



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2018-0086508  
 (43) 공개일자 2018년07월31일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07D 239/84* (2006.01) *A61K 31/517* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*C07D 239/84* (2013.01)  
*A61K 31/517* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7020340
- (22) 출원일자(국제) 2016년12월16일  
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2017년07월16일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2016/067164
- (87) 국제공개번호 WO 2017/106642  
 국제공개일자 2017년06월22일
- (30) 우선권주장  
 62/268,747 2015년12월17일 미국(US)

- (71) 출원인  
**아르켈 인코포레이티드**  
 미국 01803 매사추세츠주 벌링턴 원 웰 스트리트
- (72) 발명자  
**베이츠 크레이그**  
 미국 03076 뉴햄프셔주 펠햄 테니 로드 53  
**리드 데이비드 피.**  
 미국 03076 뉴햄프셔주 펠햄 조나단 로드 47
- (74) 대리인  
**김진희, 김태홍**

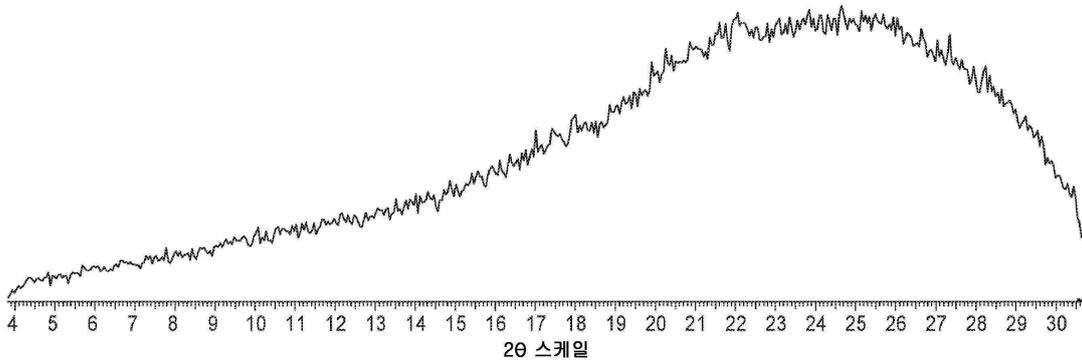
전체 청구항 수 : 총 31 항

(54) 발명의 명칭 **치환된 5,6-디하이드로-6-페닐벤조[F]이소퀴놀린-2-아민 화합물의 고체 형태**

**(57) 요약**

본 출원은 (R)-6-(2-플루오로페닐)-N-(3-(2-(2-메톡시에틸아미노)에틸)페닐)-5,6-디하이드로벤조[h]퀴나졸린-2-아민 디하이드로클로라이드의 고체 형태 및 이의 제조 방법과 사용 방법을 제공한다.

**대표도**



(52) CPC특허분류  
C07B 2200/13 (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

(*R*)-6-(2-플루오로페닐)-*N*-(3-(2-(2-메톡시에틸아미노)에틸)페닐)-5,6-디하이드로벤조[*h*]퀴나졸린-2-아민 디하이드로클로라이드(화합물 A)의 고체 형태로서,

Cu K $\alpha$  방사선을 사용하여 대략 14.9, 23.1 및 23.8° 2 $\theta$ 에서 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하거나, 또는 DTA 또는 DSC로 측정시 대략 110°C 내지 대략 123°C에서 개시하는 흡열성 사건(endothermic event)을 특징으로 하는 화합물 A의 D형 다형체;

Cu K $\alpha$  방사선을 사용하여 대략 9.0, 9.6 및 24.2° 2 $\theta$ 에서 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하거나, 또는 DTA로 측정시 대략 108°C 내지 대략 125°C에서 개시하는 흡열성 사건을 특징으로 하는 화합물 A의 G형 다형체;

Cu K $\alpha$  방사선을 사용하여 대략 12.0, 14.8 및 20.8° 2 $\theta$ 에서 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하거나, 또는 DTA 또는 DSC로 측정시 대략 40°C 내지 대략 49°C, 대략 72°C 내지 대략 74°C, 및 대략 143°C 내지 대략 149°C에서 개시하는 흡열성 사건을 특징으로 하는 화합물 A의 A형 다형체;

Cu K $\alpha$  방사선을 사용하여 대략 8.9, 20.2 및 20.9° 2 $\theta$ 에서 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하거나, 또는 DSC로 측정시 대략 152°C에서 개시하는 흡열성 사건을 특징으로 하는 화합물 A의 C형 다형체;

Cu K $\alpha$  방사선을 사용하여 대략 11.1, 17.9 및 28.2° 2 $\theta$ 에서 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하거나, 또는 DTA로 측정시 대략 51°C 내지 대략 133°C에서 개시하는 흡열성 사건을 특징으로 하는 화합물 A의 F형 다형체;

Cu K $\alpha$  방사선을 사용하여 대략 5.2, 9.3 및 10.6° 2 $\theta$ 에서 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하거나, 또는 DSC로 측정시 대략 158°C에서 개시하는 흡열성 사건을 특징으로 하는 화합물 A의 B형 고체 형태;

Cu K $\alpha$  방사선을 사용하여 대략 10.4, 12.4 및 23.7° 2 $\theta$ 에서 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 화합물 A의 E형 다형체; 및

대략 102°C에서의 유리 전이 온도를 특징으로 하거나, 또는 DSC로 측정시 대략 98°C에서 개시하는 흡열성 사건을 특징으로 하는 화합물 A의 무정형 형태

로 이루어진 군으로부터 선택되는 고체 형태.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, D형 다형체인 고체 형태.

#### 청구항 3

제2항에 있어서, Cu K $\alpha$  방사선을 사용하여 대략 10.6, 14.9, 23.1, 23.8 및 24.8° 2 $\theta$ 에서 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 D형 다형체.

#### 청구항 4

제2항에 있어서, 도 13a, 도 13b 또는 도 13c에 나타난 것과 실질적으로 유사한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 D형 다형체.

#### 청구항 5

제2항에 있어서, 도 16a, 도 16b, 도 16c 및 도 16d 중 어느 한 도면에 나타난 것과 실질적으로 유사한 DTA 써모그램을 특징으로 하는 D형 다형체.

#### 청구항 6

제1항에 있어서, G형 다형체인 고체 형태.

**청구항 7**

제6항에 있어서, Cu K $\alpha$  방사선을 사용하여 대략 9.0, 9.6, 13.1, 18.3, 19.1 및 24.2° 2 $\theta$ 에서 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 G형 다형체.

**청구항 8**

제6항에 있어서, 도 20a, 도 20b 또는 도 20c에 나타난 것과 실질적으로 유사한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 G형 다형체.

**청구항 9**

제6항에 있어서, 도 21a, 도 21b, 도 21c 및 도 21d 중 어느 한 도면에 나타난 것과 실질적으로 유사한 DTA 써모그램을 특징으로 하는 G형 다형체.

**청구항 10**

제1항에 있어서, A형 다형체인 고체 형태.

**청구항 11**

제10항에 있어서, Cu K $\alpha$  방사선을 사용하여 대략 7.0, 12.0, 14.8, 20.8 및 22.3° 2 $\theta$ 에서 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 A형 다형체.

**청구항 12**

제10항에 있어서, 도 4a, 도 4b 또는 도 4c에 나타난 것과 실질적으로 유사한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 A형 다형체.

**청구항 13**

제10항에 있어서, 도 6a에 나타난 것과 실질적으로 유사한 DTA 써모그램 또는 도 6b에 나타난 것과 실질적으로 유사한 DSC 써모그램을 특징으로 하는 A형 다형체.

**청구항 14**

제1항에 있어서, C형 다형체인 고체 형태.

**청구항 15**

제14항에 있어서, Cu K $\alpha$  방사선을 사용하여 대략 6.9, 8.9, 11.5, 15.6, 20.2 및 20.9° 2 $\theta$ 에서 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 C형 다형체.

**청구항 16**

제14항에 있어서, 도 10에 나타난 것과 실질적으로 유사한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 C형 다형체.

**청구항 17**

제14항에 있어서, 도 11에 나타난 것과 실질적으로 유사한 DSC 써모그램을 특징으로 하는 C형 다형체.

**청구항 18**

제1항에 있어서, F형 다형체인 고체 형태.

**청구항 19**

제18항에 있어서, Cu K $\alpha$  방사선을 사용하여 대략 4.7, 8.8, 11.1, 12.4, 17.9 및 28.2° 2 $\theta$ 에서 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 F형 다형체.

**청구항 20**

제18항에 있어서, 도 17a 또는 도 17b에 나타낸 것과 실질적으로 유사한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 F형 다형체.

**청구항 21**

제18항에 있어서, 도 18에 나타낸 것과 실질적으로 유사한 DTA 써모그램을 특징으로 하는 F형 다형체.

**청구항 22**

제1항에 있어서, B형 고체 형태인 고체 형태.

**청구항 23**

제22항에 있어서, Cu K $\alpha$  방사선을 사용하여 대략 5.2, 9.3, 10.6, 12.3, 16.2, 19.4 및 20.0° 2 $\theta$ 에서 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 B형 고체 형태.

**청구항 24**

제22항에 있어서, 도 25에 나타낸 것과 실질적으로 유사한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 B형 고체 형태.

**청구항 25**

제22항에 있어서, 도 26에 나타낸 것과 실질적으로 유사한 DSC 써모그램을 특징으로 하는 B형 고체 형태.

**청구항 26**

제1항에 있어서, E형 다형체인 고체 형태.

**청구항 27**

제26항에 있어서, Cu K $\alpha$  방사선을 사용하여 대략 10.4, 12.4, 17.4, 23.7, 25.5 및 27.4° 2 $\theta$ 에서 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 E형 다형체.

**청구항 28**

제26항에 있어서, 도 8에 나타낸 것과 실질적으로 유사한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 E형 다형체.

**청구항 29**

제1항에 있어서, 무정형 형태인 고체 형태.

**청구항 30**

제29항에 있어서, 도 1에 나타낸 것과 실질적으로 유사한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 무정형 형태.

**청구항 31**

제29항에 있어서, 도 2에 나타낸 것과 실질적으로 유사한 DSC 써모그램을 특징으로 하는 무정형 형태.

**발명의 설명**

**기술 분야**

**배경 기술**

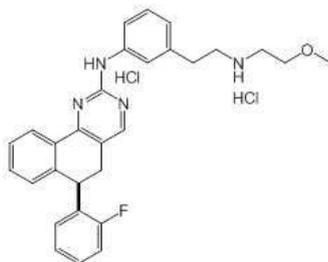
[0001] 관련 출원의 인용

[0002] 본 출원은 2015년 12월 17일에 출원된 U.S.S.N. 62/268,747호에 대한 우선권의 이익을 주장하며, 이 문헌의 내용 전부가 본원에 참조로 포함된다.

- [0003] 배경기술
- [0004] 암은 미국에서 심장 질환 다음으로 두번째 주요 사망 원인이다. 최근 암 진단과 치료에서 진전이 있었음에도 불구하고, 암이 초기에 발견된 경우에는 수술과 방사선요법으로 치유할 수 있지만, 전이성 질병에 대한 현재 약물 요법은 대개 일시적이어서, 좀처럼 장기간의 치료를 제공하지 못한다. 심지어 새로운 화학요법이 시중에 도입되고 있음에도 불구하고, 내성 종양의 치료에서 단일요법으로 또는 1차 요법과 2차 및 3차 요법으로 기존의 제제와 병용하여 효과적인 신규한 약물이 지속적으로 요구되고 있다.
- [0005] 암 세포는 정의상 이종성이다. 예를 들어, 단일 조직 또는 세포 유형 내에서, 다수의 돌연변이 "메카니즘"이 암의 발병을 유발할 수 있다. 이와 같이, 이종성은 서로 다른 개체에서 유래된 동일한 조직 또는 동일한 유형의 종양으로부터 수득한 암 세포 사이에서도 흔히 존재한다. 일부 암과 관련하여 빈번하게 관찰되는 돌연변이 "메카니즘"은 조직 유형별로 상이할 수 있다(예를 들어, 흔히 관찰되는 결장암을 유발하는 돌연변이 "메카니즘"은 흔히 관찰되는 백혈병을 유발하는 "메카니즘"과는 상이할 수 있다). 따라서, 어떤 특정 암이 어떤 특정 화학요법에 반응할 것인지의 여부를 예측하는 것은 어려운 경우가 많다.
- [0006] 정상 세포의 증식과 분화를 조절하는 세포 신호 전달 경로의 구성분은 조절 장애가 발생하는 경우에 세포 증식성 질병 및 암의 발달을 유발할 수 있다. 세포 신호전달 단백질의 돌연변이는 상기 단백질이 부적절한 수준으로 또는 세포 주기 동안에 부적절한 시간에 발현되거나 활성화되는 것을 유발할 수 있고, 이는 결과적으로 제어되지 않는 세포 증식 또는 세포-세포간 부착 특성의 변화를 초래할 수 있다. 예를 들어, 수용체 및 리간드 모두의 돌연변이, 유전자 재배열, 유전자 증폭 및 과발현에 의한 수용체 티로신 키나제의 조절장애는 암의 발달과 진행에 연관되어 있다.
- [0007] FGFR2는 섬유아세포 성장인자 수용체 패밀리의 구성원으로서, 상기 패밀리에서는 구성원들간에 그리고 진화하는 과정 전반에 걸쳐 아미노산 서열이 매우 잘 보존된다. FGFR 패밀리 구성원들은 그들의 리간드 친화도와 조직 분포에 있어서 서로 다르다. 대표적인 전장 단백질은 3개의 면역글로불린 유사 도메인, 단일 소수성 막-신장 세그먼트 및 세포질 티로신 키나제 도메인으로 구성된 세포외 영역으로 이루어진다. 상기 단백질의 세포외 부분이 섬유아세포 성장인자와 상호작용하여, 다운스트림 신호를 설정하여 궁극적으로는 유사분열과 분화에 영향을 준다.
- [0008] FGFR2 유전자 활성화(발현)의 변화는 특정 암과 관련이 있다. 상기 변화된 유전자 발현은 세포 증식, 세포 이동 및 증식하는 종양에 영양분을 공급하는 새로운 혈관의 발달과 같은 수개의 암 관련 사건들을 강화할 수 있다. FGFR2 유전자는 특정 유형의 위암에서 비정상적으로 활성화(과발현)이며, 이러한 증폭은 표준 임상 방법에 대한 불량한 예후 및 반응과 관련이 있다. FGFR2의 비정상적인 발현은 전립선암에 걸린 환자에서도 발견된다. 미국에서 유방암에 걸린 여성의 60% 이상 역시 이 유전자에 있어서 적어도 단일 돌연변이를 지니고 있다.
- [0009] 따라서, FGFR2를 조절하고 암을 비롯한 증식성 질환을 치료하기 위한 신규한 화합물과 방법이 요구되고 있는 실정이다. 본 출원은 이러한 요구들에 부응한다.

**발명의 내용**

[0010] 본 출원은 하기 구조의 (R)-6-(2-플루오로페닐)-N-(3-(2-(2-메톡시에틸아미노)에틸)페닐)-5,6-디하이드로벤조[h]퀴나졸린-2-아민 디하이드로클로라이드(화합물 A)의 고체 형태를 제공한다:



- [0011]
- [0012] 한 실시양태에서, 본 출원은 화합물 A의 무정형 형태를 제공한다. 한 실시양태에서, 상기 무정형 형태는 도 1에 나타낸 것과 실질적으로 유사한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, 상기 무정형 형태는 대략 102°C에서의 유리 전이 온도를 특징으로 한다. 한 실시양태에서, 상기 무정형 형태는 DSC로 측정시 대략 98°C에서 개시하는 흡열성 사건을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, 상기 무정형 형태는 도 2에 나타낸 것과 실질

적으로 유사한 DSC 써모그램(thermogram)을 특징으로 한다.

- [0013] 한 실시양태에서, 본 출원은 화합물 A의 결정성 형태를 제공한다. 한 실시양태에서, 본 출원은 화합물 A의 다형체를 제공한다.
- [0014] 한 실시양태에서, 본 출원은 Cu K $\alpha$  방사선을 사용하여 대략 12.0, 14.8 및 20.8° 2 $\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 화합물 A의 A형 다형체를 제공한다. 한 실시양태에서, 상기 A형 다형체는 도 4a, 도 4b 또는 도 4c에 나타낸 것과 실질적으로 유사한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0015] 한 실시양태에서, 본 출원은 DTA 또는 DSC로 측정시 대략 40°C 내지 대략 49°C, 대략 72°C 내지 대략 74°C, 및 대략 143°C 내지 대략 149°C에서 개시하는 흡열성 사건(endothermic event)을 특징으로 하는 화합물 A의 A형 다형체를 제공한다. 한 실시양태에서, 상기 A형 다형체는 도 6a에 나타낸 것과 실질적으로 유사한 DTA 써모그램 또는 도 6b에 나타낸 것과 실질적으로 유사한 DSC 써모그램을 특징으로 한다.
- [0016] 한 실시양태에서, 본 출원은 Cu K $\alpha$  방사선을 사용하여 대략 10.4, 12.4 및 23.7° 2 $\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 화합물 A의 E형 다형체를 제공한다. 한 실시양태에서, 상기 E형 다형체는 도 8에 나타낸 것과 실질적으로 유사한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0017] 한 실시양태에서, 본 출원은 Cu K $\alpha$  방사선을 사용하여 대략 8.9, 20.2 및 20.9° 2 $\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 화합물 A의 C형 다형체를 제공한다. 한 실시양태에서, 상기 C형 다형체는 도 10에 나타낸 것과 실질적으로 유사한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0018] 한 실시양태에서, 본 출원은 DSC로 측정시 대략 152°C에서 개시하는 흡열성 사건을 특징으로 하는 화합물 A의 C형 다형체를 제공한다. 한 실시양태에서, 상기 C형 다형체는 도 11에 나타낸 것과 실질적으로 유사한 DSC 써모그램을 특징으로 한다.
- [0019] 한 실시양태에서, 본 출원은 Cu K $\alpha$  방사선을 사용하여 대략 14.9, 23.1 및 23.8° 2 $\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 화합물 A의 D형 다형체를 제공한다. 한 실시양태에서, 상기 D형 다형체는 도 13a, 도 13b 또는 도 13c에 나타낸 것과 실질적으로 유사한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0020] 한 실시양태에서, 본 출원은 DTA 또는 DSC로 측정시 대략 110°C 내지 대략 123°C에서 개시하는 흡열성 사건을 특징으로 하는 화합물 A의 D형 다형체를 제공한다. 한 실시양태에서, 상기 D형 다형체는 도 16a, 도 16b, 도 16c 및 도 16d 중 어느 한 도면에 나타낸 것과 실질적으로 유사한 DTA 써모그램을 특징으로 한다.
- [0021] 한 실시양태에서, 본 출원은 Cu K $\alpha$  방사선을 사용하여 대략 11.1, 17.9 및 28.2° 2 $\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 화합물 A의 F형 다형체를 제공한다. 한 실시양태에서, 상기 F형 다형체는 도 17a 또는 도 17b에 나타낸 것과 실질적으로 유사한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0022] 한 실시양태에서, 본 출원은 DTA 또는 DSC로 측정시 대략 51°C 및 대략 133°C에서 개시하는 흡열성 사건을 특징으로 하는 화합물 A의 F형 다형체를 제공한다. 한 실시양태에서, 상기 F형 다형체는 도 18에 나타낸 것과 실질적으로 유사한 DTA 써모그램을 특징으로 한다.
- [0023] 한 실시양태에서, 본 출원은 Cu K $\alpha$  방사선을 사용하여 대략 9.0, 9.6 및 24.2° 2 $\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 화합물 A의 G형 다형체를 제공한다. 한 실시양태에서, 상기 G형 다형체는 도 20a, 도 20b 또는 도 20c에 나타낸 것과 실질적으로 유사한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0024] 한 실시양태에서, 본 출원은 DTA로 측정시 대략 108°C 내지 대략 125°C에서 개시하는 흡열성 사건을 특징으로 하는 화합물 A의 G형 다형체를 제공한다. 한 실시양태에서, 상기 G형 다형체는 도 21a, 도 21b, 도 21c 및 도 21d 중 어느 한 도면에 나타낸 것과 실질적으로 유사한 DTA 써모그램을 특징으로 한다.
- [0025] 한 실시양태에서, 본 출원은 Cu K $\alpha$  방사선을 사용하여 대략 5.2, 9.3 및 10.6° 2 $\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 화합물 A의 B형 고체 형태를 제공한다. 한 실시양태에서, 상기 B형 고체 형태는 도 25에 나타낸 것과 실질적으로 유사한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, 상기 B형 고체 형태는 부분적으로 결정성이고 부분적으로 무정형이다.
- [0026] 한 실시양태에서, 본 출원은 DSC로 측정시 대략 158°C에서 개시하는 흡열성 사건을 특징으로 하는 화합물 A의 B형 고체 형태를 제공한다. 한 실시양태에서, 상기 B형 고체 형태는 도 26에 나타낸 것과 실질적으로 유사한 DSC 써모그램을 특징으로 한다.

- [0027] 또한, 본 출원은 본원에 기술된 화합물 A (예컨대, A형, C형, D형, E형, F형과 G형, 고체 B형 및 무정형 형태 중 임의의 한 형태)의 고체 형태 중 임의의 한 형태 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0028] 또한, 본 출원은 본원에 기술된 화합물 A의 고체 형태 중 임의의 한 형태를 포함하는 치료적 유효량의 조성물을 세포 증식성 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 세포 증식성 질환의 치료 방법을 제공한다.
- [0029] 또한, 본 출원은 세포 증식성 질환의 치료가 필요한 대상체에서 상기 세포 증식성 질환을 치료하기 위한 약제의 제조에 사용하는 본원에 기술된 화합물 A의 고체 형태를 제공한다.
- [0030] 또한, 본 출원은 세포 증식성 질환의 치료가 필요한 대상체에서 상기 세포 증식성 질환을 치료하는데 있어서 본원에 기술된 화합물 A의 고체 형태의 용도를 제공한다.
- [0031] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용되는 모든 기술 용어 및 과학 용어들은 본 출원이 속한 분야의 숙련가가 통상적으로 이해하는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에서, 내용이 명백하게 달리 지시하지 않는 한, 단수 형태는 복수 형태도 포함한다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 또는 균등한 방법과 물질들을 본 출원의 실시 또는 시험에서 사용할 수 있지만, 적절한 방법과 물질들을 하기에 기재한다. 본원에서 언급된 모든 공개공보, 특허 출원, 특허 및 기타 참조 문헌은 참고로서 인용된다. 본원에서 언급되는 참조 문헌들은 선행 기술로서 인정되지 않는다. 충돌하는 경우, 정의를 포함하는 본 명세서가 우세할 것이다. 또한, 물질, 방법 및 실시예들은 단지 예시적인 것이고 본 발명을 한정하려는 것은 아니다.
- [0032] 본 출원의 다른 특징과 이점들은 하기 상세한 설명 및 청구항으로부터 명백해질 것이다.

**도면의 간단한 설명**

- [0033] 도 1은 화합물 A의 무정형 형태의 X선 분말 회절 패턴을 나타낸 것이다.
- 도 2는 화합물 A의 무정형 형태의 DSC에 의한 열 분석을 나타낸 것이다.
- 도 3은 40℃ 및 75% RH에서 보관 전과 후의 화합물 A의 무정형 형태의 X선 분말 회절 패턴을 나타낸 것이다.
- 도 4a는 A형의 X선 분말 회절 패턴을 나타낸 것이다.
- 도 4b는 40℃ 및 75% RH에서 보관 전과 후의 A형의 X선 분말 회절 패턴을 나타낸 것이다.
- 도 4c는 25℃ 및 96% RH에서 보관 전과 후의 A형의 X선 분말 회절 패턴을 나타낸 것이다.
- 도 5는 초기 수화 스크린 샘플 (상단 패널)과, 건조 전 (중앙 패널) 및 건조 후 (하단 패널)의 스케일 업(scale up)시킨 샘플의 A형의 X선 분말 회절 패턴을 나타낸 것이다.
- 도 6a는 A형의 DTA 및 TG에 의한 열 분석을 나타낸 것이다.
- 도 6b는 A형의 DSC 및 TG에 의한 열 분석을 나타낸 것이다.
- 도 7은 서로 다른 온도 하에서 A형의 X선 분말 회절 패턴을 나타낸 것이다.
- 도 8은 E형에서 A형으로의 전이를 나타내는 X선 분말 회절 패턴이다.
- 도 9는 GVS 전과 후의 A형의 X선 분말 회절 패턴을 나타낸 것이다.
- 도 10은 C형의 X선 분말 회절 패턴을 나타낸 것이다.
- 도 11은 C형의 DSC 써모그램 및 TG 분석을 나타낸 것이다.
- 도 12는 서로 다른 온도 하에서 C형의 X선 분말 회절 패턴을 나타낸 것이다.
- 도 13a는 D형의 X선 분말 회절 패턴을 나타낸 것이다.
- 도 13b는 건조 전 (상단 패널) 및 건조 후 (하단 패널)의 D형의 X선 분말 회절 패턴을 나타낸 것이다.
- 도 13c는 건조 전 (상단 패널) 및 건조 후 (하단 패널)의 D형의 X선 분말 회절 패턴을 나타낸 것이다.
- 도 14는 명시된 다양한 보관 조건 하에서 D형의 X선 분말 회절 패턴을 나타낸 것이다.

도 15는 GVS 전과 후의 D형의 X선 분말 회절 패턴을 나타낸 것이다.

도 16a는 D형의 DTA 및 TG에 의한 열 분석을 나타낸 것이다.

도 16b는 D형의 DTA 및 TG에 의한 열 분석을 나타낸 것이다.

도 16c는 D형의 DTA 및 TG에 의한 열 분석을 나타낸 것이다.

도 16d는 D형의 DTA 및 TG에 의한 열 분석을 나타낸 것이다.

도 17a는 F형의 X선 분말 회절 패턴을 나타낸 것이다.

도 17b는 F형의 X선 분말 회절 패턴을 나타낸 것이다: 40°C/75% RH에서 화합물 A의 무정형 형태를 보관하여 제조된 샘플 (상단 패널) 및 아세트니트릴 중에서 화합물 A의 무정형 형태의 슬러리화를 통해 제조된 샘플 (하단 패널).

도 18은 F형의 DTA 및 TG에 의한 열 분석을 나타낸 것이다.

도 19는 서로 다른 온도 하에서 F형의 X선 분말 회절 패턴을 나타낸 것이다.

도 20a는 G형의 X선 분말 회절 패턴을 나타낸 것이다.

도 20b는 50°C에서 96시간 동안 (중앙 패널) 및 50°C에서 추가로 48시간 동안 (하단 패널) 용매를 추가한 후 G형의 X선 분말 회절 패턴 (상단 패널)을 나타낸 것이다.

도 20c는 G형의 X선 분말 회절 패턴을 나타낸 것이다: 참조 샘플 (상단 패널)과, 건조 전 (중앙 패널) 및 건조 후 (하단 패널)의 15 g 스케일의 샘플.

도 21a는 G형의 DTA 및 TG에 의한 열 분석을 나타낸 것이다.

도 21b는 G형의 DTA 및 TG에 의한 열 분석을 나타낸 것이다.

도 21c는 G형의 DTA 및 TG에 의한 열 분석을 나타낸 것이다.

도 21d는 G형의 DSC에 의한 열 분석을 나타낸 것이다.

도 22는 DVS 분석 전 (상단 패널)과 후 (하단 패널)의 G형의 X선 분말 회절 패턴을 나타낸 것이다.

도 23은 40°C 및 75% RH에서 보관 전 (상단 패널)과 보관 후 (상단으로부터 2번째 열), 40°C (상단으로부터 3번째 열) 및 60°C (하단 패널)에서의 G형의 X선 분말 회절 패턴을 나타낸 것이다.

도 24는 열역학적 수용해도 측정 전 (상단 패널)과 후 (하단 패널)의 G형의 X선 분말 회절 패턴을 나타낸 것이다.

도 25는 화합물 A의 B형 고체 형태의 X선 분말 회절 패턴을 나타낸 것이다.

도 26은 화합물 A의 B형 고체 형태의 DSC 및 TG에 의한 열 분석을 나타낸 것이다.

도 27은 화합물 A (시뮬레이션, 상단) 및 D형 (실험, 하단)의 단결정의 X선 분말 회절 패턴을 나타낸 것이다.

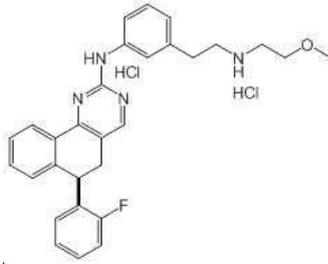
**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0034] 발명의 상세한 설명

[0035] 고체 형태

[0036] 무정형 형태

[0037] 본 출원은 하기 구조의 (R)-6-(2-플루오로페닐)-N-(3-(2-(2-메톡시에틸아미노)에틸)페닐)-5,6-디하이드로벤조[h]퀴나졸린-2-아민 디하이드로클로라이드(화합물 A)의 고체 형태를 제공한다:



[0038]

[0039]

한 실시양태에서, 본 출원은 화합물 A의 무정형 형태를 제공한다. 한 실시양태에서, 상기 무정형 형태는 도 1에 나타난 것과 실질적으로 유사한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, 상기 무정형 형태는 대략 102°C에서의 유리 전이 온도를 특징으로 한다. 한 실시양태에서, 상기 무정형 형태는 DSC로 측정시 대략 98°C에서 개시하는 흡열성 사건을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, 상기 무정형 형태는 도 2에 나타난 것과 실질적으로 유사한 DSC 써모그램을 특징으로 한다.

[0040]

한 실시양태에서, 상기 무정형 형태는 40°C/75% RH에서 보관시 화합물 A의 F형 다형체로 전환된다.

[0041]

**결정성 형태**

[0042]

한 실시양태에서, 본 출원은 화합물 A의 결정성 형태를 제공한다. 한 실시양태에서, 본 출원은 화합물 A의 다형체를 제공한다. 한 실시양태에서, 화합물 A의 결정성 형태는 용매화물이다. 한 실시양태에서, 화합물 A의 결정성 형태는 수화물이다. 한 실시양태에서, 화합물 A의 결정성 형태는 일수화물이다. 한 실시양태에서, 화합물 A의 결정성 형태는 반수화물이다. 한 실시양태에서, 화합물 A의 결정성 형태는 DMSO 용매화물이다. 한 실시양태에서, 화합물 A의 결정성 형태는 일-DMSO 용매화물이다. 한 실시양태에서, 화합물 A의 결정성 형태는 반-DMSO 용매화물이다.

[0043]

A형

[0044]

한 실시양태에서, 본 출원은 Cu K $\alpha$  방사선을 사용하여 대략 12.0, 14.8 및 20.8° 2 $\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 화합물 A의 A형 다형체("A형")를 제공한다. 한 실시양태에서, A형은 Cu K $\alpha$  방사선을 사용하여 대략 7.0, 12.0, 14.8, 20.8 및 22.3° 2 $\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, A형은 Cu K $\alpha$  방사선을 사용하여 대략 3.9, 7.0, 7.3, 9.6, 12.0, 12.7, 14.8, 15.3, 20.8, 21.1 및 22.3° 2 $\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, A형은 Cu K $\alpha$  방사선을 사용하여 대략 3.9, 7.0, 7.3, 8.7, 9.6, 12.0, 12.7, 13.8, 14.8, 15.3, 20.2, 20.8, 21.1, 22.3 및 27.9° 2 $\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, A형은 대략 하기 표에 나타난 위치들에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다:

피크 목록		
위치 [2 $\theta$ ]	높이 [cts]	상대 강도 [%]
3.9412	200.55	28.31
6.9663	523.96	73.96
7.3452	478.55	67.55
8.6586	173.68	24.51
9.5546	508.46	71.77
11.9659	551.78	77.88
12.6976	383.86	54.18
13.8146	126.60	17.87
14.7909	684.31	96.59
15.2987	397.01	56.04
16.2613	102.84	14.52
16.6588	63.21	8.92
17.4470	23.20	3.28
20.1585	180.78	25.52
20.7539	708.46	100.00
21.1397	201.39	28.43
22.2583	532.01	75.09
24.0525	19.48	2.75
25.6131	46.96	6.63
27.8614	103.31	14.58
28.6483	86.71	12.24

[0045]

[0046]

한 실시양태에서, A형은 도 4a, 도 4b 또는 도 4c에 나타난 것과 실질적으로 유사한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, A형은 도 4a에 나타난 것과 실질적으로 유사한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0047]

한 실시양태에서, A형은 DTA 또는 DSC로 측정시 대략 40°C 내지 대략 49°C, 대략 72°C 내지 대략 74°C, 및 대략 143°C 내지 대략 149°C에서 개시하는 흡열성 사건들을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, A형은 DTA 또는 DSC로 측정시 대략 112°C에서 개시하는 추가의 흡열성 사건을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, A형은 DTA 또는 DSC로 측정시 대략 40°C, 대략 72°C 및 대략 143°C에서 개시하는 추가의 흡열성 사건을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, A형은 DTA 또는 DSC로 측정시 대략 112°C에서 개시하는 추가의 흡열성 사건을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, A형은 DTA 또는 DSC로 측정시 대략 49°C, 대략 74°C 및 대략 149°C에서 개시하는 흡열성 사건을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, A형은 도 6a에 나타난 것과 실질적으로 유사한 DTA 써모그램 또는 도 6b에 나타난 것과 실질적으로 유사한 DSC 써모그램을 특징으로 한다.

[0048]

한 실시양태에서, A형은 TGA로 측정시 약 25°C 내지 약 60°C에서 대략 1.4%, 약 60°C 내지 약 110°C에서 대략 1.5% 및 약 110°C 내지 약 170°C에서 대략 2.2%의 중량 손실을 나타낸다.

[0049]

한 실시양태에서, A형은 흡습성이다. 한 실시양태에서, A형은 25°C에서 0 내지 70% RH의 중간 정도의 흡습성 (예컨대, 약 2.5% w/w 물 흡수)을 나타낸다. 한 실시양태에서, A형은 25°C에서 70 내지 90% RH의 현저한 흡습성 (예컨대, 약 5% w/w 물 흡수)을 나타낸다.

[0050]

한 실시양태에서, A형은 다양한 보관 조건 하에서 안정하다. 한 실시양태에서, A형은 대략 20°C 내지 대략 50°C (예컨대, 25°C 또는 40°C)에서 적어도 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 6개월 또는 1년 동안 안정하다. 한 실시양태에서, A형은 대략 60% RH 내지 대략 98% RH (예컨대, 75% RH 또는 96% RH)에서 적어도 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 6개월 또는 1년 동안 안정하다. 한 실시양태에서, A형은 40°C/75% RH 하에서 적어도 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 6개월 또는 1년 동안 안정하다. 한 실시양태에서, A형은 25°C/96% RH 하에서 적어도 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 6개월 또는 1년 동안 안정하다.

[0051]

한 실시양태에서, A형은 수용액 중에서 가용성이다. 한 실시양태에서, A형은 실온의 수용액 (예컨대, 물) 중에 완전히 용해된다 (>20 mg/ml). 한 실시양태에서, A형은 열역학적 수용해도가 낮다 (예컨대, 1.5 mg/ml 미만). 한 실시양태에서, A형은 용해된 후 겔을 형성한다.

[0052]

한 실시양태에서, A형은 수화물이다. 한 실시양태에서, A형은 일수화물이다.

[0053]

한 실시양태에서, A형은 용매 중에서 화합물 A의 무정형 형태를 슬러리화하여 제조된다. 한 실시양태에서, 화합

물 A의 무정형 형태는 아세톤, 1,4-디옥산 또는 에탄올 또는 이들의 혼합물 중에서 슬러리화된다. 한 실시양태에서, 상기 슬러리화는 대략 50°C에서 수행된다. 한 실시양태에서, 상기 슬러리화는 연속적인 교반과 함께 수행된다. 한 실시양태에서, 상기 슬러리는 온도가 순환된다. 한 실시양태에서, 상기 슬러리는 약 15°C 내지 약 50°C로 온도가 순환된다. 한 실시양태에서, 상기 슬러리는 약 20°C 내지 약 50°C, 약 25°C 내지 약 50°C, 약 30°C 내지 약 50°C, 약 35°C 내지 약 50°C, 약 40°C 내지 약 50°C, 약 15°C 내지 약 45°C, 약 15°C 내지 약 40°C, 약 15°C 내지 약 35°C, 약 15°C 내지 약 30°C, 약 15°C 내지 약 25°C, 약 20°C 내지 약 45°C, 약 20°C 내지 약 40°C, 약 20°C 내지 약 35°C, 약 20°C 내지 약 30°C, 약 25°C 내지 약 45°C, 약 25°C 내지 약 40°C, 약 25°C 내지 약 35°C, 약 30°C 내지 약 45°C, 약 30°C 내지 약 40°C 또는 약 35°C 내지 약 45°C로 온도가 순환된다.

[0054] 한 실시양태에서, A형은 가열시 화합물 A의 E형 다형체로 전환된다. 한 실시양태에서, A형은 100°C 초과로 가열시 화합물 A의 E형 다형체로 전환된다. 한 실시양태에서, A형은 가열시 또는 120°C 초과로 가열시 화합물 A의 E형 다형체로 전환된다.

[0055] E형

[0056] 한 실시양태에서, 본 출원은 Cu K $\alpha$  방사선을 사용하여 대략 10.4, 12.4 및 23.7° 2 $\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 화합물 A의 E형 다형체("E형")를 제공한다. 한 실시양태에서, E형은 Cu K $\alpha$  방사선을 사용하여 대략 10.4, 12.4, 17.4, 23.7, 25.5 및 27.4° 2 $\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, E형은 Cu K $\alpha$  방사선을 사용하여 대략 10.4, 12.4, 13.7, 15.4, 15.8, 17.4, 19.9, 20.7, 21.2, 23.7, 25.5 및 27.4° 2 $\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, E형은 Cu K $\alpha$  방사선을 사용하여 대략 4.0, 7.1, 7.8, 10.4, 12.4, 13.7, 14.3, 15.4, 15.8, 17.4, 19.9, 20.7, 21.2, 22.2, 23.7, 25.5 및 27.4° 2 $\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, E형은 대략 하기 표에 나타난 위치들에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다:

피크 목록	
위치	2 $\theta$
4.0	
7.1	
7.8	
10.4	
12.4	
13.7	
14.3	
15.4	
15.8	
17.4	
19.9	
20.7	
21.2	
21.7	
22.2	
23.7	
24.8	
25.5	
26.5	
27.4	

[0057] 한 실시양태에서, E형은 도 8에 나타난 것과 실질적으로 유사한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0059] 한 실시양태에서, E형은 A형을 가열하여 제조된다. 한 실시양태에서, E형은 A형을 100°C 초과로 가열하여 제조된다. 한 실시양태에서, E형은 A형을 120°C로 가열하거나 또는 120°C 초과로 가열하여 제조된다

[0060] 한 실시양태에서, E형은 냉각 후에 A형으로 전환된다. 한 실시양태에서, E형은 100°C 미만으로 냉각 후에 A형으로 전환된다. 한 실시양태에서, E형은 주위 온도 (예컨대, 약 25°C)로 냉각 후에 A형으로 전환된다.

[0061] C형

[0062] 한 실시양태에서, 본 출원은 Cu K $\alpha$  방사선을 사용하여 대략 8.9, 20.2 및 20.9° 2 $\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 화합물 A의 C형 다형체("C형")를 제공한다. 한 실시양태에서, C형은 Cu K $\alpha$  방사선을 사용하여 대략 6.9, 8.9, 11.5, 15.6, 20.2 및 20.9° 2 $\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, C형은 Cu K $\alpha$  방사선을 사용하여 대략 6.9, 8.9, 11.5, 14.0, 15.6, 18.7, 20.2, 20.9, 22.2, 24.6, 26.2 및 27.0° 2 $\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, C형은 대략 하기 표에 나타난 위치들에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다:

2 $\theta$	d(Å)	hkg	높이	H%	면적	A%	FWHM
4.258	20.7429	17	45	4.3	672	11.8	0.635
6.862	12.8706	95	470	45.0	2675	46.8	0.242
9.883	9.0466	122	1044	100.0	5083	89.0	0.207
11.545	7.6583	163	486	44.6	3126	54.7	0.285
14.031	6.3067	206	201	19.2	1281	22.4	0.271
15.602	5.6750	262	680	65.1	3701	64.8	0.232
17.787	4.9827	376	142	13.6	722	12.7	0.217
18.698	4.7418	417	518	49.6	2665	46.7	0.219
20.157	4.4018	511	532	51.0	5710	100.0	0.456
20.891	4.2488	519	289	25.8	3977	69.7	0.627
22.152	4.0096	515	234	22.4	1836	32.2	0.333
23.099	3.8474	516	164	15.7	732	12.8	0.189
24.550	3.6231	523	186	17.8	1454	25.5	0.332
26.150	3.4050	585	147	14.1	1290	22.6	0.373
27.048	3.2940	590	112	10.7	1196	20.9	0.453
29.596	3.0158	385	145	13.9	1141	20.0	0.334

[0063]

[0064] 한 실시양태에서, C형은 도 10에 나타난 것과 실질적으로 유사한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0065] 한 실시양태에서, C형은 DSC로 측정시 대략 152°C에서 개시하는 흡열성 사건을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, C형은 도 11에 나타난 것과 실질적으로 유사한 DSC 써모그램을 특징으로 한다.

[0066] 한 실시양태에서, C형은 화합물 A (예컨대, 화합물 A의 무정형 형태)를 DMSO 중에 용해시킨 후, 상기 용액으로부터 DMSO를 서서히 증발시켜 제조된다. 한 실시양태에서, C형의 제조는 해당 샘플을 가열하는 단계를 더 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 샘플은 75°C로 가열되거나 또는 약 75°C초과로 가열된다.

[0067] 한 실시양태에서, C형은 DMSO 용매화물이다. 한 실시양태에서, C형은 DMSO 반응매화물이다.

[0068] D형

[0069] 한 실시양태에서, 본 출원은 Cu K $\alpha$  방사선을 사용하여 대략 14.9, 23.1 및 23.8° 2 $\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 화합물 A의 D형 다형체("D형")를 제공한다. 한 실시양태에서, D형은 Cu K $\alpha$  방사선을 사용하여 대략 10.6, 14.9, 23.1, 23.8 및 24.8° 2 $\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, D형은 Cu K $\alpha$  방사선을 사용하여 대략 10.6, 13.9, 14.9, 21.8, 22.3, 23.1, 23.8, 24.8, 28.1 및 28.7° 2 $\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, D형은 Cu K $\alpha$  방사선을 사용하여 대략 10.6, 11.6, 13.9, 14.9, 19.0, 21.8, 22.3, 23.1, 23.8, 24.8, 25.3, 28.1, 28.2 및 28.7° 2 $\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, D형은 대략 하기 표에 나타난 위치들에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다:

피크 목록		
위치 [2θ]	높이 [cts]	상대 강도 [%]
5.1265	98.52	23.49
7.3462	79.00	18.83
10.5714	357.98	85.34
11.5597	113.60	27.08
11.7765	106.11	25.30
13.9022	203.73	48.57
14.9257	419.49	100.00
16.3721	26.24	6.25
16.7358	93.63	22.32
17.2192	68.07	16.23
17.5019	11.50	2.74
18.3150	60.24	14.36
18.9619	124.08	29.58
19.7197	86.49	20.62
20.7378	101.40	24.17
21.0683	83.45	19.89
21.7689	203.41	48.49
22.2869	201.75	48.09
23.1463	371.74	88.62
23.7756	410.38	97.83
24.8390	314.95	75.08
25.2694	132.02	31.47
26.2399	32.20	7.68
27.2203	51.08	12.18
28.0526	181.81	43.34
28.1895	123.55	29.45
28.7259	175.55	41.85

[0070]

[0071]

한 실시양태에서, D형은 도 13a, 도 13b 또는 도 13c에 나타난 것과 실질적으로 유사한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, D형은 도 13a에 나타난 것과 실질적으로 유사한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0072]

한 실시양태에서, D형은 DTA 또는 DSC로 측정시 대략 110°C 내지 대략 123°C에서 개시하는 흡열성 사건을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, D형은 DTA 또는 DSC로 측정시 대략 110°C, 112°C, 114°C, 115°C 또는 123°C에서 개시하는 흡열성 사건을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, D형은 도 16a, 도 16b, 도 16c 및 도 16d 중 어느 한 도면에 나타난 것과 실질적으로 유사한 DTA 써모그램을 특징으로 한다.

[0073]

한 실시양태에서, D형은 TGA로 측정시 약 80°C - 약 90°C 및 약 130°C - 약 160°C에서 대략 3.5% 내지 대략 4.6%의 중량 손실을 나타낸다. 한 실시양태에서, D형은 TGA로 측정시 약 80°C 내지 약 130°C에서 대략 3.6% (즉, 1몰당량의 물)의 중량 손실을 나타낸다. 한 실시양태에서, D형은 TGA로 측정시 약 90°C 내지 약 160°C에서 대략 4.6%의 중량 손실을 나타낸다.

[0074]

한 실시양태에서, D형은 40 내지 70% RH에서 0.1% w/w 미만의 물 흡수율을 나타낸다. 한 실시양태에서, D형은 25°C에서 70 내지 90% RH의 현저한 물 흡수율 (예컨대, 약 1.6% w/w 물 흡수)을 나타낸다.

[0075]

한 실시양태에서, D형은 다양한 보관 조건 하에서 안정하다. 한 실시양태에서, D형은 대략 20°C 내지 대략 50°C (예컨대, 25°C 또는 40°C)에서 적어도 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 6개월 또는 1년 동안 안정하다. 한 실시양태에서, D형은 대략 60% RH 내지 대략 98% RH (예컨대, 75% RH 또는 96% RH)에서 적어도 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 6개월 또는 1년 동안 안정하다. 한 실시양태에서, D형은 40°C/75% RH 하에서 적어도 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 6개월 또는 1년 동안 안정하다. 한 실시양태에서, D형은 25°C/96% RH 하에서 적어도 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 6개월 또는 1년 동안 안정하다.

[0076]

한 실시양태에서, D형은 수화물이다. 한 실시양태에서, D형은 일수화물이다.

[0077]

한 실시양태에서, D형은 용매 중에서 화합물 A의 무정형 형태를 슬러리화하여 제조된다. 한 실시양태에서, 화합물 A의 무정형 형태는 아세트산, 2-프로판올 또는 아세트니트릴과 물의 혼합물 중에서 슬러리화된다. 한 실시양태에서, 화합물 A의 무정형 형태는 아세트산과 물의 혼합물 중에서 슬러리화된다. 한 실시양태에서, 아세트산과 물은

대략 0.4의  $W_A$ 로 혼합된다. 한 실시양태에서, 상기 슬러리화는 주위 온도 (예컨대, 대략 20°C 내지 대략 25°C)에서 수행된다. 한 실시양태에서, 상기 슬러리화는 연속적인 교반과 함께 수행된다.

- [0078] 한 실시양태에서, D형은 화합물 A를 제1 용매 중에 용해시켜 용액을 형성하는 단계; 상기 용액에 반응매를 첨가하여 슬러리를 형성하는 단계; 및 상기 슬러리를 냉각시키는 단계; 및 임의로 D형을 분리시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조된다.
- [0079] 한 실시양태에서, 상기 제1 용매는 아세톤, 2-프로판올 또는 아세토니트릴과 물의 혼합물이다. 한 실시양태에서, 상기 제1 용매는 아세톤과 물의 혼합물이다. 한 실시양태에서, 상기 혼합물은 아세톤:물을 대략 85:15로 포함한다. 한 실시양태에서, 화합물 A는 적어도 50°C의 온도에서 상기 제1 용매 중에 용해된다. 한 실시양태에서, 화합물 A는 대략 50°C의 온도에서 상기 제1 용매 중에 용해된다.
- [0080] 한 실시양태에서, 상기 반응매는 아세톤, 2-프로판올 또는 아세토니트릴이다. 한 실시양태에서, 상기 반응매는 아세톤이다. 한 실시양태에서, 상기 반응매를 첨가한 후, 용액 중의 물의 백분율은 감소된다. 한 실시양태에서, 상기 반응매를 첨가한 후, 용액 중의 물의 백분율은 대략 5% 또는 5% 미만이다. 한 실시양태에서, 상기 반응매를 첨가한 후, 용액은 아세톤:물을 대략 95:5로 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 반응매를 첨가한 후, 슬러리가 형성된다.
- [0081] 한 실시양태에서, 상기 반응매를 첨가한 후, 상기 슬러리는 대략 20°C 또는 20°C 미만의 온도로 냉각된다.
- [0082] 한 실시양태에서, 상기 방법은 상기 반응매를 첨가한 후 및 냉각하기 전에, D형 씨드를 첨가하는 단계를 더 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 D형 씨드는 물의 백분율이 대략 13% 내지 대략 10%로 감소되는 경우에 첨가된다.
- [0083] 한 실시양태에서, 상기 방법은 D형 씨드를 첨가한 후 및 냉각하기 전에, 반응매를 첨가하는 단계를 더 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 반응매는 물의 백분율을 대략 10% 내지 대략 5%로 감소시키기 위해 첨가된다. 한 실시양태에서, 상기 반응매는 물의 백분율을 대략 5%로 감소시키기 위해 첨가된다. 한 실시양태에서, 상기 D형 씨드 및 추가의 반응매를 첨가한 후, 상기 슬러리는 대략 20°C 또는 20°C 미만의 온도로 냉각된다.
- [0084] 한 실시양태에서, 상기 방법은 냉각 후 D형을 여과하는 단계를 더 포함한다.
- [0085] 한 실시양태에서, D형은 용매 중에서 화합물 A의 G형 다형체를 슬러리화하여 제조된다. 한 실시양태에서, 화합물 A의 G형 다형체는 아세톤, 2-프로판올 또는 아세토니트릴과 물의 혼합물 중에서 슬러리화된다. 한 실시양태에서, 화합물 A의 G형 다형체는 아세톤과 물의 혼합물 중에서 슬러리화된다. 한 실시양태에서, 아세톤과 물의 혼합물은 수분 함량이 낮다 (예컨대, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3% 미만 또는 2% 미만의 물). 한 실시양태에서, 아세톤과 물은 대략 98:2 또는 99:1의 아세톤:물 비율로 혼합된다. 한 실시양태에서, 상기 슬러리화는 적어도 50°C의 온도에서 수행된다. 한 실시양태에서, 상기 슬러리화는 대략 50°C에서 수행된다. 한 실시양태에서, 상기 슬러리화는 연속적인 교반과 함께 수행된다. 한 실시양태에서, 상기 슬러리화는 적어도 3일, 4일 또는 그 보다 더 긴 시간 동안 수행된다. 한 실시양태에서, D형 씨드가 슬러리에 첨가된다. 한 실시양태에서, D형 씨드가 슬러리에 첨가되고, 상기 슬러리화는 10시간, 8시간 또는 6시간 미만 동안 수행된다.
- [0086] F형
- [0087] 한 실시양태에서, 본 출원은 Cu K $\alpha$  방사선을 사용하여 대략 11.1, 17.9 및 28.2° 2 $\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 화합물 A의 F형 다형체("F형")를 제공한다. 한 실시양태에서, F형은 Cu K $\alpha$  방사선을 사용하여 대략 4.7, 8.8, 11.1, 12.4, 17.9 및 28.2° 2 $\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, F형은 Cu K $\alpha$  방사선을 사용하여 대략 4.7, 8.8, 11.1, 12.4, 15.1, 16.8, 17.9, 20.1, 22.5, 24.0, 25.6 및 28.2° 2 $\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, F형은 대략 하기 표에 나타난 위치들에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다:

피크 목록		
위치 [2θ]	높이 [cts]	상대 강도 [%]
4.6967	217.20	21.45
5.8669	41.85	4.13
6.1319	99.29	9.81
8.7707	162.54	16.05
11.1418	1012.52	100.00
12.3508	224.55	22.18
15.0859	110.79	10.94
16.8086	162.01	16.00
17.9051	439.61	43.42
19.8378	35.06	3.46
20.0998	118.15	11.67
20.6692	42.06	4.15
21.6600	73.36	7.25
22.0457	67.06	6.62
22.4765	108.09	10.68
23.4088	80.34	7.94
23.9847	108.97	10.76
25.2417	52.06	5.14
25.5571	142.99	14.12
26.1400	69.38	6.85
27.4225	41.06	4.05
28.2101	261.53	25.83
28.8661	71.14	7.03

[0088]

[0089]

한 실시양태에서, F형은 도 17a 또는 도 17b에 나타난 것과 실질적으로 유사한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, F형은 도 17a에 나타난 것과 실질적으로 유사한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0090]

한 실시양태에서, F형은 DTA로 측정시 대략 51°C 및 대략 133°C에서 개시하는 흡열성 사건을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, F형은 도 18에 나타난 것과 실질적으로 유사한 DTA 써모그램을 특징으로 한다.

[0091]

한 실시양태에서, F형은 TGA로 측정시 약 25°C 내지 약 110°C에서 대략 3.2% (즉, 1몰당량의 물), 약 110°C 내지 약 170°C에서 대략 1.7%의 중량 손실을 나타낸다.

[0092]

한 실시양태에서, F형은 수화물이다.

[0093]

한 실시양태에서, F형은 40°C/75% RH에서 화합물 A의 무정형 형태를 보관함으로써 제조된다. 한 실시양태에서, 화합물 A의 무정형 형태는 40°C/75% RH에서 적어도 6일 동안 보관된다. 한 실시양태에서, 화합물 A의 무정형 형태는 40°C/75% RH에서 추가로 4일 동안 보관된다.

[0094]

한 실시양태에서, F형은 용매 중에서 화합물 A의 무정형 형태를 슬러리화하여 제조된다. 한 실시양태에서, 화합물 A의 무정형 형태는 아세토니트릴 중에서 슬러리화된다. 한 실시양태에서, 상기 슬러리화는 대략 50°C에서 수행된다. 한 실시양태에서, 상기 슬러리화는 연속적인 교반과 함께 수행된다. 한 실시양태에서, 상기 슬러리는 온도가 순환된다. 한 실시양태에서, 상기 슬러리는 약 15°C 내지 약 50°C로 온도가 순환된다. 한 실시양태에서, 상기 슬러리는 약 20°C 내지 약 50°C, 약 25°C 내지 약 50°C, 약 30°C 내지 약 50°C, 약 35°C 내지 약 50°C, 약 40°C 내지 약 50°C, 약 15°C 내지 약 45°C, 약 15°C 내지 약 40°C, 약 15°C 내지 약 35°C, 약 15°C 내지 약 30°C, 약 15°C 내지 약 25°C, 약 20°C 내지 약 45°C, 약 20°C 내지 약 40°C, 약 20°C 내지 약 35°C, 약 20°C 내지 약 30°C, 약 25°C 내지 약 45°C, 약 25°C 내지 약 40°C, 약 25°C 내지 약 35°C, 약 30°C 내지 약 45°C, 약 30°C 내지 약 40°C 또는 약 35°C 내지 약 45°C로 온도가 순환된다.

[0095]

G형

[0096]

한 실시양태에서, 본 출원은 Cu Kα 방사선을 사용하여 대략 9.0, 9.6 및 24.2° 2θ에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 화합물 A의 G형 다형체("G형")를 제공한다. 한 실시양태에서, G형은 Cu Kα 방사선을 사용하여 대략 9.0, 9.6, 13.1, 18.3, 19.1 및 24.2° 2θ에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, G형은 Cu Kα 방사선을 사용하여 대략 6.4, 9.0, 9.6, 13.1, 18.1, 18.3,

18.6, 19.1, 22.9, 24.2, 26.4 및 27.3° 2θ에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, G형은 Cu Kα 방사선을 사용하여 대략 6.4, 7.8, 9.0, 9.6, 12.7, 13.1, 16.6, 18.1, 18.3, 18.6, 19.1, 22.9, 23.5, 24.2, 25.5, 26.0, 26.4, 26.9, 27.3 및 29.0° 2θ에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, G형은 대략 하기 표에 나타난 위치들에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다:

피크 목록		
위치 [2θ]	높이 [cts]	상대 강도 [%]
6.3578	156.96	46.19
7.8238	70.87	20.85
9.0274	339.84	100.00
9.5822	270.63	79.63
12.7095	127.49	37.51
13.0939	181.65	53.45
14.9647	52.72	15.51
16.5707	113.56	33.41
18.1237	136.31	40.11
18.2833	228.31	67.18
18.6386	180.55	53.13
19.0947	219.37	64.55
20.9564	24.31	7.15
21.5439	46.74	13.75
22.8567	134.31	39.52
23.5313	85.03	25.02
24.1745	240.93	70.90
24.7712	52.31	15.39
25.4666	106.01	31.19
26.0242	103.31	30.40
26.3932	142.31	41.88
26.9217	75.31	22.16
27.2750	156.50	46.05
27.8390	37.31	10.98
28.4667	46.38	13.65
28.9559	94.31	27.75
29.5172	32.31	9.51
29.7879	35.31	10.39

[0097]

[0098]

한 실시양태에서, G형은 도 20a, 도 20b 또는 도 20c에 나타난 것과 실질적으로 유사한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, G형은 도 20a에 나타난 것과 실질적으로 유사한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0099]

한 실시양태에서, G형은 DTA로 측정시 대략 110°C 내지 대략 125°C에서 개시하는 흡열성 사건을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, G형은 DTA로 측정시 대략 108°C, 110°C, 111°C, 112°C, 113°C, 114°C 또는 125°C에서 개시하는 흡열성 사건을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, G형은 도 21a, 도 21b, 도 21c 및 도 21d 중 어느 한 도면에 나타난 것과 실질적으로 유사한 DTA 써모그램을 특징으로 한다.

[0100]

한 실시양태에서, G형은 TGA로 측정시 약 25°C - 약 40°C 및 약 130°C - 약 150°C에서 대략 5.1% 내지 대략 5.7%의 중량 손실을 나타낸다. 한 실시양태에서, G형은 TGA로 측정시 약 25°C 내지 약 130°C에서 대략 5.1%의 중량 손실을 나타낸다. 한 실시양태에서, G형은 TGA로 측정시 약 40°C 내지 약 150°C에서 대략 5.7%의 중량 손실을 나타낸다.

[0101]

한 실시양태에서, G형은 20 내지 70% RH에서 대략 1.1% w/w의 수분 흡수율을 나타낸다. 한 실시양태에서, G형은 70 내지 90% RH에서 대략 1.3% w/w의 수분 흡수율을 나타낸다.

[0102]

한 실시양태에서, G형은 다양한 보관 조건 하에서 안정하다. 한 실시양태에서, G형은 대략 20°C 내지 대략 70°C (예컨대, 25°C, 40°C 또는 60°C)에서 적어도 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 6개월 또는 1년 동안 안정하다. 한 실시양태에서, G형은 대략 60% RH 내지 대략 90% RH (예컨대, 75% RH)에서 적어도 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 6개월 또는 1년 동안 안정하다. 한 실시양태에서, G형은 40°C 또는 60°C 하에서 적어도 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 6개월 또는 1년 동안 안정하다. 한 실시양태에서, G형은

40°C/75% RH 하에서 적어도 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 6개월 또는 1년 동안 안정하다.

- [0103] 한 실시양태에서, G형은 수화물이다.
- [0104] 한 실시양태에서, G형은 용매 중에서 화합물 A의 무정형 형태를 슬러리화하여 제조된다. 한 실시양태에서, 화합물 A의 무정형 형태는 아세톤, 2-프로판올 또는 아세토니트릴과 물의 혼합물 중에서 슬러리화된다. 한 실시양태에서, 화합물 A의 무정형 형태는 2-프로판올과 물의 혼합물 중에서 슬러리화된다. 한 실시양태에서, 2-프로판올과 물은 대략 0.9의  $W_A$ 로 혼합된다. 한 실시양태에서, 상기 슬러리화는 적어도 50°C의 온도에서 수행된다. 한 실시양태에서, 상기 슬러리화는 대략 50°C에서 수행된다. 한 실시양태에서, 상기 슬러리화는 연속적인 교반과 함께 수행된다.
- [0105] 한 실시양태에서, G형은 화합물 A를 제1 용매 중에 용해시켜 용액을 형성하는 단계; 상기 용액을 냉각시키는 단계; 및 임의로 상기 용액에 반응매를 첨가하여 슬러리를 형성하는 단계; 및 임의로 G형을 분리시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조된다.
- [0106] 한 실시양태에서, 상기 제1 용매는 아세톤, 2-프로판올 또는 아세토니트릴과 물의 혼합물이다. 한 실시양태에서, 상기 제1 용매는 아세톤과 물의 혼합물이다. 한 실시양태에서, 상기 혼합물은 아세톤:물을 대략 85:15로 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 제1 용매는 2-프로판올과 물의 혼합물이다. 한 실시양태에서, 상기 혼합물은 2-프로판올:물을 대략 25:75로 포함한다. 한 실시양태에서, 화합물 A는 적어도 40°C의 온도에서 상기 제1 용매 중에 용해된다. 한 실시양태에서, 화합물 A는 대략 40°C의 온도에서 상기 제1 용매 중에 용해된다. 한 실시양태에서, 화합물 A는 대략 50°C의 온도에서 상기 제1 용매 중에 용해된다. 한 실시양태에서, 화합물 A를 용해시키는 단계는 온도를 (예컨대, 대략 60°C까지) 증가시키는 단계, 및/또는 추가량의 상기 제1 용매를 첨가하여 화합물 A의 용해를 촉진시키는 단계를 포함한다. 한 실시양태에서, 화합물 A를 용해시키는 단계는 용액을 교반하는 단계를 포함한다.
- [0107] 한 실시양태에서, 상기 용액은 대략 25°C 또는 25°C 미만의 온도로 냉각된다. 한 실시양태에서, 상기 용액은 대략 22°C로 냉각된다. 한 실시양태에서, 상기 냉각은 다수의 냉각 단계를 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 냉각은 제1 온도로 냉각시킨 후, 제2 온도로 냉각시키는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 냉각은 대략 40°C 또는 대략 30°C로 냉각시킨 후, 대략 22°C로 냉각시키는 것을 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 냉각은 제3 온도로 냉각시키는 제3 단계를 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 제3 단계는 대략 5°C로 냉각시키는 단계를 포함한다.
- [0108] 한 실시양태에서, 상기 반응매는 아세톤, 2-프로판올 또는 아세토니트릴이다. 한 실시양태에서, 상기 반응매는 아세톤이다. 한 실시양태에서, 상기 반응매를 첨가한 후, 용액 중의 물의 백분율은 감소된다. 한 실시양태에서, 상기 반응매를 첨가한 후, 용액 중의 물의 백분율은 대략 5% 또는 5% 미만이다. 한 실시양태에서, 상기 반응매를 첨가한 후, 용액은 아세톤:물을 대략 95:5로 포함한다. 한 실시양태에서, 상기 반응매를 첨가한 후, 슬러리가 형성된다.
- [0109] B형
- [0110] 한 실시양태에서, 본 출원은 Cu K $\alpha$  방사선을 사용하여 대략 5.2, 9.3 및 10.6° 2 $\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 화합물 A의 B형 고체 형태("B형")를 제공한다. 한 실시양태에서, B형은 Cu K $\alpha$  방사선을 사용하여 대략 5.2, 9.3, 10.6, 12.3, 16.2, 19.4 및 20.0° 2 $\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, B형은 대략 하기 표에 나타낸 위치들에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다:

2θ	d(Å)	BG	높이	H%	면적	A%	FWHM
4.399	20.0697	27	73	11.3	654	10.7	0.382
5.245	16.8357	104	644	100.0	6126	100.0	0.404
7.004	12.6109	125	112	17.3	852	13.9	0.325
9.302	9.4994	181	260	40.3	1574	25.7	0.258
10.096	8.7544	210	56	8.8	281	4.6	0.212
10.613	8.3287	199	210	32.5	1974	32.2	0.400
12.257	7.2153	224	196	30.5	1552	25.3	0.336
14.150	6.2539	251	73	11.4	618	10.1	0.359
14.686	6.0268	259	147	22.7	1250	20.4	0.363
16.201	5.4667	309	145	22.5	1338	21.8	0.393
17.797	4.9797	392	85	13.3	571	9.3	0.284
19.353	4.5828	565	111	17.2	105	1.7	0.050
19.992	4.4378	504	196	30.4	3277	53.5	0.712
23.103	3.8467	656	113	17.6	1687	27.5	0.633
23.688	3.7530	680	108	16.7	1418	23.2	0.559
29.648	3.0108	206	247	38.3	3612	59.0	0.621

- [0111]
- [0112] 한 실시양태에서, B형은 도 25에 나타낸 것과 실질적으로 유사한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, B형은 부분적으로 결정성이고 부분적으로 무정형이다.
- [0113] 한 실시양태에서, B형은 DSC로 측정시 대략 158°C에서 개시하는 흡열성 사건을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, B형은 도 26에 나타낸 것과 실질적으로 유사한 DSC 써모그램을 특징으로 한다.
- [0114] 한 실시양태에서, B형은 TGA로 측정시 대략 55°C에서 대략 0.7%, 및 약 80°C 내지 약 110°C에서 대략 3.6%의 중량 손실을 나타낸다.
- [0115] 한 실시양태에서, B형은 수화물이다. 한 실시양태에서, 화합물 A의 B형 다형체는 일수화물이다.
- [0116] 한 실시양태에서, B형은 화합물 A의 무정형 형태 또는 A형 다형체를 용매 중에서 혼합하여 용액 또는 슬러리를 형성하는 단계; 및 상기 용액으로부터 B형을 분리하는 단계에 의해 제조된다. 한 실시양태에서, 상기 용매는 EtOAc이다.
- [0117] "결정성 다형체", "결정 다형체", "결정 형태", "다형체", 또는 "다형체 형태" 라는 용어들은 화합물(예를 들면, 유리 염기, 염, 또는 이의 용매화물)이 서로 다른 결정 패킹 배열로 결정화될 수 있는 결정 구조를 의미하며, 이들 모두는 동일한 원소 조성을 갖는다. 서로 다른 결정 형태들은 통상 서로 다른 X선 회절 패턴, 적외선 스펙트럼, 융점, 밀도, 결정 형상, 광학 특성 및 전기적 특성, 안정성 및 용해도를 가진다. 결정화 용매, 결정화 속도, 저장 온도 및 기타 인자들은 하나의 결정 형태로 편재되는 경우를 유발할 수 있다. 화합물의 결정 다형체는 서로 다른 조건 하에서의 결정화에 의하여 제조될 수 있다. 또한, 결정 다형성은 제한없이 존재할 수는 있지만, 임의의 결정 형태는 단일 또는 결정 형태 혼합물 또는 무정형 또는 수화된 결정 형태일 수 있다.
- [0118] "무정형 형태"라는 용어는 물질의 비결정성 고체 상태의 형태를 지칭한다.
- [0119] 추가로, 본 출원의 화합물(예를 들면, 유리 염기 및 염, 및 이의 무정형 형태, 결정성 형태 및 다형체)은 수화 또는 비수화(무수) 형태 또는 다른 용매 분자와의 용매화물로서 또는 용매화되지 않은 형태로 존재할 수 있다. 수화물의 비제한적인 예로는 일수화물, 이수화물 등을 포함한다. 용매화물의 비제한적인 예로는 DMSO 용매화물, DMSO 반응매화물 등을 포함한다.
- [0120] 라세미 혼합물의 결정성 형태 및 개별적인 이성질체의 결정성 형태를 비롯하여, 혼합물 또는 순수하거나 실질적으로 순수한 형태의 본 출원의 화합물의 모든 형태들이 고려된다.
- [0121] 분자의 다형체는 당업계에 공지된 바와 같은 다수의 방법에 의해 획득될 수 있다. 이러한 방법으로는 용융 재결정화, 용융 냉각, 용매 재결정화, 탈용매화, 고속 증발, 고속 냉각, 저속 냉각, 증기 확산 및 승화를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0122] 화합물의 고체 형태, 예컨대 다형체를 특성화시키는 기법으로는 시차 주사 열량분석(DSC), X선 분말 회절분석(XRPD), 단결정 X선 회절분석, 진동 분광학(예를 들면, IR 및 라만 분광학), TGA, DTA, DVS, 고체 상태 NMR, 발열기 광학 현미경, 주사 전자 현미경(SEM), 전자 결정학 및 정량 분석, 입도 분석(PSA), 표면적 분석, 용해도

연구 및 용해 연구를 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

- [0123] 본원에서, "용매화물"이라는 용어는 화학양론적 양 또는 비화학양론적 양의 용매를 함유하는 용매 부가 형태를 의미한다. 일부 화합물은 결정성 고체 상태의 고정된 몰비의 용매 분자를 포획하여 용매화물을 형성하는 경향이 있다. 용매가 물인 경우, 형성된 용매화물은 수화물이고; 용매가 알코올인 경우, 형성된 용매화물은 알코올레이트이다. 수화물은 물이 그 분자 상태를 H<sub>2</sub>O로 유지하는 하나의 물질과 하나 이상의 물 분자의 조합에 의해 형성되고, 상기 조합은 하나 이상의 수화물을 형성할 수 있다. 예를 들면, 상기 용매화물은 DMSO 용매화물, 디클로로메탄(DCM) 용매화물, 메틸 에틸 케톤(MEK 용매화물) 또는 테트라하이드로푸란(THF) 용매화물일 수 있다.
- [0124] 본원에서, "용매화되지 않은" 또는 "탈용매화된"이라는 용어는 용매를 함유하지 않는 물질의 고체 상태 형태(예를 들면, 결정성 형태, 무정형 형태 및 다형체)를 지칭한다.
- [0125] 본원에서, "순수한"이라는 용어는 약 90-100%, 바람직하게는 95-100%, 더욱 바람직하게는 98-100%(중량/중량) 또는 99-100%(중량/중량) 순수한 화합물을 의미하고; 예를 들면, 약 10% 미만, 약 5% 미만, 약 2% 미만 또는 약 1% 미만의 불순물이 존재한다. 이러한 불순물은, 예를 들면, 분해 생성물, 산화된 생성물, 용매 및/또는 기타 바람직하지 않은 불순물을 포함한다.
- [0126] 본원에서, 화합물은 "안정"한데, 이 경우, 특정 기간(예를 들면, 1주, 2주, 3주, 및 4주) 동안 일정한 습도 조건(예를 들면, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 및 95% RH), 광 노출 및 온도(예를 들면, 0°C 이상, 예를 들면, 20°C, 25°C, 30°C, 35°C, 40°C, 45°C, 50°C, 55°C, 60°C, 65°C 및 70°C)하에 상당량의 분해 생성물은 관찰되지 않는다. 화합물은, 분해 불순물이 나타나거나, 존재하는 불순물의 면적 백분율(예를 들면, HPLC에 의해 특성화되는 AUC)이 증가하는 경우에는, 특정한 조건에서 안정한 것으로 간주되지 않는다. 시간의 함수로서 분해의 증가량은 화합물 안정성을 측정하는데 중요하다.
- [0127] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "혼합"은 조합, 배합(blending), 교반, 진탕, 스월링(swirling), 또는 휘젓기(agitating)를 의미한다. "교반"이라는 용어는 혼합, 진탕, 휘젓기 또는 스월링을 의미한다. "휘젓기"라는 용어는 혼합, 진탕, 교반 또는 스월링을 의미한다.
- [0128] 달리 명백하게 지시되지 않는 한, "대략"과 "약"이라는 용어는 동의어이다. 한 실시양태에서, "대략"과 "약"은 언급된 양, 값, 또는 기간  $\pm 10\%$ ,  $\pm 8\%$ ,  $\pm 6\%$ ,  $\pm 5\%$ ,  $\pm 4\%$ ,  $\pm 2\%$ ,  $\pm 1\%$  또는  $\pm 0.5\%$ 를 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, "대략"과 "약"은 열거된 양, 값, 또는 기간  $\pm 10\%$ ,  $\pm 8\%$ ,  $\pm 6\%$ ,  $\pm 5\%$ ,  $\pm 4\%$  또는  $\pm 2\%$ 를 가리킨다. 또 다른 실시양태에서, "대략"과 "약"은 열거된 양, 값, 또는 기간  $\pm 5\%$ 를 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, "대략"과 "약"은 열거된 양, 값, 또는 기간  $\pm 2\%$  또는  $\pm 1\%$ 를 가리킨다.
- [0129] "대략"과 "약"이라는 용어가 XRPD 피크를 언급할 때 사용되는 경우, 상기 용어는 언급된 X선 분말 회절 피크  $\pm 0.3^\circ 2\theta$ ,  $\pm 0.2^\circ 2\theta$  또는  $\pm 0.1^\circ 2\theta$ 를 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, "대략"과 "약"이라는 용어는 열거된 X선 분말 회절 피크  $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 를 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, "대략"과 "약"이라는 용어는 열거된 X선 분말 회절 피크  $\pm 0.1^\circ 2\theta$ 를 지칭한다.
- [0130] "대략"과 "약"이라는 용어가 온도 또는 온도 범위를 언급할 때 사용되는 경우, 상기 용어는 언급된 온도 또는 온도 범위  $\pm 5^\circ\text{C}$ ,  $\pm 2^\circ\text{C}$  또는  $\pm 1^\circ\text{C}$ 를 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, "대략"과 "약"이라는 용어는 언급된 온도 또는 온도 범위  $\pm 2^\circ\text{C}$ 를 가리킨다.
- [0131] 방법 및 분석
- [0132] **화합물 A의 합성**
- [0133] 유기 분자의 제조, 및 보호기의 사용을 비롯하여 작용기 변형 및 조작용을 위한 표준 합성 방법 및 절차는, 관련된 과학 문헌 또는 당해 분야의 표준 참조 교재로부터 얻을 수 있다. 임의의 하나 또는 수개의 출처로 한정하려는 것은 아니지만, 유기 합성에 대해 정평이 나 있는 참조 교재로는 문헌 [Smith, M. B.; March, J. March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th ed.; John Wiley & Sons: New York, 2001] 및 [Greene, T.W.; Wuts, P.G. M. Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd; John Wiley & Sons: New York, 1999]을 포함한다.
- [0134] 화합물 A 유리 염기의 제조 방법은 미국 특허 8,357,694호에 기재되고, 이의 전문은 본원에 참고로서 인용된다.
- [0135] **생물학적 분석**
- [0136] 본 출원은 해당 출원의 화합물의 생물학적 활성을 평가하는 방법을 제공한다. 한 방법에서, 효소적 활성에 기반

한 분석이 사용될 수 있다. 한 특정 효소적 활성 분석에서, 상기 효소적 활성은 키나제 (예컨대, FGFR)로부터 유래한다. 본원에서, "키나제"는 APT의  $\gamma$ -포스페이트를 단백질 및 펩타이드 내의 Ser/Thr 또는 Tyr의 측쇄 상의 하이드록실기로 전달하는 것을 촉진하는 효소를 지칭하며, 이들은 신호 전달, 분화 및 증식과 같은 다양한 주요 세포 기능을 제어하는데 밀접하게 관여하고 있다. 바람직하게는, 분석된 키나제는 티로신 키나제 (예컨대, FGFR)이다.

[0137] 본 출원의 화합물에 의해 야기되는 효소적 활성의 변화는 개시된 분석법으로 측정될 수 있다. 효소적 활성의 변화는 특정 기질의 인산화 정도에 있어서의 변화로 특징지을 수 있다. 본원에서, "인산화"는 단백질 및 유기 분자를 비롯한 기질에 인산기를 첨가하는 것을 지칭하며, 단백질의 생물학적 활성을 조절하는데 있어서 중요한 역할을 한다. 바람직하게는, 인산화 분석 및 측정은 티로신 잔기에 인산기를 첨가하는 것을 수반한다. 기질은 펩타이드 또는 단백질일 수 있다.

[0138] 일부 분석법에서, 면역학적 시약, 예컨대, 항체 및 항원이 사용된다. 형광이 일부 분석법에서 효소적 활성의 측정에 사용될 수 있다. 개시된 화합물의 생물학적 활성을 평가하기 위한 특정 방법들은 실시예에 기술되어 있다.

[0139] 당업계의 숙련자라면 본원에서 거론된 공지된 기법들 또는 균등한 기법들의 상세한 설명에 대한 일반적인 참고 교재들을 참조할 수 있을 것이다. 이러한 교재들로는 [Ausubel *et al.*, *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley and Sons, Inc. (2005)]; [Sambrook *et al.*, *Molecular Cloning, A Laboratory Manual* (3<sup>rd</sup> edition), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, New York (2000)]; [Coligan *et al.*, *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, N.Y.]; [Enna *et al.*, *Current Protocols in Pharmacology*, John Wiley & Sons, N.Y.]; [Fingl *et al.*, *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (1975), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, PA, 18<sup>th</sup> edition (1990)]을 포함한다. 물론, 이러한 교재들도 본 명세서의 양태를 구성하거나 사용함에 있어서 언급될 수 있다.

[0140] **X선 분말 회절 (XRPD)**

[0141] *평판형(Flat Plate) 모드*

[0142] 지멘스(Siemens) D5000 상에서 평판형 모드 XRPD 분석을 수행하여, 3 내지 30 ° 2- $\theta$  사이의 샘플을 스캐닝하였다. 재료를 샘플 홀더 내에 삽입된 유리 디스크 상에서 지그시 압축시켰다. 이후, 상기 샘플을 반사 모드로 작동하는 지멘스 D5000 회절계 내에 로딩시키고 하기의 실험 조건들을 사용하여 분석하였다.

[0143] 원시 데이터 출처 지멘스-바이너리(binary) V2 (.RAW)

[0144] 시작 위치 [° 2 $\theta$ ] 3.0000

[0145] 종료 위치 [° 2 $\theta$ ] 30.0000

[0146] 단계 크기 [° 2 $\theta$ ] 0.0200

[0147] 스캔 단계 시간 [초] 1

[0148] 스캔 유형 연속형

[0149] 오프셋 [° 2 $\theta$ ] 0.0000

[0150] 발산 슬릿 유형 고정됨

[0151] 발산 슬릿 크기 [mm] 2.0000

[0152] 시험편 길이 [mm] 다양함

[0153] 수광 슬릿 크기 [mm] 0.2000

[0154] 측정 온도 [°C] 20.00

[0155] 애노드 재료 Cu

[0156] K-알파1 [Å] 1.54060

[0157] K-알파2 [Å] 1.54443

[0158] K-베타 [Å] 1.39225

- [0159] K-A2 / K-A1 비율 0.50000 (명목)
- [0160] 발생기 설정 40 mA, 40 kV
- [0161] 회절계 유형 d5000
- [0162] 회절계 번호 0
- [0163] 측각기 반경 [mm] 217.50
- [0164] 입사빔 단색기 없음
- [0165] 회절빔 단색기 (그래파이트)
- [0166] 회전 없음
- [0167] 모세관 모드
- [0168] 브루커(Bruker) D8 어드밴스(Advance) 상에서 모세관 모드 XRPD 분석을 수행하여, 2 내지 50 ° 2- $\theta$  사이의 샘플을 스캐닝하였다. 재료를 0.7 mm의 모세관에 가득 넣고 투과 모드에서 하기의 실험 조건들을 사용하여 분석하였다.
- [0169] 원시 데이터 출처 브루커-바이너리 V3 (.RAW)
- [0170] 스캔 축 고니오(Gonio)
- [0171] 시작 위치 [ $^{\circ}$  2 $\theta$ ] 2.0000
- [0172] 종료 위치 [ $^{\circ}$  2 $\theta$ ] 50.0000
- [0173] 단계 크기 [ $^{\circ}$  2 $\theta$ ] 0.0800
- [0174] 스캔 단계 시간 [초] 5
- [0175] 스캔 유형 연속형
- [0176] 오프셋 [ $^{\circ}$  2 $\theta$ ] 0.0000
- [0177] 발산 슬릿 유형 고정됨
- [0178] 발산 슬릿 크기 [ $^{\circ}$ ] 1.0000
- [0179] 시험편 길이 [mm] 10.00
- [0180] 수광 슬릿 크기 [mm] 0.1000
- [0181] 측정 온도 [ $^{\circ}$ C] 25.00
- [0182] 애노드 재료 Cu
- [0183] K-알파1 [ $\text{\AA}$ ] 1.54060
- [0184] K-알파2 [ $\text{\AA}$ ] 1.54443
- [0185] K-베타 [ $\text{\AA}$ ] 1.39225
- [0186] K-A2 / K-A1 비율 0.50000
- [0187] 발생기 설정 40 mA, 40 kV
- [0188] 회절계 유형 D8
- [0189] 회절계 번호 0
- [0190] 측각기 반경 [mm] 280.00
- [0191] 원위 초점(Dist. Focus)-발산 슬릿 [mm] 91.00
- [0192] 입사빔 단색기 없음

- [0193] 회전 있음
- [0194] 브루커 AXS C2 GADDS
- [0195] Cu K $\alpha$  방사선 (40 kV, 40 mA), 자동화 XYZ 스테이지, 자동-샘플 위치설정을 위한 레이저 비디오 현미경 및 HiStar 2차원 영역 검출기를 사용하여 브루커 AXS C2 GADDS 회절계 상에서 X-Ray 분말 회절 패턴들을 수집하였다. X선 광학계는 0.3 mm의 핀홀 콜리메이터(pinhole collimator)와 연결된 단일 괴벨 다층 반사경(Goebel multilayer mirror)으로 이루어져 있다. 주간 성능 체크는 공인된 표준 NIST 1976 커런덤(Corundum) (평판형)을 사용하여 수행한다.
- [0196] 빔의 발산, 즉 샘플 상에서의 X선 빔의 유효 크기는 대략 4 mm였다. 샘플 - 검출기 거리를 3.2° - 29.7°의 유효 2 $\theta$  범위를 제공하는 20 cm로 하여  $\theta$ - $\theta$  연속형 스캔 모드를 이용하였다. 보통 샘플은 X선 빔에 120초 동안 노출될 것이다. 데이터 수집에 사용된 소프트웨어는 WNT 4.1.16용 GADDS였고, 데이터는 디프랙(Diffrac) 플러스 EVA v 9.0.0.2 또는 v 13.0.0.2를 이용하여 분석 및 제공하였다.
- [0197] 주위 조건
- [0198] 주위 조건 하에 기능하는 샘플들은 분말을 분쇄 없이 입수한 대로 사용하여 평판형 시험편으로 준비하였다. 대략 3-5 mg의 샘플을 유리 슬라이드에 가볍게 눌러서 편평한 표면이 되게 하였다.
- [0199] 비주위 조건
- [0200] 비주위 조건 하에 기능하는 샘플들은 열-전도성 화합물을 갖는 규소 웨이퍼 상에 놓았다. 이어서, 샘플을 대략 10°C/분의 적절한 온도로 가열한 후, 약 1분 동안 등온으로 유지하고, 데이터 수집을 시작하였다.
- [0201] **편광 현미경 (PLM)**
- [0202] 복굴절의 존재는 모틱(Motic) 카메라 및 이미지 캡처 소프트웨어(모틱 이미지스 플러스 2.0(Motic Images Plus 2.0))가 장착된 올림푸스 BX50 편광 현미경을 사용하여 측정하였다. 달리 명시되지 않는 한, 10x 또는 20x 대물렌즈를 사용하여 모든 이미지를 기록하였다.
- [0203] 다르게는, 이미지 캡처를 위한 디지털 비디오 카메라가 있는 라이카(Leica) LM/DM 편광 현미경에서 샘플을 연구하였다. 소량의 각 샘플을 유리 슬라이드에 놓고, 침유에 놓은 후, 유리 슬라이드를 덮고, 개별 입자들을 가능한 한 잘 분리한다. 샘플을 적절한 확대율 및  $\lambda$  가색상 필터에 결합된 부분적 편광으로 관찰하였다.
- [0204] **발열기 현미경분석 (HSM)**
- [0205] 샘플을 THM 링크암(Linkam) 고온 스테이지에 놓고 실온 (약 22°C)에서 250°C까지 10°C/분의 속도로 가열하였다. 열 관련 현상들은 모틱 카메라 및 이미지 캡처 소프트웨어(모틱 이미지스 플러스 2.0)가 장착된 올림푸스 BX50 현미경을 사용하여 측정하였다. 달리 명시되지 않는 한, 10x 대물렌즈를 사용하여 모든 이미지를 기록하였다.
- [0206] 다르게는, 발열기 현미경분석은 메틀러-톨레도(Mettler-Toledo) MTFP82HT 고온 스테이지 및 이미지 캡처를 위한 디지털 비디오 카메라가 있는 라이카 LM/DM 편광 현미경을 사용하여 수행하였다. 소량의 각 샘플을 유리 슬라이드에 놓고, 개별 입자들을 가능한 한 잘 분리하였다. 샘플을 주위 온도로부터 보통 10-20°C/분으로 1분간 가열하면서 적절한 확대율 및  $\lambda$  가색상 필터에 결합된 부분적 편광으로 관찰하였다.
- [0207] **열중량/ 시차열 분석 (TG/DTA)**
- [0208] 대략, 5 mg의 물질을 개방된 알루미늄 팬에서 칭량하고, 동시 열중량/시차열 분석기(TG/DTA)로 로딩한 후, 실온으로 유지하였다. 다음으로, 샘플을 10°C/분의 속도로 25°C에서 300°C로 가열하고, 이 시간 동안 샘플 중량의 변화를 임의의 시차열 현상들(DTA)과 함께 기록하였다. 질소를 100 cm<sup>3</sup>/분의 유속으로 정화 기체로서 사용하였다.
- [0209] 다르게는, TGA 데이터를 34 위치 오토샘플러가 장착된 메틀러 TGA/SDTA 851e에서 수집하였다. 공인된 인듐을 사용하여 장비의 온도를 보정하였다. 통상적으로 5 - 10 mg의 각 샘플을 사전에 칭량한 알루미늄 도가니에 로딩하고, 10°C/분으로 주위 온도에서 350°C로 가열하였다. 샘플에 대하여 50 ml/분으로 질소 정화를 유지하였다.
- [0210] **시차 주사 열량분석 (DSC)**
- [0211] 대략, 5 mg의 물질을 알루미늄 DSC 팬에서 칭량하고 구멍이 있는 알루미늄 뚜껑으로 완전한 밀폐는 되지 않도록 밀봉하였다. 다음으로, 샘플 팬을 세이코(Seiko) DSC6200 장치(냉각기가 장착됨)에 로딩하고 25°C로

유지하였다. 일단 안정한 열 흐름 반응이 나타나면, 샘플과 참조 물질을 10℃/분의 스캔 속도로 약 280℃로 가열한 후, 얻어진 열 흐름 반응을 모니터링하였다.

[0212] 다르게는, DSC 데이터를 34 위치 오토샘플러가 장착된 메틀러 DSC 823e에서 수집하였다. 공인된 인듐을 사용하여 장비의 에너지 및 온도에 대해 보정하였다. 통상적으로 0.5 - 2 mg의 각 샘플을 핀홀이 있는 알루미늄 팬에서 10℃/분으로 25℃에서 350℃로 가열하였다. 샘플에 대하여 50 ml/분으로 질소 정화를 유지하였다.

[0213] 다르게는, 변조(modulated) DSC 데이터를 50 위치 오토샘플러가 장착된 TA 인스트루먼트(Instruments) Q2000에서 수집하였다. 열용량에 대한 보정은 사파이어를 사용하여 수행하였고, 에너지 및 온도에 대한 보정은 공인된 인듐을 사용하여 수행하였다. 변조된 온도 DSC는 2℃/분의 기본 가열 속도와 ± 1.27℃/분 및 60초의 온도 조절 파라미터를 사용하여 수행하였다.

[0214] **칼 피셔 전기량 적정 (KF)**

[0215] 먼저, 메탄올만을 단독으로 함유하는 블랭크 샘플을 KF(메틀러 톨레도 C30 콤팩트 적정기)로 분석하여 샘플 분석 전에 블랭크 수분 함량을 측정하였다. 대략 10-15 mg의 고체 물질을 정확하게 칭량하여 바이알에 넣었다. 다음으로, 상기 물질을 메탄올 중에 용해시키고, 첨가량을 기록하였다. 이후, 생성물을 메틀러 톨레도 C30 콤팩트 적정기의 적정 셀 내로 수동으로 주입하였다. 수분 함량을 백분율로 계산하고 데이터를 인쇄하였다.

[0216] **동적 증기 수착 (DVS)**

[0217] 대략 10 mg의 샘플을 메쉬 증기 수착 저울 팬에 놓고, 표면 측정 시스템(Surface Measurement Systems)으로 DVS-1 동적 증기 수착 저울에 로딩하였다. 상기 샘플을 10% 증분율로 20-90%의 상대 습도(RH)의 증가 프로파일을 거치도록 하여, 안정한 중량을 달성할 때까지(99.5% 단계 완료) 각 단계에서의 샘플을 유지하였다. 수착 사이클 완료 후, 상기 샘플을 90 - 0% RH의 동일한 절차를 사용하여 건조시키고, 마지막으로 20% Rh의 출발시점으로 되돌아 왔다. 수착/탈수착 사이클 동안의 중량 변화를 플롯팅하고, 샘플의 흡습성을 측정하도록 하였다.

[0218] **중량분석 증기 수착 (GVS)**

[0219] DVS 인트린식(Intrinsic) 컨트롤 소프트웨어 v1.0.0.30에 의해 제어된 SMS DVS 인트린식 수분 수착 분석기를 사용하여 수착 등온선을 획득하였다. 장비 제어 장치로 샘플 온도를 25℃로 유지하였다. 200 ml/분의 총 유속으로 건조 및 습식 질소의 스트림을 혼합함으로써 습도를 제어하였다. 샘플 부근에 위치한 보정된 로트로닉(Rotronic) 프로브에 의하여 상대 습도를 측정하였다(1.0 - 100% RH의 동적 범위). %RH의 함수로서 샘플의 중량 변화(질량 완화)를 미량천칭(정확도 ± 0.005 mg)으로 계속 모니터링하였다. 통상적으로 5 - 20 mg의 샘플을 주위 조건 하에 중량이 측정된 메쉬 스테인리스강 바스켓에 놓았다. 샘플을 40% RH 및 25℃(통상적인 실내 조건)에서 로딩 및 언로딩하였다. 수분 수착 등온선을 하기 개괄된 바와 같이 수행하였다(2개의 스캔은 1개의 완전한 사이클을 제공함). 표준 등온선을 0 - 90% RH 범위에서 10% RH 간격으로 25℃에서 수행하였다. 데이터 분석은 DVS 아날리시스 스위트(DVS Analysis Suite) v6.0.0.7을 사용하여 마이크로소프트 엑셀(Microsoft Excel)에서 착수하였다.

[0220] 표 1: SMS DVS 인트린식 실험에 대한 방법 파라미터

파라미터	값
흡착 - 스캔 1	40 - 90
탈착 / 흡착 - 스캔 2	90 - 0, 0 - 40
간격 (%RH)	10
스캔의 수	2
유속 (ml/분)	200
온도 (℃)	25
안정성 (℃/분)	0.2
수착 시간 (시간)	6 시간 시간 초과

[0221]

- [0222] **<sup>1</sup>H 핵자기 공명 (<sup>1</sup>H NMR)**
- [0223] <sup>1</sup>H-NMR 실험을 브루커 AV400(진동수: 400 MHz)에서 수행하였다. 실험을 적절한 용매 중에서 수행하고, 각 샘플을 약 10 mM 농도로 제조하였다.
- [0224] **집속 빔 반사율 측정 (FBRM)**
- [0225] 메틀러 톨레도 D600 프로브를 사용하여 집속 빔 반사율 측정을 수행하였다. 각각의 결정화에 있어서, 상기 프로브를 결정화 시작시에 적절한 반응 용기에 넣고, 핵형성과 결정 성장을 모니터링하였다. 현(chord) 길이 분포와 다양한 계산 통계치를 전반적으로 모니터링하였다.
- [0226] **적외선 분광법 (IR)**
- [0227] 적외선 분광법을 브루커 ALPHA P 분광계 상에서 수행하였다. 충분한 재료를 분광계의 플레이트 중심에 놓고, 하기의 파라미터를 사용하여 스펙트럼을 취득하였다:
- [0228] 해상도: 4 cm<sup>-1</sup>
- [0229] 백그라운드 스캔 시간: 16 스캔
- [0230] 샘플 스캔 시간: 16 스캔
- [0231] 데이터 수집: 4000 내지 400 cm<sup>-1</sup>
- [0232] 결과 스펙트럼: 투광도
- [0233] 소프트웨어: OPUS 버전 6
- [0234] **이온 크로마토그래피**
- [0235] 10 mg의 샘플들을 칭량하여 5 mL의 물 (또는 물:메탄올 {4%}) 중에서 희석한 후, 하기의 실험 조건들을 사용하여 염화물 함유량에 대해 분석하였다:
- [0236] 장비: 디오넥스 크로마토그래피 시스템
- [0237] (Dionex Chromatography System)
- [0238] 컬럼: 디오넥스 IonPac AS14A-5 μm, 3×150 mm
- [0239] 보호 컬럼: 디오넥스 IonPac AG14A-5 μm, 3×30 mm
- [0240] 이동상: 15 mM 수산화칼륨
- [0241] 유속: 0.6 mL/분
- [0242] 구동시간: 25분
- [0243] 검출기 억제: 50 mA, 필요에 따라 재생수
- [0244] 컬럼 온도: 30℃
- [0245] 주입 부피: 25 μL
- [0246] **고성능 액체 크로마토그래피-자외선 검출 (HPLC-UV)**
- [0247] 먼저 아세트니트릴:물 (50%) 중에서 샘플을 100 mg/mL로 희석하여 순도를 측정하였고; 900 μL의 아세트니트릴:물 (50%) 중에서 100 μL의 포화 용액을 희석하여 용해도를 측정하였다. 다음으로, 샘플들을 하기의 실험 조건들을 사용하여 분석하였다:
- [0248] 세팅 1:
- [0249] 장비: 애질런트 1100
- [0250] 컬럼: 페노메넥스 루나 C18 5μ 150×4.6 mm LC/031
- [0251] 컬럼 온도: 25℃

[0252] 오토샘플러 온도: 20℃

[0253] UV 파장: 255 nm

[0254] 주입 부피: 5 μL

[0255] 유속: 1 mL/분

[0256] 이동상 A: 0.1% TFA

[0257] 이동상 B: 아세토니트릴 중 0.085% TFA

[0258] 구배 프로그램:

시간 (분)	용매 B [%]
0	5
45	95
55	95
55.1	5
60	5

[0259]

[0260] 세팅 2:

[0261] 장비: 애질런트 1100

[0262] 컬럼: 페노메넥스 루나 C18 5μ 150×4.6 mm LC/031

[0263] 컬럼 온도: 25℃

[0264] 오토샘플러 온도: 주위 온도

[0265] UV 파장: 280 nm

[0266] 주입 부피: 5 μL

[0267] 유속: 1 mL/분

[0268] 이동상 A: 95:5:0.1% v/v/v/ H<sub>2</sub>O:메탄올:TFA

[0269] 이동상 B: 95:5:0.1% v/v/v/ 메탄올:H<sub>2</sub>O:TFA

[0270] 구배 프로그램:

시간 (분)	용매 A [%]	용매 B [%]
0.0	90	10
8.0	65	35
10.0	30	70
24.0	20	80
30.0	5	95
35.0	0	100
35.1	90	10
40.0	90	10

[0271]

[0272] 단결정 X선 회절법 (SCXRD)

[0273] 데이터를 옥스포드 크라이오시스템즈 코브라(Oxford Cryosystems Cobra) 냉각 장치가 구비된 옥스포드 회절 수퍼노바 듀얼 소스(SuperNova Dual source) (0에서 Cu), 아틀라스(Atlas) CCD 회절계 상에서 수집하였다. 상기 데이터를 CuKα 방사선을 이용하여 수집하였다. 구조를 브루커 SHELXS 또는 SHELXD 프로그램을 이용하여 풀고, 브루커 SHELXTL 스위트(suite)의 일부로서 SHELXTL 프로그램을 이용하여 정밀화하였다. 달리 언급하지 않으면, 탄소에 부착된 수소 원자들은 기하학적으로 위치시켰고, 라이딩 등방성 변위(riding isotropic displacement) 파

라미터를 이용하여 정밀화하였다. 헤테로원자에 부착된 수소 원자들은 차등 푸리에(difference Fourier) 합성에 해당하고, 등방성 변위 파라미터를 사용하여 자유롭게 정밀화하였다.

[0274] **열역학적 수용해도**

[0275] 물에 충분한 양의 화합물을 현탁시켜 모체 화합물 무함유 형태 화합물 중  $\geq 10$  mg/mL의 최대 최종 농도를 제공하도록 함으로써 수용해도를 측정하였다. 상기 현탁액을 25°C에서 24시간 동안 평형을 유지시킨 후 pH를 측정하였다. 다음으로, 상기 현탁액을 유리 섬유 C 필터를 통해 여과하여 96 웰 플레이트로 보냈다. 이후, 상기 여과물을 101배로 희석하였다. DMSO 중의 대략 0.1 mg/mL의 표준 용액에 대하여 HPLC로 정량하였다. 서로 다른 부피의 표준 샘플 용액, 희석 샘플 용액 및 비희석 샘플 용액을 주입하였다. 표준 주입에서 주요 피크와 동일한 체류 시간에서 확인된 피크의 통합에 의하여 측정된 피크 면적을 사용하여 용해도를 계산하였다.

[0276] **약학 조성물**

[0277] 또한, 본 출원은 본 출원의 하나 이상의 화합물 (예컨대, 화합물 A의 고체 형태, 무정형 형태, 결정성 형태 및 다형체)과 함께 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0278] "약학 조성물"은 본 출원의 화합물을 대상체에게 투여하기 적합한 형태로 함유하는 제제이다. 한 실시양태에서, 상기 약학 조성물은 벌크 또는 단위 제형(dosage form)으로 존재한다. 상기 단위 제형은 예를 들어, 캡슐제, IV 백, 정제, 에어로졸 흡입기 상의 단일 펌프 또는 바이알을 포함하는 임의의 다양한 형태의 제형이다. 조성물의 단위 용량 중 활성 성분(예를 들어, 개시된 하나 이상의 화합물의 제제)의 양은 유효량이며, 관계되는 특정 치료에 따라 그 양은 달라진다. 당업계의 숙련자라면 환자의 연령과 상태에 따라서 때로는 용량에 통상적인 변화를 줄 필요가 있다는 점을 알 수 있을 것이다. 또한, 용량은 투여 경로에 따라서도 좌우될 것이다. 경구, 폐, 직장, 비경구, 경피, 피하, 정맥내, 근육내, 복강내, 흡입식, 협측, 설하, 흉강내, 경막내, 비내 등을 포함한 다양한 경로들이 고려된다. 본 발명의 화합물의 국소 또는 경피 투여를 위한 제형으로는 분말, 스프레이, 연고, 페이스트, 크림제, 로션, 젤, 용액, 패치 및 흡입제를 포함한다. 한 실시양태에서, 활성 화합물은 약학적으로 허용가능한 담체와, 필요한 임의의 보존제, 완충제 또는 분사제와 함께 멸균 조건 하에서 혼합된다.

[0279] 본원에서 사용된 "약학적으로 허용가능한"이라는 말은 합당한 이익/위험 비율에 걸맞는, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 기타 문제점이나 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적절한, 정상적인 의료적 판단의 범위 내에 속하는 화합물, 물질, 조성물, 담체 및/또는 제형을 지칭한다.

[0280] "약학적으로 허용가능한 부형제"라는 말은 일반적으로 안전하고, 비독성이며, 생물학적으로나 그렇지 않을 경우에도 바람직한 약학 조성물을 제조하는데 유용한 부형제를 의미하고, 이는 인간의 약학적 용도 뿐만 아니라, 수의학 용도로도 허용가능한 부형제를 포함한다. 본 명세서 및 청구범위에 사용되는 "약학적으로 허용가능한 부형제"라는 말은 하나의 상기 부형제 및 하나 이상의 상기 부형제 모두를 포함한다.

[0281] 본 출원의 약학 조성물은 해당 약학 조성물의 의도한 투여 경로와 양립가능하도록 제제화된다. 투여 경로의 예로는 비경구, 예컨대, 정맥내, 진피내, 피하, 경구(예컨대, 흡입), 경피(국소) 및 경점막 투여를 포함한다. 비경구, 진피내 또는 피하 용도로 사용되는 용액 또는 현탁액은 하기의 성분들: 멸균 희석제, 예를 들면, 주사용수, 염수 용액, 고정유, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 기타 합성 용매; 향균제, 예를 들면, 벤질 알코올 또는 메틸 파라벤; 항산화제, 예를 들면 아스코르브산 또는 중아황산나트륨; 킬레이트제, 예를 들면, 에틸렌디아민테트라아세트산; 완충제, 예를 들면, 아세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트; 및 등장성 조절제, 예를 들면, 염화나트륨 또는 텍스트로스를 포함할 수 있다. pH는 산 또는 염기, 예컨대, 염산 또는 수산화나트륨으로 조절될 수 있다. 비경구 제제는 유리 또는 플라스틱으로 제조된 앰플, 일회용 주사기 또는 다용량 바이알 중에 봉입될 수 있다.

[0282] 본 출원의 화합물 또는 약학 조성물은 화학요법 치료에 현재 사용되고 있는 잘 알려진 여러가지 방법으로 대상체에게 투여될 수 있다. 예를 들어, 암 치료를 위해서, 본 출원의 화합물은 종양 내로 직접 주사되거나, 혈류 또는 체강 내로 주사되거나, 경구 복용되거나, 패치를 이용하여 피부를 통해서 적용될 수 있다. 선택된 용량은 유효한 치료가 이루어지도록 하는데 충분해야 하지만, 허용되지 않는 부작용을 유발할 정도로 높지는 않아야 한다. 질환 상태의 단계(예를 들면, 암, 전암 등) 및 환자의 건강은 바람직하게는 치료하는 동안 및 치료 후 합당한 기간 동안 면밀하게 모니터링되어야 한다.

[0283] 본원에서 사용된 "치료적 유효량"이라는 용어는, 확인된 질환 또는 병태를 치료하거나, 개선시키거나 또는 예방하거나, 또는 검출가능한 치료 또는 억제 효과를 나타내도록 하는 약학적 제제의 양을 지칭한다. 상기 효과는 당해 분야에 알려진 임의의 분석법에 의해서 검출될 수 있다. 대상체에 대한 정확한 유효량은 상기 대상체의 체

중, 크기 및 건강; 병태의 특성과 정도; 및 투여에 선택된 치료제 또는 치료제의 병용에 따라 좌우될 것이다. 특정 상황에 대한 치료적 유효량은 임상에서의 숙련도 및 판단력 내에서 통상적인 실험에 의해서 결정될 수 있다. 바람직한 양태에서, 치료될 질환 또는 병태는 암이다. 또 다른 양태에서, 치료될 질환 또는 병태는 세포 증식성 질환이다.

[0284] 임의의 화합물에 있어서, 치료 유효량은 먼저, 예컨대 신생물 세포의 세포 배양 분석법에서, 또는 동물 모델, 일반적으로 랫트, 마우스, 토끼, 개 또는 돼지에서 추정될 수 있다. 동물 모델은 적절한 농도 범위 및 투여 경로를 결정하는데 사용될 수도 있다. 이후, 이러한 정보는 인간에 있어서 유용한 용량 및 투여 경로를 결정하는데 사용될 수 있다. 치료학적/예방학적 효능 및 독성은 세포 배양물 또는 실험 동물에서 표준 약제학적 절차, 예컨대 ED<sub>50</sub>(50%의 개체군에 치료학적 유효한 용량) 및 LD<sub>50</sub>(50%의 개체군에 대한 치사 용량)에 의해서 측정될 수 있다. 독성 및 치료 효과 사이의 용량비가 치료 지수이며, 이는 LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub> 비율로 나타낼 수 있다. 큰 치료 지수를 나타내는 약학 조성물이 바람직하다. 용량은 사용되는 제형, 환자의 감수성 및 투여 경로에 따라 그 범위 내에서 달라질 수 있다.

[0285] 용량 및 투여는 충분한 수준의 활성 성분을 제공하도록, 또는 목적하는 효과를 유지하도록 조절된다. 고려될 수 있는 인자로는 질환 상태의 중증도, 대상체의 전반적인 건강, 대상체의 연령, 체중 및 성별, 식이, 투여 기간 및 횟수, 약물 조합, 반응 감수성 및 치료에 대한 내성/반응을 포함한다. 지효성 약학 조성물은 특정 제제의 반감기 및 청소율(clearance rate)에 따라서 3일 내지 4일마다, 매주 또는 2주마다 투여될 수 있다.

[0286] 본 출원의 활성 화합물을 함유하는 약학 조성물은 일반적으로 공지되어 있는 방식으로, 예를 들면 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당의정 제조, 분말화, 유화, 캡슐화, 포획 또는 동결건조 공정에 의하여 제조될 수 있다. 약학 조성물은 활성 화합물을 약학적으로 사용될 수 있는 제제로 가공하는 것을 용이하게 하는 부형제 및/또는 보조제를 포함하는 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체를 사용하는 통상적인 방법으로 제제화될 수 있다. 물론, 적절한 제제는 선택되는 투여 경로에 따라 좌우된다.

[0287] 주사용으로 적합한 약학 조성물은 멸균 수용액(수용성인 경우) 또는 분산액, 및 멸균 주사용 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말을 포함한다. 정맥내 투여의 경우, 적합한 담체로는 생리 염수, 정균수, 크레모포어 EL™(Cremophor EL™)(바스프(BASF), 미국 뉴저지주 파시파니 소재) 또는 인산염 완충 염수(PBS)를 포함한다. 모든 경우에 있어서, 상기 조성물은 멸균되어야 하며, 용이한 주사가가능성이 존재하는 정도로 유통성이 있어야 한다. 조성물은 제조 및 저장 조건 하에서 안정하여야 하며, 미생물, 예컨대, 박테리아 및 진균의 오염 작용에 대해서 보존되어야 한다. 담체는, 예를 들어 물, 에탄올, 폴리올(예컨대, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등) 및 이들의 적절한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 적절한 유통성은, 예를 들어, 레시틴과 같은 코팅제의 사용에 의하여, 분산액의 경우 필요한 입자 크기의 유지에 의하여, 그리고 계면활성제의 사용에 의하여 유지될 수 있다. 미생물 작용의 방지는 다양한 항균제 및 항진균제, 예를 들면, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 아스코르브산 및 티메로살 등에 의하여 달성될 수 있다. 대부분의 경우에, 조성물 중에 등장화제, 예를 들어 당, 폴리알코올, 예컨대, 만니톨, 소르비톨, 염화나트륨을 포함하는 것이 바람직할 것이다. 주사가가능한 조성물의 흡수 지연은 해당 조성물 중에 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들어, 모노스테아르산알루미늄 및 젤라틴을 포함하여 유발될 수 있다.

[0288] 멸균 주사가가능한 용액은 필요량의 활성 화합물을 필요에 따라 상기 열거된 성분들 중 하나 또는 이들의 조합과 함께 적절한 용매 중에 혼합시킨 후, 여과 멸균시켜 제조할 수 있다. 일반적으로, 분산액은 활성 성분을 염기성 분산 매질 및 상기 열거된 성분에서 필요한 기타 성분들을 함유하는 멸균 비히클 내에 혼합시켜 제조한다. 멸균의 주사가가능한 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 제조 방법은 사전 멸균 여과된 용액으로부터 활성 성분과 임의의 원하는 추가 성분의 분말을 생성하는 진공 건조 및 동결 건조이다.

[0289] 경구 조성물은 일반적으로 불활성 희석제 또는 식용의 약학적으로 허용가능한 담체를 포함한다. 이들은 젤라틴 캡슐제 내로 봉입되거나, 정제로 압축될 수 있다. 치료적 경구 투여를 위해서는, 활성 성분이 부형제와 함께 혼합되어, 정제, 트로키 또는 캡슐제의 형태로 사용될 수 있다. 또한, 경구 조성물은 구강 세척제로 사용하기 위한 유체 담체를 사용하여 제조될 수도 있는데, 이 경우, 유체 담체 중의 화합물은 입으로 먹고, 입을 행구어 뱉거나 삼키게 된다. 약학적으로 상용성인 결합제 및/또는 보조제 물질은 조성물의 일부로 포함될 수 있다. 정제, 환제, 캡슐제, 트로키 등은 하기 성분들 또는 이와 유사한 성질을 가진 화합물들 중 임의의 것을 함유할 수 있다: 결합제, 예를 들면 미세결정질 셀룰로스, 트라가칸트 검 또는 젤라틴; 부형제, 예를 들면, 전분 또는 락토스; 붕해제, 예를 들면, 알킨산, 프리모겔(Primogel) 또는 옥수수 전분; 윤활제, 예를 들면, 스테아르산마그네슘 또는 스테로트(Sterote); 활택제, 예를 들면 콜로이드성 이산화규소; 감미제, 예를 들면 수크로스 또는 사카

린; 또는 향미제, 예를 들어 페퍼민트, 메틸 살리실레이트 또는 오렌지 향미제.

- [0290] 흡입에 의한 투여에 있어서, 화합물은 적합한 분사제, 예를 들면 이산화탄소와 같은 가스를 함유하는 압축된 용기 또는 디스펜서, 또는 네블라이저로부터 에어로졸 스프레이의 형태로 전달된다.
- [0291] 또한, 전신 투여는 경점막 또는 경피 수단에 의하여 이루어질 수도 있다. 경점막 또는 경피 투여에 있어서, 투과되는 장벽에 적절한 투과제가 제제화에 사용된다. 이러한 투과제는 일반적으로 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어, 경점막 투과의 경우, 계면활성제, 담즙산염 및 후시딘산 유도체를 포함한다. 경점막 투여는 비강 스프레이 또는 좌제의 사용을 통해서 수행될 수 있다. 경피 투여에 있어서, 활성 성분은 일반적으로 당해 분야에 공지된 연고, 고약, 젤제 또는 크림제로 제제화된다.
- [0292] 활성 화합물은 이식물 및 미세캡슐화된 전달 시스템을 비롯한 방출 조절형 제제와 같이 해당 화합물이 신체로부터 신속하게 제거되는 것을 보호할 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 제조될 수 있다. 생분해성, 생체적합성 중합체, 예를 들면, 에틸렌 비닐 아세테이트, 다가무수물, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르쏘에스테르 및 폴리락트산이 사용될 수 있다. 이러한 제제의 제조 방법은 당해 분야의 숙련자에게는 명백할 것이다. 또한, 이에 대한 재료들도 알자 코퍼레이션(Alza Corporation) 및 노바 파마슈티칼스, 인크(Nova Pharmaceuticals, Inc.)로부터 상업적으로 입수할 수 있다. 또한, 리포솜 현탁액(바이러스 항원에 대한 단일클론 항체를 사용하여 감염된 세포를 표적화시킨 리포솜 포함)도 약학적으로 허용되는 담체로 사용될 수 있다. 이들은 당해 분야의 숙련자에게 공지된 방법, 예를 들면, 미국 특허 제4,522,811호에 기재된 방법에 따라 제조될 수 있다.
- [0293] 투여의 용이성 및 용량의 균일도를 위해 단위 제형으로 경구 또는 비경구 조성물을 제제화하는 것이 특히 유리하다. 본원에 사용된 단위 제형은 치료될 대상체를 위한 단일 용량으로 맞춰진 물리적으로 분리된 단위를 지칭하며; 각 단위는 필요한 약학적 담체와 함께 목적하는 치료 효과를 나타내도록 계산된 소정량의 활성 성분을 함유한다. 본 명세서의 단위 제형에 대한 상세한 사항들은 활성 성분의 독특한 특징 및 달성될 특정 치료 효과에 따르며, 이에 직접적으로 좌우된다.
- [0294] 치료 용도에 있어서, 본 명세서에 따라 사용되는 약학 조성물의 용량은, 선택된 용량에 영향을 주는 인자들 중에서도 제제, 수용 환자의 연령, 체중과 임상 상태 및 치료를 수행하는 임상의 또는 의사의 경험과 판단에 따라 다르다. 일반적으로, 용량은 중양의 성장을 느리게 하고, 바람직하게는 퇴행시키고, 또한 바람직하게는 암의 완전한 퇴행을 유발하기에 충분해야 한다. 투여량은 약 0.01 mg/kg/일 내지 약 5,000 mg/kg/일 범위일 수 있다. 약학적 제제의 유효량은 임상의 또는 자격이 있는 다른 관찰자에 의해서 주지된 바와 같은 객관적으로 확인가능한 개선을 제공하는 양이다. 예를 들어, 환자에서의 중양의 퇴행은 중양의 직경을 기준으로 측정될 수 있다. 중양 직경의 감소는 퇴행을 나타낸다. 또한, 퇴행은 치료가 중단된 후에 재발하는 중양의 기능 상실로 나타난다. 본원에서 사용된 "용량 유효 방식"이라는 용어는 대상체 또는 세포에서 바람직한 생물학적 효과를 발휘하는 활성 화합물의 양을 지칭한다.
- [0295] 약학 조성물은 투여에 대한 사용설명서와 함께 용기, 팩 또는 디스펜서 중에 포함될 수 있다.
- [0296] 본 출원의 약학 조성물은 경구, 비강내, 경피, 폐, 흡입, 협측, 설하, 복강내, 피하, 근육내, 정맥내, 직장내, 흉막내, 경막내 및 비경구 투여된다. 한 실시양태에서, 화합물은 경구 투여된다. 당업계의 숙련자라면 특정 투여 경로에 대한 이점을 알 수 있을 것이다.
- [0297] 화합물을 사용하는 투약 요법은 환자의 유형, 인종, 연령, 체중, 성별 및 의학적 상태; 치료될 병태의 중증도; 투여 경로; 환자의 신장 및 간 기능; 및 사용되는 특정 화합물을 비롯한 다양한 인자들에 따라 선택된다. 통상적으로 숙련된 의사 또는 수의사라면 해당 병태의 진행을 예방, 대응 또는 저지시키는데 필요한 약물의 유효량을 용이하게 결정하여 처방할 수 있다.
- [0298] 본 명세서에 개시된 화합물의 제제화 및 투여에 대한 기법들은 문헌[*Remington: the Science and Practice of Pharmacy*, 19<sup>th</sup> edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995)]에서 확인할 수 있다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 약학적 제제 중에 사용된다. 적절한 약학적으로 허용가능한 담체로는 불활성 고체 충전제 또는 희석제 및 멸균 수용액 또는 유기 용액을 포함한다. 화합물은 본원에 기재된 범위의 바람직한 투여량을 제공하기에 충분한 양으로 이러한 약학 조성물 내에 존재할 것이다.
- [0299] 달리 지시하지 않는 한, 모든 백분율과 비율은 중량 기준이다. 본 출원의 다른 특징과 이점들은 각종 실시예들로부터 명백하다. 여기에 제공된 실시예들은 본 출원을 실시하는데 유용한 각종 성분들과 방법들을 예시한다.

본 실시예들은 본 출원을 한정하지 않는다. 본 출원을 기초로, 당해 분야의 숙련가는 본 출원을 실시하는데 유용한 다른 성분들 및 방법을 확인하여 사용할 수 있다.

[0300] 치료 방법

[0301] 본 출원은 치료적 유효량의 본 출원의 하나 이상의 화합물 (예컨대, 고체 형태, 무정형 형태, 결정성 형태 또는 다형체)을 세포 증식성 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써 상기 대상체에서 세포 증식성 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 또한, 본 출원은 치료적 유효량의 본 출원의 하나 이상의 화합물 (예컨대, 고체 형태, 무정형 형태, 결정성 형태 또는 다형체)을 세포 증식성 질환으로부터의 보호를 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써 상기 대상체에서 세포 증식성 질환으로부터 보호하는 방법을 제공한다. 상기 세포 증식성 질환은 암 또는 전암성 병태일 수 있다. 또한, 본 출원은 세포 증식성 질환의 치료 또는 예방에 유용한 약제의 제조를 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물의 용도를 제공한다.

[0302] 본원에서 사용되는 "이를 필요로 하는 대상체"라는 말은 세포 증식성 질환을 갖는 대상체, 또는 대개 개체군에 비해서 세포 증식성 질환을 발병시킬 위험이 증가된 대상체이다. 이를 필요로 하는 대상체는 전암성 병태를 가질 수 있다. 바람직하게는, 이를 필요로 하는 대상체는 암을 가진다. "대상체"는 포유동물을 포함한다. 포유동물은, 예를 들면, 임의의 포유동물, 예를 들면, 인간, 영장류, 조류, 마우스, 랫트, 가금류, 개, 고양이, 소, 말, 염소, 낙타, 양 또는 돼지일 수 있다. 바람직하게는, 상기 포유동물은 인간이다.

[0303] 본원에서 사용되는 "세포 증식성 질환"이라는 용어는 세포의 조절되지 않는 성장 또는 비정상적인 증식 또는 이들 모두가 암성이거나 암성이 아닐 수 있는, 원치않는 병태 또는 질환의 발병을 초래할 수 있는 상태를 지칭한다. 예시적인 세포 증식성 질환으로는 세포 분열이 조절되지 않는 다양한 병태들을 망라한다. 예시적인 세포 증식성 질환으로는 신생물, 양성 종양, 악성 종양, 전암성 병태, 상피내 종양, 피낭형 종양, 전이성 종양, 액형 종양, 고형 종양, 면역 종양, 혈액 종양, 암, 암종, 백혈병, 림프종, 육종 및 급속 분열 세포를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 본원에서 사용되는 "급속 분열 세포"라는 용어는 동일 조직 내에서 이웃하는 세포 또는 병치된 세포 중에서 기대되거나 관찰된 것을 초과하거나, 그보다 큰 속도로 분열하는 임의의 세포로 정의된다.

[0304] 세포 증식성 질환은 전암 또는 전암성 병태를 포함한다. 세포 증식성 질환은 암을 포함한다. 바람직하게는, 본원에 제공되는 방법은 암의 증상을 치료하거나 완화시키기 위하여 사용된다.

[0305] "암"이라는 용어는 고형 종양 뿐만 아니라, 혈액 종양 및/또는 악성 종양을 포함한다. "전암 세포" 또는 "전암성 세포"는 전암 또는 전암성 병태인 세포 증식성 질환을 나타내는 세포이다. "암 세포" 또는 "암성 세포"는 암인 세포 증식성 질환을 나타내는 세포이다.

[0306] 예시적인 비암성 병태 또는 질환으로는, 류마티스성 관절염; 염증; 자가면역 질환; 림프증식성 병태; 말단비대증; 류마티스성 척추염; 골관절염; 통풍, 기타 관절염 병태; 폐혈증; 폐혈성 쇼크; 내독소 쇼크; 그램 음성 폐혈증; 독성 쇼크 증후군; 천식; 성인 호흡 곤란 증후군; 만성 폐쇄성 폐 질환; 만성 폐렴; 염증성 장 질환; 크론병; 건선; 습진; 췌양성 대장염; 췌장 섬유증; 간 섬유증; 급성 및 만성 신장 질환; 자극성 장 증후군; 발열; 재협착; 대뇌 말라리아; 뇌졸중 및 허혈성 손상; 신경 외상; 알츠하이머병; 헌팅턴병; 파킨슨병; 급성 및 만성 통증; 알레르기성 비염; 알레르기성 결막염; 만성 심부전; 급성 관상동맥 증후군; 악액질; 말라리아; 나병; 리슈만편모충증; 라임병; 라이더 증후군; 급성 율활막염; 근육 퇴행, 율활낭염; 건염; 건초염; 추간판 헤르니아 증후군, 추간판파열 증후군 또는 추간판탈출 증후군; 골화석증; 혈전증; 재협착; 규폐증; 폐육종; 골흡수 질환, 예를 들면, 골다공증; 이식편대 숙주 반응; 다발성 경화증; 루푸스; 섬유근통; AIDS 및 기타 바이러스성 질환, 예를 들면, 대상 포진, 단순 포진 I 또는 II, 인플루엔자 바이러스 및 사이토메갈로바이러스; 및 당뇨병을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

[0307] 예시적인 암으로는 부신 피질 암종, AIDS 관련 암, AIDS 관련 림프종, 항문암, 항문직장암, 항문관암, 충수암, 소아 소뇌 별아교세포종, 소아 대뇌 별아교세포종, 기저세포 암종, 피부암(비흑색종), 담도암, 간외담도암, 간내 담관암, 방광암, 비노방광암, 골 및 관절암, 골육종 및 악성 피부 섬유종, 뇌암, 뇌종양, 뇌줄기 신경교종, 소뇌 별아교세포종, 대뇌 별아교세포종/악성 신경교종, 뇌질피복 세포종, 수모 세포종, 천막상 미분화 신경외배엽 종양, 시상로 및 시상하부 신경교종, 유방암, 기관지 선종/카르시노이드, 카르시노이드 종양, 위장관암, 신경계암, 신경계 림프종, 중추신경계암, 중추신경계 림프종, 자궁경부암, 소아암, 만성 림프성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 척수증식성 질환, 결장암, 결장직장암, 피부 T 세포 림프종, 림프양 신생물, 균상진균증, 세자리(Seziary) 증후군, 자궁내막암, 식도암, 두개의 생식 세포 종양, 고환의 생식 세포 종양, 간외 담관암, 눈암, 안내 흑색종, 망막모세포종, 담낭암, 위암, 위장관 카르시노이드 종양, 위장관 기질 종양(GIST), 생식 세포

종양, 난소 생식 세포 종양, 지속성 임신성 용모 종양 신경교종, 두경부암, 간세포(간)암, 호지킨 림프종, 하인두암, 안내 흑색종, 안암, 도세포 종양(내분비 체장), 카포시 육종, 신장암, 신암, 신장암, 후두부암, 급성 림프모세포성 백혈병, 급성 골수양 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 모 세포 백혈병, 입술 및 구강암, 간암, 폐암, 비소세포 폐암, 소세포 폐암, AIDS 관련 림프종, 비호지킨 림프종, 원발성 중추 신경계 림프종, 왈덴스트람(Waldenstram) 마크로글로불린혈증, 수모 세포종, 흑색종, 안내(눈) 흑색종, 메켈 세포 암종, 악성 석면암, 석면암, 전이성 평편 세포 경부암, 구암, 혀암, 다발성 내분비 종양, 균상진균증, 골수이형성 증후군, 골수이형성/척수 증식성 질환, 만성 골수성 백혈병, 급성 골수양 백혈병, 다발성 골수종, 만성 척수증식성 질병, 비인두암, 신경아세포종, 구암, 구강암, 구인두막암, 난소암, 난소 상피세포암, 난소 저악성도 종양, 체장암, 도세포 체장암, 비강 및 부비동 암, 부갑상선암, 음경암, 인두암, 크롬친화성세포종, 신경외배엽 및 천막상 미분화 신경외배엽 종양, 뇌하수체 종양, 형질 세포 신생물/다발성 골수종, 흉막폐아세포종, 전립선암, 직장암, 신우요관암, 이행세포암, 망막모세포종, 횡문근육종, 타액선암, 유잉계 육종 종양, 카포시 육종, 연조직 육종, 자궁암, 자궁 육종, 피부암(비흑색종), 피부암(흑색종), 메켈 세포 피부 암종, 소장암, 연조직 육종, 편평세포 암종, 위암, 천막상 미분화 신경외배엽 종양, 고환암, 인후두암, 흉선종, 흉선종 및 흉선 암종, 갑상선암, 신우요관 및 기타 비뇨 기관의 이행세포암, 임신성 용모성 종양, 요도암, 자궁내막암, 자궁 육종, 자궁체부암, 질암, 외음부암 및 율름씨 종양을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

[0308] 본원에서 사용되는 "치료하는" 또는 "치료하다"라는 말은 질환, 병태, 또는 질병을 퇴치할 목적으로 환자를 관리하고 치유하는 것을 나타내며, 질환, 병태 또는 질병의 증상 또는 합병증을 완화시키거나, 상기 질환, 병태 또는 질병을 제거하기 위해 본 출원의 화합물을 투여하는 것을 포함한다.

[0309] 본원에서 사용되는 "예방하는" 또는 "예방하다"라는 말은 상기 질환, 병태 또는 질병의 증상 또는 합병증의 개시를 감소시키거나 제거하는 것을 나타낸다.

[0310] 본원에서 사용되는 "완화하다"라는 용어는 질병의 징후 또는 증상의 중증도를 감소시키는 과정을 설명하는 것을 의미한다. 중요한 것은, 징후 또는 증상은 제거되지 않으면서 완화될 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 본 출원의 화합물의 투여는 징후 또는 증상의 제거를 유발하기는 하지만, 제거가 요구되는 것은 아니다. 유효 용량은 징후 또는 증상의 중증도를 감소시킬 것으로 예상된다. 예를 들면, 다수의 위치에 발생할 수 있는 암과 같은 질병의 징후 또는 증상은, 암의 중증도가 상기 다수 위치 중 적어도 한 곳에서 감소된다면 완화되는 것이다.

[0311] 본원에서 사용된 "증상"이라는 용어는 질환, 병, 상해 또는 신체에서 좋지 않은 어떤 현상의 조짐으로 정의된다. 증상은 해당 증상을 경험한 개인에 의해 느껴지거나 인지되지만, 다른 사람들에게는 쉽게 인지되지 않을 수도 있다.

[0312] 본원에서 사용된 "징후"라는 용어는 신체에서 좋지 않은 어떤 현상의 조짐으로 정의된다. 그러나, 징후는 의사, 간호사 또는 다른 건강 관리 전문가에 의해 눈의 떨 수 있는 것으로 정의된다.

[0313] **실시예**

[0314] 실시예 1: 본 출원의 고체 형태에 대한 수화 스크리닝

[0315] 결정화 과정 동안에 사용된 온도 조건을 모방한 온도 범위에서 수화 스크리닝을 수행하였다. 사용된 용매 및 결과를 표 2에 요약하였다.

[0316] 표 2: 10℃, 25℃ 및 50℃에서의 아세톤, 2-프로판올 및 아세트니트릴 중에서 수행한 수화 스크린의 요약

온도 (°C)	아세톤			온도 (°C)	2-프로판올			온도 (°C)	아세트니트릴				
	수분 함량 (%)	표준 슬러리	결속한 슬러리		수분 함량 (%)	표준 슬러리	결속한 슬러리		수분 함량 (%)	표준 슬러리	결속한 슬러리		
10	0.10	D형	D형	10	0.20	D형	D형	10	0.11	D형	D형		
	0.20	D형	D형		0.40	D형	D형		0.24	D형	D형		
	0.30	D형	D형		0.52	D형	D형		0.40	D형	D형		
	0.50	D형	D형		0.60	D형	D형		0.59	D형	D형		
	0.70	D형	D형		0.70	D형	D형		0.69	D형	D형		
	0.90	G형	D형		D형	0.91	D형		D형	0.89	G형	D형	D형
25	0.10	D형	D형	25	0.20	D형	D형	25	0.11	D형	D형		
	0.20	D형	D형		0.35	D형	D형		0.23	D형	D형		
	0.30	D형	D형		0.53	D형	D형		0.39	D형	무정형		
	0.50	D형	D형		0.60	D형	D형		0.57	D형	무정형		
	0.70	D형	D형		0.70	D형	D형		0.72	D형	D형		
	0.90	G형	D형		0.91	G형	G형		0.90	G형	D형	D형	
50	0.10	D형	D형	50	0.20	A형	D형	A형	D형	50	0.10	A형	D형
	0.20	D형	D형		0.29	A형	D형	D형	0.21		D형	D형	
	0.30	D형	D형		0.51	D형	D형	0.36	D형		D형		
	0.50	D형	D형		0.60	D형	D형	0.53	D형		D형		
	0.70	D형	D형		0.71	G형	G형	0.73	D형		D형		
	0.90	D형	D형		0.91	G형	G형	0.90	D형		D형		

[0317]

[0318] 실시예 2: 화합물 A의 무정형 형태의 제조 및 특성화

[0319] 대략 4 g의 화합물 A를 용기에 칭량하여 넣고 약 50 mL의 탈이온수 중에 용해시켰다. 생성된 용액을 약 -20℃에 넣고 완전히 얼린 후, 동결 건조기로 옮겨 최소 24시간 동안 두었다. 생성된 고체 물질을 PLM 및 XRPD로 분석하였다. 상기 무정형 형태의 XRPD를 도 1에 나타내었다.

[0320] 상기 무정형 형태의 변조 DSC 분석을 수행하여 유리 전이 ( $T_g$ )를 측정하였다. 무정형 물질의 유리 전이 온도는 해당 물질의 분자와 원자들이 느슨하게 되어 이들이 결정화하도록 하는 유동성의 정도를 획득하는 온도이다. 이 유리 전이 온도 미만에서, 상기 물질은 무정형으로 존재할 것이고, 결정화는 일어나지 않을 것이다. 상기 유리 전이는 해당 물질의 열용량에서의 변화로 인해 가역적인 열류 써모그램 중 한 단계로 관찰되었다 (도 2에 나타냄). 화합물 A에 있어서, 유리 전이 온도는 102℃로 확정되었다.

[0321] 상기 무정형 형태를 40℃ 및 75% RH의 항습 챔버 내에 보관하였다. 도 3의 XRPD에서 나타낸 것과 같이, 6일 후에 상기 무정형 형태는 F형의 것과 유사한 XRPD 패턴을 갖는 결정성 형태로 전환되었다.

[0322] 실시예 3: A형의 제조 및 특성화

[0323] 100 mg 스케일의 제조

[0324] 대략 100 mg의 무정형 화합물 A를 표 3에 열거된 각각의 용매 시스템 1.66 mL 중에서 50℃로 슬러리화하였다. 다음으로, 상기 슬러리를 약 72시간 동안 4시간 주기로 계속 교반하면서 온도를 순환시켰다 (슬러리를 50℃에서 4시간 동안 유지시킨 후 주위 온도에서 4시간 동안 유지하고, 상기 4시간 유지 후에 상기 냉각/가열 속도는 약 1℃/분이었음). 이후, 고체 물질을 회수하여 XRPD로 분석하기 전에 주위 조건에서 건조시켰다.

[0325] 표 3: A형 스케일-업 용매

용매	용매 등급
아세톤	3
1,4-디옥산	2
에탄올	3

[0326]

[0327] 500 mg 스케일의 제조

[0328] 대략 500 mg의 무정형 화합물 A를 8.4 mL의 에탄올 중에서 50℃로 슬러리화시킨 후, 약 72시간 동안 4시간 주기로 계속 교반하면서 온도를 순환시켰다 (슬러리를 50℃에서 4시간 동안 유지시킨 후 주위 온도에서 4시간 동안

유지하고, 상기 4시간 유지 후에 상기 냉각/가열 속도는 약 1°C/분이었음). 이후, 고체 물질을 여과에 의해 회수하여 XRPD, KF, TG/DTA 및 IC로 분석하기 전에 주위 조건에서 건조시켰다.

- [0329] 특성화
- [0330] A형의 XRPD를 도 5에 나타내었다. TGA에 의한 열분석 (도 6a)은 약 25°C 내지 약 60°C에서 1.38%, 약 60°C 내지 110°C에서 1.49% 및 110°C 내지 170°C에서 2.23%의 3번의 중량 손실을 나타냈는데, 이는 아마도 수차례의 수화 단계와 결합하지 않은 용매 때문인 것으로 보이며, 1몰당량의 물은 대략 3.3%이다. DTA에 의한 열분석 (도 6a)은 39.6°C (피크 약 52°C), 72.2°C (피크 약 87°C) 및 142.8°C (피크 약 163°C)에서 개시하는, 중량 손실에 해당하는 3번의 흡열을 나타냈다. 4번째의 더 작고 급격한 흡열이 111.7°C (피크 114°C)에서 개시하는 것으로 관찰된다. KF 전기량 적정으로 수분 함량이 대략 9% ( $\pm 0.5\%$ )인 것으로 측정되었으며, 이는 TG/DTA에 의해 관찰된 5.2%의 중량 손실보다 높은 것으로, A형이 흡습성일 수 있음을 시사하는 것이다. 이온 크로마토그래피는 HCl 대 유리 염기의 비율이 대략 1.8:1인 것으로 나타냈다.
- [0331] A형을 40°C/75% RH 및 25°C/96% RH에서 1주 동안 보관하고 XRPD로 분석하였다. 두 경우 모두, 도 4a 또는 4b에 나타난 것과 같이 결정성 패턴이 변함없이 존재하였다.
- [0332] A형에 대한 추가의 TGA 및 DSC 분석을 통해 A형이 복합적인 열거동을 나타낸다는 것을 확인하였다. 실온 내지 240°C의 TGA 써모그램에서 4번의 중량 손실이 관찰되었다. 이들 각각의 중량 손실은 DSC 써모그램에서의 적어도 하나의 흡열성 사건과 관련이 있었다. 일부 이러한 사건들의 형상은 하나 이상의 변형이 동시에 발생하고 있음을 나타낸 것이다 (도 6b).
- [0333] 승온 하에 처리하는 경우, 가변 온도 (VT) XRPD 실험에서 입증되는 바와 같이, A형은 E형으로 전환된다 (도 7). E형은 주위 조건에서 A형으로 복귀하였다 (도 8). A형의 결정성 형태 내의 물의 존재는 칼-피셔 수분 측정에 의해 확인되었다 (4.03% w/w - 3번의 측정에 대한 평균).
- [0334] GVS 실험에서 보여진 바와 같이, A형은 25°C에서 0 내지 70% RH의 중간 정도의 흡습성을 나타냈으나 (~2.5% w/w), 25°C에서 70 내지 90% RH의 수분 흡수에서의 현저한 증가가 관찰되었다 (~5% w/w). 상기 관찰된 수분 흡수는 탈수착시 분명한 이력현상을 볼 때 가역적이었다. 이러한 현상은 흔히 메조다공성의 존재와 관련이 있다. 또한, GVS 실험 후에 샘플의 결정성 패턴에서도 유의미한 변화가 관찰되지 않았다 (도 9). 그러나, 90% RH에서의 높은 수분 흡수는 주위 조건에서 분리될 수 없는 준안정 수화 형태의 존재를 시사하였다.
- [0335] 열역학적 수용해도도 측정하였다. 샘플을 실온의 물에서 완전히 용해시켰지만 (>20 mg/ml), 취급하기 매우 어려운 겔을 형성하여 뜻밖에도 낮은 열역학적 수용해도 값을 제공하였다 (1.09 mg/ml).
- [0336] 실시예 4: C형의 제조 및 특성화
- [0337] C형은 DMSO를 천천히 증발시켜/DMSO의 결정화에 의해 수득하였다. C형의 XRPD를 도 10에 나타내었다. C형의 TGA 써모그램은 첫 중량 손실을 나타내었는데, 이는 아마도 결합하지 않은 잔류 DMSO에 기인한 것이다 (도 11). DSC 실험에서 큰 흡열과 관련이 있고 분해가 시작되기 바로 직전에 발생했던 두번째의 중량 손실은, 결정성 구조 내의 용매로 인한 가능했다 (도 11). 100°C로 가열된 C형의  $^1\text{H-NMR}$  스펙트럼으로 용매가 DMSO이었음을 확인하였다 (API 1몰당 0.5 몰의 DMSO).
- [0338] C형에 대하여 VT-XRPD 분석을 수행하였다. 도 12에 나타낸 것과 같이, 샘플을 실온에서 75°C 및 그 이상으로 가열했을 때 결정도의 증가가 관찰되었다. 이는 가열시 발생하는 결합하지 않은 잔류 DMSO의 제거로 인한 것으로 생각된다. 150°C에서, 상기 물질은 무정형이 되었다 (아마도 탈용매화 후 분해).
- [0339] 실시예 5: D형의 제조 및 특성화
- [0340] 600 mg의 스케일 제조 및 특성화
- [0341] 대략 600 mg의 무정형 화합물 A를 7.14 mL의 아세톤:물 ( $W_A = 0.4$ ) 중에서 약 6일의 기간 동안 계속 교반하면서 실온, 약 22°C로 슬러리화하였다. 이후, 고체 물질을 회수하여 분석하기 전에 주위 조건에서 건조시켰다.
- [0342] D형의 XRPD를 도 13a 또는 13b에 나타내었다. TGA에 의한 열분석은 약 80°C 내지 약 130°C에서 3.6%의 단일 중량 손실을 나타냈는데, 이는 대략 1몰당량의 물 (3.3%)에 해당한다 (도 16a). DTA에 의한 열분석은 관찰된 중량 손실에 해당하는 109.9°C (피크 약 127°C)에서 개시하는 단일 흡열을 나타냈다 (도 16a). KF 전기량 적정으로 수분 함량이 대략 3.9% ( $\pm 0.5\%$ )인 것으로 측정되었으며, 이는 대략 TG/DTA에 의해 관찰된 중량 손실에 해당하

는 것이다. 이온 크로마토그래피는 HCl 대 유리 염기의 비율이 대략 1.8:1인 것으로 나타났다.

[0343] D형의 제조 및 특성화

[0344] 다르게는, 대략 139.5 mg의 화합물 A를 2 mL의 아세톤:물 (85:15%) 중에서 50°C로 용해시켰다. 대략 4 mL의 아세톤을 50°C에서 천천히 첨가하여 95:5%의 아세톤:물 조성을 달성하였다. 일부 슬러리를 50°C에서 여과하고 농도를 HPLC 분석에 의해 측정하였고; 상기 분리된 고체 물질을 XRPD 및 PLM에 의하여 특성화하였다. 다음으로, 상기 반응 혼합물을 1시간에 걸쳐 20°C로 냉각하였다. 일부 슬러리를 20°C에서 여과하고 농도를 HPLC 분석에 의해 측정하였고; 상기 분리된 고체 물질을 XRPD 및 PLM에 의하여 특성화하였다.

[0345] 표 4: 용해도 및 다형체 형태 결과

용매 시스템 & 온도	용해도	고체 형태	형태
50°C에서 아세톤: 물 (95:5%)	2.5 mg/mL	D형	막대형
20°C에서 아세톤: 물 (95:5%)	1.7 mg/mL	D형	막대형

[0346]

D형 씨드를 이용한 제조 (결정화 1) 및 특성화

[0348] 대략 8.0 g의 화합물 A를 1 L의 제어형 실험실 반응기 (CLR)에 넣고, 114.70 mL의 아세톤: 물 (85:15%)을 상기 반응기에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 270-275 rpm으로 교반하고, 50°C로 가열하여 물질을 용해시켰다. 50°C에서, 먼저 반응매 (아세톤)를 6.25 부피/시간 (50 mL/시간)의 속도로 첨가하였다. 아세톤: 물 (88.5:11.5%) 조성에서, 1% 씨드 (D형, 비미분화 상태)를 사용하여 공정을 씨딩하였다. 씨드를 첨가한 후, 상기 반응매 첨가를 중지하고 공정을 약 30분 동안 에이징시켰다. 이후, 결정이 성장하도록 하기 위해 추가의 반응매를 3.75 부피/시간 (30 mL/시간)의 속도로 첨가하였다. 마지막으로, 아세톤: 물 (92.9:7.08%) 조성에 도달한 후, 반응매를 95:5%의 아세톤: 물 조성이 달성될 때까지 7.5 부피/시간 (60 mL/시간)의 속도로 첨가하였다. 다음으로, 결정을 0.25°C/분의 속도로 50°C에서 20°C로 냉각시켰다. 20°C에 도달한 후, 슬러리를 여과하기 전에 15분 동안 에이징시켰다. 80 mm의 플레이트 직경 및 55 mm의 천공 영역 직경을 갖는 부흐너 깔때기(Buchner funnel) 상에서 와트맨 여과지(Whatman filter paper) 1을 이용하여 여과를 수행하였다. 상기 여과는 매우 빨라서 약 344 mL의 반응 혼합물을 여과하는데 약 1분 20초가 걸렸다. 습식 케이크는 50 mL (6.25 부피)의 아세톤을 사용하여 필터 상에서 세척된 슬러리였다. 다음으로, 상기 여과된 물질을 필터 상에서 건조시킨 후, 이를 간헐적으로 혼합하면서 약 40시간 동안 주위 온도 (약 22°C)에서 진공하에 건조시켰다.

[0349] PLM 분석을 결정화 과정 전반에 걸쳐서 다양한 시점에서 수행하였는데, 씨딩 시점의 결정 상에서 유의미한 성장이 나타났다. 결정화 종료 시에, 150 μm 초과 길이대를 갖는 큰 막대 유사 형태 결정이 수득되었다. 결정화 과정 동안 다양한 시점에서 수행한 XRPD 분석을 통해 D형이 결정화 과정 전반에 걸쳐 관찰되었던 것으로 나타났다. 건조 후 TG에 의한 열분석은 약 90°C 내지 160°C에서 4.3%의 단일 중량 손실 (1몰당량의 물: 3.3%)을 나타내었는데 (도 16b), 이로써 D형의 형성을 확인하였다. DTA에 의한 열분석은 중량 손실에 해당하는 113.9°C (피크 약 135.8°C)에서 개시하는 광범위한 흡열을 나타냈다 (도 16b). HPLC 순도 분석은 99.87%의 순도를 나타냈다. 단리된 수율은 86%로 관찰되었으며, HPLC 수율은 91%였다. 칼 피셔 분석은 3.97% (±0.5%)의 수분 함량을 나타냈다.

[0350] D형 씨드를 이용한 제조 (결정화 2) 및 특성화

[0351] 대략 8.0 g의 화합물 A를 1 L의 제어형 실험실 반응기에 넣고, 114.70 mL의 아세톤: 물 (85:15%)을 상기 반응기에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 270-275 rpm로 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 50°C로 가열하여 물질을 용해시켰다. 50°C에서, 반응매 (아세톤)를 결정화 과정 전반에 걸쳐 12.5 부피/시간 (100 mL/시간)의 속도로 첨가하였다. 아세톤: 물 (88.5:11.5%) 조성에서, 1% 씨드 (D형, 비미분화 상태)를 사용하여 공정을 씨딩하였다. 씨드를 첨가한 후, 상기 반응매 첨가를 중지하고 공정을 약 60분 동안 에이징시켰다. 이후, 아세톤:물 (95:5%) 조성을 달성할 때까지 추가의 반응매를 12.5 부피/시간 (100 mL/시간)의 속도로 첨가하였다. 다음으로, 결정을 0.25°C/분의 속도로 50°C에서 20°C로 냉각시켰다. 20°C에 도달한 후, 슬러리를 여과하기 전에 60분 동안 에이징시켰다. 80 mm의 플레이트 직경 및 55 mm의 천공 영역 직경을 갖는 부흐너 깔때기 상에서 와트맨 여과지 1을 이용하여 여과를 수행하였다. 상기 여과는 매우 빨라서 약 344 mL의 반응 혼합물을 여과하는데 약 1분 20초가 걸렸다. 습식 케이크는 50 mL (6.25 부피)의 아세톤을 사용하여 필터 상에서 세척된 슬러리였다. 다음으로, 상기 여과된 물질을 필터 상에서 건조시킨 후, 이를 간헐적으로 혼합하면서 약 40시간 동안 주위 온도 (약 22°C)에서 진공하에 건조시켰다.

[0352] PLM 분석을 결정화 과정 전반에 걸쳐서 다양한 시점에서 수행하였는데, 씨딩 시점의 결정 상에서 유의미한 성장이 나타났다. 결정화 종료 시에, 150 μm 초과 길이대를 갖는 큰 막대 유사 형태 결정이 수득되었다. 결정화 과정 동안 다양한 시점에서 수행한 XRPD 분석을 통해 D형이 결정화 공정 전반에 걸쳐 관찰되었던 것으로 나타났다. TG에 의한 열분석은 약 90°C 내지 160°C에서 4.4%의 단일 중량 손실 (1몰당량의 물: 3.3%)을 나타내었는데 (도 16c), 이로써 D형의 형성을 확인하였다. DTA에 의한 열분석은 중량 손실에 해당하는 111.7°C (피크 약 134.0°C)에서 개시하는 광범위한 흡열을 나타냈다 (도 16c). HPLC 순도 분석은 99.86%의 순도를 나타냈다. 단리된 수율은 86%로 관찰되었으며, HPLC 수율은 92%였다. 칼 피셔 분석은 4.73% (±0.5%)의 수분 함량을 나타냈다.

[0353] D형 씨드를 이용한 제조 (결정화 3) 및 특성화

[0354] 대략 8.0 g의 화합물 A를 1 L의 제어형 실험실 반응기에 넣고, 114.70 mL의 아세톤: 물 (85:15%)을 상기 반응기에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 270-275 rpm로 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 50°C로 가열하여 물질을 용해시켰다. 50°C에서, 반응매 (아세톤)를 실험 과정 전반에 걸쳐 6.25 부피/시간 (50 mL/시간)의 속도로 첨가하였다. 아세톤: 물 (88.5:11.5%) 조성에서, 1% 비미분화된 씨드 (D형)를 사용하여 공정을 씨딩하였다. 씨드를 첨가한 후, 상기 반응매 첨가를 중지하고 공정을 약 60분 동안 에이징시켰다. 다음으로, 결정을 0.25°C/분의 속도로 50°C에서 20°C로 냉각시켰다. 20°C에 도달한 후, 슬러리를 여과하기 전에 60분 동안 에이징시켰다. 80 mm의 플레이트 직경 및 55 mm의 천공 영역 직경을 갖는 부호너 깔때기 상에서 와트맨 여과지 1을 이용하여 여과를 수행하였다. 상기 여과는 매우 빨라서 약 344 mL의 반응 혼합물을 여과하는데 약 2분 2초가 걸렸다. 습식 케이크는 50 mL (6.25 부피)의 아세톤을 사용하여 필터 상에서 세척된 슬러리였다. 다음으로, 상기 여과된 물질을 필터 상에서 건조시킨 후, 이를 간헐적으로 혼합하면서 약 40시간 동안 주위 온도 (약 22°C)에서 진공하에 건조시켰다.

[0355] PLM 분석을 결정화 과정 전반에 걸쳐서 다양한 시점에서 수행하였는데, 씨딩 시점에서 유의미한 성장이 나타났다. 결정화 종료 시에, 결정화 1 및 결정화 2에서 얻어진 것들보다 작은 막대 유사 형태 결정들이 수득되었다. 결정화 과정 동안 다양한 시점에서 수행한 XRPD 분석을 통해 D형이 결정화 공정 전반에 걸쳐 관찰되었던 것으로 나타났다. TG에 의한 열분석은 약 90°C 내지 160°C에서 4.6%의 단일 중량 손실 (1몰당량의 물: 3.3%)을 나타내었는데 (도 16d), 이로써 D형의 형성을 확인하였다. DTA에 의한 열분석은 중량 손실에 해당하는 114.8°C (피크 약 132.6°C)에서 개시하는 광범위한 흡열을 나타냈다 (도 16d). HPLC 순도 분석은 99.89%의 순도를 나타냈다. 단리된 수율은 89%로 관찰되었으며, HPLC 수율은 92%였다. 칼 피셔 분석은 4.45% (±0.5%)의 수분 함량을 나타냈다.

[0356] G형의 D형으로의 전환 및 특성화

[0357] 대략 5 g의 G형 물질을 100 mL 아세톤:물 (98:2%) 중에서 50°C로 4일 동안 슬러리화하였다. 1.5시간, 3시간, 19시간, 1일, 2일 및 4일째에 분석을 위해 채취한 샘플을 사용하여 G형의 D형으로의 전환을 XRPD로 모니터링하였다. 다음으로, 생성된 고체 물질을 여과하고, 아세톤으로 세척한 후 진공 하에 건조시켰다. 생성된 건조 물질로부터 수율을 계산하였다. 상기 건조된 D형 물질을 XRPD, PLM, TG/DTA 및 KF에 의해 특성화하였다.

[0358] 표 5: G형에서 D형으로의 전환에 대한 XRPD 모니터링의 결과

분석 시점	형태
1.5 시간	G형
3 시간	G형
19 시간	G형
1 일	G형
2 일	G형
4 일	D형

[0359] [0360] 상기 여과, 세척 및 건조된 G형으로부터 전환된 D형 물질은 옅은 노랑색 (G형)에서 밝은 노랑색 (D형)으로의 색상 변화를 거친 것으로 관찰되었다. 단리된 수율은 89.1%이고, (여과물 농도로부터) HPLC로 계산된 수율 99.1%이다. 도 13a에 나타난 XRPD를 통해 D형에서 변화가 없었고 결정도에서도 손실이 없었던 것으로 나타났다. PLM에 의한 분석은 막대 유사 형태의 복굴절성 입자를 나타냈다. TGA에 의한 열분석은 약 90°C 내지 약 145°C에서

3.5%의 단일 중량 손실을 나타냈는데, 이는 대략 1몰당량의 물 (3.3%)에 해당하며, 상기 D형 물질과 일치한다. DTA에 의한 열분석은 관찰된 중량 손실에 해당하는 112.1°C (피크 약 133°C)에서 개시하는 광범위한 흡열을 나타냈다. 두 번째의 흡열은 약 160°C의 피크에서 관찰되었다. KF 전기량 적정으로 수분 함량이 대략 3.6% (± 0.5%)인 것으로 측정되었으며, 이는 대략 TG/DTA에 의해 관찰된 중량 손실에 해당하는 것이다. HPLC에 의한 순도 분석은 99.9%의 순도를 나타냈다.

[0361] D형 씨드를 사용한 G형의 D형으로의 전환

[0362] 2% D형 씨드

[0363] 대략 5 g의 G형 물질을 200 mL의 아세톤:물 (99:1%) 중에서 슬러리화하고, 대략 100 mg의 D형 씨드 결정 (비미분화 상태) (2 질량%)을 상기 슬러리에 첨가하였다. 상기 슬러리를 50°C에서 5.5시간 동안 교반하고, 1시간, 2시간, 2.5시간, 3.5시간, 4.5시간, 5시간 및 5.5시간의 시점에 분석을 위해 채취한 샘플을 사용하여 G형의 D형으로의 전환을 XRPD로 모니터링하였다. 다음으로, 생성된 고체 물질을 여과한 후 진공 하에 건조시켰다. 생성된 건조 물질로부터 수율을 계산하였다.

[0364] 표 6: 2% D형 씨드를 사용한 G형에서 D형으로의 전환에 대한 XRPD 모니터링의 결과

분석 시점	형태
1 시간	G형
2 시간	G형
2.5 시간	G형
3.5 시간	G형
4.5 시간	G형
5 시간	D형과 미량의 G형
5.5 시간	D형

[0365]

[0366] G형으로부터 전환된 여과 및 건조된 D형 물질은 옅은 노랑색 (G형)에서 밝은 노랑색 (D형)으로의 색상 변화를 거친 것으로 관찰되었다. 단리된 수율은 95.2%이고 (여과 도중 및 용기로의 일부 고체 손실), (여과물 농도로부터) HPLC로 계산된 수율은 98.9%이다. XRPD에 의한 분석 (도 13b)은 형태의 변화 및 결정도의 손실이 없었던 것으로 나타났다. PLM에 의한 분석은 막대 유사 형태의 복굴절성 입자를 나타냈다. TGA에 의한 열분석은 약 90°C 내지 약 160°C에서 3.8%의 단일 중량 손실을 나타냈는데, 이는 대략 1몰당량의 물 (3.3%)에 해당하며, 상기 D형 물질과 일치한다. DTA에 의한 열분석은 관찰된 중량 손실에 해당하는 113.5°C (피크 약 135°C)에서 개시하는 광범위한 흡열을 나타냈다. KF 전기량 적정으로 수분 함량이 대략 3.4% (±0.5%)인 것으로 측정되었으며, 이는 대략 TG/DTA에 의해 관찰된 중량 손실에 해당하는 것이다. HPLC에 의한 순도 분석은 99.9%의 순도를 나타냈다.

[0367] 10% D형 씨드

[0368] 대략 5 g의 G형 물질을 200 mL의 아세톤:물 (99:1%) 중에서 슬러리화하고, 대략 500 mg의 D형 씨드 결정 (비미분화 상태) (10 질량%)을 상기 슬러리에 첨가하였다. 상기 슬러리를 50°C에서 3시간 동안 교반하고, 1시간, 2시간 및 3시간의 시점에 분석을 위해 채취한 샘플을 사용하여 G형의 D형으로의 전환을 XRPD로 모니터링하였다. 다음으로, 생성된 고체 물질을 여과한 후 진공 하에 건조시켰다. 생성된 건조 물질로부터 수율을 계산하였다.

[0369] 표 7: 10% D형 씨드를 사용한 G형에서 D형으로의 전환에 대한 XRPD 모니터링의 결과

분석 시점	형태
1 시간	G형
2 시간	D형과 미량의 G형
3 시간	D형

[0370]

[0371] D형의 안정성

[0372] D형을 40°C/75% RH 및 25°C/96% RH에서 6일 동안 항습 챔버에 보관하고 XRPD로 분석하였다 (도 14). 어떤 샘플의 결정성 패턴에서도 유의미한 변화들이 관찰되지 않았다. 일부 무정형화는 40°C/75% RH에서 보관된 샘플 중에

서 발생했던 것으로 보이지만, 이는 이러한 조건에서 안정성의 결여보다는 오히려 샘플 제제에 기인하는 것으로 생각된다.

[0373] D형의 흡습성

[0374] D형의 흡습성을 GVS 분석에 의해 평가하였다. 실험은 40% RH에서 시작하였다. 40% 내지 70% RH에서의 수분 흡수는 0.1% w/w보다 낮았던 반면, 70% 내지 90% RH에서는 수분 흡수에서 현저한 증가가 관찰되었다 (1.6% w/w). 그러나, 탈수작 사이클 동안에는, 수분 함량이 초기 수준으로 되돌아왔다. GVS 실험 전 및 후의 XRPD 분석은 샘플의 결정성 패턴에서 어떠한 유의미한 변화도 없었음을 나타냈다 (도 15).

[0375] D형은 2% 씨드 및 10% 씨드 모두를 사용하여 5 g의 스케일에서 성공적으로 제조되었다. 표 8에 나타난 것과 같이, 변경된 조건으로 전환에 필요한 시간을 크게 줄일 수 있었다. 4일 내에 G형으로부터 전환된 D형 물질 (원래의 조건) 및 5.5시간 내에 G형으로부터 전환된 D형 (변경된 조건)에 대한 특성을 표 9에 요약하였다.

[0376] 표 8: 다양한 실험 조건 하에서의 G형의 D형으로의 전환에 필요한 시간

실험 파라미터	씨드 백분율	전환 시간
50 mg/mL; 아세톤 : 물 (98:2%); 50°C	0%	4 일
25 mg/mL; 아세톤 : 물 (99:1%); 50°C	2%	5.5 시간
	10%	3 시간

[0377]

[0378] 표 9: D형 및 G형 특성 요약

분석	G형 (15 g)	D형 (5 g) 4일	D형 (5 g) 5.5 시간
XRPD (결정도)	높음	높음	높음
PLM	복굴절성 바늘형	복굴절성 막대형	복굴절성 막대형
TGA (중량 손실)	(1.4%) 5.7%	3.5%	3.8%
DTA (흡열)	112.7°C	112.1°C	113.5°C
KF (수분 함량)	5.7%	3.6%	3.4%
HPLC (순도)	N/A	99.9%	99.9%

[0379]

[0380] 실시예 6: F형의 제조 및 특성화

[0381] 100 mg 스케일의 제조

[0382] 대략 100 mg의 무정형 화합물 A를 1.66 mL의 아세토니트릴 중에서 50°C로 슬러리화시킨 후, 약 72시간 동안 4시간 주기로 계속 교반하면서 온도를 순환시켰다 (슬러리를 50°C에서 4시간 동안 유지시킨 후 주위 온도에서 4시간 동안 유지하고, 상기 4시간 유지 후에 상기 냉각/가열 속도는 약 1°C/분이었음). 이후, 고체 물질을 회수하여 분석하기 전에 주위 조건에서 건조시켰다.

[0383] 600 mg의 스케일 제조 및 특성화

[0384] 대략 600 mg의 무정형 화합물 A를 40°C/75% RH 환경에 6일 동안 보관하였다. 상기 물질은 고체 덩어리로 경화된 것으로 확인되었고, 이를 부드럽게 분쇄하여 XRPD로 분석하였다. 다음으로, 결정도를 향상시키기 위해 이를 추가로 4일 동안 다시 40°C/75% RH 환경에 되돌려 놓았다.

[0385] F형의 XRPD를 도 17에 나타냈다: 상단 패널 (600 mg의 스케일 제조) 및 하단 패널 (100 mg의 스케일 제조). TGA

에 의한 열분석 (도 18)은 약 25°C 내지 약 110°C에서 3.2%의 중량 손실을 나타냈는데, 이는 대략 1몰당량의 물 (3.3%)에 해당한다. 1.7%의 두 번째 손실은 110°C 내지 170°C에서 관찰되었다. DTA에 의한 열분석 (도 18)은 제 1 중량 손실에 해당하는 51.2°C (피크 약 72°C)에서 개시하는 흡열을 나타냈다. 두 번째의 흡열은 133.9°C (피크 약 133°C)에서 개시하는 것으로 관찰되었고, 이는 제2 중량 손실에 해당한다. KF 전기량 적정으로 수분 함량이 대략 4.6% ( $\pm 0.5\%$ )인 것으로 측정되었으며, 이는 대략 TG/DTA에 의해 관찰된 중량 손실에 해당하는 것이다. 이온 크로마토그래피는 HCl 대 유리 염기의 비율이 대략 1.7:1인 것으로 나타났다.

[0386] F형에 대한 VT-XRPD 실험은 가열시에 샘플이 결정성 구조 내에 변화를 겪었음을 나타내었다. 도 19에 나타난 바와 같이, 샘플의 결정도는 해당 샘플이 실온에서 110°C로 가열될 때 감소되었다. 일부 새로운 회절 피크들이 나타났다. 이러한 변화들은 비가역적인 것으로, 샘플을 실온으로 다시 냉각시킨 후에도 XRPD 패턴에 남아있었다.

[0387] 실시예 7: G형의 제조 및 특성화

[0388] *600 mg의 스케일 제조 및 특성화*

[0389] 대략 600 mg의 무정형 화합물 A를 약 72시간 동안 계속 교반하면서 7.14 mL의 2-프로판올:물 ( $W_A = 0.9$ ) 중에서 50°C로 슬러리화시킨 후, 추가의 800  $\mu$ L의 용매를 첨가하였다. 50°C에서의 슬러리화를 위해 샘플을 대체하고, 약 24시간 동안 계속 교반하였다. XRPD에 의한 분석을 수행하였고, 50°C에서의 슬러리화를 48시간 동안 더 지속하였다. 이후, 고체 물질을 회수하여 XRPD, KF, TG/DTA 및 IC로 분석하기 전에 주위 조건에서 건조시켰다.

[0390] 도 20a에 나타난 바와 같이, G형은 50°C에서 총 144시간 (6일) 후에 결정도가 높게 된다. TGA에 의한 열분석 (도 21a)은 약 25°C 내지 약 130°C에서 5.1%의 점진적인 중량 손실을 나타냈는데, 이는 1몰당량의 물 (3.3%)을 조금 초과한 정도에 해당한다. DTA에 의한 열분석 (도 21a)은 92°C에서 경미한 흡열을 나타낸 후, 관찰된 중량 손실에 해당하는, 113.6°C (피크 약 126°C)에서 개시하는 더 큰 흡열을 나타냈다. 후속 열분석은, 실온에서의 점진적인 질량 손실이 건조과정에 의해 영향을 받지 않았음과, 대기 중의 물은 건조 조건으로부터 제거되는 경우에 물질에 의해 흡수되었음을 보여주었는데, 이는 G형이 주위 습도에서 흡습성일 수 있음을 의미하는 것이다. KF 전기량 적정으로 수분 함량이 대략 5.0% ( $\pm 0.5\%$ )인 것으로 측정되었으며, 이는 대략 TG/DTA에 의해 관찰된 중량 손실에 해당하는 것이다. 이온 크로마토그래피는 HCl 대 유리 염기의 비율이 대략 1.5:1인 것으로 나타났다.

[0391] 물질이 TG/DTA에 의해 분해하는 것으로 관찰된 25°C 내지 250°C의 고온 스테이지 현미경 분석은, 가시적인 용해 또는 분해 현상들이 나타나지 않았음을 보여주었다.

[0392] 건조된 G형 물질의 TGA에 의한 추가의 열분석은 1몰당량 (3.3%)보다 높게 관찰된, 약 25°C 내지 약 135°C에서 점진적인 중량 손실을 나타내었다.

[0393] - 주위 조건 하에 건조된 물질 (도 21b): 5.29%

[0394] - 진공 하에 건조된 물질 (도 21c): 5.41%

[0395] DTA에 의한 추가의 열분석은 중량 손실에 해당하는 광범위한 흡열을 나타내었다:

[0396] - 주위 조건 하에 건조된 물질 (도 21b): 112.4°C (피크 약 132°C)

[0397] - 진공 하에 건조된 물질 (도 21c): 110.8°C (피크 약 133°C)

[0398] 주위 조건 하에 건조된 G형 물질의 DSC에 의한 분석도 124.7°C (피크 약 146.7°C)에서 광범위한 흡열을 나타냈다 (도 21d).

[0399] DVS에 의한 분석은 하기를 나타내었다:

[0400] - 수착: 20 내지 70% RH: 1.13% 질량 변화

[0401] - 탈수착: 70 내지 0% RH: 1.32% 질량 변화

[0402] - 20 내지 70% RH 에서 1.13%의 질량 증가는 G형이 약간의 흡습성이라는 것을 나타낸다. 탈수화/재수화 단계는 관찰되지 않았는데, 이는 G형이 안정한 수화물일 가능성이 있음을 의미하는 것이다.

[0403] XRPD에 의한 DVS후 분석 (도 22)은 다형체 형태에서 변화가 없음을 나타내었다.

[0404] *G형의 제조 및 특성화*

[0405] 대략 139.5 mg의 화합물 A를 50℃에서 2 mL의 아세톤:물 (85:15%) 중에 용해시켰다. 다음으로, 상기 반응 혼합물을 1시간에 걸쳐 20℃로 냉각하였다. 결정화를 관찰하였다. 일부 슬러리를 20℃에서 여과하고 농도를 HPLC 분석에 의해 측정하였고; 상기 분리된 고체 물질을 XRPD 및 PLM에 의하여 특성화하였다. 이후, 대략 4 mL의 아세톤을 20℃에서 천천히 첨가하여 95:5%의 아세톤:물 조성을 달성하였다. 일부 슬러리를 20℃에서 여과하고 농도를 HPLC 분석에 의해 측정하였고; 상기 분리된 고체 물질을 XRPD 및 PLM에 의하여 특성화하였다.

[0406] 표 10: 용해도 및 다형체 형태 결과

용매 시스템 & 온도	용해도	고체 형태	형태
20℃에서 아세톤 : 물 (85:15%)	39.3 mg/mL	G형	바늘형
20℃에서 아세톤 : 물 (95:5%)	1.3 mg/mL	G형	바늘형

[0407]

[0408] 표 11: G형의 추가의 특성화에 대한 요약

분석	G형
<b>XRPD (결정도)</b>	평탄형 및 모세관 : 높음
<b>PLM</b>	복굴절성 바늘형
<b>HSM</b>	관찰 가능한 사건이 없었음
<b>TGA (중량 손실)</b>	5.2% (5.4%)*
<b>DTA (흡열)</b>	112.4°C, 피크 약 132°C, (110.8°C, 피크 약 133°C)*
<b>DVS (흡습성)</b>	약간의 흡습성 (1.1% 흡수), 매우 안정한 수화물
<b>DVS 후 XRPD (형태 변화)</b>	형태에서는 변화가 없었고, 결정도가 개선 됨
<b>KF (수분 함량)</b>	4.9%
<b><sup>1</sup>H-NMR</b>	구조, 높은 수분 함량과 일치하는 스펙트럼
<b>IR</b>	참조용
<b>IC (API: 하이드로클로라이드)</b>	1:2.15
<b>열 역학적 수용해도</b>	118.55 mg/mL, (형태 변화 없음, 최종 pH: 1.1)
<b>1주 안정성 연구</b>	고순도 (>99.5%), 형태 변화 없음

\* 진공 하에 건조된 물질에 대해 수행된 TG/DTA

[0409]

[0410] 3 g의 스케일 제조

[0411] 대략 3 g의 화합물 A를 칭량하여 20 mL의 플라스크에 넣었다. 3 mL의 2-프로판올:물 (25:75%)을 첨가하고 생성된 슬러리를 50℃에서 4시간 동안 교반하였다. 상기 슬러리는 걸쭉해졌고, 추가의 2 mL의 용매를 첨가하였다. 약 30분 후, 총 용해를 관찰하고 그에 따라 온도를 40℃ 및 추가로 RT로 밤새 감소시켰다. 상기 슬러리는 걸쭉해졌고, 추가의 1 mL의 용매를 첨가하고 상기 슬러리를 40℃로 재가열하였다. 1시간 후, XRPD 분석을 수행하였고, 온도를 30℃로 감소시켰다. 1.5시간 후, 다량의 물질이 침전된 것으로 관찰되었고, 최종 XRPD 분석을 수행하였다. 생성된 고체 물질을 여과하고, 2-프로판올:물 (50:50%)로 세척한 후, 약 17시간 동안 진공 하에 건조시켰다.

[0412] 7 g의 스케일 제조

[0413] 대략 7 g의 화합물 A를 칭량하여 20 mL의 플라스크에 넣었다. 12 mL의 2-프로판올:물 (25:75%)을 첨가하고 생성된 슬러리를 50℃에서 약 3시간 동안 교반하였다. 추가의 1 mL의 용매를 첨가하고 상기 슬러리를 용해가 관찰될 때까지 60℃로 가열하였다. 온도를 30℃로 감소시키고, 상기 슬러리를 1시간 동안 교반하고 먼저 실온으로 냉각시킨 후 5℃로 냉각시켰다. 생성된 고체 물질의 XRPD 분석을 수행하고, 물질을 여과하고 진공 하에 약 72시간 동안 건조시켰다.

- [0414] 15 g의 스케일 제조 및 특성화
- [0415] 대략 15 g의 화합물 A를 100 mL의 플라스크에 칭량하여 넣고, 30 mL의 2-프로판올:물 (25:75%)을 하기의 온도에서 첨가하였다:
- [0416] · 17 mL의 용매를 RT (약 22°C)에서 첨가하였다.
- [0417] · 13 mL의 용매를 40°C에서 첨가하였다.
- [0418] 생성된 슬러리를 40°C에서 밤새 교반한 후, 추가로 약 5.5시간 동안 RT에서 교반하였다. 생성된 고체 물질을 여과에 의해 분리시키고 2-프로판올:물 (50:50%)로 세척하였다. 다음으로, 필터 케이크를 주위 조건 하에 밤새 건조시키고, 추가로 27시간 더 진공 하에 건조시켰다. 생성된 건조 물질로부터 수율을 계산하였다.
- [0419] 건조 전 및 후의 XRPD에 의한 분석 (도 20b)은 고도의 결정성 G형을 나타내었다. PLM에 의한 분석은 G형이 작은 복굴절성 바늘형으로 이루어져 있음을 나타내었다. TG에 의한 열분석은, 1.44%의 초기 중량 손실 (아마도 결합하지 않은 물 또는 용매에 기인함) 이후, 약 40°C 내지 약 150°C에서 5.71%의 두 번째의 점진적인 중량 손실 (G형에 대해 사전에 관찰된 TG/DT 분석보다 약간 높고, 아마도 결합되지 않은 물/용매에 기인함)을 나타내었다 (1 몰당량의 물 = 3.3%). DT에 의한 열분석은 TGA에 의해 관찰된 제2 중량 손실에 해당하는 112.7°C (피크 약 131°C)에서 개시하는 크고 광범위한 흡열을 나타냈다. KF 적정에 의한 분석은 5.7% ( $\pm 0.5\%$ )의 물 백분율을 나타냈는데, 이는 TG/DTA에 의해 관찰된 질량 손실에 해당하는 것이다.
- [0420] G형의 안정성
- [0421] G형을 40°C/75% RH, 40°C 및 60°C의 항습 챔버 중에서 1주 동안 보관하고, XRPD (도 23) 및 HPLC로 분석하였다. 생성된 물질의 다형체 형태 및 순도에서 어떠한 변화도 관찰되지 않았다.
- [0422] · 40°C/75% RH: 99.6%
- [0423] · 40°C: 99.7%
- [0424] · 60°C: 99.6%
- [0425] G형의 열역학적 수용해도
- [0426] 대략 100 mg의 G형 물질을 약 1 mL의 탈이온수 중에서 24시간 동안 계속 교반하면서 슬러리화하였다. 사용된 탈이온수의 pH 및 여과된 용액의 최종 pH를 측정하였다. 잔류하고 있는 고체 물질에 대해 XRPD후 분석과 함께 HPLC 분석에 의해 열역학적 수용해도 측정을 수행하였다.
- [0427] 물에서 G형의 열역학적 용해도를 HPLC 분석으로 측정하였다:
- [0428] · 118.55 mg/mL
- [0429] · XRPD (도 24)는 형태에서의 변화가 없었고 결정도에서 약간의 증가가 있었음을 보여주었다.
- [0430] Bis-HCl 염의 용해로 초래된 pH의 변화는 하기와 같았다:
- [0431] · 탈이온수 (용해 매질): pH 6.4 ( $\pm$  pH 0.1)
- [0432] · 생성된 용액 (RT에서 25시간 교반): pH 1.1 ( $\pm$  pH 0.1)
- [0433] 실시예 8: B형의 제조 및 특성화
- [0434] A형 또는 무정형 화합물 A로부터 출발하여, 다양한 용매 중에서 성숙시켜 B형을 부분 결정성 고체로서 획득하였다. 가장 결정성인 B형 패턴은 EtOAc로부터 획득하였다. B형의 XRPD를 도 25에 나타내었다. DSC 및 TGA에 의한 열분석은 낮은 온도에서 중량 손실 (0.7% w/w)을 나타내었는데, 이는 결합하지 않은 용매의 존재로 인한 것일 수 있다 (도 26). 두 번째의 중량 손실은 80 - 100°C에서 관찰되었는데 (3.6% w/w), 이는 아마도 결정성 구조에 결합된 용매에 해당될 것이다 (도 26). <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼에서 잔류 유기 용매는 관찰되지 않았는데, 이로써 상기 용매가 물임을 확인하였다. 물질의 분해는 용매가 손실된 후 얼마되지 않아 일어났다. DSC 써모그램은 초기 중량 손실과 관련된 저온에서의 수개의 현상들, 및 보다 유의미한 흡열 (158°C에서 개시)이 결정으로부터 손실된 물에 의해 촉발된다는 사실을 보여주었다 (도 26). 또한, VT-XRPD 실험을 (결정성 구조로부터 용매의 손실을 방지하기 위해) 실온 내지 100°C에서 수행하여 상기 B형의 결정도가 가열과 함께 개선되었는지의 여부를 평가하였다. 그러나, 샘플이 가열되었을 때 결정성 패턴에서 어떠한 유의미한 변화도 관찰되지 않았다.

[0435] 실시예 9: 화합물 A의 단결정 X선 구조

[0436] 화합물 A 일수화물의 단결정 X선 구조는 NMP 중에서 천천히 증발시켜 수득된 오일로부터 재결정화에 의해 성장한 결정으로부터 결정하였다. 상기 구조는 단사정계의 공간군  $P2_1$ 으로서, 대칭의 유사 중앙점에 의해 관련된 비대칭 유닛에서 화합물 A의 2개의 독립적인 분자 및 2개의 독립적인 수화의 물 분자를 가진다. 절대 입체화학은 0.006(12)인 것으로 측정된 플래크(Flack) 파라미터를 고려하여 C7A 및 C7B, 분자 A 및 B에서 각각 R로 결정되었다.

[0437] 표 12: 샘플 및 결정 데이터

확인 코드	PHX-10-035	
화합물 번호	VDP-679-14-18	
프로젝트/프로그램/F.S.	P1585	
화학자의 실험실 노트	VDP-679-14-18	
X선 실험실 노트	PHX-10-035	
결정화 실험실 노트	VDP-679-14-18	
결정화 용매	NMP	
결정화 방법	오일로부터 재결정화	
실험식	$C_{29}H_{33}Cl_2FN_4O_2$	
화학식량	559.49	
온도	100(1) K	
파장	1.5418 Å	
결정 크기	0.20 x 0.08 x 0.02 mm	
결정 습성	노랑색 판	
결정계	단사정계	
공간군	$P2_1$	
단위 셀 치수	$a = 9.70320(10)$ Å	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 16.5616(3)$ Å	$\beta = 92.322(2)^\circ$
	$c = 16.8628(3)$ Å	$\gamma = 90^\circ$
부피	$2707.64(7)$ Å <sup>3</sup>	
Z	4	
밀도 (계산치)	1.373 Mg/m <sup>3</sup>	
흡수 계수	2.498 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	1176	

[0438]

[0439] 표 13: 데이터 수집 및 구조 정제

회절계	수퍼노바(SuperNova), 듀얼, 0에서 Cu, 아틀라스(Atlas)
방사선원	수퍼노바 (Cu) X선원, CuK $\alpha$
데이터 수집 방법	파이 및 오메가 스캔
데이터 수집을 위한 세타 범위	3.74 내지 62.20°
지수 범위	-11 ≤ h ≤ 10, -18 ≤ k ≤ 18, -16 ≤ l ≤ 19
수집된 반사	15483
독립 반사	8250 [R(int) = 0.0327]
독립 반사의 범위	99.1 %
확인 반사에서의 변화	N/A
흡수 보정	등가물로부터 반경험적
최대 및 최소 투과도	1.00000 및 0.83454
구조 해결 기법	직접
구조 해결 프로그램	브루커 SHELXTL
정제 기법	F <sup>2</sup> 에 대한 전체 행렬 최소 제곱법
정제 프로그램	브루커 SHELXTL
최소화된 함수	$\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2$
데이터 / 규제 / 파라미터	8250 / 1 / 731
F <sup>2</sup> 에 대한 적합도	1.007
D/S <sub>max</sub>	0.000
최종 R 지수	
7179 데이터; I > 2σ(I)	R1 = 0.0381, wR2 = 0.0967
모든 데이터	R1 = 0.0490, wR2 = 0.1080
	계산 $w = 1 / [\sigma^2 (F_o^2) + (0.00730P)^2 + 0.2000P]$
중량 설계	여기서, $P = (F_o^2 + 2F_c^2) / 3$
절대 구조 파라미터	0.006(12)
가장 큰 회절 피크 및 홀	0.268 및 -0.310 e Å <sup>-3</sup>

[0440]

[0441]

정제 요약:

[0442]

정렬된 비-H 원자, XYZ 자유 정제

[0443]

정렬된 비-H 원자, U 비등방성

[0444]

H 원자(탄소 위), XYZ 모체 원자 위에 타고 있음

[0445]

H 원자(탄소 위), U 등방성

[0446]

H 원자(헤테로원자 위), XYZ 자유 정제

[0447]

H 원자(헤테로원자 위), U 등방성

[0448]

비정렬된 원자, OCC 자유 정제

[0449]

비정렬된 원자, XYZ 자유 정제

[0450]

비정렬된 원자, U 비등방성

[0451]

도 27에 나타난 것과 같이, 화합물 A의 단일 결정에 대한 시뮬레이션 XRPD는 D형의 XRPD와 일치한다.

[0452]

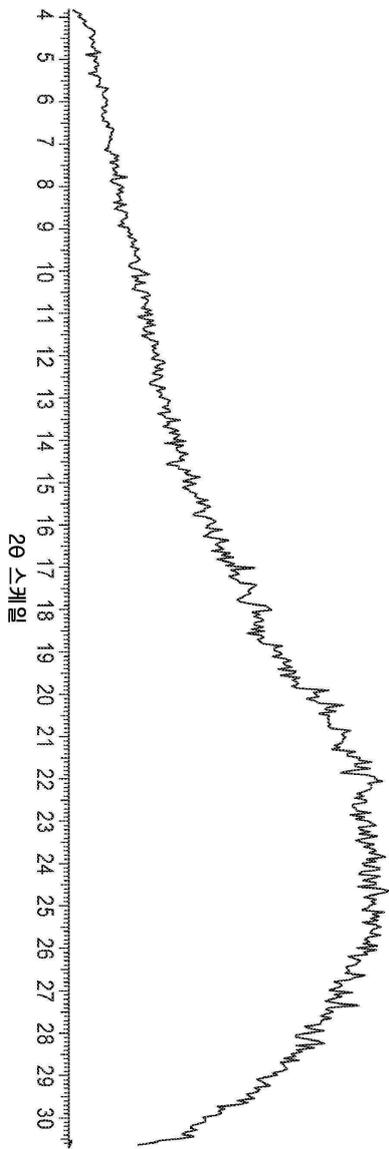
균등물

[0453]

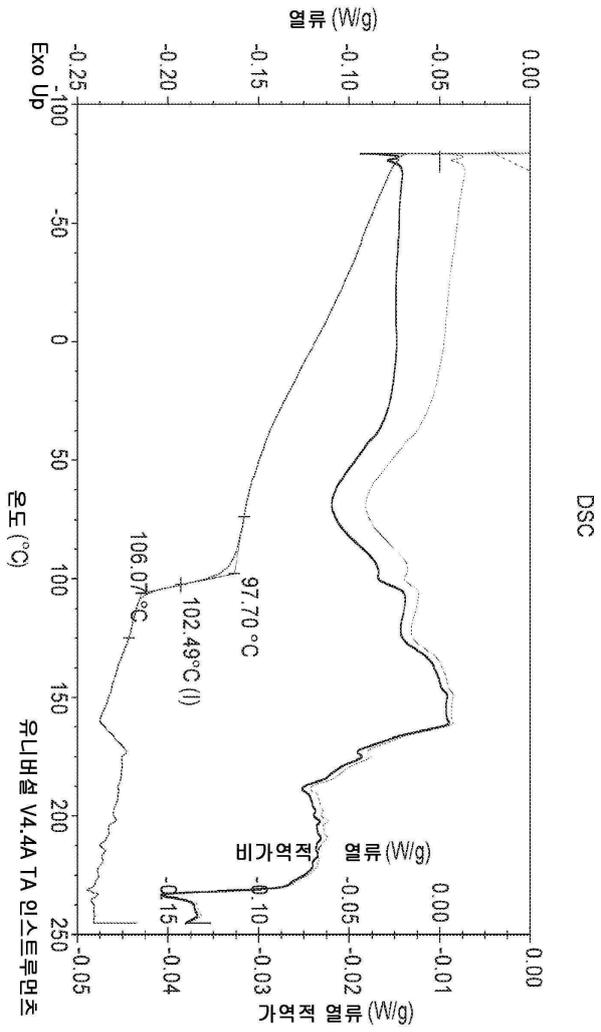
당업계의 숙련자라면 단지 일상적인 실험만을 이용하여 본원에 구체적으로 기술된 특정 실시양태에 대한 다양한 균등물을 인지할 것이거나, 또는 확인할 수 있을 것이다. 이러한 균등물을 하기의 청구범위의 범위 내에 포함하려고 한다.

도면

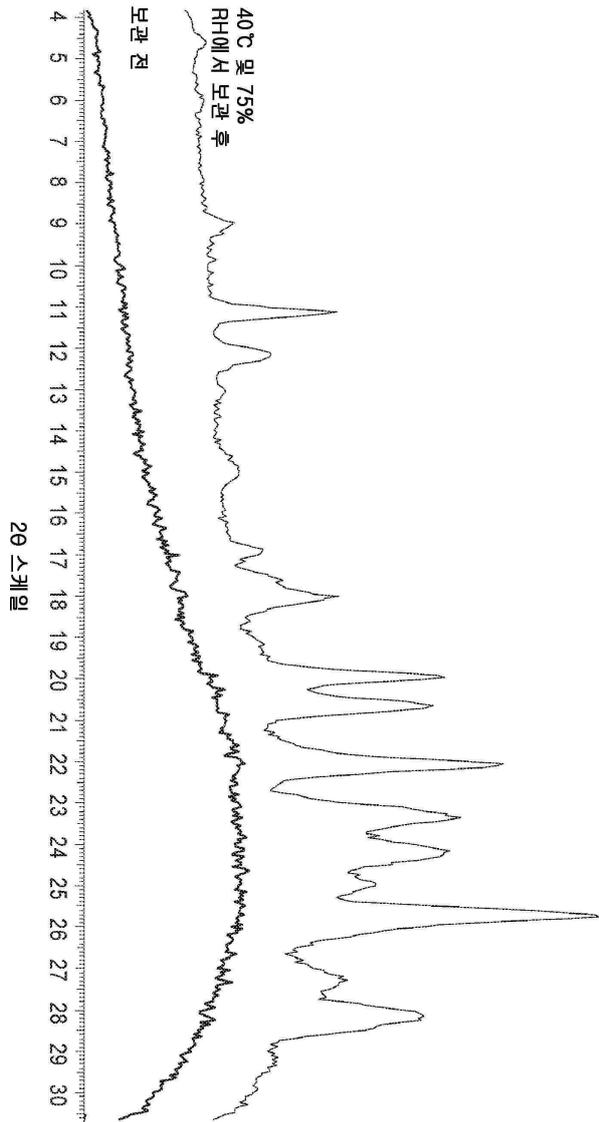
도면1



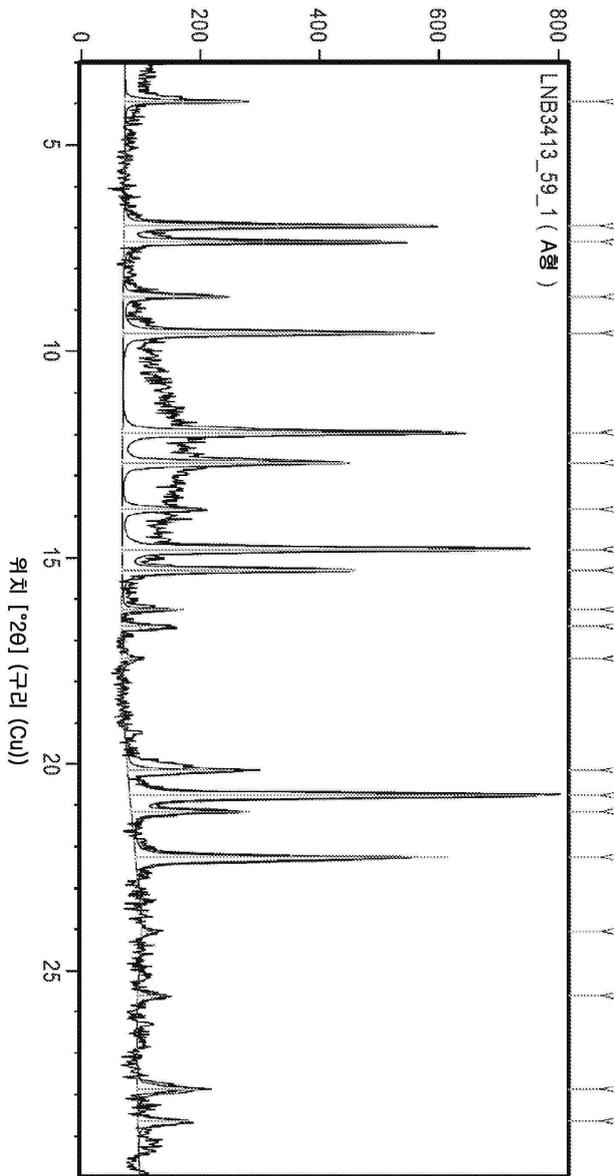
도면2



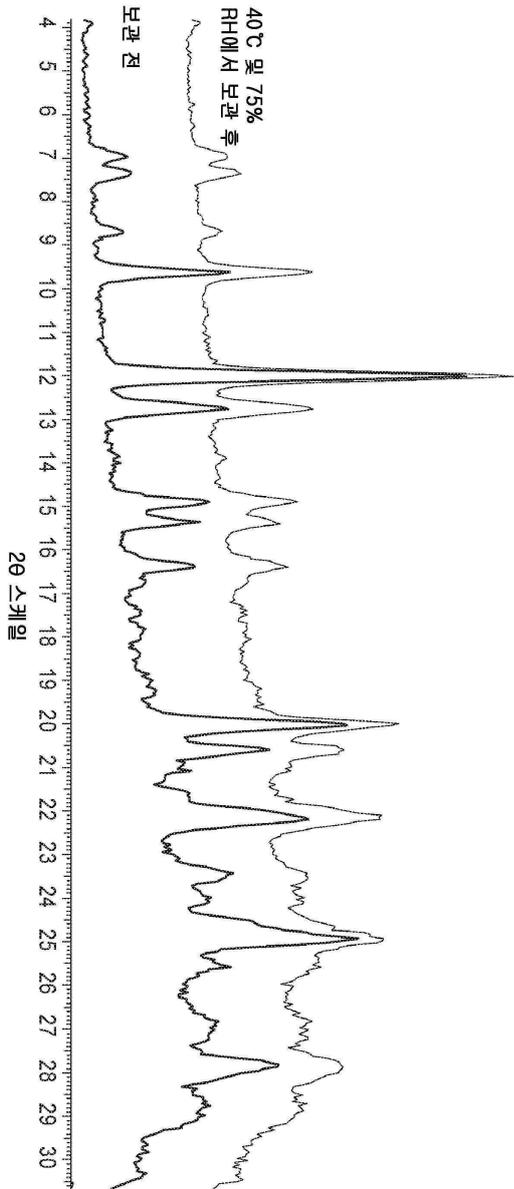
도면3



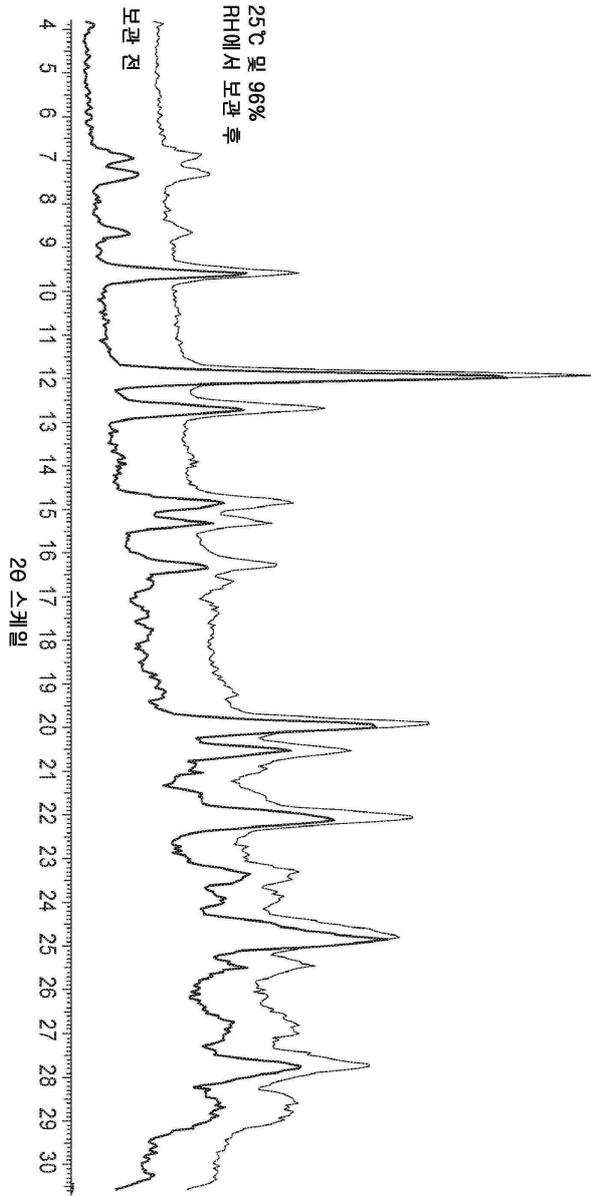
도면4a



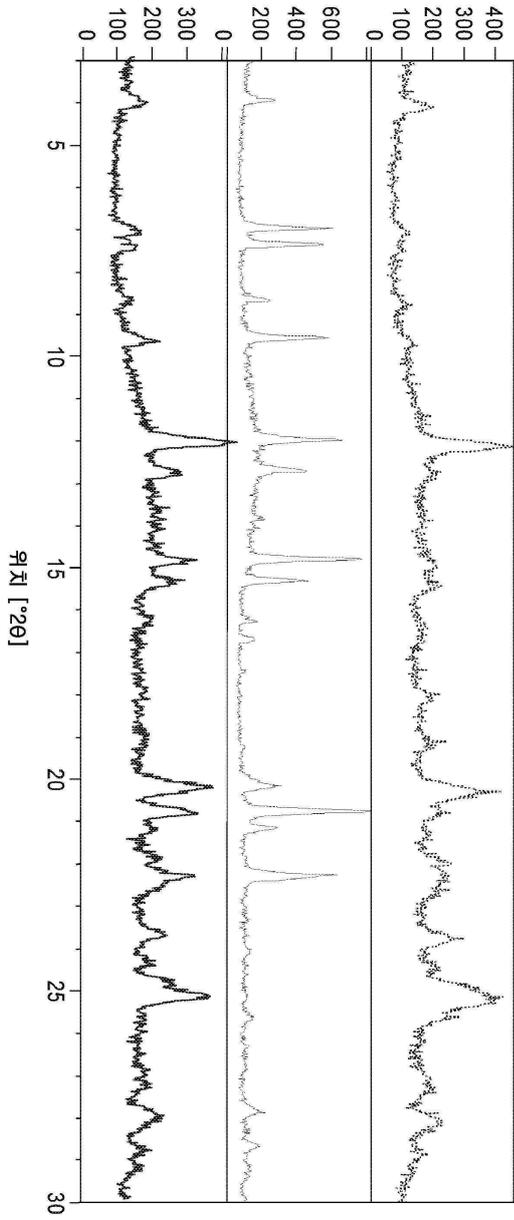
도면4b



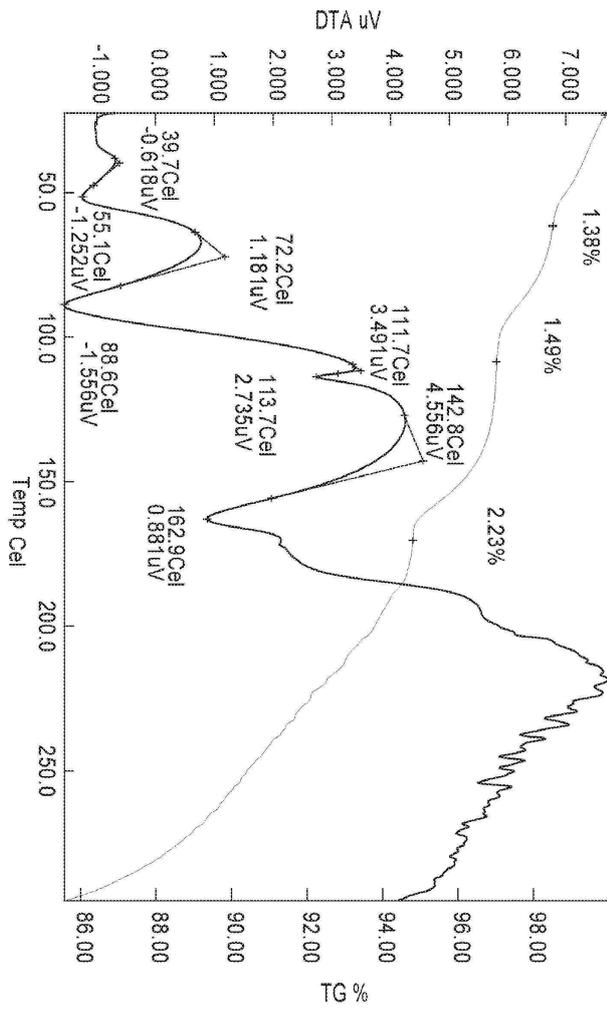
도면4c



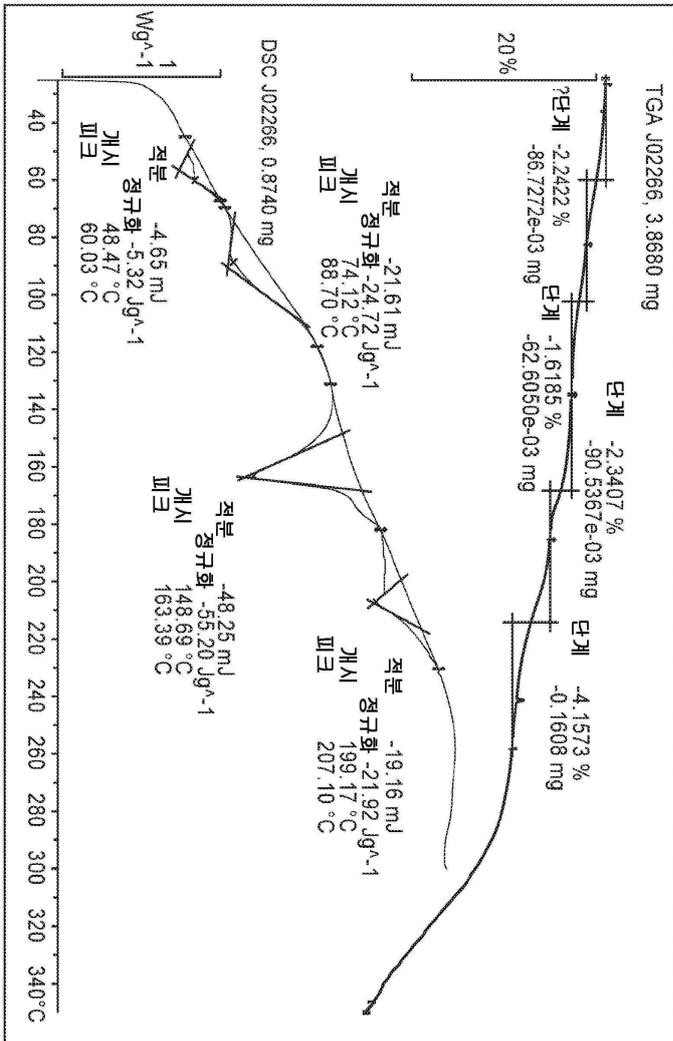
도면5



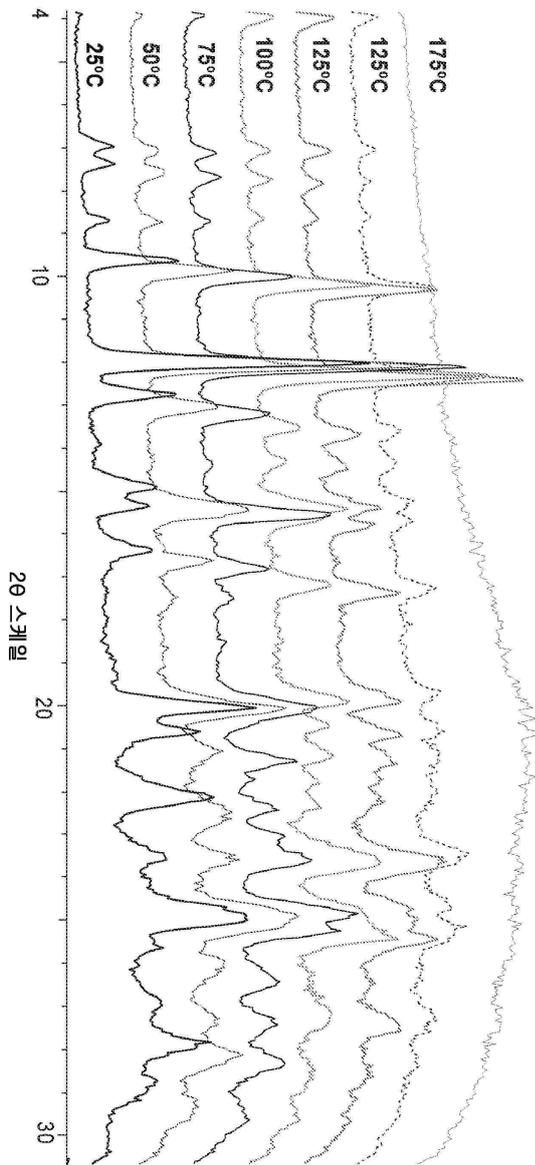
도면6a



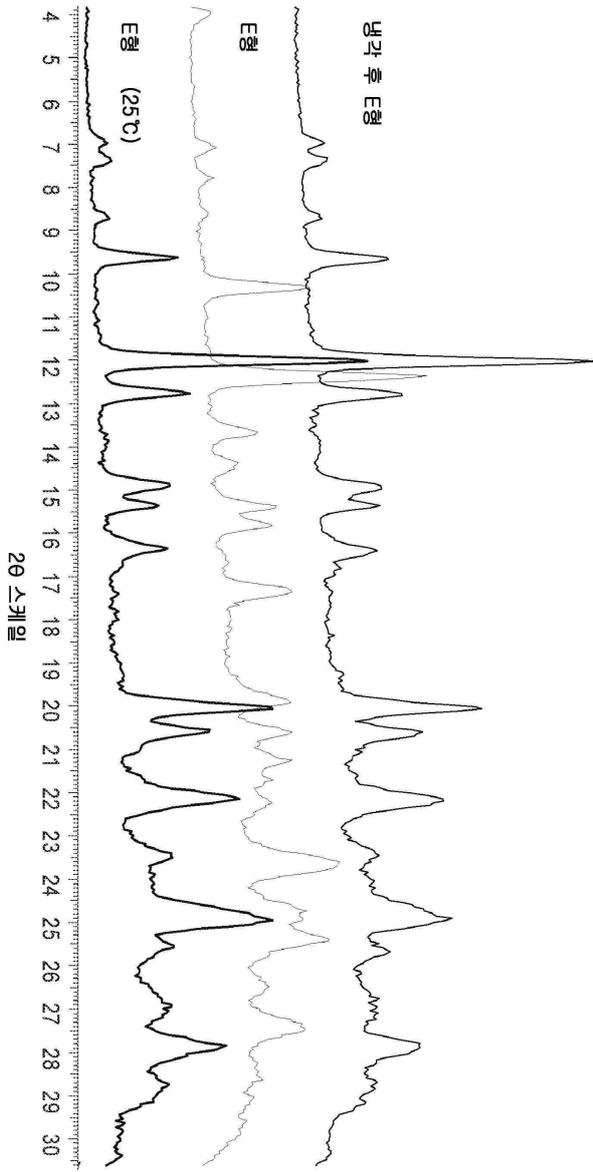
도면6b



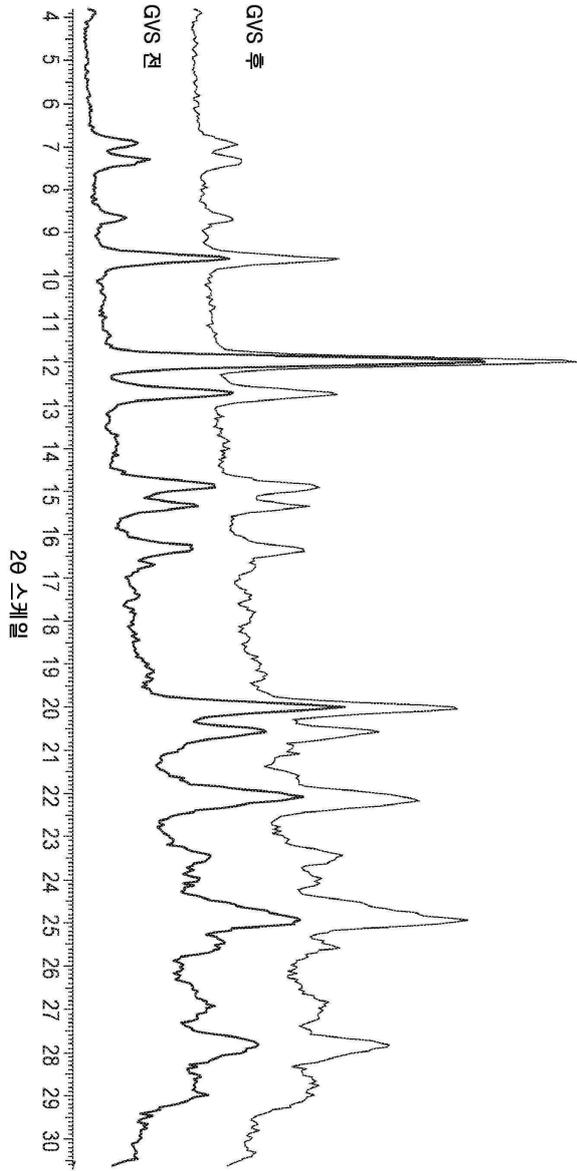
도면7



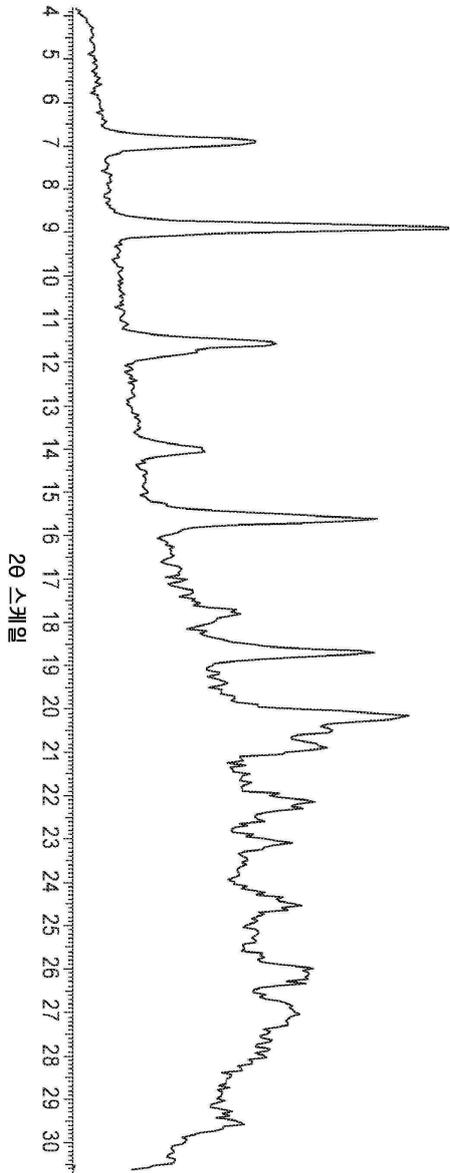
도면8



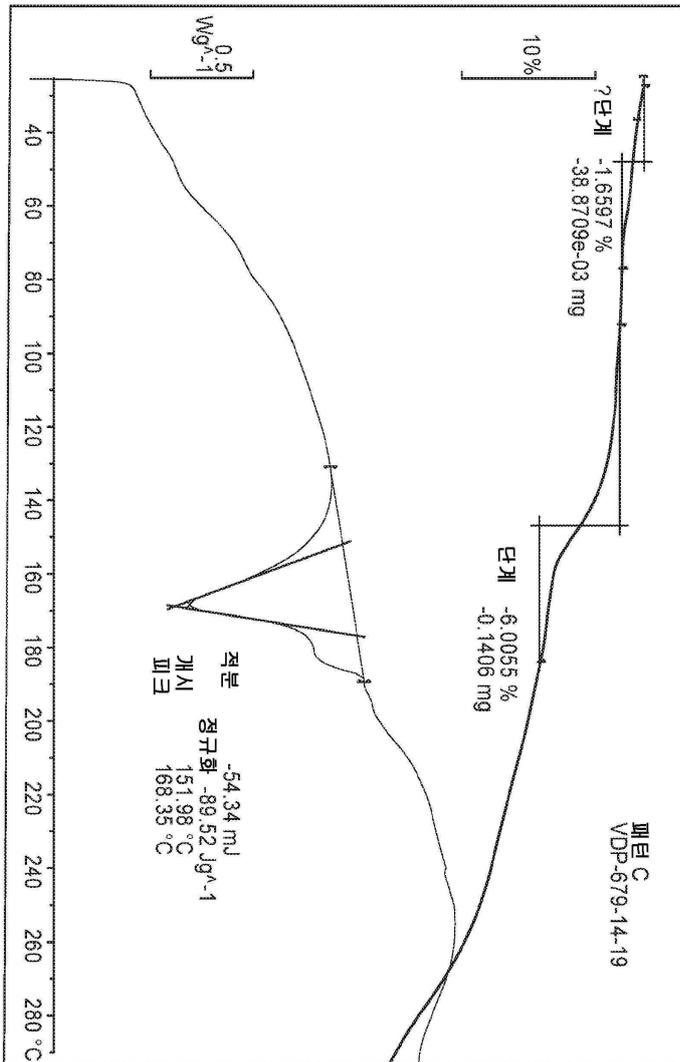
도면9



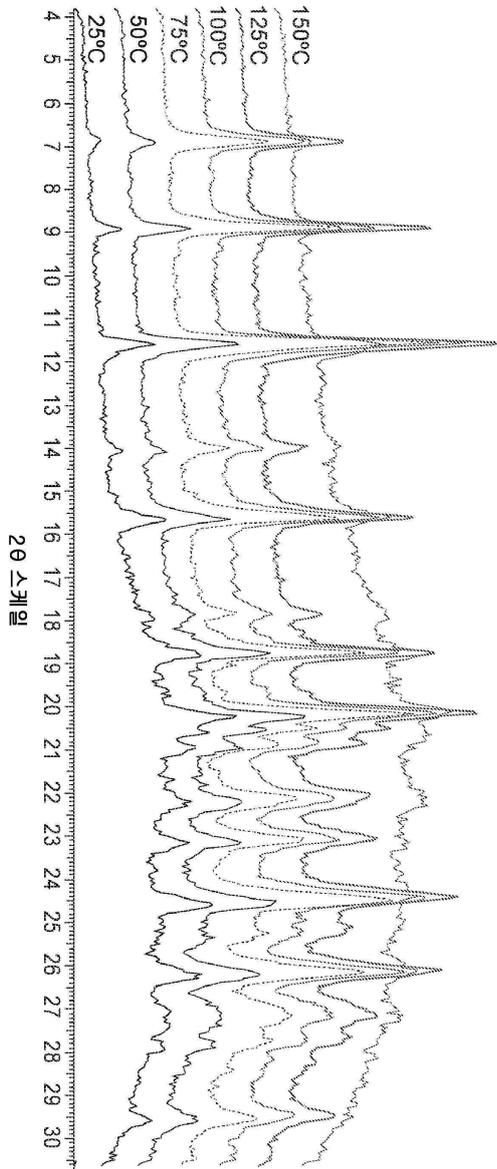
도면10



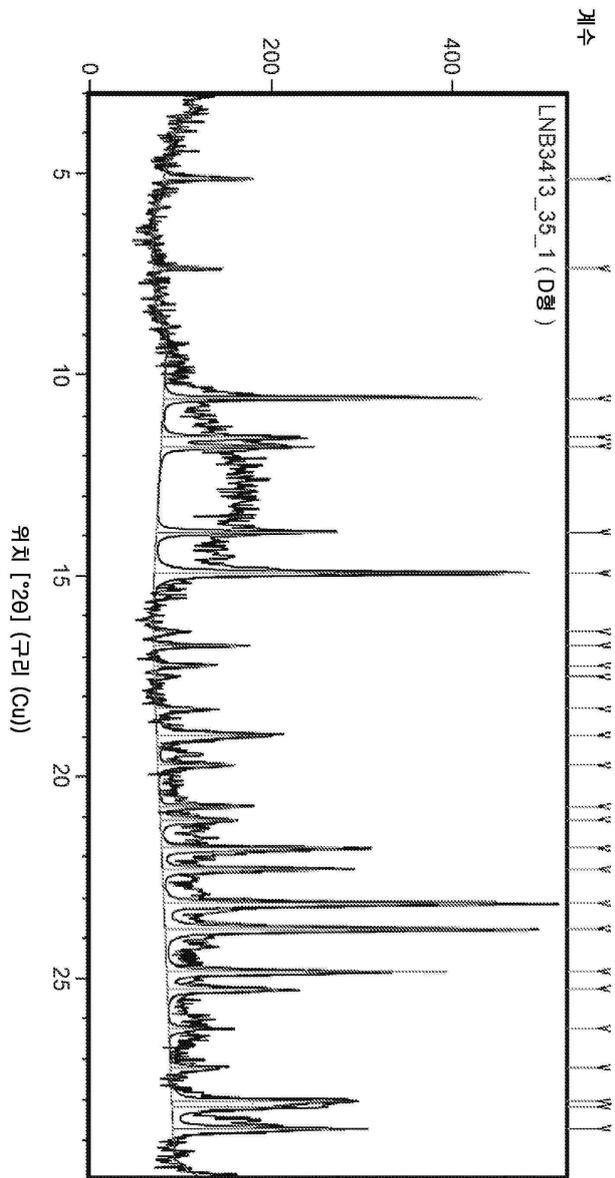
도면11



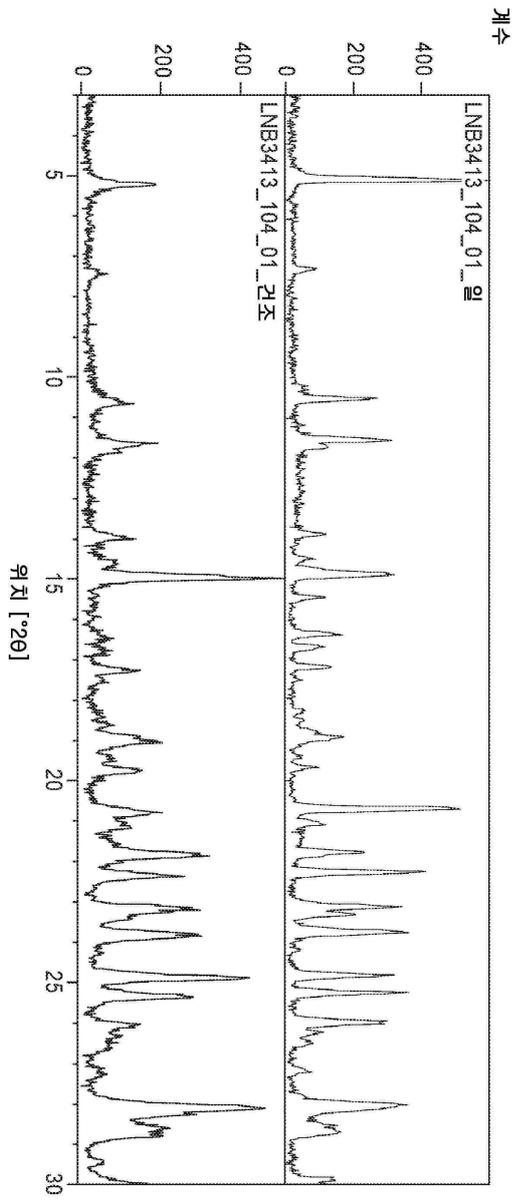
도면12



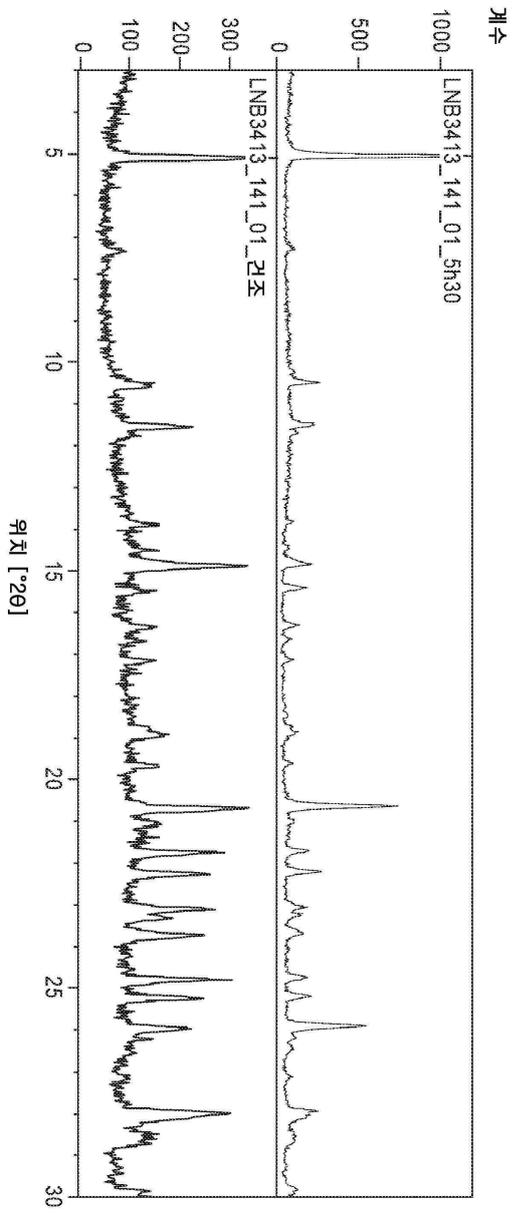
도면13a



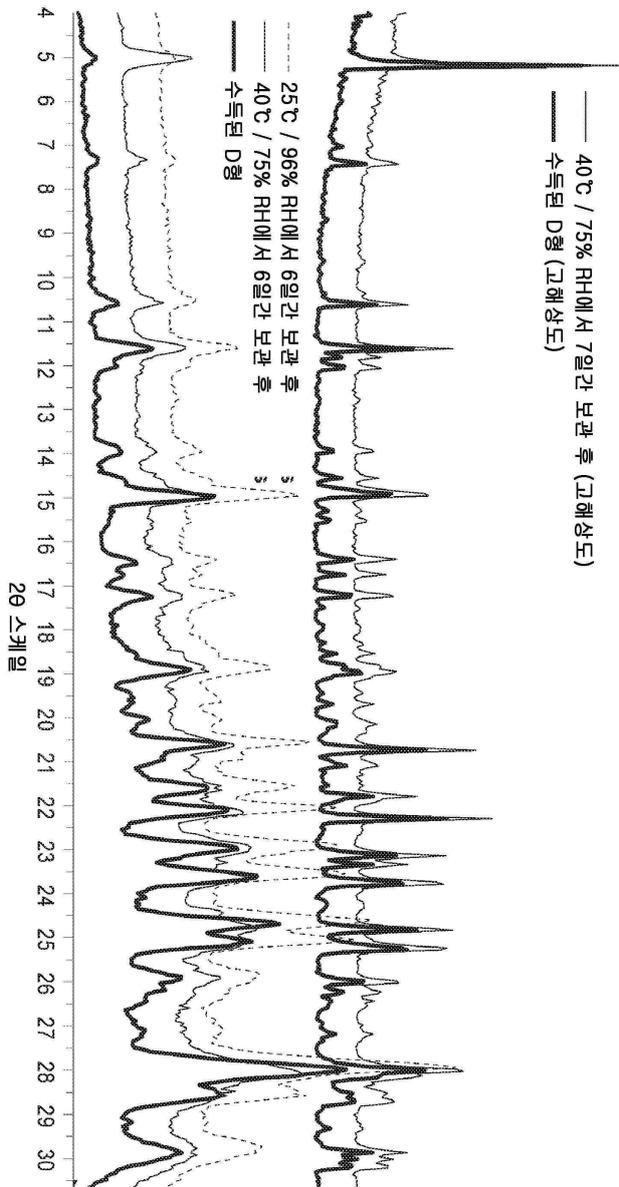
도면13b



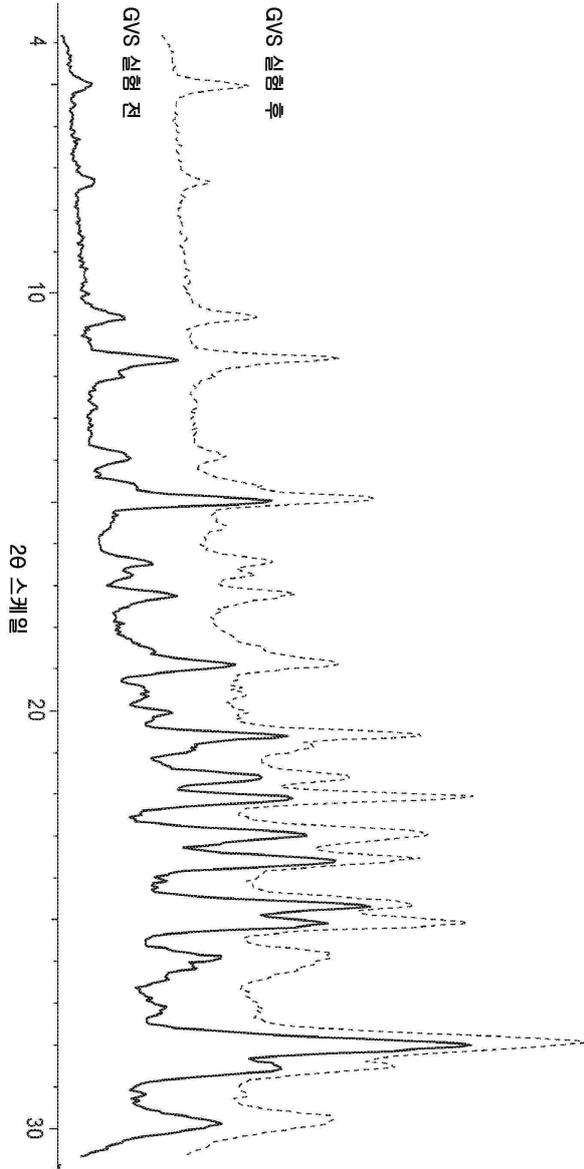
도면13c



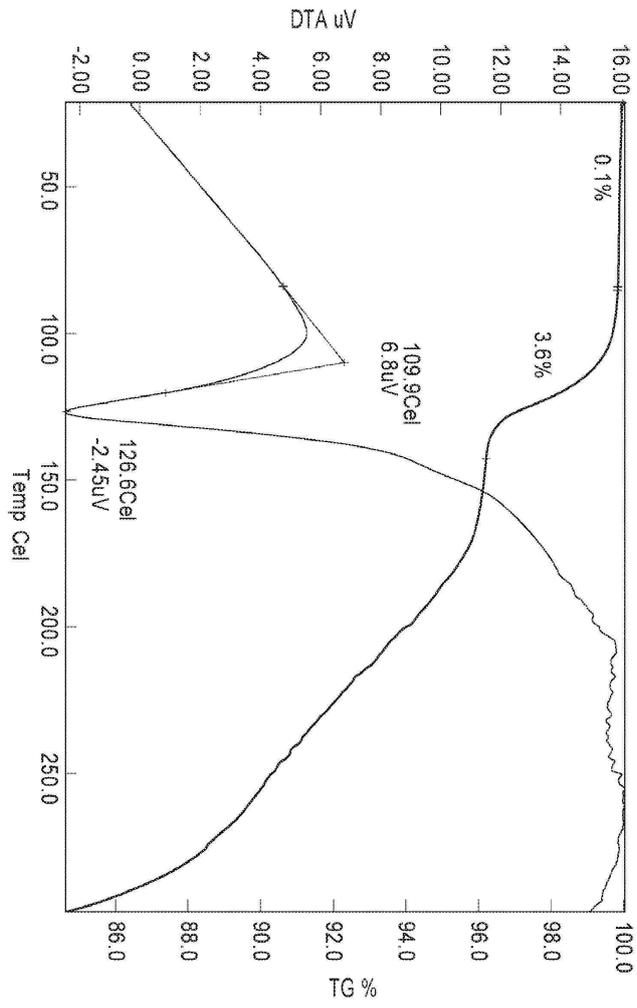
도면14



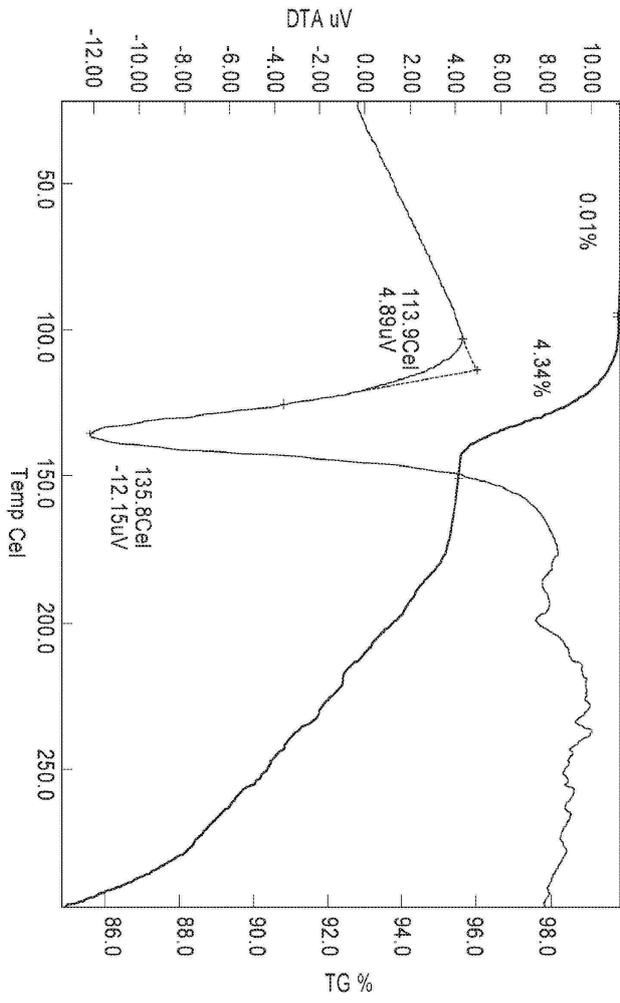
도면15



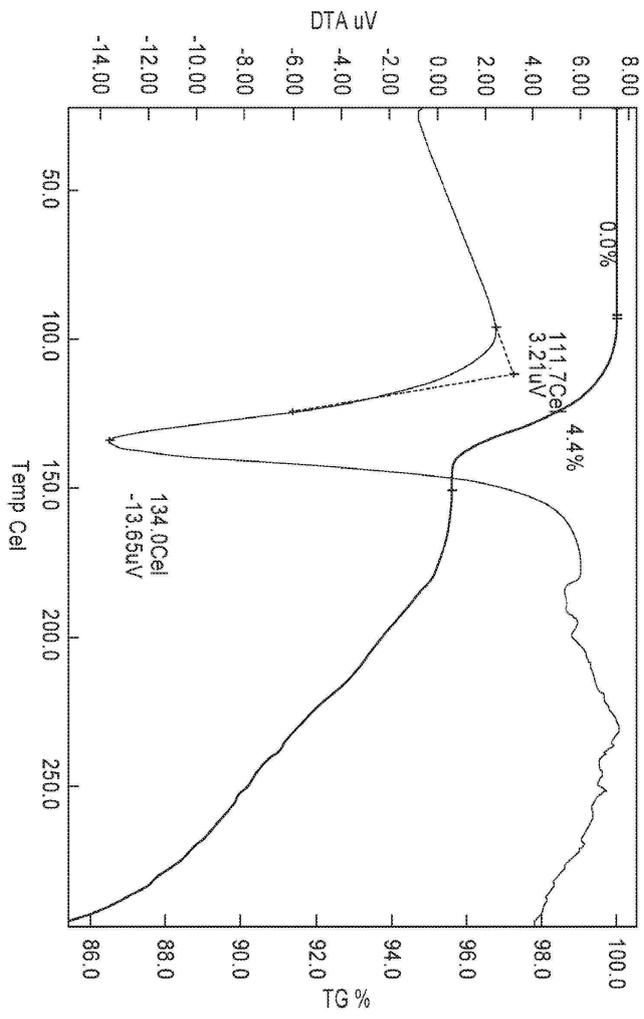
도면16a



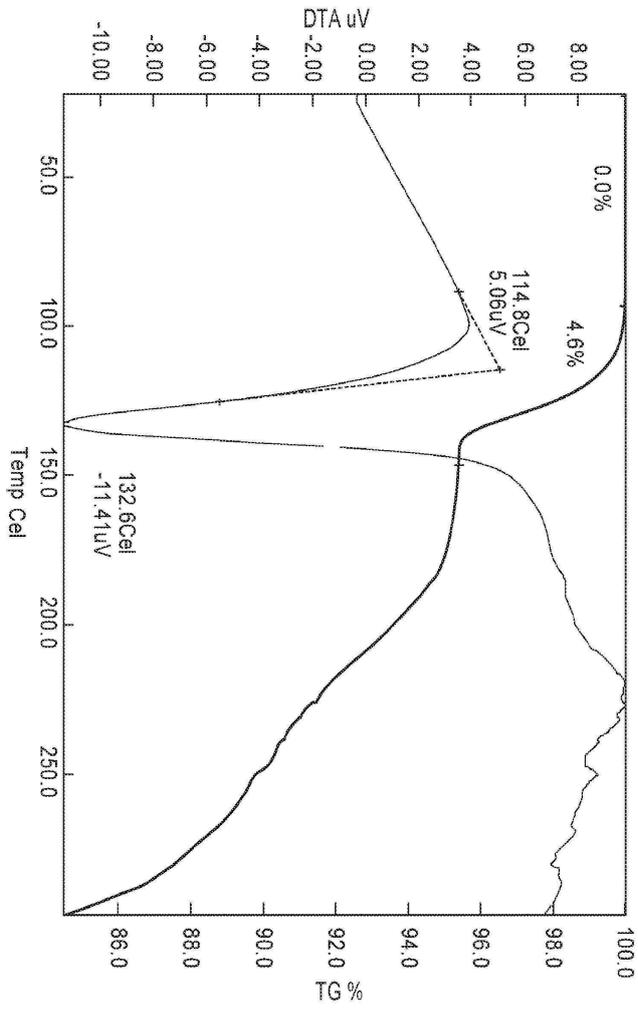
도면16b



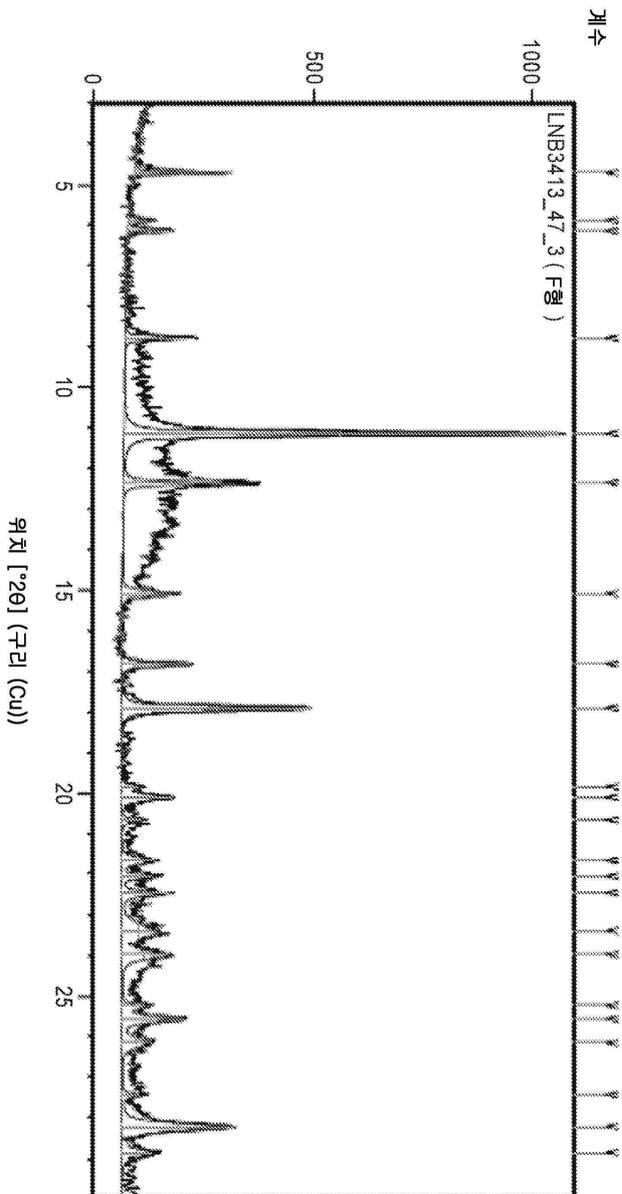
도면16c



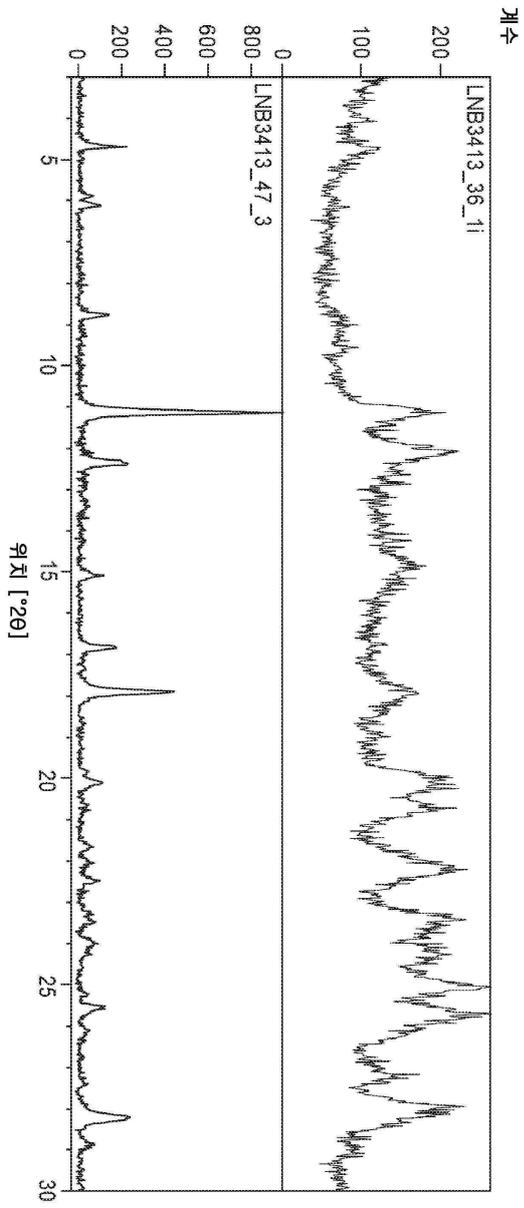
도면16d



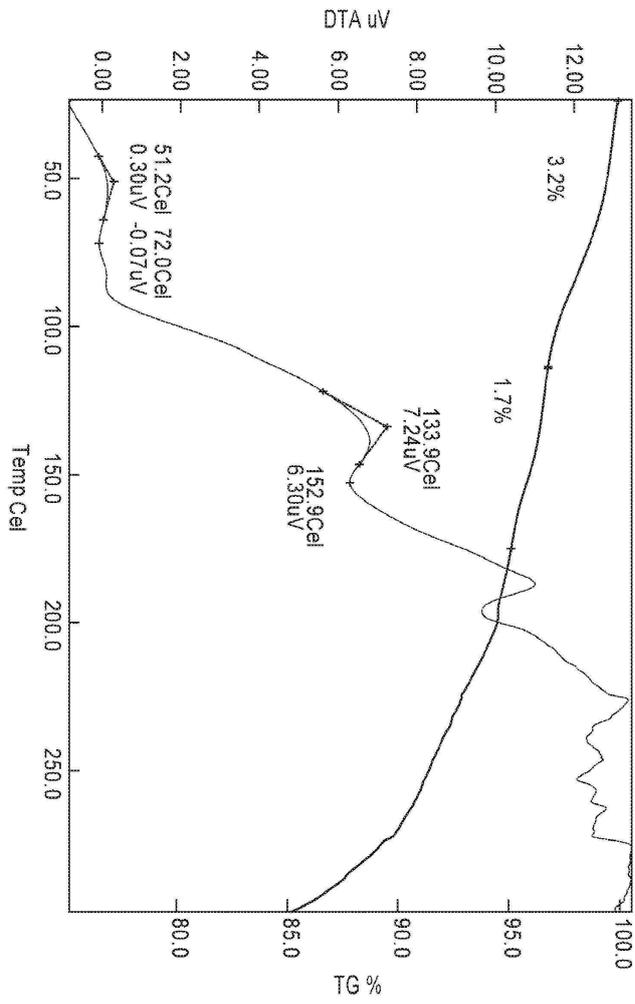
도면17a



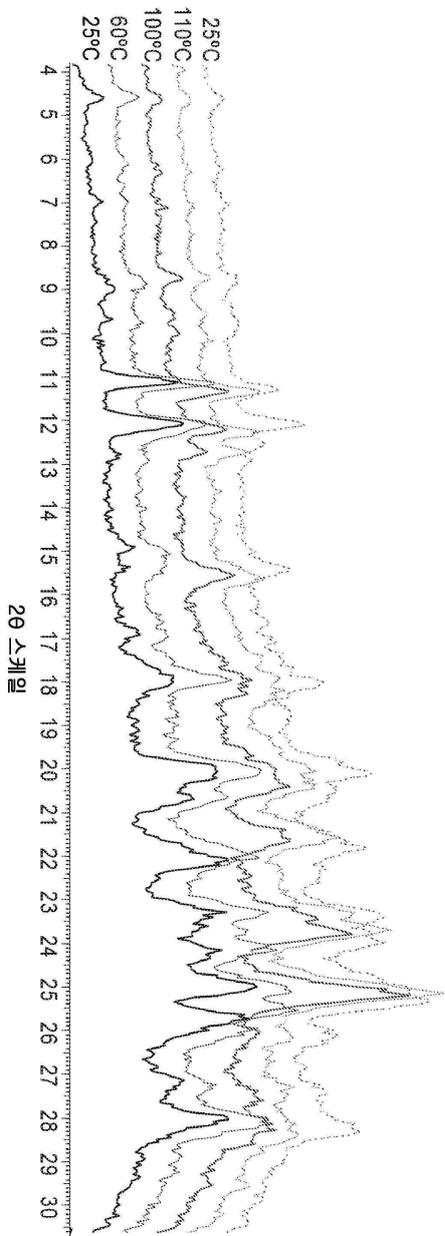
도면17b



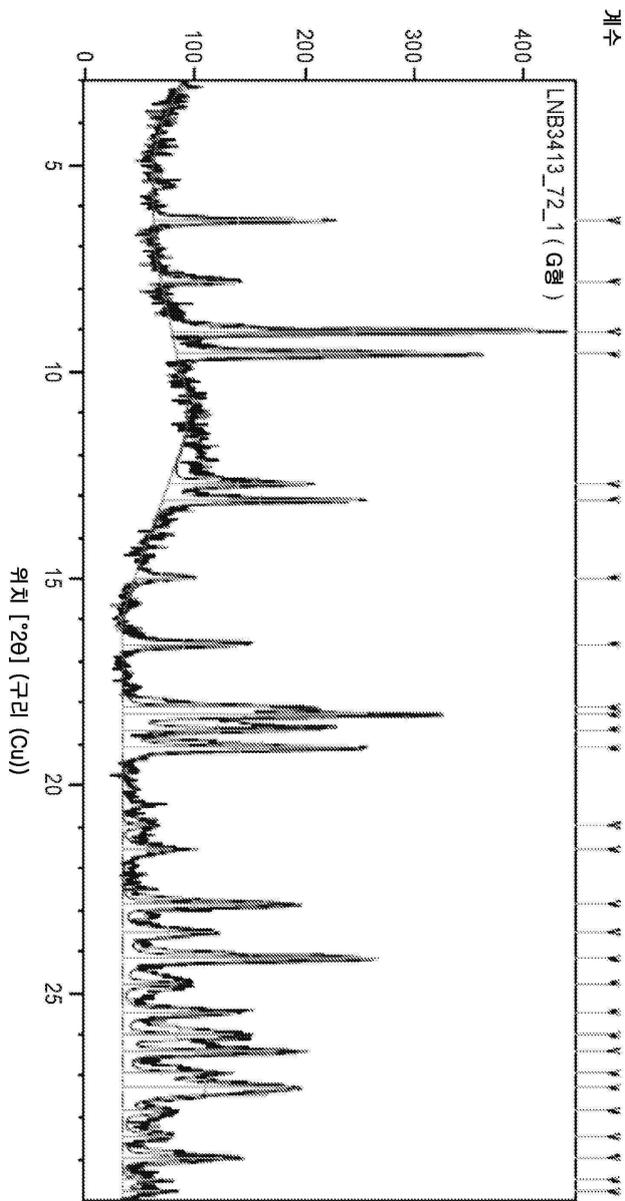
도면18



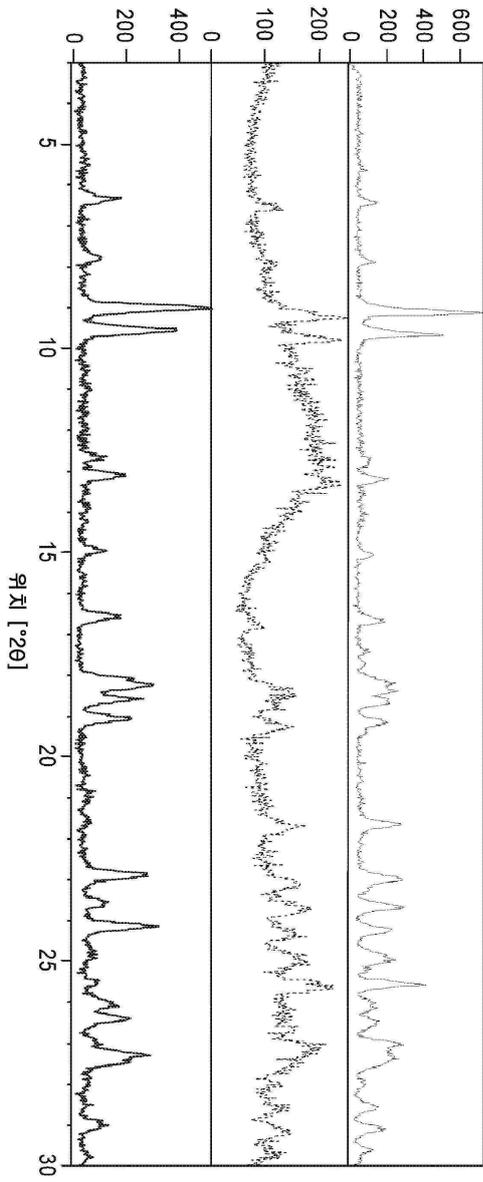
도면19



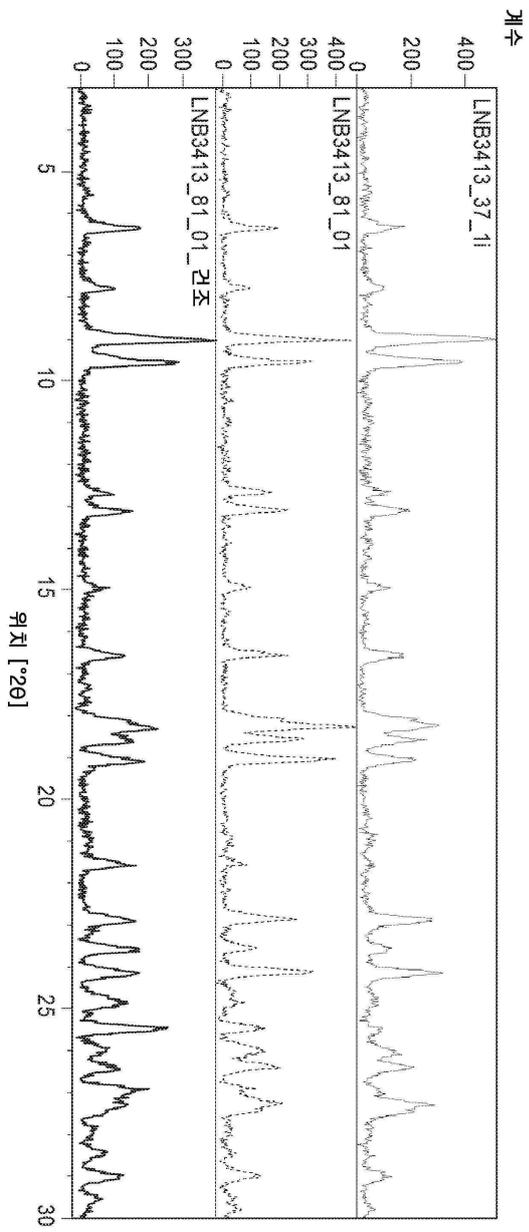
도면20a



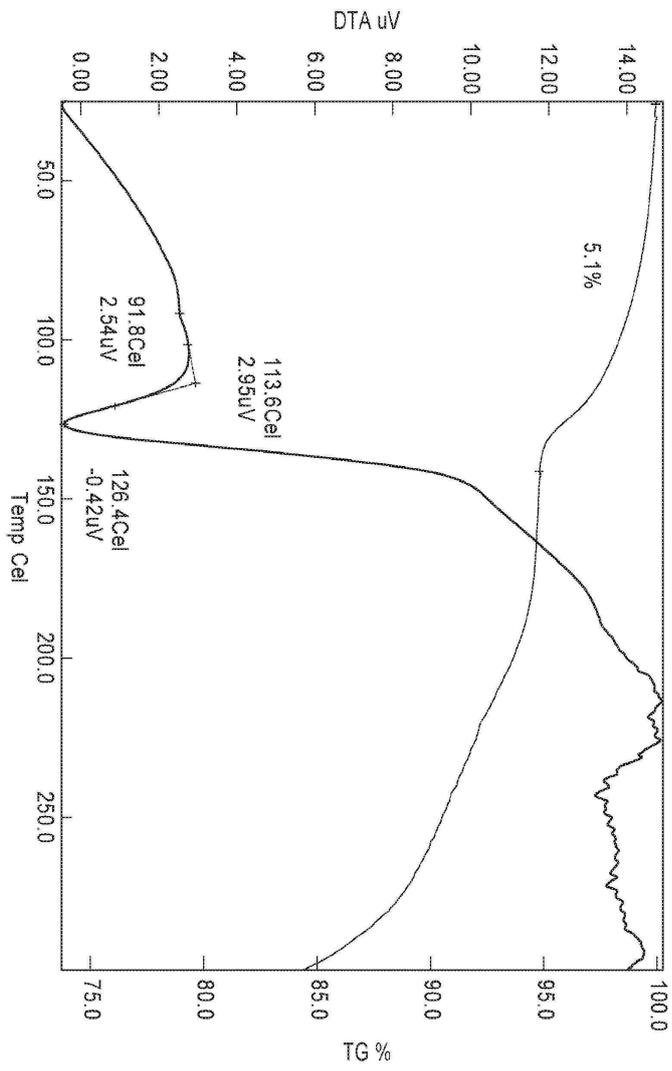
도면20b



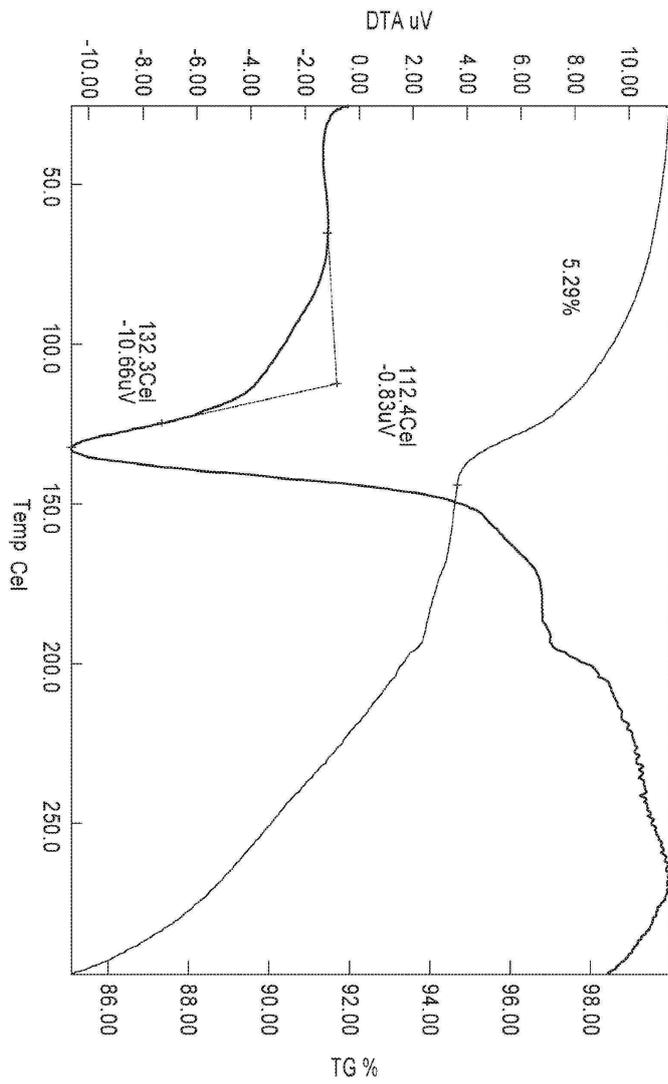
도면20c



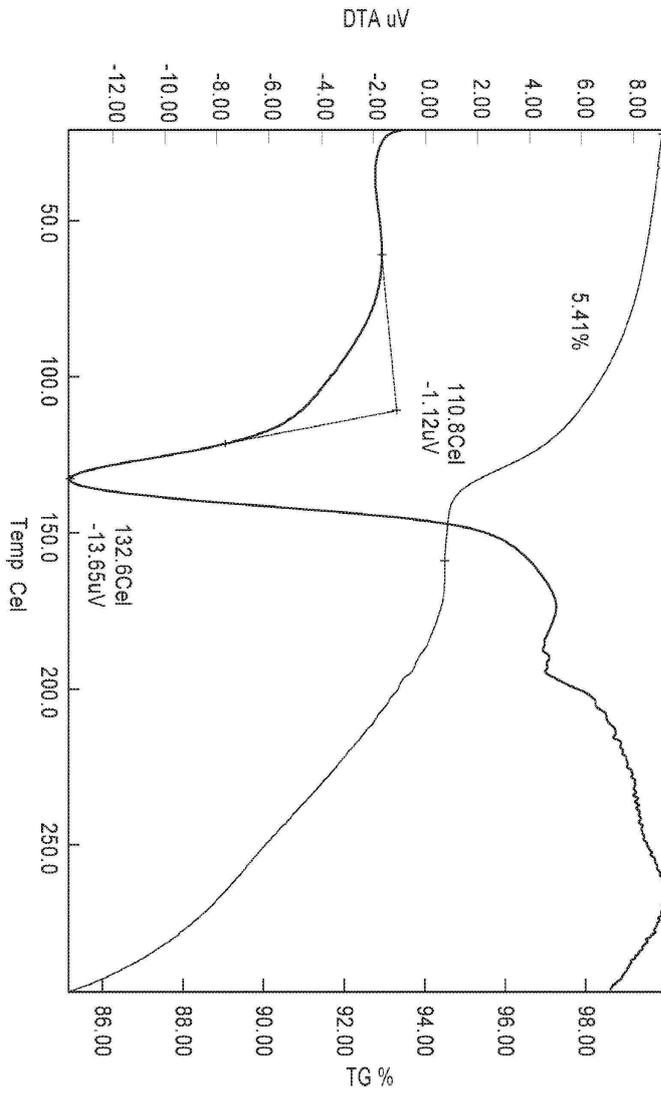
도면21a



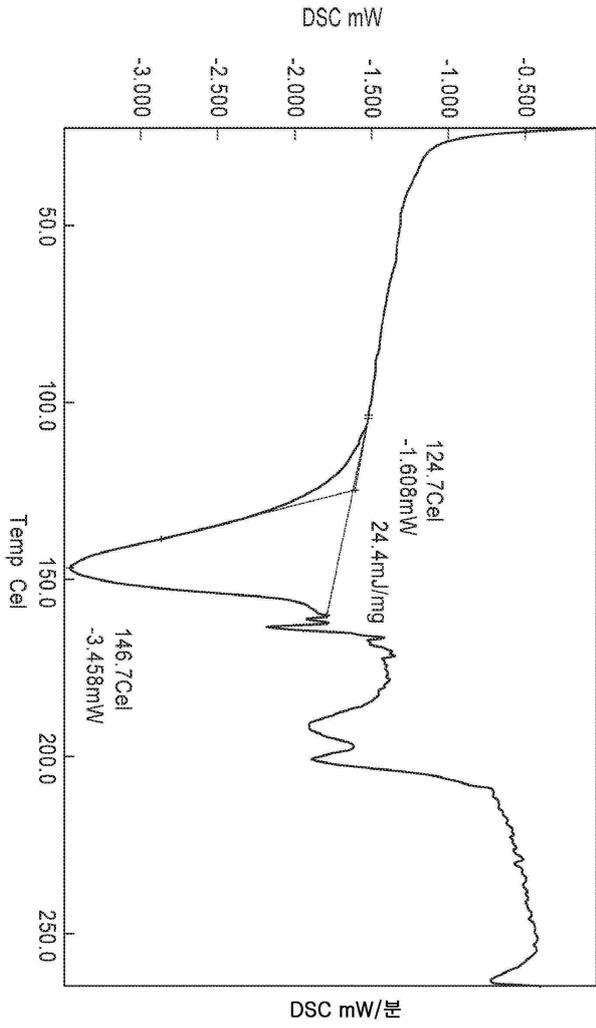
도면21b



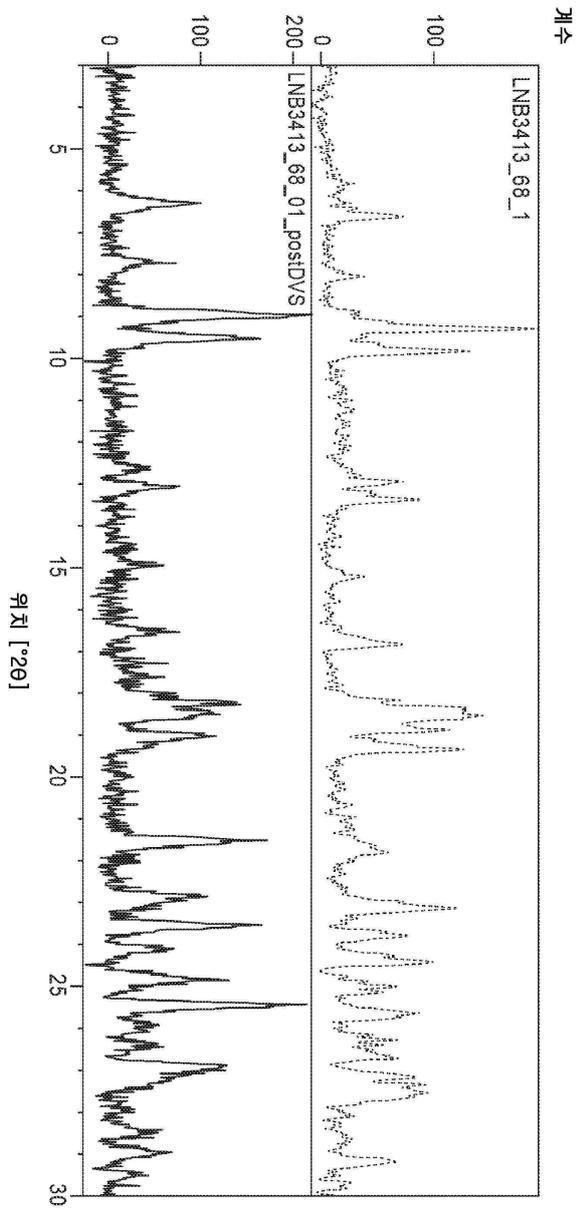
도면21c



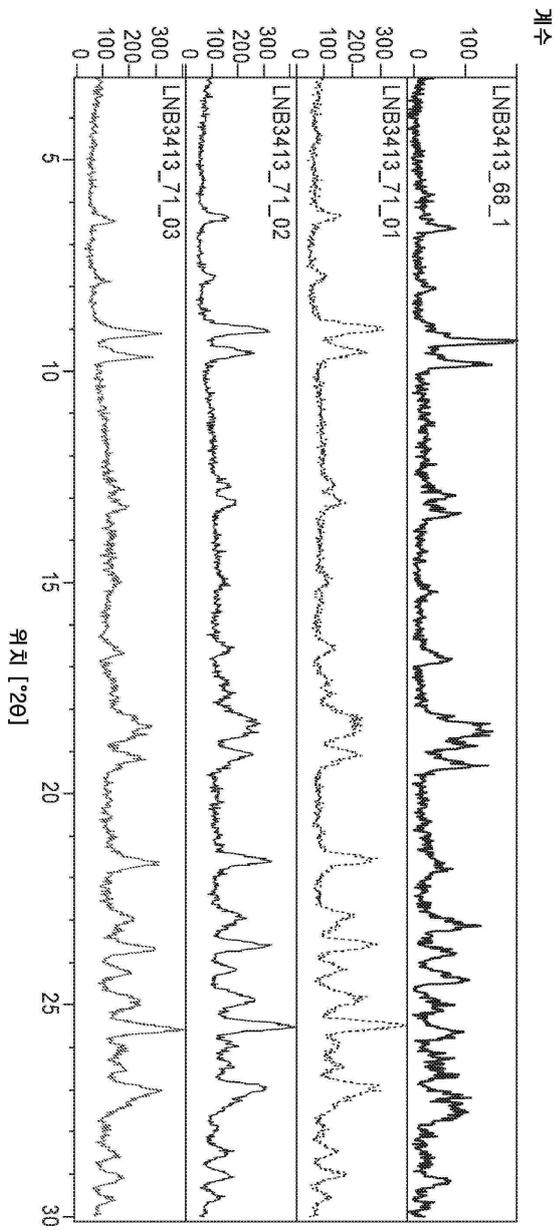
도면21d



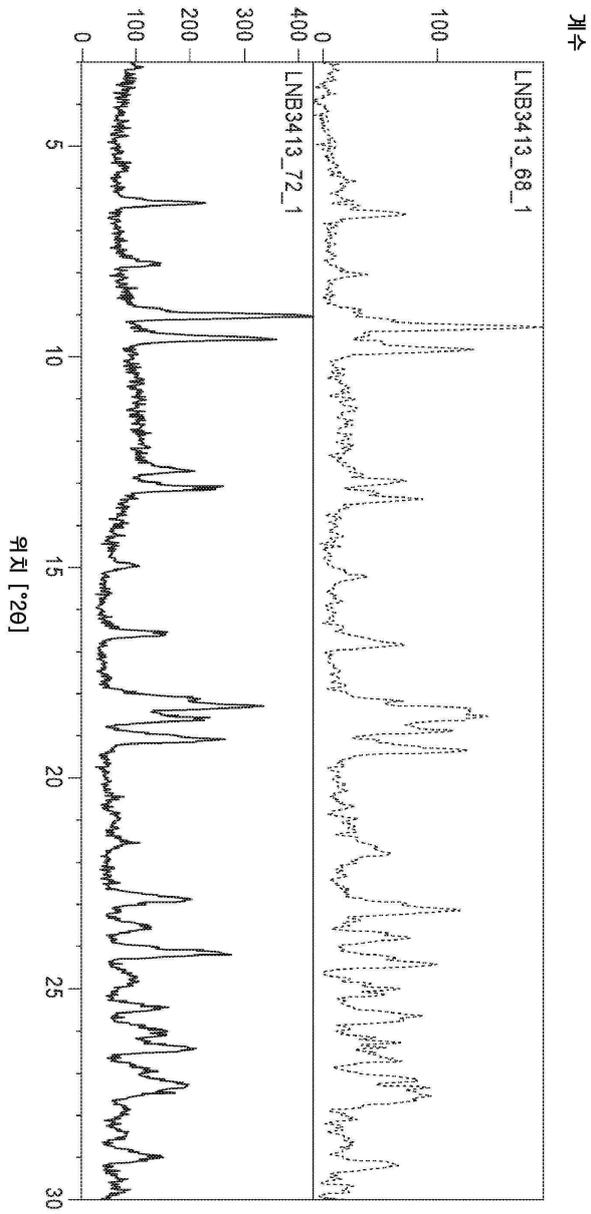
도면22



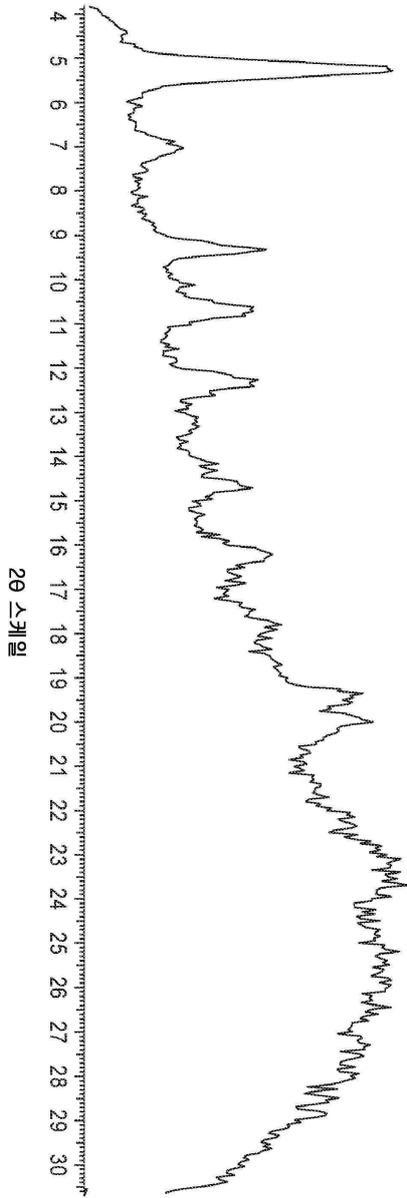
도면23



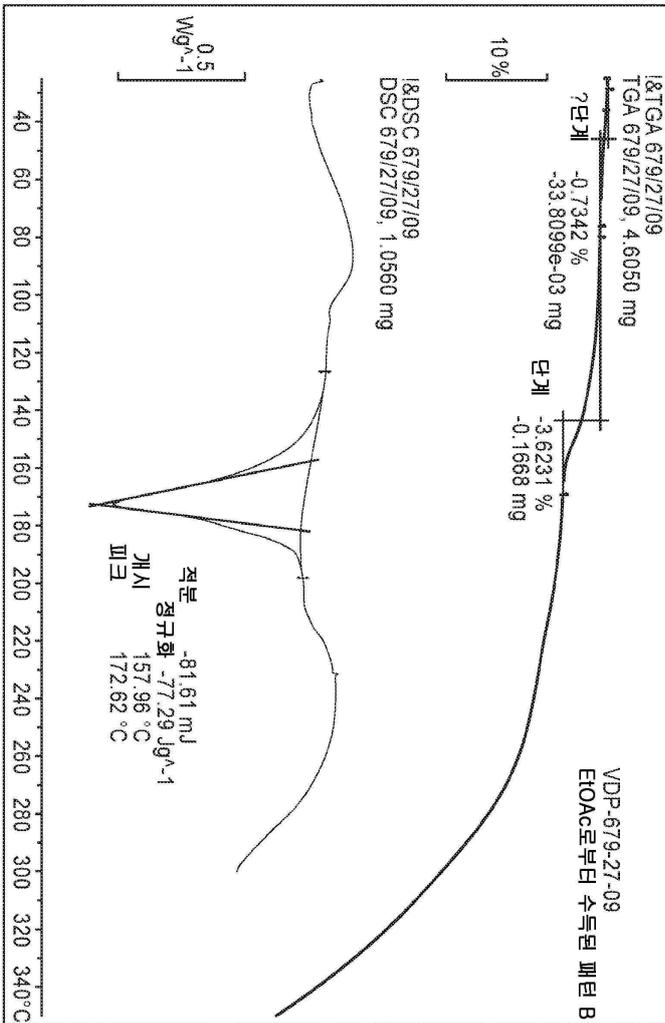
도면24



도면25



도면26



도면27

