



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0119095
(43) 공개일자 2024년08월06일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 403/14 (2006.01) A61K 31/4184 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07D 403/14 (2013.01)
A61K 31/4184 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2024-7022100</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2022년12월07일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2024년07월02일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2022/081060</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2023/107980
국제공개일자 2023년06월15일</p> <p>(30) 우선권주장
63/287,212 2021년12월08일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
킨네이트 바이오파마 인크.
미국 92130 캘리포니아주 샌디에이고 12830 엘 카미노 리얼 스위트 150</p> <p>(72) 발명자
카노우니 토우피케
미국 92130 캘리포니아주 샌디에이고 12830 엘 카미노 리얼 스위트 150
피미스터 앤드류
미국 92130 캘리포니아주 샌디에이고 12830 엘 카미노 리얼 스위트 150
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
김진희, 김태홍</p> |
|---|--|

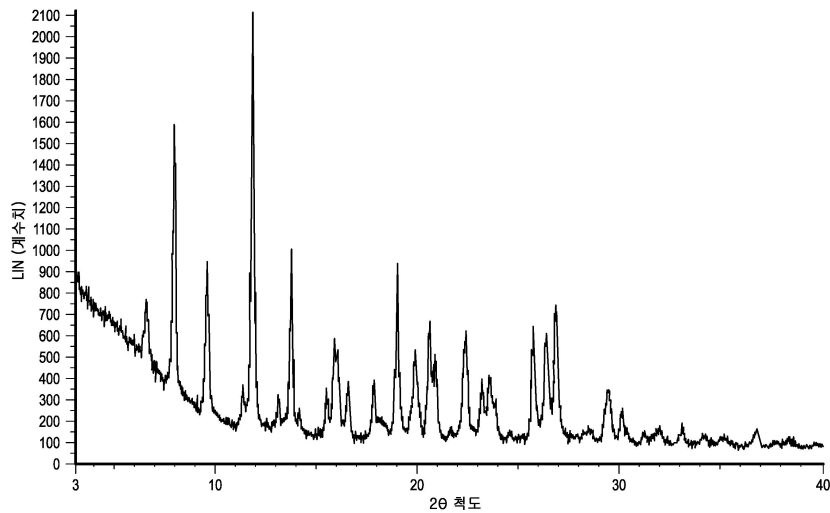
전체 청구항 수 : 총 194 항

(54) 발명의 명칭 FGFR 저해제의 고체 상태 형태

(57) 요약

본 개시내용은 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에틸닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 고체 상태 형태에 관한 것이다. 이러한 고체 상태 형태는 질환의 치료를 위한 약학 조성물 및 투여량 형태의 제조에서 유용하다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

C07B 2200/13 (2013.01)

(72) 발명자

레디 자야찬드라 피

미국 92130 캘리포니아주 샌디에이고 12830 엘 카
미노 리얼 스위트 150

티호나스 존

미국 92130 캘리포니아주 샌디에이고 12830 엘 카
미노 리얼 스위트 150

초파데 슈헬

미국 92130 캘리포니아주 샌디에이고 12830 엘 카
미노 리얼 스위트 150

판데이 프리탄슈

미국 92130 캘리포니아주 샌디에이고 12830 엘 카
미노 리얼 스위트 150

콕스 제이슨 엠

미국 92130 캘리포니아주 샌디에이고 12830 엘 카
미노 리얼 스위트 150

카니아 로버트

미국 92130 캘리포니아주 샌디에이고 12830 엘 카
미노 리얼 스위트 150

칼도어 스티븐 더블유

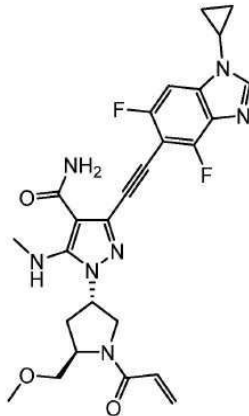
사망

명세서

청구범위

청구항 1

화합물 1로서 하기에 도시된 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 고체 형태:



화합물 1

청구항 2

1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 고체 형태로서, 고체 형태는 결정질인 고체 형태.

청구항 3

제2항에 있어서, 고체 형태는 $11.8^{\circ} \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 4

제3항에 있어서, 고체 형태는 $7.9^{\circ} \pm 0.3$ 및 $13.7^{\circ} \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 5

제3항 또는 제4항에 있어서, 고체 형태는 $9.5^{\circ} \pm 0.3$, $18.9^{\circ} \pm 0.3$ 및 $26.8^{\circ} \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 6

제3항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 $15.9^{\circ} \pm 0.3$, $20.5^{\circ} \pm 0.3$ 및 $22.3^{\circ} \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 7

제3항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 $20.8^{\circ} \pm 0.3$, $25.7^{\circ} \pm 0.3$ 및 $26.3^{\circ} \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 8

제2항에 있어서, 고체 형태는 $7.9^{\circ} \pm 0.3$, $9.5^{\circ} \pm 0.3$, $11.8^{\circ} \pm 0.3$, $13.7^{\circ} \pm 0.3$, $15.9^{\circ} \pm 0.3$, $18.9^{\circ} \pm 0.3$, $20.5^{\circ} \pm 0.3$, $20.8^{\circ} \pm 0.3$, $22.3^{\circ} \pm 0.3$, $25.7^{\circ} \pm 0.3$ 및 $26.3^{\circ} \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 1개의 X선 분말

회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 9

제8항에 있어서, 고체 형태는 $7.9^\circ \pm 0.3$, $9.5^\circ \pm 0.3$, $11.8^\circ \pm 0.3$, $13.7^\circ \pm 0.3$, $15.9^\circ \pm 0.3$, $18.9^\circ \pm 0.3$, $20.5^\circ \pm 0.3$, $20.8^\circ \pm 0.3$, $22.3^\circ \pm 0.3$, $25.7^\circ \pm 0.3$ 및 $26.3^\circ \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 2개의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 10

제9항에 있어서, 고체 형태는 $7.9^\circ \pm 0.3$, $9.5^\circ \pm 0.3$, $11.8^\circ \pm 0.3$, $13.7^\circ \pm 0.3$, $15.9^\circ \pm 0.3$, $18.9^\circ \pm 0.3$, $20.5^\circ \pm 0.3$, $20.8^\circ \pm 0.3$, $22.3^\circ \pm 0.3$, $25.7^\circ \pm 0.3$ 및 $26.3^\circ \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 3개의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 11

제10항에 있어서, 고체 형태는 $7.9^\circ \pm 0.3$, $9.5^\circ \pm 0.3$, $11.8^\circ \pm 0.3$, $13.7^\circ \pm 0.3$, $15.9^\circ \pm 0.3$, $18.9^\circ \pm 0.3$, $20.5^\circ \pm 0.3$, $20.8^\circ \pm 0.3$, $22.3^\circ \pm 0.3$, $25.7^\circ \pm 0.3$ 및 $26.3^\circ \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 4개의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 12

제11항에 있어서, 고체 형태는 $7.9^\circ \pm 0.3$, $9.5^\circ \pm 0.3$, $11.8^\circ \pm 0.3$, $13.7^\circ \pm 0.3$, $15.9^\circ \pm 0.3$, $18.9^\circ \pm 0.3$, $20.5^\circ \pm 0.3$, $20.8^\circ \pm 0.3$, $22.3^\circ \pm 0.3$, $25.7^\circ \pm 0.3$ 및 $26.3^\circ \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 5개의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 13

제12항에 있어서, 고체 형태는 $7.9^\circ \pm 0.3$, $9.5^\circ \pm 0.3$, $11.8^\circ \pm 0.3$, $13.7^\circ \pm 0.3$, $15.9^\circ \pm 0.3$, $18.9^\circ \pm 0.3$, $20.5^\circ \pm 0.3$, $20.8^\circ \pm 0.3$, $22.3^\circ \pm 0.3$, $25.7^\circ \pm 0.3$ 및 $26.3^\circ \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 6개의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 14

제2항에 있어서, 고체 형태는 도 4에 도시된 X선 분말 회절 패턴을 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 15

제3항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 $193.1^\circ\text{C} \pm 5.0$ 에서의 흡열 피크를 포함하는 시차 주사 열량법 온도기록도를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 16

제3항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 도 5에 도시된 시차 주사 열량법 온도기록도를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 17

제3항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 열중량 분석에 의해 결정된 것과 같이 $200^\circ\text{C} \pm 10.0$ 까지 $1.1\% \pm 0.5$ 미만의 중량 손실을 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 18

제3항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 도 5에 도시된 열중량 분석 온도기록도를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 19

제3항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태가 실질적으로 없는 것인 고체 형태.

청구항 20

제19항에 있어서, 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태의 양은 5%(w/w) 이하인 고체 형태.

청구항 21

제3항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 불순물이 실질적으로 없는 것인 고체 형태.

청구항 22

제21항에 있어서, 불순물의 양은 2% 이하인 고체 형태.

청구항 23

제2항에 있어서, 고체 형태는 $5.0^\circ \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 24

제23항에 있어서, 고체 형태는 $10.1^\circ \pm 0.3$ 및 $17.1^\circ \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 25

제23항 또는 제24항에 있어서, 고체 형태는 $8.5^\circ \pm 0.3$, $24.8^\circ \pm 0.3$ 및 $25.8^\circ \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 26

제23항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 $9.3^\circ \pm 0.3$, $13.0^\circ \pm 0.3$ 및 $16.4^\circ \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 27

제23항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 $12.1^\circ \pm 0.3$ 및 $15.2^\circ \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 28

제2항에 있어서, 고체 형태는 $5.0^\circ \pm 0.3$, $8.5^\circ \pm 0.3$, $9.3^\circ \pm 0.3$, $10.1^\circ \pm 0.3$, $12.1^\circ \pm 0.3$, $13.0^\circ \pm 0.3$, $15.2^\circ \pm 0.3$, $16.4^\circ \pm 0.3$, $17.1^\circ \pm 0.3$, $24.8^\circ \pm 0.3$ 및 $25.8^\circ \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 1개의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 29

제28항에 있어서, 고체 형태는 $5.0^\circ \pm 0.3$, $8.5^\circ \pm 0.3$, $9.3^\circ \pm 0.3$, $10.1^\circ \pm 0.3$, $12.1^\circ \pm 0.3$, $13.0^\circ \pm 0.3$, $15.2^\circ \pm 0.3$, $16.4^\circ \pm 0.3$, $17.1^\circ \pm 0.3$, $24.8^\circ \pm 0.3$ 및 $25.8^\circ \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 2개의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 30

제29항에 있어서, 고체 형태는 $5.0^\circ \pm 0.3$, $8.5^\circ \pm 0.3$, $9.3^\circ \pm 0.3$, $10.1^\circ \pm 0.3$, $12.1^\circ \pm 0.3$, $13.0^\circ \pm 0.3$, $15.2^\circ \pm 0.3$, $16.4^\circ \pm 0.3$, $17.1^\circ \pm 0.3$, $24.8^\circ \pm 0.3$ 및 $25.8^\circ \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 3개의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 31

제30항에 있어서, 고체 형태는 $5.0^\circ \pm 0.3$, $8.5^\circ \pm 0.3$, $9.3^\circ \pm 0.3$, $10.1^\circ \pm 0.3$, $12.1^\circ \pm 0.3$, $13.0^\circ \pm 0.3$, $15.2^\circ \pm 0.3$, $16.4^\circ \pm 0.3$, $17.1^\circ \pm 0.3$, $24.8^\circ \pm 0.3$ 및 $25.8^\circ \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 4개의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 32

제31항에 있어서, 고체 형태는 $5.0^{\circ} \pm 0.3$, $8.5^{\circ} \pm 0.3$, $9.3^{\circ} \pm 0.3$, $10.1^{\circ} \pm 0.3$, $12.1^{\circ} \pm 0.3$, $13.0^{\circ} \pm 0.3$, $15.2^{\circ} \pm 0.3$, $16.4^{\circ} \pm 0.3$, $17.1^{\circ} \pm 0.3$, $24.8^{\circ} \pm 0.3$ 및 $25.8^{\circ} \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 5개의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 33

제32항에 있어서, 고체 형태는 $5.0^{\circ} \pm 0.3$, $8.5^{\circ} \pm 0.3$, $9.3^{\circ} \pm 0.3$, $10.1^{\circ} \pm 0.3$, $12.1^{\circ} \pm 0.3$, $13.0^{\circ} \pm 0.3$, $15.2^{\circ} \pm 0.3$, $16.4^{\circ} \pm 0.3$, $17.1^{\circ} \pm 0.3$, $24.8^{\circ} \pm 0.3$ 및 $25.8^{\circ} \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 6개의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 34

제2항에 있어서, 고체 형태는 도 2에 도시된 X선 분말 회절 패턴을 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 35

제23항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 $53.5^{\circ}\text{C} \pm 10.0$, $106.5^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ 및 $193.7^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ 에서의 흡열 피크를 포함하는 시차 주사 열량법 온도기록도를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 36

제23항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 도 3에 도시된 시차 주사 열량법 온도기록도를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 37

제23항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 열중량 분석에 의해 결정된 것과 같이 $76^{\circ}\text{C} \pm 10.0$ 까지 $4.9\% \pm 0.5$ 미만의 중량 손실을 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 38

제23항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 도 3에 도시된 열중량 분석 온도기록도를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 39

제23항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태가 실질적으로 없는 것인 고체 형태.

청구항 40

제39항에 있어서, 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태의 양은 5%(w/w) 이하인 고체 형태.

청구항 41

제23항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 불순물이 실질적으로 없는 것인 고체 형태.

청구항 42

제41항에 있어서, 불순물의 양은 2% 이하인 고체 형태.

청구항 43

제2항에 있어서, 고체 형태는 $8.7^{\circ} \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 44

제43항에 있어서, 고체 형태는 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ 및 $12.8^{\circ} \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 45

제43항 또는 제44항에 있어서, 고체 형태는 $23.9^\circ \pm 0.3$ 및 $24.3^\circ \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 46

제43항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 $11.5^\circ \pm 0.3$, $20.3^\circ \pm 0.3$ 및 $21.2^\circ \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 47

제43항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 $11.6^\circ \pm 0.3$, $15.9^\circ \pm 0.3$ 및 $25.8^\circ \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 48

제2항에 있어서, 고체 형태는 $5.0^\circ \pm 0.3$, $8.7^\circ \pm 0.3$, $11.5^\circ \pm 0.3$, $11.6^\circ \pm 0.3$, $12.8^\circ \pm 0.3$, $15.8^\circ \pm 0.3$, $20.3^\circ \pm 0.3$, $21.2^\circ \pm 0.3$, $23.9^\circ \pm 0.3$, $24.3^\circ \pm 0.3$ 및 $25.8^\circ \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 1개의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 49

제48항에 있어서, 고체 형태는 $5.0^\circ \pm 0.3$, $8.7^\circ \pm 0.3$, $11.5^\circ \pm 0.3$, $11.6^\circ \pm 0.3$, $12.8^\circ \pm 0.3$, $15.8^\circ \pm 0.3$, $20.3^\circ \pm 0.3$, $21.2^\circ \pm 0.3$, $23.9^\circ \pm 0.3$, $24.3^\circ \pm 0.3$ 및 $25.8^\circ \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 2개의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 50

제49항에 있어서, 고체 형태는 $5.0^\circ \pm 0.3$, $8.7^\circ \pm 0.3$, $11.5^\circ \pm 0.3$, $11.6^\circ \pm 0.3$, $12.8^\circ \pm 0.3$, $15.8^\circ \pm 0.3$, $20.3^\circ \pm 0.3$, $21.2^\circ \pm 0.3$, $23.9^\circ \pm 0.3$, $24.3^\circ \pm 0.3$ 및 $25.8^\circ \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 3개의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 51

제50항에 있어서, 고체 형태는 $5.0^\circ \pm 0.3$, $8.7^\circ \pm 0.3$, $11.5^\circ \pm 0.3$, $11.6^\circ \pm 0.3$, $12.8^\circ \pm 0.3$, $15.8^\circ \pm 0.3$, $20.3^\circ \pm 0.3$, $21.2^\circ \pm 0.3$, $23.9^\circ \pm 0.3$, $24.3^\circ \pm 0.3$ 및 $25.8^\circ \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 4개의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 52

제51항에 있어서, 고체 형태는 $5.0^\circ \pm 0.3$, $8.7^\circ \pm 0.3$, $11.5^\circ \pm 0.3$, $11.6^\circ \pm 0.3$, $12.8^\circ \pm 0.3$, $15.8^\circ \pm 0.3$, $20.3^\circ \pm 0.3$, $21.2^\circ \pm 0.3$, $23.9^\circ \pm 0.3$, $24.3^\circ \pm 0.3$ 및 $25.8^\circ \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 5개의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 53

제52항에 있어서, 고체 형태는 $5.0^\circ \pm 0.3$, $8.7^\circ \pm 0.3$, $11.5^\circ \pm 0.3$, $11.6^\circ \pm 0.3$, $12.8^\circ \pm 0.3$, $15.8^\circ \pm 0.3$, $20.3^\circ \pm 0.3$, $21.2^\circ \pm 0.3$, $23.9^\circ \pm 0.3$, $24.3^\circ \pm 0.3$ 및 $25.8^\circ \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 6개의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 54

제2항에 있어서, 고체 형태는 도 7에 도시된 X선 분말 회절 패턴을 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 55

제43항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 $164.0^\circ\text{C} \pm 5.0$ 및 $190.6^\circ\text{C} \pm 5.0$ 에서의 흡열 피크를 포함하는 시차 주사 열량법 온도기록도를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 56

제43항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 도 8에 도시된 시차 주사 열량법 온도기록도를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 57

제43항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 열중량 분석에 의해 결정된 것과 같이 205℃±10.0까지 2.9%±0.5 미만의 중량 손실을 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 58

제43항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 도 8에 도시된 열중량 분석 온도기록도를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 59

제43항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태가 실질적으로 없는 것인 고체 형태.

청구항 60

제59항에 있어서, 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태의 양은 5%(w/w) 이하인 고체 형태.

청구항 61

제43항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 불순물이 실질적으로 없는 것인 고체 형태.

청구항 62

제61항에 있어서, 불순물의 양은 2% 이하인 고체 형태.

청구항 63

제2항에 있어서, 고체 형태는 5.1° ±0.3의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 64

제63항에 있어서, 고체 형태는 10.2° ±0.3 및 8.6° ±0.3의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 65

제63항 또는 제64항에 있어서, 고체 형태는 12.2° ±0.3 및 17.3° ±0.3의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 66

제63항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 6.4° ±0.3, 13.4° ±0.3 및 15.3° ±0.3의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 67

제63항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 15.8° ±0.3 및 26.0° ±0.3의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 68

제2항에 있어서, 고체 형태는 5.1° ±0.3, 6.4° ±0.3, 8.6° ±0.3, 10.2° ±0.3, 12.2° ±0.3, 13.4° ±0.3, 15.3° ±0.3, 15.8° ±0.3, 17.3° ±0.3 및 26.0° ±0.3으로부터 선택된 적어도 1개의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 69

제68항에 있어서, 고체 형태는 $5.1^{\circ} \pm 0.3$, $6.4^{\circ} \pm 0.3$, $8.6^{\circ} \pm 0.3$, $10.2^{\circ} \pm 0.3$, $12.2^{\circ} \pm 0.3$, $13.4^{\circ} \pm 0.3$, $15.3^{\circ} \pm 0.3$, $15.8^{\circ} \pm 0.3$, $17.3^{\circ} \pm 0.3$ 및 $26.0^{\circ} \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 2개의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 70

제69항에 있어서, 고체 형태는 $5.1^{\circ} \pm 0.3$, $6.4^{\circ} \pm 0.3$, $8.6^{\circ} \pm 0.3$, $10.2^{\circ} \pm 0.3$, $12.2^{\circ} \pm 0.3$, $13.4^{\circ} \pm 0.3$, $15.3^{\circ} \pm 0.3$, $15.8^{\circ} \pm 0.3$, $17.3^{\circ} \pm 0.3$ 및 $26.0^{\circ} \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 3개의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 71

제70항에 있어서, 고체 형태는 $5.1^{\circ} \pm 0.3$, $6.4^{\circ} \pm 0.3$, $8.6^{\circ} \pm 0.3$, $10.2^{\circ} \pm 0.3$, $12.2^{\circ} \pm 0.3$, $13.4^{\circ} \pm 0.3$, $15.3^{\circ} \pm 0.3$, $15.8^{\circ} \pm 0.3$, $17.3^{\circ} \pm 0.3$ 및 $26.0^{\circ} \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 4개의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 72

제71항에 있어서, 고체 형태는 $5.1^{\circ} \pm 0.3$, $6.4^{\circ} \pm 0.3$, $8.6^{\circ} \pm 0.3$, $10.2^{\circ} \pm 0.3$, $12.2^{\circ} \pm 0.3$, $13.4^{\circ} \pm 0.3$, $15.3^{\circ} \pm 0.3$, $15.8^{\circ} \pm 0.3$, $17.3^{\circ} \pm 0.3$ 및 $26.0^{\circ} \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 5개의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 73

제72항에 있어서, 고체 형태는 $5.1^{\circ} \pm 0.3$, $6.4^{\circ} \pm 0.3$, $8.6^{\circ} \pm 0.3$, $10.2^{\circ} \pm 0.3$, $12.2^{\circ} \pm 0.3$, $13.4^{\circ} \pm 0.3$, $15.3^{\circ} \pm 0.3$, $15.8^{\circ} \pm 0.3$, $17.3^{\circ} \pm 0.3$ 및 $26.0^{\circ} \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 6개의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 74

제2항에 있어서, 고체 형태는 도 9에 도시된 X선 분말 회절 패턴을 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 75

제63항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 $66.2^{\circ}\text{C} \pm 5.0$, $106.4^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ 및 $193.6^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ 에서의 흡열 피크를 포함하는 시차 주사 열량법 온도기록도를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 76

제63항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 도 10에 도시된 시차 주사 열량법 온도기록도를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 77

제63항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 열중량 분석에 의해 결정된 것과 같이 $94^{\circ}\text{C} \pm 10.0$ 까지 $2.9\% \pm 0.5$ 미만의 중량 손실을 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 78

제63항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 도 10에 도시된 열중량 분석 온도기록도를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 79

제63항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태가 실질적으로 없는 것인 고체 형태.

청구항 80

제79항에 있어서, 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태의 양은 5%(w/w) 이하인 고체 형태.

청구항 81

제63항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 불순물이 실질적으로 없는 것인 고체 형태.

청구항 82

제81항에 있어서, 불순물의 양은 2% 이하인 고체 형태.

청구항 83

제2항에 있어서, 고체 형태는 $5.1^\circ \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 84

제83항에 있어서, 고체 형태는 $10.4^\circ \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 85

제83항 또는 제84항에 있어서, 고체 형태는 $6.4^\circ \pm 0.3$ 및 $25.6^\circ \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 86

제83항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 $8.7^\circ \pm 0.3$, $11.9^\circ \pm 0.3$ 및 $15.6^\circ \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 87

제83항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 $13.5^\circ \pm 0.3$ 및 $25.8^\circ \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 88

제2항에 있어서, 고체 형태는 $5.1^\circ \pm 0.3$, $6.4^\circ \pm 0.3$, $8.7^\circ \pm 0.3$, $10.4^\circ \pm 0.3$, $11.9^\circ \pm 0.3$, $13.5^\circ \pm 0.3$, $15.6^\circ \pm 0.3$, $25.8^\circ \pm 0.3$ 및 $25.6^\circ \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 1개의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 89

제88항에 있어서, 고체 형태는 $5.1^\circ \pm 0.3$, $6.4^\circ \pm 0.3$, $8.7^\circ \pm 0.3$, $10.4^\circ \pm 0.3$, $11.9^\circ \pm 0.3$, $13.5^\circ \pm 0.3$, $15.6^\circ \pm 0.3$, $25.8^\circ \pm 0.3$ 및 $25.6^\circ \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 2개의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 90

제89항에 있어서, 고체 형태는 $5.1^\circ \pm 0.3$, $6.4^\circ \pm 0.3$, $8.7^\circ \pm 0.3$, $10.4^\circ \pm 0.3$, $11.9^\circ \pm 0.3$, $13.5^\circ \pm 0.3$, $15.6^\circ \pm 0.3$, $25.8^\circ \pm 0.3$ 및 $25.6^\circ \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 3개의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 91

제90항에 있어서, 고체 형태는 $5.1^\circ \pm 0.3$, $6.4^\circ \pm 0.3$, $8.7^\circ \pm 0.3$, $10.4^\circ \pm 0.3$, $11.9^\circ \pm 0.3$, $13.5^\circ \pm 0.3$, $15.6^\circ \pm 0.3$, $25.8^\circ \pm 0.3$ 및 $25.6^\circ \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 4개의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 92

제91항에 있어서, 고체 형태는 $5.1^\circ \pm 0.3$, $6.4^\circ \pm 0.3$, $8.7^\circ \pm 0.3$, $10.4^\circ \pm 0.3$, $11.9^\circ \pm 0.3$, $13.5^\circ \pm 0.3$, $15.6^\circ \pm 0.3$, $25.8^\circ \pm 0.3$ 및 $25.6^\circ \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 5개의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 93

제92항에 있어서, 고체 형태는 $5.1^\circ \pm 0.3$, $6.4^\circ \pm 0.3$, $8.7^\circ \pm 0.3$, $10.4^\circ \pm 0.3$, $11.9^\circ \pm 0.3$, $13.5^\circ \pm 0.3$, $15.6^\circ \pm 0.3$, $25.8^\circ \pm 0.3$ 및 $25.6^\circ \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 6개의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 94

제2항에 있어서, 고체 형태는 도 11에 도시된 X선 분말 회절 패턴을 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 95

제83항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 $105.8^\circ\text{C} \pm 5.0$ 에서의 흡열 피크를 포함하는 시차 주사 열량법 온도기록도를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 96

제83항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 도 12에 도시된 시차 주사 열량법 온도기록도를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 97

제83항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 열중량 분석에 의해 결정된 것과 같이 $101^\circ\text{C} \pm 10.0$ 까지 $2.1\% \pm 0.5$ 미만의 중량 손실을 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 98

제83항 내지 제97항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 도 12에 도시된 열중량 분석 온도기록도를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 99

제83항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태가 실질적으로 없는 것인 고체 형태.

청구항 100

제99항에 있어서, 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태의 양은 5%(w/w) 이하인 고체 형태.

청구항 101

제83항 내지 제100항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 불순물이 실질적으로 없는 것인 고체 형태.

청구항 102

제101항에 있어서, 불순물의 양은 2% 이하인 고체 형태.

청구항 103

제2항에 있어서, 고체 형태는 $9.5^\circ \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 104

제103항에 있어서, 고체 형태는 $5.2^\circ \pm 0.3$ 및 $23.7^\circ \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 105

제103항 또는 제104항에 있어서, 고체 형태는 $5.7^\circ \pm 0.3$, $10.2^\circ \pm 0.3$ 및 $19.5^\circ \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 106

제103항 내지 제105항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 $6.5^\circ \pm 0.3$, $15.5^\circ \pm 0.3$ 및 $26.8^\circ \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 107

제103항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 $7.4^\circ \pm 0.3$, $15.0^\circ \pm 0.3$, $19.0^\circ \pm 0.3$ 및 $24.7^\circ \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 108

제2항에 있어서, 고체 형태는 $5.2^\circ \pm 0.3$, $5.7^\circ \pm 0.3$, $6.5^\circ \pm 0.3$, $7.4^\circ \pm 0.3$, $9.5^\circ \pm 0.3$, $10.2^\circ \pm 0.3$, $15.0^\circ \pm 0.3$, $15.5^\circ \pm 0.3$, $19.0^\circ \pm 0.3$, $19.5^\circ \pm 0.3$, $23.7^\circ \pm 0.3$, $24.7^\circ \pm 0.3$ 및 $26.8^\circ \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 1개의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 109

제108항에 있어서, 고체 형태는 $5.2^\circ \pm 0.3$, $5.7^\circ \pm 0.3$, $6.5^\circ \pm 0.3$, $7.4^\circ \pm 0.3$, $9.5^\circ \pm 0.3$, $10.2^\circ \pm 0.3$, $15.0^\circ \pm 0.3$, $15.5^\circ \pm 0.3$, $19.0^\circ \pm 0.3$, $19.5^\circ \pm 0.3$, $23.7^\circ \pm 0.3$, $24.7^\circ \pm 0.3$ 및 $26.8^\circ \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 2개의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 110

제109항에 있어서, 고체 형태는 $5.2^\circ \pm 0.3$, $5.7^\circ \pm 0.3$, $6.5^\circ \pm 0.3$, $7.4^\circ \pm 0.3$, $9.5^\circ \pm 0.3$, $10.2^\circ \pm 0.3$, $15.0^\circ \pm 0.3$, $15.5^\circ \pm 0.3$, $19.0^\circ \pm 0.3$, $19.5^\circ \pm 0.3$, $23.7^\circ \pm 0.3$, $24.7^\circ \pm 0.3$ 및 $26.8^\circ \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 3개의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 111

제110항에 있어서, 고체 형태는 $5.2^\circ \pm 0.3$, $5.7^\circ \pm 0.3$, $6.5^\circ \pm 0.3$, $7.4^\circ \pm 0.3$, $9.5^\circ \pm 0.3$, $10.2^\circ \pm 0.3$, $15.0^\circ \pm 0.3$, $15.5^\circ \pm 0.3$, $19.0^\circ \pm 0.3$, $19.5^\circ \pm 0.3$, $23.7^\circ \pm 0.3$, $24.7^\circ \pm 0.3$ 및 $26.8^\circ \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 4개의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 112

제111항에 있어서, 고체 형태는 $5.2^\circ \pm 0.3$, $5.7^\circ \pm 0.3$, $6.5^\circ \pm 0.3$, $7.4^\circ \pm 0.3$, $9.5^\circ \pm 0.3$, $10.2^\circ \pm 0.3$, $15.0^\circ \pm 0.3$, $15.5^\circ \pm 0.3$, $19.0^\circ \pm 0.3$, $19.5^\circ \pm 0.3$, $23.7^\circ \pm 0.3$, $24.7^\circ \pm 0.3$ 및 $26.8^\circ \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 5개의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 113

제112항에 있어서, 고체 형태는 $5.2^\circ \pm 0.3$, $5.7^\circ \pm 0.3$, $6.5^\circ \pm 0.3$, $7.4^\circ \pm 0.3$, $9.5^\circ \pm 0.3$, $10.2^\circ \pm 0.3$, $15.0^\circ \pm 0.3$, $15.5^\circ \pm 0.3$, $19.0^\circ \pm 0.3$, $19.5^\circ \pm 0.3$, $23.7^\circ \pm 0.3$, $24.7^\circ \pm 0.3$ 및 $26.8^\circ \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 6개의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 114

제2항에 있어서, 고체 형태는 도 13에 도시된 X선 분말 회절 패턴을 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 115

제103항 내지 제114항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 $112.3^\circ\text{C} \pm 5.0$ 및 $193.7^\circ\text{C} \pm 5.0$ 에서의 흡열 피크를 포함하는 시차 주사 열량법 온도기록도를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 116

제103항 내지 제115항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 도 14에 도시된 시차 주사 열량법 온도기록도를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 117

제103항 내지 제116항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 열중량 분석에 의해 결정된 것과 같이 $126^{\circ}\text{C} \pm 10.0$ 까지 $4.3\% \pm 0.5$ 미만의 중량 손실을 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 118

제103항 내지 제117항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 도 14에 도시된 열중량 분석 온도기록도를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 119

제103항 내지 제118항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태가 실질적으로 없는 것인 고체 형태.

청구항 120

제119항에 있어서, 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태의 양은 5%(w/w) 이하인 고체 형태.

청구항 121

제103항 내지 제120항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 불순물이 실질적으로 없는 것인 고체 형태.

청구항 122

제121항에 있어서, 불순물의 양은 2% 이하인 고체 형태.

청구항 123

제2항에 있어서, 고체 형태는 $5.4^{\circ} \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 124

제123항에 있어서, 고체 형태는 $9.8^{\circ} \pm 0.3$ 및 $23.4^{\circ} \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 125

제123항 또는 제124항에 있어서, 고체 형태는 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ 및 $15.2^{\circ} \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 126

제123항 내지 제125항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 $10.1^{\circ} \pm 0.3$, $13.6^{\circ} \pm 0.3$ 및 $26.7^{\circ} \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 127

제123항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 $9.1^{\circ} \pm 0.3$, $25.6^{\circ} \pm 0.3$ 및 $27.2^{\circ} \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 128

제2항에 있어서, 고체 형태는 $5.0^{\circ} \pm 0.3$, $5.4^{\circ} \pm 0.3$, $9.1^{\circ} \pm 0.3$, $9.8^{\circ} \pm 0.3$, $10.1^{\circ} \pm 0.3$, $13.6^{\circ} \pm 0.3$, $15.2^{\circ} \pm 0.3$, $23.4^{\circ} \pm 0.3$, $25.6^{\circ} \pm 0.3$, $26.7^{\circ} \pm 0.3$ 및 $27.2^{\circ} \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 1개의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 129

제128항에 있어서, 고체 형태는 $5.0^{\circ} \pm 0.3$, $5.4^{\circ} \pm 0.3$, $9.1^{\circ} \pm 0.3$, $9.8^{\circ} \pm 0.3$, $10.1^{\circ} \pm 0.3$, $13.6^{\circ} \pm 0.3$, $15.2^{\circ} \pm 0.3$, $23.4^{\circ} \pm 0.3$, $25.6^{\circ} \pm 0.3$, $26.7^{\circ} \pm 0.3$ 및 $27.2^{\circ} \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 2개의 X선 분말

회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 130

제129항에 있어서, 고체 형태는 $5.0^\circ \pm 0.3$, $5.4^\circ \pm 0.3$, $9.1^\circ \pm 0.3$, $9.8^\circ \pm 0.3$, $10.1^\circ \pm 0.3$, $13.6^\circ \pm 0.3$, $15.2^\circ \pm 0.3$, $23.4^\circ \pm 0.3$, $25.6^\circ \pm 0.3$, $26.7^\circ \pm 0.3$ 및 $27.2^\circ \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 3개의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 131

제130항에 있어서, 고체 형태는 $5.0^\circ \pm 0.3$, $5.4^\circ \pm 0.3$, $9.1^\circ \pm 0.3$, $9.8^\circ \pm 0.3$, $10.1^\circ \pm 0.3$, $13.6^\circ \pm 0.3$, $15.2^\circ \pm 0.3$, $23.4^\circ \pm 0.3$, $25.6^\circ \pm 0.3$, $26.7^\circ \pm 0.3$ 및 $27.2^\circ \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 4개의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 132

제131항에 있어서, 고체 형태는 $5.0^\circ \pm 0.3$, $5.4^\circ \pm 0.3$, $9.1^\circ \pm 0.3$, $9.8^\circ \pm 0.3$, $10.1^\circ \pm 0.3$, $13.6^\circ \pm 0.3$, $15.2^\circ \pm 0.3$, $23.4^\circ \pm 0.3$, $25.6^\circ \pm 0.3$, $26.7^\circ \pm 0.3$ 및 $27.2^\circ \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 5개의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 133

제132항에 있어서, 고체 형태는 $5.0^\circ \pm 0.3$, $5.4^\circ \pm 0.3$, $9.1^\circ \pm 0.3$, $9.8^\circ \pm 0.3$, $10.1^\circ \pm 0.3$, $13.6^\circ \pm 0.3$, $15.2^\circ \pm 0.3$, $23.4^\circ \pm 0.3$, $25.6^\circ \pm 0.3$, $26.7^\circ \pm 0.3$ 및 $27.2^\circ \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 6개의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 134

제2항에 있어서, 고체 형태는 도 15에 도시된 X선 분말 회절 패턴을 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 135

제123항 내지 제134항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 $120.8^\circ\text{C} \pm 5.0$ 및 $195.1^\circ\text{C} \pm 5.0$ 에서의 흡열 피크를 포함하는 시차 주사 열량법 온도기록도를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 136

제123항 내지 제135항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 도 16에 도시된 시차 주사 열량법 온도기록도를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 137

제123항 내지 제136항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 열중량 분석에 의해 결정된 것과 같이 $119^\circ\text{C} \pm 10.0$ 까지 $3.9\% \pm 0.5$ 미만의 중량 손실을 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 138

제123항 내지 제137항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 도 16에 도시된 열중량 분석 온도기록도를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 139

제123항 내지 제138항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태가 실질적으로 없는 것인 고체 형태.

청구항 140

제139항에 있어서, 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태의 양은 5%(w/w) 이하인 고체 형태.

청구항 141

제103항 내지 제140항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 불순물이 실질적으로 없는 것인 고체 형태.

청구항 142

제141항에 있어서, 불순물의 양은 2% 이하인 고체 형태.

청구항 143

제2항에 있어서, 고체 형태는 $5.8^\circ \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 144

제143항에 있어서, 고체 형태는 $5.2^\circ \pm 0.3$ 및 $15.2^\circ \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 145

제143항 또는 제144항에 있어서, 고체 형태는 $5.0^\circ \pm 0.3$ 및 $10.1^\circ \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 146

제143항 내지 제145항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 $8.4^\circ \pm 0.3$, $9.8^\circ \pm 0.3$ 및 $23.4^\circ \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 147

제143항 내지 제146항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 $10.4^\circ \pm 0.3$, $14.2^\circ \pm 0.3$ 및 $25.5^\circ \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 148

제2항에 있어서, 고체 형태는 $5.0^\circ \pm 0.3$, $5.2^\circ \pm 0.3$, $5.8^\circ \pm 0.3$, $8.4^\circ \pm 0.3$, $9.8^\circ \pm 0.3$, $10.1^\circ \pm 0.3$, $10.4^\circ \pm 0.3$, $14.2^\circ \pm 0.3$, $15.2^\circ \pm 0.3$, $23.4^\circ \pm 0.3$ 및 $25.5^\circ \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 1개의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 149

제148항에 있어서, 고체 형태는 $5.0^\circ \pm 0.3$, $5.2^\circ \pm 0.3$, $5.8^\circ \pm 0.3$, $8.4^\circ \pm 0.3$, $9.8^\circ \pm 0.3$, $10.1^\circ \pm 0.3$, $10.4^\circ \pm 0.3$, $14.2^\circ \pm 0.3$, $15.2^\circ \pm 0.3$, $23.4^\circ \pm 0.3$ 및 $25.5^\circ \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 2개의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 150

제149항에 있어서, 고체 형태는 $5.0^\circ \pm 0.3$, $5.2^\circ \pm 0.3$, $5.8^\circ \pm 0.3$, $8.4^\circ \pm 0.3$, $9.8^\circ \pm 0.3$, $10.1^\circ \pm 0.3$, $10.4^\circ \pm 0.3$, $14.2^\circ \pm 0.3$, $15.2^\circ \pm 0.3$, $23.4^\circ \pm 0.3$ 및 $25.5^\circ \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 3개의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 151

제150항에 있어서, 고체 형태는 $5.0^\circ \pm 0.3$, $5.2^\circ \pm 0.3$, $5.8^\circ \pm 0.3$, $8.4^\circ \pm 0.3$, $9.8^\circ \pm 0.3$, $10.1^\circ \pm 0.3$, $10.4^\circ \pm 0.3$, $14.2^\circ \pm 0.3$, $15.2^\circ \pm 0.3$, $23.4^\circ \pm 0.3$ 및 $25.5^\circ \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 4개의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 152

제151항에 있어서, 고체 형태는 $5.0^\circ \pm 0.3$, $5.2^\circ \pm 0.3$, $5.8^\circ \pm 0.3$, $8.4^\circ \pm 0.3$, $9.8^\circ \pm 0.3$, $10.1^\circ \pm 0.3$, $10.4^\circ \pm 0.3$, $14.2^\circ \pm 0.3$, $15.2^\circ \pm 0.3$, $23.4^\circ \pm 0.3$ 및 $25.5^\circ \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 5개의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 153

제152항에 있어서, 고체 형태는 $5.0^{\circ} \pm 0.3$, $5.2^{\circ} \pm 0.3$, $5.8^{\circ} \pm 0.3$, $8.4^{\circ} \pm 0.3$, $9.8^{\circ} \pm 0.3$, $10.1^{\circ} \pm 0.3$, $10.4^{\circ} \pm 0.3$, $14.2^{\circ} \pm 0.3$, $15.2^{\circ} \pm 0.3$, $23.4^{\circ} \pm 0.3$ 및 $25.5^{\circ} \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 6개의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 154

제2항에 있어서, 고체 형태는 도 17에 도시된 X선 분말 회절 패턴을 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 155

제143항 내지 제154항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 $108.7^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ 및 $195.1^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ 에서의 흡열 피크를 포함하는 시차 주사 열량법 온도기록도를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 156

제143항 내지 제155항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 도 18에 도시된 시차 주사 열량법 온도기록도를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 157

제143항 내지 제156항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 열중량 분석에 의해 결정된 것과 같이 $140^{\circ}\text{C} \pm 10.0$ 까지 $7.4\% \pm 0.5$ 미만의 중량 손실을 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 158

제143항 내지 제157항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 도 18에 도시된 열중량 분석 온도기록도를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 159

제143항 내지 제158항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태가 실질적으로 없는 것인 고체 형태.

청구항 160

제159항에 있어서, 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태의 양은 5%(w/w) 이하인 고체 형태.

청구항 161

제143항 내지 제160항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 불순물이 실질적으로 없는 것인 고체 형태.

청구항 162

제161항에 있어서, 불순물의 양은 2% 이하인 고체 형태.

청구항 163

제2항에 있어서, 고체 형태는 $12.3^{\circ} \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 164

제163항에 있어서, 고체 형태는 $6.1^{\circ} \pm 0.3$ 및 $13.4^{\circ} \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 165

제163항 또는 제164항에 있어서, 고체 형태는 $7.9^{\circ} \pm 0.3$ 및 $10.5^{\circ} \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 166

제163항 내지 제165항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 $11.8^{\circ} \pm 0.3$, $25.0^{\circ} \pm 0.3$ 및 $25.7^{\circ} \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 167

제163항 내지 제166항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 $18.6^{\circ} \pm 0.3$, $23.0^{\circ} \pm 0.3$ 및 $25.2^{\circ} \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 168

제2항에 있어서, 고체 형태는 $6.1^{\circ} \pm 0.3$, $7.9^{\circ} \pm 0.3$, $10.5^{\circ} \pm 0.3$, $11.8^{\circ} \pm 0.3$, $12.3^{\circ} \pm 0.3$, $13.4^{\circ} \pm 0.3$, $18.6^{\circ} \pm 0.3$, $23.0^{\circ} \pm 0.3$, $25.0^{\circ} \pm 0.3$, $25.2^{\circ} \pm 0.3$ 및 $25.7^{\circ} \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 1개의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 169

제168항에 있어서, 고체 형태는 $6.1^{\circ} \pm 0.3$, $7.9^{\circ} \pm 0.3$, $10.5^{\circ} \pm 0.3$, $11.8^{\circ} \pm 0.3$, $12.3^{\circ} \pm 0.3$, $13.4^{\circ} \pm 0.3$, $18.6^{\circ} \pm 0.3$, $23.0^{\circ} \pm 0.3$, $25.0^{\circ} \pm 0.3$, $25.2^{\circ} \pm 0.3$ 및 $25.7^{\circ} \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 2개의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 170

제169항에 있어서, 고체 형태는 $6.1^{\circ} \pm 0.3$, $7.9^{\circ} \pm 0.3$, $10.5^{\circ} \pm 0.3$, $11.8^{\circ} \pm 0.3$, $12.3^{\circ} \pm 0.3$, $13.4^{\circ} \pm 0.3$, $18.6^{\circ} \pm 0.3$, $23.0^{\circ} \pm 0.3$, $25.0^{\circ} \pm 0.3$, $25.2^{\circ} \pm 0.3$ 및 $25.7^{\circ} \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 3개의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 171

제170항에 있어서, 고체 형태는 $6.1^{\circ} \pm 0.3$, $7.9^{\circ} \pm 0.3$, $10.5^{\circ} \pm 0.3$, $11.8^{\circ} \pm 0.3$, $12.3^{\circ} \pm 0.3$, $13.4^{\circ} \pm 0.3$, $18.6^{\circ} \pm 0.3$, $23.0^{\circ} \pm 0.3$, $25.0^{\circ} \pm 0.3$, $25.2^{\circ} \pm 0.3$ 및 $25.7^{\circ} \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 4개의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 172

제171항에 있어서, 고체 형태는 $6.1^{\circ} \pm 0.3$, $7.9^{\circ} \pm 0.3$, $10.5^{\circ} \pm 0.3$, $11.8^{\circ} \pm 0.3$, $12.3^{\circ} \pm 0.3$, $13.4^{\circ} \pm 0.3$, $18.6^{\circ} \pm 0.3$, $23.0^{\circ} \pm 0.3$, $25.0^{\circ} \pm 0.3$, $25.2^{\circ} \pm 0.3$ 및 $25.7^{\circ} \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 5개의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 173

제172항에 있어서, 고체 형태는 $6.1^{\circ} \pm 0.3$, $7.9^{\circ} \pm 0.3$, $10.5^{\circ} \pm 0.3$, $11.8^{\circ} \pm 0.3$, $12.3^{\circ} \pm 0.3$, $13.4^{\circ} \pm 0.3$, $18.6^{\circ} \pm 0.3$, $23.0^{\circ} \pm 0.3$, $25.0^{\circ} \pm 0.3$, $25.2^{\circ} \pm 0.3$ 및 $25.7^{\circ} \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 6개의 X선 분말 회절 반사를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 174

제2항에 있어서, 고체 형태는 도 19에 도시된 X선 분말 회절 패턴을 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 175

제163항 내지 제174항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 $179.3^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ 에서의 흡열 피크를 포함하는 시차 주사 열량법 온도기록도를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 176

제163항 내지 제175항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 도 20에 도시된 시차 주사 열량법 온도기록도를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 177

제163항 내지 제176항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 열중량 분석에 의해 결정된 것과 같이 $245^{\circ}\text{C} \pm 10.0$ 까지 $2.9\% \pm 0.5$ 미만의 중량 손실을 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 178

제163항 내지 제177항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 도 20에 도시된 열중량 분석 온도기록도를 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 179

제163항 내지 제178항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태가 실질적으로 없는 것인 고체 형태.

청구항 180

제179항에 있어서, 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태의 양은 5%(w/w) 이하인 고체 형태.

청구항 181

제163항 내지 제180항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 형태는 불순물이 실질적으로 없는 것인 고체 형태.

청구항 182

제181항에 있어서, 불순물의 양은 2% 이하인 고체 형태.

청구항 183

제1항에 있어서, 고체 형태는 비정질인 고체 형태.

청구항 184

제183항에 있어서, 고체 형태는 도 1에 도시된 X선 분말 회절 패턴을 나타내는 것인 고체 형태.

청구항 185

제1항 내지 제184항 중 어느 한 항의 고체 형태 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 186

제3항 내지 제22항 중 어느 한 항에 기재된 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에틸닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 결정질 형태 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 187

제23항 내지 제42항 중 어느 한 항에 기재된 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에틸닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 결정질 형태 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 188

제186항 또는 제187항에 있어서, 붕괴제를 추가로 포함하는 약학 조성물.

청구항 189

암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제184항 중 어느 한 항의 고체 형태 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 190

암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제184항 중 어느 한 항의 고체 형태를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 191

암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법으로서, 제186항의 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 192

암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법으로서, 제187항의 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 193

암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법으로서, 제3항 내지 제22항 중 어느 한 항에 기재된 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 결정질 형태를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 194

암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법으로서, 제23항 내지 제42항 중 어느 한 항에 기재된 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 결정질 형태를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원의 상호 참조

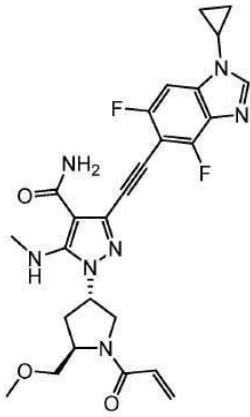
[0002] 본 출원은 2021년 12월 8일에 출원된 미국 가출원 제63/287,212호의 이익을 주장하고, 이는 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

배경 기술

[0003] 섬유아세포 성장 인자 수용체(FGFR)는 단백질의 섬유아세포 성장 인자 패밀리의 구성원에 결합하는 수용체 티로신 키나제(RTK)의 하위패밀리이다. 종양에서 흔히 섬유아세포 성장 인자/FGF 수용체 네트워크의 탈과립화가 발생한다. 따라서, 암 및 다른 장애의 치료에서 사용하기 위해 비정상 FGFR 키나제 활성을 표적화하는 치료가 원해진다. FGFR 키나제의 하나의 이러한 조절제는 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드이다.

발명의 내용

[0004] 본 개시내용은 본원에서 화합물 1로서 하기에 알려진 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 고체 상태 형태에 관한 것이다. 화합물 1의 분자 구조는 하기에 도시되어 있다:



화합물 1

[0005]

[0006]

1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드

[0007]

본원에는 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드(화합물 1)의 고체 형태가 개시되어 있다.

[0008]

본원에는 고체 형태가 결정질인 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 고체 형태가 개시되어 있다.

[0009]

본원에는 고체 형태가 결정질인 화합물 1의 고체 결정질 형태가 개시되어 있다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $11.8^{\circ} \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $7.9^{\circ} \pm 0.3$ 및 $13.7^{\circ} \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $9.5^{\circ} \pm 0.3$, $18.9^{\circ} \pm 0.3$ 및 $26.8^{\circ} \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $15.9^{\circ} \pm 0.3$, $20.5^{\circ} \pm 0.3$ 및 $22.3^{\circ} \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $20.8^{\circ} \pm 0.3$, $25.7^{\circ} \pm 0.3$ 및 $26.3^{\circ} \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $7.9^{\circ} \pm 0.3$, $9.5^{\circ} \pm 0.3$, $11.8^{\circ} \pm 0.3$, $13.7^{\circ} \pm 0.3$, $15.9^{\circ} \pm 0.3$, $18.9^{\circ} \pm 0.3$, $20.5^{\circ} \pm 0.3$, $20.8^{\circ} \pm 0.3$, $22.3^{\circ} \pm 0.3$, $25.7^{\circ} \pm 0.3$ 및 $26.3^{\circ} \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 1개의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $7.9^{\circ} \pm 0.3$, $9.5^{\circ} \pm 0.3$, $11.8^{\circ} \pm 0.3$, $13.7^{\circ} \pm 0.3$, $15.9^{\circ} \pm 0.3$, $18.9^{\circ} \pm 0.3$, $20.5^{\circ} \pm 0.3$, $20.8^{\circ} \pm 0.3$, $22.3^{\circ} \pm 0.3$, $25.7^{\circ} \pm 0.3$ 및 $26.3^{\circ} \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 2개의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $7.9^{\circ} \pm 0.3$, $9.5^{\circ} \pm 0.3$, $11.8^{\circ} \pm 0.3$, $13.7^{\circ} \pm 0.3$, $15.9^{\circ} \pm 0.3$, $18.9^{\circ} \pm 0.3$, $20.5^{\circ} \pm 0.3$, $20.8^{\circ} \pm 0.3$, $22.3^{\circ} \pm 0.3$, $25.7^{\circ} \pm 0.3$ 및 $26.3^{\circ} \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 3개의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $7.9^{\circ} \pm 0.3$, $9.5^{\circ} \pm 0.3$, $11.8^{\circ} \pm 0.3$, $13.7^{\circ} \pm 0.3$, $15.9^{\circ} \pm 0.3$, $18.9^{\circ} \pm 0.3$, $20.5^{\circ} \pm 0.3$, $20.8^{\circ} \pm 0.3$, $22.3^{\circ} \pm 0.3$, $25.7^{\circ} \pm 0.3$ 및 $26.3^{\circ} \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 4개의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $7.9^{\circ} \pm 0.3$, $9.5^{\circ} \pm 0.3$, $11.8^{\circ} \pm 0.3$, $13.7^{\circ} \pm 0.3$, $15.9^{\circ} \pm 0.3$, $18.9^{\circ} \pm 0.3$, $20.5^{\circ} \pm 0.3$, $20.8^{\circ} \pm 0.3$, $22.3^{\circ} \pm 0.3$, $25.7^{\circ} \pm 0.3$ 및 $26.3^{\circ} \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 5개의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $7.9^{\circ} \pm 0.3$, $9.5^{\circ} \pm 0.3$, $11.8^{\circ} \pm 0.3$, $13.7^{\circ} \pm 0.3$, $15.9^{\circ} \pm 0.3$, $18.9^{\circ} \pm 0.3$, $20.5^{\circ} \pm 0.3$, $20.8^{\circ} \pm 0.3$, $22.3^{\circ} \pm 0.3$, $25.7^{\circ} \pm 0.3$ 및 $26.3^{\circ} \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 6개의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 도 4에 도시된 것과 같은 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $193.1^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ 에서의 흡열 피크를 포함하는 시차 주사 열량법 온도기록도를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 도 5에 도시된 것과 같은 시차 주사 열량법 온도기록도를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 열무게 분석에 의해 결정된 것과 같이 $200^{\circ}\text{C} \pm 10.0$ 까지 1.1% \pm 0.5 미만의 중량 손실을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 도 5에 도시된 것과 같은 열중량 분석 온도기록도를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태가 실질적으로 없다. 일부 실시형태에서, 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태의 양은 5%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 불순물이 실질적으로 없다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 2% 또는 미만이다.

[0010]

본원에는 고체 형태가 결정질인 화합물 1의 고체 결정질 형태가 개시되어 있다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $8.7^{\circ} \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ 및

12.8° ±0.3의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 23.9° ±0.3 및 24.3° ±0.3의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 11.5° ±0.3, 20.3° ±0.3 및 21.2° ±0.3의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 11.6° ±0.3, 15.9° ±0.3 및 25.8° ±0.3의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 5.0° ±0.3, 8.7° ±0.3, 11.5° ±0.3, 11.6° ±0.3, 12.8° ±0.3, 15.8° ±0.3, 20.3° ±0.3, 21.2° ±0.3, 23.9° ±0.3, 24.3° ±0.3 및 25.8° ±0.3으로부터 선택된 적어도 1개의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 5.0° ±0.3, 8.7° ±0.3, 11.5° ±0.3, 11.6° ±0.3, 12.8° ±0.3, 15.8° ±0.3, 20.3° ±0.3, 21.2° ±0.3, 23.9° ±0.3, 24.3° ±0.3 및 25.8° ±0.3으로부터 선택된 적어도 2개의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 5.0° ±0.3, 8.7° ±0.3, 11.5° ±0.3, 11.6° ±0.3, 12.8° ±0.3, 15.8° ±0.3, 20.3° ±0.3, 21.2° ±0.3, 23.9° ±0.3, 24.3° ±0.3 및 25.8° ±0.3으로부터 선택된 적어도 3개의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 5.0° ±0.3, 8.7° ±0.3, 11.5° ±0.3, 11.6° ±0.3, 12.8° ±0.3, 15.8° ±0.3, 20.3° ±0.3, 21.2° ±0.3, 23.9° ±0.3, 24.3° ±0.3 및 25.8° ±0.3으로부터 선택된 적어도 4개의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 5.0° ±0.3, 8.7° ±0.3, 11.5° ±0.3, 11.6° ±0.3, 12.8° ±0.3, 15.8° ±0.3, 20.3° ±0.3, 21.2° ±0.3, 23.9° ±0.3, 24.3° ±0.3 및 25.8° ±0.3으로부터 선택된 적어도 5개의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 5.0° ±0.3, 8.7° ±0.3, 11.5° ±0.3, 11.6° ±0.3, 12.8° ±0.3, 15.8° ±0.3, 20.3° ±0.3, 21.2° ±0.3, 23.9° ±0.3, 24.3° ±0.3 및 25.8° ±0.3으로부터 선택된 적어도 6개의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 도 7에 도시된 것과 같은 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 164.0°C ±5.0 및 190.6°C ±5.0에서의 흡열 피크를 포함하는 시차 주사 열량법 온도기록도를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 도 8에 도시된 것과 같은 시차 주사 열량법 온도기록도를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 열무게 분석에 의해 결정된 것과 같이 205°C ±10.0까지 2.9% ±0.5 미만의 중량 손실을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 도 8에 도시된 것과 같은 열중량 분석 온도기록도를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태가 실질적으로 없다. 일부 실시형태에서, 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태의 양은 5%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 불순물이 실질적으로 없다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 2% 또는 미만이다.

[0011] 본원에는 고체 형태가 결정질인 화합물 1의 고체 결정질 형태가 개시되어 있다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 5.1° ±0.3의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 10.2° ±0.3 및 8.6° ±0.3의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 12.2° ±0.3 및 17.3° ±0.3의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 6.4° ±0.3, 13.4° ±0.3 및 15.3° ±0.3의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 15.8° ±0.3 및 26.0° ±0.3의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 5.1° ±0.3, 6.4° ±0.3, 8.6° ±0.3, 10.2° ±0.3, 12.2° ±0.3, 13.4° ±0.3, 15.3° ±0.3, 15.8° ±0.3, 17.3° ±0.3 및 26.0° ±0.3으로부터 선택된 적어도 1개의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 5.1° ±0.3, 6.4° ±0.3, 8.6° ±0.3, 10.2° ±0.3, 12.2° ±0.3, 13.4° ±0.3, 15.3° ±0.3, 15.8° ±0.3, 17.3° ±0.3 및 26.0° ±0.3으로부터 선택된 적어도 2개의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 5.1° ±0.3, 6.4° ±0.3, 8.6° ±0.3, 10.2° ±0.3, 12.2° ±0.3, 13.4° ±0.3, 15.3° ±0.3, 15.8° ±0.3, 17.3° ±0.3 및 26.0° ±0.3으로부터 선택된 적어도 3개의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 5.1° ±0.3, 6.4° ±0.3, 8.6° ±0.3, 10.2° ±0.3, 12.2° ±0.3, 13.4° ±0.3, 15.3° ±0.3, 15.8° ±0.3, 17.3° ±0.3 및 26.0° ±0.3으로부터 선택된 적어도 4개의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 5.1° ±0.3, 6.4° ±0.3, 8.6° ±0.3, 10.2° ±0.3, 12.2° ±0.3, 13.4° ±0.3, 15.3° ±0.3, 15.8° ±0.3, 17.3° ±0.3 및 26.0° ±0.3으로부터 선택된 적어도 5개의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 5.1° ±0.3, 6.4° ±0.3, 8.6° ±0.3, 10.2° ±0.3, 12.2° ±0.3, 13.4° ±0.3, 15.3° ±0.3, 15.8° ±0.3, 17.3° ±0.3 및 26.0° ±0.3으로부터 선택된 적어도 6개의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 도 9에 도시된 것과 같은 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 66.2°C ±5.0, 106.4°C ±5.0 및 193.6°C ±5.0에서의 흡열 피크를 포함하는 시차 주사 열량법 온도기록도를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 도 10에 도시된 것과 같은 시차 주사 열량법 온도기록도를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 열무게 분석에 의해 결정된 것과 같이 94°C ±10.0까지 2.9% ±0.5 미만의 중량 손실을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 도 10에 도시된 것과 같은 열중량 분석 온도기록도를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 다른 결정

질 형태 또는 비정질 형태가 실질적으로 없다. 일부 실시형태에서, 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태의 양은 5%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 불순물이 실질적으로 없다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 2% 또는 미만이다.

[0012] 본원에는 고체 형태가 결정질인 화합물 1의 고체 결정질 형태가 개시되어 있다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $5.1^\circ \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $10.4^\circ \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $6.4^\circ \pm 0.3$ 및 $25.6^\circ \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $8.7^\circ \pm 0.3$, $11.9^\circ \pm 0.3$ 및 $15.6^\circ \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $13.5^\circ \pm 0.3$ 및 $25.8^\circ \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $5.1^\circ \pm 0.3$, $6.4^\circ \pm 0.3$, $8.7^\circ \pm 0.3$, $10.4^\circ \pm 0.3$, $11.9^\circ \pm 0.3$, $13.5^\circ \pm 0.3$, $15.6^\circ \pm 0.3$, $25.8^\circ \pm 0.3$ 및 $25.6^\circ \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 1개의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $5.1^\circ \pm 0.3$, $6.4^\circ \pm 0.3$, $8.7^\circ \pm 0.3$, $10.4^\circ \pm 0.3$, $11.9^\circ \pm 0.3$, $13.5^\circ \pm 0.3$, $15.6^\circ \pm 0.3$, $25.8^\circ \pm 0.3$ 및 $25.6^\circ \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 2개의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $5.1^\circ \pm 0.3$, $6.4^\circ \pm 0.3$, $8.7^\circ \pm 0.3$, $10.4^\circ \pm 0.3$, $11.9^\circ \pm 0.3$, $13.5^\circ \pm 0.3$, $15.6^\circ \pm 0.3$, $25.8^\circ \pm 0.3$ 및 $25.6^\circ \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 3개의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $5.1^\circ \pm 0.3$, $6.4^\circ \pm 0.3$, $8.7^\circ \pm 0.3$, $10.4^\circ \pm 0.3$, $11.9^\circ \pm 0.3$, $13.5^\circ \pm 0.3$, $15.6^\circ \pm 0.3$, $25.8^\circ \pm 0.3$ 및 $25.6^\circ \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 4개의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $5.1^\circ \pm 0.3$, $6.4^\circ \pm 0.3$, $8.7^\circ \pm 0.3$, $10.4^\circ \pm 0.3$, $11.9^\circ \pm 0.3$, $13.5^\circ \pm 0.3$, $15.6^\circ \pm 0.3$, $25.8^\circ \pm 0.3$ 및 $25.6^\circ \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 5개의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $5.1^\circ \pm 0.3$, $6.4^\circ \pm 0.3$, $8.7^\circ \pm 0.3$, $10.4^\circ \pm 0.3$, $11.9^\circ \pm 0.3$, $13.5^\circ \pm 0.3$, $15.6^\circ \pm 0.3$, $25.8^\circ \pm 0.3$ 및 $25.6^\circ \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 6개의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 도 11에 도시된 것과 같은 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $105.8^\circ \pm 5.0$ 에서의 흡열 피크를 포함하는 시차 주사 열량법 온도기록도를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 도 12에 도시된 것과 같은 시차 주사 열량법 온도기록도를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 열무게 분석에 의해 결정된 것과 같이 $101^\circ \text{C} \pm 10.0$ 까지 $2.1\% \pm 0.5$ 미만의 중량 손실을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 도 12에 도시된 것과 같은 열중량 분석 온도기록도를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태가 실질적으로 없다. 일부 실시형태에서, 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태의 양은 5%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 불순물이 실질적으로 없다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 2% 또는 미만이다.

[0013] 본원에는 고체 형태가 결정질인 화합물 1의 고체 결정질 형태가 개시되어 있다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $9.5^\circ \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $5.2^\circ \pm 0.3$ 및 $23.7^\circ \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $5.7^\circ \pm 0.3$, $10.2^\circ \pm 0.3$ 및 $19.5^\circ \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $6.5^\circ \pm 0.3$, $15.5^\circ \pm 0.3$ 및 $26.8^\circ \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $7.4^\circ \pm 0.3$, $15.0^\circ \pm 0.3$, $19.0^\circ \pm 0.3$ 및 $24.7^\circ \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $5.2^\circ \pm 0.3$, $5.7^\circ \pm 0.3$, $6.5^\circ \pm 0.3$, $7.4^\circ \pm 0.3$, $9.5^\circ \pm 0.3$, $10.2^\circ \pm 0.3$, $15.0^\circ \pm 0.3$, $15.5^\circ \pm 0.3$, $19.0^\circ \pm 0.3$, $19.5^\circ \pm 0.3$, $23.7^\circ \pm 0.3$, $24.7^\circ \pm 0.3$ 및 $26.8^\circ \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 1개의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $5.2^\circ \pm 0.3$, $5.7^\circ \pm 0.3$, $6.5^\circ \pm 0.3$, $7.4^\circ \pm 0.3$, $9.5^\circ \pm 0.3$, $10.2^\circ \pm 0.3$, $15.0^\circ \pm 0.3$, $15.5^\circ \pm 0.3$, $19.0^\circ \pm 0.3$, $19.5^\circ \pm 0.3$, $23.7^\circ \pm 0.3$, $24.7^\circ \pm 0.3$ 및 $26.8^\circ \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 2개의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $5.2^\circ \pm 0.3$, $5.7^\circ \pm 0.3$, $6.5^\circ \pm 0.3$, $7.4^\circ \pm 0.3$, $9.5^\circ \pm 0.3$, $10.2^\circ \pm 0.3$, $15.0^\circ \pm 0.3$, $15.5^\circ \pm 0.3$, $19.0^\circ \pm 0.3$, $19.5^\circ \pm 0.3$, $23.7^\circ \pm 0.3$, $24.7^\circ \pm 0.3$ 및 $26.8^\circ \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 3개의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $5.2^\circ \pm 0.3$, $5.7^\circ \pm 0.3$, $6.5^\circ \pm 0.3$, $7.4^\circ \pm 0.3$, $9.5^\circ \pm 0.3$, $10.2^\circ \pm 0.3$, $15.0^\circ \pm 0.3$, $15.5^\circ \pm 0.3$, $19.0^\circ \pm 0.3$, $19.5^\circ \pm 0.3$, $23.7^\circ \pm 0.3$, $24.7^\circ \pm 0.3$ 및 $26.8^\circ \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 4개의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $5.2^\circ \pm 0.3$, $5.7^\circ \pm 0.3$, $6.5^\circ \pm 0.3$, $7.4^\circ \pm 0.3$, $9.5^\circ \pm 0.3$, $10.2^\circ \pm 0.3$, $15.0^\circ \pm 0.3$, $15.5^\circ \pm 0.3$, $19.0^\circ \pm 0.3$, $19.5^\circ \pm 0.3$, $23.7^\circ \pm 0.3$, $24.7^\circ \pm 0.3$ 및 $26.8^\circ \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 5개의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $5.2^\circ \pm 0.3$, $5.7^\circ \pm 0.3$, $6.5^\circ \pm 0.3$, $7.4^\circ \pm 0.3$, $9.5^\circ \pm 0.3$, $10.2^\circ \pm 0.3$, $15.0^\circ \pm 0.3$, $15.5^\circ \pm 0.3$, $19.0^\circ \pm 0.3$, $19.5^\circ \pm 0.3$, $23.7^\circ \pm 0.3$, $24.7^\circ \pm 0.3$ 및 $26.8^\circ \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 6개의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형

태에서, 고체 형태는 도 13에 도시된 것과 같은 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $112.3^{\circ}\text{C}\pm 5.0$ 및 $193.7^{\circ}\text{C}\pm 5.0$ 에서의 흡열 피크를 포함하는 시차 주사 열량법 온도기록도를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 도 14에 도시된 것과 같은 시차 주사 열량법 온도기록도를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 열무게 분석에 의해 결정된 것과 같이 $126^{\circ}\text{C}\pm 10.0$ 까지 $4.3\%\pm 0.5$ 미만의 중량 손실을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 도 14에 도시된 것과 같은 열중량 분석 온도기록도를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태가 실질적으로 없다. 일부 실시형태에서, 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태의 양은 5%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 불순물이 실질적으로 없다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 2% 또는 미만이다.

[0014]

본원에는 고체 형태가 결정질인 화합물 1의 고체 결정질 형태가 개시되어 있다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $5.4^{\circ}\pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $9.8^{\circ}\pm 0.3$ 및 $23.4^{\circ}\pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $5.0^{\circ}\pm 0.3$ 및 $15.2^{\circ}\pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $10.1^{\circ}\pm 0.3$, $13.6^{\circ}\pm 0.3$ 및 $26.7^{\circ}\pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $9.1^{\circ}\pm 0.3$, $25.6^{\circ}\pm 0.3$ 및 $27.2^{\circ}\pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $5.0^{\circ}\pm 0.3$, $5.4^{\circ}\pm 0.3$, $9.1^{\circ}\pm 0.3$, $9.8^{\circ}\pm 0.3$, $10.1^{\circ}\pm 0.3$, $13.6^{\circ}\pm 0.3$, $15.2^{\circ}\pm 0.3$, $23.4^{\circ}\pm 0.3$, $25.6^{\circ}\pm 0.3$, $26.7^{\circ}\pm 0.3$ 및 $27.2^{\circ}\pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 1개의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $5.0^{\circ}\pm 0.3$, $5.4^{\circ}\pm 0.3$, $9.1^{\circ}\pm 0.3$, $9.8^{\circ}\pm 0.3$, $10.1^{\circ}\pm 0.3$, $13.6^{\circ}\pm 0.3$, $15.2^{\circ}\pm 0.3$, $23.4^{\circ}\pm 0.3$, $25.6^{\circ}\pm 0.3$, $26.7^{\circ}\pm 0.3$ 및 $27.2^{\circ}\pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 2개의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $5.0^{\circ}\pm 0.3$, $5.4^{\circ}\pm 0.3$, $9.1^{\circ}\pm 0.3$, $9.8^{\circ}\pm 0.3$, $10.1^{\circ}\pm 0.3$, $13.6^{\circ}\pm 0.3$, $15.2^{\circ}\pm 0.3$, $23.4^{\circ}\pm 0.3$, $25.6^{\circ}\pm 0.3$, $26.7^{\circ}\pm 0.3$ 및 $27.2^{\circ}\pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 3개의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $5.0^{\circ}\pm 0.3$, $5.4^{\circ}\pm 0.3$, $9.1^{\circ}\pm 0.3$, $9.8^{\circ}\pm 0.3$, $10.1^{\circ}\pm 0.3$, $13.6^{\circ}\pm 0.3$, $15.2^{\circ}\pm 0.3$, $23.4^{\circ}\pm 0.3$, $25.6^{\circ}\pm 0.3$, $26.7^{\circ}\pm 0.3$ 및 $27.2^{\circ}\pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 4개의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $5.0^{\circ}\pm 0.3$, $5.4^{\circ}\pm 0.3$, $9.1^{\circ}\pm 0.3$, $9.8^{\circ}\pm 0.3$, $10.1^{\circ}\pm 0.3$, $13.6^{\circ}\pm 0.3$, $15.2^{\circ}\pm 0.3$, $23.4^{\circ}\pm 0.3$, $25.6^{\circ}\pm 0.3$, $26.7^{\circ}\pm 0.3$ 및 $27.2^{\circ}\pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 5개의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $5.0^{\circ}\pm 0.3$, $5.4^{\circ}\pm 0.3$, $9.1^{\circ}\pm 0.3$, $9.8^{\circ}\pm 0.3$, $10.1^{\circ}\pm 0.3$, $13.6^{\circ}\pm 0.3$, $15.2^{\circ}\pm 0.3$, $23.4^{\circ}\pm 0.3$, $25.6^{\circ}\pm 0.3$, $26.7^{\circ}\pm 0.3$ 및 $27.2^{\circ}\pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 6개의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 도 15에 도시된 것과 같은 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $120.8^{\circ}\text{C}\pm 5.0$ 및 $195.1^{\circ}\text{C}\pm 5.0$ 에서의 흡열 피크를 포함하는 시차 주사 열량법 온도기록도를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 도 16에 도시된 것과 같은 시차 주사 열량법 온도기록도를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 열무게 분석에 의해 결정된 것과 같이 $119^{\circ}\text{C}\pm 10.0$ 까지 $3.9\%\pm 0.5$ 미만의 중량 손실을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 도 16에 도시된 것과 같은 열중량 분석 온도기록도를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태가 실질적으로 없다. 일부 실시형태에서, 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태의 양은 5%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 불순물이 실질적으로 없다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 2% 또는 미만이다.

[0015]

본원에는 고체 형태가 결정질인 화합물 1의 고체 결정질 형태가 개시되어 있다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $5.8^{\circ}\pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $5.2^{\circ}\pm 0.3$ 및 $15.2^{\circ}\pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $5.0^{\circ}\pm 0.3$ 및 $10.1^{\circ}\pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $8.4^{\circ}\pm 0.3$, $9.8^{\circ}\pm 0.3$ 및 $23.4^{\circ}\pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $10.4^{\circ}\pm 0.3$, $14.2^{\circ}\pm 0.3$ 및 $25.5^{\circ}\pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $5.0^{\circ}\pm 0.3$, $5.2^{\circ}\pm 0.3$, $5.8^{\circ}\pm 0.3$, $8.4^{\circ}\pm 0.3$, $9.8^{\circ}\pm 0.3$, $10.1^{\circ}\pm 0.3$, $10.4^{\circ}\pm 0.3$, $14.2^{\circ}\pm 0.3$, $15.2^{\circ}\pm 0.3$, $23.4^{\circ}\pm 0.3$ 및 $25.5^{\circ}\pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 1개의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $5.0^{\circ}\pm 0.3$, $5.2^{\circ}\pm 0.3$, $5.8^{\circ}\pm 0.3$, $8.4^{\circ}\pm 0.3$, $9.8^{\circ}\pm 0.3$, $10.1^{\circ}\pm 0.3$, $10.4^{\circ}\pm 0.3$, $14.2^{\circ}\pm 0.3$, $15.2^{\circ}\pm 0.3$, $23.4^{\circ}\pm 0.3$ 및 $25.5^{\circ}\pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 2개의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $5.0^{\circ}\pm 0.3$, $5.2^{\circ}\pm 0.3$, $5.8^{\circ}\pm 0.3$, $8.4^{\circ}\pm 0.3$, $9.8^{\circ}\pm 0.3$, $10.1^{\circ}\pm 0.3$, $10.4^{\circ}\pm 0.3$, $14.2^{\circ}\pm 0.3$, $15.2^{\circ}\pm 0.3$, $23.4^{\circ}\pm 0.3$ 및 $25.5^{\circ}\pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 3개의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $5.0^{\circ}\pm 0.3$, $5.2^{\circ}\pm 0.3$, $5.8^{\circ}\pm 0.3$, $8.4^{\circ}\pm 0.3$, $9.8^{\circ}\pm 0.3$, $10.1^{\circ}\pm 0.3$, $10.4^{\circ}\pm 0.3$, $14.2^{\circ}\pm 0.3$, $15.2^{\circ}\pm 0.3$, $23.4^{\circ}\pm 0.3$ 및 $25.5^{\circ}\pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 4개의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서,

고체 형태는 $5.0^{\circ} \pm 0.3$, $5.2^{\circ} \pm 0.3$, $5.8^{\circ} \pm 0.3$, $8.4^{\circ} \pm 0.3$, $9.8^{\circ} \pm 0.3$, $10.1^{\circ} \pm 0.3$, $10.4^{\circ} \pm 0.3$, $14.2^{\circ} \pm 0.3$, $15.2^{\circ} \pm 0.3$, $23.4^{\circ} \pm 0.3$ 및 $25.5^{\circ} \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 5개의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $5.0^{\circ} \pm 0.3$, $5.2^{\circ} \pm 0.3$, $5.8^{\circ} \pm 0.3$, $8.4^{\circ} \pm 0.3$, $9.8^{\circ} \pm 0.3$, $10.1^{\circ} \pm 0.3$, $10.4^{\circ} \pm 0.3$, $14.2^{\circ} \pm 0.3$, $15.2^{\circ} \pm 0.3$, $23.4^{\circ} \pm 0.3$ 및 $25.5^{\circ} \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 6개의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 도 17에 도시된 것과 같은 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $108.7^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ 및 $195.1^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ 에서의 흡열 피크를 포함하는 시차 주사 열량법 온도기록도를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 도 18에 도시된 것과 같은 시차 주사 열량법 온도기록도를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 열무게 분석에 의해 결정된 것과 같이 $140^{\circ}\text{C} \pm 10.0$ 까지 $7.4\% \pm 0.5$ 미만의 중량 손실을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 도 18에 도시된 것과 같은 열중량 분석 온도기록도를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태가 실질적으로 없다. 일부 실시형태에서, 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태의 양은 5%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 불순물이 실질적으로 없다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 2% 또는 미만이다.

[0016] 본원에는 고체 형태가 결정질인 화합물 1의 고체 결정질 형태가 개시되어 있다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $12.3^{\circ} \pm 0.3$ 의 2 θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $6.1^{\circ} \pm 0.3$ 및 $13.4^{\circ} \pm 0.3$ 의 2 θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $7.9^{\circ} \pm 0.3$ 및 $10.5^{\circ} \pm 0.3$ 의 2 θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $11.8^{\circ} \pm 0.3$, $25.0^{\circ} \pm 0.3$ 및 $25.7^{\circ} \pm 0.3$ 의 2 θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $18.6^{\circ} \pm 0.3$, $23.0^{\circ} \pm 0.3$ 및 $25.2^{\circ} \pm 0.3$ 의 2 θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $6.1^{\circ} \pm 0.3$, $7.9^{\circ} \pm 0.3$, $10.5^{\circ} \pm 0.3$, $11.8^{\circ} \pm 0.3$, $12.3^{\circ} \pm 0.3$, $13.4^{\circ} \pm 0.3$, $18.6^{\circ} \pm 0.3$, $23.0^{\circ} \pm 0.3$, $25.0^{\circ} \pm 0.3$, $25.2^{\circ} \pm 0.3$ 및 $25.7^{\circ} \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 1개의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $6.1^{\circ} \pm 0.3$, $7.9^{\circ} \pm 0.3$, $10.5^{\circ} \pm 0.3$, $11.8^{\circ} \pm 0.3$, $12.3^{\circ} \pm 0.3$, $13.4^{\circ} \pm 0.3$, $18.6^{\circ} \pm 0.3$, $23.0^{\circ} \pm 0.3$, $25.0^{\circ} \pm 0.3$, $25.2^{\circ} \pm 0.3$ 및 $25.7^{\circ} \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 2개의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $6.1^{\circ} \pm 0.3$, $7.9^{\circ} \pm 0.3$, $10.5^{\circ} \pm 0.3$, $11.8^{\circ} \pm 0.3$, $12.3^{\circ} \pm 0.3$, $13.4^{\circ} \pm 0.3$, $18.6^{\circ} \pm 0.3$, $23.0^{\circ} \pm 0.3$, $25.0^{\circ} \pm 0.3$, $25.2^{\circ} \pm 0.3$ 및 $25.7^{\circ} \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 3개의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $6.1^{\circ} \pm 0.3$, $7.9^{\circ} \pm 0.3$, $10.5^{\circ} \pm 0.3$, $11.8^{\circ} \pm 0.3$, $12.3^{\circ} \pm 0.3$, $13.4^{\circ} \pm 0.3$, $18.6^{\circ} \pm 0.3$, $23.0^{\circ} \pm 0.3$, $25.0^{\circ} \pm 0.3$, $25.2^{\circ} \pm 0.3$ 및 $25.7^{\circ} \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 4개의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $6.1^{\circ} \pm 0.3$, $7.9^{\circ} \pm 0.3$, $10.5^{\circ} \pm 0.3$, $11.8^{\circ} \pm 0.3$, $12.3^{\circ} \pm 0.3$, $13.4^{\circ} \pm 0.3$, $18.6^{\circ} \pm 0.3$, $23.0^{\circ} \pm 0.3$, $25.0^{\circ} \pm 0.3$, $25.2^{\circ} \pm 0.3$ 및 $25.7^{\circ} \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 5개의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $6.1^{\circ} \pm 0.3$, $7.9^{\circ} \pm 0.3$, $10.5^{\circ} \pm 0.3$, $11.8^{\circ} \pm 0.3$, $12.3^{\circ} \pm 0.3$, $13.4^{\circ} \pm 0.3$, $18.6^{\circ} \pm 0.3$, $23.0^{\circ} \pm 0.3$, $25.0^{\circ} \pm 0.3$, $25.2^{\circ} \pm 0.3$ 및 $25.7^{\circ} \pm 0.3$ 으로부터 선택된 적어도 6개의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 도 19에 도시된 것과 같은 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 $179.3^{\circ}\text{C} \pm 5.0$ 에서의 흡열 피크를 포함하는 시차 주사 열량법 온도기록도를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 도 20에 도시된 것과 같은 시차 주사 열량법 온도기록도를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 열무게 분석에 의해 결정된 것과 같이 $245^{\circ}\text{C} \pm 10.0$ 까지 $2.9\% \pm 0.5$ 미만의 중량 손실을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 도 20에 도시된 것과 같은 열중량 분석 온도기록도를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태가 실질적으로 없다. 일부 실시형태에서, 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태의 양은 5%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 불순물이 실질적으로 없다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 2% 또는 미만이다.

[0017] 본원에는 고체 형태가 비정질인 화합물 1의 고체 결정질 형태가 개시되어 있다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 도 1에 도시된 것과 같은 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다.

[0018] 본원에는 본원에 제공된 고체 형태 중 어느 하나의 고체 형태 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물이 개시되어 있다. 일부 실시형태에서, 약학 조성물은 붕괴제를 추가로 포함한다.

[0019] 본원에는 본원에 제공된 고체 형태 중 어느 하나의 고체 형태 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 개시되어 있다.

[0020] 본원에는 본원에 제공된 고체 형태 중 어느 것의 고체 형태를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 개시되어 있다.

도면의 간단한 설명

[0021]

본 발명의 특징은 첨부된 청구항에 특히 기술되어 있다. 본 발명의 특징의 더 나은 이해는 본 발명의 원칙이 이용된 예시적인 실시형태를 기술한 하기 상세한 설명 및 첨부 도면을 참조하여 얻어질 것이고, 여기서

- 도 1은 비정질 화합물 1의 X선 회절 패턴을 보여주고;
- 도 2는 화합물 1의 결정질 형태 I의 X선 회절 패턴을 보여주고;
- 도 3은 화합물 1의 형태 I의 시차 주사 열량법 및 열중량 분석을 보여주고;
- 도 4는 화합물 1의 결정질 형태 II의 X선 회절 패턴을 보여주고;
- 도 5는 화합물 1의 형태 II의 시차 주사 열량법 및 열중량 분석을 보여주고;
- 도 6은 화합물 1의 결정질 형태 II의 동적 증기 수착 등온선 선도 및 질량 선도를 보여주고;
- 도 7은 화합물 1의 결정질 형태 III의 X선 회절 패턴을 보여주고;
- 도 8은 화합물 1의 형태 III의 시차 주사 열량법 및 열중량 분석을 보여주고;
- 도 9는 화합물 1의 결정질 형태 IV의 X선 회절 패턴을 보여주고;
- 도 10은 화합물 1의 형태 IV의 시차 주사 열량법 및 열중량 분석을 보여주고;
- 도 11은 화합물 1의 결정질 형태 V의 X선 회절 패턴을 보여주고;
- 도 12는 화합물 1의 형태 V의 시차 주사 열량법 및 열중량 분석을 보여주고;
- 도 13은 화합물 1의 결정질 형태 VI의 X선 회절 패턴을 보여주고;
- 도 14는 화합물 1의 형태 VI의 시차 주사 열량법 및 열중량 분석을 보여주고;
- 도 15는 화합물 1의 결정질 형태 VII의 X선 회절 패턴을 보여주고;
- 도 16은 화합물 1의 형태 VII의 시차 주사 열량법 및 열중량 분석을 보여주고;
- 도 17은 화합물 1의 결정질 형태 VIII의 X선 회절 패턴을 보여주고;
- 도 18은 화합물 1의 형태 VIII의 시차 주사 열량법 및 열중량 분석을 보여주고;
- 도 19는 화합물 1의 결정질 형태 IX의 X선 회절 패턴을 보여주고;
- 도 20은 화합물 1의 형태 IX의 시차 주사 열량법 및 열중량 분석을 보여주고;
- 도 21은 화합물 1의 선택 고체 상태 형태의 전환 지도를 보여주고;
- 도 22는 화합물 1의 고체 형태를 갖는 약학적 제형에 대한 예시적인 정제 제조 공정을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0022]

본원에는 화합물 1의 10개의 고체 상태 형태가 제공된다. 화합물 1의 고체 상태 형태는 형태 I, 형태 II, 형태 III, 형태 IV, 형태 V, 형태 VI, 형태 VII, 형태 VIII 및 형태 IX로서 지정된 비정질 형태 및 9개의 결정질 형태로서 확인된다. 일부 실시형태에서, 본원에는 화합물 1의 고체 상태 형태를 포함하는 약학 조성물이 개시되어 있다. 일부 실시형태에서, 본원에는 비정질 형태, 형태 I, 형태 II, 형태 III, 형태 IV, 형태 V, 형태 VI, 형태 VII, 형태 VIII, 형태 IX 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 약학 조성물이 개시되어 있다.

[0023]

일수화물(형태 I), 4개의 무수물(형태 II, 형태 III, 형태 V 및 형태 IX), 반수화물(형태 IV) 및 3개의 용매화물(형태 VI, 형태 VII 및 형태 VIII)을 포함하는 형태 I 내지 형태 IX로서 배정된 9개의 결정 형태가 확인되었다. 이들 형태의 규명 데이터는 표 15에 제시되어 있다. 상호전환 연구는 형태 II가 비수성 용매에서 가장 안정하고 RT에 대해 $aw \leq 0.35$ 및 50°C에 대해 $aw \leq 0.55$ 에서 물리적으로 안정하다는 것을 제시하였다. 형태 I는 또한 50°C에 대한 $aw \geq 0.75$ 및 RT에 대한 $aw \geq 0.55$ 에서의 다른 형태와 비교하여 더 우수한 안정성을 보여주었다. 3개의 용매화물(형태 VI, 형태 VII 및 형태 VIII)은 DSC에 의해 가열 동안 탈용매화 및 재결정화 후 형태 II로 전환하였다. 상이한 형태의 전환 지도는 도 21에 도시되어 있다. 형태 II는 DVS, 가용성 및 안정성 시험에 의해 평가되었다. DVS 결과는 이것이 90% RH에서 물 흡수의 0.47%로 약간 흡습성이라는 것을 나타냈다. 가용성

결과는 이것이 SGF에서 가장 높은 가용성(0.8 mg/ml) 및 물에서 낮은 가용성(약 3 µg/ml)을 갖는다는 것을 보여 주었다. FeSSIF에서의 가용성은 24시간에 FaSSIF에서의 것보다 약 30배 더 높았다. 형태 II는 2일 동안 RT/92.5% RH에서 물리적으로 안정하고, 6일 동안 40°C/75% RH에서 물리적으로 및 화학적으로 안정하였다. 순도는 주로 RRT 0.9, 0.91 및 1.07에서의 불순물의 증가로 인해 3일 및 7일 동안 60°C에서 약 0.3%만큼 감소하였다.

[0024] 정의

[0025] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 용어 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 분야의 당업자에 의해 흔히 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 언급된 모든 특허 및 공보는 참고로 포함된다.

[0026] 본 명세서 및 청구항에 사용된 것과 같이, 단수 형태("a", "an" 및 "the")는 문맥이 명확히 달리 기술하지 않은 한 복수의 지시대상을 포함한다.

[0027] "수화물" 및 "용매화물"의 용어는 시차 주사 열량법(DSC) 실험, 열무게 분석(TGA) 실험, X선 회절 실험 및/또는 고체 결정질 형태를 생성하기 위한 절차로부터 도출된 데이터에 의해 뒷받침되는 것과 같이 물 또는 용매의 양을 포함하는 결정질 화합물 1 형태를 기재하도록 의도된다. 일부 실시형태에서, 용매화물 결정질 형태 또는 수화물 결정질 형태는 TGA에 의해 결정된 것과 같이 물, 용매 또는 이들의 조합으로서 샘플의 총 중량의 적어도 1.5%, 1.75%, 2.0%, 2.5%, 3.0%, 4.0%, 5.0%, 6.0%, 7.0%, 8.0%, 9.0%, 10.0%, 15.0% 또는 20.0%를 포함한다. 일부 실시형태에서, 용매화물 결정질 형태 또는 수화물 결정질 형태는 결정질 형태의 생성에 사용된 물 또는 용매(들)의 비점의 30°C 전에 또는 내에 적어도 하나의 DSC 흡열 시작을 나타낸다. 예를 들어, 수화물 결정질 형태는 108°C에서의 DSC 흡열 시작을 가질 수 있고, 흡열 피크는 124°C에 위치한다.

[0028] "용매화물" 또는 "수화물"이라고 칭하는 결정질 고체 형태는 제한인 것으로 의도되지 않는다. 예를 들어, 용매화물 또는 수화물은 결정질 고체 형태의 물 및 용매의 조합을 포함할 수 있다.

[0029] "유형", "형태" 및 "패턴"의 용어는 상호교환 가능하게 사용되도록 의도되고, 본원에 기재된 특성을 갖는 특정한 결정질 재료를 지칭하는 것으로 의도된다. 예를 들어, "결정질 유형 A", "결정질 형태 A" 및 "XRPD 패턴 A"는 동일한 결정질 물질을 지칭한다. 로마 숫자 및 정수는 또한 상호교환 가능하도록 의도되고, 예를 들어 "형태 1" 및 "형태 I"는 동등하다.

[0030] "약"의 용어는, 숫자 또는 숫자 범위를 지칭할 때, 지칭된 숫자 또는 숫자 범위가 실험 가변성 내의(또는 통계 실험 오류 내의) 근사치이고, 따라서 숫자 또는 숫자 범위가 일부 경우에 기술된 숫자 또는 숫자 범위의 1%와 15% 사이에 변할 것이라는 것을 의미한다.

[0031] 본원에 사용된 것과 같은 "실질적으로 유사한"의 용어는 피크 위치 및 피크 강도 둘 다에서 높은 정도로 기준 스펙트럼을 닮은 분석 스펙트럼, 예컨대 XRPD 패턴, DSC 온도기록도 또는 TGA 온도기록도를 의미한다.

[0032] 화합물 및 고체 상태 형태의 규명

[0033] 하나의 실시형태에서, 본 발명은 화합물 1의 고체 상태 형태를 제공한다. 일 실시형태에서, 상기 결정질 형태는 X선 분말 회절(XRPD) 회절도에 의해 결정된 격자간 평면 간격을 특징으로 한다. 회절도는 통상적으로 피크 위치에 대한 피크 강도를 작도하는 다이어그램, 즉 도 단위의 회절 각도 2θ(2세타)에 의해 표시된다. 주어진 화합물의 특징적인 피크는 다른 것들로부터 화합물 및 결정질 구조를 구별하기 위해 피크 위치 및 이의 상대 강도에 따라 선택될 수 있다. 피크 표는 X선 조사원(예를 들어, 구리 및 몰리브덴)에 걸친 2θ 측정의 전환을 돕도록 상응하는 d-간격이 제공된다. 비정질 고체 상태 형태는 또한 XRPD를 특징으로 하였다. 비정질 고체 상태 형태는 격자간 평면 간격의 부재를 나타낸다.

[0034] 당업자는 동일한 화합물의 주어진 결정질 형태에 대한 x선 회절(XRD) 피크 위치 및/또는 강도의 측정이 오류 한계 내에서 변할 것이라는 것을 인지한다. 도 2θ의 값은 적절한 오류 한계를 허용한다. 통상적으로, 오류 한계는 "±"에 의해 표시된다. 예를 들어, "8.716° ±0.3"의 도 2θ는 8.716° +0.3, 즉 9.016° 내지 8.716° -0.3, 즉, 8.416° 의 범위를 나타낸다. 샘플 제조 기법, 기기에 적용된 보정 기법, 인간 작동 변동 및 수집 온도에 따라, 당업자는 XRD에 대한 오류 한계가 ±0.5; ±0.4; ±0.3; ±0.2; ±0.1; ±0.05; 또는 미만일 수 있다는 것을 인지한다. XRD 분석에 사용된 방법 및 설비의 추가 상세내용은 실시예 부문에 기재되어 있다.

[0035] 일 실시형태에서, 상기 결정질 형태는 시차 주사 열량법(DSC) 및 열무게 분석(TGA)을 특징으로 한다. DSC 온도 기록도는 통상적으로 섭씨 온도의 측정된 샘플 온도에 대한 와트/그램("W/g")의 단위의 정규화된 열 흐름을 작도하는 다이어그램에 의해 표현된다. DSC 온도기록도는 일반적으로 외삽된 시작 및 종료 (처음) 온도, 피크 온

도 및 융합 열에 대해 평가된다. DSV 온도기록도의 단일 최대 값은 대개 하나의 결정질 형태를 또 다른 결정질 형태와 구별하기 위한 특징적인 피크로서 사용된다. TGA 온도기록도는 통상적으로 섭씨 온도의 측정된 샘플 온도에 대한 중량 손실 백분율(%)을 작도하는 다이어그램에 의해 표시된다. 본원에 개시된 도면에서, DSC 및 TGA 온도기록도는 X축(온도)을 공유하여 작도되지만, 각각 TGA 및 DSC 측정에 상응하는 중량% 및 열 흐름의 구별되는 Y축을 갖는다.

[0036] 당업자는 동일한 화합물의 주어진 결정질 형태에 대한 DSC 및 TGA 온도기록도의 측정이 오류 한계 내에서 변할 것이라는 것을 인지한다. 섭씨 온도로 표현된 단일 최대 값의 값은 적절한 오류 한계를 허용한다. 통상적으로, 오류 한계는 "±"에 의해 표시된다. 예를 들어, "53.1°C±10.0"의 단일 최대 값은 53.1°C + 10.0, 즉 63.1°C 내지 약 53.1°C - 10.0, 즉 43.1°C의 범위를 나타낸다. 샘플 제조 기법, 결정화 조건, 기기에 적용된 보정 기법, 인간 작동 변동 등에 따라, 당업자는 단일 최대 값에 대한 적절한 오류 한계가 본원에 기재된 임의의 분말 회절 반사에 대해 ±10.0; ±7.5; ±5.0; ±2.5; ±2; ±1.5; ±1; ±0.5; 또는 미만일 수 있다는 것을 인지한다.

[0037] DSC 및 TGA 온도기록도 분석에 사용된 방법 및 설비의 추가 상세내용은 실시예 부문에 기재되어 있다.

[0038] 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드(화합물 1)의 결정질 형태 I

[0039] 본원에는 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 결정질 형태 I가 제공된다.

[0040] 본원에는 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 결정질 형태 I가 제공되고, 결정질 형태 I는 5.0° ±0.3의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태는 10.1° ±0.3 및 17.1° ±0.3의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태는 8.5° ±0.3, 24.8° ±0.3 및 25.8° ±0.3의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태는 9.3° ±0.3, 13.0° ±0.3 및 16.4° ±0.3의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태는 12.1° ±0.3 및 15.2° ±0.3의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다.

[0041] 본원에는 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 결정질 형태 I가 제공되고, 결정질 형태 I는 5.0° ±0.3, 8.5° ±0.3, 9.3° ±0.3, 10.1° ±0.3, 12.1° ±0.3, 13.0° ±0.3, 15.2° ±0.3, 16.4° ±0.3, 17.1° ±0.3, 24.8° ±0.3 및 25.8° ±0.3의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 1개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 결정질 형태 I는 5.0° ±0.3, 8.5° ±0.3, 9.3° ±0.3, 10.1° ±0.3, 12.1° ±0.3, 13.0° ±0.3, 15.2° ±0.3, 16.4° ±0.3, 17.1° ±0.3, 24.8° ±0.3 및 25.8° ±0.3의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 2개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 결정질 형태 I는 5.0° ±0.3, 8.5° ±0.3, 9.3° ±0.3, 10.1° ±0.3, 12.1° ±0.3, 13.0° ±0.3, 15.2° ±0.3, 16.4° ±0.3, 17.1° ±0.3, 24.8° ±0.3 및 25.8° ±0.3의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 3개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 결정질 형태 I는 5.0° ±0.3, 8.5° ±0.3, 9.3° ±0.3, 10.1° ±0.3, 12.1° ±0.3, 13.0° ±0.3, 15.2° ±0.3, 16.4° ±0.3, 17.1° ±0.3, 24.8° ±0.3 및 25.8° ±0.3의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 4개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 결정질 형태 I는 5.0° ±0.3, 8.5° ±0.3, 9.3° ±0.3, 10.1° ±0.3, 12.1° ±0.3, 13.0° ±0.3, 15.2° ±0.3, 16.4° ±0.3, 17.1° ±0.3, 24.8° ±0.3 및 25.8° ±0.3의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 5개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 결정질 형태 I는 5.0° ±0.3, 8.5° ±0.3, 9.3° ±0.3, 10.1° ±0.3, 12.1° ±0.3, 13.0° ±0.3, 15.2° ±0.3, 16.4° ±0.3, 17.1° ±0.3, 24.8° ±0.3 및 25.8° ±0.3의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 6개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 한다.

[0042] 본원에는 도 2에 도시된 것과 같은 X선 분말 회절 패턴을 나타내는 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 결정질 형태 I가 제공된다.

표 1

형태 I의 결정질 고체 상태 형태의 X선 분말 회절도에 대한 피크 목록.

각도	d 값	상대 강도
5.015 °	17.60533 Å	100.0%
6.372 °	13.85906 Å	2.0%
7.866 °	11.23075 Å	1.6%
8.267 °	10.68709 Å	3.3%
8.516 °	10.37495 Å	10.9%
9.349 °	9.45255 Å	6.3%
10.087 °	8.76175 Å	22.8%
10.838 °	8.15650 Å	3.1%
12.107 °	7.30470 Å	7.1%
12.318 °	7.17967 Å	2.3%
12.707 °	6.96072 Å	1.1%
12.945 °	6.83316 Å	4.7%
13.244 °	6.67991 Å	1.0%
13.680 °	6.46771 Å	1.4%
14.291 °	6.19248 Å	0.3%
14.912 °	5.93602 Å	0.5%
15.184 °	5.83054 Å	3.7%
15.683 °	5.64595 Å	2.3%
16.326 °	5.42510 Å	3.8%
17.142 °	5.16865 Å	9.0%
17.665 °	5.01667 Å	1.7%
18.192 °	4.87246 Å	1.2%
18.824 °	4.71038 Å	0.7%
19.407 °	4.57026 Å	1.0%

[0043]

각도	d 값	상대 강도
19.972 °	4.44210 Å	2.1%
20.310 °	4.36905 Å	0.6%
20.587 °	4.31088 Å	0.8%
21.041 °	4.21875 Å	2.0%
21.371 °	4.15441 Å	1.2%
21.828 °	4.06843 Å	3.1%
22.332 °	3.97767 Å	0.7%
22.966 °	3.86927 Å	0.4%
23.232 °	3.82561 Å	0.6%
23.961 °	3.71090 Å	0.9%
24.476 °	3.63389 Å	1.2%
24.784 °	3.58955 Å	6.5%
25.055 °	3.55124 Å	1.5%
25.793 °	3.45133 Å	7.9%
26.268 °	3.38999 Å	2.5%
26.752 °	3.32978 Å	2.3%
27.830 °	3.20311 Å	0.3%
28.373 °	3.14308 Å	1.5%
28.598 °	3.11889 Å	1.3%
29.237 °	3.05213 Å	1.1%
29.425 °	3.03309 Å	1.3%
30.141 °	2.96257 Å	0.3%
30.598 °	2.91940 Å	0.5%
30.983 °	2.88394 Å	1.3%
31.764 °	2.81487 Å	0.4%

[0044]

각도	d 값	상대 강도
32.447 °	2.75713 Å	0.2%
33.013 °	2.71113 Å	0.7%
34.275 °	2.61417 Å	0.3%
34.753 °	2.57925 Å	0.2%
35.576 °	2.52148 Å	0.4%
35.977 °	2.49428 Å	0.9%
36.563 °	2.45566 Å	0.2%
36.933 °	2.43188 Å	0.4%
37.235 °	2.41285 Å	0.3%
38.884 °	2.31425 Å	1.1%
39.761 °	2.26518 Å	0.2%

[0045]

[0046]

본원에는 도 3에 도시된 것과 같은 TGA 패턴을 나타내는 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 결정질 형태 I가 제공된다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태는 열무게 분석에 의해 결정된 것과 같이 76°C ± 10.0까지 약 4.9% ± 0.5 미만의 중량 손실을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태는 열무게 분석에 의해 결정된 것과 같이 76°C ± 10.0까지 약 3.9% ± 0.5 미만의 중량 손실을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태는 열무게 분석에 의해 결정된 것과 같이 76°C ± 10.0까지 적어도 약 2.9% ± 0.5의 중량 손실을 나타낸다.

[0047]

본원에는 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 결정질 형태 I가 제공되고, DSC는 도 3에 도시된 것과 같이 53.5°C ± 10.0, 106.5°C ± 5.0 및 193.7°C ± 5.0에서의 흡열 피크를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, DSC는 흡열 피크 106.5°C ± 5.0를 특징으로 한다.

[0048]

일부 실시형태에서, 본원에는 결정질 형태 I가 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태가 실질적으로 없는 조성물이 제공된다. 일부 실시형태에서, 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태의 양은 20%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태의 양은 15%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태의 양은 10%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태의 양은 5%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태의 양은 1%(w/w) 또는 미만이다.

[0049]

일부 실시형태에서, 본원에는 결정질 형태 I가 불순물이 실질적으로 없는 조성물이 제공된다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 20%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 15%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 10%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 5%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 2%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 1%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 0.5%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 0.1%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 0.01%(w/w) 또는 미만이다.

[0050]

1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드(화합물 1)의 결정질 형태 II

[0051]

본원에는 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 결정질 형태 II가 제공된다.

[0052]

본원에는 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 결정질 형태 II가 제공되고, 결정질 형태 II는 11.8° ± 0.3의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태는 7.9° ± 0.3 및 13.7° ± 0.3의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 상기 결

정질 형태는 $9.5^{\circ} \pm 0.3$, $18.9^{\circ} \pm 0.3$ 및 $26.8^{\circ} \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태는 $15.9^{\circ} \pm 0.3$, $20.5^{\circ} \pm 0.3$ 및 $22.3^{\circ} \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태는 $20.8^{\circ} \pm 0.3$, $25.7^{\circ} \pm 0.3$ 및 $26.3^{\circ} \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다.

[0053] 본원에는 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 결정질 형태 II가 제공되고, 결정질 형태 I는 $7.9^{\circ} \pm 0.3$, $9.5^{\circ} \pm 0.3$, $11.8^{\circ} \pm 0.3$, $13.7^{\circ} \pm 0.3$, $15.9^{\circ} \pm 0.3$, $18.9^{\circ} \pm 0.3$, $20.5^{\circ} \pm 0.3$, $20.8^{\circ} \pm 0.3$, $22.3^{\circ} \pm 0.3$, $25.7^{\circ} \pm 0.3$ 및 $26.3^{\circ} \pm 0.3$ 의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 1개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 결정질 형태 I는 $7.9^{\circ} \pm 0.3$, $9.5^{\circ} \pm 0.3$, $11.8^{\circ} \pm 0.3$, $13.7^{\circ} \pm 0.3$, $15.9^{\circ} \pm 0.3$, $18.9^{\circ} \pm 0.3$, $20.5^{\circ} \pm 0.3$, $20.8^{\circ} \pm 0.3$, $22.3^{\circ} \pm 0.3$, $25.7^{\circ} \pm 0.3$ 및 $26.3^{\circ} \pm 0.3$ 의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 2개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 결정질 형태 II는 $7.9^{\circ} \pm 0.3$, $9.5^{\circ} \pm 0.3$, $11.8^{\circ} \pm 0.3$, $13.7^{\circ} \pm 0.3$, $15.9^{\circ} \pm 0.3$, $18.9^{\circ} \pm 0.3$, $20.5^{\circ} \pm 0.3$, $20.8^{\circ} \pm 0.3$, $22.3^{\circ} \pm 0.3$, $25.7^{\circ} \pm 0.3$ 및 $26.3^{\circ} \pm 0.3$ 의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 3개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 결정질 형태 II는 $7.9^{\circ} \pm 0.3$, $9.5^{\circ} \pm 0.3$, $11.8^{\circ} \pm 0.3$, $13.7^{\circ} \pm 0.3$, $15.9^{\circ} \pm 0.3$, $18.9^{\circ} \pm 0.3$, $20.5^{\circ} \pm 0.3$, $20.8^{\circ} \pm 0.3$, $22.3^{\circ} \pm 0.3$, $25.7^{\circ} \pm 0.3$ 및 $26.3^{\circ} \pm 0.3$ 의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 4개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 결정질 형태 II는 $7.9^{\circ} \pm 0.3$, $9.5^{\circ} \pm 0.3$, $11.8^{\circ} \pm 0.3$, $13.7^{\circ} \pm 0.3$, $15.9^{\circ} \pm 0.3$, $18.9^{\circ} \pm 0.3$, $20.5^{\circ} \pm 0.3$, $20.8^{\circ} \pm 0.3$, $22.3^{\circ} \pm 0.3$, $25.7^{\circ} \pm 0.3$ 및 $26.3^{\circ} \pm 0.3$ 의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 5개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 결정질 형태 II는 $7.9^{\circ} \pm 0.3$, $9.5^{\circ} \pm 0.3$, $11.8^{\circ} \pm 0.3$, $13.7^{\circ} \pm 0.3$, $15.9^{\circ} \pm 0.3$, $18.9^{\circ} \pm 0.3$, $20.5^{\circ} \pm 0.3$, $20.8^{\circ} \pm 0.3$, $22.3^{\circ} \pm 0.3$, $25.7^{\circ} \pm 0.3$ 및 $26.3^{\circ} \pm 0.3$ 의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 6개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 한다.

[0054] 본원에는 도 4에 도시된 것과 같은 X선 분말 회절 패턴을 나타내는 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 결정질 형태 II가 제공된다.

표 2

형태 II의 결정질 고체 상태 형태의 X선 분말 회절도에 대한 피크 목록.

각도	d 값	상대 강도
6.465 °	13.66052 Å	12.0%
7.852 °	11.25000 Å	62.0%
9.484 °	9.31796 Å	36.5%
11.272 °	7.84321 Å	10.2%
11.750 °	7.52549 Å	100.0%
13.024 °	6.79233 Å	7.8%
13.664 °	6.47532 Å	44.3%
14.050 °	6.29832 Å	4.6%
15.419 °	5.74191 Å	11.1%
15.864 °	5.58185 Å	16.6%
16.491 °	5.37118 Å	13.9%
17.771 °	4.98694 Å	13.0%
18.929 °	4.68442 Å	43.5%
19.803 °	4.47975 Å	19.6%
20.541 °	4.32026 Å	26.9%
20.797 °	4.26785 Å	20.8%
21.565 °	4.11742 Å	2.1%
22.327 °	3.97857 Å	26.7%
23.128 °	3.84263 Å	15.1%
23.508 °	3.78130 Å	14.4%
23.764 °	3.74115 Å	7.8%
24.514 °	3.62836 Å	2.0%
25.681 °	3.46615 Å	26.9%
26.315 °	3.38397 Å	25.7%

[0055]

각도	d 값	상대 강도
26.785 °	3.32566 Å	33.1%
29.403 °	3.03523 Å	11.2%
30.062 °	2.97021 Å	7.5%
31.189 °	2.86544 Å	3.2%
31.946 °	2.79921 Å	5.0%
33.078 °	2.70599 Å	5.9%
34.144 °	2.62389 Å	1.7%
36.746 °	2.44383 Å	4.5%

[0056]

- [0057] 본원에는 도 5에 도시된 것과 같은 TGA 패턴을 나타내는 1-((3S,5R)-1-아크틸로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 결정질 형태 II가 제공된다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태는 열무게 분석에 의해 결정된 것과 같이 200°C±10.0까지 0.1%±0.5 미만의 중량 손실을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태는 열무게 분석에 의해 결정된 것과 같이 200°C±10.0까지 1.1%±0.5 미만의 중량 손실을 나타낸다.
- [0058] 본원에는 1-((3S,5R)-1-아크틸로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 결정질 형태 II가 제공되고, DSC는 도 5에 도시된 것과 같이 193.1°C±5.0에서의 흡열 피크를 특징으로 한다.
- [0059] 일부 실시형태에서, 본원에는 결정질 형태 II가 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태가 실질적으로 없는 조성물이 제공된다. 일부 실시형태에서, 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태의 양은 20%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태의 양은 15%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태의 양은 10%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 다른 결정질 형태의 양은 5%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 다른 결정질 형태의 양은 1%(w/w) 또는 미만이다.
- [0060] 일부 실시형태에서, 본원에는 결정질 형태 II가 불순물이 실질적으로 없는 조성물이 제공된다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 20%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 15%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 10%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 5%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 2%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 1%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 0.5%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 0.1%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 0.01%(w/w) 또는 미만이다.
- [0061] 1-((3S,5R)-1-아크틸로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드(화합물 1)의 결정질 형태 III
- [0062] 본원에는 1-((3S,5R)-1-아크틸로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 결정질 형태 III가 제공된다.
- [0063] 본원에는 1-((3S,5R)-1-아크틸로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 결정질 형태 III가 제공되고, 결정질 형태 III는 8.7° ±0.3의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태는 5.0° ±0.3 및 12.8° ±0.3의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태는 23.9° ±0.3 및 24.3° ±0.3의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태는 11.5° ±0.3, 20.3° ±0.3 및 21.2° ±0.3의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태는 11.6° ±0.3, 15.9° ±0.3 및 25.8° ±0.3의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다.
- [0064] 본원에는 1-((3S,5R)-1-아크틸로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 결정질 형태 III가 제공되고, 결정질 형태 III는 5.0° ±0.3, 8.7° ±0.3, 11.5° ±0.3, 11.6° ±0.3, 12.8° ±0.3, 15.8° ±0.3, 20.3° ±0.3, 21.2° ±0.3, 23.9° ±0.3, 24.3° ±0.3 및 25.8° ±0.3의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 1개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 결정질 형태 III는 5.0° ±0.3, 8.7° ±0.3, 11.5° ±0.3, 11.6° ±0.3, 12.8° ±0.3, 15.8° ±0.3, 20.3° ±0.3, 21.2° ±0.3, 23.9° ±0.3, 24.3° ±0.3 및 25.8° ±0.3의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 2개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 결정질 형태 III는 5.0° ±0.3, 8.7° ±0.3, 11.5° ±0.3, 11.6° ±0.3, 12.8° ±0.3, 15.8° ±0.3, 20.3° ±0.3, 21.2° ±0.3, 23.9° ±0.3, 24.3° ±0.3 및 25.8° ±0.3의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 3개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 결정질 형태 III는 5.0° ±0.3, 8.7° ±0.3, 11.5° ±0.3, 11.6° ±0.3, 12.8° ±0.3, 15.8° ±0.3, 20.3° ±0.3, 21.2° ±0.3, 23.9° ±0.3, 24.3° ±0.3 및 25.8° ±0.3의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 4개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 결정질 형태 III는 5.0° ±0.3, 8.7° ±0.3, 11.5° ±0.3, 11.6° ±0.3, 12.8° ±0.3, 15.8° ±0.3, 20.3° ±0.3, 21.2° ±0.3, 23.9° ±0.3, 24.3° ±0.3 및 25.8° ±0.3의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 5개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 결정질 형태 III는 5.0° ±0.3, 8.7° ±0.3, 11.5° ±0.3, 11.6° ±0.3, 12.8° ±0.3, 15.8° ±

0.3, 20.3° ±0.3, 21.2° ±0.3, 23.9° ±0.3, 24.3° ±0.3 및 25.8° ±0.3의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 6 개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 한다.

[0065] 본원에는 도 7에 도시된 것과 같은 X선 분말 회절 패턴을 나타내는 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에틸닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 결정질 형태 III가 제공된다.

표 3

형태 III의 결정질 고체 상태 형태의 X선 분말 회절도에 대한 피크 목록.

각도	d 값	상대 강도
4.947 °	17.84963 Å	56.3%
5.148 °	17.15250 Å	15.6%
6.610 °	13.36200 Å	9.1%
7.753 °	11.39423 Å	19.3%
8.281 °	10.66901 Å	15.5%
8.692 °	10.16555 Å	100.0%
9.348 °	9.45269 Å	9.9%
9.812 °	9.00680 Å	9.7%
10.030 °	8.81180 Å	7.2%
11.474 °	7.70623 Å	31.0%
11.632 °	7.60126 Å	22.8%
12.010 °	7.36316 Å	6.2%
12.755 °	6.93471 Å	64.2%
13.537 °	6.53600 Å	11.7%
14.171 °	6.24466 Å	20.3%
14.709 °	6.01745 Å	12.0%
15.374 °	5.75889 Å	21.6%
15.843 °	5.58918 Å	23.0%
16.373 °	5.40942 Å	19.9%
17.450 °	5.07817 Å	9.7%
17.945 °	4.93913 Å	21.9%
18.542 °	4.78127 Å	8.3%
18.858 °	4.70186 Å	10.9%
18.835 °	4.70770 Å	9.8%

[0066]

각도	d 값	상대 강도
19.801 °	4.48011 Å	17.0%
20.320 °	4.36675 Å	24.7%
20.490 °	4.33109 Å	10.9%
20.684 °	4.29079 Å	8.8%
21.221 °	4.18346 Å	33.1%
22.205 °	4.00019 Å	5.5%
23.865 °	3.72561 Å	32.4%
24.306 °	3.65892 Å	40.7%
24.711 °	3.59998 Å	9.1%
25.143 °	3.53900 Å	4.9%
25.728 °	3.45990 Å	18.1%
26.309 °	3.38482 Å	9.0%
26.348 °	3.37980 Å	7.0%
26.686 °	3.33784 Å	11.7%
27.166 °	3.27988 Å	9.0%
27.516 °	3.23895 Å	6.1%
28.112 °	3.17164 Å	3.9%
28.658 °	3.11244 Å	4.4%
29.717 °	3.00395 Å	3.5%
30.595 °	2.91972 Å	4.1%

[0067]

[0068]

본원에는 도 8에 도시된 것과 같은 TGA 패턴을 나타내는 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 결정질 형태 III가 제공된다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태는 열무게 분석에 의해 결정된 것과 같이 205°C ± 10.0까지 2.9% ± 0.5 미만의 중량 손실을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태는 열무게 분석에 의해 결정된 것과 같이 205°C ± 10.0까지 1.9% ± 0.5 미만의 중량 손실을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태는 열무게 분석에 의해 결정된 것과 같이 205°C ± 10.0까지 적어도 0.9% ± 0.5의 중량 손실을 나타낸다.

[0069]

본원에는 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 결정질 형태 III가 제공되고, DSC는 도 8에 도시된 것과 같이 164.0°C ± 5.0 및 190.6°C ± 5.0에서의 흡열 피크를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, DSC는 190.6°C ± 5.0에서의 흡열 피크를 특징으로 한다.

[0070]

일부 실시형태에서, 본원에는 결정질 형태 III가 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태가 실질적으로 없는 조성물이 제공된다. 일부 실시형태에서, 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태의 양은 20%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태의 양은 15%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태의 양은 10%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태의 양은 5%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태의 양은 1%(w/w) 또는 미만이다.

[0071]

일부 실시형태에서, 본원에는 결정질 형태 III가 불순물이 실질적으로 없는 조성물이 제공된다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 20%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 15%(w/w) 또는 미만이다. 일

부 실시형태에서, 불순물의 양은 10%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 5%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 2%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 1%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 0.5%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 0.1%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 0.01%(w/w) 또는 미만이다.

[0072] 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드(화합물 1)의 결정질 형태 IV

[0073] 본원에는 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 결정질 형태 IV가 제공된다.

[0074] 본원에는 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 결정질 형태 IV가 제공되고, 결정질 형태 IV는 $5.1^\circ \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태는 $10.2^\circ \pm 0.3$ 및 $8.6^\circ \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태는 $12.2^\circ \pm 0.3$ 및 $17.3^\circ \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태는 $6.4^\circ \pm 0.3$, $13.4^\circ \pm 0.3$ 및 $15.3^\circ \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태는 $15.8^\circ \pm 0.3$ 및 $26.0^\circ \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다.

[0075] 본원에는 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 결정질 형태 IV가 제공되고, 결정질 형태 IV는 $5.1^\circ \pm 0.3$, $6.4^\circ \pm 0.3$, $8.6^\circ \pm 0.3$, $10.2^\circ \pm 0.3$, $12.2^\circ \pm 0.3$, $13.4^\circ \pm 0.3$, $15.3^\circ \pm 0.3$, $15.8^\circ \pm 0.3$, $17.3^\circ \pm 0.3$ 및 $26.0^\circ \pm 0.3$ 의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 1개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 결정질 형태 IV는 $5.1^\circ \pm 0.3$, $6.4^\circ \pm 0.3$, $8.6^\circ \pm 0.3$, $10.2^\circ \pm 0.3$, $12.2^\circ \pm 0.3$, $13.4^\circ \pm 0.3$, $15.3^\circ \pm 0.3$, $15.8^\circ \pm 0.3$, $17.3^\circ \pm 0.3$ 및 $26.0^\circ \pm 0.3$ 의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 2개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 결정질 형태 IV는 $5.1^\circ \pm 0.3$, $6.4^\circ \pm 0.3$, $8.6^\circ \pm 0.3$, $10.2^\circ \pm 0.3$, $12.2^\circ \pm 0.3$, $13.4^\circ \pm 0.3$, $15.3^\circ \pm 0.3$, $15.8^\circ \pm 0.3$, $17.3^\circ \pm 0.3$ 및 $26.0^\circ \pm 0.3$ 의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 3개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 결정질 형태 IV는 $5.1^\circ \pm 0.3$, $6.4^\circ \pm 0.3$, $8.6^\circ \pm 0.3$, $10.2^\circ \pm 0.3$, $12.2^\circ \pm 0.3$, $13.4^\circ \pm 0.3$, $15.3^\circ \pm 0.3$, $15.8^\circ \pm 0.3$, $17.3^\circ \pm 0.3$ 및 $26.0^\circ \pm 0.3$ 의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 4개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 결정질 형태 IV는 $5.1^\circ \pm 0.3$, $6.4^\circ \pm 0.3$, $8.6^\circ \pm 0.3$, $10.2^\circ \pm 0.3$, $12.2^\circ \pm 0.3$, $13.4^\circ \pm 0.3$, $15.3^\circ \pm 0.3$, $15.8^\circ \pm 0.3$, $17.3^\circ \pm 0.3$ 및 $26.0^\circ \pm 0.3$ 의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 5개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 결정질 형태 IV는 $5.1^\circ \pm 0.3$, $6.4^\circ \pm 0.3$, $8.6^\circ \pm 0.3$, $10.2^\circ \pm 0.3$, $12.2^\circ \pm 0.3$, $13.4^\circ \pm 0.3$, $15.3^\circ \pm 0.3$, $15.8^\circ \pm 0.3$, $17.3^\circ \pm 0.3$ 및 $26.0^\circ \pm 0.3$ 의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 6개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 한다.

[0076] 본원에는 도 9에 도시된 것과 같은 X선 분말 회절 패턴을 나타내는 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 결정질 형태 IV가 제공된다.

표 4

형태 IV의 결정질 고체 상대 형태의 X선 분말 회절도에 대한 피크 목록.

각도	d 값	상대 강도
5.063 °	17.43962 Å	100.0%
6.434 °	13.72583 Å	2.5%
7.935 °	11.13263 Å	0.4%
8.580 °	10.29804 Å	5.4%
9.413 °	9.38766 Å	1.8%
10.189 °	8.67505 Å	25.1%
10.938 °	8.08234 Å	2.0%
12.174 °	7.26460 Å	3.3%
12.520 °	7.06440 Å	0.4%
13.128 °	6.73853 Å	1.8%
13.355 °	6.62459 Å	2.6%
13.841 °	6.39315 Å	0.5%
15.315 °	5.78084 Å	2.4%
15.739 °	5.62617 Å	2.0%
16.491 °	5.37097 Å	0.9%
17.265 °	5.13216 Å	3.2%
17.887 °	4.95502 Å	0.7%
18.957 °	4.67754 Å	0.6%
19.608 °	4.52371 Å	0.8%
20.085 °	4.41743 Å	0.8%
21.312 °	4.16570 Å	0.4%
21.551 °	4.12009 Å	0.5%
21.963 °	4.04376 Å	1.1%
23.413 °	3.79652 Å	0.5%

[0077]

각도	d 값	상대 강도
25.265 °	3.52229 Å	1.7%
25.980 °	3.42683 Å	2.0%
26.474 °	3.36405 Å	0.6%
26.876 °	3.31460 Å	0.8%
28.559 °	3.12298 Å	0.4%
29.503 °	3.02516 Å	0.3%
29.605 °	3.01500 Å	0.4%
31.105 °	2.87296 Å	0.2%
32.706 °	2.73588 Å	0.3%

[0078]

[0079]

본원에는 도 10에 도시된 것과 같은 TGA 패턴을 나타내는 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 결정질 형태 IV가 제공된다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태는 열무게 분석에 의해 결정된 것과 같이 94°C ± 10.0까지 2.9% ± 0.5 미만의 중량 손실을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태는 열무게 분석에 의해 결정된 것과 같이 94°C ± 10.0까지 1.9% ± 0.5 미만의 중량 손실을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태는 열무게 분석에 의해 결정된 것과 같이 94°C ± 10.0까지 적어도 0.9% ± 0.5의 중량 손실을 나타낸다.

[0080]

본원에는 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 결정질 형태 IV가 제공되고, DSC는 도 10에 도시된 것과 같이 66.2°C ± 5.0, 106.4°C ± 5.0 및 193.6°C ± 5.0에서의 흡열 피크를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, DSC는 106.4°C ± 5.0에서의 흡열 피크를 특징으로 한다.

[0081]

일부 실시형태에서, 본원에는 결정질 형태 IV가 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태가 실질적으로 없는 조성물이 제공된다. 일부 실시형태에서, 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태의 양은 20%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태의 양은 15%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태의 양은 10%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태의 양은 5%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태의 양은 1%(w/w) 또는 미만이다.

[0082]

일부 실시형태에서, 본원에는 결정질 형태 IV가 불순물이 실질적으로 없는 조성물이 제공된다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 20%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 15%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 10%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 5%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 2%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 1%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 0.5%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 0.1%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 0.01%(w/w) 또는 미만이다.

[0083]

1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드(화합물 1)의 결정질 형태 V

[0084]

본원에는 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 결정질 형태 V가 제공된다.

[0085]

본원에는 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 결정질 형태 V가 제공되고, 결정질 형태 V는 5.1° ± 0.3의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태는 10.4° ± 0.3의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태는 6.4° ± 0.3 및 25.6° ± 0.3의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태는

8.7° ±0.3, 11.9° ±0.3 및 15.6° ±0.3의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태는 13.5° ±0.3 및 25.8° ±0.3의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다.

[0086] 본원에는 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에틸닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 결정질 형태 V가 제공되고, 결정질 형태 V는 5.1° ±0.3, 6.4° ±0.3, 8.7° ±0.3, 10.4° ±0.3, 11.9° ±0.3, 13.5° ±0.3, 15.6° ±0.3, 25.8° ±0.3 및 25.6° ±0.3의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 1개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 결정질 형태 V는 5.1° ±0.3, 6.4° ±0.3, 8.7° ±0.3, 10.4° ±0.3, 11.9° ±0.3, 13.5° ±0.3, 15.6° ±0.3, 25.8° ±0.3 및 25.6° ±0.3의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 2개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 결정질 형태 V는 5.1° ±0.3, 6.4° ±0.3, 8.7° ±0.3, 10.4° ±0.3, 11.9° ±0.3, 13.5° ±0.3, 15.6° ±0.3, 25.8° ±0.3 및 25.6° ±0.3의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 3개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 결정질 형태 V는 5.1° ±0.3, 6.4° ±0.3, 8.7° ±0.3, 10.4° ±0.3, 11.9° ±0.3, 13.5° ±0.3, 15.6° ±0.3, 25.8° ±0.3 및 25.6° ±0.3의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 4개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 결정질 형태 V는 5.1° ±0.3, 6.4° ±0.3, 8.7° ±0.3, 10.4° ±0.3, 11.9° ±0.3, 13.5° ±0.3, 15.6° ±0.3, 25.8° ±0.3 및 25.6° ±0.3의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 5개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 결정질 형태 V는 5.1° ±0.3, 6.4° ±0.3, 8.7° ±0.3, 10.4° ±0.3, 11.9° ±0.3, 13.5° ±0.3, 15.6° ±0.3, 25.8° ±0.3 및 25.6° ±0.3의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 6개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 한다.

[0087] 본원에는 도 11에 도시된 것과 같은 X선 분말 회절 패턴을 나타내는 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에틸닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 결정질 형태 V가 제공된다.

표 5

형태 V의 결정질 고체 상태 형태의 X선 분말 회절도에 대한 피크 목록.

각도	d 값	상대 강도
5.130 °	17.21082 Å	100.0%
6.422 °	13.75209 Å	8.9%
8.116 °	10.88471 Å	1.4%
8.659 °	10.20331 Å	5.2%
9.287 °	9.51492 Å	1.6%
10.362 °	8.52992 Å	34.8%
11.049 °	8.00161 Å	1.9%
11.878 °	7.44488 Å	6.9%
12.854 °	6.88132 Å	0.9%
12.892 °	6.86141 Å	1.2%
13.528 °	6.54015 Å	6.1%
15.118 °	5.85576 Å	0.7%
15.582 °	5.68227 Å	4.3%
16.045 °	5.51928 Å	0.7%
17.433 °	5.08304 Å	2.8%
18.737 °	4.73211 Å	1.5%
25.773 °	3.45392 Å	4.4%
25.642 °	3.47125 Å	6.4%

[0088]

- [0089] 본원에는 도 12에 도시된 것과 같은 TGA 패턴을 나타내는 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 결정질 형태 V가 제공된다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태는 열무게 분석에 의해 결정된 것과 같이 101°C ± 10.0까지 2.1% ± 0.5 미만의 중량 손실을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태는 열무게 분석에 의해 결정된 것과 같이 101°C ± 10.0까지 1.1% ± 0.5 미만의 중량 손실을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태는 열무게 분석에 의해 결정된 것과 같이 101°C ± 10.0까지 적어도 0.6% ± 0.5의 중량 손실을 나타낸다.
- [0090] 본원에는 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 결정질 형태 V가 제공되고, DSC는 도 12에 도시된 것과 같이 105.8°C ± 5.0에서의 흡열 피크를 특징으로 한다.
- [0091] 일부 실시형태에서, 본원에는 결정질 형태 V가 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태가 실질적으로 없는 조성물이 제공된다. 일부 실시형태에서, 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태의 양은 20%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태의 양은 15%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태의 양은 10%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 다른 결정질 형태의 양은 5%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 다른 결정질 형태의 양은 1%(w/w) 또는 미만이다.
- [0092] 일부 실시형태에서, 본원에는 결정질 형태 V가 불순물이 실질적으로 없는 조성물이 제공된다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 20%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 15%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 10%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 5%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 2%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 1%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 0.5%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 0.1%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 0.01%(w/w) 또는 미만이다.
- [0093] 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드(화합물 1)의 결정질 형태 VI
- [0094] 본원에는 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 결정질 형태 VI가 제공된다.
- [0095] 본원에는 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 결정질 형태 VI가 제공되고, 결정질 형태 VI는 9.5° ± 0.3의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태는 5.2° ± 0.3 및 23.7° ± 0.3의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태는 5.7° ± 0.3, 10.2° ± 0.3 및 19.5° ± 0.3의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태는 6.5° ± 0.3, 15.5° ± 0.3 및 26.8° ± 0.3의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태는 7.4° ± 0.3, 15.0° ± 0.3, 19.0° ± 0.3 및 24.7° ± 0.3의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다.
- [0096] 본원에는 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 결정질 형태 VI가 제공되고, 결정질 형태 VI는 5.2° ± 0.3, 5.7° ± 0.3, 6.5° ± 0.3, 7.4° ± 0.3, 9.5° ± 0.3, 10.2° ± 0.3, 15.0° ± 0.3, 15.5° ± 0.3, 19.0° ± 0.3, 19.5° ± 0.3, 23.7° ± 0.3, 24.7° ± 0.3 및 26.8° ± 0.3의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 1개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 결정질 형태 VI는 5.2° ± 0.3, 5.7° ± 0.3, 6.5° ± 0.3, 7.4° ± 0.3, 9.5° ± 0.3, 10.2° ± 0.3, 15.0° ± 0.3, 15.5° ± 0.3, 19.0° ± 0.3, 19.5° ± 0.3, 23.7° ± 0.3, 24.7° ± 0.3 및 26.8° ± 0.3의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 2개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 결정질 형태 VI는 5.2° ± 0.3, 5.7° ± 0.3, 6.5° ± 0.3, 7.4° ± 0.3, 9.5° ± 0.3, 10.2° ± 0.3, 15.0° ± 0.3, 15.5° ± 0.3, 19.0° ± 0.3, 19.5° ± 0.3, 23.7° ± 0.3, 24.7° ± 0.3 및 26.8° ± 0.3의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 3개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 결정질 형태 VI는 5.2° ± 0.3, 5.7° ± 0.3, 6.5° ± 0.3, 7.4° ± 0.3, 9.5° ± 0.3, 10.2° ± 0.3, 15.0° ± 0.3, 15.5° ± 0.3, 19.0° ± 0.3, 19.5° ± 0.3, 23.7° ± 0.3, 24.7° ± 0.3 및 26.8° ± 0.3의 2θ 값으로부터 선택된 적어도

4개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 결정질 형태 VI는 5.2° ±0.3, 5.7° ±0.3, 6.5° ±0.3, 7.4° ±0.3, 9.5° ±0.3, 10.2° ±0.3, 15.0° ±0.3, 15.5° ±0.3, 19.0° ±0.3, 19.5° ±0.3, 23.7° ±0.3, 24.7° ±0.3 및 26.8° ±0.3의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 5개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 결정질 형태 VI는 5.2° ±0.3, 5.7° ±0.3, 6.5° ±0.3, 7.4° ±0.3, 9.5° ±0.3, 10.2° ±0.3, 15.0° ±0.3, 15.5° ±0.3, 19.0° ±0.3, 19.5° ±0.3, 23.7° ±0.3, 24.7° ±0.3 및 26.8° ±0.3의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 6개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 한다.

[0097]

본원에는 도 13에 도시된 것과 같은 X선 분말 회절 패턴을 나타내는 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에틸닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 결정질 형태 VI가 제공된다.

표 6

형태 VI의 결정질 고체 상태 형태의 X선 분말 회절도에 대한 피크 목록.

각도	d 값	상대 강도
5.118 °	17.25220 Å	96.8%
5.661 °	15.59764 Å	68.1%
6.480 °	13.62986 Å	51.7%
7.426 °	11.89546 Å	25.9%
8.449 °	10.45656 Å	4.7%
9.473 °	9.32850 Å	100.0%
10.160 °	8.69938 Å	59.7%
10.694 °	8.26621 Å	7.1%
10.936 °	8.08352 Å	5.4%
11.407 °	7.75083 Å	13.5%
11.966 °	7.39015 Å	4.7%
12.710 °	6.95911 Å	2.5%
13.249 °	6.67733 Å	9.6%
14.276 °	6.19910 Å	12.0%
14.949 °	5.92168 Å	18.6%
15.481 °	5.71904 Å	33.3%
17.018 °	5.20585 Å	5.8%
19.015 °	4.66351 Å	29.9%
19.528 °	4.54219 Å	60.5%
20.454 °	4.33846 Å	17.0%
21.145 °	4.19832 Å	3.7%
21.464 °	4.13670 Å	14.8%
22.078 °	4.02288 Å	10.9%
22.959 °	3.87056 Å	15.1%

[0098]

각도	d 값	상대 강도
23.673 °	3.75533 Å	81.8%
24.355 °	3.65178 Å	12.7%
24.678 °	3.60461 Å	29.6%
25.978 °	3.42711 Å	14.7%
26.218 °	3.39632 Å	12.4%
26.821 °	3.32138 Å	31.3%
27.309 °	3.26304 Å	3.4%
27.944 °	3.19029 Å	3.3%
28.794 °	3.09806 Å	12.3%
29.839 °	2.99193 Å	10.4%
30.119 °	2.96477 Å	7.5%
31.038 °	2.87898 Å	4.0%
31.284 °	2.85606 Å	3.4%
31.919 °	2.80150 Å	4.2%
34.018 °	2.63328 Å	5.3%
36.369 °	2.46830 Å	2.9%
36.671 °	2.44865 Å	2.6%

[0099]

[0100]

본원에는 도 14에 도시된 것과 같은 TGA 패턴을 나타내는 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 결정질 형태 VI가 제공된다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태는 열무게 분석에 의해 결정된 것과 같이 126°C ± 10.0까지 5.3% ± 0.5 미만의 중량 손실을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태는 열무게 분석에 의해 결정된 것과 같이 126°C ± 10.0까지 4.3% ± 0.5 미만의 중량 손실을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태는 열무게 분석에 의해 결정된 것과 같이 126°C ± 10.0까지 적어도 3.3% ± 0.5의 중량 손실을 나타낸다.

[0101]

본원에는 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 결정질 형태 VI가 제공되고, DSC는 도 14에 도시된 것과 같이 112.3°C ± 5.0 및 193.7°C ± 5.0에서의 흡열 피크를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, DSC는 193.7°C ± 5.0에서의 흡열 피크를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, DSC는 151°C ± 5.0에서의 발열 피크를 특징으로 한다.

[0102]

일부 실시형태에서, 본원에는 결정질 형태 VI가 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태가 실질적으로 없는 조성물이 제공된다. 일부 실시형태에서, 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태의 양은 20%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태의 양은 15%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태의 양은 10%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태의 양은 5%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태의 양은 1%(w/w) 또는 미만이다.

[0103]

일부 실시형태에서, 본원에는 결정질 형태 VI가 불순물이 실질적으로 없는 조성물이 제공된다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 20%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 15%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 10%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 5%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 2%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 1%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 0.5%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은

0.1%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 0.01%(w/w) 또는 미만이다.

- [0104] 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드(화합물 1)의 결정질 형태 VII
- [0105] 본원에는 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 결정질 형태 VII가 제공된다.
- [0106] 본원에는 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 결정질 형태 VII가 제공되고, 결정질 형태 VII는 $5.4^{\circ} \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태는 $9.8^{\circ} \pm 0.3$ 및 $23.4^{\circ} \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태는 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ 및 $15.2^{\circ} \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태는 $10.1^{\circ} \pm 0.3$, $13.6^{\circ} \pm 0.3$ 및 $26.7^{\circ} \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태는 $9.1^{\circ} \pm 0.3$, $25.6^{\circ} \pm 0.3$ 및 $27.2^{\circ} \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다.
- [0107] 본원에는 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 결정질 형태 VII가 제공되고, 결정질 형태 VII는 $5.0^{\circ} \pm 0.3$, $5.4^{\circ} \pm 0.3$, $9.1^{\circ} \pm 0.3$, $9.8^{\circ} \pm 0.3$, $10.1^{\circ} \pm 0.3$, $13.6^{\circ} \pm 0.3$, $15.2^{\circ} \pm 0.3$, $23.4^{\circ} \pm 0.3$, $25.6^{\circ} \pm 0.3$, $26.7^{\circ} \pm 0.3$ 및 $27.2^{\circ} \pm 0.3$ 의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 1개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 결정질 형태 VII는 $5.0^{\circ} \pm 0.3$, $5.4^{\circ} \pm 0.3$, $9.1^{\circ} \pm 0.3$, $9.8^{\circ} \pm 0.3$, $10.1^{\circ} \pm 0.3$, $13.6^{\circ} \pm 0.3$, $15.2^{\circ} \pm 0.3$, $23.4^{\circ} \pm 0.3$, $25.6^{\circ} \pm 0.3$, $26.7^{\circ} \pm 0.3$ 및 $27.2^{\circ} \pm 0.3$ 의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 2개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 결정질 형태 VII는 $5.0^{\circ} \pm 0.3$, $5.4^{\circ} \pm 0.3$, $9.1^{\circ} \pm 0.3$, $9.8^{\circ} \pm 0.3$, $10.1^{\circ} \pm 0.3$, $13.6^{\circ} \pm 0.3$, $15.2^{\circ} \pm 0.3$, $23.4^{\circ} \pm 0.3$, $25.6^{\circ} \pm 0.3$, $26.7^{\circ} \pm 0.3$ 및 $27.2^{\circ} \pm 0.3$ 의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 3개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 결정질 형태 VII는 $5.0^{\circ} \pm 0.3$, $5.4^{\circ} \pm 0.3$, $9.1^{\circ} \pm 0.3$, $9.8^{\circ} \pm 0.3$, $10.1^{\circ} \pm 0.3$, $13.6^{\circ} \pm 0.3$, $15.2^{\circ} \pm 0.3$, $23.4^{\circ} \pm 0.3$, $25.6^{\circ} \pm 0.3$, $26.7^{\circ} \pm 0.3$ 및 $27.2^{\circ} \pm 0.3$ 의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 4개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 결정질 형태 VII는 $5.0^{\circ} \pm 0.3$, $5.4^{\circ} \pm 0.3$, $9.1^{\circ} \pm 0.3$, $9.8^{\circ} \pm 0.3$, $10.1^{\circ} \pm 0.3$, $13.6^{\circ} \pm 0.3$, $15.2^{\circ} \pm 0.3$, $23.4^{\circ} \pm 0.3$, $25.6^{\circ} \pm 0.3$, $26.7^{\circ} \pm 0.3$ 및 $27.2^{\circ} \pm 0.3$ 의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 5개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 결정질 형태 VII는 $5.0^{\circ} \pm 0.3$, $5.4^{\circ} \pm 0.3$, $9.1^{\circ} \pm 0.3$, $9.8^{\circ} \pm 0.3$, $10.1^{\circ} \pm 0.3$, $13.6^{\circ} \pm 0.3$, $15.2^{\circ} \pm 0.3$, $23.4^{\circ} \pm 0.3$, $25.6^{\circ} \pm 0.3$, $26.7^{\circ} \pm 0.3$ 및 $27.2^{\circ} \pm 0.3$ 의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 6개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 한다.
- [0108] 본원에는 도 15에 도시된 것과 같은 X선 분말 회절 패턴을 나타내는 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 결정질 형태 VII가 제공된다.

표 7

형태 VII의 결정질 고체 상태 형태의 X선 분말 회절도에 대한 피크 목록.

각도	d 값	상대 강도
5.011 °	17.62041 Å	27.4%
5.411 °	16.32039 Å	100.0%
6.951 °	12.70685 Å	2.4%
8.517 °	10.37300 Å	4.2%
9.009 °	9.80757 Å	6.2%
9.770 °	9.04571 Å	30.4%
10.084 °	8.76462 Å	25.2%
10.887 °	8.12038 Å	3.4%
13.598 °	6.50642 Å	12.0%
15.233 °	5.81186 Å	20.6%
18.127 °	4.89002 Å	4.2%
18.638 °	4.75703 Å	2.3%
19.521 °	4.54372 Å	2.8%
21.029 °	4.22119 Å	4.8%
23.404 °	3.79791 Å	26.8%
24.482 °	3.63307 Å	1.6%
25.589 °	3.47833 Å	9.6%
26.603 °	3.33700 Å	11.2%
27.204 °	3.27541 Å	5.3%
28.644 °	3.11397 Å	2.9%
30.906 °	2.89104 Å	3.6%
36.172 °	2.48132 Å	1.2%

[0109]

[0110]

본원에는 도 16에 도시된 것과 같은 TGA 패턴을 나타내는 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에틸닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 결정질 형태 VII가 제공된다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태는 열무게 분석에 의해 결정된 것과 같이 119°C ± 10.0까지 3.9% ± 0.5 미만의 중량 손실을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태는 열무게 분석에 의해 결정된 것과 같이 119°C ± 10.0까지 2.9% ± 0.5 미만의 중량 손실을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태는 열무게 분석에 의해 결정된 것과 같이 119°C ± 10.0까지 적어도 1.9% ± 0.5의 중량 손실을 나타낸다.

[0111]

본원에는 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에틸닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 결정질 형태 VII가 제공되고, DSC는 도 16에 도시된 것과 같이 120.8°C ± 5.0 및 195.1°C ± 5.0에서의 흡열 피크를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, DSC는 흡열 피크 195.1°C ± 5.0을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, DSC는 흡열 피크 163.3°C ± 5.0을 특징으로 한다.

[0112]

일부 실시형태에서, 본원에는 결정질 형태 VII가 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태가 실질적으로 없는 조성물이 제공된다. 일부 실시형태에서, 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태의 양은 20%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실

시형태에서, 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태의 양은 15%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태의 양은 10%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태의 양은 5%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태의 양은 1%(w/w) 또는 미만이다.

- [0113] 일부 실시형태에서, 본원에는 결정질 형태 VII가 불순물이 실질적으로 없는 조성물이 제공된다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 20%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 15%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 10%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 5%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 2%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 1%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 0.5%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 0.1%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 0.01%(w/w) 또는 미만이다.
- [0114] 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드(화합물 1)의 결정질 형태 VIII
- [0115] 본원에는 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 결정질 형태 VIII가 제공된다.
- [0116] 본원에는 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 결정질 형태 VIII가 제공되고, 결정질 형태 VIII는 $5.8^{\circ} \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태는 $5.2^{\circ} \pm 0.3$ 및 $15.2^{\circ} \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태는 $5.0^{\circ} \pm 0.3$ 및 $10.1^{\circ} \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태는 $8.4^{\circ} \pm 0.3$, $9.8^{\circ} \pm 0.3$ 및 $23.4^{\circ} \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태는 $10.4^{\circ} \pm 0.3$, $14.2^{\circ} \pm 0.3$ 및 $25.5^{\circ} \pm 0.3$ 의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다.
- [0117] 본원에는 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 결정질 형태 VIII가 제공되고, 결정질 형태 VIII는 $5.0^{\circ} \pm 0.3$, $5.2^{\circ} \pm 0.3$, $5.8^{\circ} \pm 0.3$, $8.4^{\circ} \pm 0.3$, $9.8^{\circ} \pm 0.3$, $10.1^{\circ} \pm 0.3$, $10.4^{\circ} \pm 0.3$, $14.2^{\circ} \pm 0.3$, $15.2^{\circ} \pm 0.3$, $23.4^{\circ} \pm 0.3$ 및 $25.5^{\circ} \pm 0.3$ 의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 1개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 결정질 형태 VIII는 $5.0^{\circ} \pm 0.3$, $5.2^{\circ} \pm 0.3$, $5.8^{\circ} \pm 0.3$, $8.4^{\circ} \pm 0.3$, $9.8^{\circ} \pm 0.3$, $10.1^{\circ} \pm 0.3$, $10.4^{\circ} \pm 0.3$, $14.2^{\circ} \pm 0.3$, $15.2^{\circ} \pm 0.3$, $23.4^{\circ} \pm 0.3$ 및 $25.5^{\circ} \pm 0.3$ 의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 2개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 결정질 형태 VIII는 $5.0^{\circ} \pm 0.3$, $5.2^{\circ} \pm 0.3$, $5.8^{\circ} \pm 0.3$, $8.4^{\circ} \pm 0.3$, $9.8^{\circ} \pm 0.3$, $10.1^{\circ} \pm 0.3$, $10.4^{\circ} \pm 0.3$, $14.2^{\circ} \pm 0.3$, $15.2^{\circ} \pm 0.3$, $23.4^{\circ} \pm 0.3$ 및 $25.5^{\circ} \pm 0.3$ 의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 3개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 결정질 형태 VIII는 $5.0^{\circ} \pm 0.3$, $5.2^{\circ} \pm 0.3$, $5.8^{\circ} \pm 0.3$, $8.4^{\circ} \pm 0.3$, $9.8^{\circ} \pm 0.3$, $10.1^{\circ} \pm 0.3$, $10.4^{\circ} \pm 0.3$, $14.2^{\circ} \pm 0.3$, $15.2^{\circ} \pm 0.3$, $23.4^{\circ} \pm 0.3$ 및 $25.5^{\circ} \pm 0.3$ 의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 4개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 결정질 형태 VIII는 $5.0^{\circ} \pm 0.3$, $5.2^{\circ} \pm 0.3$, $5.8^{\circ} \pm 0.3$, $8.4^{\circ} \pm 0.3$, $9.8^{\circ} \pm 0.3$, $10.1^{\circ} \pm 0.3$, $10.4^{\circ} \pm 0.3$, $14.2^{\circ} \pm 0.3$, $15.2^{\circ} \pm 0.3$, $23.4^{\circ} \pm 0.3$ 및 $25.5^{\circ} \pm 0.3$ 의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 5개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 결정질 형태 VIII는 $5.0^{\circ} \pm 0.3$, $5.2^{\circ} \pm 0.3$, $5.8^{\circ} \pm 0.3$, $8.4^{\circ} \pm 0.3$, $9.8^{\circ} \pm 0.3$, $10.1^{\circ} \pm 0.3$, $10.4^{\circ} \pm 0.3$, $14.2^{\circ} \pm 0.3$, $15.2^{\circ} \pm 0.3$, $23.4^{\circ} \pm 0.3$ 및 $25.5^{\circ} \pm 0.3$ 의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 6개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 한다.
- [0118] 본원에는 도 17에 도시된 것과 같은 X선 분말 회절 패턴을 나타내는 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 결정질 형태 VIII가 제공된다.

표 8

형태 VIII의 결정질 고체 상태 형태의 X선 분말 회절도에 대한 피크 목록.

각도	d 값	상대 강도
4.980 °	17.72969 Å	57.8%
5.154 °	17.13212 Å	64.4%
5.746 °	15.36778 Å	100.0%
8.418 °	10.49541 Å	31.3%
9.541 °	9.26238 Å	6.7%
9.790 °	9.02768 Å	38.3%
10.076 °	8.77188 Å	48.7%
10.392 °	8.50586 Å	22.2%
11.081 °	7.97852 Å	3.6%
11.620 °	7.60953 Å	10.0%
12.306 °	7.18670 Å	3.0%
12.933 °	6.83954 Å	21.1%
14.167 °	6.24659 Å	25.9%
15.192 °	5.82717 Å	60.9%
18.143 °	4.88550 Å	11.9%
18.629 °	4.75914 Å	6.5%
19.490 °	4.55090 Å	6.1%
20.989 °	4.22923 Å	4.1%
21.476 °	4.13425 Å	2.8%
22.311 °	3.98144 Å	3.4%
23.417 °	3.79584 Å	37.5%
24.364 °	3.65040 Å	7.4%
25.535 °	3.48561 Å	25.6%
26.685 °	3.33795 Å	10.4%

[0119]

각도	d 값	상대 강도
27.198 °	3.27612 Å	8.4%
28.648 °	3.11350 Å	3.3%
30.780 °	2.90253 Å	7.3%
36.087 °	2.48693 Å	1.8%

[0120]

[0121]

본원에는 도 18에 도시된 것과 같은 TGA 패턴을 나타내는 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에틸닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 결정질 형태 VIII가 제공된다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태는 열무게 분석에 의해 결정된 것과 같이 140°C±10.0까지 7.4%±0.5 미만의 중량 손실을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태는

열무게 분석에 의해 결정된 것과 같이 140°C ± 10.0까지 6.4% ± 0.5 미만의 중량 손실을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태는 열무게 분석에 의해 결정된 것과 같이 140°C ± 10.0까지 적어도 5.4% ± 0.5의 중량 손실을 나타낸다.

[0122] 본원에는 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 결정질 형태 VIII가 제공되고, DSC는 도 18에 도시된 것과 같이 108.7°C ± 5.0 및 195.1°C ± 5.0에서의 흡열 피크를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, DSC는 108.7°C ± 5.0 또는 195.1°C ± 5.0에서의 흡열 피크를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, DSC는 169.2에서의 발열 피크를 특징으로 한다.

[0123] 일부 실시형태에서, 본원에는 결정질 형태 VIII가 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태가 실질적으로 없는 조성물이 제공된다. 일부 실시형태에서, 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태의 양은 20%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태의 양은 15%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태의 양은 10%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태의 양은 5%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태의 양은 1%(w/w) 또는 미만이다.

[0124] 일부 실시형태에서, 본원에는 결정질 형태 VIII가 불순물이 실질적으로 없는 조성물이 제공된다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 20%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 15%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 10%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 5%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 2%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 1%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 0.5%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 0.1%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 0.01%(w/w) 또는 미만이다.

[0125] 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드(화합물 1)의 결정질 형태 IX

[0126] 본원에는 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 결정질 형태 IX가 제공된다.

[0127] 본원에는 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 결정질 형태 IX가 제공되고, 결정질 형태 IX는 12.3° ± 0.3의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태는 6.1° ± 0.3 및 13.4° ± 0.3의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태는 7.9° ± 0.3 및 10.5° ± 0.3의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태는 11.8° ± 0.3, 25.0° ± 0.3 및 25.7° ± 0.3의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태는 18.6° ± 0.3, 23.0° ± 0.3 및 25.2° ± 0.3의 2θ 값에서의 X선 분말 회절 반사를 나타낸다.

[0128] 본원에는 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 결정질 형태 IX가 제공되고, 결정질 형태 IX는 6.1° ± 0.3, 7.9° ± 0.3, 10.5° ± 0.3, 11.8° ± 0.3, 12.3° ± 0.3, 13.4° ± 0.3, 18.6° ± 0.3, 23.0° ± 0.3, 25.0° ± 0.3, 25.2° ± 0.3 및 25.7° ± 0.3의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 1개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 결정질 형태 IX는 6.1° ± 0.3, 7.9° ± 0.3, 10.5° ± 0.3, 11.8° ± 0.3, 12.3° ± 0.3, 13.4° ± 0.3, 18.6° ± 0.3, 23.0° ± 0.3, 25.0° ± 0.3, 25.2° ± 0.3 및 25.7° ± 0.3의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 2개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 결정질 형태 IX는 6.1° ± 0.3, 7.9° ± 0.3, 10.5° ± 0.3, 11.8° ± 0.3, 12.3° ± 0.3, 13.4° ± 0.3, 18.6° ± 0.3, 23.0° ± 0.3, 25.0° ± 0.3, 25.2° ± 0.3 및 25.7° ± 0.3의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 3개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 결정질 형태 IX는 6.1° ± 0.3, 7.9° ± 0.3, 10.5° ± 0.3, 11.8° ± 0.3, 12.3° ± 0.3, 13.4° ± 0.3, 18.6° ± 0.3, 23.0° ± 0.3, 25.0° ± 0.3, 25.2° ± 0.3 및 25.7° ± 0.3의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 4개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 결정질 형태 IX는 6.1° ± 0.3, 7.9° ± 0.3, 10.5° ± 0.3, 11.8° ± 0.3, 12.3° ± 0.3, 13.4° ± 0.3, 18.6° ± 0.3, 23.0° ± 0.3, 25.0° ± 0.3, 25.2° ± 0.3 및 25.7° ± 0.3의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 5개의 X선 회절 패턴 반사를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 결정질 형태 IX는 6.1° ± 0.3, 7.9° ± 0.3, 10.5° ± 0.3, 11.8° ± 0.3, 12.3° ± 0.3, 13.4° ± 0.3, 18.6° ± 0.3, 23.0° ± 0.3, 25.0° ± 0.3, 25.2° ± 0.3 및 25.7° ± 0.3의 2θ 값으로부터 선택된 적어도 6개의

X선 회절 패턴 반사를 특징으로 한다.

[0129]

본원에는 도 19에 도시된 것과 같은 X선 분말 회절 패턴을 나타내는 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에틸닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 결정질 형태 IX가 제공된다.

표 9

형태 IX의 결정질 고체 상태 형태의 X선 분말 회절도에 대한 피크 목록.

각도	d 값	상대 강도
5.875 °	15.03174 Å	4.7%
6.101 °	14.47472 Å	62.2%
7.916 °	11.16015 Å	23.9%
10.031 °	8.81127 Å	2.8%
10.517 °	8.40485 Å	35.6%
11.801 °	7.49288 Å	19.3%
12.345 °	7.16409 Å	100.0%
13.352 °	6.62584 Å	37.5%
13.661 °	6.47673 Å	0.3%
15.448 °	5.73118 Å	4.8%
16.298 °	5.43422 Å	1.4%
17.798 °	4.97964 Å	2.5%
18.616 °	4.76243 Å	14.2%
19.323 °	4.58990 Å	5.3%
19.621 °	4.52084 Å	1.6%
19.867 °	4.46542 Å	3.4%
20.275 °	4.37637 Å	0.6%
20.506 °	4.32765 Å	0.3%
20.949 °	4.23722 Å	0.5%
21.248 °	4.17815 Å	7.5%
21.542 °	4.12189 Å	3.5%
21.762 °	4.08071 Å	1.2%
22.362 °	3.97255 Å	7.0%
22.949 °	3.87216 Å	8.8%

[0130]

각도	d 값	상대 강도
23.328 °	3.81015 Å	0.9%
23.521 °	3.77926 Å	5.9%
23.824 °	3.73192 Å	0.2%
24.149 °	3.68236 Å	1.0%
24.604 °	3.61531 Å	1.6%
24.968 °	3.56338 Å	11.1%
25.176 °	3.53453 Å	8.9%
25.730 °	3.45958 Å	16.1%
26.681 °	3.33846 Å	4.0%
27.227 °	3.27267 Å	2.3%
27.703 °	3.21750 Å	0.5%
28.142 °	3.16833 Å	5.3%
28.640 °	3.11437 Å	1.8%
29.534 °	3.02207 Å	2.6%
29.993 °	2.97689 Å	0.7%
30.282 °	2.94911 Å	0.8%
30.772 °	2.90325 Å	0.6%
31.307 °	2.85487 Å	0.3%
31.803 °	2.81146 Å	2.4%
32.006 °	2.78649 Å	0.9%
32.604 °	2.74424 Å	0.5%
33.412 °	2.67967 Å	2.9%
34.057 °	2.63036 Å	0.7%
34.602 °	2.59020 Å	0.6%
35.008 °	2.56108 Å	1.2%

[0131]

각도	d 값	상대 강도
35.761 °	2.50887 Å	0.3%
36.179 °	2.48085 Å	0.8%
37.367 °	2.40462 Å	1.0%
37.903 °	2.37187 Å	2.2%
39.081 °	2.30300 Å	0.7%

[0132]

[0133]

본원에는 도 20에 도시된 것과 같은 TGA 패턴을 나타내는 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에틸닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 결정질 형태 IX가 제공된다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태는 열무게 분석에 의해 결정된 것과 같이 245°C ± 10.0까지 2.9% ± 0.5 미만의 중량 손실을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태는 열

무게 분석에 의해 결정된 것과 같이 245°C ± 10.0까지 1.9% ± 0.5 미만의 중량 손실을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태는 열무게 분석에 의해 결정된 것과 같이 245°C ± 10.0까지 적어도 0.9% ± 0.5의 중량 손실을 나타낸다.

- [0134] 본원에는 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 결정질 형태 IX가 제공되고, DSC는 도 20에 도시된 것과 같이 179.3°C ± 5.0에서의 흡열 피크를 특징으로 한다.
- [0135] 일부 실시형태에서, 본원에는 결정질 형태 IX가 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태가 실질적으로 없는 조성물이 제공된다. 일부 실시형태에서, 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태의 양은 20%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태의 양은 15%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태의 양은 10%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태의 양은 5%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태의 양은 1%(w/w) 또는 미만이다.
- [0136] 일부 실시형태에서, 본원에는 결정질 형태 IX가 불순물이 실질적으로 없는 조성물이 제공된다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 20%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 15%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 10%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 5%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 2%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 1%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 0.5%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 0.1%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 0.01%(w/w) 또는 미만이다.
- [0137] 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드(화합물 1)의 비정질 형태
- [0138] 일부 실시형태에서, 본 발명은 화합물 1로도 알려진 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드의 비정질 고체 상태를 제공한다. 일부 실시형태에서, 화합물 1의 비정질 고체 상태는 도 1에 도시된 것과 실질적으로 유사한 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0139] 일부 실시형태에서, 본원에는 화합물 1의 비정질 고체 상태가 결정질 형태가 실질적으로 없는 조성물이 제공된다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태의 양은 20%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태의 양은 15%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태의 양은 10%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태의 양은 5%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 상기 결정질 형태의 양은 1%(w/w) 또는 미만이다.
- [0140] 일부 실시형태에서, 본원에는 화합물 1의 비정질 고체 상태가 불순물이 실질적으로 없는 조성물이 제공된다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 20%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 15%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 10%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 5%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 2%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 1%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 0.5%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 0.1%(w/w) 또는 미만이다. 일부 실시형태에서, 불순물의 양은 0.01%(w/w) 또는 미만이다.
- [0141] **약학 조성물**
- [0142] 소정의 실시형태에서, 화합물 1은 순수한 화학물질로서 투여된다. 다른 실시형태에서, 화합물 1은 선택된 투여 경로 및 예를 들어 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005))]에 기재된 것과 같은 표준 약학적 실행에 기초하여 선택된 약학적으로 적합한 또는 허용 가능한 담체(본원에서 약학적으로 적합한(또는 허용 가능한) 부형제, 생리학적으로 적합한(또는 허용 가능한) 부형제 또는 생리학적으로 적합한(또는 허용 가능한) 담체라고도 칭함)와 조합된다.
- [0143] 본원에는 화합물 1 중 적어도 하나를 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 포함하는 약학 조성물이 제공된다. 담체(들)(또는 부형제(들))는 담체가 조성물의 다른 성분과 상용성이고 조성물의 수혜자(즉, 대상체 또는 환자)에게 해롭지 않으면 허용 가능하거나 적합하다.
- [0144] 하나의 실시형태는 약학적으로 허용 가능한 부형제 및 화합물 1을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

- [0145] 하나의 실시형태는 화합물 1 및 약학적으로 허용 가능한 담체의 혼합을 포함하는 약학 조성물을 제조하는 방법을 제공한다.
- [0146] 소정의 실시형태에서, 화합물 1은 이것이 예를 들어 합성 방법의 단계 중 하나 이상에서 생성되는 미반응 중간체 또는 합성 부산물과 같은 다른 유기 소분자를 약 5% 미만, 또는 약 1% 미만, 또는 약 0.1% 미만으로 함유한다는 점에서 실질적으로 순수하다.
- [0147] 적합한 경구 투여량 형태는 예를 들어 경질 또는 연질 젤라틴, 메틸셀룰로스 또는 소화관에서 쉽게 용해된 또 다른 적합한 재료의 정제, 환제, 사체 또는 캡슐을 포함한다. 일부 실시형태에서, 예를 들어 만니톨, 락토스, 전분, 스테아르산마그네슘, 사카린나트륨, 탈콧, 셀룰로스, 글루코스, 수크로스, 탄산마그네슘 및 기타의 약학적 등급을 포함하는 적합한 비독성 고체 담체가 사용된다. (예를 들어, 문헌[*Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005))]을 참조한다).
- [0148] 일부 실시형태에서, 제형은 화합물 1; 약학적으로 허용 가능한 담체; 및 붕괴제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 붕괴제는 천연 전분, 전호화분 전분, 나트륨 전분, 메틸결정질 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 크로스카르멜로스, 크로스카르멜로스 나트륨, 가교결합된 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 가교결합된 카복시메틸셀룰로스, 가교결합된 크로스카르멜로스, 가교결합된 전분, 예컨대 전분 글리콜산 나트륨, 가교결합된 중합체, 예컨대 크로스포비돈, 가교결합된 폴리비닐피롤리돈, 알긴산나트륨, 점토 또는 검으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 붕괴제는 크로스카르멜로스 나트륨이다.
- [0149] 하나의 실시형태는 약학적으로 허용 가능한 부형제 및 화합물 1의 비정질 형태를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0150] 하나의 실시형태는 약학적으로 허용 가능한 부형제 및 화합물 1의 결정질 형태 I를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0151] 하나의 실시형태는 약학적으로 허용 가능한 부형제 및 화합물 1의 결정질 형태 II를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0152] 하나의 실시형태는 약학적으로 허용 가능한 부형제 및 화합물 1의 결정질 형태 III를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0153] 하나의 실시형태는 약학적으로 허용 가능한 부형제 및 화합물 1의 결정질 형태 IV를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0154] 하나의 실시형태는 약학적으로 허용 가능한 부형제 및 화합물 1의 결정질 형태 V를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0155] 하나의 실시형태는 약학적으로 허용 가능한 부형제 및 화합물 1의 결정질 형태 VI를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0156] 하나의 실시형태는 약학적으로 허용 가능한 부형제 및 화합물 1의 결정질 형태 VII를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0157] 하나의 실시형태는 약학적으로 허용 가능한 부형제 및 화합물 1의 결정질 형태 VIII를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0158] 하나의 실시형태는 약학적으로 허용 가능한 부형제 및 화합물 1의 결정질 형태 IX를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0159] 화합물 1을 포함하는 조성물의 용량은 대상체 또는 환자(예를 들어, 인간)의 상태에 따라 다르다. 일부 실시형태에서, 이러한 인자는 일반 건강 상태, 연령 및 다른 인자를 포함한다.
- [0160] 약학 조성물은 치료(또는 예방)되는 질환에 적절한 방식으로 투여된다. 적절한 용량 및 적합한 투여 기간 및 투여 빈도는 환자의 상태, 환자의 질환의 유형 및 중증도, 활성 성분의 특정한 형태 및 투여 방법과 같은 인자에 의해 결정될 것이다. 일반적으로, 적절한 용량 및 치료 요법은 치료 이익 및/또는 예방 이익(예를 들어, 개선된 임상 결과, 예컨대 더 빈번한 완전 관해 또는 부분 관해, 또는 더 긴 무질환 생존기간 및/또는 전체 생존기간, 또는 증상 중증도의 완화)을 제공하기에 충분한 양으로 조성물(을)을 제공한다. 최적 용량은 일반적으로 실험 모델 및/또는 임상 실험을 사용하여 결정된다. 최적 용량은 환자의 체질량, 체중 또는 혈액량에 따라 달라진다.

- [0161] 경구 용량은 통상적으로 매일 1회 내지 4회 또는 이것 초과로 약 1.0 mg 내지 약 1000 mg의 범위이다.
- [0162] **치료 방법**
- [0163] 일 실시형태는 인간 또는 동물 신체의 치료 방법에서 사용하기 위한 화합물 1을 제공한다.
- [0164] 일 실시형태는 암 또는 신생물 질환의 치료 방법에서 사용하기 위한 화합물 1을 제공한다.
- [0165] 일 실시형태는 암 또는 신생물 질환의 치료를 위한 약제의 제조에서의 화합물 1의 용도를 제공한다.
- [0166] 일부 실시형태에서, 본원에는 화합물 1을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 기재되어 있다. 일부 실시형태에서, 본원에는 화합물 1 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 기재되어 있다.
- [0167] 일부 실시형태에서, 본원에는 화합물 1의 비정질 형태를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 기재되어 있다. 일부 실시형태에서, 본원에는 화합물 1의 비정질 형태 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 기재되어 있다.
- [0168] 일부 실시형태에서, 본원에는 화합물 1의 결정질 형태 I를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 기재되어 있다. 일부 실시형태에서, 본원에는 화합물 1의 결정질 형태 I 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 기재되어 있다.
- [0169] 일부 실시형태에서, 본원에는 화합물 1의 결정질 형태 II를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 기재되어 있다. 일부 실시형태에서, 본원에는 화합물 1의 결정질 형태 II 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 기재되어 있다.
- [0170] 일부 실시형태에서, 본원에는 화합물 1의 결정질 형태 III를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 기재되어 있다. 일부 실시형태에서, 본원에는 화합물 1의 결정질 형태 III 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 기재되어 있다.
- [0171] 일부 실시형태에서, 본원에는 화합물 1의 결정질 형태 IV를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 기재되어 있다. 일부 실시형태에서, 본원에는 화합물 1의 결정질 형태 IV 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 기재되어 있다.
- [0172] 일부 실시형태에서, 본원에는 화합물 1의 결정질 형태 V를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 기재되어 있다. 일부 실시형태에서, 본원에는 화합물 1의 결정질 형태 V 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 기재되어 있다.
- [0173] 일부 실시형태에서, 본원에는 화합물 1의 결정질 형태 VI를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 기재되어 있다. 일부 실시형태에서, 본원에는 화합물 1의 결정질 형태 VI 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 기재되어 있다.
- [0174] 일부 실시형태에서, 본원에는 화합물 1의 결정질 형태 VI를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 기재되어 있다. 일부 실시형태에서, 본원에는 화합물 1의 결정질 형태 VI 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 기재되어 있다.
- [0175] 일부 실시형태에서, 본원에는 화합물 1의 결정질 형태 VII를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 기재되어 있다. 일부 실시형태에서, 본원에는 화합물 1의 결정질 형태 VII 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 암

의 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 기재되어 있다.

[0176] 일부 실시형태에서, 본원에는 화합물 1의 결정질 형태 VIII를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 기재되어 있다. 일부 실시형태에서, 본원에는 화합물 1의 결정질 형태 VIII 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 기재되어 있다.

[0177] 일부 실시형태에서, 본원에는 화합물 1의 결정질 형태 IX를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 기재되어 있다. 일부 실시형태에서, 본원에는 화합물 1의 결정질 형태 IX 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 암을 치료하는 방법이 기재되어 있다.

[0178] 본원에는 약학 조성물이 경구로 투여되는 방법이 제공된다. 본원에는 약학 조성물이 주사에 의해 투여되는 방법이 제공된다.

[0179] 다른 실시형태 및 용도는 본 개시내용의 견지에서 당업자에게 자명할 것이다. 하기 실시예는 오로지 다양한 실시형태의 예시로서 제공되고, 어떠한 방식으로든 본 발명을 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다.

[0180] **실시예**

[0181] 본 개시내용은 하기 실시예에 의해 추가로 예시되고, 이는 어떠한 방식으로든 제한으로 해석되지 않아야 한다. 기재된 데이터를 생성하기 위한 실험 절차는 하기에 더 자세히 기술되어 있다. 본 개시내용은 예시적인 방식으로 기재되어 있고, 사용된 전문용어가 제한의 성질이라기 보다는 설명의 성질인 것으로 의도되는 것으로 이해되어야 한다.

[0182] **일반 실험, 기구 및 방법론 상세내용**

[0183] 1-((3S,5R)-1-아크틸로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드에 대한 일반 합성은 PCT/US2020/057132에서의 문단에 기재되어 있다.

[0184] **X선 분말 회절(XRPD)**

[0185] XRPD 분석을 위해, LynxEye 검출기가 장착된 Bruker D8 Advance X선 분말 회절계를 사용하였다. 사용된 XRPD 매개변수는 표 10에 열거되어 있다.

표 10

XRPD 실험을 위한 매개변수

기구	Bruker, D8 Advance
조사	Cu K α ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$)
검출기	LynxEye
스캔 각도	3-40°(2 θ)
스캔 스텝	0.02°(2 θ)
스캔 속도	0.2 초/스텝
관 전압/전류	40 kV/40 mA
발산 슬릿	0.6 mm
회전	작동
샘플 홀더	0-배경 샘플 펜

[0186]

[0187] **시차 주사 열량법(DSC)**

[0188] Discovery DSC 250(TA Instruments, 미국)을 사용하여 DSC를 수행하였다. 샘플을 알루미늄 핀홀 밀폐 펜에 배치하고, 중량을 정확히 기록하였다. 25°C로부터 최종 온도로 10°C/분의 속도로 샘플을 가열하였다. 사용된 DSC 매개변수는 표 11에 열거되어 있다.

표 11

DSC 실험을 위한 매개변수

기구	TA, Discovery DSC 250
샘플 팬	알루미늄, 편 홈
온도 범위	25-300°C
가열 속도	10°C/분
퍼지 가스	N ₂
흐름 속도	50 ml/분

[0189]

[0190] 열무게 분석(TGA)

[0191] Discovery TGA 55(TA Instruments, 미국)에서 TGA를 수행하였다. 샘플을 타르를 바른 개방 알루미늄 팬에 배치하고, 자동으로 칭량하고, TGA 로로 삽입하였다. 주위 온도로부터 최종 온도로 10°C/분의 속도로 샘플을 가열하였다. 사용된 TGA 매개변수는 표 12에 열거되어 있다.

표 12

TGA 실험을 위한 매개변수

기구	TA, Discovery TGA 55
샘플 팬	알루미늄, 개방
온도 범위	RT-300°C
가열 속도	10°C/분
퍼지 가스	N ₂
유속	밸런스 챔버: 40 ml/분
	샘플 챔버: 25 ml/분

[0192]

[0193] 동적 증기 수축(DVS)

[0194] DVS Intrinsic PLUS(SMS, 영국)에서 수분 수축/탈착 데이터를 수집하였다. 샘플을 타르를 바른 샘플 챔버에 배치하고, 자동으로 칭량하였다. 샘플을 dm/dt가 0.002% 미만일 때까지 40°C/0% RH에서 건조시키고, 25°C로 냉각시켰다. 사용된 DVS 매개변수는 표 13에 열거되어 있다.

표 13

DVS 실험을 위한 매개변수

기구	SM, DVS Intrinsic PLUS
dm/dt	0.002%/분
건조/측정 온도	40°C/25°C
사이클	완전 사이클
절약 데이터율	5 초
총 흐름 속도	200 ccm
실험 후 총 흐름	200 ccm
스텝마다 최소 시간	30 분
스텝마다 최대 시간	120 분
방법	흡착: 0, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90
	탈착: 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 0

[0195]

[0196] 편광 현미경검사(PLM)

[0197] Polarizing Microscope ECLIPSE LV100POL(Nikon, 일본)을 사용하여 광 현미경검사를 수행하였다. 소량의 샘플을 액침 오일을 갖거나 갖지 않는 유리 슬라이드에 배치하고, 유리 슬립으로 덮었다. 현미경에 의해 샘플을 관찰하였다.

[0198] 양성자 핵 자기 공명(1H-NMR)

[0199] Bruker 400 MHz 기구에서 ¹H-NMR 스펙트럼을 수집하였다. 샘플을 기술되지 않으면 DMSO-d₆ 용매에서 준비하였다. MestReNova를 사용하여 데이터를 분석하였다.

[0200] 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 방법

[0201] Agilent HPLC 1260 시리즈 기구에 의해 HPLC 분석을 수행하였다. 가용성 및 안정성 시험을 위한 HPLC 방법은 표 14에 열거되어 있다.

표 14

HPLC 실험을 위한 매개변수

기구	Agilent 1260 시리즈		
칼럼	Ascentis Express C18, 4.6*100 mm, 2.7 μm		
칼럼 온도	40°C		
이동상	A: H ₂ O 중의 0.1% TFA B: ACN 중의 0.1% TFA		
흐름 속도	1.0 mL/분		
주입 부피	4 μL		
검출기 및 파장	DAD: 225 nm		
실행 시간	12분		
후 시간	3분		
희석제	ACN/물(1:1)		
구배	시간(분)	%A	%B
	0.0	80	20
	6.0	30	70
	8.0	0	100

[0202]

[0203] **실시예 1: 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에틸닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드(화합물 1)의 결정질 형태 I의 합성**

[0204] 형태 I를 초기에 50°C에서 물에서 슬러리 실험으로부터 확인하고, 후에 물에서 드랍-용매 그라잉 및 MeOH/물, EtOH/물, 아세톤/물, ACN/물 및 THF/물을 포함하는 수성 시스템에서 반응매 침전으로부터 얻었다. TGA에 의해 물에 기인된 3.87%의 중량 손실이 관찰되었고, DSC에 의해 탈수에 기인된 RT 내지 76°C로부터의 흡열 피크가 관찰되었다. 1 mol의 물의 이론적 물 함량은 3.3%이고, 이는 형태 I가 일수화물이라는 것을 제시한다. DSC는 또한 각각 형태 V 및 형태 II의 용융에 상응하는 탈수 후 104°C 및 194°C에서의 2개의 용융 피크를 나타냈다.

[0205] **실시예 2: 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에틸닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드(화합물 1)의 결정질 형태 II의 합성**

[0206] RT에서 MEK 및 IPAC 및 50°C에서 MTBE, MEK, 톨루엔, IPA, EA를 포함하는 많은 용매에서 슬러리 실험으로부터 형태 II를 얻었다. 형태 II를 또한 THF/*n*-헵탄 또는 아세톤/MTBE에서의 반응매 침전 및 느리게 냉각하는 결정화 형태 EA에 의해 준비하였다. TGA에 의해 중량 손실이 관찰되지 않았고, DSC는 용융으로 인한 191°C에서의 흡열 피크를 나타냈다. 따라서, 형태 II는 무수물이다. DVS 결과는 형태 II가 90% RH에서 물 흡수의 0.47%로 약간 흡습성이고, 결정 형태가 DVS 시험 후 변하지 않고 있다는 것을 보여주었다.

[0207] **실시예 3: 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에틸닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드(화합물 1)의 결정질 형태 III의 합성**

[0208] 50°C에서 *n*-헵탄에서 슬러리 실험으로부터 형태 III를 얻었다. 형태 III는 155°C에서의 융점 및 흡습성을 갖는 무수물이다. TGA에 의해 2개의 단계에서 RT 내지 205°C에서의 약 1.9%의 중량 손실이 관찰되었고, 이는 흡착된 물에 기인되었다. DSC는 용융 피크에 161°C에서의 상 전이 피크 및 191°C에서의 용융 피크가 가깝게 뒤잇는다는 것을 보여주고, 이는 형태 III가 가열 동안 형태 II로 전환한다는 것을 제시한다.

[0209] **실시예 4: 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에틸닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드(화합물 1)의 결정질 형태 IV의 합성**

[0210] 3일 동안 RT에서 물에서 슬러리 실험으로부터 형태 IV를 얻었다. 각각 TGA 및 DSC에 의해 2개의 단계에서 RT 내지 94°C에서의 1.8%의 중량 손실 및 탈수로 인한 41°C 내지 66°C로부터의 넓은 흡열 피크가 관찰되었다. 0.5

mol의 이론적 물 함량은 1.65%이고, 이는 형태 IV가 반수화물이라는 것을 제시한다. DSC 데이터에 기초하여, 형태 IV는 탈수 후 형태 V로 전환하고, 이후 가열 동안 형태 II로 전환할 수 있다.

- [0211] 실시예 5: 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드(화합물 1)의 결정질 형태 V의 합성
- [0212] 형태 I를 탈수하여서 형태 V를 얻을 수 있다. 형태 V는 102°C에서의 용점 및 흡습성을 갖는 무수물이다. RT 내지 100°C에서의 약 1%의 중량 손실이 흡착된 물의 손실로 인해 TGA에서 관찰되었다.
- [0213] 실시예 6: 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드(화합물 1)의 결정질 형태 VI의 합성
- [0214] RT에서 톨루엔에서 슬러리 실험으로부터 형태 VI가 생성되었다. TGA, DSC 및 1H NMR 데이터에 기초하여, 형태 VI는 톨루엔 용매화물이다(NMR에 의해 3.5% 톨루엔). 형태 VI는 탈용매화 후 DSC에 의해 가열 동안 형태 II로 전환한다.
- [0215] 실시예 7: 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드(화합물 1)의 결정질 형태 VII의 합성
- [0216] RT에서 IPA에서 슬러리 연구로부터 형태 VII가 확인되었다. 형태 VII는 NMR에 의해 2.8% IPA에 기인된 TGA에서 RT 내지 140°C에서 2.9%의 중량 손실을 갖는 IPA 용매화물이다. 1 mol의 IPA의 이론적 IPA 함량은 10.3%이었다. 형태 VIII는 탈용매화 후 가열 동안 형태 II로 전환한다.
- [0217] 실시예 8: 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드(화합물 1)의 결정질 형태 VIII의 합성
- [0218] 신속한 냉각 결정화에 의해 IPA로부터 형태 VIII를 얻었다. 형태 VIII는 형태 VII와 유사하게 또한, 주로 NMR에 의한 5% IPA의 손실로 인해, TGA에서 2개의 단계에서 RT 내지 140°C에서 6.3%의 중량 손실을 갖는 IPA의 용매화물일 것이다. 1 mol의 IPA의 이론적 IPA 함량은 10.3%이고, 이는 형태 VIII가 반-IPA 용매화물이라는 것을 제시한다. 형태 VIII는 탈용매화 후 또한 가열 동안 형태 II로 전환할 것이다.
- [0219] 실시예 9: 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드(화합물 1)의 결정질 형태 IX의 합성
- [0220] 60°C에서 EA로부터 형태 IX가 침전되었다. TGA는 1H-NMR 데이터에 기초하여 각각 흡착된 물 및 잔류 용매에 기인된 2개의 단계에서 RT - 245°C에서 1.8%의 중량 손실을 보여주었다. DSC는 176 ° C에서의 용융으로 인한 날카로운 흡열 피크를 나타내고, 이는 형태 IX가 용융 동안 방출된 잔류 용매를 함유하는 무수물이라는 것을 제시한다.
- [0221] 실시예 10: 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드(화합물 1)의 비정질 형태의 합성
- [0222] ACN, 아세톤, 메탄올, MEK, 에탄올, 에틸 아세테이트 및 이소프로필 알코올에서 수행된 느린 증발은 비정질 화합물 1을 생성시켰다.
- [0223] 실시예 10: 1-((3S,5R)-1-아크릴로일-5-(메톡시메틸)피롤리딘-3-일)-3-((1-사이클로프로필-4,6-디플루오로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)에티닐)-5-(메틸아미노)-1H-피라졸-4-카복사미드(화합물 1)의 고체 형태의 규명 및 비교
- [0224] 확인된 화합물 1의 고체 형태에 대한 규명 데이터의 요약은 하기 표 15에 기재되어 있다. 도 21은 화합물 1의 고체 상태 형태의 전환 지도를 보여준다.

표 15

규명 데이터의 요약

형태 용매화	DSC, 개시(°C) (ΔH, J/g)	TGA %중량 손실/°C	¹ H-NMR 잔류 용매	코멘트
형태 I 일수화물	26(102) 102(12.5) 193(0.99)	3.9//RT - 76°C	검출되지 않음	물에서 슬러리에 의해 얻음
형태 II 무수물	191(66)	-0/ RT - 200°C	검출되지 않음	대부분의 조건에서 얻음 90% RH에서 0.47% 중량 이득으로 약간 흡습성
형태 III 무수물	155(6.1) 161(13.4, 발열) 191(47.2)	0.5/RT - 59°C 1.36/59 - 205°C	검출되지 않음	흡습성
형태 IV 반수화물	41(93.7), 102(10.2) 194(0.9)	0.85/RT - 52°C 1.0/52 - 94°C	검출되지 않음	RT에서 물에서 슬러리에 의해 얻음, 반복 불가능
형태 V 무수물	102(13)	1.1/RT - 101°C	검출되지 않음	탈수된 형태 I
형태 VI 톨루엔 용매화물	107(11.5) 138(31.5, 발열) 190(36)	0.6/RT - 61°C 3.65/61 - 128°C	3.5%의 톨루엔	RT에서 톨루엔에서 슬러리에 의해 얻음
형태 VII IPA 용매화물	113(29, 넓은) 151(30, 발열) 193(35)	2.8/RT - 119°C	2.8%의 IPA	RT에서 IPA에서 슬러리에 의해 얻음
형태 VIII IPA 용매화물	106(53) 154(10, 발열) 194(16)	3.3/RT - 103°C 3.1/61 - 140°C	5%의 IPA	IPA에서 신속한 냉각
형태 IX 무수물	176(62.7)	1.23/RT - 155°C 0.65/155 - 245°C	0.6%의 EA	60°C에서 EA로부터 얻음

[0225]

[0226] 가용성 시험

[0227] 화합물 1(형태 V)의 예비 가용성은 가시적 샘플 평가를 통해 용매 첨가 방법을 사용하여 RT에서 14개의 선택된 용매에서 추정되었다. 결과는 표 16에 요약되어 있다. 재료는 비극성 용매 및 물에서 실제로 불용성이면서(1 mg/ml 미만) MeOH, THF, 아세톤, MEK 및 ACN(20 mg/ml 초과)에서 비교적 높은 가용성을 보여주었다.

표 16

화합물 1의 가용성

용매	가용성(mg/ml)	용매	가용성(mg/ml)
MeOH	>106	이소부탄올	~6
THF	>100	IPA	~5
아세톤	~34	IPAC	~4
MEK	~31	톨루엔	<1
ACN	>27, <36	MTBE	<0.75
EtOH	~21	물	<1
EA	~8	<i>n</i> -헵탄	<1

[0228]

[0229] 슬러리 연구

[0230] 3일 동안 RT 및 1일 동안 50°C에서 많은 용매에서 출발 재료로서 형태 V에 의해 슬러리 연구를 수행하였다. 결과는 표 17에 요약되어 있다. 대부분의 용매로부터 형태 II를 얻었다. 각각 50°C에서 물 및 헵탄으로부터 형태 I 및 형태 III를 얻었다. 각각 RT에서 물, 톨루엔 및 IPA로부터 형태 IV, 형태 VI 및 형태 VII를 얻었다.

표 17

슬러리 연구

온도	용매	슬러리 농도(mg/)	XRPD 결과
50°C	물	30	형태 I
	MTBE	30	형태 II
	헵탄	30	형태 III
	이소부탄올	34	겔리
	MEK	70	형태 II
	IPAC	50	형태 II+형태 III
	톨루엔	50	형태 II
	IPA	50	형태 II
	EA	50	형태 II
RT	물	30	형태 IV
	MTBE	30	거의 비경질
	헵탄	30	형태 IV+V
	이소부탄올	50	겔리
	MEK	70	형태 II
	IPAC	50	형태 II
	톨루엔	50	형태 VI
	IPA	50	형태 VII
	EA	50	겔리

[0231]

[0232] 상호전환 연구

[0233] RT 및 50°C에서 IPAC에서 형태 I, 형태 II 및 형태 V의 경쟁적 슬러리를 수행하였다. 결과는 각각의 혼합물이 3일 후 형태 II로 완전히 전환하였다는 것을 보여주었다. 각각 RT 및 50°C에서 IPA 및 IPAC에서 형태 III 및 형태 II의 경쟁적 슬러리를 수행하고, 모든 혼합물은 1일 후 형태 II로 전환하였다. RT 및 50°C에서 IPA 및 IPAC에서 형태 II 및 형태 IX의 경쟁적 슬러리를 또한 수행하였다. 결과는 1일 후 50°C에서 IPA에서 형태 II로 완전히 전환한다는 것을 보여주었다. RT에서 IPA에서 및 RT 및 50°C에서 IPA 및 EA에서, 모든 혼합물은 형태 II로 전환하는 경향이 있었다. 형태 II는 비수성 용매에서 가장 안정한 형태인 것으로 발견되었다.

[0234] 물 활성 연구

[0235] RT 및 50°C에서 상이한 물 함량을 갖는 IPA/물에서 형태 I, 형태 II 및 형태 V의 물 활성 연구를 또한 수행하였다. 결과는 형태 II가 RT 동안 $aw \leq 0.35$ 및 50°C 동안 $aw \leq 0.55$ 에서 물리적으로 안정한 반면, 형태 I가 50°C 동안 $aw \geq 0.75$ 및 RT 동안 $aw \geq 0.55$ 에서 형태 II보다 더 안정하다는 것을 보여주었다. 형태 II는 비수성 용매에서 더 안정하고 RT 동안 $aw \leq 0.35$ 및 50°C 동안 $aw \leq 0.55$ 에서 또한 물리적으로 안정한 것으로 발견되었다.

[0236] 안정성 연구

[0237] 각각 7일 동안 60°C, 6일 동안 40°C/75% RH 및 2일 동안 RT/92.5% RH에서 형태 II의 고체 안정성을 평가하였다. 형태 II는 6일 동안 40°C/75% RH에서 물리적으로 및 화학적으로 안정하였다. 화합물 1의 순도는, 주로 RRT 0.9, 0.91 및 1.07에서의 불순물의 증가로 인해, 3일 및 7일 동안 60°C에서 약 0.3%만큼 감소하였다. 형태 II는 2일 동안 높은 습도 조건에서 물리적으로 안정하였다.

[0238] 약물 생성물 제형 및 제조 공정

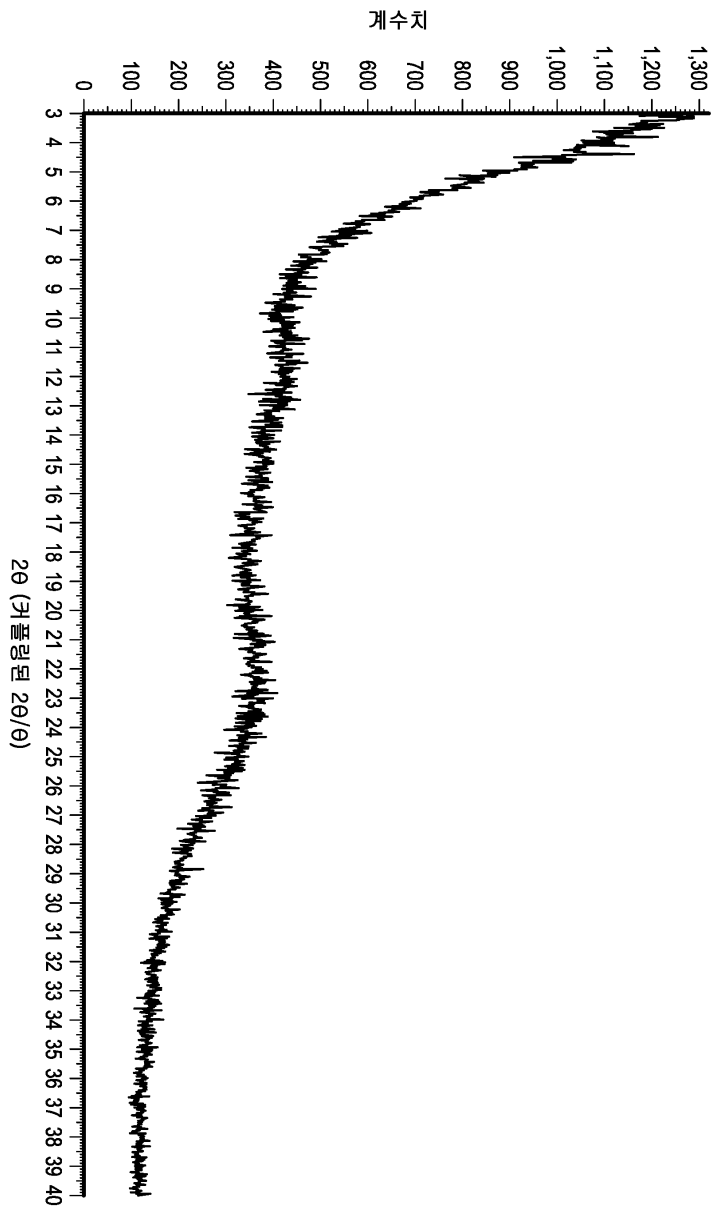
[0239] 약물 생성물의 제형은 대략 1시간의 기간에 걸쳐 화합물 1의 즉각적 방출을 제공한다. 정제가 물에 노출되고 붕괴하기 시작하면서, 약물 물질은 정제 코어로부터 신속히 방출된다. 정제는 가용성이 가장 높은 위에서 완전히 용해하는 것으로 의도된다. 슈퍼붕괴제, 예컨대 크로스카르멜로스 나트륨은 빠른 용해가 가능하게 하기 위해서 제형에 첨가된다. 제형의 다른 성분은 충전재, 예컨대 미정질 셀룰로스 및 만니톨, 유동화제, 예컨대 이산화규소 및 활택제, 예컨대 스테아르산마그네슘을 포함한다. 필요한 대로 중합체, 예컨대 폴리비닐 알코올, 가소제, 예컨대 PEG, 이산화탄 및 다른 착색 안료를 함유하는 비기능성 코팅을 사용하여 정제를 필름 코팅한다.

[0240] 도 22는 예시적인 약물 생성물에 사용된 제조 공정을 예시한다. 정제 프레스에서의 블렌드 흐름 및 정제 코어 제형의 중량 균일성을 개선하기 위해서 정제의 제조를 위해 건식 과립화 공정을 선택하였다. 정제 제조 공정은 블렌더에서 화합물 1, 미정질 셀룰로스, 만니톨 및 크로스카르멜로스 나트륨의 제1 블렌딩으로 이루어진다. 블렌딩된 재료를 입자의 응집물을 파괴하기 위해 Comil을 통과시킨 후, 스테아르산마그네슘을 첨가하고, 더 블렌딩한다. 재료의 밀도를 증가시키기 위한 롤러 압축, 이어서 밀링과 같은 공정에 의해 활택화된 블렌드를 건식 과립화한다. 크로스카르멜로스 나트륨, 이산화규소 및 스테아르산마그네슘을 과립화된 밀링된 재료에 첨가한다. 타정을 위해 최종 조성물을 준비하기 위해 과립 및 과립외 부형제의 이 혼합물을 블렌딩한다. 회전 정제 프레스를 사용하여 정제 코어를 압축한다. 정제 코어를 압축 후 팬 코터에서 수계 필름 코팅 시스템을 사용하여 코팅한다.

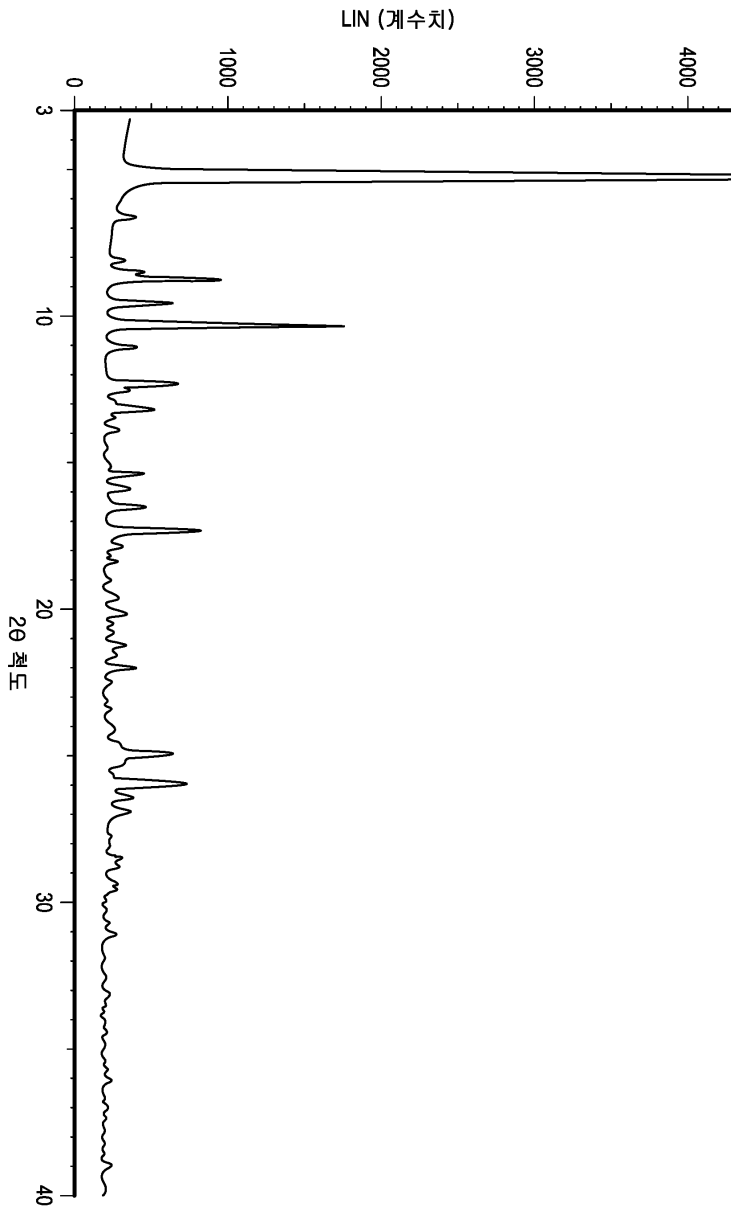
[0241] 본 발명의 바람직한 실시형태가 본원에 도시되고 기재되어 있지만, 이러한 실시형태가 오직 예에 의해 제공되는 것이 당업자에게 자명할 것이다. 이제 본 발명으로부터 벗어나지 않으면서 당업자에게 많은 변형, 변경 및 치환이 발생할 것이다. 본 발명을 실행하는 데 있어서 본원에 기재된 발명의 실시형태에 대한 다양한 대안이 이용될 수 있다고 이해되어야 한다. 하기 청구항이 본 발명의 범위를 정의하고, 이 청구항 및 이의 등가물의 범위 내의 방법 및 구조가 이로써 다뤄지도록 의도된다.

도면

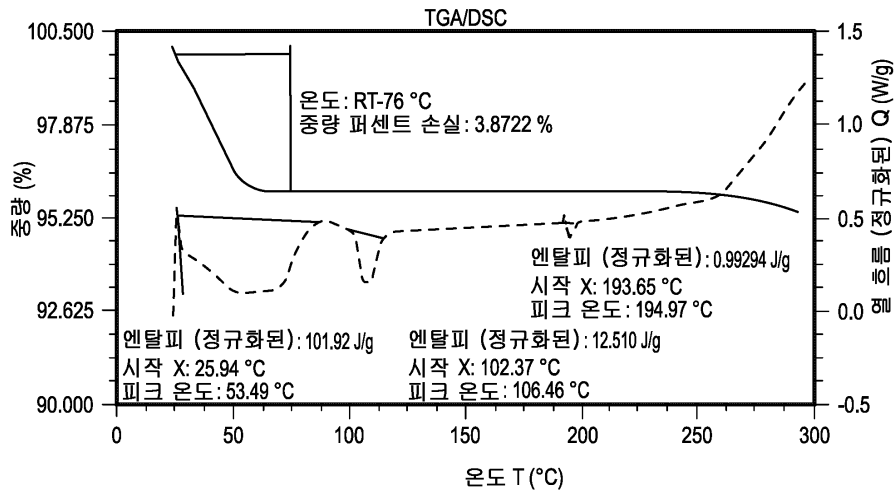
도면1



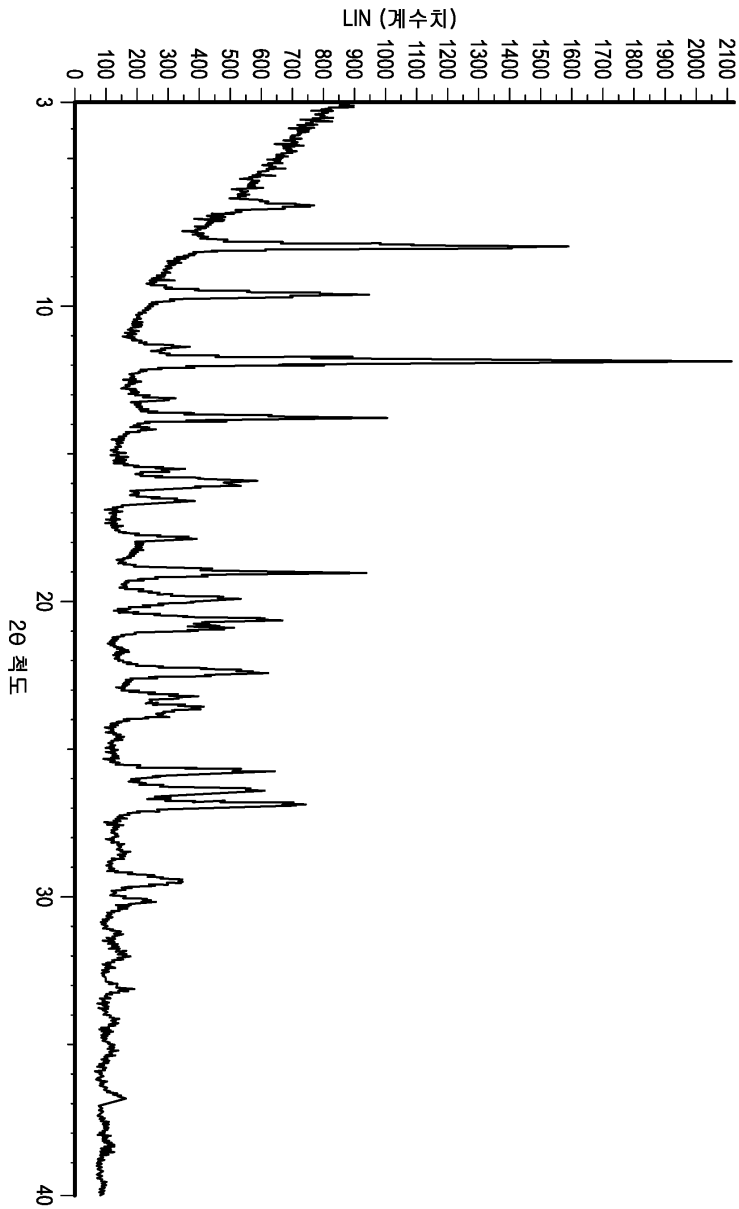
도면2



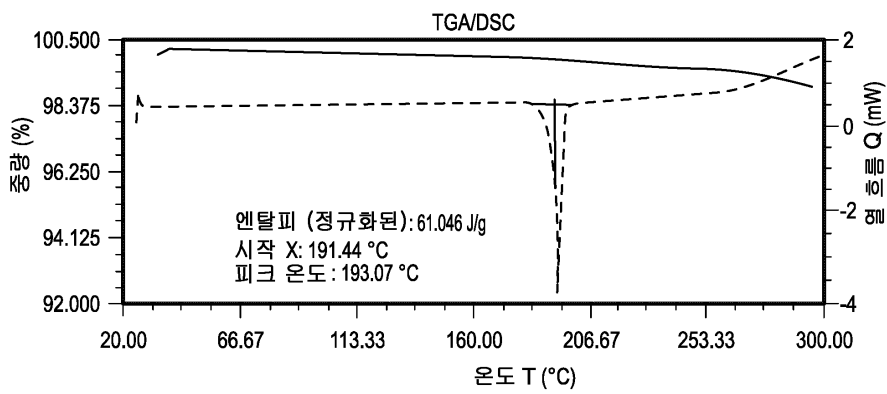
도면3



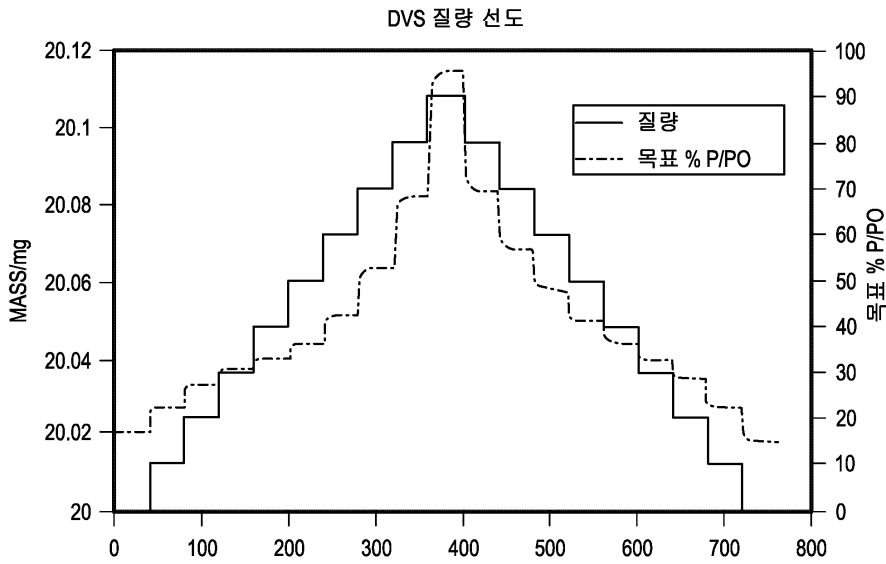
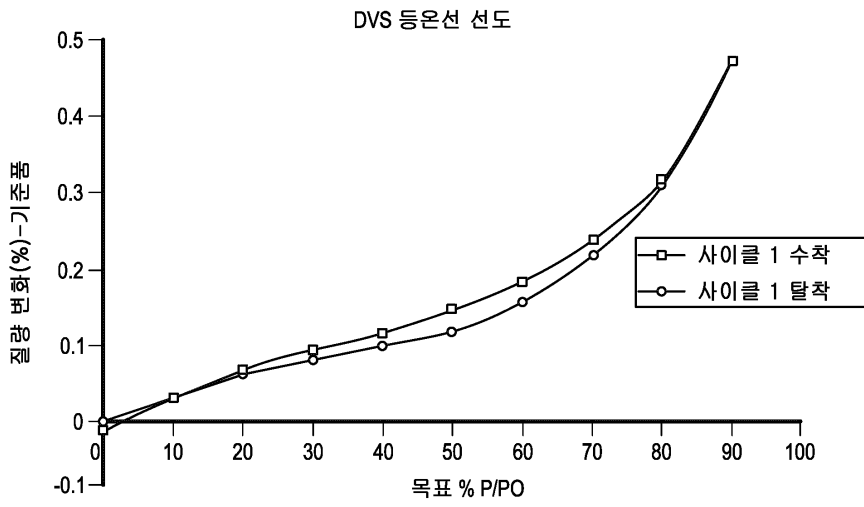
도면4



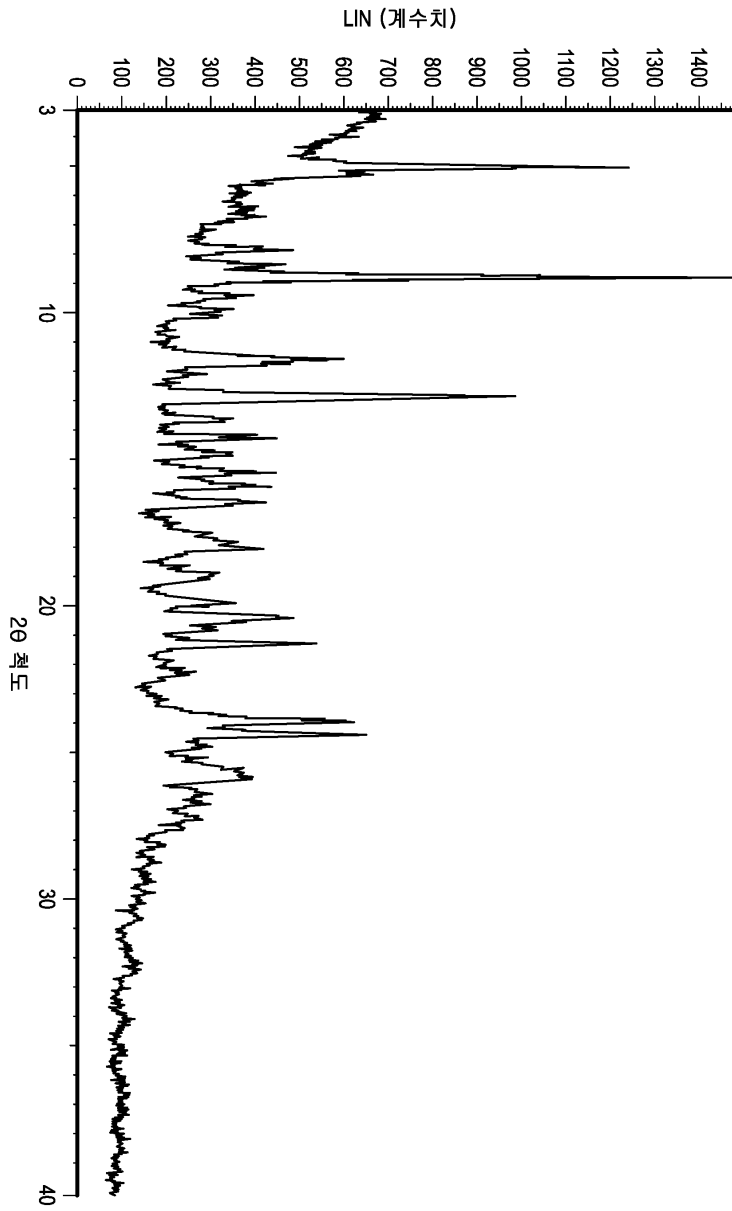
도면5



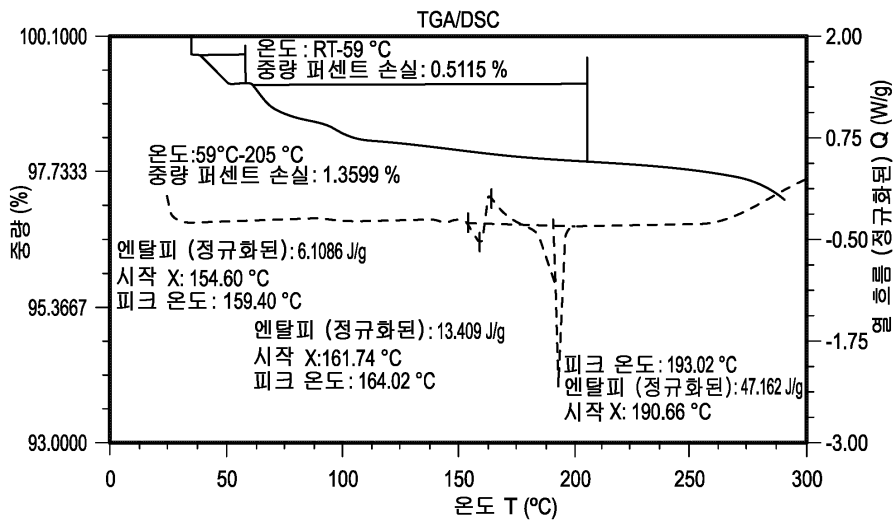
도면6



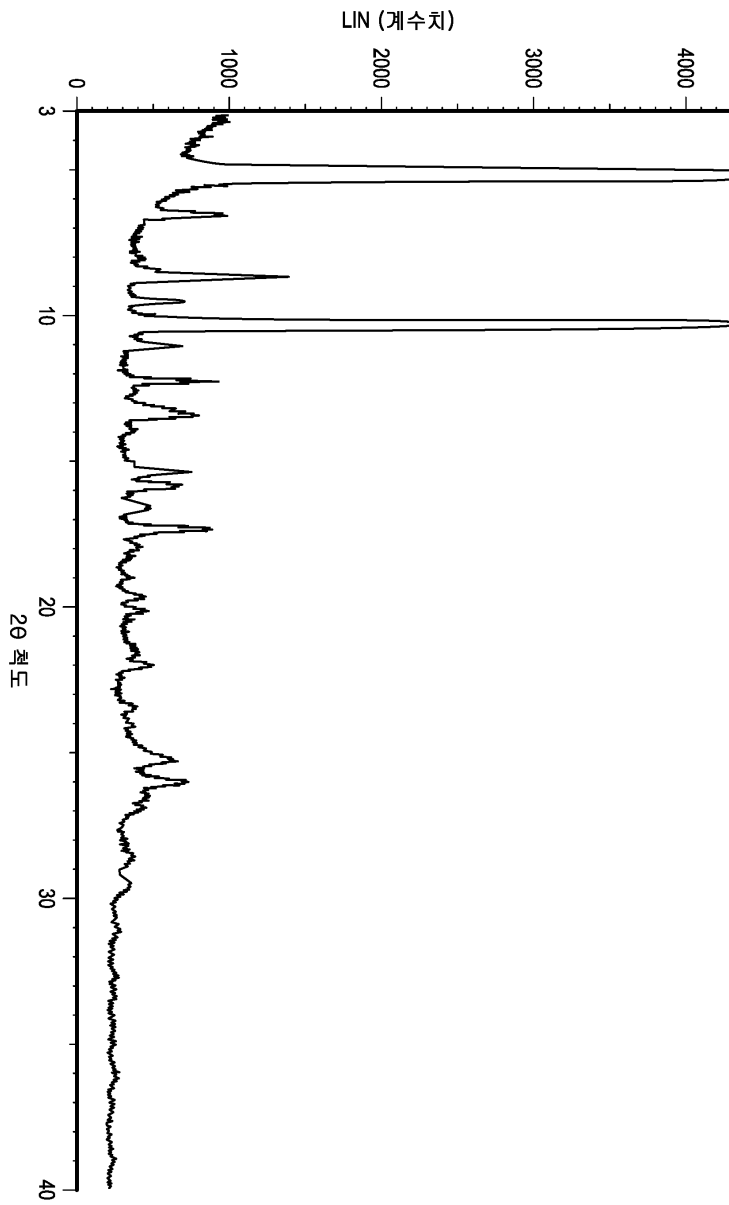
도면7



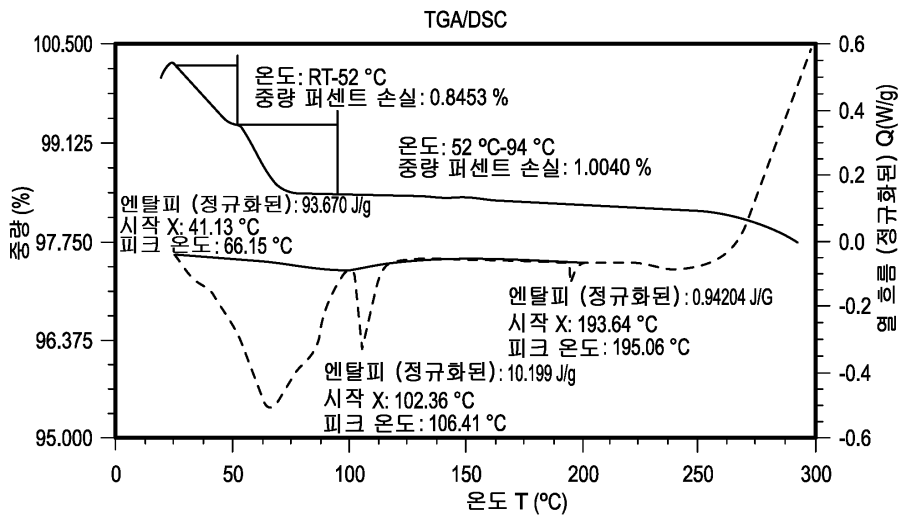
도면8



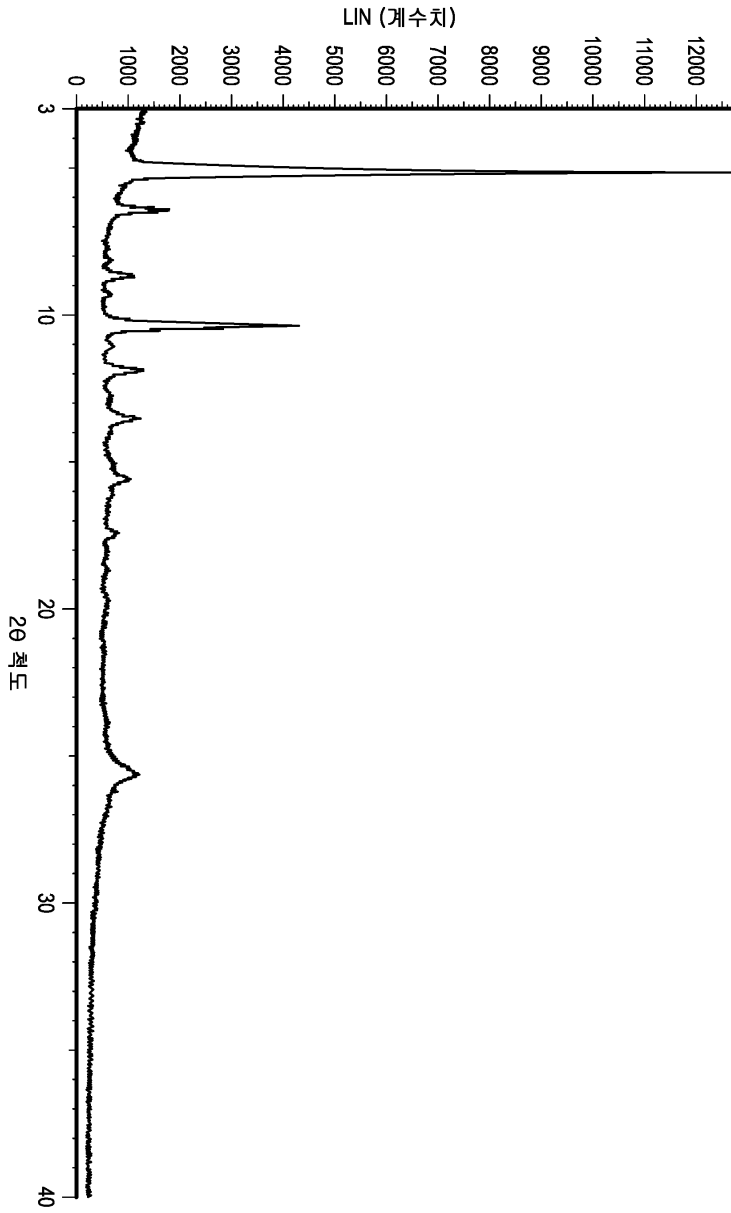
도면9



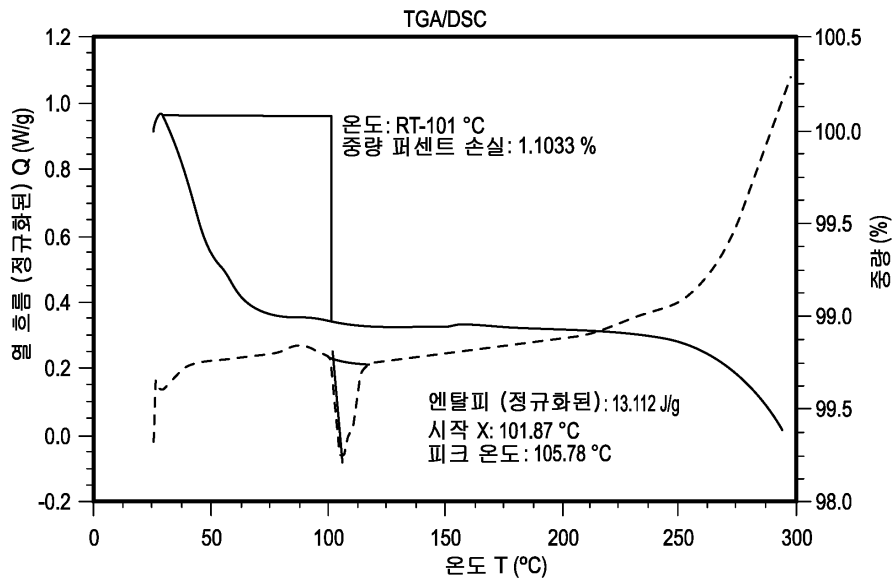
도면10



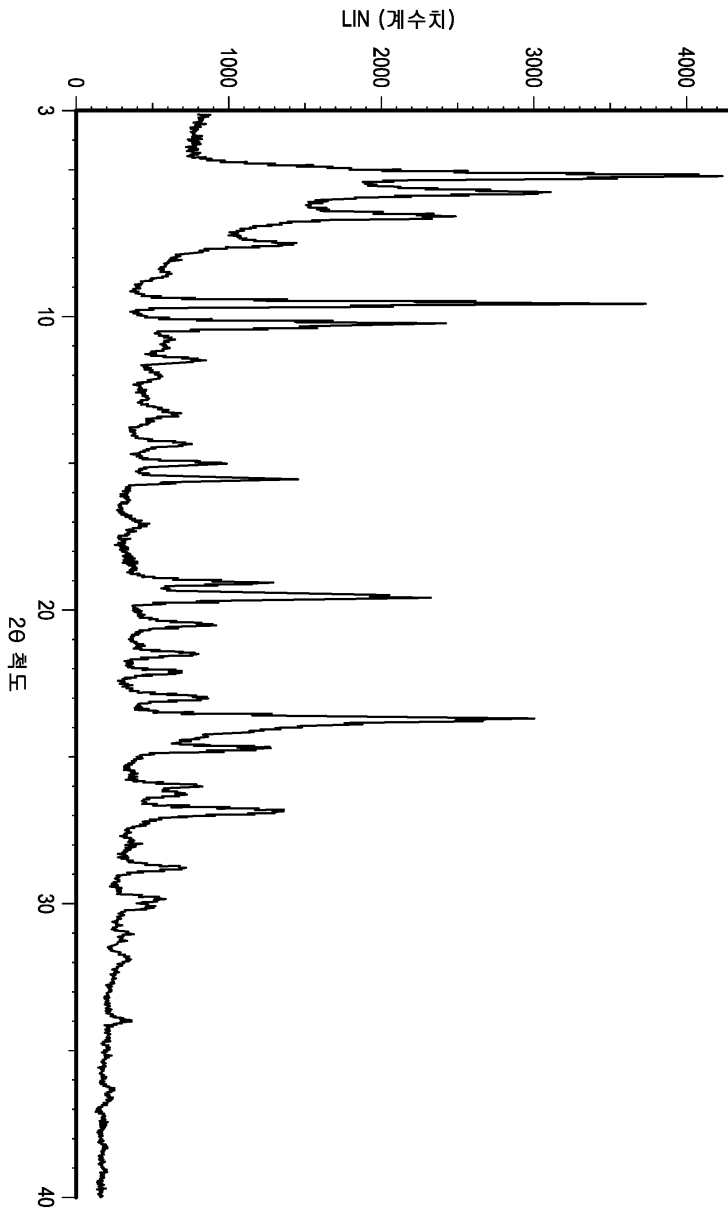
도면11



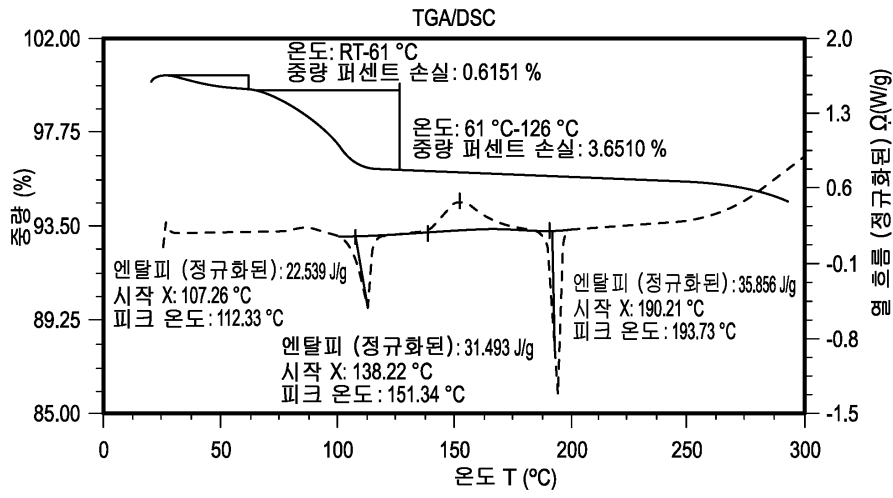
도면12



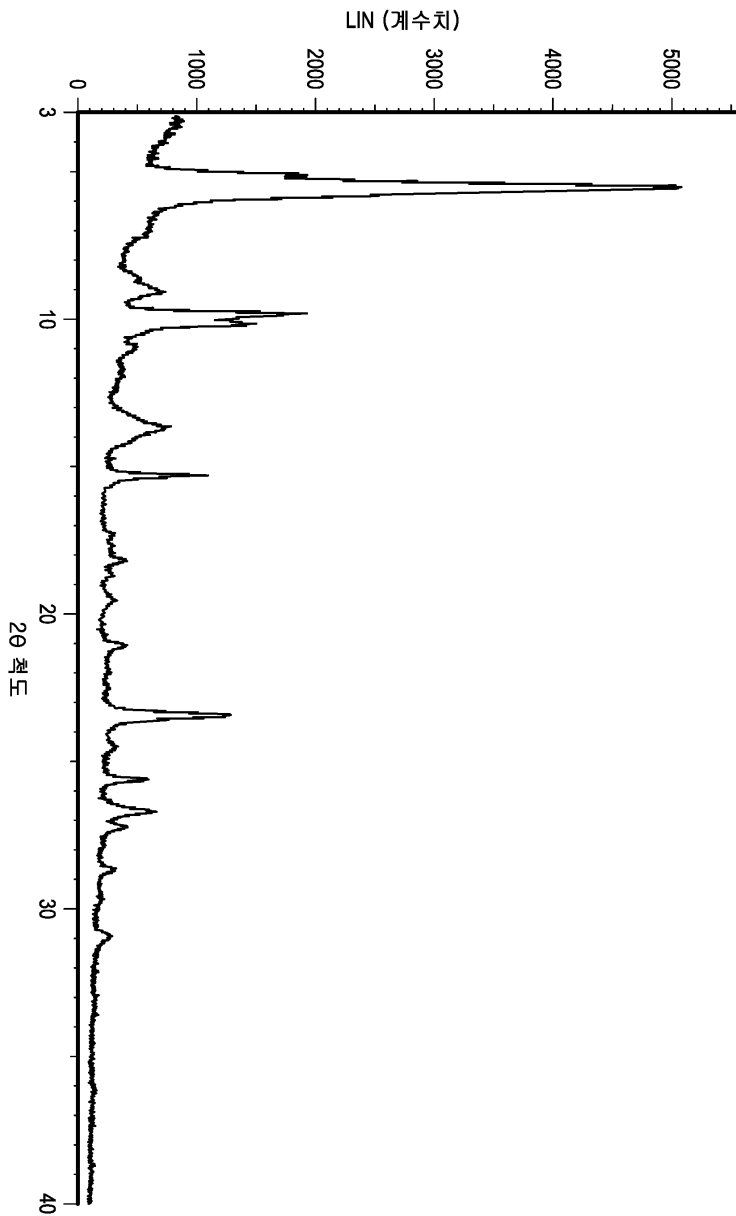
도면13



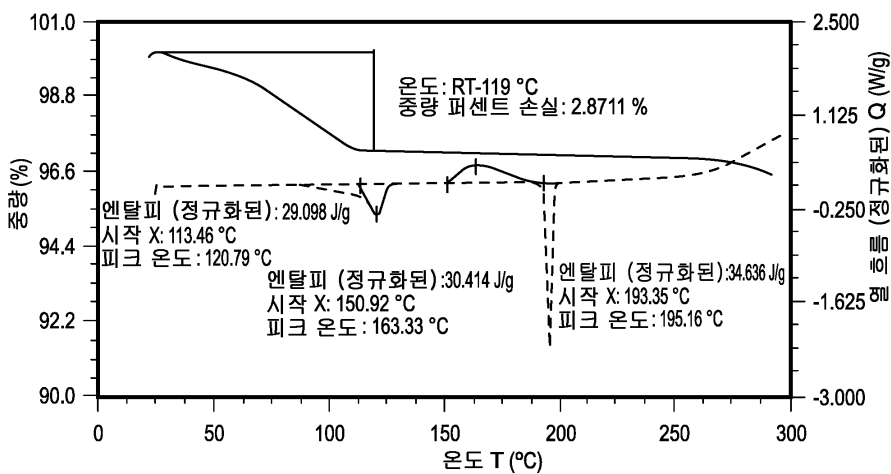
도면14



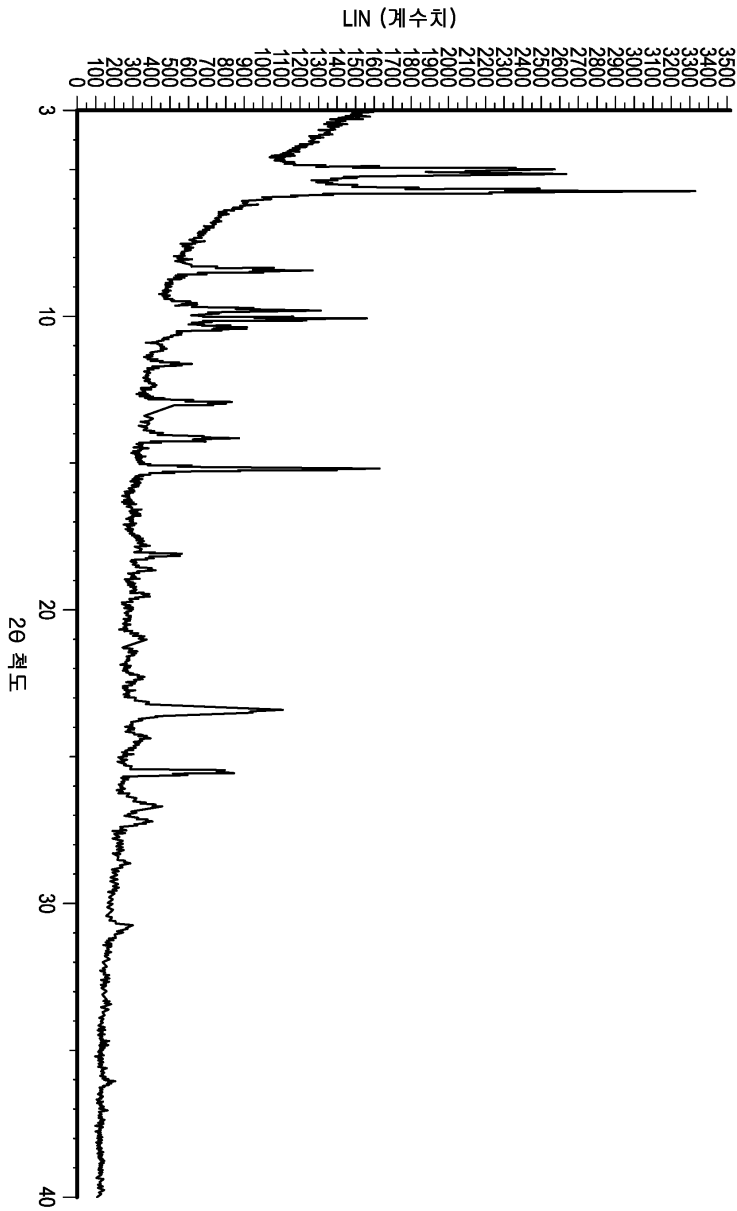
도면15



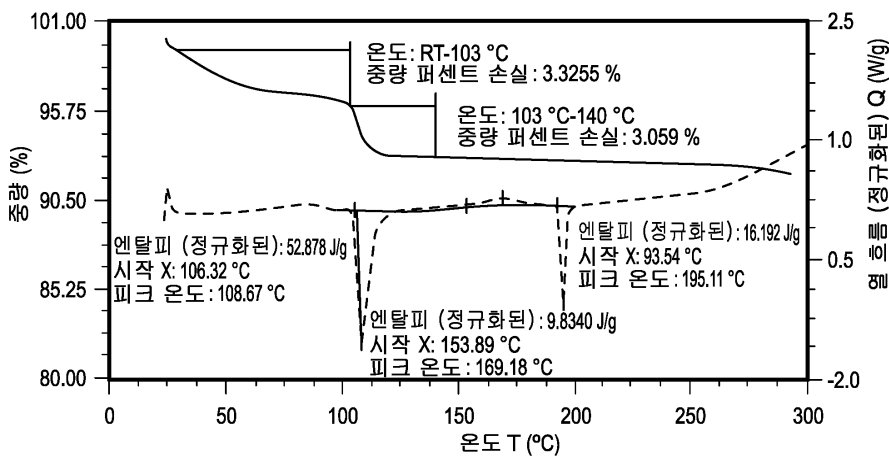
도면16



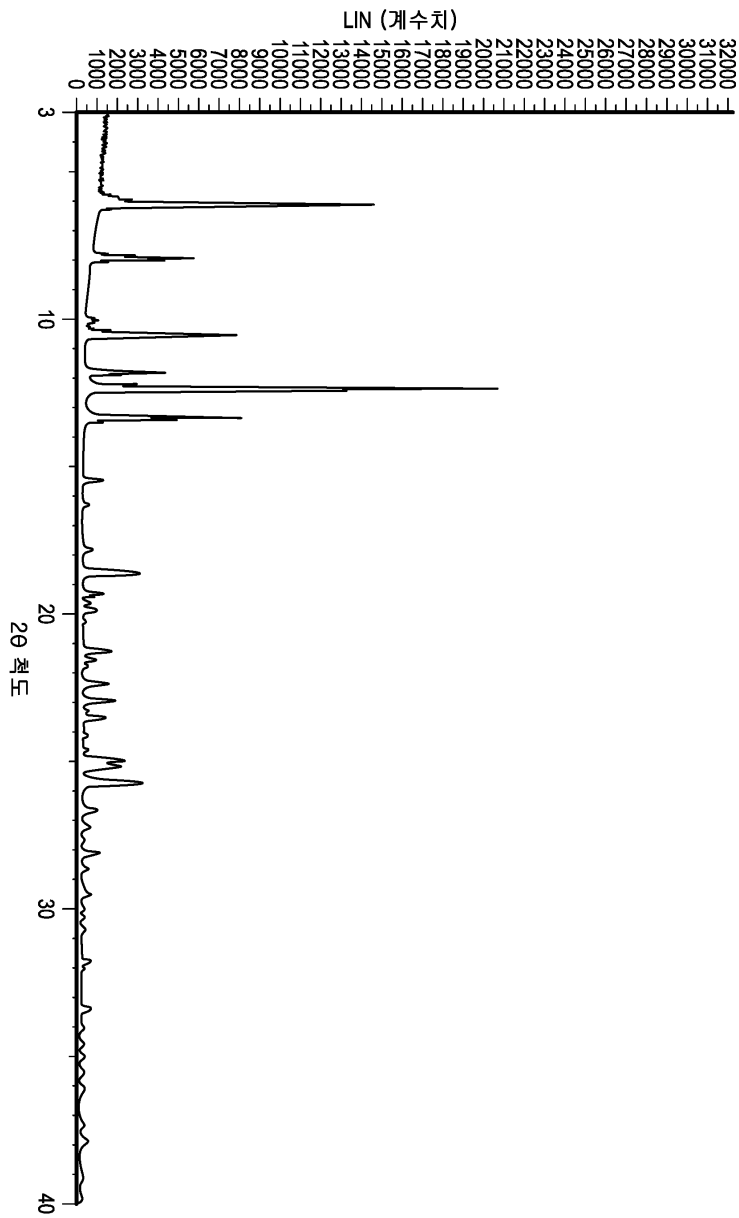
도면17



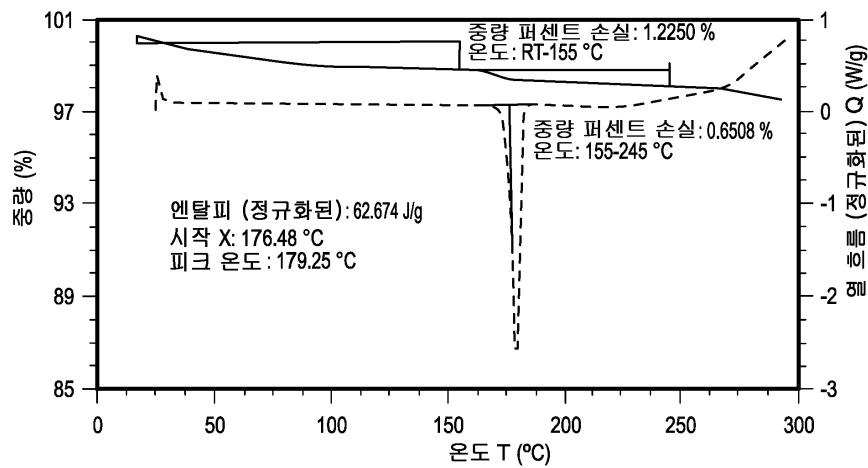
도면18



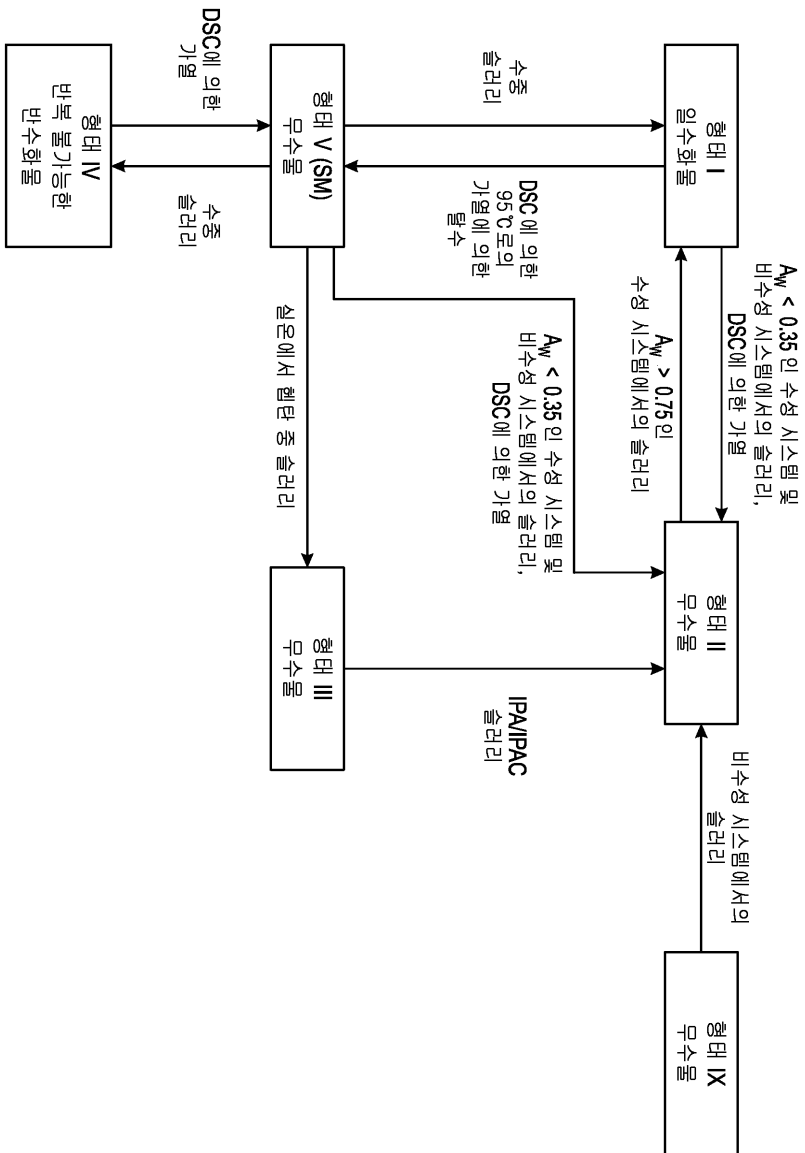
도면19



도면20



도면21



도면22

