



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0164751
(43) 공개일자 2022년12월13일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 263/48 (2006.01) *A61K 31/541* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 263/48 (2013.01)
A61K 31/541 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7038120
- (22) 출원일자(국제) 2021년04월06일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2022년10월31일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2021/058864
- (87) 국제공개번호 WO 2021/204762
국제공개일자 2021년10월14일
- (30) 우선권주장
2005114.0 2020년04월07일 영국(GB)

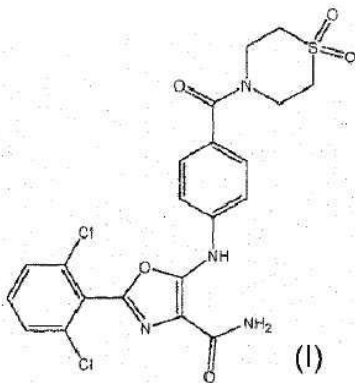
- (71) 출원인
사름 리미티드
영국 씨비22 3에프엑스 케임브리지셔 케임브리지
팸피스포드 런던 로드 랭포드 아치 유닛 2에이
- (72) 발명자
리더 존 찰스
영국 씨비22 3에프엑스 케임브리지 팸피스포드 런
던 로드 랭포드 아치 유닛 2에이 사름 리미티드
내
마샬 제이미 코너
영국 엔이23 7큐지 노섬벌랜드 크램링턴 두들리
스틸링 플레이스 유케이 두들리
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 18 항

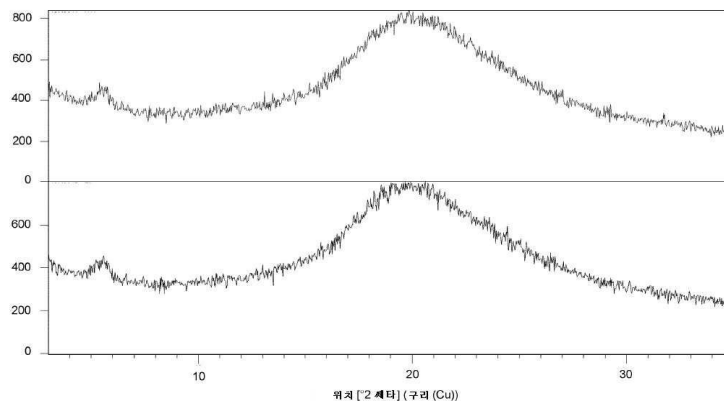
(54) 발명의 명칭 **TYK2 억제제의 결정질 형태**

(57) 요약

본 발명은 화학식 (1)을 갖는 화합물의 결정질 형태를 결정질 형태를 제조하는 방법 및 결정질 형태를 포함하는 약제학적 제형과 함께 제공한다:



대표도 - 도1



(52) CPC특허분류
C07B 2200/13 (2013.01)

(72) 발명자
미키타우크 존

영국 엔이23 7쿠지 노섬벌랜드 크램링턴 두들리 스톤
털링 플레이스 유케이 두들리

노튼 줄리안 스콧

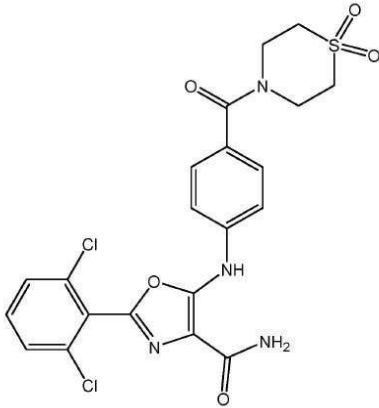
영국 에스알5 2티큐 타인위어주 선더랜드 선더랜드
엔터프라이즈 파크 이스트 유닛즈 97 & 98 실버브
라이어 오닉스 사이언티픽 리미티드 내

명세서

청구범위

청구항 1

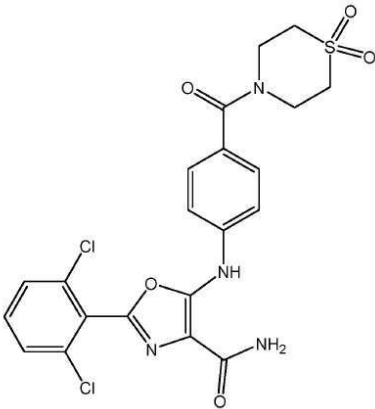
화학식 (1)을 갖는 화합물의 결정질 형태로서,



상기 결정질 형태는 적어도 90%, 더 바람직하게는 적어도 95%의 결정질 순도를 갖는 것인, 결정질 형태.

청구항 2

본원에 정의된 것과 같은 형태 A를 갖는, 화학식 (1)을 갖는 화합물의 결정질 형태:



청구항 3

제2항에 있어서, 회절각(2θ) 23.1° 및/또는 12.3° 및/또는 16.7° 및/또는 20.7° 및/또는 13.7° 에서의 주 피크의 존재를 특징으로 하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것인, 화학식 (1)의 화합물의 실질적으로 결정질인 형태(형태 A).

청구항 4

제3항에 있어서, 23.1° , 12.3° , 16.7° , 20.7° 및 13.7° ($\pm 0.2^\circ$)로부터 선택된 2개 이상, 예를 들어 3개 이상, 또는 4개 이상 및 특히 5개의 회절각(2θ)에서의 주피크의 존재를 특징으로 하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것인, 화학식 (1)의 화합물의 실질적으로 결정질인 형태(형태 A).

청구항 5

제2항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 회절각(2θ) 23.1° 및/또는 12.3° 및/또는 16.7° 및/또는 20.7°

및/또는 13.7° (예를 들어, 회절각의 적어도 4개 및 더 특히 적어도 5개)에서의 주피크, 및 선택적으로 21.9° , 20.8° , 10.7° , 23.6° 및 21.4° ($\pm 0.2^\circ$)로부터 선택된 회절각(2θ)에서의 1개 이상의 추가의 피크의 존재를 특징으로 하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것인, 화학식 (1)의 화합물의 실질적으로 결정질인 형태(형태 A).

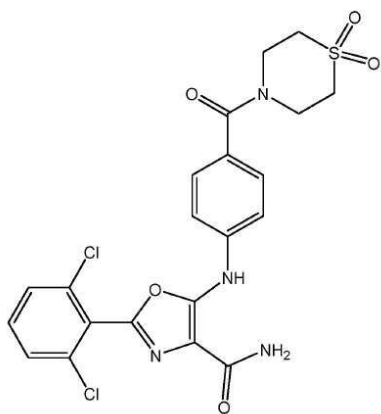
청구항 6

제2항 내지 제5항 중 어느 한 항에 정의된 것과 같은 화합물 (1)의 실질적으로 결정질인 형태(형태 A)의 제조 방법으로서, 상기 방법은

- (i) 화합물 (1)의 무정형 형태를 물, 물/아세토니트릴(예를 들어, 4:1의 MeCN/물) 및 물/THF(예를 들어, 4:1의 THF/물)로부터 선택된 수성 용매에 분산시켜 혼합물을 형성하는 단계;
- (ii) 혼합물을 45°C 내지 65°C의 범위의 적당히 상승된 온도로 가열하고, 적어도 10시간(예를 들어, 10시간 내지 25시간, 예를 들어 약 17시간)의 기간 동안 적당히 상승된 온도에서 혼합물을 유지시키는 단계;
- (iii) 적당히 상승된 온도로부터 15°C 내지 30°C(예를 들어, 20°C 내지 30°C, 예컨대 대략 25°C)의 범위의 더 낮은 온도로 혼합물을 냉각하거나 혼합물의 냉각을 허용하고, 적어도 2시간(예를 들어, 2시간 내지 8시간, 예컨대 대략 4.5시간)의 기간 동안 더 낮은 온도에서 혼합물을 유지시키는 단계; 및
- (iv) 선택적으로 혼합물을 45°C 내지 65°C의 범위의 적당히 상승된 온도로 가열하고, 적어도 10시간(예를 들어, 10시간 내지 25시간, 예를 들어 약 16시간)의 기간 동안 적당히 상승된 온도에서 혼합물을 유지시키는 것을 포함하는 추가의 가열 및 냉각 사이클로 혼합물을 처리하고; 혼합물을 15°C 내지 30°C(예를 들어, 20°C 내지 30°C, 예컨대 대략 25°C)의 범위의 더 낮은 온도로 냉각시키고, 선택적으로 혼합물을 적어도 30분(예를 들어, 대략 1시간 이하)의 기간 동안 더 낮은 온도에서 유지시키는 단계; 및
- (v) 이렇게 형성된 화합물 (1)의 결정질 형태 A를 (예를 들어, 여과에 의해) 단리하는 단계를 포함하는 것인 제조 방법.

청구항 7

본원에 정의된 것과 같은 형태 B를 갖는, 화학식 (1)을 갖는 화합물의 결정질 형태:



청구항 8

회절각(2θ) 23.2° 및/또는 16.7° 및/또는 22.6° 및/또는 26.6° 및/또는 12.0° 에서의 주피크의 존재를 특징으로 하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 화학식 (1)의 화합물의 실질적으로 결정질인 형태(형태 B).

청구항 9

제7항에 있어서, 23.2° , 16.7° , 22.6° , 26.6° 및 12.0° ($\pm 0.2^\circ$)로부터 선택된 2개 이상, 예를 들어 3개 이상, 또는 4개 이상 및 특히 5개의 회절각(2θ)에서의 주피크의 존재를 특징으로 하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것인, 화학식 (1)의 화합물의 실질적으로 결정질인 형태(형태 B).

청구항 10

제9항에 있어서, 회절각(2θ) 23.2° 및/또는 16.7° 및/또는 22.6° 및/또는 26.6° 및/또는 12.0° (예를

들어, 회절각의 적어도 4개 및 더 특히 적어도 5개)에서의 주피크, 및 선택적으로 23.4°, 25.3°, 7.1°, 19.9° 및 27.8° (±0.2°)로부터 선택된 회절각(2θ)에서의 1개 이상의 추가의 피크의 존재를 특징으로 하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것인, 화학식 (1)의 화합물의 실질적으로 결정질인 형태(형태 B).

청구항 11

제7항 내지 제10항 중 어느 한 항에 정의된 것과 같은 화합물 (1)의 실질적으로 결정질인 형태(형태 B)의 제조 방법으로서, 상기 방법은

- (i) 화합물 (1)의 무정형 형태를 탄화수소 용매, 할로젠화 탄화수소 용매(디클로로메탄 이외), 메탄올, 이소프로필 알코올, 지방족 케톤(예를 들어, C₁₋₈ 케톤), 비-방향족 에테르(예를 들어, C₃₋₆ 디알킬 및 알킬사이클로알킬 에테르 및 THF) 및 이소프로필아세테이트로부터 선택된 용매에 분산시켜 혼합물을 형성하는 단계;
- (ii) 혼합물을 45°C 내지 65°C의 범위의 적당히 상승된 온도로 가열하고, 적어도 10시간(예를 들어, 10시간 내지 25시간, 예를 들어 약 17시간)의 기간 동안 적당히 상승된 온도에서 혼합물을 유지시키는 단계;
- (iii) 적당히 상승된 온도로부터 15°C 내지 30°C(예를 들어, 20°C 내지 30°C, 예컨대 대략 25°C)의 범위의 더 낮은 온도로 혼합물을 냉각하거나 혼합물의 냉각을 허용하고, 적어도 2시간(예를 들어, 2시간 내지 8시간, 예컨대 대략 4.5시간)의 기간 동안 더 낮은 온도에서 혼합물을 유지시키는 단계; 및
- (iv) 선택적으로 혼합물을 45°C 내지 65°C의 범위의 적당히 상승된 온도로 가열하고, 적어도 10시간(예를 들어, 10시간 내지 25시간, 예를 들어 약 16시간)의 기간 동안 적당히 상승된 온도에서 혼합물을 유지시키는 것을 포함하는 추가의 가열 및 냉각 사이클로 혼합물을 처리하고; 혼합물을 15°C 내지 30°C(예를 들어, 20°C 내지 30°C, 예컨대 대략 25°C)의 범위의 더 낮은 온도로 냉각시키고, 선택적으로 혼합물을 적어도 30분(예를 들어, 대략 1시간 이하)의 기간 동안 더 낮은 온도에서 유지시키는 단계; 및
- (v) 이렇게 형성된 화합물 (1)의 결정질 형태 B를 (예를 들어, 여과에 의해) 분리하는 단계를 포함하는 것인 제조 방법.

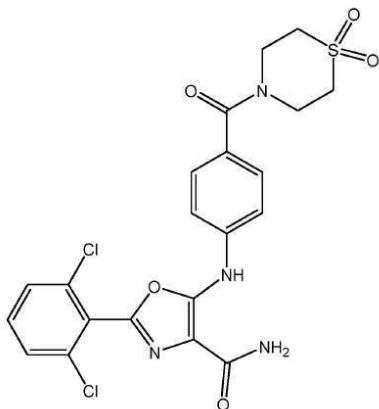
청구항 12

제7항 내지 제10항 중 어느 한 항에 정의된 것과 같은 화합물 (1)의 실질적으로 결정질인 형태(형태 B)의 제조 방법으로서, 상기 방법은

- (i) 화합물 (1)의 고체 형태를 메틸에틸케톤(MEK)에 분산시켜 혼합물을 형성하는 단계;
- (ii) 혼합물을 결정질 형태 B의 현탁액이 형성될 때까지 혼합물의 가열 및 냉각의 기간을 포함하는 평형 절차로 처리하고; 선택적으로 원하는 수준의 다형 순도가 달성될 때까지 혼합물을 추가로 평형화시키는 단계를 포함하는 것인 제조 방법.

청구항 13

본원에 정의된 것과 같은 형태 C를 갖는, 화학식 (1)을 갖는 화합물의 결정질 형태:



청구항 14

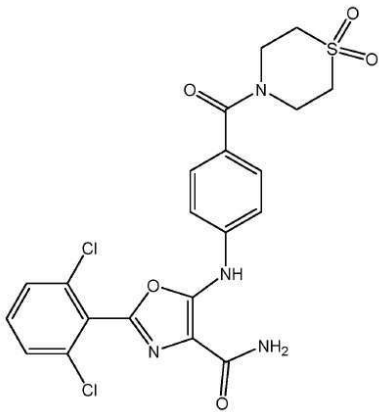
제13항에 있어서, 회절각(2θ) 12.8° 및/또는 17.8° 및/또는 22.9° 및/또는 24.3° 및/또는 8.5° 에서의 주 피크의 존재를 특징으로 하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것인, 화학식 (1)의 화합물의 실질적으로 결정질인 형태(형태 C).

청구항 15

제14항에 있어서, 회절각(2θ) 12.8° 및/또는 17.8° 및/또는 22.9° 및/또는 24.3° 및/또는 8.5° (예를 들어, 회절각의 적어도 4개 및 더 특히 적어도 5개)에서의 주 피크, 및 선택적으로 13.0° , 20.1° , 16.5° , 26.1° 및 22.4° ($\pm 0.2^\circ$)로부터 선택된 회절각(2θ)에서의 1개 이상의 추가의 피크의 존재를 특징으로 하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것인, 화학식 (1)의 화합물의 실질적으로 결정질인 형태(형태 C).

청구항 16

본원에 정의된 것과 같은 형태 D를 갖는, 화학식 (1)을 갖는 화합물의 결정질 형태:



청구항 17

제1항 내지 제5항, 제7항 내지 제10항 및 제13항 내지 제16항 중 어느 한 항에 정의된 것과 같은 화학식 (1)을 갖는 화합물의 결정질 형태 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 18

실시형태 1.0 내지 1.20, 2.1 내지 2.21, 3.1 내지 3.15, 4.1 내지 4.15, 5.1, 5.2, 6.1 내지 6.15, 7.1 내지 7.12, 및 8.1 내지 8.3 중 어느 하나에 정의된 것과 같은 발명.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 화합물 2-(2,6-디클로로페닐)-5-[4-(1,1-디옥소-1,4-티아지난-4-카보닐)아닐리노]옥사졸-4-카복사미드의 결정질 형태, 이를 함유하는 약제학적 조성물 및 자가면역 질환과 같은 다양한 질환의 치료에서의 이의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 단백질 키나제는 세포 내의 매우 다양한 신호 전달 과정의 제어를 책임지는 구조적으로 관련된 효소의 큰 패밀리를 구성한다(Hardie and Hanks (1995) *The Protein Kinase Facts Book. I and II*, Academic Press, San Diego, CA). 키나제는 이것이 인산화하는 기질(예를 들어, 단백질-티로신, 단백질-세린/트레오닌 지질 등)에 의해 패밀리로 분류될 수 있다. 서열 모터프는 이 키나제 패밀리의 각각에 일반적으로 상응하는 것으로 확인되었다(예를 들어, Hanks and Hunter, *FASEB J.*, (1995) 9. 576-596; Knighton, *et al.*, *Science*, (1991) 253, 407-414; Hiles, *et al.*, *Cell*, (1992) 70, 419-429; Kunz, *et al.*, *Cell*, (1993) 73, 585-596; Garcia-Bustos, *et al.*, *EMBO J.*, (1994) 13, 2352-2361).

[0003] 단백질 키나제는 이의 조절 기전에 의해 규명될 수 있다. 이 기전은 예를 들어 자가인산화, 다른 키나제에 의한

인산기전이반응, 단백질-단백질 상호작용, 단백질-지질 상호작용 및 단백질-폴리뉴클레오타이드 상호작용을 포함한다. 개별 단백질 키나제는 하나 초과 기전에 의해 조절될 수 있다.

- [0004] 키나제는 포스페이트 기를 표적 단백질에 첨가함으로써 비제한적인 예로서 증식, 분화, 아포토시스, 이동성, 전사, 번역 및 다른 신호전달 과정을 포함하는 많은 상이한 세포 과정을 조절한다. 이 인산화 사건은 표적 단백질 생물학적 기능을 조정하거나 조절할 수 있는 분자 온/오프 스위치로서 작용한다. 표적 단백질의 인산화는 다양한 세포의 신호(호르몬, 신경전달물질, 성장 인자 및 분화 인자 등), 세포 주기 사건, 환경학적 스트레스 또는 영양학적 스트레스 등에 반응하여 발생한다. 적절한 단백질 키나제는 예를 들어 대사 효소, 조절 단백질, 수용체, 세포골격 단백질, 이온 채널 또는 펌프, 또는 전사 인자를 (직접적으로 또는 간접적으로 중 어느 하나로) 활성화하거나 불활성화하도록 신호전달 경로에서 작용한다. 단백질 인산화의 결합 있는 제어로 인한 비제어된 신호전달은 예를 들어 염증, 암, 알레르기/천식, 면역계의 질환 및 병태, 중추 신경계의 질환 및 병태, 및 혈관 신생을 포함하는 다수의 질환에 연루됨이 시사된다.
- [0005] 야누스 키나제(JAK: Janus kinase) 패밀리는 JAK-STAT 경로를 통해 사이토카인 매개된 신호를 변환하는 120 내지 140 kDa의 크기의 범위의 세포내 비-수용체 티로신 키나제의 패밀리이다. JAK 패밀리는 번역 반응에 관여된 세포의 증식 및 기능의 사이토카인 의존적 조절에서 역할을 한다. 현재, JAK1, JAK2, JAK3 및 TYK2의 4개의 공지된 포유류 JAK 패밀리 구성원이 있다. JAK1, JAK2 및 TYK2는 편재하여 발견되는 한편, JAK3은 골수성 계통 및 림프구성 계통에서 발견된다. JAK 패밀리 구성원은 많은 헤마토포이에틴 사이토카인, 수용체 티로신 키나제 및 GPCR과 연관된 비-수용체 티로신 키나제이다.
- [0006] 각각의 JAK 키나제 단백질은 키나제 도메인 및 촉매 불활성 슈도-키나제 도메인을 갖는다. JAK 단백질은 이의 아미노-말단 FERMBand-4.1, 에즈린, 라딕신, 모에신) 도메인을 통해 사이토카인 수용체에 결합한다. 수용체에 대한 사이토카인의 결합 후, JAK는 활성화되고, 수용체를 인산화하여서, 특히 신호 변환자 및 전사 활성화자(STAT: signal transducer and activator of transcription) 패밀리의 구성원에 대해 신호전달 분자에 대한 도킹 부위를 생성한다(Yamaoka et al., 2004. The Janus kinases (Jaks). *Genome Biology* 5(12): 253).
- [0007] 포유류에서, JAK1, JAK2 및 TYK2는 편재하여 발견된다. TYK2는 신호 변환자 및 전사 활성화자(STAT) 의존적 유전자 발현 및 인터류킨-12, 인터류킨-23, 및 I형 및 III형 인터페론 수용체의 기능적 반응을 활성화한다(Papp et al., *The New England Journal of Medicine*, 12 September 2018, DOI: 10.1056/NEJMoal806382 및 이것에 인용된 문헌). 이 사이토카인 경로는 건선을 포함하는 면역 매개된 장애와 연관된 병리학 과정에 관여되고, 야누스 키나제(JAK) 1(JAK1), 조합의 JAK1 및 JAK3, JAK2, 또는 다른 신호전달 키나제에 의해 유발된 반응과 구별되는 것으로 보고된다(Papp et al., 상기 동일저자 문헌).
- [0008] 2개의 아단위 p19 및 p40으로 구성된 인터류킨-23(IL-23)은 전염증성 사이토카인, 예컨대 IL-17A, IL-17F, IL-6 및 TNF α 를 생성하는 Th17 세포의 생존 및 확장에 필수적인 것으로 여겨진다(WO 제2014/07466호 및 이것에 인용된 문헌 참조). 이 사이토카인은 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 염증성 장 질환 및 루푸스를 포함하는 다수의 자가면역 질환의 병리생물학을 매개하는 데 중요한 것으로 보고된다.
- [0009] IL-23은 IL-12R β 1 및 IL-23R로 이루어진 이종이합체 수용체를 통해 작용한다.
- [0010] IL-12는 IL-23과 공통의 p40 아단위 이외에 p35 아단위를 함유하고, IL-12R β 1 및 IL-12R β 2로 이루어진 이종이합체 수용체를 통해 작용한다. IL-12는 MHC 발현, IgG 하위종류로의 B 세포의 종류 변환 및 대식세포의 활성화를 자극함으로써 중요한 역할을 하는 사이토카인인 IFN γ 의 Th1 세포 발생 및 분비에 필수적이다(Gracie, J. A. et al., "Interleukin-12 induces interferon- γ -dependent switching of IgG alloantibody subclass", *Eur. J. Immunol.*, 26: 1217- 1221 (1996); Schroder, K. et al., "Interferon- γ : an overview of signals, mechanisms and functions", *J. Leukoc. Biol.*, 75(2): 163-189 (2004)).
- [0011] TYK2는 IL-12 및 IL-23 수용체에서 IL-12R β 1 아단위와 회합한다.
- [0012] 자가면역에서의 p40-함유 사이토카인의 중요성은 p40, p19 또는 IL-23R 중 어느 하나가 결핍된 마우스가 다른 것들 중에서 다발성 경화증, 류마티스 관절염, 염증성 장 질환, 루푸스 및 건선의 모델에서 질환으로부터 보호된다는 발견에 의해 입증된다(Kyttaris, V.C. et al., "Cutting edge: IL-23 receptor deficiency prevents the development of lupus nephritis in C57BL/6-lpr/lpr mice", *J. Immunol.*, 184:4605-4609 (2010); Hong, K. et al., "IL-12, independently of IFN- γ , plays a crucial role in the pathogenesis of a murine psoriasis like skin disorder", *J. Immunol.*, 162:7480-7491 (1999); Hue, S. et al., "Interleukin-23 drives innate and T cell-mediated intestinal inflammation", *J. Exp. Med.*, 203:2473-2483 (2006); Cua, D.J. et al.,

"Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain", *Nature*, 421 :744-748 (2003); Murphy, C.A. *et al.*, "Divergent pro- and anti-inflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation", *J. Exp. Med.*, 198: 1951-1957 (2003)).

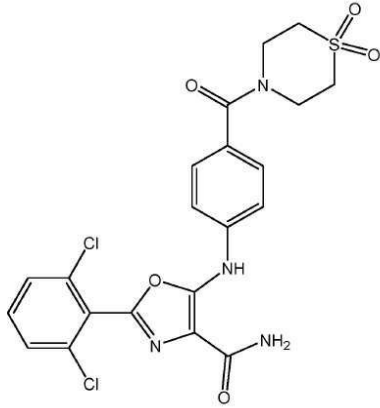
- [0013] 사이토카인에 대한 생물학적 반응에서의 TYK2의 역할은 I형 인터페론(IFN)의 효과에 내성인 돌연변이체 인간 세포주를 사용하여 그리고 IFN α 반응성이 TYK2의 유전 상보성에 의해 회복될 수 있다는 것을 입증함으로써 (Velazquez *et al.*, 1992. *Cell* 70, 313-322) 규명되었다. 추가의 시험관내 연구는 다수의 다른 사이토카인의 신호전달 경로에서 TYK2가 선천성 면역력 및 후천성 면역력 둘 다에 관여된다는 것을 시사한다. 그러나, TYK2^{-/-} 마우스의 분석은 기대된 것보다 덜 심호한 면역학적 결함을 밝혀냈다(Karaghiosoff *et al.*, 2000. *Immunity* 13, 549-560; Shimoda *et al.*, 2000. *Immunity* 13, 561-671). 놀랍게도, TYK2 결핍 마우스는 단지 IFN α/β 에 대한 감소된 반응성 및 보통 인터류킨 6(IL-6) 및 인터류킨 10(IL-10)에 대한 신호를 나타내고, 이들 둘 다는 시험관내 TYK2를 활성화한다. 그와 반대로, TYK2는 결합 STAT4 활성화를 생성시키는 TYK2의 부재 및 이 마우스로부터의 T 세포가 IFN γ -생성 Th1 세포로 분화하는 것의 실패에 의해 IL-12 신호전달에 필수적인 것으로 나타났다. I형 IFN 및 IL-12의 생물학적 효과를 매개하는 데 있어서의 TYK2의 관여와 일치하여, TYK2^{-/-} 마우스는 바이러스 및 박테리아 감염에 더 감수성이었다.
- [0014] 상염색체 열성 TYK2 결핍을 갖는 최초의 환자는 문헌(Minegishi *et al.*, 2006. *Immunity* 25, 745-755)에 의해 기재되었다. 4개의 염기쌍(TYK2 유전자에서의 550번 뉴클레오타이드에서의 GCTT)의 동형접합성 결실 및 환자의 암호화 DNA에서의 결과적인 프레임쉬프트 돌연변이는 조기 정지 코돈을 도입하고, 90번 아미노산에서 TYK2 단백질의 절두를 생성시켰다. 인간 세포에서의 이 삭제 돌연변이(null mutation)의 표현형은 TYK2가 결여된 쥐와 세포에서의 연구에 의해 예측된 것보다 훨씬 더 심했다. 환자는 재발성 피부 농양, 아토피성 피부염, 고도로 상승된 혈청 IgE 수준 및 다중 기회 감염에 대한 감수성을 포함하는 원발성 면역결핍 하이퍼-IgE 증후군(HIES: primary immunodeficiency hyper-IgE syndrome)을 연상시키는 임상 특징을 나타냈다.
- [0015] TYK2^{-/-} 마우스에서의 결과에 반해서, 매우 다양한 사이토카인에 의한 신호전달은 손상되는 것으로 발견되어서 I형 IFN, IL-6, IL-10, IL-12 및 IL-23의 기능에서 인간 TYK2에 대한 비중복 규칙을 강조한다. T 헬퍼 세포 분화에서의 불균형이 또한 관찰되었고, 환자의 T 세포는 IL-4 생성 Th2 세포의 발생 및 손상된 Th1 분화에 대한 극도의 왜곡을 나타낸다. 실제로, 이 사이토카인 신호전달 결함은 많은 기재된 임상 징후, 예를 들어 아토피성 피부염 및 상승된 IgE 수준(향상된 Th2), 바이러스 감염의 증가된 발생률(IFN 결함), 세포내 박테리아에 의한 감염(IL-12/Th1 결함) 및 세포외 박테리아에 의한 감염(IL-6 및 IL-23/Th17 결함)의 원인일 수 있었다.
- [0016] 5개의 패밀리와 4개의 상이한 민족 그룹으로부터의 7개의 추가의 TYK2 결핍 환자는 문헌(Kreins *et al.*, pages 1-22, *The Journal of Experimental Medicine*, published 24 August 2015)에 의해 확인되었다. 이들 환자는 5개의 삭제 돌연변이 중 하나에 동형접합성이었다. Minegishi 등에 의해 얻은 데이터를 7명의 추가의 TYK2 결핍 환자에 대해 얻은 데이터와 비교함으로써, Kreins 등은 TYK2 결핍의 핵심 임상 표현형이 손상된 IL-6 반응이 아니라 IL-12 및 IFN- α/β 에 대한 손상된 반응에 의해 야기된 마이코박테리아 및/또는 바이러스 감염이고, HIES가 인간에서 TYK2 결핍의 고유 특징인 것으로 보이지 않는다고 결론지었다.
- [0017] 계놈-방식 연관 연구로부터의 새로운 증거는 TYK2 유전자에서의 단일 뉴클레오타이드 다형(SNP: single nucleotide polymorphism)이 자가면역 질환 감수성에 상당히 영향을 미친다는 것을 제시한다.
- [0018] 덜 효과적인 TYK2 변이체는 전신 홍반 루푸스(SLE: systemic lupus erythematosus)(TYK2 rs2304256 및 rs12720270, Sigurdsson *et al.*, 2005. *Am. J. Hum. Genet.* 76, 528-537; Graham *et al.*, 2007. *Rheumatology* 46, 927-930; Hellquist *et al.*, 2009. *J. Rheumatol.* 36, 1631-1638; Jarvinen *et al.*, 2010. *Exp. Dermatol.* 19, 123-131) 및 다발성 경화증(MS: multiple sclerosis)(rs34536443, Ban *et al.*, 2009. *Eur. J. Hum. Genet.* 17, 1309-1313; Mero *et al.*, 2009. *Eur. J. Hum. Genet.* 18, 502-504)에 대한 보호와 연관되는 반면, 예측된 기능 획득 돌연변이는 염증성 장 질환(IBD: inflammatory bowel disease)에 대한 감수성을 증가시킨다(rs280519 및 rs2304256, Sato *et al.*, 2009. *J. Clin. Immunol.* 29, 815-825).
- [0019] 인간에서, TYK2의 불활성 변이체를 발현하는 개체가 다발성 경화증 및 가능하게는 다른 자가면역 장애로부터 보호되고, 계놈-방식 연관 연구가 크론병, 건선, 전신 홍반 루푸스 및 류마티스 관절염과 같은 자가면역 장애와 연관되는 TYK2의 다른 변이체를 나타냈다는 것이 보고되어서(WO 제2014074661호 및 이것에 인용된 문헌 참조), 자가면역력에서의 TYK2의 중요성을 추가로 입증한다.

- [0020] 면역병리학적 질환 과정에서의 TYK2의 관여를 뒷받침하여, 암호화된 TYK2 단백질의 부재를 생성시키는 TYK2의 슈도키나제 도메인에서 미스센스 돌연변이를 보유하는 B10.D1 마우스는 자가면역 관절염(CIA: autoimmune arthritis) 및 실험적 자가면역 뇌척수염(EAE: experimental autoimmune encephalomyelitis) 둘 다에 저항적이라는 것이 나타났다(Shaw *et al*, 2003. PNAS 100, 11594- 11599; Spach *et al*, 2009. J. Immunol. 182, 7776-7783). 더욱이, 최근의 연구는 TYK2^{-/-} 마우스가 MOG-유도된 EAE에 완전히 저항적이라는 것을 보여주었다(Oyamada *et al*, 2009. J. Immunol. 183, 7539-7546). 이들 마우스에서 저항은 척수를 침윤하는 CD4 T 세포의 결여, IL-12R 및 IL-23R을 통한 신호의 실패 및 그러므로 IFN γ 및 IL-17의 뇌염발생 수준을 상향조절할 수 없음이 동반되었다.
- [0021] TYK2 키나제의 과발현은 일부 질환 상태의 발생에 연루됨이 시사된다. 예를 들어, TYK2의 상승된 수준은 진행성 폐 사르코이드증을 겪는 환자에서 발견되었다(Schischmanoff *et al.*, *Sarcoidosis Vasc. Diffuse.*, 2006, 23(2), 101-7).
- [0022] 이와 같이, 이용 가능한 증거는 TYK2가 선천성 면역력 및 후천성 면역력 둘 다에서 필수 역할을 한다는 것을 강하게 나타낸다. TYK2 발현의 결여는 다수의 전염증성 사이토카인의 약화된 신호전달 및 T 헬퍼 세포 분화에서의 심오한 불균형에서 분명해진다. 더욱이, 유전 연관 연구로부터의 증거는 TYK2가 공유된 자가면역 질환 감수성 유전자라는 것을 뒷받침한다. 종합하면, 이 이유는 염증성 질환 및 자가면역 질환의 치료를 위한 표적으로서 TYK2를 제시한다.
- [0023] 몇몇 JAK 패밀리 억제제는 의학 분야에 유용할 수 있는 문헌에 보고되어 있다(Ghoreschi *et al*, 2009. Immunol Rev, 228:273-287). JAK2보다 더 큰 효력을 갖는 TYK2를 억제하는 선택적 TYK2 억제제가 유리한 치료학적 특성을 가질 수 있다는 것이 제안되었는데, JAK2의 억제가 빈혈을 야기할 수 있기 때문이다(Ghoreschi *et al*, 2009. Nature Immunol. 4, 356-360).
- [0024] Papp 등(The New England Journal of Medicine, 12 September 2018, DOI: 10.1056/NEJMoa1806382)은 건선을 치료하는 데 있어서 경구 선택적 TYK2 억제제 BMS-986165의 II상 임상 실험에서 얻은 결과를 개시하고, 그 결과가 치료학적 이익을 나타낸다고 결론지었다.
- [0025] WO 제2014/074661호(Bristol-Myers Squibb)는 IL-12 IL-23 및/또는 IFN α 의 조절에 유용한 TYK2 억제제로서의 피리다진 및 트리아진 아미드의 종류를 개시한다. 화합물이 다양한 염증성 질환 및 자가면역 질환의 치료에 유용할 것이라고 제시된다.
- [0026] WO 제2016/027195호(Pfizer)는 TYK2 키나제에 대한 활성을 포함하는 JAK 키나제 억제 활성을 갖는 일련의 아미노피리미디닐 화합물을 개시한다.
- [0027] WO 제2012/000970호(Cellzome)는 TYK2 키나제 억제제로서의 일련의 트리아졸로피리딘을 개시한다. WO 제2011/113802호(Roche)는 TYK2 키나제 억제제로서의 일련의 이미다조피리딘을 개시한다. JAK 키나제의 특성 및 치료학적 표적으로서의 이의 관련성은 모두 Merck의 명칭으로 WO 제2008/156726호, WO 제2009/155156호, WO 제2010/005841호 및 WO 제2010/011375호에 또한 개시되어 있다.
- [0028] WO 제2010/055304호 및 EP2634185호(둘 다 Sareum의 명칭으로)는 자가면역 질환 및 특히 다발성 경화증의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 치환된 옥사졸 카복사미드의 패밀리를 개시한다. WO 제2010/055304호에 개시된 화합물은 FLT3 키나제 억제제인 것으로 기재되어 있다. 옥사졸 카복사미드의 키나제 억제 효과는 국제 특허 출원 WO 제2008/139161호(Sareum)에 또한 개시되어 있다.
- [0029] WO 제2015/032423호(Sareum)는 TYK2 키나제 억제제로서의 옥사졸 카복사미드 화합물의 하위집단의 용도를 개시한다. 화합물은 염증성 장애 및 면역학적 장애, 예컨대 자가면역 질환의 치료에 유용한 것으로 기재되어 있다.
- [0030] WO 제2018/073438호(Sareum)는 암 세포 생존을 위해 야누스 키나제 TYK2에 의존적인 T 세포 림프아구성 백혈병 및 암(예컨대, 조혈 암)을 치료하는 데 사용하기 위한 TYK2 키나제 억제 활성을 갖는 옥사졸 카복사미드 화합물의 하위집단의 용도를 개시한다.
- [0031] 본 발명자들의 선행의 국제 특허 출원 PCT/EP2019/077118호는 TYK2에 대한 개선된 효력 및 개선된 약물동태학적 특성을 갖는 TYK2 키나제 억제제로서의 화합물 2-(2,6-디클로로페닐)-5-[4-(1,1-디옥소-1,4-티아지난-4-카보닐)아닐리노]옥사졸-4-카복사미드를 개시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0032] 화학식 (1)의 화합물, 2-(2,6-디클로로페닐)-5-[4-(1,1-디옥소-1,4-티아지난-4-카보닐)아닐리노]옥사졸-4-카복사미드가 몇몇 상이한 결정질 형태를 형성할 수 있다는 것이 이제 발견되었다.

[0033] 따라서, 제1 실시형태(실시형태 1.0)에서, 본 발명은 화학식 (1)을 갖는 화합물의 실질적으로 결정질인 형태를 제공한다:



[0034]

[0035] 결정질 형태는 예를 들어 본원에 정의된 것과 같은 결정질 형태 A, B, C 및 D 중 어느 하나일 수 있다.

[0036] 상기 화합물은 "화학식 (1)을 갖는 화합물", "화학식 (1)의 화합물", "화합물 (1)", "화학식 (1)의 화합물", "화합물 (1)" 또는 "본 발명의 화합물", 또는 기타 용어로서 본원에서 다양하게 칭해질 수 있고, 이들 용어는 본원에서 동의어로 사용된다.

[0037] 무정형 고체에서, 보통 결정질 형태로 존재하는 3차원 구조는 존재하지 않고, 무정형 형태에서 서로에 대한 분자의 위치는 본질적으로 무작위이고, 예를 들어 문헌[Hancock *et al. J. Pharm. Sci.* (1997), 86, 1]을 참조한다.

[0038] 용어 "실질적으로 결정질"은 50% 내지 100% 결정질인 화학식 (1)의 화합물의 형태를 지칭한다. 이 범위 내에, 화학식 (1)의 화합물은 적어도 55% 결정질, 또는 적어도 60% 결정질, 또는 적어도 70% 결정질, 또는 적어도 80% 결정질, 또는 적어도 90% 결정질, 또는 적어도 95% 결정질, 또는 적어도 98% 결정질, 또는 적어도 99% 결정질, 또는 적어도 99.5% 결정질, 또는 적어도 99.9% 결정질, 예를 들어 100% 결정질일 수 있다.

[0039] 화학식 (1)의 화합물의 결정질 형태는 바람직하게는 적어도 90%, 더 바람직하게는 적어도 95%의 결정질 순도를 갖는 것이고; 즉 화합물의 적어도 90%(더 바람직하게는 적어도 95%)는 단일 결정질 형태(예를 들어, 형태 A 또는 형태 B)를 갖는다.

[0040] 본 발명의 화합물의 결정질 형태는 용매화(예를 들어, 수화)되거나 비용매화(예를 들어, 무수)될 수 있다.

[0041] 본원에 사용된 것과 같은 용어 "무수"는 화합물(예를 들어, 화합물의 결정) 상에 또는 내에 약간의 물의 존재의 가능성을 배제하지 않는다. 예를 들어, 화합물(예를 들어, 결정)의 표면에 약간의 물이 존재하거나, 화합물(예를 들어, 결정)의 바디 내에 소량이 있을 수 있다. 통상적으로, 무수 형태는 화합물의 분자당 0.4개 미만의 물의 분자를 함유하고, 더 바람직하게는 화합물의 분자당 0.1개 미만의 물의 분자, 예를 들어 0개의 물의 분자를 함유한다.

[0042] 결정질 형태가 수화되면, 이것은 예를 들어 결정화의 3개 이하의 물의 분자, 더 보통 2개 이하의 물의 분자, 예를 들어 1개의 물의 분자 또는 2개의 물의 분자를 함유할 수 있다. 존재하는 물의 분자의 수가 1 미만이거나 달리 비정수인 비화학량론적 수화물이 또한 형성될 수 있다. 예를 들어, 1개 이하의 물의 분자가 있는 경우, 예를 들어 화합물 (1)의 분자당 존재하는 0.4개, 또는 0.5개, 또는 0.6개, 또는 0.7개, 또는 0.8개, 또는 0.9개의 물의 분자가 있을 수 있다.

[0043] 본원에 기재된 결정질 형태, 이의 결정 및 이의 결정 구조는 본 발명의 추가의 양태를 형성한다.

[0044] 결정질 형태는 X선 분말 회절(XRPD), 단일 결정 X선 회절, 시차 주사 열량계(DSC) 및 열무게 분석(TGA)을 포함하는 다수의 기법을 사용하여 규명될 수 있다. 다양한 습도의 조건 하의 결정의 거동은 중량측정 증기 수착 연구(예컨대, 동적 증기 수착(DVS))에 의해 분석될 수 있다.

[0045] 화합물의 결정질 구조는 X선 분말 회절(XRPD)의 솔리드-스테이트 기법에 의해 분석될 수 있다. XRPD는 본원(하기 실시예 참조) 및 "Introduction to X-ray Powder Diffraction", Ron Jenkins and Robert L. Snyder (John Wiley & Sons, New York, 1996)에 기재된 것과 같은 종래의 방법에 따라 수행될 수 있다. XRPD 회절도에서 (랜덤 배경 노이즈와 반대로) 한정된 피크의 존재는 화합물이 결정화도를 갖는다는 것을 나타낸다. 화합물의 X선 분말 패턴은 X선 회절 스펙트럼의 회절각(2θ) 및 평면간 간격(d) 매개변수를 특징으로 한다. 이들은 브래그(Bragg) 식과 관련된다, $n\lambda = 2d \sin \theta$ (여기서, $n = 1$; $\lambda = X$ 선 방사선의 파장; $d =$ 평면간 간격; 및 $\theta =$ 회절각). 결정질 형태 A, B, C 및 D의 각각에 대한 XRPD 데이터는 하기 제시된다. 주어진 상대 강도는 엄격히 해석되지 않아야 하는데, 왜냐하면 이것이 결정 성장의 방향, 입자 크기 및 측정 조건에 따라 변할 수 있기 때문이다. 게다가, 회절각은 보통 $2\theta \pm 0.2^\circ$ 의 범위에서 일치하는 것을 의미한다.

[0046] 형태 A

[0047] 형태 A는 통상적으로 화합물이 수성 용매에 분산될 때 형성되고, 조건은 형태 A로의 결정화가 발생하게 하도록 생성된다. 예를 들어, 형태 A는 무정형 화합물을 수성 용매, 예컨대 물, 4:1의 MeCN/물 또는 4:1의 THF/물에 용해시키거나 현탁시키고, 이후 혼합물을 1개 이상(예를 들어, 2개)의 가열 및 냉각 사이클로 처리함으로써 제조될 수 있고, 이로써 혼합물은 50°C 와 같은 적당히 상승된 온도로 가열되고, 시간 기간(예를 들어, 적어도 몇 시간) 동안 적당히 상승된 온도에서 유지되고, 실온(예를 들어, 대략 25°C) 주위의 더 낮은 온도로 냉각되고, 더 낮은 온도에서 시간 기간 동안 평형화되게 된다. 화합물 (1)을 물 혼화성 용매 예컨대 DMSO에 용해시키고 이후 예를 들어 적어도 1시간 및 더 보통 적어도 1시간 반(예를 들어, 대략 2시간)의 기간에 걸쳐 물을 천천히 첨가함으로써 형태 A가 또한 제조될 수 있다.

[0048] 결정질 형태를 제조하기 위한 추가의 방법은 하기 및 실시예에 제시된다.

[0049] 형태 A에 대한 XRPD 회절도는 도 1에 도시되어 있다.

[0050] 화합물 (1)의 결정질 형태 A의 X선 회절 패턴은 표 A-1에 제시된 회절각(2θ)에서의 가장 큰 강도의 피크, 즉 23.1° , 12.3° , 16.7° , 20.7° 및 $13.7^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 를 나타낸다.

표 A-1	
회절각 ($^\circ$)	상대 강도
23.1	100
12.3	89.3
16.7	80.1
20.7	57.6
13.7	51.4

[0051]

[0052] 따라서, 추가의 실시형태에서, 본 발명은 하기를 제공한다:

[0053] 1.1 본원에 정의된 것과 같은 형태 A를 갖는, 실시형태 1.0에 따른 결정질 형태.

[0054] 1.2 회절각(2θ) 23.1° 및/또는 12.3° 및/또는 16.7° 및/또는 20.7° 및/또는 13.7° 에서의 주피크의 존재를 특징으로 하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 화학식 (1)의 화합물의 실질적으로 결정질인 형태(형태 A).

[0055] 1.3 회절각(2θ) $23.1^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 에서의 주피크의 존재를 특징으로 하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 화학식 (1)의 화합물의 실질적으로 결정질인 형태(형태 A).

[0056] 1.4 회절각(2θ) $12.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 에서의 주피크의 존재를 특징으로 하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 화학식 (1)의 화합물의 실질적으로 결정질인 형태(형태 A).

[0057] 1.5 회절각(2θ) $16.7^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 에서의 주피크의 존재를 특징으로 하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 화학식 (1)의 화합물의 실질적으로 결정질인 형태(형태 A).

[0058] 1.6 회절각(2θ) $20.7^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 에서의 주피크의 존재를 특징으로 하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 화학식 (1)의 화합물의 실질적으로 결정질인 형태(형태 A).

[0059] 1.7 회절각(2θ) $13.7^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 에서의 주피크의 존재를 특징으로 하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 화학식

(1)의 화합물의 실질적으로 결정질인 형태(형태 A).

[0060] 1.8. 23.1° , 12.3° , 16.7° , 20.7° 및 13.7° (±0.2°)로부터 선택된 2개 이상, 예를 들어 3개 이상, 또는 4개 이상 및 특히 5개의 회절각(2θ)에서의 주피크의 존재를 특징으로 하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 화학식 (1)의 화합물의 실질적으로 결정질인 형태(형태 A).

[0061] 화합물 (1)의 형태 A의 X선 분말 회절 패턴은 표 A-2에 제시된 회절각(2θ)에 존재하는 더 적은 피크, 즉 21.9° , 20.8° , 10.7° , 23.6° 및 21.4° (±0.2°)를 또한 가질 수 있다.

표 A-2	
회절각 (°)	상대 강도
21.9	48.5
20.8	45.2
10.7	43.2
23.6	41.8
21.4	40.1

[0062]

[0063] 따라서, 추가의 실시형태에서, 본 발명은 하기를 제공한다:

[0064] 1.9 회절각(2θ) 23.1° 및/또는 12.3° 및/또는 16.7° 및/또는 20.7° 및/또는 13.7° (예를 들어, 회절각의 적어도 4개 및 더 특히 적어도 5개)에서의 주피크, 및 선택적으로 21.9° , 20.8° , 10.7° , 23.6° 및 21.4° (±0.2°)로부터 선택된 회절각(2θ)에서의 1개 이상의 추가의 피크의 존재를 특징으로 하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 화학식 (1)의 화합물의 실질적으로 결정질인 형태(형태 A).

[0065] 1.10 회절각(2θ) 23.1° 및/또는 12.3° 및/또는 16.7° 및/또는 20.7° 및/또는 13.7° (예를 들어, 회절각의 적어도 4개 및 더 특히 적어도 5개)에서의 주피크, 및 선택적으로 21.9° , 20.8° 및 10.7° (±0.2°)로부터 선택된 회절각(2θ)에서의 1개 이상의 추가의 피크의 존재를 특징으로 하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 화학식 (1)의 화합물의 실질적으로 결정질인 형태(형태 A).

[0066] 1.11 회절각(2θ) 23.1° , 12.3° , 16.7° , 20.7° 및 13.7° 에서의 주피크, 및 21.9° , 20.8° 및 10.7° (±0.2°)로부터 선택된 회절각(2θ)에서의 1개 이상의 추가의 피크의 존재를 특징으로 하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 화학식 (1)의 화합물의 실질적으로 결정질인 형태(형태 A).

[0067] X선 분말 회절 패턴은 표 A-3에 제시된 회절각(2θ)(±0.2°)에서의 추가 피크의 존재를 추가로 특징으로 할 수 있다.

표 A-3	
회절각 (°)	상대 강도
21.1	36.7
26.0	20.6
24.7	28.9
15.9	25.8
17.9	25.3

[0068]

[0069] 따라서, 추가의 실시형태에서, 본 발명은 하기를 제공한다:

[0070] 1.12 회절각(2θ) 23.1° , 12.3° , 16.7° , 20.7° 및 13.7° 에서의 주피크; 21.9° , 20.8° , 10.7° , 23.6° 및 21.4° (±0.2°)로부터 선택된 회절각(2θ)에서의 1개 이상의 추가의 피크; 및 선택적으로 21.1° , 26.0° , 24.7° , 15.9° 및 17.9° (±0.2°)로부터 선택된 회절각(2θ)에서의 1개 이상의 추가의 피크의 존재를 특징으로 하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 화학식 (1)의 화합물의 실질적으로 결정질인 형태(형태 A).

[0071] 1.13 적어도 15%의 상대 강도를 갖는 본원에서 실시예 부문에 표 3에 제시된 회절각에서 피크를 나타내는, 화합물 (1)의 실질적으로 결정질인 형태(형태 A).

- [0072] 1.14 도 3에 도시된 X선 분말 회절 패턴의 것에 상응하는 회절각에서 피크를 나타내는, 화합물 (1)의 실질적으로 결정질인 형태(형태 A).
- [0073] 1.15 도 3에 실질적으로 도시된 것과 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 화합물 (1)의 실질적으로 결정질인 형태(형태 A).
- [0074] 본 발명의 결정질 형태는 또한 시차 주사 열량계(DSC)에 의해 규명될 수 있고, 첨부된 도면의 도 4에 도시된 것과 같은 약 182°C의 시작 온도 및 약 194°C에서의 피크를 갖는 흡열 사건을 나타내는 것으로 발견되었다.
- [0075] 따라서, 추가의 실시형태에서, 본 발명은 하기를 제공한다:
- [0076] 1.16 약 182°C의 대략 시작 온도 및 약 194°C에서의 피크에서의 시작 및 최대를 갖는 흡열을 특징으로 하는 DSC 온도기록도를 갖는, 실시형태 1.1 내지 1.15 중 어느 하나에 따른 화합물 (1)의 실질적으로 결정질인 형태(형태 A).
- [0077] 1.17 본원에 첨부된 도면의 도 4에 실질적으로 도시된 것과 같은 DSC 온도기록도를 갖는, 실시형태 1.1 내지 1.15 중 어느 하나에 따른 화합물 (1)의 실질적으로 결정질인 형태(형태 A).
- [0078] 본 발명은 또한 결정질 형태 A를 제조하는 방법을 제공한다. 따라서, 추가의 실시형태에서, 본 발명은 하기를 제공한다:
- [0079] 1.18 실시형태 1.1 내지 1.17 중 어느 하나에 정의된 것과 같은 화합물 (1)의 실질적으로 결정질인 형태(형태 A)의 제조 방법으로서, 방법은
- [0080] (i) 화합물 (1)의 무정형 형태를 물, 물/아세트니트릴(예를 들어, 4:1의 MeCN/물) 및 물/THF(예를 들어, 4:1의 THF/물)로부터 선택된 수성 용매에 분산시켜 혼합물을 형성하는 단계;
- [0081] (ii) 혼합물을 45°C 내지 65°C의 범위의 적당히 상승된 온도로 가열하고, 적어도 10시간(예를 들어, 10시간 내지 25시간, 예를 들어 약 17시간)의 기간 동안 적당히 상승된 온도에서 혼합물을 유지시키는 단계;
- [0082] (iii) 적당히 상승된 온도로부터 15°C 내지 30°C(예를 들어, 20°C 내지 30°C, 예컨대 대략 25°C)의 범위의 더 낮은 온도로 혼합물을 냉각하거나 혼합물의 냉각을 허용하고, 적어도 2시간(예를 들어, 2시간 내지 8시간, 예컨대 대략 4.5시간)의 기간 동안 더 낮은 온도에서 혼합물을 유지시키는 단계; 및
- [0083] (iv) 선택적으로 혼합물을 45°C 내지 65°C의 범위의 적당히 상승된 온도로 가열하고, 적어도 10시간(예를 들어, 10시간 내지 25시간, 예를 들어 약 16시간)의 기간 동안 적당히 상승된 온도에서 혼합물을 유지시키는 것을 포함하는 추가의 가열 및 냉각 사이클로 혼합물을 처리하고; 혼합물을 15°C 내지 30°C(예를 들어, 20°C 내지 30°C, 예컨대 대략 25°C)의 범위의 더 낮은 온도로 냉각시키고, 선택적으로 혼합물을 적어도 30분(예를 들어, 대략 1시간 이하)의 기간 동안 더 낮은 온도에서 유지시키는 단계; 및
- [0084] (v) 이렇게 형성된 화합물 (1)의 결정질 형태 A를 (예를 들어, 여과에 의해) 단리하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0085] 1.19 실시형태 1.1 내지 1.17 중 어느 하나에 정의된 것과 같은 화합물 (1)의 실질적으로 결정질인 형태(형태 A)의 제조 방법으로서, 방법은
- [0086] (i) 화합물 (1)을 적당히 상승된 온도(예를 들어, 50°C 내지 70°C, 예컨대 대략 60°C)로 가열하면서 물 혼화성 유기 용매(예컨대, THF 또는 아세트니트릴)와 물의 혼합물에 용해시키는 단계;
- [0087] (ii) 반응매, 예컨대 탄화수소 또는 할로젠화 탄화수소(예를 들어, 사이클로헥산, 헵탄, 벤조트리플루오라이드 및 2-클로로부탄)를 적당히 상승된 온도에서 첨가하는 단계; 및
- [0088] (iii) 적어도 1시간(더 보통 적어도 2시간, 예를 들어 대략 3시간)의 기간에 걸쳐 생성된 혼합물을 실온(예를 들어, 대략 25°C)으로 냉각시키는 단계; 및
- [0089] (iv) 선택적으로 적어도 2시간, 더 보통 적어도 5시간, 및 더 특히 적어도 10시간의 추가의 기간에 걸쳐 혼합물을 평형화하는 단계; 및
- [0090] (v) 결정질 형태 A를 단리하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0091] 1.20 실시형태 1.1 내지 1.17 중 어느 하나에 정의된 것과 같은 화합물 (1)의 실질적으로 결정질인 형태(형태 A)의 제조 방법으로서, 방법은

- [0092] (i) 화합물 (1)을 DMSO와 같은 물 혼화성 유기 용매에 용해시키는 단계; 및
- [0093] (ii) 물을 (예를 들어, 적어도 1시간, 더 보통 적어도 1.5시간(예를 들어, 대략 2시간)의 기간에 걸쳐) 천천히 첨가하여 결정질 형태 A로서 화합물 (1)을 침전시키는 단계를 포함하는, 방법.

[0094] **형태 B**

[0095] 형태 B는 실시예에 제시된 절차에 따라 탄화수소 용매, 일부 할로겐화 탄화수소 용매(예를 들어, 클로로벤젠, 2-클로로부탄, 벤조트리플루오라이드), 일부 알코올(메탄올 및 IPA), 일부 케톤(MIBK 및 MEK), 일부 에테르(CPME, TBME, THF) 및 일부 지방족 에스테르(iPrOAc) 중의 무정형 화합물의 평형에 의해 형성될 수 있다.

[0096] 형태 B는 실시예에 제시된 절차에 따라 메틸에틸케톤(MEK)에서의 결정질 형태 A의 평형에 의해 또한 형성될 수 있다.

[0097] 형태 B를 제조하는 추가의 방법에서, 화합물은 THF에 용해되고, 탄화수소 또는 할로겐화 탄화수소 반응매(예를 들어, 사이클로헥산, 헵탄, 벤조트리플루오라이드 또는 2-클로로부탄)는 첨가되고, 혼합물은 형태 B를 생성하도록 실시예에 기재된 것과 같이 평형으로 처리된다.

[0098] 형태 B에 대한 XRPD 회절도는 도 6에 도시되어 있다.

[0099] 화합물 (1)의 결정질 형태 B의 X선 회절 패턴은 표 B-1에 제시된 회절각(2θ)에서의 가장 큰 강도의 피크, 즉 23.2° , 16.7° , 22.6° , 26.6° 및 12.0° (±0.2°)를 나타낸다.

표 B-1	
회절각 (°)	상대 강도
23.2	100
16.7	92.2
22.6	87.6
26.6	64.5
12.0	53.7

- [0100] 따라서, 추가의 실시형태에서, 본 발명은 하기를 제공한다:
- [0101] 2.1 본원에 정의된 것과 같은 형태 B를 갖는, 실시형태 1.0에 따른 결정질 형태.
- [0102] 2.2 회절각(2θ) 23.2° 및/또는 16.7° 및/또는 22.6° 및/또는 26.6° 및/또는 12.0° 에서의 주피크의 존재를 특징으로 하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 화학식 (1)의 화합물의 실질적으로 결정질인 형태(형태 B).
- [0103] 2.3 회절각(2θ) 23.2° (±0.2°)에서의 주피크의 존재를 특징으로 하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 화학식 (1)의 화합물의 실질적으로 결정질인 형태(형태 B).
- [0104] 2.4 회절각(2θ) 16.7° (±0.2°)에서의 주피크의 존재를 특징으로 하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 화학식 (1)의 화합물의 실질적으로 결정질인 형태(형태 B).
- [0105] 2.5 회절각(2θ) 22.6° (±0.2°)에서의 주피크의 존재를 특징으로 하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 화학식 (1)의 화합물의 실질적으로 결정질인 형태(형태 B).
- [0106] 2.6 회절각(2θ) 26.6° (±0.2°)에서의 주피크의 존재를 특징으로 하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 화학식 (1)의 화합물의 실질적으로 결정질인 형태(형태 B).
- [0107] 2.7 회절각(2θ) 12.0° (±0.2°)에서의 주피크의 존재를 특징으로 하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 화학식 (1)의 화합물의 실질적으로 결정질인 형태(형태 B).
- [0108] 2.8 23.2° , 16.7° , 22.6° , 26.6° 및 12.0° (±0.2°)로부터 선택된 2개 이상, 예를 들어 3개 이상, 또는 4개 이상 및 특히 5개의 회절각(2θ)에서의 주피크의 존재를 특징으로 하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 화학식 (1)의 화합물의 실질적으로 결정질인 형태(형태 B).
- [0109] 화합물 (1)의 형태 B의 X선 분말 회절 패턴은 또한 표 B-2에 제시된 회절각(2θ)에 존재하는 더 적은 피크, 즉 23.4° , 25.3° , 7.1° , 19.9° 및 27.8° (±0.2°)를 가질 수 있다.

표 B-2	
회절각 (°)	상대 강도
23.4	42.9
25.3	42.6
7.1	30.0
19.9	27.8
27.8	27.4

[0111]

[0112]

따라서, 추가의 실시형태에서, 본 발명은 하기를 제공한다:

[0113]

2.9 회절각(2θ) 23.2° 및/또는 16.7° 및/또는 22.6° 및/또는 26.6° 및/또는 12.0° (예를 들어, 회절각의 적어도 4개 및 더 특히 적어도 5개)에서의 주피크, 및 선택적으로 23.4° , 25.3° , 7.1° , 19.9° 및 27.8° ($\pm 0.2^\circ$)로부터 선택된 회절각(2θ)에서의 1개 이상의 추가의 피크의 존재를 특징으로 하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 화학식 (1)의 화합물의 실질적으로 결정질인 형태(형태 B).

[0114]

2.10 회절각(2θ) 23.2° 및/또는 16.7° 및/또는 22.6° 및/또는 26.6° 및/또는 12.0° (예를 들어, 회절각의 적어도 4개 및 더 특히 적어도 5개)에서의 주피크, 및 선택적으로 23.4° , 25.3° 및 7.1° ($\pm 0.2^\circ$)로부터 선택된 회절각(2θ)에서의 1개 이상의 추가의 피크의 존재를 특징으로 하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 화학식 (1)의 화합물의 실질적으로 결정질인 형태(형태 B).

[0115]

2.11 회절각(2θ) 23.2° , 16.7° , 22.6° , 26.6° 및 12.0° 에서의 주피크, 및 23.4° , 25.3° 및 7.1° ($\pm 0.2^\circ$)로부터 선택된 회절각(2θ)에서의 1개 이상의 추가의 피크의 존재를 특징으로 하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 화학식 (1)의 화합물의 실질적으로 결정질인 형태(형태 B).

[0116]

X선 분말 회절 패턴은 표 B-3에 제시된 회절각(2θ)($\pm 0.2^\circ$)에서의 추가 피크, 즉 14.2° , 27.0° , 24.1° , 28.9° 및 14.5° 의 존재를 추가로 특징으로 할 수 있다.

표 B-3	
회절각 (°)	상대 강도
14.2	25.7
27.0	25.4
24.1	25.2
28.9	24.3
14.5	23.7

[0117]

[0118]

따라서, 추가의 실시형태에서, 본 발명은 하기를 제공한다:

[0119]

2.12 회절각(2θ) 23.2° , 16.7° , 22.6° , 26.6° 및 12.0° 에서의 주피크; 23.4° , 25.3° , 7.1° , 19.9° 및 27.8° ($\pm 0.2^\circ$)로부터 선택된 회절각(2θ)에서의 1개 이상의 추가의 피크; 및 선택적으로 14.2° , 27.0° , 24.1° , 28.9° 및 14.5° ($\pm 0.2^\circ$)로부터 선택된 회절각(2θ)에서의 1개 이상의 추가의 피크의 존재를 특징으로 하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 화학식 (1)의 화합물의 실질적으로 결정질인 형태(형태 B).

[0120]

2.13 적어도 15%의 상대 강도를 갖는 본원에서 실시예 부문에 표 4에 제시된 회절각에서 피크를 나타내는, 화합물 (1)의 실질적으로 결정질인 형태(형태 B).

[0121]

2.14 도 6에 도시된 X선 분말 회절 패턴의 것에 상응하는 회절각에서 피크를 나타내는, 화합물 (1)의 실질적으로 결정질인 형태(형태 B).

[0122]

2.15 도 6에 실질적으로 도시된 것과 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 화합물 (1)의 실질적으로 결정질인 형태(형태 B).

[0123]

본 발명의 결정질 형태는 또한 시차 주사 열량계(DSC)에 의해 규명될 수 있다. 형태 B의 DSC 온도기록도는 도 7에 도시된 것과 같이 약 230°C 및 약 233°C 에서의 시작 및 최대를 갖는 흡열을 특징으로 한다.

- [0124] 따라서, 추가의 실시형태에서, 본 발명은 하기를 제공한다:
- [0125] 2.16 약 230℃ 및 약 233℃에서의 시작 및 최대를 갖는 흡열을 특징으로 하는 DSC 온도기록도를 갖는, 실시형태 2.1 내지 2.15 중 어느 하나에 따른 화합물 (1)의 실질적으로 결정질인 형태(형태 B).
- [0126] 2.17 본원에 첨부된 도면의 도 7에 실질적으로 도시된 것과 같은 DSC 온도기록도를 갖는, 실시형태 2.1 내지 2.15 중 어느 하나에 따른 화합물 (1)의 실질적으로 결정질인 형태(형태 B).
- [0127] 본 발명은 또한 결정질 형태 B를 제조하는 방법을 제공한다. 따라서, 추가의 실시형태에서, 본 발명은 하기를 제공한다:
- [0128] 2.18 실시형태 2.1 내지 2.17 중 어느 하나에 정의된 것과 같은 화합물 (1)의 실질적으로 결정질인 형태(형태 B)의 제조 방법으로서, 방법은
- [0129] (i) 화합물 (1)의 무정형 형태를 탄화수소 용매, 할로젠화 탄화수소 용매(디클로로메탄 이외), 메탄올, 이소프로필 알코올, 지방족 케톤(예를 들어, C₁₋₈ 케톤), 비-방향족 에테르(예를 들어, C₃₋₆ 디알킬 및 알킬사이클로알킬 에테르 및 THF) 및 이소프로필아세테이트로부터 선택된 용매에 용해시켜 혼합물을 형성하는 단계;
- [0130] (ii) 혼합물을 45℃ 내지 65℃의 범위의 적당히 상승된 온도로 가열하고, 적어도 10시간(예를 들어, 10시간 내지 25시간, 예를 들어 약 17시간)의 기간 동안 적당히 상승된 온도에서 혼합물을 유지시키는 단계;
- [0131] (iii) 적당히 상승된 온도로부터 15℃ 내지 30℃(예를 들어, 20℃ 내지 30℃, 예컨대 대략 25℃)의 범위의 더 낮은 온도로 혼합물을 냉각하거나 혼합물의 냉각을 허용하고, 적어도 2시간(예를 들어, 2시간 내지 8시간, 예컨대 대략 4.5시간)의 기간 동안 더 낮은 온도에서 혼합물을 유지시키는 단계; 및
- [0132] (iv) 선택적으로 혼합물을 45℃ 내지 65℃의 범위의 적당히 상승된 온도로 가열하고, 적어도 10시간(예를 들어, 10시간 내지 25시간, 예를 들어 약 16시간)의 기간 동안 적당히 상승된 온도에서 혼합물을 유지시키는 것을 포함하는 추가의 가열 및 냉각 사이클로 혼합물을 처리하고; 혼합물을 15℃ 내지 30℃(예를 들어, 20℃ 내지 30℃, 예컨대 대략 25℃)의 범위의 더 낮은 온도로 냉각시키고, 선택적으로 혼합물을 적어도 30분(예를 들어, 대략 1시간 이하)의 기간 동안 더 낮은 온도에서 유지시키는 단계; 및
- [0133] (v) 이렇게 형성된 화합물 (1)의 결정질 형태 B를 (예를 들어, 여과에 의해) 단리하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0134] 2.19 실시형태 2.1 내지 2.17 중 어느 하나에 정의된 것과 같은 화합물 (1)의 실질적으로 결정질인 형태(형태 B)의 제조 방법으로서, 방법은
- [0135] (i) 화합물 (1)의 결정질 형태 A를 메틸에틸케톤(MEK)에 분산시켜 혼합물을 형성하는 단계;
- [0136] (ii) 혼합물을 45℃ 내지 65℃의 범위의 적당히 상승된 온도로 가열하고, 적어도 10시간(예를 들어, 10시간 내지 25시간, 예를 들어 약 21시간)의 기간 동안 적당히 상승된 온도에서 혼합물을 유지시키는 단계;
- [0137] (iii) 적당히 상승된 온도로부터 15℃ 내지 30℃(예를 들어, 20℃ 내지 30℃, 예컨대 대략 25℃)의 범위의 더 낮은 온도로 혼합물을 냉각하거나 혼합물의 냉각을 허용하고, 적어도 2시간(예를 들어, 2시간 내지 8시간, 예컨대 대략 4시간)의 기간 동안 더 낮은 온도에서 혼합물을 유지시키는 단계; 및
- [0138] (iv) 선택적으로 혼합물을 45℃ 내지 65℃의 범위의 적당히 상승된 온도로 가열하고, 적어도 10시간(예를 들어, 10시간 내지 25시간, 예를 들어 약 16시간)의 기간 동안 적당히 상승된 온도에서 혼합물을 유지시키는 것을 포함하는 추가의 가열 및 냉각 사이클로 혼합물을 처리하고; 혼합물을 15℃ 내지 30℃(예를 들어, 20℃ 내지 30℃, 예컨대 대략 25℃)의 범위의 더 낮은 온도로 냉각시키고, 선택적으로 혼합물을 적어도 30분(예를 들어, 대략 1시간 이하)의 기간 동안 더 낮은 온도에서 유지시키는 단계; 및
- [0139] (v) 이렇게 형성된 화합물 (1)의 결정질 형태 B를 (예를 들어, 여과에 의해) 단리하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0140] 2.20 실시형태 2.1 내지 2.17 중 어느 하나에 정의된 것과 같은 화합물 (1)의 실질적으로 결정질인 형태(형태 B)의 제조 방법으로서, 방법은
- [0141] (i) 화합물 (1)의 고체 형태를 메틸에틸케톤(MEK)에 분산시켜 혼합물을 형성하는 것;
- [0142] (ii) 혼합물을 결정질 형태 B의 현탁액이 형성될 때까지 혼합물의 가열 및 냉각의 기간을 포함하는 평형 절차로 처리하고; 선택적으로 원하는 수준의 다형 순도가 달성될 때까지 혼합물을 추가로 평형화시키는 단계를 포함하는, 방법.

[0143] 2.21 실시형태 2.20에 있어서, MEK에 분산된 화합물 (1)의 고체 형태가 결정질 형태 A인, 방법.

[0144] 형태 C

[0145] 무정형 화합물 (1)을 니트로메탄, 에탄올, 디클로로메탄 및 아세토니트릴로부터 선택된 용매에 분산시키고 생성된 혼합물을 실시예 2에 제시된 것과 같이 평형 절차로 처리함으로써 화합물 (1)의 결정질 형태 C가 형성될 수 있다.

[0146] 형태 C에 대한 XRPD 회절도는 도 9에 도시되어 있다.

[0147] 화합물 (1)의 결정질 형태 C의 X선 회절 패턴은 표 C-1에 제시된 회절각(2θ)에서의 가장 큰 강도의 피크, 즉 12.8° , 17.8° , 22.9° , 24.3° 및 8.5° (±0.2°)를 나타낸다.

표 C-1	
회절각 (°)	상대 강도
12.8	100
17.8	43.4
22.9	41.4
24.3	34.1
8.5	32.7

[0148]

[0149] 따라서, 추가의 실시형태에서, 본 발명은 하기를 제공한다:

[0150] 3.1 본원에 정의된 것과 같은 형태 C를 갖는, 실시형태 1.0에 따른 결정질 형태.

[0151] 3.2 회절각(2θ) 12.8° 및/또는 17.8° 및/또는 22.9° 및/또는 24.3° 및/또는 8.5° 에서의 주피크의 존재를 특징으로 하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 화학식 (1)의 화합물의 실질적으로 결정질인 형태(형태 C).

[0152] 3.3 회절각(2θ) 12.8° (±0.2°)에서의 주피크의 존재를 특징으로 하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 화학식 (1)의 화합물의 실질적으로 결정질인 형태(형태 C).

[0153] 3.4 회절각(2θ) 17.8° (±0.2°)에서의 주피크의 존재를 특징으로 하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 화학식 (1)의 화합물의 실질적으로 결정질인 형태(형태 C).

[0154] 3.5 회절각(2θ) 22.9° (±0.2°)에서의 주피크의 존재를 특징으로 하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 화학식 (1)의 화합물의 실질적으로 결정질인 형태(형태 C).

[0155] 3.6 회절각(2θ) 24.3° (±0.2°)에서의 주피크의 존재를 특징으로 하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 화학식 (1)의 화합물의 실질적으로 결정질인 형태(형태 C).

[0156] 3.7 회절각(2θ) 8.5° (±0.2°)에서의 주피크의 존재를 특징으로 하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 화학식 (1)의 화합물의 실질적으로 결정질인 형태(형태 C).

[0157] 3.8 12.8° , 17.8° , 22.9° , 24.3° 및 8.5° (±0.2°)로부터 선택된 2개 이상, 예를 들어 3개 이상, 또는 4개 이상 및 특히 5개의 회절각(2θ)에서의 주피크의 존재를 특징으로 하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 화학식 (1)의 화합물의 실질적으로 결정질인 형태(형태 C).

[0158] 화합물 (1)의 형태 C의 X선 분말 회절 패턴은 또한 표 C-2에 제시된 회절각(2θ)에 존재하는 더 적은 피크, 즉 13.0° , 20.1° , 16.5° , 26.1° 및 22.4° (±0.2°)를 가질 수 있다.

표 C-2	
회절각 (°)	상대 강도
13.0	31.4
20.1	29.6
16.5	28.2
26.1	25.9
22.4	17.8

[0159]

[0160]

따라서, 추가의 실시형태에서, 본 발명은 하기를 제공한다:

[0161]

3.9 회절각(2θ) 12.8° 및/또는 17.8° 및/또는 22.9° 및/또는 24.3° 및/또는 8.5° (예를 들어, 회절각의 적어도 4개 및 더 특히 적어도 5개)에서의 주피크, 및 선택적으로 13.0° , 20.1° , 16.5° , 26.1° 및 22.4° ($\pm 0.2^\circ$)로부터 선택된 회절각(2θ)에서의 1개 이상의 추가의 피크의 존재를 특징으로 하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 화학식 (1)의 화합물의 실질적으로 결정질인 형태(형태 C).

[0162]

3.10 회절각(2θ) 12.8° 및/또는 17.8° 및/또는 22.9° 및/또는 24.3° 및/또는 8.5° (예를 들어, 회절각의 적어도 4개 및 더 특히 적어도 5개)에서의 주피크, 및 선택적으로 13.0° , 20.1° 및 16.5° ($\pm 0.2^\circ$)로부터 선택된 회절각(2θ)에서의 1개 이상의 추가의 피크의 존재를 특징으로 하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 화학식 (1)의 화합물의 실질적으로 결정질인 형태(형태 C).

[0163]

3.11 회절각(2θ) 12.8° , 17.8° , 22.9° , 24.3° 및 8.5° 에서의 주피크, 및 13.0° , 20.1° 및 16.5° ($\pm 0.2^\circ$)로부터 선택된 회절각(2θ)에서의 1개 이상의 추가의 피크의 존재를 특징으로 하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 화학식 (1)의 화합물의 실질적으로 결정질인 형태(형태 C).

[0164]

X선 분말 회절 패턴은 표 C-3에 제시된 회절각(2θ)($\pm 0.2^\circ$)에서의 추가 피크, 즉 23.1° , 24.7° , 18.8° , 25.0° 및 25.3° ($\pm 0.2^\circ$)의 존재를 추가로 특징으로 할 수 있다.

표 C-3	
회절각 (°)	상대 강도
23.1	17.1
24.7	16.8
18.8	15.0
25.0	14.9
25.3	14.6

[0165]

[0166]

따라서, 추가의 실시형태에서, 본 발명은 하기를 제공한다:

[0167]

3.12 회절각(2θ) 12.8° , 17.8° , 22.9° , 24.3° 및 8.5° 에서의 주피크; 13.0° , 20.1° , 16.5° , 26.1° 및 22.4° ($\pm 0.2^\circ$)로부터 선택된 회절각(2θ)에서의 1개 이상의 추가의 피크; 및 선택적으로 23.1° , 24.7° , 18.8° , 25.0° 및 25.3° ($\pm 0.2^\circ$)로부터 선택된 회절각(2θ)에서의 1개 이상의 추가의 피크의 존재를 특징으로 하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 화학식 (1)의 화합물의 실질적으로 결정질인 형태(형태 C).

[0168]

3.13 적어도 15%의 상대 강도를 갖는 본원에서 실시예 부문에 표 5에 제시된 회절각에서 피크를 나타내는, 화합물 (1)의 실질적으로 결정질인 형태(형태 C).

[0169]

3.14 도 9에 도시된 X선 분말 회절 패턴의 것에 상응하는 회절각에서 피크를 나타내는, 화합물 (1)의 실질적으로 결정질인 형태(형태 C).

[0170]

3.15 도 9에 실질적으로 도시된 것과 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 화합물 (1)의 실질적으로 결정질인 형태(형태 C).

[0171]

본 발명의 결정질 형태는 또한 시차 주사 열량계(DSC)에 의해 규명될 수 있다. 화합물 (1)의 결정질 형태 C는 DSC에 의해 분석되었고, 첨부된 도면의 도 10에 도시된 것과 같은 온도기록도를 나타내는 것으로 발견되었다.

[0172] 형태 D

[0173] 무정형 화합물 (1)을 에틸 아세테이트에 분산시키고 생성된 혼합물을 실시예 2에 제시된 것과 같이 평형 절차로 처리함으로써 화합물 (1)의 결정질 형태 D가 형성될 수 있다.

[0174] 형태 D에 대한 XRPD 회절도는 도 11에 도시되어 있다.

[0175] 화합물 (1)의 결정질 형태 D의 X선 회절 패턴은 표 D-1에 제시된 회절각(2θ)에서의 가장 큰 강도의 피크, 즉 13.9° , 21.4° , 21.2° , 23.4° 및 16.6° (±0.2°)를 나타낸다.

표 D-1	
회절각 (°)	상대 강도
13.9	100
21.4	55.8
21.2	55.1
23.4	49.8
16.6	36.0

[0176] 따라서, 추가의 실시형태에서, 본 발명은 하기를 제공한다:
 [0177] 따라서, 추가의 실시형태에서, 본 발명은 하기를 제공한다:

[0178] 4.1 본원에 정의된 것과 같은 형태 D를 갖는, 실시형태 1.0에 따른 결정질 형태.

[0179] 4.2 회절각(2θ) 13.9° 및/또는 21.4° 및/또는 21.2° 및/또는 23.4° 및/또는 16.6° 에서의 주피크의 존재를 특징으로 하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 화학식 (1)의 화합물의 실질적으로 결정질인 형태(형태 D).

[0180] 4.3 회절각(2θ) 13.9° (±0.2°)에서의 주피크의 존재를 특징으로 하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 화학식 (1)의 화합물의 실질적으로 결정질인 형태(형태 D).

[0181] 4.4 회절각(2θ) 21.4° (±0.2°)에서의 주피크의 존재를 특징으로 하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 화학식 (1)의 화합물의 실질적으로 결정질인 형태(형태 D).

[0182] 4.5 회절각(2θ) 21.2° (±0.2°)에서의 주피크의 존재를 특징으로 하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 화학식 (1)의 화합물의 실질적으로 결정질인 형태(형태 D).

[0183] 4.6 회절각(2θ) 23.4° (±0.2°)에서의 주피크의 존재를 특징으로 하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 화학식 (1)의 화합물의 실질적으로 결정질인 형태(형태 D).

[0184] 4.7 회절각(2θ) 16.6° (±0.2°)에서의 주피크의 존재를 특징으로 하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 화학식 (1)의 화합물의 실질적으로 결정질인 형태(형태 D).

[0185] 4.8 13.9° , 21.4° , 21.2° , 23.4° 및 16.6° (±0.2°)로부터 선택된 2개 이상, 예를 들어 3개 이상, 또는 4개 이상 및 특히 5개의 회절각(2θ)에서의 주피크의 존재를 특징으로 하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 화학식 (1)의 화합물의 실질적으로 결정질인 형태(형태 D).

[0186] 화합물 (1)의 형태 D의 X선 분말 회절 패턴은 또한 표 D-2에 제시된 회절각(2θ)에 존재하는 더 적은 피크, 즉 16.1° , 24.1° , 18.0° , 22.5° 및 13.0° (±0.2°)를 가질 수 있다.

표 D-2	
회절각 (°)	상대 강도
16.1	21.9
24.1	19.5
18.0	18.1
22.5	15.9
13.0	13.6

[0187] 따라서, 추가의 실시형태에서, 본 발명은 하기를 제공한다:
 [0188] 따라서, 추가의 실시형태에서, 본 발명은 하기를 제공한다:

[0189] 4.9 상기 정의된 것과 같은 회절각(2θ) 13.9° 및/또는 21.4° 및/또는 21.2° 및/또는 23.4° 및/또는 16.6° (예를 들어, 회절각의 적어도 4개 및 더 특히 적어도 5개)에서의 주피크, 및 선택적으로 16.1° , 24.1° , 18.0° , 22.5° 및 $13.0^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 회절각(2θ)에서의 1개 이상의 추가의 피크의 존재를 특징으로 하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 화학식 (1)의 화합물의 실질적으로 결정질인 형태(형태 D).

[0190] 4.10 상기 정의된 것과 같은 회절각(2θ) 13.9° 및/또는 21.4° 및/또는 21.2° 및/또는 23.4° 및/또는 16.6° (예를 들어, 회절각의 적어도 4개 및 더 특히 적어도 5개)에서의 주피크, 및 선택적으로 16.1° , 24.1° 및 $18.0^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 회절각(2θ)에서의 1개 이상의 추가의 피크의 존재를 특징으로 하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 화학식 (1)의 화합물의 실질적으로 결정질인 형태(형태 D).

[0191] 4.11 회절각(2θ) 13.9° , 21.4° , 21.2° , 23.4° 및 16.6° 에서의 주피크, 및 16.1° , 24.1° 및 $18.0^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 회절각(2θ)에서의 1개 이상의 추가의 피크의 존재를 특징으로 하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 화학식 (1)의 화합물의 실질적으로 결정질인 형태(형태 D).

[0192] X선 분말 회절 패턴은 표 D-3에 제시된 회절각(2θ)($\pm 0.2^\circ$)에서의 추가 피크, 즉 19.9° , 6.9° , 27.7° , 25.2° 및 26.4° 의 존재를 추가로 특징으로 할 수 있다.

표 D-3	
회절각 ($^\circ$)	상대 강도
19.9	13.5
6.9	11.2
27.7	10.7
25.2	10.6
26.4	10.1

[0193] 따라서, 추가의 실시형태에서, 본 발명은 하기를 제공한다:
 [0194] 따라서, 추가의 실시형태에서, 본 발명은 하기를 제공한다:

[0195] 4.12 회절각(2θ) 13.9° , 21.4° , 21.2° , 23.4° 및 16.6° 에서의 주피크; 16.1° , 24.1° , 18.0° , 22.5° 및 $13.0^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 회절각(2θ)에서의 1개 이상의 추가의 피크; 및 선택적으로 19.9° , 6.9° , 27.7° , 25.2° 및 $26.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 회절각(2θ)에서의 1개 이상의 추가의 피크의 존재를 특징으로 하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 화학식 (1)의 화합물의 실질적으로 결정질인 형태(형태 D).

[0196] 4.13 적어도 15%의 상대 강도를 갖는 본원에서 실시예 부문에 표 6에 제시된 회절각에서 피크를 나타내는, 화합물 (1)의 실질적으로 결정질인 형태(형태 D).

[0197] 4.14 도 11에 도시된 X선 분말 회절 패턴의 것에 상응하는 회절각에서 피크를 나타내는, 화합물 (1)의 실질적으로 결정질인 형태(형태 D).

[0198] 4.15 도 11에 실질적으로 도시된 것과 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 화합물 (1)의 실질적으로 결정질인 형태(형태 D).

[0199] 결정질 형태 D는 또한 시차 주사 열량계(DSC)에 의해 규명될 수 있고, 도 12에 실질적으로 도시된 것과 같은 온도기록도를 갖는다.

[0200] 동위원소

[0201] 실시형태 1.0 내지 4.15 중 어느 하나에 정의된 것과 같은 화학식 (1)의 화합물의 결정질 형태는 하나 이상의 동위원소 치환을 함유할 수 있고, 특정 원소의 언급은 이의 범위 내에 원소의 모든 동위원소를 포함한다. 예를 들어, 수소의 언급은 이의 범위 내에 ^1H , $^2\text{H(D)}$ 및 $^3\text{H(T)}$ 를 포함한다. 유사하게, 탄소 및 산소의 언급은 이의 범위 내에 각각 ^{12}C , ^{13}C 및 ^{14}C 및 ^{16}O 및 ^{18}O 를 포함한다.

[0202] 유사한 방식으로, 특정 작용기의 언급은 또한 문맥이 달리 표시하지 않는 한 이의 범위 내에 동위원소 변형을 포함한다.

[0203] 동위원소는 방사성 또는 비방사성일 수 있다. 본 발명의 하나의 일반 실시형태(실시형태 5.1)에서, 실시형태 1.0 내지 4.15 중 어느 하나에 정의된 것과 같은 화학식 (1)의 화합물의 결정질 형태는 방사성 동위원소를 함유

하지 않는다. 이러한 화합물은 치료학적 용도에 바람직하다. 그러나, 다른 실시형태(실시형태 5.2)에서, 실시형태 1.0 내지 4.15 중 어느 하나에 정의된 것과 같은 화학식 (1)의 화합물의 결정질 형태는 하나 이상의 방사선 동위원소를 함유할 수 있다. 이러한 방사성동위원소를 함유하는 화합물은 진단 맥락에서 유용할 수 있다.

[0204] **생물학적 활성**

[0205] 실시형태 1.0 내지 5.2 중 어느 하나에 정의된 것과 같은 화학식 (1)의 화합물의 결정질 형태는 TYK2 키나제의 강력하고 선택적인 억제제이다. 화합물의 TYK2 키나제-억제 활성은 하기 실시예에 기재된 검정을 사용하여 결정될 수 있다.

[0206] 화합물 (1)에 대해 얻은 실험 데이터는 화합물이 WO 제2015/032423호에서 구조적으로 가장 유사한 화합물(화합물 B)에 비해 상당한 이점을 갖는다는 것을 나타낸다. 이와 같이, 화합물 (1)은 TYK2 키나제 억제 검정에서 가장 가까운 공지된 화합물(화합물 B)보다 더 활성이고, 둘 다 화합물 B보다 TYK2 대 JAK1, JAK2 및 JAK3 키나제에 대한 더 높은 선택도를 갖는다. 게다가, 화합물 (1)은 종래 기술 비교용 화합물 B와 비교하여 감소된 hERG 책임을 갖는다. 더욱이, 간세포 안정성 검정에서, 화합물 (1)은 비교용 화합물 B보다 감소된 제거율 및 결과적으로 더 긴 반감기를 보여주었다.

[0207] 종합하면, 데이터는 화합물 (1)이 비교용 화합물 B보다 더 강력하고 더 선택적인 TYK2 키나제 억제제일 뿐만 아니라 더욱이 이것이 화합물 B보다 양호한 약물동태학적 특성을 갖는다는 것을 나타낸다.

[0208] 화학식 (1)의 화합물의 결정질 형태의 TYK2 키나제-억제 활성은 질환을 치료하는 다양한 방법에서 사용될 수 있고, 여기서 TYK2는 질환의 발생 또는 진행에 일조한다. 화학식 (1)의 화합물이 다양한 용도는 통상적으로 화합물이 TYK2 키나제와 접촉하게 하는 것을 수반한다. TYK2 키나제의 억제는 시험관내 또는 생체내 발생할 수 있다.

[0209] 따라서, 추가의 실시형태에서, 본 발명은 하기를 제공한다:

[0210] 6.1 TYK2 키나제의 억제제로서 사용하기 위한 실시형태 1.0 내지 5.2 중 어느 하나에 정의된 것과 같은 화학식 (1)의 화합물의 결정질 형태.

[0211] 6.2 의약에서 사용하기 위한 실시형태 1.0 내지 5.2 중 어느 하나에 정의된 것과 같은 화학식 (1)의 화합물의 결정질 형태.

[0212] TYK2 키나제의 억제는 바람직하게는 TYK2 키나제가 연루된 질환 또는 병태의 치료학적 치료의 일부로서 생체내 발생한다.

[0213] 화학식 (1)의 화합물은 선택적 TYK2 억제제이고, JAK2 및 JAK3 키나제보다 TYK2에 대해 상당히 더 활성이다. 화합물은 광범위한 다른 키나제 및 특히 항암 치료에 대한 표적으로서 일반적으로 인정된 키나제에 대해 비교적 불량한 활성을 갖는다. 이와 같이, 예를 들어, 화합물은 세포 주기 진행에 관여된 Chk1 키나제, 오로라 키나제, PKB(Akt) 키나제 및 사이클린 의존적 키나제(CDK 키나제)에 비교적 적은 활성을 갖는다. 통상적으로 항암 표적인 것으로 여겨지는 키나제에 대한 활성의 기여는 예를 들어 염증성 질환 및 자가면역 질환의 만성 치료에 사용될 수 있는 화합물에서 유리하다.

[0214] 이의 TYK2 억제 활성에 기초하여 실시형태 1.0 내지 5.2 중 어느 하나에 정의된 것과 같은 화학식 (1)의 화합물의 결정질 형태가 염증성 질환 또는 병태, 면역학적 질환 또는 병태, 자가면역 질환, 알레르기 질환 또는 장애, 이식 거부(동종이식 이식 거부); 이식편 대 숙주 질환을 포함하는 하기 기술된 질환 및 장애의 적어도 일부를 치료하는 데; 패혈증 및 패혈성 쇼크를 치료하는 데 유용할 것이라고 고안된다.

[0215] 본 발명의 맥락에서, 자가면역 질환은 그 자체의 성분, 예를 들어 단백질, 지질 또는 DNA에 대해 신체의 면역 반응에 의해 적어도 부분적으로 유발된 질환이다. 장기-특이적 자가면역 장애의 예는 췌장에 영향을 미치는 인슐린 의존성 당뇨병(I형), 갑상선에 영향을 미치는 하시모토 갑상선염 및 그레이브병, 위에 영향을 미치는 악성 빈혈, 부신에 영향을 미치는 쿠싱병 및 애디슨병, 간에 영향을 미치는 만성 활성 간염; 다낭성 난소 증후군(PCOS), 실리악병, 건선, 염증성 장 질환(IBD), 루푸스 신염(신장의 염증) 및 강직성 척추염이다. 비-장기-특이적 자가면역 장애의 예는 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 전신 홍반 루푸스 및 중증근무력증이다. I형 당뇨병은 랑게르한스섬의 인슐린 분비 베타-세포에 대한 자가반응성 T 세포의 선택적 응집에서 생긴다. 환자가 본 발명의 화합물에 의한 치료로부터 이익일 수 있는 다른 염증성 질환 및 장애 또는 면역 질환 및 장애는 방사선 노출로 인한 피부 염증; 천식; 알레르기 염증; 만성 염증; 염증성 안과 질환; 안구건조증(DES, 건성각결막염 또는 눈물 불안정 증후군으로도 공지됨); 포도막염(예를 들어, 미감염성 포도막염의 만성 진행성 또는 재발성 형태);

원형 탈모증; 원발성 담즙성 경변증; 및 전신 경화증을 포함한다.

- [0216] 류마티스 관절염(RA)은 세계의 개체의 대략 1%에 영향을 미치는 만성 진행성, 쇠약 염증성 질환이다. RA는 손 및 발의 작은 관절에 주로 영향을 미치는 대칭적 다관절 관절염이다. 율활막에서의 염증 이외에, 판누스라 불리는 조직의 공격성 전방인 관절 내벽은 국소 관절 구조를 침범하고 파괴한다(Firestein 2003, Nature 423:356-361).
- [0217] 염증성 장 질환(IBD)은 만성 재발 장 염증을 특징으로 한다. IBD는 크론병 및 궤양성 대장염 표현형으로 세분화된다. 크론병은 가장 흔히 말단 회장 및 대장을 수반하고, 벽 경유이고 불연속적이다. 그에 반해서, 궤양성 대장염에서, 염증은 연속적이고 직장 및 대장 점막 층으로 제한된다. 직장 및 대장에 제한된 사례의 대략 10%에서, 크론병 또는 궤양성 대장염의 결정적 분류는 만들어질 수 없고 '불확정 대장염'으로 지정된다. 질환 둘 다는 피부, 눈 또는 관절의 장관외 염증을 포함한다. 호중구 유도된 손상은 호중구 이동 억제제의 사용에 의해 예방될 수 있다(Asakura *et al.*, 2007, World J. Gastroenterol. 13(15):2145-9).
- [0218] 건선은 집단의 대략 2%에 영향을 미치는 만성 염증성 피부병증이다. 이것은 두피, 팔꿈치 및 무릎에서 보통 발견된 적색의 비늘로 덮인 피부 패치를 특징으로 하고, 중증 관절염과 연관될 수 있다. 병변은 비정상 각질세포 증식 및 진피 및 표피로의 염증성 세포의 침윤에 의해 야기된다(Schon *et al.*, 2005, New Engl. J. Med. 352:1899-1912).
- [0219] 전신 홍반 루푸스(SLE)는 사구체신염 및 신부전을 생성시키는 T 세포-매개된 B-세포 활성화에 의해 생성된 만성 염증성 질환이다. 인간 SLE는 초기 단계에서 오래 지속하는 자가반응성 CD4+ 기억 세포의 확장을 특징으로 한다(D'Cruz *et al.*, 2007, Lancet 369(9561):587-596).
- [0220] 이식 거부(동종이식 이식 거부)는 제한 없이 예를 들어 신장, 심장, 간, 폐, 골수, 피부 및 각막의 이식 후 급성 및 만성 동종이식 거부를 포함한다. T 세포가 동종이식 거부의 특이적 면역 반응에서 중심 역할을 한다는 것이 공지되어 있다. 초급성, 급성 및 만성 장기 이식 거부를 치료할 수 있다. 이식의 분 내에 초급성 거부가 발생한다. 이식의 6개월 내지 12개월 내에 급성 거부가 일반적으로 발생한다. 초급성 및 급성 거부는 면역억제제 제제로 치료되는 경우 통상적으로 가역적이다. 장기 기능의 점진적 손실을 특징으로 하는 만성 거부는 이것이 이식 후 임의의 시간에 발생할 수 있으므로 이식 수혜자에 계속되는 관심이다.
- [0221] 이식편-대-숙주 질환(GVDH)은 동종이계 골수 이식(BMT)에서 주요 합병증이다. GVDH는 조직접합성 복합 시스템에서 수혜자 차이를 인식하고 이에 반응하는 공여자 T 세포에 의해 야기되어, 상당한 이환율 및 사망률을 생성시킨다.
- [0222] 폐 사르코이드증은 미지 원인의 비교적 희귀한 염증성 장애이지만, 이것은 TYK2의 상승된 수준과 연관된 것으로 나타났고, 통상적으로 20세 내지 50세의 성인에서 발생한다. 폐 사르코이드증은 일반적으로 혼자 치유하고 사라지는 폐에서의 작은 덩어리 또는 육아종을 특징으로 한다. 그러나, 치유하지 않은 육아종에 대해, 조직은 염증으로 있고 반흔이 되거나 섬유증일 수 있다. 폐 사르코이드증은 폐의 구조를 일그러뜨리는 폐 섬유증으로 발생시킬 수 있고 호흡을 방해할 수 있다.
- [0223] 따라서, 추가의 실시형태에서, 본 발명은 하기를 제공한다:
- [0224] 6.3 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 대상체에서 질환 또는 병태를 치료하는 방법으로서, 질환 또는 병태는 자가면역 질환, 염증성 질환 또는 병태, 면역학적 질환 또는 병태, 알레르기 질환 또는 장애, 이식 거부 및 이식편 대 숙주 질환, 또는 패혈증 및 패혈성 쇼크로부터 선택된 질환 또는 병태로부터 선택되고, 질환 또는 병태는 TYK2 억제에 감수성이고, 방법은 실시형태 1.0 내지 5.2 중 어느 하나에 정의된 것과 같은 화학식 (1)의 화합물의 결정질 형태의 효과적인 TYK2 억제량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0225] 6.4 질환 또는 병태가 자가면역 질환, 염증성 질환 또는 병태, 면역학적 질환 또는 병태, 알레르기 질환 또는 장애, 이식 거부 및 이식편 대 숙주 질환으로부터 선택되는 질환 또는 병태의 치료에 사용하기 위한; 또는 질환 또는 병태가 TYK2 억제에 민감한 패혈증 또는 패혈성 쇼크의 치료에 사용하기 위한 실시형태 1.0 내지 5.2 중 어느 하나에 정의된 것과 같은 화학식 (1)의 화합물의 결정질 형태.
- [0226] 6.5 자가면역 질환, 염증성 질환 또는 병태, 면역학적 질환 또는 병태, 알레르기 질환 또는 장애, 이식 거부 및 이식편 대 숙주 질환으로부터 선택된 질환 또는 병태의 치료에서의 약제의 제조를 위한; 또는 질환 또는 병태가 TYK2 억제에 민감한 패혈증 또는 패혈성 쇼크의 치료에 사용하기 위한 실시형태 1.0 내지 5.2 중 어느 하나에 정의된 것과 같은 화학식 (1)의 화합물의 결정질 형태의 용도.

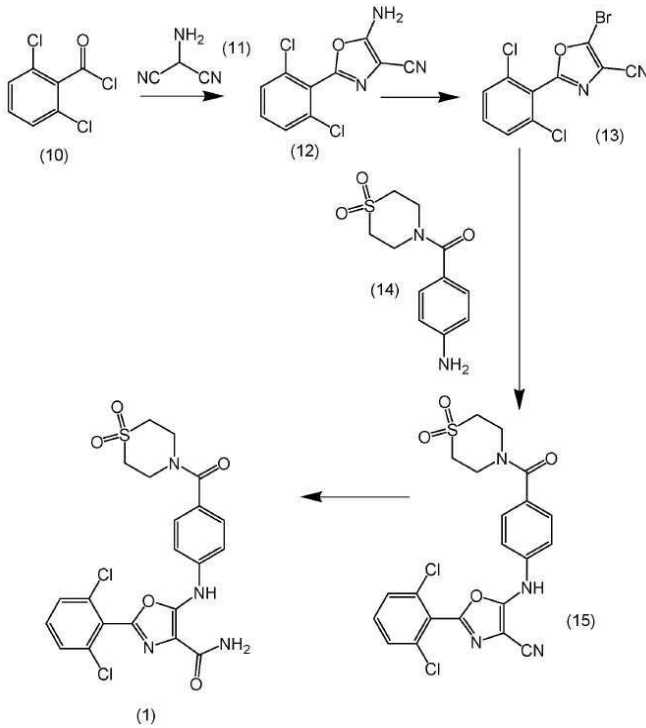
- [0227] 6.6 자가면역 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 자가면역 질환을 치료하는 방법으로서, 방법은 대상체에서 TYK2 키나제를 억제하고 이로써 자가면역 질환과 연관된 염증성 과정의 정도를 차단하거나 감소시키도록 실시형태 1.0 내지 5.2 중 어느 하나에 정의된 것과 같은 화학식 (1)의 화합물의 결정질 형태의 효과적인 TYK2 억제량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0228] 6.7 자가면역 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 자가면역 질환을 치료하는 방법에 사용하기 위한 실시형태 1.0 내지 5.2 중 어느 하나에 정의된 것과 같은 화학식 (1)의 화합물의 결정질 형태로서, 방법은 대상체에서 TYK2 키나제를 억제하고 이로써 자가면역 질환과 연관된 염증성 과정의 정도를 차단하거나 감소시키도록 상기 화합물의 효과적인 TYK2 억제량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 결정질 형태.
- [0229] 6.8 대상체에서 TYK2 키나제를 억제하고 이로써 자가면역 질환과 연관된 염증성 과정의 정도를 차단하거나 감소시키도록 상기 화합물의 효과적인 TYK2 억제량을 대상체에게 투여함으로써 자가면역 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 자가면역 질환을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 실시형태 1.0 내지 5.2 중 어느 하나에 정의된 것과 같은 화학식 (1)의 화합물의 결정질 형태의 용도.
- [0230] 6.9 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 대상체에서 질환 또는 병태를 치료하는 방법으로서, 질환 또는 병태는 TYK2 키나제의 과발현(상승된 발현)을 특징으로 하거나 (적어도 부분적으로) 이에 의해 야기되거나 이와 연관된 것이고, 방법은 실시형태 1.0 내지 5.2 중 어느 하나의 화합물의 효과적인 TYK2 억제량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 방법.
- [0231] 6.10 질환 또는 병태의 치료를 필요로 하는 대상체에서 질환 또는 병태를 치료하는 데 사용하기 위한, 실시형태 1.0 내지 5.2 중 어느 하나에 정의된 것과 같은 화학식 (1)의 화합물의 결정질 형태로서, 질환은 TYK2 키나제의 과발현(상승된 발현)을 특징으로 하거나 (적어도 부분적으로) 이에 의해 야기되거나 이와 연관된 것인, 결정질 형태.
- [0232] 6.11 실시형태 6.3 내지 6.10 중 어느 하나에 있어서, 질환 또는 병태는 자가면역 질환인, 방법, 용도를 위한 화합물 또는 용도.
- [0233] 6.12 실시형태 6.3 내지 6.10 중 어느 하나에 있어서, 질환 또는 병태는 다발성 경화증 이외의 자가면역 질환인, 방법, 용도를 위한 화합물 또는 용도.
- [0234] 6.13 실시형태 6.3 내지 6.10 중 어느 하나에 있어서, 질환 또는 병태는 건선인, 방법, 용도를 위한 화합물 또는 용도.
- [0235] 6.14 실시형태 6.3 내지 6.10 중 어느 하나에 있어서, 질환 또는 병태는 건선성 관절염인, 방법, 용도를 위한 화합물 또는 용도.
- [0236] 6.15 실시형태 6.3에 있어서, 질환 또는 병태는 다발성 경화증인, 방법.
- [0237] TYK2 억제제로서의 화학식 (1)의 화합물 및 이의 결정질 형태의 활성은 하기 실시예에 기재된 검정을 사용하여 측정될 수 있고, 소정의 화합물에 의해 나타난 활성의 수준은 IC_{50} 값의 면에서 정의될 수 있다. 화학식 (1)의 화합물은 1.9 나노몰의 TYK2 키나제에 대한 IC_{50} 값을 갖는다.
- [0238] 화학식 (1)의 화합물의 이점은 이것이 JAK 패밀리의 다른 키나제와 비교하여 TYK2 키나제에 대한 선택도를 나타낸다는 것이다.
- [0239] 예를 들어, 생화학적 검정에서, 화학식 (1)의 화합물은 JAK2와 비교하여 TYK2에 대해 대략 25배 선택도 및 JAK3과 비교하여 TYK2에 대해 110배 선택도를 가졌다.
- [0240] 건선을 치료하는 데 사용하기 위한 실시형태 1.0 내지 5.2 중 어느 하나에 정의된 것과 같은 화학식 (1)의 화합물의 결정질 형태의 적합성은 마우스에서의 이미퀴모드 유도된 건선 유사 피부 염증에 대한 이의 효과를 시험함으로써 결정될 수 있다: 예를 들어 Mori *et al.*, Kobe J. Med. Sci., Vol. 62, No. 4, pp. E79-E88, 2016; van der Fits *et al.*, The Journal of Immunology, 2009; 182: 5836-5845; 및 Lin *et al.*, PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0137890 September 10, 2015 참조. 이와 같이, 이미퀴모드는 건선-유사 염증 및 비늘형성(scaling), 및 화학식 (1)의 화합물의 결정질 형태 또는 이미퀴모드를 함유하지 않는 대조군으로 또한 처리된 마우스(또는 마우스의 신체의 부위)에서 염증과 비늘형성의 수준 사이에 이루어진 비교를 유도하도록 마우스에 국소로(예를 들어, 마우스의 귀에) 도포될 수 있다.

[0241] **화학식 (1)의 화합물의 제조 방법**

[0242] 화학식 (1)의 화합물은 하기 문단 및 하기 실시예에 기재된 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0243] 화학식 (1)의 화합물은 반응식 1에 도시된 반응의 순서에 의해 제조될 수 있다.

[0244] **반응식 1**



[0245]

[0246] 반응 순서의 제1 단계에서, 2,6-디클로로벤조일 클로라이드(10)는 아미노-옥사졸 니트릴(12)을 생성하도록 N-메틸피롤리돈(NMP)과 같은 극성 비양성자성 용매 중의 아미노말로노니트릴(11)(예를 들어, 이의 p-톨루엔설퍼네이트 염)과 반응한다. 반응은 통상적으로 예를 들어 90℃ 내지 115℃의 범위의 승온에서 수행된다.

[0247] 아미노-옥사졸 니트릴(12)은 디브로모메탄 중의 할로젠-공여 화합물, 예컨대 브로모-(트리메틸)실란의 존재 하에 디아조화제(diazotizing agent)로서 tert 부틸 니트라이트를 사용하여 금속-비함유 샌드미어(Sandmeyer) 절차에 의해 상응하는 브로모-화합물 (13)로 전환된다. 반응은 통상적으로 약 0℃의 온도에서 보호(예를 들어, 질소) 분위기 하에 수행된다. 대안적으로, 금속-비함유 샌드미어 절차를 사용하는 것 대신에, 구리 촉매를 사용할 수 있다. 예를 들어, tert 부틸 니트라이트는 브로모-(트리메틸)실란 대신에 CuBr₂의 존재 하에 사용될 수 있다.

[0248] 브로모-화합물(13)은 시아노-중간체(15)를 생성하도록 부흐발트-하트비히(Buchwald-Hartwig) 팔라듐 촉매화된 아미노화 절차에서 치환된 아닐린(14)과 반응한다. 반응은 적합한 포스핀 리간드, 예컨대 1,1'-페로센디일-비스(디페닐-포스핀)(dppf) 또는 (5-디페닐-포스파닐-9,9-디메틸-잔텐-4-일)-디페닐-포스핀, 및 염기, 예컨대 탄산 칼륨 또는 탄산세슘의 존재 하에 극성 비양성자성 용매, 예컨대 디옥산 중의 팔라듐(0) 촉매, 예컨대 비스(디벤질리덴아세톤)-팔라듐(0)(Pd(dba)₂)을 사용한다. 반응은 통상적으로 마이크로파 가열을 사용하여 예를 들어 밀봉 관에서 승온(예를 들어, 95℃ 내지 125℃)에서 수행된다.

[0249] 시아노-중간체(15)는 화학식 (1)의 화합물을 생성하도록 (예를 들어, 대략 0℃ 내지 20℃의 온도에서 황산, 또는 트리플루오로아세트산과 황산의 혼합물을 사용하여) 온화한 산성 조건 하에 가수분해된다.

[0250] **약제학적 제형**

[0251] 활성 화합물이 단독으로 투여되는 것이 가능한 경우, 본 발명의 적어도 하나의 활성 화합물을 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제, 예컨대 담체, 아췌반트, 희석제, 충전제, 완충제, 안정화제, 보존제, 활택제, 또는 당업자에게 잘 공지된 다른 재료, 및 선택적으로 다른 치료제 또는 예방제와 함께 포함하는 약제학적 조성물(예를 들어, 제형)로서 이것을 제시하는 것이 바람직하다.

- [0252] 본원에 사용된 것과 같이 용어 "약제학적으로 허용 가능한"은 충분한 의학 판단의 범위 내에 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 대상체(예를 들어, 인간)의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합당한 이익/위험 비에 알맞는 화합물, 재료, 조성물, 및/또는 투여 형태를 지칭한다. 각각의 부형제는 또한 제형의 다른 성분과 상용성인 점에서 "허용 가능"해야 한다.
- [0253] 따라서, 추가의 실시형태에서, 본 발명은 하기를 제공한다:
- [0254] 7.1 실시형태 1.0 내지 5.2 중 어느 하나에 정의된 것과 같은 화학식 (1)의 화합물의 결정질 형태 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는, 약제학적 조성물.
- [0255] 추가의 실시형태에서, 하기가 제공된다:
- [0256] 7.2 실시형태 7.1에 있어서, 대략 1% (w/w) 내지 대략 95% (w/w)의 실시형태 1.0 내지 5.2 중 어느 하나에 정의된 것과 같은 화학식 (1)의 화합물의 결정질 형태 및 99% (w/w) 내지 5%의 약제학적으로 허용 가능한 부형제 또는 부형제의 조합 및 선택적으로 하나 이상의 추가의 치료학적 활성 성분을 포함하는, 약제학적 조성물.
- [0257] 7.3 실시형태 7.2에 있어서, 대략 5% (w/w) 내지 대략 90% (w/w)의 실시형태 1.0 내지 5.2 중 어느 하나에 정의된 것과 같은 화학식 (1)의 화합물의 결정질 형태 및 95% (w/w) 내지 10%의 약제학적 부형제 또는 부형제의 조합 및 선택적으로 하나 이상의 추가의 치료학적 활성 성분을 포함하는, 약제학적 조성물.
- [0258] 7.4 실시형태 7.3에 있어서, 대략 10% (w/w) 내지 대략 90% (w/w)의 실시형태 1.0 내지 5.2 중 어느 하나에 정의된 것과 같은 화학식 (1)의 화합물의 결정질 형태 및 90% (w/w) 내지 10%의 약제학적 부형제 또는 부형제의 조합을 포함하는, 약제학적 조성물.
- [0259] 7.5 실시형태 7.4에 있어서, 대략 20% (w/w) 내지 대략 90% (w/w)의 실시형태 1.0 내지 5.2 중 어느 하나에 정의된 것과 같은 화학식 (1)의 화합물의 결정질 형태 및 80% (w/w) 내지 10%의 약제학적 부형제 또는 부형제의 조합을 포함하는, 약제학적 조성물.
- [0260] 7.6 실시형태 4.5에 있어서, 대략 25% (w/w) 내지 대략 80% (w/w)의 실시형태 1.0 내지 5.2 중 어느 하나에 정의된 것과 같은 화학식 (1)의 화합물의 결정질 형태 및 75% (w/w) 내지 20%의 약제학적 부형제 또는 부형제의 조합을 포함하는, 약제학적 조성물.
- [0261] 화학식 (1)의 화합물의 결정질 형태를 포함하는 약제학적 조성물이 통상적으로 고체 조성물, 예컨대 정제, 캡슐, 캐플릿, 환제, 로젠지, 스프레이, 산제, 과립제, 설하 정제, 웨이퍼 또는 패치 및 협착 패치, 또는 액체 조성물, 예컨대 활성 화합물이 고체 형태인 현탁액일 것이라고 이해될 것이다.
- [0262] 따라서, 추가의 실시형태에서, 본 발명은 하기를 제공한다:
- [0263] 7.7 실시형태 7.1 내지 7.6 중 어느 하나에 있어서, 경구 투여에 적합한, 약제학적 조성물.
- [0264] 7.8 실시형태 7.7에 있어서, 정제, 캡슐, 캐플릿, 환제, 로젠지, 산제, 과립제, 현탁액, 설하 정제, 웨이퍼 또는 패치 및 협착 패치로부터 선택된, 약제학적 조성물.
- [0265] 7.9 실시형태 7.8에 있어서, 정제 및 캡슐로부터 선택된, 약제학적 조성물.
- [0266] 7.10 실시형태 7.9에 있어서, 화학식 (1)의 화합물의 결정질 형태는 실시형태 2.1 내지 2.17 중 어느 하나에 정의된 것과 같은 형태 B인, 약제학적 조성물.
- [0267] 7.11 실시형태 7.1 내지 7.6 중 어느 하나에 있어서, 비경구 투여에 적합하고, 주사 또는 점적을 위한 현탁액의 형태인, 약제학적 조성물.
- [0268] 7.12 실시형태 7.11에 있어서, 화학식 (1)의 화합물의 결정질 형태는 실시형태 1.1 내지 1.17 중 어느 하나에 정의된 것과 같은 형태 A인, 약제학적 조성물.
- [0269] 실시형태 1.0 내지 5.2 중 어느 하나에 정의된 것과 같은 화학식 (1)의 화합물의 결정질 형태를 함유하는 (예를 들어, 실시형태 7.1 내지 7.12 중 어느 하나에 정의된 것과 같은) 약제학적 조성물은 공지된 기법에 따라 제형화될 수 있고, 예를 들어 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA, USA]을 참조한다.
- [0270] 이와 같이, (실시형태 7.9에서와 같은) 정제 조성물은 활성 화합물의 단위 투여량을 불활성 희석제 또는 담체, 예컨대 당 또는 당 알코올, 예를 들어 락토스, 수크로스, 소르비톨 또는 만니톨; 및/또는 비당 유래 희석제, 예

컨대 탄산나트륨, 인산칼슘, 탈크, 탄산칼슘, 또는 셀룰로스 또는 이의 유도체, 예컨대 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스, 및 전분, 예컨대 옥수수 전분을 함유할 수 있다. 정제는 또한 결합제 및 과립화제, 예컨대 폴리비닐피롤리돈, 붕괴제(예를 들어, 삼킬 수 있는 가교결합된 중합체, 예컨대 가교결합된 카복시메틸셀룰로스), 활택제(예를 들어, 스테아레이트), 보존제(예를 들어, 파라벤), 향산화제(예를 들어, BHT), 완충제(예를 들어, 포스페이트 또는 완충제), 및 발포제(effervescent agent), 예컨대 시트레이트/바이카보네이트 혼합물과 같은 표준 성분을 함유할 수 있다. 이러한 부형제는 잘 공지되어 있고, 본원에 자세히 기재될 필요는 없다.

[0271] (실시형태 7.9에서처럼) 캡슐 제형은 경질 젤라틴 또는 연질 젤라틴 품종일 수 있고, 고체, 반고체 또는 액체 형태로 활성 성분을 함유할 수 있다. 젤라틴 캡슐은 동물 젤라틴 또는 이의 합성 또는 식물 유래 등가물로부터 형성될 수 있다.

[0272] 고체 투여 형태(예를 들어, 정제, 캡슐 등)는 코팅되거나 비코팅될 수 있지만, 통상적으로 코팅, 예를 들어 보호 필름 코팅(예를 들어, 왁스 또는 바니시) 또는 방출 제어 코팅을 갖는다. 코팅(예를 들어, Eudragit™ 유형 중합체)은 위장관 내의 원하는 위치에서 활성 성분을 방출하도록 설계될 수 있다. 이와 같이, 코팅은 위장관 내의 소정의 pH 조건 하에 분해하여서, 위 또는 회장 또는 십이지장에서 화합물을 선택적으로 방출하도록 선택될 수 있다.

[0273] 코팅 대신에 또는 코팅 이외에, 약물은 방출 제어제, 예를 들어 위장관에서 변하는 산도 또는 알칼리도의 조건 하에 화합물을 선택적으로 방출하도록 적용된 방출 지연제를 포함하는 고체 매트릭스에 존재할 수 있다. 대안적으로, 매트릭스 재료 또는 방출 지연 코팅은 투여 형태가 위장관을 통과하면서 실질적으로 계속해서 부식되는 부식성 중합체(예를 들어, 말레산 무수물 중합체)의 형태를 취할 수 있다.

[0274] 국소 용도를 위한 조성물은 연고, 크림, 스프레이, 패치, 겔, 액체 드롭 및 인서트(예를 들어, 눈에 인서트)를 포함한다. 이러한 조성물은 공지된 방법에 따라 제형화될 수 있다.

[0275] (실시형태 7.11 내지 7.12에서처럼) 비경구 투여를 위한 조성물은 통상적으로 멸균 수성 또는 오성 미세 현탁액으로서 존재하거나, 주사용 멸균수와 즉석에서 제조하기 위한 미세하게 분할된 멸균 분말 형태로 제공될 수 있다.

[0276] 직장 또는 질내 투여를 위한 제형의 예는 예를 들어 활성 화합물을 함유하는 형상화된 몰딩 가능한 또는 왁스질 재료로부터 형성될 수 있는 패서리 및 좌제를 포함한다.

[0277] 흡입에 의한 투여를 위한 조성물은 흡입 가능한 분말 조성물 또는 분말 스프레이의 형태를 취할 수 있고, 분말 흡입기 장치 또는 에어로졸 분배 장치를 사용하여 표준 형태로 투여될 수 있다. 이러한 장치가 잘 공지되어 있다. 흡입에 의한 투여를 위해, 분말화 제형은 통상적으로 불활성 고체 분말화 희석제, 예컨대 락토스와 함께 활성 화합물을 포함한다.

[0278] 실시형태 1.0 내지 5.2 중 어느 하나에 정의된 것과 같은 화학식 (1)의 화합물의 결정질 형태는 일반적으로 단위 투여 형태로 존재할 것이고, 그러므로 통상적으로 원하는 생물학적 활성 수준을 제공하도록 충분한 화합물을 함유할 것이다. 예를 들어, 실시형태 7.7 내지 7.10 중 어느 하나에 따라, 경구 투여에 의도된 조성물은 2 밀리그램 내지 200 밀리그램의 활성 성분, 더 보통 10 밀리그램 내지 100 밀리그램, 예를 들어 12.5 밀리그램, 25 밀리그램 및 50 밀리그램을 함유할 수 있다.

[0279] **치료 방법**

[0280] 실시형태 1.0 내지 5.2 중 어느 하나에 정의된 것과 같은 화학식 (1)의 화합물의 결정질 형태가 염증성 질환 또는 병태, 면역학적 질환 또는 병태, 알레르기 질환 또는 장애, 이식 거부 및 이식편 대 숙주 질환의 예방 또는 치료에 유용할 것이라고 고안된다. 이러한 질환 상태 및 병태의 예는 상기 제시된다.

[0281] 화학식 (1)의 화합물의 결정질 형태는 통상적으로 치료학적으로 또는 예방학적으로 유용하고 일반적으로 비독성인 양으로 투여될 것이다. 그러나, 소정의 경우에(예를 들어, 삶을 위협하는 질환의 경우에), 화학식 (1)의 화합물의 결정질 형태를 투여하는 것의 이익은 독성 효과 또는 부작용의 단점을 능가할 수 있고, 이 경우 독성의 정도와 연관된 양으로 화합물을 투여하는 것이 바람직하다고 여겨질 수 있다.

[0282] 화학식 (1)의 화합물의 결정질 형태는 유리한 치료학적 효과를 유지시키도록 연장된 기간에 걸쳐 투여될 수 있거나 오직 짧은 기간 동안 유지될 수 있다. 대안적으로, 이것은 박동성 방식 또는 연속 방식으로 투여될 수 있

다.

- [0283] 실시형태 1.0 내지 5.2 중 어느 하나에 정의된 것과 같은 화학식 (1)의 화합물의 결정질 형태는 일반적으로 이러한 투여를 필요로 하는 대상체, 예를 들어 인간 환자에게 투여될 수 있다.
- [0284] 화학식 (1)의 화합물의 결정질 형태의 통상적인 일일 용량은 매일 1000 mg 이하, 예를 들어 체중의 1 킬로그램당 0.01 밀리그램 내지 10 밀리그램, 더 보통 체중의 1 킬로그램당 0.025 밀리그램 내지 5 밀리그램, 예를 들어 체중의 1 킬로그램당 3 밀리그램 이하, 및 더 통상적으로 체중의 1 킬로그램당 0.15 밀리그램 내지 5 밀리그램의 범위일 수 있지만, 더 높거나 더 낮은 용량이 필요한 경우 투여될 수 있다.
- [0285] 예로서, 1일 2회 내지 3회 12.5 mg의 초기 시작 용량을 투여할 수 있다. 투여량은 최대 내약 및 유효 용량이 의사에 의해 결정된 것처럼 개체에 대해 도달될 때까지 3일 내지 5일마다 1일 12.5 mg만큼 증가될 수 있다. 결국, 투여된 화합물의 분량은 치료되는 질환 또는 생리학적 병태의 성질 및 치료학적 이익 및 소정의 투여 요법에 의해 생성된 부작용의 존재 또는 부재와 어울릴 것이고, 의사의 결정에 있을 것이다.
- [0286] 화학식 (1)의 화합물의 결정질 형태는 유일한 치료제로서 투여될 수 있거나, 이것은 하나 이상의 다른 화합물, 예컨대 스테로이드, 인터페론, (건선에 대해) 아프레미라스트 또는 (류마티스 관절염에 대해) 메토티렉세이트와의 조합 치료로 투여될 수 있다.
- [0287] **진단 방법**
- [0288] 본 발명의 화합물의 투여 전에, 환자는 환자가 겪거나 겪을 수 있는 질환 또는 병태가 TYK2에 대한 활성을 갖는 화합물에 의한 치료에 감수성인 것인지를 결정하기 위해 스크리닝될 수 있다.
- [0289] 따라서, 추가의 실시형태(8.1 내지 8.3)에서, 본 발명은 하기를 제공한다:
- [0290] 8.1 TYK2 키나제에 대한 활성을 갖는 화합물에 의한 치료에 감수성인 질환 또는 병태를 겪거나 겪을 위험에 있는 것으로 스크리닝되고 결정된 환자에서 질환 상태 또는 병태의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 실시형태 1.0 내지 5.2 중 어느 하나에 정의된 것과 같은 화학식 (1)의 화합물의 결정질 형태.
- [0291] 8.2 TYK2 키나제에 대한 활성을 갖는 화합물에 의한 치료에 감수성인 질환 또는 병태를 겪거나 겪을 위험에 있는 것으로 스크리닝되고 결정된 환자에서 질환 상태 또는 병태의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 실시형태 1.0 내지 5.2 중 어느 하나에 정의된 것과 같은 화학식 (1)의 화합물의 결정질 형태의 용도.
- [0292] 8.3 TYK2 키나제에 의해 매개된 질환 상태 또는 병태의 진단 및 치료를 위한 방법으로, 방법은 (i) 환자가 겪거나 겪을 수 있는 질환 또는 병태가 키나제에 대한 활성을 갖는 화합물에 의한 치료에 감수성인 것인지를 결정하기 위해 환자를 스크리닝하는 단계; 및 (ii) 환자가 이와 같이 감수성인 질환 또는 병태가 나타나는 경우, 이후 실시형태 1.0 내지 5.2 중 어느 하나에 정의된 것과 같은 화학식 (1)의 화합물의 결정질 형태의 효과적인 TYK2 억제량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0293] 대상체(예를 들어, 환자)는 TYK2가 연루된 질환 또는 병태의 존재를 나타내는 마커, 또는 상기 질환 또는 병태에 감수성을 나타내는 마커를 검출하기 위한 진단학적 시험으로 처리될 수 있다. 예를 들어, 대상체는 자가면역 또는 염증성 질환을 발생시킬 감수성을 나타내는 유전 마커에 대해 스크리닝될 수 있다.
- [0294] 유전 마커는 자가면역 질환, 예컨대 다발성 경화증(예를 들어, 문헌[Ban et al., *European Journal of Human Genetics* (2009), 17, 1309-1313] 참조) 또는 염증성 장 질환, 예컨대 크론병(문헌[Sato et al., *J. Clin. Immunol.* (2009), 29:815-825] 참조)에 대한 민감성을 나타내는 TYK2 유전자의 특정 대립유전자 또는 단일 뉴클레오타이드 다형을 포함할 수 있다. 유전 마커는 예를 들어 TYK2 유전자에서 단일 뉴클레오타이드 다형일 수 있거나, 이것은 TYK2 유전자에서 단일 뉴클레오타이드 다형 및 다른 유전자에서 다형을 포함하는 일배체형일 수 있다.
- [0295] 진단학적 시험은 통상적으로 혈액 샘플, 생검 샘플, 대변 생검, 가래, 염색체 분석, 흉수, 복막액 또는 뇨로부터 선택된 생물학적 샘플에서 수행된다.
- [0296] 유전 마커, 예컨대 단일 뉴클레오타이드 다형을 확인하는 방법이 잘 공지되어 있다. 이러한 마커를 확인하기 위한 적합한 방법의 예는 상기 Ban 등 및 Sato 등에 기재되어 있다.
- [0297] [도면의 간단한 설명]
- [0298] 도 1은 무정형 (2,6-디클로로페닐)-5-[4-(1,1-디옥소-1,4-티아지난-4-카보닐)-아닐리노]옥사졸-4-카복사미드에

대한 XRPD 패턴을 보여준다. 상부 트레이스는 45℃에서 1시간 동안 진공에서 건조 후 형성된 무정형 화합물의 것이고, 하부 트레이스는 약 다른 19¼시간 동안 45℃에서 진공에서 건조로 처리된 무정형 화합물의 것이다.

- [0299] 도 2는 45℃에서 1시간 동안 진공에서 초기 건조, 이어서 약 추가 19¼시간 동안 45℃에서 진공에서 추가의 건조 후 무정형 화합물에 대한 DSC 및 TGA 온도기록계 오버레이이다. 상부 선은 TGA 온도기록계이고, 피크를 함유하는 하부 선은 DSC 온도기록계이다.
- [0300] 도 3은 결정질 형태 A에 대한 XRPD 패턴을 보여준다.
- [0301] 도 4는 결정질 형태 A에 대한 DSC 및 TGA 온도기록계의 오버레이이다. 상부 선은 TGA 온도기록계이고, 피크를 함유하는 하부 선은 DSC 온도기록계이다.
- [0302] 도 5는 결정질 형태 A에 대한 DVS 등온선 프로파일이다.
- [0303] 도 6은 결정질 형태 B에 대한 XRPD 패턴을 보여준다.
- [0304] 도 7은 B-1, B-2 및 B-3 선에 의해 표시된 결정질 형태 B의 3개의 샘플의 DSC 온도기록계를 보여준다.
- [0305] 도 8은 결정질 형태 B에 대한 DVS 등온선 프로파일이다.
- [0306] 도 9는 결정질 형태 C에 대한 XRPD 패턴을 보여준다.
- [0307] 도 10은 결정질 형태 A(A 선), 결정질 형태 B(B 선)와 결정질 형태 C(C 선) 사이의 DSC 온도기록계 비교를 보여준다.
- [0308] 도 11은 결정질 형태 D에 대한 XRPD 패턴을 보여준다.
- [0309] 도 12는 결정질 형태 D에 대한 DSC 온도기록계를 보여준다.

실시예

[0311] 본 발명은 하기 실시예에 기재된 구체적인 실시형태를 참조하여 이제 예시될 것이지만, 제한되지 않는다.

약어

- [0313] 하기 실시예에서, 하기 약어가 사용된다:
- [0314] ACN 아세토니트릴
- [0315] DCM 디클로로메탄
- [0316] DMF 디메틸포름아미드
- [0317] DPPF 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센
- [0318] EDCI N-에틸-N'-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드
- [0319] Et₃N 트리에틸아민
- [0320] EtOAc 에틸 아세테이트
- [0321] HOBt 하이드록시벤조트리아졸
- [0322] HPLC 고성능 액체 크로마토그래피
- [0323] LCMS 액체 크로마토그래피 - 질량 분광법
- [0324] MeCN 아세토니트릴
- [0325] MeOH 메탄올
- [0326] mL 밀리리터
- [0327] mmol 밀리몰
- [0328] NMP N-메틸피롤리돈
- [0329] Pd(dba)₂비스(디벤질리덴아세톤)팔라듐(0)

- [0330] SiO₂실리카
- [0331] *tert*-BuONO *tert* 부틸 니트라이드
- [0332] TFA 트리플루오로아세트산
- [0333] TLC 박층 크로마토그래피
- [0334] 분석 조건
- [0335] NMR 스펙트럼은 Bruker 400 MHz 장치 또는 오토-샘플러가 장착된 JEOL ECX 400MHz 분광기에서 기록되었다. 실시 예 1에서, 달리 표시되지 않는 한 Bruker 장치에서 NMR 스펙트럼을 기록하였다.
- [0336] HPLC 분리는 Phenomenex LUNA-C18(2) 5 μ 입자 크기, 2 x 50 mm 컬럼을 사용하여 수행되었다.
- [0337] X선 분말 회절(XRPD)
- [0338] X선 분말 회절 패턴은 Cu K α 방사선(45 kV, 40 mA), $\Theta - \Theta$ 고니오미터, 포커싱 미러, 발산 슬릿(1/2''), 입사 빔 및 발산 빔(4 mm) 둘 다에서의 슬러 슬릿 및 PIXcel 검출기를 사용하여 PANalytical 회절계에서 수집되었다. 데이터 수집에 사용된 소프트웨어는 X'Pert Data Collector, 버전 2.2f였고, 데이터는 X'Pert Data Viewer, 버전 1.2d를 사용하여 제시되었다. XRPD 패턴은 PANalytical X'Pert PRO를 사용하여 주위 조건 하에 투과 호일 샘플 단(폴리이미드 - Kapton, 12.7 μ m 두께 필름)을 통해 주위 조건 하에 획득되었다. 데이터 수집 범위는 0.202004° s⁻¹의 연속 스캔 속도로 2.994 내지 35° 2 Θ 였다.
- [0339] 시차 주사 열량계(DSC)
- [0340] DSC 데이터는 45-위치 샘플 홀더가 장착된 PerkinElmer Pyris 6000 DSC에서 수집되었다. 기기는 검증된 인듐을 사용하여 에너지 및 온도 보정에 대해 검증되었다. 샘플의 미리 한정된 양, 0.5 내지 3.0 mg을 핀 홀이 있는 알루미늄 팬에 배치하고, 30°C 내지 350°C에서 20°C.분⁻¹에서 가열하거나, 표시된 실험에 따라 변했다. 20 ml 분⁻¹에서의 건조 질소의 퍼지를 샘플에 걸쳐 유지시켰다. 기기 제어, 데이터 획득 및 분석은 Pyris Software v11.1.1 개정 H에 의해 수행되었다.
- [0341] 열-무게 분석(TGA)
- [0342] TGA 데이터는 20-위치 오토-샘플러가 장착된 PerkinElmer Pyris 1 TGA에서 수집되었다. 기기는 온도에 대해 검증된 중량 및 검증된 Alumel 및 Perkalloy를 사용하여 보정되었다. 샘플의 미리 한정된 양, 1 내지 5 mg을 미리 타르를 바른 알루미늄 도가니에 로딩하고, 주위 온도 내지 400°C에서 20°C.분⁻¹에서 가열하였다. 20 ml.분⁻¹에서의 질소 퍼지를 샘플에 대해 유지시켰다. 기기 제어, 데이터 획득 및 분석은 Pyris Software v11.1.1 개정 H에 의해 수행되었다.
- [0343] 광학 현미경관찰
- [0344] 광학 현미경관찰 검사는 영상 포착을 위해 Leica DME 편광 현미경 및 Infinity 1 디지털 비디오 카메라를 사용하여 수행되었다. 적은 양의 각각의 샘플을 유리 슬라이드에 배치하고, 가능한 최고로 분산시켰다. 샘플은 적절한 확대로 보여지고, 다양한 영상이 기록되었다. 영상 축적 바는 외부 계수선, 0.1 mm/0.002 mm DIV에 대해 보정되었다.
- [0345] 고온 현미경관찰(HSM)
- [0346] 핫 스테이지 현미경관찰(Hot Stage Microscopy)은 영상 포착을 위해 Mettler-Toledo MTFP82HT 핫-스테이지 및 디지털 비디오 카메라와 조합된 Leica DME 편광 현미경을 사용하여 수행되었다. 적은 양의 각각의 샘플을 가능한 최고로 분리된 개별 입자를 갖는 유리 슬라이드에 배치하였다. 샘플은 교대 가열 속도가 기술되지 않으면 통상적으로 20°C.분⁻¹에서 주위 온도로부터 가열되면서 적절한 확대 및 부분 편광에 의해 보여졌다.
- [0347] 동적 증기 수착
- [0348] IGAsoorp Systems Software V6.50.48에 의해 제어된 Hiden Isochema 수분 수착 분석기(model IGAsoorp)를 사용하여 수착 등온선을 얻었다. 샘플은 기기 제어에 의해 일정한 온도(25°C)에서 유지되었다. 습도는 250 ml.min⁻¹의 총 흐름으로 건조 질소와 습식 질소의 스트림을 혼합함으로써 제어되었다. 기기는 3개의 보정된 Rotronic 염 용액(10% - 50% - 88%)을 측정함으로써 상대 습도 함량에 대해 검증되었다. 샘플의 중량 변화는 미세저울(정확성

± 0.005 mg)에 의해 습도의 함수로서 모니터링되었다. 한정된 양의 샘플을 주위 조건 하에 타르를 바른 메쉬 스테인리스 강 바스켓에 두었다. 완전 실험 주기는 통상적으로 0% 내지 90% 범위(각각의 습도 수준에 대해 60분)에 걸쳐 일정한 온도(25℃) 및 10% RH 간격에서 3개의 스캔(수착, 탈착 및 수착)으로 이루어진다. 이 실험 유형은 잘 결정된 습도 범위의 세트에 걸쳐 수분을 흡수하는(또는 흡수하지 않는) 연구된 샘플의 능력을 나타내야 한다.

[0349] 칼 피셔 적정

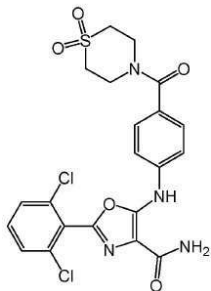
[0350] 샘플에서의 물 함량은 Mettler Toledo Volumetric Karl Fischer Titrator를 사용하여 결정되었다. 적정제는 HYDRANAL 복합 5이고, 용매는 HYDRANAL Methanol 건조였다. 약 0.2 g의 샘플 질량을 충전하고, 600초 동안 혼합하였다.

[0351] Mya4 반응 스테이션

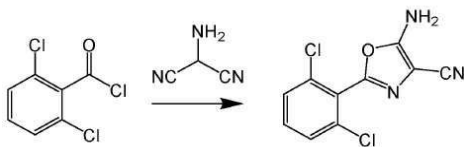
[0352] 온도 제어 및/또는 한정된 가열/냉각 프로파일을 요하는 평형 또는 결정화는 자석 및 오버헤드 교반 능력 및 2 내지 400 ml의 스케일 혼합물에서 -30℃ 내지 180℃의 온도 범위를 갖는 4-구역 반응 스테이션인 Radley의 Mya4 Reaction Station에서 수행된다. 필요한 반응 조건은 Mya 4 Control Pad를 통해 프로그래밍된다. 온도 제어는 인하우스로 반기로 검증된다.

[0353] 실시예 1

[0354] 2-(2,6-디클로로페닐)-5-[4-(1,1-디옥소-1,4-티아지난-4-카보닐)아닐리노]-옥사졸-4-카복사미드



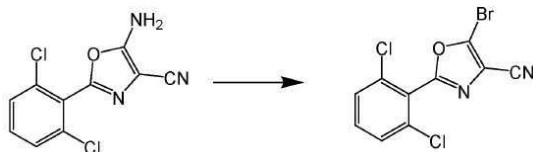
[0355] 1A. 5-아미노-2-(2,6-디클로로페닐)-옥사졸-4-카보닐트릴의 제조



[0357] 2,6-디클로로벤조일 클로라이드(10 g, 47.74 mmol)를 NMP(50 mL) 중의 아미노말로노니트릴 p-톨루엔설포네이트(13.3 g, 52.51 mmol)의 용액에 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 물(100 mL)로 켄칭하기 전에 110℃에서 14시간 동안 가열하고, 생성된 고체를 여과에 의해 수집하였다. 미정제 생성물을 에틸 아세테이트(100 mL)에 용해시키고, 물(40 mL x 2)로 세척하고, 유기 층을 Na₂SO₄ 위에서 건조시켰다. 용매를 제거하여 표제 화합물(19 g, 미정제)을 백색의 고체로서 생성시켰다.

[0359] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ: 7.37 - 7.35 (m, 2H), 7.29-7.26 (m, 1H), 6.19 (s, 2H).

[0360] 1B. 5-브로모-2-(2,6-디클로로페닐)-옥사졸-4-카보닐트릴의 제조



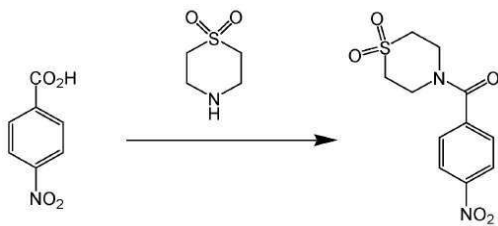
[0361] CH₂Br₂(50 mL) 중의 5-아미노-4-시아노-2-(2,6-디클로로페닐)-옥사졸(9.0 g, 35.42 mmol)의 용액에 브로모(트리메틸)실란(13.56 g, 88.55 mmol)을 첨가하였다. 이어서, tert-BuONO(36.53 g, 354.20 mmol)를 보호 N₂ 분위기

하에 0℃에서 매우 천천히 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 2.5시간 동안 교반하였다. 이후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 CH₂Br₂를 제거하고, 물(H₂O 100 mL)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 DCM(100 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 생성시키고, 이것을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 50/1 내지 10:1)에 의해 정제하였다. 표제 화합물(8 g, 71.03% 수율)을 백색의 고체로서 얻었다.

[0363] 1B(a). 5-브로모-2-(2,6-디클로로페닐)-옥사졸-4-카보니트릴의 대안적인 제조

[0364] N₂ 하에 실온에서 플라스크에서 CuBr₂(880 g, 3.94 mol)에 MeCN(7.5 ℓ)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 0℃ 내지 4℃로 냉각시켰다. tBuONO(90% 활성, 475 mL, 5.68 mol), 이어서 0℃ 내지 4℃에서 MeCN(2.5 ℓ) 중의 5-아미노-4-시아노-2-(2,6-디클로로페닐)-옥사졸(500 g, 1.97 mol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 5℃에서 30분 동안 교반하고, 이후 1시간에 걸쳐 10℃로 가온되게 하고, 이 시간 후 LC는 반응이 완료됨을 보여주었다. 반응 혼합물을 후처리를 위해 2개의 동일 부분(약 5.5 ℓ)으로 나눴다. 제1 부분은 1 M HCl(수성)(7.5 ℓ)[발열 20℃ 내지 27℃]로 켄칭되고, EtOAc(2 x 6.0 ℓ)로 추출되었다. 추출 절차는 제2 부분에서 반복되고, 유기 상을 합하고(약 24 ℓ), MgSO₄ 위에서 건조시키고, 진공에서 건조시키고, 이후 IPA(4.8 ℓ)와 공비시켜 711 g의 미정제 재료를 생성시켰다. 미정제 재료를 N₂ 하에 실온에서 2시간 동안 IPA(0.63 ℓ)에 슬러리화하고, 여과시키고, 세척하고(차가운 IPA, 2 x 0.1 ℓ), 생성된 담황색의 고체를 진공에서 40℃에서 18시간 동안 건조시켜 LC에 의해 87%에서 390 g(62% 수율)을 생성시켰다.

[0365] 1C. 4-(4-니트로벤조일)-1,1-디옥소-1,4-티아지난의 제조

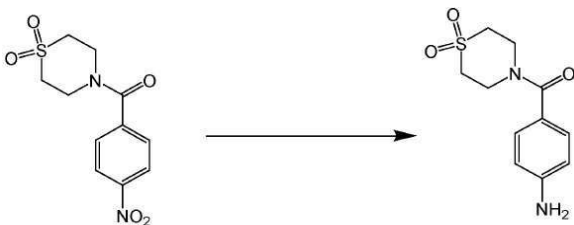


[0366]

[0367] DMF(50 mL) 중의 4-니트로벤조산(5 g, 29.92 mmol)과 1,4-티아지난 1,1-디옥사이드 하이드로클로라이드(5.1 g, 29.92 mmol)의 혼합물에 N₂ 하에 15℃에서 HOBt(6.1 g, 44.88 mmol), EDCI(8.6 g, 44.88 mmol), Et₃N(6.1 g, 59.84 mmol)을 일 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 15℃에서 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 Na₂CO₃(300 mL)으로 희석하고, EtOAc(150 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압 하에 농축시켜 표제 화합물(6.5 g, 미정제)을 백색의 고체로서 생성시켰다.

[0368] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ : 8.27 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.33 - 3.75 (m, 4H), 3.22 - 2.75 (m, 4H).

[0369] 1D. 4-(4-아미노벤조일)-1,1-디옥소-1,4-티아지난의 제조



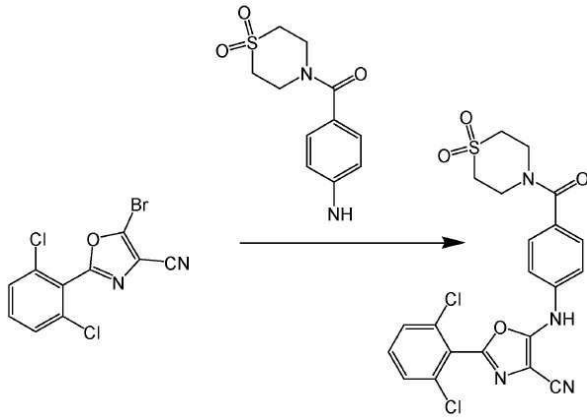
[0370]

[0371] MeOH(100 mL) 중의 4-(4-니트로벤조일)-1,1-디옥소-1,4-티아지난(5.5 g, 19.35 mmol)의 용액에 N₂ 하에 Pd/C(1.0 g, 19.35 mmol)를 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기시키고, H₂로 수회 퍼징하고, 이후 H₂(15 psi) 하에 15℃에서 14시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과시키고, 여과액을 농축시켜 표제 화합물(4.5 g, 91.45% 수율)을 백색의 고체로서 생성시켰다.

[0372] ¹H NMR (400MHz, (CDCl₃): δ : 7.36 - 7.26 (m, 2H), 6.80 - 6.61 (m, 2H), 4.26 - 4.08 (m, 4H), 4.06 -

3.88 (m, 2H), 3.21 - 2.95 (m, 4H)

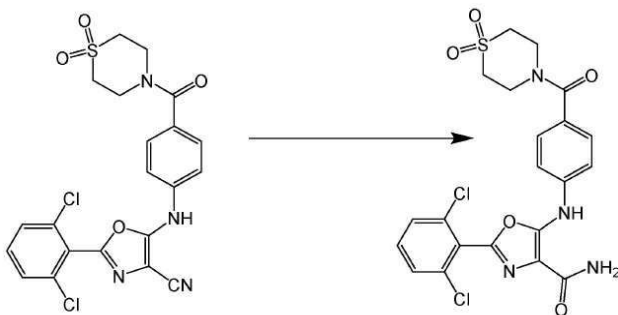
[0373] 1E. 2-(2,6-디클로로페닐)-5-[4-(1,1-디옥소-1,4-티아지난-4-카보닐)아닐리노]옥사졸-4-카보닐트릴의 제조



[0374]

[0375] 1,4-디옥산(13 mL)을 반응 관에서 5-브로모-4-시아노-2-(2,6-디클로로페닐)-옥사졸(500 mg, 1.57 mmol), 4-(4-아미노벤조일)-1,1-디옥소-1,4-티아지난(399.25 mg, 1.57 mmol)과 Pd(dba)₂(90.28 mg, 157 μmol), DPPF(130.56 mg, 235.5 μmol), K₂CO₃(976.45 mg, 7.07 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 이것을 밀봉하고 120°C에서 4시간 동안 마이크로파 가열로 처리하였다. 생성된 반응 혼합물을 여과시키고, 진공에서 농축시키고, DCM(50 mL x 3)으로 추출하기 전에 물(30 mL)을 첨가하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 생성시키고, 이것을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 10/1 내지 2/3)에 의해 정제하였다. 표제 화합물(110 mg, 14.26% 수율)을 갈색의 고체로서 얻었다.

[0376] 1F. 2-(2,6-디클로로페닐)-5-[4-(1,1-디옥소-1,4-티아지난-4-카보닐)아닐리노]옥사졸-4-카복사미드의 제조



[0377]

[0378] 0°C에서의 H₂SO₄(1 mL) 중의 2-(2,6-디클로로페닐)-5-[4-(1,1-디옥소-1,4-티아지난-4-카보닐)아닐리노]옥사졸-4-카보닐트릴(100 mg, 203.52 μmol)의 혼합물을 N₂ 분위기 하에 15°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이 시간 후 LCMS 분석은 반응이 완료로 진행하고, 그래서 반응 혼합물이 0°C에서 얼음으로 쿨링되고, 이후 여과된다는 것을 나타낸다. 여과액을 EtOAc(30 mL: 10mL x 3)로 추출하고, 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과시키고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 생성시키고, 이것을 제조용 HPLC(TFA 조건)에 의해 정제하였다. 표제 화합물, 2-(2,6-디클로로페닐)-5-[4-(1,1-디옥소-1,4-티아지난-4-카보닐)-아닐리노]옥사졸-4-카복사미드(25 mg, 24% 수율, 99.61% 순도)를 황색의 고체로서 얻었다.

[0379] ¹H NMR (400MHz, (CDCl₃): δ : 9.05 (s, 1H), 7.50-7.48 (m, 2H), 7.46-7.44 (m, 3H), 7.41 - 7.38 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.12 (s, 4H), 3.07 (s, 4H).

[0380] MS (ESI): C₂₁H₁₈Cl₂N₄O₅S에 대해 계산된 질량 508.0408.04 , m/z 관측치, 509.0 [M+H] +.

[0381] 1G. 무정형 2-(2,6-디클로로페닐)-5-[4-(1,1-디옥소-1,4-티아지난-4-카보닐)아닐리노]옥사졸-4-카복사미드의 제조

[0382] 2-(2,6-디클로로페닐)-5-[4-(1,1-디옥소-1,4-티아지난-4-카보닐)-아닐리노]옥사졸-4-카복사미드의 HPLC 정제 및

(예를 들어, 회전 증발에 의한) 화합물을 함유하는 용리제로부터의 용매의 후속하는 신속한 증발은 화합물의 무정형 형태를 생성시킨다.

- [0383] 15분 내에 용액을 형성하도록 20 부피의 THF에 2-(2,6-디클로로페닐)-5-[4-(1,1-디옥소-1,4-티아지난-4-카보닐)-아닐리노]옥사졸-4-카복사미드(1.436g)를 용해시키고 25°C에서 혼합물을 와류시킴으로써 무정형 화합물의 더 큰 규모의 제조를 수행하였다. 용액을 청징(0.45 μ m 나일론 필터)하여 투명한 황색의 용액을 제공하여서 필터 표면에 어두운 잔류물이 남는다. 용액을 진공에서 40°C에서 감소시켜 2분 내에 황색의 발포성 고체가 되었고, 진공에서 45°C에서 회전 증발기에서 추가 1시간 동안 건조시켰다.
- [0384] 고체의 부분을 샘플링하고(배치 1), 벌크(배치 2)를 진공에서 45°C에서 약 19¼시간 동안 건조시켜 용기로부터 1.15 g의 황색의 취성 고체를 제공하였다.
- [0385] XRPD 검사(도 1)는 축축한 로트(배치 1) 및 건조 로트(배치 2) 둘 다 무정형임을 밝혀냈다.
- [0386] 배치 2의 열 검사(도 2)는 각각 약 162°C 및 188°C의 시작 및 피크 최소를 갖는 상당한 발열로 이어지는 약 92°C 및 111°C에서의 DSC 온도기록계에서 적은 흡열의 증거를 밝혀냈다. TGA 온도기록계는, 분해의 시작 전에 약 160°C 내지 240°C에서의 5.787 중량%의 제3의 광범위 질량 손실로 이어지는, 구별되는 약 25°C 내지 70°C에서의 1.052 중량%의 초기 질량 손실 및 약 78°C 내지 160°C에서의 4.851 중량%의 광범위 질량 손실을 입증하였다.
- [0387] 핫 스테이지 현미경관찰(HSM)에 의한 배치 2의 검사는 약 83°C로부터 입자 이동 및 고체 수축을 밝혀내서, 용융물로부터의 결정화의 증거 없이 약 102°C에 용융의 시작 및 약 145°C에 용융 완료로 이어졌다. 용융물에서의 증가된 탈색은 약 175°C에 명확하였다.
- [0388] 배치 1의 ¹H NMR 분광학은 각각 7.19 및 0.50 중량%의 잔류 THF 및 DMSO 함량을 밝혀냈다. 배치 2의 ¹H NMR 분광학은 각각 4.90 및 0.36 중량%의 약간 감소된 잔류 THF 및 DMSO 함량을 나타냈다. 화학량론적 THF 용매화물은 약 12.4 중량% THF가 존재할 것을 요할 것이다.
- [0389] 총 용매 함량(및 잠재적으로 잔류 물)은 용융물에서 분해로 인한 남은 질량 손실로 TGA 온도기록계에서 25°C 내지 70°C 및 78°C 내지 160°C에서의 처음의 2개의 질량 손실 단계 상응하는 것으로 여겨진다.
- [0390] 실시예 2
- [0391] 결정질 형태로의 무정형 2-(2,6-디클로로페닐)-5-[4-(1,1-디옥소-1,4-티아지난-4-카보닐)아닐리노]옥사졸-4-카복사미드의 전환
- [0392] 무정형 화합물(배치 2), 24 x 약 40±2 mg을 24개의 결정화 관으로 칭량하였다. 24 용매, 5 부피의 선택을 25°C에서 고체로 충전하고, 관찰을 하였다. 상당한 수의 혼합물은 10분 내지 15분 내에 현탁액을 제공하기 전에 용매 첨가 시 용해를 나타냈는데, 이는 잔류 THF 함량의 결과이고/이거나 형태 변화 및 결정화를 잠재적으로 나타내는 것으로 여겨졌다. 현탁액이 남는 경우, 추가 용매, 5 부피를 충전하고(총 10 부피), 관찰을 하였다. 혼합물을 50°C(DCM에 대해 38°C)로 가열하고, 즉각적 관찰이 주목되었다. 혼합물을 약 17시간 동안 온도에서 평형화하고, 관찰이 주목되었다. 혼합물을 약 2¼시간에 걸쳐 25°C로 냉각시키고, 약 4½시간 동안 평형화하고, 관찰이 주목되었다. 혼합물을 온도로 가열하고, 약 16시간 동안 평형화하고, 관찰이 주목되었다. 혼합물을 약 2¼시간에 걸쳐 25°C로 냉각시키고, 약 1시간 동안 평형화하고, 관찰이 주목되었고, 고체가 단리되었다.
- [0393] 단리 시, 모든 고체를 공기 하에 약 10 내지 20분 동안 진공에서 건조시키고, 이후 45°C에서 68시간 동안 진공에서 건조시켰다.
- [0394] 용매 첨가 및 열 조절 동안 관찰은 표 1에 요약되어 있다. 상이한 조건으로부터 생긴 결정 형태는 표 2에 요약되어 있다.

표 1

ID	용매	25℃, 5 부피		25℃, 10 부피	제 1 50℃*1, T=15분	제 1 50℃*1, T=17 시간	제 1 25℃ 냉각후	제 2 50℃*1, T=16 시간	제 2 25℃ 냉각후
		즉시	10-15분						
A	사이클로헥산	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp. + YS	Susp. + YS	Susp. + YS	Susp. + YS
B	클로로벤젠	Haze	검	Susp.	Susp.	Susp. + YS	Susp. + YS	Susp. + YS	Susp. + YS
C	2-클로로부탄	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp. + YS	Susp. + YS	Susp. + YS	Susp. + YS
D	벤조트리플루오라이드	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp. + YS	Susp. + YS	Susp. + YS	Susp. + YS
E	아니솔	용해된	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.
F	니트로메탄	용해된	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.
G	CPME	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp. + YS	Susp. + YS	Susp. + YS
H	헵탄	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp. + YS	Susp. + YS	Susp. + YS	Susp. + YS
I	TBME	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.
J	MIBK	Haze	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.
K	MEK	용해된	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.
L	iPrOAc	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.
M	EtOAc	용해된	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.
N	플루엔	Haze	Susp.	Susp.	Susp.	Susp. + YS	Susp. + YS	Susp. + YS	Susp. + YS
O	THF	용해된	용액	해당 없음	Susp.*2	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.
P	DCM (*38℃)	용해된	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.
Q	MeOH	검	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.
R	EtOH	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.
S	IPA	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp. + YS	Susp. + YS	Susp. + YS
T	MeCN	용해된	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.

[0395]

U	물	비혼화성	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.
V	4:1 MeCN/물	용해된	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.
W	4:1 THF/물	용해된	용액	해당 없음	용액	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.
X	4:1 IPA/물	검	검	해당 없음	검	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.

[0396]

[0397] 표 1에서:

[0398] *1 10 부피까지 추가 용매 충전

[0399] Susp. = 현탁액

[0400] Haze = 주로 용해됨

[0401] YS = 혼합물 수준 위의 황색의 고체 침착물

표 2

25°C에서의 무정형 화합물의 평형 후 형태 운명

ID	용매	25°C에서의 무정형으로부터의 형태 운명
A	사이클로헥산	저 결정질 형태 B
B	클로로벤젠	저 결정질 형태 B
C	2-클로로부탄	저 결정질 형태 B
D	벤조트리플루오라이드	저 결정질 형태 B
E	아니솔	형태 E
F	니트로메탄	형태 C
G	CPME	저 결정질 형태 B
H	헵탄	저 결정질 형태 B
I	TBME	저 결정질 형태 B
J	MIBK	저 결정질 형태 B
K	MEK	저 결정질 형태 B
L	iPrOAc	저 결정질 형태 B
M	EtOAc	형태 D
N	톨루엔	형태 B
O	THF	저 결정질 형태 B
P	DCM (*38°C)	형태 C
Q	MeOH	저 결정질 형태 B
R	EtOH	형태 C
S	IPA	저 결정질 형태 B
T	MeCN	형태 C
U	물	형태 A
V	4:1 MeCN/물	형태 A
W	4:1 THF/물	형태 A
X	4:1 IPA/물	형태 A + B의 증거

[0402]

[0403]

[0404]

[0405]

[0406]

[0407]

[0408]

[0409]

[0410]

[0411]

[0412]

[0413]

[0414]

평가된 24개의 용매/용매 혼합물 중에서, 무정형 화합물은 15 용매, 5 부피의 첨가 시 완전한/상당한 용해를 나타냈지만, 10분 내지 15분 내에, 이들 혼합물의 12개는 현탁액을 생성시켰다. 50°C에서의 연장된 평형 후, 현탁액은 모든 혼합물로부터 제공되었다.

건조된 고체의 주요 XRPD 패턴은 형태 B(14 히트)였다.

수성 용매 혼합물로부터 오직 형태 A가 단리되었다.

형태 C는 니트로메탄, DCM, EtOH 및 MeCN으로부터 단리되었다.

아니솔에서의 평형은 형태 E로서 임의로 확인된 새로운 형태를 제공하였다.

형태 E의 ¹H NMR 분광학(Jeol)은 각각 1.14, 0.86 및 0.52 중량%의 잔류 아니솔, THF 및 DMSO 함량을 나타냈다(1:1 용매화물에 필요한 17.5 중량% 아니솔).

형태 E의 열 검사는, 각각 형태 A 및 형태 B에 대한 주요 흡열을 유지시키기에 너무 비유사하지 않은, 187°C 및 226°C에서 피크인 2개의 흡열을 밝혀냈다.

제1 흡열을 지나, 형태 E를 200°C로 가열하고, 이후 냉각함으로써 열 조작은 재가열 시 제1 흡열의 제거를 입증하였다. 열 조작된 재료의 XRPD 검사에 불충분한 고체가 남았다.

형태 E의 HSM은 용융물로 179°C로부터 192°C까지의 수축으로 이어지는 170°C에서의 부분 여기를 밝혀냈다. 결정이 224°C에서 230°C로 용융될 때까지 192°C로부터 용융물에서 점진적인 결정화가 관찰되었다.

EtOAc 중의 무정형 화합물의 평형은 형태 D로 표시된 새로운 형태를 제공하였다.

형태 D의 ¹H NMR 분광학은 각각 4.30 및 0.15 중량%의 잔류 EtOAc 및 DMSO 함량을 나타냈다(1:1 용매화물에 필요한 14.7 중량% EtOAc). 검출 가능한 THF가 관찰되지 않았다.

형태 D의 열 검사(도 12 참조)는, 209°C 및 229°C(이들 중 후자는 형태 B와 유사함)에서 피크인 2개의 더 가파른 흡열 전에, 각각 171°C 및 179°C에서 피크인 광범위한 흡열-발열을 갖는 복잡한 DSC 온도기록계를 밝혀냈다.

- [0415] 흡열-발열을 지나, 고체를 180℃로 가열하고, 이후 냉각함으로써 열 조작용 재가열 시 흡열-발열 사건의 제거를 입증하였다. 제2 흡열을 지나, 고체를 215℃로 가열하고, 이후 재가열 전에 냉각하여, 약 145℃에서 약간의 흡열을 입증하였지만, 형태 B가 흡열일 때까지 다른 사건이 없었다. 열 조작용 재료의 XRPD 검사에 불충분한 고체가 남았다.
- [0416] 형태 D의 HSM은 용융물로 168℃로부터 182℃까지의 수축으로 이어지는 162℃에서의 부분 여기를 밝혀냈다. 고체는 지속하였고, 결정이 형태 E와 유사하게 226℃에서 231℃로 용융할 때까지 가능하게 결정화되었다.
- [0417] 실시예 3
- [0418] 2-(2,6-디클로로페닐)-5-[4-(1,1-디옥소-1,4-티아지난-4-카보닐)아닐리노]옥사졸-4-카보니트릴을 2-(2,6-디클로로페닐)-5-[4-(1,1-디옥소-1,4-티아지난-4-카보닐)아닐리노]옥사졸-4-카복사미드로 전환하기 위한 대안적인 가수분해 조건
- [0419] 실시예 1의 단계 1F에서, 황산을 사용하여 카복사미드로의 니트릴의 부분 가수분해가 수행된다. 대안적인 방법에서, 트리플루오로아세트산(TFA)과 황산의 혼합물을 사용하여 부분 가수분해 단계가 수행될 수 있다.
- [0420] 따라서, TFA(1166 mL)를 2-(2,6-디클로로페닐)-5-[4-(1,1-디옥소-1,4-티아지난-4-카보닐)아닐리노]옥사졸-4-카보니트릴(350 g, 7.12 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이후 0℃ 내지 10℃로 냉각시켰다. 진한 H₂SO₄(584 mL)를 30분에 걸쳐 혼합물에 첨가하고[발열 과정], 이 시간 동안 온도는 0℃ 내지 20℃의 범위에서 유지되었다. H₂SO₄의 첨가가 완료된 후, 반응 혼합물을 15℃ 내지 25℃로 가온시키고, 실온에서 5시간 동안 교반하고, 이후 액체 크로마토그래피는 3% 남은 출발 재료를 보여주었다. 온도를 25℃ 아래로 유지시키면서[첨가 후 10 초과인 것으로 나타난 pH] 30분에 걸쳐 진한 NH₃(3.0 ℓ)과 얼음(4.0 Kg)의 혼합물을 첨가함으로써 반응물을 쉐킷하였다[발열성]. 생성된 슬러리를 15분 동안 교반하고, 이후 여과시키고, 세척하고(H₂O, 1.0 ℓ), 건조하였다. 습식 필터케이크를 3시간 동안 물(3.5 ℓ)에 재슬러리화하고 재여과시키고, 세척하고(H₂O, 1.8 ℓ), 진공에서 50℃에서 밤새 건조시켜 (LC에 의해) 0.97%의 수준에서의 잔류 출발 재료로 93.2%의 순도로 (2,6-디클로로페닐)-5-[4-(1,1-디옥소-1,4-티아지난-4-카보닐)아닐리노]-옥사졸-4-카복사미드(402 g)를 생성시켰다. 부분적으로 정제된 재료를 실온에서 1시간 동안 MeCN(1.5 ℓ)에 슬러리화하고, 여과시키고, 세척하고 (MeCN 0.5 ℓ), 50℃에서 밤새 진공에서 건조시켜 195 g의 생성물을 제공하였다. 생성물을 실온에서 DMSO(500 mL)에 용해시키고, 연마 여과하고, 세척하고(DMSO, 80 mL), 이후 25℃ 아래로 온도를 유지시키며 2시간에 걸쳐 H₂O(3.8 ℓ)에 첨가하여 추가로 정제하였다. 생성된 슬러리를 30분 동안 교반하고, 이후 여과시키고, 세척하고 (H₂O, 2 x 900 mL), 50℃에서 진공에서 건조시켜 ¹H NMR 검정에 의한 95%의 활성 및 LC에 의한 97.1%의 순도, KF에 의한 2.3% H₂O에서 170.8 g(44% 수율)의 (2,6-디클로로페닐)-5-[4-(1,1-디옥소-1,4-티아지난-4-카보닐)아닐리노]옥사졸-4-카복사미드를 생성시켰다. 추가적으로, MeCN 리퀴(LC에 의해 80.9%)를 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 재작업하여 LC에 의해 93.9%에서의 61.1 g의 생성물 및 ¹H NMR 검정에 의해 79% 활성을 생성하였다.
- [0421] 2-(2,6-디클로로페닐)-5-[4-(1,1-디옥소-1,4-티아지난-4-카보닐)아닐리노]옥사졸-4-카복사미드를 제조하는 이 방법에 사용된 수성 후처리는 결정질 형태 A의 화합물을 생성시킨다.
- [0422] 결정질 형태 A, B, C 및 D에 대한 데이터 규명
- [0423] 형태 A
- [0424] 결정질 형태 A에 대한 XRPD 패턴은 도 3에 도시되어 있다.
- [0425] 형태 A에 대한 XRPD 패턴에 대한 데이터세트는 하기 표 3에 기재되어 있다.

표 3

결정질 형태 A에 대한 회절 목록

위치 [° 2Th.]	높이 [cts]	FWHM [° 2Th.]	d-간격 [Å]	상대 강도 [%]
5.7688	68.62	0.8187	15.32040	3.88
6.8092	183.13	0.0768	12.98161	10.35
7.9153	104.54	0.1791	11.16996	5.91
10.6555	764.11	0.1023	8.30278	43.20
11.8866	174.60	0.1023	7.44547	9.87
12.3287	1580.11	0.1279	7.17948	89.33
13.7120	908.80	0.1791	6.45812	51.38
15.8998	455.66	0.1279	5.57408	25.76
16.3772	430.47	0.1023	5.41267	24.34
16.6586	1416.08	0.1279	5.32185	80.06
17.5788	439.57	0.1535	5.04531	24.85
17.9168	448.44	0.1535	4.95088	25.35
19.1711	84.18	0.1535	4.62969	4.76
19.6584	164.13	0.1791	4.51602	9.28
20.6540	1018.69	0.1535	4.30053	57.59
20.8459	798.79	0.0768	4.26137	45.16
21.1486	649.42	0.1279	4.20105	36.72
21.4463	708.71	0.1279	4.14340	40.07
21.8734	858.65	0.1791	4.06346	48.54
23.0784	1768.78	0.1791	3.85394	100.00
23.5779	740.25	0.1279	3.77341	41.85
24.1669	323.97	0.1791	3.68277	18.32
24.7073	512.14	0.1791	3.60344	28.95
25.9969	523.29	0.1791	3.42754	29.58
27.6769	413.00	0.1791	3.22318	23.35
28.4649	305.91	0.1535	3.13573	17.29
29.4695	152.94	0.1535	3.03107	8.65
30.1433	127.27	0.1791	2.96483	7.20
31.3029	117.38	0.2558	2.85760	6.64
32.5765	88.11	0.2558	2.74873	4.98
33.1996	261.01	0.1279	2.69856	14.76
34.5246	128.01	0.2558	2.59796	7.24

[0426]

[0427]

열 검사(도 4)는 각각 181.72℃ 및 193.65℃의 시작 및 최대를 갖는 DSC 온도기록계에서 구별되는 흡열을 밝혀냈다. 주요 흡열 전에, 약 100℃에서 피크인 광범위한 흡열이 있었다. 이 광범위한 흡열은 TGA 온도기록계에서 30℃ 내지 150℃에서 2.582 중량%의 질량 손실에 상응하고, 따라서 필시 물 손실이었다. 0.148 중량%의 적은 중량 감소는 주요 흡열과 일치하였다. 약 258℃로부터 분해의 시작이 관찰되었다.

[0428]

광범위한 흡열을 지나, 1분 동안 150℃에서의 유지 및 질량 손실에 의한 열 조작용 도 4에 도시된 광범위한 흡열의 매우 적은 증거로 유입과 유사한 DSC 온도기록계를 밝혀냈다. 열 조작용 재료를 어닐링하는 것으로 여겨졌다. 열 조작용 고체의 XPRD 회절 패턴에 대한 명확한 영향을 갖지 않았다.

[0429]

결정질 형태 A의 DVS 검사(도 5)는 50% 내지 0% RH의 제1 탈착 시 약 2.75 중량%의 중량 감소 및 0% 내지 90% RH의 수착 시 약 3.25 중량%의 총 중량 이득을 밝혀냈다. 반복 탈착 및 수착은 이력현상의 매우 적은 증거로 제 1 단계와 유사하였다. 중량 변화는 20% 내지 90% RH에서 비교적 고정되었지만, 0% 내지 20% RH에서 유의미하게 증가되었다.

[0430]

형태 B

[0431]

결정질 형태 B에 대한 XRPD 패턴은 도 6에 도시되어 있다.

[0432]

형태 B에 대한 XRPD 패턴에 대한 데이터세트는 하기 표 4에 기재되어 있다.

표 4

결정질 형태 B에 대한 회절 목록

위치 [° 2Th.]	높이 [cts]	FWHM [° 2Th.]	d-간격 [Å]	상대 강도 [%]
5.5536	51.16	0.4093	15.91347	1.16
7.0873	1325.52	0.1023	12.47286	29.97
10.4640	43.68	0.3070	8.45431	0.99
11.2039	822.74	0.1023	7.89756	18.60
11.7715	761.48	0.0512	7.51803	17.21
11.9570	2374.37	0.1023	7.40181	53.68
12.5675	866.40	0.0768	7.04357	19.59
13.6281	81.45	0.2558	6.49769	1.84
14.2410	1135.66	0.1023	6.21941	25.67
14.4789	1048.35	0.1023	6.11774	23.70
14.8804	94.58	0.0768	5.95358	2.14
16.1468	782.83	0.0768	5.48940	17.70
16.7188	4080.27	0.1535	5.30285	92.24
17.3746	353.00	0.0768	5.10415	7.98
17.9708	250.49	0.1279	4.93611	5.66
18.6086	949.61	0.1279	4.76835	21.47
19.5972	161.12	0.1023	4.52999	3.64
19.9280	1231.16	0.1279	4.45552	27.83
20.1989	148.01	0.0768	4.39638	3.35
20.5954	146.21	0.1535	4.31262	3.31
21.1125	186.10	0.0768	4.20816	4.21
21.4420	200.12	0.1279	4.14422	4.52
22.0703	750.73	0.1279	4.02765	16.97
22.5561	3876.39	0.1279	3.94200	87.63
23.1885	4423.53	0.1279	3.83589	100.00
23.4376	1897.41	0.1023	3.79569	42.89
23.8914	771.49	0.0512	3.72461	17.44
24.0891	1116.32	0.1023	3.69449	25.24
24.6251	94.22	0.2047	3.61527	2.13
25.2600	1882.59	0.1535	3.52583	42.56
26.0016	388.63	0.1535	3.42692	8.79
26.6169	2851.42	0.1279	3.34909	64.46
27.0229	1125.13	0.1535	3.29968	25.44
27.8202	1212.70	0.1279	3.20691	27.41
28.6270	210.92	0.0768	3.11833	4.77
28.9129	1077.05	0.1791	3.08814	24.35

[0433]

29.9652	206.97	0.1535	2.98206	4.68
30.8688	89.74	0.1279	2.89679	2.03
31.2086	146.41	0.1279	2.86602	3.31
31.8422	627.56	0.1279	2.81043	14.19
32.4630	121.11	0.2047	2.75809	2.74
32.9792	523.67	0.1535	2.71609	11.84
33.8821	381.43	0.1279	2.64575	8.62
34.4717	110.96	0.2047	2.60183	2.51

[0434]

[0435]

도 7은 상이한 방법에 의해 제조된 형태 B의 3개의 샘플의 DSC 프로파일을 보여준다.

[0436]

니트로메탄 중에 형태 A의 평형에 의해 제조된 결정질 형태 B의 샘플의 DSC 프로파일은 도 7에서 B-1 선에 의해 표시된다. 이 형태는 주로 형태 B이지만 일부 형태 A를 함유하는 것으로 XRPD(회절도 비도시)에 의해 나타났다. 이 결정질 형태의 DSC 검사는 각각 228°C 및 232°C에서의 시작 및 최대를 갖는 단일 흡열을 보여준다.

[0437]

MEK에서 평형에 의해 제조된 결정질 형태 B의 샘플의 DSC 프로파일은 도 7에서 B-2 선에 의해 표시된다. DSC 온도기록계는 229°C에서의 이전의 솔더로 각각 230°C 및 233°C에서의 시작 및 최대를 갖는 흡열을 보여준다. 솔더와 별도로, 프로파일은 B-1과 유사하다.

[0438]

형태 B의 제3 샘플의 DSC 프로파일은 B-3 선에 의해 도시되고, 236°C에서의 이봉 피크를 제외하고 B-1과 유사한

온도에서 시작 및 최대를 갖는 흡역을 특징으로 한다.

[0439] 형태 B의 DVS 검사(도 8 참조)는 50% 내지 0% RH의 제1 탈착 시 약 0.38 중량%의 중량 감소 및 0% 내지 90% RH의 수착 시 약 0.57 중량%의 총 중량 이득을 나타냈다. 반복 탈착 및 수착은 가장 명확하게 10% 내지 60% RH에서 약 0.11 중량%의 이력현상으로 제1 단계와 유사하였다. 중량 변화는 0% 내지 90% RH에서 비교적 고정되었다. 0% 및 90% RH에서 DVS 후 단리된 고체의 XRPD 검사(회절도 비도시)는 입력 버전으로부터 형태 변형의 명확한 증거를 입증하지 않았다.

[0440] **형태 C**

[0441] 결정질 형태 C에 대한 XRPD 패턴은 도 9에 도시되어 있다.

[0442] 형태 C에 대한 XRPD 패턴에 대한 데이터세트는 하기 표 5에 기재되어 있다.

표 5

위치 [° 2Th.]	높이 [cts]	FWHM [° 2Th.]	d-간격 [Å]	상대 강도 [%]
4.2224	394.34	0.0768	20.92706	10.84
5.5915	165.56	0.3070	15.80584	4.55
8.5015	1191.88	0.1023	10.40094	32.75
11.5069	503.74	0.1279	7.69028	13.84
12.7898	3639.38	0.1535	6.92167	100.00
13.0197	1142.87	0.0768	6.79993	31.40
14.4454	46.19	0.3070	6.13187	1.27
16.4998	1027.50	0.1279	5.37272	28.23
17.0824	215.07	0.2047	5.19077	5.91
17.8408	1579.57	0.1535	4.97180	43.40
18.0631	238.70	0.0768	4.91110	6.56
18.8181	546.23	0.1535	4.71573	15.01
20.1113	1078.39	0.1279	4.41533	29.63
20.4314	313.82	0.1023	4.34687	8.62
20.7041	233.04	0.1535	4.29023	6.40
21.3136	206.18	0.1535	4.16889	5.67
21.5831	176.93	0.0768	4.11744	4.86
22.4078	648.46	0.1279	3.96774	17.82
22.8623	1508.30	0.1279	3.88989	41.44
23.1421	622.67	0.1023	3.84348	17.11
23.6446	497.31	0.1023	3.76293	13.66
24.3253	1242.33	0.1279	3.65914	34.14
24.6942	611.51	0.0768	3.60531	16.80
24.9864	541.61	0.1023	3.56381	14.88
25.3479	531.15	0.1023	3.51380	14.59
25.7650	491.05	0.2047	3.45785	13.49
26.1378	943.67	0.1535	3.40938	25.93
27.1360	338.98	0.1279	3.28619	9.31
27.2833	314.48	0.0768	3.26878	8.64
27.7947	81.32	0.2047	3.20979	2.23
28.8544	220.37	0.3582	3.09427	6.06
29.7177	63.98	0.2047	3.00632	1.76
30.2648	230.51	0.1791	2.95321	6.33
31.1192	108.33	0.1535	2.87405	2.98
32.3467	66.62	0.1535	2.76773	1.83
33.4199	123.26	0.2558	2.68127	3.39
34.4181	156.93	0.1791	2.60576	4.31

[0443]

[0444] 도 10은 A, B 및 C 선에 의해 각각 표시된 형태 A, B 및 C의 DSC 프로파일의 비교를 보여준다.

[0445] 이 DSC 연구에 사용된 형태 C는 출발 재료로서 형태 A를 사용하여 25°C에서 THF 중의 평형에 의해 제조되었다.

[0446] 형태 C의 프로파일은 224°C에서의 시작 및 232°C에서의 최대를 갖는 유사한 흡열인 형태 B 전에 173°C에서의 피크 최대를 갖는 140 내지 180°C의 광범위한 흡열을 특징으로 한다.

- [0447] 형태 C의 HSM은 약 147°C로부터 부분 여기를 밝혔는데, 이는 187°C까지 부분 용해로 이어졌다. 약 210°C까지 용융물에서 작은 결정화가 관찰되었다. 용융 완료로 약 220°C부터 237°C까지 수축이 관찰되었다.
- [0448] 형태 C 샘플은 TGA에서 180°C에서 유지시킴으로써 열 조작되었다. 이는 25°C 내지 68°C 및 86°C 내지 185°C에서의 0.42 중량% 및 2.08 중량%의 중량 손실을 밝혀냈다. 조작된 재료의 DSC 평가는 형태 B의 특징인 온도기록계를 밝혀냈다. XRPD 검사(회절도 비도시)는 형태 C로부터의 형태 B로의 형태 전환을 밝혀냈다.
- [0449] **형태 D**
- [0450] 결정질 형태 D에 대한 XRPD 패턴은 도 11에 도시되어 있다.
- [0451] 형태 D에 대한 XRPD 패턴에 대한 데이터세트는 하기 표 6에 기재되어 있다.

표 6

위치 [° 2Th.]	높이 [cts]	FWHM [° 2Th.]	d-간격 [Å]	상대 강도 [%]
5.6206	64.42	0.6140	15.72399	2.10
6.9197	343.25	0.0768	12.77463	11.20
7.8376	303.12	0.1279	11.28042	9.89
10.4454	174.63	0.3070	8.46928	5.70
11.7494	175.66	0.6140	7.53214	5.73
12.9620	416.52	0.1023	6.83009	13.59
13.9079	3064.71	0.1023	6.36760	100.00
16.0891	670.11	0.2303	5.50894	21.87
16.6344	1104.35	0.1535	5.32955	36.03
17.9803	555.02	0.2303	4.93353	18.11
19.8856	413.47	0.1279	4.46494	13.49
21.1635	1689.30	0.1535	4.19813	55.12
21.3741	1708.82	0.1535	4.15724	55.76
22.4874	486.56	0.4093	3.95388	15.88
23.4275	1525.54	0.1535	3.79730	49.78
24.0956	598.82	0.3070	3.69351	19.54
25.1684	323.67	0.1535	3.53846	10.56
26.3897	310.41	0.2558	3.37740	10.13
27.6672	329.24	0.2558	3.22429	10.74
28.8165	131.44	0.1535	3.09825	4.29
29.7643	157.37	0.2558	3.00172	5.13
30.7387	148.30	0.3070	2.90875	4.84
31.9093	230.42	0.2558	2.80467	7.81
33.8982	184.26	0.3070	2.64453	6.01

- [0452]
- [0453] 도 12는 형태 D의 DSC 온도기록계를 보여준다. 형태 D는 25°C에서 에틸 아세테이트 중의 무정형 화합물의 평형에 의해 제조되었다.
- [0454] 형태 D의 ¹H NMR 분광학(JEOL - 스펙트럼 비도시)은 각각 4.30 및 0.15 중량%의 잔류 EtOAc 및 DMSO 함량을 나타냈다(1:1 용매화물에 필요한 14.7 중량% EtOAc).
- [0455] 열 검사(도 12)는 209°C 및 229°C(이들 중 후자는 형태 B와 유사함)에서 피크인 2개의 더 가파른 흡열 전에 각각 171°C 및 179°C에서 피크인 광범위한 흡열-발열을 갖는 복잡한 DSC 온도기록계를 밝혀냈다.
- [0456] 흡열-발열을 지나, 고체를 180°C로 가열하고, 이후 냉각함으로써 열 조작(DSC 트레이스 비기재)은 재가열 시 흡열-발열 사건의 제거를 입증하였다. 제2 흡열을 지나, 고체를 215°C로 가열하고, 이후 재가열 전에 냉각하여, 약 145°C에서 약간의 흡열을 입증하였지만, 형태 B가 흡열일 때까지 다른 사건이 없었다. 열 조작된 재료의

XRPD 검사에 불충분한 고체가 남았다.

- [0457] HSM은 용융물로 168℃로부터 182℃까지의 수축으로 이어지는 162℃에서의 부분 여기를 밝혀냈다. 고체는 지속하였고, 결정이 226℃에서 231℃로 용융할 때까지 가능하게 결정화되었다.
- [0458] 실시예 4
- [0459] 다른 결정질 형태로의 2-(2,6-디클로로페닐)-5-[4-(1,1-디옥소-1,4-티아지난-4-카보닐)아닐리노]옥사졸-4-카복사미드 형태 A의 전환
- [0460] 다양한 용매 중의 형태 A의 평형은 용매의 동일한 범위에서 무정형 화합물의 평형으로부터 매우 상이한 결과를 생성시킨다.
- [0461] 결정질 형태, 24 x 약 50±2 mg의 샘플을 24개의 결정화 관으로 칭량하였다. 24 용매, 0.25 ml, 5 부피의 선택을 25℃에서 고체로 충전하고, 관찰을 하였다. 현탁액이 남은 경우, 추가 용매, 0.25 ml, 5 부피를 약 30분으로 총 1 ml(20 부피)로 충전하여 각각의 용매 충전 사이에 평형화하였다. 혼합물을 50℃(DCM에 대해 38℃)로 가열하고, 즉각적 관찰이 주목되었다. 혼합물을 약 21시간 동안 온도에서 평형화하고, 관찰이 주목되었다. 혼합물을 약 2½시간에 걸쳐 25℃로 냉각시키고, 약 4시간 동안 평형화하고, 관찰이 주목되었다. 혼합물을 온도로 가열하고, 약 16½시간 동안 평형화하였다. 관찰이 주목되었고, 현탁액이 유지되는 경우, 샘플을 취했다. 혼합물을 약 1½시간에 걸쳐 25℃로 냉각시키고, 약 1시간 동안 평형화하고, 관찰이 주목되었고, 고체가 단리되었다.
- [0462] 단리 시, 모든 고체를 공기 하에 약 10분 내지 20분 동안 진공에서 건조시키고, 이후 45℃에서 약 17시간 동안 진공에서 건조시켰다. 25℃에서 단리 시, 여과액은 HPLC에 의해 결정된 화합물 용해도에 대해 보유되었다.
- [0463] 용매 첨가 및 열 조절 동안 관찰은 표 7에 요약되어 있다. 고체의 온도 및 25℃에서의 XRPD에 의한 형태 운명, 용해도 및 (25℃에서의) 전체 CP는 표 8에 요약되어 있다.
- [0464] 평가된 24개의 용매/용매 혼합물 중에서, 화합물은 21개의 용매의 첨가 시 현탁액으로서 남았다. 완전/부분 용해가 발생한 3개의 용매 중에서, CPME 및 THF는 50℃에서 연장된 평형 후 현탁액을 생성시켜서, 용액으로서 오직 THF/물이 남았고, 이는 15 부피로부터 고체로 돌아가지 않았다.
- [0465] 보통의 화합물 용해도(1 내지 10 mg ml⁻¹)는 사이클로헥산, 2-클로로부탄, 헵탄, TBME 및 물에서 관찰된 불량한 화합물 용해도(1 mg ml⁻¹ 미만)를 갖는 용매의 절반에서 관찰되었다. 상당한 화합물 용해도(10mg ml⁻¹ 초과)가 아니솔, 니트로메탄, THF, DCM 및 THF/물, 4:1에서 관찰되었다.
- [0466] 건조된 고체의 주요 XRPD 패턴은 입력 버전인 형태 A였다.
- [0467] MEK에서의 평형은 형태 B를 생성시켰다.
- [0468] 니트로메탄은 형태 A의 매우 적은 증거로 주로 형태 B로 돌아갔다. EtOAc 및 MeCN에서의 평형은 형태 A/B 혼합 버전으로 돌아갔다.
- [0469] THF 및 DCM 중의 평형에 의해 제조된 결정질 형태는 온도에 의존하는 것으로 발견되었다. 50℃에서의 평형 용매로서의 THF의 사용은 형태 B를 제공하였지만, 25℃로 냉각 시, 형태 C를 제공하였다. 반대로, 38℃에서의 DCM는 형태 C를 제공하였지만, 25℃로 냉각 시, 형태 B를 제공하였다.

표 7

형태 A의 평형 동안 사용된 용매 및 전체에 걸친 관찰

ID	용매	25°C, 5 부피	25°C, 10 부피	25°C, 15 부피	25°C, 20 부피	계 1 50 °C *, T=15 분	계 1 50 °C *, T=17 시간	계 1 25°C 냉각후	계 2 50°C*, T=16½시간	계 2 25°C 냉각후
A	사이클로헥산	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.
B	클로로벤젠	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp. + YS	Susp. + YS	Susp. + YS
C	2-클로로부탄	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.
D	벤조트리플루오라이드	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.
E	아니솔	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.
F	니트로메탄	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp. + YS	Susp. + YS	Susp. + YS	Susp. + YS
G	CPME	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	용해된	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.
H	헵탄	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.
I	TMF	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp. + YS	Susp. + YS
J	MIBK	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp. + YS	Susp. + YS	Susp. + YS	Susp. + YS
K	MEK	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp. + YS	Susp. + YS	Susp. + YS	Susp. + YS
L	iPrOAc	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp. + YS	Susp. + YS	Susp. + YS	Susp. + YS
M	EtOAc	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp. + YS	Susp. + YS	Susp. + YS	Susp. + YS
N	톨루엔	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp. + YS	Susp. + YS	Susp. + YS	Susp. + YS
O	THF	Susp.	Susp.	Susp.	용해된	용액	Haze + YS	Susp. + YS	Susp. + YS	Susp. + YS
P	DCM (*38°C)	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.
Q	MeOH	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp. + YS	Susp. + YS
R	EtOH	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp. + YS	Susp. + YS	Susp. + YS	Susp. + YS
S	IPA	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp. + YS	Susp. + YS	Susp. + YS	Susp. + YS

T	MeCN	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp. + YS	Susp. + YS	Susp. + YS
U	물	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.
V	4:1 MeCN/물	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.
W	4:1 THF/물	Susp.	Haze	용해된	해당 없음	용액	용액	용액	용액	용액
X	4:1 IPA/물	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp.	Susp. + YS	Susp. + YS	Susp. + YS

Susp. = 현탁액 Haze = 주로 용해된 혼합물 YS = 혼합물 수준 위에서 관찰된 형색의 고체 침착물

[0471]

[0472] 표 7

열 조절을 갖는 다양한 용매 중의 형태 A의 평형 후의 형태 A의 형태 운명, 용해도 및 CP 요약

ID	용매	하기 온도에서의 XRPD에 의한 형태 운명:		25°C에서의 용해도 (mg/ml)	25°C에서의 HPLC에 의한 CP (%)
		25°C	50°C*		
A	사이클로헥산	형태 A	형태 A	0.01	97.25
B	클로로벤젠	형태 A	형태 A	1.87	97.63
C	2-클로로부탄	형태 A	형태 A	0.29	97.26
D	벤조트리플루오라이드	형태 A	형태 A	0.16	96.81
E	아니솔	형태 A	형태 A	10.61	98.28
F	니트로메탄	형태 B + A의 증거	형태 B + A의 증거	20.52	98.42
G	CPME	형태 A	형태 A	1.87	97.81
H	헵탄	형태 A	형태 A	0*	97.06
I	TBME	형태 A	형태 A	0.70	97.52
J	MIBK	형태 A	형태 A	7.40	98.50
K	MEK	형태 B	형태 B	6.08	98.00
L	iPrOAc	형태 A	형태 A	6.96	98.57
M	EtOAc	형태 A/B 믹스	형태 A/B 믹스	6.64	97.90
N	톨루엔	형태 A	형태 A	1.12	96.34
O	THF	형태 C	형태 B	33.30	98.54
P	DCM (*38°C)	형태 B	형태 C	22.83	98.26
Q	MeOH	형태 A	형태 A	2.52	98.26
R	EtOH	형태 A	형태 A	5.20	98.27
S	IPA	형태 A	형태 A	2.45	97.98

[0473]

T	MeCN	형태 A/B 믹스	형태 A/B 믹스	9.16	97.55
U	물	형태 A	형태 A	0.06	97.11
V	4:1 MeCN/물	형태 A	형태 A	10.78	99.24
W	4:1 THF/물	고체 단리되지 않음		>67	해당 없음
X	4:1 IPA/물	형태 A	형태 A	7.65	98.90

[0474]

* 여과액(x100 희석)에 대해 크로마토그램에서 피크가 검출되지 않았다

[0475]

실시에 5

[0476]

용해/반용매 방법에 의한 다른 결정질 형태로의
2-(2,6-디클로로페닐)-5-[4-(1,1-디옥소-1,4-티아지난-4-카보닐)아닐리노]옥사졸-4-카복사미드 형태 A의 전환

[0477]

열 조절에 의한 용매의 범위에서의 형태 A의 평형은 적합한 용매 및 반응매의 범위를 나타냈다. 결과적으로, 형태 A는 승온에서 4개의 용매의 범위에서 용해되고, 청정되고, 반응매 유발된 결정화를 향한 화합물의 경향을 평가하도록 승온에서 반응매로 충전되었다.

[0478]

2-(2,6-디클로로페닐)-5-[4-(1,1-디옥소-1,4-티아지난-4-카보닐)아닐리노]옥사졸-4-카복사미드 형태 A, 4 x 150 내지 152 mg을 4개의 결정화 관에 칭량하였다. 이후, 4개의 상이한 용매(표 8 참조)를 고체로 충전하고, 생성된 혼합물을 60°C로 가열하였다. 현탁액이 지속하는 경우, 용해를 달성하도록 추가 용매를 충전하였다. 4개의 혼합

물의 용해 시, 용액은 청징되고, 약 30 mg의 화합물을 함유하는 분취액은 4개의 결정화 관으로 충전되었다.

[0479] 4개의 분취액의 각각에 60℃에서 반응매(표 8 참조), 약 5 부피를 충전하고, 즉각적인 관찰을 하였다. 추가 반응매, 5 부피가 모든 혼합물에 충전되기 전에 1시간 동안 평형 후 관찰을 하였다. 현탁액 또는 비혼화성 혼합물이 형성되는 경우, 추가의 반응매는 변하지 않았다. 모든 용액 및 헤이즈에, 총 20 부피 충전 이하의 추가 반응매를 첨가하였다.

[0480] 혼합물을 약 3시간에 걸친 25℃로의 냉각 전에 추가 시간 동안 60℃에서 평형화하고, 약 14½시간 동안 평형화 하였다. 대부분의 혼합물은 제공된 현탁액을 갖는 것으로 관찰되었다. 단리 시, 모든 고체를 공기 하에 약 1시간 동안 진공에서 건조시키고, 이후 45℃에서 70시간 동안 진공에서 오븐에서 건조시켰다.

[0481] 반응매 첨가 및 후속하는 냉각 작동 동안 이루어진 관찰은 표 8에 요약되어 있다.

표 8

사용된 용매 및 결과에서의 관찰

ID	용매	반응매	60℃, 5 부피 반응매		60℃, 10 부피 반응매	60℃, 15 부피 반응매	60℃, 20 부피 반응매	25℃, 20 부피, 10 시간
			즉시	1 시간				
A1	THF/물, 4:1 10 부피	사이클로헥산	검	Susp.	Susp.	해당 없음	반응 없음	Susp.
A2		헵탄	검	Susp.	Susp.	해당 없음	해당 없음	검길 Susp.
A3		벤조트리플루오라이드	Susp.	Susp.	Susp.	해당 없음	해당 없음	Susp.
A4		2-클로로부탄	Susp.	Susp.	Susp.	해당 없음	해당 없음	Susp.
B1	THF 25 부피	사이클로헥산	검→Soln.	Susp.	Susp.	해당 없음	해당 없음	Susp.
B2		헵탄	검→Soln.	Susp.	Susp.	해당 없음	해당 없음	Susp.
B3		벤조트리플루오라이드	Soln.	Susp.	Susp.	해당 없음	해당 없음	Susp.
B4		2-클로로부탄	Soln.	Susp.	Susp.	해당 없음	해당 없음	Susp.
C1	니트로메탄 50 부피	사이클로헥산	비혼화성	비혼화성	비혼화성	해당 없음	해당 없음	Bi. Susp.
C2		헵탄	Soln.	Soln.	Soln.	Soln.	Soln.	Bi. Susp.
C3		벤조트리플루오라이드	Soln.	Soln.	Soln.	Soln.	Soln.	Susp.
C4		2-클로로부탄	Soln.	Soln.	Soln.	Soln.	Soln.	Susp.
D1	MeCl/물, 4:1 55 부피	사이클로헥산	비혼화성	비혼화성	비혼화성	해당 없음	해당 없음	비혼화성
D2		헵탄	비혼화성	비혼화성	비혼화성	해당 없음	해당 없음	Bi. Susp.
D3		벤조트리플루오라이드	Soln.	Soln.	Haze	비혼화성	비혼화성	Susp.
D4		2-클로로부탄	Soln.	Soln.	Haze	Haze	Haze	Bi. Susp.

[0482]

[0483] 16개의 용매-반응매 조합의 각각에 의해 제조된 형태는 하기 표 9에 기재되어 있다. 그 형태는 이의 XRPD 회절 패턴에 의해 확인되었다.

표 9

화합물의 용액에 대한 온도에서의 반응매 첨가 후 단리된 형태

ID	용매	반응매	XRPD에 의한 형태 운명
A1	THF/물, 4:1 10 부피	사이클로헥산	형태 A
A2		헵탄	해당 없음 - 불충분한 고체 제공됨
A3		벤조트리플루오라이드	형태 A
A4		2-클로로부탄	형태 A
B1	THF 25 부피	사이클로헥산	형태 B
B2		헵탄	형태 B
B3		벤조트리플루오라이드	형태 B
B4		2-클로로부탄	형태 B
C1	니트로메탄 50 부피	사이클로헥산	형태 B + C의 증거
C2		헵탄	형태 B
C3		벤조트리플루오라이드	형태 B
C4		2-클로로부탄	형태 C + B의 증거
D1	MeCN/물, 4:1 55 부피	사이클로헥산	해당 없음 - 고체 제공되지 않음
D2		헵탄	형태 A
D3		벤조트리플루오라이드	형태 A
D4		2-클로로부탄	형태 A

[0484]

[0485]

[0486]

[0487]

[0488]

[0489]

[0490]

[0491]

[0492]

형태 A는 수계 용매 혼합물로부터 생성되는 반면, 형태 B는 니트로메탄/사이클로헥산 용매/반응매 조합(형태 C의 증거로 형태 B를 생성) 및 니트로메탄/2-클로로부탄(형태 B의 증거로 형태 C를 생성)을 배제하여 비수성 혼합물에 의해 주로 생성되었다.

신속히 냉각된, 역 반응매 첨가 결정화

가열에 의해 용매에 2-(2,6-디클로로페닐)-5-[4-(1,1-디옥소-1,4-티아지난-4-카보닐)아닐리노]옥사졸-4-카복사미드를 용해시키고, 용액을 청징하고 하기 방법을 사용하여 차가운 반응매를 첨가함으로써 반응매 결정화가 수행되었다.

2-(2,6-디클로로페닐)-5-[4-(1,1-디옥소-1,4-티아지난-4-카보닐)아닐리노]옥사졸-4-카복사미드, 4 x 153 내지 155 mg을 4개의 결정화 관으로 칭량하고, 상이한 용매(표 10 참조)를 각각에 충전하였다. 용해를 달성하도록 혼합물을 60°C로 가열하고 이후 청징하였다.

3개의 반응매(표 10 참조), 1.5 ml를 4개의 결정화 관에 각각 충전하고, -10°C로 냉각시켰다.

60°C에서의 2-(2,6-디클로로페닐)-5-[4-(1,1-디옥소-1,4-티아지난-4-카보닐)아닐리노]옥사졸-4-카복사미드의 청징된 용액을 약 50 mg의 화합물을 함유하는 분취량으로 차가운 반응매(약 30 부피 반응매로)에 충전하고, 즉각적인 관찰이 주목되었다.

생성된 혼합물을 약 22시간 동안 -10°C에서 평형화하고, 관찰이 이루어졌고, 고체가 단리되었다. 모든 단리된 고체를 공기 하에 약 20분 동안 진공에서 건조시키고, 이후 45°C에서 23½시간 동안 진공에서 건조시켰다.

반응매 첨가 및 후속하는 냉각 작동 동안 이루어진 관찰은 표 10에 요약되어 있다. 각각의 용매-반응매 조합으로부터 생긴(XRPD에 의해 결정된 것과 같은) 결정질 형태는 표 11에 제시되어 있다. 비교 목적을 위해, 60°C에서의 반응매의 첨가에 의해 제조된 결정질 형태(상기 표 10 참조)는 또한 표 11에 포함된다.

표 10

-10℃에서의 반응매에 대한 신속히 냉각된, 역 첨가 동안 사용된 용매 및 반응매 및 전체에 걸친 관찰

ID	용매	반응매	-10℃, 30 부피 반응매		
			즉시	5 시간	22 시간
A1	THF/물, 4:1 10 부피	헵탄	검	현탁액	현탁액
A2		벤조트리플루오라이드	현탁액	현탁액	현탁액
A3		2-클로로부탄	현탁액	현탁액	현탁액
B1	THF 25 부피	헵탄	현탁액	현탁액	현탁액
B2		벤조트리플루오라이드	현탁액	현탁액	현탁액
B3		2-클로로부탄	현탁액	현탁액	현탁액
C1	니트로메탄 50 부피	헵탄	비혼화성	Bi. Susp.	Bi. Susp.
C2		벤조트리플루오라이드	용액	용액	현탁액
C3		2-클로로부탄	용액	용액	Haze
D1	MeCN/물, 4:1 55 부피	헵탄	비혼화성	Bi. Susp.	Bi. Susp.
D2		벤조트리플루오라이드	Haze	현탁액	현탁액
D3		2-클로로부탄	Haze	현탁액	현탁액

Haze = 주로 용액 Bi. Susp. = 현탁액 및 투명한 용액 층을 갖는 이상성

[0493]

표 11

-60℃에서의 반응매 첨가로부터 생긴 고체의 결정질 형태의 비교(또한 표 10 참조) 및 -10℃에서의 반응매에 대한 역 첨가

용매	반응매	XRPD 에 의한 결정질 형태 운명	
		60℃에서의 첨가	-10℃에서 반응매에 대한 첨가를 뒤바꾼다
THF/물, 4:1 10 부피	헵탄	해당 없음 - 불충분한 고체	저 결정질 형태 B
	벤조트리플루오라이드	형태 A	저 결정질 형태 B
	2-클로로부탄	형태 A	저 결정질 형태 B
THF 25 부피	헵탄	형태 B	저 결정질 형태 B + C의 증거
	벤조트리플루오라이드	형태 B	저 결정질 형태 B
	2-클로로부탄	형태 B	저 결정질 형태 C
니트로메탄 50 부피	헵탄	형태 B	형태 C
	벤조트리플루오라이드	형태 B	형태 C
	2-클로로부탄	형태 C + B의 증거	형태 B/C 믹스
MeCN/물, 4:1 55 부피	헵탄	형태 A	형태 A
	벤조트리플루오라이드	형태 A	형태 B
	2-클로로부탄	형태 A	형태 B

[0494]

[0495]

약 22시간 동안 -10℃에서의 신속히 냉각된, 역 반응매 첨가 및 후속하는 평형은 형태 C 또는 형태 B/C 혼합 버전의 일부 경우 및 형태 A의 오직 하나의 경우에 의한 것을 제외하고는 형태 B를 주로 형성시켰다.

[0496]

결과는 용매/반응매 결정화로부터 생긴 2-(2,6-디클로로페닐)-5-[4-(1,1-디옥소-1,4-티아지닌-4-카보닐)아닐리노]옥사졸-4-카복사미드의 결정질 형태가 용매의 성질뿐만 아니라, 결정화가 발생하는 온도에 따라 의존한다는 것을 입증한다.

[0497]

실시예 5

[0498]

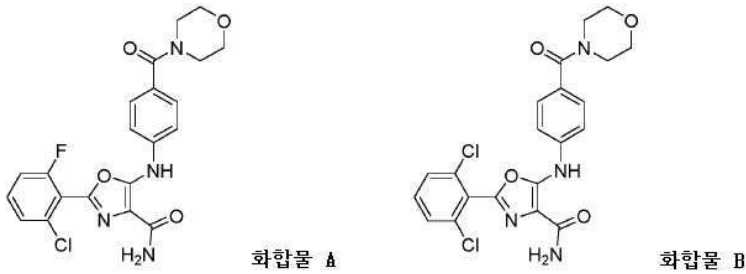
메틸에틸케톤(MEK) 중의 평형에 의한 형태 B로의 형태 A의 전환

[0499]

미정제 결정질 형태 A, 2.992 g (2.84 g 활성제) 및 결정질 형태 B 시드, 약 3 mg, 약 0.1 중량%를 용기에 칭량 하였다. MEK, 6 부피를 용기로 충전하고, 혼합물을 50℃로 가온시켰다. 생성된 현탁액을 이 온도에서 약 19시간 동안 평형화하고, 이후 1½시간에 걸쳐 25℃로 냉각시켰다. 고체는 여과, 이어서 MEK, 1 부피, 용기 및 필터 세척을 통해 단리되었다. 세척된 고체를 진공에서 공기 하에 1시간 동안 및 진공에서 45℃에서 19½시간 동안 건

조시커 2.639 g의 담황색의 고체(88.2% 질량 회수)를 제공하였다.

- [0500] 건조된 화합물의 XRPD 검사(회절도는 비도시)는 형태 B 회절 패턴을 밝혀냈다.
- [0501] 이와 같이, 50°C에서의 MEK, 6 부피 중의 미정제 결정질 형태 A의 평형은 3 g 스케일에서 88.2%의 회수, (95%로부터) 97%의 증가된 활성 함량 및 (97.14%로부터) 98.85%의 개선된 CP로 형태 B를 성공적으로 제공하였다.
- [0502] 결정질 형태 B의 순도는 50°C에서 MeCN/물, 4:1, 4 부피 중의 형태 A 출발 재료를 처음에 평형화하고, 정제된 형태 A를 단리하고 건조시키고, 이후 상기 기재된 것과 같이 MEK 중에 형태 A를 평형화함으로써 여전히 추가로 개선될 수 있다. 이러한 방식으로, 98.64%의 개선된 CP 및 99%의 활성 함량을 갖는 결정질 형태 B가 얻어질 수 있다.
- [0503] 실시예 6
- [0504] 결정질 형태 A 및 결정질 형태 B의 압축 안정성의 비교
- [0505] 압축 안정성 시험은 결정질 형태 A의 2개의 बै치로부터의 샘플 및 결정질 형태 B의 2개의 बै치로부터의 샘플에서 수행되었다. 형태 A 및 형태 B의 샘플의 하나의 쌍은 형태 운명 및 화학 안정성에 대한 영향을 평가하도록 각각 23시간 및 23¼시간 동안 10×10^4 N 힘 하에 압축으로 처리되었다.
- [0506] 형태 A 및 형태 B의 샘플의 다른 쌍은 형태 운명 및 화학 안정성에 대한 연장된 압축 힘의 영향을 평가하도록 7일의 연장된 기간에 걸쳐 유사한 압축 압력으로 처리되었다.
- [0507] 압축 후 단리된 형태 A 고체의 XRPD 검사는 가능하게는 제한된 샘플 또는 고체의 질서의 감소로 인해 약 1일 및 7일 둘 다에 대해 압축 후 감소된 회절 해상도를 제외하고 입력된 형태 A와 일치하는 회절 패턴을 입증하였다.
- [0508] 압축 후 단리된 형태 B 고체의 XRPD 검사는 가능하게는 제한된 샘플 또는 고체의 질서의 감소로 인해, 형태 A와 유사하게, 약 1일 및 7일 둘 다에 대해 압축 후 감소된 회절 해상도를 제외하고 입력된 패턴 B와 일치하는 회절 패턴을 입증하였다.
- [0509] 7일 동안 압축 후 형태 A의 HPLC 평가는 상당한 화학 분해를 밝혀냈다. 그러나, 약 1일 동안의 압축은 실험 오차 내에 구분 불가능한 화학 분해를 입증하였다.
- [0510] 약 1일 및 7일 둘 다에 대해 압축 후 형태 B의 HPLC 평가는 실험 오차 내에 패턴 B의 불순물 프로파일에 대한 변화 없음을 밝혀냈다.
- [0511] 시험의 결과는 결정질 형태 A가 비교적 짧은 압축 힘에 안정하다는 것을 보여주어서, 구분 가능한 화학 분해가 없지만 23시간 후 XRPD 및 DSC에 의한 약간 감소된 결정화도를 입증한다. 그러나, 7일 동안 압축은 상당한 화학 분해를 제공하였다.
- [0512] 다른 한편, 결정질 형태 B가 짧은 압축 힘 및 연장된 압축 힘에 안정하여서, 구분 가능한 화학 분해가 없지만 XRPD 및 DSC에 의한 약간 감소된 결정화도를 입증한다.
- [0513] 이와 같이, 형태 B는 형태 A에 비해 압축에 대한 개선된 안정성을 입증한다.
- [0514] 시험 결과에 기초하여, 결정질 형태 B가 고체 제형, 및 특히 압축 단계를 수반하는 공정에 의해 제조된 것(예컨대, 정제)에 더 양호하게 적합할 것이라고 고려된다.
- [0515] 다른 한편 형태 A는 압축 단계를 수반하지 않는 제형의 제조에 더 양호하게 적합할 수 있다.
- [0516] 실시예 7
- [0517] 생물학적 활성
- [0518] (i) TYK2 및 JAK 키나제 억제 검정
- [0519] 화학식 (1)의 화합물은 TYK2 키나제 및 다른 JAK 키나제를 억제하는 이의 능력에 대해 분석되었다. 화합물의 활성은, WO 2015/032423호 및 WO2018/073438호의 각각에서 각각 실시예 25 및 29의 화합물인, 화합물 A(2-(2-클로로로-6-플루오로-페닐)-5-[4-(모르폴린-4-카보닐)-페닐아미노]-옥사졸-4-카복실산 아미드) 및 화합물 B(2-(2,6-디클로로-페닐)-5-[4-(모르폴린-4-카보닐)-페닐아미노]-옥사졸-4-카복실산 아미드)의 활성과 비교되었다:



[0520]

[0521]

[0522]

[0523]

[0524]

[0525]

[0526]

[0527]

[0528]

[0529]

[0530]

[0531]

[0532]

[0533]

검정에 사용된 기질 및 키나제는 하기 표 12에서 확인된다.

키나제 검정은 하기 제시된 일반 절차를 사용하여 Reaction Biology Corp.(미국 펜실베이니아주 앨버튼)에서 수행되었다. 검정에서, ATP 농도는 100 μ M였고, 상부 화합물 농도는 10 μ M였다.

WO 2015/032423호의 61 페이지에서의 표 7에서의 TYK2 및 JAK 키나제 데이터가 상기 표시된 것과 같이 ATP 농도가 10 μ M인 검정을 사용하여 생성되는 반면, 하기 프로토콜에 기재된 검정은 100 μ M의 ATP 농도를 사용함에 유의한다.

검정:

1) 새로 제조된 기본 반응 완충액(Base Reaction Buffer)(20 mM HEPES pH 7.5, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 0.02% Brij35, 0.02 mg/ml BSA, 0.1 mM Na₃VO₄, 2 mM DTT, 1% DMSO)에서 표시된 기질을 준비한다.

2) 상기 기질 용액에 보인자(1.5 mM CaCl₂, 16 μ g/mL의 칼모듈린, 2 mM MnCl₂)를 전달한다.

3) 표시된 키나제를 기질 용액으로 전달하고 온화하게 혼합한다.

4) DMSO 중의 변하는 농도의 시험 화합물을 키나제 반응 혼합물로 전달한다.

5) ³³P-ATP(특이적 활성 0.01 μ Ci/ μ l 최종)를 반응 혼합물로 전달하여 반응을 개시시킨다.

6) 실온에서 120분 동안 키나제 반응물을 항온처리한다.

7) P81 이온 교환 필터 페이퍼(Whatman 3698-915호)에서 반응물을 스포팅한다.

8) 0.75% 인산에서 광범위하게 필터를 세척함으로써 비결합 포스페이트를 제거한다.

9) ³³P 신호는 Typhoon 포스포리미저(GE Healthcare)를 사용하여 결정되었다. 불활성 효소를 함유하는 대조군 반응으로부터 유래된 배경의 공제 후, IC₅₀ 값은 Prism(Graphpad 소프트웨어)에서의 비선형 회귀 함수를 사용하여 결정되었다.

표 12

단백질 명칭	HUGO 기호	기질	Genbank 수탁 번호	단백질 수탁 번호	클론	발현	태그
JAK1	JAK1	pEY	NP_002218.2	P23458	aa 866-1154	Sf21 곤충 세포에서의 바콜로바이러스	N-말단 GST 태그
JAK2	JAK2	pEY	NP_004963	060674	aa 809-1132 tg	Sf21 곤충 세포에서의 바콜로바이러스	N-말단 GST 태그
JAK3	JAK3	JAK3tide	NP_000206	P52333	aa 781-1124	Sf21 곤충 세포에서의 바콜로바이러스	N-말단 GST 태그
TYK2	TYK2	AXLtide	NP_003322.2	P29597	Aa 833-1187	Sf21 곤충 세포에서의 바콜로바이러스	N-말단 GST 태그

[0534]

- [0535] 기질:
- [0536] AXLtide = [KKSREGDYMVMQIG]
- [0537] JAK3tide = [Ac-GEEEEYFELVKKKK-NH₂]
- [0538] pEY = 폴리 Glu-Tyr [Glu:Tyr (4:1), M.W. = 5,000 내지 20,000]
- [0539] 결과는 하기 표 3에 기재되어 있다.

표 13

	IC ₅₀ (nM)				TYK2에 대한 선택도			
	TYK2	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2	JAK1	JAK2	JAK3
비교용 화합물 A	10	40	87	200	1	4.0	8.7	20
비교용 화합물 B	5.1	26	77	271	1	5.1	15.1	53.1
화합물 (1) - 실시예 1	1.9	20	50	212	1	10.5	26.3	111.6

- [0540]
- [0541] 모든 시험된 화합물이 양호한 TYK2 억제 활성을 보유하는 것으로 밝혀졌지만, 데이터는 화학식 (1)의 화합물이 종래 기술 화합물 A 및 B보다 TYK2(특히 JAK2 및 JAK3에 비해 TYK2를 향해)와 관련하여 더 강력하면서 더 선택적이라는 것을 예시한다.
- [0542] (ii) 사이토크롬 P450 억제 검정
- [0543] 가능한 약물-약물 상호작용에 대한 화합물 (1)의 감수성은 다양한 사이토크롬 P450 이소폼을 억제하는 이의 능력을 분석함으로써 시험되었다. 종래 기술 화합물 B(상기 실시예 7(i) 참조)는 비교용 실시예로서 또한 시험되었다.
- [0544] 제조되고 DMSO에 연속 희석된 시험 화합물을 각각의 이소폼에 대한 프로브 기질의 존재 하에 풀링된 인간 간 마이크로솜과 6가지 농도(1% DMSO 최종)에서 항온처리하고, 프로브 기질의 대사에 대한 이의 효과를 결정하였다. (96웰 플레이트에서) 항온처리는 0.1 M Tris 완충액, pH 7.4에 의해 37°C에서 수행되었고, 반응은 보인자, NADPH(1 mM 최종 농도)의 첨가에 의해 개시되었다.
- [0545] 규정된 시간에, 반응물을 분석 내부 표준물을 함유하는 아세토니트릴로 종결시키고, 샘플을 원심분리하고, 상청액 분획을 질량 분광법(LC-MS/MS)에 의해 프로브 기질 대사물질에 대해 분석하였다. 기기 반응은 내부 표준품으로 정규화되었고, 이 "비억제된" 대조군에 대해 프로브 기질로부터 형성된 대사물질의 양을 결정하기 위해 적절한 용매와 비교되었다.
- [0546] 결과는 백분율 억제로 보고되고, IC₅₀ 값(프로브 대사 형성의 50% 감소를 생성시키는 농도)은 비선형 S자형 용량 반응 식(BioBook)을 사용하여 계산되었다:
- [0547] % 억제 = 가장 낮은 값 + (가장 높은 값 - 가장 낮은 값)/(1+10^{(((Log IC₅₀ - X) * Hill 기울기))})
- [0548] 상기 식 중, X는 Log 농도이다.
- [0549] 연구된 CYP450 이소폼, 및 이의 각각의 프로브 기질은 표 14에 기재되어 있다.

표 14

CYP450 이소폼	기질
CYP1A2	페나세틴
CYP2B6	부프로피온
CYP2C8	아모디아퀸
CYP2C9	디클로페낙
CYP2C19	S-(+)-에페네토인
CYP2D6	덱스트로메토르판
CYP3A4	미다졸람
CYP3A4	테스토스테론

[0550]

[0551] 검정 결과는 표 15에 도시되어 있다.

표 15

화합물	CYP 1A2	CYP 2B6	CYP 2C8	CYP 2C19	CYP 2C9	CYP 2D6	CYP 3A4 (MID)	CYP 3A4 (시험)
비교용 화합물 B	>30	>30	>8.2	>30	4.4	>30	>30	>30
화합물 (1)	>30	>30	>30	>30	26	>30	>30	>30

[0552]

[0553] 모든 시험된 화합물이 양호한 CYP 억제 프로파일을 보여주지만, 데이터는 화학식 (1)의 화합물이 특히 CYP2C8 및 CYP2D6과 관련하여 비교용 화합물 B보다 더 양호한 CYP 억제 프로파일을 갖는다(즉, 시험된 CYP 이소폼을 더 적은 정도로 억제함)는 것을 예시한다.

[0554] (iii) hERG 채널 억제 검정

[0555] 화합물이 hERG 칼륨 채널을 억제하는 가능성은 Sophion Qube 자동화 전기생리학 플랫폼에서 hERG-HEK 안정하게 형질주입된 세포주를 사용하여 결정되었다. 검정을 실온에서 수행하고, 단일-홀 QChip을 사용하여 개별 셀로부터의 hERG 꼬리 전류의 관독을 하였다.

[0556] hERG 채널을 억제하는 시험 화합물의 효력(IC₅₀)은 농도마다 4 이하의 반복실험으로 8가지 시험 화합물 농도로부터 생성된 농도-반응 곡선으로부터 결정되었다.

[0557] 화합물 농도는 시험 화합물과의 외부 완충액의 완전한 교환을 보장하도록 2회 시험 웰에 첨가되었다. 전체로서, 화합물을 7분 초과 동안 웰에 적용하였다.

[0558] 결과는 하기 표 16에 기재되어 있다.

표 16

화합물	IC ₅₀ (uM)	최대 농도 (uM)	최대 농도에서의 % 억제
비교용 화합물 B	~30	30	50.5
화합물 (1)	>30	30	38.6

[0559]

[0560] 모든 3개의 시험된 화합물은 비교적 낮은 hERG 활성을 보여주지만, 결과는 화학식 (1)의 화합물이 종래 기술 비교용 화합물 B와 비교하여 훨씬 더 낮은 hERG 책임을 갖는다는 것을 입증한다.

[0561] (iv) 간세포 안정성 검정

[0562] 화합물 (1) 및 종래 기술 비교용 화합물 B는 마우스(수컷 CD-1), 래트(수컷 스프라그-다울리), 개(수컷 비글) 및 인간(혼합 성별)으로부터의 플링된 간세포를 사용하여 수행된 간세포 안정성 검정에서 수행되었다. 시험 화합물 및 대조군 화합물을 37°C에서 간세포와 향온처리하였다. 분취액을 1시간 기간에 걸쳐 6가지 시점에서 제거하였다. 샘플을 원심분리하고, 상청액 분획을 질량 분광법(LC-MS/MS)에 의해 모 화합물에 대해 분석하였다.

[0563] (%로 표시된) 남은 화합물의 양은 T=0 샘플에서 그것에 대한 각각의 샘플에서의 MS 반응으로부터 결정되었고, 화합물의 반감기 및 고유 제거를 결정하도록 사용되었다.

[0564] 결과는 하기 표 17에 기재되어 있다.

표 17

화합물	마우스		래트		개		인간	
	CL _{int} μl/분 /10 ⁶ 개의 세포	T _{1/2} 분	CL _{int} μl/분 /10 ⁶ 개의 세포	T _{1/2} 분	CL _{int} μl/분 /10 ⁶ 개의 세포	T _{1/2} 분	CL _{int} μl/분 /10 ⁶ 개의 세포	T _{1/2} 분
비교용 화합물 B	40.5	27	103.7	14.8	29.8	53.5	9.0	124
화합물 (1)	16.8	65.3	50.0	30.6	<3.0	>460	<3.0	>460

[0565]

[0566] 비교용 화합물 B가 인간에서 (2시간에 걸쳐) 양호한 반감기를 나타내지만, 표 7에서의 데이터는 화합물 (1)이 종래 기술 비교용 화합물 B와 비교하여 모든 4개의 간세포 안정성 검정에서 상당히 감소된 제거율을 갖고, 결과적으로, 화학식 (1)의 화합물의 반감기(T_{1/2})가 비교용 화합물 B의 반감기보다 모든 4개의 검정에서 훨씬 더 길다는 것을 나타낸다.

[0567] (v) pSTAT3 억제

[0568] 혈청 고갈된 HT29 세포에서 IL-22 자극에 반응한 pSTAT3 억제에 대해 화합물 (1) 및 종래 기술 비교용 화합물 A 및 B를 시험하였다.

[0569] 4개의 시험 화합물을 10 μM의 상부 농도와 비히클 대조군에 의해 9점 반로그 용량 희석을 생성하기 위해 희석하기 전에 HT29 세포를 밤새 혈청 고갈시켰다. HT29 세포를 37°C에서 20분 동안 시험 화합물과 향온처리하였다. HT29 세포를 4% PFA로 10분 동안 고정하기 전에 세포를 추가 15분 동안 10 ng/ml의 인간 IL-22와 향온처리하고, 포스포-STAT3Y705 항체(CST #9145)로 표지하기 전에 30분 동안 90% 메탄올과 향온처리하였다. Alexa-488 항-토끼 2차 항체와 향온처리 전에 0.5% BSA/PBS 용액을 사용하여 세포를 3회 세정하였다.

[0570] 단일 세포에서의 포스포-STAT3의 평균 형광 강도는 Intellicyt iQue 장치 및 FlowJo 소프트웨어를 사용하여 유세포분석법에 의해 분석되었다. IC₅₀은 배경 신호의 제거 및 DMSO 대조군으로의 정규화 후에 4-매개변수 분석을 사용하여 결정되었다.

[0571] 결과는 하기 표 18에 기재되어 있다.

표 18

시험 화합물	IC ₅₀ (nM)	10 μM에서의 %pSTAT3 억제
비교용 화합물 A	170	96.9
비교용 화합물 B	53	97.9
화합물 (1)	16	95.9

[0572]

[0573] 비교용 화합물 B 및 화합물 (1) 둘 다가 100 nM 미만의 pSTAT3 억제에 대한 IC₅₀ 값을 갖는 것으로 나타났지만, 화합물 (1)에 대한 IC₅₀ 값은 비교용 화합물 B보다 유의미하게 더 낮았다.

[0574] (vi) 인간 1차 CD4CD45RO+ 세포 검정

[0575] 화합물 (1) 및 비교용 화합물 B에 의한 IL-17F 생성 및 STAT3 인산화의 억제는 인간 말초 혈액 CD4CD45RO+ 세포로부터 유래된 Th17 세포에서 측정되었다.

[0576] 새로운 인간 말초 혈액 CD4CD45RO+ 세포는 상업적으로 구입되었다(Generon, 영국); 실험 반복을 위해 3명의 상이한 지원자로부터의 3개의 별개의 바이알. 세포를 항-CD3/CD28 자석 Dynabead(Thermo Fisher)와 함께 10 ng/ml의 재조합 인간 IL-1B(R&D Systems), IL-23(R&D Systems), TGF-B1(R&D Systems) 및 50 ng/ml의 IL-6(R&D Systems)을 함유하는 T 세포 배지(Thermo Fisher)에서 성장시켰다. Th17 세포의 확장을 유도하도록 이들을 11일 동안 성장시켰다. 검정을 위한 플레이팅 전에 세포를 밤새 인간 혈청(1%)이 보충된 T 세포 배지에서 밤새 성장시켰다. 배지를 제거하고, 검정 전에 4시간 동안 비보충된 RPMI로 대체하였다.

[0577] IL-17F 수준을 측정하기 위해, 200,000개의 세포를 96웰 플레이트로 플레이팅하고, 30분 동안 화합물과 예비항온처리한 후, 48시간 동안 6.25 ng/ml에서의 재조합 IL-23 및 0.1 ng/ml에서의 재조합 인간 IL-1B로 자극하였다. 상청액을 제거하고, 상업적으로 입수 가능한 ELISA 키트(Thermo Fisher; BMS2037-2)를 사용하여 IL-17F 수준을 측정하였다.

[0578] pSTAT3 수준을 측정하기 위해, 200,000개의 세포를 96웰 플레이트로 플레이팅하고, 30분 동안 화합물과 예비항온처리한 후, 15분 동안 12.5 ng/ml에서의 재조합 IL-23으로 자극하고, 이후 세포 용해 완충액을 사용하여 용해시켰다. 용해물에서의 pSTAT3 수준은 상업적으로 입수 가능한 ELISA 키트(Thermo Fisher; 85-86102-11)를 사용하여 측정되었다.

[0579] ELISA는 제조사의 지시 및 마이크로플레이트 판독기(Thermo Fisher; Varioskan)를 사용한 흡광도 판독에 따라 수행되었다. 데이터는 하기 식을 사용하여 비처리된 샘플에 대한 반응으로 정규화되었다:

[0580] 제어의 % = ((자극된 샘플 농도 - 비자극된 샘플 농도) × 100)/(대조군 자극된 농도 - 대조군 비자극된 농도)

[0581] 비선형 4 매개변수 로지스틱 회귀 모델(4PL)을 사용하여 IC₅₀ 값을 사용하도록 Graphpad Prism 8.1.0을 사용하였다.

[0582] 결과는 하기 표 19A 및 표 19B에 기재되어 있다:

표 19A - IL17-F 생성 억제

화합물	공여자 1	공여자 2	공여자 3	평균 (nM)	SD
비교용 화합물 B	243	217	148	203	49
화합물 (1)	117	134	64	105	37

[0583]

표 19B - STAT3 인산화의 억제

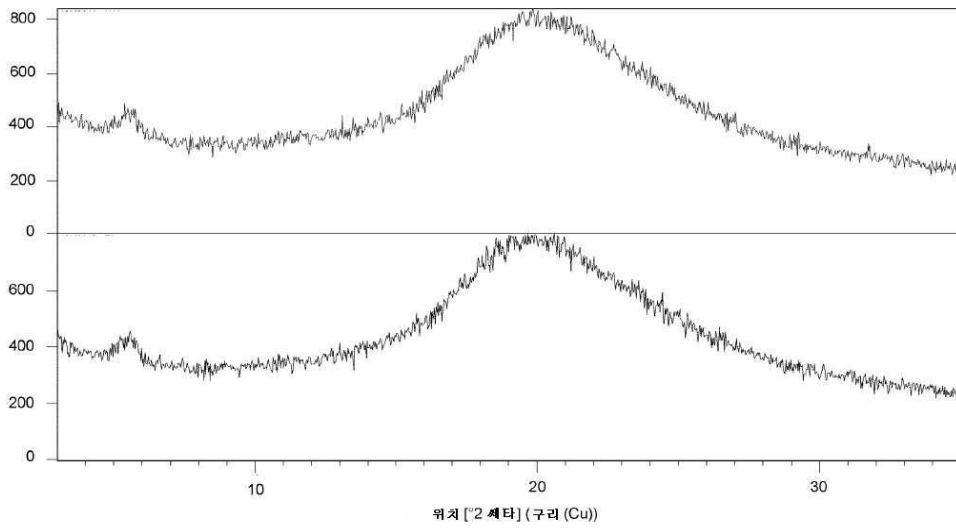
화합물	공여자 1	공여자 2	공여자 3	평균 (nM)	SD
비교용 화합물 B	111	17	54	61	47
화합물 (1)	69	29	55	51	20

[0584]

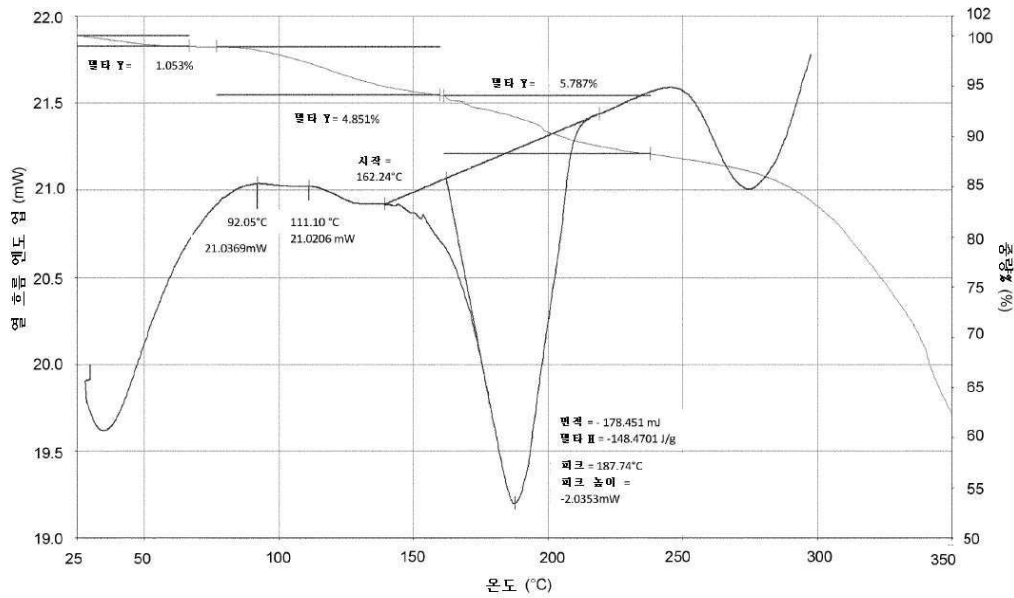
- [0585] 모든 시험된 화합물이 IL17-F 생성 및 STAT3 인산화의 억제를 보여주었지만, 검정 둘 다에서 화합물 (1)은 비교용 화합물 B보다 더 활성인 것으로 나타났다.
- [0586] 비교용 데이터 - 결론
- [0587] 상기 검정 (i) 내지 (vi)로부터 얻은 데이터는 화학식 (1)의 화합물이 W02015/032423호에서 구조적으로 가장 유사한 화합물(화합물 B)에 비해 유의미한 이점을 갖는다는 것을 나타낸다.
- [0588] 이와 같이, 화합물 (1)은 TYK2 키나제 억제 검정에서 화합물 B보다 더 활성이고, 화합물 B보다 JAK1, JAK2 및 JAK3 키나제에 대한 TYK2에 대한 더 높은 선택도를 갖는다.
- [0589] 화합물 (1)은 사이토크롬 P450 검정, 특히 CYP2C8 및 CYP2C9 검정에서 종래 기술 비교용 화합물 B와 비교하여 약간 유리한 특성을 갖는다.
- [0590] 화합물 (1)은 종래 기술 비교용 화합물 B와 비교하여 감소된 hERG 책임을 갖는다.
- [0591] 간세포 안정성 검정에서, 화합물 (1)은 비교용 화합물 B보다 감소된 제거율 및 결과적으로 더 긴 반감기를 보여주었다.
- [0592] 게다가, 화합물 (1)은 비교용 화합물 B와 비교하여 IL-22 자극된 HT29 세포 및 Th17 세포에서 STAT3의 인산화를 억제하는 데 더 강력하다.
- [0593] 마지막으로, 화합물 (1)은 비교용 화합물 B와 비교하여 Th17 세포에서 IL-17F 생성의 더 큰 억제를 보여준다.
- [0594] 종합하면, 데이터는 화합물 (1)이 고도로 강력하고 선택적인 TYK2 키나제 억제제이고, 훌륭한 약물동태학적 특성을 갖는다는 것을 나타낸다.
- [0595] 실시예 7
- [0596] 약제학적 제형
- [0597] (i) 정제 제형
- [0598] 본원에 정의된 것과 같은 화학식 (1)의 화합물의 결정질 형태를 함유하는 정제 조성물은 공지된 방식으로 정제를 형성하도록 50 mg의 화합물을 희석제로서의 197 mg의 락토스(BP) 및 활택제로서의 3 mg의 스테아르산마그네슘과 혼합하고 압축함으로써 제조된다.
- [0599] (ii) 캡슐 제형
- [0600] 캡슐 제형은 본원에 정의된 것과 같은 화학식 (1)의 화합물의 결정질 형태의 100 mg을 100 mg의 락토스와 혼합하고 생성된 혼합물을 표준 불투명 경질 젤라틴 캡슐로 충전함으로써 제조된다.
- [0601] (iii) 피하 주사 제형
- [0602] 피하 투여를 위한 조성물은 5 mg/mL의 농도를 생성하도록 본원에 정의된 것과 같은 화학식 (1)의 화합물의 결정질 형태를 약제학적 등급 옥수수유와 혼합함으로써 제조된다. 상기 조성물은 멸균되고 적합한 용기로 충전된다.
- [0603] 균등물
- [0604] 상기 예는 본 발명을 예시할 목적을 위해 제시되고, 본 발명의 범위에 어떠한 제한을 부여하는 것으로 해석되지 않아야 한다. 많은 변형 및 변경이 상기 기재된 발명의 구체적인 실시형태에 이루어질 수 있고, 본 발명에 기초하는 원칙을 벗어나지 않으면서 실시예에 이루어질 수 있음이 용이하게 명확해 질 것이다. 모든 이러한 변형 및 변경은 본 출원에 의해 포함되도록 의도된다.

도면

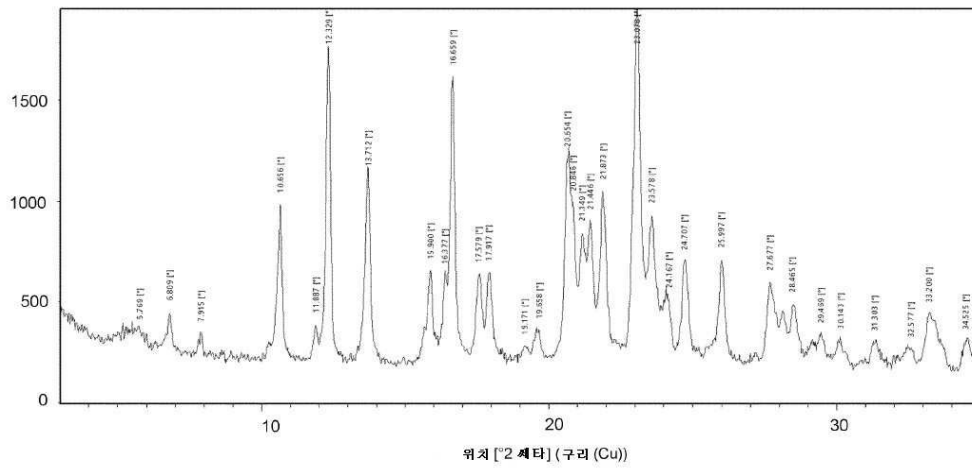
도면1



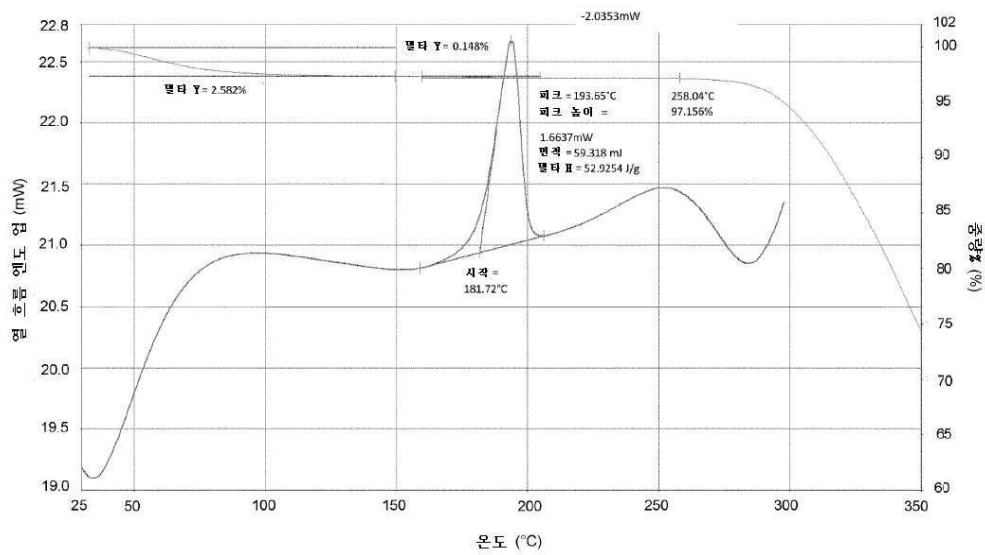
도면2



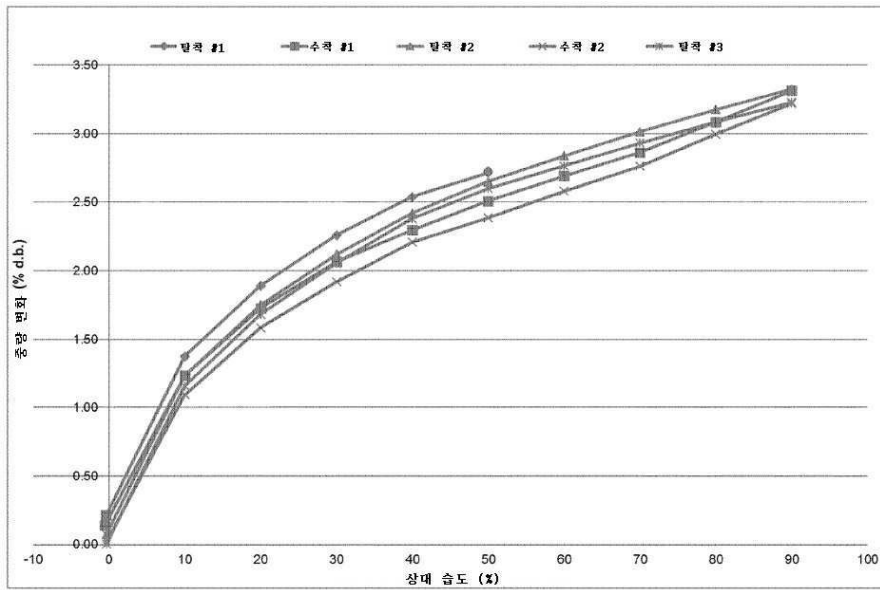
도면3



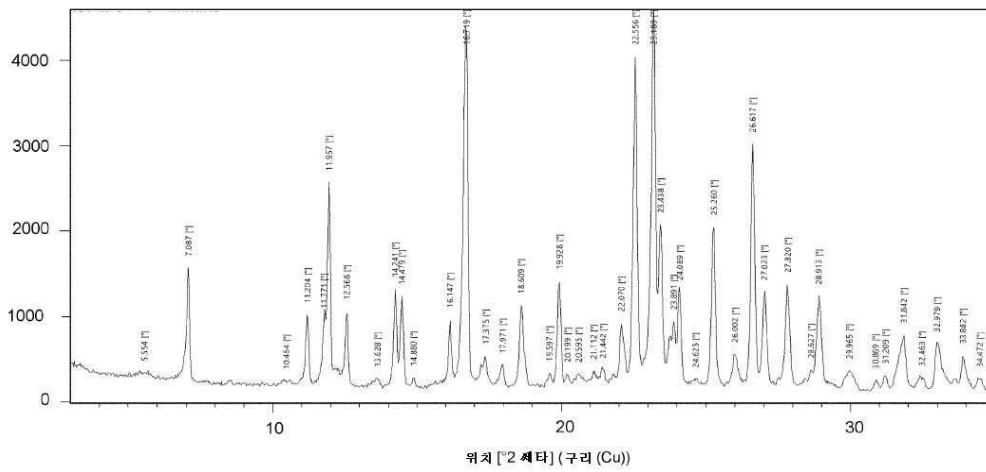
도면4



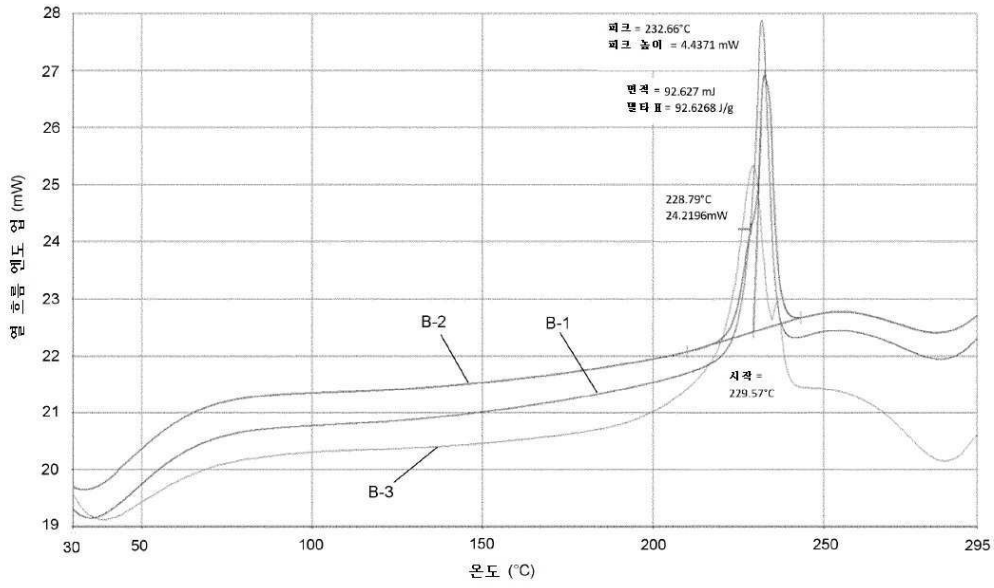
도면5



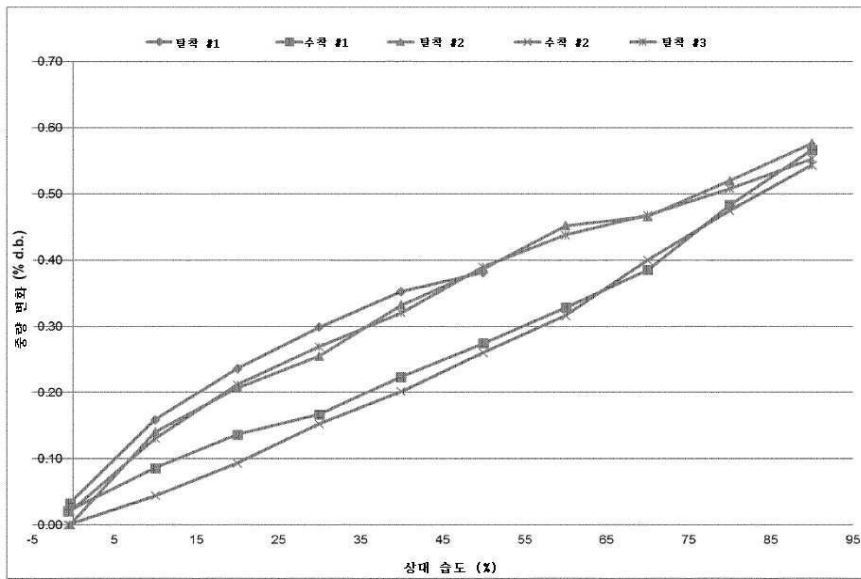
도면6



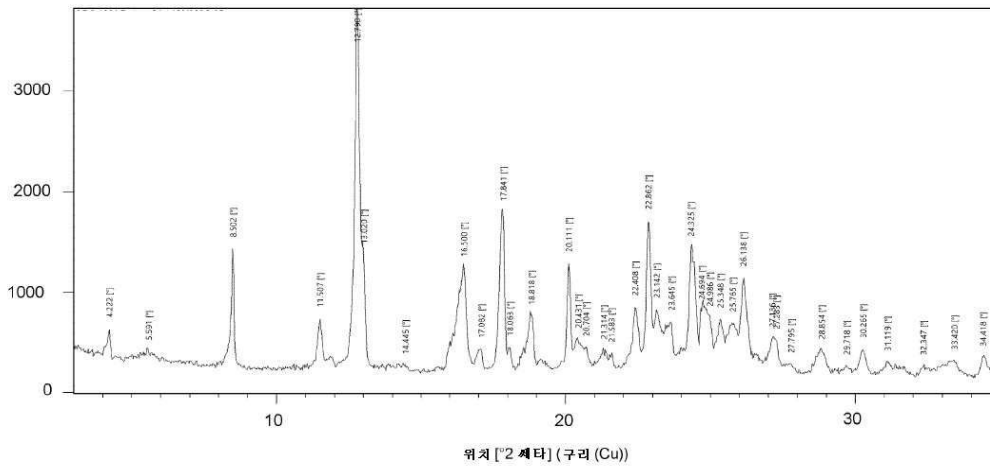
도면7



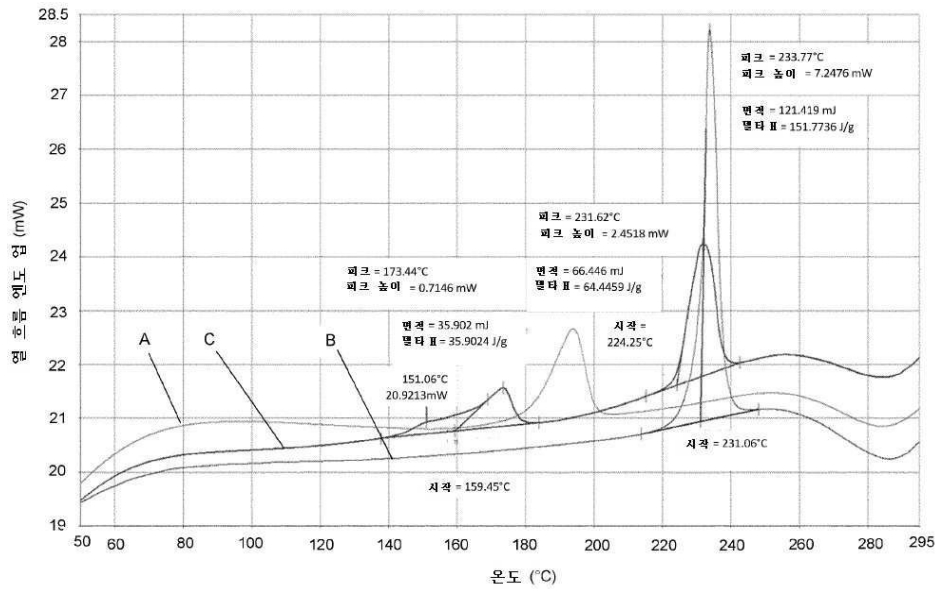
도면8



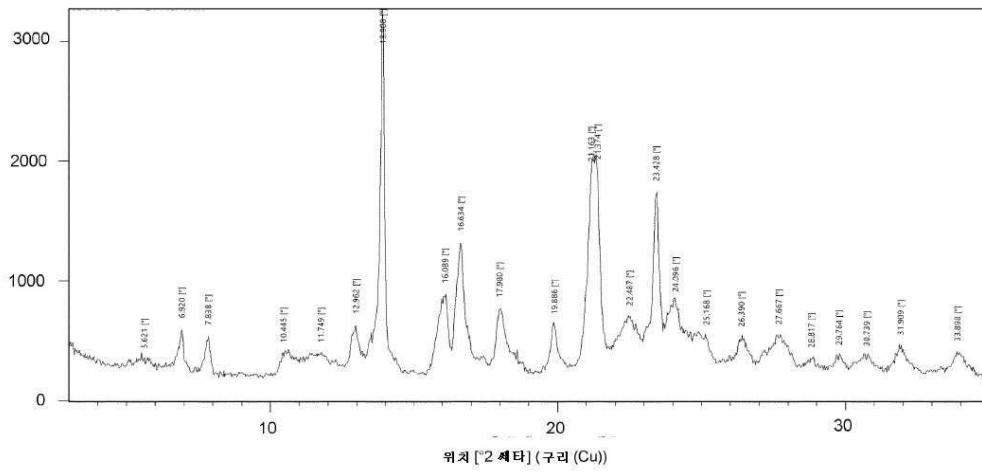
도면9



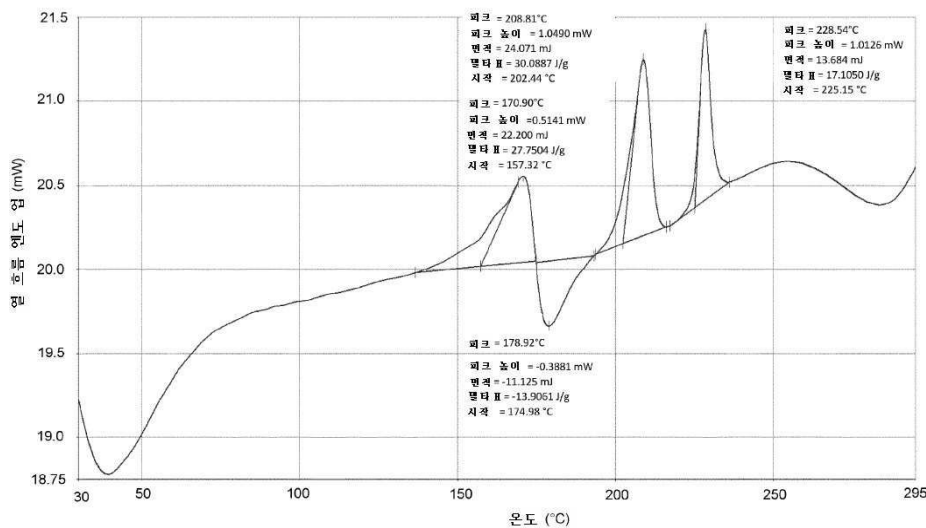
도면10



도면11



도면12



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Sareum Limited

<120> CRYSTALLINE FORMS OF A PHARMACEUTICAL COMPOUND

<130> P40693W0

<150> GB 2005114.0

<151> 2020-04-07

<160> 2

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 13

<212> PRT

<213> N/K

<400> 1

Lys Lys Ser Arg Gly Asp Tyr Met Thr Met Gln Ile Gly

1 5 10

<210> 2

<211> 14

<212> PRT

<213> N/K

<400> 2

Gly Glu Glu Glu Glu Tyr Phe Glu Leu Val Lys Lys Lys Lys

1 5 10