 복합 [ADC] 또는 HIV 뇌병증이라고도 함), 초로기 치매 (경도 인지 장애, MCI), 혼합형 치매, 빈스뱅거(Binswanger's) 치매 (피질하 동맥경화성 뇌병증), 파킨슨 치매), 탈수조화, 우울증, 우울 장애, 피부근염, 당뇨병성 혈관병증, 당뇨병성 황반부종, 당뇨병성 미세혈관병증, 당뇨병성 궤양 또는 상처 (예를 들어, 당뇨병성 족부 궤양), 대사 증후군과 연관되거나 관련된 질환 (예를 들어 비만, 당뇨병, 인슐린 저항성, 공복 혈당 상승, 공복 인슐린 상승, 지질 상승), 하향조절된 신경전달물질 관련 질환, 손상된 뇌 혈류 관련 질환, 손상된 신경변성 관련 질환, 손상된 시냅스 기능 관련 질환, 신경염 관련 질환, 신경독성 관련 질환, 남성 및 여성 비뇨생식기 계통의 기관의 질환 (양성 및 악성), 학습 및 기억력 문제를 가진 어린이의 집중력 장애, 다운 증후군, 약물 중독, 약물-유발 정신병, 안구

건조증, 뒤첸 근이영양증(Duchenne muscular dystrophy), 뒤퓌트랑 구축(Dupuytren's contracture), 운동이상증 (예를 들어, 급성 운동이상증, 만성 또는 지연 운동이상증, 비-운동 운동이상증(non-motor dyskinesia), 레보-도파 유발 운동이상증 (LID)), 월경통 (예를 들어, 원발성 월경통, 속발성 월경통), 성교통, 연하곤란, 근육 긴장이상 (예를 들어, 전신 근육긴장이상, 국소 근육긴장이상, 분절 근육긴장이상, 성적 근육긴장이상, 중간(intermediate) 근육긴장이상, 급성 근육긴장이상 반응, 유전적 또는 원발성 근육긴장이상), 부종, 전해질 장애 (예를 들어, 고칼륨혈증, 저나트륨혈증), 폐기종, 자궁내막증, 내피 기능장애 또는 손상 및 내피 기능장애와 연관된 질환, 발기부전, 식도 이완불능증, 파브리병(Fabry Disease), 여성 성 기능장애 (예를 들어, 여성 성적 흥분 기능장애), 섬유근육통, 섬유증 (예를 들어, 심내막심근 섬유증, 심방 섬유증, 심장 간질 섬유증, 심장 섬유증, 폐 섬유증, 눈 섬유증, 피부 섬유증, 장 섬유증, 신장(renal) 또는 신장(kidney) 섬유증, 간질성 신장 섬유증, 폐 섬유증, 특발성 폐 섬유증, 폐의 진행성 대량(massive) 섬유증, 간 섬유증, 종격 섬유증, 후복막 섬유증, 관절 섬유증, 골수 섬유증(bone marrow fibrosis), 골수 섬유증(myelofibrosis), 골수 섬유증(osteomyelofibrosis), 방사선-유발 섬유증, 췌장 섬유증), 취약 X(Fragile X), 기능성 소화불량, 위마비, 고셔병(Gaucher Disease), 전반적인 집중 장애, 전신 정신병, 녹내장, 교모세포종, 사구체병증 (예를 들어, 사구체신염, 급성 사구체신염, 사구체경화증, 국소 분절 사구체경화증), 육아종, 두부 손상, 청각 장애 (예를 들어, 부분 청력소실, 전체 청력소실, 부분 난청, 전체 난청, 소음-유발 청력소실), 심장 질환 (예를 들어, 좌심실 심근 재형성, 좌심실 수축기 기능장애, 허혈성 심근병증, 확장성 심근병증, 알콜성 심근병증, 축적 심근병증, 선천성 심장 결함, 관상동맥 혈류 감소, 이완기 또는 수축기 기능장애, 관상동맥 부전, 급성 관상동맥 증후군, 관상 동맥 질환, 부정맥, 심실 예압 감소((ventricular preload), 심장 비대, 우심 비대, 심방 및 심실 리듬 장애 및 심장 전도 장애, I-III 도의 방실 차단 (AVB I-III), 심실상 빈맥, 조기 심실 수축, 심방 세동, 심방 조동, 심실 세동, 심실 조동, 심실 빈맥, 토르사드 드 포인트(torsade-de-pointes) 빈맥, 심방 및 심실 기외수축, AV-접합부 기외수축, 병상-부비동 증후군, 동기능부전(sick-sinus) 증후군, AV-결절 회귀 빈맥, 울프-파킨슨-화이트 증후군(Wolff-Parkinson-White syndrome), 심근 부전, 만성, 급성 또는 바이러스성 심근염, 심인성 쇼크, 심장 재형성), 심부전 (HF; 예를 들어: 박출률이 보존된 심부전 (HFPEF), 박출률이 감소된 심부전 (HFREF), 급성 심부전, 만성 심부전, 기존 만성 심부전의 급성기 (HF 악화), 일과성 심부전, 급성 후 심부전, 수축기 심부전, 확장기 심부전, 울혈성 심부전, 급성 대상부전(decompensated) 심부전, 우심실 부전, 전체 심부전, 고박출량 심부전, 판막 결함을 가진 심부전, 당뇨병성 심부전, 심부전/심신 증후군, 우심 부전), 고농도의 플라스미노겐 활성화제 억제제 1 (PA-1), 높은 수준의 피브리노겐 및 저밀도 LDL, 조직구증 X, 헌팅틴병 또는 무도병(HD), 고암모니아혈증 및 관련, 고혈압 (예를 들어, 동맥성 고혈압, 저항성 고혈압, 당뇨병성 고혈압, 특발성 고혈압, 본태성 고혈압, 속발성 고혈압, 임신성 고혈압, 문맥 고혈압, 전신성 고혈압, 전자간증, 급성 및 만성 관상동맥 혈압 증가), 근육긴장항진, 비후성 흉터, 저활동성 성적 흥분 장애, 관류저하, 발기불능, 염증성 장 질환 (예를 들어, 크론병, 궤양성 결장염), 뇌 말라리아로 인한 염증, 감염성 질환으로 인한 염증, 수술 전후 치료의 염증 반응, 혈소판 응집, 지적 장애, 간헐적 파행, 간질성 방광염 (IC), 투석 중 저혈압, 허혈 (예를 들어, 대뇌 허혈, 심근 허혈, 혈전색전성 허혈, 임계 사지 허혈), 켈로이드, 신장 질환 (예를 들어, 만성 신장 질환, 급성 및 만성 신부전, 급성 및 만성 신부전, 신부전의 후유증, 폐 부종과 관련된 신부전, HF와 관련된 신부전, 요혈증 또는 빈혈과 관련된 신부전, 원발성 신장 질환, 선천성 신장 질환, 다낭성 신장 질환 진행, 신장 이식 거부, 면역 복합체-유발 신장 질환, 비정상적으로 감소된 크레아티닌 및/또는 물 배설, 요소, 질소, 칼륨 및/또는 크레아티닌의 비정상적으로 증가된 혈중 농도, 신장 효소 (예를 들어 글루타미드 신테타제)의 활성 변경, 소변 삼투압 또는 소변 부피 변경, 증가된 미세알부민뇨증, 거대알부민뇨증, 사구체 및 세동맥의 병변, 세뇨관 확장, 고인산염혈증, 혈관 신장 질환, 신장 낭종, HF로 인한 신장 부종), 코르사코프 정신병(Korsakoff psychosis), 백혈구 활성화, 레보-도파 유발 중독성 거동, 경화성 태선, 지질 관련 장애 (예를 들어, 과다 지방증, 과다 피하 지방, 고지혈증, 이상지질혈증, 고콜레스테롤혈증, 고밀도 지단백 콜레스테롤 감소 (HDL-콜레스테롤), 중등도로 상승된 저밀도 지단백 콜레스테롤 (LDL-콜레스테롤) 수준, 고중성지방혈증, 고글리세리드혈증, 저지단백혈증, 시토스테롤혈증, 지방간 질환, 간 지방증 또는 간의 비정상적인 지질 축적, 심장, 신장 또는 근육의 지방증, 시토스테롤혈증, 황색종증, 탄지예르병(Tangier disease)), 간 질환 (예를 들어, 혈관 간 질환, 간 정상 세포 활성화, 간 섬유성 콜라겐 및 총 콜라겐 축적, 육아종성 간 질환과 연관된 면역학적, 담즙정체성 간 질환 및/또는 괴사-염증성의 간 질환, 간 악성종양과 연관된 담즙정체성 간 질환, 임신의 간내 담즙정체와 연관된 담즙정체성 간 질환, 간염과 연관된 담즙정체성 간 질환, 폐혈증과 연관된 담즙정체성 간 질환, 약물 또는 독소와 연관된 담즙정체성 간 질환, 이식편-대-숙주 질환과 연관된 담즙정체성 간 질환, 간 이식술 후와 연관된 담즙정체성 간 질환, 총담관결석증과 연관된 담즙정체성 간 질환, 담관 종양과 연관된 담즙정체성 간 질환, 췌장 암종과 연관된 담즙정체성 간 질환, 미리찌 증후군(Mirizzi's syndrome)과 연관된 담즙정체성 간 질환, AIDS와 연관된 담즙정체성 간 질환, 담관병증, 기생충과 연관된 담즙정체성 간 질환, 주혈흡충증과 연관된

담즙정체성 간 질환, 간염, 비알콜성 지방간염 (NASH), 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 간 혈관-폐쇄성 질환 (VOD), 간 굴혈관 폐쇄 증후군 (SOS), 간성 뇌병증), 국소 혈전증, 허부 요로 증후군 (LUTS), 요부 척추관 협착증, 루푸스 신염, 루푸스 또는 전신 홍반성 루푸스, 미세 알부민뇨증, 미세 순환 이상, 편두통, 경도 신경인지장애 (MND), 국소피부경화증, 모야모야, 다발성 열공 경색, 다발성 장기 기능장애 증후군 (MODS), 다발성 장기 부전 (MOF), 다발성 경화증 (MS, 임상 격리 증후군 (CIS), 재발-완화 MS (RRMS), 일차 진행성 MS (PPMS), 이차 진행성 MS (SPMS) 포함), 다계통 위축 (MSA), 심근 경색 또는 심장 마비 (예를 들어, ST-분절 상승 심근 경색, 비-ST-분절 상승 심근 경색, 오래된 심근 경색), 근시 맥락막 혈관신생, 모반, 마약 의존, 신병증 (예를 들어, 당뇨병성 신병증, 비당뇨병성 신병증, 신염, 독소에 의한 신병증, 조영제 유발 신병증, 당뇨병성 또는 비당뇨병성 신경화증, 신 증후군, 신우신염, 신성 섬유증), 신경퇴행성 질환, 신경인성 방광 및 요실금, 신경염증, 산화질소 생성 감소와 연관된 신경 장애, 신경근 질환 (예를 들어, 뒤벤 근이영양증 (DMD), 백커 근이영양증(Becker muscular dystrophy) (BMD), 지대근이영양증, 원위 근병증, 제I형 및 제II형 근긴장성 이영양증, 얼굴-어깨-종아리(facio-scapulo-peroneal) 근이영양증, 상염색체 및 X-연관 에머리-드레이푸스(Emery-Dreifuss) 근이영양증, 눈인두 근이영양증, 근위축성 측삭 경화증, 척추 근 위축증 (SMA)), 시속신경수염, 신경병증 (예를 들어, 말초 신경병증, 자율 신경병증, 중추 신경병증, 화학요법 유발 신경병증, 당뇨병성 신경병증, 통증성 신경병증, 신경병증성 통증, 비통증성 신경병증, 통증성 당뇨병성 신경병증, 비통증성 당뇨병성 신경병증, CNS 질환과 연관된 신경병증 (예를 들어, 다발성 경화증, MS), 방사선-유발 신경병증), 대상포진과 연관 신경병증성 통증, 척추 수술과 연관된 신경병증성 통증), 강박 장애 (OCD), 폐쇄성 혈전혈관염, 폐쇄성 요로 병증, 호산구성 근막염, 골다공증, 과민성 방광, 통증 (예를 들어, 급성 통증, 중추 통증 증후군, 염증성 통증, 수술 후 통증, 긴장성 통증, 내장 통증, 과행 통증, 고아 통증 적응증(orphan pain indication) (예를 들어, 아세트아졸라미드-반응성 근긴장, 자가적혈구 감작 증후군, 상염색체 우성 샤르코-마리-투스 질환(Autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth) 유형 2V, 신경병증성 통증을 가진 상염색체 우성 중간 샤르코-마리-투스 질환, 상염색체 열성 지대근 근이영양증 유형 2A, 채널병증-연관 통증에 대한 선천성 무감각, 척추내 진통을 필요로 하는 만성 통증, 복합 국소 통증 증후군, 복합 국소 통증 증후군 유형 1, 복합 국소 통증 증후군 유형 2, 다한증을 가진 통증에 대한 선천적 무감각, 중증 지적 장애를 가진 통증에 대한 선천적 무감각, 통증-저한증 증후군에 대한 선천적 무감각, 통증성 열창을 가진 미만성 손발바닥 각질피부증, 가족성 삼화성 통증 증후군, 우세하게 하지 침범을 동반한 가족성 삼화성 통증 증후군, 우세하게 상체 침범을 동반한 가족성 삼화성 통증 증후군, 유전성 통증성 굳은살, 유전성 감각 및 자율 신경병증 유형 4, 유전성 감각 및 자율 신경병증 유형 5, 유전성 감각 및 자율 신경병증 유형 7, 간질성 방광염, 통증성 안와 및 전신 신경섬유증-마르파노이드 체질(neurofibromas-marfanoid habitus) 증후군, 발작성 극도 통증 장애, 지속성 특발성 안면 통증, 칼파인의 정성적 또는 정량적 결함, 톨로사-헌트(Tolosa-Hunt) 증후군, 채식염, 공황 장애, 파킨슨병(Parkinson's disease), 파킨슨증 플러스(Parkinsonism Plus), 파킨슨병 연관관란, 병리학적 섭식 장애, 골반통, 말초 혈관 질환 (예를 들어, 말초 동맥 질환, 말초 동맥 폐색 질환, 말초 색전증, 말초 관류 장애), 복막염, 전반 발달 장애, 페이로니병(Peyronie's disease), 픽 증후군, 다발연골염, 다발근염, 대상포진 후 신경통, 외상 후 두부 손상, 외상 후 스트레스 장애 (PTSD), 조루, 진행성 핵 마비, 전립선 비대, 폐 질환 (예를 들어, 신경총유래 폐동맥 병증, 기관지 수축 또는 폐 기관지 수축, 폐의 혈관 질환, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 폐 모세혈관 혈관종증, 림프관종증 및 압축된 폐 혈관 (예를 들어, 선병증, 중앙 또는 섬유화 종격동염으로 인해), 폐 혈관 재형성, 폐 근육긴장항진), 폐 고혈압 (PH, 예를 들어, 폐동맥 고혈압 (PAH), 원발성 PH, 속발성 PH, 산발성 PH, 모세혈관전 PH, 특발성 PH, 좌심실 질환과 연관된 PH, HIV와 연관된 PH, SCD와 연관된 PH, 혈전색전증과 관련된 PH (만성 혈전색전성 PH 또는 CTEPH), 유육종증과 연관된 PH, 만성 폐쇄성 폐 질환과 연관된 PH, 급성 호흡 곤란 증후군 (ARDS)과 연관된 PH, 급성 폐 손상과 연관된 PH, 알파-1-항트립신 결핍 (AATD)과 연관된 PH, 폐 폐기종과 연관된 PH (예를 들어, 흡연 유발 폐기종), 폐 질환과 연관된 PH, 저산소혈증과 연관된 PH, 경피증과 연관된 PH, 낭포성 섬유증 (CF)과 연관된 PH, 좌심실 기능장애와 연관된 PH, 저산소혈증과 연관된 PH, PH (WHO 군 I, II, III, IV 및 V), 승모판 질환과 연관된 PH, 심막염과 연관된 PH, 수축성 심막염과 연관된 PH, 대동맥 협착증과 연관된 PH, 확장성 심근 병증과 연관된 PH, 비후형 심근병증과 연관된 PH, 제한 심근병증과 연관된 PH, 중격 섬유증과 연관된 PH, 폐 섬유증과 연관된 PH, 폐정맥환류이상과 연관된 PH, 폐정맥-폐색 질환과 연관된 PH, 폐혈관염과 연관된 PH, 콜라겐 혈관 질환과 연관된 PH, 선천성 심장 질환과 연관된 PH, 폐정맥 고혈압과 연관된 PH, 간질성 폐 질환과 연관된 PH, 수면 호흡 장애(sleep-disordered breathing)와 연관된 PH, 만성 기류 폐쇄와 연관된 PH, 폐쇄 수면 무호흡과 연관된 PH, 중추 수면 무호흡과 연관된 PH, 혼합 수면 무호흡과 연관된 PH, 폐포 저환기 장애와 연관된 PH, 높은 고도에 만성 노출과 연관된 PH, 신생아 폐질환과 연관된 PH, 폐포-모세관 이형성증과 연관된 PH, 겸상 적혈구 질환과 연관된 PH, 기타 응고 장애와 연관된 PH, 만성 혈전색전증과 연관된 PH), 신경근병증, 레이노병(Raynaud's disease), 레이노 증후군 (원발성 또는 속발성), 불응성 간질, 렌펜닝 증후군(Renpenning's

syndrome), 재관류 손상 (예를 들어, 허혈-재관류 손상, 장기 이식과 관련된 허혈-재관류), 재협착 (예를 들어, 혈전용해 요법 후에, 경피 경관 혈관성형술 (PTA) 후에, 경관 관상동맥성형술 (PTCA) 후에, 및 심장 이식 또는 우회 수술 후에 발생한 재협착), 망막병증 (예를 들어, 당뇨병성 망막병증, 비당뇨병성 망막병증, 비증식성 당뇨병성 망막증, 증식성 유리체망막병증, 말초 망막 변성, 망막 정맥 폐색), 레트 장애(Rhett's disorder), 류마티스 및 류마티스 질환 (예를 들어, 관절염, 류마티스 관절염), 유육종증, 유육종, 주혈흡충증, 정신분열정동 장애, 정신분열증, 치매를 동반한 정신분열증, 경피증 (예를 들어, 국부성 경피증 또는 외피성 경피증, 전신 경피증), 경화증 (예를 들어, 신 경화증, 진행성 경화증, 간 경화증, 원발성 경화성 담관염, 위장관의 경화증, 헤마 경화증, 국소 경화증, 원발성 측삭 경화증, 골 경화증, 이경화증, 죽상동맥경화증, 결절성 경화증, 전신 경화증), 패혈증 또는 패혈성 쇼크 또는 아나필락시스 쇼크, 겸상 적혈구 빈혈, 겸상 적혈구 질환, 쇼그렌 증후군 (Sjogren's syndrome), 수면-각성 장애, 스네돈 증후군(Sneddon's syndrome), 경련 (예를 들어, 관상동맥 경련, 혈관 경련, 말초 동맥의 경련), 척수 손상, 척수근 위축증, 척추 아탈구, 척수소뇌 운동실조, 스틸-리처드슨-올스체브스키병(Steel-Richardson-Olszewski disease) (진행성 핵상 마비), 뇌졸중, 지주막하 출혈, 피질하 동맥경화성 뇌병증, 실신, 타우병증, 긴장, 시상 변성, 혈전색전성 또는 혈전성 장애, 일과성 허혈 발작 (TIA), 외상성 뇌 손상, 세노관간질 질환, 케양, 자궁 섬유증, 질 위축, 판막 결함 (예를 들어, 승모판 협착, 승모판 역류, 부전(insufficiency) 또는 부전(incompetence), 대동맥 판막 협착, 대동맥 판막 부전, 삼첨판 판막 부전, 폐 판막 협착, 폐 판막 부전, 복합 판막 결함), 뇌의 혈관 질환, 심장 및 신장 합병증으로 인한 혈관 장애, 혈관 누출 또는 투과성, 혈관염 (예를 들어, 혈전성 혈관염, 폐쇄성 혈전성 혈관염, 가와사키병(Kawasaki disease), 동맥염, 대동맥염), 혈관-폐쇄성 위기, 정맥 이식 실패, 습성 노화-관련 황반 변성 및 윌리엄 증후군 (Williams syndrome).

[0166] 본 발명의 구체적 실시양태에서, 질환은, 예를 들어, 알츠하이머병 (전-알츠하이머병, 경증 내지 중등도 알츠하이머병 및 중등도 내지 중증 알츠하이머병 포함), 치매 (예를 들어, 혈관성 치매, 뇌졸중 후 치매, 루이소체 치매, 전두엽 변성 치매, 전 측두엽 변성 치매, 피질기저 변성 치매, 크로이츠펠트-야콥 치매, HIV-치매, 다경색 치매, 수술 후 치매, 전략적 단일-경색 치매, HIV-연관 치매 (무증상 신경인지 장애 (ANI), 경도 신경인지 장애 (MND), HIV-연관 치매 (HAD, AIDS 치매 복합 [ADC] 또는 HIV 뇌병증이라고도 함) 포함, 초로기 치매 (경도 인지 장애, MCI), 혼합형 치매, 빈스벡거 치매 (피질하 동맥경화성 뇌병증), 파킨슨 치매); -만성 외상성 뇌병증 (CTE); 뇌졸중; -외상성 뇌손상; 뇌진탕; 허혈 (예를 들어, 예를 들어, 대뇌 허혈, 심근 허혈, 혈전색전성 허혈, 임계 사지 허혈), 및 신경병증 (예를 들어, 말초 신경병증, 자율 신경병증, 중추 신경병증, 화학요법 유발 신경병증, 당뇨병성 신경병증, 통증성 신경병증, 신경병증성 통증, 비통증성 신경병증, 통증성 당뇨병성 신경병증, 비통증성 당뇨병성 신경병증, CNS 질환과 연관된 신경병증 (예를 들어, 다발성 경화증, MS), 방사선-유발 신경병증), 대상포진과 연관된 신경병증성 통증, 척추 수술과 연관된 신경병증성 통증)으로부터 선택된다.

[0167] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "질환"은 증상 및 징후의 특징적인 세트에 의해 나타나고 그 병인, 병리 및 예후가 공지되어 있거나 공지되어 있지 않을 수 있는 임의의 신체 부위, 기관 또는 계의 정상적인 구조 또는 기능으로부터의 임의의 이탈 또는 중단을 지칭한다. 용어 질환은 장애 및 병태 (또는 의학적 병태)와 같은 다른 관련 용어뿐만 아니라 단일 원인으로부터 생기거나 뚜렷한 임상적 양상을 구성하도록 함께 그렇게 통상 발생하는 증상의 조합으로서 정의되는 증후군도 포함한다. 일부 실시양태에서, 용어 질환은 sGC, cGMP 및/또는 NO 매개된 의학적 또는 병리학적 질환을 지칭한다.

[0168] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "대상체" 및 "환자"는 상호교환적으로 사용된다. 용어 "대상체" 및 "환자"는 동물 (예를 들어 조류, 예컨대 닭, 메추라기 또는 칠면조, 또는 포유동물), 구체적으로 비-영장류 (예를 들어, 소, 돼지, 말, 양, 토끼, 기니 피그, 래트, 고양이, 개, 및 마우스) 및 영장류 (예를 들어, 원숭이, 침팬지 및 인간)를 포함한 "포유동물", 및 보다 구체적으로 인간을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 비-인간 동물, 예컨대 가축 (예를 들어, 말, 소, 돼지 또는 양) 또는 반려 동물 또는 애완동물 (예를 들어, 개, 고양이, 마우스, 래트, 햄스터, 게르빌루스쥐, 기니 피그 또는 토끼)이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 인간이다.

[0169] 본 발명은 또한 치료 유효량의 형태 A, 형태 B, 수화물 1, 수화물 2, 수화물 3, 에탄올 용매화물, 메탄올 용매화물, 메틸 에틸 케톤 용매화물, 디클로로메탄 용매화물, 또는 아세토니트릴 용매화물을 상기 질환 중 하나의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 상기 질환 중 하나를 치료하는 방법을 제공한다. 대안적으로, 본 발명은 이들 질환 중 하나의 치료를 필요로 하는 대상체에서의 상기 질환 중 하나의 치료에서의 형태 A, 형태 B, 수화물 1, 수화물 2, 수화물 3, 에탄올 용매화물, 메탄올 용매화물, 메틸 에틸 케톤 용매화물, 디클로로메탄 용매화물, 또는 아세토니트릴 용매화물의 용도를 제공한다. 또한, 상기 질환 중 하나의 치료를 필요로 하는 대상체에서 상기 질환 중 하나를 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 형태 A, 형태 B,

수화물 1, 수화물 2, 수화물 3, 에탄올 용매화물, 메탄올 용매화물, 메틸 에틸 케톤 용매화물, 디클로로메탄 용매화물, 또는 아세트니트릴 용매화물의 용도가 본 발명에 포함된다. 본 발명은 형태 A, 형태 B, 수화물 1, 수화물 2, 수화물 3, 에탄올 용매화물, 메탄올 용매화물, 메틸 에틸 케톤 용매화물, 디클로로메탄 용매화물, 또는 아세트니트릴 용매화물을 사용하는 것을 포함하는, 이들 질환 중 하나를 치료하는데 유용한 의약을 제조 또는 제작하는 방법을 추가로 제공한다.

[0170] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "생물학적 샘플"은 시험관내 또는 생체의 샘플을 지칭하고, 비제한적으로, 세포 배양물 또는 그의 추출물; 포유동물로부터 수득한 생검 물질 또는 그의 추출물; 혈액, 타액, 소변, 배설물, 정액, 눈물, 림프액, 안구 유체, 유리체 체액, 뇌척수액 (CSF), 또는 다른 체액 또는 그의 추출물을 포함한다.

[0171] 장애 또는 질환과 관련하여 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 장애 또는 질환의 원인 및/또는 효과를 완화 또는 제거하는 것을 지칭한다. 한 실시양태에서, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 질환의 진행, 중증도 및/또는 지속기간의 감소 또는 호전, 질환의 하나 이상의 증상의 호전 (즉, 질환을 "치유하는 것" 없이 "관리하는 것")을 지칭한다. 구체적 실시양태에서, 용어 "치료하다"; "치료" 및 "치료하는"은 질환의 적어도 1종의 측정가능한 물리적 파라미터의 호전을 지칭한다. 다른 실시양태에서, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 물리적으로, 예를 들어 식별가능한 증상의 안정화, 생리학적으로, 예를 들어 물리적 파라미터의 안정화, 또는 둘 다에 의한 질환의 진행의 억제를 지칭한다.

[0172] 본원에 기재된 화합물 및 제약 조성물은 sGC, cGMP 및/또는 NO에 의해 매개, 조절되거나 또는 영향을 받는 질환의 치료를 위해 단독으로 또는 조합 요법으로 사용될 수 있다.

[0173] 다른 실시양태에서, 본 발명은 생물학적 샘플과 본 발명의 화합물 또는 조성물을 접촉시키는 것을 포함하는, 상기 생물학적 샘플에서 sGC 활성을 자극하는 방법을 제공한다. 생물학적 샘플에서의 sGC 자극제의 용도는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 여러 가지의 목적에 유용하다. 이러한 목적의 예는, 비제한적으로, 생물학적 검정 및 생물학적 표본 저장을 포함한다.

[0174] 조합 요법

[0175] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "조합" (어구 "조합 요법"에서와 같이) 또는 "공동-투여"는 1종 초과 의 요법 (예를 들어, 1종 이상의 치료제)의 사용을 지칭하는 것으로 상호교환적으로 사용될 수 있다. 상기 용어의 사용은 요법 (예를 들어, 치료제)이 대상체에게 투여되는 순서를 제한하지 않는다.

[0176] 본원에 기재된 화합물 및 제약 조성물은 1종 이상의 추가의 치료제와 함께 조합 요법으로 사용될 수 있다. 활성제가 개별 투여 제제로 존재하는 1종 초과 의 활성제에 의한 조합 치료의 경우, 활성제는 개별적으로 또는 함께 투여될 수 있다. 게다가, 하나의 요소의 투여는 다른 하나의 작용제의 투여 전에, 그와 공동으로, 또는 그 후에 이루어질 수 있다.

[0177] 다른 작용제와 조합 요법으로 사용되는 경우, 본원에 기재된 화합물 및 제약 조성물 및 다른 작용제 또는 작용제들의 "치료 유효량"은 사용되는 약물의 유형에 따라 달라질 것이다. 승인된 작용제에 대해 적합한 투여량은 공지되어 있고, 대상체의 상태, 치료될 상태(들)의 유형 및 사용될 본원에 기재된 화합물의 양에 따라 통상의 기술자에 의해 조정될 수 있다. 어떤 양도 명백하게 표시되어 있지 않은 경우에, 유효량이 가정될 것이다.

[0178] 일부 실시양태에서, 공동-투여 또는 조합 요법은 본질적으로 동시 방식으로, 예컨대 단일 제약 조성물, 예를 들어, 제1 및 제2 양의 고정된 비를 갖는 캡슐 또는 정제로, 또는 각각에 대해 다수의, 별개의 캡슐 또는 정제로, 제1 및 제2 양의 화합물을 투여하는 것을 포괄한다. 게다가, 이러한 공동 투여는 또한 어떤 순서이든 순차적 방식으로 각각의 화합물을 사용하는 것을 포괄한다.

[0179] 공동-투여가 제1 양의 화학식 I의 화합물 및 제2 양의 추가의 치료제의 별개의 투여를 수반하는 경우, 화합물은 목적하는 치료 효과를 갖기 위해 충분히 근접한 시간에 투여된다. 예를 들어, 목적하는 치료 효과를 발생시킬 수 있는 각각의 투여 사이의 시간 기간은 수분 내지 수시간의 범위일 수 있고, 이는 각각의 화합물의 특성, 예컨대 효력, 용해도, 생체이용률, 혈장 반감기 및 동역학적 프로파일을 고려하여 결정될 수 있다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물 및 제2 치료제는 서로 약 24시간 이내, 서로 약 16시간 이내, 서로 약 8시간 이내, 서로 약 4시간 이내, 서로 약 1시간 이내 또는 서로 약 30분 이내에 임의의 순서로 투여될 수 있다.

[0180] 개별적으로 또는 동일한 제약 조성물로 투여되는, 형태 A, 형태 B, 수화물 1, 수화물 2, 수화물 3, 에탄올 용매화물, 메탄올 용매화물, 메틸 에틸 케톤 용매화물, 디클로로메탄 용매화물, 또는 아세트니트릴 용매화물과 조합될 수 있는 다른 치료제의 예는 다음을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다:

- [0181] (1) 내피-유래 방출 인자 (EDRF) 또는 NO 기체.
- [0182] (2) NO 공여자, 예컨대 니트로소티올, 니트라이트, 시드논이민, NONO에이트, N-니트로사민, N-히드록실 니트로사민, 니트로시민, 니트로티로신, 디아제틴 디옥시드, 옥사트리아졸 5-이민, 옥심, 히드록실아민, N-히드록시구아니딘, 히드록시우레아 또는 푸록산. 이들 유형의 화합물의 일부 예는 다음을 포함한다: 글리세롤의 니트레이트 에스테르인, 글리세릴 트리니트레이트 (또한 GTN, 니트로글리세린, 니트로글리세린, 및 트리니트로글리세린으로 공지됨); 산화질소 분자가 철 금속에 배위되어 사각 쌍뿔형 착물을 형성하는 소듐 니트로프루시드 (SNP); 모르폴린과 시드논이민의 조합에 의해 형성되는 쯔비터이온성 화합물인 3-모르폴리노시드논이민 (SIN-1); 니트로소티올 관능기를 갖는 N-아세틸화 아미노산 유도체인 S-니트로소-N-아세틸페니실라민 (SNAP); 디에틸렌트리아민에 공유 연결된 산화질소 화합물인 디에틸렌트리아민/NO (DETA/NO); 아세틸 살리실산의 m-니트록시메틸 페닐 에스테르. 이들 부류의 NO 공여자 중 일부의 보다 구체적인 예는 다음을 포함한다: 전형적 니트로혈관확장제, 예컨대 니트로글리세린, 아밀 니트라이트, 이소소르비드 디니트레이트, 이소소르비드 5-모노니트레이트, 및 니코란딜을 포함한, 유기 니트레이트 및 니트라이트 에스테르; 이소소르비드 (딜라트레이트(Dilatrate)®-SR, 임두르(Imdur)®, 이스모(Ismo)®, 이소르딜(Isordil)®, 이소르딜®, 티트라도스(Titradose)®, 모노켓(Monoket)®), 3-모르폴리노시드논이민; 린시도민 클로로히드레이트 ("SIN-1"); S-니트로소-N-아세틸페니실라민 ("SNAP"); S-니트로소글루타티온 (GSNO), 소듐 니트로프루시드, S-니트로소글루타티온 모노-에틸-에스테르 (GSNO-에스테르), 6-(2-히드록시-1-메틸-니트로소히드라지노)-N-메틸-1-헥산아민 또는 디에틸아민 NONO에이트.
- [0183] (3) cGMP 농도를 증진시키는 다른 물질, 예컨대 프로토포르피린 IX, 아라키돈산 및 페닐 히드라진 유도체;
- [0184] (4) 산화질소 신타제 기질: 예를 들어, L-아르기닌, n-히드록시구아니딘 기재 유사체, 예컨대 N[G]-히드록시-L-아르기닌 (NOHA), 1-(3, 4-디메톡시-2-클로로벤질리덴아미노)-3-히드록시구아니딘, 및 PR5 (1-(3, 4-디메톡시-2-클로로벤질리덴아미노)-3-히드록시구아니딘); L-아르기닌 유도체 (예컨대 호모-Arg, 호모-NOHA, N-tert-부틸 옥시- 및 N-(3-메틸-2-부테닐)옥시-L-아르기닌, 카나바닌, 엡실론 구아니딘-카프로산, 아그마틴, 히드록실-아그마틴, 및 L-티로실-L-아르기닌); N-알킬-N'-히드록시구아니딘 (예컨대 N-시클로프로필-N'-히드록시구아니딘 및 n-부틸-N'-히드록시구아니딘), N-아릴-N'-히드록시구아니딘 (예컨대 N-페닐-N'-히드록시구아니딘 및 -F, -Cl, -메틸, -OH 치환기를 각각 보유하는 그의 파라-치환된 유도체); 구아니딘 유도체 예컨대 3-(트리플루오로메틸) 프로필구아니딘.
- [0185] (5) eNOS 전사를 증진시키는 화합물.
- [0186] (6) 다음을 포함하나, 이에 제한되지는 않는, NO 비의존성 헴-비의존성 sGC 활성화제:
BAY 58-2667 (특허 공개 DE19943635에 기재됨); HMR-1766 (특허 공개 WO2000002851에 기재된 아타시구아트 나트륨); S 3448 (2-(4-클로로-페닐술폰닐아미노)-4,5-디메톡시-N-(4-(티오모르폴린-4-술폰닐)-페닐)-벤즈아미드 (특허 공개 DE19830430 및 WO2000002851에 기재됨); 및
- [0188] HMR-1069 (사노피-아벤티스(Sanofi-Aventis)).
- [0189] (7) 다음을 포함하나, 이에 제한되지는 않는, 헴-의존성, NO-비의존성 sGC 자극제:
YC-1 (특허 공개 EP667345 및 DE19744026 참조); 리오시구아트 (BAY 63-2521, 아템파스(Adempas)®, DE19834044에 기재됨); 넬리시구아트 (BAY 60-4552, WO 2003095451에 기재됨); 베리시구아트 (BAY 1021189); BAY 41-2272 (DE19834047 및 DE19942809에 기재됨); BAY 41-8543 (DE19834044); 에트리시구아트 (WO 2003086407에 기재됨); CFM-1571 (특허 공개 WO2000027394에 기재됨); A-344905, 그의 아크릴아미드 유사체 A-350619 및 아미노피리미딘 유사체 A-778935;
- [0191] 공개 US20090209556, US8455638, US20110118282 (WO2009032249), US20100292192, US20110201621, US7947664, US8053455 (WO2009094242), US20100216764, US8507512, (WO2010099054) US20110218202 (WO2010065275), US20130012511 (WO2011119518), US20130072492 (WO2011149921), US20130210798 (WO2012058132) 및 문헌 [Tetrahedron Letters (2003), 44(48): 8661-8663] 중 하나에 기재된 다른 sGC 자극제; 및
- [0192] IW-1973 및 IW1701.
- [0193] (8) cGMP 및/또는 cAMP의 분해를 억제하는 화합물, 예컨대:
- [0194] PDE1 억제제, PDE2 억제제, PDE-3 억제제 예컨대, 예를 들어, 암리논, 밀리논, 예녹시몬, 베스타리논,

피모벤단, 및 올프리는, PDE4 억제제, 예컨대, 예를 들어, 볼루미라스트, PDE5 억제제, 예컨대, 예를 들어, 실테나필 (비아그라(Viagra)[®]) 및 관련 작용제 예컨대 아바나필, 로테나필, 미로테나필, 실테나필 시트레이트 (레바티오(Revatio)[®]), 타달라필 (시알리스(Cialis)[®] 또는 아드시르카(Adcirca)[®]), 바르테나필 (레비트라(Levitra)[®]) 및 우데나필; 알프로스타딜; 디피리다몰 및 PF-00489791; PDE6 억제제, PDE9 억제제, 예컨대, 예를 들어, PF-04447943, PDE10 억제제 예컨대, 예를 들어, PF-02545920 (PF-10), 및 PDE11 억제제.

- [0195] (9) 하기 유형의 칼슘 채널 차단제:
- [0196] 디히드로피리딘 칼슘 채널 차단제, 예컨대 아삼로디핀 (노바스크(Norvasc)[®]), 아라니디핀 (사프레스타(Sapresta)[®]), 아젤니디핀 (칼블록(Calblock)[®]), 바르니디핀 (히포카(HypoCa)[®]), 베니디핀 (코니엘(Coniel)[®]), 실니디핀 (아텔렉(Atelec)[®]), 시나롱(Cinalong)[®], 시스카드(Siscard)[®], 클레비디핀 (클레비프렉스(Cleviprex)[®]), 딜티아젬, 에포니디핀 (란델(Landel)[®]), 켈로디핀 (플렌딜(Plendil)[®]), 라시디핀 (모텐스(Motens)[®]), 라시필(Lacipil)[®], 레르카니디핀 (자니딕(Zanidip)[®]), 만니디핀 (칼스로트(Calslot)[®]), 마디핀 (Madipine)[®]), 니카르디핀 (카르텐(Cardene)[®], 카르텐 SR(Carden SR)[®]), 니페디핀 (프로카르디아(Procardia)[®], 아달라트(Adalat)[®], 닐바디핀 (니바딜(Nivadil)[®]), 니모디핀 (니모톱(Nimotop)[®]), 니솔디핀 (베이미카드(Baymycard)[®], 술라르(Sular)[®], 시스코(Syscor)[®], 니트렌디핀 (카디프(Cardif)[®], 니트레핀 (Nitrepin)[®], 베이로텐신(Baylotensin)[®], 프라니디핀 (아칼라스(Acalas)[®]), 이스라디핀 (로미르(Lomir)[®]);
- [0197] 페닐알킬아민 칼슘 채널 차단제, 예컨대 베라파밀 (칼란(Calan)[®], 이속틴(Isoptin)[®]); 및 갈로파밀 (프로코룸(Procorum)[®], D600);
- [0198] 벤조티아제핀, 예컨대 딜티아젬 (카르디젬(Cardizem)[®]); 및
- [0199] 비선택적 칼슘 채널 억제제, 예컨대 미베프라딜, 베프리딜, 플루스피릴렌 및 켄딜린.
- [0200] (10) 엔도텔린 수용체 길항제 (ERA), 예컨대 이중 (ETA 및 ETB) 엔도텔린 수용체 길항제 보센탄 (트라클리어(Tracleer)[®]), 시탁센탄 (텔린(Theelin)[®]) 또는 암브리센탄 (레타이리스(Letairis)[®]).
- [0201] (11) 프로스타시클린 유도체 또는 유사체, 예컨대 프로스타시클린 (프로스타글란딘 I₂), 에포프로스테놀 (합성 프로스타시클린, 플로란(Flolan)[®]), 트레프로스티닐 (레모듈린(Remodulin)[®]), 일로프로스트 (일로메딘(Ilomedin)[®]), 일로프로스트 (벤타비스(Ventavis)[®]); 및 개발 중인 레모듈린[®]의 경구 및 흡입용 형태.
- [0202] (12) 항고지혈증제, 예컨대 하기 유형:
- [0203] 담즙산 격리제, 예컨대 콜레스티라민, 콜레스티폴, 콜레스틸란, 콜레세벨람 또는 세벨라머;
- [0204] 스타틴, 예컨대 아토르바스타틴, 심바스타틴, 로바스타틴, 플루바스타틴, 피타바스타틴, 로수바스타틴 및 프라바스타틴;
- [0205] 콜레스테롤 흡수 억제제, 예컨대 에제티미브;
- [0206] 다른 지질 강하제, 예컨대 이코사펜트 에틸 에스테르, 오메가-3-산 에틸 에스테르, 레듀콜;
- [0207] 피브린산 유도체, 예컨대 클로피브레이트, 베자피브레이트, 클리노피브레이트, 겐피브로질, 로니피브레이트, 비니피브레이트, 페노피브레이트, 시프로피브레이트, 폴린 페노피브레이트;
- [0208] 니코틴산 유도체, 예컨대 아시피목스 및 니아신;
- [0209] 스타틴, 니아신 및 장 콜레스테롤 흡수-억제 보충제 (에제티미브 등) 및 피브레이트의 조합; 및
- [0210] 항혈소관 요법, 예컨대 클로피도그렐 비술페이트.
- [0211] (13) 항응고제, 예컨대 하기 유형:
- [0212] 쿠마린 (비타민 K 길항제), 예컨대 와파린 (쿠마딘(Coumadin)[®]), 세노쿠마롤, 펜프로쿠몬 및 페닌디온;
- [0213] 헤파린 및 유도체, 예컨대 저분자량 헤파린, 폰다파리눅스 및 이드라파리눅스;
- [0214] 직접 트롬빈 억제제, 예컨대 아르가트로반, 레피루딘, 비발리루딘, 다비가트란 및 크시멜라가트란 (엑산타(Exanta)[®]); 및

- [0215] 혈병 용해 및 동맥 비차단을 위해 사용되는 조직-플라스미노겐 활성화제, 예컨대 알테플라제.
- [0216] (14) 항혈소관 약물 예컨대, 예를 들어 토피도그렐, 티클로피딘, 디피리다몰 및 아스피린.
- [0217] (15) ACE 억제제, 예를 들어 하기 유형:
- [0218] 술프히드릴-함유 작용제, 예컨대 캡토프릴 (카포텐(Capoten)®) 및 조페노프릴;
- [0219] 디카르복실레이트-함유 작용제, 예컨대 예날라프릴 (바소텍(Vasotec)/레니텍(Renitec)®), 라미프릴 (알타스(Altace)®/트리타스(Tritace)®/라마스(Ramace)®/라미윈(Ramiwin)®), 퀴나프릴 (아큐프릴(Accupril)®), 페린도프릴 (커버실(Coversyl)®/아세온(Aceon)®), 리시노프릴 (리소두르(Lisodur)®/로프릴(Lopril)®/노바텍(Novatec)®/프리니빌(Prinivil)®/제스트릴(Zestril)®) 및 베나제프릴 (로텐신(Lotensin)®);
- [0220] 포스포네이트-함유 작용제, 예컨대 포시노프릴;
- [0221] 자연 발생 ACE 억제제, 예컨대 유제품, 특별히 발효유의 섭취 후에 자연 발생하는 카세인 및 유청의 분해 산물인 카소키닌 및 락토키닌;
- [0222] ACE-억제 및 항고혈압 기능을 또한 갖는, 프로바이오틱 락토바실루스 헬베티쿠스(*Lactobacillus helveticus*)에 의해 생산되거나 또는 카세인으로부터 유래된 락토티립티드 Val-Pro-Pro 및 Ile-Pro-Pro;
- [0223] 다른 ACE 억제제, 예컨대 알라세프릴, 델라프릴, 실라자프릴, 이미다프릴, 트란돌라프릴, 테모카프릴, 모엑시프릴 및 피라프릴.
- [0224] (16) 보충적 산소 요법.
- [0225] (17) 베타 차단제, 예컨대 하기 유형:
- [0226] 비-선택적 작용제, 예컨대 알프레놀롤, 부신돌롤, 카르테올롤, 카르베딜롤, 라베탈롤, 나돌롤, 펜부톨롤, 핀돌롤, 옥스프레놀롤, 아세부톨롤, 소탈롤, 메핀돌롤, 셀리프롤롤, 아로티놀롤, 테르타톨롤, 아모술랄롤, 니프라딜롤, 프로프라놀롤 및 티몰롤;
- [0227] β_1 -선택적 작용제, 예컨대 세부톨롤, 아테놀롤, 베타솔롤, 비소프롤롤, 셀리프롤롤, 도부타민 히드로클로라이드, 이르소글라딘 말레에이트, 카르베딜롤, 탈리놀롤, 에스몰롤, 메토프롤롤 및 네비볼롤; 및
- [0228] β_2 -선택적 작용제, 예컨대 부탁사민.
- [0229] (18) 항부정맥제, 예컨대 하기 유형:
- [0230] 제I형 (나트륨 채널 차단제), 예컨대 퀴니딘, 리도카인, 페니토인, 프로파페논;
- [0231] 제III형 (칼륨 채널 차단제), 예컨대 아미오다론, 도페틸리드 및 소탈롤; 및
- [0232] 제V형, 예컨대 아데노신 및 디곡신.
- [0233] (19) 이노제, 예컨대 티아지드 이노제, 예를 들어 클로로티아지드, 클로르탈리돈 및 히드로클로로티아지드, 벤드로플루메티아지드, 시클로펜티아지드, 메티클로티아지드, 폴리티아지드, 퀴네타존, 크시파미드, 메톨라존, 인다파미드, 시클레타닌; 루프 이노제, 예컨대 푸로세미드 및 토라세미드; 칼륨-보존성 이노제, 예컨대 아밀로리드, 스피로노락톤, 칸레노에이트 포타슘, 에플레레논 및 트리암테렌; 이들 작용제의 조합; 다른 이노제, 예컨대 아세타졸아미드 및 카르페리드.
- [0234] (20) 직접-작용 혈관확장제, 예컨대 히드랄라진 히드로클로라이드, 디아족시드, 소듐 니트로프루시드, 카드탈라진; 다른 혈관확장제, 예컨대 이소소르비드 디니트레이트 및 이소소르비드 5-모노니트레이트.
- [0235] (21) 외인성 혈관확장제, 예컨대 아데노카드(Adenocard)® 및 알파 차단제.
- [0236] (22) 알파-1-아드레날린수용체 길항제, 예컨대 프라조신, 인도라민, 우라피딜, 부나조신, 테라조신 및 독사조신; 심방 나트륨이노 펩티드 (ANP), 에탄올, 히스타민-유도체, 테트라히드로칸나비놀 (THC) 및 파파베린.
- [0237] (23) 하기 유형의 기관지확장제:
- [0238] 단기 작용 β_2 효능제, 예컨대 알부타몰 또는 알부테롤 (벤토린(Ventolin)®) 및 테르부탈린;

- [0239] 장기 작용 β_2 효능제 (LABA), 예컨대 살메테롤 및 포르모테롤;
- [0240] 항콜린제, 예컨대 이프라트로피움 및 티오토로피움; 및
- [0241] 테오필린, 기관지확장제 및 포스포디에스테라제 억제제.
- [0242] (24) 코르티코스테로이드, 예컨대 베클로메타손, 메틸프레드니솔론, 베타메타손, 프레드니손, 프레드니솔론, 트리암시놀론, 텍사메타손, 플루티카손, 플루니솔리드, 히드로코르티손, 및 코르티코스테로이드 유사체, 예컨대 부데소니드.
- [0243] (25) 식이성 보충제, 예컨대, 예를 들어 오메가-3 오일; 폴산, 니아신, 아연, 구리, 한국산 홍삼 뿌리, 은행나무, 소나무 목피, 트리블러스 테레스트리스(*Tribulus terrestris*), 아르기닌, 아베나 사티바(*Avena sativa*), 삼지구엽초, 마카 뿌리, 무이라 푸아마, 톱야자, 및 스웨디시(Swedish) 꽃 화분; 비타민 C, 비타민 E, 비타민 K2; 테스토스테론 보충제, 테스토스테론 경피 패치; 조락셀, 날트렉손, 브레멜라노리드 및 멜라노탄 II.
- [0244] (26) PGD2 수용체 길항제.
- [0245] (27) 면역억제제, 예컨대 시클로스포린 (시클로스포린 A, 산디뮴(Sandimmune)®, 네오랄(Neoral)®), 타크롤리무스 (FK-506, 프로그래프(Prograf)®), 라파마이신 (시롤리무스(Sirolimus)®, 라파뮴(Rapamune)®) 및 다른 FK-506 유형 면역억제제, 미코페놀레이트, 예를 들어, 미코페놀레이트 모페틸 (셀셉트(CellCept)®).
- [0246] (28) 비-스테로이드성 항염식제, 예컨대 β_2 -효능제, 예컨대 테르부탈린, 메타프로테레놀, 페노테롤, 이소에타린, 알부테롤, 살메테롤, 비톨테롤 및 피르부테롤; β_2 -효능제-코르티코스테로이드 조합, 예컨대 살메테롤-플루티카손 (애드베어(Advair)®), 포르모테롤-부데소니드 (심비코르트(Symbicort)®), 테오필린, 크로몰린, 크로몰린 소듐, 네도크로필, 아트로핀, 이프라트로피움, 이프라트로피움 브로마이드 및 류코트리엔 생합성 억제제 (질류톤, BAY1005).
- [0247] (29) 비스테로이드 항염증제 (NSAID), 예컨대 프로피온산 유도체, 예컨대 알미노프로펜, 베녹사프로펜, 부클록스산, 카프로펜, 펜부펜, 페노프로펜, 플루프로펜, 플루르비프로펜, 이부프로펜, 인도프로펜, 케토프로펜, 미로프로펜, 나프록센, 옥사프로진, 피르프로펜, 프라노프로펜, 수프로펜, 티아프로펜산 및 티옥사프로펜); 아세트산 유도체, 예컨대 인도메타신, 아세메타신, 알클로페낙, 클리다낙, 디클로페낙, 펜클로페낙, 펜클로즈산, 펜티아작, 푸로페낙, 이부페낙, 이속세팍, 옥스피낙, 술린닥, 티오피낙, 톨메틴, 지도메타신 및 조메피락; 페남산 유도체, 예컨대 플루페남산, 메클로페남산, 페페남산, 니플롭산 및 톨페남산; 비페닐카르복실산 유도체, 예컨대 디플루니살 및 플루페니살; 옥시감, 예컨대 이속시감, 피록시감, 수독시감 및 테녹시감; 살리실레이트, 예컨대 아세틸 살리실산 및 술파살라진; 및 피라졸론, 예컨대 아파존, 베즈피페릴론, 페프라존, 모페부타존, 옥시펜부타존 및 페닐부타존.
- [0248] (30) 시클로옥시게나제-2 (COX-2) 억제제 예컨대 셀레콕싯 (셀레브렉스(Celebrex)®), 로페콕싯 (비옥스(Vioxx)®), 발데콕싯, 에토리콕싯, 파레콕싯 및 루미라콕싯; 오피오이드 진통제, 예컨대 코데인, 펜타닐, 히드로모르폰, 레보르파놀, 메페리딘, 메타돈, 모르핀, 옥시코돈, 옥시모르폰, 프로폭시펜, 부프레노르핀, 부토르파놀, 데조신, 날부핀 및 펜타조신.
- [0249] (31) 항당뇨병제, 예컨대 인슐린 및 인슐린 모방체; 술폰닐우레아, 예컨대 글리부리드, 글리벤클라미드, 글리피지드, 글리클라지드, 글리퀴돈, 글리메피리드, 메글리나티드, 톨부타미드, 클로르프로파미드, 아세토헥사미드 및 톨라자미드; 비구아니드, 예컨대 메트포르민 (글루코파지(Glucophage)®); α -글루코시다제 억제제, 예컨대 아카르보스, 에팔레스타트, 보글리보스, 미글리톨; 티아졸리디논 화합물, 예컨대 로시글리타존 (아반디아(Avandia)®), 트로글리타존 (레줄린(Rezulin)®), 시글리타존, 피오글리타존 (악토스(Actos)®) 및 엔글리타존; 인슐린 감작제, 예컨대 피오글리타존 및 로시글리타존; 인슐린 분비촉진제, 예컨대 레파글리니드, 나테글리니드 및 미티글리니드; 인크레틴 모방체, 예컨대 엑사나티드 및 리라글루티드; 아밀린 유사체, 예컨대 프람린티드; 비오틴과 임의로 조합되는 글루코스 저하제, 예컨대 크로뮴 피콜리네이트; 디펩티딜 펩티다제 IV 억제제, 예컨대 시타글립틴, 빌다글립틴, 삭사글립틴, 알로글립틴 및 리나글립틴.
- [0250] (32) HDL 콜레스테롤-증가 작용제, 예컨대 아나세트라핍 및 달세트라핍.
- [0251] (33) 항비만 약물, 예컨대 메탐페타민 히드로클로라이드, 암페프라몬 히드로클로라이드 (테누에이트(Tenuate)®), 펜데르민 (이오나민(Ionamin)®), 벤즈페타민 히드로클로라이드 (디드렉스(Didrex)®), 펜디메트라진 타르트레이트 (본트릴(Bontril)®), 프리루-2(Prelu-2)®, 플레진(Plegine)®, 마진돌 (사노렉스

(Sanorex®), 오를리스타트 (제니칼(Xenical)®), 시부트라민 히드로클로라이드 1수화물 (메리디아(Meridia)®, 리덕틸(Reductil)®), 리모나반트 (아콕플리아(Acomplia)®), 암페프라몬, 크로뎀 피콜리네이트; 조합, 예컨대 펜테르민/토피라메이트, 부프로피온/날트렉손, 시부트라민/메트포르민, 부프로피온 SR/조니사미드 SR, 살메테롤, 크시나포에이트/플루티카손 프로피오네이트; 로르카세린 히드로클로라이드, 펜테르민/토피라메이트, 세틸리스타트, 엑세나티드, 리라글루티드, 메트포르민 히드로클로라이드, 시부트라민/메트포르민, 부프로피온 SR/조니사미드 SR, CORT-108297, 카나글리플로진, 크로뎀 피콜리네이트, GSK-1521498, LY-377604, 메트레렙틴, 오비네피티드, P-57AS3, PSN-821, 살메테롤 크시나포에이트/플루티카손 프로피오네이트, 텅스텐산나트륨, 소마트로핀 (재조합체), 테사모렐린, 테스펜신, 벨네페리드, 조니사미드, 벨로라닙 헤미옥살레이트, 인슐리노트로핀, 레스베라트롤, 소베티로메, 테트라히드로칸나비바린 및 베타-라파콘.

- [0252] (34) 안지오텐신 수용체 차단제, 예컨대 로사르탄, 발사르탄, 칸데사르탄, 실렉세틸, 에프로사란, 이르베사르탄, 텔미사르탄, 올메사르트란, 메독소밀, 아질사르탄 및 메독소밀.
- [0253] (35) 레닌 억제제, 예컨대 알리스키렌 헤미푸마레이트.
- [0254] (36) 중추 작용 알파-2-아드레날린수용체 효능제, 예컨대 메틸도파, 클로니딘 및 구안파신.
- [0255] (37) 아드레날린성 뉴런 차단제, 예컨대 구아네티딘 및 구아나드렐.
- [0256] (38) 이미다졸린 I-1 수용체 효능제, 예컨대 릴메니딘 디히드로젠 포스페이트 및 목소니딘 히드로클로라이드 수화물.
- [0257] (39) 알도스테론 길항제, 예컨대 스피로노락톤 및 에플레레논.
- [0258] (40) 칼륨 채널 활성화제, 예컨대 피나시딜.
- [0259] (41) 도파민 D1 효능제, 예컨대 페놀도팜 메실레이트; 다른 도파민 효능제, 예컨대 이보파민, 도펙사민 및 도카르파민.
- [0260] (42) 5-HT2 길항제, 예컨대 케탄세린.
- [0261] (43) 바소프레신 길항제, 예컨대 톨밧탄.
- [0262] (44) 칼슘 채널 증감제, 예컨대 레보시멘단 또는 활성화제, 예컨대 니코란딜.
- [0263] (45) 아데닐레이트 시클라제 활성화제, 예컨대 콜포르신 다로페이트 히드로클로라이드.
- [0264] (46) 양성 수축촉진제, 예컨대 디곡신 및 메틸디곡신; 대사 강심제, 예컨대 우비데카레논; 뇌 나트륨이노 펩티드, 예컨대 네시리티드.
- [0265] (47) 발기부전의 치료를 위해 사용되는 약물, 예컨대 알프로스타딜, 아비프타딜 및 펜톨아민 메실레이트.
- [0266] (48) 메트암페타민 히드로클로라이드 (데속신(Desoxyn)®), 암페프라몬 히드로클로라이드 (테누에이트®), 펜테르민 (이오나민®), 벤즈페타민 히드로클로라이드 (디드렉스®), 펜디메트라진 히드로클로라이드 (본트릴®, 프리루-2®, 플레진®), 마진돌 (사노렉스®) 및 오를리스타트 (제니칼®)를 포함하나 이에 제한되지는 않는, 비만의 치료에 사용되는 약물.
- [0267] (49) 알츠하이머병 및 치매의 치료에 사용되는 약물, 예컨대 하기 유형: 갈란타민 (라자다인(Razadyne)®), 리바스티그민 (엑셀론(Exelon)®), 도네페질 (아리셉트(Aricept)®) 및 타크린 (코그넥스(Cognex)®)을 포함하는 아세틸 콜린에스테라제 억제제; NMDA 수용체 길항제, 예컨대 메만틴 (나멘다(Namenda)®); 및 옥시도리덕타제 억제제, 예컨대 이테베논.
- [0268] (50) 정신과 의약, 예컨대 하기 유형:
- [0269] 지프라시돈 (게오돈(Geodon)™), 리스페리돈 (리스페르달(Risperdal)™), 올란자핀 (지프렉사(Zyprexa)™), 발프로에이트;
- [0270] 도파민 D4 수용체 길항제, 예컨대 클로자핀;
- [0271] 도파민 D2 수용체 길항제, 예컨대 네모나프리드;
- [0272] 혼합 도파민 D1/D2 수용체 길항제, 예컨대 주클로펜틱솔;

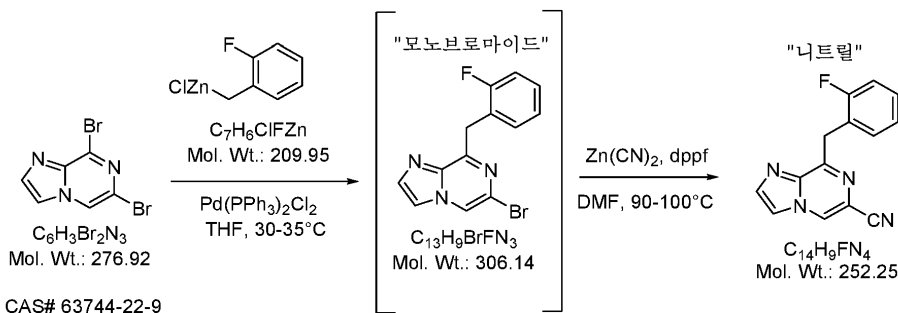
- [0273] GABA A 수용체 조정제, 예컨대 카르바마제핀;
- [0274] 나트륨 채널 억제제, 예컨대 라모트리진;
- [0275] 모노아민 옥시다제 억제제, 예컨대 모클로베미드 및 인텔록사진;
- [0276] 피마반세린, 페로스피론; 및
- [0277] (51) 운동 장애 또는 증상의 치료에 사용되는 약물, 예컨대 하기 유형:
- [0278] 카테콜-O-메틸 트랜스퍼라제 억제제, 예컨대 엔타카폰;
- [0279] 모노아민 옥시다제 B 억제제, 예컨대 셀레길린;
- [0280] 도파민 수용체 조정제, 예컨대 레보도파;
- [0281] 도파민 D3 수용체 효능제, 예컨대 프라미펙솔;
- [0282] 데카르복실라제 억제제, 예컨대 카르비도파;
- [0283] 다른 도파민 수용체 효능제, 예컨대 페르골리드, 로피니롤, 카베르골린;
- [0284] 리티고니드, 이스트라데필린, 탈리펙솔; 조니사미드 및 사피나미드; 및
- [0285] 시냅스 소포성 아민 수송체 억제제, 예컨대 테트라베나진.
- [0286] (52) 기분 장애 또는 정동 장애 또는 OCD의 치료를 위해 사용되는 약물, 예컨대 하기 유형:
- [0287] 삼환계 항우울제, 예컨대 아미트립틸린 (엘라빌(Elavil)®), 데시프라민 (노르프라민(Norpramin)®), 이미프라민 (토프라닐(Tofranil)®), 아목사핀 (아센딘(Asendin)®), 노르트립틸린 및 클로미프라민;
- [0288] 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI), 예컨대 파록세틴 (팍실(Paxil)®), 플루옥세틴 (프로작(Prozac)®), 세르트랄린 (졸로프트(Zoloft)®) 및 시탈로프람 (셀렉사(Celexa)®);
- [0289] 독세핀 (시네quan(Sinequan)®), 트라조돈 (데시렐(Desyrel)®) 및 아고벨라틴;
- [0290] 선택적 노르에피네프린 재흡수 억제제 (SNRI), 예컨대 벤라팍신, 레복세틴 및 아토목세틴; 도파민성 항우울제, 예컨대 부프로피온 및 아미넵틴.
- [0291] (53) 시냅스 가소성의 증진을 위한 약물, 예컨대 하기 유형:
- [0292] 니코틴성 수용체 길항제, 예컨대 메카밀아민; 및
- [0293] 혼합 5-HT, 도파민 및 노르에피네프린 수용체 효능제, 예컨대 루라시돈.
- [0294] (54) ADHD의 치료에 사용되는 약물, 예컨대 암페타민; 5-HT 수용체 조정제, 예컨대 보르티옥세틴 및 알파-2 아드레날린수용체 효능제, 예컨대 클로니딘.
- [0295] (55) 중성 엔도펩티다제 (NEP) 억제제, 예컨대 사쿠비트릴, 오마파트릴라트; 및 메틸렌 블루 (MB).
- [0296] (56) 산화질소 신타제 보조인자 예컨대: 테트라히드로비오프테린, 디히드로비오프테린, 및 사프로프테린 (쿠반(Kuvan)®)
- [0297] 포장 및 키트
- [0298] 사용을 위한 제약 조성물 (또는 제제)은 약물 투여에 사용되는 방법에 따라 여러 가지의 방식으로 포장될 수 있다. 일반적으로, 분배용 물품은 적절한 형태로 제약 제제가 그에 배치된 용기를 포함한다. 적합한 용기는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있고 병 (플라스틱 및 유리), 사세, 앰플, 플라스틱 백, 금속 실린더 등과 같은 물질을 포함한다. 용기는 또한 포장 내용물에 무분별한 접근을 방지하기 위해 쉽게-변경불가능한 조립체(tamper-proof assemblage)를 또한 포함할 수 있다. 게다가, 용기는 용기의 내용물을 설명하는 라벨이 용기 상에 부착되어 있다. 라벨은 적절한 경고 문구를 또한 포함할 수 있다.
- [0299] 본원에 기재된 화합물 및 제약 제제는 키트에 함유될 수 있다. 키트는, 개별적으로 각각 포장되거나 또는 제제화된 2종 이상의 작용제의 단일 또는 다중 용량, 또는 조합되어 포장되거나 또는 제제화된 2종 이상의 작용제의 단일 또는 다중 용량을 포함할 수 있다. 따라서, 1종 이상의 작용제는 제1 용기 내에 존재할 수 있고, 키트는 임의로 1종 이상의 작용제를 제2 용기 내에 포함할 수 있다. 용기 또는 용기들은 포장 내에 배치되고, 포장은

임의로 투여 또는 투여량 지침서를 포함할 수 있다. 키트는 작용제 뿐만 아니라 희석제를 투여하기 위한 추가의 구성요소, 예컨대 시린지 또는 다른 수단, 또는 제제를 위한 다른 수단을 포함할 수 있다. 따라서, 키트는 다음을 포함할 수 있다: a) 본원에 기재된 화합물 및 제약상 허용되는 담체, 비히클 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물; 및 b) 용기 또는 포장. 키트는 임의로 (예를 들어 본원에 기재된 질환 및 장애 중 1종 이상을 예방 또는 치료하는) 본원에 기재된 방법 중 1종 이상에서 제약 조성물을 사용하는 방법을 기재한 지침서를 포함할 수 있다. 키트는 임의로 공동 요법 용도를 위한 본원에 기재된 1종 이상의 추가의 작용제, 제약상 허용되는 담체, 비히클 또는 희석제를 포함하는 제2 제약 조성물을 포함할 수 있다. 키트에 함유된, 본원에 기재된 화합물을 포함하는 제약 조성물 및 제2 제약 조성물은 동일한 제약 조성물로 임의로 조합될 수 있다.

[0300] 실시예

[0301] 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 제조 및 특성화
 [0302] 형태 A

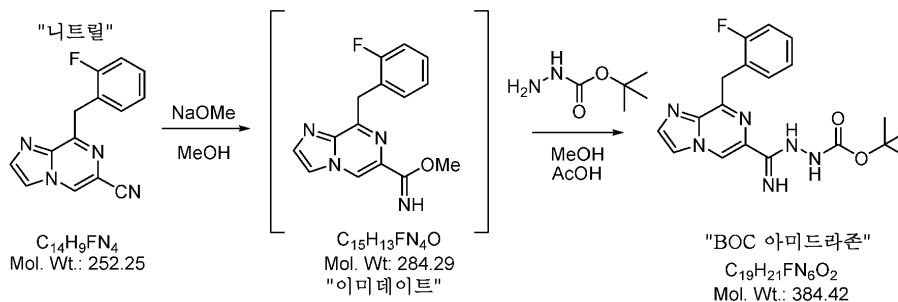
[0303] 8-(2-플루오로벤질)이미다조[1,2-a]피라진-6-카르보니트릴 (니트릴)의 합성



[0304]

[0305] 표제 화합물은 특허 문헌 절차 (WO2015/187470A1)에 따라 2 단계로 황색 고체 (0.60 g, 2 단계에 걸쳐 39% 수율)로서 합성되었다. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ (ppm) 9.09 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.35 (t, 1 H), 7.28 (m, 1 H), 7.10 (m, 2 H), 4.60 (s, 2 H).

[0306] tert-부틸 2-((8-(2-플루오로벤질)이미다조[1,2-a]피라진-6-일)(이미노)메틸)히드라진-1-카르복실레이트 (BOC-아미드라존)의 합성



[0307]

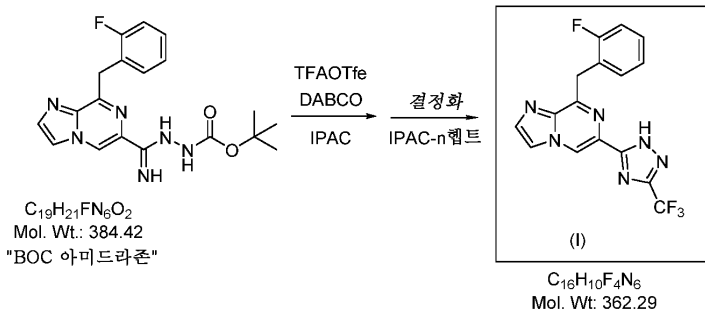
[0308] 1 mol (252.25 g)의 니트릴 화합물을 기계식 교반기가 장착된 2L 원통형 반응기에 충전한 후, 건조 메탄올 (1.5L)을 충전하였다. 120-140 RPM으로 교반하여, 황토색의 입자가 거친 현탁액을 제공하였다. 상기 현탁액에, 메탄올 중 5 mol% (100 mL 0.5M 용액) 소듐 메톡시드를 실온에서 첨가하였다. 반응기 재킷 온도를 18°C로 설정하고 HPLC가 중간 메틸 이미데이트로의 완전한 전환 (LC-MS: 100A% MH⁺ 285)을 나타낼 때까지 혼합물을 질소 하에 교반하였다. 이어서 1.03 당량 (136 g) t-부틸 카르바제이트를 15 min에 걸쳐 조금씩 첨가하였다. 온도를 9.2°C로 낮추고 아세트산 (0.1 당량, 5.7 mL)을 격막을 통하여 시린지를 통해 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물의 온도는 11.2°C에서 17.2°C로 서서히 상승하여, 투명한 커피-브라운색 용액을 발생시켰다. 반응기 재킷 온도를 18°C로 상승시키고 교반 속도를 165 RPM으로 증가시켰다. 1h 후, 매우 농후한 황색 현탁액이 형성되었다 (~ 21°C에서 반응 혼합물의 온도). 이어서 추가의 건조 MeOH (550 mL)를 첨가하였다. ~24h 후, LC-MS는 LC-MS에 의해 검출 가능한 메틸 이미데이트 없이 BOC-아미드라존 (MH⁺ 385)으로의 완전한 전환을 나타냈다. 현탁액을 8-10°C로 냉각시키고 0.06 당량 (60 mL) 1M 수성 NaOH를 첨가한 후에, 포화 수성 NaCl (150

mL) 및 탈염수 (200 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 10% 수성 탄산나트륨으로 pH를 8-9로 조정하기 전에, 수시간 동안 교반하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 물 (250 mL)로 희석하고 2L 매질 다공성 유리 프리트 상에서 여과하고, 탈염수 (3 x 300 mL)로 세척하고, 필터 상에서 ~45 min 동안 흡인 건조시켰다. 흡윤 케이크를 n-헵탄 (4 x 200 mL)으로 세척하고 필터 상에서 1h 동안 흡인-건조시킨 다음에, 40°C의 진공 건조 오븐에서 일정 중량으로 건조시켰다. 생성물은 연황색, 분말 물질 358.86 g (93%)으로서 수득하였다. Mp (DSC) 181°C. HPLC (RP) [240 nm]: 99.8 A%. MS: MH+ 385 (100%).

[0309] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ ppm 1.47 (s, 9 H), 4.56 (s, 2 H), 6.34 (s, 2 H), 7.12 (t, $J=7.48$ Hz, 1 H), 7.15 - 7.21 (m, 1 H), 7.25 - 7.33 (m, 1 H), 7.42 (t, $J=7.63$ Hz, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 9.00 - 9.09 (m, 1 H), 9.13 (br s, 1 H).

[0310] $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ ppm 28.15, 31.91, 78.44, 115.04, 116.28, 116.50, 124.14, 124.37, 128.56, 131.58, 131.79, 135.40, 139.09, 142.53, 149.66, 152.87, 160.39.

[0311] 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 (화학식 (I)의 화합물)의 합성.



[0312]

[0313] BOC-아미드라존 50 mmol (19.22 g) 및 2.2 당량 DABCO (12.34 g)를 자기 교반 막대를 가진 500 ml 배 형상의 플라스크에 충전하였다. 이어서 이소프로필 아세테이트 (300 mL)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 2 min 동안 질소 하에 교반하여, 백색의 맑은 현탁액을 발생시켰다. 상기 현탁액에 트리플루오로메틸 트리플루오로아세테이트 (2.5 당량, 25 g)를 첨가하고, 현탁액을 HPLC 및 LC-MS가 출발 물질의 완전한 전환을 나타낼 때까지 질소 하에 실온에서 교반하였다. 생성된 현탁액을 포화 수성 중탄산나트륨, 포화 수성 염화나트륨 및 증류수로 순차적으로 세척하였다. 유기 상을 짧은 실리카겔 / 셀라이트 플러그 상에서 여과하고 회전식 증발기에서 적은 부피 (~50-70 mL)로 농축시켰다. (수조 온도: 45-50°C). 따뜻한 현탁액을 즉시 n-헵탄 (150 mL)으로 희석하고, 20 ° 로 서서히 냉각시키면서 2시간 동안 교반한 다음에, 또 다른 2시간 동안 5 ° 로 교반하고, 여과하였다. 흡윤 케이크를 n-헵탄 (2x50 mL)으로 세척하고 진공 건조 오븐에서 일정 중량으로 건조시켰다. 형태 A를 순백색 분말 16.7 g (92%)으로서 수득하였다. Mp (DSC) 196°C. HPLC (RP) [240 nm]: 99.8 A%. MS: MH+ 363 (100%).

[0314] $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ ppm 4.60 (s, 2 H) 7.05 - 7.11 (m, 1 H) 7.14 - 7.20 (m, 1 H) 7.22 - 7.29 (m, 1 H) 7.43 (br t, $J=7.63$ Hz, 1 H) 7.84 -7.87 (m, 1 H) 8.23 - 8.27 (m, 1 H) 9.44 (d, $J=1.83$ Hz, 1 H) 15.43 (br s, 1 H).

[0315] $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ ppm 160.90, 158.95, 154.13, 152.73, 152.43, 151.76, 138.89, 135.50, 130.91, 130.87, 128.34, 128.27, 126.39, 124.11, 124.02, 122.47, 120.33, 119.12, 118.18, 116.68, 116.04, 115.01, 114.84, 31.64, 31.61.

[0316] $^{19}\text{F-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ ppm -116.96, -63.93.

[0317] 형태 A는 또한 이소프로필 아세테이트 (IPAC)와 n-헵탄의 혼합물을 사용하여 화학식 (I)의 화합물을 슬러리화함으로써 (예를 들어, 화합물을 용매와 혼합하고 연속적으로 교반함으로써) 제조할 수 있으며, 여기서 n-헵탄은 실온에서 24시간 내지 1주 동안 조성물의 50 부피% 초과를 구성한다. 형태 A는 또한 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진이 100% n-헵탄 또는 시클로헥산에 현탁되거나

나 재결정화되는 경우 형성된다.

[0318] 형태 B

[0319] 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 형태 B는 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 형태 A를 이소프로필 아세테이트 (IPAC)에서 실온에서 24시간 내지 1주 동안 슬러리화함으로써 합성하였다. 이 방법에서 사용할 수 있는 대안적인 용매는 (a) 이소프로필 알콜 (IPA); (b) IPA/IPAC 혼합물; (c) IPAC와 헥산의 혼합물 (여기서 IPAC는 조성물의 50 부피% 이상을 구성한다); 및 (d) 테트라히드로푸란을 포함한다.

[0320] 수화물 1

[0321] 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 수화물 1은 무수 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 (형태 A 또는 형태 B)을 100% 물에서 실온에서 24시간 내지 1주 동안 슬러리화함으로써 단리하였다.

[0322] 수화물 2

[0323] 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 수화물 2는 무수 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 (형태 A 또는 형태 B)을 셀룰로오스계 중합체 예컨대 메틸셀룰로스 및/또는 계면활성제 예컨대 트윈 80 및 소듐 라우릴 술페이트를 포함하는 수성 혼합물에서 실온에서 24시간 내지 1주 동안 슬러리화함으로써 결정화하였다. 수화물 2는 또한 10%의 유기 용매 예컨대 이소프로필 알콜을 함유하는 수용액으로부터 결정화하였다.

[0324] 수화물 3

[0325] 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 수화물 3은 무수 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 (형태 A 또는 형태 B)을 최대 50%의 수분 또는 물을 함유하는 IPA 혼합물에 현탁시킴으로써 제조하였다. 혼합물을 24시간 기간에 걸쳐 슬러리화하고, 여과하고 잔류 고체를 실온에서 진공 하에 건조시켰다.

[0326] 에탄올 용매화물

[0327] 에탄올 용매화물은 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 (형태 A 또는 형태 B)을 100% 에탄올에 실온에서 24시간 내지 1주 동안 슬러리화함으로써 단리하였다.

[0328] 메탄올 용매화물

[0329] 메탄올 용매화물은 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 (형태 A 또는 형태 B)을 100% 메탄올에 실온에서 24시간 내지 1주 동안 슬러리화함으로써 단리하였다.

[0330] 메틸 에틸 케톤 용매화물

[0331] 메틸 에틸 케톤 용매화물은 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 (형태 A 또는 형태 B)을 100% 메틸 에틸 케톤에 실온에서 24시간 내지 1주 동안 슬러리화함으로써 단리하였다.

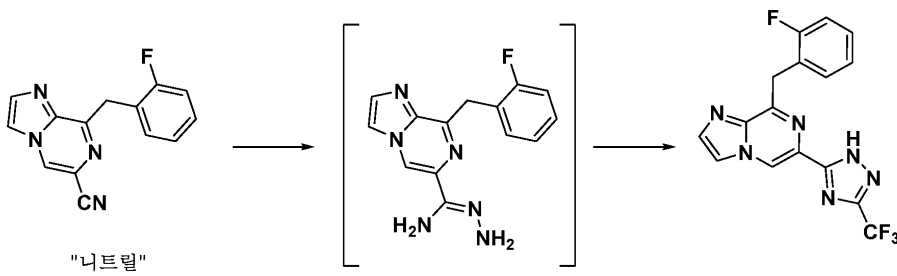
[0332] 디클로로메탄 용매화물

[0333] 디클로로메탄 (DCM) 용매화물은 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 (형태 A 또는 형태 B)을 100% DCM에 실온에서 24시간 내지 1주 동안 슬러리화함으로써 단리하였다.

[0334] 아세토니트릴 용매화물

[0335] 아세토니트릴 (ACN) 용매화물은 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 (형태 A 또는 형태 B)을 100% ACN에 실온에서 24시간 내지 1주 동안 슬러리화함으로써 단리하였다.

[0336] 에틸 아세테이트 용매화물



[0337]

[0338] 메탄올 (40 mL) 중의 니트릴 화합물 (4.0 g, 16 mmol)의 용액에 무수 히드라진 (3.1 mL, 100 mmol)을 첨가하였다. 밤새 주위 온도에서 교반한 후, 출발 물질이 완전히 사라지는 것이 관찰되었다. 반응물을 진공 중에 농축하고, 잔류 히드라진을 메탄올 및 톨루엔 채이싱(chasing)으로 제거하고 생성된 발포체를 진공 하에 밤새 건조시켰다. 갈색 발포체를 DCM (75 mL)에 흡수시키고 2,2,2-트리플루오로아세트산 무수물 (3.8 ml, 27 mmol)을 적가하여 강한 발열 반응을 방지하였다. 아미드라존 중간체가 완전히 소모될 때까지 반응물을 주위 온도에서 교반하였다. 용매를 진공 중에 제거하고 건조시켜 황색 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 AcOH (10 mL) 및 EtOH (100 mL)에 용해시키고 1시간 동안 90°C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고 반응 부피의 절반으로 농축시켰다. 생성된 농후한 현탁액을 여과하고, 여액을 농축시켜 갈색 오일을 수득하였다. 조 물질을 실리카겔 크로마토그래피 (10-100% EtOAc/헥산 구매)를 사용하여 정제하여 에틸 아세테이트 용매화물 (4.0 g, 69% 수율)을 황갈색 고체로서 단리하였다.

[0339] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 15.46 (s, 1 H), 9.45 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.43 (t, 1 H), 7.22 - 7.32 (m, 1 H), 7.14 - 7.22 (m, 1 H), 7.09 (t, 1 H), 4.60 (s, 2 H). LCMS [M+H] = 363.1

[0340] 대안적으로, 에틸 아세테이트 용매화물은 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 (형태 A 또는 형태 B)을 100% 에틸 아세테이트에 실온에서 24시간 내지 1주 동안 슬러리화함으로써 단리하였다.

[0341] X-선 분말 회절

[0342] 도 1a, 5a, 8a, 11a, 14a, 17, 19, 21, 22, 24, 및 26의 경우, XRPD 패턴은 밀폐된 튜브 공급원 및 Hi-스타 영역 검출기 (브루커 AXS, 위스콘신주 메디슨)가 장착된 브루커 D8 디스커버 시스템을 사용하여 반사 모드에서 실온에서 획득하였다. X-선 발생기는 40 kV의 전압 및 40 mA의 전류에서 작동하였다. 분말 샘플은 낮은-배경 홀더에 배치하였다. 후속적으로 데이터는 0.020°의 스텝 크기로 5.000° - 45.000° 2θ의 범위에 걸쳐 통합되고 하나의 연속 패턴으로 병합되었다. X-선 분말 회절 패턴은 CuKα1 방사선 (Cu 파장 1.54060 nm)을 사용하여 제조되었다.

[0343] 도 1b, 5b, 8b, 11b의 경우, XRPD 패턴은 밀폐된 튜브 공급원 및 픽셀¹⁰ 검출기가 장착된 패널리티컬 엠펜레안 시스템을 사용하여 반사 모드에서 실온에서 획득하였다. X-선 발생기는 45 kV의 전압 및 40 mA의 전류에서 작동하였다. 분말 샘플은 제로-배경 홀더에 배치하였다. 후속적으로 데이터는 0.026°의 스텝 크기로 4.0° - 40.0° 2θ의 범위에 걸쳐 통합되고 하나의 연속 패턴으로 병합되었다. X-선 분말 회절 패턴은 CuKα1 방사선 (Cu 파장 1.54060 nm)을 사용하여 제조되었다.

[0344] 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 형태 A의 X-선 분말 회절 패턴 (XRPD)은 도 1a에 나타났다. 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 형태 A의 X-선 분말 회절 패턴 (XRPD)은 도 1b에 나타났다. 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 형태 B의 XRPD 패턴은 도 5a에 나타났다. 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 형태 B의 XRPD 패턴은 도 5b에 나타났다. 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 수화물 1의 XRPD 패턴은 도 8a에 나타났다. 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 수화물 1의 XRPD 패턴은 도 8b에 나타났다. 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 수화물 2의 XRPD 패턴은 도 11a에 나타

타냈다. 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 수화물 2의 XRPD 패턴은 도 11b에 나타났다. 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 수화물 3의 XRPD 패턴은 도 14a에 나타났다. 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 에탄올 용매화물의 XRPD 패턴은 도 17에 나타났다. 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 메탄올 용매화물의 XRPD 패턴은 도 19에 나타났다. 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 메틸 에틸 용매화물의 XRPD 패턴은 도 21에 나타났다. 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 디클로로메탄 용매화물의 XRPD 패턴은 도 22에 나타났다. 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 아세트니트릴 용매화물의 XRPD 패턴은 도 24에 나타났다. 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 에틸 아세테이트 용매화물의 XRPD 패턴은 도 26에 나타났다.

[0345] <표 1A>

[0346] 상기에 기재된 브루커 D8 디스커버 시스템을 사용하여 반사 모드에서 실온에서 획득된, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 형태 A에 대한 XRPD 피크 목록.

위치 [°2세타]	상대 강도 [%]
4.9	30.23
7.0	47.45
8.3	70.53
10.6	19.37
11.1	46.04
14.3	32.81
15.0	100.00
15.9	31.97
16.7	44.41
17.6	52.26
18.2	32.66
19.1	80.49
19.7	28.22
20.2	46.45
21.6	25.63
23.2	49.29
24.9	62.00
25.8	62.32
27.1	13.02
28.2	11.48
28.8	14.15
29.9	23.42
30.8	18.52
32.1	19.45
33.1	13.93

[0347]

[0348] <표 1B>

[0349] 상기에 기재된 패널리티컬 앰피레안 시스템을 사용하여 반사 모드에서 실온에서 획득된, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 형태 A에 대한 XRPD 피크 목록.

위치 [° 2 세타]	상대 강도 [%]
5.0	9.0
7.0	38.5
7.2	28.2
8.3	75.6
8.5	60.0
10.4	5.9
10.8	11.9
11.3	32.4
12.4	3.3
14.2	12.1
14.4	18.7
14.6	18.2
15.0	71.3
15.2	100.0
16.2	15.9
17.0	19.3
17.8	35.5
18.5	13.7
19.3	55.0
19.9	18.9
20.3	10.1
21.6	19.4
22.0	20.3
22.2	20.7
22.6	11.1
22.9	12.4
23.4	17.9
24.2	5.8

[0350]

위치 [°2세타]	상대 강도 [%]
25.1	14.8
25.7	10.5
25.9	18.3
26.4	6.2
27.4	5.4
28.4	2.9
29.0	4.0
29.6	8.5
30.1	10.2
30.2	10.9
31.0	6.6
31.8	5.1
32.2	7.3
33.3	3.1
33.7	3.8
36.2	1.6
36.7	2.0

[0351]

[0352]

<표 2A>

[0353]

상기에 기재된 브루커 D8 디스커버 시스템을 사용하여 반사 모드에서 실온에서 획득된, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 형태 B에 대한 XRPD 피크 목록.

위치 [°2세타]	상대 강도 [%]
8.9	16.29
12.2	17.12
13.6	62.32
14.5	19.67
15.7	24.94
17.2	89.17
17.7	60.76
18.3	69.22
21.0	100

[0354]

위치 [°2세타]	상대 강도 [%]
22.7	48.88
23.9	54.19
24.2	61.07
25.0	30.21
25.6	16.4
26.7	20.59
27.6	49.89
29.6	25.3

[0355]

[0356]

<표 2B>

[0357]

상기에 기재된 패널리티컬 앰피레안 시스템을 사용하여 반사 모드에서 실온에서 획득된, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 형태 B에 대한 XRPD 피크 목록.

위치 [°2세타]	상대 강도 [%]
8.5	7.9
9.1	30.7
10.9	11.7
12.4	25.2
13.8	67.2
14.6	16.1
14.8	24.9
15.7	19.5
16.0	33.7
17.4	100.0
18.0	53.2
18.2	12.9
18.5	58.9
20.4	11.5
21.2	83.4
22.1	12.9
22.6	4.2
22.9	36.7

[0358]

위치 [°세타]	상대 강도 [%]
23.5	7.6
24.1	45.4
24.5	48.3
25.2	26.4
25.7	12.4
25.9	18.6
26.8	12.0
27.1	23.6
27.8	42.6
28.8	4.9
29.4	4.6
29.7	9.3
30.0	13.1
31.1	4.6
31.6	4.1
32.3	6.2
33.5	4.4
34.0	4.6
35.2	1.4
35.7	4.7
36.8	2.0
38.0	4.8

[0359]

[0360]

<표 3A>

[0361]

상기에 기재된 브루커 D8 디스커버 시스템을 사용하여 반사 모드에서 실온에서 획득된, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 수화물 1에 대한 XRPD 피크 목록.

위치 [°세타]	상대 강도 [%]
9.1	7.5
11.5	100.0
13.5	11.7
15.2	63.5

[0362]

위치 [°2세타]	상대 강도 [%]
17.0	88.4
17.7	46.7
18.3	86.7
19.1	36.4
20.1	8.2
22.1	18.3
23.1	30.9
23.3	51.0
24.2	31.7
24.9	74.3
25.4	14.8
26.7	15.8
27.5	8.7
29.4	51.6
29.9	21.9
30.6	10.9
33.5	2.0

[0363]

[0364]

<표 3B>

[0365]

상기에 기재된 패널리티컬 앰피레안 시스템을 사용하여 반사 모드에서 실온에서 획득된, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 수화물 1에 대한 XRPD 피크 목록.

위치 [°2세타]	상대 강도 [%]
8.8	7.2
9.4	13.7
11.7	53.8
12.2	4.5
13.7	17.6
14.0	12.9
15.5	56.1
16.7	5.7
17.2	100.0

[0366]

위치 [°2세타]	상대 강도 [%]
17.9	73.4
18.5	49.8
19.4	15.8
20.3	6.6
21.4	2.0
22.3	24.4
23.3	42.2
23.6	15.5
24.4	32.5
25.1	86.0
25.6	10.1
27.0	16.4
27.7	9.0
28.6	2.0
29.6	55.4
30.1	17.9
30.9	9.7
32.2	4.1
33.6	3.4
34.0	3.2
35.0	2.1
37.6	1.7
38.9	0.9

[0367]

[0368]

<표 4A>

[0369]

상기에 기재된 브루커 D8 디스커버 시스템을 사용하여 반사 모드에서 실온에서 획득된, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 수화물 2에 대한 XRPD 피크 목록.

위치 [°2세타]	상대 강도 [%]
9.0	8.7
10.4	58.2
14.9	19.6

[0370]

위치 [°2세타]	상대 강도 [%]
15.5	100.0
17.8	19.8
18.4	66.2
18.7	74.1
20.7	25.7
21.2	26.4
21.9	37.3
22.7	28.4
24.6	64.6
25.9	43.9
26.3	30.0
27.4	77.5
28.0	15.7
29.5	63.9
31.0	41.3
31.7	28.9
32.6	11.7
34.5	4.9

[0371]

[0372]

<표 4B>

[0373]

상기에 기재된 패널리티컬 앰피레안 시스템을 사용하여 반사 모드에서 실온에서 획득된, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 수화물 2에 대한 XRPD 피크 목록.

위치 [°2세타]	상대 강도 [%]
7.3	60.6
9.3	10.0
10.6	74.5
13.2	2.1
15.2	28.8
15.8	76.1
15.9	100.0
17.1	7.3

[0374]

위치[°2세타]	상대 강도 [%]
18.1	25.2
18.7	26.0
19.0	25.6
21.0	13.4
21.5	10.3
22.2	11.2
23.0	17.1
23.8	3.6
24.8	20.5
25.1	26.0
26.2	13.8
26.6	28.6
27.6	64.8
29.8	19.3
31.2	10.8
32.0	5.7
32.8	5.0
34.6	2.9
35.1	3.7
36.9	1.6

[0375]

[0376] <표 5A>

[0377] 상기에 기재된 브루커 D8 디스커버 시스템을 사용하여 반사 모드에서 실온에서 획득된, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 수화물 3에 대한 XRPD 피크 목록.

위치[°2세타]	상대 강도 [%]
8.5	4.2
10.3	35.8
12.1	27.6
13.5	28.4
14.5	9.2
15.9	35.2

[0378]

위치 [°2세타]	상대 강도 [%]
16.9	58.4
17.6	22.0
18.5	18.0
20.3	11.2
21.0	12.4
22.0	23.8
22.9	29.8
24.4	100.0
25.0	21.4
26.6	11.0
28.9	25.5
30.8	5.7
33.0	6.4
36.0	3.3

[0379]

[0380] 삭제

[0381] 삭제

[0382] 삭제

[0383] 삭제

[0384] <표 6>

[0385] 상기에 기재된 브루커 D8 디스커버 시스템을 사용하여 반사 모드에서 실온에서 획득된, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 에탄올 용매화물에 대한 XRPD 피크 목록.

위치 [°2세타]	상대 강도 [%]
8.6	2.8
10.4	72.0
11.8	11.5
12.7	15.1
13.8	29.2

[0386]

위치 [°2세타]	상대 강도 [%]
14.9	14.6
16.4	31.1
17.1	36.5
17.5	100.0
18.2	14.8
19.0	19.2
20.2	29.0
22.5	15.9
23.5	28.4
24.5	11.9
25.5	33.1
26.1	22.4
27.4	4.4
30.0	64.4
31.8	6.6
33.9	3.9
36.9	3.8
38.7	4.5

[0387]

[0388]

<표 7>

[0389]

상기에 기재된 브루커 D8 디스커버 시스템을 사용하여 반사 모드에서 실온에서 획득된, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 메탄올 용매화물에 대한 XRPD 피크 목록.

위치 [°2세타]	상대 강도 [%]
7.7	30.6
10.3	13.0
11.0	31.0
11.6	11.9
14.2	52.8
15.2	12.6
16.2	42.6
17.1	94.8

[0390]

위치 [°2세타]	상대 강도 [%]
17.8	36.6
18.4	12.1
19.3	21.6
20.0	27.4
21.2	26.0
23.0	40.2
24.2	100.0
26.1	18.2
27.3	12.0
29.0	85.9
29.6	37.4

[0391]

[0392]

<표 8>

[0393]

상기에 기재된 브루커 D8 디스커버 시스템을 사용하여 반사 모드에서 실온에서 획득된, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 메틸 에틸 케톤 용매화물에 대한 XRPD 피크 목록.

위치 [°2세타]	상대 강도 [%]
8.5	4.9
9.0	14.6
10.8	8.0
12.3	25.4
13.7	49.1
14.7	22.8
15.8	33.2
17.3	100.0
17.8	49.1
18.4	54.0
20.3	12.9
21.1	89.7
22.0	17.8
22.8	39.6
23.3	10.6

[0394]

위치 [°2세타]	상대 강도 [%]
24.0	61.5
24.3	62.8
25.1	39.4
25.8	25.7
26.9	34.4
27.7	63.5
29.7	25.5
31.0	7.7
31.5	4.4
32.3	10.2
35.6	9.5
36.6	4.1
37.9	9.3

[0395]

[0396]

<표 9>

[0397]

상기에 기재된 브루커 D8 디스커버 시스템을 사용하여 반사 모드에서 실온에서 획득된, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 디클로로메탄 용매화물에 대한 XRPD 피크 목록.

위치 [°2세타]	상대 강도 [%]
14.4	23.2
15.7	37.6
19.7	33.0
20.9	33.0
21.8	19.3
22.7	15.2
24.0	100.0

[0398]

[0399]

<표 10>

[0400]

상기에 기재된 브루커 D8 디스커버 시스템을 사용하여 반사 모드에서 실온에서 획득된, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 아세토니트릴 용매화물에 대한 XRPD 피크 목록.

위치 [°2세타]	상대 강도 [%]
10.6	29.2
14.4	100.0

[0401]

위치 [°2세타]	상대 강도 [%]
17.3	49.8
18.7	37.0
21.7	26.7
23.2	21.1
25.3	40.2
25.9	22.6
26.7	11.8
28.0	8.1
32.7	4.0

[0402]

[0403] <표 11>

[0404] 상기에 기재된 브루커 D8 디스커버 시스템을 사용하여 반사 모드에서 실온에서 획득된, 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 에틸 아세테이트 용매화물에 대한 XRPD 피크 목록.

위치 [°2세타]	상대 강도 [%]
8.2	11.3
10.5	7.9
12.9	6.1
15.2	19.2
16.4	19.7
18.7	38.6
19.7	23.7
21.4	20.1
23.4	19.5
25.3	100.0
28.9	7.7
32.1	14.5
37.5	4.4

[0405]

[0406] 시차 주사 열량측정법 (DSC)

[0407] 시차 주사 열량측정법 (DSC)은 결정질 물질의 용점을 결정하고 상이한 다형체를 구별하는 데 사용되었다. 분석은 Q200 V24.3 빌드(Build) 115 기기 상에서 수행하였다. 0.5 내지 2.0 mg의 샘플 크기를 칭량한 알루미늄 t-제로(zero) 팬에 칭량 도입하고, 용봉하고, 핀-홀을 생성시켰다. 샘플을 25℃에서 평형화한 다음에 분당 5.0℃에서 최대 250℃까지 가열하였다. 데이터는 유니버설 분석(Universal Analysis) 2000 소프트웨어로 분석하였다.

[0408] 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 형태 A의 시차 주사 열량측정법 (DSC) 분석은 형태 A가 195 - 196℃의 용점을 가짐을 나타냈다 (도 2).

[0409] 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 형태 B의 DSC 분석은 형태 B가 177℃에서 초기 용점을 갖고, 그 후, 즉시 결정화되어 196.4℃에서 녹는 무수 형태 A가 수득됨을 나타낸다 (도 6).

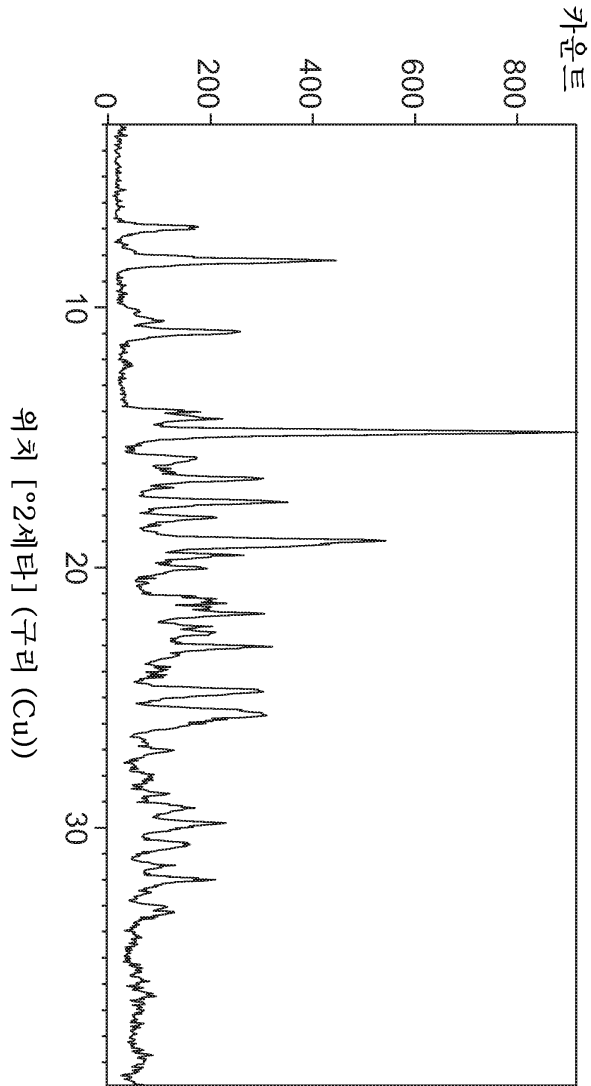
- [0410] 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 수화물 1의 DSC 분석은 도 9에 도시되어 있다. 100℃ 미만에서 2회의 초기 흡열이 분명하며, 이는 물의 손실을 의미한다. 어떤 재결정화도 관찰되지 않았으나, 195℃에서 관찰된 용융은 형태 A의 용융과 일치하므로, 이는 수화물 1로부터 수분의 손실이 무수 형태 A의 형성을 발생시킴을 나타낸다.
- [0411] 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 수화물 2의 DSC 분석은 도 12에 도시되어 있다. ~88℃에서 흡열이 분명하며, 이는 물의 손실을 의미한다. 어떤 재결정화도 관찰되지 않았으나, ~195℃에서 관찰된 용융은 형태 A의 용융과 일치하므로, 이는 수화물 2로부터 수분의 손실이 무수 형태 A의 형성을 발생시킴을 나타낸다.
- [0412] 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 수화물 3의 DSC 분석은 도 15에 도시되어 있다. ~64℃에서 흡열이 분명하며, 이는 물의 손실을 의미한다. 어떤 재결정화도 관찰되지 않았으나, 195℃에서 관찰된 용융은 형태 A의 용융과 일치하므로, 이는 수화물 3으로부터 수분의 손실이 무수 형태 A의 형성을 발생시킴을 나타낸다.
- [0413] 열 중량측정 분석 (TGA)
- [0414] 잔류 고체에 대한 열 중량측정 분석 (TGA) 결과는 TA 인스트루먼트(TA Instruments) 모델 Q5000 TGA V3.8 빌드 256을 사용하여 수행하였다. 2 내지 10 mg의 샘플 크기를 칭량한 백금 샘플 팬에 첨가하고 실온으로부터 5℃/min으로 최대 250℃로 가열하였다. 데이터는 유니버설 분석 2000 소프트웨어로 분석하였다.
- [0415] 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 형태 A의 열 중량 측정 분석 (TGA)은 용융될 때까지 어떤 중량 손실도 없음을 나타내며, 이는 형태 A가 무수임을 의미한다 (도 3).
- [0416] 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 형태 B의 TGA 분석은 용융될 때까지 어떤 중량 손실도 없음을 나타내며, 이는 형태 B가 무수임을 의미한다 (도 7).
- [0417] 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 수화물 1의 TGA 분석은 1M 당량의 물 손실과 일치하는, 100℃ 이전에 4.67% 중량 손실을 나타낸다 (도 10). 수화물 1은 1수화물일 가능성이 높다.
- [0418] 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 수화물 2의 TGA 분석은 1M 당량의 물 손실과 일치하는, 100℃ 이전에 4.75% 중량 손실을 나타낸다 (도 13). 수화물 2는 1수화물일 가능성이 높다.
- [0419] 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 수화물 3의 TGA 분석은 100℃ 이전에 3.32% 중량 손실의 2-단계 중량 손실을 나타낸다 (도 16). 초기 중량 손실은 가열의 개시로 시작되며 이는 잔류 수분의 가능성을 나타낸다. 관찰된 총 중량 손실은 1수화물에 대략 필요한 요건보다 더 적으므로, 수화물 3은 여분의 잔류 수분의 존재와 함께 반-수화물일 가능성이 높다.
- [0420] 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 에탄올 용매화물의 TGA 분석은 100℃ 이전에 4.80% 중량 손실의 중량 손실을 나타낸다 (도 18).
- [0421] 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 메탄올 용매화물의 TGA 분석은 100℃ 이전에 6.76% 중량 손실의 중량 손실을 나타낸다 (도 20).
- [0422] 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 디클로로메탄 용매화물의 TGA 분석은 100℃ 후에 5.39% 중량 손실의 중량 손실을 나타낸다 (도 23).
- [0423] 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 아세트니트릴 용매화물의 TGA 분석은 0.98%의 초기 중량 손실 후에 100℃ 이전에 2% 중량 손실을 나타낸다. (도 25).
- [0424] 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진 에틸 아세테이트 용매화물의 TGA 분석은 100℃ 후에 4.81% 중량 손실의 중량 손실을 나타낸다 (도 27).
- [0425] 동적 증기 수축 (DVS)
- [0426] 흡착/탈착 결정은 Q5000 V3.3 TGA-SA 기기를 사용하여 수행하였다. 샘플을 칭량된 백금 팬 상에 분배하고 10% 상대 습도 (RH)로부터 90% RH까지 램프를 시행한 다음에 10% RH 증분으로 10% RH로 다시 내렸다. 램프는 25℃

에서 등온이었다. 모든 DVS 분석을 위해 물을 용매로 사용하였다. 데이터는 유니버설 분석 2000 소프트웨어로 분석하였다.

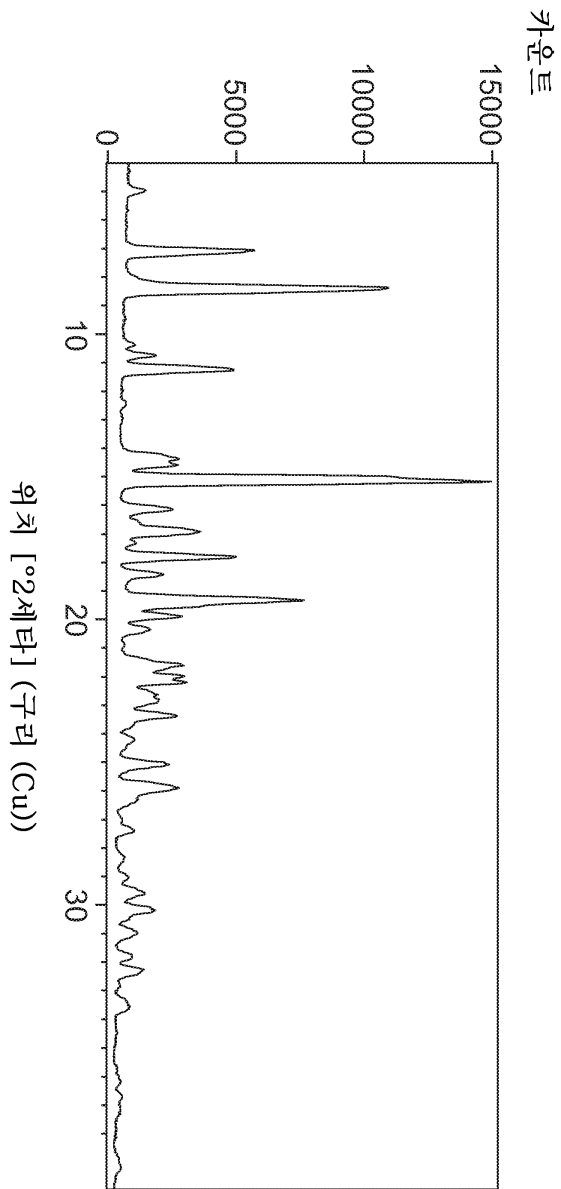
[0427] 8-(2-플루오로벤질)-6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)이미다조[1,2-a]피라진의 동적 증기 수착 (DVS) 분석은 형태 A가 무수이며, 0.4% 미만의 수분을 최대 95% RH까지 강화시킴을 나타낸다 (도 4).

도면

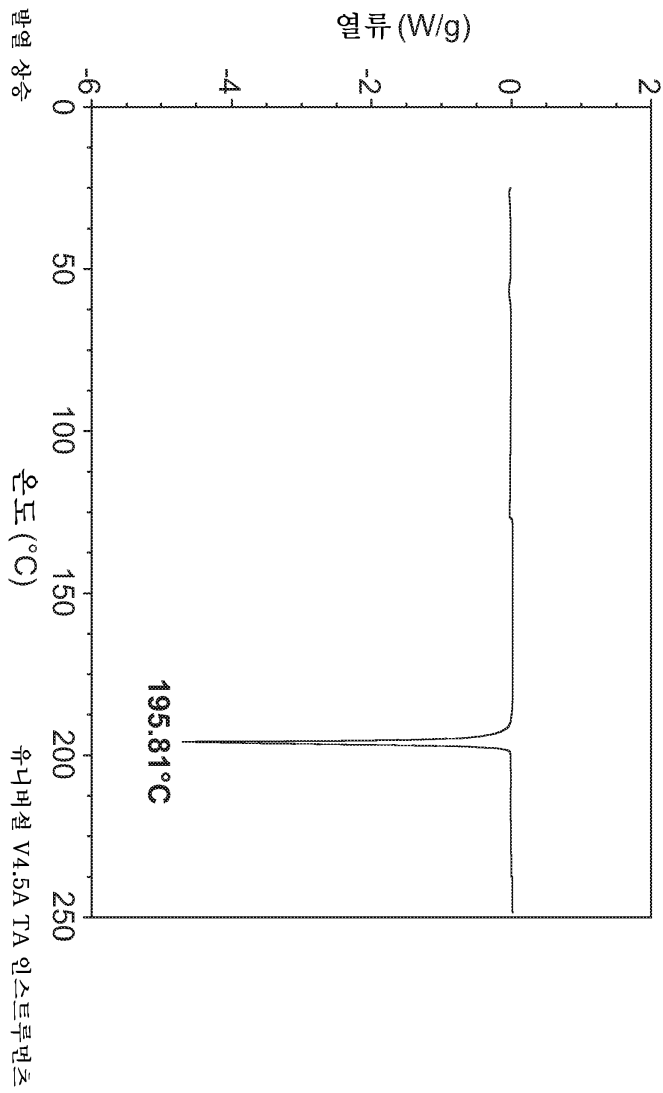
도면1a



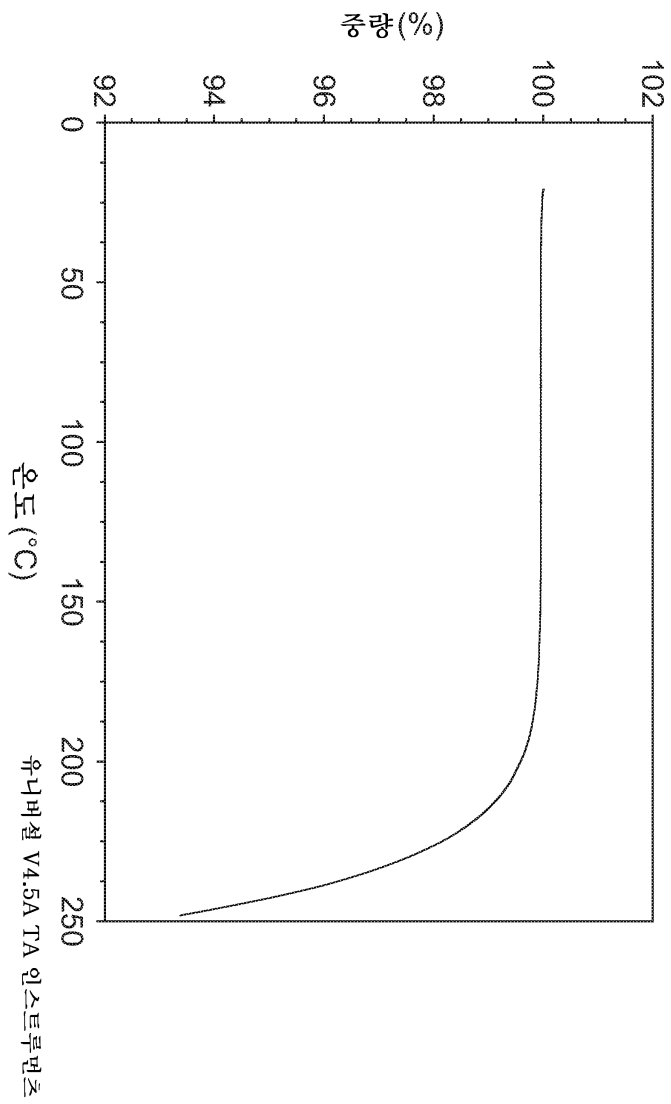
도면1b



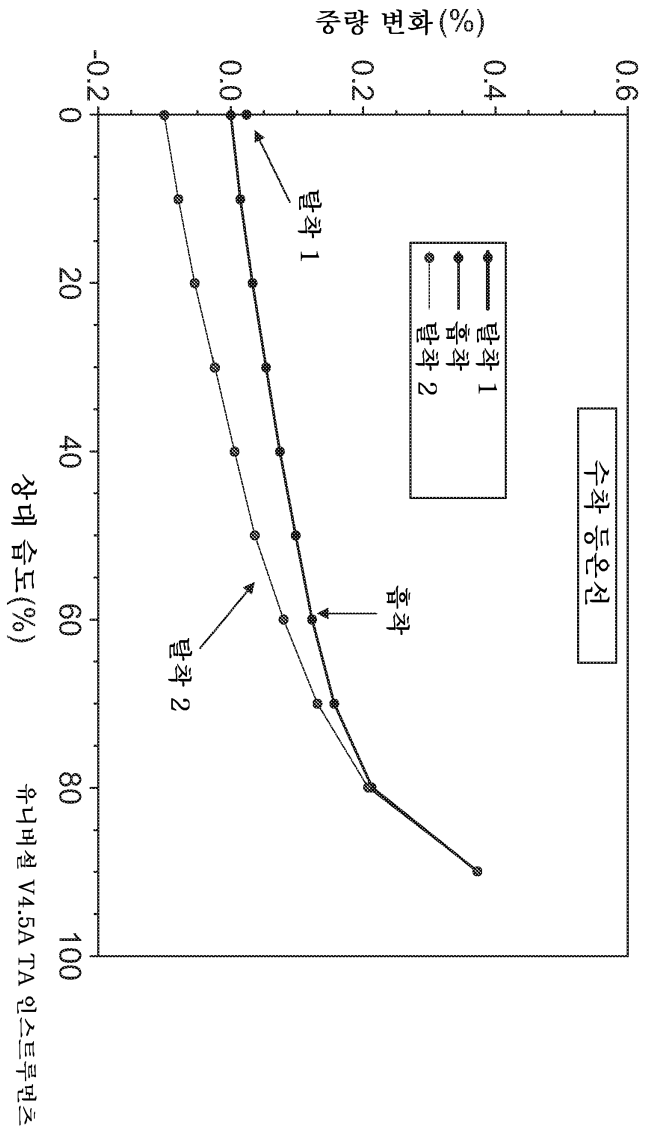
도면2



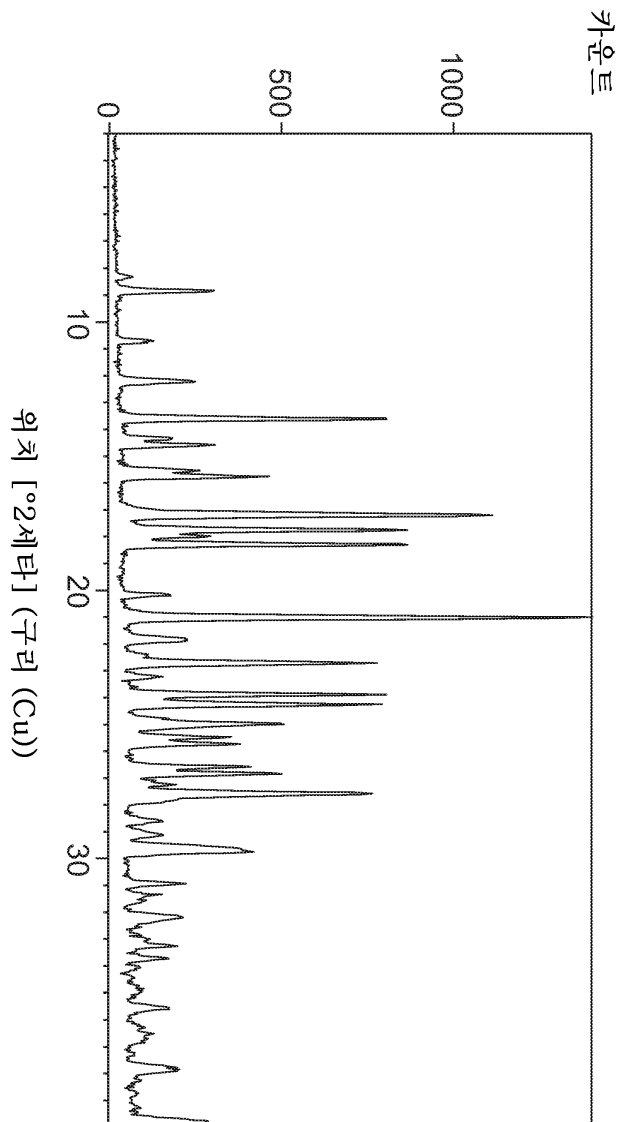
도면3



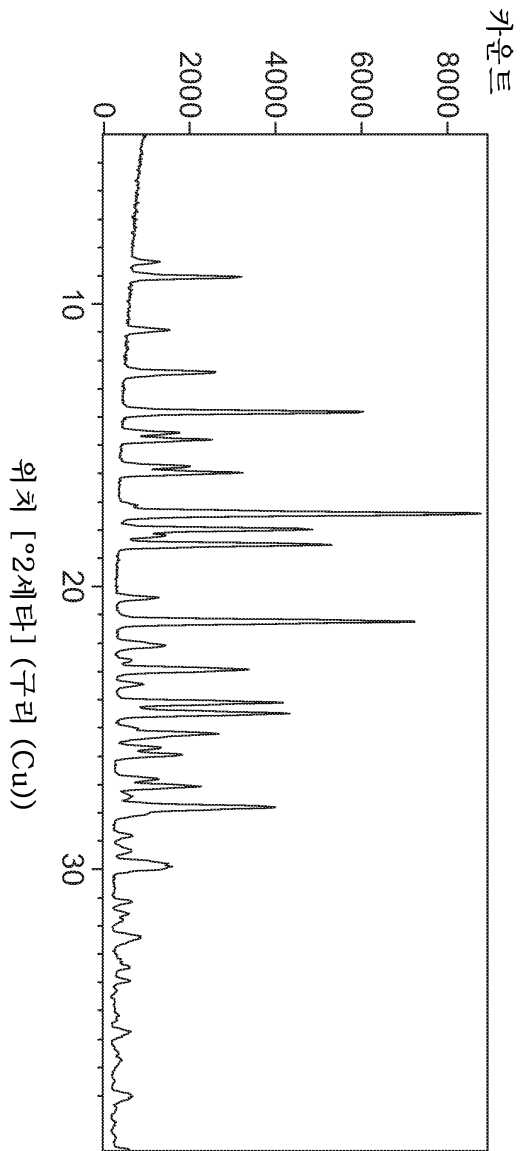
도면4



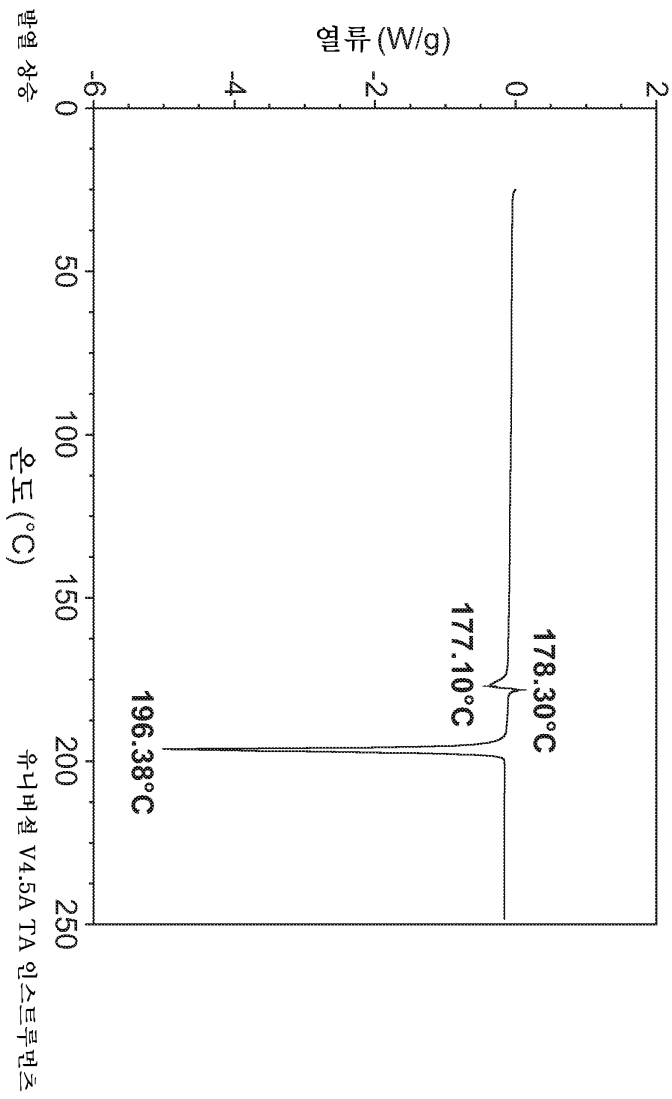
도면5a



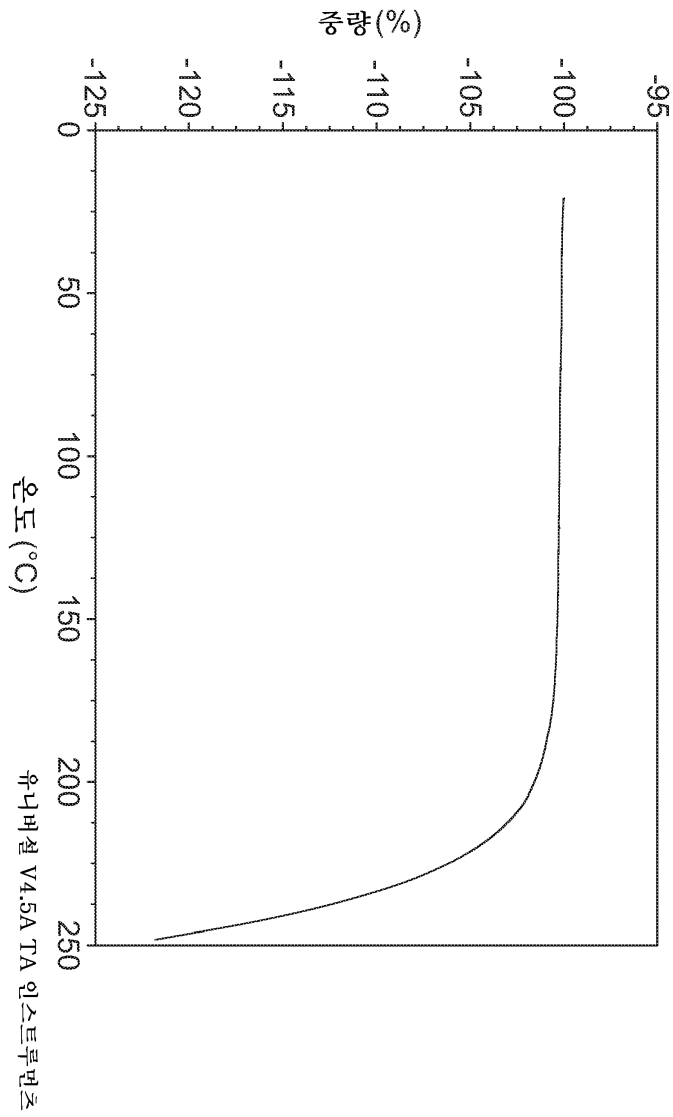
도면5b



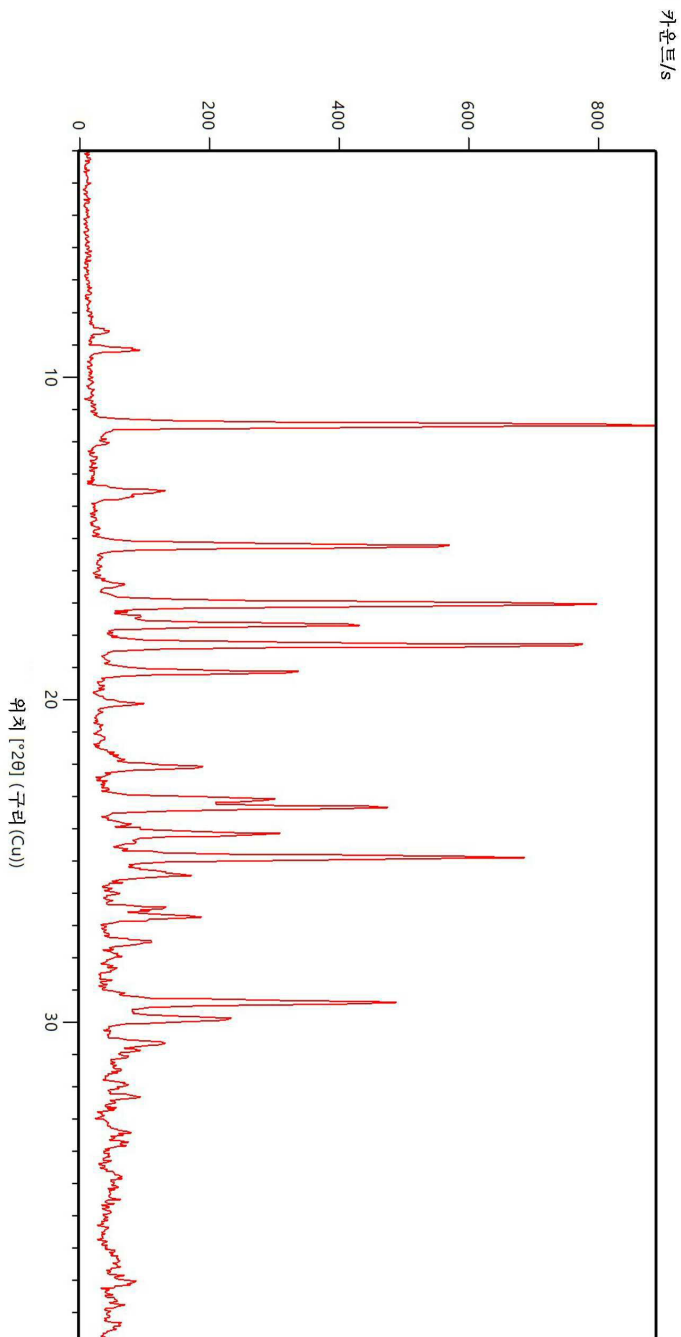
도면6



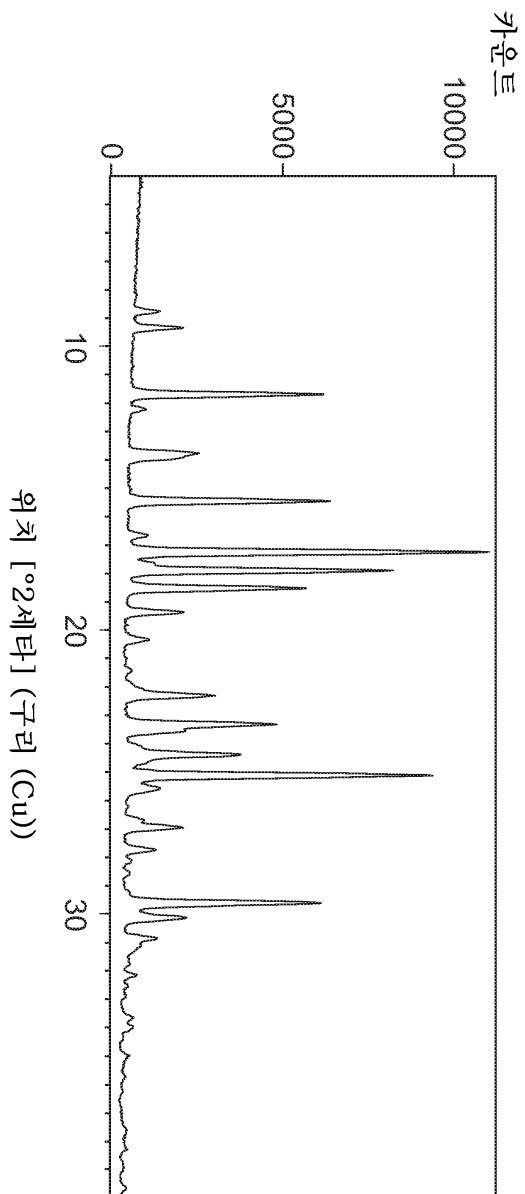
도면7



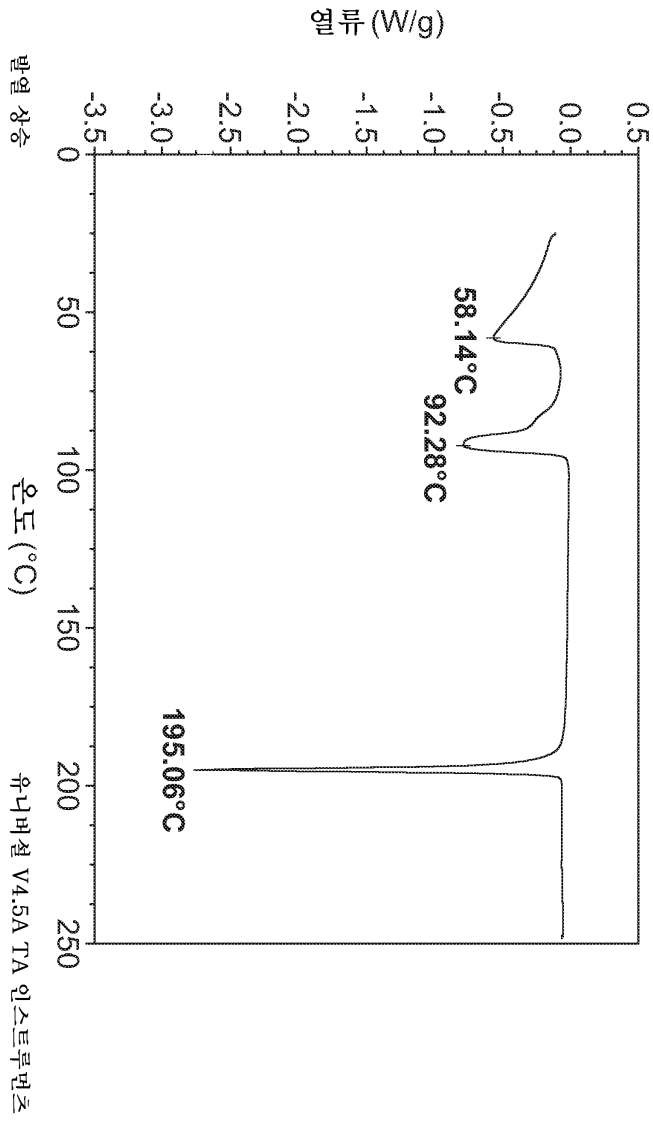
도면8a



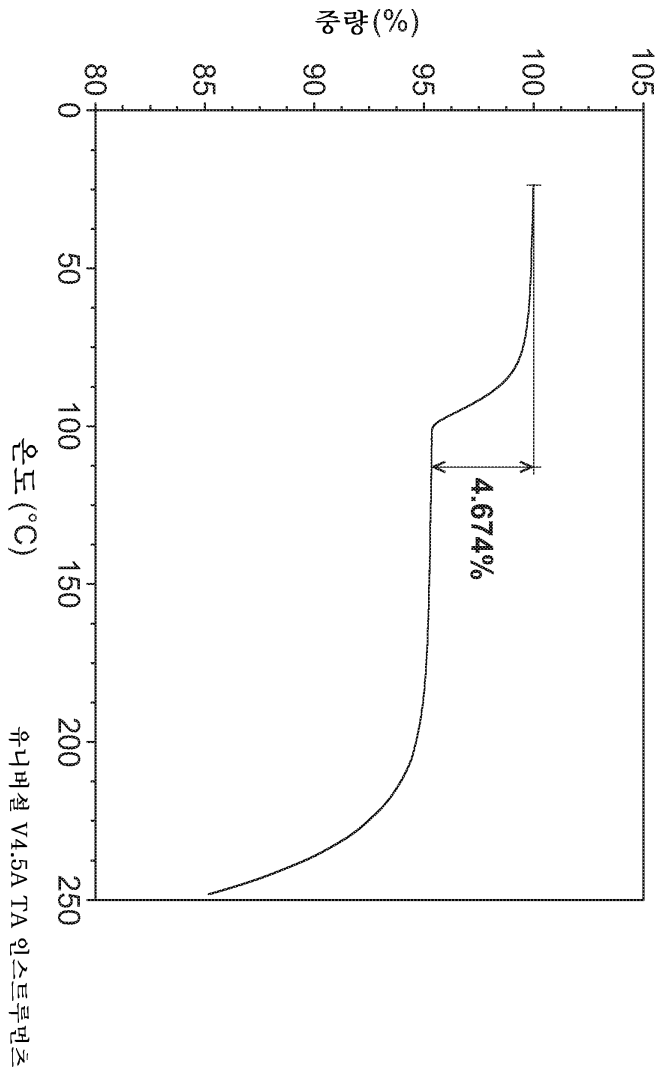
도면8b



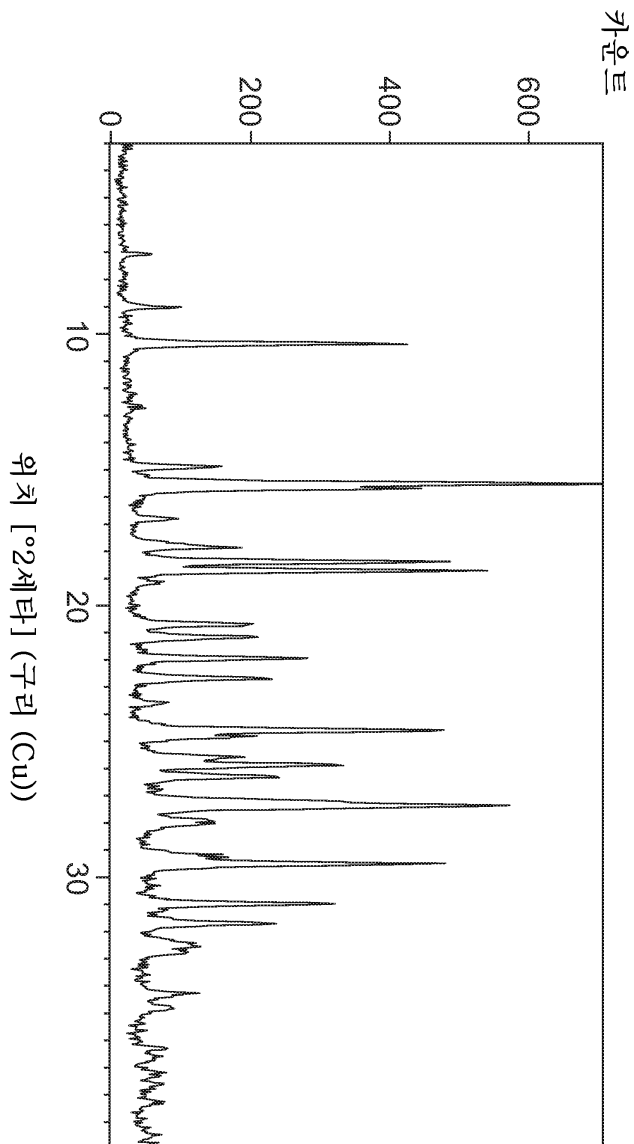
도면9



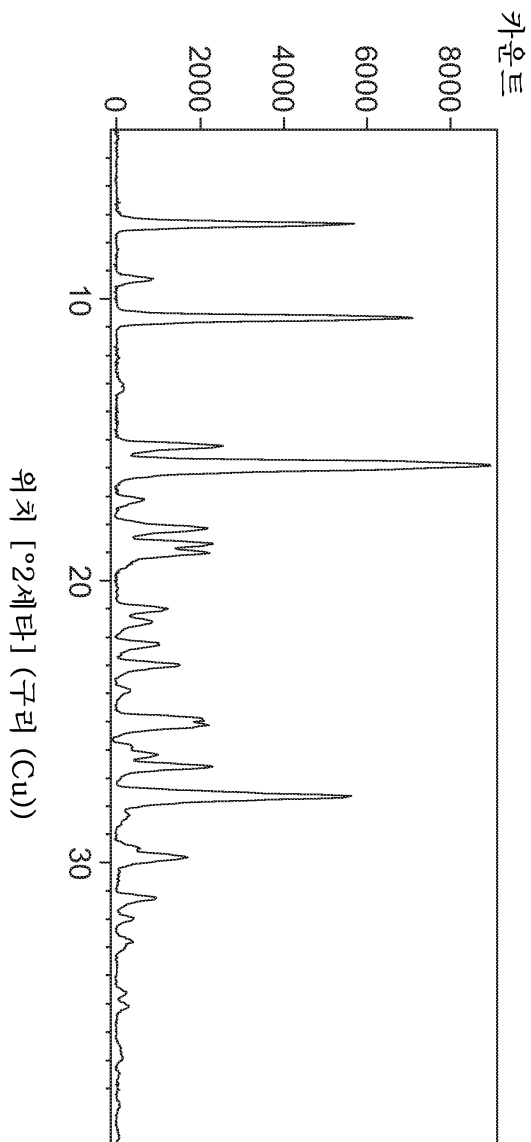
도면10



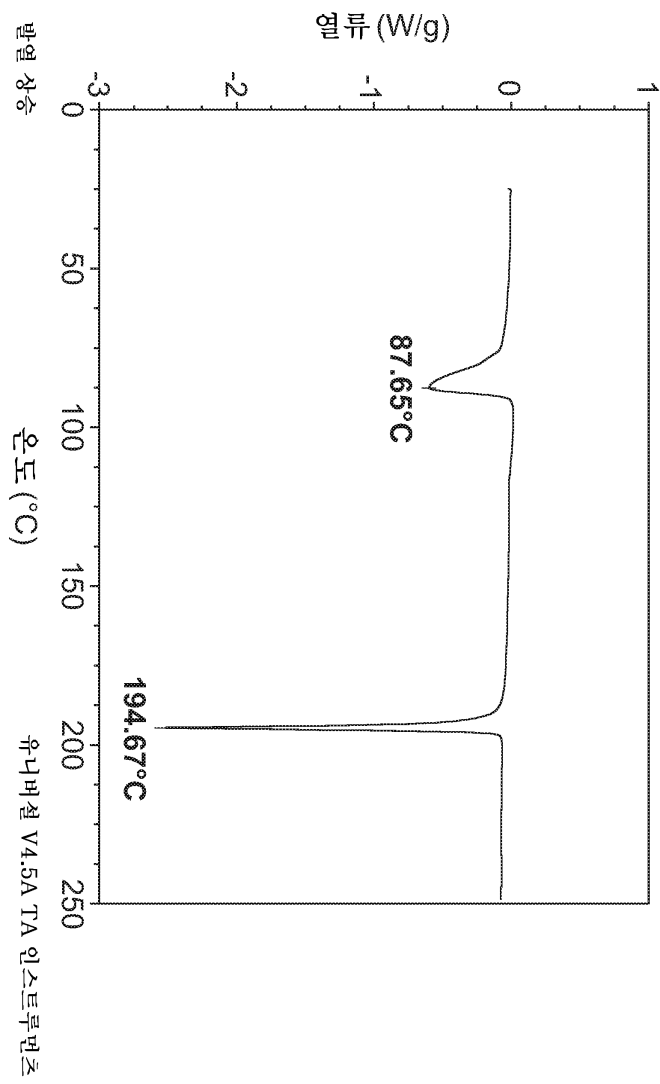
도면11a



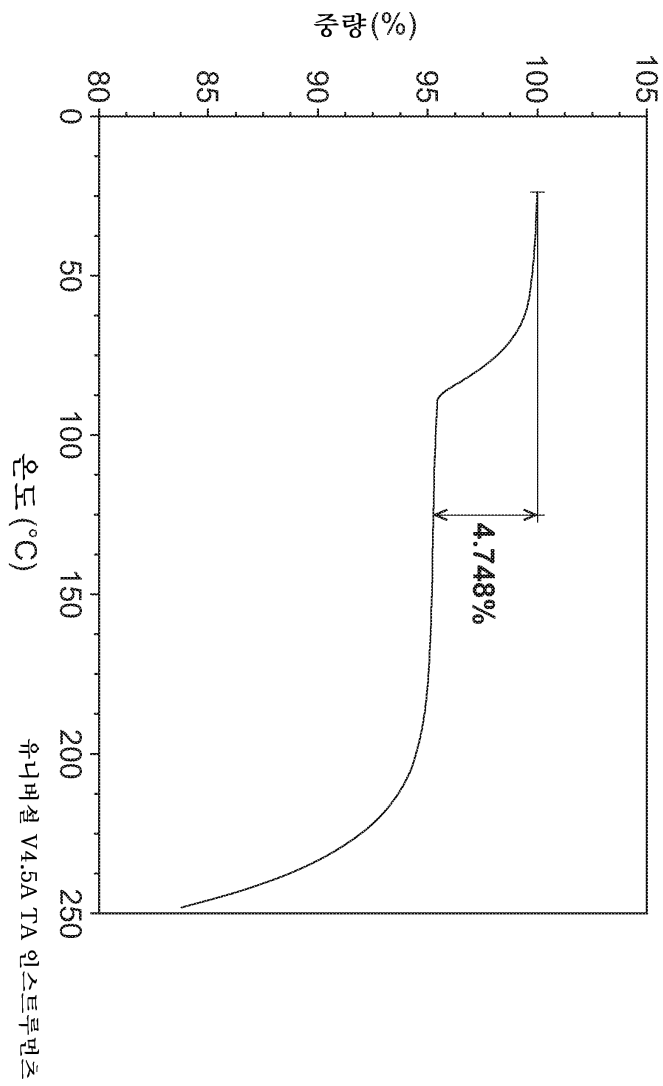
도면11b



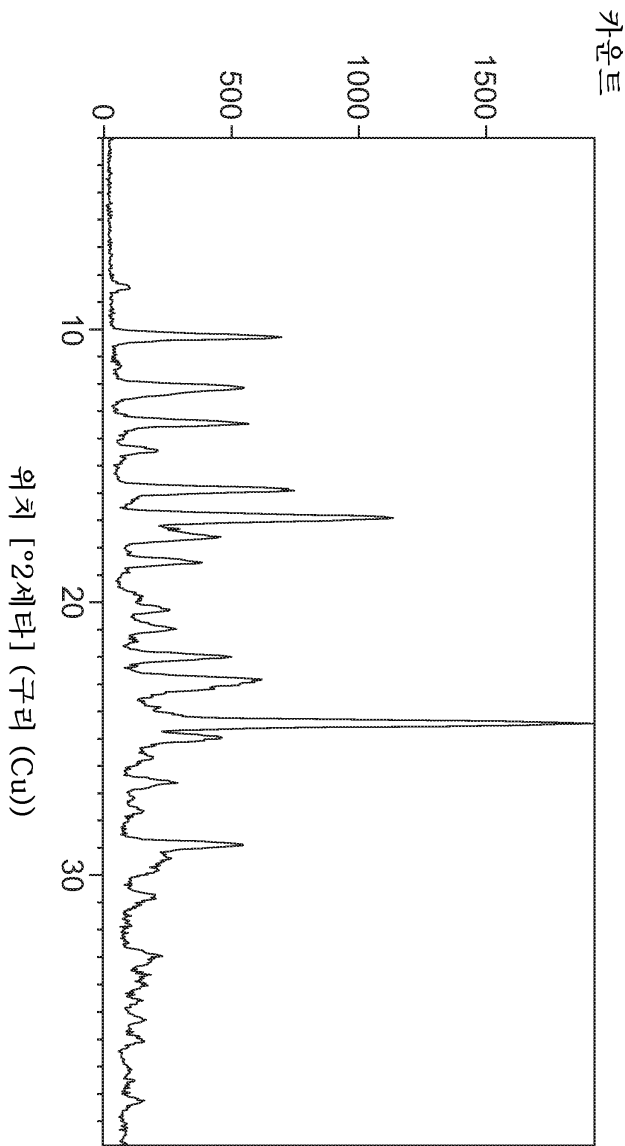
도면12



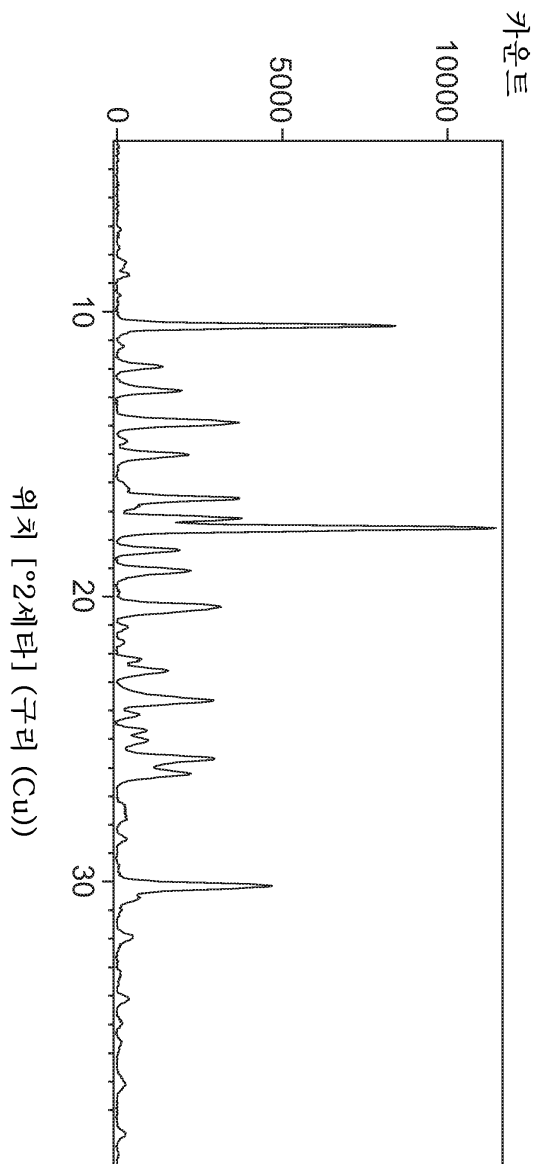
도면13



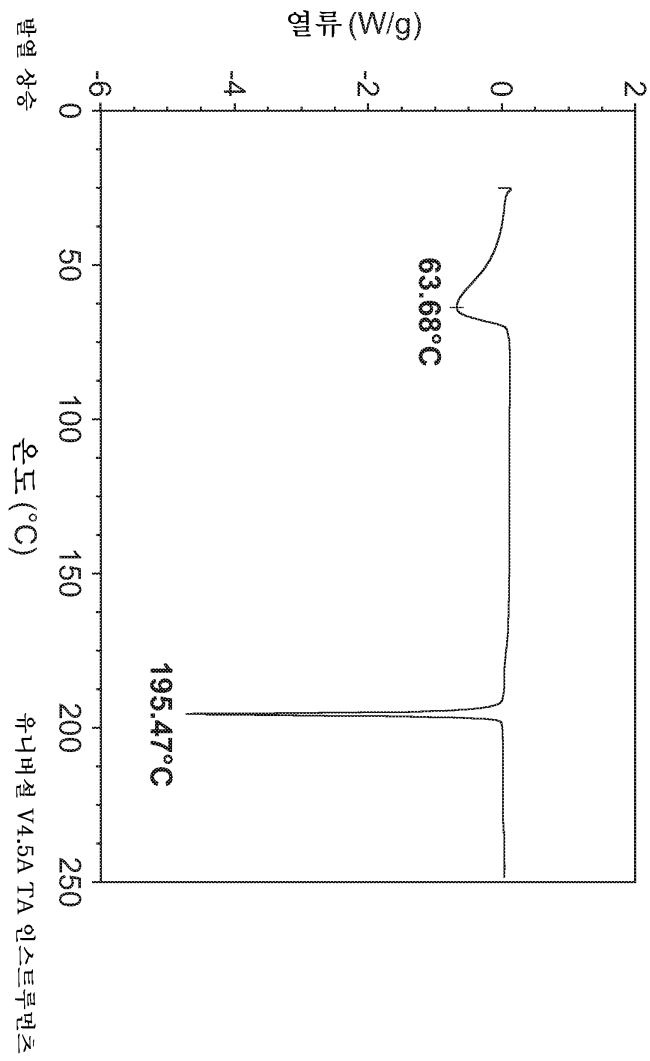
도면14a



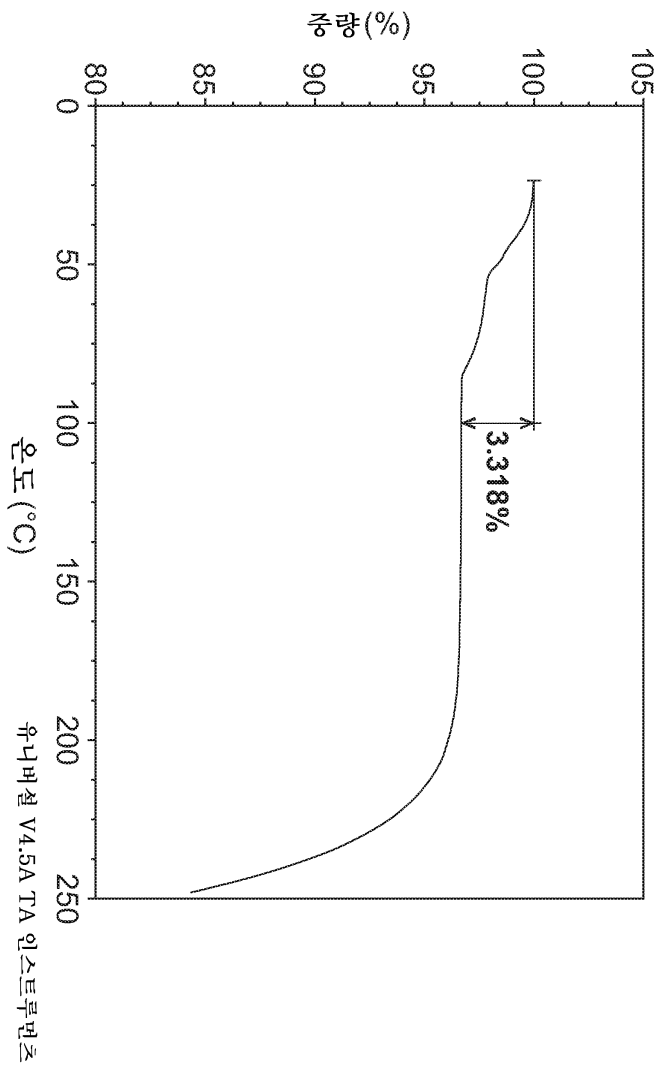
도면14b



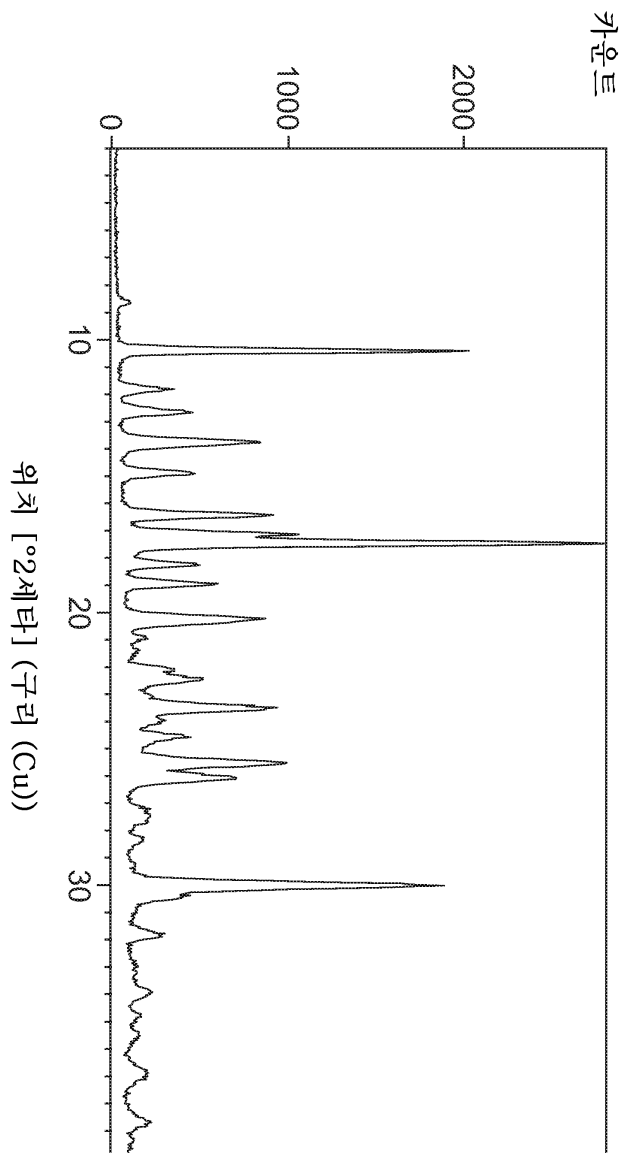
도면15



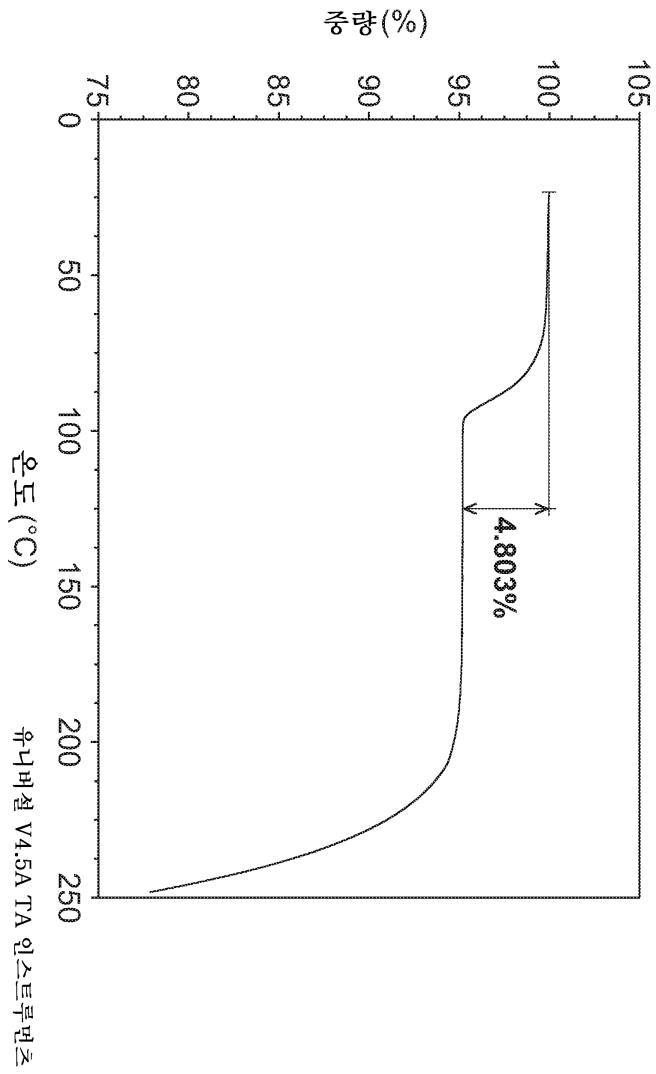
도면16



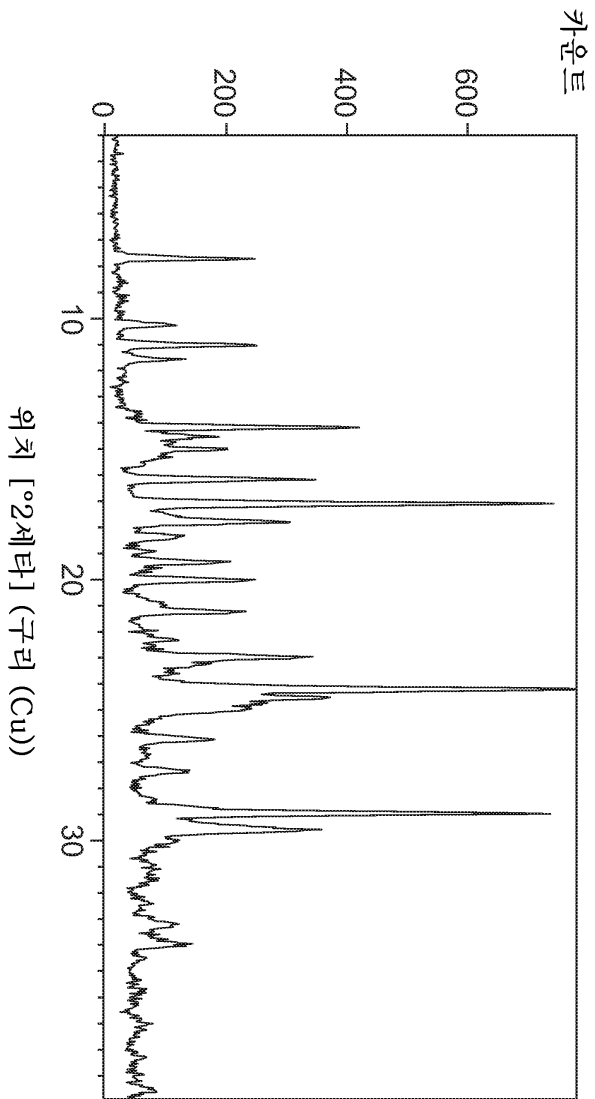
도면17



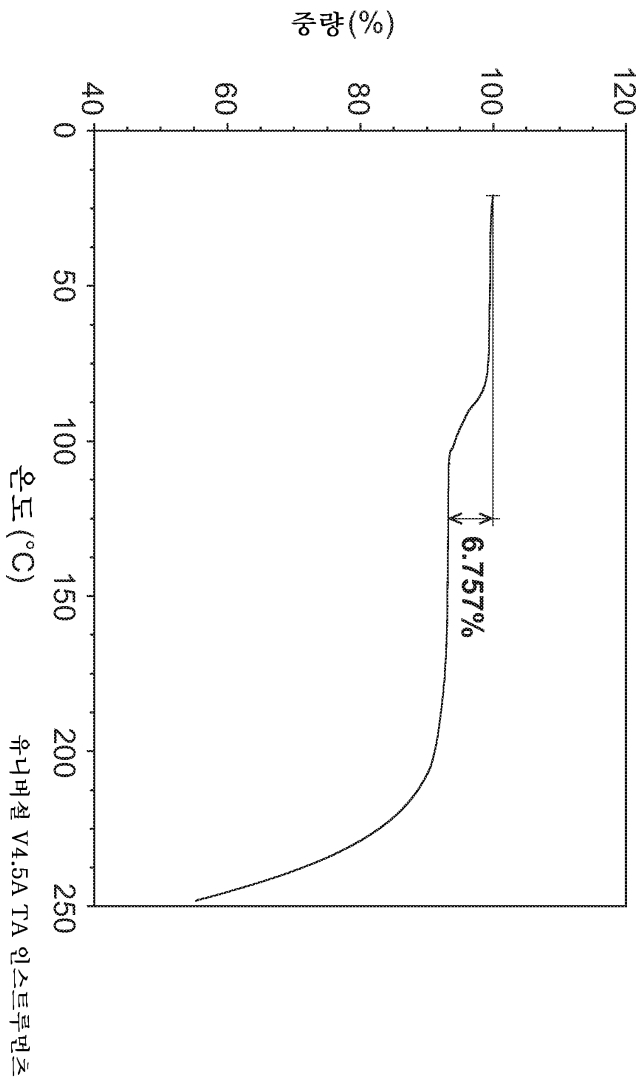
도면18



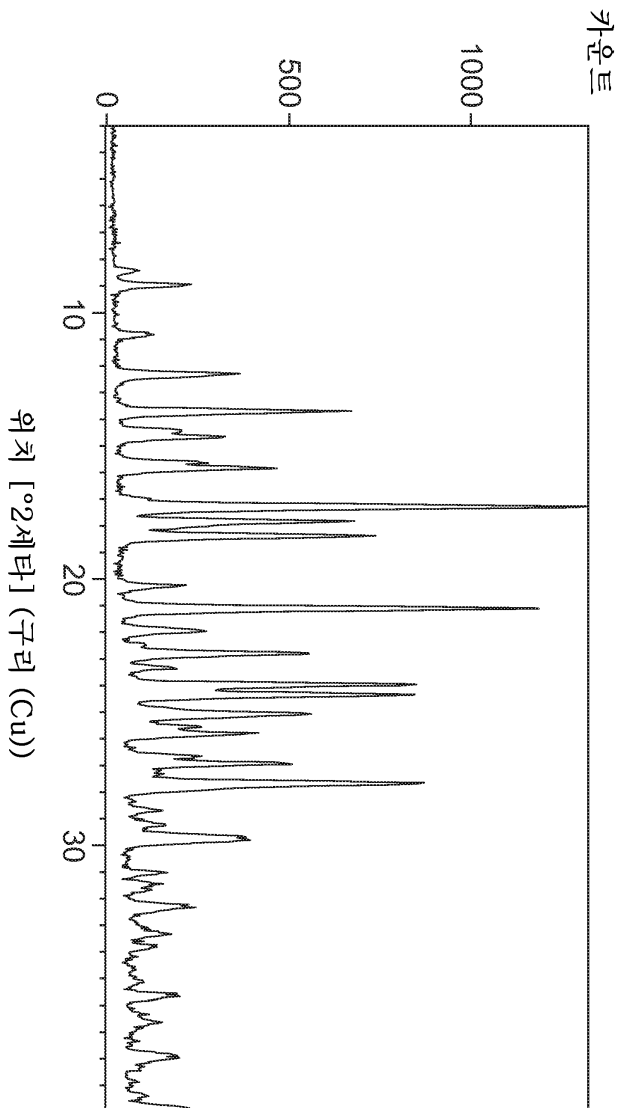
도면19



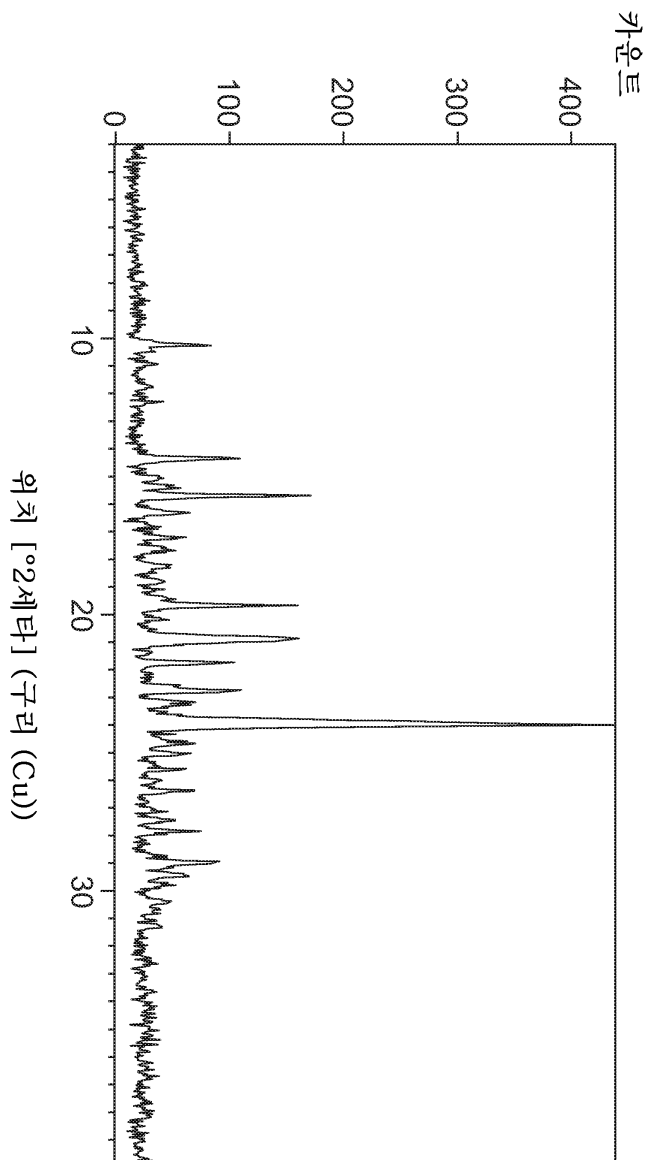
도면20



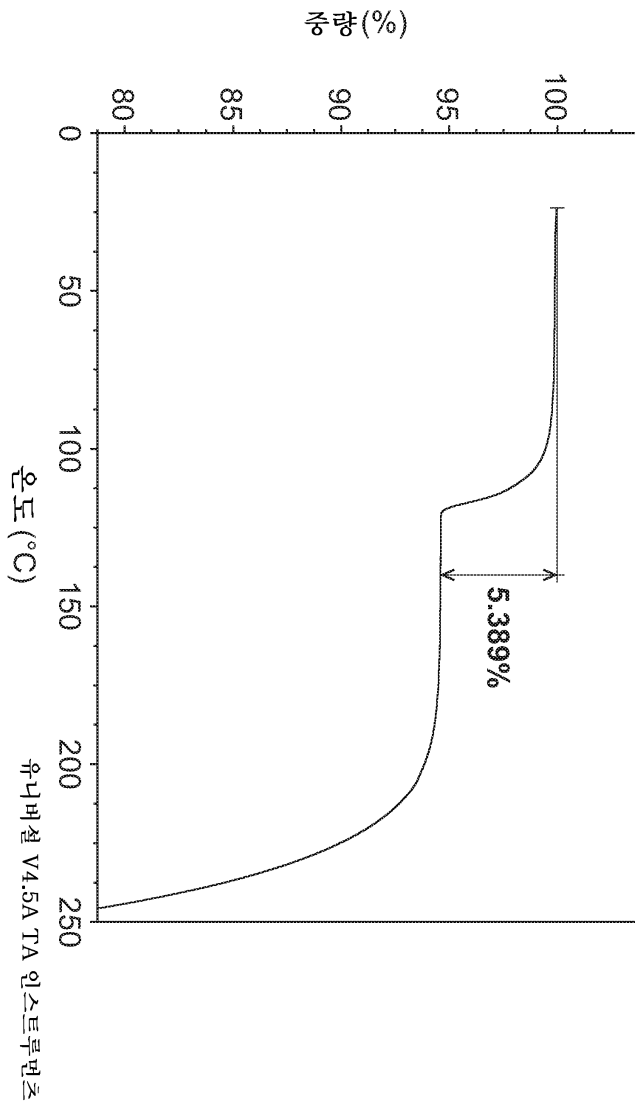
도면21



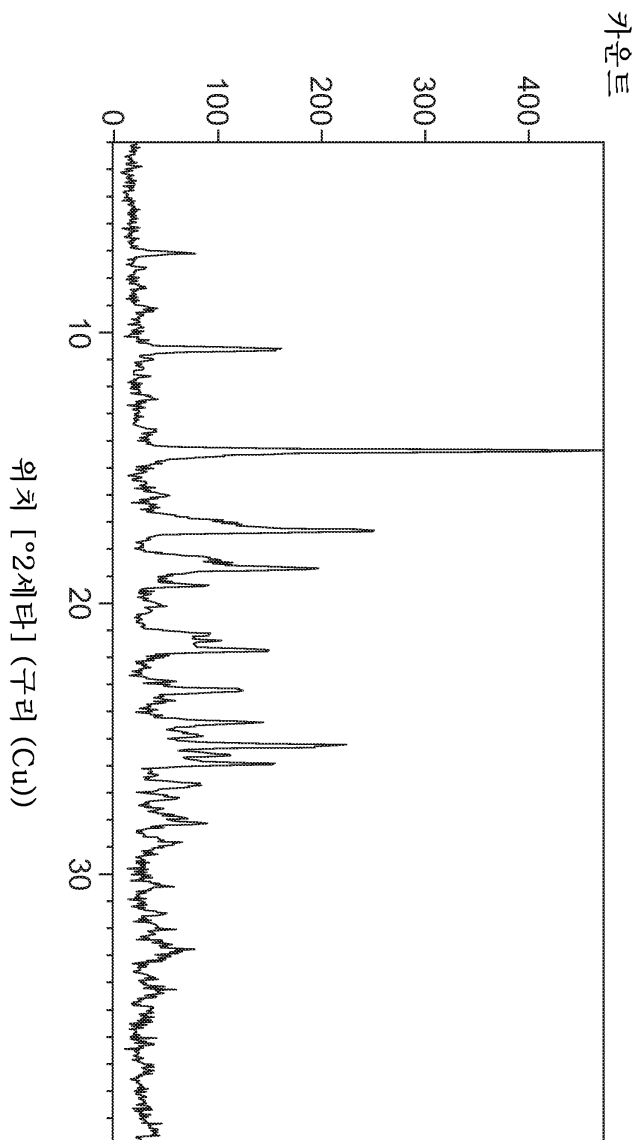
도면22



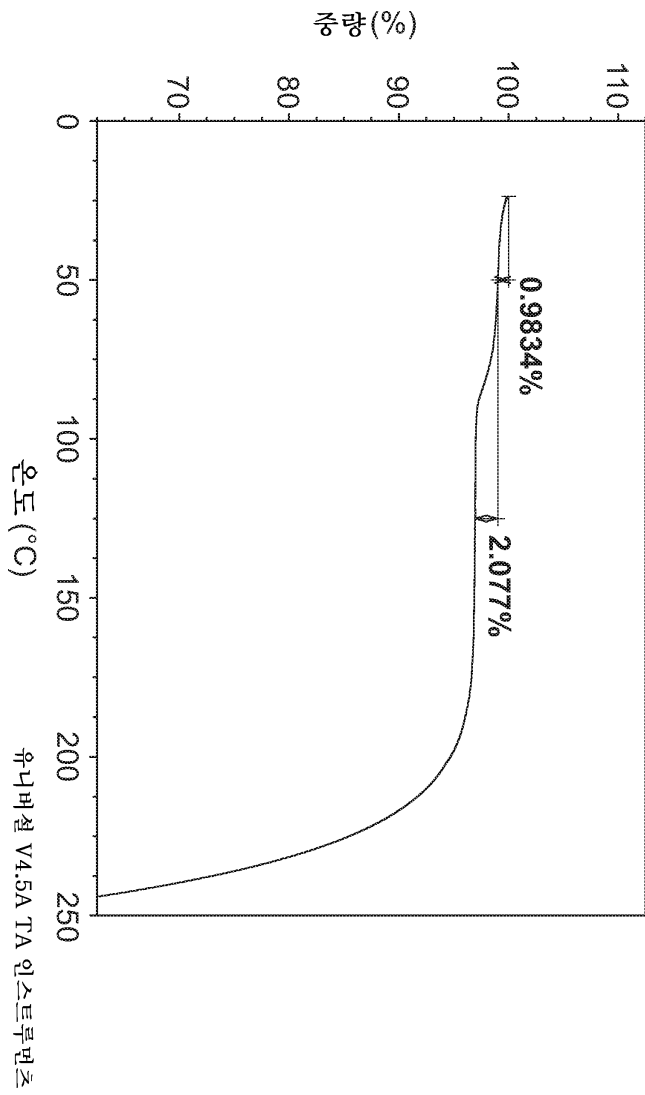
도면23



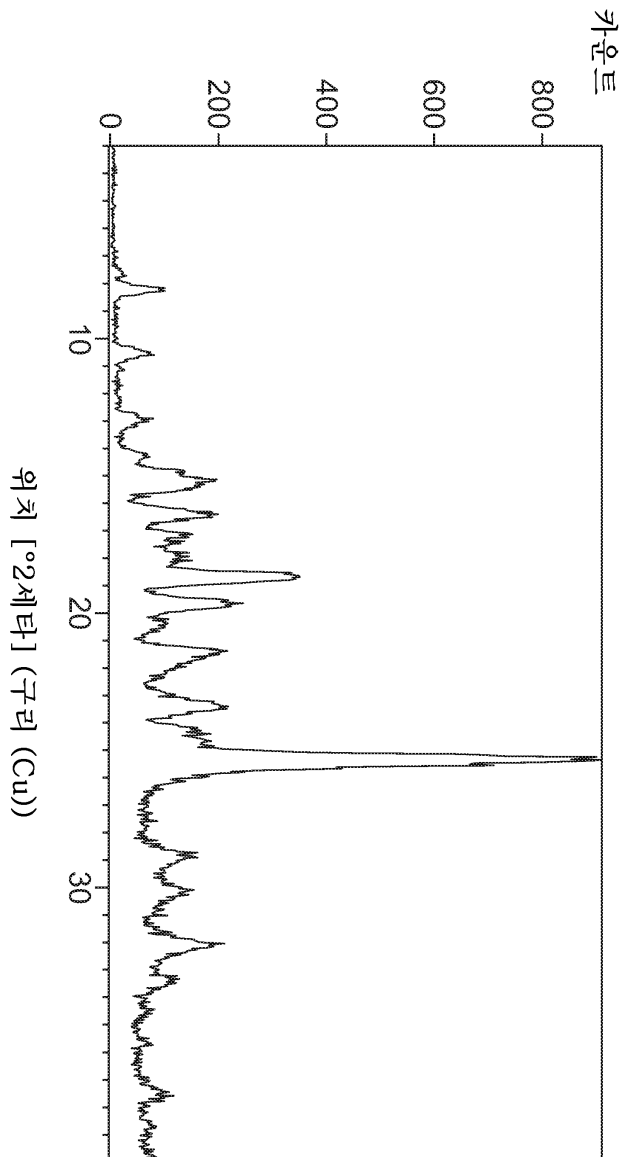
도면24



도면25



도면26



도면27

