

**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0115816

(43) 공개일자 2024년07월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 401/04 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)

C07C 55/10 (2006.01) C07C 55/12 (2006.01)

C07C 55/14 (2006.01) C07C 57/15 (2006.01)

C07C 59/255 (2006.01) C07C 65/05 (2006.01)

C07C 65/10 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 401/04 (2013.01)

A61K 31/4439 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2024-7015784

(22) 출원일자(국제) 2022년10월14일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2024년05월13일

(86) 국제출원번호 PCT/US2022/078143

(87) 국제공개번호 WO 2023/064920

국제공개일자 2023년04월20일

(30) 우선권주장

63/255,562 2021년10월14일 미국(US)

(71) 출원인

프렐루드 테라퓨틱스, 인코포레이티드

미국 19805 텔라웨어 월링턴 이노베이션 불러바드 175

(72) 발명자

카오, 간펑

미국 19317 펜실베이니아 채즈 포트 웨도우 라인 10 루, 리앙

미국 19805 텔라웨어 월링턴 이노베이션 불러바드 175 프렐루드 테라퓨틱스 인코포레이티드 내

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

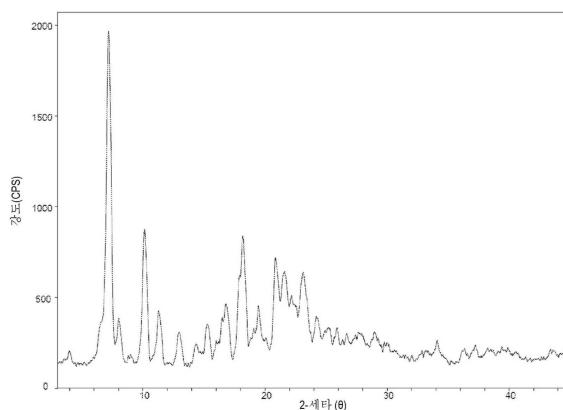
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 112 항

(54) 발명의 명칭 CDK9 억제제로서 작용하는 치환된 벤즈이미다졸의 결정질 형태 및 이의 용도

(57) 요약

본 개시는 CDK9 조절제로서 작용하는 화합물의 신규한 결정질 형태, CDK9 조절제로서 작용하는 화합물의 신규한 결정질 형태를 제조하는 방법, 및 이의 용도를 제공한다.

대표도

(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

A61P 35/02 (2018.01)

C07C 55/10 (2013.01)

C07C 55/12 (2013.01)

C07C 55/14 (2013.01)

C07C 57/15 (2013.01)

C07C 59/255 (2013.01)

C07C 65/05 (2013.01)

C07C 65/10 (2013.01)

(72) 발명자

콤폴즈, 앤드류

미국 19348 펜실베이니아 케넷 스퀘어 와와셋 로드
939

리, 쿤

미국 19702 델라웨어 뉴어크 레이크 드라이브 229
에이 월밍턴 파마테크 컴퍼니 엘엘씨 내

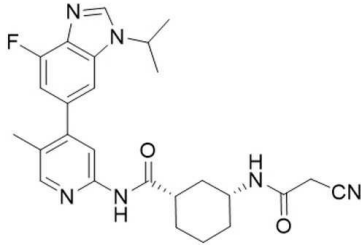
장, 화평

미국 19702 델라웨어 뉴어크 레이크 드라이브 229
에이 월밍턴 파마테크 컴퍼니 엘엘씨 내

명세서

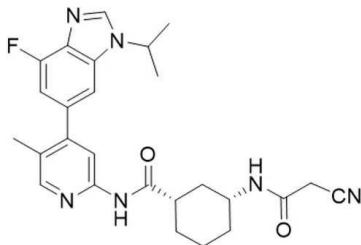
청구범위

청구항 1



(식 I)의 식을 갖는 화합물의 결정질 형태.

청구항 2



(식 I)의 식을 갖는 화합물의 결정질 형태로서, 결정질 형태는 형태 I인, 결정질 형태.

청구항 3

제2항에 있어서, 결정질 형태 I은 약 $7.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $8.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $10.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $11.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $13.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $14.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $15.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $16.8 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $18.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $20.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $21.6 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $22.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 및 약 $23.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.

청구항 4

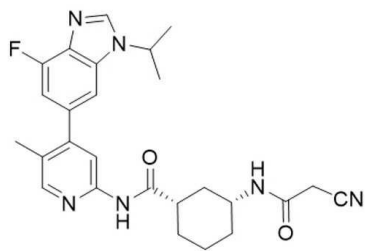
제2항에 있어서, 결정질 형태 I은 도 2에 도시된 것과 같은 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.

청구항 5

제2항

에 있어서, 결정질 형태 I은 약 $12.3 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 약 $11.0 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 약 $8.7 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 약 $7.8 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 약 $6.8 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 약 $6.2 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 약 $5.8 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 약 $5.3 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 약 $4.9 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 약 $4.3 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 약 $4.1 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 약 $4.0 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 및 약 $3.8 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬에서 하나 이상의 d-스페이싱 값을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.

청구항 6



(식 I)의 식을 갖는 화합물의 결정질 형태로서, 결정질 형태는 형태 II인, 결정질 형태.

청구항 7

제6항에 있어서, 결정질 형태 II는 약 $7.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $8.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $10.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $11.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $13.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $15.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $16.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $17.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $18.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $19.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $21.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $21.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $22.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 및 약 $23.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.

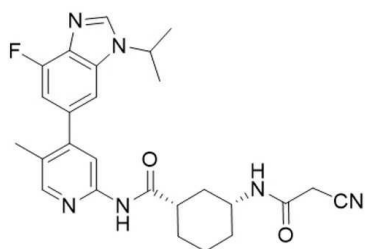
청구항 8

제6항에 있어서, 결정질 형태 II는 도 6에 도시된 것과 같은 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.

청구항 9

제6항에 있어서, 결정질 형태 II는 약 $12.1 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $10.9 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $8.6 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $7.7 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $6.8 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $5.7 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $5.5 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $5.2 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.8 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.6 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.2 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.1 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.0 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 및 약 $3.8 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$ 에서의 하나 이상의 d-스페이싱 값을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.

청구항 10



(식 I)의 식을 갖는 화합물 및 공형성제를 포함하는 결정질 형태.

청구항 11

제10항에 있어서, 공형성제는 산인, 결정질 형태.

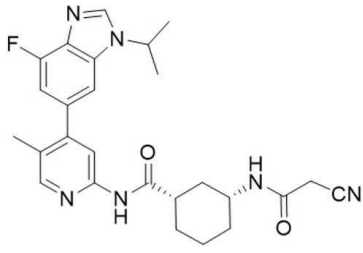
청구항 12

제11항에 있어서, 산은 약학적으로 허용 가능한 산인, 결정질 형태.

청구항 13

제12항에 있어서, 약학적으로 허용 가능한 산은 숙신산, 아디프산, 푸마르산, 글루타르산, 겐티스산, 염산, 1-하이드록시-2-나프토산, 살리실산, 옥살산, 및 D-(-)-타르타르산으로부터 선택되는, 결정질 형태.

청구항 14



(식 I)의 식을 갖는 화합물 및 숙산산을 포함하는 결정질 형태.

청구항 15

제14항에 있어서, 식 I의 화합물과 숙신산의 몰비는 약 1:1인, 결정질 형태.

청구항 16

제15항에 있어서, 결정질 형태는 형태 III인, 결정질 형태.

청구항 17

제16항에 있어서, 결정질 형태 III은 약 $5.8 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $8.8 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $10.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $12.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $14.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $17.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $17.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $18.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $19.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $20.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $20.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $21.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $22.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $22.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $23.6 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $24.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $24.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $25.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $26.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $27.6 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $29.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $31.6 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 및 약 $39.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.

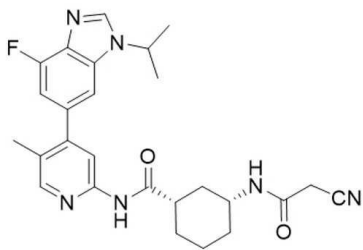
청구항 18

제16항에 있어서, 결정질 형태 III은 도 12에 도시된 것과 같은 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.

청구항 19

제16항에 있어서, 결정질 형태 III은 약 $15.1 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $10.0 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $8.4 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $7.1 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $6.2 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $5.1 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.9 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.8 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.6 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.4 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.3 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.2 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.0 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $3.9 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $3.8 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $3.7 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $3.6 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $3.4 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $3.4 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $3.2 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $3.1 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $2.8 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 및 약 $2.3 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$ 에서의 하나 이상의 d-스페이싱 값을 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.

청구항 20



(식 I)의 식을 갖는 화합물 및 글루타르산을 포함하는 결정질 형태.

청구항 21

제20항에 있어서, 식 I의 화합물과 글루타르산의 몰비는 약 2:1인, 결정질 형태.

청구항 22

제21항에 있어서, 결정질 형태는 형태 IV인, 결정질 형태.

청구항 23

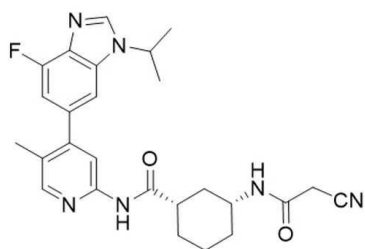
제22항에 있어서, 결정질 형태 IV는 약 $4.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $6.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $8.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $11.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $11.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $13.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $16.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $17.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $17.6 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $18.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $19.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $20.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $21.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $21.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $24.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $24.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $25.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $26.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 및 약 $29.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.

청구항 24

제22항에 있어서, 결정질 형태 IV는 도 18에 도시된 것과 같은 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.

청구항 25

제22항에 있어서, 결정질 형태 IV는 약 $19.4 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $14.7 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $10.0 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $7.9 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $7.5 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $6.7 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $5.4 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $5.2 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $5.0 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.8 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.5 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.3 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.2 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.1 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $3.7 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $3.6 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $3.6 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $3.4 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 및 약 $3.1 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$ 에서의 하나 이상의 d-스페이싱 값을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.

청구항 26

(식 I)의 식을 갖는 화합물 및 아디프산을 포함하는 결정질 형태.

청구항 27

제26항에 있어서, 식 I의 화합물과 아디프산의 몰비는 약 1:1인, 결정질 형태.

청구항 28

제27항에 있어서, 결정질 형태는 형태 V인, 결정질 형태.

청구항 29

제28항에 있어서, 결정질 형태 V는 약 $4.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $7.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $9.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $11.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $13.8 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $17.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $18.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $18.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $25.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 및 약 $25.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.

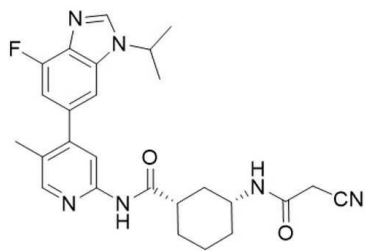
청구항 30

제28항에 있어서, 결정질 형태 V는 도 24에 도시된 것과 같은 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.

청구항 31

제28항에 있어서, 결정질 형태 V는 약 $18.8 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $11.9 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $9.6 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $7.9 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $6.4 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $5.1 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.9 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.7 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $3.6 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 및 약 $3.4 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$ 에서의 하나 이상의 d-스페이싱 값을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.

청구항 32



(식 I)의 식을 갖는 화합물 및 겐티스산을 포함하는 결정질 형태.

청구항 33

제32항에 있어서, 식 I의 화합물과 겐티스산의 몰비는 약 2:1인, 결정질 형태.

청구항 34

제33항에 있어서, 결정질 형태는 형태 VI인, 결정질 형태.

청구항 35

제34항에 있어서, 결정질 형태 VI은 약 $7.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $9.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $13.6 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $14.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $15.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $16.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $17.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $18.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $19.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $20.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $21.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $23.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $24.8 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $25.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $26.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $29.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 및 약 $30.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.

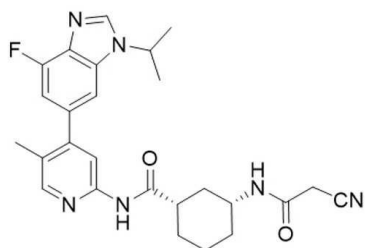
청구항 36

제34항에 있어서, 결정질 형태 VI은 도 36에 도시된 것과 같은 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.

청구항 37

제34항에 있어서, 결정질 형태 VI은 약 $12.0 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $9.3 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $6.5 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $6.0 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $5.7 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $5.4 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $5.2 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.9 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.6 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.3 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.1 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $3.8 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $3.6 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $3.5 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $3.3 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $3.0 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 및 약 $2.9 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$ 에서의 하나 이상의 d-스페이싱 값을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.

청구항 38



(식 I)의 식을 갖는 화합물 및 푸마르산을 포함하는 결정질 형태.

청구항 39

제38항에 있어서, 식 I의 화합물과 푸마르산의 몰비는 약 2:1인, 결정질 형태.

청구항 40

제39항에 있어서, 결정질 형태는 형태 VII인, 결정질 형태.

청구항 41

제40항에 있어서, 결정질 형태 VII은 약 $4.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $5.8 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $10.6 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $11.3 \pm$

0.5도 2 θ , 약 11.8 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 12.6 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 13.1 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 14.0 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 16.0 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 17.0 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 17.5 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 18.7 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 19.3 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 21.2 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 22.1 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 24.2 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 24.7 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 26.2 $\pm$ 0.5도 2 θ , 및 약 27.4 $\pm$ 0.5도 2 θ 에서의 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.

청구항 42

제40항에 있어서, 결정질 형태 VII은 도 30에 도시된 것과 같은 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.

청구항 43

제40항에 있어서, 결정질 형태 VII은 약 18.9 $\pm$ 0.5도 Å, 약 15.2 $\pm$ 0.5도 Å, 약 8.4 $\pm$ 0.5도 Å, 약 7.8 $\pm$ 0.5도 Å, 약 7.5 $\pm$ 0.5도 Å, 약 7.0 $\pm$ 0.5도 Å, 약 6.8 $\pm$ 0.5도 Å, 약 6.3 $\pm$ 0.5도 Å, 약 5.5 $\pm$ 0.5도 Å, 약 5.2 $\pm$ 0.5도 Å, 약 5.1 $\pm$ 0.5도 Å, 약 4.8 $\pm$ 0.5도 Å, 약 4.6 $\pm$ 0.5도 Å, 약 4.2 $\pm$ 0.5도 Å, 약 4.0 $\pm$ 0.5도 Å, 약 3.7 $\pm$ 0.5도 Å, 약 3.6 $\pm$ 0.5도 Å, 약 3.4 $\pm$ 0.5도 Å, 및 약 3.2 $\pm$ 0.5도 Å에서의 하나 이상의 d-스페이싱 값을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.

청구항 44

제38항에 있어서, 식 I의 화합물과 푸마르산의 몰비는 약 1:1인, 결정질 형태.

청구항 45

제39항에 있어서, 결정질 형태는 형태 VIII인, 결정질 형태.

청구항 46

제45항에 있어서, 결정질 형태 VIII은 약 3.9 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 5.7 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 7.1 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 8.6 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 10.3 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 12.1 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 14.1 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 17.1 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 19.1 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 20.6 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 22.2 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 23.0 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 24.3 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 26.0 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 26.5 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 28.5 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 34.6 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 35.4 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 36.8 $\pm$ 0.5도 2 θ , 및 약 39.5 $\pm$ 0.5도 2 θ 에서의 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.

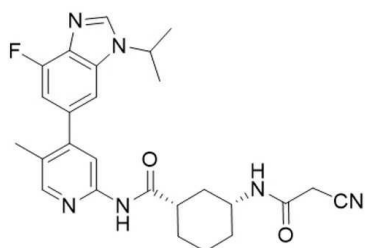
청구항 47

제45항에 있어서, 결정질 형태 VIII은 도 42에 도시된 것과 같은 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.

청구항 48

제45항에 있어서, 결정질 형태 VIII은 약 22.5 $\pm$ 0.5도 Å, 약 15.5 $\pm$ 0.5도 Å, 약 12.5 $\pm$ 0.5도 Å, 약 10.3 $\pm$ 0.5도 Å, 약 8.6 $\pm$ 0.5도 Å, 약 7.3 $\pm$ 0.5도 Å, 약 6.3 $\pm$ 0.5도 Å, 약 5.2 $\pm$ 0.5도 Å, 약 4.7 $\pm$ 0.5도 Å, 약 4.3 $\pm$ 0.5도 Å, 약 4.0 $\pm$ 0.5도 Å, 약 3.9 $\pm$ 0.5도 Å, 약 3.7 $\pm$ 0.5도 Å, 약 3.4 $\pm$ 0.5도 Å, 약 3.4 $\pm$ 0.5도 Å, 약 3.1 $\pm$ 0.5도 Å, 약 2.6 $\pm$ 0.5도 Å, 약 2.5 $\pm$ 0.5도 Å, 약 2.4 $\pm$ 0.5도 Å, 및 약 2.3 $\pm$ 0.5도 Å에서의 하나 이상의 d-스페이싱 값을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.

청구항 49



(식 I)의 식을 갖는 화합물 및 D-(-)-타르타르산을 포함하는 결정질 형태.

청구항 50

제49항에 있어서, 식 I의 화합물과 D-(-)-타르타르산의 몰비는 약 1:1인, 결정질 형태.

청구항 51

제50항에 있어서, 결정질 형태는 형태 IX인, 결정질 형태.

청구항 52

제51항에 있어서, 결정질 형태 IX는 약 $5.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $6.8 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $9.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $10.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $15.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $17.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $18.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $18.8 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $19.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $20.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $21.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $22.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $23.6 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $24.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $25.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $26.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $27.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $28.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $28.8 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $29.8 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $33.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $34.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $36.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $38.6 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 및 약 $39.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.

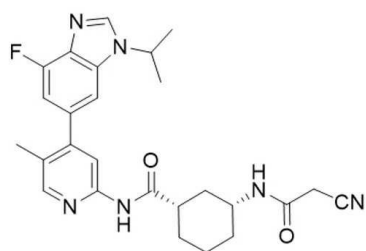
청구항 53

제51항에 있어서, 결정질 형태 IX는 도 46에 도시된 것과 같은 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.

청구항 54

제51항에 있어서, 결정질 형태 IX는 약 $16.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $12.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $9.8 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $8.8 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $5.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $5.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $4.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $4.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $4.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $4.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $4.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $3.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $3.8 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $3.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $3.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $3.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $3.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $3.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $3.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $3.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $2.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $2.6 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $2.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $2.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 및 약 $2.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 하나 이상의 d-스페이스 값을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.

청구항 55



(식 I)의 식을 갖는 화합물 및 염산을 포함하는 결정질 형태.

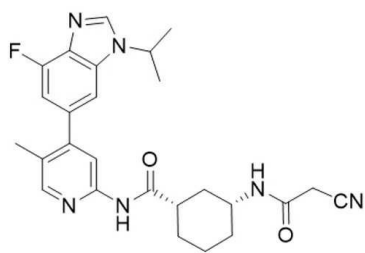
청구항 56

제55항에 있어서, 결정질 형태는 형태 X인, 결정질 형태.

청구항 57

제56항에 있어서, 결정질 형태 X는 도 50에 도시된 것과 같은 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.

청구항 58



(식 I)의 식을 갖는 화합물 및 살리실산을 포함하는 결정질 형태.

청구항 59

제58항에 있어서, 식 I의 화합물과 살리실산의 몰비는 약 2:1인, 결정질 형태.

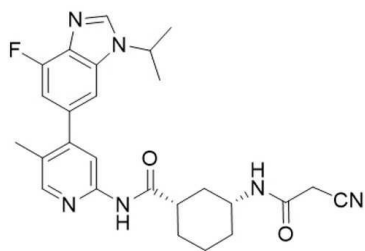
청구항 60

제59항에 있어서, 결정질 형태는 형태 XI인, 결정질 형태.

청구항 61

제60항에 있어서, 결정질 형태 XI은 도 52에 도시된 것과 같은 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.

청구항 62



(식 I)의 식을 갖는 화합물 및 옥살산을 포함하는 결정질 형태.

청구항 63

제62항에 있어서, 식 I의 화합물과 옥살산의 몰비는 약 1:1인, 결정질 형태.

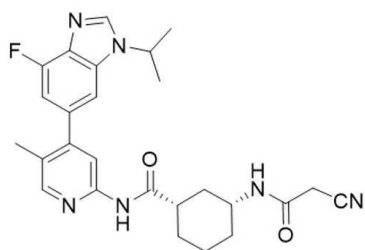
청구항 64

제63항에 있어서, 결정질 형태는 형태 XII인, 결정질 형태.

청구항 65

제64항에 있어서, 결정질 형태 XII는 도 54에 도시된 것과 같은 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.

청구항 66



(식 I)의 식을 갖는 화합물 및 1-하이드록시-2-나프토산을 포함하는 결정질 형태.

청구항 67

제66항에 있어서, 결정질 형태는 형태 XIII인, 결정질 형태.

청구항 68

제67항에 있어서, 결정질 형태 XIII은 도 59에 도시된 것과 같은 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.

청구항 69

제1항 내지 제68항 중 어느 하나의 결정질 형태를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 70

제2항 내지 제5항 중 어느 하나의 결정질 형태 I을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 71

제6항 내지 제9항 중 어느 하나의 결정질 형태 II를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 72

제16항 내지 제19항 중 어느 한 항의 결정질 형태 III을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 73

제22항 내지 제25항 중 어느 한 항의 결정질 형태 IV를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 74

제28항 내지 제31항 중 어느 한 항의 결정질 형태 V를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 75

제34항 내지 제37항 중 어느 한 항의 결정질 형태 VI을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 76

제40항 내지 제43항 중 어느 한 항의 결정질 형태 VII을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 77

제45항 내지 제48항 중 어느 한 항의 결정질 형태 VIII을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 78

제51항 내지 제54항 중 어느 한 항의 결정질 형태 IX를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 79

제56항 내지 제57항 중 어느 한 항의 결정질 형태 X을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 80

제60항 내지 제61항 중 어느 한 항의 결정질 형태 XI을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 81

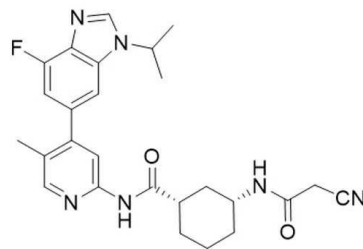
제64항 내지 제65항 중 어느 한 항의 결정질 형태 XII를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 82

제67항 내지 제68항 중 어느 한 항의 결정질 형태 XIII을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 83

제69항에 있어서, 약학적으로 허용 가능한 부형제를 추가로 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 84

제1항 내지 제68항 중 어느 하나의 결정질 형태를 제조하는 방법으로서, 식 I의 화합물을 결정화하여 결정질 형태를 형성하는 단계 및 임의로 결정질 형태를 분리하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 85

제84항에 있어서, 결정화하는 단계는 식 I의 화합물을 유기 용매에 용해시키는 단계 및 식 I의 화합물을 결정화하여 이로부터 결정질 형태 I 또는 형태 II를 형성하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 86

제84항에 있어서, 결정화하는 단계는 식 I의 화합물을 약학적으로 허용 가능한 산과 함께 유기 용매에 용해시키는 단계 및 식 I의 화합물을 결정화하여 이로부터 결정질 형태 III 내지 형태 XIII 중 어느 하나를 형성하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 87

제86항에 있어서, 약학적으로 허용 가능한 산은 숙신산, 아디프산, 푸마르산, 글루타르산, 젠티스산, 염산, 1-하이드록시-2-나프토산, 살리실산, 옥살산, 및 *D*-(-)-타르타르산으로부터 선택되는, 방법.

청구항 88

제84항에 있어서, 결정화하는 단계는 식 I의 화합물을 숙신산과 함께 유기 용매에 용해시키는 단계 및 식 I의 화합물을 결정화하여 이로부터 결정질 형태 III을 형성하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 89

제85항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, 유기 용매는 아세토니트릴, *n*-부탄올, 메틸 에틸 케톤, 메탄올, 아세트산 에틸, 아세톤, 테트라하이드로푸란, 2-프로판올, 에탄올, 아세트산 이소프로필, 톨루엔, 시클로헥산, 디클로로메탄, 클로로포름, H_2O , 니트로메탄, *n*-펜탄, *n*-헥산, 1-프로판올, 아세트산 메틸, 에틸 에테르, 옥탄, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 90

제85항에 있어서, 용매는 아세토니트릴인, 방법.

청구항 91

제88항에 있어서, 용매는 아세트산 에틸인, 방법.

청구항 92

CDK 효소를 억제하는 방법으로서, CDK 효소를 제1항 내지 제68항 중 어느 한 항의 결정질 형태의 유효량과 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 93

제92항에 있어서, CDK 효소는 CDK9인, 방법.

청구항 94

대상체에서 또는 비정상적인 CDK 활성화와 연관된 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 비정상적인 CDK 활성화와 연관된 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제68항 중 어느 한 항의 결정질 형태를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 95

제94항에 있어서, 비정상적인 CDK 활성화와 연관된 질환 또는 장애는 결장암, 유방암, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 방광암, 난소암, 전립선암, 만성 림프구성 백혈병, 림프종, 골수종, 급성 골수성 백혈병, 또는 췌장암인, 방법.

청구항 96

대상체에서 또는 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제68항 중 어느 한 항의 결정질 형태를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 97

제96항에 있어서, 암은 결장암, 유방암, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 방광암, 난소암, 전립선암, 만성 림프구성 백혈병, 림프종, 골수종, 급성 골수성 백혈병, 또는 췌장암인, 방법.

청구항 98

대상체에서 또는 암 또는 종양 세포에서 세포자멸사의 유도를 필요로 하는 대상체에서 암 또는 종양 세포에서 세포자멸사를 유도하는 방법으로서, 제1항 내지 제68항 중 어느 하나의 결정질 형태의 유효량을 암 또는 종양 세포와 접촉시키거나, 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 99

대상체에서 또는 암 또는 종양 세포에서 Ser2RNAP2의 인산화의 억제를 필요로 하는 대상체에서 암 또는 종양 세포에서 Ser2RNAP2의 인산화를 억제하는 방법으로서, 제1항 내지 제68항 중 어느 하나의 결정질 형태의 유효량을 암 또는 종양 세포와 접촉시키거나, 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 100

대상체에서 또는 암 또는 종양 세포에서 유도된 골수성 백혈병 세포 분화 단백질 Mcl-1(MCL1)의 수준 감소를 필요로 하는 대상체에서 암 또는 종양 세포에서 유도된 골수성 백혈병 세포 분화 단백질 Mcl-1(MCL1)의 수준을 감소시키는 방법으로서, 제1항 내지 제68항 중 어느 하나의 결정질 형태의 유효량을 암 또는 종양 세포와 접촉시키거나, 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 101

대상체에서 또는 암 또는 종양 세포에서 MYC 단백질의 수준 감소를 필요로 하는 대상체에서 암 또는 종양 세포에서 MYC 단백질의 수준을 감소시키는 방법으로서, 제1항 내지 제68항 중 어느 하나의 결정질 형태의 유효량을 암 또는 종양 세포와 접촉시키거나, 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 102

대상체에서 또는 암 또는 종양 세포의 증식 억제를 필요로 하는 대상체에서 암 또는 종양 세포의 증식을 억제하는 방법으로서, 제1항 내지 제68항 중 어느 하나의 결정질 형태의 유효량을 암 또는 종양 세포와 접촉시키거나, 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 103

제98항 내지 제102항 중 어느 한 항에 있어서, 암 또는 종양은 높은 수준의 MYC 증폭 및 과발현을 갖는, 방법.

청구항 104

제98항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, 암세포는 악성인, 방법.

청구항 105

제98항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, 암세포는 혈액암 세포인, 방법.

청구항 106

제105항에 있어서, 혈액암은 B 세포 급성 림프구성 백혈병(B-ALL), T 세포 급성 림프구성 백혈병(T-ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 비호지킨 림프종, 육종, 전립선, 선양 양성 암종(ACC), 또는 비소세포 폐암(NSCLC)인, 방법.

청구항 107

제98항 내지 제102항 중 어느 한 항에 있어서, 종양 세포는 고형 종양으로부터 유래하는, 방법.

청구항 108

제106항에 있어서, 고형 종양은 췌장 암종, 위 및 위식도 암종, NSCLC, 또는 육종인, 방법.

청구항 109

제107항 또는 제108항에 있어서, 종양 세포를 표적화 요법과 접촉시키는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 110

제109항에 있어서, 표적화 요법은 BCL2 억제제인, 방법.

청구항 111

제110항에 있어서, BCL2 억제제는 베네토클락스(venetoclax)인, 방법.

청구항 112

제109항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서, 완전한 종양 퇴행이 달성되는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2021년 10월 14일자로 출원된 미국 특허 가출원 제63/255,562호의 이익을 주장하고, 그 전체 내용은 참조로서 본원에 통합된다.

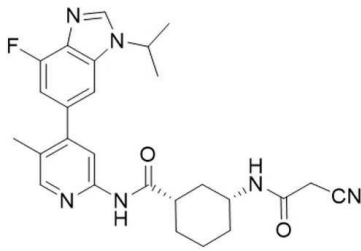
[0003] 기술분야

[0004] 본 개시는 CDK9 조절제로서 작용하는 화합물의 신규한 결정질 형태, CDK9 조절제로서 작용하는 화합물의 신규한 결정질 형태를 제조하는 방법, 및 이의 용도를 제공한다.

배경 기술

[0005] 2020년 9월 11일에 출원되고 2021년 3월 11일에 US20210070761로서 공개된 미국 특허 가출원 제17/018005호는, 사이클린에 의한 결합 및 활성화에 따라 활성이 달라지고, 세포 주기 및 유전자 전사를 조절하는 데 중요한 역할을 하는 세린/트레오닌 키나아제의 계열인 CDK9를 포함하여 사이클린 의존성 키나아제(CDK)의 조절제로서 작용하는 화합물을 개시한다(Malumbres, M. (2014) "Cyclin-dependent kinases." Genome Biol 15(6): 122). "CDK9: A key player in cancer and other diseases." J Cell Biochem 119(2): 1273-1284; Soutourina, J. (2018). 프로모터로부터 일시 중단된 Pol II의 방출을 제어하는 마스터 조절자로서, CDK9는 유전자 발현을 촉진하는 데 있어서 중추 역할을 한다. 일관되게, CDK9의 억제는 유전자 발현의 전반적인 하향 조절을 유발하고 ((Olson, C. M. 등의 문헌[(2018). "Pharmacological perturbation of CDK9 using selective CDK9 inhibition or degradation." Nat Chem Biol 14(2): 163-170])), 이 중에는 암세포 생존을 촉진하는 생존 전 Bcl-2 단백질 계열의 구성원인, 종양유전자, c-Myc, 및 Mcl-1과 같은 단기 생존 전사체가 있는데(Chen, R., 등의 문헌[(2005). "Transcription inhibition by flavopiridol: mechanism of chronic lymphocytic leukemia

cell death.” Blood 106(7): 2513-2519]; Youle, R. J. 및 A. Strasser의 문헌[(2008). “The BCL-2 protein family: opposing activities that mediate cell death.” Nat Rev Mol Cell Biol 9(1): 47-59]), 이는 암을 치료하기 위해 Mcl-1을 표적화하는 간접적인 접근법을 시사한다(Krystof, V. 등의 문헌[(2012). “Perspective of cyclin-dependent kinase 9 (CDK9) as a drug target.” Curr Pharm Des 18(20): 2883-2890]). 실제로, 여러 CDK9 억제제가 개발되었고 전임상 모델에서 유망한 항암 활성을 나타냈으며, 임상으로 진행되었다(Boffo, S. 등의 문헌[(2018). “CDK9 inhibitors in acute myeloid leukemia.” J Exp Clin Cancer Res 37(1): 36]). 흥미롭게도, 최근의 연구는 CDK9 억제가 후생적으로 침묵화된 종양 억제자 유전자도 재활성화한다는 것을 발견하여, 암 요법을 위해 CDK9를 표적화하는 것을 뒷받침하는 또 다른 일련의 증거를 추가하였다(Zhang, H. 등의 문헌[(2018). “Targeting CDK9 Reactivates Epigenetically Silenced Genes in Cancer.” Cell 175(5): 1244-1258.e1226]). 예를 들어, CDK9 억제제와 같이 CDK9의 활성을 조절하는 화합물은 암 및 종양 세포와 같이 비정상적인 CDK 활성과 연관된 질환 또는 장애의 치료에 유익할 수 있다. 하나의 특정 화합물은 다음 식을 갖는 화합물이다:



식 I

본원에 기술되거나 제공된 것과 같은 식 I의 화합물, CDK9 활성에 영향을 미치는 화합물의 능력, 또는 이러한 활성의 부재, 본원에 기술되거나 제공된 것과 같은 식 I의 화합물의 제조 방법, 및 다른 관련 화합물은 2021년 3월 11일에 US20210070761로서 공개된 미국 특허 가출원 제17/018005호에 개시되어 있으며, 그 내용은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

본원에 기술되거나 제공된 것과 같이, 개선된 특성을 갖는 식 I의 화합물의 개선된 형태가 당업계에 필요하다. 또한, 식 I의 화합물을 제조하기 위한 개선된 방법이 당업계에 필요하다. 본원에 기술된 본 구현예들은 이러한 요구 및 다른 요구를 충족시킨다.

발명의 내용

본 개시는, 본원에 제공된 바와 같은 식 I의 화합물의 신규한 결정질 형태, 상기 화합물의 결정질 형태를 제조하는 방법, 및 임의로 이러한 결정질 형태를 단리하는 방법을 제공한다.

식 I의 화합물은 공형성체(coformer)와 함께 또는 공형성체 없이 결정화될 수 있고, 특성이 우수하다. 일부 구현예에서, 공형성체가 없는 식 I의 화합물의 결정질 형태는 개선된 안정성, 가공성에 의해 종래 기술과 구별되며, 약학적 제형에도 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 공형성체가 포함된 식 I의 화합물의 결정질 형태는 개선된 안정성, 가공성에 의해 종래 기술과 구별되며, 약학적 제형에도 사용될 수 있다.

일부 구현예에서, 본원에 기술된 것과 같은 식 I의 화합물의 결정질 형태가 제공된다.

일부 구현예에서, 본원에 제공된 것과 같은 식 I의 화합물은 공형성체 없이 결정화될 수 있다. 일부 구현예에서, 공형성체가 없는 식 I의 화합물의 결정질 형태가 제공된다. 일부 구현예에서, 공형성체가 없는 식 I의 화합물의 결정질 형태 I 및 형태 II가 제공된다.

일부 구현예에서, 식 I의 화합물의 결정질 형태 I이 제공된다. 일부 구현예에서, 결정질 형태 I은 약 7.2 ± 0.5 도 2θ , 약 8.0 ± 0.5 도 2θ , 약 10.1 ± 0.5 도 2θ , 약 11.3 ± 0.5 도 2θ , 약 13.0 ± 0.5 도 2θ , 약 14.4 ± 0.5 도 2θ , 약 15.3 ± 0.5 도 2θ , 약 16.8 ± 0.5 도 2θ , 약 18.2 ± 0.5 도 2θ , 약 20.9 ± 0.5 도 2θ , 약 21.6 ± 0.5 도 2θ , 약 22.2 ± 0.5 도 2θ , 및 약 23.1 ± 0.5 도 2θ 에서의 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 결정질 형태 I은 약 12.3 ± 0.5 도 옹스트롬, 약 11.0 ± 0.5 도 옹스트롬, 약 8.7 ± 0.5 도 옹스트롬, 약 7.8 ± 0.5 도 옹스트롬, 약 6.8 ± 0.5 도 옹스트롬, 약 6.2 ± 0.5 도 옹스트롬, 약 5.8 ± 0.5 도 옹스트롬, 약 5.3 ± 0.5 도 옹스트롬, 약 4.9 ± 0.5 도 옹스트롬, 약 4.3 ± 0.5 도 옹스트롬, 약 4.1 ± 0.5 도 옹스트롬, 약 4.0 ± 0.5 도 옹스트롬, 및 약 3.8 ± 0.5 도 옹스트롬에서 하나 이상의 d-스페이싱 값을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

- [0014] 일부 구현예에서, 식 I의 화합물의 결정질 형태 II가 제공된다. 일부 구현예에서, 결정질 형태 II는 약 $7.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $8.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $10.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $11.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $13.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $15.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $16.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $17.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $18.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $19.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $21.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $21.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $22.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 및 약 $23.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 결정질 형태 II는 약 $12.1 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 약 $10.9 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 약 $8.6 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 약 $7.7 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 약 $6.8 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 약 $5.7 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 약 $5.5 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 약 $5.2 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 약 $4.8 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 약 $4.6 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 약 $4.2 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 약 $4.1 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 약 $4.0 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 및 약 $3.8 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬에서 하나 이상의 d-스페이싱 값을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0015] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 것과 같은 식 I의 화합물은 공형성체(coformer)와 함께 결정화될 수 있다. 일부 구현예에서, 공형성체가 있는 식 I의 화합물의 결정질 형태가 제공된다. 일부 구현예에서, 공형성체가 있는 식 I의 화합물의 결정질 형태 III, 형태 IV, 형태 V, 형태 VI, 형태 VII, 형태 VIII, 형태 IX, 형태 X, 형태 XI, 형태 XII, 및 형태 XIII이 제공된다. 일부 구현예에서, 공형성체는 본원에서 제공되고 기술된 공형성체이다. 일부 구현예에서, 공형성체는 숙신산, 아디프산, 푸마르산, 글루타르산, 젠티스산, 염산, 1-하이드록시-2-나프토산, 살리실산, 옥살산, 또는 D-(-)-타르타르산이다.
- [0016] 일부 구현예에서, 식 I의 화합물과 숙신산을 약 1:1의 몰비로 포함하는 결정질 형태 III이 제공된다. 일부 구현예에서, 결정질 형태 III은 약 $5.8 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $8.8 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $10.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $12.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $14.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $17.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $17.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $18.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $19.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $20.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $20.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $21.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $22.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $22.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $23.6 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $24.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $24.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $25.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $26.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $27.6 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $29.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $31.6 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 및 약 $39.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 결정질 형태 III은 약 $15.1 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $10.0 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $8.4 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $7.1 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $6.2 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $5.1 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.9 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.8 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.6 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.4 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.3 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.2 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.0 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $3.9 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $3.8 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $3.7 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $3.6 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $3.4 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $3.2 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $3.1 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $2.8 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 및 약 $2.3 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$ 에서 하나 이상의 d-스페이싱 값을 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0017] 일부 구현예에서, 식 I의 화합물과 글루타르산을 약 2:1의 몰비로 포함하는 결정질 형태 IV가 제공된다. 일부 구현예에서, 결정질 형태 IV는 약 $4.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $6.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $8.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $11.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $11.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $13.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $16.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $17.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $17.6 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $18.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $19.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $20.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $21.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $21.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $24.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $24.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $25.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $26.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 및 약 $29.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말회절 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 결정질 형태 IV는 약 $19.4 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $14.7 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $10.0 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $7.9 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $7.5 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $6.7 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $5.4 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $5.2 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $5.0 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.8 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.5 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.3 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.2 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.1 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $3.7 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $3.6 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $3.6 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $3.4 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 및 약 $3.1 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$ 에서의 하나 이상의 d-스페이싱 값을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0018] 일부 구현예에서, 식 I의 화합물과 아디프산을 약 1:1의 몰비로 포함하는 결정질 형태 V가 제공된다. 일부 구현예에서, 결정질 형태 V는 약 $4.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $7.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $9.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $11.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $13.8 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $17.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $18.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $18.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $25.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 및 약 $25.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 결정질 형태 V는 약 $18.8 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $11.9 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $9.6 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $7.9 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $6.4 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $5.1 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.9 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.7 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $3.6 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 및 약 $3.4 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$ 에서의 하나 이상의 d-스페이싱 값을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0019] 일부 구현예에서, 식 I의 화합물과 푸마르산을 약 2:1의 몰비로 포함하는 결정질 형태 VI이 제공된다. 일부 구현예에서, 결정질 형태 VI은 약 $7.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $9.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $13.6 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $14.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $15.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $16.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $17.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $18.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $19.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $20.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $21.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $23.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $24.8 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $25.7 \pm 0.5^\circ$

2 θ , 약 26.9 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 29.4 $\pm$ 0.5도 2 θ , 및 약 30.7 $\pm$ 0.5도 2 θ 에서의 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 결정질 형태 VI은 약 12.0 $\pm$ 0.5도 Å, 약 9.3 $\pm$ 0.5도 Å, 약 6.5 $\pm$ 0.5도 Å, 약 6.0 $\pm$ 0.5도 Å, 약 5.7 $\pm$ 0.5도 Å, 약 5.4 $\pm$ 0.5도 Å, 약 5.2 $\pm$ 0.5도 Å, 약 4.9 $\pm$ 0.5도 Å, 약 4.6 $\pm$ 0.5도 Å, 약 4.3 $\pm$ 0.5도 Å, 약 4.1 $\pm$ 0.5도 Å, 약 3.8 $\pm$ 0.5도 Å, 약 3.6 $\pm$ 0.5도 Å, 약 3.5 $\pm$ 0.5도 Å, 약 3.3 $\pm$ 0.5도 Å, 약 3.0 $\pm$ 0.5도 Å, 및 약 2.9 $\pm$ 0.5도 Å에서의 하나 이상의 d-스페이싱 값을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0020] 일부 구현예에서, 식 I의 화합물과 푸마르산을 약 2:1의 몰비로 포함하는 결정질 형태 VII이 제공된다. 일부 구현예에서, 결정질 형태 VII은 약 4.7 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 5.8 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 10.6 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 11.3 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 11.8 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 12.6 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 13.1 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 14.0 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 16.0 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 17.0 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 17.5 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 18.7 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 19.3 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 21.2 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 22.1 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 24.2 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 24.7 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 26.2 $\pm$ 0.5도 2 θ , 및 약 27.4 $\pm$ 0.5도 2 θ 에서의 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 결정질 형태 VII은 약 18.9 $\pm$ 0.5도 Å, 약 15.2 $\pm$ 0.5도 Å, 약 8.4 $\pm$ 0.5도 Å, 약 7.8 $\pm$ 0.5도 Å, 약 7.5 $\pm$ 0.5도 Å, 약 7.0 $\pm$ 0.5도 Å, 약 6.8 $\pm$ 0.5도 Å, 약 6.3 $\pm$ 0.5도 Å, 약 5.5 $\pm$ 0.5도 Å, 약 5.2 $\pm$ 0.5도 Å, 약 5.1 $\pm$ 0.5도 Å, 약 4.8 $\pm$ 0.5도 Å, 약 4.6 $\pm$ 0.5도 Å, 약 4.2 $\pm$ 0.5도 Å, 약 4.0 $\pm$ 0.5도 Å, 약 3.7 $\pm$ 0.5도 Å, 약 3.6 $\pm$ 0.5도 Å, 약 3.4 $\pm$ 0.5도 Å, 및 약 3.2 $\pm$ 0.5도 Å에서의 하나 이상의 d-스페이싱 값을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0021] 일부 구현예에서, 식 I의 화합물과 푸마르산을 약 1:1의 몰비로 포함하는 결정질 형태 VIII이 제공된다. 일부 구현예에서, 결정질 형태 VIII은 약 3.9 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 5.7 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 7.1 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 8.6 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 10.3 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 12.1 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 14.1 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 17.1 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 19.1 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 20.6 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 22.2 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 23.0 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 24.3 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 26.0 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 26.5 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 28.5 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 34.6 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 35.4 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 36.8 $\pm$ 0.5도 2 θ , 및 약 39.5 $\pm$ 0.5도 2 θ 에서의 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 결정질 형태 VIII은 약 22.5 $\pm$ 0.5도 Å, 약 15.5 $\pm$ 0.5도 Å, 약 12.5 $\pm$ 0.5도 Å, 약 10.3 $\pm$ 0.5도 Å, 약 8.6 $\pm$ 0.5도 Å, 약 7.3 $\pm$ 0.5도 Å, 약 6.3 $\pm$ 0.5도 Å, 약 5.2 $\pm$ 0.5도 Å, 약 4.7 $\pm$ 0.5도 Å, 약 4.3 $\pm$ 0.5도 Å, 약 4.0 $\pm$ 0.5도 Å, 약 3.9 $\pm$ 0.5도 Å, 약 3.7 $\pm$ 0.5도 Å, 약 3.4 $\pm$ 0.5도 Å, 약 3.4 $\pm$ 0.5도 Å, 약 3.1 $\pm$ 0.5도 Å, 약 2.6 $\pm$ 0.5도 Å, 약 2.5 $\pm$ 0.5도 Å, 약 2.4 $\pm$ 0.5도 Å, 및 약 2.3 $\pm$ 0.5도 Å에서의 하나 이상의 d-스페이싱 값을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0022] 일부 구현예에서, 식 I 및 화합물 및 D-(-)-타르타르산을 포함하는 결정질 형태 IX가 제공된다. 일부 구현예에서, 결정질 형태 IX는 약 5.3 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 6.8 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 9.0 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 10.0 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 15.5 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 17.3 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 18.2 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 18.8 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 19.9 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 20.9 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 21.3 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 22.7 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 23.6 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 24.3 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 25.5 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 26.0 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 27.1 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 28.0 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 28.8 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 29.8 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 33.4 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 34.2 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 36.3 $\pm$ 0.5도 2 θ , 약 38.6 $\pm$ 0.5도 2 θ , 및 약 39.1 $\pm$ 0.5도 2 θ 에서의 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 결정질 형태 IX는 약 16.7 $\pm$ 0.5도 Å, 약 12.9 $\pm$ 0.5도 Å, 약 9.8 $\pm$ 0.5도 Å, 약 8.8 $\pm$ 0.5도 Å, 약 5.7 $\pm$ 0.5도 Å, 약 5.1 $\pm$ 0.5도 Å, 약 4.9 $\pm$ 0.5도 Å, 약 4.7 $\pm$ 0.5도 Å, 약 4.5 $\pm$ 0.5도 Å, 약 4.3 $\pm$ 0.5도 Å, 약 4.2 $\pm$ 0.5도 Å, 약 3.9 $\pm$ 0.5도 Å, 약 3.8 $\pm$ 0.5도 Å, 약 3.7 $\pm$ 0.5도 Å, 약 3.5 $\pm$ 0.5도 Å, 약 3.4 $\pm$ 0.5도 Å, 약 3.3 $\pm$ 0.5도 Å, 약 3.2 $\pm$ 0.5도 Å, 약 3.1 $\pm$ 0.5도 Å, 약 3.0 $\pm$ 0.5도 Å, 약 2.7 $\pm$ 0.5도 Å, 약 2.6 $\pm$ 0.5도 Å, 약 2.5 $\pm$ 0.5도 Å, 약 2.3 $\pm$ 0.5도 Å, 및 약 2.3 $\pm$ 0.5도 Å에서의 하나 이상의 d-스페이싱 값을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0023] 일부 구현예에서, 식 I의 화합물과 염산을 포함하는 결정질 형태 X이 제공된다. 일부 구현예에서, 결정질 형태 X은 도 50에 도시된 것과 같이 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0024] 일부 구현예에서, 식 I의 화합물과 살리실산을 약 2:1의 몰비로 포함하는 결정질 형태 XI이 제공된다. 일부 구현예에서, 결정질 형태 XI은 도 52에 도시된 것과 같이 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0025] 일부 구현예에서, 식 I의 화합물과 옥살산을 약 1:1의 몰비로 포함하는 결정질 형태 XII가 제공된다. 일부 구현예에서, 결정질 형태 XII는 도 54에 도시된 것과 같이 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특

정으로 한다.

- [0026] 일부 구현예에서, 식 I의 화합물과 1-하이드록시-2-나프토산의 결정질 형태 XIII이 제공된다. 일부 구현예에서, 결정질 형태 XIII은 도 59에 도시된 것과 같이 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0027] 일부 구현예에서, 본원에 기술되거나 제공된 식 I의 화합물의 결정질 형태를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술되고 제공된 결정질 형태 I, 형태 II, 형태 III, 형태 IV, 형태 V, 형태 VI, 형태 VII, 형태 VIII, 형태 IX, 형태 X, 형태 XI, 형태 XII, 또는 형태 XIII을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술되고 제공된 것과 같은 결정질 형태 I을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술되고 제공된 것과 같은 결정질 형태 II를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술되고 제공된 것과 같은 결정질 형태 III을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술되고 제공된 것과 같은 결정질 형태 VI을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술되고 제공된 것과 같은 결정질 형태 V를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술되고 제공된 것과 같은 결정질 형태 VI을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술되고 제공된 것과 같은 결정질 형태 VII을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 식 I의 화합물을 포함하는 결정질 형태 VIII를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술되고 제공된 것과 같은 결정질 형태 IX를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술되고 제공된 것과 같은 결정질 형태 X을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술되고 제공된 것과 같은 결정질 형태 XI을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술되고 제공된 것과 같은 결정질 형태 XII를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술되고 제공된 것과 같은 결정질 형태 XIII을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.
- [0028] 일부 구현예에서, 본원에 기술되거나 제공된 것과 같은 형태 I-XIII의 결정질 형태를 포함하는 약학적 조성물은 약학적으로 허용 가능한 부형제를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 결정질 형태 I을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 결정질 형태 II를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 결정질 형태 III을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 결정질 형태 IV를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 결정질 형태 V를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 결정질 형태 VI을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 결정질 형태 VII을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 결정질 형태 VIII을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 결정질 형태 IX를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 결정질 형태 X을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 결정질 형태 XI을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 결정질 형태 XII를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 결정질 형태 XIII을 포함한다.
- [0029] 일부 구현예에서, 본원에 기술되거나 제공된 것과 같은 식 I의 화합물의 결정질 형태를 공형성체와 함께 또는 공형성체 없이 제조하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 화합물을 결정화하여 결정질 형태를 형성하는 단계 및 임의로 결정질 형태를 분리하는 단계를 포함한다.
- [0030] 일부 구현예에서, CDK 효소를 억제하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 CDK 효소를 본원에 제공된 것과 같은 결정질 형태 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 또는 이를 포함하는 약학적 조성물의 유효량과 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0031] 일부 구현예에서, 대상체에서 또는 비정상적인 CDK 활성화와 연관된 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 본원에 제공된 것과 같은 결정질 형태, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 또는 이를 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0032] 일부 구현예에서, 대상체에서 또는 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 본원에 제공된 것과 같은 결정질 형태, 또는 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 또는 이를 포함하는 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0033] 일부 구현예에서, 대상체에서 또는 암 또는 종양 세포에서 세포자멸사의 유도를 필요로 하는 대상체에서 이를 유도하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 본원에 제공된 것과 같은 결정질 형태, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 또는 본원에 제공된 것과 같은 약학적 조성물의 유효량을 암 또는 종양 세포와 접촉시키거나, 이를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0034] 일부 구현예에서, 대상체에서 또는 암 또는 종양 세포에서 Ser2RNAP2의 인산화의 억제를 필요로 하는 대상체에

서 이를 억제하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 본원에 제공된 것과 같은 결정질 형태, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 또는 본원에 제공된 것과 같은 약학적 조성물의 유효량을 암 또는 종양 세포와 접촉시키거나, 이를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0035] 일부 구현예에서, 대상체에서 또는 암 또는 종양 세포에서 유도된 골수성 백혈병 세포 분화 단백질 Mcl-1(MCL1) 수준의 감소를 필요로 하는 대상체에서 이를 감소시키는 방법이 제공되며, 상기 방법은 본원에 제공된 것과 같은 결정질 형태, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 또는 본원에 제공된 것과 같은 약학적 조성물의 유효량을 암 또는 종양 세포와 접촉시키거나, 이를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0036] 일부 구현예에서, 대상체에서 또는 암 또는 종양 세포에서 MYC 단백질 수준의 감소를 필요로 하는 대상체에서 이를 감소시키는 방법이 제공되며, 상기 방법은 본원에 제공된 것과 같은 결정질 형태, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 또는 본원에 제공된 것과 같은 약학적 조성물의 유효량을 암 또는 종양 세포와 접촉시키거나, 이를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0037] 일부 구현예에서, 대상체에서 또는 암 또는 종양 세포의 증식 억제를 필요로 하는 대상체에서 이를 억제하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 본원에 제공된 것과 같은 결정질 형태, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 또는 본원에 제공된 것과 같은 약학적 조성물의 유효량을 암 또는 종양 세포와 접촉시키거나, 이를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0038] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 결정질 형태 중 하나 이상, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0039] 하나 이상의 구현예의 세부 사항은 아래의 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용에 제시되어 있다. 본 교시의 다른 특징, 목적, 및 장점은 실시예의 설명으로부터 명백해질 뿐만 아니라 첨부된 청구범위로부터 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0040] 도 1은 식 I의 화합물의 비정질 형태의 X-선 분말 회절 패턴을 보여준다.
- 도 2는 식 I의 화합물의 결정질 형태 I의 X-선 분말 회절 패턴을 보여준다.
- 도 3은 결정질 형태 I의 시차주사 열량측정(DSC) 온도 변화도를 보여준다.
- 도 4는 결정질 형태 I의 열중량 분석(TGA) 온도 변화도를 보여준다.
- 도 5는 결정질 형태 I의 양성자 핵 자기 공명 분광법(^1H NMR) 분석을 보여준다.
- 도 6은 식 I의 화합물의 결정질 형태 II의 X-선 분말 회절 패턴을 보여준다.
- 도 7은 결정질 형태 II의 시차주사 열량측정(DSC) 온도 변화도를 보여준다.
- 도 8은 결정질 형태 II의 열중량 분석(TGA) 온도 변화도를 보여준다.
- 도 9는 결정질 형태 II의 양성자 핵 자기 공명 분광법(^1H NMR) 분석을 보여준다.
- 도 10은 결정질 형태 II의 대규모 양성자 핵 자기 공명 분광법(^1H NMR) 분석을 보여준다.
- 도 11은 식 I의 화합물의 결정질 형태 I의 대규모 X-선 분말 회절 패턴을 보여준다.
- 도 12는 식 I의 화합물과 숙신산의 결정질 형태 III의 X-선 분말 회절 패턴을 보여준다.
- 도 13은 결정질 형태 III의 시차주사 열량측정(DSC) 온도 변화도를 보여준다.
- 도 14는 결정질 형태 III의 열중량 분석(TGA) 온도 변화도를 보여준다.
- 도 15는 결정질 형태 III의 고성능 액체 크로마토그래피 분석(HPLC)을 보여준다.
- 도 16은 결정질 형태 III의 양성자 핵 자기 공명 분광법(^1H NMR) 분석을 보여준다.
- 도 17은 결정질 형태 I과 결정질 형태 III의 양성자 핵 자기 공명 분광법(^1H NMR) 비교를 보여준다.

- 도 18은 식 I의 화합물과 글루타르산의 결정질 형태 IV의 X-선 분말 회절 패턴을 보여준다.
- 도 19는 결정질 형태 IV의 시차주사 열량측정(DSC) 온도 변화도를 보여준다.
- 도 20은 결정질 형태 IV의 열중량 분석(TGA) 온도 변화도를 보여준다.
- 도 21은 결정질 형태 IV의 고성능 액체 크로마토그래피 분석(HPLC)을 보여준다.
- 도 22는 결정질 형태 IV의 양성자 핵 자기 공명 분광법(^1H NMR) 분석을 보여준다.
- 도 23은 결정질 형태 I과 결정질 형태 IV의 양성자 핵 자기 공명 분광법(^1H NMR) 비교를 보여준다.
- 도 24는 식 I의 화합물과 아디프산의 결정질 형태 V의 X-선 분말 회절 패턴을 보여준다.
- 도 25는 결정질 형태 V의 시차주사 열량측정(DSC) 온도 변화도를 보여준다.
- 도 26은 결정질 형태 V의 열중량 분석(TGA) 온도 변화도를 보여준다.
- 도 27은 결정질 형태 V의 고성능 액체 크로마토그래피 분석(HPLC)을 보여준다.
- 도 28은 결정질 형태 V의 양성자 핵 자기 공명 분광법(^1H NMR) 분석을 보여준다.
- 도 29는 결정질 형태 I과 결정질 형태 V의 양성자 핵 자기 공명 분광법(^1H NMR) 비교를 보여준다.
- 도 30은 식 I의 화합물과 겐티스산의 결정질 형태 VI의 X-선 분말 회절 패턴을 보여준다.
- 도 31은 결정질 형태 VI의 시차주사 열량측정(DSC) 온도 변화도를 보여준다.
- 도 32는 결정질 형태 VI의 열중량 분석(TGA) 온도 변화도를 보여준다.
- 도 33은 결정질 형태 VI의 고성능 액체 크로마토그래피 분석(HPLC)을 보여준다.
- 도 34는 결정질 형태 VI의 양성자 핵 자기 공명 분광법(^1H NMR) 분석을 보여준다.
- 도 35는 결정질 형태 I과 결정질 형태 VI의 양성자 핵 자기 공명 분광법(^1H NMR) 비교를 보여준다.
- 도 36은 식 I의 화합물과 푸마르산의 결정질 형태 VII의 X-선 분말 회절 패턴을 보여준다.
- 도 37은 결정질 형태 VII의 시차주사 열량측정(DSC) 온도 변화도를 보여준다.
- 도 38은 결정질 형태 VII의 열중량 분석(TGA) 온도 변화도를 보여준다.
- 도 39는 결정질 형태 VII의 고성능 액체 크로마토그래피 분석(HPLC)을 보여준다.
- 도 40은 결정질 형태 VII의 양성자 핵 자기 공명 분광법(^1H NMR) 분석을 보여준다.
- 도 41은 결정질 형태 I과 결정질 형태 VII의 양성자 핵 자기 공명 분광법(^1H NMR) 비교를 보여준다.
- 도 42은 식 I의 화합물과 푸마르산의 결정질 형태 VIII의 X-선 분말 회절 패턴을 보여준다.
- 도 43은 결정질 형태 VIII의 시차주사 열량측정(DSC) 온도 변화도를 보여준다.
- 도 44는 결정질 형태 VIII의 열중량 분석(TGA) 온도 변화도를 보여준다.
- 도 45는 결정질 형태 VIII의 양성자 핵 자기 공명 분광법(^1H NMR) 분석을 보여준다.
- 도 46은 식 I의 화합물과 D-(-)-타르타르산의 결정질 형태 IX의 X-선 분말 회절 패턴을 보여준다.
- 도 47은 결정질 형태 IX의 시차주사 열량측정(DSC) 온도 변화도를 보여준다.
- 도 48은 결정질 형태 IX의 열중량 분석(TGA) 온도 변화도를 보여준다.
- 도 49는 결정질 형태 IX의 양성자 핵 자기 공명 분광법(^1H NMR) 분석을 보여준다.
- 도 50은 메틸에틸케톤(MEK), n-부탄올(n-BuOH), 및 n-프로판올로부터 제조된 식 I의 화합물과 염산의 결정질 형

태 X의 X-선 분말 회절 패턴 오버레이를 보여준다.

도 51은 결정질 형태 X의 시차주사 열량측정(DSC) 온도 변화도를 보여준다.

도 52는 식 I의 화합물과 살리실산의 결정질 형태 XI의 X-선 분말 회절 패턴을 보여준다.

도 53은 결정질 형태 XI의 양성자 핵 자기 공명 분광법(^1H NMR) 분석을 보여준다.

도 54는 식 I의 화합물과 옥살산의 결정질 형태 XII의 X-선 분말 회절 패턴을 보여준다.

도 55는 결정질 형태 XII의 시차주사 열량측정(DSC) 온도 변화도를 보여준다.

도 56은 결정질 형태 XII의 고성능 액체 크로마토그래피 분석(HPLC)을 보여준다.

도 57은 결정질 형태 XII의 양성자 핵 자기 공명 분광법(^1H NMR) 분석을 보여준다.

도 58은 결정질 형태 XII의 탄소13 핵 자기 공명 분광법(^{13}C NMR) 분석을 보여준다.

도 59는 식 I의 화합물과 1-하이드록시-2-나프토산의 결정질 형태 XIII의 X-선 분말 회절 패턴을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0041] 용어 “염(salt/salts)”은 유리 산의 부가염 또는 유리 염기의 부가염을 포함하여, 임의의 산 부가염을 지칭할 수 있다. 이들 염 모두(또는 다른 유사한 염)은 종래의 수단에 의해 제조될 수 있다. 모든 이러한 염은, 이들 염이 비독성이고 원하는 약리학적 활성을 실질적으로 방해하지 않는 한 허용 가능하다.
- [0042] 용어 “치료적 유효량”은 상태, 장애, 또는 병태를 치료하기 위해 포유동물에게 투여될 때, (아래에서 정의된 바와 같은) 치료를 실시하기에 충분한 결정질 형태의 양을 의미한다. “치료적 유효량”은 화합물, 치료될 포유동물의 질환 및 이의 중증도, 연령, 체중, 신체 상태, 및 반응성에 따라 달라질 것이다.
- [0043] 용어 “약학적으로 허용 가능한”은 동물 또는 인간에서 생체 내 사용에 생물학적으로 또는 약리학적으로 양립할 수 있는 것을 의미하며, 바람직하게는 연방 또는 주 정부의 규제 기관에 의해 승인되었음을 의미하거나, 동물에서, 보다 구체적으로는 인간에게 사용하도록 미국 약전 또는 기타 일반적으로 인정되는 약전에 열거되었음을 의미한다.
- [0044] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 “치료(treat, treated, 또는 treating)”는 치료적 치료 및 예방적 조치 둘 다를 의미하며, 여기서 목적은 원하지 않는 생리학적 병태, 장애, 또는 질환을 지연시키거나 (감소시키거나) 유익하거나 원하는 임상 결과를 얻는 것이다. 본 발명의 목적을 위해, 유익하거나 바람직한 임상 결과는 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: 증상의 완화; 병태, 장애, 또는 질환 정도의 감소; 안정화된(즉, 악화되지 않은) 상태의 병태, 장애, 또는 질환; 병태, 장애, 또는 질환 진행 개시의 지연 또는 둔화; , 검출 가능하거나 검출 불가능한지와 상관없이 병태, 장애, 또는 질환 상태의 완화 또는 (부분적 또는 전체적) 관해; 적어도 하나의 측정 가능한 물리적 파라미터의 개선 (환자가 반드시 식별할 수 있는 것은 아님); 또는 병태, 장애, 또는 질환의 향상 또는 개선. 치료는 과도한 수준의 부작용 없이 임상적으로 유의한 반응을 유도하는 것을 포함한다. 치료는 치료를 받지 않는 경우 예상 생존에 비해 생존을 연장시키는 것도 포함한다. 따라서, “통증 치료(treatment of pain 또는 treating pain)”는 본원에 기술된 통증 또는 다른 병태와 연관된 일차 현상 또는 이차 증상 중 어느 하나를 경감시키거나 완화시키는 활동을 의미한다.
- [0045] 용어 “부가적(additive)”은 2개 이상의 제제의 조합된 효과가 이들의 개별 효과의 합과 같아지게 하는 이들 제제의 상호작용으로서 정의된다. 예를 들어, 질환을 치료하는 데 있어서 약물 A 단독의 효과가 25%이고, 질환을 치료하는 데 있어서 약물 B 단독의 효과가 25%이지만, 2개의 약물이 조합될 때, 질환을 치료하는 데 있어서의 효과가 50%이면, A와 B의 효과는 부가적이다.
- [0046] 용어 “약학적으로 허용 가능한” 또는 “치료적으로 허용 가능한”은 생리학적으로 견딜 수 있고, 바람직하게는, 인간에게 투여될 때 위 이상, 어지러움 등과 같은 알려지성 반응 또는 유사한 바람직하지 않은 반응을 일반적으로 생성하지 않는 분자 엔티티 및 조성물을 지칭한다. 바람직하게는, 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 “약학적으로 허용 가능한”은 연방 또는 주 정부의 규제 기관에 의해 승인되었거나, 동물에게 및 더 특별하게는 인간에게 사용하도록 미국 약전 또는 기타 일반적으로 인정되는 약전(예를 들어 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro (편집) 1985))에 열거되었음을 의미한다.

- [0047] 용어 “약(about, ca., 또는 approximately)”은 $\pm 5\%$ 를 의미한다. 일부 구현예에서, 용어 “약(about, ca., 또는 approximately)”은 $\pm 10\%$ 를 의미한다.
- [0048] 본 구현예는 본원에 기술되거나 제공된 것과 같이, 공형성체와 함께 또는 공형성체 없이 화합물 식 I을 결정화하는 방법을 제공한다.
- [0049] 일부 구현예에서, 본원에 기술되거나 제공된 것과 같이, 공형성체와 함께 또는 공형성체 없이 식 I을 갖는 화합물의 결정질 형태를 제조하는 방법. 일부 구현예에서, 본원에 기술되거나 제공된 것과 같이, 공형성체 없이 식 I을 갖는 화합물의 결정질 형태를 제조하는 방법. 일부 구현예에서, 본원에 기술되거나 제공된 것과 같이, 공형성체와 함께 식 I을 갖는 화합물의 결정질 형태를 제조하는 방법. 일부 구현예에서, 상기 방법은 식 I의 화합물과 공형성체를 공결정화하여 화합물과 공형성체의 결정질 형태를 형성하는 단계, 및 임의로 화합물과 공형성체의 결정질 형태를 분리하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 화합물과 공형성체를 유기 용매에서 슬러리화하여 결정질 형태를 형성하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 유기 용매로 슬러리를 세척하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0050] 일부 구현예에서, 공형성체가 있는 식 I의 화합물의 결정질 형태가 제공된다. 일부 구현예에서, 공형성체는 산이다. 일부 구현예에서, 산은 약학적으로 허용 가능한 산이다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 산은 숙신산, 아디프산, 푸마르산, 글루타르산, 겐티스산, 염산, 1-하이드록시-2-나프토산, 살리실산, 옥살산, 및 D-(-)-타르타르산으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 산은 숙신산, 아디프산, 푸마르산, 글루타르산, 겐티스산, 염산, 1-하이드록시-2-나프토산, 살리실산, 옥살산, 또는 D-(-)-타르타르산, 또는 이들의 임의의 조합이다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 산은 숙신산이다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 산은 아디프산이다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 산은 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 산은 글루타르산이다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 산은 겐티스산이다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 산은 염산이다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 산은 1-하이드록시-2-나프토산이다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 산은 살리실산이다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 산은 옥살산이다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 산은 D-(-)-타르타르산이다.
- [0051] 본원에 기술되거나 제공된 것과 같은 식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 2021년 3월 11일에 US20210070761로서 공개된 미국 특허 가출원 제17/018005호에 기술된 합성에 따라 제조되거나 본원에 기술되거나 제공된 것과 같은 합성에 따라 제조될 수 있으며, 상기 문헌은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 미국 특허 가출원 제17/018005호에 기술된 합성에 따라 제조될 수 있으며, 상기 문헌은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.
- [0052] 식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 비정질 형태는 2021년 3월 11일에 US20210070761로서 공개된 미국 특허 가출원 제17/018005호에 기술된 합성에 따라 제조될 수 있으며, 상기 문헌은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다. 그런 다음, 식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 비정질 형태는 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 분리될 수 있다. 실리카 겔 크로마토그래피는 상업적 생산을 위한 화합물의 대규모 제조에 적합하지 않을 수 있다. 따라서, 약학적 조성물의 제조 및 사용에 더 잘 사용될 수 있는 결정질 형태가 필요하다. 일부 경우에, 화합물의 결정 형태를 제조하는 것은 간단할 수 있지만, 이는 식 I의 화합물의 경우는 그렇지 않았다. 본 구현예들은 식 I의 결정질 형태에 대한 놀랍고 예상치 못한 결과를 제공한다. 일부 구현예에서, 결정질 형태는 본원에 제공된 것과 같은 형태 I, 형태 II, 형태 III, 형태 IV, 형태 V, 형태 VI, 형태 VII, 형태 VIII, 형태 IX, 형태 X, 형태 XI, 형태 XII, 또는 형태 XIII이다. 일부 구현예에서, 결정질 형태는 본원에 제공된 것과 같은 형태 I이다. 일부 구현예에서, 결정질 형태는 본원에 제공된 것과 같은 형태 II이다. 일부 구현예에서, 결정질 형태는 본원에 제공된 것과 같은 형태 III이다. 일부 구현예에서, 결정질 형태는 본원에 제공된 것과 같은 형태 VI이다. 일부 구현예에서, 결정질 형태는 본원에 제공된 것과 같은 형태 V이다. 일부 구현예에서, 결정질 형태는 본원에 제공된 것과 같은 형태 VI이다. 일부 구현예에서, 결정질 형태는 본원에 제공된 것과 같은 형태 VII이다. 일부 구현예에서, 결정질 형태는 본원에 제공된 것과 같은 형태 VIII이다. 일부 구현예에서, 결정질 형태는 본원에 제공된 것과 같은 형태 IX이다. 일부 구현예에서, 결정질 형태는 본원에 제공된 것과 같은 형태 X이다. 일부 구현예에서, 결정질 형태는 본원에 제공된 것과 같은 형태 XI이다. 일부 구현예에서, 결정질 형태는 본원에 제공된 것과 같은 형태 XII이다. 일부 구현예에서, 결정질 형태는 본원에 제공된 것과 같은 형태 XIII이다.
- [0053] 일부 구현예에서, 본원에 기술되거나 제공된 것과 같이, 공형성체 없이 식 I의 식을 갖는 화합물의 결정질

형태. 일부 구현예에서, 결정질 형태는 형태 I 또는 형태 II이다. 일부 구현예에서, 결정질 형태는 형태 I이다. 일부 구현예에서, 결정질 형태는 형태 II이다.

- [0054] 일부 구현예에서, 식 I의 화합물의 결정질 형태 I이 제공된다. 일부 구현예에서, 결정질 형태 I은 실질적으로 도 2에 도시된 것과 같은 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 결정질 형태 I은 표 2에 제공된 것과 같은 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 결정질 형태 I은 표 2에 제공된 것과 같은 피크의 전부 또는 실질적으로 전부를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0055] 일부 구현예에서, 결정질 형태 I은 약 $7.2 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0056] 일부 구현예에서, 결정질 형태 I은 약 $8.0 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0057] 일부 구현예에서, 결정질 형태 I은 약 $10.1 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0058] 일부 구현예에서, 결정질 형태 I은 약 $11.3 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0059] 일부 구현예에서, 결정질 형태 I은 약 $13.0 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0060] 일부 구현예에서, 결정질 형태 I은 약 $14.4 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0061] 일부 구현예에서, 결정질 형태 I은 약 $15.3 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0062] 일부 구현예에서, 결정질 형태 I은 약 $16.8 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0063] 일부 구현예에서, 결정질 형태 I은 약 $18.2 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0064] 일부 구현예에서, 결정질 형태 I은 약 $20.9 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0065] 일부 구현예에서, 결정질 형태 I은 약 $21.6 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0066] 일부 구현예에서, 결정질 형태 I은 약 $22.2 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0067] 일부 구현예에서, 결정질 형태 I은 약 $23.1 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0068] 일부 구현예에서, 결정질 형태 I은 약 $7.2 \pm 0.5^\circ$ 2θ , 및 약 $10.1 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0069] 일부 구현예에서, 결정질 형태 I은 약 $7.2 \pm 0.5^\circ$ 2θ , 및 약 $18.2 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0070] 일부 구현예에서, 결정질 형태 I은 약 $7.2 \pm 0.5^\circ$ 2θ , 및 약 $20.9 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0071] 일부 구현예에서, 결정질 형태 I은 약 $7.2 \pm 0.5^\circ$ 2θ , 및 약 $21.6 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0072] 일부 구현예에서, 결정질 형태 I은 약 $7.2 \pm 0.5^\circ$ 2θ , 및 약 $23.1 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

- [0073] 일부 구현예에서, 결정질 형태 I은 약 $7.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $10.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 및 약 $18.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0074] 일부 구현예에서, 결정질 형태 I은 약 $7.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $10.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $18.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $20.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $21.6 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $23.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0075] 일부 구현예에서, 결정질 형태 I은 약 $7.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $10.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $18.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $20.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $21.6 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $23.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0076] 일부 구현예에서, 결정질 형태 I은 약 $7.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $8.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $10.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $11.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $13.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $14.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $15.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $16.8 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $18.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $20.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $21.6 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $22.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 및 약 $23.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0077] 일부 구현예에서, 결정질 형태 II는 실질적으로 도 6에 도시된 것과 같은 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 결정질 형태 II는 표 2에 제공된 것과 같은 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 결정질 형태 II는 표 2에 제공된 것과 같은 피크의 전부 또는 실질적으로 전부를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0078] 일부 구현예에서, 결정질 형태 II는 약 $7.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0079] 일부 구현예에서, 결정질 형태 II는 약 $8.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0080] 일부 구현예에서, 결정질 형태 II는 약 $10.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0081] 일부 구현예에서, 결정질 형태 II는 약 $11.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0082] 일부 구현예에서, 결정질 형태 II는 약 $13.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0083] 일부 구현예에서, 결정질 형태 II는 약 $15.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0084] 일부 구현예에서, 결정질 형태 II는 약 $16.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0085] 일부 구현예에서, 결정질 형태 II는 약 $17.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0086] 일부 구현예에서, 결정질 형태 II는 약 $18.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0087] 일부 구현예에서, 결정질 형태 II는 약 $19.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0088] 일부 구현예에서, 결정질 형태 II는 약 $21.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0089] 일부 구현예에서, 결정질 형태 II는 약 $21.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0090] 일부 구현예에서, 결정질 형태 II는 약 $22.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0091] 일부 구현예에서, 결정질 형태 II는 약 $23.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

로 한다.

- [0092] 일부 구현예에서, 결정질 형태 II는 약 $7.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 및 약 $10.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0093] 일부 구현예에서, 결정질 형태 II는 약 $7.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 및 약 $11.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0094] 일부 구현예에서, 결정질 형태 II는 약 $7.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 및 약 $15.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0095] 일부 구현예에서, 결정질 형태 II는 약 $7.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 및 약 $17.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0096] 일부 구현예에서, 결정질 형태 II는 약 $7.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 및 약 $18.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0097] 일부 구현예에서, 결정질 형태 II는 약 $7.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 및 약 $21.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0098] 일부 구현예에서, 결정질 형태 II는 약 $7.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $10.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $11.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $15.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $17.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $18.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 및 약 $21.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0099] 일부 구현예에서, 결정질 형태 II는 약 $7.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $10.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $11.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $15.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $17.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $18.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 및 약 $21.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0100] 일부 구현예에서, 결정질 형태 II는 약 $7.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $8.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $10.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $11.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $13.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $15.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $16.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $17.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $18.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $19.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $21.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $21.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $22.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 및 약 $23.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0101] 일부 구현예에서, 본원에 기술되거나 제공된 것과 같이, 공형성체가 포함된 식 I의 식을 갖는 화합물의 결정질 형태. 일부 구현예에서, 공형성체는 숙신산, 아디프산, 푸마르산, 글루타르산, 겐티스산, 염산, 1-하이드록시-2-나프토산, 살리실산, 옥살산, 또는 D-(-)-타르타르산, 또는 이들의 임의의 조합이다. 일부 구현예에서, 공형성체는 숙신산이다. 일부 구현예에서, 공형성체는 아디프산이다. 일부 구현예에서, 공형성체는 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 공형성체는 글루타르산이다. 일부 구현예에서, 공형성체는 겐티스산이다. 일부 구현예에서, 공형성체는 염산이다. 일부 구현예에서, 공형성체는 1-하이드록시-2-나프토산이다. 일부 구현예에서, 공형성체는 살리실산이다. 일부 구현예에서, 공형성체는 옥살산이다. 일부 구현예에서, 공형성체는 D-(-)-타르타르산이다. 일부 구현예에서, 결정질 형태는 형태 III-XIII이다. 일부 구현예에서, 결정질 형태는 형태 III이다. 일부 구현예에서, 결정질 형태는 형태 IV이다. 일부 구현예에서, 결정질 형태는 형태 V이다. 일부 구현예에서, 결정질 형태는 형태 VI이다. 일부 구현예에서, 결정질 형태는 형태 VII이다. 일부 구현예에서, 결정질 형태는 형태 VIII이다. 일부 구현예에서, 결정질 형태는 형태 IX이다. 일부 구현예에서, 결정질 형태는 형태 X이다. 일부 구현예에서, 결정질 형태는 형태 XI이다. 일부 구현예에서, 결정질 형태는 형태 XII이다. 일부 구현예에서, 결정질 형태는 형태 XIII이다.
- [0102] 일부 구현예에서, 결정질 형태 III은 실질적으로 도 12에 도시된 것과 같은 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 결정질 형태 III은 표 5에 제공된 것과 같은 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 결정질 형태 III은 표 5에 제공된 것과 같은 피크의 전부 또는 실질적으로 전부를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0103] 일부 구현예에서, 결정질 형태 III은 약 $5.8 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0104] 일부 구현예에서, 결정질 형태 III은 약 $8.8 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0105] 일부 구현예에서, 결정질 형태 III은 약 $10.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

로 한다.

- [0106] 일부 구현예에서, 결정질 형태 III은 약 $12.4 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0107] 일부 구현예에서, 결정질 형태 III은 약 $14.4 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0108] 일부 구현예에서, 결정질 형태 III은 약 $17.5 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0109] 일부 구현예에서, 결정질 형태 III은 약 $17.9 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0110] 일부 구현예에서, 결정질 형태 III은 약 $18.5 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0111] 일부 구현예에서, 결정질 형태 III은 약 $19.5 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0112] 일부 구현예에서, 결정질 형태 III은 약 $20.0 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0113] 일부 구현예에서, 결정질 형태 III은 약 $20.7 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0114] 일부 구현예에서, 결정질 형태 III은 약 $21.4 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0115] 일부 구현예에서, 결정질 형태 III은 약 $22.4 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0116] 일부 구현예에서, 결정질 형태 III은 약 $22.7 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0117] 일부 구현예에서, 결정질 형태 III은 약 $23.6 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0118] 일부 구현예에서, 결정질 형태 III은 약 $24.0 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0119] 일부 구현예에서, 결정질 형태 III은 약 $24.7 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0120] 일부 구현예에서, 결정질 형태 III은 약 $25.9 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0121] 일부 구현예에서, 결정질 형태 III은 약 $26.4 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0122] 일부 구현예에서, 결정질 형태 III은 약 $27.6 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0123] 일부 구현예에서, 결정질 형태 III은 약 $29.0 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0124] 일부 구현예에서, 결정질 형태 III은 약 $31.6 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0125] 일부 구현예에서, 결정질 형태 III은 약 $39.5 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0126] 일부 구현예에서, 결정질 형태 III은 약 $8.8 \pm 0.5^\circ$ 2θ 및 약 $10.5 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분

말 회절 패턴을 특징으로 한다.

- [0127] 일부 구현예에서, 결정질 형태 III은 약 $8.8 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 및 약 $17.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0128] 일부 구현예에서, 결정질 형태 III은 약 $8.8 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 및 약 $21.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0129] 일부 구현예에서, 결정질 형태 III은 약 $8.8 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 및 약 $22.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0130] 일부 구현예에서, 결정질 형태 III은 약 $8.8 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 및 약 $25.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0131] 일부 구현예에서, 결정질 형태 III은 약 $8.8 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $10.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $17.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $21.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $22.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 및 약 $25.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0132] 일부 구현예에서, 결정질 형태 III은 약 $8.8 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $10.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $17.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $21.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $22.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 및 약 $25.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0133] 일부 구현예에서, 결정질 형태 III은 약 $5.8 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $8.8 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $10.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $12.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $14.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $17.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $17.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $18.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $19.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $20.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $20.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $21.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $22.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $22.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $23.6 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $24.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $24.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $25.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $26.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $27.6 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $29.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $31.6 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 및 약 $39.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0134] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IV는 실질적으로 도 18에 도시된 것과 같은 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 결정질 형태 IV는 표 6에 제공된 것과 같은 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 결정질 형태 IV는 표 6에 제공된 것과 같은 피크의 전부 또는 실질적으로 전부를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0135] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IV는 약 $4.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0136] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IV는 약 $6.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0137] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IV는 약 $8.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0138] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IV는 약 $11.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0139] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IV는 약 $11.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0140] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IV는 약 $13.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0141] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IV는 약 $16.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0142] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IV는 약 $17.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0143] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IV는 약 $17.6 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

- [0144] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IV는 약 $18.4 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0145] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IV는 약 $19.7 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0146] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IV는 약 $20.5 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0147] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IV는 약 $21.0 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0148] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IV는 약 $21.9 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0149] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IV는 약 $24.0 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0150] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IV는 약 $24.7 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0151] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IV는 약 $25.0 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0152] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IV는 약 $26.2 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0153] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IV는 피크 및 약 $29.2 \pm 0.5^\circ$ 2θ 를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0154] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IV는 약 $4.5 \pm 0.5^\circ$ 2θ 및 약 $6.0 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0155] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IV는 약 $4.5 \pm 0.5^\circ$ 2θ 및 약 $8.9 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0156] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IV는 약 $4.5 \pm 0.5^\circ$ 2θ 및 약 $11.1 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0157] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IV는 약 $4.5 \pm 0.5^\circ$ 2θ 및 약 $11.7 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0158] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IV는 약 $4.5 \pm 0.5^\circ$ 2θ 및 약 $17.1 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0159] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IV는 약 $4.5 \pm 0.5^\circ$ 2θ 및 약 $17.6 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0160] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IV는 약 $4.5 \pm 0.5^\circ$ 2θ 및 약 $20.5 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0161] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IV는 약 $4.5 \pm 0.5^\circ$ 2θ 및 약 $21.0 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0162] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IV는 약 $4.5 \pm 0.5^\circ$ 2θ , 약 $6.0 \pm 0.5^\circ$ 2θ , 약 $8.9 \pm 0.5^\circ$ 2θ , 약 $11.1 \pm 0.5^\circ$ 2θ , 약 $11.7 \pm 0.5^\circ$ 2θ , 약 $17.1 \pm 0.5^\circ$ 2θ , 약 $17.6 \pm 0.5^\circ$ 2θ , 약 $20.5 \pm 0.5^\circ$ 2θ , 및 약 $21.0 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0163] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IV는 약 $4.5 \pm 0.5^\circ$ 2θ , 약 $6.0 \pm 0.5^\circ$ 2θ , 약 $8.9 \pm 0.5^\circ$ 2θ , 약 $11.1 \pm 0.5^\circ$ 2θ , 약 $11.7 \pm 0.5^\circ$ 2θ , 약 $17.1 \pm 0.5^\circ$ 2θ , 약 $17.6 \pm 0.5^\circ$ 2θ , 약 $20.5 \pm 0.5^\circ$ 2θ , 및 약 $21.0 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

- [0164] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IV는 약 $4.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $6.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $8.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $11.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $11.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $13.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $16.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $17.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $17.6 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $18.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $19.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $20.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $21.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $21.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $24.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $24.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $25.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $26.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 및 약 $29.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0165] 일부 구현예에서, 결정질 형태 V는 실질적으로 도 24에 도시된 것과 같은 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 결정질 형태 V는 표 7에 제공된 것과 같은 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 결정질 형태 V는 표 7에 제공된 것과 같은 피크의 전부 또는 실질적으로 전부를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0166] 일부 구현예에서, 결정질 형태 V는 약 $4.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0167] 일부 구현예에서, 결정질 형태 V는 약 $7.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0168] 일부 구현예에서, 결정질 형태 V는 약 $9.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0169] 일부 구현예에서, 결정질 형태 V는 약 $11.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0170] 일부 구현예에서, 결정질 형태 V는 약 $13.8 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0171] 일부 구현예에서, 결정질 형태 V는 약 $17.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0172] 일부 구현예에서, 결정질 형태 V는 약 $18.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0173] 일부 구현예에서, 결정질 형태 V는 약 $18.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0174] 일부 구현예에서, 결정질 형태 V는 약 $25.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0175] 일부 구현예에서, 결정질 형태 V는 피크 및 약 $25.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0176] 일부 구현예에서, 결정질 형태 V는 약 $9.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 및 약 $18.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0177] 일부 구현예에서, 결정질 형태 V는 약 $9.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 및 약 $25.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0178] 일부 구현예에서, 결정질 형태 V는 약 $9.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 및 약 $25.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0179] 일부 구현예에서, 결정질 형태 V는 약 $9.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $18.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $25.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 및 약 $25.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0180] 일부 구현예에서, 결정질 형태 V는 약 $4.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $7.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $9.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $11.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $13.8 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $17.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $18.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $18.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $25.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 및 약 $25.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0181] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VI는 실질적으로 도 30에 도시된 것과 같은 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 결정질 형태 VI는 표 8에 제공된 것과 같은 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 결정질 형태 VI는 표 8에 제공된 것과 같은 피크의 전부 또는 실질적

으로 전부를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

- [0182] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VI은 약 7.4 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0183] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VI은 약 9.5 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0184] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VI은 약 13.6 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0185] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VI은 약 14.7 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0186] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VI은 약 15.5 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0187] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VI은 약 16.4 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0188] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VI은 약 17.2 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0189] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VI은 약 18.2 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0190] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VI은 약 19.4 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0191] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VI은 약 20.5 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0192] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VI은 약 21.5 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0193] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VI은 약 23.5 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0194] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VI은 약 24.8 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0195] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VI은 약 25.7 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0196] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VI은 약 26.9 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0197] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VI은 약 29.4 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0198] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VI은 약 30.7 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0199] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VI은 약 7.4 ± 0.5 도 2θ 및 약 9.5 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0200] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VI은 약 7.4 ± 0.5 도 2θ 및 약 14.7 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0201] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VI은 약 7.4 ± 0.5 도 2θ 및 약 15.5 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0202] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VI은 약 7.4 ± 0.5 도 2θ 및 약 21.5 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분

말 회절 패턴을 특징으로 한다.

- [0203] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VI은 약 $7.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 및 약 $23.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0204] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VI은 약 $7.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 및 약 $24.8 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0205] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VI은 약 $7.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 및 약 $25.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0206] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VI은 약 $7.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 및 약 $26.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0207] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VI은 약 $7.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $9.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $14.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $15.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $21.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $23.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $24.8 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $25.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 및 약 $26.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0208] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VI은 약 $7.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $9.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $14.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $15.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $21.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $23.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $24.8 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $25.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 및 약 $26.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0209] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VI은 약 $7.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $9.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $13.6 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $14.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $15.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $16.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $17.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $18.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $19.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $20.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $21.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $23.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $24.8 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $25.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $26.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $29.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 및 약 $30.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0210] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VII은 실질적으로 도 36에 도시된 것과 같은 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 결정질 형태 VII은 표 9에 제공된 것과 같은 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 결정질 형태 VII은 표 9에 제공된 것과 같은 피크의 전부 또는 실질적으로 전부를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0211] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VII은 약 $4.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0212] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VII은 약 $5.8 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0213] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VII은 약 $10.6 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0214] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VII은 약 $11.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0215] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VII은 약 $11.8 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0216] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VII은 약 $12.6 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0217] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VII은 약 $13.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0218] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VII은 약 $14.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0219] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VII은 약 $16.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0220] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VII은 약 $17.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

로 한다.

- [0221] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VII은 약 $17.5 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0222] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VII은 약 $18.7 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0223] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VII은 약 $19.3 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0224] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VII은 약 $21.2 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0225] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VII은 약 $22.1 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0226] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VII은 약 $24.2 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0227] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VII은 약 $24.7 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0228] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VII은 약 $26.2 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0229] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VII은 약 $27.4 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0230] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VII은 약 $5.8 \pm 0.5^\circ$ 2θ 및 약 $10.6 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0231] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VII은 약 $5.8 \pm 0.5^\circ$ 2θ 및 약 $19.3 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0232] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VII은 약 $5.8 \pm 0.5^\circ$ 2θ 및 약 $21.2 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0233] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VII은 약 $5.8 \pm 0.5^\circ$ 2θ 및 약 $22.1 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0234] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VII은 약 $5.8 \pm 0.5^\circ$ 2θ 및 약 $24.2 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0235] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VII은 약 $5.8 \pm 0.5^\circ$ 2θ 및 약 $26.2 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0236] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VII은 약 $5.8 \pm 0.5^\circ$ 2θ , 약 $10.6 \pm 0.5^\circ$ 2θ , 약 $19.3 \pm 0.5^\circ$ 2θ , 약 $21.2 \pm 0.5^\circ$ 2θ , 약 $22.1 \pm 0.5^\circ$ 2θ , 약 $24.2 \pm 0.5^\circ$ 2θ , 및 약 $26.2 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0237] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VII은 약 $5.8 \pm 0.5^\circ$ 2θ , 약 $10.6 \pm 0.5^\circ$ 2θ , 약 $19.3 \pm 0.5^\circ$ 2θ , 약 $21.2 \pm 0.5^\circ$ 2θ , 약 $22.1 \pm 0.5^\circ$ 2θ , 약 $24.2 \pm 0.5^\circ$ 2θ , 및 약 $26.2 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0238] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VII은 약 $4.7 \pm 0.5^\circ$ 2θ , 약 $5.8 \pm 0.5^\circ$ 2θ , 약 $10.6 \pm 0.5^\circ$ 2θ , 약 $11.3 \pm 0.5^\circ$ 2θ , 약 $11.8 \pm 0.5^\circ$ 2θ , 약 $12.6 \pm 0.5^\circ$ 2θ , 약 $13.1 \pm 0.5^\circ$ 2θ , 약 $14.0 \pm 0.5^\circ$ 2θ , 약 $16.0 \pm 0.5^\circ$ 2θ , 약 $17.0 \pm 0.5^\circ$ 2θ , 약 $17.5 \pm 0.5^\circ$ 2θ , 약 $18.7 \pm 0.5^\circ$ 2θ , 약 $19.3 \pm 0.5^\circ$ 2θ , 약 $21.2 \pm 0.5^\circ$ 2θ , 약 $22.1 \pm 0.5^\circ$ 2θ , 약 $24.2 \pm 0.5^\circ$ 2θ , 약 $24.7 \pm 0.5^\circ$ 2θ , 약 $26.2 \pm 0.5^\circ$ 2θ , 및 약 $27.4 \pm 0.5^\circ$ 2θ 에서의 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0239] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VIII은 실질적으로 도 42에 도시된 것과 같은 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로

한다. 일부 구현예에서, 결정질 형태 VIII은 표 10에 제공된 것과 같은 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 결정질 형태 VIII은 표 10에 제공된 것과 같은 피크의 전부 또는 실질적으로 전부를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

- [0240] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VIII은 약 3.9 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0241] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VIII은 약 5.7 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0242] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VIII은 약 7.1 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0243] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VIII은 약 8.6 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0244] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VIII은 약 10.3 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0245] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VIII은 약 12.1 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0246] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VIII은 약 14.1 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0247] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VIII은 약 17.1 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0248] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VIII은 약 19.1 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0249] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VIII은 약 20.6 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0250] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VIII은 약 22.2 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0251] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VIII은 약 23.0 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0252] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VIII은 약 24.3 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0253] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VIII은 약 26.0 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0254] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VIII은 약 26.5 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0255] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VIII은 약 28.5 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0256] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VIII은 약 34.6 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0257] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VIII은 약 35.4 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0258] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VIII은 약 36.8 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0259] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VIII은 약 39.5 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징

으로 한다.

- [0260] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VIII은 약 $3.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 및 약 $5.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0261] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VIII은 약 $3.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 및 약 $8.6 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0262] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VIII은 약 $3.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 및 약 $10.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0263] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VIII은 약 $3.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 및 약 $12.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0264] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VIII은 약 $3.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 및 약 $14.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0265] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VIII은 약 $3.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 및 약 $17.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0266] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VIII은 약 $3.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 및 약 $19.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0267] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VIII은 약 $3.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 및 약 $20.6 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0268] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VIII은 약 $3.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 및 약 $23.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0269] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VIII은 약 $3.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 및 약 $24.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0270] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VIII은 약 $3.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 및 약 $26.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0271] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VIII은 약 $3.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 및 약 $28.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0272] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VIII은 약 $3.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $5.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $8.6 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $10.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $12.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $14.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $17.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $19.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $20.6 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $23.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $24.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $26.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 및 약 $28.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0273] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VIII은 약 $3.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $5.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $8.6 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $10.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $12.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $14.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $17.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $19.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $20.6 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $23.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $24.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $26.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 및 약 $28.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0274] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VIII은 약 $3.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $5.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $7.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $8.6 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $10.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $12.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $14.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $17.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $19.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $20.6 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $22.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $23.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $24.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $26.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $26.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $28.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $34.6 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $35.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $36.8 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 및 약 $39.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0275] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IX는 실질적으로 도 46에 도시된 것과 같은 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 결정질 형태 IX는 표 11에 제공된 것과 같은 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 결정질 형태 IX는 표 11에 제공된 것과 같은 피크의 전부 또는 실질적으로 전부를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0276] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IX는 약 $5.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로

한다.

- [0277] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IX는 약 6.8 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0278] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IX는 약 9.0 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0279] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IX는 약 10.0 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0280] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IX는 약 15.5 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0281] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IX는 약 17.3 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0282] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IX는 약 18.2 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0283] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IX는 약 18.8 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0284] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IX는 약 19.9 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0285] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IX는 약 20.9 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0286] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IX는 약 21.3 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0287] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IX는 약 22.7 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0288] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IX는 약 23.6 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0289] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IX는 약 24.3 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0290] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IX는 약 25.5 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0291] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IX는 약 26.0 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0292] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IX는 약 27.1 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0293] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IX는 약 28.0 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0294] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IX는 약 28.8 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0295] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IX는 약 29.8 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0296] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IX는 약 33.4 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0297] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IX는 약 34.2 ± 0.5 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

로 한다.

- [0298] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IX는 약 $36.3 \pm 0.5^\circ$ 2 θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0299] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IX는 약 $38.6 \pm 0.5^\circ$ 2 θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0300] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IX는 약 $39.1 \pm 0.5^\circ$ 2 θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0301] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IX는 약 $5.3 \pm 0.5^\circ$ 2 θ 및 약 $9.0 \pm 0.5^\circ$ 2 θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0302] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IX는 약 $5.3 \pm 0.5^\circ$ 2 θ 및 약 $10.0 \pm 0.5^\circ$ 2 θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0303] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IX는 약 $5.3 \pm 0.5^\circ$ 2 θ 및 약 $17.3 \pm 0.5^\circ$ 2 θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0304] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IX는 약 $5.3 \pm 0.5^\circ$ 2 θ 및 약 $18.8 \pm 0.5^\circ$ 2 θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0305] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IX는 약 $5.3 \pm 0.5^\circ$ 2 θ 및 약 $19.9 \pm 0.5^\circ$ 2 θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0306] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IX는 약 $5.3 \pm 0.5^\circ$ 2 θ 및 약 $20.9 \pm 0.5^\circ$ 2 θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0307] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IX는 약 $5.3 \pm 0.5^\circ$ 2 θ 및 약 $21.3 \pm 0.5^\circ$ 2 θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0308] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IX는 약 $5.3 \pm 0.5^\circ$ 2 θ 및 약 $22.7 \pm 0.5^\circ$ 2 θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0309] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IX는 약 $5.3 \pm 0.5^\circ$ 2 θ 및 약 $23.6 \pm 0.5^\circ$ 2 θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0310] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IX는 약 $5.3 \pm 0.5^\circ$ 2 θ 및 약 $26.0 \pm 0.5^\circ$ 2 θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0311] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IX는 약 $5.3 \pm 0.5^\circ$ 2 θ , 약 $9.0 \pm 0.5^\circ$ 2 θ , 약 $10.0 \pm 0.5^\circ$ 2 θ , 약 $17.3 \pm 0.5^\circ$ 2 θ , 약 $18.8 \pm 0.5^\circ$ 2 θ , 약 $19.9 \pm 0.5^\circ$ 2 θ , 약 $20.9 \pm 0.5^\circ$ 2 θ , 약 $21.3 \pm 0.5^\circ$ 2 θ , 약 $22.7 \pm 0.5^\circ$ 2 θ , 약 $23.6 \pm 0.5^\circ$ 2 θ , 및 약 $26.0 \pm 0.5^\circ$ 2 θ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0312] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IX는 약 $5.3 \pm 0.5^\circ$ 2 θ , 약 $9.0 \pm 0.5^\circ$ 2 θ , 약 $10.0 \pm 0.5^\circ$ 2 θ , 약 $17.3 \pm 0.5^\circ$ 2 θ , 약 $18.8 \pm 0.5^\circ$ 2 θ , 약 $19.9 \pm 0.5^\circ$ 2 θ , 약 $20.9 \pm 0.5^\circ$ 2 θ , 약 $21.3 \pm 0.5^\circ$ 2 θ , 약 $22.7 \pm 0.5^\circ$ 2 θ , 약 $23.6 \pm 0.5^\circ$ 2 θ , 및 약 $26.0 \pm 0.5^\circ$ 2 θ 에서의 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0313] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IX는 약 $5.3 \pm 0.5^\circ$ 2 θ , 약 $6.8 \pm 0.5^\circ$ 2 θ , 약 $9.0 \pm 0.5^\circ$ 2 θ , 약 $10.0 \pm 0.5^\circ$ 2 θ , 약 $15.5 \pm 0.5^\circ$ 2 θ , 약 $17.3 \pm 0.5^\circ$ 2 θ , 약 $18.2 \pm 0.5^\circ$ 2 θ , 약 $18.8 \pm 0.5^\circ$ 2 θ , 약 $19.9 \pm 0.5^\circ$ 2 θ , 약 $20.9 \pm 0.5^\circ$ 2 θ , 약 $21.3 \pm 0.5^\circ$ 2 θ , 약 $22.7 \pm 0.5^\circ$ 2 θ , 약 $23.6 \pm 0.5^\circ$ 2 θ , 약 $24.3 \pm 0.5^\circ$ 2 θ , 약 $25.5 \pm 0.5^\circ$ 2 θ , 약 $26.0 \pm 0.5^\circ$ 2 θ , 약 $27.1 \pm 0.5^\circ$ 2 θ , 약 $28.0 \pm 0.5^\circ$ 2 θ , 약 $28.8 \pm 0.5^\circ$ 2 θ , 약 $29.8 \pm 0.5^\circ$ 2 θ , 약 $33.4 \pm 0.5^\circ$ 2 θ , 약 $34.2 \pm 0.5^\circ$ 2 θ , 약 $36.3 \pm 0.5^\circ$ 2 θ , 약 $38.6 \pm 0.5^\circ$ 2 θ , 및 약 $39.1 \pm 0.5^\circ$ 2 θ 에서의 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0314] 일부 구현예에서, 결정질 형태 X은 실질적으로 도 50에 도시된 것과 같은 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

- [0315] 일부 구현예에서, 결정질 형태 XI는 실질적으로 도 52에 도시된 것과 같은 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0316] 일부 구현예에서, 결정질 형태 XII는 실질적으로 도 54에 도시된 것과 같은 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0317] 일부 구현예에서, 결정질 형태 XIII은 실질적으로 도 59에 도시된 것과 같은 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0318] 일부 구현예에서, 결정질 형태 I~XIII은 DSC 온도 변화도를 특징으로 한다. 예를 들어, 결정질 형태 I 내지 형태 X는 각각 도 3, 도 7, 도 13, 도 19, 도 25, 도 31, 도 37, 도 43, 도 47, 및 도 51에 도시된 DSC 온도 변화도를 특징으로 한다.
- [0319] 일부 구현예에서, 결정질 형태 I~XIII은 상기 데이터의 임의의 조합을 특징으로 한다.
- [0320] 일부 구현예에서, 본원에서 특정 구현예에 대해 인용된 X-선 분말 회절 피크는 $\pm 0.4^\circ 2\theta$, $\pm 0.3^\circ 2\theta$, $\pm 0.2^\circ 2\theta$, 또는 $\pm 0.1^\circ 2\theta$ 만큼 변할 수 있다.
- [0321] 일부 구현예에서, 결정질 형태 I은 실질적으로 표 1에 표시된 것과 같은 d-스페이싱 값을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0322] 일부 구현예에서, 결정질 형태 I은 약 $12.3 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 약 $11.0 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 약 $8.7 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 약 $7.8 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 약 $6.8 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 약 $6.2 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 약 $5.8 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 약 $5.3 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 약 $4.9 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 약 $4.3 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 약 $4.1 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 약 $4.0 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 및 약 $3.8 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬에서 하나 이상의 d-스페이싱 값을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0323] 일부 구현예에서, 결정질 형태 II는 실질적으로 표 2에 표시된 것과 같은 d-스페이싱 값을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0324] 일부 구현예에서, 결정질 형태 II는 약 $12.1 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 약 $10.9 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 약 $8.6 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 약 $7.7 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 약 $6.8 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 약 $5.7 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 약 $5.5 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 약 $5.2 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 약 $4.8 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 약 $4.6 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 약 $4.2 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 약 $4.1 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 약 $4.0 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 및 약 $3.8 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬에서 하나 이상의 d-스페이싱 값을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0325] 일부 구현예에서, 결정질 형태 III은 실질적으로 표 5에 표시된 것과 같은 d-스페이싱 값을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0326] 일부 구현예에서, 결정질 형태 III은 약 $15.1 \pm 0.5^\circ \text{ \AA}$, 약 $10.0 \pm 0.5^\circ \text{ \AA}$, 약 $8.4 \pm 0.5^\circ \text{ \AA}$, 약 $7.1 \pm 0.5^\circ \text{ \AA}$, 약 $6.2 \pm 0.5^\circ \text{ \AA}$, 약 $5.1 \pm 0.5^\circ \text{ \AA}$, 약 $4.9 \pm 0.5^\circ \text{ \AA}$, 약 $4.8 \pm 0.5^\circ \text{ \AA}$, 약 $4.6 \pm 0.5^\circ \text{ \AA}$, 약 $4.4 \pm 0.5^\circ \text{ \AA}$, 약 $4.3 \pm 0.5^\circ \text{ \AA}$, 약 $4.2 \pm 0.5^\circ \text{ \AA}$, 약 $4.0 \pm 0.5^\circ \text{ \AA}$, 약 $3.9 \pm 0.5^\circ \text{ \AA}$, 약 $3.8 \pm 0.5^\circ \text{ \AA}$, 약 $3.7 \pm 0.5^\circ \text{ \AA}$, 약 $3.6 \pm 0.5^\circ \text{ \AA}$, 약 $3.4 \pm 0.5^\circ \text{ \AA}$, 약 $3.4 \pm 0.5^\circ \text{ \AA}$, 약 $3.2 \pm 0.5^\circ \text{ \AA}$, 약 $3.1 \pm 0.5^\circ \text{ \AA}$, 약 $2.8 \pm 0.5^\circ \text{ \AA}$, 및 약 $2.3 \pm 0.5^\circ \text{ \AA}$ 에서 하나 이상의 d-스페이싱 값을 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0327] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IV는 실질적으로 표 6에 표시된 것과 같은 d-스페이싱 값을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0328] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IV는 약 $19.4 \pm 0.5^\circ \text{ \AA}$, 약 $14.7 \pm 0.5^\circ \text{ \AA}$, 약 $10.0 \pm 0.5^\circ \text{ \AA}$, 약 $7.9 \pm 0.5^\circ \text{ \AA}$, 약 $7.5 \pm 0.5^\circ \text{ \AA}$, 약 $6.7 \pm 0.5^\circ \text{ \AA}$, 약 $5.4 \pm 0.5^\circ \text{ \AA}$, 약 $5.2 \pm 0.5^\circ \text{ \AA}$, 약 $5.0 \pm 0.5^\circ \text{ \AA}$, 약 $4.8 \pm 0.5^\circ \text{ \AA}$, 약 $4.5 \pm 0.5^\circ \text{ \AA}$, 약 $4.3 \pm 0.5^\circ \text{ \AA}$, 약 $4.2 \pm 0.5^\circ \text{ \AA}$, 약 $4.1 \pm 0.5^\circ \text{ \AA}$, 약 $3.7 \pm 0.5^\circ \text{ \AA}$, 약 $3.6 \pm 0.5^\circ \text{ \AA}$, 약 $3.6 \pm 0.5^\circ \text{ \AA}$, 약 $3.4 \pm 0.5^\circ \text{ \AA}$, 및 약 $3.1 \pm 0.5^\circ \text{ \AA}$ 에서의 하나 이상의 d-스페이싱 값을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0329] 일부 구현예에서, 결정질 형태 V는 실질적으로 표 7에 표시된 것과 같은 d-스페이싱 값을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0330] 일부 구현예에서, 결정질 형태 V는 약 $18.8 \pm 0.5^\circ \text{ \AA}$, 약 $11.9 \pm 0.5^\circ \text{ \AA}$, 약 $9.6 \pm 0.5^\circ \text{ \AA}$, 약 $7.9 \pm 0.5^\circ$

Å, 약 6.4 ± 0.5 도 Å, 약 5.1 ± 0.5 도 Å, 약 4.9 ± 0.5 도 Å, 약 4.7 ± 0.5 도 Å, 약 3.6 ± 0.5 도 Å, 및 약 3.4 ± 0.5 도 Å에서의 하나 이상의 d-스페이싱 값을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0331] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VI은 실질적으로 표 8에 표시된 것과 같은 d-스페이싱 값을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0332] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VI은 약 12.0 ± 0.5 도 Å, 약 9.3 ± 0.5 도 Å, 약 6.5 ± 0.5 도 Å, 약 6.0 ± 0.5 도 Å, 약 5.7 ± 0.5 도 Å, 약 5.4 ± 0.5 도 Å, 약 5.2 ± 0.5 도 Å, 약 4.9 ± 0.5 도 Å, 약 4.6 ± 0.5 도 Å, 약 4.3 ± 0.5 도 Å, 약 4.1 ± 0.5 도 Å, 약 3.8 ± 0.5 도 Å, 약 3.6 ± 0.5 도 Å, 약 3.5 ± 0.5 도 Å, 약 3.3 ± 0.5 도 Å, 약 3.0 ± 0.5 도 Å, 및 약 2.9 ± 0.5 도 Å에서의 하나 이상의 d-스페이싱 값을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0333] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VII은 실질적으로 표 9에 표시된 것과 같은 d-스페이싱 값을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0334] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VII은 약 18.9 ± 0.5 도 Å, 약 15.2 ± 0.5 도 Å, 약 8.4 ± 0.5 도 Å, 약 7.8 ± 0.5 도 Å, 약 7.5 ± 0.5 도 Å, 약 7.0 ± 0.5 도 Å, 약 6.8 ± 0.5 도 Å, 약 6.3 ± 0.5 도 Å, 약 5.5 ± 0.5 도 Å, 약 5.2 ± 0.5 도 Å, 약 5.1 ± 0.5 도 Å, 약 4.8 ± 0.5 도 Å, 약 4.6 ± 0.5 도 Å, 약 4.2 ± 0.5 도 Å, 약 4.0 ± 0.5 도 Å, 약 3.7 ± 0.5 도 Å, 약 3.6 ± 0.5 도 Å, 약 3.4 ± 0.5 도 Å, 및 약 3.2 ± 0.5 도 Å에서의 하나 이상의 d-스페이싱 값을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0335] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VIII은 실질적으로 표 10에 표시된 것과 같은 d-스페이싱 값을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0336] 일부 구현예에서, 결정질 형태 VIII은 약 22.5 ± 0.5 도 Å, 약 15.5 ± 0.5 도 Å, 약 12.5 ± 0.5 도 Å, 약 10.3 ± 0.5 도 Å, 약 8.6 ± 0.5 도 Å, 약 7.3 ± 0.5 도 Å, 약 6.3 ± 0.5 도 Å, 약 5.2 ± 0.5 도 Å, 약 4.7 ± 0.5 도 Å, 약 4.3 ± 0.5 도 Å, 약 4.0 ± 0.5 도 Å, 약 3.9 ± 0.5 도 Å, 약 3.7 ± 0.5 도 Å, 약 3.4 ± 0.5 도 Å, 약 3.4 ± 0.5 도 Å, 약 3.1 ± 0.5 도 Å, 약 2.6 ± 0.5 도 Å, 약 2.5 ± 0.5 도 Å, 약 2.4 ± 0.5 도 Å, 및 약 2.3 ± 0.5 도 Å에서의 d-스페이싱 값을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0337] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IX는 실질적으로 표 11에 표시된 것과 같은 d-스페이싱 값을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0338] 일부 구현예에서, 결정질 형태 IX는 약 16.7 ± 0.5 도 Å, 약 12.9 ± 0.5 도 Å, 약 9.8 ± 0.5 도 Å, 약 8.8 ± 0.5 도 Å, 약 5.7 ± 0.5 도 Å, 약 5.1 ± 0.5 도 Å, 약 4.9 ± 0.5 도 Å, 약 4.7 ± 0.5 도 Å, 약 4.5 ± 0.5 도 Å, 약 4.3 ± 0.5 도 Å, 약 4.2 ± 0.5 도 Å, 약 3.9 ± 0.5 도 Å, 약 3.8 ± 0.5 도 Å, 약 3.7 ± 0.5 도 Å, 약 3.5 ± 0.5 도 Å, 약 3.4 ± 0.5 도 Å, 약 3.3 ± 0.5 도 Å, 약 3.2 ± 0.5 도 Å, 약 3.1 ± 0.5 도 Å, 약 3.0 ± 0.5 도 Å, 약 2.7 ± 0.5 도 Å, 약 2.6 ± 0.5 도 Å, 약 2.5 ± 0.5 도 Å, 약 2.3 ± 0.5 도 Å, 및 약 2.3 ± 0.5 도 Å에서의 d-스페이싱 값을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0339] 일부 구현예에서, 본원에서 d-스페이싱 값을 갖는 특정 구현예에 대해 인용된 X-선 분말 회절 피크는 $\pm 4\%$ nm, $\pm 3\%$ nm, $\pm 2\%$ nm, 또는 $\pm 1\%$ nm만큼 또는 $\pm 4\%$ Å, $\pm 3\%$ Å, $\pm 2\%$ Å, 또는 $\pm 1\%$ Å만큼 변할 수 있다.

[0340] 당업자는 X-선 분말 회절에 의해 수득된 피크의 상대 강도 및 위치가, 특히 사용되는 샘플 제조 기술, 샘플 장착 절차, 및 특정 기기에 따라 달라질 수 있음을 이해할 것이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 결정질 형태 I~XIII 중 어느 하나에 대해 열거된 X-선 분말 회절 패턴 피크는 약 ± 0.2 도 2θ 이다.

[0341] 일부 구현예에서, 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII은 양성자 핵 자기 공명 분광법(^1H NMR)을 사용하여 특성화된다. 예를 들어, 도 5, 도 9, 도 16, 도 22, 도 28, 도 34, 도 40, 도 45, 및 도 49는 결정질 형태 I~IX의 양성자 핵 자기 공명 분광법(^1H NMR) 분석을 각각 보여준다. 결정질 형태 I~XIII을 특성화하기 위한 다른 방법이 사용될 수도 있다.

[0342] 결정질 형태 I~XIII은 제제 내의 다른 물질 또는 성분에 비해 임의의 원하는 정도의 순도를 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 결정질 형태 I~XIII이 실질적으로 순수하도록, 예를 들어 결정질 형태 I~XIII이 제제 내의 다른 물질 또는 성분에 비해 30% 초과, 40% 초과, 50% 초과, 60% 초과, 70% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과, 95% 초과, 96% 초과, 97% 초과, 98% 초과, 99% 초과, 99.2% 초과, 99.4% 초과, 99.5% 초과, 99.6% 초과, 99.7% 초

과, 또는 99.9% 초과를 갖도록, 결정질 형태 I~XIII의 임의의 형태가 제공된다.

[0343] 예시적인 구현예에서, 본원에 기술되거나 제공된 것과 같은 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII 중 어느 하나는, 제제 내의 다른 물질 또는 성분과 비교하여 약 45% 내지 95%, 예컨대 약 50% 내지 95%, 약 55% 내지 90%, 약 60% 내지 95%, 또는 약 70% 내지 99% 순수하다. 일부 구현예에서, 형태 I~XIII 중 어느 하나의 결정질은 약 95% 내지 99% 순수하다. 일부 구현예에서, 결정질 형태는 약 90% 내지 95% 순수하다. 일부 구현예에서, 결정질 형태는 약 85% 내지 90% 순수하다. 일부 구현예에서, 결정질 형태는 약 80% 내지 85% 순수하다. 일부 구현예에서, 결정질 형태는 약 75% 내지 80% 순수하다. 일부 구현예에서, 결정질 형태 I은 약 70% 내지 75% 순수하다. 소정의 구현예에서, 결정질 형태는 약 65% 내지 70% 순수하다. 일부 구현예에서, 결정질 형태는 약 60% 내지 65% 순수하다. 다른 구현예에서, 결정질 형태는 약 55% 내지 60% 순수하다. 또 다른 구현예에서, 결정질 형태 I은 약 50% 내지 55% 순수하다. 일부 구현예에서, 결정질 형태는 약 45% 내지 50% 순수하다.

[0344] 일부 구현예에서, 본원에 기술되거나 제공된 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII 중 어느 하나는 하나 이상의 불순물 및/또는 분해 산물, 예컨대 가수분해 산물, 아세틸화 산물, 포르밀화 산물, 산화 산물, 수-매개 분해 산물, 및/또는 탈아미드화 산물을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술되거나 제공된 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII 중 어느 하나를 포함하는 조성물은 하나 이상의 불순물 및/또는 분해 산물, 예컨대 가수분해 산물, 아세틸화 산물, 포르밀화 산물, 산화 산물, 수-매개 분해 산물, 및/또는 탈아미드화 산물을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 불순물은 생물학적으로 활성일 수 있다.

[0345] 일부 구현예에서, 본원에 기술되거나 제공된 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII 중 어느 하나, 및/또는 본원에 기술되거나 제공된 것과 같은 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII 중 어느 하나를 포함하는 이의 조성물은 가수분해 산물(들)에 비해 임의의 원하는 순도를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 조성물은 본원에 기술되거나 제공된 결정질 형태 중 어느 하나 및/또는 이의 조성물의 총 중량에 대해 약 10 중량% 미만의 가수분해 산물(들), 예를 들어 약 7.5 중량% 미만, 약 5 중량% 미만, 또는 약 2 중량% 미만의 가수분해 산물(들)을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기술되거나 제공된 것과 같은 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII 중 어느 하나, 및/또는 이의 조성물은 약 0.05 중량% 내지 약 5 중량%의 가수분해 산물(들)을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기술되거나 제공된 것과 같은 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII 중 어느 하나, 및/또는 이의 조성물은 약 0.05 중량% 내지 약 2 중량%의 가수분해 산물(들)을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기술되거나 제공된 것과 같은 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII 중 어느 하나, 및/또는 이의 조성물은 약 0.1 중량% 내지 약 2 중량%의 가수분해 산물(들)을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기술되거나 제공된 것과 같은 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII 중 어느 하나, 및/또는 이의 조성물은 약 0.01 중량% 내지 약 2 중량%의 가수분해 산물(들)을 포함한다.

[0346] 대안적으로 또는 추가적으로, 본원에 기술되거나 제공된 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII 중 어느 하나, 및/또는 본원에 기술되거나 제공된 것과 같은 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII 중 어느 하나를 포함하는 이의 조성물은 아세틸화 산물(들)에 비해 임의의 원하는 순도를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 아세틸화 산물은 본원에 기술되거나 제공된 것과 같은 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII 중 어느 하나, 및/또는 이의 조성물의 10 중량% 미만을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 아세틸화 산물은 본원에 기술되거나 제공된 것과 같은 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII 중 어느 하나, 및/또는 이의 조성물의 7.5 중량% 미만을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 아세틸화 산물은 본원에 기술되거나 제공된 것과 같은 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII 중 어느 하나, 및/또는 이의 조성물의 5 중량% 미만을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 아세틸화 산물은 본원에 기술되거나 제공된 것과 같은 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII 중 어느 하나, 및/또는 이의 조성물의 2 중량% 미만을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 아세틸화 산물은 본원에 기술되거나 제공된 것과 같은 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII 중 어느 하나, 및/또는 이의 조성물의 1 중량% 미만을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 아세틸화 산물은 본원에 기술되거나 제공된 것과 같은 결정질 형태 중 어느 하나 및/또는 이의 조성물의 0.5 중량% 미만을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 아세틸화 산물은 본원에 기술되거나 제공된 것과 같은 결정질 형태 중 어느 하나 및/또는 이의 조성물의 약 0.05 중량% 내지 약 5 중량%를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 아세틸화 산물은 본원에 기술되거나 제공된 것과 같은 결정질 형태 중 어느 하나 및/또는 이의 조성물의 약 0.05 중량% 내지 약 2 중량%를 포함할 수 있다. 일부 구현예

I~XIII 중 어느 하나, 및/또는 본원에 기술되거나 제공된 것과 같은 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII 중 어느 하나를 포함하는 이의 조성물은 탈아미드화 산물(들)에 비해 임의의 원하는 순도를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 탈아미드화 산물은 본원에 기술되거나 제공된 것과 같은 결정질 형태 중 어느 하나 및/또는 이의 조성물의 10 중량% 미만을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 탈아미드화 산물은 본원에 기술되거나 제공된 것과 같은 결정질 형태 중 어느 하나 및/또는 이의 조성물의 7.5 중량% 미만을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 탈아미드화 산물은 본원에 기술되거나 제공된 것과 같은 결정질 형태 중 어느 하나 및/또는 이의 조성물의 5 중량% 미만을 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 탈아미드화 산물은 본원에 기술되거나 제공된 것과 같은 결정질 형태 중 어느 하나 및/또는 이의 조성물의 2 중량% 미만을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 탈아미드화 산물은 본원에 기술되거나 제공된 것과 같은 결정질 형태 중 어느 하나 및/또는 이의 조성물의 약 0.05 중량% 내지 약 5 중량%를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 탈아미드화 산물은 본원에 기술되거나 제공된 것과 같은 결정질 형태 중 어느 하나 및/또는 이의 조성물의 약 0.05 중량% 내지 약 2 중량%를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 탈아미드화 산물은 본원에 기술되거나 제공된 것과 같은 결정질 형태 중 어느 하나 및/또는 이의 조성물의 약 0.1 중량% 내지 약 2 중량%를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 탈아미드화 산물은 본원에 기술되거나 제공된 것과 같은 결정질 형태 중 어느 하나 및/또는 이의 조성물의 약 0.01 중량% 내지 약 2 중량%를 포함할 수 있다.

[0351] 일부 구현예에서, 본원에 기술되거나 제공된 것과 같은 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII 중 어느 하나, 및 분해 산물, 예컨대 가수분해 산물, 포르밀화 산물, 산화 산물, 수-매개 분해 산물, 및/또는 탈아미드화 산물을 합친 것 전체의 10 wt% 미만, 예컨대 8 wt% 미만, 6 wt% 미만, 5 wt% 미만, 4 wt% 미만, 3 wt% 미만, 2 wt% 미만, 1 wt% 미만, 0.5 wt% 미만, 0.25 wt% 미만을 포함하는 조성물이 제공된다.

[0352] 일부 구현예에서, 본원에 기술되거나 제공된 것과 같은 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII 중 어느 하나, 및 분해 산물, 예컨대 가수분해 산물, 아세틸화 산물, 포르밀화 산물, 산화 산물, 수-매개 분해 산물, 및/또는 탈아미드화 산물을 합친 것 전체의 20 wt% 미만, 예컨대 18 wt% 미만, 16 wt% 미만, 14 wt% 미만, 12 wt% 미만, 10 wt% 미만, 8 wt% 미만, 6 wt% 미만, 5 wt% 미만, 4 wt% 미만, 3 wt% 미만, 2 wt% 미만, 1 wt% 미만, 0.5 wt% 미만, 0.25 wt% 미만을 포함하는 조성물이 제공된다.

[0353] 일부 구현예에서, 본원에 기술되거나 제공된 것과 같은 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII 중 어느 하나, 및 하나 이상의 불순물 및/또는 분해 산물, 예컨대 가수분해 산물, 포르밀화 산물, 산화 산물, 수-매개 분해 산물, 및/또는 탈아미드화 산물을 합친 것 전체의 10 wt% 미만, 예컨대 8 wt% 미만, 6 wt% 미만, 5 wt% 미만, 4 wt% 미만, 3 wt% 미만, 2 wt% 미만, 1 wt% 미만, 0.5 wt% 미만, 0.25 wt% 미만을 포함하는 조성물이 제공된다.

[0354] 일부 구현예에서, 본원에 기술되거나 제공된 것과 같은 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII 중 어느 하나, 및 하나 이상의 불순물 및/또는 분해 산물, 예컨대 가수분해 산물, 아세틸화 산물, 포르밀화 산물, 산화 산물, 수-매개 분해 산물, 및/또는 탈아미드화 산물을 합친 것 전체의 20 wt% 미만, 예컨대 18 wt% 미만, 16 wt% 미만, 14 wt% 미만, 12 wt% 미만, 10 wt% 미만, 8 wt% 미만, 6 wt% 미만, 5 wt% 미만, 4 wt% 미만, 3 wt% 미만, 2 wt% 미만, 1 wt% 미만, 0.5 wt% 미만, 0.25 wt% 미만을 포함하는 조성물이 제공된다.

[0355] 일부 구현예에서, 본원에 기술되거나 제공된 것과 같은 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII 중 어느 하나, 및 식 I의 화합물의 비정질 형태의 약 40 wt% 미만, 예컨대 약 30 wt% 미만, 약 20 wt% 미만, 약 15 wt% 미만, 약 10 wt% 미만, 약 8 wt% 미만, 약 6 wt% 미만, 약 5 wt% 미만, 약 4 wt% 미만, 약 3 wt% 미만, 약 2 wt% 미만, 약 1 wt% 미만, 약 0.5 wt% 미만, 약 0.1 wt% 미만, 또는 약 0.01 wt% 미만을 포함하는 조성물이 제공된다.

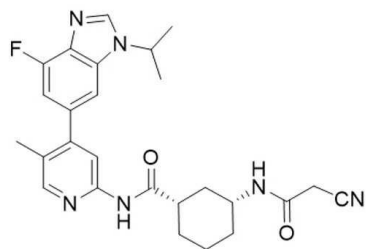
[0356] 일부 구현예에서, 식 I의 화합물의 결정질 결정질 형태를 제조하는 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술되거나 제공된 것과 같은 결정질 형태 중 어느 하나인 결정질은 식 I의 화합물을 공형성체와 함께 또는 공형성체 없이 결정화하고, 임의로 본원에 기술되거나 제공된 것과 같은 결정질 형태 중 어느 하나인 결정질을 단리함으로써 생산된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술되거나 제공된 것과 같은 결정질 형태 중 어느 하나인 결정질은 식 I의 화합물을 공형성체와 함께 또는 공형성체 없이 유기 용매에서 슬러리화하고, 임의로 본원에 기술되거나 제공된 것과 같은 결정질 형태 중 어느 하나인 결정질을 단리함으로써 생성된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술되거나 제공된 것과 같은 결정질 형태 중 어느 하나인 결정질은 식 I의 화합물을 공형성체와 함께 또는 공형성체 없이 과포화된 유기 용매에서 슬러리화 및 결정화하고, 임의로 본원에 기술되거나 제공된 것과 같은 결정질 형태 중 어느 하나인 결정질을 단리함으로써 생성된다.

[0357]

이와 관련하여, 예를 들어 아세토니트릴, n-부탄올, 메틸 에틸 케톤, 메탄올, 아세트산 에틸, 아세톤, 테트라하이드로푸란, 2-프로판올, 에탄올, 아세트산 이소프로필, 톨루엔, 시클로헥산, 디클로로메탄, 클로로포름, H₂O, 니트로메탄, n-펜탄, n-헥산, 1-프로판올, 아세트산 메틸, 에틸 에테르, 옥탄, 및 이들의 임의의 조합과 같은 임의의 적합한 유기 용매가 사용될 수 있다. 이러한 용매는 아세토니트릴, n-부탄올, 메틸 에틸 케톤, 메탄올, 아세트산 에틸, 아세톤, 테트라하이드로푸란, 2-프로판올, 에탄올, 아세트산 이소프로필, 톨루엔, 시클로헥산, 디클로로메탄, 클로로포름, H₂O, 니트로메탄, n-펜탄, n-헥산, 1-프로판올, 아세트산 메틸, 에틸 에테르, 옥탄, 및 이들의 임의의 조합을 포함할 수 있지만 이에 한정되지는 않는다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 아세토니트릴을 포함한다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 n-부탄올을 포함한다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 메틸 에틸 케톤을 포함한다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 메탄올을 포함한다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 아세트산 에틸을 포함한다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 아세톤을 포함한다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 테트라하이드로푸란을 포함한다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 2-프로판올을 포함한다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 에탄올을 포함한다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 아세트산 이소프로필을 포함한다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 톨루엔을 포함한다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 시클로헥산을 포함한다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 디클로로메탄을 포함한다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 클로로포름을 포함한다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 H₂O를 포함한다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 니트로메탄을 포함한다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 n-펜탄을 포함한다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 n-헥산을 포함한다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 1-프로판올을 포함한다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 아세트산 메틸을 포함한다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 에틸 에테르를 포함한다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 옥탄을 포함한다.

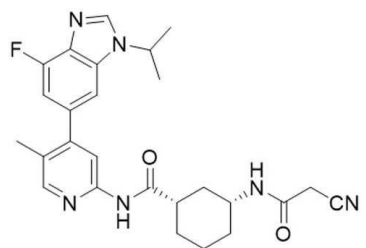
[0358]

식 I의 화합물의 본원에 기술되거나 제공된 것과 같은 결정질 형태 중 어느 하나의 결정질은 임의의 적절한 방식을 사용하여 비정질 또는 오일 형태로부터 식별되고, 특성화되고, 구별될 수 있다. 당업자는 본원에 기술되거나 제공된 것과 같은 결정질 형태 중 어느 하나의 결정질을 식별하고 특성화하는 상이한 많은 방법을 알 것이다. 예를 들어, 식 I의 화합물의 본원에 기술되거나 제공된 결정질 형태 중 어느 하나인 결정질은 비정질 및 결정질 형태의 회절 특성, 열 특성, 강도 특성, 및/또는 분광 특성에 있어서의 차이에 기초하여 식별되고 특성화될 수 있다. 적절한 방법은 X-선 회절계, 양성자 핵 자기 공명 분광법(¹H NMR), 탄소 핵 자기 공명 분광법(¹³C NMR), 열중량 분석(TGA), 및 시차주사 열량측정(DSC)을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.



[0359]

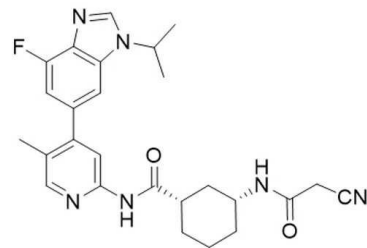
일부 구현예에서, (식 I)의 식을 갖는 화합물의 결정질 형태를 제조하는 방법으로서, 식 I의 화합물을 결정화하여 결정질 형태 I을 형성하는 단계 및 임의로 형태 I을 분리하는 단계를 포함하는, 방법. 일부 구현예에서, 결정화하는 단계는 화합물을 유기 용매에 용해시키는 단계 및 화합물을 결정화하여 형태 I을 수득하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 아세토니트릴, n-부탄올, 메틸 에틸 케톤, 메탄올, 아세트산 에틸, 아세톤, 테트라하이드로푸란, 2-프로판올, 에탄올, 아세트산 이소프로필, 톨루엔, 시클로헥산, 디클로로메탄, 클로로포름, H₂O, 니트로메탄, n-펜탄, n-헥산, 1-프로판올, 아세트산 메틸, 에틸 에테르, 옥탄으로 이루어진 군으로부터 선택된다.



[0360]

일부 구현예에서, (식 II)의 식을 갖는 화합물의 결정질 형태를 제조하는 방법으로서, 식 I의 화합물을 결정화하여 본원에 기술된 것과 같은 형태 I 및 형태 II와 같은 결정질 형태를 형성하고, 임의로 결정질 형태를 분리하는 단계를 포함하는, 방법. 일부 구현예에서, 결정화하는 단계는 화합물을 유

기 용매에 용해시키는 단계 및 이로부터 화합물을 결정화하여 결정질 형태를 형성하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 아세트니트릴, n-부탄올, 메틸 에틸 케톤, 메탄올, 아세트산 에틸, 아세톤, 테트라하이드로푸란, 2-프로판올, 에탄올, 아세트산 이소프로필, 톨루엔, 시클로헥산, 디클로로메탄, 클로로포름, H₂O, 니트로메탄, n-펜탄, n-헥산, 1-프로판올, 아세트산 메틸, 에틸 에테르, 옥탄으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 아세트니트릴, n-부탄올, 메틸 에틸 케톤, 메탄올, 아세트산 에틸, 아세톤, 테트라하이드로푸란, 2-프로판올, 에탄올, 아세트산 이소프로필, 톨루엔, 시클로헥산, 디클로로메탄, 클로로포름, H₂O, 니트로메탄, n-펜탄, n-헥산, 1-프로판올, 아세트산 메틸, 에틸 에테르, 옥탄, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 아세트니트릴이다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 n-부탄올이다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 메틸 에틸 케톤이다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 메탄올이다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 아세트산 에틸이다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 아세톤이다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 테트라하이드로푸란이다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 2-프로판올이다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 에탄올이다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 아세트산 이소프로필이다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 톨루엔이다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 시클로헥산이다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 디클로로메탄이다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 클로로포름이다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 H₂O이다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 니트로메탄이다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 n-펜탄이다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 n-헥산이다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 1-프로판올이다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 아세트산 메틸이다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 에틸 에테르이다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 옥탄이다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 아세트니트릴, n-부탄올, 메틸 에틸 케톤, 메탄올, 아세트산 에틸, 아세톤, 테트라하이드로푸란, 2-프로판올, 에탄올, 아세트산 이소프로필, 톨루엔, 시클로헥산, 디클로로메탄, 클로로포름, H₂O, 니트로메탄, n-펜탄, n-헥산, 1-프로판올, 아세트산 메틸, 에틸 에테르, 및 옥탄의 임의의 조합이다.



[0361]

일부 구현예에서, 본원에 기술되거나 제공된 것과 같이, 식 I의 화합물과 공형성체의 결정질 형태를 제조하는 방법. 일부 구현예에서, 상기 방법은 화합물과 공형성체를 공결정화하여 식 I의 화합물과 공형성체의 결정질 형태, 예컨대 결정질 형태 III~XIII를 형성하는 단계, 및 임의로 화합물과 공형성체의 결정질 형태를 분리하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 화합물과 공형성체를 유기 용매에서 슬러리화하여 결정질 형태를 형성하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 유기 용매로 슬러리를 세척하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 아세트니트릴, n-부탄올, 메틸 에틸 케톤, 메탄올, 아세트산 에틸, 아세톤, 테트라하이드로푸란, 2-프로판올, 에탄올, 아세트산 이소프로필, 톨루엔, 시클로헥산, 디클로로메탄, 클로로포름, H₂O, 니트로메탄, n-펜탄, n-헥산, 1-프로판올, 아세트산 메틸, 에틸 에테르, 옥탄, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 아세트니트릴이다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 n-부탄올이다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 메틸 에틸 케톤이다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 메탄올이다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 아세트산 에틸이다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 아세톤이다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 테트라하이드로푸란이다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 2-프로판올이다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 에탄올이다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 아세트산 이소프로필이다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 톨루엔이다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 시클로헥산이다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 디클로로메탄이다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 클로로포름이다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 H₂O이다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 니트로메탄이다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 n-펜탄이다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 n-헥산이다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 1-프로판올이다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 아세트산 메틸이다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 에틸 에테르이다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 옥탄이다. 일부 구현예에서, 유기 용매는 아세트니트릴, n-부탄올, 메틸 에틸 케톤, 메탄올, 아세트산 에틸, 아세톤, 테트라하이드로푸란, 2-프로판올, 에탄올, 아세트산 이소프로필, 톨루엔, 시클로헥산, 디클로로메탄, 클로로포름, H₂O, 니트로메탄, n-펜탄, n-헥산, 1-프로판올, 아세트산 메틸, 에틸 에테르, 및 옥탄의 임의의 조합이다.

- [0362] 일부 구현예에서, 공형성체는 본원에서 제공되고 기술된 공형성체이다. 일부 구현예에서, 공형성체는 숙신산, 아디프산, 푸마르산, 글루타르산, 젠티스산, 염산, 1-하이드록시-2-나프토산, 살리실산, 옥살산, 또는 *D*-(-)-타르타르산이다. 일부 구현예에서, 공형성체는 숙신산, 아디프산, 푸마르산, 글루타르산, 젠티스산, 염산, 1-하이드록시-2-나프토산, 살리실산, 옥살산, 또는 *D*-(-)-타르타르산이다.
- [0363] 일부 구현예에서, 공형성체는 숙신산이다. 일부 구현예에서, 식 I의 화합물과 숙신산의 결정질 형태는 화합물과 숙신산을 약 0.1:1 내지 약 2:1의 임의의 범위의 몰비로 갖는다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 0.1:1 내지 약 2:1의 범위이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 0.1:1 내지 약 1.9:1, 약 0.2:1 내지 약 1.8:1, 약 0.3:1 내지 약 1.7:1, 약 0.4:1 내지 약 1.6:1, 약 0.5:1 내지 약 1.5:1, 약 0.6:1 내지 약 1.4:1, 약 0.7:1 내지 약 1.3:1, 약 0.8:1 내지 약 1.2:1, 또는 약 0.9:1 내지 약 1.1:1의 범위이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 0.1:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 0.2:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 0.3:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 0.4:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 0.5:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 0.6:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 0.7:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 0.8:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 0.9:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 1:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 1.1:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 1.2:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 1.3:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 1.4:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 1.5:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 1.6:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 1.7:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 1.8:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 1.9:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 2:1이다. 일부 구현예에서, 결정질 형태는 화합물과 숙신산의 결정질 형태 III이며, 여기서 화합물과 숙신산의 몰비는 약 0.1:1 내지 약 2:1의 임의의 범위이다. 일부 구현예에서, 결정질 형태는 화합물과 숙신산의 결정질 형태 III이며, 여기서 화합물과 숙신산의 몰비는 약 0.1:1 내지 약 2:1의 범위이다. 일부 구현예에서, 결정질 형태는 화합물과 숙신산의 결정질 형태 III이며, 여기서 화합물과 숙신산의 몰비는 약 1:1이다.
- [0364] 일부 구현예에서, 공형성체는 글루타르산이다. 일부 구현예에서, 식 I의 화합물과 글루타르산의 결정질 형태는 화합물과 글루타르산을 약 0.1:1 내지 약 4:1의 임의의 범위의 몰비로 갖는다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 0.1:1 내지 약 4:1의 범위이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 0.1:1 내지 약 3.9:1, 약 0.2:1 내지 약 3.8:1, 약 0.3:1 내지 약 3.7:1, 약 0.4:1 내지 약 3.6:1, 약 0.5:1 내지 약 3.5:1, 약 0.6:1 내지 약 3.4:1, 약 0.7:1 내지 약 3.3:1, 약 0.8:1 내지 약 3.2:1, 약 0.9:1 내지 약 3.1:1, 약 1:1 내지 약 3:1, 약 1.1:1 내지 약 2.9:1, 약 1.2:1 내지 약 2.8:1, 약 1.3:1 내지 약 2.7:1, 약 1.4:1 내지 약 2.6:1, 약 1.5:1 내지 약 2.5:1, 약 1.6:1 내지 약 2.4:1, 약 1.7:1 내지 약 2.3:1, 약 1.8:1 내지 약 2.2:1, 또는 약 1.9:1 내지 약 2.1:1의 범위이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 0.1:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 0.2:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 0.3:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 0.4:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 0.5:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 0.6:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 0.7:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 0.8:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 0.9:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 1:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 1.1:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 1.2:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 1.3:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 1.4:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 1.5:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 1.6:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 1.7:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 1.8:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 1.9:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 2:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 2.1:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 2.2:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 2.3:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 2.4:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 2.5:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 2.6:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 2.7:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 2.8:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 2.9:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 3:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 3.1:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 3.2:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 3.3:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 3.4:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 3.5:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 3.6:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 3.7:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 3.8:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 3.9:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 4:1이다. 일부 구현예에서, 결정질 형태는 화합물과 글루타르산의 결정질 형태 IV이며, 여기서 화합물과 글루타르산의 몰비는 약 0.1:1 내지 약 4:1의 임의의 범위이다. 일부 구현예에서, 결정질 형태는 화합물과 글루타르산의 결정질 형태 IV이며, 여기서 화합물과 글루타르산의 몰비는 약 0.1:1 내지 약 4:1의 범위이다. 일부 구현예에서, 결정질 형태는 화합물과 글루타르산의 결정질 형태 IV이며, 여기서 화합물과 글루타르산의 몰비는 2:1이다.
- [0365] 일부 구현예에서, 공형성체는 아디프산이다. 일부 구현예에서, 식 I의 화합물과 아디프산의 결정질 형태는 화합물과 아디프산을 약 0.1:1 내지 약 2:1의 임의의 범위의 몰비로 갖는다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 0.1:1 내지 약 2:1의 범위이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 0.1:1 내지 약 1.9:1, 약 0.2:1 내지 약 1.8:1, 약 0.3:1

- [0370] 일부 구현예에서, 공형성체는 염산이다. 일부 구현예에서, 결정질 형태는 화합물과 염산의 결정질 형태 X이다.
- [0371] 일부 구현예에서, 공형성체는 살리실산이다. 일부 구현예에서, 식 I의 화합물과 살리실산의 결정질 형태는 화합물과 살리실산을 약 0.1:1 내지 약 4:1의 임의의 범위의 몰비로 갖는다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 0.1:1 내지 약 4:1의 범위이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 0.1:1 내지 약 3.9:1, 약 0.2:1 내지 약 3.8:1, 약 0.3:1 내지 약 3.7:1, 약 0.4:1 내지 약 3.6:1, 약 0.5:1 내지 약 3.5:1, 약 0.6:1 내지 약 3.4:1, 약 0.7:1 내지 약 3.3:1, 약 0.8:1 내지 약 3.2:1, 약 0.9:1 내지 약 3.1:1, 약 1:1 내지 약 3:1, 약 1.1:1 내지 약 2.9:1, 약 1.2:1 내지 약 2.8:1, 약 1.3:1 내지 약 2.7:1, 약 1.4:1 내지 약 2.6:1, 약 1.5:1 내지 약 2.5:1, 약 1.6:1 내지 약 2.4:1, 약 1.7:1 내지 약 1.3:1, 약 1.8:1 내지 약 2.2:1, 또는 약 1.9:1 내지 약 2.1:1의 범위이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 0.1:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 0.2:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 0.3:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 0.4:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 0.5:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 0.6:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 0.7:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 0.8:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 0.9:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 1:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 1.1:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 1.2:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 1.3:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 1.4:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 1.5:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 1.6:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 1.7:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 1.8:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 1.9:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 2:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 2.1:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 2.2:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 2.3:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 2.4:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 2.5:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 2.6:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 2.7:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 2.8:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 2.9:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 3:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 3.1:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 3.2:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 3.3:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 3.4:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 3.5:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 3.6:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 3.7:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 3.8:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 3.9:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 4:1이다. 일부 구현예에서, 결정질 형태는 화합물과 살리실산의 결정질 형태 XI이며, 여기서 화합물과 살리실산의 몰비는 약 0.1:1 내지 약 4:1의 임의의 범위이다. 일부 구현예에서, 결정질 형태는 화합물과 살리실산의 결정질 형태 XI이며, 여기서 화합물과 살리실산의 몰비는 약 0.1:1 내지 약 4:1의 범위이다. 일부 구현예에서, 결정질 형태는 화합물과 살리실산의 결정질 형태 XI이며, 여기서 화합물과 살리실산의 몰비는 약 2:1이다.
- [0372] 일부 구현예에서, 공형성체는 옥살산이다. 일부 구현예에서, 식 I의 화합물과 옥살산의 결정질 형태는 화합물과 옥살산을 약 0.1:1 내지 약 2:1의 임의의 범위의 몰비로 갖는다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 0.1:1 내지 약 2:1의 범위이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 0.1:1 내지 약 1.9:1, 약 0.2:1 내지 약 1.8:1, 약 0.3:1 내지 약 1.7:1, 약 0.4:1 내지 약 1.6:1, 약 0.5:1 내지 약 1.5:1, 약 0.6:1 내지 약 1.4:1, 약 0.7:1 내지 약 1.3:1, 약 0.8:1 내지 약 1.2:1, 또는 약 0.9:1 내지 약 1.1:1의 범위이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 0.1:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 0.2:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 0.3:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 0.4:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 0.5:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 0.6:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 0.7:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 0.8:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 0.9:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 1:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 1.1:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 1.2:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 1.3:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 1.4:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 1.5:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 1.6:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 1.7:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 1.8:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 1.9:1이다. 일부 구현예에서, 몰비는 약 2:1이다. 일부 구현예에서, 결정질 형태는 화합물과 옥살산의 결정질 형태 XII이며, 여기서 화합물과 옥살산의 몰비는 약 0.1:1 내지 약 2:1의 임의의 범위이다. 일부 구현예에서, 결정질 형태는 화합물과 옥살산의 결정질 형태 XII이며, 여기서 화합물과 옥살산의 몰비는 약 0.1:1 내지 약 2:1의 범위이다. 일부 구현예에서, 결정질 형태는 화합물과 옥살산의 결정질 형태 XII이며, 여기서 화합물과 옥살산의 몰비는 약 1:1이다.
- [0373] 일부 구현예에서, 공형성체는 1-하이드록시-2-나프토산이다. 일부 구현예에서, 결정질 형태는 화합물과 1-하이드록시-2-나프토산의 결정질 형태 XIII이다.
- [0374] **약학적 조성물/제형**
- [0375] 본원에 기술된 구현예는 약학적 조성물에 사용될 수 있고, 하나 이상의 생리학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 사용하여 표준 기술에 의해 제형화될 수 있다. 일부 구현예에서, 제형은 완충액 및/또는 보존제를 함유할 수 있다. 본원에 기술되거나 제공된 임의의 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII, 및

이들의 생리학적으로 허용 가능한 염, 무수물, 수화물, 및/또는 용매화물은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 비히클로 흡입을 통해, 국소적으로, 비강으로, 경구로, 비경구로(예를 들어 정맥내, 복강내, 방광내, 또는 경막내), 또는 직장내 중의 직장내 경로를 포함하는 임의의 적절한 경로에 의해 투여되도록 제형화될 수 있고, 그 비율은 투여 경로 및 표준 생물학적 관행에 의해 결정된다. 다른 투여 경로도 본원에 기술되어 있고 이 또한 사용될 수 있다.

[0376] 일부 구현예에서, 본원에 기술되거나 제공된 식 I의 화합물의 결정질 형태를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술되고 제공된 결정질 형태 I, 형태 II, 형태 III, 형태 IV, 형태 V, 형태 VI, 형태 VII, 형태 VIII, 형태 IX, 형태 X, 형태 XI, 형태 XII, 또는 형태 XIII을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술되고 제공된 것과 같은 결정질 형태 I을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술되고 제공된 것과 같은 결정질 형태 II를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술되고 제공된 것과 같은 결정질 형태 III을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술되고 제공된 것과 같은 결정질 형태 VI을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술되고 제공된 것과 같은 결정질 형태 V를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술되고 제공된 것과 같은 결정질 형태 VI을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술되고 제공된 것과 같은 결정질 형태 VII을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 식 I의 화합물을 포함하는 결정질 형태 VIII를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술되고 제공된 것과 같은 결정질 형태 IX를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술되고 제공된 것과 같은 결정질 형태 X을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술되고 제공된 것과 같은 결정질 형태 XI을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술되고 제공된 것과 같은 결정질 형태 XII를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술되고 제공된 것과 같은 결정질 형태 XIII을 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0377] 일부 구현예에서, 본원에 기술되거나 제공된 것과 같은 형태 I-XIII의 결정질 형태를 포함하는 약학적 조성물은 약학적으로 허용 가능한 부형제를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 결정질 형태 I을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 결정질 형태 II를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 결정질 형태 III을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 결정질 형태 IV를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 결정질 형태 V를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 결정질 형태 VI을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 결정질 형태 VII을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 결정질 형태 VIII을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 결정질 형태 IX를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 결정질 형태 X을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 결정질 형태 XI을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 결정질 형태 XII를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 결정질 형태 XIII을 포함한다.

[0378] 일부 구현예에서, 본원에 기술되거나 제공된 임의의 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I-XIII의 유효량을 예를 들어 약학적으로 허용 가능한 희석제, 보존제, 가용화제, 유화제, 보조제, 및/또는 다른 담체와 함께 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 이러한 조성물은 당업자에게 알려져 있고 조성물은 표준 기술을 사용하여 제형화될 수 있다. 예를 들어, TRIS 또는 다른 아민, 탄산염, 인산염, 아미노산, 예를 들어 (특히 생리학적 pH 범위의) 염산 글리신아미드, N-글리실글리신, 인산나트륨 또는 인산칼륨(이염기, 삼염기), 등, 또는 TRIS-HCl 또는 아세트산염과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 다양한 완충액 함량, 다양한 pH, 및 다양한 이온 강도를 갖는 희석제; 세제 및 가용화제(예를 들어 Pluronic, Tween 20, Tween 80 (폴리소르베이트 80), Cremophor, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 등과 같은 폴리올), 항산화제(예를 들어 아스코르브산, 메타중아황산나트륨), 보존제(예를 들어 Timersol, 벤질 알코올, 파라벤 등), 및 벌크화 물질(예를 들어 수크로오스, 락토오스, 만니톨과 같은 당류, 폴리비닐피롤리돈 또는 텍스트란과 같은 중합체 등)과 같은 첨가제; 및/또는 폴리락트산, 폴리글리콜산 등과 같은 중합체 화합물의 미립자 제제 내로의 또는 리포솜 내로의 물질 혼입이 사용될 수 있다. 히알루론산이 사용될 수도 있다. 이러한 조성물은 본원에 기술된 것과 같은 형태 I-XIII 중 어느 하나의 결정질 또는 결정질 형태 VIII를 포함하는 조성물의 물리적 상태, 안정성, 생체 내 방출 속도, 및 생체 내 제거 속도에 영향을 미치기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. (1990, Mack Publishing Co., Easton, Pa. 18042) 1435-1712페이지를 참조하고, 이는 참조로서 본원에 통합된다. 완충액을 제형에 포함시키고자 하는 경우, 완충액은, 예를 들어 아세트산나트륨, 탄산나트륨, 구연염, 글리실글리신, 히스티딘, 글리신, 리신, 아르기닌, 인산이수소나트륨, 인산수소이나트륨, 인산나트륨, 및 트리 스(하이드록시메틸)-아미노메탄, 또는 이들의 혼합물일 수 있지만 이에 한정되지는 않는다. 각각의 완충액은 독립적으로 사용되거나 다른 완충액과 조합하여 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 완충액은 글리실글리신, 인산

이수소나트륨, 인산수소이나트륨, 인산나트륨, 또는 이들의 혼합물이다.

- [0379] 약학적으로 허용 가능한 보존제를 제형에 포함시키고자 하는 경우, 보존제는 페놀, m-크레졸, 메틸 p-하이드록시벤조에이트, 프로필 p-하이드록시벤조에이트, 2-페녹시에탄올, 부틸 p-하이드록시벤조에이트, 2-페닐에탄올, 벤질 알코올, 클로로부탄올, 및 티오메로살, 또는 이들의 혼합물일 수 있지만 이에 한정되지는 않는다. 일부 구현예에서, 보존제는 페놀 및/또는 m-크레졸이다.
- [0380] 일부 구현예에서, 보존제는 약 0.1 mg/ml 내지 약 100 mg/ml의 농도로, 보다 바람직하게는 약 0.1 mg/ml 내지 약 50 mg/ml, 약 0.1 mg/ml 내지 약 25 mg/ml의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 보존제는 약 0.1 mg/ml 내지 약 10 mg/ml의 농도로 존재한다.
- [0381] 약학적 조성물에 보존제를 사용하는 것은 당업자에게 잘 알려져 있다. 편의를 위해 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, 1995를 참조한다.
- [0382] 일부 구현예에서, 제형은 킬레이트제를 추가로 포함할 수 있으며, 여기서 킬레이트제는 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA), 구연산, 및 아스파르트산의 염, 및 이들의 혼합물일 수 있다.
- [0383] 일부 구현예에서, 킬레이트제는 0.1 mg/ml 내지 10 mg/ml의 농도로, 특히 0.1 mg/ml 내지 5 mg/ml의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 킬레이트제는 0.1 mg/ml 내지 2 mg/ml의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 킬레이트제는 2 mg/ml 내지 5 mg/ml의 농도로 존재한다.
- [0384] 약학적 조성물에 킬레이트제를 사용하는 것은 당업자에게 잘 알려져 있다. 편의를 위해 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, 1995를 참조한다.
- [0385] 일부 구현예에서, 제형은 고분자량 중합체 또는 저분자 화합물의 군으로부터 선택된 안정화제를 추가로 포함할 수 있으며, 여기서 이러한 안정화제는 폴리에틸렌 글리콜(예를 들어 PEG 3350), 폴리비닐알코올(PVA), 폴리비닐피롤리돈, 카르복시메틸셀룰로오스, 상이한 염(예를 들어 염화나트륨), L-글리신, L-히스티딘, 이미다졸, 아르기닌, 리신, 이소류신, 아스파르트산, 트립토판, 트레오닌, 및 이들의 혼합물을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 일부 구현예에서, 안정화제는 L-히스티딘, 이미다졸, 아르기닌, 또는 이들의 임의의 조합이다.
- [0386] 일부 구현예에서, 고분자량 중합체는 0.1 mg/ml 내지 100 mg/ml의 농도로, 0.1 mg/ml 내지 50 mg/ml의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 고분자량 중합체는 0.1 mg/ml 내지 5 mg/ml의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 고분자량 중합체는 5 mg/ml 내지 10 mg/ml의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 고분자량 중합체는 10 mg/ml 내지 20 mg/ml의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 고분자량 중합체는 20 mg/ml 내지 30 mg/ml의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 고분자량 중합체는 30 mg/ml 내지 50 mg/ml의 농도로 존재한다.
- [0387] 일부 구현예에서, 저분자량 중합체는 0.1 mg/ml 내지 100 mg/ml의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 저분자량 중합체는 0.1 mg/ml 내지 50 mg/ml의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 저분자량 중합체는 0.1 mg/ml 내지 5 mg/ml의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 저분자량 중합체 화합물은 5 mg/ml 내지 10 mg/ml의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 저분자량 중합체는 10 mg/ml 내지 20 mg/ml의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 저분자량 중합체는 20 mg/ml 내지 30 mg/ml의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 저분자량 중합체는 30 mg/ml 내지 50 mg/ml의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 저분자량 중합체는 50 mg/ml 내지 60 mg/ml의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 저분자량 중합체는 60 mg/ml 내지 80 mg/ml의 농도로 존재한다. 일부 구현예에서, 저분자량 중합체는 80 mg/ml 내지 100 mg/ml의 농도로 존재한다.
- [0388] 약학적 조성물에 안정화제를 사용하는 것은 당업자에게 잘 알려져 있다. 편의를 위해 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, 1995를 참조한다.
- [0389] 일부 구현예에서, 제형은 계면활성제를 포함할 수 있고, 여기서 계면활성제는 세제, 에톡실화된 피마자유, 폴리글리콜화된 글리세라이드, 아세틸화된 모노글리세라이드, 소르비탄 지방산 에스테르, 폴록사머, 예컨대 188 및 407, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 유도체, 예컨대 알킬화된 및 알콕실화된 유도체(Tween-20 또는 Tween-80과 같은 tween), 모노글리세라이드 또는 이의 에톡실화된 유도체, 디글리세라이드 또는 이의 폴리옥시에틸렌 유도체, 글리세롤, 콜산 또는 이의 유도체, 레시틴, 알코올 및 인지질, 글리세로인지질(레시틴, 케팔린, 포스파티딜 세린), 글리세로당지질(갈락토피란소이드), 스펅고인지질(스펅고미엘린), 및 스펅고당지질(세라마이드, 강글리오시드), DSS(도큐세이트 나트륨, 도큐세이트 칼슘, 도큐세이트 칼륨), SDS(도데실황산 나트륨 또는 라우릴 황산 나트륨), 디팔미토일 포스파티드산, 카프릴산나트륨, 담즙산 및 이의 염 및 글리신 또는 타우린 접합체, 우르소데옥시콜산, 콜산나트륨, 데옥시콜산나트륨, 타уро콜산나트륨, 글리코콜산나트

를, N-헥사데실-N,N-디메틸-3-아모니오-1-프로판설포네이트, 음이온성 (알킬-아릴-설포네이트) 1가 계면활성제, 팔미토일 리소포스파티딜-L-세린, 리소인지질(예를 들어 에탄올아민, 콜린, 세린, 또는 트레오닌의 1-아실-sn-글리세로-3-포스페이트 에스테르), 알킬, 알콕실(알킬 에스테르), 알콕시 (알킬 에테르)-리소포스파티딜 및 포스파티딜콜린의 알콕시 (알킬 에테르) 유도체 (예들 들어, 리소포스파티딜콜린의 라우로일 및 미리스토일 유도체, 디팔미토일포스파티딜콜린, 및 콜린, 에탄올아민, 포스파티드산, 세린, 트레오닌, 글리세롤, 이노시톨, 및 양으로 하전된 DODAC, DOTMA, DCP, BISHOP, 리소포스파티딜세린, 및 리소포스파티딜트레오닌인 극성 헤드기의 변형), 쌍성이온성 계면활성제(예를 들어 N-알킬-N,N-디메틸아모니오-1-프로판설포네이트, 3-콜아미도-1-프로필디메틸아모니오-1-프로판설포네이트, 도데실포스포콜린, 미리스토일 리소포스파티딜콜린, 달걀 리소레시틴), 양이온성 계면활성제(4차 암모늄 염기)(예를 들어 세틸-트리메틸암모늄 브로마이드, 염화세틸피리디늄), 비이온성 계면활성제, 폴리에틸렌옥사이드/폴리프로필렌옥사이드 블록 공중합체(Pluronic/Tetronics, Triton X-100, 도데실 β -D-글루코피라노시드) 또는 중합체 계면활성제(Tween-40, Tween-80, Brij-35), 푸시딘산 유도체-(예를 들어 타우로-디하이드로푸시딘산 나트륨 등), 장쇄 지방산 및 이의 염 C6-C12(예를 들어 올레산 및 카프릴산), 아실카르니틴 및 유도체, 리신, 아르기닌, 또는 히스티딘의 Na-아실화된 유도체, 또는 리신 또는 아르기닌의 측쇄 아실화된 유도체, 리신, 아르기닌 또는 히스티딘, 및 중성 또는 산성 아미노산의 임의의 조합을 포함하는 디펩티드의 Na-아실화된 유도체, 중성 아미노산 및 2개의 하전된 아미노산의 임의의 조합을 포함하는 트리펩티드의 Na-아실화된 유도체, 이미다졸린 유도체, 또는 이들의 임의의 혼합물일 수 있다.

[0390] 약학적 조성물에 계면활성제를 사용하는 것은 당업자에게 잘 알려져 있다. 편의를 위해 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, 1995를 참조한다.

[0391] 제형은 약학적으로 허용 가능한 감미료를 포함할 수도 있다. 일부 구현예에서, 감미료는 다음과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 적어도 하나의 강한 감미료를 포함한다: 사카린, 나트륨 또는 칼슘 사카린, 아스파탐, 아세실팜 칼륨, 시클람산 나트륨, 알리탐, 디하이드로칼콘 감미료, 모넨린, 스테비오사이드, 또는 수크랄로스(4,1',6'-트리클로로-4,1',6'-트리데옥시갈락토수크로스), 바람직하게는 사카린, 나트륨 또는 칼슘 사카린, 및 임의로 소르비톨, 만니톨, 프룩토오스, 수크로오스, 말토오스, 이소말트, 포도당, 수소화된 포도당 시럽, 크실리톨, 캐러멜, 또는 꿀과 같은 벌크 감미료.

[0392] 강한 감미료는 저농도로 편리하게 사용된다. 예를 들어, 나트륨 사카린의 경우, 농도는 최종 제형의 총 부피를 기준으로 0.04 내지 0.1%(w/v)의 범위이거나, 저투여량 제형의 경우 약 0.06%에서 고투여량 제형의 경우 약 0.08%의 범위일 수 있다. 벌크 감미료는 약 10 내지 약 35%(w/v) 또는 약 10% 내지 15%(w/v) 범위의 더 많은 양으로 효과적으로 사용될 수 있다.

[0393] 제형은, 예를 들어 Remington's Pharmaceutical Sciences, 1985 또는 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, 1995에 기술된 것과 같은 종래 기술에 의해 제조될 수 있으며, 여기서 제약 산업의 이러한 종래 기술은 성분을 적절하게 용해시키고 혼합하여 원하는 최종 완제의약품을 수득하는 단계를 포함한다.

[0394] 본원에 기술된 화합물 또는 제형의 투여는 당업계에 알려진 임의의 방법을 사용하여 수행될 수 있다. 예를 들어, 투여는 경피, 비경구, 정맥내, 동맥내, 피하, 근육내, 두개내, 안와내, 안과, 뇌실내, 피막내, 척수내, 수조내, 복강내, 뇌실내, 경막내, 비강내, 에어로졸, 좌제, 흡입, 또는 경구 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물 또는 제형은 정맥내 투여되거나 주사에 의해 투여된다.

[0395] 경구 투여의 경우, 결정질 형태 I-XIII 중 어느 하나의 결정질 또는 이의 치료적으로 허용 가능한 염은 껍질, 당의정, 과립, 캔디, 벌크 분말, 캡슐, 또는 정제와 같은 단위 투여 형태로 제형화될 수 있다. 정제 또는 캡슐은 약학적으로 허용 가능한 부형제와 함께 종래 수단에 의해 제조될 수 있으며, 약학적으로 허용 가능한 부형제는 전호화 옥수수 전분, 폴리비닐피롤리돈, 또는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스와 같은 결합제; 락토오스, 미정질 셀룰로오스, 또는 인산수소칼슘과 같은 필러; 스테아린산마그네슘, 탈크, 또는 실리카와 같은 윤활제; 감자 전분 또는 전분 글리콜산나트륨과 같은 붕해제; 또는 라우릴 황산 나트륨과 같은 습윤제를 포함한다. 정제는 당업계에 잘 알려진 방법에 의해 코팅될 수 있다.

[0396] 경구 투여용 액체 제제는, 예를 들어 용액, 시럽, 또는 현탁액의 형태를 취할 수 있거나, 사용 전에 물 또는 다른 적절한 비히클을 이용해 구성하기 위한 건조된 완제의약품으로서 제공될 수 있다. 이러한 액체 제제는 약학적으로 허용 가능한 첨가제, 예를 들어 소르비톨 시럽, 셀룰로오스 유도체, 또는 수소화된 식용 지방과 같은 현탁제; 레시틴 또는 아카시아와 같은 유화제; 알루미늄 오일, 유성 에스테르, 에틸 알코올, 또는 분획화된 식물성 오일과 같은 비수성 비히클; 및 메틸 또는 프로필-p-하이드록시벤조에이트 또는 소르브산과 같은 보존제와

함께 종래 수단에 의해 제조될 수 있다. 제제는 완충염, 향미제, 착색제, 및/또는 감미제를 적절히 함유할 수도 있다. 원하는 경우, 경구 투여용 제제는 활성 화합물의 조절 방출을 제공하도록 적절히 제형화될 수 있다.

[0397] 국소 투여의 경우, 본원에 제공되거나 기술된 결정질 또는 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII 중 어느 하나는 0.1 내지 10%, 바람직하게는 0.5 내지 5%의 활성 화합물(들)을 함유하는 약학적으로 허용 가능한 비히클로 제형화될 수 있다. 이러한 제형은 크림, 로션, 실하 정제, 에어로졸, 및/또는 유화액의 형태일 수 있고, 이러한 목적에 맞게 당업계에서 통상적인 매트릭스 또는 저장조 유형의 경피 또는 구강 패치에 포함될 수 있다.

[0398] 비경구 투여의 경우, 본원에 기술되거나 제공된 것과 같은 임의의 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII은 약학적으로 허용 가능한 비히클 또는 담체가 포함된 조성물로 정맥내, 피하, 또는 근육내 주사에 의해 투여될 수 있다. 본원에 기술되고 제공된 것과 같은 결정질 형태는 주사, 예를 들어 볼루스 주사 또는 연속 주입에 의한 비경구 투여용으로 제형화될 수 있다. 주사용 제형은 보존제가 첨가된 단위 투여 형태로, 예를 들어 앰플 또는 다회 투여 용기로 제공될 수 있다. 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중 현탁액, 용액, 또는 유화액과 같은 형태를 취할 수 있고, 예를 들어 현탁제, 안정화제, 및/또는 분산제와 같은 제형화제를 함유할 수 있다. 또한, 화합물은 침강되어 앰플 또는 다른 용기에 보관된 다음, 대상체에게 투여되기 전에 용액에 용해될 수 있다.

[0399] 주사에 의한 투여의 경우, 화합물은 용액에 사용될 수 있고, 예를 들어 완충액 또는 보존제와 같은 다른 용질뿐만 아니라 용액을 등장성으로 만들기 위해 충분한 양의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 포도당을 함유할 수도 있는 멸균 수성 비히클에 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 제형화되어 주사제 투여를 위한 멸균 용액 또는 현탁액을 제공할 수 있다. 특히, 주사제는 액체 용액 또는 현탁액으로서의 종래 형태로, 주사 전 용액화 또는 현탁액화에 적합한 고형분 형태로, 또는 유화액으로서 제조될 수 있다. 적절한 부형제는, 예를 들어 물, 식염수, 텍스트로오스, 만니톨, 락토오스, 레시틴, 알부민, 글루탐산 나트륨, 염산 시스테인 등이다. 또한, 원하는 경우, 주사식 약학적 조성물은 습윤제, pH 완충제 등과 같은 미량의 비독성 보조 물질을 함유할 수 있다. 원하는 경우, 흡수를 향상시키는 제제(예를 들어 리포솜)가 사용될 수 있다. 적절한 약학적 담체는 E. W. Martin에 의한 “Remington’s Pharmaceutical Sciences”에 기술되어 있다.

[0400] 흡입에 의한 투여의 경우, 화합물은 적절한 추진제, 예를 들어 디클로로디플루오로메탄, 트리플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소, 또는 다른 적절한 가스를 사용하여 가압 팩 또는 분무기로부터 에어로졸 분무를 공급하는 형태로 편리하게 전달될 수 있다. 가압 에어로졸의 경우, 투여량 단위는 계량된 양을 전달하기 위한 밸브를 제공함으로써 결정될 수 있다. 예를 들어 흡입기 또는 취입기에 사용하기 위한 젤라틴의 캡슐 및 카트리지는 화합물과 적절한 분말 염기, 예를 들어 락토오스 또는 전분의 분말 혼합물을 함유하도록 제형화될 수 있다. 비강내 투여의 경우, 화합물은, 예를 들어 액체 분무제로서, 분말로서, 또는 드롭스(drops)의 형태로 사용될 수 있다.

[0401] 화합물은, 예를 들어 코코아 버터 또는 다른 글리세리드와 같은 종래의 좌제 베이스를 함유하는 직장 조성물, 예를 들어 좌제 또는 유지 관장제로 제형화될 수도 있다.

[0402] 또한, 화합물은 데포 제제로서 제형화될 수 있다. 이러한 장기 작용성 제형은 이식에 의해 (예를 들어 피하 또는 근육내로) 또는 근육내 주사에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들어 화합물은 (예를 들어 허용 가능한 오일 중의 유화액으로서의) 적절한 중합체 또는 소수성 물질 또는 이온 교환 수지와 함께 제형화되거나, 조금씩 용해되는 유도체로서, 예를 들어 조금씩 용해되는 염으로서 제형화될 수 있다.

[0403] 조성물은, 원하는 경우, 활성 성분을 함유하는 하나 이상의 단위 투여 형태가 담길 수 있는 팩 또는 분배 장치에 제공될 수 있다. 팩은, 예를 들어 금속 또는 플라스틱 호일, 예를 들어 블리스터 팩을 포함할 수 있다. 팩은 개별 바이알 또는 다른 용기를 함유할 수도 있다. 팩 또는 분배 장치는 투여 지침을 수반할 수 있다.

[0404] 투여량

[0405] 본원에 기술되거나 제공된 것과 같은 임의의 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII은 본원에 기술된 GPCR-리간드 상호작용에 의해 전체적으로 또는 부분적으로 매개되는 질환 및 장애를 예방, 치료, 또는 조절하기 위한 치료적 유효 투여량으로 환자에게 투여될 수 있다. 본원에 기술되거나 제공된 것과 같은 임의의 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII을 포함하는 약학적 조성물은 환자에서 효과적인 보호 반응 또는 치료 반응을 유도하기에 충분한 양으로 환자에게 투여될 수 있다. 투여량은 사용된 특정 화합물

의 효능 및 대상체의 상태뿐만 아니라 체중 또는 치료 대상 영역의 표면적에 의해 결정될 것이다. 투여량의 크기 또한 특정 대상체에서 특정 화합물 또는 벡터의 투여에 수반되는 임의의 부작용의 존재, 성질, 및 정도에 의해 결정될 것이다.

[0406] 본원에 기술된 방법에 따라 제조되고 본원에 기술되거나 제공된 것과 같은 임의의 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII 및/또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 투여량 및 빈도는 환자의 연령, 상태, 및 신장뿐만 아니라 치료 중인 증상의 중증도와 같은 인자를 고려하여 담당 임상치의 판단에 따라 조절될 수 있다. 숙련된 의사 또는 수의사는 병태의 진행을 예방, 대응, 또는 중단시키는 데 필요한 약물의 유효량을 쉽게 결정하고 처방할 수 있다. 일반적으로, 유효량은 0.001 mg/kg 내지 10 mg/kg(체중), 및 특히 0.01 mg/kg 내지 1 mg/kg(체중)일 것으로 고려된다. 보다 구체적으로, 유효량은 12시간 내지 14일의 기간 동안 0.01 μ g/kg(체중)/분 내지 100 μ g/kg(체중)/분의 주입 속도로 정맥내 투여에 의해 연속 주입되는 것으로 고려된다. 필요한 투여량을 하루 종일 적절한 간격으로 2, 3, 4회 또는 그 이상의 하위 투여량으로 투여하는 것이 적절할 수 있다. 하위 투여량은 단위 투여 형태로서, 예를 들어 단위 투여 형태 당 0.01 내지 500 mg, 및 특히 0.1 mg 내지 200 mg의 활성 성분을 함유하는 단위 투여 형태로서 제형화될 수 있다.

[0407] 일부 구현예에서, 약학적 제제는 단위 투여 형태이다. 이러한 형태에서, 제제는 적절한 양의 활성 성분, 예를 들어 원하는 목적을 달성하기 위한 유효량을 함유하는 적절한 크기의 단위 투여량으로 세분된다. 제제의 단위 투여량 중 활성 화합물의 양은 특정 응용분야에 따라 약 0.01 mg 내지 약 1000 mg, 약 0.01 mg 내지 약 750 mg, 약 0.01 mg 내지 약 500 mg, 또는 약 0.01 mg 내지 약 250 mg으로 변화되거나 조정될 수 있다. 사용되는 실제 투여량은 환자의 요건 및 치료 중인 병태의 중증도에 따라 달라질 수 있다. 특정 상황에 맞는 적절한 투여 요법을 결정하는 것은 당업자의 기술 범위에 포함된다. 편의를 위해, 총 투여량은 나누어질 수 있고 필요에 따라 하루 동안 여러 번 투여될 수 있다.

[0408] **의학적 사용**

[0409] 일부 구현예에서, 상기 방법은 본원에 제공된 것과 같은 결정질, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물의 양, 예컨대 치료적 유효량을 대상체에게 또는 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 결정질 형태의 치료적 유효량은 의도된 적용(시험관 내 또는 생체 내), 또는 치료 중인 대상체 및 질환의 상태, 예를 들어 대상체의 체중 및 연령, 질환 상태의 중증도, 투여 방식 등에 따라 변동될 수 있으며, 이는 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 상기 용어는 표적 세포에서 특정 반응, 예를 들어 표적 단백질의 증식 감소 또는 이의 활성의 하향조절을 유도하게 될 투여량에도 적용된다. 특정 투여량은 본원에 기술된 것과 같은 선택된 특정 결정질 형태, 준수해야 할 투여 요법, 다른 화합물과의 병용 투여 여부, 투여 타이밍, 투여되는 조직, 및 물리적 전달 시스템에 따라 변동될 것이다.

[0410] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "IC50"은 생물학적 또는 생화학적 기능을 억제하는 데 있어서 억제제의 반치 최대 억제 농도를 지칭한다. 이러한 정량적 척도는 주어진 생물학적 과정(또는 과정의 성분, 즉, 효소, 세포, 세포 수용체, 또는 미생물)을 억제하는 데 특정 억제제가 얼마나 많이 필요한지를 나타낸다. 즉, 이는 물질의 반치 최대 (50%) 억제 농도(IC)(50% IC, 또는 IC50)이다. EC50은 생체내에서의 최대 효과의 50%를 얻는 데 필요한 혈장 농도를 지칭한다.

[0411] 일부 구현예에서, 상기 방법은 시험관내 검정에서 확인된 바와 같이, 소정의 값과 유사하거나 미만인 IC50 값을 갖는 CDK 억제제를 이용한다. 일부 구현예에서, CDK 억제제는 약 1 nM 이하, 2 nM 이하, 5 nM 이하, 7 nM 이하, 10 nM 이하, 20 nM 이하, 30 nM 이하, 40 nM 이하, 50 nM 이하, 60 nM 이하, 70 nM 이하, 80 nM 이하, 90 nM 이하, 100 nM 이하, 120 nM 이하, 140 nM 이하, 150 nM 이하, 160 nM 이하, 170 nM 이하, 180 nM 이하, 190 nM 이하, 200 nM 이하, 225 nM 이하, 250 nM 이하, 275 nM 이하, 300 nM 이하, 325 nM 이하, 350 nM 이하, 375 nM 이하, 400 nM 이하, 425 nM 이하, 450 nM 이하, 475 nM 이하, 500 nM 이하, 550 nM 이하, 600 nM 이하, 650 nM 이하, 700 nM 이하, 750 nM 이하, 800 nM 이하, 850 nM 이하, 900 nM 이하, 950 nM 이하, 1 μ M 이하, 1.1 μ M 이하, 1.2 μ M 이하, 1.3 μ M 이하, 1.4 μ M 이하, 1.5 μ M 이하, 1.6 μ M 이하, 1.7 μ M 이하, 1.8 μ M 이하, 1.9 μ M 이하, 2 μ M 이하, 5 μ M 이하, 10 μ M 이하, 15 μ M 이하, 20 μ M 이하, 25 μ M 이하, 30 μ M 이하, 40 μ M 이하, 50 μ M, 60 μ M, 70 μ M, 80 μ M, 90 μ M, 100 μ M, 200 μ M, 300 μ M, 400 μ M, 또는 500 μ M, 또는 그 이하(또는 상기 임의의 2개의 수에 의해 정의되고 이 2개의 수를 포함하는 범위 내의 임의의 수)의 IC50 값으로 CDK를 억제한다. 일부 구현예에서, CDK 효소는 CDK9이다.

[0412] 일부 구현예에서, CDK 효소를 억제하는 상기 방법은 CDK 효소를 본원에 제공된 것과 같은 결정질 형태 또는 본원에 기술된 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량과 접촉시키는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, CDK

효소는 CDK9이다.

- [0413] 일부 구현예에서, CDK 억제제는 1개, 2개, 또는 3개의 다른 CDK에 대한 IC50 값보다 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 100, 또는 1000배(또는 상기 임의의 2개의 수에 의해 정의되고 이 2개의 수를 포함하는 범위 내의 수) 더 적은 IC50 값으로 CDK를 선택적으로 억제한다. 일부 구현예에서, CDK 억제제는 CDK9 억제제이다.
- [0414] 일부 구현예에서, CDK 억제제는 약 1 nM, 2 nM, 5 nM, 7 nM, 10 nM, 20 nM, 30 nM, 40 nM, 50 nM, 60 nM, 70 nM, 80 nM, 90 nM, 100 nM, 120 nM, 140 nM, 150 nM, 160 nM, 170 nM, 180 nM, 190 nM, 200 nM, 225 nM, 250 nM, 275 nM, 300 nM, 325 nM, 350 nM, 375 nM, 400 nM, 425 nM, 450 nM, 475 nM, 500 nM, 550 nM, 600 nM, 650 nM, 700 nM, 750 nM, 800 nM, 850 nM, 900 nM, 950 nM, 1 μ M, 1.1 μ M, 1.2 μ M, 1.3 μ M, 1.4 μ M, 1.5 μ M, 1.6 μ M, 1.7 μ M, 1.8 μ M, 1.9 μ M, 2 μ M, 5 μ M, 10 μ M, 15 μ M, 20 μ M, 25 μ M, 30 μ M, 40 μ M, 50 μ M, 60 μ M, 70 μ M, 80 μ M, 90 μ M, 100 μ M, 200 μ M, 300 μ M, 400 μ M, 또는 500 μ M(또는 상기 임의의 2개의 수에 의해 정의되고 이 2개의 수를 포함하는 범위) 미만의 IC50 값으로 CDK를 선택적으로 억제하고, 상기 IC50 값은 1개, 2개, 또는 3개의 다른 CDK에 대한 IC50 값보다 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 100, 또는 1000배(또는 상기 임의의 2개의 수에 의해 정의되고 이 2개의 수를 포함하는 범위) 더 적다. 일부 구현예에서, CDK 억제제는 CDK9 억제제이다.
- [0415] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 대상체에서 CDK 효소를 억제하기 위해 사용되고 있으며, 여기서 억제하는 것은 본원에 제공된 것과 같은 하나 이상의 결정질 형태, 예컨대 식 I의 결정질 형태 중 결정질 형태 I~XIII, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 약학적 조성물, 또는 전구약물의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0416] 일부 구현예에서, 대상체에서 또는 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 데 사용되는 본원에 기술된 것과 같은 약학적 조성물이 본원에 제공되며, 여기서 치료하는 것은 본원에 기술된 것과 같은 하나 이상의 약학적 조성물의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0417] 일부 구현예에서, 대상체에서 또는 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 제형을 제조하는 데 있어서 본원에 제공된 것과 같은 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 치료하는 것은 본원에 제공된 것과 같은 하나 이상의 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 약학적 조성물, 또는 전구약물의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0418] 일부 구현예에서, 대상체에서 CDK 효소를 억제하기 위한 본원에 기술된 것과 같은 약학적 조성물의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 용도는 본원에 기술된 것과 같은 하나 이상의 약학적 조성물의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, CDK 효소는 CDK9이다.
- [0419] 대상 방법은 CDK와 관련된 질환 또는 장애 병태를 치료하는 데 유용하다. CDK의 비정상적인 활성 또는 발현 수준으로부터 직접 또는 간접적으로 발생하는 임의의 질환 또는 장애 병태는 의도된 질환 또는 장애 병태일 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체에서 또는 CDK와 연관된 질환 또는 장애 병태의 치료를 필요로 하는 대상체에서 CDK와 연관된 질환 또는 장애 병태를 치료하기 위한 상기 방법은 본원에 제공된 것과 같은 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII 또는 본원에 기술된 것과 같은 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0420] CDK와 연관된 상이한 질환 또는 장애 병태가 보고되어 있다. CDK는, 예를 들어 자가면역 질병, 신경변성(예컨대, 파킨슨병, 알츠하이머병 및 허혈), 염증성 질병, 바이러스성 감염, 및 암, 예컨대 결장암, 유방암, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 방광암, 난소암, 전립선암, 만성 림프성 백혈병, 림프종, 골수종, 급성 골수성 백혈병, 또는 췌장암에 관여되어 있다.
- [0421] 이러한 병태의 비제한적인 예는 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: 급성포종, 세엽세포 암종, 청신경종, 말단 흑자 흑색종, 선단한선종, 급성 호산구성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 거대모구성 백혈병, 급성 단핵구성 백혈병, 성숙을 동반한 급성 골수아세포 백혈병, 급성 골수성 수지상 세포 백혈병, 급성 골수성 백혈병(Acute myeloid leukemia), 급성 골수성 백혈병(Acute myelogenous leukemia), 급성 전골수성 백혈병, 범랑종(Adamantinoma), 선암종, 선양 낭성 암종, 선종, 샘모양 치원성 종양, 부신피질 암종, 성인 T-세포 백혈병, 공격성 NK-세포 백혈병, AIDS 관련 암, AIDS 관련 림프종, 폐포 연부 육종, 범랑아 세포 섬유종, 항문암, 역형성 큰세포 림프종, 역형성 갑상선암, 혈관면역모구 T 세포 림프종, 혈관근지방종, 혈

관육종, 충수암, 성상세포종, 비정형 기형 횡문근 종양, 기저 세포 암종, 기저-유사 암종, B 세포 백혈병, B 세포 림프종, 벨리니관 암종, 담도암, 방광암, 모세포종, 골암, 골 종양, 뇌간 신경교종, 뇌 종양, 유방암, 브레너 종양, 기관지 종양, 기관지 폐포 암종, 갈색 종양, 버킷 림프종, 원발 부위를 알 수 없는 암, 카르시노이드 종양, 암종, 제자리 암종, 음경 암종, 원발 부위를 알 수 없는 암종, 암육종, 캐슬만병, 중추신경계 배아 종양, 소뇌 성상세포종, 대뇌 성상세포종, 자궁경부암, 담관암종, 연골종, 연골육종, 척삭종, 용모막암종, 맥락총 유두종, 만성 림프구성 백혈병, 만성 단핵구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 골수 증식성 장애, 만성 호중구성 백혈병, 투명 세포 종양, 결장암, 대장암, 두개인두종, 피부 T 세포 림프종, 데고스병, 용기성 피부섬유육종, 유피포낭, 복막 결합조직형성 소원형세포 종양, 미만성 거대 B 세포 림프종, 배엽부전성 신경상피종, 배아 암종, 내배엽종 종양, 자궁내막암, 자궁내막 자궁암, 자궁내막 종양, 장병증 관련 T 세포 림프종, 뇌실막모세포종, 뇌실막종, 유포피암, 상피모양 육종, 적백혈병, 식도암, 감각신경모세포종, 유잉 종양군, 유잉 육종군, 유잉 육종, 두개의 생식세포 종양, 생식선의 생식세포 종양, 간의 담관암, 유방외 파제트병, 나팔관암, 태아 속의 태아, 섬유종, 섬유육종, 여포성 림프종, 여포성 갑상선암, 담낭암, 담낭암, 신경절 신경아교종, 신경절신경종, 위암, 위 림프종, 위장암, 위장 관 카르시노이드 종양, 위장관 기질 종양, 위장 기질 종양, 생식세포 종양, 배세포종, 임신성 용모암종, 임신성 용모상피성 종양, 뼈의 거대 세포 종양, 다형성 교모세포종, 신경교종, 뇌교종증, 사구체 종양, 글루카곤종, 성선 모세포종, 과립막 세포 종양, 모양 세포 백혈병, 두경부암, 두경부암, 심장암, b-지중해빈혈 및 겸상 적혈구병(SCD)과 같은 혈액소병증, 혈관모세포종, 혈관주위세포종, 혈관육종, 혈액학적 악성종양, 간세포 암종, 간비장 T 세포 림프종, 유전성 유방암-난소암 증후군, 호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 하인두암, 시상하부 신경교종, 염증성 유방암, 안구내 흑색종, 섬 세포 암종, 섬 세포 종양, 청소년 골수단핵구성 백혈병, 카포시 육종, 카포시 육종, 신장암, 담관 종양, 크루첸베르그 종양, 후두암, 후두암, 악성 흑색점 흑색종, 백혈병, 입술 및 구강암, 지방육종, 폐암, 황체종, 림프관종, 림프관육종, 림프상피종, 림프성 백혈병, 림프종, 거대글로불린혈증, 악성 섬유성 조직구종, 악성 섬유성 조직구종, 뼈의 악성 섬유성 조직구종, 악성 신경교종, 악성 중피종, 악성 말초 신경초종, 악성 횡문근 종양, 악성 트리톤 종양, MALT 림프종, 외투 세포 림프종, 비만 세포 백혈병, 비만 세포증, 종격동 생식 세포 종양, 종격동 종양, 갑상선 수질암, 수모세포종, 수모세포종, 수질상피종, 흑색종, 흑색종, 수막종, 메르켈 세포 암종, 중피종, 중피종, 잠복 원발성 전이성 편평 경부암, 전이성 요로상피 암종, 혼합 물리관 종양, 단핵구성 백혈병, 구강암, 점액성 종양, 다발성 내분비 신생물 증후군, 다발성 골수종, 다발성 골수종, 균상식육종, 균상식육종, 골수이형성증, 골수이형성 증후군, 골수성 백혈병, 골수성 육종, 골수증식성 질환, 점액종, 비강암, 비인두암, 비인두 암종, 신생물, 신경종, 신경아세포종, 신경아세포종, 신경섬유종, 신경종, 결절성 흑색종, 비호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 비흑색종 피부암, 비소세포 폐암, 안구 종양학, 핏지성상세포종, 희소돌기아교종, 종양세포종, 시신경초 수막종, 구강암, 구강암, 구인두암, 골육종, 골육종, 난소암, 난소암, 난소 상피암, 난소 생식세포 종양, 난소 저악성 잠재적 종양, 유방 파제트병, 판코스트 종양, 췌장암, 췌장암, 유두 갑상선암, 유두종증, 부신경절종, 부비동암, 부갑상선암, 음경암, 혈관주위 상피 세포 종양, 인두암, 갈색세포종, 중간체 분화의 송과체 실질 종양, 송과체모세포종, 뇌하수체세포종, 뇌하수체 선종, 뇌하수체 종양, 형질 세포 신생물, 흉막폐아세포종, 다배아종, 전구체 T-림프모구성 림프종, 원발성 중추신경계 림프종, 원발성 삼출액 림프종, 원발성 간세포암, 원발성 간암, 원발성 복막암, 원시 신경 외배엽 종양, 전립선암, 복막가점액종, 직장암, 신세포암종, 염색체 15 상의 NUT 유전자를 포함하는 호환기 암종, 망막아종, 횡문근종, 횡문근육종, 리히터 형질전환(Richter's transformation), 영치꼬리 기형종, 침샘암, 육종, 슈반노마티스증, 피지선 암종, 이차 신생물, 종기종, 장액성 종양, 세르톨리-라이디히 세포 종양, 성대-기질 종양, 세자리 증후군, 반지 세포 암종, 피부암, 작은 청색 원형 세포 종양, 소세포 암종, 소세포 폐암, 소세포 림프종, 소장암, 연조직 육종, 소마토스타틴종, 매연성 사마귀, 척수 종양, 척추 종양, 비장 변연부 림프종, 편평 세포 암종, 위암, 표재성 확산 흑색종, 천막 위 원시 신경 외배엽 종양, 표면 상피-기질 종양, 윤활막 육종, T-세포 급성 림프모구성 백혈병, T 세포 거대과립 림프구 백혈병, T 세포 백혈병, T 세포 림프종, T 세포 전립선구성 백혈병, 기형종, 말단 림프암, 고환암, 포막종, 인후암, 흉선 암종, 흉선종, 갑상선암, 신우 및 요관의 이행 세포암, 이행 세포 암종, 요막관암, 요도암, 비뇨생식기 신생물, 자궁 육종, 포도막 흑색종, 질암, 베르너 모리스 증후군, 사마귀 모양 암종, 시각 경로 신경교종, 외음부암, 발렌트스트롬 거대글로불린혈증, 와르틴 종양, 빌름스 종양, 또는 이들의 임의의 조합.

[0422] 일부 구현예에서, 상기 방법은 종양 혈관형성; 류마티스 관절염과 같은 만성 염증성 질환; 죽상경화증; 염증성 장 질환; 건선, 습진, 및 경피증과 같은 피부 질환; 당뇨병; 당뇨병성 망막병증; 미숙아 망막병증; 연령 관련 황반 변성; 혈관종; 신경교종; 흑색종; 카포시 육종; 및 난소, 유방, 폐, 췌장, 전립선, 결장, 및 표피암으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환을 치료하기 위한 것이다.

[0423] 다른 구현예에서, 상기 방법은 유방암, 폐암, 췌장암, 전립선암, 결장암, 난소암, 자궁암, 또는 자궁경부암으로

부터 선택된 질환을 치료하기 위한 것이다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 본원에 기술된 것과 같은 결정질 형태 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체 또는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

- [0424] 다른 구현예에서, 상기 방법은 백혈병, 예컨대 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 모양 세포 백혈병, 골수이형성증, 골수증식성 장애, 급성 골수원성 백혈병(AML), 만성 골수원성 백혈병(CML), 비만세포증, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 다발성 골수종(MM), 골수이형성 증후군(MDS) 또는 표피양 암으로부터 선택된 질환을 치료하기 위한 것이다.
- [0425] 일부 구현예에서, 대상체에서 또는 비정상적인 CDK 활성화와 연관된 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 비정상적인 CDK 활성화와 연관된 질환 또는 장애를 치료하는 데 사용되는 본원에 제공된 것과 같은 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII이 본원에 제공되며, 여기서 사용은 본원에 제공된 것과 같은 하나 이상의 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 약학적 조성물, 또는 전구약물의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0426] 일부 구현예에서, 대상체에서 또는 비정상적인 CDK 활성화와 연관된 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 비정상적인 CDK 활성화와 연관된 질환 또는 장애를 치료하는 데 사용되는 본원에 기술된 것과 같은 약학적 조성물이 본원에 제공되며, 여기서 사용은 본원에 기술된 것과 같은 하나 이상의 약학적 조성물의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0427] 일부 구현예에서, 대상체에서 또는 비정상적인 CDK 활성화와 연관된 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 비정상적인 CDK 활성화와 연관된 질환 또는 장애를 치료하는 제형을 제조함에 있어서, 본원에 제공된 것과 같은 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 용도는 본원에 제공된 것과 같은 하나 이상의 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 약학적 조성물, 또는 전구약물의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0428] 일부 구현예에서, 대상체에서 또는 비정상적인 CDK 활성화와 연관된 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 비정상적인 CDK 활성화와 연관된 질환 또는 장애를 치료하기 위한 본원에 기술된 것과 같은 약학적 조성물의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 용도는 본원에 기술된 것과 같은 하나 이상의 약학적 조성물의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 비정상적인 CDK 활성화와 연관된 질환 또는 장애는 결장암, 유방암, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 방광암, 난소암, 전립선암, 만성 림프구성 백혈병, 림프종, 골수종, 급성 골수성 백혈병, 또는 췌장암이다.
- [0429] 일부 구현예에서, 대상체에서 또는 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 데 사용되는 본원에 제공된 것과 같은 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII이 본원에 제공되며, 여기서 사용은 본원에 제공된 것과 같은 하나 이상의 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 약학적 조성물, 또는 전구약물의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0430] 일부 구현예에서, 대상체에서 또는 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 데 사용되는 본원에 기술된 것과 같은 약학적 조성물이 본원에 제공되며, 여기서 사용은 본원에 기술된 것과 같은 하나 이상의 약학적 조성물의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0431] 일부 구현예에서, 대상체에서 또는 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 제형을 제조하는 데 있어서 본원에 제공된 것과 같은 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 용도는 본원에 제공된 것과 같은 하나 이상의 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 약학적 조성물, 또는 전구약물의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0432] 일부 구현예에서, 대상체에서 또는 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하기 위하나 본원에 기술된 것과 같은 약학적 조성물의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 용도는 본원에 기술된 것과 같은 하나 이상의 약학적 조성물의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 암은 결장암, 유방암, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 방광암, 난소암, 전립선암, 만성 림프구성 백혈병, 림프종, 골수종, 급성 골수성 백혈병, 또는 췌장암이다.
- [0433] 일부 구현예에서, 대상체에서 또는 암 또는 종양 세포에서 세포자멸사의 유도를 필요로 하는 대상체에서 암 또는 종양 세포에서 세포자멸사를 유도하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 본원에 제공

된 것과 같은 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 또는 본원에 기술된 것과 같은 약학적 조성물의 유효량을 암 또는 종양 세포와 접촉시키거나, 이를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체에서 암 또는 암 또는 종양 세포에서 세포자멸사의 유도를 필요로 하는 대상체에서 암 또는 종양 세포에서 세포자멸사를 유도하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 본원에 제공된 것과 같은 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물의 유효량을 암 또는 종양 세포와 접촉시키거나, 이를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체에서 암 또는 암 또는 종양 세포에서 세포자멸사의 유도를 필요로 하는 대상체에서 암 또는 종양 세포에서 세포자멸사를 유도하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 본원에 제공된 것과 같은 약학적 조성물의 유효량을 암 또는 종양 세포와 접촉시키거나, 이를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 암 또는 종양은 높은 수준의 MYC 증폭 및 과발현을 갖는다. 일부 구현예에서, 암세포 또는 종양은 악성인 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 암 세포 또는 종양은 혈액암 세포 또는 종양인 것을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 혈액암은 B 세포 급성 림프구성 백혈병(B-ALL), T 세포 급성 림프구성 백혈병(T-ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 비호지킨 림프종, 육종, 전립선, 선양 양성 암종(ACC), 또는 비소세포 폐암(NSCLC)이다. 일부 구현예에서, 종양 세포는 고형 종양으로부터 유래한다. 일부 구현예에서, 고형 종양은 췌장 암종, 위 및 위식도 암종, NSCLC, 또는 육종이다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 방법은 종양 세포를 표적화 요법과 같은 추가 치료제와 접촉시키는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 표적화 요법은 본원에 기술된 것과 같다. 일부 구현예에서, 표적화 요법은 BCL2 억제제이다. 일부 구현예에서, BCL2 억제제는 베네토클락스이다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 완전한 종양 퇴행과 같은 완전한 반응을 달성한다.

[0434] 일부 구현예에서, 대상체에서 암 또는 암 또는 종양 세포에서 세포자멸사의 유도를 필요로 하는 대상체에서 암 또는 종양 세포에서 세포자멸사를 유도하기 위해 사용되는 본원에 제공된 것과 같은 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII이 본원에 제공되며, 여기서 사용하는 것은 결정질 형태, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물의 유효량을 암 또는 종양 세포와 접촉시키거나, 이를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0435] 일부 구현예에서, 대상체에서 암 또는 암 또는 종양 세포에서 세포자멸사의 유도를 필요로 하는 대상체에서 암 또는 종양 세포에서 세포자멸사를 유도하기 위한 본원에 제공된 것과 같은 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 사용하는 것은 결정질 형태, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물의 유효량을 암 또는 종양 세포와 접촉시키거나, 이를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0436] 일부 구현예에서, 대상체에서 암 또는 암 또는 종양 세포에서 세포자멸사의 유도를 필요로 하는 대상체에서 암 또는 종양 세포에서 세포자멸사를 유도하기 위한 제형을 제조하는 데 있어서, 본원에 제공된 것과 같은 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 용도는 결정질 형태, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물의 유효량을 암 또는 종양 세포와 접촉시키거나, 이를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0437] 일부 구현예에서, 대상체에서 암 또는 암 또는 종양 세포에서 세포자멸사의 유도를 필요로 하는 대상체에서 암 또는 종양 세포에서 세포자멸사를 유도하기 위해 사용되는 본원에 기술된 것과 같은 약학적 조성물이 본원에 제공되며, 여기서 사용하는 것은 본원에 제공된 것과 같은 약학적 조성물의 유효량을 암 또는 종양 세포와 접촉시키거나, 이를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0438] 일부 구현예에서, 대상체에서 암 또는 암 또는 종양 세포에서 세포자멸사의 유도를 필요로 하는 대상체에서 암 또는 종양 세포에서 세포자멸사를 유도하기 위한 본원에 기술된 것과 같은 약학적 조성물의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 용도는 본원에 제공된 것과 같은 약학적 조성물의 유효량을 암 또는 종양 세포와 접촉시키거나, 이를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0439] 일부 구현예에서, 대상체에서 암 또는 암 또는 종양 세포에서 세포자멸사의 유도를 필요로 하는 대상체에서 암 또는 종양 세포에서 세포자멸사를 유도하기 위한 제형을 제조하는 데 있어서 본원에 기술된 것과 같은 약학적 조성물의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 용도는 본원에 제공된 것과 같은 약학적 조성물의 유효량을 암 또는 종양 세포와 접촉시키거나, 이를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0440] 일부 구현예에서, 대상체에서 암 또는 암 또는 종양 세포에서 Ser2RNAP2의 인산화의 억제를 필요로 하는 대상체에서 암 또는 종양 세포에서 Ser2RNAP2의 인산화를 억제하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 본원에 제공된

것과 같은 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 또는 본원에 기술된 것과 같은 약학적 조성물의 유효량을 암 또는 종양 세포와 접촉시키거나, 이를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체에서 또는 암 또는 종양 세포에서 Ser2RNAP2의 인산화의 억제를 필요로 하는 대상체에서 이를 억제하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 본원에 제공된 것과 같은 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물의 유효량을 암 또는 종양 세포와 접촉시키거나, 이를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체에서 또는 암 또는 종양 세포에서 Ser2RNAP2의 인산화의 억제를 필요로 하는 대상체에서 암 또는 종양 세포에서 Ser2RNAP2의 인산화를 억제하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 본원에 기술된 것과 같은 약학적 조성물의 유효량을 암 또는 종양 세포와 접촉시키거나, 이를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 인산화는 적어도 또는 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100%만큼 억제된다. 일부 구현예에서, 암 또는 종양은 높은 수준의 MYC 증폭 및 과발현을 갖는다. 일부 구현예에서, 암세포는 악성이다. 일부 구현예에서, 암세포 혈액암 세포이다. 일부 구현예에서, 혈액암은 B 세포 급성 림프구성 백혈병(B-ALL), T 세포 급성 림프구성 백혈병(T-ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 비호지킨 림프종, 육종, 전립선, 선양 양성 암종(ACC), 또는 비소세포 폐암(NSCLC)이다. 일부 구현예에서, 종양 세포는 고형 종양으로부터 유래한다. 일부 구현예에서, 고형 종양은 췌장 암종, 위 및 위식도 암종, NSCLC, 또는 육종이다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 방법은 종양 세포를 표적화 요법과 접촉시키는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 표적화 요법은 본원에 기술된 것과 같다. 일부 구현예에서, 표적화 요법은 BCL2 억제제이다. 일부 구현예에서, BCL2 억제제는 베네토클라크이다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 완전한 종양 퇴행을 달성한다.

[0441] 일부 구현예에서, 대상체에서 또는 암 또는 종양 세포에서 Ser2RNAP2의 인산화의 억제를 필요로 하는 대상체에서 암 또는 종양 세포에서 Ser2RNAP2의 인산화를 억제하기 위해 사용되는 본원에 제공된 것과 같은 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII이 본원에 제공되며, 여기서 사용하는 것은 결정질 형태, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물의 유효량을 암 또는 종양 세포와 접촉시키거나, 이를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0442] 일부 구현예에서, 대상체에서 또는 암 또는 종양 세포에서 Ser2RNAP2의 인산화의 억제를 필요로 하는 대상체에서 암 또는 종양 세포에서 Ser2RNAP2의 인산화를 억제하기 위한 본원에 제공된 것과 같은 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 용도는 것은 결정질 형태, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물의 유효량을 암 또는 종양 세포와 접촉시키거나, 이를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0443] 일부 구현예에서, 대상체에서 또는 암 또는 종양 세포에서 Ser2RNAP2의 인산화의 억제를 필요로 하는 대상체에서 암 또는 종양 세포에서 Ser2RNAP2의 인산화를 억제하기 위한 제형을 제조하는 데 있어서, 본원에 제공된 것과 같은 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 용도는 결정질 형태, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물의 유효량을 암 또는 종양 세포와 접촉시키거나, 이를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0444] 일부 구현예에서, 대상체에서 또는 암 또는 종양 세포에서 Ser2RNAP2의 인산화의 억제를 필요로 하는 대상체에서 암 또는 종양 세포에서 Ser2RNAP2의 인산화를 억제하기 위해 사용되는 약학적 조성물이 본원에 제공되며, 여기서 억제하는 것은 약학적 조성물의 유효량을 암 또는 종양 세포와 접촉시키거나, 이를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0445] 일부 구현예에서, 대상체에서 또는 암 또는 종양 세포에서 Ser2RNAP2의 인산화의 억제를 필요로 하는 대상체에서 암 또는 종양 세포에서 Ser2RNAP2의 인산화를 억제하기 위한 약학적 조성물의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 억제하는 것은 약학적 조성물의 유효량을 암 또는 종양 세포와 접촉시키거나, 이를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0446] 일부 구현예에서, 대상체에서 또는 암 또는 종양 세포에서 Ser2RNAP2의 인산화의 억제를 필요로 하는 대상체에서 암 또는 종양 세포에서 Ser2RNAP2의 인산화를 억제하기 위한 제형을 제조하는 데 있어서 약학적 조성물의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 억제하는 것은 약학적 조성물의 유효량을 암 또는 종양 세포와 접촉시키거나, 이를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0447] 일부 구현예에서, 대상체에서 또는 암 또는 종양 세포에서 유도된 골수성 백혈병 세포 분화 단백질 Mcl-1(MCL1)의 수준의 감소를 필요로 하는 대상체에서 암 또는 종양 세포에서 유도된 골수성 백혈병 세포 분화 단백질 Mcl-1(MCL1)의 수준을 감소시키는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 본원에 제공된 것과 같은 결정질 형

태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 또는 본원에 기술된 것과 같은 약학적 조성물의 유효량을 암 또는 종양 세포와 접촉시키거나, 이를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체에서 또는 암 또는 종양 세포에서 유도된 골수성 백혈병 세포 분화 단백질 McI-1(MCL1) 수준의 감소를 필요로 하는 대상체에서 이를 감소시키는 방법이 제공되며, 상기 방법은 본원에 제공된 것과 같은 결정질 형태, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물의 유효량을 암 또는 종양 세포와 접촉시키거나, 이를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체에서 또는 암 또는 종양 세포에서 유도된 골수성 백혈병 세포 분화 단백질 McI-1(MCL1) 수준의 감소를 필요로 하는 대상체에서 이를 감소시키는 방법이 제공되며, 상기 방법은 본원에 기술된 것과 같은 약학적 조성물의 유효량을 암 또는 종양 세포와 접촉시키거나, 이를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 암 또는 종양은 높은 수준의 MYC 증폭 및 과발현을 갖는다. 일부 구현예에서, 암세포는 악성이다. 일부 구현예에서, 암세포 혈액암 세포이다. 일부 구현예에서, 혈액암은 B 세포 급성 림프구성 백혈병(B-ALL), T 세포 급성 림프구성 백혈병(T-ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 비호지킨 림프종, 육종, 전립선, 선양 양성 암종(ACC), 또는 비소세포 폐암(NSCLC)이다. 일부 구현예에서, 종양 세포는 고형 종양으로부터 유래한다. 일부 구현예에서, 고형 종양은 췌장 암종, 위 및 위식도 암종, NSCLC, 또는 육종이다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 방법은 종양 세포를 표적화 요법과 접촉시키는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 표적화 요법은 본원에 기술된 것과 같다. 일부 구현예에서, 표적화 요법은 BCL2 억제제이다. 일부 구현예에서, BCL2 억제제는 베네토클락스이다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 완전한 종양 퇴행을 달성한다.

[0448] 일부 구현예에서, 대상체에서 또는 암 또는 종양 세포에서 유도된 골수성 백혈병 세포 분화 단백질 McI-1(MCL1)의 수준의 감소를 필요로 하는 대상체에서 암 또는 종양 세포에서 유도된 골수성 백혈병 세포 분화 단백질 McI-1(MCL1)의 수준을 감소시키기 위해 사용되는, 본원에 제공된 것과 같은 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII이 본원에 제공되며, 여기서 감소시키는 것은 결정질 형태, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물의 유효량을 암 또는 종양 세포와 접촉시키거나, 이를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 유도된 골수성 백혈병 세포 분화 단백질 McI-1(MCL1)의 수준은 적어도 또는 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100%만큼 감소된다.

[0449] 일부 구현예에서, 대상체에서 또는 암 또는 종양 세포에서 유도된 골수성 백혈병 세포 분화 단백질 McI-1(MCL1)의 수준의 감소를 필요로 하는 대상체에서 암 또는 종양 세포에서 유도된 골수성 백혈병 세포 분화 단백질 McI-1(MCL1)의 수준을 감소시키기 위한, 본원에 제공된 것과 같은 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 감소시키는 것은 결정질 형태, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물의 유효량을 암 또는 종양 세포와 접촉시키거나, 이를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0450] 일부 구현예에서, 대상체에서 또는 암 또는 종양 세포에서 유도된 골수성 백혈병 세포 분화 단백질 McI-1(MCL1)의 수준의 감소를 필요로 하는 대상체에서 암 또는 종양 세포에서 유도된 골수성 백혈병 세포 분화 단백질 McI-1(MCL1)의 수준을 감소시키기 위한 제형을 제조하는 데 있어서, 본원에 제공된 것과 같은 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 감소시키는 것은 결정질 형태, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물의 유효량을 암 또는 종양 세포와 접촉시키거나, 이를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0451] 일부 구현예에서, 대상체에서 또는 암 또는 종양 세포에서 유도된 골수성 백혈병 세포 분화 단백질 McI-1(MCL1) 수준의 감소를 필요로 하는 대상체에서 이를 감소시키기 위해 사용되는 약학적 조성물이 본원에 제공되며, 여기서 감소시키는 것은 약학적 조성물의 유효량을 암 또는 종양 세포와 접촉시키거나, 이를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0452] 일부 구현예에서, 대상체에서 또는 암 또는 종양 세포에서 유도된 골수성 백혈병 세포 분화 단백질 McI-1(MCL1) 수준의 감소를 필요로 하는 대상체에서 이를 감소시키기 위한 약학적 조성물의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 감소시키는 것은 약학적 조성물의 유효량을 암 또는 종양 세포와 접촉시키거나, 이를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0453] 일부 구현예에서, 대상체에서 또는 암 또는 종양 세포에서 유도된 골수성 백혈병 세포 분화 단백질 McI-1(MCL1) 수준의 감소를 필요로 하는 대상체에서 이를 감소시키기 위한 제형을 제조하는 데 있어서 약학적 조성물의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 감소시키는 것은 약학적 조성물의 유효량을 암 또는 종양 세포와 접촉시키거나, 이를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

- [0454] 일부 구현예에서, 대상체에서 또는 암 또는 종양 세포에서 MYC 단백질의 수준의 감소를 필요로 하는 대상체에서 암 또는 종양 세포에서 MYC 단백질의 수준을 감소시키는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 본원에 제공된 것과 같은 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I-XIII, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 또는 본원에 기술된 것과 같은 약학적 조성물의 유효량을 암 또는 종양 세포와 접촉시키거나, 이를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체에서 또는 암 또는 종양 세포에서 MYC 단백질의 수준의 감소를 필요로 하는 대상체에서 MYC 단백질의 수준을 감소시키는 방법이 제공되며, 상기 방법은 본원에 제공된 것과 같은 결정질 형태, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물의 유효량을 암 또는 종양 세포와 접촉시키거나, 이를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 암 또는 종양은 높은 수준의 MYC 증폭 및 과발현을 갖는다. 일부 구현예에서, 암세포는 악성이다. 일부 구현예에서, 암세포 혈액암 세포이다. 일부 구현예에서, 혈액암은 B 세포 급성 림프구성 백혈병(B-ALL), T 세포 급성 림프구성 백혈병(T-ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 비호지킨 림프종, 육종, 전립선, 선양 낭성 암종(ACC), 또는 비소세포 폐암(NSCLC)이다. 일부 구현예에서, 종양 세포는 고형 종양으로부터 유래한다. 일부 구현예에서, 고형 종양은 췌장 암종, 위 및 위식도 암종, NSCLC, 또는 육종이다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 방법은 종양 세포를 표적화 요법과 접촉시키는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 표적화 요법은 본원에 기술된 것과 같다. 일부 구현예에서, 표적화 요법은 BCL2 억제제이다. 일부 구현예에서, BCL2 억제제는 베네토클라스이다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 완전한 종양 퇴행을 달성한다. 일부 구현예에서, 종양은 적어도 또는 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100%만큼 퇴행된다.
- [0455] 일부 구현예에서, 대상체에서 또는 암 또는 종양 세포에서 MYC 단백질의 수준의 감소를 필요로 하는 대상체에서 암 또는 종양 세포에서 MYC 단백질의 수준을 감소시키기 위해 사용되는 본원에 제공된 것과 같은 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I-XIII이 본원에 제공되며, 여기서 감소시키는 것은 결정질 형태, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물의 유효량을 암 또는 종양 세포와 접촉시키거나, 이를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0456] 일부 구현예에서, 대상체에서 또는 암 또는 종양 세포에서 MYC 단백질의 수준의 감소를 필요로 하는 대상체에서 암 또는 종양 세포에서 MYC 단백질의 수준을 감소시키기 위한 본원에 제공된 것과 같은 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I-XIII의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 감소시키는 것은 결정질 형태, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물의 유효량을 암 또는 종양 세포와 접촉시키거나, 이를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0457] 일부 구현예에서, 대상체에서 또는 암 또는 종양 세포에서 MYC 단백질의 수준의 감소를 필요로 하는 대상체에서 암 또는 종양 세포에서 MYC 단백질의 수준을 감소시키기 위한 제형을 제조하는 데 있어서, 본원에 제공된 것과 같은 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I-XIII의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 감소시키는 것은 결정질 형태, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물의 유효량을 암 또는 종양 세포와 접촉시키거나, 이를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0458] 일부 구현예에서, 대상체에서 또는 암 또는 종양 세포에서 MYC 단백질의 수준의 감소를 필요로 하는 대상체에서 MYC 단백질의 수준을 감소시키기 위해 사용되는 약학적 조성물이 본원에 제공되며, 여기서 감소시키는 것은 약학적 조성물의 유효량을 암 또는 종양 세포와 접촉시키거나, 이를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0459] 일부 구현예에서, 대상체에서 또는 암 또는 종양 세포에서 MYC 단백질의 수준의 감소를 필요로 하는 대상체에서 MYC 단백질의 수준을 감소시키기 위한 약학적 조성물의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 감소시키는 것은 약학적 조성물의 유효량을 암 또는 종양 세포와 접촉시키거나, 이를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0460] 일부 구현예에서, 대상체에서 또는 암 또는 종양 세포에서 MYC 단백질의 수준의 감소를 필요로 하는 대상체에서 MYC 단백질의 수준을 감소시키기 위한 제형을 제조하는 데 있어서 약학적 조성물의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 감소시키는 것은 약학적 조성물의 유효량을 암 또는 종양 세포와 접촉시키거나, 이를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0461] 일부 구현예에서, 대상체에서 또는 암 또는 종양 세포의 증식 억제를 필요로 하는 대상체에서 암 또는 종양 세포의 증식을 억제하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 본원에 제공된 것과 같은 결정질 형태, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물, 또는 본원에 기술된 것과 같은 약학적 조성물의 유효량을 암 또는

종양 세포와 접촉시키거나, 이를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체에서 또는 암 또는 종양 세포의 증식 억제를 필요로 하는 대상체에서 암 또는 종양 세포의 증식을 억제하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 본원에 제공된 것과 같은 본원에 기술된 것과 같은 결정질 형태, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물의 유효량을 암 또는 종양 세포와 접촉시키거나, 이를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체에서 또는 암 또는 종양 세포의 증식 억제를 필요로 하는 대상체에서 암 또는 종양 세포의 증식을 억제하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 본원에 기술된 것과 같은 약학적 조성물의 유효량을 암 또는 종양 세포와 접촉시키거나, 이를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 암 또는 종양은 높은 수준의 MYC 증폭 및 과발현을 갖는다. 일부 구현예에서, 암세포는 악성이다. 일부 구현예에서, 암세포 혈액암 세포이다. 일부 구현예에서, 혈액암은 B 세포 급성 림프구성 백혈병(B-ALL), T 세포 급성 림프구성 백혈병(T-ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 비호지킨 림프종, 육종, 전립선, 선양 낭성 암종(ACC), 또는 비소세포 폐암(NSCLC)이다. 일부 구현예에서, 종양 세포는 고형 종양으로부터 유래한다. 일부 구현예에서, 고형 종양은 췌장 암종, 위 및 위식도 암종, NSCLC, 또는 육종이다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 방법은 종양 세포를 표적화 요법과 접촉시키는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 표적화 요법은 본원에 기술된 것과 같다. 일부 구현예에서, 표적화 요법은 BCL2 억제제이다. 일부 구현예에서, BCL2 억제제는 베네토클락스이다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 완전한 종양 퇴행을 달성한다.

[0462] 일부 구현예에서, 대상체에서 또는 암 또는 종양 세포의 증식 억제를 필요로 하는 대상체에서 암 또는 종양 세포의 증식을 억제하기 위해 사용되는 본원에 제공된 것과 같은 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII이 본원에 제공되며, 여기서 억제하는 것은 결정질 형태, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물의 유효량을 암 또는 종양 세포와 접촉시키거나, 이를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 증식은 적어도 또는 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 또는 100%만큼 억제된다.

[0463] 일부 구현예에서, 대상체에서 또는 암 또는 종양 세포의 증식 억제를 필요로 하는 대상체에서 암 또는 종양 세포의 증식을 억제하기 위한 본원에 제공된 것과 같은 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 억제하는 것은 결정질 형태, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물의 유효량을 암 또는 종양 세포와 접촉시키거나, 이를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0464] 일부 구현예에서, 대상체에서 또는 암 또는 종양 세포의 증식 억제를 필요로 하는 대상체에서 암 또는 종양 세포의 증식을 억제하기 위한 제형을 제조하는 데 있어서, 본원에 제공된 것과 같은 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 억제하는 것은 결정질 형태, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물의 유효량을 암 또는 종양 세포와 접촉시키거나, 이를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0465] 일부 구현예에서, 대상체에서 또는 암 또는 종양 세포의 증식 억제를 필요로 하는 대상체에서 암 또는 종양 세포의 증식을 억제하기 위해 사용되는 약학적 조성물이 본원에 제공되며, 여기서 억제하는 것은 약학적 조성물의 유효량을 암 또는 종양 세포와 접촉시키거나, 이를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0466] 일부 구현예에서, 대상체에서 또는 암 또는 종양 세포의 증식 억제를 필요로 하는 대상체에서 암 또는 종양 세포의 증식을 억제하기 위한 약학적 조성물의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 억제하는 것은 약학적 조성물의 유효량을 암 또는 종양 세포와 접촉시키거나, 이를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0467] 일부 구현예에서, 대상체에서 또는 암 또는 종양 세포의 증식 억제를 필요로 하는 대상체에서 암 또는 종양 세포의 증식을 억제하기 위한 제형을 제조하는 데 있어서 약학적 조성물의 용도가 본원에 제공되며, 여기서 억제하는 것은 약학적 조성물의 유효량을 암 또는 종양 세포와 접촉시키거나, 이를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0468] 본원에 제공된 것과 같은 결정질 형태, 예컨대 본 개시의 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII뿐만 아니라 이를 포함하는 약학적 조성물은 기술된 질환 중 어느 하나를 치료하기 위해 단독으로 투여되거나 의학적으로 투여될 수 있다. 의학적으로 투여될 수 있다. 의학적으로 투여될 수 있다. 예를 들어 수술 및 방사선 요법(예를 들어, 감마-방사선, 중성자 빔 방사선 요법, 전자 빔 방사선 요법, 양성자 요법, 근접 방사선 요법, 전신 방사선 동위원소)을 포함한다.

[0469] 다른 양태에서, 본원에 제공된 것과 같은 결정질 형태, 예컨대 본 개시의 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII뿐만 아니라 이를 포함하는 약학적 조성물은 기술된 질환 중 어느 하나를 치료하기 위해 단독으로 투여되거나 하나 이상의 다른 제제와 병용으로 투여될 수 있다.

[0470] 다른 방법에서, 본원에 제공된 것과 같은 결정질 형태, 예컨대 본 개시의 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII

뿐만 아니라 이를 포함하는 약학적 조성물은 핵 수용체 제제의 작용제와 병용으로 투여될 수 있다.

[0471] 다른 방법에서, 본원에 제공된 것과 같은 결정질 형태, 예컨대 본 개시의 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII 뿐만 아니라 이를 포함하는 약학적 조성물은 핵 수용체 제제의 길항제와 병용으로 투여될 수 있다.

[0472] 다른 방법에서, 본원에 제공된 것과 같은 결정질 형태, 예컨대 본 개시의 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII 뿐만 아니라 이를 포함하는 약학적 조성물은 항증식제와 병용으로 투여될 수 있다.

[0473] **병용 요법**

[0474] 암 및 다른 증식성 질환을 치료하기 위해, 본원에 제공된 것과 같은 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII은 화학요법제, 핵 수용체의 작용제 또는 길항제, 또는 다른 항증식제와 병용으로 사용될 수 있다. 상기 화합물은 의학적 요법, 예컨대 수술 또는 방사선 요법, 예를 들어 감마-방사선, 중성자 빔 방사선 요법, 전자 빔 방사선 요법, 양성자 요법, 근접요법, 및 전신 방사성 동위원소와 병용으로 사용될 수도 있다. 적합한 화학요법제의 예는 아바렐렉스, 알데슬레우킨, 알렘투주맙, 알리트레티노인, 알로푸리놀, 울-트랜스 레틴산, 알트레타민, 아나스트로졸, 삼산화비소, 아스파라기나제, 아자시티딘, 벤다무스틴, 베바시주맙, 벡사로텐, 블레오마이신, 보르테조미, 보르테조밍, 부설판 정맥내 투여제(busulfan intravenous), 부설판 경구 투여제(busulfan oral), 칼루스테론, 카페시타빈, 카르보플라틴, 카르무스틴, 세특시맙, 클로람부실, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로파라빈, 사이클로포스파미드, 시타라빈, 다카르바진, 닥티노마이신, 달테파린 소듐, 다사티닙, 다우노루비신, 데시타빈, 데닐레우킨, 데닐레우킨 디프티톡스, 텍스라죽산, 도세탁셀, 독소루비신, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에쿨리주맙, 에피루비신, 에를로티닙, 에스트라무스틴, 에토포시드 포스페이트, 에토포시드, 엑세메스탄, 펜타닐 시트레이트, 필그라스티뮌, 플록수리딘, 플루다라빈, 플루오로우라실, 폴베스트란트, 게피티닙, 겐시타빈, 겐투주맙, 오조가미신, 고세렐린 아세테이트, 히스트렐린 아세테이트, 이브리투모맙 티옥세탄, 이다루비신, 이포스파미드, 이마티닙 메실레이트, 인터페론 알파 2a, 이리노테칸, 라파티닙 디토실레이트, 레날리도미드, 레트로졸, 류코보린, 류프롤리드 아세테이트, 레바미솔, 로무스틴, 메클로레타민, 메게스트롤 아세테이트, 멜팔란, 메르캅토프린, 메토트렉세이트, 메톡살렌, 미토마이신 C, 미토탄, 미톡산트론, 난드롤론 펜프로피오네이트, 넬라라빈, 노페투모맙, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 파미드로네이트, 파노비노스타트, 파니투무맙, 페가스파르가세, 페그필그라스티뮌, 페메트렉세드 다이소듐, 펜토스타틴, 피포브로만, 폴리카마이신, 프로카르바진, 퀴나크린, 라스부리카세, 리톡시맙, 룩솔리티닙, 소라페닙, 스트렙토조신, 수니티닙, 수니티닙 말레이트, 타목시펜, 테모졸로미드, 테니포시드, 테스토라톤, 탈리도미드, 티오구아닌, 티오테파, 토포테칸, 토레미펜, 토시투모맙, 트라스투주맙, 트레티노인, 우라실 머스타드, 발루비신, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 비노렐빈, 보린스타트 및 졸레드로네이트 중 어느 하나를 포함한다.

[0475] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 것과 같은 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII은 후성유전학적 조절인자를 표적화하는 치료제와 병용으로 사용될 수 있다. 후성유전학적 조절인자의 예는 브로모도메인 억제제, 히스톤 리신 메틸전이효소 억제제, 히스톤 아르기닌 메틸전이효소 억제제, 히스톤 탈메틸화효소 억제제, 히스톤 탈아세틸화효소 억제제, 히스톤 아세틸화효소 억제제, 및 DNA 메틸전이효소 억제제를 포함한다. 히스톤 탈아세틸화효소 억제제는, 예를 들어 보리노스타트를 포함한다. 히스톤 아르기닌 메틸전이효소 억제제는 단백질 아르기닌 메틸전이효소(PRMT), 예컨대 PRMT5, PRMT1, 및 PRMT4의 억제제를 포함한다. DNA 메틸전이효소 억제제는 DNMT1 및 DNMT3의 억제제를 포함한다.

[0476] 암 및 다른 증식성 질환을 치료하기 위하여, 본원에 제공된 것과 같은 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII은 표적화 요법과 병용으로 사용될 수 있으며, 이러한 표적화 요법에는 JAK 키나아제 억제제(예를 들어, 룩솔리티닙), PI3 키나아제 억제제(PI3K-델타 선택적 및 넓은 스펙트럼 PI3K 억제제를 포함함), MEK 억제제, 사이클린 의존성 키나아제 억제제(CDK4/6 억제제 및 CDK9 억제제를 포함함), BRAF 억제제, mTOR 억제제, 프로테아좀 억제제(예를 들어, 보르테조밍, 카르필조밍), HDAC 억제제(예를 들어, 파노비노스타트, 보리노스타트), DNA 메틸전이효소 억제제, 텍사메타손, 브로모 및 엑스트라 말단 계열 구성원(BET) 억제제, BTK 억제제(예를 들어, 이브루티닙, 아칼라브루티닙), BCL2 억제제(예를 들어, 베네토클락스), 이중 BCL2 계열 억제제(예를 들어, BCL2/BCLxL), PARP 억제제, FLT3 억제제, 또는 LSD1 억제제가 포함된다.

[0477] 일부 구현예에서, 면역 관문 분자의 억제제는 PD-1의 억제제, 예를 들어 항-PD-1 단클론 항체이다. 일부 구현예에서, 항-PD-1 단클론 항체는 니볼루맙, 펌브롤리주맙(MK-3475로도 알려짐), 또는 PDR001이다. 일부 구현예에서, 항-PD-1 단클론 항체는 니볼루맙 또는 펌브롤리주맙이다. 일부 구현예에서, 항-PD1 항체는 펌브롤리주맙이다. 일부 구현예에서, 면역 관문 분자의 억제제는 PD-L1의 억제제, 예를 들어 항-PD-L1 단클론 항체이다. 일부 구현예에서, 항-PD-L1 단클론 항체는 아테졸리주맙, 더발루맙, 또는 BMS-935559이다. 일부

구현예에서, 면역 관문 분자의 억제제는 CTLA-4의 억제제, 예를 들어 항-CTLA-4 항체이다. 일부 구현예에서, 항-CTLA-4 항체는 이필리무맙이다.

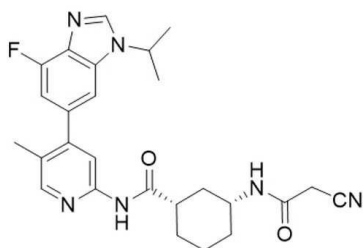
[0478] 일부 구현예에서, 제제는 알킬화제, 프로테아좀 억제제, 코르티코스테로이드, 또는 면역조절제이다. 알킬화제의 예에는 시클로포스파미드(CY), 멜팔란(MEL), 및 벤다무스틴이 포함된다. 일부 구현예에서, 프로테아좀 억제제는 카르필조미이다. 일부 구현예에서, 코르티코스테로이드는 텍사메타손(DEX)이다. 일부 구현예에서, 면역조절제는 레날리도미드(LEN) 또는 포말리도미드(POM)이다.

[0479] 자가면역 병태 또는 염증성 병태를 치료하기 위해, 본원에 제공된 것과 같은 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII은 코르티코스테로이드, 예컨대 트리암시놀론, 텍사메타손, 플루오시놀론, 코르티손, 프레드니솔론, 또는 플루메톨론과 병용으로 투여될 수 있다.

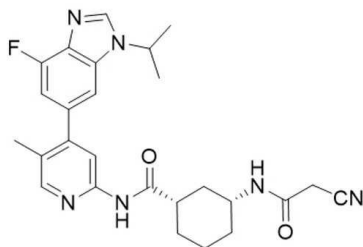
[0480] 자가면역 병태 또는 염증성 병태를 치료하기 위해, 본원에 제공된 것과 같은 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII은 면역 억제제, 예컨대 플루오시놀론 아세토니드(Retisert®), 리멕솔론(AL-2178, Vexol, Alcon), 또는 시클로스포린(Restasis®)과 병용으로 투여될 수 있다.

[0481] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 것과 같은 결정질 형태, 예컨대 식 I의 화합물의 결정질 형태 I~XIII은 본원에 제공된 질환, 장애, 또는 병태를 방지(prevent 또는 preventing)하거나 예방(prophylaxis)하는 방법에 사용된다. 일부 구현예에서, 결정질 형태는 본원에 제공된 병태 또는 질환의 재발을 예방하는 데 사용된다.

[0482] 본 개시는 또한 다음의 양태에 관한 것이다:



[0483] 양태 1. (식 I)의 식을 갖는 화합물의 결정질 형태.

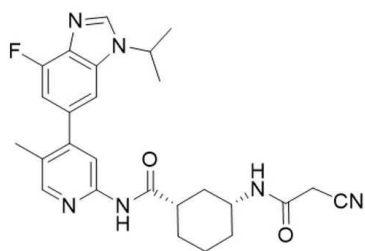


[0484] 양태 2. (식 I)의 식을 갖는 화합물의 결정질 형태로서, 결정질 형태는 형태 I인, 결정질 형태.

[0485] 양태 3. 양태 2에 있어서, 결정질 형태 I은 약 $7.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $8.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $10.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $11.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $13.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $14.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $15.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $16.8 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $18.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $20.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $21.6 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $22.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 및 약 $23.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.

[0486] 양태 4. 양태 2에 있어서, 결정질 형태 I은 도 2에 도시된 것과 같은 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.

[0487] 양태 5. 양태 2에 있어서, 결정질 형태 I은 약 $12.3 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 약 $11.0 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 약 $8.7 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 약 $7.8 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 약 $6.8 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 약 $6.2 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 약 $5.8 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 약 $5.3 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 약 $4.9 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 약 $4.3 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 약 $4.1 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 약 $4.0 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬, 및 약 $3.8 \pm 0.5^\circ$ 옹스트롬에서 하나 이상의 d-스페이싱 값을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.

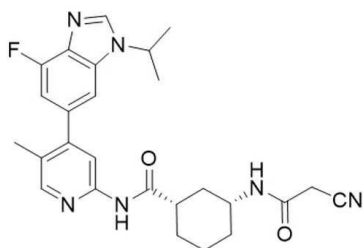


양태 6. (식 I)의 식을 갖는 화합물의 결정질 형태로서, 결정질 형태는 형태 II인, 결정질 형태.

양태 7. 양태 6에 있어서, 결정질 형태 II는 약 $7.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $8.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $10.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $11.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $13.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $15.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $16.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $17.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $18.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $19.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $21.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $21.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $22.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 및 약 $23.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.

양태 8. 양태 6에 있어서, 결정질 형태 II는 도 6에 도시된 것과 같은 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.

양태 9. 양태 6에 있어서, 결정질 형태 II는 약 $12.1 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $10.9 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $8.6 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $7.7 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $6.8 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $5.7 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $5.5 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $5.2 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.8 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.6 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.2 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.1 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.0 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 및 약 $3.8 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$ 에서의 하나 이상의 d-스페이싱 값을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.

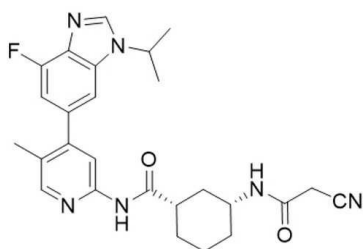


양태 10. (식 I)의 식을 갖는 화합물 및 공형성체를 포함하는 결정질 형태.

양태 11. 양태 10에 있어서, 공형성체는 산인, 결정질 형태.

양태 12. 양태 11에 있어서, 산은 약학적으로 허용 가능한 산인, 결정질 형태.

양태 13. 양태 12에 있어서, 약학적으로 허용 가능한 산은 숙신산, 아디프산, 푸마르산, 글루타르산, 젠티스산, 염산, 1-하이드록시-2-나프토산, 살리실산, 옥살산, 및 D-(-)-타르타르산으로부터 선택되는, 결정질 형태.



양태 14. (식 I)의 식을 갖는 화합물 및 숙신산을 포함하는 결정질 형태.

양태 15. 양태 14에 있어서, 식 I의 화합물과 숙신산의 몰비는 약 1:1인, 결정질 형태.

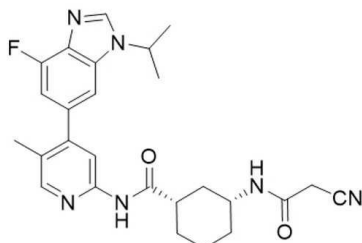
양태 16. 양태 15에 있어서, 결정질 형태는 형태 III인, 결정질 형태.

양태 17. 양태 16에 있어서, 결정질 형태 III은 약 $5.8 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $8.8 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $10.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $12.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $14.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $17.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $17.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $18.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $19.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $20.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $20.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $21.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $22.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $22.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $23.6 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $24.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $24.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $25.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $26.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $27.6 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $29.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $31.6 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 및 약 $39.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.

양태 18. 양태 16에 있어서, 결정질 형태 III은 도 12에 도시된 것과 같은 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선

분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.

[0501] 양태 19. 양태 16에 있어서, 결정질 형태 III은 약 $15.1 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $10.0 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $8.4 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $7.1 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $6.2 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $5.1 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.9 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.8 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.6 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.4 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.3 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.2 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.0 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $3.9 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $3.8 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $3.7 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $3.6 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $3.4 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $3.4 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $3.2 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $3.1 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $2.8 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 및 약 $2.3 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$ 에서의 하나 이상의 d-스페이싱 값을 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.



[0502] 양태 20. (식 I)의 식을 갖는 화합물 및 글루타르산을 포함하는 결정질 형태.

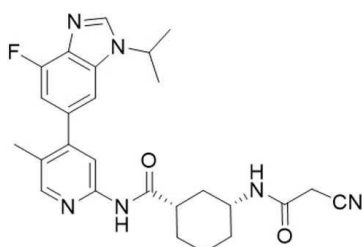
[0503] 양태 21. 양태 20에 있어서, 식 I의 화합물과 글루타르산의 몰비는 약 2:1인, 결정질 형태.

[0504] 양태 22. 양태 21에 있어서, 결정질 형태는 형태 IV인, 결정질 형태.

[0505] 양태 23. 양태 22에 있어서, 결정질 형태 IV는 약 $4.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $6.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $8.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $11.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $11.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $13.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $16.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $17.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $17.6 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $18.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $19.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $20.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $21.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $21.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $24.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $24.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $25.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $26.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 및 약 $29.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.

[0506] 양태 24. 양태 22에 있어서, 결정질 형태 IV는 도 18에 도시된 것과 같은 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.

[0507] 양태 25. 양태 22에 있어서, 결정질 형태 IV는 약 $19.4 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $14.7 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $10.0 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $7.9 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $7.5 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $6.7 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $5.4 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $5.2 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $5.0 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.8 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.5 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.3 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.2 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.1 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $3.7 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $3.6 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $3.6 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $3.4 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 및 약 $3.1 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$ 에서의 하나 이상의 d-스페이싱 값을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.



[0508] 양태 26. (식 I)의 식을 갖는 화합물 및 아디프산을 포함하는 결정질 형태.

[0509] 양태 27. 양태 26에 있어서, 식 I의 화합물과 아디프산의 몰비는 약 1:1인, 결정질 형태.

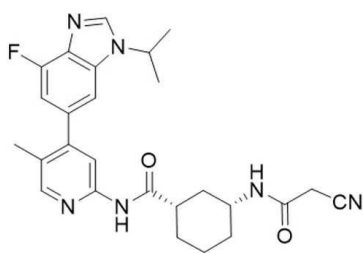
[0510] 양태 28. 양태 27에 있어서, 결정질 형태는 형태 V인, 결정질 형태.

[0511] 양태 29. 양태 28에 있어서, 결정질 형태 V는 약 $4.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $7.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $9.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $11.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $13.8 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $17.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $18.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $18.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $25.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 및 약 $25.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.

[0512] 양태 30. 양태 28에 있어서, 결정질 형태 V는 도 24에 도시된 것과 같은 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.

[0513] 양태 31. 양태 28에 있어서, 결정질 형태 V는 약 $18.8 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $11.9 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $9.6 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $7.9 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $6.4 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $5.1 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.9 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.7 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $3.6 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$

Å, 및 약 3.4 ± 0.5 도 Å에서의 하나 이상의 d-스페이싱 값을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.



양태 32. (식 I)의 식을 갖는 화합물 및 겐티스산을 포함하는 결정질 형태.

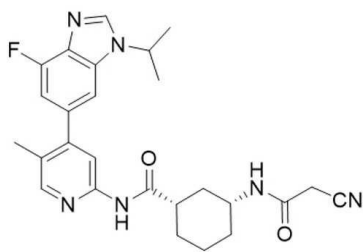
양태 33. 양태 32에 있어서, 식 I의 화합물과 겐티스산의 몰비는 약 2:1인, 결정질 형태.

양태 34. 양태 33에 있어서, 결정질 형태는 형태 VI인, 결정질 형태.

양태 35. 양태 34에 있어서, 결정질 형태 VI은 약 7.4 ± 0.5 도 2θ , 약 9.5 ± 0.5 도 2θ , 약 13.6 ± 0.5 도 2θ , 약 14.7 ± 0.5 도 2θ , 약 15.5 ± 0.5 도 2θ , 약 16.4 ± 0.5 도 2θ , 약 17.2 ± 0.5 도 2θ , 약 18.2 ± 0.5 도 2θ , 약 19.4 ± 0.5 도 2θ , 약 20.5 ± 0.5 도 2θ , 약 21.5 ± 0.5 도 2θ , 약 23.5 ± 0.5 도 2θ , 약 24.8 ± 0.5 도 2θ , 약 25.7 ± 0.5 도 2θ , 약 26.9 ± 0.5 도 2θ , 약 29.4 ± 0.5 도 2θ , 및 약 30.7 ± 0.5 도 2θ 에서의 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.

양태 36. 양태 34에 있어서, 결정질 형태 VI은 도 36에 도시된 것과 같은 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.

양태 37. 양태 34에 있어서, 결정질 형태 VI은 약 12.0 ± 0.5 도 Å, 약 9.3 ± 0.5 도 Å, 약 6.5 ± 0.5 도 Å, 약 6.0 ± 0.5 도 Å, 약 5.7 ± 0.5 도 Å, 약 5.4 ± 0.5 도 Å, 약 5.2 ± 0.5 도 Å, 약 4.9 ± 0.5 도 Å, 약 4.6 ± 0.5 도 Å, 약 4.3 ± 0.5 도 Å, 약 4.1 ± 0.5 도 Å, 약 3.8 ± 0.5 도 Å, 약 3.6 ± 0.5 도 Å, 약 3.5 ± 0.5 도 Å, 약 3.3 ± 0.5 도 Å, 약 3.0 ± 0.5 도 Å, 및 약 2.9 ± 0.5 도 Å에서의 하나 이상의 d-스페이싱 값을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.



양태 38. (식 I)의 식을 갖는 화합물 및 푸마르산을 포함하는 결정질 형태.

양태 39. 양태 38에 있어서, 식 I의 화합물과 푸마르산의 몰비는 약 2:1인, 결정질 형태.

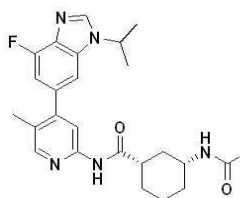
양태 40. 양태 39에 있어서, 결정질 형태는 형태 ic인, 결정질 형태.

양태 41. 양태 40에 있어서, 결정질 형태 VII은 약 4.7 ± 0.5 도 2θ , 약 5.8 ± 0.5 도 2θ , 약 10.6 ± 0.5 도 2θ , 약 11.3 ± 0.5 도 2θ , 약 11.8 ± 0.5 도 2θ , 약 12.6 ± 0.5 도 2θ , 약 13.1 ± 0.5 도 2θ , 약 14.0 ± 0.5 도 2θ , 약 16.0 ± 0.5 도 2θ , 약 17.0 ± 0.5 도 2θ , 약 17.5 ± 0.5 도 2θ , 약 18.7 ± 0.5 도 2θ , 약 19.3 ± 0.5 도 2θ , 약 21.2 ± 0.5 도 2θ , 약 22.1 ± 0.5 도 2θ , 약 24.2 ± 0.5 도 2θ , 약 24.7 ± 0.5 도 2θ , 약 26.2 ± 0.5 도 2θ , 및 약 27.4 ± 0.5 도 2θ 에서의 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.

양태 42. 양태 40에 있어서, 결정질 형태 VII은 도 30에 도시된 것과 같은 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.

양태 43. 양태 40에 있어서, 결정질 형태 VII은 약 18.9 ± 0.5 도 Å, 약 15.2 ± 0.5 도 Å, 약 8.4 ± 0.5 도 Å, 약 7.8 ± 0.5 도 Å, 약 7.5 ± 0.5 도 Å, 약 7.0 ± 0.5 도 Å, 약 6.8 ± 0.5 도 Å, 약 6.3 ± 0.5 도 Å, 약 5.5 ± 0.5 도 Å, 약 5.2 ± 0.5 도 Å, 약 5.1 ± 0.5 도 Å, 약 4.8 ± 0.5 도 Å, 약 4.6 ± 0.5 도 Å, 약 4.2 ± 0.5 도 Å, 약 4.0 ± 0.5 도 Å, 약 3.7 ± 0.5 도 Å, 약 3.6 ± 0.5 도 Å, 약 3.4 ± 0.5 도 Å, 및 약 3.2 ± 0.5 도 Å에서의 하나 이상의 d-스페이싱 값을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.

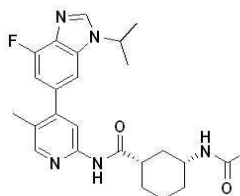
- [0526] 양태 44. 양태 38에 있어서, 식 I의 화합물과 푸마르산의 몰비는 약 1:1인, 결정질 형태.
- [0527] 양태 45. 양태 39에 있어서, 결정질 형태는 형태 VIII인, 결정질 형태.
- [0528] 양태 46. 양태 45에 있어서, 결정질 형태 VIII는 약 $3.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $5.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $7.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $8.6 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $10.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $12.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $14.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $17.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $19.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $20.6 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $22.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $23.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $24.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $26.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $26.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $28.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $34.6 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $35.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $36.8 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 및 약 $39.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.
- [0529] 양태 47. 양태 45에 있어서, 결정질 형태 VIII는 도 42에 도시된 것과 같은 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.
- [0530] 양태 48. 양태 45에 있어서, 결정질 형태 VIII는 약 $22.5 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $15.5 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $12.5 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $10.3 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $8.6 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $7.3 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $6.3 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $5.2 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.7 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.3 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.0 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $3.9 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $3.7 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $3.4 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $3.4 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $3.1 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $2.6 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $2.5 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $2.4 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 및 약 $2.3 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$ 에서의 하나 이상의 d-스페이싱 값을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.
-
- [0531] 양태 49. (식 I)의 식을 갖는 화합물 및 D-(-)-타르타르산을 포함하는 결정질 형태.
- [0532] 양태 50. 양태 49에 있어서, 식 I의 화합물과 D-(-)-타르타르산의 몰비는 약 1:1인, 결정질 형태.
- [0533] 양태 51. 양태 50에 있어서, 결정질 형태는 형태 IX인, 결정질 형태.
- [0534] 양태 52. 양태 51에 있어서, 결정질 형태 IX는 약 $5.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $6.8 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $9.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $10.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $15.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $17.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $18.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $18.8 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $19.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $20.9 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $21.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $22.7 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $23.6 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $24.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $25.5 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $26.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $27.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $28.0 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $28.8 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $29.8 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $33.4 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $34.2 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $36.3 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 약 $38.6 \pm 0.5^\circ 2\theta$, 및 약 $39.1 \pm 0.5^\circ 2\theta$ 에서의 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.
- [0535] 양태 53. 양태 51에 있어서, 결정질 형태 IX는 도 46에 도시된 것과 같은 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.
- [0536] 양태 54. 양태 51에 있어서, 결정질 형태 IX는 약 $16.7 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $12.9 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $9.8 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $8.8 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $5.7 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $5.1 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.9 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.7 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.5 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.3 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $4.2 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $3.9 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $3.8 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $3.7 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $3.5 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $3.4 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $3.3 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $3.2 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $3.1 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $3.0 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $2.7 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $2.6 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $2.5 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 약 $2.3 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$, 및 약 $2.3 \pm 0.5^\circ \text{\AA}$ 에서의 하나 이상의 d-스페이싱 값을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.



[0537] 양태 55. (식 I)의 식을 갖는 화합물 및 염산을 포함하는 결정질 형태.

[0538] 양태 56. 양태 55에 있어서, 결정질 형태는 형태 X인, 결정질 형태.

[0539] 양태 57. 양태 56에 있어서, 결정질 형태 X은 도 50에 도시된 것과 같은 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.

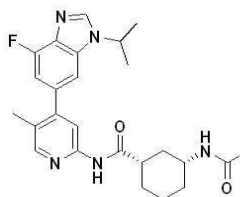


[0540] 양태 58. (식 I)의 식을 갖는 화합물 및 살리실산을 포함하는 결정질 형태.

[0541] 양태 59. 양태 58에 있어서, 식 I의 화합물과 살리실산의 몰비는 약 2:1인, 결정질 형태.

[0542] 양태 60. 양태 59에 있어서, 결정질 형태는 형태 XI인, 결정질 형태.

[0543] 양태 61. 양태 60에 있어서, 결정질 형태 XI은 도 52에 도시된 것과 같은 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.

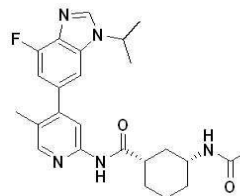


[0544] 양태 62. (식 I)의 식을 갖는 화합물 및 옥살산을 포함하는 결정질 형태.

[0545] 양태 63. 양태 62에 있어서, 식 I의 화합물과 옥살산의 몰비는 약 1:1인, 결정질 형태.

[0546] 양태 64. 양태 63에 있어서, 결정질 형태는 형태 XII인, 결정질 형태.

[0547] 양태 65. 양태 64에 있어서, 결정질 형태 XII는 도 54에 도시된 것과 같은 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.

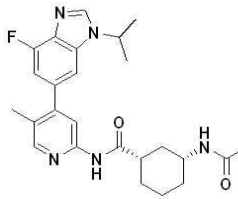


[0548] 양태 66. (식 I)의 식을 갖는 화합물 및 1-하이드록시-2-나프토산을 포함하는 결정질 형태.

[0549] 양태 67. 양태 66에 있어서, 결정질 형태는 형태 XIII인, 결정질 형태.

[0550] 양태 68. 양태 67에 있어서, 결정질 형태 XIII은 도 59에 도시된 것과 같은 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.

- [0551] 양태 69. 양태 1 내지 68 중 어느 하나의 결정질 형태를 포함하는 약학적 조성물.
- [0552] 양태 70. 양태 2 내지 5 중 어느 하나의 결정질 형태 I을 포함하는 약학적 조성물.
- [0553] 양태 71. 양태 6 내지 9 중 어느 하나의 결정질 형태 II를 포함하는 약학적 조성물.
- [0554] 양태 72. 양태 16 내지 19 중 어느 하나의 결정질 형태 III을 포함하는 약학적 조성물.
- [0555] 양태 73. 양태 22 내지 25 중 어느 하나의 결정질 형태 IV를 포함하는 약학적 조성물.
- [0556] 양태 74. 양태 28 내지 31 중 어느 하나의 결정질 형태 V를 포함하는 약학적 조성물.
- [0557] 양태 75. 양태 34 내지 37 중 어느 하나의 결정질 형태 VI을 포함하는 약학적 조성물.
- [0558] 양태 76. 양태 40 내지 43 중 어느 하나의 결정질 형태 VII을 포함하는 약학적 조성물.
- [0559] 양태 77. 양태 45 내지 48 중 어느 하나의 결정질 형태 VIII을 포함하는 약학적 조성물.
- [0560] 양태 78. 양태 51 내지 54 중 어느 하나의 결정질 형태 IX를 포함하는 약학적 조성물.
- [0561] 양태 79. 양태 56 내지 57 중 어느 하나의 결정질 형태 X을 포함하는 약학적 조성물.
- [0562] 양태 80. 양태 60 내지 61 중 어느 하나의 결정질 형태 XI을 포함하는 약학적 조성물.
- [0563] 양태 81. 양태 64 내지 65 중 어느 하나의 결정질 형태 XII를 포함하는 약학적 조성물.
- [0564] 양태 82. 양태 67 내지 68 중 어느 하나의 결정질 형태 XIII을 포함하는 약학적 조성물.
- [0565] 양태 83. 양태 69 내지 82 중 어느 하나에 있어서, 약학적으로 허용 가능한 부형제를 추가로 포함하는, 약학적 조성물.
- [0566] 양태 84. 양태 1 내지 68 중 어느 하나의 결정질 형태를 제조하는 방법으로서,



식 I의 화합물을 결정화하여 결정질 형태를 형성하는 단계 및 임의로 결정질 형태를 분리하는 단계를 포함하는 방법.

- [0567] 양태 85. 양태 84에 있어서, 결정화하는 단계는 식 I의 화합물을 유기 용매에 용해시키는 단계 및 식 I의 화합물을 결정화하여 이로부터 결정질 형태 I 또는 형태 II를 형성하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0568] 양태 86. 양태 84에 있어서, 결정화하는 단계는 식 I의 화합물을 약학적으로 허용 가능한 산과 함께 유기 용매에 용해시키는 단계 및 식 I의 화합물을 결정화하여 이로부터 결정질 형태 III 내지 형태 XIII 중 어느 하나를 형성하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0569] 양태 87. 양태 86에 있어서, 약학적으로 허용 가능한 산은 숙신산, 아디프산, 푸마르산, 글루타르산, 겐티스산, 염산, 1-하이드록시-2-나프토산, 살리실산, 옥살산, 및 D-(-)-타르타르산으로부터 선택되는, 방법.
- [0570] 양태 88. 양태 84에 있어서, 결정화하는 단계는 식 I의 화합물을 숙신산과 함께 유기 용매에 용해시키는 단계 및 식 I의 화합물을 결정화하여 이로부터 결정질 형태 III을 형성하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0571] 양태 89. 양태 85~88 중 어느 하나에 있어서, 유기 용매는 아세토니트릴, n-부탄올, 메틸 에틸 케톤, 메탄올, 아세트산 에틸, 아세톤, 테트라하이드로푸란, 2-프로판올, 에탄올, 아세트산 이소프로필, 톨루엔, 시클로헥산, 디클로로메탄, 클로로포름, H₂O, 니트로메탄, n-펜탄, n-헥산, 1-프로판올, 아세트산 메틸, 에틸 에테르, 옥탄, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.
- [0572] 양태 90. 양태 85에 있어서, 용매는 아세토니트릴인, 방법.
- [0573] 양태 91. 양태 88에 있어서, 용매는 아세트산 에틸인, 방법.

- [0574] 양태 92. CDK 효소를 억제하는 방법으로서, CDK 효소를 양태 1~68 중 어느 하나의 결정질 형태, 양태 69~83 중 어느 하나의 약학적 조성물, 또는 양태 84~91 중 어느 하나의 방법에 따라 제조된 결정질 형태의 유효량과 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법.
- [0575] 양태 93. 양태 92에 있어서, CDK 효소는 CDK9인, 방법.
- [0576] 양태 94. 대상체에서 또는 비정상적인 CDK 활성화와 연관된 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로서, 양태 1~68 중 어느 하나의 결정질 형태, 양태 69~83 중 어느 하나의 약학적 조성물, 또는 양태 84~91 중 어느 하나의 방법에 따라 제조된 결정질 형태를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0577] 양태 95. 양태 94에 있어서, 비정상적인 CDK 활성화와 연관된 질환 또는 장애는 결장암, 유방암, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 방광암, 난소암, 전립선암, 만성 림프구성 백혈병, 림프종, 골수종, 급성 골수성 백혈병, 또는 췌장암인, 방법.
- [0578] 양태 96. 대상체에서 또는 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로서, 양태 1~68 중 어느 하나의 결정질 형태, 양태 69~83 중 어느 하나의 약학적 조성물, 또는 양태 84~91 중 어느 하나의 방법에 따라 제조된 결정질 형태를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0579] 양태 97. 양태 96에 있어서, 암은 결장암, 유방암, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 방광암, 난소암, 전립선암, 만성 림프구성 백혈병, 림프종, 골수종, 급성 골수성 백혈병, 또는 췌장암인, 방법.
- [0580] 양태 98. 대상체에서 또는 암 또는 종양 세포에서 세포자멸사의 유도를 필요로 하는 대상체에서 암 또는 종양 세포에서 세포자멸사를 유도하는 방법으로서, 양태 1~68 중 어느 하나의 결정질 형태, 양태 69~83 중 어느 하나의 약학적 조성물, 또는 양태 84~91 중 어느 하나의 방법에 따라 제조된 결정질 형태의 유효량을 암 또는 종양 세포와 접촉시키거나, 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0581] 양태 99. 대상체에서 또는 암 또는 종양 세포에서 Ser2RNAP2의 인산화의 억제를 필요로 하는 대상체에서 암 또는 종양 세포에서 Ser2RNAP2의 인산화를 억제하는 방법으로서, 양태 1~68 중 어느 하나의 결정질 형태, 양태 69~83 중 어느 하나의 약학적 조성물, 또는 양태 84~91 중 어느 하나의 방법에 따라 제조된 결정질 형태의 유효량을 암 또는 종양 세포와 접촉시키거나, 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0582] 양태 100. 대상체에서 또는 암 또는 종양 세포에서 유도된 골수성 백혈병 세포 분화 단백질 Mcl-1(MCL1)의 수준 감소를 필요로 하는 대상체에서 암 또는 종양 세포에서 유도된 골수성 백혈병 세포 분화 단백질 Mcl-1(MCL1)의 수준을 감소시키는 방법으로서, 양태 1~68 중 어느 하나의 결정질 형태, 양태 69~83 중 어느 하나의 약학적 조성물, 또는 양태 84~91 중 어느 하나의 방법에 따라 제조된 결정질 형태의 유효량을 암 또는 종양 세포와 접촉시키거나, 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0583] 양태 101. 대상체에서 또는 암 또는 종양 세포에서 MYC 단백질의 수준 감소를 필요로 하는 대상체에서 암 또는 종양 세포에서 MYC 단백질의 수준을 감소시키는 방법으로서, 양태 1~68 중 어느 하나의 결정질 형태, 양태 69~83 중 어느 하나의 약학적 조성물, 또는 양태 84~91 중 어느 하나의 방법에 따라 제조된 결정질 형태의 유효량을 암 또는 종양 세포와 접촉시키거나, 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0584] 양태 102. 대상체에서 또는 암 또는 종양 세포의 증식 억제를 필요로 하는 대상체에서 암 또는 종양 세포의 증식을 억제하는 방법으로서, 양태 1~68 중 어느 하나의 결정질 형태, 양태 69~83 중 어느 하나의 약학적 조성물, 또는 양태 84~91 중 어느 하나의 방법에 따라 제조된 결정질 형태의 유효량을 암 또는 종양 세포와 접촉시키거나, 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0585] 양태 103. 양태 98 내지 102 중 어느 하나에 있어서, 암 또는 종양은 높은 수준의 MYC 증폭 및 과발현을 갖는, 방법.
- [0586] 양태 104. 양태 98 내지 103 중 어느 하나에 있어서, 암세포는 악성인, 방법.
- [0587] 양태 105. 양태 98 내지 103 중 어느 하나에 있어서, 암세포는 혈액암 세포인, 방법.
- [0588] 양태 106. 양태 105에 있어서, 혈액암은 B 세포 급성 림프구성 백혈병(B-ALL), T 세포 급성 림프구성 백혈병(T-ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 비호지킨 림프종, 육종, 전립선, 선양 양성 암종(ACC), 또는 비소세포 폐암(NSCLC)인, 방법.

- [0589] 양태 107. 양태 98 내지 102 중 어느 하나에 있어서, 종양 세포는 고형 종양으로부터 유래하는, 방법.
- [0590] 양태 108. 양태 106에 있어서, 고형 종양은 췌장 암종, 위 및 위식도 암종, NSCLC, 또는 육종인, 방법.
- [0591] 양태 109. 양태 107 또는 108에 있어서, 종양 세포를 표적화 요법과 접촉시키는 단계를 추가로 포함하는, 방법.
- [0592] 양태 110. 양태 109에 있어서, 표적화 요법은 BCL2 억제제인, 방법.
- [0593] 양태 111. 양태 110에 있어서, BCL2 억제제는 베네토클락스(venetoclax)인, 방법.
- [0594] 양태 112. 양태 109 내지 111 중 어느 하나에 있어서, 완전한 종양 퇴행이 달성되는, 방법.
- [0595] 다음의 실시예는 본원에 기술된 방법, 결정질 형태, 및 약학적 조성물을 예시하지만 이를 한정하지는 않는다. 치료, 합성, 및 본원에 개시된 다른 구현예에서 일반적으로 마주치는 다양한 조건 및 파라미터의 다른 적절한 변형 및 구성은 본 구현예의 사상 및 범주에 포함된다.

[0596] 실시예

[0597] 실시예 1

[0598] 식 I의 화합물의 결정질 형태 I의 제조

- [0599] 식 I의 화합물의 결정질 형태 I은 본원에 기술된 절차에 따라 제조하였다. 식 I의 화합물의 단일 결정질 형태 I을 다음과 같은 절차에 의해 수득하였다:

단계	작업	참고
1	식 I의 비정질 화합물 1390 mg(2.917 mmol)을 20 mL의 바이알에 첨가함	
2	5.5 mL의 아세토니트릴을 첨가함	
3	81°C에서 3시간 동안 교반함	슬러리
4	65°C에서 5시간 동안 교반함	슬러리
5	실온으로 냉각시키고 밤새 교반함	슬러리
6	여과하고 5 mL의 아세토니트릴로 세척함	
7		
8	진공 하에 48~50°C에서 48시간 동안 케이크를 건조시켜 생성물을 수득함 샘플 ID: 비정질(0.730 g, 52.52%)	
9	모액과 세척액을 합침	
10	총 부피가 약 1.8 mL가 될 때까지 일부 용매를 제거함	
11	밤새 교반하여 슬러리를 수득함	
12	여과하고 3 mL의 아세토니트릴/MTBE(1:1)로 세척함	
	진공 하에 48~50°C에서 8시간 동안 케이크를 건조시켜 46 mg의 결정질 형태 I을 수득함	

[0600]

- [0601] 본 샘플의 DSC 분석은 도 3에 도시된 것과 같이 약 165°C에서 용융이 발생함을 보여준다. 결정질 형태 I의 TGA 분석은 도 4에 도시된 것과 같이 176°C를 넘어서 분해가 발생함을 보여준다. TGA 분석은 100°C 내지 125°C에서 분해가 시작됨을 보여준다. 도 5는 결정질 형태 I만이 식 I의 화합물을 포함한다는 것을 ¹H NMR 분석을 통해 확인시켜주고, 결정질 형태 I이 99%보다 더 순수함을 HPLC 분석에 기초하여 확인시켜 준다. 도 1은 식 I의 화합물의 비정질 화합물에 대한 X-선 분말 회절 패턴을 보여준다.

[0602] 실시예 2

[0603] 식 I의 화합물의 결정질 형태 I의 제조

- [0604] 식 I의 화합물의 결정질 형태 I 또한 본원에 기술된 절차에 따라 제조하였다. 식 I의 화합물의 단일 결정질 형태 I을 다음과 같은 절차에 의해 수득하였다:

단계	작업	참고
1	자기 교반, 열전대, 및 응축기가 구비된 깨끗하고 건조한 50 mL RBF 반응기를 조립하고, 7.1 g(0.015 mol)의 식 I의 비정질 화합물을 충전함	
2	26 mL의 아세토니트릴을 충전하고 교반함	맑은 용액
3	82°C에서 2시간 동안 교반함	슬러리
4	72°C에서 밤새 교반함	슬러리
5	50°C로 냉각시키고 60분 동안 교반함	슬러리
6	여과하고 8 mL의 냉각시킨 아세토니트릴로 세척함	
7	진공 하에 48~50°C에서 30시간 동안 케이크를 건조시켜 식 I의 화합물의 결정질 형태 I을 수득함(3.80 g, 53.55%)	

[0605]

[0606]

도 10은 결정질 형태 I만이 식 I의 화합물을 포함한다는 것을 ^1H NMR 분석을 통해 확인시켜주고, 결정질 형태 I이 99%보다 더 순수함을 HPLC 분석에 기초하여 확인시켜 준다. 도 11은 결정질 형태 I에 대한 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는데, 이는 도 2에 도시된 회절 패턴과 일치한다. 도 11은 결정질 형태 I에 대한 X-선 분말 회절 패턴을 보여준다. 결정질 형태 I의 피크 위치는 표 1에 제공되어 있다.

표 1

[0607]

각도 (2θ)	d 값 (옹스트롬)	각도 (2θ)	d 값 (옹스트롬)
4.04	21.8522	23.12	3.8438
7.16	12.3359	24.3	3.6597
8.002	11.0401	25.261	3.5227
9.019	9.7966	25.941	3.4319
10.12	8.7335	27.378	3.2549
11.28	7.8377	28.061	3.1772
12.96	6.8255	29.141	3.0619
14.361	6.1626	30.042	2.9721
15.3	5.7865	31.421	2.8447
16	5.5346	33.279	2.69
16.78	5.279	34.04	2.6316
18.16	4.8809	36.3	2.4728
18.982	4.6715	37.219	2.4138
19.619	4.5211	38.44	2.3399
20.881	4.2508	39.899	2.2576
21.559	4.1184	43.72	2.0687
22.199	4.0011		

[0608]

실시예 3

[0609]

식 I의 화합물의 결정질 형태 II의 제조

[0610]

식 I의 화합물의 결정질 형태 II는 본원에 기술된 절차에 따라 제조하였다. 식 I의 화합물의 단일 결정질 형태 II를 다음과 같은 절차에 의해 수득하였다:

단계	작업	참고
1	식 I의 비정질 화합물 169 mg(0.355 mmol)을 첨가함	
2	0.5 mL의 아세트니트릴을 첨가하고 교반함	
3	83℃에서 2시간 동안 교반함	슬러리
4	60℃에서 5시간 동안 교반함	슬러리
5	실온으로 냉각시키고 밤새 교반함	슬러리
6	1.0 mL의 아세트산 에틸을 첨가하고 교반함	
7	여과하고 1.0 mL의 아세트산 에틸로 세척함	
8	진공 하에 48~50℃에서 48시간 동안 케이크를 건조시켜 식 I의 화합물의 결정질 형태 II를 수득함(90 mg, 53.25%)	

[0611]

[0612]

본 샘플의 DSC 분석은 도 7에 도시된 것과 같이 약 175℃에서 용융이 발생함을 보여준다. 결정질 형태 II의 TGA 분석은 도 8에 도시된 것과 같이 176℃를 넘어서 분해가 발생함을 보여준다. TGA 분석은 120℃ 내지 140℃에서 분해가 시작됨을 보여준다. 도 9는 결정질 형태 II만이 식 I의 화합물을 포함한다는 것을 ^1H NMR 분석을 통해 확인시켜주고, 결정질 형태 II가 99%보다 더 순수함을 HPLC 분석에 기초하여 확인시켜 준다. 도 6은 결정질 형태 II에 대한 X-선 분말 회절 패턴을 보여준다. 결정질 형태 II의 피크 위치는 표 2에 제공되어 있다.

표 2

[0613]

각도 (2 θ)	d 값 (옹스트롬)	각도 (2 θ)	d 값 (옹스트롬)
7.3	12.0988	25.341	3.5118
8.141	10.8517	26.039	3.4191
9.101	9.709	27.459	3.2455
10.279	8.5984	28.239	3.1576
11.459	7.7155	29.139	3.0621
13.079	6.7633	30.82	2.8988
14.46	6.1205	31.597	2.8292
15.4	5.7491	32.924	2.7182
16.12	5.4939	33.419	2.6791
16.98	5.2173	34.14	2.6241
18.341	4.8331	36.34	2.4701
19.159	4.6287	37.302	2.4086
21.02	4.2229	38.479	2.3376
21.679	4.0959	39.4	2.285
22.297	3.9838	40.754	2.2122
23.099	3.8472	43.841	2.0633
24.56	3.6216		

[0614]

실시예 4

[0615]

식 I의 화합물의 염 스크리닝

[0616]

공형성체가 포함된 식 I의 화합물의 염 스크리닝을 본원에 기술된 것과 같은 절차를 통해 수행하였다. 표 3에 나타낸 바와 같이, 약학적으로 허용 가능한 산(HCl, H_2SO_4 , HBr, H_3PO_4 포함)을 염 스크리닝에 사용하였다. 표 3에 나타낸 바와 같이, 유리 염기 중 0.05 mmol의 식 I의 화합물(23.8 mg)과 1.05~1.10 당량의 산을 각각 혼합하여 식 I의 화합물의 결정질 고형분을 각각 숙신산염, 아디프산, 푸마르산, 글루타르산, 겐티스산, 염산, 1-하이드록시-2-나프토산, 살리실산, 옥살산, 및 D-(-)-타르타르산과 함께 수득하였다.

표 3

[0617]

산	결과	산	결과
(+)-(1S)-CSA	용액	L-(+)-락트산	일부 고형분
1-하이드록시-2-나프토산	결정질 염	L-(+)-타르타르산	근적한 고형분

1-나프탈렌설포산	일부 고형분	L-피로글루탐산	끈직한 고형분
아디프산	결정질 염	L-타르타르산	용액
아스코르브산	끈직한 고형분	말레산	용액
벤젠설포산	용액	말산	용액
벤조산	용액	말론산	용액
구연산	용액	메탄설포산	끈직한 고형분
D-타르타르산	결정질 염	N-아세틸-L-글루탐산	끈직한 고형분
에탄-1,2-디설포산	일부 고형분	니코틴산	일부 고형분
에탄설포산	용액	옥살산	결정질 염
에틸설포산	끈직한 고형분	인산	용액
푸마르산	결정질 염	R-(-)-만델산	끈직한 고형분
젠티스산	결정질 염	S-(+)-만델산	끈직한 고형분
글루콘산	용액	사카린	끈직한 고형분
글루타르산	결정질 염	살리실산	결정질 염
글리콜산	용액	숙신산	결정질 염
HBr	용액	황산	용액
히푸르산	용액	톨루엔설포산 수화물	용액
엽산	결정질 염		

[0618] 실시예 5

[0619] 식 I의 화합물과 약학적으로 허용 가능한 염을 결정화하기 위한 용매 선택

[0620] 표 4에 표시된 것과 같이, 식 I의 화합물과 약학적으로 허용 가능한 산의 염 형성을 위해 10개의 용매를 시험하였다. 표 4에 나타낸 것과 같은 식 I의 화합물 및 각각의 산의 혼합물을 표 4에 열거된 것과 같은 용매의 목록에 대해 개별적으로 스크리닝하고, 그 결과를 표 4에 나타냈다.

표 4

용매	식 I의 화합물 및 숙신산	식 I의 화합물 및 푸마르산	식 I의 화합물 및 아디프산	식 I의 화합물 및 젠티스산	식 I의 화합물 및 글루타르산
n-부탄올 (n-BuOH)	결정질 고형분	결정질 고형분	겔-유사 고형분	용액	겔-유사 고형분
메틸 에틸 케톤 (MEK)	결정질 고형분	겔-유사 고형분	겔-유사 고형분	용액	겔-유사 고형분
메탄올	용액	용액	용액	용액	용액
아세트산에틸(EtOAc)	결정질 고형분	겔-유사 고형분	겔-유사 고형분	용액	겔-유사 고형분
아세톤	결정질 고형분	겔-유사 고형분	겔-유사 고형분	용액	겔-유사 고형분
테트라하이드로푸란 (THF)	용액	용액	용액	용액	용액
아세트산이소프로필 (IPAc)	결정질 고형분	겔-유사 고형분	겔-유사 고형분	일부 고형분	겔-유사 고형분
에탄올 (EtOH)	결정질 고형분	결정질 고형분	결정질 고형분	용액	결정질 고형분
아세토니트릴 (MeCN)	결정질 고형분	겔-유사 고형분	결정질 고형분	결정질 고형분	결정질 고형분
2-프로판올 (IPA)	결정질 고형분	결정질 고형분	겔-유사 고형분	용액	겔-유사 고형분

[0622] 실시예 6

[0623] 식 I의 화합물과 숙신산의 결정질 형태 III의 제조

[0624] 식 I의 화합물과 숙신산의 결정질 형태 III을 다음과 같은 절차에 따라 수득하였다:

단계	작업
1	119.5 mg의 식 I의 화합물을 유리 염기(0.25 mmol, 1.0 당량)에 첨가함
2	4.0 mL의 EtOAc를 첨가하고 2분 동안 교반함
3	32.5 mg(0.275 mmol, 1.1 당량)의 숙신산을 첨가함
4	밤새 연속 교반함
5	슬러리를 여과하여 고형분을 수득함
6	케이크를 (진공 하에 40°C에서 밤새) 건조시켜 결정질 형태 III을 수득함(130.3 mg, 87.4% 수율)

[0625]

[0626] 결정질 형태 III의 결정도는 도 12에 도시된 것과 같이 XPRD에 의해 확인하였다. 이의 DSC 및 TGA는 각각 도 13 및 도 14에 도시되어 있다. 염의 HPLC 순도는 99.2%(도 15)였고, 이는 이의 ^1H NMR 스펙트럼(도 16)과 식 I의 화합물의 ^1H NMR 스펙트럼(도 17)과의 비교에 의해 뒷받침된다. 식 I의 화합물의 NMR(도 17)은 약 10.5 ppm에서 피리딘 고리에 연결된 NH의 구별되는 피크를 보여준다. 식 I의 화합물에 대한 숙신산의 화학량론적 비를 결정하기 위해, 약 2.4 ppm(숙신산의 CH_2), 약 12.1 ppm(숙신산의 COOH), 및 약 10.5 ppm(식 I의 화합물의 피리딘 고리에 연결된 NH)에서의 NMR 신호를 사용한다. 염의 정량적 ^1H NMR 스펙트럼(도 16)은 식 I의 화합물과 숙신산의 화학량론적 비가 1:1임을 나타냈다. 도 12는 결정질 형태 III에 대한 X-선 분말 회절 패턴을 보여준다. 결정질 형태 III의 피크 위치는 표 5에 제공되어 있다.

표 5

[0627]

각도 (2θ)	d 값 (옹스트롬)	각도 (2θ)	d 값 (옹스트롬)
5.84	15.1206	23.96	3.7109
8.8	10.0397	24.7	3.6014
10.54	8.3864	25.92	3.4346
12.38	7.1437	26.441	3.3681
14.38	6.1542	27.581	3.2315
17.54	5.0519	28.959	3.0807
17.94	4.9403	29.42	3.0335
18.501	4.7917	31.56	2.8325
19.46	4.5577	33.542	2.6695
19.98	4.4402	34.44	2.602
20.739	4.2795	35.419	2.5322
21.359	4.1566	36.177	2.4809
22.36	3.9727	37.716	2.3831
22.7	3.9139	39.498	2.2796
23.559	3.7732	40.182	2.2424

[0628] 실시예 7

[0629] 식 I의 화합물과 글루타르산의 결정질 형태 IV의 제조

[0630] 식 I의 화합물과 글루타르산의 결정질 형태 IV를 다음과 같은 절차에 따라 수득하였다:

단계	작업
1	119.9 mg의 식 I의 화합물을 유리 염기(0.25 mmol, 1.0 당량)에 첨가함
2	4.0 mL의 EtOAc를 첨가하고 2분 동안 교반함
3	36.3 mg(0.275 mmol, 1.1 당량)의 글루타르산을 첨가함
4	밤새 연속 교반함
5	슬러리를 여과하여 고형분을 수득함
6	케이크를 (진공 하에 40°C에서 밤새) 건조시켜 결정질 형태 IV를 수득함(120.7 mg, 88.4% 수율)

[0631]

[0632] 결정질 형태 IV의 결정도는 도 18에 도시된 것과 같이 XPRD에 의해 확인하였다. 이의 DSC 및 TGA는 각각 도 19 및 도 20에 도시되어 있다. 염의 HPLC 순도는 99.0%(도 21)였고, 이는 이의 ¹H NMR 스펙트럼(도 22)과 식 I의 화합물의 ¹H NMR 스펙트럼(도 23)과의 비교에 의해 뒷받침된다. 식 I의 화합물의 NMR(도 23)은 약 10.5 ppm에서 피리딘 고리에 연결된 NH의 구별되는 피크를 보여준다. 식 I의 화합물에 대한 글루타르산의 화학량론적 비를 결정하기 위해, 약 12.1 ppm(글루타르산의 COOH) 및 약 10.5 ppm(식 I의 화합물의 피리딘 고리에 연결된 NH)에서의 NMR 신호를 사용한다. 염의 정량적 ¹H NMR 스펙트럼(도 22)은 식 I의 화합물과 글루타르산의 화학량론적 비가 2:1임을 나타냈다. 도 18은 결정질 형태 IV에 대한 X-선 분말 회절 패턴을 보여준다. 결정질 형태 IV의 피크 위치는 표 6에 제공되어 있다.

표 6

[0633]

각도 (2θ)	d 값 (옹스트롬)	각도 (2θ)	d 값 (옹스트롬)
4.54	19.4471	19.66	4.5118
6	14.7189	20.479	4.3331
7.14	12.3697	21.02	4.2229
8.86	9.9721	21.88	4.0587
11.139	7.9367	24.04	3.6987
11.739	7.5321	24.68	3.6043
13.22	6.6917	24.96	3.5645
14.321	6.1796	25.461	3.4955
15.423	5.7403	26.16	3.4036
16.281	5.4399	26.981	3.3019
17.119	5.1755	27.72	3.2155
17.58	5.0408	29.16	3.0599
18.381	4.8228	36.459	2.4623

[0634] 실시예 8

[0635] 식 I의 화합물과 아디프산의 결정질 형태 V의 제조

[0636] 식 I의 화합물과 아디프산의 결정질 형태 V를 다음과 같은 절차에 따라 수득하였다:

단계	작업
1	120.0 mg의 식 I의 화합물을 유리 염기(0.25 mmol, 1.0 당량)에 첨가함
2	4.0 mL의 EtOH를 첨가하고 2분 동안 교반함
3	40.2 mg(0.275 mmol, 1.1 당량)의 아디프산을 첨가함
4	밤새 연속 교반함
5	슬러리를 여과하여 고형분을 수득함
6	케이크를 (진공 하에 40°C에서 밤새) 건조시켜 결정질 형태 V를 수득함(116.3 mg, 74.2% 수율)

[0637]

[0638] 결정질 형태 V의 결정도는 도 24에 도시된 것과 같이 XPRD에 의해 확인하였다. 이의 DSC 및 TGA는 각각 도 25 및 도 26에 도시되어 있다. 염의 HPLC 순도는 99.2%(도 27)였고, 이는 이의 ^1H NMR 스펙트럼(도 28)과 식 I의 화합물의 ^1H NMR 스펙트럼(도 29)과의 비교에 의해 뒷받침된다. 식 I의 화합물의 NMR(도 29)은 약 10.5 ppm에서 피리딘 고리에 연결된 NH의 구별되는 피크를 보여준다. 식 I의 화합물에 대한 아디프산의 화학량론적 비를 결정하기 위해, 약 12.0 ppm(아디프산의 COOH) 및 약 10.5 ppm(식 I의 화합물의 피리딘 고리에 연결된 NH)에서의 NMR 신호를 사용한다. 염의 정량적 ^1H NMR 스펙트럼(도 28)은 식 I의 화합물과 아디프산의 화학량론적 비가 1:1임을 나타냈다. 도 24는 결정질 형태 V에 대한 X-선 분말 회절 패턴을 보여준다. 결정질 형태 V의 피크 위치는 표 7에 제공되어 있다.

표 7

[0639]

각도 (2 θ)	d 값 (옹스트롬)	각도 (2 θ)	d 값 (옹스트롬)
4.70	18.80	17.22	5.15
7.40	11.93	18.10	4.90
9.16	9.65	18.90	4.69
11.16	7.92	25.06	3.55
13.80	6.41	25.92	3.43

[0640] 실시예 9

[0641] 식 I의 화합물과 겐티스산의 결정질 형태 VI의 제조

[0642] 식 I의 화합물과 겐티스산의 결정질 형태 VI을 다음과 같은 절차에 따라 수득하였다:

단계	작업
1	119.7 mg의 식 I의 화합물을 유리 염기(0.25 mmol, 1.0 당량)에 첨가함
2	4.0 mL의 아세트니트릴을 첨가하고 2분 동안 교반함
3	42.4 mg(0.275 mmol, 1.1 당량)의 겐티스산을 첨가함
4	밤새 연속 교반함
5	슬러리를 여과하여 고형분을 수득함
6	케이크를 (진공 하에 40°C에서 밤새) 건조시켜 결정질 형태 VI을 수득함(125.8 mg, 79.2% 수율)

[0643]

[0644] 결정질 형태 VI의 결정도는 도 30에 도시된 것과 같이 XPRD에 의해 확인하였다. 이의 DSC 및 TGA는 각각 도 31 및 도 32에 도시되어 있다. 염의 HPLC 순도는 99.4%(도 33)였고, 이는 이의 ^1H NMR 스펙트럼(도 34)과 식 I의 화합물의 ^1H NMR 스펙트럼(도 35)과의 비교에 의해 뒷받침된다. 식 I의 화합물의 NMR(도 34)은 약 10.5 ppm에서 피리딘 고리에 연결된 NH의 구별되는 피크를 보여준다. 식 I의 화합물에 대한 푸마르산의 화학량론적 비를 결정하기 위해, 약 6.8, 6.9, 및 7.2 ppm(푸마르산의 페닐 고리 상의 3개의 수소) 및 약 10.5 ppm(식 I의 화합물의 피리딘 고리에 연결된 NH)에서의 NMR 신호를 사용한다. 염의 정량적 ^1H NMR 스펙트럼(도 34)은 식 I의 화합물과 겐티스산의 화학량론적 비가 1:1임을 나타냈다. 도 30은 결정질 형태 VI에 대한 X-선 분말 회절 패턴을 보여준다. 결정질 형태 VI의 피크 위치는 표 8에 제공되어 있다.

표 8

[0645]

각도 (2 θ)	d 값 (옹스트롬)	각도 (2 θ)	d 값 (옹스트롬)
3.98	22.17	23.54	3.78
7.36	12.00	24.82	3.58
9.52	9.28	25.70	3.46
10.96	8.07	26.88	3.31
13.56	6.52	28.12	3.17
14.66	6.04	29.36	3.04

15.52	5.70	30.72	2.91
16.36	5.41	31.32	2.85
17.20	5.15	32.82	2.73
18.18	4.88	35.68	2.51
18.76	4.73	37.46	2.40
19.40	4.57	38.86	2.32
20.48	4.33	40.00	2.25
21.54	4.12	43.24	2.09

[0646] 실시예 10

[0647] 2:1의 몰비의 식 I의 화합물과 푸마르산의 결정질 형태 VII의 제조

[0648] 식 I의 화합물과 푸마르산의 결정질 형태 VII을 다음과 같은 절차에 따라 수득하였다:

단계	작업
1	119.5 mg의 식 I의 화합물을 유리 염기(0.25 mmol, 1.0 당량)에 첨가함
2	4.0 mL의 IPA를 첨가하고 2분 동안 교반함
3	32.0 mg(0.275 mmol, 1.1 당량)의 푸마르산을 첨가함
4	밤새 연속 교반함
5	슬러리를 여과하여 고형분을 수득함
6	케이크를 (진공 하에 40°C에서 밤새) 건조시켜 결정질 형태 VII을 수득함(96.3 mg, 71.7% 수율)

[0649]

[0650] 결정질 형태 VII의 결정도는 도 36에 도시된 것과 같이 XPRD에 의해 확인하였다. 이의 DSC 및 TGA는 각각 도 37 및 도 38에 도시되어 있다. 염의 HPLC 순도는 98.6%(도 39)였고, 이는 이의 ^1H NMR 스펙트럼(도 40)과 식 I의 화합물의 ^1H NMR 스펙트럼(도 41)과의 비교에 의해 뒷받침된다. 식 I의 화합물의 NMR(도 40)은 약 10.5 ppm에서 피리딘 고리에 연결된 NH의 구별되는 피크를 보여준다. 식 I의 화합물에 대한 푸마르산의 화학량론적 비를 결정하기 위해, 약 13.1 ppm(푸마르산의 COOH) 및 약 10.5 ppm(식 I의 화합물의 피리딘 고리에 연결된 NH)에서의 NMR 신호를 사용한다. 염의 정량적 ^1H NMR 스펙트럼(도 40)은 식 I의 화합물과 푸마르산의 화학량론적 비/몰비가 2:1임을 나타냈다. 도 36은 결정질 형태 VII에 대한 X-선 분말 회절 패턴을 보여준다. 결정질 형태 VII의 피크 위치는 표 9에 제공되어 있다.

표 9

각도 (2 θ)	d 값 (옹스트롬)	각도 (2 θ)	d 값 (옹스트롬)
4.68	18.87	17.50	5.06
5.82	15.17	18.66	4.75
10.58	8.36	19.34	4.59
11.30	7.82	21.16	4.20
11.78	7.51	22.06	4.03
12.58	7.03	24.18	3.68
13.06	6.77	24.66	3.61
14.02	6.31	26.20	3.40
16.00	5.53	27.44	3.25
16.96	5.22		

[0652] 실시예 11

[0653] 1:1의 몰비의 식 I의 화합물과 푸마르산의 결정질 형태 VIII의 제조

[0654] 식 I의 화합물과 푸마르산의 결정질 형태 VIII를 다음과 같은 절차에 따라 수득하였다:

단계	작업	참고
1	118.40 mg의 식 I의 화합물을 유리 염기(0.248 mmol)에 첨가함	
2	1.2 mL의 IPA를 첨가하고 교반하여 맑은 용액을 수득함	
3	푸마르산(38.20 mg, 99.0%, 1.31 당량)을 첨가하고 교반함	슬러리
4	65°C에서 3분 동안 교반함	슬러리
5	65°C에서 5.0시간 동안 교반함	
6	실온으로 냉각시키고 밤새 교반함	
7	2.0 mL의 MTBE를 첨가하고 2분 동안 교반함	
8	여과함	
9	진공 하에 48~50°C에서 24시간 동안 케이크를 건조시켜 결정질 형태 VIII를 수득함(95.2 mg, 64.66%)	

[0655]

[0656] 결정질 형태 VIII의 결정도는 도 42에 도시된 것과 같이 XPRD에 의해 확인하였는데, 이는 개시 온도가 211.7°C이고 피크가 215.8°C인 염을 나타내는 DSC(도 43), 및 TGA(도 44)에 의해 추가로 뒷받침된다. 유리 염기 중 식 I의 화합물과 푸마르산 간의 결정질 형태 VIII의 화학량론적 비/몰비는 ^1H NMR에 의해 1:1인 것으로

신호 1: VWD1 A, 파장=254 nm

피크 #	머무름 시간 [분]	유형	폭 [분]	면적 mAU	높이 [mAU]	면적 %
1	6.525	MM	0.0505	1.68496	5.56085e-1	0.0340
2	7.569	MM	0.0476	1.07964	3.78251e-1	0.0218
3	8.169	MM	0.0518	4.30856	1.38676	0.0869
4	8.338	VV	0.0467	11.07680	3.60742	0.2234
5	8.539	VV	0.0565	4866.46826	1332.11731	98.1614
6	8.748	VV	0.0622	63.36488	14.63613	1.2781
7	9.144	MM	0.0820	1.94441	3.95072e-1	0.0392
8	9.712	MM	0.0730	6.35691	1.45100	0.1282
9	9.901	MM	0.0615	1.33512	3.62108e-1	0.0269

합계: 4957.61954 1354.89013

[0657]

[0658] 결정되었다(도 45). 염의 HPLC 순도는 아래에 표시된 것과 같이 98.2%였고, 이는 ^1H NMR 스펙트럼에 의해 뒷받침된다(도 45). 식 I의 화합물에 대한 푸마르산의 화학량론적 비를 결정하기 위해, 약 6.63 ppm(푸마르산의 CH) 및 약 10.5 ppm(식 I의 화합물의 피리딘 고리에 연결된 NH)에서의 NMR 신호를 사용한다. 염의 정량적 ^1H NMR 스펙트럼(도 45)은 식 I의 화합물과 푸마르산의 화학량론적 비가 1:1임을 나타냈다. 도 42는 결정질 형태 VIII에 대한 X-선 분말 회절 패턴을 보여준다. 결정질 형태 VIII의 피크 위치는 표 10에 제공되어 있다.

표 10

[0659]

각도 (2 θ)	d 값 (옹스트롬)	각도 (2 θ)	d 값 (옹스트롬)
3.92	22.52	22.20	4.00
5.70	15.49	23.00	3.86
7.08	12.48	24.30	3.66
8.58	10.30	26.02	3.42
10.26	8.61	26.52	3.36
12.14	7.28	28.50	3.13
14.08	6.29	34.62	2.59
17.14	5.17	35.38	2.53
19.06	4.65	36.76	2.44
20.58	4.31	39.52	2.28

[0660] 실시예 12

[0661] 식 I의 화합물과 D-(-)-타르타르산의 결정질 형태 IX의 제조

[0662] 식 I의 화합물과 D-(-)-타르타르산의 결정질 형태 IX를 다음과 같은 절차에 따라 수득하였다:

단계	작업	참고
1	110.14 mg 의 식 I 의 화합물을 유리 염기(0.231 mmol, 1.0 당량)에 첨가함	
2	1.2 mL의 IPA를 첨가하고 50°C에서 5분 동안 교반하여 맑은 용액을 수득함	
3	50°C에서 D-(-)-타르타르산(41.63 mg, 99.0%, 1.20당량, Sigma-Aldrich)을 첨가함	
4	55°C에서 10 분 동안 교반하여 옅은 슬러리를 수득하고, 12 분 동안 교반하여 크림을 수득함	
5	60°C에서 20 분 동안 교반하여 슬러리를 수득함	슬러리
6	75°C에서 6 시간 동안 교반함	슬러리
7	40°C에서 밤새 교반함	슬러리
8	실온으로 냉각시킴	
9	여과하고 MTBE(8.0 mL)로 세척함	
10	진공 하에 48-50°C에서 3일 동안 케이크를 건조시켜 결정질 형태 IX를 수득함(138 mg, 95.29%)	

[0663]

[0664] 결정질 형태 IX의 결정도는 도 46에 도시된 것과 같이 XPRD에 의해 확인하였는데, 이는 개시 온도가 133.3°C이고 피크가 139.8°C인 염을 나타내는 DSC(도 47), 및 TGA(도 48)에 의해 추가로 뒷받침된다. 유리 염기 중 식 I의 화합물과 D-(-)-타르타르산 간의 결정질 형태 IX의 화학량론적 비는 ¹H NMR에 의해 1:1인 것으로 결정

신호 1: VWD1 A, 파장=254 nm

피크 #	머무름 시간 [분]	유형	폭 [분]	면적 mAU	높이 [mAU]	면적 %
1	6.473	MM	0.0483	2.58089	8.90366e-1	0.0682
2	7.560	MM	0.0522	1.13896	3.63844e-1	0.0301
3	8.197	MM	0.0556	1.76595	5.29404e-1	0.0467
4	8.383	BV	0.0482	7.02981	2.24502	0.1858
5	8.596	MF	0.0613	3737.65210	1015.62982	98.7960
6	8.817	MF	0.0693	27.99952	6.73454	0.7401
7	9.036	FM	0.0736	2.51551	5.69869e-1	0.0665
8	9.752	MM	0.0761	2.51770	5.51062e-1	0.0665

[0665] 합계: 3783.20044 1027.51393

[0666] 되었다(도 49). 염의 HPLC 순도는 아래에 표시된 것과 같이 98.8%였고, 이는 ¹H NMR 스펙트럼에 의해 뒷받침된다(도 49). 식 I의 화합물에 대한 푸마르산의 화학량론적 비를 결정하기 위해, 약 6.63 ppm(푸마르산의 CH) 및 약 10.5 ppm(식 I의 화합물의 피리딘 고리에 연결된 NH)에서의 NMR 신호를 사용한다. 염의 정량적 ¹H NMR 스펙트럼(도 49)은 식 I의 화합물과 푸마르산의 화학량론적 비가 1:1임을 나타냈다. 도 46은 결정질 형태 IX에 대한 X-선 분말 회절 패턴을 보여준다. 결정질 형태 IX의 피크 위치는 표 11에 제공되어 있다.

표 11

[0667]

각도 (2θ)	d 값 (옹스트롬)	각도 (2θ)	d 값 (옹스트롬)
5.30	16.66	25.98	3.43
6.82	12.95	27.06	3.29
9.00	9.82	28.04	3.18
10.04	8.80	28.78	3.10
15.46	5.73	29.84	2.99

16.40	5.40	30.94	2.89
17.26	5.13	33.44	2.68
18.18	4.88	34.16	2.62
18.82	4.71	34.82	2.57
19.92	4.45	36.30	2.47
20.86	4.26	37.80	2.38
21.32	4.16	38.56	2.33
22.72	3.91	39.12	2.30
23.56	3.77	41.04	2.20
24.31	3.66	41.70	2.16
25.50	3.49		

[0668] 실시예 13

[0669] 식 I의 화합물과 염산의 결정질 형태 X의 제조

[0670] 식 I의 화합물과 염산의 결정질 형태 X은 본원에 기술된 것과 같은 절차에 따라 수득하였다. 식 I의 화합물을 각각 n-프로판올, 2-부탄올(MEK, 메틸 에틸 케톤), 및 n-부탄올 중 염산과 혼합하여 약 30%의 수율로 결정질 형태 X을 수득하였다. 결정질 형태 X의 결정도는 도 50에 도시된 것과 같이 XPRD에 의해 확인하였는데, 이는 개시 온도가 160.57℃이고 피크가 176.99℃인 염을 나타내는 DSC(도 51)에 의해 추가로 뒷받침된다. 염의 HPLC 순도는 아래에 표시된 것과 같이 98.2%였다.

신호 1: VWD1 A, 파장=254 nm

피크 #	머무름 시간 [분]	유형	폭 [분]	면적 mAU *s	높이 [mAU]	면적 %
1	6.520	BB	0.0505	17.14051	5.14774	0.4499
2	8.223	MM	0.0530	2.80121	8.81093e-1	0.0735
3	8.404	VV	0.0505	11.47131	3.44867	0.3011
4	8.617	VV	0.0566	3742.54614	1021.93909	98.2343
5	8.835	VV	0.0622	35.85658	8.27807	0.9412

합계: 3809.81575 1039.69466

[0671]

[0672] 실시예 14

[0673] 식 I의 화합물과 살리실산의 결정질 형태 XI의 제조

신호 1: VWD1 A, 파장 =254 nm

피크 #	머무름 시간 [분]	유형	폭 [분]	면적 mAU *s	높이 [mAU]	면적 %
1	6.473	MM	0.0483	2.58089	8.90366e-1	0.0682
2	7.560	MM	0.0522	1.13896	3.63844e-1	0.0301
3	8.197	MM	0.0556	1.76595	5.29404e-1	0.0467
4	8.383	BV	0.0482	7.02981	2.24502	0.1858
5	8.596	MF	0.0613	3737.65210	1015.62982	98.7960
6	8.817	MF	0.0693	27.99952	6.73454	0.7401
7	9.036	FM	0.0736	2.51551	5.69869e-1	0.0665
8	9.752	MM	0.0761	2.51770	5.51062e-1	0.0665

합계: 3783.20044 1027.51393

[0674]

[0675] 식 I의 화합물과 살리실산의 결정질 형태 XI은 본원에 기술된 것과 같은 절차에 따라 수득하였다. 식 I의 화합물을 2-프로판올 중 살리실산과 반응시켜 결정질 형태 XI을 수득하였다. 결정질 형태 XI의 결정도는 도 52에 도시된 것과 같이 XPRD에 의해 확인하였다. 식 I의 화합물에 대한 푸마르산의 화학량론적 비를 결정하기 위해, 도 53에 도시된 것과 같이 약 7.8 ppm(살리실산의 페닐 고리 상의 CH)에서의 NMR 신호를 사용한다. 염의 정량적 ¹H NMR 스펙트럼(도 53)은 식 I의 화합물과 살리실산의 화학량론적 비가 2:1임을 나타냈다.

[0676] 실시예 15

[0677] 식 I의 화합물과 옥살산의 결정질 형태 XII의 제조

[0678] 식 I의 화합물과 옥살산의 결정질 형태 XII는 본원에 기술된 것과 같은 절차에 따라 수득하였다. 식 I의 화합물을 2-부탄온(MEK) 중 옥살산과 반응시켜 약 70%의 수율로 결정질 형태 XII를 수득하였다. 결정질 형태 XII의 결정도는 도 54에 도시된 것과 같이 XPRD에 의해 확인하였는데, 이는 개시 온도가 144.6℃이고 피크가 157.7℃인 염을 나타내는 DSC(도 55)에 의해 추가로 뒷받침된다. 구조는 ¹H NMR(도 57) 및 ¹³C NMR(도 58)을 특징으로 하고, 순도는 HPLC에 의해 분석하였다(도 56). 식 I의 화합물에 대한 옥살산의 화학량론적 비를 결정하기 위해, 원소 분석을 사용하였다. 원소 분석 결과는 결정질 형태 XII가 모노-옥살레이트 수화물임을 나타냈다: 원소 분석: C₂₈H₃₁FN₆O₆·H₂O에 대해 계산된 값: C, 57.53; H, 5.69; N, 14.38. 확인된 값: C, 57.32; H, 5.41; N, 13.77. 이 결과는 결정질 형태 XII에서 식 I의 화합물 대 옥살산의 화학량론적 비가 1:1임을 나타냈다.

[0679] 실시예 16**[0680] 식 I의 화합물과 1-하이드록시-2-나프토산의 결정질 형태 XIII의 제조**

[0681] 식 I의 화합물과 1-하이드록시-2-나프토산의 결정질 형태 XIII은 본원에 기술된 것과 같은 절차에 따라 수득하였다. 식 I의 화합물을 메탄올 중 1-하이드록시-2-나프토산과 반응시켜 결정질 형태 XIII을 수득하였다. 결정질 형태 XIII의 결정도는 도 59에 도시된 것과 같이 XPRD에 의해 확인하였다.

[0682] 실시예 17**[0683] XRPD 분석**

[0684] X-선 분말 회절(XRPD) 측정은 Rigaku MiniFlex X-선 분말 회절계(XRPD) 기기를 사용하여 수행하였다. XRPD에 대한 일반적인 실험 절차는 다음과 같았다: (1) K 필터를 이용해 1.54056 Å에서 구리로부터 X-선 방사; (2) 30 KV, 15 mA에서의 X-선 분말; 및 (3) 샘플 분말을 제로 백그라운드 샘플 홀더 상에 분산시킴. XRPD에 대한 일반적인 측정 조건은 다음과 같았다: 시작 각도 3도; 정지 각도 45도; 샘플링 0.02도; 및 스캔 속도 2도/분.

[0685] 실시예 18**[0686] 시차주사 열량 분석(DSC)**

[0687] 식 I의 화합물의 결정질 형태를 시차주사 열량측정을 사용하여 분석하였다. 시차주사 열량측정(DSC)은 자동샘플러가 구비된 TA Instruments 시차주사 열량측정 모델 Q200을 이용해 수행하였다. DSC 기기 조건은 다음과 같았다: 20℃에서 300℃까지 10℃/분의 증분; T0 알루미늄 샘플 팬과 뚜껑; 및 50 mL/분의 질소 가스 흐름.

[0688] 실시예 19**[0689] 열중량 분석(TGA) 온도 변화도**

[0690] 식 I의 화합물의 결정질 형태를 자동샘플러가 구비된 TA Instruments 열중량 분석기, TGA Q500을 사용해 분석하였다. TGA에 대한 일반적인 실험 조건은 25℃에서 600℃까지 20℃/분의 증분; 25 mL/분의 가스 속도로 질소 퍼징; 백금 샘플 팬이었다.

[0691] 실시예 20**[0692] 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)**

[0693] 식 I의 화합물의 결정질 형태를 고성능 액체 크로마토그래피로 이들의 순도에 대해 분석하였다. HPLC에 대한 일반적인 실험 조건은 다음과 같다:

기기	Agilent 1100
컬럼	Zorbax SB-C18, 3.5 μm, 4.6x150 mm
컬럼 온도	40℃
이동상 A	물 중 0.05% TFA
이동상 B	아세토니트릴 중 0.05% TFA
유속	1 mL/분
주입량	5 μL
총 실행 시간	20분
UV 검출기 파장	254 nm

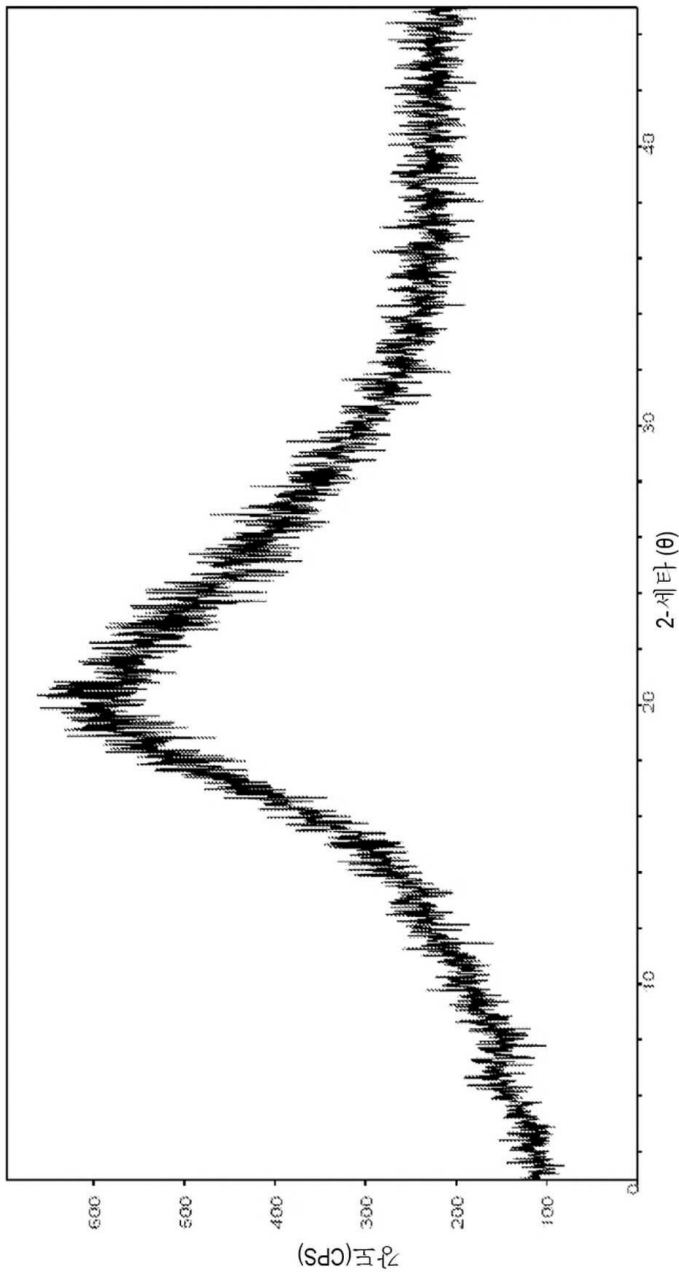
[0694]

구배 표

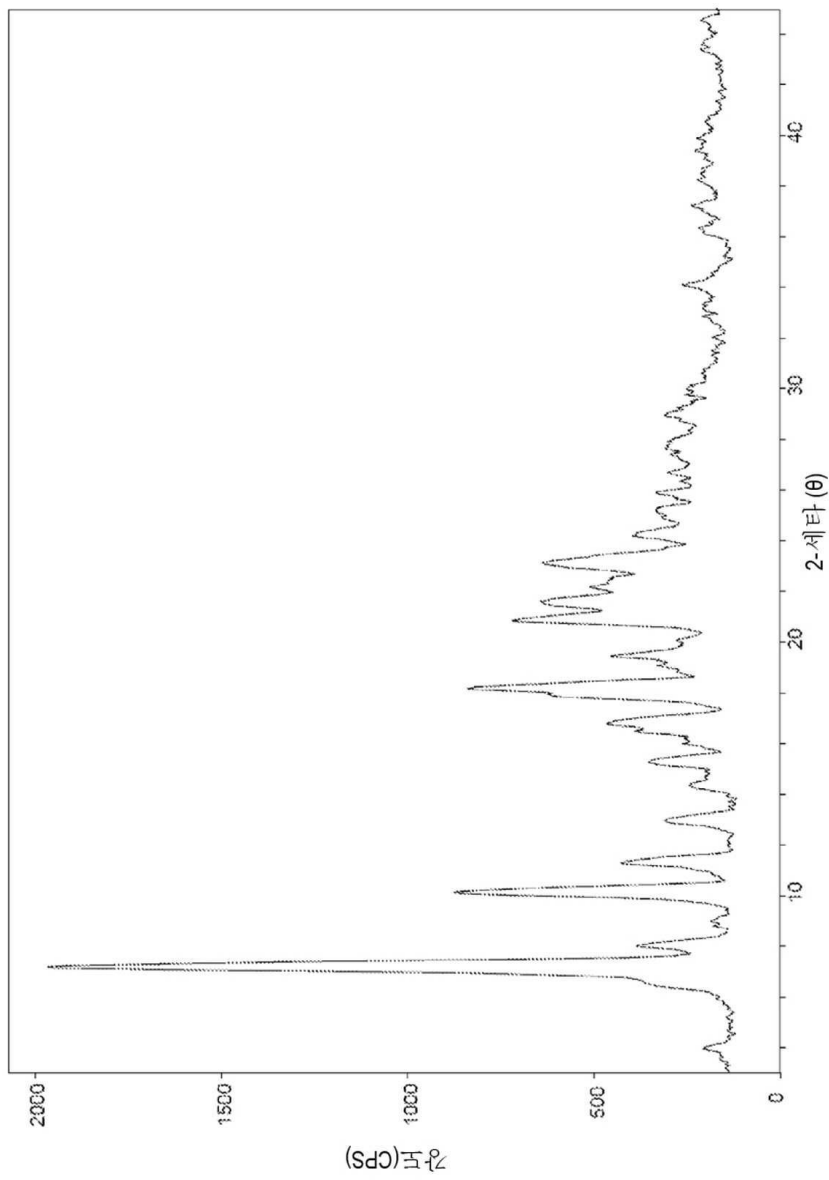
시간 (분)	이동상 A	이동상 B
0	95	5
20	5	95

도면

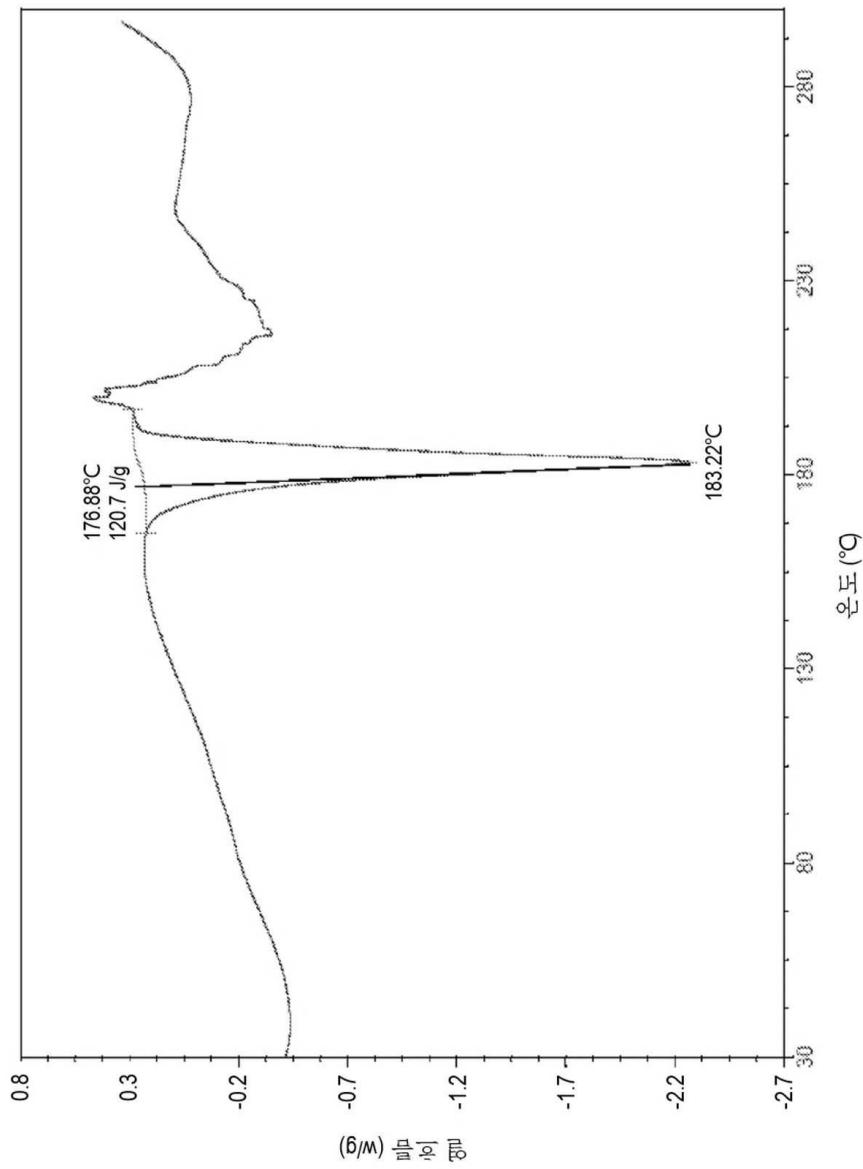
도면1



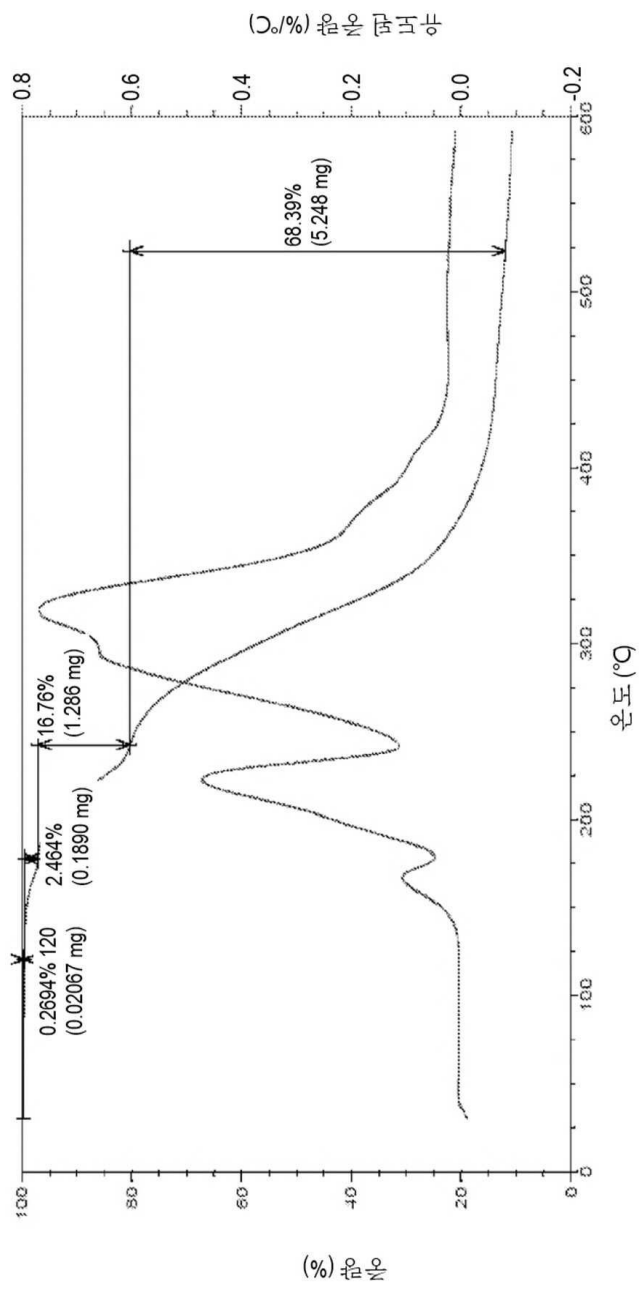
도면2



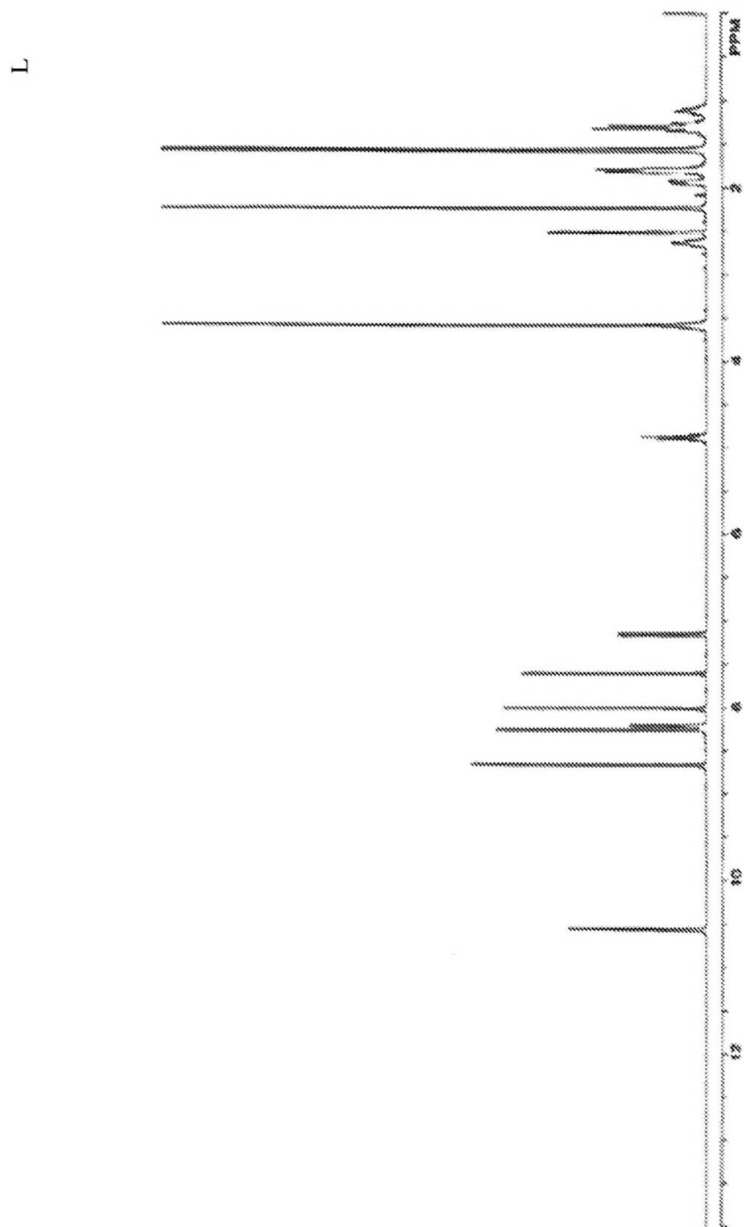
도면3



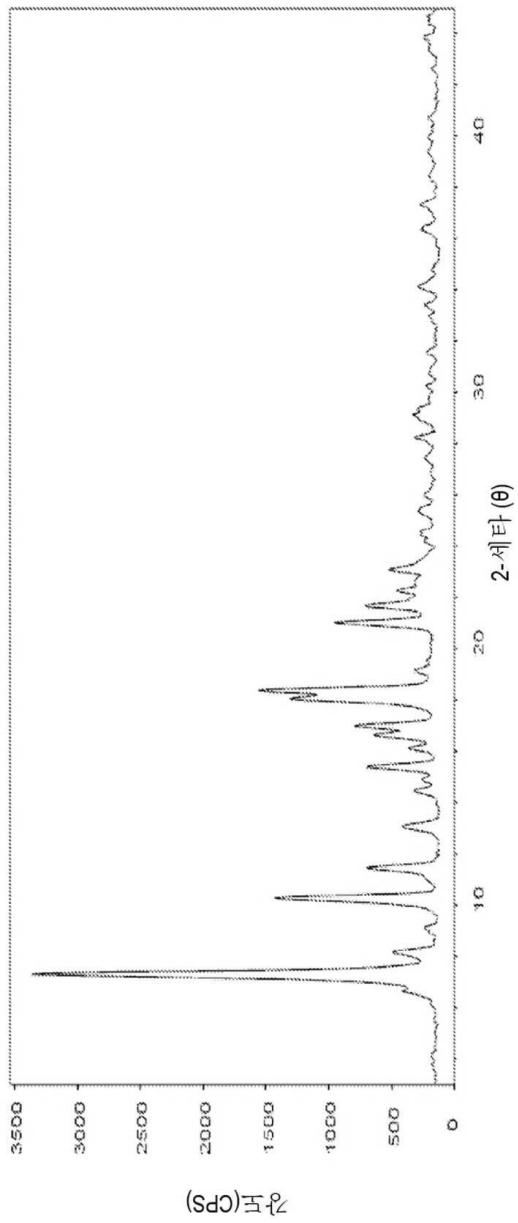
도면4



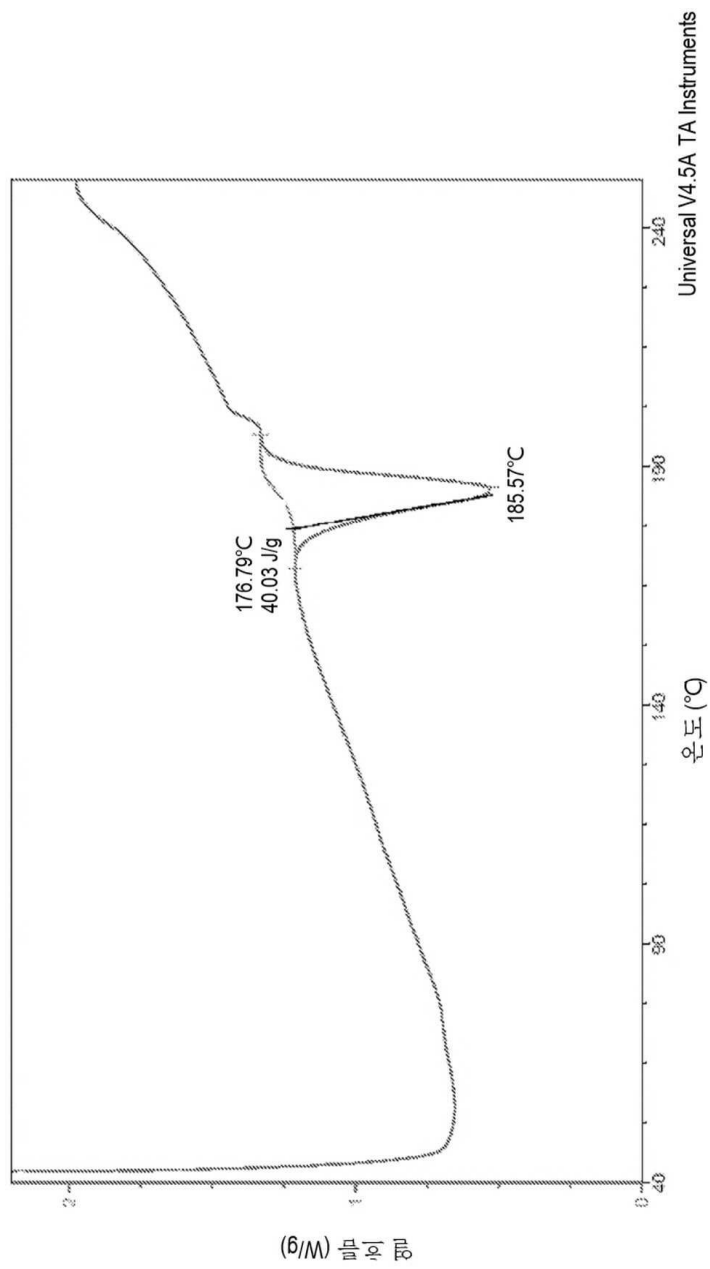
도면5



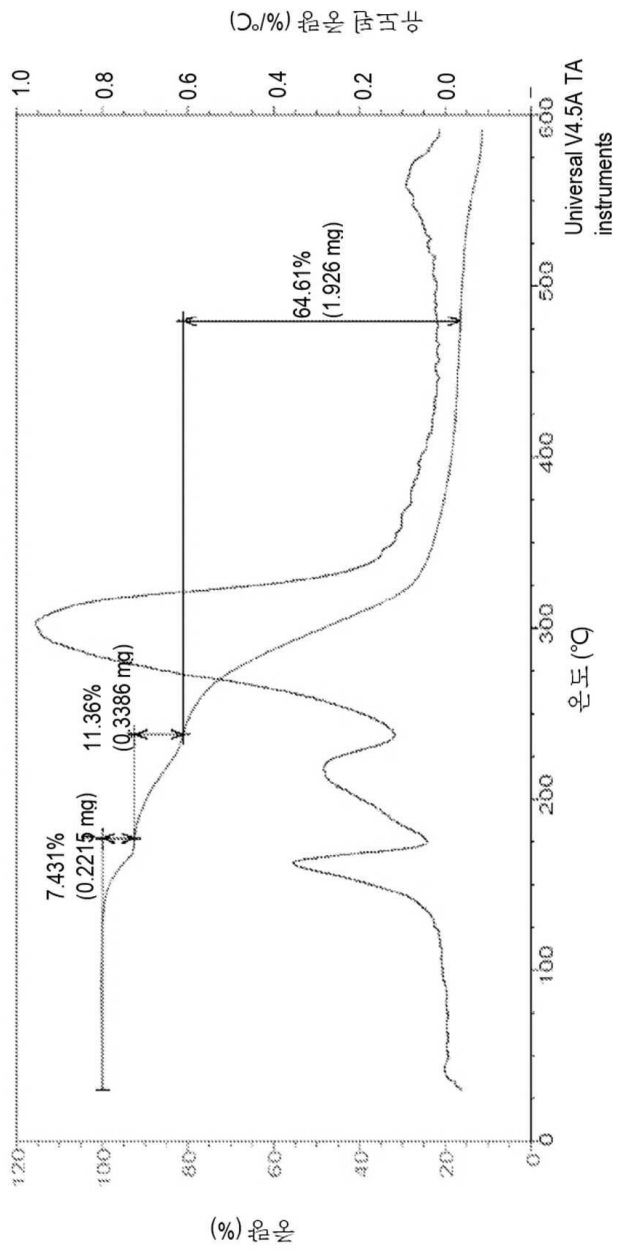
도면6



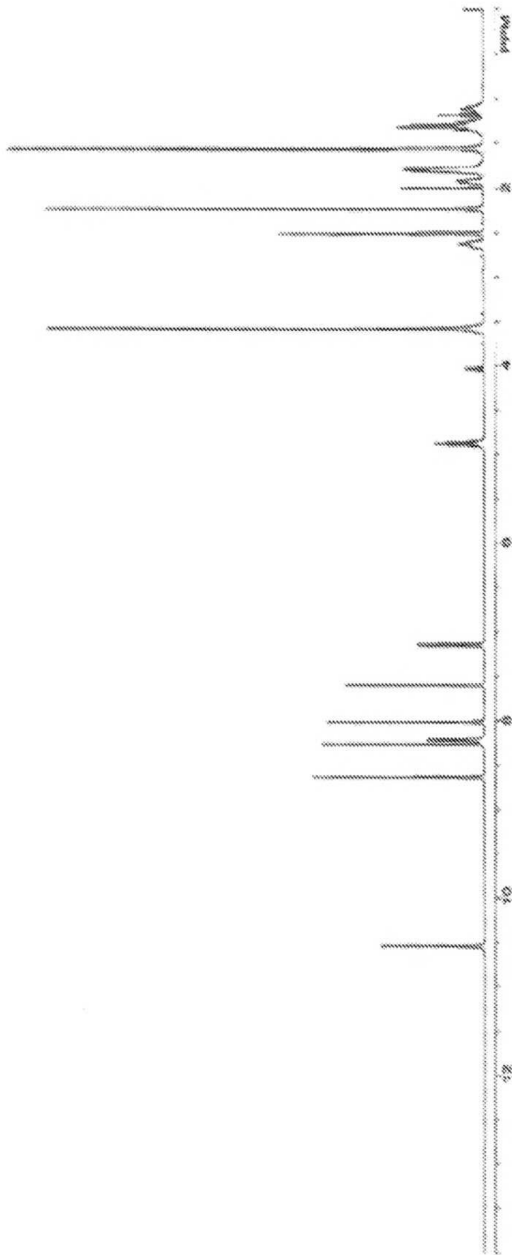
도면7



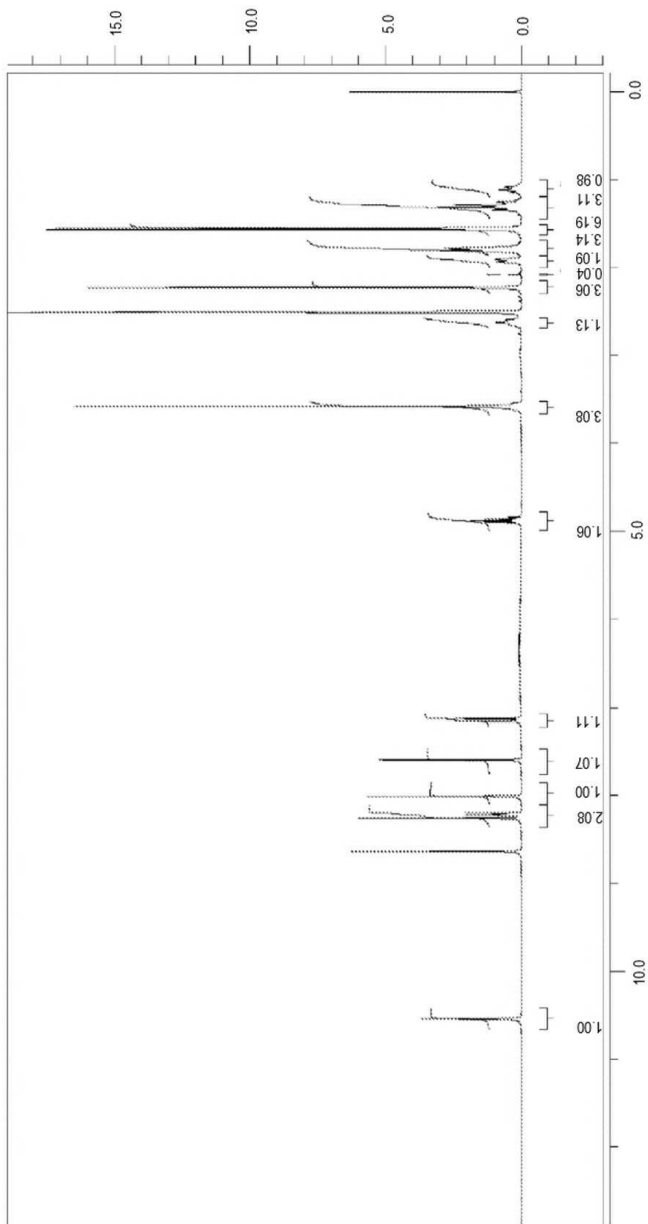
도면8



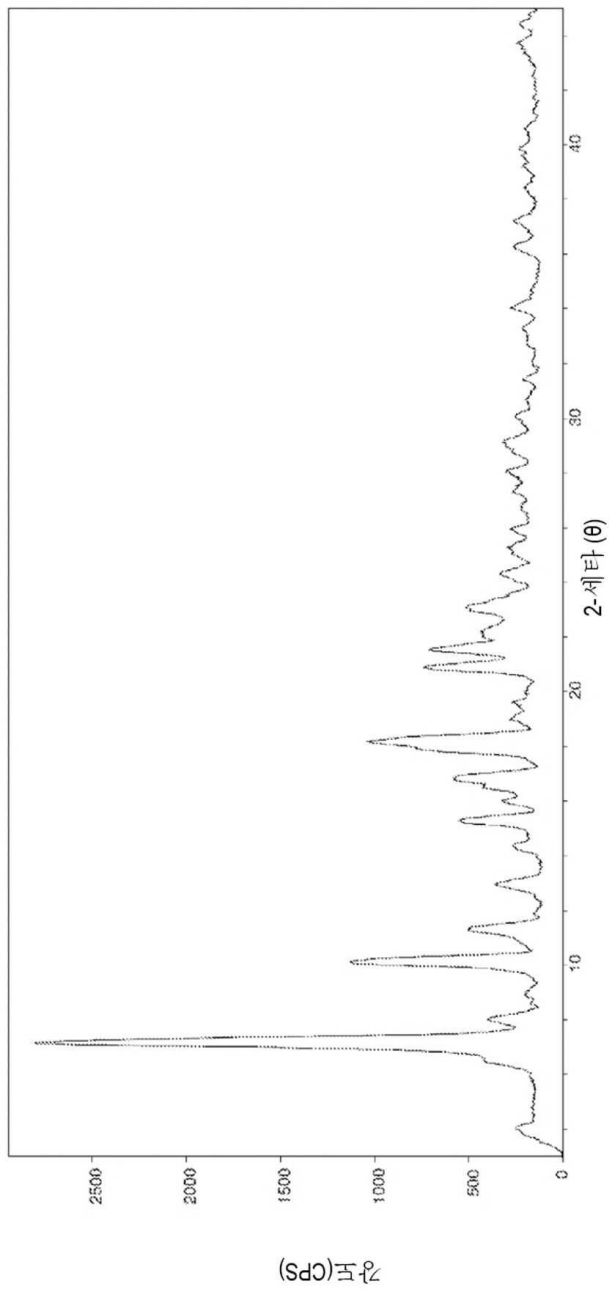
도면9



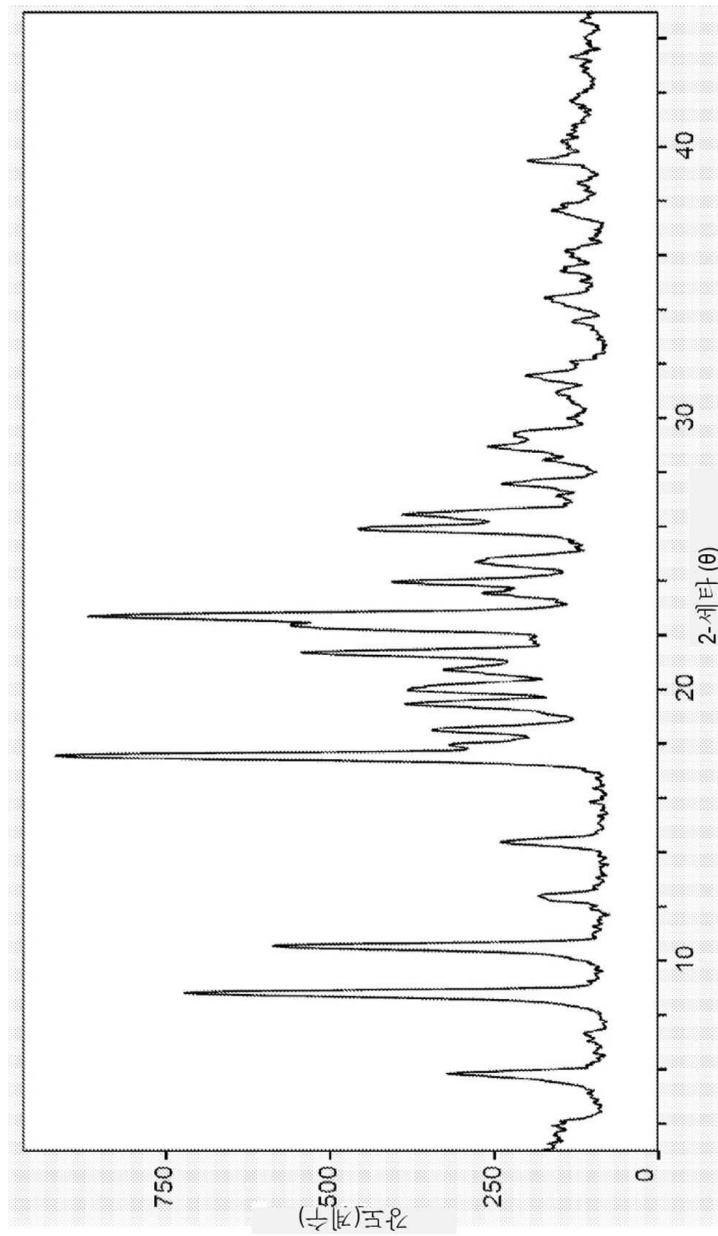
도면10



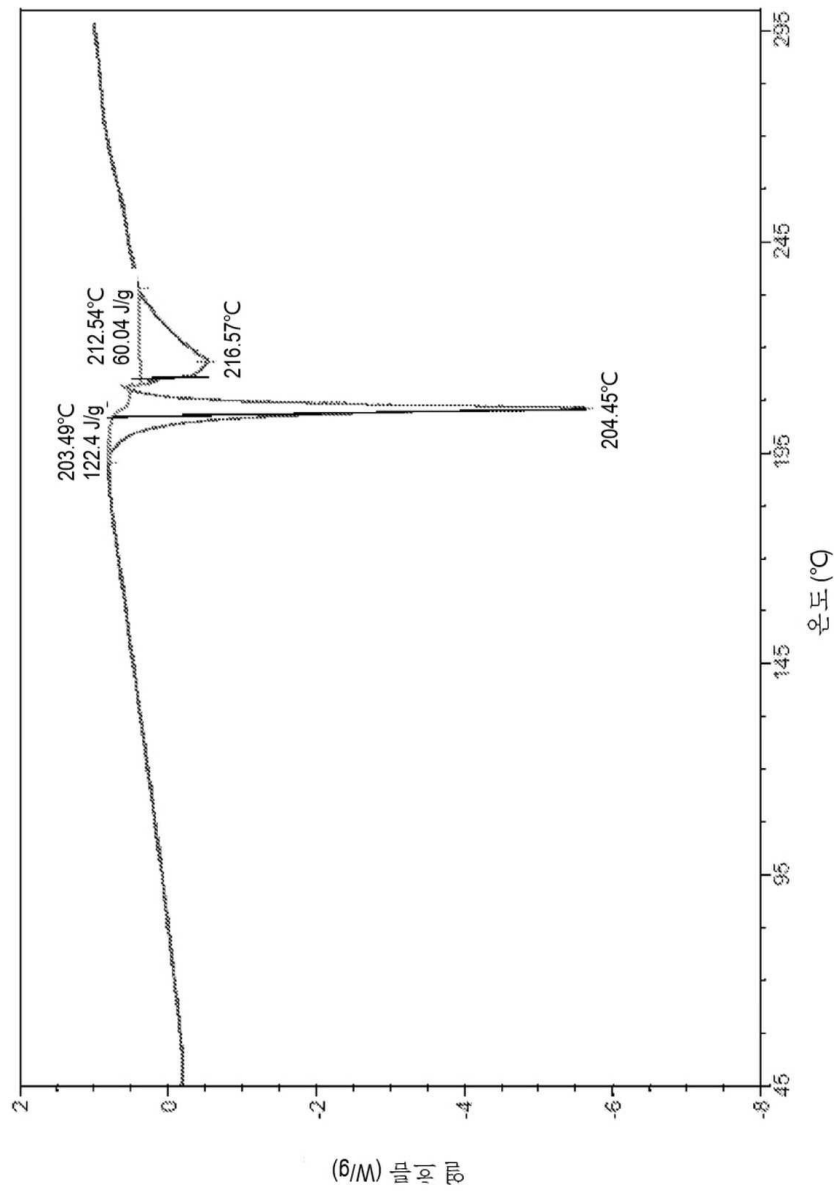
도면11



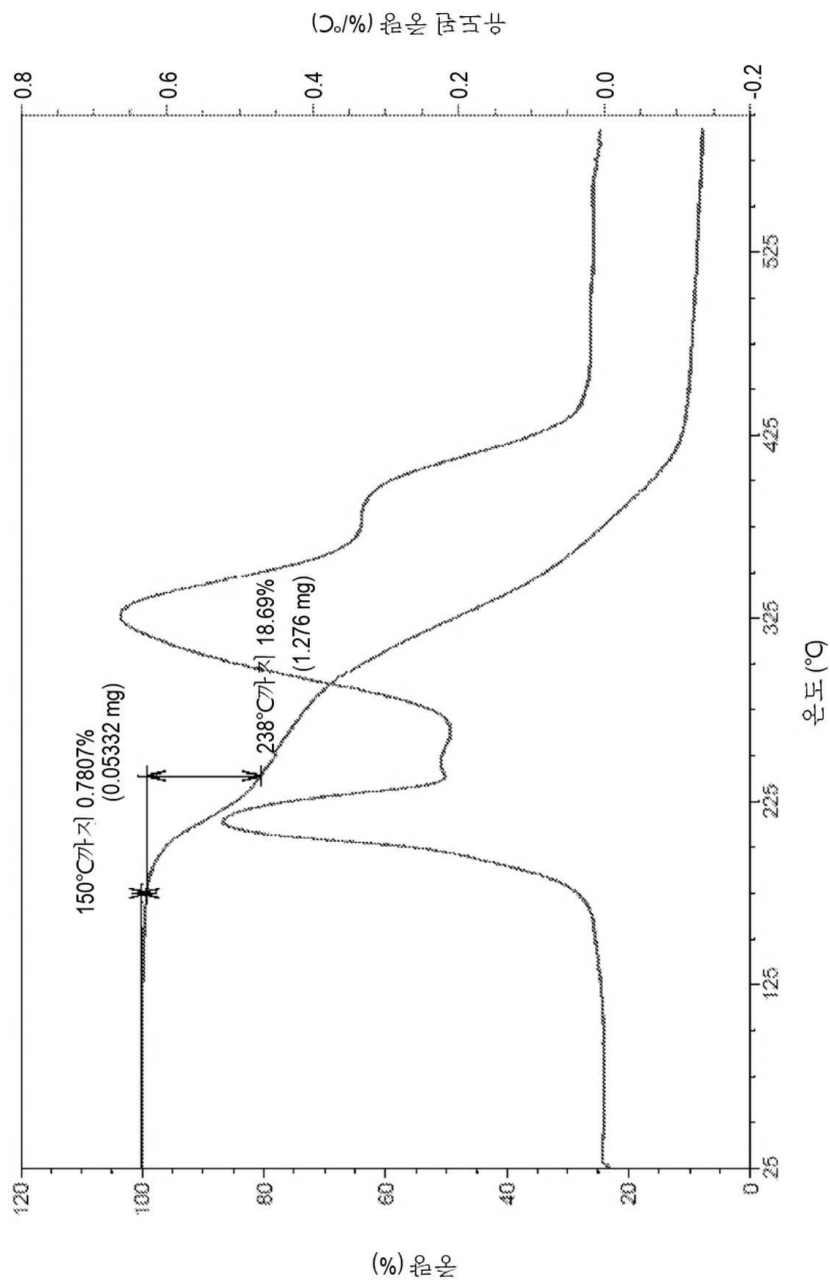
도면12



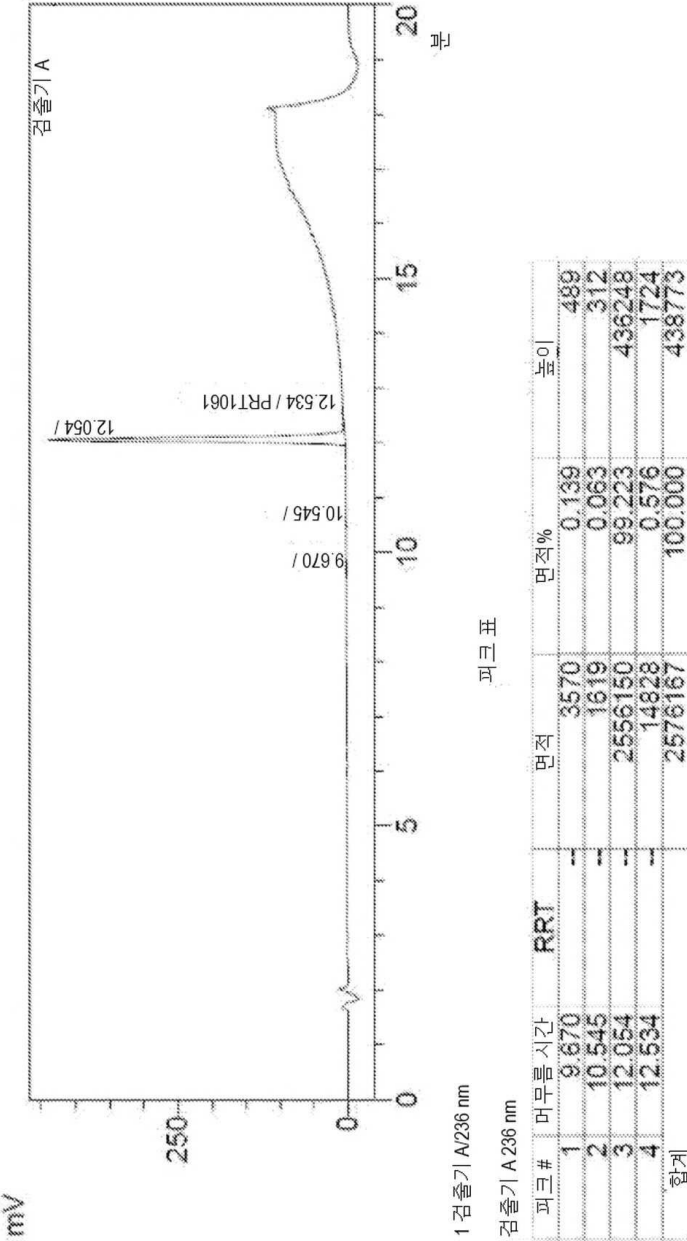
도면13



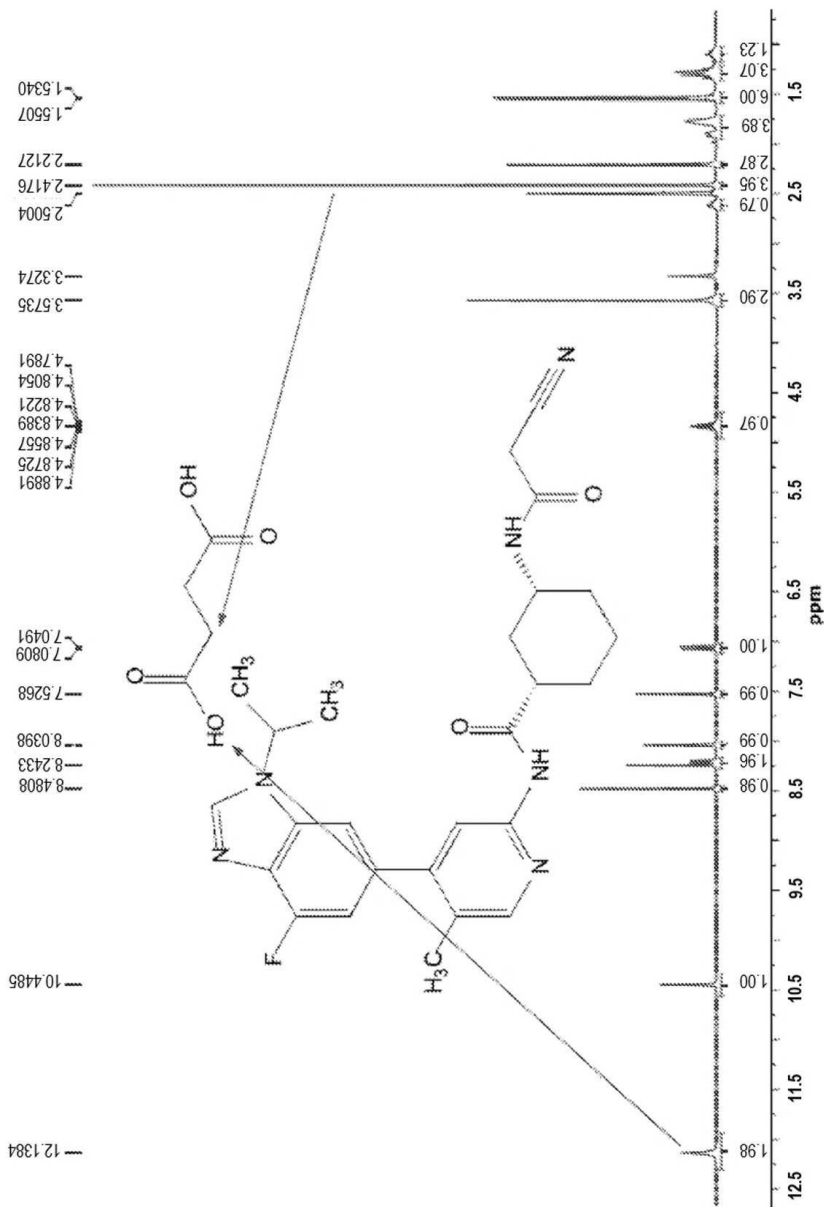
도면14



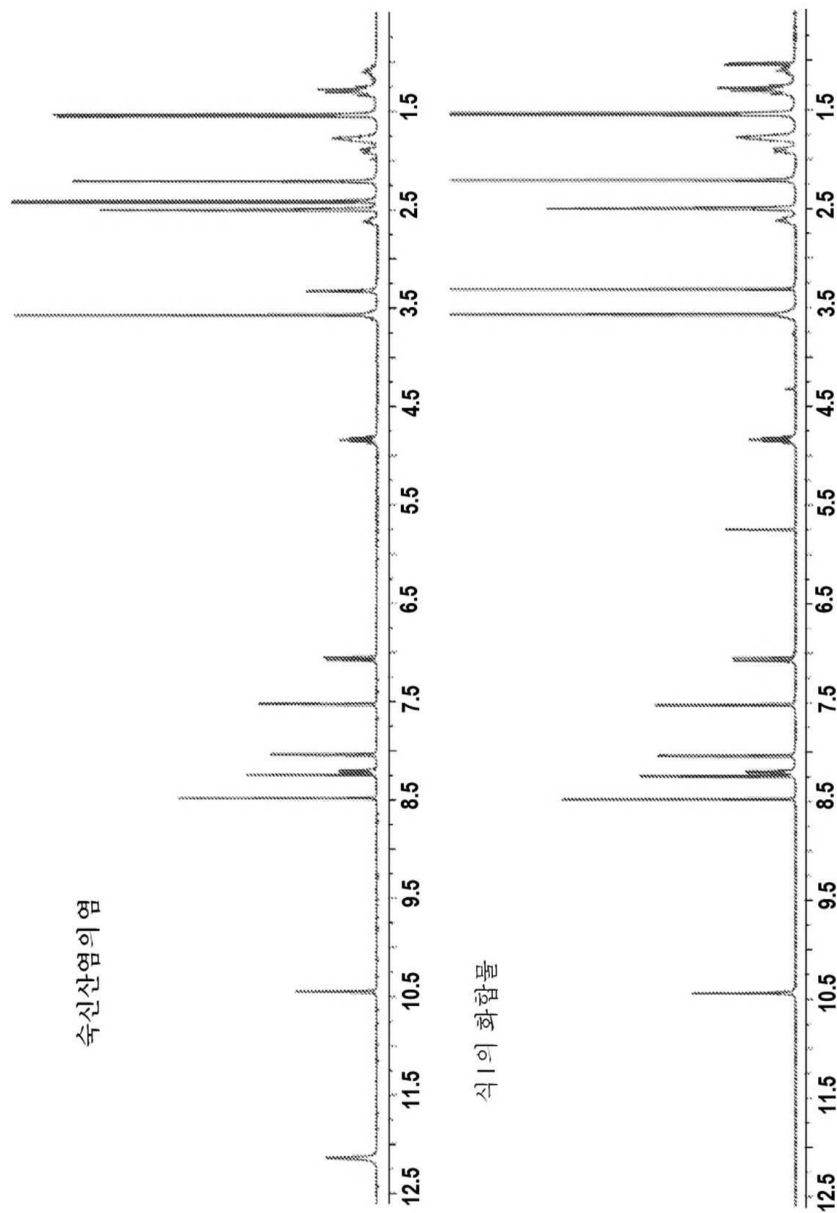
도면15



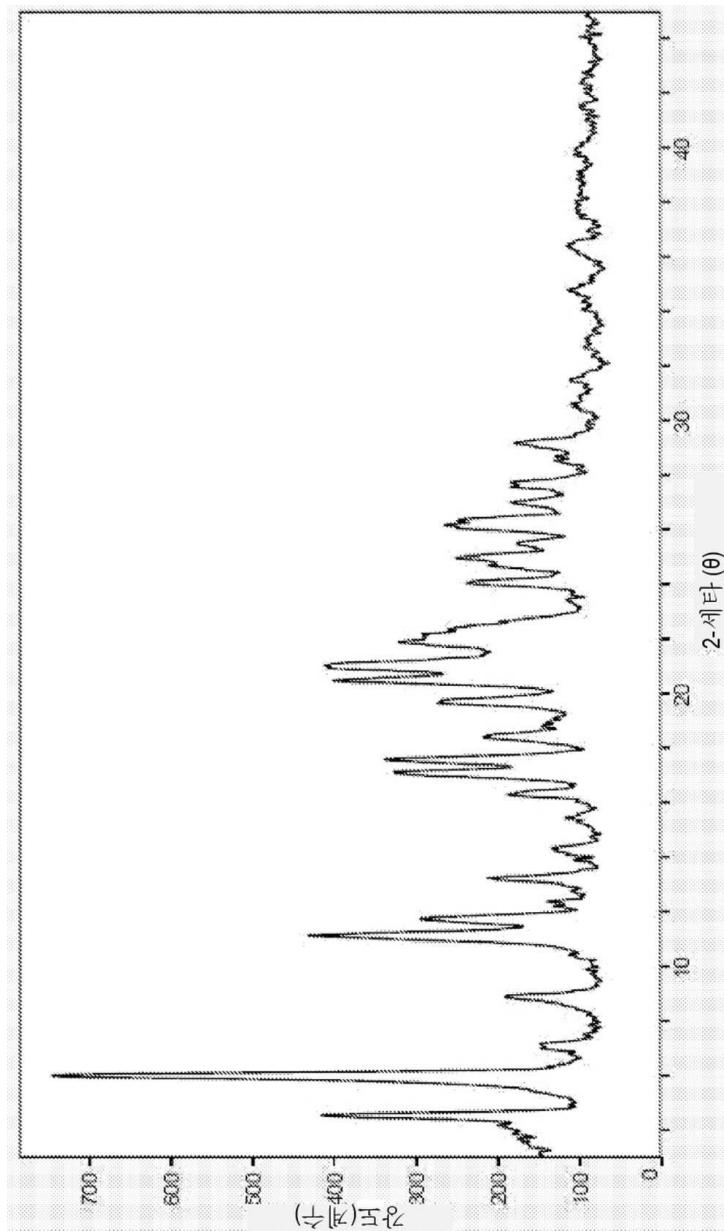
도면16



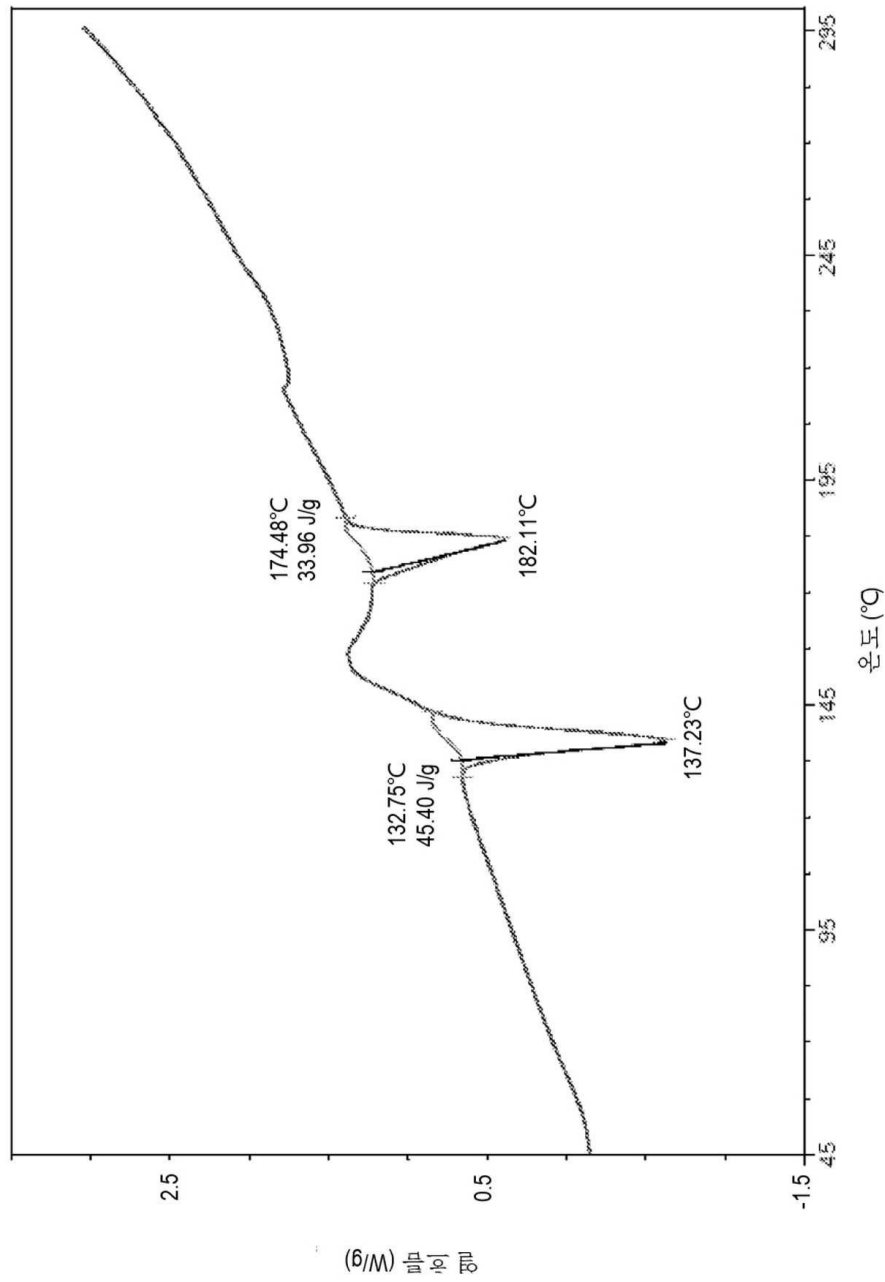
도면17



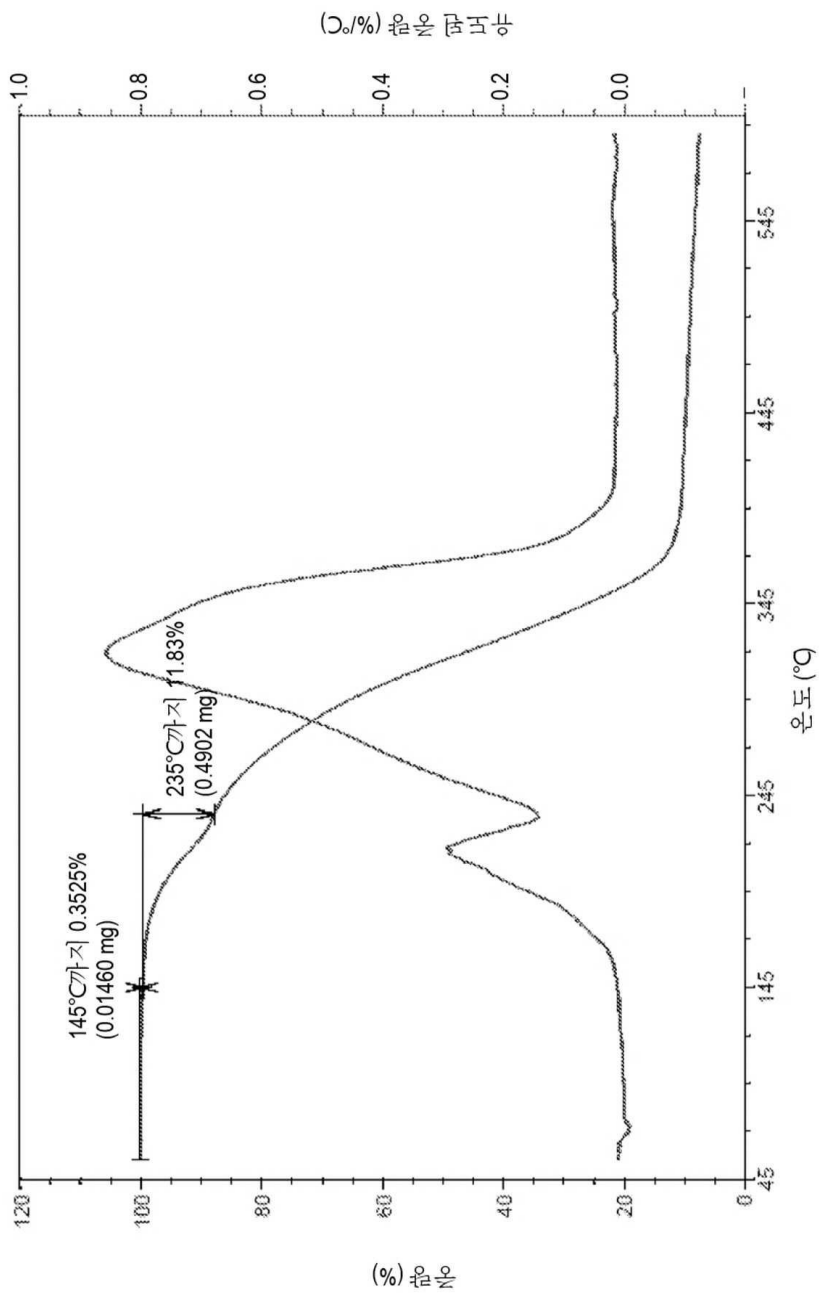
도면18



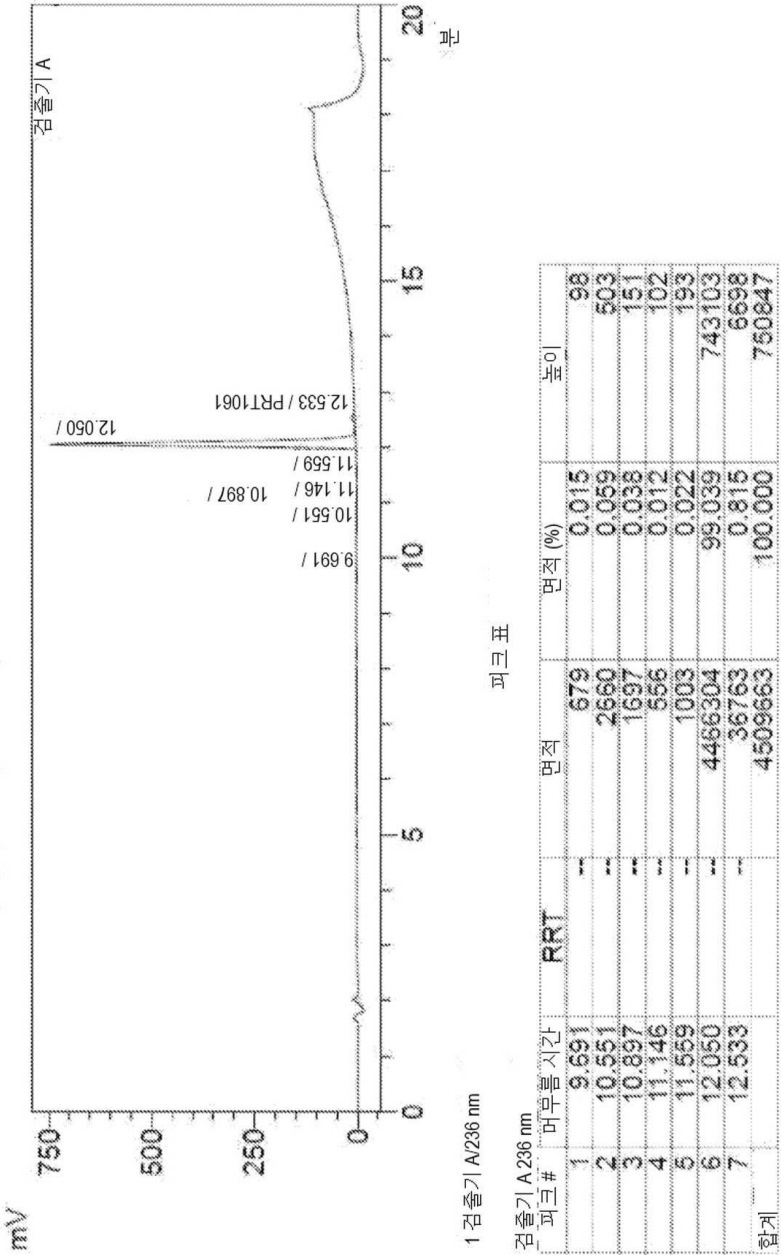
도면19



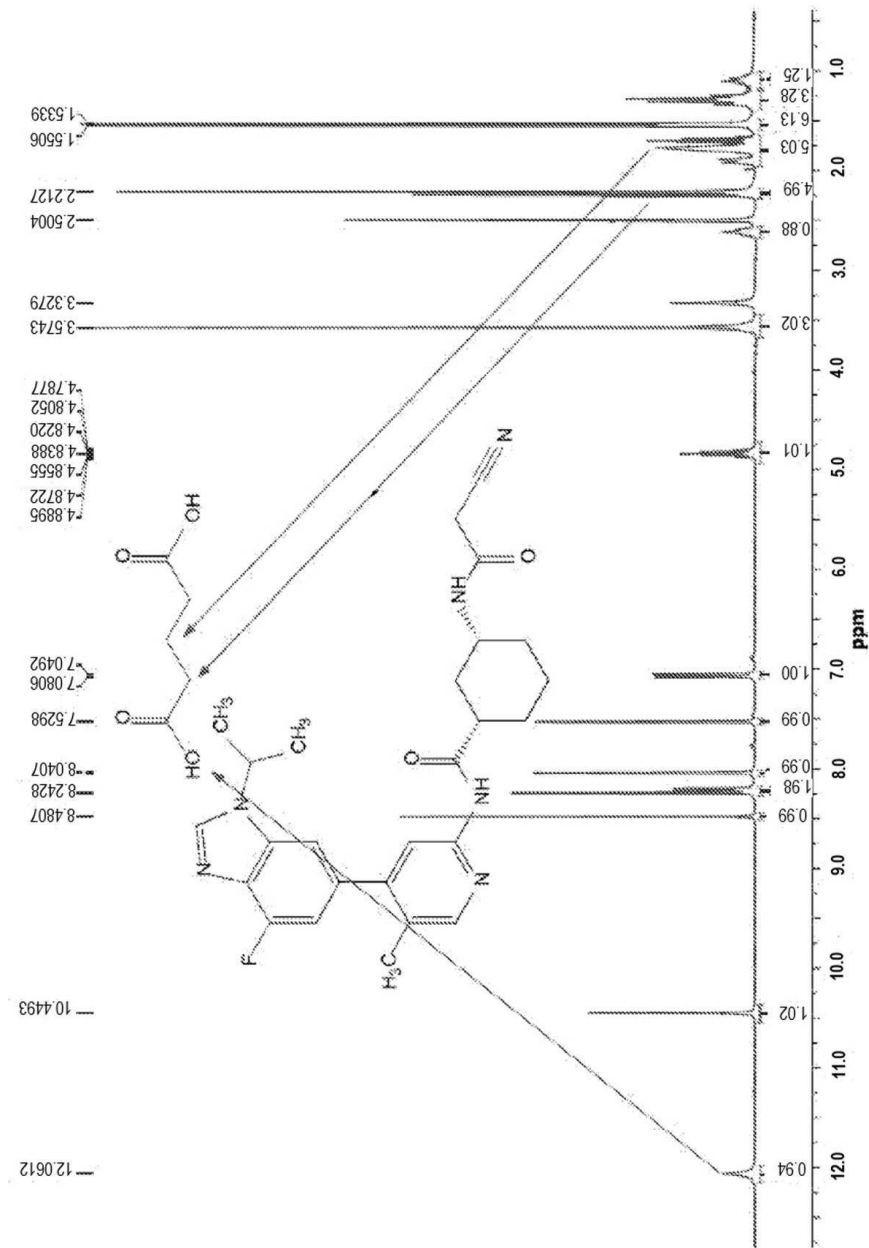
도면20



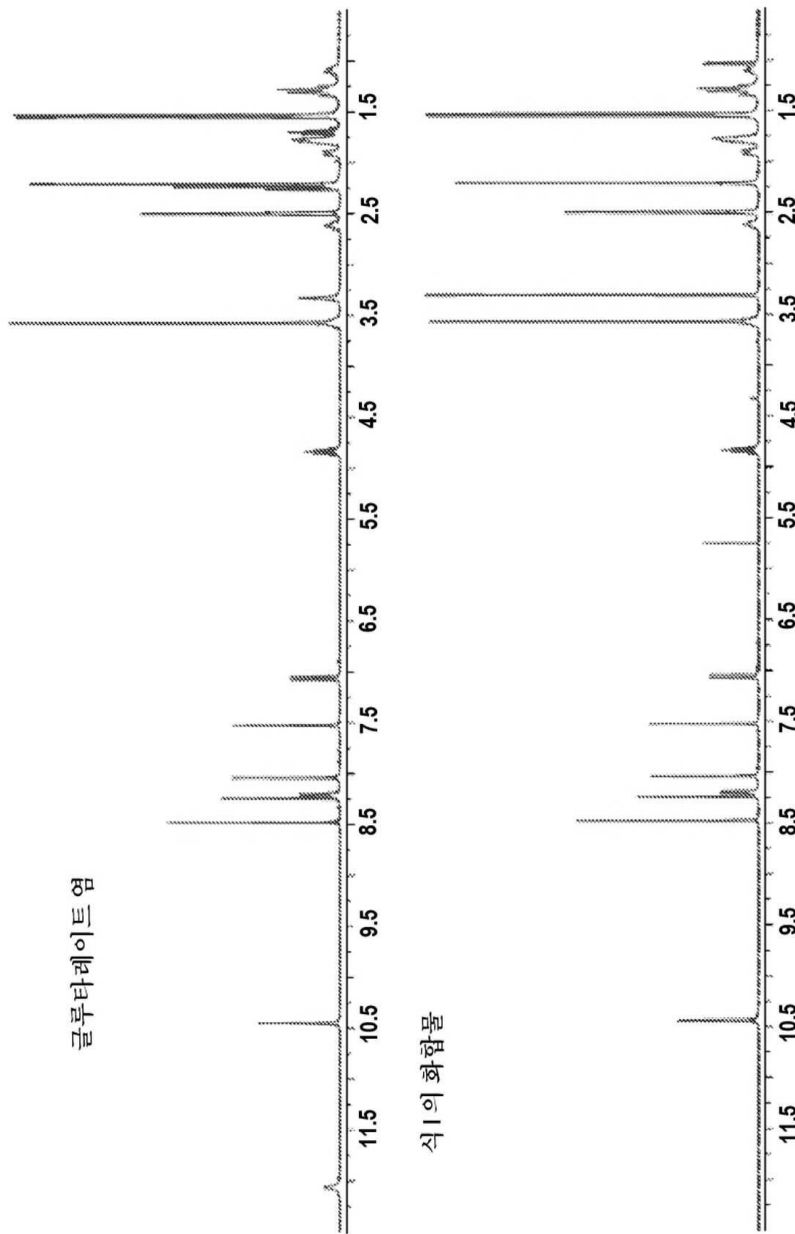
도면21



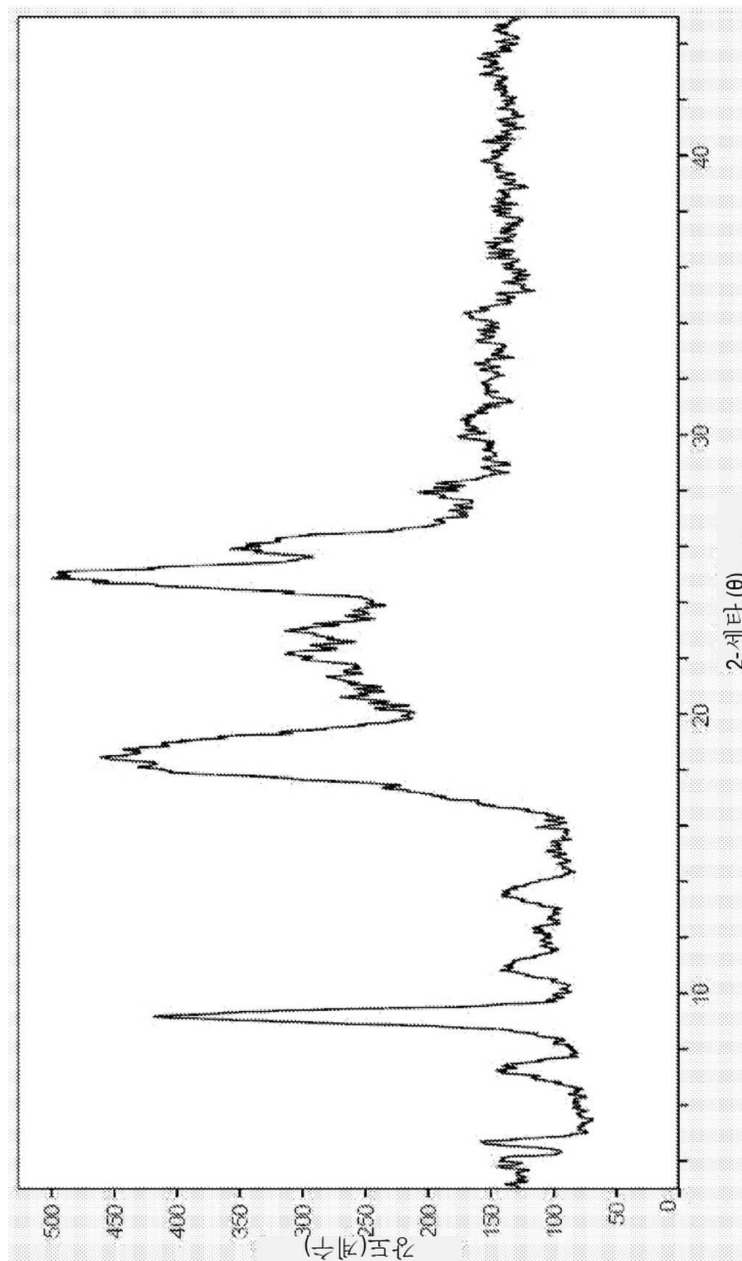
도면22



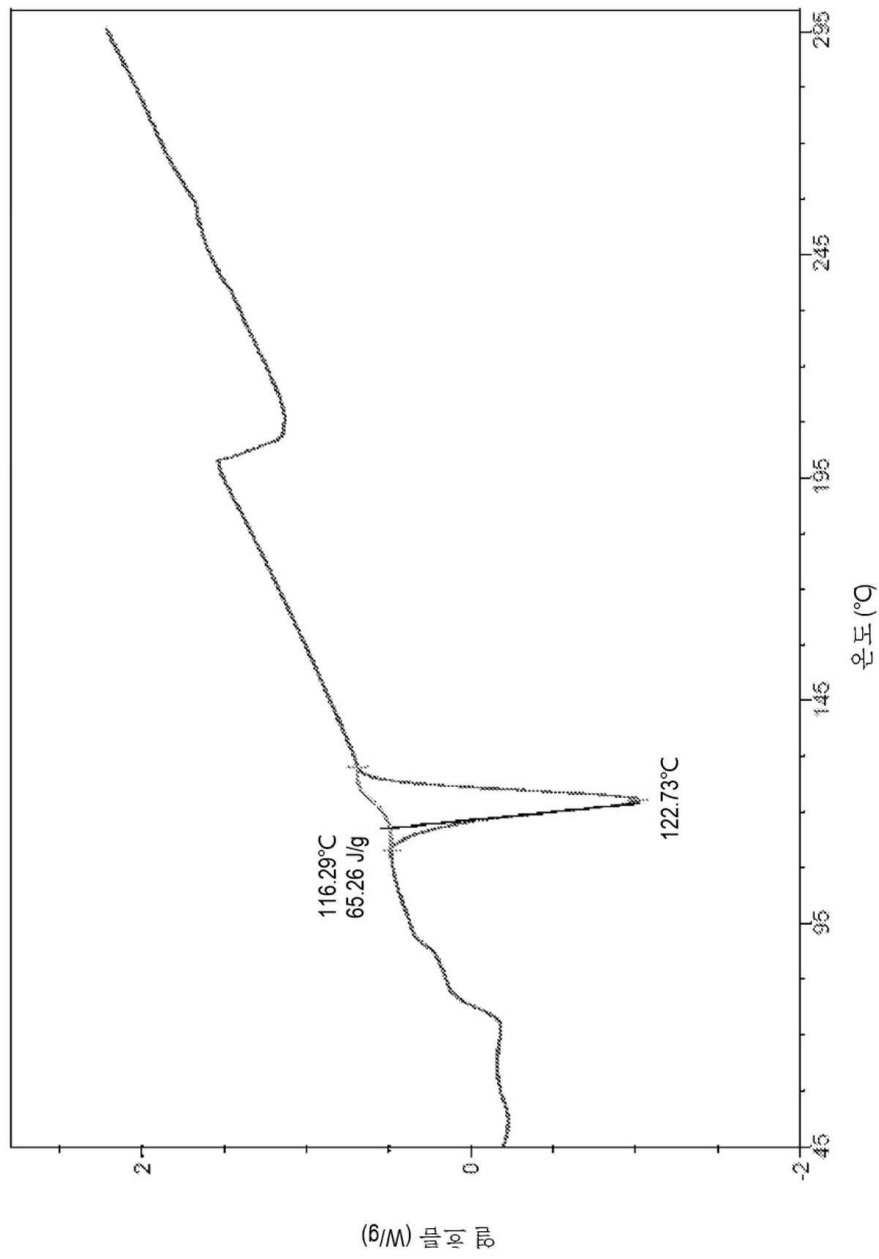
도면23



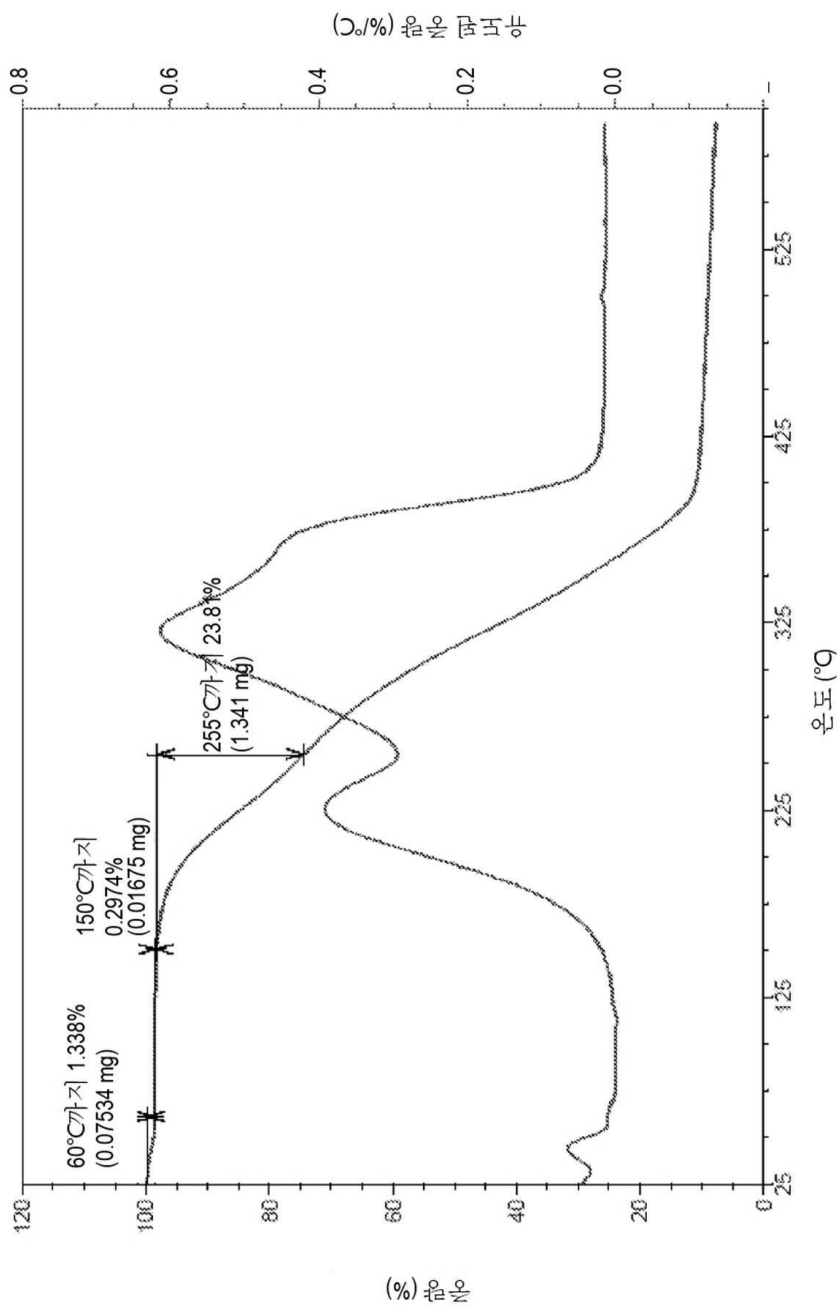
도면24



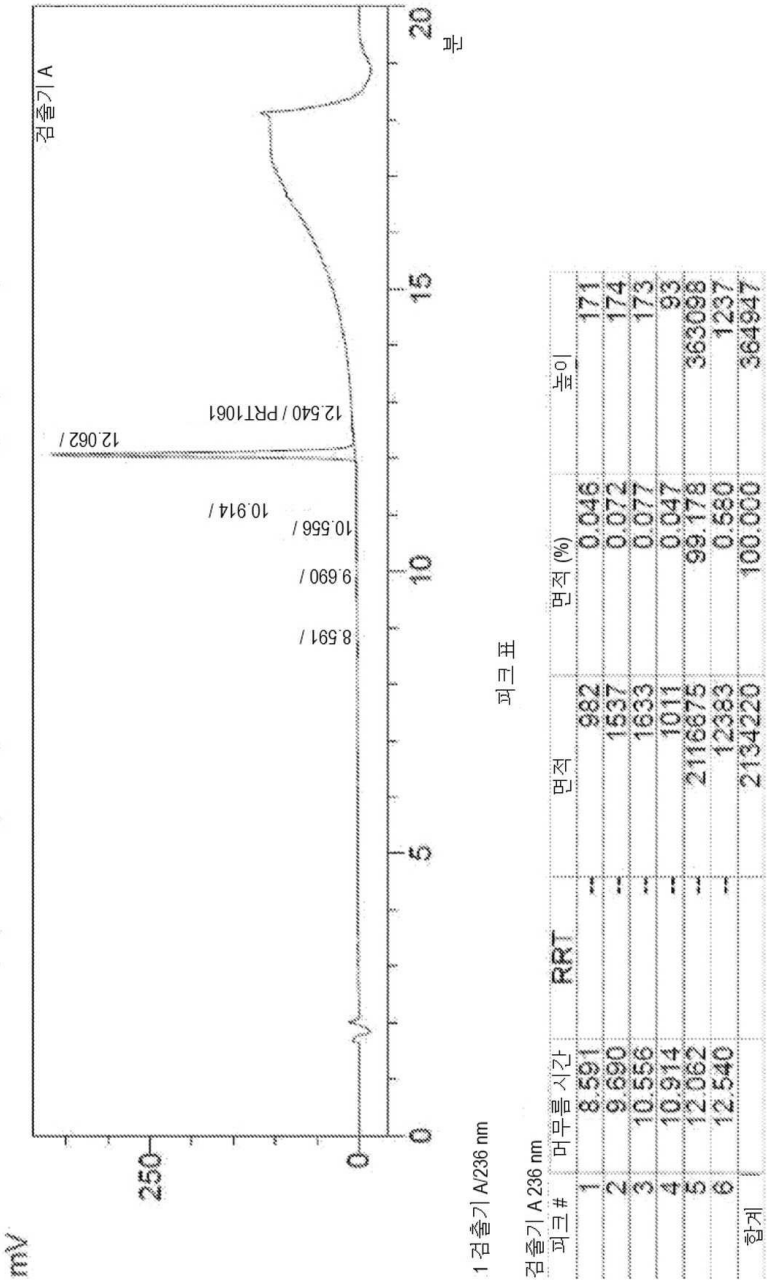
도면25



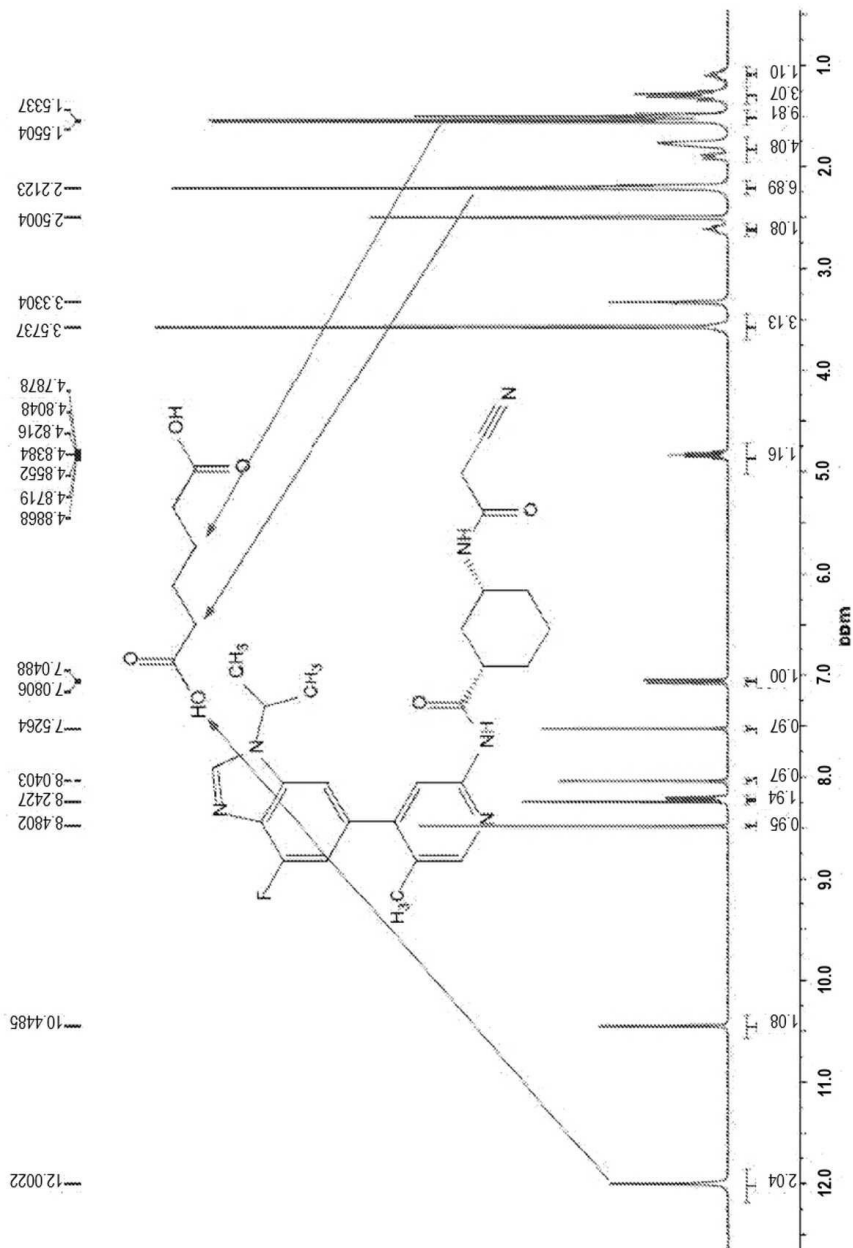
도면26



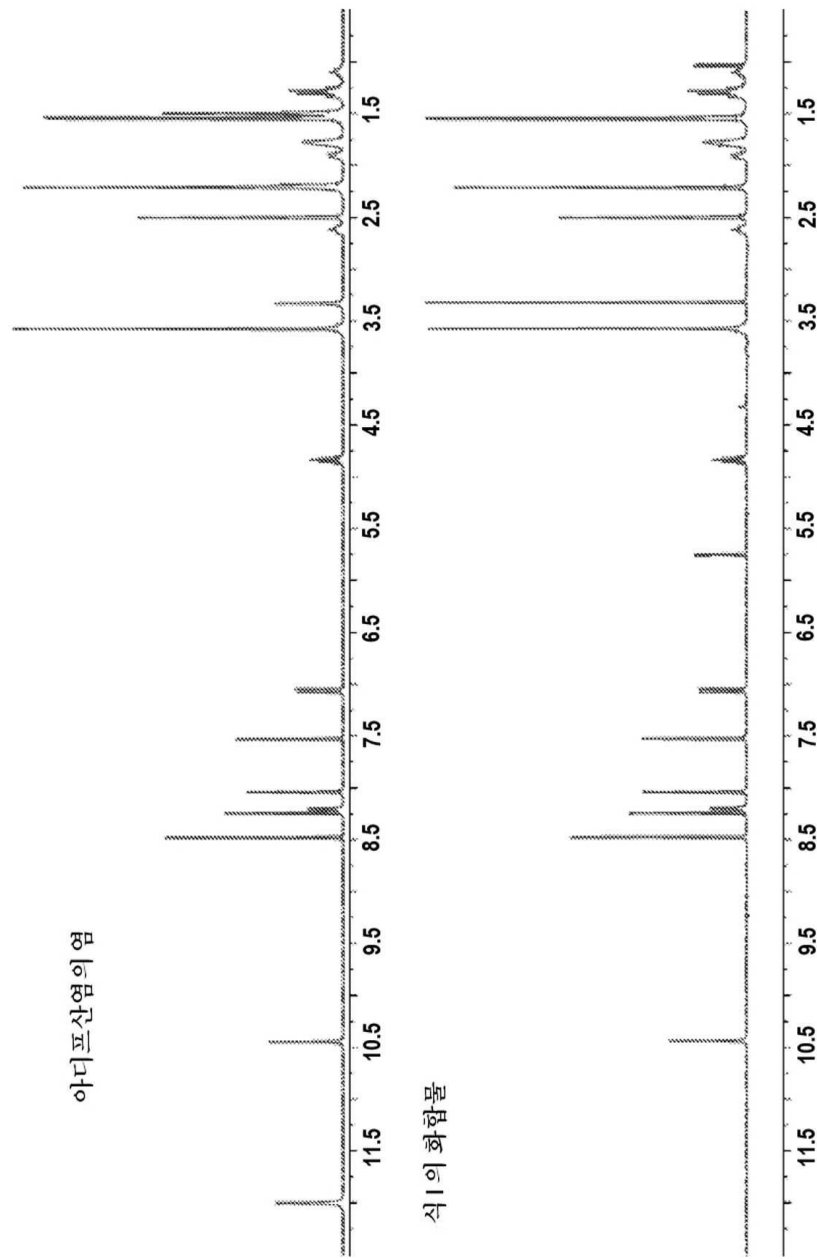
도면27



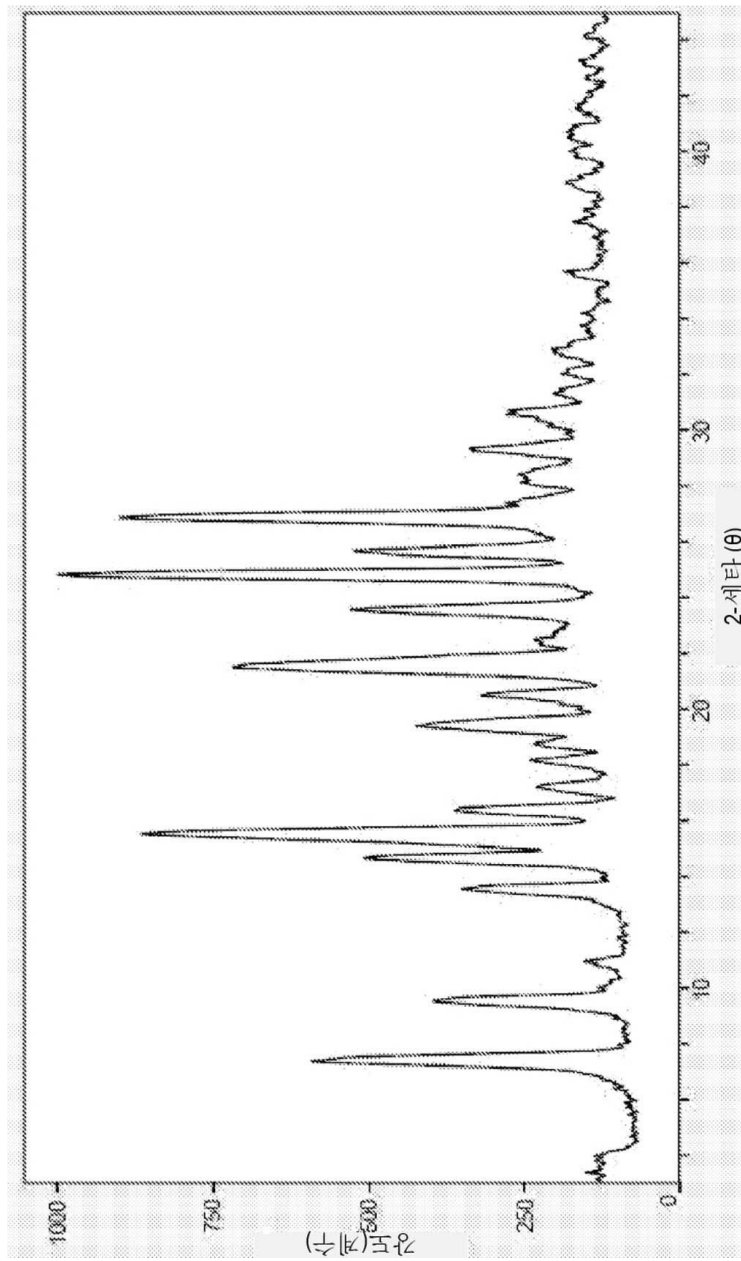
도면28



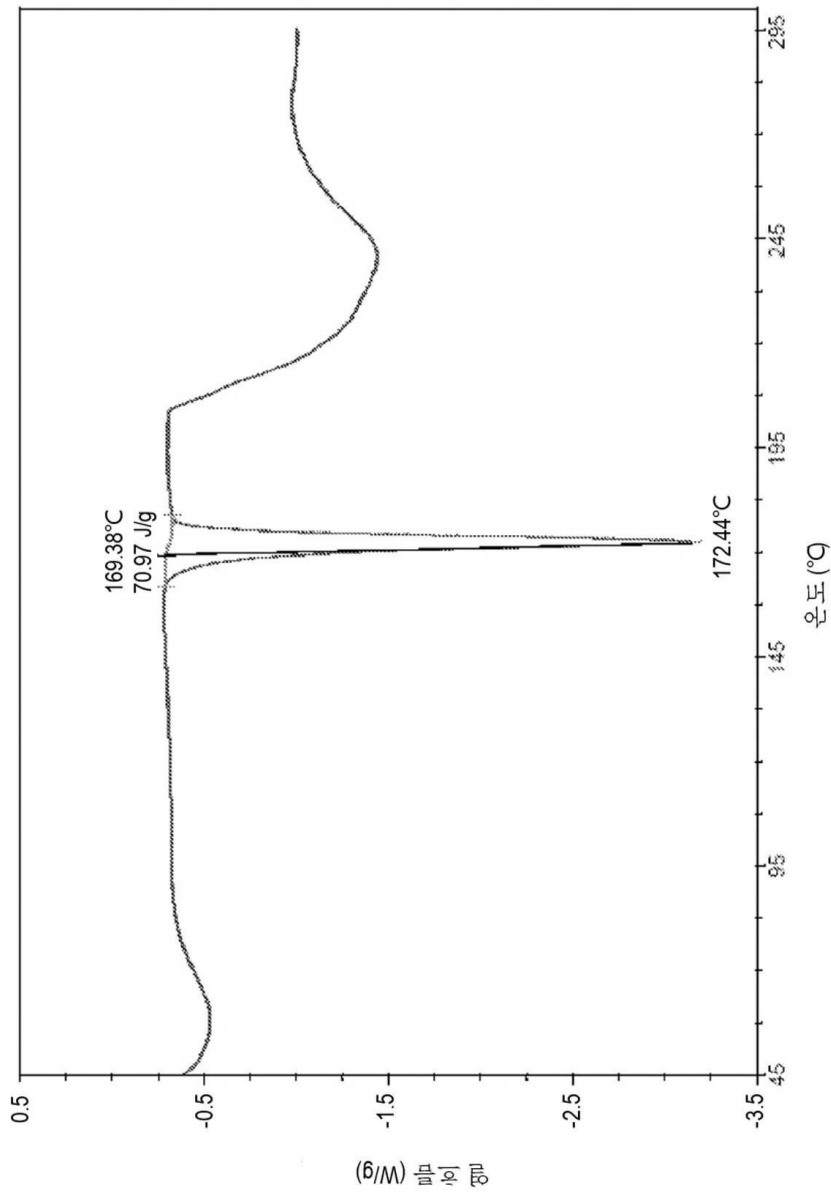
도면29



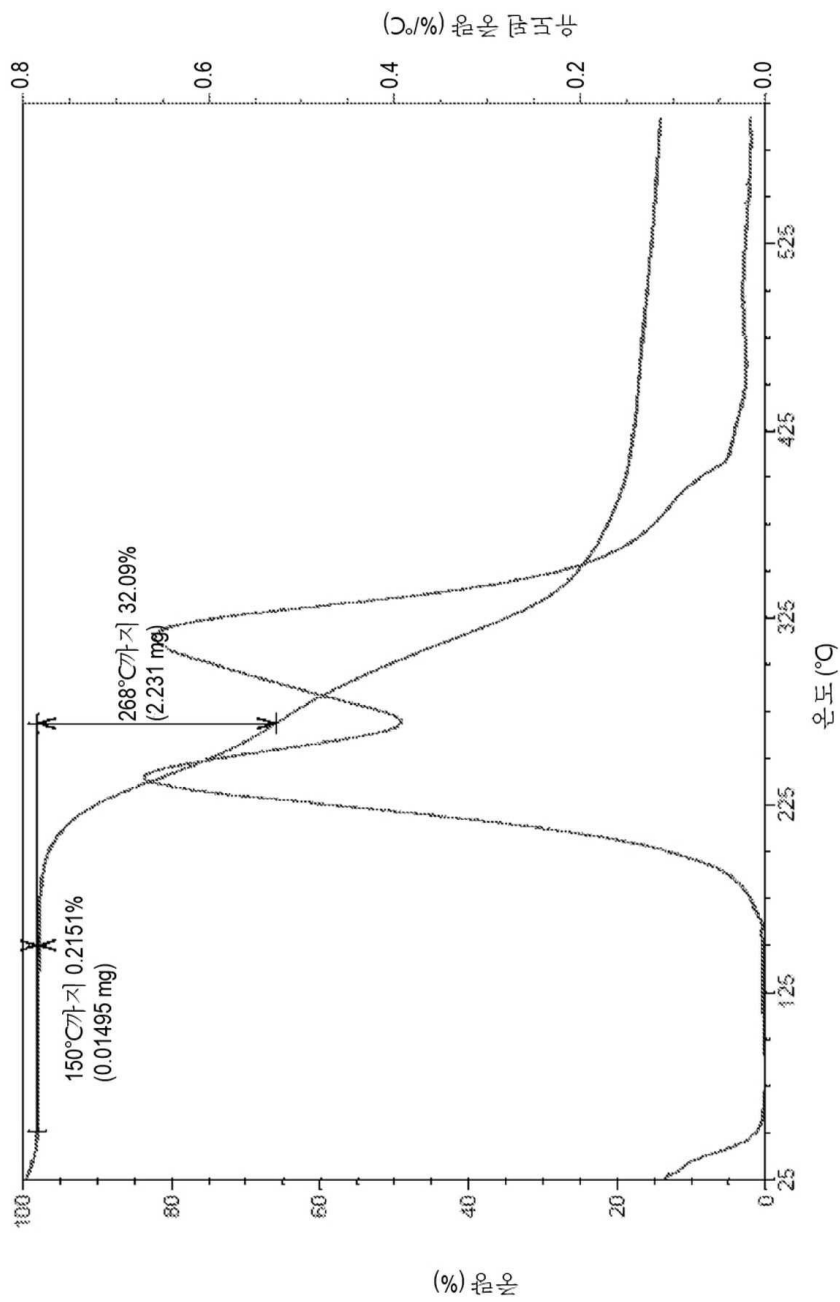
도면30



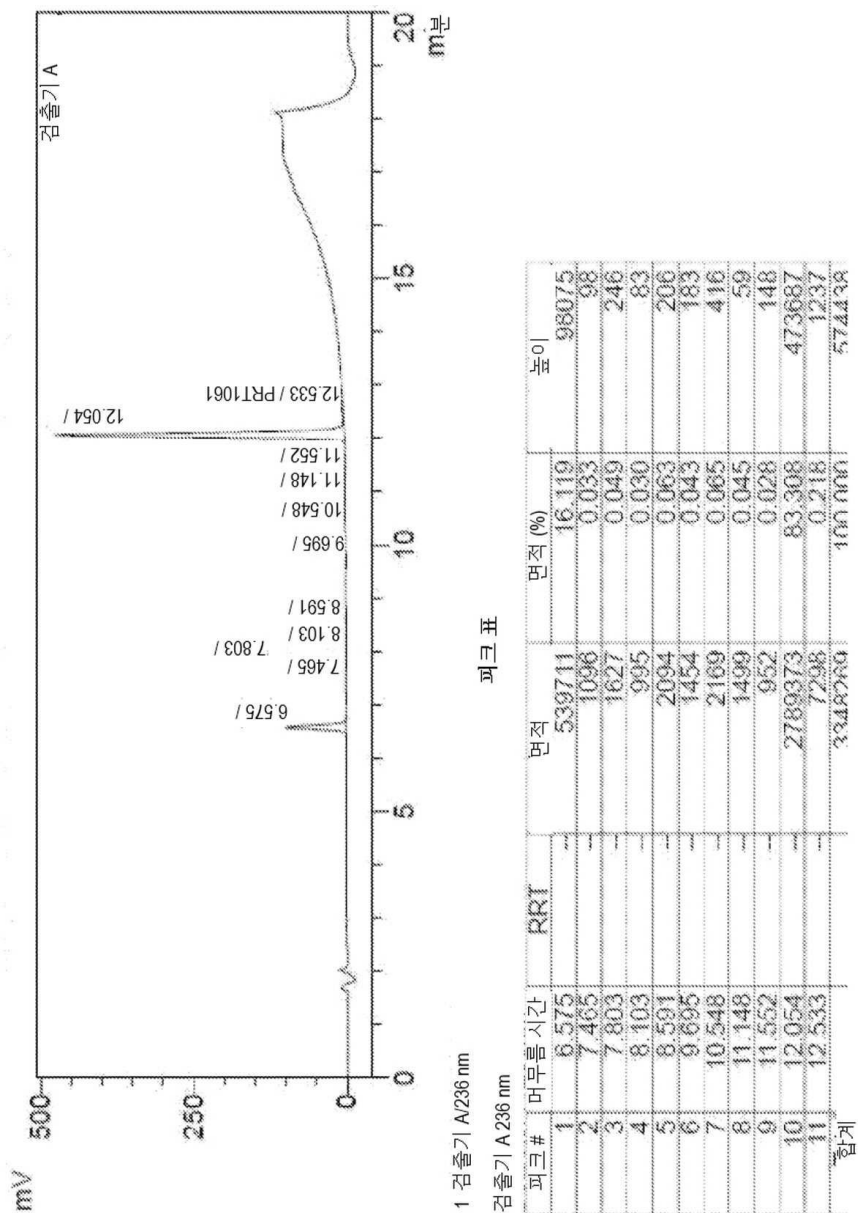
도면31



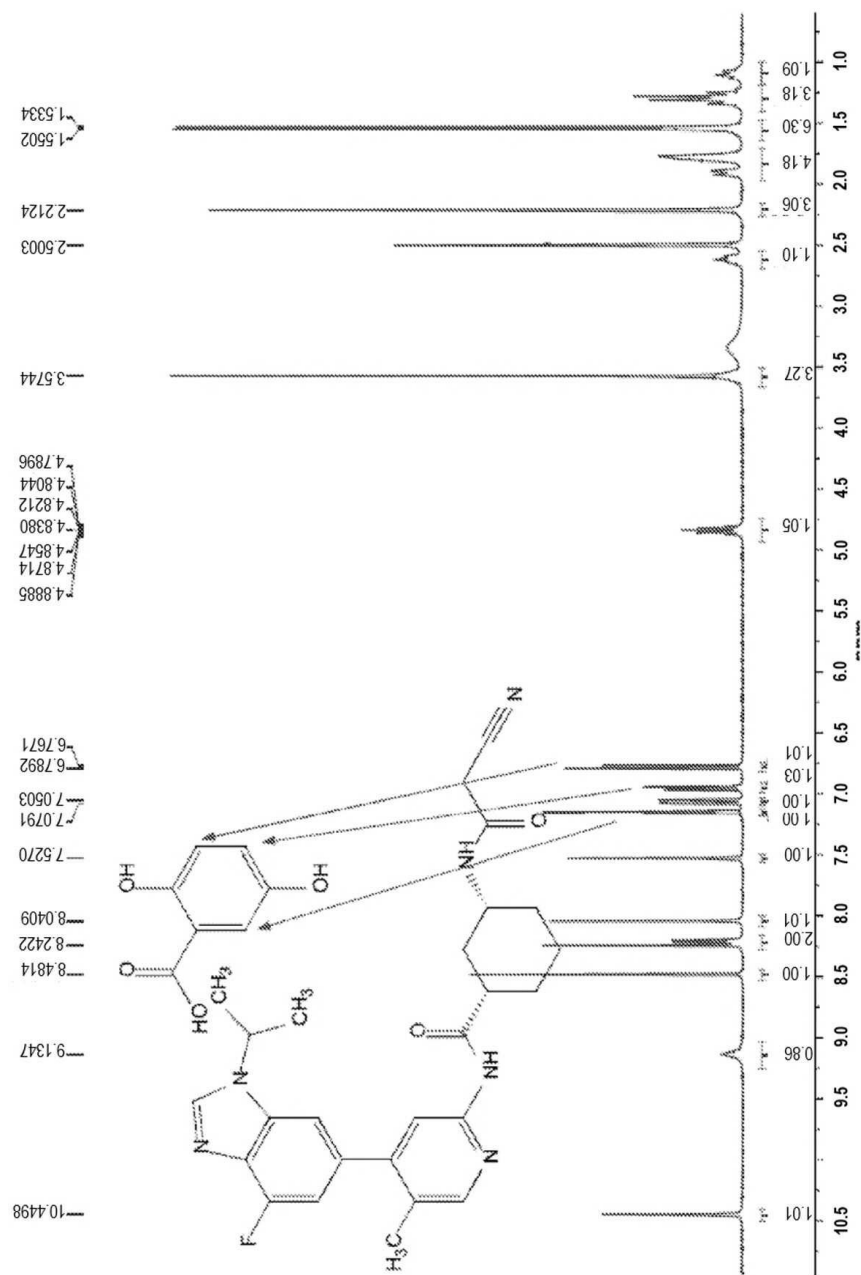
도면32



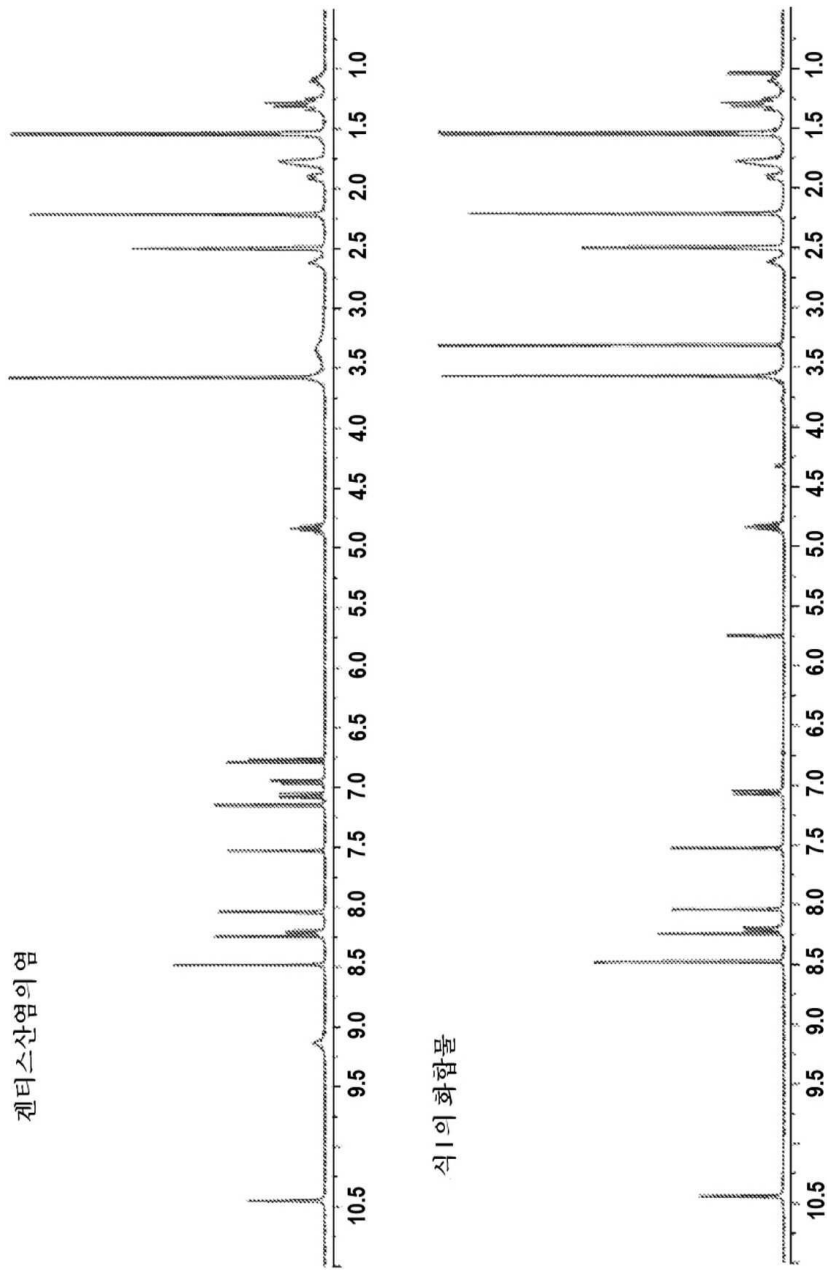
도면33



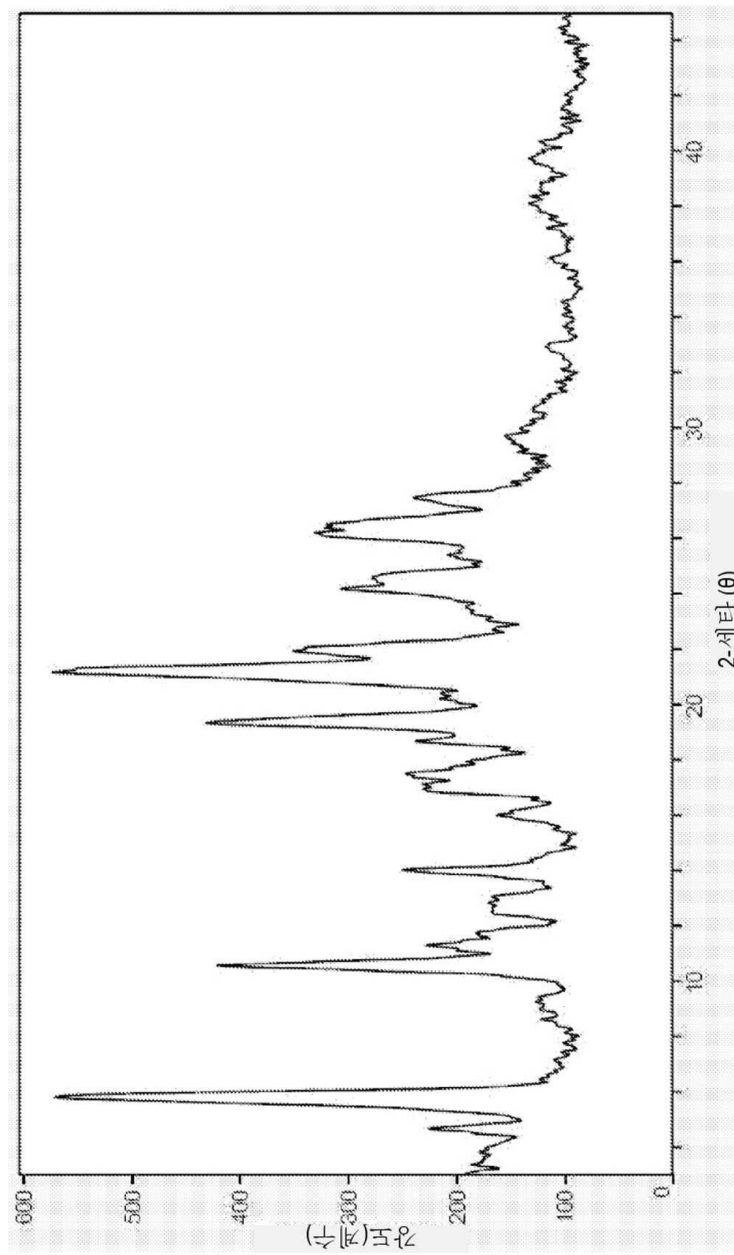
도면34



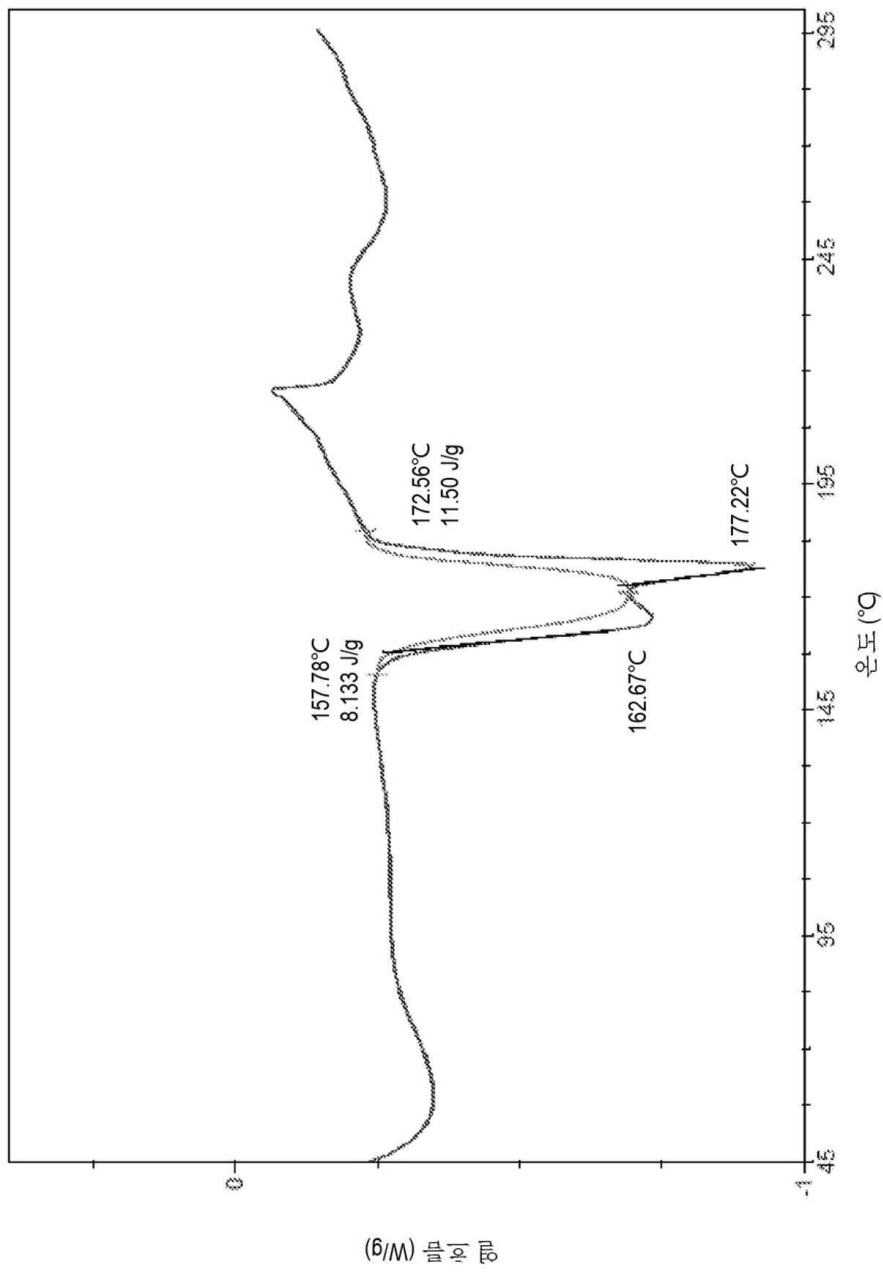
도면35



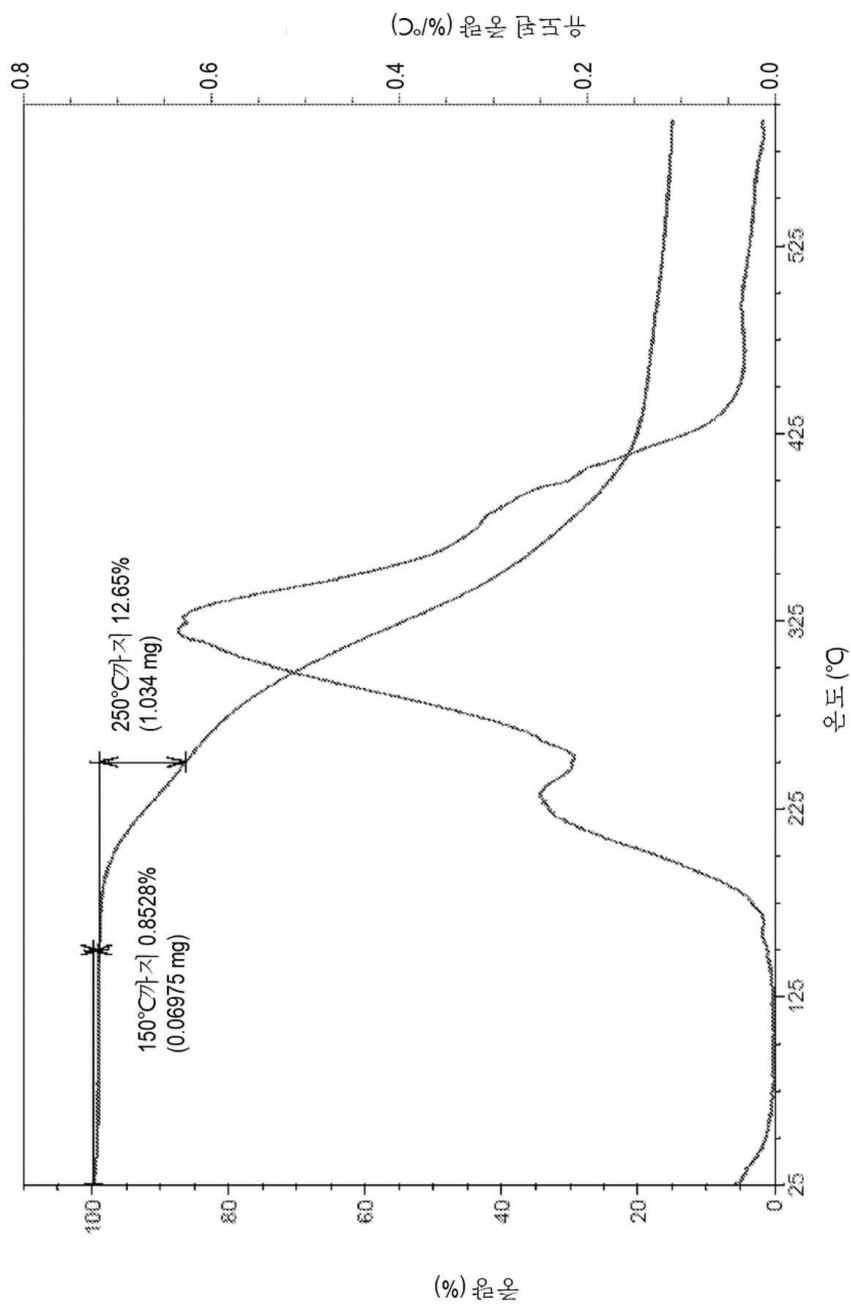
도면36



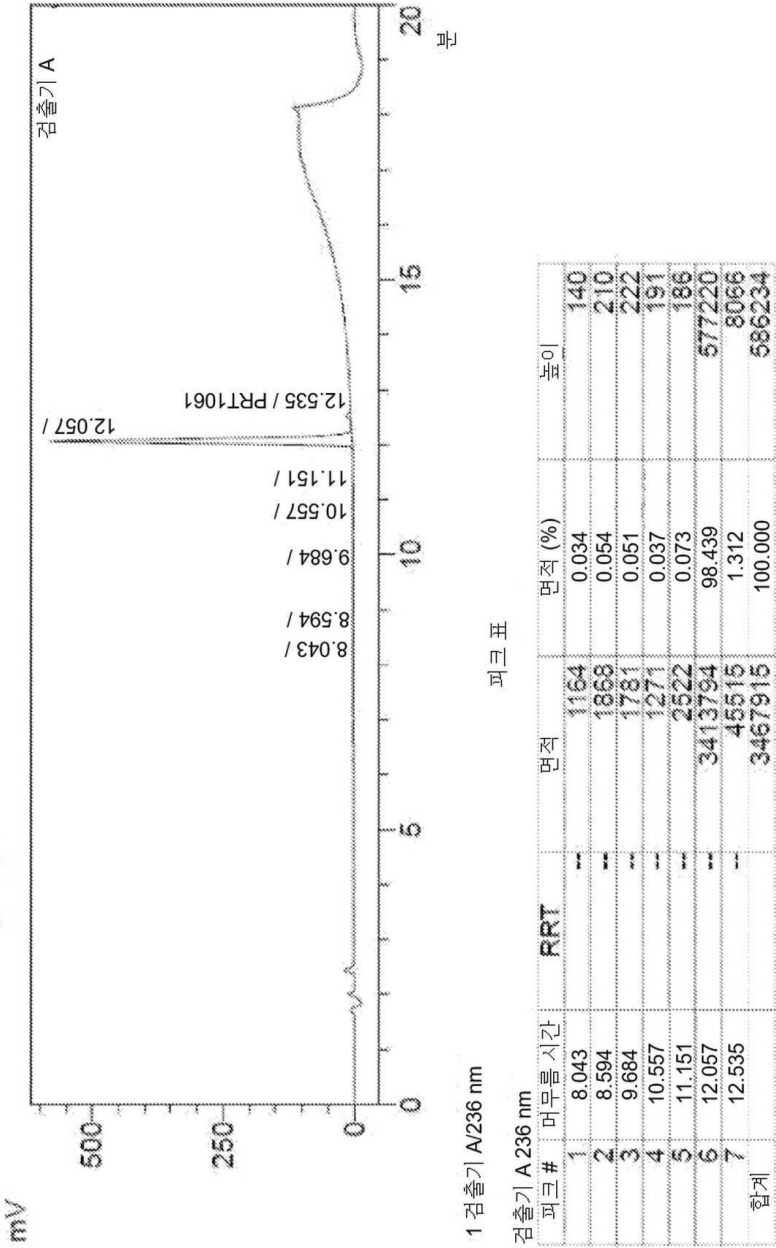
도면37



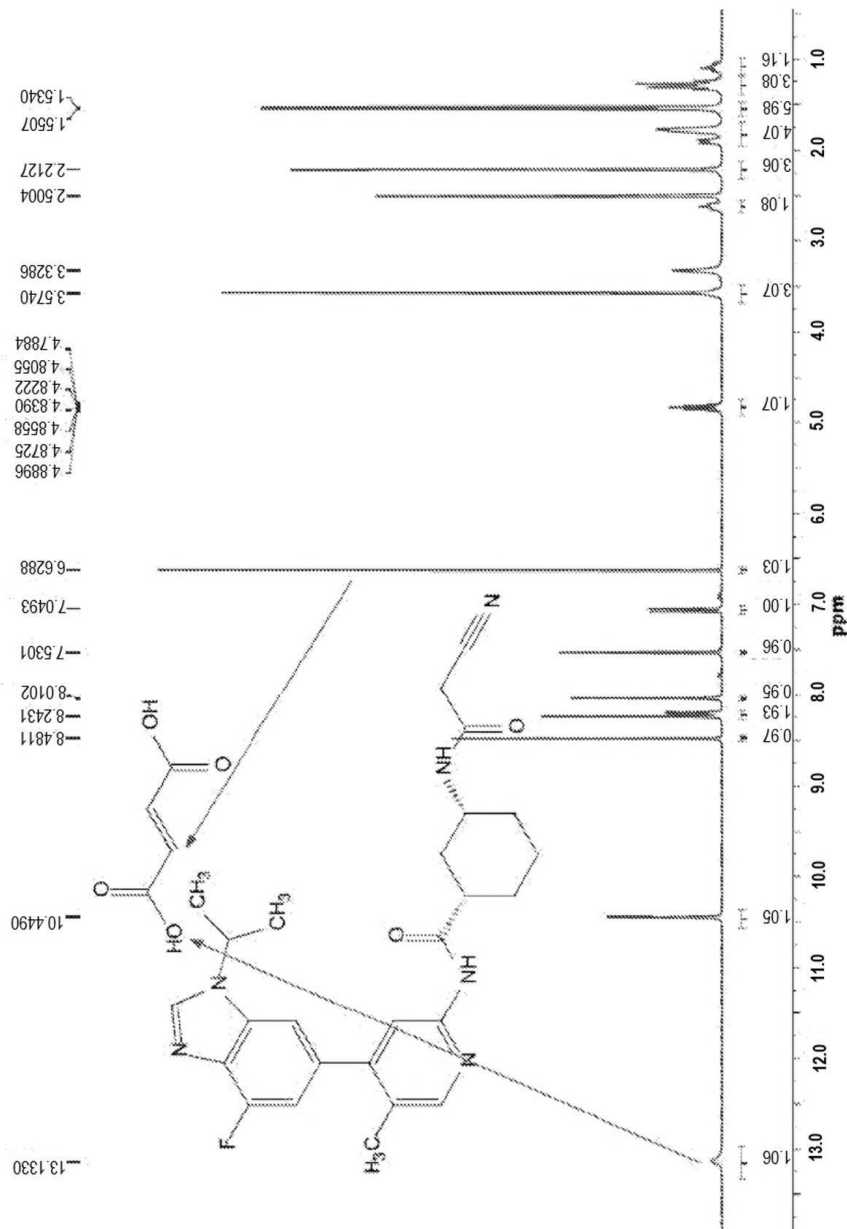
도면38



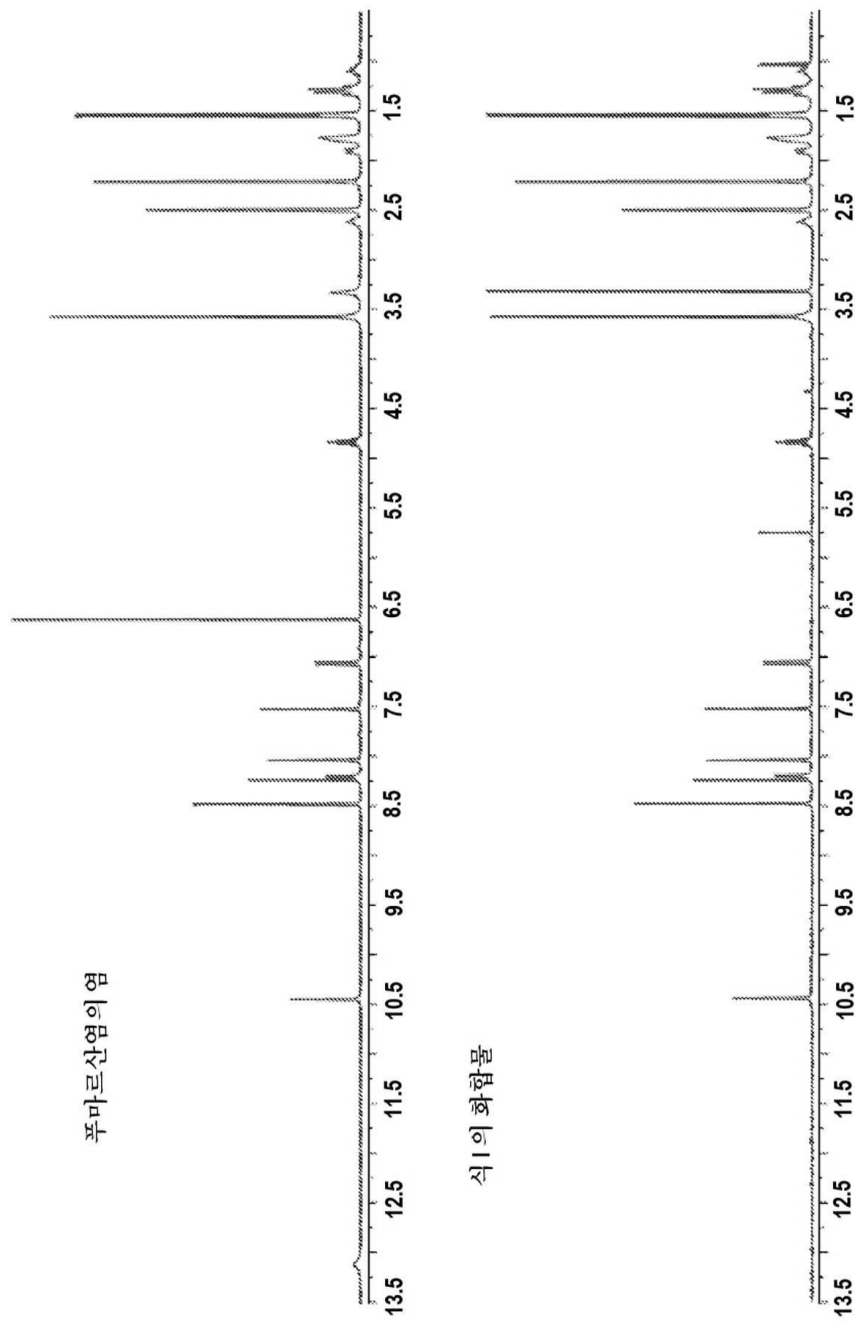
도면39



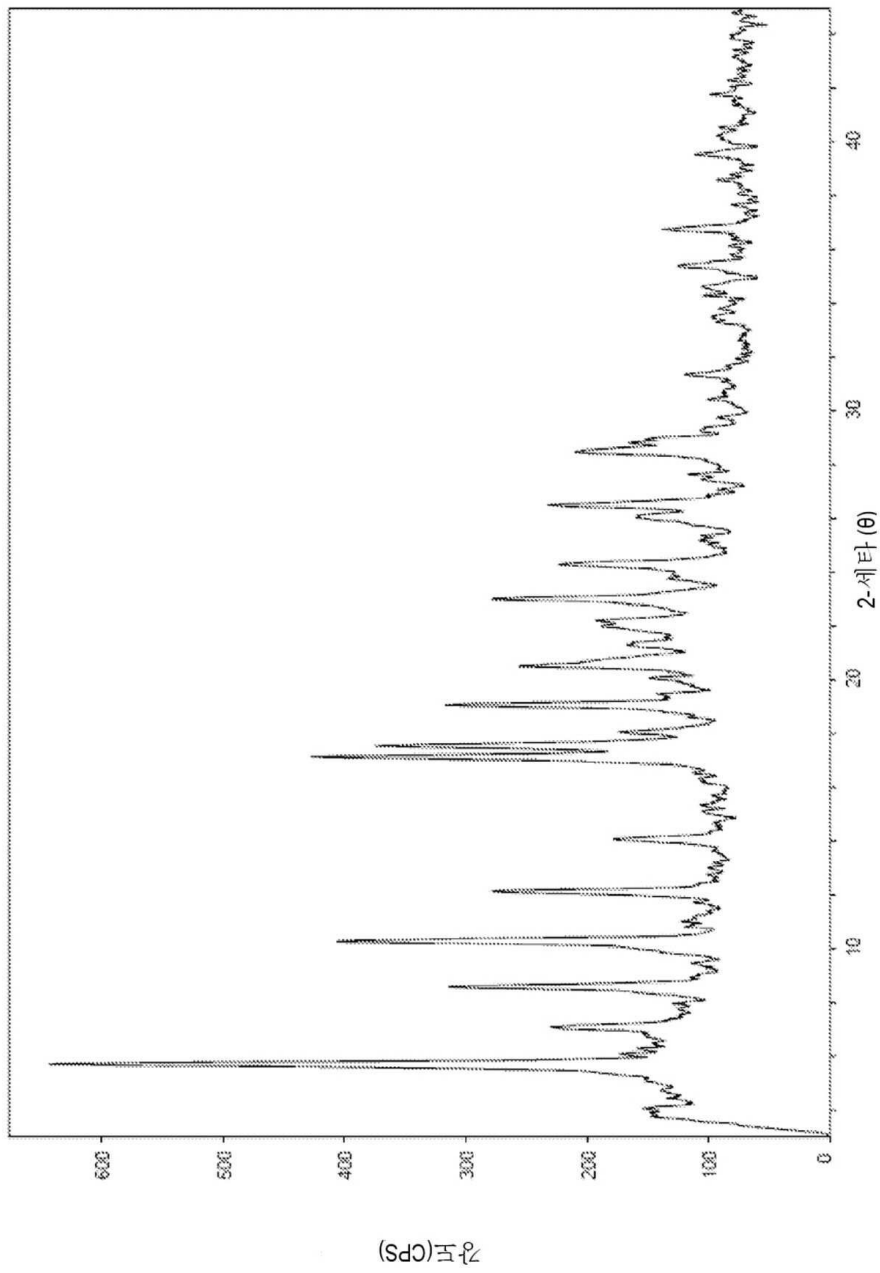
도면40



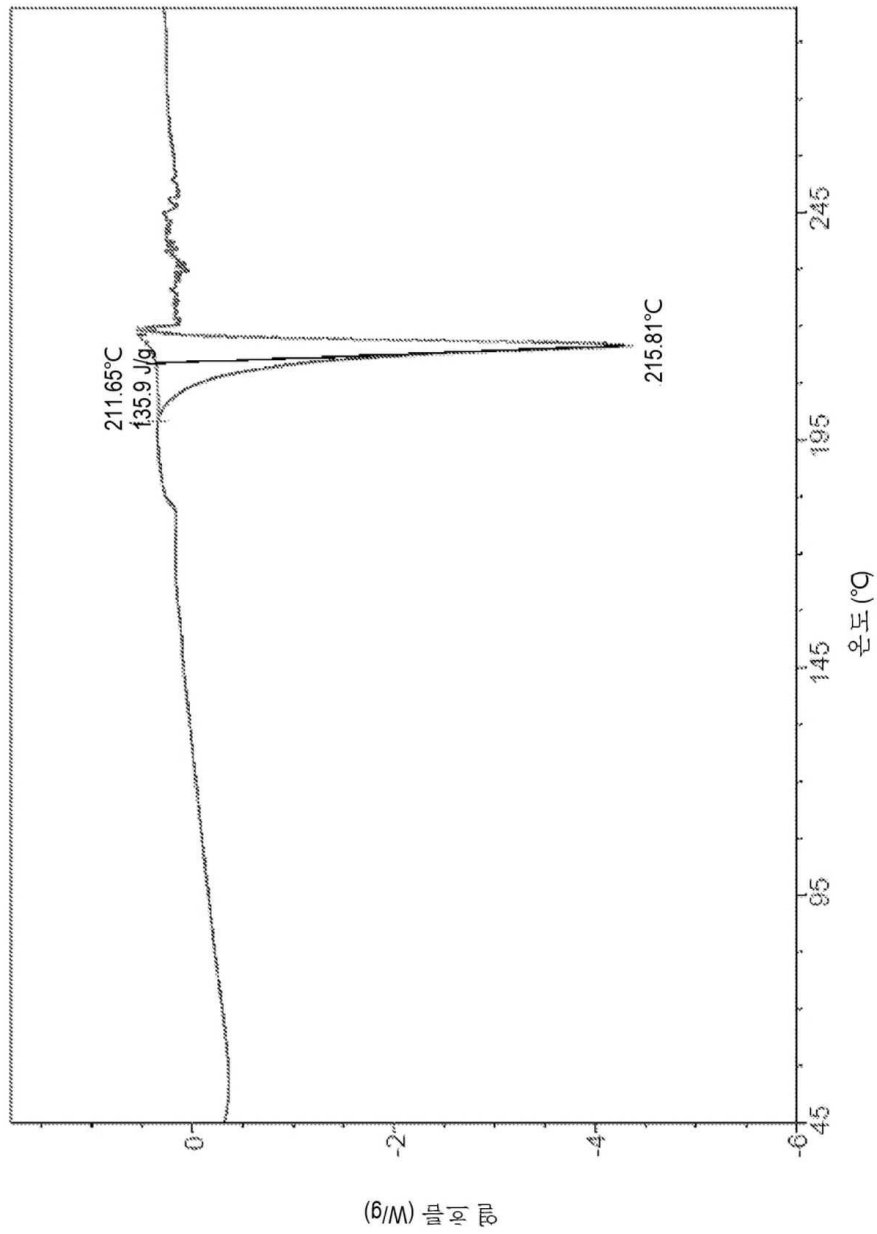
도면41



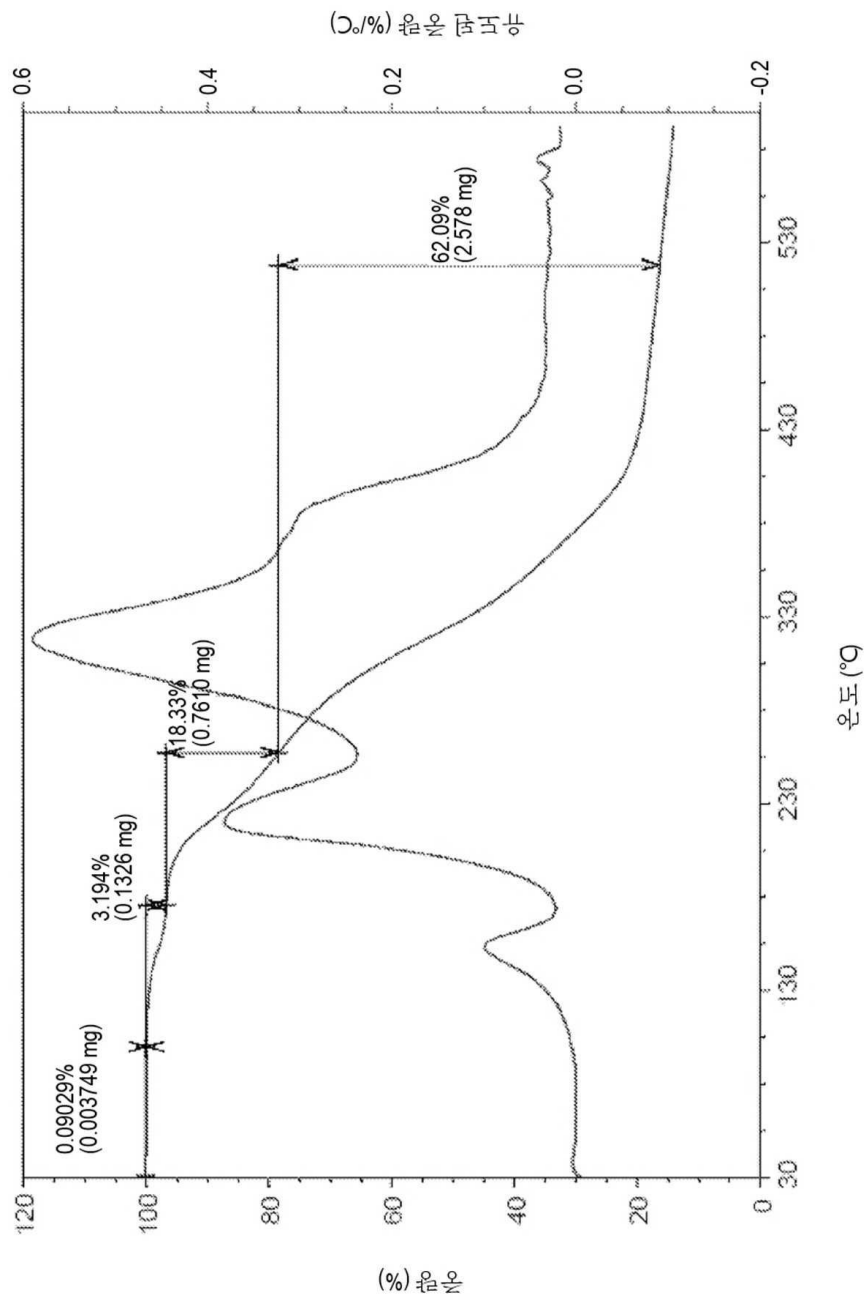
도면42



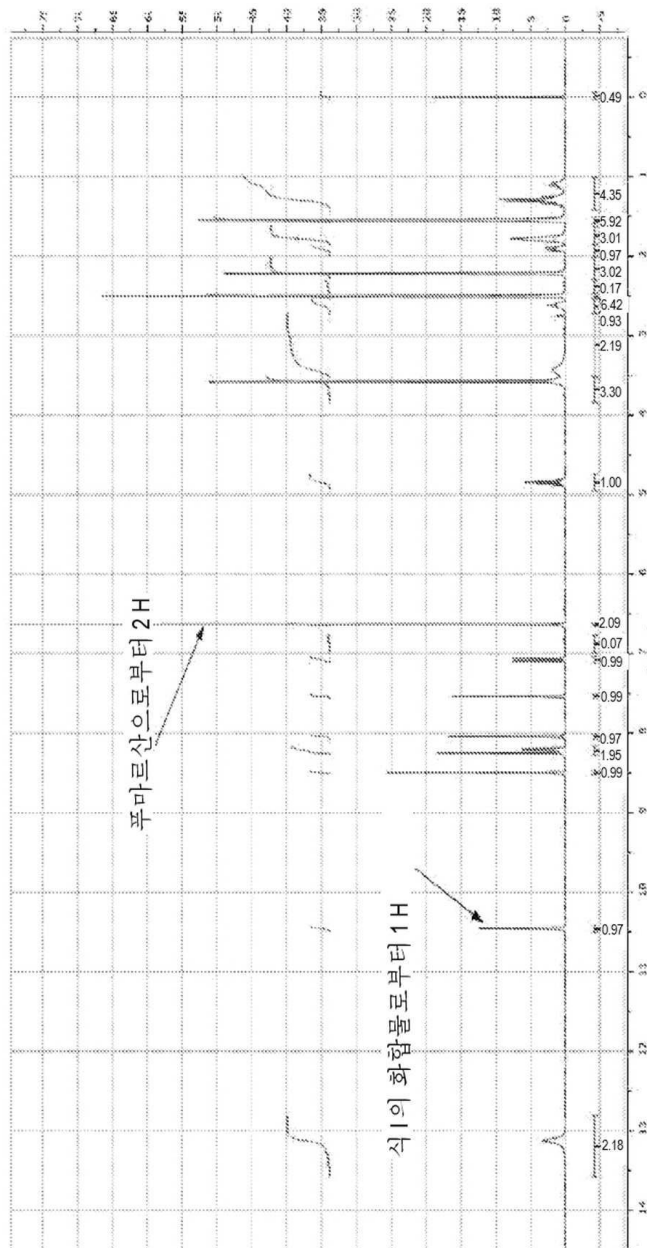
도면43



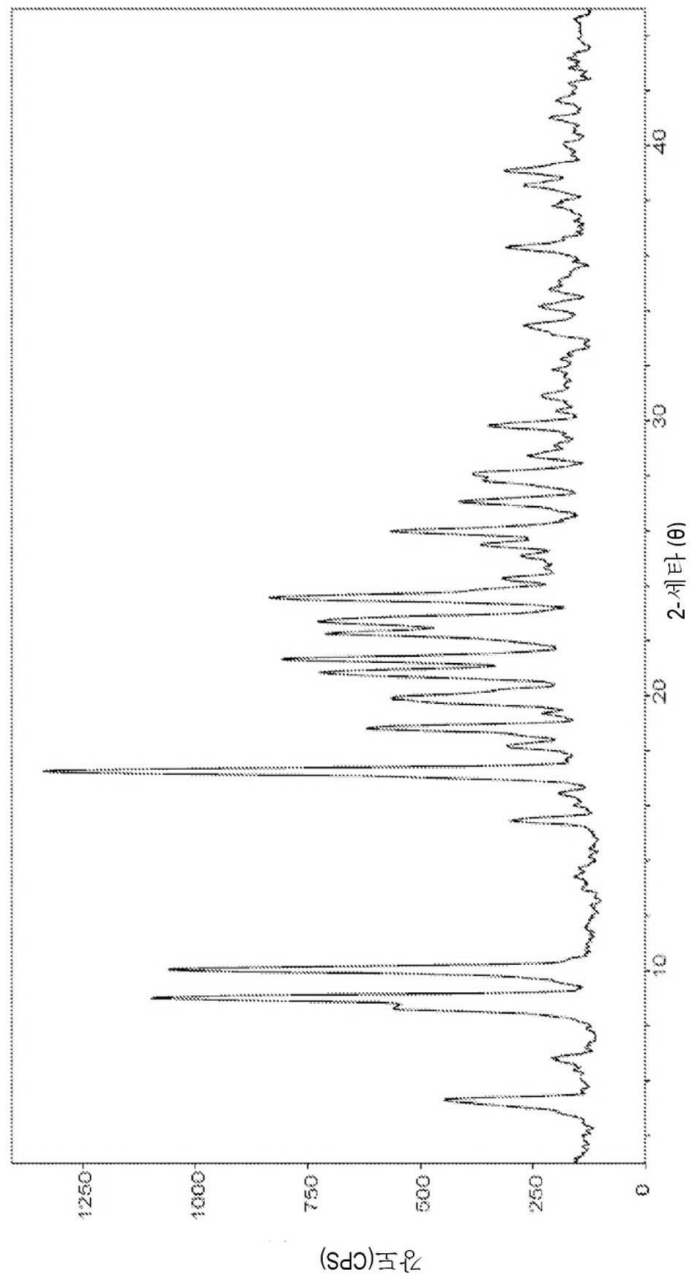
도면44



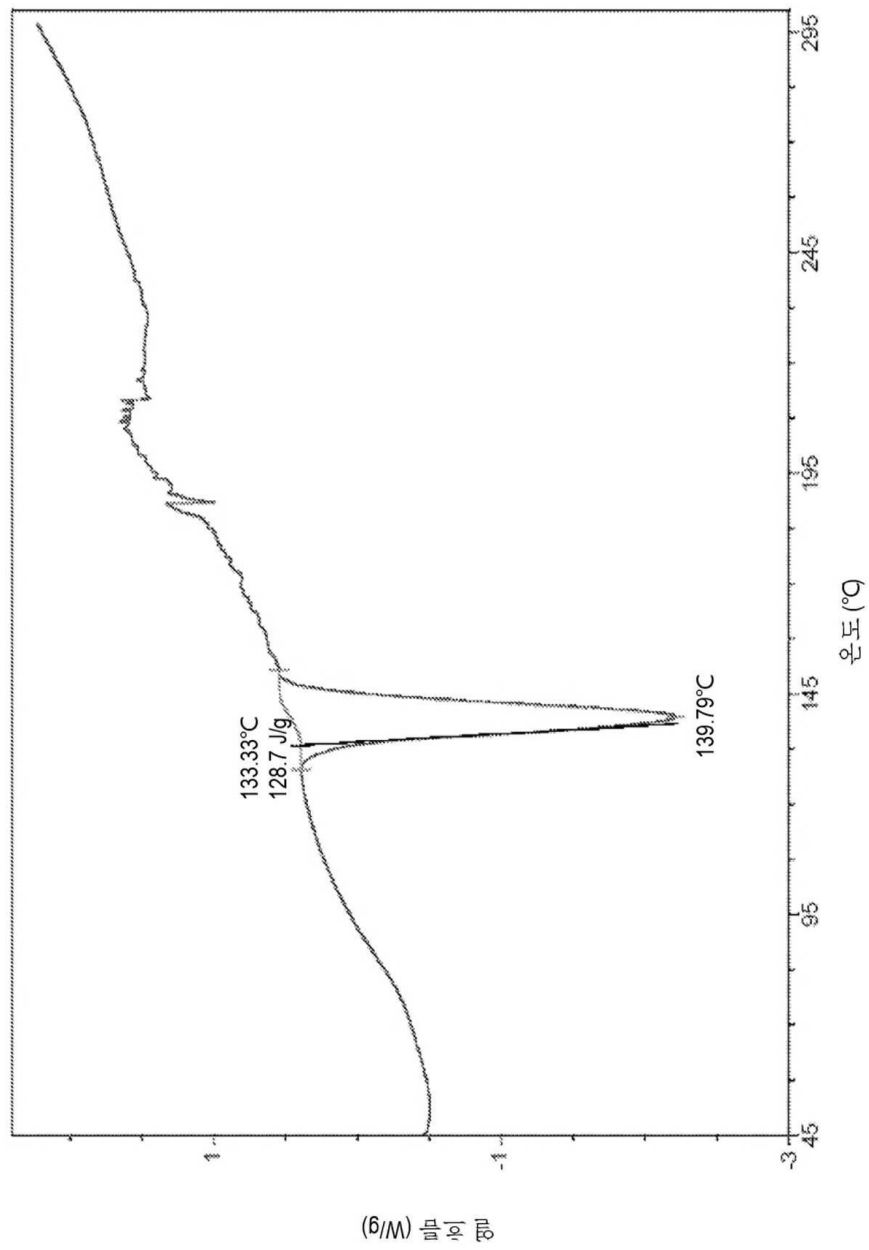
도면45



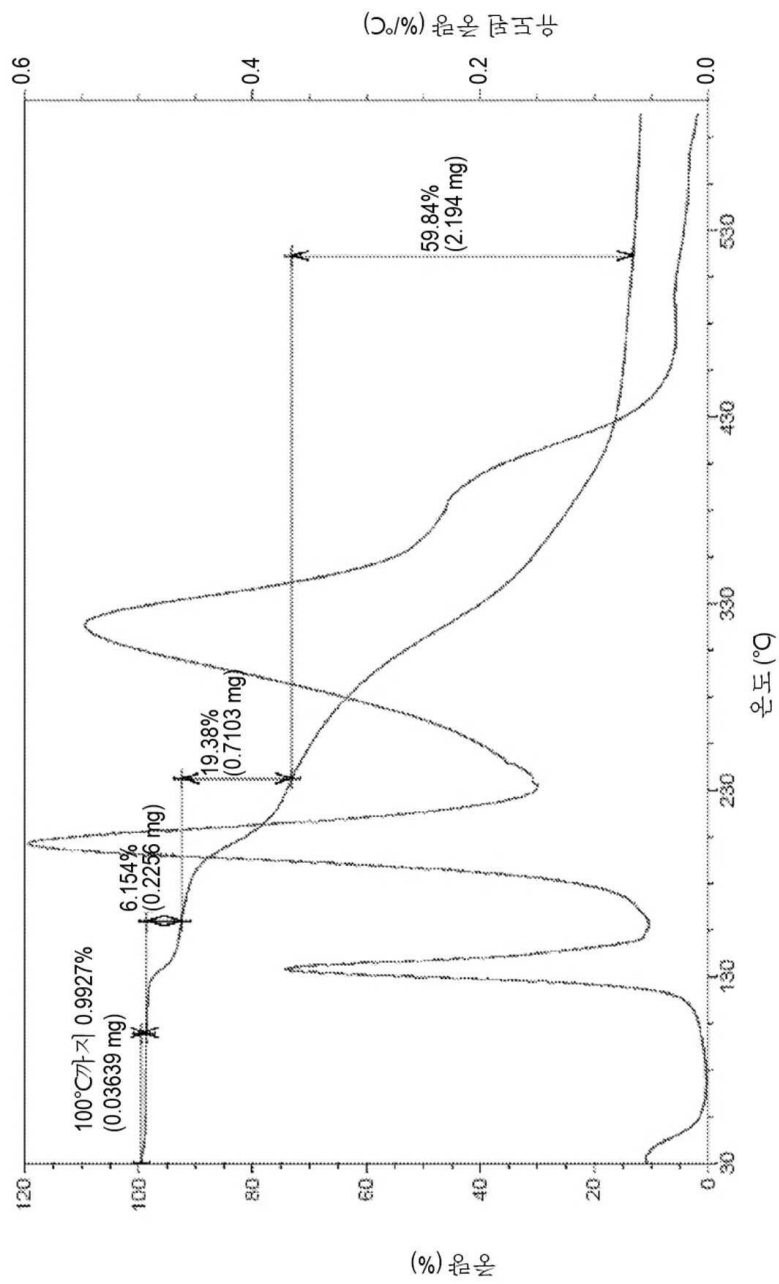
도면46



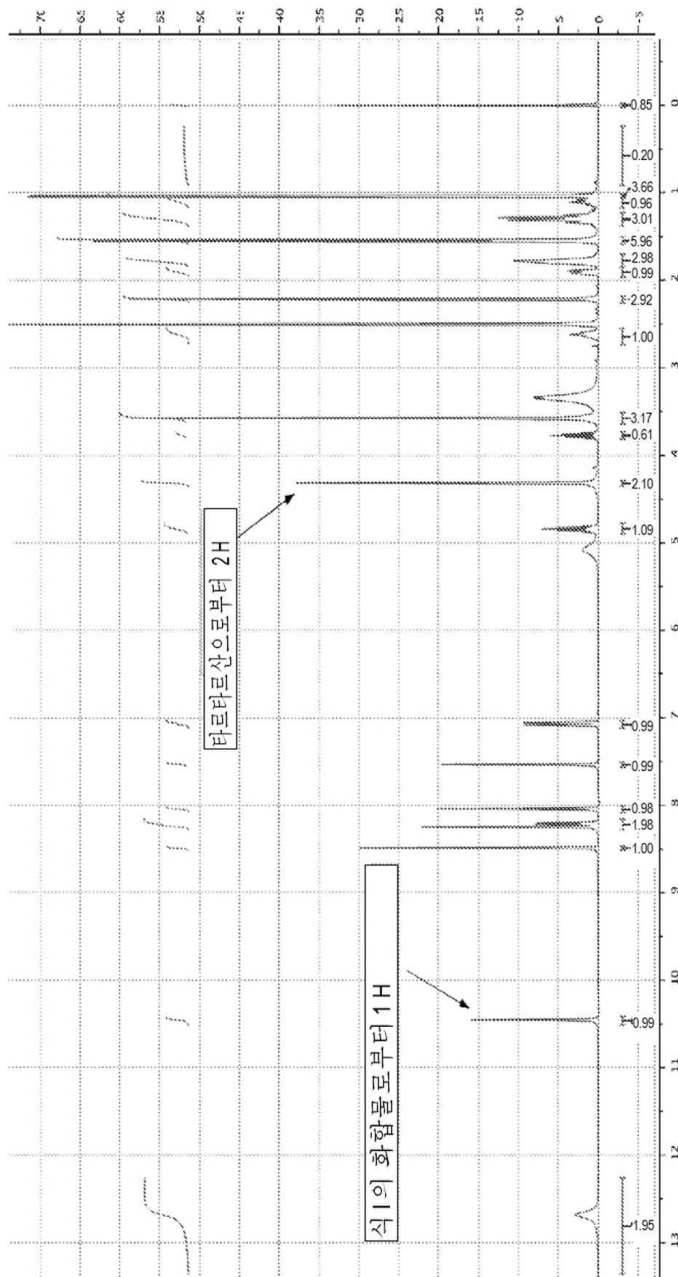
도면47



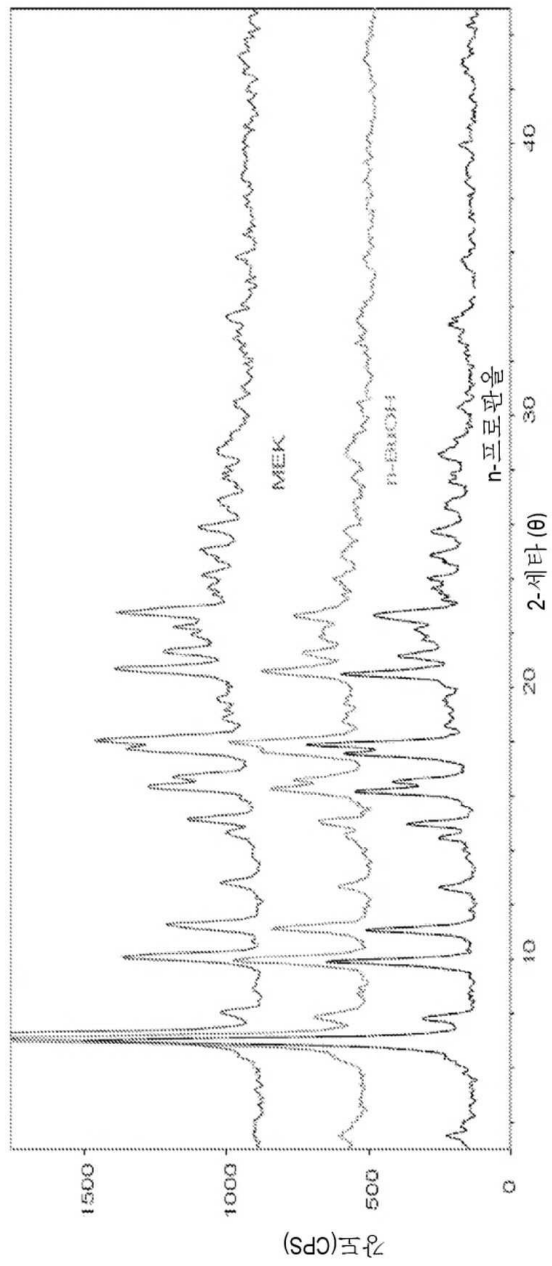
도면48



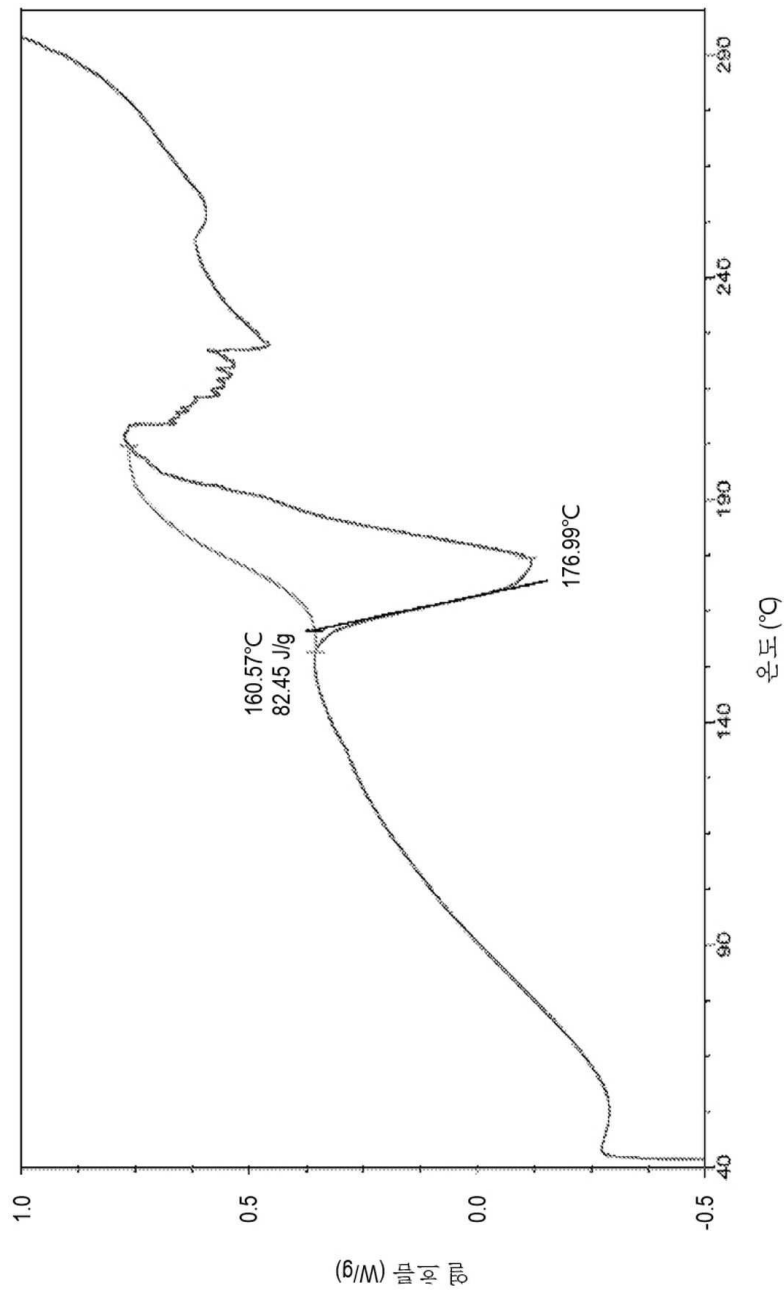
도면49



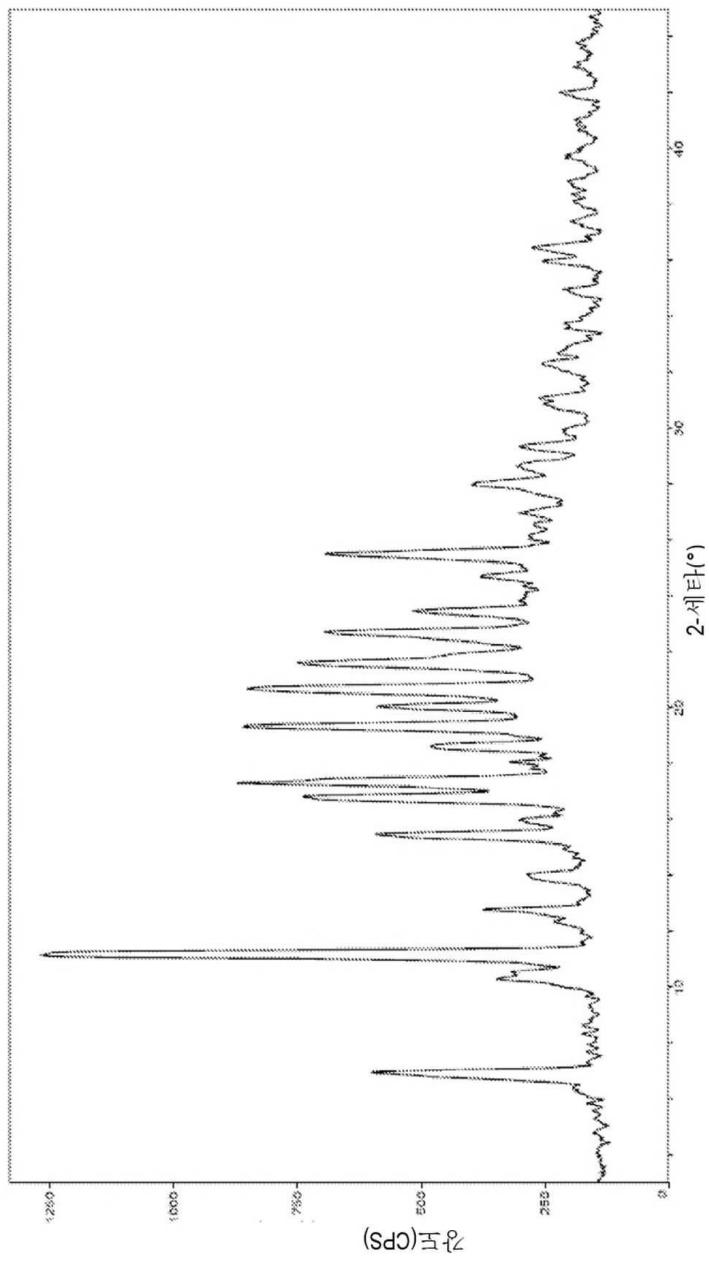
도면50



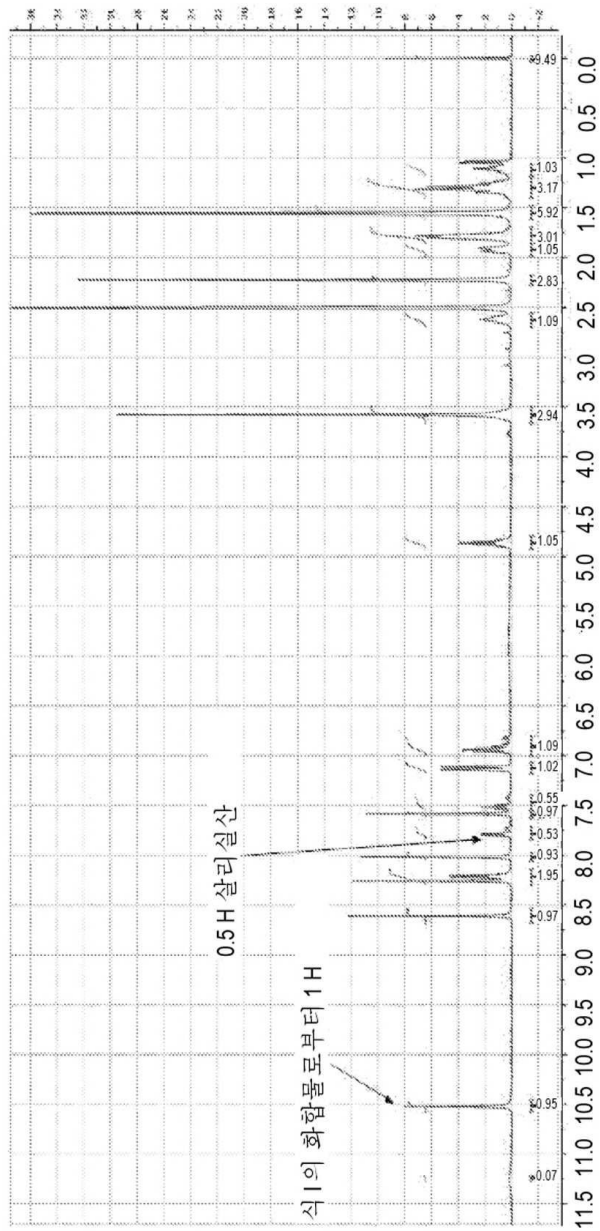
도면51



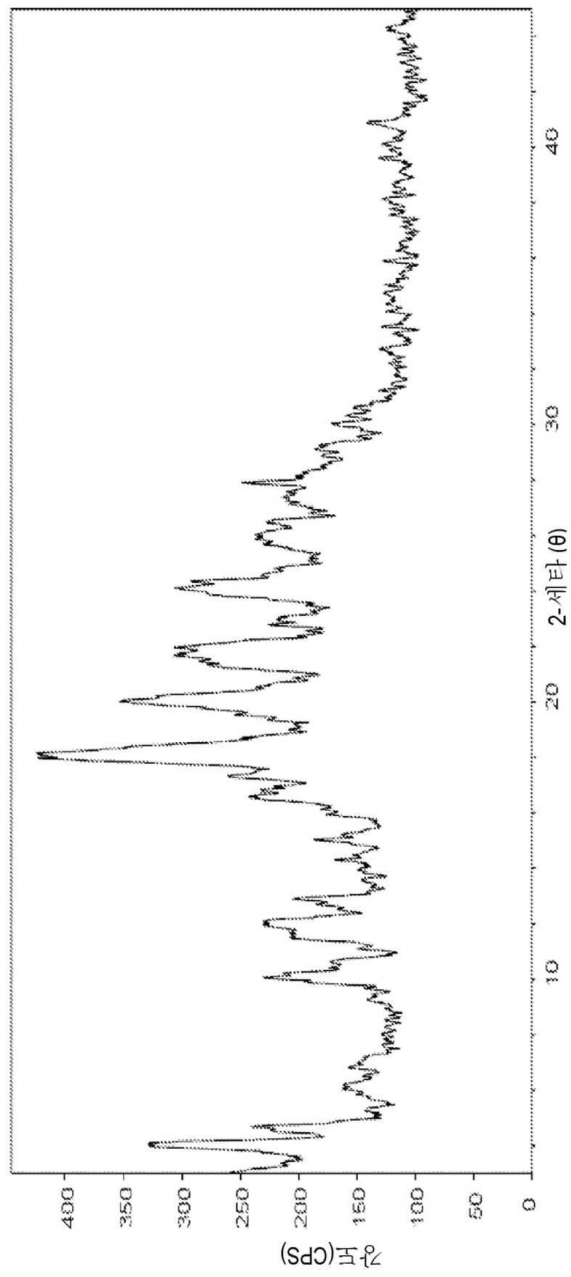
도면52



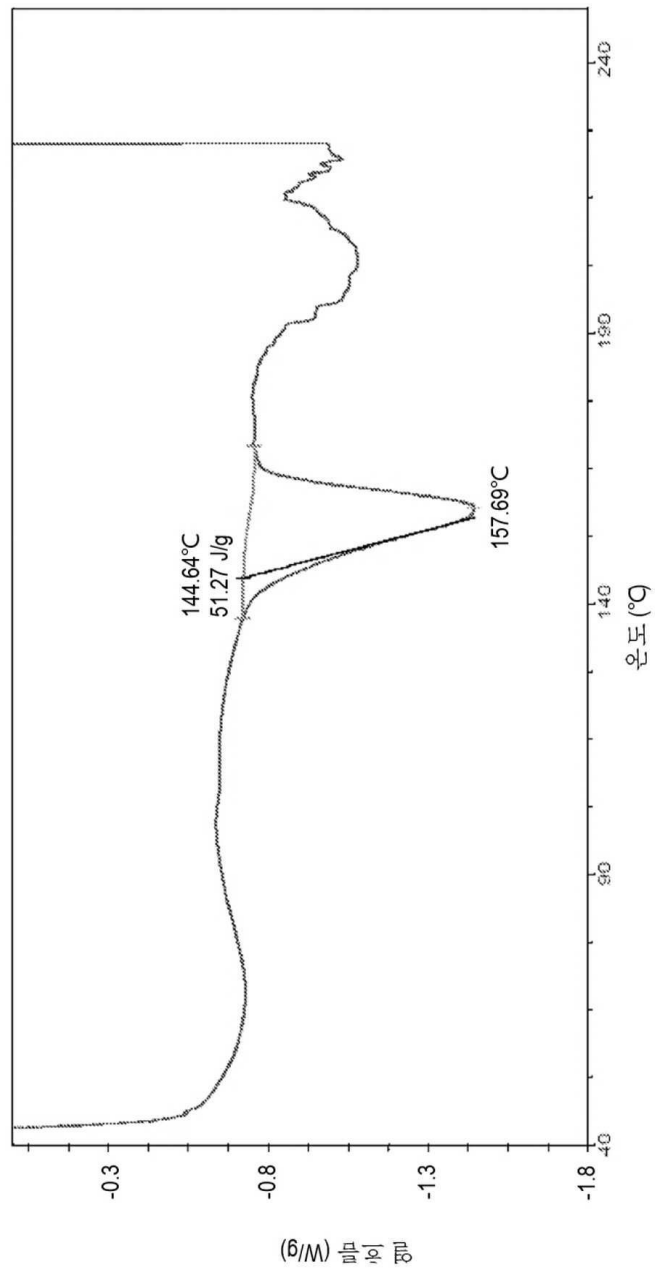
도면53



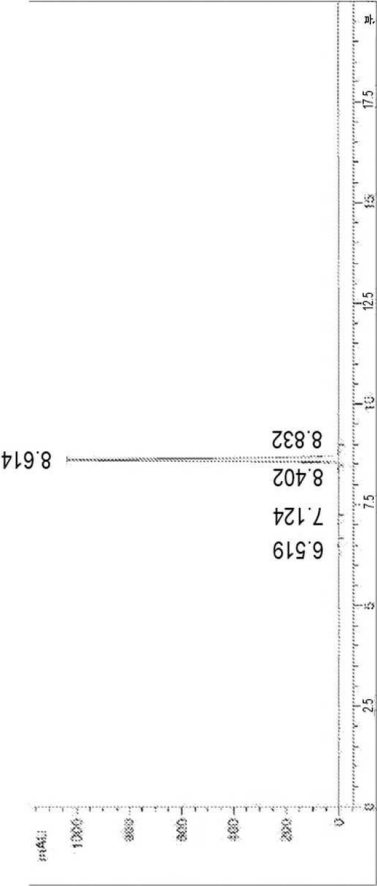
도면54



도면55



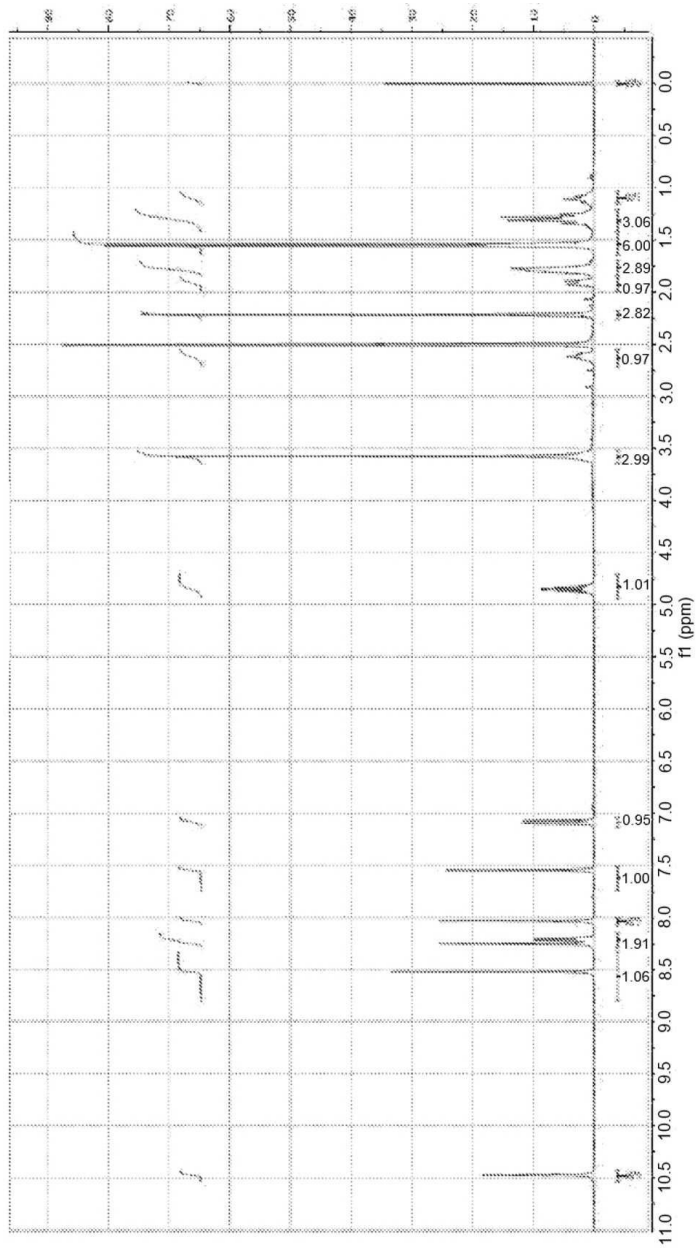
도면56



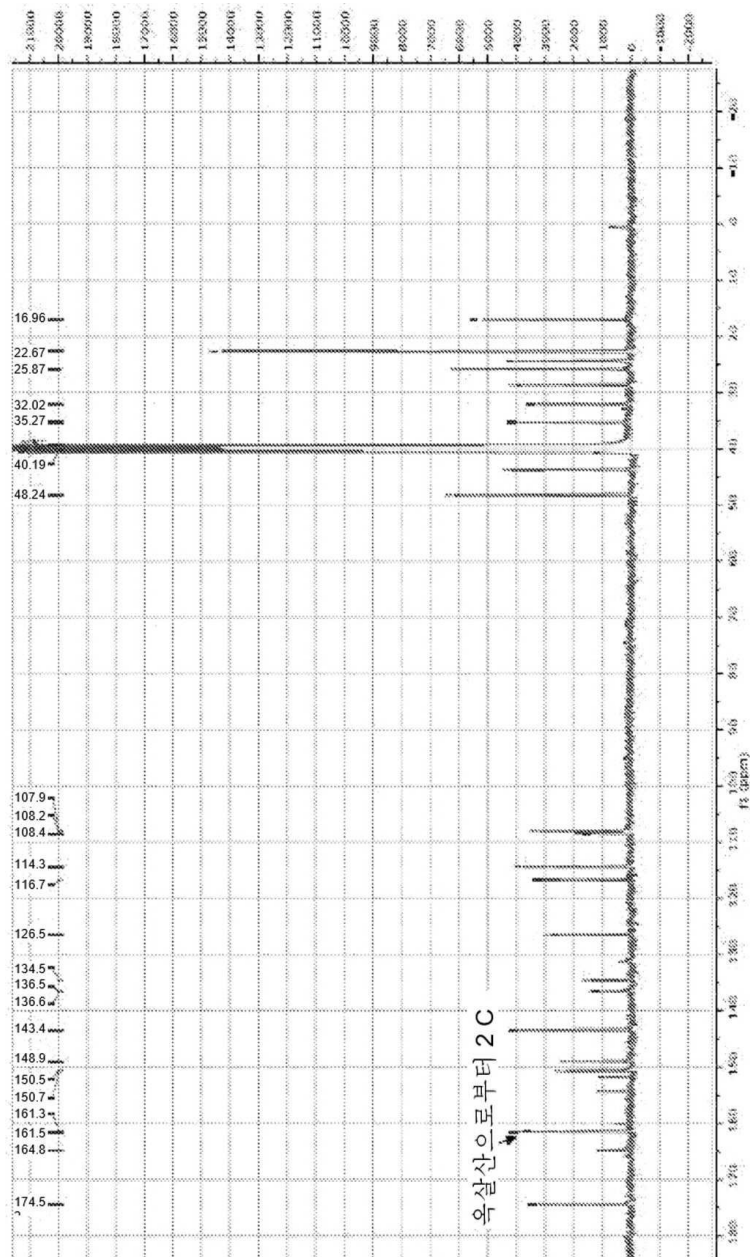
면적 백분율 보고

정렬 기준	:	신호
승수	:	1.0000
회석	:	1.0000
ISTD와 함께 승수 및 회석 인자 사용		
신호 1: VWD1 A, 파장=254 nm		
피크 #	머무름 시간	유형 폭 [분]
1	6.519	면적
2	7.124	면적 * 초
3	8.402	높이 [mAU]
4	8.614	면적
5	8.832	면적
합계		4186.89666 1130.88660

도면57



도면58



도면59

