



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0012902
 (43) 공개일자 2020년02월05일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) *A61P 3/00* (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7037460
- (22) 출원일자(국제) 2018년05월24일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2019년12월18일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2018/063640
- (87) 국제공개번호 WO 2018/219772
 국제공개일자 2018년12월06일
- (30) 우선권주장
 1708856.8 2017년06월02일 영국(GB)

- (71) 출원인
유씨비 바이오파마 에스알엘
 벨기에 브뤼셀 1070 알레 더 라 르쉴르슈 60
- (72) 발명자
알츠 루크 램버트 요제프 안
 벨기에 1070 브뤼셀 알레 드 라 르쉴르슈 60 유씨
 비 바이오파마 에스피알엘 아이피 디파트먼트 내
아사프 조지스
 벨기에 1070 브뤼셀 알레 드 라 르쉴르슈 60 유씨
 비 바이오파마 에스피알엘 아이피 디파트먼트 내
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 발명의 명칭 **셀레탈리십의 결정형**

(57) 요약

B형 및 F형으로 지정되고 본원에서 특징지어지며, PI3 키나제 효소, 특히 인간 PI3K δ 이소형의 선택적인 저해제인 셀레탈리십(seletalisib)의 결정형은, 따라서 예를 들어 염증, 자가면역, 심혈관, 신경퇴행, 신진대사, 종양학, 통각 또는 안과 병태의 치료에서 의학적 이점을 갖는다.

(52) CPC특허분류

A61P 29/00 (2018.01)

A61P 3/00 (2018.01)

A61P 9/00 (2018.01)

C07B 2200/13 (2013.01)

(72) 발명자

칼리 니콜라스 에드먼드

벨기에 1070 브뤼셀 알레 드 라 르쾨르슈 60 유씨
비 바이오파마 에스피알엘 아이피 디파트먼트 내

쿨 빈센트 아돌프 캐롤

벨기에 1070 브뤼셀 알레 드 라 르쾨르슈 60 유씨
비 바이오파마 에스피알엘 아이피 디파트먼트 내

델라틴 장 피에르

벨기에 1070 브뤼셀 알레 드 라 르쾨르슈 60 유씨
비 바이오파마 에스피알엘 아이피 디파트먼트 내

델하예 로랑 자크 윌리

벨기에 1070 브뤼셀 알레 드 라 르쾨르슈 60 유씨
비 바이오파마 에스피알엘 아이피 디파트먼트 내

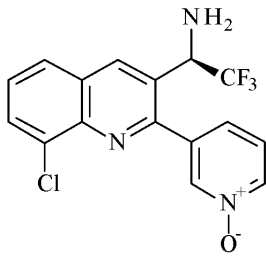
케스테몬트 장 폴

벨기에 1070 브뤼셀 알레 드 라 르쾨르슈 60 유씨
비 바이오파마 에스피알엘 아이피 디파트먼트 내

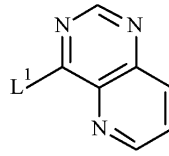
르 메어 사라

벨기에 1070 브뤼셀 알레 드 라 르쾨르슈 60 유씨
비 바이오파마 에스피알엘 아이피 디파트먼트 내

셀레탈리십의 F형의 제조 방법으로서, 무수 조건 하에서 하기 화학식 (II)의 화합물과 하기 화학식 (III)의 화합물을 반응시키는 단계를 포함하는 제조 방법:



(II)



(III)

상기 화학식에서 L¹은 C₁₋₆ 알콕시, 임의로 치환된 아릴옥시, 임의로 치환된 아틸티오 또는 임의로 치환된 헤테로 아틸을 나타낸다.

청구항 11

제10항에 있어서, L¹이 메톡시, 에톡시, *n*-프로폭시, *n*-부톡시, 이소부톡시, 페녹시, 펜타플루오로페녹시, 4-클로로페녹시, 4-니트로페녹시, 4-메틸페녹시, 2,4,6-트리메틸페녹시, 4-메톡시페녹시, 페닐티오, 이미다졸-1-일, 1,2,4-트리아졸-1-일 또는 4-(디메틸아미노)피리디늄-1-일을 나타내는 것인 제조 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, L¹이 에톡시를 나타내는 것인 제조 방법.

청구항 13

셀레탈리십의 B형의 제조 방법으로서, 유기 용매 중에서 셀레탈리십의 F형과 물을 접촉시키고, 이어서 이로부터 결정화하는 단계를 포함하는 제조 방법.

청구항 14

셀레탈리십의 F형의 제조 방법으로서, 셀레탈리십의 B형을 물을 포함하지 않는 매질과 접촉시키고, 이어서 이로부터 결정화하는 단계를 포함하는 제조 방법.

청구항 15

약학적으로 허용가능한 담체와 함께, 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 기재된 셀레탈리십의 B형 또는 F형을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 16

치료에 사용하기 위한, 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 기재된 셀레탈리십의 B형 또는 F형.

청구항 17

선택적인 PI3K 억제제의 투여가 필요한 장애의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한, 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 기재된 셀레탈리십의 B형 또는 F형.

청구항 18

선택적인 PI3K 억제제의 투여가 필요한 장애의 치료 및/또는 예방용 의약의 제조를 위한, 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 기재된 셀레탈리십의 B형 또는 F형의 용도.

청구항 19

선택적인 PI3K 억제제의 투여가 필요한 장애의 치료 및/또는 예방 방법으로서, 이러한 치료를 필요로 하는 환자

에게 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 기재된 셀레탈리십의 B형 또는 F형의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 치료 및/또는 예방 방법.

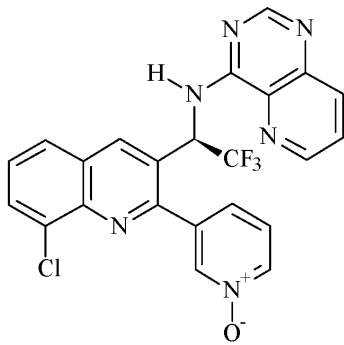
발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 셀레탈리십(seletalisib)의 결정형, 및 치료에 있어서의 이의 용도에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 셀레탈리십의 B형 및 F형을 제공한다.

배경 기술

[0002] 셀레탈리십의 체계적 화학명은 $N-((R)-1-[8-클로로-2-(1-옥시피리딘-3-일)퀴놀린-3-일]-2,2,2-트리플루오로에틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일$ 아민이다. WO 2012/032334에 구체적으로 개시된 셀레탈리십은 하기 화학식 (I)로 표시되는 화학 구조를 갖는다:



(I)

[0003]

[0004] 셀레탈리십은 포스포이노시티드 3-키나제(PI3K) 효소, 특히 인간 PI3Kδ 이소형의 선택적 저해제이다. 따라서, 셀레탈리십은 특히 유해 염증, 자가면역, 심혈관, 신경퇴행, 신진대사, 종양학, 통각 및 안과 병태의 치료에서 약제로서 이점을 갖는다.

[0005] PI3K 경로는 다양한 인간 질환에서 작동하는 것으로 여겨지는 다양한 생리학적 및 병리학적 기능에 관련된다. 따라서, PI3K는 세포 증식, 세포 생존, 막 트래피킹(trafficking), 글루코스 전달, 신경돌기 외성장, 막 러플링(ruffling), 과산화물 생성, 액틴 재구성 및 주화성에 대한 중요한 신호를 제공하고(문헌 [S. Ward *et al.*, *Chemistry & Biology*, 2003, **10**, 207-213] 및 [S.G. Ward & P. Finan, *Current Opinion in Pharmacology*, 2003, **3**, 426-434] 참조), 암의 병리, 및 신진대사, 염증 및 심혈관 질환에 관련된 것으로 알려져 있다(문헌 [M.P. Wymann *et al.*, *Trends in Pharmacol. Sci.*, 2003, **24**, 366-376] 참조). PI3K 경로의 이상 상향조절은 다양한 인간 암과 관련된다(문헌 [S. Brader & S.A. Eccles, *Tumori*, 2004, **90**, 2-8] 참조).

[0006] 강력하고 선택적인 PI3K 저해제인 셀레탈리십은 따라서 다양한 인간 질병의 치료 및/또는 예방에 유익하다. 다양한 인간 질병은 쇼그렌 증후군, 활성화 포스포이노시티드 3-키나제 델타 증후군(APDS), 류머티스성 관절염, 다발성 경화증, 천식, 염증성 장 질환, 건선 및 이식 거부와 같은 자가면역 및 염증성 장애; 혈전증, 심장 비대, 고혈압, 및 불규칙한 심장 수축(예를 들어 심부전 증)을 포함하는 심혈관 장애; 알츠하이머 병, 파킨슨 병, 헌팅턴 병, 뇌졸중, 근위축성 측색 경화증, 척수 손상, 두부 외상 및 발작과 같은 신경퇴행성 장애; 비만 및 제2형 당뇨병과 같은 신진대사 장애; 백혈병, 교아세포종, 림프종, 흑색종, 및 간, 뼈, 피부, 뇌, 췌장, 폐, 유방, 위, 결장, 직장, 전립선, 난소 및 자궁경부의 인간 암을 포함하는 종양학적 병태; 및 연령 관련 황반 변성(ARMD)을 포함하는 안과적 장애를 포함한다.

[0007] 셀레탈리십은 현재 쇼그렌 증후군(1차 쇼그렌 증후군을 포함함) 및 APDS의 치료에 대한 이의 적합성을 평가하기 위해 별도의 임상 시험을 진행하고 있다.

[0008] 앞서 언급한 바와 같이, 셀레탈리십은 WO 2012/032334에 구체적으로 개시되어 있다. 그러나, 셀레탈리십의 특정 결정형의 공개는 개시되어있지 않다.

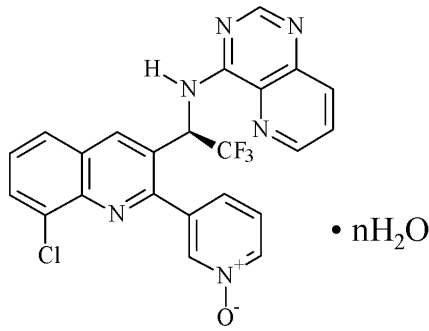
[0009] WO 2016/170014는 쇼그렌 증후군(1차 쇼그렌 증후군을 포함함)의 치료를 위한 셀레탈리십의 용도를 기술한다.

[0010] 동시 계류중인 국제 특허 출원 PCT/EP2017/061567(WO 2017/198590으로 2017년 11월 23일에 공개됨)은 PASLI(노화 T 세포, 림프샘 장애 및 면역결핍을 유발하는 p110δ-활성화 돌연변이)로도 알려진 활성화 포스포이노시티드 3-키나제 델타 증후군(APDS)의 치료에 대한 셀레탈리십의 용도를 기술한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0011] 본 발명의 결정형, 즉 셀레탈리십의 B형 및 F형은 유리한 특성을 가지므로, 약제로서 제제화하기에 특히 적합하다. 특히, 본 발명의 결정형은 높은 열역학적 물리적 안정성(궁극적 평형 상태를 나타냄) 및/또는 높은 운동 물리적 안정성(특정 온도 및 상대 습도의 환경에 노출된 고체 분말로서의 실제 안정성을 나타냄)을 나타낸다.

[0012] 제1 측면에서, 본 발명은 셀레탈리십의 B형을 제공한다. B형은 아래 기술되는 바와 같이 제조될 수 있는 수화된 결정형이다. B형은 하기 화학식 (IA)로 표현될 수 있다:



(IA)

[0013] 상기 화학식에서 n은 약 0.1 이상 약 2.1 이하이다.
 [0014] 적합하게는, n은 약 0.9 이상 약 2.1 이하이다.

[0015] 제1 실시양태에서, B형은 일수화물로 존재한다. 통상적으로, n은 약 0.9 이상 약 1.5 이하이다. 적합하게는, n은 약 0.9 이상 약 1.1 이하이다. 일반적으로, n은 대략 1.0이다.
 [0016] 제2 실시양태에서, B형은 이수화물로 존재한다. 통상적으로, n은 약 1.5 이상 약 2.1 이하이다. 적합하게는, n은 약 1.9 이상 약 2.1 이하이다. 일반적으로, n은 대략 2.0이다.

[0017] 제3 실시양태에서, B형은 가변 수함량 수화물로서 존재하며 n은 약 0.9 이상 약 2.1 이하이다. 적합하게는, n은 약 1.0 이상 약 2.0 이하이다. 일반적으로, n은 대략 1.5이다.
 [0018] 셀레탈리십의 B형의 분석 및 특성화 데이터가 아래에 제시된다.

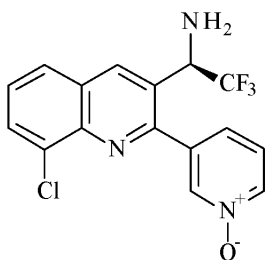
[0019] 제2 측면에서, 본 발명은 셀레탈리십의 F형을 제공한다. F형은 아래 기술되는 바와 같이 제조될 수 있는 무수 결정형이다.
 [0020] 셀레탈리십의 F형의 분석 및 특성화 데이터가 아래에 제시된다.

[0021] 본 발명은 또한 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 셀레탈리십(이하 "활성 성분"으로 지칭됨)의 B형 또는 F형을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.
 [0022] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 경구, 구강, 비경구, 비강, 국소, 눈 또는 직장 투여에 적합한 형태, 또는 흡입에 의한 투여에 적합한 형태를 취할 수 있다.

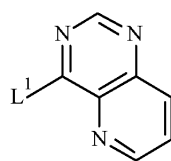
[0023] 경구 투여를 위해, 약학적 조성물은 결합제(예를 들어 예비젤라틴화 옥수수 전분, 폴리비닐피롤리돈 또는 히드록시프로필 메틸 셀룰로스); 충전제(예를 들어 락토스, 미정질 셀룰로스 또는 인산수소칼슘); 윤활제(예를 들어 마그네슘 스테아레이트, 탈크 또는 실리카); 붕해제(예를 들어 나트륨 전분 글리콜레이트 또는 크로스카르멜로스 나트륨); 또는 습윤제(예를 들어 나트륨 라우릴 술페이트)와 같은 약학적으로 허용가능한 부형제와 함께 종래의 수단으로 제조되는 정제, 로젠지 또는 캡슐의 형태를 취할 수 있다. 정제는 당업계에서 잘 알려진 방법으로 코팅될 수 있다. 과립(예를 들어 캡슐에 혼입하기 위한)은 당업계로부터 잘 알려진 방법으로 얻을 수 있다. 경구 투여용 액체 조제물은 예를 들어 용액, 시럽 또는 현탁액의 형태를 취할 수 있거나, 사용 전 물 또는 다른 적합한 비이클과 함께 구성하기 위한 건조 생성물로서 제공될 수 있다. 이러한 액체 조제물은 현탁제, 유화제,

비수성 비이클 또는 방부제와 같은 약학적으로 허용가능한 첨가제와 함께 종래의 수단으로 제조될 수 있다. 조제물은 또한 완충 염, 향미제, 착색제 또는 감미제를 적절하게 함유할 수 있다.

- [0025] 경구 투여용 조제물은 활성 성분의 제어 방출을 제공하도록 적합하게 제제화될 수 있다.
- [0026] 구강 투여를 위해, 조성물은 종래의 방식으로 제제화된 정제, 로젠지 또는 박막의 형태를 취할 수 있다.
- [0027] 활성 성분은 주사에 의한 비경구 투여를 위해, 예를 들어 정맥 주사 또는 주입을 위해 마이크로현탁액 또는 나노현탁액의 형태로 제제화될 수 있다. 주사용 제제는 예를 들어 유리 앰플에 또는 다회 용기, 예를 들어 유리 바이알에 단위 투여 형태로 제공될 수 있다. 주사용 조성물은 유성 또는 수성 비이클 중의 현탁액, 용액 또는 에멀션과 같은 형태를 취할 수 있으며, 현탁제, 안정화제, 방부제 및/또는 분산제와 같은 제제화 조제를 함유할 수 있다. 대안으로, 활성 성분은 사용 전 적합한 비이클, 예를 들어 멸균 주사용 증류수와 구성하기 위해 분말 형태일 수 있다.
- [0028] 앞서 기술된 제제 외에도, 활성 성분은 또한 데포제로서 제제화될 수 있다. 이러한 지속성 제제는 이식 또는 근육내 주사에 의해 투여될 수 있다.
- [0029] 비강 투여 또는 흡입에 의한 투여를 위하여, 활성 성분은 적합한 추진제, 예를 들어 디클로로디플루오로메탄, 플루오로트리클로로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적합한 가스 또는 가스의 혼합물을 사용하여, 가압 팩 또는 분무기용 에어로졸 스프레이 제공의 형태로 편리하게 전달될 수 있다.
- [0030] 원하는 경우, 조성물은 활성 성분을 함유하는 하나 이상의 단위 투여 형태를 함유할 수 있는 팩 또는 분배 장치에 제공될 수 있다. 팩 또는 분배 장치에는 투여를 위한 설명서가 첨부될 수 있다.
- [0031] 국소 투여를 위하여 활성 성분은 1종 이상의 약학적으로 허용되는 담체 중에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 연고로 편리하게 제제화될 수 있다. 특정 담체는, 예를 들어, 미네랄 오일, 액체 바셀린, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌, 유화 왁스 및 물을 포함한다. 대안으로, 활성 성분은 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 중에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 로션으로 제제화될 수 있다. 특정 담체는, 예를 들어, 미네랄 오일, 솔비탄 모노스테아레이트, 폴리솔베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알콜, 벤질 알콜, 2-옥틸도데칸올 및 물을 포함한다.
- [0032] 눈 투여를 위해 활성 성분은 살균제, 예를 들어 페닐질산수은, 염화벤질알코늄 또는 아세트산클로르헥시딘과 같은 방부제와 함께 또는 이들 없이 등장성, pH 조절된 멸균 식염수 중 미분화 현탁액으로서 편리하게 제제화될 수 있다. 대안으로, 눈 투여를 위해 활성 성분은 바셀린과 같은 연고로 제제화될 수 있다.
- [0033] 직장 투여를 위해 활성 성분은 좌제로 편리하게 제제화될 수 있다. 이들은 활성 성분과, 상온에서 고체이지만 직장 온도에서 액체여서 직장에서 용융되어 활성 성분을 방출하는 적합한 비자극 부형제를 혼합함으로써 제조될 수 있다. 이러한 물질은 예를 들어 코코아 버터, 밀랍 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.
- [0034] 특정 병태의 예방 또는 치료에 필요한 활성 성분의 양은 선택되는 활성 성분, 의학적 적응증, 및 치료될 환자의 연령 및 상태에 따라 달라질 것이다. 그러나, 일반적으로, 체중 kg당 약 10 ng 내지 1,000 mg의 일일 투여량이 통상적으로 적절할 것이다. 주어진 환자에 대한 투여량 범위 및 최적 투여량의 결정은 당업자의 보통의 능력 내에 있다.
- [0035] 셀레탈리십의 F형은 무수 조건 하에서 하기 화학식 (II)의 화합물과 하기 화학식 (III)의 화합물을 반응시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다:



(II)



(III)

[0036]

- [0037] 상기 화학식에서 L^1 은 C_{1-6} 알콕시, 임의로 치환된 아릴옥시, 임의로 치환된 아릴티오 또는 임의로 치환된 헤테로아릴을 나타낸다.
- [0038] 제1 실시양태에서, L^1 은 C_{1-6} 알콕시, 특히 C_{1-4} 알콕시를 나타낸다. 제2 실시양태에서, L^1 은 치환되지 않은 아릴옥시 또는 치환된 아릴옥시를 나타낸다. 제3 실시양태에서, L^1 은 치환되지 않은 아릴티오 또는 치환된 아릴티오를 나타낸다. 제4 실시양태에서, L^1 은 치환되지 않은 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴을 나타낸다.
- [0039] 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "알킬"은 직쇄 또는 분지쇄 C_{1-6} 알킬기, 예를 들어 C_{1-4} 알킬기를 포함한다. 통상적인 예는 메틸 및 에틸기, 및 직쇄 또는 분지쇄 프로필, 부틸 및 펜틸기를 포함한다. 특정 알킬기는 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소프로필, *n*-부틸, *sec*-부틸, 이소부틸, *tert*-부틸, 2,2-디메틸프로필 및 3-메틸부틸을 포함한다. " C_{1-6} 알콕시"와 같은 유도된 표현은 이에 따라 해석되어야 한다.
- [0040] L^1 이 C_{1-6} 알콕시를 나타내는 경우, 적합한 의미는 메톡시, 에톡시, *n*-프로폭시, *n*-부톡시 및 이소부톡시를 포함한다. L^1 의 특정 의미는 에톡시이다.
- [0041] L^1 상의 임의의 치환기의 통상적인 예는 할로젠, 니트로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시 및 디(C_{1-6})알킬아미노로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 5개(바람직하게는 1개, 2개 또는 3개)의 치환기를 포함한다.
- [0042] L^1 상의 특정 치환기의 통상적인 예는 플루오로, 클로로, 니트로, 메틸, 메톡시 및 디메틸아미노로부터 독립적으로 선택된 1개 내지 5개(바람직하게는 1개, 2개 또는 3개)의 치환기를 포함한다.
- [0043] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "아릴"은 단일 방향족 고리 또는 다중 축합 방향족 고리로부터 유도된 1가 탄소 고리 방향족기를 지칭한다. 적합한 아릴기는 페닐 및 나프틸, 바람직하게는 페닐을 포함한다. "아릴옥시" 및 "아릴티오"와 같은 유도된 표현은 이에 따라 해석되어야 한다.
- [0044] L^1 이 임의로 치환된 아릴옥시를 나타내는 경우, 통상적인 의미는 치환되지 않은 페녹시 및 치환된 페녹시를 포함한다. 적합한 의미는 페녹시, 펜타플루오로페녹시, 클로로페녹시(특히 4-클로로페녹시), 니트로페녹시(특히 4-니트로페녹시), 메틸페녹시(특히 4-메틸페녹시), 트리메틸페녹시(특히 2,4,6-트리메틸페녹시) 및 메톡시페녹시(특히 4-메톡시페녹시)를 포함한다.
- [0045] L^1 이 임의로 치환된 아릴티오를 나타내는 경우, 통상적인 의미는 치환되지 않은 페닐티오 및 치환된 페닐티오를 포함한다. 적합한 의미는 페닐티오를 포함한다.
- [0046] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "헤테로아릴"은 단일 고리 또는 다중 축합 고리로부터 유도된, 5개 이상의 원자를 함유하는 1가 방향족기를 지칭하며, 하나 이상의 탄소 원자가 산소, 황 및 질소로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자로 대체된다. 적합한 헤테로아릴기는 이미다졸릴, 트리아졸릴 및 피리디닐을 포함한다.
- [0047] L^1 이 헤테로아릴을 나타내는 경우, 통상적인 의미는 치환되지 않은 헤테로아릴 및 치환된 헤테로아릴을 포함한다. 적합한 의미는 이미다졸릴(특히 이미다졸-1-일), 트리아졸릴(특히 1,2,4-트리아졸-1-일) 및 디메틸아미노피리디닐(특히 4-(디메틸아미노)피리디닐-1-일)을 포함한다.
- [0048] L^1 의 적합한 의미는 메톡시, 에톡시, *n*-프로폭시, *n*-부톡시, 이소부톡시, 페녹시, 펜타플루오로페녹시, 4-클로로페녹시, 4-니트로페녹시, 4-메틸페녹시, 2,4,6-트리메틸페녹시, 4-메톡시페녹시, 페닐티오, 이미다졸-1-일, 1,2,4-트리아졸-1-일 및 4-(디메틸아미노)피리디닐-1-일을 포함한다.
- [0049] 화합물 (II)와 (III) 사이의 반응은 일반적으로 산, 예를 들어 미네랄 산 예컨대 염산의 존재 하에 수행된다. 반응은 고온에서 무수 용매, 예를 들어 C_{1-4} 알칸올 예컨대 무수 *n*-프로판올 중에서 편리하게 수행될 수 있다.
- [0050] 화학식 (II)의 중간체는 첨부된 실시예에 기술된 방법, 또는 WO 2012/032334에 기술된 것들 중 어느 하나와 유사한 절차에 의해 제조될 수 있다.
- [0051] 화학식 (III)의 중간체는 첨부된 실시예에 기술된 방법, 또는 이와 유사한 절차에 의해 제조될 수 있다.

- [0052] 셀레탈리십의 B형은 (예를 들어 용액 또는 슬러리로서) 유기 용매 중에서 셀레탈리십의 F형을 물과 접촉시키고, 이로부터 결정화하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0053] 적절하게, 셀레탈리십의 F형은 고온, 예를 들어 40°C 영역의 온도에서, 물 및 고리형 에테르 용매, 예를 들어 2-메틸테트라히드로퓨란의 혼합물 중에 용해될 수 있다. 통상적으로, 혼합물은 염기, 예를 들어 알칼리 금속 수산화물 예컨대 수산화나트륨으로 처리되어, 10.5 영역의 pH를 얻을 수 있다. 중성 pH를 재설정하기 위해 수성 매질, 예를 들어 물 및/또는 염수로 유기상을 세척한 후, 혼합물은 통상적으로 대체 용매, 예를 들어 C₁₋₄ 알칸올 예컨대 2-프로판올 중에 재용해될 수 있고, 그 후 물로 처리되고 65°C를 초과하는 온도에서 가열될 수 있다. 20°C 영역의 온도에서 천천히 냉각한 후, 더 많은 물이 천천히 첨가된다. 그 후 생성물을 혼합물로부터 결정화하고 수집하기 전에, 혼합물을 점진적으로 냉각시키고 일반적으로 0°C 영역의 온도에서 에이징한다.
- [0054] 셀레탈리십의 B형을 물을 포함하지 않는 매질과 접촉시키고(예를 들어 용액 또는 슬러리로서), 이로부터 결정화하는 단계를 포함하는 방법에 의해 셀레탈리십의 B형은 F형으로 전환될 수 있다.
- [0055] 적절하게, 셀레탈리십의 B형은 고온, 예를 들어 50°C 영역의 온도에서 실질적으로 물을 포함하지 않는 용매, 예를 들어 C₁₋₄ 알칸올 예컨대 2-프로판올 중에 용해될 수 있고, 생성물을 반응 혼합물로부터 결정화하고 수집하기 전에, 용매를 부분 증류하고 0°C 영역의 온도에서 천천히 냉각시킨다.
- [0056] 다음의 실시예는 셀레탈리십의 B형 및 F형의 제조, 분석 및 특성을 예시한다.
- [0057] **제조 실시예**
- [0058] **중간체 1**
- [0059] 2,8-디클로로퀴놀린-3-카르발데히드
- [0060] 반응기를 2-메틸테트라히드로퓨란(50 mL)으로 채웠다. 반응기를 -10°C로 냉각시키고, 반응기에 *n*-부틸리튬(헥산 중 2.5 M 용액 24 mL)을 적하하여 채웠다. 혼합물을 10분 동안 교반하고, 2-메틸테트라히드로퓨란(7.5 mL) 중 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘(8.9 g) 용액을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 -10°C에서 10분 동안 교반하고, 0°C로 가온하였다. 0°C에서 1시간 후, 반응기를 -78°C로 냉각시켰다. 반응 온도를 -70°C 미만으로 유지하면서, 별도로 제조된 2-메틸테트라히드로퓨란(50 mL) 중 2,8-디클로로퀴놀린(7.5 g) 용액을 반응기에 적하하여 채웠다. 반응 온도를 -70°C 미만으로 유지하면서, 반응기에 4-포르밀모르폴린(7.2 g)을 적하하여 채웠다. 시트르산 수용액(25 중량%, 3.5 mL)을 -78°C에서 적하 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온으로 천천히 가온하였다. 시트르산 수용액(25 중량%, 30 mL)을 상온에서 첨가하고, 혼합물을 45 내지 50°C로 가열하고 1시간 동안 교반하였다. 유기상을 분리하고, 10% 시트르산(30 mL) 및 물(30 mL)로 세척하였다. 세척된 유기층을 진공 하에서 대략 5.5 vol까지 농축하고, 결정화를 시작할 때까지 ~60°C에서 유지하였다. 혼합물을 에이징하고, 헵탄(60 mL)을 천천히 첨가하면서 0°C로 냉각시켰다. 잔류물을 0°C에서 에이징하고, 여과하고 헵탄(30 mL)으로 세척하였다. 습윤한 물질을 진공 하에서 40°C에서 건조하여 **표제 화합물**을 얻었다.
- [0061] **주석**
- [0062] · 앞서 기술된 반응을 2-메틸테트라히드로퓨란 중에서 수행하였다. 상기 반응에 이용될 수 있는 대체 용매는 테트라히드로퓨란이다. 디에틸 에테르, *tert*-부틸 메틸 에테르 및/또는 시클로헥실 메틸 에테르 또한 대체 용매로서 이용될 수 있다고 여겨진다.
- [0063] · 앞서 기술된 바와 같은 반응은 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘의 리튬 염을 이용한다. 이용될 수 있는 대체 시약은 디이소프로필아민의 리튬 염이다.
- [0064] **중간체 2**
- [0065] 8-클로로-2-(피리딘-3-일)퀴놀린-3-카르발데히드
- [0066] 질소로 수세된 반응기를 **중간체 1**(10 g), 트리스-(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(0)(200 mg), 트리-*tert*-부틸포스포늄 테트라플루오로보레이트(200 mg), 3-피리딘일보론산(6 g), 탈기된 에탄올(120 mL), 탈기된 물(30 mL) 및 트리에틸아민(7.7 mL)으로 채웠다. 반응이 완료될 때까지 혼합물을 70°C에서 가열하고, 온도를 20°C로 감소시키고 혼합물을 여과하였다. 반응기 및 여과 케이크를 물(2×5 부피)로 세척하였다. 습윤한 케이크를 물(5 부피) 및 아세트니트릴(5 부피)의 혼합물에 현탁시켰다. 슬러리를 60 내지 65°C로 가열시키고, 염산(33%, 1.3 당량)을 첨가하고 트리에틸아민(1.4 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 에이징하고, 20°C로 냉각시키고 여과하였

다. 습윤한 케이크를 물/에탄올(50:50 혼합물)로 세척하였다. 케이크를 40℃에서 진공 하에 건조하여 *표제 화합물*을 얻었다.

[0067] **중간체 3**

[0068] (NE)-N-([8-클로로-2-(피리딘-3-일)퀴놀린-3-일]메틸렌)-2-메틸프로판-2-술폰아미드

[0069] 질소 퍼징된 반응기에 (S)-(-)-2-메틸-2-프로판술폰아미드(27 g), K₂HPO₄(5.4 g), *중간체 2*(50 g) 및 K₃PO₄(31.5 g)를 채우고, 테트라히드로퓨란(165 mL)을 채웠다. 반응이 완료될 때까지 현탁액을 40 내지 45℃에서 가열하고, 혼합물을 10℃로 냉각시켰다. KH₂PO₄(22.7 g) 및 물(13 부피)을 첨가하고, 슬러리를 20℃에서 교반하고 여과하였다. 고체 잔류물을 물 및 KH₂PO₄ 수용액으로 세척하고, 40℃에서 진공 하에 건조하여 *표제 화합물*을 얻었다.

[0070] **중간체 4**

[0071] N-((1R)-1-[8-클로로-2-(피리딘-3-일)퀴놀린-3-일]-2,2,2-트리플루오로에틸)아세트아미드, 메탄올 용매 화합물

[0072] 질소 퍼징된 반응기에 *중간체 3*(20 g), 테트라부틸암모늄 아세테이트(3.24 g) 및 톨루엔(140 mL)을 채웠다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 반응 온도를 0 내지 5℃로 유지하면서 (트리플루오로메틸)트리메틸실란(11.5 g)을 첨가하였다. 반응이 완료될 때까지 0 내지 5℃에서 반응 혼합물을 교반하였다. 혼합물을 20℃로 가온하고 물(100 mL)에 부었다. 수성상을 버리고 유기층을 물로 다시 세척하였다. 형성된 톨루엔 용액을 물(20 mL) 및 진한 수성 HCl(5.25 당량)로 처리하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 가열하였다. 반응이 완료된 후, 50 내지 70℃에서 새로운 톨루엔으로 수성층을 추출하고, 중화량의 30% NaOH 수용액을 첨가하였다. 유기층을 분리하고 70℃에서 톨루엔(3 부피)으로 수성층을 다시 추출하였다. 합쳐진 유기상을 70℃에서 물(3 부피)로 세척하고, 대략 2.5 부피의 희석액으로 농축시켰다. 잔류물을 5 내지 10℃로 냉각시키고, 트리에틸아민(1.5 당량)을 첨가하였다. 반응 온도를 10℃ 미만으로 유지하면서, 무수 아세트산(1.3 당량)을 적하 첨가하였다. 반응 혼합물을 40 내지 45℃에서 1 시간 동안 가열하고, 메탄올(~1.1 부피)을 첨가하였다. 결정화를 관찰하였고, 그 후 현탁액을 -10℃로 냉각시키고 여과하였다. -10℃에서 케이크를 메탄올로 세척하였다. 형성된 고체를 40℃에서 진공 하에 건조하여 *표제 화합물*을 얻었다.

[0073] **중간체 5**

[0074] N-((1R)-1-[8-클로로-2-(1-옥시도피리딘-1-일)퀴놀린-3-일]-2,2,2-트리플루오로에틸)아세트아미드

[0075] *중간체 4*를 반응기 내로 도입하였다. 아세트니트릴(5 부피)을 반응기 내로 옮기고, 아세트산(1.42 당량) 및 1.5 M KHCO₃ 수용액(5 부피)을 첨가하였다. 혼합물을 40℃로 가열하고, 과산화아세트산(아세트산 중 39% w/w 용액, 2.0 당량)을 적하 첨가하였다. 반응이 완료될 때까지 혼합물을 40℃에서 교반하였다. Na₂S₂O₃의 1 M 수용액(3.0 부피)을 40℃에서 적하 첨가하였다. 혼합물을 25℃로 냉각시키고, pH 7 내지 13이 될 때까지 1 M NaOH 수용액(~7 부피)을 첨가하고, 물(5.0 부피)을 첨가하였다. 슬러리를 0℃로 냉각시키고 여과하였다. 습윤한 여과 케이크를 물로 세척하였다. 형성된 습윤한 고체를 40℃에서 진공 하에 건조하여 *표제 화합물*을 얻었다.

[0076] **중간체 6**

[0077] 피리도[3,2-d]피리미딘-4-일

[0078] 이소부탄올(50 g) 및 포름아미딘 아세테이트(45 g)로 반응기를 채웠다. 슬러리를 75 내지 85℃로 가열하고, 3-아미노피콜린산(25 g)을 조금씩 첨가하였다. 반응이 완료될 때까지 환류 하에서 슬러리를 가열하였다. 반응 혼합물을 20℃로 냉각시키고, 물(3.1 mL)을 첨가하였다. 슬러리를 1시간 동안 교반하고 여과하고, 물로 세척하고 40℃에서 진공 하에 건조하여 *표제 화합물*을 얻었다.

[0079] **중간체 7**

[0080] 4-에톡시피리도[3,2-d]피리미딘

[0081] N,N-디메틸에틸아민(13.8 g)을 아세트산에틸(50 mL) 중 *중간체 6*(10 g)의 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 0 내지 5℃로 냉각시키고, 무수 트리플루오로아세트산(15.8 g)을 첨가하였다. 반응이 완료된 후, 에탄올 중 2.7 M 나트륨 에톡시드 용액(59 mL)을 천천히 첨가하였다. 반응이 완료된 후, 아세트산(1.94 mL)을 첨가하고, 남은 N,N-디메틸에틸아민 및 에탄올을 증류로 제거하였다. 20% KCl 수용액(5 부피)을 첨가하고, 50℃에서 상을 분리하였다. 50℃에서 수성층을 아세트산에틸(2×3 부피)로 다시 추출하였다. 합쳐진 유기층을 공비건조하고, 메틸

시클로헥산으로 용매 전환시켰다. 농도를 7 내지 8 부피로 조정하였다. 증류 잔류물을 90℃에서 20% KCl 수용액 (0.5 부피)으로 세척하였다. 유기층을 0℃로 천천히 냉각시켰다. 형성된 고체를 여과하고 메틸시클로헥산으로 세척하고, 40℃에서 진공 하에 건조하여 표제 화합물을 얻었다.

[0082] 실시예 1

[0083] N-((R)-1-[8-클로로-2-(1-옥시피리딘-3-일)퀴놀린-3-일]-2,2,2-트리플루오로에틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일 아민, 결정형 F

[0084] 반응기에서 물 중 진한 황산(1.25 부피)의 용액(용액의 총 부피 ~4 부피)을 제조하고, 중간체 5를 상온에서 첨가하였다. 형성된 용액을 70℃에서 가열하고 반응이 완료될 때까지 이 온도에서 유지하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 2-메틸테트라히드로퓨란(1.0 부피)을 첨가하고 28% 암모니아를 첨가하여 반응 혼합물을 중화하였다. 상 분리 후, 2-메틸테트라히드로퓨란으로 수성층을 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물로 세척하고, 형성된 용액을 솟으로 여과하였다. 용매를 n-프로판올로 바꾸고, 공비건조하였다. 증류 잔류물(~3 부피)을 중간체 7(1.1 당량)로 채우고, 내부 온도를 60℃로 증가시켰다. 60℃에서 1M HCl 용액(0.09 당량)(별개의 용기에서 n-프로판올에 염화아세틸을 첨가하여 제조함)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응이 완료될 때까지 형성된 혼합물을 교반하고 60℃에서 유지하였다. 혼합물을 -5℃로 천천히 냉각시키고, 여과하여 잔류물을 수집하였다. 습윤 케이크를 n-프로판올로 세척하고, -5℃로 예비냉각시켰다. 잔류물을 진공 오븐에서 40℃에서 건조하여 표제 화합물을 얻었다.

[0085] 실시예 2

[0086] N-((R)-1-[8-클로로-2-(1-옥시피리딘-3-일)퀴놀린-3-일]-2,2,2-트리플루오로에틸)피리도[3,2-d]피리미딘-4-일 아민, 결정형 B(수화물)

[0087] pH 10.5±0.5까지 NaOH를 첨가함으로써, 실시예 1을 40℃에서 2-메틸테트라히드로퓨란/물(26 부피 : 4.5 부피) 중에 용해시켰다. 수성층을 제거하였다. 수성층의 pH가 중성이 될 때까지 유기층을 염수로 세척하고 물로 세척하였다. 진공 하에서 증류하여 용매를 2-프로판올로 바꾸었다(필요한 경우, 65 내지 75℃에서 용해될 때까지 2-프로판올을 첨가할 수 있다). 2-프로판올 : 물 비가 대략 80 : 20이 될 때까지, >65℃에서 용액에 물을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 20℃로 천천히 냉각시키고, 2-프로판올 : 물 비가 대략 40 : 60이 될 때까지 물을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 0.5시간 동안 에이징하고, 0℃로 천천히 냉각시켰다. 슬러리를 밤새 에이징하였다. 여과하여 잔류물을 수집하고, 0℃에서 2-이소프로판올/물(40 : 60)로 세척하여 표제 화합물을 얻었다.

[0088] 실시예 3

[0089] 결정형 B(수화물)에서 결정형 F로의 전환

[0090] 실시예 2를 2-프로판올(7 부피)에 분산시켰다. 50℃에서 1시간 동안 에이징한 후, 증류하여 용매(1.0 내지 1.5 부피)를 제거하였다. 혼합물을 0℃로 천천히 냉각시킨 후 여과하였다. 습윤 케이크를 40℃에서 진공 하에 건조하였다.

[0091] 분석예

[0092] X-레이 분말 회절(XRPD)

[0093] Cu Kα 방사선(40 kV, 40 mA), θ-2θ 측각기, V12의 발산(divergence) 및 Lynxeye 검출기를 사용하는 Bruker D8 회절계에서 XRPD 패턴을 수집하였다. 데이터 수집을 위해 사용한 소프트웨어는 Diffrac Plus XRD Commander 2.6.1이었고, Diffrac Plus Eva 13.0.0.3을 사용하여 데이터를 분석하였다.

[0094] 샘플을 단결정 지지체에 놓고, 다음의 데이터 수집 설정으로 분석하는 동안 자체 평면에서 회전시켰다:

- [0095]** · 각 범위: 4.5 내지 30° 2θ
- [0096]** · 증분: 0.02
- [0097]** · 스텝당 시간: 0.5 초/스텝

[0098] 결정 패키징

[0099] 단결정 X-레이 회절계, 모델 Oxford Gemini R Ultra, Mo 애노드에서 고체 형태의 결정 회절 측정을 수집하였다. 이로부터 SHELXL-97 방법을 사용하여 결정 구조를 분석하였다.

- [0100] 시차 주사 열량측정(DSC)
- [0101] TA Instruments Q2000 열량계를 사용하여 DSC 서모그램을 얻었다. Sapphire를 사용하여 열용량에 대한 보정을 수행하였고 Certified Indium을 사용하여 온도 및 에너지에 대한 보정을 수행하였다. 40 μ L의 알루미늄 피어싱 팬 또는 100 μ L의 단힌 스테인레스 스틸 팬을 10 $^{\circ}$ C/분으로 25 $^{\circ}$ C에서 300 $^{\circ}$ C까지 가열하였다. 샘플 상에 50 mL/분의 건조 질소 퍼지를 유지하였다. Thermal Advantage(Q 시리즈) 버전 5.4.0으로 데이터를 수집하고 Universal Analysis 버전 4.5A로 분석하였다.
- [0102] 열 중량 분석(TGA)
- [0103] Mettler Toledo TGA/SDTA851e에서 TGA 서모그램을 수집하였다. 100 μ L의 알루미늄 팬을 10 $^{\circ}$ C/분으로 25 $^{\circ}$ C에서 500 $^{\circ}$ C까지 가열하였다. 측정하는 동안 열천칭 및 오븐에서 50 mL/분의 질소 퍼지를 유지하였다. Star^e 소프트웨어, 버전 9.30으로 데이터를 수집하고 분석하였다.
- [0104] 동적 증기 흡착(DVS)
- [0105] 2가지 다른 유형의 DVS 장비를 사용하였으며, 여기서 샘플 중량 흡수는 샘플의 상대 습도에 대해 플롯된다:
- [0106] · 소프트웨어 DVS Win에 의해 제어되는 SMS DVS. 샘플 온도는 25 $^{\circ}$ C로 유지된다. % RH(백분율로 표현되는 상대 습도)의 함수로서의 샘플의 중량 변화를 미량천칭으로 모니터링하였다. 미량천칭에 부착된 유리 팬 상에 샘플을 배치하였다. 25 $^{\circ}$ C에서 30 내지 90 내지 0 내지 30% RH로 수분 사이클을 수행하였다(스캔 단계 10%에서 dm/dt 0.002).
- [0107] · Projekt Messtechnik Sorptions Prufsystem SPS 11-100n 또는 표면 측정 시스템 DVS-1; 샘플을 미세천칭 상단의 알루미늄(SPS 11) 또는 백금(DVS-1) 홀더 상에 배치하고 25% RH 및 25 $^{\circ}$ C로 유지하였다. 25 $^{\circ}$ C에서 시간당 25 내지 95 내지 0 내지 25% RH로 수분 사이클을 수행하였다.
- [0108] **B형**
- [0109] **도 1 내지 3**은 수화물.nH₂O(0 < n ≤ 2)의 상이한 수화 비를 갖는 수화된 고체 형태의 XRPD 패턴을 예시한다. **도 1:** n = 2. **도 2:** n = 1. **도 3:** n ≤ 1. XRPD 패턴은 11.0 $^{\circ}$ 내지 11.1 $^{\circ}$, 12.5 $^{\circ}$ 내지 12.6 $^{\circ}$, 20.9 $^{\circ}$ 내지 21.1 $^{\circ}$, 및 22.9 $^{\circ}$ 내지 23.0 $^{\circ}$ 2 θ ± 0.2 $^{\circ}$ 2 θ 에서 가변 특징적 피크를 나타낸다.
- [0110] **도 4**는 단힌 팬에서 수행된 수화물.nH₂O의 DSC 서모그램을 도시한다. 수화된 고체 형태는 146 $^{\circ}$ C ± 6 $^{\circ}$ C에서 흡열 이벤트를 나타내고, 이어서 무수 F형으로의 재결정화 및 F형의 후속 용융에 상응하는 발열 이벤트를 나타낸다.
- [0111] **도 5**는 수화물.nH₂O의 TGA 서모그램을 도시한다. 스펙트럼의 시작에서 2개의 뚜렷한 중량 손실 뿐만 아니라 연속적인 경사를 관찰하였다. 연속적인 경사는 결정 표면의 수분을 나타내며, 25 $^{\circ}$ C와 150 $^{\circ}$ C 사이에서 확인된 중량 손실(1.7 분자에 해당하는 5.97%)은 결정 패키징과 관련된 수분의 방출에 해당한다. ~210 $^{\circ}$ C에서 시작하여 관찰된 두번째 중요한 중량 손실은 생성물의 분해에 해당한다.
- [0112] **도 6**은 가변 상대 습도 하에서 수화물의 물 흡수 및 탈착을 나타내는 DVS 곡선을 도시한다. 25% RH 내지 95% RH에서 연속적인 수분 흡수를 관찰하였다(~2.4% 중량). 사이클의 제2 부분(95% RH 내지 0% RH)에서, 샘플은 연속적으로 질량을 손실하였고 낮은 RH에서 3.3% 중량의 단계적 질량 손실을 관찰하였다. 제3 부분(0% RH 내지 25% RH)에서, 샘플은 3.6%의 단계적 수분 흡수를 나타내었다. DVS 프로파일은 수화물.nH₂O의 가변 수합량 거동을 분명히 나타낸다. XRPD 측정 전 및 측정 후 샘플을 확인하였고 회절 피크의 약간의 이동을 관찰하였다.
- [0113] **표 1**은 단결정 X-레이 회절로부터 유도된 바와 같은, n = 1 및 n = 2인 수화물.nH₂O에 대한 결정 격자 비교를 나타낸다. 이들은 매우 유사해 보인다.

	공간 군	수화물.1H ₂ O	수화물.2H ₂ O
		사방정계	사방정계
		P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
유닛 셀 치수	셀 길이 [Å]	a 9.169(2)	a 9.0686(3)
		B 14.9626(14)	b 14.8654(5)
		C 16.545(5)	C 16.9944(6)
	셀 각도	A 90.00	A 90.00
		B 90.00	B 90.00
		γ 90.00	γ 90.00
	셀 부피	2269.84	2290.99
		Z:4 Z':0	Z:4 Z':0

[0114]

[0115] 도 7 및 8은 각각 n = 2 및 n = 1인 수화물.nH₂O의 결정 패키징을 예시한다.

[0116] 도 9는 n = 1 및 n = 2인 수화물.nH₂O의 구조적 오버레이를 제공하며, 이는 두 결정 패키징의 완벽한 중첩을 나타내고, 유일한 차이는 혼입된 물 분자의 수이다.

[0117] B형의 열역학적 및 운동 안정성

[0118] 수화된 고체 형태(B형)는 25°C/60% RH 및 40°C/75% RH를 의미하는 ICH 조건 하에서 열역학적으로 안정한 것으로 밝혀졌다. 적절한 용매/물 혼합물에 B형의 결정을 30일 동안 현탁시켜서, 원하는 수분 활성을 갖는 환경을 생성함으로써 열역학적 안정성을 확인하였다. 수분 활성이 상대 습도와 동등하고(예를 들어 60% RH = 수분 활성 0.6), 현탁액 중에서 결정과 포화 용액 사이의 더 빠른 분자의 교환으로 인해, 이 접근법은 고체 형태의 평형 상태를 관찰할 수 있는 가능성을 제공한다. 이에 따라, B형은 또한 25°C/60% RH 및 40°C/75% RH에서 7주 동안 운동적으로 안정하다고 밝혀졌다. 선택된 온도 및 상대 습도에서 고체이고 분말 같은 샘플을 공기에 노출시킴으로써 운동 안정성을 확인하였다.

[0119] F형

[0120] 도 10은 무수물 형태의 XRPD 패턴을 예시한다. 6.4° , 8.7° , 15.2° , 및 20.3° 2θ ± 0.2° 2θ에서 무수물 형태의 특징적 피크를 관찰하였다.

[0121] 도 11은 무수물 형태의 DSC 서모그램을 도시한다. 이 고체 형태는 238.5°C ± 5°C에서 특징적인 용융 흡열에 이어 발열을 나타낸다. 이는 용융시 샘플이 분해되는 것을 시사한다.

[0122] 도 12는 무수물 형태의 TGA 서모그램을 도시한다. 시작시 얇은 연속적인 경사는 결정 표면의 일부 용매를 나타내고, 210°C에서 출발하는 실제 중량 손실은 용융 및 분해에 해당한다.

[0123] 도 13은 DVS 곡선을 도시하는데, 이는 가변 상대 습도 하에서 무수물 형태의 수분 흡수 및 탈착을 나타낸다. 이 다이어그램은 70% RH부터 관찰된 1%의 제한된 수분 흡수로 무수물 형태의 비흡습성 거동을 나타낸다.

[0124] 표 2는 무수물 형태에 대한 결정 격자 데이터를 제공한다.

	공간 군	무수 형태
		사방정계
유닛 셀 치수	셀 길이 [Å]	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
		a 11.4304(4)
		B 18.3469(7)
	C 20.3019(11)	
	셀 각도	A 90.00
		B 90.00
		γ 90.00
	셀 부피	4257.56
Z:8 Z':0		

[0125]

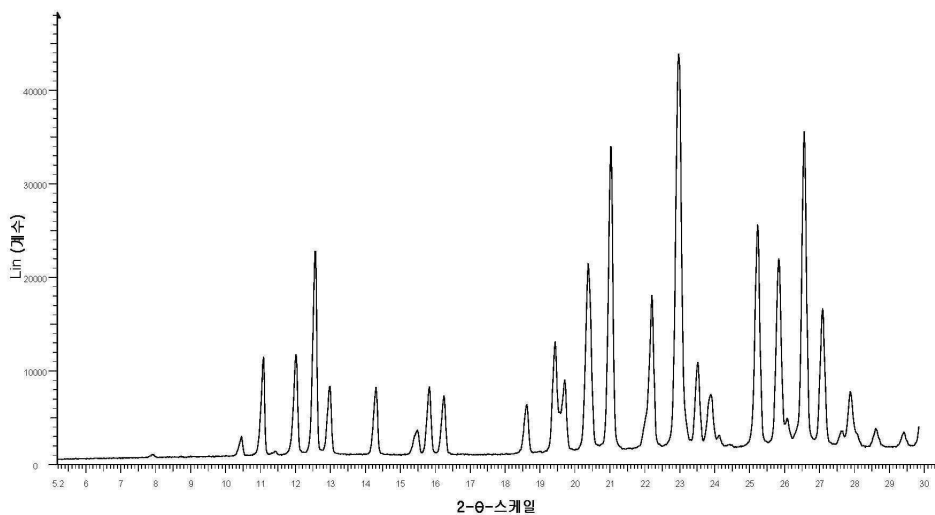
[0126] 도 14는 무수물 형태의 결정 패키징을 예시한다.

[0127] F형의 열역학적 및 운동 안정성

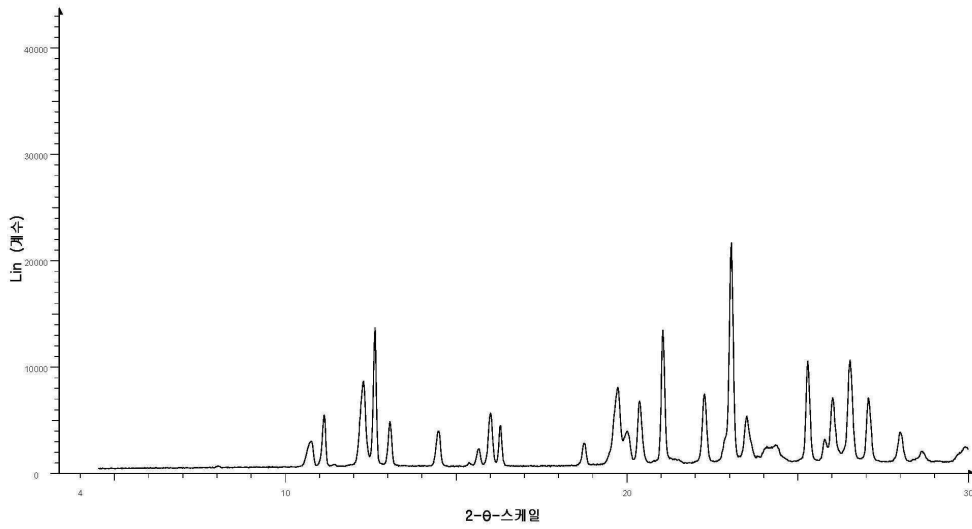
[0128] 무수 고체 형태(F형)는 25°C/60% RH 및 40°C/75% RH를 의미하는 ICH 조건 하에서 열역학적으로 안정하지 않은 것으로 밝혀졌다. B형 결정에 대하여 앞서 설명한 바와 같이, 적절한 용매/물 혼합물 중에 F형의 결정을 30일 동안 현탁시킴으로써 열역학적 안정성을 확인하였다. 그럼에도 불구하고, 선택된 온도 및 상대 습도에서 고체이고 분말 같은 샘플을 공기에 노출시키는 것을 의미하는 ICH 조건 하에서 무수 고체 형태는 운동적으로 안정한 것으로 밝혀졌다. 따라서, 25°C/60% RH 및 40°C/75% RH에서 F형은 7주 동안 운동적으로 안정하다고 밝혀졌다.

도면

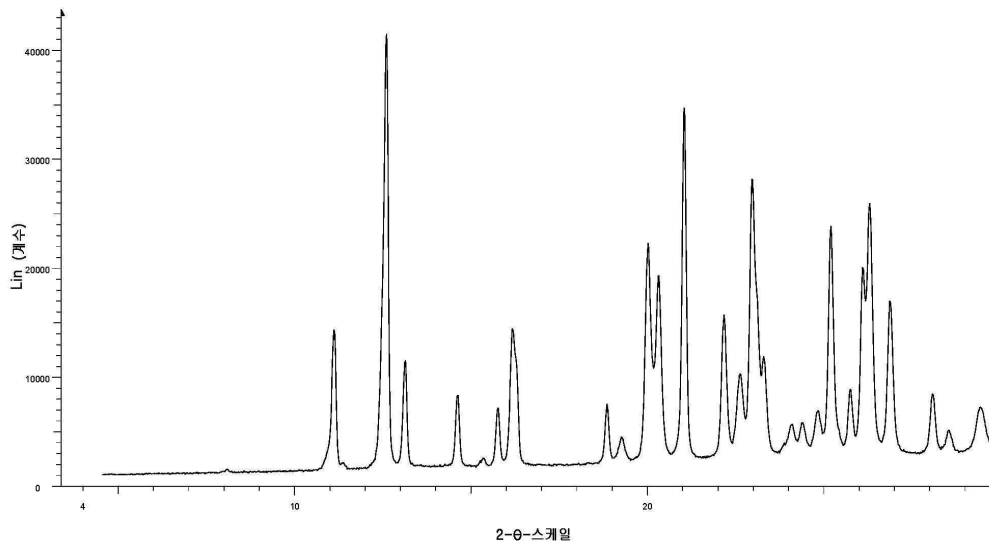
도면1



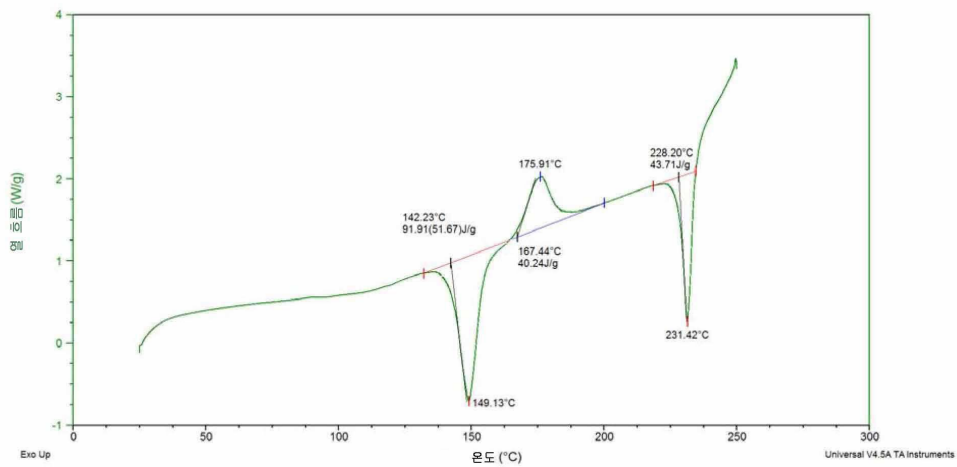
도면2



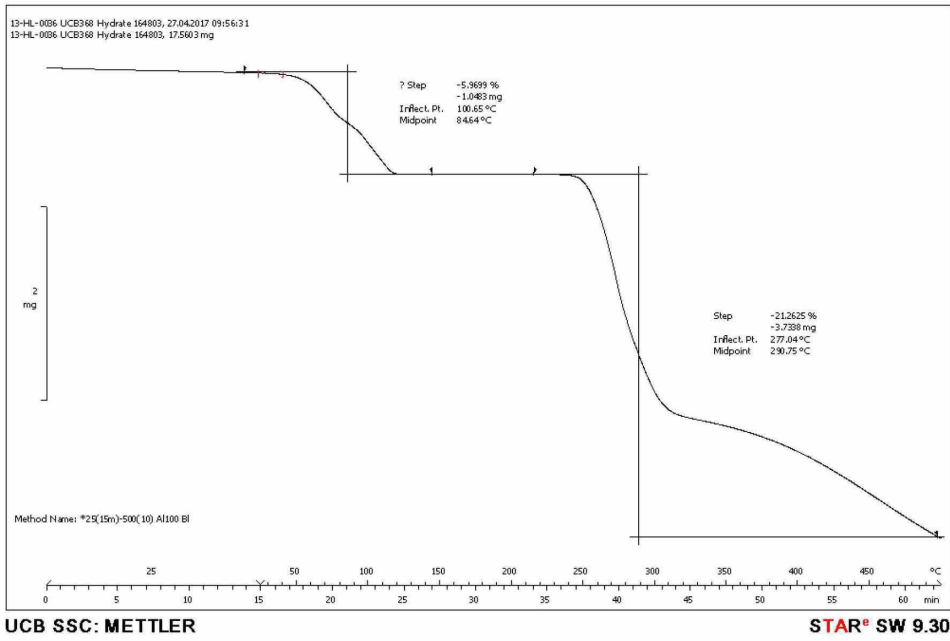
도면3



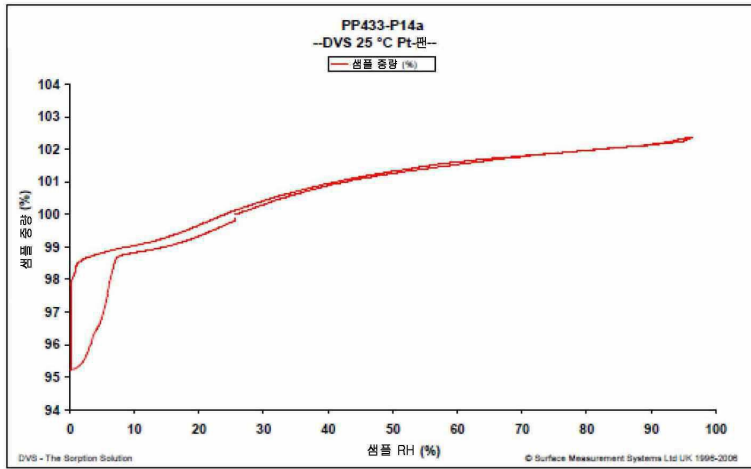
도면4



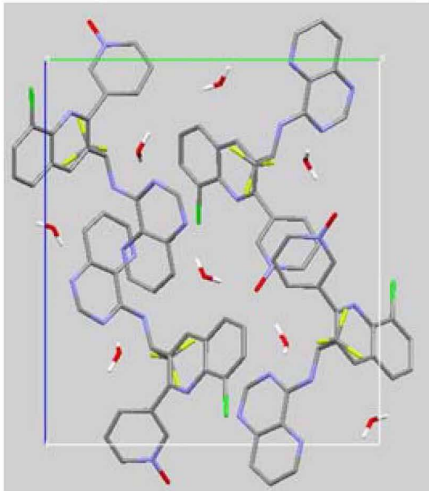
도면5



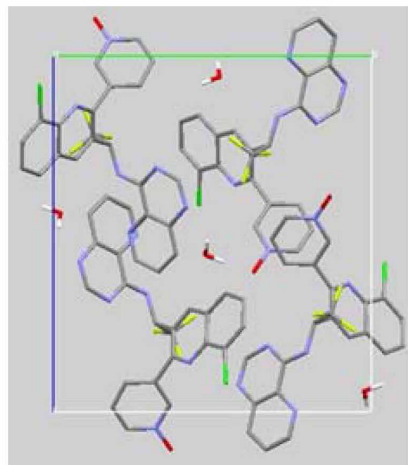
도면6



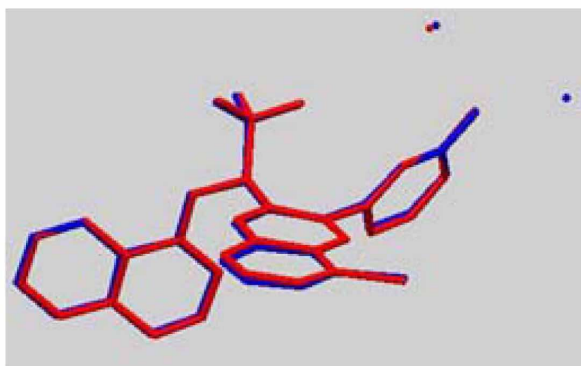
도면7



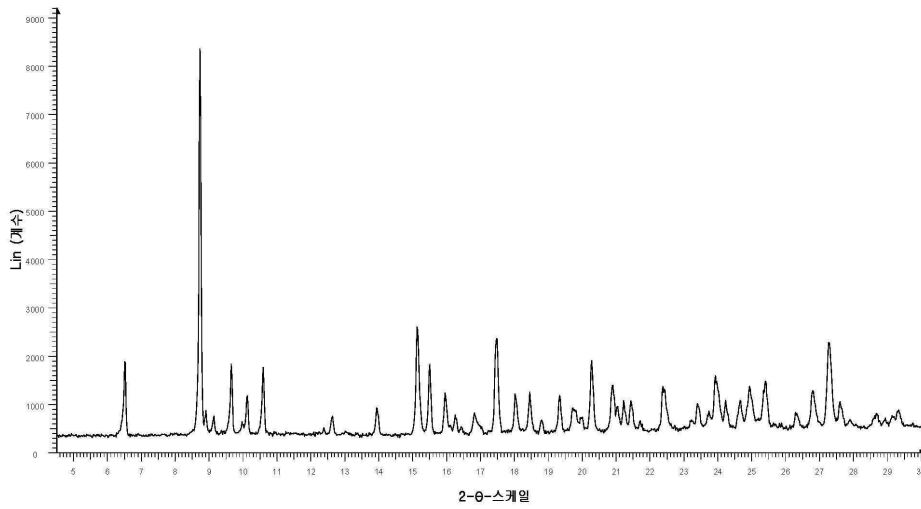
도면8



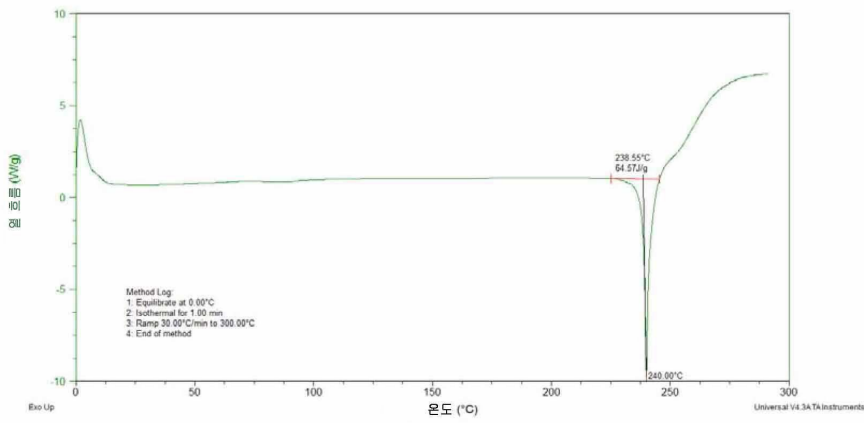
도면9



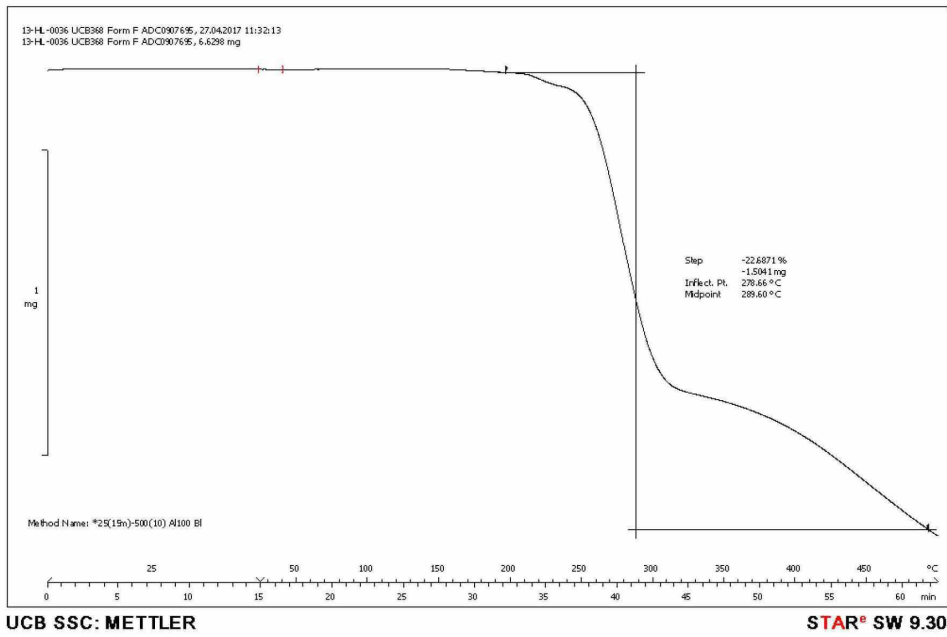
도면10



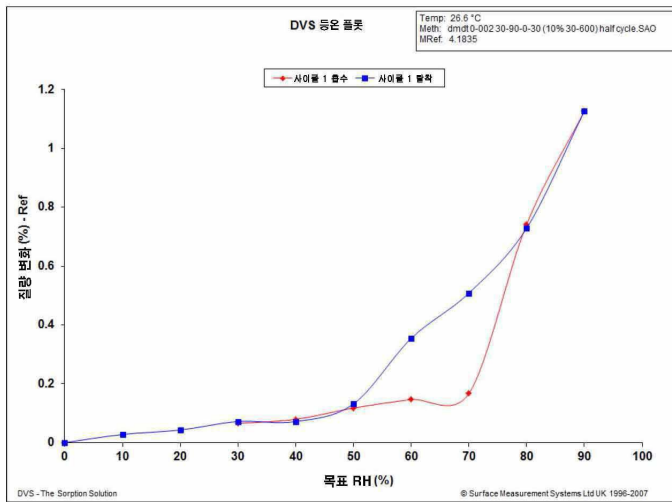
도면11



도면12



도면13



도면14

