



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0057066
(43) 공개일자 2019년05월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 403/12 (2006.01) *A61K 31/395* (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01) *C07C 309/04* (2006.01)

(52) CPC특허분류
C07D 403/12 (2013.01)
A61K 31/395 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2019-7008786

(22) 출원일자(국제) 2017년08월30일
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2019년03월27일

(86) 국제출원번호 PCT/US2017/049400

(87) 국제공개번호 WO 2018/045043
국제공개일자 2018년03월08일

(30) 우선권주장
62/382,153 2016년08월31일 미국(US)

(71) 출원인
토비라 쎄라퓨틱스, 인크.
미국 07940 뉴저지주 매디슨 지랄다 팜즈 5

(72) 발명자
피아시봉사, 파시트
미국 94080 캘리포니아주 사우스 센 프란시스코
유닛 29 미션 로드 930
쿠퍼, 마틴 이안
영국 씨비4 0더블유이 케임브리지셔주 케임브리지
밀턴 로드 케임브리지 사이언스 파크 250 파모픽
스 존슨 매티 피엘씨. 내
사프, 엠마 케이
영국 씨비4 0더블유이 케임브리지셔주 케임브리지
밀턴 로드 케임브리지 사이언스 파크 250 파모픽
스 존슨 매티 피엘씨. 내

(74) 대리인
양영준, 이상남

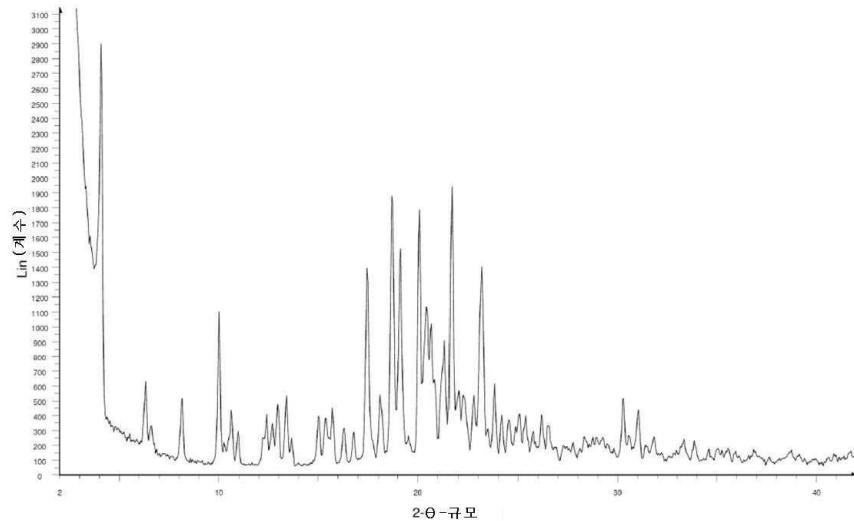
전체 청구항 수 : 총 90 항

(54) 발명의 명칭 세니크리비록 메실레이트의 고체 형태 및 세니크리비록 메실레이트의 고체 형태의 제조 방법

(57) 요 약

본 발명은 세니크리비록 메실레이트의 고체 형태, 이의 제조 방법, 이의 약제학적 조성물 및 이들의 사용 방법에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류

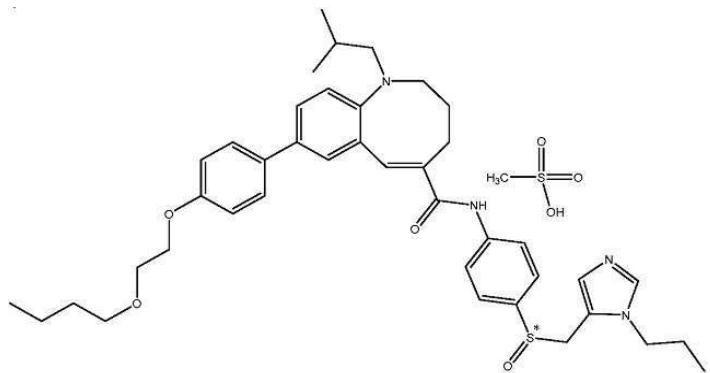
A61P 1/16 (2018.01)

C07C 309/04 (2013.01)

C07B 2200/13 (2013.01)

명세서**청구범위****청구항 1**

하기 화합물 I-MsOH의 결정질 형태:

**청구항 2**

제1항에 있어서, 상기 결정질 형태는 결정질 형태 A인, 결정질 형태.

청구항 3

제2항의 결정질 형태 A로서, 약 4.0 ± 0.2 , 약 18.7 ± 0.2 , 약 19.1 ± 0.2 , 약 20.1 ± 0.2 및 약 $21.7 \pm 0.2^\circ$ 2θ에서 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분밀 회절 패턴을 나타내는, 결정질 형태 A.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 X-선 분밀 회절 패턴은 약 10.0 ± 0.2 , 약 17.4 ± 0.2 , 약 20.4 ± 0.2 , 약 20.7 ± 0.2 , 및 약 $23.2 \pm 0.2^\circ$ 2θ에서 하나 이상의 피크를 더 포함하는, 결정질 형태 A.

청구항 5

제2항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 약 $152.9 \pm 2.0^\circ\text{C}$ 에서 피크 특징적 값을 갖는 시차 주사 열량 측정 서모그램을 나타내는, 결정질 형태 A.

청구항 6

제2항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 도 2와 실질적으로 유사한 시차 주사 열량 측정 서모그램 패턴을 나타내는, 결정질 형태 A.

청구항 7

제2항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 도 3과 실질적으로 유사한 열 중량 분석 서모그램을 나타내는, 결정질 형태 A.

청구항 8

제2항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 다형체 순도가 적어도 약 50%인, 결정질 형태 A.

청구항 9

제2항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 다형체 순도가 적어도 약 60%인, 결정질 형태 A.

청구항 10

제2항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 다형체 순도가 적어도 약 70%인, 결정질 형태 A.

청구항 11

제2항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 다형체 순도가 적어도 약 80%인, 결정질 형태 A.

청구항 12

제2항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 다형체 순도가 적어도 약 90%인, 결정질 형태 A.

청구항 13

제2항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 다형체 순도가 적어도 약 95%인, 결정질 형태 A.

청구항 14

제2항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, D_{90} 이 약 $5\mu\text{m}$ 내지 약 $10\mu\text{m}$ 의 범위인, 결정질 형태 A.

청구항 15

제2항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 결정질 형태 A 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 16

제1항에 있어서, 상기 결정질 형태는 결정질 형태 B인, 결정질 형태.

청구항 17

제16항의 결정질 형태 B로서, 약 4.0 ± 0.2 , 약 15.9 ± 0.2 , 약 17.8 ± 0.2 , 약 19.9 ± 0.2 , 약 20.1 ± 0.2 , 약 21.5 ± 0.2 및 약 21.6 ± 0.2 $^{\circ}2\Theta$ 에서 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는, 결정질 형태 B.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 X-선 분말 회절 패턴은 약 6.3 ± 0.2 , 약 9.9 ± 0.2 , 약 18.6 ± 0.2 , 약 20.4 ± 0.2 및 약 21.1 ± 0.2 $^{\circ}2\Theta$ 에서 하나 이상의 피크를 더 포함하는, 결정질 형태 B.

청구항 19

제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 다형체 순도가 적어도 약 50%인, 결정질 형태 B.

청구항 20

제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 다형체 순도가 적어도 약 60%인, 결정질 형태 B.

청구항 21

제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 다형체 순도가 적어도 약 70%인, 결정질 형태 B.

청구항 22

제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 다형체 순도가 적어도 약 80%인, 결정질 형태 B.

청구항 23

제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 다형체 순도가 적어도 약 90%인, 결정질 형태 B.

청구항 24

제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 다형체 순도가 적어도 약 95%인, 결정질 형태 B.

청구항 25

제16항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, D_{90} 이 약 $5\mu\text{m}$ 내지 약 $10\mu\text{m}$ 의 범위인, 결정질 형태 B.

청구항 26

제16항 내지 제25항 중 어느 한 항에 따른 결정질 형태 B 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 27

제1항에 있어서, 상기 결정질 형태는 결정질 형태 C인, 결정질 형태.

청구항 28

제27항의 결정질 형태 C로서, 약 4.0 ± 0.2 , 약 10.0 ± 0.2 , 약 16.0 ± 0.2 , 약 18.7 ± 0.2 , 약 20.0 ± 0.2 및 약 $21.7\pm0.2^\circ$ 2Θ 에서 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는, 결정질 형태 C.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 X-선 분말 회절 패턴은 약 17.4 ± 0.2 , 약 20.3 ± 0.2 , 약 20.6 ± 0.2 , 약 20.7 ± 0.2 및 약 $21.2\pm0.2^\circ$ 2Θ 에서 하나 이상의 피크를 더 포함하는, 결정질 형태 C.

청구항 30

제27항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 도 8과 실질적으로 유사한 열 중량 분석 서모그램을 나타내는, 결정질 형태 C.

청구항 31

제27항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 약 126.7 ± 2.0 및 약 151.5 ± 2.0 $^\circ$ 에서 피크 특징적 값을 갖는 시차 주사 열량 측정 서모그램을 나타내는, 결정질 형태 C.

청구항 32

제27항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 도 7과 실질적으로 유사한 시차 주사 열량 측정 서모그램 패턴을 나타내는, 결정질 형태 C.

청구항 33

제27항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 다형체 순도가 적어도 약 50%인, 결정질 형태 C.

청구항 34

제27항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 다형체 순도가 적어도 약 60%인, 결정질 형태 C.

청구항 35

제27항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 다형체 순도가 적어도 약 70%인, 결정질 형태 C.

청구항 36

제27항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 다형체 순도가 적어도 약 80%인, 결정질 형태 C.

청구항 37

제27항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 다형체 순도가 적어도 약 90%인, 결정질 형태 C.

청구항 38

제27항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 다형체 순도가 적어도 약 95%인, 결정질 형태 C.

청구항 39

제27항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, D_{90} 이 약 $5\mu\text{m}$ 내지 약 $10\mu\text{m}$ 의 범위인, 결정질 형태 C.

청구항 40

제27항 내지 제39항 중 어느 한 항에 따른 결정질 형태 C 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 41

화합물 I-MsOH의 비정질 형태.

청구항 42

제41항에 있어서, 약 81.9°C 에서의 유리 전이 온도를 포함하는 변조된 DSC 서모그램을 나타내는, 비정질 형태.

청구항 43

제41항 또는 제42항의 비정질 형태 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 44

하기 단계들을 포함하는 제2항의 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 A의 제조 방법:

- (a) 슬러리를 형성하기 위해 적합한 용매 중에서 화합물 I-MsOH를 혼탁시키는 단계 및
- (b) 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 A를 단리시키는 단계.

청구항 45

제44항에 있어서, 단계 (a)에서 상기 화합물 I-MsOH는 비정질 화합물 I-MsOH를 포함하는, 제조 방법.

청구항 46

제44항에 있어서, 상기 혼탁은 약 5°C 에서 행해지고, 상기 용매는 에틸 아세테이트, 아이소프로필 아세테이트, 메틸 아이소부틸 케톤, 아이소프로판올, 에탄올, 2-메틸-1-프로판올, 프로필 아세테이트, 아세토나이트릴, 1,2-다이메톡시에탄, 나이트로메탄, 에틸 아세테이트/아세토나이트릴(50/50); 에틸 아세테이트/아세토나이트릴/물(47.5/47.5/5); 에틸 아세테이트/아세토나이트릴/피리딘(47.5/47.5/5); 에틸 아세테이트/아세토나이트릴/다이클로로메탄(47.5/47.5/5); 아세토나이트릴/에틸 아세테이트(95/5); 아세토나이트릴/피리딘(95/5) 및 아세토나이트릴/다이클로로메탄(95/5)으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 제조 방법.

청구항 47

제44항에 있어서, 상기 혼탁시키는 단계 (a)는 약 50°C 의 온도에서 수행되고, 상기 용매는 에틸 아세테이트, 아이소프로필 아세테이트, 메틸 아이소부틸 케톤, 아이소프로판올, 에탄올, 2-메틸-1-프로판올, 프로필 아세테이트, 아세토나이트릴, 1,2-다이메톡시에탄, 나이트로메탄, 에틸 아세테이트/아세토나이트릴(50/50); 에틸 아세테이트/아세토나이트릴/물(47.5/47.5/5); 에틸 아세테이트/아세토나이트릴/피리딘(47.5/47.5/5); 에틸 아세테이트/아세토나이트릴/다이클로로메탄(47.5/47.5/5); 아세토나이트릴/에틸 아세테이트(95/5); 아세토나이트릴/피리딘(95/5) 및 아세토나이트릴/다이클로로메탄(95/5)으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 제조 방법.

청구항 48

하기 단계들을 포함하는 제2항의 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 A의 제조 방법:

- (a) 적합한 용매 중에서 화합물 I-MsOH를 약 5°C 의 온도에서 혼탁시키는 단계;
- (b) 단계 (a)의 혼탁액을 약 50°C 의 온도로 가열하는 단계;
- (c) 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 A를 단리시키는 단계; 및
- (d) 상기 단리된 생성물을 진공 하에 건조시키고, 생성물을 부수어서 약 40°C 에서 건조시키는 단계.

청구항 49

하기 단계들을 포함하는 제2항의 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 A의 제조 방법:

- (a) 적합한 용매 중에서 화합물 I-MsOH를 약 25°C의 온도에서 혼탁시키는 단계;
- (b) 단계 (a)의 상기 혼탁액을 약 50°C의 온도로 가열하는 단계;
- (c) 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 A를 단리시키는 단계; 및
- (d) 상기 단리된 생성물을 진공 하에 건조시키고, 생성물을 부수어서 약 40°C에서 건조시키는 단계.

청구항 50

제48항 또는 제49항에 있어서, 단계 (a)에서 상기 화합물 I-MsOH는 비정질 화합물 I-MsOH를 포함하는, 제조 방법.

청구항 51

제48항 또는 제49항에 있어서, 상기 적합한 용매는 에틸 아세테이트, 아이소프로필 아세테이트, 메틸 아이소뷰틸 케톤, 아이소프로판올, 메틸 에틸 케톤, 아세톤, 2-메틸-1-프로판올, *tert*-뷰틸 메틸 에터, 아니솔, 톨루엔, 테트라하이드로퓨란, 아세토나이트릴, 1,2-다이메톡시에탄, 나이트로메탄, 에틸 아세테이트/아세토나이트릴 (50/50); 에틸 아세테이트/아세토나이트릴/피리딘(47.5/47.5/5); 에틸 아세테이트/아세토나이트릴/다이클로로메탄(47.5/47.5/5); 아세토나이트릴/에틸 아세테이트(95/5); 아세토나이트릴/피리딘(95/5) 및 아세토나이트릴/다이클로로메탄(95/5)으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 제조 방법.

청구항 52

하기 단계들을 포함하는 제2항의 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 A의 제조 방법:

- (a) 적합한 용매 중의 화합물 I-MsOH 용액에 항용매를 첨가하여 결정질 형태 A를 침전시키는 단계; 및
- (b) 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 A를 단리시키는 단계.

청구항 53

하기 단계들을 포함하는 제2항의 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 A의 제조 방법:

- (a) 적합한 용매 중의 화합물 I-MsOH 용액에 항용매를 첨가하여 결정질 형태 A로 전환되는 오일을 형성하는 단계; 및
- (b) 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 A를 단리시키는 단계.

청구항 54

제52항 또는 제53항에 있어서, 단계 (a)에서 상기 화합물 I-MsOH는 비정질 화합물 I-MsOH를 포함하는, 제조 방법.

청구항 55

제52항에 있어서, 상기 적합한 용매는 메탄올이고, 상기 적합한 항용매는 *tert*-뷰틸 메틸 에터인, 제조 방법.

청구항 56

제53항에 있어서, 상기 적합한 용매는 에탄올:물(90:10)이고; 그리고 상기 적합한 항용매는 *tert*-뷰틸 메틸 에터인, 제조 방법.

청구항 57

제53항에 있어서, 상기 적합한 용매는 에틸 아세테이트:아세토나이트릴:물(47.5:47.5:5)이고; 그리고 상기 적합한 항용매는 *tert*-뷰틸 메틸 에터인, 제조 방법.

청구항 58

제53항에 있어서, 상기 적합한 용매는 메탄올이고, 상기 적합한 항용매는 *tert*-뷰틸 메틸 에터인, 제조 방법.

청구항 59

하기 단계들을 포함하는 제2항의 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 A의 제조 방법:

- (a) 적합한 용매 중에 화합물 I-MsOH를 용해시키는 단계;
- (b) 단계 (a)의 용액으로부터 상기 적합한 용매의 일부를 증발시키는 단계; 및
- (c) 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 A를 단리시키는 단계.

청구항 60

제59항에 있어서, 단계 (a)에서 상기 화합물 I-MsOH는 비정질 화합물 I-MsOH를 포함하는, 제조 방법.

청구항 61

제59항에 있어서, 상기 적합한 용매는 아니솔, 2-메틸-1-프로판올 및 아이소프로판올/물(90:10)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 제조 방법.

청구항 62

하기 단계들을 포함하는 제2항의 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 A의 제조 방법:

- (a) 적합한 용매 중에서 화합물 I-MsOH를 혼탁시키는 단계;
- (b) 단계 (a)의 혼탁액을 분쇄시키는 단계; 및
- (c) 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 A를 단리시키는 단계.

청구항 63

제62항에 있어서, 단계 (a)에서 상기 화합물 I-MsOH는 비정질 화합물 I-MsOH를 포함하는, 제조 방법.

청구항 64

제62항에 있어서, 볼밀은 분쇄시키는 단계 (b)에서 사용되며, 상기 적합한 용매는 아이소프로판올, 아세톤, 에탄올, 아세토나이트릴 및 나이트로메탄으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 제조 방법.

청구항 65

하기 단계들을 포함하는 제16항의 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 B의 제조 방법:

- (a) 적합한 용매 중에서 화합물 I-MsOH를 혼탁시키는 단계 및
- (b) 상기 용매 중에서 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 B의 혼탁액을 형성하는 단계.

청구항 66

제65항에 있어서, 단계 (a)에서 상기 화합물 I-MsOH는 비정질 화합물 I-MsOH를 포함하는, 제조 방법.

청구항 67

제65항에 있어서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 B의 상기 혼탁액을 형성하는 상기 단계는 약 5°C에서이고, 상기 용매는 메틸 에틸 케톤, 아세톤 및 테트라하이드로퓨란으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 제조 방법.

청구항 68

제65항에 있어서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 B의 혼탁액을 형성하는 상기 단계는 약 25°C에서이고, 상기 용매는 아세톤 및 테트라하이드로퓨란으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 제조 방법.

청구항 69

하기 단계들을 포함하는 제16항의 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 B의 제조 방법:

- (a) 적합한 용매 중에 화합물 I-MsOH를 용해시키는 단계;

- (b) 상기 단계 (a)의 용액에 적합한 항용매를 첨가하는 단계; 및
- (c) 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 B의 혼탁액을 형성하는 단계.

청구항 70

제69항에 있어서, 단계 (a)에서 상기 화합물 I-MsOH는 비정질 화합물 I-MsOH를 포함하는, 제조 방법.

청구항 71

제69항에 있어서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 B의 혼탁액을 형성하는 단계는 약 5°C 또는 약 25°C에서이고, 상기 적합한 용매는 다이클로로메탄이고, 상기 적합한 항용매는 *n*-헵탄인, 제조 방법.

청구항 72

하기 단계들을 포함하는 제27항의 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 C의 제조 방법:

- (a) 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 B의 혼탁액을 여과시키는 단계, 및
- (b) 상기 여과된 생성물을 진공 하에 건조시키고, 생성물을 부수어서 주위 조건에서 건조시키는 단계.

청구항 73

하기 단계들을 포함하는 제27항의 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 C의 제조 방법:

- (a) 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 B의 혼탁액을 여과시키는 단계, 및
- (b) 상기 여과된 생성물을 진공 하에 건조시키고, 생성물을 부수어서 20°C 미만에서 건조시키는 단계.

청구항 74

하기 단계들을 포함하는 제27항의 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 C의 제조 방법:

- (a) 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 B의 혼탁액을 여과시키는 단계, 및
- (b) 여과된 생성물을 진공 하에 건조시키고, 생성물을 부수어서 냉동 건조시키는 단계.

청구항 75

하기 단계들을 포함하는 제27항의 화합물 I-MsOH의 비정질 형태의 제조 방법:

- (a) 적합한 용매 중에 화합물 I-MsOH를 용해시키는 단계;
- (b) 단계 (a)의 용액으로부터 상기 적합한 용매의 일부를 증발시키는 단계; 및
- (c) 화합물 I-MsOH의 비정질 형태를 단리시키는 단계.

청구항 76

제75항에 있어서, 상기 적합한 용매는 다이클로로메탄, 테트라하이드로퓨란 및 메탄올로 이루어진 군으로부터 선택되는, 제조 방법.

청구항 77

제75항에 있어서, 상기 증발시키는 단계 (b)는 주위 조건 하에 수행되는, 제조 방법.

청구항 78

제75항에 있어서, 상기 증발시키는 단계 (b)는 대기압 미만의 압력 하에 수행되는, 제조 방법.

청구항 79

하기 단계들을 포함하는 제41항의 화합물 I-MsOH의 비정질 형태의 제조 방법:

- (a) 적합한 용매 중에 화합물 I-MsOH를 용해시키는 단계;

- (b) 단계 (a)의 용액을 냉동 건조시키는 단계; 및
- (c) 화합물 I-MsOH의 비정질 형태를 단리시키는 단계.

청구항 80

제79항에 있어서, 상기 적합한 용매는 *tert*-부탄올과 물의 혼합물인, 제조 방법.

청구항 81

제44항 내지 제64항 중 어느 한 항의 방법에 의해 생성되는 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 A.

청구항 82

제65항 내지 제71항 중 어느 한 항의 방법에 의해 생성되는 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 B.

청구항 83

제72항 내지 제74항 중 어느 한 항의 방법에 의해 생성되는 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 C.

청구항 84

제75항 내지 제80항 중 어느 한 항의 방법에 의해 생성되는 화합물 I-MsOH의 비정질 형태.

청구항 85

섬유증 또는 섬유성 질환 또는 병태의 치료 방법으로서, 치료적 유효량의 제2항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 A를 투여하는 단계를 포함하는, 섬유증 또는 섬유성 질환 또는 병태의 치료가 필요한 대상체에서 섬유증 또는 섬유성 질환 또는 병태의 치료 방법.

청구항 86

섬유증 또는 섬유성 질환 또는 병태의 치료 방법으로서, 치료적 유효량의 제16항 내지 제25항 중 어느 한 항에 따른 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 B를 투여하는 단계를 포함하는, 섬유증 또는 섬유성 질환 또는 병태의 치료가 필요한 대상체에서 섬유증 또는 섬유성 질환 또는 병태의 치료 방법.

청구항 87

섬유증 또는 섬유성 질환 또는 병태의 치료 방법으로서, 치료적 유효량의 제27항 내지 제39항 중 어느 한 항에 따른 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 C를 투여하는 단계를 포함하는, 섬유증 또는 섬유성 질환 또는 병태의 치료가 필요한 대상체에서 섬유증 또는 섬유성 질환 또는 병태의 치료 방법.

청구항 88

섬유증 또는 섬유성 질환 또는 병태의 치료 방법으로서, 치료적 유효량의 제41항 내지 제42항 중 어느 한 항에 따른 화합물 I-MsOH의 비정질 형태를 투여하는 단계를 포함하는, 섬유증 또는 섬유성 질환 또는 병태의 치료가 필요한 대상체에서 섬유증 또는 섬유성 질환 또는 병태의 치료 방법.

청구항 89

제85항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 섬유증 또는 섬유성 질환 또는 병태는 간 섬유증 또는 신장 섬유증인, 치료 방법.

청구항 90

제89항에 있어서, 상기 간 섬유증은 비-알코올성 지방간염(NASH) 또는 비-알코올성 지방간 질환(NAFLD)과 관련되는, 치료 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호참조

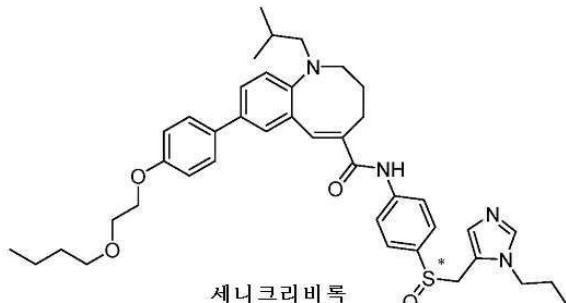
[0002] 본 출원은 2016년 8월 31일자로 출원된 미국 가출원 특허 제62/382,153호에 대한 우선권의 유익을 주장하며, 이의 개시내용은 모든 목적을 위하여 본 명세서에 그의 전문이 참고로 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 개시내용은 세니크리비록(cenicriviroc: CVC) 메실레이트의 고체 형태 및 이러한 고체 형태의 제조 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0005] 세니크리비록은 (S,E) -8-(4-(2-뷰톡시에톡시)페닐)-1-(2-메틸프로필)-N-(4-(((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)셀핀일)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[*b*]아조신-5-카복사마이드(CVC)의 일반명이며, 이의 화학 구조는 이하에 나타낸다.



[0006]

[0007] 세니크리비록은 2형 C-C 케모카인 수용체(C-C chemokine receptor type 2: CCR2) 및 5형 C-C 케모카인 수용체(C-C chemokine receptor type 5: CCR5) 수용체에 결합하고, 이의 활성을 저해한다. 이들 수용체는 바이러스, 예컨대 인간 면역결핍 바이러스(Human Immunodeficiency Virus: HIV)의 세포 내로의 유입에 어떤 역할을 할 뿐만 아니라, 면역 세포의 손상 부위로의 동원에 중요하다. 이 수용체의 활성을 저해하는 항염증 효과를 가질 수 있다. 최근에, 염증이 섬유증의 발생에서 하는 역할이 시험되었다. CCR2 및 CCR5는 간 섬유증을 촉진시키는 데 어떤 역할을 할 수 있다는 것과 CVC는 간 섬유증의 치료에서 치료제로서 가능성을 가진다는 것이 나타났다(국제 특허 출원 공개 WO 2015/143367).

[0008] CVC의 합성은 미국 특허 제8,183,273호; 미국 특허 공개 제2005/0107606호 및 국제 특허 출원 공개 WO 2001/017947에 기재되어 있다.

[0009] 세니크리비록은 약하게 염기성이고 불량하게 수용성이다. CVC의 몇몇 염이 기재되었다. 예를 들어, 미국 특허 제8,183,273호; 미국 특허 공개 제2005/107606호 및 국제 특허 출원 공개 WO 2016/105527은 CVC의 메탄설폰산 염(또는 CVC 메실레이트)의 제조를 개시한다. 그러나, 이들 참고문헌 중 어떤 것도 얻어진 CVC 메실레이트의 다형체 형태를 기재하지 않는다.

[0010] 예를 들어, 미국 특허 제8,183,273호의 실시예 10은 CVC 메실레이트의 "황색 결정"의 제조를 개시한다. 실시예에서, CVC(100mg)를 에틸 아세테이트(4ml) 중에 용해시키고 나서, 메탄설폰산(2ml의 에틸 아세테이트 중에서 9.31μl)을 격렬하게 교반시키면서 용액에 첨가하였다. 첨가를 완료한 후에, 혼합물을 밤새 교반시키고; 침전된 고체를 여과에 의해 수집하였고; 수집한 고체를 에틸 아세테이트(5ml)로 세척하고 나서, 감압 하에 건조시켰다. 건조 조건(예를 들어, 온도, 시간 및 압력)은 구체화되지 않는다. 건조된 고체를 2-부탄온(4ml)으로부터 재결정화시켜 "황색 결정"으로서 CVC 메실레이트를 제공하였다. 재결정화 온도 프로파일도 또는 CVC 메실레이트를 건조시키기 위해 사용한 조건도 기재되어 있지 않다. "황색 결정"은 145.5 내지 147.5°C의 융점을 나타내었다. 그러나, 생성물의 다른 다형체 형태 특징은 개시되어 있지 않다.

[0011] 미국 특허 공개 제2005/107606호로부터의 실시예 15, 16 및 19는 CVC 메실레이트의 제조를 기재한다. 실시예 15 및 19에서 생성된 CVC 메실레이트는 "황색 결정"의 형태인 것으로 언급된다. 그러나, 생성물의 다른 다형체 형태 특징은 개시되어 있지 않다. 유사하게, 실시예 16은 "황색 분말"을 수득하는 것으로 언급된다. 그러나, 생성물의 다른 다형체 형태 특징은 개시되어 있지 않다.

[0012] 실시예 15에서, 조절의 CVC를 아세토나이트릴(7ml)과 아세톤(7ml) 및 메탄설폰산(209mg)의 혼합물 중에 용해시

키고 나서, 그리고 "종자 결정"을 용액에 연속적으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 100분 동안 교반시키고, 이 시간 후에 아세토나이트릴/아세톤(1:1, 5.0mL)을 첨가하고 나서, 혼합물을 실온에서 밤새 추가로 교반시키고, 이어서, 2.5시간 동안 냉랭 하에 교반시키고; 침전된 고체를 여과에 의해 수집하고 나서, 냉랭 아세톤(9mL)으로 세척하였다. 수집한 고체를 감압 하에 40°C에서 건조시켜 CVC 메실레이트를 "황색 결정"으로서 얻었다. 더 나아가, "황색 결정"에 대한 건조 시간은 기재되어 있지 않다. 또한, 생성물의 다른 다형체 형태 특징은 개시되어 있지 않다.

[0013] 실시예 19에서, 메탄설폰산(18.2g)을 아세토나이트릴(720mL) 및 에틸 아세테이트(720mL)의 혼합물 중에서 조질의 CVC 용액에 첨가하고 나서, 얻어진 혼합물을 1시간 동안 교반시키고, 이 시간 후에, 침전된 고체를 여과에 의해 수집하여 "황색 결정"으로서 CVC 메실레이트(141.8g)를 제공하였다. "황색 결정"에 대한 물리적 형태 특징 데이터는 제공하지 않는다. 더 나아가, 건조 조건(예를 들어, 온도, 시간 및 압력)은 구체화되지 않는다. 또한, 생성물의 다른 다형체 형태 특징은 개시되어 있지 않다.

[0014] 실시예 16에서, 메탄설폰산(0.65mL) 및 "종자 결정"(80mg)을 메틸 아이소부틸 케톤(15mL) 중의 조질의 CVC 용액에 연속적으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 16시간 동안 교반시키고, 이 시간 후에 메틸 아이소부틸 케톤/에틸 아세테이트(1:1, 50mL)를 첨가하였다. 혼합물을 냉랭 하에 2시간 동안 교반시키고; 침전된 고체를 여과에 의해 수집한 다음; 수집된 고체를 40°C에서 감압 하에 건조시켜 "황색 분말"로서 CVC 메실레이트(6.62g)를 얻었다. "황색 분말"을 메틸 아이소부틸 케톤(40mL) 중에 혼탁시키고 나서; 혼탁액을 16시간 동안 교반시키고; 에틸 아세테이트(40mL)를 혼탁액에 첨가하여 용액을 제공하고 나서; 용액을 실온에서 1시간 동안 교반시키고; 이어서, 2시간 동안 냉랭하에 교반시키고, CVC 메실레이트를 여과에 의해 수집하였다. CVC 메실레이트를 건조시키기 위해 사용한 조건은 구체화되어 있지 않다. 실시예에서 생성한 CVC 메실레이트는 "황색 분말"로서 기재되어 있다. 그러나, 생성물의 다른 다형체 형태 특징은 개시되어 있지 않다.

[0015] 국제 특허 출원 공개 WO 2016/105527의 실시예 4는 고체 CVC 메실레이트의 제조를 기재한다. 실시예에서, 조질의 CVC를 에틸 아세테이트와 아세토나이트릴의 혼합물 중에 용해시키고, 이어서, 메탄설폰산(1.01 당량) 및 에틸 아세테이트를 용액에 연속적으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 30분 동안 교반시키고, 이 시간 후에 혼합물에 CVC 메실레이트를 과종하고 나서, 혼합물을 20°C에서 8시간 동안 교반시켰다. 침전된 고체를 여과에 의해 수집하고 나서, 냉각시킨 에틸 아세테이트로 세척하였다. 이들 "조질의 결정"을 아세토나이트릴 중에 70°C에서 용해시키고 나서, 용액을 50 내지 55°C로 1시간에 걸쳐 냉각시키고, CVC 메실레이트를 과종하였다. 용액을 50 내지 55°C에서 6시간 동안 교반시키고, 이어서, 20°C로 1시간에 걸쳐 냉각시키고, 이어서, 8시간 동안 교반시켰다. 침전된 결정을 여과에 의해 수집하고, 냉각시킨 아세토나이트릴로 2회 세척하여 CVC 메실레이트를 제공하였다. 참고문헌은 "밝은 황색 고체"로서 생성물을 기재한다. 그러나, 생성물의 다른 다형체 형태 특징은 개시되어 있지 않다.

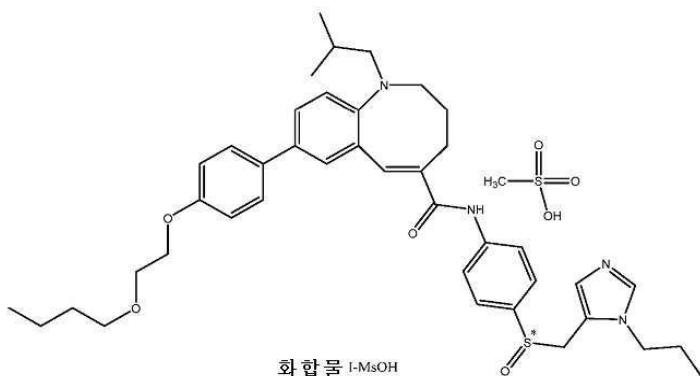
[0016] 문헌[M. Menning and S. Dalziel, Mol. Pharmaceutics (10) 4005-4015, 4006, (2013)]은 153°C에서의 고융점을 갖는 고도로 안정한 비-흡습성 결정질 고체 형태가 되는 고체 형태의 모노메실레이트염을 개시한다. 그러나, 생성물의 다른 다형체 형태 특징은 개시되어 있지 않다.

[0017] 따라서, 고체 CVC 메실레이트를 제조하는 방법이 기재되어 있지만, 그러나 고체의 다형체 특징은 확립되어 있지 않다. 높은 다형체 순도를 갖는 CVC 메실레이트 및 이의 제조 공정에 대한 필요가 있다.

[0018] 본 개시내용은 CVC 메실레이트의 다형체 및 안정한 무정형 형태, 이들의 제조 방법, 이의 약제학적 조성물 및 이들의 용도에 관한 것이다.

발명의 내용

[0019] 본 개시내용은 CVC의 메탄설폰산염(또한 "화합물 I-MsOH" 및 "CVC 메실레이트")의 고체 형태 및 이러한 형태의 제조 방법에 관한 것이다. 일 실시형태에서, 고체 형태는 결정질 형태이다.



[0020]

일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태는 결정질 형태 A이다. 일 실시형태에서, 결정질 형태 A는 약 4.0 ± 0.2 , 약 18.7 ± 0.2 , 약 19.1 ± 0.2 , 약 20.1 ± 0.2 및 약 $21.7 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 다른 실시형태에서, 결정질 형태 A는 추가로 약 10.0 ± 0.2 , 약 17.4 ± 0.2 , 약 20.4 ± 0.2 , 약 20.7 ± 0.2 및 약 $23.2 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서 하나 이상의 X-선 분말 회절 피크를 나타낸다.

[0022]

일 실시형태에서, 결정질 형태 A는 약 $152.9 \pm 2.0^\circ\text{C}$ 에서 피크 특징적 값을 갖는 시차 주사 열량 측정 서모그램을 나타낸다. 다른 실시형태에서, 결정질 형태 A는 도 2와 실질적으로 유사한 시차 주사 열량 측정 서모그램 패턴을 나타낸다. 일 실시형태에서, 결정질 형태 A는 도 3과 실질적으로 유사한 열 중량 분석 서모그램을 나타낸다.

[0023]

추가 실시형태에서, 결정질 형태 A는 실질적으로 순수한 형태이다. 일 실시형태에서, 결정질 형태 A는 다형체 순도가 적어도 약 50%이다. 다른 실시형태에서, 결정질 형태 A는 다형체 순도가 적어도 약 60%이다. 일 실시형태에서, 결정질 형태 A는 다형체 순도가 적어도 약 70%이다. 다른 실시형태에서, 결정질 형태 A는 다형체 순도가 적어도 약 80%이다. 일 실시형태에서, 결정질 형태 A는 다형체 순도가 적어도 약 90%이다. 다른 실시형태에서, 결정질 형태 A는 다형체 순도가 적어도 약 95%이다.

[0024]

일 실시형태에서, 결정질 형태 A는 D_{90} 이 약 $5\mu\text{m}$ 내지 약 $10\mu\text{m}$ 의 범위이다. 일 실시형태에서, 결정질 형태 A는 미분화된다.

[0025]

다른 실시형태에서, 본 개시내용은 결정질 형태 A 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0026]

일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태는 결정질 형태 B이다. 일 실시형태에서, 결정질 형태 B는 약 4.0 ± 0.2 , 약 15.9 ± 0.2 , 약 17.8 ± 0.2 , 약 19.9 ± 0.2 , 약 20.1 ± 0.2 , 약 21.5 ± 0.2 및 약 $21.6 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 다른 실시형태에서, 결정질 형태 B는 추가로 약 6.3 ± 0.2 , 약 9.9 ± 0.2 , 약 18.6 ± 0.2 , 약 20.4 ± 0.2 및 약 $21.1 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.

[0027]

추가 실시형태에서, 결정질 형태 B는 실질적으로 순수한 형태이다. 일 실시형태에서, 결정질 형태 B는 다형체 순도가 적어도 약 50%이다. 다른 실시형태에서, 결정질 형태 B는 다형체 순도가 적어도 약 60%이다. 일 실시형태에서, 결정질 형태 B는 다형체 순도가 적어도 약 70%이다. 다른 실시형태에서, 결정질 형태 B는 다형체 순도가 적어도 약 80%이다. 일 실시형태에서, 결정질 형태 B는 다형체 순도가 적어도 약 90%이다. 다른 실시형태에서, 결정질 형태 B는 다형체 순도가 적어도 약 95%이다.

[0028]

일 실시형태에서, 결정질 형태 B는 D_{90} 이 약 $5\mu\text{m}$ 내지 약 $10\mu\text{m}$ 의 범위이다.

[0029]

다른 실시형태에서, 본 개시내용은 결정질 형태 B 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0030]

일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 고체 형태는 결정질 형태 C이다. 일 실시형태에서, 결정질 형태 C는 약 4.0 ± 0.2 , 약 10.0 ± 0.2 , 약 16.0 ± 0.2 , 약 18.7 ± 0.2 , 약 20.0 ± 0.2 및 약 $21.7 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 다른 실시형태에서, 결정질 형태 C는 추가로 약 17.4 ± 0.2 , 약 20.3 ± 0.2 , 약 20.6 ± 0.2 , 약 20.7 ± 0.2 및 약 $21.2 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.

- [0031] 일 실시형태에서, 결정질 형태 C는 도 8과 실질적으로 유사한 열 중량 분석 서모그램을 나타낸다. 다른 실시형태에서, 결정질 형태 C는 약 126.7 ± 2.0 및 약 151.5 ± 2.0 °C에서 피크 특징적 값을 갖는 시차 주사 열량 측정 서모그램을 나타낸다. 다른 실시형태에서, 결정질 형태 C는 도 7과 실질적으로 유사한 시차 주사 열량 측정 서모그램 패턴을 나타낸다.
- [0032] 추가 실시형태에서, 결정질 형태 C는 실질적으로 순수한 형태이다. 일 실시형태에서, 결정질 형태 C는 다형체 순도가 적어도 약 50%이다. 다른 실시형태에서, 결정질 형태 C는 다형체 순도가 적어도 약 60%이다. 일 실시형태에서, 결정질 형태 C는 다형체 순도가 적어도 약 70%이다. 다른 실시형태에서, 결정질 형태 C는 다형체 순도가 적어도 약 80%이다. 일 실시형태에서, 결정질 형태 C는 다형체 순도가 적어도 약 90%이다. 다른 실시형태에서, 결정질 형태 C는 다형체 순도가 적어도 약 95%이다.
- [0033] 일 실시형태에서, 결정질 형태 C는 D_{90} 이 약 $5\mu\text{m}$ 내지 약 $10\mu\text{m}$ 의 범위이다.
- [0034] 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 결정질 형태 C 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0035] 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH는 비정질 형태를 가진다. 일 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 비정질 형태는 안정하다. 다른 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 비정질 형태는 약 81.9 °C에서의 유리 전이 온도를 포함하는 변조된 DSC 서모그램을 나타낸다. 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 I-MsOH 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제의 비정질 형태를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0036] 다른 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 A의 제조 방법이 제공된다. 추가 실시형태에서, 이들 방법에 의해 생성되는 결정질 형태 A는 실질적으로 순수한 형태이다. 일 실시형태에서, 결정질 형태 A의 제조 방법은: (a) 슬러리를 형성하기 위해 적합한 용매 중에서 화합물 I-MsOH를 혼탁시키는 단계 및 (b) 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 A를 단리시키는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 단계 (a)에서 화합물 I-MsOH는 비정질 화합물 I-MsOH를 포함한다. 다른 실시형태에서, 혼탁시키는 단계 (a)는 약 5 °C에서 수행되고, 상기 용매는 에틸 아세테이트, 아이소프로필 아세테이트, 메틸 아이소뷰틸 케톤, 아이소프로판올, 에탄올, 2-메틸-1-프로판올, 프로필 아세테이트, 아세토나이트릴, 1,2-다이메톡시에탄, 나이트로메탄, 에틸 아세테이트/아세토나이트릴(예를 들어, 50/50); 에틸 아세테이트/아세토나이트릴/물(예를 들어, 47.5/47.5/5); 에틸 아세테이트/아세토나이트릴/피리딘(예를 들어, 47.5/47.5/5); 에틸 아세테이트/아세토나이트릴/다이클로로메탄(예를 들어, 47.5/47.5/5); 아세토나이트릴/에틸 아세테이트(예를 들어, 95/5); 아세토나이트릴/피리딘(예를 들어, 95/5) 또는 아세토나이트릴/다이클로로메탄(예를 들어, 95/5)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 혼탁시키는 단계 (a)는 약 50 °C의 온도에서 수행되고, 상기 용매는 에틸 아세테이트, 아이소프로필 아세테이트, 메틸 아이소뷰틸 케톤, 아이소프로판올, 에탄올, 2-메틸-1-프로판올, 프로필 아세테이트, 아세토나이트릴, 1,2-다이메톡시에탄, 나이트로메탄, 에틸 아세테이트/아세토나이트릴(예를 들어, 50/50); 에틸 아세테이트/아세토나이트릴/물(예를 들어, 47.5/47.5/5); 에틸 아세테이트/아세토나이트릴/피리딘(예를 들어, 47.5/47.5/5); 아세토나이트릴/에틸 아세테이트(예를 들어, 95/5); 아세토나이트릴/피리딘(예를 들어, 95/5) 또는 아세토나이트릴/다이클로로메탄(예를 들어, 95/5)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0037] 다른 실시형태에서, 결정질 형태 A의 제조 방법은: (a) 약 5 °C의 온도에서 적합한 용매 중에서 화합물 I-MsOH를 혼탁시키는 단계; (b) 단계 (a)의 혼탁액을 약 50 °C의 온도로 가열하는 단계; (c) 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 A를 단리시키는 단계; 및 (d) 상기 단리된 생성물을 전공 하에 건조시키고, 생성물을 부수어서 약 40 °C에서 건조시키는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 단계 (a)에서 화합물 I-MsOH는 비정질 화합물 I-MsOH를 포함한다. 일 실시형태에서, 적합한 용매는 에틸 아세테이트, 아이소프로필 아세테이트, 메틸 아이소뷰틸 케톤, 아이소프로판올, 메틸 에틸 케톤, 아세톤, 2-메틸-1-프로판올, *tert*-부틸 메틸 에터, 아니솔, 톨루엔, 테트라하이드로퓨란, 아세토나이트릴, 1,2-다이메톡시에탄, 나이트로메탄, 에틸 아세테이트/아세토나이트릴(예를 들어, 50/50); 에틸 아세테이트/아세토나이트릴/피리딘(예를 들어, 47.5/47.5/5); 에틸 아세테이트/아세토나이트릴/다이클로로메탄(예를 들어, 47.5/47.5/5); 아세토나이트릴/에틸 아세테이트(예를 들어, 95/5); 아세토나이트릴/피리딘(예를 들어, 95/5) 및 아세토나이트릴/다이클로로메탄(예를 들어, 95/5)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0038] 다른 실시형태에서, 결정질 형태 A의 제조 방법은: (a) 약 25 °C의 온도에서 적합한 용매 중에서 화합물 I-MsOH를 혼탁시키는 단계; (b) 단계 (a)의 혼탁액을 약 50 °C의 온도로 가열하는 단계; (c) 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 A를 단리시키는 단계; 및 (d) 상기 단리된 생성물을 전공 하에 건조시키고, 생성물을 부수어서 약 40 °C

에서 건조시키는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 단계 (a)에서 화합물 I-MsOH는 비정질 화합물 I-MsOH를 포함한다. 일 실시형태에서, 적합한 용매는 에틸 아세테이트, 아이소프로필 아세테이트, 메틸 아이소뷰틸 케톤, 아이소프로판올, 메틸 에틸 케톤, 아세톤, 2-메틸-1-프로판올, *tert*-뷰틸 메틸 에터, 아니솔, 톨루엔, 테트라하이드로퓨란, 아세토나이트릴, 1,2-다이메톡시에탄, 나이트로메탄, 에틸 아세테이트/아세토나이트릴(예를 들어, 50/50); 에틸 아세테이트/아세토나이트릴/피리딘(예를 들어, 47.5/47.5/5); 에틸 아세테이트/아세토나이트릴/다이클로로메탄(예를 들어, 47.5/47.5/5); 아세토나이트릴/에틸 아세테이트(예를 들어, 95/5); 아세토나이트릴/피리딘(예를 들어, 95/5) 및 아세토나이트릴/다이클로로메탄(예를 들어, 95/5)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0039] 일 실시형태에서, 결정질 형태 A의 제조 방법은: (a) 적합한 용매 중의 화합물 I-MsOH 용액에 항용매를 첨가하여 결정질 형태 A를 침전시키는 단계 및 (b) 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 A를 단리시키는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 단계 (a)에서 화합물 I-MsOH는 비정질 화합물 I-MsOH를 포함한다. 일부 실시형태에서, 적합한 용매는 메탄올이고, 적합한 항-용매는 *tert*-뷰틸 메틸 에터이다. 다른 실시형태에서, 적합한 용매는 에탄올:물(예를 들어, 90:10)이고; 그리고 적합한 항용매는 *tert*-뷰틸 메틸 에터이다. 다른 실시형태에서, 적합한 용매는 에틸 아세테이트:아세토나이트릴:물(예를 들어, 47.5:47.5:5)이고; 적합한 항용매는 *tert*-뷰틸 메틸 에터이다. 일부 실시형태에서, 적합한 용매는 메탄올이고, 적합한 항-용매는 *tert*-뷰틸 메틸 에터이다.

[0040] 다른 실시형태에서, 결정질 형태 A의 제조 방법은: (a) 적합한 용매 중의 화합물 I-MsOH 용액에 항용매를 첨가하여 오일을 형성하고, 이를 결정질 형태 A로 전환시키는 단계 및 (b) 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 A를 단리시키는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 단계 (a)에서 화합물 I-MsOH는 비정질 화합물 I-MsOH를 포함한다. 다른 실시형태에서, 적합한 용매는 에탄올:물(예를 들어, 90:10)이고; 그리고 적합한 항용매는 *tert*-뷰틸 메틸 에터이다. 다른 실시형태에서, 적합한 용매는 에틸 아세테이트:아세토나이트릴:물(예를 들어, 47.5:47.5:5)이고; 적합한 항용매는 *tert*-뷰틸 메틸 에터이다. 일부 실시형태에서, 적합한 용매는 메탄올이고, 적합한 항-용매는 *tert*-뷰틸 메틸 에터이다.

[0041] 다른 실시형태에서, 결정질 형태 A의 제조 방법은: (a) 적합한 용매 중에 화합물 I-MsOH를 용해시키는 단계; (b) 단계 (a)의 용액으로부터 적합한 용매의 일부를 증발시키는 단계; 및 (c) 단계 (a)의 용액으로부터 적합한 용매의 일부를 증발시키는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 단계 (a)에서 화합물 I-MsOH는 비정질 화합물 I-MsOH를 포함한다. 일부 실시형태에서, 적합한 용매는 아니솔, 2-메틸-1-프로판올 및 아이소프로판올/물(90:10)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0042] 일 실시형태에서, 결정질 형태 A의 제조 방법은: (a) 적합한 용매 중에서 화합물 I-MsOH를 혼탁시키는 단계; (b) 단계 (a)의 혼탁액을 분쇄시키는 단계; 및 (c) 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 A를 단리시키는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 단계 (a)에서 화합물 I-MsOH는 비정질 화합물 I-MsOH를 포함한다. 다른 실시형태에서, 볼밀은 분쇄시키는 단계 (b)에서 사용되며 적합한 용매는 아이소프로판올, 아세톤, 에탄올, 아세토나이트릴 및 나이트로메탄으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0043] 다른 실시형태에서, 결정질 형태 B의 제조 방법이 제공된다. 추가 실시형태에서, 이를 방법에 의해 생성되는 결정질 형태 B는 실질적으로 순수한 형태이다. 일 실시형태에서, 결정질 형태 B의 제조 방법은: (a) 적합한 용매 중에서 화합물 I-MsOH를 혼탁시키는 단계 및 (b) 용매 중에서 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 B의 혼탁액을 형성하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 단계 (a)에서 화합물 I-MsOH는 비정질 화합물 I-MsOH를 포함한다. 일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 B의 혼탁액을 형성하는 단계는 약 5°C에서이고, 상기 용매는 메틸 에틸 케톤, 아세톤 및 테트라하이드로퓨란으로부터 선택된다. 다른 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 B의 혼탁액을 형성하는 단계는 약 25°C에서이고, 상기 용매는 아세톤 및 테트라하이드로퓨란으로부터 선택된다.

[0044] 본 개시내용의 일 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 바와 같은 개시된 방법 중 임의의 하나에 의해 제조된 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 A가 제공된다.

[0045] 일 실시형태에서, 결정질 형태 B의 제조 방법은 (a) 적합한 용매 중에 화합물 I-MsOH를 용해시키는 단계; (b) 적합한 항용매를 단계 (a)의 용액에 첨가하는 단계; 및 (c) 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 B의 혼탁액을 형성하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 단계 (a)에서 화합물 I-MsOH는 비정질 화합물 I-MsOH를 포함한다. 일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 B의 혼탁액은 약 5°C에서 또는 약 25°C에서 형성되고, 적합한 용매는 다이클로로메탄이고, 적합한 항용매는 *n*-헵탄이다.

- [0046] 본 개시내용의 일 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 바와 같은 개시된 방법 중 임의의 하나에 의해 제조된 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 B가 제공된다.
- [0047] 다른 실시형태에서, 결정질 형태 C의 제조 방법이 제공된다. 추가 실시형태에서, 이들 방법에 의해 생성되는 결정질 형태 C는 실질적으로 순수한 형태이다. 일 실시형태에서, 결정질 형태 C의 제조 방법은 (a) 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 B의 혼탁액을 여과시키는 단계, 및 (b) 여과된 생성물을 진공 하에 건조시키고, 생성물을 부수어서 주위 조건에서 건조시키는 단계를 포함한다.
- [0048] 다른 실시형태에서, 결정질 형태 C의 제조 방법은 (a) 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 B의 혼탁액을 여과시키는 단계, 및 (b) 여과된 생성물을 진공 하에 건조시키고, 생성물을 부수어서 약 20°C 미만에서 건조시키는 단계를 포함한다.
- [0049] 일 실시형태에서, 결정질 형태 C의 제조 방법은 (a) 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 B의 혼탁액을 여과시키는 단계, 및 (b) 여과된 생성물을 진공 하에 건조시키고, 생성물을 부수어서 냉동 건조시키는 단계를 포함한다.
- [0050] 본 개시내용의 일 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 바와 같은 개시된 방법 중 임의의 하나에 의해 제조되는 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 C가 제공된다.
- [0051] 다른 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 비정질 형태의 제조 방법이 제공된다. 다른 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 안정한 비정질 형태의 제조 방법이 제공된다. 일 실시형태에서, 비정질 화합물 I-MsOH의 제조 방법은: (a) 적합한 용매 중에 화합물 I-MsOH를 용해시키는 단계; (b) 단계 (a)의 용액으로부터 적합한 용매의 일부를 증발시키는 단계; 및 (c) 화합물 I-MsOH의 비정질 형태를 단리시키는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 적합한 용매는 다이클로로메탄, 테트라하이드로퓨란 및 메탄올로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 실시형태에서, 증발시키는 단계 (b)는 주위 조건 하에 수행된다. 일 실시형태에서, 증발시키는 단계 (b)는 대기압 미만의 압력 하에 수행된다.
- [0052] 일 실시형태에서, 비정질 화합물 I-MsOH의 제조 방법은 (a) 적합한 용매 중에 화합물 I-MsOH를 용해시키는 단계; (b) 단계 (a)의 용액을 냉동건조시키는 단계; 및 (c) 화합물 I-MsOH의 비정질 형태를 단리시키는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 적합한 용매는 *tert*-부탄올과 물의 혼합물이다.
- [0053] 본 개시내용의 일 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 바와 같은 개시된 방법 중 임의의 하나에 의해 제조되는 화합물 I-MsOH의 비정질 형태가 제공된다.
- [0054] 다른 실시형태에서, 임의의 상기 언급한 실시형태에 의해 기재된 조성물, 제형, 정제 또는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 화합물 I-MsOH의 고체 형태를 투여하는 방법이 제공된다. 다른 실시형태에서, 임의의 상기 언급한 실시형태에 의해 생성되는 치료적 유효량의 조성물, 제형, 정제 또는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 질환, 장애 또는 병태를 치료하는 방법이 제공된다. 추가 실시형태에서, 질환, 장애 또는 병태는 바이러스 감염이다. 다른 추가적인 실시형태에서, 바이러스 감염은 레트로바이러스 감염이다. 다른 추가적인 실시형태에서, 질환, 병태 또는 장애는 간염, 인간 면역결핍 바이러스, 또는 육종 바이러스이다. 특정 실시형태에서, 질환, 병태 또는 장애는 인간 면역결핍 바이러스이다. 추가적인 실시형태에서, 질환, 장애 또는 병태는 염증이다. 추가의 추가적 실시형태에서, 질환, 장애 또는 병태는 이식편대 숙주 질환, 당뇨병성 염증, 심혈관 염증 또는 섬유증이다.
- [0055] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 섬유증 또는 섬유성 질환 또는 병태의 치료가 필요한 대상체에서 치료적 유효량의 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 A 중 임의의 하나를 투여하는 단계를 포함하는, 이들 질환 또는 병태를 치료하는 방법을 제공한다. 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 섬유증 또는 섬유성 질환 또는 병태의 치료가 필요한 대상체에서 치료적 유효량의 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 B를 투여하는 단계를 포함하는, 이들 질환 또는 병태를 치료하는 방법을 제공한다. 본 개시내용은 섬유증 또는 섬유성 질환 또는 병태의 치료가 필요한 대상체에서 치료적 유효량의 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 C를 투여하는 단계를 포함하는, 이들 질환 또는 병태를 치료하는 방법을 제공한다. 본 개시내용은 섬유증 또는 섬유성 질환 또는 병태의 치료가 필요한 대상체에서 치료적 유효량의 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물 I-MsOH의 비정질 형태를 투여하는 단계를 포함하는, 이들 질환 또는 병태를 치료하는 방법을 제공한다. 일 실시형태에서, 섬유증 또는 섬유성 질환 또는 병태는 간 섬유증 또는 신장 섬유증이다. 다른 실시형태에서, 간 섬유증은 비-알코올성 지방간염(NASH) 또는 비-알코올성 지방 간 질환(NAFLD)과 관련된다.

도면의 간단한 설명

[0056]

도 1은 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 A의 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 도시한 도면.

도 2는 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 A의 시차 주사 열량측정법(DSC) 서모그램을 도시한 도면.

도 3은 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 A의 열 중량 분석(TGA) 서모그램을 도시한 도면.

도 4는 화합물 I-MsOH 결정질 형태 A의 고체 상태 ^{13}C 핵 자기 공명(SS ^{13}C NMR) 스펙트럼을 도시한 도면.

도 5는 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 B의 XRPD 패턴을 도시한 도면.

도 6은 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 C의 XRPD 패턴을 도시한 도면.

도 7은 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 C의 DSC 서모그램을 도시한 도면.

도 8은 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 C의 TGA 서모그램을 도시한 도면.

도 9은 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 C의 SS ^{13}C NMR 스펙트럼을 도시한 도면.

도 10은 비정질 화합물 I-MsOH의 XRPD 패턴을 도시한 도면.

도 11은 비정질 화합물 I-MsOH의 변조된 DSC 서모그램을 도시한 도면.

도 12A 및 도 12B는 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 A의 주사 전자 현미경 이미지를 도시한 도면.

도 13A 및 도 13B는 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 C의 주사 전자 현미경 이미지를 도시한 도면.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0057]

정의

[0058]

다음의 용어는 당업자에 의해 잘 이해되는 것으로 여겨지지만, 현재 개시된 대상의 설명을 용이하게 하기 위해 다음의 정의를 제시한다.

[0059]

본 명세서에서 사용되는 용어는 단지 특정 실시형태를 기재하는 목적을 위한 것이며, 제한하는 것으로 의도되지 않는다는 것이 이해되어야 한다. 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 출원이 속하는 기술 분야의 당업자에게 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다. 본 명세서에 기재된 것과 유사하거나 또는 동등한 임의의 방법 및 물질이 본 출원의 실행 또는 시험에서 사용될 수 있지만, 대표적인 방법 및 물질이 본 명세서에 기재된다.

[0060]

달리 표시되지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위에서 사용되는 성분, 반응 조건 등의 양을 표현하는 모든 수는 용어 "약"에 의해 모든 예에서 변형되는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 반대로 나타내지 않는 한, 본 명세서 및 첨부하는 청구범위에서 제시하는 수치적 매개변수는 본 출원에 의해 얻어지도록 추구되는 목적으로 하는 특성에 따라 다를 수 있는 근삿값이다. 일반적으로 본 명세서에서 사용되는 용어 "약"은 측정 가능한 값, 예컨대 중량, 시간, 용량 등의 양을 언급할 때에 구체화된 양으로부터, 일 예에서 $\pm 15\%$ 또는 $\pm 10\%$ 의 변형, 다른 예에서 $\pm 5\%$, 다른 예에서 $\pm 1\%$, 및 또 다른 예에서 $\pm 0.1\%$ 의 변형을 포함하는 것을 의미하며, 이렇게 해서 변형은 개시된 방법을 수행하기에 적절하다.

[0061]

단수의 용어는 전체 중 하나 이상을 지칭하며; 예를 들어, "할로겐"은 하나 이상의 할로겐 또는 적어도 하나의 할로겐을 지칭한다. 이렇게 해서, 단수의 용어, "하나 이상" 및 "적어도 하나"는 본 명세서에서 상호 호환적으로 사용된다. 추가로, 단수 형태에 의한 "알킬기"의 언급은, 달리 명확하게 하나의 그리고 단지 하나의 알킬기가 있을 것을 필요로 하지 않는 한, 하나 초과의 알킬기가 존재할(예를 들어, 1개 이상 또는 2개 이상) 가능성을 배제하지 않는다.

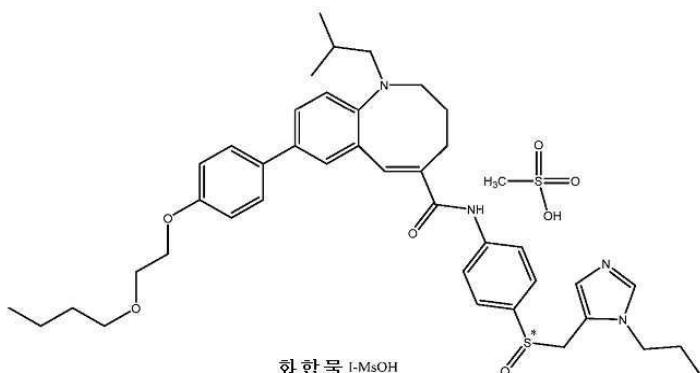
[0062]

"투여하는"은 임의의 투여 방식, 예컨대 경구, 피하, 척하, 경점막, 비경구, 정맥내, 동맥내, 협측, 피하, 국소, 질, 직장, 눈, 귀, 비강, 흡입 및 경피를 포함한다. "투여하는"은 또한 특정 화합물을 포함하는 투약 형태를 처방하거나 또는 채우는 것을 포함할 수 있다. "투여하는"은 또한 특정 화합물 또는 상기 화합물을 포함하는 투약 형태를 수반하는 방법을 수행하기 위한 방향을 제공하는 것을 포함할 수 있다.

[0063]

용어 "본 발명의 화합물(들)" 또는 "본 화합물(들)"은 (S)-8-(4-(2-뷰톡시에톡시)페닐)-1-(2-메틸프로필)-N-(4-

((1-프로필-1H-이미다졸-5-일)메틸)설펀일)페닐)-1,2,3,4-테트라하이드로벤조[b]아조신-5-카복사마이드 메탄설 폰산염(화합물 I-MsOH 또는 CVC 메실레이트)의 다형체 및 비정질 형태를 지칭한다.



[0064]

본 명세서에서 사용되는 동사 "포함하다"는 본 설명에서 그리고 청구범위에서 사용되는 바와 같으며, 그의 활용은 단어 다음의 항목이 포함되지만, 구체적으로 언급되지 않은 항목이 제외되지 않는다는 것을 의미하기 위해 그의 비제한적 의미로 사용된다.

[0065]

용어 "이성질체"는 동일한 화학식을 갖지만, 상이한 입체화학적 화학식, 구조식 또는 특별한 원자 배열을 가질 수 있는 화합물을 지칭한다. 이성질체의 예는 입체이성질체, 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 입체배좌 이성질체, 회전이성질체, 기하학적 이성질체 및 회전장애 이성질체를 포함한다.

[0066]

"약제학적 제형"은 포유류, 예를 들어, 인간에게 생물학적으로 활성인 화합물의 전달을 위해 당업계에서 일반적으로 허용되는 개시내용의 화합물 및 배지의 제형을 지칭한다. 이러한 배지는 모든 약제학적으로 허용 가능한 담체, 이에 대한 희석제 또는 부형제를 포함한다. 본 명세서에 기재되는 바와 같은 약제학적 제형은 다양한 투약 형태, 예컨대 경구 또는 고체 또는 투약 형태 둘 다일 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 약제학적 제형은 정제 또는 캡슐 투약 형태이다.

[0067]

다형성은 상이한 결정 형태로 결정화하는 한편 동일한 화학식을 유지하는 화합물의 능력으로서 특성규명될 수 있다. 주어진 약물 물질의 결정질 다형체는 동일한 방법으로 서로 결합된 동일한 원자를 함유함에 있어서 해당 약물 물질의 임의의 다른 결정질 다형체와 화학적으로 동일하지만, 그의 결정 형태는 상이한데, 이는 하나 이상의 물리적 특성, 예컨대 안정성, 용해도, 용점, 부피 밀도, 유동 특성, 생체이용가능성 등에 영향을 미칠 수 있다.

[0068]

본 명세서에서 사용되는 바와 같은 어구 "비프로톤성 용매", "비양성자성 용매" 또는 "비-양성자성 용매"는 강하게 염기성인 시약의 존재 하에 용이하게 탈양성자화되지 않는 유기 용매 또는 유기 용매의 혼합물을 지칭한다. 비-양성자성 용매의 비제한적 예는 에터, 다이메틸폼아마이드(DMF), 다이메틸아세트아마이드(DMAC), 1,3-다이메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2(1H)-파리미딘온(DMPU), 1,3-다이메틸-2-이미다졸리딘온(DMI), N-메틸파롤리딘온(NMP), 폼아마이드, N-메틸아세트아마이드, N-메틸폼아마이드, 아세토나이트릴, 다이메틸 설풍사이드, 프로파오나이트릴, 에틸 포메이트, 메틸 아세테이트, 헥사클로로아세톤, 아세톤, 에틸 메틸 케톤, 에틸 아세테이트, 설풀란, N,N-다이메틸프로파온아마이드, 테트라메틸유레아, 나이트로메탄, 나이트로벤젠 또는 헥사메틸포스포르아마이드, 다이에톡시메탄, 테트라하이드로퓨란, 1,3-다이옥산, 1,4-다이옥산, 퓨란, 다이에틸 에터, 테트라하이드로파란, 다이아이소프로필 에터, 다이뷰틸 에터, 에틸렌 글리콜 다이메틸 에터, 에틸렌 글리콜 다이에틸 에터, 다이에틸렌 글리콜 다이메틸 에터, 다이에틸렌 글리콜 다이에틸 에터, 트라이에틸렌 글리콜 다이에틸 에터, 아니솔, t-부틸 메틸 에터 등을 포함한다.

[0069]

본 명세서에서 사용되는 어구 "양성자성 용매"는 임의의 반응되지 않은, 강하게 염기성인 반응 중간체를 양성자화할 목적을 위해 산으로서 작용할 수 있는 용매 또는 용매 혼합물을 지칭한다. 양성자성 용매의 비제한적 예는 물, 메탄올, 에탄올, 2-나이트로에탄올, 2-플루오로에탄올, 2,2,2-트라이플루오로에탄올, 에틸렌 글리콜, 1-프로판올, 2-프로판올, 2-메톡시에탄올, 1-부탄올, 2-부탄올, i-부틸 알코올, t-부틸 알코올, 2-에톡시에탄올, 다이에틸렌 글리콜, 1-, 2- 또는 3-펜탄올, 네오-펜틸 알코올, t-펜틸 알코올, 다이에틸렌 글리콜 모노메틸 에터, 다이에틸렌 글리콜 모노에틸 에터, 사이클로헥산올, 벤질 알코올, 페놀, 글리세롤 등을 포함한다.

[0070]

본 명세서에서 사용되는 어구 "부분(들)"은 액체의 용적을 기재하기 위해 사용될 때 그것이 지칭하거나 또는 이전에 언급된 화합물, 물질 또는 액체에 대한 용적 배율기의 대략의 추정치를 지칭한다. 예를 들어, 화합물 A에

대한 50부의 물은 화합물 A 용적이 사용된 것보다 대략 50배의 물을 의미한다.

[0072] 본 명세서에서 사용되는, "용매화물"은 용매화(본 발명의 활성제의 분자 또는 이온과 용매 분자의 조합), 또는 용질 이온 또는 분자(본 발명의 활성제)와 하나 이상의 용매 분자로 이루어진 응집물에 의해 형성된 복합체를 의미한다. 본 발명에서, 바람직한 용매화물은 수화물이다. 수화물의 예는 반수화물, 일수화물, 이수화물, 삼수화물, 육수화물 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 본 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염은 또한 용매화물 형태로 존재할 수 있다는 것이 당업자에 의해 이해되어야 한다. 용매화물은 본 화합물의 제조의 일부인 수화를 통해 또는 본 발명의 무수 화합물에 의한 수분의 천연 흡수를 통해 형성된다. 수화물을 포함하는 용매화물은, 예를 들어, 용매화물 당 또는 수화물 분자당 2, 3, 4개의 염 분자에 의한 화학량론적 비로 이루어질 수 있다. 다른 가능성, 예를 들어, 2개의 염 분자는 3, 5, 7개의 용매 또는 수화물 분자와 관련된 화학량론이다. 결정화를 위해 사용되는 용매, 예컨대 알코올, 특히 메탄올 및 에탄올; 알데하이드; 케톤, 특히 아세톤; 에스터, 예를 들어, 에틸 아세테이트는 결정 격자에 함입될 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 용매가 바람직하다.

[0073] 본 명세서에서 사용되는 용어 "실질적으로 유사한"은 피크 위치와 그들의 강도 둘 다에서 큰 정도로 기준 스펙트럼과 유사한 분석 스펙트럼, 예컨대 XRPD 패턴, 라만 분광학 등을 의미한다. 일 실시형태에서 "실질적으로 유사한" 패턴 또는 스펙트럼은 피크 위치 및/또는 피크 강도가 기준 스펙트럼의 약 10% 이내일 때이다. 일 실시형태에서 "실질적으로 유사한" 패턴 또는 스펙트럼은 피크 위치 및/또는 피크 강도가 기준 스펙트럼의 약 5% 이내일 때이다. 일 실시형태에서 "실질적으로 유사한" 패턴 또는 스펙트럼은 피크 위치 및/또는 피크 강도가 기준 스펙트럼의 약 2% 이내일 때이다. 일 실시형태에서 "실질적으로 유사한" 패턴 또는 스펙트럼은 피크 위치 및/또는 피크 강도가 기준 스펙트럼의 약 2% 이내일 때이다. 다른 실시형태에서 "실질적으로 유사한" 패턴 또는 스펙트럼은 피크 위치 및 피크 강도가 기준 스펙트럼의 약 1% 이내일 때이다.

[0074] "치료적 유효량"은 질환, 장애 또는 다른 바람직하지 않은 의학적 병태를 치료하기 위해 대상체에게 투여될 때, 해당 질환, 장애 또는 병태에 대해 유리한 효과를 갖기에 충분한 활성 물질의 양을 의미한다. 치료적 유효량은 활성 물질의 화학적 동일성 및 제형 형태, 질환 또는 병태 및 그의 중증도, 치료될 환자의 연령, 체중 및 다른 적절한 특징에 따라 다를 것이다. 치료적 유효량의 주어진 활성 물질을 결정하는 것은 당업자의 보통의 기술 내이며, 전형적으로 단지 일상적일 뿐인 실험을 필요로 한다.

[0075] "치료하는"은 질환 또는 병태의 경우, 또는 질환 또는 병태의 증상을 개선, 경감 및 감소시키는 것을 포함한다. 다수의 질환 또는 병태는 질환 또는 병태가 나타나기 전에 감소될 수 있기 때문에, 치료하는 것은 또한 예방을 포함할 수 있다.

[0076] 본 명세서에서 사용되는 기호 " \leq "는 "초과하지 않는" 또는 "동일하거나 또는 미만"을 의미하고; " $<$ "는 "미만"을 의미하며; " \geq "는 "미만이 아닌" 또는 "동일하거나 또는 초과하는"을 의미하고; 그리고 " $>$ "는 "초과"를 의미한다. 더 나아가, 본 명세서에서 순도 또는 불순물 함량과 관련하여 사용될 때 수치적 숫자는 정확한 수뿐만 아니라 숫자 주변의 대략의 범위를 포함한다. 예를 들어, 어구 "99.0%의 순도"는 약 99.0%의 순도를 의미한다.

결정질 물질

[0078] 일 실시형태에서, 본 발명은 화합물 I의 염 및/또는 용매화물의 결정질 형태를 제공한다. 일 실시형태에서, 염은 메탄설휘산(MsOH) 부가염이다.

[0079] 일 실시형태에서, 결정질 형태는 X-선 분말 회절 패턴(XRPD)에 의해 결정되는 격자간 평면 간격을 특징으로 한다. XRPD의 스펙트럼은 전형적으로 피크의 강도 대 피크의 위치, 즉, 회절 각도 2θ (2-쎄타) $^{\circ}$ 를 플로팅하는 다이어그램에 의해 나타낸다. 강도는 종종 다음의 다음의 약어가 있는 삽입어구로 주어진다: 매우 강함 = vst; 강함 = st; 중간 = m; 약함 = w; 및 매우 약함 = vw. 주어진 XRPD의 특징적 피크는 이 결정질 구조를 다른 것과 편리하게 구별하기 위해 피크 위치 및 그들의 상대적 강도에 따라 선택될 수 있다. 가장 강한 강도 피크에 대한 피크 강도%는 I/I₀로서 나타낼 수 있다.

[0080] 당업자는 동일한 화합물의 주어진 결정질 형태에 대한 XRPD 피크 위치 및/또는 강도의 측정이 오차 범위 이내에서 다를 것임을 인식한다. 2θ $^{\circ}$ 의 값은 적절한 오차 범위를 허용한다. 전형적으로, 오차 범위는 "土"로 나타낸다. 예를 들어, 약 "8.716±0.3"의 2θ $^{\circ}$ 는 약 8.716±0.3, 즉, 약 9.016, 내지 약 8.716-0.3, 즉, 약 8.416의 범위를 나타낸다. 샘플 제조 기법, 기기에 적용된 교정 기법, 인간 작업 변화 등에 따라서, 당업자는 XRPD에 대한 적절한 오차가 약 ±0.7; ±0.6; ±0.5; ±0.4; ±0.3; ±0.2; ±0.1; ±0.05; 이하일 수 있다는 것을 인식한다.

- [0081] XRPD 분석에 대해 사용되는 방법 및 장비의 추가적인 상세한 설명은 실시예 부문에 기재된다.
- [0082] 일 실시형태에서, 결정질 형태는 시차 주사 열량측정법(DSC)에 의해 특성규명된다. DSC 서모그램은 측정된 샘플 온도(℃)에 대해 와트/그램("W/g")단위의 정규화된 열류를 플로팅하는 다이어그램에 의해 전형적으로 표현된다. DSC 서모그램은 보통 외삽 개시 및 종결(발단) 온도, 피크 온도 및 용해열에 대해 평가된다. DSC 서모그램의 피크 특징적 값은 이 결정질 구조를 다른 것과 구별하기 위한 특징적 피크로서 사용된다.
- [0083] 당업자는 동일한 화합물의 주어진 결정질 형태에 대한 DSC 서모그램의 측정이 오차 범위 이내에서 다를 것임을 인식한다. ℃로 표현하는 단일 피크 특징적 값의 수치는 적절한 오차 범위를 허용한다. 전형적으로, 오차 범위는 "±"로 나타낸다. 예를 들어, 약 "53.09±2.0"의 단일 피크 특징적 값은 약 53.09±2, 즉, 약 55.09, 내지 약 53.09-2, 즉, 약 51.09의 범위를 나타낸다. 샘플 제조 기법, 기기에 적용된 교정 기법, 인간 작업 변화 등에 따라서, 당업자는 단일 피크 특징적 값에 대한 적절한 오차 범위가 ±2.5; ±2.0; ±1.5; ±1.0; ±0.5; 이하일 수 있다는 것을 인식한다.
- [0084] DSC 및 TGA 서모그램 분석에 대해 사용되는 방법 및 장비의 추가적인 상세한 설명은 실시예 부문에 기재된다.
- [0085] 일 실시형태에서, 화합물 I의 결정질 형태는 메탄솔vens산염(화합물 I-MsOH)이다. 일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태는 상이한 다형체를 나타낸다. 화합물 I-MsOH의 결정질 형태의 예는 다음의 부문에서 나타내는 바와 같은 결정질 형태 A, B 및 C를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0086] 본 개시내용의 일 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태는 화합물 I-MsOH 다형체의 하나 이상의 형태의 혼합물을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태는 하나의 다형체 유형의 실질적으로 순수한 형태를 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태는 화합물 I-MsOH의 하나의 다형체를 약 99.9%, 약 99.8%, 약 99.7%, 약 99.6%, 약 99.5%, 약 99.4%, 약 99.3%, 약 99.2%, 약 99.1%, 또는 약 99.0% 이상 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태는 화합물 I-MsOH의 하나의 다형체를 약 99%, 약 98%, 약 97%, 약 96%, 약 95%, 약 94%, 약 93%, 약 92%, 약 91%, 또는 약 90% 이상 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태는 화합물 I-MsOH의 하나의 다형체를 약 90%, 약 85%, 약 80%, 약 75%, 약 70%, 약 65%, 약 60%, 약 55%, 약 50%, 약 45%, 또는 약 40% 이상 포함할 수 있다.
- [0087] 본 개시내용의 일 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태는 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 A를 적어도 약 99.9%, 약 99.8%, 약 99.7%, 약 99.6%, 약 99.5%, 약 99.4%, 약 99.3%, 약 99.2%, 약 99.1%, 약 99.0%, 약 98%, 약 97%, 약 96%, 약 95%, 약 94%, 약 93%, 약 92%, 약 91%, 약 90%, 약 85%, 약 80%, 약 75%, 약 70%, 약 65%, 약 60%, 약 55% 또는 약 50% 포함할 수 있다.
- [0088] 본 개시내용의 일 실시형태에서, 화합물 I의 결정질 형태는 결정질 형태 B 또는 C, 또는 이들의 혼합물을 약 0.1%, 약 0.2%, 약 0.3%, 약 0.4%, 약 0.5%, 약 0.6%, 약 0.7%, 약 0.8%, 약 0.9%, 약 1%, 약 1.5%, 약 2%, 약 2.5%, 약 3%, 약 3.5%, 약 4%, 약 4.5%, 약 5%, 약 5.5%, 약 6%, 약 6.5%, 약 7%, 약 7.5%, 약 8%, 약 8.5%, 약 9%, 약 9.5%, 약 10%, 약 11%, 약 12%, 약 13%, 약 14%, 약 15%, 약 16%, 약 17%, 약 18%, 약 19%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45% 또는 약 50% 포함하는 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 A일 수 있다.
- [0089] 본 개시내용의 일 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태는 결정질 형태 B를 약 0.1%, 약 0.2%, 약 0.3%, 약 0.4%, 약 0.5%, 약 0.6%, 약 0.7%, 약 0.8%, 약 0.9%, 약 1%, 약 1.5%, 약 2%, 약 2.5%, 약 3%, 약 3.5%, 약 4%, 약 4.5%, 약 5%, 약 5.5%, 약 6%, 약 6.5%, 약 7%, 약 7.5%, 약 8%, 약 8.5%, 약 9%, 약 9.5%, 약 10%, 약 11%, 약 12%, 약 13%, 약 14%, 약 15%, 약 16%, 약 17%, 약 18%, 약 19%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45% 또는 약 50% 포함하는 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 A일 수 있다.
- [0090] 본 개시내용의 일 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태는 결정질 형태 C를 약 0.1%, 약 0.2%, 약 0.3%, 약 0.4%, 약 0.5%, 약 0.6%, 약 0.7%, 약 0.8%, 약 0.9%, 약 1%, 약 1.5%, 약 2%, 약 2.5%, 약 3%, 약 3.5%, 약 4%, 약 4.5%, 약 5%, 약 5.5%, 약 6%, 약 6.5%, 약 7%, 약 7.5%, 약 8%, 약 8.5%, 약 9%, 약 9.5%, 약 10%, 약 11%, 약 12%, 약 13%, 약 14%, 약 15%, 약 16%, 약 17%, 약 18%, 약 19%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45% 또는 약 50% 포함하는 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 A일 수 있다.
- [0091] 본 개시내용의 일 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태는 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 B를 적어도 약 99.9%, 약 99.8%, 약 99.7%, 약 99.6%, 약 99.5%, 약 99.4%, 약 99.3%, 약 99.2%, 약 99.1%, 약 99.0%, 약 98%, 약 97%, 약 96%, 약 95%, 약 94%, 약 93%, 약 92%, 약 91%, 약 90%, 약 85%, 약 80%, 약 75%, 약 70%, 약 65%, 약 60%, 약 55% 또는 약 50% 포함할 수 있다.

- [0092] 본 개시내용의 일 실시형태에서, 화합물 I의 결정질 형태는 결정질 형태 A 또는 C, 또는 이들의 혼합물을 약 0.1%, 약 0.2%, 약 0.3%, 약 0.4%, 약 0.5%, 약 0.6%, 약 0.7%, 약 0.8%, 약 0.9%, 약 1%, 약 1.5%, 약 2%, 약 2.5%, 약 3%, 약 3.5%, 약 4%, 약 4.5%, 약 5%, 약 5.5%, 약 6%, 약 6.5%, 약 7%, 약 7.5%, 약 8%, 약 8.5%, 약 9%, 약 9.5%, 약 10%, 약 11%, 약 12%, 약 13%, 약 14%, 약 15%, 약 16%, 약 17%, 약 18%, 약 19%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45% 또는 약 50% 포함하는 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 B일 수 있다.
- [0093] 본 개시내용의 일 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태는 결정질 형태 A를 약 0.1%, 약 0.2%, 약 0.3%, 약 0.4%, 약 0.5%, 약 0.6%, 약 0.7%, 약 0.8%, 약 0.9%, 약 1%, 약 1.5%, 약 2%, 약 2.5%, 약 3%, 약 3.5%, 약 4%, 약 4.5%, 약 5%, 약 5.5%, 약 6%, 약 6.5%, 약 7%, 약 7.5%, 약 8%, 약 8.5%, 약 9%, 약 9.5%, 약 10%, 약 11%, 약 12%, 약 13%, 약 14%, 약 15%, 약 16%, 약 17%, 약 18%, 약 19%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45% 또는 약 50% 포함하는 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 B일 수 있다.
- [0094] 본 개시내용의 일 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태는 결정질 형태 C를 약 0.1%, 약 0.2%, 약 0.3%, 약 0.4%, 약 0.5%, 약 0.6%, 약 0.7%, 약 0.8%, 약 0.9%, 약 1%, 약 1.5%, 약 2%, 약 2.5%, 약 3%, 약 3.5%, 약 4%, 약 4.5%, 약 5%, 약 5.5%, 약 6%, 약 6.5%, 약 7%, 약 7.5%, 약 8%, 약 8.5%, 약 9%, 약 9.5%, 약 10%, 약 11%, 약 12%, 약 13%, 약 14%, 약 15%, 약 16%, 약 17%, 약 18%, 약 19%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45% 또는 약 50% 포함하는 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 B일 수 있다.
- [0095] 본 개시내용의 일 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태는 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 C를 적어도 약 99.9%, 약 99.8%, 약 99.7%, 약 99.6%, 약 99.5%, 약 99.4%, 약 99.3%, 약 99.2%, 약 99.1%, 약 99.0%, 약 98%, 약 97%, 약 96%, 약 95%, 약 94%, 약 93%, 약 92%, 약 91%, 약 90%, 약 85%, 약 80%, 약 75%, 약 70%, 약 65%, 약 60%, 약 55% 또는 약 50% 포함할 수 있다.
- [0096] 본 개시내용의 일 실시형태에서, 화합물 I의 결정질 형태는 결정질 형태 A 또는 B, 또는 이들의 혼합물을 약 0.1%, 약 0.2%, 약 0.3%, 약 0.4%, 약 0.5%, 약 0.6%, 약 0.7%, 약 0.8%, 약 0.9%, 약 1%, 약 1.5%, 약 2%, 약 2.5%, 약 3%, 약 3.5%, 약 4%, 약 4.5%, 약 5%, 약 5.5%, 약 6%, 약 6.5%, 약 7%, 약 7.5%, 약 8%, 약 8.5%, 약 9%, 약 9.5%, 약 10%, 약 11%, 약 12%, 약 13%, 약 14%, 약 15%, 약 16%, 약 17%, 약 18%, 약 19%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45% 또는 약 50% 포함하는 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 C일 수 있다.
- [0097] 본 개시내용의 일 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태는 결정질 형태 A를 약 0.1%, 약 0.2%, 약 0.3%, 약 0.4%, 약 0.5%, 약 0.6%, 약 0.7%, 약 0.8%, 약 0.9%, 약 1%, 약 1.5%, 약 2%, 약 2.5%, 약 3%, 약 3.5%, 약 4%, 약 4.5%, 약 5%, 약 5.5%, 약 6%, 약 6.5%, 약 7%, 약 7.5%, 약 8%, 약 8.5%, 약 9%, 약 9.5%, 약 10%, 약 11%, 약 12%, 약 13%, 약 14%, 약 15%, 약 16%, 약 17%, 약 18%, 약 19%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45% 또는 약 50% 포함하는 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 C일 수 있다.
- [0098] 본 개시내용의 일 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태는 결정질 형태 B를 약 0.1%, 약 0.2%, 약 0.3%, 약 0.4%, 약 0.5%, 약 0.6%, 약 0.7%, 약 0.8%, 약 0.9%, 약 1%, 약 1.5%, 약 2%, 약 2.5%, 약 3%, 약 3.5%, 약 4%, 약 4.5%, 약 5%, 약 5.5%, 약 6%, 약 6.5%, 약 7%, 약 7.5%, 약 8%, 약 8.5%, 약 9%, 약 9.5%, 약 10%, 약 11%, 약 12%, 약 13%, 약 14%, 약 15%, 약 16%, 약 17%, 약 18%, 약 19%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45% 또는 약 50% 포함하는 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 C일 수 있다.
- [0099] 결정질 형태 A
- [0100] 일 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 A(결정질 형태 A)는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 ; 이하의 오차 범위로 약 4.0, 약 18.7, 약 19.1, 약 20.1 및 약 21.7° 2θ 에서 하나 이상의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 다른 실시형태에서, 결정질 형태 A의 XRPD는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 ; 이하의 오차 범위로 약 10.0, 약 17.4, 약 20.4, 약 20.7, 및 약 23.2° 2θ 에서 하나 이상의 피크를 추가로 포함한다. 추가 실시형태에서, 결정질 형태 A는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 ; 이하의 오차 범위로 약 6.3, 약 20.8, 약 21.3, 약 22.0 및 약 23.8° 2θ 에서 하나 이상의 피크를 추가로 포함한다. 다른 실시형태에서, 결정질 형태 A는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 ; 이하의 오차 범위로 약 8.1, 약 13.4, 약 18.1, 약 22.2 및 약 22.8° 2θ 에서 하나 이상의 피크를 추가로 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 결정질 형태 A는 표 1에 나타낸 피크를 포함하는 XRPD를 나타낸다. 일 실시형태에서, 결정질 형태 A는 표 1에 나타낸 피크와 실질적으로 유사한 피크를 포함하는 XRPD를 나타낸다.

표 1

결정질 형태 A의 XRPD 표

2-Θ	강도%
4.0	100.0
5.5	10.0
6.3	22.4
6.6	11.8
8.1	18.4
10.0	38.4
10.2	8.2
10.6	15.3
10.9	10.6
12.2	9.4
12.4	14.1
12.7	12.2
12.9	16.9
13.4	18.8
13.6	9.0
15.0	13.7
15.4	13.7
15.7	16.1
16.3	11.4
16.8	10.6
17.4	48.6
18.1	18.8
18.7	65.1
19.1	52.9
19.5	9.8
20.1	62.0
20.4	39.6
20.7	35.7
20.8	22.7
21.3	31.8
21.7	67.5
22.0	19.6
22.2	18.8

[0101]

2-Θ	강도%
22.8	18.8
23.2	48.2
23.5	11.0
23.8	21.6
24.2	14.5
24.6	13.3
24.9	12.2
25.1	14.9
25.4	14.1
25.8	10.2
26.2	14.5
26.5	12.2

[0102]

하나의 구체적 실시형태에서, 결정질 형태 A는 도 1와 실질적으로 유사한 XRPD를 나타낸다.

일 실시형태에서, 결정질 형태 A는 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 ; 이하의 오차 범위로 약 152.9°C에서 뾰족한 흡열곡선을 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다. 하나의 구체적 실시형태에서, 결정질 형태 A는 도 2와 실질적으로 유사한 DSC 서모그램을 나타낸다.

일 실시형태에서, 결정질 형태 A는 도 3과 실질적으로 유사한 TGA 서모그램을 나타낸다. 다른 실시형태에서, 결

정질 형태 A의 TGA 서모그램은 25 내지 250°C의 온도 범위에서 0.0 내지 약 2.5%의 중량 손실을 나타낸다.

[0106] 일 실시형태에서, 결정질 형태 A는 도 4와 실질적으로 유사한 고체 상태 ^{13}C NMR 스펙트럼을 나타낸다.

결정질 형태 B

[0108] 일 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 B(결정질 형태 B)는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 ; 이하의 오차 범위로 약 4.0, 약 15.9, 약 17.8, 약 19.9, 약 20.1, 약 21.5 및 약 21.6 $^{\circ}$ 2 Θ 에서 하나 이상의 피크를 포함하는 XRPD를 나타낸다. 다른 실시형태에서, 결정질 형태 B의 XRPD는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 ; 이하의 오차 범위로 약 6.3, 약 9.9, 약 18.6, 약 20.4 및 약 21.1 $^{\circ}$ 2 Θ 에서 하나 이상의 피크를 추가로 포함한다. 추가 실시형태에서, 결정질 형태 B는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 ; 이하의 오차 범위로 약 15.9, 약 16.6, 약 17.8, 약 18.4 및 약 24.3 $^{\circ}$ 2 Θ 에서 하나 이상의 피크를 추가로 포함한다. 다른 실시형태에서, 결정질 형태 B는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 ; 이하의 오차 범위로 약 5.7, 약 6.5, 약 7.9, 약 12.7 및 약 22.7 $^{\circ}$ 2 Θ 에서 하나 이상의 피크를 추가로 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 결정질 형태 B는 표 2에 나타낸 피크를 포함하는 XRPD를 나타낸다. 일 실시형태에서, 결정질 형태 B는 표 2에 나타낸 피크와 실질적으로 유사한 피크를 포함하는 XRPD를 나타낸다.

표 2

결정질 형태 B의 XRPD 표

2- Θ	강도%
4.0	100.0
5.7	10.8
6.0	9.8
6.3	21.1
6.5	10.6
6.6	8.7
7.7	6.6
7.9	11.3
8.3	5.5
9.9	18.5
10.6	9.2
10.8	5.5
11.0	7.2
11.9	5.7
12.4	7.9
12.7	10.6
13.0	5.8
13.1	5.8
13.5	6.0
13.8	5.7
13.9	6.2
15.2	5.5
15.5	5.7
15.7	5.5
15.9	16.4
16.3	5.8
16.6	12.8
16.8	7.5
17.0	9.2
17.3	7.9
17.4	8.1
17.8	16.8
18.1	9.4
18.4	12.5

2- Θ	강도%
18.6	18.7
18.9	9.1
19.0	10.0
19.2	7.9
19.3	7.9
19.4	7.9
19.9	41.3
20.1	30.0
20.4	24.7
20.8	8.5
21.1	23.6
21.5	36.0
21.6	43.2
22.3	8.7
22.4	7.4
22.6	7.7
22.7	11.5
23.4	10.0
23.7	7.7
24.0	7.7
24.3	14.3
24.8	8.9
25.1	6.8
25.4	6.0
25.7	7.7
26.0	4.9

[0110]

[0111] 하나의 구체적 실시형태에서, 결정질 형태 B는 도 5와 실질적으로 유사한 XRPD를 나타낸다.

[0112] 결정질 형태 C

[0113] 일 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 C(결정질 형태 C)는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 ; 이하의 오차 범위로 약 4.0, 약 10.0, 약 16.0, 약 18.7, 약 20.0 및 약 21.7° 2Θ 에서 하나 이상의 피크를 포함하는 XRPD를 나타낸다. 다른 실시형태에서, 결정질 형태 C의 XRPD는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 ; 이하의 오차 범위로 약 17.4, 약 20.3, 약 20.6, 약 20.7 및 약 21.2° 2Θ 에서 하나 이상의 피크를 추가로 포함한다. 추가 실시형태에서, 결정질 형태 C는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 ; 이하의 오차 범위로 약 6.3, 약 6.5, 약 19.1, 약 21.3 및 약 23.1° 2Θ 에서 하나 이상의 피크를 추가로 포함한다. 다른 실시형태에서, 결정질 형태 C는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 ; 이하의 오차 범위로 약 6.6, 약 8.1, 약 17.8, 약 18.1 및 약 23.3° 2Θ 에서 하나 이상의 피크를 추가로 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 결정질 형태 C는 표 3에 나타낸 피크를 포함하는 XRPD를 나타낸다. 일 실시형태에서, 결정질 형태 C는 표 3에 나타낸 피크와 실질적으로 유사한 피크를 포함하는 XRPD를 나타낸다.

표 3

결정질 형태 C의 XRPD 표

2-θ	강도%
4.0	100.0
6.3	21.7
6.5	15.9
6.6	15.6
8.1	15.6
10.0	31.0
10.6	13.9
10.9	11.5
11.2	8.3
11.3	8.3
11.8	5.6
12.1	6.9
12.3	7.4
12.7	10.5
12.9	11.7
13.4	10.5
13.6	7.2
13.9	6.9
14.0	6.3
14.3	5.8
14.5	5.0
15.0	7.8
15.3	9.0
15.7	10.5
16.0	12.7
16.3	11.2
16.7	12.5
16.8	10.4
17.1	9.7
17.2	10.4
17.4	25.6
17.8	14.9
18.1	14.9
18.7	27.1

[0114]

2-Θ	강도%
19.1	23.4
19.4	13.4
19.6	11.0
20.0	46.8
20.3	23.8
20.6	24.9
20.7	26.2
21.2	23.8
21.3	23.4
21.7	46.8
22.2	13.6
22.3	12.8
23.1	19.5
23.3	14.9
23.5	11.5
23.7	11.0
24.2	11.2
24.5	11.2
24.8	11.3
25.0	12.6
25.1	13.0
25.4	11.3
25.5	10.2
25.7	10.4
26.1	8.7
26.2	8.4
26.5	9.3

[0115]

하나의 구체적 실시형태에서, 결정질 형태 C는 도 6과 실질적으로 유사한 XRPD를 나타낸다.

[0116]

일 실시형태에서, 결정질 형태 C는 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 ; 이하의 오차 범위로 약 151.5°C에서 뾰족한 흡열곡선을 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다. 다른 실시형태에서, 결정질 형태 C는 다음의 피크 중 하나 이상을 포함하는 DSC 서모그램을 추가로 나타낸다: 약 126.7 ± 2.0 °C에서 흡열곡선 및 약 205.2 ± 2.0 °C에서 발열곡선. 하나의 구체적 실시형태에서, 결정질 형태 C는 도 7과 실질적으로 유사한 DSC 서모그램을 나타낸다.

[0117]

일 실시형태에서, 결정질 형태 C는 도 8과 실질적으로 유사한 TGA 서모그램을 나타낸다. 다른 실시형태에서, 결정질 형태 C의 TGA 서모그램은 25 내지 250°C의 온도 범위에서 0.0 내지 약 2.5% 중량 손실을 나타낸다.

[0118]

결정질 물질을 단리시키는 방법

[0119]

특정 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정질 다형체는 그들이 제조된 후에 단리된다. 결정질 다형체의 단리는 여과, 디캔테이션, 또는 다른 적합한 분리 기법과 같은 방법을 이용하여 달성될 수 있다.

[0120]

특정 실시형태에서, 단리된 결정질 다형체는 항용매, 아세토나이트릴, 메탄올, 에탄올, 에틸 아세테이트, 메틸 에틸 케톤, 아세톤, 테트라하이드로퓨란, 또는 이들의 조합과 같은 액체로 선택적으로 세척된다. 특정 실시형태에서, 단리된 결정질 다형체는 항용매와 유기 용매의 조합물로 세척된다.

[0121]

결정질 형태 A

[0122]

특정 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 A(결정질 형태 A)의 제조 방법이 제공된다.

[0123]

일 실시형태에서, 결정질 형태 A의 제조 방법은: (a) 슬러리를 형성하기 위해 적합한 용매 중에서 화합물 I-MsOH를 혼탁시키는 단계 및 (b) 결정질 형태 A를 단리시키는 단계를 포함한다. 추가 실시형태에서, 혼탁시키는 단계 (a)는 약 5°C, 또는 약 50°C에서 수행된다. 추가 실시형태에서, 혼탁시키는 단계 (a)는 밤새 수행된다. 추가 실시형태에서, 혼탁시키는 단계 (a)는 약 12시간 동안 수행된다. 약 5°C에서 수행되는 실시형태에서, 용매는 에틸 아세테이트, 아이소프로필 아세테이트, 메틸 아이소뷰틸 케톤, 아이소프로판올, 에탄올, 2-메틸-1-프로판올, 프로필 아세테이트, 아세토나이트릴, 1,2-다이메톡시에탄, 나이트로메탄, 에틸 아세테이트/아세토나이트릴

(예를 들어, 50/50); 에틸 아세테이트/아세토나이트릴/물(예를 들어, 47.5/47.5/5); 에틸 아세테이트/아세토나이트릴/파리딘(예를 들어, 47.5/47.5/5); 에틸 아세테이트/아세토나이트릴/다이클로로메탄(예를 들어, 47.5/47.5/5); 아세토나이트릴/에틸 아세테이트(예를 들어, 95/5); 아세토나이트릴/파리딘(예를 들어, 95/5) 및 아세토나이트릴/다이클로로메탄(예를 들어, 95/5)으로부터 선택된다. 약 50°C에서 수행되는 실시형태에서, 상기 용매는 에틸 아세테이트, 아이소프로필 아세테이트, 메틸 아이소뷰틸 케톤, 아이소프로판올, 메틸 에틸 케톤, 아세톤, *tert*-부틸 메틸 에터, 아니솔, 툴루엔, 아세토나이트릴, 1,2-다이메톡시에탄, 에틸 아세테이트/아세토나이트릴(예를 들어, 50/50); 에틸 아세테이트/아세토나이트릴/파리딘(예를 들어, 47.5/47.5/5); 에틸 아세테이트/아세토나이트릴/다이클로로메탄(예를 들어, 47.5/47.5/5); 아세토나이트릴/에틸 아세테이트(예를 들어, 95/5); 아세토나이트릴/파리딘(예를 들어, 95/5) 및 아세토나이트릴/다이클로로메탄(예를 들어, 95/5)으로부터 선택된다. 또한 추가 실시형태에서, 단계 (a)에서 사용되는 화합물 I-MsOH는 비정질이다.

[0125]

다른 실시형태에서, 결정질 형태 A의 제조 방법은 (a) 슬러리를 형성하기 위해 적합한 용매 중에서 화합물 I-MsOH를 혼탁시키는 단계, (b) 상기 슬러리를 약 25°C에서 그리고, 이어서 약 50°C에서 숙성시키는 단계, (c) 결정질 형태 A를 단리시키는 단계, 및 (d) 상기 단리된 생성물을 진공 하에 건조시키고, 생성물을 부수어서 30°C 초과에서 건조시키는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 단리시키는 단계 (b)는 여과에 의해 수행된다. 추가 실시형태에서, 30°C 초과에서 건조시키는 단계는 생성물에 존재하는 실질적으로 모든 결정질 형태 B 및/또는 결정질 형태 C를 결정질 형태 A로 전환시키는 온도에서 수행된다. 더 구체적으로는, 건조시키는 단계는 약 40°C에서 행해진다. 추가 실시형태에서, 숙성시키는 단계 (a)는 각각의 온도에 대해 약 4시간에 수행된다. 약 5°C 초과에서 수행되는 실시형태에서, 용매는 에틸 아세테이트, 아이소프로필 아세테이트, 메틸 아이소뷰틸 케톤, 아이소프로판올, 메틸 에틸 케톤, 아세톤, 2-메틸-1-프로판올, *tert*-부틸 메틸 에터, 아니솔, 툴루엔, 테트라하이드로퓨란, 아세토나이트릴, 1,2-다이메톡시에탄, 나이트로메탄, 에틸 아세테이트/아세토나이트릴(예를 들어, 50/50); 에틸 아세테이트/아세토나이트릴/파리딘(예를 들어, 47.5/47.5/5); 에틸 아세테이트/아세토나이트릴/다이클로로메탄(예를 들어, 47.5/47.5/5); 아세토나이트릴/에틸 아세테이트(예를 들어, 95/5); 아세토나이트릴/파리딘(예를 들어, 95/5) 및 아세토나이트릴/다이클로로메탄(예를 들어, 95/5)으로부터 선택된다. 또한 추가 실시형태에서, 단계 (a)에서 사용되는 화합물 I-MsOH는 비정질이다.

[0126]

일 실시형태에서, 결정질 형태 A의 제조 방법은 (a) 약 5°C의 온도에서 적합한 용매 중에서 화합물 I-MsOH를 혼탁시키는 단계, (b) 약 50°C에서 단계 (a)의 혼탁액을 가열하는 단계, (c) 결정질 형태 A를 단리시키는 단계, 및 (d) 상기 단리된 생성물을 진공 하에 건조시키고, 생성물을 부수고 나서, 30°C 초과에서 건조시키는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 단계 (a)에서 형성된 혼탁액은 슬러리이다. 일 실시형태에서, 가열하는 단계 (b)는 단계 (a)의 혼탁액을 숙성시킨다. 일 실시형태에서, 단리시키는 단계 (b)는 여과에 의해 수행된다. 일 실시형태에서, 건조시키는 단계 (d)는 약 40°C에서이다. 실시형태에서, 용매는 에틸 아세테이트, 아이소프로필 아세테이트, 메틸 아이소뷰틸 케톤, 아이소프로판올, 메틸 에틸 케톤, 아세톤, 2-메틸-1-프로판올, *tert*-부틸 메틸 에터, 아니솔, 툴루엔, 테트라하이드로퓨란, 아세토나이트릴, 1,2-다이메톡시에탄, 나이트로메탄, 에틸 아세테이트/아세토나이트릴(예를 들어, 50/50); 에틸 아세테이트/아세토나이트릴/파리딘(예를 들어, 47.5/47.5/5); 에틸 아세테이트/아세토나이트릴/다이클로로메탄(예를 들어, 47.5/47.5/5); 아세토나이트릴/에틸 아세테이트(예를 들어, 95/5); 아세토나이트릴/파리딘(예를 들어, 95/5) 또는 아세토나이트릴/다이클로로메탄(예를 들어, 95/5)로부터 선택된다. 또한 추가 실시형태에서, 단계 (a)에서 사용되는 화합물 I-MsOH는 비정질이다.

[0127]

일 실시형태에서, 결정질 형태 A의 제조 방법은 (a) 약 25°C의 온도에서 적합한 용매 중에서 화합물 I-MsOH를 혼탁시키는 단계, (b) 약 50°C에서 단계 (a)의 혼탁액을 가열하는 단계, (c) 결정질 형태 A를 단리시키는 단계, 및 (d) 상기 단리된 생성물을 진공 하에 건조시키고, 생성물을 부수고 나서, 30°C 초과에서 건조시키는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 단계 (a)에서 형성된 혼탁액은 슬러리이다. 일 실시형태에서, 가열하는 단계 (b)는 단계 (a)의 혼탁액을 숙성시킨다. 일 실시형태에서, 단리시키는 단계 (b)는 여과에 의해 수행된다. 일 실시형태에서, 건조시키는 단계 (d)는 약 40°C에서이다. 실시형태에서, 용매는 에틸 아세테이트, 아이소프로필 아세테이트, 메틸 아이소뷰틸 케톤, 아이소프로판올, 메틸 에틸 케톤, 아세톤, 2-메틸-1-프로판올, *tert*-부틸 메틸 에터, 아니솔, 툴루엔, 테트라하이드로퓨란, 아세토나이트릴, 1,2-다이메톡시에탄, 나이트로메탄, 에틸 아세테이트/아세토나이트릴(예를 들어, 50/50); 에틸 아세테이트/아세토나이트릴/파리딘(예를 들어, 47.5/47.5/5); 에틸 아세테이트/아세토나이트릴/다이클로로메탄(예를 들어, 47.5/47.5/5); 아세토나이트릴/에틸 아세테이트(예를 들어, 95/5); 아세토나이트릴/파리딘(예를 들어, 95/5) 또는 아세토나이트릴/다이클로로메탄(예를 들어, 95/5)로부터 선택된다. 또한 추가 실시형태에서, 단계 (a)에서 사용되는 화합물 I-MsOH는 비정질이다.

[0128]

다른 실시형태에서, 결정질 형태 A의 제조 방법은 (a) 적합한 용매 중의 화합물 I-MsOH 용액에 항용매를 첨가하

여 결정질 형태 A를 침전시키는 단계, 및 (b) 결정질 형태 A를 단리시키는 단계를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 결정질 형태 A의 제조 방법은 (a) 적합한 용매 중의 화합물 I-MsOH 용액에 항용매를 첨가하여 결정질 형태 A로 전환되는 오일을 형성하는 단계, 및 (b) 결정질 형태 A를 단리시키는 단계를 포함한다. 추가 실시형태에서, 단계 (a)의 용액은 약 25°C에서이다. 추가 실시형태에서, 단계 (a)의 오일 전환은 약 25°C에서이다. 결정질 형태 A가 침전하는 실시형태에서, 용매/항용매 조합물은 메탄올/tert-뷰틸 메틸 에터이다. 결정질 형태 A로 전환되는 오일이 형성되는 실시형태에서, 용매/항용매 조합물은 에탄올:물(예를 들어, 90:10)/tert-뷰틸 메틸 에터, 에틸 아세테이트:아세토나이트릴:물(예를 들어, 47.5:47.5:5)/tert-뷰틸 메틸 에터, 및 메탄올/tert-뷰틸 메틸 에터로부터 선택된다. 또한 추가 실시형태에서, 단계 (a)에서 사용되는 화합물 I-MsOH는 비정질이다.

[0129] 다른 실시형태에서, 결정질 형태 A의 제조 방법은 (a) 주위 조건에서 화합물 I-MsOH 용액을 증발시켜 결정질 형태 A를 침전시키는 단계, 및 (b) 결정질 형태 A를 단리시키는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 결정질 형태 A의 제조 방법은 (a) 적합한 용매 중에 화합물 I-MsOH를 용해시키는 단계, (b) 단계 (a)의 용액으로부터 적합한 용매의 일부를 증발시키는 단계, 및 (c) 결정질 형태 A를 단리시키는 단계를 포함한다. 용매의 증발 후에 결정질 형태 A가 침전하는 실시형태에서, 용매는 아니솔, 2-메틸-1-프로판올 및 아이소프로판올:물(예를 들어, 90:10)로부터 선택된다. 추가 실시형태에서, 단계 (a)에서 사용되는 화합물 I-MsOH는 비정질이다.

[0130] 또 다른 실시형태에서, 결정질 형태 A의 제조 방법은: (a) 적합한 용매 중에서 화합물 I-MsOH를 혼탁시키는 단계; (b) 단계 (a)의 혼탁액을 분쇄시키는 단계; 및 (c) 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 A를 단리시키는 단계를 포함한다. 추가 실시형태에서, 단계 (a)에서 사용되는 화합물 I-MsOH는 비정질이다. 또한 추가 실시형태에서, 분쇄시키는 단계(b)는 볼밀을 이용하여 수행된다. 추가 실시형태에서, 분쇄시키는 단계(b)는 약 2시간 동안 수행된다. 실시형태에서, 용매는 아이소프로판올, 아세톤, 에탄올, 아세토나이트릴 및 나이트로메탄으로부터 선택된다. 추가 실시형태에서, 단계 (a)에서 사용되는 화합물 I-MsOH는 비정질이다.

[0131] 일 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 A의 제조 방법은 (a) 비정질 화합물 I-MsOH를 제조하는 단계, (b) 적합한 용매 중에서 비정질 화합물 I-MsOH를 용해시키거나 또는 혼탁시키는 단계, (c) 결정질 형태 B의 형성을 유도하는 단계, (d) 결정질 형태 B가 결정질 형태 C로 전환되도록 유도하는 단계, 및 (e) 결정질 형태 C가 결정질 형태 A로 전환되도록 유도하는 단계를 포함한다. 추가 실시형태에서, 결정질 형태 C는 약 40°C의 온도에서 결정질 형태 C를 건조시킴으로써 결정질 형태 A로 전환된다. 바람직한 실시형태에서, 실질적으로 모든 결정질 형태 C는 30°C 초과의 온도에서 결정질 형태 C를 건조시킴으로써 결정질 형태 A로 전환된다.

[0132] 다른 실시형태에서, 상기 실시형태에 의해 제조되는 결정질 형태 A는 실질적으로 순수하다. 예를 들어, 결정질 형태 A의 다형체 순도는 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 A를 적어도 약 99.9%, 약 99.8%, 약 99.7%, 약 99.6%, 약 99.5%, 약 99.4%, 약 99.3%, 약 99.2%, 약 99.1%, 약 99.0%, 약 98%, 약 97%, 약 96%, 약 95%, 약 94%, 약 93%, 약 92%, 약 91%, 약 90%, 약 85%, 약 80%, 약 75%, 약 70%, 약 65%, 약 60%, 약 55% 또는 약 50% 포함할 수 있다.

결정질 형태 B

[0134] 특정 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 B(결정질 형태 B)의 제조 방법이 제공된다.

[0135] 일 실시형태에서, 결정질 형태 B의 제조 방법은: (a) 적합한 용매 중에서 화합물 I-MsOH를 혼탁시키는 단계 및 (b) 용매 중에서 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 B의 혼탁액을 형성하는 단계를 포함한다. 실시형태에서, 혼탁액은 약 5°C에서 형성되며, 여기서 용매는 메틸 에틸 케톤, 아세톤 및 테트라하이드로퓨란으로부터 선택된다. 실시형태에서, 혼탁액은 약 25°C에서 형성되며, 여기서 용매는 아세톤 및 테트라하이드로퓨란으로부터 선택된다. 추가 실시형태에서, 단계 (a)에서 사용되는 화합물 I-MsOH는 비정질이다.

[0136] 또 다른 실시형태에서, 결정질 형태 B의 제조 방법은 (a) 적합한 용매 중에 화합물 I-MsOH를 용해시키는 단계; (b) 적합한 항용매를 단계 (a)의 용액에 첨가하는 단계; 및 (c) 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 B의 혼탁액을 형성하는 단계를 포함한다. 실시형태에서, 혼탁액은 약 5°C 또는 약 25°C에서 형성되며, 적합한 용매는 다이클로메탄이고, 적합한 항용매는 n-헵탄이다. 추가 실시형태에서, 단계 (a)에서 사용되는 화합물 I-MsOH는 비정질이다.

[0137] 다른 실시형태에서, 상기 실시형태에 의해 제조되는 결정질 형태 B는 실질적으로 순수하다. 예를 들어, 결정질 형태 B의 다형체 순도는 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 B를 적어도 약 99.9%, 약 99.8%, 약 99.7%, 약 99.6%, 약 99.5%, 약 99.4%, 약 99.3%, 약 99.2%, 약 99.1%, 약 99.0%, 약 98%, 약 97%, 약 96%, 약 95%, 약 94%, 약 93%, 약 92%, 약 91%, 약 90%, 약 85%, 약 80%, 약 75%, 약 70%, 약 65%, 약 60%, 약 55% 또는 약 50% 포함할

수 있다.

[0138] 결정질 형태 C

[0139] 특정 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 C(결정질 형태 C)의 제조 방법이 제공된다.

[0140] 일 실시형태에서, 결정질 형태 C의 제조 방법은 (a) 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 B의 혼탁액을 여과시키는 단계, 및 (b) 여과된 생성물을 진공 하에 건조시키고, 생성물을 부수어서 주위 조건에서 건조시키는 단계를 포함한다. 특정 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 B의 혼탁액은 아세톤 중에 있다. 추가 실시형태에서, 단계 (a)에서 사용되는 화합물 I-MsOH는 비정질이다. 약 20°C 미만의 이 건조 온도는 단리된 결정질 형태 B의 결정질 형태 C로의 전환을 제공하는 한편, 결정질 형태 A의 형성을 최소화한다는 것이 발견되었다.

[0141] 일 실시형태에서, 결정질 형태 C의 제조 방법은 (a) 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 B의 혼탁액을 여과시키는 단계, 및 (b) 여과된 생성물을 진공 하에 건조시키고, 생성물을 부수고 나서, 20°C 미만에서 건조시키는 단계를 포함한다. 다른 실시형태에서, 결정질 형태 C의 제조 방법은 (a) 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 B의 혼탁액을 여과시키는 단계, 및 (b) 여과된 생성물을 진공 하에 건조시키고, 생성물을 부수어서 냉동 건조시키는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 결정질 형태 C의 제조 방법은 (a) 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 B의 혼탁액을 여과시키는 단계, 및 (b) 여과된 생성물을 진공 하에 냉동 건조시키는 단계를 포함한다.

[0142] 다른 실시형태에서, 상기 실시형태에 의해 제조되는 결정질 형태 C는 실질적으로 순수하다. 예를 들어, 결정질 형태 C의 다형체 순도는 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 C를 적어도 약 99.9%, 약 99.8%, 약 99.7%, 약 99.6%, 약 99.5%, 약 99.4%, 약 99.3%, 약 99.2%, 약 99.1%, 약 99.0%, 약 98%, 약 97%, 약 96%, 약 95%, 약 94%, 약 93%, 약 92%, 약 91%, 약 90%, 약 85%, 약 80%, 약 75%, 약 70%, 약 65%, 약 60%, 약 55% 또는 약 50% 포함할 수 있다.

[0143] 비정질 물질

[0144] 일 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 비정질 형태는 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 ; 이하의 오차 범위로 약 81.9°C에서의 유리 전이 온도를 포함하는 변조된 DSC 서모그램을 나타낸다. 하나의 구체적 실시 형태에서, 화합물 I-MsOH의 비정질은 도 11과 실질적으로 유사한 DSC 서모그램을 나타낸다.

[0145] 하나의 구체적 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 비정질은 도 10과 실질적으로 유사한 XRPD를 나타낸다.

[0146] 비정질 물질의 제조 방법

[0147] 특정 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 안정한 비정질 형태의 제조 방법이 제공된다.

[0148] 일 실시형태에서, 비정질 화합물 I-MsOH의 제조 방법은: (a) 적합한 용매 중에 화합물 I-MsOH를 용해시키는 단계; (b) 단계 (a)의 용액으로부터 적합한 용매의 일부를 증발시키는 단계; 및 (c) 화합물 I-MsOH의 비정질 형태를 단리시키는 단계를 포함한다. 추가 실시형태에서, 적합한 용매는 다이클로로메탄, 테트라하이드로퓨란 및 메탄올로 이루어진 군으로부터 선택된다. 추가 실시형태에서, 증발시키는 단계 (b)는 주위 조건 하에 수행된다. 특정 다른 추가적인 실시형태에서, 증발시키는 단계 (b)는 대기압(회전 증발) 미만의 압력 하에 수행된다.

[0149] 일 실시형태에서, 비정질 화합물 I-MsOH의 제조 방법은 (a) 적합한 용매 중에 화합물 I-MsOH를 용해시키는 단계; (b) 단계 (a)의 용액을 냉동건조시키는 단계; 및 (c) 화합물 I-MsOH의 비정질 형태를 단리시키는 단계를 포함한다. 추가 실시형태에서, 적합한 용매는 *tert*-부탄올/물이다.

[0150] 결정질 형태의 미분화

[0151] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 I-MsOH의 미분화된 결정질 형태를 제공한다. 일 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 A는 미분화된다. 일 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 B는 미분화된다. 일 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 C는 미분화된다.

[0152] 본 명세서에서 사용되는, 표시된 직경의 "D₉₀"은 본 발명의 화합물 입자의 90%가 표시된 직경 미만인 직경을 가진다는 것을 의미한다. 예를 들어, 7.6 μ m의 D₉₀은 본 발명의 화합물 입자의 90%가 7.6 μ m 미만인 직경을 가진다는 것을 의미한다. 유사하게, 본 명세서에서 사용되는, 표시된 직경의 "D₅₀"은 본 발명의 화합물 입자의 50%가 표시된 직경 미만인 직경을 가진다는 것을 의미한다. 또한, 본 명세서에서 사용되는, 표시된 직경의 "D₁₀"은 본 발명의 화합물 입자의 10%가 표시된 직경 미만인 직경을 가진다는 것을 의미한다.

- [0153] 일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태는 D_{90} 이 약 $1\mu\text{m}$ 내지 약 $20\mu\text{m}$ 범위이다. 일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태는 D_{90} 이 약 $2\mu\text{m}$ 내지 약 $15\mu\text{m}$ 범위이다. 다른 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태는 D_{90} 이 약 $3\mu\text{m}$ 내지 약 $10\mu\text{m}$ 범위이다. 일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태는 D_{90} 이 약 $4\mu\text{m}$ 내지 약 $9\mu\text{m}$ 범위이다.
- [0154] 일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태는 D_{90} 이 약 $1\mu\text{m}$, 약 $2\mu\text{m}$, 약 $3\mu\text{m}$, 약 $4\mu\text{m}$, 약 $5\mu\text{m}$, 약 $6\mu\text{m}$, 약 $7\mu\text{m}$, 약 $8\mu\text{m}$, 약 $9\mu\text{m}$, 약 $10\mu\text{m}$, 약 $11\mu\text{m}$, 약 $12\mu\text{m}$, 약 $13\mu\text{m}$, 약 $14\mu\text{m}$, 약 $15\mu\text{m}$, 약 $16\mu\text{m}$, 약 $17\mu\text{m}$, 약 $18\mu\text{m}$, 약 $19\mu\text{m}$, 약 $20\mu\text{m}$, 약 $21\mu\text{m}$, 약 $22\mu\text{m}$, 약 $23\mu\text{m}$, 약 $24\mu\text{m}$, 또는 약 $25\mu\text{m}$, 또는 임의의 이들 직경 범위의 값이다. 일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태는 D_{90} 이 약 $6.0\mu\text{m}$, 약 $6.1\mu\text{m}$, 약 $6.2\mu\text{m}$, 약 $6.3\mu\text{m}$, 약 $6.4\mu\text{m}$, 약 $6.5\mu\text{m}$, 약 $6.6\mu\text{m}$, 약 $6.7\mu\text{m}$, 약 $6.8\mu\text{m}$, 약 $6.9\mu\text{m}$, 약 $7.0\mu\text{m}$, 약 $7.1\mu\text{m}$, 약 $7.2\mu\text{m}$, 약 $7.3\mu\text{m}$, 약 $7.4\mu\text{m}$, 약 $7.5\mu\text{m}$, 약 $7.6\mu\text{m}$, 약 $7.7\mu\text{m}$, 약 $7.8\mu\text{m}$, 약 $7.9\mu\text{m}$, 약 $8.0\mu\text{m}$, $8.1\mu\text{m}$, 약 $8.2\mu\text{m}$, 약 $8.3\mu\text{m}$, 약 $8.4\mu\text{m}$, 약 $8.5\mu\text{m}$, 약 $8.6\mu\text{m}$, 약 $8.7\mu\text{m}$, 약 $8.8\mu\text{m}$, 약 $8.9\mu\text{m}$, 또는 약 $9.0\mu\text{m}$, 또는 임의의 이들 직경 범위의 값이다.
- [0155] 일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태는 D_{50} 이 약 $0.5\mu\text{m}$ 내지 약 $20\mu\text{m}$ 범위이다. 일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태는 D_{50} 이 약 $1\mu\text{m}$ 내지 약 $15\mu\text{m}$ 범위이다. 다른 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태는 D_{50} 이 약 $1\mu\text{m}$ 내지 약 $10\mu\text{m}$ 범위이다. 일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태는 D_{50} 이 약 $1\mu\text{m}$ 내지 약 $5\mu\text{m}$ 범위이다.
- [0156] 일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태는 D_{50} 이 약 $0.5\mu\text{m}$, 약 $1\mu\text{m}$, 약 $2\mu\text{m}$, 약 $3\mu\text{m}$, 약 $4\mu\text{m}$, 약 $5\mu\text{m}$, 약 $6\mu\text{m}$, 약 $7\mu\text{m}$, 약 $8\mu\text{m}$, 약 $9\mu\text{m}$, 약 $10\mu\text{m}$, 약 $11\mu\text{m}$, 약 $12\mu\text{m}$, 약 $13\mu\text{m}$, 약 $14\mu\text{m}$, 약 $15\mu\text{m}$, 약 $16\mu\text{m}$, 약 $17\mu\text{m}$, 약 $18\mu\text{m}$, 약 $19\mu\text{m}$, 약 $20\mu\text{m}$, 약 $21\mu\text{m}$, 약 $22\mu\text{m}$, 약 $23\mu\text{m}$, 약 $24\mu\text{m}$ 또는 약 $25\mu\text{m}$, 또는 임의의 이들 직경 범위의 값이다. 일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태는 D_{50} 이 약 $0.5\mu\text{m}$, 약 $0.6\mu\text{m}$, 약 $0.7\mu\text{m}$, 약 $0.8\mu\text{m}$, 약 $0.9\mu\text{m}$, 약 $1.0\mu\text{m}$, 약 $1.1\mu\text{m}$, 약 $1.2\mu\text{m}$, 약 $1.3\mu\text{m}$, 약 $1.4\mu\text{m}$, 약 $1.5\mu\text{m}$, 약 $1.6\mu\text{m}$, 약 $1.7\mu\text{m}$, 약 $1.8\mu\text{m}$, 약 $1.9\mu\text{m}$, 약 $2.0\mu\text{m}$, 약 $2.1\mu\text{m}$, 약 $2.2\mu\text{m}$, 약 $2.3\mu\text{m}$, 약 $2.4\mu\text{m}$, 약 $2.5\mu\text{m}$, 약 $2.6\mu\text{m}$, 약 $2.7\mu\text{m}$, 약 $2.8\mu\text{m}$, 약 $2.9\mu\text{m}$, 약 $3.0\mu\text{m}$, $3.1\mu\text{m}$, 약 $3.2\mu\text{m}$, 약 $3.3\mu\text{m}$, 약 $3.4\mu\text{m}$, 약 $3.5\mu\text{m}$, 약 $3.6\mu\text{m}$, 약 $3.7\mu\text{m}$, 약 $3.8\mu\text{m}$, 약 $3.9\mu\text{m}$, 약 $4.0\mu\text{m}$, $4.1\mu\text{m}$, 약 $4.2\mu\text{m}$, 약 $4.3\mu\text{m}$, 약 $4.4\mu\text{m}$, 약 $4.5\mu\text{m}$, 약 $4.6\mu\text{m}$, 약 $4.7\mu\text{m}$, 약 $4.8\mu\text{m}$, 약 $4.9\mu\text{m}$, 또는 약 $5.0\mu\text{m}$, 또는 임의의 이들 직경 범위의 값을 가진다.
- [0157] 일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태는 D_{10} 이 약 $0.1\mu\text{m}$ 내지 약 $10\mu\text{m}$ 범위이다. 일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태는 D_{10} 이 약 $0.1\mu\text{m}$ 내지 약 $5\mu\text{m}$ 범위이다. 다른 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태는 D_{10} 이 약 $0.1\mu\text{m}$ 내지 약 $1\mu\text{m}$ 범위이다. 일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태는 D_{10} 이 약 $0.2\mu\text{m}$ 내지 약 $0.8\mu\text{m}$ 범위이다.
- [0158] 일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태는 D_{10} 이 약 $0.1\mu\text{m}$, 약 $0.2\mu\text{m}$, 약 $0.3\mu\text{m}$, 약 $0.4\mu\text{m}$, 약 $0.5\mu\text{m}$, 약 $0.6\mu\text{m}$, 약 $0.7\mu\text{m}$, 약 $0.8\mu\text{m}$, 약 $0.9\mu\text{m}$, 또는 약 $10\mu\text{m}$, 또는 임의의 이들 직경 범위의 값을 가진다. 일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태는 D_{10} 이 약 $0.1\mu\text{m}$, 약 $0.2\mu\text{m}$, 약 $0.3\mu\text{m}$, 약 $0.4\mu\text{m}$, $0.5\mu\text{m}$, 약 $0.6\mu\text{m}$, 약 $7\mu\text{m}$, 약 $8\mu\text{m}$, 약 $9\mu\text{m}$, 또는 약 $10\mu\text{m}$, 또는 임의의 이들 직경 범위의 값을 가진다. 일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태는 D_{10} 이 약 $0.1\mu\text{m}$, 약 $0.2\mu\text{m}$, 약 $0.3\mu\text{m}$, 약 $0.4\mu\text{m}$, $0.5\mu\text{m}$, 약 $0.6\mu\text{m}$, 약 $0.7\mu\text{m}$, 약 $0.8\mu\text{m}$, 약 $0.9\mu\text{m}$, 약 $1.0\mu\text{m}$, 약 $1.1\mu\text{m}$, 약 $1.2\mu\text{m}$, 약 $1.3\mu\text{m}$, 약 $1.4\mu\text{m}$, 약 $1.5\mu\text{m}$, 약 $1.6\mu\text{m}$, 약 $1.7\mu\text{m}$, 약 $1.8\mu\text{m}$, 약 $1.9\mu\text{m}$, 또는 약 $2.0\mu\text{m}$, 또는 임의의 이들 직경 범위의 값을 가진다. 일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태는 D_{10} 이 약 $0.41\mu\text{m}$, 약 $0.42\mu\text{m}$, 약 $0.43\mu\text{m}$, 약 $0.44\mu\text{m}$, 약 $0.45\mu\text{m}$, 약 $0.46\mu\text{m}$, 약 $0.47\mu\text{m}$, 약 $0.48\mu\text{m}$, 약 $0.49\mu\text{m}$, $0.50\mu\text{m}$, 약 $0.51\mu\text{m}$, 약 $0.52\mu\text{m}$, 약 $0.53\mu\text{m}$, 약 $0.54\mu\text{m}$, 약 $0.55\mu\text{m}$, 약 $0.56\mu\text{m}$, 약 $0.57\mu\text{m}$, 약 $0.58\mu\text{m}$, 약 $0.59\mu\text{m}$, 약 $0.60\mu\text{m}$, 약 $0.61\mu\text{m}$, 약 $0.62\mu\text{m}$, 약 $0.63\mu\text{m}$, 약 $0.64\mu\text{m}$, 약 $0.65\mu\text{m}$, 약 $0.66\mu\text{m}$, 약 $0.67\mu\text{m}$, 약 $0.68\mu\text{m}$, 약 $0.69\mu\text{m}$, 약 $0.70\mu\text{m}$, 약 $0.71\mu\text{m}$, 약 $0.72\mu\text{m}$, 약 $0.73\mu\text{m}$, 약 $0.74\mu\text{m}$, 약 $0.75\mu\text{m}$, 약 $0.76\mu\text{m}$, 약 $0.77\mu\text{m}$, 약 $0.78\mu\text{m}$, 약 $0.79\mu\text{m}$, 또는 약 $0.80\mu\text{m}$, 또는 임의의 이들 직경 범위의 값을 가진다.
- [0159] 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물의 입자 크기 및 입자 크기 분포(예를 들어, D_{90} , D_{50} , 및 D_{10})는 레이저 광 회절 입자 크기 분포 분석에 의해 결정된다. 입자 크기 분포는 프라운호퍼 광 회절 방법(Fraunhofer light diffraction method)에 따라 결정된다. 이 방법에서, 균질한 레이저 빔이 샘플을 통과하며, 얻어진 회절 패턴은 다중 요소 겹침기 상에 집중된다. 회절 패턴은 매개변수 중에서도 입자 크기에 의존하기 때문에, 입자 크기 분포는 샘플의 측정된 회절 패턴을 기준으로 계산될 수 있다. 일부 실시형태에서, 입자 크기 및 입자 크기 분포는

미국 약전(USP) <429>에 따라 측정된다.

[0160] 일 실시형태에서, 미분화된 화합물 I-MsOH의 결정질 형태는 표면적이 약 5m²/g 내지 약 20m²/g이다. 다른 실시 형태에서, 미분화된 화합물 I-MsOH의 결정질 형태는 표면적이 약 7m²/g 내지 약 18m²/g이다. 다른 실시형태에서, 미분화된 화합물 I-MsOH의 결정질 형태는 표면적이 약 8m²/g 내지 약 15m²/g이다. 일부 실시형태에서, 미분화된 화합물 I-MsOH의 결정질 형태는 표면적이 약 10m²/g 내지 약 14m²/g이다. 일 실시형태에서, 미분화된 화합물 I-MsOH의 결정질 형태는 표면적이 약 12m²/g이다.

[0161] 일 실시형태에서, 미분화된 화합물 I-MsOH의 결정질 형태는 표면적이 약 5m²/g, 약 6m²/g, 약 8m²/g, 약 9m²/g, 약 10m²/g, 약 11m²/g, 약 12m²/g, 약 13m²/g, 약 14m²/g, 약 15m²/g, 약 16m²/g, 약 17m²/g, 약 18m²/g, 약 19m²/g, 또는 약 20m²/g, 또는 임의의 이들 표면적 범위의 값이다. 일 실시형태에서, 미분화된 화합물 I-MsOH의 결정질 형태는 표면적이 약 10.0m²/g, 약 10.1m²/g, 약 10.2m²/g, 약 10.3m²/g, 약 10.4m²/g, 약 10.5m²/g, 약 10.6m²/g, 약 10.7m²/g, 약 10.8m²/g, 약 10.9m²/g, 약 11.0m²/g, 약 11.1m²/g, 약 11.2m²/g, 약 11.3m²/g, 약 11.4m²/g, 약 11.5m²/g, 약 11.6m²/g, 약 11.7m²/g, 약 11.8m²/g, 약 11.9m²/g, 약 12.0m²/g, 약 12.1m²/g, 약 12.2m²/g, 약 12.3m²/g, 약 12.4m²/g, 약 12.5m²/g, 약 12.6m²/g, 약 12.7m²/g, 약 12.8m²/g, 약 12.9m²/g, 약 13.0m²/g, 약 13.1m²/g, 약 13.2m²/g, 약 13.3m²/g, 약 13.4m²/g, 약 13.5m²/g, 약 13.6m²/g, 약 13.7m²/g, 약 13.8m²/g, 약 13.9m²/g, 또는 약 14.0m²/g, 또는 임의의 이들 표면적 범위의 값이다. 일 실시형태에서, 미분화된 화합물 I-MsOH의 결정질 형태는 표면적이 약 12.0m²/g, 약 12.1m²/g, 약 12.2m²/g, 약 12.3m²/g, 약 12.4m²/g, 약 12.5m²/g, 약 12.6m²/g, 약 12.7m²/g, 약 12.8m²/g, 약 12.9m²/g, 또는 임의의 이들 표면적 범위의 값이다.

[0162] 일 실시형태에서, 미분화된 화합물 I-MsOH의 결정질 형태는 텁 부피 밀도(tapped bulk density)가 약 0.05 내지 약 1.0이다. 다른 실시형태에서, 미분화된 화합물 I-MsOH의 결정질 형태는 텁 부피 밀도가 약 0.1 내지 약 0.5이다. 다른 실시형태에서, 미분화된 화합물 I-MsOH의 결정질 형태는 텁 부피 밀도가 약 0.15 내지 약 0.20이다.

[0163] 일 실시형태에서, 미분화된 화합물 I-MsOH의 결정질 형태는 텁 부피 밀도가 약 0.05, 약 0.06, 약 0.07, 약 0.08, 약 0.09, 약 0.10, 약 0.11, 약 0.12, 약 0.13, 약 0.14, 약 0.15, 약 0.16, 약 0.17, 약 0.18, 약 0.19, 약 0.20, 약 0.21, 약 0.22, 약 0.23, 약 0.24, 약 0.25, 약 0.26, 약 0.27, 약 0.28, 약 0.29, 약 0.30, 약 0.31, 약 0.32, 약 0.33, 약 0.34, 약 0.35, 약 0.36, 약 0.37, 약 0.38, 약 0.39, 약 0.40, 약 0.41, 약 0.42, 약 0.43, 약 0.44, 약 0.45, 약 0.46, 약 0.47, 약 0.48, 약 0.49, 약 0.50, 약 0.51, 약 0.52, 약 0.53, 약 0.54, 약 0.55, 약 0.56, 약 0.57, 약 0.58, 약 0.59, 또는 약 0.60, 또는 임의의 값 범위의 값이다.

용해

[0165] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 외삽 고유 용해 속도가 약 pH 3.1 내지 약 pH 3.2에서 약 1 μ g/분 내지 약 25 μ g/분인 화합물 I-MsOH의 결정질 형태를 제공한다. 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 외삽 고유 용해 속도가 약 5 μ g/분 내지 약 15 μ g/분인 화합물 I-MsOH의 결정질 형태를 제공한다. 일 실시형태에서, 본 개시내용은 외삽 고유 용해 속도가 약 6 μ g/분 내지 약 12 μ g/분인 화합물 I-MsOH의 결정질 형태를 제공한다. 일 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 A는 미분화된다. 일 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 B는 미분화된다. 일 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 C는 미분화된다.

[0166] 일 실시형태에서, 외삽 고유 용해 속도는 구성 다이(constructed die)를 이용하여 고압력, 대략 100kg 하에 압축된 7.07mm³인 용해 원판을 이용하여 측정된다. 일 실시형태에서, 시리우스(Sirius) T3은 패들 세트의 교반 속도가 -30%로 설정된 20ml의 시험 배지를 함유하는 용해 장치로서 사용되었다. 일부 실시형태에서, 용해는 실온에서 측정되었다. 일 실시형태에서, 용해는 자외선(UV) 분광학에 의해 1 pH 이상에서 측정되었다. 일 실시형태에서, 용해 용액의 UV 스펙트럼은 시간에 따라, 예를 들어 30초마다 수집되었고, UV-적정에 의해 몰 흡광 계수(molar extinction coefficient: MEC)를 이용하여 농도로 전환되었다. 일 실시형태에서, 고유 용해 속도는 외삽 용해 속도를 용해 원판의 표면적으로 나눔으로써 계산되었다. 일 실시형태에서, 용해 배지는 브리튼-로빈슨(Britton-Robinson) 완충제 용액이었다. 일 실시형태에서, 용해 배지는 pH 3.1 브리튼-로빈슨 완충제 용액이었다. 일 실시형태에서, 용해 배지는 pH 3.2 브리튼-로빈슨 완충제 용액이었다. 다른 실시형태에서, 용해 배지는 pH 4.7 브리튼-로빈슨 완충제 용액이었다.

[0167] 일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태는 약 pH 3.1 내지 약 pH 3.2에서 외삽 고유 용해 속도가 약 1 μ g/분, 약 2 μ g/분, 약 3 μ g/분, 약 4 μ g/분, 약 5 μ g/분, 약 6 μ g/분, 약 7 μ g/분, 약 8 μ g/분, 약 9 μ g/분, 약

10 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 11 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 12 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 13 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 14 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 15 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 16 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 17 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 18 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 19 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 20 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 21 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 22 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 23 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 24 $\mu\text{g}/\text{분}$, 또는 약 25 $\mu\text{m}\mu\text{g}/\text{분}$ 또는 임의의 이들 용해 속도 범위의 값이다. 일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태는 약 pH 3.1 내지 약 pH 3.2에서 외삽 고유 용해 속도가 약 4.0 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 4.1 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 4.2 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 4.3 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 4.4 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 4.5 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 4.6 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 4.7 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 4.8 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 4.9 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 5.0 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 5.1 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 5.2 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 5.3 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 5.4 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 5.5 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 5.6 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 5.7 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 5.8 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 5.9 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 6.0 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 6.1 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 6.2 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 6.3 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 6.4 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 6.5 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 6.6 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 6.7 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 6.8 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 6.9 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 7.0 $\mu\text{m}\mu\text{g}/\text{분}$, 약 7.1 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 7.2 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 7.3 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 7.4 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 7.5 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 7.6 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 7.7 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 7.8 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 7.9 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 8.0 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 8.1 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 8.2 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 8.3 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 8.4 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 8.5 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 8.6 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 8.7 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 8.8 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 8.9 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 9.0 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 9.1 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 9.2 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 9.3 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 9.4 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 9.5 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 9.6 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 9.7 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 9.8 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 9.9 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 10.0 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 10.1 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 10.2 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 10.3 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 10.4 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 10.5 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 10.6 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 10.7 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 10.8 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 10.9 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 11.0 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 11.1 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 11.2 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 11.3 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 11.4 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 11.5 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 11.6 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 11.7 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 11.8 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 11.9 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 12.0 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 12.1 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 12.2 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 12.3 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 12.4 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 12.5 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 12.6 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 12.7 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 12.8 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 12.9 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 13.0 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 13.1 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 13.2 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 13.3 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 13.4 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 13.5 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 13.6 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 13.7 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 13.8 $\mu\text{g}/\text{분}$, 약 13.9 $\mu\text{g}/\text{분}$, 또는 약 14.0 $\mu\text{g}/\text{분}$, 또는 임의의 이들 용해 속도 범위의 값이다.

[0168] 일부 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태는 약 pH 3.1 내지 약 pH 3.2에서 외삽 고유 용해 속도가 약 6.5 $\mu\text{g}/\text{분}$ 내지 약 12.0 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이다. 다른 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태는 약 pH 3.1 내지 약 pH 3.2에서 외삽 고유 용해 속도가 약 6.5 $\mu\text{g}/\text{분}$ 내지 약 11.0 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이다. 다른 실시형태에서, 화합물 I-MsOH의 결정질 형태는 약 pH 3.1에서 외삽 고유 용해 속도가 약 6.5 $\mu\text{g}/\text{분}$ 내지 약 10.0 $\mu\text{g}/\text{분}$ 이다.

약제학적 조성물

[0169] 일 실시형태에서, 본 발명은 CVC 메실레이트의 결정질 다형체 형태 또는 비정질 형태 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 본 명세서에서 사용되는 "약제학적으로 허용 가능한 부형제"는 인간 또는 가축 동물에서의 용도로 허용 가능한 미국 식품 의약국에 의해 승인된 임의의 보조제, 담체, 활택제, 감미제, 희석제, 보존제, 염료/착색제, 향미제 또는 향상제, 계면활성제, 습윤제, 분산제, 혼탁제, 안정제, 증량제, 충전제, 등장제, 용매 또는 유화제를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 일 실시형태에서, 적합한 약제학적으로 허용 가능한 부형제는 물, 염 용액, 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 젤라틴, 락토스, 아밀라제, 스테아르산마그네슘, 탈크, 규산, 점성 파라핀, 하이드록시메틸셀룰로스 및 폴리비닐피롤리돈을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0170] 일 양상에서, 본 발명은 섬유증 및/또는 섬유성 질환 또는 병태를 치료하는 데 유용한 약제학적 조성물 및 조합물 패키지를 제공한다.

[0171] 조합물은 경구, 비경구, 직장, 국소 및 국부를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 적합한 경로에 의해 투여되는 것으로 의도된다. 경구 투여를 위해, 캡슐 및 정제가 제형화될 수 있다. 조성물은 액체, 반액체 또는 고체 형태이고, 각각의 투여 경로에 적합한 방식으로 제형화된다.

[0172] 일 실시형태에서, 약제학적 조성물은 치료적 유효량의 (a) 추가적 치료제; 및 (b) CVC 메실레이트 또는 이의 용매화물을 포함한다. 성분 (a) 및 (b)는 약제학적 활성 성분이다. 약제학적 조성물은 (a) 및 (b) 이외의 추가적인 활성 성분을 포함할 수 있다. 예를 들어, 약제학적 조성물은 상기 기재한 바와 같은 추가적인 활성제를 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 추가적인 활성제는 FXR 또는 PPAR- α 작용제이다. 일 실시형태에서, 추가적인 활성제는 케모카인 길항제이다.

[0173] 하나의 구체적 실시형태에서, 약제학적 조성물은 FXR 작용제 및 CVC 메실레이트 또는 이들의 용매화물을 포함한다. 다른 구체적 실시형태에서, 약제학적 조성물은 PPAR- α 작용제 및 CVC 메실레이트 또는 이들의 용매화물을 포함한다. 하나의 구체적 실시형태에서, 약제학적 조성물은 케모카인 길항제 및 CVC 메실레이트 또는 이들의 용매화물을 포함한다.

[0174] 추가 실시형태에서, CVC 메실레이트 성분 (b)는 결정질 형태 A, 결정질 형태 B, 결정질 형태 C, 또는 비정질, 또는 이들의 혼합물이다.

[0176] 일 실시형태에서, 약제학적 조성물은 치료적 유효량의 CVC 메실레이트 또는 이의 용매화물을 포함한다. 추가 실시형태에서, CVC 메실레이트는 결정질 형태 A, 결정질 형태 B, 결정질 형태 C, 또는 비정질, 또는 이들의 혼합물이다.

[0177] CVC 메실레이트 또는 이의 용매화물은 경구 또는 주사 가능한 투여에 적합한 임의의 투약 형태로 제형화될 수 있다. 화합물이 경구로 투여될 때, 이는 경구 투여를 위한 고체 투약 형태, 예를 들어, 정제, 캡슐, 알약, 과립 등으로 제형화될 수 있다. 또한 경구 투여를 위한 액체 투약 형태, 예컨대 경구 용액, 경구 혼탁액, 시럽 등으로 제형화될 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "정제"는 또한 협측 정제, 설하 정제, 협측 웨이퍼, 씹을 수 있는 정제, 분산 가능한 정제, 가용성 정제, 기포성 정제, 지속 방출 정제, 제어 방출 정제, 장용 코팅 정제 등을 포함하는 경구 투여를 위한 주로 통상적인 정제에서 원형 또는 불규칙 트로카로 화합물 및 적합한 보조 물질을 균질하게 혼합 및 압착함으로써 제조되는 해당 고체 제제를 지칭한다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "캡슐"은 화합물, 또는 적합한 보조 물질과 함께 화합물을 중공 캡슐에 채움으로써 또는 연질 캡슐 물질에 밀봉함으로써 제조되는 고체 제제를 지칭한다. 용해도 및 방출 특성에 따라, 캡슐은 경질 캡슐(보통의 캡슐), 연질 캡슐(부드러운 껍질의 캡슐), 지속 방출 캡슐, 제어 방출 캡슐, 장용 코팅 캡슐 등으로 나누어질 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "알약"은 점적 알약, 드라제, 환약 등을 포함하는 적합한 방법을 통해 화합물 및 적합한 보조 물질을 혼합함으로써 제조되는 구체 또는 구체에 가까운 고체 제제를 지칭한다. 본 명세서에 사용되는 용어 "과립"은 화합물과 적합한 보조 물질을 혼합함으로써 제조되고 특정 입자 크기를 갖는 건조 과립 제제를 지칭한다. 과립은 가용성 과립(일반적으로 과립으로서 지칭됨), 혼탁액 과립, 기포성 과립, 장용 코팅 과립, 지속 방출 과립, 제어 방출 과립 등으로 나누어질 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "경구 용액"은 경구 투여를 위한 적합한 용매 중에 화합물을 용해시킴으로써 제조된 침강된 액체 제제를 지칭한다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "경구 혼탁액"은 건조 혼탁액 또는 농축된 혼탁액을 또한 포함하는 액체 비허를 중에 불용성 화합물을 분산시킴으로써 제조되는 경구 투여용 혼탁액을 지칭한다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "시럽"은 화합물을 함유하는 농축된 수크로스 수용액을 지칭한다. 주사 가능한 투약 형태는 제형 분야에서 통상적인 방법에 의해 생성될 수 있고, 수성 용매 또는 비수성 용매가 선택될 수 있다. 가장 통상적으로 사용되는 수성 용매는 주사용수뿐만 아니라 0.9% 염화나트륨 용액 또는 다른 적합한 수용액이다. 통상적으로 사용되는 비수성 용매는 식물성 오일, 주로 주사용 대두유, 및 알코올, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등의 다른 수용액이다.

[0178] 일 실시형태에서, CVC 메실레이트 및 퓨마르산의 결정질 형태를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 추가 실시형태에서 CVC 메실레이트는 결정질 형태 A이다. 추가 실시형태에서, CVC 메실레이트는 결정질 형태 C이다.

[0179] 추가 실시형태에서, CVC 메실레이트 대 퓨마르산의 중량비는 약 7:10 내지 약 10:7, 예컨대 약 8:10 내지 약 10:8, 약 9:10 내지 약 10:9, 또는 약 95:100 내지 약 100:95이다. 다른 추가적인 실시형태에서, 퓨마르산은 조성물의 약 15중량% 내지 약 40중량%, 예컨대 약 20중량% 내지 약 30중량%, 또는 약 25중량%의 양으로 존재한다. 다른 추가적인 실시형태에서, 이의 CVC 메실레이트는 조성물의 약 15중량% 내지 약 40중량%, 예컨대 약 20중량% 내지 약 30중량%, 또는 약 25중량%의 양으로 존재한다.

사용 방법

[0181] 일 양상에서, 본 발명은 대상체에게 치료적 유효량의 CVC 메실레이트의 결정질 다형체 형태, 또는 비정질 형태 CVC 메실레이트, 또는 이의 용매화물을 투여하는 단계를 포함하는 섬유증 또는 섬유성 질환 또는 병태의 치료가 필요한 대상체에서 섬유증 또는 섬유성 질환 또는 병태를 치료하는 방법을 제공한다. 추가 실시형태에서, CVC 메실레이트의 결정질 다형체 형태는 결정질 형태 A, 결정질 형태 B, 결정질 형태 C 또는 이들의 혼합물을 포함한다.

[0182] 다른 실시형태에서, 섬유증 또는 섬유성 질환 또는 병태는 간 섬유증 또는 신장 섬유증이다. 또한 추가 실시형태에서, 간 섬유증은 비-알코올성 지방간염(NASH)과 관련된다. 또한 추가 실시형태에서, 간 섬유증은 비-알코올성 지방간 질환(NAFLD)과 관련된다. 또한 추가 실시형태에서, 간 섬유증은 경화증 발생과 관련된다. 다른 추가적인 실시형태에서, 간 섬유증은 비-경변 간 섬유증을 포함한다. 추가 실시형태에서, 대상체는 인간 면역결핍 바이러스(HIV)에 의해 감염된다. 추가 실시형태에서, 세니크리비록 또는 이의 염 또는 용매화물은 세니크리비록 또는 이의 염 또는 용매화물 및 퓨마르산을 포함하는 약제학적 조성물로서 제형화된다. 추가 실시형태에서, 대상체는 알코올 간 질환, HIV 및 HCV 공동 감염, HCV 감염, 2형 진성 당뇨병(T2DM), 대사 증후군 (MS), 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환 또는 병태를 가진다.

[0183] 일 실시형태에서, 본 발명은 대상체에게 치료적 유효량의 CVC 메실레이트의 결정질 형태 또는 비정질 형태; 및 1종 이상의 추가적인 활성제를 공동 투여하는 단계를 포함하는 섬유증 또는 섬유성 질환 또는 병태의 치료가 필

요한 대상체에서 섬유증 또는 섬유성 질환 또는 병태를 치료하는 방법을 제공한다. 추가 실시형태에서, 추가적인 활성제는 GLP-1 수용체 작용제, SGLT2 저해제, DPP-4 저해제, 틀-유사 수용체 4 신호전달의 저해제, 항-TGF β 항체, 티아졸리딘다이온, PPAR 서브타입 α 및 γ 작용제, 및 경구 인슐린 감작제로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 추가 실시형태에서, 추가적인 활성제는 리라글루타이드, 에보글립틴, 카나글리플로진, 아나글립틴, TAK-242, 1D11, MSDC-0602, 피오글리타존 및 로지글리타존으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0184] 실시예

[0185] 본 발명은 다음의 실시예를 참고로 하여 추가로 예시한다. 그러나, 상기 기재한 실시형태와 같이 이를 실시예는 예시적이며 임의의 방법으로 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다는 것을 주목한다.

[0186] "EtOAc"는 에틸 아세테이트를 의미한다. "EtOH"는 에탄올을 의미한다. "ACN"은 아세토나이트릴을 의미한다. "MIBK"는 메틸 아이소부틸케톤을 의미한다. "TBME"는 메틸 *tert*-부틸 에터를 의미한다. "IPA"는 아이소프로필 알코올을 의미한다. "DCM"은 다이클로로메탄을 의미한다. "THF"는 테트라하이드로퓨란을 의미한다. "DME"는 1,2-다이메톡시에탄을 의미한다. "MEK"는 메틸 에틸 케톤을 의미한다. "MeOH"는 메탄올을 의미한다. "IPAC"는 아이소프로필 아세테이트를 의미한다.

[0187] X-선 분말 회절 패턴을 하기에 대해 수집하였다: (1) Cu K α 방사선(40kV, 40mA), 자동화된 XYZ 스테이지, 오토-샘플 포지셔닝을 위한 레이저 비디오 현미경 및 HiStar 2차원 영역 검출기로 이용하는 브루커(Bruker) AXS C2 GADDS 회절계. X-선 광학은 0.3mm의 펀홀 콜리메이터와 결합된 단일 피벨(**Göbel**) 다층막 미러로 이루어진다. 공인된 표준 NIST 1976 코런덤(Corundum)(편평한 플레이트)을 이용하여 매주의 성능 확인을 수행한다. 빔 확산, 즉, 샘플 상의 X-선 빔의 효과적인 크기는 대략 4mm였다. 3.2° 내지 29.7°의 효과적인 2 θ 범위를 제공하는 20cm의 샘플-검출기 거리로 θ - θ 연속 스캔 방식을 사용하였다. 전형적으로, 샘플을 120초 동안 X-선 빔에 노출시켰다. 데이터 수집을 위해 사용한 소프트웨어는 XP/2000 4.1.43에 대해 GADDS였고, *Diffraction Plus* EVA v15.0.0.0을 이용하여 데이터를 분석하고 제시하거나; 또는 (2) Cu K α 방사선(40 kV, 40mA)을 이용하는 브루커(Bruker) D8 회절계, θ -2 θ 고니오미터, 및 V4의 발산 및 수신 슬릿, Ge 모노크로메이터 및 Lynxeye 검출기였다. 기기는 공인 코런덤 표준(NIST 1976)을 이용하여 확인된 성능이다. 데이터 수집을 위해 사용한 소프트웨어는 *Diffraction Plus* XRD 커맨더(Commander) v2.6.1이었다. 데이터를 분석하고 나서, *Diffraction Plus* EVA v15.0.0.0을 이용하여 제시하였다. 수용한 대로 분말을 이용하여 편평한 플레이트 표본으로서 주위 조건 하에 샘플을 실행하였다. 샘플을 연마된, 0-배경(510) 규소 웨이퍼로 절단된 구멍 내에 부드럽게 채웠다. 분석 동안 샘플을 그 자체의 평면에서 회전시켰다. 데이터 수집의 상세한 설명은: 각도 범위 2 내지 42° 2 θ 단계 크기 0.05° 2 θ 수집 시간 0.5s/단계.

[0188] DSC 데이터를 50 위치 오토 샘플러를 구비한 TA 기기 Q2000 상에서 수집하였다. 사파이어를 이용하여 열용량의 교정을 수행하였고, 공인된 인듐을 이용하여 에너지 및 온도에 대한 교정을 수행하였다. 전형적으로, 펀-홀 알루미늄 팬에서 0.5 내지 3mg의 각각의 샘플을 10°C/분에서 25°C로부터 300°C로 가열하였다. 50mL/분에서 건조 질소의 퍼지를 샘플에 대해 유지하였다. 2°C/분의 근본적인 가열 속도 및 60초(기간)마다 ± 0.64°C의 온도 변조 매개변수(진폭)를 이용하여 변조된 온도 DSC를 수행하였다. 기기 제어 소프트웨어는 어드밴티지 포 큐 시리즈(Advantage for Q Series) v2.8.0.394 및 써멀 어드밴티지(Thermal Advantage) v5.5.3이었다. 유니버설 어날리시스(Universal Analysis) v4.5A를 이용하여 데이터를 분석하였다.

[0189] TGA 데이터를 16 위치 오토 샘플러를 구비한 TA 기기 Q500 TGA 상에서 수집하였다. 기기는 공인 알루미늄 및 니켈을 이용하여 온도 교정하였다. 전형적으로, 5 내지 10mg의 각각의 샘플을 사전 칭량한 알루미늄 DSC 팬 상에 부하하고 나서, 주위 온도로부터 350°C까지 10°C/분으로 가열하였다. 60mL/분에서의 질소 퍼지를 샘플에 대해 유지하였다. 기기 제어 소프트웨어는 어드밴티지 포 큐 시리즈 v2.5.0.256 및 써멀 어드밴티지 v5.5.3이었다. 유니버설 어날리시스 v4.5A를 이용하여 데이터를 분석하였다.

[0190] 9.4 T($\nu_0(1H) = 400.16MHz$)의 정상자기장 강도에서 와이드보어 브루커 4mm BB/1H WVT 매직 앵글 스피닝(Magic Angle Spinning: MAS) 프로브 및 탑스핀(TopSpin) 3.1 소프트웨어를 이용하여 브루커 어밴스 III(Bruker Avance III) 콘솔 상에서 고체 상태 NMR 스펙트럼을 획득하였다. ^{13}C 에 대해, 프로브를 100.63MHz에 동조시키고 나서, 스펙트럼은 20.5ppm에서 알라닌 CH3 신호를 기준으로 하였다. ^{15}N 에 대해, 프로브를 40.55MHz에 동조시키고 나서, 스펙트럼은 -347.4 ppm에서의 글리신을 기준으로 하였다. 샘플 질량을 제공하는 칭량 전에 그리고 후에 Ke1F 캡이 있는 지르코니아 MAS 로터 내로 분말화한 샘플을 패킹하였다. 실온 정제된 압축 공기를 이용하여 로

터를 회전시켰다. 교차 편파(cross polarization: CP)를 이용하여 모든 스펙트럼을 기록하고, 이때 자화를 쌍극성 커플링(dipolar coupling)을 통해(즉, 결합을 통한 상호작용보다는 공간을 통해) ^1H 로부터 ^{13}C 또는 ^{15}N 핵 중 하나로 전달한다. 이 방법은 관찰된 신호를 향상시키며, 스펙트럼을 기록하기 위해 취한 시간을 상당히 감소시킨다. ^{13}C 실험에 대해 1ms의 접촉 시간을 사용하였고, ^{15}N 실험에 대해 1.5ms의 접촉 시간을 사용하였다. 획득 동안 ^1H 채널에 고출력(100 W) SPINAL-64 비동조화를 적용하였다. 고체-상태 MAS NMR 실험에 대한 실험 매개 변수를 이하에 나타낸다:

샘플	실험	MASR (Hz)	D1 (s)	스캔	질량 (mg)	LB (Hz)
형태 A	^{13}C	10000	3	1296	45.9	12
	^{15}N	10000	3	24600	62.6	25
형태 C	^{13}C	10000	3	3216	45.9	12
	^{15}N	10000	3	26224	62.6	25

[0191]

[0192] 데이터를 폐놈 프로 스캐닝 전자 현미경(Phenom Pro Scanning Electron Microscope) 상에서 수집하였다. 수행 양면 접착 테이프를 이용하여 알루미늄 스타브(aluminum stub) 상에 소량의 샘플을 장착하였다. 스퍼터 코터 (20mA, 120s)를 이용하여 얇은 층의 금을 도포하였다.

[0193]

실시예 1: 결정질 형태 A의 제조

[0194]

다양한 결정화 방법을 이용하여 비정질 CVC 메실레이트로부터 실질적으로 순수한 형태 A를 제조할 수 있다. 예시적인 방법을 이하에 제공한다.

[0195]

5°C에서 슬러리:

[0196]

비정질 CVC 메실레이트(대략 40mg)를 5°C로 냉각시키고, 냉각된 용매(또는 용매 혼합물)의 일부(약 $100\mu\text{l}$ 의 용매)를 첨가하여 슬러리를 형성하였다. 슬러리를 5°C에서 1시간 동안 교반시키고, 이어서, 필요하다면, (예를 들어, 혼탁액을 교반시킬 수 없었다면) 용매의 추가적인 부분을 첨가하였다. 슬러리를 밤새 5°C에서 교반시켰다. 샘플을 XRPD 실리콘 샘플 웨이퍼 상에서 건조시켰고, XRPD 분석을 이용하여 샘플의 다형체 형태를 시험하였다.

[0197]

5°C에서 다음의 용매(또는 용매 혼합물) 중의 비정질 CVC 메실레이트의 슬러리화는 형태 A를 제공한다: EtOAc, IPAC, MIBK, IPA, EtOH, 2-메틸-1-프로판올, 프로필 아세테이트, ACN, 1,2-DME, 나이트로메탄, EtOAc:ACN(1:1), EtOAc:ACN:물(9.5:9.5:1), EtOAc:ACN:파리딘(9.5:9.5:1), EtOAc:ACN:DCM(9.5:9.5:1), ACN:EtOAc(95:5), ACN:파리딘(95:5) 및 ACN:DCM(95:5)(용매 혼합물은 v/v임).

[0198]

50°C에서 슬러리:

[0199]

비정질 CVC 메실레이트(대략 40mg)를 50°C로 가온시키고, 따뜻한 용매(또는 용매 혼합물)의 일부(약 $100\mu\text{l}$ 의 용매)를 첨가하여 슬러리를 형성하였다. 슬러리를 50°C에서 1시간 동안 교반시키고, 이어서, 필요하다면, (예를 들어, 혼탁액을 교반시킬 수 없었다면) 용매의 추가적인 부분을 첨가하였다. 슬러리를 밤새 50°C에서 교반시켰다. 샘플을 XRPD 실리콘 샘플 웨이퍼 상에서 건조시켰고, XRPD 분석을 이용하여 샘플의 다형체 형태를 시험하였다.

[0200]

50°C에서 다음의 용매(또는 용매 혼합물) 중의 비정질 CVC 메실레이트의 슬러리화는 결정질 형태 A를 제공한다: EtOAc, IPAC, MIBK, IPA, MEK, 아세톤, TBME, 프로필 아세테이트, 아니솔, 툴루엔, ACN, 1,2-DME, EtOAc:ACN(1:1), EtOAc:ACN:파리딘(9.5:9.5:1), EtOAc:ACN:DCM(9.5:9.5:1), ACN:EtOAc(95:5), ACN:파리딘(95:5) 및 ACN:DCM(95:5)(용매 혼합물은 v/v임).

[0201]

25 내지 50°C에서 슬러리의 속성:

[0202]

비정질 CVC 메실레이트(대략 40mg)를 50°C로 가온시키고, 용매(또는 용매 혼합물)의 일부를 첨가하여 이동성 슬러리를 형성하였다. 샘플을 50°C에서 1시간 동안 교반시키고, 필요하다면 (샘플이 매우 걸쭉한 혼탁액으로 이루어지거나 또는 고체로 되는 경우) 용매의 추가적인 부분을 첨가하였다. 샘플을 밤새 숙성시켰다(25°C에서 4시간, 이어서 50°C에서 4시간의 교반 주기로 이루어짐). XRPD 분석을 이용하여 고체 형태의 확인을

수행하였다.

[0203] 이 절차에서 다음의 용매를 사용하여 형태 A를 제공할 수 있다: EtOAc, IPAC, MIBK, IPA, EtOH 및 2-메틸-1-프로판올,

[0204] 항용매 첨가:

[0205] 용액(100 μ l 용매 중의 대략 40mg CVC 메실레이트)을 25°C에서 교반시키고 나서, 항용매의 100 μ l 분취액을 첨가하였으며, 첨가 사이에 대략 1시간 교반시켰다. 고체 또는 오일이 침전될 때까지 항용매를 첨가하였다. 항용매로서 TBME와 함께 메탄올 중의 CVC 메실레이트 용액은 고체 침전물을 제공하였고, 표에 열거한 모두 다른 용매/항용매 조합들은 오일을 형성하였다. 오일을 25°C에서 3일 동안 교반시키면서 두었고, 이 후에 고체 침전물이 형성되었다. XRPD 분석을 이용하여 고체 형태의 확인을 수행하였다.

[0206] 증발:

[0207] CVC 메실레이트의 용액을 주위 조건에 두어서 혈거운 뚜껑을 통해 서서히 증발시켰다. 액체의 부분적 증발 시 혼탁액이 형성되었다. XRPD 분석을 이용하여 고체 형태의 확인을 수행하였다.

[0208] 용매 점적 분쇄법:

[0209] 용매(10 μ l) 및 2개의 3mm 스테인레스 강철구 베어링을 비정질 CVC 메실레이트(대략 40mg)에 첨가하였다. 샘플을 650rpm에서 2시간 동안 프리츠 플라네타리 밀(Fritsch Planetary mill)에서 분쇄시켰다. 분쇄 후에, 따뜻한 샘플을 실온으로 냉각시켰다. XRPD 분석을 이용하여 고체 형태의 확인을 수행하였다.

[0210] **실시예 2: 결정질 형태 B의 제조**

[0211] 실질적으로 순수한 형태 B를 함유하는 슬러리는 비정질 CVC 메실레이트로부터 제조될 수 있다. 예시적인 방법을 이하에 제공한다.

[0212] 비정질 CVC 메실레이트(대략 40mg)는 25 또는 5°C에서 평형을 유지하였다. 용매(100 μ l의 MEK, 아세톤 또는 THF)를 첨가하여 고무진 고체를 형성하고, 이를 교반시키면서 용해시켰다. 샘플을 25 또는 5°C에서 교반시키면서 두었다. 1시간 후에 걸쭉한 혼탁액의 형성에 기인하여 아세톤 중에서 슬러리화된 샘플에 추가적인 용매(200 μ l)를 첨가하였다. THF 중의 샘플은 용액을 형성하였고, MEK 중의 샘플은 겔을 형성하였다. 샘플을 25 또는 5°C에서 3일 동안 교반시키면서 두었고, 이 후에 모든 샘플은 혼탁액을 형성하였다. 흡입 하에 여과에 의해 물질을 단리시켰다. XRPD 분석을 이용하여 고체 형태의 확인을 수행하였다.

[0213] DCM 중의 CVC 메실레이트 용액(100 μ l 중의 대략 40mg)은 5 또는 25°C에서 평형을 유지하였다. n-헵탄 항용매(200 μ l)를 첨가하여 침전물을 형성하고, 이는 교반시키면서 고무질의 고체로 전환되었다. 샘플을 25 또는 5°C에서 3일 동안 교반시키면서 두었고, 이 후에 샘플은 혼탁액을 형성하였다. 흡입 하에 여과에 의해 물질을 단리시켰다. XRPD 분석을 이용하여 고체 형태의 확인을 수행하였다.

[0214] **실시예 3: 결정질 형태 C의 제조**

[0215] 실질적으로 순수한 형태 C는 비정질 CVC 메실레이트로부터 제조할 수 있다. 예시적인 방법을 이하에 제공한다.

[0216] 비정질 CVC 메실레이트(대략 3 g)를 아세톤(7.5ml, 2.5 용적) 중에 용해시키고; 처음에 고무질의 고체를 형성하였는데, 이를 25°C에서 교반시키면서 용해시켰다. 교반시키면서 대략 50분 후에, 용액은 혼탁하게 되었고, 샘플에 형태 C 물질을 파종시키고, 몇 분 후에 다량의 황색 침전물이 관찰되었다. 추가 10분의 교반 후에, 더 많은 아세톤(15ml, 5 용적)을 첨가하여 유동성 있는 슬러리를 유지하였다. 총 2시간의 교반 후에, 혼탁액이 매우 걸쭉하게 됨에 따라 아세톤의 추가 부분(15ml, 5 용적)을 첨가하였다. 총 6시간의 교반 후에, 혼탁액이 다시 매우 걸쭉하게 됨에 따라 아세톤의 추가 부분(15ml, 5 용적)을 첨가하였다. 샘플을 25°C에서(300 rpm) 4일 동안 교반시키면서 두었다.

[0217] 4일 동안 교반시킨 후에, 샘플은 걸쭉한 혼탁액이었지만, 유동성이었고 느리게 교반시켰다. 혼탁액을 0.45 μ m PTFE 필터를 통해 여과시키고, 액체가 맑아질 때까지 여과액을 이용하여 세척하였다. 샘플을 주위 조건에서 대략 30분 동안 공기 건조시켰다(흡입 하에). 30분이 공기 건조 후에 수율은 2.9575g, 98.5중량%이었다. 케이크를 분말로 분해시키고 나서, 밤새 자연 건조되도록 주위 조건에 두었다. XRPD 분석을 이용하여 고체 형태의 확인을 수행하였다.

[0218] **실시예 4: 안정한 비정질 화합물 I-MsOH의 제조**

[0219] 안정한 비정질 화합물 I-MsOH를 화합물 I-MsOH의 결정질 형태 A로부터 제조할 수 있다. 예시적인 방법을 이하에 제공한다.

[0220] 주위 조건에서 증발:

[0221] CVC 메실레이트(형태 A)를 DCM(12.5 용적, 80mg/ml) 중에 용해시켜 맑은 황색 저장 용액을 형성하였다. 저장 용액(0.5ml, 40mg CVC 메실레이트를 함유)을 유리 HPLC 바이알 내로 피펫팅하고 나서, 샘플을 캡핑하지 않고 두어서 주위 조건에서 증발시켰다. 이어서, 샘플을 실온에서 진공 오븐 하에 건조시켰다. 준비한 샘플의 각각의 배취에 대해, 여분의 샘플을 만들고 나서, 이 여분의 샘플을 XRPD, 1H NMR 및 HPLC에 의해 분석하였다. 샘플의 각각의 배취에 대한 증발 및 진공 오븐 건조 시간을 달리하여 비정질 물질의 DCM 함량을 감소시켰다. 증발 및 건조 시간의 예시적 목록을 표 4에 제공한다.

표 4

주위 조건에서 증발에 의한 비정질 CVC 메실레이트 제조를 위한 예시적 증발 및 건조 시간			
배취	증발 시간(일수)	진공 오븐에서의 건조 시간(hr)	DCM 함량(¹ H NMR 분석에 의해 결정)
1	1	3	0.60 몰 당량, 6.0중량%
2	4	4	0.20 몰 당량, 2.1중량%
3	2	4.5	0.16 몰 당량, 1.6중량%
4	2	4	0.32 몰 당량, 3.3중량%
5	1	5	0.26 몰 당량, 2.7중량%

[0223] 회전 증발:

[0224] CVC 메실레이트(형태 A, 대략 2 g)를 DCM(20ml, 10 용적) 중에 용해시켜 맑은 황색 용액을 형성하였다. 용매를 회전 증발에 의해 제거하고 나서, 샘플을 실온에서 옥을 이용하여 6시간 동안 회전 증발기(대략 2mbar) 상에서 건조시켰다. 샘플을 실온에서 밤새 진공 오븐에서 추가로 건조시켰다. 얻어진 황색 유리질 물질을 XRPD, ¹H NMR 및 HPLC에 의해 분석하였다.

[0225] 냉동 건조:

[0226] CVC 메실레이트(형태 A, 대략 50mg)를 등근 바닥 플라스크 내로 청량하고 나서, t-부탄올/물(50/50 v/v, 4ml) 중에 용해시켰다. 샘플을 60°C로 가온하여 완전한 용해가 달성되는 것을 보장하였다. 샘플을 드라이 아이스/아세톤(-78°C)에서 순간 냉동시키고, 밤새 냉동 건조시켰다. 얻어진 물질은 맑은 거품같은 황색 고체였고, 이를 XRPD 및 ¹H NMR에 의해 분석하였다.

[0227] 실시예 5. CVC 다형체 샘플의 물리적 특징

[0228] 미분화된 CVC 메실레이트 형태 A, 비-미분화된 CVC 메실레이트 형태 A 및 CVC 메실레이트 형태 C를 제조하였다. 이 연구에서 사용한 CVC 메실레이트 형태 C는 미분화되지 않았다.

[0229] 입자 크기: 미분화된 CVC 메실레이트 형태 A 및 비미분화된 CVC 메실레이트 형태 A의 입자 크기는 표 5에 나타낸 바와 같은 USP <429>에 따라 결정하였다.

표 5

입자 크기 (μm)

	입자 크기 (μm)	
	미분화된 형태 A	비미분화된 형태 A
D₁₀	0.582	4.725
D₅₀	3.226	13.803
D₉₀	7.576	65.910

[0230]

[0231]

탭 부피 밀도: 1mm 레치(Retsch) 스테인레스 강철 시험 체(test sieve)를 통해 깨끗한, 건조된 사전 청량 50mℓ 측정 실린더 내로 체질한 분말을 부음으로써 탭 부피 밀도 분석을 수행하였다. 샘플을 압축시키는 일 없이 총 45 내지 50mℓ 용적으로 분말을 첨가하였다. 질량 및 초기 용적(V_0)을 기록하였다. 다음의 탭 번호를 이용하여 코플리(Copley)JV2000 탭 밀도 테스터를 이용하여 샘플을 탭핑하였다: 총 10,000회의 탭까지 10, 490, 750 및 1250 탭 세트(표 6). 각각의 세트의 탭 후에 용적을 기록하였고, 그것이 일정한 용적(V_f)에 도달될 때까지 샘플을 탭핑하였다. 이들 샘플에 대해, 10,000회 탭 용적을 V_f 로서 사용하였다.

표 6

탭 부피 밀도 측정에 대한 실험 매개변수

탭의 수		용적
증분	총계	
0	0	V_0
10	10	V_{10}
490	500	V_{500}
750	1250	V_{1250}
1250	2500	V_{2500}
1250	3750	V_{3750}
1250	5000	V_{5000}
1250	6250	V_{6250}
1250	7500	V_{7500}
1250	8750	V_{8750}
1250	10000	V_{10000}

[0232]

[0233]

각각의 샘플을 2회 중복해서 분석하고 나서, 이하에 제공하는 식을 이용하여 탭 밀도, 압축 지수(카 지표(Carr's index)) 및 하우스터(Hausner) 비를 계산하였다. 2회 중복 분석으로부터의 결과를 평균내고 나서, 표 7(문헌["The Science of Dosage Form Design", ME Aulton, 1988] 및 표 8(USP 방법 <1174> 참조; 또한 문헌[Carr, R.L. Evaluating Flow Properties of Solids. *Chem Eng.* 1965, 72, 163-168] 참조)에서 주어진 매개변수를 이용하여, 샘플의 유동 특성을 평가하기 위해 평균 결과를 사용하였다.

[0234]

$$\text{탭 부피 밀도} = M / V_f$$

$$\text{압축성 지표 (카 지표)} = \frac{100 (V_0 - V_f)}{V_0}$$

[0235]

$$\text{하우스터 비} = \frac{V_0}{V_f}$$

[0236]

표 7

압축성 지표의 해석

압축성 지표 (카 지표)	유동 특징
5-15	우수
12-16	양호
18-21	타당
23-35	불량
35-38	매우 불량
>40	극도로 불량

[0237]

표 8

압축성 지표 및 하우스너비의 대안의 해석

압축성 지표 (카 지표)	유동 특징	하우스너 비
<10	우수	1.00 - 1.11
11-15	양호	1.12 - 1.18
16-20	타당	1.19 - 1.25
21-25	무난	1.26 - 1.34
26-31	불량	1.35 - 1.45
32-37	매우 불량	1.46 - 1.59
>38	매우, 매우 불량	>1.60

[0238]

[0239] 샘플에 대해 결정한 텁 부피 밀도 및 유동 특징은 표 9에 나타내는 바와 같다.

표 9

텅 부피 밀도 결과와 유동 특징의 비교

형태	반복	텅 부피 용적	압축성 (카) 지표	하우스너 비	해석 (유동)
미분화된 형태 A	1	0.16	27.55	1.42	불량
	2	0.16	29.59	1.40	
	평균	0.2	28.6	1.4	
비미분화된 형태 A	1	0.22	34.34	1.52	매우 불량
	2	0.21	36.36	1.57	
	평균	0.2	35.4	1.5	
형태 C	1	0.49	7.07	1.08	우수
	2	0.48	5.00	1.05	
	평균	0.5	6.0	1.1	

텅 부피 밀도 = M/V_f ; $V_f = 10,000\text{회}$ 의 텁 후의 용적

[0240]

[0241] 유동 특성: 레볼루션 분말 분석기를 이용하여 샘플의 유동 특성을 분석하였다. 대략 100ml의 샘플을 2개의 봉규 산염 유리 슬라이드를 갖는 샘플 드럼에 넣었다. 모터는 2개의 고 정확성 실리콘 롤러를 회전시키는데, 이는 결

국 드럼을 회전시킨다. 차가운 캐소드 백라이드 조명의 도움으로 디지털 카메라는 회전 과정 동안 분말의 영상을 촬영한다. 0.3rpm의 드럼 회전 속도를 이용하여, 전자사태에 대한 시간, 전자사태 각도, 전자사태 에너지, 파손 에너지 및 안식각을 측정한다. 드럼이 회전함에 따라 생성된 영상을 분석함으로써 소프트웨어는 이를 특성을 계산한다. 이를 특성의 결과를 사용하여 별크 분말의 유동을 평가할 수 있다. 안식각(휴면 각도)의 설명을 표 10에 제공한다(USP 방법 <1174> 참조; 또한 문헌[Carr, R.L. Evaluating Flow Properties of Solids. *Chem Eng.* 1965, 72, 163-168] 참조).

표 10

안식각 데이터의 해석

유동 특성	안식각 (°)
우수	25-30
양호	31-35
타당- 도움이 필요하지 않음	36-40
무난함-끌을 수 있음	41-45
불량- 교반, 진동시켜야함	46-55
매우 불량	56-65
매우 매우 불량	>66

[0242]

[0243] 유동성 측정을 위한 레볼루션 분석기로부터의 중요한 매개변수의 요약을 표 11에 나타낸다. 이들 결과는 전자사태 시간, 전자사태 각도 및 전자사태 에너지가 모두 형태 A 샘플에 대해서보다 형태 C에 대해 상당히 더 작기 때문에 형태 C가 형태 A 샘플보다 더 밀집하고 더 양호하게 유동한다는 것을 나타낸다. 그러나, 안식각이 무난한 유동에 대한 한계의 극단 중 하나에서라고 해도(41 내지 45°), 안식각은 단지 약간 더 작아서 미분화된 형태 A 및 형태 C에 대한 동일한 해석을 야기한다.

표 11

유동성 측정으로부터의 매개변수 요약

형태	미분화된 형태 A	비미분화된 형태 A	형태 C
샘플 중량 (g)	13.25	15.85	41.80
샘플 용적 (cc)	107.1	90.9	104.2
전자사태 시간 (sec)	7.4	6.5	4.4
전자사태 에너지 (kJ/kg)	32.98	41.58	20.28
전자사태 각도 (°)	68.05	72.60	51.55
파단 에너지 (kJ/kg)	86.41	138.38	71.90
안식각 (°)	44.85	50.75	41.30
해석 (유동)	통과 가능	불량함	무난함

[0244]

[0245] 표면적: 표 12에 나타낸 바와 같이 각각의 샘플에 대해 표면적을 또한 결정하였다. 마이크로메리틱스 트리스타 3020 기기(Micromeritics TriStar 3020 instrument)를 이용하여 다중점 질소 흡착 방법(용적측정 기법)에 의해 BET(브루나우어-эммет-텔러(Brunauer-Emmett-Teller)) 표면적에 대해 샘플을 분석하였다.

[0246]

대략 20cc/분의 유속에서 2시간 동안 20°C에서 99.995% 순도의 유동 아르곤을 적용하는 마이크로메리틱스 플로우프렙 060(Micromeritics FlowPrep 060)을 이용하여 샘플 탈기에 착수하였다. 그들의 각각의 분석관에서 샘플을 탈기시키고, 탈기 기간 직후에 트리스타 II에 직접 옮겼다.

표 12

표면적의 개요

형태	표면적 (m^2/g)	BET 상수 , C
미분화된 형태 A	12.3614 ± 0.0440	37.98
비미분화된 형태 A	3.0295 ± 0.0122	42.99
형태 C	2.3071 ± 0.0058	39.87

[0247]

[0248]

고유 용해: 용해 원판의 구멍을 채우기 위해 순수한 시험 화합물 물질의 적절한 중량을 사용하였고, 구성 다이를 사용하여 고압, 대략 100kg 하에 압축시켰다. 첨가제를 첨가하지 않았고, 이것으로 고유 용해 프로파일에서 임의의 외부 간섭을 회피하였다. 얻어진 비-구별 원판을 실온에서 시험 배지의 20mℓ를 함유하는 용해 장치, 시리우스 T3에 옮겼다. 패들의 교반 속도를 -30%로 설정하였다. 이어서, 1 pH 섹터에 대해 용해를 측정하였다. 용액 스펙트럼을 120개의 수집 지점에 대해 30초마다 수집하고 나서, UV-측정 적정에 의해 몰 흡광 계수(molar extinction coefficient: MEC)를 이용하여 농도로 전환된다. 외삽 용해 속도를 원판의 표면적($7.07mm^2$)으로 나눔으로써 고유 용해 속도를 계산하였다. 모든 분석을 가능하다면 용해 분석 전과 후에는 둘 다 XRPD를 이용하여 2회 중복하여 수행하였다. 표 13에 나타낸 바와 같은 CVC 메실레이트 미분화된 형태 A 및 CVC 메실레이트 형태 C에 대해 관찰된 용해 속도.

[0249]

인산($2.72m\ell/\ell$), 아세트산($2.30m\ell/\ell$) 및 봉산($2.476g/\ell$)에 대해 0.04M의 혼합된 산의 200mℓ 용액에 수산화나트륨($0.2M$)의 구체화된 용적을 첨가함으로써 용해 배지, 브리튼-로빈슨 완충제 용액을 제조하였다. 각각의 완충제를 준비하기 위해 사용한 수산화나트륨의 양을 이하에 약술한다:

[0250]

pH 3.2 브리튼-로빈슨 완충제: 38mℓ의 수산화나트륨.

[0251]

pH 4.7 브리튼-로빈슨 완충제: 60mℓ의 수산화나트륨

표 13

CVC 메실레이트 미분화된 형태 A 및 CVC 메실레이트 형태 C의 용해

	형태 A		형태 C	
	원판 1	원판 2	원판 1	원판 2
외삽 용해 속도 ($\mu\text{g}/\text{분}$)	7.20	9.43	10.80	11.38
평균 pH	3.12	3.12	3.14	3.15

[0252]

[0253]

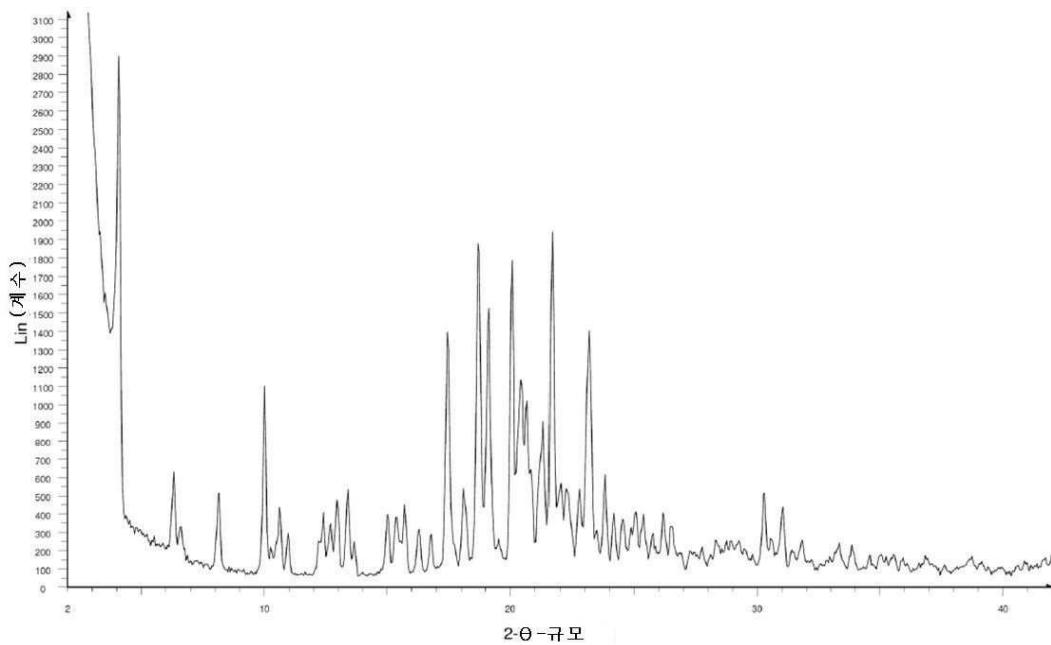
참고에 의한 포함

[0254]

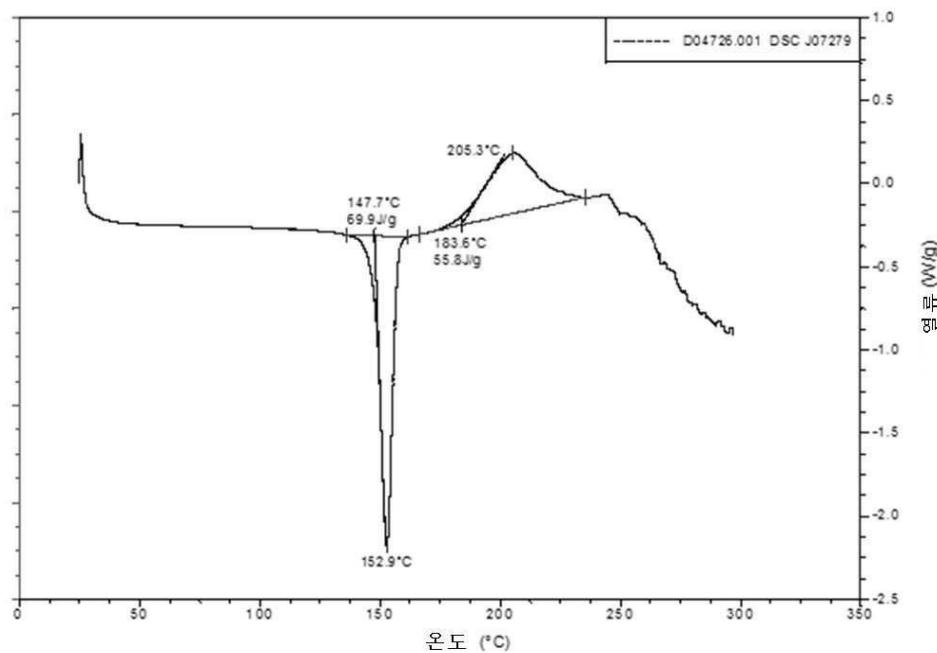
본 명세서에 인용된 모든 참고문헌, 논문, 간행물, 특히, 특히 공개 및 특히 출원은 그들의 전문이 모든 목적을 위해 참고로 포함된다. 그러나, 본 명세서에 인용된 임의의 참고문헌, 논문, 간행물, 특히, 특히 공개, 및 특히 출원의 언급은 그들이 전세계의 임의의 국가에서 유효한 선행 기술 또는 통상적인 일반적 지식의 형태 부분을 구성한다는 승인 또는 임의의 형태의 제안이 아니며, 이러한 승인 또는 제안이어서도 안 된다.

도면

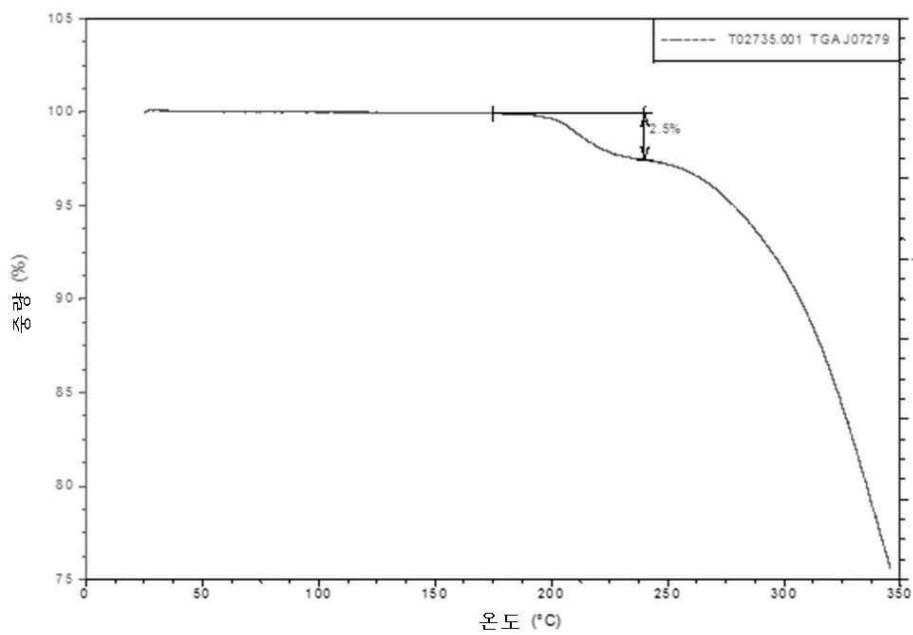
도면1



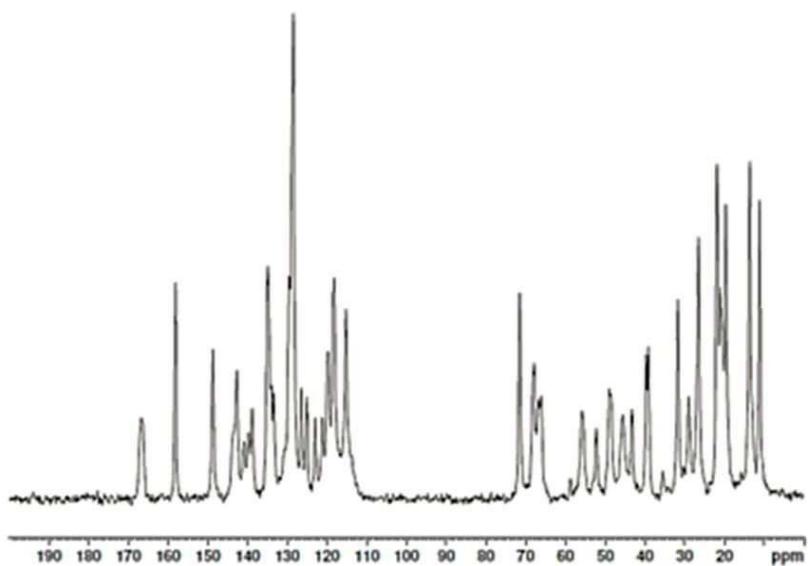
도면2



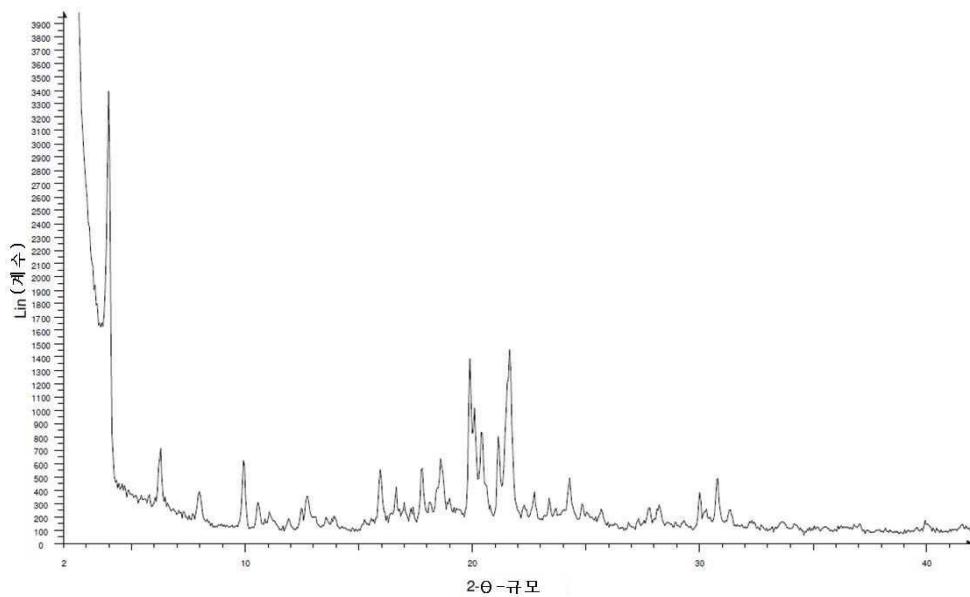
도면3



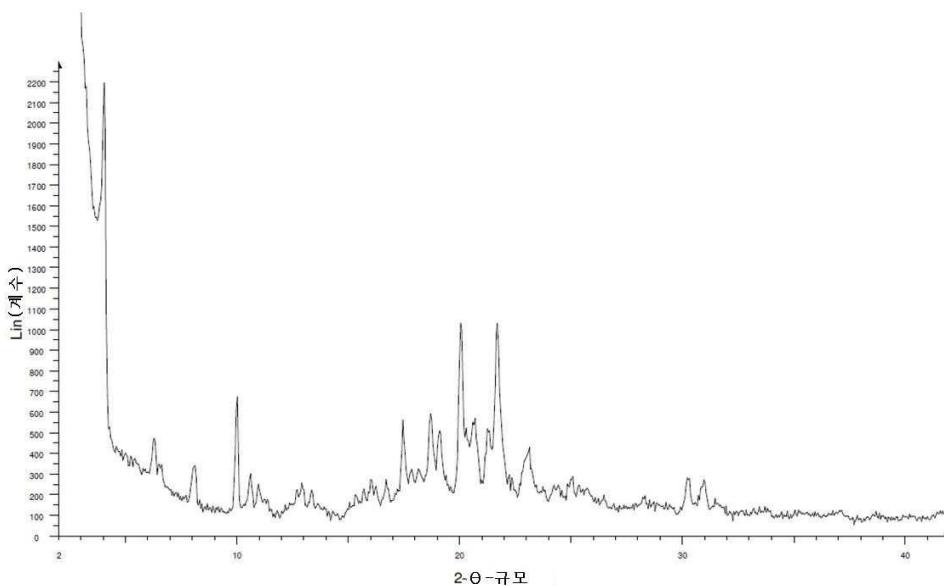
도면4



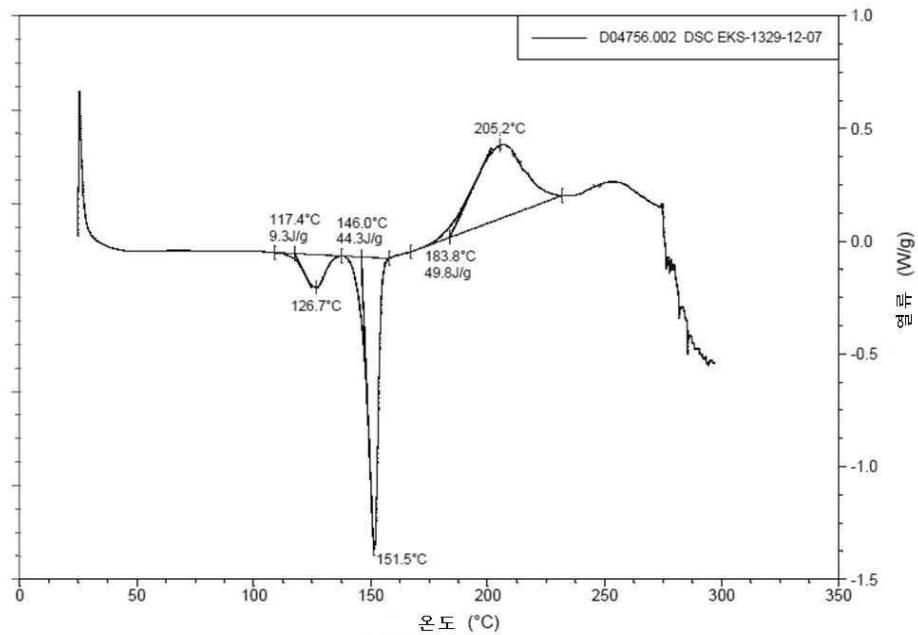
도면5



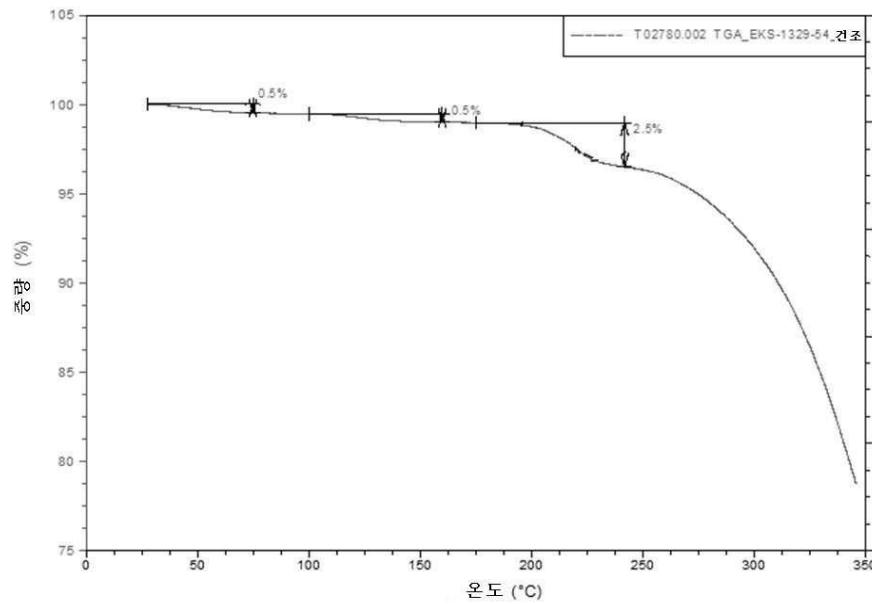
도면6



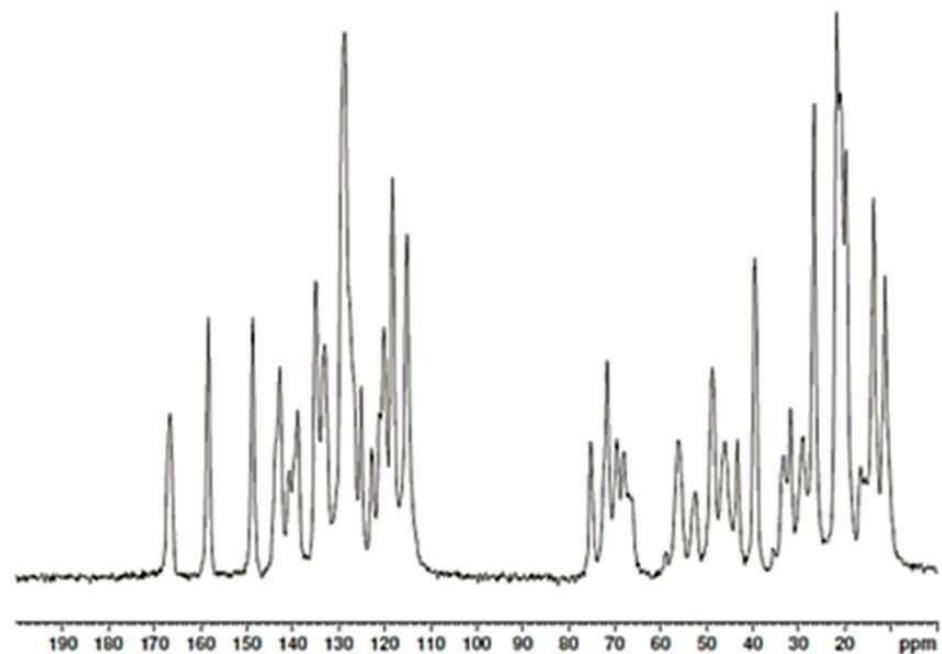
도면7



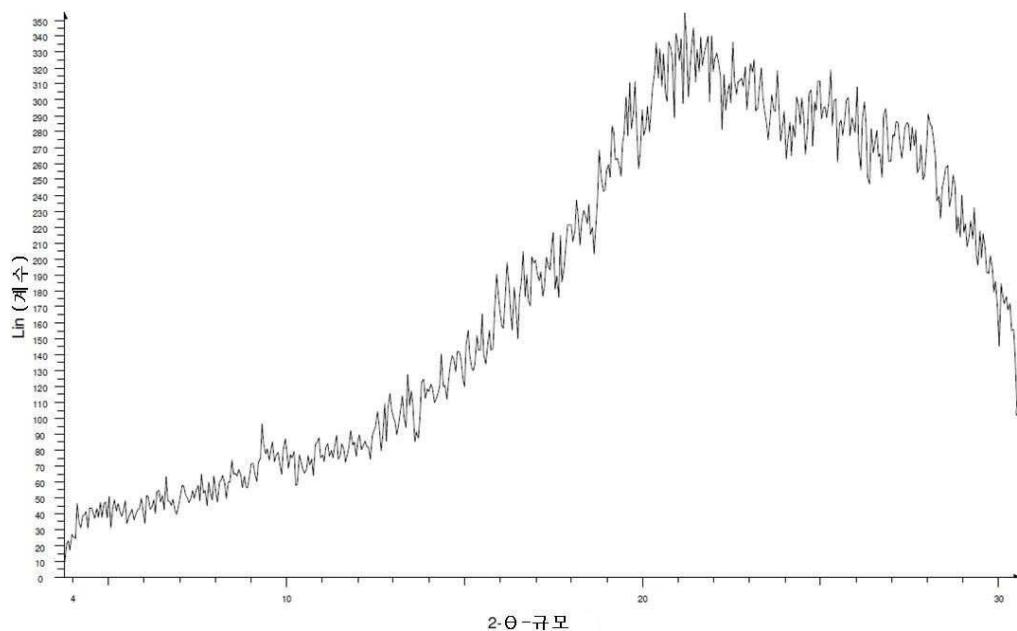
도면8



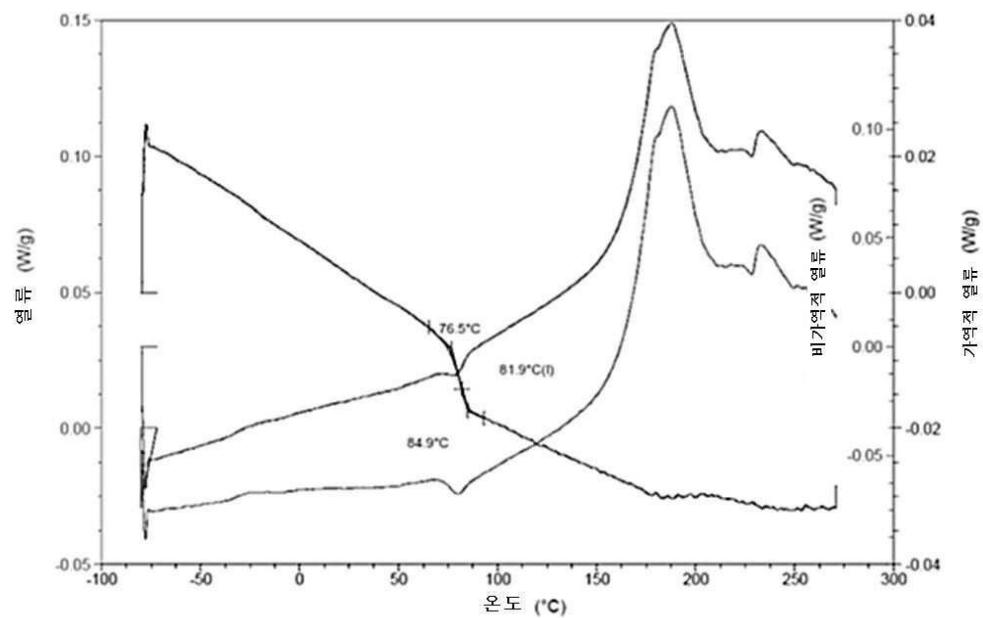
도면9



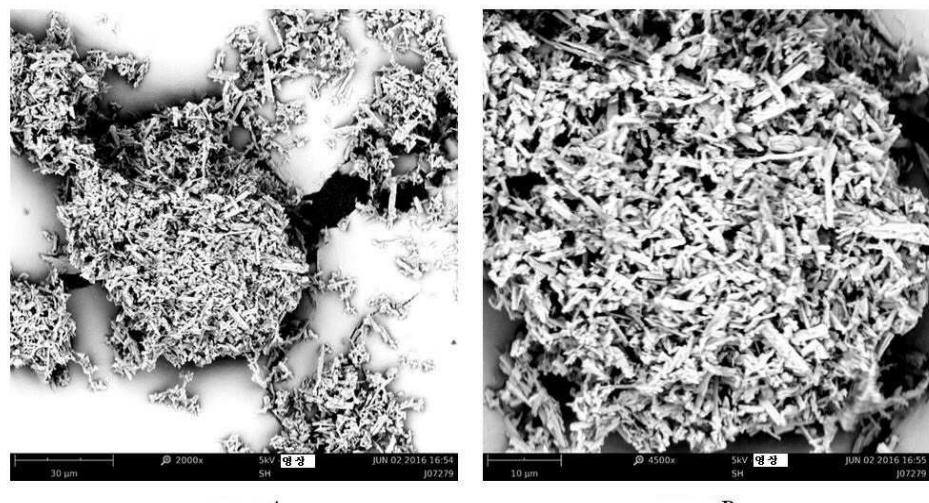
도면10



도면11



도면12



도면13

