



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0081370
(43) 공개일자 2015년07월13일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/04 (2006.01) A61K 31/4427 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 401/04 (2013.01)
A61K 31/4427 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7016814(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2007년07월10일
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2009-7002747
원출원일자(국제) 2007년07월10일
심사청구일자 2012년07월05일
- (85) 번역문제출일자 2015년06월24일
- (86) 국제출원번호 PCT/GB2007/002565
- (87) 국제공개번호 WO 2008/007071
국제공개일자 2008년01월17일
- (30) 우선권주장
0613692.3 2006년07월10일 영국(GB)
0613694.9 2006년07월10일 영국(GB)
- (71) 출원인
파이온 유케이 리미티드
영국 캠브리지 씨비4 9제트알 히스톤 퀴버스웨이
비전파크 캠퍼스하우스
- (72) 발명자
틸브룩, 게리, 스튜어트
영국 피이28 3엔에스 케임브리지셔 헌팅던 브루티
쉬업 쇼트 레인 헌니 코타지
- 쿠비트, 루이사, 제인
영국 씨비1 9엘디 캠브리지 체리 힌톤 멜버른 로
드 11
- (74) 대리인
특허법인 남앤드남

전체 청구항 수 : 총 32 항

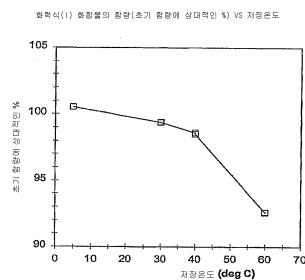
(54) 발명의 명칭 속효형 벤조디아제핀 염 및 이의 중합체 형태

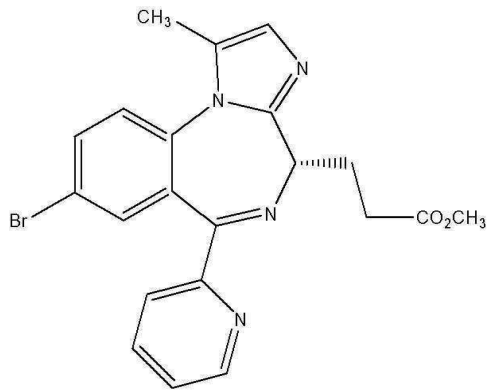
(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물의 베실레이트 염에 관한 것이다:

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1





(I)

상기 염의 제조 방법, 및 특히, 진정 또는 수면, 불안완화, 근육 이완 또는 항경련 목적을 위한 의약으로서의 이들의 용도가 또한 기술된다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/55 (2013.01)

A61K 9/0019 (2013.01)

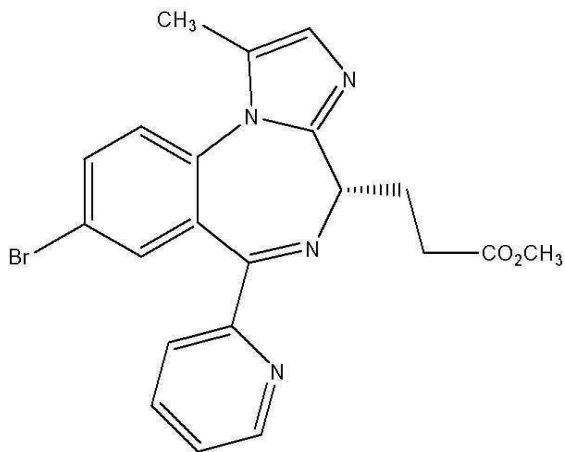
C07D 487/04 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물의 베실레이트 염:



(I)

청구항 2

제 1항에 있어서, 결정질 염인 베실레이트 염.

청구항 3

제 2항에 있어서, 7.3, 7.8, 9.4, 12.1, 14.1, 14.4, 14.7 및 15.6도 2-세타에서 특징적 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 나타내는 결정질 다형체인 베실레이트 염.

청구항 4

제 2항 또는 제 3항에 있어서, $a = 7.6868 \text{ \AA}$, $b = 29.2607 \text{ \AA}$, $c = 12.3756 \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 97.7880^\circ$, $\gamma = 90^\circ$ 의 단위정 (unit cell) 치수를 갖는 결정을 포함하는 결정질 다형체인 베실레이트 염.

청구항 5

제 2항 내지 제 4항 중의 어느 한 항에 있어서, 하기 표에 기재된 바와 같은 구조 좌표에 의해 정해지는 결정 구조를 갖는 결정질 다형체인 베실레이트 염:

```

CELL 0.71073 7.687 29.261 12.376 90.000 97.788 90.000
ZERR 2 0.0001 0.0005 0.0003 0.0000 0.0008 0.0000
LATT -1
SYMM -X,Y+0.500,-Z
SFAC C 2.3100 20.8439 1.0200 10.2075 1.5886
0.5687 0.8650 =
51.6512 0.2156 0.0033 0.0016 1.15
0.7700 12.0110
SFAC H 0.4930 10.5109 0.3229 26.1257 0.1402
3.1424 0.0408 =
57.7998 0.0030 0.0000 0.0000 0.06
0.3200 1.0079
SFAC O 3.0485 13.2771 2.2868 5.7011 1.5463
0.3239 0.8670 =
32.9089 0.2508 0.0106 0.0060 3.25
0.7700 15.9994
SFAC BR 17.1789 2.1723 5.2358 16.5796 5.6377
0.2609 3.9851 =
41.4328 2.9557 -0.2901 2.4595 1000.00
1.1000 79.9040
SFAC N 12.2126 0.0057 3.1322 9.8933 2.0125
28.9975 1.1663 =
0.5826 -11.5290 0.0061 0.0033 1.96
0.7700 14.0067
SFAC S 6.9053 1.4679 5.2034 22.2151 1.4379
0.2536 1.5863 =
56.1720 0.8669 0.1246 0.1234 53.20
1.1100 32.0660
UNIT 108. 100. 20. 4. 16. 4.

```

```

S80 6 0.23964 0.43139 0.09908 11.00000
0.04634 0.03299 =
0.04052 0.00002 0.01880 -0.00340
O81 3 0.16028 0.39374 0.15143 11.00000
0.06864 0.04111 =
0.05255 -0.00210 0.02801 0.00002
O82 3 0.14598 0.47435 0.11207 11.00000
0.08099 0.03603 =
0.04614 0.00545 0.03373 -0.00236
O83 3 0.42589 0.43401 0.12925 11.00000
0.05754 0.08564 =
0.05198 -0.01536 0.01792 -0.00644
C84 1 0.20581 0.41866 -0.04324 11.00000
0.05949 0.04444 =
0.02903 0.00359 0.01728 0.00704
C85 1 0.03624 0.41100 -0.09142 11.00000
0.06649 0.10092 =
0.05586 0.01088 0.01751 0.00507
C86 1 0.00323 0.39810 -0.20187 11.00000
0.08670 0.14765 =
0.05902 -0.02096 -0.03160 -0.00004

```

C87 1 0.14311 0.39209 -0.25693 11.00000
 0.07916 0.11651 =
 0.06238 -0.01696 0.00195 0.02481
 C88 1 0.30473 0.39806 -0.20987 11.00000
 0.09246 0.09710 =
 0.04155 0.00157 0.01795 0.02685
 C89 1 0.33456 0.41126 -0.10133 11.00000
 0.05999 0.09817 =
 0.07178 -0.01451 0.00886 0.02173
 S90 6 0.68868 0.81145 0.51625 11.00000
 0.04072 0.02869 =
 0.05437 0.00158 0.00214 0.00223
 O91 3 0.79129 0.77464 0.57315 11.00000
 0.08025 0.03751 =
 0.04867 -0.00213 -0.00954 0.01626
 O92 3 0.52601 0.81933 0.56122 11.00000
 0.04778 0.05360 =
 0.06934 -0.00642 0.01702 0.00039
 O93 3 0.78935 0.85213 0.50763 11.00000
 0.07515 0.04369 =
 0.05025 -0.01354 0.01764 -0.01547
 C94 1 0.62446 0.78970 0.38130 11.00000
 0.04232 0.04028 =
 0.05049 0.00898 0.00929 0.00525
 C95 1 0.74659 0.76959 0.32396 11.00000
 0.06194 0.06998 =
 0.03238 0.00341 -0.00103 0.00990
 C96 1 0.69911 0.75023 0.22476 11.00000
 0.12417 0.10337 =
 0.03441 0.01537 0.02421 0.03314
 C97 1 0.51941 0.75295 0.17732 11.00000
 0.11897 0.11939 =
 0.02308 -0.01324 -0.00963 -0.00586
 C98 1 0.40301 0.77268 0.23169 11.00000
 0.06106 0.10242 =
 0.05463 0.00570 -0.01263 -0.00283
 C99 1 0.45446 0.79193 0.33547 11.00000
 0.05307 0.07089 =
 0.04982 0.00728 -0.00426 -0.01944
 BR1 4 0.06011 0.52462 0.55140 11.00000
 0.04153 0.05204 =
 0.07369 -0.00524 0.02434 0.00670
 C2 1 0.25757 0.50395 0.49005 11.00000
 0.02832 0.04536 =
 0.03350 -0.00752 0.01511 0.00763
 C3 1 0.28921 0.45781 0.47911 11.00000
 0.03135 0.03107 =
 0.04579 0.00145 0.00221 -0.00479
 C4 1 0.42954 0.44393 0.43174 11.00000
 0.03767 0.03461 =
 0.02980 -0.00320 -0.00151 -0.00125
 C5 1 0.54674 0.47556 0.39943 11.00000
 0.03535 0.02939 =

	0.03479	-0.00390	0.00647	0.00183	
C6	1	0.51907	0.52242	0.41134	11.00000
0.04226	0.03479	=			
	0.04333	-0.00172	0.00236	0.00188	
C7	1	0.37213	0.53602	0.45794	11.00000
0.03598	0.02793	=			
	0.04586	-0.00044	0.01652	0.00336	
C8	1	0.64321	0.55824	0.38118	11.00000
0.03964	0.02453	=			
	0.02719	0.00516	0.00457	0.00373	
C9	1	0.68998	0.59645	0.46059	11.00000
0.03743	0.03694	=			
	0.04454	-0.00375	0.01588	0.00649	
N10	5	0.69097	0.58514	0.56581	11.00000
0.06070	0.03116	=			
	0.04918	-0.00640	0.02020	-0.00054	
C11	1	0.74090	0.61847	0.63822	11.00000
0.06804	0.05787	=			
	0.04752	-0.00600	0.01695	-0.00669	
C12	1	0.78515	0.66221	0.61053	11.00000
0.05480	0.04458	=			
	0.05526	-0.02125	0.01554	-0.00787	
C13	1	0.77550	0.67229	0.50132	11.00000
0.04463	0.03102	=			
	0.05452	0.00407	0.01432	-0.00038	
C14	1	0.73186	0.63955	0.42553	11.00000
0.04272	0.03021	=			
	0.04282	-0.00243	0.01499	0.00270	
N15	5	0.71451	0.55972	0.29408	11.00000
0.04979	0.02502	=			
	0.03692	0.00975	0.01748	0.00775	
C16	1	0.67500	0.52204	0.21324	11.00000
0.04463	0.02346	=			
	0.04948	-0.00464	0.01738	0.00561	
C17	1	0.75857	0.47996	0.26673	11.00000
0.04549	0.02673	=			
	0.01954	-0.00693	0.00506	-0.00121	
N18	5	0.70009	0.45973	0.35317	11.00000
0.03293	0.02806	=			
	0.02597	-0.00088	0.00321	0.00207	
C19	1	0.81334	0.42409	0.39181	11.00000
0.03678	0.02848	=			
	0.03351	-0.00426	0.00585	0.00488	
C20	1	0.93968	0.42402	0.32661	11.00000
0.03371	0.02802	=			
	0.03711	0.00202	0.00106	0.00680	
N21	5	0.90585	0.45925	0.25315	11.00000
0.04775	0.03416	=			
	0.02231	-0.01051	0.01052	-0.00308	
C22	1	0.79597	0.39511	0.48941	11.00000
0.03997	0.03711	=			
	0.04548	0.01039	0.00508	0.00197	

```

C23      1  0.74788  0.53407  0.10940  11.00000
0.05650  0.04712 =
          0.03514  0.00836  0.00449  0.00605
C24      1  0.68780  0.50047  0.01647  11.00000
0.08242  0.04077 =
          0.03001 -0.00046  0.01385  0.00523
C25      1  0.71419  0.51690 -0.09234  11.00000
0.06429  0.06543 =
          0.03392  0.00018  0.00559 -0.00499
O26      3  0.76261  0.55440 -0.11450  11.00000
0.12347  0.08282 =
          0.04188  0.01501  0.01658 -0.04001
O27      3  0.65910  0.48459 -0.16756  11.00000
0.10340  0.06919 =
          0.03191  0.00253  0.01824 -0.00449
C28      1  0.66642  0.49760 -0.27953  11.00000
0.19131  0.12699 =
          0.01390 -0.01417  0.02134 -0.05279
BR51     4  1.06737  0.71057  0.98743  11.00000
0.03812  0.08781 =
          0.06774  0.00566 -0.00531  0.00447
C52      1  0.84276  0.73306  0.93243  11.00000
0.03132  0.05952 =
          0.03819  0.00358  0.00226 -0.00263
C53      1  0.81293  0.77906  0.93249  11.00000
0.04627  0.06820 =
          0.03723 -0.00581  0.00481 -0.00474
C54      1  0.65043  0.79579  0.88269  11.00000
0.04551  0.03939 =
          0.04858 -0.00084  0.00376 -0.01071
C55      1  0.51946  0.76552  0.84226  11.00000
0.04294  0.03573 =
          0.03413  0.00062  0.00952 -0.00208
C56      1  0.54512  0.71765  0.84581  11.00000
0.02688  0.03659 =
          0.04586 -0.00025  0.00561  0.00047
C57      1  0.71139  0.70186  0.88914  11.00000
0.03105  0.04840 =
          0.04447 -0.00668 -0.00429  0.00504
C58      1  0.40956  0.68443  0.79765  11.00000
0.03348  0.02893 =
          0.04334  0.00070  0.00351  0.00421
C59      1  0.38048  0.64253  0.86694  11.00000
0.03165  0.03488 =
          0.04951  0.00002  0.00425  0.00528
N60      5  0.42879  0.64650  0.97247  11.00000
0.03542  0.05694 =
          0.03178  0.00872  0.00154  0.00467
C61      1  0.38962  0.61026  1.03529  11.00000
0.04457  0.06338 =
          0.05765  0.01416  0.00707  0.00171
C62      1  0.30187  0.57202  0.98967  11.00000
0.06548  0.04957 =

```

	0.11303	0.03456	0.03582	0.00696	
C63	1	0.25733	0.56863	0.88018	11.00000
0.07395	0.04664	=			
	0.09803	0.00115	0.01240	-0.01007	
C64	1	0.29561	0.60475	0.81590	11.00000
0.08355	0.04152	=			
	0.05459	-0.00010	0.00128	-0.02308	
N65	5	0.31344	0.68797	0.70771	11.00000
0.03846	0.03072	=			
	0.04952	-0.00160	0.00032	0.00597	
C66	1	0.33129	0.72953	0.64125	11.00000
0.03574	0.02676	=			
	0.05519	0.00406	0.00580	0.00330	
C67	1	0.26347	0.76733	0.70231	11.00000
0.03803	0.03316	=			
	0.04166	0.01528	0.00868	0.00029	
N68	5	0.35122	0.78274	0.79764	11.00000
0.03387	0.03259	=			
	0.05055	0.00549	0.00427	0.00218	
C69	1	0.24763	0.81583	0.84108	11.00000
0.05345	0.03305	=			
	0.04570	0.00005	0.02067	-0.00546	
C70	1	0.09873	0.81841	0.77077	11.00000
0.04465	0.03799	=			
	0.06107	0.00794	0.01464	0.00936	
N71	5	0.10819	0.78841	0.68720	11.00000
0.03892	0.03266	=			
	0.05306	0.00974	0.01063	0.00803	
C72	1	0.30218	0.84064	0.94469	11.00000
0.08091	0.04934	=			
	0.08052	-0.01505	0.02392	-0.00661	
C73	1	0.22541	0.72388	0.52948	11.00000
0.04039	0.05583	=			
	0.03295	0.00047	0.00724	-0.00165	
C74	1	0.30154	0.68566	0.46508	11.00000
0.05896	0.05343	=			
	0.05504	-0.00576	0.00667	0.02016	
C75	1	0.18003	0.67204	0.36587	11.00000
0.05296	0.05447	=			
	0.04241	0.00546	0.01355	0.00171	
O76	3	0.06782	0.69497	0.31818	11.00000
0.05552	0.07543	=			
	0.05719	-0.00702	-0.00194	0.02108	
O77	3	0.22119	0.62976	0.33149	11.00000
0.08466	0.04267	=			
	0.04376	-0.00714	0.00726	0.00488	
C78	1	0.10717	0.61220	0.23887	11.00000
0.06302	0.09312	=			
	0.07465	-0.02449	0.02418	-0.00980	
H611	2	10.42342	10.61111	11.10933	11.00000
0.06582					
H621	2	10.27371	10.54835	11.03412	11.00000
0.09086					

H631	2	10.20282	10.54235	10.84949	11.00000
0.08585					
H641	2	10.26600	10.60396	10.74163	11.00000
0.07058					
H661	2	10.45616	10.73494	10.63683	11.00000
0.04658					
H701	2	10.00528	10.83765	10.77749	11.00000
0.05724					
H721	2	10.20390	10.85662	10.96784	11.00000
0.10482					
H722	2	10.39143	10.86250	10.93477	11.00000
0.10500					
H723	2	10.34863	10.81975	11.00178	11.00000
0.10479					
H731	2	10.22647	10.75279	10.49048	11.00000
0.05050					
H732	2	10.10462	10.71635	10.53573	11.00000
0.05107					
H741	2	10.41143	10.69632	10.44327	11.00000
0.06599					
H742	2	10.32279	10.65905	10.51273	11.00000
0.06616					
H571	2	10.73613	10.67093	10.88928	11.00000
0.04893					
H531	2	10.89874	10.79871	10.96543	11.00000
0.05990					
H541	2	10.63029	10.82681	10.87790	11.00000
0.05285					
H161	2	10.54702	10.51731	10.19609	11.00000
0.04687					
H201	2	11.03302	10.40374	10.33036	11.00000
0.03977					
H221	2	10.90306	10.37871	10.51025	11.00000
0.06107					
H222	2	10.77354	10.41394	10.54853	11.00000
0.06102					
H223	2	10.70245	10.37370	10.47387	11.00000
0.06087					
H231	2	10.71028	10.56434	10.08666	11.00000
0.05487					
H232	2	10.87494	10.53365	10.12431	11.00000
0.05471					
H241	2	10.56546	10.49241	10.01723	11.00000
0.06095					
H242	2	10.75795	10.47323	10.02815	11.00000
0.06099					
H111	2	10.74728	10.61186	10.71244	11.00000
0.06882					
H121	2	10.81997	10.68398	10.66349	11.00000
0.06182					
H131	2	10.79812	10.70154	10.48020	11.00000
0.05215					

H141	2	10.72939	10.64544	10.35226	11.00000
0.04595					
H71	2	10.35042	10.56684	10.46668	11.00000
0.04408					
H31	2	10.21444	10.43638	10.50355	11.00000
0.04223					
H41	2	10.44931	10.41280	10.42055	11.00000
0.04056					
H891	2	10.44977	10.41481	9.93226	11.00000
0.09285					
H881	2	10.39917	10.39332	9.75106	11.00000
0.09266					
H871	2	10.12372	10.38356	9.66972	11.00000
0.10194					
H861	2	9.88808	10.39388	9.76390	11.00000
0.11607					
H851	2	9.94416	10.41466	9.94909	11.00000
0.08904					
H951	2	10.86472	10.76918	10.35546	11.00000
0.06580					
H961	2	10.78321	10.73544	10.18942	11.00000
0.10497					
H971	2	10.48493	10.74055	10.10914	11.00000
0.10604					
H981	2	10.28646	10.77378	10.20054	11.00000
0.08719					
H991	2	10.37377	10.80653	10.37249	11.00000
0.07037					
H781	2	10.14480	10.58182	10.22240	11.00000
0.11588					
H782	2	10.11102	10.63197	10.17669	11.00000
0.11581					
H783	2	9.98883	10.61082	10.25546	11.00000
0.11600					
H711	2	10.01359	10.78308	10.62464	11.00000
0.05205					
H211	2	10.98261	10.46785	10.19729	11.00000
0.04161					
H281	2	10.62358	10.47180	9.67092	11.00000
0.11566					
H282	2	10.59036	10.52501	9.70225	11.00000
0.11566					
H283	2	10.79029	10.50514	9.71088	11.00000
0.11566					

청구항 6

제 2항 내지 제 5항중의 어느 한 항에 있어서, 하기 표에 기재된 바와 같은 결합 길이 및 각을 갖는 결정 구조를 갖는 결정질 다형체인 베실레이트 염:

결합 길이:

S80	O81	1.454(5)Å
S80	O83	1.432(6)Å
C84	C85	1.376(12)Å
C85	C86	1.408(14)Å
C86	C87	1.360(16)Å
C87	C88	1.310(15)Å
C88	C89	1.386(14)Å
C89	H891	0.932Å
S90	O92	1.454(6)Å
S90	C94	1.793(8)Å
C94	C99	1.354(11)Å
C95	H951	0.938Å
C96	H961	0.934Å
C97	H971	0.924Å
C98	H981	0.927Å
Br1	C2	1.886(6)Å
C2	C7	1.381(9)Å
C3	H31	0.928Å
C4	H41	0.937Å
C5	N18	1.454(8)Å
C6	C8	1.498(9)Å
C8	C9	1.500(9)Å
C9	N10	1.343(9)Å
N10	C11	1.345(10)Å
C11	H111	0.933Å
C12	H121	0.927Å
C13	H131	0.918Å
N15	C16	1.492(9)Å
C16	C23	1.511(9)Å
C17	N18	1.352(8)Å
N18	C19	1.400(8)Å
C19	C22	1.496(9)Å
C20	H201	0.927Å
C22	H221	0.958Å
C22	H223	0.953Å
C23	H231	0.962Å
C24	C25	1.470(11)Å
C24	H242	0.962Å
C25	O27	1.354(10)Å
C28	H281	1.000Å
C28	H283	1.000Å
C52	C53	1.366(11)Å
C53	C54	1.404(11)Å
C54	C55	1.383(10)Å
C55	C56	1.414(9)Å
C56	C57	1.396(9)Å

S80	O82	1.468(5)Å
S80	C84	1.784(7)Å
C84	C89	1.318(12)Å
C85	H851	0.927Å
C86	H861	0.936Å
C87	H871	0.934Å
C88	H881	0.935Å
S90	O91	1.459(5)Å
S90	O93	1.431(5)Å
C94	C95	1.383(11)Å
C95	C96	1.356(13)Å
C96	C97	1.428(17)Å
C97	C98	1.323(15)Å
C98	C99	1.409(13)Å
C99	H991	0.924Å
C2	C3	1.382(9)Å
C3	C4	1.358(10)Å
C4	C5	1.388(9)Å
C5	C6	1.398(9)Å
C6	C7	1.394(9)Å
C7	H71	0.926Å
C8	N15	1.274(8)Å
C9	C14	1.386(9)Å
C11	C12	1.379(11)Å
C12	C13	1.375(11)Å
C13	C14	1.351(10)Å
C14	H141	0.921Å
C16	C17	1.500(9)Å
C16	H161	0.988Å
C17	N21	1.315(8)Å
C19	C20	1.344(9)Å
C20	N21	1.376(8)Å
N21	H211	1.000Å
C22	H222	0.950Å
C23	C24	1.536(11)Å
C23	H232	0.969Å
C24	H241	0.971Å
C25	O26	1.202(10)Å
O27	C28	1.445(10)Å
C28	H282	1.000Å
Br51	C52	1.886(7)Å
C52	C57	1.412(10)Å
C53	H531	0.927Å
C54	H541	0.921Å
C55	N68	1.427(9)Å
C56	C58	1.489(9)Å

C57	H571	0.925Å
C58	N65	1.254(8)Å
C59	C64	1.391(10)Å
C61	C62	1.386(14)Å
C62	C63	1.355(15)Å
C63	C64	1.378(13)Å
C64	H641	0.917Å
C66	C67	1.474(9)Å
C66	H661	0.982Å
C67	N71	1.334(8)Å
C69	C70	1.343(11)Å
C70	N71	1.366(10)Å
N71	H711	1.000Å
C72	H722	0.958Å
C73	C74	1.535(10)Å
C73	H732	0.967Å
C74	H741	0.972Å
C75	O76	1.185(9)Å
O77	C78	1.440(11)Å
C78	H782	0.966Å

C58	C59	1.530(10)Å
C59	N60	1.314(9)Å
N60	C61	1.372(10)Å
C61	H611	0.918Å
C62	H621	0.928Å
C63	H631	0.932Å
N65	C66	1.485(8)Å
C66	C73	1.516(10)Å
C67	N68	1.354(9)Å
N68	C69	1.406(9)Å
C69	C72	1.484(12)Å
C70	H701	0.925Å
C72	H721	0.964Å
C72	H723	0.965Å
C73	H731	0.975Å
C74	C75	1.493(12)Å
C74	H742	0.977Å
C75	O77	1.360(9)Å
C78	H781	0.965Å
C78	H783	0.960Å

각:

O81	S80	O82	111.0(3)°
O82	S80	O83	114.4(4)°
O82	S80	C84	106.2(3)°
S80	C84	C85	117.7(6)°
C85	C84	C89	118.3(8)°
C84	C85	H851	119.626°
C85	C86	C87	118.1(10) °
C87	C86	H861	121.303°
C86	C87	H871	119.251°
C87	C88	C89	119.3(10) °
C89	C88	H881	120.264°
C84	C89	H891	118.485°
O91	S90	O92	111.7(3)°
O92	S90	O93	113.5(3)°
O92	S90	C94	105.7(3)°
S90	C94	C95	120.6(6)°
C95	C94	C99	119.3(8)°
C94	C95	H951	118.566°
C95	C96	C97	118.4(10) °
C97	C96	H961	121.695°
C96	C97	H971	119.699°
C97	C98	C99	120.8(9)°

O81	S80	O83	112.9(4)°
O81	S80	C84	105.5(3)°
O83	S80	C84	106.0(4)°
S80	C84	C89	123.6(7)°
C84	C85	C86	120.0(9)°
C86	C85	H851	120.377°
C85	C86	H861	120.636°
C86	C87	C88	121.8(10) °
C88	C87	H871	118.984°
C87	C88	H881	120.392°
C84	C89	C88	122.5(10) °
C88	C89	H891	119.061°
O91	S90	O93	112.8(4)°
O91	S90	C94	104.5(3)°
O93	S90	C94	108.0(3)°
S90	C94	C99	120.1(6)°
C94	C95	C96	121.6(9)°
C96	C95	H951	119.820°
C95	C96	H961	119.911°
C96	C97	C98	119.9(8)°
C98	C97	H971	120.397°
C97	C98	H981	119.080°

C99	C98	H981	120.094°
C94	C99	H991	119.276°
Br1	C2	C3	121.0(5)°
C3	C2	C7	120.5(5)°
C2	C3	H31	120.203°
C3	C4	C5	120.6(6)°
C5	C4	H41	118.766°
C4	C5	N18	119.6(5)°
C5	C6	C7	117.8(6)°
C7	C6	C8	118.8(6)°
C2	C7	H71	119.721°
C6	C8	C9	117.5(5)°
C9	C8	N15	115.9(6)°
C8	C9	C14	121.2(6)°
C9	N10	C11	115.5(6)°
N10	C11	H111	118.526°
C11	C12	C13	117.4(7)°
C13	C12	H121	121.289°
C12	C13	H131	119.499°
C9	C14	C13	118.3(6)°
C13	C14	H141	121.419°
N15	C16	C17	105.9(5)°
C17	C16	H161	112.4(5)°
C16	C17	N18	122.7(6)°
N18	C17	N21	106.5(5)°
C5	N18	C19	127.0(5)°
N18	C19	C20	105.2(5)°
C20	C19	C22	129.4(6)°
C19	C20	H201	126.017°
C17	N21	C20	110.5(5)°
C20	N21	H211	124.681°
C19	C22	H222	109.778°
C19	C22	H223	110.905°
H222	C22	H223	109.018°
C16	C23	H231	109.392°
C16	C23	H232	108.378°
H231	C23	H232	108.825°
C23	C24	H241	109.968°
C23	C24	H242	108.195°
H241	C24	H242	108.752°
C24	C25	O27	109.4(7)°
C25	O27	C28	115.2(7)°
O27	C28	H282	109.261°
O27	C28	H283	109.465°
H282	C28	H283	109.476°
Br51	C52	C57	119.0(5)°
C52	C53	C54	118.9(7)°
C54	C53	H531	120.985°
C53	C54	H541	120.227°

C94	C99	C98	119.9(9)°
C98	C99	H991	120.819°
Br1	C2	C7	118.5(5)°
C2	C3	C4	119.7(6)°
C4	C3	H31	120.109°
C3	C4	H41	120.600°
C4	C5	C6	120.6(6)°
C6	C5	N18	119.8(6)°
C5	C6	C8	123.3(6)°
C2	C7	C6	120.6(6)°
C6	C7	H71	119.679°
C6	C8	N15	126.6(6)°
C8	C9	N10	114.9(6)°
N10	C9	C14	123.9(6)°
N10	C11	C12	124.4(7)°
C12	C11	H111	117.061°
C11	C12	H121	121.279°
C12	C13	C14	120.4(6)°
C14	C13	H131	120.125°
C9	C14	H141	120.274°
C8	N15	C16	118.0(5)°
N15	C16	C23	109.4(5)°
N15	C16	H161	110.723°
C23	C16	H161	108.851°
C16	C17	N21	130.3(6)°
C5	N18	C17	123.1(5)°
C17	N18	C19	109.8(5)°
N18	C19	C22	125.3(6)°
C19	C20	N21	108.0(5)°
N21	C20	H201	126.026°
C17	N21	H211	124.840°
C19	C22	H221	109.508°
H221	C22	H222	108.808°
H221	C22	H223	108.786°
C16	C23	C24	112.3(6)°
C24	C23	H231	108.812°
C24	C23	H232	109.105°
C23	C24	C25	114.3(7)°
C25	C24	H241	110.030°
C25	C24	H242	105.346°
C24	C25	O26	126.4(7)°
O26	C25	O27	123.9(7)°
O27	C28	H281	109.674°
H281	C28	H282	109.475°
H281	C28	H283	109.476°
Br51	C52	C53	119.3(6)°
C53	C52	C57	121.7(7)°
C52	C53	H531	120.141°
C53	C54	C55	119.8(7)°
C55	C54	H541	120.000°

C54	C55	C56	122.1(6)°
C56	C55	N68	118.5(6)°
C55	C56	C58	123.2(6)°
C52	C57	C56	120.2(7)°
C56	C57	H571	120.138°
C56	C58	N65	126.7(6)°
C58	C59	N60	116.3(6)°
N60	C59	C64	125.0(7)°
N60	C61	C62	121.7(8)°
C62	C61	H611	118.993°
C61	C62	H621	120.029°
C62	C63	C64	118.4(9)°
C64	C63	H631	121.124°
C59	C64	H641	120.844°
C58	N65	C66	118.2(6)°
N65	C66	C73	109.7(5)°
N65	C66	H661	109.122°
C73	C66	H661	112.017°
C66	C67	N71	130.3(7)°
C55	N68	C67	122.5(6)°
C67	N68	C69	108.7(6)°
N68	C69	C72	124.0(7)°
C69	C70	N71	109.1(6)°
N71	C70	H701	125.502°
C67	N71	H711	125.400°
C69	C72	H721	110.667°
H721	C72	H722	108.539°
H721	C72	H723	108.455°
C66	C73	C74	111.0(6)°
C74	C73	H731	110.248°
C74	C73	H732	108.249°
C73	C74	C75	112.4(6)°
C75	C74	H741	109.125°
C75	C74	H742	108.578°
C74	C75	O76	126.2(7)°
O76	C75	O77	123.0(7)°
O77	C78	H781	109.214°
H781	C78	H782	109.923°
H781	C78	H783	109.026°

C54	C55	N68	119.4(6)°
C55	C56	C57	117.2(6)°
C57	C56	C58	119.5(6)°
C52	C57	H571	119.709°
C56	C58	C59	116.5(6)°
C59	C58	N65	116.8(6)°
C58	C59	C64	118.5(7)°
C59	N60	C61	116.1(7)°
N60	C61	H611	119.342°
C61	C62	C63	120.6(8)°
C63	C62	H621	119.353°
C62	C63	H631	120.452°
C59	C64	C63	118.1(8)°
C63	C64	H641	121.057°
N65	C66	C67	105.4(5)°
C67	C66	C73	111.5(6)°
C67	C66	H661	108.890°
C66	C67	N68	121.8(6)°
N68	C67	N71	107.4(6)°
C55	N68	C69	128.7(6)°
N68	C69	C70	105.5(6)°
C70	C69	C72	130.5(7)°
C69	C70	H701	125.444°
C67	N71	C70	109.2(6)°
C70	N71	H711	125.366°
C69	C72	H722	109.838°
C69	C72	H723	110.831°
H722	C72	H723	108.445°
C66	C73	H731	108.535°
C66	C73	H732	110.751°
H731	C73	H732	108.042°
C73	C74	H741	108.496°
C73	C74	H742	108.155°
H741	C74	H742	110.035°
C74	C75	O77	110.7(7)°
C75	O77	C78	115.6(7)°
O77	C78	H782	109.848°
O77	C78	H783	109.687°
H782	C78	H783	109.127°

청구항 7

제 2항에 있어서, 8.6, 10.5, 12.0, 13.1, 14.4 및 15.9도 2-세타에서 특징적 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타내는 결정질 다형체인 베실레이트 염.

청구항 8

제 2항 또는 제 7항에 있어서, $a = 8.92130 \text{ \AA}$, $b = 11.1536 \text{ \AA}$, $c = 25.8345 \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 90^\circ$ 의 단위정 치수를 갖는 결정을 포함하는 결정질 다형체인 베실레이트 염.

청구항 9

제 2항, 제 7항 또는 제 8항중의 어느 한 항에 있어서, 하기 표에 기재된 바와 같은 구조 좌표에 의해 정해지는 결정 구조를 갖는 결정질 다형체인 베실레이트 염:

```

CELL 0.71073 8.921 11.154 25.834 90.000 90.000 90.000
ZERR 4 0.0001 0.0002 0.0004 0.0000 0.0000 0.0000
LATT -1
SYMM X+0.500,-Y+0.500,-Z
SYMM -X,Y+0.500,-Z+0.500
SYMM -X+0.500,-Y,Z+0.500
SFAC C 2.3100 20.8439 1.0200 10.2075 1.5886
0.5687 0.8650 =
51.6512 0.2156 0.0033 0.0016 1.15
0.7700 12.0110
SFAC H 0.4930 10.5109 0.3229 26.1257 0.1402
3.1424 0.0408 =
57.7998 0.0030 0.0000 0.0000 0.06
0.3200 1.0079
SFAC BR 17.1789 2.1723 5.2358 16.5796 5.6377
0.2609 3.9851 =
41.4328 2.9557 -0.2901 2.4595 1000.00
1.1000 79.9040
SFAC N 12.2126 0.0057 3.1322 9.8933 2.0125
28.9975 1.1663 =
0.5826 -11.5290 0.0061 0.0033 1.96
0.7700 14.0067
SFAC O 3.0485 13.2771 2.2868 5.7011 1.5463
0.3239 0.8670 =
32.9089 0.2508 0.0106 0.0060 3.25
0.7700 15.9994
SFAC S 6.9053 1.4679 5.2034 22.2151 1.4379
0.2536 1.5863 =
56.1720 0.8669 0.1246 0.1234 53.20
1.1100 32.0660
UNIT 108. 100. 4. 16. 20. 4.

BR1 3 -0.04819 -0.10880 -0.27710 11.00000
0.07032 0.03277 =
0.03090 0.00144 -0.01238 -0.02224
C2 1 -0.15018 -0.21830 -0.32054 11.00000
0.02777 0.02177 =
0.02345 -0.00009 -0.00209 -0.00471
C3 1 -0.17401 -0.18875 -0.37205 11.00000
0.02963 0.01861 =
0.02702 0.00623 0.00188 -0.00107

```

```

C4      1 -0.24491 -0.26965 -0.40362 11.00000
0.02825 0.02442 =
      0.01718 0.00327 0.00106 -0.00145
C5      1 -0.29275 -0.37943 -0.38401 11.00000
0.02223 0.01822 =
      0.01875 -0.00067 0.00141 0.00066
C6      1 -0.27139 -0.40894 -0.33163 11.00000
0.02028 0.01967 =
      0.01926 0.00182 0.00105 -0.00153
C7      1 -0.20042 -0.32532 -0.29979 11.00000
0.02809 0.02763 =
      0.01685 0.00206 0.00190 -0.00055
C8      1 -0.32197 -0.52600 -0.30927 11.00000
0.01670 0.02233 =
      0.01945 0.00135 -0.00476 -0.00144
C9      1 -0.39853 -0.52353 -0.25770 11.00000
0.01623 0.02317 =
      0.01584 0.00259 -0.00384 -0.00281
N10     4 -0.46099 -0.41943 -0.24363 11.00000
0.02251 0.02613 =
      0.02353 -0.00189 0.00408 0.00155
C11     1 -0.52777 -0.41652 -0.19697 11.00000
0.02617 0.03441 =
      0.02357 -0.00451 0.00365 0.00346
C12     1 -0.53610 -0.51390 -0.16425 11.00000
0.02740 0.04329 =
      0.02040 -0.00335 0.00652 -0.00779
C13     1 -0.47518 -0.62062 -0.17997 11.00000
0.03584 0.03200 =
      0.02405 0.00767 0.00645 -0.00687
C14     1 -0.40334 -0.62685 -0.22730 11.00000
0.02879 0.02223 =
      0.02565 0.00090 0.00272 -0.00057
N15     4 -0.30040 -0.62781 -0.33049 11.00000
0.02151 0.02416 =
      0.01713 0.00287 -0.00002 0.00182
C16     1 -0.21928 -0.62991 -0.38036 11.00000
0.02330 0.02286 =
      0.01602 0.00057 0.00417 0.00450
C17     1 -0.32510 -0.57975 -0.41920 11.00000
0.02824 0.02308 =
      0.01704 -0.00121 0.00336 -0.00285
N18     4 -0.36294 -0.46298 -0.41818 11.00000
0.02482 0.02037 =
      0.01483 0.00150 -0.00070 0.00079
C19     1 -0.46920 -0.44117 -0.45641 11.00000
0.03022 0.02725 =
      0.01634 0.00325 0.00039 -0.00224
C20     1 -0.49445 -0.54753 -0.47911 11.00000
0.03071 0.03401 =
      0.01669 0.00110 -0.00174 -0.00215
N21     4 -0.40440 -0.63226 -0.45591 11.00000
0.03619 0.02354 =

```



```

0.02146 -0.00463 0.00147 -0.00154
C22 1 -0.54310 -0.32298 -0.46595 11.00000
0.03636 0.03429 =
0.03074 0.00778 -0.00982 -0.00011
C23 1 -0.15995 -0.75547 -0.39193 11.00000
0.03430 0.02640 =
0.01793 -0.00359 0.00177 0.00554
C24 1 -0.06166 -0.79435 -0.34621 11.00000
0.04707 0.03881 =
0.02350 0.00041 0.00034 0.01530
C25 1 0.06625 -0.87542 -0.35603 11.00000
0.03182 0.02650 =
0.01948 0.00340 -0.00125 -0.00016
O26 5 0.17233 -0.88334 -0.32760 11.00000
0.03778 0.06570 =
0.03313 -0.01160 -0.01173 0.00417
O27 5 0.05245 -0.94265 -0.39885 11.00000
0.03130 0.03874 =
0.02467 -0.00799 -0.00330 0.01418
C28 1 0.17574 -1.02443 -0.40865 11.00000
0.05622 0.08123 =
0.03697 -0.01153 -0.00496 0.04396
S80 6 -0.94275 -0.52899 -0.49624 11.00000
0.03340 0.02679 =
0.02442 0.00000 0.00210 -0.00075
O81 5 -0.83867 -0.47114 -0.53020 11.00000
0.05118 0.08336 =
0.03575 0.02297 -0.00622 -0.02476
O82 5 -1.08156 -0.46260 -0.49186 11.00000
0.04015 0.07788 =
0.05503 -0.01022 -0.00539 0.01721
O83 5 -0.97025 -0.65272 -0.50726 11.00000
0.13945 0.03230 =
0.06071 -0.01467 0.01447 -0.00725
C84 1 -0.86288 -0.52210 -0.43343 11.00000
0.02735 0.05893 =
0.02832 0.01509 0.00686 -0.00534
C85 1 -0.87781 -0.41462 -0.40588 11.00000
0.03763 0.08695 =
0.03855 -0.01799 0.00427 -0.00754
C86 1 -0.81420 -0.39965 -0.35764 11.00000
0.05438 0.16315 =
0.04455 -0.02905 0.00147 -0.02905
C87 1 -0.73766 -0.49241 -0.33773 11.00000
0.06202 0.20226 =
0.06481 0.03510 -0.02105 -0.05062
C88 1 -0.71885 -0.60444 -0.36221 11.00000
0.04217 0.17120 =
0.11388 0.10762 -0.01320 -0.03729
C89 1 -0.78500 -0.61610 -0.41251 11.00000
0.03725 0.08786 =
0.07642 0.05538 -0.00772 -0.01074

```

H891	2	9.22557	9.31210	9.56883	11.00000
0.08027					
H881	2	9.33331	9.33306	9.65289	11.00000
0.13097					
H851	2	9.06867	9.64846	9.57936	11.00000
0.06577					
H861	2	9.17563	9.67239	9.66111	11.00000
0.10509					
H161	2	9.86530	9.42517	9.62245	11.00000
0.02469					
H111	2	9.42959	9.65626	9.81326	11.00000
0.03383					
H121	2	9.41618	9.49292	9.86839	11.00000
0.03606					
H131	2	9.51614	9.31066	9.84059	11.00000
0.03697					
H141	2	9.64103	9.30191	9.76144	11.00000
0.03108					
H231	2	9.89972	9.24922	9.57680	11.00000
0.03066					
H232	2	9.75764	9.18723	9.60372	11.00000
0.03099					
H241	2	9.87585	9.16237	9.67759	11.00000
0.04434					
H242	2	9.97980	9.27746	9.67100	11.00000
0.04489					
H281	2	10.15353	8.92912	9.56085	11.00000
0.08666					
H282	2	10.18989	8.92278	9.62053	11.00000
0.08723					
H283	2	10.26566	9.02166	9.58620	11.00000
0.08710					
H201	2	9.44027	9.43682	9.49457	11.00000
0.03327					
H221	2	9.36727	9.66624	9.51370	11.00000
0.05146					
H222	2	9.52479	9.72860	9.51527	11.00000
0.05104					
H223	2	9.43193	9.71611	9.56601	11.00000
0.05131					
H41	2	9.73983	9.74902	9.56204	11.00000
0.02807					
H31	2	9.85823	9.88568	9.61518	11.00000
0.03001					
H71	2	9.81367	9.65791	9.73490	11.00000
0.02870					
H871	2	9.30621	9.51762	9.69480	11.00000
0.13226					
H211	2	9.59801	9.29339	9.53630	11.00000
0.03270					

청구항 10

제 2항 또는 제 7항 내지 제 9항중의 어느 한 항에 있어서, 하기 표에 기재된 바와 같은 결합 길이 및 각을 갖는 결정 구조를 갖는 결정질 다형체인 베실레이트 염:

결합 길이:

Br1	C2	1.892(3)Å	C2	C3	1.387(5)Å
C2	C7	1.383(5)Å	C3	C4	1.371(5)Å
C3	H31	0.938Å	C4	C5	1.392(5)Å
C4	H41	0.921Å	C5	C6	1.406(4)Å
C5	N18	1.428(4)Å	C6	C7	1.395(5)Å
C6	C8	1.497(4)Å	C7	H71	0.924Å
C8	C9	1.497(4)Å	C8	N15	1.276(4)Å
C9	N10	1.338(4)Å	C9	C14	1.395(5)Å
N10	C11	1.345(4)Å	C11	C12	1.378(5)Å
C11	H111	0.935Å	C12	C13	1.370(5)Å
C12	H121	0.948Å	C13	C14	1.382(5)Å
C13	H131	0.936Å	C14	H141	0.934Å
N15	C16	1.478(4)Å	C16	C17	1.487(5)Å
C16	C23	1.527(5)Å	C16	H161	0.976Å
C17	N18	1.346(4)Å	C17	N21	1.320(4)Å
N18	C19	1.391(4)Å	C19	C20	1.342(5)Å
C19	C22	1.494(5)Å	C20	N21	1.378(5)Å
C20	H201	0.912Å	N21	H211	0.854Å
C22	H221	0.965Å	C22	H222	0.966Å
C22	H223	0.960Å	C23	C24	1.534(5)Å
C23	H231	0.969Å	C23	H232	0.981Å
C24	C25	1.478(5)Å	C24	H241	0.960Å
C24	H242	0.988Å	C25	O26	1.201(4)Å
C25	O27	1.342(4)Å	O27	C28	1.451(5)Å
C28	H281	0.964Å	C28	H282	0.965Å
C28	H283	0.962Å	S80	O81	1.431(3)Å
S80	O82	1.447(3)Å	S80	O83	1.430(3)Å
S80	C84	1.774(4)Å	C84	C85	1.400(7)Å
C84	C89	1.369(7)Å	C85	C86	1.380(7)Å
C85	H851	0.932Å	C86	C87	1.342(13)Å
C86	H861	0.943Å	C87	C88	1.410(13)Å
C87	H871	0.934Å	C88	C89	1.433(10)Å
C88	H881	0.925Å	C89	H891	0.940Å

각:

Br1	C2	C3	119.3(3)°	Br1	C2	C7	118.9(3)°
C3	C2	C7	121.8(3)°	C2	C3	C4	119.0(3)°
C2	C3	H31	120.033°	C4	C3	H31	120.959°
C3	C4	C5	120.3(3)°	C3	C4	H41	119.485°
C5	C4	H41	120.261°	C4	C5	C6	121.0(3)°
C4	C5	N18	118.9(3)°	C6	C5	N18	120.1(3)°
C5	C6	C7	118.2(3)°	C5	C6	C8	122.3(3)°
C7	C6	C8	119.5(3)°	C2	C7	C6	119.7(3)°
C2	C7	H71	120.432°	C6	C7	H71	119.874°
C6	C8	C9	117.7(3)°	C6	C8	N15	124.4(3)°
C9	C8	N15	117.9(3)°	C8	C9	N10	116.6(3)°
C8	C9	C14	120.0(3)°	N10	C9	C14	123.4(3)°
C9	N10	C11	116.7(3)°	N10	C11	C12	123.7(3)°
N10	C11	H111	117.041°	C12	C11	H111	119.278°
C11	C12	C13	118.8(3)°	C11	C12	H121	120.443°
C13	C12	H121	120.783°	C12	C13	C14	119.3(3)°
C12	C13	H131	120.694°	C14	C13	H131	119.952°
C9	C14	C13	118.1(3)°	C9	C14	H141	120.942°
C13	C14	H141	120.983°	C8	N15	C16	117.6(3)°
N15	C16	C17	105.7(3)°	N15	C16	C23	110.8(3)°
C17	C16	C23	115.7(3)°	N15	C16	H161	107.681°
C17	C16	H161	107.726°	C23	C16	H161	108.910°
C16	C17	N18	120.7(3)°	C16	C17	N21	131.2(3)°
N18	C17	N21	108.0(3)°	C5	N18	C17	122.3(3)°
C5	N18	C19	128.6(3)°	C17	N18	C19	109.0(3)°
N18	C19	C20	105.7(3)°	N18	C19	C22	124.9(3)°
C20	C19	C22	129.3(3)°	C19	C20	N21	108.6(3)°
C19	C20	H201	127.007°	N21	C20	H201	124.433°
C17	N21	C20	108.7(3)°	C17	N21	H211	125.926°
C20	N21	H211	125.351°	C19	C22	H221	110.223°
C19	C22	H222	109.368°	H221	C22	H222	108.664°
C19	C22	H223	111.184°	H221	C22	H223	109.452°
H222	C22	H223	107.885°	C16	C23	C24	107.9(3)°
C16	C23	H231	107.712°	C24	C23	H231	110.073°
C16	C23	H232	111.123°	C24	C23	H232	109.430°
H231	C23	H232	110.583°	C23	C24	C25	118.8(3)°
C23	C24	H241	107.661°	C25	C24	H241	104.516°
C23	C24	H242	109.365°	C25	C24	H242	106.503°
H241	C24	H242	109.671°	C24	C25	O26	123.3(3)°
C24	C25	O27	114.4(3)°	O26	C25	O27	122.4(3)°
C25	O27	C28	115.2(3)°	O27	C28	H281	108.952°
O27	C28	H282	110.269°	H281	C28	H282	109.738°
O27	C28	H283	108.681°	H281	C28	H283	110.225°
H282	C28	H283	108.963°	O81	S80	O82	111.9(2)°
O81	S80	O83	115.1(2)°	O82	S80	O83	111.2(3)°
O81	S80	C84	106.30(18)°	O82	S80	C84	104.5(2)°
O83	S80	C84	107.0(2)°	S80	C84	C85	117.6(4)°

S80	C84	C89	122.1(4)°	C85	C84	C89	120.2(5)°
C84	C85	C86	121.6(6)°	C84	C85	H851	119.148°
C86	C85	H851	119.275°	C85	C86	C87	117.5(8)°
C85	C86	H861	121.859°	C87	C86	H861	120.606°
C86	C87	C88	124.9(7)°	C86	C87	H871	117.763°
C88	C87	H871	117.376°	C87	C88	C89	116.0(7)°
C87	C88	H881	122.592°	C89	C88	H881	121.435°
C84	C89	C88	119.8(8)°	C84	C89	H891	120.080°
C88	C89	H891	120.078°				

청구항 11

제 2항에 있어서, 7.6, 11.2, 12.4, 14.6, 15.2, 16.4 및 17.7도 2-세타에서 특징적 피크를 포함하는 X-선 분

말 회절 (XRPD) 패턴을 나타내는 화학식 (I)의 화합물의 베실레이트 염의 결정질 다형체인 베실레이트 염.

청구항 12

제 2항에 있어서, 7.6, 10.8, 15.2, 15.9 및 22.0도 2-세타에서 특징적 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타내는 화학식 (I)의 화합물의 베실레이트 염의 결정질 다형체인 베실레이트 염.

청구항 13

제 1항 내지 제 12항중의 어느 한 항에 따른 염, 및 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 약제 조성물.

청구항 14

제 1항 내지 제 12항중의 어느 한 항에 있어서, 의약으로서 사용하기 위한 염.

청구항 15

피검체에서 진정 또는 수면을 유도하기 위한 의약 제조시, 진정 또는 수면을 위한 양의 제 1항 내지 제 12항중의 어느 한 항에 따른 염의 용도.

청구항 16

피검체에서 불안완화를 유도하기 위한 의약 제조시, 불안완화에 유효한 양의 제 1항 내지 제 12항중의 어느 한 항에 따른 염의 용도.

청구항 17

피검체에서 근육 이완을 유도하기 위한 의약 제조시, 근육 이완에 유효한 양의 제 1항 내지 제 12항중의 어느 한 항에 따른 염의 용도.

청구항 18

피검체에서 경련을 치료하기 위한 의약 제조시, 항경련에 유효한 양의 제 1항 내지 제 12항중의 어느 한 항에 따른 염의 용도.

청구항 19

화학식 (I)의 화합물의 자유 염기를 벤젠 설펜산과 반응시키는 것을 포함하여, 제 1항에 따른 염을 제조하는 방법.

청구항 20

제 19항에 있어서, 자유 염기와 벤젠 설펜산을 용액 상태로 접촉시켜 베실레이트 염의 침전물의 형성을 유도하는 것을 포함하는 방법.

청구항 21

제 20항에 있어서, 침전물을 분리하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 22

제 20항 또는 제 21항에 있어서, 자유 염기가 톨루엔 또는 에틸 아세테이트중에 용해되는 방법.

청구항 23

제 20항 내지 제 22항중의 어느 한 항에 있어서, 벤젠 설펜산이 에탄올중에 용해되는 방법.

청구항 24

제 20항에 있어서, 톨루엔, 에틸 아세테이트, 아세톤, 이소프로필 아세테이트 또는 에틸 포르메이트중의 화학식 (I)의 화합물의 자유 염기의 용액을 에탄올중의 벤젠 설펜산의 용액과 접촉시켜 염의 침전물을 형성시키는 것을

포함하여, 제 3항 내지 제 6항중의 어느 한 항에 따른 염을 제조하는 방법.

청구항 25

제 20항에 있어서, 메탄올중의 화학식 (I)의 화합물의 자유 염기 용액을 에탄올중의 벤젠 설펜산의 용액과 접촉시켜 염의 침전물을 형성시키는 것을 포함하여, 제 7항 내지 제 10항중의 어느 한 항에 따른 염을 제조하는 방법.

청구항 26

에틸 아세테이트중의 화학식 (I)의 화합물의 용액을 에탄올중의 벤젠 설펜산의 용액과 접촉시켜 형성된 침전물로부터 분리된 여과 용액에 화학식 (I)의 화합물의 베실레이트 제 1형 결정질 염을 시딩 (seeding)하여 결정질 다형체를 생성시키는 것을 포함하여, 제 11항에 따른 염을 제조하는 방법.

청구항 27

이소프로필 아세테이트/에탄올로부터 화학식 (I)의 화합물의 베실레이트 제 1형 결정질 염을 재결정화시키는 것을 포함하여, 제 12항에 따른 염을 제조하는 방법.

청구항 28

용매, 또는 용매/항용매 또는 용매/공용매 혼합물로부터 화학식 (I)의 화합물 베실레이트를 결정화시키는 것을 포함하여, 제 2항 내지 제 12항중의 어느 한 항에 따른 염을 제조하는 방법.

청구항 29

피검체에 진정 또는 수면에 유효한 양의 제 1항 내지 제 12항중의 어느 한 항에 따른 염을 투여하는 것을 포함하여, 피검체에서 진정 또는 수면을 유도하는 방법.

청구항 30

피검체에 불안완화에 유효한 양의 제 1항 내지 제 12항중의 어느 한 항에 따른 염을 투여하는 것을 포함하여, 피검체에서 불안완화를 유도하는 방법.

청구항 31

피검체에 근육 이완에 유효한 양의 제 1항 내지 제 12항중의 어느 한 항에 따른 염을 투여하는 것을 포함하여, 피검체에서 근육 이완을 유도하는 방법.

청구항 32

피검체에 항경련에 유효한 양의 제 1항 내지 제 12항중의 어느 한 항에 따른 염을 투여하는 것을 포함하여, 피검체에서 경련을 치료하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 속효형 (short acting) 벤조디아제핀의 염, 및 이러한 염의 약물로서 특히, 진정(sedation) 또는 수면(hypnosis), 불안완화(anxiolysis), 근육 이완 또는 항경련 (anticonvulsant) 목적을 위한 용도에 관한 것이다.

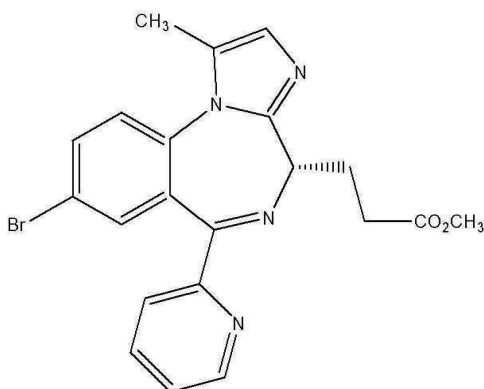
배경 기술

[0002]

유럽 특허 제 1,183,243호는 카르복실산 에스테르 부분을 포함하며, 비특이적 조직 에스테라아제에 의해 불활성화되는 속효형 벤조디아제핀을 기술하고 있다. 이러한 벤조디아제핀은 기관에 독립적인 제거 메카니즘을 특징으로 하는 것으로 예측되어, 더욱 예측가능하고 재현가능한 약력학적 프로필을 제공한다. 본 화합물은 진정성-수면, 불안완화, 근육 이완 및 항경련 목적을 포함하는 치료학적 목적에 적합하다. 본 화합물은 하기 임상 환경에서 정맥내 투여되기에 유용한 속효형 CNS 진정제이다; 수술전 진정, 불안완화 및 수술기주위의 망각을 위한 용도; 짧은 진단, 수술 또는 내시경 과정 동안의 의식 진정; 다른 마취제 또는 진통제 (analgesic agents)의 투

여 전 및/또는 투여와 동시에 일반적인 마취의 유도 및 유지를 위한 성분으로서; ICU 진정.

[0003] EP 1,183,243 (실시예 Ic-8, 페이지 36)에 기술된 화합물중 하나는 하기 화학식 (I)로 도시된 바와 같은 메틸 3-[(4S)-8-브로모-1-메틸-6-(2-피리디닐)-4H-이미다졸 [1,2-a] [1,4]벤조디아제핀-4-일] 프로파노에이트이다:



[0004]

[0005] (I)

[0006] 화학식 (I)의 유리 염기는 5℃에서 저장되는 경우 안정적인 반면, 40℃/75% 상대 습도 (개방)에서 저장된 샘플은 용해되어, 황색에서 오렌지색으로 변하고, 초기 함량과 비교하여 함량에 있어서 현저한 저하가 나타나는 것으로 관찰되었다 (하기 실시예 1 참조).

[0007] 놀랍게도, 화학식 (I)의 화합물이, 약제학적으로 허용되는 다양한 용매로부터 용이하게 분리되어, 양호한 열 안정도, 낮은 흡습성 및 높은 수용해도를 나타내는 고도로 결정질인 모노 (벤젠설폰산) 베실레이트 염을 형성함을 발견하였다.

발명의 내용

[0008] 본 발명에 따르면, 화학식 (I)의 화합물의 베실레이트 염이 제공된다. 바람직하게는, 이러한 염은 결정질 염이다. 바람직하게는, 결정질 염은 1:1의 화학식 (I)의 화합물:베실레이트의 화학량을 갖는다. 베실레이트 염의 다형체의 제조 방법 및 특징은 하기 실시예에 기술되어 있다.

[0009] 본 발명에 따르면, 화학식 (I)의 화합물의 베실레이트 염의 결정질 다형체 (본원에서는, 베실레이트 제 1형으로 나타냄)가 제공되며, 이는 약 7.3, 7.8, 9.4, 12.1, 14.1, 14.4, 14.7, 또는 15.6도 2-세타에서 특징적 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 나타낸다.

[0010] 바람직하게는, 베실레이트 제 1형 결정질 다형체는 약 7.3, 7.8, 9.4, 12.1, 14.1, 14.4, 14.7, 및 15.6도 2-세타에서 특징적 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0011] 더욱 바람직하게는, 베실레이트 제 1형 결정질 다형체는 하기에서 특징적 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다: 7.25 (10.60), 7.84 (72.60), 9.36 (12.10), 12.13 (32.50), 14.06 (48.50), 14.41 (74.30), 14.70 (50.70), 15.60 (26.90) [각도 2-세타 도 (상대 세기 %)].

[0012] 바람직하게는, 베실레이트 제 1형 결정질 다형체는 187-204℃, 바람직하게는, 약 191-192℃의 시차주사열량계 (DSC) 개시 용융 온도를 갖는다.

[0013] 제 1형의 결정 구조는 190K (6.3의 R 인자)에서 분석되었다. 제 1형은 1:1 화합물:베실레이트의 화학량을 갖는다. 이의 결정학적 비대칭 유닛은 두개의 독립된 화합물 분자 및 두개의 베실레이트 분자를 함유한다. 두개의 독립된 화합물 분자는 이미다졸 고리상에서 단독으로 양성자화된다. 결정 구조는 $a = 7.6868\text{\AA}$, $b = 29.2607\text{\AA}$, $c = 12.3756\text{\AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 97.7880^\circ$, $\gamma = 90^\circ$ 의 단위정 치수 및 P2₁의 공간군을 갖는다. 결정 구조는 실시예 9에 더욱 상세히 기술되어 있으며, 결정학적 좌표는 표 17에 제시되어 있다. 제 1형에 대한 결합 길이 및 각은 각각 표 19 및 20에 제시되어 있다.

[0014] 본 발명에 따르면, $a = 7.6868\text{\AA}$, $b = 29.2607\text{\AA}$, $c = 12.3756\text{\AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 97.7880^\circ$, $\gamma = 90^\circ$ 의 단위정 치수 (unit cell dimension)를 갖는 결정을 포함하는 결정질 다형체인 화학식 (I)의 화합물의 베실레이트 염이 제공된다.

- [0015] 표 17에 도시된 바와 같은 구조 좌표에 의해 규정된 결정 구조를 갖는 결정질 다형체인 화학식 (I)의 화합물의 베실레이트 염이 본 발명에 따라 제공된다.
- [0016] 또한, 표 19 및 표 20에 각각 도시된 바와 같은 결합 길이 및 각을 갖는 화학식 (I)의 화합물의 베실레이트 염이 본 발명에 따라 제공된다.
- [0017] 또한, 약 8.6, 10.5, 12.0, 13.1, 14.4, 또는 15.9도 2-세타에서 특징적 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타내는 화학식 (I)의 화합물의 베실레이트 염의 결정질 다형체 (본원에서, 베실레이트 제 2형으로 나타냄)가 본 발명에 따라 제공된다.
- [0018] 바람직하게는, 베실레이트 제 2형 결정질 다형체는 약 8.6, 10.5, 12.0, 13.1, 14.4, 및 15.9도 2-세타에서 특징적 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0019] 더욱 바람직하게는, 베실레이트 제 2형 결정질 다형체는 하기에서 특징적 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다: 8.64 (17.60), 10.46 (21.00), 12.03 (22.80), 13.14 (27.70), 14.42 (11.20), 15.91 (100.00) [각도 2-세타 도 (상대 세기 %)].
- [0020] 바람직하게는, 베실레이트 제 2형 결정질 다형체는 약 170-200℃, 바람직하게는, 약 180℃의 시차주사열량계 (DSC) 개시 용융 온도를 갖는다.
- [0021] 제 2형의 결정 구조는 190K (3.8의 R 인자)에서 분석되었다. 제 2형은 1:1 화합물:베실레이트의 화학량을 갖는다. 이의 결정학적 비대칭 유닛은 하나의 화합물 분자 및 하나의 베실레이트 분자를 함유한다. 화합물 분자는 이미다졸 고리상에서 단독으로 양성자화된다. 결정 구조는 $a = 8.92130 \text{ \AA}$, $b = 11.1536 \text{ \AA}$, $c = 25.8345 \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 90^\circ$ 의 단위정 치수 및 $P2_12_12_1$ 의 공간군을 갖는다. 결정 구조는 실시예 10에 더욱 상세히 기술되어 있으며, 결정학적 좌표는 표 18에 제시되어 있다. 제 2형의 결합 길이 및 각은 각각 표 21 및 22에 제시되어 있다.
- [0022] 본 발명에 따르면, $a = 8.92130 \text{ \AA}$, $b = 11.1536 \text{ \AA}$, $c = 25.8345 \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 90^\circ$ 의 단위정 치수를 갖는 결정을 포함하는 결정질 다형체인 화학식 (I)의 화합물의 베실레이트 염이 제공된다.
- [0023] 표 18에 도시된 바와 같은 구조 좌표에 의해 규정된 결정 구조를 갖는 결정질 다형체인 화학식 (I)의 화합물의 베실레이트 염이 본 발명에 따라 제공된다.
- [0024] 또한, 표 21 및 표 22에 각각 도시된 바와 같은 결합 길이 및 각을 갖는 화학식 (I)의 화합물의 베실레이트 염이 본 발명에 따라 제공된다.
- [0025] 또한, 약 7.6, 11.2, 12.4, 14.6, 15.2, 16.4, 또는 17.7도 2-세타에서 특징적 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타내는 화학식 (I)의 화합물의 베실레이트 염의 결정질 다형체 (본원에서, 베실레이트 제 3형으로 나타냄)가 본 발명에 따라 제공된다.
- [0026] 바람직하게는, 베실레이트 제 3형 결정질 다형체는 약 7.6, 11.2, 12.4, 14.6, 15.2, 16.4, 및 17.7도 2-세타에서 특징적 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0027] 더욱 바람직하게는, 베실레이트 제 3형 결정질 다형체는 하기에서 특징적 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다: 7.61 (65.70), 11.19 (33.20), 12.38 (48.70), 14.63 (30.60), 15.18 (33.20), 16.40 (29.60), 17.68 (51.30) [각도 $2\theta^\circ$ (상대 세기 %)].
- [0028] 바람직하게는, 베실레이트 제 3형 결정질 다형체는 195-205℃, 바람직하게는, 약 200-201℃의 시차주사열량계 (DSC) 개시 용융 온도를 갖는다.
- [0029] 또한, 약 7.6, 10.8, 15.2, 15.9, 또는 22.0도 2-세타에서 특징적 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타내는 화학식 (I)의 화합물의 베실레이트 염의 결정질 다형체 (본원에서, 베실레이트 제 4형으로 나타냄)가 본 발명에 따라 제공된다.
- [0030] 바람직하게는, 베실레이트 제 4형 결정질 다형체는 약 7.6, 10.8, 15.2, 15.9, 및 22.0도 2-세타에서 특징적 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0031] 더욱 바람직하게는, 베실레이트 제 4형 결정질 다형체는 하기에서 특징적 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다: 7.62 (83.50), 10.75 (14.70), 15.17 (37.80), 15.85 (28.70), 22.03 (100) [각도 $2\theta^\circ$ (상대 세기 %)].

- [0032] 바람직하게는, 베실레이트 제 4형 결정질 다형체는 180-185℃, 바람직하게는, 약 182℃의 시차주사열량계 (DSC) 개시 용융 온도를 갖는다.
- [0033] 바람직한 염은 형성물의 강건성 (robustness), 수율, 순도 및 화학적 및 고체 형태 안정도에 기초한 베실레이트 제 1형이다.
- [0034] 또한, 본 발명에 따르면, 화학식 (I)의 화합물의 자유 염기를 벤젠 설펜산과 반응시키는 것을 포함하여, 화학식 (I)의 화합물의 베실레이트 염을 제조하는 방법이 제공된다.
- [0035] 또한, 본 발명에 따르면, 화학식 (I)의 화합물의 자유 염기를 벤젠 설펜산과 용액상에서 접촉시켜 베실레이트 염의 침전물을 형성시키는 것을 포함하여, 본 발명의 염을 제조하는 방법이 제공된다. 바람직하게는, 상기 방법은 침전물을 분리하는 것을 추가로 포함한다.
- [0036] 바람직하게는, 자유 염기는 톨루엔, 에탄올, 에틸 아세테이트, MtBE, 디클로로메탄 (DCM), 이소프로필 아세테이트, 에틸 포르메이트, 메탄올, 또는 아세톤중에 용해된다. 더욱 바람직하게는, 자유 염기는 톨루엔 또는 에틸 아세테이트중에 용해된다. 바람직하게는, 벤젠 설펜산은 에탄올중에 용해된다.
- [0037] 베실레이트 제 1형은 톨루엔, 에틸 아세테이트, 아세톤, 이소프로필 아세테이트, 또는 에틸 포르메이트중의 화학식 (I)의 화합물의 자유 염기 용액을 에탄올중의 벤젠 설펜산 용액과 접촉시켜 염의 침전물을 형성시킴으로써 제조될 수 있다.
- [0038] 또한, 상기 방법에 의해 수득가능한 화학식 (I)의 화합물의 베실레이트 염이 본 발명에 따라 제공된다.
- [0039] 베실레이트 제 2형은 메탄올중의 화학식 (I)의 화합물의 자유 염기 용액을 에탄올중의 벤젠 설펜산의 용액과 접촉시켜 염의 침전물을 형성시킴으로써 제조될 수 있다. 바람직하게는, 혼합물은 주위 온도 미만 (예를 들어, 4℃)으로 냉각된다.
- [0040] 또한, 상기 방법에 의해 수득가능한 화학식 (I)의 화합물의 베실레이트 염이 본 발명에 따라 제공된다.
- [0041] 베실레이트 제 3형은 제 1형을 에틸 아세테이트/에탄올로부터 결정화시켜 생성된 액체에 제 1형을 시딩 (seeding)함으로써 제조될 수 있다. 바람직하게는, 액체는 주위 온도 미만 (예를 들어, 4℃)으로 냉각된다.
- [0042] 일 구체예에서, 베실레이트 제 3형은 화학식 (I)의 화합물의 베실레이트 제 1형 결정질 염을, 에틸 아세테이트중의 화학식 (I)의 화합물의 용액을 에탄올중의 벤젠 설펜산 용액과 접촉시킴으로써 형성된 침전물로부터 분리된 여과액에 시딩하여 베실레이트 제 3형 결정질 다형체를 생성시킴으로써 제조될 수 있다.
- [0043] 또한, 본 발명에 따르면, 상기 방법중 임의의 방법에 의해 수득가능한 화학식 (I)의 화합물의 베실레이트 염이 제공된다.
- [0044] 베실레이트 제 4형은 베실레이트 제 1형을 이소프로필 아세테이트/에탄올, 바람직하게는, 40% 이소프로필 아세테이트/에탄올로부터 재결정화시킴으로써 제조될 수 있다.
- [0045] 또한, 상기 방법에 의해 수득가능한 화학식 (I)의 화합물의 베실레이트 염이 본 발명에 따라 제공된다.
- [0046] 본 발명의 염은 화학식 (I)의 화합물 베실레이트를 또한, 적합한 용매, 또는 적합한 용매/항용매 또는 용매/공용매 혼합물로부터 결정화시킴으로써 제조될 수 있다. 용액 또는 혼합물은 필요에 따라, 냉각되고/거나 증발되어 결정화가 달성될 수 있다.
- [0047] 본 발명자들은 제 2형의 결정화가, 극도로 어느 한쪽이 극성이거나 (예를 들어, 아세토니트릴:물), 친지성이거나 (n-노난), 또는 이 둘 모두인 (디메틸 설펜산:1,2-디클로로벤젠) 조건하에서 관찰됨을 발견하였다.
- [0048] 제 2형의 결정화를 위한 용매의 예는 노난:메탄올이다.
- [0049] 제 1형의 결정화를 위한 용매/항-용매 혼합물의 예는 다음과 같다: 디메틸아세트아미드/메틸 이소부틸 케톤; 디메틸아세트아미드/테트라클로로에틸렌; 아세토니트릴/3-메틸부탄-1-올; 아세토니트릴/1,2-디클로로벤젠; 아세토니트릴/펜틸아세테이트; 메탄올/3-메틸부탄-1-올; 메탄올/메틸 이소부틸 케톤; 2,2,2-트리플루오로에탄올/1,4-디메틸벤젠; 에탄올/메틸 이소부틸 케톤; 에탄올/1,4-디메틸벤젠; 프로판-1-올/1,2-디클로로벤젠; 프로판-1-올/테트라클로로에틸렌; 프로판-2-올/1,2-디클로로벤젠; 프로판-2-올/n-노난; 2-메톡시 에탄올/물; 2-메톡시 에탄올/펜틸 아세테이트; 2-메톡시 에탄올/1,4-디메틸벤젠; 테트라히드로푸란/물; 테트라히드로푸란/3-메틸부탄-1-올; 테트라히드로푸란/1,2-디클로로벤젠; 테트라히드로푸란/에틸 아세테이트; 테트라히드로푸란/1,3-디메틸벤

젠.

- [0050] 제 2형의 결정화를 위한 용매/항-용매 혼합물의 예는 다음과 같다: 에탄올/에틸 아세테이트; 에탄올/메틸 이소부틸 케톤; 에탄올/p-시멘; 디메틸설폭시드/1,2-디클로로벤젠; 아세토니트릴/물; 에탄올/1,2-디클로로벤젠; 에탄올/테트라클로로에틸렌; 테트라히드로푸란/1,2-디클로로벤젠; 테트라히드로푸란/에틸 아세테이트.
- [0051] 바람직한 구체예에 따르면, 제 1형은 2-메톡시에탄올/펜틸 아세테이트로부터 결정화된다.
- [0052] 바람직한 구체예에 따르면, 제 2형은 에탄올/에틸 아세테이트로부터 결정화된다.
- [0053] 바람직한 구체예에 따르면, 제 2형은 메탄올/에탄올 (바람직하게는, 주위 온도 미만 예를 들어, 4℃로 메탄올/에탄올중의 화학식 (I)의 화합물 베실레이트의 용액을 냉각시킴으로써)로부터 결정화된다.
- [0054] 바람직한 구체예에 따르면, 제 3형은 에탄올/에틸 아세테이트 (적합하게는, 주위 온도 미만 예를 들어, 4℃로 혼합물을 냉각시킴으로써)로부터 결정화된다.
- [0055] 바람직한 구체예에 따르면, 제 4형은 이소프로필 아세테이트/에탄올 (바람직하게는, 주위 온도로 이소프로필 아세테이트/에탄올중의 화학식 (I)의 화합물 베실레이트의 용액을 냉각시킴으로써)로부터 결정화된다.
- [0056] 또한, 본 발명에 따르면, 상기 방법중 임의의 방법에 의해 수득가능한 화학식 (I)의 화합물의 베실레이트 염이 제공된다.
- [0057] 본 발명의 염을 제조하는 방법은 하기 실시예에 상세히 기술되어 있다.
- [0058] 본 발명의 염은 약물로서 특히, 진정 또는 수면, 불안완화, 근육 이완 또는 항경련 목적으로 이용될 수 있다.
- [0059] 본 발명의 염이 벌크 활성 화합품으로서 투여가능하지만, 바람직하게는, 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제와의 약제 조성물 형태로 제공된다. 물론, 담체, 부형제 또는 희석제는 조성물의 다른 성분과의 양립성의 견지에서 허용가능해야 하며, 수용자에게 해롭지 않아야 한다.
- [0060] 따라서, 본 발명은 본 발명의 염 및 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 약제 조성물을 제공한다.
- [0061] 본 발명의 약제 조성물은 경구, 직장, 국소, 구강 (예를 들어, 설하) 및 비경구 (예를 들어, 피하내, 근내, 경피 또는 정맥내) 투여에 적합한 것을 포함한다.
- [0062] 바람직하게는, 본 발명의 염은 예를 들어, 용액의 정맥내 또는 근내 주입에 의해 비경구 투여를 위한 약제 조성물 형태로 제공된다. 약제 조성물이 비경구 투여를 위한 경우, 조성물은 수성 또는 비수성 용액 또는 액체 혼합물일 수 있으며, 이는 전균제, 항산화제, 완충제 또는 기타 약제학적으로 허용가능한 첨가제를 포함할 수 있다.
- [0063] 본 발명의 염의 바람직한 제형은 pH 2-4의 수성 산성 매질 또는 시클로텍스트린 (CD)의 수용액중에 존재한다. 이러한 제형에 사용될 수 있는 시클로텍스트린은 시텍스, 인크 (CyDex, Inc.)(Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 14(1), 1-104 (1997))의 상표명 캡티솔 (Captisol)로 시판되는 β -CD의 음이온 하전된 설포부틸에테르 (SBE) 유도체 특히, SBE7- β -CD 또는 히드록시프로필 CD's이다.
- [0064] 본 발명의 염의 추가의 바람직한 제형은 염 이외에, 하기 제제중 하나 이상을 포함하는 친지성 제형이다: 아스코르브산, 시트르산, 말레산, 인산, 글리신, 글리신 히드로클로라이드, 숙신산 또는 타르타르산. 이들 제제는 완충, 케이킹 (caking) 또는 가시화제로서 유용한 것으로 간주된다. 일부 경우에, 염화나트륨, 만니톨, 폴리비닐피롤리돈 또는 기타 성분이 제형중에 포함되는 것이 유리할 수 있다.
- [0065] 제형화의 바람직한 방법 (즉, 산 완충제 또는 CD-기제)은 특정 염의 물리화학적 특성 (예를 들어, 수용해도, pKa, 등)에 의존적일 수 있다. 대안적으로, 염은 물 (주입용) 또는 텍스트로스 또는 식염수와 재구성되기 위한 친지성 고형물로서 존재할 수 있다. 이러한 제형은 일반적으로, 앰플 또는 일회용 주입기와 같은 단위 투약 형태로 존재할 수 있다. 이들은 다중-투약 형태 예컨대, 적합한 투여량을 따라낼 수 있는 병중에 존재할 수 있다. 모든 이러한 제형은 멸균되어야 한다.
- [0066] 본 발명에 따르면, 피검체에 효과적인 진정 또는 수면을 위한 양의 본 발명의 염을 투여하는 것을 포함하여, 피검체에서 진정 또는 수면을 유도하는 방법이 제공된다.
- [0067] 또한, 피검체에 효과적인 불안완화를 위한 양의 본 발명의 염을 투여하는 것을 포함하여, 피검체에서 불안완화

를 유도하는 방법이 본 발명에 따라 제공된다.

- [0068] 또한, 피검체에 효과적인 근육 이완을 위한 양의 본 발명의 염을 투여하는 것을 포함하여, 피검체에서 근육 이완을 유도하는 방법이 본 발명에 따라 제공된다.
- [0069] 또한, 피검체에 효과적인 항경련을 위한 양의 본 발명의 염을 투여하는 것을 포함하여, 피검체에서 경련을 치료하는 방법이 본 발명에 따라 제공된다.
- [0070] 본 발명에 따르면, 피검체에서 진정 또는 수면을 유도하기 위한 약물 제조시, 진정 또는 수면을 위한 양의 본 발명의 염의 용도가 제공된다.
- [0071] 본 발명에 따르면, 피검체에서 진정 또는 수면을 유도하기 위한 본 발명의 염이 제공된다.
- [0072] 또한, 피검체에서 불안완화를 유도하기 위한 약물 제조시, 불안완화를 위한 양의 본 발명의 염의 용도가 본 발명에 따라 제공된다.
- [0073] 또한, 본 발명에 따르면, 피검체에서 불안완화를 유도하기 위한 본 발명의 염이 제공된다.
- [0074] 또한, 피검체에서 근육 이완을 유도하기 위한 약물 제조시, 근육 이완을 위한 양의 본 발명의 염의 용도가 본 발명에 따라 제공된다.
- [0075] 또한, 피검체에서 근육 이완을 유도하기 위한 본 발명의 염이 본 발명에 따라 제공된다.
- [0076] 또한, 피검체에서 경련을 치료하기 위한 약물 제조시, 항경련을 위한 양의 본 발명의 염의 용도가 본 발명에 따라 제공된다.
- [0077] 또한, 피검체에서 경련을 치료하기 위한 본 발명의 염이 본 발명에 따라 제공된다.
- [0078] 피검체는 적합하게는, 포유동물, 바람직하게는, 인간이다.
- [0079] 인간으로 투여하는데 적합한 약제학적 비경구 제조물은 용액중에 0.1 내지 20mg/ml의 염 또는 다중-투약 바이알을 위한 이의 다중용량을 함유할 것이다.
- [0080] 정맥내 투여는 순간 주사 또는 더욱 적합하게는, 연속 주입 형태를 취할 수 있다. 그러나, 각 피검체에 대한 투여량은 다양할 수 있으나, 포유동물에서 진정 또는 수면을 수득하기 위한 본 발명의 염의 적합한 정맥내 주입량 또는 용량은 0.01 내지 5.0mg/kg 체중, 더욱 특히, 0.02 내지 0.5mg/kg 체중이며, 이는 활성 성분인 염의 중량에 기초한다. 포유동물에서 불안완화를 달성하기 위한 본 발명의 염의 적합한 정맥 주입용 용량 또는 투여량은 0.01 내지 5.0mg/체중 kg, 특히, 0.02 내지 0.5mg/체중 kg이며, 이는 활성 성분인 염의 중량에 기초한다. 포유동물에서 근육 이완을 달성하기 위한 본 발명의 염의 적합한 정맥내 주입량 또는 투여량은 0.01 내지 5.0mg/체중 kg, 더욱 특히, 0.02 내지 0.5mg/체중 kg이며, 이는 활성 성분인 염의 중량에 기초한다. 포유동물에서 경련을 치료하기 위한 본 발명의 염의 적합한 정맥내 용량 또는 투여량은 0.01 내지 5.0mg/체중 kg, 더욱 특히, 0.02 내지 0.5mg/체중 kg이며, 이는 활성 성분인 염의 중량에 기초한다.
- [0081] 본 발명의 염은 하기 임상 환경하에 정맥내 투여되기에 유용한 속효형 CNS 저하제이다: 수술전 진정, 불안완화 및 수술기주위의 망각을 위한 용도; 짧은 진단, 수술 또는 내시경 과정 동안의 의식 진정; 다른 마취제 또는 진통제의 투여 전 및/또는 투여와 동시에 일반적인 마취의 유도 및 유지를 위한 성분으로서; ICU 진정.

도면의 간단한 설명

- [0082] 본 발명의 바람직한 구체예는 첨부된 도면을 참조로 하여, 하기에 기술되어 있다:
- 도 1은 저장 온도에 대한 화학식 (I)의 화합물의 함량 (초기 함량에 대한 상대적 %)의 그래프를 나타낸다;
- 도 2는 LJC-039-081-1의 시차주사열량계 (DSC)를 나타낸다;
- 도 3은 LJC-039-081-2 (점선)과 오버레이 (overlay)된 LJC-039-081-1 (실선)의 DSC를 나타낸다;
- 도 4는 베실레이트 형태 (제 1형 실선, 제 2형 파선)의 DSC를 나타낸다;
- 도 5는 베실레이트 형태 (제 1형 실선, 제 3형 일점쇄선)의 DSC를 나타낸다;
- 도 6은 T^0 및 T^4 에서의 LJC-039-037-1의 크로마토그래피를 나타낸다 (표 10의 결과와 관련됨);

- 도 7은 안정도 연구 전 및 연구 4주 후의 LJC-039-037-1 (베실레이트 염)을 비교한 XRPD를 나타낸다;
- 도 8a는 베실레이트 제 1형 및 제 2형의 XRPD 비교를 나타낸다;
- 도 8b는 제 1형 및 제 2형의 시차주사열량계 (DSC) 오버레이를 나타낸다;
- 도 9a는 베실레이트 제 1형 및 제 3형의 XRPD 비교를 나타내며, 도 9b는 제 1형 및 제 3형의 오버레이를 나타낸다;
- 도 10은 LJC-039-086-1 (베실레이트 제 4형)의 DSC를 나타낸다;
- 도 11은 베실레이트 제 1형에 대한 결과를 나타낸다: a) 100mg 배치 LJC-039-037-1에 대한 XRPD; b) 100mg 배치 LJC-039-037-1에 대한 DSC; c) 100mg 배치 LJC-039-037-1에 대한 TGA; d) 100mg 배치 LJC-039-037-1에 대한 ^1H NMR; e) 100mg 배치 LJC-039-037-1에 대한 GVS; f) 100mg 배치 LJC-039-037-1에 대한 GVS 후 XRPD; g) 100mg 배치 LJC-039-037-1에 대한 40°C/75%RH에서의 안정 후 XRPD; h) 100mg 배치 LJC-039-037-1에 대한 VT XRPD; i) 100mg 배치 LJC-039-037-1에 대한 편광 마이크로스코피 (microscopy);
- 도 12는 베실레이트 제 2형에 대한 결과를 나타낸다: a) 100mg 배치 LJC-039-067-8에 대한 XRPD; b) 100mg 배치 LJC-039-067-8에 대한 DSC; c) 2°C/min의 램프 레이트 (ramp rate)를 갖는 DSC; d) LJC-039-067-8에 대한 ^1H NMR;
- 도 13은 베실레이트 제 3형에 대한 결과를 나타낸다: a) LJC-039-081-2에 대한 XRPD (LJC-039-081-1의 액체로부터의 2nd 크롭 (crop)); b) LJC-039-081-2에 대한 DSC; c) LJC-039-081-2에 대한 DSC (2°C/min 램프 레이트); d) LJC-039-081-2에 대한 TGA; e) LJC-039-081-2에 대한 ^1H NMR; f) LJC-039-081-2에 대한 GVS; g) LJC-039-081-2에 대한 GVS 후 XRPD;
- 도 14는 베실레이트 제 4형에 대한 결과를 나타낸다: a) LJC-039-086-1에 대한 XRPD ; b) LJC-039-086-1에 대한 DSC ; c) LJC-039-086-1에 대한 ^1H NMR;
- 도 15는 베실레이트 염의 방출 배치에 대한 HPLC 크로마토그램 및 이어서, 결과를 상세히 나타내는 애질런트 캄스테이션 리포트 (Agilent ChemStation reports)를 나타낸다;
- 도 16은 LJC-039-081-1, 및 LJC-039-083-1에 대한 키랄 크로마토그래피를 나타낸다;
- 도 17은 화학식 (I)의 화합물 베실레이트의 결정화에서 관찰되는 고체 형성물의 예시적 이미지 (약, 4-8mm 반경 시야각)를 나타낸다;
- 도 18은 제 1형의 비대칭 단위의 함량이다;
- 도 19는 열적 타원형 (thermal ellipsoids)으로 나타낸 원자를 갖는 2-메톡시에탄올:펜틸 아세테이트 용액으로부터 성장한 화학식 (I)의 화합물 베실레이트의 결정 제 1형 단결정 X-선 회절에 의해 측정된 분자 구조를 나타낸다. 결정 구조에 특이적으로 위치한 수소만 나타내었다;
- 도 20은 제 1형의 두개의 독립적인 분자에 의해 채택된 형태를 나타낸다;
- 도 21은 제 1형의 하나의 독립된 분자 (상부)에 의해 채택된 형태 및 제 2형의 형태 (하부) 비교를 나타낸다;
- 도 22는 두개의 상이한 방향에 따른, 제 1형의 두개의 독립적인 베실레이트에 의해 채택된 형태 비교를 나타낸다;
- 도 23은 제 1형의 하나의 독립적인 베실레이트 (상부)에 의해 채택된 형태 및 제 2형의 형태 (하부)의 비교를 나타낸다;
- 도 24는 결정학적 a 축 (a), b 축 (b) 및 c 축 (c)에 따른 2-메톡시에탄올:펜틸 아세테이트 용액으로부터 성장한 화학식 (I)의 화합물 베실레이트의 결정의 단결정 X-선 회절에 의해 측정된 결정 구조를 나타낸다;
- 도 25는 제 1형에 대한 짧은 접축 C-O<3.6Å, C-C<3.6Å, 및 N-O<3.5Å를 나타낸다;
- 도 26은 제 1형에 대한 단결정 X-선 회절 데이터로부터의 계산된 분말 패턴 회절을 나타낸다;
- 도 27은 화학식 (I)의 화합물 베실레이트 제 2형에 대해 관찰된 플레이트형 결정을 나타낸다;

도 28은 제 2형의 비대칭 단위의 함량을 나타낸다;

도 29는 열 타원형에 의해 나타낸 원자를 갖는 화학식 (I)의 화합물 베실레이트 제 2형의 결정의 단결정 X-선 회절에 의해 측정된 분자 구조를 나타낸다. 결정 구조에서 특이적으로 위치한 수소만 나타내었다;

도 30은 제 2형의 독립된 분자에 의해 채택된 형태를 나타낸다;

도 31은 두개의 상이한 방향에 따른, 제 2형의 독립적인 베실레이트에 의해 채택된 형태를 나타낸다;

도 32는 결정학적 a 축 (a), b 축 (b) 및 c 축 (c)에 따른 화학식 (I)의 화합물 베실레이트 제 2형의 결정의 단결정 X-선 회절에 의해 측정된 결정 구조를 나타낸다;

도 33은 제 2형에 대한 짧은 접축 $C-O < 3.6 \text{ \AA}$, $C-C < 3.6 \text{ \AA}$, 및 $N-O < 3.5 \text{ \AA}$ 를 나타낸다;

도 34는 제 2형에 대한 단결정 X-선 회절 데이터로부터의 계산된 분말 패턴 회절을 나타낸다;

도 35는 화학식 (I)의 화합물 베실레이트 제 1형에 대한 원자 중심의 라벨링 (labelling)을 나타낸다;

도 36은 화학식 (I)의 화합물 베실레이트 제 2형에 대한 원자 중심의 라벨링을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

실시예 1

화학식 (I)의 화합물의 고체-상태 안정도 연구

방법/기법. 정확하게 무게를 잰 2mg의 화학식 (I)의 화합물의 샘플을 4-mL 투명 유리 스크류-캡 바이알에 넣었다. 샘플을 초기에 및 밀폐된 5°C/주위 상대 습도 (AMRH), 밀폐된 30°C/60%RH, 개방된 40°C/75%RH 및 밀폐된 60°C/AMRH에서 34일 저장 후에 시험하였다.

샘플의 겉보기를 시각적으로 관찰하였다. 화학식 (I)의 화합물 함량을 표 1의 HPLC 방법에 의해 측정하였다. 중량%/중량% (% w/w) 값을 화학식 (I)의 화합물의 표준 샘플 배치 U12438/79/1과 비교하여 측정하였다. % 면적 값은 전체 피크 면적을 화학식 (I)의 화합물 피크 면적으로 나눔으로써 획득하였다.

표 1. HPLC 방법 조건

칼럼:	페노메넥스 루나 (Phenomenex Luna) C18(2)		
상 =	100 x 4.6 mm		
길이 x i.d =	3mm		
입자 크기 =			
이동 상:	A = 1000:1 물/트리플루오로아세트산 B = 1000:0.5 아세트오니트릴/트리플루오로아세트산		
유속:	1.0 mL/min		
칼럼 온도:	40°C		
구배	시간 (min)	%A	%B
	0.0	80	20
	20.0	20	60
	25.0	20	60
	25.1	80	20
	30.0	80	20
검출 파장:	230 nm		
주입된 샘플 양	화학식 (I)의 화합물 1.0mg/ 60:40 물/아세트오니트릴 mL의 1.0µg, 전형적으로, 1µL		
보유 시간	약 7.64 min에서 화합물 (I)의 화합물이 용출됨		

결과

겉보기. 표 2는 겉보기 결과를 나타낸다.

표 2. 화학식 (I)의 화합물의 겉보기 데이터 요약

저장 조건	시점	겉보기
	일	
RT	초기	크림색 내지 밝은 황색 분말
밀폐된 5C/AMRH	34	크림색 내지 밝은 황색 분말
밀폐된 30C/60%RH	34	크림색 내지 밝은 황색 분말
개방된 40C/75%RH	34	바이알의 바닥에 용해된 황색 덩어리
밀폐된 60C/AMRH	34	바이알의 바닥에 용해된 어두운 황색 내지 오렌지색 덩어리

화학식 (I)의 화합물 함량 (% w/w). % w/w 함량 값 (표 3 참조)은 너무 변하기 쉬워서 초기 값과 밀폐된 5℃/AMRH, 밀폐된 30℃/60%RH 또는 개방된 40℃/75%RH에서의 34일 후 측정된 값 사이의 차이를 검출하기 어려움을 나타내었다. 밀폐된 60℃/AMRH에서 34일 저장한 샘플에 대해 측정된 평균 % w/w는 초기 값으로부터 10%w/w 저하를 나타내었다.

화학식 (I)의 화합물 함량 (% 면적). 화학식 (I)의 화합물의 영역 함량 (area content) %는 밀폐된 5℃/AMRH에서는 34일 저장 후 현저한 변화가 없고, 밀폐된 30℃/60%RH, 개방된 40℃/75%RH 또는 밀폐된 60℃/AMRH에서는 샘플에 대한 저장 온도를 증가시키에 따라 꾸준히 감소함을 나타내었다. 주요 분해 피크는 RRT 0.68, 0.87 및 RRT 0.90에서 관찰되나, 심지어 초기에서도 비교적 복잡한 (23개의 피크) 크로마토그램이 많은 새로운 작은 분해 피크 (degradant peak)를 나타낸다 (예를 들어, 밀폐된 30℃/60%RH에서의 7개 피크; 밀폐된 60℃/AMRH에서의 13-20개 피크). 이러한 관찰들은 다수의 분해 경로를 암시한다. RRT 0.68에서의 분해는 에스테르 가수분해 생성물로서 시험적으로 확인되었다 (화학식 (I)의 화합물의 자유 산). 가수분해 생성물에 대한 것으로 예상되는 것으로서, 개방된 40℃/75%RH 샘플에서 가장 유력하다.

표 3. 화학식 (I)의 화합물 HPLC 데이터 요약

저장 조건	시점	화학식 (I)의 화합물의 함량		평균 초기 % 면적에 대한 상대%
		% w/w	% 면적	
	일			
RT	초기	100.5	95.14	Avg = 94.81
RT	초기	104.1	94.47	
5℃/AMRH 폐쇄 #1 ¹	34	102.6	95.30	100.52
30℃/60%RH 폐쇄 #1 ¹	34	94.7	94.20	99.36
40℃/75%RH 개방 #1	34	105.4	93.45	98.57
40℃/75%RH 개방 #2	34	100.3	93.39	98.50
60℃/AMRH 폐쇄 #1	34	93.4	87.77	92.57
60℃/AMRH 폐쇄 #2	34	91.1	87.77	92.57

주의

1. 오토샘플러 시퀀서 에러 (autosampler sequencer error)로 인해 단지 하나의 샘플만 시험하였다.

결론

화학식 (I)의 화합물은 밀폐된 5℃/AMRH에서 34일 이상 저장 동안의 겉보기 및 함량과 관련하여 안정적이다. 밀폐된 30℃/60%RH에서는 겉보기 변화가 관찰되지 않았으나, 초기 영역%와 비교하여 화학식 (I)의 화합물 함량의 약 0.6% 저하가 관찰되었다. 개방된 40℃/75%RH 또는 밀폐된 60℃/AMRH에서 저장된 용해된 샘플이 황색에서 오렌지색으로 변하였으며, 초기와 비교하여 화학식 (I)의 화합물 함량에 있어서 현저한 저하 (1.5 내지 8%)가

관찰되었다. RRT 0.68, 0.87 및 RRT 0.90에서의 주요 분해 피크는 많은 더 작은 피크와 함께 관찰되었으며, 이는 다수의 분해 경로를 암시한다. RRT 0.68에서의 분해는 에스테르 가수분해 생성물로서 확인되었다. 이들 결과는, 화학식 (I)의 화합물이 장기간 저장을 위해서는 냉동 저장되어야 함을 나타낸다.

실시예 2

화학식 (I)의 화합물의 용해도를 다양한 유기 용매에 걸쳐 확인하였다. 용해도 데이터는 하기 표 4에 기재되어 있다.

표 4

용매	요구되는 최소 용매/mg/ml
메탄올	446
에탄올	324
프로판-2-올	454
아세톤	214
톨루엔	460
에틸 아세테이트	218
테트라히드로푸란	311
아세토니트릴	362

상기 데이터는 화학식 (I)의 화합물이 통상의 유기 용매중에서 높은 용해도를 가짐을 보여준다. 바람직한 용매는 에탄올 및 톨루엔이다.

화합물의 자유 염기의 두개의 기본 센터를 pKa로 측정하였다. 그러나, 피리딘 고리의 기본 중심은 1.99의 pKa를 갖는다. 이미다졸 고리의 기본 중심의 pKa는 4.53으로 측정되었다.

벤젠 설포산은 화학식 (I)의 화합물의 베실레이트 염을 생성시키는데 사용되었다. 실험은 6부피의 용매를 이용하여 20mg 스케일로 수행하였다. 모든 반응을 에탄올 (1M)중의 스톱 (st °Ck) 용액으로서 또는 용해도에 따라 고형물로서 충전된 산과 주위 온도에서 수행하였다.

분리된 고형물은 ¹H NMR에서 현저한 피크 이동을 나타내어 염 형성을 확인하였다. X-선 분말 회절 (XRPD)은 염이 결정성 징후를 갖는다는 것을 보여주었다. 표 5는 분리된 염 형태를 요약한 것이다.

표 5

번호	염	용매	ID
1	베실레이트	톨루엔	LJC-039-009-7

이어서, 염을 2주 동안 40°C/75%RH에서 저장한 후, 화학적 순도에 대해 XRPD 및 HPLC에 의해 재분석하고 물질의 안정도를 평가하였다. 습윤 조건에 노출 후에도 염은 동일한 분말 패턴으로 유지되었으며, 또한, 높은 화학적 순도를 유지하였으며, 이는 개선된 안정도를 뒷받침한다.

분리된 염의 T¹ 순도 결과 (하기 표 6)로부터, 톨루엔으로부터의 베실레이트 염은 안정도 연구 전 및 후에 높은 순도 값을 나타내었다.

표 6. 1주 동안의 40°C/75%RH 이후 또는 그 전의 순도 요약

번호	염	ID	순도 T ⁰ /%	순도 T ¹ /%
1	베실레이트	LJC-039-009-7	95.9	95.9

상기 결과는 베실레이트 염이 높은 순도 및 유리한 안정도 결과를 나타냄을 보여준다.

실시예 3

100mg으로의 베실레이트 염의 규모 증대화는 실시예 2의 데이터에 기초하여 수행하였다. 톨루엔이 베실레이트 염을 분리하기 위한 바람직한 염인 것으로 확인되었다.

화학식 (I)의 화합물의 베실레이트 염

[0119] 50mg 유입 물질로의 규모 증대를, 공정이 규모 증대될 지의 여부를 확인하기 위해, 그리고, 분리된 물질이 이전의 소규모 실험에서 관찰된 것과 동일한 결정질 형성물 (제 1형)인지를 확인하기 위해 수행하였다. 분석에 의해 염이 제 1형인 것으로 확인되고, 특성이 예상되는 바대로 유지된다면, 완전한 특징화를 수행하고, 40℃/75%RH에서의 4주 안정도 연구를 위한 샘플을 제공하기 위해서, 100mg 유입 물질로의 또 다른 규모 증대를 수행하였다. 이러한 두 규모 증대된 반응은 에탄올 (1M)중의 용액으로서 첨가된 벤젠 설폰산과 톨루엔중에서 수행하였다.

[0120] 베실레이트 실험 공정

[0121] 화학식 (I)의 화합물 자유 염기 (100mg, 배치 704-17)를 바이알에 충전시키고, 톨루엔 (600 μ l)을 실온에서 첨가하였다. 용액에 벤젠 설폰산 (250 μ l, 에탄올중의 1M)을 첨가하고, 반응 혼합물을 15분 동안 교반한 후, 고형물을 용액으로부터 침전시키고, 여과하고, 톨루엔으로 세척하고, 진공하에서 40℃에서 오븐 건조하였다. XRPD에 의한 분석에 의해, 또 다른 베실레이트로서 동일한 분말 패턴의 고형물이 생성됨이 확인되었고, ¹H NMR에 의해 현저한 피크 이동으로 인한 염 형성을 확인하였다.

[0122] **표 7**

번호	ID	염	GVS 흡수 /%	용융 개시 /℃	TGA 중량 손실/%	용해도 mg/ml	화학적 순도/%	키랄 순도/% e.e
1	LJC-039-037-1	베실레이트	2.0	201.3	4.9	8.3	97.1	94.4

[0123] LJC-039-037-1에 대한 거울상 초과도 (enantiomeric excess)는 단지 94.4이며, 따라서, 결과는 동일한 조건하에 분리된 또 다른 배치의 베실레이트 (LJC-039-081-1)에 필적한다. 이러한 배치의 거울상이성질체 초과율은 99.1%이다.

[0125] 공정 최적화

[0126] 베실레이트 염 (제 1형)의 추가 수율을 개선시키기 위해, 4개의 용매를 스크리닝하였다 (이소프로필 아세테이트, 에틸 포르메이트, 메탄올 및 아세톤). 총 8번 100mg 규모 반응을 이들 용매중에서 이전 실험에 대한 비교를 위해 에탄올중의 스톡 용액으로서 첨가된 관련 산과 함께 수행하였다.

[0127] 화학식 (I)의 화합물 (배치 704-38, 100mg)을 주위에서 용매 (600 μ l)중에 용해시켰다. 산 (250 μ l, 에탄올중의 1M 스톡 용액)을 첨가하고, 모든 반응 혼합물을 주위에서 48시간 동안 방치하였다. 결과는 표 8에 요약하였다.

[0128] **표 8. 최적화 실험 공정의 결과**

표 번호	실험실 북 참조	염	용매	XRPD	수율/%	순도 /영역%	40℃/75%RH에서 4주 후의 순도
1	LJC-039-067-2	베실레이트	아세톤	제 1형	38	98.4	98.1
2	LJC-039-067-4	베실레이트	iPrOAc	제 1형	79	97.7	95.9
3	LJC-039-067-6	베실레이트	에틸 포르메이트	제 1형	40	98.6	98.3
4	LJC-039-067-8	베실레이트	MeOH	단결정, 제 2형	기록되지 않음	98.1	기록되지 않음

[0129] 메탄올중의 베실레이트 형성물의 반응을 제외하고는 모든 반응이 제 1형을 나타내었다. 메탄올 반응물은 4℃에서 저장하였다. 수득된 결과는 무정형 베실레이트 1:1를 확인시켜주며, 물질의 분말 패턴은 새로운 형태 (제 2형)의 존재를 확인시켜 준다.

[0131] 이러한 연구로부터, 이소프로필 아세테이트와 같은 용매가 염의 순도를 증가시킬 수 있으나, 회수율은 저하시키는 것으로 결론내려질 수 있다. 이전에 선택된 용매 (에틸 아세테이트)가 고순도의 높은 수율의 염을 제공하기 때문에, 최종 규모 증대 실험을 위해서 에틸 아세테이트를 사용할 것으로 결정하였다.

[0132] 베실레이트 (제 1형) 1g 규모 증대

[0133] 베실레이트 염의 1g 형성을 수행하였다. 이는 성공적으로 950mg (70% 수율)의 제 1형을 생성시켰다. 액체는 고도로 착색되었으며 (황색), 따라서, 회수를 보조하기 위해 소량의 제 1형을 시딩하였다. 용액을 16시간 동안 4℃에서 저장하였다. 수득된 고형물은 새로운 분말 패턴 (제 3형)을 나타내었다. 고형물을 열분석 및 가변의 온도 XRPD에 의해 분석하여, 이것이 진정한 다형체인지 또는 용매화물인지의 여부를 확인하였다. 분석치를 해석한 결과 ^1H NMR 증거에 의해 이러한 고형물은 용매화물이 아니며, DSC는 핫스테이지 마이크로스코피 (hotstage microscopy)에 의해 확인된 두개의 흡열 반응을 나타낸 것으로 결론내려진다 (도 3). 이는 제 1형의 시드가 187℃에서 용융되며, 제 3형은 200℃에서 용융되는 것으로 해석된다. 제 1형이 XRPD에 의해 확인되지 않는 이유는, XRPD가 마이크로스코피보다 덜 민감한 기법이기 때문이다.

[0134] 제 3형은 제 1형보다 더 낮은 온도에서 침전하였다.

[0135] 이들 사이의 관계를 제시하기 위해 다형체에 대해 특징화를 수행하였다.

[0136] **표 9. 베실레이트 형태의 열 데이터**

번호	ID	형태	용융 개시/℃	$\Delta H/Jg^{-1}$
1	LJC-039-081-1	1	201	56
2	LJC-039-067-8	2	180	73
3	LJC-039-081-2	1, 3	187, 200	7.6, 37

[0137] LJC-039-081-2에 존재하는 소량의 제 1형의 더 낮은 용융점은 더 낮은 순도에 잠재적으로 기여할 수 있다 (LJC-039-081-1에서의 97.9%와 비교하여 97.2%).

[0139] 도 4는 베실레이트 제 1형 (실선) 및 제 2형 (파선)의 DSC를 나타낸다.

[0140] 도 5는 베실레이트 제 1형 (실선) 및 제 3형 (일점쇄선)의 DSC를 나타낸다.

[0141] **실시예 4**

[0142] 염 안정도 연구

[0143] **표 10. 4주 안정도 연구 후 염 순도의 요약 표**

샘플 ID	염	T^0	T^1	T^2	T^3	T^4
LJC-039-037-1	베실레이트	97.1	97.3	97.4	96.7	96.7

[0144] 베실레이트의 결정질 샘플을 총 4주 동안 40℃/75%RH에서 저장하고, HPLC를 위해 매 7일마다 샘플을 취하였다. 베실레이트 HPLC 순도는 96.7%에 도달하는 T^3 까지 시종일관 유지되었다. 그러나, 이러한 값은 T^4 에까지 일관되게 유지되었다.

[0146] 0주 시점 및 4주 시점에 대한 베실레이트 염 형태로부터의 HPLC 크로마토그래프가 도 6에 도시되어 있다.

[0147] 모 (parent) 피크 전의 주요 피크는 오염으로부터 기인된 것으로 의심되는데, 그 이유는 λ_{max} 는 모 피크의 λ_{max} 에 부합되지 않기 때문이다. 또한, 이는 T^1 , T^2 , T^3 및 T^4 의 불순도 프로필에 존재하지 않는다.

[0148] 습윤 연구 전 및 후의 염의 분말 패턴은 형태 변화가 없는 것으로 입증되었다.

[0149] 도 7은 4주 안정도 연구 전 및 후의 LJC-039-037-1 (베실레이트 염)을 비교한 XRPD를 나타낸다.

[0150] **실시예 5**

[0151] 다형체 조사

[0152] 다형태성 (polymorphism)을 나타내지는 베실레이트 염의 성향을 측정하기 위해, 30개 용매를 이용하여 성숙 실험 (maturation experiment)을 설정하였다 (15개 순수물 (neat)과 이의 2.5% 수성 대응물 (counterpart)). 고형물을 다양한 용매 (표 11 참조)중에서 1주 동안 주위 온도 내지 60℃에서 가열/냉각 사이클로 슬러리화시켰다. 1주 후, 슬러리를 증발시키고, XRPD 및 HPLC에 의해 고형물을 분석하였다.

[0153] **표 11. 베실레이트 (LJC-039-058-2)에 대한 다형태성 조사 결과**

[0154] - Hplc 순도 97.7%에서 출발

번호	용매	1주 후 XRPD	HPLC 순도/영역 %
1	아세톤	제 1형	97.5
2	THF	제 1형	97.6
3	IPA	무정형	97.1
4	MtBE	제 1형	97.7
5	DCM	무정형	97.4
6	EtOH	오일	분석되지 않음
7	MEK	제 1형	97.2
8	1,4-디옥산	제 1형	97.2
9	iPrOAc	제 1형	97.5
10	DMF	오일	분석되지 않음
11	MeCN	제 1형	94.3
12	nBuOH	오일	분석되지 않음
13	nPrOH	오일	분석되지 않음
14	MIBK	제 1형	97.7
15	MeOH	오일	분석되지 않음
16	2.5% 수성 아세톤	제 1형	96.8
17	2.5% 수성 THF	무정형	93.3
18	2.5% 수성 IPA	제 1형	76.1
19	2.5% 수성 MtBE	오일	분석되지 않음
20	2.5% 수성 DCM	제 1형	97.4
21	2.5% 수성 EtOH	오일	분석되지 않음
22	2.5% 수성 MEK	제 1형	93.9
23	2.5% 수성 1,4-디옥산	제 1형	86
24	2.5% 수성 iPrOAc	오일	분석되지 않음
25	2.5% 수성 DMF	오일	분석되지 않음
26	2.5% 수성 MeCN	제 1형	93.3
27	2.5% 수성 nBuOH	오일	분석되지 않음
28	2.5% 수성 nPrOH	오일	분석되지 않음
29	2.5% 수성 MIBK	제 1형	97.3
30	2.5% 수성 MeOH	오일	분석되지 않음

[0155]

[0156] 베실레이트 염을 이용한 성숙 연구는 새로운 형성물을 나타내지 않았다. 성숙 후 순도 결과는 아세토니트릴, 수성 THF, 수성 IPA, 수성 MEK, 수성 디옥산 및 수성 아세토니트릴중에 슬러리화된 것이 분해되었음을 보여준다. 이는 베실레이트 염 (제 1형)이 높은 온도에서 순수한 유기 용매중에 우수한 용액 안정도를 가짐을 시사한다.

[0157]

베실레이트의 새로운 형태 조사

[0158]

새로운 형태의 베실레이트 염이 성숙 연구로부터 관찰되지 않았지만, 결정이 메탄올중에서 성장하는 경우, 새로운 형태가 관찰되었다. 메탄올로부터 수득된 단결정을 분말 패턴을 수득하기 위해 분쇄하였다. 이러한 패턴은 제 1형과 상이한 것으로 밝혀졌다. 반복 실험을 제 2형을 추가로 공급하기 위해 수행하였다. 용매를 증발시켜 제 1형을 제공하는 것과 대조적으로, 액체로부터 16시간에 걸친 침전으로부터 제 2형을 분리하는 것만이 가능하였다. 흥미롭게도, 두개의 특성이 존재하였다: 니들 (needles) 및 블록 (bloc). 이 둘 모두는 단결정 구조 측정에 사용되었던 니들 특성과 동일한 분말 패턴을 나타내었다.

[0159]

제 2형에 대한 완전 분석을 수행하였다. 단결정 데이터에 의해 무수성 베실레이트 1:1을 확인되었으므로 제 2형이 진정한 다형체인 것으로 결론내려졌다.

[0160]

도 8a는 베실레이트 제 1형 및 제 2형의 XRPD 비교를 나타내었다. 제 1형 (트레이스 1) 및 제 2형 (트레이스 2) 사이에 명백한 차이가 존재한다. 두개의 분말 패턴으로부터 확인할 수 있는 바와 같이, 두 형태는 매우 상이하다. 두 형태의 용융점을 비교하기 위해 열 분석을 수행하였으며, 또한, 열역학적 용해도 측정치를 기록하였다.

[0161]

도 8b는 제 1형 및 제 2형의 오버레이를 나타낸다. 제 1형 및 제 2형은 하나의 흡열 반응 (용융)을 나타낸다.

[0162]

제 2 크립이 LJC-039-081-1 (1g 규모 증대 반응)의 액체로부터 분리될 때, 제 3형을 확인하였다. 이것이 용매

화물인지의 여부를 측정하고, 상기 형태가 어떻게 호환되는지를 측정하기 위해 분석을 수행하였다.

[0163] 도 9a는 베실레이트 제 1형 및 제 3형의 XRPD 비교를 나타낸다. 도 9b는 제 1형 및 제 3형의 오버레이를 나타낸다.

[0164] 제 1형은 한번의 흡열 반응 (용융)을 나타내는 반면, 제 3형은 두 번의 흡열 반응을 나타낸다. 제 3형에 대한 핫스테이지 마이크로스코피는, 서로 20℃ 내에서의 두 번의 용융을 보여준다. 덜 민감한 기법인 가변 온도 XRPD에서 픽업되지 않았기 때문에, 이는 소량의 더 낮은 용점의 다형체가 존재하는 것으로 간주된다. 제 3형이 분리되는 액체에 시딩하는데 제 1형이 사용되었기 때문에, 제 1 흡열 반응은 제 1 형을 나타내는 것으로 간주된다.

[0165] 용해도 데이터는 모두 세개의 형태가 pH 3에서 7.8 내지 8.3mg/ml의 매우 유사한 수용해도를 가짐을 나타내었다.

[0166] 베실레이트 염 제 4형

[0167] 베실레이트 염 제 1형 ((LJC-039-083-1)의 방출 배치는 높은 순도 (97.6%)를 나타내며, 자유 염기를 통해 운반된 소량의 불순물을 함유하였다 (0.78%, 11.9 분 RT). 이러한 불순물은 DSC 실험에서 관찰되었으며, 이는 흡열성 전이 (130℃에서 개시)를 나타낸다. 피크는 모 피크의 λ_{max} 와 비관련된 λ_{max} 를 갖는 것으로 확인되었다.

[0168] 100mg 샘플을 40% 이소프로필 아세테이트/에탄올로부터 재결정화를 위해 취하였다. 재결정화는 최소량의 고온 용매중에 염을 용해시킨 후, 주위 온도로 서서히 냉각시켜 침전물을 수득함으로써 전형적으로 수행하였다. 건조된 고형물은 XRPD에 의해 분석하였으며, 이는 새로운 형태를 나타내었으며, 열 분석 및 1H NMR에 의해 이러한 고형물이 다형체이며, 용매화물이 아닌 것으로 확인되었다. 도 10은 LJC-039-086-1의 DSC를 나타낸다.

[0169] 염 스크린 조사에 의해, 화학식 (I)의 화합물이 적합한 pKa 범위내에서 많은 염을 형성하며, 이들이 다양한 용매로부터 용이하게 분리되는 것으로 나타났다. 염의 완전 특징화에 의해, 베실레이트 염이 습도와 관련하여 우수한 안정도를 갖는 것으로 결정되었다. 베실레이트의 두개의 다형체 형성물이 존재하는 것으로 결론내려졌다. 제 3형은 제 1형으로 시딩한 후, LJC-039-081-1의 제 2 크롭으로부터 유래되었다. 제 4형은 제 1형의 재결정화를 40% 이소프로필 아세테이트/에탄올로부터 수행한 후 관찰되었다.

[0170] 완전 분석 데이터가 하기 도 11-14에 도시되어 있다.

[0171] **실시예 2-5에 대한 실험 방법**

[0172] 실시예 2

[0173] 화학식 (I)의 화합물 (5mg/웰)을 HPLC 바이알중의 용매¹ (30 μ l)중에 용해시켰다. 이러한 용액에, 벤젠 설푼산 (11.4 μ l, 에탄올중의 1M)을 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 방치하였다. 고형물을 함유하는 이들 바이알을 진공하에 40℃에서 건조시키고, 용액으로서 유지되는 것을 증발에 의해 농축시키고, 헵탄으로 처리하였다. 침전물을 언급된 바와 같이 건조시키고, 오일화된 물질을 4℃에서 저장하였다.

[0174] ¹ 에탄올, 톨루엔 및 아세토니트릴

[0175] 베실레이트 제 1형 규모 증대

[0176] 화학식 (I)의 화합물 (100mg)을 에틸 아세테이트 (600 μ l)에 용해시키고, 벤젠 설푼산 (250 μ l, 에탄올중의 1M)을 첨가하였다. 침전물이 바로 발생하였으며, 반응 혼합물을 주위 온도에서 24시간 동안 교반하였다. 고형물을 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하고, 진공하에 16시간 동안 40℃에서 오븐 건조하였다.

[0177] **분석 방법**

[0178] 시차주사열량계 (DSC)

[0179] DSC 데이터를 50 지점 오토샘플러가 구비된 TA 인스트루먼트 Q100에서 수집하였다. 에너지 및 온도 계산 기준은 인듐이었다. 샘플을 10℃/min 속도에서 25 내지 350℃로 가열하였다. 30ml/min의 질소 퍼지를 샘플 위에 유지시켰다. 다르게 언급되지 않는 한, 0.5 내지 3mg의 샘플을 사용하였으며, 모든 샘플은 핀 홀 알루미늄 팬 (pin holed aluminium pan)에서 진행시켰다.

[0180] 열무게 분석법 (TGA)

[0181] TGA 데이터를 TA 인스트루먼트 Q500 TGA로 수집하고, 알루멜 (Alumel)로 조정하고, 10℃/분의 스캔 속도로 진행시켰다. 60ml/min로 질소 퍼지를 샘플 위로 유지시켰다.

[0182] 전형적으로, 다르게 언급되지 않는 한, 5-10 mg의 샘플을 미리 무게를 측정한 플래티늄 크루서블 (platinum crucible)에 로딩하였다.

[0183] NMR

[0184] 모든 스펙트럼을 오토샘플러가 구비된 브루커 (Bruker) 400MHz에서 수집하였다. 다르게 언급되지 않는 한, 샘플을 d_6 -DMSO에서 제조하였다.

[0185] XRPD (X-선 분말 회절)

[0186] 브루커 AXS C2 GADDS 회절분석기

[0187] 샘플에 대한 X-선 분말 회절 패턴을 Cu K α 조사 (40kV, 40mA), 자동화된 XYZ 스테이지, 자동 샘플 위치화를 위한 레이저 비디오 마이크로스코프 및 HiStar 2-차원 면적 디텍터를 이용한 브루커 AXS C2 GADDS 회절분석기에서 획득하였다. X-선 옵틱 (optics)은 0.3mm의 핀홀 시준기 (pinhole collimator)와 결합된 단일 괴벨 (Goebel) 다층 거울로 이루어진다.

[0188] 빔 발산 즉, 샘플에 대한 X-선 빔의 효과 크기는 약 4mm이었다. 3.2-29.8° 의 효과적인 2 θ 범위를 제공하는 20cm의 디텍터 간격으로 샘플과 θ - θ 연속 스캔 모드를 사용하였다. 샘플의 전형적인 노출 시간은 120s이다.

[0189] 주위 조건하의 샘플 런 (sample run)을 분쇄 없이 수용되는 분말을 이용한 플랫 플레이트 조각으로서 제조하였다. 약 1-2mg의 샘플을 유리 슬라이드에 약하게 압축하여 편평한 표면을 획득하였다. 비-주위 (non-ambient)에서 수행되는 샘플을 화합물을 가열처리 하면서 실리콘 웨이퍼상에 탑재시켰다. 그 후, 샘플을 약 20℃/분의 적합한 온도로 가열한 후, 데이터 수집을 개시하기 전 약 1분 동안 등온으로 유지시켰다.

[0190] 순도 분석:

[0191] 화학적 방법

[0192] 순도 분석을 HP1100 애절린트 (HP1100 Agilent)에서 수행하였다:

[0193] 방법: **구배, 역상**

[0194] 방법 기간/min: **34**

[0195] 칼럼: **페노메넥스 제미니 (Phenomenex Gemini) C18 5 μ m (가드 카트리지 페노메넥스 제미니 (Guard cartridge Phenomenex Gemini) C18 가드 카트리지 2x4mm)**

[0196] 칼럼 온도/℃: **40**

[0197] 주입/ μ l: **5**

[0198] 유속 ml/min: **0.8**

[0199] 검출: **UV**

[0200] 파장/nm: **255 (90nm의 밴드폭), 240 (80nm의 밴드폭), 254 (8nm의 밴드폭)**

[0201] 상 A: **2mmol NH₄HCO₃ (NH₃ 용액으로 pH10으로 조절됨)**

[0202] 상 B: **아세트오니트릴**

[0203] 시간표:

시간/Min	%A	%B
0	90	10
25	10	90
28.8	10	90
29	90	10
34	90	10

[0204]

키랄 방법

순도 분석을 위한 HPLC 시스템 (Gilson HPLC system)에서 수행하였다:

방법: **등용매, 정상 상 (Normal Phase)**

방법 시간/min: 50

칼럼: **디아셀 키랄셀 OJ-H (Diacel Chiralcel OJ-H) (5 μ m) 4.6x250mm (가드 카트리지 디아셀 키랄셀 OJ-H 분석가드 카트리지 5 μ m 4.0x10mm)**

칼럼 온도/°C: 40

주입/ μ l: 10

유속 ml/min: 1.0

검출: UV

파장/nm: 225 (단파장 검출기)

상 A: **헥산**

상 B: **에탄올**

시간표:

시간/Min	%A	%B
0	93	7

GVS (중량 증기 흡착: Gravimetric Vapour Sorption) 연구

모든 샘플을 CFRSorp 소프트웨어를 수행하는 히든 IGASorp 수분 흡착 분석기 (Hidden IGASorp moisture sorption analyser)에서 수행하였다. 샘플 크기는 전형적으로 10mg이었다. 수분 흡착 탈착 등온을 하기 개략된 바와 같이 수행하였다 (2 스캔은 1개의 완전한 사이클을 제공함). 모든 샘플을 전형적인 실내 습도 및 온도 (40% RH, 25°C)에서 로딩/언로딩하였다. 모든 샘플을 GVS 분석 후 XRPD에 의해 분석하였다. 기준 등온을 다르게 언급되지 않는 한 0-90%RH 범위에 걸쳐 10%RH 간격으로 25°C에서 수행하였다.

스캔1	스캔2	
흡착	탈착	흡착
40	85	10
50	75	20
60	65	30
70	45	40
80	35	
90	25	
	15	
	5	
	0	

용해도

이는 용매 (물) 0.25ml중의 충분한 화합물을 현탁시킴으로써 측정하여 모 자유 형태의 화합물을 10mg/ml의 최대 최종 농도로 제공하였다. 현탁액을 25°C에서 24시간 동안 평형화시킨 후, pH를 체크하고, 유리 섬유 C 96 웰 플레이트를 통해 여과하였다. 그 후, 여과물을 101x로 희석시켰다. 약 0.1mg/ml에서 DMSO중에 용해된 기준을 참조로 하여 HPLC에 의해 정량하였다. 상이한 부피의 기준, 희석된 및 비희석된 시험물을 주입하였다. 용해도를 기준 주입시 최대 피크와 동일한 보유 시간에서 확인된 피크 면적을 통합시킴으로써 계산하였다. 필터 플레이트에 충분한 고형물이 존재하는 경우, XRPD는 상 변화, 수화물 형성, 무정형화, 결정화 등에 대해 일반적으로 체크하였다.

[0224] 표:

시간/min	% 상 A	% 상 B
0.0	95	5
1.0	80	20
2.3	5	95
3.3	5	95
3.5	95	5
4.4	95	5

[0225]

[0226] pKa 측정

[0227] pKa 측정을 D-PAS 부착된 시리우스 GIpKa 기구 (Sirius GIpKa instrument)에서 수행하였다. 측정을 25℃에서 MeOH:H₂O 혼합물중에서 전위차 적정에 의해 수행하였다. 적정 매개물은 0.15M KCl로 조절된 이온 강도이다. MeOH:H₂O 혼합물에서 발견된 값을 야수다-셀드로브스키 외삽법 (Yasuda-Shedlovsky extrapolation)을 통해 0% 공-용매로 외삽하였다.

[0228] 핫 스테이지 마이크로스코피

[0229] 핫 스테이지 마이크로스코피를 10-20℃/min의 전형적인 가열 속도로 25-350℃ 온도 범위에서 메틀러-톨레도 (Mettler-Toledo) MTFP82HT 핫-스테이지와 통합된 레이카 (Leica) LM/DM 편광 마이크로스코프를 이용하여 연구하였다. 소량의 샘플을 가능하면 잘 분리된 개별 입자를 갖는 유리 슬라이드상에 분산시켰다. 샘플을 x20 대물렌즈로 정상적 또는 교차-편광된 광 (λ 폴스-칼라 필터 (λ false-colour filter)에 결합됨) 하에 관찰하였다.

[0230] 키랄 순도 측정법

[0231] 시스템 설정

[0232] 펌프: 길슨 322 이원 펌프

[0233] 디텍터: 길슨 152 UV/Vis

[0234] 오토샘플러: 길슨 233XL 랙 (rack) + 길슨 402 이중 주사기 펌프

[0235] 칼럼 오븐: 페노메닉스 써마스피어 (Phenomenex Thermasphere) TS-130

[0236] 소프트웨어: 길슨 유니포인트 LC 소프트웨어 (Gilson Unipoint LC software)

[0237] 칼럼: 다이셀 키랄셀 (Daicel Chiralcel) OJ-H, 5μm, 4.6 x 250mm

[0238] 가드 칼럼: 다이셀 키랄셀 OJ-H 분석 가드 카트리지, 5μm, 4.6 x 10mm

[0239] HPLC 조건

[0240] 채널 A: 헥산 (93%)

[0241] 채널 B: 에탄올 (7%)

[0242] 유속: 1.0ml/min

[0243] 디텍터 파장: 225nm

[0244] 칼럼 온도: 40℃

[0245] 수행 시간: 50.0 mins

[0246] 샘플 조건

[0247] 약 0.2mg의 샘플을 적합한 부피의 헥산:에탄올 1:1 v/v에 용해시켜 0.2mg/ml 용액을 제공하였다. 이를 캡핑하고, ~15초 동안 고속으로 볼텍스 (vortex) 믹서에 위치시켰다. 이 시점에서 고형물이 유지되는 경우, 샘플 바이알을 약 10초 동안 초음파처리한 후, 볼텍스 믹서에서 추가로 10 내지 15초 처리하였다. 10μl를 HPLC 시스템에 주입하였다. 블랭크로서 헥산:에탄올 1:1 v/v의 초기 이중 주입 후, 샘플을 이중으로 주입하였다.

실시예 5

약리학적 테스트 실시예

본 발명의 베실레이트 염 제 1형의 마취 및 진정 효과를 평가하였다. 베실레이트 (벤젠설폰산) 염을 동물에 테스트 조성물을 투여하기 위한 생리 식염수에 용해시켰다. 테스트 조성물을 마우스에 투여하고, 개별 플렉시글라스 케이지 (Plexiglas cages) (20 x 10 x 10 cm)에 위치시켰다. 마우스에 정맥내 경로로 비히클 또는 테스트 물질을 주입하였다. 수면 잠복기 및 마취 기간 (최대: 테스트 물질 투여 후 90분)을 기록하였다. 마취는 정위 반사의 손실 (loss of the righting reflex) (LRR)로 나타내어 진다. 정위 반사 테스트를 동물이 진정되는 것으로 보이자마자 약 매 20-30초 마다 수행하였다. 일단 정위 반사가 손실되었으면, 그후 약 매 20-30초 마다 정위 반사 회복에 대해 테스트함으로써 정위 반사의 손실 기간을 측정하였다. 군당 8마리 마우스를 연구하고, 테스트를 맹검법으로 수행하였다. 연구 결과는 하기 표에 나타내었다.

처리 (mg/kg) i.v.	LRR을 갖는 마우스의 수	LRR까지의 잠복기 (min)	LRR 기간 (##) (min)	
		평균±s.e.m. (#)	평균±s.e.m. (#)	p 값
비히클	0	-	0.0±0.0	-
CNS 7056X 베실레이트 (20.4)	2	-	1.7±1.3 NS	0.1441
CNS 7056X 베실레이트 (27.2)	5 +	3.0±0.2	4.9±1.6 *	0.0106
CNS 7056X 베실레이트 (34)	6 ++	1.8±0.2	6.0±1.9 **	0.0038
CNS 7056X 베실레이트 (40.8)	6 ++	1.6±0.5	7.3±2.5 **	0.0038

<u>만-화이트니 U 테스트</u> (Mann-Whitney U test): NS = 유의할 정도가 아님; * = p < 0.05; ** = p < 0.01	
<u>피셔스 이그잭트 테스트</u> (Fisher's Exact test) (LRR을 갖는 마우스의 수): 표시하지 않음 = 유의할 정도가 아님; + = p < 0.05; ++ = p < 0.01	
(#) : n < 3이면, 계산하지 않음	
(##) : 최대 = 주입 후 90분	

상기 표의 결과는 베실레이트 염 제 1형이 정위 반사 손실에 대한 짧은 잠복기를 가지며, 따라서, 동물에서 마취기에 짧은 유도 시간을 가짐을 나타낸다. 또한, 정위 반사 손실의 짧은 기간에 의해 나타난 바와 같이 마우스가 마취로부터 신속하게 회복된다. 따라서, 본 화합물은 마취로의 신속한 유도 및 마취로부터의 신속한 회복을 제공할 수 있다.

실시예 6

제 2형, 제 3형 및 제 4형의 결정화를 위한 추가 조건

제 2형, 제 3형 및 제 4형의 상기 보고된 결정화를 재유도하고자 추가적인 조건을 시험하였다. 그러나, 보고된 규모가 실질적으로 감소되었으며, 따라서, 하기 기술된 바와 같이, 방법을 변형시켰다.

제 2형

5mg의 고형물을 25 μ l의 메탄올중에 용해시키고, 10 μ l의 에탄올을 첨가하고; 용액을 4℃에서 3일 동안 냉각시켰다.

제 3형

세개의 변형을 시도하였다:

[0261] 1. 5mg의 고형물을 50 μ l의 에탄올에 용해시키고, 120 μ l의 에틸 아세테이트를 첨가한 후, 용액을 3일 동안 4℃에서 냉각시켰다.

[0262] 2. 10.1mg의 고형물을 300 μ l의 에탄올중에 용해시키고, 120 μ l의 에틸 아세테이트를 첨가한 후, 용액을 3일 동안 4℃에서 냉각시켰다.

[0263] 3. 2.5mg의 고형물을 실란처리된 바이알중의 50 μ l의 에탄올중에 용해시키고, 100 μ l의 에틸 아세테이트를 첨가한 후, 용액을 3일 동안 4℃에서 냉각시켰다.

[0264] 제 4형

[0265] 세개의 변형을 시도하였다:

[0266] 1. 가온시킨 (70℃) 혼합물 이소프로필 아세테이트:에탄올 (40%:60% v/v)을 20 μ l의 분취량으로 고형물이 용해될 때까지 5mg의 가온된 고형물에 첨가하였다 (총 60 μ l 용매 혼합물중); 그 후, 용액을 수 시간에 걸쳐 초기에 70℃로 온도조절된 수조에서 주위 온도로 서서히 냉각되게 하였다.

[0267] 2. 5mg의 고형물을 180 μ l의 가온된 (50℃) 이소프로필 아세테이트:에탄올 (40%:60% v/v) 용매중에 용해시키고, 용액을 수시간에 걸쳐 온도조절된 수조 (초기에 50℃)에서 주위 온도로 서서히 냉각되게 하였다.

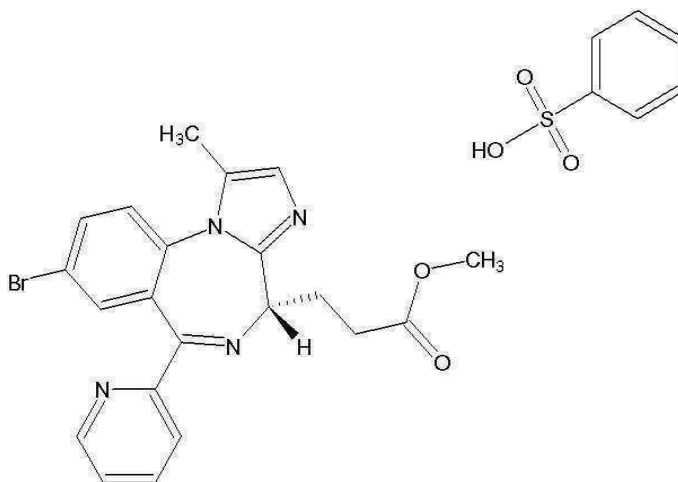
[0268] 3. 5mg 분량의 고형물을 실란처리된 바이알중의 100 μ l의 가온된 (50℃) 이소프로필 아세테이트:에탄올 (40%:60% v/v) 용매중에 용해시키고, 용액을 수시간에 걸쳐 온도조절된 수조 (초기에 50℃)에서 실온으로 서서히 냉각되게 하였다.

[0269] 각각의 결정화는 블레이드형 및 플레이트형 특성을 갖는 고체 물질을 생성하였으며, 제 4형의 결정화는 또한, 니들형 물질을 생성시켰다.

[0270] 실시예 7

[0271] 화학식 (I)의 화합물 베실레이트의 특징화

[0272] 화학식 (I)의 화합물 베실레이트는 키랄이며, 하기의 단일 거울상이성질체 형태 즉, S 거울상이성질체인 것으로 추정된다 (후에 측정된 결정 구조와 부합됨):



[0273]

[0274] 헤테로시클릭 구조는 이미다졸 고리에서 기본 질소를 함유하며 (약 5의 pKa), 피리딘 고리에서는 더 약한 기본 질소를 함유한다 (약 2의 pKa). 이미다졸-질소는 전형적으로, 수용액중에서 강한 산성 베실레이트의 존재하에 (pKa 약 -0.6) 양성자화될 것이며, 피리딘-질소 또한, 과량의 베실레이트의 조건하에서 잠재적으로 양성자화될 것이다.

[0275] 화합물의 중성의 자유 염기 형태 (즉, 비양성자화된)는 다소 친지성을 띌 것으로 예측되며 (logP 옥탄올:물 약 4.0), 따라서, 수성 환경 보다 친지성 환경을 선호할 것이다. 게다가, 베실레이트 반대-이온의 효과가 이의 공유의 친수성으로 인해 이러한 경향을 개질시킬 것으로 보이지만, 심지어 단일양성자화된 경우에도 (pH 3에서 logP 옥탄올:물 약 2)친지성 정도를 유지할 것이다. 친지성 정도는 이양성자화된 형태에 있어서는 추가로 저하된다

(pH 0에서 logP 옥탄올:물 약 0.6).

[0276]

화합물은 과량의 수소 결합 수용체를 가지며, 따라서, 수소 결합 공여 용매에 의해 적합하게 파트너화될 것이다. 따라서, 화합물이 극성의 유기 용매 예컨대, 알코올, 특히 부분적으로 친지성의 수소 결합 공여 환경을 제공하는 극성 유기 용매중에서의 용해를 선호할 것이다. 이는 실험에 의한 입증에 의해 확인되었다 (사용된 용매에 대한 상세한 내용은 실시예 8에 제공됨):

용매	관찰된 용해도 (mg/ml)
포름아미드	350
물	2
디메틸 설펍사이드	500
디메틸아세트아미드	200
1,2-에탄디올	60
디메틸포름아미드	300
아세트니트릴	>20
메탄올	400
2-에톡시에탄올	20
2,2,2-트리플루오로에탄올	1000
에탄올	100
아세톤	2
프로판-1-올	15
프로판-2-올	4.8
2-메톡시에탄올	167
헥사플루오로프로판-2-올	>700
디클로로메탄	<<0.3
테트라히드로푸란	2.5
메틸벤조에이트	2
에틸 아세테이트	0.2
클로로포름	<<0.4
1,4-디옥산	1

[0277]

[0278]

용해 (>5mg/ml), 부분적 용해 (2.5-5mg/ml), 부분적 불용해 (0.5-2.5mg/ml), 불용해 (<0.5mg/ml).

[0279]

인용된 값은 근사값이나, 실험에 의해 확인된 값이다.

[0280]

이들 결과는 매우 다양한 극성 유기 용매중에서의 화합물의 우수한 용해도를 강조한다. 특히, 2,2,2-트리플루오로에탄올 및 헥사플루오로프로판-2-올은 본 화합물에 대한 매우 우수한 용매로서 확인되었다. 이는 상기 논의된 고찰과 부합되며, 이들 두 용매가 강한 수소 결합 공여체라는 것이다. 마찬가지로, 본질적으로 더욱 친지성인 용매는 더욱 불량한 용매로서 확인되었으며, 따라서, 결정화에 대한 잠재적인 항-용매이다.

[0281]

실시예 8

[0282]

화학식 (I)의 화합물 베실레이트 결정화

[0283]

화학식 (I)의 화합물 베실레이트 제 1형 및 제 2형의 결정질 물질을 수득하는데 도움이 되는 다양한 조건이 기술되어 있다. 이들의 각각의 양립가능한 항용매 또는 공용매와 성분으로서 알코올 또는 아세트니트릴 용매를 포함하는 결정화 조건은 유용한 결정질 물질을 수득하는데 가장 유망한 조건을 제공하는 것으로 여겨진다. 용매/항용매 이원 혼합물을 이용한 결정화가 주로 사용되었다. 결정화는 실온 및 저하된 (4℃) 온도에서 용매/항용매 혼합물중에 화합물의 아포화 (sub-saturated) 용액으로부터의 지연된 증발에 의해 수행되었다. 결정화는 전형적으로, 3-5일 제조 기간내에 관찰되었다.

[0284]

샘플 수량이 허용되는 경우, 모든 결정화 조건을 글래스 96-웰플레이트 포맷에서 이중으로 수행하였다: 각 웰플레이트의 1/2을 이용하여 나머지 반의 웰플레이트 (wellplate)의 조건을 복제하였다. 웰간의 교차-오염은 설계에 의해 최소화된다. 모든 시험 조건은 적어도 이중으로 재현가능하며, 대부분은 추가 분석에 적합한 고체 물질을 생성시켰다.

[0285]

모든 경우에, 샘플과 결정화 매질이 접촉되는 장비는 다양한 용매 및 시약으로 면밀하게 세척한 후 에탄올중에 침지시키고, 풍부하게 증발된 질소를 이용하여 송풍 건조시켰다.

[0286] 시중의 공급업체로부터의 높은 수량의 용매를 표 12에 기술된 바와 같이 사용하였다.

용매	공급업체	카탈로그 번호	배치 번호	등급	순도
1,2-디클로로벤젠	로밀 (Romil)	H177	E558470	SpS	>99.8%
1,4-디메틸벤젠	플루카 (Fluka)	95682	429739/1	puriss p.a.	>99%
1,4-디옥산	로밀	H297	H540480	SpS	>99.9%
2,2,2-트리플루오로에탄 올	로밀	H860	M538412	SpS	>99.9%
아세토니트릴	로밀	H049	D531490	SpS	>99.9%
디메틸아세트아미드	로밀	H249	B540480	SpS	>99.9%
디메틸설폭시드	로밀	H280	W530480	SpS	>99.9%
에탄올	로밀	H314	O533480	SpS	>99.8%
에틸 아세테이트	로밀	H346	T533480	SpS	>99.9%
메틸 이소-부틸 케톤	로밀	H446	M539430	SpS	>99.9%
n-노난	로밀	H568	O558450	SpS	>99.9%
펜틸아세테이트	플루카	46022	13248/1	puriss p.a.	>98.5%
프로판-1-올	로밀	H624	G531460	SpS	>99.9%
프로판-2-올	로밀	H625	O530480	SpS	>99.9%
테트라클로로에틸렌	로밀	H702	W536450	SpS	>99.9%
테트라히드로푸란	로밀	H718	B532470	SpS	>99.9%
아세톤	로밀	H031	E559470	SpS	>99.9%
클로로포름	로밀	H135	B554470	SpS	>99.9%
디클로로메탄	로밀	H202	O554460	SpS	>99.9%
디메틸포름아미드	로밀	H253	T546460	SpS	>99.9%
포름아미드	로밀	H351	Q537480	BioPure	>99.9%
헥사플루오로프로판-2-올	로밀	H359	H559470	SpS	>99.9%
메틸벤조에이트	플루카	12460	417868/1	purum	>98%
물	로밀	H950	D537480	SpS	>99.9%

[0287]

[0288] 생성된 결정질 형태의 시각적 분석은 디지털 카메라가 부착된 쌍안현미경 (약 10x - 40x 배율)을 사용하여, 적합한 경우, 투과광 및 반사광 둘 모두를 이용하여 달성하였다.

[0289] 고체 물질의 시각적 특징을 하기 표 14에 요약하였다. 독특한 결정 또는 구정 (spherulites)으로서 우세한 블레이드 또는 평판형 (tabular)/플레이트형 다형체가 관찰되었다. 특히, 구정 및 계면 유형 성장에 대한 경향이 낮아진 온도에 따라 저하되는 경우 용매로서 에탄올을 사용한 결정화를 제외하고, 주위 온도에서 수행한 결정화와 4℃에서 수행한 결정화 사이에는 형태학적 차이가 거의 존재하지 않는다. 항용매의 사용이 실질적으로 결정질 물질의 질을 개선시킬 수 있음이 주목할 만 하다.

[0290] 관찰된 결정질 물질의 예시적 이미지는 도 17에 제시되어 있다. 도면에 도시된 바와 같이, 아세토니트릴은 전형적으로 불량한 핵화의 결과로서 관찰되는 구정 성장을 유도하며, 그에 따라 불량한 결정 표면으로부터의 성장을 유도하는 경향을 갖는다. 반대로, 2-메톡시에탄올은 블레이드/니들형 형태의 독특한 결정을 생성시키는 경향을 갖는다.

[0291] 제 1형을 결정화시키기 위한 일반적으로 선호되는 조건은 많이 있는 것으로 보인다. 그러나, 제 2형은 제 3형 및 제 4형을 수득하기 위한 규모 감소 유사법을 포함하는 수개의 결정화 조건으로부터만 관찰된다는 것이 주목할 만하다 (실시에 6에 기술됨). 제 2형은 어느 극도의 하나의 극성 (아세토니트릴:물) 또는 친지성 (n-노난) 또는 이 둘 모두의 조건 (디메틸 설폭시드:1,2-디클로로벤젠)하에 관찰된다. 일반적으로, 제 2형의 결정은 이의 우수한 질 및 구별되는 잘 형성된 플레이트/평판형 특성이 두드러진다.

[0292] 단결정 X-선 회절 셀 측정

[0293] 생성된 결정질 형성물의 확증적인 증거를 제공하기 위해, 적합한 특성의 많은 결정의 셀 파라미터를 단결정 X-선 회절을 이용하여 측정하였다. 결정 단위정 파라미터는, 오일과 유리 섬유상에 결정을 탑재시키고, 260K에서 고정시킨, Mo 방사로 카파 CCD 회절계를 이용하여 측정되었다. 제 1형 및 제 2형에 대한 파라미터는 표 13에 요약된 바와 같이 측정되었다.

[0294]

표 13. 화학식 (I)의 화합물 베실레이트 결정에 대해 측정된 셀 파라미터

	제 1형	제 2형
결정 상태		
용매	2-메톡시에탄올	에탄올
항용매/공용매	펜틸 아세테이트	에틸 아세테이트
결정 형태	니들	플레이트
결정 크기 (mm)	0.8x0.04x0.02	0.7x0.3x0.25
색상	무색	무색
결정 구조		
시스템	단사정계	사방정계
단위성 a (Å)	7.6868(1)	8.92130(10)
b (Å)	29.2607(5)	11.1536(2)
c (Å)	12.3756(3)	25.8345(4)
$\alpha (^{\circ})$	90	90
$\beta (^{\circ})$	97.7880(8)	90
$\gamma (^{\circ})$	90	90
부피 (Å ³)	2757.86(9)	2570.65(7)

[0295]

[0296]

화학식 (I)의 화합물 베실레이트에 대한 용매/공용매 및 용매/항용매 조건으로부터의 결정화 결과 및 단결정 X-선 회절 단위정 결과는 표 14에 요약되어 있다.

[0297]

표 14. 화학식 (I)의 화합물 베실레이트에 대한 용매/공용매 및 용매/항용매 조건으로부터의 실험 결정화 결과 및 단결정 X-선 회절 단위정 결과 (X-선은 다르게 언급되지 않는 한 주위 결정화에 대한 결과이다).

용매	공/항-용매(& 조건)	관찰된 결정화	X-선
		특성	형태 (번호 & 결정의 성질)
메탄올	에탄올 (4℃, 3일)	블레이드 & 플레이트	2 (육변형, 블레이드)
에탄올	에틸 아세테이트 (4℃, 3일)	블레이드 & 플레이트	2 (4 플레이트)
에탄올	에틸 아세테이트	블레이드 & 플레이트	2 (6 플레이트)
이소프로필 아세테이트	에탄올 (70℃->20℃)	블레이드, 플레이트 & 니들	2 (2 플레이트)
이소프로필 아세테이트	에탄올 (50℃->20℃)	블레이드 & 플레이트	2 (2 육변형 플레이트, 2 플레이트, 2 블레이드)
에탄올	메틸 이소부틸 케톤 (4℃, 3일, 실란처리된 바이알)	평판형 플레이트	2 (3 플레이트)
에탄올	p-시멘 (4℃, 3일, 실란처리된 바이알)	플레이트 & 평판형	2 (2 평판형)
노난	없음 (실란처리된 바이알)	블레이드 & 플레이트	2 (플레이트)
디메틸설폭사이드	1,2-디클로로벤젠	내부성장한 블레이드 수지상, 하나의 큰 평판형	2 (평판형)
디메틸아세트아미드	메틸 이소부틸 케톤	플레이트형 단편	1 (블레이드)
디메틸아세트아미드	테트라클로로에틸렌	내부성장한 블레이드	1 (2 블레이드)
아세트니트릴	물	계면	2 (2 평판형)
아세트니트릴	3-메틸부탄-1-올	삼각형 플레이트, 단편 & 수지상	1 (블레이드)
아세트니트릴	1,2-디클로로벤젠	구경 블레이드	1 (2 블레이드)
아세트니트릴	헵틸 아세테이트	구경 블레이드	1 (블레이드)
메탄올	없음	계면 플레이트	2 (플레이트)
메탄올	3-메틸부탄-1-올	삼각형 플레이트 & 단편	1 (2 블레이드)
메탄올	메틸 이소부틸 케톤	단편 & 블레이드	1(블레이드)
2,2,2-트리플루오로에탄올	1,2-디클로로벤젠	계면 & 블레이드 불투명 & 반투명 블레이드	1 (트랜스, 블레이드)

[0298]

2,2,2-트리플루오로에탄올	1,4-디메틸벤젠	플레이트형 단편	1 (구경, 플레이트)
에탄올	메틸 이소부틸 케톤	계면 플레이트 (5℃: 평판형 & 플레이트)	1 (계면), 2 (평판형)
에탄올	1,2-디클로로벤젠	계면 플레이트, (5℃: 니들)	2 (플레이트)
에탄올	테트라클로로에틸렌	계면 (5℃: 육변형 평판)	2 (블레이드 4℃)
에탄올	1,4-디메틸벤젠	계면 블레이드	1 (블레이드)
프로판-1-올	없음	플레이트형 단편	1 (플레이트)
프로판-1-올	1,2-디클로로벤젠	계면	1 (블레이드)
프로판-1-올	테트라클로로에틸렌	플레이트형 단편 & 계면	1 (블레이드)
프로판-2-올	1,2-디클로로벤젠	패 니들 & 수지상	1 (블레이드)
프로판-2-올	n-노난	블레이드, 니들 & 구경 니들	1 (니들)
2-메톡시 에탄올	물	블레이드	1 (2 블레이드)
2-메톡시 에탄올	펜틸 아세테이트	니들	1 (블레이드)
2-메톡시 에탄올	1,4-디메틸벤젠	블레이드 & 니들	1 (블레이드)
2-메톡시 에탄올	n-노난	블레이드 & 수지상	1 (블레이드)
테트라히드로푸란	물	플레이트	1 (플레이트)
테트라히드로푸란	3-메틸부탄-1-올	내부성장 블레이드	1 (플레이트)
테트라히드로푸란	1,2-디클로로벤젠	사방정계 평판형, 단편, 분말	2 (3 평판형)
테트라히드로푸란	에틸 아세테이트	수지상, 계면	2 (플레이트 4℃)
테트라히드로푸란	이소프로필 아세테이트	내부성장 플레이트 & 내부성장 블레이드	1 (플레이트)
테트라히드로푸란	1,3-디메틸벤젠	내부성장 블레이드	1 (블레이드)
1,4-디옥산	펜틸 아세테이트	삼각형 플레이트, 구경의 일부분	1 (2 트리 플레이트)
1,4-디옥산	1,4-디메틸벤젠	블레이드	1 (블레이드)

[0299]

[0300]

전체 단결정 X-선 회절 결정 구조 측정에 적합한 특질의 다양한 결정이 달성 되었으며, 제 1형 및 제 2형에 대한 전체 구조가 달성되었다. 이들 결정 구조는 실시예 9 및 10에 보고되었다.

[0301]

실시예 9

[0302]

제 1형의 결정 구조

[0303]

니들형의 2-메톡시에탄올:펜틸 아세테이트 용액으로부터 성장한 화학식 (I)의 화합물 베실레이트의 결정을 도 17에 이미징하였다.

[0304]

단일 니들형 결정 (크기 약 0.8x0.04x0.02mm)을 선택하고, 이의 셀 파라미터를 260K 및 이어서, 190K에서 측정하였다. 260-190K의 온도를 낮출때에는 전이가 관찰되지 않았다. 여기서 분석된 구조는 190K에서의 데이터이다; 결정의 파라미터 및 X-선 회절 정밀도는 표 15에 제시되어 있다.

[0305]

표 15. 화학식 (I)의 화합물 베실레이트 제 1형의 2-메톡시에탄올:펜틸 아세테이트 성장된 결정의 데이터

결정 상태		
코드		CNS7056 베실레이트
용매		2-메톡시에탄올
항용매/공용매		펜틸 아세테이트
결정 형태		니들
결정 크기 (mm)		0.8x0.04x0.02
색상		무색
결정 구조		
화학식		C ₅₄ H ₆₀ Br ₂ N ₆ O ₁₀ S ₂
중량		1194.98
시스템		단사정계
공간군		P 2 ₁
단위점	a (Å)	7.6868(1)
	b (Å)	29.2607(5)
	c (Å)	12.3756(3)
	α (°)	90
	β (°)	97.7880(8)
	λ (°)	90
부피 (Å ³)		2757.86(9)
Z (단위내 분자 No.)		2
Z' (비대칭 단위내 분자 No.)		2
밀도 (g cm ³)		1.439
흡착 (absorption) μ [MoKα] (mm ⁻¹)		1.610
F(000)		1224
데이터 컬렉션		
온도, (K)		190
장치		카파 CCD 회절계
스캔 타입		ω

[0306]

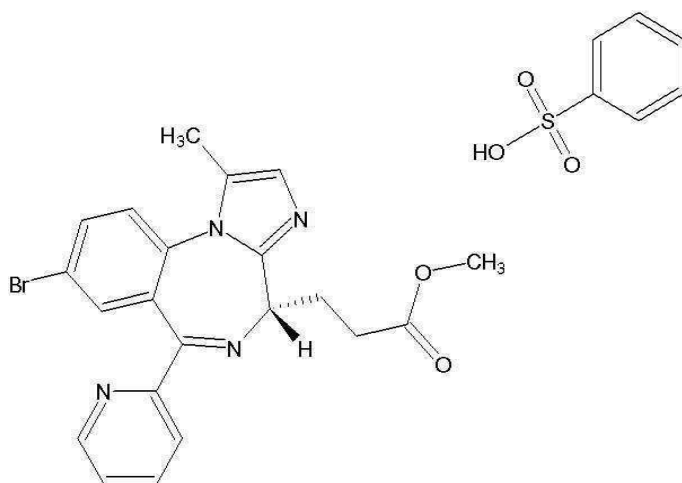
흡착 교정 타입 (Absorption Correction Type)	멀티-스캔
측정된 반사 No.	9868
독립된 반사 No.	9848
θ _{min} /max (°)	1.80 / 27.49
h _{min} /max	-9 / 9
k _{min} /max	-37 / 36
l _{min} /max	-15 / 15
리파인먼트 (Refinement)	
리파인먼트 온	F
I/σ(I) 컷-오프	3
사용된 반사 No.	6821
파라미터 No.	686
R 인자 (%)	6.34
R _w 인자 (%)	6.39
S	1.00
Δρ(min) Å ⁻³	-0.8
Δρ(max) Å ⁻³	0.8
Max 이동/에터	0.0005
플랙 파라미터 (Fleck Parameter)	0.027(11)

[0307]

[0308]

비대칭 단위의 함량은 도 18에 나타나 있다. 이는 화합물의 두개의 독립된 분자 및 두개의 독립된 베실레이트 반대 이온으로 구성된다. 각 화합물은 이미다졸-양성자화된 질소를 갖는다.

[0309] 플랙 "엔안티오폴 (Enantiopole)" 파라미터는 0.03 (1)로서 측정되었으며, 따라서, 여기서 묘사된 구조의 입체 화학은 잘 확립되고, 화합물에 대해 주장된 입체화학과 부합된다:



[0310]

[0311] 결정학적 좌표 및 기타 관련 데이터는 표 17에 SHELX 파일 형태로 요약되어 있다.

[0312] 형태학적 무질서는 도 19에 제시된 바와 같이, 원자 위치의 "열적 타원형"에 의해 나타내어질 수 있다 (1차 초안). 무질서의 주요 영역이 메틸 기 및 베실레이트에 위치한다는 것을 확인할 수 있다.

[0313] 두개의 독립적 분자 사이의 차이는 도 20에서 보여진 바와 같이 에스테르 사슬로부터 주로 발생한다. 하나의 분자는 이미다졸 고리와 공면상에 있는 에스테르 사슬을 갖는 반면, 다른 분자는 직각상에 있는 에스테르 사슬을 갖는다.

[0314] 에스테르 사슬의 형태는 제 2형에서 채택된 것과 상이하다 (도 21). 제 1형에서 관찰된 직각 형태는 제 2형에서 발견된 것과 가장 큰 유사성을 갖는다.

[0315] 두개의 독립적은 베실레이트는 엇갈린 형태를 갖는다 (도 22). 결합 길이에 있어서의 명백한 차이는 없다.

[0316] 하나의 베실레이트는 제 2형의 베실레이트에 대해 관찰된 형태를 채택한다 (도 23).

[0317] *결정학적 a, b 및 c 축에 따라 관찰된 분석된 결정 구조는 각각 도 24a, b 및 c에서 도해되어 있다. 도 25는 결정 패킹에서 관찰된 가장 짧은 접촉을 요약하고 있다.

[0318] 각각의 화합물은 두개의 독립적인 베실레이트와 상호작용한다. 특히, 짧은 간격 (수소-결합 타입)이 하나의 베실레이트의 하나의 산소 원자와 화합물의 이미다졸 고리의 양성자화된 질소 사이에 성립된다. 제 2의 독립적인 화합물은 유사하게 상호작용하나, 제 2의 독립적인 베실레이트와 상호작용한다.

[0319] 다른 긴밀한 접촉 (C-O, H-O)가 화합물과 이미다졸 및 피리딘 고리에 주로 근접한 베실레이트 사이에 관찰되었다. 일부 긴밀한 접촉이 또한, 두개의 화합물들 사이에 (Br-N, C-C, O-H) 및 두개의 베실레이트 사이에 (O-H 접촉) 관찰되나, 그 정도는 후자가 덜하다.

[0320] 실험에 의해 측정된 결정 구조를 이용하여, 제 1형에 대한 분말 회절 패턴을 크리스탈디프랙트 (CrystalDiffract[®]) (크리스탈디프랙트는 크리스탈마커 엘티디 (CrystalMaker Ltd)의 등록 상표명이다)를 사용하여 계산하고, 도 26에 도해하였다. 이러한 분말 패턴은 제 1형에 대해 보고된 실험 분말 패턴에 부합된다.

[0321] **실시예 10**

[0322] 제 2형의 결정 구조

[0323] 플레이트형의 화학식 (I)의 화합물 베실레이트의 결정은 도 27에 도시되어 있다.

[0324]

단일 플레이트형 결정 (크기 약 0.7x0.30x0.25mm)을 선택하고, 이의 셀 파라미터를 260K 및 이어서, 190K에서 측정하였다. 260-190K의 온도를 낮출때에는 전이가 관찰되지 않았다. 여기서 분석된 구조는 190K에서의 데이터이다; 결정의 파라미터 및 X-선 회절 정밀도는 표 16에 제시되어 있다.

[0325]

표 16. 화학식 (I)의 화합물 베실레이트 제 2형의 에탄올:에틸 아세테이트 성장된 결정의 데이터

결정 상태	
코드	CNS7056 베실레이트
용매	에탄올
항용매/공용매	에틸 아세테이트
결정 형태	플레이트
결정 크기 (mm)	0.7x0.30x0.25
색상	무색
결정 구조	
화학식	$C_{27}H_{25}Br_2N_4O_6S_4$
중량	597.49
시스템	사방정계
공간군	$P2_12_12_1$
단위정	
a (Å)	8.92130(10)
b (Å)	11.1528(2)
c (Å)	25.8345(4)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
부피 (Å ³)	2570.65(7)
Z (단위내 분자 No.)	4
Z' (비대칭 단위내 분자 No.)	1
밀도 (g cm ³)	1.544
흡수 μ [MoK α] (mm ⁻¹)	1.727
F(000)	1224
데이터 콜렉션	
온도, (K)	190
장치	카파 CCD 회절계
스캔 타입	ω

[0326]

흡수 교정 타입	멀티-스캔
측정된 반사 No.	5750
독립된 반사 No.	5727
$\theta_{min/max}$ (°)	5.15 / 27.48
$h_{min/max}$	-11 / 11
$k_{min/max}$	-14 / 14
$l_{min/max}$	-33 / 33
리파인먼트	
리파인먼트 온	F
I/ σ (I) 컷-오프	3
사용된 반사 번호	4067
파라미터 번호	344
R 인자 (%)	3.85
R _w 인자 (%)	3.66
S	1.12
$\Delta\rho_{(min)}$ Å ⁻³	-0.6
$\Delta\rho_{(max)}$ Å ⁻³	0.5
Max 이동/에터	0.0003
플랙 파라미터 (Flack Parameter)	0.011(9)

[0327]

- [0328] 비대칭 단위의 함량은 도 28에 나타나 있다. 이는 화합물의 하나의 독립된 분자 및 하나의 독립된 베실레이트로 구성된다. 화합물은 이미다졸-양성자화된 질소를 갖는다.
- [0329] 플랙 "엔안티오폴" 파라미터는 0.011 (9)로서 측정되었으며, 따라서, 여기서 묘사된 구조의 입체화학은 잘 확립되고, 화합물에 대해 주장된 입체화학과 부합된다. 결정학적 좌표 및 기타 관련 데이터는 표 18에 SHELX 파일 형태로 요약되어 있다.
- [0330] 형태학적 무질서는 도 29에 제시된 바와 같이, 원자 위치의 "열적 타원형"에 의해 나타내어 질 수 있다 (1차 초안). 무질서의 주요 영역이 베실레이트에 위치한다는 것을 확인할 수 있다.
- [0331] 상기 논의된 바와 같이, 도 30에 도시된 제 2형의 에스테르 사슬의 형태는 제 1형에 채택된 것과 상이하다.
- [0332] 그러나, 베실레이트 형태는 제 1형의 베실레이트에 대해 관찰된 것과 유사하다 (도 31).
- [0333] 결정학적 a, b 및 c 축에 따라 관찰된 분석된 결정 구조는 각각 도 32a, b 및 c에서 도해되어 있으며, 도 33은 결정 패킹에서 관찰된 가장 짧은 접촉을 요약하고 있다. 화합물은 이미다졸 고리의 양성자화된 질소를 통해 베실레이트의 하나의 산소 원자와 짧은 접촉 (수소-결합 타입)을 성립시킨다. 기타 짧은 접촉 (C-C, C-O, H-O)이 이미다졸 고리를 통해 화합물과 베실레이트 사이에 관찰된다.
- [0334] 일부 긴밀한 접촉이 또한 두개의 화합물들 사이에서 관찰되며 (Br-N, C-C, O-C, O-H), 이들중 대부분은 에스테르 사슬을 통해서 접촉된다. 베실레이트 간에는 긴밀한 접촉이 존재하지 않는다.
- [0335] 실험에 의해 측정된 결정 구조를 이용하여, 제 2형에 대한 분말 회절 패턴을 크리스탈디프랙트[®]를 사용하여 계산하였다. 이러한 분말 패턴은 제 2형에 대해 보고된 실험 분말 패턴에 부합된다.
- [0336] **표 17.** 화학식 (I)의 화합물 베실레이트 제 1형에 대한 SHELX 파일 형태로 요약된 결정학적 좌표 및 기타 관련 데이터

TITL 12161316 Compound CNS7056 Form 1
CELL 0.71073 7.687 29.261 12.376 90.000 97.788 90.000
ZERR 2 0.0001 0.0005 0.0003 0.0000 0.0008 0.0000
LATT -1
SYMM -X,Y+0.500,-Z
SFAC C 2.3100 20.8439 1.0200 10.2075 1.5886
0.5687 0.8650 =
51.6512 0.2156 0.0033 0.0016 1.15
0.7700 12.0110
SFAC H 0.4930 10.5109 0.3229 26.1257 0.1402
3.1424 0.0408 =
57.7998 0.0030 0.0000 0.0000 0.06
0.3200 1.0079
SFAC O 3.0485 13.2771 2.2868 5.7011 1.5463
0.3239 0.8670 =
32.9089 0.2508 0.0106 0.0060 3.25
0.7700 15.9994
SFAC BR 17.1789 2.1723 5.2358 16.5796 5.6377
0.2609 3.9851 =
41.4328 2.9557 -0.2901 2.4595 1000.00
1.1000 79.9040
SFAC N 12.2126 0.0057 3.1322 9.8933 2.0125
28.9975 1.1663 =
0.5826 -11.5290 0.0061 0.0033 1.96
0.7700 14.0067
SFAC S 6.9053 1.4679 5.2034 22.2151 1.4379
0.2536 1.5863 =
56.1720 0.8669 0.1246 0.1234 53.20
1.1100 32.0660
UNIT 108. 100. 20. 4. 16. 4.

S80 6 0.23964 0.43139 0.09908 11.00000
0.04634 0.03299 =
0.04052 0.00002 0.01880 -0.00340
O81 3 0.16028 0.39374 0.15143 11.00000
0.06864 0.04111 =
0.05255 -0.00210 0.02801 0.00002
O82 3 0.14598 0.47435 0.11207 11.00000
0.08099 0.03603 =
0.04614 0.00545 0.03373 -0.00236
O83 3 0.42589 0.43401 0.12925 11.00000
0.05754 0.08564 =
0.05198 -0.01536 0.01792 -0.00644
C84 1 0.20581 0.41866 -0.04324 11.00000
0.05949 0.04444 =
0.02903 0.00359 0.01728 0.00704
C85 1 0.03624 0.41100 -0.09142 11.00000
0.06649 0.10092 =

[0337]

	0.05586	0.01088	0.01751	0.00507	
C86	1	0.00323	0.39810	-0.20187	11.00000
0.08670	0.14765	=			
	0.05902	-0.02096	-0.03160	-0.00004	
C87	1	0.14311	0.39209	-0.25693	11.00000
0.07916	0.11651	=			
	0.06238	-0.01696	0.00195	0.02481	
C88	1	0.30473	0.39806	-0.20987	11.00000
0.09246	0.09710	=			
	0.04155	0.00157	0.01795	0.02685	
C89	1	0.33456	0.41126	-0.10133	11.00000
0.05999	0.09817	=			
	0.07178	-0.01451	0.00886	0.02173	
S90	6	0.68868	0.81145	0.51625	11.00000
0.04072	0.02869	=			
	0.05437	0.00158	0.00214	0.00223	
O91	3	0.79129	0.77464	0.57315	11.00000
0.08025	0.03751	=			
	0.04867	-0.00213	-0.00954	0.01626	
O92	3	0.52601	0.81933	0.56122	11.00000
0.04778	0.05360	=			
	0.06934	-0.00642	0.01702	0.00039	
O93	3	0.78935	0.85213	0.50763	11.00000
0.07515	0.04369	=			
	0.05025	-0.01354	0.01764	-0.01547	
C94	1	0.62446	0.78970	0.38130	11.00000
0.04232	0.04028	=			
	0.05049	0.00898	0.00929	0.00525	
C95	1	0.74659	0.76959	0.32396	11.00000
0.06194	0.06998	=			
	0.03238	0.00341	-0.00103	0.00990	
C96	1	0.69911	0.75023	0.22476	11.00000
0.12417	0.10337	=			
	0.03441	0.01537	0.02421	0.03314	
C97	1	0.51941	0.75295	0.17732	11.00000
0.11897	0.11939	=			
	0.02308	-0.01324	-0.00963	-0.00586	
C98	1	0.40301	0.77268	0.23169	11.00000
0.06106	0.10242	=			
	0.05463	0.00570	-0.01263	-0.00283	
C99	1	0.45446	0.79193	0.33547	11.00000
0.05307	0.07089	=			
	0.04982	0.00728	-0.00426	-0.01944	
BR1	4	0.06011	0.52462	0.55140	11.00000
0.04153	0.05204	=			
	0.07369	-0.00524	0.02434	0.00670	
C2	1	0.25757	0.50395	0.49005	11.00000
0.02832	0.04536	=			
	0.03350	-0.00752	0.01511	0.00763	
C3	1	0.28921	0.45781	0.47911	11.00000
0.03135	0.03107	=			
	0.04579	0.00145	0.00221	-0.00479	

[0338]

```

C4      1  0.42954  0.44393  0.43174  11.00000
0.03767 0.03461 =
          0.02980 -0.00320 -0.00151 -0.00125
C5      1  0.54674  0.47556  0.39943  11.00000
0.03535 0.02939 =
          0.03479 -0.00390  0.00647  0.00183
C6      1  0.51907  0.52242  0.41134  11.00000
0.04226 0.03479 =
          0.04333 -0.00172  0.00236  0.00188
C7      1  0.37213  0.53602  0.45794  11.00000
0.03598 0.02793 =
          0.04586 -0.00044  0.01652  0.00336
C8      1  0.64321  0.55824  0.38118  11.00000
0.03964 0.02453 =
          0.02719  0.00516  0.00457  0.00373
C9      1  0.68998  0.59645  0.46059  11.00000
0.03743 0.03694 =
          0.04454 -0.00375  0.01588  0.00649
N10     5  0.69097  0.58514  0.56581  11.00000
0.06070 0.03116 =
          0.04918 -0.00640  0.02020 -0.00054
C11     1  0.74090  0.61847  0.63822  11.00000
0.06804 0.05787 =
          0.04752 -0.00600  0.01695 -0.00669
C12     1  0.78515  0.66221  0.61053  11.00000
0.05480 0.04458 =
          0.05526 -0.02125  0.01554 -0.00787
C13     1  0.77550  0.67229  0.50132  11.00000
0.04463 0.03102 =
          0.05452  0.00407  0.01432 -0.00038
C14     1  0.73186  0.63955  0.42553  11.00000
0.04272 0.03021 =
          0.04282 -0.00243  0.01499  0.00270
N15     5  0.71451  0.55972  0.29408  11.00000
0.04979 0.02502 =
          0.03692  0.00975  0.01748  0.00775
C16     1  0.67500  0.52204  0.21324  11.00000
0.04463 0.02346 =
          0.04948 -0.00464  0.01738  0.00561
C17     1  0.75857  0.47996  0.26673  11.00000
0.04549 0.02673 =
          0.01954 -0.00693  0.00506 -0.00121
N18     5  0.70009  0.45973  0.35317  11.00000
0.03293 0.02806 =
          0.02597 -0.00088  0.00321  0.00207
C19     1  0.81334  0.42409  0.39181  11.00000
0.03678 0.02848 =
          0.03351 -0.00426  0.00585  0.00488
C20     1  0.93968  0.42402  0.32661  11.00000
0.03371 0.02802 =
          0.03711  0.00202  0.00106  0.00680
N21     5  0.90585  0.45925  0.25315  11.00000
0.04775 0.03416 =

```

[0339]

```

0.02231 -0.01051 0.01052 -0.00308
C22      1 0.79597 0.39511 0.48941 11.00000
0.03997 0.03711 =
0.04548 0.01039 0.00508 0.00197
C23      1 0.74788 0.53407 0.10940 11.00000
0.05650 0.04712 =
0.03514 0.00836 0.00449 0.00605
C24      1 0.68780 0.50047 0.01647 11.00000
0.08242 0.04077 =
0.03001 -0.00046 0.01385 0.00523
C25      1 0.71419 0.51690 -0.09234 11.00000
0.06429 0.06543 =
0.03392 0.00018 0.00559 -0.00499
O26      3 0.76261 0.55440 -0.11450 11.00000
0.12347 0.08282 =
0.04188 0.01501 0.01658 -0.04001
O27      3 0.65910 0.48459 -0.16756 11.00000
0.10340 0.06919 =
0.03191 0.00253 0.01824 -0.00449
C28      1 0.66642 0.49760 -0.27953 11.00000
0.19131 0.12699 =
0.01390 -0.01417 0.02134 -0.05279
BR51     4 1.06737 0.71057 0.98743 11.00000
0.03812 0.08781 =
0.06774 0.00566 -0.00531 0.00447
C52      1 0.84276 0.73306 0.93243 11.00000
0.03132 0.05952 =
0.03819 0.00358 0.00226 -0.00263
C53      1 0.81293 0.77906 0.93249 11.00000
0.04627 0.06820 =
0.03723 -0.00581 0.00481 -0.00474
C54      1 0.65043 0.79579 0.88269 11.00000
0.04551 0.03939 =
0.04858 -0.00084 0.00376 -0.01071
C55      1 0.51946 0.76552 0.84226 11.00000
0.04294 0.03573 =
0.03413 0.00062 0.00952 -0.00208
C56      1 0.54512 0.71765 0.84581 11.00000
0.02688 0.03659 =
0.04586 -0.00025 0.00561 0.00047
C57      1 0.71139 0.70186 0.88914 11.00000
0.03105 0.04840 =
0.04447 -0.00668 -0.00429 0.00504
C58      1 0.40956 0.68443 0.79765 11.00000
0.03348 0.02893 =
0.04334 0.00070 0.00351 0.00421
C59      1 0.38048 0.64253 0.86694 11.00000
0.03165 0.03488 =
0.04951 0.00002 0.00425 0.00528
N60      5 0.42879 0.64650 0.97247 11.00000
0.03542 0.05694 =
0.03178 0.00872 0.00154 0.00467

```

[0340]

C61 1 0.38962 0.61026 1.03529 11.00000
 0.04457 0.06338 =
 0.05765 0.01416 0.00707 0.00171
 C62 1 0.30187 0.57202 0.98967 11.00000
 0.06548 0.04957 =
 0.11303 0.03456 0.03582 0.00696
 C63 1 0.25733 0.56863 0.88018 11.00000
 0.07395 0.04664 =
 0.09803 0.00115 0.01240 -0.01007
 C64 1 0.29561 0.60475 0.81590 11.00000
 0.08355 0.04152 =
 0.05459 -0.00010 0.00128 -0.02308
 N65 5 0.31344 0.68797 0.70771 11.00000
 0.03846 0.03072 =
 0.04952 -0.00160 0.00032 0.00597
 C66 1 0.33129 0.72953 0.64125 11.00000
 0.03574 0.02676 =
 0.05519 0.00406 0.00580 0.00330
 C67 1 0.26347 0.76733 0.70231 11.00000
 0.03803 0.03316 =
 0.04166 0.01528 0.00868 0.00029
 N68 5 0.35122 0.78274 0.79764 11.00000
 0.03387 0.03259 =
 0.05055 0.00549 0.00427 0.00218
 C69 1 0.24763 0.81583 0.84108 11.00000
 0.05345 0.03305 =
 0.04570 0.00005 0.02067 -0.00546
 C70 1 0.09873 0.81841 0.77077 11.00000
 0.04465 0.03799 =
 0.06107 0.00794 0.01464 0.00936
 N71 5 0.10819 0.78841 0.68720 11.00000
 0.03892 0.03266 =
 0.05306 0.00974 0.01063 0.00803
 C72 1 0.30218 0.84064 0.94469 11.00000
 0.08091 0.04934 =
 0.08052 -0.01505 0.02392 -0.00661
 C73 1 0.22541 0.72388 0.52948 11.00000
 0.04039 0.05583 =
 0.03295 0.00047 0.00724 -0.00165
 C74 1 0.30154 0.68566 0.46508 11.00000
 0.05896 0.05343 =
 0.05504 -0.00576 0.00667 0.02016
 C75 1 0.18003 0.67204 0.36587 11.00000
 0.05296 0.05447 =
 0.04241 0.00546 0.01355 0.00171
 O76 3 0.06782 0.69497 0.31818 11.00000
 0.05552 0.07543 =
 0.05719 -0.00702 -0.00194 0.02108
 O77 3 0.22119 0.62976 0.33149 11.00000
 0.08466 0.04267 =
 0.04376 -0.00714 0.00726 0.00488
 C78 1 0.10717 0.61220 0.23887 11.00000
 0.06302 0.09312 =

[0341]

		0.07465	-0.02449	0.02418	-0.00980
H611	2	10.42342	10.61111	11.10933	11.00000
0.06582					
H621	2	10.27371	10.54835	11.03412	11.00000
0.09086					
H631	2	10.20282	10.54235	10.84949	11.00000
0.08585					
H641	2	10.26600	10.60396	10.74163	11.00000
0.07058					
H661	2	10.45616	10.73494	10.63683	11.00000
0.04658					
H701	2	10.00528	10.83765	10.77749	11.00000
0.05724					
H721	2	10.20390	10.85662	10.96784	11.00000
0.10482					
H722	2	10.39143	10.86250	10.93477	11.00000
0.10500					
H723	2	10.34863	10.81975	11.00178	11.00000
0.10479					
H731	2	10.22647	10.75279	10.49048	11.00000
0.05050					
H732	2	10.10462	10.71635	10.53573	11.00000
0.05107					
H741	2	10.41143	10.69632	10.44327	11.00000
0.06599					
H742	2	10.32279	10.65905	10.51273	11.00000
0.06616					
H571	2	10.73613	10.67093	10.88928	11.00000
0.04893					
H531	2	10.89874	10.79871	10.96543	11.00000
0.05990					
H541	2	10.63029	10.82681	10.87790	11.00000
0.05285					
H161	2	10.54702	10.51731	10.19609	11.00000
0.04687					
H201	2	11.03302	10.40374	10.33036	11.00000
0.03977					
H221	2	10.90306	10.37871	10.51025	11.00000
0.06107					
H222	2	10.77354	10.41394	10.54853	11.00000
0.06102					
H223	2	10.70245	10.37370	10.47387	11.00000
0.06087					
H231	2	10.71028	10.56434	10.08666	11.00000
0.05487					
H232	2	10.87494	10.53365	10.12431	11.00000
0.05471					
H241	2	10.56546	10.49241	10.01723	11.00000
0.06095					
H242	2	10.75795	10.47323	10.02815	11.00000
0.06099					
H111	2	10.74728	10.61186	10.71244	11.00000
0.06882					

[0342]

H121	2	10.81997	10.68398	10.66349	11.00000
0.06182					
H131	2	10.79812	10.70154	10.48020	11.00000
0.05215					
H141	2	10.72939	10.64544	10.35226	11.00000
0.04595					
H71	2	10.35042	10.56684	10.46668	11.00000
0.04408					
H31	2	10.21444	10.43638	10.50355	11.00000
0.04223					
H41	2	10.44931	10.41280	10.42055	11.00000
0.04056					
H891	2	10.44977	10.41481	9.93226	11.00000
0.09285					
H881	2	10.39917	10.39332	9.75106	11.00000
0.09266					
H871	2	10.12372	10.38356	9.66972	11.00000
0.10194					
H861	2	9.88808	10.39388	9.76390	11.00000
0.11607					
H851	2	9.94416	10.41466	9.94909	11.00000
0.08904					
H951	2	10.86472	10.76918	10.35546	11.00000
0.06580					
H961	2	10.78321	10.73544	10.18942	11.00000
0.10497					
H971	2	10.48493	10.74055	10.10914	11.00000
0.10604					
H981	2	10.28646	10.77378	10.20054	11.00000
0.08719					
H991	2	10.37377	10.80653	10.37249	11.00000
0.07037					
H781	2	10.14480	10.58182	10.22240	11.00000
0.11588					
H782	2	10.11102	10.63197	10.17669	11.00000
0.11581					
H783	2	9.98883	10.61082	10.25546	11.00000
0.11600					
H711	2	10.01359	10.78308	10.62464	11.00000
0.05205					
H211	2	10.98261	10.46785	10.19729	11.00000
0.04161					
H281	2	10.62358	10.47180	9.67092	11.00000
0.11566					
H282	2	10.59036	10.52501	9.70225	11.00000
0.11566					
H283	2	10.79029	10.50514	9.71088	11.00000
0.11566					

[0343]

[0344]

표 18. 화학식 (I)의 화합물 베실레이트 제 2형에 대한 SHELX 파일 형태로 요약된 결정학적 좌표 및 기타 관련 데이터


```

TITL 1142055      Compound CNS7056 form 2
CELL  0.71073  8.921 11.154 25.834  90.000  90.000  90.000
ZERR   4 0.0001 0.0002 0.0004 0.0000 0.0000 0.0000
LATT  -1
SYMM  X+0.500,-Y+0.500,-Z
SYMM  -X,Y+0.500,-Z+0.500
SYMM  -X+0.500,-Y,Z+0.500
SFAC C    2.3100  20.8439   1.0200  10.2075   1.5886
0.5687    0.8650 =
          51.6512   0.2156   0.0033   0.0016   1.15
0.7700  12.0110
SFAC H    0.4930  10.5109   0.3229  26.1257   0.1402
3.1424    0.0408 =
          57.7998   0.0030   0.0000   0.0000   0.06
0.3200    1.0079
SFAC BR   17.1789   2.1723   5.2358  16.5796   5.6377
0.2609    3.9851 =
          41.4328   2.9557  -0.2901   2.4595  1000.00
1.1000  79.9040
SFAC N   12.2126   0.0057   3.1322   9.8933   2.0125
28.9975   1.1663 =
          0.5826 -11.5290   0.0061   0.0033   1.96
0.7700  14.0067
SFAC O    3.0485  13.2771   2.2868   5.7011   1.5463
0.3239    0.8670 =
          32.9089   0.2508   0.0106   0.0060   3.25
0.7700  15.9994
SFAC S    6.9053   1.4679   5.2034  22.2151   1.4379
0.2536    1.5863 =
          56.1720   0.8669   0.1246   0.1234   53.20
1.1100  32.0660
UNIT  108. 100.   4. 16. 20.   4.

BR1      3 -0.04819 -0.10880 -0.27710 11.00000
0.07032   0.03277 =
          0.03090   0.00144  -0.01238  -0.02224
C2        1 -0.15018 -0.21830 -0.32054 11.00000
0.02777   0.02177 =
          0.02345  -0.00009  -0.00209  -0.00471
C3        1 -0.17401 -0.18875 -0.37205 11.00000
0.02963   0.01861 =
          0.02702   0.00623   0.00188  -0.00107
C4        1 -0.24491 -0.26965 -0.40362 11.00000
0.02825   0.02442 =
          0.01718   0.00327   0.00106  -0.00145
C5        1 -0.29275 -0.37943 -0.38401 11.00000
0.02223   0.01822 =
          0.01875  -0.00067   0.00141   0.00066
C6        1 -0.27139 -0.40894 -0.33163 11.00000
0.02028   0.01967 =

```

[0345]

```

0.01926 0.00182 0.00105 -0.00153
C7      1 -0.20042 -0.32532 -0.29979 11.00000
0.02809 0.02763 =
0.01685 0.00206 0.00190 -0.00055
C8      1 -0.32197 -0.52600 -0.30927 11.00000
0.01670 0.02233 =
0.01945 0.00135 -0.00476 -0.00144
C9      1 -0.39853 -0.52353 -0.25770 11.00000
0.01623 0.02317 =
0.01584 0.00259 -0.00384 -0.00281
N10     4 -0.46099 -0.41943 -0.24363 11.00000
0.02251 0.02613 =
0.02353 -0.00189 0.00408 0.00155
C11     1 -0.52777 -0.41652 -0.19697 11.00000
0.02617 0.03441 =
0.02357 -0.00451 0.00365 0.00346
C12     1 -0.53610 -0.51390 -0.16425 11.00000
0.02740 0.04329 =
0.02040 -0.00335 0.00652 -0.00779
C13     1 -0.47518 -0.62062 -0.17997 11.00000
0.03584 0.03200 =
0.02405 0.00767 0.00645 -0.00687
C14     1 -0.40334 -0.62685 -0.22730 11.00000
0.02879 0.02223 =
0.02565 0.00090 0.00272 -0.00057
N15     4 -0.30040 -0.62781 -0.33049 11.00000
0.02151 0.02416 =
0.01713 0.00287 -0.00002 0.00182
C16     1 -0.21928 -0.62991 -0.38036 11.00000
0.02330 0.02286 =
0.01602 0.00057 0.00417 0.00450
C17     1 -0.32510 -0.57975 -0.41920 11.00000
0.02824 0.02308 =
0.01704 -0.00121 0.00336 -0.00285
N18     4 -0.36294 -0.46298 -0.41818 11.00000
0.02482 0.02037 =
0.01483 0.00150 -0.00070 0.00079
C19     1 -0.46920 -0.44117 -0.45641 11.00000
0.03022 0.02725 =
0.01634 0.00325 0.00039 -0.00224
C20     1 -0.49445 -0.54753 -0.47911 11.00000
0.03071 0.03401 =
0.01669 0.00110 -0.00174 -0.00215
N21     4 -0.40440 -0.63226 -0.45591 11.00000
0.03619 0.02354 =
0.02146 -0.00463 0.00147 -0.00154
C22     1 -0.54310 -0.32298 -0.46595 11.00000
0.03636 0.03429 =
0.03074 0.00778 -0.00982 -0.00011
C23     1 -0.15995 -0.75547 -0.39193 11.00000
0.03430 0.02640 =
0.01793 -0.00359 0.00177 0.00554

```

[0346]

```

C24      1 -0.06166 -0.79435 -0.34621 11.00000
0.04707  0.03881 =
          0.02350  0.00041  0.00034  0.01530
C25      1  0.06625 -0.87542 -0.35603 11.00000
0.03182  0.02650 =
          0.01948  0.00340 -0.00125 -0.00016
O26      5  0.17233 -0.88334 -0.32760 11.00000
0.03778  0.06570 =
          0.03313 -0.01160 -0.01173  0.00417
O27      5  0.05245 -0.94265 -0.39885 11.00000
0.03130  0.03874 =
          0.02467 -0.00799 -0.00330  0.01418
C28      1  0.17574 -1.02443 -0.40865 11.00000
0.05622  0.08123 =
          0.03697 -0.01153 -0.00496  0.04396
S80      6 -0.94275 -0.52899 -0.49624 11.00000
0.03340  0.02679 =
          0.02442  0.00000  0.00210 -0.00075
O81      5 -0.83867 -0.47114 -0.53020 11.00000
0.05118  0.08336 =
          0.03575  0.02297 -0.00622 -0.02476
O82      5 -1.08156 -0.46260 -0.49186 11.00000
0.04015  0.07788 =
          0.05503 -0.01022 -0.00539  0.01721
O83      5 -0.97025 -0.65272 -0.50726 11.00000
0.13945  0.03230 =
          0.06071 -0.01467  0.01447 -0.00725
C84      1 -0.86288 -0.52210 -0.43343 11.00000
0.02735  0.05893 =
          0.02832  0.01509  0.00686 -0.00534
C85      1 -0.87781 -0.41462 -0.40588 11.00000
0.03763  0.08695 =
          0.03855 -0.01799  0.00427 -0.00754
C86      1 -0.81420 -0.39965 -0.35764 11.00000
0.05438  0.16315 =
          0.04455 -0.02905  0.00147 -0.02905
C87      1 -0.73766 -0.49241 -0.33773 11.00000
0.06202  0.20226 =
          0.06481  0.03510 -0.02105 -0.05062
C88      1 -0.71885 -0.60444 -0.36221 11.00000
0.04217  0.17120 =
          0.11388  0.10762 -0.01320 -0.03729
C89      1 -0.78500 -0.61610 -0.41251 11.00000
0.03725  0.08786 =
          0.07642  0.05538 -0.00772 -0.01074
H891     2  9.22557  9.31210  9.56883 11.00000
0.08027
H881     2  9.33331  9.33306  9.65289 11.00000
0.13097
H851     2  9.06867  9.64846  9.57936 11.00000
0.06577
H861     2  9.17563  9.67239  9.66111 11.00000
0.10509

```

[0347]

H161	2	9.86530	9.42517	9.62245	11.00000
0.02469					
H111	2	9.42959	9.65626	9.81326	11.00000
0.03383					
H121	2	9.41618	9.49292	9.86839	11.00000
0.03606					
H131	2	9.51614	9.31066	9.84059	11.00000
0.03697					
H141	2	9.64103	9.30191	9.76144	11.00000
0.03108					
H231	2	9.89972	9.24922	9.57680	11.00000
0.03066					
H232	2	9.75764	9.18723	9.60372	11.00000
0.03099					
H241	2	9.87585	9.16237	9.67759	11.00000
0.04434					
H242	2	9.97980	9.27746	9.67100	11.00000
0.04489					
H281	2	10.15353	8.92912	9.56085	11.00000
0.08666					
H282	2	10.18989	8.92278	9.62053	11.00000
0.08723					
H283	2	10.26566	9.02166	9.58620	11.00000
0.08710					
H201	2	9.44027	9.43682	9.49457	11.00000
0.03327					
H221	2	9.36727	9.66624	9.51370	11.00000
0.05146					
H222	2	9.52479	9.72860	9.51527	11.00000
0.05104					
H223	2	9.43193	9.71611	9.56601	11.00000
0.05131					
H41	2	9.73983	9.74902	9.56204	11.00000
0.02807					
H31	2	9.85823	9.88568	9.61518	11.00000
0.03001					
H71	2	9.81367	9.65791	9.73490	11.00000
0.02870					
H871	2	9.30621	9.51762	9.69480	11.00000
0.13226					
H211	2	9.59801	9.29339	9.53630	11.00000
0.03270					

[0348]

[0349] 표 19. 화학식 (I)의 화합물 베실레이트 제 1형에 대한 결합 길이

S80	O81	1.454(5)Å
S80	O83	1.432(6)Å
C84	C85	1.376(12)Å
C85	C86	1.408(14)Å
C86	C87	1.360(16)Å
C87	C88	1.310(15)Å
C88	C89	1.386(14)Å
C89	H891	0.932Å
S90	O92	1.454(6)Å
S90	C94	1.793(8)Å
C94	C99	1.354(11)Å
C95	H951	0.938Å
C96	H961	0.934Å
C97	H971	0.924Å
C98	H981	0.927Å
Br1	C2	1.886(6)Å
C2	C7	1.381(9)Å
C3	H31	0.928Å
C4	H41	0.937Å
C5	N18	1.454(8)Å
C6	C8	1.498(9)Å
C8	C9	1.500(9)Å
C9	N10	1.343(9)Å
N10	C11	1.345(10)Å
C11	H111	0.933Å
C12	H121	0.927Å
C13	H131	0.918Å
N15	C16	1.492(9)Å
C16	C23	1.511(9)Å
C17	N18	1.352(8)Å
N18	C19	1.400(8)Å
C19	C22	1.496(9)Å
C20	H201	0.927Å
C22	H221	0.958Å
C22	H223	0.953Å
C23	H231	0.962Å
C24	C25	1.470(11)Å
C24	H242	0.962Å
C25	O27	1.354(10)Å
C28	H281	1.000Å
C28	H283	1.000Å
C52	C53	1.366(11)Å
C53	C54	1.404(11)Å
C54	C55	1.383(10)Å
C55	C56	1.414(9)Å
C56	C57	1.396(9)Å
C57	H571	0.925Å

S80	O82	1.468(5)Å
S80	C84	1.784(7)Å
C84	C89	1.318(12)Å
C85	H851	0.927Å
C86	H861	0.936Å
C87	H871	0.934Å
C88	H881	0.935Å
S90	O91	1.459(5)Å
S90	O93	1.431(5)Å
C94	C95	1.383(11)Å
C95	C96	1.356(13)Å
C96	C97	1.428(17)Å
C97	C98	1.323(15)Å
C98	C99	1.409(13)Å
C99	H991	0.924Å
C2	C3	1.382(9)Å
C3	C4	1.358(10)Å
C4	C5	1.388(9)Å
C5	C6	1.398(9)Å
C6	C7	1.394(9)Å
C7	H71	0.926Å
C8	N15	1.274(8)Å
C9	C14	1.386(9)Å
C11	C12	1.379(11)Å
C12	C13	1.375(11)Å
C13	C14	1.351(10)Å
C14	H141	0.921Å
C16	C17	1.500(9)Å
C16	H161	0.988Å
C17	N21	1.315(8)Å
C19	C20	1.344(9)Å
C20	N21	1.376(8)Å
N21	H211	1.000Å
C22	H222	0.950Å
C23	C24	1.536(11)Å
C23	H232	0.969Å
C24	H241	0.971Å
C25	O26	1.202(10)Å
O27	C28	1.445(10)Å
C28	H282	1.000Å
Br51	C52	1.886(7)Å
C52	C57	1.412(10)Å
C53	H531	0.927Å
C54	H541	0.921Å
C55	N68	1.427(9)Å
C56	C58	1.489(9)Å
C58	C59	1.530(10)Å

[0350]

C58	N65	1.254(8)Å
C59	C64	1.391(10)Å
C61	C62	1.386(14)Å
C62	C63	1.355(15)Å
C63	C64	1.378(13)Å
C64	H641	0.917Å
C66	C67	1.474(9)Å
C66	H661	0.982Å
C67	N71	1.334(8)Å
C69	C70	1.343(11)Å
C70	N71	1.366(10)Å
N71	H711	1.000Å
C72	H722	0.958Å
C73	C74	1.535(10)Å
C73	H732	0.967Å
C74	H741	0.972Å
C75	O76	1.185(9)Å
O77	C78	1.440(11)Å
C78	H782	0.966Å

C59	N60	1.314(9)Å
N60	C61	1.372(10)Å
C61	H611	0.918Å
C62	H621	0.928Å
C63	H631	0.932Å
N65	C66	1.485(8)Å
C66	C73	1.516(10)Å
C67	N68	1.354(9)Å
N68	C69	1.406(9)Å
C69	C72	1.484(12)Å
C70	H701	0.925Å
C72	H721	0.964Å
C72	H723	0.965Å
C73	H731	0.975Å
C74	C75	1.493(12)Å
C74	H742	0.977Å
C75	O77	1.360(9)Å
C78	H781	0.965Å
C78	H783	0.960Å

[0351]

[0352] 표 20. 화학식 (I)의 화합물 베실레이트 제 1형에 대한 각

O81	S80	O82	111.0(3)°
O82	S80	O83	114.4(4)°
O82	S80	C84	106.2(3)°
S80	C84	C85	117.7(6)°
C85	C84	C89	118.3(8)°
C84	C85	H851	119.626°
C85	C86	C87	118.1(10)°
C87	C86	H861	121.303°
C86	C87	H871	119.251°
C87	C88	C89	119.3(10)°
C89	C88	H881	120.264°
C84	C89	H891	118.485°
O91	S90	O92	111.7(3)°
O92	S90	O93	113.5(3)°
O92	S90	C94	105.7(3)°
S90	C94	C95	120.6(6)°
C95	C94	C99	119.3(8)°
C94	C95	H951	118.566°
C95	C96	C97	118.4(10)°
C97	C96	H961	121.695°
C96	C97	H971	119.699°
C97	C98	C99	120.8(9)°
C99	C98	H981	120.094°
C94	C99	H991	119.276°
Br1	C2	C3	121.0(5)°
C3	C2	C7	120.5(5)°
C2	C3	H31	120.203°
C3	C4	C5	120.6(6)°
C5	C4	H41	118.766°
C4	C5	N18	119.6(5)°
C5	C6	C7	117.8(6)°
C7	C6	C8	118.8(6)°
C2	C7	H71	119.721°
C6	C8	C9	117.5(5)°
C9	C8	N15	115.9(6)°
C8	C9	C14	121.2(6)°
C9	N10	C11	115.5(6)°
N10	C11	H111	118.526°
C11	C12	C13	117.4(7)°
C13	C12	H121	121.289°
C12	C13	H131	119.499°
C9	C14	C13	118.3(6)°
C13	C14	H141	121.419°

O81	S80	O83	112.9(4)°
O81	S80	C84	105.5(3)°
O83	S80	C84	106.0(4)°
S80	C84	C89	123.6(7)°
C84	C85	C86	120.0(9)°
C86	C85	H851	120.377°
C85	C86	H861	120.636°
C86	C87	C88	121.8(10)°
C88	C87	H871	118.984°
C87	C88	H881	120.392°
C84	C89	C88	122.5(10)°
C88	C89	H891	119.061°
O91	S90	O93	112.8(4)°
O91	S90	C94	104.5(3)°
O93	S90	C94	108.0(3)°
S90	C94	C99	120.1(6)°
C94	C95	C96	121.6(9)°
C96	C95	H951	119.820°
C95	C96	H961	119.911°
C96	C97	C98	119.9(8)°
C98	C97	H971	120.397°
C97	C98	H981	119.080°
C94	C99	C98	119.9(9)°
C98	C99	H991	120.819°
Br1	C2	C7	118.5(5)°
C2	C3	C4	119.7(6)°
C4	C3	H31	120.109°
C3	C4	H41	120.600°
C4	C5	C6	120.6(6)°
C6	C5	N18	119.8(6)°
C5	C6	C8	123.3(6)°
C2	C7	C6	120.6(6)°
C6	C7	H71	119.679°
C6	C8	N15	126.6(6)°
C8	C9	N10	114.9(6)°
N10	C9	C14	123.9(6)°
N10	C11	C12	124.4(7)°
C12	C11	H111	117.061°
C11	C12	H121	121.279°
C12	C13	C14	120.4(6)°
C14	C13	H131	120.125°
C9	C14	H141	120.274°
C8	N15	C16	118.0(5)°

[0353]

N15	C16	C17	105.9(5)°
C17	C16	C23	112.4(5)°
C17	C16	H161	109.539°
C16	C17	N18	122.7(6)°
N18	C17	N21	106.5(5)°
C5	N18	C19	127.0(5)°
N18	C19	C20	105.2(5)°
C20	C19	C22	129.4(6)°
C19	C20	H201	126.017°
C17	N21	C20	110.5(5)°
C20	N21	H211	124.681°
C19	C22	H222	109.778°
C19	C22	H223	110.905°
H222	C22	H223	109.018°
C16	C23	H231	109.392°
C16	C23	H232	108.378°
H231	C23	H232	108.825°
C23	C24	H241	109.968°
C23	C24	H242	108.195°
H241	C24	H242	108.752°
C24	C25	O27	109.4(7)°
C25	O27	C28	115.2(7)°
O27	C28	H282	109.261°
O27	C28	H283	109.465°
H282	C28	H283	109.476°
Br51	C52	C57	119.0(5)°
C52	C53	C54	118.9(7)°
C54	C53	H531	120.985°
C53	C54	H541	120.227°
C54	C55	C56	122.1(6)°
C56	C55	N68	118.5(6)°
C55	C56	C58	123.2(6)°
C52	C57	C56	120.2(7)°
C56	C57	H571	120.138°
C56	C58	N65	126.7(6)°
C58	C59	N60	116.3(6)°
N60	C59	C64	125.0(7)°
N60	C61	C62	121.7(8)°
C62	C61	H611	118.993°
C61	C62	H621	120.029°
C62	C63	C64	118.4(9)°
C64	C63	H631	121.124°
C59	C64	H641	120.844°
C58	N65	C66	118.2(6)°
N65	C66	C73	109.7(5)°
N65	C66	H661	109.122°
C73	C66	H661	112.017°
C66	C67	N71	130.3(7)°
C55	N68	C67	122.5(6)°
C67	N68	C69	108.7(6)°

N15	C16	C23	109.4(5)°
N15	C16	H161	110.723°
C23	C16	H161	108.851°
C16	C17	N21	130.3(6)°
C5	N18	C17	123.1(5)°
C17	N18	C19	109.8(5)°
N18	C19	C22	125.3(6)°
C19	C20	N21	108.0(5)°
N21	C20	H201	126.026°
C17	N21	H211	124.840°
C19	C22	H221	109.508°
H221	C22	H222	108.808°
H221	C22	H223	108.786°
C16	C23	C24	112.3(6)°
C24	C23	H231	108.812°
C24	C23	H232	109.105°
C23	C24	C25	114.3(7)°
C25	C24	H241	110.030°
C25	C24	H242	105.346°
C24	C25	O26	126.4(7)°
O26	C25	O27	123.9(7)°
O27	C28	H281	109.674°
H281	C28	H282	109.475°
H281	C28	H283	109.476°
Br51	C52	C53	119.3(6)°
C53	C52	C57	121.7(7)°
C52	C53	H531	120.141°
C53	C54	C55	119.8(7)°
C55	C54	H541	120.000°
C54	C55	N68	119.4(6)°
C55	C56	C57	117.2(6)°
C57	C56	C58	119.5(6)°
C52	C57	H571	119.709°
C56	C58	C59	116.5(6)°
C59	C58	N65	116.8(6)°
C58	C59	C64	118.5(7)°
C59	N60	C61	116.1(7)°
N60	C61	H611	119.342°
C61	C62	C63	120.6(8)°
C63	C62	H621	119.353°
C62	C63	H631	120.452°
C59	C64	C63	118.1(8)°
C63	C64	H641	121.057°
N65	C66	C67	105.4(5)°
C67	C66	C73	111.5(6)°
C67	C66	H661	108.890°
C66	C67	N68	121.8(6)°
N68	C67	N71	107.4(6)°
C55	N68	C69	128.7(6)°
N68	C69	C70	105.5(6)°

N68	C69	C72	124.0(7)°
C69	C70	N71	109.1(6)°
N71	C70	H701	125.502°
C67	N71	H711	125.400°
C69	C72	H721	110.667°
H721	C72	H722	108.539°
H721	C72	H723	108.455°
C66	C73	C74	111.0(6)°
C74	C73	H731	110.248°
C74	C73	H732	108.249°
C73	C74	C75	112.4(6)°
C75	C74	H741	109.125°
C75	C74	H742	108.578°
C74	C75	O76	126.2(7)°
O76	C75	O77	123.0(7)°
O77	C78	H781	109.214°
H781	C78	H782	109.923°
H781	C78	H783	109.026°

C70	C69	C72	130.5(7)°
C69	C70	H701	125.444°
C67	N71	C70	109.2(6)°
C70	N71	H711	125.366°
C69	C72	H722	109.838°
C69	C72	H723	110.831°
H722	C72	H723	108.445°
C66	C73	H731	108.535°
C66	C73	H732	110.751°
H731	C73	H732	108.042°
C73	C74	H741	108.496°
C73	C74	H742	108.155°
H741	C74	H742	110.035°
C74	C75	O77	110.7(7)°
C75	O77	C78	115.6(7)°
O77	C78	H782	109.848°
O77	C78	H783	109.687°
H782	C78	H783	109.127°

[0354]

[0355]

[0356] 표 21. 화학식 (I)의 화합물 베실레이트 제 2형에 대한 결합 길이

Br1	C2	1.892(3)Å	C2	C3	1.387(5)Å
C2	C7	1.383(5)Å	C3	C4	1.371(5)Å
C3	H31	0.938Å	C4	C5	1.392(5)Å
C4	H41	0.921Å	C5	C6	1.406(4)Å
C5	N18	1.428(4)Å	C6	C7	1.395(5)Å
C6	C8	1.497(4)Å	C7	H71	0.924Å
C8	C9	1.497(4)Å	C8	N15	1.276(4)Å
C9	N10	1.338(4)Å	C9	C14	1.395(5)Å
N10	C11	1.345(4)Å	C11	C12	1.378(5)Å
C11	H111	0.935Å	C12	C13	1.370(5)Å
C12	H121	0.948Å	C13	C14	1.382(5)Å
C13	H131	0.936Å	C14	H141	0.934Å
N15	C16	1.478(4)Å	C16	C17	1.487(5)Å
C16	C23	1.527(5)Å	C16	H161	0.976Å
C17	N18	1.346(4)Å	C17	N21	1.320(4)Å
N18	C19	1.391(4)Å	C19	C20	1.342(5)Å
C19	C22	1.494(5)Å	C20	N21	1.378(5)Å
C20	H201	0.912Å	N21	H211	0.854Å
C22	H221	0.965Å	C22	H222	0.966Å
C22	H223	0.960Å	C23	C24	1.534(5)Å
C23	H231	0.969Å	C23	H232	0.981Å
C24	C25	1.478(5)Å	C24	H241	0.960Å
C24	H242	0.988Å	C25	O26	1.201(4)Å
C25	O27	1.342(4)Å	O27	C28	1.451(5)Å
C28	H281	0.964Å	C28	H282	0.965Å
C28	H283	0.962Å	S80	O81	1.431(3)Å
S80	O82	1.447(3)Å	S80	O83	1.430(3)Å
S80	C84	1.774(4)Å	C84	C85	1.400(7)Å
C84	C89	1.369(7)Å	C85	C86	1.380(7)Å
C85	H851	0.932Å	C86	C87	1.342(13)Å
C86	H861	0.943Å	C87	C88	1.410(13)Å
C87	H871	0.934Å	C88	C89	1.433(10)Å
C88	H881	0.925Å	C89	H891	0.940Å

[0357]

[0358] 표 22. 화학식 (I)의 화합물 베실레이트 제 2형에 대한 각

Br1	C2	C3	119.3(3)°	Br1	C2	C7	118.9(3)°
C3	C2	C7	121.8(3)°	C2	C3	C4	119.0(3)°
C2	C3	H31	120.033°	C4	C3	H31	120.959°
C3	C4	C5	120.3(3)°	C3	C4	H41	119.485°
C5	C4	H41	120.261°	C4	C5	C6	121.0(3)°
C4	C5	N18	118.9(3)°	C6	C5	N18	120.1(3)°
C5	C6	C7	118.2(3)°	C5	C6	C8	122.3(3)°
C7	C6	C8	119.5(3)°	C2	C7	C6	119.7(3)°
C2	C7	H71	120.432°	C6	C7	H71	119.874°
C6	C8	C9	117.7(3)°	C6	C8	N15	124.4(3)°
C9	C8	N15	117.9(3)°	C8	C9	N10	116.6(3)°
C8	C9	C14	120.0(3)°	N10	C9	C14	123.4(3)°
C9	N10	C11	116.7(3)°	N10	C11	C12	123.7(3)°
N10	C11	H111	117.041°	C12	C11	H111	119.278°
C11	C12	C13	118.8(3)°	C11	C12	H121	120.443°
C13	C12	H121	120.783°	C12	C13	C14	119.3(3)°
C12	C13	H131	120.694°	C14	C13	H131	119.952°
C9	C14	C13	118.1(3)°	C9	C14	H141	120.942°
C13	C14	H141	120.983°	C8	N15	C16	117.6(3)°
N15	C16	C17	105.7(3)°	N15	C16	C23	110.8(3)°
C17	C16	C23	115.7(3)°	N15	C16	H161	107.681°
C17	C16	H161	107.726°	C23	C16	H161	108.910°
C16	C17	N18	120.7(3)°	C16	C17	N21	131.2(3)°
N18	C17	N21	108.0(3)°	C5	N18	C17	122.3(3)°
C5	N18	C19	128.6(3)°	C17	N18	C19	109.0(3)°
N18	C19	C20	105.7(3)°	N18	C19	C22	124.9(3)°
C20	C19	C22	129.3(3)°	C19	C20	N21	108.6(3)°
C19	C20	H201	127.007°	N21	C20	H201	124.433°
C17	N21	C20	108.7(3)°	C17	N21	H211	125.926°
C20	N21	H211	125.351°	C19	C22	H221	110.223°
C19	C22	H222	109.368°	H221	C22	H222	108.664°
C19	C22	H223	111.184°	H221	C22	H223	109.452°
H222	C22	H223	107.885°	C16	C23	C24	107.9(3)°
C16	C23	H231	107.712°	C24	C23	H231	110.073°
C16	C23	H232	111.123°	C24	C23	H232	109.430°
H231	C23	H232	110.583°	C23	C24	C25	118.8(3)°
C23	C24	H241	107.661°	C25	C24	H241	104.516°
C23	C24	H242	109.365°	C25	C24	H242	106.503°
H241	C24	H242	109.671°	C24	C25	O26	123.3(3)°
C24	C25	O27	114.4(3)°	O26	C25	O27	122.4(3)°
C25	O27	C28	115.2(3)°	O27	C28	H281	108.952°
O27	C28	H282	110.269°	H281	C28	H282	109.738°
O27	C28	H283	108.681°	H281	C28	H283	110.225°
H282	C28	H283	108.963°	O81	S80	O82	111.9(2)°
O81	S80	O83	115.1(2)°	O82	S80	O83	111.2(3)°
O81	S80	C84	106.30(18)°	O82	S80	C84	104.5(2)°
O83	S80	C84	107.0(2)°	S80	C84	C85	117.6(4)°

[0359]

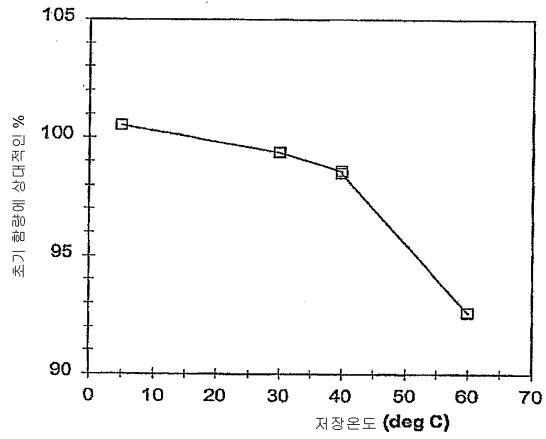
S80	C84	C89	122.1(4)°	C85	C84	C89	120.2(5)°
C84	C85	C86	121.6(6)°	C84	C85	H851	119.148°
C86	C85	H851	119.275°	C85	C86	C87	117.5(8)°
C85	C86	H861	121.859°	C87	C86	H861	120.606°
C86	C87	C88	124.9(7)°	C86	C87	H871	117.763°
C88	C87	H871	117.376°	C87	C88	C89	116.0(7)°
C87	C88	H881	122.592°	C89	C88	H881	121.435°
C84	C89	C88	119.8(8)°	C84	C89	H891	120.080°
C88	C89	H891	120.078°				

[0360]

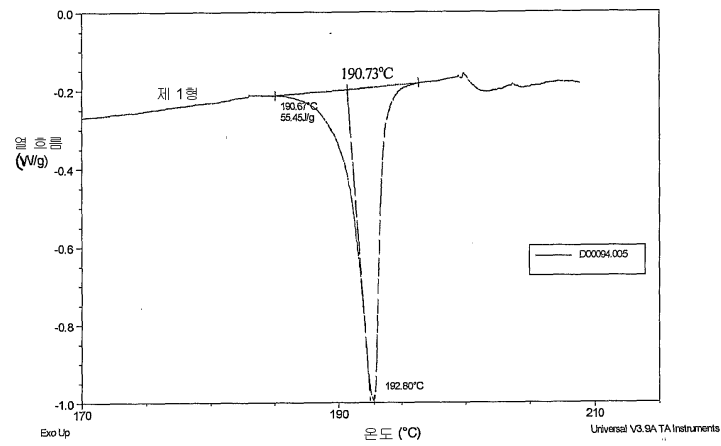
도면

도면1

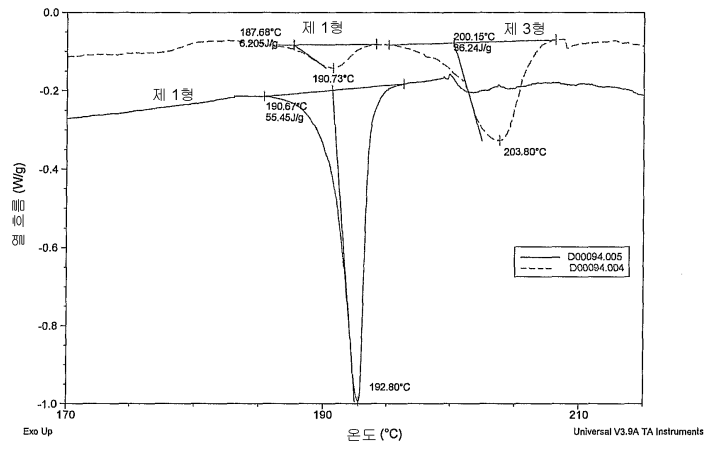
화합식(1) 화합물의 함량(초기 함량에 상대적인 %) VS 저장온도



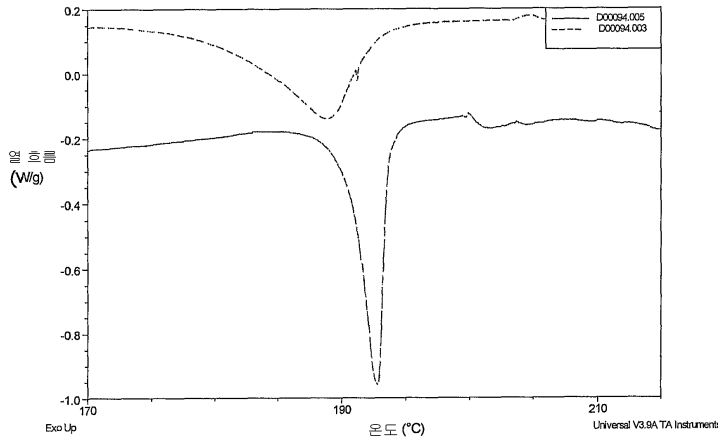
도면2



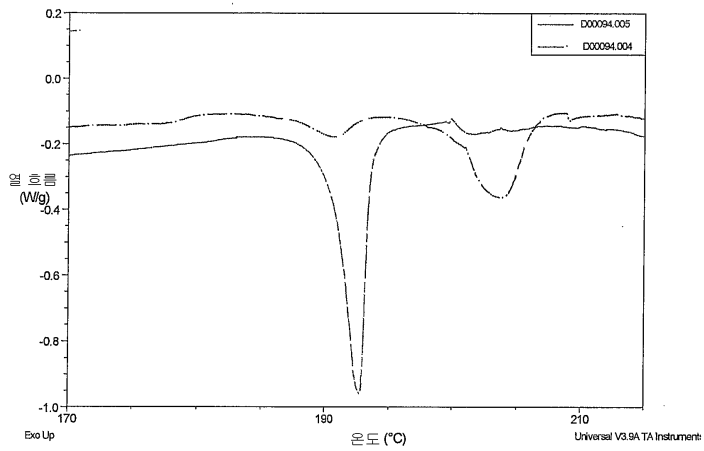
도면3



도면4

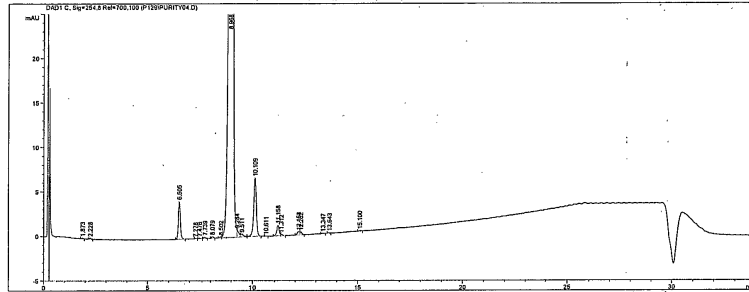


도면5



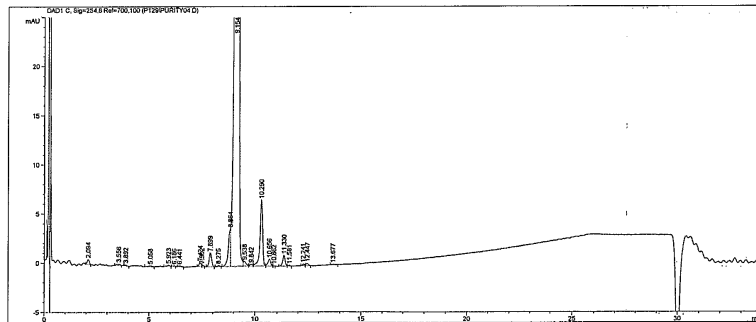
도면6a

A) LJC-039-037-1 T⁰의 크로마토그래피



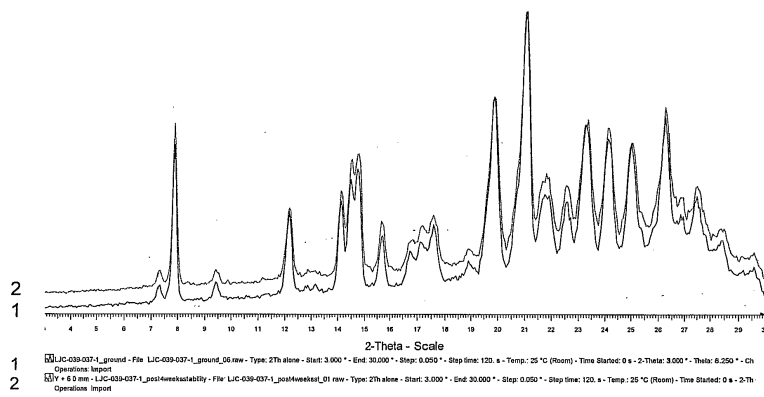
도면6b

B) LJC-039-037-1 T⁴의 크로마토그래피

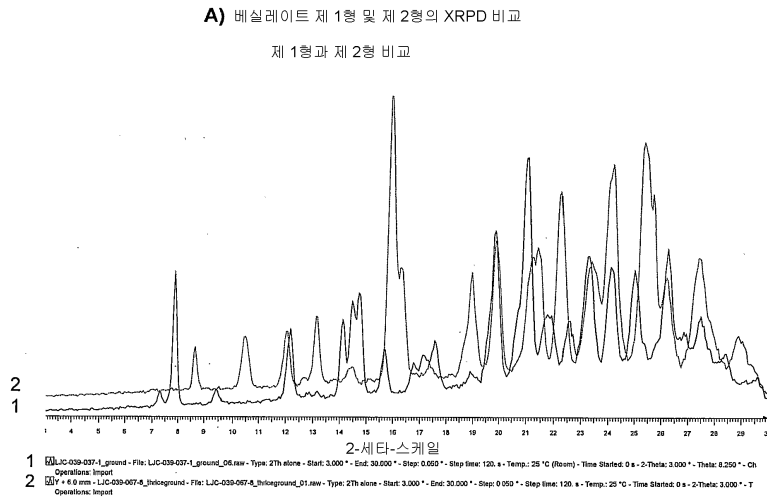


도면7

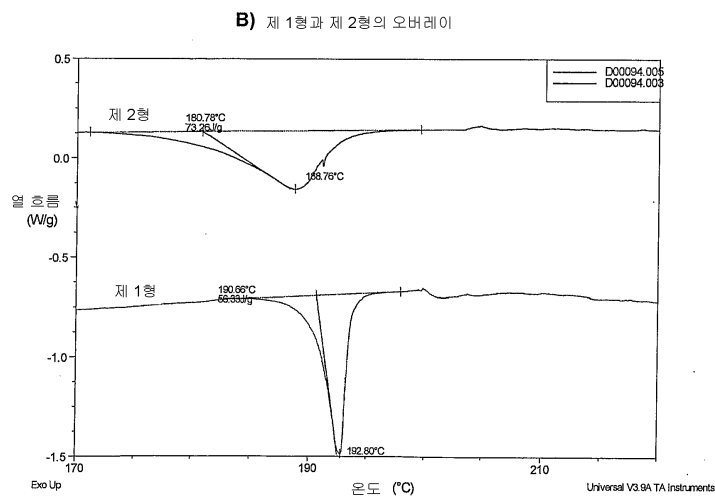
안정도 연구용 및 안정도 연구 4주후의 LSC-039-037-1(베실레이트 염)을 비교한 XRPD



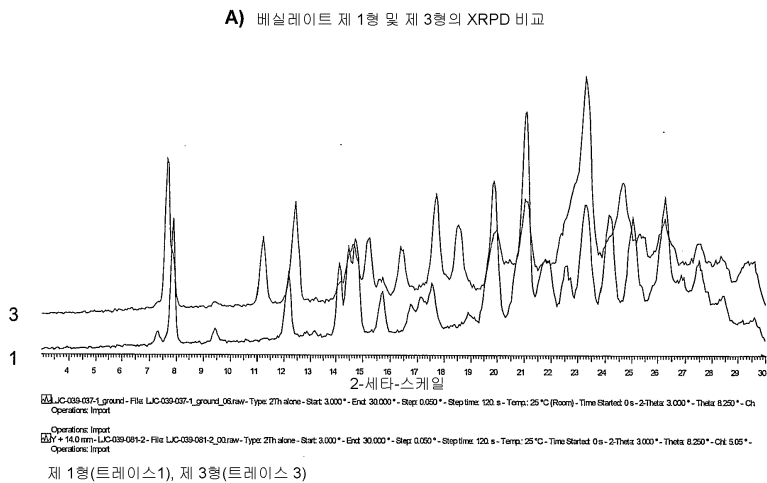
도면8a



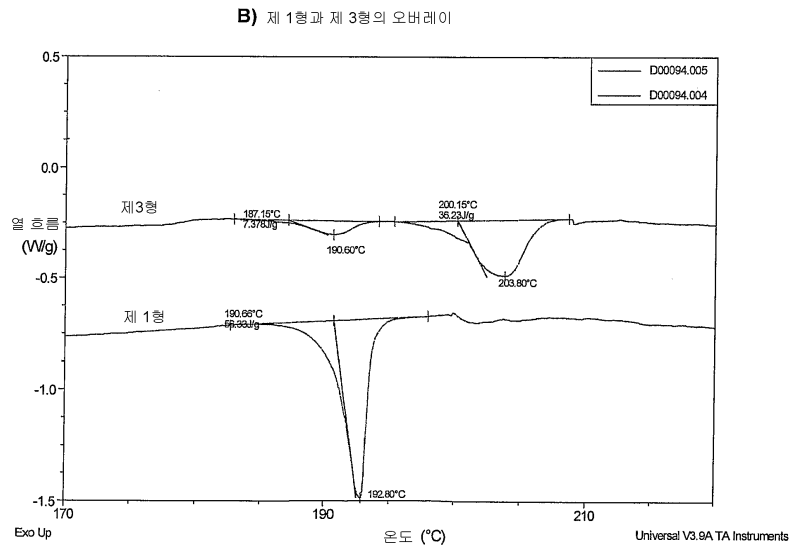
도면8b



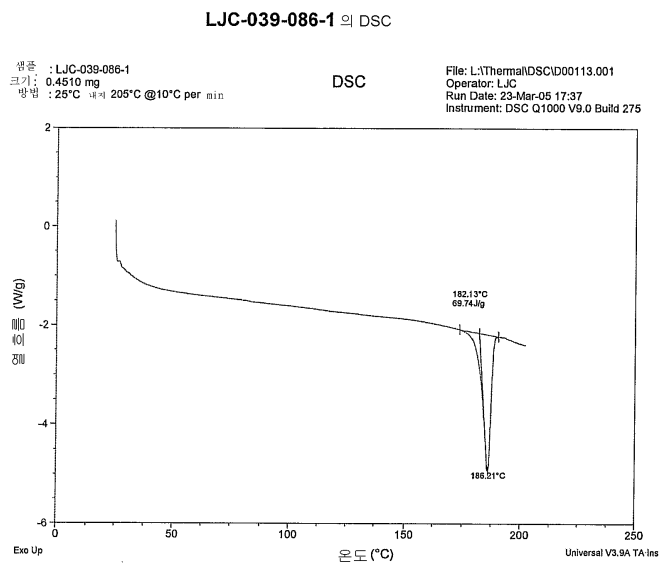
도면9a



도면9b



도면10

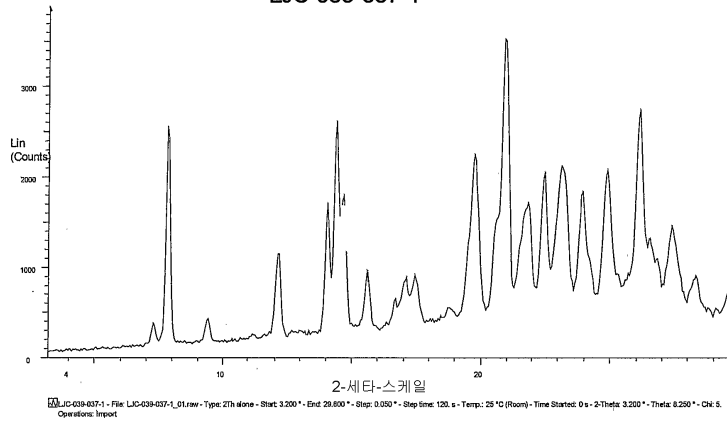


도면11a

베실레이트 용 제 1형

A) XRPD: 100mg 배치 LJC-039-037-1

LJC-039-037-1



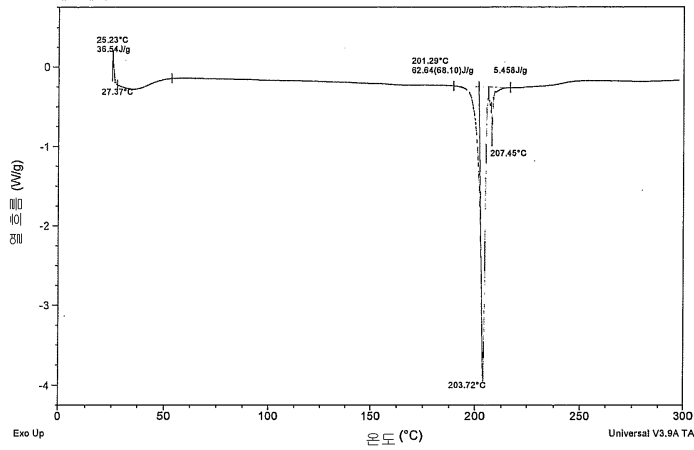
도면11b

B) DSC: 100mg 배치 LJC-039-037-1

DSC

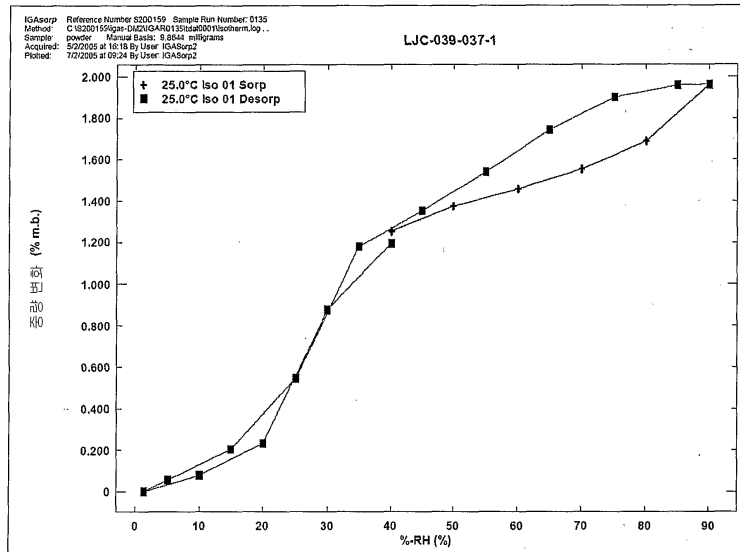
샘플: LJC-039-037-1
크기: 0.7280 mg
방법: 25°C 내지 300°C @10°C per min
코멘트: 베실레이트

File: L:\Thermal\DSC\ID00055.001
Operator: LJC
Run Date: 28-Jan-05 10:52
Instrument: DSC Q1000 V9.0 Build 275



도면11e

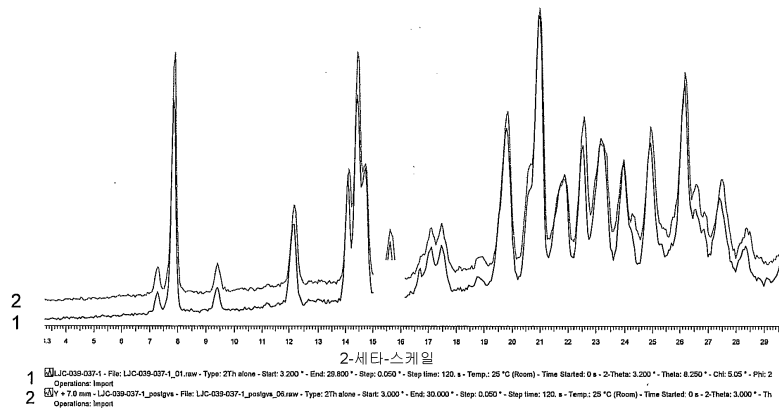
E) GVS: 100mg 배치 LJC-039-037-1



도면11f

F) GVS 후 XRPD : 100mg 배치 LJC-039-037-1

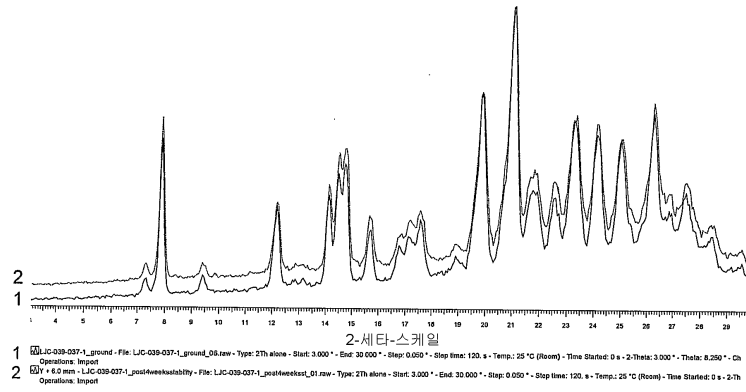
GVS 전 및 후의 LJC-039-037-1



도면11g

G) 40°C/75%RH에서의 안정 후의 XRPD:100mg 배치 LJC-039-037-1

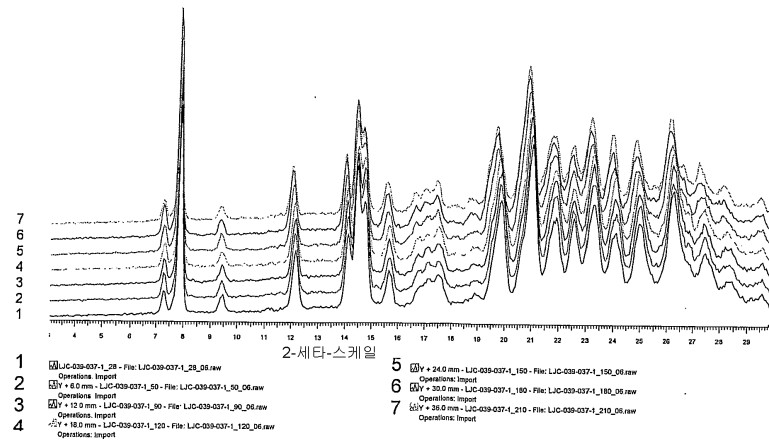
안정도 연구 전 및 후의 LJC-039-037-1



도면11h

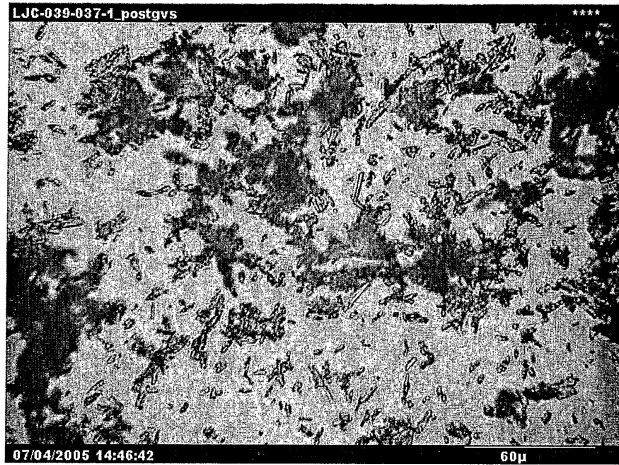
H) VT XRPD: 100mg 배치 LJC-039-037-1

VT LJC-039-037-1



도면11i

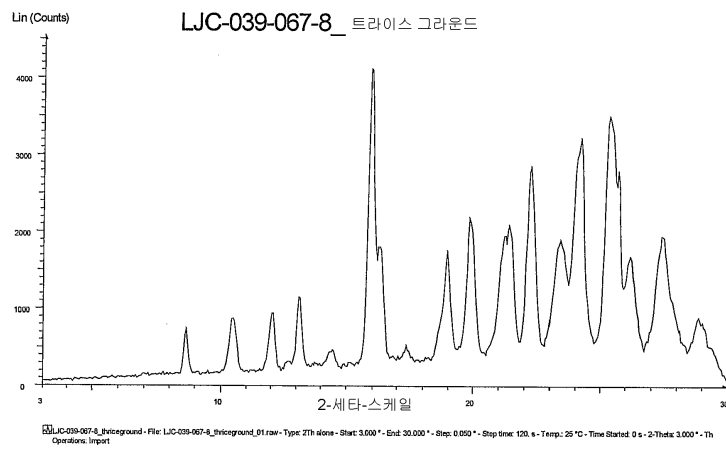
l) 편광 마이크로스코피 :100mg 배치 LJC-039-037-1



도면12a

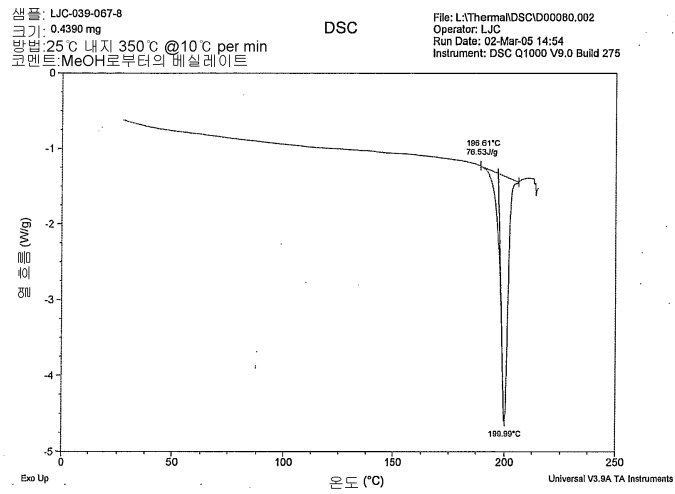
베실레이트 염 제 2형

A) XRPD: 100mg 배치 LJC-039-067-8



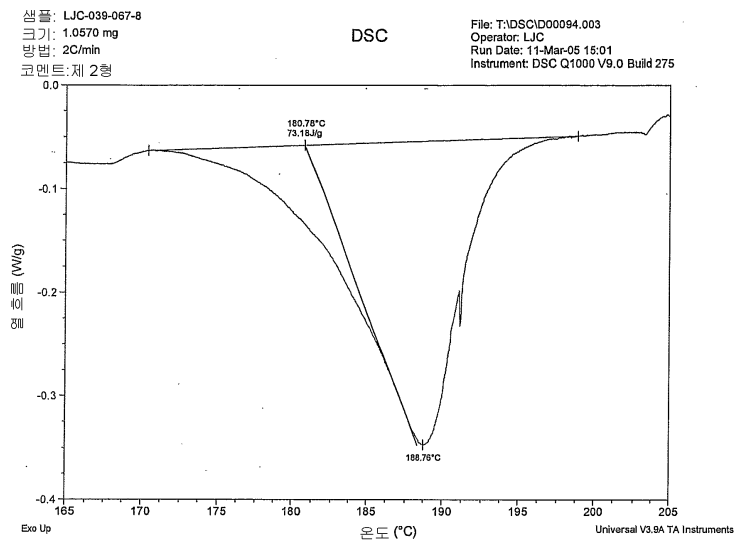
도면12b

B) DSC: 100mg 배치 LJC-039-067-8



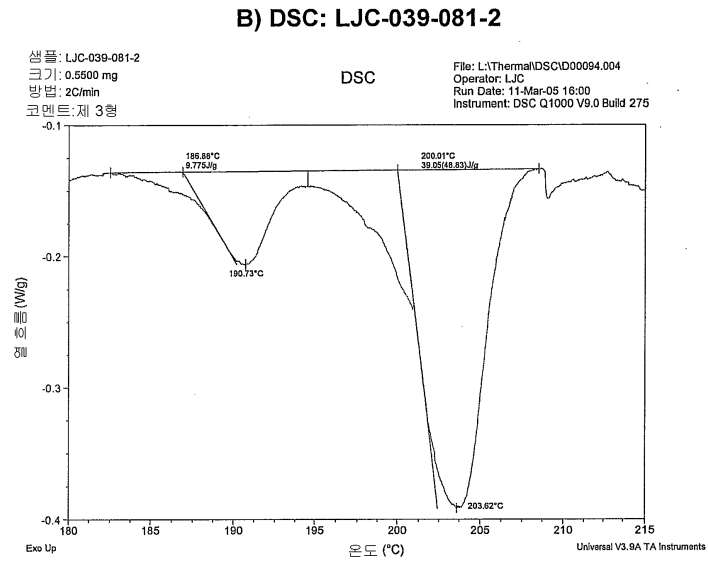
도면12c

C) 2°C/min의 램프 레이트를 갖는 DSC

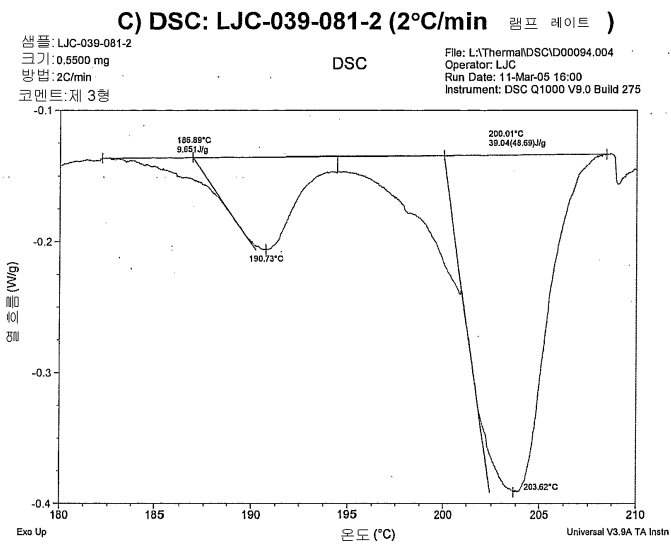


더 느린 램프 레이트는 180 °C의 더 낮은 온도에서 발생하는 흡열 현상을 나타낸다.
그 이유는 더 빠른 램프 레이트에서는 샘플의 열적 지연이 존재하기 때문이다.

도면13b

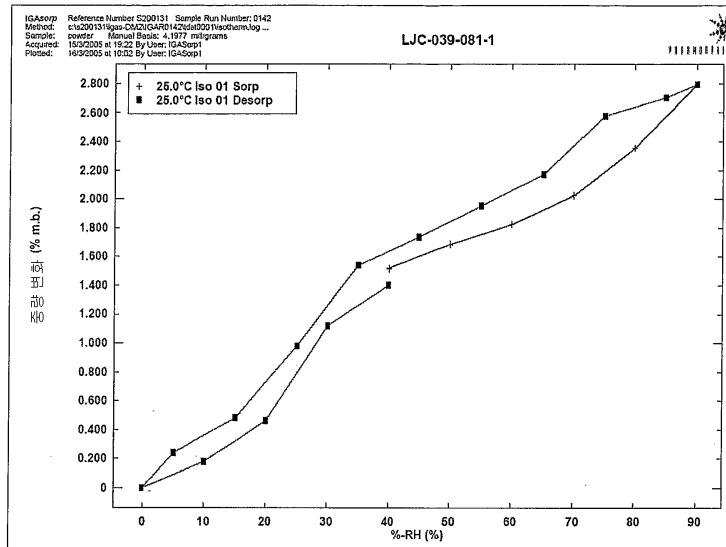


도면13c



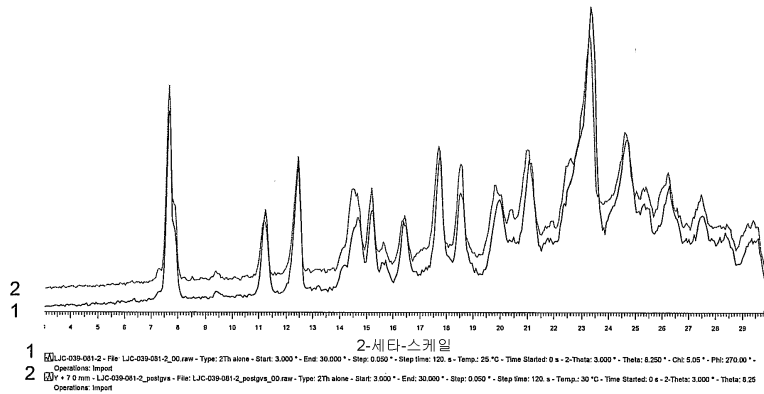
도면13f

F) GVS: LJC-039-081-2



도면13g

G) GVS 후 XRPD : LJC-039-081-2



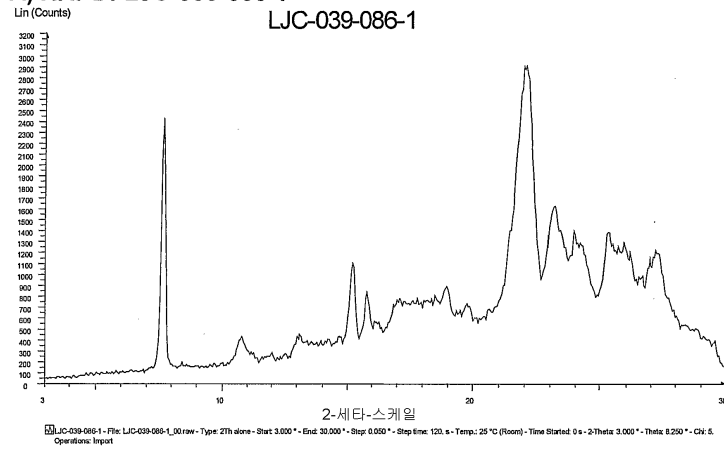
트레이스 1은 분리된 LJC-039-081-2를 나타낸다.

트레이스 2는 LJC-039-081-2의 GVS 후 샘플을 나타낸다.

도면14a

베실레이트 염 제 4형

A) XRPD: LJC-039-086-1



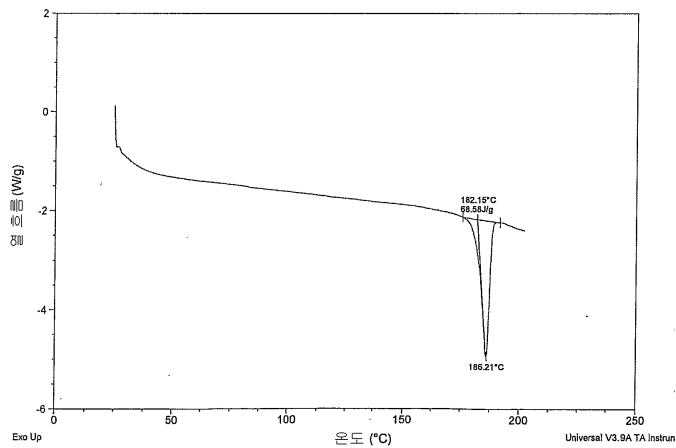
도면14b

B) DSC: LJC-039-086-1

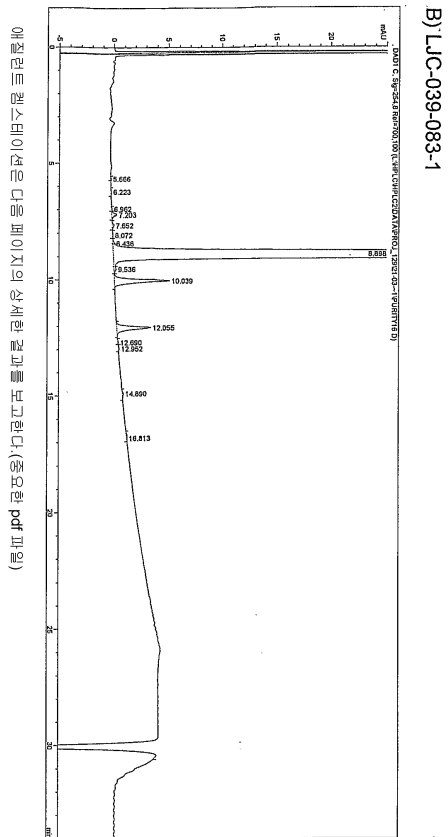
샘플: LJC-039-086-1
크기: 0.4510 mg
방법: 25 °C 내지 205 °C @ 10 °C per min

DSC

File: L:\ThermalDSC\00113.001
Operator: LJC
Run Date: 23-Mar-05 17:37
Instrument: DSC Q1000 V9.0 Build 275



도면15b



도면15c

Data File L:\HPLC\HPLC2\DATA\PROJ_129\14-03--1\PURITY06.D Sample Name: LJC-039-081-1

Injection Date : 14/03/2005 16:48:47 PM Seq. Line : 3
Sample Name : LJC-039-081-1 Location : Vial 32
Acq. Operator : Colin Tiernan Inj : 2
Acq. Instrument : Instrument 2 Inj Volume : 5 µl
Acq. Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\p129_02.M
Last changed : 14/03/2005 09:01:14 PM by Colin Tiernan
Analysis Method : K:\HPCHEM\1\METHODS\p129_02.M
Last changed : 08/04/2005 14:03:14 PM
Project 129 Analytical method

Mobile Phase A = 2mM ammonium hydrogen carbonate, pH 10 with ammonia solution

Mobile phase B = 100% Acetonitrile

Gradient:

10% B to 90% B in 25 mins

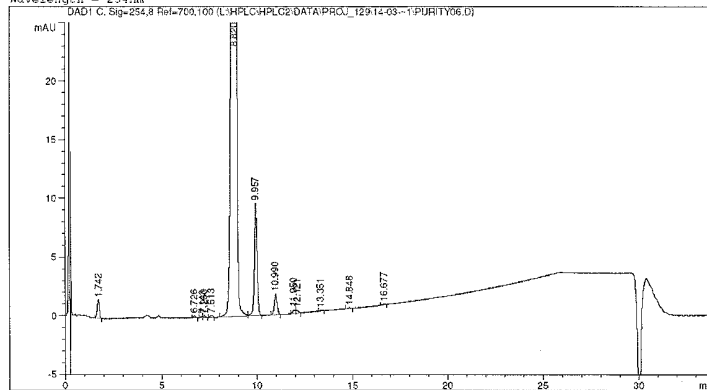
Hold for 3.8 mins

90% B to 10% B in 0.2 mins

Hold for 5 minutes to re-equilibrate

Flow rate = 0.8 ml/min

Wavelength = 254nm



Area Percent Report

Sorted By : Retention Time
Multiplier : 1.0000
Dilution : 1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISTDs

Signal 1: DAD1 C, Sig=254.8 Ref=700.100

Peak #	RetTime [min]	Sig	Type	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	1.742	1	MM	12.41115	1.57202	0.1930
2	6.726	1	MM	1.40011	1.77132e-1	0.0218
3	7.143	1	MF	9.49268e-1	1.38885e-1	0.0148
4	7.230	1	FM	1.48644	1.81698e-1	0.0231
5	7.613	1	MM	1.75318	1.80096e-1	0.0273
6	8.820	1	MF	6294.11816	666.39398	97.8578

Instrument 1 08/04/2005 14:04:22 PM

Page 1 of 2

도면15d

Data File L:\HPLC\HPLC2\DATA\PROJ_129\14-03--1\PURITY06.D

Sample Name: LJC-039-081-1

Peak #	RetTime [min]	Sig	Type	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
7	9.957	1	FM	94.62333	9.52401	1.4712
8	10.990	1	MM	17.34259	1.72805	0.2696
9	11.950	1	MF	2.95212	3.17997e-1	0.0459
10	12.121	1	FM	2.33667	2.66796e-1	0.0363
11	13.351	1	MM	7.73216e-1	8.76126e-2	0.0120
12	14.848	1	MM	9.73962e-1	8.71620e-2	0.0151
13	16.877	1	MM	7.81046e-1	6.60149e-2	0.0121

Totals : 6431.90163 680.73146

Results obtained with enhanced integrator!

*** End of Report ***

도면15e

Data File L:\HPLC\HPLC2\DATA\PROJ_129\21-03--1\PUITY16.D Sample Name: LJC-39-83-1

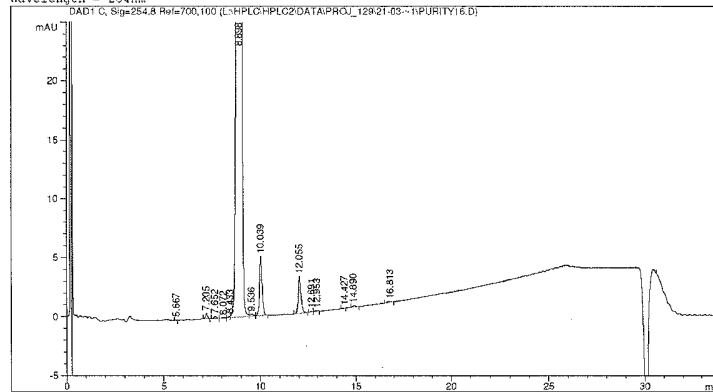
Injection Date : 22/03/2005 02:44:02 PM Seq. Line : 8
Sample Name : LJC-39-83-1 Location : Vial 8
Acq. Operator : Colin Tienan Inj : 2
Acq. Instrument : Instrument 2 Inj Volume : 5 µl
Acq. Method : C:\HPCHEM\1\METHODS\F12 .M
Last changed : 21/03/2005 09:49:27 PM
Analysis Method : K:\HPCHEM\1\METHODS\F129_02.M
Last changed : 08/04/2005 14:54:50 PM
Project 129 Analytical method

Mobile Phase A = 2mM ammonium hydrogen carbonate, pH 10 with ammonia solution

Mobile phase B = 100% Acetonitrile

Gradient:
10% B to 90% B in 25 mins
Hold for 3.8 mins
90% B to 10% B in 0.2 mins
Hold for 5 minutes to re-equilibrate

Flow rate = 0.8 ml/min
Wavelength = 254nm



Area Percent Report

Sorted By : Retention Time
Multiplier : 1.0000
Dilution : 1.0000
Use Multiplier & Dilution Factor with ISIDs

Signal 1: DAD1 C, Sig=254,8 Ref=700,100

Peak #	RetTime [min]	Sig	Type	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	5.667	1	NM	2.90224e-1	5.13708e-2	7.434e-3
2	7.205	1	NM	3.63391	4.65932e-1	0.0931
3	7.652	1	NM	1.82002	1.91653e-1	0.0466
4	8.072	1	NM	5.50713e-1	5.45034e-2	0.0141
5	8.433	1	MF	6.53709e-1	1.20260e-1	0.0167
6	8.898	1	MF	3811.41675	401.74905	97.6277

Instrument 1 08/04/2005 14:55:54 PM

Page 1 of 2

도면15f

Data File L:\HPLC\HPLC2\DATA\PROJ_129\21-03--1\PUITY16.D Sample Name: LJC-39-83-1

Peak #	RetTime [min]	Sig	Type	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
7	9.536	1	MF	2.24073	2.01594e-1	0.0574
8	10.039	1	FM	49.22905	5.02734	1.2610
9	12.055	1	NM	30.37308	3.10944	0.7780
10	12.691	1	MF	3.98861e-1	5.69501e-2	0.0102
11	12.953	1	FM	8.75666e-1	7.84943e-2	0.0224
12	14.427	1	NM	4.04565e-1	3.06551e-2	0.0104
13	14.890	1	NM	1.05645	1.08218e-1	0.0271
14	16.813	1	NM	1.08834	5.32132e-2	0.0279

Totals : 3904.03208 411.29869

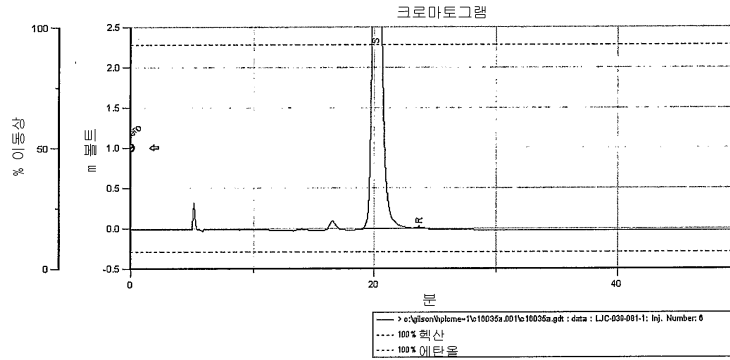
Results obtained with enhanced integrator!

*** End of Report ***

도면16a

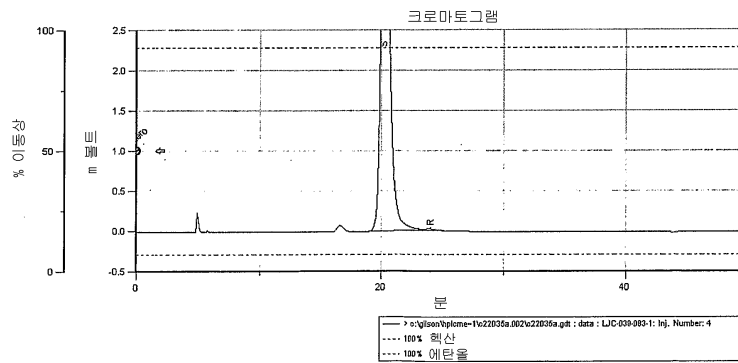
키랄 크로마토그래피

A) LJC-039-081-1



도면16b

B) LJC-039-083-1



도면16d

D) LJC-039-083-1

Tue Apr 12 2005 15:14:53

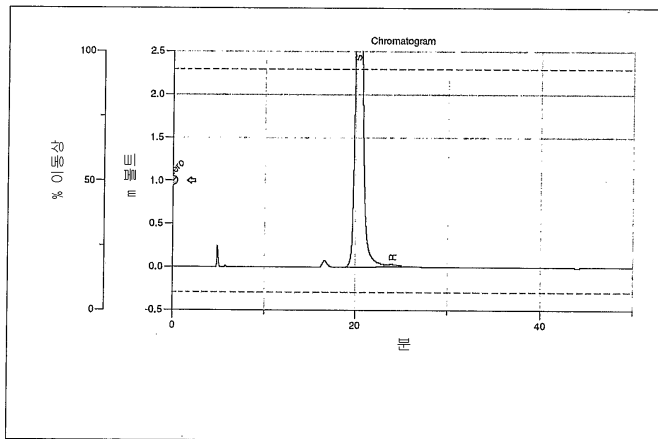
Results Report

Page 1

```

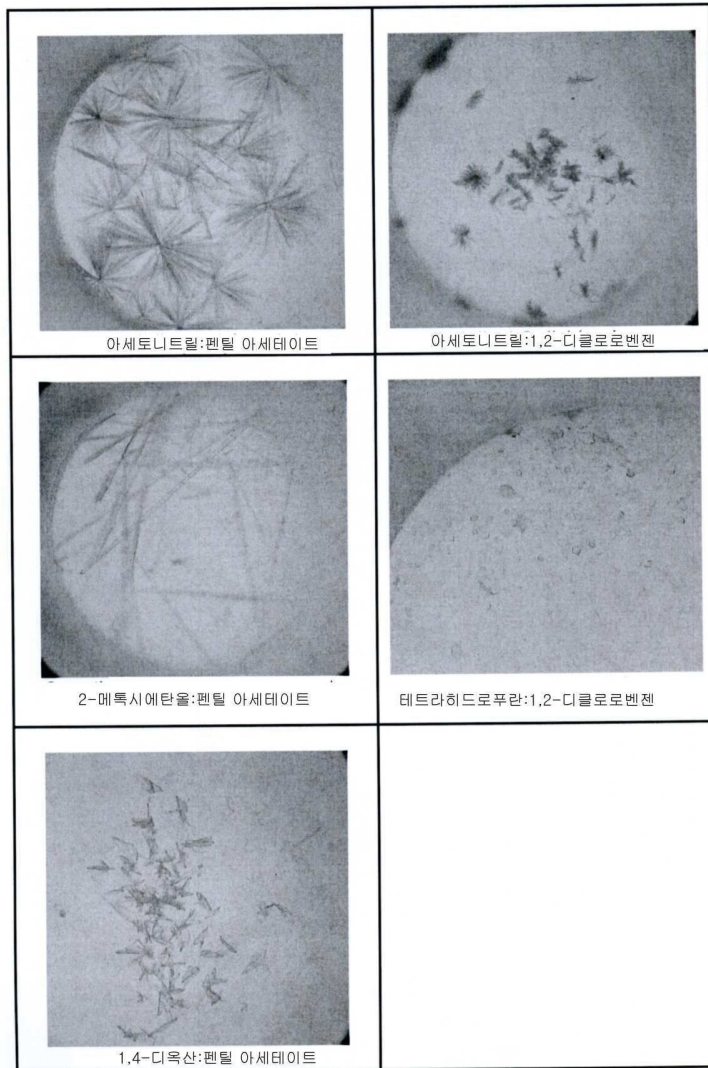
=====
File: LJC-039-083-1.D
Date: Tue Apr 12 2005 15:14:53
Time: 15:14:53
Operator:
Sample Name: LJC-039-083-1
Sample No: 1
Injection Volume: 10.00
Injection Concentration: 1.00
Injection Temperature: 10.00
Injection Pressure: 10.00
Injection Flow Rate: 1.00
Injection Time: 10.00
Injection Volume: 10.00
Injection Concentration: 1.00
Injection Temperature: 10.00
Injection Pressure: 10.00
Injection Flow Rate: 1.00
Injection Time: 10.00
=====

```

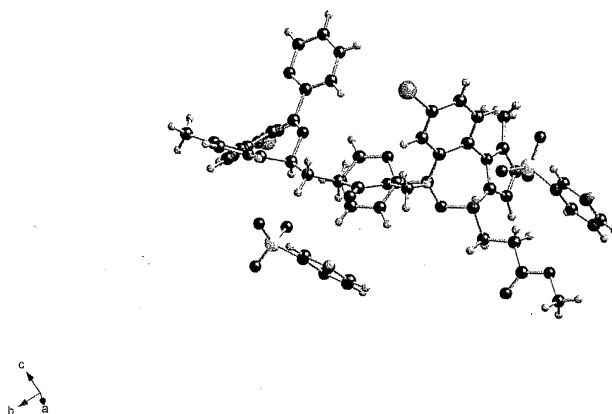


주입번호	피크명칭	R.시간	면적%	면적	샘플설명
1	S	20.23	99.16	459826.81	LJC-039-083-1
2	R	23.71	0.84	3699.01	LJC-039-083-1

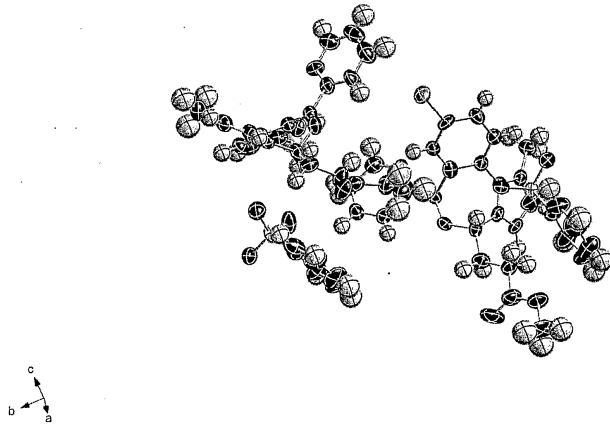
도면17



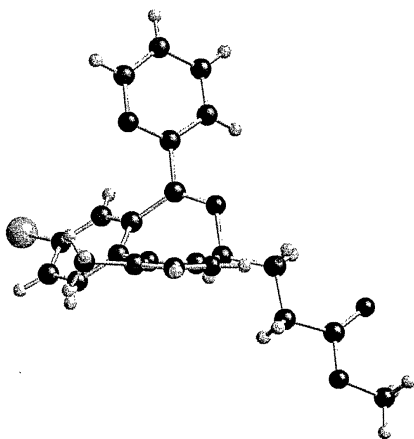
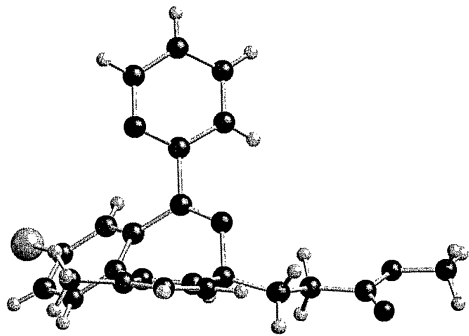
도면18



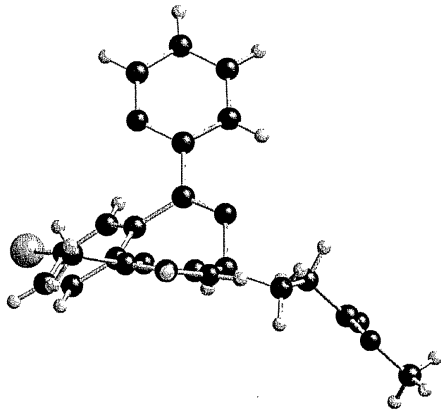
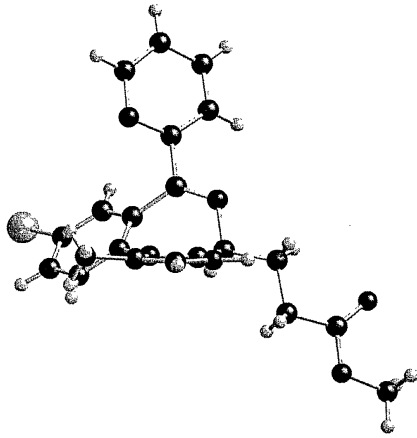
도면19



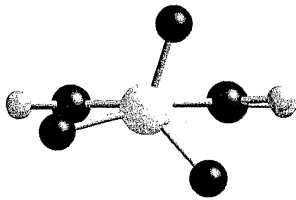
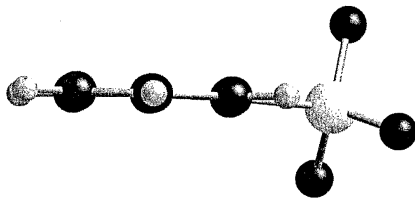
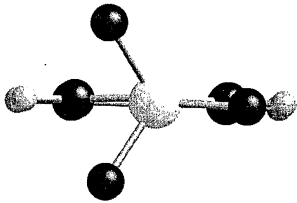
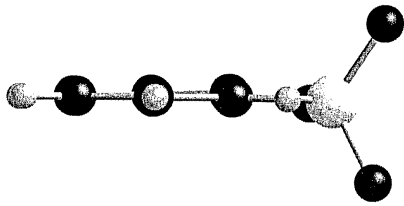
도면20



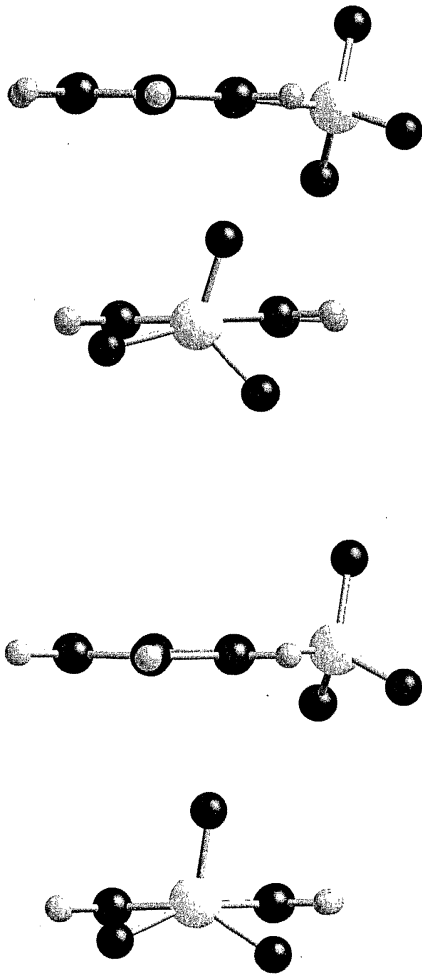
도면21



도면22

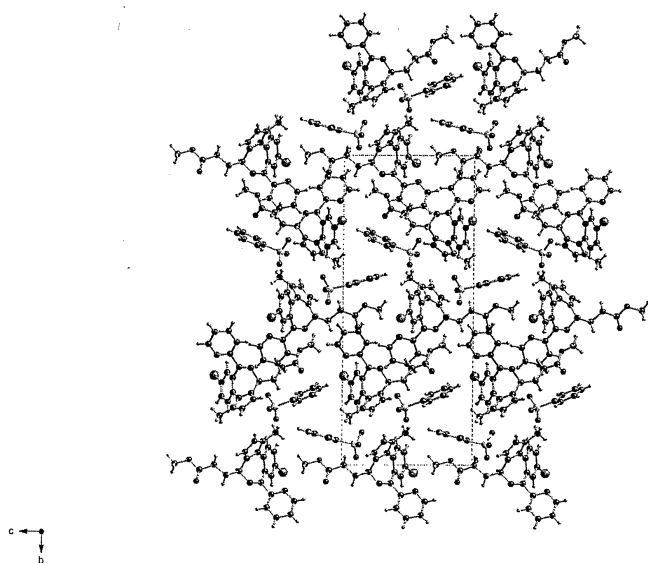


도면23



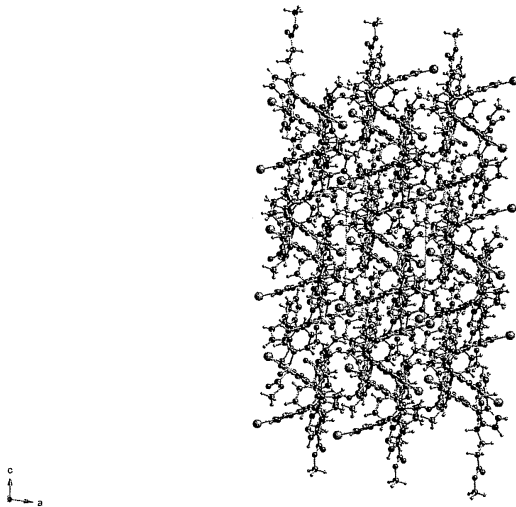
도면24a

a)



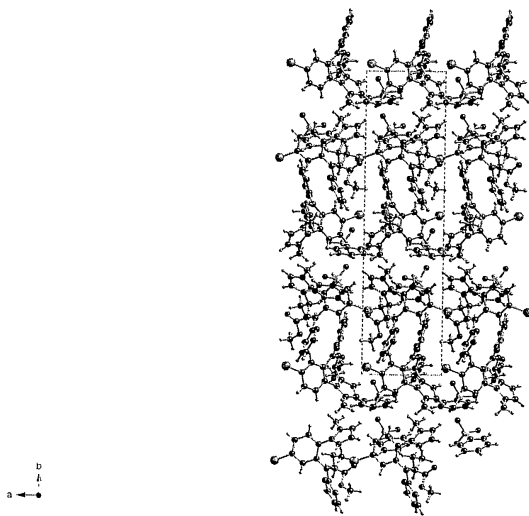
도면24b

b)

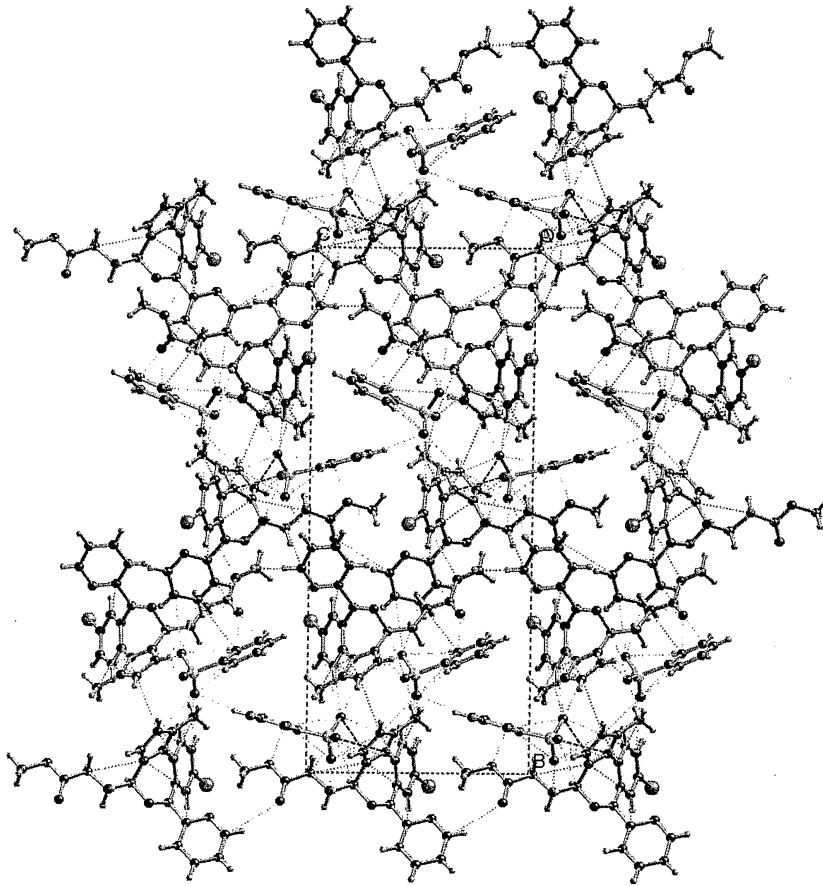


도면24c

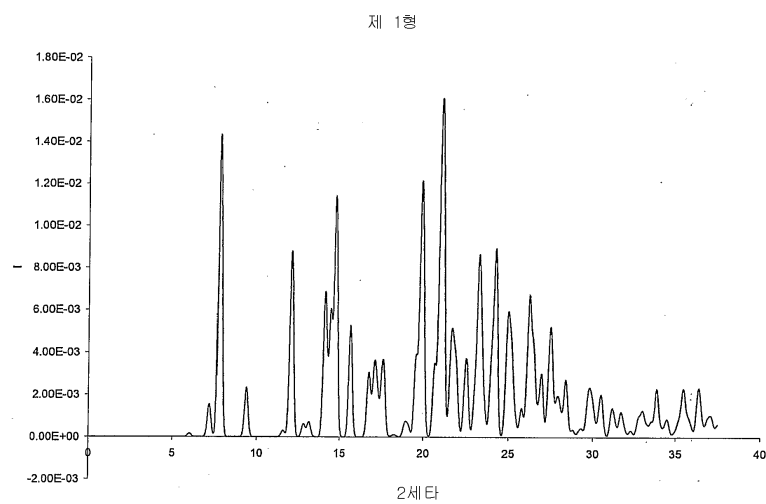
c)



도면25



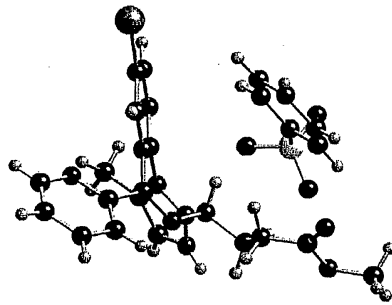
도면26



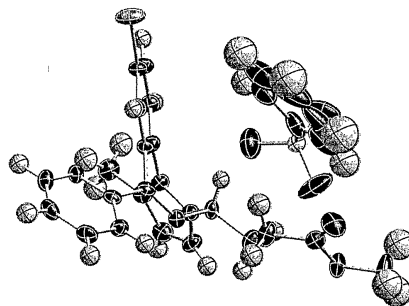
도면27



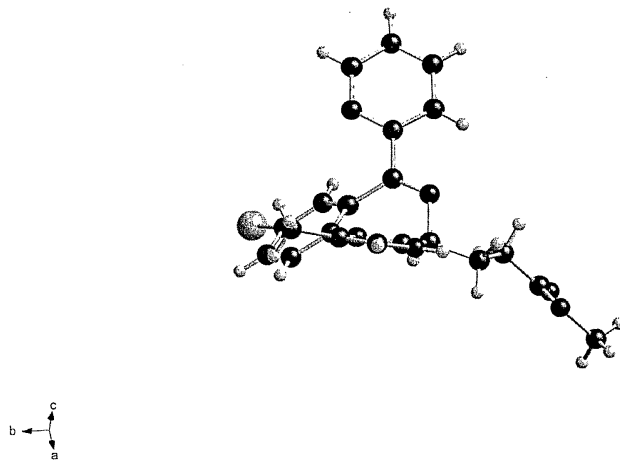
도면28



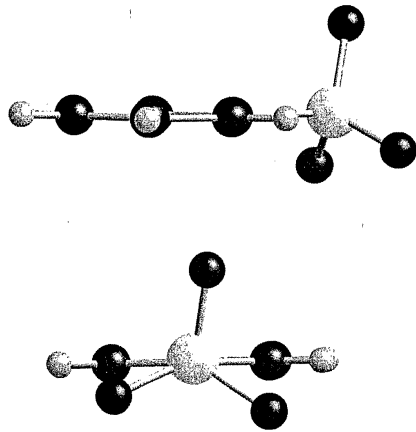
도면29



도면30

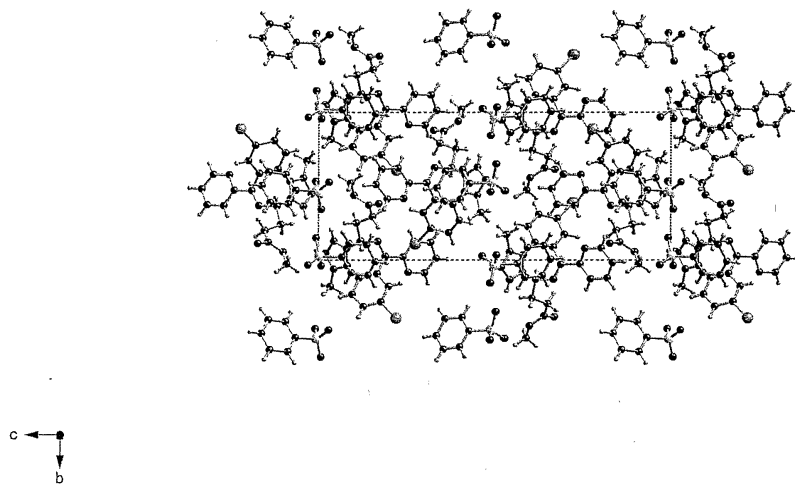


도면31



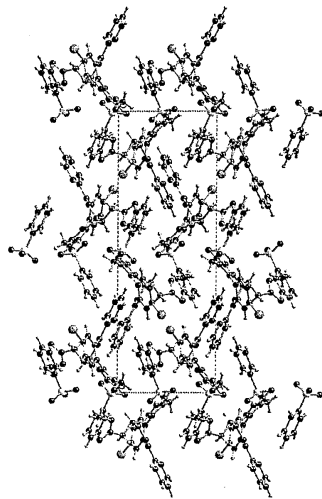
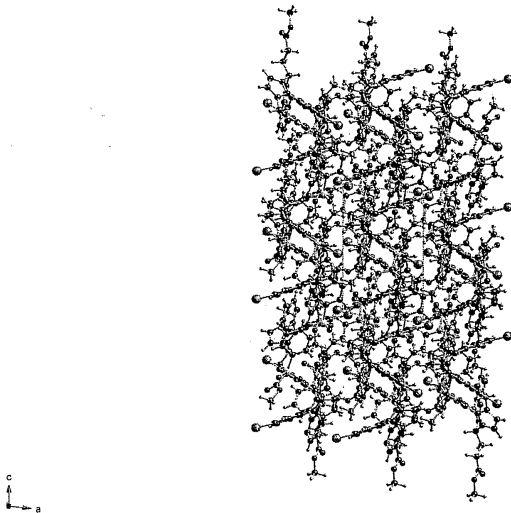
도면32a

a)



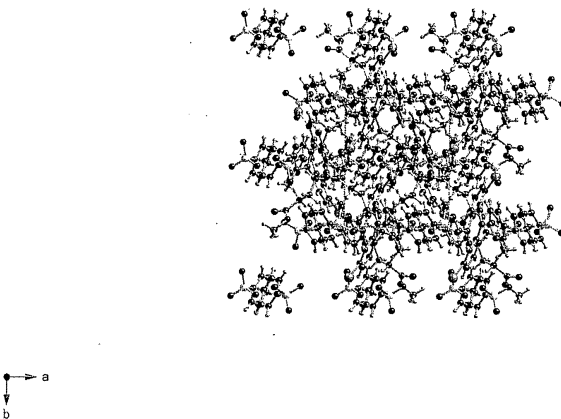
도면32b

b)

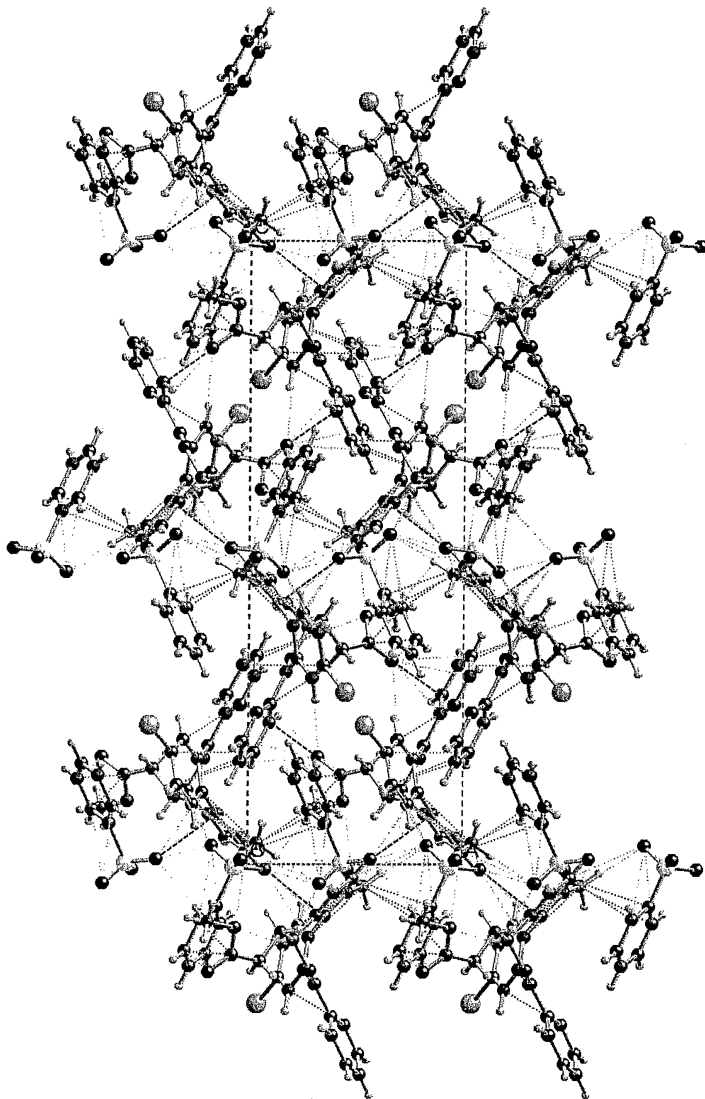


도면32c

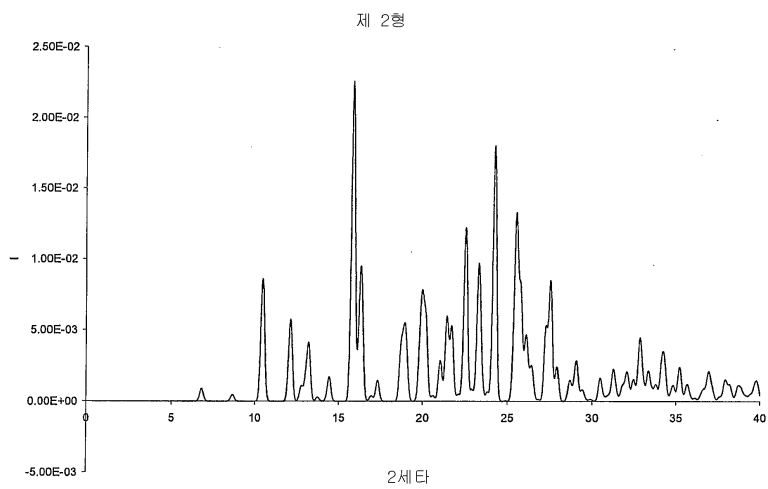
c)



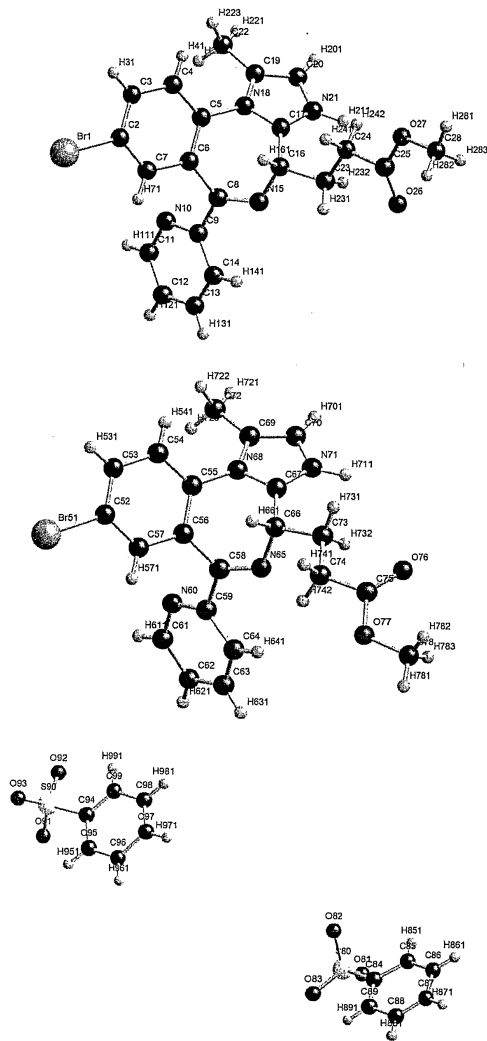
도면33



도면34



도면35



도면36

