



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0143361
(43) 공개일자 2020년12월23일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 239/84 (2006.01) A61K 31/517 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C12Q 1/6886 (2018.01) G01N 33/574 (2006.01)
G01N 33/74 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 239/84 (2013.01)
A61K 31/517 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7025874
- (22) 출원일자(국제) 2019년02월07일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2020년09월08일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2019/017117
- (87) 국제공개번호 WO 2019/157225
국제공개일자 2019년08월15일
- (30) 우선권주장
62/628,194 2018년02월08일 미국(US)

- (71) 출원인
뉴파마, 인크.
미국 94404 캘리포니아주 산 마테오 스위트 300
마리너스 아일랜드 블러바드 951
- (72) 발명자
퀴안 시양평
미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 미라 스트리트 114
- (74) 대리인
김진희, 김태홍

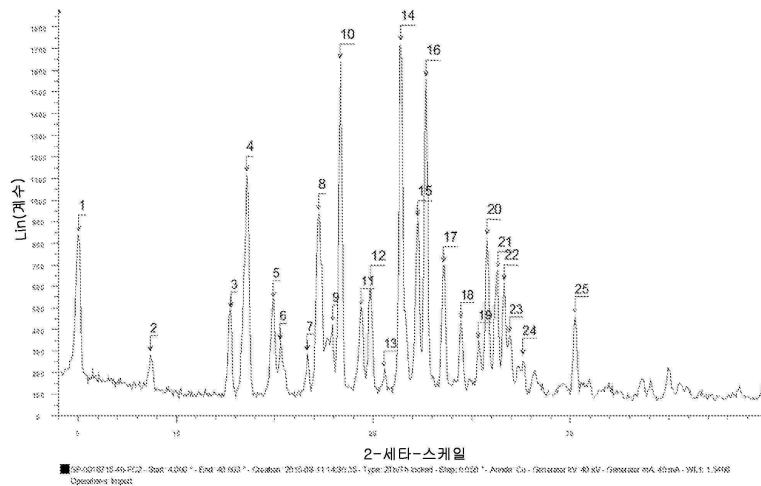
전체 청구항 수 : 총 87 항

(54) 발명의 명칭 특정 화학 물질, 조성물, 및 방법

(57) 요약

키나제 억제제인 화학 물질, 이의 다형체, 약제학적 조성물 및 암의 치료 방법이 본원에 기재된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C12Q 1/6886 (2018.05)

G01N 33/57484 (2013.01)

G01N 33/74 (2013.01)

C07B 2200/13 (2013.01)

C12Q 2600/156 (2013.01)

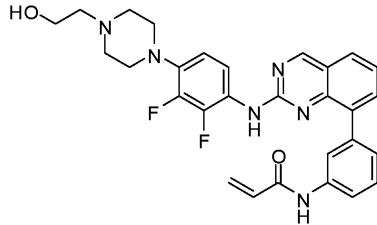
G01N 2333/71 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물의 결정형을 포함하는 조성물:



화학식 I

청구항 2

제1항에 있어서, 조성물이 화학식 I의 화합물의 결정형을 포함하는 것인 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 조성물이 결정형에서 유의미한 분해 또는 변화 없이 약 40℃, 75% 상대 습도에서 약 30일 이상의 기간 동안 저장될 수 있는 것인 조성물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 조성물이 결정형에서 유의미한 분해 또는 변화 없이 약 60℃에서 약 30일 이상의 기간 동안 저장될 수 있는 것인 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 결정형이 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 I인 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 다형체 형태 I가 21.4 ± 0.2 도, 18.3 ± 0.2 도 및 22.7 ± 0.2 도 2 세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 것인 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, X선 분말 회절 패턴이 13.5 ± 0.2 도, 17.2 ± 0.2 도, 및 5.0 ± 0.2 도 2 세타로부터 선택된 하나 이상의 피크를 추가로 포함하는 것인 조성물.

청구항 8

제6항 또는 제7항에 있어서, X선 분말 회절 패턴이 25.8 ± 0.2 도 및 23.6 ± 0.2 도 2 세타로부터 선택된 하나 이상의 피크를 추가로 포함하는 것인 조성물.

청구항 9

제6항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, X선 분말 회절 패턴이 21.4 ± 0.2 도, 18.3 ± 0.2 도, 22.7 ± 0.2 도, 13.5 ± 0.2 도, 17.2 ± 0.2 도, 5.0 ± 0.2 도, 25.8 ± 0.2 도, 및 23.6 ± 0.2 도 2 세타에서의 피크를 포함하는 것인 조성물.

청구항 10

제5항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 다형체 형태 I가 약 160-180℃ 범위에서의 흡열을 포함하는 시차 주

사 열량측정법(DSC) 써모그램을 특징으로 하는 것인 조성물.

청구항 11

제5항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 다형체 형태 I가 약 173℃의 용점을 갖는 것인 조성물.

청구항 12

제5항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물 중의 화학식 I의 화합물의 약 90 중량%, 95 중량%, 또는 99 중량% 초과가 다형체 형태 I인 조성물.

청구항 13

제5항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 다형체 형태 I가 (i) 막대형 결정 또는 (ii) 막대 및 기둥 결정을 포함하는 것인 조성물.

청구항 14

제5항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 다형체 형태 I가 건조하고/거나 비용매화되고/거나 비수화되고/거나 비흡습성인 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 결정형이 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 II인 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서, 다형체 형태 II가 7.5 ± 0.2 도, 19.5 ± 0.2 도, 및 23.5 ± 0.2 도 2 세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 것인 조성물.

청구항 17

제15항 또는 제16항에 있어서, 다형체 형태 II가 약 120-150℃ 및 약 175-200℃ 범위에서의 흡열, 예를 들면, 약 124℃ 및 약 183℃에서의 흡열을 포함하는 DSC 써모그램을 특징으로 하는 것인 조성물.

청구항 18

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 결정형이 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 III인 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서, 다형체 형태 III가 6.5 ± 0.2 도 2 세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 것인 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서, X선 분말 회절 패턴이 19.6 ± 0.2 도, 22.4 ± 0.2 도, 13.0 ± 0.2 도 및 20.3 ± 0.2 도 2 세타로부터 선택된 하나 이상의 피크를 추가로 포함하는 것인 조성물.

청구항 21

제19항 또는 제20항에 있어서, X선 분말 회절 패턴이 14.0 ± 0.2 도, 26.2 ± 0.2 도, 16.6 ± 0.2 도, 및 23.3 ± 0.2 도 2 세타로부터 선택된 하나 이상의 피크를 추가로 포함하는 것인 조성물.

청구항 22

제19항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, X선 분말 회절 패턴이 6.5 ± 0.2 도, 19.6 ± 0.2 도, 22.4 ± 0.2 도, 13.0 ± 0.2 도, 20.3 ± 0.2 도, 14.0 ± 0.2 도, 26.2 ± 0.2 도, 16.6 ± 0.2 도, 및 23.3 ± 0.2 도 2 세타에서의 피크를 포함하는 것인 조성물.

청구항 23

제18항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 다형체 형태 III가 약 116-136℃ 및 약 184-194℃ 범위에서의 흡열, 예를 들면, 약 120℃ 및 약 188℃에서의 흡열을 포함하는 DSC 써모그램을 특징으로 하는 것인 조성물.

청구항 24

제18항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 다형체 형태 III가 약 188℃의 용점을 갖는 것인 조성물.

청구항 25

제18항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물 중의 화학식 I의 화합물의 약 90%, 95%, 또는 99% 초과가 다형체 형태 III인 조성물.

청구항 26

제18항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 다형체 형태 III가 건조하거나, 다형체 형태 III가 비용매화되거나, 다형체 형태 III가 용매화되는 것인 조성물.

청구항 27

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 결정형이 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 IV인 조성물.

청구항 28

제27항에 있어서, 다형체 형태 IV가 24.5 ±0.2 도 및 20.7 ±0.2 도 2 세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 것인 조성물.

청구항 29

제28항에 있어서, X선 분말 회절 패턴이 19.6 ±0.2 도, 18.0 ±0.2 도, 23.2 ±0.2 도, 7.4 ±0.2 도, 8.0 ±0.2 도, 16.1 ±0.2 도 및 17.8 ±0.2 도 2 세타로부터 선택된 하나 이상의 피크를 추가로 포함하는 것인 조성물.

청구항 30

제28항 또는 제29항에 있어서, X선 분말 회절 패턴이 24.5 ±0.2 도, 20.7 ±0.2 도, 19.6 ±0.2 도, 18.0 ±0.2 도, 23.2 ±0.2 도, 7.4 ±0.2 도, 8.0 ±0.2 도, 16.1 ±0.2 도, 및 17.8 ±0.2 도 2 세타에서의 피크를 포함하는 것인 조성물.

청구항 31

제27항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 다형체 형태 IV가 약 115-135℃, 약 168-178℃ 및 약 184-194℃ 범위에서의 흡열, 예를 들면, 약 119℃, 약 170℃ 및 약 187℃에서의 흡열을 포함하는 DSC 써모그램을 특징으로 하는 것인 조성물.

청구항 32

제31항에 있어서, DSC 써모그램이 약 137-147℃, 예를 들면, 약 140℃에서의 발열을 추가로 포함하는 것인 조성물.

청구항 33

제27항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물 중의 화학식 I의 화합물의 약 90%, 95%, 또는 99% 초과가 다형체 형태 IV인 조성물.

청구항 34

제27항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 다형체 형태 IV가 건조하거나, 다형체 형태 IV가 용매화되는 것인 조성물.

청구항 35

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 결정형이 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 V인 조성물.

청구항 36

제35항에 있어서, 다형체 형태 V가 5.7 ± 0.2 도, 21.6 ± 0.2 도, 및 14.6 ± 0.2 도 2 세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 것인 조성물.

청구항 37

제36항에 있어서, X선 분말 회절 패턴이 19.5 ± 0.2 도, 20.0 ± 0.2 도, 25.1 ± 0.2 도, 7.2 ± 0.2 도, 21.4 ± 0.2 도, 및 12.2 ± 0.2 도 2 세타로부터 선택된 하나 이상의 피크를 추가로 포함하는 것인 조성물.

청구항 38

제36항 또는 제37항에 있어서, X선 분말 회절 패턴이 5.7 ± 0.2 도, 21.6 ± 0.2 도, 14.6 ± 0.2 도, 19.5 ± 0.2 도, 20.0 ± 0.2 도, 25.1 ± 0.2 도, 7.2 ± 0.2 도, 21.4 ± 0.2 도, 및 12.2 ± 0.2 도 2 세타에서의 피크를 포함하는 것인 조성물.

청구항 39

제35항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 다형체 형태 V가 약 $152-162^{\circ}\text{C}$ 및 약 $183-193^{\circ}\text{C}$ 범위에서의 흡열, 예를 들면, 약 156°C 및 약 187°C 에서의 흡열을 포함하는 DSC 써모그램을 특징으로 하는 것인 조성물.

청구항 40

제39항에 있어서, DSC 써모그램이 약 159°C 에서의 발열을 추가로 포함하는 것인 조성물.

청구항 41

제35항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물 중의 화학식 I의 화합물의 약 90%, 95%, 또는 99% 초과가 다형체 형태 V인 조성물.

청구항 42

제35항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 다형체 형태 V가 건조하거나, 다형체 형태 V가 용매화되는 것인 조성물.

청구항 43

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 결정형이 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 VI인 조성물.

청구항 44

제43항에 있어서, 다형체 형태 VI이 6.6 ± 0.2 도 2 세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 것인 조성물.

청구항 45

제44항에 있어서, X선 분말 회절 패턴이 20.5 ± 0.2 도, 22.6 ± 0.2 도, 및 14.1 ± 0.2 도 2 세타로부터 선택된 하나 이상 피크를 추가로 포함하는 것인 조성물.

청구항 46

제44항 또는 제45항에 있어서, X선 분말 회절 패턴이 26.0 ± 0.2 도, 19.7 ± 0.2 도, 12.4 ± 0.2 도, 17.6 ± 0.2 도 및 23.3 ± 0.2 도 2 세타로부터 선택된 하나 이상의 피크를 추가로 포함하는 것인 조성물.

청구항 47

제44항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, X선 분말 회절 패턴이 6.6 ± 0.2 도, 20.5 ± 0.2 도, 22.6 ± 0.2 도, 14.1 ± 0.2 도, 26.0 ± 0.2 도, 19.7 ± 0.2 도, 12.4 ± 0.2 도, 17.6 ± 0.2 도, 및 23.3 ± 0.2 도 2 세타에서의 피크를 포함하는 것인 조성물.

청구항 48

제43항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 다형체 형태 VI이 약 120-140℃ 및 약 185-195℃ 범위에서의 흡열, 예를 들면, 약 123℃ 및 약 188℃에서의 흡열을 포함하는 DSC 써모그램을 특징으로 하는 것인 조성물.

청구항 49

제43항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 다형체 형태 VI이 약 188℃의 용점을 갖는 것인 조성물.

청구항 50

제43항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물 중의 화학식 I의 화합물의 약 90%, 95%, 또는 99% 초과가 다형체 형태 VI인 조성물.

청구항 51

제43항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 다형체 형태 VI이 건조하거나, 다형체 형태 VI이 비용매화되거나, 다형체 형태 VI이 용매화되는 것인 조성물.

청구항 52

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 결정형이 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 VIII인 조성물.

청구항 53

제52항에 있어서, 다형체 형태 VIII이 20.7 ± 0.2 도 2 세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 것인 조성물.

청구항 54

제53항에 있어서, X선 분말 회절 패턴이 22.7 ± 0.2 도, 6.7 ± 0.2 도, 7.4 ± 0.2 도, 및 14.1 ± 0.2 도 2 세타로부터 선택된 하나 이상의 피크를 추가로 포함하는 것인 조성물.

청구항 55

제53항 또는 제54항에 있어서, X선 분말 회절 패턴이 15.7 ± 0.2 도, 26.1 ± 0.2 도, 19.7 ± 0.2 도, 및 12.5 ± 0.2 도 2 세타로부터 선택된 하나 이상의 피크를 추가로 포함하는 것인 조성물.

청구항 56

제53항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, X선 분말 회절 패턴이 20.7 ± 0.2 도, 22.7 ± 0.2 도, 6.7 ± 0.2 도, 7.4 ± 0.2 도, 14.1 ± 0.2 도, 15.7 ± 0.2 도, 26.1 ± 0.2 도, 19.7 ± 0.2 도, 및 12.5 ± 0.2 도 2 세타에서의 피크를 포함하는 것인 조성물.

청구항 57

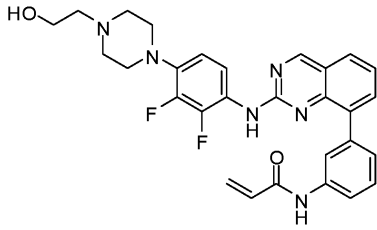
제52항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 다형체 형태 VIII이 약 182-192℃ 범위에서의 흡열, 예를 들면, 약 187℃에서의 흡열을 포함하는 DSC 써모그램을 특징으로 하는 것인 조성물.

청구항 58

제57항에 있어서, DSC 써모그램이 약 110-135℃, 예를 들면, 약 114℃에서의 흡열을 추가로 포함하는 것인 조성물.

청구항 59

하기 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 결정형을 포함하는 조성물로서, 하나 이상의 결정형이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조성물:



화학식 I

- (i) 21.4 ± 0.2 도, 18.3 ± 0.2 도 및 22.7 ± 0.2 도 2 세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형;
- (ii) 7.5 ± 0.2 도, 19.5 ± 0.2 도 및 23.5 ± 0.2 도 2 세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형;
- (iii) 6.5 ± 0.2 도, 19.6 ± 0.2 도, 22.4 ± 0.2 도, 13.0 ± 0.2 도 및 20.3 ± 0.2 도 2 세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형;
- (iv) 24.5 ± 0.2 도, 20.7 ± 0.2 도, 19.6 ± 0.2 도, 18.0 ± 0.2 도, 23.2 ± 0.2 도, 7.4 ± 0.2 도, 및 8.0 ± 0.2 도 2 세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형;
- (v) 5.7 ± 0.2 도, 21.6 ± 0.2 도, 14.6 ± 0.2 도 2 세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형;
- (vi) 6.6 ± 0.2 도, 20.5 ± 0.2 도, 22.6 ± 0.2 도, 및 14.1 ± 0.2 도 2 세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형; 및
- (vii) 20.7 ± 0.2 도, 22.7 ± 0.2 도, 6.7 ± 0.2 도, 7.4 ± 0.2 도, 및 14.1 ± 0.2 도 2 세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.

청구항 60

약제학적으로 허용되는 담체 및 제1항 내지 제59항 중 어느 한 항의 조성물을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 61

치료가 필요한 대상체에서의 암의 치료 방법으로서, 대상체에게 제1항 내지 제59항 중 어느 한 항의 조성물 또는 제60항의 약제학적 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는 치료 방법.

청구항 62

치료가 필요한 대상체에서의 EGFR에 의해 매개된 질병의 치료 방법으로서, 대상체에게 제1항 내지 제59항 중 어느 한 항의 조성물 또는 제60항의 약제학적 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는 치료 방법.

청구항 63

치료가 필요한 대상체에서의 질병의 치료 방법으로서,

- a) 대상체로부터 단리된 생물학적 샘플에서 EGFR 돌연변이의 존재 또는 부재를 결정하는 단계; 및
- b) EGFR 돌연변이 또는 이중 돌연변이가 대상체에 존재하는 것으로 결정되는 경우, 대상체에게 제1항 내지 제59항 중 어느 한 항의 조성물 또는 제60항의 약제학적 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법.

청구항 64

제63항에 있어서, EGFR 돌연변이가 코돈 790, del E746-A750, del E747-E749/A750P, del E747-S752/P753S, del E747-T751/Sins/A750P, del S752-I759, G719S, G719C, L861Q, L858R, T790M, 또는 L858R/T790M에서의 돌연변이인 치료 방법.

청구항 65

제63항에 있어서, EGFR 돌연변이의 존재 또는 부재의 결정이 (i) 생물학적 샘플로부터의 EGFR 핵산을 증폭시키고, 증폭된 핵산을 시퀀싱하는 것 또는 (ii) 돌연변이 EGFR 폴리펩타이드에 대한 결합제를 사용하여 생물학적 샘플에서 돌연변이 EGFR 폴리펩타이드를 검출하는 것을 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 66

제62항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 질병이 암인 치료 방법.

청구항 67

제61항 또는 제66항에 있어서, 암이 결장 암종, 췌장암, 유방암, 난소암, 전립선암, 갑상선암, 섬유육종, 점액육종, 지방육종, 연골육종, 골원성 육종, 연골종, 혈관육종, 내피육종, 림프관육종, 림프관내피육종, 활막종, 중피종, 유잉 종양, 평활근육종, 횡문근육종, 편평 세포 암종, 기저 세포 암종, 선암종, 한선 암종, 피지선 암종, 유두상 암종, 유두상 선암종, 낭선암종, 수질성 암종, 기관지원성 암종, 신세포 암종, 간세포암, 담관암종, 용모막암종, 정상피종, 배아성 암종, 윌름스 종양, 자궁경부암, 고환 종양, 폐 암종, 소세포 폐 암종, 비소세포 폐암, 방광 암종, 상피 암종, 신경교종, 성상세포종, 수모세포종, 두개인두종, 상의세포종, 송과체종, 혈관모세포종, 청신경종, 핏지교종, 수막종, 흑색종, 신경모세포종, 망막모세포종, 백혈병, 급성 림프구성 백혈병 및 급성 골수구성 백혈병(골수모구성, 전골수구성, 골수단핵구성, 단핵구성 및 적백혈병); 만성 백혈병(만성 골수구성(과립구성) 백혈병 및 만성 림프구성 백혈병); 및 진성 다혈구혈증, 림프종(호지킨병 및 비호지킨병), 다발성 골수종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 또는 중쇄병(heavy chain disease)인 치료 방법.

청구항 68

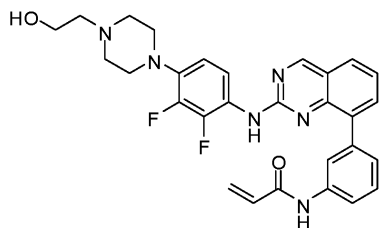
제61항 또는 제66항에 있어서, 암이 비소세포 폐암, 결장암, 갑상선암, 또는 난소암인 치료 방법.

청구항 69

제61항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 추가의 항암제 및/또는 세포독성제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 70

하기 화학식 I의 화합물의 결정형의 제조 방법으로서,



화학식 I

- (i) 화학식 I의 화합물을 제1 용매 중에 용해시켜 혼합물을 획득하는 단계; 및
 - (ii) 혼합물을 결정화시켜 화학식 I의 화합물의 결정형을 획득하는 단계
- 를 포함하는 제조 방법.

청구항 71

제70항에 있어서, 제1 용매가 에틸 아세테이트, DCM, 에틸 알코올, 또는 이소프로필 알코올을 포함하는 것인 제조 방법.

청구항 72

제70항 또는 제71항에 있어서, 화학식 I의 화합물의 용해가 약 50-90°C의 온도, 예를 들면, 약 55-65°C 또는 약

75-85℃의 온도에서 수행되는 것인 제조 방법.

청구항 73

제70항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 결정화 전에 제2 용매를 혼합물에 가하는 것을 추가로 포함하는 것인 제조 방법.

청구항 74

제73항에 있어서, 제2 용매가 알칸, 예를 들면, 헵탄인 제조 방법.

청구항 75

제70항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 혼합물의 결정화가 혼합물을 약 75-85℃의 온도로 가열하고 혼합물을 이러한 온도에서 약 30분 내지 2시간, 예를 들면, 약 1시간 동안 유지하는 것을 포함하는 것인 제조 방법.

청구항 76

제75항에 있어서, 결정화가 가열된 혼합물을 약 50 내지 60℃의 온도로 냉각하고 혼합물을 이러한 온도에서 약 1 내지 3시간, 예를 들면, 약 2시간 동안 유지하는 것을 추가로 포함하는 것인 제조 방법.

청구항 77

제75항 또는 제76항에 있어서, 가열 후 냉각이 2회 이상 반복되는 것인 제조 방법.

청구항 78

제77항에 있어서, 혼합물을 약 20 내지 30℃로 추가로 냉각하고 이러한 온도에서 약 1 내지 4시간, 예를 들면, 약 3시간 동안 유지하는 것인 제조 방법.

청구항 79

제70항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 방법이 혼합물을 건조제, 탈색제, 및/또는 실리카 금속 스캐빈저로 처리하는 것을 포함하는 것인 제조 방법.

청구항 80

제79항에 있어서, 건조제가 무수 Na₂SO₄이고/거나 탈색제가 활성탄인 제조 방법.

청구항 81

제79항 또는 제80항에 있어서, 방법이 건조제, 탈색제, 및/또는 실리카 금속 스캐빈저로 처리된 혼합물을 여과하고 여과액을 농축시키는 것을 추가로 포함하는 것인 제조 방법.

청구항 82

제81항에 있어서, 농축이 진공하에 약 20 내지 30℃의 온도에서 수행되는 것인 제조 방법.

청구항 83

제82항에 있어서, 방법이 농축된 생성물을 또 다른 용매, 예를 들면, DCM 중에 용해시키는 것을 추가로 포함하는 것인 제조 방법.

청구항 84

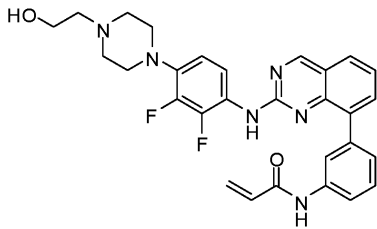
제83항에 있어서, 혼합물을 약 20 내지 30℃로 추가로 냉각하는 것인 제조 방법.

청구항 85

제70항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 결정화 후 혼합물을 여과하고/거나 수득된 결정형을 건조시키는 것을 추가로 포함하는 것인 제조 방법.

청구항 86

하기 화학식 I의 화합물의 제2 결정형의 제조 방법으로서,



화학식 I

화학식 I의 화합물의 제1 결정형을 약 70 내지 90℃의 온도에서 건조시키는 것을 포함하는 제조 방법.

청구항 87

제86항에 있어서, 제1 형태가 형태 III이고 제2 형태가 형태 V이거나, 제1 형태가 형태 VI이고 제2 형태가 형태 VIII인 제조 방법.

발명의 설명

기술 분야

교차-참조

본 출원은 2018년 2월 8일에 출원된 미국 가특허 출원 제62/628,194호의 이익을 주장하고, 이의 전문이 본원에 참조로서 포함된다.

배경 기술

단백질 키나제로서 확인된 적어도 400종의 효소가 존재한다. 이들 효소는 표적 단백질 기질의 인산화를 촉매한다. 인산화는 통상적으로 ATP로부터 단백질 기질의 포스페이트기의 전달 반응이다. 포스페이트가 전달되는 표적 기질에서의 특정한 구조는 티로신, 세린 또는 트레오닌 잔기이다. 이들 아미노산 잔기는 포스포릴 전달을 위한 표적 구조이고, 이들 단백질 키나제 효소는 통상적으로 티로신 키나제 또는 세린/트레오닌 키나제로 지칭된다.

티로신, 세린 및 트레오닌 잔기에서의 인산화 반응, 및 대응하는 포스파타제 반응은 다양한 세포내 신호(전형적으로 세포 수용체를 통해 매개됨)에 대한 응답의 기저를 이루는 무수한 세포 과정, 세포 기능의 조절, 및 세포 과정의 활성화 또는 비활성화에 수반된다. 단백질 키나제의 캐스케이드는 종종 세포내 신호 전달에 관여하고, 이들 세포 과정의 구현에 필요하다. 이들 과정에서의 그의 편재로 인해, 단백질 키나제는 형질 막의 주요 부분으로서 또는 세포질 효소 또는 핵에 국재화된 것으로서, 종종 효소 복합체의 성분으로서 발견될 수 있다. 다수의 예에서, 이들 단백질 키나제는 효소의 필수 성분이고, 세포 내에서 세포 과정이 어디에서 및 언제 발생하는지를 결정하는 구조 단백질 복합체이다.

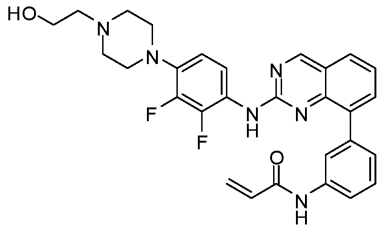
따라서 티로신 및 세린/트레오닌 키나제의 활성을 조정하여 비정상적 또는 부적절한 세포 증식, 분화 또는 대사를 조절 및 조정함으로써 신호 전달 및 세포 증식을 특이적으로 억제하는 효과적인 작은 화합물의 확인이 바람직하다. 특히, 암을 유발하는 과정에 필수적인 키나제의 기능을 특이적으로 억제하는 화합물의 확인이 유익할 것이다.

이러한 화합물은 종종 용액에 용해될 때 이의 활성에 대하여 처음 평가되지만, 고체 상태 특성, 예를 들면, 다형성도 역시 중요하다. 키나제 억제제와 같은 약물 성분의 다형체 형태는 용점, 겔보기 용해도, 용해율, 광학적 및 기계적 성질, 증기압, 및 밀도를 포함하는 상이한 물리적 성질을 가질 수 있다. 이들 성질은 약물 성분 및 약물 제품을 처리하거나 제조하는 능력에 직접적인 효과를 미칠 수 있다. 게다가, 이들 성질의 차이는 약물의 상이한 다형체 형태에 대한 상이한 약동학 프로파일을 야기할 수 있다. 따라서, 다형성은 종종 다양한 제조자로부터의 약물 제품들의 '동일성'의 규제 검토하에 중요한 인자이다. 예를 들면, 다형성은 다수의 수백만 달러 및 심지어 수십억 달러의 약물, 예를 들면, 와파린 나트륨, 파모티딘, 및 라니티딘에서 평가되었다. 다형성은 키나

제 억제제와 같은 약물 제품의 품질, 안전성, 및/또는 효능에 영향을 미칠 수 있다. 따라서, 키나제 억제제의 다형체에 대한 요구가 여전히 남아 있다. 본 개시내용은 이러한 요구를 해결하고 또한 관련된 이점을 제공한다.

발명의 내용

[0007] 하나의 측면에서, 개시내용은 화학식 I의 화합물의 결정형을 포함하는 조성물을 제공한다:

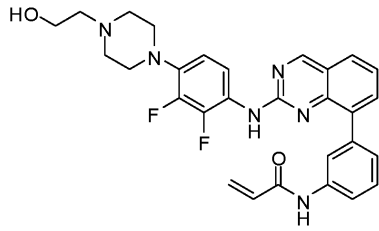


화학식 I

- [0008]
- [0009] 일부 실시양태에서, 조성물은 화학식 I의 화합물의 결정형을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 결정형에서 유의미한 분해 또는 변화 없이 약 30일 이상의 기간 동안 약 40℃, 75% 상대 습도에서 저장될 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 결정형에서 유의미한 분해 또는 변화 없이 약 30일 이상의 기간 동안 약 60℃에서 저장될 수 있다.
- [0010] 일부 실시양태에서, 결정형은 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 I이다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 I는 21.4 ± 0.2도, 18.3 ± 0.2도 및 22.7 ± 0.2도 2 세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, X선 분말 회절 패턴은 13.5 ± 0.2도, 17.2 ± 0.2도, 및 5.0 ± 0.2도 2 세타로부터 선택된 하나 이상의 피크를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, X선 분말 회절 패턴은 25.8 ± 0.2도 및 23.6 ± 0.2도 2 세타로부터 선택된 하나 이상의 피크를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, X선 분말 회절 패턴은 21.4 ± 0.2도, 18.3 ± 0.2도, 22.7 ± 0.2도, 13.5 ± 0.2도, 17.2 ± 0.2도, 5.0 ± 0.2도, 25.8 ± 0.2도, 및 23.6 ± 0.2도 2 세타에서의 피크를 포함한다.
- [0011] 일부 실시양태에서, 다형체 형태 I는 약 160-180℃의 범위에서의 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정법(DSC) 써모그램을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 I는 약 173℃의 융점을 갖는다.
- [0012] 일부 실시양태에서, 조성물 중의 화학식 I의 화합물의 약 90 중량%, 95 중량%, 또는 99 중량% 초과는 다형체 형태 I이다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 I는 (i) 막대형 결정 또는 (ii) 막대 및 기둥 결정을 포함한다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 I는 건조하고/거나 비용매화되고/거나 비수화되고/거나 비흡습성이다.
- [0013] 일부 실시양태에서, 결정형은 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 II이다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 II는 7.5 ± 0.2도, 19.5 ± 0.2도, 및 23.5 ± 0.2도 2 세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 II는 약 120-150℃ 및 약 175-200℃ 범위에서의 흡열, 예를 들면, 약 124℃ 및 약 183℃에서의 흡열을 포함하는 DSC 써모그램을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, DSC 써모그램은 약 150-160℃, 예를 들면, 약 153℃에서의 발열을 추가로 포함한다.
- [0014] 일부 실시양태에서, 결정형은 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 III이다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 III는 6.5 ± 0.2도 2 세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, X선 분말 회절 패턴은 19.6 ± 0.2도, 22.4 ± 0.2도, 13.0 ± 0.2도 및 20.3 ± 0.2도 2 세타로부터 선택된 하나 이상의 피크를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, X선 분말 회절 패턴은 14.0 ± 0.2도, 26.2 ± 0.2도, 16.6 ± 0.2도, 및 23.3 ± 0.2도 2 세타로부터 선택된 하나 이상의 피크를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, X선 분말 회절 패턴은 6.5 ± 0.2도, 19.6 ± 0.2도, 22.4 ± 0.2도, 13.0 ± 0.2도, 20.3 ± 0.2도, 14.0 ± 0.2도, 26.2 ± 0.2도, 16.6 ± 0.2도, 및 23.3 ± 0.2도 2 세타에서의 피크를 포함한다.
- [0015] 일부 실시양태에서, 다형체 형태 III는 약 116-136℃ 및 약 184-194℃ 범위에서의 흡열, 예를 들면, 약 120℃ 및 약 188℃에서의 흡열을 포함하는 DSC 써모그램을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 III는 약 188℃의 융점을 갖는다.
- [0016] 일부 실시양태에서, 조성물 중의 화학식 I의 화합물의 약 90%, 95%, 또는 99% 초과는 다형체 형태 III이다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 III는 건조하거나, 다형체 형태 III는 비용매화되거나, 다형체 형태 III는 용매화된다.

- [0017] 일부 실시양태에서, 결정형은 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 IV이다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 IV는 24.5 ± 0.2 도 및 20.7 ± 0.2 도 2 세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, X선 분말 회절 패턴은 19.6 ± 0.2 도, 18.0 ± 0.2 도, 23.2 ± 0.2 도, 7.4 ± 0.2 도, 8.0 ± 0.2 도, 16.1 ± 0.2 도 및 17.8 ± 0.2 도 2 세타로부터 선택된 하나 이상의 피크를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, X선 분말 회절 패턴은 24.5 ± 0.2 도, 20.7 ± 0.2 도, 19.6 ± 0.2 도, 18.0 ± 0.2 도, 23.2 ± 0.2 도, 7.4 ± 0.2 도, 8.0 ± 0.2 도, 16.1 ± 0.2 도, 및 17.8 ± 0.2 도 2 세타에서의 피크를 포함한다.
- [0018] 일부 실시양태에서, 다형체 형태 IV는 약 115-135°C, 약 168-178°C 및 약 184-194°C 범위에서의 흡열, 예를 들면, 약 119°C, 약 170°C 및 약 187°C에서의 흡열을 포함하는 DSC 써모그램을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, DSC 써모그램은 약 137-147°C, 예를 들면, 약 140°C에서의 발열을 추가로 포함한다.
- [0019] 일부 실시양태에서, 조성물 중의 화학식 I의 화합물의 약 90%, 95%, 또는 99% 초과는 다형체 형태 IV이다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 IV는 건조하거나, 다형체 형태 IV는 용매화된다.
- [0020] 일부 실시양태에서, 결정형은 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 V이다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 V는 5.7 ± 0.2 도, 21.6 ± 0.2 도, 및 14.6 ± 0.2 도 2 세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, X선 분말 회절 패턴은 19.5 ± 0.2 도, 20.0 ± 0.2 도, 25.1 ± 0.2 도, 7.2 ± 0.2 도, 21.4 ± 0.2 도, 및 12.2 ± 0.2 도 2 세타로부터 선택된 하나 이상의 피크를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, X선 분말 회절 패턴은 5.7 ± 0.2 도, 21.6 ± 0.2 도, 14.6 ± 0.2 도, 19.5 ± 0.2 도, 20.0 ± 0.2 도, 25.1 ± 0.2 도, 7.2 ± 0.2 도, 21.4 ± 0.2 도, 및 12.2 ± 0.2 도 2 세타에서의 피크를 포함한다.
- [0021] 일부 실시양태에서, 다형체 형태 V는 약 152-162°C 및 약 183-193°C 범위에서의 흡열, 예를 들면, 약 156°C 및 약 187°C에서의 흡열을 포함하는 DSC 써모그램을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, DSC 써모그램은 약 159°C에서의 발열을 추가로 포함한다.
- [0022] 일부 실시양태에서, 조성물 중의 화학식 I의 화합물의 약 90%, 95%, 또는 99% 초과는 다형체 형태 V이다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 V는 건조하거나, 다형체 형태 V는 용매화된다.
- [0023] 일부 실시양태에서, 결정형은 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 VI이다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 VI은 6.6 ± 0.2 도 2 세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, X선 분말 회절 패턴은 20.5 ± 0.2 도, 22.6 ± 0.2 도, 및 14.1 ± 0.2 도 2 세타로부터 선택된 하나 이상의 피크를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, X선 분말 회절 패턴은 26.0 ± 0.2 도, 19.7 ± 0.2 도, 12.4 ± 0.2 도, 17.6 ± 0.2 도 및 23.3 ± 0.2 도 2 세타로부터 선택된 하나 이상의 피크를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, X선 분말 회절 패턴은 6.6 ± 0.2 도, 20.5 ± 0.2 도, 22.6 ± 0.2 도, 14.1 ± 0.2 도, 26.0 ± 0.2 도, 19.7 ± 0.2 도, 12.4 ± 0.2 도, 17.6 ± 0.2 도, 및 23.3 ± 0.2 도 2 세타로부터 선택된 피크를 포함한다.
- [0024] 일부 실시양태에서, 다형체 형태 VI은 약 120-140°C 및 약 185-195°C 범위에서의 흡열, 예를 들면, 약 123°C 및 약 188°C에서의 흡열을 포함하는 DSC 써모그램을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 VI은 약 188°C의 융점을 갖는다.
- [0025] 일부 실시양태에서, 조성물 중의 화학식 I의 화합물의 약 90%, 95%, 또는 99% 초과는 다형체 형태 VI이다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 VI은 건조하거나, 다형체 형태 VI은 비용매화되거나, 다형체 형태 VI은 용매화된다.
- [0026] 일부 실시양태에서, 결정형은 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 VIII이다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 VIII은 20.7 ± 0.2 도 2 세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, X선 분말 회절 패턴은 22.7 ± 0.2 도, 6.7 ± 0.2 도, 7.4 ± 0.2 도, 및 14.1 ± 0.2 도 2 세타로부터 선택된 하나 이상의 피크를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, X선 분말 회절 패턴은 15.7 ± 0.2 도, 26.1 ± 0.2 도, 19.7 ± 0.2 도, 및 12.5 ± 0.2 도 2 세타로부터 선택된 하나 이상의 피크를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, X선 분말 회절 패턴은 20.7 ± 0.2 도, 22.7 ± 0.2 도, 6.7 ± 0.2 도, 7.4 ± 0.2 도, 14.1 ± 0.2 도, 15.7 ± 0.2 도, 26.1 ± 0.2 도, 19.7 ± 0.2 도, 및 12.5 ± 0.2 도 2 세타에서의 피크를 포함한다.
- [0027] 일부 실시양태에서, 다형체 형태 VIII은 약 182-192°C 범위에서의 흡열, 예를 들면, 약 187°C에서의 흡열을 포함하는 DSC 써모그램을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, DSC 써모그램은 약 110-135°C, 예를 들면, 약 114°C에서의 흡열을 추가로 포함한다.
- [0028] 또 다른 측면에서 개시내용은 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 결정형을 포함하는 조성물로서, 하나 이상의 결

정형이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 조성물을 제공한다:



화학식 I

[0029]

[0030]

(i) 21.4 ± 0.2 도, 18.3 ± 0.2 도 및 22.7 ± 0.2 도 2 세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형; (ii) 7.5 ± 0.2 도, 19.5 ± 0.2 도 및 23.5 ± 0.2 도 2 세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형; (iii) 6.5 ± 0.2 도, 19.6 ± 0.2 도, 22.4 ± 0.2 도, 13.0 ± 0.2 도 및 20.3 ± 0.2 도 2 세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형; (iv) 24.5 ± 0.2 도, 20.7 ± 0.2 도, 19.6 ± 0.2 도, 18.0 ± 0.2 도, 23.2 ± 0.2 도, 7.4 ± 0.2 도, 및 8.0 ± 0.2 도 2 세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형; (v) 5.7 ± 0.2 도, 21.6 ± 0.2 도, 14.6 ± 0.2 도 2 세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형; (vi) 6.6 ± 0.2 도, 20.5 ± 0.2 도, 22.6 ± 0.2 도, 및 14.1 ± 0.2 도 2 세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형; 및 (vii) 20.7 ± 0.2 도, 22.7 ± 0.2 도, 6.7 ± 0.2 도, 7.4 ± 0.2 도, 및 14.1 ± 0.2 도 2 세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.

[0031]

또 다른 측면에서, 개시내용은 약제학적으로 허용되는 담체 및 본원에 개시된 조성물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0032]

또 다른 측면에서, 개시내용은 치료가 필요한 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 대상체에게 본원에 개시된 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

[0033]

또 다른 측면에서, 개시내용은 치료가 필요한 대상체에서 EGFR에 의해 매개된 질병을 치료하는 방법으로서, 대상체에게 본원에 개시된 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

[0034]

또 다른 측면에서, 개시내용은 치료가 필요한 대상체에서 질병을 치료하는 방법으로서, (a) 대상체로부터 분리된 생물학적 샘플에서 EGFR 돌연변이의 존재 또는 부재를 결정하는 단계; 및 (b) EGFR 돌연변이 또는 이중 돌연변이가 대상체에 존재하는 것으로 결정되는 경우, 대상체에게 본원에 개시된 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, EGFR 돌연변이는 코돈 790, del E746-A750, del E747-E749/A750P, del E747-S752/P753S, del E747-T751/Sins/A750P, del S752-I759, G719S, G719C, L861Q, L858R, T790M, 또는 L858R/T790M에서의 돌연변이이다. 일부 실시양태에서, EGFR 돌연변이의 존재 또는 부재의 결정은 (i) 생물학적 샘플로부터 EGFR 핵산을 증폭시키고 증폭된 핵산을 시퀀싱하는 것 또는 (ii) 돌연변이 EGFR 폴리펩타이드에 대한 결합제를 사용하여 생물학적 샘플에서 돌연변이 EGFR 폴리펩타이드를 검출하는 것을 포함한다.

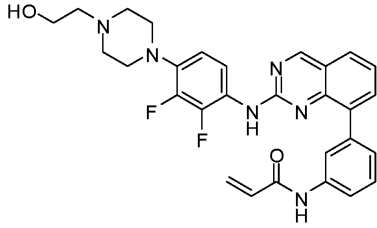
[0035]

일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에 의해 치료된 질병은 암이다. 일부 실시양태에서, 암은 결장 암종, 췌장암, 유방암, 난소암, 전립선암, 갑상선암, 섬유육종, 점액육종, 지방육종, 연골육종, 골원성 육종, 연골종, 혈관육종, 내피육종, 림프관육종, 림프관내피육종, 활막종, 증피종, 유잉 종양, 평활근육종, 횡문근육종, 편평 세포 암종, 기저 세포 암종, 선암종, 한선 암종, 피지선 암종, 유두상 암종, 유두상 선암종, 낭선암종, 수질성 암종, 기관지원성 암종, 신세포 암종, 간세포암, 담관 암종, 응모막암종, 정상피종, 배아성 암종, 윌름스 종양, 자궁경부암, 고환 종양, 폐 암종, 소세포 폐 암종, 비소세포 폐암, 방광 암종, 상피 암종, 신경교종, 성상세포 종, 수모세포종, 두개인두종, 상의세포종, 송과체종, 혈관모세포종, 청신경종, 핏지교종, 수막종, 흑색종, 신경 모세포종, 망막모세포종, 백혈병, 급성 림프구성 백혈병 및 급성 골수구성 백혈병(골수모구성, 전골수구성, 골수단핵구성, 단핵구성 및 적백혈병); 만성 백혈병(만성 골수구성(과립구성) 백혈병 및 만성 림프구성 백혈병); 및 진성 다혈구혈증, 림프종(호지킨병 및 비호지킨병), 다발성 골수종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 또는 증쇄병이다. 일부 실시양태에서, 암은 비소세포 폐암, 결장암, 갑상선암, 또는 난소암이다.

[0036]

일부 실시양태에서, 본원에 개시된 치료 방법은 추가의 항암제 및/또는 세포독성제를 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0037] 또 다른 측면에서, 개시내용은 화학식 I의 화합물의 결정형의 제조 방법으로서,



화학식 I

[0038]

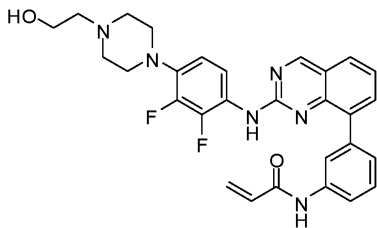
[0039] (i) 화학식 I의 화합물을 제1 용매 중에 용해시켜 혼합물을 획득하는 단계; 및 (ii) 혼합물을 결정화시켜 화학식 I의 화합물의 결정형을 획득하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 제1 용매는 에틸 아세테이트, DCM, 에틸 알코올, 또는 이소프로필 알코올을 포함한다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 용해는 약 50-90°C의 온도, 예를 들면, 약 55-65°C 또는 약 75-85°C의 온도에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 방법은 결정화 전에 혼합물에 제2 용매를 첨가하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 용매는 알칸, 예를 들면, 헵탄이다. 일부 실시양태에서, 혼합물의 결정화는 혼합물을 약 75-85°C의 온도로 가열하고, 혼합물을 이 온도에서 약 30분 내지 2시간, 예를 들면, 약 1시간 동안 유지하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 결정화는 가열된 혼합물을 약 50-60°C의 온도로 냉각하고, 혼합물을 이 온도에서 약 1-3시간, 예를 들면, 약 2시간 동안 유지하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 가열 후 냉각은 2회 이상 반복된다. 일부 실시양태에서, 혼합물은 약 20-30°C로 추가로 냉각되고, 이 온도에서 약 1-4시간, 예를 들면, 약 3시간 동안 유지된다.

[0040] 일부 실시양태에서, 방법은 혼합물을 건조제, 탈색제, 및/또는 실리카 금속 스캐빈저로 처리하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 건조제는 무수 Na₂SO₄이고/거나 탈색제는 활성탄이다.

[0041] 일부 실시양태에서, 방법은 건조제, 탈색제, 및/또는 실리카 금속 스캐빈저로 처리된 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시키는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 농축은 진공하에 약 20-30°C의 온도에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 방법은 농축된 생성물을 또 다른 용매, 예를 들면, DCM 중에 용해시키는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 혼합물은 약 20-30°C로 추가로 냉각된다.

[0042] 일부 실시양태에서, 방법은 결정화 후 혼합물을 여과하고/거나 획득된 결정형을 건조시키는 것을 추가로 포함한다.

[0043] 또 다른 측면에서, 개시내용은 화학식 I의 화합물의 제2 결정형의 제조 방법으로서, 화학식 I의 화합물의 제1 결정형을 약 70-90°C의 온도에서 건조시키는 것을 포함하는 방법을 제공한다:



화학식 I

[0044]

[0045] 일부 실시양태에서, 제1 형태는 형태 III이고, 제2 형태는 형태 V이다. 일부 실시양태에서, 제1 형태는 형태 VI이고, 제2 형태는 형태 VIII이다.

[0046] **참조로서 포함**

[0047] 본 명세서에 언급된 모든 공개, 특허 및 특허 출원은, 각각의 개별 공개, 특허 또는 특허 출원이 참조로 포함되는 것으로 구체적이고 개별적으로 나타내어진 바와 동일한 정도로 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

도면의 간단한 설명

[0048] 본 발명의 신규한 특징은 첨부된 청구항에 상세하게 기재된다. 본 발명의 특징 및 이점의 이해는 본 발명의 원

리가 이용되는 예시적인 실시양태를 기재하는 하기 상세한 설명 및 하기 첨부된 도면을 참조하여 수득될 수 있다:

- 도 1은 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 I에 대한 X선 분말 회절(XRPD)을 도시한다.
- 도 2는 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 I의 예시적인 시차 주사 열량측정법(DSC) 써모그램을 도시한다.
- 도 3은 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 I의 현미경 사진을 도시한다.
- 도 4는 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 I의 DVS 등온선 흡착 및 탈착 곡선을 도시한다.
- 도 5는 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 II에 대한 XRPD를 도시한다.
- 도 6은 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 II의 예시적인 DSC 써모그램을 도시한다.
- 도 7는 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 III에 대한 XRPD를 도시한다.
- 도 8은 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 III의 예시적인 DSC 써모그램을 도시한다.
- 도 9는 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 IV에 대한 XRPD를 도시한다.
- 도 10은 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 IV의 예시적인 DSC 써모그램을 도시한다.
- 도 11은 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 V에 대한 XRPD를 도시한다.
- 도 12는 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 V의 예시적인 DSC 써모그램을 도시한다.
- 도 13은 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 VI에 대한 XRPD를 도시한다.
- 도 14는 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 VI의 예시적인 DSC 써모그램을 도시한다.
- 도 15는 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 VIII에 대한 XRPD를 도시한다.
- 도 16은 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 VIII의 예시적인 DSC 써모그램을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0049] 본 발명의 바람직한 실시양태는 본원에 나타나고 기재되지만, 이러한 실시양태는 오직 예로서 제공된다는 것은 당해 분야의 숙련가에게 명백할 것이다. 이제 본 발명을 벗어나지 않고 다수의 변형, 변화, 및 치환이 당해 분야의 숙련가에게 일어날 것이다. 본원에 기재된 본 발명의 실시양태에 대한 다양한 대안이 본 발명을 실시하는데 이용될 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 첨부된 청구항은 본 발명의 범위를 규정하고, 방법 및 구조는 이들 청구항의 범위 및 이에 의해 포함되는 이들의 등가물에 속한다는 것이 의도된다.
- [0050] **I. 정의**
- [0051] 본원에서 사용되는 바와 같이, 하기 단어 및 구는 이들이 사용되는 맥락이 달리 기재되지 않는 정도를 제외하고는 일반적으로 하기 기재된 바와 같은 의미를 갖는 것으로 의도된다.
- [0052] 본원에서 사용되는 바와 같이, "활성제"는 생물학적 활성을 갖는 화학 물질을 나타내는데 사용된다. 특정 실시양태에서, "활성제"는 약제학적 유용성을 갖는 화합물이다. 예를 들면, 활성제는 항암 치료제일 수 있다.
- [0053] 본원에서 사용되는 바와 같이, "조절"은 화학 물질의 부재하에 활성과 관련하여 본원에 기재된 바와 같은 화학 물질의 존재에 대한 직접적인 또는 간접적인 반응으로서의 활성의 변화를 나타낸다. 변화는 활성의 증가 또는 활성의 감소일 수 있고, 화합물과 표적의 직접적인 상호작용으로 인한 것이거나 결국 표적의 활성에 영향을 미치는 화합물과 하나 이상의 다른 인자와 상호작용으로 인한 것일 수 있다. 예를 들면, 화학 물질의 존재는, 예를 들면, 표적에 직접적으로 결합하거나, 또 다른 인자가 표적 활성을 증가시키거나 감소시키도록 유발하거나 (직접적으로 또는 간접적으로), 세포 또는 유기체에 존재하는 표적의 양을 증가시키거나 감소시켜(직접적으로 또는 간접적으로) 표적 활성을 증가시키거나 감소시킬 수 있다.
- [0054] 본원에서 사용되는 바와 같이, 본원에 기재된 화학 물질의 "치료적 유효량"은 인간 또는 비인간 대상체에 투여 시 증상의 완화, 질환 진행의 느려짐, 또는 질환의 예방과 같은 치료적 이득을 제공하는데 유효한 양을 나타낸다.
- [0055] "치료하는" 또는 "치료"는 이러한 투여가 필요한 포유동물 대상체, 특히 인간 대상체에 대한 하나 이상의 화학

식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 투여를 포함하고, (i) 암과 같은 질환의 임상 증상의 발달을 중단시키는 것, (ii) 암과 같은 질환의 임상 증상에서의 퇴행을 야기하는 것, 및/또는 (iii) 암과 같은 질환의 개시를 예방하기 위한 예방적 치료를 포함한다.

[0056] 본원에서 사용되는 바와 같이, "약제학적으로 허용되는" 성분은 합리적 이익/위험 비에 부합하면서 유해한 부작용(예를 들면, 독성, 자극, 및 알레르기 반응) 없이 인간 및/또는 동물에 사용하기에 적합한 것이다.

[0057] "약제학적으로 허용되는 염"은 무기 산과의 염, 예를 들면, 하이드로클로라이드, 카보네이트, 포스페이트, 하이드로젠포스페이트, 디포스페이트, 하이드로브로메이트, 설페이트, 설피네이트, 니트레이트 등의 염; 뿐만 아니라 유기 산과의 염, 예를 들면, 말레이트, 말로네이트, 말레에이트, 푸마레이트, 타르트레이트, 석시네이트, 시트레이트, 아세테이트, 락테이트, 글루코네이트, 메탄설포네이트, 트리스(하이드록시메틸-아미노메탄), p-톨루엔설포네이트, 프리오피오네이트, 2-하이드록시에틸설포네이트, 벤조에이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 옥살레이트, 팔모에이트, 및 알카노에이트, 예를 들면, 아세테이트, n이 0-4인 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ 등의 염을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 다른 염은 설페이트, 메탄설포네이트, 브로마이드, 트리플루오르아세테이트, 피크레이트, 소르베이트, 벤질레이트, 살리실레이트, 니트레이트, 프탈레이트 또는 모르폴린을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 양이온은 나트륨, 칼륨, 칼슘, 알루미늄, 리튬, 및 암모늄을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0058] 추가로, 본원에 기재된 화합물이 산 부가 염으로서 수득되는 경우, 산 염의 용액을 염기화함으로써 유기 염기를 수득할 수 있다. 반대로, 생성물이 유리 염기인 경우, 염기 화합물로부터 산 부가 염을 제조하는 통상적인 절차에 따라 유리 염기를 적합한 유기 용매 중에 용해시키고 용액을 산으로 처리함으로써 부가 염, 특히 약제학적으로 허용되는 부가 염을 생성할 수 있다. 당해 분야의 숙련가는 비독성의 약제학적으로 허용되는 부가 염을 제조하는데 사용될 수 있는 다양한 합성 방법론을 인식할 것이다.

[0059] 본원에서 사용되는 바와 같이, "대상체"는 치료, 관찰 또는 실험의 대상이 되었거나 대상이 될 포유동물을 나타낸다. 본원에 기재된 방법은 인간 요법 및 수의학적 적용 둘 다에 유용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 인간이다.

[0060] 용어 "포유동물"은 이의 표준적인 의미를 갖는 것으로 의도되고, 예를 들면, 인간, 개, 고양이, 양, 및 소를 포함한다.

[0061] 본원에 기재된 "프로드러그"는 대상체에 투여시, 예를 들면, 프로드러그의 대사 처리시 화학식 I의 화합물이 되는 임의의 화합물을 포함한다. 유사하게, "약제학적으로 허용되는 염"은 약제학적으로 허용되는 염의 "프로드러그"를 포함한다. 프로드러그의 예는 작용기, 예를 들면, 화학식 I의 화합물에서의 카복실산기의 유도체를 포함한다. 카복실산기의 예시적인 프로드러그는 카복실산 에스테르, 예를 들면, 알킬 에스테르, 하이드록시알킬 에스테르, 에스테르, 아릴알킬 에스테르, 및 아릴옥시알킬 에스테르를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 다른 예시적인 프로드러그는 저급 알킬 에스테르, 예를 들면, 에틸 에스테르, 아실옥시알킬 에스테르, 예를 들면, 피발로일옥시메틸(POM), 글리코사이드, 및 아스코르브산 유도체를 포함한다. 다른 예시적인 프로드러그는 카복실산의 아마이드를 포함한다. 프로드러그의 논의는 문헌[T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, in Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, and in Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985]에 제공된다.

[0062] 본원에 개시된 화합물은, 예를 들면, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C 및/또는 ^{14}C 의 함량이 풍부화된 상이한 풍부화 동위원소 형태로 사용될 수 있다. 하나의 특정 실시양태에서, 화합물은 하나 이상의 위치에서 중수소화된다. 이러한 중수소화된 형태는 미국 특허 제5,846,514호 및 제6,334,997호에 기재된 절차에 의해 제조될 수 있다. 미국 특허 제5,846,514호 및 제6,334,997호에 기재된 바와 같이, 중수소화는 효능을 개선시키고 약물의 작용 기간을 증가시킬 수 있다.

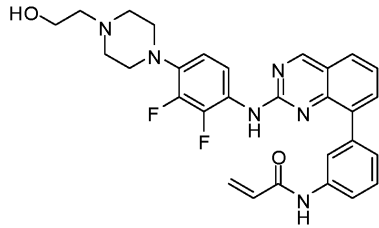
[0063] 중수소 치환된 화합물은 문헌[Dean, Dennis C.; Editor. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [In: Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] 2000, 110 pp; George W.; Varma, Rajender S. The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, Tetrahedron, 1989, 45(21), 6601-21; and Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem., 1981, 64(1-2), 9-32]에 기재된 바와 같은 다양한 방법을 사용하여 합성될 수 있다.

- [0064] "용매화물"은 용매 및 화합물의 상호작용에 의해 형성된다. 용어 "화합물"은 화합물의 용매화물을 포함하는 것으로 의도된다. 유사하게, "약제학적으로 허용되는 염"은 약제학적으로 허용되는 염의 용매화물을 포함한다. 적합한 용매화물은 약제학적으로 허용되는 용매화물, 예를 들면, 일수화물 및 반수화물을 포함하는 수화물이다. 또한 하나 이상의 결정화 용매에 의해 형성된 용매화물이 포함된다.
- [0065] "결정형", "다형체", "형태", 및 "형"은 본원에서 상호교환적으로 사용될 수 있고, 특정한 결정질 또는 비결정 형태가 언급되지 않는 한, 예를 들면, 다형체, 유사다형체, 염, 용매화물, 수화물, 비용매화 다형체(무수물 포함), 입체형태적 다형체, 및 비결정 형태 뿐만 아니라 이의 혼합물을 포함하는 화합물의 모든 결정질 및 비결정 형태를 포함하는 것을 의미한다. 본 개시내용의 화합물은, 예를 들면, 화합물의 다형체, 유사다형체, 용매화물, 수화물, 비용매화 다형체(무수물 포함), 입체형태적 다형체, 및 비결정 형태 뿐만 아니라 이의 혼합물을 포함하는 이들 화합물의 결정질 및 비결정 형태를 포함한다.
- [0066] 본원에 기재된 화합물의 약제학적으로 허용되는 형태는 약제학적으로 허용되는 염, 킬레이트, 비공유 착물, 프로드러그, 및 이의 혼합물을 포함한다.
- [0067] "킬레이트"는 2개(또는 그 초과)의 지점에서 금속 이온에 대한 화합물의 배위에 의해 형성된다. 용어 "화합물"은 화합물의 킬레이트를 포함하는 것으로 의도된다. 유사하게, "약제학적으로 허용되는 염"은 약제학적으로 허용되는 염의 킬레이트를 포함한다.
- [0068] "비공유 착물"은 화합물과 분자 사이에 공유 결합이 형성되지 않은 화합물과 또 다른 분자의 상호작용에 의해 형성된다. 예를 들면, 착물화는 반 테르 발스 상호작용, 수소 결합, 및 정전기적 상호작용(이온 결합으로도 지칭됨)을 통해 발생할 수 있다. 이러한 비공유 착물은 용어 "화합물"에 포함된다. 유사하게, 약제학적으로 허용되는 염은 약제학적으로 허용되는 염의 "비공유 착물"을 포함한다.
- [0069] 물리적 성질, 예를 들면, 분자량, 또는 화학적 성질, 예를 들면, 화학식에 대하여 범위가 본원에서 사용되는 경우, 범위 및 그 안의 특정한 실시양태의 모든 조합 및 하위조합이 포함되는 것으로 의도된다.
- [0070] 숫자 또는 수치 범위를 언급하는 경우, 용어 "약"은 언급되는 숫자 또는 수치 범위는 실험 변동성 내의(또는 통계적 실험 오차 내의) 근사치라는 것을 의미하고, 따라서 숫자 또는 수치 범위는, 예를 들면, 기재된 숫자 또는 수치 범위의 1% 내지 15%로 다양할 수 있다.
- [0071] 본원에서 사용되는 바와 같이, "유의미한"은 통계적 유의성의 표준 파라미터 시험, 예를 들면, 스튜던트 T 시험에서 통계적으로 유의미한 임의의 검출 가능한 변화를 나타내고, 여기서 $p < 0.05$ 이다.
- [0072] 본원에서 사용되는 바와 같이, "암"은 암종 및 육종을 포함하는, 포유동물에서 발견되는 암 또는 신생물 또는 악성 종양의 모든 유형을 나타낸다. 암의 예는 뇌암, 유방암, 자궁경부암, 결장암, 두경부암, 신장암, 폐암, 비소세포 폐암, 흑색종, 중피종, 난소암, 육종, 위암, 자궁암 및 수모세포종이다.
- [0073] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 EGFR은 ErbB 패밀리의 수용체 티로신 키나제인 표피 성장 인자 수용체(EGFR)를 나타내는데 사용된다. 용어 "EGFR", "Her1", "ErbB1" 등은 유전자 또는 유전자의 단백질 생성물을 나타내는데 상호교환적으로 사용된다.
- [0074] **II. 결정질 화합물 및 제조 방법**
- [0075] 본 발명의 방법에 따라 제조된 다형체는 당해 분야에 따른 임의의 방법론에 의해 특성화될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 방법에 따라 제조된 다형체는 X선 분말 회절(XRPD), 시차 주사 열량측정법(DSC), 열중량측정 분석(TGA), 핫스테이지 현미경, 및/또는 분광학(예를 들면, 라만, 고체 상태 핵 자기 공명(ssNMR), 및 적외선(IR))에 의해 특성화될 수 있다.
- [0076] XRPD: 본 발명에 따른 다형체는 XRPD에 의해 특성화될 수 있다. XRPD 피크의 상대 강도는 입자 크기, 샘플 제조 기술, 샘플 장착 절차 및 사용된 특정 기구에 따라 다를 수 있다. 게다가, 기구 변화 및 다른 인자는 $2-\theta$ 값에 영향을 미칠 수 있다. 따라서, XRPD 피크 배치는, 예를 들면, \pm 약 0.2 도 만큼 다를 수 있다.
- [0077] DSC: 본 발명에 따른 다형체는 또한 도 2, 4 등에 도시된 바와 같은 이의 특유의 DSC 트레이스(trace)에 의해 확인될 수 있다. DSC에 있어서, 관찰된 온도는 온도 변화를 뿐만 아니라 샘플 제조 기술 및 사용된 특정 기구에 따라 좌우될 것임이 공지된다. 따라서, DSC 써모그램에 관하여 본원에 보고된 값은, 예를 들면, \pm 약 4°C 만큼 다를 수 있다.
- [0078] TGA: 본 발명의 다형체 형태는 또한 비결정 물질 또는 또 다른 다형체 형태의 것과 상이한 열적 거동을 야기할

수 있다. 열적 거동은 일부 다형체 형태를 다른 것과 구별하는데 사용될 수 있는 열중량측정 분석(TGA)에 의해 실험실에서 측정될 수 있다. 하나의 측면에서, 다형체는 열중량측정 분석에 의해 특성화될 수 있다.

[0079] 본 발명의 다형체 형태는 의약 제제의 제조에 유용하고, 결정질 및 반결정형을 제조하는 결정화 공정 또는 비정질 형태를 획득하는 고체화 공정을 사용하여 획득될 수 있다. 다양한 실시양태에서, 결정화는 원하는 화합물(예를 들면, 화학식 I의 화합물)을 반응 혼합물 중에 생성하고, 원하는 다형체를 반응 혼합물로부터 단리하거나; 원료 화합물을 용매 중에, 임의로 열에 의해, 용해시킨 후, 냉각(능동적인 냉각 포함)에 의한 생성물의 결정화/고체화 및/또는 일정 기간 동안 반응매의 첨가에 의해 수행된다. 결정화 또는 고체화는 원하는 함수량이 최종 다형체 형태에서 도달될 때까지 조절된 조건하에 수행되는 건조가 뒤따를 수 있다.

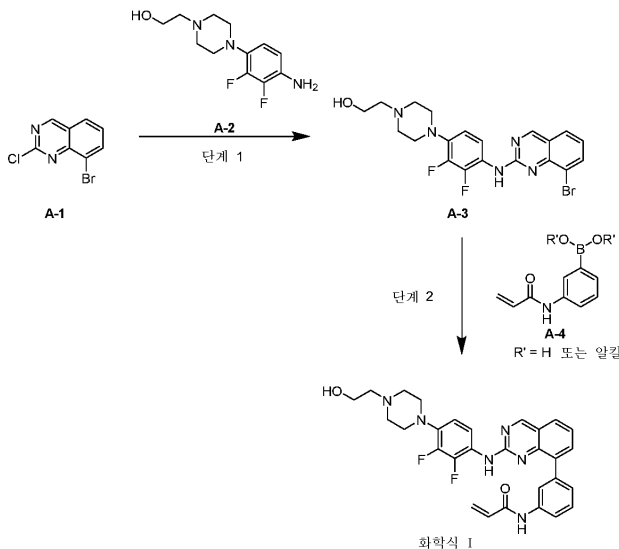
[0080] 하나의 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 다형체의 제조 방법을 제공한다:



화학식 I

[0081] 다양한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 반응식 A 및/또는 B의 방법에 따라 제조된다. 본원에서 사용되는 물질은 상업적으로 이용 가능하거나 당해 분야에 일반적으로 공지된 합성 방법에 의해 제조된다. 이들 반응식은 열거된 화합물 또는 임의의 특정한 치환기로 한정되지 않고, 설명의 목적으로 사용된다. 다양한 단계가 반응식 A 및/또는 B에 기재되고 도시됨에도 불구하고, 일부 경우에 단계는 반응식 A 및/또는 B에 나타난 순서와 상이한 순서로 수행될 수 있다. 이들 합성 반응 반응식에 대한 다양한 변형이 만들어질 수 있고, 본 출원에 포함된 개시내용에 언급된 당해 분야의 숙련가에게 제시될 것이다. 번호 매김은 청구항 또는 다른 표에 반드시 상응할 필요는 없다.

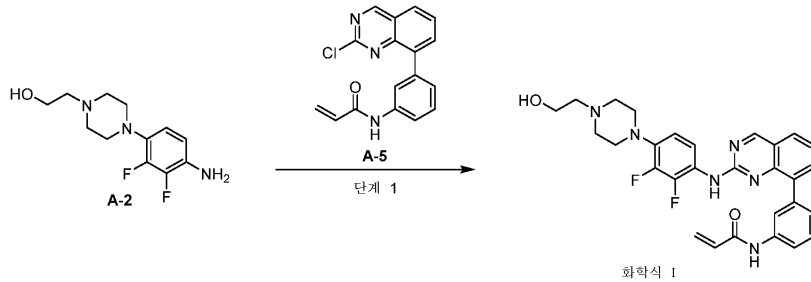
[0083] 반응식 A



[0084] 반응식 A에서, A-1은 염기의 존재하에 A-2와 반응한다. 적합한 염기는 Cs₂CO₃, NaH, KH, t-BuOK, LiH, 및 CaH₂를 포함한다. 적합한 용매는 DMF, DMSO, DMA, 및 N-메틸 피페리돈을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 반응은 25 내지 240°C 범위의 온도에서 수행된다. 염기, 예를 들면, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, 및 Pd 촉매의 존재하에 A-3과 보르산 또는 에스테르 A-4의 스즈키 교차 커플링 반응은 화학식 I의 화합물을 제공한다. 반응은 일반적으로 25 내지 180°C 범위의 온도에서 적합한 용매, 예를 들면, 1,4-디옥산, 물, 테트라하이드로푸란, 또는 이의 혼합물 중에서 수행된다.

[0086] 반응식 B에서, 화합물 A-2는 산, 예를 들면, HCl, H₂SO₄ 또는 TFA의 존재하에 화합물 A-5와 반응한다. 반응에 적합한 용매는 유기 알코올 용매, 예를 들면, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 부탄올 또는 이의 혼합물을 포함한다. 반응은 일반적으로 25 내지 240℃, 예를 들면, 80-100℃ 범위의 온도에서 수행된다.

[0087] 반응식 B



[0088]

[0089] 본 발명에 따른 다형체는 화학식 I의 화합물을 제조하는데 사용되는 출발 물질에 의해 제한되지 않는다.

[0090] 하나의 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 합성 후 제1 고체 형태로서 원하는 다형체의 단리, 또는 대안적으로, 화학식 I의 화합물의 이전 고체 형태로부터 전이로서 원하는 다형체의 단리에 의한 화학식 I의 화합물의 다형체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및/또는 용매화물의 제조 방법에 관한 것이다. 하나의 형태로부터 다른 형태로의 전이는 이들이 의약 제제의 제조에 바람직한 형태를 획득하기 위한 대안적인 제조 방법일 수 있기 때문에 본 발명의 범위에 속한다.

[0091] 본 발명의 방법에 따른 화학식 I의 화합물의 다형체는 형태 I, 형태 II, 형태 III, 형태 IV, 형태 V, 형태 VI, 형태 VIII, 및 이의 혼합물로부터 선택될 수 있다.

[0092] 본원에 기재된 화학 물질 및 중간체의 단리 및 정제는, 원하는 경우, 임의의 적합한 분리 또는 정제 절차, 예를 들면, 여과, 추출, 결정화, 컬럼 크로마토그래피, 박막 크로마토그래피 또는 후막 크로마토그래피, 또는 이들 절차의 조합에 의해 수행될 수 있다. 적합한 분리 및 단리 절차의 특정한 예시는 하기 실시예를 참조하여 가질 수 있다. 그러나, 다른 동등한 분리 또는 단리 절차가 또한 사용될 수 있다. 결정화 전에, 화학식 I의 화합물은 약 50% 화학 순도, 55% 화학 순도, 60% 화학 순도, 65% 화학 순도, 70% 화학 순도, 75% 화학 순도, 80% 화학 순도, 90% 화학 순도, 91% 화학 순도, 92% 화학 순도, 93% 화학 순도, 94% 화학 순도, 95% 화학 순도, 96% 화학 순도, 97% 화학 순도, 98% 화학 순도, 99% 화학 순도, 약 98% 화학 순도, 또는 약 100% 화학 순도로 단리될 수 있다.

[0093] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 결정형은 약 98% 미만, 약 97% 미만, 약 96% 미만, 약 95% 미만, 약 94% 미만, 약 93% 미만, 약 92% 미만, 약 91% 미만, 약 90% 미만, 약 89% 미만, 약 88% 미만, 약 87% 미만, 약 86% 미만, 약 85% 미만, 약 84% 미만, 약 83% 미만, 약 82% 미만, 약 81% 미만, 약 80% 미만, 약 78% 미만, 약 76% 미만, 약 74% 미만, 약 72% 미만, 또는 약 70% 미만의 화학 순도를 갖는 화학식 I의 화합물을 결정화시켜 수득된다. 일부 실시양태에서, 결정형은 약 70% 내지 약 99%, 80% 내지 약 96%, 약 85% 내지 약 96%, 약 90% 내지 약 96%, 약 80% 내지 98%, 약 85% 내지 약 98%, 약 90% 내지 약 98%, 약 92% 내지 약 98%, 약 94% 내지 98%, 또는 약 96% 내지 약 98% 범위의 화학 순도를 갖는 화학식 I의 화합물을 결정화시켜 수득된다.

[0094] 다양한 실시양태에서, 본원에 개시된 다양한 다형체 형태(예를 들면, 화학식 I의 화합물의 형태 I-VI 및 형태 VIII)는 실온에서 안정하다. 일부 예에서, 다양한 다형체는 결정형에서 유의미한 화학적 분해 또는 변화 없이 실온에서 장기간의 시간 동안 저장될 수 있다. 일부 예에서, 다양한 다형체는 실온에서 약 10일, 30일, 60일, 90일, 또는 120일 이상의 기간 동안 저장될 수 있다. 일부 예에서, 다양한 다형체는 실온에서 약 120일 이하의 기간 동안 저장될 수 있다. 일부 예에서, 다양한 다형체는 실온에서 10-14일, 10-18일, 10-22일, 10-26일, 10-30일, 10-40일, 10-50일, 10-60일, 10-90일, 10-120일, 14-18일, 14-22일, 14-26일, 14-30일, 14-40일, 14-50일, 14-60일, 14-90일, 14-120일, 18-22일, 18-26일, 18-30일, 18-40일, 18-50일, 18-60일, 18-90일, 18-120일, 22-26일, 22-30일, 22-40일, 22-50일, 22-60일, 22-90일, 22-120일, 26-30일, 26-40일, 26-50일, 26-60일, 26-90일, 26-120일, 30-40일, 30-50일, 30-60일, 30-90일, 30-120일, 40-50일, 40-60일, 40-90일, 40-120일, 50-60일, 50-90일, 50-120일, 60-90일, 60-120일, 또는 90-120일의 기간 동안 저장될 수 있다. 일부 예에서, 다양한 다형체는 실온에서 10일, 14일, 18일, 22일, 26일, 30일, 40일, 50일, 60일, 90일, 또는 120일 이상의

기간 동안 저장될 수 있다.

[0095] 다양한 실시양태에서, 본원에 개시된 다양한 다형체 형태(예를 들면, 화학식 I의 화합물의 형태 I-VI 및 형태 VIII)는 실온을 초과하는 온도 및/또는 높은 상대 습도(RH)에서 안정하다. 일부 예에서, 본원에 개시된 다양한 다형체 형태(예를 들면, 화학식 I의 화합물의 형태 I-VI 및 형태 VIII)는 결정형에서 유의미한 화학적 분해 또는 변화 없이 약 40°C 및 약 75% RH에서 장기간의 시간 동안 저장될 수 있다. 일부 예에서, 본원에 개시된 다양한 다형체 형태(예를 들면, 화학식 I의 화합물의 형태 I-VI 및 형태 VIII)는 40°C 및 약 75% RH에서 약 10일, 30일, 60일, 90일, 또는 120일 이상의 기간 동안 저장될 수 있다. 일부 예에서, 본원에 개시된 다양한 다형체 형태(예를 들면, 화학식 I의 화합물의 형태 I-VI 및 형태 VIII)는 40°C 및 약 75% RH에서 약 120일 이하의 기간 동안 저장될 수 있다. 일부 예에서, 본원에 개시된 다양한 다형체 형태(예를 들면, 화학식 I의 화합물의 형태 I-VI 및 형태 VIII)는 40°C 및 약 75% RH에서 10-14일, 10-18일, 10-22일, 10-26일, 10-30일, 10-40일, 10-50일, 10-60일, 10-90일, 10-120일, 14-18일, 14-22일, 14-26일, 14-30일, 14-40일, 14-50일, 14-60일, 14-90일, 14-120일, 18-22일, 18-26일, 18-30일, 18-40일, 18-50일, 18-60일, 18-90일, 18-120일, 22-26일, 22-30일, 22-40일, 22-50일, 22-60일, 22-90일, 22-120일, 26-30일, 26-40일, 26-50일, 26-60일, 26-90일, 26-120일, 30-40일, 30-50일, 30-60일, 30-90일, 30-120일, 40-50일, 40-60일, 40-90일, 40-120일, 50-60일, 50-90일, 50-120일, 60-90일, 60-120일, 또는 90-120일의 기간 동안 저장될 수 있다. 일부 예에서, 본원에 개시된 다양한 다형체 형태(예를 들면, 화학식 I의 화합물의 형태 I-VI 및 형태 VIII)는 40°C 및 약 75% RH에서 10일, 14일, 18일, 22일, 26일, 30일, 40일, 50일, 60일, 90일, 또는 120일 이상의 기간 동안 저장될 수 있다.

[0096] 일부 예에서, 본원에 개시된 다양한 다형체 형태(예를 들면, 화학식 I의 화합물의 형태 I-VI 및 형태 VIII)는 결정형에서 유의미한 화학적 분해 또는 변화 없이 약 60°C에서 장기간의 시간 동안 저장될 수 있다. 일부 예에서, 본원에 개시된 다양한 다형체 형태(예를 들면, 화학식 I의 화합물의 형태 I-VI 및 형태 VIII)는 60°C에서 약 10일, 30일, 60일, 90일, 또는 120일 이상의 기간 동안 저장될 수 있다. 일부 예에서, 본원에 개시된 다양한 다형체 형태(예를 들면, 화학식 I의 화합물의 형태 I-VI 및 형태 VIII)는 60°C에서 약 120일 이하의 기간 동안 저장될 수 있다. 일부 예에서, 본원에 개시된 다양한 다형체 형태(예를 들면, 화학식 I의 화합물의 형태 I-VI 및 형태 VIII)는 60°C에서 10-14일, 10-18일, 10-22일, 10-26일, 10-30일, 10-40일, 10-50일, 10-60일, 10-90일, 10-120일, 14-18일, 14-22일, 14-26일, 14-30일, 14-40일, 14-50일, 14-60일, 14-90일, 14-120일, 18-22일, 18-26일, 18-30일, 18-40일, 18-50일, 18-60일, 18-90일, 18-120일, 22-26일, 22-30일, 22-40일, 22-50일, 22-60일, 22-90일, 22-120일, 26-30일, 26-40일, 26-50일, 26-60일, 26-90일, 26-120일, 30-40일, 30-50일, 30-60일, 30-90일, 30-120일, 40-50일, 40-60일, 40-90일, 40-120일, 50-60일, 50-90일, 50-120일, 60-90일, 60-120일, 또는 90-120일의 기간 동안 저장될 수 있다. 일부 예에서, 본원에 개시된 다양한 다형체 형태(예를 들면, 화학식 I의 화합물의 형태 I-VI 및 형태 VIII)는 60°C에서 10일, 14일, 18일, 22일, 26일, 30일, 40일, 50일, 60일, 90일, 또는 120일 이상의 기간 동안 저장될 수 있다.

[0097] 일부 예에서, 본원에 개시된 다양한 다형체 형태(예를 들면, 화학식 I의 화합물의 형태 I-VI 및 형태 VIII)는 결정형에서 유의미한 화학적 분해 또는 변화 없이 약 70°C, 80°C, 90°C, 또는 100°C에서 장기간의 시간 동안 저장될 수 있다. 일부 예에서, 본원에 개시된 다양한 다형체 형태는 약 70°C, 80°C, 90°C, 또는 100°C에서 약 10일, 30일, 60일, 90일, 또는 120일 이상의 기간 동안 저장될 수 있다. 일부 예에서, 본원에 개시된 다양한 다형체 형태는 약 70°C, 80°C, 90°C, 또는 100°C에서 약 120일 이하의 기간 동안 저장될 수 있다. 일부 예에서, 본원에 개시된 다양한 다형체 형태는 약 70°C, 80°C, 90°C, 또는 100°C에서 10-14일, 10-18일, 10-22일, 10-26일, 10-30일, 10-40일, 10-50일, 10-60일, 10-90일, 10-120일, 14-18일, 14-22일, 14-26일, 14-30일, 14-40일, 14-50일, 14-60일, 14-90일, 14-120일, 18-22일, 18-26일, 18-30일, 18-40일, 18-50일, 18-60일, 18-90일, 18-120일, 22-26일, 22-30일, 22-40일, 22-50일, 22-60일, 22-90일, 22-120일, 26-30일, 26-40일, 26-50일, 26-60일, 26-90일, 26-120일, 30-40일, 30-50일, 30-60일, 30-90일, 30-120일, 40-50일, 40-60일, 40-90일, 40-120일, 50-60일, 50-90일, 50-120일, 60-90일, 60-120일, 또는 90-120일의 기간 동안 저장될 수 있다. 일부 예에서, 본원에 개시된 다양한 다형체 형태는 약 70°C, 80°C, 90°C, 또는 100°C에서 10일, 14일, 18일, 22일, 26일, 30일, 40일, 50일, 60일, 90일, 또는 120일 이상의 기간 동안 저장될 수 있다.

[0098] **화학식 I의 화합물의 다형체 형태 I:**

[0099] 도 1은 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 I에 대한 XRPD를 도시한다.

[0100] 도 2는 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 I의 예시적인 DSC 써모그램을 도시한다.

[0101] 도 3은 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 I의 현미경 사진을 도시한다.

[0102] 도 4는 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 I에 대한 DVS 등은 흡착 및 탈착 곡선을 도시한다.

[0103] 하나의 실시양태에서, 원하는 다형체는 화학식 I의 화합물의 형태 I이고, 단리 단계는 단일 용매 시스템으로부터의 미정제 반응 생성물의 재결정화를 포함한다. 다양한 실시양태에서, 원하는 다형체는 화학식 I의 화합물의 형태 I이고, 단리 단계는 총괄적으로 다중 용매 시스템으로 이해되는 2성분, 3성분, 또는 더 많은 성분의 용매 시스템으로부터의 미정제 생성물의 재결정화를 포함한다. 다양한 실시양태에서, 원하는 다형체는 화학식 I의 화합물의 형태 I이고, 단리 단계는 단일 또는 다중 용매 시스템으로부터의 결정화를 포함하고, 여기서 결정화는 주위 온도를 초과하는 온도에서 단일 또는 다중 용매 시스템 중에 화학식 I의 화합물을 용해시키는 것을 포함한다. 일부 예에서, 단일 또는 다중 용매 시스템 중에 화학식 I의 화합물을 용해시키는 것은 약 40-90°C, 45-90°C, 50-90°C, 55-90°C, 60-90°C, 65-90°C, 70-90°C, 75-90°C, 40-85°C, 45-85°C, 50-85°C, 55-85°C, 60-85°C, 65-85°C, 70-85°C, 75-85°C, 80-85°C, 40-80°C, 45-80°C, 50-80°C, 55-80°C, 60-80°C, 65-80°C, 70-80°C, 75-80°C, 40-75°C, 45-75°C, 50-75°C, 55-75°C, 60-75°C, 65-75°C, 70-75°C, 40-70°C, 45-70°C, 50-70°C, 55-70°C, 60-70°C, 65-70°C, 40-65°C, 45-65°C, 50-65°C, 55-65°C, 60-65°C, 40-60°C, 45-60°C, 50-60°C, 55-60°C, 40-55°C, 45-55°C, 50-55°C, 40-50°C, 또는 45-50°C의 온도에서 수행된다. 일부 예에서, 재결정화 용매는 에틸 아세테이트를 포함하고, 용매 중의 화학식 I의 화합물의 용해는 약 55-65°C의 온도에서 수행된다. 화학식 I의 화합물을 용해시키기 위하여 임의의 적합한 양의 용매가 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물을 용해시키는데 사용되는 용매(예를 들면, 에틸 아세테이트)의 양은 화학식 I의 화합물의 그램당 약 300-100 mL이다. 예를 들면, 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물을 용해시키는데 사용되는 용매의 양은 화학식 I의 화합물의 그램당 100 mL이다. 일부 예에서, 재결정화 용매는 에틸 아세테이트를 포함하고, 용매 시스템 중의 화학식 I의 화합물의 용해는 약 55-65°C의 온도에서 수행되고, 용해를 위하여 사용되는 용매의 양은 약 100 mL/화학식 I의 화합물의 g이다.

[0104] 다양한 실시양태에서, 결정화는 용해된 화학식 I의 화합물을 함유하는 용액의 여과를 추가로 포함한다. 여과는 임의의 적합한 수단에 의해, 예를 들면, 실리카 겔 패드를 통해 수행될 수 있다. 실리카 겔 패드는 추가로 재결정화 용매로 1회 또는 수 회(예를 들면, 1회, 2회, 3회 또는 그 초과) 세척될 수 있다. 여과로부터 수득된 여과액은 임의로 농축될 수 있다. 일부 실시양태에서, 농축은 진공하에 약 10-60°C의 온도, 예를 들면, 약 10-50°C, 10-40°C, 10-30°C, 10-20°C, 20-60°C, 20-50°C, 20-40°C, 20-30°C, 30-60°C, 30-50°C, 30-40°C, 30-60°C, 30-50°C, 30-40°C, 20-30°C 및 10-20°C의 온도에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 농축은 진공하에 진공하에 약 30-40°C의 온도에서 수행된다. 농축 후 여과액 중의 화학식 I의 농도는 용매 리터당 화학식 I의 화합물 10-30 그램, 예를 들면, 약 10 g/L, 12 g/L, 14 g/L, 16 g/L, 18 g/L, 20 g/L, 22 g/L, 24 g/L, 26 g/L, 28 g/L, 또는 30 g/mL일 수 있다. 일부 실시양태에서, 용매는 에틸 아세테이트이고, 여과 및 농축 후 화학식 I의 화합물의 농도는 약 12.5 g/L이다.

[0105] 다양한 실시양태에서, 결정화는 용해된 화학식 I의 화합물을 함유하는 용액을, 예를 들면, 약 40-100°C, 40-90°C, 40-80°C, 40-70°C, 40-60°C, 40-50°C, 50-100°C, 50-90°C, 50-80°C, 50-70°C, 50-60°C, 60-100°C, 60-90°C, 60-80°C, 60-70°C, 70-100°C, 70-90°C, 70-80°C, 80-100°C, 또는 80-90°C의 온도로 능동적으로 가열하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 용해된 화학식 I의 화합물을 함유하는 용액은 약 75-85°C의 온도로 가열된다. 다양한 실시양태에서, 용해된 화학식 I의 화합물을 함유하는 용액은 가열된 온도에서 일정 기간의 시간 동안, 예를 들면, 약 30분, 약 1시간, 약 2시간, 약 3시간, 약 4시간, 약 5시간, 약 6시간, 약 7시간, 약 8시간, 약 9시간, 약 10시간, 약 11시간, 약 12시간, 약 13시간, 약 14시간, 약 15시간, 약 16시간, 약 17시간, 약 18시간, 약 19시간, 약 20시간, 약 21시간, 약 22시간, 약 23시간, 약 24시간 또는 그 초과 동안 유지된다.

[0106] 다양한 실시양태에서, 결정화는 용해된 화학식 I의 화합물을 함유하는 가열된 용액을, 예를 들면, 약 10-70°C, 10-60°C, 10-50°C, 10-40°C, 10-30°C, 10-20°C, 20-70°C, 20-60°C, 20-50°C, 20-40°C, 20-30°C, 30-70°C, 30-60°C, 30-50°C, 30-40°C, 40-70°C, 40-60°C, 40-50°C, 50-70°C, 50-60°C, 또는 60-70°C의 온도로 능동적으로 냉각하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 결정화는 용해된 화학식 I의 화합물을 함유하는 가열된 용액을 약 50-60°C의 온도로 능동적으로 냉각하는 것을 추가로 포함한다. 다양한 실시양태에서, 용해된 화학식 I의 화합물을 함유하는 용액은 이러한 낮은 온도에서 일정 기간의 시간 동안, 예를 들면, 약 30분, 약 1시간, 약 2시간, 약 3시간, 약 4시간, 약 5시간, 약 6시간, 약 7시간, 약 8시간, 약 9시간, 약 10시간, 약 11시간, 약 12시간, 약 13시간, 약 14시간, 약 15시간, 약 16시간, 약 17시간, 약 18시간, 약 19시간, 약 20시간, 약 21시간, 약 22시간, 약 23시간, 약 24시간 또는 그 초과 동안 추가로 유지된다. 일부 실시양태에서, 결정화는 용해된 화학식 I의 화합물을 함유하는 가열된 용액을 약 50-60°C의 온도로 능동적으로 냉각하고, 용액을 이 온도에서 약 2시간 동안 유지하는 것을 추가로 포함한다.

- [0107] 다양한 실시양태에서, 능동적인 가열 후 능동적인 냉각의 단계는 수 회, 예를 들면, 2회 이상, 3회 이상, 4회 이상, 5회 이상, 6회 이상, 7회 이상, 8회 이상, 9회 이상, 또는 10회 이상 반복된다. 일부 실시양태에서, 능동적인 가열 후 능동적인 냉각의 단계는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10회 반복된다. 일부 실시양태에서, 가열 후 냉각 단계는 2회 반복된다.
- [0108] 다양한 실시양태에서, 능동적인 가열 및/또는 능동적인 냉각 후 수득된 화학식 I의 화합물의 용액은 약 0-40°C, 0-30°C, 0-20°C, 0-10°C, 10-40°C, 10-30°C, 10-20°C, 20-40°C, 20-30°C, 20-10°C, 또는 30°C-40°C의 온도로 추가로 냉각된다. 일부 실시양태에서, 용해된 화학식 I의 화합물을 함유하는 용액은 약 20-30°C의 온도로 냉각된다. 다양한 실시양태에서, 용해된 화학식 I의 화합물을 함유하는 용액은 이러한 낮은 온도에서 일정 기간의 시간 동안, 예를 들면, 약 30분, 약 1시간, 약 2시간, 약 3시간, 약 4시간, 약 5시간, 약 6시간, 약 7시간, 약 8시간, 약 9시간, 약 10시간, 약 11시간, 약 12시간, 약 13시간, 약 14시간, 약 15시간, 약 16시간, 약 17시간, 약 18시간, 약 19시간, 약 20시간, 약 21시간, 약 22시간, 약 23시간, 약 24시간 또는 그 초과 동안 유지된다. 일부 실시양태에서, 용해된 화학식 I의 화합물을 함유하는 용액은 약 20-30°C의 온도로 냉각되고, 이 온도에서 약 3시간 동안 유지된다.
- [0109] 다양한 실시양태에서, 결정화는 화학식 I의 화합물의 수득된 결정을 함유하는 용액을 여과하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 결정화는 임의로 수득된 결정을 용매, 예를 들면, 재결정화 용매로 1회 이상 세척하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 결정화는 임의로 수득된 결정을, 예를 들면, 진공하에 약 30-40°C의 온도에서 건조시키는 것을 포함한다.
- [0110] 일부 실시양태에서, 형태 I은 비미분화된다. 일부 실시양태에서, 비미분화된 다형체 형태 I의 입자의 대부분, 예를 들면, 다형체 I의 입자의 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95% 초과는 약 5 μm 의 직경, 약 10 μm 의 직경, 약 15 μm 의 직경, 약 20 μm 의 직경, 약 25 μm 의 직경, 약 30 μm 의 직경, 약 35 μm 의 직경, 약 40 μm 의 직경, 약 45 μm 의 직경, 약 50 μm 의 직경, 약 55 μm 의 직경, 약 60 μm 의 직경, 약 65 μm 의 직경, 약 70 μm 의 직경, 약 75 μm 의 직경, 약 80 μm 의 직경, 약 85 μm 의 직경, 약 95 μm 의 직경, 약 100 μm 의 직경, 약 110 μm 의 직경, 약 120 μm 의 직경, 약 130 μm 의 직경, 약 140 μm 의 직경, 약 150 μm 의 직경, 약 160 μm 의 직경, 약 170 μm 의 직경, 약 180 μm 의 직경, 약 190 μm 의 직경, 약 200 μm 의 직경, 약 210 μm 의 직경, 약 220 μm 의 직경, 약 230 μm 의 직경, 약 240 μm 의 직경, 약 250 μm 의 직경, 약 260 μm 의 직경, 약 270 μm 의 직경, 약 280 μm 의 직경, 약 290 μm 의 직경, 또는 약 300 μm 의 직경보다 작은 직경을 갖는다. 일부 예에서, 비미분화된 형태 I의 입자의 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%는 약 100 μm 미만의 직경을 갖는다.
- [0111] 일부 실시양태에서, 형태 I은 미분화된다. 일부 실시양태에서, 분화된 다형체 형태 I의 입자의 대부분, 예를 들면, 다형체 형태 I의 입자의 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95% 초과는 약 5 μm 의 직경, 약 10 μm 의 직경, 약 15 μm 의 직경, 약 20 μm 의 직경, 약 25 μm 의 직경, 약 30 μm 의 직경, 약 35 μm 의 직경, 약 40 μm 의 직경, 약 45 μm 의 직경, 약 50 μm 의 직경, 약 55 μm 의 직경, 약 60 μm 의 직경, 약 65 μm 의 직경, 약 70 μm 의 직경, 약 75 μm 의 직경, 약 80 μm 의 직경, 약 85 μm 의 직경, 약 95 μm 의 직경, 약 100 μm 의 직경, 약 110 μm 의 직경, 약 120 μm 의 직경, 약 130 μm 의 직경, 약 140 μm 의 직경, 약 150 μm 의 직경, 약 160 μm 의 직경, 약 170 μm 의 직경, 약 180 μm 의 직경, 약 190 μm 의 직경, 약 200 μm 의 직경, 약 210 μm 의 직경, 약 220 μm 의 직경, 약 230 μm 의 직경, 약 240 μm 의 직경, 약 250 μm 의 직경, 약 260 μm 의 직경, 약 270 μm 의 직경, 약 280 μm 의 직경, 약 290 μm 의 직경, 또는 약 300 μm 의 직경보다 작은 직경을 갖는다. 일부 예에서, 미분화된 형태 I의 입자의 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%는 약 5 μm 미만의 직경을 갖는다. 일부 예에서, 미분화된 형태 I의 입자의 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%는 10 μm 미만의 직경을 갖는다. 일부 예에서, 미분화된 형태 I의 입자의 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%는 20 μm 미만의 직경을 갖는다.
- [0112] 일부 실시양태에서, 다형체 형태 I의 화학 순도는 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99%를 초과한다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 I의 화학 순도는 약 90%를 초과한다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 I의 화학 순도는 약 95%를 초과한다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 I의 화학 순도는 약 99%를 초과한다. 다형체 형태 I의 화학 순도는 임의의 이용 가능한 분석 기술에 의해, 예를 들면, HPLC 분석에 의해 측정될 수 있다.
- [0113] 다양한 실시양태에서, 다형체 형태 I는 건조하다. 다양한 실시양태에서, 다형체 형태 I는 비용매화된다. 다양한 실시양태에서, 다형체 형태 I는 비수화된다.
- [0114] 다양한 실시양태에서, 다형체 형태 I는 비흡습성이다. 일부 예에서, 다형체 형태 I는 70-90%의 RH에서 0.01-10% 중량이 증가한다. 일부 예에서, 형태 I은 80%의 RH에서 0.01-10% 중량, 예를 들면, 0.01-0.1%, 0.01-1%, 0.1-2%, 0.01-3%, 0.01-4%, 0.01-5%, 0.1-1%, 0.1-2%, 0.1-3%, 0.1-4%, 0.1-5%, 1-2%, 1-3%, 1-4%, 1-5%, 2-3%,

2-4%, 2-5%, 3-4%, 3-5%, 또는 4-5% 중량이 증가한다.

- [0115] 다양한 실시양태에서, 다형체 형태 I는 DSC 트레이스에서 약 160-180°C, 162-180°C, 164-180°C, 166-180°C, 168-180°C, 170-180°C, 172-180°C, 174-180°C, 160-178°C, 162-178°C, 164-178°C, 166-178°C, 168-178°C, 170-178°C, 172-178°C, 174-178°C, 160-176°C, 162-176°C, 164-176°C, 166-176°C, 168-176°C, 170-176°C, 172-176°C, 174-176°C, 160-174°C, 162-174°C, 164-174°C, 166-174°C, 168-174°C, 170-174°C, 172-174°C, 160-172°C, 162-172°C, 164-172°C, 166-172°C, 168-172°C, 170-172°C, 160-170°C, 162-170°C, 164-170°C, 166-170°C, 168-170°C, 160-168°C, 162-168°C, 164-168°C, 166-168°C, 160-166°C, 162-166°C, 164-166°C, 160-164°C, 162-164°C, 160-162°C에서의 흡열을 특징으로 한다. 다양한 실시양태에서, 다형체 형태 I는 DSC 트레이스에서 약 165-175°C, 예를 들면, 약 165°C, 166°C, 167°C, 168°C, 169°C, 170°C, 171°C, 172°C, 173°C, 174°C 또는 175°C에서의 흡열을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 I의 용점은 약 173°C이다.
- [0116] 다양한 실시양태에서, 다형체 형태 I는 약 200°C, 약 250°C, 약 300°C, 약 350°C, 약 400°C, 약 450°C, 약 500°C, 약 550°C 또는 600°C 초과 온도에서 분해된다. 일부 예에서, 다형체 형태 I는 약 250°C 초과 온도에서 분해된다.
- [0117] 다양한 실시양태에서, 다형체 형태 I는 실온에서 안정하다. 일부 예에서, 다형체 형태 I는 결정형에서 유의미한 화학적 분해 또는 변화 없이 실온에서 장기간의 시간 동안 저장될 수 있다. 일부 예에서, 다형체 형태 I는 실온에서 약 10일, 30일, 60일, 90일, 또는 120일의 기간 동안 저장될 수 있다. 일부 예에서, 다형체 형태 I는 실온에서 약 120일 이하의 기간 동안 저장될 수 있다. 일부 예에서, 다형체 형태 I는 실온에서 10-14일, 10-18일, 10-22일, 10-26일, 10-30일, 10-40일, 10-50일, 10-60일, 10-90일, 10-120일, 14-18일, 14-22일, 14-26일, 14-30일, 14-40일, 14-50일, 14-60일, 14-90일, 14-120일, 18-22일, 18-26일, 18-30일, 18-40일, 18-50일, 18-60일, 18-90일, 18-120일, 22-26일, 22-30일, 22-40일, 22-50일, 22-60일, 22-90일, 22-120일, 26-30일, 26-40일, 26-50일, 26-60일, 26-90일, 26-120일, 30-40일, 30-50일, 30-60일, 30-90일, 30-120일, 40-50일, 40-60일, 40-90일, 40-120일, 50-60일, 50-90일, 50-120일, 60-90일, 60-120일, 또는 90-120일의 기간 동안 저장될 수 있다. 일부 예에서, 다형체 형태 I는 실온에서 10일, 14일, 18일, 22일, 26일, 30일, 40일, 50일, 60일, 90일, 또는 120일 이상의 기간 동안 저장될 수 있다.
- [0118] 다양한 실시양태에서, 다형체 형태 I는 실온을 초과하는 온도 및/또는 높은 RH에서 안정하다. 일부 예에서, 다형체 형태 I는 결정형에서 유의미한 화학적 분해 또는 변화 없이 약 40°C 및 약 75% RH에서 장기간의 시간 동안 저장될 수 있다. 일부 예에서, 다형체 형태 I는 40°C 및 약 75% RH에서 약 10일, 30일, 60일, 90일, 또는 120일 이상의 기간 동안 저장될 수 있다. 일부 예에서, 다형체 형태 I는 40°C 및 약 75% RH에서 약 120일 이하의 기간 동안 저장될 수 있다. 일부 예에서, 다형체 형태 I는 40°C 및 약 75% RH에서 10-14일, 10-18일, 10-22일, 10-26일, 10-30일, 10-40일, 10-50일, 10-60일, 10-90일, 10-120일, 14-18일, 14-22일, 14-26일, 14-30일, 14-40일, 14-50일, 14-60일, 14-90일, 14-120일, 18-22일, 18-26일, 18-30일, 18-40일, 18-50일, 18-60일, 18-90일, 18-120일, 22-26일, 22-30일, 22-40일, 22-50일, 22-60일, 22-90일, 22-120일, 26-30일, 26-40일, 26-50일, 26-60일, 26-90일, 26-120일, 30-40일, 30-50일, 30-60일, 30-90일, 30-120일, 40-50일, 40-60일, 40-90일, 40-120일, 50-60일, 50-90일, 50-120일, 60-90일, 60-120일, 또는 90-120일의 기간 동안 저장될 수 있다. 일부 예에서, 다형체 형태 I는 40°C 및 약 75% RH에서 10일, 14일, 18일, 22일, 26일, 30일, 40일, 50일, 60일, 90일, 또는 120일 이상의 기간 동안 저장될 수 있다.
- [0119] 일부 예에서, 다형체 형태 I는 결정형에서 유의미한 화학적 분해 또는 변화 없이 약 60°C에서 장기간의 시간 동안 저장될 수 있다. 일부 예에서, 다형체 형태 I는 60°C에서 약 10일, 30일, 60일, 90일, 또는 120일 이상의 기간 동안 저장될 수 있다. 일부 예에서, 다형체 형태 I는 60°C에서 약 120일 이하의 기간 동안 저장될 수 있다. 일부 예에서, 다형체 형태 I는 60°C에서 10-14일, 10-18일, 10-22일, 10-26일, 10-30일, 10-40일, 10-50일, 10-60일, 10-90일, 10-120일, 14-18일, 14-22일, 14-26일, 14-30일, 14-40일, 14-50일, 14-60일, 14-90일, 14-120일, 18-22일, 18-26일, 18-30일, 18-40일, 18-50일, 18-60일, 18-90일, 18-120일, 22-26일, 22-30일, 22-40일, 22-50일, 22-60일, 22-90일, 22-120일, 26-30일, 26-40일, 26-50일, 26-60일, 26-90일, 26-120일, 30-40일, 30-50일, 30-60일, 30-90일, 30-120일, 40-50일, 40-60일, 40-90일, 40-120일, 50-60일, 50-90일, 50-120일, 60-90일, 60-120일, 또는 90-120일의 기간 동안 저장될 수 있다. 일부 예에서, 다형체 형태 I는 60°C에서 10일, 14일, 18일, 22일, 26일, 30일, 40일, 50일, 60일, 90일, 또는 120일 이상의 기간 동안 저장될 수 있다.
- [0120] 일부 예에서, 다형체 형태 I는 결정형에서 유의미한 화학적 분해 또는 변화 없이 약 100°C에서 장기간의 시간

동안 저장될 수 있다. 일부 예에서, 다형체 형태 I는 100℃에서 약 10일, 30일, 60일, 90일, 또는 120일 이상의 기간 동안 저장될 수 있다. 일부 예에서, 다형체 형태 I는 100℃에서 약 120일 이하의 기간 동안 저장될 수 있다. 일부 예에서, 다형체 형태 I는 100℃에서 10-14일, 10-18일, 10-22일, 10-26일, 10-30일, 10-40일, 10-50일, 10-60일, 10-90일, 10-120일, 14-18일, 14-22일, 14-26일, 14-30일, 14-40일, 14-50일, 14-60일, 14-90일, 14-120일, 18-22일, 18-26일, 18-30일, 18-40일, 18-50일, 18-60일, 18-90일, 18-120일, 22-26일, 22-30일, 22-40일, 22-50일, 22-60일, 22-90일, 22-120일, 26-30일, 26-40일, 26-50일, 26-60일, 26-90일, 26-120일, 30-40일, 30-50일, 30-60일, 30-90일, 30-120일, 40-50일, 40-60일, 40-90일, 40-120일, 50-60일, 50-90일, 50-120일, 60-90일, 60-120일, 또는 90-120일의 기간 동안 저장될 수 있다. 일부 예에서, 다형체 형태 I는 100℃에서 10일, 14일, 18일, 22일, 26일, 30일, 40일, 50일, 60일, 90일, 또는 120일 이상의 기간 동안 저장될 수 있다.

[0121] **화학식 I의 화합물의 다형체 형태 II**

[0122] 도 5는 다형체 형태 II에 대한 X선 분말 회절(XRPD)을 도시한다.

[0123] 도 6은 형태 II의 예시적인 DSC 써모그램을 도시한다.

[0124] 하나의 실시양태에서, 원하는 다형체는 화학식 I의 화합물의 형태 II이고, 단리 단계는 단일 용매 시스템으로부터의 미정제 반응 생성물의 재결정화를 포함한다. 다양한 실시양태에서, 원하는 다형체는 화학식 I의 화합물의 형태 II이고, 단리 단계는 총괄적으로 다중 용매 시스템으로 이해되는 2성분, 3성분, 또는 더 많은 성분의 용매 시스템으로부터의 미정제 생성물의 재결정화를 포함한다. 다양한 실시양태에서, 원하는 다형체는 화학식 I의 화합물의 형태 II이고, 단리 단계는 단일 또는 다중 용매 시스템으로부터의 결정화를 포함하고, 여기서 결정화는 주위 온도를 초과하는 온도에서 단일 또는 다중 용매 시스템 중에 화학식 I의 화합물을 용해시키는 것을 포함한다.

[0125] 일부 실시양태에서, 다형체 형태 II의 화학 순도는 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99%를 초과한다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 II의 화학 순도는 약 90%를 초과한다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 II의 화학 순도는 약 95%를 초과한다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 II의 화학 순도는 약 99%를 초과한다. 다형체 형태 II의 화학 순도는 임의의 이용 가능한 분석 기술에 의해, 예를 들면, HPLC 분석에 의해 측정될 수 있다.

[0126] 다양한 실시양태에서, 다형체 형태 II은 DSC 트레이스에서 약 120-150℃, 예를 들면, 약 120-145℃, 120-140℃, 120-135℃, 120-130℃, 125-145℃, 125-140℃, 125-135℃, 125-130℃, 130-150℃, 130-145℃, 130-140℃, 130-135℃, 135-150℃, 135-145℃, 135-140℃, 140-150℃, 140-145℃, 또는 145-150℃ 범위에서의 흡열을 특징으로 한다. 일부 예에서, 다형체 형태 II은 DSC 트레이스에서 약 124℃에서의 흡열을 특징으로 한다.

[0127] 다양한 실시양태에서, 다형체 형태 II는 DSC 트레이스에서 약 175-200℃, 예를 들면, 약 175-195℃, 175-190℃, 175-185℃, 175-180℃, 180-200℃, 180-195℃, 180-180℃, 180-185℃, 185-200℃, 185-195℃, 185-190℃, 190-195℃, 또는 195-200℃ 범위에서의 흡열을 특징으로 한다. 일부 예에서, 다형체 형태 II은 DSC 트레이스에서 약 183℃에서의 흡열을 특징으로 한다.

[0128] **화학식 I의 화합물의 다형체 형태 III**

[0129] 도 7은 다형체 형태 III에 대한 XRPD를 도시한다.

[0130] 도 8은 형태 III의 예시적인 DSC 써모그램을 도시한다.

[0131] 하나의 실시양태에서, 원하는 다형체는 화학식 I의 화합물의 형태 III이고, 단리 단계는 단일 용매 시스템으로부터의 미정제 반응 생성물의 재결정화를 포함한다. 다양한 실시양태에서, 원하는 다형체는 화학식 I의 화합물의 형태 III이고, 단리 단계는 총괄적으로 다중 용매 시스템으로 이해되는 2성분, 3성분, 또는 더 많은 성분의 용매 시스템으로부터의 미정제 생성물의 재결정화를 포함한다. 다양한 실시양태에서, 원하는 다형체는 화학식 I의 화합물의 형태 III이고, 단리 단계는 단일 또는 다중 용매 시스템으로부터의 결정화를 포함하고, 여기서 결정화는 주위 온도를 초과하는 온도에서 단일 또는 다중 용매 시스템 중에 화학식 I의 화합물을 용해시키는 것을 포함한다. 일부 예에서, 화학식 I의 화합물을 단일 또는 다중 용매 시스템 중에 용해시키는 것은 약 40-90℃, 50-90℃, 60-90℃, 70-90℃, 80-90℃, 40-80℃, 50-80℃, 60-80℃, 70-80℃, 40-70℃, 50-70℃, 60-70℃, 40-60℃, 50-60℃, 또는 40-50℃의 온도에서 수행된다. 일부 예에서, 단일 또는 다중 용매 시스템 중에 화학식 I의 화합물을 용해시키는 것은 약 75-85℃의 온도에서 수행된다. 일부 예에서, 재결정화 용매는 알코올, 예를 들면, 에탄올을 포함하고, 용매 중에 화학식 I의 화합물을 용해시키는 것은 약 75-85℃의 온도에서 수행된다. 다양한

실시양태에서, 재결정화 방법은 제2 용매의 첨가를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 용매는 알칸이다. 일부 예에서, 제2 용매는 헵탄, 예를 들면, 헵탄 또는 n-헵탄이다. 일부 실시양태에서, n-헵탄은 75-85°C의 온도에서 n-헵탄 중의 화학식 I의 용액에 적가된다.

[0132] 다양한 실시양태에서, 결정화는 용해된 화학식 I의 화합물을 함유하는 용액을, 예를 들면, 약 40-100°C, 40-90°C, 40-80°C, 40-70°C, 40-60°C, 40-50°C, 50-100°C, 50-90°C, 50-80°C, 50-70°C, 50-60°C, 60-100°C, 60-90°C, 60-80°C, 60-70°C, 70-100°C, 70-90°C, 70-80°C, 80-100°C, 또는 80-90°C의 온도로 능동적으로 가열하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 용해된 화학식 I의 화합물을 함유하는 용액은 약 75-85°C의 온도로 가열된다. 다양한 실시양태에서, 용해된 화학식 I의 화합물을 함유하는 용액은 가열된 온도(주위 온도 초과)에서 일정 기간의 시간 동안, 예를 들면, 약 30분, 약 1시간, 약 2시간, 약 3시간, 약 4시간, 약 5시간, 약 6시간, 약 7시간, 약 8시간, 약 9시간, 약 10시간, 약 11시간, 약 12시간, 약 13시간, 약 14시간, 약 15시간, 약 16시간, 약 17시간, 약 18시간, 약 19시간, 약 20시간, 약 21시간, 약 22시간, 약 23시간, 약 24시간 또는 그 초과 동안 추가로 유지된다. 일부 실시양태에서, 용해된 화학식 I의 화합물을 함유하는 용액은 가열된 온도에서 약 1시간 동안 유지된다.

[0133] 다양한 실시양태에서, 결정화는 용해된 화학식 I의 화합물을 함유하는 용액을, 예를 들면, 약 40-70°C, 50-70°C, 60-70°C, 50-70°C, 50-60°C, 또는 60-70°C의 온도로 능동적으로 냉각하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 결정화는 에탄올 및 n-헵탄 중의 용해된 화학식 I의 화합물을 함유하는 용액을 약 50-60°C의 온도로 능동적으로 냉각하는 것을 포함한다. 다양한 실시양태에서, 용해된 화학식 I의 화합물을 함유하는 용액은 이러한 낮은 온도에서 일정 기간의 시간 동안, 예를 들면, 약 30분, 약 1시간, 약 2시간, 약 3시간, 약 4시간, 약 5시간, 약 6시간, 약 7시간, 약 8시간, 약 9시간, 약 10시간, 약 11시간, 약 12시간, 약 13시간, 약 14시간, 약 15시간, 약 16시간, 약 17시간, 약 18시간, 약 19시간, 약 20시간, 약 21시간, 약 22시간, 약 23시간, 약 24시간 또는 그 초과 동안 추가로 유지된다. 일부 예에서, 용해된 화학식 I의 화합물을 함유하는 용액은 이러한 낮은 온도에서 약 2시간의 기간 동안 유지된다.

[0134] 다양한 실시양태에서, 능동적인 가열 후 능동적인 냉각의 단계는 수 회, 예를 들면, 2회 이상, 3회 이상, 4회 이상, 5회 이상, 6회 이상, 7회 이상, 8회 이상, 9회 이상, 또는 10회 이상 반복된다. 일부 실시양태에서, 능동적인 가열 후 능동적인 냉각의 단계는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10회 반복된다. 일부 실시양태에서, 가열 후 냉각 단계는 2회 반복된다.

[0135] 다양한 실시양태에서, 능동적인 가열 및/또는 능동적인 냉각 후 수득된 화학식 I의 화합물의 용액은 약 0-40°C, 0-30°C, 0-20°C, 0-10°C, 10-40°C, 10-30°C, 10-20°C, 20-40°C, 20-30°C, 20-10°C, 또는 30°C-40°C의 온도로 추가로 냉각된다. 일부 실시양태에서, 용해된 화학식 I의 화합물을 함유하는 용액은 약 20-30°C의 온도로 냉각된다. 다양한 실시양태에서, 용해된 화학식 I의 화합물을 함유하는 용액은 이러한 낮은 온도에서 일정 기간의 시간 동안, 예를 들면, 약 30분, 약 1시간, 약 2시간, 약 3시간, 약 4시간, 약 5시간, 약 6시간, 약 7시간, 약 8시간, 약 9시간, 약 10시간, 약 11시간, 약 12시간, 약 13시간, 약 14시간, 약 15시간, 약 16시간, 약 17시간, 약 18시간, 약 19시간, 약 20시간, 약 21시간, 약 22시간, 약 23시간, 약 24시간 또는 그 초과 동안 유지된다. 일부 실시양태에서, 용해된 화학식 I의 화합물을 함유하는 용액은 약 20-30°C의 온도로 냉각되고, 이 온도에서 약 3시간 동안 유지된다.

[0136] 다양한 실시양태에서, 결정화는 화학식 I의 화합물의 수득된 결정을 함유하는 용액을 여과하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 결정화는 임의로 수득된 결정을 용매, 예를 들면, 재결정화 용매로 1회 이상 세척하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 결정화는 임의로 수득된 결정을, 예를 들면, 진공하에 약 30-40°C의 온도에서 건조시키는 것을 포함한다.

[0137] 일부 실시양태에서, 형태 III은 비미분화된다. 일부 실시양태에서, 비미분화된 다형체 형태 III의 입자의 대부분, 예를 들면, 다형체 형태 III의 입자의 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95% 초과는 약 5 μm의 직경, 약 10 μm의 직경, 약 15 μm의 직경, 약 20 μm의 직경, 약 25 μm의 직경, 약 30 μm의 직경, 약 35 μm의 직경, 약 40 μm의 직경, 약 45 μm의 직경, 약 50 μm의 직경, 약 55 μm의 직경, 약 60 μm의 직경, 약 65 μm의 직경, 약 70 μm의 직경, 약 75 μm의 직경, 약 80 μm의 직경, 약 85 μm의 직경, 약 95 μm의 직경, 약 100 μm의 직경, 약 110 μm의 직경, 약 120 μm의 직경, 약 130 μm의 직경, 약 140 μm의 직경, 약 150 μm의 직경, 약 160 μm의 직경, 약 170 μm의 직경, 약 180 μm의 직경, 약 190 μm의 직경, 약 200 μm의 직경, 약 210 μm의 직경, 약 220 μm의 직경, 약 230 μm의 직경, 약 240 μm의 직경, 약 250 μm의 직경, 약 260 μm의 직경, 약 270 μm의 직경, 약 280 μm의 직경, 약 290 μm의 직경, 또는 약 300 μm의 직경보다 작은 직경을 갖는다. 일부 예에서 비미분화된 형태 III의

입자의 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%는 약 100 μm 미만의 직경을 갖는다.

- [0138] 일부 실시양태에서, 형태 III은 미분화된다. 일부 실시양태에서, 미분화된 다형체 형태 III의 입자의 대부분, 예를 들면, 다형체 형태 III의 입자의 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95% 초과는 약 5 μm 의 직경, 약 10 μm 의 직경, 약 15 μm 의 직경, 약 20 μm 의 직경, 약 25 μm 의 직경, 약 30 μm 의 직경, 약 35 μm 의 직경, 약 40 μm 의 직경, 약 45 μm 의 직경, 약 50 μm 의 직경, 약 55 μm 의 직경, 약 60 μm 의 직경, 약 65 μm 의 직경, 약 70 μm 의 직경, 약 75 μm 의 직경, 약 80 μm 의 직경, 약 85 μm 의 직경, 약 95 μm 의 직경, 약 100 μm 의 직경, 약 110 μm 의 직경, 약 120 μm 의 직경, 약 130 μm 의 직경, 약 140 μm 의 직경, 약 150 μm 의 직경, 약 160 μm 의 직경, 약 170 μm 의 직경, 약 180 μm 의 직경, 약 190 μm 의 직경, 약 200 μm 의 직경, 약 210 μm 의 직경, 약 220 μm 의 직경, 약 230 μm 의 직경, 약 240 μm 의 직경, 약 250 μm 의 직경, 약 260 μm 의 직경, 약 270 μm 의 직경, 약 280 μm 의 직경, 약 290 μm 의 직경, 또는 약 300 μm 의 직경보다 작은 직경을 갖는다. 일부 예에서, 미분화된 형태 III의 입자의 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%는 약 5 μm 미만의 직경을 갖는다. 일부 예에서, 미분화된 형태 III의 입자의 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%는 약 10 μm 미만의 직경을 갖는다. 일부 예에서, 미분화된 형태 III의 입자의 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%는 약 20 μm 미만의 직경을 갖는다.
- [0139] 일부 실시양태에서, 다형체 형태 III의 화학 순도는 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99%를 초과한다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 III의 화학 순도는 약 90%를 초과한다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 III의 화학 순도는 약 95%를 초과한다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 III의 화학 순도는 약 99%를 초과한다. 다형체 형태 III의 화학 순도는 임의의 이용 가능한 분석 기술에 의해, 예를 들면, HPLC 분석에 의해 측정될 수 있다.
- [0140] 다양한 실시양태에서, 다형체 형태 III는 건조하다. 다양한 실시양태에서, 다형체 형태 III는 비용매화된다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 III는 용매화된다.
- [0141] 다양한 실시양태에서, 다형체 형태 III는 DSC 트레이스에서 약 180-200°C, 예를 들면, 약 180-198°C, 180-196°C, 180-194°C, 180-192°C, 180-190°C, 180-188°C, 180-186°C, 180-184°C, 180-182°C, 182-198°C, 182-196°C, 182-194°C, 182-192°C, 182-190°C, 182-188°C, 182-186°C, 182-184°C, 184-198°C, 184-196°C, 184-194°C, 184-192°C, 184-190°C, 184-188°C, 184-186°C, 186-198°C, 186-196°C, 186-194°C, 186-192°C, 186-190°C, 186-188°C, 188-198°C, 188-196°C, 188-194°C, 188-192°C, 188-190°C, 188-198°C, 190-198°C, 190-196°C, 190-194°C, 190-192°C, 192-198°C, 192-196°C, 192-194°C, 194-198°C, 194-196°C, 또는 196-198°C에서의 흡열을 특징으로 한다. 다양한 실시양태에서, 다형체 형태 III는 DSC 트레이스에서 약 187-191°C에서의 흡열을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 III의 DSC 써모그램은 약 116-136°C, 예를 들면, 약 116-118°C, 116-120°C, 116-122°C, 116-124°C, 116-126°C, 116-128°C, 116-130°C, 116-132°C, 116°C-134°C, 116°C-136°C, 118°C-120°C, 118°C-122°C, 118°C-124°C, 118°C-126°C, 118°C-128°C, 118°C-130°C, 118°C-132°C, 118°C-134°C, 118°C-136°C, 120°C-122°C, 120°C-124°C, 120°C-126°C, 120°C-128°C, 120°C-130°C, 120°C-132°C, 120°C-134°C, 120°C-136°C, 122°C-124°C, 122°C-126°C, 122°C-128°C, 122°C-130°C, 122°C-132°C, 122°C-134°C, 122°C-136°C, 124°C-126°C, 124°C-128°C, 124°C-130°C, 124°C-132°C, 124°C-134°C, 124°C-136°C, 126°C-128°C, 126°C-130°C, 126°C-132°C, 126°C-134°C, 126°C-136°C, 128°C-130°C, 128°C-132°C, 128°C-134°C, 128°C-136°C, 130°C-132°C, 130°C-134°C, 130°C-136°C, 132°C-134°C, 132°C-136°C, 또는 134°C-136°C에서 용매에 상응하는 흡열을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 III의 DSC 써모그램은 약 120°C에서 용매에 상응하는 흡열을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 용매는 에탄올이다.
- [0142] 일부 실시양태에서, 다형체 형태 III의 융점은 약 185-191°C, 예를 들면, 약 185°C, 186°C, 187°C, 188°C, 189°C, 190°C, 또는 191°C이다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 III의 융점은 약 188°C이다.
- [0143] **화학식 I의 화합물의 다형체 형태 IV**
- [0144] **도 9**는 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 IV에 대한 XRPD를 도시한다.
- [0145] **도 10**은 화학식 I의 화합물의 형태 IV의 예시적인 DSC 써모그램을 도시한다.
- [0146] 하나의 실시양태에서, 원하는 다형체는 화학식 I의 화합물의 형태 IV이고, 단리 단계는 단일 용매 시스템으로부터의 미정제 반응 생성물의 재결정화를 포함한다. 다양한 실시양태에서, 원하는 다형체는 화학식 I의 화합물의 형태 IV이고, 단리 단계는 총괄적으로 다중 용매 시스템으로 이해되는 2성분, 3성분, 또는 더 많은 성분의 용매 시스템으로부터의 미정제 생성물의 재결정화를 포함한다. 다양한 실시양태에서, 원하는 다형체는 화학식 I의 화합물의 형태 IV이고, 단리 단계는 단일 또는 다중 용매 시스템으로부터의 결정화를 포함하고, 여기서 결정화는 주위 온도를 초과하는 온도에서 단일 또는 다중 용매 시스템 중에 화학식 I의 화합물을 용해시키는 것을 포함한

다. 일부 예에서, 화학식 I의 화합물을 단일 또는 다중 용매 시스템 중에 용해시키는 것은 약 40-90℃, 45-90℃, 50-90℃, 55-90℃, 60-90℃, 65-90℃, 70-90℃, 75-90℃, 40-85℃, 45-85℃, 50-85℃, 55-85℃, 60-85℃, 65-85℃, 70-85℃, 75-85℃, 80-85℃, 40-80℃, 45-80℃, 50-80℃, 55-80℃, 60-80℃, 65-80℃, 70-80℃, 75-80℃, 40-75℃, 45-75℃, 50-75℃, 55-75℃, 60-75℃, 65-75℃, 70-75℃, 40-70℃, 45-70℃, 50-70℃, 55-70℃, 60-70℃, 65-70℃, 40-65℃, 45-65℃, 50-65℃, 55-65℃, 60-65℃, 40-60℃, 45-60℃, 50-60℃, 55-60℃, 40-55℃, 45-55℃, 50-55℃, 40-50℃, 또는 45-50℃의 온도에서 수행된다. 일부 예에서, 단일 또는 다중 용매 시스템 중에 화학식 I의 화합물을 용해시키는 것은 약 75-85℃의 온도에서 수행된다. 일부 예에서, 재결정화 용매는 에틸 아세테이트이고, 용매 시스템 중에 화학식 I의 화합물을 용해시키는 것은 약 75-85℃의 온도에서 수행된다. 용매의 임의의 적합한 양이 화학식 I의 화합물을 용해시키는데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물을 용해시키는데 사용되는 용매의 양은 화학식 I의 화합물의 그램당 약 100-10 mL, 예를 들면, 화학식 I의 화합물의 그램당 약 50-30 mL이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물을 용해시키는데 사용되는 용매의 양은 화학식 I의 화합물의 그램당 약 40 mL이다. 일부 예에서, 재결정화 용매는 에틸 아세테이트이고, 용매 시스템 중에 화학식 I의 화합물을 용해시키는 것은 약 75-85℃의 온도에서 수행되고, 용해시키는데 사용되는 용매의 양은 화학식 I의 화합물의 약 40 mL/g이다.

[0147] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 수득된 용액은 건조제(예를 들면, 무수 Na₂SO₄), 흡착제(예를 들면, 활성탄) 및/또는 실리카 금속 스캐빈저로 처리된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 용액은 무수 Na₂SO₄, 활성탄 및/또는 실리카 금속 스캐빈저로 처리되고, 약 15분 내지 5시간, 예를 들면, 약 15분, 30분, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 또는 약 5시간 동안 교반된다. 다양한 실시양태에서, 수득된 혼합물은 여과되고, 용매, 예를 들면, 에틸 아세테이트로 세척된다. 일부 실시양태에서, 여과 및 세척은 약 40-90℃, 예를 들면, 약 75-85℃의 상승된 온도에서 수행된다. 다양한 실시양태에서, 여과액은 농축된다. 일부 실시양태에서, 농축은 진공하에 약 10-60℃의 온도, 예를 들면, 약 10-50℃, 10-40℃, 10-30℃, 10-20℃, 20-60℃, 20-50℃, 20-40℃, 20-30℃, 30-60℃, 30-50℃, 30-40℃, 30-60℃, 30-50℃, 30-40℃, 20-30℃ 및 10-20℃의 온도에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 농축은 진공하에 약 30-40℃의 온도에서 수행된다.

[0148] 다양한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 농축된 혼합물은 상이한 용매 중에 추가로 용해된다. 일부 실시양태에서, 이 용매는 유기 용매, 예를 들면, 할로 알칸(예를 들면, 클로로메탄, 디클로로메탄(DCM), 클로로포름, 또는 테트라클로로메탄)이다. 일부 실시양태에서, 이러한 용매는 DCM이다. 화학식 I의 화합물을 용해시키는데 사용되는 용매의 양은 화학식 I의 화합물의 그램당 약 100 mL-1 mL, 예를 들면, 약 100-10 g/mL, 100-20 g/mL, 100-30 g/mL, 100-40 g/mL, 100-50 g/mL, 100-60 g/mL, 100-70 g/mL, 100-80 g/mL, 100-90 g/mL, 90-1 g/mL, 90-10 g/mL, 90-20 g/mL, 90-30 g/mL, 90-40 g/mL, 90-50 g/mL, 90-60 g/mL, 90-70 g/mL, 90-80 g/mL, 80-1 g/mL, 80-10 g/mL, 80-20 g/mL, 80-30 g/mL, 80-40 g/mL, 80-50 g/mL, 80-60 g/mL, 80-70 g/mL, 70-1 g/mL, 70-10 g/mL, 70-20 g/mL, 70-30 g/mL, 70-40 g/mL, 70-50 g/mL, 70-60 g/mL, 60-1 g/mL, 60-10 g/mL, 60-20 g/mL, 60-30 g/mL, 60-40 g/mL, 60-50 g/mL, 50-1 g/mL, 50-10 g/mL, 50-20 g/mL, 50-30 g/mL, 50-40 g/mL, 40-1 g/mL, 40-10 g/mL, 40-20 g/mL, 40-30 g/mL, 30-1 g/mL, 30-10 g/mL, 30-20 g/mL, 20-1 g/mL, 또는 20-10 g/mL이다. 일부 실시양태에서, 농축된 화학식 I을 용해시키는데 사용되는 용매의 양은 약 10 mL/g이다.

[0149] 다양한 실시양태에서, 재결정화 방법은 제2 용매의 첨가를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 용매는 유기 알칸이다. 일부 예에서, 제2 용매는 헵탄, 예를 들면, n-헵탄이다. 일부 실시양태에서, n-헵탄은 DCM 중의 화학식 I의 용액에 25-55℃의 온도, 예를 들면, 약 30-55℃, 35-55℃, 40-55℃, 45-55℃, 50-55℃, 25-50℃, 30-50℃, 35-50℃, 40-50℃, 45-50℃, 25-45℃, 30-45℃, 35-45℃, 40-45℃, 25-40℃, 30-40℃, 35-40℃, 25-35℃, 30-35℃, 또는 25-30℃의 온도에서 적가된다. 다양한 실시양태에서, 제1 용매(예를 들면, DCM)의 양 대 제2 용매(예를 들면, n-헵탄)의 양의 비는 약 5:1 내지 약 1:5, 예를 들면, 약 5:1, 4.5:1, 4:1, 3.5:1, 3:1, 2.5:1, 2:1, 1.5:1, 1:1, 1:1.5, 1:2, 1:2.5, 1:3, 1:3.5, 1:4, 1:4.5, 또는 약 1:5이다. 일부 실시양태에서, n-헵탄은 DCM 중의 화학식 I의 용액에 약 35-45℃의 온도에서 첨가되고, DCM의 양 대 n-헵탄의 양의 비는 약 2:1이다.

[0150] 다양한 실시양태에서, DCM/n-헵탄 중의 화학식 I의 화합물의 용액은 약 0-40℃, 0-30℃, 0-20℃, 0-10℃, 10-40℃, 10-30℃, 10-20℃, 20-40℃, 20-30℃, 20-10℃, 또는 30℃-40℃의 온도로 추가로 냉각된다. 일부 실시양태에서, 용해된 화학식 I의 화합물을 함유하는 용액은 약 20-30℃의 온도로 냉각된다. 다양한 실시양태에서, 용해된 화학식 I의 화합물을 함유하는 용액은 이러한 낮은 온도에서 일정 기간의 시간 동안, 예를 들면, 약 30분, 약 1시간, 약 2시간, 약 3시간, 약 4시간, 약 5시간, 약 6시간, 약 7시간, 약 8시간, 약 9시간, 약 10시간, 약 11시간, 약 12시간, 약 13시간, 약 14시간, 약 15시간, 약 16시간, 약 17시간, 약 18시간, 약 19시간, 약 20시간

간, 약 21시간, 약 22시간, 약 23시간, 또는 약 24시간 또는 그 초과 동안 추가로 유지된다.

- [0151] 다양한 실시양태에서, 결정화는 화학식 I의 화합물의 수득된 결정을 함유하는 용액을 여과하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 결정화는 임의로 수득된 결정을 용매, 예를 들면, 재결정화 용매(예를 들면, DCM/n-헵탄)로 1회 이상 세척하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 결정화는 임의로 수득된 결정을, 예를 들면, 진공하에 약 30-40°C의 온도에서 건조시키는 것을 포함한다.
- [0152] 일부 실시양태에서, 다형체 형태 VI의 화학 순도는 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 99.6% 또는 99.9%를 초과한다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 VI의 화학 순도는 약 90%를 초과한다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 VI의 화학 순도는 약 95%를 초과한다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 VI의 화학 순도는 약 99%를 초과한다. 다형체 형태 VI의 화학 순도는 임의의 분석 기술에 의해, 예를 들면, HPLC 분석에 의해 측정될 수 있다.
- [0153] 다양한 실시양태에서, 다형체 형태 IV는 DSC 트레이스에서 약 116-146°C, 예를 들면, 약 116-144°C, 116-142°C, 116-140°C, 116-138°C, 116-136°C, 115-135°C, 116-134°C, 116-132°C, 116-130°C, 116-128°C, 126-144°C, 126-142°C, 126-140°C, 126-138°C, 126-136°C, 126-134°C, 126-132°C, 126-130°C, 126-128°C, 128-146°C, 128-144°C, 128-142°C, 128-140°C, 128-138°C, 128-136°C, 128-134°C, 128-132°C, 128-130°C, 130-146°C, 130-144°C, 130-142°C, 130-140°C, 130-138°C, 130-136°C, 130-134°C, 130-132°C, 132-146°C, 132-144°C, 132-142°C, 132-140°C, 132-138°C, 132-136°C, 132-134°C, 134-146°C, 134-144°C, 134-142°C, 134-140°C, 134-138°C, 134-136°C, 136-146°C, 136-144°C, 136-142°C, 136-140°C, 136-138°C, 138-146°C, 138-144°C, 138-142°C, 138-140°C, 140-146°C, 140-144°C, 140-142°C, 142-146°C, 또는 142-144°C에서의 흡열을 특징으로 한다. 다양한 실시양태에서, 다형체 형태 IV의 DSC 써모그램은 DSC 트레이스에서 약 163-183°C, 예를 들면, 약 163-181°C, 163-179°C, 163-177°C, 163-175°C, 163-173°C, 163-171°C, 163-169°C, 163-167°C, 163-165°C, 165-183°C, 165-181°C, 165-179°C, 165-177°C, 165-175°C, 165-173°C, 165-171°C, 165-169°C, 165-167°C, 167-183°C, 167-181°C, 167-179°C, 167-177°C, 167-175°C, 167-173°C, 167-171°C, 167-169°C, 168-178°C, 169-183°C, 169-181°C, 169-179°C, 169-177°C, 169-175°C, 169-173°C, 169-171°C, 171-183°C, 171-181°C, 171-179°C, 171-177°C, 171-175°C, 171-173°C, 173-183°C, 173-181°C, 173-179°C, 173-177°C, 173-175°C, 175-183°C, 175-181°C, 175-179°C, 175-177°C, 177-183°C, 177-181°C, 177-179°C, 179-183°C, 179-181°C, 또는 181-183°C에서의 흡열을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 IV의 DSC 써모그램은 트레이스에서 약 179-199°C, 예를 들면, 약 179-197°C, 179-195°C, 179-193°C, 179-191°C, 179-189°C, 179-187°C, 179-185°C, 179-183°C, 179°C-181°C, 181-199°C, 181-197°C, 181°C, 181-193°C, 181-191°C, 181-189°C, 181-187°C, 181-185°C, 181-183°C, 183-193°C, 183-191°C, 183-189°C, 183-187°C, 183-185°C, 184-194°C, 185-193°C, 185-191°C, 185-189°C, 185-187°C, 187-193°C, 187-191°C, 187-189°C, 189-193°C, 189-191°C, 또는 191-193°C에서의 흡열을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 IV의 DSC 써모그램은 약 118-120°C, 및 169-171°C, 및 186-188°C에서의 흡열을 추가로 포함한다.
- [0154] 일부 실시양태에서, 다형체 형태 IV의 DSC 써모그램은 약 132-152°C, 예를 들면, 약 132-150°C, 132-148°C, 132-146°C, 132-144°C, 132-142°C, 132-140°C, 132-138°C, 132-136°C, 132-134°C, 134-152°C, 134-150°C, 134-148°C, 134-146°C, 134-144°C, 134-142°C, 134-140°C, 134-138°C, 134-136°C, 136-150°C, 136-148°C, 136-146°C, 136-144°C, 136-142°C, 136-140°C, 136-138°C, 138-150°C, 138-148°C, 138-146°C, 138-144°C, 138-142°C, 138-140°C, 140-150°C, 140-148°C, 140-146°C, 140-144°C, 140-142°C, 142-150°C, 142-148°C, 142-146°C, 142-144°C, 144-150°C, 144-148°C, 144-146°C, 146-150°C, 146-148°C, 또는 148-150°C에서의 발열을 추가로 포함한다.
- [0155] **화학식 I의 화합물의 다형체 형태 V**
- [0156] **도 11**은 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 V에 대한 XRPD를 도시한다.
- [0157] **도 12**는 화학식 I의 화합물의 형태 V의 예시적인 DSC 써모그램을 도시한다.
- [0158] 하나의 실시양태에서, 원하는 다형체는 화학식 I의 화합물의 형태 V이고, 단리 단계는 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 III의 건조를 포함한다. 일부 실시양태에서, 건조는 주위 온도를 초과하는 온도에서, 예를 들면, 오븐에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 건조는 약 100°C, 약 95°C, 약 90°C, 약 85°C, 약 80°C, 약 75°C, 약 70°C, 약 65°C, 약 60°C, 약 55°C, 약 50°C, 약 45°C 또는 약 40°C의 온도에서 수행된다. 다양한 실시양태에서, 건조는 약 1시간 내지 약 5일, 예를 들면, 약 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 8시간, 10시간, 12시간, 14시간, 16시간, 18시간, 20시간, 22시간, 24시간, 1.5일, 2일, 2.5일, 3일, 3.5일, 4일, 4.5일 또는 약 5일의 기간 동안

수행된다.

- [0159] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 형태 III은 오븐에서 약 80°C의 온도에서 40-72 시간, 예를 들면, 약 2일의 기간 동안 건조되고, 수득된 생성물은 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 V이다.
- [0160] 일부 실시양태에서, 다형체 형태 V의 화학 순도는 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 99.6% 또는 99.9%를 초과한다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 V의 화학 순도는 약 90%를 초과한다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 V의 화학 순도는 약 95%를 초과한다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 V의 화학 순도는 약 99%를 초과한다. 다형체 형태 V의 화학 순도는 임의의 분석 기술에 의해, 예를 들면, HPLC 분석에 의해 측정될 수 있다.
- [0161] 다양한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 V는 건조하다. 다양한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 V는 비용매화된다. 다양한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 V는 비수화된다. 다양한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 V는 비흡습성이다.
- [0162] 다양한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 V는 DSC 트레이스에서 약 149-169°C, 예를 들면, 약 149-167°C, 149-165°C, 149-163°C, 149-161°C, 149-159°C, 149-157°C, 149-155°C, 149-153°C, 149-151°C, 151-169°C, 151-167°C, 151-165°C, 151-163°C, 151-161°C, 151-159°C, 151-157°C, 151-155°C, 151-153°C, 152-162°C, 153-169°C, 153-167°C, 153-165°C, 153-163°C, 153-161°C, 153-159°C, 153-157°C, 153-155°C, 155-169°C, 155-167°C, 155-165°C, 155-163°C, 155-161°C, 155-159°C, 155-157°C, 157-169°C, 157-167°C, 157-165°C, 157-163°C, 157-161°C, 157-159°C, 159-169°C, 159-167°C, 159-165°C, 159-163°C, 159-161°C, 161-169°C, 161-167°C, 161-165°C, 161-163°C, 163-169°C, 163-167°C, 163-165°C, 165-169°C, 165-167°C 또는 167-169°C에서의 흡열을 특징으로 한다. 다양한 실시양태에서, 다형체 형태 V의 DSC 써모그램은 DSC 트레이스에서 약 180-200°C, 예를 들면, 약 180-198°C, 180-196°C, 180-194°C, 180-192°C, 180-190°C, 180-188°C, 180-186°C, 180-184°C, 180-182°C, 182-200°C, 182-198°C, 182-196°C, 182-194°C, 182-192°C, 182-190°C, 182-188°C, 182-186°C, 182-184°C, 183-193°C, 184-200°C, 184-198°C, 184-196°C, 184-194°C, 184-192°C, 184-190°C, 184-188°C, 184-186°C, 186-200°C, 186-198°C, 186-196°C, 186-194°C, 186-192°C, 186-190°C, 186-188°C, 188-200°C, 188-198°C, 188-196°C, 188-194°C, 188-192°C, 188-190°C, 190-200°C, 190-198°C, 190-196°C, 190-194°C, 190-192°C, 192-200°C, 192-198°C, 192-196°C, 192-194°C, 194-200°C, 194-198°C, 194-196°C, 196-200°C, 196-198°C, 또는 198-200°C에서의 흡열을 추가로 포함한다.
- [0163] 일부 실시양태에서, 다형체 형태 V의 DSC 써모그램은 약 151-171°C, 예를 들면, 약 151-169°C, 151-167°C, 151-165°C, 151-163°C, 151-161°C, 151-159°C, 151-157°C, 151-155°C, 151-153°C, 153-171°C, 153-169°C, 153-167°C, 153-165°C, 153-163°C, 153-161°C, 153-159°C, 153-157°C, 153-155°C, 155-171°C, 155-169°C, 155-167°C, 155-165°C, 155-163°C, 155-161°C, 155-159°C, 155-157°C, 157-171°C, 157-169°C, 157-167°C, 157-165°C, 157-163°C, 157-161°C, 157-159°C, 159-171°C, 159-169°C, 159-167°C, 159-165°C, 159-163°C, 159-161°C, 161-171°C, 161-169°C, 161-167°C, 161-165°C, 161-163°C, 163-171°C, 163-169°C, 163-167°C, 163-165°C, 165-171°C, 165-169°C, 165-167°C, 167-171°C, 167-169°C, 또는 169-171°C에서의 발열을 추가로 포함한다.
- [0164] **화학식 I의 화합물의 다형체 형태 VI**
- [0165] 도 13은 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 VI에 대한 XRPD를 도시한다.
- [0166] 도 14는 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 VI의 예시적인 DSC 써모그램을 도시한다.
- [0167] 다양한 실시양태에서, 원하는 다형체는 화학식 I의 화합물의 형태 VI이고,
- [0168] 단리 단계는 단일 용매 시스템으로부터의 미정제 반응 생성물의 재결정화를 포함한다. 다양한 실시양태에서, 원하는 다형체는 화학식 I의 화합물의 형태 VI이고, 단리 단계는 총괄적으로 다중 용매 시스템으로 이해되는 2성분, 3성분, 또는 더 많은 성분의 용매 시스템으로부터의 미정제 생성물의 재결정화를 포함한다. 다양한 실시양태에서, 원하는 다형체는 화학식 I의 화합물의 형태 VI이고, 단리 단계는 단일 또는 다중 용매 시스템으로부터의 결정화를 포함하고, 여기서 결정화는 주위 온도를 초과하는 온도에서 단일 또는 다중 용매 시스템 중에 화학식 I의 화합물을 용해시키는 것을 포함한다. 일부 예에서, 화학식 I의 화합물을 단일 또는 다중 용매 시스템 중에 용해시키는 것은 약 40-90°C, 50-90°C, 60-90°C, 70-90°C, 80-90°C, 40-80°C, 50-80°C, 60-80°C, 70-80°C, 40-70°C, 50-70°C, 60-70°C, 40-60°C, 50-60°C, 또는 40-50°C의 온도에서 수행된다. 일부 예에서, 단일 또는 다중 용매 시스템 중에 화학식 I의 화합물을 용해시키는 것은 약 75-85°C의 온도에서 수행된다. 일부 예에서, 재결정화 용매는 유기 알코올, 예를 들면, 이소프로판올이고, 화학식 I의 화합물의 용해는 약 75-85°C의 온도에

서 수행된다. 다양한 실시양태에서, 재결정화 방법은 제2 용매를 화학식 I의 용매에 첨가하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 제2 용매는 유기 알칸, 예를 들면, 헵탄 및 n-헵탄이다. 일부 실시양태에서, 제2 용매는 n-헵탄이고, 이소프로판올 중의 화학식 I의 용액에 75-85°C의 온도에서 적가된다.

[0169] 다양한 실시양태에서, 결정화 공정은 수득된 혼합물을 약 35-75°C의 온도, 예를 들면, 약 35-70°C, 40-70°C, 45-70°C, 50-70°C, 55-70°C, 0-70°C, 65-70°C, 35-65°C, 40-65°C, 45-65°C, 50-65°C, 55-65°C, 35-60°C, 40-60°C, 45-60°C, 50-60°C, 55-60°C, 35-55°C, 40-55°C, 45-55°C, 50-55°C, 35-50°C, 40-50°C, 45-50°C, 35-45°C, 40-45°C, 또는 35-40°C의 온도로 냉각하는 것을 추가로 포함한다. 다양한 실시양태에서, 혼합물은 이러한 온도에서 약 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 8시간, 10시간, 12시간, 14시간, 16시간, 18시간, 20시간, 22시간, 24시간, 26시간, 28시간, 30시간, 또는 32시간 동안 유지된다.

[0170] 다양한 실시양태에서, 결정화는 용해된 화학식 I의 화합물을 함유하는 용액을, 예를 들면, 약 40-100°C, 40-90°C, 40-80°C, 40-70°C, 40-60°C, 40-50°C, 50-100°C, 50-90°C, 50-80°C, 50-70°C, 50-60°C, 60-100°C, 60-90°C, 60-80°C, 60-70°C, 70-100°C, 70-90°C, 70-80°C, 80-100°C, 또는 80-90°C의 온도로 능동적으로 가열하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 용해된 화학식 I의 화합물을 함유하는 용액은 약 75-85°C의 온도로 가열된다. 다양한 실시양태에서, 용해된 화학식 I의 화합물을 함유하는 용액은 가열된 온도(주위 온도 초과)에서 일정 기간의 시간 동안, 예를 들면, 약 30분, 약 1시간, 약 2시간, 약 3시간, 약 4시간, 약 5시간, 약 6시간, 약 7시간, 약 8시간, 약 9시간, 약 10시간, 약 11시간, 약 12시간, 약 13시간, 약 14시간, 약 15시간, 약 16시간, 약 17시간, 약 18시간, 약 19시간, 약 20시간, 약 21시간, 약 22시간, 약 23시간, 약 24시간 또는 그 초과 동안 추가로 유지된다. 일부 실시양태에서, 용해된 화학식 I의 화합물을 함유하는 용액은 가열된 온도에서 약 30분 동안 유지된다.

[0171] 다양한 실시양태에서, 결정화는 용해된 화학식 I의 화합물을 함유하는 용액을, 예를 들면, 약 40-70°C, 50-70°C, 60-70°C, 50-70°C, 50-60°C, 또는 60-70°C의 온도로 능동적으로 냉각하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 결정화는 용해된 화학식 I의 화합물을 함유하는 용액을 약 45-55°C의 온도로 능동적으로 냉각하는 것을 포함한다. 다양한 실시양태에서, 용해된 화학식 I의 화합물을 함유하는 용액은 이러한 낮은 온도에서 일정 기간의 시간 동안, 예를 들면, 약 30분, 약 1시간, 약 2시간, 약 3시간, 약 4시간, 약 5시간, 약 6시간, 약 7시간, 약 8시간, 약 9시간, 약 10시간, 약 11시간, 약 12시간, 약 13시간, 약 14시간, 약 15시간, 약 16시간, 약 17시간, 약 18시간, 약 19시간, 약 20시간, 약 21시간, 약 22시간, 약 23시간, 약 24시간 또는 그 초과 동안 추가로 유지된다. 일부 예에서, 용해된 화학식 I의 화합물을 함유하는 용액은 이러한 낮은 온도에서 약 30분의 기간 동안 유지된다.

[0172] 다양한 실시양태에서, 능동적인 가열 및/또는 능동적인 냉각 후 수득된 화학식 I의 화합물의 용액은 약 0-40°C, 0-30°C, 0-20°C, 0-10°C, 10-40°C, 10-30°C, 10-20°C, 20-40°C, 20-30°C, 20-10°C, 또는 30°C-40°C의 온도로 추가로 냉각된다. 일부 실시양태에서, 용해된 화학식 I의 화합물을 함유하는 용액은 약 20-30°C의 온도로 냉각된다. 다양한 실시양태에서, 용해된 화학식 I의 화합물을 함유하는 용액은 이러한 낮은 온도에서 일정 기간의 시간 동안, 예를 들면, 약 30분, 약 1시간, 약 2시간, 약 3시간, 약 4시간, 약 5시간, 약 6시간, 약 7시간, 약 8시간, 약 9시간, 약 10시간, 약 11시간, 약 12시간, 약 13시간, 약 14시간, 약 15시간, 약 16시간, 약 17시간, 약 18시간, 약 19시간, 약 20시간, 약 21시간, 약 22시간, 약 23시간, 약 24시간 또는 그 초과 동안 추가로 유지된다. 일부 실시양태에서, 용해된 화학식 I의 화합물을 함유하는 용액은 약 20-30°C의 온도로 냉각되고, 이러한 온도에서 약 3시간 동안 유지된다.

[0173] 다양한 실시양태에서, 결정화는 화학식 I의 화합물의 수득된 결정을 함유하는 용액을 여과하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 결정화는 임의로 수득된 결정을 용매, 예를 들면, 재결정화 용매(이소프로판올/n-헵탄)로 1회 이상 세척하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 결정화는 임의로 수득된 결정을, 예를 들면, 진공하에 약 50-100°C, 예를 들면, 약 75-80°C의 온도에서 건조시키는 것을 포함한다. 다양한 실시양태에서, 건조는 약 30분-2일, 예를 들면, 약 30분, 약 1시간, 약 2시간, 약 3시간, 약 4시간, 약 5시간, 약 6시간, 약 7시간, 약 8시간, 약 9시간, 약 10시간, 약 11시간, 약 12시간, 약 13시간, 약 14시간, 약 15시간, 약 16시간, 약 17시간, 약 18시간, 약 19시간, 약 20시간, 약 21시간, 약 22시간, 약 23시간, 또는 약 24시간의 기간 동안 수행된다.

[0174] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 VI은 비미분화된다. 일부 실시양태에서, 비미분화된 다형체 형태 VI의 입자의 대부분, 예를 들면, 다형체 형태 VI의 입자의 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95% 초과는 약 5 μm의 직경, 약 10 μm의 직경, 약 15 μm의 직경, 약 20 μm의 직경, 약 25 μm의 직경, 약 30 μm의 직경, 약 35 μm

의 직경, 약 40 μm 의 직경, 약 45 μm 의 직경, 약 50 μm 의 직경, 약 55 μm 의 직경, 약 60 μm 의 직경, 약 65 μm 의 직경, 약 70 μm 의 직경, 약 75 μm 의 직경, 약 80 μm 의 직경, 약 85 μm 의 직경, 약 95 μm 의 직경, 약 100 μm 의 직경, 약 110 μm 의 직경, 약 120 μm 의 직경, 약 130 μm 의 직경, 약 140 μm 의 직경, 약 150 μm 의 직경, 약 160 μm 의 직경, 약 170 μm 의 직경, 약 180 μm 의 직경, 약 190 μm 의 직경, 약 200 μm 의 직경, 약 210 μm 의 직경, 약 220 μm 의 직경, 약 230 μm 의 직경, 약 240 μm 의 직경, 약 250 μm 의 직경, 약 260 μm 의 직경, 약 270 μm 의 직경, 약 280 μm 의 직경, 약 290 μm 의 직경, 또는 약 300 μm 의 직경보다 작은 직경을 갖는다. 일부 예에서 미분화된 형태 VI의 입자의 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%는 약 100 μm 미만의 직경을 갖는다.

[0175] 일부 실시양태에서, 형태 VI은 미분화된다. 일부 실시양태에서, 미분화된 다형체 형태 VI의 입자의 대부분, 예를 들면, 다형체 형태 VI의 입자의 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95% 초과는 약 5 μm 의 직경, 약 10 μm 의 직경, 약 15 μm 의 직경, 약 20 μm 의 직경, 약 25 μm 의 직경, 약 30 μm 의 직경, 약 35 μm 의 직경, 약 40 μm 의 직경, 약 45 μm 의 직경, 약 50 μm 의 직경, 약 55 μm 의 직경, 약 60 μm 의 직경, 약 65 μm 의 직경, 약 70 μm 의 직경, 약 75 μm 의 직경, 약 80 μm 의 직경, 약 85 μm 의 직경, 약 95 μm 의 직경, 약 100 μm 의 직경, 약 110 μm 의 직경, 약 120 μm 의 직경, 약 130 μm 의 직경, 약 140 μm 의 직경, 약 150 μm 의 직경, 약 160 μm 의 직경, 약 170 μm 의 직경, 약 180 μm 의 직경, 약 190 μm 의 직경, 약 200 μm 의 직경, 약 210 μm 의 직경, 약 220 μm 의 직경, 약 230 μm 의 직경, 약 240 μm 의 직경, 약 250 μm 의 직경, 약 260 μm 의 직경, 약 270 μm 의 직경, 약 280 μm 의 직경, 약 290 μm 의 직경, 또는 약 300 μm 의 직경보다 작은 직경을 갖는다. 일부 예에서, 미분화된 형태 VI의 입자의 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%는 약 5 μm 미만의 직경을 갖는다. 일부 예에서, 미분화된 형태 VI의 입자의 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%는 약 10 μm 미만의 직경을 갖는다. 일부 예에서, 미분화된 형태 VI의 입자의 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 95%는 약 20 μm 미만의 직경을 갖는다.

[0176] 일부 실시양태에서, 다형체 형태 VI의 화학 순도는 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99%를 초과한다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 VI의 화학 순도는 약 90%를 초과한다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 VI의 화학 순도는 약 95%를 초과한다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 VI의 화학 순도는 약 99%를 초과한다. 다형체 형태 VI의 화학 순도는 입자의 분석 기술에 의해, 예를 들면, HPLC 분석에 의해 측정될 수 있다.

[0177] 다양한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 VI은 건조하다. 다양한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 VI은 비용매화된다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 VI은 용매화된다.

[0178] 다양한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 VI은 DSC 트레이스에서 약 120-147 $^{\circ}\text{C}$, 예를 들면, 약 120-145 $^{\circ}\text{C}$, 120-143 $^{\circ}\text{C}$, 120-141 $^{\circ}\text{C}$, 120-140 $^{\circ}\text{C}$, 120-139 $^{\circ}\text{C}$, 120-135 $^{\circ}\text{C}$, 120-133 $^{\circ}\text{C}$, 120-131 $^{\circ}\text{C}$, 120-129 $^{\circ}\text{C}$, 127-145 $^{\circ}\text{C}$, 127-143 $^{\circ}\text{C}$, 127-141 $^{\circ}\text{C}$, 127-139 $^{\circ}\text{C}$, 127-135 $^{\circ}\text{C}$, 127-133 $^{\circ}\text{C}$, 127-131 $^{\circ}\text{C}$, 127-129 $^{\circ}\text{C}$, 129-147 $^{\circ}\text{C}$, 129-145 $^{\circ}\text{C}$, 129-143 $^{\circ}\text{C}$, 129-141 $^{\circ}\text{C}$, 129-139 $^{\circ}\text{C}$, 129-135 $^{\circ}\text{C}$, 129-133 $^{\circ}\text{C}$, 129-131 $^{\circ}\text{C}$, 131-147 $^{\circ}\text{C}$, 131-145 $^{\circ}\text{C}$, 131-143 $^{\circ}\text{C}$, 131-141 $^{\circ}\text{C}$, 131-139 $^{\circ}\text{C}$, 131-135 $^{\circ}\text{C}$, 131-133 $^{\circ}\text{C}$, 133-147 $^{\circ}\text{C}$, 133-145 $^{\circ}\text{C}$, 133-143 $^{\circ}\text{C}$, 133-141 $^{\circ}\text{C}$, 133-139 $^{\circ}\text{C}$, 133-135 $^{\circ}\text{C}$, 135-147 $^{\circ}\text{C}$, 135-145 $^{\circ}\text{C}$, 135-143 $^{\circ}\text{C}$, 135-141 $^{\circ}\text{C}$, 135-139 $^{\circ}\text{C}$, 135-137 $^{\circ}\text{C}$, 137-147 $^{\circ}\text{C}$, 137-145 $^{\circ}\text{C}$, 137-143 $^{\circ}\text{C}$, 137-141 $^{\circ}\text{C}$, 137-139 $^{\circ}\text{C}$, 139-147 $^{\circ}\text{C}$, 139-145 $^{\circ}\text{C}$, 139-143 $^{\circ}\text{C}$, 139-141 $^{\circ}\text{C}$, 141-147 $^{\circ}\text{C}$, 141-145 $^{\circ}\text{C}$, 141-143 $^{\circ}\text{C}$, 143-147 $^{\circ}\text{C}$, 143-145 $^{\circ}\text{C}$, 또는 145-147 $^{\circ}\text{C}$ 에서의 흡열을 특징으로 한다. 다양한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 VI은 DSC 트레이스에서 약 179-199 $^{\circ}\text{C}$, 예를 들면, 약 179-197 $^{\circ}\text{C}$, 179-195 $^{\circ}\text{C}$, 179-193 $^{\circ}\text{C}$, 179-191 $^{\circ}\text{C}$, 179-189 $^{\circ}\text{C}$, 179-187 $^{\circ}\text{C}$, 179-185 $^{\circ}\text{C}$, 179-183 $^{\circ}\text{C}$, 179-181 $^{\circ}\text{C}$, 181-197 $^{\circ}\text{C}$, 181-195 $^{\circ}\text{C}$, 181-193 $^{\circ}\text{C}$, 181-191 $^{\circ}\text{C}$, 181-189 $^{\circ}\text{C}$, 181-187 $^{\circ}\text{C}$, 181-185 $^{\circ}\text{C}$, 181-183 $^{\circ}\text{C}$, 183-197 $^{\circ}\text{C}$, 183-195 $^{\circ}\text{C}$, 183-193 $^{\circ}\text{C}$, 183-191 $^{\circ}\text{C}$, 183-189 $^{\circ}\text{C}$, 183-187 $^{\circ}\text{C}$, 183-185 $^{\circ}\text{C}$, 185-197 $^{\circ}\text{C}$, 185-195 $^{\circ}\text{C}$, 185-193 $^{\circ}\text{C}$, 185-191 $^{\circ}\text{C}$, 185-189 $^{\circ}\text{C}$, 185-187 $^{\circ}\text{C}$, 187-197 $^{\circ}\text{C}$, 187-195 $^{\circ}\text{C}$, 187-193 $^{\circ}\text{C}$, 187-191 $^{\circ}\text{C}$, 187-189 $^{\circ}\text{C}$, 189-197 $^{\circ}\text{C}$, 189-195 $^{\circ}\text{C}$, 189-193 $^{\circ}\text{C}$, 189-191 $^{\circ}\text{C}$, 191-197 $^{\circ}\text{C}$, 191-195 $^{\circ}\text{C}$, 191-193 $^{\circ}\text{C}$, 193-197 $^{\circ}\text{C}$, 193-195 $^{\circ}\text{C}$, 또는 195-197 $^{\circ}\text{C}$ 에서의 흡열을 특징으로 한다.

[0179] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 VI의 용점은 약 185-191 $^{\circ}\text{C}$, 예를 들면, 약 185 $^{\circ}\text{C}$, 186 $^{\circ}\text{C}$, 187 $^{\circ}\text{C}$, 188 $^{\circ}\text{C}$, 189 $^{\circ}\text{C}$, 190 $^{\circ}\text{C}$, 또는 191 $^{\circ}\text{C}$ 이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 VI의 용점은 약 188 $^{\circ}\text{C}$ 이다.

[0180] 다양한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 VI은 실온에서 안정하다. 일부 예에서, 다형체 형태 VI은 결정형에서 유의미한 화학적 분해 또는 변화 없이 실온에서 장기간의 시간 동안 저장될 수 있다. 일부 예에서, 다형체 형태 VI은 실온에서 약 10일, 30일, 60일, 90일, 또는 120일 이상의 기간 동안 저장될 수 있다. 일부 예에서, 다형체 형태 VI은 실온에서 약 120일 이하의 기간 동안 저장될 수 있다. 일부 예에서, 다형체 형태 VI은 실온에서 10-14일, 10-18일, 10-22일, 10-26일, 10-30일, 10-40일, 10-50일, 10-60일, 10-90일,

10-120일, 14-18일, 14-22일, 14-26일, 14-30일, 14-40일, 14-50일, 14-60일, 14-90일, 14-120일, 18-22일, 18-26일, 18-30일, 18-40일, 18-50일, 18-60일, 18-90일, 18-120일, 22-26일, 22-30일, 22-40일, 22-50일, 22-60일, 22-90일, 22-120일, 26-30일, 26-40일, 26-50일, 26-60일, 26-90일, 26-120일, 30-40일, 30-50일, 30-60일, 30-90일, 30-120일, 40-50일, 40-60일, 40-90일, 40-120일, 50-60일, 50-90일, 50-120일, 60-90일, 60-120일, 또는 90-120일의 기간 동안 저장될 수 있다. 일부 예에서, 다형체 형태 VI은 실온에서 10일, 14일, 18일, 22일, 26일, 30일, 40일, 50일, 60일, 90일, 또는 120일 이상의 기간 동안 저장될 수 있다.

[0181] 다양한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 VI은 실온을 초과하는 온도 및/또는 높은 RH에서 안정하다. 일부 예에서, 다형체 형태 VI은 결정형에서 유의미한 화학적 분해 또는 변화 없이 약 40°C 및 약 75% RH에서 장기간의 시간 동안 저장될 수 있다. 일부 예에서, 다형체 형태 VI은 40°C 및 약 75% RH에서 약 10일, 30일, 60일, 90일, 또는 120일 이상의 기간 동안 저장될 수 있다. 일부 예에서, 다형체 형태 VI은 40°C 및 약 75% RH에서 약 120일 이하의 기간 동안 저장될 수 있다. 일부 예에서, 다형체 형태 VI은 40°C 및 약 75% RH에서 10-14일, 10-18일, 10-22일, 10-26일, 10-30일, 10-40일, 10-50일, 10-60일, 10-90일, 10-120일, 14-18일, 14-22일, 14-26일, 14-30일, 14-40일, 14-50일, 14-60일, 14-90일, 14-120일, 18-22일, 18-26일, 18-30일, 18-40일, 18-50일, 18-60일, 18-90일, 18-120일, 22-26일, 22-30일, 22-40일, 22-50일, 22-60일, 22-90일, 22-120일, 26-30일, 26-40일, 26-50일, 26-60일, 26-90일, 26-120일, 30-40일, 30-50일, 30-60일, 30-90일, 30-120일, 40-50일, 40-60일, 40-90일, 40-120일, 50-60일, 50-90일, 50-120일, 60-90일, 60-120일, 또는 90-120일의 기간 동안 저장될 수 있다. 일부 예에서, 다형체 형태 VI은 40°C 및 약 75% RH에서 10일, 14일, 18일, 22일, 26일, 30일, 40일, 50일, 60일, 90일, 또는 120일 이상의 기간 동안 저장될 수 있다.

[0182] 일부 예에서, 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 VI은 결정형에서 유의미한 화학적 분해 또는 변화 없이 약 60°C에서 장기간의 시간 동안 저장될 수 있다. 일부 예에서, 다형체 형태 VI은 60°C에서 약 10일, 30일, 60일, 90일, 또는 120일 이상의 기간 동안 저장될 수 있다. 일부 예에서, 다형체 형태 VI은 60°C에서 약 120일 이하의 기간 동안 저장될 수 있다. 일부 예에서, 다형체 형태 VI은 60°C에서 10-14일, 10-18일, 10-22일, 10-26일, 10-30일, 10-40일, 10-50일, 10-60일, 10-90일, 10-120일, 14-18일, 14-22일, 14-26일, 14-30일, 14-40일, 14-50일, 14-60일, 14-90일, 14-120일, 18-22일, 18-26일, 18-30일, 18-40일, 18-50일, 18-60일, 18-90일, 18-120일, 22-26일, 22-30일, 22-40일, 22-50일, 22-60일, 22-90일, 22-120일, 26-30일, 26-40일, 26-50일, 26-60일, 26-90일, 26-120일, 30-40일, 30-50일, 30-60일, 30-90일, 30-120일, 40-50일, 40-60일, 40-90일, 40-120일, 50-60일, 50-90일, 50-120일, 60-90일, 60-120일, 또는 90-120일의 기간 동안 저장될 수 있다. 일부 예에서, 다형체 형태 VI은 60°C에서 10일, 14일, 18일, 22일, 26일, 30일, 40일, 50일, 60일, 90일, 또는 120일 이상의 기간 동안 저장될 수 있다.

[0183] 일부 예에서, 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 VI은 결정형에서 유의미한 화학적 분해 또는 변화 없이 약 100°C에서 장기간의 시간 동안 저장될 수 있다. 일부 예에서, 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 VI은 100°C에서 약 10일, 30일, 60일, 90일, 또는 120일 이상의 기간 동안 저장될 수 있다. 일부 예에서, 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 VI은 100°C에서 약 120일 이하의 기간 동안 저장될 수 있다. 일부 예에서, 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 VI은 100°C에서 10-14일, 10-18일, 10-22일, 10-26일, 10-30일, 10-40일, 10-50일, 10-60일, 10-90일, 10-120일, 14-18일, 14-22일, 14-26일, 14-30일, 14-40일, 14-50일, 14-60일, 14-90일, 14-120일, 18-22일, 18-26일, 18-30일, 18-40일, 18-50일, 18-60일, 18-90일, 18-120일, 22-26일, 22-30일, 22-40일, 22-50일, 22-60일, 22-90일, 22-120일, 26-30일, 26-40일, 26-50일, 26-60일, 26-90일, 26-120일, 30-40일, 30-50일, 30-60일, 30-90일, 30-120일, 40-50일, 40-60일, 40-90일, 40-120일, 50-60일, 50-90일, 50-120일, 60-90일, 60-120일, 또는 90-120일의 기간 동안 저장될 수 있다. 일부 예에서, 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 VI은 100°C에서 10일, 14일, 18일, 22일, 26일, 30일, 40일, 50일, 60일, 90일, 또는 120일 이상의 기간 동안 저장될 수 있다.

[0184] **화학식 I의 화합물의 다형체 형태 VIII**

[0185] 하나의 실시양태에서, 원하는 다형체는 화학식 I의 화합물의 형태 VIII이고, 단리 단계는 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 VI의 건조를 포함한다. 일부 실시양태에서, 건조는 오븐에서 주위 온도를 초과하는 온도에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 건조는 약 100°C, 약 95°C, 약 90°C, 약 85°C, 약 80°C, 약 75°C, 약 70°C, 약 65°C, 약 60°C, 약 55°C, 약 50°C, 약 45°C 또는 약 40°C의 온도에서 수행된다. 다양한 실시양태에서, 건조는 약 1시간 내지 약 5일, 예를 들면, 약 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 8시간, 10시간, 12시간, 14시간, 16시간, 18시간, 20시간, 22시간, 24시간, 1.5일, 2일, 2.5일, 3일, 3.5일, 4일, 4.5일 또는 약 5일의 기간 동안 수행

된다.

- [0186] 일부 실시양태에서, 형태 VI은 오븐에서 약 80°C의 온도에서 약 2일의 기간 동안 건조되고, 수득된 생성물은 다형체 형태 VIII이다.
- [0187] 일부 실시양태에서, 다형체 형태 VIII의 화학 순도는 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99%를 초과한다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 VIII의 화학 순도는 약 90%를 초과한다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 VIII의 화학 순도는 약 95%를 초과한다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 VIII의 화학 순도는 약 99%를 초과한다. 다형체 형태 VIII의 화학 순도는 임의의 분석 기술에 의해, 예를 들면, HPLC 분석에 의해 측정될 수 있다.
- [0188] 다양한 실시양태에서, 다형체 형태 VIII은 건조하다. 다양한 실시양태에서, 다형체 형태 VIII은 비용매화된다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 VIII은 용매화된다.
- [0189] 다양한 실시양태에서, 다형체 형태 VIII은 약 179-199°C, 예를 들면, 약 179-197°C, 179-195°C, 179-193°C, 179-191°C, 179-189°C, 179-187°C, 179-185°C, 179-183°C, 179-181°C, 181-199°C, 181-197°C, 181-195°C, 181-193°C, 181-191°C, 181-189°C, 181-187°C, 181-185°C, 181-183°C, 182-192°C, 183-199°C, 183-197°C, 183-195°C, 183-193°C, 183-191°C, 183-189°C, 183-187°C, 183-185°C, 185-199°C, 185-197°C, 185-195°C, 185-193°C, 185-191°C, 185-189°C, 185-187°C, 187-199°C, 187-197°C, 187-195°C, 187-193°C, 187-191°C, 187-189°C, 189-199°C, 189-197°C, 189-195°C, 189-193°C, 189-191°C, 191-199°C, 191-197°C, 191-195°C, 191-193°C, 193-199°C, 193-197°C, 193-195°C, 195-199°C, 195-197°C, 또는 195-199°C에서의 흡열을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 VIII은 약 187°C에서의 흡열을 특징으로 한다.
- [0190] 일부 실시양태에서, DSC 써모그램은 약 114°C에서의 흡열을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, DSC 써모그램은 약 110-135°C, 예를 들면, 약 110-133, 110-131, 110-129, 110-127, 110-125, 110-123, 110-121, 110-119, 110-117, 110-115, 110-113, 113-135, 113-133, 113-131, 113-129, 113-127, 112-125, 113-123, 113-121, 113-119, 113-117, 113-115, 115-135, 115-133, 115-131, 115-129, 115-127, 115-125, 115-123, 115-121, 115-119, 115-117, 117-135, 117-133, 117-131, 117-129, 117-127, 117-125, 117-135, 117-131, 117-129, 117-127, 117-125, 117-123, 117-121, 117-119, 119-135, 119-133, 119-131, 119-129, 119-127, 119-125, 119-123, 119-121, 121-135, 121-133, 121-131, 121-129, 121-127, 121-125, 121-123, 123-135, 123-133, 123-131, 123-129, 123-127, 123-125, 125-135, 125-133, 125-131, 125-129, 125-127, 127-135, 127-133, 127-131, 127-129, 129-135, 129-133, 129-131, 131-135, 131-133, 또는 133-135°C에서의 흡열을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, DSC 써모그램은 약 114°C에서의 흡열을 추가로 포함한다.

[0191] **III. 치료 방법**

- [0192] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 다양한 다형체는 이의 임의의 돌연변이 버전을 포함하는 Abl, Akt1, Akt2, Akt3, ALK, Alk5, A-Raf, B-Raf, Brk, Btk, Cdk2, CDK4, CDK5, CDK6, CHK1, c-Raf-1, Csk, EGFR, EphA1, EphA2, EphB2, EphB4, Erk2, Fak, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Flt1, Flt3, Flt4, Fms, Frk, Fyn, Gsk3알파, Gsk3베타, HCK, Her2/ErbB2, Her4/ErbB4, IGF1R, IKK 베타, Irak4, Itk, Jak1, Jak2, Jak3, Jnk1, Jnk2, Jnk3, KDR, Kit, Lck, Lyn, MAP2K1, MAP2K2, MAP4K4, MAPKAPK2, Met, Mnk1, MLK1, p38, PDGFRA, PDGFRB, PDPK1, Pim1, Pim2, Pim3, PKC 알파, PKC 베타, PKC 세타, Plk1, Pyk2, ROCK1, ROCK2, Ron, Src, Stk6, Syk, TEC, Tie2, TrkA, TrkB, Yes, 및 Zap70을 포함하지만 이에 한정되지 않는 키나제에 결합한다. 예를 들면, 화학식 I의 화합물의 다형체는 EGFR, HER2, HER4, KDR, ALK, ARK5, BLK, BTK, FMS, ITK, JAK1, JAK2, JAK3, PLK1, PLK2, PLK3, PLK4, FAK, 및 SNARK로 이루어진 군으로부터 선택된 키나제에 결합한다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 다형체는 EGFR 돌연변이, 예를 들면, EGFR del E746-A750, EGFR del E747-E749/A750P, EGFR del E747-S752/P753S, EGFR del E747-T751/Sins/A750P, EGFR del S752-I759, EGFR G719S, EGFR G719C, EGFR L861Q, EGFR L858R, EGFR T790M, EGFR L858R/T790M로 이루어진 군으로부터 선택된 키나제에 결합한다. 예를 들면, 화학식 I의 화합물의 다형체는 EGFR L858R, EGFR T790M 또는 EGFR L858R/T790M 돌연변이인 키나제에 결합한다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 다형체는 시험관내 검정에서 분석된 바, 50 μM, 25 μM, 10 μM, 5 μM, 또는 1 μM 미만의 Kd를 갖는, 이의 임의의 돌연변이 버전을 포함하는 Abl, Akt1, Akt2, Akt3, ALK, Alk5, A-Raf, B-Raf, Brk, Btk, Cdk2, CDK4, CDK5, CDK6, CHK1, c-Raf-1, Csk, EGFR, EphA1, EphA2, EphB2, EphB4, Erk2, Fak, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Flt1, Flt3, Flt4, Fms, Frk, Fyn, Gsk3알파, Gsk3베타, HCK, Her2/ErbB2, Her4/ErbB4, IGF1R, IKK 베타, Irak4, Itk, Jak1, Jak2, Jak3, Jnk1, Jnk2, Jnk3, KDR, Kit, Lck, Lyn, MAP2K1, MAP2K2, MAP4K4, MAPKAPK2, Met, Mnk1, MLK1, p38, PDGFRA, PDGFRB, PDPK1, Pim1, Pim2, Pim3, PKC 알파, PKC 베타, PKC 세타, Plk1, Pyk2, ROCK1, ROCK2, Ron, Src,

Stk6, Syk, TEC, Tie2, TrkA, TrkB, Yes, 및 Zap70을 포함하지만 이에 한정되지 않는 키나제에 결합한다. 예를 들면, 화학식 I의 화합물의 다형체는 시험관내 검정에서 분석된 바, 50 μ M, 25 μ M, 10 μ M, 5 μ M, 또는 1 μ M 미만의 Kd를 갖는, EGFR, EGFR L858R, EGFR T790M, EGFR del E746-A750, 또는 EGFR L858R/T790M 돌연변이, Her2, Her4, Fak, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Btk, Met, Pim1, Pim2, Pim3, Pyk2, KDR, Src 및 Ret, 및 이의 임의의 돌연변이 버전으로 이루어진 군으로부터 선택된 키나제에 결합한다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 다형체는 시험관내 검정에서 분석된 바, 50 μ M, 25 μ M, 10 μ M, 5 μ M, 또는 1 μ M 미만의 Kd를 갖는, Btk, KDR, EGFR, EGFR L858R, EGFR T790M 또는 EGFR L858R/T790M 돌연변이로 이루어진 군으로부터 선택된 키나제에 결합한다. 예를 들면, 화학식 I의 화합물의 다형체는 시험관내 검정에서 분석된 바, 50 μ M, 25 μ M, 10 μ M, 5 μ M, 또는 1 μ M 미만의 Kd를 갖는, EGFR, EGFR L858R, EGFR T790M, EGFR del E746-A750, EGFR L858R/T790M 돌연변이인 키나제에 결합한다.

[0193] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 다형체는 이의 임의의 돌연변이 버전을 포함하는 Abl, Akt1, Akt2, Akt3, ALK, Alk5, A-Raf, B-Raf, Brk, Btk, Cdk2, CDK4, CDK5, CDK6, CHK1, c-Raf-1, Csk, EGFR, EphA1, EphA2, EphB2, EphB4, Erk2, Fak, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Flt1, Flt3, Flt4, Fms, Frk, Fyn, Gsk3알파, Gsk3베타, HCK, Her2/ErbB2, Her4/ErbB4, IGF1R, IKK 베타, Irak4, Itk, Jak1, Jak2, Jak3, Jnk1, Jnk2, Jnk3, KDR, Kit, Lck, Lyn, MAP2K1, MAP2K2, MAP4K4, MAPKAPK2, Met, Mnk1, MLK1, p38, PDGFRA, PDGFRB, PDPK1, Pim1, Pim2, Pim3, PKC 알파, PKC 베타, PKC 세타, Plk1, Pyk2, ROCK1, ROCK2, Ron, Src, Stk6, Syk, TEC, Tie2, TrkA, TrkB, Yes, 및 Zap70을 포함하지만 이에 한정되지 않는 키나제를 억제한다. 예를 들면, 화학식 I의 화합물의 다형체는 EGFR, Btk, Fak, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Jnk1, Jnk2, Jnk3, Lck, Lyn, Met, Pim1, Pim2, Pim3, Pyk2, KDR, Src 및 Ret, 및 이의 임의의 돌연변이 버전으로 이루어진 군으로부터 선택된 키나제를 억제한다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 다형체는 EGFR, EGFR L858R, EGFR del E746-A750, EGFR T790M 또는 EGFR L858R/T790M 돌연변이로 이루어진 군으로부터 선택된 키나제를 억제한다. 예를 들면, 화학식 I의 화합물의 다형체는 EGFR 또는 EGFR L858R/T790M 돌연변이인 키나제를 억제한다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 다형체는, 시험관내 키나제 검정에서 확인된 바, 10 μ M, 5 μ M, 2 μ M, 1 μ M, 500 nM, 200 nM, 100 nM 또는 그 미만의 시험관내 검정에서의 IC₅₀을 갖는, 이의 임의의 돌연변이 버전을 포함하는 Abl, Akt1, Akt2, Akt3, ALK, Alk5, A-Raf, B-Raf, Brk, Btk, Cdk2, CDK4, CDK5, CDK6, CHK1, c-Raf-1, Csk, EGFR, EphA1, EphA2, EphB2, EphB4, Erk2, Fak, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Flt1, Flt3, Flt4, Fms, Frk, Fyn, Gsk3알파, Gsk3베타, HCK, Her2/ErbB2, Her4/ErbB4, IGF1R, IKK 베타, Irak4, Itk, Jak1, Jak2, Jak3, Jnk1, Jnk2, Jnk3, KDR, Kit, Lck, Lyn, MAP2K1, MAP2K2, MAP4K4, MAPKAPK2, Met, Mnk1, MLK1, p38, PDGFRA, PDGFRB, PDPK1, Pim1, Pim2, Pim3, PKC 알파, PKC 베타, PKC 세타, Plk1, Pyk2, ROCK1, ROCK2, Ron, Src, Stk6, Syk, TEC, Tie2, TrkA, TrkB, Yes, 및 Zap70을 포함하지만 이에 한정되지 않는 키나제를 억제한다. 예를 들면, 화학식 I의 화합물의 다형체는, 시험관내 키나제 검정에서 확인된 바, 10 μ M, 5 μ M, 2 μ M, 1 μ M, 500 nM, 200 nM, 100 nM 또는 그 미만의 시험관내 검정에서의 IC₅₀을 갖는, EGFR, HER2, HER3, HER4, KDR, ALK, ARK5, BLK, BTK, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FMS, ITK, JAK1, JAK2, JAK3, PLK1, PLK2, PLK3, PLK4, FAK, 및 SNARK, Src 및 Ret, 및 이의 임의의 돌연변이 버전으로 이루어진 군으로부터 선택된 키나제를 억제한다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 다형체는, 시험관내 키나제 검정에서 확인된 바, 10 μ M, 5 μ M, 2 μ M, 1 μ M, 500 nM, 200 nM, 100 nM 또는 그 미만의 시험관내 검정에서의 IC₅₀을 갖는, EGFR, EGFR L858R, EGFR del E746-A750, EGFR T790M 또는 EGFR L858R/T790M 돌연변이로 이루어진 군으로부터 선택된 키나제를 억제한다. 예를 들면, 화학식 I의 화합물의 다형체는, 시험관내 키나제 검정에서 확인된 바, 10 μ M, 5 μ M, 2 μ M, 1 μ M, 500 nM, 200 nM, 100 nM 또는 그 미만의 시험관내 검정에서의 IC₅₀을 갖는, EGFR 또는 EGFR L858R/T790M 돌연변이인 키나제를 억제한다.

[0194] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 다형체는, 시험관내 키나제 검정에서 확인된 바, 1 μ M, 500 nM, 200 nM, 100 nM, 50 nM, 25 nM 또는 그 미만의 시험관내 검정에서의 IC₅₀을 갖는, EGFR, EGFR L858R, EGFR T790M 또는 EGFR L858R/T790M으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 키나제의 활성을 억제한다.

[0195] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 다형체는 이의 임의의 돌연변이 버전을 포함하는 Abl, Akt1, Akt2, Akt3, ALK, Alk5, A-Raf, B-Raf, Brk, Btk, Cdk2, CDK4, CDK5, CDK6, CHK1, c-Raf-1, Csk, EGFR, EphA1, EphA2, EphB2, EphB4, Erk2, Fak, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Flt1, Flt3, Flt4, Fms, Frk, Fyn, Gsk3알파, Gsk3베타, HCK, Her2/ErbB2, Her4/ErbB4, IGF1R, IKK 베타, Irak4, Itk, Jak1, Jak2, Jak3, Jnk1, Jnk2, Jnk3, KDR, Kit, Lck, Lyn, MAP2K1, MAP2K2, MAP4K4, MAPKAPK2, Met, Mnk1, MLK1, p38, PDGFRA, PDGFRB,

PDPK1, Pim1, Pim2, Pim3, PKC 알파, PKC 베타, PKC 세타, Plk1, Pyk2, ROCK1, ROCK2, Ron, Src, Stk6, Syk, TEC, Tie2, TrkA, TrkB, Yes, 및 Zap70으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 키나제의 활성을 선택적으로 억제한다. 예를 들면, 화학식 I의 화합물의 다형체는 EGFR, EGFR L858R, EGFR T790M, EGFR del E746-A750 또는 EGFR L858R/T790M, HER2, HER3, HER4, KDR, ALK, ARK5, BLK, BTK, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FMS, ITK, JAK1, JAK2, JAK3, PLK1, PLK2, PLK3, PLK4, FAK, 및 SNARK, Src 및 Ret로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 키나제의 활성을 선택적으로 억제한다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 다형체는 EGFR, EGFR L858R, EGFR T790M, EGFR del E746-A750 또는 EGFR L858R/T790M 돌연변이로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 키나제의 활성을 선택적으로 억제한다.

[0196] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 다형체는 ABL1, AKT1(PKB 알파), AURKB(Aurora B), BLK, BTK, CDK1/사이클린 B, CHEK1(CHK1), CSF1R(FMS), CSNK1G2(CK1 감마 2), EGFR(ErbB1), FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGR, FLT3, FRAP1(mTOR), FYN, IGF1R, IKKBK(IKK 베타), INSR, JAK1, JAK2, JAK3, KDR, KIT, LCK, LYN A, MAP2K1(MEK1), MAP4K5(KHS1), MAPK1(ERK2), MAPK14(p38 알파), MAPKAPK2, MET(cMet), PDGFRB(PDGFR 베타), PIK3CA/PIK3R1(p110 알파/p85 알파)PRKCB2(PKC 베타 II), PTK2B(FAK2), PTK6(Brk), RAF1(cRAF) Y340D Y341D, RET, RPS6KB1(p70S6K), SRC, SRMS(Srm), 및 YES1로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 키나제에 대하여, EGFR L858R, EGFR T790M, EGFR del E746-A750, 또는 EGFR L858R/T790M 돌연변이의 활성을 선택적으로 억제한다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 다형체는 ABL1, AKT1(PKB 알파), AURKB(Aurora B), BLK, BTK, CDK1/사이클린 B, CHEK1(CHK1), CSNK1G2(CK1 감마 2), EGFR(ErbB1), FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGR, FLT3, FRAP1(mTOR), FYN, IGF1R, IKKBK(IKK 베타), INSR, JAK1, JAK2, JAK3, KDR, KIT, LCK, LYN A, MAP2K1(MEK1), MAP4K5(KHS1), MAPK1(ERK2), MAPK14(p38 알파), MAPKAPK2, MET(cMet), PDGFRB(PDGFR 베타), PIK3CA/PIK3R1(p110 알파/p85 알파)PRKCB2(PKC 베타 II), PTK2B(FAK2), PTK6(Brk), RAF1(cRAF) Y340D Y341D, RET, RPS6KB1(p70S6K), SRC, SRMS(Srm), 및 YES1로 이루어진 군으로부터 선택된 키나제에 대한 IC₅₀의 1/2, 1/3, 1/4, 1/5, 1/7, 1/10, 1/15, 1/20, 1/25, 1/30, 1/40, 1/50, 1/100, 1/150, 1/200, 1/300, 1/400, 1/500, 1/1000, 1/2000 또는 그 미만인 IC₅₀를 갖는 EGFR L858R, EGFR T790M EGFR del E746-A750, 또는 EGFR L858R/T790M으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 키나제의 활성을 선택적으로 억제한다.

[0197] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 다형체는 세포 증식을 억제할 수 있다. 예를 들면, 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 다형체는 종양 세포 또는 종양 세포주의 증식을 억제한다. 예를 들면, 이러한 세포주는 EGFR L858R, EGFR T790M, EGFR del E746-A750, 또는 EGFR L858R/T790M 돌연변이인 키나제를 발현한다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 다형체는 시험관내 또는 생체내 모델, 예를 들면, 이종이식 마우스 모델에서, A549, A431, HCC827 또는 H1975 세포 증식을 억제한다. 일부 실시양태에서, 시험관내 배양된 HCC827 또는 H1975 세포 증식은 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 다형체에 의해 100 μM, 75 μM, 50 μM, 25 μM, 15 μM, 10 μM, 5 μM, 3 μM, 2 μM, 1 μM 또는 그 미만의 IC₅₀로 억제될 수 있다.

[0198] **IV. 조성물 및 제제**

[0199] 게시내용은 본 발명의 하나 이상의 다형체를 포함하는 약제학적 조성물을 포함하는 조성물을 제공한다.

[0200] 다양한 실시양태에서, 조성물 중의 모든 다른 다형체에 대한 원하는 다형체, 예를 들면, 형태 I의 비는 약 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 또는 그 초과와 w/w를 초과한다.

[0201] 다양한 실시양태에서, 원하는 다형체 형태 II 대 모든 다른 다형체의 비는 약 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 또는 그 초과와 w/w를 초과한다.

[0202] 다양한 실시양태에서, 원하는 다형체 형태 III 대 모든 다른 다형체의 비는 약 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 또는 그 초과와 w/w를 초과한다.

[0203] 다양한 실시양태에서, 원하는 다형체 형태 IV 대 모든 다른 다형체의 비는 약 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 또는 그 초과와 w/w를 초과한다.

[0204] 다양한 실시양태에서, 원하는 다형체 형태 V 대 모든 다른 다형체의 비는 약 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 또는 그 초과와 w/w를 초과한다.

[0205] 다양한 실시양태에서, 원하는 다형체 형태 VI 대 모든 다른 다형체의 비는 약 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 또는 그 초과와 w/w를 초과한다.

- [0206] 다양한 실시양태에서, 원하는 다형체 형태 VII 대 모든 다른 다형체의 비는 약 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 또는 그 초과와 w/w를 초과한다.
- [0207] 다양한 실시양태에서, 원하는 다형체 형태 VIII 대 모든 다른 다형체의 비는 약 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 또는 그 초과와 w/w를 초과한다.
- [0208] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 다형체는 약제학적 조성물로 제제화된다. 특정한 실시양태에서, 약제학적 조성물은 약제학적으로 사용될 수 있는 제제로 활성 화합물/다형체의 가공을 촉진하는 부형제 및 보조제를 포함하는 하나 이상의 생리학적으로 허용되는 담체를 사용하는 통상적인 방식으로 제제화된다. 적절한 제제화는 선택된 투여 경로에 따라 좌우된다. 임의의 약제학적으로 허용되는 기술, 담체, 및 부형제는 본원에 기재된 약제학적 조성물을 제제화하는데 적합하다: 문헌[*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Nineteenth Ed(Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; and *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Seventh Ed.(Lippincott Williams & Wilkins1999)].
- [0209] 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 다형체 및 약제학적으로 허용되는 희석제(들), 부형제(들), 또는 담체(들)를 포함하는 약제학적 조성물이 본원에 제공된다. 특정한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 다형체는 조합 요법으로서 하나 이상의 다형체가 다른 활성 성분과 혼합되는 약제학적 조성물로서 투여된다. 하기 조합 요법 부분 및 본 개시내용 전반에 기재된 활성 물질의 모든 조합이 본원에 포함된다. 특정한 실시양태에서, 약제학적 조성물은 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 다형체를 포함한다.
- [0210] 본원에서 사용되는 바와 같은 약제학적 조성물은 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 다형체와 다른 화학적 성분, 예를 들면, 담체, 안정화제, 희석제, 분산제, 현탁제, 증점제, 및/또는 부형제의 혼합물을 나타낸다. 특정한 실시양태에서, 약제학적 조성물은 유기체로의 다형체의 투여를 촉진한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 치료 또는 사용 방법의 실시에서, 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 다형체의 치료적 유효량은 약제학적 조성물로 치료되는 질환 또는 병태를 갖는 포유동물에 투여된다. 특정한 실시양태에서, 포유동물은 인간이다. 특정한 실시양태에서, 치료적 유효량은 질환의 중증도, 대상체의 연령 및 상대적인 건강 및 다른 인자에 따라 다양하다. 본원에 기재된 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 다형체는 단독으로 사용되거나, 혼합물의 성분으로서 하나 이상의 치료제와 조합으로 사용된다.
- [0211] 하나의 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 다형체는 수성 용액으로 제제화된다. 특정한 실시양태에서, 수성 용액은, 오직 예로서, 생리학적으로 혼화성인 완충제, 예를 들면, 헵크 용액, 링거 용액, 또는 생리 식염수 완충제로부터 선택된다. 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 다형체는 경점막 투여를 위하여 제제화된다. 특정한 실시양태에서, 경점막 제제는 투과되는 장벽에 적절한 침투제를 포함한다. 본원에 기재된 하나 이상의 다형체가 다른 비경구 주사를 위하여 제제화되는 다른 실시양태에서, 적절한 제제는 수성 또는 비수성 용액을 포함한다. 특정한 실시양태에서, 이러한 용액은 생리학적으로 혼화성인 완충제 및/또는 부형제를 포함한다.
- [0212] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 다형체는 경구 투여를 위하여 제제화된다. 화학식 I의 화합물의 다형체는 다형체를, 예를 들면, 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제와 조합함으로써 제제화된다. 다양한 실시양태에서, 본원에 기재된 다형체는, 오직 예로서, 정제, 분말, 환제, 당의정, 캡슐, 액체, 겔, 시럽, 엘릭시르, 슬러리, 현탁액 등을 포함하는 경구 제형으로 제제화된다.
- [0213] 특정한 실시양태에서, 경구 사용을 위한 약제학적 제제는 하나 이상의 고체 부형제를 본원에 기재된 다형체 중 하나 이상과 혼합하고, 임의로 수득된 혼합물을 분쇄하고, 과립의 혼합물을 가공하고, 원하는 경우, 적합한 보조제를 첨가한 후, 정제 또는 당의정 코어를 수득함으로써 수득된다. 적합한 부형제는 특히 충전제, 예를 들면, 락토스, 수크로스, 만니톨, 또는 소르비톨을 포함하는 당; 셀룰로스 제제, 예를 들면, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트라가칸트 검, 메틸셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스; 또는 다른 것들, 예를 들면, 폴리비닐피롤리돈(PVP 또는 포비돈) 또는 인산칼슘이다. 특정한 실시양태에서, 붕해제는 임의로 첨가된다. 붕해제는 단지 예로서 가교 결합된 크로스카르멜로스 나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 아가, 또는 알긴산 또는 이의 염, 예를 들면, 알긴산나트륨을 포함한다.
- [0214] 하나의 실시양태에서, 제형, 예를 들면, 당의정 코어 및 정제는 하나 이상의 적합한 코팅을 사용하여 제공된다. 특정한 실시양태에서, 농축 당 용액은 투여 형태를 코팅하는데 사용된다. 당 용액은 임의로 추가의 성분, 예를

들면, 단지 예로서, 아라비아 검, 활석, 폴리비닐피롤리돈, 카보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜, 및/또는 이산화티타늄, 래커 용액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유한다. 염료 및/또는 안료는 또한 식별 목적을 위해 코팅에 임의로 첨가된다. 추가로, 염료 및/또는 안료는 활성 화합물 용량의 다양한 조합을 특성화하는데 임의로 이용된다.

[0215] 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 다형체 중 하나 이상의 치료적 유효량은 다른 경구 제형으로 제제화된다. 경구 제형은 젤라틴으로 제조된 푸시 피트(push-fit) 캡슐 뿐만 아니라 젤라틴 및 가소제, 예를 들면, 글리세롤 또는 소르비톨로 제조된 연질, 밀봉된 캡슐을 포함한다. 특정한 실시양태에서, 푸시 피트 캡슐은 하나 이상의 충전제와 혼합된 활성 성분을 함유한다. 충전제는, 단지 예로서, 락토스, 결합제, 예를 들면, 전분, 및/또는 활택제, 예를 들면, 활석 또는 스테아르산마그네슘, 임의로, 안정화제를 포함한다. 다른 실시양태에서, 연질 캡슐은 적합한 액체 중에 용해 또는 현탁된 하나 이상의 활성 화합물을 함유한다. 적합한 액체는, 단지 예로서, 하나 이상의 지방 오일, 액상 파라핀, 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 추가로, 안정화제는 임의로 첨가된다.

[0216] 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 다형체 중 하나 이상의 치료적 유효량은 협측 또는 설하 투여를 위하여 제제화된다. 협측 또는 설하 투여에 적합한 제제는, 단지 예로서, 정제, 로젠지, 또는 겔을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 다형체는 볼루스 주사 또는 연속 주입에 적합한 제제를 포함하는 비경구 주사를 위해 제제화된다. 특정한 실시양태에서, 주사를 위한 제제는 단위 제형으로(예를 들면, 앰플로) 또는 다중용량 용기로 제공된다. 보존제는 임의로 주사 제제에 첨가된다. 또 다른 실시양태, 화학식 I의 화합물의 다형체의 약제학적 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중의 멸균 현탁액, 용액 또는 에멀전으로서 비경구 주사에 적합한 형태로 제제화된다. 비경구 주사 제제는 임의로 제제화제, 예를 들면, 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제를 함유한다. 특정한 실시양태에서, 비경구 투여를 위한 약제학적 제제는 수용성 형태의 활성 다형체의 수성 용액을 포함한다. 추가의 실시양태에서, 활성 다형체의 현탁액은 적절한 유성 주사 현탁액으로서 제조된다. 본원에 기재된 약제학적 조성물에 사용하는데 적합한 친유성 용매 또는 비히클은, 단지 예로서, 지방 오일, 예를 들면, 참깨 오일, 또는 합성 지방산 에스테르, 예를 들면, 에틸 올레이트 또는 트리글리세라이드, 또는 리포솜을 포함한다. 특정한 구체적인 실시양태에서, 수성 주사 현탁액은 현탁액의 점도를 증가시키는 물질, 예를 들면, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 소르비톨, 또는 텍스트란을 함유한다. 임의로, 현탁액은 화합물의 용해도를 증가시켜 고도로 농축된 용액의 제조를 가능하게 하는 적합한 안정화제 또는 제제를 함유한다. 대안적으로, 다른 실시양태에서, 활성 성분은 사용 전에, 적합한 비히클, 예를 들면, 멸균 무발열원수(pyrogen-free water)를 갖는 구성을 위한 분말 형태이다.

[0217] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 다형체는 국소로 투여된다. 본원에 기재된 하나 이상의 다형체는 다양한 국소로 투여 가능한 조성물, 예를 들면, 용액, 현탁액, 로션, 겔, 페이스트, 약용 스틱, 밤, 크림 또는 연고로 제제화된다. 이러한 약제학적 조성물은 임의로 가용화제, 안정화제, 장성 증강제, 완충제 및 보존제를 함유한다.

[0218] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 다형체는 경피 투여를 위하여 제제화된다. 특정한 실시양태에서, 경피 제제는 경피 전달 장치 및 경피 전달 패치를 사용하고, 중합체 또는 접촉제 중에 용해되고/거나 분산된 친유성 에멀전 또는 완충된 수성 용액일 수 있다. 다양한 실시양태에서, 이러한 패치는 연속형, 펄스형을 위해 구축되거나, 약제학적 제제의 요구되는 전달에 대해 구축된다. 추가의 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 다형체의 경피 전달은 이온영동 패치 등을 사용하여 달성된다. 특정한 실시양태에서, 경피 패치는 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 다형체의 제어된 전달을 제공한다. 특정한 실시양태에서, 흡수 속도는 속도제어막을 사용하거나 또는 중합체 매트릭스 또는 겔 내에 화합물을 포획함으로써 느려진다. 대안적인 실시양태에서, 흡수 증진제는 흡수를 증가시키는데 사용된다. 흡수 증진제 또는 담체는 피부를 통과하는 것을 보조하기 위해 흡수 가능한 약제학적으로 허용되는 용매를 포함한다. 예를 들면, 하나의 실시양태에서, 경피 장치는 백킹 부재, 화합물을 임의로 담체와 함께 함유하는 저장소, 임의로 장기간에 걸쳐 제어되고 미리 결정된 속도로 숙주의 피부에 화합물을 전달하기 위한 속도 제어 장벽, 및 장치가 피부에 부착되도록 하는 수단을 포함하는 봉대 형태이다.

[0219] 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 다형체는 흡입에 의한 투여를 위해 제제화된다. 흡입에 의한 투여에 적합한 다양한 형태는 에어로졸, 미스트 또는 분말을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 화학식 I의 화합물의 다형체의 약제학적 조성물은 적합한 추진제(예를 들면, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적합한 기체)의 사용과 함께, 가압 펌프 또는 네블라이저부터의 에어로졸 스프레이 제공물의 형태로 편리하게 전달된다. 특정한 실시양태에서, 가압 에어로졸의 투

여 단위는 계량된 양을 전달하기 위한 밸브를 제공함으로써 결정된다. 특정한 실시양태에서, 흡입기 또는 취입기에 사용하기 위한, 예를 들면, 단지 예로서, 젤라틴의 캡슐 및 카트리지는 화합물 및 적합한 분말 베이스, 예를 들면, 락토스 또는 전분의 분말 믹스를 함유하여 제제화된다.

- [0220] 또 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 다형체는 통상적인 좌제 베이스, 예를 들면, 코코아 버터 또는 다른 글리세라이드 뿐만 아니라 합성 중합체, 예를 들면, 폴리비닐피롤리돈, PEG 등을 함유하는, 직장 조성물, 예를 들면, 관장제, 직장 겔, 직장 발포제, 직장 에어로졸, 좌제, 젤리 좌제, 또는 정제 관장으로 제제화된다. 조성물의 좌제 형태에서, 코코아 버터와 임의로 조합된 저융점 왁스, 예를 들면, 비제한적으로, 지방산 글리세라이드의 혼합물이 먼저 용융된다.
- [0221] 특정한 실시양태에서, 약제학적 조성물은 약제학적으로 사용될 수 있는 제제로의 활성 다형체의 가공을 용이하게 하는 부형제 및 보조제를 포함하는 하나 이상의 생리학적으로 허용되는 담체를 사용하여 임의의 통상적인 방식으로 제제화된다. 적절한 제제는 선택된 투여 경로에 따라 달라진다. 임의의 약제학적으로 허용되는 기술, 담체 및 부형제는 임의로 적합하게 사용된다. 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 다형체를 포함하는 약제학적 조성물은 통상적인 방식, 예를 들면, 단지 예로서, 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당의정 제조, 연화, 유화, 캡슐화, 포획화 또는 압축 공정을 사용하여 제조된다.
- [0222] 약제학적 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제 및 본원에 기재된 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 다형체를 활성 성분으로서 포함한다. 활성 성분은 유리 산 또는 유리 염기, 또는 약제학적으로 허용되는 염 형태이다. 본원에 기재된 화합물의 모든 호변이성질체는 본원에 제시된 화합물의 범위에 포함된다. 추가로, 본원에 기재된 화합물은 비용매화 형태 뿐만 아니라 약제학적으로 허용되는 용매, 예를 들면, 물, 에탄올 등과의 용매화 형태를 포함한다. 본원에 제시된 화합물의 용매화 형태는 또한 본원에 개시된 것으로 고려된다. 추가로, 약제학적 조성물은 임의로 다른 의약 또는 약제학적 제제, 담체, 아주반트, 예를 들면, 보존제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, 용해 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염, 완충제, 및/또는 다른 치료적으로 가치있는 물질을 포함한다.
- [0223] 본원에 기재된 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 다형체를 포함하는 조성물의 제조 방법은 다형체를 하나 이상의 불활성, 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체와 제제화하여 고체, 반고체 또는 액체를 형성하는 것을 포함한다. 고체 조성물은 분말, 정제, 분산성 과립, 캡슐, 카세 및 좌제를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 액체 조성물은 화합물이 용해된 용액, 화합물을 포함하는 에멀전, 또는 본원에 개시된 바와 같은 화합물을 포함하는 리포솜, 미셀 또는 나노입자를 함유하는 용액을 포함한다. 반고체 조성물은 겔, 현탁액 및 크림을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 본원에 기재된 약제학적 조성물의 형태는 액체 용액 또는 현탁액, 사용 전에 액체 중에 용해 또는 현탁되는데 적합한 고체 형태, 또는 에멀전을 포함한다. 이들 조성물은 또한 소량의 비독성, 보조 물질, 예를 들면, 습윤제 또는 유화제, pH 완충제 등을 임의로 함유한다.
- [0224] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 다형체를 포함하는 약제학적 조성물은 제제가 용액, 현탁액 또는 둘 다로 존재하는 액체 형태를 예시적으로 취한다. 전형적으로 조성물이 용액 또는 현탁액으로서 투여되는 경우에 제제의 제1 부분은 용액으로 존재하고, 작용제의 제2 부분은 액체 매트릭스 중의 현탁액 중의 미립자 형태로 존재한다. 일부 실시양태에서, 액체 조성물은 겔 제제를 포함한다. 다른 실시양태에서, 액체 조성물은 수성이다.
- [0225] 특정한 실시양태에서, 유용한 수성 현탁액은 하나 이상의 중합체를 현탁제로서 함유한다. 유용한 중합체는 수용성 중합체, 예를 들면, 셀룰로스 중합체, 예를 들면, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 및 수불용성 중합체, 예를 들면, 가교 결합 카복실 함유 중합체를 포함한다. 본원에 기재된 특정한 약제학적 조성물은, 예를 들면, 카복시 메틸셀룰로스, 카보머(아크릴산 중합체), 폴리(메틸메타크릴레이트), 폴리아크릴아미드, 폴리카보필, 아크릴산/부틸 아크릴레이트 공중합체, 알긴산나트륨 및 텍스트란으로부터 선택된 점막접착제 중합체를 포함한다.
- [0226] 유용한 약제학적 조성물은 또한, 임의로, 화학식 I의 화합물의 다형체의 용해도를 보조하는 가용화제를 포함한다. 용어 "가용화제"는 일반적으로 제제의 미셀 용액 또는 참용액의 형성을 야기하는 제제를 포함한다. 안과용으로 허용되는 글리콜, 폴리글리콜, 예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜 400 및 글리콜 에테르가 유용할 수 있는 바와 같이, 특정한 허용되는 비이온성 계면활성제, 예를 들면, 폴리소르베이트 80이 가용화제로서 유용하다.
- [0227] 게다가, 유용한 약제학적 조성물은 임의로 산, 예를 들면, 아세트산, 붕산, 시트르산, 락트산, 인산 및 염산; 염기, 예를 들면, 수산화나트륨, 인산나트륨, 붕산나트륨, 시트르산나트륨, 아세트산나트륨, 락트산나트륨 및 트리스-하이드록시메틸아미노메탄; 및 완충제, 예를 들면, 시트레이트/텍스트로스, 중탄산나트륨 및 염화암모늄

을 포함하는 하나 이상의 pH 조절제 또는 완충제를 포함한다. 이러한 산, 염기 및 완충제는 조성물의 pH를 허용되는 범위로 유지하는데 요구되는 양으로 포함된다.

[0228] 추가로, 유용한 조성물은 또한, 임의로, 하나 이상의 염을 조성물의 오스몰 농도를 허용되는 범위로 유도하는데 요구되는 양으로 포함한다. 이러한 염은 나트륨, 칼륨 또는 암모늄 양이온 및 클로라이드, 시트레이트, 아스코르베이트, 보레이트, 포스페이트, 비카보네이트, 실페이트, 티오실페이트 또는 비실파이트 음이온을 갖는 염들을 포함하고; 적합한 염은 염화나트륨, 염화칼륨, 티오황산나트륨, 중아황산나트륨 및 황산암모늄을 포함한다.

[0229] 다른 유용한 약제학적 조성물은 임의로 미생물 활성을 억제하기 위하여 하나 이상의 보존제를 포함한다. 적합한 보존제는 수는 함유 물질, 예를 들면, 메르켄 및 티오메르살; 안정화된 이산화염소; 및 4급 암모늄 화합물, 예를 들면, 벤즈알코늄 클로라이드, 세틸트리메틸암모늄 브로마이드 및 세틸피리디늄 클로라이드를 포함한다.

[0230] 또 다른 유용한 조성물은 물리적 안정성을 개선하기 위하여 또는 다른 목적을 위하여 하나 이상의 계면활성제를 포함한다. 적합한 비이온성 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 지방산 글리세라이드 및 식물성 오일, 예를 들면, 폴리옥시에틸렌(60) 수소화 피마자 오일; 및 폴리옥시에틸렌 알킬에테르 및 알킬페닐 에테르, 예를 들면, 옥톡시놀 10, 옥톡시놀 40을 포함한다.

[0231] 또 다른 유용한 조성물은 필요한 경우에 화학적 안정성을 증진시키기 위해 하나 이상의 항산화제를 포함한다. 적합한 항산화제는, 단지 예로서, 아스코르브산 및 메타중아황산나트륨을 포함한다.

[0232] 특정한 실시양태에서, 수성 현탁 조성물은 단일 용량 제밀봉 불가능 용기에 포장된다. 대안적으로, 다중 용량 제밀봉 가능 용기가 사용되고, 이러한 경우에 조성물 중에 보존제가 포함되는 것이 전형적이다.

[0233] 대안적인 실시양태에서, 소수성 약제학적 화합물을 위한 다른 전달 시스템이 사용된다. 리포솜 및 에멀전은 본원에 유용한 전달 비히클 또는 담체의 예이다. 특정한 실시양태에서, 유기 용매, 예를 들면, *N*-메틸피롤리돈이 또한 사용된다. 추가의 실시양태에서, 본원에 기재된 다형체는 지속 방출 시스템, 예를 들면, 치료제를 함유하는 고체 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스를 사용하여 전달된다. 다양한 지속 방출 물질이 본원에서 유용하다. 일부 실시양태에서, 지속 방출 캡슐은 다형체를 100일 초과하는 정도의 수 주 동안 방출한다. 치료 시약의 화학적 성질 및 생물학적 안정성에 따라, 단백질 안정화를 위한 추가의 전략이 사용된다.

[0234] 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 제제는 하나 이상의 항산화제, 금속 킬레이트제, 티올 함유 화합물 및/또는 다른 일반적인 안정화제를 포함한다. 이러한 안정화제의 예는 (a) 약 0.5% 내지 약 2% w/v 글리세롤, (b) 약 0.1% 내지 약 1% w/v 메티오닌, (c) 약 0.1% 내지 약 2% w/v 모노티오글리세롤, (d) 약 1 mM 내지 약 10 mM EDTA, (e) 약 0.01% 내지 약 2% w/v 아스코르브산, (f) 0.003% 내지 약 0.02% w/v 폴리소르베이트 80, (g) 0.001% 내지 약 0.05% w/v 폴리소르베이트 20, (h) 아르기닌, (i) 헤파린, (j) 텍스트란 실페이트, (k) 사이클로텍스트린, (l) 펜토산 폴리실페이트 및 다른 헤파리노이드, (m) 2가 양이온, 예를 들면, 마그네슘 및 아연; 또는 (n) 이의 조합을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0235] **V. 투여 경로**

[0236] 적합한 투여 경로는 경구, 정맥내, 직장, 에어로졸, 비경구, 눈, 폐, 경점막, 경피, 질, 귀, 비강 및 국소 투여를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 추가로, 단지 예로서, 비경구 전달은 근육내, 피하, 정맥내, 수질내 주사뿐만 아니라 척수강내, 직접 뇌실내, 복강내, 림프내 및 비강내 주사를 포함한다.

[0237] 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 다형체는 전신 방식보다는 국부 방식으로, 예를 들면, 기관 내로의 다형체의 직접 주사를 통해, 종종 데포 제제 또는 지속 방출 제제로 투여된다. 특정한 실시양태에서, 장기 작용 제제는 이식(예를 들면, 피하로 또는 근육내로)에 의해 또는 근육내 주사에 의해 투여된다. 게다가, 다른 실시양태에서, 약물은 표적화 약물 전달 시스템으로, 예를 들면, 기관 특이적 항체로 코팅된 리포솜으로 전달된다. 이러한 실시양태에서, 리포솜은 기관에 표적화되고, 기관에 의해 선택적으로 흡수된다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 다형체는 신속 방출 제제 형태, 연장 방출 제제 형태, 또는 중간 방출 제제 형태로 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 다형체는 국소적으로 투여된다.

[0238] **VI. 키트/제조 물품**

[0239] 본원에 기재된 치료 용도에서의 사용을 위하여, 키트 및 제조 물품이 또한 제공된다. 일부 실시양태에서, 이러한 키트는 하나 이상의 용기, 예를 들면, 바이알, 튜브 등을 수용하기 위해 구획화된 캐리어, 패키징, 또는 용기를 포함하고, 각각의 용기(들)는 본원에 기재된 방법에 사용될 개별 성분 중 하나를 포함한다. 적합한 용기는, 예를 들면, 병, 바이알, 주사기 및 시험 튜브를 포함한다. 용기는 다양한 물질, 예를 들면, 유리 또는

플라스틱으로부터 형성된다.

[0240] 본원에 제공된 제조 물품은 포장 재료를 함유한다. 약제학적 제품을 포장하는데 사용하기 위한 포장 재료는, 예를 들면, 미국 특허 제5,323,907호, 제5,052,558호 및 제5,033,252호에서 발견되는 것들을 포함한다. 약제학적 포장 재료의 예는 블리스터 팩, 병, 튜브, 흡입기, 펌프, 백, 바이알, 용기, 주사기, 병, 및 선택된 제제 및 의도된 투여 및 치료 방식에 적합한 임의의 포장 재료를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 예를 들면, 용기(들)는, 임의로 조성물 중에 또는 본원에 개시된 바와 같은 또 다른 제제와 조합으로 본원에 기재된 하나 이상의 다형체를 포함한다. 용기(들)는 임의로 멸균 접근 포트를 갖는다(예를 들면, 용기는 정맥내 용액 백 또는 피하 주사 바늘로 뚫을 수 있는 마개를 갖는 바이알임). 이러한 키트는 임의로 화합물을 본원에 기재된 방법에서 이의 사용에 관한 식별 설명서 또는 표지 또는 지침서와 함께 포함한다.

[0241] 예를 들면, 키트는 전형적으로 하나 이상의 추가의 용기를 포함하고, 각각은 본원에 기재된 화합물의 사용에 대해 상업적 및 사용자 관점으로부터 바람직한 다양한 물질(예를 들면, 임의로 농축된 형태의 시약, 및/또는 장치) 중 하나 이상을 갖는다. 이러한 물질의 비제한적 예는 완충제, 희석제, 필터, 바늘, 주사기; 캐리어, 패키지, 용기, 바이알 및/또는 내용물이 열거된 튜브 표지 및/또는 사용 지침서, 및 사용 지침서를 갖는 패키지 삽입물을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 지침서의 세트가 또한 전형적으로 포함될 것이다. 표지는 임의로 용기 상에 있거나 또는 그와 함께 있다. 예를 들면, 표지를 형성하는 문자, 숫자 또는 다른 기호가 용기 자체에 부착, 몰딩 또는 에칭되는 경우에, 표지는 용기 상에 있고, 이것이 용기를 또한 보유하는 수용기 또는 캐리어 내에, 예를 들면, 패키지 삽입물로서 존재하는 경우에 표지는 용기와 함께 있다. 추가로, 표지는 내용물이 구체적 치료 용도에 사용되기 위한 것임을 나타내는데 사용된다. 추가로, 표지는 본원에 기재된 방법에서와 같은 내용물의 사용에 대한 지침을 나타낸다. 특정한 실시양태에서, 약제학적 조성물은 본원에 제공된 화합물을 함유하는 하나 이상의 단위 투여 형태를 함유하는 팩 또는 분배기 장치로 제공된다. 팩은, 예를 들면, 금속 또는 플라스틱 호일, 예를 들면, 블리스터 팩을 함유한다. 또는, 팩 또는 분배기 장치는 투여에 대한 지침서를 동반한다. 또는, 팩 또는 분배기는 제약의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 기관에 의해 규정된 형태로 용기와 함께 있는 안내문을 동반하고, 상기 안내문은 인간 또는 수의학적 투여를 위한 약물 형태의 상기 기관에 의한 승인을 반영한다. 이러한 안내문은, 예를 들면, 처방 약물 또는 승인된 제품 삽입물에 대해 미국 식품 의약품국에 의해 승인된 표지이다. 일부 실시양태에서, 상용성 약제학적 담체 중에 제제화된 본원에 제공된 화합물을 함유하는 조성물이 제조되어, 적절한 용기 중에 위치되고, 지시된 병태의 치료를 위해 표지화된다.

[0242] **VII. 사용 방법**

[0243] 본원에 기재된 다형체는 치료에서 또는 다양한 질병의 치료를 위한 약제의 제조에서 유용하다. 예를 들면, 화학식 I의 화합물의 다형체는 단백질 키나제의 억제제로서 유용하다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 다형체는 하나 이상의 키나제의 억제제이다. 예를 들면, 화학식 I의 화합물의 다형체는 EGFR del E746-A750, EGFR del E747-E749/A750P, EGFR del E747-S752/P753S, EGFR del E747-T751/Sins/A750P, EGFR del S752-I759, EGFR G719S, EGFR G719C, EGFR L861Q, EGFR L858R, EGFR T790M 또는 EGFR L858R/T790M 돌연변이를 포함하는, EGFR 및 이러한 키나제의 돌연변이의 억제제이다. 따라서, 임의의 특정한 이론과 결부되는 것을 원하지 않지만, 화학식 I의 화합물의 다형체는 하나 이상의 키나제, 예를 들면, EGFR의 활성화가 질환, 병태, 또는 질병에 연루된 질환, 병태, 또는 질병을 치료하거나 이의 중증도를 감소시키는데 특히 유용하다. EGFR 키나제의 활성화가 특정한 질환, 병태, 또는 질병과 연루되는 경우, 질환, 병태, 또는 질병은 또한 "EGFR 매개된 질환" 또는 질환 증상으로 지칭될 수 있다. 따라서, 또 다른 측면에서, 본 발명은 EGFR 및/또는 다른 키나제의 활성화가 질환 상태에 연루된 질환, 병태, 또는 질병을 치료하거나 이의 중증도를 감소시키는 방법을 제공한다.

[0244] 키나제의 억제제는 시험관내, 생체내 또는 세포주내에서 검정될 수 있다. 시험관내 검정은 활성화된 키나제의 인산화 활성화 또는 ATPase 활성의 억제를 결정하는 검정을 포함한다. 시험관내 검정에서의 대안은 키나제에 결합하는 억제제의 능력을 정량화하는 것이다. 억제제 결합은 결합 전에 억제제를 방사성 표지화하고, 억제제, 복합체를 분리하고, 결합된 방사성 표지의 양을 결정함으로써 측정될 수 있다. 대안적으로, 억제제 결합은 신규한 억제제를 공지된 방사성 리간드에 결합된 키나제와 배양하는 경쟁 실험을 실시함으로써 측정될 수 있다. 1 마이크로몰 농도에서, 본 발명의 하나 이상의 다형체는 EGFR, EGFR L858R, EGFR del E746-A750, EGFR T790M 또는 EGFR L858R/T790M을 포함하는 키나제의 적어도 약 50%, 60%, 70, 80%, 90% 또는 이를 훨씬 초과하는 억제를 나타낸다.

[0245] 본원에 기재된 화학식 I의 화합물의 다형체는 약제학적으로 허용되는 형태로 제제화되기 전에, 전형적으로 표준 크로마토그래피 방법에 의해, 실질적으로 순수한 형태로 제조될 수 있다.

- [0246] 본원에 기재된 화학식 I의 화합물의 다형체는 다양한 암을 치료하는데 사용될 수 있다. 본원에 기재된 화학 물질, 조성물, 및 방법에 의해 예방되고/거나 치료될 수 있는 암은 인간 육종 및 암종, 예를 들면, 암종, 예를 들면, 결장 암종, 췌장암, 유방암, 난소암, 전립선암, 갑상선암, 섬유육종, 점액육종, 지방육종, 연골육종, 골원성 육종, 연골종, 혈관육종, 내피육종, 림프관육종, 림프관내피육종, 활막종, 중피종, 유잉 종양, 평활근육종, 횡문근육종, 편평 세포 암종, 기저 세포 암종, 선암종, 한선 암종, 피지선 암종, 유두상 암종, 유두상 선암종, 낭선암종, 수질성 암종, 기관지원성 암종, 신세포 암종, 간세포암, 담관 암종, 용모막암종, 정상피종, 배아성 암종, 윌름스 종양, 자궁경부암, 고환 종양, 폐 암종, 소세포 폐 암종, 방광 암종, 상피 암종, 신경교종, 성상 세포종, 수모세포종, 두개인두종, 상의세포종, 송과체종, 혈관모세포종, 청신경종, 뿔지교종, 수막종, 흑색종, 신경모세포종, 망막모세포종, 백혈병, 예를 들면, 급성 림프구성 백혈병 및 급성 골수구성 백혈병(골수모구성, 전골수구성, 골수단핵구성, 단핵구성 및 적백혈병); 만성 백혈병(만성 골수구성(과립구성) 백혈병 및 만성 림프구성 백혈병); 및 진성 다혈구혈증, 림프종(호지킨병 및 비호지킨병), 다발성 골수종, 발덴스트롬 마크로글로블린혈증 및 증쇄병을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0247] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화학식 I의 화합물의 다형체는 하기 암의 치료에 사용된다:
- [0248] i. 식도암, 위암, 소장암, 결장암(결장직장암 포함), 간암 및 간내 담관암, 담낭암 및 다른 담도암, 췌장암 및 다른 소화 기관암을 제한 없이 포함하는 소화기계암;
- [0249] ii. 후두암, 폐암 및 기관지암, 및 다른 호흡 기관암을 제한 없이 포함하는 호흡기계암;
- [0250] iii. 피부암;
- [0251] iv. 갑상선암;
- [0252] v. 유방암;
- [0253] vi. 자궁경부암, 난소암, 및 전립선암을 제한 없이 포함하는 생식기계암;
- [0254] vii. 방광암 및 신장암 및 신우암을 제한 없이 포함하는 비뇨기계암; 및
- [0255] viii. 설암, 구강암, 인두암, 및 다른 구강암을 제한 없이 포함하는 구강암 및 인두암.
- [0256] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화학식 I의 화합물의 다형체는 결장암, 간암, 폐암, 흑색종, 갑상선암, 유방암, 난소암, 및 구강암의 치료에 사용된다.
- [0257] 화학식 I의 화합물의 다형체는 또한 치료되는 병태에 대한 이의 특정한 유용성을 위하여 선택되는 다른 잘 공지된 치료제와 함께 사용될 수 있다. 예를 들면, 화학식 I의 화합물의 다형체는 하나 이상의 추가의 항암제 및/또는 세포독성제와 조합되어 유용할 수 있다. 추가로, 화학식 I의 화합물의 다형체는 또한 세포 표면 성장 인자 수용체를 세포 증식을 개시하는 핵 신호와 연결하는 신호전달 경로의 부분의 다른 억제제와 조합되어 유용할 수 있다.
- [0258] 본원에 기재된 화학 물질과 조합으로 사용될 수 있는 이러한 공지된 항암제 및/또는 세포독성제는 하기를 포함한다:
- [0259] (i) 의학 종양학에서 사용되는 바와 같은 항증식/항신생물 약물 및 이의 조합, 예를 들면, 알킬화제(예를 들면, 시스-플라틴, 옥살리플라틴, 카보플라틴, 사이클로포스파미드, 질소 머스타드, 멜팔란, 클로람부실, 부술판, 테모졸라미드 및 니트로소우레아); 항대사물(예를 들면, 겐시타빈 및 항폴레이트제, 예를 들면, 플루오로피리미딘, 예를 들면, 5-플루오로우라실 및 테가푸르, 탈티트렉세드, 메토티렉세이트, 시토신 아라비노시드 및 하이드록시우레아); 항종양 항생제(예를 들면, 안트라사이클린, 예를 들면, 아드리아마이신, 블레오마이신, 독소루비신, 다우노마이신, 에피루비신, 이다루비신, 미토마이신C, 닥티노마이신 및 미트라마이신); 항유사분열제(예를 들면, 빈카 알칼로이드, 예를 들면, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 빈데신 및 비노렐빈 및 탁소이드, 예를 들면, 탁솔 및 탁소테레 및 폴로키나제 억제제); 및 토포이소머라제 억제제(예를 들면, 에피도도필로톡신, 예를 들면, 에토포시드 및 테니포시드, 암사크린, 토포데칸 및 캄프토테신);
- [0260] (ii) 세포증식억제제, 예를 들면, 항에스트로겐(예를 들면, 타목시펜, 풀베스트란트, 토레미펜, 칼록시펜, 드롤록시펜 및 아이오독시펜), 항안드로겐(예를 들면, 비칼루타미드, 플루타미드, 닐루타미드 및 시프로테론 아세테이트), LHRH 길항제 또는 LHRH 효능제(예를 들면, 고세렐린, 류프로렐린 및 부세렐린), 프로게스토겐(예를 들면, 메게스트롤 아세테이트), 아로마타제 억제제(예를 들면, 아나스트로졸, 레트로졸, 보라졸 및 엑세메스탄

으로서) 및 5a-리덕타제의 억제제 예를 들면, 피나스테리드;

- [0261] (iii) 항침습제[예를 들면, c-Src 키나제 패밀리 억제제, 예를 들면, 4-(6-클로로-2,3메틸렌디옥시아닐리노)-7-[2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시]-5-테트라하이드로피란-4일옥시퀴나졸린(AZD0530; 국제 특허 출원 WO 01/94341), N-(2-클로로-6-메틸페닐)-2-{6-[4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일]-2-메틸피리미딘-4일아미노}티아졸-5-카복시아미드(다사티닙, BMS-354825; 문헌[J Med Chern, 2004, 47, 66586661]) 및 보수티닙(SK1-606), 및 메탈로프로테이나제 억제제, 예를 들면, 마리마스타트, 우로키나제 플라스미노겐 활성화제 수용체 기능 또는 헤파라나제에 대한 항체의 억제제);
- [0262] (iv) 성장 인자 기능의 억제제: 예를 들면, 이러한 억제제는 성장 인자 항체 및 성장 인자 수용체 항체(예를 들면, 항-erbB2 항체 트라스투주맙 [헤르셉틴(Herceptin)TM], 항-EGFR 항체 파니투무맙, 항-erbB 1 항체 세톡시맙 [에르비투스(Erbitux), C225] 및 문헌[Stem et al Critical reviews in oncology/haematology, 2005, Vol 54, pp 11-29]에 의해 개시된 임의의 성장 인자 또는 성장 인자 수용체 항체를 포함하고; 이러한 억제제는 또한 티로신 키나제 억제제, 예를 들면, 표피 성장 인자 패밀리의 억제제(예를 들면, EGFR 패밀리 티로신 키나제 억제제, 예를 들면, N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-메톡시-6-(3-모르폴리노프로폭시)퀴나졸린-4-아민(게피티닙, ZD1839), N-(3-에틸닐페닐)-6,7-비스(2-메톡시에톡시)퀴나졸린-4-아민(에를로티닙, OSI-774) 및 6-아크릴아미도-N-(3-클로로-4-플루오로페닐)-7-(3-모르폴리노프로폭시)-퀴나졸린-4-아민(CI 1033), erbB2 티로신 키나제 억제제, 예를 들면, 라파티닙); 간세포 성장 인자 패밀리의 억제제; 인슐린 성장 인자 패밀리의 억제제; 혈소판 유래 성장 인자 패밀리의 억제제, 예를 들면, 이마티닙 및/또는 닐로티닙(AMN107); 세린/트레오닌 키나제의 억제제(예를 들면, Ras/Raf 신호전달 억제제, 예를 들면, 파르네실 트랜스퍼라제 억제제, 예를 들면, 소라페닙(BAY 43-9006), 티피파르닙(RI15777) 및 로나파르닙(SCH66336)), MEK 및/또는 AKT 키나제를 통한 세포 신호전달의 억제제, c-kit 억제제, abl 키나제 억제제, P13 키나제 억제제, P1t3 키나제 억제제, CSF-IR 키나제 억제제, IGF 수용체(인슐린 유사 성장 인자) 키나제 억제제; 오로라 키나제 억제제(예를 들면, AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 및 AX39459) 및 사이클린 의존성 키나제 억제제, 예를 들면, CDK2 및/또는 CDK4 억제제를 포함함);
- [0263] (v) 항혈관신생제, 예를 들면, 혈관 내피 성장 인자의 효과를 억제하는 것들[예를 들면, 항-혈관 내피 세포 성장 인자 항체 베바시주맙(아바스틴(Avastin)TM) 및, 예를 들면, VEGF 수용체 티로신 키나제 억제제, 예를 들면, 반데타닙(ZD6474), 바탈라닙(PTK787), 수니티닙(SU11248), 악시티닙(AG-013736), 파조파닙(GW 786034) 및 4·{4-플루오로-2-메틸인돌-5-일옥시)-6-메톡시-7-(3피롤리딘-1-일프로폭시)퀴나졸린(AZD2171; 제WO 00/47212호의 실시예 240), 국제 특허 출원 제WO 97/22596호, 제WO 97/30035호, 제WO 97/32856호 및 제WO 98/13354호에 개시된 것들과 같은 화합물 및 다른 메카니즘에 의해 작동하는 화합물(예를 들면, 리노미드, 인테그린 av β 3 기능의 억제제 및 안지오스타틴)];
- [0264] (vi) 혈관 손상 작용제, 예를 들면, 콤브레타스타틴 A4 및 국제 특허 출원 제WO 99/02166호, 제WO 00/40529호, 제WO 00/41669호, 제WO 01/92224호, 제WO 02/04434호 및 제WO 02/08213호에 개시된 화합물;
- [0265] (vii) 엔도텔린 수용체 길항제, 예를 들면, 지보텐탄(ZD4054) 또는 아트라센탄;
- [0266] (viii) 안티센스 요법, 예를 들면, 상기 열거된 표적에 대한 것들, 예를 들면, ISIS 2503, 항-ras 안티센스;
- [0267] (ix) 유전자 요법 접근법으로서, 예를 들면, 이상 유전자, 예를 들면, 이상 p53 또는 이상 BRCA1 또는 BRCA2를 대체하는 접근법, GDEPT(유전자 지향 효소 전구약물 요법) 접근법, 예를 들면, 시토신 데아미나제, 티미딘 키나제 또는 박테리아 니트로리덕타제 효소를 사용하는 것들, 및 화학요법 또는 방사선요법, 예를 들면, 다중약물 내성 유전자 요법에 대해 내성인 대상체를 증가시키는 접근법을 포함하는 유전자 요법 접근법; 및
- [0268] (x) 면역요법 접근법으로서, 예를 들면, 대상체의 종양 세포의 면역원성을 증가시키는 생체의 및 생체내 접근법, 예를 들면, 시토카인, 예를 들면, 인터류킨 2, 인터류킨 4 또는 과립구-대식세포 콜로니 자극 인자를 사용한 형질감염, T-세포 에너지를 감소시키는 접근법, 형질감염된 면역 세포, 예를 들면, 시토카인 형질감염된 수지상 세포를 사용한 접근법, 시토카인-형질감염된 종양 세포주를 사용한 접근법 및 항-이디오타입 항체를 사용한 접근법을 포함하는 면역요법 접근법.
- [0269] 특정한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 다형체는 파클리탁셀, 보르테조미, 다카르바진, 겐시타빈, 트라스투주맙, 베바시주맙, 카페스타빈, 도세탁셀, 에를로티닙, 아로마타제 억제제, 예를 들면, 아로마신(AROMASIN)TM(엑세메스탄) 및 에스트로겐 수용체 억제제, 예를 들면, 파슬로덱스(FASLODEX)TM(플베스트란트)로부터 선택되는 하나 이상의 제제와 조합으로 투여된다.

- [0270] 화학식 I의 화합물의 다형체가 인간 대상체에 투여되는 경우, 1일 투여량은 일반적으로 개별 대상체의 연령, 체중 및 반응 뿐만 아니라 대상체의 증상의 중증도에 따라 좌우되는 투여량을 사용하여 처방 의사에 의해 일반적으로 결정될 것이다.
- [0271] 하나의 예시적인 적용에서, 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 다형체의 적합한 양은 암, 예를 들면, 유방암에 대한 치료를 겪고 있는 포유동물에게 투여된다. 투여는 전형적으로 1일당 약 0.01 mg/체중 kg 내지 약 100 mg/체중 kg(단일 또는 분할 용량으로 투여됨), 예를 들면, 1일당 약 0.1 mg/체중 kg 이상의 양으로 수행된다. 특정한 치료적 투여량은, 예를 들면, 약 1 mg 내지 약 1000 mg을 포함하는, 예를 들면, 약 0.01 mg 내지 약 1000 mg의 화학식 I의 화합물의 다형체를 포함할 수 있다. 제조의 단위 용량 중의 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 다형체의 양은 특정한 적용에 따라, 약 0.1 mg 내지 1000 mg, 예를 들면, 약 1 mg 내지 300 mg, 예를 들면, 10 mg 내지 200 mg으로 변화할 수 있거나 조절될 수 있다. 투여된 양은 사용된 하나 이상의 화학 물질의 특정한 IC₅₀ 값, 및 건강, 체중 및 연령과 같은 인자를 고려하는 담당 임상사의 판단에 따라 변화될 것이다. 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 다형체가 단독 활성 성분이 아닌 것 조합 적용에서, 더 적은 양의 적어도 하나의 다형체를 투여하고, 치료적 또는 예방적 효과를 여전히 갖는 것이 가능할 수 있다.
- [0272] 일부 실시양태에서, 약제학적 제제는 단위 제형이다. 이러한 형태에서, 제제는 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 다형체의 적절한 양, 예를 들면, 원하는 목적을 달성하기 위한 유효량을 함유하는 단위 용량으로 세분된다.
- [0273] 사용되는 실제 투여량은 대상체의 요건 및 치료될 병태의 중증도에 따라 다양할 수 있다. 특정 상황에 대한 적절한 투여량의 결정은 당해 분야의 기술 범위 내에 있다. 일반적으로, 치료는 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 다형체의 최적 용량 미만인 더 작은 투여량으로 개시된다. 그 후, 상황하에 최적 효과가 도달될 때까지 투여량은 소량씩 증가된다. 편의상, 총 1일 투여량은 원하는 경우에 하루 동안에 여러 부분으로 나누어 투여될 수 있다.
- [0274] 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 다형체, 및 적용 가능한 경우, 다른 화학요법제 및/또는 방사선 요법의 양 및 투여 빈도는 대상체의 연령, 병태 및 크기 뿐만 아니라 치료될 질환의 중증도와 같은 인자를 고려하여 담당 임상사(의사)의 판단에 따라 조절될 것이다.
- [0275] 화학요법제 및/또는 방사선 요법은 당해 분야에 잘 공지된 치료 프로토콜에 따라 투여될 수 있다. 화학요법제 및/또는 방사선 요법의 투여가 치료되는 질환 및 상기 질환의 화학요법제 및/또는 방사선 요법의 공지된 효과에 따라 다양할 수 있다는 것이 당해 분야의 숙련자에게 명백할 것이다. 또한, 숙련된 임상사의 지식에 따라, 치료 프로토콜(예를 들면, 투여량 및 투여 시간)은 대상체에게 투여된 치료제(즉, 항신생물제 또는 방사선)의 관찰되는 효과의 관점에서, 및 투여되는 치료제에 대한 질환의 관찰되는 반응의 관점에서 다양할 수 있다.
- [0276] 또한, 일반적으로, 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 다형체는 화학요법제로서 동일한 약제학적 조성물로 투여될 필요가 없고, 상이한 물리적 및 화학적 특징 때문에, 상이한 경로에 의해 투여될 수 있다. 예를 들면, 다형체/조성물이 경구로 투여되어 이의 우수한 혈액 수준을 생성 및 유지할 수 있는 한편, 화학요법제는 정맥내로 투여될 수 있다. 투여 방식, 및 가능한 경우에 동일한 약제학적 조성물로의 투여 타당성의 결정은 충분히, 숙련된 임상사의 지식 내에 있다. 초기 투여는 당해 분야에 공지된 확립된 프로토콜에 따라 이루어질 수 있고, 이어서 관찰되는 효과에 기초하여 투여량, 투여 방식 및 투여 시간이 숙련된 임상사에 의해 변형될 수 있다.
- [0277] 다형체(및 적절한 경우에, 화학요법제 및/또는 방사선)의 특정한 선택은 담당의의 진단 및 이들의 대상체의 병태에 대한 판단 및 적절한 치료 프로토콜에 따라 좌우될 것이다.
- [0278] 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 다형체(및 적절한 경우에 화학요법제 및/또는 방사선)는 증식성 질환의 성질, 대상체의 병태, 및 화학 물질/조성물과 함께 투여될(즉, 단일 치료 프로토콜 내에서) 화학요법제 및/또는 방사선의 실제 선택에 따라 공동으로(예를 들면, 동시에, 본질적으로 동시에 또는 동일한 치료 프로토콜 내에서) 또는 순차적으로 투여될 수 있다.
- [0279] 조합 적용 및 사용에서, 화학식 I의 하나 이상의 다형체 및 화학요법제 및/또는 방사선이 동시에 또는 본질적으로 동시에 투여될 필요는 없고, 화학식 I의 하나 이상의 다형체 및 화학요법제 및/또는 방사선의 초기 투여 순서는 중요하지 않을 수 있다. 따라서, 화학식 I의 하나 이상의 다형체가 먼저 투여된 후, 화학요법제 및/또는 방사선이 투여될 수 있거나; 화학요법제 및/또는 방사선이 먼저 투여된 후, 화학식 I의 하나 이상의 다형체가 투여될 수 있다. 이러한 교대 투여는 단일 치료 프로토콜 동안 반복될 수 있다. 투여 순서의 결정, 및 치료 프로토콜 동안의 각 치료제의 투여 반복 횟수는 치료되는 질환 및 대상체의 병태의 평가 후 충분히, 숙련된 의사의 지식 범위 내에 있다. 예를 들면, 화학요법제 및/또는 방사선이 먼저 투여된 다음, 화학식 I의 하나 이상의

다형체의 투여를 사용한 치료가 계속될 수 있고, 여기서 유리하다고 결정되는 경우에 이어서 상기 화학요법제 및/또는 방사선이 투여되어 치료 프로토콜이 완료될 때까지 계속된다.

[0280] 따라서, 경험 및 지식에 따라, 진료 의사는 치료가 진행됨에 따라, 개별 대상체의 필요에 따른 치료를 위한 화학 물질/조성물의 투여를 위해 각각의 프로토콜을 변형할 수 있다.

[0281] 담당 임상 의는 치료가 투여된 투여량에서 효과적이지의 여부를 판단하는데 있어서, 대상체의 일반적인 웰빙 뿐만 아니라 질환 관련 증상의 경감, 종양 성장의 억제, 종양의 실제 수축, 또는 전이의 억제와 같은 더 뚜렷한 징후를 고려할 것이다. 종양의 크기는 표준 방법, 예를 들면, 방사선 연구, 예를 들면, CAT 또는 MRI 스캔에 의해 측정될 수 있고, 연속적인 측정치를 사용하여 종양의 성장이 지연되었거나 심지어 역전되었는지의 여부를 판단할 수 있다. 질환 관련 증상, 예를 들면, 통증의 경감 및 전체 병태에서의 개선은 또한 치료의 유효성을 판단하는 것을 돕는데 사용될 수 있다.

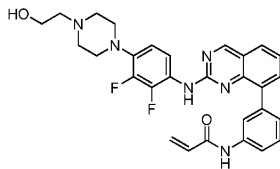
[0282] **실시예**

[0283] 하기 실시예는 본 발명을 사용하는 방식을 더 완전히 설명하기 위하여 제공된다. 이들 실시예는 예시적 목적을 위하여 제시되고, 본 발명의 진정한 범위를 제한하는 것으로 제공되어서는 안된다.

[0284] 본원에 기재된 방법의 절차를 수행하는데 있어서, 물론 특정 완충제, 배지, 시약, 세포, 배양 조건 등에 대한 언급은 제한하려고 하는 것이 아니라, 당해 분야의 숙련가에게 논의가 제시되는 특정한 문맥상 관심이 있거나 또는 가치가 있는 것으로서 인지되는 모든 관련된 물질을 포함하기 위한 것으로 해석되어야 한다. 예를 들면, 하나의 완충제 시스템 또는 배양 배지를 또 다른 것으로 대체하며, 동일하지 않은 경우에, 유사한 결과를 여전히 달성하는 것이 종종 가능하다. 본원에 개시된 방법 및 절차를 사용하는데 있어서 이의 목적을 최적으로 제공할 동안, 당해 분야의 숙련가는 과도한 실험 없이 이러한 대체가 가능하도록 이러한 시스템 및 방법론의 충분한 지식을 가질 것이다.

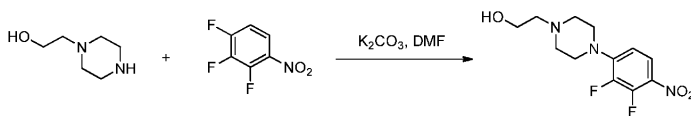
[0285] **일반 절차**

[0286] **실시예 1:** 화학식 I의 화합물(N-(3-(2-((2,3-디플루오로-4-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)페닐)아미노)퀴나졸린-8-일)페닐)아크릴아미드)의 제조



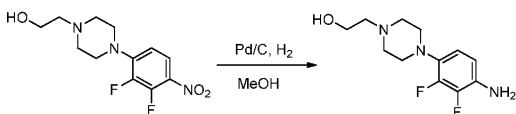
[0287]

[0288] N-(3-(2-((2,3-디플루오로-4-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)페닐)아미노)퀴나졸린-8-일)페닐)아크릴아미드



[0289]

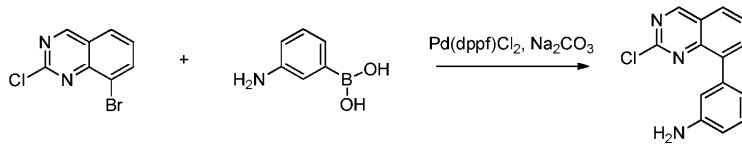
[0290] DMF(20 mL) 중의 1,2,3-트리플루오로-4-니트로벤젠(2.5 g, 14 mmol, 1.0 eq.)의 용액에 K₂CO₃(3.8 g, 28 mmol, 2.0 eq.) 다음, 2-(피페라진-1-일)에탄올(1.8 g, 14 mmol, 1.0 eq.)을 0°C에서 가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 빙수(200 mL)에 붓고, 여과하고, 진공하에 건조시켜 2-(4-(2,3-디플루오로-4-니트로페닐)피페라진-1-일)에탄올(2.7 g, 67.5%)을 수득하였다.



[0291]

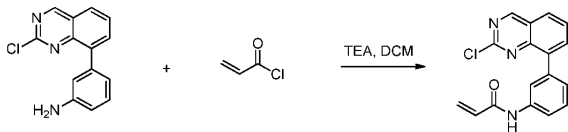
[0292] MeOH(30 mL) 중의 2-(4-(2,3-디플루오로-4-니트로페닐)피페라진-1-일)에탄올(2.7 g, 9.0 mmol)의 용액에 Pd/C(270 mg)를 가하고, 수득된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. Pd/C를 여과로 제거하고, 여과액을 농축시켜 2-(4-(4-아미노-2,3-디플루오로페닐)피페라진-1-일)에탄올(2.39 g, 99% 수율)을 회백색 고체로서

수득하였다.



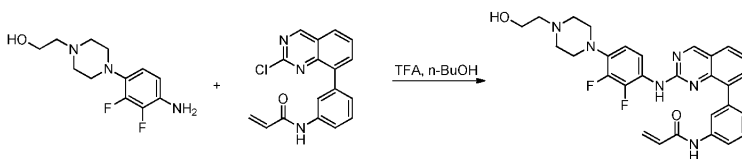
[0293]

[0294] 디옥산/H₂O(200 mL/20 mL) 중의 8-브로모-2-클로로퀴나졸린(15.4 g, 63.6 mmol, 1 eq.) 및 (3-아미노페닐)보론산(8.7 g, 63.6 mmol, 1 eq.)의 용액에 Na₂CO₃(13.5 g, 127.2 mmol, 2 eq.) 후, Pd(dppf)Cl₂(2.6 g, 3.2 mmol, 0.05 eq.)를 N₂하에 가한 다음, 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 그 다음, 용액을 실온으로 냉각하고, 농축하고, 잔여물을 컬럼 크로마토그래피(PE/EA=3:2, v/v)를 통해 정제하여 3-(2-클로로퀴나졸린-8-일)아닐린을 황색 고체(8.7 g, 53.7% 수율)로서 수득하였다.



[0295]

[0296] 얼음 배스에서 냉각된 DCM(200 mL) 중의 3-(2-클로로퀴나졸린-8-일)아닐린(8.7 g, 34 mmol, 1 eq.)의 용액에 TEA(9.5 mL, 68 mmol, 2 eq.) 후, 아크릴로일 클로라이드(4.1 mL, 51 mmol, 1.5 eq.)를 적가하였다. 수득된 혼합물은 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 염수로 세척하고, 무수 N₂SO₄로 건조시키고, 농축하고, 잔여물을 컬럼 크로마토그래피(PE/EA=1:1, v:v)를 통해 정제하여 N-(3-(2-클로로퀴나졸린-8-일)페닐)아크릴아미드를 황색 고체(6.6 g, 65% 수율)로서 수득하였다.



[0297]

[0298] n-BuOH(5 mL) 중의 2-(4-(4-아미노-2,3-디플루오로페닐)피페라진-1-일)에탄올(83 mg, 0.32 mmol, 1 eq.) 및 N-(3-(2-클로로퀴나졸린-8-일)페닐)아크릴아미드(100 mg, 0.32 mmol, 1 eq.)의 현탁액에 TFA(68 mg, 0.64 mmol, 2 eq.)를 적가하고, 수득된 혼합물을 90℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축하고, DCM(20 mL)으로 희석하고, Na₂CO₃ 용액(20 mL)으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에 건조시키고, 잔여물을 컬럼 크로마토그래피(MeOH/DCM=1/30, v:v)를 통해 정제하여 N-(3-(2-((2,3-디플루오로-4-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)페닐)아미노)퀴나졸린-8-일)페닐)아크릴아미드를 황색 고체(16.3 mg, 9.5% 수율)로서 수득하였다. LRMS(M+H⁺) m/z 계산치 531.2, 실측치 531.2. ¹H NMR(CD₃OD, 400 MHz) δ 9.21(s, 1 H), 7.19-8.01(m, 10 H), 8.90(s, 1 H), 6.41-6.49(m, 3 H), 5.86(m, 1 H), 3.98-4.01(m, 3 H), 3.70-3.76(m, 3 H), 3.40-3.49(m, 2 H), 3.37-3.39(m, 4 H), 3.18(m, 2H).

[0299] **실시예 2.** 화학식 I의 화합물의 형태 I의 제조

[0300] 화학식 I의 미정제 화합물(~30 g, 검정 기반 중량의 75%)을 에틸 아세테이트(3 L) 중에 55-65℃에서 질소하에 용해시켰다. 수득된 용액을 실리카 겔 패드를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트(3 L×2)로 55-65℃에서 세척하였다. 여과액을 진공하에 30-40℃에서 ~2.4 L로 농축시켰다. 혼합물을 75-85℃로 가열하고, 약 1시간 동안 유지하였다. 그 다음, 50-60℃로 냉각하고, 약 2시간 동안 유지하였다. 가열-냉각 작업을 다시 반복한 다음, 혼합물을 20-30℃로 냉각하고, 3시간 동안 교반하였다. 수득된 혼합물을 여과하고, 에틸 아세테이트(60 mL×2)로 세척하였다. 습윤 케이크를 진공하에 30-40℃에서 건조시켜 화학식 I의 화합물의 정제된 형태 I(약 16 g)을 수득하였다.

[0301] **실시예 3.** 화학식 I의 화합물의 형태 III의 제조

[0302] 화학식 I의 화합물(2 g)을 75-85℃에서 질소하에 EtOH(40 mL) 중에 용해시켰다. n-헵탄(40 mL)을 75-85℃에서 반응에 적가하였다. 혼합물을 75-85℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음, 50-60℃로 냉각하고, 약 2시간 동안 유지하였다. 가열-냉각 작업을 다시 반복하고, 혼합물을 20-30℃로 계속 냉각하고, 3시간 동안 교반하였다.

수득된 혼합물을 여과하고, EtOH/n-헵탄(1/1, 5 mL×2)로 세척하였다. 습윤 케이크를 진공을 통해 30-40℃에서 건조시켜 화학식 I의 화합물의 정제된 형태 III(1.7 g)을 수득하였다.

[0303]

실시예 4. 화학식 I의 화합물의 형태 IV의 제조

[0304]

화학식 I의 미정제 화합물(15 g)을 75-85℃에서 질소하에 에틸 아세테이트(600 mL) 중에 용해시키고, 무수 Na₂SO₄, 활성탄, 실리카 금속 스캐빈저로 1시간 동안 처리하였다. 수득된 혼합물을 중성 Al₂O₃을 통해 여과하고, 에틸 아세테이트(300 mL×2)로 75-85℃에서 세척하였다. 여과액을 진공하에 30-40℃에서 농축시키고, DCM(150 mL)으로 스와핑하였다. n-헵탄(75 mL)을 이러한 DCM 용액에 35-45℃에서 가한 다음, 혼합물을 20-30℃로 천천히 냉각하였다. 수득된 혼합물을 여과하고, DCM/n-헵탄(2/1, 10 mL×3)으로 세척하였다. 습윤 케이크를 진공을 통해 35-40℃에서 건조시켜 화학식 I의 화합물의 정제된 형태 IV(9.6 g)를 수득하였다.

[0305]

실시예 5. 화학식 I의 화합물의 형태 V의 제조

[0306]

화학식 I의 화합물의 다형체 형태 III을 오븐에서 80℃에서 2일 동안 건조시켜 다형체 형태 V를 수득하였다.

[0307]

실시예 6. 화학식 I의 화합물의 형태 VI의 제조

[0308]

화학식 I의 화합물(1 g)을 75-85℃에서 질소하에 IPA(20 mL) 중에 용해시켰다. n-헵탄(20 mL)을 75-85℃에서 반응으로 적가하였다. 혼합물을 45-55℃에서 16시간 동안 교반하였다. 그 다음, 75-85℃로 가열하고, 약 0.5시간 동안 유지하였다. 그 다음, 45-55℃로 0.5시간 동안 냉각하고, 혼합물을 20-30℃로 계속 냉각하고, 3시간 동안 교반하였다. 여과하고, IPA/n-헵탄(1/1, 3 mL×2)으로 세척하였다. 습윤 케이크를 진공을 통해 75-80℃에서 2시간 동안 건조시켜 화학식 I의 화합물의 정제된 형태 VI를 수득하였다.

[0309]

실시예 7. 화학식 I의 화합물의 형태 VIII의 제조

[0310]

화학식 I의 화합물 의 다형체 형태 VI을 오븐에서 80℃에서 2일 동안 건조시켜 다형체 형태 VIII을 수득하였다.

[0311]

실시예 8. X선 분말 회절(XRD)

[0312]

X선 분말 회절(XRD) 패턴을 브루커 D8 어드밴스(Bruker D8 Advance)에서 수득하였다. 40 kV 및 40 mA에서 최소로 작동하는 CuK 소스(=1.54056 옹스트롬)는 4 내지 40 도 2-세타에서 각각의 샘플을 스캔한다. 단계 크기는 0.05°이고, 스캔 속도는 단계당 0.5초이다.

[0313]

실시예 9. 열중량측정 분석(TGA)

[0314]

열중량측정 분석을 TA 인스트루먼트(Instrument) TGA 유닛(모델 TGA 500)에서 수행하였다. 샘플을 백금 팬에서 주위 온도 내지 300℃에서 10℃/분으로 60mL/분(샘플 퍼지) 및 40mL/분(잔량 퍼지)의 질소 퍼지와 함께 가열하였다. TGA 온도를 니켈 표준, MP=354.4℃으로 보정하였다. 중량 보정을 제조사가 공급한 표준으로 수행하고, 시트르산나트륨 이수화물 탈용매화와 비교하여 확인하였다.

[0315]

실시예 10. 시차 주사 열량측정법(DSC)

[0316]

시차 주사 열량측정법 분석을 TA 인스트루먼트 DSC 유닛(모델 DSC 1000 또는 2000)에서 수행하였다. 샘플을 비 밀폐 알루미늄 팬에서 주위 온도 내지 300℃에서 10℃/분으로 50mL/분의 질소 퍼지와 함께 가열하였다. DSC 온도를 인듐 표준, 156-158℃의 시작, 25-29J/g의 엔탈피로 보정하였다.

[0317]

실시예 11. 흡습성(DVS)

[0318]

수분 흡착 프로파일을 25℃에서 하기 조건과 함께 DVS 모이스처 밸런스 플로우 시스템(DVS Moisture Balance Flow System)(Model Advantage)을 사용하여 생성하였다: 샘플 크기 약 5 내지 10 mg, 25℃에서 60분 동안 건조, 흡착 범위 0% 내지 95% RH, 탈착 범위 95% 내지 0% RH, 및 단계 간격 5%. 평형 기준은 최대 120 동안 5분 내에 <0.01% 중량 변화였다.

[0319]

실시예 12: 현미경 검사

[0320]

2.5X, 10X 및 20X 대물렌즈 및 디지털 카메라가 장착된 라이카(Leica) DMLP 편광 현미경을 사용하여 현미경 검사를 수행하여 입자 형상, 크기, 및 결정도를 나타내는 이미지를 캡처하였다. 교차 편광을 사용하여 침유 중에 분산된 샘플에 대한 복굴절 및 결정 습성을 나타냈다.

[0321]

실시예 13: HPLC

[0322] 하기 기구 및/또는 조건을 사용하여 HPLC를 수행하였다.

기구	애질런트(Agilent) 1200 HPLC 시스템			
컬럼	애질런트 조라(Zora) SB-C8, 4.6*75 mm, 3.5 μm			
이동상 A	물 중의 0.1% TFA			
이동상 B	아세토니트릴 중의 0.1% TFA			
희석제	EtOH/물(1:1)			
유속	1.0 ml/분			
컬럼 온도	30℃			
파장	268 nm			
주입 부피	10 μl			
획득 시간	22 분			
후속 시간	5 분			
구배	시간(분)	유속 (mL/분)	A (%)	B (%)
	0	1.0	90	10
	3	1.0	65	35
	10	1.0	60	40
	13	1.0	40	60
	17	1.0	15	85
	20	1.0	15	85
	22	1.0	90	10

[0323]

[0324] **실시예 14:** 화학식 I의 화합물의 형태 I 및 형태 VI의 경쟁 시험

[0325]

화학식 I의 화합물의 두 가지 다형체 형태인 형태 I 및 형태 VI을 1:1의 비율로 다양한 용매 중에 현탁시키고, 실온에서 일정 기간의 시간 동안 평형을 유지하였다. 잔여 고체의 형태를 7일에 확인하였다. 여전히 혼합된 형태인 경우, 실온 또는 40℃에서 평형을 계속 유지하였다. 용매는 EtOAc, iPoAc, 아세톤, MEK, EtOH, IPA, IPE, MTBE, 헥산 및 헵탄이었다. 샘플 제조는 표 1에 요약된다.

표 1

표 1. 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 I 과 형태 VI의 경쟁 시험

번호	용매	형태 I	형태 VI
1	에틸 아세테이트 (EtOAc)	29.2mg	28.0mg
2	이소프로필 아세테이트 (iPoAc)	25.3mg	27.4mg
3	아세톤	25.8mg	26.1mg
4	MEK	26.3mg	27.0mg
5	EtOH	24.7mg	26.2mg
6	IPA	24.6mg	25.1mg
7	이소프로필 에테르 (IPE)	26.9mg	26.6mg
8	MTBE	27.2mg	27.3mg
9	헥산	24.9mg	25.7mg
10	헵탄	29.3mg	27.6mg

[0326]

[0327]

XRPD 프로파일을 실험 시작 및 종료시 획득하고, 공지된 형태의 XRPD 패턴과 비교하였다. XRPD 결과에 따라, 형태 I은 7일에 현탁 평형에 의한 아세톤, MEK, 14일에 현탁 평형에 의한 EA, iPoAc, 및 21일에 현탁 평형에 의한 MTBE에서 관찰되었다. 형태 VI은 7에 현탁 평형에 의한 IPA에서 관찰되었다. 형태 III과 형태 VI의 혼합된 결정은 7일에 현탁 평형에 의한 EtOH에서 관찰되었다. 형태 전환은 21일 동안 평형 후 IPE, 헥산 및 헵탄에서 관찰되지 않았고, 샘플은 여전히 형태 I과 형태 VI의 혼합물이었다. 상세한 정보는 표 2에 열거된다.

표 2

표 2. 다형체 형태 I 과 형태 VI 의 경쟁 시험의 결과

번호	용매	7일에 결과 확인	14일에 결과 확인	21일에 결과 확인
1	에틸 아세테이트 (EtOAc)	혼합하고, 40℃에서 계속 평형을 유지함	형태 I	NA
2	이소프로필 아세테이트 (iPoAc)	혼합하고, 40℃에서 계속 평형을 유지함	형태 I	NA
3	아세톤	형태 I	NA	NA
4	MEK	형태 I	NA	NA
5	EtOH	형태 III 및 형태 VI	NA	NA
6	IPA	형태 VI	NA	NA
7	이소프로필 에테르 (IPE)	실온에서 계속 평형을 유지함	혼합하고, 40℃에서 계속 평형을 유지함	혼합됨
8	MTBE	실온에서 계속 평형을 유지함	혼합하고, 40℃에서 계속 평형을 유지함	형태 I
9	헥산	실온에서 계속 평형을 유지함	혼합하고, 40℃에서 계속 평형을 유지함	혼합됨
10	헵탄	실온에서 계속 평형을 유지함	혼합하고, 40℃에서 계속 평형을 유지함	혼합됨

NA = 수행되지 않음

[0328]

[0329] 실시예 15: 형태 VI의 안정성 시험

[0330] 화학식 I의 화합물의 형태 VI을 예비 가속화 안정성 시험에 사용하였다. 샘플을 상이한 스트레스 조건(40℃ /75%RH 및 60℃)에 2주 동안 노출시켰다. 표준 대조군은 -20℃에 두었다. 샘플 및 상응하는 표준 대조군을 각각 제0일, 제1주 및 제2주에 XRPD, DSC 및 HPLC 분석을 위하여 빼냈다. 샘플 제조 정보는 표 3에 열거된다. 습기가 없는 조건하에 둔 샘플을 캡으로 단단하게 밀봉하였다. 습기 조건하에 둔 샘플을 핀홀이 있는 알루미늄 호일로 바로 덮었다. HPLC 단계를 실시예 14에 기재된 바와 같이 수행하였다.

표 3

표 3. 형태 VI에 대한 가속화 안정성 샘플 제조

샘플	조건	샘플 번호	7일-중량(mg)	14일-중량(mg)
형태 VI	-20℃	1	-	3.028
		2	-	3.117
		3	-	3.082
		4	-	3.374
	40℃/75%RH	1	3.333	3.074
		2	3.316	3.360
		3 (XRD, DSC)	38.5	36.1
	60℃	1	2.847	3.297
		2	2.919	2.801
		3 (XRD, DSC)	42.7	35.7

[0331]

[0332] HPLC, XRPD 및 DSC에 의해 시험된 안정성의 결과를 표 4에 나타낸다. 유의미한 분해 및 결정 전환은 검출되지 않았고, 화학식 I의 화합물의 형태 VI은 저장 기간 동안 안정한 것 같았다.

표 4

표 4: 화학식 I의 화합물의 형태 VI의 고체 안정성 데이터

샘플 유형	피크 면적	피크 면적%	검정 %	평균 검정 (%)	총 불순도 ^b (%)
표준	5003	99.2	N/A	N/A	0.85
	5610	99.2	N/A	N/A	0.80
-20°C	4980	99.0	92.15	92.21	0.95
	5460	99.0	92.28		0.98
40°C-75RH-7 일	5369	99.1	91.85	91.67	0.95
	5321	99.0	91.50		0.98
40°C-75RH-14 일	4966	99.0	92.13	91.79	0.99
	5389	99.0	91.45		0.96
60°C-7 일	4574	98.9	91.61	92.68	1.10
	4800	99.0	93.76		1.04
60°C-14 일	5309	99.0	91.82	91.80	1.01
	4508	99.1	91.77		0.94

^b: 총 불순도는 피크 면적 표준화 방법을 기반으로 계산되었다.

[0333]

[0334]

실시예 16: 화학식 I의 화합물의 형태 I의 안정성 시험

[0335]

형태 I(비미분화된 형태 및 미분화된 형태 둘 다)을 예비 가속화 안정화 시험에 사용하였다. 샘플을 상이한 스트레스 조건(40°C/75%RH 및 60°C)에 2주 동안 노출시켰다. 표준 대조군은 -20°C에 두었다. 샘플 및 상응하는 표준 대조군을 각각 제0일, 제1주 및 제2주에 XRPD, DSC 및 HPLC 분석을 위하여 빼냈다. 샘플 제조 정보는 표 5에 열거된다. 습기가 없는 조건하에 둔 샘플을 캡으로 단단하게 밀봉하였다. 습기 조건하에 둔 샘플을 핀홀이 있는 알루미늄 호일로 바로 덮었다. HPLC 단계를 실시예 14에 기재된 바와 같이 수행하였다.

표 5

표 5. 화학식 I의 화합물의 형태 I에 대한 가속화 안정성 샘플 제조

샘플	조건	샘플 번호	7 일(ms)	14 일(ms)
비미분화된 형태 I	실온	1	2.992	-
		2	2.914	-
	40°C/75%RH	1	2.649	2.848
		2	2.707	3.065
		3(XRD)	~25	~25
	60°C	1	3.035	2.698
		2	2.728	2.798
		3(XRD)	~25	~25
	미분화된 형태 I	실온	1	3.181
2			2.841	-
40°C/75%RH		1	3.163	3.186
		2	2.908	2.928
		3(XRD)	~25	~25
60°C		1	2.861	3.220
		2	3.146	3.22
		3(XRD)	~25	~25

[0336]

[0337]

HPLC, XRPD 및 DSC에 의해 시험된 안정성의 결과를 표 6 및 표 7에 나타낸다. 유의미한 분해 및 결정 전환이 검출되지 않았고, 화학식 I의 화합물의 형태 I(비미분화된 형태 및 미분화된 형태)은 저장 기간 동안 안정한 것 같았다.

표 6

표 6. 화학식 I 의 화합물의 비미분화된 형태 I 의 고체 안정성 데이터

샘플 유형	피크 면적	피크 면적%	RRT 1.09	검정%	평균 검정 (%)	총 불순도 (%) ^b	평균 총 불순도 (%)
표준	10435	99.16	0.162	100	100	0.84	
실온	9087	99.18	0.027	98.98	99.08	0.82	0.84
	8868	99.14	0.027	99.18		0.86	
40℃-75RH-7 일	7988	99.12	0.027	98.28	98.44	0.88	0.88
	8189	99.12	0.032	98.59		0.88	
40℃-75RH-14 일	8584	99.14	0.026	98.24	97.88	0.86	0.86
	9172	99.14	0.027	97.53		0.86	
60℃-7 일	8939	99.15	0.030	95.99	97.38	0.85	0.85
	8268	99.15	0.028	98.78		0.85	
60℃-14 일	8144	99.17	0.028	98.38	98.81	0.83	0.85
	8520	99.14	0.028	99.25		0.86	

[0338]

표 7

표 7. 화학식 I 의 화합물의 미분화된 형태 I 의 고체 안정성 데이터

샘플 유형	피크 면적	피크 면적%	RRT 1.09	검정%	평균 검정 (%)	총 불순도 (%) ^b	평균 총 불순도 (%)
표준	10435	99.16	0.162	100	100	0.84	
실온	9637	99.14	0.029	98.74	98.55	0.86	0.84
	8574	99.18	0.024	98.36		0.82	
40℃-75RH-7 일	9478	99.14	0.029	97.67	97.48	0.86	0.86
	8681	99.14	0.024	97.30		0.86	
40℃-75RH-14 일	9404	99.11	0.028	96.20	97.10	0.89	0.88
	8804	99.12	0.028	98.00		0.88	
60℃-7 일	8643	99.15	0.022	98.46	97.90	0.85	0.85
	9397	99.15	0.028	97.35		0.85	
60℃-14 일	9733	99.12	0.027	98.52	98.37	0.88	0.87
	9704	99.13	0.028	98.23		0.87	

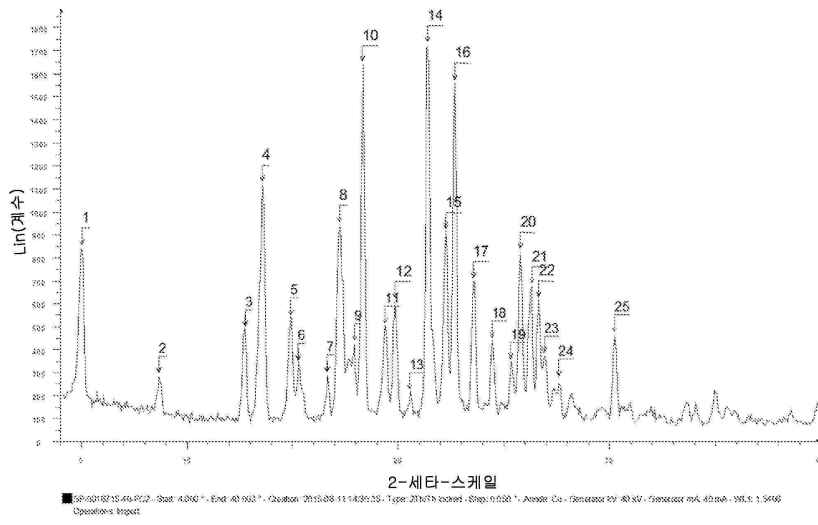
[0339]

[0340]

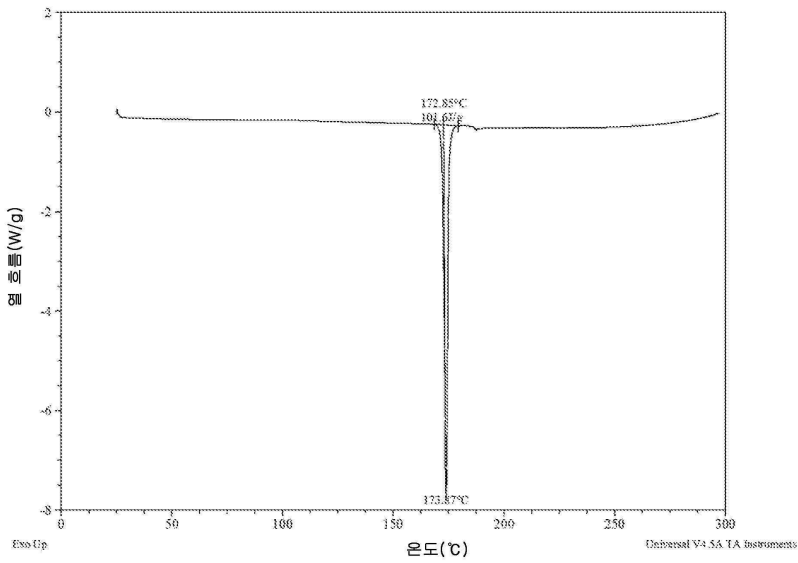
일부 실시양태가 제시되고 기재되었지만, 본 발명의 취지 및 범위로부터 벗어나지 않으면서 이에 대한 다양한 변형 및 치환이 이루어질 수 있다. 예를 들면, 청구범위 해석 목적을 위해, 하기 제시된 청구범위는 이의 문자 그대로의 언어보다 좁은 임의의 방식으로 해석되도록 의도되지 않으며, 따라서 명세서로부터의 예시적 실시양태는 청구범위로 해석되도록 의도되지 않는다. 따라서, 본 발명은 청구범위의 범위에 대한 제한이 아닌 예시로서 기재된 것으로 이해되어야 한다.

도면

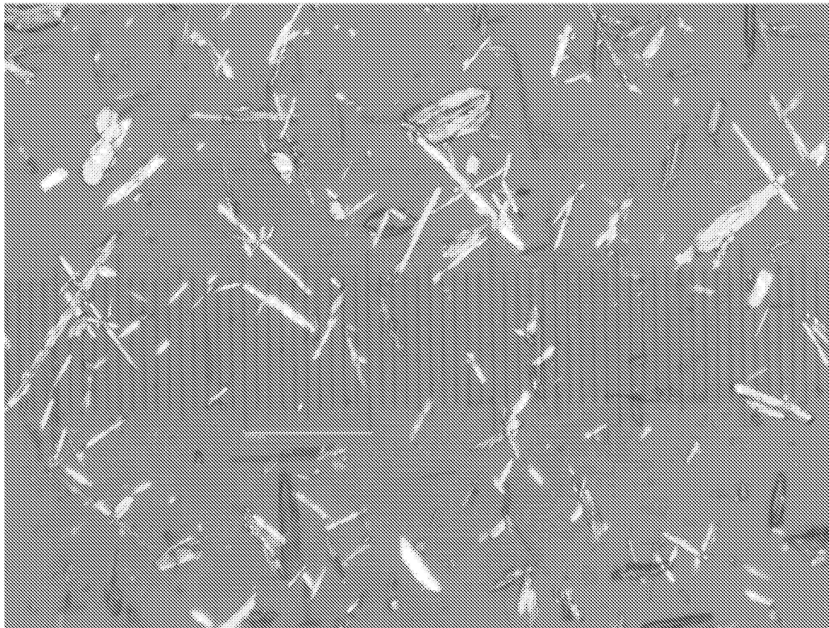
도면1



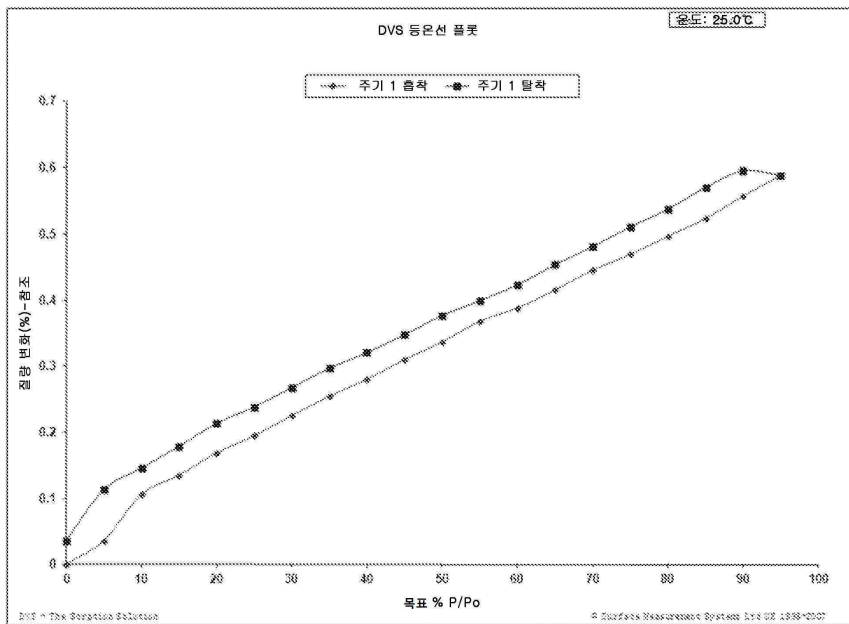
도면2



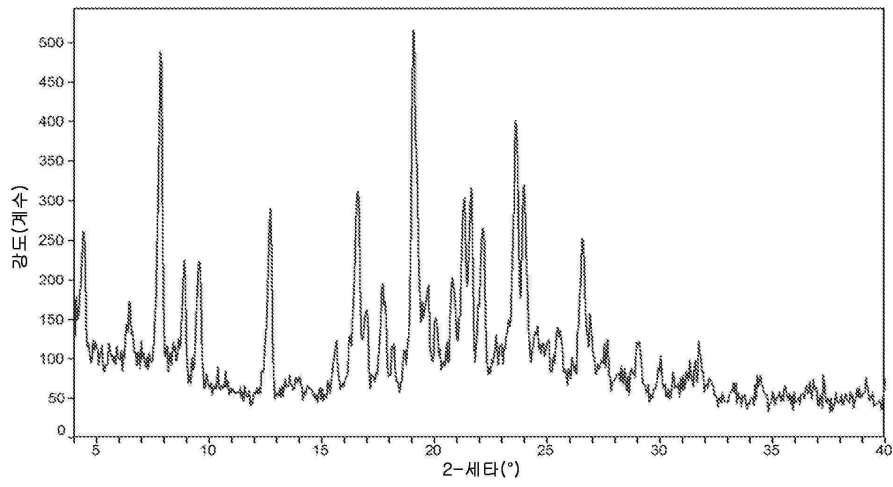
도면3



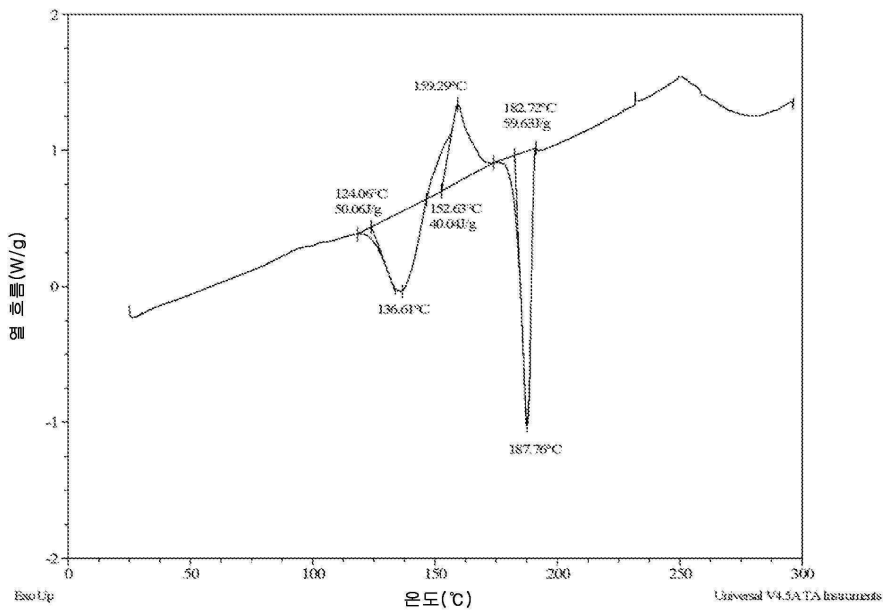
도면4



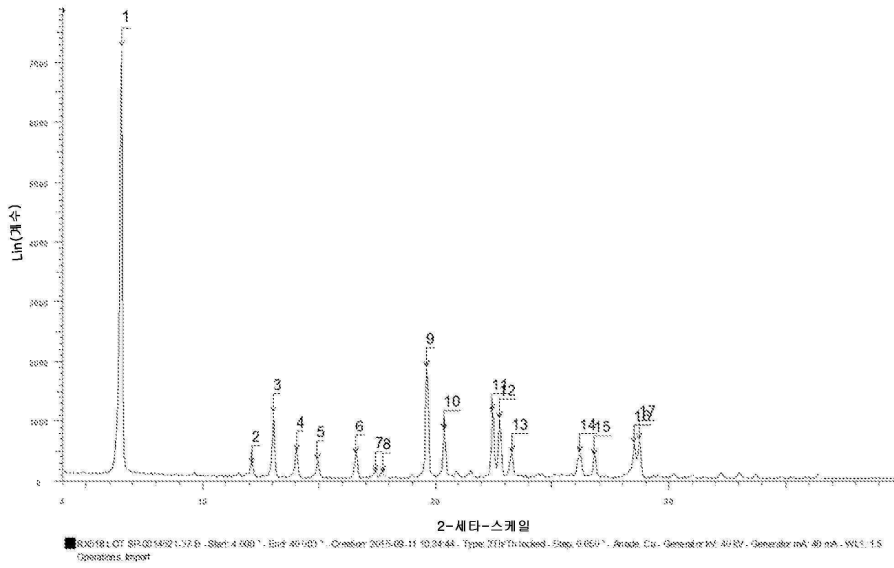
도면5



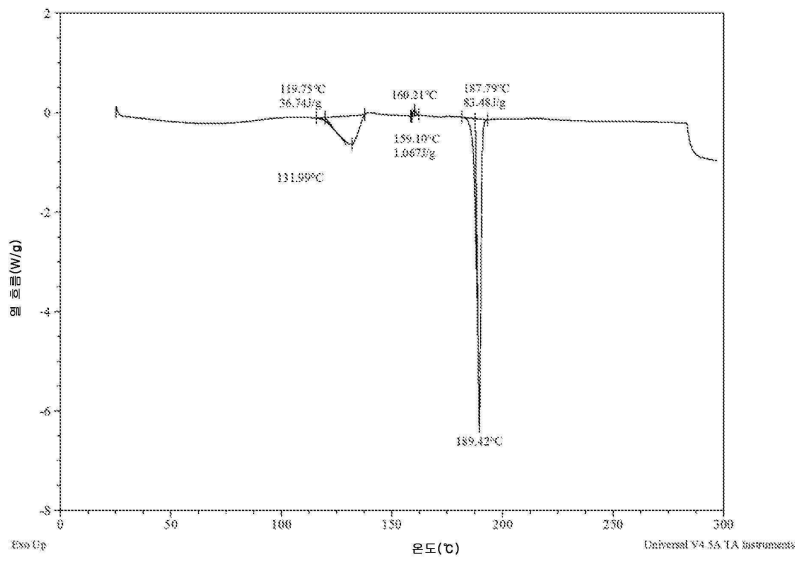
도면6



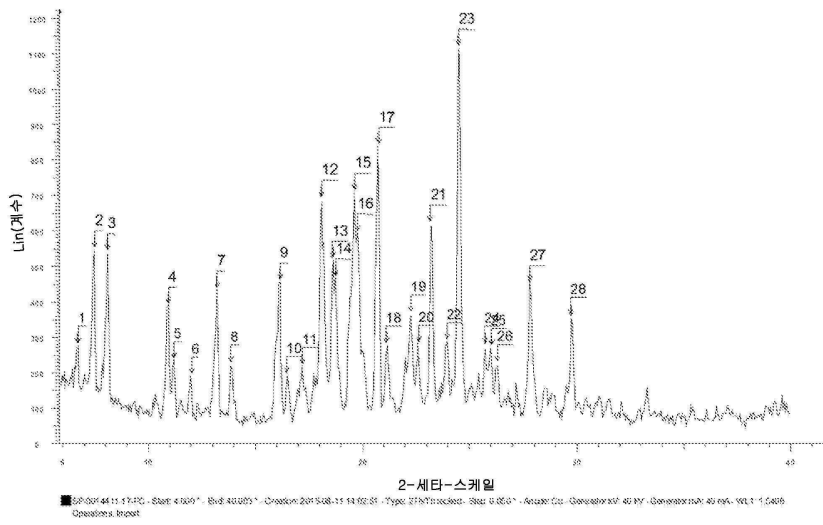
도면7



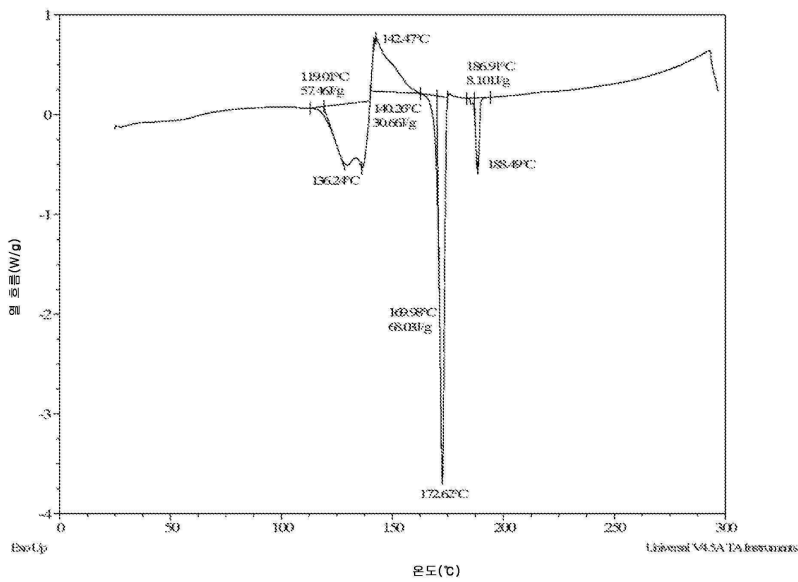
도면8



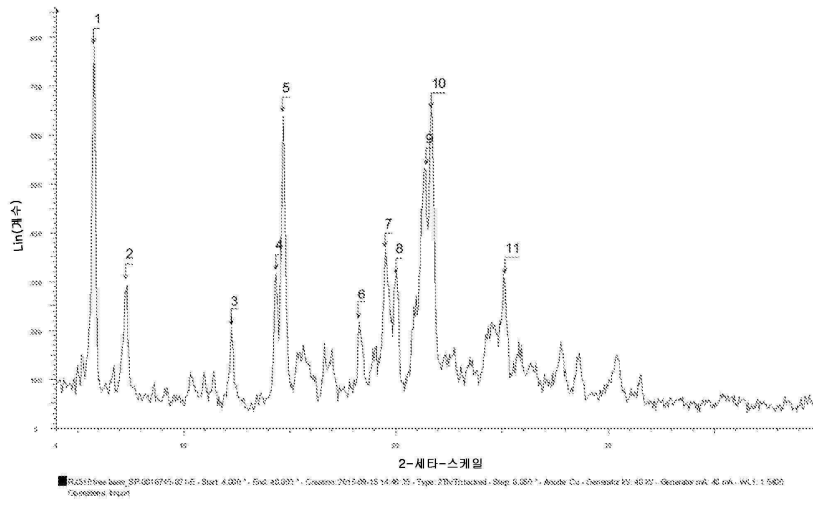
도면9



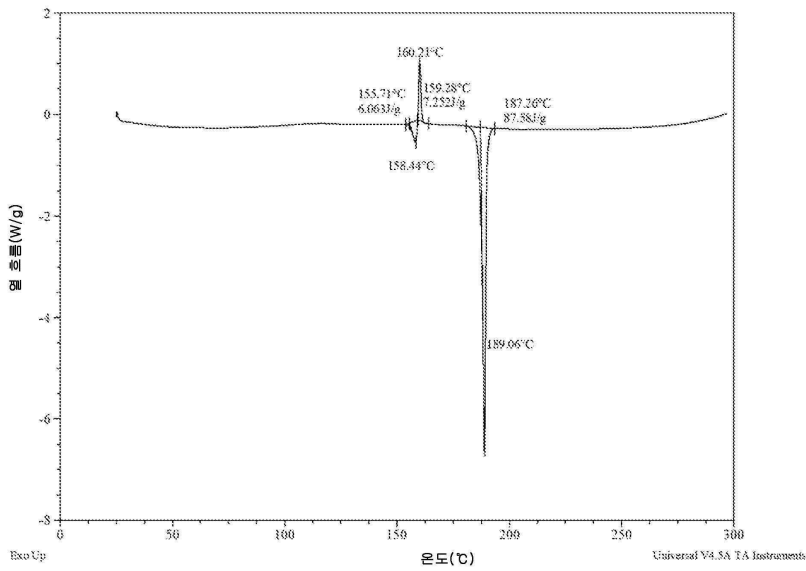
도면10



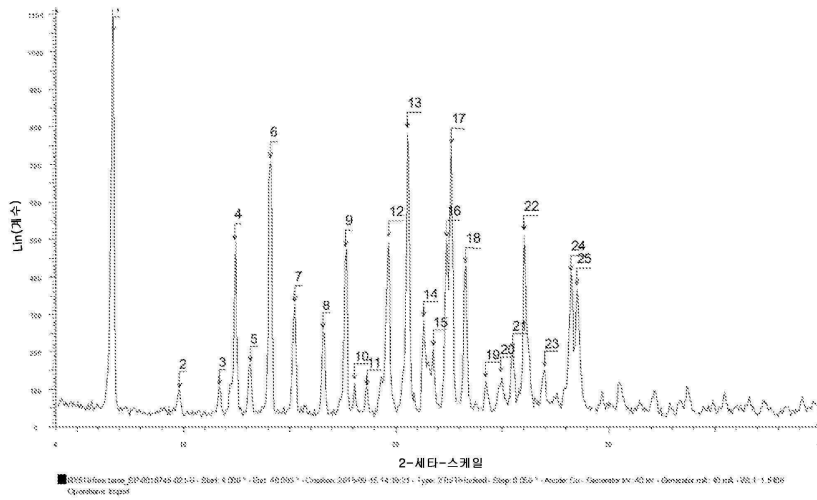
도면11



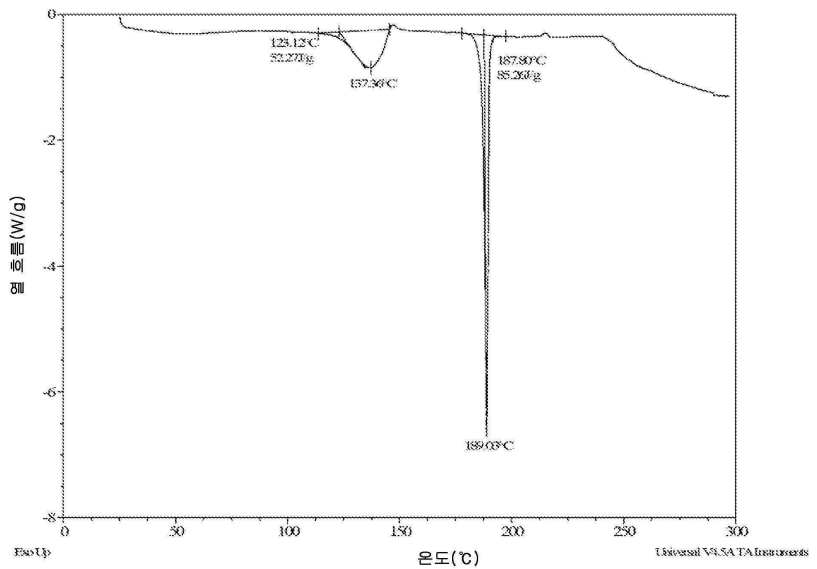
도면12



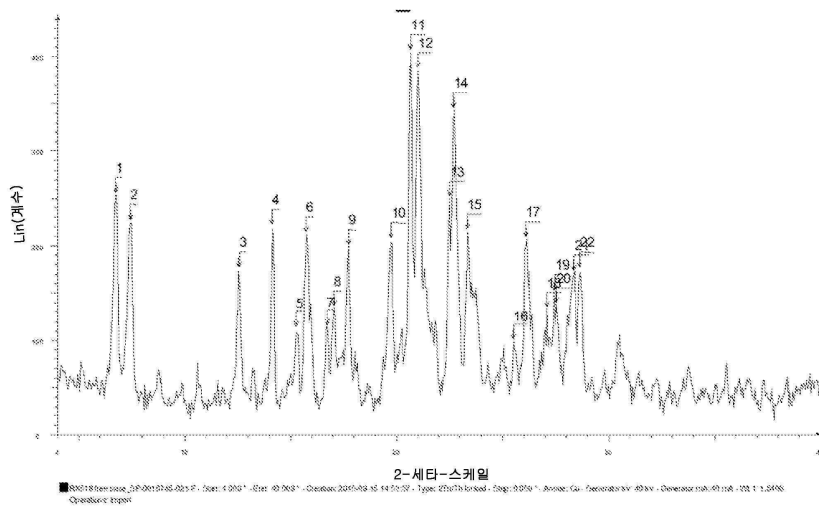
도면13



도면14



도면15



도면16

