



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0119444
(43) 공개일자 2021년10월05일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
<i>C07D 487/04</i> (2006.01) <i>A61K 31/519</i> (2006.01)
<i>A61P 35/00</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
<i>C07D 487/04</i> (2013.01)
<i>A61K 31/519</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2021-7026158</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2020년01월23일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2021년08월18일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/IB2020/050544</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2020/152629
국제공개일자 2020년07월30일</p> <p>(30) 우선권주장
62/795,799 2019년01월23일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라제 35</p> <p>(72) 발명자
그랜저리, 아르나우드
스위스 4002 바젤 포스트파치 노파르티스 파르마 아게 내
파텔, 닐레쉬
인도 380 058 구자라트주 아메다바드 암블리 이스 콘-보팔 로드 디쉬맨 코퍼레이트 하우스
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
양영준, 이상영</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 32 항

(54) 발명의 명칭 7-사이클로펜틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-D]피리미딘-6-카복실산 디메틸아미드의 석신산염의 신규한 결정질 형태

(57) 요약

본 명세서에서 7-사이클로펜틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카복실산 디메틸아미드(리보시클립으로도 알려짐)의 석신산염(들)의 신규한 결정질 형태(들), 이를 포함하는 약제학적 조성물, 이를 이용하는 치료 방법 및 이의 제조 방법이 제공된다.

(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

C07B 2200/13 (2013.01)

(72) 발명자

세퍼, 프랑크

스위스 4002 바젤 포스트파치 노파르티스 파르마
아게

지머만, 다니엘

스위스 4002 바젤 포스트파치 노파르티스 파르마
아게

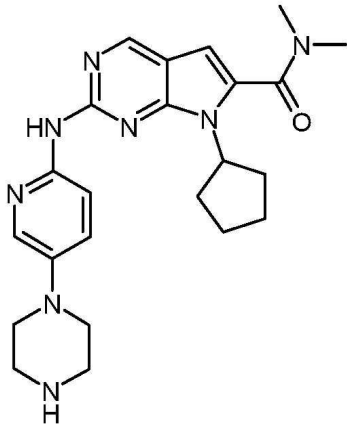
명세서

청구범위

청구항 1

변형(Modification) E, F, H_A 또는 H_B 형태의 하기 화학식 I의 7-사이클로펜틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일-아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카복실산 디메틸아미드의 결정질 형태:

[화학식 I]



청구항 2

제1항에 있어서, 변형 E의 형태인, 결정질 형태.

청구항 3

제2항에 있어서, 11.0° +/- 0.2°, 13.0° +/- 0.2° 및 17.2° +/- 0.2° (CuKα λ= 1.5406 Å)에서 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 변형 E의 형태인, 결정질 형태.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 약 22°C의 온도에서 11.0° +/- 0.2°, 13.0° +/- 0.2°, 17.2° +/- 0.2°, 20.0° +/- 0.2° 및 23.0° +/- 0.2° 로 이루어진 군으로부터 선택된 4개 이상의 2θ 값(CuKα λ = 1.5406 Å)을 포함하는 분말 x-선 회절 패턴을 특징으로 하는, 변형 E의 형태인, 결정질 형태.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 약 22°C의 온도에서 8.8° +/- 0.2°, 11.0° +/- 0.2°, 13.0° +/- 0.2°, 13.7° +/- 0.2°, 15.7° +/- 0.2°, 17.2° +/- 0.2°, 18.7° +/- 0.2°, 20.0° +/- 0.2°, 21.1° +/- 0.2°, 23.0° +/- 0.2° 및 24.9° +/- 0.2° 로 이루어진 군으로부터 선택된 5개 이상의 2θ 값(CuKα λ= 1.5406 Å)을 포함하는 분말 x-선 회절 패턴을 특징으로 하는, 변형 E 형태인, 결정질 형태.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 약 22°C의 온도에서 7.9° +/- 0.2°, 8.8° +/- 0.2°, 11.0° +/- 0.2°, 12.4° +/- 0.2°, 13.0° +/- 0.2°, 13.7° +/- 0.2°, 15.7° +/- 0.2°, 17.2° +/- 0.2°, 18.7° +/- 0.2°, 20.0° +/- 0.2°, 21.1° +/- 0.2°, 23.0° +/- 0.2° 및 24.9° +/- 0.2° 로 이루어진 군으로부터 선택된 6개 이상의 2θ 값(CuKα λ= 1.5406 Å)을 포함하는 분말 x-선 회절 패턴을 특징으로 하는, 변형 E 형태인, 결정질 형태.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 도 2에 나타낸 것에 따른 X-선 분말 회절 패턴을 나타내

는, 변형 E 형태인, 결정질 형태.

청구항 8

제2항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 210℃(± 2.5)에서 흡열성을 갖는 시차주사 열량법 서모그램을 특징으로 하는, 변형 E 형태인, 결정질 형태.

청구항 9

제1항에 있어서, 변형 F의 형태인, 결정질 형태.

청구항 10

제9항에 있어서, 4.9° +/- 0.2° , 11.9° +/- 0.2° , 및 12.6° +/- 0.2° (CuKα λ= 1.5406 Å)에서의 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 변형 F의 형태인, 결정질 형태.

청구항 11

제9항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 22℃의 온도에서 4.9° +/- 0.2° , 11.9° +/- 0.2° , 12.6° +/- 0.2° , 및 22.8° +/- 0.2° 로 이루어진 군으로부터 선택된 4개 이상의 2θ 값(CuKα λ= 1.5406 Å)을 포함하는 분말 x-선 회절 패턴을 특징으로 하는, 변형 F의 형태인, 결정질 형태.

청구항 12

제9항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 약 22℃의 온도에서 4.9° +/- 0.2° , 11.9° +/- 0.2° , 12.6° +/- 0.2° , 22.8° +/- 0.2° 및 26.6° +/- 0.2° 로 이루어진 군으로부터 선택된 5개 이상의 2θ 값(CuKα λ= 1.5406 Å)을 포함하는 분말 x-선 회절 패턴을 특징으로 하는, 변형 F의 형태인, 결정질 형태.

청구항 13

제9항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 약 22℃의 온도에서 4.9° +/- 0.2° , 11.9° +/- 0.2° , 12.6° +/- 0.2° , 22.8° +/- 0.2° , 26.6° +/- 0.2° 및 29.4° +/- 0.2° 로 이루어진 군으로부터 선택된 6개 이상의 2θ 값(CuKα λ= 1.5406 Å)을 포함하는 분말 x-선 회절 패턴을 특징으로 하는, 변형 F의 형태인, 결정질 형태.

청구항 14

제9항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 도 3에 나타난 것에 따른 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는, 변형 F 형태인, 결정질 형태.

청구항 15

제9항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 206.8℃(± 2.5)에서 흡열성을 갖는 시차주사 열량법 서모그램을 특징으로 하는, 변형 F 형태인, 결정질 형태.

청구항 16

제1항에 있어서, 변형 H_B의 형태인, 결정질 형태.

청구항 17

제16항에 있어서, 6.4° +/- 0.2° 및 20.6° +/- 0.2° (CuKα λ= 1.5406 Å)에서의 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 변형 H_B 형태인, 결정질 형태.

청구항 18

제16항 또는 제17항에 있어서, 약 22℃의 온도에서 6.4° +/- 0.2° , 20.1° +/- 0.2° , 20.6° +/- 0.2° , 22.7° +/- 0.2° , 및 26.5° +/- 0.2° 로 이루어진 군으로부터 선택된 5개 이상의 2θ 값(CuKα λ= 1.5406 Å)을 포함하는 분말 x-선 회절 패턴을 특징으로 하는, 변형 H_B 형태인, 결정질 형태.

청구항 19

제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 약 22°C의 온도에서 6.4° +/- 0.2° , 7.4° +/- 0.2° , 10.1° +/- 0.2° , 10.7° +/- 0.2° , 11.9° +/- 0.2° , 20.1° +/- 0.2° , 20.6° +/- 0.2° , 22.7° +/- 0.2° , 26.5° +/- 0.2° , 및 33.9° +/- 0.2° 로 이루어진 군으로부터 선택된 5개 이상의 2θ 값(CuKα λ= 1.5406 Å)을 포함하는 분말 x-선 회절 패턴을 특징으로 하는, 변형 H_b 형태인, 결정질 형태.

청구항 20

제16항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 도 4에 나타난 것에 따른 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는, 변형 H_b 형태인, 결정질 형태.

청구항 21

제16항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 155.5°C(± 2.5)에서 흡열성을 갖는 시차주사 열량법 서모그램을 특징으로 하는, 변형 H_b 형태인, 결정질 형태.

청구항 22

제2항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형의 적어도 80, 85, 90, 95% 또는 99중량%를 포함하는, 결정질 형태.

청구항 23

제2항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형의 적어도 95 또는 99중량%를 포함하는, 결정질 형태.

청구항 24

제2항 내지 21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변형은 실질적으로 순수한 형태인, 결정질 형태.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 따른 결정질 형태 및 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 결정질 형태는 변형 E인, 약제학적 조성물.

청구항 27

제25항 또는 제26항에 있어서, 1종 이상의 추가적인 치료제, 예컨대, 방향화효소 저해제(예를 들어, 레트로졸, 아나스트로졸, 엑세메스탄), 또는 에스트로겐 수용체 하향조절제(예를 들어, 퓌베스트란트), 또는 이들의 조합물을 더 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 28

사이클린 의존적 키나제 활성의 저해에 반응하는 질환의 치료 방법으로서, 치료적 유효량의 제2항 내지 제8항 또는 제21항 내지 제24항 중 어느 한 항에 따른 변형 E를 사이클린 의존적 키나제 활성의 저해에 반응하는 질환의 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 29

사이클린 의존적 키나제의 저해에 반응하는 병태 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조를 위한, 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 따른 결정질 형태 또는 제25항 내지 제27항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물의 용도.

청구항 30

유방암, 예를 들어, 호르몬 수용체 양성, 인간 표피 성장 인자 수용체-2 음성(HR+/HER2-) 유방암(예컨대, 국소

진행된 또는 전이성 유방암)의 치료에서 사용하기 위한 것이되, 선택적으로 상기 결정질 형태는 방향화효소 저해제(예를 들어, 레트로졸, 아나스트로졸, 엑세메스탄), 또는 에스트로겐 수용체 하향조절제(예를 들어, 퓌베스트란트), 또는 이들의 조합물과 병용하여 투여되는, 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 따른 결정질 형태 또는 제25항 내지 제27항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물.

청구항 31

변형 E의 제조 방법으로서,

유기 용매 중 약 0.1 mg/ml 내지 약 1.0 mg/ml의 리보시클립 모노석시네이트(ribociclib monosuccinate)의 용액을 제공하는 단계로서, 상기 용액은 물이 실질적으로 없고, 제1 시간 기간 동안 약 50℃ 내지 약 80℃ 범위의 제1 온도에서 유지되는, 단계;

변형 A를 상기 용액과 혼합하여 상기 제1 온도에서 혼합물을 형성하는 단계; 및

상기 제1 온도에서 제2 시간 기간 동안 상기 혼합물을 유지한 후에 상기 혼합물로부터 상기 유기 용매를 제거하여 변형 E를 얻는 단계

를 포함하는, 방법.

청구항 32

변형 E의 제조 방법으로서,

(a) 약 70℃ 내지 약 85℃ 범위의 제2 온도에서 제1 유기 용매 중의 석신산 용액을 제공하는 단계;

(b) 약 60℃ 내지 약 85℃ 범위의 제3 온도에서 제2 유기 용매 중 리보시클립의 유리 염기 용액을 제공하는 단계;

(c) 상기 리보시클립의 유리 염기 용액을 결정화 용기에 옮기는 단계;

(d) 상기 석신산 용액을 약 60℃ 내지 약 85℃ 범위의 제4 온도에서 상기 결정화 용기에 첨가하는 단계;

(e) (d)에서 첨가가 완료된 직후에, 순수한 Mod E의 중자 결정을 첨가하여 혼탁한 혼합물을 얻는 단계;

(f) 상기 혼탁한 혼합물을 약 0℃ 내지 약 20℃ 범위의 제5 온도까지 냉각시켜 변형 E를 얻는 단계;

(g) 선택적으로 상기 혼합물로부터 변형 E를 분리시키고, 선택적으로 상기 여과된 고체를 유기 용매를 이용하여 린스하는 단계; 및

(h) 선택적으로 단계 (g)로부터 얻어진 변형 E를 건조시키는 단계

를 포함하는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2019년 1월 23일자로 출원된 미국 가출원 특허 제62/795,799호에 대한 우선권 및 유익을 주장하며, 이의 내용은 본 명세서에 전문이 참조에 의해 인용된다.

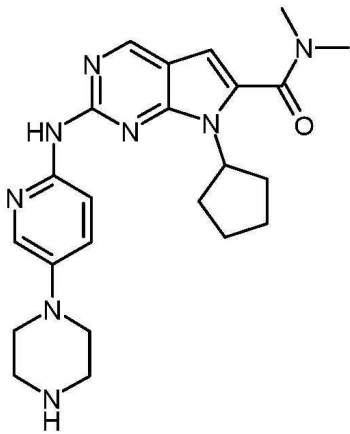
[0003] 기술분야

[0004] 본 출원은 7-사이클로펜틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카복실산 디메틸아미드의 석신산염(들)의 신규한 결정질 형태, 이를 포함하는 약제학적 조성물, 이를 이용하는 치료 방법 및 이러한 형태를 얻기 위한 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 하기 화학식 I의 화합물 7-사이클로펜틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카복실산 디메틸아미드:

[0006] [화학식 I]

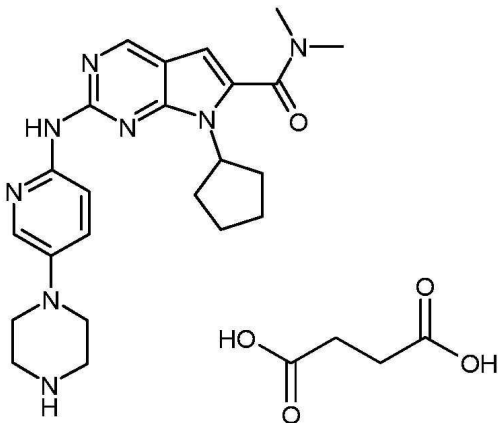


[0007]

[0008] 및 이의 합성은 WO 2010/020675 A1, 실시예 74에 구체적으로 기재되어 있다. WO2010/020675는 화학식 I의 화합물이 가치 있는 약학적 특성을 갖고, 예를 들어, (1) 사이클린 의존적 키나제(특히, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6 및 CDK9로부터 선택된 사이클린 의존적 키나제)의 저해제로서; 그리고 (2) 글리코겐 신타제 키나제-3(GSK-3)의 조절제 및/또는 저해제로서 사용될 수 있다는 것을 개시한다. 화학식 I의 화합물은 리보시클립(ribociclib)으로도 알려져 있다.

[0009] WO2012/064805(PCT 특허 출원 PCT/US2011/059890)는 하기 화학식 II에 의해 기재되는 7-사이클로펜틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카복실산 디메틸아미드의 석신산염을 개시한다:

[0010] [화학식 II]



[0011]

발명의 내용

[0012] 일 양상에서, 본 발명은 7-사이클로펜틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카복실산 디메틸아미드 석시네이트의 신규한 결정질 형태, 즉, 리보시클립 석시네이트의 신규한 결정질 형태(들)에 관한 것이다.

[0013] 일 실시형태에서, 신규한 결정질 형태는 Mod. E 또는 형태 E(Form E)로도 지칭되는 변형 E(Modification E)이다. 변형 E는 리보시클립 석시네이트의 무수 결정질 형태이다.

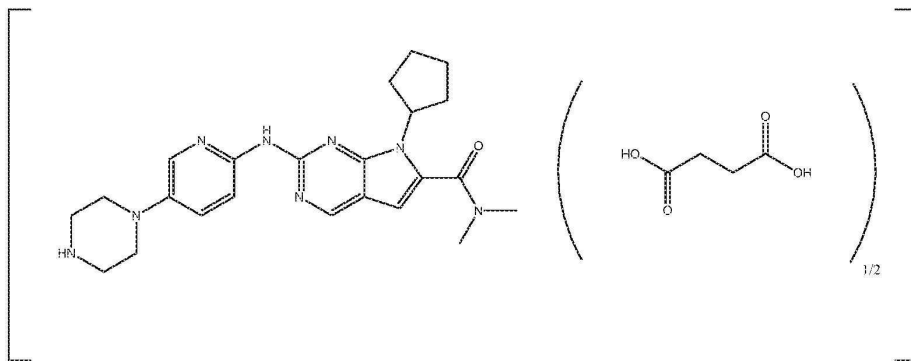
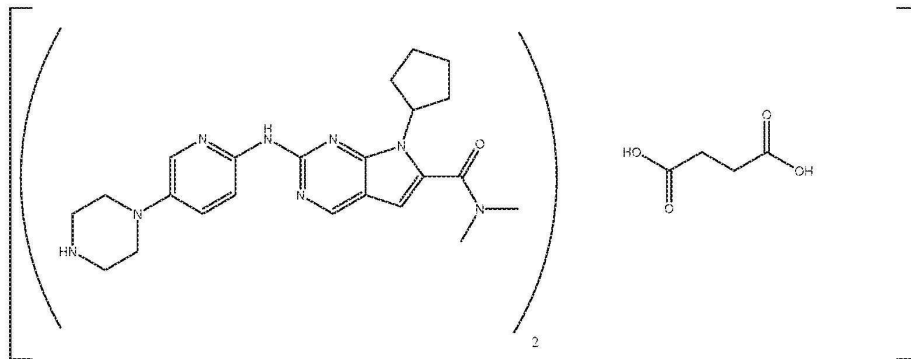
[0014] 다른 실시형태에서, 신규한 결정질 형태는 Mod. F 또는 형태 F로도 지칭되는 변형 F이다. 변형 F는 무수 리보시클립 헤미석시네이트이다.

[0015] 또 다른 실시형태에서, 신규한 결정질 형태는 변형 H_B, 또는 Mod. H_B, 또는 형태 H_B로 불린다. 변형 H_B는 리보시클립 석시네이트 2수화물이다.

[0016] 추가 실시형태에서, 신규한 결정질 형태는 변형 H_A, 또는 Mod. H_A 또는 형태 H_A로 불린다. 변형 H_A는 리보시클립 헤미석시네이트의 수화 형태(예를 들어, 리보시클립:물의 비가 2:1 내지 1:1 또는 3:1 내지 2:1, 또는 3:2 내지

2:1 범위에 있는 반수화물, 또는 일수화물, 또는 수화물)이다.

[0017] 본 명세서에서 사용되는 용어 "헤미석시네이트"는 화학식 I의 화합물의 2개 분자 대 석시네이트 반대이온 또는 석신산의 1개 분자의 화학량론적 비를 갖는 염을 지칭한다. 화학식 I의 화합물의 헤미석시네이트는 이하에 나타내는 바와 같이 표시될 수 있다:



- [0018]
- [0019] 본 명세서에 사용되는 바와 같이 그리고 달리 명시되지 않는 한, 용어 "석시네이트" 또는 "석신산염"은 화학식 I의 화합물(즉, 리보시클립) 대 석시네이트 반대이온 또는 석신산의 실행 가능한 화학량론적 비(예를 들어, 1:1, 1:2, 2:1 등)를 갖는 염을 지칭한다. 다시 말해서, 용어 "석시네이트" 또는 "석신산염"은 본 명세서의 화학식 II에 의해 기재되는 헤미석시네이트 및 석시네이트(또는 모노석시네이트)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 유사하게, 용어 "수화물" 또는 "수화된 형태"는, 달리 명시되지 않는 한, 화학식 I의 화합물(즉, 리보시클립) 대 물 분자의 실행 가능한 화학량론적 비(예를 들어, 1:1, 1:2, 2:1 등)를 갖는, 수화물을 지칭하며, 이는 반수화물, 일수화물 또는 2수화물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0020] 특정 형태를 특성규명하기 위해 본 명세서에서 사용되는 명칭, 예를 들어, "E, F, H_A 또는 H_B" 등은 유사하거나 동일한 물리적 및 화학적 특징을 갖는 임의의 기타 물질에 대해 제한적인 것으로 간주되어서는 안 되며, 오히려 이러한 명칭은 본 명세서에서도 제시된 특성규명 정보에 따라 해석되어야 하는 식별자에 불과하다고 이해되어야 한다.
- [0021] 다른 양상에서, 본 발명은 또한 리보시클립 석시네이트의 신규한 결정질 형태(들)(변형 E, 변형 F, 변형 H_B 또는 변형 H_A)를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0022] 일 실시형태에서, 본 발명은 리보시클립, 또는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이되, 변형 E는 리보시클립, 또는 이의 염의 총량의 약 3% w/w 이상이다.
- [0023] 일 실시형태에서, 본 발명은 리보시클립, 또는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이되, 변형 E는 리보시클립, 또는 이의 염의 총량의 약 5% w/w 이상이다.
- [0024] 일 실시형태에서, 본 발명은 리보시클립, 또는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이되, 변형 E는 리보시클립, 또는 이의 염의 총량의 약 10% w/w 이상이다.
- [0025] 일 실시형태에서, 본 발명은 리보시클립, 또는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이되, 변형 E는

리보시클립, 또는 이의 염의 총량의 약 20% w/w 이상이다.

- [0026] 일 실시형태에서, 본 발명은 리보시클립, 또는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이되, 변형 E는 리보시클립, 또는 이의 염의 총량의 약 30% w/w 이상이다.
- [0027] 일 실시형태에서, 본 발명은 리보시클립, 또는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이되, 변형 E는 리보시클립, 또는 이의 염의 총량의 약 40% w/w 이상이다.
- [0028] 일 실시형태에서, 본 발명은 리보시클립, 또는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이되, 변형 E는 리보시클립, 또는 이의 염의 총량의 약 50% w/w 이상이다.
- [0029] 일 실시형태에서, 본 발명은 리보시클립, 또는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이되, 변형 E는 리보시클립, 또는 이의 염의 총량의 약 60% w/w 이상이다.
- [0030] 일 실시형태에서, 본 발명은 리보시클립, 또는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이되, 변형 E는 리보시클립, 또는 이의 염의 총량의 약 70% w/w 이상이다.
- [0031] 일 실시형태에서, 본 발명은 리보시클립, 또는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이되, 변형 E는 리보시클립, 또는 이의 염의 총량의 약 80% w/w 이상이다.
- [0032] 일 실시형태에서, 본 발명은 리보시클립, 또는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이되, 변형 E는 리보시클립, 또는 이의 염의 총량의 약 90% w/w 이상이다.
- [0033] 일 실시형태에서, 본 발명은 리보시클립, 또는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이되, 리보시클립, 또는 이의 염은 실질적으로 순수한 변형 E이다.
- [0034] 일 실시형태에서, 본 발명은 리보시클립, 또는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이되, 변형 E는 리보시클립, 또는 이의 염의 총량의 약 3% 내지 약 90% w/w이다.
- [0035] 일 실시형태에서, 본 발명은 리보시클립, 또는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이되, 변형 E는 리보시클립, 또는 이의 염의 총량의 약 3% 내지 약 80% w/w이다.
- [0036] 일 실시형태에서, 본 발명은 리보시클립, 또는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이되, 변형 E는 리보시클립, 또는 이의 염의 총량의 약 3% 내지 약 70% w/w이다.
- [0037] 일 실시형태에서, 본 발명은 리보시클립, 또는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이되, 변형 E는 리보시클립, 또는 이의 염의 총량의 약 3% 내지 약 60% w/w이다.
- [0038] 일 실시형태에서, 본 발명은 리보시클립, 또는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이되, 변형 E는 리보시클립, 또는 이의 염의 총량의 약 3% 내지 약 50% w/w이다.
- [0039] 일 실시형태에서, 본 발명은 리보시클립, 또는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이되, 변형 E는 리보시클립, 또는 이의 염의 총량의 약 3% 내지 약 40% w/w이다.
- [0040] 일 실시형태에서, 본 발명은 리보시클립, 또는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이되, 변형 E는 리보시클립, 또는 이의 염의 총량의 약 3% 내지 약 30% w/w이다.
- [0041] 일 실시형태에서, 본 발명은 리보시클립, 또는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이되, 변형 E는 리보시클립, 또는 이의 염의 총량의 약 20% 내지 약 30% w/w이다.
- [0042] 일 실시형태에서, 본 발명은 리보시클립, 또는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이되, 변형 E는 리보시클립, 또는 이의 염의 총량의 약 30% 내지 약 40% w/w이다.
- [0043] 일 실시형태에서, 본 발명은 리보시클립, 또는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이되, 변형 E는 리보시클립, 또는 이의 염의 총량의 약 3% 내지 약 20% w/w이다.
- [0044] 일 실시형태에서, 본 발명은 리보시클립, 또는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이되, 변형 E는 리보시클립, 또는 이의 염의 총량의 최대 10%(예를 들어, 약 10% 미만, 약 0% 내지 약 10%, 약 0.5% 내지 10%, 또는 최대 약 5%, 최대 약 3% 또는 약 3 내지 5%) w/w이다.
- [0045] 본 발명은 또한 리보시클립 석시네이트의 신규한 무수 결정질 형태 변형 E를 이용하는 치료 방법에 관한 것이다.

- [0067] 일 실시형태에서, 본 발명은 리보시클립, 또는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이되, 변형 F는 리보시클립, 또는 이의 염의 총량의 약 3% 내지 약 20% w/w이다.
- [0068] 일 실시형태에서, 본 발명은 리보시클립, 또는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이되, 변형 F는 리보시클립, 또는 이의 염의 총량의 최대 10%(예를 들어, 약 10% 미만, 약 0% 내지 약 10%, 약 0.5% 내지 10%, 또는 최대 약 5%, 최대 약 3% 또는 약 3 내지 5%) w/w이다.
- [0069] 실시형태에서, 본 발명은 또한 리보시클립 헤미석시네이트의 신규한 무수 결정질 형태 변형 F를 이용하는 치료 방법에 관한 것이다.
- [0070] 일 실시형태에서, 본 발명은 리보시클립, 또는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이되, 변형 H_B는 리보시클립, 또는 이의 염의 총량의 약 3% w/w 이상이다.
- [0071] 일 실시형태에서, 본 발명은 리보시클립, 또는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이되, 변형 H_B는 리보시클립, 또는 이의 염의 총량의 약 5% w/w 이상이다.
- [0072] 일 실시형태에서, 본 발명은 리보시클립, 또는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이되, 변형 H_B는 리보시클립, 또는 이의 염의 총량의 약 10% w/w 이상이다.
- [0073] 일 실시형태에서, 본 발명은 리보시클립, 또는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이되, 변형 H_B는 리보시클립, 또는 이의 염의 총량의 약 20% w/w 이상이다.
- [0074] 일 실시형태에서, 본 발명은 리보시클립, 또는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이되, 변형 H_B는 리보시클립, 또는 이의 염의 총량의 약 30% w/w 이상이다.
- [0075] 일 실시형태에서, 본 발명은 리보시클립, 또는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이되, 변형 H_B는 리보시클립, 또는 이의 염의 총량의 약 40% w/w 이상이다.
- [0076] 일 실시형태에서, 본 발명은 리보시클립, 또는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이되, 변형 H_B는 리보시클립, 또는 이의 염의 총량의 약 50% w/w 이상이다.
- [0077] 일 실시형태에서, 본 발명은 리보시클립, 또는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이되, 변형 H_B는 리보시클립, 또는 이의 염의 총량의 약 60% w/w 이상이다.
- [0078] 일 실시형태에서, 본 발명은 리보시클립, 또는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이되, 변형 H_B는 리보시클립, 또는 이의 염의 총량의 약 70% w/w 이상이다.
- [0079] 일 실시형태에서, 본 발명은 리보시클립, 또는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이되, 변형 H_B는 리보시클립, 또는 이의 염의 총량의 약 80% w/w 이상이다.
- [0080] 일 실시형태에서, 본 발명은 리보시클립, 또는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이되, 변형 H_B는 리보시클립, 또는 이의 염의 총량의 약 90% w/w 이상이다.
- [0081] 일 실시형태에서, 본 발명은 리보시클립, 또는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이되, 리보시클립, 또는 이의 염은 실질적으로 순수한 변형 H_B이다.
- [0082] 일 실시형태에서, 본 발명은 리보시클립, 또는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이되, 변형 H_B는 리보시클립, 또는 이의 염의 총량의 약 10% 내지 약 90% w/w이다.
- [0083] 일 실시형태에서, 본 발명은 리보시클립, 또는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이되, 변형 H_B는 리보시클립, 또는 이의 염의 총량의 약 10% 내지 약 80% w/w이다.
- [0084] 일 실시형태에서, 본 발명은 리보시클립, 또는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이되, 변형 H_B는 리보시클립, 또는 이의 염의 총량의 약 10% 내지 약 70% w/w이다.
- [0085] 일 실시형태에서, 본 발명은 리보시클립, 또는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이되, 변형 H_B는

리보시클립, 또는 이의 염의 총량의 약 10% 내지 약 60% w/w이다.

- [0086] 일 실시형태에서, 본 발명은 리보시클립, 또는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이되, 변형 H_B는 리보시클립, 또는 이의 염의 총량의 약 10% 내지 약 50% w/w이다.
- [0087] 일 실시형태에서, 본 발명은 리보시클립, 또는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이되, 변형 H_B는 리보시클립, 또는 이의 염의 총량의 약 10% 내지 약 40% w/w이다.
- [0088] 일 실시형태에서, 본 발명은 리보시클립, 또는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이되, 변형 H_B는 리보시클립, 또는 이의 염의 총량의 약 10% 내지 약 30% w/w이다.
- [0089] 일 실시형태에서, 본 발명은 리보시클립, 또는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이되, 변형 H_B는 리보시클립, 또는 이의 염의 총량의 약 20% 내지 약 30% w/w이다.
- [0090] 일 실시형태에서, 본 발명은 리보시클립, 또는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이되, 변형 H_B는 리보시클립, 또는 이의 염의 총량의 약 30% 내지 약 40% w/w이다.
- [0091] 일 실시형태에서, 본 발명은 리보시클립, 또는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이되, 변형 H_B는 리보시클립, 또는 이의 염의 총량의 약 10% 내지 약 20% w/w이다.
- [0092] 약제학적 조성물에서 본 명세서에 개시된 각각의 특정 형태(즉, 변형 E, F, H_A 또는 H_B)의 농도(예를 들어, 중량 백분율 또는 몰 백분율)는 통상적인 방법, 예컨대, XRPD(X-선 분말 회절) 데이터 분석에 의해 측정되고 결정될 수 있다.
- [0093] 본 발명은 또한 리보시클립 석시네이트의 신규한 결정질 형태 변형 H_B를 이용하는 치료 방법에 관한 것이다.
- [0094] 본 발명은 또한 리보시클립 석시네이트의 변형 A와 변형 E의 조합물을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0095] 본 발명은 또한 리보시클립 석시네이트의 변형 A와 변형 H_B의 조합물을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0096] 본 발명은 또한 리보시클립 석시네이트의 변형 E와 변형 H_A의 조합물을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0097] 도 1은 반사법으로 보고된 리보시클립 석시네이트의 변형 A의 XRPD 회절도를 나타낸다.
- 도 2는 반사법으로 보고된 리보시클립 석시네이트의 무수 변형 E의 XRPD 회절도를 나타낸다.
- 도 3은 반사법으로 보고된 리보시클립 석시네이트의 무수 변형 F의 XRPD 회절도를 나타낸다.
- 도 4는 리보시클립 석시네이트의 변형 H_B의 XRPD 회절도를 나타낸다.
- 도 5는 반사법으로 보고된 리보시클립 석시네이트의 변형 H_A의 XRPD 회절도를 나타낸다.
- 도 6은 리보시클립 석시네이트 변형 A의 DSC(시차주사 열량법) 흔적을 나타낸다.
- 도 7은 무수 리보시클립 석시네이트 변형 E의 DSC 흔적을 나타낸다.
- 도 8은 무수 리보시클립 석시네이트 변형 F의 DSC 흔적을 나타낸다.
- 도 9는 폐쇄된 금 도가니에서 분당 10℃의 가열 속도에서의 리보시클립 석시네이트 2수화물인 변형 H_B의 DSC 플롯을 나타낸다.
- 도 10은 리보시클립 석시네이트 변형 A의 열중량곡선을 나타낸다.
- 도 11은 무수 리보시클립 석시네이트 변형 E의 열중량곡선을 나타낸다.

도 12는 무수 리보시클립 석시네이트 변형 F의 열중량곡선을 나타낸다.

도 13은 분당 10℃의 가열 속도에서의 변형 H_b의 열중량곡선을 나타낸다.

도 14는 25℃에서의 리보시클립 석시네이트 변형 A의 DVS(동적 증기 수축) 등온선을 나타낸다.

도 15는 25℃에서의 무수 리보시클립 석시네이트 변형 E의 DVS 등온선을 나타낸다.

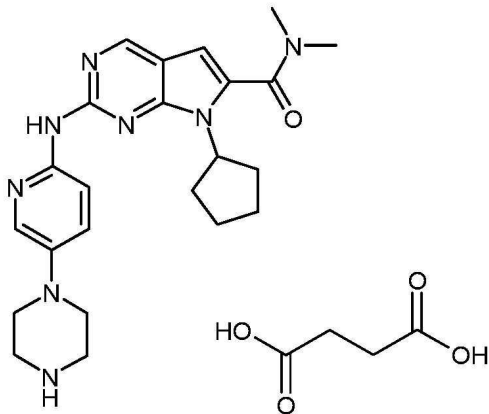
도 16은 25℃에서의 리보시클립 석시네이트 2수화물 H_b의 DVS 등온선을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0098] 본 발명은 7-사이클로펜틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카복실산 디메틸아미드의 석신산염(들)의 여러 신규한 결정질 형태(들)에 관한 것이다. 7-사이클로펜틸-2-(5-피페라진-1-일-피리딘-2-일아미노)-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-6-카복실산 디메틸아미드는 이의 INN 리보시클립에 의해 공지되어 있다.

[0099] 일 실시형태에서, 신규한 결정질 형태는 Mod. E, 또는 형태 E로도 지칭되는 변형 E이다. 변형 E는 무수 리보시클립 석시네이트이고, 하기 화학식 II에 의해 기재된다:

[0100] [화학식 II]



[0101] 다른 실시형태에서, 신규한 결정질 형태는 변형 F이며, Mod. F, 또는 형태 F로도 지칭된다. 변형 F는 무수 리보시클립 헤미석시네이트이다.

[0103] 또 다른 실시형태에서, 신규한 결정질 형태는 변형 H_b, 또는 Mod. H_b, 또는 형태 H_b로 불린다. 변형 H_b는 리보시클립 석시네이트 2수화물이다.

[0104] 추가 실시형태에서, 신규한 결정질 형태는 변형 H_a, 또는 Mod. H_a 또는 형태 H_a로 불린다. 변형 H_a는 리보시클립 헤미석시네이트의 수화된 형태이다.

[0105] 본 발명은 추가로 변형 E 및 적어도 1종의 약제학적으로 허용 가능한 담체, 희석제, 비히클 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0106] 본 발명은 추가로 변형 H_b 및 적어도 1종의 약제학적으로 허용 가능한 담체, 희석제, 비히클 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0107] 본 발명은 추가로 변형 H_a 및 적어도 1종의 약제학적으로 허용 가능한 담체, 희석제, 비히클 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0108] 본 발명은 또한 치료적 유효량의 변형 E를 이러한 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사이클린 의존적 키나제(특히, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6 및 CDK9로부터 선택된 사이클린 의존적 키나제)의 저해에 반응하는 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0109] 본 발명은 또한 치료적 유효량의 변형 H_b를 이러한 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사이클

린 의존적 키나제(특히, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6 및 CDK9로부터 선택된 사이클린 의존적 키나제)의 저해에 반응하는 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0110] 본 발명은 또한 치료적 유효량의 변형 H₄를 이러한 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 사이클린 의존적 키나제(특히, CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6 및 CDK9로부터 선택된 사이클린 의존적 키나제)의 저해에 반응하는 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0111] 사이클린 의존적 키나제의 저해에 반응하는 이러한 질환은 유방암, 비뇨생식기암, 폐암, 위장암, 표피모양암, 흑색종, 난소암, 췌장암, 신경아세포종, 두경부암 또는 방광암, 또는 넓은 의미에서, 신세포암, 뇌 또는 위암; 백혈병, 과형성, 위암, 결장암, 후두암, 림프계암, 비뇨생식관암, 골암, 전립선암, 소세포 폐암, 신경교종암, 결장직장암, 신장암, 표피암, 간암, 식도암, 조혈암, 림프종, 골수종, 갑상선 여포암; 중간엽 유래의 종양, 예를 들어, 섬유육종 또는 횡문근육종; 중추 신경계 또는 말초 신경계의 종양, 예를 들어 성상세포종, 신경아세포종, 신경교종 또는 신경초종; 흑색종; 정상피종; 기형암종; 골육종; 색소성 건피증; 각질가시세포종; 갑상선 여포암; 카포시 육종, 만성 림프구성 백혈병, 외투 세포 림프종, 거대 B 세포 림프종을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0112] 하나의 특정 실시형태에서, 질환은 폐경 후 여성에서의 호르몬 수용체(HR)-양성, 인간 표피 성장 인자 수용체 2(HER2)-음성 진행 또는 전이성 유방암이다.

[0113] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 "실질적으로 순수한"은, 형태와 관련하여 사용될 때, 화합물의 중량을 기준으로, 순도가 90 중량% 초과(90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 및 99 중량% 초과를 포함하고, 또한 약 100 중량%를 포함함)의 화합물임을 의미한다. 남아있는 물질은 화합물의 다른 형태(들) 및/또는 반응 불순물 및/또는 이의 제조로부터 생긴 가공 불순물을 포함한다. 예를 들어, 리보시클립 석시네이트의 결정질 형태는 동시에 당업계에 공지되고 일반적으로 허용되는 방법(예를 들어, 유럽 약전 또는 USP)에 의해 측정 시 90 중량% 초과 순도를 갖는다는 점에서 실질적으로 순수한 것으로 간주될 수 있고, 나머지 10 중량% 미만의 물질은 리보시클립 석시네이트의 다른 형태(들) 및/또는 반응 불순물 및/또는 가공 불순물을 포함한다.

[0114] "치료적 유효량"은 치료가 필요한 대상체에게 투여될 때, 사이클린 의존적 키나제 활성의 저해에 의해 완화되는 질환 병태에 대한 치료를 달성하기에 충분한 화합물의 양을 의미하는 것으로 의도된다. 치료적으로 유효한 본 발명의 주어진 화합물의 양은 질환 병태 및 이의 중증도, 이러한 치료가 필요한 대상체의 신원 등과 같은 인자에 따라 다를 것이며, 이 양은 당업자에 의해 일상적으로 결정될 수 있다.

[0115] "적어도 1종의 약제학적으로 허용 가능한 담체, 희석제, 비히클 또는 부형제"는 당업자에 의해 용이하게 선택될 수 있고, 목적하는 투여 방식에 의해 결정될 것이다. 적합한 투여 방식의 예시적인 예는 경구, 비강, 비경구, 국소, 경피 및 직장을 포함한다. 본 발명의 약제학적 조성물은 당업자에게 적합하다고 인식될 수 있는 임의의 약제학적 형태를 취할 수 있다. 적합한 약제학적 형태는 고체, 반고체, 액체, 또는 동결건조 제형, 예컨대, 정제, 분말, 캡슐, 좌제, 현탁액, 리포솜, 및 에어로졸을 포함한다.

[0116] X선 회절 피크 위치와 관련하여 용어 "실질적으로 동일한" 또는 "실질적으로 ~에 따른"은 전형적인 피크 위치 및 강도 변동성이 고려되는 것을 의미한다. 예를 들어, 당업자는 피크 위치(2θ)가 전형적으로 0.2° 만큼의 어느 정도의 장치간 변동성을 보일 것임을 인정할 것이다. 추가로, 당업자는 상대적 피크 강도가 장치간 변동성뿐만 아니라 결정화도, 우선방위(preferred orientation), 제조된 샘플 표면, 및 당업자에게 알려진 다른 인자에 기인한 변동성을 보일 것이고, 정성적 척도로만 간주되어야 할 것임을 인정할 것이다.

[0117] 본 발명의 상세한 설명 및 청구범위 모두에서, 단수 형태의 사용은 본 명세서에서 달리 지시되거나 문맥상 명백히 모순되지 않는 한, 단수 및 복수를 둘 다 아우르는 것으로 해석되어야 한다. 용어들 "포함하는", "갖는", "화학식을 갖는 것"에서와 같은 "을 갖는", "포괄하는", 및 "함유하는"은 달리 지시되지 않는 한, 개방적 용어(즉, "포함하지만, 이에 제한되지 않는" 것을 의미함)로 간주되어야 한다. 또한, 실시형태에서 "포함하는" 또는 다른 개방형 용어가 사용될 때마다, 중간 용어 "본질적으로 구성되는" 또는 폐쇄 용어 "구성되는"을 사용하여 동일한 실시형태가 더 좁게 청구될 수 있음을 이해해야 한다.

[0118] 수치와 관련하여 사용될 때 용어 "약", "대략" 또는 "대략적인"은 값의 수집 또는 범위가 포함됨을 의미한다. 예를 들어, "약 X"는 X의 $\pm 20\%$, $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 2\%$, $\pm 1\%$, $\pm 0.5\%$, $\pm 0.2\%$, 또는 $\pm 0.1\%$ 인 값의 범위를 포함하며, 여기서 X는 숫자 값이다. 일 실시형태에서, 용어 "약"은 명시된 값보다 10% 더 많거나 적은 값의 범위를 지칭한다. 또 다른 실시형태에서, 용어 "약"은 명시된 값보다 5% 더 많거나 적은 값의 범위를 지칭한다. 또 다

른 실시형태에서, 용어 "약"은 명시된 값보다 1% 더 많거나 적은 값의 범위를 지칭한다.

- [0119] 값의 범위의 열거는 달리 언급되지 않는 한, 단지 범위 내에 속하는 각각의 개별 값을 개별적으로 지칭하는 약칭 방법으로서 작용하도록 의도되며, 각각의 개별 값은 마치 본 명세서에 개별적으로 인용된 것처럼 명세서에 통합된다. 달리 명시되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 범위는 범위의 두 한계를 포함한다. 예를 들어, 용어 "X와 Y 사이" 및 "X와 Y 사이의 범위"는 X와 Y와 그 사이의 정수를 포함한다. 한편, (XRPD 패턴에서 2- θ 값을 제외하고) 본 명세서에서 일련의 개별 값이 언급될 때, 두 종점으로서의 임의의 두 개별 값들을 포함하는 임의의 범위가 또한 본 명세서에 포함된다. 예를 들어, "90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 및 99중량%의 순도"라는 표현은 또한 "90중량% 내지 95중량% 범위의 순도", "93중량% 내지 97중량% 범위의 순도", 또는 "90중량% 내지 99중량% 범위의 순도"를 의미할 수 있다.
- [0120] 변형 E는 무수이다. W02012/064805에 개시된 결정질 형태는 본 명세서에서 이후에 변형 A 또는 Mod. A로서 지칭된다.
- [0121] 변형 E, 변형 F, 변형 H_A, 변형 H_B 및/또는 대조군 변형 A는 단일 X-선 데이터, X-선 분말 회절(XRPD), DSC, 칼피셔(Karl Fischer) 적정 등을 포함하는, 다양한 방법에 의해 특성규명된다.
- [0122] 일 실시형태에서, 변형 E는 11.0° +/- 0.2°, 13.0° +/- 0.2°, 및 17.2° +/- 0.2° 각도에서 ° 2- θ 로 표현되는 특징적 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 다른 실시형태에서, 변형 E는 11.0° +/- 0.2°, 13.0° +/- 0.2°, 17.2° +/- 0.2°, 20.0° +/- 0.2° 및 23.0° +/- 0.2° 로부터 선택된 ° 2- θ 로 표현되는 적어도 4개의 특징적 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 또 다른 실시형태에서, 변형 E는 8.8° +/- 0.2°, 11.0° +/- 0.2°, 13.0° +/- 0.2°, 13.7° +/- 0.2°, 15.7° +/- 0.2°, 17.2° +/- 0.2°, 18.7° +/- 0.2°, 20.0° +/- 0.2°, 21.1° +/- 0.2°, 23.0° +/- 0.2°, 및 24.9° +/- 0.2° 로부터 선택된 ° 2- θ 로 표현되는 적어도 5개의 특징적 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 또 다른 실시형태에서, 변형 E는 7.9° +/- 0.2°, 8.8° +/- 0.2°, 11.0° +/- 0.2°, 12.4° +/- 0.2°, 13.0° +/- 0.2°, 13.7° +/- 0.2°, 15.7° +/- 0.2°, 17.2° +/- 0.2°, 18.7° +/- 0.2°, 20.0° +/- 0.2°, 21.1° +/- 0.2°, 23.0° +/- 0.2°, 및 24.9° +/- 0.2° 로부터 선택된 ° 2- θ 로 표현되는 적어도 7개의 특징적 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 추가 실시형태에서, 변형 E는 실질적으로 도 2 또는 표 4에 따른 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0123] 일 실시형태에서, 변형 F는 4.9° +/- 0.2°, 11.9° +/- 0.2°, 및 12.6° +/- 0.2° 각도에서 ° 2- θ 로 표현되는 특징적 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다(CuK α λ = 1.5406 Å). 다른 실시형태에서, 변형 F는 4.9° +/- 0.2°, 11.9° +/- 0.2°, 12.6° +/- 0.2° 및 22.8° +/- 0.2° 로부터 선택된 ° 2- θ 로 표현되는 적어도 3개의 특징적 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 또 다른 실시형태에서, 변형 F는 4.9° +/- 0.2°, 11.9° +/- 0.2°, 12.6° +/- 0.2°, 22.8° +/- 0.2° 및 26.6° +/- 0.2° 로부터 선택된 ° 2- θ 로 표현되는 적어도 4개의 특징적 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 또 다른 실시형태에서, 변형 F는 4.9° +/- 0.2°, 11.9° +/- 0.2°, 12.6° +/- 0.2°, 22.8° +/- 0.2°, 26.6° +/- 0.2° 및 29.4° +/- 0.2° 로부터 선택된 ° 2- θ 로 표현되는 적어도 5개의 특징적 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 추가 실시형태에서, 변형 F는 실질적으로 도 3 또는 표 5에 따른 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0124] 일 실시형태에서, 변형 H_B는 6.4° +/- 0.2° 및 20.6° +/- 0.2° 각도에서 ° 2- θ 로 표현되는 특징적 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 다른 실시형태에서, 변형 H_B는 6.4° +/- 0.2°, 20.1° +/- 0.2°, 20.6° +/- 0.2°, 22.7° +/- 0.2°, 및 26.5° +/- 0.2° 로부터 선택된 ° 2- θ 로 표현되는 적어도 3개의 특징적 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 또 다른 실시형태에서, 변형 H_B는 6.4° +/- 0.2°, 7.4° +/- 0.2°, 10.1° +/- 0.2°, 10.7° +/- 0.2°, 11.9° +/- 0.2°, 20.1° +/- 0.2°, 20.6° +/- 0.2°, 22.7° +/- 0.2°, 26.5° +/- 0.2°, 및 33.9° +/- 0.2° 로부터 선택된 ° 2- θ 로 표현되는 적어도 5개의 특징적 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 추가 실시형태에서, 변형 H_B는 실질적으로 도 4 또는 표 6에 따른 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0125] 일 실시형태에서, 변형 H_A는 4.7° +/- 0.2°, 18.5° +/- 0.2° 및 22.1° +/- 0.2° 각도에서 ° 2- θ 로 표현되는 특징적 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 다른 실시형태에서, 변형 H_A는 4.7° +/- 0.2°, 13.0° +/- 0.2°, 18.5° +/- 0.2°, 20.0° +/- 0.2°, 21.6° +/- 0.2° 및 22.1° +/- 0.2° 로부터 선택된 ° 2- θ 로 표현되는 적어도 4개의 특징적 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 또 다른 실시형태에서, 변

형 H_A는 4.7° +/- 0.2° , 10.7° +/- 0.2° , 13.0° +/- 0.2° , 16.2° +/- 0.2° , 17.9° +/- 0.2° , 18.5° +/- 0.2° , 20.0° +/- 0.2° , 21.6° +/- 0.2° , 22.1° +/- 0.2° , 26.2° +/- 0.2° 및 28.8° +/- 0.2° 로부터 선택된 ° 2-θ로 표현되는 적어도 6개의 특징적 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 또 다른 실시형태에서, 변형 H_A는 4.7° +/- 0.2° , 8.9° +/- 0.2° , 10.7° +/- 0.2° , 13.0° +/- 0.2° , 16.2° +/- 0.2° , 17.9° +/- 0.2° , 18.5° +/- 0.2° , 20.0° +/- 0.2° , 21.6° +/- 0.2° , 22.1° +/- 0.2° , 26.2° +/- 0.2° 및 28.8° +/- 0.2° 로부터 선택된 ° 2-θ로 표현되는 적어도 8개의 특징적 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 추가 실시형태에서, 변형 H_A는 실질적으로 도 5 또는 표 7에 따른 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.

[0126] 다른 양상에서, 본 발명은: 유기 용매(예를 들어, 알코올, 에컨대, 이소프로판올) 중 약 0.1 mg/ml 내지 약 1.0 mg/ml(예를 들어, 약 0.2 내지 0.8 mg/ml, 0.3 내지 0.7 mg/ml, 0.35 내지 0.5 mg/ml, 0.4 내지 0.6 mg/ml)의 리보시클립 모노석시네이트의 용액을 제공하는 단계로서, 용액은 물이 실질적으로 없고, 약 50°C 내지 약 80°C (예를 들어, 약 55 내지 65°C, 약 60°C) 범위의 제1 온도에서 제1 시간 기간(예를 들어, 적어도 약 3일, 5일, 7일, 10일, 14일, 또는 적어도 약 21일) 동안 (예를 들어, 진탕 하에) 유지되는, 단계; 변형 A를 용액에 첨가하여 혼합물을 제1 온도에서 형성하는 단계; 및 혼합물을 제1 온도에서 제2 시간 기간(예를 들어, 적어도 약 12시간, 적어도 약 1일, 2일, 3일, 또는 적어도 약 4일) 동안 (예를 들어, 진탕 하에) 유지한 후에 혼합물로부터 유기 용매(예를 들어, 이소프로판올)를 제거하여(예를 들어, 증발시켜) 변형 E를 얻는 단계를 포함하는, 변형 E의 제조 방법에 관한 것이다. 일 실시형태에서, 얻어진 변형 E는 종자 물질(seed material)이다.

[0127] 또 다른 양상에서, 본 발명은: (a) 약 70°C 내지 약 85°C 범위(예를 들어, 약 72 내지 78°C, 약 73 내지 77°C, 약 74 내지 76°C, 약 75°C)의 제2 온도에서 제1 유기 용매(예를 들어, 알코올, 에컨대 2-프로판올) 중 석신산 용액을 제공하는 단계; (b) 약 60°C 내지 약 85°C 범위(예를 들어, 약 62 내지 80°C, 약 72 내지 78°C, 약 73 내지 77°C, 약 74 내지 76°C, 약 75°C)의 제3 온도에서 제2 유기 용매(예를 들어, 알코올, 에컨대 2-프로판올) 중 리보시클립의 유리 염기 용액을 제공하는 단계; (c) 리보시클립의 유리 염기 용액을 (예를 들어, 사전 가열된 플레이트 필터, 활성탄 필터 카트리지 및 입자 필터를 거쳐 사전 가열(예를 들어, 약 75°C) 전달 선을 통해) 결정화 용기에 옮기는 단계; (d) 석신산 용액을(예를 들어, 입자 필터에 전달하여) 약 60°C 내지 약 85°C 범위(예를 들어, 62 내지 80°C, 약 72 내지 78°C, 약 73 내지 77°C, 약 74 내지 76°C, 약 75°C)의 제4 온도에서 상기 결정화 용기에 첨가하는 단계; (e) (d)에서 첨가가 완료된 직후에, 순수한 Mod E의 종자 결정화 첨가하여 (예를 들어, 2-프로판올 현탁액에서와 같이, 적어도 1 질량/예상되는 리보시클립 석시네이트 수율과 관련된 종자 결정화율을 이용) 혼합물(약 15분 동안 중간 내지 높은 교반 속도로 교반한 후에) 얻는 단계; (f) 혼합물(약 0°C 내지 약 20°C 범위(예를 들어, 약 5 내지 15°C 또는 약 10°C)의 제5 온도까지 냉각시켜 변형 E를 얻는 단계; (g) 선택적으로 (예를 들어, 여과를 통해 변형 E를 단리시킴으로써) 혼합물로부터 변형 E를 분리시키고, 선택적으로 여과된 고체를 유기 용매, 에컨대 2-프로판올을 이용하여 린스하는 단계; 및 (h) 선택적으로 단계 (g)로부터 얻어진 변형 E를, 예를 들어, 60°C 자켓 온도에서 그리고, 예를 들어, 20 mbar 이하에서 건조시키는 단계를 포함하는, 변형 E의 제조 방법에 관한 것이다.

[0128] 본 발명의 구체적 실시형태는 이제 다음의 실시예를 참조로 하여 입증될 것이다. 이들 실시예는 본 발명을 예시하는 방법에 의해서만 개시되며, 본 발명의 범주를 임의의 방법으로 제한하는 것으로 취해져서는 안 된다는 것이 이해되어야 한다.

[0129] 실시예 1 변형 E에 대한 종자 물질의 생성

[0130] 종자 물질의 부재 하에 변형 E를 생성하는 것은 극도로 어렵다. Mod. E를 생성하기 위해, 다음의 실험을 수행하였다.

[0131] 60°C에서 건조 이소프로판올 중 리보시클립 모노석시네이트의 0.35 내지 0.50mg/ml 범위의 농도로 3.5 ml의 용액에, 3 비드의 활성화된 분자체 3Å을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 (예를 들어, 저주파수를 이용하는 진동 진탕기를 통해) 약한 진탕 하에 2주 동안 유지하였다. 약 10 mg의 리보시클립 석시네이트 Mod A를 반응 혼합물에 첨가하고, 60°C에서 추가 2일 동안 진탕 하에 용액을 유지시켰다. 분자체 비드를 제거하고, 용액을 건조될 때까지 약하게 증발시켰다. XRPD 분석에 의해 확인한 바와 같은, Mod. E 및 미량의 분자체의 추적으로 이루어진 얻어진 분말을 이하에 기재하는 바와 같이 추가 실험을 위해 사용하였다.

[0132] 실시예 2 종자 물질을 이용하는 Mod. E의 생성

- [0133] 석신산을 72 내지 78℃에서 2-프로판올 중에 용해시켰다.
- [0134] 리보시클립의 유리 염기를 72 내지 78℃에서 2-프로판올 중에 용해시켰다. (유리 염기는 전형적으로 62℃ 초과에서 용해된다). 최대 30분 동안 교반한 후에 맑은 또는 약간 탁한 용액을 얻었다.
- [0135] 2-프로판올 중 리보시클립의 유리 염기 용액을 사전 가열한(75℃) 전달선을 통해 사전 가열한 플레이트 필터, 활성탄 필터 카트리지와 및 입자 필터를 거쳐 결정화 용기(75℃ 자켓 온도)에 전달하였다. 전달 선을 따뜻한 2-프로판올로 린스하였다.
- [0136] 2-프로판올 중 석신산 용액을 대략 60분의 기간에 걸쳐 결정화 용기 내 73 내지 77℃에서 입자 필터를 거쳐 리보시클립 유리 염기 용액까지 전달하였다. 첨가를 완료한 직후에, 2-프로판올 중 순수한 Mod E의 종자 결정 현탁액(예상 리보시클립 석시네이트 수율에 관해 최소 1 질량/종자%)을 첨가하였다. 중간 내지 높은 교반 속도로 교반을 계속하고, 대략 15분 후에, 혼탁도를 관찰하여야 한다. 석신산을 함유한 용기를 2-프로판올로 린스하고, 현탁액을 대략 20시간에 10℃ 내부 온도까지 냉각시켰다.
- [0137] Nutsche 필터를 거친 여과에 의해 생성물을 단리시키고, 습식 케이크를 2-프로판올로 린스하였다. 이어서, 습식 필터 케이크를 60℃의 자켓 온도 및 20 mbar 이하에서 건조시켰다.
- [0138] **실시예 3** 리보시클립 석시네이트 2수화물인 변형 H_b의 형성
- [0139] 리보시클립 석시네이트 변형 A를 2수화물 형태인 변형 H_b로 전환시킬 수 있다. 이는 70% 상대 습도(RH)보다 높은 물 활성에 노출될 때 일어날 수 있다. 이 전환은 40℃/75% RH에서 대량으로 관찰된다. 적절한 물 활성을 갖는 용매 매개 조건에서 전환이 관찰된다.
- [0140] 변형 H_b는 또한 변형 E로부터 전환될 수 있다. 25℃에서 0.68 이상의 물 활성(aH₂O)에서 리보시클립 석시네이트의 변형 E의 현탁액 평형상태로부터 리보시클립 석시네이트의 변형 H_b를 얻었다. 이를 5℃, 25℃ 및 50℃에서 에탄올과 물의 혼합물에서 현탁액 평형상태에서 발견하였다. 이를 25℃에서 순수한 물 중의 현탁액 평형상태 생성물의 주요 성분으로서 얻을 수 있다.
- [0141] **실시예 4** XRPD
- [0142] Bruker D8 Advance; LynxEye 검출기; Cu-K α 방사선; 표준 측정 조건: Bragg-Brentano 반사 기하학, 40 kV 및 40 mA 관 전력, 0.02° 2 θ 단계 크기, 37-s 단계 시간, 2.5 내지 50° 2 θ 스캐닝 범위. 0.1-mm-깊이, 규소 단일-결정 샘플 홀더에서 분말 샘플을 측정하였다. 편평한 표면을 얻기 위해 약간의 압력을 적용하는 것 외에 샘플을 제조하는 데 있어서 특별한 처리는 없었다. 모든 측정을 위해 주위 공기 분위기를 사용하였다. 측정 동안 모든 샘플을 회전시켰다.
- [0143] **실시예 5** 변형 A의 리보시클립 석시네이트의 XRPD
- [0144] 리보시클립 석시네이트의 변형 A를 반사법에서 XRPD에 의해 특성규명하고, 회절도를 도 1에 제시한다.
- [0145] 이하의 표 3은 구리 K 알파 선원을 이용하는 반사법으로 측정된 리보시클립 석시네이트의 변형 A에 대한 XRPD 피크를 나타낸다.

표 3

리보시클립 석시네이트의 변형 A에 대한 XRPD 피크 표

각도 (2θ)	강도(정량적)
7.6	높음
9.90	낮음
14.00	낮음
14.5	중간
15.3	낮음
18.0	낮음
21.3	중간
21.6	중간
27.7	낮음

(높은 강도 >50%; 50%> 중간 >20%; 낮음 <20%)

2θ 값 각각의 값은 ± 0.2 이내에서 정확하다.

[0146]

[0147]

실시예 6 변형 E의 리보시클립 석시네이트의 XRPD

[0148]

리보시클립 석시네이트의 변형 E를 반사법에서 XRPD에 의해 특성규명하였다(도 2).

[0149]

이하의 표 4는 구리 K 알파 선원을 이용하는 반사법으로 측정된 리보시클립 석시네이트의 무수 변형 E에 대한 XRPD 피크를 나타낸다.

표 4

리보시클립 석시네이트의 무수 변형 E에 대한 XRPD 피크 표

각도 (2θ)	강도(정량적)
7.9	낮음
8.8	중간
11.0	중간
12.4	낮음
13.0	높음
13.7	중간
15.7	중간
17.4	낮음
18.7	중간
20.0	높음
21.1	중간
23.0	높음
24.9	중간

(높은 강도 >50%; 50%> 중간 >20%; 낮음 <20%)

2θ 값 각각의 값은 ± 0.2 이내에서 정확하다.

[0150]

[0151]

변형 E는 $11.0^\circ \pm 0.2^\circ$, $13.0^\circ \pm 0.2^\circ$, 및 $17.2^\circ \pm 0.2^\circ$ (CuK α $\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$)에서의 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0152]

변형 E는 추가로 약 22°C 의 온도에서 $11.0^\circ \pm 0.2^\circ$, $13.0^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.2^\circ \pm 0.2^\circ$, $20.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $23.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 4개 이상의 2θ 값(CuK α $\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$)을 포함하는 분말 x-선 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0153]

변형 E는 추가로 약 22°C 의 온도에서 $8.8^\circ \pm 0.2^\circ$, $11.0^\circ \pm 0.2^\circ$, $13.0^\circ \pm 0.2^\circ$, $13.7^\circ \pm 0.2^\circ$, $15.7^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.2^\circ \pm 0.2^\circ$, $18.7^\circ \pm 0.2^\circ$, $20.0^\circ \pm 0.2^\circ$, $21.1^\circ \pm 0.2^\circ$, 23.0°

+/- 0.2° 및 24.9° +/- 0.2° 로 이루어진 군으로부터 선택된 5개 이상의 2θ 값(CuKα λ= 1.5406 Å)을 포함하는 분말 x-선 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0154] 변형 E는 추가로 약 22°C의 온도에서 7.9° +/- 0.2° , 8.8° +/- 0.2° , 11.0° +/- 0.2° , 12.4° +/- 0.2° , 13.0° +/- 0.2° , 13.7° +/- 0.2° , 15.7° +/- 0.2° , 17.2° +/- 0.2° , 18.7° +/- 0.2° , 20.0° +/- 0.2° , 21.1° +/- 0.2° , 23.0° +/- 0.2° , 및 24.9° +/- 0.2° 로 이루어진 군으로부터 선택된 6개 이상의 2θ 값(CuKα λ= 1.5406 Å)을 포함하는 분말 x-선 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0155] **실시예 7** 리보시클립 헤미석시네이트 변형 F의 XRPD

[0156] 리보시클립 석시네이트의 변형 F를 반사법에서 XRPD에 의해 특성규명하였다(도 3).

[0157] 이하의 표 5는 구리 K 알파 선원을 이용하는 반사법으로 측정된 리보시클립 헤미석시네이트의 무수 변형 F에 대한 XRPD 피크를 나타낸다.

표 5

리보시클립 헤미석시네이트의 무수 변형 F에 대한 XRPD 피크 표

각도 (2θ)	강도(정량적)
4.9	낮음
11.9	낮음
12.6	낮음
15.0	낮음
18.4	중간
21.8	중간
22.8	높음
26.6	낮음
29.4	낮음
32.7	낮음

(높은 강도 >50%, 50% > 중간 >20%; 낮음 <20%)

[0158] 2θ 값 각각의 값은 ±0.2 이내에서 정확하다.

[0159] 변형 F는 4.9° +/- 0.2° , 11.9° +/- 0.2° , 및 12.6° +/- 0.2° (CuKα λ= 1.5406 Å)에서의 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0160] 변형 F는 추가로 약 22°C의 온도에서 4.9° +/- 0.2° , 11.9° +/- 0.2° , 12.6° +/- 0.2° 및 22.8° +/- 0.2° 로 이루어진 군으로부터 선택된 4개 이상의 2θ 값(CuKα λ= 1.5406 Å)을 포함하는 분말 x-선 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0161] 변형 F는 추가로 약 22°C의 온도에서 4.9° +/- 0.2° , 11.9° +/- 0.2° , 12.6° +/- 0.2° , 22.8° +/- 0.2° 및 26.6° +/- 0.2° 로 이루어진 군으로부터 선택된 5개 이상의 2θ 값(CuKα λ= 1.5406 Å)을 포함하는 분말 x-선 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0162] 변형 F는 추가로 약 22°C의 온도에서 4.9° +/- 0.2° , 11.9° +/- 0.2° , 12.6° +/- 0.2° , 22.8° +/- 0.2° , 26.6° +/- 0.2° 및 29.4° +/- 0.2° 로 이루어진 군으로부터 선택된 6개 이상의 2θ 값(CuKα λ= 1.5406 Å)을 포함하는 분말 x-선 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0163] **실시예 8** 변형 H_B의 리보시클립 석시네이트의 XRPD 및 KF

[0164] 리보시클립 석시네이트의 변형 H_B를 XRPD에 의해 특성규명하고 도 4에 나타낸다.

[0165] 이하의 표 6은 구리 K 알파 선원을 이용하는 반사법으로 측정된 리보시클립 석시네이트의 변형 H_B에 대한 XRPD 피크를 나타낸다.

표 6

LEE011 석시네이트의 변형 H_B에 대한 XRPD 피크 표

각도 (2θ)	강도(정량적)
6.4	중간
7.4	낮음
10.1	낮음
10.7	낮음
11.9	낮음
20.1	중간
20.6	높음
22.7	중간
26.5	중간
33.9	낮음

(높은 강도 >50%, 50%> 중간>20%; 낮음 <20%)

2θ 값 각각의 값은 ± 0.2 이내에서 정확하다.

[0166]

[0167]

수성 조건 하에서 이 형태의 빈번한 출현은 이것이 수화 형태일 수 있다는 가설을 야기하였다. 리보시클립 석시네이트의 일수화물은 이론적으로 3.2 중량% H₂O, 세스퀴수화물 4.7 중량%, 및 2수화물 6.1 중량%를 함유할 것이다. 리보시클립 석시네이트의 변형 H_B의 칼-피셔 적정은 6.1 중량%의 물 함량을 나타내는데, 변형 H_B가 모노석시네이트 2수화물이라는 것과 일치한다.

[0168]

실시예 9 리보시클립 헤미석시네이트 수화물 변형 H_A의 XRPD

[0169]

리보시클립의 헤미석시네이트 수화물의 변형 H_A는 구리 K 알파 선원을 이용하는 반사법으로 XRPD에 의해 특성규명하였다. 회절도를 도 5에 제시한다.

표 7

리보시클립 헤미석시네이트의 변형 H_A에 대한 XRPD 피크 표

각도 (2θ)	강도(정량적)
4.7	낮음
8.9	낮음
10.7	중간
13.0	높음
16.2	중간
17.9	중간
18.5	높음
20.0	높음
21.6	높음
22.1	높음
26.2	중간
28.8	중간

(높은 강도 >50%, 50%> 중간 >20%; 낮음 <20%)

2θ 값 각각의 값은 ± 0.2 이내에서 정확하다.

[0170]

[0171]

실시예 10 시차 주사 열량측정법(DSC)

[0172] 다음의 설정으로 DSC 연구를 수행하였다.

기기	Perkin Elmer Diamond, Mettler DSC1 또는 DSC822e 또는 TA 기기 DSC Q2000
온도 범위	30-300°C
스캔 속도	명시되지 않은 경우 20K/분
질소 유동	기기 특이적

[0173]

[0174] **실시예 11** 리보시클립 석시네이트 Mod A의 DSC 연구

[0175] 리보시클립 석시네이트 변형 A의 DSC 곡선은 분해에 관해 가열 속도에 의해 강하게 영향받는다. 열 사건은 용융/분해와 관련되기 때문에, 관련된 엔탈피 값은 정보에 대해서만 보고한다. 표 8을 참조한다.

[0176] 변형 A는 10K/분으로 DSC에서 가열하였을 때, 용융 다음에 약 205°C에서의 분해를 나타낸다.

[0177] 도 6은 분당 10°C의 가열 속도에서의 리보시클립 석시네이트 변형 A의 DSC 플롯을 나타낸다.

표 8

리보시클립 석시네이트 변형 A의 용융 개시

가열 속도 (°C/분)	흡열 개시 (°C)	엔탈피 (J/g)
10 (편향을 이용)	205.2	82.6

[0178]

[0179] **실시예 12** 리보시클립 석시네이트 Mod E의 DSC 연구

[0180] 리보시클립 석시네이트 변형 E의 DSC 곡선은 분해에 관해 가열 속도에 의해 강하게 영향받는다. 열 사건은 용융/분해와 관련되기 때문에, 관련된 엔탈피 값은 정보에 대해서만 보고한다. 표 9를 참조한다.

[0181] 도 7은 분당 10°C의 가열 속도에서의 리보시클립 석시네이트 변형 E의 DSC 플롯을 나타낸다.

표 9

리보시클립 석시네이트 변형 E의 용융 개시

가열 속도 (°C/분)	흡열 개시 (°C)	엔탈피 (J/g) 및 코멘트
10 (편향을 이용)	210.0	194.8

[0182]

[0183] **실시예 13** 리보시클립 석시네이트 변형 F의 DSC 연구

[0184] 리보시클립 석시네이트 변형 F의 DSC 곡선은 분해에 관해 가열 속도에 의해 강하게 영향받는다. 열 사건은 용융/분해와 관련되기 때문에, 관련된 엔탈피 값은 정보에 대해서만 보고한다. 표 10을 참조한다.

[0185] 도 8은 분당 10°C의 가열 속도에서의 리보시클립 석시네이트 변형 F의 DSC 플롯을 나타낸다.

표 10

리보시클립 석시네이트 변형 F의 용융 개시

가열 속도 (°C/분)	흡열 개시 (°C)	엔탈피 (J/g) 및 코멘트
10 (편향을 이용)	206.8	129.1

[0186]

[0187] **실시예 14** 리보시클립 석시네이트 변형 H_B의 DSC 연구

[0188] 리보시클립 석시네이트 2수화물인 변형 H_B의 DSC 곡선은 매우 복잡하다. 첫 번째 사건은 열중량 분석과 잘 일치되는 두 단계로 일어나는 물 분자의 손실과 관련된 가능성이 있다. 이들 사건은 동력학 조건에 의존할 가능성이

있다. 다른 열 사건은 설명하기가 어렵다.

- [0189] AI-도가니에서 얻은 표준 DSC 데이터를 밀봉된 금 도가니로부터의 데이터와 비교하면, 리보시클립 석시네이트 H_B는 약 155°C에서 용융된다. 용융 다음에 다시 분해가 이어진다.
- [0190] 리보시클립 석시네이트 관련 상의 가열 속도 및 전형적인 용융 분해의 함수로서 용융 사건의 의존도 때문에, 탈수 후 얻어진 상을 부여할 수 없었다.
- [0191] 도 9는 폐쇄된 금 도가니에서 분당 10°C의 가열 속도에서의 리보시클립 석시네이트 2수화물인 변형 H_B의 DSC 플롯을 나타낸다.

표 11

리보시클립 석시네이트 2수화물인 변형 H_B의 열 거동

가열 속도 (°C/분)	흡열 개시 (°C)	엔탈피 (J/g) 및 코멘트
10 (폐쇄, 금)	155.5	110.5

- [0192]
- [0193] **실시예 15** 변형 A의 열중량
- [0194] DSC 연구에 따르면, 리보시클립 석시네이트 변형 A는 약 200°C에서 분해를 겪는다. 30°C에서 180°C까지, 건조값의 손실은 0.05% 미만이고, 분해가 이어진다.
- [0195] 도 10은 분당 10°C의 가열 속도에서의 변형 A의 열중량곡선을 나타낸다.
- [0196] **실시예 16** 변형 E의 열중량
- [0197] DSC 연구와 잘 일치되게, 리보시클립 석시네이트 변형 E는 약 200°C에서 분해를 겪는다. 30°C에서 180°C까지, 건조값의 손실은 0.05% 미만이다.
- [0198] 도 11은 분당 10°C의 가열 속도에서의 변형 E의 열중량곡선을 나타낸다.
- [0199] **실시예 17** 변형 F의 열중량
- [0200] DSC 연구와 잘 일치되게, 리보시클립 석시네이트 변형 F는 약 0.9°C에서 분해를 겪는다. 30°C에서 140°C까지, 건조값의 손실은 0.0% 미만이다.
- [0201] 도 12는 분당 10°C의 가열 속도에서의 변형 F의 열중량곡선을 나타낸다.
- [0202] **실시예 18** 변형 H_B의 열중량
- [0203] DSC 연구와 잘 일치되게, 리보시클립 석시네이트 2수화물인 변형 H_B는 약 5.8%의 질량 손실에 대응하는 약 120°C에서의 물 손실을 겪는다. 이 질량 손실은 칼 피서에 의해 결정되는 물(6.1%)과 일치되는 것을 발견하였다. 약 200°C에서 물질이 또한 분해된다.
- [0204] 도 13은 분당 10°C의 가열 속도에서의 변형 H_B의 열중량곡선을 나타낸다.
- [0205] **실시예 19** 흡습성 연구
- [0206] A. 수착/탈착 등온선: Mod A 및 Mod E의 무수 변형
- [0207] 리보시클립 석시네이트의 무수 변형 A 및 E를 DVS 분석에 제출하였다.
- [0208] 결과를 도 14 및 도 15 및 표 12에 보고한다.
- [0209] 도 14는 25°C에서의 리보시클립 석시네이트 변형 A의 DVS 등온선을 나타낸다.
- [0210] 도 15는 25°C에서의 리보시클립 석시네이트 변형 E의 DVS 등온선을 나타낸다.

표 12

리보시클립 석시네이트 무수 변형의 다형체에 대한 DVS 시험

상대 습도 [%]	변형 A		변형 E	
	수착 [중량%]	탈착 [중량%]	수착 [중량%]	탈착 [중량%]
0	0.0	0.0	0.0	0.0
10	0.1	0.1	0.0	0.0
20	0.1	0.1	0.0	0.1
30	0.2	0.1	0.1	0.1
40	0.2	0.1	0.1	0.1
50	0.2		0.1	
60	0.2		0.1	
70	0.3		0.1	
80	0.3		0.1	
90	0.5		0.1	
95	0.7		0.1	
DVS 후 XRPD	변화 없음		변화 없음	

[0211]

[0212]

상기 나타낸 바와 같이, 리보시클립 석시네이트 변형 A는 25°C의 DVS 주기에서 95% RH에 노출하였을 때 건조 상태에 비해(0% RH에 노출되었을 때) 최대 약 0.7%의 물을 취한 반면, 리보시클립 석시네이트 변형 E는 더 낮은 질량 변화(0.1%의 최대 물 흡수)를 가진다.

[0213]

데이터 세트는 리보시클립 석시네이트 변형 A가 92% HR에 노출되었을 때 건조 상태에 비해 최대 질량 변화가 25°C에서 약 0.7%이기 때문에, 약간 흡습성인 것으로 분류될 수 있다는 것을 나타낸다.

[0214]

대조적으로, 변형 E는 흡습성이 아닌 것으로 분류된다.

[0215]

B. 수착/탈착 등온선: 리보시클립 석시네이트 탈수화물 H_B

표 13

25°C에서 리보시클립 석시네이트 2수화물의 DVS 시험

변형 H _B			
상대 습도 [%]	수착 [중량%]	탈착 [중량%]	
0		0.0	0.0
10		0.8	1.2
20		1.3	1.7
30		1.7	1.9
40		1.9	2.0
50		2.1	
60		2.2	
70		2.3	
80		2.4	
90		2.5	
95		2.5	
DVS 후 XRPD	변화 없음		

주: 0% RH에 대한 노출 시 평형상태에 도달되지 않았다.

[0216]

[0217]

도 16은 25°C에서 리보시클립 석시네이트 2수화물 H_B의 DVS 등온선을 도시한다.

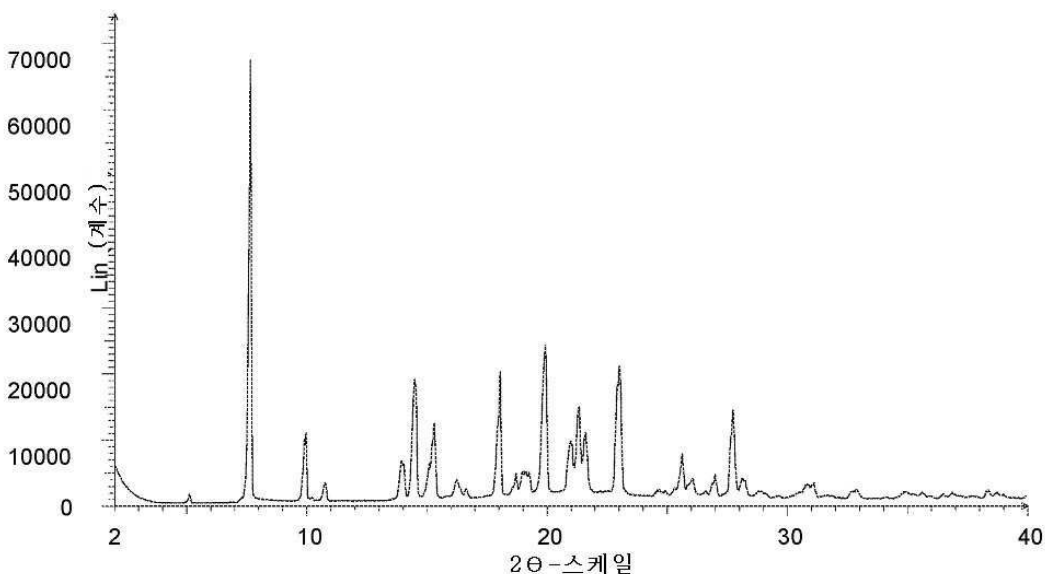
[0218]

C. 수화물 형성의 연구

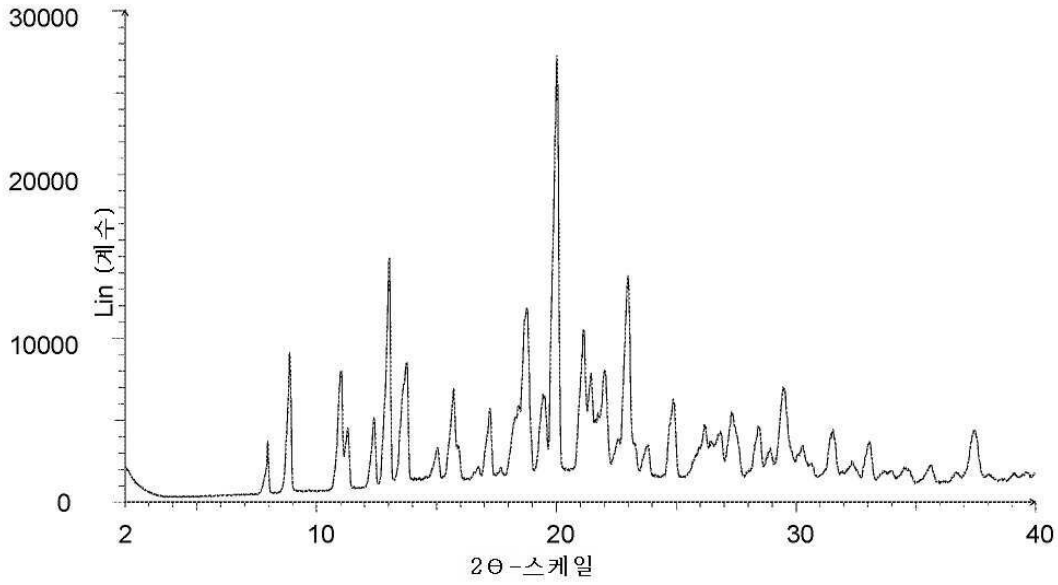
- [0219] i. 1일 동안 다양한 상대 습도로 주위 온도에 노출
- [0220] 리보시클립 석시네이트 변형 A로부터의 분취액을 무기염 또는 건조제의 포화 용액이 있는 데시케이터에 노출시켜 다양한 상대 습도 범위를 제공하였다.
- [0221] 리보시클립 석시네이트 변형 A는 1일 동안 주위 온도에서 최대 80% RH에 노출시켰을 때 물리적으로 안정적이다. 1일 동안 92% RH에 노출시켰을 때, 약 4.7, 6.4, 12.0 및 13.0도 2θ에서 일부 추가 피크를 검출할 수 있다. 이들 피크를 리보시클립 헤미석시네이트 변형 H_A에 부여할 수 있다.
- [0222] 피크 형상 및 피크 상대 강도에 관한 차이는 질감 효과 및 샘플 제조로 인한 것이다.
- [0223] ii. 10일 동안 다양한 상대 습도로 주위 온도에 노출
- [0224] 10일 후에 유사한 거동이 관찰되었지만, 92% RH에 노출되었을 때 완전한 전환이 달성된다. 물질은 열중량에 의한 건조 시 불량한 결정도 및 손실이 3.9%로 평가된다는 것을 나타내며, 이는 0.05%보다 낮은 값을 갖는 출발 물질과 대조적이다.
- [0225] 92%에 가깝거나 더 높은 상대 습도에서 충분한 시간 동안 노출 시, 리보시클립 석시네이트 변형 A가 조해되기 시작한다는 것을 발견하였다. 이 조해성 물질(리보시클립 석시네이트의 고도로 농축된 용액에 대응)이 건조되면, 예를 들어, 보다 낮은 상대 습도에 노출에 의해, 이는 이런 다른 결정질 형태로 재결정화할 수 있다. 이 결정질 형태는 추가로 변형 H_A로서 확인할 수 있다. 이 형태 H_A의 추가적인 특성규명은 이것이 리보시클립:석신산: 물의 비가 2:1:1인 리보시클립의 헤미석시네이트염의 수화 형태를 지칭함을 확인하였다. 이 상의 물 함량은 샘플 체제에 따라서 다를 수 있지만(예를 들어, 리보시클립: 석신산:물의 비가 정확하게 2:1:1인 것은 아님) Mod. H_A의 XRPD 패턴은 도 5의 패턴과 실질적으로 동일하게 남아있는 것 같다.
- [0226] D. 높은 상대 습도에 대한 Mod A의 장기간 노출
- [0227] 다양한 온도 및 덜 보호적인 패키징 물질에서 75% RH에 노출된 다양한 배취의 장기간 안정성 연구 동안에, 리보시클립 석시네이트 변형 A는 40 또는 50°C에서 물리적으로 불안정하여 XRPD에 의해 분석하였을 때 추가적인 회절 피크의 출현을 야기하였다.

도면

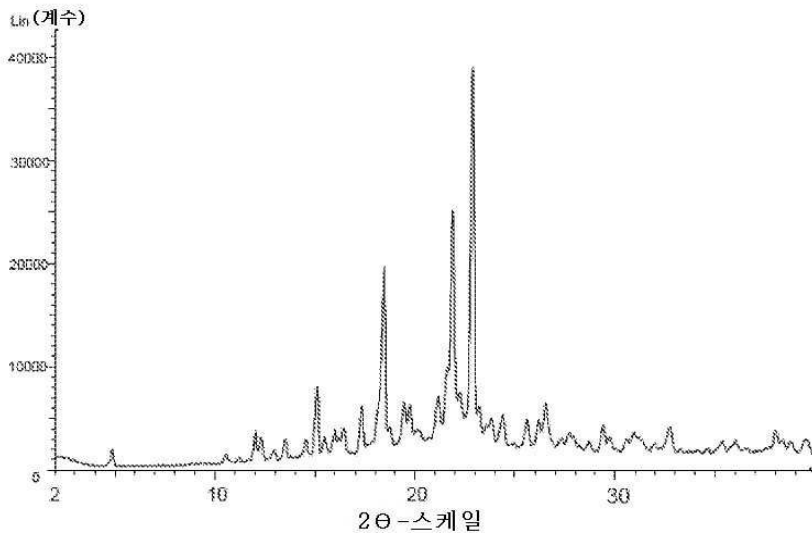
도면1



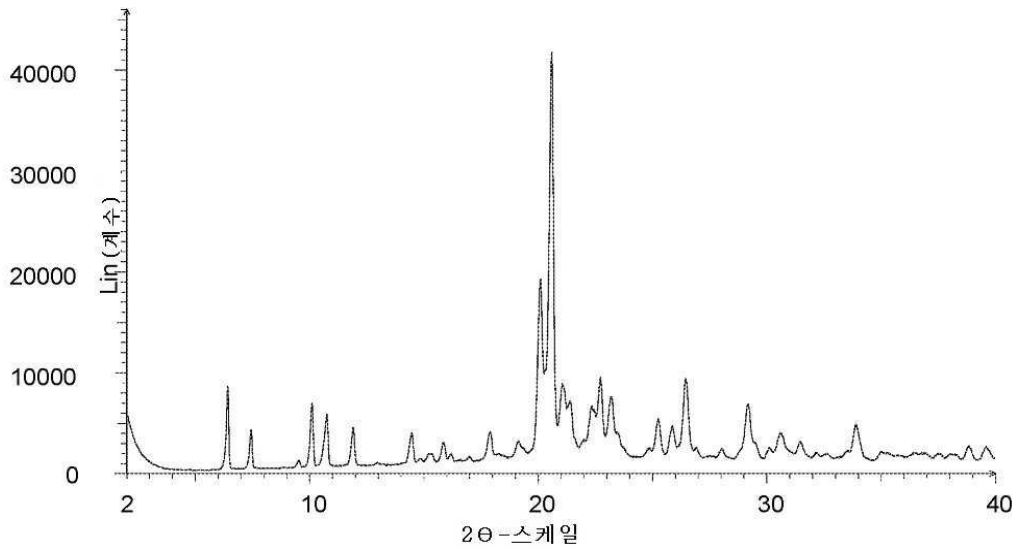
도면2



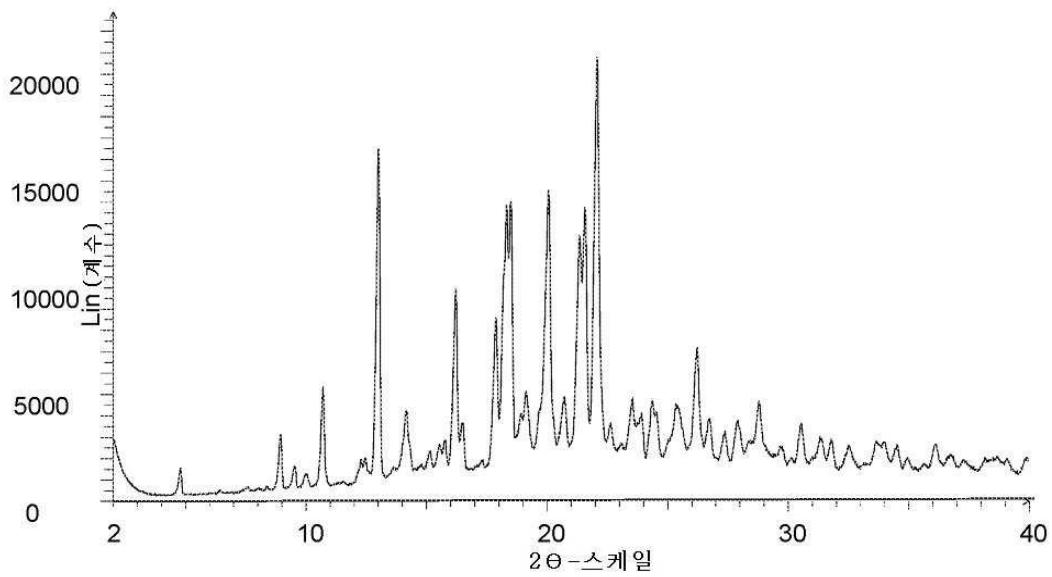
도면3



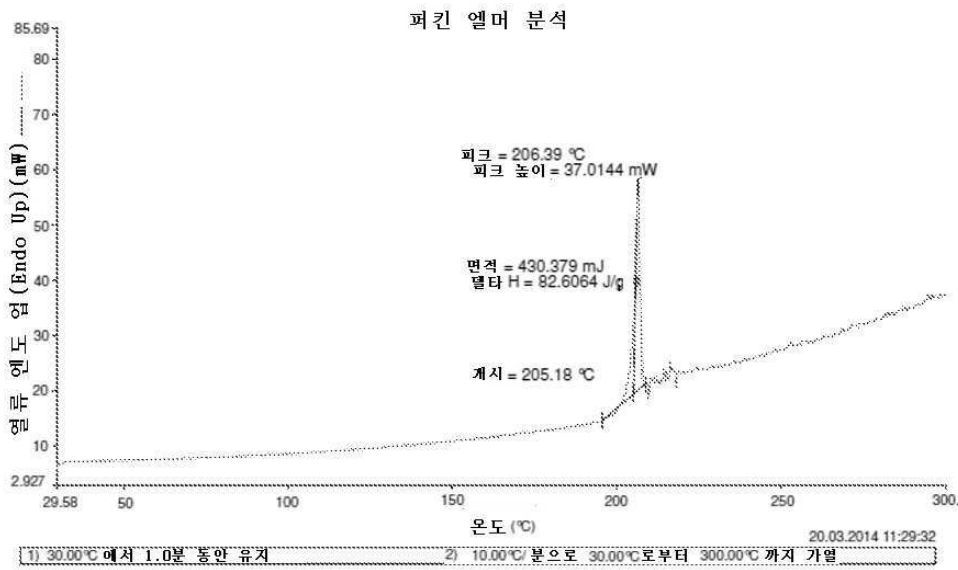
도면4



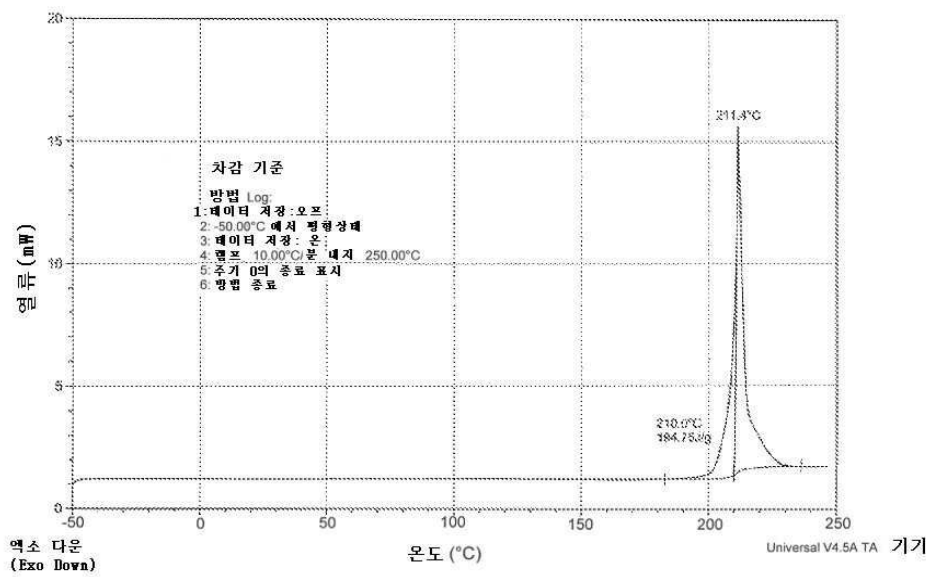
도면5



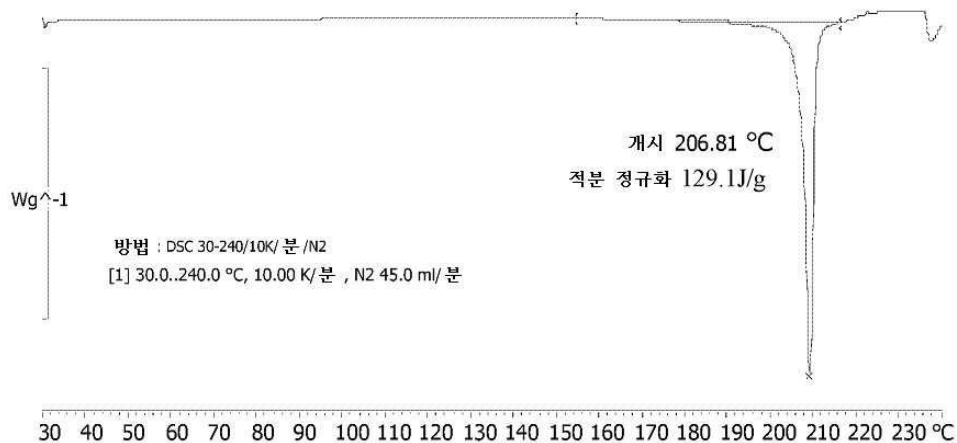
도면6



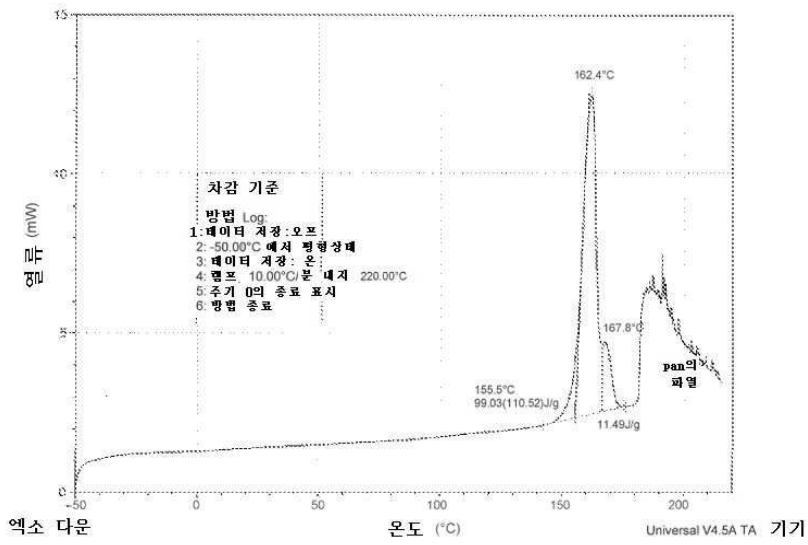
도면7



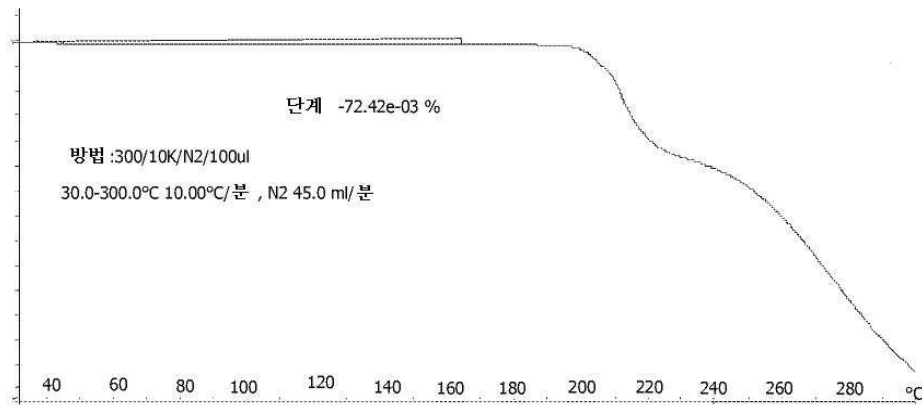
도면8



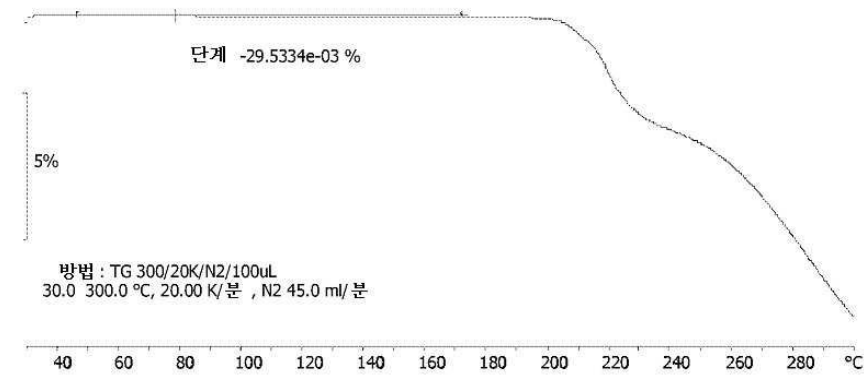
도면9



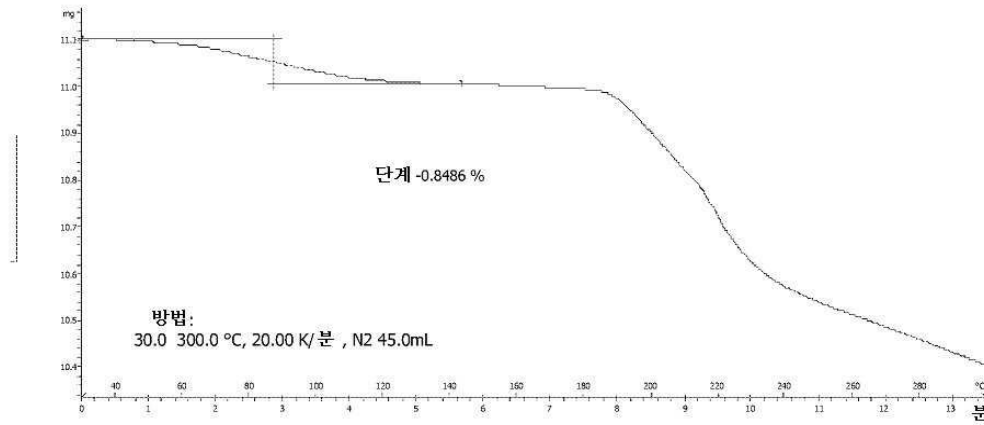
도면10



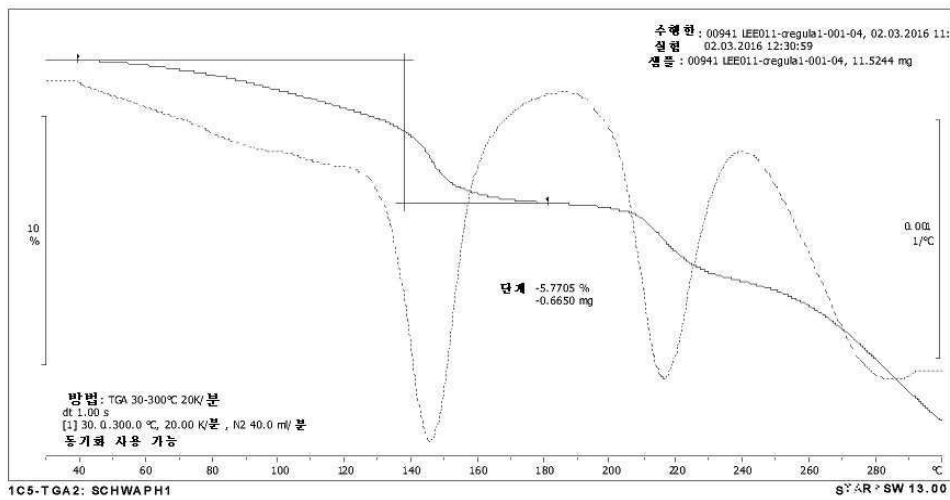
도면11



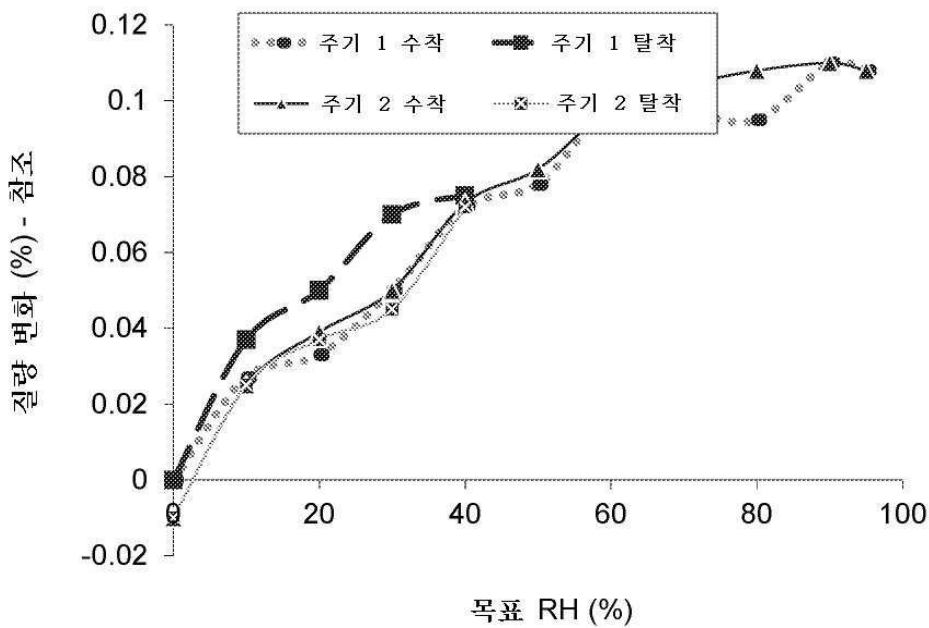
도면12



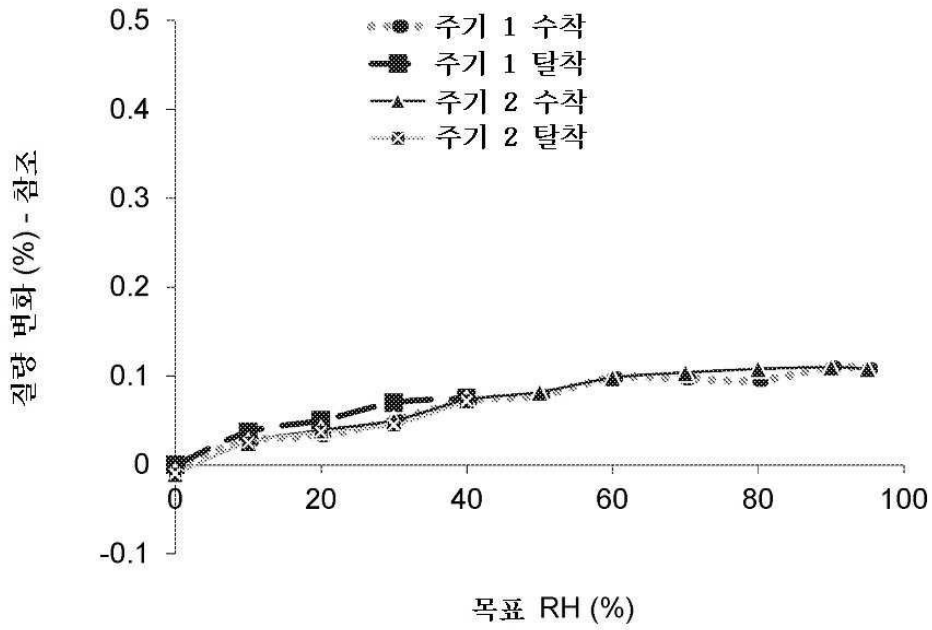
도면13



도면14



도면15



도면16

