



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년07월25일

(11) 등록번호 10-2004059

(24) 등록일자 2019년07월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 263/57 (2006.01) A61K 31/423 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 263/57 (2013.01)

A61K 31/423 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2017-7006011

(22) 출원일자(국제) 2015년08월31일

심사청구일자 2017년03월03일

(85) 번역문제출일자 2017년03월03일

(65) 공개번호 10-2017-0040314

(43) 공개일자 2017년04월12일

(86) 국제출원번호 PCT/IB2015/056597

(87) 국제공개번호 WO 2016/038500

국제공개일자 2016년03월17일

(30) 우선권주장

62/047,614 2014년09월08일 미국(US)

62/203,953 2015년08월12일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

US7214695 B2\*

W02013038351 A1\*

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

화이자 인코포레이티드

미국 뉴욕주 10017 뉴욕 이스트 42번 스트리트  
235

(72) 발명자

지라드, 케빈 폴

미국 06375 코네티컷주 케이커 힐 화이트 오크 레  
인 3

젠센, 앤드류 제이.

미국 06339 코네티컷주 레드야드 그레이스톤 코트  
18

존스, 크리스 니콜

미국 06385 코네티컷주 워터포드 데본셔 드라이브  
54

(74) 대리인

양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 14 항

심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 6-카르복시-2-(3,5-디클로로페닐)-벤족사졸의 고체 결정형

**(57) 요약**

본 발명은 6-카르복시-2-(3,5-디클로로페닐)-벤족사졸의 고체 결정형 및 그의 제조 방법에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 적어도 하나의 고체 결정형을 함유하는 제약 조성물 및 이러한 고체 결정형 및 조성물의 치료적 또는 예방적 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류  
*C07B 2200/13* (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

$28.6 \pm 0.2$ 의 회절각 ( $2\theta$ )에서 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴,  $120.8 \pm 0.2$  및  $127.7 \pm 0.2$ 에서  $13C$  화학적 이동 (ppm)을 포함하는 고체 상태 NMR 스펙트럼 및  $1292 \pm 2$ 에서 라만 변이 피크 ( $\text{cm}^{-1}$ )를 포함하는 라만 스펙트럼을 갖는 6-카르복시-2-(3,5-디클로로페닐)-벤족사졸의 결정형.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 분말 X-선 회절 패턴이  $16.5 \pm 0.2$  및  $26.7 \pm 0.2$ 의 회절각 ( $2\theta$ )에서 피크를 더 포함하는 것인 6-카르복시-2-(3,5-디클로로페닐)-벤족사졸의 결정형.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 상기 분말 X-선 회절 패턴이  $15.4 \pm 0.2$  및  $20.2 \pm 0.2$ 의 회절각 ( $2\theta$ )에서 피크를 더 포함하는 것인 6-카르복시-2-(3,5-디클로로페닐)-벤족사졸의 결정형.

#### 청구항 4

제3항에 있어서, 상기 분말 X-선 회절 패턴이  $29.0 \pm 0.2$ 의 회절각 ( $2\theta$ )에서 피크를 더 포함하는 것인 6-카르복시-2-(3,5-디클로로페닐)-벤족사졸의 결정형.

#### 청구항 5

제4항에 있어서, 상기 분말 X-선 회절 패턴이  $23.5 \pm 0.2$ 의 회절각 ( $2\theta$ )에서 피크를 더 포함하는 것인 6-카르복시-2-(3,5-디클로로페닐)-벤족사졸의 결정형.

#### 청구항 6

삭제

#### 청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 고체 상태 NMR 스펙트럼이  $139.6 \pm 0.2$ 에서  $13C$  화학적 이동 (ppm)을 더 포함하는 것인 6-카르복시-2-(3,5-디클로로페닐)-벤족사졸의 결정형.

#### 청구항 8

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 고체 상태 NMR 스펙트럼이  $144.7 \pm 0.2$ 에서  $13C$  화학적 이동 (ppm)을 더 포함하는 것인 6-카르복시-2-(3,5-디클로로페닐)-벤족사졸의 결정형.

#### 청구항 9

삭제

#### 청구항 10

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,  $994 \pm 2$ ,  $1273 \pm 2$  및  $1615 \pm 2$ 에서 라만 변이 피크 ( $\text{cm}^{-1}$ )를 더 포함하는 라만 스펙트럼을 갖는 6-카르복시-2-(3,5-디클로로페닐)-벤족사졸의 결정형.

#### 청구항 11

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 라만 스펙트럼이  $287 \pm 2$  및  $869 \pm 2$ 에서 라만 변이 피크 ( $\text{cm}^{-1}$ )를 더 포함하는 것인 6-카르복시-2-(3,5-디클로로페닐)-벤족사졸의 결정형.

#### 청구항 12

제11항에 있어서, 상기 라만 스펙트럼이  $213\pm2$ 에서 라만 변이 퍼크 ( $\text{cm}^{-1}$ )를 더 포함하는 것인 6-카르복시-2-(3,5-디클로로페닐)-벤족사졸의 결정형.

### 청구항 13

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 비-흡습성이며 무수물인 결정형.

### 청구항 14

치료적 유효량의 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 결정형을 적어도 1종의 제약상 허용가능한 부형제와 혼합하여 포함하는, 포유동물에서 노인 전신성 아밀로이드증 (SSA), 가족성 아밀로이드 다발신경병증 (FAP), 가족성 아밀로이드 심근병 (FAC), 간 이식 후 심장 아밀로이드증, 간 이식 후 말초 신경 아밀로이드증, 연수막 아밀로이드증, 트랜스티레틴 돌연변이-관련 손목굴 증후군, 유리체 침착, 및 트랜스티레틴 돌연변이-관련 피부 아밀로이드증으로 구성된 군으로부터 선택된 질환을 치료하기 위한 제약 조성물.

### 청구항 15

제14항에 있어서, 질환이 가족성 아밀로이드 다발신경병증 (FAP) 또는 가족성 아밀로이드 심근병 (FAC)인 제약 조성물.

### 청구항 16

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 6-카르복시-2-(3,5-디클로로페닐)-벤족사졸의 임의의 다른 물리적 형태를 10 중량% 미만 포함하는, 6-카르복시-2-(3,5-디클로로페닐)-벤족사졸의 결정형.

### 청구항 17

삭제

### 청구항 18

삭제

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001]

본 발명은 6-카르복시-2-(3,5-디클로로페닐)-벤족사졸의 결정형 및 그의 제조 및 사용 방법에 관한 것이다.

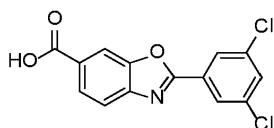
### 배경 기술

[0002]

6-카르복시-2-(3,5-디클로로페닐)-벤족사졸(이하, "화학식 I의 화합물")의 합성 방법은 미국 특허 제7,214,695호에 기재되어 있고, 화학식 I의 화합물의 메글루민 염의 고체 결정형은 국제 출원 PCT/IB2012/054748호의 미국 국내 단계인 미국 특허 출원 일련 번호 14/345,111에 기재되어 있으며(상기 문헌은 모두 모든 목적을 위하여 전문이 본원에 참조로 포함됨), 하기 나타낸 구조를 갖는다.

[0003]

<화학식 I>



[0004]

화학식 I의 화합물은, 그의 해리가 TTR 아밀로이드증에 관련되어 있는 단백질 트랜스티레틴 (TTR)을 안정화시키며(즉, 화학식 I의 화합물은 천연 TTR 사량체의 단량체로의 해리를 방지하여, TTR 아밀로이드 피브릴 형성을 억제함), 트랜스티레틴 아밀로이드 질환의 치료에 사용하기 위하여 개발되고 있다.

[0006]

고체 결정형은 제약 산업 및 특히 적절한 투여 형태의 개발에 관련된 제약 산업에 관심 대상이다. 고체 결정형이 임상 또는 안정성 연구 동안 일정하게 유지되지 않는다면, 사용되거나 연구되는 정확한 투여 형태는 한 로트

(lot)와 또 다른 로트 간에 비교가능하지 않다. 또한, 존재하는 불순물이 원하지 않는 독성 효과를 생성할 수 있기 때문에, 화합물이 임상 연구 또는 상업용 제품에 사용될 경우, 고 순도로 선택된 고체 결정형을 갖는 화합물을 제조하는 방법을 갖는 것이 바람직하다. 또한, 특정 고체 결정형은 향상된 안정성을 나타낼 수 있거나, 다양으로 고 순도로 보다 용이하게 제조될 수 있으며, 따라서 제약 제제에 포함시키기에 더 적합하다. 특정 고체 결정형은 다른 유리한 물리적 특성, 예컨대 흡습성 경향의 결여, 여과성, 개선된 용해도, 및 상이한 격자 에너지로 인한 향상된 용해 속도를 나타낼 수 있다.

[0007] 본원에서 본 발명의 배경기술에 대한 논의는 본 발명의 맥락을 설명하기 위하여 포함된다. 이는 언급된 자료 중 어느 것이 임의의 특허청구의 우선일 시점에 임의의 나라에서 공개되거나, 알려졌거나, 통상의 일반 지식의 일부라는 것을 인정하는 것으로 간주되서는 안된다.

### 발명의 내용

[0008] 화학식 I의 화합물의 고체 결정형이 본원에 개시되며, 여기서 각각의 고체 결정형은 몇개의 상이한 분석 파라미터 단독 또는 조합, 예컨대 분말 X-선 회절 패턴 피크 또는 2개 이상의 피크의 조합; 고체 상태 NMR  $^{13}\text{C}$  화학적 이동 또는 2개 이상의 화학적 이동의 조합; 및 라만 변이(Raman shift) 피크 또는 2개 이상의 라만 변이 피크의 조합 (그러나, 이에 제한되는 것은 아님)에 의해 고유하게 식별될 수 있다.

[0009] 본원에 제공된 개시내용을 기초로, 관련 기술분야에서 통상의 기술자는 화학식 I의 화합물의 제1 결정형 (본원에서 "결정형 1"로 칭해짐)가 몇개의 상이한 스펙트럼 피크 또는 패턴의 다양한 조합에 의해 고유하게 식별될 수 있다는 것을 인지할 것이다. 하기에 결정형 1을 식별하는데 사용될 수 있는 특징적인 피크 값의 예시적인 조합이 기술되어 있으며, 어떠한 방식으로도 이러한 예시적인 조합이 본원에 개시된 다른 피크 값 조합을 제한하는 것으로 간주되서는 안된다.

[0010] 본 발명의 한 측면은 결정형 1을 제공하며, 여기서 상기 결정형은  $15.4\pm0.2$  및  $20.2\pm0.2$ 의 회절각 ( $2\theta$ )에서 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 결정형 1은  $15.4\pm0.2$ ,  $20.2\pm0.2$  및  $28.6\pm0.2$ 의 회절각 ( $2\theta$ )에서 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 결정형 1은  $15.4\pm0.2$ ,  $20.2\pm0.2$ ,  $28.6\pm0.2$  및  $29.0\pm0.2$ 의 회절각 ( $2\theta$ )에서 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 결정형 1은  $15.4\pm0.2$ ,  $20.2\pm0.2$ ,  $23.5\pm0.2$ ,  $28.6\pm0.2$  및  $29.0\pm0.2$ 의 회절각 ( $2\theta$ )에서 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는다.

[0011] 본 발명의 한 측면은 결정형 1을 제공하며, 여기서 상기 결정형은  $16.5\pm0.2$ ,  $26.7\pm0.2$  및  $28.6\pm0.2$ 의 회절각 ( $2\theta$ )에서 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 결정형 1은  $16.5\pm0.2$ ,  $26.7\pm0.2$ ,  $28.6\pm0.2$  및  $29.0\pm0.2$ 의 회절각 ( $2\theta$ )에서 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 결정형 1은  $15.4\pm0.2$ ,  $16.5\pm0.2$ ,  $26.7\pm0.2$ ,  $28.6\pm0.2$  및  $29.0\pm0.2$ 의 회절각 ( $2\theta$ )에서 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는다.

[0012] 본 발명의 또 다른 측면은 결정형 1을 제공하며, 여기서 상기 결정형은 도 1에 나타낸 것과 본질적으로 동일한 회절각 ( $2\theta$ )에서 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는다.

[0013] 본 발명의 또 다른 측면은 결정형 1을 제공하며, 여기서 상기 결정형은 도 21에 나타낸 것과 본질적으로 동일한 회절각 ( $2\theta$ )에서 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는다.

[0014] 본 발명의 또 다른 측면은 결정형 1을 제공하며, 여기서 상기 결정형은  $287\pm2$ ,  $869\pm2$  및  $1292\pm2$ 에서 라만 변이 피크 ( $\text{cm}^{-1}$ )를 포함하는 라만 스펙트럼을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 결정형 1은  $213\pm2$ ,  $287\pm2$ ,  $869\pm2$  및  $1292\pm2$ 에서 라만 변이 피크 ( $\text{cm}^{-1}$ )를 포함하는 라만 스펙트럼을 갖는다.

[0015] 본 발명의 또 다른 측면은 결정형 1을 제공하며, 여기서 상기 결정형은  $994\pm2$ ,  $1273\pm2$ ,  $1292\pm2$  및  $1615\pm2$ 에서 라만 변이 피크 ( $\text{cm}^{-1}$ )를 포함하는 라만 스펙트럼을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 결정형 1은  $213\pm2$ ,  $994\pm2$ ,  $1273\pm2$ ,  $1292\pm2$  및  $1615\pm2$ 에서 라만 변이 피크 ( $\text{cm}^{-1}$ )를 포함하는 라만 스펙트럼을 갖는다.

[0016] 본 발명의 또 다른 측면은 결정형 1을 제공하며, 여기서 상기 결정형은 도 5에 나타낸 것과 본질적으로 동일한 위치에서 라만 변이 피크 ( $\text{cm}^{-1}$ )를 포함하는 라만 스펙트럼을 갖는다.

[0017] 본 발명의 또 다른 측면은 결정형 1을 제공하며, 여기서 상기 결정형은  $120.8\pm0.2$ ,  $127.7\pm0.2$  및  $139.6\pm0.2$ 에서  $^{13}\text{C}$  화학적 이동 (ppm)을 포함하는 고체 상태 NMR 스펙트럼을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 결정형 1은

127.7±0.2 및 139.6±0.2에서 13C 화학적 이동 (ppm)을 포함하는 고체 상태 NMR 스펙트럼을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 결정형 1은 120.8±0.2 및 139.6±0.2에서 13C 화학적 이동 (ppm)을 포함하는 고체 상태 NMR 스펙트럼을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 결정형 1은 120.8±0.2 및 127.7±0.2에서 13C 화학적 이동 (ppm)을 포함하는 고체 상태 NMR 스펙트럼을 갖는다.

- [0018] 본 발명의 또 다른 측면은 결정형 1을 제공하며, 여기서 상기 결정형은 120.8±0.2, 127.7±0.2 및 144.7±0.2에서 13C 화학적 이동 (ppm)을 포함하는 고체 상태 NMR 스펙트럼을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 결정형 1은 127.7±0.2 및 144.7±0.2에서 13C 화학적 이동 (ppm)을 포함하는 고체 상태 NMR 스펙트럼을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 결정형 1은 120.8±0.2 및 144.7±0.2에서 13C 화학적 이동 (ppm)을 포함하는 고체 상태 NMR 스펙트럼을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 결정형 1은 120.8±0.2 및 127.7±0.2에서 13C 화학적 이동 (ppm)을 포함하는 고체 상태 NMR 스펙트럼을 갖는다.
- [0019] 본 발명의 또 다른 측면은 결정형 1을 제공하며, 여기서 상기 결정형은 도 9에 나타낸 것과 본질적으로 동일한 위치에서 13C 화학적 이동 (ppm)을 포함하는 고체 상태 NMR 스펙트럼을 갖는다.
- [0020] 본 발명의 또 다른 측면은 결정형 1을 제공하며, 여기서 상기 결정형은 (i) 15.4±0.2, 20.2±0.2 및 28.6±0.2의 회절각 (2θ)에서 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖고; (ii) 287±2, 869±2 및 1292±2에서 라만 변이 피크 ( $\text{cm}^{-1}$ )를 포함하는 라만 스펙트럼을 갖는다.
- [0021] 본 발명의 또 다른 측면은 결정형 1을 제공하며, 여기서 상기 결정형은 (i) 28.6±0.2의 회절각 (2θ)에서 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖고; (ii) 287±2, 869±2 및 1292±2에서 라만 변이 피크 ( $\text{cm}^{-1}$ )를 포함하는 라만 스펙트럼을 갖는다.
- [0022] 본 발명의 또 다른 측면은 결정형 1을 제공하며, 여기서 상기 결정형은 (i) 15.4±0.2, 20.2±0.2 및 28.6±0.2의 회절각 (2θ)에서 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖고; (ii) 120.8±0.2 및 139.6±0.2에서 13C 화학적 이동 (ppm)을 포함하는 고체 상태 NMR 스펙트럼을 갖는다.
- [0023] 본 발명의 또 다른 측면은 결정형 1을 제공하며, 여기서 상기 결정형은 (i) 28.6±0.2의 회절각 (2θ)에서 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖고; (ii) 120.8±0.2 및 139.6±0.2에서 13C 화학적 이동 (ppm)을 포함하는 고체 상태 NMR 스펙트럼을 갖는다.
- [0024] 본 발명의 또 다른 측면은 결정형 1을 제공하며, 여기서 상기 결정형은 (i) 26.7±0.2 및 28.6±0.2의 회절각 (2θ)에서 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖고; (ii) 127.7±0.2에서 13C 화학적 이동 (ppm)을 포함하는 고체 상태 NMR 스펙트럼을 갖는다.
- [0025] 본 발명의 또 다른 측면은 결정형 1을 제공하며, 여기서 상기 결정형은 (i) 287±2, 869±2 및 1292±2에서 라만 변이 피크 ( $\text{cm}^{-1}$ )를 포함하는 라만 스펙트럼을 갖고; (ii) 120.8±0.2 및 139.6±0.2에서 13C 화학적 이동 (ppm)을 포함하는 고체 상태 NMR 스펙트럼을 갖는다.
- [0026] 본 발명의 또 다른 측면은 결정형 1을 제공하며, 여기서 상기 결정형은 (i) 994±2, 1273±2 및 1292±2에서 라만 변이 피크 ( $\text{cm}^{-1}$ )를 포함하는 라만 스펙트럼을 갖고; (ii) 120.8±0.2 및 127.7±0.2에서 13C 화학적 이동 (ppm)을 포함하는 고체 상태 NMR 스펙트럼을 갖는다.
- [0027] 본 발명의 또 다른 측면은 결정형 1을 제공하며, 여기서 상기 결정형은 (i) 1292±2 및 1615±2에서 라만 변이 피크 ( $\text{cm}^{-1}$ )를 포함하는 라만 스펙트럼을 갖고; (ii) 127.7±0.2에서 13C 화학적 이동 (ppm)을 포함하는 고체 상태 NMR 스펙트럼을 갖는다.
- [0028] 특정 실시양태에서, 본 발명은 결정형 1에 관한 것이며, 여기서 상기 결정형은 비-흡습성이며 무수물이다.
- [0029] 특정 실시양태에서, 본 발명은 결정형 1에 관한 것이며, 여기서 상기 결정형은 복수의 화학식 I의 화합물의 침상물(needle)을 포함한다.
- [0030] 추가의 측면에서, 본 발명은 결정형 1이 임의의 다른 고체 결정형 (예를 들어, 결정형 2, 4 및 6) 또는 이들의 혼합물의 존재하에 존재할 수 있다는 것을 고려한다. 따라서, 한 실시양태에서, 본 발명은 결정형 1을 제공하며, 여기서 결정형 1은 화학식 I의 화합물의 임의의 다른 물리적 형태를 95 중량% 미만, 90 중량% 미만, 80 중량% 미만, 70 중량% 미만, 60 중량% 미만, 50 중량% 미만, 40 중량% 미만, 30 중량% 미만, 20 중량% 미만, 10 중량% 미만, 5 중량% 미만, 3 중량% 미만 또는 1 중량% 미만 포함하는 고체 결정형으로 존재한다.

예를 들어, 한 실시양태에서, 상기 기재된 분말 X-선 회절 패턴, 라만 스펙트럼, IR 스펙트럼 및/또는 NMR 스펙트럼 중 어느 하나를 갖는 결정형 1을 포함하는 화학식 I의 화합물의 고체 결정형이 존재하며, 여기서 상기 고체 결정형은 화학식 I의 화합물의 임의의 다른 물리적 형태를 95 중량% 미만, 90 중량% 미만, 80 중량% 미만, 70 중량% 미만, 60 중량% 미만, 50 중량% 미만, 40 중량% 미만, 30 중량% 미만, 20 중량% 미만, 10 중량% 미만, 5 중량% 미만, 3 중량% 미만 또는 1 중량% 미만 포함한다.

[0031] 특정 실시양태에서, 본 발명은 결정형 1에 관한 것이며, 여기서 상기 결정형은 실질적으로 순수한 결정형이다.

[0032] 또한, 본원에 제공된 개시내용을 기초로, 통상의 기술자는 화학식 I의 화합물의 제2 결정형 (본원에서 "결정형 4"로서 칭해짐)가 몇개의 상이한 스펙트럼 피크 또는 패턴의 다양한 조합에 의해 고유하게 식별될 수 있다는 것을 인지할 것이다. 결정형 4를 식별하기 위하여 사용될 수 있는 특징적인 피크 값의 전형적인 조합이 하기에 기재되어 있으며, 어떠한 방식으로도 이러한 전형적인 조합이 본원에 개시된 다른 피크 값 조합을 제한하는 것으로 간주되어서는 안된다.

[0033] 본 발명의 한 측면은 결정형 4를 제공하며, 여기서 상기 결정형은  $15.9 \pm 0.2$  및  $16.9 \pm 0.2$ 의 회절각 ( $2\theta$ )에서 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 결정형 4는  $15.9 \pm 0.2$ ,  $16.9 \pm 0.2$  및  $18.0 \pm 0.2$ 의 회절각 ( $2\theta$ )에서 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 결정형 4는  $16.9 \pm 0.2$ ,  $24.1 \pm 0.2$  및  $27.3 \pm 0.2$ 의 회절각 ( $2\theta$ )에서 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 결정형 4는  $15.9 \pm 0.2$ ,  $16.9 \pm 0.2$ ,  $18.0 \pm 0.2$  및  $27.3 \pm 0.2$ 의 회절각 ( $2\theta$ )에서 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는다.

[0034] 본 발명의 또 다른 측면은 결정형 4를 제공하며, 여기서 상기 결정형은 도 3에 나타낸 것과 본질적으로 동일한 회절각 ( $2\theta$ )에서 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는다.

[0035] 본 발명의 또 다른 측면은 결정형 4를 제공하며, 여기서 상기 결정형은  $266 \pm 2$ ,  $283 \pm 2$  및  $1297 \pm 2$ 에서 라만 변이 피크 ( $\text{cm}^{-1}$ )를 포함하는 라만 스펙트럼을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 결정형 4는  $201 \pm 2$ ,  $266 \pm 2$ ,  $283 \pm 2$  및  $1297 \pm 2$ 에서 라만 변이 피크 ( $\text{cm}^{-1}$ )를 포함하는 라만 스펙트럼을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 결정형 4는  $283 \pm 2$ ,  $994 \pm 2$ ,  $1273 \pm 2$  및  $1547 \pm 2$ 에서 라만 변이 피크 ( $\text{cm}^{-1}$ )를 포함하는 라만 스펙트럼을 갖는다.

[0036] 본 발명의 또 다른 측면은 결정형 4를 제공하며, 여기서 상기 결정형은 도 7에 나타낸 것과 본질적으로 동일한 위치에서 라만 변이 피크 ( $\text{cm}^{-1}$ )를 포함하는 라만 스펙트럼을 갖는다.

[0037] 본 발명의 또 다른 측면은 결정형 4를 제공하며, 여기서 상기 결정형은  $122.1 \pm 0.2$ ,  $130.7 \pm 0.2$  및  $140.1 \pm 0.2$ 에서  $^{13}\text{C}$  화학적 이동 (ppm)을 포함하는 고체 상태 NMR 스펙트럼을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 결정형 4는  $122.1 \pm 0.2$ ,  $124.4 \pm 0.2$  및  $130.7 \pm 0.2$ 에서  $^{13}\text{C}$  화학적 이동 (ppm)을 포함하는 고체 상태 NMR 스펙트럼을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 결정형 4는  $130.7 \pm 0.2$  및  $140.1 \pm 0.2$ 에서  $^{13}\text{C}$  화학적 이동 (ppm)을 포함하는 고체 상태 NMR 스펙트럼을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 결정형 4는  $122.1 \pm 0.2$  및  $140.1 \pm 0.2$ 에서  $^{13}\text{C}$  화학적 이동 (ppm)을 포함하는 고체 상태 NMR 스펙트럼을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 결정형 4는  $122.1 \pm 0.2$  및  $130.7 \pm 0.2$ 에서  $^{13}\text{C}$  화학적 이동 (ppm)을 포함하는 고체 상태 NMR 스펙트럼을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 결정형 4는  $124.4 \pm 0.2$  및  $130.7 \pm 0.2$ 에서  $^{13}\text{C}$  화학적 이동 (ppm)을 포함하는 고체 상태 NMR 스펙트럼을 갖는다.

[0038] 본 발명의 또 다른 측면은 결정형 4를 제공하며, 여기서 상기 결정형은 도 11에 나타낸 것과 본질적으로 동일한 위치에서  $^{13}\text{C}$  화학적 이동 (ppm)을 포함하는 고체 상태 NMR 스펙트럼을 갖는다.

[0039] 본 발명의 또 다른 측면은 결정형 4를 제공하며, 여기서 상기 결정형은 (i)  $15.9 \pm 0.2$  및  $16.9 \pm 0.2$ 의 회절각 ( $2\theta$ )에서 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖고; (ii)  $266 \pm 2$ ,  $283 \pm 2$  및  $1297 \pm 2$ 에서 라만 변이 피크 ( $\text{cm}^{-1}$ )를 포함하는 라만 스펙트럼을 갖는다. 본 발명의 또 다른 측면은 결정형 4를 제공하며, 여기서 상기 결정형은 (i)  $15.9 \pm 0.2$  및  $16.9 \pm 0.2$ 의 회절각 ( $2\theta$ )에서 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖고; (ii)  $122.1 \pm 0.2$ ,  $130.7 \pm 0.2$  및  $140.1 \pm 0.2$ 에서  $^{13}\text{C}$  화학적 이동 (ppm)을 포함하는 고체 상태 NMR 스펙트럼을 갖는다.

[0040] 본 발명의 또 다른 측면은 결정형 4를 제공하며, 여기서 상기 결정형은 (i)  $266 \pm 2$ ,  $283 \pm 2$  및  $1297 \pm 2$ 에서 라만 변이 피크 ( $\text{cm}^{-1}$ )를 포함하는 라만 스펙트럼을 갖고; (ii)  $122.1 \pm 0.2$ ,  $130.7 \pm 0.2$  및  $140.1 \pm 0.2$ 에서  $^{13}\text{C}$

화학적 이동 (ppm)을 포함하는 고체 상태 NMR 스펙트럼을 갖는다.

[0041] 특정 실시양태에서, 본 발명은 결정형 4에 관한 것이며, 여기서 상기 결정형은 비-흡습성이며 무수물이다.

[0042] 특정 실시양태에서, 본 발명은 결정형 4에 관한 것이며, 여기서 상기 결정형은 복수의 화학식 I의 화합물의 침상물을 포함한다.

[0043] 추가의 측면에서, 본 발명은 결정형 4가 임의의 다른 고체 결정형 (예를 들어, 결정형 1, 2 및 6) 또는 이들의 혼합물의 존재하에 존재할 수 있다는 것을 고려한다. 따라서, 한 실시양태에서, 본 발명은 결정형 4를 제공하며, 여기서 결정형 4는 화학식 I의 화합물의 임의의 다른 물리적 형태를 95 중량% 미만, 90 중량% 미만, 80 중량% 미만, 70 중량% 미만, 60 중량% 미만, 50 중량% 미만, 40 중량% 미만, 30 중량% 미만, 20 중량% 미만, 10 중량% 미만, 5 중량% 미만, 3 중량% 미만 또는 1 중량% 미만 포함하는 고체 결정형으로 존재한다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 상기 기재된 분말 X-선 회절 패턴, 라マン 스펙트럼, IR 스펙트럼 및/또는 NMR 스펙트럼 중 어느 하나를 갖는 결정형 4를 포함하는 화학식 I의 화합물의 고체 결정형이 존재하며, 여기서 상기 고체 결정형은 화학식 I의 화합물의 임의의 다른 물리적 형태를 95 중량% 미만, 90 중량% 미만, 80 중량% 미만, 70 중량% 미만, 60 중량% 미만, 50 중량% 미만, 40 중량% 미만, 30 중량% 미만, 20 중량% 미만, 10 중량% 미만, 5 중량% 미만, 3 중량% 미만 또는 1 중량% 미만 포함한다.

[0044] 특정 실시양태에서, 본 발명은 결정형 4에 관한 것이며, 여기서 상기 결정형은 실질적으로 순수한 결정형이다.

[0045] 또한, 본원에 제공된 개시내용을 기초로, 통상의 기술자는 화학식 I의 화합물의 제3 결정형 (본원에서 "결정형 6"으로 칭해짐)가 몇개의 상이한 스펙트럼 피크 또는 패턴의 다양한 조합에 의해 고유하게 식별될 수 있다는 것을 인지할 것이다. 결정형 6을 식별하기 위하여 사용될 수 있는 특징적인 피크 값의 전형적인 조합이 하기에 기재되어 있으며, 어떠한 방식으로도 이러한 전형적인 조합이 본원에 개시된 다른 피크 값 조합을 제한하는 것으로 간주되서는 안된다.

[0046] 본 발명의 한 측면은 결정형 6을 제공하며, 여기서 상기 결정형은  $23.8 \pm 0.2$  및  $27.5 \pm 0.2$ 의 회절각 ( $2\theta$ )에서 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 결정형 6은  $13.6 \pm 0.2$ ,  $23.8 \pm 0.2$  및  $27.5 \pm 0.2$ 의 회절각 ( $2\theta$ )에서 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 결정형 6은  $13.6 \pm 0.2$ ,  $23.5 \pm 0.2$ ,  $23.8 \pm 0.2$  및  $27.5 \pm 0.2$ 의 회절각 ( $2\theta$ )에서 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는다.

[0047] 본 발명의 또 다른 측면은 결정형 6을 제공하며, 여기서 상기 결정형은 도 14에 나타낸 것과 본질적으로 동일한 회절각 ( $2\theta$ )에서 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는다.

[0048] 본 발명의 또 다른 측면은 결정형 6을 제공하며, 여기서 상기 결정형은  $223 \pm 2$ ,  $1274 \pm 2$  및  $1434 \pm 2$ 에서 라만 변이 피크 ( $\text{cm}^{-1}$ )를 포함하는 라만 스펙트럼을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 결정형 6은  $223 \pm 2$ ,  $1274 \pm 2$ ,  $1434 \pm 2$  및  $1547 \pm 2$ 에서 라만 변이 피크 ( $\text{cm}^{-1}$ )를 포함하는 라만 스펙트럼을 갖는다.

[0049] 본 발명의 또 다른 측면은 결정형 6을 제공하며, 여기서 상기 결정형은 도 16에 나타낸 것과 본질적으로 동일한 위치에서 라만 변이 피크 ( $\text{cm}^{-1}$ )를 포함하는 라만 스펙트럼을 갖는다.

[0050] 본 발명의 또 다른 측면은 결정형 6을 제공하며, 여기서 상기 결정형은  $109.7 \pm 0.2$ ,  $126.4 \pm 0.2$  및  $131.5 \pm 0.2$ 에서  $^{13}\text{C}$  화학적 이동 (ppm)을 포함하는 고체 상태 NMR 스펙트럼을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 결정형 6은  $109.7 \pm 0.2$  및  $126.4 \pm 0.2$ 에서  $^{13}\text{C}$  화학적 이동 (ppm)을 포함하는 고체 상태 NMR 스펙트럼을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 결정형 6은  $126.4 \pm 0.2$  및  $131.5 \pm 0.2$ 에서  $^{13}\text{C}$  화학적 이동 (ppm)을 포함하는 고체 상태 NMR 스펙트럼을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 결정형 6은  $109.7 \pm 0.2$  및  $131.5 \pm 0.2$ 에서  $^{13}\text{C}$  화학적 이동 (ppm)을 포함하는 고체 상태 NMR 스펙트럼을 갖는다.

[0051] 본 발명의 또 다른 측면은 결정형 6을 제공하며, 여기서 상기 결정형은 도 18에 나타낸 것과 본질적으로 동일한 위치에서  $^{13}\text{C}$  화학적 이동 (ppm)을 포함하는 고체 상태 NMR 스펙트럼을 갖는다.

[0052] 본 발명의 또 다른 측면은 결정형 6을 제공하며, 여기서 상기 결정형은 (i)  $23.8 \pm 0.2$  및  $27.5 \pm 0.2$ 의 회절각 ( $2\theta$ )에서 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖고; (ii)  $223 \pm 2$ ,  $1274 \pm 2$  및  $1547 \pm 2$ 에서 라만 변이 피크 ( $\text{cm}^{-1}$ )를 포함하는 라만 스펙트럼을 갖는다.

[0053] 본 발명의 또 다른 측면은 결정형 6을 제공하며, 여기서 상기 결정형은 (i)  $23.8 \pm 0.2$  및  $27.5 \pm 0.2$ 의 회절각

(2θ)에서 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖고; (ii) 109.7±0.2, 126.4±0.2 및 131.5±0.2에서 13C 화학적 이동 (ppm)을 포함하는 고체 상태 NMR 스펙트럼을 갖는다.

[0054] 본 발명의 또 다른 측면은 결정형 6을 제공하며, 여기서 상기 결정형은 (i) 223±2, 1274±2 및 1547±2에서 라만 변이 피크 ( $\text{cm}^{-1}$ )를 포함하는 라만 스펙트럼을 갖고; (ii) 109.7±0.2, 126.4±0.2 및 131.5±0.2에서 13C 화학적 이동 (ppm)을 포함하는 고체 상태 NMR 스펙트럼을 갖는다.

[0055] 특정 실시양태에서, 본 발명은 결정형 6에 관한 것이며, 여기서 상기 결정형은 비-흡습성이며 무수물이다.

[0056] 추가의 측면에서, 본 발명은 결정형 6이 임의의 다른 고체 결정형 (예를 들어, 결정형 1, 2 및 4) 또는 이들의 혼합물의 존재하에 존재할 수 있다는 것을 고려한다. 따라서, 한 실시양태에서, 본 발명은 결정형 6을 제공하며, 여기서 결정형 6은 화학식 I의 화합물의 임의의 다른 물리적 형태를 95 중량% 미만, 90 중량% 미만, 80 중량% 미만, 70 중량% 미만, 60 중량% 미만, 50 중량% 미만, 40 중량% 미만, 30 중량% 미만, 20 중량% 미만, 10 중량% 미만, 5 중량% 미만, 3 중량% 미만 또는 1 중량% 미만 포함하는 고체 결정형으로 존재한다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 상기 기재된 분말 X-선 회절 패턴, 라만 스펙트럼, IR 스펙트럼 및/또는 NMR 스펙트럼 중 어느 하나를 갖는 결정형 6을 포함하는 화학식 I의 화합물의 고체 결정형이 존재하며, 여기서 상기 고체 결정형은 화학식 I의 화합물의 임의의 다른 물리적 형태를 95 중량% 미만, 90 중량% 미만, 80 중량% 미만, 70 중량% 미만, 60 중량% 미만, 50 중량% 미만, 40 중량% 미만, 30 중량% 미만, 20 중량% 미만, 10 중량% 미만, 5 중량% 미만, 3 중량% 미만 또는 1 중량% 미만 포함한다.

[0057] 특정 실시양태에서, 본 발명은 결정형 6에 관한 것이며, 여기서 상기 결정형은 실질적으로 순수한 결정형이다.

[0058] 본 발명의 추가의 측면은 본원에 기재된 바와 같은 결정형 1, 결정형 2, 결정형 4 또는 결정형 6을 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 추가의 측면에서, 본 발명은 본원에 기재된 결정형 1, 결정형 2, 결정형 4 또는 결정형 6, 또는 제약 조성물 중 어느 하나를 포함하는 경구 투여 형태를 제공한다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 경구 투여 형태는 정제, 알약 또는 캡슐이다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 경구 투여 형태는 정제 또는 캡슐이다.

[0059] 한 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 결정형 1, 결정형 2, 결정형 4 또는 결정형 6, 또는 제약 조성물 중 어느 하나를 포함하는 정제를 제공한다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 정제는 약 1 내지 약 100 mg의 결정형 1, 2, 4 또는 6을 포함한다. 또한, 예를 들어 정제는 약 10 mg의 결정형 1, 2, 4 또는 6을 포함한다. 또한, 예를 들어 정제는 약 20 mg의 결정형 1, 2, 4 또는 6을 포함한다. 또한, 예를 들어 정제는 약 30 mg의 결정형 1, 2, 4 또는 6을 포함한다. 또한, 예를 들어 정제는 약 40 mg의 결정형 1, 2, 4 또는 6을 포함한다. 또한, 예를 들어 정제는 약 50 mg의 결정형 1, 2, 4 또는 6을 포함한다. 또한, 예를 들어 정제는 약 60 mg의 결정형 1, 2, 4 또는 6을 포함한다. 또한, 예를 들어 정제는 약 70 mg의 결정형 1, 2, 4 또는 6을 포함한다. 또한, 예를 들어 정제는 약 80 mg의 결정형 1, 2, 4 또는 6을 포함한다. 또한, 예를 들어 정제는 약 90 mg의 결정형 1, 2, 4 또는 6을 포함한다. 또한, 예를 들어 정제는 약 100 mg의 결정형 1, 2, 4 또는 6을 포함한다.

[0060] 한 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 결정형 1, 결정형 2, 결정형 4, 결정형 6, 또는 제약 조성물 중 어느 하나를 포함하는 연질 젤라틴 캡슐을 제공한다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 연질 젤라틴 캡슐은 약 1 내지 약 100 mg의 결정형 1, 2, 4 또는 6을 포함한다. 또한, 예를 들어 연질 젤라틴 캡슐은 약 10 mg의 결정형 1, 2, 4 또는 6을 포함한다. 또한, 예를 들어 연질 젤라틴 캡슐은 약 20 mg의 결정형 1, 2, 4 또는 6을 포함한다. 또한, 예를 들어 연질 젤라틴 캡슐은 약 30 mg의 결정형 1, 2, 4 또는 6을 포함한다. 또한, 예를 들어 연질 젤라틴 캡슐은 약 40 mg의 결정형 1, 2, 4 또는 6을 포함한다. 또한, 예를 들어 연질 젤라틴 캡슐은 약 50 mg의 결정형 1, 2, 4 또는 6을 포함한다. 또한, 예를 들어 연질 젤라틴 캡슐은 약 60 mg의 결정형 1, 2, 4 또는 6을 포함한다. 또한, 예를 들어 연질 젤라틴 캡슐은 약 70 mg의 결정형 1, 2, 4 또는 6을 포함한다. 또한, 예를 들어 연질 젤라틴 캡슐은 약 80 mg의 결정형 1, 2, 4 또는 6을 포함한다. 또한, 예를 들어 연질 젤라틴 캡슐은 약 90 mg의 결정형 1, 2, 4 또는 6을 포함한다. 또한, 예를 들어 연질 젤라틴 캡슐은 약 100 mg의 결정형 1, 2, 4 또는 6을 포함한다.

[0061] 본 발명의 추가의 측면은 실시예 1에 기재된 바와 같은 결정형 1의 제조 방법을 제공한다. 본 발명의 추가의 측면은 실시예 2에 기재된 바와 같은, 결정형 1을 가열하는 것을 포함하는 결정형 4의 제조 방법을 제공한다. 본 발명의 추가의 측면은 실시예 3에 기재된 바와 같은, 결정형 1을 THF에 용해시키고, 생성된 용액을 증발시키는 것을 포함하는 결정형 2의 제조 방법을 제공한다. 본 발명의 추가의 측면은 실시예 4에 기재된 바와 같은, 결정형 1을 가열하는 것을 포함하는 결정형 6의 제조 방법을 제공한다.

[0062] 본 발명의 추가의 측면은 포유동물에게 본원에 기재된 결정형 1, 결정형 2, 결정형 4, 결정형 6, 또는 임의의

제약 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 트랜스티레틴 아밀로이드 질환, 예컨대 노인 전신성 아밀로이드증 (SSA), 가족성 아밀로이드 다발신경병증 (FAP) 및 가족성 아밀로이드 심근병 (FAC)의 치료 방법을 제공한다.

### 도면의 간단한 설명

[0063]

도 1은 패널리티컬 엑스'퍼트 프로 MPD 회절계(PANalytical X'Pert PRO MPD diffractometer) 상에서 수행된 결정형 1의 특징적인 PXRD 패턴을 나타낸다.

도 2는 도 1에 나타낸 PXRD 패턴에 대한 상응하는 피크 리스트를 나타낸다.

도 3은 패널리티컬 엑스'퍼트 프로 MPD 회절계 상에서 수행된 결정형 4의 특징적인 PXRD 패턴을 나타낸다.

도 4는 도 3에 나타낸 PXRD 패턴에 대한 상응하는 피크 리스트를 나타낸다.

도 5는 InGaAs 검출기가 장착된 넥서스(Nexus) 670 FT-IR 분광 광도계 (써모 니콜렛(Thermo Nicolet))에 인터페이스된 NXR FT-라만 모듈 상에서 수행된 결정형 1의 특징적인 라만 스펙트럼을 나타낸다.

도 6은 도 5에 나타낸 라만 스펙트럼에 대한 상응하는 피크 리스트를 나타낸다.

도 7은 InGaAs 검출기가 장착된 넥서스 670 FT-IR 분광 광도계 (써모 니콜렛)에 인터페이스된 NXR FT-라만 모듈 상에서 수행된 결정형 4의 특징적인 라만 스펙트럼을 나타낸다.

도 8은 도 7에 나타낸 라만 스펙트럼에 대한 상응하는 피크 리스트를 나타낸다.

도 9는 브루커-바이오스핀 아반스(Bruker-Biospin Avance) III 500 MHz NMR 분광계에 배치된 브루커-바이오스핀 4 mm CPMAS 프로브 상에서 수행된 결정형 1의 특징적인  $^{13}\text{C}$  고체 상태 NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 10은 도 9에 나타낸  $^{13}\text{C}$  고체 상태 NMR 스펙트럼에 대한 상응하는 피크 리스트를 나타낸다. 화학적 이동은 그의 업필드 공명이 29.5 ppm으로 설정된 고체 상 아다만탄의 외부 샘플을 기준으로 한다.

도 11은 15.0 kHz의 매직 각 스피닝(magic angle spinning)하에 수집된 브루커-바이오스핀 아반스 III 500 MHz NMR 분광계에 배치된 브루커-바이오스핀 4 mm CPMAS 프로브 상에서 수행된 결정형 4의 특징적인  $^{13}\text{C}$  고체 상태 NMR 스펙트럼을 나타낸다. 별표로 표시된 피크는 회전 측파대이다.

도 12는 도 11에 나타낸  $^{13}\text{C}$  고체 상태 NMR 스펙트럼에 대한 상응하는 피크 리스트를 나타낸다. 화학적 이동은 그의 업필드 공명이 29.5 ppm으로 설정된 고체 상 아다만탄의 외부 샘플을 기준으로 한다.

도 13은 결정형 2의 계산된 분말 x-선 패턴을 나타낸다.

도 14는 패널리티컬 엑스'퍼트 프로 MPD 회절계 상에서 수행된 결정형 6의 특징적인 PXRD 패턴을 나타낸다.

도 15는 도 14에 나타낸 PXRD 패턴에 대한 상응하는 피크 리스트를 나타낸다.

도 16은 InGaAs 검출기가 장착된 넥서스 670 FT-IR 분광 광도계 (써모 니콜렛)에 인터페이스된 NXR FT-라만 모듈 상에서 수행된 결정형 6의 특징적인 라만 스펙트럼을 나타낸다.

도 17은 도 16에 나타낸 라만 스펙트럼에 대한 상응하는 피크 리스트를 나타낸다.

도 18은 15.0 kHz의 매직 각 회전하에 수집된 브루커-바이오스핀 아반스 III 500 MHz NMR 분광계에 배치된 브루커-바이오스핀 4 mm CPMAS 프로브 상에서 수행된 결정형 6의 특징적인  $^{13}\text{C}$  고체 상태 NMR 스펙트럼을 나타낸다. 해시 마크(hashed mark)로 표시된 피크는 회전 측파대이다.

도 19는 도 18에 나타낸  $^{13}\text{C}$  고체 상태 NMR 스펙트럼에 대한 상응하는 피크 리스트를 나타낸다. 화학적 이동은 그의 업필드 공명이 29.5 ppm으로 설정된 고체 상 아다만탄의 외부 샘플을 기준으로 한다.

도 20은 패널리티컬 엑스'퍼트 프로 MPD 회절계 상에서 수행된 6-카르복시-2-(3,5-디클로로페닐)-벤족사졸의 비정질 형태의 특징적인 PXRD 패턴을 나타낸다.

도 21은 브루커 AXS D8 어드밴스(ADVANCE) 회절계 상에서 수행된 결정형 1의 특징적인 PXRD 패턴을 나타낸다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0064]

화학적 구조를 기초로, 어느 화합물이 결정화될 지, 어떤 조건하에서 결정화될 지, 화합물의 고체 결정형이 얼

마나 존재할 지, 또는 이들 결정형 중 어느 것의 고체-상태 구조를 어느 정도의 확신으로 예측할 수 없다. 임의의 결정질 약물의 중요한 특징은 이러한 물질의 다형성 거동이다. 일반적으로, 약물의 결정형은, 부분적으로 그의 우수한 안정성으로 인하여 약물의 비결정형보다 바람직하다. 예를 들어, 다수의 상황에서, 비결정질 약물은 저장시 결정질 약물 형태로 전환된다. 약물의 비결정형 및 결정형은 전형적으로 상이한 물리적 특성 및 화학적 특성을 갖기 때문에, 이러한 상호전환은 제약 용법에 있어서 안전상의 이유로 바람직하지 않을 수 있다. 제약 화합물의 상이한 고체 결정형에 의해 나타나는 상이한 물리적 특성은 중요한 제약 파라미터, 예컨대 저장, 안정성, 압축성, 밀도 (제제 및 제품 제조에 중요함) 및 용해 속도 (생체이용률 측정에 중요함)에 영향을 미칠 수 있다. 안정성 차이는 화학적 반응성의 변화 (예를 들어, 특정 다형체를 포함하는 투여 형태가 상이한 다형체를 포함하는 투여 형태보다 더 신속하게 변색할 수 있는 차등 가수분해 또는 산화), 기계적 변화 (예를 들어, 정제는 동역학적으로 선호되는 결정형이 열역학적으로 보다 안정한 결정형으로 전환됨에 따라 저장시 부스러질 수 있음), 또는 둘 다 (예를 들어, 한 다형체의 정제가 높은 습도에서 더 쉽게 분해될 수 있음)로 인한 것일 수 있다. 다형체들 사이의 용해도 차이는 극한 상황에서, 효능이 없고/거나 유독성인 결정형으로의 전이를 초래할 수 있다. 또한, 결정형의 물리적 특성은 제약 가공에서 또한 중요할 수 있다. 예를 들어, 특정 결정형은 다른 결정형보다 용매화물을 보다 용이하게 형성할 수 있거나, 불순물 없이 여과 및 세척하기가 더 어려울 수 있다 (즉, 입자 형상 및 크기 분포가 다른 결정형에 비해 하나의 결정형 사이에서 상이할 수 있음).

[0065]

상이한 물리적 형태는 상이한 이점을 제공하기 때문에, 약물의 이상적인 물리적 형태는 없다. 가장 안정한 형태 및 그러한 다른 형태에 대한 탐색은 힘이 들며, 결과를 예측할 수 없다. 따라서, 다양한 제제에 사용될 수 있는 다양한 특별한 약물 형태, 예를 들어 염, 다형체, 비결정형을 찾는 것이 중요하다. 특정 제제 또는 치료적 용도를 위한 약물 형태의 선택은 다양한 특성의 고려를 필요로 하며, 특정 용도를 위한 최상의 형태는, 하나의 특정한 중요한 우수한 특성을 갖는 반면, 다른 특성은 허용가능하거나 약간 허용가능할 수 있는 형태일 수 있다.

[0066]

약물의 성공적인 개발은, 그것이 환자에게 치료적으로 효과적인 치료가 되기 위한 특정 일반적 요건을 충족하여야 한다. 이러한 요건은 2가지 카테고리로 나누어진다: (1) 투여 형태의 성공적인 제조에 대한 요건, 및 (2) 약물 제제가 환자에게 투여된 후 성공적인 약물 전달 및 배치에 대한 요건.

[0067]

동일한 화합물의 상이한 고체 결정형은 종종 상이한 고체-상태 특성, 예컨대 융점, 가용성, 용해 속도, 흡습성, 분말 유동, 기계적 특성, 화학적 안정성 및 물리적 안정성을 갖는다. 이러한 고체-상태 특성은 여과, 건조 및 투여 형태 제조 단위 조작에 있어서 이점을 제공할 수 있다. 따라서, 동일한 화합물의 상이한 고체 결정형이 식별되면, 임의의 주어진 세트의 가공 및 제조 조건하에 최적의 고체 결정형 뿐만 아니라, 각각의 고체 결정형의 상이한 고체-상태 특성이 결정될 수 있다.

[0068]

분자의 다형체는 관련 기술분야에 공지된 다수의 방법에 의해 얻어질 수 있다. 이러한 방법은 용융 재결정화, 용융 냉각, 용매 재결정화, 탈용매화, 급속 증발, 급속 냉각, 서냉, 증기 확산 및 승화를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 다형체는, 널리 공지된 기술, 예컨대 시차 주사 열량측정법 (DSC), 열무게 측정 (TGA), x-선 분말 회절분석 (PXRD), 단결정 x-선 회절분석, 고체 상태 핵자기 공명 (NMR), 적외선 (IR) 분광법, 라만 분광법 및 핫-스테이지 광학 현미경(hot-stage optical microscopy) (그러나, 이에 제한되는 것은 아님)을 사용하여 검출, 식별, 분류 및 특성화될 수 있다. 약물 개발을 위하여, 대규모로 확실하게 제조 및 정제될 뿐만 아니라, 안정하고, 저장시 분해되지 않는 화합물 형태 (보통 약물 물질로서 공지됨)를 제공하는 것이 중요하다. 또한, 약물 물질은 의도된 투여 경로에 따라 선택된 투여 형태로 제제화하기에 적합하여야 한다.

[0069]

화학식 I의 화합물은 본원에서 결정형 1, 결정형 2, 결정형 4 및 결정형 6으로 칭해지는 특별한 결정형으로 존재할 수 있다는 것이 밝혀졌다. 이러한 결정형은 트랜스티레틴 아밀로이드 질환의 치료를 위한 제제화된 제품에 사용될 수 있다. 상기 인지된 바와 같이, 각각의 결정형은 특성, 예컨대 생체이용률, 안정성 및 제조가능성에 관하여 다른 것보다 이점을 가질 수 있다. 본 발명의 한 측면에서, 화학식 I의 화합물의 결정형, 즉 결정형 1, 결정형 2, 결정형 4 및 결정형 6은 비정질 형태보다 대량 제조 및 취급에 더 적합한 것으로 발견되었다. 결정형 1, 결정형 2, 결정형 4 및 결정형 6을 고 순도로 제조하는 방법이 본원에 기재되어 있다. 본 발명의 또 다른 목적은 다른 고체 결정형이 실질적으로 없는 화학식 I의 화합물의 각각의 고체 결정형의 제조 방법을 제공하는 것이다. 또한, 본 발명의 목적은 화학식 I의 화합물을 상기 논의된 바와 같은 상이한 고체 결정형으로 포함하는 제약 제제, 및 이러한 제약 제제를 투여함으로써 트랜스티레틴 아밀로이드 질환을 치료하는 방법을 제공하는 것이다.

[0070]

정의

- [0071] 본원에서 사용된 용어 "치료하는"은 달리 지시되지 않는 한, 이러한 용어가 적용되는 장애 또는 증상 또는 이러한 장애 또는 증상의 하나 이상의 중세의 역전, 완화, 진행 억제 또는 예방을 의미한다. 본원에서 사용된 용어 "치료"는 달리 지시되지 않는 한, 바로 위에 정의된 바와 같은 "치료하는"의 행위를 의미한다.
- [0072] 본원에서 사용된 트랜스티레틴 또는 TTR은, 갑상샘 호르몬 (T4)이 혈장 및 CSF에 결합될 수 있는 이량체-이량체 인터페이스에서 2개의 동일한 칼메기 모양의 결합 자리를 갖는 2,2,2 대칭을 특징으로 하는 55 kDa 동형사량체 (homotetramer)이다. TTR은 전형적으로 1 당량 미만의 홀로(holo) 레티놀 결합 단백질에 결합된다. TTR은 생리학적 조건하에 사량체화되는 127-잔기 단백질이다. TTR은 혈청에서 티록신의 제3 수송체 및 뇌척수액에서 1 차 담체로서 작용한다. TTR은 또한 그의 레티놀 결합 단백질과의 회합을 통해 레티놀을 수송한다. TTR은 낮은 pH에서 아밀로이드를 형성한다.
- [0073] 특정 결정형과 관련하여 본원에서 사용된 용어 "실질적으로 순수한"은 결정형 또는 비정질 형태가 화합물의 임의의 다른 물리적 형태를 10 중량% 미만, 바람직하게는 5 중량% 미만, 바람직하게는 3 중량% 미만, 바람직하게는 1 중량% 미만 포함한다는 것을 의미한다.
- [0074] X-선 회절 피크 위치와 관련하여 본원에서 사용된 용어 "본질적으로 동일한"은 전형적인 피크 위치 및 강도 가변성이 고려된다는 것을 의미한다. 예를 들어, 통상의 기술자라면, 피크 위치 ( $2\theta$ )가 회절을 측정하는데 사용되는 장치에 대해 뿐만 아니라, 전형적으로 0.1 내지 0.2도 만큼의 약간의 가변성을 나타낼 것이라는 것을 인지할 것이다. 또한, 통상의 기술자는 상대 피크 강도가 장치간 가변성 뿐만 아니라, 결정화도, 바람직한 배향, 제조된 샘플 표면, 및 통상의 기술자에게 공지된 다른 인자로 인한 가변성을 나타낼 것이며, 단지 정성적인 측정치로만 취해져야 한다는 것을 인지할 것이다. 유사하게, 고체 상태 NMR 스펙트럼 및 라マン 스펙트럼과 관련하여 본원에서 사용된 "본질적으로 동일한"은 또한 통상의 기술자에게 공지된 이러한 분석 기술과 관련된 가변성을 포함하도록 의도된다. 예를 들어, 고체 상태 NMR에서 측정된  $^{13}\text{C}$  화학적 이동은 전형적으로 명확한 피크에 대해 0.2 ppm까지 및 넓은 선에 대해 심지어 더 큰 가변성을 가지는 한편, 라マン 변이는 전형적으로 약  $2 \text{ cm}^{-1}$ 의 가변성을 가질 것이다.
- [0075] 용어 "다형체"는 동일한 화합물의 상이한 결정형을 의미하며, 동일한 화합물의 수화물 (예를 들어, 결정질 구조에 존재하는 결합수) 및 용매화물 (예를 들어, 물 이외의 결합 용매)을 포함하는 다른 고체 상태 분자 형태를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0076] 용어 "비정질"은 3차원으로 질서가 결여된 임의의 고체 물질을 의미한다. 일부 예에서, 비정질 고체는 x-선 분말 회절 (PXRD) 결정학, 고체 상태 핵 자기 공명 (ssNMR) 분광법, 시차 주사 열량측정법 (DSC), 또는 이들 기술의 일부 조합을 포함하는 공지된 기술에 의해 특성화될 수 있다.
- [0077] 용어 "결정성"은 3차원 질서를 나타내는 임의의 고체 물질을 의미하며, 비정질 고체 물질과 달리, 선명한 피크를 갖는 특유의 PXRD 패턴을 제공한다.
- [0078] 용어 "용매화물"은 약물 물질 및 화학량론적 또는 비-화학량론적 양의 1종 이상의 용매 분자 (예를 들어, 에탄올)를 포함하는 분자 복합물을 나타낸다. 용매가 약물에 단단히 결합되어 있을 경우, 생성된 복합물은 습도와는 별도로 명확한 화학량론을 가질 것이다. 그러나, 용매가 채널 용매화물 및 흡습성 화합물에서와 같이 약하게 결합되어 있을 경우, 용매 함량은 습도 및 건조 조건에 따라 달라질 것이다. 이러한 경우, 복합물은 종종 비-화학량론적일 것이다.
- [0079] 용어 "수화물"은 약물 물질 및 화학량론적 또는 비-화학량론적 양의 물을 포함하는 용매화물을 나타낸다.
- [0080] 용어 "분말 X-선 회절 패턴" 또는 "PXRD 패턴"은 실험적으로 관찰되는 디프랙토그램(diffractogram) 또는 그로부터 유도된 파라미터를 의미한다. 분말 X-선 회절 패턴은 피크 위치 (가로 좌표) 및 피크 강도 (세로 좌표)에 의해 특성화된다.
- [0081] 용어 "2 세타값" 또는 " $2\theta$ "는 X-선 회절 실험의 실험 설정을 바탕으로 한 도(degree) 단위의 피크 위치를 의미하며, 회절 패턴에서 일반적인 가로 좌표 단위이다. 실험 설정은, 입사 빔이 특정 격자면을 갖는 각도 세타 ( $\theta$ )를 형성할 때 반사가 회절될 경우, 반사된 빔이 각도 2 세타 ( $2\theta$ )에서 기록되도록 요구된다. 본원에서 특정 고체 결정형에 대한 특정  $2\theta$  값에 대한 언급은 본원에 기재된 바와 같은 X-선 회절 실험 조건을 사용하여 측정된  $2\theta$  값 (도)을 의미하도록 의도된 것임을 이해하여야 한다.
- [0082] **화학식 I의 화합물의 고체 결정형**

[0083] 본원에 개시된 화학식 I의 화합물의 고체 결정형은 분말 X-선 회절 패턴 (즉, 다양한 회절각 ( $2\theta$ )에서 X-선 회절 피크), 고체 상태 핵자기 공명 (NMR) 스펙트럼 패턴, 라만 스펙트럼 다이어그램 패턴, 적외선 스펙트럼 패턴, 수성 가용성, 국제 조화 회의(International Conference on Harmonization)(ICH) 고 강도 광 조건하에 광 안정성, 및 물리적 및 화학적 저장 안정성 중 하나 이상을 특징으로 할 수 있다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물의 고체 결정형은 각각 그의 분말 X-선 회절 패턴에서 피크의 위치 및 상대 강도를 특징으로 하였다.

[0084] 화학식 I의 화합물의 고체 결정형의 분말 X-선 회절 패턴은 옵틱스(Optix) 긴, 미세-포커스 소스(long, fine-focus source)를 사용하여 생성된 Cu 방사선의 입사빔을 사용하여 패널리티컬 엑스'퍼트 프로 MPD 회절계로 수집되었다. 타원형 등급화된 다층 거울을 사용하여 시편을 통해 Cu K $\alpha$  X-선을 검출기 상에 포커싱하였다. 분석 전에, 규소 시편 (NIST SRM 640d)을 분석하여 Si 111 피크의 관찰된 위치가 NIST-증명된 위치와 일치하는지를 확인하였다. 샘플의 시편을 3  $\mu\text{m}$ -두께의 필름들 사이에 개재시키고, 투과 기하학으로 분석하였다. 빔-중단 (beam-stop), 짧은 산란방지 연장(short antiscatter extension), 산란방지 나이프 에지(antiscatter knife edge)를 사용하여 공기에 의해 발생되는 백그라운드를 최소화시켰다. 입사 및 회절된 빔에 대한 솔러 슬릿 (Soller slit)을 사용하여 축방향 발산으로부터의 확산을 최소화시켰다. 시편으로부터 240 mm에 위치된 주사 위치-감응 검출기 (엑스'셀러레이터(X'Celerator)) 및 데이터 컬렉터 버전(Data Collector version) 2.2b 소프트웨어를 사용하여 회절 패턴을 수집하였다. 데이터 획득 파라미터는 하기 표 1에 나타낸 바와 같았다.

[0085] <표 1>

[0086] PXRD에 대한 데이터 획득 파라미터

전압	45 kV
암페어수	40 mA
입사 빔 솔러 슬릿 (rad.)	0.04
회절된 빔 솔러 슬릿 (rad.)	0.02
발산 슬릿	$\frac{1}{2}^\circ$
스텝 크기	0.017° $2\theta$
스캔 범위	1 - 39.99° $2\theta$
회전 시간	1.0 s
스캔 속도	3.2 °/분 (샘플에 따라 +/- 0.1°/분)
수집 시간	720s (샘플에 따라 +/- 2 s)
온도	주위 온도

[0087]

[0088] 보다 일반적으로, 본원에 보고된 측정에 대해 사용된 패널리티컬 시스템과 같은 투과 기기 상에서 X-선 회절 측정을 수행하기 위하여, 샘플의 시편을 3  $\mu\text{m}$ -두께의 필름들 사이에 개재시키고, 투과 기하학으로 분석한다. 입사 X-선 빔이 처음에 홀더의 평면에 대해 작은 각도로 샘플로 향하고, 이어서 입사 빔과 홀더의 평면 사이에서 각도를 연속적으로 증가시키는 아크(arc)를 통해 이동된다. 이러한 X-선 분말 분석과 관련된 측정 차이는 (a) 샘플 제조의 오류; (b) 기기 오류; (c) 보정 오류; (d) 작동자 오류 (피크 위치를 검출할 때 존재하는 오류 포함); 및 (e) 물질의 성질 (예를 들어, 바람직한 배향 및 투명성 오류)을 포함하는 다양한 인자로부터 기인한다. 보정 오류 및 샘플 높이 오류는 종종 동일한 방향으로 모든 피크의 이동을 초래한다. 이러한 이동은 X-선 디프랙토그램으로부터 식별될 수 있으며, 이동에 대해 보상하거나(모든 피크 위치 값에 시스템적 보정 계수 적용) 기기를 재보정함으로써 제거될 수 있다. 일반적으로, 이러한 보정 계수는 측정된 피크 위치를 예상 피크 위치와 일치하게 할 것이며,  $\pm 0.2^\circ$   $2\theta$  범위일 수 있다.

[0089] 통상의 기술자는 피크 위치 ( $2\theta$ )가 약간의 장치간 가변성, 전형적으로  $\pm 0.2^\circ$   $2\theta$ 를 나타낼 것이라는 것을 인지할 것이다. 따라서, 피크 위치 ( $2\theta$ )가 보고될 경우, 통상의 기술자는 이러한 수가 이러한 장치간 가변성을

포함하도록 의도된 것임을 인지할 것이다. 또한, 본 발명의 결정형이 주어진 도면에 도시된 것과 본질적으로 동일한 분말 X-선 회절 피크 위치를 갖는 것으로 기술될 경우, 용어 "본질적으로 동일한"은 또한 회절 피크 위치에서 이러한 장치간 가변성을 포함하도록 의도된다. 또한, 통상의 기술자는 상대 피크 강도가 장치간 가변성 뿐만 아니라, 결정화도, 바람직한 배향, 제조된 샘플 표면, 및 통상의 기술자에게 공지된 다른 인자로 인한 가변성을 나타낼 것이며, 단지 정성적인 측정치로서만 취해져야 한다는 것을 인지할 것이다.

[0090] PXRD 피크 식별을 다음과 같이 수행하였다. 결정형 1 및 결정형 4에 대해 PXRD 패턴을 분석하고; 바람직한 배향 및 입자 통계 효과는 평가하지 않았다. 대부분의 환경하에서, 약  $30^\circ 2\theta$  이하의 범위내의 피크가 선택되었다. 가장 강한 피크의 2% 이상의 강도를 갖는 피크가 피크 선택을 위하여 사용되었다. 피크 위치는  $0.1^\circ 2\theta$ 로 반올림되었다. x-축 ( $2\theta$ )을 따른 피크의 위치는 TRIADSTM v2.0 소프트웨어를 사용하여 측정되었으며; TRIADSTM 알고리즘은 미국 특허 8,576,985호에 기재되어 있고, 상기 문헌은 본원에 전문이 참조로 포함된다. 위에 언급된 바와 같이, 피크 위치 가변성은 x-선 분말 회절의 가변성에 대한 USP 논의에 개략된 권고를 기초로  $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 내에 제공된다(문헌(United States Pharmacopeia, USP 37, NF 32, through S1 <941>, 503, 5/1/2014) 참조).

[0091] 화학식 I의 화합물의 고체 결정형은 또한 라만 분광법에 의해 특성화될 수 있다. 라만 스펙트럼은 InGaAs 검출기가 장착된 넥서스 670 FT-IR 분광 광도계 (씨모 니콜렛)에 인터페이스된 NXR FT-라만 모듈을 사용하여 수집되었다. 황 및 시클로헥산을 사용하여 파장 검사를 수행하였다. 샘플 물질을 펠렛 홀더에 패킹함으로써 분석을 위한 각각의 샘플을 제조하였다. 약 0.5 W의 Nd:YVO4 레이저 파워 (1064 nm의 여기 파장)를 사용하여 각각의 샘플을 조사하였다. 각각의 스펙트럼은 주위 온도에서 얻은  $2 \text{ cm}^{-1}$ 의 스펙트럼 분해능에서 수집된 256개의 공동-추가된(co-added) 스캔을 나타낸다. 피크 위치는 피크 최대 값에서 선택되었다. 상대 강도 값은 다음의 기준을 사용하여 강함 (S), 중간 (M) 및 약함 (W)으로 분류되었다: 강함 (1.00–0.75); 중간 (0.74–0.30) 및 약함 (0.29 이하).

[0092] 또한, 화학식 I의 화합물의 고체 결정형은 고체 상태 NMR 분광법을 사용하여 특성화될 수 있다. 화학식 I의 고체 결정형에 대한  $^{13}\text{C}$  고체 상태 스펙트럼은 다음과 같이 수집되었다. 브루커-바이오스핀 아반스 III 500 MHz ( $1\text{H}$  주파수) NMR 분광계에 배치된 브루커-바이오스핀 CPMAS 프로브 상에서 주위 온도 및 압력에서 고체 상태 NMR (ssNMR) 분석을 수행하였다. 패킹된 회전자가 매직 각도에서 배향되고, 15.0 kHz에서 회전하였다. 탄소 ssNMR 스펙트럼이 양성자 디커플링된(decoupled) 교차 분극화 매직 각 스피닝 (CPMAS) 실험을 사용하여 주위 온도에서 수집되었다. 80 내지 100 kHz의 위상 변조된 양성자 디커플링 필드가 스펙트럼 획득 동안 적용되었다. 교차 분극화 접촉 시간은 2.0 ms로 설정되었다. 재순환 지연은 결정형 1의 경우 180초, 결정형 4의 경우 50초 및 결정형 6의 경우 5초로 설정되었다. 스캔 수를 조정하여 적절한 신호 잡음 비를 얻었다. 그의 업필드 공명이 29.5 ppm으로 설정된(순수한 테트라메틸실란으로부터 측정됨) 결정질 아다만탄의 외부 표준물을 사용한 탄소 스펙트럼을 참조하였다. 브루커-바이오스핀 TopSpin 버전 3.1 소프트웨어를 사용하여 자동 피크 피킹(picking)을 수행하였다. 일반적으로, 피크를 예비 선택하기 위하여 5% 상대 강도의 역치가 사용되었다. 자동화된 피크 피킹의 출력을 눈으로 체크하여 타당성을 보장하고, 필요할 경우 수동으로 조정하였다. 특정  $^{13}\text{C}$  고체 상태 NMR 피크 값이 본원에 보고되어 있지만, 기기, 샘플 및 샘플 제조의 차이로 인하여 이러한 피크값에 대한 범위가 존재한다. 이것은 피크 값에 고유한 변화로 인하여 고체 상태 NMR의 분야에서 통상적인 관행이다.  $^{13}\text{C}$  화학적 이동 x-축 값에 대한 전형적인 가변성은 고체 결정형의 경우 대략 플러스 마이너스 0.2 ppm이다. 본원에 보고된 고체 상태 NMR 피크 높이는 상대 강도이다. 고체 상태 NMR 강도는 CPMAS 실험 파라미터의 실제 설정 및 샘플의 열 이력에 따라 달라질 수 있다.

[0093] 통상의 기술자는 또한 주어진 화합물의 결정형이 단일 다형체의 실질적으로 순수한 결정형으로 존재할 수 있지만, 또한 2가지 이상의 상이한 다형체를 포함하는 결정형 또는 비정질 형태로 존재할 수 있다는 것을 인지할 것이다. 고체 결정형이 2가지 이상의 다형체를 포함할 경우, X-선 회절 패턴은 본 발명의 개별 다형체 각각의 특징적인 피크를 가질 것이다. 예를 들어, 2개의 다형체를 포함하는 고체 결정형은 실질적으로 순수한 고체 결정형에 상응하는 2개의 X-선 회절 패턴의 컨볼루션(convolution)인 분말 X-선 회절 패턴을 가질 것이다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물의 고체 결정형은 제1 및 제2 고체 결정형을 함유할 수 있으며, 여기서 고체 결정형은 적어도 10 중량%의 제1 결정형을 함유한다. 추가의 예에서, 고체 결정형은 적어도 20 중량%의 제1 결정형을 함유한다. 추가의 예는 적어도 30 중량%, 적어도 40 중량%, 또는 적어도 50 중량%의 제1 결정형을 함유한다. 통상의 기술자는 다양한 양의 몇가지 개별 결정형의 많은 이러한 조합이 가능하다는 것을 인지할 것이다.

[0094] 결정형 1

- [0095] 결정형 1은 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조될 수 있는 화학식 I의 화합물의 결정질, 비-흡습성, 무수물 형태이다.
- [0096] 결정형 1은 옵틱스 긴, 미세-포커스 소스를 사용하여 생성된 Cu 방사선의 입사 빔을 사용하여 패널리티컬 엑스'페트 프로 MPD 상에서 측정된 도 1에 나타낸 PXRD 패턴을 특징으로 하였다. 도 (2θ) 및 ≥ 2.0%의 상대 강도를 갖는 상대 강도의 면에서 표현된 결정형 1의 PXRD 패턴이 도 2에 나타나있다. 상대 강도는 결정 크기 및 모풀로지(morphology)에 따라 변할 수 있다.
- [0097] 결정형 1은 본원에서 적절한 분석 방법을 사용하여 결정형 1 특유의 피크를 식별하기 위하여 순수한 물질로서 특성화되었다. 이러한 분석 방법은 용인된 가변성내에서 정의된 범위를 갖는 결정형 1의 특징인 피크 값을 생성한다. 그러나, 이러한 특징적인 피크의 상대 강도는, 결정형 1이 임의의 추가의 성분, 예컨대 제제에 사용되는 것과 혼합되면 변할 것으로 예상된다. 따라서, 기기 분석 분야의 통상의 기술자라면, 특정 방법의 분석 파라미터가, 그것이 약물 생성물 제제내에서 추가의 성분과 혼합 및 희석되면, 이러한 특징적인 피크의 검출을 가능하게 하기 위하여 추가의 최적화를 필요로 할 수 있다는 것을 이해할 것이다. 예를 들어, 하기 단락에 기재된 바와 같이, PXRD 방법은 또한 결정형 1이 추가의 성분과 혼합되었을 경우, 특유의 결정형 1 피크의 검출을 가능하게 하기 위하여 최적화될 수 있다. PXRD 분석 분야의 통상의 기술자는, 결정형 1 특유의 피크와 관련된 피크 값이 이러한 방법 최적화의 결과로서 변경되지 않을 것이라는 것을 이해할 것이다.
- [0098] 또한 Cu 방사선원 (K-α 평균)이 장착된 브루커 AXS D8 어드밴스 회절계를 사용하여 결정형 1에 대한 분말 X-선 회절 분석을 수행하였다. 시스템에는 1차 측 상에 2.5 측 솔러 슬릿이 장착된다. 2차 측은 2.5 측 솔러 슬릿 및 전동 슬릿을 사용한다. 회절된 방사선이 링크스 아이(Lynx Eye) XE 검출기에 의해 검출되었다. X-선 관 전압 및 암페어 수는 각각 40 kV 및 40 mA로 설정되었다. 데이터는 0.037 도의 스텝 크기 및 10초의 스텝 시간을 사용하여 3.0 내지 40.0 도 2-세타의 Cu 파장에서 세타-세타 측각기에 수집되었다. 샘플을 낮은 백그라운드 홀더에 넣음으로써 샘플을 제조하고, 수집 동안 회전시켰다. 생성된 결정형 1 분말 패턴이 도 21에 제공되어 있다.
- [0099] 또한, 결정형 1은 InGaAs 검출기가 장착된 넥서스 670 FT-IR 분광 광도계 (씨모 니콜렛)에 인터페이스된 NXR FT-라만 모듈 상에서 수행된 도 5에 나타낸 라만 스펙트럼 패턴을 특징으로 하였다. 결정형 1의 라만 스펙트럼 피크가 도 6에 나타나있다.
- [0100] 또한, 결정형 1은 브루커-바이오스핀 아반스 III 500 MHz NMR 분광계에 배치된 브루커-바이오스핀 4 mm CPMAS 프로브 상에서 수행된 도 9에 나타낸 고체 상태 NMR 스펙트럼 패턴을 특징으로 하였다. 결정형 1의 13C 화학적 이동이 도 10에 나타나있다.
- [0101] 결정형 1은 용매가 얼마나 빨리 그리고 얼마나 많이 샘플(예컨대, 물을 흡수하는 전조 분말)에 의해 흡수되는지를 측정하는 중량 측정 기술인 등온 증기 수착 분석을 통해 분석되었다. 이것은 샘플 주위의 증기 농도를 변화시키고, 이것이 생성하는 질량의 변화를 측정함으로써 수행된다. 결정형 1의 등온 증기 수착 분석은, 결정형 1이 주위 온도에서 90% 이하의 상대 습도에서 0.25% 미만의 가역적 중량 이득을 갖는 무수물이라는 것을 보여준다.
- [0102] 결정형 4
- [0103] 결정형 4는 실시예 2에 기재된 바와 같이 제조될 수 있는 화학식 I의 화합물의 결정질, 비-흡습성, 무수물 형태이다.
- [0104] 결정형 4는 옵틱스 긴, 미세-포커스 소스를 사용하여 생성된 Cu 방사선의 입사 빔을 사용하여 패널리티컬 엑스'페트 프로 MPD 상에서 측정된, 도 3에 나타낸 PXRD 패턴을 특징으로 하였다. 도 (2θ) 및 ≥ 2.0%의 상대 강도를 갖는 상대 강도의 면에서 표현된 결정형 4의 PXRD 패턴이 도 4에 나타나있다. 상대 강도는 결정 크기 및 모풀로지에 따라 달라질 수 있다.
- [0105] 결정형 4는 또한 InGaAs 검출기가 장착된 넥서스 670 FT-IR 분광 광도계 (씨모 니콜렛)에 인터페이스된 NXR FT-라만 모듈 상에서 수행된 도 7에 나타낸 라만 스펙트럼 패턴을 특징으로 하였다. 결정형 4의 라만 스펙트럼 피크는 도 8에 나타나있다.
- [0106] 결정형 4는 브루커-바이오스핀 아반스 III 500 MHz NMR 분광계에 배치된 브루커-바이오스핀 4 mm CPMAS 프로브 상에서 수행된 도 11에 나타낸 고체 상태 NMR 스펙트럼 패턴을 특징으로 하였다. 결정형 4의 13C 화학적 이동이 도 12에 나타나있다.

[0107] 결정형 2

[0108] 결정형 2는 실시예 3에 기재된 바와 같이 제조될 수 있는 화학식 I의 화합물의 결정질 THF 용매화물이다.

[0109] 도 13에 나타낸 결정형 2의 계산된 분말 패턴은 머큐리(Mercury) v.3.1 (<http://www.ccdc.cam.ac.uk/mercury/>)을 사용하여 제작되었다.

[0110] 결정형 6

[0111] 결정형 6은 실시예 4에 기재된 바와 같이 제조될 수 있는 화학식 I의 화합물의 결정질, 비-흡습성, 무수물 형태이다.

[0112] 결정형 6은 옵틱스 긴, 미세-포커스 소스를 사용하여 생성된 Cu 방사선의 입사 빔을 사용하여 패널리티컬 엑스'페트 프로 MPD 상에서 측정된 도 14에 나타낸 PXRD 패턴을 특징으로 하였다. 도 (2 $\theta$ ) 및  $\geq 2.0\%$ 의 상대 강도를 갖는 상대 강도의 면에서 표현된 결정형 6의 PXRD 패턴이 도 15에 나타나있다. 상대 강도는 결정 크기 및 모폴로지에 따라 달라질 수 있다.

[0113] 결정형 6은 또한 InGaAs 검출기가 장착된 넥서스 670 FT-IR 분광 광도계 (씨모 니콜렛)에 인터페이스된 NXR FT-라만 모듈 상에서 수행된 도 16에 나타낸 라만 스펙트럼 패턴을 특징으로 하였다. 결정형 6의 라만 스펙트럼 피크가 도 17에 나타나있다.

[0114] 결정형 6은 또한 브루커-바이오스핀 아반스 III 500 MHz NMR 분광계에 배치된 브루커-바이오스핀 4 mm CPMAS 프로브 상에서 수행된 도 18에 나타낸 고체 상태 NMR 스펙트럼 패턴을 특징으로 하였다. 결정형 6의  $^{13}\text{C}$  화학적 이동이 도 19에 나타나있다.

#### [0115] 제약 조성물

[0116] 본 발명의 활성제 (즉, 본원에 기재된 화학식 I의 화합물의 고체 결정형)는 포유동물 의학 용도에 적합한 제약 조성물로 제제화될 수 있다. 환자에게 본원에 기재된 화학식 I의 화합물의 임의의 고체 결정형의 유효 투여량을 제공하기 위하여 임의의 적합한 투여 경로가 사용될 수 있다. 예를 들어, 경구 또는 비경구 제제 등이 사용될 수 있다. 투여 형태는 캡슐, 정제, 분산액, 혼탁액 등, 예를 들어 장용 제피 캡슐 및/또는 정제, 본원에 기재된 화학식 I의 화합물의 고체 결정형의 장용 제피 펠렛을 함유하는 캡슐 및/또는 정제를 포함한다. 모든 투여 형태에서, 본원에 기재된 화학식 I의 화합물의 고체 결정형은 다른 적합한 구성 성분과 혼합될 수 있다. 조성물은 단위 투여 형태로 편리하게 존재할 수 있고, 제약 분야에 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 본 발명의 제약 조성물은 치료적 유효량의 활성제 및 1종 이상의 불활성 제약상 허용가능한 담체, 및 임의로 임의의 다른 치료적 성분, 안정화제 등을 포함한다. 담체(들)는 제제의 다른 성분과 상용성이고, 그의 수용자에게 과도하게 해롭지 않다는 점에서 제약상 허용가능하여야 한다. 조성물은 또한 희석제, 완충제, 결합제, 붕괴제, 증점제, 윤활제, 보존제 (항산화제 포함), 방향제, 맷-마스킹제(taste-masking agent), 무기 염 (예를 들어, 염화나트륨), 항미생물제 (예를 들어, 벤즈알코늄 클로라이드), 감미료, 정전기 방지제, 계면활성제 (예를 들어, 폴리소르베이트, 예컨대 "트윈(TWEEN) 20<sup>TM</sup>" 및 "트윈 80<sup>TM</sup>", 및 플루로닉(Pluronic)® F68 및 F88, 바스프(BASF)로부터 입수가능), 소르비탄 에스테르, 지질 (예를 들어, 인지질, 예컨대 레시틴 및 다른 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민, 지방산 및 지방 에스테르, 스테로이드 (예를 들어, 콜레스테롤)) 및 퀼레이트제 (예를 들어, EDTA, 아연 및 다른 이러한 적합한 양이온)를 포함할 수 있다. 본 발명에 따른 조성물에 사용하기에 적합한 다른 제약 부형제 및/또는 첨가제가 문헌(Remington: The Science & Practice of Pharmacy, 19th ed., Williams & Williams, (1995), and in the "Physician's Desk Reference", 52nd ed., Medical Economics, Montvale, NJ (1998), and in "Handbook of Pharmaceutical Excipients", 3rd. Ed., Ed. A.H. Kibbe, Pharmaceutical Press, 2000)에 열거되어 있다. 본 발명의 활성제는 경구, 직장, 국소, 비내, 안구(ophthalmic) 또는 비경구 (복강내, 정맥내, 피하 또는 근육내 주사 포함) 투여에 적합한 것을 포함하는 조성물로 제제화될 수 있다.

[0117] 제제 중 활성제의 양은 투여 형태, 치료될 증상, 표적 환자 집단 및 다른 고려 사항을 포함하는 다양한 인자에 따라 달라질 것이며, 일반적으로 통상의 기술자에 의해 쉽게 결정될 것이다. 치료적 유효량은 트랜스티레틴 (TTR) 해리를 억제(즉, 천연 TTR 사량체의 단량체로의 해리를 방지)하기 위하여 필요한 양일 것이다. 조성물은 일반적으로 어디에서나 약 0.001 중량% 내지 약 99 중량%의 활성제, 바람직하게는 약 0.01 중량% 내지 약 5 중량%의 활성제, 및 보다 바람직하게는 약 0.01 중량% 내지 2 중량%의 활성제를 함유할 것이며, 또한 조성물에 함유되는 부형제/첨가제의 상대량에 따라 달라질 것이다.

- [0118] 본 발명의 제약 조성물은 통상적인 절차에 따라 활성 성분으로서 치료적 유효량의 활성제를 1종 이상의 적절한 제약 담체와 조합하여 제조된 통상적인 투여 형태로 투여된다. 이러한 절차는 성분을 원하는 제제로 적절히 혼합 과립화 및 압축 또는 용해시키는 것을 포함할 수 있다.
- [0119] 사용되는 제약 담체(들)는 고체 또는 액체일 수 있다. 전형적인 고체 담체는 락토스, 수크로스, 활석, 젤라틴, 한천, 펙틴, 아카시아, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 등을 포함한다. 전형적인 액체 담체는 시럽, 땅콩 기름, 올리브유, 물 등을 포함한다. 유사하게, 담체(들)는 관련 기술분야에 공지된 시-지연 또는 지효성 물질, 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트를 단독으로 또는 왁스, 에틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸-셀룰로스, 메틸메타크릴레이트 등과 함께 포함할 수 있다.
- [0120] 다양한 제약 형태가 사용될 수 있다. 따라서, 고체 담체가 사용될 경우, 제제는 정제화되고, 경질 젤라틴 캡슐에 분말 또는 펠렛 형태로 또는 트로키제 또는 로젠키제 형태로 넣을 수 있다. 고체 담체의 양은 다양할 수 있지만, 일반적으로 약 25 mg 내지 약 1 g일 것이다. 액체 담체가 사용될 경우, 제제는 시럽, 에멀전, 연질 젤라틴 캡슐, 앰플 또는 바이알 중 멸균 주사액 또는 혼탁액 또는 비-수성 액체 혼탁액 형태일 수 있다.
- [0121] 본 발명의 조성물에 사용되는 본원에 기재된 화학식 I의 화합물의 고체 결정형의 실제 투여량은 사용되는 특정 고체 결정형, 제제화되는 특정 조성물, 투여 방식 및 치료될 특정 부위, 호스트 및 질환에 따라 달라질 것이라는 것을 인지할 것이다. 통상의 기술자는 제제에 대한 실험 데이터를 고려하여 통상적인 투여량-결정 시험을 사용하여 증상의 주어진 설정에 대한 최적의 투여량을 알아낼 수 있다. 경구 투여의 경우, 일반적으로 사용되는 전형적인 1일 투여량은 적절한 간격으로 반복되는 치료 과정에 따라 약 0.001 내지 약 1000 mg/kg(체중), 보다 바람직하게는 약 0.001 내지 약 50 mg/kg(체중)이다. 프로드러그의 투여는 전형적으로 실제 활성 형태의 중량 수준과 화학적으로 동등한 중량 수준에서 투여된다. 본 발명의 실시에 있어서, 가장 적합한 투여 경로 뿐만 아니라, 치료적 투여량의 크기는 치료될 질환의 성질 및 중증도에 따라 달라질 것이다. 투여량 및 투여 빈도는 또한 개별 환자의 나이, 체중 및 반응에 따라 달라질 수 있다. 일반적으로, 적합한 경구 투여 형태는 하나의 일회량 또는 동일하게 분할된 투여량으로 투여되는, 0.5 mg 내지 100 mg의 투여량 범위의 활성 성분 총 1일 투여량을 커버할 수 있다. 이러한 제제 중 본원에 기재된 화학식 I의 화합물의 고체 결정형의 바람직한 양은 약 0.5 mg 내지 약 20 mg, 예컨대 약 1 mg 내지 약 10 mg 또는 약 1 mg 내지 약 5 mg이다.
- [0122] 본 발명의 조성물은 일반적으로 제약 조성물의 제조를 위하여 공지된 방식으로 예를 들어 통상적인 기술, 예컨대 혼합, 용해, 과립화, 유화, 캡슐화, 인트랩핑(entrapting) 또는 동결건조를 사용하여 제조될 수 있다. 제약 조성물은 제약학적으로 사용될 수 있는 제제로의 활성 화합물의 가공을 용이하게 하는 부형제 및 보조제로부터 선택될 수 있는 1종 이상의 생리학적으로 허용가능한 담체를 사용하여 통상적인 방식으로 제제화될 수 있다.
- [0123] 경구 투여를 위하여, 활성제를 관련 기술분야에 공지된 제약상 허용가능한 담체와 조합함으로써 본원에 기재된 화학식 I의 화합물의 고체 결정형이 제제화될 수 있다. 이러한 담체는 본 발명의 화합물이 치료될 환자에 의한 경구 섭취를 위하여 정제, 알약, 캡슐, 젤, 시럽, 슬러리, 혼탁액 등으로 제제화될 수 있게 한다. 경구용 제약 제제는 고체 부형제를 활성제와 혼합하여 사용하고, 임의로 생성된 혼합물을 분쇄하고, 적합한 보조제를 첨가한 후, 과립의 혼합물을 가공하여 얻어질 수 있다. 적합한 부형제는 충전제, 예컨대 락토스, 수크로스, 만니톨 또는 소르비톨; 및 셀룰로스 제제, 예를 들어 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 검, 메틸 셀룰로스, 히드록시프로필메틸-셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스 또는 폴리비닐파롤리돈 (PVP)을 포함하는 당을 포함한다. 원활 경우, 붕해제, 예컨대 가교된 폴리비닐 피롤리돈, 한천, 또는 알긴산 또는 그의 염, 예컨대 나트륨 알기네이트가 첨가될 수 있다.
- [0124] 경구용으로 사용될 수 있는 제약 제제는 젤라틴으로 제조된 푸시-핏(push-fit) 캡슐 뿐만 아니라, 젤라틴 및 가소제, 예컨대 글리세롤 또는 소르비톨로 제조된 연질, 밀봉된 캡슐을 포함한다. 푸시-핏 캡슐은 활성 성분을 충전제, 예컨대 락토스, 결합제, 예컨대 전분 및/또는 윤활제, 예컨대 활석 또는 마그네슘 스테아레이트, 및 임의로 안정화제와 혼합하여 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성제는 적합한 액체, 예컨대 지방 오일, 액체 파라핀, 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜에 용해 또는 혼탁될 수 있다. 또한, 안정화제가 첨가될 수 있다. 경구 투여를 위한 모든 제제는 이러한 투여에 적합한 투여량으로 존재하여야 한다. 구강 투여의 경우, 조성물은 통상적인 방식으로 제제화된 정제 또는 로젠키제 형태를 취할 수 있다.
- [0125] 눈에 투여하기 위하여, 본원에 기재된 화학식 I의 화합물의 고체 결정형은, 화합물이 예를 들어 전방, 후방, 유리체, 방수, 유리체액, 각막, 홍채/섬모(ciliary), 수정체, 맥락막/망막 및 공막을 포함하는 눈의 내부 영역 및 각막에 침투하기에 충분한 시간 동안 안구 표면과 접촉을 유지하도록 제약상 허용가능한 안구 비히클로 전달될 수 있다. 제약상 허용가능한 안구 비히클은, 예를 들어 연고, 식물성 기름, 또는 캡슐화 물질일 수 있다. 본

발명의 활성제는 또한 유리체 및 방수 또는 서브테논(subtenon)으로 직접 주사될 수 있다.

[0126] 별법으로, 활성 성분은 사용 전에 적합한 비히클, 예를 들어 멸균 활열원-무합유수(sterile pyrogen-free water)로 구성하기 위하여 분말 형태일 수 있다. 또한, 본원에 기재된 화학식 I의 화합물의 고체 결정형은, 예를 들어 통상적인 좌약 기제, 예컨대 코코아 버터 또는 다른 글리세리드를 함유하는 좌약 또는 정체관장과 같은 직장 또는 질 조성물로 제제화될 수 있다.

[0127] 상기 기재된 제제 이외에, 고체 결정형은 또한 데포(depot preparation) 제제로서 제제화될 수 있다. 이러한 지속성 제제는 이식 (예를 들어, 피하 또는 근육내) 또는 근육내 주사에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들어 고체 결정형은 적합한 중합체 또는 소수성 물질 (예를 들어, 허용가능한 오일 중 에멀전) 또는 이온 교환 수지와 함께, 또는 난용성(sparingly soluble) 유도체로서, 예를 들어 난용성 염으로서 제제화될 수 있다.

[0128] 또한, 본원에 기재된 화학식 I의 화합물의 고체 결정형은 지효성 시스템, 예컨대 치료제를 함유하는 고체 소수성 중합체의 반투파성 매트릭스를 사용하여 전달될 수 있다. 다양한 지효성 물질이 확립되어 있으며, 통상의 기술자에 의해 공지되어 있다.

[0129] 또한, 제약 조성물은 적합한 고체- 또는 젤-상 담체 또는 부형제를 포함할 수 있다. 이러한 담체 또는 부형제의 예는 칼슘 카르보네이트, 칼슘 포스페이트, 당, 전분, 셀룰로스 유도체, 젤라틴, 및 중합체, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

[0130] 특정 실시양태에서, 본 발명은 상기한 제약 조성물 중 어느 것에 관한 것이며, 여기서 상기 고체 결정형은 결정형 1이다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 상기한 제약 조성물 중 어느 것에 관한 것이며, 여기서 상기 고체 결정형은 결정형 4이다.

### 제품

[0132] 본원에 기재된 화학식 I의 화합물의 고체 결정형은 패키징(packaging) 물질, 패키징 물질내에 TTR 폴딩(folding)의 조절, 또는 TTR 매개 질환 또는 장애, 또는 TTR 미스폴딩(misfolding)이 관련된 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상의 치료, 예방 또는 개선에 효과적인 본원에 제공된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 고체 결정형, 및 고체 결정형이 TTR 폴딩의 조절, 또는 TTR 매개 질환 또는 장애, 또는 TTR 미스폴딩이 관련된 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상의 치료, 예방 또는 개선을 위해 사용된다는 것을 나타내는 표지를 함유하는 제품으로서 포장될 수 있다.

[0133] 본원에 제공된 제품은 패키징 물질을 함유한다. 제약 제품의 포장에 사용하기 위한 패키징 물질은 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 미국 특허 제5,323,907호, 제5,052,558호 및 제5,033,252호를 참조한다. 제약 패키징 물질의 예는 블리스터 팩, 병, 관, 흡입기, 펌프, 백, 바이알, 용기, 주사기, 병, 및 선택된 제제 및 투여 및 치료(증상 또는 원인에 대한 매개체 또는 기여자로서 TTR 미스폴딩이 관련되어 있는 임의의 질환 또는 장애를 위한 다양한 치료를 포함)의 의도된 방식에 적합한 임의의 패키징 물질을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0134] 특정 실시양태에서, 본 발명은 상기한 제품 중 어느 것에 관한 것이며, 여기서 상기 고체 결정형은 결정형 1이다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 상기한 제품 중 어느 것에 관한 것이며, 여기서 상기 고체 결정형은 결정형 2이다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 상기한 제품 중 어느 것에 관한 것이며, 여기서 상기 고체 결정형은 결정형 4이다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 상기한 제품 중 어느 것에 관한 것이며, 여기서 상기 고체 결정형은 결정형 6이다.

### 시험관내 생물학적 시험

[0136] 다수의 시험관내 시험을 사용하여 고체 결정형을 그의 트랜스티레틴 사량체를 안정화시키거나 피브릴 형성을 방지하는 능력에 대해 평가할 수 있다. 시험은 피브릴 형성 분석, 플라즈마 선택성 분석, 트랜스티레틴 화합물 복합물의 3차원 구조의 측정 (예를 들어, X-선 결정학에 의함), 트랜스티레틴 사량체 해리 또는 피브릴 형성의 반응속도론, 및 트랜스티레틴 화합물 상호 작용의 화학량론 및 에너지론의 측정 (예를 들어, 원심 분리 또는 열량 측정에 의함)을 포함할 수 있다. 전형적인 시험관내 분석에 대한 세부 사항은 미국 특허 제7,214,695호에 제공되어 있다(본원에 전문이 참고로 포함됨).

### 본 발명의 고체 결정형의 사용 방법

[0138] 본원에 기재된 화학식 I의 화합물은, 그의 해리가 TTR 아밀로이드증에 관련되어 있는 단백질 트랜스티레틴

(TTR)을 안정화시켜(즉, 천연 TTR 사량체의 단량체로의 해리를 방지하여 TTR 아밀로이드 피브릴 형성을 억제함) 인간을 포함한 포유동물에서 트랜스티레틴 아밀로이드 질환에 대한 치료를 제공하는데 유용하다.

[0139] 적어도 일부의 아밀로이드 질환은 궁극적으로 원섬유 교차- $\beta$ -시트 4차 구조(fibrillar cross- $\beta$ -sheet quaternary structure)를 제공하는 20개 초과의 비상동성 단백질 또는 단백질 단편 중 어느 하나의 침착에 의해 유발되는 것으로 보인다. 트랜스티레틴과 같은 일반적으로 폴딩된 단백질로부터 아밀로이드 피브릴의 형성은 조립체-적격 중간체(assembly-competent intermediate)를 생성하기 위하여 단백질 미스폴딩을 필요로 한다. 트랜스티레틴 (TTR) 아밀로이드형성(amyloidogenesis)의 과정은 노인 전신성 아밀로이드증 (SSA), 가족성 아밀로이드 다발신경병증 (FAP) 및 가족성 아밀로이드 심근병 (FAC)을 유발시키는 것으로 보인다. SSA는 야생형 TTR의 침착과 관련이 있는 반면, FAP 및 FAC는 80개 이상의 TTR 변종 중 하나의 아밀로이드형성에 의해 유발된다. 예를 들어, 문현(Colon, W.; Kelly, J. W. Biochemistry 1992, 31, 8654-60; Kelly, J. W. Curr. Opin. Struct. Biol. 1996, 6, 11-7; Liu, K.; et al. Nat. Struct. Biol. 2000, 7, 754-7; Westerman, P.; et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 1990, 87, 2843-5; Saraiva, M. J.; et al. J. Clin. Invest. 1985, 76, 2171-7; Jacobson, D. R.; et al. N. Engl. J. Med. 1997, 336, 466-73; Buxbaum, J. N.; Tagoe, C. E. Ann. Rev. Med. 2000, 51, 543-569; and Saraiva, M. J. Hum. Mutat. 1995, 5, 191-6)을 참조하며, 상기 문헌 각각은 전문이 참고로 포함된다. 추가의 TTR 아밀로이드 질환은 간 이식 후 심장 아밀로이드증, 간 이식 후 말초 신경 아밀로이드증, 연수막 아밀로이드증, 트랜스티레틴 돌연변이-관련 손목굴 증후군, 유리체 침착, 및 트랜스티레틴 돌연변이-관련 피부 아밀로이드증을 포함한다.

[0140] 치료적 유효량의 화학식 1의 화합물을 전형적으로 제약 조성물 형태로 투여하여 TTR 해리의 조정 또는 조절에 의해 매개된 질환을 치료할 수 있다. "유효량"은, 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여될 때 TTR 해리에 의해 매개된 질환의 치료를 수행하기에 충분한 제제의 양을 의미하도록 의도된다. 따라서, 화합물 1의 치료적 유효량은 TTR의 해리를 조정, 조절 또는 억제시켜서 그의 활성에 의해 매개된 질환 증상을 감소 또는 완화시키기에 충분한 양이다. "치료"는 포유동물, 예컨대 인간에서 질환 증상의 적어도 완화를 의미하도록 의도되며, 포유동물에서, 특히 포유동물이 질환 증상에 걸리기 쉬운 것으로 밝혀졌지만, 아직 질환 증상을 가지고 있는 것으로 진단되지 않았을 때, 질환 증상이 일어나는 것을 예방하고; 질환 증상을 조정 및/또는 억제하고/거나; 질환 증상을 완화시키는 것을 포함한다. 전형적인 질환 증상은 노인 전신성 아밀로이드증 (SSA), 가족성 아밀로이드 다발신경병증 (FAP), 가족성 아밀로이드 심근병 (FAC), 간 이식 후 심장 아밀로이드증, 간 이식 후 말초 신경 아밀로이드증, 연수막 아밀로이드증, 트랜스티레틴 돌연변이-관련 손목굴 증후군, 유리체 침착, 및 트랜스티레틴 돌연변이-관련 피부 아밀로이드증을 포함한다.

#### 0141] 실시예

[0142] 하기 실시예는 본 발명의 별개의 결정형, 즉 결정형 1 및 결정형 4의 제조를 예시할 것이지만, 본원에 정의된 또는 하기 청구된 본 발명의 범위를 제한하려는 것은 아니다.

#### 0143] 실시예 1 - 결정형 1의 제조

[0144] 4-아미노-3-히드록시벤조산 (1.0 당량, LR)을 20°C에서 테트라히드로푸란 (19 L/kg) 및 물 (1.9 L/Kg)의 혼합물에 용해시켰다. 3,5-디클로로벤조일클로라이드 (1.3 당량)를 테트라히드로푸란 용액 (1.9 L/kg)으로서 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 적어도 30분 동안 교반하였다. 반응이 HPLC에 의해 완료된 것으로 여겨지면(<5%의 잔류 4-아미노-3-히드록시벤조산), 트리에틸아민 (1.2 당량)을 첨가하고, 혼합물을 35°C로 가열하고, 적어도 90분 동안 교반하였다. 5 내지 15% THF가 남아있을 때까지 일정한 수준의 종류에 의해 용매를 에탄올로 부분적으로 대체하였다. 슬러리를 20°C로 냉각시키고, 적어도 60분 동안 교반한 후, 슬러리를 여과하였다. 고체를 에탄올 (3 × 4 L/kg)로 세척한 후, 65°C에서 적어도 16시간 동안 진공하에 건조시켜 순수한 4-[(3,5-디클로로벤조일)아미노]-3-히드록시벤조산을 88 내지 92%의 수율로 얻었다.

[0145] 테트라히드로푸란 (10 L/kg) 중 4-[(3,5-디클로로벤조일)아미노]-3-히드록시벤조산 (1.0 당량)의 슬러리에 트리에틸아민 (1.1 당량)을 첨가한 후, 물 (4 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 20 내지 25°C에서 1시간 동안 유지시킨 후, 혼합물을 여과하여 임의의 잔류 불용성 물질을 제거하였다. 메탄술폰산 (1.6 당량)을 첨가하고, 슬러리가 형성되었다. 반응 온도가 적어도 107°C가 될 때까지 THF/물의 톨루엔으로의 일정한 수준의 치환을 수행하였으며, 이 때 치환을 중단한 후, 반응물을 적어도 15시간 동안 환류시켰다. 반응이 UPLC에 의해 완료된 것으로 여겨지면(즉, >95%의 순도), 그것을 20°C로 냉각시키고, 2-프로판올 (5 L/kg)을 첨가하였다. 슬러리를 적어도 60분 동안 과립화한 후, 여과하고, 2-프로판올 (각각의 세척시 4 L/kg)로 2회 세척하고, 60 내지 70°C에서 최소 18시간 동안 진공하에 건조시켜 결정형 1을 82 내지 89%의 수율로 얻었다.

## 실시예 2 - 결정형 4의 제조

결정형 1 (187 mg)을 테트라하이드로푸란 (7.5 mL)에 혼탁시키고, 혼탁액을 75°C에서 가열하였다. 맑은 용액을 예비가열된 0.2  $\mu\text{m}$  나일론 필터를 통해 엎음/물 조상에서 냉각된 틀루엔 (25 mL)을 갖는 용기로 고온-여과시켰다. 샘플을 냉동고 (-10 내지 -25°C)에서 밤새 저장하였다. 냉각시키는 동안 진공 여과에 의해 결정형 4를 수집하였다.

### 실시예 3 - 결정형 2의 제조

결정형 1의 3 mg/mL THF 용액을 주위 조건하에 후드에서 증발시키고, 결정을 얻었다. 단결정 분석은 하기 결과를 나타내었다:

## 실험식 C<sub>14</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>

화학식량 308.12

온도 주위 온도

파장 1.54178 Å

P-1

$$\text{단위 격자 치수} \quad a = 3.7740(2) \text{\AA} \quad \alpha = 80.668(3)^\circ$$

$$b = 13.6536(8) \text{ \AA} \quad \beta = 89.381(4)^\circ$$

$$c = 15.5098(9) \text{ \AA} \quad \gamma = 89.520(3)^\circ$$

부피 788.56(8) Å<sup>3</sup>

Z 4

밀도 (계산치) 1.365 Mg/m<sup>3</sup>

卷二十一  
第十一章

Journal of the American Statistical Association, Vol. 66, No. 334, December 1971

□ 199 - 200 - 201

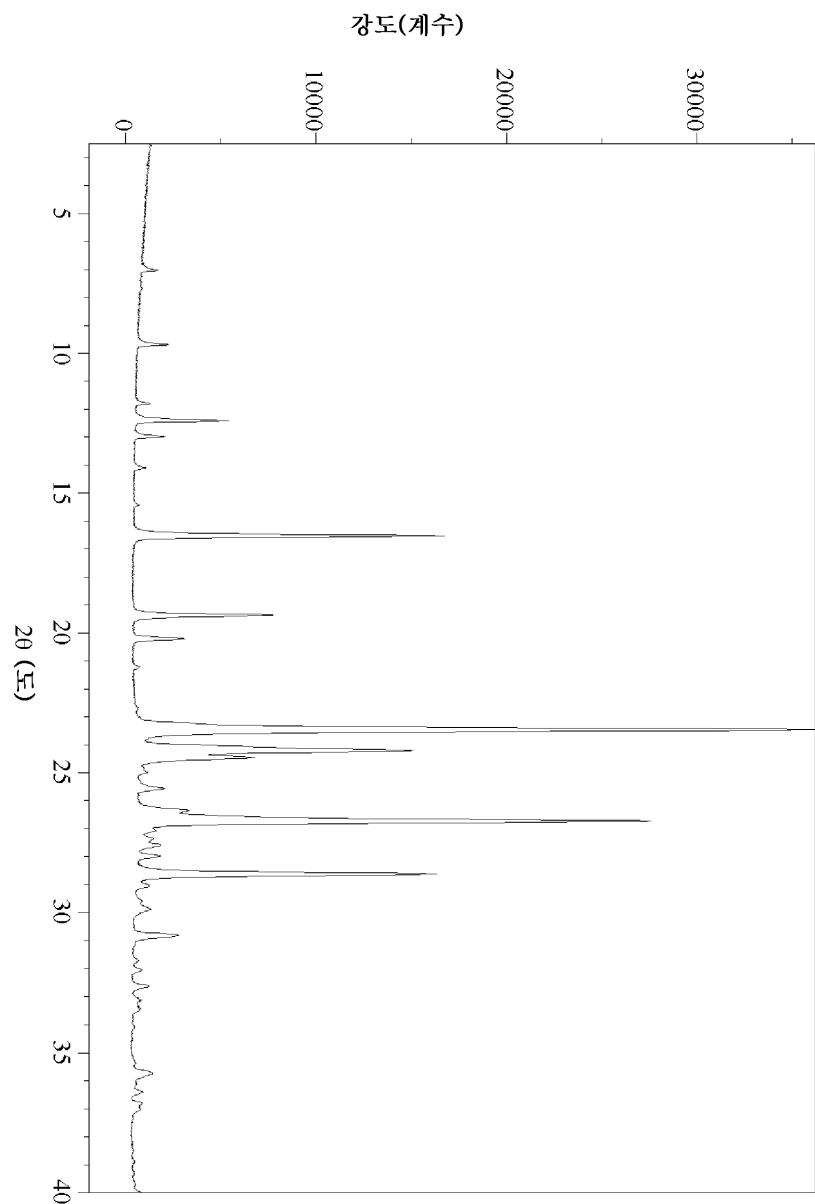
아미드 (5 mL)를 첨가하였다. 생성된 용액을 예비가열된 0.2  $\mu\text{m}$  나일론 필터를 통해 얼음/물 조상에서 냉각된 디클로로메탄을 갖는 용기로 고온 여과하였다. 관찰된 고체를 진공 여과에 의해 단리시키고, 주위 온도에서 공기 건조시켰다.

## 절시예 5 - 미정절 6-카트족시-2-(3,5-니클로토페일)-렌족사풀의 세초

결정영 1 (79.7 mg)을 5 mL의 니곡산/물 80/20에 연탁시키고, 약 80°C에서 가열하였다. 정성된 흰 용액을 예비가열된 0.2 μm 나일론 필터를 통해 예비가열된 수용 바이알로 고온 여과시켰다. 이어서, 샘플을 드라이아이스/IPA 조상에서 냉동시키고, 2일 동안 냉동 전조기로 전달하였다. 고체를 수집하였다.

도면

도면1

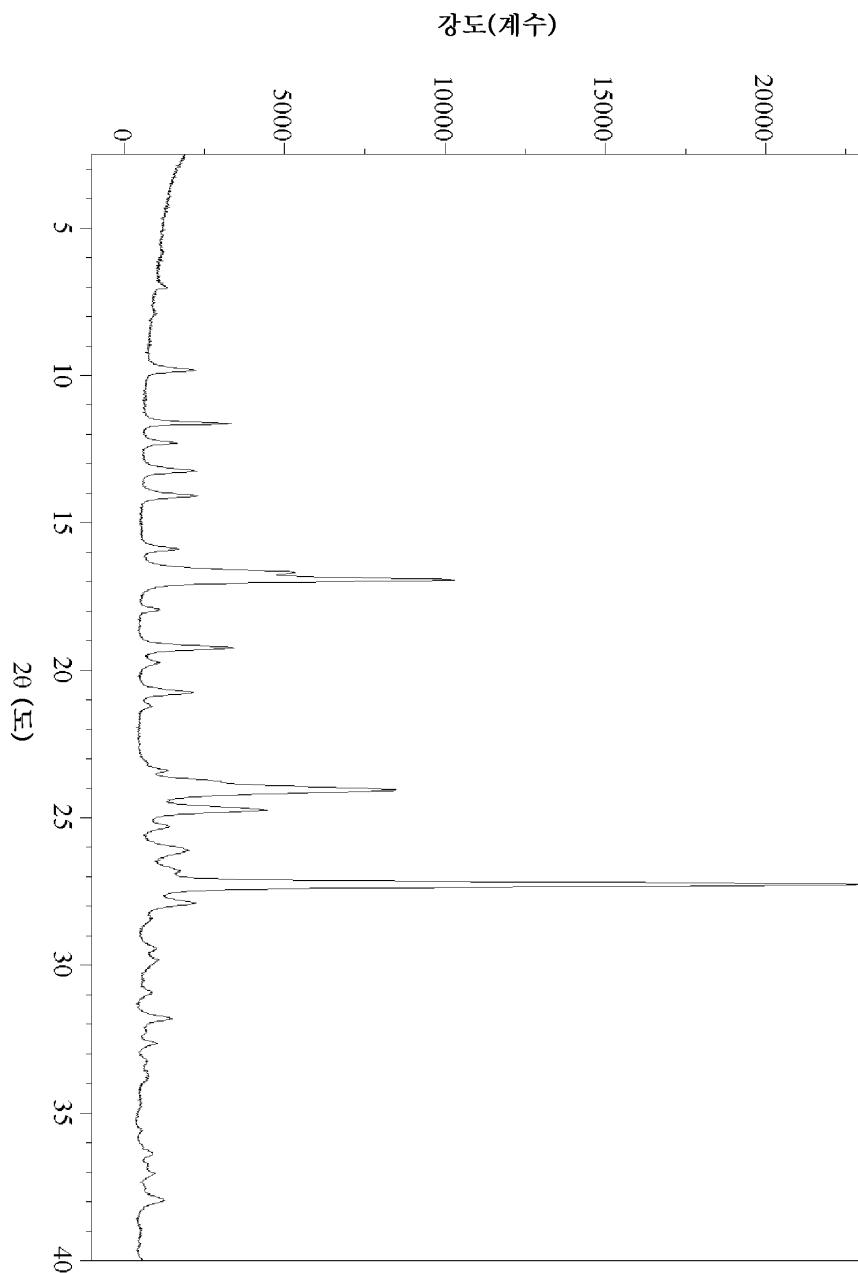


## 도면2

각도-2 세타 (2θ)	강도 (%)
7.0	5
9.7	6
11.8	4
12.4	15
13.0	6
14.1	3
15.4	2
16.5	46
19.4	21
20.2	9
21.2	2
23.5	100
24.2	41
24.5	18
25.0	3
25.6	6
26.4	9
26.7	76
27.1	4
27.4	4
27.6	5
28.0	5
28.6	45
29.0	4
29.6	2

각도-2 세타 (2θ)	강도 (%)
29.9	4

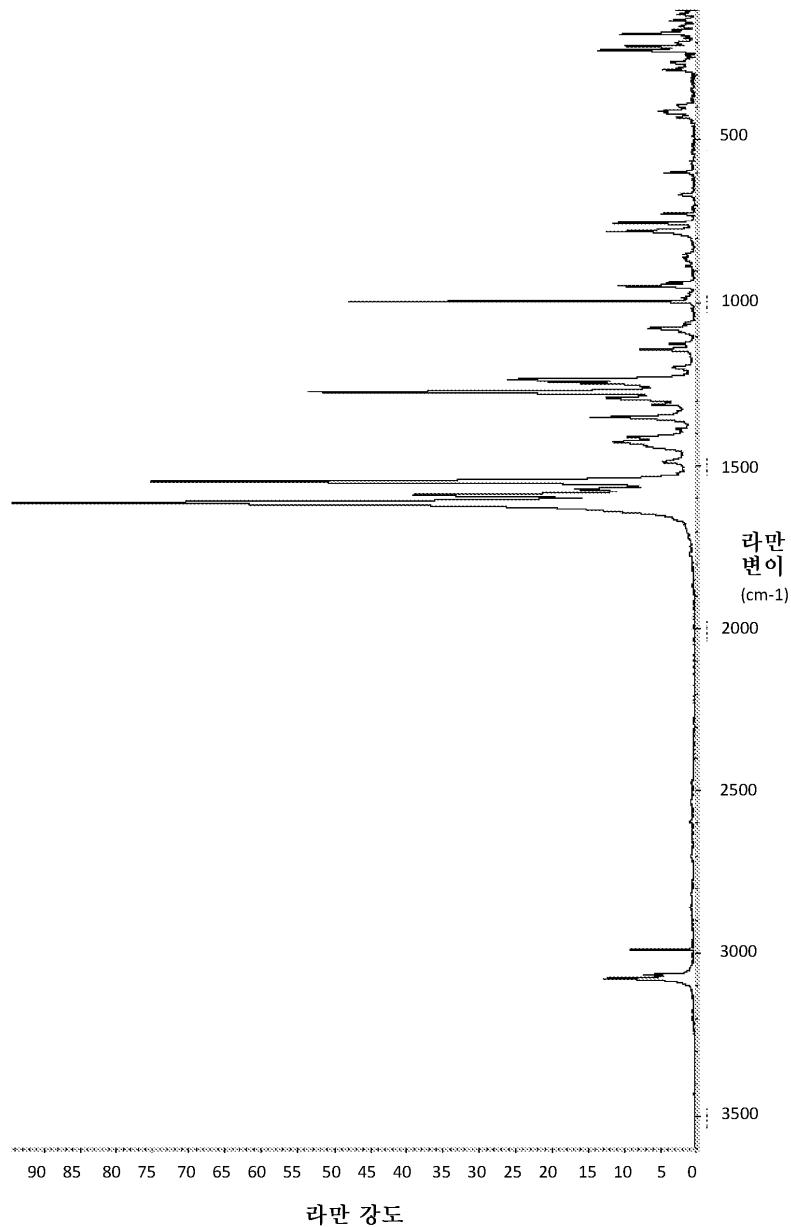
도면3



## 도면4

각도-2 세타 (2θ)	강도 (%)
7.0	6
9.8	10
11.6	14
12.3	7
13.2	10
14.1	10
15.9	7
16.7	23
16.9	45
18.0	5
19.2	15
19.7	5
20.8	9
21.2	4
23.4	6
24.1	37
24.7	19
25.3	6
26.1	9
26.8	7
27.3	100
27.9	10
29.4	4
29.8	4

도면5

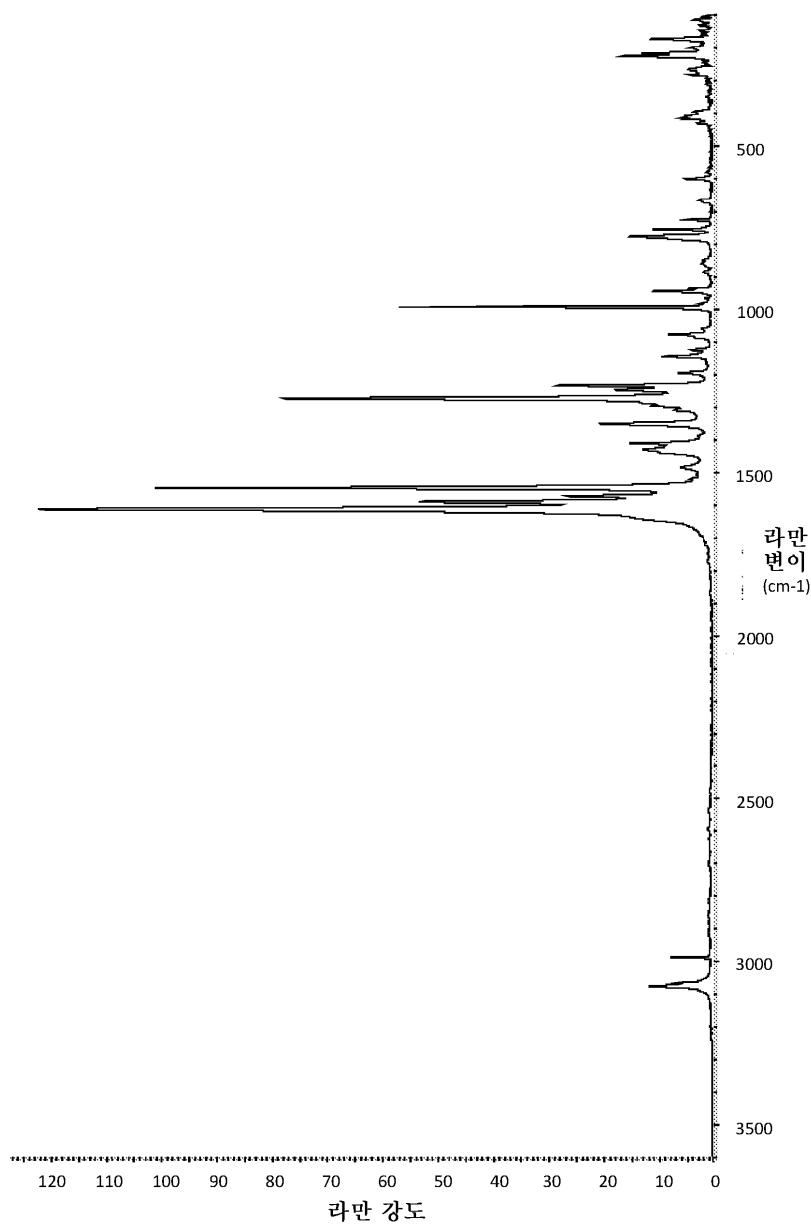


## 도면6

파크 (cm-1)	강도 (W = 약함, M = 중간, S = 강함)
173	W
213	W
225	W
263	W
278	W
287	W
396	W
412	W
416	W
431	W
601	W
668	W
726	W
756	W
780	W
851	W
861	W
869	W
884	W
937	W
947	W
983	W
994	M
1062	W

파크 (cm-1)	강도 (W = 약함, M = 중간, S = 강함)
1078	W
1089	W
1125	W
1144	W
1197	W
1235	W
1245	W
1273	M
1292	W
1310	W
1350	W
1411	W
1428	W
1441	W
1487	W
1548	S
1572	W
1590	M
1615	S
3066	W
3076	W

도면7

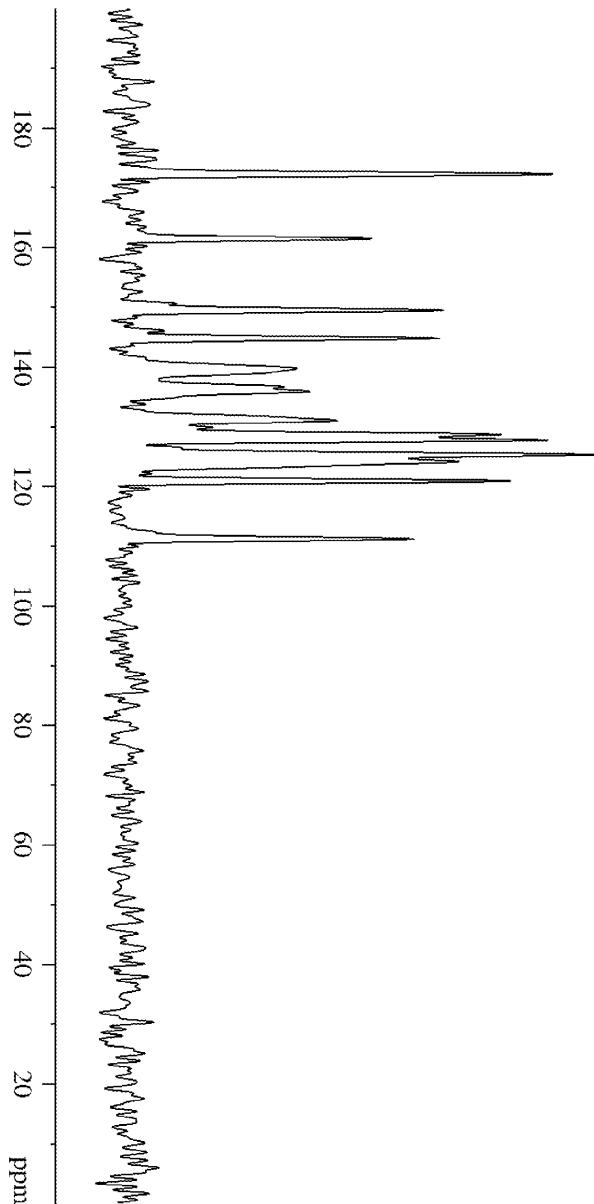


## 도면8

파크 (cm-1)	강도 (W = 약함, M = 중간, S = 강함)
173	W
201	W
217	W
226	W
266	W
283	W
397	W
411	W
416	W
431	W
602	W
668	W
727	W
755	W
778	W
851	W
859	W
886	W
937	W
945	W
983	W
994	M
1060	W
1077	W

파크 (cm-1)	강도 (W = 약함, M = 중간, S = 강함)
1088	W
1124	W
1145	W
1195	W
1234	W
1247	W
1273	M
1297	W
1309	W
1351	W
1411	W
1430	W
1439	W
1486	W
1547	S
1573	W
1590	M
1613	S
3066	W
3074	W

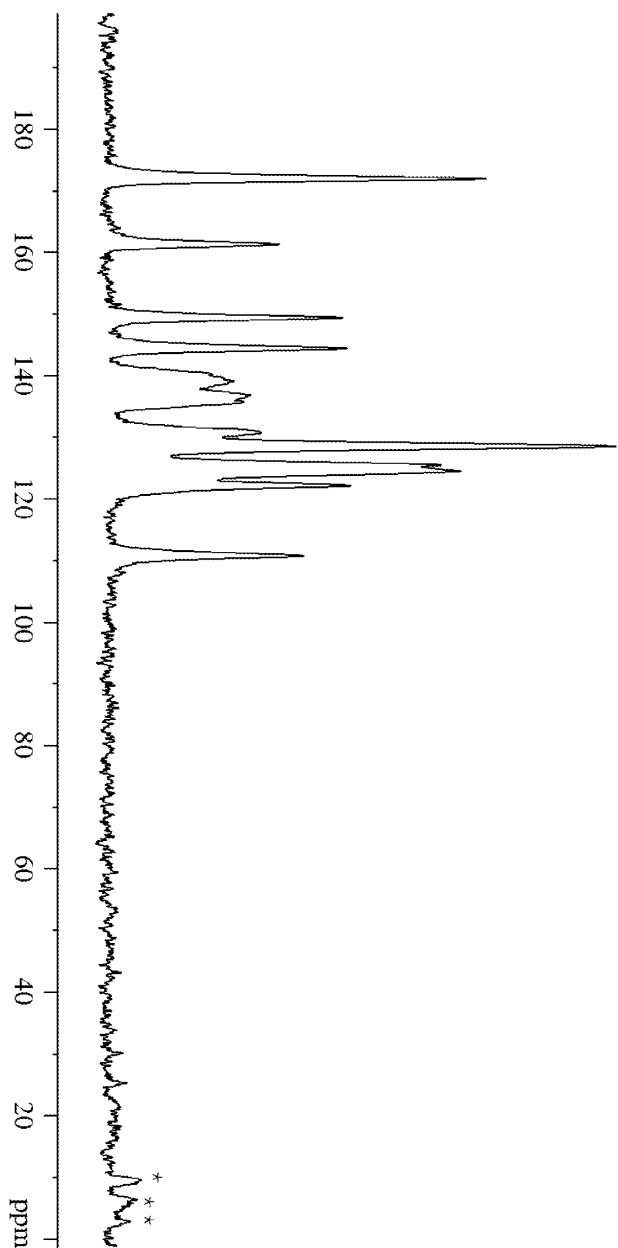
도면9



## 도면10

<sup>13</sup> C 화학적 이동 (ppm)
111.1
120.8
124.1
125.2
127.7
128.6
131.0
135.8
136.6
139.0
139.6
144.7
149.4
161.4
172.2

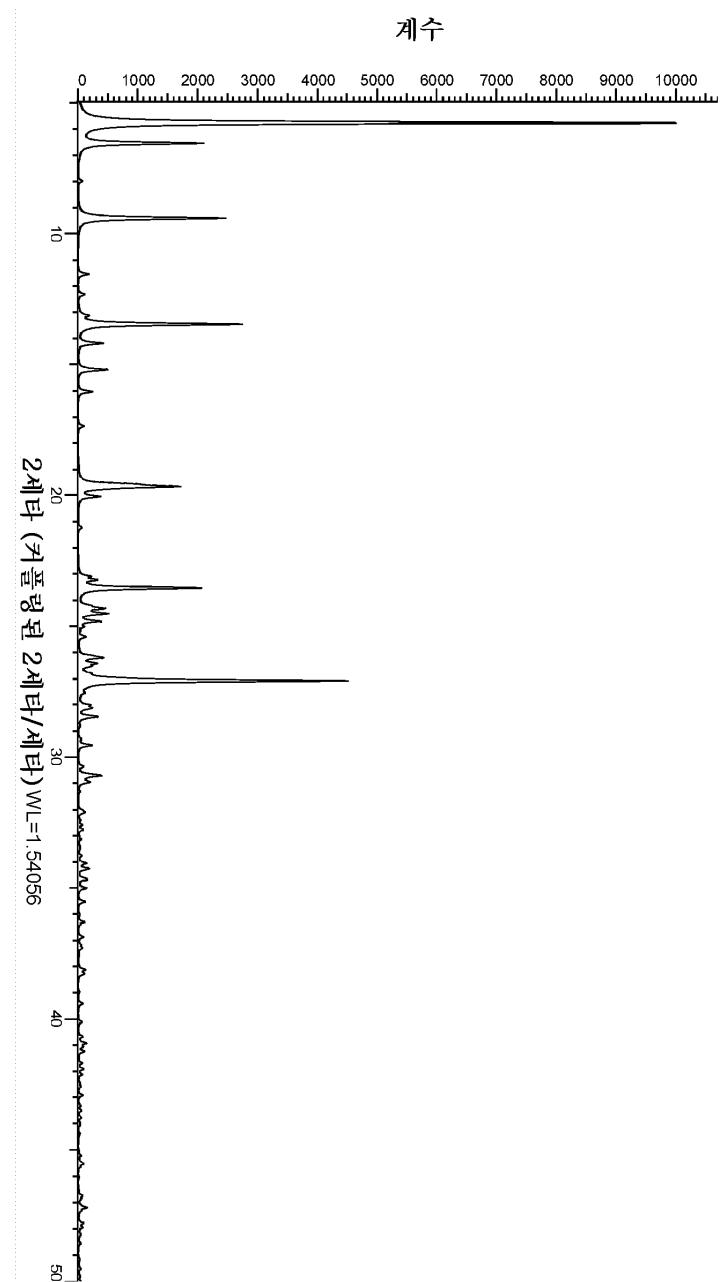
도면11



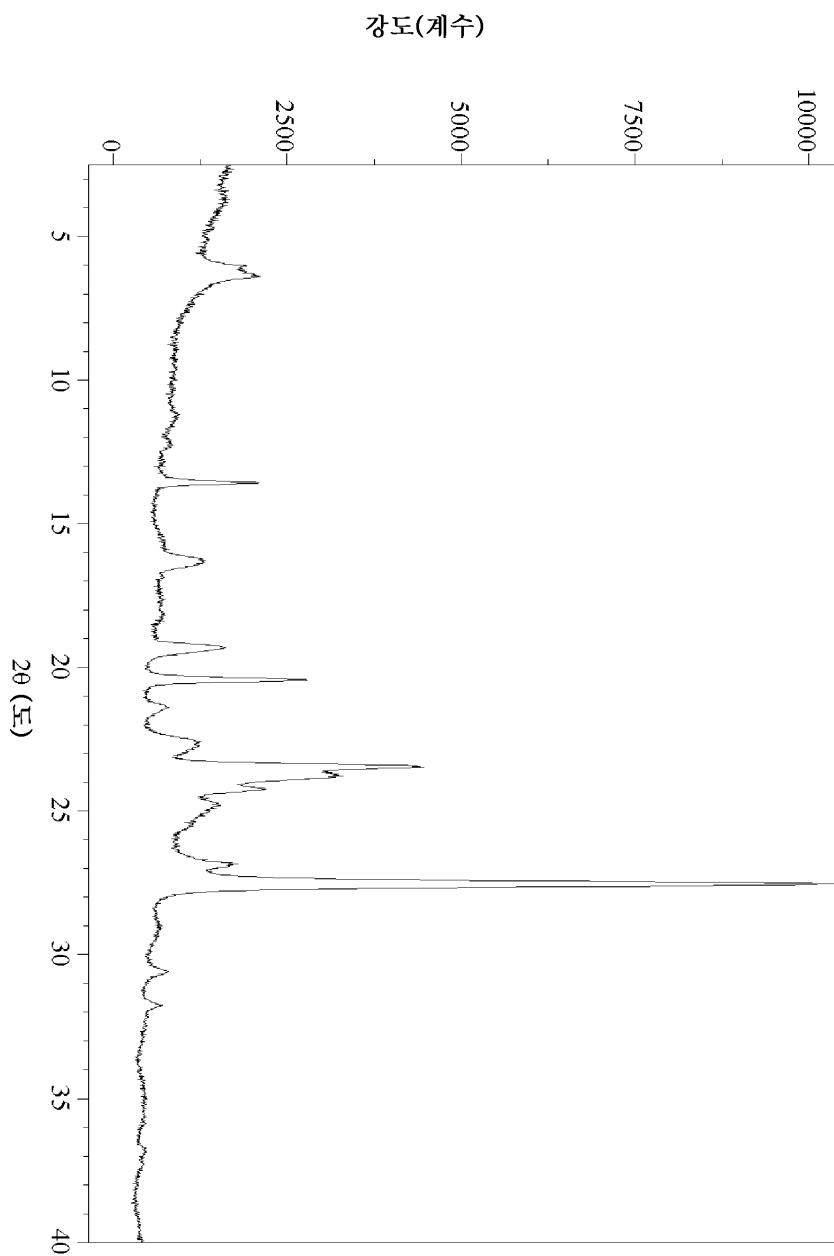
## 도면12

<sup>13</sup> C 화학적 이동 (ppm)
171.9
161.3
149.4
144.4
140.1
139.1
136.8
135.7
130.7
128.5
125.4
124.4
122.1
110.7

도면13



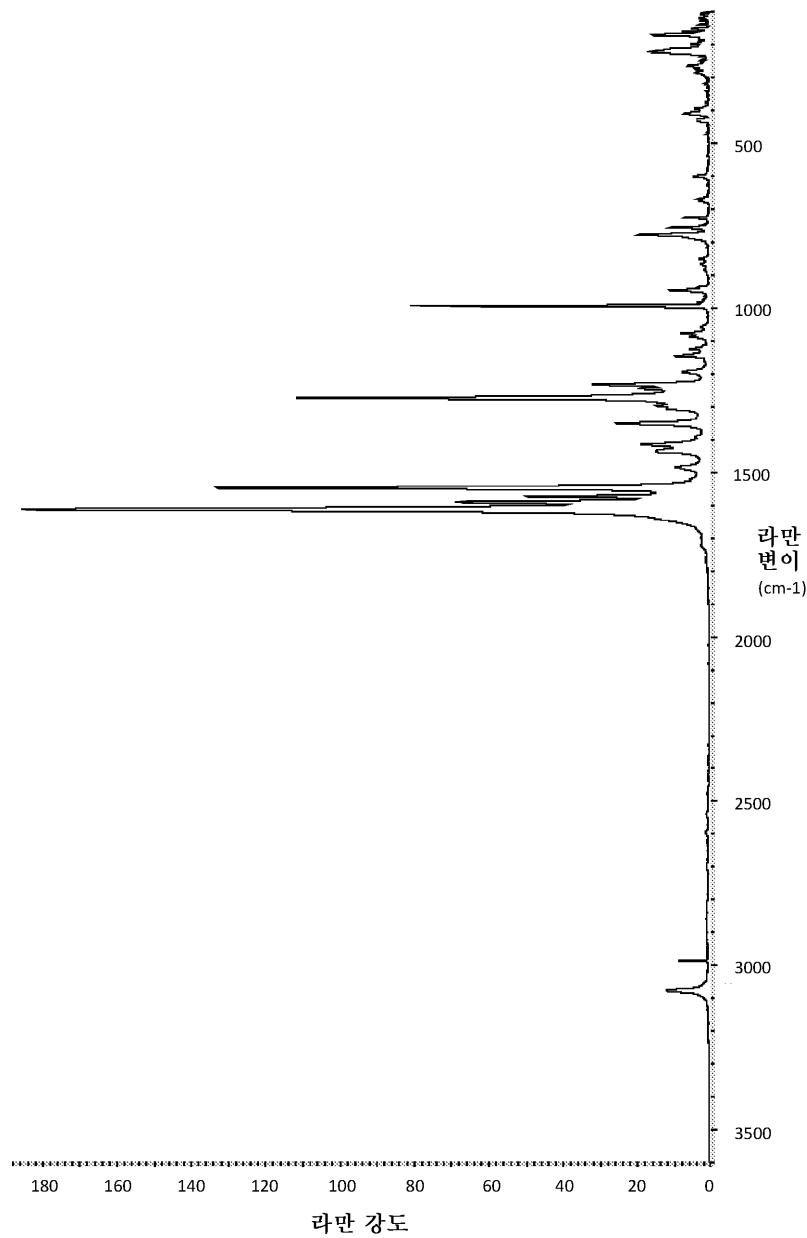
도면14



**도면15**

각도-2 세타 (2θ)	강도 (%)
6.0	19
6.4	21
13.6	21
16.3	13
19.3	16
20.4	27
21.4	8
22.7	12
23.5	43
23.8	31
24.2	21
24.8	15
26.9	18
27.5	100

도면16

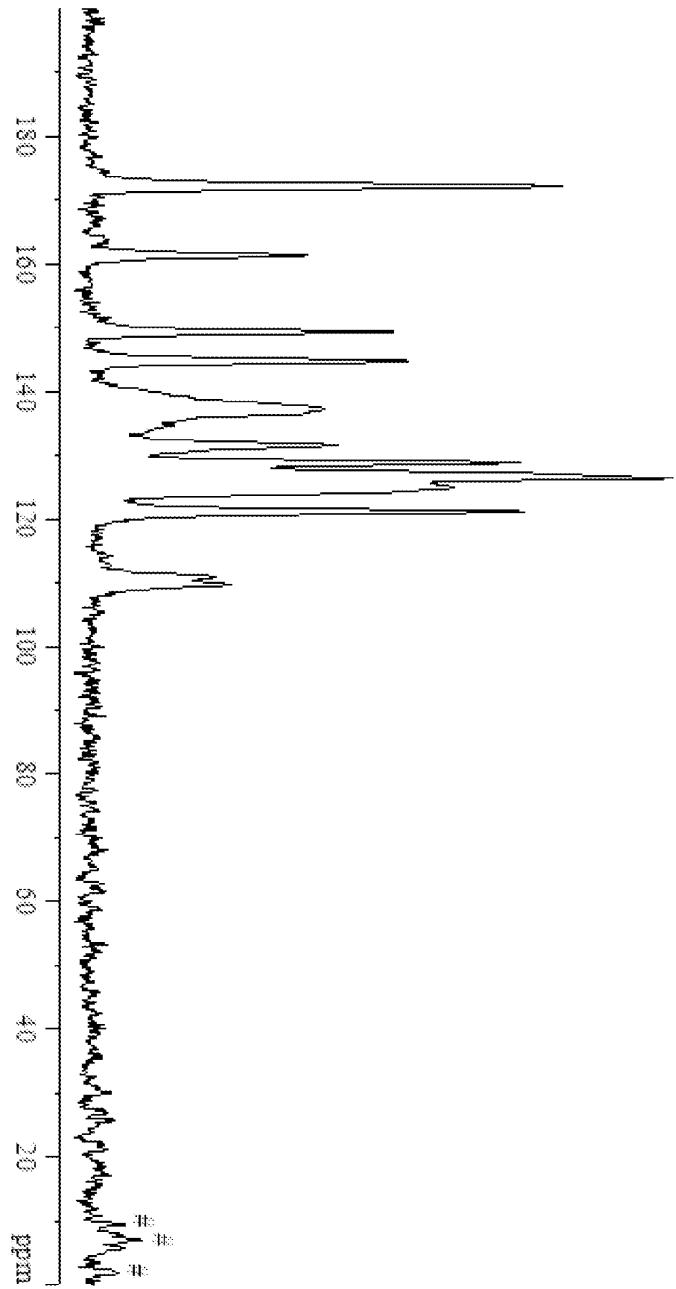


## 도면17

파크 (cm-1)	강도 (W = 약함, M = 중간, S = 강함)
172	W
199	W
218	W
223	W
266	W
276	W
287	W
396	W
411	W
430	W
602	W
671	W
677	W
726	W
756	W
778	W
851	W
867	W
938	W
947	W
984	W

파크 (cm-1)	강도 (W = 약함, M = 중간, S = 강함)
995	M
1060	W
1077	W
1088	W
1125	W
1147	W
1195	W
1234	W
1246	W
1274	M
1299	W
1307	W
1351	W
1415	W
1434	W
1439	W
1484	W
1547	S
1573	W
1591	M
1613	S

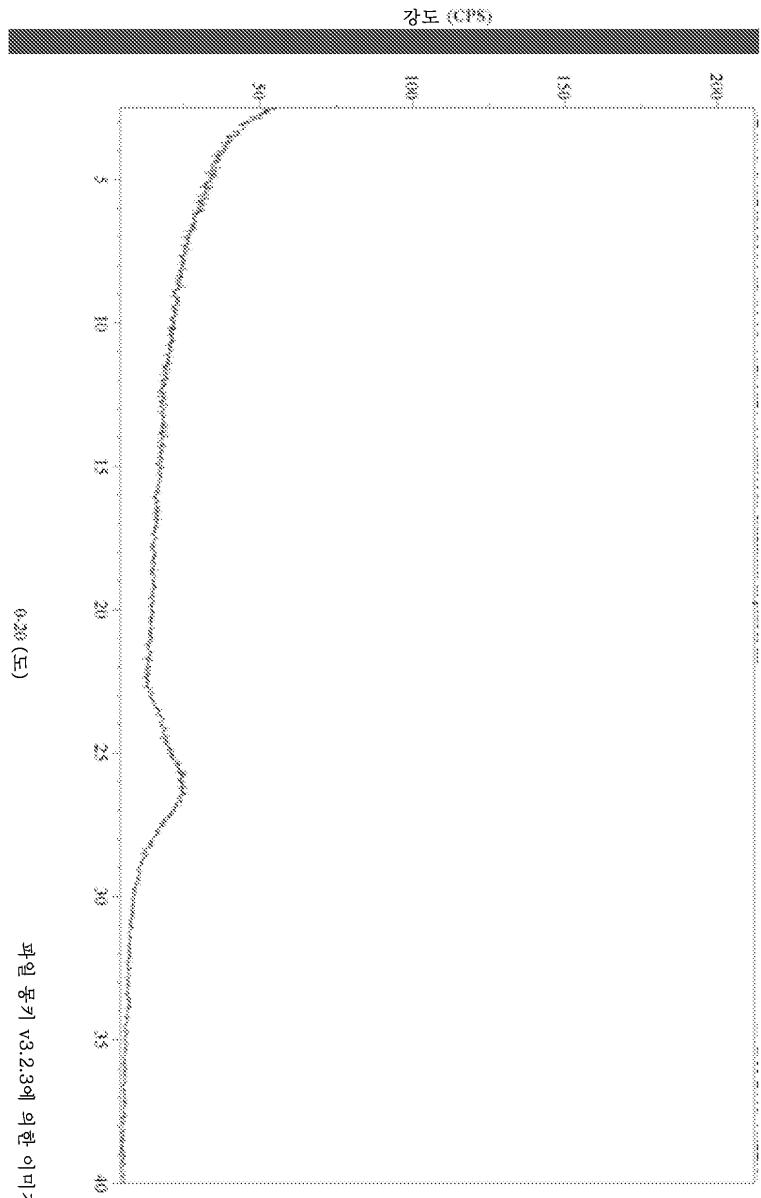
도면18



**도면19**

<sup>13</sup> C 화학적 이동 (ppm)
109.7
110.9
121.2
125.0
126.4
127.0
128.8
131.5
137.2
144.8
149.3
161.3
172.1

도면20



파일 봉기 v3.2.3에 의한 이미지

도면21

