



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2021-0011921  
(43) 공개일자 2021년02월02일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/53 (2006.01)  
A61P 17/04 (2006.01) A61P 25/04 (2006.01)  
A61P 25/08 (2006.01) A61P 25/18 (2006.01)  
A61P 29/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
C07D 487/04 (2013.01)  
A61K 31/53 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7033073
- (22) 출원일자(국제) 2019년04월17일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2020년11월17일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2019/027880
- (87) 국제공개번호 WO 2019/204446  
국제공개일자 2019년10월24일
- (30) 우선권주장  
62/659,226 2018년04월18일 미국(US)

- (71) 출원인  
뉴로사이클 테라퓨틱스, 인크.  
미국 02142 매사추세츠주 캠브리지 브로드웨이 1  
플로어 14
- (72) 발명자  
토츠코 매튜  
미국 02142 매사추세츠주 캠브리지 1 브로드웨이  
플로어 14  
허브스 제드  
미국 02142 매사추세츠주 캠브리지 1 브로드웨이  
플로어 14
- (74) 대리인  
김진희, 김태홍

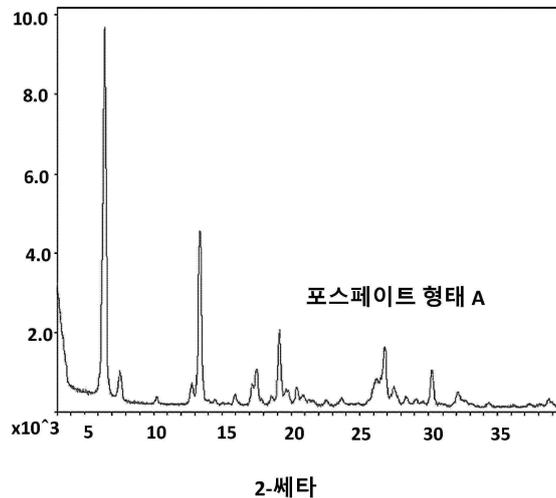
전체 청구항 수 : 총 42 항

(54) 발명의 명칭 **GABAA 양성 알로스테릭 조절제 화합물, 이의 제조 방법 및 용도**

**(57) 요약**

본 출원에서 2',6-디플루오로-5'-[3-(1-히드록시-1-메틸에틸)-이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아진-7-일]비페닐-2-카르보니트릴(TPA023B)을 포함하는 다형체 또는 이의 염이 기재된다. 한 관점에서, 본 출원에서 TPA023B와 인산의 결정질 다형 염 또는 공결정이 개시된다. 또한, 본 출원에서 동일물의 제조 방법 및 사용 방법이 기재된다.

**대표도** - 도19



(52) CPC특허분류

*A61P 17/04* (2018.01)

*A61P 25/04* (2018.01)

*A61P 25/08* (2018.01)

*A61P 25/18* (2018.01)

*A61P 29/00* (2018.01)

*C07B 2200/13* (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

하기 특징 중 적어도 하나를 보유하는, 2',6-디플루오로-5'-[3-(1-히드록시-1-메틸에틸)-이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아진-7-일]비페닐-2-카르보니트릴과 인산의 결정질 염 또는 공결정:

- (a) 표 1에 기재된 파라미터를 이용하여 측정되는 경우, 도 19에 나타낸 바와 실질적으로 동일한 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴;
- (b) 표 1에 기재된 파라미터를 이용하여 측정되는 경우, 도 1에 나타낸 바와 실질적으로 동일한 XRPD 패턴;
- (c) 표 1에 기재된 파라미터를 이용하여 측정되는 경우, 약 6.4, 7.5, 10.2, 12.7, 13.3, 14.5, 16.0, 17.1, 17.4, 17.9, 18.5, 19.1, 19.7, 20.3, 20.9, 21.5, 22.6, 23.7, 26.2, 26.7, 26.9, 27.5, 28.4, 30.2, 및  $32.1 \pm 0.2$ 도, 2-세타로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 3개의 값의 특징적인 피크 위치를 보유하는 XRPD 패턴;
- (d) 표 1에 기재된 파라미터를 이용하여 측정되는 경우, 약 6.4, 7.5, 12.7, 13.3, 17.1, 17.4, 18.5, 19.1, 19.7, 26.7, 30.2, 및  $32.1 \pm 0.2$ 도, 2-세타로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 3개의 값의 특징적인 피크 위치를 보유하는 XRPD 패턴;
- (e) 도 2a에 나타낸 바와 실질적으로 동일한 시차 주사 열량측정(DSC) 써모그램;
- (f) 약 205°C에서 흡열 피크를 갖는 DSC 써모그램;
- (g) 약 40°C에서 적어도 1주일 동안 안정함; 및
- (h) 약 25°C에서 적어도 1주일 동안 안정함.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 결정질 염 또는 공결정은 표 1에 기재된 파라미터를 이용하여 측정되는 경우, 도 19에 나타낸 바와 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 제공하는 것인 결정질 염 또는 공결정.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 결정질 염 또는 공결정은 표 1에 기재된 파라미터를 이용하여 측정되는 경우, 도 1에 나타낸 바와 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 제공하는 것인 결정질 염 또는 공결정.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 결정질 염 또는 공결정은 표 1에 기재된 파라미터를 이용하여 측정되는 경우, 약 6.4, 7.5, 10.2, 12.7, 13.3, 14.5, 16.0, 17.1, 17.4, 17.9, 18.5, 19.1, 19.7, 20.3, 20.9, 21.5, 22.6, 23.7, 26.2, 26.7, 26.9, 27.5, 28.4, 30.2, 및  $32.1 \pm 0.2$ 도, 2-세타로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 3개의 값의 특징적인 피크 위치를 보유하는 XRPD 패턴을 제공하는 것인 결정질 염 또는 공결정.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, 결정질 염 또는 공결정은 표 1에 기재된 파라미터를 이용하여 측정되는 경우, 약 6.4, 7.5, 10.2, 12.7, 13.3, 14.5, 16.0, 17.1, 17.4, 17.9, 18.5, 19.1, 19.7, 20.3, 20.9, 21.5, 22.6, 23.7, 26.2, 26.7, 26.9, 27.5, 28.4, 30.2, 및  $32.1 \pm 0.2$ 도, 2-세타로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 6개의 값의 특징적인 피크 위치를 보유하는 XRPD 패턴을 제공하는 것인 결정질 염 또는 공결정.

#### 청구항 6

제1항에 있어서, 결정질 염 또는 공결정은 표 1에 기재된 파라미터를 이용하여 측정되는 경우, 약 6.4, 7.5, 12.7, 13.3, 17.1, 17.4, 18.5, 19.1, 19.7, 26.7, 30.2, 및  $32.1 \pm 0.2$ 도, 2-세타로 구성되는 군으로부터 선

택된 적어도 3개의 값의 특징적인 피크 위치를 보유하는 XRPD 패턴을 제공하는 것인 결정질 염 또는 공결정.

**청구항 7**

제1항에 있어서, 결정질 염 또는 공결정은 도 2a에 나타난 바와 실질적으로 동일한 DSC 써모그램을 제공하는 것인 결정질 염 또는 공결정.

**청구항 8**

제1항에 있어서, 결정질 염 또는 공결정은 약 205℃에서 흡열 피크를 갖는 DSC 써모그램을 제공하는 것인 결정질 염 또는 공결정.

**청구항 9**

제1항에 있어서, 결정질 염 또는 공결정은 약 40℃에서 적어도 1개월 동안 안정한 것인 결정질 염 또는 공결정.

**청구항 10**

제1항에 있어서, 결정질 염 또는 공결정은 약 25℃에서 적어도 1개월 동안 안정한 것인 결정질 염 또는 공결정.

**청구항 11**

제1항에 있어서, 결정질 염 또는 공결정은 40℃ 및 75% RH에서 적어도 1주일 동안 저장 후 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 제공하는 것인 결정질 염 또는 공결정.

**청구항 12**

제1항에 있어서, 결정질 염 또는 공결정은 40℃ 및 75% RH에서 적어도 2주일 동안 저장 후 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 제공하는 것인 결정질 염 또는 공결정.

**청구항 13**

제1항에 있어서, 결정질 염 또는 공결정은 염인 결정질 염 또는 공결정.

**청구항 14**

제1항에 있어서, 결정질 염 또는 공결정은 공결정인 결정질 염 또는 공결정.

**청구항 15**

표 1에 기재된 파라미터를 이용하여 측정되는 경우, 약 5.4, 10.8, 12.3, 12.6, 13.5, 14.8, 15.9, 16.3, 16.4, 17.3, 17.8, 19.3, 20.4, 21.5, 21.7, 22.7, 23.4, 24.4, 24.7, 25.0, 26.1, 26.6, 27.0, 27.2, 27.5, 28.4, 28.7, 29.0, 29.6, 30.2, 및 32.3 ± 0.2도, 2-세타로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 3개의 값의 특징적인 피크 위치를 보유하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 제공하는, 형태 C의, 2',6-디플루오로-5'-[3-(1-히드록시-1-메틸에틸)-이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아진-7-일]비페닐-2-카르보니트릴의 결정질 다형체.

**청구항 16**

제15항에 있어서, 결정질 다형체는 표 1에 기재된 파라미터를 이용하여 측정되는 경우, 약 5.4, 10.8, 12.3, 12.6, 13.5, 14.8, 16.2, 17.3, 19.3, 20.4, 21.7, 22.7, 23.4, 24.4, 25.0, 27.2, 29.6, 및 32.2 ± 0.2도, 2-세타로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 3개의 값의 특징적인 피크 위치를 보유하는 XRPD 패턴을 나타내는 것인 결정질 다형체.

**청구항 17**

제15항 또는 제16항에 있어서, 결정질 다형체는 도 12에서 형태 C로서 표시된 XRPD 패턴과 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 제공하는 것인 결정질 다형체.

**청구항 18**

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 다형체는 약 210℃에서 흡열 피크를 포함하는 시차 주사

열량측정(DSC) 써모그램을 보유하는 것인 결정질 다형체.

**청구항 19**

제15항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 다형체는 도 13에 나타난 바와 실질적으로 동일한 DSC 써모그램을 보유하는 것인 결정질 다형체.

**청구항 20**

표 1에 기재된 파라미터를 이용하여 측정되는 경우, 약 7.4, 7.7, 10.0, 13.2, 17.2, 20.4, 및  $29.9 \pm 0.2$ 도, 2-세타로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 3개의 값의 특징적인 피크 위치를 보유하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 제공하는, 형태 B의, 2',6-디플루오로-5'-[3-(1-히드록시-1-메틸에틸)-이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아진-7-일]비페닐-2-카르보니트릴의 결정질 다형체.

**청구항 21**

제20항에 있어서, 도 11에 나타난 바와 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 제공하는 결정질 다형체.

**청구항 22**

제20항 또는 제21항에 있어서, 결정질 다형체는 에탄올 용매화물인 결정질 다형체.

**청구항 23**

표 1에 기재된 파라미터를 이용하여 측정되는 경우, 약 7.0, 12.4, 12.6, 13.0, 14.1, 15.4, 15.7, 16.3, 17.5, 18.3, 19.0, 21.0, 22.3, 23.0, 및  $24.9 \pm 0.2$ 도, 2-세타로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 3개의 값의 특징적인 피크 위치를 보유하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 제공하는, 2',6-디플루오로-5'-[3-(1-히드록시-1-메틸에틸)-이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아진-7-일]비페닐-2-카르보니트릴과 톨루엔설포산의 결정질 염 또는 공결정.

**청구항 24**

제23항에 있어서, 도 17에 나타난 바와 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 제공하는 결정질 염 또는 공결정.

**청구항 25**

제23항 또는 제24항에 있어서, 결정질 염 또는 공결정은 수화물 또는 용매화물인 결정질 염 또는 공결정.

**청구항 26**

제23항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 염 또는 공결정은 약 170°C에서 흡열 피크를 포함하는 시차 주사 열량측정(DSC) 써모그램을 제공하는 것인 결정질 염 또는 공결정.

**청구항 27**

제23항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 염 또는 공결정은 도 18에 나타난 바와 실질적으로 동일한 DSC 써모그램을 제공하는 것인 결정질 염 또는 공결정.

**청구항 28**

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는 치료적 또는 예방적 조성물.

**청구항 29**

필요한 대상에서 병태 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 상기 대상에게 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제28항의 조성물의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

**청구항 30**

제29항에 있어서, 병태 또는 장애는  $\alpha 2 / \alpha 3$  GABAA 수용체와 관련된 것인 방법.

**청구항 31**

제29항에 있어서, 병태 또는 장애는 통증, 불안, 뇌전증, 근육경련, 소양증, 가려움증, 인지 장애, 알코올 의존증, 약물 중독, 조현병, 우울증, 자폐증, 공황 장애, 및 범불안 장애로부터 선택되는 것인 방법.

**청구항 32**

제31항에 있어서, 병태 또는 장애는 통증인 방법.

**청구항 33**

제32항에 있어서, 통증은 섬유근통, 염증성 통증, 신경병증성 통증, 말초 당뇨병성 신경병증, 화학요법 유도성 통증, HIV 연관 신경병증, 대상포진 후 신경통, 근골격계 통증, 류마티스성 관절염, 골관절염, 수술 후 통증, 화상통, 일광 화상통, 또는 환지통인 방법.

**청구항 34**

제31항에 있어서, 병태 또는 장애는 가려움증인 방법.

**청구항 35**

제34항에 있어서, 가려움증은 만성 가려움증, 신경성 가려움증, 요독성 소양증, 신경피부염, 감각이상성 배통, 아토피성 피부염, 결절성 양진, 건선, 심인성 가려움증 또는 수인성 가려움증인 방법.

**청구항 36**

제31항에 있어서, 병태 또는 장애는 뇌전증인 방법.

**청구항 37**

제36항에 있어서, 뇌전증은 초점성 간질, 전체성 간질, 드라벡 증후군, 소아기 결신 간질(CEA), 연소성 결신 간질, 연소성 근간대성 간질(JME), 웨스트 증후군, 레녹스-가스토 증후군(LGS), 해바라기 증후군, 간질 지속증, 신경제 유도성 발작, 알코올 금단으로 인한 진전, 외상성 뇌 손상, 결절성 경화증 콤플렉스, 두세 증후군, 라스 무센 증후군, 초기 근간대성 뇌증, 유아기의 악성 이동 부분 발작, 서파 수면 중 연속성 극서파(spike and waves)를 동반한 간질, 랜도-클리프너 증후군, 중심 측두 극과를 동반한 양성 뇌전증, 양성 가족성 신생아 유아 발작, 피질 이형성증 초점성 간질 증후군, 열성 발작 플러스를 동반한 전신 뇌전증(GEFS+), 근간대성 무긴장 발작, 유아기의 악성 이동 부분 발작, 오타하라 증후군(조기 유아 간질성 뇌증으로도 알려짐), 또는 부분 뇌전증 및 열성 발작 플러스인 방법.

**청구항 38**

제31항에 있어서, 병태 또는 장애는 자폐증인 방법.

**청구항 39**

제38항에 있어서, 자폐증은 SCN2a 돌연변이, 취약 X 증후군, 또는 이온 채널 기능장애와 관련된 자폐증인 방법.

**청구항 40**

2',6-디플루오로-5'-[3-(1-히드록시-1-메틸에틸)-이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아진-7-일]비페닐-2-카르보니트릴과 인산의 결정질 염 또는 공결정의 제조 방법으로서, 상기 방법은

에틸 아세테이트, 메틸 에틸 케톤, 2-메틸 부탄온, 디메틸 설펝사이드, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 아세톤, 물, 테트라히드로푸란(THF), 2-메틸-THF, 이소프로필 아세테이트(IPAC), 아세토니트릴, 및 디클로로메탄 중 1종 이상을 포함하는 용액으로부터 2',6-디플루오로-5'-[3-(1-히드록시-1-메틸에틸)-이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아진-7-일]비페닐-2-카르보니트릴 포스페이트를 결정화하는 단계를 포함하고,

결정질 염 또는 공결정은 표 1에 기재된 파라미터를 이용하여 측정되는 경우, 약 6.4, 7.5, 10.2, 12.7, 13.3, 14.5, 16.0, 17.1, 17.4, 17.9, 18.5, 19.1, 19.7, 20.3, 20.9, 21.5, 22.6, 23.7, 26.2, 26.7, 26.9, 27.5, 28.4, 30.2, 및 32.1 ± 0.2도, 2-제타로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 3개의 값의 특징적인 피크 위치를

보유하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 제공하는 것인 제조 방법.

**청구항 41**

제40항에 있어서, 결정질 염 또는 공결정은 표 1에 기재된 파라미터를 이용하여 측정되는 경우, 약 6.4, 7.5, 12.7, 13.3, 17.1, 17.4, 18.5, 19.1, 19.7, 26.7, 30.2, 및 32.1 ± 0.2도, 2-세타로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 3개의 값의 특징적인 피크 위치를 보유하는 XRPD 패턴을 제공하는 것인 제조 방법.

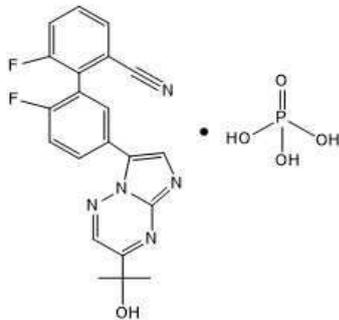
**청구항 42**

제40항 또는 제41항에 있어서, 결정질 염 또는 공결정은 표 1에 기재된 파라미터를 이용하여 측정되는 경우, 도 19에 나타난 바와 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 제공하는 것인 제조 방법.

**발명의 설명**

**발명의 내용**

- [0001] 상호 참조
- [0002] 본 출원은 그 전체 내용이 본 출원에 참고로 인용된 2018년 4월 18일자 출원된 미국 가출원 번호 제62/659,226호의 이익을 주장한다.
- [0003] 발명의 개요
- [0004] 본 개시내용은 일반적으로 2',6-디플루오로-5'-[3-(1-히드록시-1-메틸에틸)-이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아진-7-일]비페닐-2-카르보니트릴(본 출원에서 TPA023B로 지정됨)과 인산(TPA023B with phosphoric acid)의 염의 안정한 다형체를 포함하나 이로 제한되지 않는, TPA023B의 염 및 다형체에 관한 것이다:



MW: 489.37 g•mol<sup>-1</sup>

MF: C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O • H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>

- [0005]
- [0006] 또한, 유리 염기 화합물의 다형체가 기재된다. 이들 다형체는 인간 또는 동물에서 치료적 용도를 위해 의도된 제품의 활성 약학 성분으로서 및 활성 약학 성분의 합성에서 화학적 중간체로서 사용하기에 적합한다.
- [0007] 한 관점에서, 본 출원에 2',6-디플루오로-5'-[3-(1-히드록시-1-메틸에틸)-이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아진-7-일]비페닐-2-카르보니트릴과 인산의 결정질 염 또는 공결정이 개시되는데, 이때 결정질 염 또는 공결정은 하기 특징 중 적어도 하나를 보유한다: (a) 표 1에 기재된 파라미터를 이용하여 측정되는 경우, 도 19에 나타난 바와 실질적으로 동일한 X선 분말 회절(XRPD) 패턴; (b) 표 1에 기재된 파라미터를 이용하여 측정되는 경우, 도 1에 나타난 바와 실질적으로 동일한 XRPD 패턴; (c) 표 1에 기재된 파라미터를 이용하여 측정되는 경우, 약 6.4, 7.5, 10.2, 12.7, 13.3, 14.5, 16.0, 17.1, 17.4, 17.9, 18.5, 19.1, 19.7, 20.3, 20.9, 21.5, 22.6, 23.7, 26.2, 26.7, 26.9, 27.5, 28.4, 30.2, 및 32.1 ± 0.2도(°), 2-세타로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 3개의 값의 특징적인 피크 위치를 보유하는 XRPD 패턴; (d) 표 1에 기재된 파라미터를 이용하여 측정되는 경우, 약 6.4, 7.5, 12.7, 13.3, 17.1, 17.4, 18.5, 19.1, 19.7, 26.7, 30.2, 및 32.1 ± 0.2도, 2-세타로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 3개의 값의 특징적인 피크 위치를 보유하는 XRPD 패턴; (e) 도 2a에 나타난 바와 실질적으로 동일한 시차 주사 열량측정(DSC) 써모그램; (f) 약 205°C에서 흡열 피크를 갖는 DSC 써모그램; (g) 약 40°C에서 적어도 1주일 동안 안정함; 및 (h) 약 25°C에서 적어도 1주일 동안 안정함. 몇몇 실시양태에서, 결정질 염 또는 공결정은 표 1

에 기재된 파라미터를 이용하여 측정되는 경우, 도 19에 나타낸 바와 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 결정질 염 또는 공결정은 표 1에 기재된 파라미터를 이용하여 측정되는 경우, 도 1에 나타낸 바와 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 결정질 염 또는 공결정은 표 1에 기재된 파라미터를 이용하여 측정되는 경우, 약 6.4, 7.5, 10.2, 12.7, 13.3, 14.5, 16.0, 17.1, 17.4, 17.9, 18.5, 19.1, 19.7, 20.3, 20.9, 21.5, 22.6, 23.7, 26.2, 26.7, 26.9, 27.5, 28.4, 30.2, 및  $32.1 \pm 0.2$ 도, 2-췌타로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 3개의 값의 특징적인 피크 위치를 보유하는 XRPD 패턴을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 결정질 염 또는 공결정은 표 1에 기재된 파라미터를 이용하여 측정되는 경우, 약 6.4, 7.5, 10.2, 12.7, 13.3, 14.5, 16.0, 17.1, 17.4, 17.9, 18.5, 19.1, 19.7, 20.3, 20.9, 21.5, 22.6, 23.7, 26.2, 26.7, 26.9, 27.5, 28.4, 30.2, 및  $32.1 \pm 0.2$ 도, 2-췌타로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 6개의 값의 특징적인 피크 위치를 보유하는 XRPD 패턴을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 결정질 염 또는 공결정은 표 1에 기재된 파라미터를 이용하여 측정되는 경우, 약 6.4, 7.5, 12.7, 13.3, 17.1, 17.4, 18.5, 19.1, 19.7, 26.7, 30.2, 및  $32.1 \pm 0.2$ 도, 2-췌타로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 3개의 값의 특징적인 피크 위치를 보유하는 XRPD 패턴을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 결정질 염 또는 공결정은 도 2a에 나타낸 바와 실질적으로 동일한 DSC 써모그램을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 결정질 염 또는 공결정은 약 205°C에서 흡열 피크를 갖는 DSC 써모그램을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 결정질 염 또는 공결정은 약 40°C에서 적어도 1개월 동안 안정하다. 몇몇 실시양태에서, 결정질 염 또는 공결정은 약 25°C에서 적어도 1개월 동안 안정하다. 몇몇 실시양태에서, 결정질 염 또는 공결정은 40°C 및 75% RH에서 적어도 1주일 동안 저장 후 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 결정질 염 또는 공결정은 40°C 및 75% RH에서 적어도 2주일 동안 저장 후 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 결정질 염 또는 공결정은 염이다. 몇몇 실시양태에서, 결정질 염 또는 공결정은 공결정이다.

[0008] 다른 관점에서, 본 출원에서 표 1에 기재된 파라미터를 이용하여 측정되는 경우, 약 5.4, 10.8, 12.3, 12.6, 13.5, 14.8, 15.9, 16.3, 16.4, 17.3, 17.8, 19.3, 20.4, 21.5, 21.7, 22.7, 23.4, 24.4, 24.7, 25.0, 26.1, 26.6, 27.0, 27.2, 27.5, 28.4, 28.7, 29.0, 29.6, 30.2, 및  $32.3 \pm 0.2$ 도, 2-췌타로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 3개의 값의 특징적인 피크 위치를 보유하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 제공하는 형태 C의 2',6-디플루오로-5'-[3-(1-히드록시-1-메틸에틸)-이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아진-7-일]비페닐-2-카르보니트릴의 결정질 다형체가 기재된다. 몇몇 실시양태에서, 결정질 다형체는 표 1에 기재된 파라미터를 이용하여 측정되는 경우, 약 5.4, 10.8, 12.3, 12.6, 13.5, 14.8, 16.2, 17.3, 19.3, 20.4, 21.7, 22.7, 23.4, 24.4, 25.0, 27.2, 29.6, 및  $32.2 \pm 0.2$ 도, 2-췌타로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 3개의 값의 특징적인 피크 위치를 보유하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 몇몇 실시양태에서, 결정질 다형체는 도 12에서 형태 C로서 표시된 XRPD 패턴과 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 결정질 다형체는 약 210°C에서 흡열 피크를 포함하는 시차 주사 열량측정(DSC) 써모그램을 보유한다. 몇몇 실시양태에서, 결정질 다형체는 도 13에 나타낸 바와 실질적으로 동일한 DSC 써모그램을 보유한다. 다른 관점에서, 표 1에 기재된 파라미터를 이용하여 측정되는 경우, 약 7.4, 7.7, 10.0, 13.2, 17.2, 20.4, 및  $29.9 \pm 0.2$ 도, 2-췌타로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 3개의 값의 특징적인 피크 위치를 보유하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 제공하는 형태 B의 2',6-디플루오로-5'-[3-(1-히드록시-1-메틸에틸)-이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아진-7-일]비페닐-2-카르보니트릴의 결정질 다형체가 개시된다. 몇몇 실시양태에서, 결정질 다형체는 도 11에 나타낸 바와 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 결정질 다형체는 에탄올 용매화물이다.

[0009] 아직 다른 관점에서, 표 1에 기재된 파라미터를 이용하여 측정되는 경우, 약 7.0, 12.4, 12.6, 13.0, 14.1, 15.4, 15.7, 16.3, 17.5, 18.3, 19.0, 21.0, 22.3, 23.0, 및  $24.9 \pm 0.2$ 도, 2-췌타로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 3개의 값의 특징적인 피크 위치를 보유하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 제공하는, 2',6-디플루오로-5'-[3-(1-히드록시-1-메틸에틸)-이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아진-7-일]비페닐-2-카르보니트릴과 톨루엔설폰산의 결정질 염 또는 공결정이 개시된다. 몇몇 실시양태에서, 결정질 염 또는 공결정은 도 17에 나타낸 바와 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 결정질 염 또는 공결정은 수화물 또는 용매화물이다. 몇몇 실시양태에서, 결정질 염 또는 공결정은 약 170°C에서 흡열 피크를 포함하는 시차 주사 열량측정(DSC) 써모그램을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 결정질 염 또는 공결정은 도 18에 나타낸 바와 실질적으로 동일한 DSC 써모그램을 제공한다.

[0010] 한 관점에서, 기재된 화합물을 포함하는 치료적 또는 예방적 조성물이 본 출원에 기재된다.

[0011] 다른 관점에서, 본 출원에 치료가 필요한 대상에서 병태 또는 장애를 치료하는 방법이 개시되는데, 상기 방법은 상기 대상에게 본 출원에 기재된 화합물 또는 조성물의 치료 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 몇몇 실시양

태에서, 병태 또는 장애는  $\alpha 2/\alpha 3$  GABAA 수용체와 관련된다. 몇몇 실시양태에서, 병태 또는 장애는 통증, 불안, 뇌전증, 근육경련, 소양증(pruritus), 가려움증(itch), 인지 장애, 알코올 의존증, 약물 중독, 조현병, 우울증, 자폐증, 공황 장애, 및 범불안 장애로부터 선택된다. 몇몇 실시양태에서, 병태 또는 장애는 통증이다. 몇몇 실시양태에서, 통증은 섬유근통, 염증성 통증, 신경병증성 통증, 말초 당뇨병성 신경병증에 기인하는 통증, 화학요법 유도성 통증, HIV 연관 신경병증에 기인하는 통증, 대상포진 후 신경통에 기인하는 통증, 근골격계 통증, 류마티스성 관절염에 기인하는 통증, 골관절염에 기인하는 통증, 수술 후 통증, 화상통, 일광 화상통, 또는 환지통이다. 몇몇 실시양태에서, 병태 또는 장애는 가려움증이다. 몇몇 실시양태에서, 가려움증은 만성 가려움증, 신경성 가려움증, 요독성 소양증, 신경피부염, 감각이상성 배통, 아토피성 피부염, 결절성 양진, 건선, 심인성 가려움증 또는 수인성 가려움증이다. 몇몇 실시양태에서, 병태 또는 장애는 뇌전증이다. 몇몇 실시양태에서, 뇌전증은 초점성 간질, 전체성 간질, 드라벡 증후군, 소아기 결신 간질(CEA), 연소성 결신 간질, 연소성 근간대성 간질(JME), 웨스트 증후군, 레녹스-가스토 증후군(LGS), 해바라기 증후군, 간질 지속증, 신경계 유도성 발작, 알코올 금단으로 인한 진전, 외상성 뇌 손상, 결절성 경화증 콤플렉스, 두세 증후군, 라스무센 증후군, 초기 근간대성 뇌증, 유아기의 악성 이동 부분 발작, 서파 수면 중 연속성 극서파(spike and waves)를 동반한 간질, 랜도-클리프너 증후군, 중심 측두 극파를 동반한 양성 뇌전증, 양성 가족성 신생아 유아 발작, 피질 이형성증 초점성 간질 증후군, 열성 발작 플러스를 동반한 전신 뇌전증(GEFS+), 근간대성 무긴장 발작, 유아기의 악성 이동 부분 발작, 오타하라 증후군(조기 유아 간질성 뇌증으로도 알려짐), 또는 부분 뇌전증 및 열성 발작 플러스이다. 몇몇 실시양태에서, 병태 또는 장애는 자폐증이다. 몇몇 실시양태에서, 자폐증은 SCN2a 돌연변이, 취약 X 증후군, 또는 이온 채널 기능장애와 관련된 자폐증이다.

[0012] 한 관점에서, 본 출원에 2',6-디플루오로-5'-[3-(1-히드록시-1-메틸에틸)-이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아진-7-일]비페닐-2-카르보니트릴 과 인산의 결정질 염 또는 공결정을 제조하기 위한 방법이 개시되는데, 상기 방법은 에틸 아세테이트, 메틸 에틸 케톤, 2-메틸 부탄온, 디메틸 설펝사이드, 디메틸포름아미드, 디메틸 아세트아미드, 아세톤, 물, 테트라히드로푸란(THF), 2-메틸-THF, 이소프로필 아세테이트(IPAC), 아세토니트릴, 및 디클로로메탄 중 1종 이상을 포함하는 용액으로부터 2',6-디플루오로-5'-[3-(1-히드록시-1-메틸에틸)-이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아진-7-일]비페닐-2-카르보니트릴 포스페이트를 결정화하는 단계를 포함하고, 이때 결정질 염 또는 공결정은 표 1에 기재된 파라미터를 이용하여 측정되는 경우, 약 6.4, 7.5, 10.2, 12.7, 13.3, 14.5, 16.0, 17.1, 17.4, 17.9, 18.5, 19.1, 19.7, 20.3, 20.9, 21.5, 22.6, 23.7, 26.2, 26.7, 26.9, 27.5, 28.4, 30.2, 및  $32.1 \pm 0.2$ 도, 2-췌타로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 3개의 값의 특징적인 피크 위치를 보유하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 결정질 염 또는 공결정은 표 1에 기재된 파라미터를 이용하여 측정되는 경우, 약 6.4, 7.5, 12.7, 13.3, 17.1, 17.4, 18.5, 19.1, 19.7, 26.7, 30.2, 및  $32.1 \pm 0.2$ 도, 2-췌타로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 3개의 값의 특징적인 피크 위치를 보유하는 XRPD 패턴을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 결정질 염 또는 공결정은 표 1에 기재된 파라미터를 이용하여 측정되는 경우, 도 19에 나타난 바와 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 제공한다.

**도면의 간단한 설명**

[0013] 도 1은 TPA023B 포스페이트 형태 A에 대한 XRPD 패턴을 나타낸다.  
 도 2a-2c는 TPA023B 포스페이트 형태 A에 대한 DSC/TGA 써모그램(도 2a); TPA023B 포스페이트 형태 A의 NMR 스펙트럼(도 2b); 및 TPA023B 포스페이트 형태 A에 대한 추가적인 DSC/TGA 써모그램(도 2c)을 나타낸다.  
 도 3은 TPA023B 포스페이트 형태 B에 대한 XRPD 패턴을 나타낸다.  
 도 4는 TPA023B 포스페이트 패턴 B에 대한 DSC/TGA 써모그램을 나타낸다.  
 도 5는 TPA023B 유리 염기 형태 C에 대한 XRPD 패턴을 나타낸다.  
 도 6은 TPA023B 유리 염기 형태 C에 대한 DSC/TGA 써모그램을 나타낸다.  
 도 7은 TPA023B 포스페이트 형태 A를 포함하는 TPA023B 포스페이트 혼합물에 대한 XRPD 패턴을 나타낸다.  
 도 8은 TPA023B 포스페이트 형태 A를 포함하는 TPA023B 포스페이트 혼합물에 대한 DSC/TGA 써모그램을 나타낸다.  
 도 9는 TPA023B 유리 염기 형태 A에 대한 XRPD 패턴을 나타낸다.

- 도 10a 및 10b는 TPA023B 유리 염기 형태 A에 대한 DSC/TGA 써모그램(도 10a); 및 TPA023B 유리 염기 형태 A의 NMR 스펙트럼(도 10b)을 나타낸다.
- 도 11은 TPA023B 유리 염기 형태 B에 대한 XRPD 패턴을 나타낸다.
- 도 12는 TPA023B 유리 염기 형태 C에 대한 XRPD 패턴을 나타낸다.
- 도 13은 TPA023B 유리 염기 형태 C의 DSC 써모그램을 나타낸다.
- 도 14는 유리 염기 형태 A를 포함하는 TPA023B 유리 염기 혼합물에 대한 XRPD 패턴을 나타낸다.
- 도 15는 TPA023B 클로라이드 패턴 A에 대한 XRPD 패턴을 나타낸다.
- 도 16은 TPA023B 클로라이드 패턴 A에 대한 DSC/TGA 써모그램을 나타낸다.
- 도 17a 및 17b는 TPA023B 토실레이트 형태 A에 대한 XRPD 패턴(도 17a); 및 TPA023B 토실레이트 형태 A의 NMR 스펙트럼(도 17b)을 나타낸다.
- 도 18은 TPA023B 토실레이트 형태 A에 대한 DSC/TGA 써모그램을 나타낸다.
- 도 19는 TPA023B 포스페이트 형태 A에 대한 XRPD 패턴을 나타낸다.
- 도 20은 TPA023B HCl 염 스크리닝의 XRPD 패턴을 나타낸다.
- 도 21은 TPA023B 설페이트 스크리닝의 XRPD 패턴을 나타낸다.
- 도 22는 TPA023B 인산 염 스크리닝의 XRPD 패턴을 나타낸다.
- 도 23은 TPA023B 토실레이트 스크리닝의 XRPD 패턴을 나타낸다.
- 도 24는 TPA023B 메탄설폰산 염 스크리닝의 XRPD 패턴을 나타낸다.
- 도 25는 아세톤 시스템 중에서 TPA023B HCl 염의 TGA 및 DSC 결과를 나타낸다(TPA023B 유리 염기 형태 C 및 TPA023B 클로라이드 패턴 A를 포함하는 혼합물).
- 도 26은 ACN 시스템 중에서 TPA023B 인산 염의 TGA 및 DSC 결과를 나타낸다(TPA023B 포스페이트 형태 A).
- 도 27은 용매(I) 중에서 TPA023B 슬러리의 XRPD 프로파일 오버레이를 나타낸다.
- 도 28은 용매(II) 중에서 TPA023B 슬러리의 XRPD 프로파일 오버레이를 나타낸다.
- 도 29는 슬러리법을 이용하는 다형체 스크리닝에 의해 획득된 TPA023B 포스페이트 고체의 XRPD 패턴을 나타낸다.
- 도 30은 가열-냉각법을 이용하는 다형체 스크리닝에 의해 획득된 TPA023B 포스페이트 고체의 XRPD 패턴을 나타낸다.
- 도 31은 TPA023B 포스페이트 패턴 D에 대한 DSC/TGA 써모그램을 나타낸다.
- 도 32는 반응매법을 이용하는 다형체 스크리닝에 의해 획득된 TPA023B 포스페이트 고체의 XRPD 패턴을 나타낸다.
- 도 33은 가열-냉각법에 의한 TPA023B 다형체 스크리닝의 추가적인 XRPD 패턴을 나타낸다.
- 도 34는 가열-냉각법에 의해 IPA 중에서 TPA023B 다형체 스크리닝의 추가적인 DSC/TGA 써모그램을 나타낸다.

### **발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0014] 상세한 설명

[0015] 본 출원에서 개선된 용해도, 개선된 경구 생체이용률, 더 일관된 경구 생체이용률, 개선된 안정성, 개선된 제조 가능성, 및 상응하는 개선된 제형화를 포함하는 이로운 특성을 보유하는 신규한 유리 염기 다형체, 약학적 염 및 염 다형체, 및 약학적 공결정 및 공결정 다형체가 기재된다. TPA023B의 염, 공결정, 다형체, 염 다형체, 및 공결정 다형체는 본 출원에 기재되고, 이들은 가려움증 이외에 몇몇 장애를 치료하기 위해 유용하다. 당해 기술 분야의 통상의 기술자는 그러한 화합물이  $\alpha 2/\alpha 3$  GABAA 양성 알로스테릭 조절제에 의해 치료될 수 있는 것으로 보고된 임의의 장애뿐만 아니라 비선택적인 GABAA 양성 알로스테릭 조절제를 이용하여 치료될 수 있는 장애의

치료에서 용도를 발견할 수 있을 것으로 이해할 것이다. 이들은 통증, 불안, 뇌전증, 근경련, 소양증, 가려움증, 인지 장애, 알코올 의존증, 조현병, 우울증, 자폐증 등을 포함하나, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0016] 포스페이트

[0017] 포스페이트 형태 A

[0018] 하나 이상의 실시양태에서, 본 개시내용은 2',6-디플루오로-5'-[3-(1-히드록시-1-메틸에틸)-이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아진-7-일]비페닐-2-카르보니트릴과 인산의 염 또는 공결정의 신규하고, 안정한 다형체를 소개한다. 하나 이상의 실시양태에서, 양성자화된 2',6-디플루오로-5'-[3-(1-히드록시-1-메틸에틸)-이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아진-7-일]비페닐-2-카르보니트릴은 실시예 23에서 측정된 바와 같이 2.19의 pKa를 보유한다. 인산은 2.16의 pKa를 보유하는 것으로 보고된다. pKa가 유사하기 때문에, 2',6-디플루오로-5'-[3-(1-히드록시-1-메틸에틸)-이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아진-7-일]비페닐-2-카르보니트릴이 인산과 함께 안정한 결정 다형체를 형성할 수 있다는 것은 예상하지 못한 발견이다. 하나 이상의 실시양태에서, 이 결정 형태는 염이다. 하나 이상의 실시양태에서, 이 결정 형태는 공결정이다. 이 결정질 다형체는 "포스페이트 다형체 형태 A"(즉, 포스페이트 형태 A)로 지정되고, 표 1에 기재된 파라미터를 이용하여 측정되는 경우, 약 6.4, 7.5, 12.7, 13.3, 17.1, 17.4, 18.5, 19.1, 19.7, 26.7, 30.2, 및 32.1 ± 0.2도, 2-세타로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 3개, 적어도 6개, 적어도 9개, 적어도 12개, 또는 모든 값의 특징적인 피크 위치를 보유하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다. 하나 이상의 실시양태에서, 포스페이트 다형체 형태 A는 도 1에 나타난 XRPD 패턴과 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 나타낸다. 하나 이상의 실시양태에서, 포스페이트 다형체 형태 A는 도 19에 나타난 XRPD 패턴과 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 나타낸다. 몇몇 실시양태에서, 포스페이트 다형체 형태 A는 표 1에 기재된 파라미터를 이용하여 측정되는 경우, 약 6.4, 7.5, 10.2, 12.7, 13.3, 14.5, 16.0, 17.1, 17.4, 17.9, 18.5, 19.1, 19.7, 20.3, 20.9, 21.5, 22.6, 23.7, 26.2, 26.7, 26.9, 27.5, 28.4, 30.2, 및 32.1 ± 0.2도, 2-세타로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 3개, 적어도 6개, 적어도 9개, 적어도 12개, 적어도 15개, 또는 모든 값의 특징적인 피크 위치를 보유하는 XRPD 패턴을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 포스페이트 다형체 형태 A는 약 6.4 ± 0.2도, 2-세타에 위치한 특징적인 피크를 보유하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 몇몇 실시양태에서, 포스페이트 다형체 형태 A는 약 7.5 ± 0.2도, 2-세타에 위치한 특징적인 피크를 보유하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 몇몇 실시양태에서, 포스페이트 다형체 형태 A는 13.3 ± 0.2도, 2-세타에 위치한 특징적인 피크를 보유하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 몇몇 실시양태에서, 포스페이트 다형체 형태 A는 약 17.4 ± 0.2도, 2-세타에 위치한 특징적인 피크를 보유하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 몇몇 실시양태에서, 포스페이트 다형체 형태 A는 약 18.5 ± 0.2도, 2-세타에 위치한 특징적인 피크를 보유하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 몇몇 실시양태에서, 포스페이트 다형체 형태 A는 약 19.1 ± 0.2도, 2-세타에 위치한 특징적인 피크를 보유하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 몇몇 실시양태에서, 포스페이트 다형체 형태 A는 약 26.7 ± 0.2도, 2-세타에 위치한 특징적인 피크를 보유하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 몇몇 실시양태에서, 포스페이트 다형체 형태 A는 약 30.2 ± 0.2도, 2-세타에 위치한 특징적인 피크를 보유하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 하나 이상의 실시양태에서, 포스페이트 다형체 형태 A는 도 30에서 포스페이트 형태 A로 표지된 XRPD 패턴과 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 나타낸다.

표 1

XRPD 파라미터

파라미터	설정/값
X-선 파장	Cu: K-알파 ( $\lambda=1.54179\text{\AA}$ )
X-선 튜브 설정	전압: 40 kV; 전류: 40 mA
스캔 범위	3 내지 40°
샘플 회전 속도	15 rpm
주사 속도	10°/분

[0019]

[0020] 몇몇 실시양태에서, 포스페이트 다형체 형태 A는 안정한 형태이다. 몇몇 실시양태에서, 포스페이트 다형체 형태 A는 다양한 온도 및 상대 습도에서 저장될 수 있다. 예를 들어, 포스페이트 다형체 형태 A는 약 -20°C, 약 -10°C, 약 0°C, 약 5°C, 약 15°C, 약 25°C, 약 40°C, 약 60°C, 및 약 80°C에서 저장될 수 있다. 다른 예를 들어, 포스페이트 다형체 형태 A는 10% RH, 20% RH, 30% RH, 40% RH, 50% RH, 60% RH, 75% RH, 90% RH, 또는 95% RH에서 저장될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 포스페이트 다형체 형태 A는 약 25°C에서 적어도 7일, 적어도 14일,

적어도 21일, 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 6개월, 적어도 9개월, 적어도 12개월, 또는 적어도 24개월 동안 안정하다. 몇몇 실시양태에서, 포스페이트 다형체 형태 A는 약 25°C에서 적어도 36개월, 적어도 48개월, 또는 적어도 60개월 동안 안정하다. 몇몇 실시양태에서, 포스페이트 다형체 형태 A는 약 40°C에서 적어도 3일, 적어도 7일, 적어도 14일, 적어도 21일, 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 6개월, 적어도 9개월, 적어도 12개월, 또는 적어도 24개월 동안 안정하다. 몇몇 실시양태에서, 포스페이트 다형체 형태 A는 약 60°C에서 적어도 3일, 적어도 7일, 적어도 14일, 적어도 21일, 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 6개월, 적어도 12개월, 또는 적어도 24개월 동안 안정하다. 몇몇 실시양태에서, 안정한 포스페이트 다형체 형태 A는 해당 저장 기간의 말미에 초기 포스페이트 염량의 약 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% w/w 또는 그 초과를 보유한다. 몇몇 실시양태에서, 안정한 포스페이트 다형체 형태 A는 해당 저장 기간의 말미에 약 20%, 15%, 10%, 5%, 2%, 1% w/w 또는 그 미만의 총 불순물 또는 유연 물질(related substance)을 보유한다. 몇몇 실시양태에서, 포스페이트 다형체 형태 A는 약 40°C 및 75% RH에서 적어도 1주일 동안 저장 후 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 포스페이트 다형체 형태 A는 약 40°C 및 75% RH에서 적어도 2주일 동안 저장 후 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 포스페이트 다형체 형태 A는 약 40°C 및 75% RH에서 적어도 1개월 동안 저장 후 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 포스페이트 다형체 형태 A는 약 40°C 및 75% RH에서 적어도 3개월 동안 저장 후 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 포스페이트 다형체 형태 A는 약 40°C 및 75% RH에서 적어도 6개월 동안 저장 후 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 포스페이트 다형체 형태 A는 약 40°C 및 75% RH에서 적어도 9개월 동안 저장 후 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 포스페이트 다형체 형태 A는 약 40°C 및 75% RH에서 적어도 12개월 동안 저장 후 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 제공한다.

[0021] 하나 이상의 실시양태에서, 포스페이트 다형체 형태 A는 약 199°C 내지 약 209°C의 용융 범위를 보유한다. 하나 이상의 실시양태에서, 포스페이트 다형체 형태 A는 약 205°C에서 흡열 피크를 포함하는 시차 주사 열량측정(DSC) 써모그램을 나타낸다. 하나 이상의 실시양태에서, 포스페이트 다형체 형태 A는 약 206°C에서 흡열 피크를 포함하는 DSC 써모그램을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 포스페이트 다형체 형태 A는 203°C의 개시 온도를 보유하는 단일 흡열 피크를 포함하는 DSC 써모그램을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 포스페이트 다형체 형태 A는 204°C의 개시 온도를 보유하는 단일 흡열 피크를 포함하는 DSC 써모그램을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 포스페이트 다형체 형태 A는 205°C의 개시 온도를 보유하는 단일 흡열 피크를 포함하는 DSC 써모그램을 제공한다. 하나 이상의 실시양태에서, 포스페이트 다형체 형태 A는 도 2a에 나타낸 DSC 써모그램과 실질적으로 동일한 DSC 써모그램을 나타낸다. 몇몇 실시양태에서, 포스페이트 다형체 형태 A는 도 2c에 나타낸 DSC 써모그램과 실질적으로 동일한 DSC 써모그램을 나타낸다. 하나 이상의 실시양태에서, 포스페이트 다형체 형태 A는 도 26에 나타낸 DSC 써모그램과 실질적으로 동일한 DSC 써모그램을 나타낸다. 이 융점은 10°C/분의 가열 속도로 DSC를 이용하여 얻어진다. 몇몇 실시양태에서, 포스페이트 다형체 형태 A는 편광 하에서 복굴절을 나타낸다. 포스페이트 다형체 형태 A는 실시예 5의 방법을 이용하여 합성될 수 있다. 하나 이상의 실시양태에서, 포스페이트 다형체 형태 A를 포함하는 약학 조성물이 기재된다. 하나 이상의 실시양태에서, 본 개시내용은 결정질 포스페이트 다형체 형태 A의 순수한 형태를 포함한다.

[0022] 하나 이상의 실시양태에서, 본 출원에 기재된 포스페이트 다형체 형태 A는 본 출원에 기재된 바와 같은 HPLC에 의해 측정된 바와 같이 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.5%, 또는 적어도 99.9% 순수하다. 몇몇 실시양태에서, 본 출원에 기재된 포스페이트 다형체 형태 A는 불순물을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 포스페이트 다형체 형태 A 중의 불순물은 본 출원에 기재된 바와 같은 HPLC에 의해 측정된 바와 같이 0.1% 이하, 0.5% 이하, 1% 이하, 2% 이하, 3% 이하, 4% 이하, 5% 이하, 6% 이하, 7% 이하, 8% 이하, 9% 이하, 10% 이하, 15% 이하, 20% 이하, 25% 이하, 30% 이하, 40% 이하, 또는 50% 이하이다.

[0023] 몇몇 실시양태에서, 포스페이트 다형체 형태 A는 래트의 혈장 내에서 적어도 1 시간, 적어도 2 시간, 적어도 3 시간, 적어도 4 시간, 적어도 5 시간, 적어도 6 시간, 적어도 7 시간, 적어도 8 시간, 적어도 9 시간, 적어도 10 시간, 적어도 11 시간, 적어도 12 시간, 적어도 13 시간, 적어도 14 시간, 또는 적어도 15 시간인 혈장 반감기를 보유한다. 몇몇 실시양태에서, 포스페이트 다형체 형태 A는 래트의 혈장 내에서 5 시간 이하, 6 시간 이하, 7 시간 이하, 8 시간 이하, 9 시간 이하, 10 시간 이하, 11 시간 이하, 12 시간 이하, 13 시간 이하, 14 시간 이하, 15 시간 이하, 20 시간 이하, 또는 40 시간 이하인 혈장 반감기를 보유한다. 몇몇 실시양태에서, 포스페이트 다형체 형태 A는 래트의 혈장 내에서 약 8 시간 내지 약 15 시간인 혈장 반감기를 보유한다. 몇몇 실

시양태에서, 포스페이트 다형체 형태 A는 래트의 혈장 내에서 약 10 시간 내지 약 13 시간인 혈장 반감기를 보 유한다.

[0024] 포스페이트 다형체 형태 A는 TPA023B의 유리 염기 형태에 비해 더 높은 용해도를 보유할 수 있다. 예를 들어, 상기 용해도는 실시예 15에 기재된 바와 같이 결정될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 포스페이트 다형체 형태 A의 용해도는 인공 위액(simulated gastric fluid, SGF) 중에서 유리 염기 형태 A의 용해도에 비해 적어도 1.1배, 1.5배, 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 또는 8배 더 크다. 몇몇 실시양태에서, 포스페이트 다형체 형태 A의 용해도는 공복 상태 인공 장액(Fasted-state simulated intestinal fluid, FaSSIF) 중에서 유리 염기 형태 A의 용해도에 비해 적어도 1.1배, 1.5배, 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 또는 8배 더 크다. 몇몇 실시양태에서, 포스페이트 다형체 형태 A의 용해도는 공급 상태 인공 장액(Fed-state simulated intestinal fluid, FeSSIF) 중 에서 유리 염기 형태 A의 용해도에 비해 적어도 1.1배, 1.5배, 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 또는 8배 더 크 다.

[0025] **포스페이트 패턴**

[0026] 몇몇 실시양태에서, 본 출원에 2',6-디플루오로-5'-[3-(1-히드록시-1-메틸에틸)-이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아진-7-일]비페닐-2-카르보니트릴과 인산의 염 또는 공결정의 결정질 다형체를 포함하는 혼합물이 기재된다. 이 결정질 다형체 혼합물은 "포스페이트 다형체 패턴 B"(즉, 포스페이트 패턴 B)로 지정되고, 표 1에 기재된 파라미터를 이용하여 측정되는 경우, 약 6.3, 7.0, 8.0, 9.4, 10.9, 12.7, 13.2, 14.0, 14.7, 16.1, 17.3, 19.4, 19.7, 22.1, 24.1, 24.3, 26.6, 27.0, 및  $28.2 \pm 0.2$ 도, 2-췌타로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 3개, 적어도 6개, 적어도 9개, 적어도 12개, 적어도 15개, 또는 모든 값의 특징적인 피크 위치를 보유하는 XRPD 패턴 을 나타낸다. TPA023B 포스페이트 다형체 패턴 B는 TPA023B 포스페이트 형태 A를 포함할 수 있다. 또한, 포스페 이트 다형체 패턴 B는 포스페이트 패턴 G를 포함할 수 있다. 하나 이상의 실시양태에서, 포스페이트 다형체 패 턴 B는 도 3에 나타난 XRPD 패턴과 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 나타낸다. 하나 이상의 실시양태에서, 포스 페이트 다형체 패턴 B는 약 80°C 내지 약 205°C의 용융/ 탈수/ 탈용매화 범위를 보유한다. 하나 이상의 실시양 태에서, 포스페이트 다형체 패턴 B는 약 193 및 203°C에서 흡열 피크를 포함하는 DSC 써모그램을 나타낸다. 하 나 이상의 실시양태에서, 포스페이트 다형체 패턴 B는 도 4a에 나타난 DSC 써모그램과 실질적으로 동일한 DSC 써모그램을 나타낸다. 하나 이상의 실시양태에서, 포스페이트 다형체 패턴 B는 실시예 6의 방법을 이용하여 합 성될 수 있다. 하나 이상의 실시양태에서, 포스페이트 다형체 패턴 B를 포함하는 약학 조성물이 기재된다.

[0027] 몇몇 실시양태에서, 본 출원에 2',6-디플루오로-5'-[3-(1-히드록시-1-메틸에틸)-이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아진-7-일]비페닐-2-카르보니트릴과 인산의 염 또는 공결정의 결정질 다형체를 포함하는 다른 혼합물이 기재된다. 이 결정질 다형체 혼합물은 "포스페이트 다형체 패턴 D"(즉, 포스페이트 패턴 D)로 지정되고, 표 1에 기재된 파 라미터를 이용하여 측정되는 경우, 약 5.3, 6.3, 7.4, 10.8, 12.2, 12.6, 13.1, 13.3, 14.6, 15.8, 16.0, 16.9, 17.1, 18.9, 19.0, 19.4, 20.1, 22.5, 23.1, 24.3, 24.9, 26.0, 26.5, 27.2, 29.5 및  $30.0 \pm 0.2$ 도, 2-췌타로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 3개, 적어도 6개, 적어도 9개, 적어도 12개, 적어도 15개, 또는 모든 값의 특징적인 피크 위치를 보유하는 XRPD 패턴을 나타낸다. TPA023B 포스페이트 다형체 패턴 D는 TPA023B 포스페이트 형태 A를 포함할 수 있다. 또한, TPA023B 포스페이트 다형체 패턴 D는 TPA023B 유리 염기 형태 C를 포함할 수 있다. 하나 이상의 실시양태에서, 포스페이트 다형체 패턴 D는 도 30에 나타난 바와 같이 포스페이트 패턴 D로 표시된 XRPD 패턴과 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 나타낸다. 하나 이상의 실시양태에서, 포스페이트 다형체 패턴 D는 약 190 내지 약 210°C의 용융/ 탈수/ 탈용매화 범위를 보유한다. 하나 이상의 실시양태에서, 포스페이트 다형체 패턴 D는 약 202°C에서 흡열 피크를 포함하는 DSC 써모그램을 나타낸다. 하나 이상의 실시양 태에서, 포스페이트 다형체 패턴 D는 도 31에 나타난 DSC 써모그램과 실질적으로 동일한 DSC 써모그램을 나타낸 다. 하나 이상의 실시양태에서, 포스페이트 다형체 패턴 D는 실시예 27에 기재된 방법을 이용하여 합성될 수 있 다. 하나 이상의 실시양태에서, 포스페이트 다형체 패턴 D를 포함하는 약학 조성물이 기재된다.

[0028] 하나 이상의 실시양태에서, 2',6-디플루오로-5'-[3-(1-히드록시-1-메틸에틸)-이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아진-7-일]비페닐-2-카르보니트릴과 인산의 염 또는 공결정의 결정질 다형체를 포함하는 혼합물이 기재된다. 이 결정 질 다형체 혼합물은 "포스페이트 다형체 패턴 E"로 지정되고, 표 1에 기재된 파라미터를 이용하여 측정되는 경 우, 약 6.4, 7.6, 13.0, 13.3, 15.5, 15.8, 17.0, 17.4, 19.1, 19.5, 20.3, 20.7, 26.8, 및  $30.1 \pm 0.2$ 도, 2-췌타로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 3개, 적어도 6개, 적어도 9개, 적어도 12개, 또는 모든 값의 특징 적인 피크 위치를 보유하는 XRPD 패턴을 나타낸다. TPA023B 포스페이트 다형체 패턴 E는 TPA023B 포스페이트 형 태 A를 포함하는 혼합물인 것으로 생각된다. 하나 이상의 실시양태에서, 포스페이트 다형체 패턴 E는 도 7에 나 타낸 XRPD 패턴과 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 나타낸다. 하나 이상의 실시양태에서, 포스페이트 다형체 패

턴 E는 약 60℃ 내지 약 95℃의 용융/ 탈수/ 탈용매화 범위를 보유한다. 하나 이상의 실시양태에서, 포스페이트 다형체 패턴 E는 약 191℃에서 흡열 피크를 포함하는 DSC 써모그램을 나타낸다. 하나 이상의 실시양태에서, 포스페이트 다형체 패턴 E는 약 199℃에서 흡열 피크를 포함하는 DSC 써모그램을 나타낸다. 하나 이상의 실시양태에서, 포스페이트 다형체 패턴 E는 도 8에 나타난 DSC 써모그램과 실질적으로 동일한 DSC 써모그램을 나타낸다. 이 용점은 10℃/분의 가열 속도로 DSC를 이용하여 얻어진다. 하나 이상의 실시양태에서, 포스페이트 다형체 패턴 E는 실시예 8의 방법을 이용하여 합성될 수 있다. 하나 이상의 실시양태에서, 포스페이트 다형체 패턴 E를 포함하는 약학 조성물이 기재된다.

**[0029] 토실레이트**

**[0030]** 하나 이상의 실시양태에서, 또한 2',6-디플루오로-5'-[3-(1-히드록시-1-메틸에틸)-이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아진-7-일]비페닐-2-카르보니트릴과 p-톨루엔설포닉산의 염의 결정질 다형체가 기재된다. 이 결정질 다형체는 "토실레이트 다형체 형태 A"(즉, 토실레이트 형태 A)로 지정되고, 표 1에 기재된 파라미터를 이용하여 측정되는 경우, 약 7.0, 12.4, 12.6, 13.0, 14.1, 15.4, 15.7, 16.3, 17.5, 18.3, 19.0, 21.0, 22.3, 23.0, 24.9 ± 0.2도, 2-췌타로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 3개, 적어도 6개, 적어도 9개, 적어도 12개, 적어도 15개, 또는 모든 값의 특징적인 피크 위치를 보유하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 하나 이상의 실시양태에서, 토실레이트 다형체 형태 A는 도 17a에 나타난 XRPD 패턴과 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 나타낸다. 하나 이상의 실시양태에서, 토실레이트 다형체 형태 A는 약 155℃ 내지 약 175℃의 용융 범위를 보유한다. 하나 이상의 실시양태에서, 토실레이트 다형체 형태 A는 170℃에서 흡열 피크를 포함하는 DSC 써모그램을 나타낸다. 하나 이상의 실시양태에서, 토실레이트 다형체 형태 A는 도 18에 나타난 DSC 써모그램과 실질적으로 동일한 DSC 써모그램을 나타낸다. 이 용점은 10℃/분의 가열 속도로 DSC를 이용하여 얻어진다. 몇몇 실시양태에서, 토실레이트 다형체 형태 A는 실시예 9의 방법을 이용하여 합성될 수 있다. 하나 이상의 실시양태에서, 토실레이트 다형체 형태 A를 포함하는 약학 조성물이 기재된다. 하나 이상의 실시양태에서, 본 개시내용은 결정질 토실레이트 다형체 형태 A의 정제된 형태를 제공한다.

**[0031] 유리 염기**

**[0032]** 하나 이상의 실시양태에서, 또한 2',6-디플루오로-5'-[3-(1-히드록시-1-메틸에틸)-이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아진-7-일]비페닐-2-카르보니트릴의 결정질 다형체가 확인되었다. 이 결정질 다형체는 "유리 염기 다형체 형태 A"로 지정되고, 표 1에 기재된 파라미터를 이용하여 측정되는 경우, 약 5.5, 11.0, 12.0, 12.5, 14.7, 16.5, 17.1, 18.1, 18.4, 19.3, 20.6, 22.1, 23.5, 24.6, 25.3, 26.8, 27.7, 28.1, 29.3, 및 30.5 ± 0.2도, 2-췌타로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 3개, 적어도 6개, 적어도 9개, 적어도 12개, 적어도 15개, 또는 모든 값의 특징적인 피크 위치를 보유하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 하나 이상의 실시양태에서, 유리 염기 다형체 형태 A는 도 9에 나타난 XRPD 패턴과 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 나타낸다. 하나 이상의 실시양태에서, 유리 염기 다형체 형태 A는 약 195℃ 내지 약 210℃의 용융 범위를 보유한다. 하나 이상의 실시양태에서, 유리 염기 다형체 형태 A는 약 206℃에서 흡열 피크를 포함하는 DSC 써모그램을 나타낸다. 하나 이상의 실시양태에서, 유리 염기 다형체 형태 A는 도 10a에 나타난 DSC 써모그램과 실질적으로 동일한 DSC 써모그램을 나타낸다. 이 용점은 10℃/분의 가열 속도로 DSC를 이용하여 얻어진다. 몇몇 실시양태에서, 유리 염기 다형체 형태 A는 편광 하에서 복굴절을 나타낸다. 몇몇 실시양태에서, 유리 염기 다형체 형태 A는 무수물이다. 몇몇 실시양태에서, 유리 염기 다형체 형태 A는 실시예 10의 방법을 이용하여 합성될 수 있다. 하나 이상의 실시양태에서, 유리 염기 다형체 형태 A를 포함하는 약학 조성물이 기재된다. 하나 이상의 실시양태에서, 본 개시내용은 결정질 유리 염기 다형체 형태 A의 정제된 형태를 기재한다.

**[0033]** 하나 이상의 실시양태에서, 본 개시내용은 2',6-디플루오로-5'-[3-(1-히드록시-1-메틸에틸)-이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아진-7-일]비페닐-2-카르보니트릴의 결정질 다형체를 추가로 제공한다. 이 결정질 다형체는 "유리 염기 다형체 형태 B"로 지정되고, 표 1에 기재된 파라미터를 이용하여 측정되는 경우, 약 6.3, 7.4, 7.7, 10.0, 13.2, 15.6, 15.8, 16.7, 17.2, 19.1, 19.4, 20.0, 20.4, 26.0, 26.7, 27.9, 및 29.9 ± 0.2도, 2-췌타로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 3개, 적어도 6개, 적어도 9개, 적어도 12개, 적어도 15개, 또는 모든 값의 특징적인 피크 위치를 보유하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 하나 이상의 실시양태에서, 유리 염기 다형체 형태 B는 도 11에 나타난 XRPD 패턴과 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 나타낸다. 하나 이상의 실시양태에서, 유리 염기 다형체 형태 B는 약 40℃ 내지 약 150℃의 용융/탈용매화 범위를 보유한다. 하나 이상의 실시양태에서, 유리 염기 다형체 형태 B는 실시예 11의 방법을 이용하여 합성된다. 하나 이상의 실시양태에서, 유리 염기 다형체 형태 B를 포함하는 약학 조성물이 기재된다. 하나 이상의 실시양태에서, 본 개시내용은 에탄올 용매화물을 제공한다.

하나 이상의 실시양태에서, 본 개시내용은 결정질 유리 염기 다형체 형태 B의 정제된 형태를 제공한다.

[0034] 하나 이상의 실시양태에서, 본 출원에 2',6-디플루오로-5'-[3-(1-히드록시-1-메틸에틸)-이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아진-7-일]비페닐-2-카르보니트릴의 여전히 추가의 결정질 다형체가 기재된다. 이 결정질 다형체는 "유리 염기 다형체 형태 C"(즉, 유리 염기 형태 C)로 지정되고, 표 1에 기재된 파라미터를 이용하여 측정되는 경우, 약 5.4, 10.8, 12.3, 12.6, 13.5, 14.8, 16.2, 17.3, 19.3, 20.4, 21.7, 22.7, 23.4, 24.4, 25.0, 27.2, 29.6, 및  $32.2 \pm 0.2$ 도, 2-췌타로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 3개, 적어도 6개, 적어도 9개, 적어도 12개, 적어도 15개, 또는 모든 값의 특징적인 피크 위치를 보유하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 몇몇 실시양태에서, 유리 염기 다형체 형태 C는 표 1에 기재된 파라미터를 이용하여 측정되는 경우, 약 5.4, 10.8, 12.3, 12.6, 13.5, 14.8, 15.9, 16.3, 16.4, 17.3, 17.8, 19.3, 20.4, 21.5, 21.7, 22.7, 23.4, 24.4, 24.7, 25.0, 26.1, 26.6, 27.0, 27.2, 27.5, 28.4, 28.7, 29.0, 29.6, 30.2, 및  $32.3 \pm 0.2$ 도, 2-췌타로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 3개, 적어도 6개, 적어도 9개, 적어도 12개, 적어도 15개, 또는 모든 값의 특징적인 피크 위치를 보유하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 하나 이상의 실시양태에서, TPA023B 유리 염기 다형체 형태 C는 도 5에 나타난 XRPD 패턴과 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 나타낸다. 하나 이상의 실시양태에서, 유리 염기 다형체 형태 C는 도 12에 나타난 XRPD 패턴과 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0035] 하나 이상의 실시양태에서, 유리 염기 다형체 형태 C는 약 205°C 내지 약 215°C의 용융 범위를 보유한다. 하나 이상의 실시양태에서, 유리 염기 다형체 형태 C는 약 195°C 내지 약 215°C의 용융 범위를 보유한다. 하나 이상의 실시양태에서, 유리 염기 다형체 형태 C는 약 209°C 내지 211°C에서 흡열 피크를 포함하는 DSC 써모그램을 나타낸다. 하나 이상의 실시양태에서, 유리 염기 다형체 형태 C는 약 209°C에서 흡열 피크를 포함하는 DSC 써모그램을 나타낸다. 하나 이상의 실시양태에서, 유리 염기 다형체 형태 C는 약 210°C에서 흡열 피크를 포함하는 DSC 써모그램을 나타낸다. 하나 이상의 실시양태에서, 유리 염기 다형체 형태 C는 약 211°C에서 흡열 피크를 포함하는 DSC 써모그램을 나타낸다. 하나 이상의 실시양태에서, 유리 염기 다형체 형태 C는 약 209°C에서 개시 온도를 보유하는 흡열 피크를 포함하는 DSC 써모그램을 나타낸다. 하나 이상의 실시양태에서, 유리 염기 다형체 형태 C는 도 13과 실질적으로 동일한 DSC 써모그램을 나타낸다. 하나 이상의 실시양태에서, 유리 염기 다형체 형태 C는 도 6에 나타난 DSC 써모그램과 실질적으로 동일한 DSC 써모그램을 나타낸다. 이 용점은 10°C/분의 가열 속도로 DSC를 이용하여 얻어진다. 하나 이상의 실시양태에서, 유리 염기 다형체 형태 C는 편광 하에서 복굴절을 나타낸다. 하나 이상의 실시양태에서, 유리 염기 다형체 형태 C는 실시예 12의 방법을 이용하여 합성될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 유리 염기 다형체 형태 C는 무수물이다. 하나 이상의 실시양태에서, 유리 염기 다형체 형태 C를 포함하는 약학 조성물이 기재된다. 하나 이상의 실시양태에서, 본 개시내용은 결정질 유리 염기 다형체 형태 C의 정제된 형태를 기재한다.

[0036] 몇몇 실시양태에서, 유리 염기 다형체 형태 C는 안정한 형태이다. 몇몇 실시양태에서, 유리 염기 다형체 형태 C는 다양한 온도 및 상대 습도에서 저장될 수 있다. 예를 들어, 유리 염기 다형체 형태 C는 약 -20°C, 약 -10°C, 약 0°C, 약 5°C, 약 15°C, 약 25°C, 약 40°C, 및 약 60°C에서 저장될 수 있다. 다른 예를 들어, 유리 염기 다형체 형태 C는 10% RH, 20% RH, 30% RH, 40% RH, 50% RH, 60% RH, 75% RH, 90% RH, 또는 95% RH에서 저장될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 유리 염기 다형체 형태 C는 약 25°C에서 적어도 7일, 적어도 14일, 적어도 21일, 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 6개월, 적어도 9개월, 적어도 12개월, 적어도 24개월, 적어도 36개월, 적어도 48개월, 또는 적어도 60개월 동안 안정하다. 몇몇 실시양태에서, 유리 염기 다형체 형태 C는 약 40°C에서 적어도 3일, 적어도 7일, 적어도 14일, 적어도 21일, 적어도 1개월, 적어도 3개월, 적어도 6개월, 적어도 9개월, 적어도 12개월, 또는 적어도 24개월 동안 안정하다. 몇몇 실시양태에서, 유리 염기 다형체 형태 C는 약 60°C에서 적어도 3일, 적어도 7일, 적어도 14일, 적어도 21일, 적어도 1개월, 적어도 3개월, 적어도 6개월, 적어도 9개월, 적어도 12개월, 또는 적어도 24개월 동안 안정하다. 몇몇 실시양태에서, 안정한 TPA023B 유리 염기 다형체 형태, 예를 들어 유리 염기 형태 C는 해당 저장 기간의 말미에 초기 유리 염기 양의 약 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% w/w 또는 그 초과를 보유한다. 몇몇 실시양태에서, 안정한 TPA023B 유리 염기 다형체 형태, 예를 들어 유리 염기 형태 C는 해당 저장 기간의 말미에 초기 유리 염기 양의 약 20%, 15%, 10%, 5%, 2%, 1% w/w 또는 그 미만의 총 불순물 또는 유연 물질을 보유한다. 몇몇 실시양태에서, 유리 염기 다형체 형태 C는 약 40°C 및 75% RH에서 적어도 1주일 동안 저장 후 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 제공한다. 몇몇 실시양태에서, 유리 염기 다형체 형태 C는 약 40°C 및 75% RH에서 적어도 2주일, 적어도 1개월, 적어도 3개월, 적어도 6개월, 적어도 9개월, 적어도 12개월, 또는 적어도 24개월 동안 저장 후 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 제공한다.

[0037] 하나 이상의 실시양태에서, 본 출원에 기재된 유리 염기 다형체 형태, 예를 들어 유리 염기 형태 C는 본 출원에

기재된 바와 같은 HPLC에 의해 측정된 바와 같이 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.5%, 또는 적어도 99.9% 순수하다. 몇몇 실시양태에서, 유리 염기 다형체 형태, 예를 들어 유리 염기 형태 C는 불순물을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 유리 염기 형태, 예를 들어 유리 염기 형태 C 중의 불순물은 본 출원에 기재된 바와 같은 HPLC에 의해 측정된 바와 같이 0.1% 이하, 0.5% 이하, 1% 이하, 2% 이하, 3% 이하, 4% 이하, 5% 이하, 6% 이하, 7% 이하, 8% 이하, 9% 이하, 10% 이하, 15% 이하, 20% 이하, 25% 이하, 30% 이하, 40% 이하, 또는 50% 이하이다.

[0038] 하나 이상의 실시양태에서, 2',6-디플루오로-5'-[3-(1-히드록시-1-메틸에틸)-이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아진-7-일]비페닐-2-카르보니트릴의 결정질 다형체 혼합물이 기재된다. 이 결정질 다형체 혼합물은 "유리 염기 다형체 패턴 D"로 지정되고, 표 1에 기재된 파라미터를 이용하여 측정되는 경우, 약 5.4, 10.8, 11.0, 12.0, 12.4, 13.5, 14.7, 15.8, 16.2, 16.5, 17.2, 18.0, 19.3, 20.6, 21.6, 22.6, 23.3, 24.5, 26.8, 27.1, 28.4, 29.5, 및  $30.2 \pm 0.2$ 도, 2-세타로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 3개, 적어도 6개, 적어도 9개, 적어도 12개, 적어도 15개, 또는 모든 값의 특징적인 피크 위치를 보유하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 하나 이상의 실시양태에서, TPA023B 유리 염기 다형체 패턴 D는 유리 염기 형태 A를 포함할 수 있다. 하나 이상의 실시양태에서, TPA023B 유리 염기 다형체 패턴 D는 유리 염기 형태 C를 포함할 수 있다. 하나 이상의 실시양태에서, 유리 염기 다형체 패턴 D는 디옥산 용매화물을 포함한다. 하나 이상의 실시양태에서, 유리 염기 다형체 패턴 D는 도 14에 나타난 XRPD 패턴과 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 나타낸다. 하나 이상의 실시양태에서, 유리 염기 다형체 패턴 D는 약 50°C 내지 약 225°C의 용융/ 탈용매화 범위를 보유한다. 유리 염기 다형체 패턴 D는 실시예 13의 방법을 이용하여 합성될 수 있다. 하나 이상의 실시양태에서, 유리 염기 다형체 패턴 D를 포함하는 약학 조성물이 기재된다. 하나 이상의 실시양태에서, 본 개시내용은 결정질 유리 염기 다형체 패턴 D의 정제된 형태를 제공한다.

[0039] **클로라이드**

[0040] 하나 이상의 실시양태에서, 2',6-디플루오로-5'-[3-(1-히드록시-1-메틸에틸)-이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아진-7-일]비페닐-2-카르보니트릴의 결정질 다형체를 포함하는 혼합물이 기재된다. 이 결정질 다형체 혼합물은 "클로라이드 다형체 패턴 A"(즉, 클로라이드 패턴 A)로 지정되고, 표 1에 기재된 파라미터를 이용하여 측정되는 경우, 약 7.0, 7.7, 8.2, 14.0, 및  $14.3 \pm 0.2$ 도, 2-세타로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 3개 또는 모든 값의 특징적인 피크 위치를 보유하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 클로라이드 패턴 A는 유리 염기 형태 C를 포함할 수 있다. 클로라이드 패턴 A는 유리 염기 형태 F를 포함할 수 있다. 하나 이상의 실시양태에서, 클로라이드 다형체 패턴 A는 도 15에 나타난 XRPD 패턴과 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 나타낸다. 하나 이상의 실시양태에서, 클로라이드 다형체 패턴 A는 약 150°C 내지 약 210°C의 용융/ 탈용매화 범위를 보유한다. 하나 이상의 실시양태에서, 클로라이드 다형체 패턴 A는 도 16과 실질적으로 동일한 DSC 써모그래프를 보유한다. 클로라이드 다형체 패턴 A는 실시예 1의 방법을 이용하여 합성될 수 있다. 하나 이상의 실시양태에서, 클로라이드 다형체 패턴 A를 포함하는 약학 조성물이 기재된다. 하나 이상의 실시양태에서, 본 개시내용은 결정질 클로라이드 다형체 패턴 A의 정제된 형태를 제공한다.

[0041] 하나 이상의 실시양태에서, 2',6-디플루오로-5'-[3-(1-히드록시-1-메틸에틸)-이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아진-7-일]비페닐-2-카르보니트릴과 약학적으로 허용 가능한 산의 염 또는 공결정의 여전히 추가의 무수, 수화된, 또는 용매화된 결정질 다형체가 기재되는데, 상기 약학적으로 허용 가능한 산은 임의의 비율로 아세트산, 벤조산, 벤젠설폰산, 카르본산, 캄포르설폰산, 시트르산, 푸마르산, 글루콘산, 글루쿠론산, 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 이세티논산, 락트산, 라우릴설폰산, 말산, 말레산, 말론산, 메탄설폰산, 1-나프틸렌설폰산, 2-나프틸렌설폰산, 올레산, 옥살산, 파모산, 인산, 숙신산, 황산, 스테르산, 타르타르산, 또는 파라-톨루엔설폰산을 포함하나 이들로 제한되는 것은 아니다. 추가의 결정질 다형체 형태는 실시예 19의 방법, 또는 당해 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다른 방법을 이용하여 합성된다. 하나 이상의 실시양태에서, 상기 다형체 형태를 포함하는 약학 조성물이 기재된다. 하나 이상의 실시양태에서, 본 개시내용은 상기 결정질 다형체 형태의 정제된 형태를 제공한다.

[0042] 하나 이상의 실시양태에서, 2',6-디플루오로-5'-[3-(1-히드록시-1-메틸에틸)-이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아진-7-일]비페닐-2-카르보니트릴의 여전히 추가의 무수, 수화된, 또는 용매화된 결정질 다형체가 기재된다. 추가의 결정질 다형체 형태는 실시예 20의 방법을 이용하여 합성된다. 하나 이상의 실시양태에서, 상기 다형체 형태를 포함하는 약학 조성물이 기재된다. 하나 이상의 실시양태에서, 본 개시내용은 상기 결정질 다형체 형태의 정제

된 형태를 제공한다.

[0043]

**염**

[0044]

한 관점에서, 본 출원에서 2',6-디플루오로-5'-[3-(1-히드록시-1-메틸에틸)-이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아진-7-일]비페닐-2-카르보니트릴의 염이 개시된다. 몇몇 실시양태에서, 개시된 염은 TPA023B 및 산을 이용하여 형성된다. 산은 유기산 또는 무기산일 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 산은 아세트산, 벤조산, 벤젠설폰산, 카르본산, 캄포르설폰산, 시트르산, 푸마르산, 글루콘산, 글루쿠론산, 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 이세티온산, 락트산, 라우릴설폰산, 말산, 말레산, 말론산, 메탄설폰산, 1-나프틸렌설폰산, 2-나프틸렌설폰산, 올레산, 옥살산, 파모산, 인산, 숙신산, 황산, 스테르산, 타르타르산, 파라-톨루엔설폰산 등 중에서 1종 이상을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 산은 약학적으로 허용 가능한 산이다. 몇몇 실시양태에서, 염은 TPA023B 유리 염기 및 산을 특정 비율로, 예를 들어 TPA023B 유리 염기 대 산을 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 또는 1:1의 몰 비로 포함한다. 몇몇 실시양태에서, TPA023B 유리 염기와 산 사이의 상기 비율은 임의의 비율, 예를 들어 1:10 내지 10:1의 몰 비일 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 염은 무수물 형태이다. 몇몇 실시양태에서, 염은 수화물 형태이다. 몇몇 실시양태에서, 염은 용매화물, 예를 들어 에탄올, 디옥산, THF, 메탄올, 또는 아세톤 용매화물이다. 몇몇 실시양태에서, 염은 임의의 용매를 보유하지 않는다. 몇몇 실시양태에서, 염은 결정질 형태이다. 몇몇 실시양태에서, 염은 부분적으로 결정질이다. 몇몇 실시양태에서, 염은 비정질 형태이다.

[0045]

몇몇 실시양태에서, 염은 TPA023B 포스페이트이다. 몇몇 실시양태에서, 염은 TPA023B 토실레이트이다. 몇몇 실시양태에서, 염은 TPA023B 카르복실레이트이다. 몇몇 실시양태에서, 염은 TPA023B 글루코네이트이다. 몇몇 실시양태에서, 염은 TPA023B 말레이트이다. 몇몇 실시양태에서, 염은 TPA023B 벤조에이트이다.

[0046]

한 관점에서, 본 출원에 TPA023B 또는 이의 염을 포함하는 혼합물이 개시된다. 몇몇 실시양태에서, 개시된 혼합물은 TPA023B 유리 염기를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 혼합물은 하나 이상의 TPA023B 유리 염기 형태, 예를 들어 유리 염기 형태 C, 유리 염기 형태 A, 또는 형태 C 및 형태 A의 조합을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 혼합물은 TPA023B의 염, 예를 들어 TPA023B 포스페이트를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 혼합물은 하나 이상의 TPA023B 염 형태, 예를 들어 TPA023B 포스페이트 형태 A 및 TPA023B 포스페이트 형태 E를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 혼합물은 TPA023B 유리 염기 및 TPA023B 염, 예를 들어 유리 염기 형태 C 및 포스페이트 형태 A를 포함한다.

[0047]

하나 이상의 실시양태에서, 본 출원에 기재된 TPA023B 염은 본 출원에 기재된 바와 같은 HPLC에 의해 측정된 바와 같이 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.5%, 또는 적어도 99.9% 순수하다. 몇몇 실시양태에서, 본 출원에 기재된 TPA023B 염은 불순물을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, TPA023B 염 중의 불순물은 본 출원에 기재된 바와 같은 HPLC에 의해 측정된 바와 같이 0.1% 이하, 0.5% 이하, 1% 이하, 2% 이하, 3% 이하, 4% 이하, 5% 이하, 6% 이하, 7% 이하, 8% 이하, 9% 이하, 10% 이하, 15% 이하, 20% 이하, 25% 이하, 30% 이하, 40% 이하, 또는 50% 이하이다.

[0048]

**공결정**

[0049]

한 관점에서, 본 출원에 2',6-디플루오로-5'-[3-(1-히드록시-1-메틸에틸)-이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아진-7-일]비페닐-2-카르보니트릴의 공결정을 개시한다. 몇몇 실시양태에서, 개시된 공결정은 TPA023B 및 산을 이용하여 형성된다. 산은 유기산 또는 무기산일 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 산은 아세트산, 벤조산, 벤젠설폰산, 카르본산, 캄포르설폰산, 시트르산, 푸마르산, 글루콘산, 글루쿠론산, 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 이세티온산, 락트산, 라우릴설폰산, 말산, 말레산, 말론산, 메탄설폰산, 1-나프틸렌설폰산, 2-나프틸렌설폰산, 올레산, 옥살산, 파모산, 인산, 숙신산, 황산, 스테르산, 타르타르산, 파라-톨루엔설폰산 등 중에서 1종 이상을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 산은 약학적으로 허용 가능한 산이다. 몇몇 실시양태에서, 공결정은 특정 비율로 TPA023B 유리 염기 및 산, 예를 들어, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 또는 1:1의 몰 비로 TPA023B 유리 염기 대 산을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, TPA023B 유리 염기와 산 사이의 상기 비율은 임의의 비율, 예를 들어 1:10 내지 10:1의 몰 비일 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 공결정은 무수물 형태이다. 몇몇 실시양태에서, 공결정은 수화물 형태이다. 몇몇 실시양태에서, 공결정은 용매화물 형태, 예를 들어 에탄올, 디옥산, THF, 메탄올, 또는 아세톤 용매화물이다. 몇몇 실시양태에서, 공결정은 임의의 용매를 보유하지 않는다. 몇몇 실시양태에서, 공결정은 결정질 형태이다. 몇몇 실시양태에서, 공결정은 부분적으로 결정질이다.

- [0050] 몇몇 실시양태에서, 공결정은 TPA023B 포스페이트이다. 몇몇 실시양태에서, 공결정은 TPA023B 글루코네이트이다. 몇몇 실시양태에서, 공결정은 TPA023B 말레에이트이다. 몇몇 실시양태에서, 공결정은 TPA023B 벤조에이트이다.
- [0051] 한 관점에서, 본 출원에 TPA023B 또는 이의 공결정을 포함하는 혼합물이 개시된다. 몇몇 실시양태에서, 개시된 혼합물은 TPA023B 유리 염기를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 혼합물은 하나 이상의 TPA023B 유리 염기 형태, 예를 들어 유리 염기 형태 C, 유리 염기 형태 A, 또는 형태 C 및 형태 A의 조합을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 혼합물은 TPA023B, 예를 들어 TPA023B 포스페이트의 공결정을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 혼합물은 하나 이상의 TPA023B 공결정 형태를 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 혼합물은 TPA023B 유리 염기 및 TPA023B 공결정, 예를 들어 유리 염기 형태 C 및 포스페이트 형태 A의 공결정을 포함한다.
- [0052] 하나 이상의 실시양태에서, 본 출원에 기재된 TPA023B 공결정은 본 출원에 기재된 바와 같은 HPLC에 의해 측정된 바와 같이 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.5%, 또는 적어도 99.9% 순수하다. 몇몇 실시양태에서, 본 출원에 기재된 TPA023B 공결정은 불순물을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, TPA023B 공결정 중의 불순물은 본 출원에 기재된 HPLC에 의해 측정된 바와 같이 0.1% 이하, 0.5% 이하, 1% 이하, 2% 이하, 3% 이하, 4% 이하, 5% 이하, 6% 이하, 7% 이하, 8% 이하, 9% 이하, 10% 이하, 15% 이하, 20% 이하, 25% 이하, 30% 이하, 40% 이하, 또는 50% 이하이다.
- [0053] 몇몇 실시양태에서, 2',6-디플루오로-5'-[3-(1-히드록시-1-메틸에틸)-이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아진-7-일]비페닐-2-카르보니트릴과 산의 염 또는 공결정은 TPA023B의 유리 염기 형태에 비해 더 높은 용해도를 보유한다. 예를 들어, 상기 용해도는 실시예 15에 기재된 바와 같이 결정될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 염 또는 공결정의 용해도는 인공 위액(SGF) 중에서 유리 염기 형태 A의 용해도에 비해 적어도 1.1배, 1.5배, 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 또는 8배 더 높다. 몇몇 실시양태에서, 염 또는 공결정의 용해도는 공복 상태 인공 장액(FaSSIF) 중의 유리 염기 형태 A의 용해도에 비해 적어도 1.1배, 1.5배, 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 또는 8배 더 높다. 몇몇 실시양태에서, 염 또는 공결정의 용해도는 공복 상태 인공 장액(FeSSIF) 중의 유리 염기 형태 A에 비해 적어도 1.1배, 1.5배, 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 또는 8배 더 높다.
- [0054] 본 출원의 맥락에서, "다형체(다형)(polymorph)"은 고체 상태의 화학적 화합물의 특별한 결정질 배열(crystalline arrangement) 또는 결정 "형태(form)"이다. 화학적 화합물의 결정 형태 또는 다형체는 질서정연하고 반복되는 3차원 패턴으로 배열된 구성 분자를 함유한다. 몇몇 화학적 화합물은 다수의 다형체를 형성할 수 있는데, 이들 각각은 그들의 결정 구조 내의 원자 및/또는 분자의 상이한 배열을 보유한다. 상기 화합물이 생물학적으로 활성인 화합물, 예를 들어 활성 약학 성분인 경우, 결정 구조 내의 차이는 상이한 화학적, 물리적, 및 생물학적 특성을 보유하는 각각의 다형체를 유도할 수 있다. 영향을 받을 수 있는 특성은 결정 형상, 밀도, 경도, 색, 화학적 안정성, 용점, 흡습성, 현수성, 용출 속도 및 생물학적 생체이용률을 포함한다. 이와 같이, 특정한 다형체는 동일한 모 화합물(parent compound)의 상이한 다형체에 비해 특별한 적용에서 상기 특정 다형체를 예상치 못하게 유리하게 만드는 특성을 보유할 수 있다. 구체적으로, 상기 목록화된 물리적, 화학적, 및 생물학적 특성은 활성 약학 성분의 제조 방법과 제형화 및 특질과 효능의 개발에 유의미한 효과를 보유할 수 있다. 몇몇 화학적 화합물 및 분자 복합체(예를 들어, 공결정, 배위 화합물)는 다수의 다형체 중에 존재할 수 있고, 이들 각각은 상이한 물리적 특성을 나타낸다. 더구나, 덜 안정한 다형체는 적합한 조건 하에서 더 안정한 다형체로 전환되거나, 또는 부분적으로 전환될 수 있다. 이러한 이유로 인해, 인간 또는 동물에서 치료적 이점을 위해 사용될 제품을 개발하는 경우, 활성 약학 성분의 특별한 결정질 형태를 제어할 필요가 있다. 주목할 사항은, 화합물의 고체 상태가 하나 이상의 다형체를 형성하는지 예측하는 것은 가능하지 않으며, 또한 이들 결정 형태 중 임의의 결정 형태의 특성을 예측하는 것도 가능하지 않다는 점이다.
- [0055] 하나 이상의 실시양태에서, 본 출원에 기재된 결정질 다형체는 본 출원에 기재된 바와 같은 HPLC에 의해 측정된 바와 같이 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 적어도 99.5%, 또는 적어도 99.9% 순수하다. 몇몇 실시양태에서, 본 출원에 기재된 결정질 다형체는 불순물을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 결정질 다형체 중의 불순물은 본 출원에 기재된 바와 같은 HPLC에 의해 측정된 바와 같이 0.1% 이하, 0.5% 이하, 1% 이하, 2% 이하, 3% 이하, 4% 이하, 5% 이하, 6% 이하, 7% 이하, 8% 이하, 9% 이하, 10% 이하, 15% 이하, 20% 이하, 25% 이하, 30% 이하, 40% 이하, 또는 50% 이하이다.
- [0056] 결정의 존재에 대한 고체 상의 어세이는 당해 기술분야에 공지된 통상적인 방법에 의해 수행될 수 있다. 예를

들어, 분말 X선 회절 기법을 이용하는 것이 편리하고 일반적이다. 사용될 수 있는 다른 기법들은 시차 주사 열량측정(DSC), 열중량 분석법(TGA) 및 라만 또는 적외선 분광법, NMR, 가스 크로마토그래피 또는 HPLC를 포함한다.

[0057] 하나 이상의 실시양태에서, 본 개시내용은 약학적으로 허용 가능한 담체 중에 분산된 본 출원에 기재된 화합물 중 하나 이상을 포함하는 예방적 및/또는 치료적 조성물을 제공한다. 본 출원에서 용어 "담체"는 화합물이 투여를 위해 분산될 수 있는 희석제, 부형제, 비히클 등을 의미하기 위해 사용된다. 적합한 담체는 약학적으로 허용 가능할 것이다. 본 출원에서 사용된 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용 가능한"은 생물학적으로 해로운 것 또는 그렇지 않으면 바람직하지 않다는 의미인데, 이는 과도한 독성, 과민, 또는 알레르기 반응 없이 대상에게 투여될 수 있고, 허용할 수 없는 생물학적 효과를 유발하지 않거나 또는 조성물 내에 함유된 다른 임의의 성분과 유해한 방식으로 반응하지 않는다는 점에서 그렇다. 당해 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 바와 같이, 약학적으로 허용 가능한 담체는 자연적으로 화합물 또는 다른 제제의 임의의 분해를 최소화하기 위해 및 대상에서 임의의 유해한 부작용을 최소화하기 위해 선택될 것이다. 약학적으로 허용 가능한 성분은 인간을 위한 약학적 용도뿐만 아니라 수의학적 용도를 위해 허용 가능한 것들을 포함하고, 투여 경로에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 주사에 의한 투여를 위해 적합한 조성물은 전형적으로 멸균 등장성 수성 버퍼 내의 용액이다. 예시적인 담체는 수용액, 예를 들어 생리 식염수(normal (n.) saline)(~0.9% NaCl), 포스페이트 완충 염수(PBS), 멸균수/증류된 멸균수(DAW), 다른 허용 가능한 비히클 등을 포함한다. 다른 성분, 예를 들어 아췌반트, 다른 활성제, 보존제, 완충제, 염, 다른 약학적으로 허용 가능한 성분이 조성물에 포함될 수 있다. 조성물은 담체 중에 분산된 화합물의 치료 유효량을 포함할 수 있다.

[0058] 하나 이상의 실시양태에서, 본 개시내용은 병태 또는 장애의 치료가 필요한 대상에서 상기 병태 또는 장애를 치료하기 위한 방법을 제공하는데, 상기 방법은 일반적으로 본 출원에 기재된 하나 이상의 화합물의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 본 출원에 사용된 바와 같이, "치료 유효"량은 연구자 또는 임상의학에 의해 확인되는 조직, 시스템, 또는 대상의 생물학적 또는 의학적 반응을 유발하는 양, 및 특히 타겟팅된 질병 또는 병태에 대한 몇몇 바람직한 치료적 또는 예방적 효과를 유발하는 양을 의미한다. 당해 기술분야의 통상의 기술자는, 병태가 완전히 근절되거나 예방되지 않았지만, 대상에서 병태 또는 그의 증상 및/또는 영향이 부분적으로 경감되거나 개선되는 경우, 치료적으로 "유효한" 것으로 간주될 수 있는 것으로 인식한다. 특정 염 또는 공결정의 경우, 제형은 충분한 레벨의 활성 화합물을 제공하는 양으로 투여될 수 있는 것으로 이해될 것이다.

[0059] 몇몇 실시양태에서, 병태 또는 장애는  $\alpha 2 / \alpha 3$  GABAA 수용체와 관련된다. 몇몇 실시양태에서, 병태 또는 장애는 통증, 불안, 뇌전증, 근육경련, 소양증, 가려움증, 인지 장애, 알코올 의존증, 약물 중독, 조현병, 우울증, 자폐증, 공황 장애, 및 범불안 장애이다.

[0060] 몇몇 실시양태에서, 병태 또는 장애는 통증이다. 몇몇 실시양태에서, 통증은 섬유근통, 염증성 통증, 신경병증성 통증, 말초 당뇨병성 신경병증에 기인하는 통증, 화학요법 유도성 통증, HIV 연관 신경병증에 기인하는 통증, 대상포진 후 신경통에 기인하는 통증, 근골격계 통증, 류마티스성 관절염에 기인하는 통증, 골관절염에 기인하는 통증, 수술 후 통증, 화상통, 일광 화상통, 또는 환지통이다. 몇몇 실시양태에서, 통증은 급성 통증, 만성 통증, 신경병증성 통증, 통각수용성(염증성 포함) 통증, 체성통, 내장 통증, 또는 기능장애성 통증이다. 몇몇 실시양태에서, 통증을 유발하는 뇌 또는 척추 병태가 존재한다. 몇몇 실시양태에서, 통증은 신경병증성, 통각수용성, 및/또는 염증성 특성의 것이다. 몇몇 실시양태에서, 통증은 체성 또는 내장 시스템에 영향을 미칠 수 있고, 이는 다수의 시스템에 영향을 미칠 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 통증은 생리적 통증이다. 몇몇 실시양태에서, 통증은 급성 통증이다. 몇몇 실시양태에서, 통증은 규정된 손상, 예를 들어 수술, 치과 치료, 좌상 및 접지름(sprain)과 관련된다. 몇몇 실시양태에서, 통증은 만성 통증이다. 몇몇 실시양태에서, 만성 통증은 신경병증성 통증(예를 들어, 고통스러운 당뇨병성 신경병증 또는 대상포진 후 신경통), 손목 터널 증후군, 요통, 두통, 암성 통증, 관절염 통증, 또는 만성 수술 후 통증이다. 몇몇 실시양태에서, 통증은 임의의 시스템에 영향을 미치는 만성적인 고통스러운 병태이다. 몇몇 실시양태에서, 신경병증성 통증은 질병 또는 트라우마와 관련되어 있는데, 예를 들어 말초 신경병증, 대상포진 후 신경통, 당뇨병성 신경병증, 삼차신경통, 암성 신경병증, HIV 신경병증, 환지통, 요통, 손목 터널 증후군, 중추성 뇌졸중 후 통증 및 만성 알코올 중독, 갑상선 기능 저하증, 요독증, 척수 손상, 다발성 경화증, 파킨슨병, 뇌전증 및 비타민 결핍과 관련된 통증이다. 몇몇 실시양태에서, 병태 또는 장애는 섬유근통 또는 만성 부위 통증 증후군이다. 몇몇 실시양태에서, 통증은 중간 정도 내지 심한 급성 통각수용성 통증인데, 이는 수술 후 통증, 외상 후 통증, 암성 통증, 요통, 통풍과 관련된 통증, 또는 좌상, 접지름, 화상, 심근 경색, 또는 급성 췌장염에 기인하는 통증과 관련될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 암성 통증은 만성 통증, 예를 들어 종양 관련 뼈 통증, 두통, 안면통, 또는 내장 통증이다. 몇몇 실시양태에서,

암성 통증은 암 요법과 관련된 통증, 예를 들어 화학요법, 면역요법, 호르몬 요법 또는 방사선요법에 반응하는 통증이다. 몇몇 실시양태에서, 통증은 요통이다. 몇몇 실시양태에서, 통증은 관절염, 예를 들어 류미티스성 관절염과 관련된다.

[0061] 몇몇 실시양태에서, 병태 또는 장애는 약물 중독 또는 알코올 의존증이다. 몇몇 실시양태에서, 병태 또는 장애는 공황 장애, 범불안 장애, 불안, 또는 조현병이다. 몇몇 실시양태에서, 병태 또는 장애는 스트레스 장애, 예를 들어 외상 후 스트레스 장애, 급성 스트레스 장애, 또는 물질 유도성 스트레스 장애이다. 몇몇 실시양태에서, 병태 또는 장애는 공포증, 예를 들어 광장 공포증, 사회 공포증, 또는 동물 공포증이다. 몇몇 실시양태에서, 병태 또는 장애는 강박 장애이다. 몇몇 실시양태에서, 불안은 분리 불안 또는 소아불안장애이다.

[0062] 몇몇 실시양태에서, 병태 또는 장애는 가려움증, 예를 들어 만성 또는 급성 가려움증이다. 몇몇 실시양태에서, 병태 또는 장애는 만성 가려움증, 신경성 가려움증, 요독성 소양증, 신경피부염, 아토피성 피부염, 감각이상성 배통, 결절성 양진, 건선, 심인성 가려움증, 또는 수인성 가려움증이다. 몇몇 실시양태에서, 가려움증은 수용체성 가려움증이다. 수용체성 가려움증은 알레르기 반응, 염증, 건조증 또는 다른 피부 손상에 의해 유발될 수 있다. 수용체성 가려움증은 아토피성 피부염(습진), 두드러기(담마진), 건선, 약물 반응, 진드기, 또는 피부 건조증과 관련될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 가려움증은 신경병증성 가려움증이다. 신경병증성 가려움증은 신경 시스템에 대한 손상에 의해 유발될 수 있고, 종종 저림과 쑤심이 동반된다. 신경병증성 가려움증은 대상포진 후, 뇌졸중 또는 화상 후에, 및 감각이상성 배통(가려운 피부 부위가 일반적으로 등쪽임)에서 관찰될 수 있다. 신경성 가려움증은 오피오이드 신경퀴타이드에 반응하는 만성 간 및 신장 질환과 관련될 수 있다. 신경병증성 가려움증은 심인성 가려움증이다. 심인성 가려움증은 화학물질인 세로토닌 또는 노르에피네프린에 반응하여 유도될 수 있는데, 이는 스트레스, 우울증 및 망상적 기생충증(기생충이 체내에 침입한 것으로 생각하는 거짓 믿음)에 영향을 미친다. 몇몇 실시양태에서, 병태 또는 장애는 담즙울체성 소양증, 요독성 소양증, 신경피부염, 감각이상성 배통, 아토피성 피부염, 접촉성 피부염, 결절성 양진, 건선, 벌레 물림, 기생충, 진균 감염, 수인성 가려움증, 두드러기, 알레르기성 가려움증, 또는 망상적 기생충증이다.

[0063] 몇몇 실시양태에서, 병태 또는 장애는 만성 기침 또는 과민성 대장 증후군이다. 몇몇 실시양태에서, 병태 또는 장애는 뇌전증이다. 몇몇 실시양태에서, 뇌전증은 야간 전두엽 간질(autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy, ADNFLE), 초점성 간질, 전체성 간질, 드라벡 증후군, 소아기 결신 간질(CEA), 연소성 결신 간질, 연소성 근간대성 간질(JME), 웨스트 증후군, 레눅스-가스토 증후군(LGS), 해바라기 증후군, 간질 지속증, 신경계 유도성 발작, 알코올 금단으로 인한 진전, 외상성 뇌 손상, 결절성 경화증 콤플렉스, 두세 증후군, 라스무센 증후군, 초기 근간대성 뇌증, 유아기의 악성 이동 부분 발작, 서파 수면 중 연속성 극서파를 동반한 간질, 랜도-클리프너 증후군, 중심 측두 극파를 동반한 양성 뇌전증, 양성 가족성 신생아 유아 발작(BOEC), 피질 이형성증 초점성 간질 증후군, 열성 발작 플러스를 동반한 전신 뇌전증(GEFS+), 근간대성 무긴장 발작, 악성 영아 이동성 부분 발작, 오타하라 증후군(조기 유아 간질성 뇌증으로도 알려짐), 일차성 읽기 간질, 증후성 국소 관련성 간질, 측두엽 간질(TLE), 라스무센 뇌염, 진행성 근간대성 간질, 또는 부분 뇌전증 및 열성 발작 플러스이다. 몇몇 실시양태에서, 병태 또는 장애는 근긴장(예를 들어, 뇌졸중 후 근긴장, 또는 전신 및 국소 근긴장), 근육 경련, 본태성 진전, 근긴장이상, 또는 조기 사정이다. 몇몇 실시양태에서, 병태 또는 장애는 자폐증이다. 몇몇 실시양태에서, 병태 또는 장애는 SCN2a 돌연변이, 취약 X 증후군, 또는 이온 채널 기능장애와 관련된 임의 형태의 자폐증이다. 몇몇 실시양태에서, 병태 또는 장애는 우울 장애(예를 들어, 우울증), 양극성 장애, 또는 순환기질 장애이다. 몇몇 실시양태에서, 병태 또는 장애는 조현병, 예를 들어 편집형, 와해형, 긴장형, 미분화형, 잔류형 조현병, 조현병 후 우울증 및 단순 조현병이다.

[0064] 몇몇 실시양태에서, 본 출원에 기재된 화합물 및 조성물은 구토방지제, 예를 들어 화학요법 또는 방사선 유도성 구토, 수술 후 욕지기 및 구토, 또는 멀미를 위한 구토방지제로서 사용될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 본 출원에 기재된 화합물 및 조성물은 인지증강제로서 사용될 수 있다.

[0065] 몇몇 실시양태에서, 대상은 화합물이 투여되기 이전에 병태(예를 들어, 감염, 질병, 또는 장애)를 앓거나 겪는데, 본 출원에 기재된 방법은 상기 병태를 치료하고/하거나 상기 병태의 효과를 완화하기 위해 유용하다. 하나 이상의 실시양태에서, 상기 방법은 질병 또는 병태의 진행을 역전시키기 위해 유용하다. 다른 실시양태에서, 대상은 화합물을 투여하기 이전에 해당 병태를 보유하지 않는데, 이때 본 출원에 기재된 방법은 병태의 발생 또는 발생을 예방하고/하거나 병태의 관찰 가능한 영향을 예방하기 위해 유용하다. 개시된 실시양태는 사용되는 특정 담체 및 다른 성분은 다른 다양한 투여 경로를 위해 제형화될 수 있다. 예를 들어, 예방적 및/또는 치료적 화합물 또는 조성물은 근육 내로, 피하로, 피부 내로, 또는 정맥 내로 주사될 수 있다. 또한, 이들은 점막을 통해, 예를 들어 비강 내로 또는 경구로 투여될 수 있다. 또한, 상기 화합물 또는 조성물은 경피 패치 또는 마이크로

니들에 의해 피부를 통해 투여될 수 있다. 본 출원에서 현탁액, 분말, 정제, 젤 캡 등이 고려된다.

- [0066] 몇몇 실시양태에서, 화합물 또는 조성물은 적합한 용기 내의 단위 투여 형태로 제공될 수 있다. 용어 "단위 투여 형태"는 인간 또는 동물용으로 사용하기 위한 단위 투여로서 적합한 물리적으로 불연속적인 단위를 의미한다. 각각의 단위 투여 형태는 원하는 효과를 나타내도록 계산된 담체 내에 본 발명의 화합물(및/또는 다른 활성제)의 미리결정된 양을 함유할 수 있다. 다른 실시양태에서, 화합물은 대상에게 투여하기 이전에 현장에서 혼합하기 위해 담체와 별개로 제공될 수 있다(예를 들어, 화합물만의 바이알, 앰플, 사체(sachet), 또는 다른 적합한 용기 내에). 또한, 화합물(들)을 포함하는 키트가 본 출원에 개시된다. 키트는 대상에게 화합물을 투여하기 위한 지침을 추가로 포함한다. 화합물(들)은 약학적으로 허용 가능한 담체 내에 미리 분산된 단위 투여의 일부로서 제공될 수 있거나, 또는 화합물은 담체와는 별개로 제공될 수 있다. 키트는 대상에게 투여하기 위해 화합물을 제조하기 위한 지침을 추가로 포함할 수 있는데, 예를 들어 상기 지침은 적합한 담체 내에 화합물을 분산시키기 위한 지침을 포함한다.
- [0067] 본 출원에 기재된 치료적 및 예방적 방법은 인간뿐만 아니라 임의의 적합한 동물에게 적용할 수 있는 것으로 이해될 것인데, 상기 동물은 개, 고양이, 및 다른 펫뿐만 아니라, 설치류, 영장류, 말, 소, 돼지 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 또한, 상기 방법은 임상 연구 및/또는 학습을 위해 적용될 수 있다.
- [0068] 여전히 다른 실시양태에서, 본 출원에 본 출원에 기재된 화합물의 결정질 형태를 제조하는 방법이 기재된다. 상기 방법은 일반적으로 하기 기법 중 하나 이상을 포함한다: 가열하면서 또는 가열하지 않으면서 1종 이상의 용매 중에서 일정 기간 동안 화합물을 슬러리화하는 기법; 가열하면서 또는 가열하지 않으면서 1종 이상의 용매 중에 화합물을 용해하고, 이어서 증발 또는 증류와 같은 방법을 통해 용매(들)의 일부 또는 전부를 제거하는 기법; 1종 이상의 용매 중에 화합물을 용해하고, 반응매, 반응매의 조합, 또는 용매와 반응매의 혼합물을 첨가하는 기법; 가열하면서 또는 가열하지 않으면서 1종 이상의 용매 중에 화합물을 용해하고, 이어서 용액이 냉각되도록 하거나, 또는 임의의 용액을 능동적으로 냉각하는 기법; 용매의 부재 하에서 화합물을 가열하는 기법; 승화될 때까지 대기압 또는 감압 하에서 화합물을 가열하고, 냉각된 표면 상에서 이를 수집하는 기법; 고체를 용융시키고, 냉각되도록 하는 기법; 화합물을 수증기 또는 용매의 증기에 노출시키는 기법; 소량의 시드 물질을 첨가하는 기법; 당해 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 임의의 다른 방법; 및 상기 공정 중 임의의 공정 또는 모든 공정의 조합.
- [0069] 여전히 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 동물 및 인간 둘 다에서  $\alpha 2 / \alpha 3$  GABAA에 의해 치료 가능한 질병 또는 병태뿐만 아니라 비선택성 GABAA 양성 알로스테릭 조절제를 이용하여 치료 가능한 장애의 치료 또는 예방을 위한 치료제 또는 예방제를 제조하기 위해 본 출원에 기재된 다양한 실시양태에 따른 화합물의 용도와 관련된다.
- [0070] 본 개시내용의 다양한 실시양태의 추가적인 이점은 본 출원의 개시내용 및 후술하는 실시예를 살펴보면 당해 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 본 출원에 기재된 다양한 실시양태는 본 출원에서 다르게 나타내지 않는 한 상호 배타적인 것은 아닌 것으로 이해될 것이다. 예를 들어, 하나의 실시양태에서 기재되거나 기술된 특징은 다른 실시양태 내에 포함될 수도 있지만, 반드시 포함되는 것은 아니다. 따라서, 본 개시내용은 본 출원에 기재되고 청구된 특정 실시양태들의 다양한 조합 및/또는 통합을 포함한다.
- [0071] 본 출원에 사용된 바와 같이, 2개 이상의 대상의 목록에서 사용되는 경우, 구 "및/또는"은 목록화된 대상의 임의의 하나는 그것만으로 사용될 수 있거나, 또는 목록화된 대상 중 2개 이상의 임의의 조합이 사용될 수 있다는 의미이다. 예를 들어, 조성물이 성분 A, B, 및/또는 C를 함유하거나 또는 배제하는 것으로 기재되는 경우, 상기 조성물은 A 단독; B 단독; C 단독; A와 B의 조합; A와 C의 조합; B와 C의 조합; 또는 A, B, 및 C의 조합을 함유하거나 배제할 수 있다.
- [0072] 본 출원에서 사용된 바와 같이, 측정치와 함께 사용되는 경우 또는 값, 단위, 상수 또는 값의 범위를 변형하기 위해 사용되는 경우, 용어 "약"은 +/-3%의 차이를 의미한다.
- [0073] 도면을 규정하기 위해 본 출원에 사용된 바와 같은 용어 "실질적으로 동일한"은 도면이 당해 기술분야에서 허용 가능한 오차의 관점에서 통상의 기술자에 의해 참조 도면과 동일한 것으로 간주됨을 의미하는 것으로 의도된다. 그러한 오차는 당해 기술분야에 공지된, 장비, 조작 조건 및 인간 요소 등과 관련된 인자에 의해 유발될 수 있다. 예를 들어, 통상의 기술자는 시차 주사 열량측정(DSC)에 의해 측정된 바와 같은 흡열 개시 및 피크 온도가 실험마다 상당히 변경될 수 있음을 인식할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 두 개의 도면에서 특징적인 피크의 위치가 +/-5%, +/-4%, +/-3%, +/-2%, 또는 +/-1% 초과하여 변경되지 않는 경우, 2개의 도면은 실질적으로 동일한

것으로 간주된다. 예를 들어, 당해 기술분야의 통상의 기술자는 2개의 X선 회절 패턴 또는 2개의 DSC 써모그램이 실질적으로 동일한지 여부를 용이하게 확인할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 2개의 X선 회절 패턴의 특징적인 피크가  $\pm 0.3^\circ$  2-세타,  $\pm 0.2^\circ$  2-세타 또는  $\pm 0.1^\circ$  2-세타 초과로 변경되지 않는 경우, X선 회절 패턴은 실질적으로 동일한 것으로 간주된다.

[0074] 또한, 본 명세서는 본 개시내용의 다양한 실시양태에 관한 특정 파라미터를 정량하기 위한 수치 범위를 사용한다. 수치 범위가 제공되는 경우, 그러한 범위는 상기 범위의 하한치만을 인용하는 청구범위 한정사항뿐만 아니라 상기 범위의 상한치만을 인용하는 청구범위 한정사항을 위한 문언적인 지지를 제공하는 것으로 해석되어야 한다는 의미로 이해되어야 한다. 예를 들어, 약 10 내지 약 100이라는 개시된 수치범위는 "약 10 초과"(상한치 없음) 및 "약 100 미만"(하한치 없음)을 인용하는 청구범위를 위한 문언적인 지지를 제공한다.

[0075] 실시예

[0076] 후술하는 실시예는 본 개시내용에 따른 방법을 기술한다. 그러나, 이들 실시예는 예시를 위해 제공되는 것이며 본 개시내용의 전체적인 범위에 대한 제한으로서 취급되지 않아야 한다.

[0077] 실시예 1

[0078] 염 스크리닝

[0079] 반응 결정화에 의한 염 스크리닝은 4가지 용매 또는 용매 화합물 중의 5종류의 산을 이용하여 예비적으로 수행되었다. 염산, 황산, 인산, 및 메탄설폰산의 경우, 약 20 mg의 TPA023B는 0.5 mL의 용매 중에서 교반되었고, 약 1.1 몰 당량의 상응한 산 용액이 첨가되었다. P-톨루엔설폰산의 경우, 약 20 mg의 TPA023B 및 약 1.1 몰 당량의 상응하는 산이 약 0.5 mL의 각각의 용매 중에서 교반되었다. 대조군의 경우, 약 20 mg의 TPA023B는 약 0.5 mL의 상응하는 용매 중에서 교반되었다. 생성된 혼합물은 연속적으로 교반하면서 약 4 hrs 동안 약 50°C로 가열되었고, 하룻밤 동안 약 20-25°C로 서서히 냉각되었다.

[0080] TPA023B는 또한, 방향족 고리에 대해 알파인 3급 알코올을 보유하기 때문에, 산성 조건 하에서 제거에 의해 분해되는 경향이 있을 수 있다. HPLC 분석은 아세톤 샘플에 대해 수행되어 존재하는 경우 발생된 분해의 정도를 결정하였다. 결과는 아세톤 중에서 TPA023B·H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>가 다른 산에 비해 더 낮은 분해를 보유하였음을 나타냈다.

**표 2**

HPLC 분석

샘플	순도 (%)
아세톤 중의 TPA023B 대조군	99.33
아세톤 중의 TPA023B·H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	98.88
아세톤 중의 TPA023B·메탄설폰산	98.71
아세톤 중의 TPA023B·p-톨루엔설폰산	98.65
아세톤 중의 TPA023B·HCl	98.61
아세톤 중의 TPA023B·H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	98.33

[0081]

[0082] 관찰 가능한 고체를 생성한 임의의 실험의 경우, 상기 고체는 원심분리(약 14,000 rpm으로 약 5분 동안)에 의해 분리되었고, XRPD에 의해 분석되었다. 투명한 용액의 경우, 고체는 진공 하 건조에 의해 35°C에서 증발에 의해 생성되었고, XRPD에 의해 확인되었다. TGA 및 DSC 특성규명 데이터는 XRPD에 의해 신규 결정성이 확인된 임의의 고체를 위해 수집되었다. 결과는 표 3에 기재되어 있고, XRPD 패턴은 도 20 내지 24에 도시되어 있다. "아세톤 중 염산" 실험 유래의 결과적인 고체의 DSC/TGA는 도 25에 제공된다. "아세토니트릴 중 인산" 실험 유래의 결과적인 고체의 DSC/TGA는 도 26에 제공된다.

표 3

실시예 1의 결과

산	용매 시스템			
	아세톤	에틸 아세테이트	아세토니트릴	95% IPA/H2O
염산	혼합물: 유리 염기 다형체 형태 C 및 클로라이드 다형체 패턴 A	유리 염기 다형체 형태 A	유리 염기 다형체 형태 A	유리 염기 다형체 형태 A
황산	비정질	비정질	비정질	유리 염기 다형체 형태 A
인산	포스페이트 다형체 형태 A	포스페이트 다형체 형태 A	포스페이트 다형체 형태 A	유리 염기 다형체 형태 A
p-톨루엔 설폰산	비정질	비정질	비정질	유리 염기 다형체 형태 A
메탄 설폰산	비정질	비정질	비정질	유리 염기 다형체 형태 A
API 대조군	유리 염기 다형체 형태 C	유리 염기 다형체 형태 A	유리 염기 다형체 형태 A	유리 염기 다형체 형태 A

[0083]

[0084]

포스페이트 염은 안정한 신규 결정질 형태를 용이하게 형성하는 것으로 확인되었다. 아울러, 미량의 신규 결정질 형태가 관찰되었는데, 이는 유리 염기의 신규 다형체 또는 염산염일 수 있다. 이는 클로라이드 다형체 패턴 A로 표지되었다. TPA023B의 pKa(약 2.19) 및 TPA023B의 고도로 평면인 방향족 구조를 고려해 보면, 테스트된 강산 중에서 단지 인산만이 제조에 적합하고 약학적 제제에서 사용하기에 적합한 특성을 가진 고로도 결정질인 고체를 용이하게 형성하였다는 것은, 특히 TPA023B 및 인산의 pKa가 매우 유사하다는 것을 고려하면, 예상되지 않은 것이다. TPA023B · 인산의 상대적인 안정성은, 더 강한 다른 산과 비교하는 경우, 이전에 예상할 수 없었던 포스페이트 염 또는 공결정의 제조가능성에 상당한 이점을 제공한다. 염 또는 공결정 형성이 최종적인 입자 형성 단계가 되는 경우 이는 상당히 이로운데, 그 이유는 이 단계 이후의 임의의 추가적인 정제 단계는 제품의 비용을 상당히 증가시키기 때문이다. 따라서, 포스페이트 염 또는 공결정에 의해 제공된 감소된 불순물 형성은 추가적인 정제가 요구되는 위험을 감소시키고, 다른 반대이온에 대한 이점을 제공한다.

[0085]

실시예 2

[0086]

TPA023B의 비정질 염에 대한 결정화 스크리닝

[0087]

TPA023B의 결정질 염 형태를 발견하기 위한 추가적인 시도가 수행되었다. 실시예 1에서 형성된 비정질 TPA023B 염 및 약 0.5 ml의 나타낸 상응하는 용매(도 4)는 계속적으로 교반하면서 약 2일 동안 약 50°C로 가열되었다. 단지 톨루엔 중의 p-톨루엔 설폰산염의 경우에서만, 결정질 고체가 수득되었다. 모든 다른 경우에는, 비정질 고체가 수득되었다. 이 염은 토실레이트 다형체 형태 A로 표지되었다.

표 4

실시예 2의 결과

산	용매 시스템		
	톨루엔	MTBE	헵탄
황산	비정질	비정질	비정질
p-톨루엔 설펜산	토실레이트 다형체 형태 A	비정질	비정질
메탄설펜산	비정질	비정질	비정질

[0088]

[0089] 실시예 3

[0090] 포스페이트 다형체 형태 A 및 유리 염기 다형체 형태 A의 가속 안정성 테스트

[0091] 포스페이트 다형체 형태 A 및 유리 염기 다형체 형태 A의 안정성은 가속 조건 하에서 평가되었다.

표 5

1 주일 가속 안정성 테스트

물질	저장 조건	시점	어세이* (%)	순도 (%)
포스페이트 다형체 형태 A	—	초기	104.60	98.91
	80°C(오픈)	1주	95.99	98.94
	40°C/75%RH (오픈)	1주	97.12	99.02
	광	~50 h	95.25	97.55
유리 염기 다형체 형태 A	—	초기	105.51	98.72
	80°C (오픈)	1주	101.60	98.62
	40°C/75%RH (오픈)	1주	102.35	98.64
	광	~50 h	104.28	98.60

\* 어세이 기준: 95%-105%

[0092]

표 6

광안정성 챔버의 상세

	조건	시간
VIS (광)	30 Kilolux	43 hrs
VIS (UV)	200 watt	7.92 hrs

[0093]

- [0094] 실시예 4
- [0095] 포스페이트 다형체 형태 A의 흡습성은 동적 증기 흡착(DVS)에 의해 측정되었다. 약 1.08%의 가역적인 질량 증가가 관찰되었다. DVS 후, XRPD는 결정질 형태가 유지되었음을 확인시켜 주었다(도 19 참조).
- [0096] 실시예 5
- [0097] 2',6-디플루오로-5'-[3-(1-히드록시-1-메틸에틸)-이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아진-7-일]비페닐-2-카르보니트릴과 인산의 염 또는 공결정의 다형체 형태 A(포스페이트 다형체 형태 A)의 제조
- [0098] 아세트니트릴 중 인산의 0.5 M 용액(44 mL, 22 mmol, 1.1 Eq)은 아세트니트릴(200 mL) 중의 2',6-디플루오로-5'-[3-(1-히드록시-1-메틸에틸)-이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아진-7-일]비페닐-2-카르보니트릴(8.0 g, 20 mmol, 1.0 Eq)에 첨가되었고, 50°C에서 약 4 hrs 동안 교반되었다. 생성된 혼합물은 하룻밤 동안 실온으로 서서히 냉각되었다. 생성된 고체는 수집되었고, 건조되어 포스페이트 다형체 형태 A(9.2 g, 92% 수율)를 제공하였다. TPA023B 포스페이트 다형체 형태 A의 XRPD 패턴은 도 1에 도시되어 있다. TPA023B 포스페이트 다형체 형태 A의 DSC/TGA 써모그램 및 NMR 스펙트럼은 각각 도 2a 및 2b에 도시되어 있다. TPA023B 포스페이트 다형체 형태 A의 추가적인 DSC/TGA 써모그램은 도 2c에 도시되어 있다. 도 1, 2a, 및 2b를 위한 포스페이트 다형체 형태 A 샘플은 동일한 배치로부터 채취되었고; 도 2c를 위한 샘플은 상이한 배치로부터 채취되었다.
- [0099] 실시예 6
- [0100] 2',6-디플루오로-5'-[3-(1-히드록시-1-메틸에틸)-이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아진-7-일]비페닐-2-카르보니트릴과 인산의 염 또는 공결정의 다형체 패턴 B(포스페이트 다형체 패턴 B)의 제조
- [0101] 2',6-디플루오로-5'-[3-(1-히드록시-1-메틸에틸)-이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아진-7-일]비페닐-2-카르보니트릴과 인산의 염 또는 공결정(20.9 mg, 0.041 mmol)은 메탄올(0.2 mL) 중에서 약 20°C 내지 25°C에서 약 3일 동안 교반되었다. 생성된 고체는 원심분리(14000 rpm에서 5분)에 의해 분리되었고, 약 30°C로 가열된 진공 오븐 내에서 하룻밤 건조되어 포스페이트 다형체 패턴 B를 제공하였다. TPA023B 포스페이트 패턴 B는 포스페이트 형태 A 및 포스페이트 형태 G의 혼합물을 포함할 것으로 생각된다.
- [0102] TPA023B 포스페이트 다형체 패턴 B의 XRPD 패턴은 도 3에 도시되어 있다. TPA023B 포스페이트 다형체 패턴 B의 DSC/TGA 써모그램은 도 4에 도시되어 있다. 도 4에 나타낸 바와 같이, DSC 추적은 189°C(10.49 J/g) 및 201°C(76.46 J/g)의 개시 온도를 보유하는 2개의 흡열 피크를 나타냈다. TGA 결과로부터 본래의 형태가 30°C로부터 120°C까지 3.428%의 3단계 중량 손실을 나타내는 것으로 확인되었는데, 이는 잔류 용매의 제거에 기인하는 것일 수 있다.
- [0103] 실시예 7
- [0104] 다형체 유리 염기 형태 C의 제조
- [0105] 2',6-디플루오로-5'-[3-(1-히드록시-1-메틸에틸)-이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아진-7-일]비페닐-2-카르보니트릴과 인산의 염 또는 공결정(100 mg, 0.204 mmol)은 메탄올(약 1.0 mL)을 함유하는 바이알 내로 이전되었다. 혼합물은 약 60°C로 가열되었고, 약 4 시간 동안 교반되었고, 이어서 20°C 내지 25°C로 냉각되었다. 이러한 가열 및 냉각 사이클은 2회 이상 반복되었다. 생성된 고체는 원심분리에 의해 수집되었고, 진공 오븐 내의 약 30°C에서 건조되어 유리 염기 형태 C를 제공하였다.
- [0106] TPA023B 유리 염기 다형체 형태 C의 XRPD 패턴은 도 5에 도시되어 있다. TPA023B 유리 염기 다형체 형태 C의 DSC/TGA 써모그램은 도 6에 도시되어 있다. 도 6에 나타낸 바와 같이, DSC 추적은 195°C(96.04 J/g)의 개시 온도를 보유하는 하나의 흡열 피크를 나타냈다. 그의 TGA 추적으로부터 30°C로부터 120°C까지 0.7862%의 3단계 중량 손실이 나타나는 것으로 확인되었는데, 이는 잔류 용매의 제거에 기인하는 것일 수 있다.
- [0107] 실시예 8
- [0108] 2',6-디플루오로-5'-[3-(1-히드록시-1-메틸에틸)-이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아진-7-일]비페닐-2-카르보니트릴과 인산의 염 또는 공결정의 다형체 패턴 E(포스페이트 다형체 패턴 E)의 제조
- [0109] 물(약 1.0 mL)은 디메틸 설펝사이드 중에 2',6-디플루오로-5'-[3-(1-히드록시-1-메틸에틸)-이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아진-7-일]비페닐-2-카르보니트릴과 인산의 염(150 mg, 0.307 mmol)의 100 mg/ml 스톱 용액 0.2

ml를 함유하는 바이알에 침전이 형성될 때까지 적가되었다. 침전은 원심분리에 의해 수집되었고, ~30℃ 진공 오븐 내에서 하룻밤 건조되어 포스페이트 다형체 패턴 E를 제공하였다. TPA023B 포스페이트 다형체 패턴 E의 XRPD 패턴은 도 7에 도시되어 있다. TPA023B 포스페이트 다형체 패턴 E의 DSC/TGA 써모그램은 도 8에 도시되어 있다. 도 8에 나타난 바와 같이, DSC 패턴은 185℃(63.40 J/g) 및 196℃(19.60 J/g)의 개시 온도를 보유하는 2개의 흡열 피크를 나타냈다. TPA023B 포스페이트 패턴 E는 포스페이트 형태 A 및 다른 형태를 포함하는 혼합물을 포함할 것으로 생각된다.

[0110] 실시예 9

[0111] 2',6-디플루오로-5'-[3-(1-히드록시-1-메틸에틸)-이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아진-7-일]비페닐-2-카르보니트릴과 4-메틸벤젠설포닉산의 염의 다형체 형태 A(토실레이트 다형체 형태 A)의 제조

[0112] 2',6-디플루오로-5'-[3-(1-히드록시-1-메틸에틸)-이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아진-7-일]비페닐-2-카르보니트릴(100 mg, 0.256 mmol) 및 톨루엔(1.5 ml)은 110℃로 가열되었고, 15분 동안 강력하게 교반되었다. 혼합물은 95℃로 냉각되었고, 1,4-디옥산(0.8 mL)이 서서히 첨가되었다. 1,4-디옥산 중의 4-메틸벤젠설포닉산 0.5 M 용액(0.05 mL, 0.1 당량)이 첨가되고, 이어서 ~1 mg의 시드 물질이 첨가되었다. 추가적인 1,4-디옥산 용액 중의 0.5 M 4-메틸벤젠설포닉산(0.49 mL, 0.95 Eq)은 30분에 걸쳐 첨가되었고, 생성된 혼합물은 95℃에서 30분 동안 교반되었다. 이어서, 혼합물은 실온으로 냉각되도록 하였고, 고체는 원심분리(1000 rpm으로 5분)에 의해 수집되었다. 단리된 고체는 n-헥산으로 세척되었고, ~30℃ 진공 오븐 내에서 4 hrs 동안 건조되어 토실레이트 다형체 형태 A를 제공하였다. TPA023B 토실레이트 형태 A의 XRPD 패턴은 도 17a에 제공되고, TPA023B 토실레이트의 NMR 스펙트럼은 도 17b에 제공된다. TPA023B 토실레이트는 편광 하에서 복굴절을 나타낸다.

[0113] 실시예 10

[0114] 2',6-디플루오로-5'-[3-(1-히드록시-1-메틸에틸)-이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아진-7-일]비페닐-2-카르보니트릴의 다형체 형태 A(유리 염기 다형체 형태 A)의 제조

[0115] 2',6-디플루오로-5'-[3-(1-히드록시-1-메틸에틸)-이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아진-7-일]비페닐-2-카르보니트릴(25 mg, 0.064 mmol)은 아세트ونی트릴(0.5 ml)을 함유하는 바이알에 첨가되었다. 혼합물은 약 20℃ 내지 25℃에서 약 4 시간 동안 혼합되었고, 이어서 하룻밤 동안 약 50℃로 가열되었다. 슬러리는 주위 온도로 냉각되도록 하였다. 생성된 고체는 약 14000 rpm에서 5분 동안 원심분리에 의해 단리되었고, 진공 오븐 내의 ~35℃에서 건조되어 유리 염기 다형체 형태 A를 제공하였다. TPA023B 유리 염기 다형체 형태 A의 XRPD 패턴은 도 9에 제공되어 있다. TPA023B 유리 염기 다형체 형태 A의 DSC/TGA 써모그램 및 NMR 스펙트럼은 각각 도 10a 및 10b에 제공되어 있다.

[0116] 실시예 11

[0117] 2',6-디플루오로-5'-[3-(1-히드록시-1-메틸에틸)-이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아진-7-일]비페닐-2-카르보니트릴의 다형체 형태 B(유리 염기 다형체 형태 B)의 제조

[0118] 2',6-디플루오로-5'-[3-(1-히드록시-1-메틸에틸)-이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아진-7-일]비페닐-2-카르보니트릴(25 mg, 0.064 mmol)은 에탄올(0.5 ml)을 함유하는 바이알에 첨가되었다. 혼합물은 약 20℃ 내지 25℃에서 약 4 시간 동안 혼합되었고, 이어서 하룻밤 동안 약 ~50℃로 가열되었다. 최종 혼합물이 투명한 용액인 경우, 상기 용액은 ~35℃에서 진공 건조에 의해 증발되었고, 생성된 고체는 XRPD에 의해 확인되었다. 생성된 고체는 약 14000 rpm에서 ~5분 동안 원심분리에 의해 단리되었고, ~35℃의 진공 오븐 내에서 건조되어 유리 염기 다형체 형태 B를 제공하였다. 예비 분석에 따르면 이는 에탄올 용매화물 다형체인 것이 시사되는데, 이는 Pd를 제거하고, 중요한 중간체이다.

[0119] 실시예 12

[0120] 2',6-디플루오로-5'-[3-(1-히드록시-1-메틸에틸)-이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아진-7-일]비페닐-2-카르보니트릴의 다형체 형태 C(유리 염기 다형체 형태 C)의 제조

[0121] 2',6-디플루오로-5'-[3-(1-히드록시-1-메틸에틸)-이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아진-7-일]비페닐-2-카르보니트릴(25 mg, 0.064 mmol)은 디클로로메탄(0.5 ml)을 함유하는 바이알에 첨가되었고, 상기 바이알은 밀봉되었다. 혼합물은 약 20℃ 내지 ~25℃에서 약 4 시간 동안 교반되었고, 이어서 하룻밤 동안 ~50℃로 가열되었다. 생성된 슬러리는 주위 온도로 냉각되도록 하였고, 생성된 고체는 ~14000 rpm에서 ~5분 동안 원심분리에 의해 단리되

었고, ~35℃의 진공 오븐 내에서 건조되어 유리 염기 다형체 형태 C를 제공하였다.

[0122]

실시예 13

[0123]

2',6-디플루오로-5'-[3-(1-히드록시-1-메틸에틸)-이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아진-7-일]비페닐-2-카르보니트릴의 다형체 패턴 D(유리 염기 다형체 패턴 D)의 제조

[0124]

2',6-디플루오로-5'-[3-(1-히드록시-1-메틸에틸)-이미다조[1,2-b][1,2,4]트리아진-7-일]비페닐-2-카르보니트릴 (25 mg, 0.064 mmol)은 1,4-디옥산(0.5 ml)을 함유하는 바이알에 첨가되었고, 바이알은 밀봉되었다. 혼합물은 약 20℃ 내지 ~25℃에서 약 4 시간 동안 교반되었고, 이어서 하룻밤 동안 ~50℃로 가열되었다. 생성된 용액은 약 20℃ 내지 25℃로 냉각되었고, ~35℃의 진공 오븐 내에서 증발 건조되어 유리 염기 다형체 패턴 D를 제공하였다. 유리 염기 패턴 D는 유리 염기 형태 A 및 디옥산 용매화물일 수 있는 신규한 형태를 포함하는 혼합물을 포함할 것으로 생각된다.

[0125]

실시예 14

[0126]

경쟁적 슬러리 실험

[0127]

어떤 다형체 형태가 열역학적으로 더 안정한가를 결정하는 것은 당해 기술분야에 공지된 통상적인 방법에 의해 실험적으로 결정될 수 있다. 예를 들어, 경쟁적 슬러리 실험이 수행될 수 있는데, 이 경우 다형체 형태의 1:1 혼합물은 다형체 형태 둘 다가 부분적으로 용해될 수 있는 용매 중에서 일정 시간 동안 교반된다. 1:1 혼합물이 하나의 다형체 형태로 완전히 전환되는 경우, 그 형태는 둘 중에서 열역학적으로 더 안정하고, 다른 형태는 준안정 상태인 것으로 당해 기술분야의 통상의 기술자에게 인정된다.

[0128]

실시예 15

[0129]

유리 염기 다형체 형태 A 및 포스페이트 다형체 형태 A의 용해도

[0130]

약 2 mg의 테스트 물질은 표 7 및 표 8에 목록화된 1개의 매체 ~1.0 mL를 함유한 바이알에 첨가되었고, 이어서 밀봉되었다. 혼합물은 ~20-25℃에서 ~24 시간 동안 교반되었다. 그 후, 혼합물은 0.45 μm 필터 멤브레인에 의해 여과되었고, 이어서 상등액은 HPLC에 의해 분석되었다. 결과는 표 7 및 표 8에 나타났다. 상기 결과는 유리 염기 다형체 형태 A에 비해 포스페이트 다형체 형태 A가 인공 위액(simulated gastric fluid, SGF), 공복 상태 인공 장액(Fasted-state simulated intestinal fluid, FaSSIF) 및 공급 상태 인공 장액(Fed-state simulated intestinal fluid, FeSSIF)에서 더 높은 용해도를 보유했음을 나타냈다.

**표 7**

유리 염기 다형체 형태 A의 용해도 테스트 결과

매체	타겟 농도 (mg/mL)	측정된 농도 (μg/mL)	초기 pH	상등액의 pH 값
정제수	2	0.14	7.02	8.73
pH 1.2 염산 버퍼 (50mM)		9.77	1.17	1.12
pH 3.0 시트레이트 버퍼 (100 mM)		< LOQ	3.05	3.00
pH 4.5 시트레이트 버퍼 (100 mM)		< LOQ	4.44	4.45
pH 7.4 PBS (50mM)		< LOQ	7.40	7.42
pH 9.0 USP 버퍼 (50mM)		< LOQ	8.94	8.98
SGF		1.38	1.80	1.86
FaSSIF	2.11	6.51	6.50	
FeSSIF	9.63	5.00	5.02	

[0131]

표 8

포스페이트 다형체 형태 A의 용해도 테스트 결과

매체	타겟 농도 (mg/mL)	측정된 농도 (µg/mL)	초기 pH	상등액의 pH 값
정제수	2	0.40	7.02	2.62
pH 1.2 염산 버퍼 (50mM)		22.88	1.17	0.99
pH 3.0 시트레이트 버퍼 (100 mM)		0.16	3.05	2.96
pH 4.5 시트레이트 버퍼 (100 mM)		< LOQ	4.44	4.41
pH 7.4 PBS (50mM)		< LOQ	7.40	7.09
pH 9.0 USP 버퍼 (50mM)		< LOQ	8.94	8.46
SGF		3.85	1.80	1.67
FaSSIF		7.14	6.51	6.09
FeSSIF		50.68	5.00	4.94

LOQ: 0.1µg/mL

[0132]

[0133]

실시예 16

[0134]

유리 염기 다형체 형태 A 및 포스페이트 다형체 형태 A의 고유 용출 속도

[0135]

약 100 mg의 유리 염기 다형체 형태 A 또는 포스페이트 다형체 형태 A는 고유 용출 장치 내로 평량되었고, 샘플은 ~4 Mpa의 압착력으로 1분 동안 압착되어 스테인레스 강 다이 내에서 압착된 펠렛을 형성하였다. 모든 루스 파우더(loose powder)는 다이의 표면으로부터 제거되었다. 고유 용출 샤프트는 스테인레스 강 다이에 연결되고 고정되어 펠렛의 단지 한 표면만이 노출되도록 하였다(표면적=0.496 cm<sup>2</sup>). 스펀들 내의 샤프트는 압착된 정제의 노출된 표면이 하강되는 경우 용기의 저부로부터 ~3.8 cm가 되도록 조정되었다. 챔버 수(chamber water)의 온도는 100 rpm의 샤프트 회전 및 2, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 120분의 샘플링 시점에서 37°C ± 0.5°C로 설정되었다. SGF는 용출 매체(900 mL)로서 사용되었다. 각 시점에서, 용액 샘플은 여과되었고, 상등액은 HPLC-UV에 의해 분석되었다.

[0136]

SGF 내에서 유리 염기 다형체 형태 A의 고유 용출 속도는  $5 \times 10^{-5} \text{ mg} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{min}^{-1}$ (2 내지 120분 내의 선형 범위)이었다. SGF 내에서 포스페이트 다형체 형태 A의 고유 용출 속도는  $0.184 \text{ mg} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{min}^{-1}$ (2 내지 120분 내의 선형 범위)이었다.

[0137]

실시예 17

[0138]

라트에서 포스페이트 다형체 형태 A를 이용하는 약물동태학 실험

[0139]

포스페이트 다형체 형태 A의 약물동태학(PK)을 평가하기 위해, 노출의 초기 48 시간에 초점을 맞추어 연속적으로 채혈하면서 정상적이고 건강한 수컷 스프라그-도레이 래트에게 현탁액 또는 용액이 경구 위관 영양(0.5% 메틸 셀룰로오즈) 또는 IV(60% PEG 400/40% 염수)에 의해 투약되었다. 래트에게는 비히클 또는 테스트 화합물이 1 mg/kg(IV) 또는 2 mg/kg(PO)으로 투약되었다. 각각의 시점에 대략 0.2 mL의 혈액이 수집되었다. 모든 혈액 샘플은 경정맥 천자에 의해 수집되었다. 모든 혈액 샘플은 항응고제로서 5 µL의 EDTA-K<sub>2</sub>를 함유하는 플라스틱 마이크로원심분리 튜브 또는 예냉된 시판 EDTA-K<sub>2</sub> 튜브에 이전되었고, 원심분리할 때까지 습빙(wet ice) 상에 위치되었다. 수확된 혈액 샘플은 수집 30분 이내에 7,000 rpm에서 10분 동안 원심분리되었다. 추출물은 LC/MS/MS에 의해 화합물 농도에 대해 분석되었다. 데이터는 IV-비구획 모델 201(IV 볼루스 주입) 및 PO-비구획 모델 200(혈관의 주입) 방법을 이용하는 Phoenix WinNonlin 6.3으로 분석되었다.

**표 9**

정맥 내 투여된 포스페이트 다형체 형태 A 의 결과

PK 파라미터	평균 IV
T <sub>1/2</sub> (h)	12.4
Vd <sub>ss</sub> (L/kg)	1.49
Cl (mL/min/kg)	1.41
AUC <sub>0-last</sub> (ng · h/mL)	11260
AUC <sub>0-inf</sub> (ng.h/mL)	12097

[0140]

**표 10**

경구 투여된 포스페이트 다형체 형태 A 의 결과

PK 파라미터	평균 PO
C <sub>max</sub> (ng/mL)	794
T <sub>max</sub> (h)	7.00
T <sub>1/2</sub> (h)	11.1
AUC <sub>0-last</sub> (ng · h/mL)	14981
AUC <sub>0-inf</sub> (ng.h/mL)	15995
AUC <sub>Extra</sub> (%)	6.25
생체이용률(%) <sup>a</sup>	66.1

[0141]

[0142] 실시예 18

[0143] 포스페이트 다형체 형태 A를 이용하는 개 약물동태학 실험

[0144] 포스페이트 다형체 형태 A의 약물동태학(PK)을 평가하기 위해, 노출의 초기 48 시간에 초점을 맞추어 연속적으로 채혈하면서 정상적이고 건강한 비글 개에게 현탁액 또는 용액이 경구 위관 영양(0.5% 메틸 셀룰로오즈) 또는 IV(60% PEG 400/40% 염수)에 의해 투약되었다. 개에게는 비히클 또는 테스트 화합물이 1 mg/kg(IV) 또는 2 mg/kg(PO)으로 투약되었다. 각각의 시점에 대략 0.5 mL의 혈액이 수집되었다. 모든 혈액 샘플은 말초 정맥으로부터 수집되었다. 혈액은 칼륨(K<sub>2</sub>) EDTA\*2H<sub>2</sub>O를 함유하는 시판 튜브(Jiangsu Kangjian medical supplies co., LTD)에 이전되었고, 혈장에 대해 처리될 때까지 습빙 상에 위치되었다. 샘플은 수집 1 시간 이내에 원심분리(3,000 x g로 10분 동안 2 내지 8°C에서) 되었다. 추출물은 LC/MS/MS에 의해 화합물 농도에 대해 분석되었다. 데이터는 IV-비구획 모델 201(IV 볼루스 주입) 및 PO-비구획 모델 200(혈관의 주입) 방법을 이용하는 Phoenix WinNonlin 6.3으로 분석되었다.

**표 11**

정맥 내 투여된 포스페이트 다형체 형태 A 의 결과

PK 파라미터	평균 IV
T <sub>1/2</sub> (h)	12.8
Vd <sub>ss</sub> (L/kg)	1.93
Cl (mL/min/kg)	2.52
AUC <sub>0-last</sub> (ng.h/mL)	7846
AUC <sub>0-inf</sub> (ng.h/mL)	9167

[0145]

표 12

경구 투여된 포스페이트 다형체 형태 A 의 결과

PK 파라미터	평균 PO
C <sub>max</sub> (ng/mL)	649
T <sub>max</sub> (h)	3.33
T <sub>1/2</sub> (h)	12.2
AUC <sub>0-last</sub> (ng·h/mL)	11725
AUC <sub>0-inf</sub> (ng·h/mL)	13943
생체이용률(%)	74.7

[0146]

[0147]

포스페이트 다형체 형태 A의 생체이용률은 개에서 이전에 보고된 TPA023B의 생체이용률보다 3배 이상 더 높다. 이는 개를 치료하려는 치료제에 대해 매우 우발적인 것이고, GLP 독성학 연구의 완료를 위해 제조될 필요가 있는 활성 약학 성분의 양을 현저히 감소시킨다.

[0148]

실시예 19

[0149]

TPA023B 염 또는 공결정의 다형체 형태의 제조

[0150]

TPA023B 및 약학적으로 허용 가능한 산, 및/또는 이전에 제조된 TPA023B 염 또는 공결정은 1종 이상의 용매 중에서 일정 시간 동안 가열 및/또는 냉각 단계를 수행하거나 또는 수행하지 않으면서 연합되고, 교반되고/되거나; 1종 이상의 용매 중에서 가열하거나 또는 하지 않으면서 용해되고, 이어서 용매(들)의 일부 또는 전부가 제거되고/되거나; 1종 이상의 용매 중에 용해되고, 반응매 또는 반응매의 조합, 또는 용매와 반응매의 혼합물이 첨가되고; 당해 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 임의의 다른 방법; 및 상기 방법 중 임의의 방법 또는 모든 방법의 조합.

[0151]

실시예 20

[0152]

TPA023B 유리 염기의 다형체 형태의 제조

[0153]

TPA023B는 가열하거나 또는 하지 않으면서 1종 이상의 용매 중에서 일정 기간 동안 슬러리화되고/되거나; 가열하거나 또는 하지 않으면서 1종 이상의 용매 중에 용해되고, 이어서 용매(들)의 일부 또는 전부는 증발 또는 증류와 같은 방법을 통해 제거되고/되거나; 1종 이상의 용매 중에 용해되고, 반응매, 반응매의 조합, 또는 용매와 반응매의 혼합물이 첨가되고/되거나; 가열하거나 또는 하지 않으면서 1종 이상의 용매 중에서 용해되고, 이어서 상기 용액은 냉각되거나, 또는 능동적으로 냉각되고/되거나; 용매의 부재 하에서 가열되고/되거나; 대기압 또는 감압 하에서 그것이 승화될 때까지 가열되고, 냉각된 표면 상에서 수집되고/되거나; 용융되고, 냉각되도록 하고/하거나; 가열하거나 하지 않으면서 수증기 또는 용매의 증기에 노출되고/되거나; 당해 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 임의의 다른 방법; 및 상기 방법 중 임의의 방법 또는 모든 방법의 조합을 이용함으로써.

[0154]

실시예 21

[0155]

HPLC 프로토콜

[0156]

표 13은 HPLC에 사용된 파라미터 및 조건의 예시적인 설정을 제공한다.

표 13

HPLC 조건 및 파라미터

컬럼:	Waters, Symmetry C18, 4.6*150 mm 3.5-Micron		
컬럼 온도:	40°C		
유속:	1 mL/min		
검출:	266 nm		
주입 부피:	10.0 µL		
운용 시간:	20 분		
희석제:	50/50 ACN/H <sub>2</sub> O		
이동상 A:	물 중의 0.1% TFA		
이동상 B:	ACN		
구배 프로그램	시간 (min)	이동상 A%	이동상 B%
	0.0	80	20
	15	10	90
	15.1	80	20
	20	10	20

[0157]

[0158] 실시예 22

[0159] 순도 테스트

[0160] 적절히 2 mg의 화합물은 유리 바이알 내로 정확히 평량되었고, 이어서 희석제(ACN/물, 50/50)가 첨가되었으며, 2분 동안 초음파 처리되어 0.2 mg/mL의 타겟 농도로 희석하였다. 용액은 실온으로 평형처리되었고, 이어서 화합물의 순도는 HPLC에 의해 결정되었다.

[0161] 실시예 23

[0162] pKa 측정

[0163] 10 mg의 TPA023B가 pKa 측정을 위해 사용되었다.

[0164] 용액 제조:

[0165] ISA 수(이온 세기 조정수, 0.15 M KCl): 500 mL 부피 플라스크 내로 5.591 g의 KCl을 정확하게 평량하고, 물로 상기 샘플을 용해시키고, 부피까지 첨가하고, 잘 혼합한다.

[0166] 60%(v/v) DMSO의 공용매: 100 mL의 증류수 또는 탈이온수 중에 2.795 g의 염화칼륨을 용해시키고, 분석 등급 DMSO(이온 세기 조정된 DMSO 용액)를 사용하여 250 mL로 제조한다.

[0167] 80%(v/v) MeOH의 공용매: 50 mL의 증류수 또는 탈이온수 중에 2.795 g의 염화칼륨을 용해시키고, 분석 등급 MeOH(이온 세기 조정된 MeOH 용액)를 사용하여 250 mL로 제조한다.

[0168] pH 측정법에 의한 pKa 결정(공용매를 사용하거나 사용하지 않음):

[0169] 샘플 바이알 내로 약 1 mg의 샘플이 평량되었고, 약 1.5 mL의 ISA 수 또는 1.5 mL의 공용매(80% MeOH 또는 60% DMSO)가 상기 바이알에 자동적으로 첨가되었다. 샘플 용액은 장비에 의해 자동적으로 0.5 M HCl을 이용하여 pH 2.0으로 미리 산성화되었고, 이어서 pH 2 내지 pH 12의 pKa 값을 얻기 위해 염기로 3회 적정되었고, 이어서 수성 pKa 값을 얻기 위해 외산되었다. 이 방법을 이용하여, TPA023B의 pKa는 2.19로 결정되었다.

[0170] 실시예 24

[0171] 유기 용매 중의 TPA023B의 대략적인 용해도 연구

[0172] 약 25 mg의 화합물(TPA023B)은 표 14의 각각의 유기 용매 0.5 mL을 함유하는 2.0 mL 바이알에 첨가되었고, 이어서 밀봉되었다. 혼합물은 800 rpm, RT(25°C)에서 4 시간 동안 교반 혼합되었다. 그 후, 상기 화합물이 상기 용매 중에서 완전히 용해되지 않는 경우, 상기 혼합물은 이어서 800 rpm, 50°C에서 하룻밤 동안 교반 혼합되었다. 최종 혼합물이 투명한 용액인 경우, 상기 용액은 35°C에서 진공 건조 오븐에 의해 증발되었고, 생성된 고체는 XRPD에 의해 확인되었다. 최종 혼합물이 슬러리인 경우, 상기 슬러리는 14000 rpm에서 5분 동안

원심분리되었고, 이어서 잔류물은 35°C에서 진공 건조 오븐에 의해 건조되고, XRPD에 의해 확인되었다.

[0173]

TPA023B 원료의 형태는 "유리 염기 형태 A"로 지칭되었고, 및 그의 상응하는 XRPD 패턴은 "패턴 A"로 지칭되었다. TPA023B의 용해도-테스트 샘플의 특성 규명은 표 15에 제공되어 있다. 용매 중에서 TPA023B 슬러리의 상응하는 XRPD 프로파일 오버레이는 도 27 및 도 28에 제공되어 있다.

**표 14**

용매 중 TPA023B 의 대략적인 용해도 결과

용매	용해도 (mg/mL)		용매	용해도 (mg/mL)	
	RT	50°C		RT	50°C
메탄올	N/A	<50	DMF	> 50	N/A
에탄올	N/A	<50	DMSO	> 50	N/A
이소프로판올	N/A	<50	DCM	N/A	<50
아세토니트릴 (ACN)	N/A	<50	톨루엔	N/A	<50
아세톤	N/A	<50	헵탄	N/A	<50
MEK	N/A	<50	H <sub>2</sub> O	N/A	<50
MTBE	N/A	<50	1,4-디옥산	< 50	> 50
EtOAc	N/A	<50	EtOH/H <sub>2</sub> O (1/1,v/v)	N/A	<50
THF	< 50	>50	아세톤/H <sub>2</sub> O (1/1,v/v)	N/A	<50

[0174]

표 15

용해도의 특성 규명-TPA023B의 테스트 샘플

용매	타겟 농도 (mg/ml)	육안 관찰		건조법 및 외관	XRPD 결과
		RT	50°C		
메탄올	50	N/A	슬러리	원심분리/황색 분말	패턴 a
에탄올		N/A	슬러리	원심분리/황색 분말	패턴 b
이소프로판올		N/A	슬러리	원심분리/황색 분말	패턴 a
아세토니트릴		N/A	슬러리	원심분리/황색 분말	패턴 a
아세톤		N/A	슬러리	원심분리/황색 분말	패턴 a
MEK		N/A	슬러리	원심분리/황색 분말	패턴 a와 유사
MTBE		N/A	슬러리	원심분리/황색 분말	패턴 a
EtOAc		N/A	슬러리	원심분리/황색 분말	패턴 a
THF		N/A	투명	증발/황색 분말	패턴 a
DCM		N/A	슬러리	원심분리/황색 분말	패턴 c
DMSO		투명	N/A	증발/황색 분말	N/A
DMF		투명	N/A	증발/황색 분말	N/A
톨루엔		N/A	슬러리	원심분리/황색 분말	패턴 a
헵탄		N/A	슬러리	원심분리/황색 분말	패턴 a
H <sub>2</sub> O		N/A	슬러리	원심분리/황색 분말	패턴 a
1,4-디옥산		N/A	투명	증발/황색 분말	패턴 d
EtOH/H <sub>2</sub> O (1/1,v/v)		N/A	슬러리	원심분리/황색 분말	패턴 a
아세톤/H <sub>2</sub> O (1/1,v/v)		N/A	슬러리	원심분리/황색 분말	패턴 a

[0175]

[0176] 실시예 25

[0177] TPA023B 포스페이트의 대략적인 용해도 연구

[0178] 대략적인 2 mg의 TPA023B 포스페이트 형태 A는 각각 1.5 mL 바이알 내로 평량되었고, 이어서 용매는 입자가 시각적으로 관찰되지 않을 때까지 교반하면서 단계적 첨가되었다. 용매의 총량은 이들 용매 중에서 대략적인 용해도를 계산하기 위해 기록되었다. 용해도 결과는 표 16에 나타낸다. TPA023B 포스페이트는 DMF 및 DMSO 중에서 상대적으로 높은 용해도를 나타냈다.

표 16

용매 중 TPA023B 포스페이트의 대략적인 용해도 결과

용매	용해도 (mg/mL)		용매	용해도 (mg/mL)	
	RT	50°C		RT	50°C
메탄올	8-10	10-50	DMF	>100	N/A
에탄올	<8	10-50	DMSO	>100	N/A
이소프로판올	<8	10-50	DCM	8-10	10-50
아세토니트릴 (ACN)	<2	2-10	톨루엔	<2	<2
아세톤	6-10	<10	헵탄	<2	<2
MEK	2-4	<10	H <sub>2</sub> O	<2	<2
MTBE	<2	<2	1,4-디옥산	20-25	20-25
EtOAc	<2	<2	EtOH/H <sub>2</sub> O (1/1,v/v)	<2	<2
THF	20-50	<50	아세톤/H <sub>2</sub> O (1/1,v/v)	<2	2-10

[0179]

[0180] 실시예 26

[0181] 슬러리법에 의한 TPA023B 포스페이트의 다형체 스크리닝

[0182] TPA023B 포스페이트(약 20 mg)는 적절한 다양한 용매 중에 각각 첨가되었다. 현탁액은 500 rpm 및 RT에서 3일 동안 교반되었다. 화합물(TPA023B 포스페이트)의 잔류물은 원심분리(14000 rpm에서 5분)에 의해 분리되었고, 30 °C의 진공 오븐 내에서 하룻밤 동안 추가로 건조되었다. 건조된 고체는 XRPD에 의해 분석되었다. XRPD가 변경된 경우, 건조된 고체는 이어서 PLM, DSC 및 TGA에 의해 분석되었다. 표 17은 선택된 용매를 이용하는 슬러리 스크리닝 방법의 결과를 나타낸다. 예를 들어, TPA023B 포스페이트가 "형태 A"로 지칭되는 경우, 그의 상응하는 XRPD 패턴은 "패턴 A"로 지정된다.

표 17

슬러리법에 의한 TPA023B 포스페이트의 다형체 스크리닝

용매	TPA023B_포스페이트 중량 (mg)	용매 부피 ( $\mu$ L)	외관	XRPD 패턴
메탄올	20.88	200	황색 분말	패턴 B
에탄올	20.25	200	황색 분말	패턴 A
이소프로판올	20.49	200	황색 분말	패턴 A
아세톤	20.10	200	황색 분말	패턴 A
EtOAc	19.98	200	황색 분말	패턴 A
MEK	20.40	200	황색 분말	패턴 A
ACN	20.70	200	황색 분말	패턴 A
메틸 tert-부틸 에테르 (MTBE)	19.95	200	황색 분말	패턴 A
EtOH/H <sub>2</sub> O (1/1,v/v)	20.57	200	황색 분말	패턴 B
아세톤/H <sub>2</sub> O (1/1,v/v)	20.45	200	황색 분말	패턴 A

[0183]

[0184] 실시예 27

[0185] 가열-냉각법에 의한 TPA023B 포스페이트의 다형체 스크리닝

[0186] TPA023B 포스페이트(약 20 mg)는 평량되고, 각각의 선택된 용매 200  $\mu$ L를 함유하는 바이알 내로 이전되었다. 현탁액은 700 rpm 및 60°C에서 4 시간 동안 교반되었고, 현탁액은 실온으로 냉각되도록 하였다. 이러한 사이클은 2회 반복되었다. 임의의 생성된 고체는 원심분리에 의해 수집되었고, 30°C 진공 오븐 내에서 건조되었다. 샘플은 XRPD에 의해 분석되었다. XRPD 패턴이 상이한 경우, 샘플은 PLM, DSC 및 TGA에 의해 분석되었다. TPA023B 포스페이트 패턴 A와 아울러, 유리 염기 패턴 C 및 포스페이트 패턴 D는 표 18 및 도 30에 나타난 바와 같이 관찰되었다.

[0187] TPA023B 포스페이트 다형체 패턴 D의 DSC/TGA 써모그램은 도 31에 나타난다. 도 31에 나타난 바와 같이, DSC 추적은 199°C(95.92 J/g)의 개시 온도를 보유하는 단일 흡열 피크를 나타냈고, TGA 결과는 원래 형태가 30°C로부터 150°C에서 1.489%의 3단계 중량 손실을 나타냈음을 확인시켜 주었는데, 이는 잔류 용매의 제거에 기인한 것일 수 있다.

표 18

가열-냉각법에 의한 TPA023B 포스페이트의 다형체 스크리닝

용매	TPA023B 포스페이트 중량 (mg)	용매 부피 (μL)	외관	XRPD 패턴
메탄올	20.08	200	황색 분말	유리 염기 형태 C
에탄올	20.03	200	황색 분말	포스페이트 패턴 A
이소프로판올	20.71	200	황색 분말	패턴 D* (유리 염기 형태 C 및 포스페이트 형태 A를 포함하는 혼합물)
THF	20.77	200	황색 분말	포스페이트 패턴 A
1,4-디옥산	20.00	200	황색 분말	포스페이트 패턴 A
DCM	20.00	200	황색 분말	포스페이트 패턴 A
ACN	20.20	200	황색 분말	포스페이트 패턴 A
아세톤/H <sub>2</sub> O (1/1,v/v)	20.40	200	황색 분말	포스페이트 패턴 D (유리 염기 형태 C 및 포스페이트 형태 A를 포함하는 혼합물)

\* 유리 염기 형태 C는 스케일업 방법으로 수득됨. 실시예 29 참조.

[0188]

[0189] 실시예 28

[0190] 반응매법에 의한 TPA023B 포스페이트의 다형체 스크리닝

[0191] TPA023B 포스페이트(약 150 mg)는 스톱 용액(100 mg/mL)을 제조하기 위해 1.5 mL의 DMSO 또는 DMF 중에 용해되었다. 반응매는 침전이 발생되거나, 또는 첨가된 반응매의 양이 용매의 양의 5X가 될 때까지 첨가되었다. 침전은 원심분리에 의해 수집되었고, 30°C 진공 오븐 내에서 하룻밤 동안 건조되었다. 수득된 샘플은 XRPD에 의해 분석되었다. XRPD 패턴이 변경된 경우, 건조된 고체는 PLM, DSC 및 TGA에 의해 분석되었다. 표 19 및 도 32에 나타낸 바와 같이, TPA023B 유리 염기 형태 C 및 TPA023B 포스페이트 패턴 E(포스페이트 형태 A를 포함하는 혼합물)이 관찰되었다.

표 19

반용매법에 의한 TPA023B 포스페이트의 다형체 스크리닝

스톡 용액	반용매	반용매 부피 (mL)	관찰	XRPD 패턴
100 mg/mL의 DMF 중의 TPA023B 포스페이트 (각각의 반용매에 대해 200 µL의 스톡 용액)	ACN	1.0	투명 용액	N/A
	에탄올	1.0	하룻밤 5°C 프리저에서 저장한 후 침전	유리 염기 형태 C
	이소프로판올	1.0	즉시 침전	유리 염기 형태 C
	아세톤	1.0	투명 용액	N/A
	물	1.0	즉시 침전	패턴 E (포스페이트 형태 A를 포함하는 혼합물)
	EtOAc	1.0	투명 용액	N/A
100 mg/mL의 DMSO 중의 TPA023B 포스페이트 (각각의 반용매에 대해 300 µL의 스톡 용액)	ACN	1.5	투명 용액	N/A
	에탄올	1.5	하룻밤 5°C 프리저에서 저장한 후 침전	패턴 D (유리 염기 형태 C 및 포스페이트 형태 A를 포함하는 혼합물)
	이소프로판올	1.5	투명 용액	N/A
	아세톤	1.5	투명 용액	N/A
	물	1.5	즉시 침전	패턴 E (포스페이트 형태 A를 포함하는 혼합물)
	EtOAc	1.5	투명 용액	N/A

[0192]

[0193] 실시예 29

[0194] 가열-냉각법에 의한 TPA023B 포스페이트의 다형체 스크리닝의 스케일업

[0195] TPA023B 포스페이트(약 100 mg)는 각각 용매 메탄올 및 이소프로판올을 이용하여 실시예 27의 실험의 스케일업 반복에 사용되었다. 메탄올을 이용하여 수득된 고체는 유리 염기 형태 C의 XRPD 패턴을 나타냈는데, 이는 실시예 27에 나타난 것과 동일한 패턴이다. 또한, 이소프로판올(IPA)을 이용하여 수득된 고체는 스케일업에서 유리 염기 형태 C의 XRPD 패턴을 나타냈다. 수득된 고체의 XRPD 패턴은 도 33에 도시되어 있다. 스케일업 실험의 수율은 표 20에 나타낸다.

[0196] 도 34에 나타난 바와 같이, 가열-냉각법에 의해 IPA 중에서 생성된 생성물의 DSC/TGA 써모그램은 DSC에 의해 188°C(112.9 J/g)의 개시 온도를 보유하는 하나의 흡열 피크를 나타냈다. 그의 TGA 추적은 30°C로부터 120°C에서 0.32%의 3단계 중량 손실을 나타냈는데, 이는 잔류 용매의 제거에 기인한 것일 수 있다.

표 20

가열-냉각법을 이용하는 TPA023B 포스페이트의 스케일-업의 수율

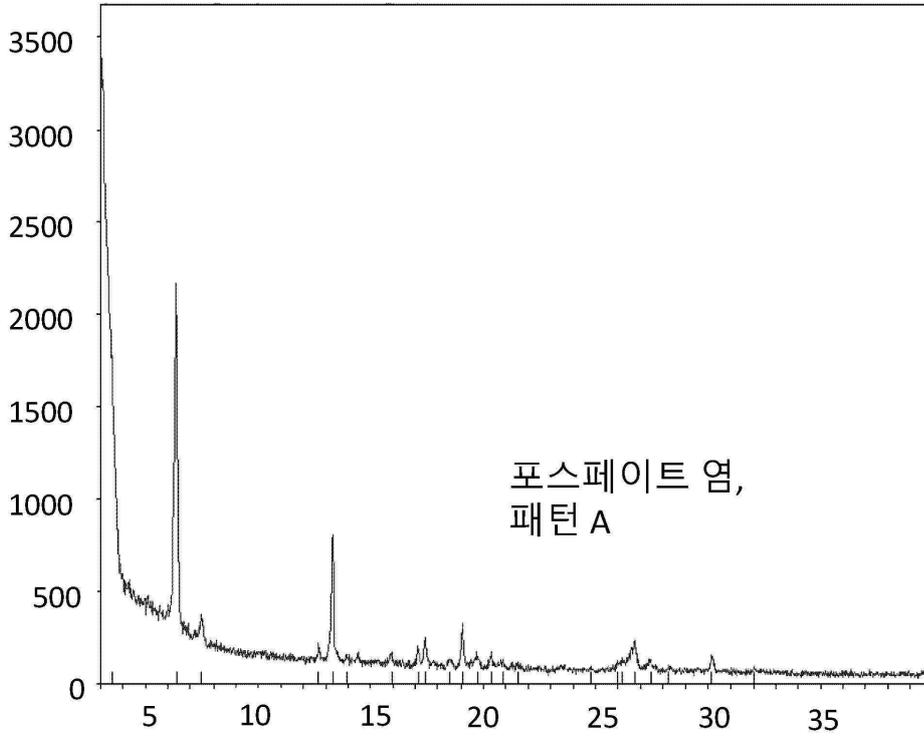
TPA023B_포스페이트 중량 (mg)	용매	용매 부피 (mL)	생성물 양 (mg)	수율 (%)
100.39	MeOH	1.0	62.07	61.83
100.53	IPA	1.0	73.32	72.93

[0197]

도면

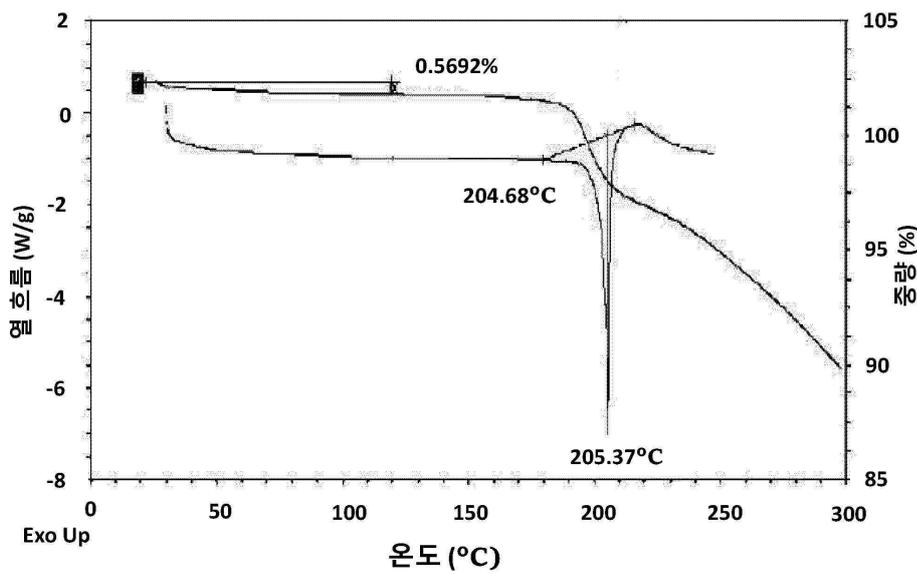
도면1

내산  
강도

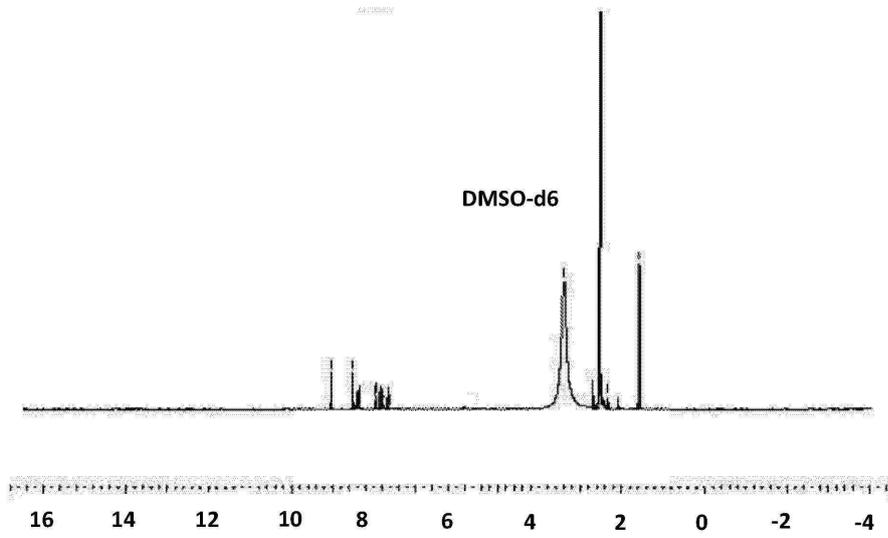


2-세타

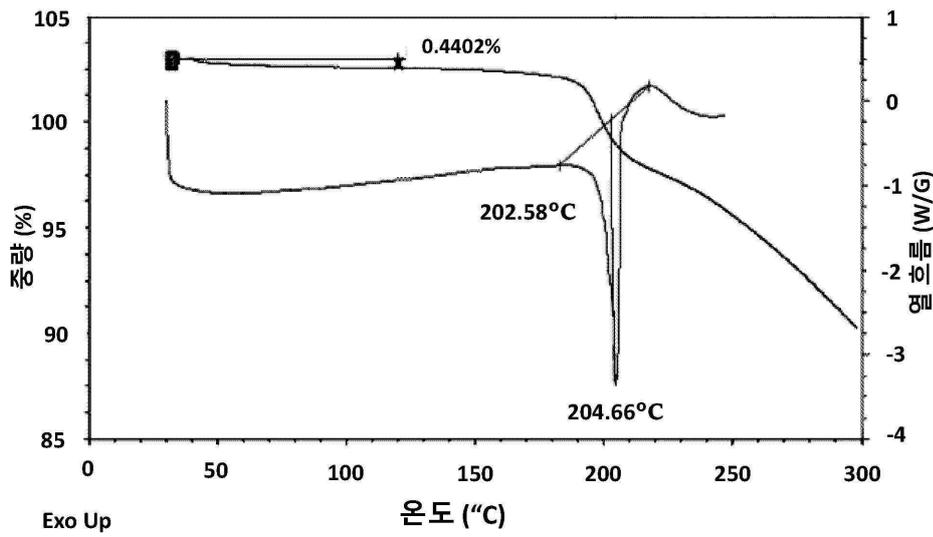
도면2a



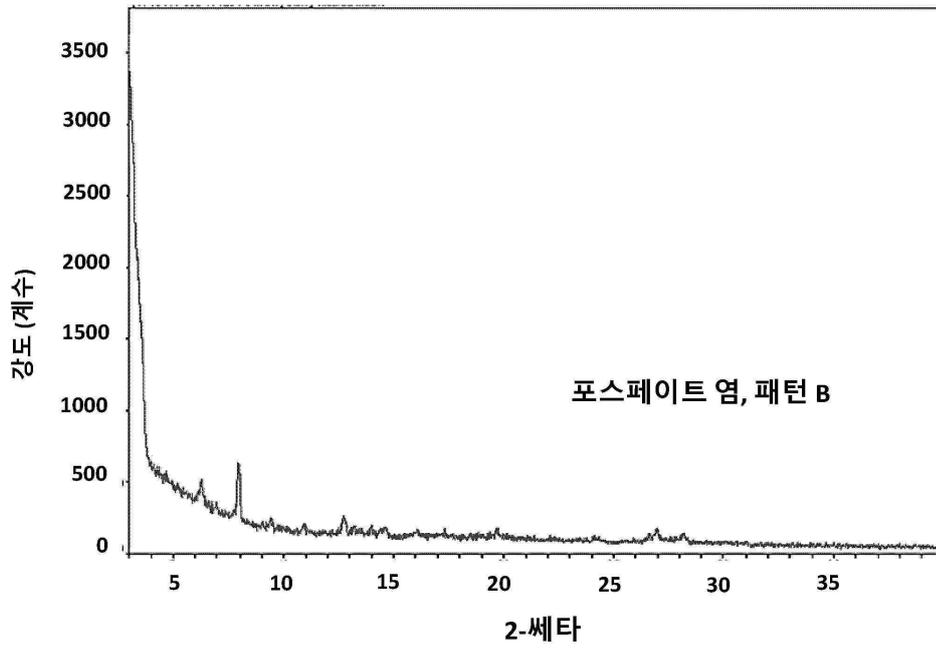
도면2b



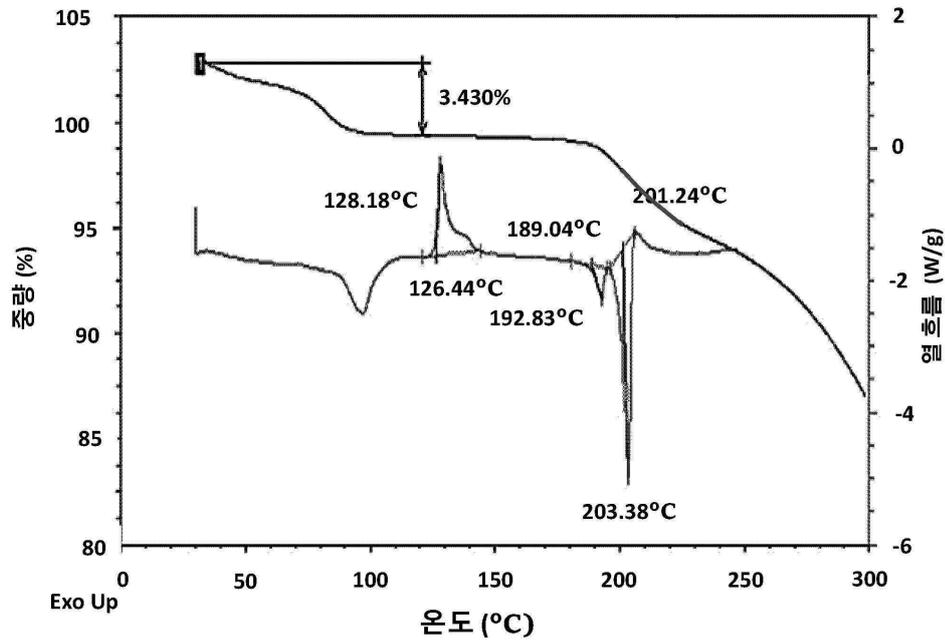
도면2c



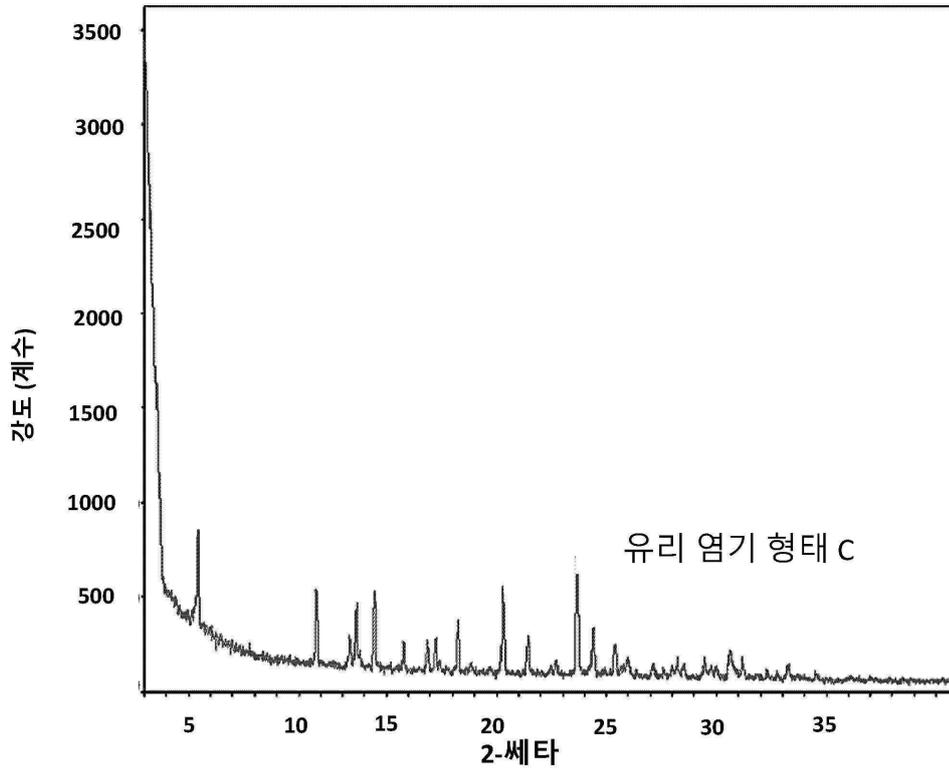
도면3



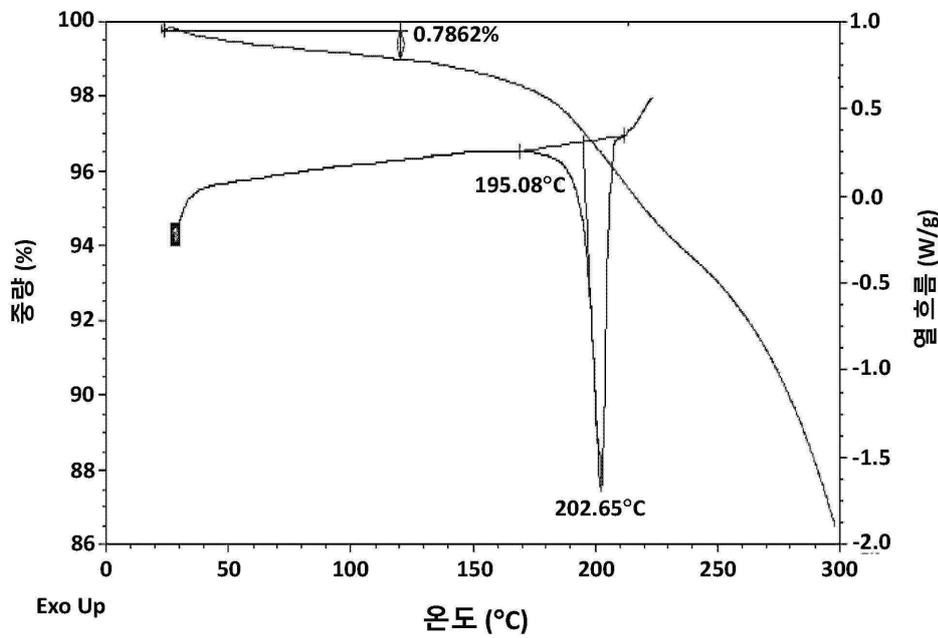
도면4



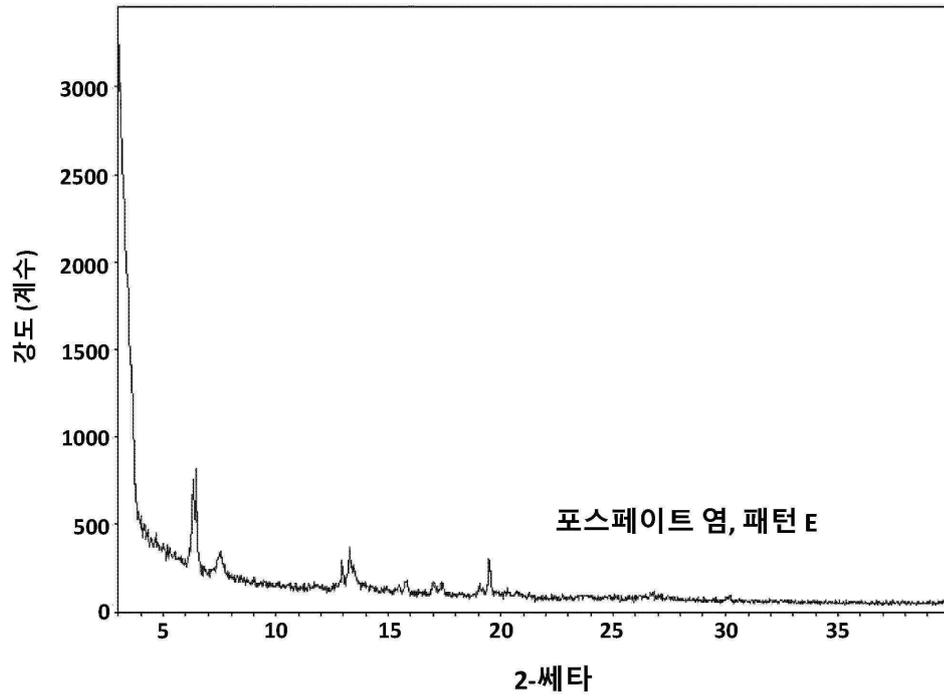
도면5



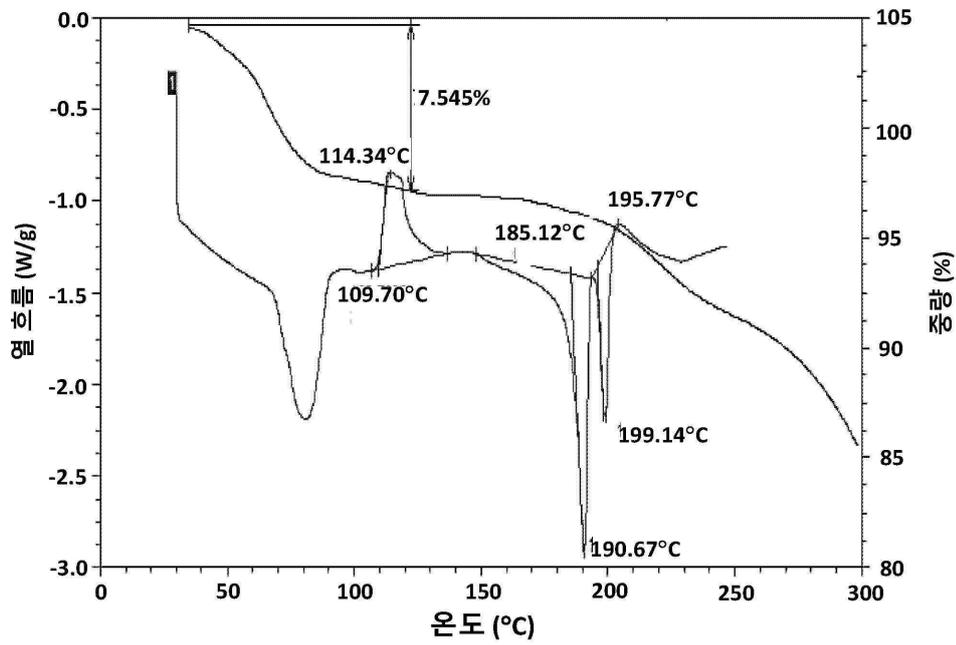
도면6



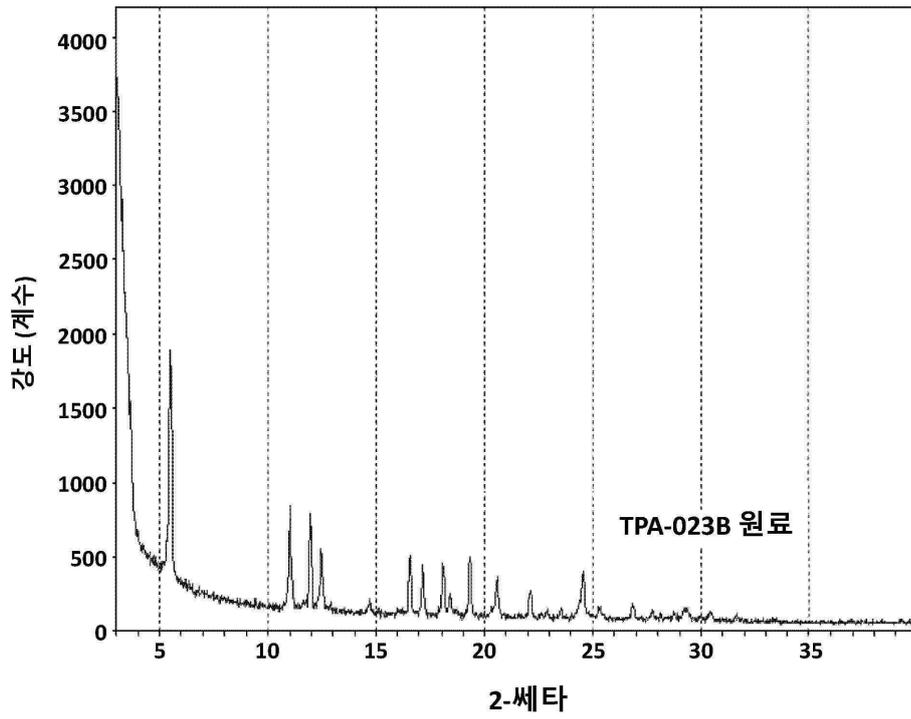
도면7



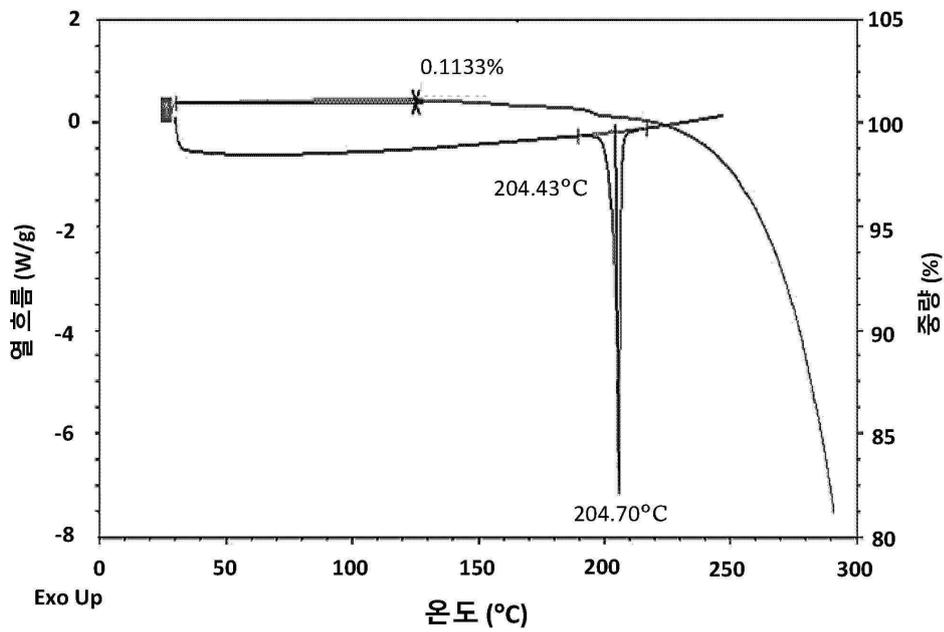
도면8



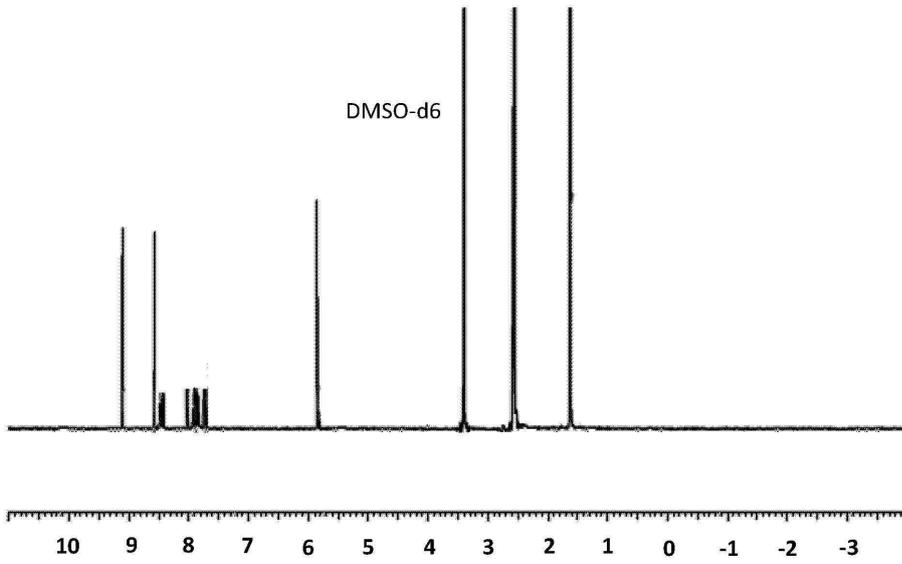
도면9



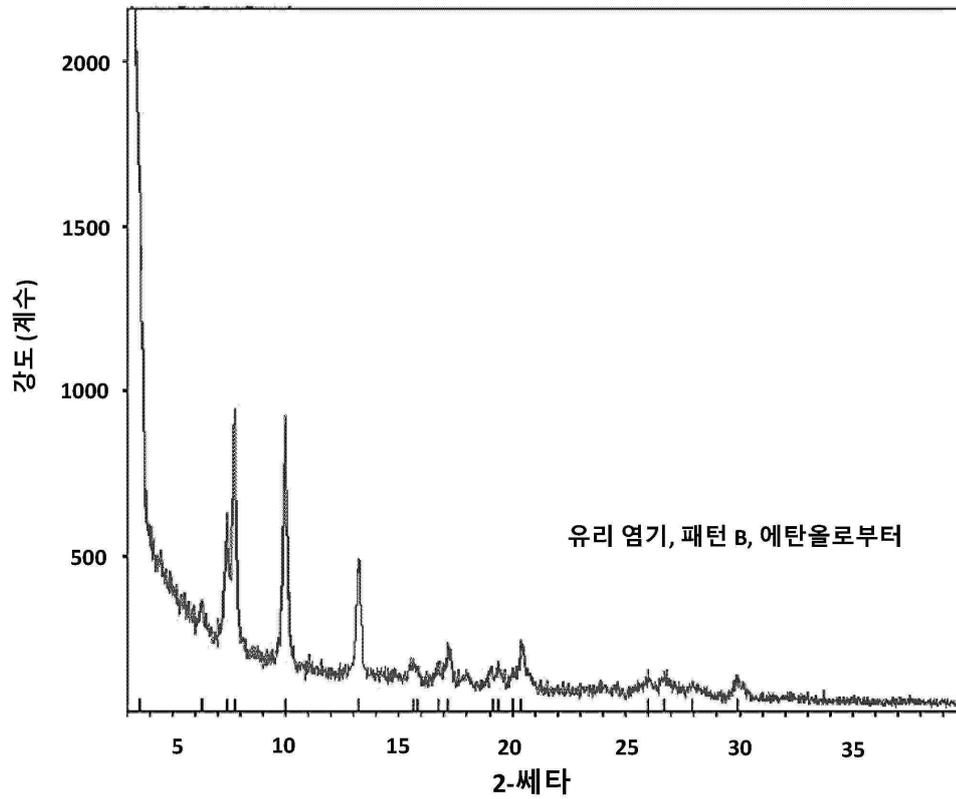
도면10a



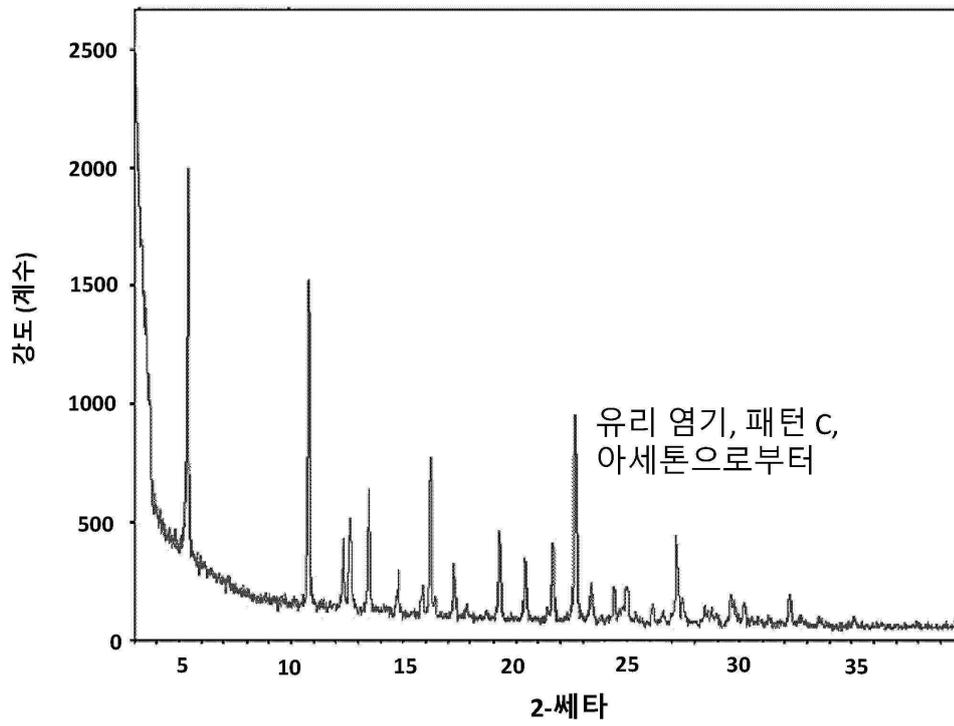
도면10b



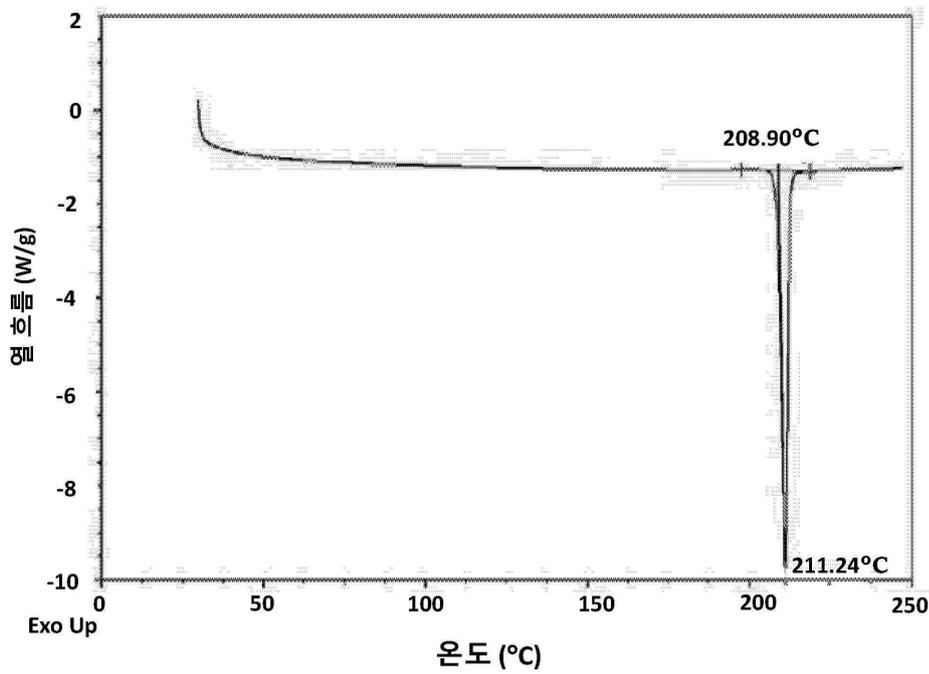
도면11



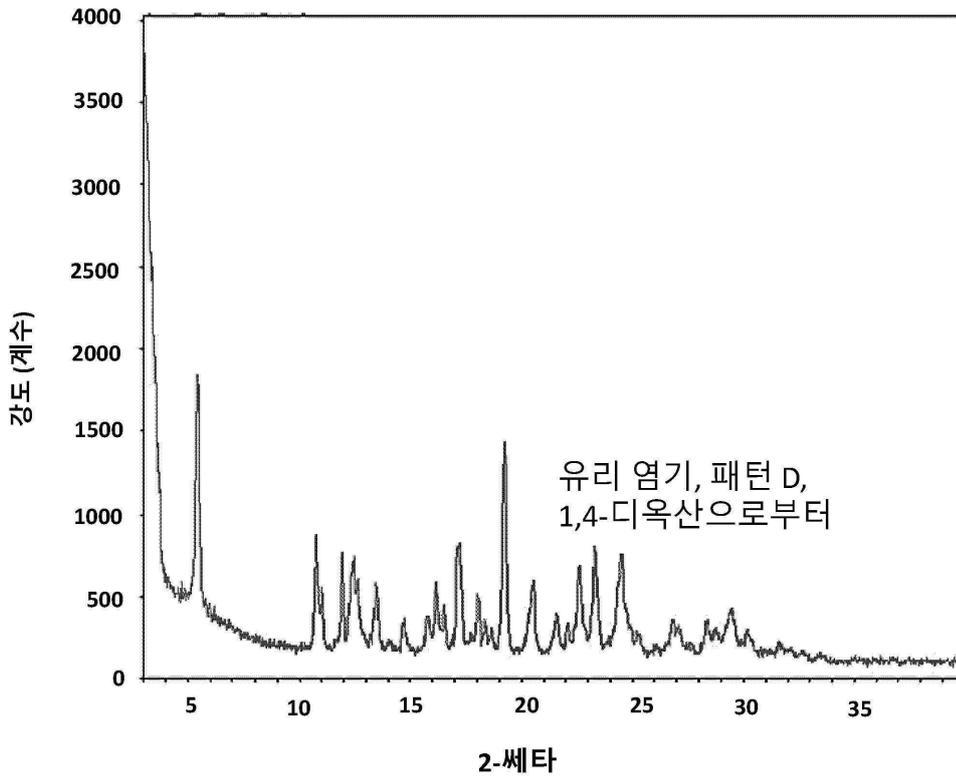
도면12



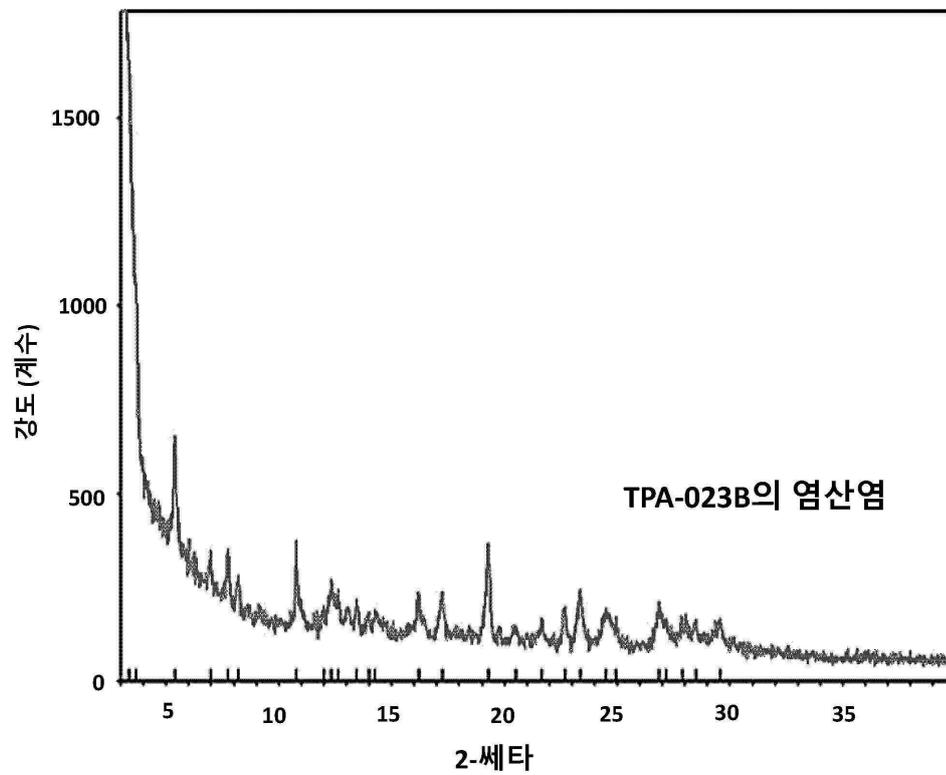
도면13



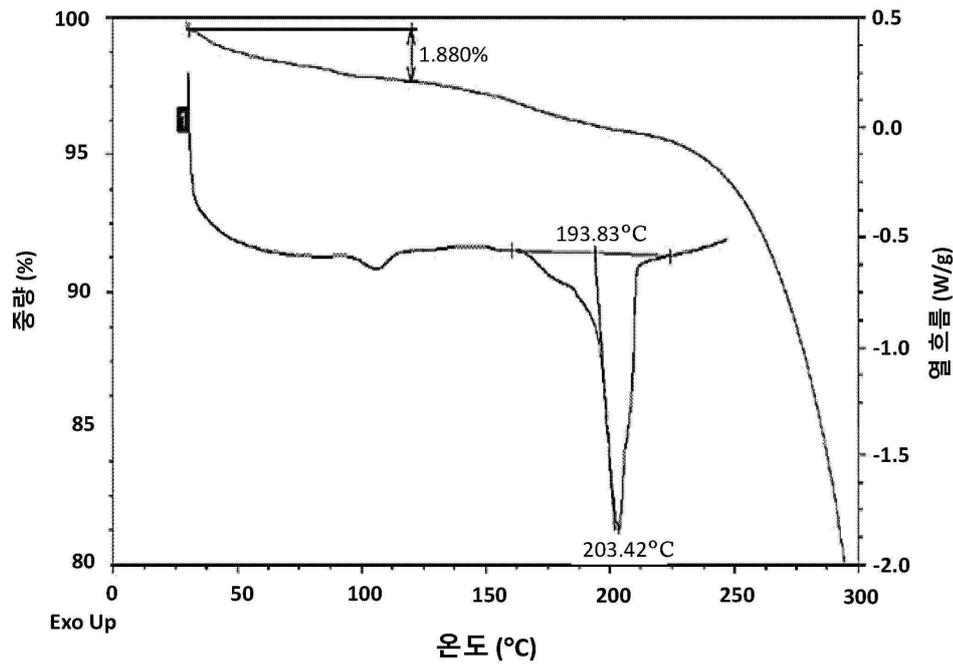
도면14



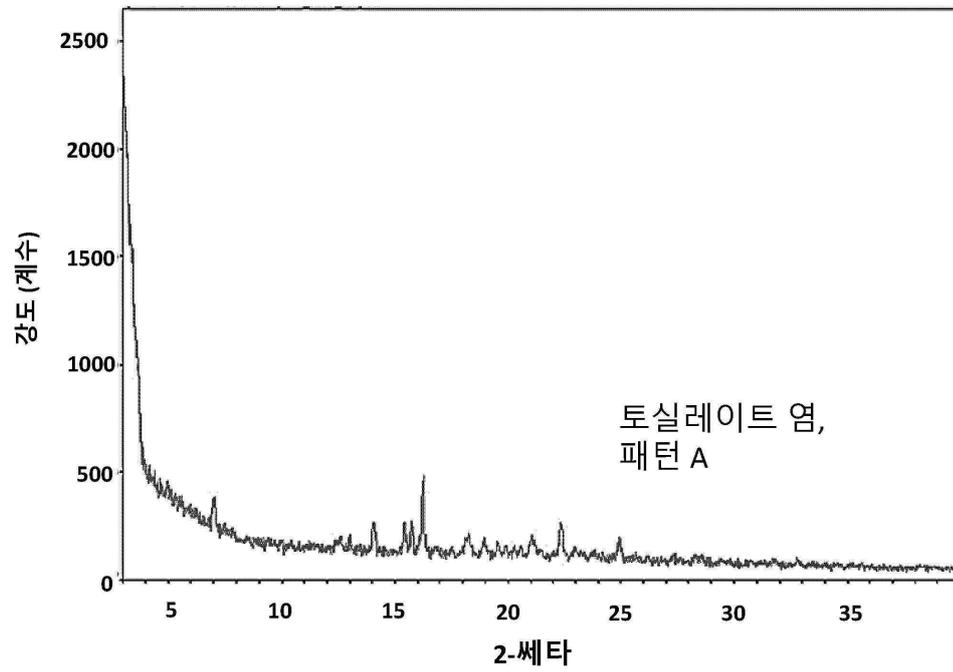
도면15



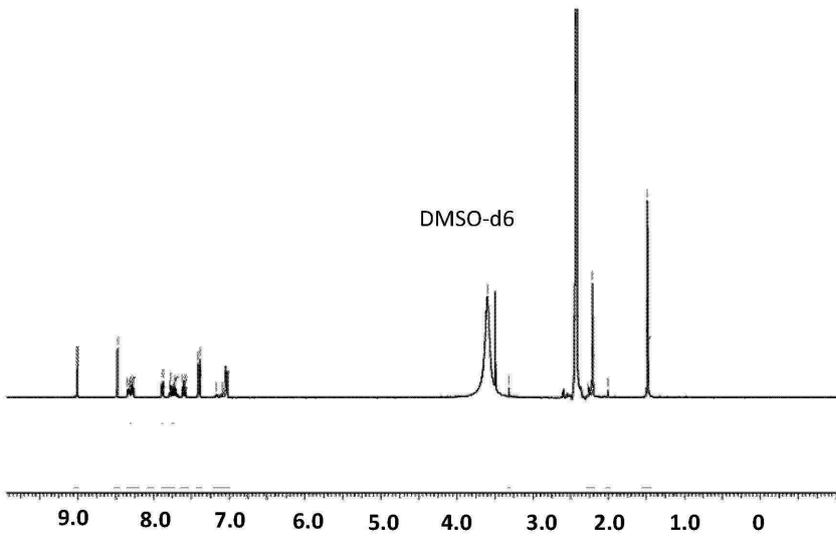
도면16



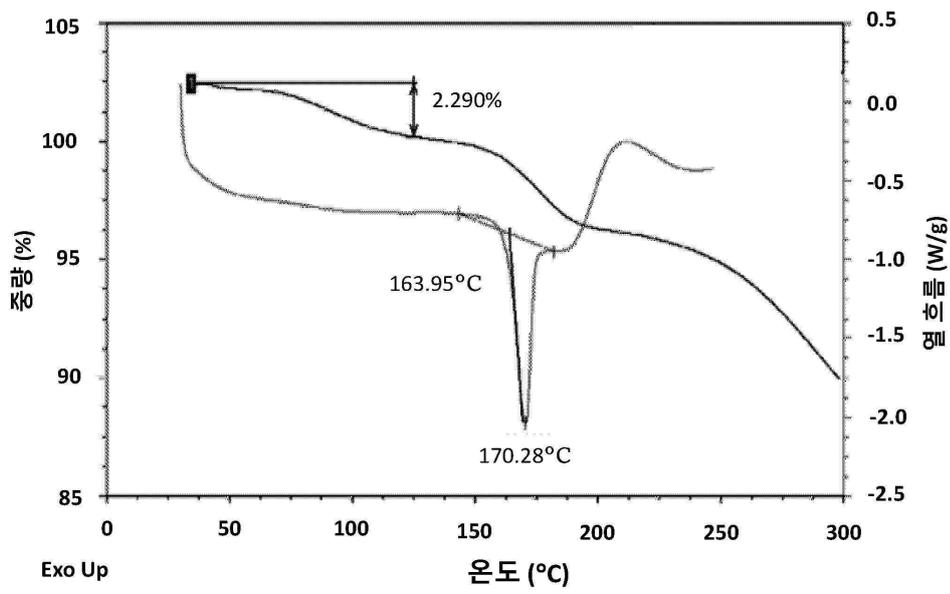
도면17a



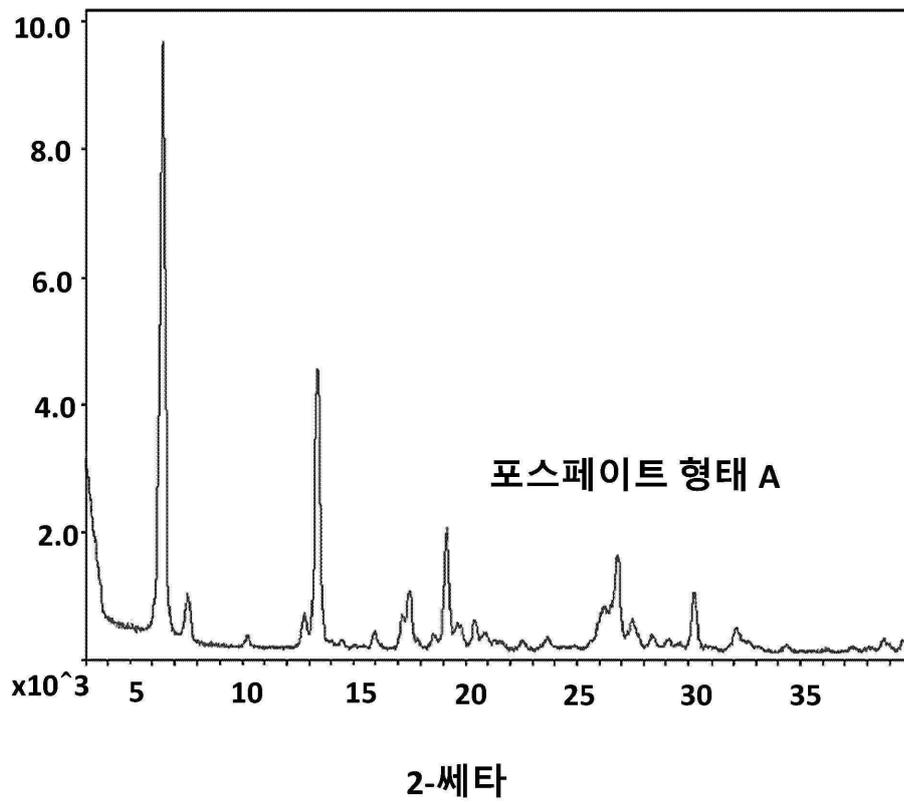
도면17b



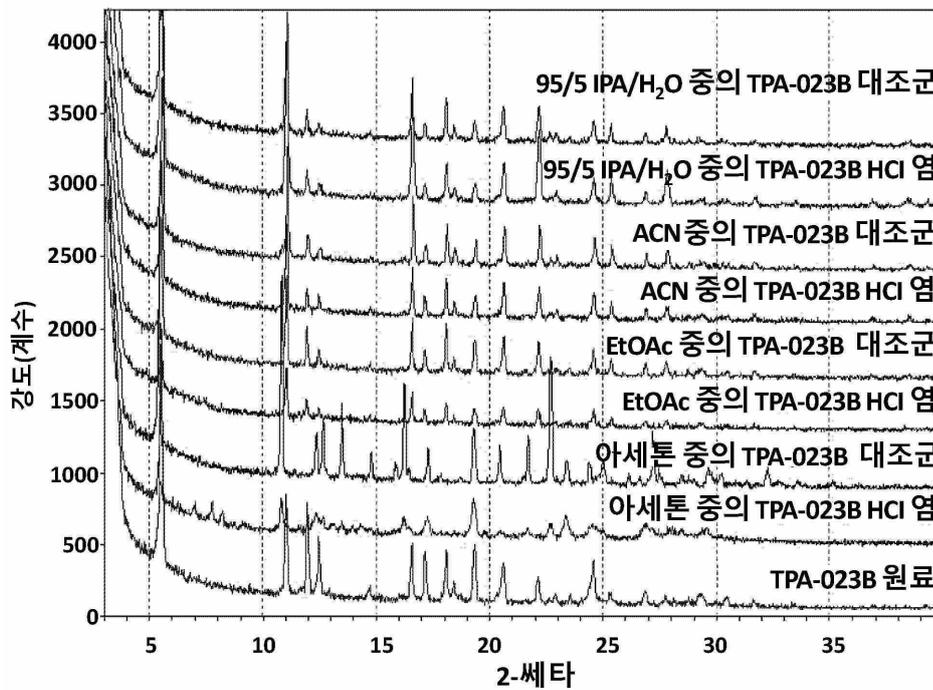
도면18



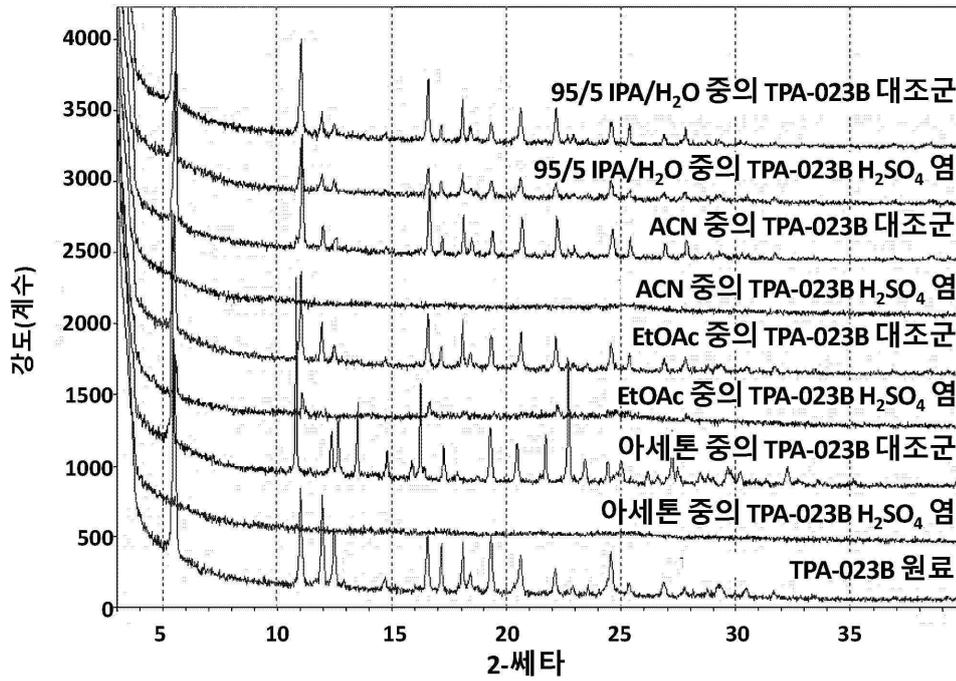
도면19



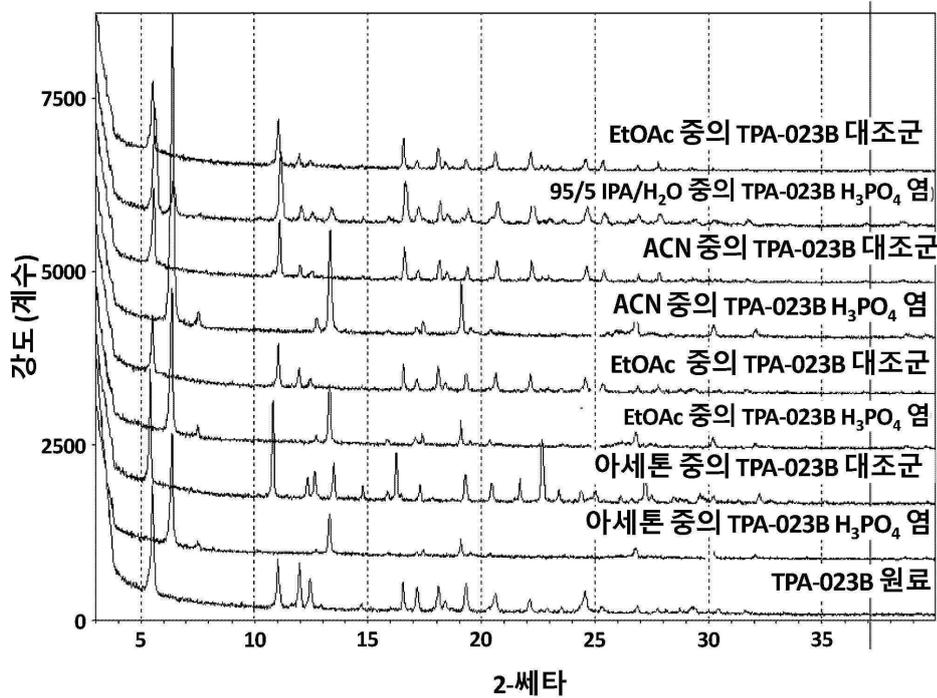
도면20



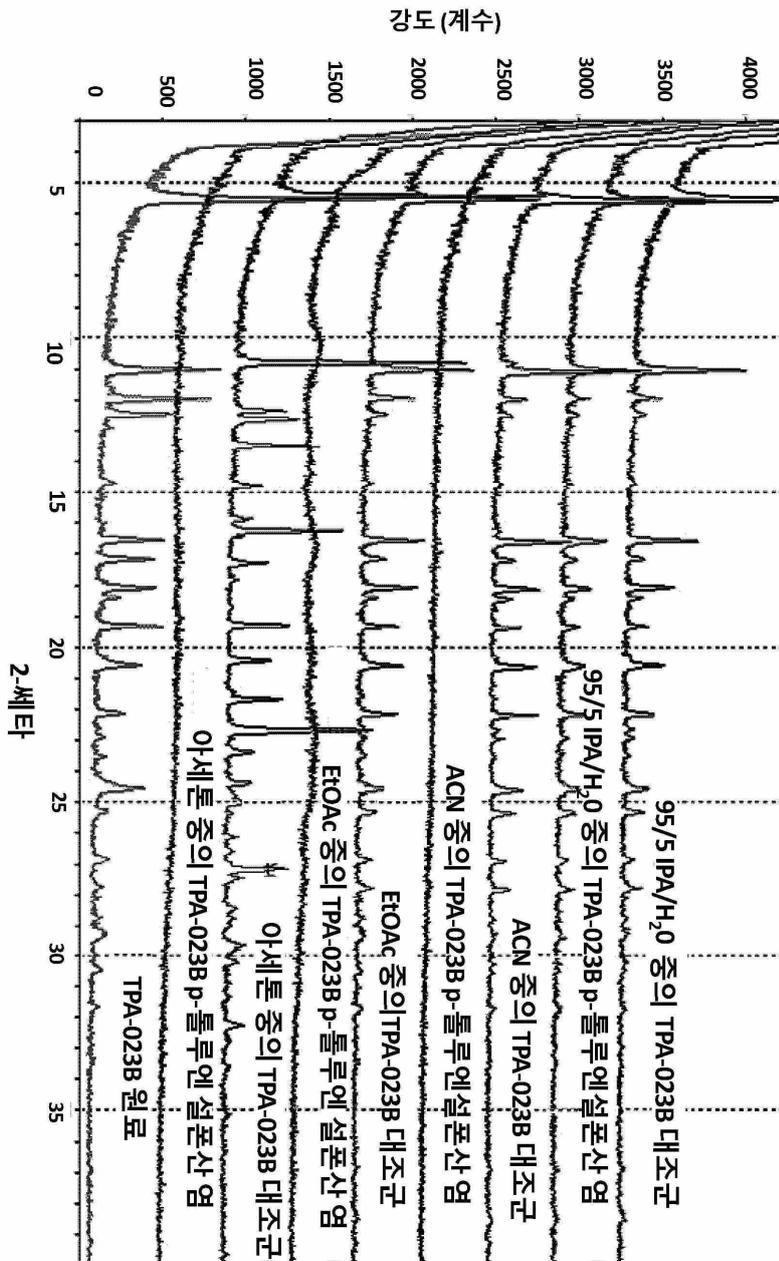
도면21



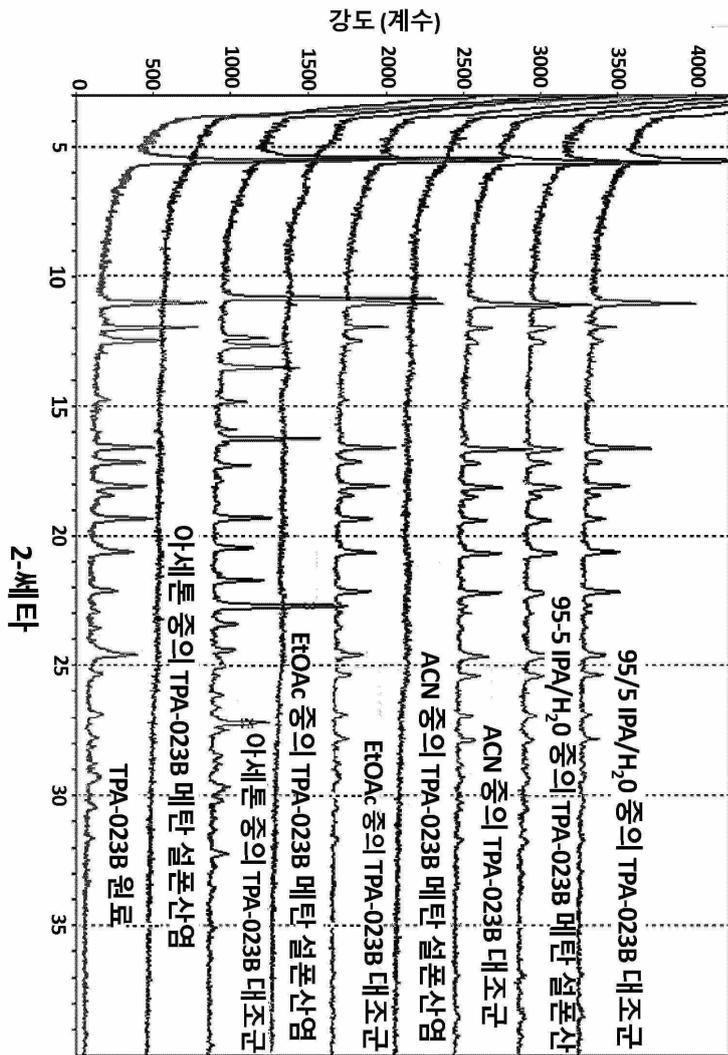
도면22



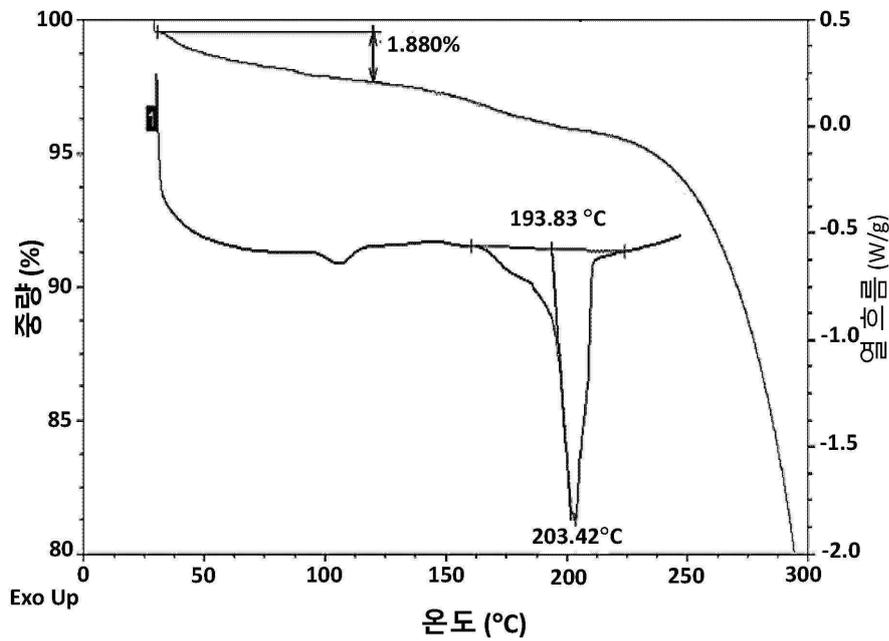
도면23



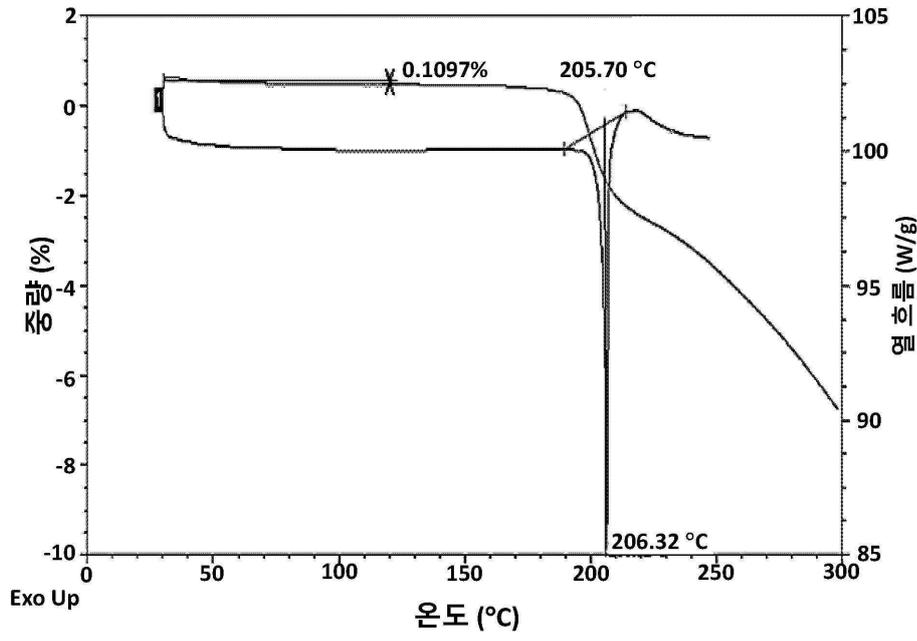
도면24



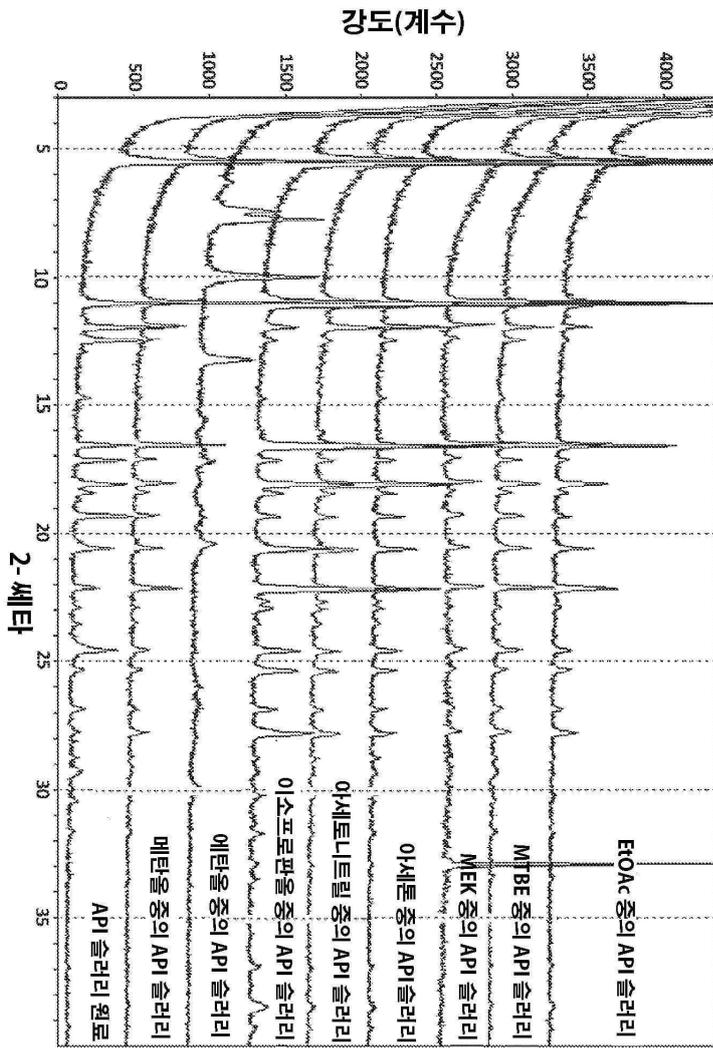
도면25



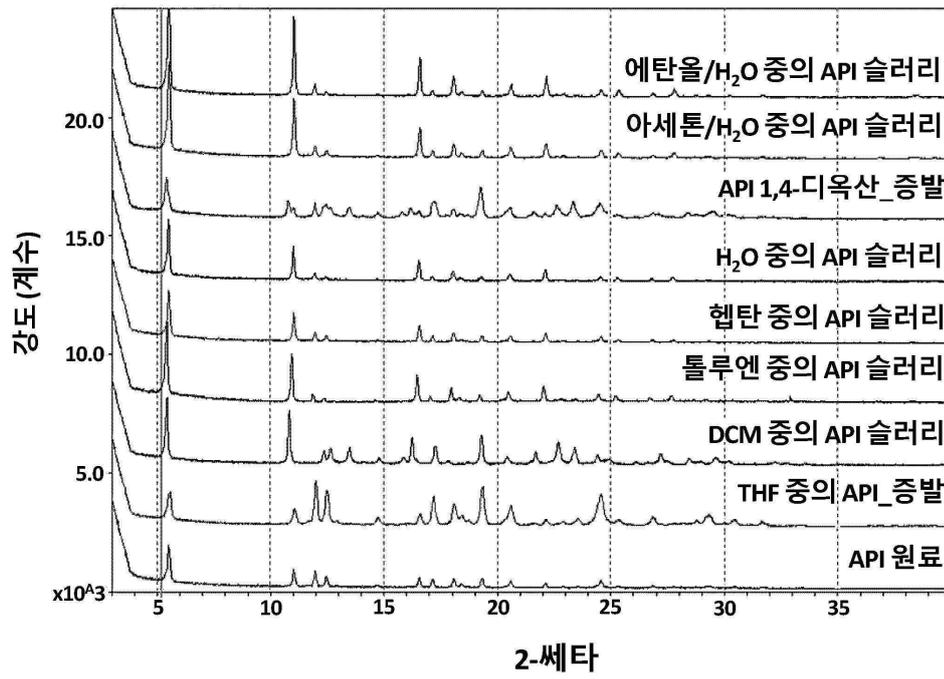
도면26



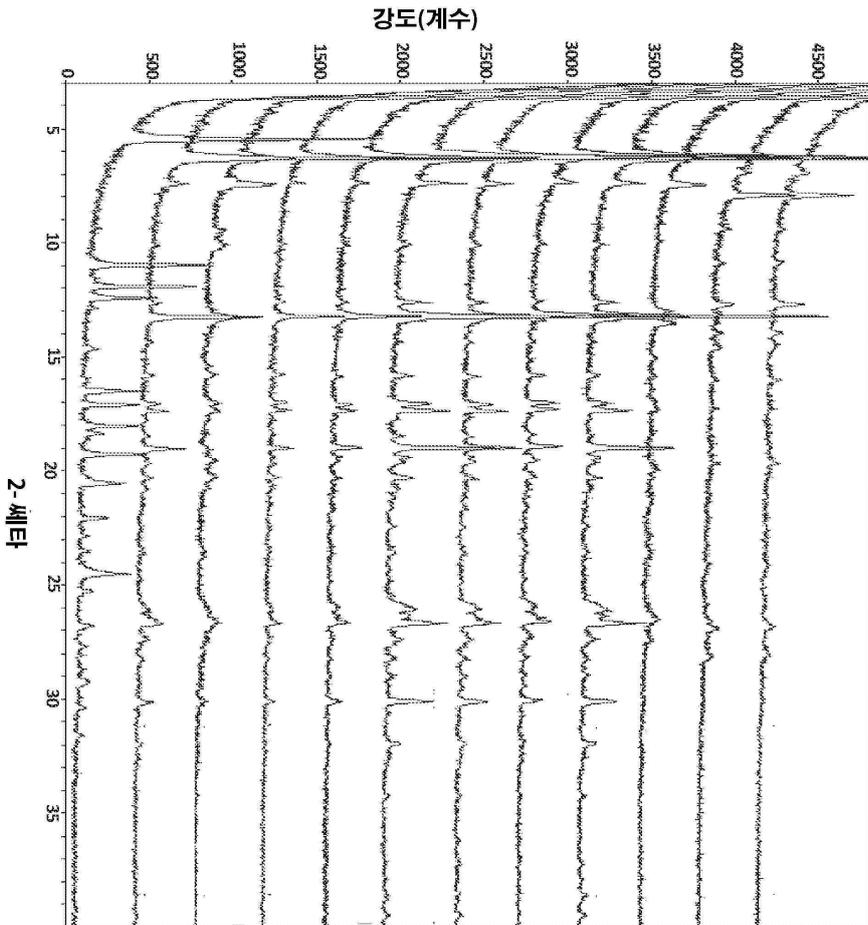
도면27



도면28

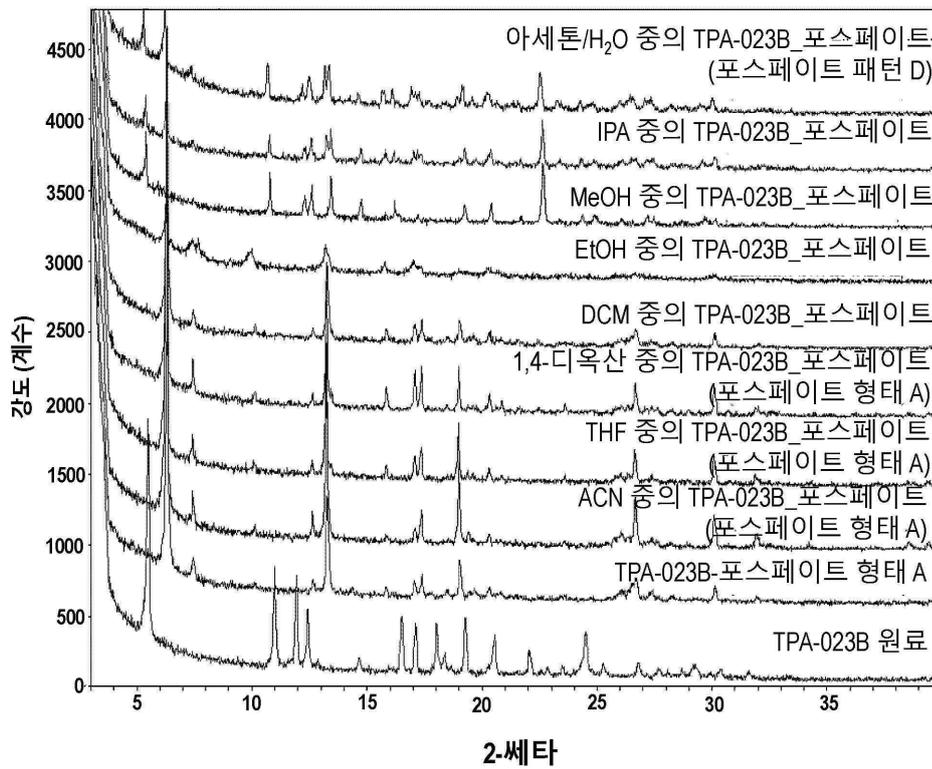


도면29

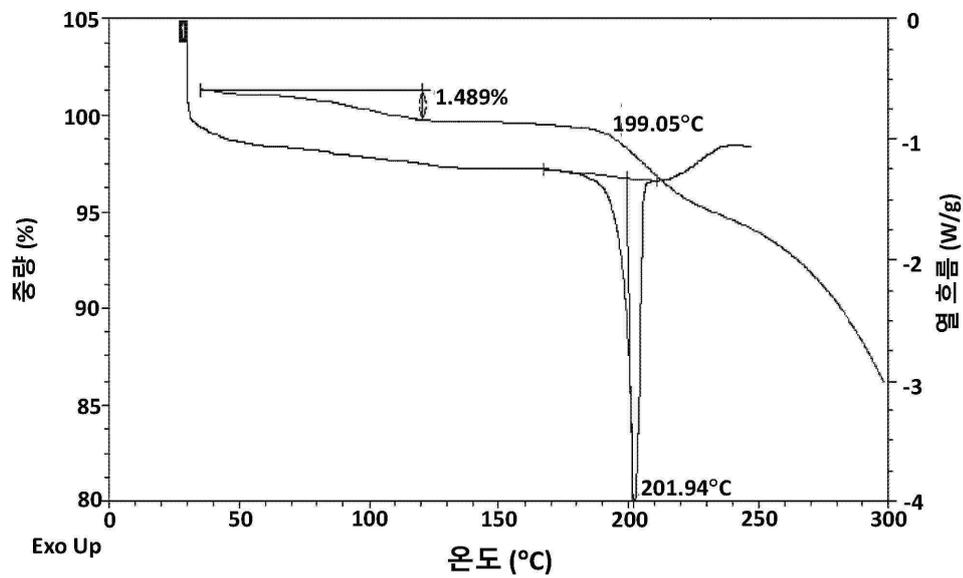


EtOH/H<sub>2</sub>O중의  
 TPA-023B\_포스페이트  
 슬러리법에 의한 MeOH 중의  
 TPA-023B\_포스페이트  
 슬러리법에 의한 아세트/H<sub>2</sub>O(1/1, v/v)  
 중의 TPA-023B\_포스페이트  
 슬러리법에 의한 MTBE 중의  
 TPA-023B\_포스페이트  
 슬러리법에 의한 ACN 중의  
 TPA-023B\_포스페이트  
 슬러리법에 의한 MEK 중의  
 TPA-023B\_포스페이트  
 슬러리법에 의한 EtOAc 중의  
 TPA-023B\_포스페이트  
 슬러리법에 의한 아세톤 중의  
 TPA-023B\_포스페이트  
 슬러리법에 의한 IPA 중의  
 TPA-023B\_포스페이트  
 슬러리법에 의한 EtOH 중의  
 TPA-023B\_포스페이트  
 TPA-023B\_포스페이트  
 TPA-023B\_원문

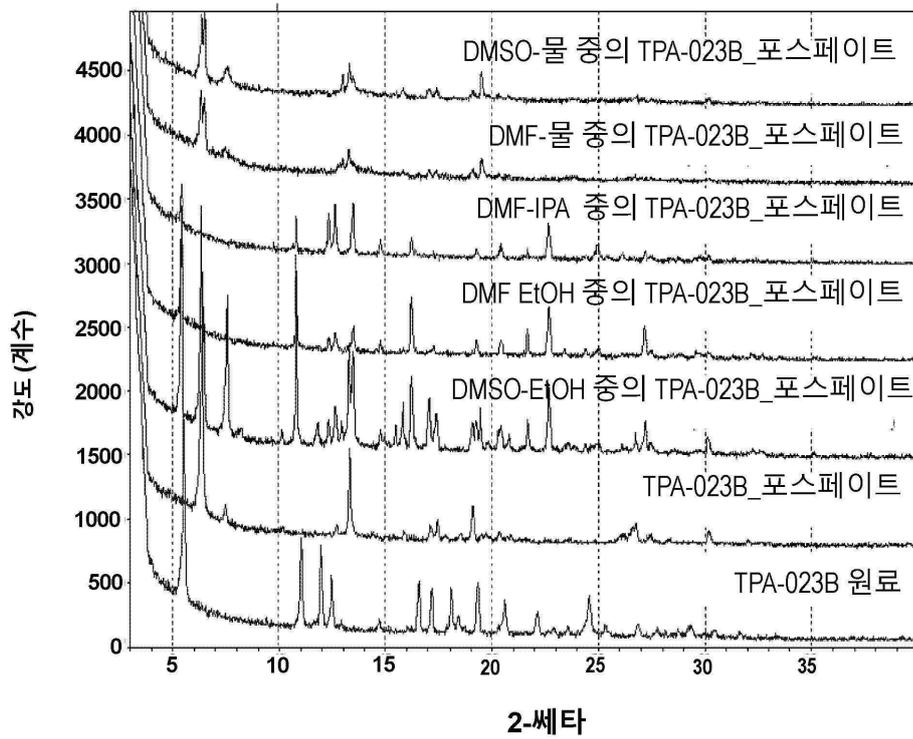
도면30



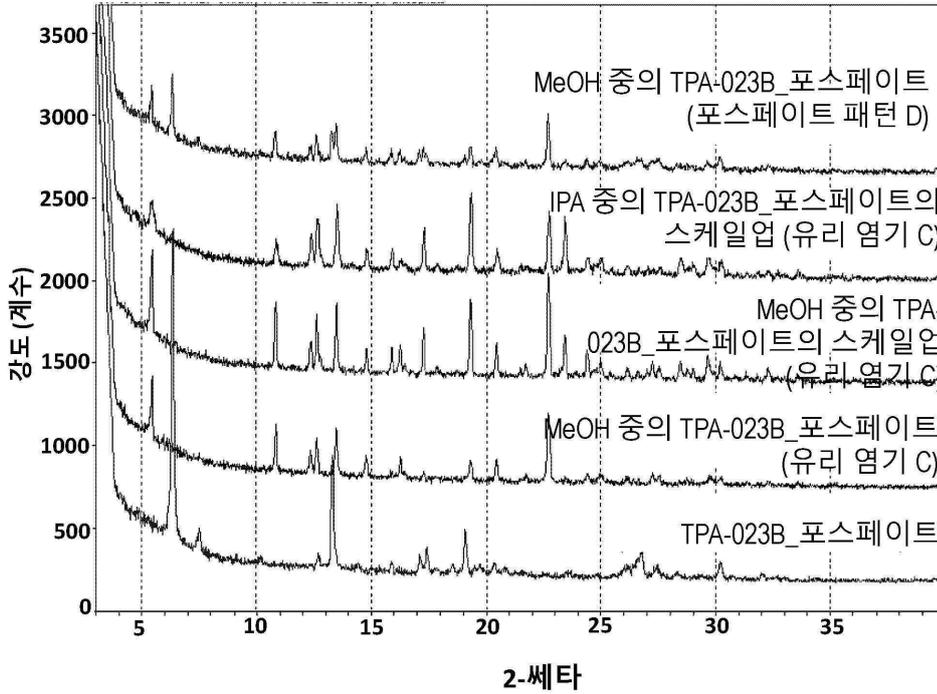
도면31



도면32



도면33



도면34

