



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0044815
(43) 공개일자 2025년04월01일

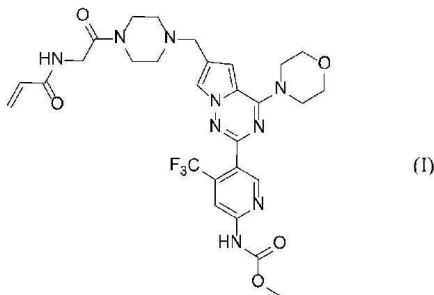
- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)
C07C 309/30 (2006.01) C07C 55/10 (2006.01)
C07C 57/145 (2006.01) C07C 57/15 (2006.01)
C07C 59/255 (2006.01) C07C 59/265 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2022.08)
A61K 31/5377 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7035335
(22) 출원일자(국제) 2023년03월24일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2024년10월23일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2023/083760
(87) 국제공개번호 WO 2023/179771
국제공개일자 2023년09월28일
- (30) 우선권주장
PCT/CN2022/082752 2022년03월24일 중국(CN)
- (71) 출원인
토투스 메디신스 아이엔씨.
미국 94608 캘리포니아 에머리빌 64쓰 스트리트 1480
- (72) 발명자
다완, 네일 소년
미국 02139 메사추세츠 캄브리지 메인 스트리트 700
블레어, 제임스 아벨레라
미국 02139 메사추세츠 캄브리지 메인 스트리트 700
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 236 항

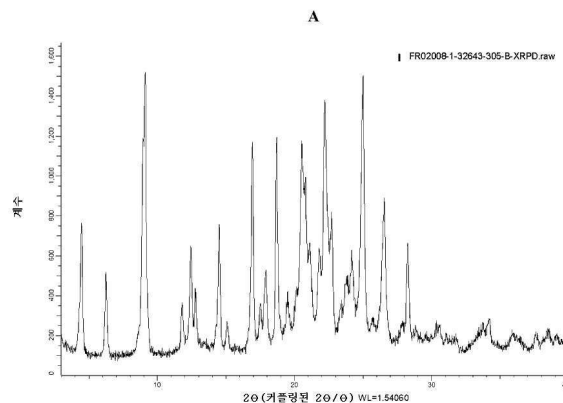
(54) 발명의 명칭 PI3K 저해제의 결정질 형태 및 염, 그리고 이의 제조 방법 및 사용 방법

(57) 요약

하기 화합물 (I) 및 이의 염, 용매화물 및 염 용매화물의 결정질 형태 및 염이 본 명세서에 제공된다. 또한 결정질 형태를 포함하는 약제학적 조성물, 및 결정질 형태의 치료적 용도 및 이들의 조성물이 본 명세서에 제공된다.



대표도 - 도1a



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

A61P 35/02 (2018.01)

C07C 309/30 (2013.01)

C07C 55/10 (2013.01)

C07C 57/145 (2013.01)

C07C 57/15 (2013.01)

C07C 59/255 (2013.01)

C07C 59/265 (2013.01)

C07B 2200/13 (2013.01)

(72) 발명자

페르니, 로버트 비

미국 02139 메사추세츠 캄브릿지 메인 스트리트
700

란달, 자레드 린

미국 02139 메사추세츠 캄브릿지 메인 스트리트
700

왕, 샤오양

중국 200131 상하이 푸둥 뉴 에리어 와이가오차오
프리트레이드 존 텔린 로드 90 빌딩 5 룸 505

리, 메이치

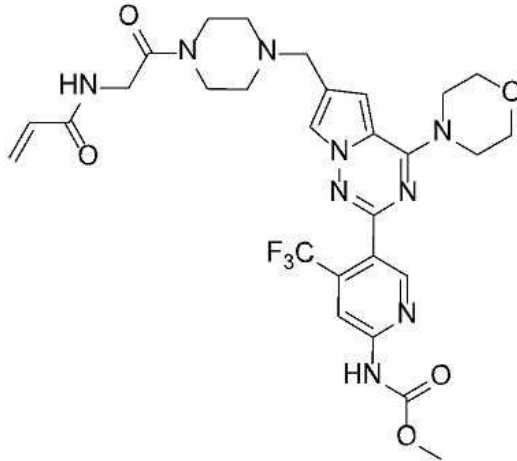
중국 201314 상하이 푸둥 뉴 에리어 사우스 신장
로드 7677 플랫 1403 넘버 16

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이의 용매화물, 또는 이의 염 용매화물의 결정질 형태:



(화합물 I)

청구항 2

제1항에 있어서, 화합물 I의 결정질 형태인, 결정질 형태.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 화합물 I는 무수 또는 비용매화된, 결정질 형태.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 약 9.11 ± 0.2 , 22.21 ± 0.2 및 $24.99 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(X-ray powder diffraction: XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 5

제4항에 있어서, 약 9.11 ± 0.2 , 16.93 ± 0.2 , 18.70 ± 0.2 , 22.21 ± 0.2 및 $24.99 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 6

제5항에 있어서, 약 9.11 ± 0.2 , 16.93 ± 0.2 , 18.70 ± 0.2 , 20.54 ± 0.2 , 20.78 ± 0.2 , 22.21 ± 0.2 및 $24.99 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 7

제4항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 XRPD 패턴은 약 4.47 ± 0.2 , 12.45 ± 0.2 , 14.51 ± 0.2 , 22.70 ± 0.2 및 $26.54 \pm 0.2^\circ$ 2θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는, 결정질 형태.

청구항 8

제4항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 표 1에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, **도 1A**와 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타내는 형태 A인, 결정질 형태.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 약 199℃에서 개시되는 흡열 피크를 포함하는 시차 주사 열량분석법(differential scanning calorimetry: DSC) 서모그램을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 열중량 분석(thermogravimetric analysis: TGA)에 의해 약 25℃ 내지 약 160℃에서 약 0.6%의 중량 백분율 손실을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 12

제1항에 있어서, 화합물 I의 약제학적 염 또는 화합물 I의 약제학적으로 허용 가능한 염 용매화물의 결정질 형태인, 결정질 형태.

청구항 13

제12항에 있어서, 포스페이트 염, 염산염, 설페이트 염, 메실레이트 염, 벤젠설포네이트 염, 토실레이트 염, 푸마레이트 염, 말리에이트 염(maleate salt), L-타르트레이트 염, 시트레이트 염 및 석시네이트 염 또는 이의 용매화물로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 I의 약제학적으로 허용 가능한 염의 결정질 형태인, 결정질 형태.

청구항 14

제12항 또는 제13항에 있어서, 화합물 I 또는 이의 용매화물의 포스페이트 염의 결정질 형태인, 결정질 형태.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 결정질 형태는 수화물인, 결정질 형태.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 수화물은 채널 수화물(channel hydrate)인, 결정질 형태.

청구항 17

제12항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 약 5.33 ± 0.2 , 15.97 ± 0.2 및 $22.97 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 18

제17항에 있어서, 약 5.33 ± 0.2 , 10.63 ± 0.2 , 15.97 ± 0.2 , 20.95 ± 0.2 및 $22.97 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 19

제18항에 있어서, 약 5.33 ± 0.2 , 10.63 ± 0.2 , 15.97 ± 0.2 , 20.26 ± 0.2 , 20.95 ± 0.2 , 22.71 ± 0.2 및 $22.97 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 20

제17항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 XRPD 패턴은 약 7.24 ± 0.2 , 14.94 ± 0.2 , 18.64 ± 0.2 , 18.99 ± 0.2 및 $21.34 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는, 결정질 형태.

청구항 21

제14항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, **표 2**에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 22

제14항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, **도 2A**와 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타내는 형태 A*인, 결정질 형태.

청구항 23

제14항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 약 8.5℃에서 흡열 피크를 포함하는 시차 주사 열량분석법(DSC) 서모그램을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 24

제14항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 약 189℃에서 개시되는 흡열 피크를 포함하는 시차 주사 열량분석법(DSC) 서모그램을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 25

제14항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 열중량 분석(TGA)에 의해 약 34℃ 내지 약 170℃에서 약 3.75%의 중량 백분을 손실을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 26

제12항 또는 제13항에 있어서, 화합물 I 또는 이의 용매화물의 벤젠설포네이트 염의 결정질 형태인, 결정질 형태.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 화합물 I 벤젠설포네이트 염은 무수 또는 비용매화된, 결정질 형태.

청구항 28

제26항 또는 제27항에 있어서, 약 7.36 ± 0.2 , 18.92 ± 0.2 및 $19.54 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 29

제28항에 있어서, 약 7.36 ± 0.2 , 14.71 ± 0.2 , 18.52 ± 0.2 , 18.92 ± 0.2 및 $19.54 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 30

제29항에 있어서, 약 7.36 ± 0.2 , 10.08 ± 0.2 , 14.71 ± 0.2 , 18.52 ± 0.2 , 18.92 ± 0.2 , 19.54 ± 0.2 및 $21.31 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 31

제28항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 XRPD 패턴은 약 15.50 ± 0.2 , 18.23 ± 0.2 , 22.72 ± 0.2 , 23.22 ± 0.2 및 $24.63 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는, 결정질 형태.

청구항 32

제26항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, **표 3**에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 33

제26항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, **도 3A**와 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타내는 형태 A**인, 결정질 형태.

청구항 34

제26항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 약 250℃에서 분해를 나타내는 시차 주사 열량분석법(DSC) 서모그

램을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 35

제26항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 열중량 분석(TGA)에 의해 약 34℃ 내지 약 190℃에서 약 1.1%의 중량 백분율 손실을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 36

제12항 또는 제13항에 있어서, 화합물 I 또는 이의 용매화물의 말리에이트 염의 결정질 형태인, 결정질 형태.

청구항 37

제36항에 있어서, 상기 결정질 형태는 수화물인, 결정질 형태.

청구항 38

제36항 또는 제37항에 있어서, 약 4.78 ± 0.2 , 7.07 ± 0.2 및 $19.83 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 39

제38항에 있어서, 약 4.78 ± 0.2 , 7.07 ± 0.2 , 12.27 ± 0.2 , 19.83 ± 0.2 및 $20.84 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 40

제39항에 있어서, 약 4.78 ± 0.2 , 7.07 ± 0.2 , 12.27 ± 0.2 , 19.83 ± 0.2 , 20.84 ± 0.2 , 20.98 ± 0.2 및 $24.35 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 41

제38항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 XRPD 패턴은 약 18.25 ± 0.2 , 18.45 ± 0.2 , 22.88 ± 0.2 , 23.82 ± 0.2 및 $23.84 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는, 결정질 형태.

청구항 42

제36항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 표 4에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 43

제36항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 도 4A와 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타내는 형태 B*인, 결정질 형태.

청구항 44

제36항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 약 10℃에서 흡열 피크를 포함하는 시차 주사 열량분석법(DSC) 서모그램을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 45

제36항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 약 166℃에서 개시되는 흡열 피크를 포함하는 시차 주사 열량분석법(DSC) 서모그램을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 46

제36항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 열중량 분석(TGA)에 의해 약 34℃ 내지 약 130℃에서 약 1.8%의 중량 백분율 손실을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 47

제12항 또는 제13항에 있어서, 화합물 I 또는 이의 용매화물의 염산염의 결정질 형태인, 결정질 형태.

청구항 48

제47항에 있어서, 약 4.83 ± 0.2 , 7.14 ± 0.2 및 $9.20 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 49

제48항에 있어서, 약 4.83 ± 0.2 , 5.38 ± 0.2 , 7.14 ± 0.2 , 9.20 ± 0.2 및 $22.78 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 50

제48항 또는 제49항에 있어서, 상기 XRPD 패턴은 약 15.03 ± 0.2 , 20.32 ± 0.2 , 21.12 ± 0.2 , 22.45 ± 0.2 , 23.57 ± 0.2 , 24.66 ± 0.2 및 $27.45 \pm 0.2^\circ$ 2θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는, 결정질 형태.

청구항 51

제47항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, **표 5**에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 52

제47항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, **도 5A**와 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타내는 형태 A-1인, 결정질 형태.

청구항 53

제47항에 있어서, 약 7.40 ± 0.2 , 23.26 ± 0.2 및 $24.21 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 54

제53항에 있어서, 약 4.48 ± 0.2 , 7.40 ± 0.2 , 7.79 ± 0.2 , 23.26 ± 0.2 및 $24.21 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 55

제53항 또는 제54항에 있어서, 상기 XRPD 패턴은 약 9.73 ± 0.2 , 10.12 ± 0.2 , 12.93 ± 0.2 , 13.96 ± 0.2 , 16.08 ± 0.2 , 18.93 ± 0.2 , 20.79 ± 0.2 및 $22.33 \pm 0.2^\circ$ 2θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는, 결정질 형태.

청구항 56

제53항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, **표 6**에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 57

제53항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, **도 6A**와 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타내는 형태 B-1인, 결정질 형태.

청구항 58

제12항 또는 제13항에 있어서, 화합물 I 또는 이의 용매화물의 설페이트 염의 결정질 형태인, 결정질 형태.

청구항 59

제58항에 있어서, 약 6.95 ± 0.2 , 9.52 ± 0.2 및 $9.82 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 60

제59항에 있어서, 약 6.95 ± 0.2 , 9.52 ± 0.2 , 9.82 ± 0.2 , 12.92 ± 0.2 및 $19.46 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서 피크를 포함하는

X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 61

제59항 또는 제60항에 있어서, 상기 XRPD 패턴은 약 13.77 ± 0.2 , 15.30 ± 0.2 , $25.63 \pm 0.2^\circ$ 2θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는, 결정질 형태.

청구항 62

제58항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, **표 7**에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 63

제58항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, **도 7A**와 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타내는 형태 A-2인, 결정질 형태.

청구항 64

제58항에 있어서, 약 17.85 ± 0.2 , 20.29 ± 0.2 및 $24.63 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 65

제64항에 있어서, 약 17.85 ± 0.2 , 20.29 ± 0.2 , 23.26 ± 0.2 , 24.63 ± 0.2 및 $24.74 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 66

제64항 또는 제65항에 있어서, 약 8.96 ± 0.2 , 12.77 ± 0.2 , 15.31 ± 0.2 , 16.68 ± 0.2 , 19.14 ± 0.2 , 20.95 ± 0.2 , 20.96 ± 0.2 및 $27.78 \pm 0.2^\circ$ 2θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 67

제64항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, **표 8**에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 68

제64항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, **도 8A**와 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타내는 형태 B-2인, 결정질 형태.

청구항 69

제12항 또는 제13항에 있어서, 화합물 I 또는 이의 용매화물의 메실레이트 염의 결정질 형태인, 결정질 형태.

청구항 70

제69항에 있어서, 약 10.23 ± 0.2 , 14.18 ± 0.2 및 $18.56 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 71

제70항에 있어서, 약 5.41 ± 0.2 , 7.09 ± 0.2 , 10.23 ± 0.2 , 14.18 ± 0.2 및 $18.56 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 72

제70항 또는 제71항에 있어서, 약 3.55 ± 0.2 , 10.78 ± 0.2 , 12.45 ± 0.2 , 18.76 ± 0.2 , 19.82 ± 0.2 , 21.89 ± 0.2 , 22.32 ± 0.2 및 $23.24 \pm 0.2^\circ$ 2θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 73

제69항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, **표 9**에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 74

제69항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, **도 9A**와 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타내는 형태 A-3인, 결정질 형태.

청구항 75

제69항에 있어서, 약 4.80 ± 0.2 , 7.20 ± 0.2 및 $19.93 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 76

제75항에 있어서, 약 4.80 ± 0.2 , 7.20 ± 0.2 , 18.28 ± 0.2 , 19.93 ± 0.2 및 $21.17 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 77

제75항 또는 제76항에 있어서, 약 12.43 ± 0.2 , 14.77 ± 0.2 , 16.08 ± 0.2 , 18.56 ± 0.2 , 22.77 ± 0.2 , 23.04 ± 0.2 , 23.86 ± 0.2 및 $24.43 \pm 0.2^\circ$ 2θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 78

제75항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, **표 10**에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 79

제75항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, **도 10A**와 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타내는 형태 B-3인, 결정질 형태.

청구항 80

제69항에 있어서, 약 7.09 ± 0.2 , 16.73 ± 0.2 및 $22.68 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 81

제80항에 있어서, 약 6.89 ± 0.2 , 7.09 ± 0.2 , 16.73 ± 0.2 , 22.34 ± 0.2 및 $22.68 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 82

제80항 또는 제81항에 있어서, 약 9.24 ± 0.2 , 16.02 ± 0.2 , 16.73 ± 0.2 , 19.86 ± 0.2 , 21.29 ± 0.2 , 21.81 ± 0.2 , 23.93 ± 0.2 , 24.54 ± 0.2 및 $27.40 \pm 0.2^\circ$ 2θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 83

제80항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, **표 11**에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 84

제80항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, **도 11A**와 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타내는 형태 C-3인, 결정질 형태.

청구항 85

제12항 또는 제13항에 있어서, 화합물 I 또는 이의 용매화물의 토실레이트 염의 결정질 형태인, 결정질 형태.

청구항 86

제85항에 있어서, 약 7.46 ± 0.2 , 9.99 ± 0.2 및 $19.09 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 87

제86항에 있어서, 약 7.46 ± 0.2 , 9.99 ± 0.2 , 14.89 ± 0.2 , 19.09 ± 0.2 및 $22.39 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 88

제86항 또는 제87항에 있어서, 약 10.61 ± 0.2 , 15.36 ± 0.2 , 17.64 ± 0.2 , 18.27 ± 0.2 , 19.65 ± 0.2 , 19.97 ± 0.2 , 23.10 ± 0.2 및 $25.30 \pm 0.2^\circ$ 2θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 89

제85항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, 표 12에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 90

제85항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 도 12A와 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타내는 형태 A-4인, 결정질 형태.

청구항 91

제12항 또는 제13항에 있어서, 화합물 I 또는 이의 용매화물의 푸마레이트 염의 결정질 형태인, 결정질 형태.

청구항 92

제91항에 있어서, 약 18.12 ± 0.2 , 23.11 ± 0.2 , 및 $23.59 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 93

제92항에 있어서, 약 5.31 ± 0.2 , 18.12 ± 0.2 , 19.79 ± 0.2 , 23.11 ± 0.2 및 $23.59 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 94

제92항 또는 제93항에 있어서, 약 8.50 ± 0.2 , 9.42 ± 0.2 , 13.23 ± 0.2 , 19.12 ± 0.2 , 21.16 ± 0.2 , 25.17 ± 0.2 , 25.68 ± 0.2 및 $28.82 \pm 0.2^\circ$ 2θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 95

제91항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서, 표 13에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 96

제91항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, 도 13A와 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타내는 형태 A-5인, 결정질 형태.

청구항 97

제36항에 있어서, 약 3.99 ± 0.2 , 23.84 ± 0.2 및 $25.40 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 98

제97항에 있어서, 약 3.99 ± 0.2 , 23.70 ± 0.2 , 23.74 ± 0.2 , 23.84 ± 0.2 및 $25.40 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 99

제97항 또는 제98항에 있어서, 약 11.84 ± 0.2 , 17.48 ± 0.2 , 18.85 ± 0.2 , 19.59 ± 0.2 , 19.97 ± 0.2 , 22.75 ± 0.2 , 24.86 ± 0.2 및 $25.97 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 100

제97항 내지 제99항 중 어느 한 항에 있어서, **표 14**에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 101

제97항 내지 제100항 중 어느 한 항에 있어서, **도 14A**와 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타내는 형태 A-6인, 결정질 형태.

청구항 102

제12항 또는 제13항에 있어서, 화합물 I 또는 이의 용매화물의 L-타르트레이트 염의 결정질 형태인, 결정질 형태.

청구항 103

제102항에 있어서, 약 5.61 ± 0.2 , 6.93 ± 0.2 및 $19.66 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 104

제103항에 있어서, 약 5.61 ± 0.2 , 6.93 ± 0.2 , 17.51 ± 0.2 , 19.66 ± 0.2 및 $21.75 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 105

제103항 내지 제104항 중 어느 한 항에 있어서, **표 15**에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 106

제102항 내지 제105항 중 어느 한 항에 있어서, **도 15A**와 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타내는 형태 A-7인, 결정질 형태.

청구항 107

제12항 또는 제13항에 있어서, 화합물 I 또는 이의 용매화물의 시트레이트 염의 결정질 형태인, 결정질 형태.

청구항 108

제107항에 있어서, 약 4.56 ± 0.2 , 9.15 ± 0.2 및 $12.05 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 109

제107항 또는 제108항에 있어서, 약 4.56 ± 0.2 , 9.15 ± 0.2 , 12.05 ± 0.2 , 17.43 ± 0.2 및 $18.63 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서

피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 110

제108항 또는 제109항에 있어서, 약 7.94 ± 0.2 , 15.77 ± 0.2 , 18.27 ± 0.2 , 19.10 ± 0.2 , 20.23 ± 0.2 , 20.88 ± 0.2 , 22.31 ± 0.2 및 $24.02 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 111

제107항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, **표 17**에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 112

제107항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서, **도 17A**와 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타내는 형태 A-8인, 결정질 형태.

청구항 113

제107항에 있어서, 약 5.36 ± 0.2 , 6.85 ± 0.2 및 $20.59 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 114

제113항에 있어서, 약 5.36 ± 0.2 , 6.85 ± 0.2 , 17.81 ± 0.2 , 20.59 ± 0.2 및 $22.81 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 115

제113항 또는 제114항에 있어서, 약 16.08 ± 0.2 , 21.20 ± 0.2 , 25.81 ± 0.2 및 $27.02 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 116

제113항 내지 제115항 중 어느 한 항에 있어서, **표 18**에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 117

제113항 내지 제116항 중 어느 한 항에 있어서, **도 18A**와 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타내는 형태 B-8인, 결정질 형태.

청구항 118

제12항 또는 제13항에 있어서, 화합물 I 또는 이의 용매화물의 석시네이트 염의 결정질 형태인, 결정질 형태.

청구항 119

제118항에 있어서, 약 8.73 ± 0.2 , 20.05 ± 0.2 및 $26.15 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 120

제119항에 있어서, 약 4.08 ± 0.2 , 8.16 ± 0.2 , 8.73 ± 0.2 , 20.05 ± 0.2 및 $26.15 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 121

제119항 또는 제120항에 있어서, 약 6.76 ± 0.2 , 8.96 ± 0.2 , 12.30 ± 0.2 , 19.63 ± 0.2 , 21.10 ± 0.2 , 22.76 ± 0.2 , 25.88 ± 0.2 및 $31.55 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타내는, 결정질

형태.

청구항 122

제118항 내지 제121항 중 어느 한 항에 있어서, **표 19**에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 123

제118항 내지 제122항 중 어느 한 항에 있어서, **도 19A**와 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타내는 형태 A-9인, 결정질 형태.

청구항 124

제14항에 있어서, 약 5.73 ± 0.2 , 17.02 ± 0.2 및 $23.23 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 125

제124항에 있어서, 약 5.73 ± 0.2 , 11.37 ± 0.2 , 17.02 ± 0.2 , 22.70 ± 0.2 및 $23.23 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 126

제124항 또는 제125항에 있어서, 약 6.85 ± 0.2 , 7.39 ± 0.2 , 10.90 ± 0.2 , 14.65 ± 0.2 , 16.13 ± 0.2 , 19.77 ± 0.2 , 19.99 ± 0.2 및 $20.40 \pm 0.2^\circ$ 2θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 127

제124항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, **표 20**에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 128

제124항 내지 제127항 중 어느 한 항에 있어서, **도 20**과 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타내는 형태 B인, 결정질 형태.

청구항 129

제14항 또는 제15항에 있어서, 약 7.66 ± 0.2 , 17.15 ± 0.2 및 $22.09 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 130

제129항에 있어서, 약 5.22 ± 0.2 , 7.66 ± 0.2 , 17.15 ± 0.2 , 22.09 ± 0.2 및 $24.96 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 131

제129항 또는 제130항에 있어서, 약 10.55 ± 0.2 , 11.06 ± 0.2 , 16.81 ± 0.2 , 17.60 ± 0.2 , 19.32 ± 0.2 , 20.88 ± 0.2 , 21.39 ± 0.2 및 $26.46 \pm 0.2^\circ$ 2θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 132

제129항 내지 제131항 중 어느 한 항에 있어서, **표 21**에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 133

제129항 내지 제132항 중 어느 한 항에 있어서, **도 21A**와 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타내는 형태 C인, 결정질 형태.

청구항 134

제14항 또는 제15항에 있어서, 약 4.97 ± 0.2 , 8.09 ± 0.2 및 $23.89 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 135

제134항에 있어서, 약 4.97 ± 0.2 , 8.09 ± 0.2 , 17.46 ± 0.2 , 23.89 ± 0.2 및 $30.74 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 136

제134항 내지 제135항 중 어느 한 항에 있어서, **표 22**에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 137

제134항 내지 제136항 중 어느 한 항에 있어서, **도 22A**와 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타내는 형태 J인, 결정질 형태.

청구항 138

제14항 또는 제15항에 있어서, 약 4.59 ± 0.2 , 13.75 ± 0.2 및 $21.37 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 139

제138항에 있어서, 약 4.59 ± 0.2 , 8.53 ± 0.2 , 13.75 ± 0.2 , 21.37 ± 0.2 및 $23.02 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 140

제138항 또는 제139항에 있어서, 약 6.58 ± 0.2 , 10.08 ± 0.2 , 11.08 ± 0.2 , 24.21 ± 0.2 및 $31.80 \pm 0.2^\circ$ 2θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 141

제138항 내지 제140항 중 어느 한 항에 있어서, **표 23**에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 142

제138항 내지 제141항 중 어느 한 항에 있어서, **도 23A**와 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타내는 형태 K인, 결정질 형태.

청구항 143

제14항 또는 제15항에 있어서, 약 10.66 ± 0.2 , 21.99 ± 0.2 및 $22.38 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 144

제143항에 있어서, 약 10.66 ± 0.2 , 18.78 ± 0.2 , 21.99 ± 0.2 , 22.38 ± 0.2 및 $23.56 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 145

제143항 또는 제144항에 있어서, 약 8.49 ± 0.2 , 11.51 ± 0.2 , 13.62 ± 0.2 , 14.02 ± 0.2 , 15.37 ± 0.2 , $21.35 \pm$

0.2, 23.20 ± 0.2 및 $24.13 \pm 0.2^\circ$ 2θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 146

제143항 내지 제145항 중 어느 한 항에 있어서, **표 24**에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 147

제143항 내지 제146항 중 어느 한 항에 있어서, **도 24**와 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타내는 형태 H2인, 결정질 형태.

청구항 148

제14항에 있어서, 상기 결정질 형태는 용매화물인, 결정질 형태.

청구항 149

제148항에 있어서, 상기 용매화물은 다이메틸설폭사이드(DMSO) 용매화물인, 결정질 형태.

청구항 150

제148항 또는 제149항에 있어서, 약 20.42 ± 0.2 , 20.94 ± 0.2 및 $21.65 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 151

제150항에 있어서, 약 7.21 ± 0.2 , 10.18 ± 0.2 , 20.42 ± 0.2 , 20.94 ± 0.2 및 $21.65 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 152

제150항 또는 제151항에 있어서, 약 5.30 ± 0.2 , 14.41 ± 0.2 , 15.95 ± 0.2 , 19.76 ± 0.2 , 24.22 ± 0.2 , 25.28 ± 0.2 , 27.56 ± 0.2 및 $28.97 \pm 0.2^\circ$ 2θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 153

제150항 내지 제152항 중 어느 한 항에 있어서, **표 25**에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 154

제150항 내지 제153항 중 어느 한 항에 있어서, **도 25A**와 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타내는 형태 E인, 결정질 형태.

청구항 155

제148항 또는 제149항에 있어서, 약 11.11 ± 0.2 , 20.77 ± 0.2 및 $21.32 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 156

제155항에 있어서, 약 10.10 ± 0.2 , 11.11 ± 0.2 , 20.77 ± 0.2 , 21.32 ± 0.2 및 $24.20 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 157

제155항 또는 제156항에 있어서, 약 15.84 ± 0.2 , 16.81 ± 0.2 , 20.19 ± 0.2 , 22.57 ± 0.2 , 22.71 ± 0.2 , 23.15 ± 0.2 , 25.23 ± 0.2 및 $25.60 \pm 0.2^\circ$ 2θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타내는, 결

정질 형태.

청구항 158

제155항 내지 제157항 중 어느 한 항에 있어서, **표 26**에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 159

제155항 내지 제158항 중 어느 한 항에 있어서, **도 26A**와 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타내는 형태 F인, 결정질 형태.

청구항 160

제148항에 있어서, 상기 용매화물은 다이메틸설폭사이드(DMSO)-물 용매화물인, 결정질 형태.

청구항 161

제148항 또는 제160항에 있어서, 약 5.28 ± 0.2 , 15.77 ± 0.2 및 $18.95 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 162

제161항에 있어서, 약 5.28 ± 0.2 , 15.77 ± 0.2 , 18.39 ± 0.2 , 18.95 ± 0.2 및 $21.00 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 163

제161항 또는 제162항에 있어서, 약 10.54 ± 0.2 , 14.81 ± 0.2 , 15.03 ± 0.2 , 20.27 ± 0.2 , 21.79 ± 0.2 , 22.76 ± 0.2 , 23.06 ± 0.2 및 $25.10 \pm 0.2^\circ$ 2θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 164

제161항 내지 제163항 중 어느 한 항에 있어서, **표 27**에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 165

제161항 내지 제164항 중 어느 한 항에 있어서, **도 27A**와 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타내는 형태 G인, 결정질 형태.

청구항 166

제148항에 있어서, 상기 용매화물은 2,2,2-트라이플루오로에탄올(TFE) 용매화물인, 결정질 형태.

청구항 167

제166항에 있어서, 약 8.56 ± 0.2 , 9.63 ± 0.2 및 $20.48 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 168

제167항에 있어서, 약 8.56 ± 0.2 , 9.63 ± 0.2 , 17.91 ± 0.2 , 20.48 ± 0.2 및 $23.87 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 169

제166항 또는 제167항에 있어서, 약 14.85 ± 0.2 , 19.61 ± 0.2 , 21.10 ± 0.2 , 21.60 ± 0.2 , 22.68 ± 0.2 , 23.31 ± 0.2 , 26.98 ± 0.2 및 $29.87 \pm 0.2^\circ$ 2θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 170

제167항 내지 제169항 중 어느 한 항에 있어서, **표 28**에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 171

제167항 내지 제170항 중 어느 한 항에 있어서, **도 28A**와 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타내는 형태 I인, 결정질 형태.

청구항 172

제148항에 있어서, 상기 용매화물은 다이메틸폼아마이드(DMF)-물 헤테로 용매화물인, 결정질 형태.

청구항 173

제172항에 있어서, 약 5.37 ± 0.2 , 10.69 ± 0.2 및 $22.05 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 174

제173항에 있어서, 약 5.37 ± 0.2 , 8.53 ± 0.2 , 10.69 ± 0.2 , 18.86 ± 0.2 및 $22.05 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 175

제173항 또는 제174항에 있어서, 약 3.74 ± 0.2 , 15.39 ± 0.2 , 17.99 ± 0.2 , 18.80 ± 0.2 , 21.46 ± 0.2 , 22.29 ± 0.2 , 23.47 ± 0.2 및 $23.61 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 176

제173항 내지 제175항 중 어느 한 항에 있어서, **표 29**에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 177

제173항 내지 제176항 중 어느 한 항에 있어서, **도 29A**와 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타내는 형태 H1인, 결정질 형태.

청구항 178

제148항에 있어서, 상기 용매화물은 아세톤 용매화물인, 결정질 형태.

청구항 179

제178항에 있어서, 약 10.67 ± 0.2 , 18.77 ± 0.2 및 $22.04 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 180

제179항에 있어서, 약 10.67 ± 0.2 , 17.95 ± 0.2 , 18.77 ± 0.2 , 22.04 ± 0.2 및 $23.64 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 181

제179항 또는 제180항에 있어서, 약 5.35 ± 0.2 , 7.46 ± 0.2 , 8.50 ± 0.2 , 11.51 ± 0.2 , 13.63 ± 0.2 , 15.36 ± 0.2 , 21.35 ± 0.2 및 $25.55 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 182

제179항 내지 제181항 중 어느 한 항에 있어서, **표 30**에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 183

제179항 내지 제182항 중 어느 한 항에 있어서, **도 30**과 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타내는 형태 H3인, 결정질 형태.

청구항 184

제148항에 있어서, 상기 용매화물은 테트라하이드로퓨란(THF) 용매화물인, 결정질 형태.

청구항 185

제184항에 있어서, 약 5.32 ± 0.2 , 22.00 ± 0.2 및 $22.34 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 186

제185항에 있어서, 약 5.32 ± 0.2 , 10.63 ± 0.2 , 18.74 ± 0.2 , 22.00 ± 0.2 및 $22.34 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 187

제185항 또는 제186항에 있어서, 약 7.41 ± 0.2 , 8.47 ± 0.2 , 11.48 ± 0.2 , 11.75 ± 0.2 , 13.62 ± 0.2 , 14.01 ± 0.2 , 17.90 ± 0.2 , 23.05 ± 0.2 및 $23.54 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 188

제185항 내지 제187항 중 어느 한 항에 있어서, **표 31**에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 189

제185항 내지 제188항 중 어느 한 항에 있어서, **도 31**과 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타내는 형태 H4인, 결정질 형태.

청구항 190

제148항 또는 제149항에 있어서, 약 15.55 ± 0.2 , 18.84 ± 0.2 및 $21.66 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 191

제190항에 있어서, 약 5.33 ± 0.2 , 15.55 ± 0.2 , 18.84 ± 0.2 , 21.30 ± 0.2 및 $21.66 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 192

제190항 또는 제191항에 있어서, 약 7.54 ± 0.2 , 10.63 ± 0.2 , 11.32 ± 0.2 , 13.54 ± 0.2 , 17.98 ± 0.2 , 20.90 ± 0.2 , 22.52 ± 0.2 및 $23.36 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 193

제190항 내지 제192항 중 어느 한 항에 있어서, **표 32**에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 194

제190항 내지 제193항 중 어느 한 항에 있어서, 도 32와 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타내는 형태 H5인, 결정질 형태.

청구항 195

제148항에 있어서, 상기 용매화물은 벤질 알코올 용매화물인, 결정질 형태.

청구항 196

제195항에 있어서, 약 5.27 ± 0.2 , 21.64 ± 0.2 및 $22.35 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 197

제195항에 있어서, 약 5.27 ± 0.2 , 18.67 ± 0.2 , 21.64 ± 0.2 , 21.99 ± 0.2 및 $22.35 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 198

제195항에 있어서, 약 8.38 ± 0.2 , 10.55 ± 0.2 , 11.47 ± 0.2 , 11.71 ± 0.2 , 13.44 ± 0.2 , 13.96 ± 0.2 , 15.45 ± 0.2 및 $23.36 \pm 0.2^\circ$ 2θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 199

제196항 내지 제198항 중 어느 한 항에 있어서, 표 33에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타내는, 결정질 형태.

청구항 200

제196항 내지 제199항 중 어느 한 항에 있어서, 도 33과 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타내는 형태 H6인, 결정질 형태.

청구항 201

제1항 내지 제200항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 형태는 약 80% 내지 약 99%의 범위에서 순도를 갖는, 결정질 형태.

청구항 202

제1항 내지 제200항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 형태는 약 95% 이상의 순도를 갖는, 결정질 형태.

청구항 203

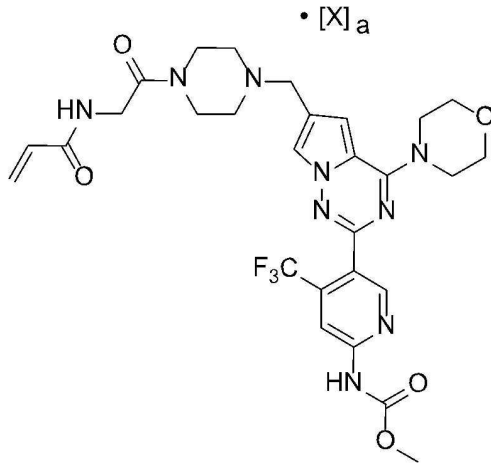
제1항 내지 제200항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 형태는 약 99% 이상의 순도를 갖는, 결정질 형태.

청구항 204

제4항 내지 제9항, 제17항 내지 제22항, 제28항 내지 제33항, 제38항 내지 제43항, 제48항 내지 제57항, 제59항 내지 제68항, 제70항 내지 제84항, 제86항 내지 제90항, 제92항 내지 제101항, 제103항 내지 제106항, 제108항 내지 제117항, 제119항 내지 제147항, 제150항 내지 제159항, 제161항 내지 제165항, 제167항 내지 제171항, 제173항 내지 제177항, 제179항 내지 제183항, 제185항 내지 제194항 및 제196항 내지 제200항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 XRPD 패턴은 Cu K α 방사선을 사용하여 얻은, 결정질 형태.

청구항 205

제1항에 있어서, 상기 결정질 형태는 하기 화학식 (I-A)의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 결정질 형태:

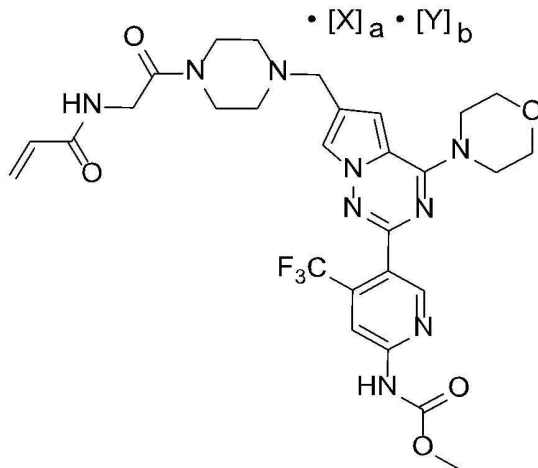


(I-A)

식 중, X는 약제학적으로 허용 가능한 산이고; 그리고
a는 약 0.5 내지 약 2이다.

청구항 206

제1항에 있어서, 상기 결정질 형태는 하기 화학식 (I-B)의 결정질 형태인, 결정질 형태:

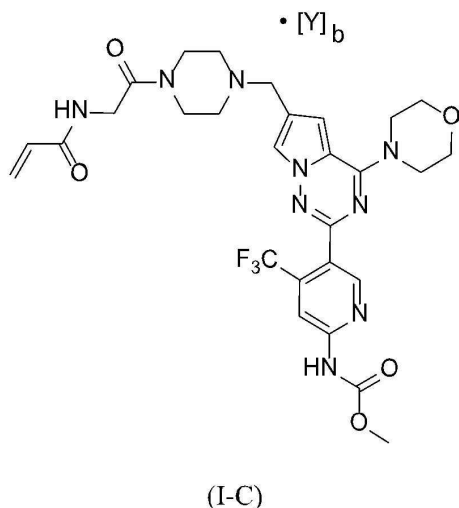


(I-B)

식 중,
Y는 용매이고;
X는 약제학적으로 허용 가능한 산이며;
a는 약 0.5 내지 약 2; 그리고
b는 약 0.5 내지 약 5이다.

청구항 207

제1항에 있어서, 상기 결정질 형태는 하기 화학식 (I-C)의 결정질 형태인, 결정질 형태:



식 중, Y는 용매이고; 그리고

b는 약 0.5 내지 약 5이다.

청구항 208

제205항 또는 제206항에 있어서, X는 인산, 염산, 황산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산, 푸마르산, 말레산, L-타르타르산, 시트르산 및 석신산인, 결정질 형태.

청구항 209

제205항, 제206항 및 제208항 중 어느 한 항에 있어서, a는 약 1인, 결정질 형태.

청구항 210

제206항 또는 제207항에 있어서, 상기 용매는 물, 아세톤, 벤질 알코올, DMF, DMSO, THF, TFE 또는 이들의 조합물인, 결정질 형태.

청구항 211

제206항 내지 제210항 중 어느 한 항에 있어서, b는 약 0.5, 약 1, 약 1.5, 약 2, 약 2.5, 약 3, 약 3.5, 약 4 또는 약 4.5인, 화합물.

청구항 212

제206항 내지 제210항 중 어느 한 항에 있어서, b는 약 1.5 내지 약 2인, 화합물.

청구항 213

제1항 내지 제212항 중 어느 한 항의 결정질 형태 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 조성물.

청구항 214

제213항에 있어서, 1종 이상의 추가 치료제를 더 포함하는, 조성물.

청구항 215

암 치료를 필요로 하는 대상체의 암 치료 방법으로서, 유효량의 제1항 내지 제212항 중 어느 한 항의 결정질 형태 또는 제213항 또는 제214항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 216

제215항에 있어서, 상기 암은 PIK3CA 유전자에 돌연변이를 갖는, 방법.

청구항 217

제215항 또는 제216항에 있어서, 상기 암은 췌장암, 항문암, 방광암, 유방암, 유방암, 자궁경부암, 결장암, 결장직장암, 자궁내막암, 식도암, 위암, 신경교종, 두경부암, 혈액암, 폐암, 간암, 난소암, 췌장암, 음경암, 전립선암, 신장암, 침샘암, 피부암, 질암 및 요로상피암인, 방법.

청구항 218

제217항에 있어서, 상기 혈액암은 백혈병, 림프종 또는 골수종인, 방법.

청구항 219

포스포이노시타이드 3-키나제(PI3K)의 저해를 필요로 하는 대상체에서 포스포이노시타이드 3-키나제를 저해하는 방법으로서, 유효량의 제1항 내지 제212항 중 어느 한 항의 결정질 형태 또는 제213항 또는 제214항의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 220

화합물 I 또는 이의 용매화물의 염.

청구항 221

제220항에 있어서, 상기 염은 화합물 I 또는 이의 용매화물의 포스페이트 염인, 염.

청구항 222

포스포이노시타이드 3-키나제(PI3K)를 저해하기 위한 수단.

청구항 223

포스포이노시타이드 3-키나제(PI3K)에 공유 결합하고 PI3K를 저해하기 위한 수단.

청구항 224

제222항 또는 제223항에 있어서, 상기 수단은 염의 형태인, 수단.

청구항 225

제222항 내지 제224항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 수단은 결정질 형태인, 수단.

청구항 226

제225항에 있어서, 상기 결정질 형태는 형태 A, 형태 A*, 형태 A**, 형태 B*, 형태 A-1, 형태 B-1, 형태 A-2, 형태 B-2, 형태 A-3, 형태 B-3, 형태 C-3, 형태 A-4, 형태 A-5, 형태 A-6, 형태 A-7, 형태 B-7, 형태 A-8, 형태 B-8, 형태 A-9, 형태 B, 형태 C, 형태 J, 형태 K, 형태 H2, 형태 E, 형태 F, 형태 G, 형태 I, 형태 H1, 형태 H3, 형태 H4, 형태 H5 및/또는 형태 H6을 포함할 수 있는, 수단.

청구항 227

약제학적 조성물로서, 포스포이노시타이드 3-키나제(PI3K)를 저해하기 위한 수단 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 228

약제학적 조성물로서, 포스포이노시타이드 3-키나제(PI3K)에 공유 결합하고 PI3K를 저해하기 위한 수단을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 229

제227항 또는 제228항에 있어서, 상기 수단은 염의 형태인, 약제학적 조성물.

청구항 230

제227항 내지 제229항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 수단은 결정질 형태인, 약제학적 조성물.

청구항 231

제230항에 있어서, 상기 결정질 형태는 형태 A, 형태 A*, 형태 A**, 형태 B*, 형태 A-1, 형태 B-1, 형태 A-2, 형태 B-2, 형태 A-3, 형태 B-3, 형태 C-3, 형태 A-4, 형태 A-5, 형태 A-6, 형태 A-7, 형태 B-7, 형태 A-8, 형태 B-8, 형태 A-9, 형태 B, 형태 C, 형태 J, 형태 K, 형태 H2, 형태 E, 형태 F, 형태 G, 형태 I, 형태 H1, 형태 H3, 형태 H4, 형태 H5 및/또는 형태 H6을 포함할 수 있는, 약제학적 조성물.

청구항 232

제213항 내지 제215항 또는 제227항 내지 제231항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 형태는 상기 약제학적 조성물에서 적어도 약 70% 순수한, 약제학적 조성물.

청구항 233

제232항에 있어서, 상기 결정질 형태는 상기 약제학적 조성물에서 적어도 약 80% 순수한, 약제학적 조성물.

청구항 234

제232항에 있어서, 상기 결정질 형태는 상기 약제학적 조성물에서 적어도 약 90% 순수한, 약제학적 조성물.

청구항 235

제232항에 있어서, 상기 결정질 형태는 상기 약제학적 조성물에서 적어도 95% 순수한, 약제학적 조성물.

청구항 236

제232항에 있어서, 상기 결정질 형태는 상기 약제학적 조성물에서 적어도 99% 순수한, 약제학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2022년 3월 24일자로 출원된 특허 출원 PCT/CN2022/082752에 대한 우선권을 주장하며, 이의 내용은 본 명세서에 모든 목적을 위해 전문이 참조에 의해 인용된다.

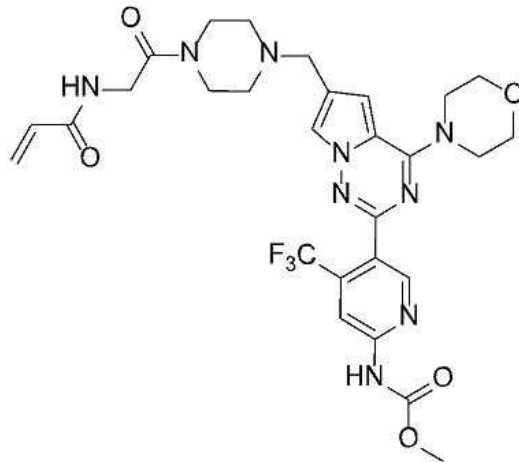
배경 기술

[0003] 포스포티딜이노시톨 3-키나제(PI3K)는 포스포티딜이노시톨 및 이의 유도체의 이노시톨 고리의 3-위치에 포스페이트의 전달을 촉매하여 포스포이노시톨-3-포스페이트(PI(3)P), 포스포이노시톨-3,4-다이포스페이트(PI(3,4)P₂) 및 포스포이노시톨-3,4,5-트라이포스페이트(PI(3,4,5)P₃)를 생성하고, 결국 플렉스트린-상동성, FYVE, Phox 및 기타 인지질-결합 도메인을 함유하는 단백질을 종종 원형질막에서 다양한 신호전달 복합체에 도킹함으로써 신호전달 캐스케이드에서 2차 전령으로서 작용하는, 지질 키나제의 패밀리를 포함한다((Vanhaesebroeck et al., *Annu. Rev. Biochem* 70:535 (2001); Katso et al., *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 17:615 (2001)). PI3K는 이들의 구조적 특징 및 기질 특이성에 따라 3개의 분류로 나누었다. 클래스 IA PI3K는 p110 촉매적 서브유닛 및 p85 조절 서브유닛으로 구성된 이형이량체이다. 포유류에서, p110 촉매적 아이소폼: p110 α , p110 β 및 p110 δ 를 각각 암호화하는 3개의 유전자 PIK3CA, PIK3CB 및 PIK3CD가 있다. 또한, 총괄적으로 p85로 불리는 p85 α (및 이의 스플라이싱 변이체 p55 α 및 p50 α), p85 β 및 p55 γ 조절 서브유닛을 각각 암호화하는 3개의 유전자, 즉, PIK3R1, PIK3R2 및 PIK3R3가 있다. p85/55/50 서브유닛의 모듈 도메인은 활성화된 수용체 및 세포질 타이로신 키나제의 특정 서열 맥락에서 포스포타이로신 잔기에 결합하여, 클래스 IA PI3K의 활성화 및 위치를 결정하는 Src 상동성(SH2) 도메인을 포함한다. 클래스 IB PI3K는 촉매적 서브유닛 p110 γ 및 조절 서브유닛 p101로 구성된 이형이량체이다. p110 γ 는 주로 백혈구에서 발현되고, GPCR에 의해 직접 활성화될 수 있다. 클래스 II PI3K는 단일 촉매적 서브유닛만을 갖는 단량체이다. 클래스 III PI3K는 단일 촉매적 서브유닛 Vps34(효모 액포 단백

질-분류 결합 34의 상동체)로 이루어진다. 클래스 I PI3K의 인지질 생성물은 상류의 수용체를 증식, 생존, 주화성, 세포 수송, 운동성, 대사, 염증 및 알레르기 반응, 전사 및 번역을 포함하는 하류의 세포 활성화와 연결한다 (Cantley et al., *Cell* 64:281 (1991); Escobedo and Williams, *Nature* 335:85 (1988); Fantl et al., *Cell* 69:413 (1992)). 다양한 질환의 치료를 위해 PI3K에 결합하고 조절하는 데 대한 이러한 관심과 현재의 필요가 있다.

발명의 내용

[0004] 본 개시내용은 포스포이노시타이드 3-키나제(PI3K) 저해제인 하기 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이의 용매화물, 또는 이의 염 용매화물의 결정질 형태에 관한 것이다.



(화합물 I)

- [0005]
- [0006] 실시형태에서, 화합물 I의 결정질 형태가 본 명세서에 제공된다.
- [0007] 실시형태에서, 화합물 I의 결정질 형태는 무수 또는 비용매화된다.
- [0008] 실시형태에서, 화합물 I의 약제학적 염 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 용매화물의 결정질 형태가 본 명세서에 제공된다.
- [0009] 실시형태에서, 화합물 I의 약제학적 염의 결정질 형태가 본 명세서에 제공된다.
- [0010] 실시형태에서, 화합물 I의 용매화물의 결정질 형태가 본 명세서에 제공된다.
- [0011] 실시형태에서, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이의 용매화물 또는 이의 염 용매화물의 결정질 형태를 포함하는 조성물이 본 명세서에 제공된다.
- [0012] 실시형태에서, 본 개시내용은 또한 PI3K, 예를 들어, PI3K α 의 비가역적 저해가 질환 또는 병태를 갖는 대상체에게 치료적 이익을 제공하는 질환 또는 병태를 포함하여, 화합물 I로 다양한 질환 또는 병태를 치료하는 방법에 관한 것이다. 실시형태에서, 본 개시내용은 유효량의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이의 용매화물, 또는 이의 염 용매화물의 결정질 형태, 또는 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이의 용매화물, 또는 이의 염 용매화물을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 암 치료를 필요로 하는 대상체의 암 치료 방법을 제공한다.
- [0013] 실시형태에서, 본 개시내용은 유효량의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이의 용매화물, 또는 이의 염 용매화물의 결정질 형태, 또는 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이의 용매화물, 또는 이의 염 용매화물을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 포스포이노시타이드 3-키나제(PI3K)의 저해를 필요로 하는 대상체에서의 포스포이노시타이드 3-키나제(PI3K)의 저해 방법을 제공한다. 일 실시형태에서, 본 발명은 포스포이노시타이드 3-키나제(PI3K)를 저해하기 위한 수단이다. 다른 실시형태에서, 본 발명은 PI3K를 저해하기 위한 염 수단일 수 있다. 다른 실시형태에서, 본 발명은 PI3K를 저해하기 위한 결정질 수단일 수 있다. 다른 실시형태에서, 본 발명은 PI3K를 저해하기 위한 비결정질 수단일 수 있다. 구체적인 실시형태에서, 결정질 형태는 형태 A, 형태 A*, 형태 A**, 형태 B*, 형태 A-1, 형태 B-1, 형태 A-2, 형태 B-2, 형태 A-3, 형태 B-3, 형태 C-3, 형태 A-4, 형태 A-5, 형태 A-6, 형태 A-7, 형태 B-7, 형태 B-8, 형태 A-9, 형태 B,

형태 C, 형태 J, 형태 K, 형태 H2, 형태 E, 형태 F, 형태 G, 형태 I, 형태 H1, 형태 H3, 형태 H4, 형태 H5 및/또는 형태 H6을 포함할 수 있다.

[0014]

일 실시형태에서, 본 발명은 (a) 포스포이노시타이드 3-키나제(PI3K)를 저해하기 위한 수단, 및 억제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 억제학적 조성물이다. 구체적인 실시형태에서, 수단은 염 형태일 수 있다. 다른 실시형태에서, 조성물은 수단이 결정질 형태인 형태일 수 있다. 구체적인 실시형태에서, 결정질 형태는 형태 A, 형태 A*, 형태 A**, 형태 B*, 형태 A-1, 형태 B-1, 형태 A-2, 형태 B-2, 형태 A-3, 형태 B-3, 형태 C-3, 형태 A-4, 형태 A-5, 형태 A-6, 형태 A-7, 형태 B-7, 형태 B-8, 형태 A-9, 형태 B, 형태 C, 형태 J, 형태 K, 형태 H2, 형태 E, 형태 F, 형태 G, 형태 I, 형태 H1, 형태 H3, 형태 H4, 형태 H5 및/또는 형태 H6을 포함할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0015]

도 1A는 화합물 I의 결정질 형태의 X-선 분말 회절(X-ray powder diffraction: XRPD) 스펙트럼을 나타낸다.

도 1B는 화합물 I의 결정질 형태 A의 시차 주사 열량분석법(differential scanning calorimetry: DSC) 서모그램을 나타낸다.

도 1C는 화합물 I의 결정질 형태 A의 열중량 분석(thermogravimetric analysis: TGA) 서모그램을 나타낸다.

도 1D는 화합물 I의 결정질 형태 A의 동적 증기 수착(dynamic vapor sorption: DVS) 등온선 플롯을 나타낸다.

도 2A는 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 A*의 X-선 분말 회절(XRPD) 스펙트럼을 나타낸다.

도 2B는 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 A*의 시차 주사 열량분석법(DSC) 서모그램을 나타낸다.

도 2C는 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 A*의 열중량 분석(TGA) 서모그램을 나타낸다.

도 2D는 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 A*의 동적 증기 수착(DVS) 등온선 플롯을 나타낸다.

도 3A는 화합물 I 벤젠설포네이트 염의 결정질 형태 A**의 X-선 분말 회절(XRPD) 스펙트럼을 나타낸다.

도 3B는 화합물 I 벤젠설포네이트 염의 결정질 형태 A**의 시차 주사 열량분석법(DSC) 서모그램을 나타낸다.

도 3C는 화합물 I 벤젠설포네이트 염의 결정질 형태 A**의 열중량 분석(TGA) 서모그램을 나타낸다.

도 3D는 화합물 I 벤젠설포네이트 염의 결정질 형태 A**의 동적 증기 수착(DVS) 등온선 플롯을 나타낸다.

도 4A는 화합물 I 말리에이트 염(maleate salt)의 결정질 형태 B*의 X-선 분말 회절(XRPD) 스펙트럼을 나타낸다.

도 4B는 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태 B*의 시차 주사 열량분석법(DSC) 서모그램을 나타낸다.

도 4C는 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태 B*의 열중량 분석(TGA) 서모그램을 나타낸다.

도 4D는 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태 B*의 동적 증기 수착(DVS) 등온선 플롯을 나타낸다.

도 5A는 화합물 I 염산염의 결정질 형태 A-1의 X-선 분말 회절(XRPD) 스펙트럼을 나타낸다.

도 5B는 화합물 I 염산염의 형태 A-1의 시차 주사 열량분석법(DSC) 서모그램을 나타낸다.

도 6A는 화합물 I 염산염의 결정질 형태 B-1의 X-선 분말 회절(XRPD) 스펙트럼을 나타낸다.

도 6B는 화합물 I 염산염의 결정질 형태 B-1의 시차 주사 열량분석법(DSC) 서모그램을 나타낸다.

도 7A는 화합물 I 설페이트 염의 결정질 형태 A-2의 X-선 분말 회절(XRPD) 스펙트럼을 나타낸다.

도 7B는 화합물 I 설페이트 염의 결정질 형태 A-2의 시차 주사 열량분석법(DSC) 서모그램을 나타낸다.

도 8A는 화합물 I 설페이트 염의 결정질 형태 B-2의 X-선 분말 회절(XRPD) 스펙트럼을 나타낸다.

도 8B는 화합물 I 설페이트 염의 결정질 형태 B-2의 시차 주사 열량분석법(DSC) 서모그램을 나타낸다.

도 9A는 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태 A-3의 X-선 분말 회절(XRPD) 스펙트럼을 나타낸다.

도 9B는 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태 A-3의 시차 주사 열량분석법(DSC) 서모그램을 나타낸다.

- 도 10A는 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태 B-3의 X-선 분말 회절(XRPD) 스펙트럼을 나타낸다.
- 도 10B는 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태 B-3의 시차 주사 열량분석법(DSC) 서모그램을 나타낸다.
- 도 11A는 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태 C-3의 X-선 분말 회절(XRPD) 스펙트럼을 나타낸다.
- 도 11B는 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태 C-3의 시차 주사 열량분석법(DSC) 서모그램을 나타낸다.
- 도 12A는 화합물 I 토실레이트 염의 결정질 형태 A-4의 X-선 분말 회절(XRPD) 스펙트럼을 나타낸다.
- 도 12B는 화합물 I 토실레이트 염의 결정질 형태 A-4의 시차 주사 열량분석법(DSC) 서모그램을 나타낸다.
- 도 13A는 화합물 I 푸마레이트 염의 결정질 형태 A-5의 X-선 분말 회절(XRPD) 스펙트럼을 나타낸다.
- 도 13B는 화합물 I 푸마레이트 염의 결정질 형태 A-5의 시차 주사 열량분석법(DSC) 서모그램을 나타낸다.
- 도 14A는 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태 A-6의 X-선 분말 회절(XRPD) 스펙트럼을 나타낸다.
- 도 14B는 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태 A-6의 시차 주사 열량분석법(DSC) 서모그램을 나타낸다.
- 도 15A는 화합물 I L-타르트레이트 염의 결정질 형태 A-7의 X-선 분말 회절(XRPD) 스펙트럼을 나타낸다.
- 도 15B는 화합물 I L-타르트레이트 염의 결정질 형태 A-7의 시차 주사 열량분석법(DSC) 서모그램을 나타낸다.
- 도 16A는 화합물 I L-타르트레이트 염의 결정질 형태 B-7의 X-선 분말 회절(XRPD) 스펙트럼을 나타낸다.
- 도 16B는 화합물 I L-타르트레이트 염의 결정질 형태 B-7의 시차 주사 열량분석법(DSC) 서모그램을 나타낸다.
- 도 17A는 화합물 I 시트레이트 염의 결정질 형태 A-8의 X-선 분말 회절(XRPD) 스펙트럼을 나타낸다.
- 도 17B는 화합물 I 시트레이트 염의 결정질 형태 A-8의 시차 주사 열량분석법(DSC) 서모그램을 나타낸다.
- 도 18A는 화합물 I 시트레이트 염의 결정질 형태 B-8의 X-선 분말 회절(XRPD) 스펙트럼을 나타낸다.
- 도 18B는 화합물 I 시트레이트 염의 결정질 형태 B-8의 시차 주사 열량분석법(DSC) 서모그램을 나타낸다.
- 도 19A는 화합물 I 석시네이트 염의 결정질 형태 A-9의 X-선 분말 회절(XRPD) 스펙트럼을 나타낸다.
- 도 19B는 화합물 I 석시네이트 염의 결정질 형태 A-9의 시차 주사 열량분석법(DSC) 서모그램을 나타낸다.
- 도 20는 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 B의 X-선 분말 회절(XRPD) 스펙트럼을 나타낸다.
- 도 21A는 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 C의 X-선 분말 회절(XRPD) 스펙트럼을 나타낸다.
- 도 21B는 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 C의 시차 주사 열량분석법(DSC) 서모그램을 나타낸다.
- 도 21C는 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 C의 열중량 분석(TGA) 서모그램을 나타낸다.
- 도 22A는 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 J의 X-선 분말 회절(XRPD) 스펙트럼을 나타낸다.
- 도 22B는 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 J의 시차 주사 열량분석법(DSC) 서모그램을 나타낸다.
- 도 22C는 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 J의 열중량 분석(TGA) 서모그램을 나타낸다.
- 도 23A는 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 K의 X-선 분말 회절(XRPD) 스펙트럼을 나타낸다.
- 도 23B는 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 K의 시차 주사 열량분석법(DSC) 서모그램을 나타낸다.
- 도 23C는 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 K의 열중량 분석(TGA) 서모그램을 나타낸다.
- 도 24는 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H2의 X-선 분말 회절(XRPD) 스펙트럼을 나타낸다.
- 도 25A는 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 E의 X-선 분말 회절(XRPD) 스펙트럼을 나타낸다.
- 도 25B는 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 E의 시차 주사 열량분석법(DSC) 서모그램을 나타낸다.
- 도 25C는 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 E의 열중량 분석(TGA) 서모그램을 나타낸다.
- 도 26A는 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 F의 X-선 분말 회절(XRPD) 스펙트럼을 나타낸다.
- 도 26B는 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 F의 시차 주사 열량분석법(DSC) 서모그램을 나타낸다.

- 도 26C는 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 F의 열중량 분석(TGA) 서모그램을 나타낸다.
- 도 27A는 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 G의 X-선 분말 회절(XRPD) 스펙트럼을 나타낸다.
- 도 27B는 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 G의 시차 주사 열량분석법(DSC) 서모그램을 나타낸다.
- 도 27C는 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 G의 열중량 분석(TGA) 서모그램을 나타낸다.
- 도 28A는 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 I의 X-선 분말 회절(XRPD) 스펙트럼을 나타낸다.
- 도 28B는 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 I의 시차 주사 열량분석법(DSC) 서모그램을 나타낸다.
- 도 28C는 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 I의 열중량 분석(TGA) 서모그램을 나타낸다.
- 도 29A는 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H1의 X-선 분말 회절(XRPD) 스펙트럼을 나타낸다.
- 도 29B는 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H1의 시차 주사 열량분석법(DSC) 서모그램을 나타낸다.
- 도 29C는 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H1의 열중량 분석(TGA) 서모그램을 나타낸다.
- 도 30은 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H3의 X-선 분말 회절(XRPD) 스펙트럼을 나타낸다.
- 도 31은 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H4의 X-선 분말 회절(XRPD) 스펙트럼을 나타낸다.
- 도 32는 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H5의 X-선 분말 회절(XRPD) 스펙트럼을 나타낸다.
- 도 33은 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H6의 X-선 분말 회절(XRPD) 스펙트럼을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0016] 정의
- [0017] 편리함을 위해, 본 명세서, 실시예 및 청구범위에서 사용되는 특정 용어는 본 명세서에서 수집된다. 달리 정의되지 않는 한, 본 개시내용에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 본 개시내용이 속하는 기술분야의 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다.
- [0018] 본 명세서 전체적으로, 용어 "약" 및/또는 "대략"은 수치적 값 및/또는 범위와 함께 사용될 수 있다. 용어 "약"은 열거된 값 근처의 해당 값을 의미하는 것으로 이해된다. 더 나아가, 어구 "약 [값] 미만" 또는 "약 [값] 초과"는 본 명세서에 제공된 용어 "약"의 정의를 고려하여 이해되어야 한다. 용어 "약"과 "대략"은 상호 호환 가능하게 사용될 수 있다.
- [0019] 본 명세서 전체적으로, 수치적 범위는 특정 양에 대해 제공된다. 이러한 범위는 이의 모든 하위범위를 포함한다는 것이 이해되어야 한다. 따라서, 범위 "50 내지 80"은 모든 가능한 범위(예를 들어, 51 내지 79, 52 내지 78, 53 내지 77, 54 내지 76, 55 내지 75, 60 내지 70 등)를 포함한다. 더 나아가, 주어진 범위 내의 모든 값은 이에 의해 포괄되는 범위에 대한 중점일 수 있다(예를 들어, 범위 50 내지 80은 중점이 있는 범위, 예컨대, 55 내지 80, 50 내지 75 등을 포함한다).
- [0020] 단수 용어 해당 독립체 중 하나 이상을 지칭하고; 예를 들어, "PI3-키나제(PI3K) 조절제"는 하나 이상의 PI3-키나제(PI3K) 조절제 또는 적어도 1종의 PI3-키나제(PI3K) 조절제를 지칭한다. 실시형태에서, PI3-키나제(PI3K) 조절제는 PI3K α 조절제이다. 이렇게 해서, 단수의 용어, "하나 이상" 및 "적어도 하나"는 본 명세서에서 상호 호환 가능하게 사용된다. 또한, 문맥에서 1종 및 단지 1종의 저해제가 존재하는 것으로 요구되지 않는 한, 단수의 "저해제"에 대한 언급은 1종 초과와 저해제가 존재하는 가능성을 제외하지 않는다.
- [0021] 본 명세서에서 사용되는 동사 "포함하다"는 본 설명 및 청구범위에서 사용되는 바와 같고, 이의 접합은 이의 비제한적 의미에서 단어 다음에 항목이 포함되지만, 구체적으로 언급되지 않은 항목은 제외되지 않는다는 것을 의미하기 위해 사용된다. 본 발명은 적합하게는 청구범위에 기재된 단계, 구성요소 및/또는 시약을 "포함하거나", "이루어지거나", "본질적으로 이루어질 수 있다."
- [0022] 청구범위는 임의의 선택적 구성요소를 제외하기 위해 청구범위가 작성될 수 있다는 것이 추가로 언급된다. 이렇게 해서, 이 언급은 청구범위 구성요소의 인용, 또는 "부정적" 제한의 사용과 관련하여 "유일하게", "단지" 등과 같은 배타적인 용어를 사용하기 위한 선행근거로서 작용하는 것으로 의도된다.
- [0023] 약제학적으로 허용 가능한 염은 염기로서 작용하는 활성 화합물을 무기 또는 유기산과 반응시켜 염, 예를 들어,

염산, 황산, 인산, 메탄설폰산, 캠퍼설폰산, 옥살산, 말레산, 석신산, 시트르산, 폼산, 브로민화수소산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산, 살리실산, 만델산, 카본산 등의 염을 형성함으로써 얻은 것을 포함한다. 당업자는 산부가염이 임의의 다수의 알려진 방법을 통해 적절한 무기 또는 유기산과 화합물의 반응에 의해 제조될 수 있다는 것을 추가로 인식할 것이다.

[0024] 본 명세서에 사용된 바와 같은, "용매화물"은 용매화에 의해 형성된 복합체(본 발명의 활성제의 분자 또는 이온과 용매 분자의 조합), 또는 용질 이온 또는 분자(본 발명의 활성제)와 1종 이상의 용매 분자로 이루어진 응집물을 의미한다. 실시형태에서, 용매화물은 수화물이다. 수화물의 예는 채널 수화물(channel hydrate), 반수화물, 일수화물, 이수화물, 삼수화물, 육수화물, 세스퀴수화물 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 당업자라면 본 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염이 또한 용매화물 형태(용매화물 염)로 존재할 수 있다는 것을 이해하여야 한다. 용매화물은 전형적으로 본 화합물의 제조의 일부인 수화를 통해 또는 본 발명의 무수 화합물에 의한 수분의 천연 흡수를 통해 형성된다. 수화물을 포함하는 용매화물은 화학량론적 비로, 예를 들어, 용매화물당 또는 수화물 분자당 2, 3, 4개의 염 분자로 이루어질 수 있다. 다른 확률, 예를 들어, 해당되는 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 내장될 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 용매가 바람직하다.

[0025] 용어 "치료하는"은 대상체에서 병태 중 적어도 하나의 증상을 완화, 경감, 지연, 감소, 개선 또는 관리하는 것 중 하나 이상을 의미한다. 용어 "치료하는"은 또한 발병을 저지, 지연시키거나(즉, 병태의 임상 징후 전의 기간) 병태가 발생하거나 악화될 위험을 감소시키는 것 중 하나 이상을 의미할 수 있다.

[0026] "유효량"은 상태, 장애 또는 병태를 치료하기 위해 환자에게 투여될 때 이러한 치료를 달성하는 데 충분한 본 발명에 따른 제형의 양을 의미한다. "유효량"은 활성 성분, 치료될 상태, 장애 또는 병태 및 이의 중증도, 및 치료될 포유류의 연령, 체중, 신체 조건 및 반응성에 따라 다를 것이다.

[0027] 용량 또는 양에 적용되는 용어 "치료적으로 유효한"은 약제학적 제형을 필요로 하는 환자에 대한 투여 후 목적하는 임상적 이점을 초래하는 데 충분한 화합물 또는 약제학적 제형의 해당량을 지칭한다.

[0028] 본 명세서에서 사용되는 "대상체"는 인간, 비-인간 영장류, 포유류, 래트, 마우스, 소, 말, 돼지, 양, 염소, 개, 고양이 등일 수 있다. 실시형태에서, 대상체는 인간이다. 실시형태에서, 대상체는 암을 갖거나 암을 가질 위험에 있는 것으로 의심될 수 있다.

[0029] "포유류"는 인간 및 가축, 예컨대, 실험실 동물(예를 들어, 마우스, 래트, 원숭이, 개 등)과 반려 동물(예를 들어, 고양이, 개, 돼지, 소, 양, 염소, 말, 토끼), 및 비가축 동물, 예컨대, 야생동물 등을 포함한다.

[0030] 달리 표시되지 않는 한, 본 명세서에 언급된 모든 중량 백분율(즉, "중량%" 및 "wt.%" 및 w/w)는 약제학적 조성물의 총 중량에 대해 측정된다.

[0031] 본 명세서에서 사용되는, "실질적으로" 또는 "실질적인"은 작용, 특징, 특성, 상태, 구조, 항목 또는 결과의 완전한 또는 거의 완전한 정도를 지칭한다. 예를 들어, "실질적으로" 둘러싸인 대상은 대상이 완전히 둘러싸이거나 거의 완전히 둘러싸여 있다는 것을 의미한다. 절대 완전성으로부터의 허용 가능한 정확한 정도는 일부 경우에 정확한 맥락에 따를 수 있다. 그러나, 일반적으로 말해서, 완성에 가까워지면 절대적이고 완전한 완성을 얻은 것처럼 전체 결과가 동일하게 될 것이다. "실질적으로"의 사용은 작용, 특징, 특성, 상태, 구조, 항목 또는 결과의 완전한 또는 거의 완전한 결여를 지칭하기 위해 부정적인 의미로 사용될 때 동일하게 적용 가능하다. 예를 들어, 다른 활성제가 "실질적으로 없는" 조성물은 다른 활성제가 완전히 없거나, 다른 활성제가 완전히 없는 경우와 효과가 동일한 다른 활성제가 거의 완전히 없을 수 있다. 다시 말해서, 성분 또는 구성요소 또는 다른 활성제가 "실질적으로 없는" 조성물은 이의 측정 가능한 효과가 없다면 이러한 항목을 여전히 함유할 수 있다.

[0032] 다형성은 화합물이 동일한 화학식을 유지하면서 상이한 결정 형태로 결정화되는 능력을 특징으로 할 수 있다. 주어진 원료 의약품의 결정질 다형성은 동일한 원자가 동일한 방식으로 서로 결합되어 있다는 점에서 해당 원료 의약품의 임의의 다른 결정질 다형성과 화학적으로 동일하지만, 이의 결정 형태가 상이하고, 이는 하나 이상의 물리적 특성, 예컨대, 안정성, 용해도, 용점, 벌크 밀도, 유동 특성, 생체이용률 등에 영향을 미칠 수 있다.

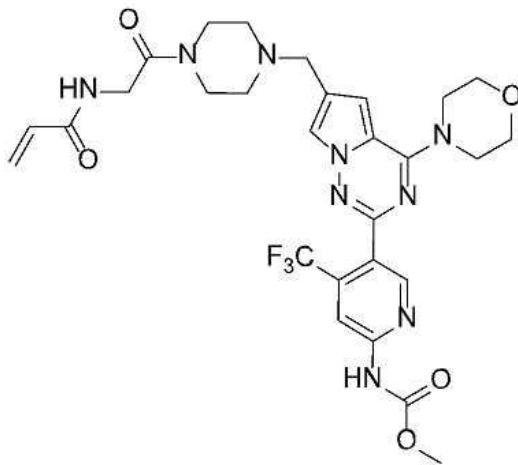
[0033] 다음의 설명은 본 발명을 이해하는 데 유용할 수 있는 정보를 포함한다. 본 명세서에 제공된 임의의 정보가 선행기술이거나 현재 특허청구된 발명과 관련이 있거나, 구체적으로 또는 암시적으로 참조된 임의의 간행물이 선행기술이라는 용어는 아니다.

[0034] 상세한 설명

[0035] 본 개시내용 전체적으로, 다양한 특허, 특허 출원 및 간행물이 언급된다. 이러한 특허, 특허 출원 및 간행물의 개시내용은 본 개시일 당시 해당 기술분야의 당업자에게 알려진 최신 기술을 보다 완전하게 설명하기 위해 전문이 본 명세서에 모든 목적을 위해 참조에 의해 인용된다. 본 개시내용은 인용된 특허, 특허 출원 및 간행물과 본 개시내용 사이에 임의의 불일치가 있는 경우에 적용될 것이다.

[0036] 화합물 I 및 염 및 고체 형태

[0037] 화합물 I는 아래 구조를 갖는 메틸 (5-(6-((4-(아크릴로일글리실)피페라진-1-일)메틸)-4-몰폴리노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)카바메이트이다. 화합물 I는 본 명세서에 전문이 참조에 의해 인용되는 WO 2021/055747에 개시된다. 실시형태에서, 화합물 I는 포스포이노시타이드 3-кина제 (PI3K) 저해제이다. 실시형태에서, 화합물 I는 PI3K의 비가역적 저해제이다. 실시형태에서, 화합물 I는 PI3K α의 비가역적 저해제이다. 실시형태에서, 화합물 I는 PI3K, 예를 들어, PI3K α의 아미노산과 공유 결합을 형성할 수 있다. 실시형태에서, 화합물 I는 (예를 들어, 마이클 반응을 통해) PI3K, 예를 들어, PI3K α에서 시스테인과 공유 결합을 형성할 수 있다.



(화합물 I)

[0038]

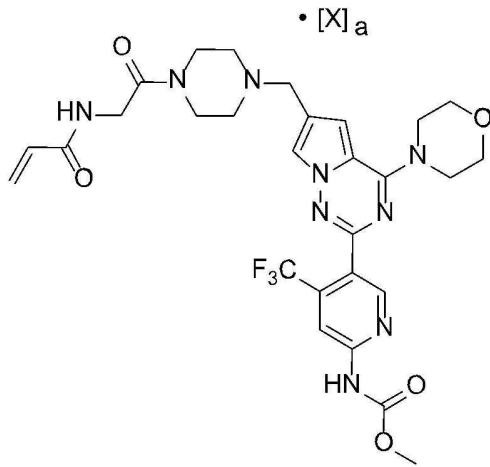
[0039] 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 I 또는 이의 용매화물의 염에 관한 것이다. 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이의 용매화물, 또는 이의 염 용매화물의 결정질 형태에 관한 것이다.

[0040]

일 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 무수 또는 비용매화된 결정질 형태에 관한 것이다. 일 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 I(염은 아님)의 무수 또는 비용매화된 결정질 형태에 관한 것이다. 일 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 I(염은 아님)의 결정질 형태에 관한 것이다. 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용매화된 결정질 형태에 관한 것이다. 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 수화된 결정질 형태에 관한 것이다. 일 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 I(염은 아님)의 수화된 결정질 형태에 관한 것이다. 일 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 I의 약제학적으로 허용 가능한 염의 수화된 결정질 형태에 관한 것이다. 일 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 I(염은 아님)의 용매화된 결정질 형태에 관한 것이다. 일 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 I의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용매화된 결정질 형태에 관한 것이다. 실시형태에서, 화합물 I의 약제학적으로 허용 가능한 염은 약제학적으로 허용 가능한 산이다. 실시형태에서, 약제학적으로 허용 가능한 염은 화합물 I를 산과 반응시킴으로써 얻는다. 실시형태에서, 산은 인산, 염산, 황산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산, 푸마르산, 말레산, L-타르타르산, 시트르산 및 석신산으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 실시형태에서, 산은 인산이다. 실시형태에서, 산은 염산이다. 실시형태에서, 산은 황산이다. 실시형태에서, 산은 메탄설폰산이다. 실시형태에서, 산은 벤젠설폰산이다. 실시형태에서, 산은 p-톨루엔설폰산이다. 실시형태에서, 산은 푸마르산이다. 실시형태에서, 산은 말레산이다. 실시형태에서, 산은 타르타르산이다. 실시형태에서, 산은 L-타르타르산이다. 실시형태에서, 산은 시트르산이다. 실시형태에서, 산은 석신산이다. 실시형태에서, 화합물 I의 용매화물은 약제학적으로 허용 가능한 산이다. 실시형태에서, 화합물 I의

용매화된 결정질 형태 또는 화합물 I의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용매화된 결정질 형태는 물, 아세톤, 벤질 알코올, DMF, DMSO, THF, TFE 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 용매화물이다.

[0041] 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (I-A)의 화합물을 제공한다:



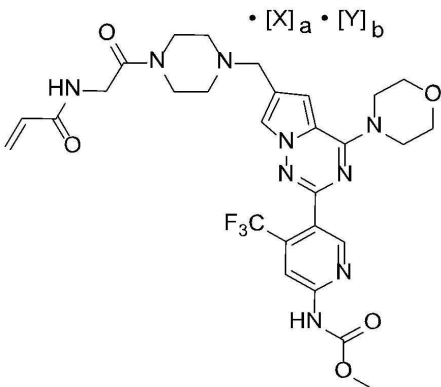
(I-A)

[0042]

[0043] 식 중, X는 약제학적으로 허용 가능한 산이고; 그리고

[0044] a는 약 0.5 내지 약 2이다.

[0045] 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (I-B)의 화합물을 제공한다:



(I-B)

[0046]

[0047] 식 중,

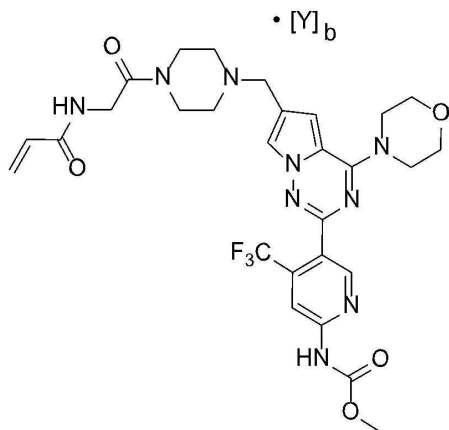
[0048] Y는 용매이고;

[0049] X는 약제학적으로 허용 가능한 산이며;

[0050] a는 약 0.5 내지 약 2의 정수이고; 그리고

[0051] b는 약 0.5 내지 약 5의 정수이다.

[0052] 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 (I-C)의 화합물을 제공한다:



(I-C)

[0053]

[0054] 식 중, Y는 용매이고; 그리고

[0055] b는 약 0.5 내지 약 5이다.

[0056] 화학식 (I-A) 또는 (I-B)의 화합물의 실시형태에서, a는 약 1 내지 약 2이다.

[0057] 화학식 (I-A) 또는 (I-B)의 화합물의 실시형태에서, a는 약 0.5이다. 실시형태에서, a는 약 1이다. 실시형태에서, a는 약 1.5이다. 실시형태에서, a는 약 2이다.

[0058] 화학식 (I-A) 또는 (I-B)의 화합물의 실시형태에서, X는 인산, 염산, 황산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산, 푸마르산, 말레산, L-타르타르산, 시트르산 또는 석신산이다. 실시형태에서, X는 인산이다. 실시형태에서, X는 염산이다. 실시형태에서, X는 황산이다. 실시형태에서, X는 메탄설폰산이다. 실시형태에서, X는 벤젠설폰산이다. 실시형태에서, X는 p-톨루엔설폰산이다. 실시형태에서, X는 푸마르산이다. 실시형태에서, X는 말레산이다. 실시형태에서, X는 L-타르타르산이다. 실시형태에서, X는 시트르산이다. 실시형태에서, X는 석신산이다.

[0059] 화학식 (I-B) 또는 (I-C)의 화합물의 실시형태에서, 용매는 물, 아세톤, 벤질 알코올, DMF, DMSO, THF, TFE 또는 이들의 조합물이다. 화학식 (I-B) 또는 (I-C)의 화합물의 실시형태에서, 용매는 물이다. 화학식 (I-B) 또는 (I-C)의 화합물의 실시형태에서, 용매는 아세톤이다. 화학식 (I-B) 또는 (I-C)의 화합물의 실시형태에서, 용매는 벤질 알코올이다. 화학식 (I-B) 또는 (I-C)의 화합물의 실시형태에서, 용매는 DMF이다. 화학식 (I-B) 또는 (I-C)의 화합물의 실시형태에서, 용매는 DMSO이다. 화학식 (I-B) 또는 (I-C)의 화합물의 실시형태에서, 용매는 THF이다. 화학식 (I-B) 또는 (I-C)의 화합물의 실시형태에서, 용매는 TFE이다.

[0060] 화학식 (I-B) 또는 (I-C)의 화합물의 실시형태에서, b는 약 0.5 내지 약 5이다. 실시형태에서, b는 약 1.5 내지 약 2이다. 실시형태에서, b는 약 0.5, 약 1, 약 1.5, 약 2, 약 2.5, 약 3, 약 3.5, 약 4 또는 약 4.5이다.

[0061] 일 실시형태에서, 결정질 형태는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴에 의해 결정되는 격자간 평면 간격을 특징으로 한다. XRPD의 스펙트럼은 전형적으로 피크 위치, 즉, 회절각 2θ (2-쎄타)(°)에 대해 피크 강도를 플롯팅하는 다이어그램으로 나타낸다. 강도는 종종 괄호에 다음의 약어가 주어진다: 매우 강함 = vst; 강함 = st; 중간 = m; 약함 = w; 및 매우 약함 = vw. 주어진 XRPD의 특징적 피크는 피크 위치 및 이들의 상대 강도에 따라 선택되어 이 결정질 구조를 다른 것과 편리하게 구별할 수 있다. 가장 강한 피크에 대한 피크의 강도%는 I/I₀로 표시될 수 있다.

[0062] 당업자는 동일한 화합물의 주어진 결정질 형태에 대한 XRPD 피크 위치 및/또는 강도의 측정이 오차 범위 내에서 다를 것임을 인식한다. ° 2θ 값은 적절한 허용 오차를 허용한다. 전형적으로, 허용오차는 "±"로 표시된다. 예를 들어, 약 $17.48 \pm 0.2^\circ$ 의 ° 2θ는 약 17.46 내지 17.50 ° 2θ의 범위를 의미한다. 샘플 제조 기법, 기기에 적용된 교정 기법, 인간 작업 변화 등에 따라서, 당업자는 XRPD에 대한 적절한 허용 오차가 약 ±0.7; ±0.6; ±0.5; ±0.4; ±0.3; ±0.2; ±0.1; ±0.05; 이하일 수 있다는 것을 인식한다.

[0063] XRPD 분석을 위해 사용되는 방법 및 장비의 추가 상세한 설명은 실시예 부문에 기재된다.

[0064] 일 실시형태에서, 결정질 형태는 시차주사 열량측정법(DSC)에 의해 특성규명된다. DSC 서모그램은 전형적으로

와트/그램("W/g") 단위의 정규화된 열류를 측정된 샘플 온도(섭씨도)에 대해 플롯팅하는 다이어그램으로 표현된다. DSC 서모그램은 보통 외삽 개시 및 종료(시작) 온도, 피크 온도 및 용해열에 대해 평가된다. DSC 서모그램의 피크 특징값은 종종 이 결정질 구조를 다른 것과 구별하기 위해 특징적 피크로서 사용된다.

- [0065] 당업자는 동일한 화합물의 주어진 결정질 형태에 대한 DSC 서모그램의 측정이 오차 범위 내에서 다를 것임을 인식한다. 섭씨도로 표현되는 단일 피크 특징 값의 값은 적절한 허용오차를 허용한다. 전형적으로, 허용오차는 " $\pm$ "로 표시된다.
- [0066] 예를 들어, 약 " 17.48 ± 0.2 "의 단일 피크 특징 값은 약 17.46 내지 17.50의 범위를 의미한다. 샘플 제조 기법, 기기에 적용되는 교정 기법, 인간 작업 변화 등에 따라서, 당업자는 단일 피크 특징 값에 대한 적절한 허용 오차가 ± 2.5 ; ± 2.0 ; ± 1.5 ; ± 1.0 ; ± 0.5 ; 이하일 수 있다는 것을 인식한다.
- [0067] DSC 서모그램 분석을 위해 사용되는 방법 및 장비의 추가 상세한 설명은 실시예 부문에 기재된다.
- [0068] 일 실시형태에서, 결정질 형태는 동적 증기 수착(DVS)에 의해 특성규명된다. DVS 프로파일은 전형적으로 질량 변화(%)에 대해 샘플 상대 습도(RH)를 플롯팅하는 다이어그램에 의해 표현된다. DVS 프로파일은 상이한 RH 조건에서 결정질 형태의 흡습성에 대한 정보를 제공한다.
- [0069] DVS를 위해 사용되는 방법 및 장비의 추가 상세한 설명은 실시예 부문에 기재된다.
- [0070] 실시형태에서, (예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같은) 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이의 용매화물, 또는 이의 염 용매화물의 결정질 형태는 단일 결정질 형태(예를 들어, 형태 A, 형태 A*, 형태 A**, 형태 B*, 형태 A-1, 형태 B-1, 형태 A-2, 형태 B-2, 형태 A-3, 형태 B-3, 형태 C-3, 형태 A-4, 형태 A-5, 형태 A-6, 형태 A-7, 형태 B-7, 형태 A-8, 형태 B-8, 형태 A-9, 형태 B, 형태 C, 형태 J, 형태 K, 형태 H2, 형태 E, 형태 F, 형태 G, 형태 I, 형태 H1, 형태 H3, 형태 H4, 형태 H5, 또는 형태 H6)의 적어도 약 99.9%, 적어도 약 99.8%, 적어도 약 99.7%, 적어도 약 99.6%, 적어도 약 99.5%, 적어도 약 99%, 적어도 약 98%, 적어도 약 97%, 적어도 약 96%, 적어도 약 95%, 적어도 약 94%, 적어도 약 93%, 적어도 약 92%, 적어도 약 91%, 적어도 약 90%, 적어도 약 85%, 적어도 약 80%, 적어도 약 75%, 적어도 약 70%, 적어도 약 65%, 적어도 약 60%, 적어도 약 55% 또는 적어도 약 50%를 포함할 수 있다. 다형성 순도는 당업자에게 알려진 방법(예를 들어, X-선 분말 결정학)을 사용하여 결정될 수 있다.
- [0071] 실시형태에서, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이의 용매화물, 또는 이의 염 용매화물의 결정질 형태(예를 들어, 본 명세서에 개시된 바와 같이, 예를 들어, 형태 A, 형태 A*, 형태 A**, 형태 B*, 형태 A-1, 형태 B-1, 형태 A-2, 형태 B-2, 형태 A-3, 형태 B-3, 형태 C-3, 형태 A-4, 형태 A-5, 형태 A-6, 형태 A-7, 형태 B-7, 형태 A-8, 형태 B-8, 형태 A-9, 형태 B, 형태 C, 형태 J, 형태 K, 형태 H2, 형태 E, 형태 F, 형태 G, 형태 I, 형태 H1, 형태 H3, 형태 H4, 형태 H5, 또는 형태 H6)는 약 99.9% 이상, 약 99.8% 이상, 약 99.7% 이상, 약 99.6% 이상, 약 99.5% 이상, 약 99% 이상, 약 98% 이상, 약 97% 이상, 약 96% 이상, 약 95% 이상, 약 94% 이상, 약 93% 이상, 약 92% 이상, 약 91% 이상, 약 90% 이상, 약 85% 이상, 또는 약 80% 이상의 순도를 갖는다. 실시형태에서, 결정질 형태는 약 80% 내지 약 99%의 범위에서 순도를 갖는다. 실시형태에서, 결정질 형태는 약 80% 내지 약 99.5%의 범위에서 순도를 갖는다. 실시형태에서, 결정질 형태는 약 80% 내지 약 99.9%의 범위에서 순도를 갖는다. 실시형태에서, 결정질 형태는 약 80% 내지 약 100%의 범위에서 순도를 갖는다. 실시형태에서, 순도는 HPLC에 의해 결정된다.
- [0072] 실시형태에서, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이의 용매화물, 또는 이의 염 용매화물의 결정질 형태(본 명세서에 개시된 바와 같이, 예를 들어, 형태 A, 형태 A*, 형태 A**, 형태 B*, 형태 A-1, 형태 B-1, 형태 A-2, 형태 B-2, 형태 A-3, 형태 B-3, 형태 C-3, 형태 A-4, 형태 A-5, 형태 A-6, 형태 A-7, 형태 B-7, 형태 A-8, 형태 B-8, 형태 A-9, 형태 B, 형태 C, 형태 J, 형태 K, 형태 H2, 형태 E, 형태 F, 형태 G, 형태 I, 형태 H1, 형태 H3, 형태 H4, 형태 H5, 또는 형태 H6)는 약 99.9중량% 이상 순수, 약 99.8중량% 이상 순수, 약 99.7중량% 이상 순수, 약 99.6중량% 이상 순수, 약 99.5중량% 이상 순수, 약 99중량% 이상 순수, 약 98중량% 이상 순수, 약 97중량% 이상 순수, 약 96중량% 이상 순수, 약 95중량% 이상 순수, 약 94중량% 이상 순수, 약 93중량% 이상 순수, 약 92중량% 이상 순수, 약 91중량% 이상 순수, 약 90중량% 이상 순수, 약 85중량% 이상 순수, 또는 약 80중량% 이상 순수이다. 실시형태에서, 결정질 형태는 단일 결정질 형태(본 명세서에 개시된 바와 같이, 예를 들어, 형태 A, 형태 A*, 형태 A**, 형태 B*, 형태 A-1, 형태 B-1, 형태 A-2, 형태 B-2, 형태 A-3, 형태 B-3, 형태 C-3, 형태 A-4, 형태 A-5, 형태 A-6, 형태 A-7, 형태 B-7, 형태 A-8, 형태 B-8, 형태 A-9, 형태 B, 형태 C, 형태 J, 형태 K, 형태 H2, 형태 E, 형태 F, 형태 G, 형태 I, 형태 H1, 형태 H3, 형태 H4, 형태

H5, 또는 형태 H6)의 약 80중량% 순수 내지 약 99중량% 순수 범위의 순도를 갖는다. 실시형태에서, 순도는 HPLC에 의해 결정된다.

[0073] 실시형태에서, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이의 용매화물, 또는 이의 염 용매화물의 결정질 형태는 적어도 약 95중량% 순수이고, 약 5중량% 이하의 불순물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이의 용매화물, 또는 이의 염 용매화물의 결정질 형태는 약 95.0중량% 내지 100중량% 순수이고, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이의 용매화물, 또는 이의 염 용매화물의 결정질 형태의 0중량% 내지 약 5중량%의 불순물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이의 용매화물, 또는 이의 염 용매화물의 결정질 형태는 약 98중량% 내지 100중량% 순수이고, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이의 용매화물, 또는 이의 염 용매화물의 결정질 형태의 0중량% 내지 약 2중량%의 불순물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이의 용매화물, 또는 이의 염 용매화물의 결정질 형태는 약 98중량%, 약 98.5중량%, 약 99중량%, 약 99.5중량% 또는 100중량% 순수이고, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이의 용매화물, 또는 이의 염 용매화물의 결정질 형태의 약 2중량%, 약 1.5중량%, 약 1중량%, 약 0.5중량% 또는 0중량%의 불순물을 각각 포함한다. 일부 실시형태에서, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이의 용매화물, 또는 이의 염 용매화물의 결정질 형태는 약 99.5중량%, 약 99.9중량% 또는 약 99.95중량% 순수이고, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이의 용매화물, 또는 이의 염 용매화물의 결정질 형태의 각각 약 0.5중량%, 약 0.1중량% 또는 약 0.05중량%의 불순물을 포함한다.

[0074] 일부 실시형태에서, 순도 또는 불순물은 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)에 의해 결정된다.

[0075] 화합물 I 형태 A

[0076] 실시형태에서, 본 개시내용은 형태 A인 화합물 I의 결정질 형태에 관한 것이다.

[0077] 실시형태에서, 본 개시내용은 무수 또는 비용매화된 화합물 I의 결정질 형태인 형태 A에 관한 것이다.

[0078] 실시형태에서, 화합물 I 또는 이의 조성물의 결정질 형태 A는 화합물 I의 하나 이상의 다형체 형태의 혼합물을 포함한다. 실시형태에서, 화합물 I의 결정질 형태는 하나의 다형체 유형의 실질적으로 순수한 형태를 포함한다. 실시형태에서, 화합물 I의 결정질 형태는 화합물 I의 형태 A의 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% 이상을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 화합물 I의 결정질 형태는 화합물 I의 형태 A의 약 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% 또는 90% 이상을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물 I의 결정질 형태는 화합물 I의 형태 A의 약 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45% 또는 40% 이상을 포함할 수 있다.

[0079] 실시형태에서, 화합물 I의 결정질 형태 A는 약 $\pm 0.5^\circ$; 약 $\pm 0.4^\circ$; 약 $\pm 0.3^\circ$; 약 $\pm 0.2^\circ$; 약 $\pm 0.1^\circ$; 약 $\pm 0.05^\circ$; 이하의 허용오차로 약 9.11, 22.21 및 24.99° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I의 결정질 형태 A는 약 $\pm 0.5^\circ$; 약 $\pm 0.4^\circ$; 약 $\pm 0.3^\circ$; 약 $\pm 0.2^\circ$; 약 $\pm 0.1^\circ$; 약 $\pm 0.05^\circ$; 이하의 허용오차로 약 9.11, 16.93, 18.70, 22.21 및 24.99° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I의 결정질 형태 A는 약 $\pm 0.5^\circ$; 약 $\pm 0.4^\circ$; 약 $\pm 0.3^\circ$; 약 $\pm 0.2^\circ$; 약 $\pm 0.1^\circ$; 약 $\pm 0.05^\circ$; 이하의 허용오차로 약 9.11, 16.93, 18.70, 20.54, 20.78, 22.21 및 24.99° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I의 결정질 형태 A는 약 $\pm 0.5^\circ$; 약 $\pm 0.4^\circ$; 약 $\pm 0.3^\circ$; 약 $\pm 0.2^\circ$; 약 $\pm 0.1^\circ$; 약 $\pm 0.05^\circ$; 이하의 허용오차로 약 4.47, 12.45, 14.51, 22.70 및 26.54° 2 θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I의 결정질 형태 A는 약 $\pm 0.5^\circ$; 약 $\pm 0.4^\circ$; 약 $\pm 0.3^\circ$; 약 $\pm 0.2^\circ$; 약 $\pm 0.1^\circ$; 약 $\pm 0.05^\circ$; 이하의 허용오차로 약 4.47, 12.45, 14.51, 22.70 및 26.54° 2 θ 로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I의 결정질 형태 A는 약 $\pm 0.5^\circ$; 약 $\pm 0.4^\circ$; 약 $\pm 0.3^\circ$; 약 $\pm 0.2^\circ$; 약 $\pm 0.1^\circ$; 약 $\pm 0.05^\circ$; 이하의 허용오차로 약 4.47, 12.45, 14.51, 22.70 및 26.54° 2 θ 로부터 선택된 적어도 4개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I의 결정질 형태 A는 약 $\pm 0.5^\circ$; 약 $\pm 0.4^\circ$; 약 $\pm 0.3^\circ$; 약 $\pm 0.2^\circ$; 약 $\pm 0.1^\circ$; 약 $\pm 0.05^\circ$; 이하의 허용오차로 약 4.47, 12.45, 14.51, 22.70 및 26.54° 2 θ 에서 피크를 추가로 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I의 결정질 형태 A는 약 $\pm 0.5^\circ$; 약 $\pm 0.4^\circ$; 약 $\pm 0.3^\circ$; 약 $\pm 0.2^\circ$; 약 $\pm 0.1^\circ$; 약 $\pm 0.05^\circ$; 이하의 허용오차로 약 9.11, 14.51, 16.93, 18.70, 20.54, 20.78, 22.21, 22.70, 24.99 및 26.54° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0080] 실시형태에서, 화합물 I의 결정질 형태 A는 약 $9.11 \pm 0.2^\circ$, $22.21 \pm 0.2^\circ$ 및 $24.99 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는

XRPD 패턴을 나타낸다.

- [0081] 실시형태에서, 화합물 I의 결정질 형태 A는 약 9.11 ± 0.2 , 16.93 ± 0.2 , 18.70 ± 0.2 , 22.21 ± 0.2 및 24.99 ± 0.2 ° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0082] 실시형태에서, 화합물 I의 결정질 형태 A는 약 9.11 ± 0.2 , 16.93 ± 0.2 , 18.70 ± 0.2 , 20.54 ± 0.2 , 20.78 ± 0.2 , 22.21 ± 0.2 및 24.99 ± 0.2 ° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0083] 실시형태에서, 화합물 I의 결정질 형태 A는 약 4.47 ± 0.2 , 12.45 ± 0.2 , 14.51 ± 0.2 , 22.70 ± 0.2 및 26.54 ± 0.2 ° 2 θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0084] 실시형태에서, 화합물 I의 결정질 형태 A는 약 9.11 ± 0.2 , 14.51 ± 0.2 , 16.93 ± 0.2 , 18.70 ± 0.2 , 20.54 ± 0.2 , 20.78 ± 0.2 , 22.21 ± 0.2 , 22.70 ± 0.2 , 24.99 ± 0.2 및 26.54 ± 0.2 ° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0085] 일부 실시형태에서, 화합물 I의 결정질 형태는 **표 1**의 1개의 피크, 2개의 피크, 3개의 피크, 4개의 피크, 5개의 피크, 6개의 피크, 7개의 피크, 8개의 피크, 9개의 피크 또는 10개의 피크 ± 0.2 ° 2 θ 를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0086] 실시형태에서, 화합물 I의 결정질 형태 A는 아래의 **표 1**에 나타난 피크를 포함하는 XRPD를 나타낸다.
- [0087] 실시형태에서, 화합물 I의 결정질 형태 A는 **도 1A**와 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타낸다.

표 1

화합물 I의 형태 A

지표	각도	d 값	순 강도	총 강도	상대 강도
1	4.465 °	19.77237 Å	388.314	499.141	41.4%
2	6.251 °	14.12824 Å	259.625	360.519	27.7%
3	9.106 °	9.70369 Å	938.077	1049.93	100.0%
4	11.794 °	7.49753 Å	164.720	290.512	17.6%
5	12.446 °	7.10625 Å	352.957	485.683	37.6%
6	12.778 °	6.92249 Å	155.045	290.028	16.5%
7	14.514 °	6.09782 Å	436.265	572.064	46.5%
8	15.078 °	5.87132 Å	97.3973	229.875	10.4%
9	16.934 °	5.23171 Å	720.194	867.742	76.8%
10	17.510 °	5.06084 Å	131.891	291.642	14.1%
11	17.916 °	4.94704 Å	242.172	408.968	25.8%
12	18.698 °	4.74171 Å	653.182	837.786	69.6%
13	19.502 °	4.54822 Å	170.342	375.188	18.2%
14	20.150 °	4.40334 Å	149.116	366.632	15.9%
15	20.543 °	4.31994 Å	566.914	790.519	60.4%
16	20.782 °	4.27086 Å	519.788	746.501	55.4%
17	21.095 °	4.20821 Å	285.100	515.213	30.4%
18	21.842 °	4.06589 Å	241.544	476.690	25.7%
19	22.213 °	3.99870 Å	774.246	1010.27	82.5%
20	22.701 °	3.91390 Å	419.855	655.404	44.8%
21	23.423 °	3.79483 Å	105.665	339.393	11.3%
22	23.801 °	3.73552 Å	192.259	424.623	20.5%
23	24.166 °	3.67987 Å	299.730	529.716	32.0%
24	24.994 °	3.55981 Å	883.860	1104.60	94.2%
25	25.709 °	3.46238 Å	52.5351	260.991	5.6%
26	26.541 °	3.35567 Å	491.028	680.162	52.3%
27	27.892 °	3.19613 Å	47.1186	223.505	5.0%
28	28.255 °	3.15592 Å	348.395	525.383	37.1%
29	28.853 °	3.09190 Å	52.5333	228.275	5.6%
30	30.519 °	2.92674 Å	44.2586	201.806	4.7%
31	31.101 °	2.87330 Å	43.7778	189.874	4.7%
32	33.766 °	2.65237 Å	99.2531	234.180	10.6%
33	34.162 °	2.62256 Å	81.5793	217.238	8.7%
34	35.925 °	2.49780 Å	54.6594	190.712	5.8%
35	37.572 °	2.39196 Å	48.8664	191.248	5.2%
36	38.514 °	2.33562 Å	40.4355	194.727	4.3%
37	39.115 °	2.30108 Å	24.9863	183.266	2.7%

[0088]

[0089]

실시형태에서, 화합물 I의 결정질 형태 A는 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 199℃ (개시)에서 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다. 일 실시형태에서, 화합물 I의 결정질 형태 A는 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 202℃(피크)에서 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I의 결정질 형태 A는 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 11.8℃에서 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다.

[0090]

일 실시형태에서, 화합물 I의 결정질 형태 A는 도 1B와 실질적으로 유사한 DSC 서모그램을 나타낸다.

[0091]

실시형태에서, 화합물 I의 결정질 형태 A는 도 1C와 실질적으로 유사한 TGA 서모그램을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I의 결정질 형태 A는 열중량 분석(TGA)에 의해 약 25℃ 내지 약 160℃에서 약 0.6%의 중량 백분을 손실을 나타낸다.

[0092]

화합물 I 포스페이트 염 형태 A*

[0093]

일 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 I 포스페이트 염 또는 이의 용매화물에 관한 것이다. 실시형태에서, 본 개시내용은 형태 A*인 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태에 관한 것이다.

- [0094] 실시형태에서, 본 개시내용은 수화물인 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태인 형태 A*에 관한 것이다.
- [0095] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 수화물이되, 결정질 형태에서 화합물 I 포스페이트 염 분자:물 분자의 비는 약 5:1, 약 4:1, 약 3:1, 약 2.5: 1, 약 2:1, 약 1.5: 1, 약 1:1, 약 1:1.5, 약 1:2, 약 1: 2.5, 약 1:3, 약 1:4, 또는 약 1:5이다.
- [0096] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 채널 수화물이다.
- [0097] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 포스페이트 염의 하나 이상의 다형체 형태의 혼합물을 포함한다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 하나의 다형체 유형의 실질적으로 순수한 형태를 포함한다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 포스페이트 염의 형태 A*의 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% 이상을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 포스페이트 염의 형태 A*의 약 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% 또는 90% 이상을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 포스페이트 염의 형태 A*의 약 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45% 또는 40% 이상을 포함할 수 있다.
- [0098] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 A*는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 5.33, 15.97 및 22.97, ° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 A*는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 5.33, 10.63, 15.97, 20.95 및 22.97, ° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 A*는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 5.33, 10.63, 15.97, 20.26, 20.95, 22.71 및 22.97, ° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 A*는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 ; 이하의 허용오차로 약 7.24, 14.94, 18.64, 18.99 및 21.34 ° 2 θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 A*는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 ; 이하의 허용오차로 약 7.24, 14.94, 18.64, 18.99 및 21.34 ° 2 θ 로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 A*는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 ; 이하의 허용오차로 약 7.24, 14.94, 18.64, 18.99 및 21.34 ° 2 θ 에서 피크를 추가로 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 A*는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 5.33, 7.24, 10.63, 14.94, 15.97, 18.64, 20.26, 20.95, 22.71 및 22.97, ° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0099] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 A*는 약 5.33 ± 0.2 , 15.97 ± 0.2 및 22.97 ± 0.2 ° 2 θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.
- [0100] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 A*는 약 5.33 ± 0.2 , 10.63 ± 0.2 , 15.97 ± 0.2 , 20.95 ± 0.2 및 22.97 ± 0.2 ° 2 θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.
- [0101] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 A*는 약 5.33 ± 0.2 , 10.63 ± 0.2 , 15.97 ± 0.2 , 20.26 ± 0.2 , 20.95 ± 0.2 , 22.71 ± 0.2 및 22.97 ± 0.2 ° 2 θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.
- [0102] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 A*는 약 7.24 ± 0.2 , 14.94 ± 0.2 , 18.64 ± 0.2 , 18.99 ± 0.2 및 21.34 ± 0.2 ° 2 θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.
- [0103] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 A*는 약 5.33 ± 0.2 , 7.23 ± 0.2 , 10.63 ± 0.2 , 14.94 ± 0.2 , 15.97 ± 0.2 , 18.64 ± 0.2 , 20.26 ± 0.2 , 20.95 ± 0.2 , 22.71 ± 0.2 및 22.97 ± 0.2 ° 2 θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.
- [0104] 일부 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 표 2의 1개의 피크, 2개의 피크, 3개의 피크, 4개

의 피크, 5개의 피크, 6개의 피크, 7개의 피크, 8개의 피크, 9개의 피크 또는 10개의 피크 $\pm 0.2^\circ$ 2θ 를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0105] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 A*는 아래의 표 2에 나타난 피크를 포함하는 XRPD를 나타낸다.

[0106] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 A*는 도 2A와 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타낸다.

표 2

화합물 I 포스페이트 염의 형태 A*

각도	d 값	순 강도	상대 강도
5.327 °	16.57757 Å	1470.46	70.2%
6.731 °	13.12119 Å	206.671	9.9%
7.237 °	12.20507 Å	578.173	27.6%
8.577 °	10.30081 Å	293.730	14.0%
10.112 °	8.46537 Å	408.154	19.5%
10.630 °	8.31607 Å	977.735	46.7%
13.730 °	6.44421 Å	428.984	20.5%
14.942 °	5.92430 Å	797.063	38.1%
15.670 °	5.65079 Å	200.144	9.6%
15.966 °	5.54643 Å	2094.29	100.0%
16.556 °	5.35005 Å	459.591	21.9%
17.362 °	5.10367 Å	147.067	7.0%
18.043 °	4.91243 Å	206.090	9.8%
18.412 °	4.81494 Å	244.809	11.7%
18.641 °	4.75630 Å	699.260	33.4%
18.991 °	4.66931 Å	576.090	27.5%
19.815 °	4.47695 Å	241.758	11.5%
20.263 °	4.37902 Å	802.706	38.3%
20.947 °	4.23755 Å	877.919	41.9%
21.335 °	4.16126 Å	543.459	25.9%
21.687 °	4.09465 Å	208.404	10.0%
22.169 °	4.00668 Å	214.062	10.2%
22.712 °	3.91211 Å	857.532	40.9%
22.971 °	3.86845 Å	1091.09	52.1%
23.570 °	3.77155 Å	168.951	8.1%
24.005 °	3.70413 Å	354.580	16.9%
24.289 °	3.66150 Å	219.551	10.5%
25.371 °	3.50778 Å	276.358	13.2%
25.967 °	3.42860 Å	253.641	12.1%
26.708 °	3.33515 Å	183.427	8.8%
27.654 °	3.22317 Å	253.321	12.1%
28.079 °	3.17535 Å	48.8649	2.3%
29.416 °	3.03392 Å	67.5189	3.2%
29.747 °	3.00099 Å	107.582	5.1%
30.251 °	2.95176 Å	146.632	7.0%
30.793 °	2.90134 Å	42.1055	2.0%
31.537 °	2.83162 Å	85.5296	4.1%
32.187 °	2.77882 Å	76.6406	3.7%
34.827 °	2.57400 Å	78.5494	3.8%
35.396 °	2.53386 Å	78.5685	3.8%
35.831 °	2.50411 Å	42.6060	2.0%
38.430 °	2.34055 Å	30.7115	1.5%
38.681 °	2.32590 Å	67.1356	3.2%

[0107]

[0108] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 A*는 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 8.5°C에서 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 A*는 탈수로 인한 것일 가능성이 있는 약 8.5°C에서 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 A*는 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 189°C에서 개시되는 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 A*는 분해로 인한 것일 가능성이 있는 약 189°C에서 개시되

는 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 A*는 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 199°C(피크)에서 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다.

[0109] 일부 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 A*는 도 2B와 실질적으로 유사한 DSC 서모그램을 나타낸다.

[0110] 일부 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 A*는 도 2C와 실질적으로 유사한 TGA 서모그램을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 A*는 열중량 분석(TGA)에 의해 약 34°C 내지 약 170°C에서 약 3.75%의 중량 백분을 손실을 나타낸다.

[0111] **화합물 I 벤젠설포네이트 염 형태 A****

[0112] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 I 벤젠설포네이트 염, 또는 이의 용매화물에 관한 것이다. 실시형태에서, 본 개시내용은 형태 A**인 화합물 I 벤젠설포네이트 염의 결정질 형태에 관한 것이다.

[0113] 실시형태에서, 본 개시내용은 무수물인 화합물 I 벤젠설포네이트 염의 결정질 형태인 형태 A**에 관한 것이다.

[0114] 실시형태에서, 화합물 I 벤젠설포네이트 염의 결정질은 화합물 I 벤젠설포네이트 염의 하나 이상의 다형체 형태의 혼합물을 포함한다. 실시형태에서, 화합물 I 벤젠설포네이트 염의 결정질 형태는 하나의 다형체 유형의 실질적으로 순수한 형태를 포함한다. 실시형태에서, 화합물 I 벤젠설포네이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 벤젠설포네이트 염의 형태 A**의 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% 이상을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 화합물 I 벤젠설포네이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 벤젠설포네이트 염의 형태 A**의 약 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% 또는 90% 이상을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물 I 벤젠설포네이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 벤젠설포네이트 염의 형태 A**의 약 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45% 또는 40% 이상을 포함할 수 있다.

[0115] 실시형태에서, 화합물 I 벤젠설포네이트 염의 결정질 형태 A**는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 7.36, 18.92 및 19.54° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 벤젠설포네이트 염의 결정질 형태 A**는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 7.36, 14.71, 18.52, 18.92 및 19.54° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 벤젠설포네이트 염의 결정질 형태 A**는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 7.36, 10.08, 14.71, 18.52, 18.92, 19.54 및 21.31° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 벤젠설포네이트 염의 결정질 형태 A**는 약 15.50 $\pm$ 0.2, 18.23 $\pm$ 0.2, 22.72 $\pm$ 0.2, 23.22 $\pm$ 0.2 및 24.63 $\pm$ 0.2° 2 θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 벤젠설포네이트 염의 결정질 형태 A**는 약 15.50 $\pm$ 0.2, 18.23 $\pm$ 0.2, 22.72 $\pm$ 0.2, 23.22 $\pm$ 0.2 및 24.63 $\pm$ 0.2° 2 θ 로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 벤젠설포네이트 염의 결정질 형태 A**는 약 15.50 $\pm$ 0.2, 18.23 $\pm$ 0.2, 22.72 $\pm$ 0.2, 23.22 $\pm$ 0.2 및 24.63 $\pm$ 0.2° 2 θ 에서 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 벤젠설포네이트 염의 결정질 형태 A**는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 7.36, 10.08, 14.71, 18.52, 18.92, 19.54, 21.31, 23.22 및 24.63° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0116] 실시형태에서, 화합물 I 벤젠설포네이트 염의 결정질 형태 A**는 약 7.36 $\pm$ 0.2, 18.92 $\pm$ 0.2 및 19.54 $\pm$ 0.2° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0117] 실시형태에서, 화합물 I 벤젠설포네이트 염의 결정질 형태 A**는 약 7.36 $\pm$ 0.2, 14.71 $\pm$ 0.2, 18.52 $\pm$ 0.2, 18.92 $\pm$ 0.2 및 19.54 $\pm$ 0.2° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0118] 실시형태에서, 화합물 I 벤젠설포네이트 염의 결정질 형태 A**는 약 7.36 $\pm$ 0.2, 10.08 $\pm$ 0.2, 14.71 $\pm$ 0.2, 18.52 $\pm$ 0.2, 18.92 $\pm$ 0.2, 19.54 $\pm$ 0.2 및 21.31 $\pm$ 0.2° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0119] 실시형태에서, 화합물 I 벤젠설포네이트 염의 결정질 형태 A**는 약 15.50 $\pm$ 0.2, 18.23 $\pm$ 0.2, 22.72 $\pm$ 0.2, 23.22 $\pm$ 0.2 및 24.63 $\pm$ 0.2° 2 θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

- [0120] 실시형태에서, 화합물 I 벤젠설포네이트 염의 결정질 형태 A**는 약 7.36 ± 0.2 , 10.08 ± 0.2 , 14.71 ± 0.2 , 18.52 ± 0.2 , 18.92 ± 0.2 , 19.54 ± 0.2 , 21.31 ± 0.2 , 23.22 및 24.63° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0121] 일부 실시형태에서, 화합물 I 벤젠설포네이트 염의 결정질 형태는 표 3의 1개의 피크, 2개의 피크, 3개의 피크, 4개의 피크, 5개의 피크, 6개의 피크, 7개의 피크, 8개의 피크, 9개의 피크 또는 10개의 피크 $\pm 0.2^\circ$ 2 θ 를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0122] 실시형태에서, 화합물 I 벤젠설포네이트 염의 결정질 형태 A**는 아래의 표 3에 나타난 피크를 포함하는 XRPD를 나타낸다.
- [0123] 실시형태에서, 화합물 I 벤젠설포네이트 염의 결정질 형태 A**는 도 3A와 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타낸다.

표 3

화합물 I 벤젠설포네이트 염의 형태 A**

각도	d 값	순 강도	상대 강도
5.378 °	16.41805 Å	139.524	4.0%
7.359 °	12.00373 Å	3478.24	100.0%
10.082 °	8.76686 Å	1649.52	47.4%
10.478 °	8.43623 Å	535.089	15.4%
10.725 °	8.24206 Å	837.495	18.3%
11.314 °	7.81469 Å	241.001	6.9%
11.767 °	7.51487 Å	358.156	10.3%
12.479 °	7.08773 Å	294.248	8.5%
13.826 °	6.39978 Å	65.4240	1.9%
14.364 °	6.16122 Å	211.475	6.1%
14.709 °	6.01768 Å	1882.25	54.1%
15.235 °	5.81110 Å	240.582	6.9%
15.497 °	5.71323 Å	1030.04	29.6%
16.111 °	5.49685 Å	692.957	19.9%
16.782 °	5.27859 Å	214.177	6.2%
17.254 °	5.13528 Å	617.822	17.8%
17.724 °	5.00010 Å	999.823	28.7%
18.234 °	4.86135 Å	1201.48	34.5%
18.519 °	4.78719 Å	1839.38	52.9%
18.924 °	4.68583 Å	2886.53	83.0%
19.540 °	4.53940 Å	2646.97	76.1%
19.895 °	4.45907 Å	631.580	18.2%
20.215 °	4.38927 Å	598.513	17.2%
20.511 °	4.32665 Å	62.6740	1.8%
20.822 °	4.26267 Å	47.7363	1.4%
21.311 °	4.16604 Å	1521.93	43.8%
21.555 °	4.11934 Å	618.009	17.8%
21.906 °	4.05418 Å	709.206	20.4%
22.121 °	4.01523 Å	405.790	11.7%
22.594 °	3.93229 Å	447.401	12.9%
22.722 °	3.91043 Å	1124.33	32.3%
23.218 °	3.82791 Å	1234.22	35.5%
23.429 °	3.79388 Å	787.754	22.6%
23.764 °	3.74114 Å	796.439	22.9%
24.237 °	3.66930 Å	147.403	4.2%
24.628 °	3.61188 Å	1215.58	34.9%
25.559 °	3.48243 Å	699.273	20.1%
25.874 °	3.44065 Å	697.024	20.0%
26.308 °	3.38490 Å	274.552	7.9%
26.771 °	3.32743 Å	640.252	18.4%
27.345 °	3.25890 Å	211.658	6.1%
27.620 °	3.22706 Å	104.431	3.0%
28.154 °	3.16701 Å	259.356	7.5%
28.689 °	3.10917 Å	418.675	12.0%
28.892 °	3.08774 Å	424.962	12.2%
29.523 °	3.02324 Å	106.515	3.1%
30.938 °	2.88811 Å	145.997	4.2%
31.357 °	2.85047 Å	76.7122	2.2%
31.726 °	2.81815 Å	133.751	3.8%
32.171 °	2.78013 Å	230.792	6.6%

32.728 °	2.73407 Å	183.870	5.3%
33.404 °	2.68029 Å	308.330	8.9%
34.272 °	2.61436 Å	75.0350	2.2%
34.639 °	2.58751 Å	44.2051	1.3%
34.969 °	2.56385 Å	82.5067	2.4%
35.050 °	2.55809 Å	92.7724	2.7%
35.466 °	2.52904 Å	35.1568	1.0%
35.780 °	2.50760 Å	138.818	4.0%
36.146 °	2.48301 Å	62.3263	1.8%
36.411 °	2.46555 Å	72.3447	2.1%
36.961 °	2.43013 Å	68.2565	2.0%
37.282 °	2.40993 Å	110.053	3.2%
37.854 °	2.37482 Å	124.929	3.6%
38.067 °	2.36200 Å	126.729	3.6%
38.710 °	2.32427 Å	228.810	6.6%

- [0124]
- [0125] 실시형태에서, 화합물 I 벤젠설포네이트 염의 결정질 형태 A**는 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 (용융 시) 약 250°C 에서 분해를 나타내는 DSC 서모그램을 나타낸다.
- [0126] 실시형태에서, 화합물 I 벤젠설포네이트 염의 결정질 형태 A**는 도 3C와 실질적으로 유사한 TGA 서모그램을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 벤젠설포네이트 염의 결정질 형태 A**는 열중량 분석(TGA)에 의해 약 34°C 내

지 약 190℃에서 약 1.1%의 중량 백분을 손실을 나타낸다.

[0127] 화합물 I 말리에이트 염

[0128] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 I 말리에이트 염 또는 이의 용매화물에 관한 것이다. 실시형태에서, 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 말리에이트 염의 하나 이상의 다형체 형태의 혼합물을 포함한다. 실시형태에서, 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태는 하나의 다형체 유형의 실질적으로 순수한 형태를 포함한다.

[0129] 화합물 I 말리에이트 염 형태 B*

[0130] 실시형태에서, 본 개시내용은 형태 B*인 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태에 관한 것이다.

[0131] 실시형태에서, 본 개시내용은 수화물인 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태인 형태 B*에 관한 것이다.

[0132] 실시형태에서, 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 말리에이트 염의 형태 B*의 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% 이상을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 말리에이트 염의 형태 B*의 약 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% 또는 90% 이상을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 말리에이트 염의 형태 B*의 약 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45% 또는 40% 이상을 포함할 수 있다.

[0133] 실시형태에서, 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태 B*는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 4.78, 7.07 및 19.83, ° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태 B*는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 4.78, 7.07, 12.27, 19.83 및 20.84, ° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0134] 실시형태에서, 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태 B*는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 4.78, 7.07, 12.27, 19.83, 20.84, 20.98 및 24.35, ° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태 B*는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 ; 이하의 허용오차로 약 18.25, 18.45, 22.88, 23.82 및 23.84 ° 2 θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태 B*는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 ; 이하의 허용오차로 약 18.25, 18.45, 22.88, 23.82 및 23.84 ° 2 θ 로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태 B*는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 ; 이하의 허용오차로 약 18.25, 18.45, 22.88, 23.82 및 23.84 ° 2 θ 로부터 선택된 적어도 4개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태 B*는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 4.78, 7.07, 12.27, 18.25, 19.83, 20.84, 20.98, 22.88 및 24.35° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0135] 실시형태에서, 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태 B*는 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0136] 실시형태에서, 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태 B*는 약 4.78 ± 0.2 , 7.07 ± 0.2 및 $19.83 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0137] 실시형태에서, 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태 B*는 약 4.78 ± 0.2 , 7.07 ± 0.2 , 12.27 ± 0.2 , 19.83 ± 0.2 및 $20.84 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0138] 실시형태에서, 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태 B*는 약 4.78 ± 0.2 , 7.07 ± 0.2 , 12.27 ± 0.2 , 19.83 ± 0.2 , 20.84 ± 0.2 , 20.98 ± 0.2 및 $24.35 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0139] 실시형태에서, 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태 B*는 약 18.25 ± 0.2 , 18.45 ± 0.2 , 22.88 ± 0.2 , 23.82 ± 0.2 및 $23.84 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0140] 실시형태에서, 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태 B*는 약 4.78 ± 0.2 , 7.07 ± 0.2 , 12.27 ± 0.2 , $18.25 \pm$

0.2, 19.83 ± 0.2 , 20.84 ± 0.2 , 20.98 ± 0.2 , 22.88 ± 0.2 및 $24.35 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0141] 일부 실시형태에서, 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태는 **표 4**의 1개의 피크, 2개의 피크, 3개의 피크, 4개의 피크, 5개의 피크, 6개의 피크, 7개의 피크, 8개의 피크, 9개의 피크 또는 10개의 피크 $\pm 0.2^\circ$ 2 θ 를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0142] 실시형태에서, 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태 B*는 아래의 **표 4**에 나타난 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0143] 실시형태에서, 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태 B*는 **도 4A**와 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타낸다.

표 4

화합물 I 말리에이트 염의 형태 B*

각도	d 값	순 강도	상대 강도				
4.245 °	20.80051 Å	49.5619	0.7%	31.921 °	2.80131 Å	48.5434	0.6%
4.778 °	18.48083 Å	7578.79	100.0%	32.297 °	2.76959 Å	272.241	3.6%
7.072 °	12.48931 Å	4892.12	64.6%	32.924 °	2.71825 Å	79.3428	1.0%
7.713 °	11.45354 Å	42.1818	0.6%	33.272 °	2.69066 Å	133.110	1.8%
8.212 °	10.75794 Å	611.097	8.1%	33.610 °	2.66436 Å	111.949	1.5%
8.808 °	10.03193 Å	339.199	4.5%	34.688 °	2.58398 Å	101.346	1.3%
9.494 °	9.30769 Å	47.9951	0.6%	35.074 °	2.55638 Å	179.056	2.4%
11.752 °	7.52449 Å	56.8419	0.8%	35.608 °	2.51930 Å	259.155	3.4%
12.269 °	7.20855 Å	3278.49	43.3%	36.500 °	2.45972 Å	100.752	1.3%
13.499 °	6.55391 Å	142.295	1.9%	36.963 °	2.42998 Å	110.351	1.5%
14.142 °	6.25745 Å	268.312	3.5%	37.254 °	2.41167 Å	116.987	1.5%
14.273 °	6.20029 Å	446.108	5.9%	38.700 °	2.32483 Å	100.723	1.3%
14.814 °	5.97523 Å	355.057	4.7%	39.645 °	2.27158 Å	40.6961	0.5%
15.247 °	5.80638 Å	419.869	5.5%	39.882 °	2.25857 Å	101.521	1.3%
15.863 °	5.58239 Å	126.350	1.7%				
16.112 °	5.49656 Å	695.760	9.2%				
16.446 °	5.38580 Å	349.976	4.6%				
16.731 °	5.29474 Å	571.078	7.5%				
17.593 °	5.03717 Å	455.235	6.0%				
18.251 °	4.85691 Å	1386.55	18.3%				
18.452 °	4.80451 Å	1109.79	14.6%				
18.802 °	4.71589 Å	123.123	1.6%				
19.046 °	4.65598 Å	201.980	2.7%				
19.830 °	4.47364 Å	3500.61	46.2%				
20.837 °	4.25973 Å	2953.76	39.0%				
20.982 °	4.23057 Å	1432.76	18.9%				
21.276 °	4.17267 Å	233.210	3.1%				
22.133 °	4.01303 Å	132.529	1.7%				
22.883 °	3.88325 Å	1227.98	16.2%				
23.271 °	3.81934 Å	355.189	4.7%				
23.816 °	3.73308 Å	1190.37	15.7%				
23.839 °	3.72953 Å	1198.78	15.8%				
24.351 °	3.65238 Å	1425.85	18.8%				
24.865 °	3.57798 Å	414.301	5.5%				
25.420 °	3.50114 Å	721.026	9.5%				
25.933 °	3.43296 Å	380.291	5.0%				
26.529 °	3.35724 Å	252.834	3.3%				
26.924 °	3.30887 Å	481.484	6.4%				
27.217 °	3.27389 Å	140.898	1.9%				
27.519 °	3.23869 Å	124.124	1.6%				
28.184 °	3.16370 Å	92.6323	1.2%				
28.447 °	3.13505 Å	121.911	1.6%				
28.752 °	3.10253 Å	216.740	2.9%				
29.225 °	3.05332 Å	223.713	3.0%				
29.489 °	3.02664 Å	131.070	1.7%				
30.155 °	2.96126 Å	125.645	1.7%				
30.377 °	2.94014 Å	56.1916	0.7%				
30.727 °	2.90745 Å	129.316	1.7%				
31.102 °	2.87319 Å	146.438	1.9%				
31.491 °	2.83862 Å	82.5026	1.1%				

[0144]

[0145] 실시형태에서, 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태 B*는 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 10℃에서 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태 B*는 탈수로 인한 것일 가능성이 있는 약 10℃에서 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태 B*는 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 166℃에서 개시되는 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태 B*는 분해로 인한 것일 가능성이 있는 약 166℃에서 개시되

는 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태 B*는 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 185°C에서 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다.

[0146] 일부 실시형태에서, 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태 B*는 도 4B와 실질적으로 유사한 DSC 서모그램을 나타낸다.

[0147] 일부 실시형태에서, 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태 B*는 도 4C와 실질적으로 유사한 TGA 서모그램을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 말리에이트 염의 형태 B*는 열중량 분석(TGA)에 의해 약 34°C 내지 약 130°C에서 약 1.8%의 중량 백분율 손실을 나타낸다.

[0148] 화합물 I 말리에이트 염 형태 A-6

[0149] 실시형태에서, 본 개시내용은 형태 A-6인 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태에 관한 것이다.

[0150] 실시형태에서, 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 말리에이트 염의 형태 A-6의 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% 이상을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 말리에이트 염의 형태 A-6의 약 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% 또는 90% 이상을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 말리에이트 염의 형태 A-6의 약 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45% 또는 40% 이상을 포함할 수 있다.

[0151] 실시형태에서, 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태 A-6은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 3.99, 23.84 및 25.40° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태 A-6은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 3.99, 23.70, 23.74, 23.84 및 25.40° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태 A-6은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 11.84, 17.48, 18.85, 19.59, 19.97, 22.75, 24.86 및 25.97° 2 θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태 A-6은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 11.84, 17.48, 18.85, 19.59, 19.97, 22.75, 24.86 및 25.97° 2 θ 로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태 A-6은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 11.84, 17.48, 18.85, 19.59, 19.97, 22.75, 24.86 및 25.97° 2 θ 로부터 선택된 적어도 4개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태 A-6은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 11.84, 17.48, 18.85, 19.59, 19.97, 22.75, 24.86 및 25.97° 2 θ 로부터 선택된 적어도 5개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태 A-6은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 11.84, 17.48, 18.85, 19.59, 19.97, 22.75, 24.86 및 25.97° 2 θ 로부터 선택된 적어도 6개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태 A-6은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 11.84, 17.48, 18.85, 19.59, 19.97, 22.75, 24.86 및 25.97° 2 θ 에서 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0152] 실시형태에서, 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태 A-6은 약 3.99 ± 0.2 , 23.84 ± 0.2 및 $25.40 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0153] 실시형태에서, 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태 A-6은 약 3.99 ± 0.2 , 23.70 ± 0.2 , 23.74 ± 0.2 , 23.84 ± 0.2 및 $25.40 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0154] 실시형태에서, 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태 A-6은 약 11.84 ± 0.2 , 17.48 ± 0.2 , 18.85 ± 0.2 , 19.59 ± 0.2 , 19.97 ± 0.2 , 22.75 ± 0.2 , 24.86 ± 0.2 및 $25.97 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.

[0155] 일부 실시형태에서, 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태는 표 14의 1개의 피크, 2개의 피크, 3개의 피크, 4

개의 피크, 5개의 피크, 6개의 피크, 7개의 피크, 8개의 피크, 9개의 피크 또는 10개의 피크 $\pm 0.2^\circ$ 2θ 를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0156] 실시형태에서, 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태 A-6은 아래의 표 14에 나타난 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0157] 실시형태에서, 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태 A-6은 도 14A와 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타낸다.

표 14

화합물 I 말리에이트 염의 형태 A-6

각도	d 값	순 강도	상대 강도
3.991 °	22.11968 Å	301.202	100.0%
5.874 °	15.03396 Å	34.9471	11.6%
6.712 °	13.15926 Å	31.9746	10.6%
7.452 °	11.85417 Å	40.6166	13.5%
8.251 °	10.70753 Å	65.6459	21.8%
9.162 °	9.64456 Å	66.5859	22.1%
9.541 °	9.26207 Å	58.4419	19.4%
11.684 °	7.56763 Å	52.7770	17.5%
11.837 °	7.47049 Å	84.8767	28.2%
13.396 °	6.60428 Å	21.3450	7.1%
14.196 °	6.23383 Å	55.8155	18.5%
14.851 °	5.96053 Å	18.2990	6.1%
15.969 °	5.54541 Å	71.4213	23.7%
16.276 °	5.44154 Å	55.6673	18.5%
17.484 °	5.06825 Å	122.931	40.8%
18.369 °	4.82596 Å	41.4756	13.8%
18.849 °	4.70421 Å	142.195	47.2%
19.586 °	4.52888 Å	85.9061	28.5%
19.971 °	4.44232 Å	92.2553	30.6%
22.220 °	3.99763 Å	45.8373	15.2%
22.753 °	3.90502 Å	90.9945	30.2%
23.737 °	3.74537 Å	184.536	61.3%
23.695 °	3.75191 Å	162.111	53.8%
23.843 °	3.72892 Å	194.395	64.5%
24.864 °	3.57812 Å	145.439	48.3%
25.399 °	3.50393 Å	186.752	62.0%
25.972 °	3.42799 Å	93.0550	30.9%
28.087 °	3.17440 Å	31.7610	10.5%

[0158]

[0159] 실시형태에서, 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태 A-6은 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 40°C에서 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태 A-6은 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 171°C에서 개시되는 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태 A-6은 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 179°C에서 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다.

[0160] 일부 실시형태에서, 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태 A-6은 도 14B와 실질적으로 유사한 DSC 서모그램을 나타낸다.

[0161] 화합물 I 염산염

- [0162] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 I 염산염 또는 이의 용매화물에 관한 것이다. 실시형태에서, 화합물 I 염산염의 결정질 형태는 화합물 I 염산염의 하나 이상의 다형체 형태의 혼합물을 포함한다. 실시형태에서, 화합물 I 염산염의 결정질 형태는 하나의 다형체 유형의 실질적으로 순수한 형태를 포함한다.
- [0163] 화합물 I 염산염 형태 A-1
- [0164] 실시형태에서, 본 개시내용은 형태 A-1인 화합물 I 염산염의 결정질 형태에 관한 것이다.
- [0165] 실시형태에서, 화합물 I 염산염의 결정질 형태는 화합물 I 염산염의 형태 A-1의 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% 이상을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 화합물 I 염산염의 결정질 형태는 화합물 I 염산염의 형태 A-1의 약 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% 또는 90% 이상을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물 I 염산염의 결정질 형태는 화합물 I 염산염의 형태 A-1의 약 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45% 또는 40% 이상을 포함할 수 있다.
- [0166] 실시형태에서, 화합물 I 염산염의 결정질 형태 A-1은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 4.83, 7.14 및 9.2° 2θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 염산염의 결정질 형태 A-1은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 4.83, 5.38, 7.14, 9.20 및 22.78° 2θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 염산염의 결정질 형태 A-1은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 15.03 ± 0.2 , 20.32 ± 0.2 , 21.12 ± 0.2 , 22.45 ± 0.2 , 23.57 ± 0.2 , 24.66 ± 0.2 및 27.45 $\pm 0.2^\circ$ 2θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 염산염의 결정질 형태 A-1은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 15.03 ± 0.2 , 20.32 ± 0.2 , 21.12 ± 0.2 , 22.45 ± 0.2 , 23.57 ± 0.2 , 24.66 ± 0.2 및 27.45 $\pm 0.2^\circ$ 2θ 로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 염산염의 결정질 형태 A-1은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 15.03 ± 0.2 , 20.32 ± 0.2 , 21.12 ± 0.2 , 22.45 ± 0.2 , 23.57 ± 0.2 , 24.66 ± 0.2 및 27.45 $\pm 0.2^\circ$ 2θ 로부터 선택된 적어도 4개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 염산염의 결정질 형태 A-1은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 15.03 ± 0.2 , 20.32 ± 0.2 , 21.12 ± 0.2 , 22.45 ± 0.2 , 23.57 ± 0.2 , 24.66 ± 0.2 및 27.45 $\pm 0.2^\circ$ 2θ 로부터 선택된 적어도 5개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 염산염의 결정질 형태 A-1은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 15.03 ± 0.2 , 20.32 ± 0.2 , 21.12 ± 0.2 , 22.45 ± 0.2 , 23.57 ± 0.2 , 24.66 ± 0.2 및 27.45 $\pm 0.2^\circ$ 2θ 에서 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0167] 실시형태에서, 화합물 I 염산염의 결정질 형태 A-1은 약 4.83 ± 0.2 , 7.14 ± 0.2 및 9.20 $\pm 0.2^\circ$ 2θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0168] 실시형태에서, 화합물 I 염산염의 결정질 형태 A-1은 약 4.83 ± 0.2 , 5.38 ± 0.2 , 7.14 ± 0.2 , 9.20 ± 0.2 및 22.78 $\pm 0.2^\circ$ 2θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0169] 실시형태에서, 화합물 I 염산염의 결정질 형태 A-1은 약 15.03 ± 0.2 , 20.32 ± 0.2 , 21.12 ± 0.2 , 22.45 ± 0.2 , 23.57 ± 0.2 , 24.66 ± 0.2 및 27.45 $\pm 0.2^\circ$ 2θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0170] 일부 실시형태에서, 화합물 I 염산염의 결정질 형태는 표 5의 1개의 피크, 2개의 피크, 3개의 피크, 4개의 피크, 5개의 피크, 6개의 피크, 7개의 피크, 8개의 피크, 9개의 피크 또는 10개의 피크 $\pm 0.2^\circ$ 2θ 를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0171] 실시형태에서, 화합물 I 말리에이트 염의 염산염의 형태 A-1은 아래의 표 5에 나타난 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0172] 실시형태에서, 화합물 I 염산염의 결정질 형태 A-1은 도 5A와 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타낸다.

표 5

화합물 I 염산염의 형태 A-1

각도	d 값	순 강도	상대 강도
4.829 °	18.28287 Å	147.042	58.6%
5.377 °	16.42122 Å	94.3328	37.6%
7.139 °	12.37203 Å	251.130	100.0%
7.588 °	11.64154 Å	26.0841	10.4%
8.295 °	10.65057 Å	26.0380	10.4%
8.596 °	10.27884 Å	51.1793	20.4%
8.921 °	9.90482 Å	25.7473	10.3%
9.198 °	9.60727 Å	102.606	40.9%
9.463 °	9.33863 Å	22.6961	9.0%
10.185 °	8.67780 Å	13.9846	5.6%
11.542 °	7.66039 Å	15.6705	6.2%
11.750 °	7.52583 Å	34.6740	13.8%
12.414 °	7.12462 Å	36.4821	14.5%
13.595 °	6.50826 Å	25.1475	10.0%
14.388 °	6.15104 Å	42.4346	16.9%
15.027 °	5.89115 Å	48.2592	19.2%
17.042 °	5.19862 Å	33.9670	13.5%
17.396 °	5.09370 Å	14.6679	5.8%
18.869 °	4.69915 Å	29.7123	11.8%
19.660 °	4.51189 Å	26.2829	10.5%
20.061 °	4.42269 Å	36.7904	14.6%
20.318 °	4.36717 Å	47.8925	19.1%
20.649 °	4.29808 Å	18.8861	7.5%
21.120 °	4.20327 Å	56.5909	22.5%
21.816 °	4.07066 Å	38.5157	15.3%
22.450 °	3.95713 Å	67.7554	27.0%
22.783 °	3.89997 Å	70.5562	28.1%
23.385 °	3.80097 Å	49.6445	19.8%
23.574 °	3.77089 Å	65.2396	26.0%
24.248 °	3.66762 Å	40.4197	16.1%
24.661 °	3.60714 Å	56.0820	22.3%
25.445 °	3.49774 Å	27.0321	10.8%
27.446 °	3.24704 Å	79.3609	31.6%
28.378 °	3.14257 Å	35.4266	14.1%
37.131 °	2.41935 Å	23.3905	9.3%

[0173]

[0174] 실시형태에서, 화합물 I 염산염의 결정질 형태 A-1은 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 4.2°C에서 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 염산염의 결정질 형태 A-1은 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 171°C에서 개시되는 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 염산염의 결정질 형태 A-1은 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 182°C에서 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다.

[0175] 일부 실시형태에서, 화합물 I 염산염의 결정질 형태 A-1은 도 5B와 실질적으로 유사한 DSC 서모그램을 나타낸다.

[0176] 화합물 I 염산염 형태 B-1

- [0177] 실시형태에서, 본 개시내용은 형태 B-1인 화합물 I 염산염의 결정질 형태에 관한 것이다.
- [0178] 실시형태에서, 화합물 I 염산염의 결정질 형태는 화합물 I 염산염의 형태 B-1의 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% 이상을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 화합물 I 염산염의 결정질 형태는 화합물 I 염산염의 형태 B-1의 약 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% 또는 90% 이상을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물 I 염산염의 결정질 형태는 화합물 I 염산염의 형태 B-1의 약 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45% 또는 40% 이상을 포함할 수 있다.
- [0179] 실시형태에서, 화합물 I 염산염의 결정질 형태 B-1은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 7.40, 23.26 및 24.21° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 염산염의 결정질 형태 B-1은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 4.48, 7.40, 7.79, 23.26 및 24.21° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 염산염의 결정질 형태 B-1은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 9.73, 10.12, 12.93, 13.96, 16.08, 18.93, 20.79 및 22.33° 2 θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 염산염의 결정질 형태 B-1은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 9.73, 10.12, 12.93, 13.96, 16.08, 18.93, 20.79 및 22.33° 2 θ 로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 염산염의 결정질 형태 B-1은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 9.73, 10.12, 12.93, 13.96, 16.08, 18.93, 20.79 및 22.33° 2 θ 로부터 선택된 적어도 4개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 염산염의 결정질 형태 B-1은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 9.73, 10.12, 12.93, 13.96, 16.08, 18.93, 20.79 및 22.33° 2 θ 로부터 선택된 적어도 5개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 염산염의 결정질 형태 B-1은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 9.73, 10.12, 12.93, 13.96, 16.08, 18.93, 20.79 및 22.33° 2 θ 로부터 선택된 적어도 6개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 염산염의 결정질 형태 B-1은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 9.73, 10.12, 12.93, 13.96, 16.08, 18.93, 20.79 및 22.33° 2 θ 로부터 선택된 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0180] 실시형태에서, 화합물 I 염산염의 결정질 형태 B-1은 약 7.40 ± 0.2 , 23.26 ± 0.2 및 $24.21 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0181] 실시형태에서, 화합물 I 염산염의 결정질 형태 B-1은 약 4.48 ± 0.2 , 7.40 ± 0.2 , 7.79 ± 0.2 , 23.26 ± 0.2 및 $24.21 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0182] 실시형태에서, 화합물 I 염산염의 결정질 형태 B-1은 약 9.73 ± 0.2 , 10.12 ± 0.2 , 12.93 ± 0.2 , 13.96 ± 0.2 , 16.08 ± 0.2 , 18.93 ± 0.2 , 20.79 ± 0.2 및 $22.33 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0183] 일부 실시형태에서, 화합물 I 염산염의 결정질 형태는 표 6의 1개의 피크, 2개의 피크, 3개의 피크, 4개의 피크, 5개의 피크, 6개의 피크, 7개의 피크, 8개의 피크, 9개의 피크 또는 10개의 피크 $\pm 0.2^\circ$ 2 θ 를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0184] 실시형태에서, 화합물 I 말리에이트 염의 염산염의 형태 B-1은 아래의 표 6에 나타난 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0185] 실시형태에서, 화합물 I 염산염의 결정질 형태 B-1은 도 6A와 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타낸다.

표 6

화합물 I 염산염의 형태 B-1

각도	d 값	순 강도	상대 강도
3.621 °	24.38084 Å	21.3348	12.2%
4.482 °	19.69726 Å	58.3215	33.4%
5.846 °	15.10529 Å	18.2784	10.5%
7.399 °	11.93786 Å	67.1692	38.5%
7.790 °	11.34045 Å	64.4153	36.9%
8.946 °	9.87660 Å	30.7737	17.6%
9.733 °	9.07964 Å	47.8500	27.4%
10.123 °	8.73119 Å	43.1906	24.7%
12.932 °	6.84010 Å	36.0207	20.6%
13.959 °	6.33937 Å	49.3384	28.3%
14.329 °	6.17633 Å	29.3393	16.8%
16.079 °	5.50797 Å	41.4735	23.8%
16.801 °	5.27265 Å	16.4943	9.5%
18.928 °	4.68476 Å	50.7367	29.1%
19.517 °	4.54474 Å	25.9046	14.8%
20.297 °	4.37170 Å	31.7002	18.2%
20.789 °	4.26937 Å	53.2726	30.5%
22.330 °	3.97810 Å	56.3678	32.3%
23.255 °	3.82199 Å	66.9458	38.4%
24.209 °	3.67336 Å	174.538	100.0%
25.047 °	3.55245 Å	30.7876	17.6%
30.400 °	2.93792 Å	30.7297	17.6%

[0186]

[0187]

실시형태에서, 화합물 I 염산염의 결정질 형태 B-1은 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 73°C에서 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 염산염의 결정질 형태 B-1은 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 170°C에서 개시되는 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 염산염의 결정질 형태 B-1은 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 163°C에서 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 염산염의 결정질 형태 B-1은 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 182°C에서 개시되는 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 염산염의 결정질 형태 B-1은 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 192°C에서 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다.

[0188]

일부 실시형태에서, 화합물 I 염산염의 결정질 형태 B-1은 도 6B와 실질적으로 유사한 DSC 서모그램을 나타낸다.

[0189]

화합물 I 설페이트 염

[0190]

일 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 I 설페이트 염 또는 이의 용매화물에 관한 것이다. 실시형태에서, 화합물 I 설페이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 설페이트 염의 하나 이상의 다형체 형태의 혼합물을 포함한다. 실시형태에서, 화합물 I 설페이트 염의 결정질 형태는 하나의 다형체 유형의 실질적으로 순수한 형태를 포함한다.

- [0191] 화합물 I 설페이트 염 형태 A-2
- [0192] 실시형태에서, 본 개시내용은 형태 A-2인 화합물 I 설페이트 염의 결정질 형태에 관한 것이다.
- [0193] 실시형태에서, 화합물 I 설페이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 설페이트 염의 형태 A-2의 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% 이상을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 화합물 I 설페이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 설페이트 염의 형태 A-2의 약 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% 또는 90% 이상을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물 I 설페이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 설페이트 염의 형태 A-2의 약 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45% 또는 40% 이상을 포함할 수 있다.
- [0194] 실시형태에서, 화합물 I 설페이트 염의 결정질 형태 A-2는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 6.95, 9.52 및 9.82° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 설페이트 염의 결정질 형태 A-2는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 6.95, 9.52, 9.82, 12.92 및 19.46° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 설페이트 염의 결정질 형태 A-2는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 13.77 ± 0.2 , 15.30 ± 0.2 , $25.63 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 설페이트 염의 결정질 형태 A-2는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 13.77 ± 0.2 , 15.30 ± 0.2 , $25.63 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 로부터 선택된 3개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0195] 실시형태에서, 화합물 I 설페이트 염의 결정질 형태 A-2는 약 6.95 ± 0.2 , 9.52 ± 0.2 및 $9.82 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.
- [0196] 실시형태에서, 화합물 I 설페이트 염의 결정질 형태 A-2는 약 6.95 ± 0.2 , 9.52 ± 0.2 , 9.82 ± 0.2 , 12.92 ± 0.2 및 $19.46 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.
- [0197] 실시형태에서, 화합물 I 설페이트 염의 결정질 형태 A-2는 약 13.77 ± 0.2 , 15.30 ± 0.2 , $25.63 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0198] 일부 실시형태에서, 화합물 I 설페이트 염의 결정질 형태는 표 7의 1개의 피크, 2개의 피크, 3개의 피크, 4개의 피크, 5개의 피크, 6개의 피크, 7개의 피크, 8개의 피크, 9개의 피크 또는 10개의 피크 $\pm 0.2^\circ$ 2 θ 를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0199] 실시형태에서, 화합물 I 설페이트 염의 결정질 형태 A-2는 아래의 표 7에 나타난 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0200] 실시형태에서, 화합물 I 설페이트 염의 결정질 형태 A-2는 도 7A와 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타낸다.

표 7

화합물 I 설페이트 염의 형태 A-2

각도	d 값	순 강도	상대 강도
3.533 °	24.98572 Å	13.9594	13.2%
5.091 °	17.34271 Å	9.56325	9.0%
6.952 °	12.70455 Å	105.783	100.0%
9.515 °	9.28727 Å	26.6312	25.2%
9.816 °	9.00331 Å	33.5591	31.7%
12.919 °	6.84683 Å	27.7389	26.2%
13.771 °	6.42506 Å	24.9194	23.6%
15.300 °	5.78651 Å	20.8213	19.7%
19.455 °	4.55906 Å	25.3789	24.0%
22.872 °	3.88500 Å	19.3881	18.3%
25.626 °	3.47341 Å	20.6408	19.5%
29.487 °	3.02679 Å	18.3251	17.3%

[0201]

[0202]

실시형태에서, 화합물 I 설페이트 염의 결정질 형태 A-2는 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 54°C에서 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 설페이트 염의 결정질 형태 A-2는 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 163°C에서 개시되는 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 설페이트 염의 결정질 형태 A-2는 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 173°C에서 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다.

[0203]

일부 실시형태에서, 화합물 I 설페이트 염의 결정질 형태 A-2는 도 7B와 실질적으로 유사한 DSC 서모그램을 나타낸다.

[0204]

화합물 I 설페이트 염 형태 B-2

[0205]

실시형태에서, 본 개시내용은 형태 B-2인 화합물 I 설페이트 염의 결정질 형태에 관한 것이다.

[0206]

실시형태에서, 화합물 I 설페이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 설페이트 염의 형태 B-2의 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% 이상을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 화합물 I 설페이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 설페이트 염의 형태 B-2의 약 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% 또는 90% 이상을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물 I 설페이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 설페이트 염의 형태 B-2의 약 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45% 또는 40% 이상을 포함할 수 있다.

[0207]

실시형태에서, 화합물 I 설페이트 염의 결정질 형태 B-2는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 17.85, 20.29 및 24.63 ° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 설페이트 염의 결정질 형태 B-2는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 17.85, 20.29, 23.26, 24.63 및 24.74° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 설페이트 염의 결정질 형태 B-2는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 8.96, 12.77, 15.31, 16.68, 19.14, 20.95, 20.96, 및 27.78° 2 θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 설페이트 염의 결정질 형태 B-2는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 8.96, 12.77, 15.31, 16.68, 19.14, 20.95, 20.96, 및 27.78° 2 θ 로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 설페이트 염의 결정질 형태 B-2는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약

± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 8.96, 12.77, 15.31, 16.68, 19.14, 20.95, 20.96, 및 27.78° 2θ 로부터 선택된 적어도 4개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 설페이트 염의 결정질 형태 B-2는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 8.96, 12.77, 15.31, 16.68, 19.14, 20.95, 20.96, 및 27.78° 2θ 로부터 선택된 적어도 5개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 설페이트 염의 결정질 형태 B-2는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 8.96, 12.77, 15.31, 16.68, 19.14, 20.95, 20.96, 및 27.78° 2θ 로부터 선택된 적어도 6개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 설페이트 염의 결정질 형태 B-2는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 8.96, 12.77, 15.31, 16.68, 19.14, 20.95, 20.96, 및 27.78° 2θ 에서 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0208] 실시형태에서, 화합물 I 설페이트 염의 결정질 형태 B-2는 약 17.85 ± 0.2 , 20.29 ± 0.2 및 $24.63 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0209] 실시형태에서, 화합물 I 설페이트 염의 결정질 형태 B-2는 약 17.85 ± 0.2 , 20.29 ± 0.2 , 23.26 ± 0.2 , 24.63 ± 0.2 및 $24.74 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0210] 실시형태에서, 화합물 I 설페이트 염의 결정질 형태 B-2는 약 8.96 ± 0.2 , 12.77 ± 0.2 , 15.31 ± 0.2 , 16.68 ± 0.2 , 19.14 ± 0.2 , 20.95 ± 0.2 , 20.96 ± 0.2 및 $27.78 \pm 0.2^\circ$ 2θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0211] 일부 실시형태에서, 화합물 I 설페이트 염의 결정질 형태는 **표 8**의 1개의 피크, 2개의 피크, 3개의 피크, 4개의 피크, 5개의 피크, 6개의 피크, 7개의 피크, 8개의 피크, 9개의 피크 또는 10개의 피크 $\pm 0.2^\circ$ 2θ 를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0212] 실시형태에서, 화합물 I 설페이트 염의 결정질 형태 B-2는 아래의 **표 8**에 나타난 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0213] 실시형태에서, 화합물 I 설페이트 염의 결정질 형태 B-2는 **도 8A**와 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타낸다.

표 8

화합물 I 황산염의 형태 B-2

각도	d 값	순 강도	상대 강도
4.661 °	18.94436 Å	23.0564	12.0%
8.611 °	10.26084 Å	19.0304	9.9%
8.961 °	9.86083 Å	56.8513	29.5%
9.289 °	9.51263 Å	38.3208	19.9%
9.774 °	9.04234 Å	18.3658	9.5%
11.663 °	7.58158 Å	29.2309	15.2%
12.770 °	6.92659 Å	91.7794	47.7%
14.007 °	6.31767 Å	25.6641	13.3%
15.305 °	5.78470 Å	62.6691	32.5%
16.676 °	5.31205 Å	105.828	55.0%
17.181 °	5.15700 Å	35.4937	18.4%
17.846 °	4.96615 Å	192.561	100.0%
19.142 °	4.63288 Å	41.9335	21.8%
19.463 °	4.55726 Å	33.0789	17.2%
20.287 °	4.37384 Å	136.225	70.7%
20.946 °	4.23770 Å	65.8775	34.2%
20.956 °	4.23575 Å	72.4681	37.6%
22.082 °	4.02222 Å	39.7926	20.7%
23.261 °	3.82100 Å	135.286	70.3%
24.628 °	3.61189 Å	175.408	91.1%
24.738 °	3.59613 Å	114.766	59.6%
27.284 °	3.26603 Å	47.7528	24.8%
27.778 °	3.20905 Å	33.5533	17.4%
28.068 °	3.17649 Å	29.4597	15.3%
30.461 °	2.93217 Å	18.1841	9.4%
33.166 °	2.69896 Å	19.3101	10.0%
34.603 °	2.59014 Å	12.2306	6.4%
37.691 °	2.38470 Å	22.5338	11.7%

[0214]

[0215] 실시형태에서, 화합물 I 설페이트 염의 결정질 형태 B-2는 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 46°C에서 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 설페이트 염의 결정질 형태 B-2는 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 185°C에서 개시되는 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 설페이트 염의 결정질 형태 B-2는 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 192°C에서 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다.

[0216] 일부 실시형태에서, 화합물 I 설페이트 염의 결정질 형태 B-2는 도 8B와 실질적으로 유사한 DSC 서모그램을 나타낸다.

[0217] 화합물 I 메실레이트 염

[0218] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 I 메실레이트 염 또는 이의 용매화물에 관한 것이다. 실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 메실레이트 염의 하나 이상의 다형체 형태의 혼합물을 포함한다. 실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태는 하나의 다형체 유형의 실질적으로 순수한 형태를

포함한다.

[0219] 화합물 I 메실레이트 염 형태 A-3

[0220] 실시형태에서, 본 개시내용은 형태 A-3인 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태에 관한 것이다.

[0221] 실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 메실레이트 염의 형태 A-3의 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% 이상을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 메실레이트 염의 형태 A-3의 약 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% 또는 90% 이상을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 메실레이트 염의 형태 A-3의 약 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45% 또는 40% 이상을 포함할 수 있다.

[0222] 실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태 A-3은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 10.23, 14.18 및 18.56° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태 A-3은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 5.41, 7.09, 10.23, 14.18 및 18.56° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태 A-3은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 3.55, 10.78, 12.45, 18.76, 19.82, 21.89, 22.32 및 23.24° 2 θ 에서 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태 A-3은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 3.55, 10.78, 12.45, 18.76, 19.82, 21.89, 22.32 및 23.24° 2 θ 에서 적어도 3개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태 A-3은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 3.55, 10.78, 12.45, 18.76, 19.82, 21.89, 22.32 및 23.24° 2 θ 에서 적어도 4개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태 A-3은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 3.55, 10.78, 12.45, 18.76, 19.82, 21.89, 22.32 및 23.24° 2 θ 에서 적어도 5개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태 A-3은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 3.55, 10.78, 12.45, 18.76, 19.82, 21.89, 22.32 및 23.24° 2 θ 에서 적어도 6개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태 A-3은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 3.55, 10.78, 12.45, 18.76, 19.82, 21.89, 22.32 및 23.24° 2 θ 에서 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0223] 실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태 A-3는 약 10.23 ± 0.2 , 14.18 ± 0.2 및 $18.56 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0224] 실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태 A-3는 약 5.41 ± 0.2 , 7.09 ± 0.2 , 10.23 ± 0.2 , 14.18 ± 0.2 및 $18.56 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0225] 실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태 A-3은 약 3.55 ± 0.2 , 10.78 ± 0.2 , 12.45 ± 0.2 , 18.76 ± 0.2 , 19.82 ± 0.2 , 21.89 ± 0.2 , 22.32 ± 0.2 및 $23.24 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0226] 일부 실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태는 표 9의 1개의 피크, 2개의 피크, 3개의 피크, 4개의 피크, 5개의 피크, 6개의 피크, 7개의 피크, 8개의 피크, 9개의 피크 또는 10개의 피크 $\pm 0.2^\circ$ 2 θ 를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0227] 실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태 A-3은 아래의 표 9에 나타난 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0228] 실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태 A-3은 도 9A와 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타낸다.

표 9

화합물 I 메실레이트 염의 형태 A-3

각도	d 값	순 강도	상대 강도
3.550 °	24.86704 Å	48.6552	28.3%
5.409 °	16.32629 Å	57.9899	33.7%
7.089 °	12.45948 Å	58.2853	33.9%
10.229 °	8.64046 Å	171.994	100.0%
10.777 °	8.20289 Å	48.2462	28.1%
12.451 °	7.10311 Å	46.3511	26.9%
13.396 °	6.60415 Å	24.1937	14.1%
14.182 °	6.23981 Å	68.1007	39.6%
17.448 °	5.07857 Å	22.6146	13.1%
18.562 °	4.77615 Å	92.1941	53.6%
18.760 °	4.72642 Å	44.7154	26.0%
19.362 °	4.58076 Å	28.6202	16.6%
19.820 °	4.47580 Å	44.3185	25.8%
20.574 °	4.31351 Å	24.7953	14.4%
20.652 °	4.29729 Å	20.0119	11.6%
21.408 °	4.14724 Å	20.7227	12.0%
21.894 °	4.05628 Å	55.4023	32.2%
22.321 °	3.97962 Å	47.6172	27.7%
23.243 °	3.82389 Å	38.2285	22.2%
24.709 °	3.60020 Å	20.0773	11.7%
25.611 °	3.47548 Å	32.9831	19.2%
26.241 °	3.39336 Å	32.3912	18.8%

[0229]

[0230]

실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태 A-3은 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 89°C에서 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태 A-3은 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 146°C에서 개시되는 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태 A-3은 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 162°C에서 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다.

[0231]

일부 실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태 A-3은 도 9B와 실질적으로 유사한 DSC 서모그램을 나타낸다.

[0232]

화합물 I 메실레이트 염 형태 B-3

[0233]

실시형태에서, 본 개시내용은 형태 B-3인 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태에 관한 것이다.

[0234]

실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 메실레이트 염의 형태 B-3의 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% 이상을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 메실레이트 염의 형태 B-3의 약 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% 또는 90% 이상을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 메실레이트 염의 형태 B-3의 약 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%,

60%, 55%, 50%, 45% 또는 40% 이상을 포함할 수 있다.

- [0235] 실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태 B-3은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 4.80, 7.20 및 $19.93^\circ 2\theta$ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태 B-3은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 4.80, 7.20, 18.28, 19.93 및 $21.17^\circ 2\theta$ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태 B-3은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 12.43, 14.77, 16.08, 18.56, 22.77, 23.04, 23.86, 및 $24.43^\circ 2\theta$ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태 B-3은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 12.43, 14.77, 16.08, 18.56, 22.77, 23.04, 23.86, 및 $24.43^\circ 2\theta$ 로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태 B-3은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 12.43, 14.77, 16.08, 18.56, 22.77, 23.04, 23.86, 및 $24.43^\circ 2\theta$ 로부터 선택된 적어도 4개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태 B-3은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 12.43, 14.77, 16.08, 18.56, 22.77, 23.04, 23.86, 및 $24.43^\circ 2\theta$ 로부터 선택된 적어도 5개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태 B-3은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 12.43, 14.77, 16.08, 18.56, 22.77, 23.04, 23.86, 및 $24.43^\circ 2\theta$ 로부터 선택된 적어도 6개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태 B-3은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 12.43, 14.77, 16.08, 18.56, 22.77, 23.04, 23.86, 및 $24.43^\circ 2\theta$ 로부터 선택된 적어도 7개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태 B-3은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 12.43, 14.77, 16.08, 18.56, 22.77, 23.04, 23.86 및 $24.43^\circ 2\theta$ 에서 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0236] 실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태 B-3은 약 4.80 ± 0.2 , 7.20 ± 0.2 및 $19.93 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.
- [0237] 실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태 B-3은 약 4.80 ± 0.2 , 7.20 ± 0.2 , 18.28 ± 0.2 , 19.93 ± 0.2 및 $21.17 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.
- [0238] 실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태 B-3은 약 12.43 ± 0.2 , 14.77 ± 0.2 , 16.08 ± 0.2 , 18.56 ± 0.2 , 22.77 ± 0.2 , 23.04 ± 0.2 , 23.86 ± 0.2 및 $24.43 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.
- [0239] 일부 실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태는 **표 10**의 1개의 피크, 2개의 피크, 3개의 피크, 4개의 피크, 5개의 피크, 6개의 피크, 7개의 피크, 8개의 피크, 9개의 피크 또는 10개의 피크 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0240] 실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태 B-3은 아래의 **표 10**에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0241] 실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태 B-3은 **도 10A**와 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타낸다.

표 10

화합물 I 메실레이트 염의 형태 B-3

각도	d 값	순 강도	상대 강도
4.795 °	18.41525 Å	139.716	69.2%
7.197 °	12.27365 Å	201.899	100.0%
8.920 °	9.90550 Å	35.3057	17.5%
12.434 °	7.11314 Å	57.2520	28.4%
14.353 °	6.16609 Å	42.8039	21.2%
14.774 °	5.99130 Å	53.7044	26.6%
15.511 °	5.70821 Å	24.4426	12.1%
16.078 °	5.50807 Å	53.2311	26.4%
16.804 °	5.27168 Å	17.1684	8.5%
17.541 °	5.05194 Å	27.3069	13.5%
18.281 °	4.84898 Å	100.606	49.8%
18.562 °	4.77631 Å	58.9034	29.2%
19.154 °	4.62985 Å	28.9927	14.4%
19.925 °	4.45250 Å	108.505	53.7%
20.656 °	4.29662 Å	47.2103	23.4%
21.168 °	4.19381 Å	79.8443	39.5%
22.173 °	4.00587 Å	33.6967	16.7%
22.208 °	3.99969 Å	19.9888	9.9%
22.768 °	3.90263 Å	65.4686	32.4%
23.043 °	3.85664 Å	60.9786	30.2%
23.341 °	3.80810 Å	30.1561	14.9%
23.859 °	3.72649 Å	69.8369	34.6%
24.434 °	3.64014 Å	65.4595	32.4%
24.949 °	3.56619 Å	41.0277	20.3%
25.802 °	3.45010 Å	50.7735	25.1%
26.349 °	3.37978 Å	44.0883	21.8%
27.010 °	3.29853 Å	22.7964	11.3%

[0242]

[0243]

실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태 B-3은 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 42°C에서 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태 B-3은 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 164°C에서 개시되는 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태 B-3은 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 175°C에서 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다.

[0244]

일부 실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태 B-3은 도 10B와 실질적으로 유사한 DSC 서모그램을 나타낸다.

[0245]

화합물 I 메실레이트 염 형태 C-3

[0246]

실시형태에서, 본 개시내용은 형태 C-3인 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태에 관한 것이다.

[0247]

실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 메실레이트 염의 형태 C-3의 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% 이상을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 메실레이트 염의 형태 C-3의 약 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% 또는 90% 이상을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 메실레이트 염의 형태 C-3의 약 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%,

60%, 55%, 50%, 45% 또는 40% 이상을 포함할 수 있다.

- [0248] 실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태 C-3은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 7.09, 16.73 및 22.68° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태 C-3은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 6.89, 7.09, 16.73, 22.34 및 22.68° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태 C-3은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 9.24, 16.02, 16.73, 19.86, 21.29, 21.81, 23.93, 24.54 및 27.40° 2 θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태 C-3은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 9.24, 16.02, 16.73, 19.86, 21.29, 21.81, 23.93, 24.54 및 27.40° 2 θ 로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태 C-3은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 9.24, 16.02, 16.73, 19.86, 21.29, 21.81, 23.93, 24.54 및 27.40° 2 θ 로부터 선택된 적어도 4개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태 C-3은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 9.24, 16.02, 16.73, 19.86, 21.29, 21.81, 23.93, 24.54 및 27.40° 2 θ 로부터 선택된 적어도 5개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태 C-3은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 9.24, 16.02, 16.73, 19.86, 21.29, 21.81, 23.93, 24.54 및 27.40° 2 θ 로부터 선택된 적어도 6개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태 C-3은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 9.24, 16.02, 16.73, 19.86, 21.29, 21.81, 23.93, 24.54 및 27.40° 2 θ 에서 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0249] 실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태 C-3은 약 7.09 ± 0.2 , 16.73 ± 0.2 및 $22.68 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0250] 실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태 C-3은 약 6.89 ± 0.2 , 7.09 ± 0.2 , 16.73 ± 0.2 , 22.34 ± 0.2 및 $22.68 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0251] 실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태 C-3은 약 9.24 ± 0.2 , 16.02 ± 0.2 , 16.73 ± 0.2 , 19.86 ± 0.2 , 21.29 ± 0.2 , 21.81 ± 0.2 , 23.93 ± 0.2 , 24.54 ± 0.2 및 $27.40 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0252] 일부 실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태는 **표 11**의 1개의 피크, 2개의 피크, 3개의 피크, 4개의 피크, 5개의 피크, 6개의 피크, 7개의 피크, 8개의 피크, 9개의 피크 또는 10개의 피크 $\pm 0.2^\circ$ 2 θ 를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0253] 실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태 C-3은 아래의 **표 11**에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0254] 실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태 C-3은 **도 11A**와 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타낸다.

표 11

화합물 I 메실레이트 염의 형태 C-3

각도	d 값	순 강도	상대 강도
6.891 °	12.81759 Å	133.916	36.9%
7.091 °	12.45583 Å	362.946	100.0%
9.240 °	9.56294 Å	82.8898	22.8%
11.911 °	7.42411 Å	15.3116	4.2%
12.423 °	7.11934 Å	30.4547	8.4%
13.696 °	6.46049 Å	38.7574	10.7%
14.629 °	6.05021 Å	26.3748	7.3%
16.016 °	5.52921 Å	60.6772	16.7%
16.731 °	5.29466 Å	146.424	40.3%
17.029 °	5.20272 Å	45.5790	12.6%
18.968 °	4.67486 Å	15.8339	4.4%
19.303 °	4.59453 Å	27.9978	7.7%
19.861 °	4.46672 Å	87.8637	24.2%
21.164 °	4.19450 Å	39.0375	10.8%
21.293 °	4.16938 Å	126.072	34.7%
21.810 °	4.07174 Å	116.097	32.0%
22.336 °	3.97698 Å	143.890	39.6%
22.683 °	3.91691 Å	151.844	41.8%
23.173 °	3.83521 Å	41.3479	11.4%
23.933 °	3.71520 Å	61.6919	17.0%
24.536 °	3.62520 Å	131.606	36.3%
25.677 °	3.46666 Å	20.5503	5.7%
26.635 °	3.34409 Å	23.6148	6.5%
27.398 °	3.25271 Å	76.2094	21.0%
28.339 °	3.14678 Å	26.5161	7.3%
33.966 °	2.63721 Å	13.6938	3.8%
36.558 °	2.45599 Å	13.8146	3.8%
37.633 °	2.38822 Å	15.2070	4.2%

[0255]

[0256]

실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태 C-3은 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 42°C에서 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태 C-3은 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 220°C에서 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다.

[0257]

일부 실시형태에서, 화합물 I 메실레이트 염의 결정질 형태 C-3은 도 11B와 실질적으로 유사한 DSC 서모그램을 나타낸다.

[0258]

화합물 I 토실레이트 염

[0259]

일 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 I 토실레이트 염 또는 이의 용매화물에 관한 것이다. 실시형태에서, 화합물 I 토실레이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 토실레이트 염의 하나 이상의 다형체 형태의 혼합물을 포함한다. 실시형태에서, 화합물 I 토실레이트 염의 결정질 형태는 하나의 다형체 유형의 실질적으로 순수한 형태를 포함한다.

[0260]

화합물 I 토실레이트 염 형태 A-4

[0261]

실시형태에서, 본 개시내용은 형태 A-4인 화합물 I 토실레이트 염의 결정질 형태에 관한 것이다.

- [0262] 실시형태에서, 화합물 I 토실레이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 토실레이트 염의 형태 A-4의 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% 이상을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 화합물 I 토실레이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 토실레이트 염의 형태 A-4의 약 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% 또는 90% 이상을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물 I 토실레이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 토실레이트 염의 형태 A-4의 약 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45% 또는 40% 이상을 포함할 수 있다.
- [0263] 실시형태에서, 화합물 I 토실레이트 염의 결정질 형태 A-4는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 7.46, 9.99 및 $19.09^\circ 2\theta$ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 토실레이트 염의 결정질 형태 A-4는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 7.46, 9.99, 14.89, 19.09 및 $22.39^\circ 2\theta$ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 토실레이트 염의 결정질 형태 A-4는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 10.61, 15.36, 17.64, 18.27, 19.65, 19.97, 23.10 및 $25.30^\circ 2\theta$ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 토실레이트 염의 결정질 형태 A-4는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 10.61, 15.36, 17.64, 18.27, 19.65, 19.97, 23.10 및 $25.30^\circ 2\theta$ 로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 토실레이트 염의 결정질 형태 A-4는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 10.61, 15.36, 17.64, 18.27, 19.65, 19.97, 23.10 및 $25.30^\circ 2\theta$ 로부터 선택된 적어도 4개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 토실레이트 염의 결정질 형태 A-4는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 10.61, 15.36, 17.64, 18.27, 19.65, 19.97, 23.10 및 $25.30^\circ 2\theta$ 로부터 선택된 적어도 5개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 토실레이트 염의 결정질 형태 A-4는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 10.61, 15.36, 17.64, 18.27, 19.65, 19.97, 23.10 및 $25.30^\circ 2\theta$ 로부터 선택된 적어도 6개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 토실레이트 염의 결정질 형태 A-4는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 10.61, 15.36, 17.64, 18.27, 19.65, 19.97, 23.10 및 $25.30^\circ 2\theta$ 로부터 선택된 적어도 7개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 토실레이트 염의 결정질 형태 A-4는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 10.61, 15.36, 17.64, 18.27, 19.65, 19.97, 23.10, 및 $25.30^\circ 2\theta$ 에서 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0264] 실시형태에서, 화합물 I 토실레이트 염의 결정질 형태 A-4는 약 7.46 ± 0.2 , 9.99 ± 0.2 및 $19.09 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0265] 실시형태에서, 화합물 I 토실레이트 염의 결정질 형태 A-4는 약 7.46 ± 0.2 , 9.99 ± 0.2 , 14.89 ± 0.2 , 19.09 ± 0.2 및 $22.39 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0266] 실시형태에서, 화합물 I 토실레이트 염의 결정질 형태 A-4는 약 10.61 ± 0.2 , 15.36 ± 0.2 , 17.64 ± 0.2 , 18.27 ± 0.2 , 19.65 ± 0.2 , 19.97 ± 0.2 , 23.10 ± 0.2 및 $25.30 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0267] 일부 실시형태에서, 화합물 I 토실레이트 염의 결정질 형태는 **표 12**의 1개의 피크, 2개의 피크, 3개의 피크, 4개의 피크, 5개의 피크, 6개의 피크, 7개의 피크, 8개의 피크, 9개의 피크 또는 10개의 피크 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0268] 실시형태에서, 화합물 I 토실레이트 염의 결정질 형태 A-4는 아래의 **표 12**에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0269] 실시형태에서, 화합물 I 토실레이트 염의 결정질 형태 A-4는 **도 12A**와 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타낸다.

표 12

화합물 I 토실레이트 염의 형태 A-4

각도	d 값	순 강도	상대 강도	h,k,l
7.456 °	11.84655 Å	373.580	100.0%	n.a.
9.989 °	8.84789 Å	178.627	47.8%	n.a.
10.613 °	8.32875 Å	88.2962	23.6%	n.a.
11.192 °	7.89954 Å	34.6693	9.3%	n.a.
11.534 °	7.66597 Å	58.9717	15.8%	n.a.
14.148 °	6.25476 Å	57.4970	15.4%	n.a.
14.886 °	5.94654 Å	135.028	36.1%	n.a.
15.356 °	5.76559 Å	79.9504	21.4%	n.a.
16.008 °	5.53207 Å	58.3128	15.6%	n.a.
16.549 °	5.35229 Å	38.7512	10.4%	n.a.
17.239 °	5.13967 Å	61.2088	16.4%	n.a.
17.639 °	5.02401 Å	81.4934	21.8%	n.a.
18.025 °	4.91732 Å	65.9356	17.6%	n.a.
18.274 °	4.85077 Å	129.001	34.5%	n.a.
19.085 °	4.64660 Å	235.966	63.2%	n.a.
19.652 °	4.51372 Å	114.148	30.6%	n.a.
19.974 °	4.44172 Å	75.1744	20.1%	n.a.
20.870 °	4.25304 Å	68.7504	18.4%	n.a.
21.723 °	4.08794 Å	37.4362	10.0%	n.a.
22.388 °	3.96796 Å	130.793	35.0%	n.a.
23.097 °	3.84773 Å	104.286	27.9%	n.a.
23.817 °	3.73301 Å	43.5751	11.7%	n.a.
24.230 °	3.67023 Å	52.3532	14.0%	n.a.
25.300 °	3.51747 Å	72.3767	19.4%	n.a.
26.344 °	3.38033 Å	56.2048	15.0%	n.a.
27.400 °	3.25241 Å	29.6865	7.9%	n.a.
28.326 °	3.14813 Å	55.3924	14.8%	n.a.
30.967 °	2.88543 Å	18.6466	5.0%	n.a.

[0270]

[0271] 일부 실시형태에서, 화합물 I 토실레이트 염의 결정질 형태 A-4는 도 12B와 실질적으로 유사한 DSC 서모그램을 나타낸다.

[0272] 화합물 I 푸마레이트 염

[0273] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 I 푸마레이트 염 또는 이의 용매화물에 관한 것이다. 실시형태에서, 화합물 I 푸마레이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 푸마레이트 염의 하나 이상의 다형체 형태의 혼합물을 포함한다. 실시형태에서, 화합물 I 푸마레이트 염의 결정질 형태는 하나의 다형체 유형의 실질적으로 순수한 형태를 포함한다.

[0274] 화합물 I 푸마레이트 염 형태 A-5

[0275] 실시형태에서, 본 개시내용은 형태 A-5인 화합물 I 푸마레이트 염의 결정질 형태에 관한 것이다.

[0276] 실시형태에서, 화합물 I 푸마레이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 푸마레이트 염의 형태 A-5의 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% 이상을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 화합물 I 푸마레이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 푸마레이트 염의 형태 A-5의 약 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% 또는 90% 이상을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물 I 푸마레이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 푸마레이트 염의 형태 A-5의 약 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45% 또는 40% 이상을 포함할 수 있다.

[0277] 실시형태에서, 화합물 I 푸마레이트 염의 결정질 형태 A-5는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 $\pm$

0.1; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 18.12, 23.11 및 23.59° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 푸마레이트 염의 결정질 형태 A-5는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 5.31, 18.12, 19.79, 23.11 및 23.59° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 푸마레이트 염의 결정질 형태 A-5는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 8.50, 9.42, 13.23, 19.12, 21.16, 25.17, 25.68 및 28.82° 2 θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 푸마레이트 염의 결정질 형태 A-5는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 8.50, 9.42, 13.23, 19.12, 21.16, 25.17, 25.68 및 28.82° 2 θ 로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 푸마레이트 염의 결정질 형태 A-5는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 8.50, 9.42, 13.23, 19.12, 21.16, 25.17, 25.68 및 28.82° 2 θ 로부터 선택된 적어도 4개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 푸마레이트 염의 결정질 형태 A-5는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 8.50, 9.42, 13.23, 19.12, 21.16, 25.17, 25.68 및 28.82° 2 θ 로부터 선택된 적어도 5개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 푸마레이트 염의 결정질 형태 A-5는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 8.50, 9.42, 13.23, 19.12, 21.16, 25.17, 25.68 및 28.82° 2 θ 로부터 선택된 적어도 6개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 푸마레이트 염의 결정질 형태 A-5는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 8.50, 9.42, 13.23, 19.12, 21.16, 25.17, 25.68 및 28.82° 2 θ 에서 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0278] 실시형태에서, 화합물 I 푸마레이트 염의 결정질 형태 A-5는 약 18.12 ± 0.2 , 23.11 ± 0.2 및 $23.59 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0279] 실시형태에서, 화합물 I 푸마레이트 염의 결정질 형태 A-5는 약 5.31 ± 0.2 , 18.12 ± 0.2 , 19.79 ± 0.2 , 23.11 ± 0.2 및 $23.59 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0280] 실시형태에서, 화합물 I 푸마레이트 염의 결정질 형태 A-5는 약 8.50 ± 0.2 , 9.42 ± 0.2 , 13.23 ± 0.2 , 19.12 ± 0.2 , 21.16 ± 0.2 , 25.17 ± 0.2 , 25.68 ± 0.2 및 $28.82 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0281] 일부 실시형태에서, 화합물 I 푸마레이트 염의 결정질 형태는 표 13의 1개의 피크, 2개의 피크, 3개의 피크, 4개의 피크, 5개의 피크, 6개의 피크, 7개의 피크, 8개의 피크, 9개의 피크 또는 10개의 피크 $\pm 0.2^\circ$ 2 θ 를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0282] 실시형태에서, 화합물 I 푸마레이트 염의 결정질 형태 A-5는 아래의 표 13에 나타난 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0283] 실시형태에서, 화합물 I 푸마레이트 염의 결정질 형태 A-5는 도 13A와 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타낸다.

표 13

화합물 I 푸마레이트 염의 형태 A-5

각도	d 값	순 강도	상대 강도
5.306 °	16.64265 Å	175.511	74.1%
6.256 °	14.11598 Å	35.9078	15.2%
8.495 °	10.39977 Å	85.2226	36.0%
9.420 °	9.38127 Å	77.6747	32.8%
10.529 °	8.39536 Å	13.4606	5.7%
11.366 °	7.77878 Å	18.9852	8.0%
12.484 °	7.08481 Å	66.8012	28.2%
13.225 °	6.68925 Å	80.7785	34.1%
15.172 °	5.83509 Å	25.0285	10.6%
15.771 °	5.61471 Å	58.9621	24.9%
16.339 °	5.42063 Å	44.5116	18.8%
18.119 °	4.89211 Å	181.758	76.7%
19.123 °	4.63743 Å	96.4633	40.7%
19.789 °	4.48284 Å	128.653	54.3%
20.209 °	4.39056 Å	66.9878	28.3%
21.156 °	4.19607 Å	104.070	43.9%
21.970 °	4.04244 Å	62.3233	26.3%
22.641 °	3.92415 Å	77.5668	32.7%
23.106 °	3.84622 Å	201.575	85.1%
23.588 °	3.76867 Å	236.911	100.0%
24.272 °	3.66403 Å	66.4168	28.0%
24.575 °	3.61961 Å	53.0785	22.4%
25.174 °	3.53481 Å	100.335	42.4%
25.683 °	3.46581 Å	83.9560	35.4%
26.096 °	3.41192 Å	32.6019	13.8%
27.167 °	3.27985 Å	53.4042	22.5%
28.360 °	3.14450 Å	49.2602	20.8%
28.823 °	3.09503 Å	106.306	44.9%
29.495 °	3.02599 Å	32.4296	13.7%
31.158 °	2.86822 Å	39.8069	16.8%
33.168 °	2.69886 Å	23.2008	9.8%
34.220 °	2.61825 Å	21.8609	9.2%
35.270 °	2.54264 Å	25.7470	10.9%
36.498 °	2.45988 Å	20.1993	8.5%

[0284]

[0285]

실시형태에서, 화합물 I 푸마레이트 염의 결정질 형태 A-5는 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 52°C에서 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 푸마레이트 염의 결정질 형태 A-5는 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 179°C에서 개시되는 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 푸마레이트 염의 결정질 형태 A-5는 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 184°C에서 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다.

[0286]

일부 실시형태에서, 화합물 I 푸마레이트 염의 결정질 형태 A-5는 도 13B와 실질적으로 유사한 DSC 서모그램을 나타낸다.

[0287]

화합물 I L-타르트레이트 염

[0288]

일 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 I 타르트레이트 염 또는 이의 용매화물에 관한 것이다. 실시형태에서,

화합물 I L-타르트레이트의 결정질 형태는 화합물 I L-타르트레이트의 하나 이상의 다형체 형태의 혼합물을 포함한다. 실시형태에서, 화합물 I L-타르트레이트 염의 결정질 형태는 하나의 다형체 유형의 실질적으로 순수한 형태를 포함한다.

[0289] 화합물 I L-타르트레이트 염 형태 A-7

[0290] 실시형태에서, 본 개시내용은 형태 A-7인 화합물 I L-타르트레이트 염의 결정질 형태에 관한 것이다.

[0291] 실시형태에서, 화합물 I L-타르트레이트 염의 결정질 형태는 화합물 I L-타르트레이트 염의 형태 A-7의 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% 이상을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 화합물 I L-타르트레이트 염의 결정질 형태는 화합물 I L-타르트레이트 염의 형태 A-7의 약 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% 또는 90% 이상을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물 I L-타르트레이트 염의 결정질 형태는 화합물 I L-타르트레이트 염의 형태 A-7의 약 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45% 또는 40% 이상을 포함할 수 있다.

[0292] 실시형태에서, 화합물 I L-타르트레이트의 결정질 형태 A-7은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 5.61, 6.93 및 19.66° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I L-타르트레이트의 결정질 형태 A-7은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 5.61, 6.93, 17.51, 19.66 및 21.75° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0293] 실시형태에서, 화합물 I L-타르트레이트 염의 결정질 형태 A-7은 약 5.61 ± 0.2 , 6.93 ± 0.2 및 $19.66 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0294] 실시형태에서, 화합물 I L-타르트레이트 염의 결정질 형태 A-7은 약 5.61 ± 0.2 , 6.93 ± 0.2 , 17.51 ± 0.2 , 19.66 ± 0.2 및 $21.75 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0295] 일부 실시형태에서, 화합물 I L-타르트레이트 염의 결정질 형태는 표 15의 1개의 피크, 2개의 피크, 3개의 피크, 4개의 피크, 5개의 피크, 6개의 피크, 7개의 피크, 8개의 피크, 9개의 피크 또는 10개의 피크 $\pm 0.2^\circ$ 2 θ 를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0296] 실시형태에서, 화합물 I L-타르트레이트 염의 결정질 형태 A-7은 아래의 표 15에 나타난 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0297] 실시형태에서, 화합물 I L-타르트레이트 염의 결정질 형태 A-7은 도 15A와 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타낸다.

표 15

화합물 I L-타르트레이트의 형태 A-7

각도	d 값	순 강도	상대 강도
5.606°	15.75112 Å	99.7855	100.0%
6.932°	12.74201 Å	56.3552	56.5%
9.281°	9.52133 Å	44.3864	44.5%
17.514°	5.05974 Å	46.4117	46.5%
19.658°	4.51243 Å	92.5735	92.8%
21.750°	4.08277 Å	44.8981	45.0%
28.085°	3.17468 Å	34.2472	34.3%
36.826°	2.43868 Å	43.9121	44.0%

[0298]

[0299] 실시형태에서, 화합물 I L-타르트레이트 염의 결정질 형태 A-7은 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 52°C에서 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I L-타르트레이트 염의 결정질 형태 A-7은 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 139°C에서 개시되는 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I L-타르트레이트 염의 결정질 형태 A-7은 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 147°C에서 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I L-타르트레이트 염의 결정질 형태

A-7은 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 164°C 에서 개시되는 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I L-타르트레이트 염의 결정질 형태 A-7은 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 186°C 에서 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다.

[0300] 일부 실시형태에서, 화합물 I 염산염의 결정질 형태 A-1은 **도 15B**와 실질적으로 유사한 DSC 서모그램을 나타낸다.

[0301] *화합물 I L-타르트레이트 염 형태 B-7*

[0302] 실시형태에서, 본 개시내용은 형태 B-7인 화합물 I L-타르트레이트 염의 결정질 형태에 관한 것이다.

[0303] 실시형태에서, 화합물 I L-타르트레이트 염의 결정질 형태는 화합물 I L-타르트레이트 염의 형태 B-7의 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% 이상을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 화합물 I L-타르트레이트 염의 결정질 형태는 화합물 I L-타르트레이트 염의 형태 B-7의 약 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% 또는 90% 이상을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물 I L-타르트레이트 염의 결정질 형태는 화합물 I L-타르트레이트 염의 형태 B-7의 약 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45% 또는 40% 이상을 포함할 수 있다.

[0304] 실시형태에서, 화합물 I L-타르트레이트의 결정질 형태 B-7은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 5.36° 2θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0305] 실시형태에서, 화합물 I L-타르트레이트 염의 결정질 형태 B-7은 약 $5.36 \pm 0.2^{\circ}$ 2θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0306] 일부 실시형태에서, 화합물 I L-타르트레이트 염의 결정질 형태는 **표 16**의 1개의 피크, 2개의 피크, 3개의 피크, 4개의 피크, 5개의 피크, 6개의 피크, 7개의 피크, 8개의 피크, 9개의 피크 또는 10개의 피크 $\pm 0.2^{\circ}$ 2θ 를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0307] 실시형태에서, 화합물 I L-타르트레이트 염의 결정질 형태 B-7은 아래의 **표 16**에 나타난 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0308] 실시형태에서, 화합물 I L-타르트레이트 염의 결정질 형태 B-7은 **도 16A**와 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타낸다.

표 16

화합물 I L-타르트레이트의 형태 B-7

각도	d 값	순 강도	상대 강도
5.362°	16.46962 Å	109.185	100.0%

[0309]

[0310] 일부 실시형태에서, 화합물 I L-타르트레이트 염의 결정질 형태 B-7은 **도 16B**와 실질적으로 유사한 DSC 서모그램을 나타낸다.

[0311] *화합물 I 시트레이트 염*

[0312] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 I 시트레이트 염 또는 이의 용매화물에 관한 것이다. 실시형태에서, 화합물 I 시트레이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 시트레이트 염의 하나 이상의 다형체 형태의 혼합물을 포함한다. 실시형태에서, 화합물 I 시트레이트 염의 결정질 형태는 하나의 다형체 유형의 실질적으로 순수한 형태를 포함한다.

[0313] *화합물 I 시트레이트 염 형태 A-8*

[0314] 실시형태에서, 본 개시내용은 형태 A-8인 화합물 I 시트레이트 염의 결정질 형태에 관한 것이다.

[0315] 실시형태에서, 화합물 I 시트레이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 시트레이트 염의 형태 A-8의 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% 이상을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 화합물 I 시트레이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 시트레이트 염의 형태 A-8의

약 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% 또는 90% 이상을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물 I 시트레이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 시트레이트 염의 형태 A-8의 약 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45% 또는 40% 이상을 포함할 수 있다.

[0316] 실시형태에서, 화합물 I 시트레이트의 결정질 형태 A-8은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 4.56, 9.15 및 12.05° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 시트레이트의 결정질 형태 A-8은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 4.56, 9.15, 12.05, 17.43 및 18.63° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 시트레이트 염의 결정질 형태 A-8은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 7.94 ± 0.2 , 15.77 ± 0.2 , 18.27 ± 0.2 , 19.10 ± 0.2 , 20.23 ± 0.2 , 20.88 ± 0.2 , 22.31 ± 0.2 및 $24.02 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 시트레이트 염의 결정질 형태 A-8은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 7.94 ± 0.2 , 15.77 ± 0.2 , 18.27 ± 0.2 , 19.10 ± 0.2 , 20.23 ± 0.2 , 20.88 ± 0.2 , 22.31 ± 0.2 및 $24.02 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 시트레이트 염의 결정질 형태 A-8은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 7.94 ± 0.2 , 15.77 ± 0.2 , 18.27 ± 0.2 , 19.10 ± 0.2 , 20.23 ± 0.2 , 20.88 ± 0.2 , 22.31 ± 0.2 및 $24.02 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 로부터 선택된 적어도 4개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 시트레이트 염의 결정질 형태 A-8은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 7.94 ± 0.2 , 15.77 ± 0.2 , 18.27 ± 0.2 , 19.10 ± 0.2 , 20.23 ± 0.2 , 20.88 ± 0.2 , 22.31 ± 0.2 및 $24.02 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 로부터 선택된 적어도 5개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 시트레이트 염의 결정질 형태 A-8은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 7.94 ± 0.2 , 15.77 ± 0.2 , 18.27 ± 0.2 , 19.10 ± 0.2 , 20.23 ± 0.2 , 20.88 ± 0.2 , 22.31 ± 0.2 및 $24.02 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 로부터 선택된 적어도 6개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 시트레이트 염의 결정질 형태 A-8은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 7.94 ± 0.2 , 15.77 ± 0.2 , 18.27 ± 0.2 , 19.10 ± 0.2 , 20.23 ± 0.2 , 20.88 ± 0.2 , 22.31 ± 0.2 및 $24.02 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0317] 실시형태에서, 화합물 I 시트레이트 염의 결정질 형태 A-8은 약 4.56 ± 0.2 , 9.15 ± 0.2 및 $12.05 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0318] 실시형태에서, 화합물 I 시트레이트 염의 결정질 형태 A-8은 약 4.56 ± 0.2 , 9.15 ± 0.2 , 12.05 ± 0.2 , 17.43 ± 0.2 및 $18.63 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0319] 실시형태에서, 화합물 I 시트레이트 염의 결정질 형태 A-8은 약 7.94 ± 0.2 , 15.77 ± 0.2 , 18.27 ± 0.2 , 19.10 ± 0.2 , 20.23 ± 0.2 , 20.88 ± 0.2 , 22.31 ± 0.2 및 $24.02 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0320] 일부 실시형태에서, 화합물 I 시트레이트 염의 결정질 형태는 표 17의 1개의 피크, 2개의 피크, 3개의 피크, 4개의 피크, 5개의 피크, 6개의 피크, 7개의 피크, 8개의 피크, 9개의 피크 또는 10개의 피크 $\pm 0.2^\circ$ 2 θ 를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0321] 실시형태에서, 화합물 I 시트레이트 염의 결정질 형태 A-8은 아래의 표 17에 나타난 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0322] 실시형태에서, 화합물 I 시트레이트 염의 결정질 형태 A-8은 도 17A와 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타낸다.

표 17

화합물 I 시트레이트 염의 형태 A-8

각도	d 값	순 강도	상대 강도
4.556 °	19.38114 Å	232.479	100.0%
7.940 °	11.12564 Å	46.2643	19.9%
8.525 °	10.36365 Å	28.4360	12.2%
9.154 °	9.65285 Å	72.9070	31.4%
9.842 °	8.97951 Å	14.6396	6.3%
12.050 °	7.33912 Å	62.9606	27.1%
13.181 °	6.71156 Å	17.4981	7.5%
15.774 °	5.61353 Å	51.7948	22.3%
16.405 °	5.39901 Å	34.0732	14.7%
17.426 °	5.08512 Å	56.5565	24.3%
18.269 °	4.85217 Å	36.0159	15.5%
18.628 °	4.75956 Å	60.1131	25.9%
19.103 °	4.64221 Å	45.1427	19.4%
20.229 °	4.38635 Å	34.2751	14.7%
20.876 °	4.25182 Å	49.0140	21.1%
22.309 °	3.98180 Å	40.0847	17.2%
24.015 °	3.70268 Å	35.6779	15.3%
27.817 °	3.20465 Å	28.8130	12.4%

[0323]

[0324]

실시형태에서, 화합물 I 시트레이트 염의 결정질 형태 A-8은 a를 나타낸다.

[0325]

실시형태에서, 화합물 I 시트레이트 염의 결정질 형태 A-8는 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 60°C에서 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 시트레이트 염의 결정질 형태 A-8는 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 156°C에서 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다.

[0326]

일부 실시형태에서, 화합물 I 시트레이트 염의 결정질 형태 A-8은 도 17B와 실질적으로 유사한 DSC 서모그램을 나타낸다.

[0327]

화합물 I 시트레이트 염 형태 B-8

[0328]

실시형태에서, 본 개시내용은 형태 B-8인 화합물 I 시트레이트 염의 결정질 형태에 관한 것이다.

[0329]

실시형태에서, 화합물 I 시트레이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 시트레이트 염의 형태 B-8의 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% 이상을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 화합물 I 시트레이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 시트레이트 염의 형태 B-8의 약 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% 또는 90% 이상을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물 I 시트레이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 시트레이트 염의 형태 B-8의 약 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45% 또는 40% 이상을 포함할 수 있다.

[0330]

실시형태에서, 화합물 I 시트레이트의 결정질 형태 B-8은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 5.36, 6.85 및 20.59° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 시트레이트의 결정질 형태 B-8은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 5.36, 6.85, 17.81, 20.59 및 22.81° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 시트레이트 염의 결정질 형태 B-8는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 16.08, 21.20, 25.81 및 27.02° 2 θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 시트레이트 염의 결정질 형태 B-8는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 16.08, 21.20, 25.81 및 27.02° 2 θ 로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 시트레이트의 결정질 형태 B-8은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약

16.08, 21.20, 25.81 및 27.02° 2θ에서 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

- [0331] 실시형태에서, 화합물 I 시트레이트 염의 결정질 형태 B-8은 약 5.36 ± 0.2 , 6.85 ± 0.2 및 $20.59 \pm 0.2^\circ$ 2θ에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0332] 실시형태에서, 화합물 I 시트레이트 염의 결정질 형태 B-8은 약 5.36 ± 0.2 , 6.85 ± 0.2 , 17.81 ± 0.2 , 20.59 ± 0.2 및 $22.81 \pm 0.2^\circ$ 2θ에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0333] 실시형태에서, 화합물 I 시트레이트 염의 결정질 형태 B-8은 약 16.08 ± 0.2 , 21.20 ± 0.2 , 25.81 ± 0.2 , 및 $27.02 \pm 0.2^\circ$ 2θ로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0334] 일부 실시형태에서, 화합물 I 시트레이트 염의 결정질 형태는 표 18의 1개의 피크, 2개의 피크, 3개의 피크, 4개의 피크, 5개의 피크, 6개의 피크, 7개의 피크, 8개의 피크, 9개의 피크 또는 10개의 피크 $\pm 0.2^\circ$ 2θ를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0335] 실시형태에서, 화합물 I 시트레이트 염의 결정질 형태 B-8은 아래의 표 18에 나타난 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0336] 실시형태에서, 화합물 I 시트레이트 염의 결정질 형태 B-8은 도 18A와 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타낸다.

표 18

화합물 I 시트레이트 염의 형태 B-8

각도	d 값	순 강도	상대 강도
4.489 °	19.66764 Å	22.1149	2.9%
5.359 °	16.47773 Å	770.679	100.0%
6.850 °	12.89304 Å	104.000	13.5%
7.362 °	11.99746 Å	22.7685	3.0%
8.983 °	9.83620 Å	28.0863	3.6%
11.009 °	8.03052 Å	24.1355	3.1%
12.551 °	7.04724 Å	18.1809	2.4%
16.081 °	5.50707 Å	46.6443	6.1%
17.808 °	4.97665 Å	52.1114	6.8%
20.588 °	4.31063 Å	70.7939	9.2%
21.196 °	4.18830 Å	47.8422	6.2%
22.257 °	3.99091 Å	22.2716	2.9%
22.810 °	3.89551 Å	56.4444	7.3%
24.209 °	3.67337 Å	20.0818	2.6%
25.810 °	3.44904 Å	49.3728	6.4%
27.022 °	3.29712 Å	42.7260	5.5%

- [0337]
- [0338] 일부 실시형태에서, 화합물 I 시트레이트 염의 결정질 형태 B-8은 도 18B와 실질적으로 유사한 DSC 서모그램을 나타낸다.
- [0339] 화합물 I 석시네이트 염 형태 A-9
- [0340] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 화합물 I 석시네이트 염 또는 이의 용매화물에 관한 것이다. 실시형태에서, 본 개시내용은 형태 A-9인 화합물 I 석시네이트 염의 결정질 형태에 관한 것이다.
- [0341] 실시형태에서, 화합물 I 석시네이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 석시네이트 염의 형태 A-9의 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% 이상을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 화합물 I 석시네이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 석시네이트 염의 형태 A-9의 약 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% 또는 90% 이상을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물 I 석시네이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 석시네이트 염의 형태 A-9의 약 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45% 또는 40% 이상을 포함할 수 있다.
- [0342] 실시형태에서, 화합물 I 석시네이트 염의 결정질 형태 A-9는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 $\pm$

0.1; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 8.73, 20.05 및 26.15° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 석시네이트 염의 결정질 형태 A-9는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 4.08, 8.16, 8.73, 20.05 및 26.15° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 석시네이트 염의 결정질 형태 A-9는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 6.76, 8.96, 12.30, 19.63, 21.10, 22.76, 25.88 및 31.55° 2 θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 석시네이트 염의 결정질 형태 A-9는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 6.76, 8.96, 12.30, 19.63, 21.10, 22.76, 25.88 및 31.55° 2 θ 로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 석시네이트 염의 결정질 형태 A-9는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 6.76, 8.96, 12.30, 19.63, 21.10, 22.76, 25.88 및 31.55° 2 θ 로부터 선택된 적어도 4개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 석시네이트 염의 결정질 형태 A-9는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 6.76, 8.96, 12.30, 19.63, 21.10, 22.76, 25.88 및 31.55° 2 θ 로부터 선택된 적어도 5개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 석시네이트 염의 결정질 형태 A-9는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 6.76, 8.96, 12.30, 19.63, 21.10, 22.76, 25.88 및 31.55° 2 θ 로부터 선택된 적어도 6개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 석시네이트 염의 결정질 형태 A-9는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 6.76, 8.96, 12.30, 19.63, 21.10, 22.76, 25.88 및 31.55° 2 θ 에서 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0343] 실시형태에서, 화합물 I 석시네이트 염의 결정질 형태 A-9는 약 8.73 ± 0.2 , 20.05 ± 0.2 및 $26.15 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0344] 실시형태에서, 화합물 I 석시네이트 염의 결정질 형태 A-9는 약 4.08 ± 0.2 , 8.16 ± 0.2 , 8.73 ± 0.2 , 20.05 ± 0.2 및 $26.15 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0345] 실시형태에서, 화합물 I 석시네이트 염의 결정질 형태 A-9는 약 6.76 ± 0.2 , 8.96 ± 0.2 , 12.30 ± 0.2 , 19.63 ± 0.2 , 21.10 ± 0.2 , 22.76 ± 0.2 , 25.88 ± 0.2 및 $31.55 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0346] 일부 실시형태에서, 화합물 I 석시네이트 염의 결정질 형태는 표 19의 1개의 피크, 2개의 피크, 3개의 피크, 4개의 피크, 5개의 피크, 6개의 피크, 7개의 피크, 8개의 피크, 9개의 피크 또는 10개의 피크 $\pm 0.2^\circ$ 2 θ 를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0347] 실시형태에서, 화합물 I 석시네이트 염의 결정질 형태 A-9는 아래의 표 19에 나타난 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0348] 실시형태에서, 화합물 I 석시네이트 염의 결정질 형태 A-9는 도 19A와 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타낸다.

표 19

화합물 I 석시네이트 염의 형태 A-9

각도	d 값	순 강도	상대 강도
4.078 °	21.65238 Å	68.1927	19.7%
6.763 °	13.06035 Å	34.3929	9.9%
8.160 °	10.82603 Å	74.4621	21.5%
8.725 °	10.12708 Å	80.0239	23.1%
8.958 °	9.86355 Å	54.6964	15.8%
9.494 °	9.30766 Å	24.3384	7.0%
11.800 °	7.49393 Å	12.1565	3.5%
12.303 °	7.18866 Å	37.8964	10.9%
13.264 °	6.66985 Å	32.3373	9.3%
17.905 °	4.94996 Å	31.6999	9.2%
19.628 °	4.51911 Å	37.0157	10.7%
20.053 °	4.42437 Å	346.167	100.0%
20.460 °	4.33734 Å	28.6267	8.3%
21.099 °	4.20728 Å	47.1351	13.6%
21.347 °	4.15899 Å	27.2311	7.9%
22.755 °	3.90469 Å	55.1880	15.9%
25.875 °	3.44054 Å	43.2737	12.5%
26.150 °	3.40501 Å	103.082	29.8%
26.701 °	3.33599 Å	14.1631	4.1%
31.546 °	2.83380 Å	62.3345	18.0%

[0349]

[0350]

실시형태에서, 화합물 I 석시네이트 염의 결정질 형태 A-9는 도 19B와 실질적으로 유사한 DSC 서모그램을 나타낸다.

[0351]

화합물 I 포스페이트 염 형태 B

[0352]

실시형태에서, 본 개시내용은 형태 B인 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태에 관한 것이다.

[0353]

실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 포스페이트 염의 형태 B의 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% 이상을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 포스페이트 염의 형태 B의 약 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% 또는 90% 이상을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 포스페이트 염의 형태 B의 약 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45% 또는 40% 이상을 포함할 수 있다.

[0354]

실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 B는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 5.73, 17.02 및 23.23, ° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 B는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 5.73, 11.37, 17.02, 22.70 및 23.23° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 B는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 6.85, 7.39, 10.90, 14.65, 16.13, 19.77, 19.99 및 20.40° 2 θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 B는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 6.85, 7.39, 10.90, 14.65, 16.13, 19.77, 19.99 및 20.40° 2 θ 로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 B는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 6.85, 7.39, 10.90, 14.65, 16.13, 19.77, 19.99 및 20.40° 2 θ 로부터 선택된 적어도 4개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 B는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 6.85, 7.39, 10.90, 14.65, 16.13, 19.77, 19.99 및 20.40° 2 θ 로부터 선택된 적어도 5개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 B는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약

± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 6.85, 7.39, 10.90, 14.65, 16.13, 19.77, 19.99 및 20.40° 2θ 로부터 선택된 적어도 6개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 B는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 6.85, 7.39, 10.90, 14.65, 16.13, 19.77, 19.99 및 20.40° 2θ 로부터 선택된 적어도 7개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 B는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 6.85, 7.39, 10.90, 14.65, 16.13, 19.77, 19.99 및 20.40° 2θ 에서 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0355] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 B는 약 5.73 ± 0.2 , 17.02 ± 0.2 및 $23.23 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0356] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 B는 약 5.73 ± 0.2 , 11.37 ± 0.2 , 17.02 ± 0.2 , 22.70 ± 0.2 및 $23.23 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0357] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 B는 약 6.85 ± 0.2 , 7.39 ± 0.2 , 10.90 ± 0.2 , 14.65 ± 0.2 , 16.13 ± 0.2 , 19.77 ± 0.2 , 19.99 ± 0.2 및 $20.40 \pm 0.2^\circ$ 2θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0358] 일부 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 표 20의 1개의 피크, 2개의 피크, 3개의 피크, 4개의 피크, 5개의 피크, 6개의 피크, 7개의 피크, 8개의 피크, 9개의 피크 또는 10개의 피크 $\pm 0.2^\circ$ 2θ 를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0359] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 B는 아래의 표 20에 나타난 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0360] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 B는 도 20과 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타낸다.

표 20

화합물 I 포스페이트 염의 형태 B

지표	각도	d 값	순 강도	총 강도	상대 강도
1	5.732°	15.40541 Å	1814.92	2127.44	68.1%
2	6.848°	12.89790 Å	693.171	1012.23	26.0%
3	7.390°	11.95220 Å	429.554	750.755	16.1%
4	8.088°	10.92227 Å	150.319	468.442	5.6%
5	8.802°	10.03841 Å	197.971	506.165	7.4%
6	10.901°	8.10953 Å	433.882	775.208	16.3%
7	11.373°	7.77379 Å	1392.64	1742.93	52.2%
8	13.579°	6.51578 Å	99.1167	557.144	3.7%
9	14.277°	6.19864 Å	164.847	681.312	6.2%
10	14.652°	6.04068 Å	441.657	986.696	16.6%
11	16.134°	5.48933 Å	469.826	1109.09	17.6%
12	17.020°	5.20550 Å	2666.64	3348.16	100.0%
13	17.906°	4.94984 Å	276.128	989.318	10.4%
14	18.757°	4.72695 Å	313.559	1047.23	11.8%
15	19.767°	4.48781 Å	629.075	1384.49	23.6%
16	19.988°	4.43856 Å	759.152	1518.59	28.5%
17	20.398°	4.35031 Å	492.787	1257.93	18.5%
18	21.131°	4.20103 Å	360.137	1129.83	13.5%
19	21.779°	4.07744 Å	171.995	939.694	6.4%
20	22.701°	3.91395 Å	1025.64	1780.75	38.5%
21	23.229°	3.82614 Å	1665.92	2408.66	62.5%
22	24.329°	3.65557 Å	191.058	895.972	7.2%
23	25.520°	3.48765 Å	204.644	878.427	7.7%
24	26.163°	3.40329 Å	311.866	977.305	11.7%
25	26.327°	3.38245 Å	170.418	832.844	6.4%
26	27.523°	3.23819 Å	53.8812	683.356	2.0%
27	29.469°	3.02857 Å	62.4851	659.900	2.3%
28	31.079°	2.87531 Å	97.1135	697.778	3.6%

[0361]

- [0362] 화합물 I 포스페이트 염 형태 C
- [0363] 실시형태에서, 본 개시내용은 형태 C인 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태에 관한 것이다.
- [0364] 실시형태에서, 본 개시내용은 수화물인 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태인 형태 C에 관한 것이다.
- [0365] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 포스페이트 염의 형태 C의 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% 이상을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 포스페이트 염의 형태 C의 약 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% 또는 90% 이상을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 포스페이트 염의 형태 C의 약 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45% 또는 40% 이상을 포함할 수 있다.
- [0366] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 C는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 7.66, 17.15 및 22.09 ° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 C는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 5.22, 7.66, 17.15, 22.09 및 24.96° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 C는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 10.55, 11.06, 16.81, 17.60, 19.32, 20.88, 21.39 및 26.46° 2 θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 C는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 10.55, 11.06, 16.81, 17.60, 19.32, 20.88, 21.39 및 26.46° 2 θ 로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 더 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 C는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 10.55, 11.06, 16.81, 17.60, 19.32, 20.88, 21.39 및 26.46° 2 θ 로부터 선택된 적어도 4개의 피크를 더 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 C는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 10.55, 11.06, 16.81, 17.60, 19.32, 20.88, 21.39 및 26.46° 2 θ 로부터 선택된 적어도 5개의 피크를 더 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 C는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 10.55, 11.06, 16.81, 17.60, 19.32, 20.88, 21.39 및 26.46° 2 θ 로부터 선택된 적어도 6개의 피크를 더 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 C는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 10.55, 11.06, 16.81, 17.60, 19.32, 20.88, 21.39 및 26.46° 2 θ 로부터 선택된 적어도 7개의 피크를 더 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 C는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 10.55, 11.06, 16.81, 17.60, 19.32, 20.88, 21.39 및 26.46 ° 2 θ 에서 피크를 더 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.
- [0367] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 C는 약 7.66 ± 0.2 , 17.15 ± 0.2 및 22.09 ± 0.2 ° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0368] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 C는 약 5.22 ± 0.2 , 7.66 ± 0.2 , 17.15 ± 0.2 , 22.09 ± 0.2 및 24.96 ± 0.2 ° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0369] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 C는 약 10.55 ± 0.2 , 11.06 ± 0.2 , 16.81 ± 0.2 , 17.60 ± 0.2 , 19.32 ± 0.2 , 20.88 ± 0.2 , 21.39 ± 0.2 및 26.46 ± 0.2 ° 2 θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.
- [0370] 일부 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 표 21의 1개의 피크, 2개의 피크, 3개의 피크, 4개의 피크, 5개의 피크, 6개의 피크, 7개의 피크, 8개의 피크, 9개의 피크 또는 10개의 피크 ± 0.2 ° 2 θ 를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0371] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 C는 아래의 표 21에 나타난 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0372] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 C는 도 21A와 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타낸다.

표 21

화합물 I 포스페이트 염의 형태 C

지표	각도	d 값	순 강도	총 강도	상대 강도
1	3.863 °	22.85681 Å	10.8975	41.5625	2.2%
2	5.218 °	16.92231 Å	190.290	229.317	37.9%
3	7.664 °	11.52621 Å	436.863	488.627	87.0%
4	8.496 °	10.39867 Å	24.7273	80.7389	4.9%
5	10.553 °	8.37662 Å	134.482	207.887	26.8%
6	11.057 °	7.99521 Å	136.926	216.121	27.3%
7	12.817 °	6.90147 Å	35.6759	122.909	7.1%
8	13.690 °	6.46330 Å	74.9312	166.384	14.9%
9	14.072 °	6.28831 Å	25.8905	119.288	5.2%
10	14.181 °	6.24064 Å	61.5020	155.287	12.2%
11	15.312 °	5.78201 Å	48.0351	153.456	9.6%
12	15.650 °	5.65793 Å	47.9859	156.920	9.6%
13	16.814 °	5.26881 Å	181.166	304.518	36.1%
14	17.148 °	5.16683 Å	350.973	477.711	69.9%
15	17.603 °	5.03414 Å	89.7759	220.028	17.9%
16	18.752 °	4.72825 Å	32.1080	179.330	6.4%
17	19.320 °	4.59056 Å	166.487	327.558	33.1%
18	19.695 °	4.50393 Å	66.8592	236.001	13.3%
19	20.197 °	4.39323 Å	63.6863	242.274	12.7%
20	20.881 °	4.25073 Å	156.055	344.916	31.1%
21	21.394 °	4.15003 Å	175.156	369.736	34.9%
22	22.086 °	4.02145 Å	502.240	702.003	100.0%
23	23.297 °	3.81520 Å	63.1589	264.959	12.6%
24	23.659 °	3.75755 Å	72.7541	273.427	14.5%
25	24.962 °	3.56424 Å	193.610	383.612	38.5%
26	26.455 °	3.36639 Å	96.3986	270.699	19.2%
27	28.947 °	3.08204 Å	28.3126	185.560	5.6%

[0373]

[0374]

실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 C는 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 6°C에서 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 C는 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 161°C에서 개시되는 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 C는 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 171°C에서 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다.

[0375]

일부 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 C는 도 21B와 실질적으로 유사한 DSC 서모그램을 나타낸다.

[0376]

실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 C는 도 21C와 실질적으로 유사한 TGA 서모그램을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 C는 열중량 분석(TGA)에 의해 약 32°C 내지 약 130°C에서 약 5%의 중량 백분율 손실을 나타낸다.

[0377]

화합물 I 포스페이트 염 형태 J

[0378]

실시형태에서, 본 개시내용은 형태 J인 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태에 관한 것이다.

[0379]

실시형태에서, 본 개시내용은 수화물인 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태인 형태 J에 관한 것이다.

[0380]

실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 포스페이트 염의 형태 J의 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% 이상을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 포스페이트 염의 형태 J의 약 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% 또는 90% 이상을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 포스페이트 염의 형태 J의 약 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45% 또는 40% 이상을 포함할 수 있다.

- [0381] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 J는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 4.97, 8.09 및 23.89 ° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 J는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 4.97, 8.09, 17.46, 23.89 및 30.74° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0382] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 J는 약 4.97 ± 0.2 , 8.09 ± 0.2 및 $23.89 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0383] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 J는 약 4.97 ± 0.2 , 8.09 ± 0.2 , 17.46 ± 0.2 , 23.89 ± 0.2 및 $30.74 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0384] 일부 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 표 22의 1개의 피크, 2개의 피크, 3개의 피크, 4개의 피크, 5개의 피크, 6개의 피크, 7개의 피크, 8개의 피크, 9개의 피크 또는 10개의 피크 $\pm 0.2^\circ$ 2 θ 를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0385] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 J는 아래의 표 22에 나타난 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0386] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 J는 도 22A와 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타낸다.

표 22

화합물 I 포스페이트 염의 형태 J

지표	각도	d 값	순 강도	총 강도	상대 강도
1	4.971 °	17.76248 Å	170.110	213.145	100.0%
2	6.294 °	14.03161 Å	11.6388	55.8010	6.8%
3	8.087 °	10.92346 Å	49.3497	100.247	29.0%
4	16.095 °	5.50228 Å	24.8346	103.799	14.6%
5	17.456 °	5.07644 Å	41.8344	119.775	24.6%
6	23.886 °	3.72239 Å	84.3154	175.983	49.6%
7	30.738 °	2.90639 Å	45.7147	105.760	26.9%

- [0387]
- [0388] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 J는 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 60.5℃에서 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 J는 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 157.7℃에서 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 J는 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 193℃에서 개시되는 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 J는 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 194℃에서 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다.
- [0389] 일부 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 J는 도 22B와 실질적으로 유사한 DSC 서모그램을 나타낸다.
- [0390] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 J는 도 22C와 실질적으로 유사한 TGA 서모그램을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 J는 열중량 분석(TGA)에 의해 약 32℃ 내지 약 160℃에서 약 7.1%의 중량 백분율 손실을 나타낸다.
- [0391] 화합물 I 포스페이트 염 형태 K
- [0392] 실시형태에서, 본 개시내용은 형태 K인 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태에 관한 것이다.
- [0393] 실시형태에서, 본 개시내용은 수화물인 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태인 형태 K에 관한 것이다.
- [0394] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 포스페이트 염의 형태 K의 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% 이상을 포함할

수 있다. 다른 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 포스페이트 염의 형태 K의 약 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% 또는 90% 이상을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 포스페이트 염의 형태 K의 약 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45% 또는 40% 이상을 포함할 수 있다.

- [0395] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 K는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 4.59, 13.75 및 21.37° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 K는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 4.59, 8.53, 13.75, 21.37 및 23.02° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 K는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 6.58 ± 0.2 , 10.08 ± 0.2 , 11.08 ± 0.2 , 24.21 ± 0.2 및 $31.80 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 K는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 6.58 ± 0.2 , 10.08 ± 0.2 , 11.08 ± 0.2 , 24.21 ± 0.2 및 $31.80 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 K는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 6.58 ± 0.2 , 10.08 ± 0.2 , 11.08 ± 0.2 , 24.21 ± 0.2 및 $31.80 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 로부터 선택된 적어도 4개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 K는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 6.58 ± 0.2 , 10.08 ± 0.2 , 11.08 ± 0.2 , 24.21 ± 0.2 및 $31.80 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0396] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 K는 약 4.59 ± 0.2 , 13.75 ± 0.2 및 $21.37 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0397] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 K는 약 4.59 ± 0.2 , 8.53 ± 0.2 , 13.75 ± 0.2 , 21.37 ± 0.2 및 $23.02 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0398] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 K는 약 6.58 ± 0.2 , 10.08 ± 0.2 , 11.08 ± 0.2 , 24.21 ± 0.2 및 $31.80 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0399] 일부 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 **표 23**의 1개의 피크, 2개의 피크, 3개의 피크, 4개의 피크, 5개의 피크, 6개의 피크, 7개의 피크, 8개의 피크, 9개의 피크 또는 10개의 피크 $\pm 0.2^\circ$ 2 θ 를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0400] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 K는 아래의 **표 23**에 나타난 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0401] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 K는 **도 23A**와 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타낸다.

표 23

화합물 I 포스페이트 염의 형태 K

지표	각도	d 값	순 강도	총 강도	상대 강도
1	4.593°	19.22149 Å	152.089	195.063	100.0%
2	5.000°	17.65923 Å	13.3543	60.5840	8.8%
3	6.577°	13.42803 Å	19.4621	77.9802	12.8%
4	8.534°	10.35299 Å	33.7122	94.7070	22.2%
5	10.082°	8.76680 Å	24.8007	86.3072	16.3%
6	11.078°	7.98054 Å	27.8654	94.4804	18.3%
7	13.754°	6.43298 Å	100.084	177.889	65.8%
8	21.373°	4.15399 Å	40.2217	134.063	26.4%
9	23.024°	3.85966 Å	38.7429	136.276	25.5%
10	24.205°	3.67399 Å	27.2155	121.814	17.9%
11	31.799°	2.81181 Å	21.1067	77.7338	13.9%
12	38.756°	2.32160 Å	18.5494	65.3235	12.2%
13	39.110°	2.30140 Å	13.1796	61.9240	8.7%

[0402]

- [0403] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 K는 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 61.3°C에서 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 K는 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 152.6°C에서 개시되는 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다.
- [0404] 일부 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 K는 도 23B와 실질적으로 유사한 DSC 서모그램을 나타낸다.
- [0405] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 K는 도 23C와 실질적으로 유사한 TGA 서모그램을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 K는 열중량 분석(TGA)에 의해 약 32°C 내지 약 120°C에서 약 5.8%의 중량 백분율 손실을 나타낸다.
- [0406] 화합물 I 포스페이트 염 형태 H2
- [0407] 실시형태에서, 본 개시내용은 형태 H2인 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태에 관한 것이다.
- [0408] 실시형태에서, 본 개시내용은 수화물인 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태인 형태 H2에 관한 것이다.
- [0409] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 포스페이트 염의 형태 H2의 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% 이상을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 포스페이트 염의 형태 H2의 약 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% 또는 90% 이상을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 포스페이트 염의 형태 H2의 약 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45% 또는 40% 이상을 포함할 수 있다.
- [0410] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H2는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 10.66, 21.99 및 22.38 ° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H2는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 10.66, 18.78, 21.99, 22.38 및 23.56° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H2는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 8.49, 11.51, 13.62, 14.02, 15.37, 21.35, 23.20 및 24.13° 2 θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H2는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 8.49, 11.51, 13.62, 14.02, 15.37, 21.35, 23.20 및 24.13° 2 θ 로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H2는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 8.49, 11.51, 13.62, 14.02, 15.37, 21.35, 23.20 및 24.13° 2 θ 로부터 선택된 적어도 4개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H2는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 8.49, 11.51, 13.62, 14.02, 15.37, 21.35, 23.20 및 24.13° 2 θ 로부터 선택된 적어도 5개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H2는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 8.49, 11.51, 13.62, 14.02, 15.37, 21.35, 23.20 및 24.13° 2 θ 로부터 선택된 적어도 6개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H2는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 8.49, 11.51, 13.62, 14.02, 15.37, 21.35, 23.20 및 24.13° 2 θ 에서 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0411] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H2는 약 10.66 ± 0.2 , 21.99 ± 0.2 및 $22.38 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0412] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H2는 약 10.66 ± 0.2 , 18.78 ± 0.2 , 21.99 ± 0.2 , 22.38 ± 0.2 및 $23.56 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0413] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H2는 약 8.49 ± 0.2 , 11.51 ± 0.2 , 13.62 ± 0.2 , $14.02 \pm$

0.2, 15.37 ± 0.2 , 21.35 ± 0.2 , 23.20 ± 0.2 및 $24.13 \pm 0.2^\circ$ 2θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0414] 일부 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 표 24의 1개의 피크, 2개의 피크, 3개의 피크, 4개의 피크, 5개의 피크, 6개의 피크, 7개의 피크, 8개의 피크, 9개의 피크 또는 10개의 피크 $\pm 0.2^\circ$ 2θ 를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0415] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H2는 아래의 표 24에 나타난 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0416] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H2는 도 24와 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타낸다.

표 24

화합물 I 포스페이트 염의 형태 H2

지표	각도	d 값	순 강도	총 강도	상대 강도
1	5.340 °	16.53524 Å	144.852	198.003	20.3%
2	7.470 °	11.82489 Å	75.7841	144.322	10.6%
3	8.489 °	10.40719 Å	173.770	245.460	24.3%
4	10.659 °	8.29318 Å	340.305	424.240	47.6%
5	11.165 °	7.91840 Å	87.6299	177.082	12.3%
6	11.510 °	7.68175 Å	170.192	262.358	23.8%
7	11.807 °	7.48951 Å	110.896	204.713	15.5%
8	12.347 °	7.16281 Å	20.7277	115.940	2.9%
9	13.619 °	6.49659 Å	209.293	310.069	29.3%
10	14.024 °	6.31000 Å	189.714	293.722	26.6%
11	14.803 °	5.97966 Å	20.0038	130.590	2.8%
12	15.366 °	5.76185 Å	202.239	316.863	28.3%
13	15.738 °	5.62622 Å	127.052	243.104	17.8%
14	16.669 °	5.31405 Å	112.780	232.502	15.8%
15	17.947 °	4.93863 Å	160.903	299.130	22.5%
16	18.780 °	4.72127 Å	326.608	478.731	45.7%
17	19.572 °	4.53210 Å	85.7423	246.467	12.0%
18	20.517 °	4.32532 Å	158.668	331.831	22.2%
19	21.349 °	4.15862 Å	180.830	364.493	25.3%
20	21.993 °	4.03825 Å	714.190	902.590	100.0%
21	22.377 °	3.96978 Å	439.431	629.243	61.5%
22	23.203 °	3.83041 Å	199.573	388.852	27.9%
23	23.559 °	3.77330 Å	222.554	410.100	31.2%
24	24.127 °	3.68576 Å	176.691	359.601	24.7%
25	25.480 °	3.49304 Å	80.8916	261.199	11.3%
26	26.254 °	3.39172 Å	137.329	314.361	19.2%
27	27.122 °	3.28513 Å	27.2561	195.529	3.8%
28	27.424 °	3.24965 Å	29.7431	193.705	4.2%
29	28.185 °	3.16357 Å	107.094	257.715	15.0%
30	28.963 °	3.08036 Å	43.5768	176.421	6.1%
31	29.683 °	3.00725 Å	59.7715	183.429	8.4%
32	32.196 °	2.77802 Å	41.7925	159.812	5.9%
33	33.053 °	2.70792 Å	46.8397	168.193	6.6%
34	33.640 °	2.66205 Å	28.3829	151.565	4.0%
35	35.765 °	2.50861 Å	30.1015	148.413	4.2%
36	35.830 °	2.50417 Å	28.8500	147.354	4.0%
37	36.428 °	2.46446 Å	23.6911	142.559	3.3%

[0417]

[0418] 화합물 I 포스페이트 염 형태 E

[0419] 실시형태에서, 본 개시내용은 형태 E인 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태에 관한 것이다.

[0420] 본 개시내용의 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 E는 용매화물이다.

[0421] 본 개시내용의 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 E는 DMSO 용매화물이다.

[0422] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 포스페이트 염의 형태 E의 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% 이상을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 포스페이트 염의 형태 E의 약 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% 또는 90% 이상을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 포스페이트 염의 형태 E의 약 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45% 또는 40% 이상을 포함할 수 있다.

[0423] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 E는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 20.42, 20.94 및 $21.65^\circ 2\theta$ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 E는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 7.21, 10.18, 20.42, 20.94 및 $21.65^\circ 2\theta$ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 E는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 5.30, 14.41, 15.95, 19.76, 24.22, 25.28, 27.56 및 $28.97^\circ 2\theta$ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 E는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 5.30, 14.41, 15.95, 19.76, 24.22, 25.28, 27.56 및 $28.97^\circ 2\theta$ 로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 E는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 5.30, 14.41, 15.95, 19.76, 24.22, 25.28, 27.56 및 $28.97^\circ 2\theta$ 로부터 선택된 적어도 4개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 E는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 5.30, 14.41, 15.95, 19.76, 24.22, 25.28, 27.56 및 $28.97^\circ 2\theta$ 로부터 선택된 적어도 5개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 E는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 5.30, 14.41, 15.95, 19.76, 24.22, 25.28, 27.56 및 $28.97^\circ 2\theta$ 로부터 선택된 적어도 6개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 E는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 5.30, 14.41, 15.95, 19.76, 24.22, 25.28, 27.56 및 $28.97^\circ 2\theta$ 에서 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0424] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 E는 약 20.42 ± 0.2 , 20.94 ± 0.2 및 $21.65 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0425] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 E는 약 7.21 ± 0.2 , 10.18 ± 0.2 , 20.42 ± 0.2 , 20.94 ± 0.2 및 $21.65 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0426] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 E는 약 5.30 ± 0.2 , 14.41 ± 0.2 , 15.95 ± 0.2 , 19.76 ± 0.2 , 24.22 ± 0.2 , 25.28 ± 0.2 , 27.56 ± 0.2 및 $28.97 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0427] 일부 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 **표 25**의 1개의 피크, 2개의 피크, 3개의 피크, 4개의 피크, 5개의 피크, 6개의 피크, 7개의 피크, 8개의 피크, 9개의 피크 또는 10개의 피크 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0428] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 E는 아래의 **표 25**에 나타난 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0429] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 E는 **도 25A**와 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타낸다.

표 25

화합물 I 포스페이트 염의 형태 E

지표	각도	d 값	순 강도	총 강도	상대 강도
1	5.298 °	16.66737 Å	101.856	136.726	43.0%
2	7.213 °	12.24563 Å	138.891	188.088	58.7%
3	7.730 °	11.42769 Å	23.7538	77.7986	10.0%
4	10.179 °	8.68305 Å	128.177	201.538	54.1%
5	10.610 °	8.33167 Å	54.3158	134.091	22.9%
6	11.409 °	7.74968 Å	39.7023	129.039	16.8%
7	12.897 °	6.85882 Å	20.1155	121.589	8.5%
8	14.406 °	6.14348 Å	96.3404	205.456	40.7%
9	14.893 °	5.94363 Å	55.8280	166.977	23.6%
10	15.950 °	5.55193 Å	98.0827	216.203	41.4%
11	18.009 °	4.92179 Å	62.2723	209.997	26.3%
12	18.595 °	4.76776 Å	73.3536	231.939	31.0%
13	19.041 °	4.65714 Å	70.9229	236.659	30.0%
14	19.760 °	4.48926 Å	112.462	287.733	47.5%
15	20.423 °	4.34509 Å	188.500	370.372	79.6%
16	20.939 °	4.23906 Å	229.170	414.734	96.8%
17	21.645 °	4.10239 Å	236.757	425.306	100.0%
18	22.799 °	3.89727 Å	37.4372	225.742	15.8%
19	24.218 °	3.67205 Å	98.9525	284.646	41.8%
20	25.281 °	3.52000 Å	86.6381	268.632	36.6%
21	27.559 °	3.23405 Å	98.7062	254.605	41.7%
22	28.972 °	3.07943 Å	106.257	250.527	44.9%
23	30.763 °	2.90407 Å	47.0895	182.410	19.9%
24	37.717 °	2.38312 Å	26.3436	144.989	11.1%

[0430]

[0431]

실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 E는 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 95.2°C에서 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 E는 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 128.6°C에서 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 E는 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 168°C에서 개시되는 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다.

[0432]

일부 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 E는 도 25B와 실질적으로 유사한 DSC 서모그램을 나타낸다.

[0433]

실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 E는 도 25C와 실질적으로 유사한 TGA 서모그램을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 E는 열중량 분석(TGA)에 의해 약 34°C 내지 약 190°C에서 약 0.9%의 중량 백분율 손실을 나타낸다.

[0434]

화합물 I 포스페이트 염 형태 F

[0435]

실시형태에서, 본 개시내용은 형태 F인 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태에 관한 것이다.

[0436]

본 개시내용의 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 F는 용매화물이다.

[0437]

본 개시내용의 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 F는 DMSO 용매화물이다.

[0438]

실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 포스페이트 염의 형태 F의 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% 이상을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 포스페이트 염의 형태 F의 약 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% 또는 90% 이상을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 포스페이트 염의 형태 F의 약 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45% 또는 40% 이상을 포함할 수 있다.

[0439]

실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 F는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 11.11, 20.77 및 21.32° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 F는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 10.10, 11.11, 20.77, 21.32 및 24.20° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나

타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 F는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 15.84, 16.81, 20.19, 22.57, 22.71, 23.15, 25.23 및 25.60° 2 θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 F는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 15.84, 16.81, 20.19, 22.57, 22.71, 23.15, 25.23 및 25.60° 2 θ 로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 F는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 15.84, 16.81, 20.19, 22.57, 22.71, 23.15, 25.23 및 25.60° 2 θ 로부터 선택된 적어도 4개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 F는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 15.84, 16.81, 20.19, 22.57, 22.71, 23.15, 25.23 및 25.60° 2 θ 로부터 선택된 적어도 5개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 F는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 15.84, 16.81, 20.19, 22.57, 22.71, 23.15, 25.23 및 25.60° 2 θ 로부터 선택된 적어도 6개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 F는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 15.84, 16.81, 20.19, 22.57, 22.71, 23.15, 25.23 및 25.60° 2 θ 에서 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

- [0440] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 F는 약 11.11 ± 0.2 , 20.77 ± 0.2 및 $21.32 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0441] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 F는 약 10.10 ± 0.2 , 11.11 ± 0.2 , 20.77 ± 0.2 , 21.32 ± 0.2 및 $24.20 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0442] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 F는 약 15.84 ± 0.2 , 16.81 ± 0.2 , 20.19 ± 0.2 , 22.57 ± 0.2 , 22.71 ± 0.2 , 23.15 ± 0.2 , 25.23 ± 0.2 및 $25.60 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0443] 일부 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 **표 26**의 1개의 피크, 2개의 피크, 3개의 피크, 4개의 피크, 5개의 피크, 6개의 피크, 7개의 피크, 8개의 피크, 9개의 피크 또는 10개의 피크 $\pm 0.2^\circ$ 2 θ 를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0444] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 F는 아래의 **표 26**에 나타난 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0445] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 F는 **도 26A**와 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타낸다.

표 26

화합물 I 포스페이트 염의 형태 F

지표	각도	d 값	순 강도	총 강도	상대 강도
1	4.661 °	18.94433 Å	63.6857	99.3425	30.6%
2	5.309 °	16.63152 Å	92.6677	132.047	44.6%
3	7.261 °	12.16499 Å	30.4462	84.0589	14.6%
4	9.265 °	9.53773 Å	24.3961	88.3072	11.7%
5	10.104 °	8.74726 Å	146.721	216.631	70.6%
6	10.539 °	8.38766 Å	70.9819	146.569	34.1%
7	11.112 °	7.95632 Å	207.879	289.689	100.0%
8	11.672 °	7.57593 Å	40.2170	126.716	19.3%
9	13.239 °	6.68250 Å	33.9395	128.245	16.3%
10	13.783 °	6.41984 Å	51.5832	149.605	24.8%
11	14.890 °	5.94473 Å	35.4719	138.570	17.1%
12	14.858 °	5.95746 Å	35.9789	138.958	17.3%
13	15.839 °	5.59089 Å	140.517	252.391	67.6%
14	16.531 °	5.35823 Å	34.5189	160.032	16.6%
15	16.807 °	5.27071 Å	112.365	243.216	54.1%
16	18.488 °	4.79529 Å	68.6337	229.852	33.0%
17	19.113 °	4.63976 Å	89.9564	260.240	43.3%
18	19.608 °	4.52385 Å	61.5076	237.745	29.6%
19	20.194 °	4.39384 Å	104.276	286.178	50.2%
20	20.767 °	4.27379 Å	203.152	389.140	97.7%
21	21.320 °	4.16421 Å	207.362	395.921	99.8%
22	21.924 °	4.05083 Å	93.6415	283.479	45.0%
23	22.565 °	3.93726 Å	128.088	317.534	61.6%
24	22.705 °	3.91327 Å	118.696	305.816	56.1%
25	23.152 °	3.83867 Å	123.791	311.294	59.5%
26	23.429 °	3.79393 Å	99.8487	285.911	48.0%
27	24.196 °	3.67544 Å	170.163	351.957	81.9%
28	24.488 °	3.63223 Å	41.2930	221.155	19.9%
29	25.228 °	3.52736 Å	125.264	298.558	60.3%
30	25.595 °	3.47755 Å	145.339	314.480	69.9%
31	27.041 °	3.29473 Å	98.4814	250.302	47.4%
32	27.728 °	3.21468 Å	77.1404	219.506	37.1%
33	28.046 °	3.17894 Å	102.471	239.754	49.3%
34	29.305 °	3.04517 Å	64.7272	196.111	31.1%
35	30.065 °	2.96992 Å	65.0721	194.519	31.3%
36	32.297 °	2.76956 Å	61.4644	180.526	29.6%
37	34.127 °	2.62517 Å	40.1911	155.132	19.3%
38	35.449 °	2.53018 Å	30.9852	144.262	14.9%
39	38.484 °	2.33739 Å	43.6708	159.334	21.0%
40	39.751 °	2.26575 Å	22.7194	140.363	10.9%

[0446]

[0447]

실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 F는 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 43°C에서 흡열 피크 및/또는 약 142°C에서 흡열 피크 및/또는 약 161°C에서 흡열 피크 및/또는 약 192.5°C에서 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 F는 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 172.5°C에서 개시되는 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다.

[0448]

일부 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 F는 도 26B와 실질적으로 유사한 DSC 서모그램을 나타낸다.

[0449]

실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 F는 도 26C와 실질적으로 유사한 TGA 서모그램을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 F는 열중량 분석(TGA)에 의해 약 32°C 내지 약 70°C에서 약 3.2%의 중량 백분율 손실을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 F는 열중량 분석(TGA)에 의해 약 69°C 내지 약 140°C에서 약 3.8%의 중량 백분율 손실을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 F는 열중량 분석(TGA)에 의해 약 140°C 내지 약 240°C에서 약 14.2%의 중량 백분율 손실을 나타낸다.

[0450]

화합물 I 포스페이트 염 형태 G

- [0451] 실시형태에서, 본 개시내용은 형태 G인 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태에 관한 것이다.
- [0452] 본 개시내용의 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 G는 용매화물이다.
- [0453] 본 개시내용의 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 G는 DMSO-물 용매화물이다.
- [0454] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 포스페이트 염의 형태 G의 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% 이상을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 포스페이트 염의 형태 G의 약 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% 또는 90% 이상을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 포스페이트 염의 형태 G의 약 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45% 또는 40% 이상을 포함할 수 있다.
- [0455] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 G는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 5.28, 15.77 및 18.95 ° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 G는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 5.28, 15.77, 18.39 18.95 및 21.00 ° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 G는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 10.54, 14.81, 15.03, 20.27, 21.79, 22.76, 23.06 및 25.10° 2 θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 G는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 10.54, 14.81, 15.03, 20.27, 21.79, 22.76, 23.06 및 25.10° 2 θ 로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 G는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 10.54, 14.81, 15.03, 20.27, 21.79, 22.76, 23.06 및 25.10° 2 θ 로부터 선택된 적어도 4개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 G는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 10.54, 14.81, 15.03, 20.27, 21.79, 22.76, 23.06 및 25.10° 2 θ 로부터 선택된 적어도 5개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 G는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 10.54, 14.81, 15.03, 20.27, 21.79, 22.76, 23.06 및 25.10° 2 θ 로부터 선택된 적어도 6개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 G는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 10.54, 14.81, 15.03, 20.27, 21.79, 22.76, 23.06 및 25.10° 2 θ 에서 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0456] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 G는 약 5.28 ± 0.2 , 15.77 ± 0.2 및 18.95 ± 0.2 ° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0457] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 G는 약 5.28 ± 0.2 , 15.77 ± 0.2 , 18.39 ± 0.2 , 18.95 ± 0.2 및 21.00 ± 0.2 ° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0458] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 G는 약 10.54 ± 0.2 , 14.81 ± 0.2 , 15.03 ± 0.2 , 20.27 ± 0.2 , 21.79 ± 0.2 , 22.76 ± 0.2 , 23.06 ± 0.2 및 25.10 ± 0.2 ° 2 θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0459] 일부 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 **표 27**의 1개의 피크, 2개의 피크, 3개의 피크, 4개의 피크, 5개의 피크, 6개의 피크, 7개의 피크, 8개의 피크, 9개의 피크 또는 10개의 피크 ± 0.2 ° 2 θ 를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0460] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 G는 아래의 **표 27**에 나타난 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0461] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 G는 **도 27A**와 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타낸다.

표 27

화합물 I 포스페이트 염의 형태 G

지표	각도	d 값	순 강도	총 강도	상대 강도
1	5.279 °	16.72661 Å	577.626	618.712	66.4%
2	6.749 °	13.08619 Å	35.9764	83.7269	4.1%
3	7.257 °	12.17160 Å	50.4419	102.862	5.8%
4	7.578 °	11.65630 Å	59.5657	113.928	6.8%
5	8.531 °	10.35646 Å	82.0500	137.558	9.4%
6	10.539 °	8.38708 Å	320.337	393.495	36.8%
7	11.370 °	7.77586 Å	79.8722	156.433	9.2%
8	11.989 °	7.37603 Å	22.5333	100.669	2.6%
9	13.123 °	6.74102 Å	31.6749	120.175	3.6%
10	13.722 °	6.44833 Å	28.7563	127.663	3.3%
11	14.813 °	5.97547 Å	156.966	276.700	18.1%
12	15.030 °	5.88975 Å	99.9309	223.947	11.5%
13	15.770 °	5.61505 Å	869.593	1005.53	100.0%
14	16.559 °	5.34915 Å	77.5827	221.651	8.9%
15	17.044 °	5.19796 Å	77.0740	223.789	8.9%
16	17.876 °	4.95804 Å	96.5704	249.559	11.1%
17	18.387 °	4.82138 Å	380.364	545.479	43.7%
18	18.946 °	4.68043 Å	402.313	578.418	46.3%
19	19.534 °	4.54066 Å	60.6877	245.802	7.0%
20	20.273 °	4.37690 Å	141.850	334.538	16.3%
21	21.000 °	4.22697 Å	373.318	569.415	42.9%
22	21.785 °	4.07635 Å	180.450	375.712	20.8%
23	22.382 °	3.96896 Å	65.8447	257.338	7.6%
24	22.761 °	3.90375 Å	119.880	307.574	13.8%
25	23.058 °	3.85417 Å	191.991	375.947	22.1%
26	23.496 °	3.78330 Å	85.1107	262.328	9.8%
27	24.141 °	3.68369 Å	67.2173	231.858	7.7%
28	25.104 °	3.54451 Å	129.774	286.502	14.9%
29	25.711 °	3.46212 Å	81.4945	240.720	9.4%
30	27.403 °	3.25207 Å	58.3697	209.763	6.7%
31	29.815 °	2.99426 Å	62.2426	206.144	7.2%
32	35.158 °	2.55046 Å	46.7253	193.175	5.4%

[0462]

[0463] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 G는 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 46°C에서 흡열 피크 및/또는 약 142°C에서 흡열 피크 및/또는 약 194°C에서 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 G는 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 176°C에서 개시되는 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다.

[0464] 일부 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 G는 도 27B와 실질적으로 유사한 DSC 서모그램을 나타낸다.

[0465] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 G는 도 27C와 실질적으로 유사한 TGA 서모그램을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 G는 열중량 분석(TGA)에 의해 약 32°C 내지 약 100°C에서 약 4.8%의 중량 백분율 손실을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 G는 열중량 분석(TGA)에 의해 약 100°C 내지 약 250°C에서 약 13.2%의 중량 백분율 손실을 나타낸다.

[0466] 화합물 I 포스페이트 염 형태 I

[0467] 실시형태에서, 본 개시내용은 형태 I인 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태에 관한 것이다.

[0468] 본 개시내용의 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 I는 용매화물이다.

[0469] 본 개시내용의 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 I는 2,2,2-트라이플루오로에탄올(TFE) 용매화물이다.

- [0470] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 포스페이트 염의 형태 I의 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% 이상을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 포스페이트 염의 형태 I의 약 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% 또는 90% 이상을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 포스페이트 염의 형태 I의 약 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45% 또는 40% 이상을 포함할 수 있다.
- [0471] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 I는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 8.56, 9.63 및 20.48 ° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 I는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 8.56, 9.63, 17.91, 20.48 및 23.87° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 I는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 14.85, 19.61, 21.10, 21.60, 22.68, 23.31, 26.98 및 29.87° 2 θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 I는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 14.85, 19.61, 21.10, 21.60, 22.68, 23.31, 26.98 및 29.87° 2 θ 로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 I는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 14.85, 19.61, 21.10, 21.60, 22.68, 23.31, 26.98 및 29.87° 2 θ 로부터 선택된 적어도 4개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 I는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 14.85, 19.61, 21.10, 21.60, 22.68, 23.31, 26.98 및 29.87° 2 θ 로부터 선택된 적어도 5개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 I는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 14.85, 19.61, 21.10, 21.60, 22.68, 23.31, 26.98 및 29.87° 2 θ 로부터 선택된 적어도 6개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 I는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 14.85, 19.61, 21.10, 21.60, 22.68, 23.31, 26.98 및 29.87° 2 θ 에서 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0472] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 I는 약 8.56 ± 0.2 , 9.63 ± 0.2 및 20.48 ± 0.2 ° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0473] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 I는 약 8.56 ± 0.2 , 9.63 ± 0.2 , 17.91 ± 0.2 , 20.48 ± 0.2 및 23.87 ± 0.2 ° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0474] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 I는 약 14.85 ± 0.2 , 19.61 ± 0.2 , 21.10 ± 0.2 , 21.60 ± 0.2 , 22.68 ± 0.2 , 23.31 ± 0.2 , 26.98 ± 0.2 및 29.87 ± 0.2 ° 2 θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0475] 일부 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 **표 28**의 1개의 피크, 2개의 피크, 3개의 피크, 4개의 피크, 5개의 피크, 6개의 피크, 7개의 피크, 8개의 피크, 9개의 피크 또는 10개의 피크 ± 0.2 ° 2 θ 를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0476] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 I는 아래의 **표 28**에 나타난 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0477] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 I는 **도 28A**와 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타낸다.

표 28

화합물 I 포스페이트 염의 형태 I

지표	각도	d 값	순 강도	총 강도	상대 강도
1	4.831 °	18.27546 Å	71.4247	108.226	8.8%
2	7.017 °	12.58731 Å	15.1489	55.9874	1.9%
3	8.564 °	10.31677 Å	601.162	658.856	74.0%
4	9.634 °	9.17272 Å	601.043	660.871	74.0%
5	11.571 °	7.64120 Å	30.7136	89.5619	3.8%
6	11.975 °	7.38433 Å	63.5482	126.692	7.8%
7	12.292 °	7.19466 Å	69.0023	134.689	8.5%
8	14.053 °	6.29702 Å	79.5250	154.345	9.8%
9	14.440 °	6.12892 Å	163.552	238.134	20.1%
10	14.851 °	5.96030 Å	379.306	452.449	46.7%
11	16.142 °	5.48652 Å	56.1841	124.208	6.9%
12	16.470 °	5.37784 Å	64.8890	132.951	8.0%
13	17.910 °	4.94869 Å	532.155	606.984	65.5%
14	19.273 °	4.60162 Å	111.207	190.784	13.7%
15	19.611 °	4.52314 Å	204.639	287.920	25.2%
16	20.041 °	4.42694 Å	86.5826	173.392	10.7%
17	20.484 °	4.33219 Å	811.969	901.011	100.0%
18	21.100 °	4.20717 Å	184.719	274.512	22.7%
19	21.604 °	4.11020 Å	313.606	401.970	38.6%
20	22.389 °	3.96776 Å	107.942	196.250	13.3%
21	22.677 °	3.91798 Å	297.111	388.422	36.6%
22	23.308 °	3.81342 Å	260.006	355.792	32.0%
23	23.872 °	3.72452 Å	545.103	642.459	67.1%
24	24.673 °	3.60545 Å	124.060	219.694	15.3%
25	24.855 °	3.57946 Å	117.565	212.157	14.5%
26	25.199 °	3.53134 Å	160.650	252.627	19.8%
27	25.732 °	3.45941 Å	78.5017	164.736	9.7%
28	26.731 °	3.33233 Å	88.2098	173.099	10.9%
29	26.978 °	3.30236 Å	183.650	269.515	22.6%
30	27.212 °	3.27442 Å	152.527	238.907	18.8%
31	27.903 °	3.19493 Å	113.073	198.663	13.9%
32	28.197 °	3.16231 Å	49.3120	133.522	6.1%
33	28.586 °	3.12014 Å	44.3373	125.757	5.5%
34	29.866 °	2.98921 Å	222.129	304.972	27.4%
35	30.643 °	2.91517 Å	50.7813	138.569	6.3%
36	31.214 °	2.86319 Å	49.4302	138.070	6.1%
37	31.967 °	2.79739 Å	147.775	233.938	18.2%
38	32.421 °	2.75931 Å	68.9183	151.611	8.5%
39	33.560 °	2.66822 Å	40.5136	122.943	5.0%
40	34.070 °	2.62944 Å	35.8663	120.159	4.4%
41	34.574 °	2.59223 Å	113.253	197.542	13.9%
42	35.154 °	2.55078 Å	55.7794	137.795	6.9%
43	36.439 °	2.46373 Å	87.4696	171.235	10.8%
44	37.742 °	2.38162 Å	24.2149	108.892	3.0%

[0478]

[0479]

실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 I는 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 126.2°C에서 광범위 탈용매화 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 I는 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 171°C에서 개시되는 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 I는 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 185.6°C에서 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다.

[0480]

일부 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 I는 도 28B와 실질적으로 유사한 DSC 서모그램을 나타낸다.

- [0481] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 I는 도 28C와 실질적으로 유사한 TGA 서모그램을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 I는 열중량 분석(TGA)에 의해 약 33℃ 내지 약 230℃에서 약 20%의 중량 백분을 손실을 나타낸다.
- [0482] 화합물 I 포스페이트 염 형태 H1
- [0483] 실시형태에서, 본 개시내용은 형태 H1인 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태에 관한 것이다.
- [0484] 본 개시내용의 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H1은 용매화물이다.
- [0485] 본 개시내용의 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H1은 다이메틸폼아마이드(DMF)-물 헤테로 용매화물이다.
- [0486] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 포스페이트 염의 형태 H1의 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% 이상을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 포스페이트 염의 형태 H1의 약 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% 또는 90% 이상을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 포스페이트 염의 형태 H1의 약 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45% 또는 40% 이상을 포함할 수 있다.
- [0487] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H1은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 5.37, 10.69 및 22.05 ° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H1은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 5.37, 8.53, 10.69, 18.86 및 22.05° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H1은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 3.74, 15.39, 17.99, 18.80, 21.46, 22.29, 23.47 및 23.61 ° 2 θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H1은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 3.74, 15.39, 17.99, 18.80, 21.46, 22.29, 23.47 및 23.61° 2 θ 로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H1은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 3.74, 15.39, 17.99, 18.80, 21.46, 22.29, 23.47 및 23.61° 2 θ 로부터 선택된 적어도 4개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H1은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 3.74, 15.39, 17.99, 18.80, 21.46, 22.29, 23.47 및 23.61° 2 θ 로부터 선택된 적어도 5개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H1은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 3.74, 15.39, 17.99, 18.80, 21.46, 22.29, 23.47 및 23.61° 2 θ 로부터 선택된 적어도 6개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H1은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 3.74, 15.39, 17.99, 18.80, 21.46, 22.29, 23.47 및 23.61° 2 θ 에서 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0488] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H1은 약 5.37 ± 0.2 , 10.69 ± 0.2 및 22.05 ± 0.2 ° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0489] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H1은 약 5.37 ± 0.2 , 8.53 ± 0.2 , 10.69 ± 0.2 , 18.86 ± 0.2 및 22.05 ± 0.2 ° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0490] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H1은 약 3.74 ± 0.2 , 15.39 ± 0.2 , 17.99 ± 0.2 , 18.80 ± 0.2 , 21.46 ± 0.2 , 22.29 ± 0.2 , 23.47 ± 0.2 및 23.61 ± 0.2 ° 2 θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0491] 일부 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 표 29의 1개의 피크, 2개의 피크, 3개의 피크, 4개의 피크, 5개의 피크, 6개의 피크, 7개의 피크, 8개의 피크, 9개의 피크 또는 10개의 피크 ± 0.2 ° 2 θ 를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0492] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H1은 아래의 표 29에 나타난 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0493] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H1은 도 29A와 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타낸다.

표 29

화합물 I 포스페이트 염의 형태 H1

지표	각도	d 값	순 강도	총 강도	상대 강도
1	3.743 °	23.58789 Å	93.1697	136.296	24.6%
2	5.368 °	16.45104 Å	378.318	425.140	100.0%
3	7.444 °	11.86630 Å	78.1088	133.165	20.6%
4	8.532 °	10.35521 Å	191.848	250.752	50.7%
5	10.694 °	8.26619 Å	239.962	307.700	63.4%
6	11.187 °	7.90319 Å	35.8924	106.351	9.5%
7	11.479 °	7.70285 Å	47.5676	119.047	12.6%
8	11.791 °	7.49956 Å	60.4756	132.565	16.0%
9	12.352 °	7.16031 Å	21.6246	93.5508	5.7%
10	13.724 °	6.44712 Å	88.8508	164.011	23.5%
11	14.037 °	6.30431 Å	68.3052	144.794	18.1%
12	15.392 °	5.75213 Å	105.238	181.690	27.8%
13	15.795 °	5.60608 Å	71.5711	146.190	18.9%
14	16.746 °	5.28996 Å	29.2173	104.404	7.7%
15	17.994 °	4.92563 Å	119.091	205.446	31.5%
16	18.798 °	4.71692 Å	154.177	247.466	40.8%
17	18.859 °	4.70169 Å	201.886	295.578	53.4%
18	19.633 °	4.51796 Å	30.4316	129.691	8.0%
19	20.179 °	4.39708 Å	24.6052	129.759	6.5%
20	20.618 °	4.30447 Å	30.3211	139.131	8.0%
21	21.458 °	4.13768 Å	131.173	244.287	34.7%
22	22.048 °	4.02830 Å	245.140	359.105	64.8%
23	22.290 °	3.98516 Å	121.069	234.868	32.0%
24	23.035 °	3.85787 Å	97.3790	208.773	25.7%
25	23.472 °	3.78708 Å	102.901	211.558	27.2%
26	23.613 °	3.76471 Å	112.052	219.612	29.6%
27	24.253 °	3.66684 Å	78.6684	179.989	20.8%
28	25.535 °	3.48553 Å	52.9779	145.182	14.0%
29	26.229 °	3.39496 Å	68.5547	158.110	18.1%
30	28.247 °	3.15675 Å	38.9218	122.401	10.3%
31	29.107 °	3.06544 Å	22.3529	104.603	5.9%

[0494]

[0495] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H1은 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 48℃에서 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H1은 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 110℃에서 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H1은 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 160℃에서 개시되는 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H1은 약 ± 2.5 ; 약 ± 2.0 ; 약 ± 1.5 ; 약 ± 1.0 ; 약 ± 0.5 이하의 허용오차로 약 190.9℃에서 흡열 피크를 포함하는 DSC 서모그램을 나타낸다.

[0496] 일부 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H1은 도 29B와 실질적으로 유사한 DSC 서모그램을 나타낸다.

[0497] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H1은 도 29C와 실질적으로 유사한 TGA 서모그램을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H1은 열중량 분석(TGA)에 의해 약 33℃ 내지 약 150℃에서 약 4.6%의 중량 백분율 손실을 나타낸다.

[0498] 화합물 I 포스페이트 염 형태 H3

[0499] 실시형태에서, 본 개시내용은 형태 H3인 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태에 관한 것이다.

[0500] 본 개시내용의 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H3은 용매화물이다.

- [0501] 본 개시내용의 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H3은 아세톤 용매화물이다.
- [0502] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 포스페이트 염의 형태 H3의 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% 이상을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 포스페이트 염의 형태 H3의 약 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% 또는 90% 이상을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 포스페이트 염의 형태 H3의 약 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45% 또는 40% 이상을 포함할 수 있다.
- [0503] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H3은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 10.67, 18.77 및 22.04° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H3은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 10.67, 17.95, 18.77, 22.04 및 23.64° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H3은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 5.35 ± 0.2 , 7.46 ± 0.2 , 8.50 ± 0.2 , 11.51 ± 0.2 , 13.63 ± 0.2 , 15.36 ± 0.2 , 21.35 ± 0.2 및 $25.55 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD를 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H3은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 5.35 ± 0.2 , 7.46 ± 0.2 , 8.50 ± 0.2 , 11.51 ± 0.2 , 13.63 ± 0.2 , 15.36 ± 0.2 , 21.35 ± 0.2 및 $25.55 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 더 포함하는 XRPD를 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H3은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 5.35 ± 0.2 , 7.46 ± 0.2 , 8.50 ± 0.2 , 11.51 ± 0.2 , 13.63 ± 0.2 , 15.36 ± 0.2 , 21.35 ± 0.2 및 $25.55 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 로부터 선택된 적어도 4개의 피크를 더 포함하는 XRPD를 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H3은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 5.35 ± 0.2 , 7.46 ± 0.2 , 8.50 ± 0.2 , 11.51 ± 0.2 , 13.63 ± 0.2 , 15.36 ± 0.2 , 21.35 ± 0.2 및 $25.55 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 로부터 선택된 적어도 5개의 피크를 더 포함하는 XRPD를 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H3은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 5.35 ± 0.2 , 7.46 ± 0.2 , 8.50 ± 0.2 , 11.51 ± 0.2 , 13.63 ± 0.2 , 15.36 ± 0.2 , 21.35 ± 0.2 및 $25.55 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 로부터 선택된 적어도 6개의 피크를 더 포함하는 XRPD를 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H3은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 5.35 ± 0.2 , 7.46 ± 0.2 , 8.50 ± 0.2 , 11.51 ± 0.2 , 13.63 ± 0.2 , 15.36 ± 0.2 , 21.35 ± 0.2 및 $25.55 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 더 포함하는 XRPD를 나타낸다.
- [0504] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H3은 약 10.67 ± 0.2 , 18.77 ± 0.2 및 $22.04 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0505] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H3은 약 10.67 ± 0.2 , 17.95 ± 0.2 , 18.77 ± 0.2 , 22.04 ± 0.2 및 $23.64 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0506] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H3은 약 5.35 ± 0.2 , 7.46 ± 0.2 , 8.50 ± 0.2 , 11.51 ± 0.2 , 13.63 ± 0.2 , 15.36 ± 0.2 , 21.35 ± 0.2 및 $25.55 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD를 나타낸다.
- [0507] 일부 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 **표 30**의 1개의 피크, 2개의 피크, 3개의 피크, 4개의 피크, 5개의 피크, 6개의 피크, 7개의 피크, 8개의 피크, 9개의 피크 또는 10개의 피크 $\pm 0.2^\circ$ 2 θ 를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0508] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H3은 아래의 **표 30**에 나타난 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0509] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H3은 **도 30**과 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타낸다.

표 30

화합물 I 포스페이트 염의 형태 H3

지표	각도	d 값	순 강도	총 강도	상대 강도
1	5.348 °	16.51079 Å	150.818	225.426	38.4%
2	7.456 °	11.84726 Å	102.884	178.123	26.2%
3	8.496 °	10.39965 Å	90.9699	169.621	23.1%
4	10.669 °	8.28576 Å	202.128	292.105	51.4%
5	11.145 °	7.93292 Å	57.8289	151.256	14.7%
6	11.508 °	7.68301 Å	116.485	211.702	29.6%
7	11.776 °	7.50905 Å	75.0187	171.085	19.1%
8	13.629 °	6.49210 Å	135.730	234.560	34.5%
9	14.033 °	6.30583 Å	109.136	207.207	27.8%
10	14.869 °	5.95304 Å	20.5657	119.651	5.2%
11	15.363 °	5.76289 Å	129.072	231.310	32.8%
12	15.786 °	5.60941 Å	69.0019	172.868	17.5%
13	16.687 °	5.30838 Å	78.5388	186.165	20.0%
14	17.952 °	4.93728 Å	157.254	280.766	40.0%
15	18.770 °	4.72380 Å	217.021	355.314	55.2%
16	19.547 °	4.53768 Å	41.7352	190.634	10.6%
17	20.579 °	4.31246 Å	65.8508	225.098	16.7%
18	21.354 °	4.15763 Å	109.332	275.428	27.8%
19	22.038 °	4.03017 Å	393.221	562.595	100.0%
20	22.358 °	3.97325 Å	279.642	449.662	71.1%
21	23.635 °	3.76130 Å	181.519	348.470	46.2%
22	24.145 °	3.68304 Å	80.9028	244.110	20.6%
23	25.288 °	3.51905 Å	63.5143	220.284	16.2%
24	25.546 °	3.48413 Å	98.4706	255.151	25.0%
25	26.245 °	3.39285 Å	75.2938	229.878	19.1%
26	28.219 °	3.15982 Å	64.6443	198.701	16.4%
27	29.040 °	3.07237 Å	47.2049	169.499	12.0%
28	29.722 °	3.00345 Å	33.2063	145.712	8.4%
29	32.268 °	2.77204 Å	37.1622	144.951	9.5%
30	33.110 °	2.70345 Å	35.8289	141.933	9.1%
31	35.121 °	2.55310 Å	24.1336	128.110	6.1%

[0510]

[0511] 화합물 I 포스페이트 염 형태 H4

[0512] 실시형태에서, 본 개시내용은 형태 H4인 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태에 관한 것이다.

[0513] 본 개시내용의 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H4는 용매화물이다.

[0514] 본 개시내용의 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H4는 THF 용매화물이다.

[0515] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 포스페이트 염의 형태 H4의 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% 이상을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 포스페이트 염의 형태 H4의 약 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% 또는 90% 이상을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 포스페이트 염의 형태 H4의 약 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45% 또는 40% 이상을 포함할 수 있다.

[0516] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H4는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 5.32, 22.00 및 22.34 ° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H4는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 5.32, 10.63, 18.74, 22.00 및 22.34° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H4는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 7.41, 8.47, 11.48, 11.75, 13.62, 14.01, 17.90, 23.05 및

23.54 ° 2 θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H4는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 7.41, 8.47, 11.48, 11.75, 13.62, 14.01, 17.90, 23.05 및 23.54° 2 θ 로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H4는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 7.41, 8.47, 11.48, 11.75, 13.62, 14.01, 17.90, 23.05 및 23.54° 2 θ 로부터 선택된 적어도 4개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H4는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 7.41, 8.47, 11.48, 11.75, 13.62, 14.01, 17.90, 23.05 및 23.54° 2 θ 로부터 선택된 적어도 5개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H4는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 7.41, 8.47, 11.48, 11.75, 13.62, 14.01, 17.90, 23.05 및 23.54° 2 θ 로부터 선택된 적어도 6개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H4는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 7.41, 8.47, 11.48, 11.75, 13.62, 14.01, 17.90, 23.05 및 23.54° 2 θ 로부터 선택된 적어도 7개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H4는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 7.41, 8.47, 11.48, 11.75, 13.62, 14.01, 17.90, 23.05 및 23.54° 2 θ 에서 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0517] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H4는 약 5.32 ± 0.2 , 22.00 ± 0.2 및 $22.34 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0518] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H4는 약 5.32 ± 0.2 , 10.63 ± 0.2 , 18.74 ± 0.2 , 22.00 ± 0.2 및 $22.34 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0519] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H4는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 7.41 ± 0.2 , 8.47 ± 0.2 , 11.48 ± 0.2 , 11.75 ± 0.2 , 13.62 ± 0.2 , 14.01 ± 0.2 , 17.90 ± 0.2 , 23.05 ± 0.2 및 $23.54 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0520] 일부 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 **표 31**의 1개의 피크, 2개의 피크, 3개의 피크, 4개의 피크, 5개의 피크, 6개의 피크, 7개의 피크, 8개의 피크, 9개의 피크 또는 10개의 피크 $\pm 0.2^\circ$ 2 θ 를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0521] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H4는 아래의 **표 31**에 나타난 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0522] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H4는 **도 31**과 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타낸다.

표 31

화합물 I 포스페이트 염의 형태 H4

지표	각도	d 값	순 강도	총 강도	상대 강도
1	5.324 °	16.58593 Å	258.893	348.050	64.3%
2	7.414 °	11.91343 Å	120.530	204.880	29.9%
3	8.468 °	10.43374 Å	118.154	199.719	29.4%
4	10.627 °	8.31783 Å	192.722	277.551	47.9%
5	11.126 °	7.94585 Å	70.3903	159.519	17.5%
6	11.475 °	7.70501 Å	121.671	212.983	30.2%
7	11.747 °	7.52718 Å	67.4131	158.953	16.7%
8	13.622 °	6.49508 Å	128.773	223.801	32.0%
9	14.008 °	6.31690 Å	150.691	245.518	37.4%
10	15.321 °	5.77863 Å	108.204	210.600	26.9%
11	15.754 °	5.62076 Å	79.1854	183.152	19.7%
12	16.640 °	5.32332 Å	77.1263	182.115	19.2%
13	17.900 °	4.95128 Å	127.297	242.927	31.6%
14	18.742 °	4.73080 Å	189.607	319.089	47.1%
15	19.487 °	4.55162 Å	53.0096	192.503	13.2%
16	20.511 °	4.32663 Å	57.6485	210.179	14.3%
17	21.334 °	4.16155 Å	84.9465	243.708	21.1%
18	22.002 °	4.03661 Å	402.549	563.589	100.0%
19	22.336 °	3.97696 Å	259.927	421.170	64.6%
20	23.046 °	3.85614 Å	134.933	294.538	33.5%
21	23.541 °	3.77608 Å	166.255	323.049	41.3%
22	24.100 °	3.68986 Å	79.4614	231.446	19.7%
23	25.375 °	3.50725 Å	70.1630	214.095	17.4%
24	25.520 °	3.48764 Å	85.4600	229.742	21.2%
25	26.204 °	3.39812 Å	77.3229	221.671	19.2%
26	28.163 °	3.16601 Å	32.6293	162.698	8.1%
27	33.042 °	2.70880 Å	23.8317	123.907	5.9%
28	38.383 °	2.34326 Å	25.1729	120.624	6.3%

[0523]

[0524] 화합물 I 포스페이트 염 형태 H5

[0525] 실시형태에서, 본 개시내용은 형태 H5인 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태에 관한 것이다.

[0526] 본 개시내용의 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H5는 용매화물이다.

[0527] 본 개시내용의 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H5는 DMSO 용매화물이다.

[0528] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 포스페이트 염의 형태 H5의 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% 이상을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 포스페이트 염의 형태 H5의 약 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% 또는 90% 이상을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 포스페이트 염의 형태 H5의 약 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45% 또는 40% 이상을 포함할 수 있다.

[0529] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H5는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 15.55, 18.84 및 21.66° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H5는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 5.33, 15.55, 18.84, 21.30 및 21.66° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H5는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 7.54, 10.63, 11.32, 13.54, 17.98, 20.90, 22.52 및 23.36° 2 θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H5는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 7.54, 10.63, 11.32, 13.54, 17.98, 20.90, 22.52 및 23.36° 2 θ 로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H5는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 7.54, 10.63, 11.32, 13.54, 17.98, 20.90, 22.52 및 23.36° 2 θ 로부터 선택된 적어도 4개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에

서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H5는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 7.54, 10.63, 11.32, 13.54, 17.98, 20.90, 22.52 및 23.36° 2θ 로부터 선택된 적어도 5개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H5는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 7.54, 10.63, 11.32, 13.54, 17.98, 20.90, 22.52 및 23.36° 2θ 로부터 선택된 적어도 6개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H5는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 7.54, 10.63, 11.32, 13.54, 17.98, 20.90, 22.52 및 23.36° 2θ 로부터 선택된 적어도 7개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H5는 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 7.54, 10.63, 11.32, 13.54, 17.98, 20.90, 22.52 및 23.36° 2θ 에서 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0530] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H5는 약 15.55 ± 0.2 , 18.84 ± 0.2 및 $21.66 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0531] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H5는 약 5.33 ± 0.2 , 15.55 ± 0.2 , 18.84 ± 0.2 , 21.30 ± 0.2 및 $21.66 \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0532] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H5는 약 7.54 ± 0.2 , 10.63 ± 0.2 , 11.32 ± 0.2 , 13.54 ± 0.2 , 17.98 ± 0.2 , 20.90 ± 0.2 , 22.52 ± 0.2 및 $23.36 \pm 0.2^\circ$ 2θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0533] 일부 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 표 32의 1개의 피크, 2개의 피크, 3개의 피크, 4개의 피크, 5개의 피크, 6개의 피크, 7개의 피크, 8개의 피크, 9개의 피크 또는 10개의 피크 $\pm 0.2^\circ$ 2θ 를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0534] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H5는 아래의 표 32에 나타난 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0535] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H5는 도 32와 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타낸다.

표 32

화합물 I 포스페이트 염의 형태 H5

지표	각도	d 값	순 강도	총 강도	상대 강도
1	5.331 °	16.56351 Å	396.024	466.392	36.1%
2	7.540 °	11.71541 Å	205.826	268.968	18.8%
3	8.393 °	10.52622 Å	143.669	207.773	13.1%
4	10.628 °	8.31758 Å	219.015	289.189	20.0%
5	11.316 °	7.81346 Å	193.771	266.383	17.7%
6	11.908 °	7.42605 Å	87.8285	159.425	8.0%
7	13.537 °	6.53594 Å	193.757	269.101	17.7%
8	13.989 °	6.32581 Å	58.0518	131.997	5.3%
9	14.561 °	6.07826 Å	29.9231	100.786	2.7%
10	15.250 °	5.80537 Å	64.6203	138.826	5.9%
11	15.553 °	5.69283 Å	593.241	669.233	54.1%
12	16.877 °	5.24900 Å	162.488	243.571	14.8%
13	17.984 °	4.92850 Å	180.887	271.570	16.5%
14	18.840 °	4.70647 Å	1096.07	1196.82	100.0%
15	19.249 °	4.60722 Å	115.909	219.339	10.6%
16	19.867 °	4.46533 Å	60.2427	165.330	5.5%
17	20.395 °	4.35099 Å	98.5757	202.992	9.0%
18	20.900 °	4.24699 Å	195.180	303.434	17.8%
19	21.300 °	4.16802 Å	441.817	554.376	40.3%
20	21.655 °	4.10062 Å	445.324	560.591	40.6%
21	21.958 °	4.04459 Å	111.135	227.901	10.1%
22	22.523 °	3.94441 Å	255.344	372.881	23.3%
23	22.839 °	3.89054 Å	158.291	275.112	14.4%
24	23.358 °	3.80532 Å	163.369	277.236	14.9%
25	23.707 °	3.75012 Å	43.0783	153.717	3.9%
26	25.025 °	3.55546 Å	113.412	219.927	10.3%
27	25.305 °	3.51675 Å	61.7724	170.236	5.6%
28	25.955 °	3.43018 Å	42.2343	152.737	3.9%
29	26.200 °	3.39862 Å	22.7881	133.158	2.1%
30	26.517 °	3.35875 Å	39.1121	148.578	3.6%
31	27.263 °	3.26841 Å	21.1169	125.185	1.9%
32	28.039 °	3.17979 Å	40.4731	140.414	3.7%
33	28.728 °	3.10505 Å	52.4900	152.212	4.8%
34	29.256 °	3.05017 Å	22.6510	119.968	2.1%
35	29.836 °	2.99217 Å	53.1440	145.174	4.8%
36	30.662 °	2.91344 Å	44.0493	132.598	4.0%
37	31.393 °	2.84723 Å	28.7417	116.363	2.6%
38	32.118 °	2.78458 Å	58.5001	146.193	5.3%
39	32.539 °	2.74955 Å	31.5504	118.645	2.9%
40	33.471 °	2.67506 Å	34.6310	115.569	3.2%
41	34.804 °	2.57563 Å	52.5968	137.907	4.8%
42	35.405 °	2.53327 Å	50.4187	141.070	4.6%
43	35.737 °	2.51051 Å	36.5665	128.893	3.3%
44	36.217 °	2.47830 Å	41.5414	134.690	3.8%
45	39.433 °	2.28325 Å	31.5968	124.082	2.9%

[0536]

[0537]

화합물 I 포스페이트 염 형태 H6

[0538]

실시형태에서, 본 개시내용은 형태 H6인 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태에 관한 것이다.

[0539]

본 개시내용의 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H6은 용매화물이다.

[0540]

본 개시내용의 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H6은 벤질 알코올 용매화물이다.

[0541]

실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 포스페이트 염의 형태 H6의 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% 이상을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 포스페이트 염의 형태 H6의 약 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% 또는 90% 이상을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물 I

포스페이트 염의 결정질 형태는 화합물 I 포스페이트 염의 형태 H6의 약 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45% 또는 40% 이상을 포함할 수 있다.

- [0542] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H6은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 5.27, 21.64 및 22.35° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H6은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 5.27, 18.67, 21.64, 21.99 및 22.35° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H6은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 8.38, 10.55, 11.47, 11.71, 13.44, 13.96, 15.45 및 23.36° 2 θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H6은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 8.38, 10.55, 11.47, 11.71, 13.44, 13.96, 15.45 및 23.36° 2 θ 로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H6은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 8.38, 10.55, 11.47, 11.71, 13.44, 13.96, 15.45 및 23.36° 2 θ 로부터 선택된 적어도 4개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H6은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 8.38, 10.55, 11.47, 11.71, 13.44, 13.96, 15.45 및 23.36° 2 θ 로부터 선택된 적어도 5개의 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다. 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H6은 약 ± 0.5 ; 약 ± 0.4 ; 약 ± 0.3 ; 약 ± 0.2 ; 약 ± 0.1 ; 약 ± 0.05 이하의 허용오차로 약 8.38, 10.55, 11.47, 11.71, 13.44, 13.96, 15.45 및 23.36° 2 θ 에서 피크를 더 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0543] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H6은 약 5.27 ± 0.2 , 21.64 ± 0.2 및 $22.35 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0544] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H6은 약 8.38 ± 0.2 , 10.55 ± 0.2 , 11.47 ± 0.2 , 11.71 ± 0.2 , 13.44 ± 0.2 , 13.96 ± 0.2 , 15.45 ± 0.2 및 $23.36 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0545] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H6은 약 5.27 ± 0.2 , 18.67 ± 0.2 , 21.64 ± 0.2 , 21.99 ± 0.2 및 $22.35 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0546] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H6은 약 8.38 ± 0.2 , 10.55 ± 0.2 , 11.47 ± 0.2 , 11.71 ± 0.2 , 13.44 ± 0.2 , 13.96 ± 0.2 , 15.45 ± 0.2 및 $23.36 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0547] 일부 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태는 **표 33**의 1개의 피크, 2개의 피크, 3개의 피크, 4개의 피크, 5개의 피크, 6개의 피크, 7개의 피크, 8개의 피크, 9개의 피크 또는 10개의 피크 $\pm 0.2^\circ$ 2 θ 를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0548] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H6은 아래의 **표 33**에 나타난 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타낸다.
- [0549] 실시형태에서, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H6은 **도 33**과 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 나타낸다.

표 33

화합물 I 포스페이트 염의 형태 H6

지표	각도	d 값	순 강도	총 강도	상대 강도
1	5.272 °	16.75008 Å	276.510	367.309	72.9%
2	7.451 °	11.85440 Å	55.0806	144.910	14.5%
3	8.382 °	10.54038 Å	114.233	210.557	30.1%
4	10.547 °	8.38105 Å	134.223	239.582	35.4%
5	11.465 °	7.71161 Å	132.257	243.831	34.9%
6	11.713 °	7.54924 Å	104.767	217.212	27.6%
7	12.361 °	7.15498 Å	22.4485	137.257	5.9%
8	13.435 °	6.58545 Å	204.811	327.561	54.0%
9	13.959 °	6.33940 Å	133.466	260.019	35.2%
10	15.453 °	5.72957 Å	124.116	256.071	32.7%
11	16.727 °	5.29587 Å	71.6346	214.693	18.9%
12	17.917 °	4.94671 Å	91.4590	260.211	24.1%
13	18.665 °	4.75008 Å	237.774	420.963	62.7%
14	19.621 °	4.52073 Å	45.9436	243.050	12.1%
15	20.343 °	4.36189 Å	67.4076	271.650	17.8%
16	21.142 °	4.19891 Å	54.8722	263.632	14.5%
17	21.642 °	4.10299 Å	379.073	588.856	100.0%
18	21.986 °	4.03958 Å	262.731	472.407	69.3%
19	22.348 °	3.97499 Å	309.659	518.515	81.7%
20	23.357 °	3.80552 Å	98.5175	301.238	26.0%
21	24.998 °	3.55920 Å	62.6388	254.217	16.5%
22	25.342 °	3.51172 Å	59.7223	250.095	15.8%
23	27.874 °	3.19825 Å	63.1729	226.270	16.7%
24	29.281 °	3.04766 Å	26.7358	164.699	7.1%

[0550]

[0551] 화합물 I 포스페이트 염의 결정 형태의 요약은 아래의 표 34에 나타낸다.

표 34

화합물 I의 포스페이트 염의 결정 형태의 특징 요약

결정질 형태	추측 형태
형태 A*	수화물
형태 B	무수물
형태 C	수화물
형태 J	수화물
형태 K	수화물
형태 H2	수화물
형태 E	용매화물
형태 F	용매화물
형태 G	용매화물
형태 I	용매화물
형태 H1	용매화물
형태 H3	용매화물
형태 H4	용매화물
형태 H5	용매화물
형태 H6	용매화물

[0552]

[0553] 약제학적 조성물 및 제형

[0554] 실시형태에서, 본 개시내용은 약제학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체와 조합된 활성 성분으로서 치료적 유효량의 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이의 용매화물, 또는 이의 염 용매화물의 결정질 형태를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 실시형태에서, 본 개시내용은 치료적 유효량의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이의 용매화물, 또는 이의 염 용매화물의 결정질 형태, 예를 들어, 형태 A, 형태 A*, 형태 A**, 형태 B*, 형태 A-1, 형태 B-1, 형태 A-2, 형태 B-2, 형태 A-3, 형태 B-3, 형태 C-3, 형태 A-4, 형태 A-5, 형태 A-6, 형태 A-7, 형태 B-7, 형태 A-8, 형태 B-8, 형태 A-9, 형태 B, 형태 C, 형태 J, 형태 K, 형태 H2, 형태 E, 형태 F, 형태 G, 형태 I, 형태 H1, 형태 H3, 형태 H4, 형태 H5, 또는 형태 H6를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 실시형태에서, 본 개시내용은 치료적 유효량의 화합물 I의 결정질 형태 A* 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 부형제는 다양한 목적을 위해 제형에 첨가된다.

[0555] 본 개시내용의 일 실시형태에서, 약제학적 조성물은 상이한 형태의 혼합물로서 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이의 용매화물 또는 이의 염 용매화물을 포함한다.

[0556] 실시형태에서, 약제학적 조성물은 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이의 용매화물, 또는 이의 염 용매화물의 총량의 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%로 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이의 용매화물, 또는 이의 염 용매화물(예를 들어, 형태 A, 형태 A*, 형태 A**, 형태 B*, 형태 A-1, 형태 B-1, 형태 A-2, 형태 B-2, 형태 A-3, 형태 B-3, 형태 C-3, 형태 A-4, 형태 A-5, 형태 A-6, 형태 A-7, 형태 B-7, 형태 A-8, 형태 B-8, 형태 A-9, 형태 B, 형태 C, 형태 J, 형태 K, 형태 H2, 형태 E, 형태 F, 형태 G, 형태 I, 형태 H1, 형태 H3, 형태 H4, 형태 H5, 또는 형태 H6)를 포함한다. 실시형태에서, 약제학적 조성물은 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이의 용매화물, 또는 이의 염 용매화물의 총량의 약 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% 또는

90%로 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이의 용매화물, 또는 이의 염 용매화물(예를 들어, 형태 A, 형태 A*, 형태 A**, 형태 B*, 형태 A-1, 형태 B-1, 형태 A-2, 형태 B-2, 형태 A-3, 형태 B-3, 형태 C-3, 형태 A-4, 형태 A-5, 형태 A-7, 형태 A-6, 형태 B-7, 형태 A-8, 형태 B-8, 형태 A-9, 형태 B, 형태 C, 형태 J, 형태 K, 형태 H2, 형태 E, 형태 F, 형태 G, 형태 I, 형태 H1, 형태 H3, 형태 H4, 형태 H5, 또는 형태 H6)를 포함한다. 실시형태에서, 약제학적 조성물은 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이의 용매화물, 또는 이의 염 용매화물의 총량의 약 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25% 또는 20%로 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이의 용매화물, 또는 이의 염 용매화물(예를 들어, 형태 A, 형태 A*, 형태 A**, 형태 B*, 형태 A-1, 형태 B-1, 형태 A-2, 형태 B-2, 형태 A-3, 형태 B-3, 형태 C-3, 형태 A-4, 형태 A-5, 형태 A-6, 형태 A-7, 형태 B-7, 형태 A-8, 형태 B-8, 형태 A-9, 형태 B, 형태 C, 형태 J, 형태 K, 형태 H2, 형태 E, 형태 F, 형태 G, 형태 I, 형태 H1, 형태 H3, 형태 H4, 형태 H5, 또는 형태 H6)를 포함한다. 일 실시형태에서, 약제학적 조성물은 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이의 용매화물, 또는 이의 염 용매화물의 총량의 약 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1%, 1.5%, 2%, 2.5%, 3%, 3.5%, 4%, 4.5%, 5%, 5.5%, 6%, 6.5%, 7%, 7.5%, 8%, 8.5%, 9%, 9.5%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 18% 또는 20%로 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이의 용매화물, 또는 이의 염 용매화물(예를 들어, 형태 A, 형태 A*, 형태 A**, 형태 B*, 형태 A-1, 형태 B-1, 형태 A-2, 형태 B-2, 형태 A-3, 형태 B-3, 형태 C-3, 형태 A-4, 형태 A-5, 형태 A-6, 형태 A-7, 형태 B-7, 형태 A-8, 형태 B-8, 형태 A-9, 형태 B, 형태 C, 형태 J, 형태 K, 형태 H2, 형태 E, 형태 F, 형태 G, 형태 I, 형태 H1, 형태 H3, 형태 H4, 형태 H5, 또는 형태 H6)를 포함한다.

[0557] 실시형태에서, 화합물 I는 약제학적 조성물에 약제학적으로 허용 가능한 염으로서 존재할 수 있다. 실시형태에서, 화합물 I는 약제학적 조성물에 약제학적 용매화물로서 존재할 수 있다. 실시형태에서, 화합물 I는 약제학적 조성물에 약제학적 염 용매화물로서 존재할 수 있다. 실시형태에서, 화합물 I는 약제학적 조성물에 화합물 I의 무수 유리 염기인 결정질 형태로서 존재할 수 있다. 실시형태에서, 화합물 I는 약제학적 조성물에 무수인 약제학적으로 허용 가능한 염의 결정질 형태로 존재할 수 있다.

[0558] 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 약제학적 조성물은 1종 이상의 추가 치료적 활성제를 더 포함한다. 실시형태에서, 1종 이상의 추가 치료적 활성제는 암, 신경퇴행성 질환, 자가면역장애 및 노화를 치료하는 데 유용한 치료제로부터 선택된다.

[0559] 본 개시내용의 추가 실시형태에서, 화합물 I 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이의 용매화물, 또는 이의 염 용매화물(예를 들어, 결정질 형태, 예컨대, 형태 A, 형태 A*, 형태 A**, 형태 B*, 형태 A-1, 형태 B-1, 형태 A-2, 형태 B-2, 형태 A-3, 형태 B-3, 형태 C-3, 형태 A-4, 형태 A-5, 형태 A-6, 형태 A-7, 형태 B-7, 형태 A-8, 형태 B-8, 형태 A-9, 형태 B, 형태 C, 형태 J, 형태 K, 형태 H2, 형태 E, 형태 F, 형태 G, 형태 I, 형태 H1, 형태 H3, 형태 H4, 형태 H5, 또는 형태 H6)의 하나 이상의 고체 형태 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제 또는 아췌반트를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 약제학적으로 허용 가능한 부형제 및 아췌반트가 다양한 목적을 위해 조성물 또는 제형에 첨가된다. 다른 실시형태에서, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이의 용매화물, 또는 이의 염 용매화물의 하나 이상의 고체 형태를 포함하는 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 담체를 더 포함한다. 일 실시형태에서, 약제학적으로 허용 가능한 담체는 약제학적으로 허용 가능한 부형제, 결합제 및/또는 희석제를 포함한다. 일 실시형태에서, 적합한 약제학적으로 허용 가능한 부형제는 물, 염 용액, 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 젤라틴, 락토스, 아밀라제, 스테아르산마그네슘, 활석, 규산, 점성 파라핀, 하이드록시메틸셀룰로스 및 폴리비닐피롤리돈을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0560] 특정 실시형태에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 이들의 기술-확립된 용법 수준에서 약제학적 조성물에서 통상적으로 발견되는 다른 아췌반트 구성성분을 추가로 함유할 수 있다. 따라서, 예를 들어, 약제학적 조성물은 추가적인, 양립 가능한, 약제학적으로-활성 물질, 예를 들어, 항소양제, 수렴제, 국소 마취제 또는 항-염증제를 함유할 수 있거나, 본 발명의 조성물의 다양한 투약 형태, 예컨대, 염료, 향미제, 보존제, 향산화제, 유백제, 증점제 및 안정제를 물리적으로 제형화하는 데 유용한 추가 물질을 함유할 수 있다. 그러나, 이러한 물질은, 첨가될 때, 본 발명의 조성물의 구성성분의 생물학적 활성을 과도하게 방해하지 않아야 한다. 제형은 멸균될 수 있고, 원한다면, 제형의 올리고뉴클레오타이드(들)와 유해하게 상호작용하지 않는 보조제, 예를 들어, 윤활제, 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 삼투압에 영향을 미치기 위한 염, 완충제, 착색제, 향미제 및/또는 방향 물질 등과 혼합될 수 있다.

[0561] 본 개시내용의 목적을 위해, 본 개시내용의 화합물 I의 고체 형태는 약제학적으로 허용 가능한 담체, 아췌반트 및 비히클을 함유하는 제형에서 경구로, 비경구로, 흡입 스프레이, 국소 또는 직장을 포함하는 다양한 수단에

의해 투여용으로 제형화될 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 비경구라는 용어는 다양한 주입 기법으로 피하, 정맥내, 근육내 및 복강내 주사를 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 동맥내 및 정맥내 주사는 카테터를 통한 투여를 포함한다.

[0562] 본 명세서에 개시된 화합물 I의 고체 형태는 목적하는 투여 경로에 적합한 일상적인 절차에 따라 제형화될 수 있다. 따라서, 본 명세서에 개시된 화합물 I의 고체 형태는 유성 또는 수성 비히클에 현탁액, 용액 또는 에멀션으로서 이러한 형태를 취할 수 있고, 현탁제, 안정제 및/또는 분산제와 같은 제형화제를 함유할 수 있다. 본 명세서에 개시된 화합물 I의 고체 형태는 또한 이식 또는 주사에 대한 제제로서 제형화될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 화합물 I의 고체 형태는 (예를 들어, 허용 가능한 오일 중 에멀션으로서) 적합한 중합체 또는 소수성 물질 또는 이온 교환 수지와, 또는 난용성 유도체로서(예를 들어, 난용성 염으로서) 제형화될 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은 사용 전에, 적합한 비히클, 예를 들어, 무발열원수로 구성하기 위한 분말 형태일 수 있다. 이러한 투여방법 각각에 대한 적합한 제형은, 예를 들어, 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, A. Gennaro, ed., 20th edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA]에서 찾을 수 있다.

[0563] 특정 실시형태에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 혼합, 용해, 과립화, 당의정 제조, 분말화, 유화, 캡슐화, 포획 또는 정제화 공정을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 알려진 기법을 사용하여 제조된다.

[0564] 실시형태에서, 본 개시내용은 약제학적으로 허용 가능한 담체와 조합된 본 명세서에 개시된 바와 같은 화학식 (I-A), (I-B), (I-C)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이의 용매화물, 또는 이의 염 용매화물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 일 실시형태에서, 적합한 약제학적으로 허용 가능한 담체는 비활성 고체 충전제 또는 희석제 및 멸균 수성 또는 유기 용액을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 약제학적으로 허용 가능한 담체는 당업계에서 잘 알려져 있고, 약 0.01 내지 약 0.1M, 바람직하게는 0.05M 포스페이트 완충제 또는 0.8% 식염수를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 이러한 약제학적으로 허용 가능한 담체는 수성 또는 비수성 용액, 현탁액 및 에멀션일 수 있다. 본 출원에서 사용하기에 적합한 비수성 용매의 예는 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 식물성 오일, 예컨대, 올리브유, 주사 가능한 유기 에스터, 예컨대, 에틸 올리에이트를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0565] 본 출원에서 사용하기에 적합한 수성 담체는 식염수 및 완충 매질을 포함하는 물, 에탄올, 알코올성/수성 용액, 글리세롤, 에멀션 또는 현탁액을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 경구 담체는 엘릭서, 시럽, 캡슐, 정제 등일 수 있다.

[0566] 본 출원에서 사용하기에 적합한 액체 담체는 용액, 현탁액, 에멀션, 시럽, 엘릭서 및 가압 화합물을 제조하는데 사용될 수 있다. 활성 성분은 물, 유기 용매, 둘 모두의 혼합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 오일 또는 지방과 같은 약제학적으로 허용 가능한 액체 담체 중에서 용해되거나 현탁될 수 있다. 액체 담체는 가용화제, 유화제, 완충제, 보존제, 감미제, 향미제, 현탁제, 증점제, 착색제, 점도 조절제, 안정화제 또는 삼투 조절제와 같은 다른 적합한 약제학적 첨가제를 함유할 수 있다.

[0567] 본 출원에서 사용하기에 적합한 액체 담체는 물(위와 같은 첨가제, 예를 들어, 셀룰로스 유도체, 바람직하게는 카복시메틸 셀룰로스 나트륨 용액), 알코올(일가 알코올 및 다가 알코올, 예를 들어, 글리콜 포함) 및 이들의 유도체 및 오일(예를 들어, 분별 코코넛유 및 땅콩유)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 비경구 투여를 위해, 담체는 또한 유성 에스터, 예컨대, 에틸 올리에이트 및 아이소프로필 미리스테이트를 포함할 수 있다. 비경구 투여를 위한 화합물 I의 고체 형태를 포함하는 멸균 액체 형태로 멸균 액체 담체가 유용하다. 본 명세서에 개시된 가압 화합물에 대한 액체 담체는 할로겐화된 탄화수소 또는 다른 약제학적으로 허용 가능한 추진제일 수 있다.

[0568] 본 출원에서 사용하기에 적합한 고체 담체는 비활성 물질, 예컨대 락토스, 전분, 글루코스 메틸-셀룰로스, 스테아르산마그네슘, 인산칼슘, 만니톨 등을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 고체 담체는 향미제, 윤활제, 가용화제, 현탁제, 충전제, 활택제, 압축 보조제, 결합제 또는 정제-붕해제로서 작용하는 1종 이상의 물질을 더 포함할 수 있고; 이는 또한 캡슐화 물질일 수 있다. 분말에서, 담체는 미세하게 분할된 활성 화합물과 혼합되는 미세하게 분할된 고체일 수 있다. 정제에서, 활성 화합물은 적합한 비율로 필수 압축 특성을 갖는 담체와 혼합되고 목적하는 형상 및 크기로 압축된다. 분말 및 정제는 바람직하게는 최대 99%의 활성 화합물을 함유한다. 적합한 고체 담체는, 예를 들어, 인산칼슘, 스테아르산마그네슘, 활석, 당, 락토스, 텍스트린, 전분, 젤라틴, 셀룰로스, 폴리비닐피롤리딘, 저용융 왁스 및 이온 교환 수지를 포함한다. 정제는 선택적으로 1종 이상의 부속 성분과 압축 또는 성형함으로써 제조될 수 있다. 압축 정제는 선택적으로 결합제(예를 들어, 포비돈, 젤라틴, 하

이드록시프로필메틸 셀룰로스), 윤활제, 비활성 희석제, 보존제, 봉해제(예를 들어, 전분글리콜산나트륨, 가교된 포비돈, 가교된 카복시메틸 셀룰로스 나트륨) 표면 활성 또는 봉해제와 혼합되는 적합한 기계에서 자유 유동 형태, 예컨대, 분말 또는 과립으로 활성 성분을 압축시킴으로써 제조될 수 있다. 습윤화된 분말 화합물과 비활성 액체 희석제의 혼합물을 적합한 기계에서 성형함으로써 성형된 정제가 제조될 수 있다. 정제는 선택적으로 코팅 또는 점수화될 수 있고, 예를 들어, 목적하는 방출 프로파일을 제공하기 위해 다양한 비율로 하이드록시프로필 메틸셀룰로스를 사용하여 활성 성분의 지연 또는 제어 방출을 제공하기 위해 제형화될 수 있다. 정제는 선택적으로 장용 코팅이 제공되어, 위 이외의 장의 일부에서 방출될 수 있다.

[0569] 본 출원에서 사용하기에 적합한 비경구 담체는 염화나트륨 용액, 링거 텍스트로스 및 염화나트륨, 락트산 링거 및 고정유를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 정맥내 담체는 유체 및 영양소 보충제, 전해질 보충제, 예컨대, 링거 텍스트로스 등에 기반한 것을 포함한다. 보존제 및 기타 첨가제, 예를 들어, 항균제, 항산화제, 킬레이트제, 비활성 기체 등이 또한 존재할 수 있다.

[0570] 본 출원에서 사용하기에 적합한 담체는 당업계에 알려진 통상적인 기법을 사용하여 필요한 경우 봉해제, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제 등과 혼합될 수 있다. 담체는 또한 당업계에 일반적으로 알려진 바와 같이 화합물과 유해하게 반응하지 않는 방법을 사용하여 멸균화될 수 있다.

[0571] 희석제는 본 발명의 제형에 첨가될 수 있다. 희석제는 고체 약제학적 조성물 및/또는 조합물의 벌크를 증가시키고, 환자 및 돌봄 제공자가 조성물 및/또는 조합물을 함유하는 약제학적 투약 형태를 더 용이하게 제조할 수 있게 한다. 고체 조성물 및/또는 조합물에 대한 희석제는, 예를 들어, 미정질 셀룰로스(예를 들어, AVICEL), 미세 침 셀룰로스, 락토스, 전분, 전호화전분, 탄산칼슘, 황산칼슘, 당, 텍스트레이트, 텍스트린, 텍스트로스, 이염기성 인산칼슘 이수화물, 삼염기성 인산칼슘, 카올린, 탄산마그네슘, 산화마그네슘, 말토덱스트린, 만니톨, 폴리메타크릴레이트(예를 들어, EUDRAGIT(r)), 염화칼륨, 분말 셀룰로스, 염화나트륨, 솔비톨 및 활석을 포함한다.

[0572] 추가 실시형태는 약제학적 제형에 관한 것이되, 제형은 고체, 분말, 액체 및 겔로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시형태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 고체이다(예를 들어, 분말, 정제, 캡슐, 과립 및/또는 응집물). 특정 이러한 실시형태에서, 고체 약제학적 조성물은 전분, 당, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제 및 봉해제를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 당업계에 알려진 1종 이상의 성분을 포함한다.

[0573] 투약 형태, 예컨대 정제로 압축되는 고체 약제학적 조성물은 부형제를 포함할 수 있으며, 이의 기능은 압축 후에 활성 성분 및 다른 부형제와 함께 결합하는 데 도움을 주는 것을 포함한다. 고체 약제학적 조성물 및/또는 조합물에 대한 결합제는 아카시아, 알긴산, 카보머(예를 들어, 카보폴), 카복시메틸셀룰로스 나트륨, 텍스트린, 에틸 셀룰로스, 젤라틴, 구아검, 검 트래거캔스, 수소화된 식물성 오일, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스(예를 들어, KLUCEL), 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스(예를 들어, METHOCEL), 액체 글루코스, 규산마그네슘알루미늄, 말토덱스트린, 메틸셀룰로스, 폴리메타크릴레이트, 포비돈(예를 들어, KOLLIDON, PLASDONE), 전호화 전분, 알긴산나트륨 및 전분을 포함한다.

[0574] 환자의 위에서 압축된 고체 약제학적 조성물의 용해 속도는 조성물 및/또는 조합물에 봉해제의 첨가에 의해 증가될 수 있다. 봉해제는 알긴산, 카복시메틸셀룰로스 칼슘, 카복시메틸셀룰로스 나트륨(예를 들어, AC-DI-SOL 및 PRIMELLOSE), 콜로이드 이산화규소, 크로스카멜로스 나트륨, 크로스포비돈(예를 들어, KOLLIDON 및 POLYPLASDONE), 구아검, 규산마그네슘알루미늄, 메틸 셀룰로스, 미정질 셀룰로스, 폴라크틸린칼슘, 분말 셀룰로스, 전호화 전분, 알긴산나트륨, 나트륨 전분 글리콜레이트(예를 들어, EXPLOTAB), 감자 전분 및 전분을 포함한다.

[0575] 활택제는 비압축 고체 조성물 및/또는 조합물의 유동성을 개선시키기 위해 그리고/또는 투여 정확도를 개선시키기 위해 첨가될 수 있다. 활택제로서 작용할 수 있는 부형제는 콜로이드 이산화규소, 삼규산마그네슘, 분말 셀룰로스, 전분, 활석 및 삼염기성 인산칼슘을 포함한다.

[0576] 정제와 같은 투여 형태가 분말 조성물의 압축에 의해 제조될 때, 조성물은 펀치 및 염료로부터 압력이 가해진다. 일부 부형제와 활성 성분은 펀치 및 염료 표면에 부착되는 경향이 있고, 이는 제품에 구멍을 내거나 기타 표면에 불규칙성이 생기게 할 수 있다. 접착력을 감소시키고 염료로부터 생성물의 방출을 용이하게 하기 위해 윤활제가 조성물 및/또는 조합물에 첨가될 수 있다. 윤활제는 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 수소화된 피마자유, 수소화된 식물성 오일, 광유, 폴리 에틸렌 글리콜, 벤조산나트륨, 라우릴 황산나트륨, 스테아릴 푸마르산나트륨, 스테아르산, 활석 및 스테아르산

아연을 포함한다.

- [0577] 향미제 및 향미 증진제는 환자에 대해 더 맛 좋은 투여 형태를 제조한다. 본 발명의 조성물 및/또는 조합물에 포함될 수 있는 약제학적 제품에 대한 통상적인 향미제 및 향미 증진제는 말톨, 바닐린, 에틸 바닐린, 멘톨, 시트르산, 푸마르산, 에틸 말톨 및 타르타르산을 포함한다.
- [0578] 고체 및 액체 조성물은 또한 외관을 개선시키고/시키거나 제품 및 단위 투여량 수준의 환자 식별을 용이하게 하기 위해 임의의 약제학적으로 허용 가능한 착색제를 사용하여 염색될 수 있다.
- [0579] 특정 실시형태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 액체(예를 들어, 현탁액, 엘릭서 및/또는 용액)이다. 특정 이러한 실시형태에서, 액체 약제학적 조성물은 물, 글리콜, 오일, 알코올, 향미제, 보존제 및 착색제를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 당업계에 알려진 성분을 사용하여 제조된다.
- [0580] 액체 약제학적 조성물은 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이의 용매화물 또는 염 용매화물의 하나 이상의 고체 형태, 및 임의의 다른 고체 부형제를 사용하여 제조될 수 있으며, 여기서, 구성성분은 물, 식물성 오일, 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 또는 글리세린과 같은 액체 담체에 용해되거나 현탁된다.
- [0581] 예를 들어, 비경구 투여용 제형은 통상적인 부형제로서 멸균수 또는 식염수, 폴리알킬렌 글리콜, 예컨대, 폴리에틸렌 글리콜, 식물 유래의 오일, 수소화된 나프탈렌 등을 함유할 수 있다. 특히, 생체적합, 생분해성 락타이드 중합체, 락타이드/글리콜라이드 공중합체 또는 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체는 활성 화합물의 방출을 제어하기 위한 유용한 부형제일 수 있다. 다른 잠재적으로 유용한 비경구 전달 시스템은 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체 입자, 삼투 펌프 이식 가능한 주입 시스템 및 리포솜을 포함한다. 흡입 투여용 제형은 부형제로서, 예를 들어, 락토스를 함유하거나, 예를 들어, 폴리옥시에틸렌-9-라우릴 에터, 글리코콜레이트 및 데옥시콜레이트를 함유하는 수용액, 또는 비강 점적 형태로 투여를 위한 유성 용액 또는 비강내로 적용될 겔일 수 있다. 비경구 투여용 제형은 또한 협측 투여를 위한 글리코콜레이트, 직장 투여를 위한 메톡시살리실레이트 또는 질 투여를 위한 시트르산을 포함할 수 있다.
- [0582] 액체 약제학적 조성물은 조성물 및/또는 조합물 전체적으로 활성 성분 또는 액체 담체에서 가용성이 아닌 다른 부형제를 균일하게 분산시키기 위한 유화제를 함유할 수 있다. 본 발명의 액체 조성물 및/또는 조합물에서 유용할 수 있는 유화제는, 예를 들어, 젤라틴, 난황, 카세인, 콜레스테롤, 아카시아, 트래거캔스, 콘드루스(chondrus), 펙틴, 메틸 셀룰로스, 카보머, 세토스테아릴 알코올 및 세틸 알코올을 포함한다.
- [0583] 액체 약제학적 조성물은 또한 제품의 구강촉감을 개선시키고/시키거나 위장관의 내벽을 코팅시키기 위해 점도 향상제를 함유할 수 있다. 이러한 제제는 아카시아, 알긴산 벤토나이트, 카보머, 카복시메틸셀룰로스 칼슘 또는 나트륨, 세토스테아릴 알코올, 메틸 셀룰로스, 에틸셀룰로스, 젤라틴 구아검, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스, 말토덱스트린, 폴리비닐 알코올, 포비돈, 프로필렌 카보네이트, 프로필렌 글리콜 알기네이트, 알긴산나트륨, 전분 글리콜산나트륨, 전분 트래거캔스 및 잔탄검을 포함한다.
- [0584] 맛을 개선시키기 위해 아스파탐, 락토스, 솔비톨, 사카린, 사카린나트륨, 수크로스, 아스파탐, 프럭토스, 만니톨 및 전화당과 같은 감미제가 첨가될 수 있다.
- [0585] 알코올, 벤조산나트륨, 뷰틸화된 하이드록실 톨루엔, 뷰틸화된 하이드록시아니솔 및 에틸렌다이아민 테트라아세트산과 같은 보존제 및 킬레이트제가 저장 안정성을 개선시키기 위해 섭취에 안전한 수준으로 첨가될 수 있다.
- [0586] 액체 조성물은 또한 글루콘산, 락트산, 시트르산 또는 아세트산, 글루콘산나트륨, 락트산나트륨, 시트르산나트륨 또는 아세트산나트륨과 같은 완충제를 함유할 수 있다. 부형제의 선택 및 사용되는 양은 현장의 표준 절차 및 참고 작업의 경험 및 고려사항에 기반하여 제형 과학자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.
- [0587] 일 실시형태에서, 약제학적 조성물은 주사(예를 들어, 정맥내, 피하, 근육내 등)에 의해 투여용으로 제조된다. 특정 이러한 실시형태에서, 약제학적 조성물은 담체를 포함하고, 행크스 용액, 링거 용액 또는 생리 식염수 완충제와 같은 생리학적으로 양립 가능한 완충제 또는 물과 같은 수용액에서 제형화된다. 특정 실시형태에서, 다른 성분(예를 들어, 용해도에 도움을 주고 보존제로서 작용하는 성분)이 포함된다. 특정 실시형태에서, 주사 가능한 현탁액은 적절한 액체 담체, 현탁제 등을 사용하여 제조된다. 주사용 특정 약제학적 조성물은 단위 투여 형태로, 예를 들어, 앰플 또는 다회 투여 용기에 제시된다. 주사용 특정 약제학적 조성물은 현탁액, 유성 또는 수성 비히클 중의 용액 또는 에멀션이고, 제형화제, 예컨대, 현탁제, 안정제 및/또는 분산제를 함유할 수 있다.

주사용 약제학적 조성물에서 사용하기에 적합한 특정 용매는 친유성 용매 및 지방 오일, 예컨대, 참깨유, 합성 지방산 에스터, 예컨대, 에틸 올리에이트 또는 트라이글리세라이드 및 리포솜을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 수성 주사 현탁액은 카복시메틸 셀룰로소나트륨, 솔비톨 또는 텍스트란과 같은 현탁액의 점성도를 증가시키는 물질을 함유할 수 있다. 선택적으로, 이러한 현탁액은 또한 고도로 농축된 용액의 제조를 가능하게 하기 위해 약제학적 제제의 용해도를 증가시키는 적합한 안정제 또는 제제를 함유할 수 있다.

[0588] 멸균 주사 가능 제제는 또한 비독성 비경구로 허용 가능한 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사 가능 용액 또는 현탁액, 예컨대, 1,3-부탄-다이올 중 용액일 수 있거나, 동결건조 분말로서 제조될 수 있다. 사용될 수 있는 허용 가능한 비히클 및 용매 중에는 물, 링거 용액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균 고정유는 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용될 수 있다. 이 목적을 위해, 합성 단일- 또는 다이글리세라이드를 포함하는 임의의 저자극 고정유가 사용될 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산은 마찬가지로 주사 가능한 제제에 사용될 수 있다. 정맥내 투여용 제형은 멸균 등장 수성 완충제 중에 용액을 포함할 수 있다. 필요한 경우, 제형은 또한 주사 부위에서 통증을 완화시키기 위한 국소 마취제 및 가용화제를 포함할 수 있다. 일반적으로, 성분은, 예를 들어, 활성제의 양을 표시하는 밀봉 용기, 예컨대, 앰플 또는 사체에서 건조 동결건조 분말 또는 무수분 농축물로서 별도로 또는 단위 투여 형태에서 함께 공급된다. 화합물 I의 고체 형태가 주입에 의해 투여되는 경우, 멸균 약제학적 등급수, 식염수 또는 텍스트로스/물이 들어있는 주입 보트에 의해 제형에서 분산될 수 있다. 화합물 I의 고체 형태가 주사에 의해 투여되는 경우, 투여 전에 성분이 혼합될 수 있도록 주사용 멸균수 또는 식염수의 앰플이 제공될 수 있다.

[0589] 적합한 제형은 의도된 수용자의 체액과 등장성인 제형을 제공하는 항산화제, 완충제, 정균제, 박테리아 항생제 및 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 주사 용액; 및 현탁제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 현탁액을 더 포함한다.

[0590] 특정 실시형태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 데포 제제로서 제형화된다. 특정 이러한 데포 제제는 전형적으로 비데포 제제보다 더 길게 작용한다. 특정 실시형태에서, 이러한 제제는 이식에 의해(예를 들어, 피하로 또는 근육내로) 또는 근육내 주사에 의해 투여된다. 특정 실시형태에서, 데포 제제는 적합한 중합체 또는 소수성 물질(예를 들어, 허용 가능한 오일 중 에멀션) 또는 이온 교환 수지를 사용하거나, 난용성 유도체로서, 예를 들어, 난용성 염으로서 제조된다.

[0591] 특정 실시형태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 전달 시스템을 포함한다. 전달 시스템의 예는 리포솜 및 에멀션을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 특정 전달 시스템은 소수성 화합물을 포함하는 것을 포함하여 특정 약제학적 조성물을 제조하는 데 유용하다. 특정 실시형태에서, 다이메틸설폭사이드와 같은 특정 유기 용매가 사용된다.

[0592] 특정 실시형태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 공용매 시스템을 포함한다. 특정 이러한 공용매 시스템은, 예를 들어, 벤질 알코올, 비극성 계면활성제, 물-혼화성 유기 중합체 및 수성상을 포함한다. 특정 실시형태에서, 이러한 공용매 시스템은 소수성 화합물에 대해 사용된다. 이러한 공용매 시스템의 비제한적 예는 VPD 공용매 시스템이며, 이는 3% w/v 벤질 알코올을 포함하는 무수 에탄올, 8% w/v의 비극성 계면활성제인 폴리솔베이트 80 및 65% w/v 폴리에틸렌 글리콜 300의 용액이다. 이러한 공용매 시스템의 비율은 이들의 용해도 및 독성 특징을 유의미하게 변경시키는 일 없이 상당히 변화될 수 있다. 더 나아가, 공용매 구성성분의 정제는 달라질 수 있다: 예를 들어, 다른 계면활성제는 폴리솔베이트 80 대신 사용될 수 있고; 폴리에틸렌 글리콜의 분획 크기는 달라질 수 있으며; 다른 생체 적합 중합체는 폴리에틸렌 글리콜, 예를 들어, 폴리비닐 피롤리돈을 대체할 수 있고; 다른 당 또는 다당류는 텍스트로스를 치환할 수 있다.

[0593] 특정 실시형태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 서방출 시스템을 포함한다. 이러한 서방출 시스템의 비제한적 예는 고체 소수성 중합체의 반투과성 기질이다. 특정 실시형태에서, 서방출 시스템은 이들의 화학적 특성, 일정 시간, 일수 주수 또는 개월 수에 걸친 방출 약제학적 제제에 따를 수 있다.

[0594] 본 개시내용의 적절한 약제학적 조성물은 대상체에 대한 조성물의 임의의 임상적으로 허용 가능한 투여 경로에 따라 결정될 수 있다. 조성물이 투여되는 방식은 특히 원인 및/또는 위치에 따른다. 당업자는 특정 투여 경로의 이점을 인식할 것이다. 상기 방법은 목적하는 생물학적 반응을 달성하기 위한 치료적 활성제 또는 하나 이상의 고체 형태의 화합물 I(또는 치료제 또는 화합물 I를 포함하는 조성물)의 유효량, 예를 들어, 치료될 병태, 예를 들어, 종양 및 신경 장애의 증상을 전체적 또는 부분적으로 완화, 개선 또는 예방하는 데 유효한 양을 투여하는 단계를 포함한다. 다양한 양상에서, 투여 경로는 전신, 예를 들어, 경구 또는 주사에 의한다. 치료제 또는 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 유도체는 경구, 비강내, 경피내, 폐, 흡입, 협측, 설하, 복

강내, 피하, 근육내, 정맥내, 직장, 흉막내, 척수강내, 문맥내 및 비경구로 투여된다. 대안적으로 또는 추가로, 투여 경로는 국부, 예를 들어, 국소, 중앙내 또는 중앙 주위이다. 일부 실시형태에서, 화합물 I의 고체 형태는 경구 투여된다.

[0595] 특정 실시형태에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 경구 투여를 위해 제조된다. 특정 이러한 실시형태에서, 약제학적 조성물은 1종 이상의 제제 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 조합함으로써 제형화된다. 특정 이러한 담체는 약제학적 조성물을 대상체가 경구 섭취하도록 정제, 알약, 드라제, 캡슐, 액체, 겔, 시럽, 슬러리, 현탁액 등으로서 제형화될 수 있게 한다. 적합한 부형제는 락토스, 수크로스, 만니톨 또는 솔비톨을 포함하는 당과 같은 충전제; 셀룰로스 제제, 예를 들어, 메이즈 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트래거캔스 검, 메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸-셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스나트륨 및/또는 폴리비닐피롤리돈(PVP)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 특정 실시형태에서, 이러한 혼합물은 선택적으로 분쇄되고, 보조제는 선택적으로 첨가된다. 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 정제 또는 드라제 코어를 얻도록 형성된다. 특정 실시형태에서, 봉해제(예를 들어, 가교된 폴리비닐 피롤리돈, 한천 또는 알긴산 또는 이의 염, 예컨대, 알긴산나트륨)가 첨가된다.

[0596] 특정 실시형태에서, 드라에 코어는 코팅을 구비한다. 특정 이러한 실시형태에서, 선택적으로 아라미아고무, 활석, 폴리비닐 피롤리돈, 카보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 이산화티타늄, 래커 용액 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물일 수 있는 농축된 당 용액이 사용될 수 있다. 염료 또는 색소가 정제 또는 드라제 코팅에 첨가될 수 있다.

[0597] 특정 실시형태에서, 경구 투여용 약제학적 조성물은 젤라틴으로 제조된 푸쉬-핏 캡슐이다. 특정 이러한 푸쉬-핏 캡슐은 1종 이상의 충전제, 예컨대, 락토스, 결합제, 예컨대, 전분 및/또는 윤활제, 예컨대, 활석 또는 스테아르산마그네슘 및 선택적으로 안정제와 혼합하여 본 발명의 1종 이상의 약제학적 제제를 포함한다. 특정 실시형태에서, 경구 투여용 약제학적 조성물은 젤라틴 및 가소제, 예컨대, 글리세롤 또는 솔비톨로 이루어진 연질의 밀봉 캡슐이다. 특정 연질 캡슐에서, 본 발명의 1종 이상의 약제학적 제제는 적합한 액체, 예컨대, 지방 오일, 액체 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜 중에 용해되거나 현탁된다. 또한, 안정제가 첨가될 수 있다.

[0598] 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 협착 투여용으로 제조된다. 특정 이러한 약제학적 조성물은 통상적인 방식으로 제형화된 정제 또는 로젠지이다.

[0599] 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 경점막 투여용으로 제조된다. 특정 이러한 실시형태에서, 투과될 장벽에 적절한 침투제가 제형에 사용된다. 이러한 침투제는 일반적으로 당업계에 알려져 있다.

[0600] 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 흡입에 의한 투여용으로 제조된다. 흡입용의 특정 이러한 약제학적 조성물은 가압팩 또는 네블라이저에서 에어로졸 스프레이 형태로 제조된다. 특정 이러한 약제학적 조성물은 추진제, 예를 들어, 다이클로로다이플루오로메탄, 트라이플루오로메탄, 다이클로로테트라플루오로메탄, 이산화탄소 또는 다른 적합한 기체를 포함한다. 가압 에어로졸을 사용하는 특정 실시형태에서, 투여 단위는 정량을 전달하는 밸브에 의해 결정될 수 있다. 특정 실시형태에서, 흡입기 또는 취입기에서 사용하기 위한 캡슐 및 카트리지는 제형화될 수 있다. 특정 이러한 제형은 본 발명의 약제와 적합한 분말 베이스, 예컨대, 락토스 또는 전분의 분말 혼합물을 포함한다.

[0601] 다른 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물 I의 고체 형태는 정맥내 경로에 의해 투여된다. 추가 실시형태에서, 비경구 투여는 볼루스 또는 주입에 의해 제공될 수 있다.

[0602] 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 직장 투여, 예컨대, 좌약 또는 정체관장을 위해 제조된다. 특정 이러한 약제학적 조성물은 알려진 성분, 예컨대, 코코아 버터 및/또는 기타 글리세라이드를 포함한다.

[0603] 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 국소 투여용으로 제조된다. 특정 이러한 약제학적 조성물은 저자극 수분 베이스, 예컨대, 연고 또는 크림을 포함한다. 예시적인 적합한 연고 베이스는 페트롤라툼, 페트롤라툼+ 휘발성 실리콘, 및 라놀린 및 유중수 에멀션을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 예시적인 적합한 크림 베이스는 콜드 크림 및 친수성 연고를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0604] 특정 실시형태에서, 치료적 유효량은 치료 중인 대상체의 질환의 증상을 예방, 완화 또는 개선시키거나, 생존을 연장시키는 데 충분하다. 치료적 유효량의 결정은 당업자의 능력 내에서 용이하다.

[0605] 특정 실시형태에서, 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이의 용매화물, 또는 이의 염 용매화물의 하나 이상의 고체 형태는 프로드러그로서 제형화된다. 특정 실시형태에서, 생체내 투여 시, 프로드러그는 생

물화적으로, 약제학적으로 또는 치료적으로 더 활성인 형태로 화학적으로 전환된다.

- [0606] 약제학적으로 허용 가능한 혼합물에서 화합물 I의 개시된 고체 형태의 농도는 투여될 화합물 I의 고체 형태의 투여량, 사용되는 고체 형태(들)의 약물동태학적 특징 및 투여 경로를 포함하는 여러 인자에 따라 다를 것이다. 제제는 단일 용량 또는 반복 용량으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물 I의 고체 형태를 이용하는 투여 요법은 환자의 유형, 중, 연령, 체중, 성별 및 의학적 병태; 치료될 병태의 중증도; 투여 경로; 및 사용되는 특정 고체 형태 또는 이의 염을 포함하는 다양한 인자에 따라 선택된다. 치료는 환자의 전반적 건강상태, 제형 및 선택된 형태(들)의 투여 경로를 포함하는 다수의 인자에 따라 매일 또는 더 빈번하게 투여될 수 있다.
- [0607] 본 개시내용의 화합물 I, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이의 용매화물, 또는 이의 염 용매화물, 또는 약제학적 조성물의 고체 형태는 단일 또는 다회 단위 용량 형태로 제조 및/또는 투여될 수 있다.
- [0608] **치료 용도**
- [0609] 본 개시내용의 결정질 형태 및 약제학적 조성물은 다수의 방법에서의 용도를 발견한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 결정질 형태 및 약제학적 조성물은 포스포이노시타이드 3-키나제(PI3K)를 조절하기 위한 방법에서 유용하다. 실시형태에서, 포스포이노시타이드 3-키나제(PI3K) 활성의 조절은 포유류 세포에서이다. 실시형태에서, 포스포이노시타이드 3-키나제(PI3K)의 조절은 이를 필요로 하는 대상체(예를 들어, 포유류 대상체)에서 그리고 질환 또는 병태를 포함하는 본 명세서에 기재된 병태 또는 질환의 치료를 위한 것이되, PI3K의 비가역적 저해는 질환 또는 병태를 갖는 대상체에 치료적 유익을 제공한다.
- [0610] 일 실시형태에서, PI3K의 조절은 PI3K에 대한 결합이다. 다른 실시형태에서, PI3K의 조절은 PI3K의 활성을 비가역적으로 저해하는 것을 포함하여, PI3K를 저해하는 것이다. 실시형태에서, PI3K를 저해하는 것은, 예를 들어, PI3K α 상의 시스테인과 공유 결합을 형성함으로써 PI3K α 의 활성을 비가역적으로 저해하는 것을 포함하여, PI3K α 를 저해하는 것이다.
- [0611] 실시형태에서, 포스포이노시타이드 3-키나제(PI3K) 활성의 조절은 질환 또는 병태의 치료를 위한 것이되, PI3K의 비가역적 저해는 질환 또는 병태를 갖는 대상체에게 치료적 이점을 제공한다. 실시형태에서, 포스포이노시타이드 3-키나제(PI3K) 활성의 조절은 암, 신경퇴행성 질환, 자가면역질환 및 노화로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 적응증의 치료를 위한 것이다. 실시형태에서, 포스포이노시타이드 3-키나제(PI3K) 활성의 조절은 팽대부암, 항문암, 방광암, 뇌암, 유방암, 유방암, 자궁경부암, 결장암, 결장직장암, 자궁내막암, 식도암, 위암, 두경부암, 혈액암, 폐암, 간암, 난소암, 췌장암, 음경암, 전립선암, 신장암, 침샘암, 피부암, 질암 및 요로상피암으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 적응증의 치료를 위한 것이다. 실시형태에서, 포스포이노시타이드 3-키나제(PI3K) 활성의 조절은 PIK3CA 유전자에 돌연변이를 갖는 암의 치료를 위한 것이다.
- [0612] 본 개시내용의 실시형태에서, 암, 신경퇴행성 질환, 자가면역 질환 또는 노화를 치료하는 방법이 제공된다.
- [0613] 본 개시내용의 실시형태에서, 암 치료를 필요로 하는 환자에서 세포 증식과 관련된 병태를 치료하는 방법이 제공된다. 일 실시형태에서, 본 발명은 암 또는 종양, 예를 들어, 고형 종양을 치료하는 방법을 제공한다. 실시형태에서, 본 개시내용은 PIK3CA 유전자에 돌연변이를 갖는 암을 치료하는 방법을 제공한다. 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 팽대부 암, 항문 암, 방광 암, 뇌암, 유방암, 유방암, 자궁경부 암, 결장 암, 결장직장암, 자궁내막 암, 식도암, 위암, 두경부암, 혈액암, 폐암, 간암, 난소암, 췌장암, 음경 암, 전립선암, 신장암, 침샘 암, 피부암, 질암 또는 요로상피암을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0614] 본 개시내용의 실시형태에서, 암 치료를 필요로 하는 환자에서 세포 증식을 감소, 저해 또는 개선시키는 방법이 제공된다. 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 방법에서 감소, 저해 또는 개선시키는 것은 생체내에서이다. 다른 실시형태에서, 감소, 저해 또는 개선시키는 것은 시험관내이다. 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 방법에서 세포는 암세포이다. 실시형태에서, 암세포는 전립선 암세포이다.
- [0615] 실시형태에서, 세포 증식과 관련된 병태 또는 질환은 암이다. 실시형태에서, 암은 PIK3CA 유전자에 돌연변이를 갖는다. 본 명세서에 개시된 방법의 실시형태에서, 암은 팽대부 암, 항문 암, 방광 암, 뇌암, 유방암, 유방암, 자궁경부 암, 결장 암, 결장직장암, 자궁내막 암, 식도암, 위암, 두경부암, 혈액암, 폐암, 간암, 난소암, 췌장암, 음경 암, 전립선암, 신장암, 침샘 암, 피부암, 질암 및 요로상피암으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0616] 본 개시내용의 실시형태에서, 종양 성장을 감소 또는 예방하는 방법은 종양 세포를 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물 또는 약제학적 조성물과 접촉시키는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 종양 성장을 감소 또는 예방하는 방법은 종양 용적의 감소를 포함한다. 일 실시형태에서, 종양 성장을 감소 또는 예방하는 것은 종양의 완

전한 제거를 포함한다. 일 실시형태에서, 종양 성장의 감소 또는 예방은 존재하는 종양이 성장하는 것을 중단 또는 멈추게 하는 것을 포함한다. 일 실시형태에서, 종양 성장의 감소 또는 예방은 종양 성장 속도의 감소를 포함한다.

[0617] 실시예

[0618] 이제 본 개시내용은 일반적으로 설명되며, 단지 본 발명의 특정 양상 및 실시형태의 예시의 목적을 위해서만 포함되고 본 발명을 제한하려는 의도는 아닌 다음의 실시예를 참조로 하여 더 용이하게 이해될 것이다.

[0619] 이하의 실시예는 예시적인 것으로 의도되며, 사용되는 숫자(예를 들어, 양, 온도 등)에 대한 정확도를 보장하기 위한 노력을 하였지만, 일부 실험적 오차 및 편차가 당업자의 지식 내에서 고려되어야 한다. 달리 표시되지 않는 한, 온도는 섭씨도이다. 시약은 Sigma-Aldrich, Alfa Aesar 또는 TCI와 같은 상업적 공급업체로부터 구입하였고, 달리 표시되지 않는 한 추가 정제 없이 사용하였다.

[0620] 일반 절차 - 분석 방법

X-선 분말 회절계(XRPD)	
기기	Bruker D8 Advance
방법 1(약 10 분)	
검출기	LYNXEYE_XE_T(1D 모드)
개방각	2.94°
방사선	Cu/K-Alpha1 ($\lambda=1.5406\text{\AA}$)
X-선 발생기 전력	40kV, 40mA
1 차 빔 경로 슬릿	샘플 길이별로 Twin_Primary 전 동 슬릿 10.0mm; SollerMount 축형 슬릿(soller) 2.5°
2 차 빔 경로 슬릿	검출기 OpticsMount 슬릿 슬릿 2.5°; Twin_Secondary 전 동 슬릿 5.2mm
스캔 방식	연속 스캔
스캔 유형	잠긴 결합
단계 크기	0.02°
단계당 시간	단계당 0.3 초
스캔 범위	2° 내지 40°
샘플 회전 속도	15rpm
샘플 홀더	구멍이 있는 단결정 실리콘
시차 주사 열량측정법(DSC)	
기기	TA Discovery 2500
방법	
샘플 팬(pan)	직경 0.7mm 의 핀홀(pin hole)이 있는 Tzero 팬 및 Tzero 허메틱 뚜껑(hermetic lid)
온도 범위	0 내지 250°C
가열 속도	10°C/min
질소 흐름	50mL/min
샘플 질량	약 1 내지 2mg
열 중량 분석(TGA)	
기기	Discovery 5500 또는 Q5000
샘플 팬(pan)	알루미늄, 개방
개시 온도	주위 조건(35°C 미만)
최종 온도	300°C
가열 속도	10°C/min
질소 흐름	나머지 10mL/min; 샘플 챔버 25mL/min
샘플 질량	약 2 내지 10mg

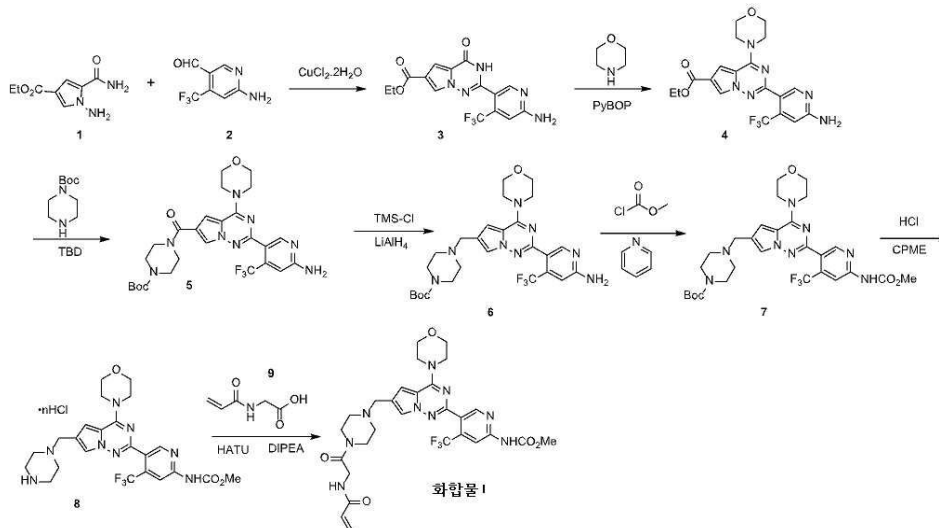
[0621]

고속대량 동적 증기 수착 (고속대량 DVS)	
방법	
기기	SPSadv-1μ
총 기체 흐름	4000ml/min
오븐 온도	25°C
용매	물
방법	주기: 40-95-0-95-40%RH 스테이지 단계: 10% dm/dt=0.002%/min 평형상태: 각 단계에 대해 240min
샘플 질량	약 10 내지 100mg
칼 피셔(KF)	
기기	Mettler Toledo 전기량 KF 적정기 C30
방법	전기량
샘플 질량	약 3 내지 10mg
핵자기 공명(NMR)	
기기	Bruker Avance-AV 400M (¹ H-NMR 의 경우)
주파수	400MHz
프로브	5 mm PABBO BB/19F-1H/D Z-GRD Z108618/0406 (¹ H-NMR 의 경우)
스캔 수	8
온도	297.6K
완화 지연	1 초
이온 크로마토그래피(IC)	
기기	Metrohm 940 프로페셔널 IC
샘플 센터	889 IC
검출기	전도도 검출기
용리액(음이온)	3.2 mmol/L Na ₂ CO ₃ + 1.0 mmol/L NaHCO ₃
억제제 용액	0.5% H ₂ SO ₄
칼럼:	음이온 A SUPP 5-150
칼럼 온도:	30°C
유량:	0.7mL/min (음이온)
희석제:	아세트나이트릴/H ₂ O=1:1 (v:v)
주입 용적:	20μL

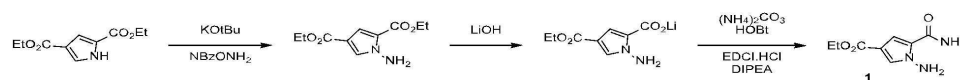
[0622]

고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)																				
기기	Agilent 1260 infinityII 이원 펌프																			
HPLC 방법	파장: 254nm 칼럼: ZORBAX Eclipse XDB-C18, 4.6mm*150mm 5-마이크론 또는 Zorbax SB-C18, 3.5-마이크론, 4.6*150mm 검출기: DAD 칼럼 온도: 40°C 유량: 1.2mL/min 이동상 A: 수 중 0.1%TFA 이동상 B: 아세토나이트릴 희석제: 아세토나이트릴/H₂O=1:1 (v:v) 주입 용적: 5μL 구배: <table border="1"> <thead> <tr> <th>시간(min)</th><th>이동상 A (%)</th><th>이동상 B (%)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td><td>95</td><td>5</td></tr> <tr> <td>9</td><td>5</td><td>95</td></tr> <tr> <td>13</td><td>5</td><td>95</td></tr> <tr> <td>13.1</td><td>95</td><td>5</td></tr> <tr> <td>17</td><td>95</td><td>5</td></tr> </tbody> </table>		시간(min)	이동상 A (%)	이동상 B (%)	0	95	5	9	5	95	13	5	95	13.1	95	5	17	95	5
시간(min)	이동상 A (%)	이동상 B (%)																		
0	95	5																		
9	5	95																		
13	5	95																		
13.1	95	5																		
17	95	5																		

실시예 1: 메틸 (5-(6-((4-(아크릴로일글리실)피페라진-1-일)메틸)-4-몰폴리노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)카바메이트의 결정질 형태(화합물 I 형태 A)의 합성 및 특성규명



에틸 1-아미노-5-카바모일-1H-피롤-3-카복실레이트(1)의 합성.



다이에틸 1-아미노-1H-피롤-2,4-다이카복실레이트. 20 L 반응 용기에 다이에틸 1H-피롤-2,4-다이카복실레이트 (1002g, 1 당량, 4.507mol) 및 NMP(7.8 l)를 부하하였다. 이어서, 포타슘 *tert*-부톡사이드(557.3g, 1.1 당량, 4.967mol)를 첨가하였고, 혼합물은 분홍색이 되었고, 온도는 37°C에 도달되었다. 모든 포타슘 *tert*-부톡사이드가 용해되고 이것이 21°C까지 냉각될 때까지 혼합물을 교반하였다. 후속적으로, O-(4-나이트로벤조일) 하이드록실아민(839.6g, 1.02 당량, 4.610mol)을 일부분씩 첨가하였다(발열, 36°C에 도달됨). 반응 혼합물은 진한 보라색 현탁액으로 바뀐다. 반응 혼합물을 45°C에서 밤새 교반하였다(T는 서서히 떨어지고, 혼합물은 오렌지색으로 바뀜). 18시간 후에 샘플을 취하고, HPLC 분석을 위해 ACN/물로 희석시킨다. 이어서, 30° 미만의 온도를 유지하면서 물(2.5 l) 중 다이티온산나트륨(478.6g, 0.6 당량, 2.749mol)의 용액을 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 50 l 분별 깔때기에 옮겼다. 톨루엔(15 l) 및 물(5 l)을 첨가하였고, 상을 분리시켰다. 수성상을 톨루엔(3×1 l)으로 추출하였다. 합한 유기상을 물(5×1 l), 포화 중탄산나트륨(5×1 l) 및 염수(1 l)로 세척하

고, 황산나트륨으로 건조시키고 나서, 여과 후 농축시켜 다이에틸 1-아미노-1H-피롤-2,4-다리카복실레이트 (1077g, 3.90mol, 86%)를 오렌지색 오일(81% QNMR 순도)로서 제공하였고, 방치하여 고형화시켰다. ^1H NMR (299 MHz, DMSO- d_6) δ 7.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 4.34 - 4.06 (m, 4H), 1.38 - 1.14 (m, 6H). LCMS (ESI): 실측치 227.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (계산치 227.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$).

[0629]

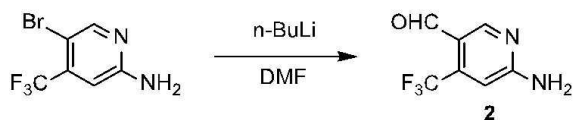
리튬 1-아미노-4-(에톡시카보닐)-1H-피롤-2-카복실레이트. 10 L 반응 용기에 다이에틸 1-아미노-1H-피롤-2,4-다리카복실레이트(1077g, 1 당량, 3.90mol), 에탄올(3.8ℓ) 및 물(1.9ℓ)을 채웠다. 수산화리튬 일수화물(163.9g, 56 wt%, 0.99 당량, 3.831mol)을 첨가하였고, 혼합물을 60℃에서 교반하였다. LCMS 분석에 의해 전환을 모니터링 하였다. 6시간 후에 반응을 중단시키고, RT로 냉각시켰다. 혼합물을 2 L 톨루엔으로 희석시키고, 층을 분리시켰다. 톨루엔(3×750ml)으로 세척하고, 회전 증발기에서 60℃에서 농축시켰다. 얻어진 고체를 TBME(2ℓ) 중에서 현탁시키고, 여과 후, TBME(1ℓ)로 세척하였다. 리튬 1-아미노-4-(에톡시카보닐)-1H-피롤-2-카복실레이트 (853.1g, 3.50mol, 90%)를 연한 황색 고체(83% QNMR 순도)로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 7.37 (s, 2H), 7.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (ESI): 실측치 199.0 $[\text{M}-\text{Li}+2\text{H}]^+$ (계산치 199.1 $[\text{M}-\text{Li}+2\text{H}]^+$).

[0630]

에틸 1-아미노-5-카바모일-1H-피롤-3-카복실레이트(1). DMF(3.4ℓ)/MeTHF(8.5ml)의 혼합물 중 리튬 1-아미노-4-(에톡시카보닐)-1H-피롤-2-카복실레이트(835.8g, 1 당량, 3.399mmol)의 현탁액에 암모늄 카보네이트(2939g, 9.00 당량, 30.59mol)를 첨가한 후에, HOBt(1041g, 2.0 당량, 6.797mol), EDCI HCl(1303g, 2.0 당량, 6.797mol) 및 DIPEA(2.96ℓ, 5 당량, 16.99mol)를 첨가하였다. 시약의 첨가는 흡열을 야기한다. 플라스크를 실온에서 (현탁액) 3일 동안 교반하였다. LCMS 분석에 의해 전환을 모니터링하였다. 고체를 여과시키고, MeTHF(2ℓ)로 세척하고, 여과액을 60℃에서 농축시켰다. 조질의 물질(2kg)을 MeTHF(10ℓ) 중에 재용해시키고 중탄산나트륨의 포화 용액(2×2ℓ)으로 세척하였다. 3개의 상이 형성되었다. 상부 상(생성물 분획)을 분리시키고, 황산나트륨으로 건조시키고 나서, 여과 후 농축건조시켰다. 얻어진 조질의 물질(908g)을 EtOH(1.8ℓ)로부터 재결정화시켰다. 고체를 여과시키고, EtOH(200ml)로 세척하고 나서, 건조시켜 에틸 1-아미노-5-카바모일-1H-피롤-3-카복실레이트 (67g)의 첫 생성물을 백색 고체로서 제공하였다. 모액을 농축시켰고(794g), 칼럼 크로마토그래피(2kg 실리카, 구매: DCM 내지 5% MeOH)에 의해 정제하였다. 정제된 물질(505g)을 EtOH(750ml)로부터 재결정화하고, EtOH(100 ml)로 세척하여 에틸 1-아미노-5-카바모일-1H-피롤-3-카복실레이트(68g)의 두 번째 생성물을 제공하였다. 농축된 모액(435g)을 칼럼 크로마토그래피에 의해 한 번 더 정제하였다(6kg 실리카, 구매: DCM 내지 5% MeOH). 생성물 분획의 재결정화는 추가 생성물 61 g의 에틸 1-아미노-5-카바모일-1H-피롤-3-카복실레이트를 생성하였다. 합한 모든 생성물은 에틸 1-아미노-5-카바모일-1H-피롤-3-카복실레이트(1)(195.7g, 992.4mmol, 29%)를 백색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (299 MHz, DMSO- d_6) δ 7.96 (s, 1H), 7.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LCMS (ESI): 실측치 198.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (계산치 198.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$).

[0631]

6-아미노-4-(트라이플루오로메틸) 니코틴알데하이드의 합성



[0632]

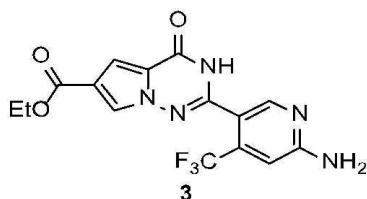
[0633]

6-아미노-4-(트라이플루오로메틸) 니코틴알데하이드(2). 온도계를 구비한 5ℓ 3-구 플라스크에, 질소하에서, 5-브로모-4-(트라이플루오로메틸)-2-피리딜아민 (200.0g, 1 당량, 829.8mmol) 및 건조 THF(2000ml)를 채웠다. 용액을 -70℃로 냉각시켰다. 헥산 중 n-뷰틸리튬(995.8ml, 3.00 당량, 2.49mol)의 2.5M 용액을 온도를 -60℃ 미만으로 유지하면서 90분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 -70℃에서 15분 동안 교반하였다. 이어서, DMF(160.6ml, 2.50 당량, 2.074mol)를 45분에 걸쳐 적가하였고, 온도를 -60℃ 미만으로 유지하였다. 혼합물을 -70℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 최대 -40℃로 가온시키고, 물(74.8ml, 5 당량, 4.149mol)로 조심해서 반응을 중단시켰다. 얻어진 용액을 두어서 실온까지 가온시키고 밤새 교반하였다. 혼합물을 물/에틸 아세테이트(1ℓ/1ℓ)로 추가로 희석시키고, 분별 깔때기에 옮겼다. 유기층을 물(5×300ml)로 세척하였다. 합한 수성상을 에틸 아세테이트(3×300ml)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수(300ml)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과 후, 적은 용적의 용매가 남고 고체가 형성될 때까지 농축시켰다. 혼합물을 rt으로 냉각시키고, 헵탄(300ml)으로 희석시켰다.

혼합물을 여과시키고 나서, 고체를 헵탄으로 세척하고, 건조시켜 6-아미노-4-(트라이플루오로메틸) 니코틴알데하이드(2)(51.5g, 271mmol, 33%)를 오렌지색 고체로서 제공하였다.

[0634] ^1H NMR (299 MHz, DMSO- d_6) δ 9.80 (q, J = 1.7 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.73 (s, 2H), 6.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H). LCMS (ESI): 실측치 191.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (계산치 191.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$).

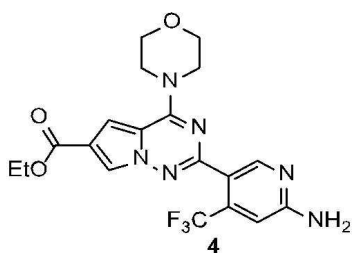
[0635] 단계 1: 에틸 2-(6-아미노-4-(트라이플루오로메틸) 피리딘-3-일)-4-옥소-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4] 트리아진-6-카복실레이트(3)의 합성.



[0636]

[0637] 3ℓ 3-구 플라스크는 콘덴서, 온도 프로브 및 기계 교반기를 구비하였고, DMSO(1.9ℓ) 중 에틸 1-아미노-5-카바모일-1H-피롤-3-카복실레이트(1)(195.7g, 1.00 당량, 962.7mmol) 및 6-아미노-4-(트라이플루오로메틸) 니코틴알데하이드(2)(192.7g, 1.00 당량, 962.7mmol)의 용액으로 채웠다. 이어서, 염화구리 이수화물(213.4g, 1.30 당량, 633.4mmol)을 첨가하였고, 혼합물을 100℃에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰고 얼음물(10ℓ)에 부어서 생성물의 침전을 야기하였다. 현탁액을 30분 동안 교반한 후에 여과시켰다(부흐너(Buchner) 필터). 연한 갈색 필터 케이크를 물(3×1ℓ) 및 TBME(3×1ℓ)로 세척하였다. 고체를 회전 증발기에서 톨루엔(3×1ℓ)으로 제거하여, 잔여 물을 제거하였다. 에틸 2-(6-아미노-4-(트라이플루오로메틸) 피리딘-3-일)-4-옥소-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4] 트리아진-6-카복실레이트(3)(340.6g, 760.0mmol, 79%)를 고체로서 얻었다. ^1H NMR (299 MHz, DMSO- d_6) δ 12.20 (s, 1H), 8.08 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.26 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 7.1, 3H). LCMS (ESI): 실측치 368.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (계산치 368.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$); 366.0 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (계산치 366.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$).

[0638] 단계 2: 에틸 2-(6-아미노-4-(트라이플루오로메틸) 피리딘-3-일)-4-몰폴리노피롤로[2,1-f][1,2,4] 트리아진-6-카복실레이트(4)의 합성.



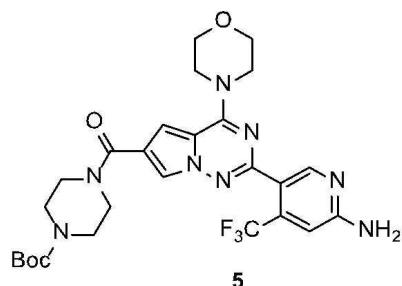
[0639]

[0640] 온도계를 구비한 5ℓ 3구 플라스크에, 질소하에서, 에틸 2-(6-아미노-4-(트라이플루오로메틸) 피리딘-3-일)-4-옥소-3,4-다이하이드로피롤로[2,1-f][1,2,4] 트리아진-6-카복실레이트(3)(335.6g, 1 당량, 749.2mmol), DMF(2.5ℓ) 및 몰폴린(400ml, 6.2 당량, 2.580mol)으로 채웠다. 이어서, PyBOP(606.9g, 1.55 당량, 1.166mol)를 대략 15℃의 온도(발열)를 유지하면서 여러 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 20 L 용기에 옮기고, 물(12.5ℓ)을 서서히 첨가하였다. 현탁액을 부흐너 필터로 여과시키고, 물(3×5ℓ) 및 TBME(2×5ℓ)로 세척하였다. 남아있는 점토 유사 물질을 에틸 아세테이트 중에서 환류로 재용해시켰다. 뜨거운 현탁액을 셀라이트가 있는 유리 필터로 여과시켜 구리를 제거하고, 여과액을 농축시켰다. 남아있는 고체를 에틸 아세테이트(1ℓ) 중에서 60℃에서 현탁시켰다. 현탁액을 3000rpm에서 원심분리시켰다. 얻어진 용액을 디캔팅하고, 농축시켰다. 잔사를 따뜻한 에틸 아세테이트로 3회 더 처리하였다. 모든 유기상을 농축시키고, 얻어진 고체를 여과시키고, TBME로 세척하고 나서, 진공하에 60℃에서 건조시켰다. 고체를 톨루엔(2×1ℓ)으로 제거하여 에틸 2-(6-아미노-4-(트라이플루오로메틸) 피리딘-3-일)-4-몰폴리노피롤로[2,1-f][1,2,4] 트리아진-6-카복실레이트(4)(206.5g, 473.2mmol, 63%)를 연한 황색 고체로 얻었고 QNMR 순도는 91%였다. ^1H NMR

(300 MHz, cdCl_3) δ 8.56 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.37 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.08 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 3.84 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 1.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). LCMS (ESI): 실측치 437.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (계산치 437.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$).

[0641]

단계 3: *tert*-부틸 4-(2-(6-아미노-4-(트라이플루오로메틸) 피리딘-3-일)-4-몰폴리노피롤로 [2,1-f] [1,2,4] 트리아진-6-카보닐) 피페라진-1-카복실레이트(5)의 합성



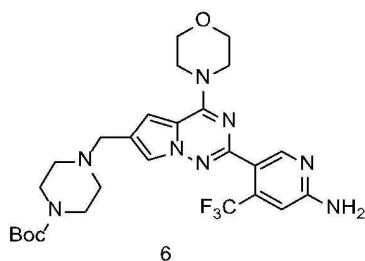
[0642]

[0643]

3 l 3구 플라스크에 질소하에서 에틸 2-(6-아미노-4-(트라이플루오로메틸) 피리딘-3-일)-4-몰폴리노피롤로[2,1-f] [1,2,4] 트리아진-6-카복실레이트(4)(206.5g, 91 wt%, 1 당량, 473.2mmol) 및 THF(2 l)를 채웠다. 이어서, *tert*-부틸 피페라진-1-카복실레이트(440.7g, 5.0 당량, 2.366mol) 및 TBD(65.87g, 1.0 당량, 473.2mmol)를 첨가하였고, 용액을 65°C에서 2일 동안 교반하였다. LCMS 분석 및 양성자 NMR 분석에 의해 전환을 모니터링하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 농축시켜 대부분의 THF를 제거하였다. 물질을 에틸 아세테이트(1 l) 중에 용해시키고, 중황산칼륨(2×500ml), 물(3×500ml, 분리를 향상시키기 위해 염수로 희석시킴) 및 염수(250ml)의 1M 용액으로 세척하였다. 유기상을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 50°C에서 농축시켰다(거품이 있는 갈색 오일). 갈색 거품을 톨루엔(1.5 l)으로 제거하여 미량의 에틸 아세테이트를 제거하고, *tert*-부틸 4-(2-(6-아미노-4-(트라이플루오로메틸) 피리딘-3-일)-4-몰폴리노피롤로[2,1-f] [1,2,4] 트리아진-6-카보닐) 피페라진-1-카복실레이트(5)(382.0g, 464mmol, 98%)를 갈색 거품으로서 얻었고, QNMR 순도는 70%였다. ^1H NMR (300 MHz, cdCl_3) δ 8.52 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.06 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 3.82 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 3.77 - 3.66 (m, THF 신호와 중복되지만, 다른 THF 신호의 차감은 4H를 제공함), 3.48 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 1.47 (m, 27H). LCMS (ESI): 실측치 577.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (계산치 577.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$).

[0644]

단계 4: *tert*-부틸 4-((2-(6-아미노-4-(트라이플루오로메틸) 피리딘-3-일)-4-몰폴리노피롤로 [2,1-f] [1,2,4] 트리아진-6-일) 메틸) 피페라진-1-카복실레이트(6).



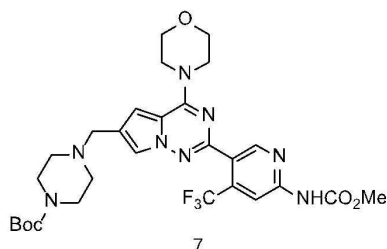
[0645]

[0646]

5 l 3구 플라스크에 질소하에서 *tert*-부틸 4-(2-(6-아미노-4-(트라이플루오로메틸) 피리딘-3-일)-4-몰폴리노피롤로[2,1-f] [1,2,4] 트리아진-6-카보닐) 피페라진-1-카복실레이트(5)(271.0g, 1 당량, 470.0mmol) 및 건조 THF(2 l)로 채웠다. 얻어진 용액을 0°C로 냉각시켰고 건조 THF(100ml) 중 TMS-Cl(107.0ml, 1.80 당량, 846.0mmol)의 용액을 첨가하였다(혼합물은 갈색 현탁액을 형성함). 혼합물을 -20°C로 추가로 냉각시켰고, THF(294.0ml, 1.50 당량, 705.0mmol) 중 2.4M LiAlH_4 를 80분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 -20°C에서 60분 동안 교반하였다. Rochelle 염의 2M 용액(1 l)을 -20°C 내지 -10°C에서 서서히 첨가하였다(시작 시 매우 발열성이며, 기체가 발생됨)(혼합물은 매우 걸쭉하고, 100ml 첨가 후에 고체가 형성됨. 고체를 -8°C에서 서서히 용해시켰고, 다시 교반하는 것이 더 용이하게 됨). 혼합물을 RT까지 밤새 가온시켰다. 유기층을 수집하였고, 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(6kg 실리카; 용리액: MeOH 중 DCM/3.5M NH_3)에 의해 정제하여 *tert*-부틸 4-((2-(6-아미노-4-(트라이플루오로메틸) 피리딘-3-일)-4-몰폴리노피롤로 [2,1-f] [1,2,4] 트리아진-6-일) 메틸) 피페라진-1-카복실레이트(6)를 얻었다.

노-4-(트라이플루오로메틸) 피리딘-3-일)-4-몰폴리노피롤로[2,1-f] [1,2,4] 트리아진-6-일) 메틸) 피페라진-1-카복실레이트(6)(172.2g, 306.1mmol, 65%)를 회백색 거품같은 고체를 제공하였다. ^1H NMR (299 MHz, cdCl_3) δ 8.53 (s, 1H), 7.58 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.67 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.14 - 3.95 (m, 4H), 3.82 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.58 (s, 2H), 3.44 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 2.43 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 1.45 (d, J = 1.4 Hz, 9H). LCMS (ESI): 실측치 563.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (계산치 563.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$); 561.2 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (계산치 561.3 $[\text{M}-\text{H}]^-$).

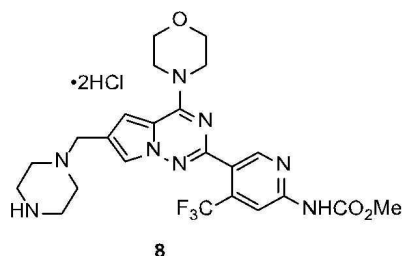
[0647] 단계 5: *tert*-부틸 4-((2-(6-((메톡시카보닐)아미노)-4-(트라이플루오로메틸) 피리딘-3-일)-4-몰폴리노피롤로[2,1-f] [1,2,4] 트리아진-6-일) 메틸) 피페라진-1-카복실레이트(7).



[0648]

[0649] 3ℓ 3구 플라스크에 *tert*-부틸 4-((2-(6-아미노-4-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)-4-몰폴리노피롤로[2,1-f] [1,2,4]트리아진-6-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트(6)(172.2g, 1 Eq, 306.1mmol), DCM(1.4ℓ) 및 피리딘 (74ml, 3.0 Eq, 918.2mmol)을 채우고, 용액을 0℃까지 냉각시켰다. 메틸 카보노클로리데이트(26.1ml, 1.10 Eq, 336.7mmol)를 30분에 걸쳐 반응 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온까지 서서히 가온시키고, 밤새 교반하였다. HPLC 분석은 약 90% 전환을 나타냈다. 추가 메틸 카보노클로리데이트(2.4ml, 0.10 Eq, 30.6mmol)를 5분에 걸쳐 적가하였고, 혼합물을 실온에서 교반하였다. 4시간 후에, HPLC 분석은 완전한 전환에 도달되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 얼음물(500ml)에 붓고, 분별 깔때기에 옮겼다. 유기층을 수집하였고, 물(3×500ml) 및 염수로 세척하였고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과 후, 농축시켰다. 잔사를 톨루엔으로 제거하여 *tert*-부틸 4-((2-(6-((메톡시카보닐)아미노)-4-(트라이플루오로메틸) 피리딘-3-일)-4-몰폴리노피롤로[2,1-f] [1,2,4] 트리아진-6-일) 메틸) 피페라진-1-카복실레이트(7)(174.1g, 280.5mmol, 92% 수율)를 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (299 MHz, cdCl_3) δ 8.87 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.59 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.84 (d, J = 7.1 Hz, 7H), 3.59 (s, 2H), 3.45 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.44 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 1.45 (s, 9H). LCMS (ESI): 실측치 621.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (계산치 621.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$); 619.2 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (계산치 619.3 $[\text{M}-\text{H}]^-$).

[0650] 단계 6: 메틸 (5-(4-몰폴리노-6-(피페라진-1-일메틸) 피롤로[2,1-f] [1,2,4] 트리아진-2-일)-4-(트라이플루오로메틸) 피리딘-2-일) 카바메이트 하이드로클로라이드(8).



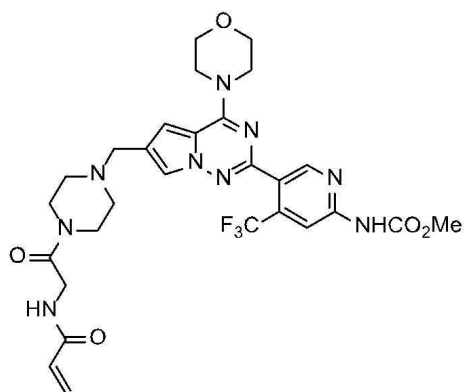
[0651]

[0652] 플라스크를, 질소하에서, *tert*-부틸 4-((2-(6-((메톡시카보닐)아미노)-4-(트라이플루오로메틸)피리딘-3-일)-4-몰폴리노피롤로[2,1-f] [1,2,4]트리아진-6-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트(7)(172.1g, 1 Eq, 277.3mmol) 및 CPME(1.0ℓ)(백색 현탁액)으로 채웠고, 혼합물을 6℃까지 냉각시켰다. CPME(1.5ℓ, 3.0몰, 16.2 Eq, 4.50mol) 중 HCl 용액을 30분에 걸쳐 첨가하고(단지 약간 발열), 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다(황색 침전물이 즉시 형성됨). HPLC 분석은 완전한 전환을 나타냈다. 혼합물을 여과시키고 나서, 고체를 250ml CPME 및 500ml TBME로 세척하였다. 고체를 플라스크에 옮겼지만, 이는 매우 끈적거렸기 때문에(흡습성일 가능성이 있음)

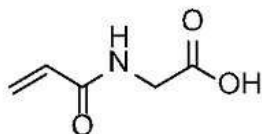
MeOH를 사용하여 고체를 옮겼다. 혼합물을 회전 증발기에서 농축시켰고, 고체를 건조시켜 198 g의 조질의 생성물을 제공하였다. 물질을 톨루엔(2×1ℓ)으로 제거한 후에 재결정화하였다. 조질의 물질(191g)을 MeOH(300mℓ)로부터 재결정화하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 차가운 MeOH(50mℓ)로 세척하고 나서, 건조시켜 메틸 (5-(4-몰폴리노-6-(피페라진-1-일메틸) 피롤로[2,1-f][1,2,4] 트리아진-2-일)-4-(트라이플루오로메틸) 피리딘-2-일) 카바메이트 다이하이드로클로라이드(8)(88.8g, 150mmol, 54% 수율)를 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 12.13 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 9.59 (s, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.02 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.80 - 3.69 (m, 8H), 3.69 - 3.33 (m, 13H), 3.16 (s, 3H). LCMS (ESI): 실측치 521.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (계산치 521.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$).

[0653]

단계 7: 메틸 (5-(6-((4-(아크릴로일글리실) 피페라진-1-일) 메틸)-4-몰폴리노피롤로[2,1-f] [1,2,4] 트리아진-2-일)-4-(트라이플루오로메틸) 피리딘-2-일) 카바메이트(화합물 1).



[0654]



아크릴로일 글리신

[0655]

아크릴로일 글리신. 2ℓ RBF를 글리신(200g, 1.0 Eq, 2.66mol), 탈이온수(88mℓ) 및 수산화나트륨(710mℓ, 30% Wt, 2.0 Eq, 5.32mol)으로 채웠다. 혼합물을 -5℃로 냉각시킨 후에, 온도를 대략 0℃로 유지하면서 아크릴로일 클로라이드(225mℓ, 96% Wt, 1.0 Eq, 2.66mol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후에, pH 2가 될 때까지 혼합물을 HCl(310mℓ, 12molar, 1.4 Eq, 3.72mol)로 산성화시켰다. 혼합물을 황산나트륨(±100g)으로 포화시키고, 따뜻한 MeTHF(300mℓ)로 희석시켰다. 상을 분리시키고, 수성상을 MeTHF(3×250mℓ)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(150mℓ)로 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 대략 500mℓ의 용적에서, 에틸 아세테이트(500mℓ 첨가)와의 용매 교환을 수행하였다. 500mℓ 에틸 아세테이트를 제거한 후에, 용매 교환을 2회 더 반복하였다. 얻어진 슬러리를 실온에서 1시간 동안 교반한 후에, 고체를 수집하였고, 에틸 아세테이트(2×60mℓ)로 린스하고 나서, 진공하에 건조시키고, 회전 증발기 상에서 다시 건조시켜 **아크릴로일 글리신**(76.00g, 588.6mmol, 22% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. ^1H NMR (299 MHz, DMSO- d_6) δ 12.58 (s, 1H), 8.42 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.30 (ddd, J = 17.1, 10.1, 0.8 Hz, 1H), 6.10 (ddd, J = 17.2, 2.3, 0.8 Hz, 1H), 5.62 (ddd, J = 10.1, 2.3, 0.8 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 6.0, 0.8 Hz, 2H). LCMS (ESI): 실측치 130.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (계산치 130.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$).

[0656]

THF(750mℓ) 중 메틸(5-(4-몰폴리노-6-(피페라진-1-일메틸) 피롤로[2,1-f] [1,2,4] 트리아진-2-일)-4-(트라이플루오로메틸) 피리딘-2-일) 카바메이트 다이하이드로클로라이드(8)(73.2g, 1 Eq, 123mmol)의 현탁액에 DIPEA(100mℓ, 4.7 Eq, 416mmol)를 첨가하고, 혼합물은 서서히 용액이 되었고, 다시 혼합해졌다. 아크릴로일 글리신(23.9g, 1.5 Eq, 185mmol)을 첨가한 후에 HATU(93.8g, 2 Eq, 247mmol)를 첨가하고, 혼합물(황색)을 실온에서 교반하였다. 20분 후에, 혼합물은 검정색 현탁액이 되었다. 1시간 후에, 반응을 종료시키고 나서, 600mℓ의 에틸 아세테이트로 희석시키고, 600mℓ의 포화 중탄산나트륨 용액으로 반응을 중단시켰다. 유기상을 분리시키고, 중탄산나트륨(600mℓ) 및 염수(2×400mℓ)의 포화 용액으로 세척하였다. 유기상을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과 후, 농축시켜 147.2 g의 조질의 물질을 적색 끈적이는 오일을 제공하였다. 조질의 물질을 NMP(600mℓ) 중에 용해

시켰고, 실온에서 뿔 물(1.5 ℓ)을 적가하였다. 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였고, 이어서, 여과시켰다. 잔사를 물 및 TBME로 광범위하게 세척하여 대부분의 NMP를 제거하였다. 얻어진 고체를 DMSO(470ml) 중에 용해시키고, 물(900ml)을 첨가함으로써 침전시켰다. 일단 다시, 잔사를 물 및 TBME로 광범위하게 세척하여 대부분의 NMP 및 DMSO를 제거하였다. 40℃에서 밤새 순환 오븐에서 물질을 건조시킨 후에, 메틸 (5-(6-((4-(아크릴로일글리실) 피페라진-1-일) 메틸)-4-몰폴리노피롤로[2,1-f] [1,2,4] 트라이아진-2-일)-4-(트라이플루오로메틸) 피리딘-2-일) 카바메이트(**화합물 I**)(57.7g, 91.4mmol, 74% 수율)를 고체로서 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 10.89 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.20 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 17.1, 10.2 Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 17.1, 2.2 Hz, 1H), 5.59 (dd, J = 10.2, 2.2 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.98 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 3.74 (d, J = 4.4 Hz, 7H), 3.57 (s, 2H), 3.52 - 3.37 (m, 4H), 2.39 (dt, J = 17.8, 4.9 Hz, 4H). LCMS (ESI): 실측치 632.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (계산치 632.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$); 630.2 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (계산치 630.2 $[\text{M}-\text{H}]^-$).

[0657] **화합물 I 유리 베이스 형태 A**

[0658] HPLC에 의해 화학적 순도는 97.1%였다[면적 %].

[0659] 화합물 I의 결정질 형태 A의 고체 결정에 대해 X-선 분말 회절(XRPD) 분석을 수행하였다. XRPD를 도 1A에 나타낸다. 특징적 피크는 표 1에 나타낸 피크 중 하나 이상을 포함한다. 본 연구에서 형태 A를 성공적으로 결정하였고, 결과는 이것이 무수물이라는 것을 나타낸다.

[0660] 각각 도 1B 및 도 1C에 나타낸 바와 같은 화합물 I의 형태 A에 대해 DSC 및 TGA 서모그램을 또한 얻었다. DSC는 약 12℃로부터의 작은 흡열 피크를 나타내며, 이는 자유수(free water)의 증발 및 199.2℃의 T_{onset} 에서의 분해 흡열 피크에 해당될 수 있었다. 이는 용융 시 분해된다. TGA는 약 160℃에서 약 0.6%의 중량 손실을 나타낸다. ^1H -NMR은 검출 가능한 잔여 용매를 나타내지 않는다.

[0661] 도 1D에 나타낸 바와 같이 화합물 I의 형태 A에 대해 25℃에서 DVS (동적 증기 수축) 분석을 수행하였다. 화합물 I의 형태 A는 약간 흡습성이고, 40% 내지 95% RH에서 약 1.4% 물 흡수가 있다. DVS 시험 후에, 얻어진 샘플은 여전히 유리 염기 패턴 A였다.

[0662] **실시예 2: 화합물 I의 염 다형체의 제조 및 특성규명**

[0663] 다음과 같이 실험을 수행하였다.

[0664] **조건 A** 2ml 유리 바이알에서 약 30mg의 화합물 I의 유리 염기형태 A 및 1 당량의 산을 DCM에 첨가하였다. 얻은 혼합물을 25℃에서 적어도 72시간 동안 교반하였다.

[0665] **조건 B/C** 2ml 유리 바이알에서 약 30mg의 화합물 I의 유리 염기형태 A 및 1 당량의 산을 MeOH 또는 아세톤에 첨가하였다. 얻은 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였고, 이어서, 25℃에서 적어도 72시간 동안 교반하였다.

[0666] 얻은 현탁액을 14,000rpm에서 원심분리에 의해 0.45 μm 나일론 막 필터를 통해 여과시켰다. 50℃에서 진공하에 2시간 동안 건조시킨 후에, 고체를 XRPD에 의해 분석하였다. 예를 들어, 도 5A, 도 6A, 도 7A, 도 8A, 도 9A, 도 10A, 도 11A, 도 12A, 도 13A, 도 14A, 도 15A, 도 16A, 도 17, 도 18A 및 도 19A를 참조한다.

[0667] 결과를 아래의 표 A에 요약한다.

[0668] [표 A]

화합물 I의 염의 제조

실시예 ID	반대 이온	A	B	C
		DCM	MeOH	아세톤
1	유리 염기 단독	화합물 I의 형태 A	화합물 I의 형태 A	화합물 I의 형태 A
2	HCl (1.0 당량)	화합물 I의 형태 A	화합물 I HCl 염의 형태 A-1	화합물 I HCl 염의 형태 B-1
3	황산(1.0 당량)	유리 염기 패턴 A	화합물 I 황산염의 형태 A-2	화합물 I 황산염의 형태 B-2
4	인산(1.0 당량)	유리 염기 패턴 A	화합물 I 포스페이트 염의 형태 A*	유리 염기 패턴 A
5	메탄설포산 (1.0 당량)	화합물 I 메실레이트 염의 형태 A-3	화합물 I 메실레이트 염의 형태 B-3	화합물 I 메실레이트 염의 형태 C-3
6	벤젠설포산 (1.0 당량)	화합물 I 벤젠설포네이트 염의 형태 A**	화합물 I 벤젠설포네이트 염의 형태 A**	화합물 I 벤젠설포네이트 염의 형태 A**
7	p-톨루엔설포산 (1.0 당량)	화합물 I 토실레이트 염의 형태 A-4	화합물 I 토실레이트 염의 형태 A-4	화합물 I 토실레이트 염의 형태 A-4
8	퓨마산(1.0 당량)	화합물 I 퓨마레이트염 형태 A-5	유리 염기 패턴 A	유리 염기 패턴 A
9	말레산(1.0 당량)	화합물 I 말리에이트염의 형태 A-6	화합물 I 말리에이트염의 형태 B*	화합물 I 말리에이트염의 형태 A-6
10	L-말산(1.0 당량)	끈적이는 샘플	유리 염기 패턴 A	끈적이는 샘플
11	L-타르타르산(1.0 당량)	화합물 IL-타르트레이트 염의 형태 A-7 낮은 결정도	화합물 IL-타르트레이트 염의 형태 A-7 낮은 결정도	형태 B-7 of 화합물 I L-타르트레이트 염 낮은 결정도
12	히푸르산(1.0 당량)	유리 염기 패턴 A + 히푸르산	유리 염기 패턴 A	유리 염기 패턴 A + 히푸르산
13	시트르산(1.0 당량)	유리 염기 패턴 A	화합물 I 시트레이트 염의 형태 A-8	화합물 I 시트레이트 염의 형태 B-8
14	석신산(1.0 당량)	화합물 I 석시네이트 염의 형태 A-9, 낮은 결정도	유리 염기 패턴 A	유리 염기 패턴 A
15	아디프산 (1.0 당량)	유리 염기 패턴 A + 아디프산	유리 염기 패턴 A	유리 염기 패턴 A
16	L-아스파르트산(1.0 당량)	유리 염기 패턴 A	유리 염기 패턴 A	유리 염기 패턴 A

[0669]

[0670] 실시예 3: 메틸(5-(6-((4-(아크릴로일글리실)피페라진-1-일)메틸)-4-몰폴리노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-2-일)-4-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)카바메이트 포스페이트 염의 결정질 형태(화합물 I 포스페이트 염 형태 A*)의 제조 및 특성규명.

[0671] 3-1: MeOH/물 시스템으로부터의 결정화

[0672] 다음의 절차를 사용하여 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 A*를 제조하였다:

[0673] 500mg의 화합물 I의 유리 염기 형태 A를 20ml 유리 바이알에 칭량하였다. 6ml의 MeOH 및 40μl의 물을 50℃에서 교반하에 바이알에 첨가하였다. 다음에, 대략 1.05 당량의 인산을 얻어진 현탁액에 첨가하였다. 이어서, 약 2mg의 화합물 I 포스페이트 염 형태 A* 씨드를 현탁액에 첨가하였다. 현탁액을 50℃에서 약 2시간 동안 교반하였고, 이어서, 25℃로 냉각시키고, 25℃에서 약 5일 동안 교반을 계속하였다. 다음에, 500mg의 화합물 I의 유리 염기 형태 A를 20ml 유리 바이알에 칭량하고, 위에 언급한 현탁액에 첨가하고, 다른 4ml의 MeOH 및 40μl의 물을 바이알에 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 50℃에서 교반하고, 대략 1.05 당량의 인산을 현탁액에 첨가하고, 얻어진 현탁액을 50℃에서 약 2시간 동안 교반하고, 이어서, 25℃로 냉각시키고, 25℃에서 약 1일 동안 교반을 유지하였다. 고체를 흡인 여과에 의해 수집하고, 이어서, 50℃에서 진공하에 약 2시간 동안 건조시켜, 1.1 g의 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 A*를 95% 수율로 얻었다. HPLC에 의해 화학적 순도는 97.4%였다

[면적 %].

[0674] 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 A*의 고체 결정에 대해 X-선 분말 회절(XRPD) 분석을 수행하였다. XRPD를 도 2A에 나타낸다. 특징적 피크는 표 2에 나타난 피크 중 하나 이상을 포함한다. 본 연구에서 형태 A를 성공적으로 결정하였고, 결과는 이것이 수화물이라는 것을 나타낸다. 칼 피셔(KF)는 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 A*가 1.9 물 분자와 등가인 약 4.5중량% 물을 함유한다는 것을 나타낸다.

[0675] 각각 도 2B 및 도 2C에 나타난 바와 같은 화합물 I 포스페이트 염의 형태 A*에 대해 DSC 및 TGA 서모그램을 또한 얻었다. DSC는 약 9℃로부터의 탈수 피크 및 188.7℃의 T_{onset} 에서 분해 흡열 피크를 나타낸다. 이는 용융 시 분해된다. TGA는 약 170℃에서 약 3.7% 중량 손실을 나타낸다. 이온 크로마토그래피(IC)는 유리 염기를 나타낸다: PO_4^{3-} 는 1:1.1이다. ^1H -NMR은 검출 가능한 잔여 용매가 없다는 것을 나타낸다.

[0676] 도 2D에 나타난 바와 같이 화합물 I 포스페이트 염의 형태 A*에 대해 25℃에서 DVS (동적 증기 수착) 분석을 수행하였다. 화합물 I 포스페이트 염의 형태 A*는 90%RH 미만에서 약간 흡습성이다. 이어서, 이는 흡습성이 되고, 40%RH 내지 95%RH에서 3.3%의 물 흡수를 나타낸다. 화합물 I 포스페이트 염의 형태 A*는 30%RH 미만에서 탈수되고, 이는 30%RH 초과에서 수화 형태로 전환된다. DVS 시험 후에, 얻어진 샘플은 여전히 화합물 I 포스페이트 염의 형태 A*였다.

[0677] 가변 습도 XRPD(VH-XRPD) 실험.

[0678] 약 10mg의 화합물 I 포스페이트 염의 형태 A*를 출발 물질로서 사용하였다. XRPD 분석을 25℃에서 각각의 특정 상대 습도에서 수행하였다. 단계: 40%RH (초기)-60%RH (4h)-80%RH (4h)-40%RH (4h)-20%RH (4h)-0%RH (4h)-40%RH (4h).

가변 습도 XRPD(VH-XRPD) 실험

실시예 ID	25℃에서 상대 습도(평형상태 시간)	XRPD
초기	포스페이트 염 형태 A*	
1	40% RH (초기)	화합물 I 포스페이트 염의 형태 A*
2	60% RH (4h)	화합물 I 포스페이트 염의 형태 A*
3	80% RH (4h)	화합물 I 포스페이트 염의 형태 A*
4	40% RH (4h)	화합물 I 포스페이트 염의 형태 A*
5	20% RH (4h)	화합물 I 포스페이트 염의 형태 A*
6	< 20% RH (4h)	화합물 I 포스페이트 염의 형태 B
7	40% RH (4h)	화합물 I 포스페이트 염의 형태 A*

[0679]

[0680] 가변 습도 XRPD 실험 및 DVS 등온선에 따라, 화합물 I 포스페이트 염의 형태 A*를 탈수시켰고, RH가 20%RH 미만이었을 때, 화합물 I 포스페이트 염의 무수 결정질 형태 B로 점진적으로 전환되었다. 화합물 I 포스페이트 염의 무수 형태 B는 20%RH 이상에서 화합물 I 포스페이트 염의 수화물 형태 A*로 되돌아간다.

3-2: EtOH/물 시스템으로부터의 결정화:

용매 시스템	절차	XRPD	순도(HPLC)	수율
용매(12V): EtOH/물=2/1 반용매(28V): EtOH 총: 40V	유리 염기, 12V 용매 혼합물 및 1.1eq H ₃ PO ₄ 를 채움 65°C로 조절하고, 용해될 때까지 교반함 40°C로 조절 1% w/w 씨드를 채움 40°C에서 2시간 동안 교반함 35°C로 조절 3시간에 걸쳐 28V 반용매를 적가 35°C에서 2시간 동안 교반함 1시간에 걸쳐 25°C로 냉각 25°C에서 교반하고, 샘플을 취함 여과 및 세척 50°C에서 18시간 동안 진공에 의해서만 건조시킴 습윤 N ₂ 로 25°C에서 18시간 동안 건조.	화합물 I 포스페이트 염의 형태 A*	98.6%	87%

[0681]

[0682] 습윤화된 건조 공정

[0683] 건조 중 형태 변환을 피하기 위해, 다음과 같은 습윤화 건조 공정을 개발하였다:

[0684] 시험 1: 30 내지 40%의 상대 습도(RH)에서 43시간 동안 25°C에서 습윤 샘플을 가습 건조시키고, EtOH는 0.01% 미만인 한편, KF는 약 6.0%였고, 결정 형태는 화합물 I 포스페이트 염의 형태 A*였다.

[0685] 시험 2: 30°C에서 43시간 동안 60 내지 70% RH로 습윤 샘플을 가습 건조시키고, EtOH는 0.01% 미만이었고, KF는 약 6.3%였고, 결정 형태는 화합물 I 포스페이트 염의 형태 A*였다.

[0686] 시험 3: 30 내지 40%의 상대 습도(RH)에서 67시간 동안 35°C에서 습윤 샘플을 가습 건조시키고, EtOH는 0.01% 미만인 한편, KF는 약 5.7%였고, 결정 형태는 화합물 I 포스페이트 염의 형태 A*였다.

[0687] 시험 4: 60 내지 70%의 상대 습도(RH)에서 67시간 동안 35°C에서 습윤 샘플을 가습 건조시키고, EtOH는 0.01% 미만인 한편, KF는 약 6.1%였고, 결정 형태는 화합물 I 포스페이트 염의 형태 A*였다.

[0688] 실시예 4: 메틸(5-(6-((4-(아크릴로일글리실)피페라진-1-일)메틸)-4-몰폴리노피롤로[2,1-f][1,2,4]트라이아진-2-일)-4-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)카바메이트 벤젠설포네이트 염의 결정질 형태(화합물 I 벤젠설포네이트 염 형태 A**)의 제조 및 특성규명.

[0689] 다음의 절차를 사용하여 화합물 I 벤젠설포네이트 염의 결정질 형태 A**를 제조하였다:

[0690] 500mg의 화합물 I의 유리 염기 형태 A를 20ml 유리 바이알에 칭량하였다. 2.5ml의 MeOH를 바이알에 첨가하였고, 얻어진 현탁액을 50°C에서 교반하였다. 다음에, 대략 1.05 당량의 벤젠설포산을 1ml의 MeOH 중에 용해시키고, 현탁액에 첨가하였다. 다음에, 약 2mg의 결정질 형태 A**의 화합물 I 벤젠설포네이트 염 씨드를 위의 현탁액에 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 50°C에서 약 2시간 동안 교반하였고, 이어서, 25°C로 냉각시키고, 25°C에서 약 5일 동안 교반을 계속하였다. 500mg의 화합물 I의 유리 염기 형태 A를 20ml 유리 바이알에 칭량하였고, 위에 언급한 현탁액에 첨가하였다. 다른 4.5ml의 MeOH를 바이알에 첨가하였고, 현탁액을 50°C에서 교반하였다. 다음에, 대략 1.05 당량의 벤젠설포산을 1ml의 MeOH 중에 용해시키고, 현탁액에 첨가하고, 이어서, 이 맑은 용액을 현탁액에 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 50°C에서 약 2시간 동안 교반하였고, 이어서, 25°C로 냉각시키고, 25°C에서 약 1일 동안 교반을 계속하였다. 고체를 흡인 여과에 의해 수집하고, 이어서, 50°C에서 진공하에 약 2시간 동안 건조시켜, 1.14g의 화합물 I 벤젠설포네이트 염의 결정질 형태 A**를 91% 수율로 얻었다. HPLC에 의해 화학적 순도는 97.3%였다[면적 %].

[0691] 화합물 I 벤젠설포네이트 염의 결정질 형태 A**의 고체 결정에 대해 X-선 분말 회절(XRPD) 분석을 수행하였다. XRPD를 도 3A에 나타낸다. 특징적 피크는 표 3에 나타난 피크 중 하나 이상을 포함한다. 본 연구에서 형태 A를

성공적으로 결정하였고, 결과는 이것이 무수물이라는 것을 나타낸다.

- [0692] 각각 도 3B 및 도 3C에 나타난 바와 같은 화합물 I 벤젠설포네이트 염의 형태 A**에 대해 DSC 및 TGA 서모그램을 또한 얻었다. DSC는 용융 시 (대략 250℃) 분해되었다는 것을 나타낸다. TGA는 약 190℃에서 약 1.1% 중량 손실을 나타낸다. ¹H-NMR은 유리 염기를 나타낸다: 벤젠설포산은 1:1이다. ¹H-NMR은 검출 가능한 잔여 용매를 나타내지 않는다.
- [0693] 도 3D에 나타난 바와 같이 화합물 I 벤젠설포네이트 염의 형태 A**에 대해 25℃에서 DVS(동적 증기 수축) 분석을 수행하였다. 화합물 I 벤젠설포네이트 염의 형태 A**는 약간 흡습성이고, 40% 내지 95% RH에서 약 1.4% 물 흡수가 있다. DVS 시험 후에, 얻어진 샘플은 여전히 화합물 I 벤젠설포네이트 염의 형태 A**였다.
- [0694] 실시예 5: 메틸 (5-(6-((4-(아크릴로일글리실)피페라진-1-일)메틸)-4-몰폴리노피롤로[2,1-f][1,2,4]트리아진-2-일)-4-(트라이플루오로메틸)피리딘-2-일)카바메이트 말리에이트 염의 결정질 형태(화합물 I 말리에이트 염 형태 B*)의 제조 및 특성규명.
- [0695] 다음의 절차를 사용하여 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태 B*를 제조하였다:
- [0696] 1.0 g의 화합물 I의 유리 염기 형태 A를 20ml 유리 바이알에 칭량하였다. 11ml의 MeOH 및 40μl의 물을 바이알에 첨가하였고, 얻어진 현탁액을 50℃에서 교반하였다. 말레산(1.05 당량)을 현탁액에 첨가하였고, 이어서, 약 2mg의 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태 B*의 씨드를 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 50℃에서 약 2시간 동안 교반하였고, 이어서, 25℃로 냉각시키고, 25℃에서 약 2일 동안 교반을 계속하였다. 고체를 흡인 여과에 의해 수집하였고, 이어서, 약 2시간 동안 50℃에서 진공하에 건조시켜 1.1g의 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태 B*를 92% 수율로 얻었다. HPLC에 의해 화학적 순도는 97.9%였다[면적 %].
- [0697] 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태 B*의 고체 결정에 대해 X-선 분말 회절(XRPD) 분석을 수행하였다. XRPD를 도 4A에 나타낸다. 특징적 피크는 표 4에 나타난 피크 중 하나 이상을 포함한다. 화합물 I 말리에이트 염의 형태 B*를 본 연구에서 성공적으로 결정하였고, 결과는 이것이 수화물이라는 것을 나타낸다. KF는 이것이 1.4 물 분자와 등가인 약 3.2중량% 물을 함유한다는 것을 나타낸다.
- [0698] DSC 및 TGA 서모그램은 또한 도 4B 및 도 4C에 나타난 바와 같이 화합물 I 말리에이트 염의 형태 B*를 얻었다. DSC는 약 10℃로부터의 탈수 피크 및 166.2℃의 T_{onset}에서 분해 흡열 피크를 나타낸다. 이는 용융 시 분해된다. TGA는 약 130℃에서 약 1.8% 중량 손실을 나타낸다. ¹H-NMR은 유리 염기: 말레산이 1:1.1이라는 것을 나타낸다. ¹H-NMR은 또한 검출 가능한 잔여 용매가 없다는 것을 나타낸다.
- [0699] 도 4D에 나타난 바와 같이 화합물 I 말리에이트 염의 형태 B*에 대해 25℃에서 DVS(동적 증기 수축) 분석을 수행하였다. 화합물 I 말리에이트 염의 형태 B*는 RH에 따라서 거의 변화 없는 수분 수축-탈착 거동을 나타낸다. 이는 화합물 I 말리에이트 염의 형태 B*가 채널 수화물일 수 있었다는 것을 시사한다. 이는 40% 내지 90% RH에서 2.7% 물 흡수를 나타낸다. DVS 시험 후에, 얻어진 샘플은 여전히 화합물 I 말리에이트 염의 형태 B*였다.
- [0700] 실시예 6: 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 B의 제조
- [0701] 화합물 I 포스페이트 염의 형태 A*를 100℃로 가열하고 질소 흐름하에 건조시키거나, 또는 0%RH 25℃에서 4시간 동안 화합물 I 포스페이트 염의 형태 A*를 위치시킴으로써 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 B를 제조하였다.
- [0702] 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 B의 고체 결정에 대해 X-선 분말 회절(XRPD) 분석을 수행하였다. XRPD를 도 20에 나타낸다. 특징적 피크는 표 20에 나타난 피크 중 하나 이상을 포함한다. 본 연구에서 화합물 I 포스페이트 염의 형태 B를 성공적으로 결정하였고, 결과는 이것이 무수물이라는 것을 나타낸다.
- [0703] 실시예 7: 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 C의 제조
- [0704] 25℃에서 약 11일 동안 그리고 50℃에서 약 1주 동안 아세톤/물(a.w.=0.3*, v:v=97:3) 중에서 평형상태에 의해 화합물 I 포스페이트 염의 형태 A*로부터 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 C를 제조하였다.
- [0705] 약 1주 동안 50℃에서 평형상태:
- [0706] 50mg의 화합물 I 포스페이트 염의 형태 A*를 400rpm의 속도로 자기 교반 플레이트 상에서 교반 막대를 이용하여 0.2 내지 1ml의 아세톤/물(a.w.=0.9, v:v=35:65) 50℃에서 1주 동안 평형상태로 만들었다. 얻은 현탁액을

14,000rpm에서 원심분리에 의해 0.45 μ m 나일론 막 필터를 통해 여과시켰다.

[0707] 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 C의 고체 결정에 대해 X-선 분말 회절(XRPD) 분석을 수행하였다. XRPD를 도 21A에 나타낸다. 특징적 피크는 표 21에 나타난 피크 중 하나 이상을 포함한다. 본 연구에서 화합물 I 포스페이트 염의 형태 C를 성공적으로 결정하였고, 결과는 이것이 수화물이라는 것을 나타낸다.

[0708] 도 21B 및 도 21C에 나타난 바와 같은 화합물 I 포스페이트 염의 형태 B에 대해 DSC 및 TGA 서모그램을 또한 얻었다. DSC는 약 6.2°C에서 탈수 피크 및 161°C의 T_{onset}에서 피크를 나타낸다. TGA는 약 130°C에서 약 5.23% 중량 손실을 나타낸다. IC는 유리 형태: 포스페이트 염의 화학량론이 1:1.1이라는 것을 나타낸다.

[0709] 화합물 I 포스페이트 염의 형태 A*과 화합물 I 포스페이트 염의 형태 C 사이의 경쟁적 숙성을 상이한 용매에서 수행하였다. 형태 A*는 형태 C보다 더 안정하다. 형태 C에서 A*로의 변환은 MeOH 또는 EtOH보다 n-PrOH 또는 IPA에서 더 느리다.

[0710] 50/25°C에서 상이한 용매 중의 화합물 I 포스페이트 염의 형태 A*와 형태 C 사이의 경쟁적 숙성

번호	입력	절차	용매	온도	0h	18h	64h
1	형태 A*/형태 C=1/1	화합물 I 포스페이트 염의 형태 A*의 포화 용액을 제조함 화합물 I 포스페이트 염의 형태 A* 20mg 및 형태 C 20mg 을 포화 용액에 채움 교반하고, XRPD 를 위해 샘플을 취함	MeOH/물=9/1	25°C	A*+C	A*	B
2			EtOH/물=9/1		A*+C	A*	B
3			n-PrOH/물=9/1		A*+C	A*+C	B
4			IPA/물=9/1		A*+C	A*+C	A*+C
5			MeOH/물=9/1	50°C	A*	A*	A*
6			EtOH/물=9/1		A*	A*	A*
7			n-PrOH/물=9/1		A*	A*	A*
8			IPA/물=9/1		A*	A*	A*

[0711]

[0712] 실시예 8: 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 J의 제조

[0713] MeOH로부터 화합물 I 포스페이트 염의 형태 A*로부터 빠른 증발에 의해 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 J를 제조하였다.

[0714] 화합물 I 포스페이트 염의 약 20mg의 형태 A*를 MeOH 중에 용해시켰다. 얻은 현탁액을 14,000rpm에서 원심분리에 의해 0.45 μ m 나일론 막 필터를 통해 여과시켰다. 얻은 맑은 용액을 건조 질소 흐름하에 실온(약 20 내지 25 °C)에서 빠르게 증발시켰다.

[0715] 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 J의 고체 결정에 대해 X-선 분말 회절(XRPD) 분석을 수행하였다. XRPD를 도 22A에 나타낸다. 특징적 피크는 표 22에 나타난 피크 중 하나 이상을 포함한다. 본 연구에서 화합물 I 포스페이트 염의 형태 J를 성공적으로 결정하였고, 결과는 이것이 수화물이라는 것을 나타낸다.

[0716] 도 22B 및 도 22C에 나타난 바와 같은 화합물 I 포스페이트 염의 형태 J에 대해 DSC 및 TGA 서모그램을 또한 얻었다. DSC는 약 7.6°C에서 탈수 피크 및 158°C 및 194°C에서 광범위 흡열 피크를 나타낸다. 이는 용융 시 분해된다. TGA는 약 160°C에서 약 7.1%의 중량 손실을 나타낸다. ¹H-NMR은 검출 가능한 잔여 용매를 나타내지 않는다. IC는 유리 형태: 포스페이트 염의 화학량론이 1:1.1이라는 것을 나타낸다.

[0717] 실시예 9: 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 K의 제조

[0718] 물로부터 화합물 I 포스페이트 염의 형태 A*로부터 빠른 증발에 의해, 그리고 물 및 MeOH로부터의 느린 증발에 의해 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 K를 제조하였다.

[0719] 예를 들어, 화합물 I 포스페이트 염의 약 20mg의 형태 A*를 수 중에 용해시켰다. 얻은 용액을 14,000rpm에서 원심분리에 의해 0.45 μ m 나일론 막 필터를 통해 여과시켰다. 얻은 맑은 용액을 주위 조건(약 20 내지 25°C, 40% 내지 70%RH)에서 느리게 증발시켰다.

[0720] 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 K의 고체 결정에 대해 X-선 분말 회절(XRPD) 분석을 수행하였다. XRPD를 도 23A에 나타낸다. 특징적 피크는 표 23에 나타난 피크 중 하나 이상을 포함한다. 본 연구에서 화합물 I 포스

페이트 염의 형태 K를 성공적으로 결정하였고, 결과는 이것이 수화물이라는 것을 나타낸다.

[0721] **도 23B 및 도 23C**에 나타난 바와 같은 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 K에 대해 DSC 및 TGA 서모그램을 또한 얻었다. DSC는 약 5℃에서 탈수 피크 및 152.6℃의 용융 개시를 나타낸다. 이는 용융 시 분해된다. TGA는 약 120℃에서 약 5.8%의 중량 손실을 나타낸다. ¹H-NMR은 검출 가능한 잔여 용매를 나타내지 않는다. IC는 유리 형태: 포스페이트 염의 화학량론이 1:1.1이라는 것을 나타낸다. 패턴 K가 재현 가능하지 않기 때문에 KF는 수행하지 않았다. 동일한 제조 절차를 사용함으로써 대신에 패턴 A*를 얻었다.

[0722] **실시예 10: 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H2의 제조**

[0723] 400rpm의 속도로 자기 교반 플레이트 상의 교반 막대를 이용하여 25℃에서 2주 동안 MeOH/DCM(v:v=1:1) 중 평형 상태에 의해 화합물 I 포스페이트 염의 형태 A*(30mg)로부터 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H2를 제조하였다. 얻은 현탁액을 14,000rpm에서 원심분리에 의해 0.45μm 나일론 막 필터를 통해 여과시켰다.

[0724] 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H2의 고체 결정에 대해 X-선 분말 회절(XRPD) 분석을 수행하였다. XRPD를 **도 24**에 나타낸다. 특징적 피크는 **표 24**에 나타난 피크 중 하나 이상을 포함한다. 본 연구에서 화합물 I 포스페이트 염의 형태 H2를 성공적으로 결정하였고, 결과는 이것이 수화물이라는 것을 나타낸다. ¹H-NMR은 검출 가능한 잔여 용매가 없다는 것을 나타낸다. KF는 2.5중량% 물을 나타낸다(물비로 1.0 당량).

[0725] **실시예 11: 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 E의 제조**

[0726] 400rpm의 속도로 자기 교반 플레이트 상의 교반 막대를 이용하여 25℃에서 2주 동안 DMSO/물(a.w.=0.9*, v:v=24:76) 중 평형상태에 의해 화합물 I 포스페이트 염의 형태 A*(30mg)로부터, 그리고 또한 400rpm의 속도로 자기 교반 플레이트 상의 교반 막대를 이용하여 50℃에서 1주 동안 DMSO/물(a.w.=0.9*, v:v=24:76) 중 평형상태에 의해 화합물 I 포스페이트 염의 형태 A*(50mg)로부터 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 E를 제조하였다. 얻은 현탁액을 14,000rpm에서 원심분리에 의해 0.45μm 나일론 막 필터를 통해 여과시켰다.

[0727] 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 E의 고체 결정에 대해 X-선 분말 회절(XRPD) 분석을 수행하였다. XRPD를 **도 25A**에 나타낸다. 특징적 피크는 **표 25**에 나타난 피크 중 하나 이상을 포함한다. 본 연구에서 화합물 I 포스페이트 염의 형태 E를 성공적으로 결정하였고, 결과는 이것이 DMSO 용매화물이라는 것을 나타낸다.

[0728] **도 25B 및 도 25C**에 나타난 바와 같은 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 E에 대해 DSC 및 TGA 서모그램을 또한 얻었다. DSC는 각각 55.5℃, 118.0℃ 및 159.6℃로부터의 3개의 흡열 피크를 나타낸다. 이는 약 250℃에서 탈용매화된다. TGA는 약 190℃에서 약 0.9% 중량 손실을 나타낸다. ¹H-NMR은 3.3 당량(26.2중량%)의 DMSO를 나타낸다. IC는 유리 형태: 포스페이트 염의 화학량론이 1:1.1이라는 것을 나타낸다.

[0729] **실시예 12: 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 F의 제조**

[0730] 400rpm의 속도로 자기 교반 플레이트 상의 교반 막대를 이용하여 25℃에서 2주 동안 DMSO/ACN(v:v=1:4) 중 평형 상태에 의해 화합물 I 포스페이트 염의 형태 A*(30mg)로부터, 그리고 또한 400rpm의 속도로 자기 교반 플레이트 상의 교반 막대를 이용하여 50℃에서 1주 동안 DMSO/ACN(v:v=1:4) 중 평형상태에 의해 화합물 I 포스페이트 염의 형태 A*(50mg)로부터 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 F를 제조하였다. 얻은 현탁액을 14,000rpm에서 원심분리에 의해 0.45μm 나일론 막 필터를 통해 여과시켰다.

[0731] 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 F의 고체 결정에 대해 X-선 분말 회절(XRPD) 분석을 수행하였다. XRPD를 **도 26A**에 나타낸다. 특징적 피크는 **표 26**에 나타난 피크 중 하나 이상을 포함한다. 본 연구에서 화합물 I 포스페이트 염의 형태 F를 성공적으로 결정하였고, 결과는 이것이 DMSO 용매화물이라는 것을 나타낸다.

[0732] **도 26B 및 도 26C**에 나타난 바와 같은 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 E에 대해 DSC 및 TGA 서모그램을 또한 얻었다. DSC는 각각 2.1℃, 127.5℃, 153.3℃ 및 172.5℃로부터의 다중 탈용매화 피크를 나타낸다. 탈용매화 후에 융점은 관찰되지 않았다. TGA는 약 70℃에서 약 3.2% 중량 손실, 70℃ 내지 140℃에서 약 3.8% 중량 손실 및 140℃ 내지 240℃에서 약 3.8%를 나타낸다. ¹H-NMR은 2.6 당량의 DMSO(21.8중량%) 및 0.3중량% 잔여 ACN을 나타낸다. IC는 유리 형태: 포스페이트 염의 화학량론이 1:1.0이라는 것을 나타낸다.

[0733] **실시예 13: 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 G의 제조**

[0734] 400rpm의 속도로 자기 교반 플레이트 상에서 교반 막대를 이용하여 25℃에서 2주 동안 DMSO/EtOH (v:v=1:4),

DMSO/아세톤(v:v=1:4), 및 DMSO/에틸 아세테이트(v:v=1:4) 중 평형상태화에 의해 화합물 I 포스페이트 염의 형태 A*(30mg)로부터 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 G를 제조하였다. 400rpm의 속도로 자기 교반 플레이트 상에서 교반 막대를 이용하여 50℃에서 1주 동안 DMSO/EtOH (v:v=1:4), DMSO/아세톤(v:v=1:4), 및 DMSO/에틸 아세테이트(v:v=1:4) 중 평형상태화에 의해 화합물 I 포스페이트 염의 형태 A*(50mg)로부터 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 G를 또한 제조하였다. 얻은 현탁액을 14,000rpm에서 원심분리에 의해 0.45 μ m 나일론 막 필터를 통해 여과시켰다.

[0735] 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 G의 고체 결정에 대해 X-선 분말 회절(XRPD) 분석을 수행하였다. XRPD를 도 27A에 나타낸다. 특징적 피크는 표 27에 나타난 피크 중 하나 이상을 포함한다. 본 연구에서 화합물 I 포스페이트 염의 형태 G를 성공적으로 결정하였고, 결과는 이것이 DMSO-물 용매화물이라는 것을 나타낸다.

[0736] 도 27B 및 도 27C에 나타난 바와 같은 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 G에 대해 DSC 및 TGA 서모그램을 또한 얻었다. DSC는 각각 5.0℃, 129.9℃ 및 174.1℃로부터의 다중 탈용매화 피크를 나타낸다. 탈용매화 후에 융점은 관찰되지 않았다. TGA는 약 100℃에서 약 4.7% 중량 손실, 및 100℃ 내지 250℃에서 약 13.2% 중량 손실을 나타낸다. ¹H-NMR은 4.4 당량(32.1중량%)의 DMSO를 나타낸다. IC는 유리 형태: 포스페이트 염의 화학량론이 1:1.1이라는 것을 나타낸다.

[0737] 실시예 14: 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 I의 제조

[0738] 400rpm의 속도로 자기 교반 플레이트 상의 교반 막대를 이용하여 25℃에서 2주 동안 TFE/CAN(v:v=1:4) 및 TFE/DCM(v:v=1:4) 중 평형상태에 의해 화합물 I 포스페이트 염의 형태 A*(30mg)로부터 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 I를 제조하였다. 400rpm의 속도로 자기 교반 플레이트 상에서 교반 막대를 이용하여 50℃에서 1주 동안 TFE/DCM(v:v=1:4) 및 TFE/물(v:v=1:4) 중 평형상태화에 의해 화합물 I 포스페이트 염의 형태 A*(50mg)로부터 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 I를 또한 제조하였다. 얻은 현탁액을 14,000rpm에서 원심분리에 의해 0.45 μ m 나일론 막 필터를 통해 여과시켰다.

[0739] 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 I의 고체 결정에 대해 X-선 분말 회절(XRPD) 분석을 수행하였다. XRPD를 도 28A에 나타낸다. 특징적 피크는 표 28에 나타난 피크 중 하나 이상을 포함한다. 본 연구에서 화합물 I 포스페이트 염의 형태 I를 성공적으로 결정하였고, 결과는 이것이 2,2,2-트라이플루오로에탄올(TFE) 용매화물이라는 것을 나타낸다.

[0740] 도 28B 및 도 28C에 나타난 바와 같은 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 I에 대해 DSC 및 TGA 서모그램을 또한 얻었다. DSC는 126.2℃에서 광범위한 탈용매화 피크를 나타낸다. 이는 탈용매화 시 분해된다. 탈용매화 후에 융점은 관찰되지 않았다. TGA는 약 230℃에서 약 20% 중량 손실을 나타낸다. ¹H-NMR은 1.9 당량(20.7중량%) TFE를 나타낸다. IC는 유리 형태: 포스페이트 염의 화학량론이 1:1.0이라는 것을 나타낸다.

[0741] 실시예 15: 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H1의 제조

[0742] 400rpm의 속도로 자기 교반 플레이트 상의 교반 막대를 이용하여 25℃에서 2주 동안 DMF:ACN(v:v=1:4) 및 DMF:DCM(v:v=1:4) 중 평형상태에 의해 화합물 I 포스페이트 염의 형태 A*(30mg)로부터 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H1을 제조하였다. 400rpm의 속도로 자기 교반 플레이트 상의 교반 막대를 이용하여 50℃에서 1주 동안 DMF:ACN(v:v=1:4) 및 DMF:DCM(v:v=1:4) 중 평형상태에 의해 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H1을 또한 제조하였다. 얻은 현탁액을 14,000rpm에서 원심분리에 의해 0.45 μ m 나일론 막 필터를 통해 여과시켰다.

[0743] 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H1의 고체 결정에 대해 X-선 분말 회절(XRPD) 분석을 수행하였다. XRPD를 도 29A에 나타낸다. 특징적 피크는 표 29에 나타난 피크 중 하나 이상을 포함한다. 본 연구에서 화합물 I 포스페이트 염의 형태 H1을 성공적으로 결정하였고, 결과는 이것이 DMF-물 헤테로 용매화물이라는 것을 나타낸다.

[0744] 도 29B 및 도 29C에 나타난 바와 같은 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H1에 대해 DSC 및 TGA 서모그램을 또한 얻었다. DSC는 5.7℃ 및 77.2℃로부터의 탈수/탈용매화 흡열 피크를 나타낸다. 이어서, 이는 160.4℃의 개시에서 용융된다. 이는 용융 시 분해된다. TGA는 약 150℃에서 약 4.6% 중량 손실을 나타낸다. ¹H-NMR은 2.0중량% DMF(몰비로 약 0.2당량)를 나타낸다. KF는 3.6중량% 물(몰비로 1.5 당량)을 나타낸다. IC는 유리 형태: 포스페이트 염의 화학량론이 1:1.0이라는 것을 나타낸다.

[0745] 실시예 16: 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H3의 제조

[0746] 400rpm의 속도로 자기 교반 플레이트 상의 교반 막대를 이용하여 25℃에서 약 15일 동안 아세톤:물(v:v=9:1) 중

평형상태에 의해 화합물 I 포스페이트 염의 형태 A*(30mg)로부터 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H3을 제조하였다. 400rpm의 속도로 자기 교반 플레이트 상의 교반 막대를 이용하여 50℃에서 약 15일 동안 아세톤:물 (v:v=9:1) 중 평형상태에 의해 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H3을 또한 제조하였다. 얻은 현탁액을 14,000rpm에서 원심분리에 의해 0.45 μ m 나일론 막 필터를 통해 여과시켰다.

[0747] 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H3의 고체 결정에 대해 X-선 분말 회절(XRPD) 분석을 수행하였다. XRPD를 도 30에 나타낸다. 특징적 피크는 표 30에 나타낸 피크 중 하나 이상을 포함한다. 본 연구에서 화합물 I 포스페이트 염의 형태 H3을 성공적으로 결정하였고, 결과는 이것이 아세톤 용매화물이라는 것을 나타낸다. ¹H-NMR은 0.3 당량(2.3중량%) 아세톤을 나타낸다.

[0748] **실시예 17: 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H4의 제조**

[0749] 400rpm의 속도로 자기 교반 플레이트 상의 교반 막대를 이용하여 25℃에서 약 11일 동안 THF 중 평형상태에 의해, 그리고 25℃에서 약 15일 동안 THF/물(v:v=9:1) 중의 평형상태에 의해 화합물 I 포스페이트 염의 형태 A*(30mg)로부터 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H4를 제조하였다. 400rpm의 속도로 자기 교반 플레이트 상의 교반 막대를 이용하여 50℃에서 약 11일 동안 THF, THF/물(a.w.=0.3*, v:v=97:3) 중 평형상태에 의해 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H4를 또한 제조하였다. 얻은 현탁액을 14,000rpm에서 원심분리에 의해 0.45 μ m 나일론 막 필터를 통해 여과시켰다.

[0750] 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H4의 고체 결정에 대해 X-선 분말 회절(XRPD) 분석을 수행하였다. XRPD를 도 31에 나타낸다. 특징적 피크는 표 31에 나타낸 피크 중 하나 이상을 포함한다. 본 연구에서 화합물 I 포스페이트 염의 형태 H4를 성공적으로 결정하였고, 결과는 이것이 THF 용매화물이라는 것을 나타낸다. ¹H-NMR은 0.2 당량(1.9중량%) THF를 나타낸다.

[0751] **실시예 18: 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H5의 제조**

[0752] 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H5를 DMSO/아세톤의 증기 확산에 의해 화합물 I 포스페이트 염의 형태 A*로부터 제조하였다. 주위 온도(약 20 내지 25℃)에서 뚜껑 없이 4 내지 8ml 유리 바이알에서 대략 30mg의 화합물 I 포스페이트 염의 형태 A*를 DMSO(0.4ml) 중에 용해시켰다. 이어서, 8ml의 뚜껑이 없는 바이알을 20 내지 40ml의 유리 바이알에 넣었다. 20 내지 40ml 바이알에 반응매 아세톤(1.6ml)을 첨가하였다. 이어서, 20 내지 40ml 바이알을 캡핑하고, 주위 조건에서 최대 14일 동안 두었다. 14,000rpm에서 0.45 μ m 나일론 막 필터를 통해 원심분리 여과에 의해 침전물을 수집하였다.

[0753] 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H5의 고체 결정에 대해 X-선 분말 회절(XRPD) 분석을 수행하였다. XRPD를 도 32에 나타낸다. 특징적 피크는 표 32에 나타낸 피크 중 하나 이상을 포함한다. 본 연구에서 화합물 I 포스페이트 염의 형태 H5를 성공적으로 결정하였고, 결과는 이것이 DMSO 용매화물이라는 것을 나타낸다. ¹H-NMR은 2.5 당량(21.2중량%) DMSO를 나타낸다.

[0754] **실시예 19: 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H6의 제조**

[0755] 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H6을 벤질 알코올의 느린 증발에 의해 화합물 I 포스페이트 염의 형태 A*로부터 제조하였다. 화합물 I 포스페이트 염의 약 20mg의 형태 A*를 벤질 알코올 중에 용해시켰다. 얻은 용액을 14,000rpm에서 원심분리에 의해 0.45 μ m 나일론 막 필터를 통해 여과시키고, 주위 조건(약 20 내지 25℃, 40% 내지 70%RH)에서 서서히 증발시켰다.

[0756] 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 H6의 고체 결정에 대해 X-선 분말 회절(XRPD) 분석을 수행하였다. XRPD를 도 33에 나타낸다. 특징적 피크는 표 33에 나타낸 피크 중 하나 이상을 포함한다. 본 연구에서 화합물 I 포스페이트 염의 형태 H6을 성공적으로 결정하였고, 결과는 이것이 벤질 알코올 용매화물이라는 것을 나타낸다. ¹H-NMR은 벤질 알코올 중 느린 증발에 의해 0.9 당량(11.8중량% 벤질 알코올)을 나타낸다.

[0757] 화합물 I 포스페이트 염의 형태 H1, 형태 H2, 형태 H3, 형태 H4, 형태 H5 및 형태 H6은 유사한 XRPD를 갖는 헤테로-용매화물이며, 이는 이들이 아이소-결정 구조라는 것을 시사한다. 형태 H2는 수소 상태이다.

[0758] **실시예 20: 용해도 실험**

[0759] 화합물 I의 유리 염기 결정질 형태 A, 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 A*, 화합물 I 벤젠설포네이트 염

의 결정질 형태 A** 및 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태 B*의 용해도를 평가하였다.

[0760] 20mg의 화합물 I의 유리 염기 형태 A를 20mL 유리 바이알에 칭량하였다. 20mg 무수 유리 염기와 등가인 염의 양을 유리 바이알에 칭량하였다. 10mL의 용해도 매질을 첨가하였다. 얻어진 현탁액/용액을 37℃에서 400 rpm으로 교반하였고, 각각 2시간 및 24시간에 샘플링하였다. 샘플을 37℃에서 5분 동안 14,000 rpm으로 원심분리시켰다. 상청액을 각각 용해도 및 pH 값에 대해 HPLC 및 pH 미터에 의해 분석하였다. 24시간 샘플로부터의 잔여 고체(습식 케이크)는 또한 XRPD에 의해 특성규명되어 물리 형태를 결정하였다.

[0761] 화합물 I의 유리 염기 결정질 형태 A 및 화합물 I 포스페이트 염의 결정질 형태 A*, 화합물 I 벤젠설포네이트 염의 결정질 형태 A** 및 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태 B*의 용해도를 각각 2시간 및 24시간 동안 37℃에서 7 수성 pH 완충제, 및 pH 1.2 HCl 용액(0.1N), pH 4.5 아세트이트 완충제(50mM), pH 6.8 포스페이트 완충제(50mM), pH 7.4 포스페이트 완충제(50mM), pH 2.0 SGF, pH 6.5 FaSSiF-v1 및 pH 5.0 FeSSiF-v1을 포함하는 생체-관련 유체에서 측정하였다. 용해도 시험 후 잔여 고체를 XRPD에 의해 분석하였다.

[0762] 화합물 I 포스페이트 염의 형태 A*는 가장 높은 용해도를 나타냈고, 이어서, 화합물 I 말리에이트 염의 형태 B*가 이어졌다. pH 4.5 완충제에서 화합물 I 말리에이트 염의 결정질 형태 B*보다 더 긴 시간 동안 화합물 I 포스페이트 염의 형태 A*의 초포화를 유지할 수 있다. 이러한 두 염은 화합물 I의 형태 A보다 전반적으로 더 높은 용해도를 나타냈다. 화합물 I 벤젠설포네이트 염의 형태 A**는 화합물 I의 형태 A보다 전반적으로 더 낮은 용해도를 나타냈다.

[0763] 결과를 아래의 표 35에 나타낸다.

표 35

결정질 형태 A, A*, A** 및 B*에 대한 용해도 결과

실시예 ID	37°C에서 용해도, 2시간 또는 24시간 동안 평형상태, LOQ: 0.05µg/mL												
		화합물 I의 유리 염기 형태 A			화합물 I 포스페이트 염의 형태 A*			화합물 I 벤젠설포네이트 염의 형태 A**			화합물 I 말리에이트 염의 형태 B*		
	용해도 매질	2 시간 동안 용해도 (pH)	24 시간 동안 용해도 (pH)	XRPD	2 시간 동안 용해도 (pH)	24 시간 동안 용해도 (pH)	XRPD	2 시간 동안 용해도 (pH)	24 시간 동안 용해도 (pH)	XRPD	2 시간 동안 용해도 (pH)	24 시간 동안 용해도 (pH)	XRPD
ES1	pH 1.2 HCl 용액 (0.1N)	1.2mg/mL (1.2)	1.0mg/mL (1.0)	1 개의 추가 피크를 갖는 비결정 형태	1.2mg/mL (1.2)	1.0mg/mL (1.0)	1 개의 추가 피크를 갖는 비결정 형태	0.3mg/mL (1.2)	0.4mg/mL (1.0)	형태 변화 없음	1.4 mg/mL (1.3)	1.5mg/mL (1.3)	XRPD 특성규명을 위한 충분한 고체 없음
ES2	pH 4.5 아세트이트 완충제 (50mM)	0.2mg/mL (4.5)	0.3mg/mL (4.4)	형태 변화 없음	>2mg/mL (4.4)	>2mg/mL (4.4)	//	0.2mg/mL (4.5)	0.3mg/mL (4.4)	형태 변화 없음	>2mg/mL (4.5)	0.3mg/mL (4.5)	유리 염기 패턴 B에 대한 해리
ES3	pH 6.8 포스페이트 완충제 (50mM)	2.9µg/mL (6.8)	5.1µg/mL (6.7)	형태 변화 없음	8.8µg/mL (6.6)	6.4µg/mL (6.5)	유리 염기 패턴 B에 대한 해리	8.5µg/mL (6.7)	6.9µg/mL (6.6)	유리 염기 패턴 B에 대한 해리	6.6µg/mL (6.6)	4.7µg/mL (6.6)	유리 염기 패턴 B에 대한 해리
ES4	pH 7.4 포스페이트 완충제 (50mM)	2.2µg/mL (7.5)	3.8µg/mL (7.4)	형태 변화 없음	6.1µg/mL (7.2)	4.1µg/mL (7.1)	유리 염기 패턴 B에 대한 해리	5.7µg/mL (7.3)	4.1µg/mL (7.3)	유리 염기 패턴 B에 대한 해리	1.5µg/mL (7.3)	1.4µg/mL (7.3)	유리 염기 패턴 B에 대한 해리
ES5	SGF, pH 2.0	>2mg/mL (2.0)	>2mg/mL (1.9)	//	>2mg/mL (1.9)	>2mg/mL (1.8)	//	0.2mg/mL (2.0)	0.3mg/mL (1.8)	형태 변화 없음	>2mg/mL (2.0)	>2mg/mL (2.0)	//
ES6	FaSSiF-v1, pH 6.5	9.4µg/mL (6.5)	11.5µg/mL (6.5)	형태 변화 없음	26.8µg/mL (6.2)	21.1µg/mL (6.1)	유리 염기 패턴 B에 대한 해리	19.6µg/mL (6.3)	18.6µg/mL (6.2)	유리 염기 패턴 B에 대한 해리	22.9µg/mL (6.1)	16.2µg/mL (6.1)	유리 염기 패턴 B에 대한 해리
ES7	FeSSiF-v1, pH 5.0	0.6mg/mL (5.0)	0.6mg/mL (5.0)	형태 변화 없음	1.6mg/mL (5.0)	1.7mg/mL (4.9)	NaCl의 피크를 갖는 비결정 형태	0.7mg/mL (5.0)	0.8mg/mL (4.9)	형태 변화 없음	1.1mg/mL (5.0)	1.0mg/mL (5.0)	유리 염기 패턴 B에 대한 해리

[0764] //: 충분한 고체가 얻어지지 않았기 때문에 수행하지 않음

[0765] 실시예 21: NanoBRET 선별을 위한 형질감염 프로토콜 및 판독

[0766] 인간 배아 신장 293-H(HEK 293, Gibco 293-H, #11631017) 세포주를 물-포화 인큐베이터 내 37℃ 및 5% CO2에서 10% 소태아 혈청(FBS, Gibco, #10082147) 및 1× 페니실린-스트렙토마이신(100× 용액, Gibco, #15140148)으로 보충한 돌베코 변형 이글 배지, 고 글루코스, 피루베이트(DMEM, Gibco, #11995065)에서 유지하였다. 0.05% 또는 0.25% 트립신-EDTA 용액(트립신-EDTA, 페놀 레드, Gibco, #25200056(0.25%) 또는 #25300054)을 사용하여 세포를 트립신 처리하였다. NanoBRET 판독 실험을 위해 밤새 세포를 배양하기 위해 10% 소태아 혈청으로 보충한 Opti-MEM 배지(Opti-MEM I 환원 혈청 배지, 페놀 레드 없음, Gibco, # 11058021)를 사용하였다.

[0767] 분석 전에 HEK293 세포를 적절하게 배양시켰다. 세포 플라스크로부터의 배지를 흡인을 통해 제거하고, PBS로 1 × 세척한 후에, 흡인하고, 트립신 처리하고, 세포를 플라스크로부터 해리시켰다. 성장 배지를 사용하여 트립신을 중화시켰고, 200×g에서 5분 동안 원심분리를 통해 세포를 펠릿화하였다. 배지를 흡인하고, 세포를 10% FBS로 보충한 Opti-MEM I를 사용하여 단일 세포 현탁액에 재현탁시켰다. 멸균, 코니칼 튜브에서 10% FBS로 보충한

Opti-MEM I에서 세포 밀도를 $2 \times 10^5/\text{ml}$ 로 조절하였다. 세포를 형질감염시키고, 다음 날 NanoBRET 분석을 위해 96-웰 플레이트에서 직접 분취시키고, 따라서, 세포를 Opti-MEM에서 밤새 배양시켰다. 세포를 또한 대량으로 형질감염시켰고, 96-웰 플레이트에 제공하여 세포를 플레이트에 밤새 부착시킴으로써, 세척 연구를 가능하게 하였다.

[0768] 지질:DNA 복합체를 다음과 같이 제조하였다:

[0769] DNA의 $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ 용액을 혈청 없이 Opti-MEM에서 제조하였다. 이 용액은 생물학적 표적에 융합된 NanoLuc를 암호화하는 다음의 비의 담체 DNA 및 DNA를 함유한다. 연속 희석 단계를 보장하여 NanoLuc 융합 DNA를 정확하게 희석시킬 수 있다. 멸균 폴리스티렌 시험관에 다음의 시약을 순서대로 첨가하였다: 페놀 레드 없이 1ml 의 Opti-MEM; $9.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ 의 담체 DNA; $1.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ 의 NanoLuc 융합 DNA(일부 표적의 경우, 양은 더 적음). 시약을 철저하게 혼합하였다. $30\mu\text{l}$ 의 FuGENE HD를 각각의 ml 의 DNA 혼합물에 첨가하여 지질:DNA 복합체를 형성한다. FuGENE HD가 튜브의 플라스틱 측에 닿지 않고 튜브 내 액체에 직접 피펫팅되지 않도록 주의한다. 5 내지 10회 위 아래로 피펫팅하여 혼합하고, 실온에서 20분 동안 인큐베이션시켜 복합체가 형성되게 한다. 1 부분(예를 들어, 1ml)의 지질:DNA 복합체를 $2 \times 10^5/\text{ml}$ 에서 현탁액 중 20 부분(예를 들어, 20ml)의 HEK293 세포와 혼합하였고, 멸균, 코니칼 튜브에서 위 아래로 5회 피펫팅하여 부드럽게 혼합하였다. 더 크거나 더 작은 대량 형질감염은 이 비를 사용하여 그에 따라 조정한다. $100\mu\text{l}$ 세포 + 지질:DNA 복합체를 멸균, 조직-배양 처리 96-웰 플레이트($20,000$ 개 세포/웰)에 제공하였고, 적어도 16시간 동안 인큐베이션시켜 발현을 가능하게 하였다. 이어서, 세포를 $37^\circ\text{C} + 5\% \text{CO}_2$ 인큐베이터에서 16시간 초과 동안 인큐베이션시켰다. 연속 희석시킨 화합물 I를 100% DMSO에서 $100\times$ 최종 농도로 제조하였다. 연속 희석시킨 화합물 I 저장액을 PCR 플레이트에서 제조하였다. 웰당 $1\mu\text{l}$ 의 $100\times$ 연속 희석시킨 저해제/화합물을 밤새 일시적으로 형질감염시킨 96-웰 플레이트에서 세포에 첨가하였고, 플레이트를 손으로 트레핑함으로써 혼합하였다. 플레이트를 밤새 $37^\circ\text{C} + 5\% \text{CO}_2$ 인큐베이터에서 인큐베이션시켰다. Opti-Mem에서 기질 혼합물($500\times$ 저장액)과 적절한 농도의 트레이서의 $1\times$ 용액을 제조하였다. 매번 $200\mu\text{l}$ PBS를 첨가함으로써 PBS pH 7.4에서 96 웰 플레이트 5X에 플레이트 위서를 설정하여 세포를 세척하였다. 세포를 37°C 에서 2시간 동안 인큐베이션시켰다. $100\mu\text{l}$ 의 $1\times$ 기질-트레이서 용액을 첨가하고, 96 웰 플레이트를 부드럽게 두드려서 혼합한다. 플레이트 판독기 상의 플레이트를 다음 6시간 동안 매시간 판독한다. 결합 분석 결과는 화합물 I가 PI3K 표적의 80% 초과를 저해를 제공한다는 것을 나타낸다.

[0770] **실시예 22: 세포 증식 분석**

[0771] 본 연구의 목적은 3일 처리 후 13종의 세포주의 세포 증식에 대한 화합물 I의 효과를 연구하고, 각 세포주에서 화합물 I의 IC50을 결정하는 것이었다. 시험한 세포주는 다음과 같이 포함하였다: UM-UC-3(방광), KYSE-410(HN/식도), SW1463(직장), Calu-1(폐), NCI-H358(폐), SW837 (직장), SW756 자궁경부, NCI-H2122(폐), NCI-H1373(폐), NCI-H1792(폐), NCI-H23(폐), MIA PaCa-2(췌장) 및 HC44.

[0772] 세포를 회수하고, 적절한 배양 배지에서 유지하였다. 대수 성장 기간 동안 세포를 각각 채취하였다. 이어서, 세포를 재현탁시키고, Vi 세포 계수기를 사용하여 계수하였다(트립판 블루 배제 분석에 의해 세포 생존도를 측정하였다). 이어서, 세포를 희석시키고, $90\mu\text{l}$ 세포 현탁액을 최종 세포 밀도가 있는 플레이트 맵에 따라 96-웰 플레이트에서 사용하였다. 2개의 중복 플레이트를 설정하였다. 하나는 제0일 판독(T0)을 위한 것이고, 다른 하나는 종말점 판독을 위해 인큐베이터에서 배양하였다. 인큐베이션된 플레이트를 37°C 에서 5% CO_2 와 함께 가습 인큐베이터에서 밤새 인큐베이션시켰다.

[0773] 제0일에, T0 판독을 위해 $10\mu\text{l}$ 배양 배지를 각 웰에 첨가하였다. T0 판독을 위해 $10\mu\text{l}$ 의 배양 배지를 각 웰에 첨가하였다. 이어서, $50\mu\text{l}$ CellTiter-Glo® 시약을 각 웰에 첨가하였다. 이어서, 오비탈 진탕기 상에서 2분 동안 내용물을 혼합하여 세포 용해를 촉진시켰다. 이어서, 플레이트를 실온에서 10분 동안 인큐베이션시켜 발광 신호를 안정화시켰다. 이어서, EnVision 다중 표지 판독기를 사용하여 발광을 기록하였다. 이어서, 시험 화합물인 화합물 I, 및 대조군 시스플라틴을 10mM 저장 용액으로부터 다양한 농도로 희석시켰다. 화합물 I를 희석시키고, 작업 용액에서 각 $10\times$ 화합물 I의 $10\mu\text{l}$ 를 $10\mu\text{M}$ 내지 약 $0.005\mu\text{M}$ 범위의 농도로 희석시켰다. 시스플라틴을 약 3.33mM 내지 약 150nM 로 희석시켰다. 이어서, 선별 플레이트를 적절한 처리 시간(3일) 동안 인큐베이터에 다시 두었다.

[0774] 종점 CTG 판독을 위해, $50\mu\text{l}$ 의 CellTiter-Glo® 시약을 각 웰에 첨가하였다. 이어서, 오비탈 진탕기 상에서 2분 동안 내용물을 혼합하여 세포 용해를 촉진시켰다. 플레이트를 실온에서 10분 동안 인큐베이션시켜 발광 신호를 안정화시켰다. 이어서, EnVision 다중 표지 판독기를 사용하여 발광을 기록하였다. 각 세포주에 대해 IC50을 결

정하였다. 분석은 화합물 I가 NCI-H358에 대한 실질적인 저해 효과를 포함하여 다중 암 세포주에 대해 저해 효과를 갖는다는 것을 나타낸다(표 38 참조).

표 36

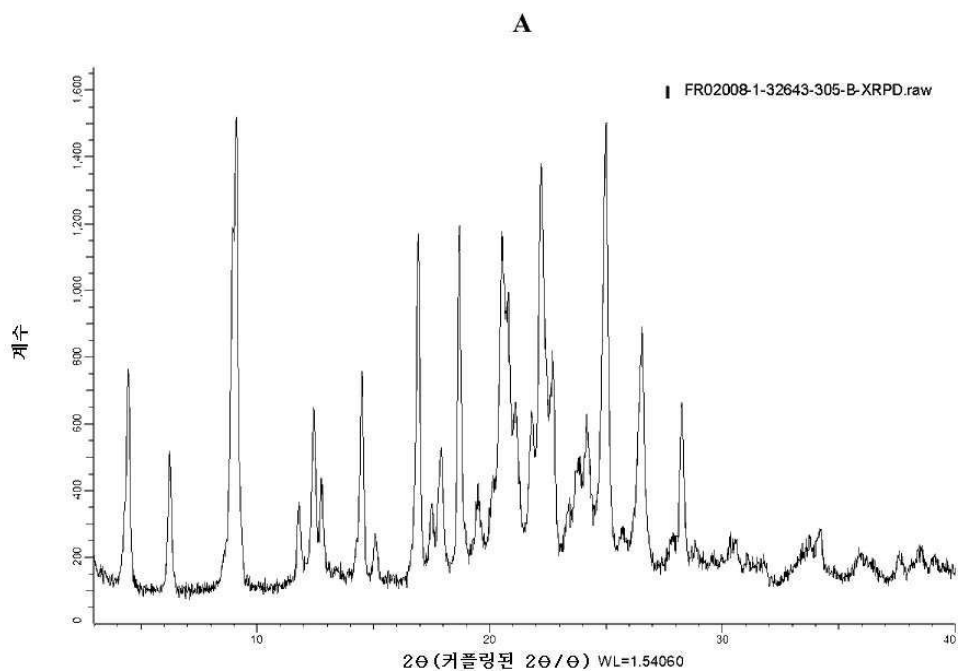
IC50 증식 분석

세포주 명칭	절대 IC50(μM) 화합물 I	절대 IC50(μM) 시스플라틴
UM-UC-3 (방광)	> 10	1.8642
KYSE-410 (HN/식도)	2.0231	15.8034
SW1463 (직장)	3.8582	12.2245
Calu-1 (폐)	> 10	10.1785
NCI-H358 (폐)	1.69	12.4619
SW837 (직장)	> 10	42.4853
SW756 (자궁경부)	7.2855	10.2600
NCI-H2122 (폐)	3.7651	17.787
NCI-H1373 (폐)	> 10	8.7241
NCI-H1792 (폐)	> 10	4.8783
NCI-H23 (폐)	> 10	3.5848
MIA PaCa-2 (췌장)	> 10	7.0279
HCC44 (폐)	7.92	7.9621

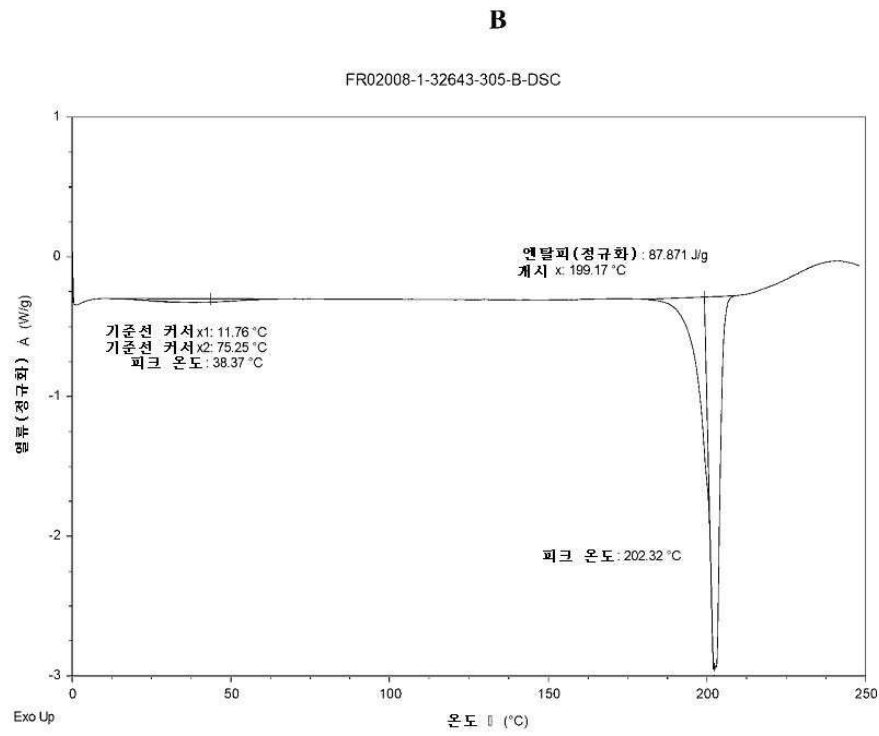
[0775]

도면

도면1a

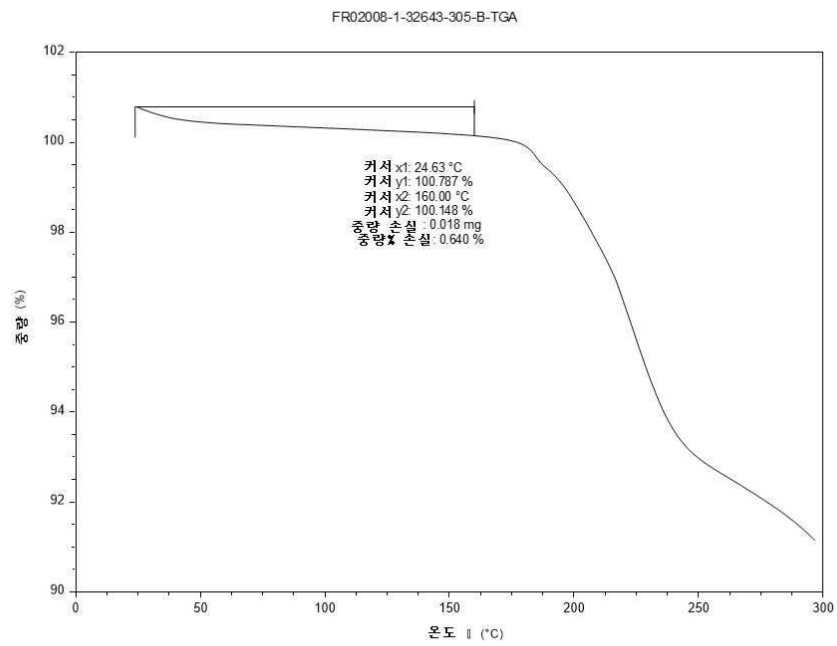


도면1b

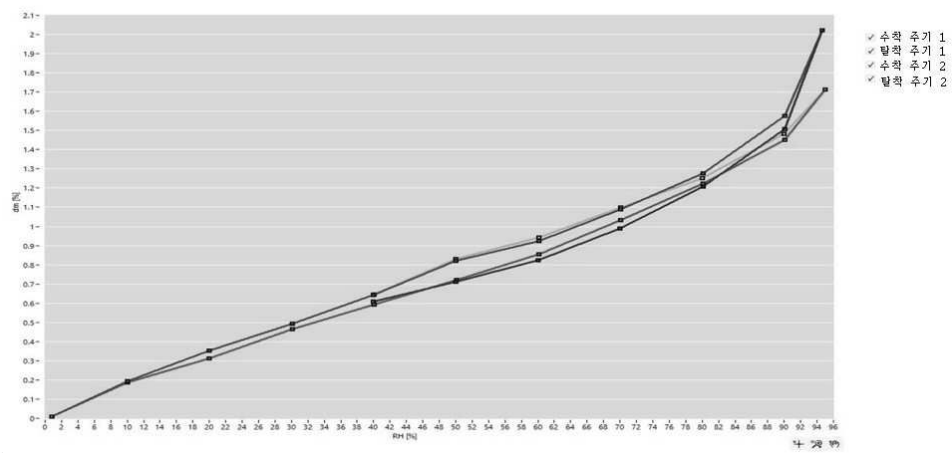


도면1cd

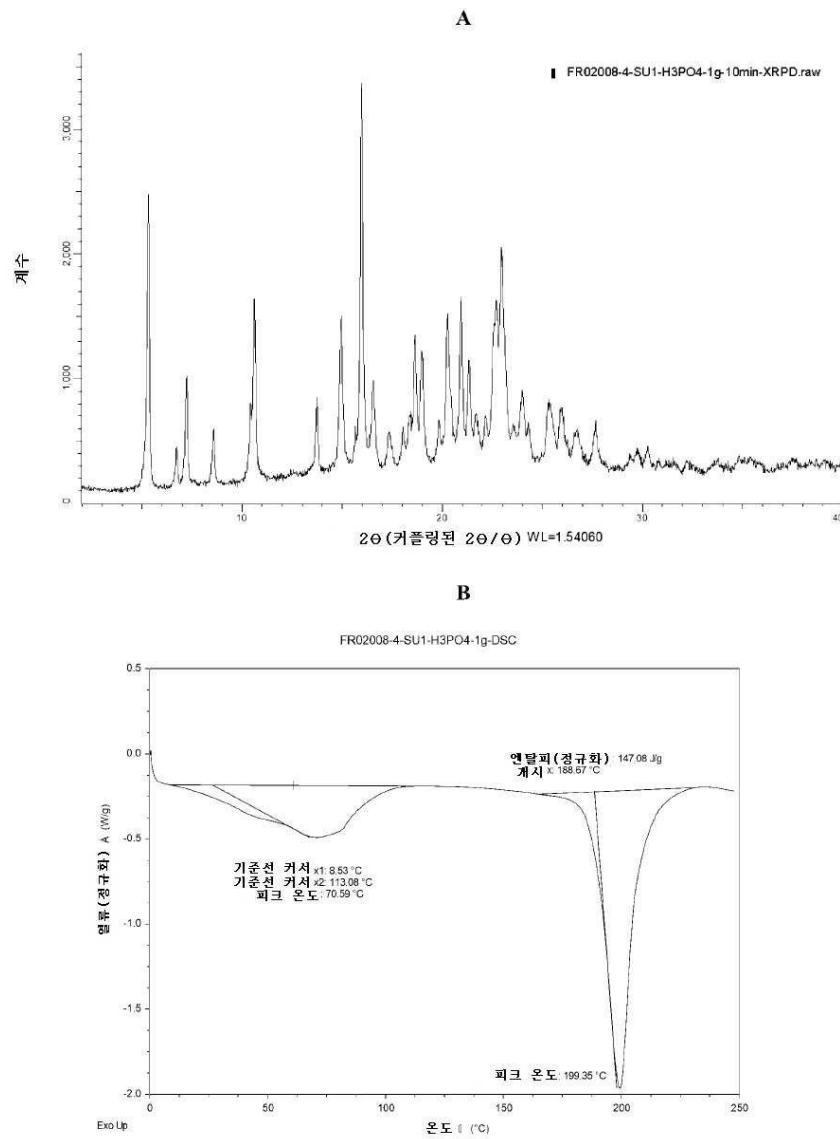
C



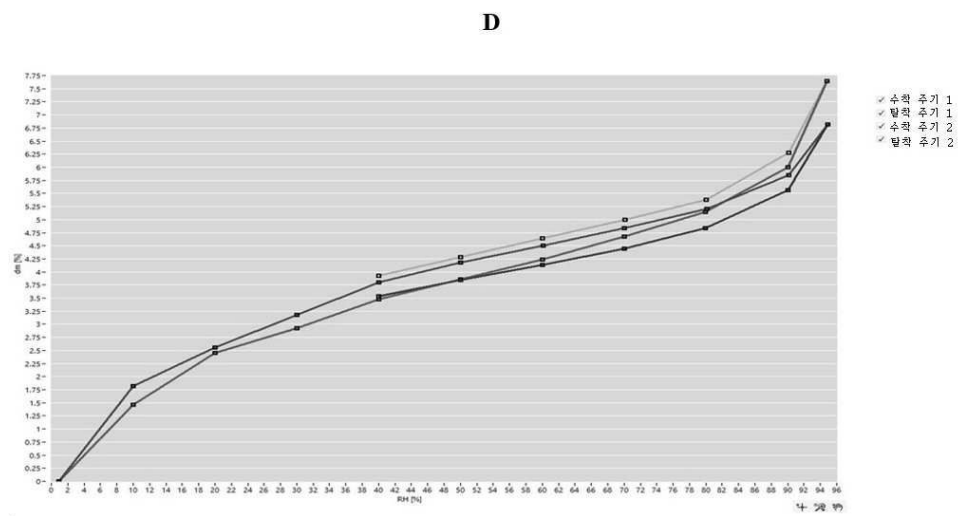
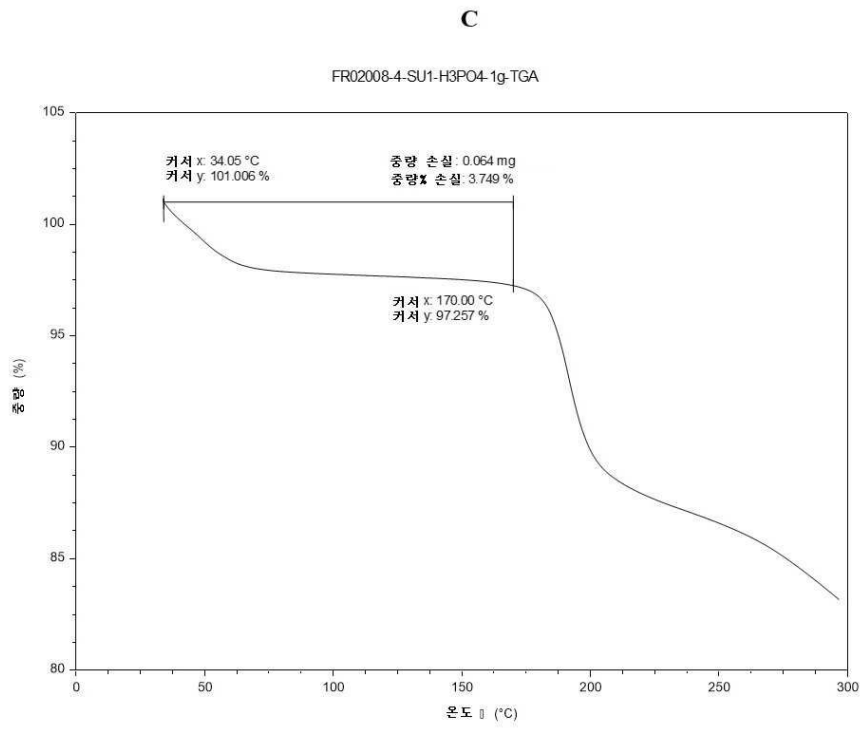
D



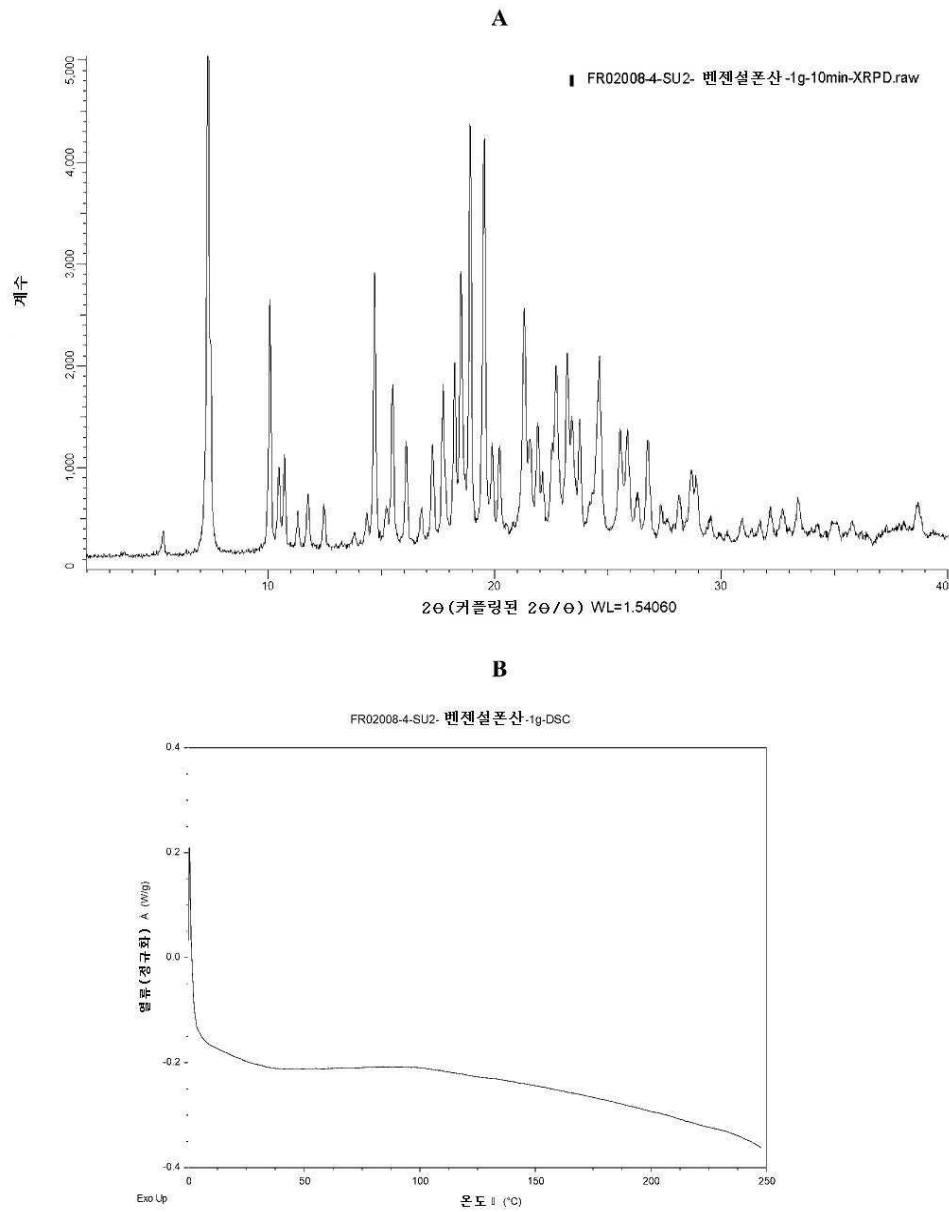
도면2ab



도면2cd

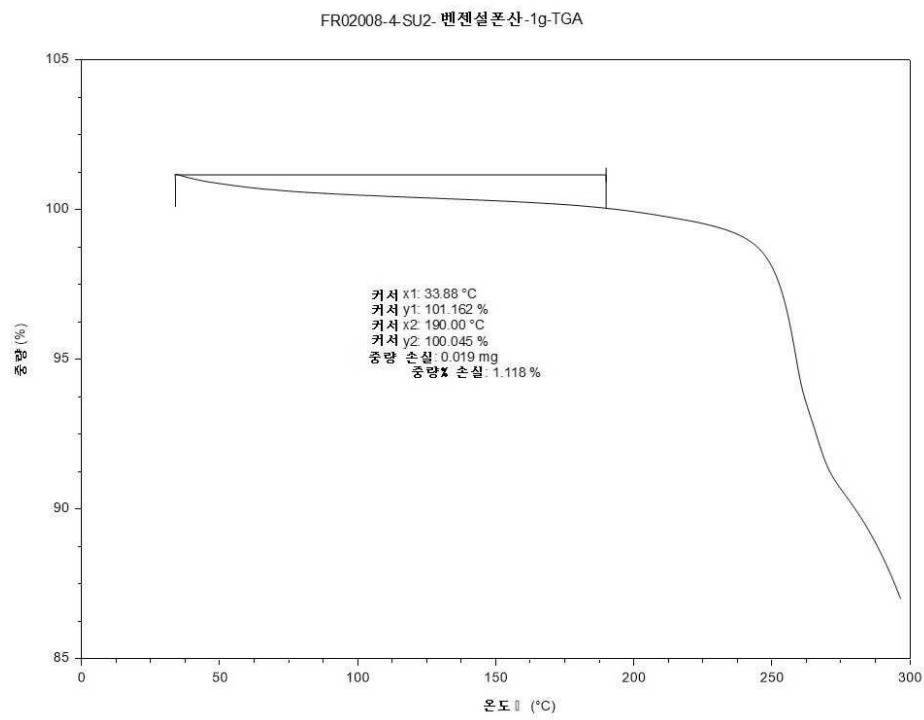


도면3ab

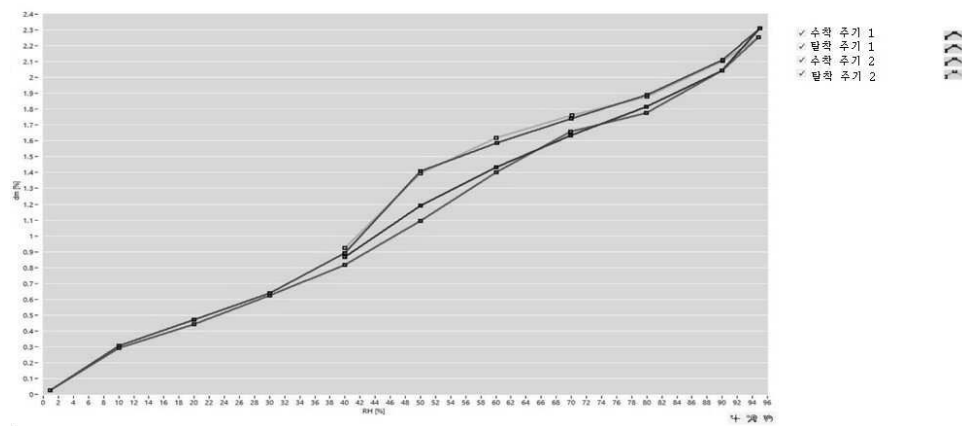


도면3cd

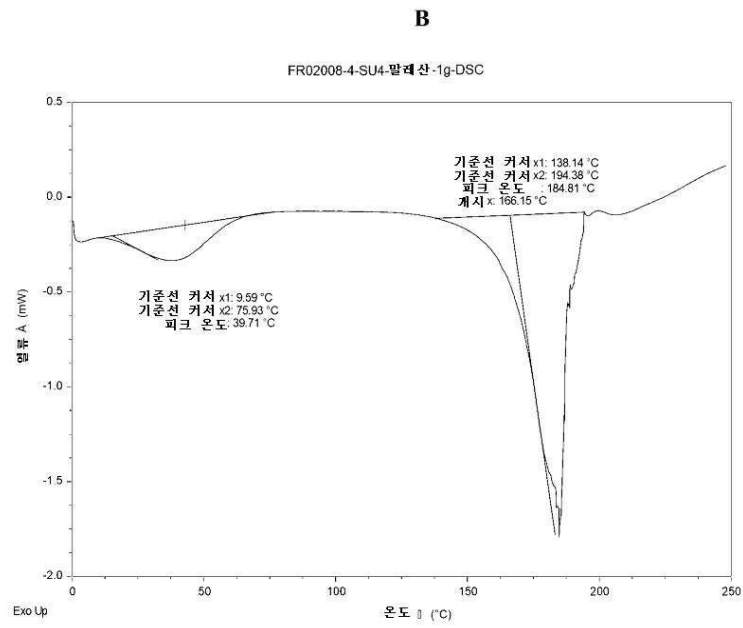
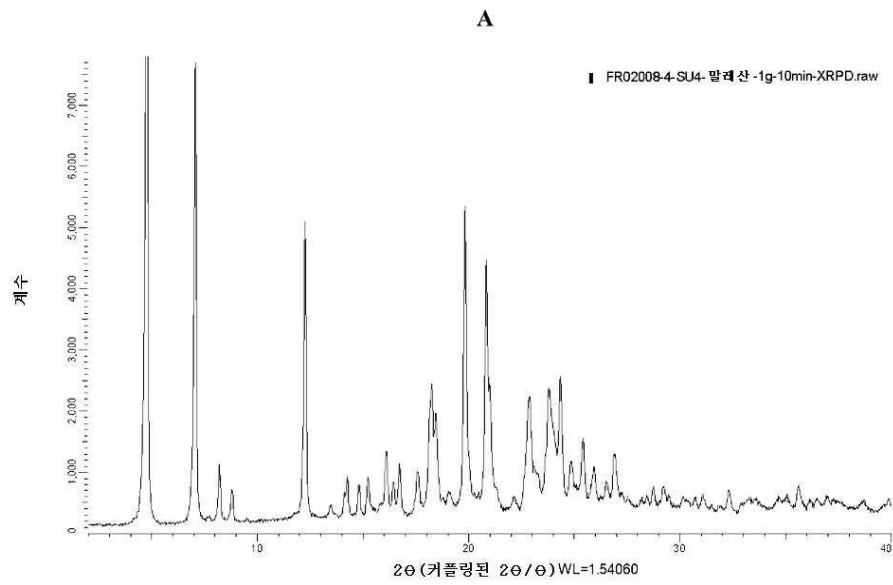
C



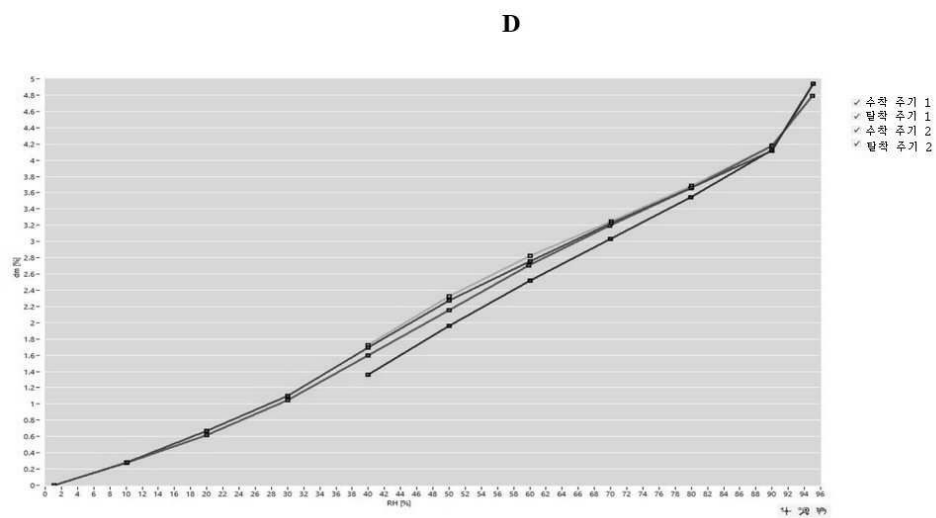
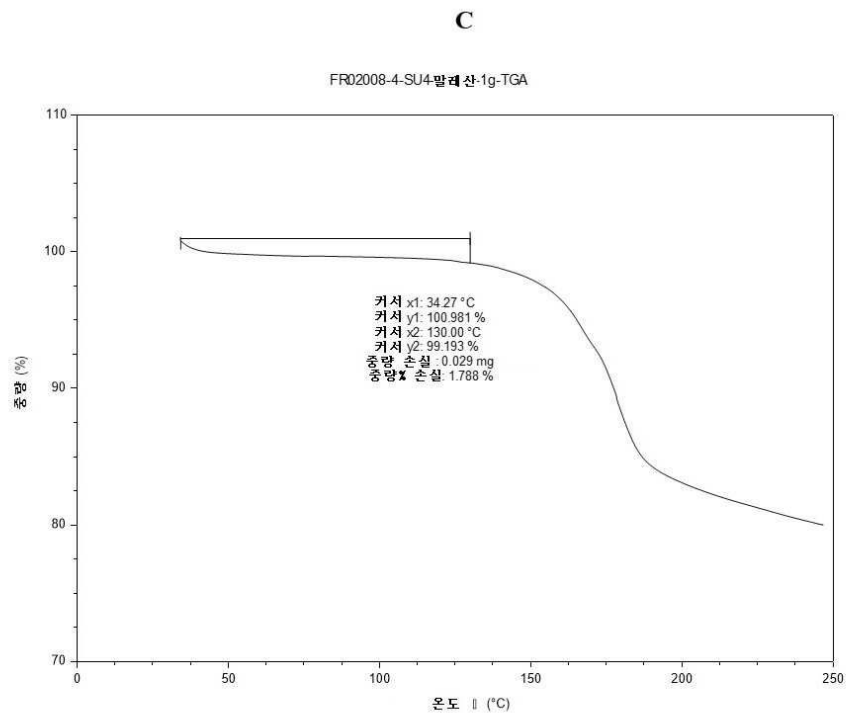
D



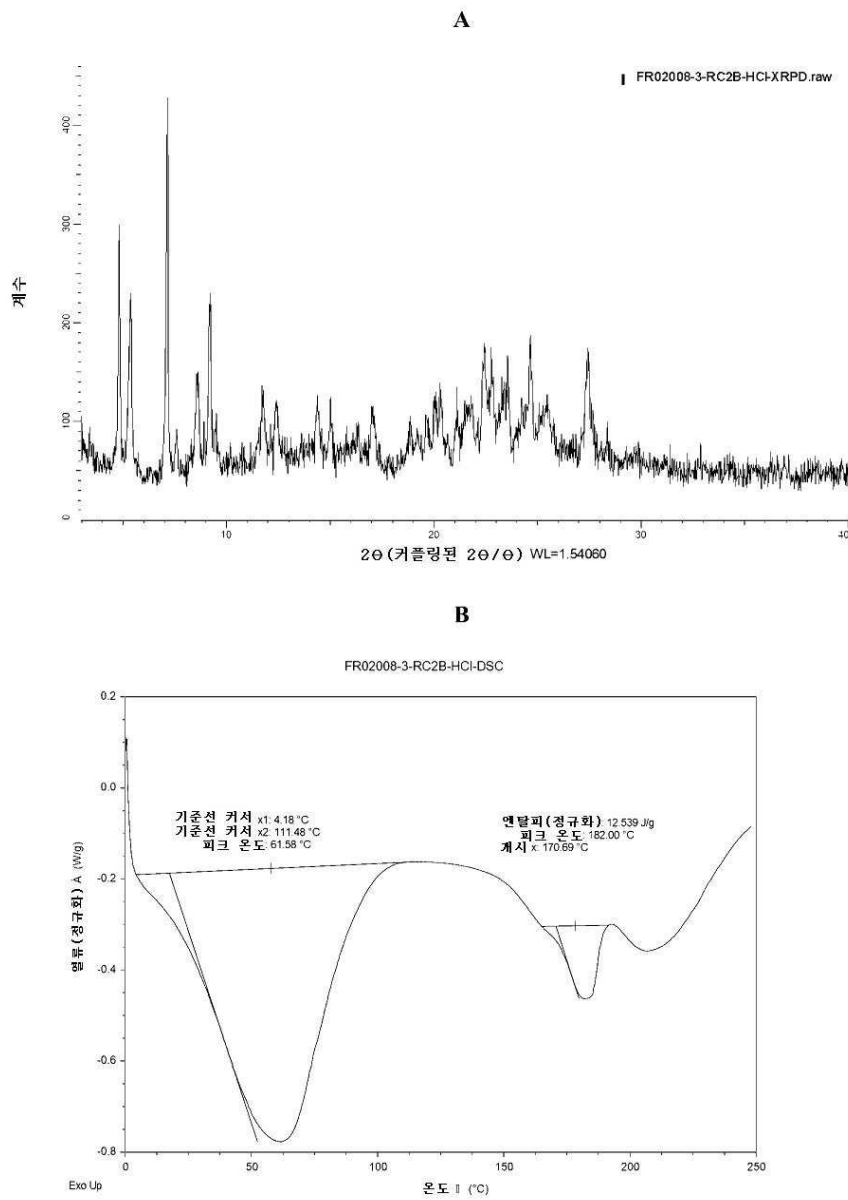
도면4ab



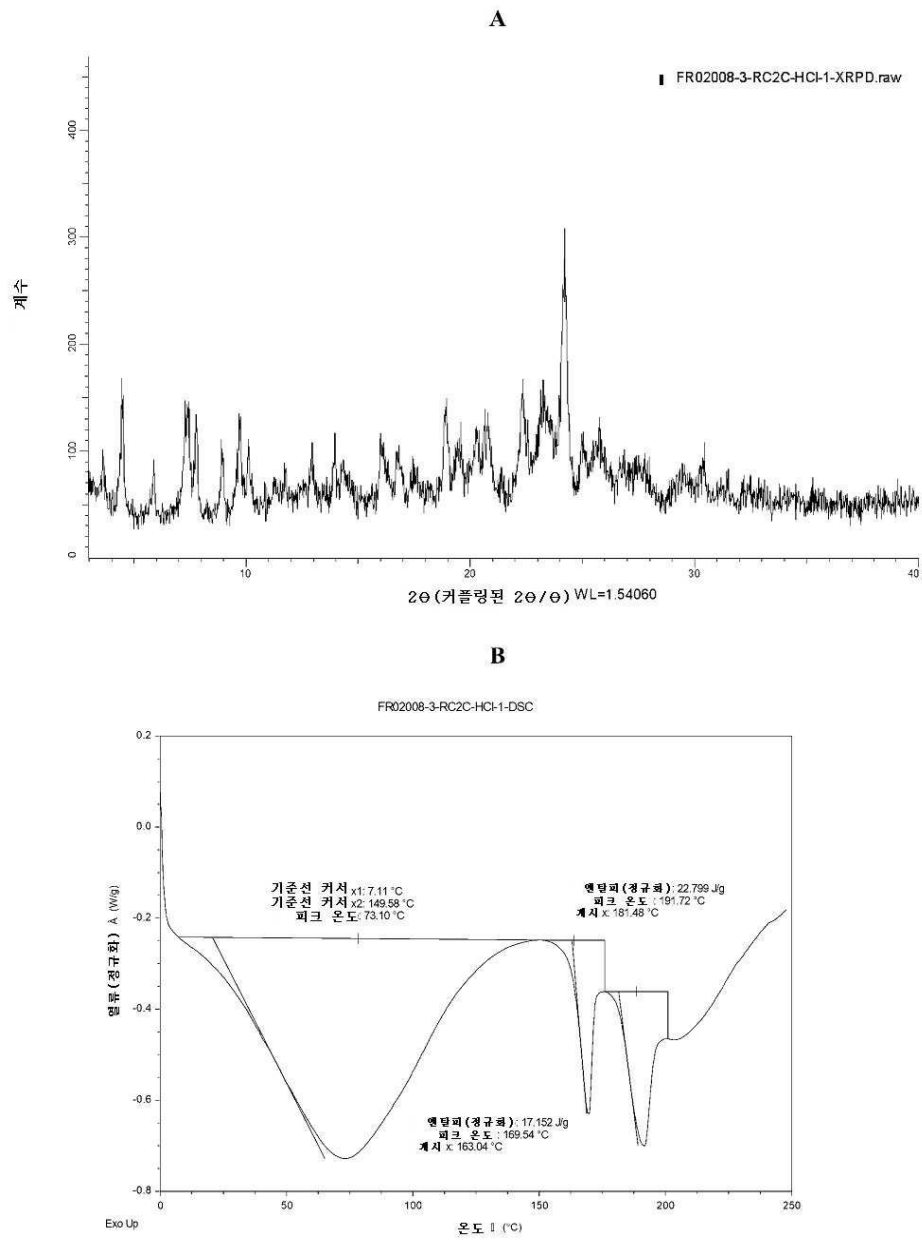
도면4cd



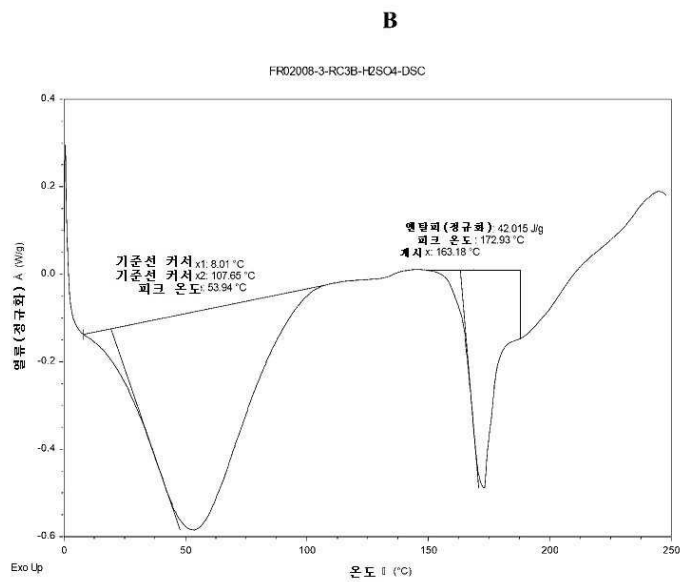
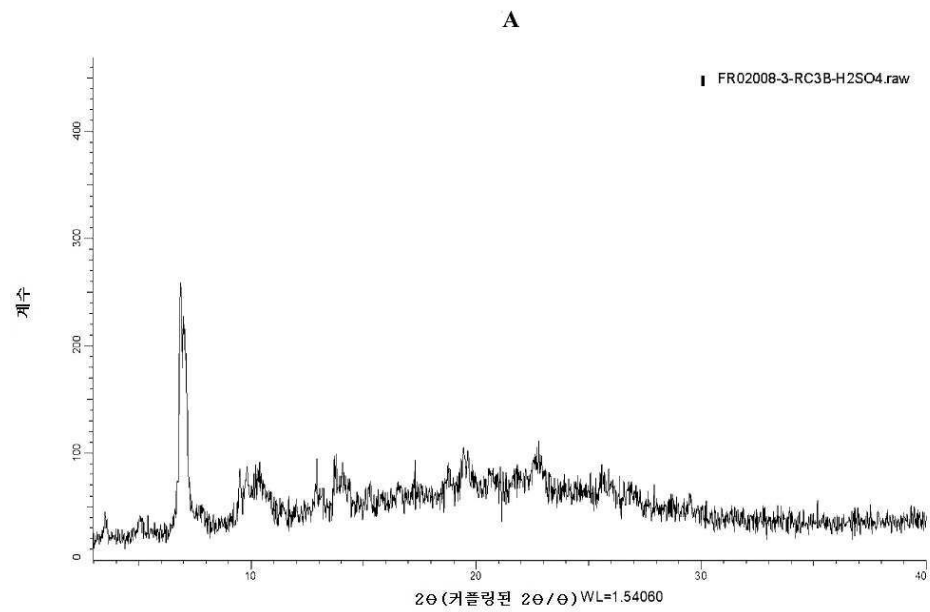
도면5



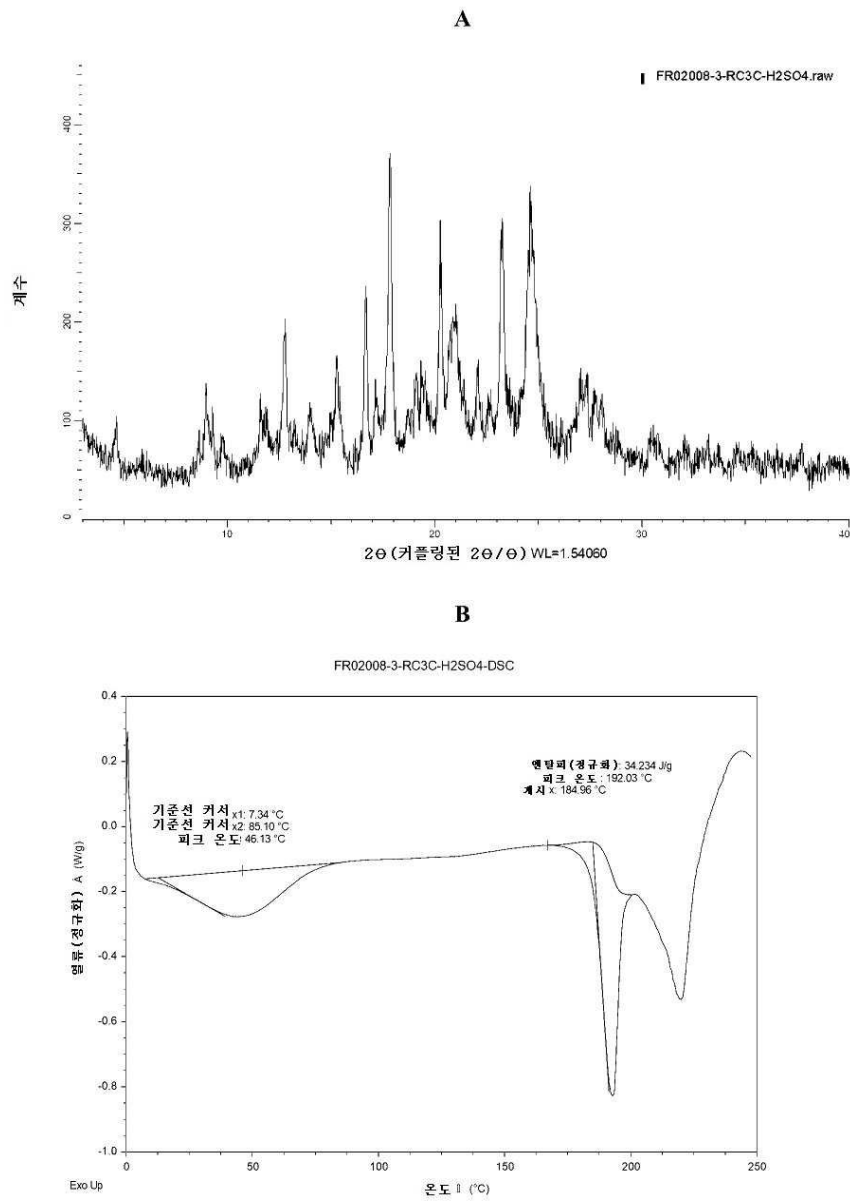
도면6



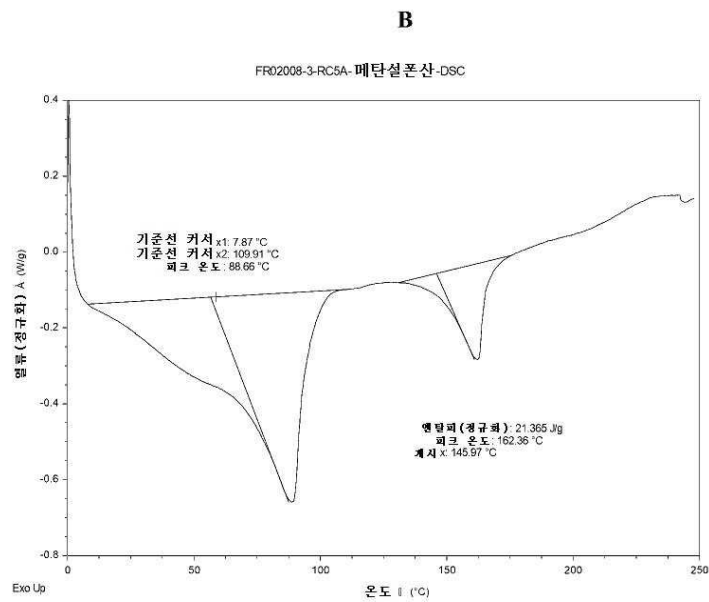
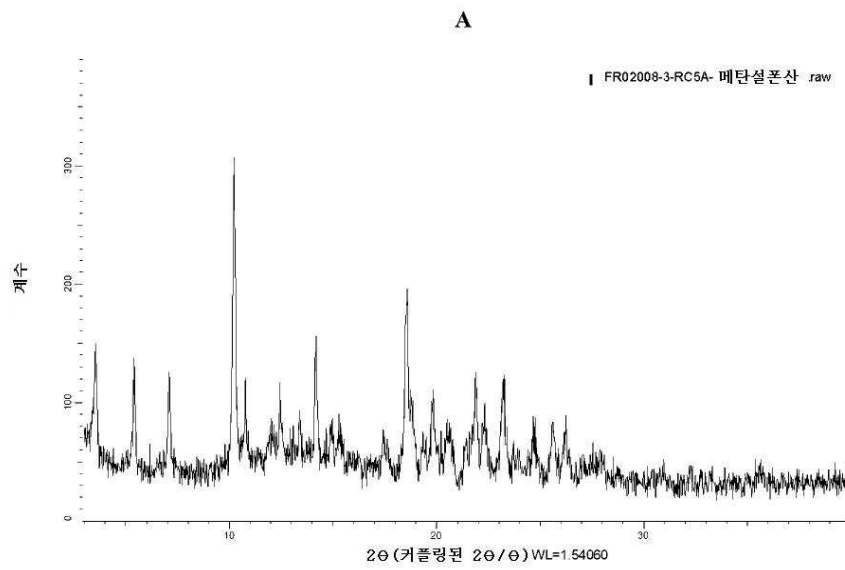
도면7



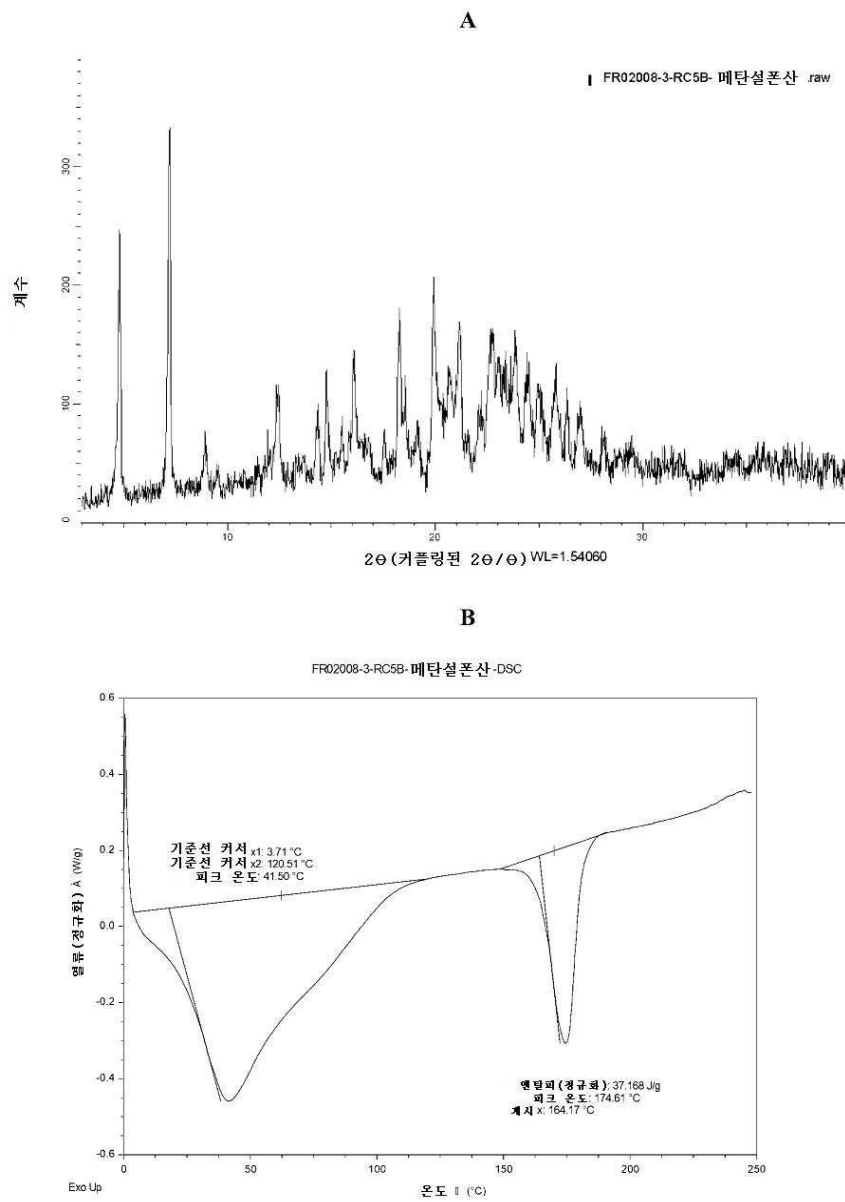
도면8



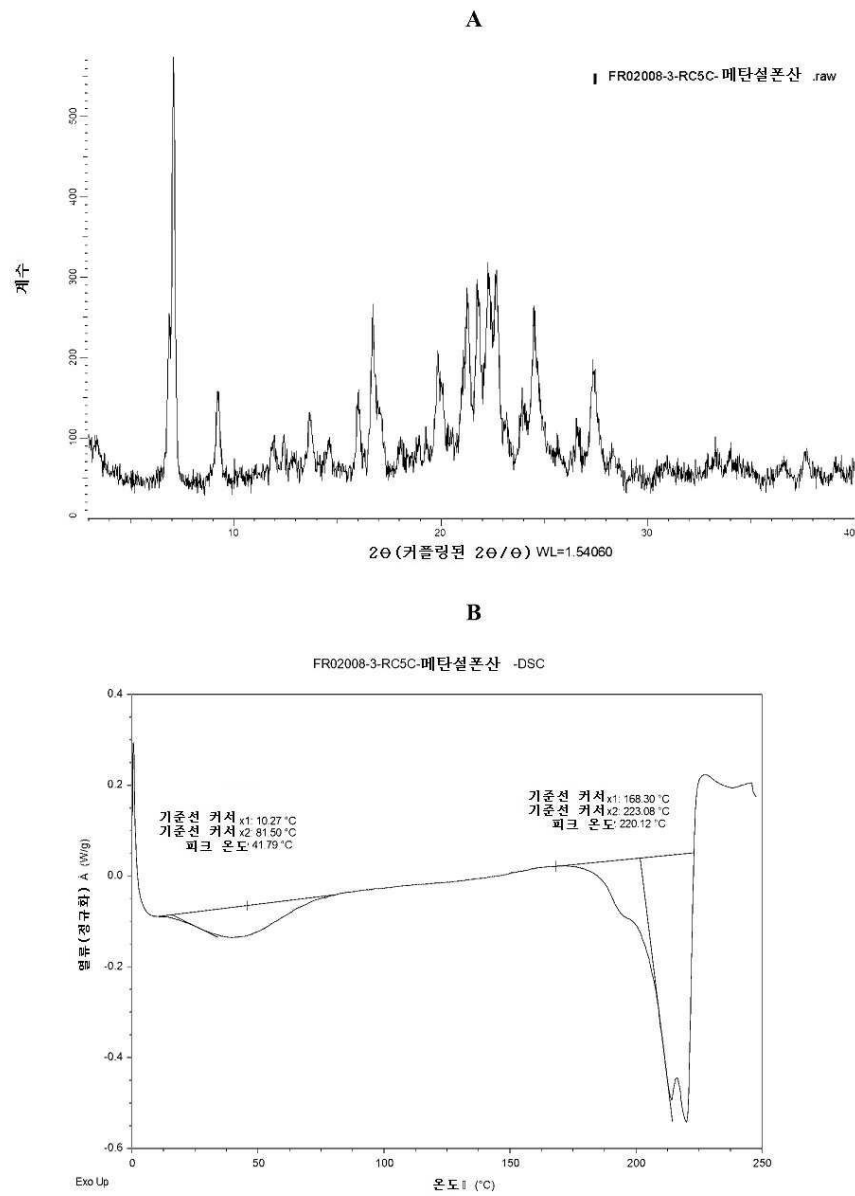
도면9



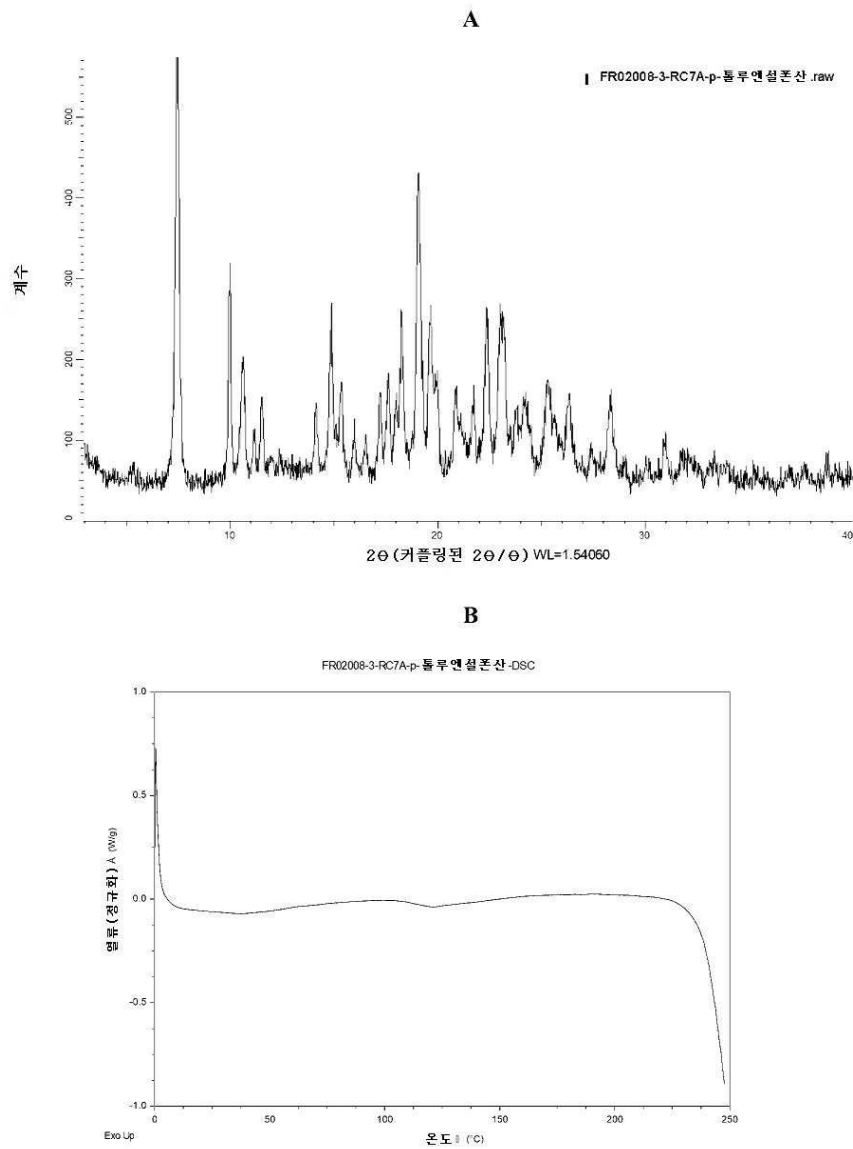
도면10



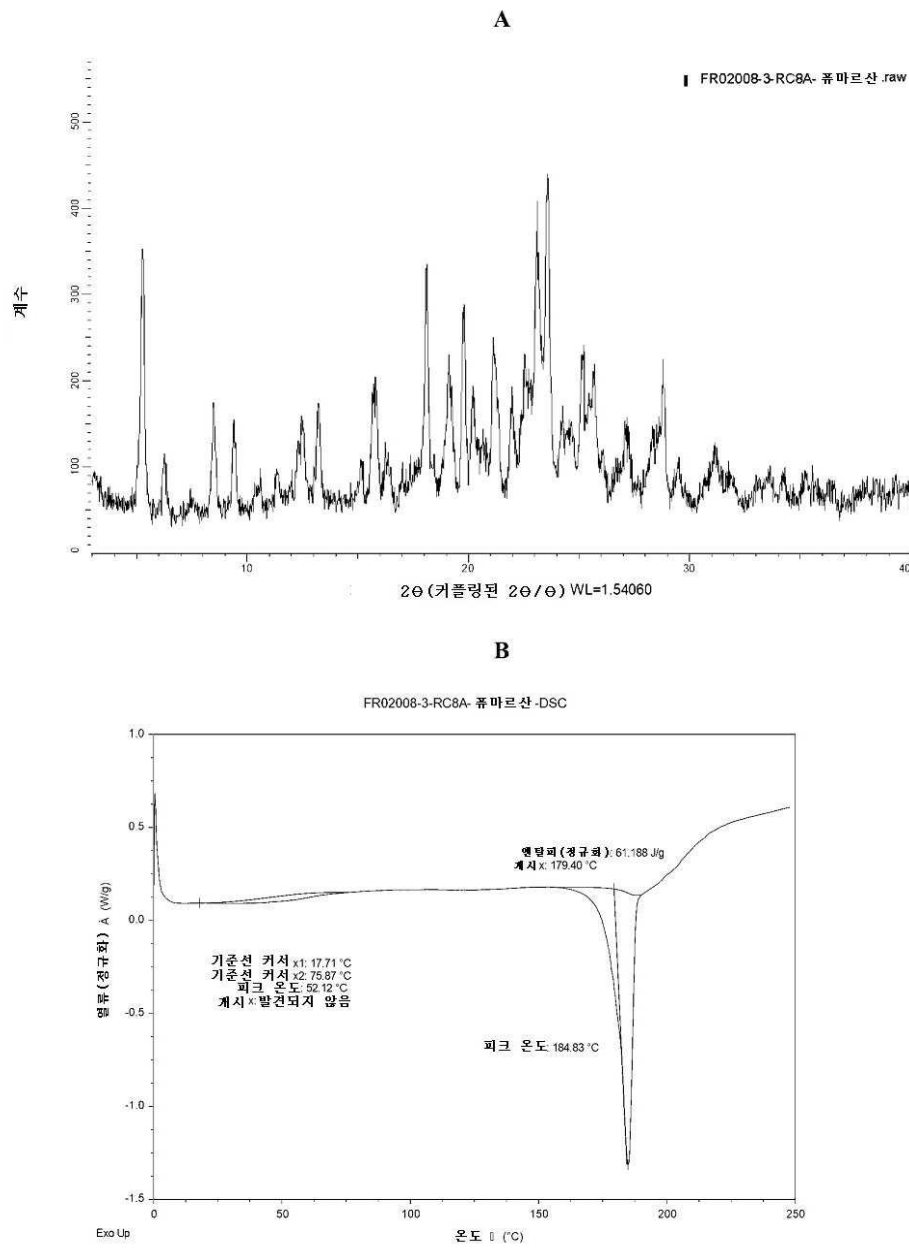
도면11



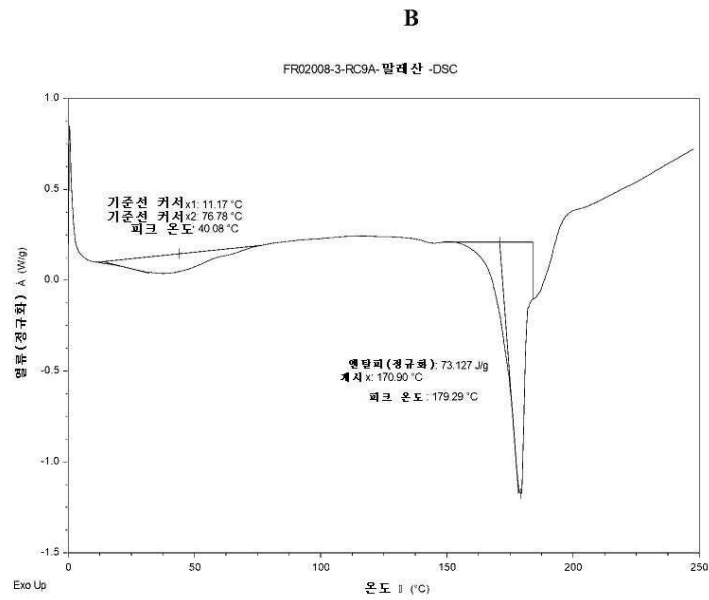
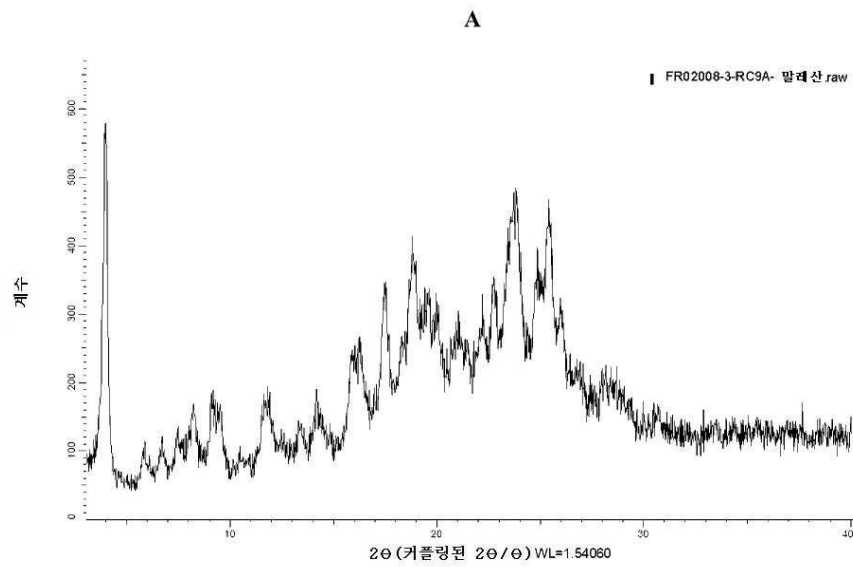
도면12



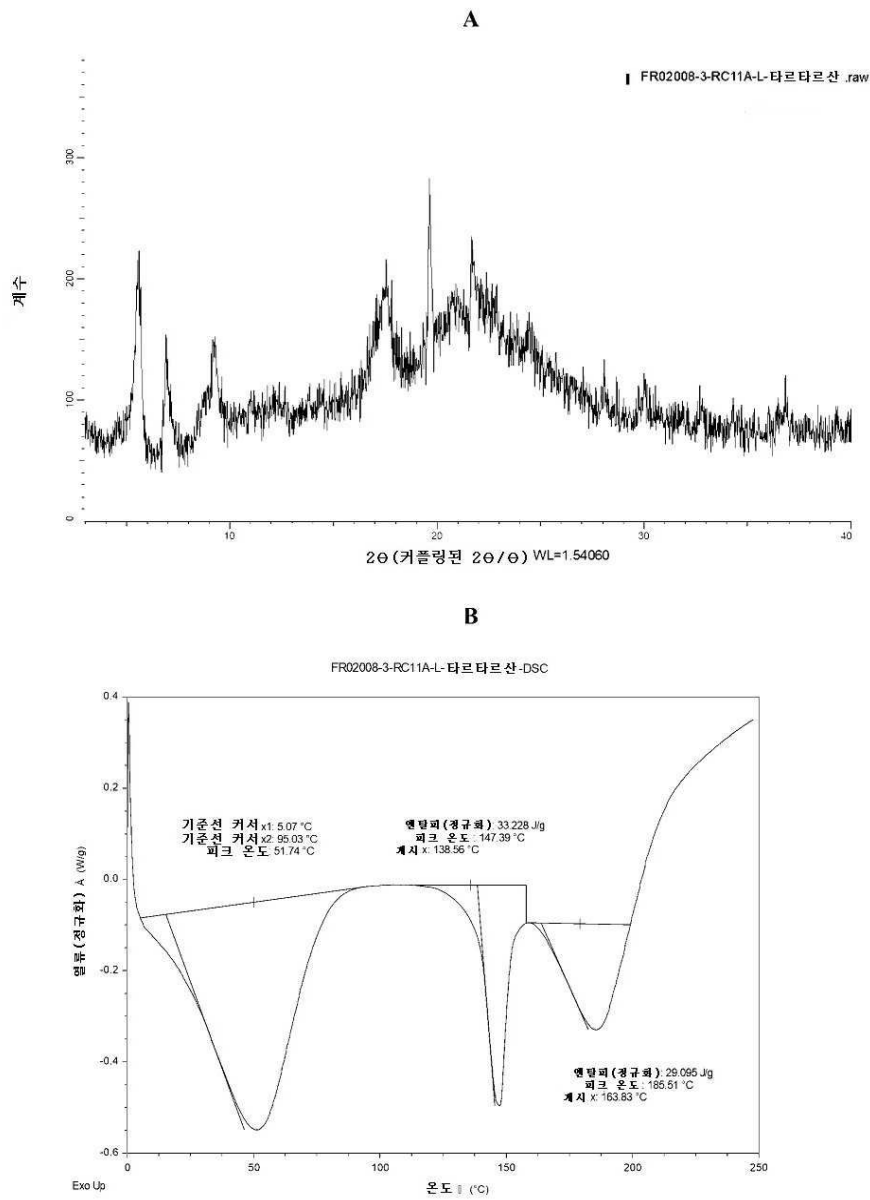
도면13



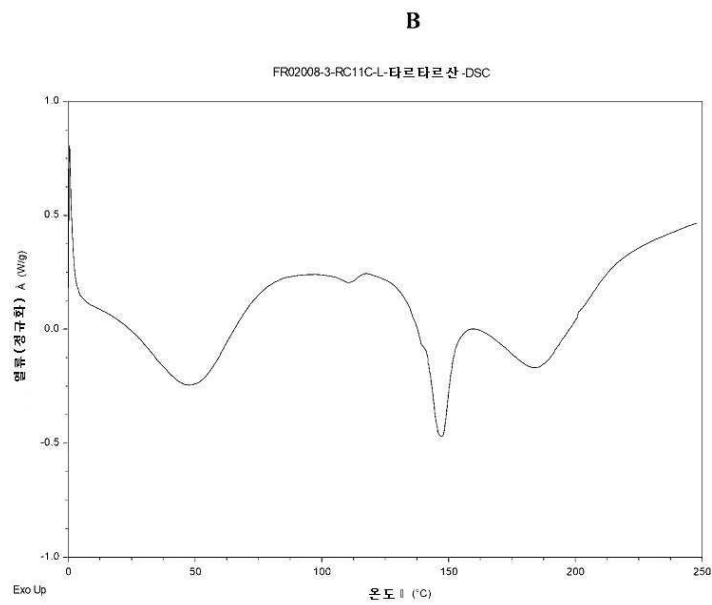
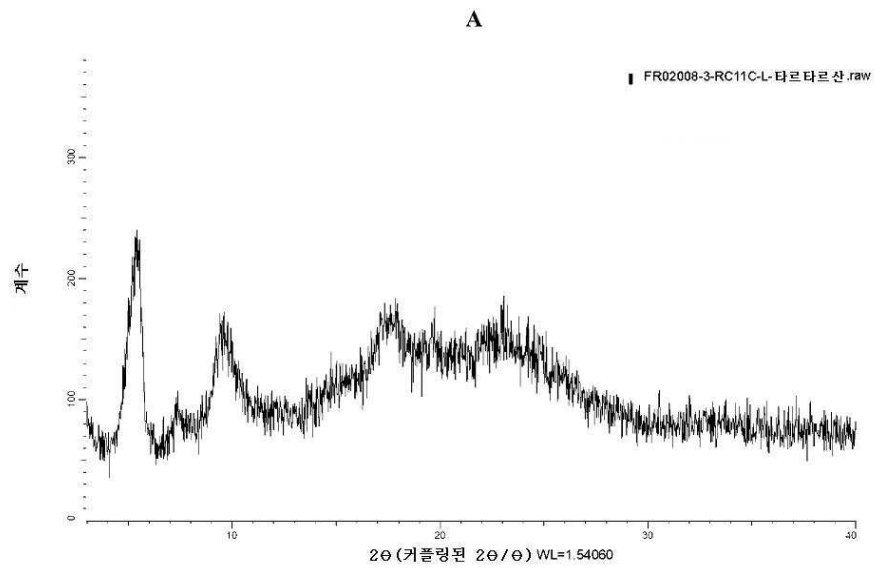
도면14



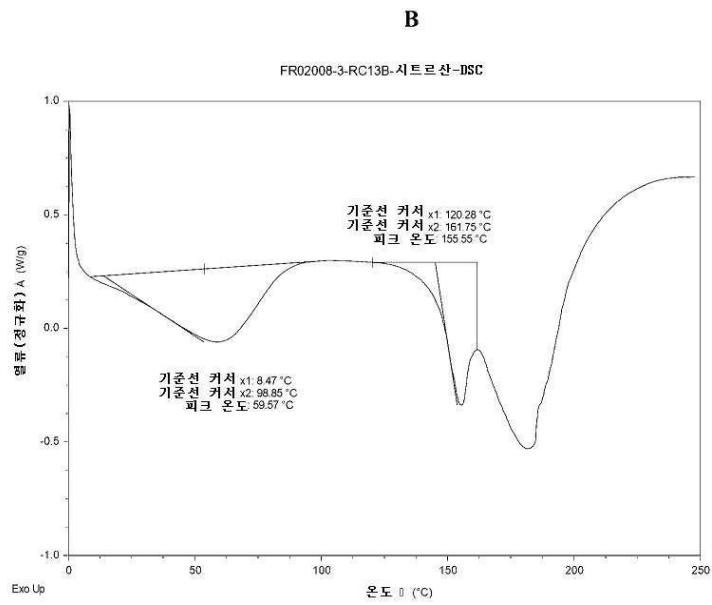
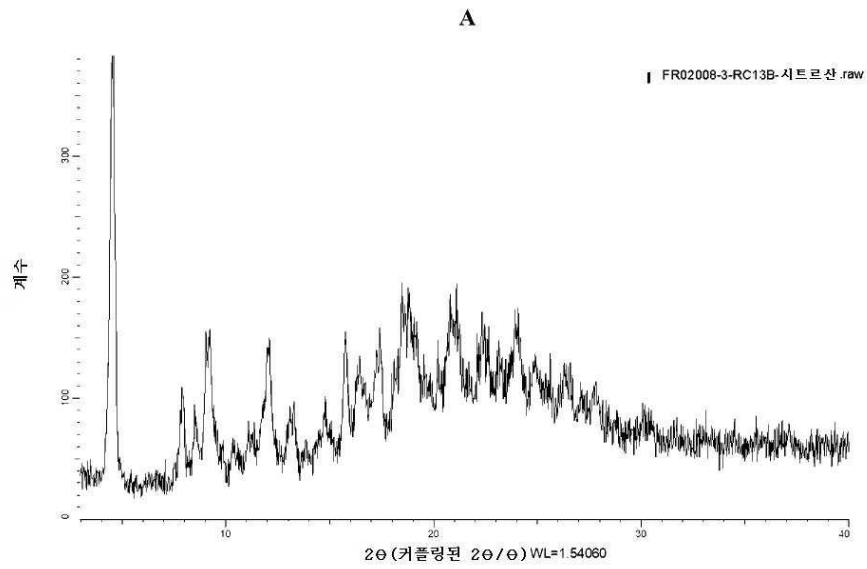
도면15



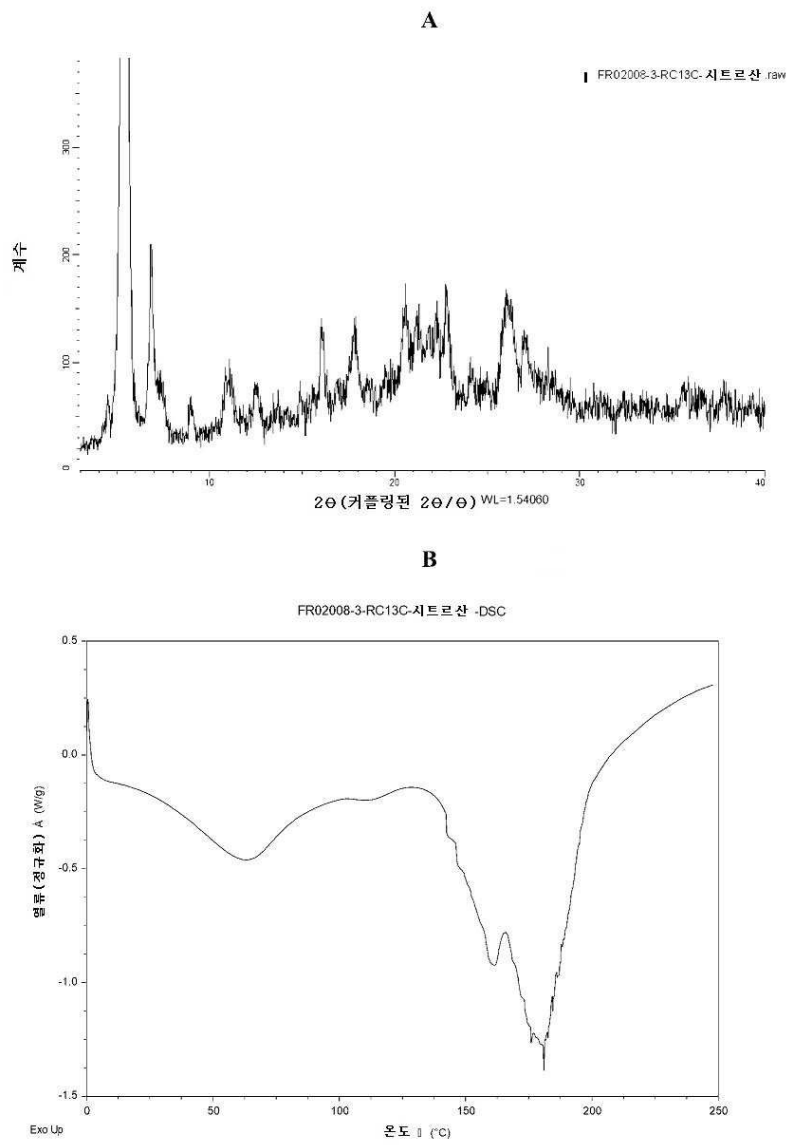
도면16



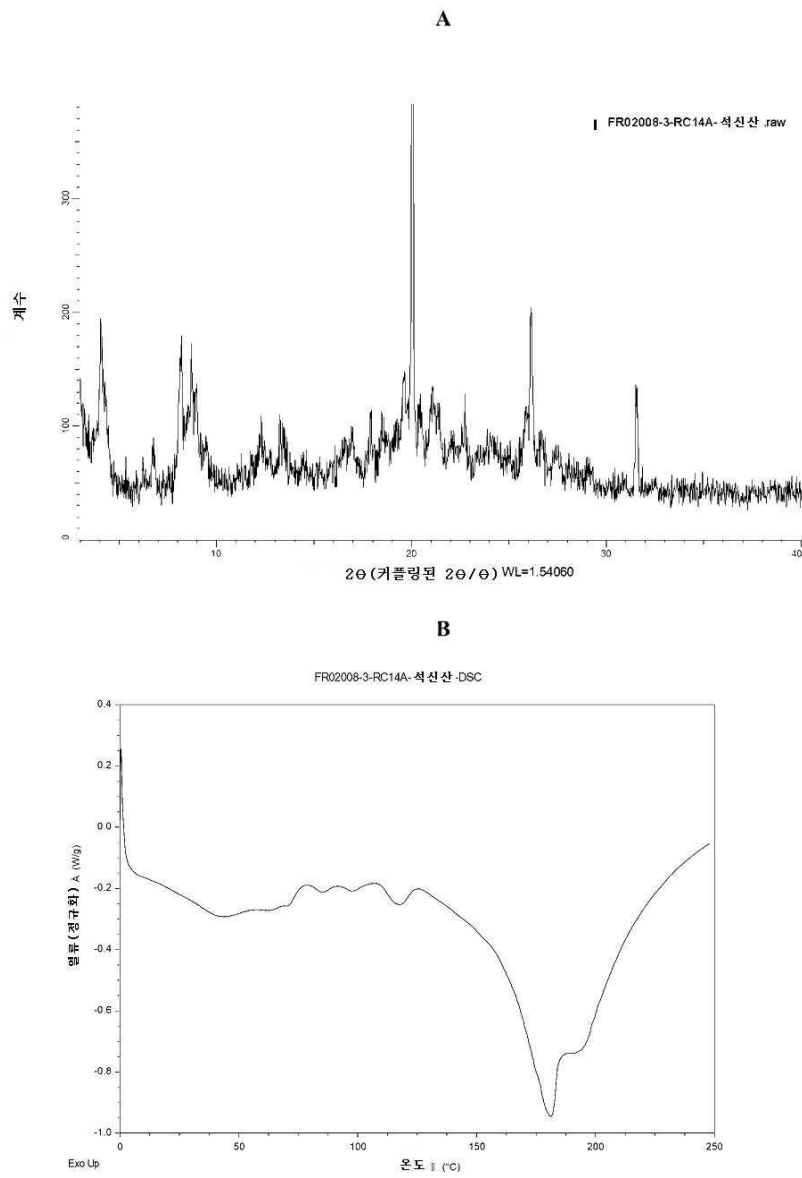
도면17



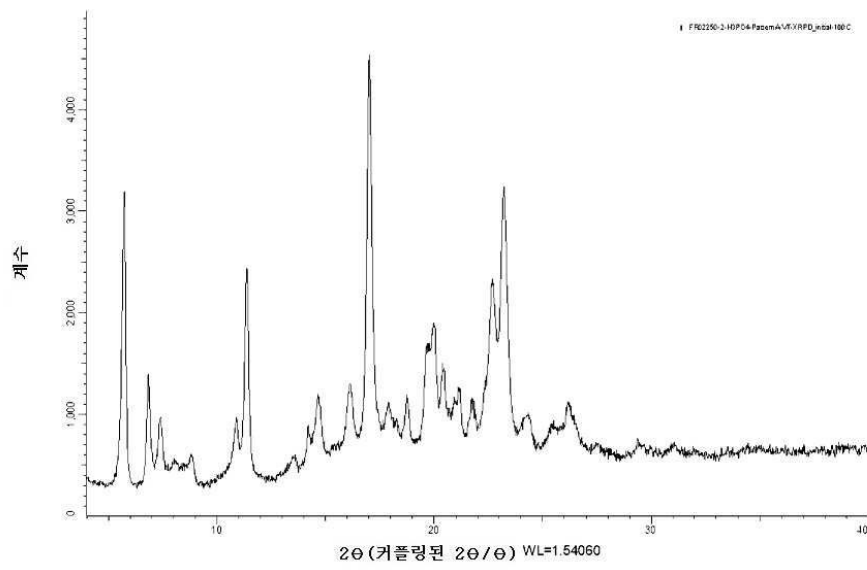
도면18



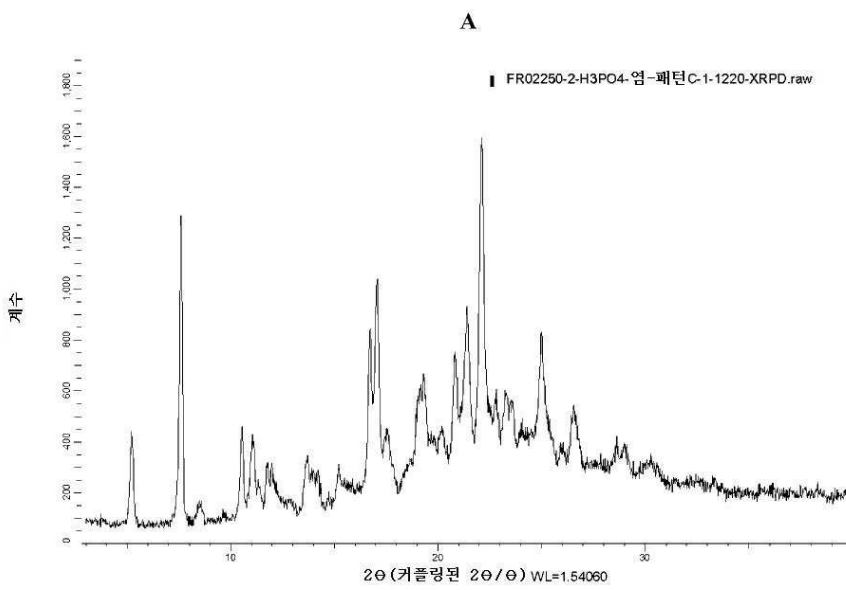
도면19



도면20

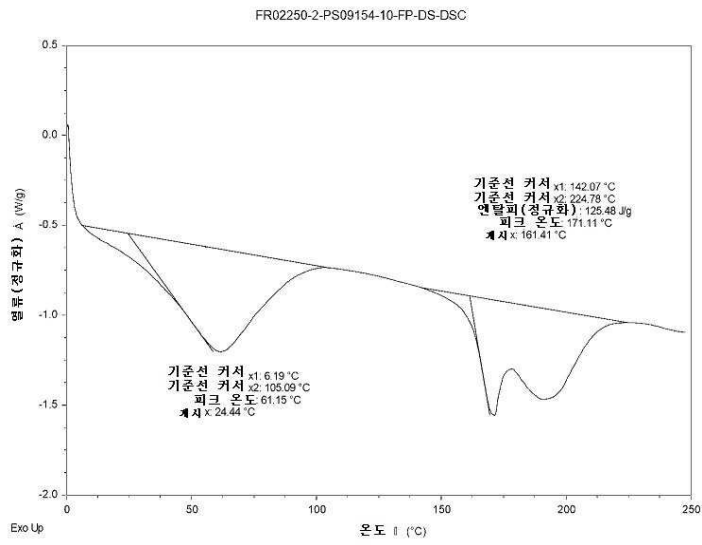


도면21a

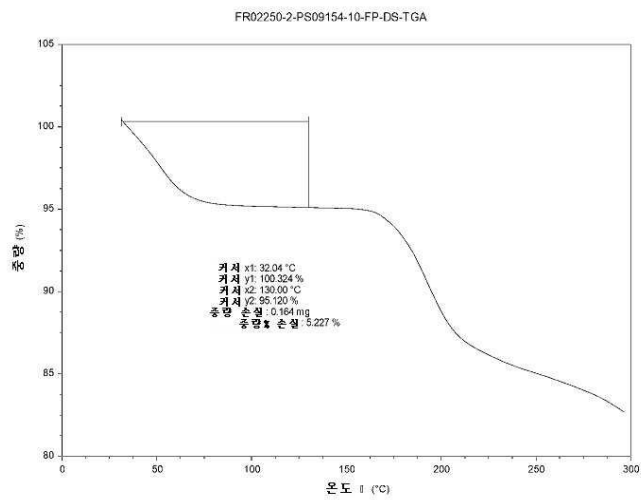


도면21bc

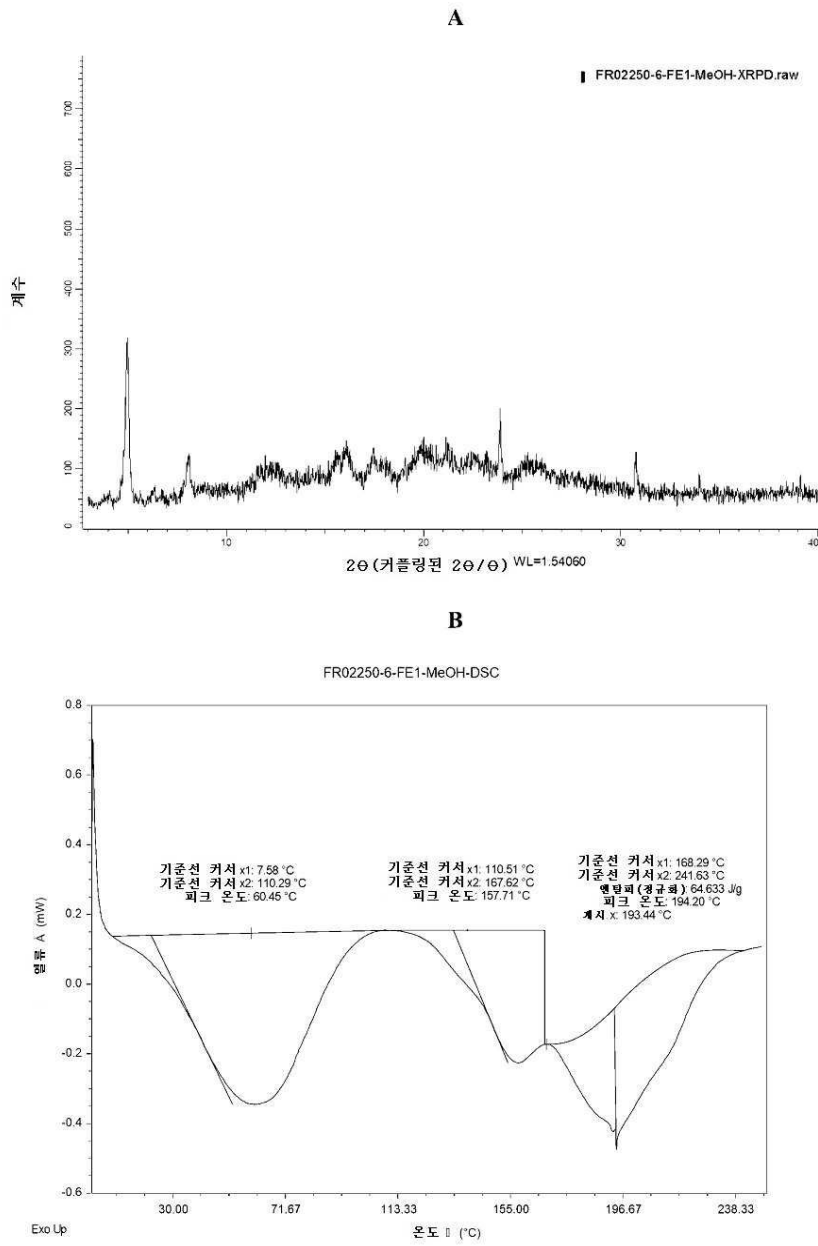
B



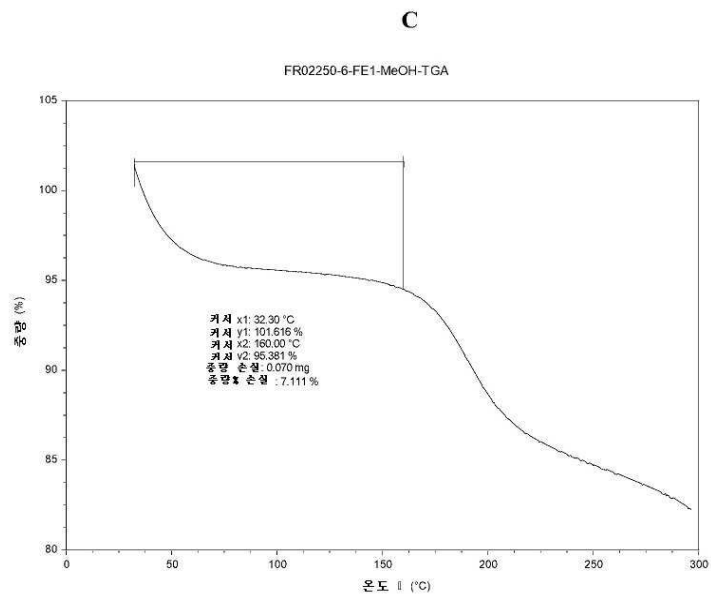
C



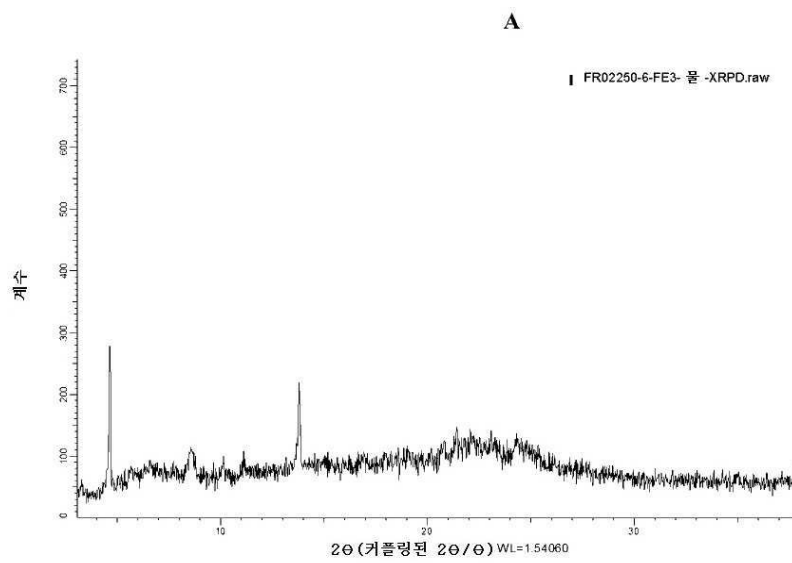
도면22ab



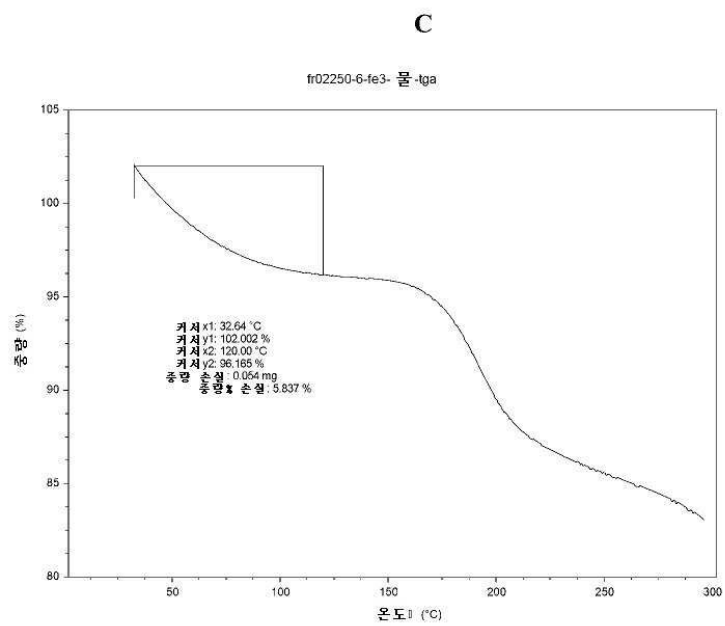
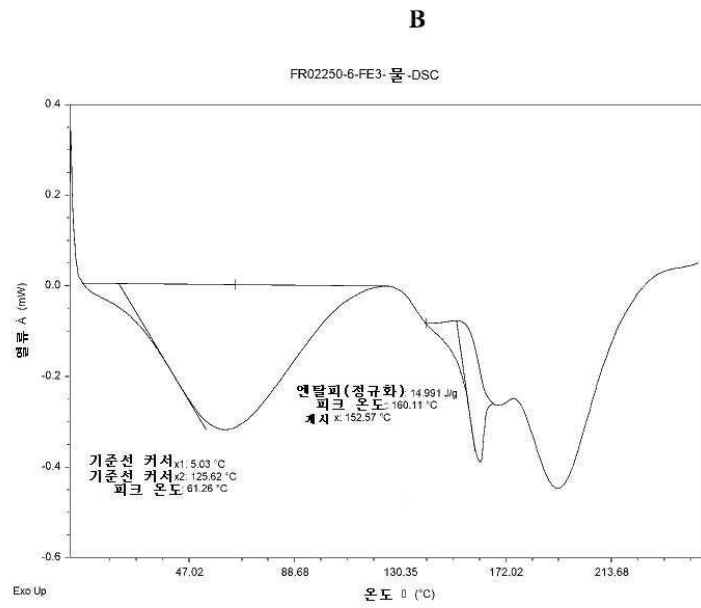
도면22c



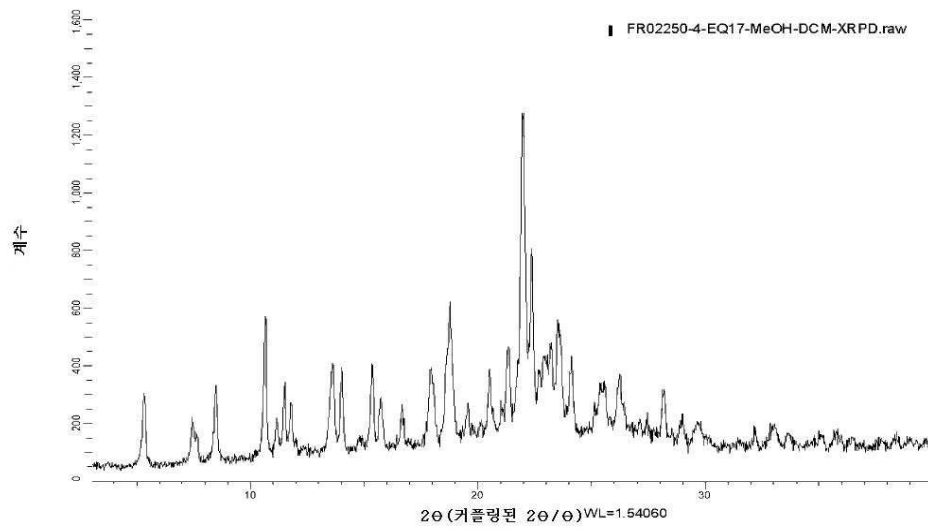
도면23a



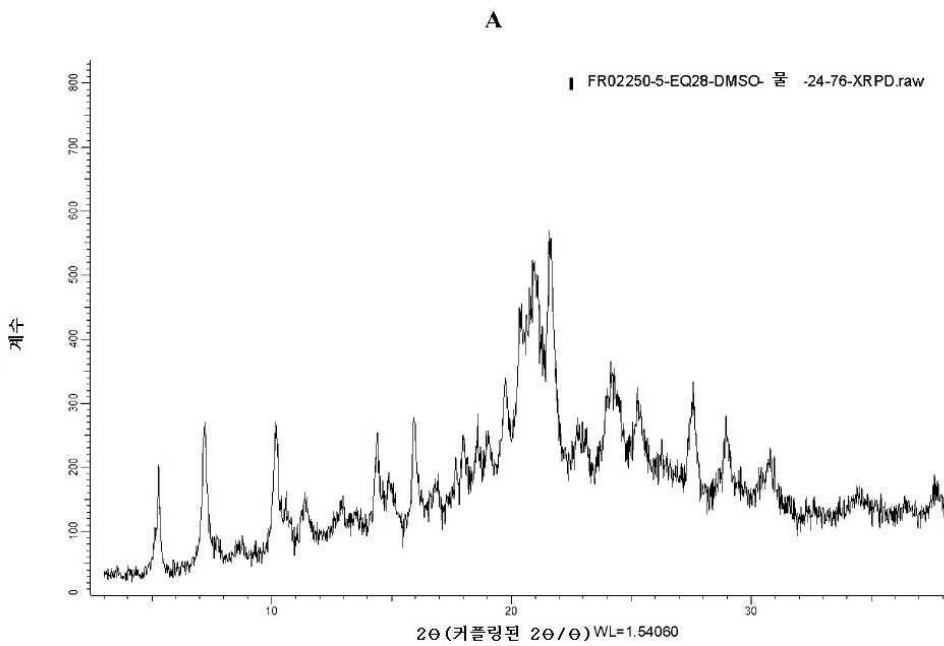
도면23bc



도면24

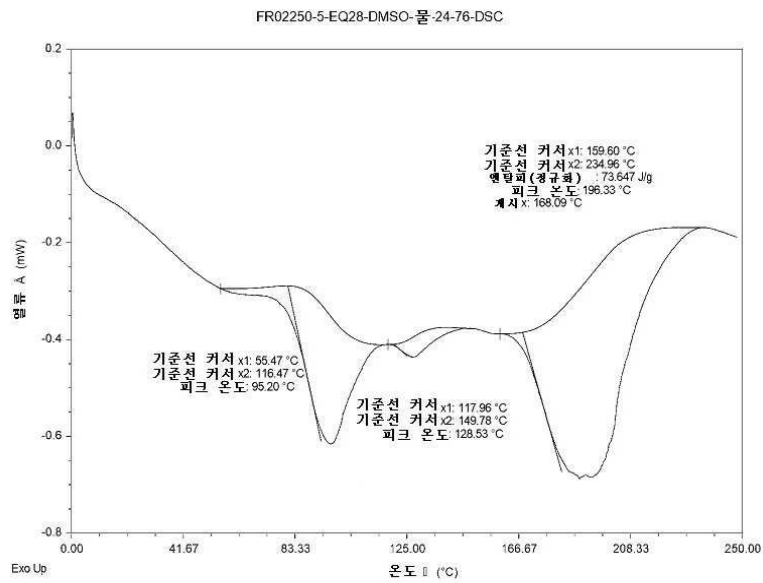


도면25a

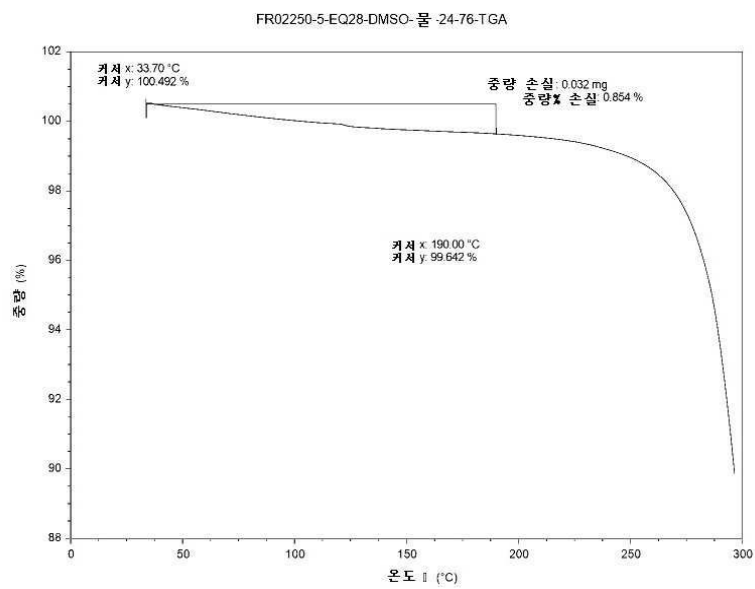


도면25bc

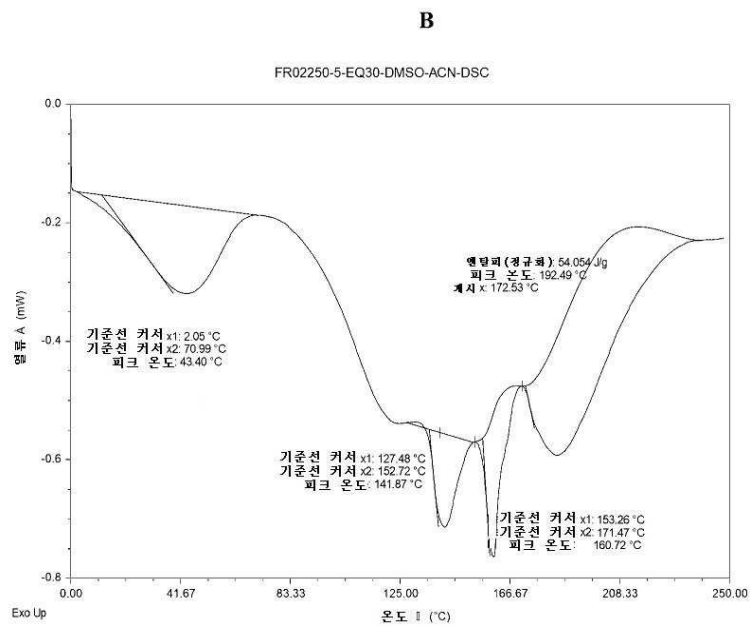
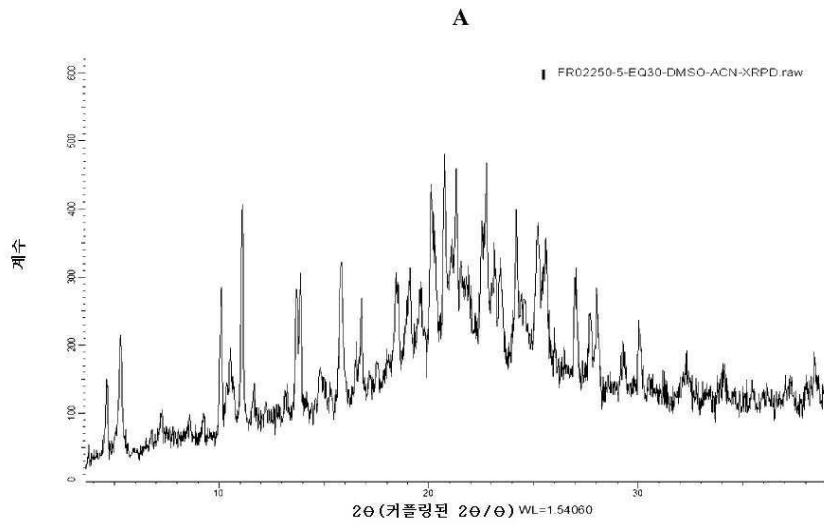
B



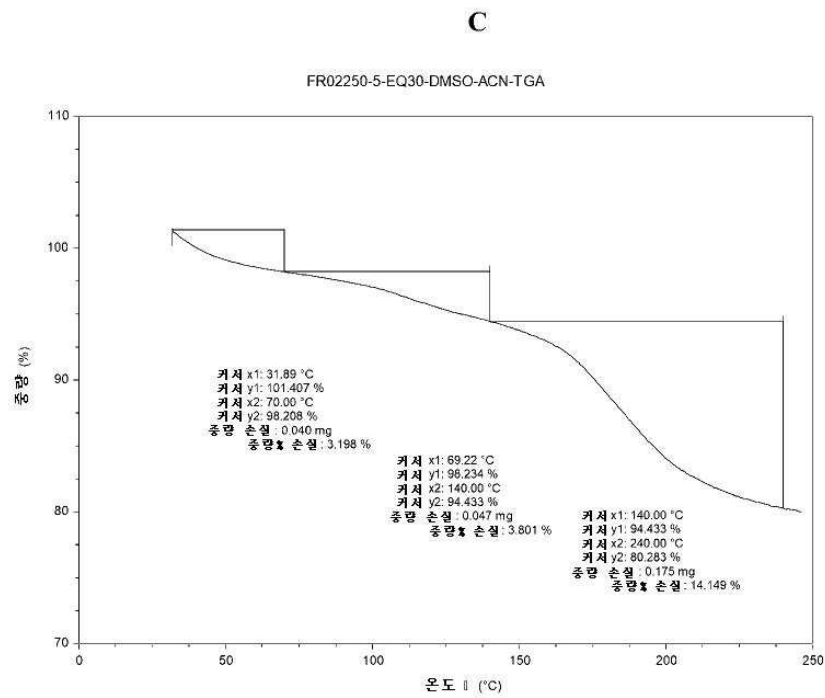
C



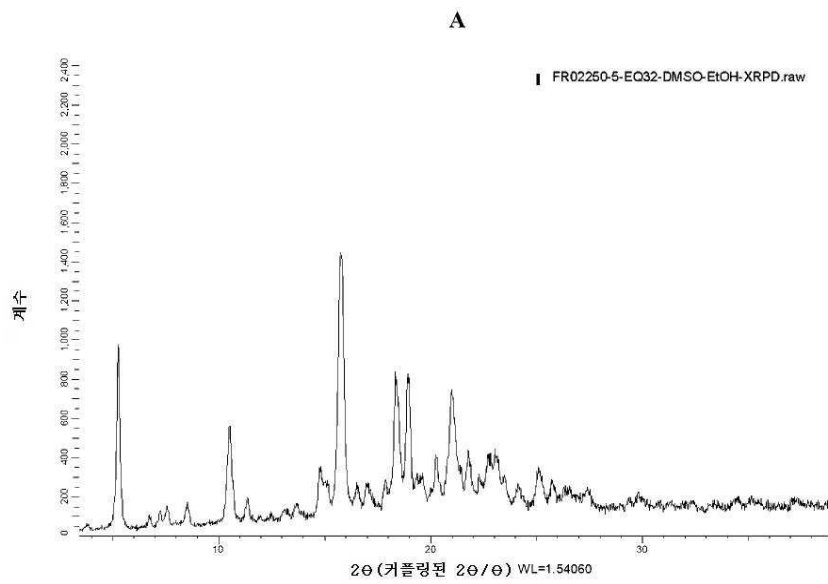
도면26ab



도면26c

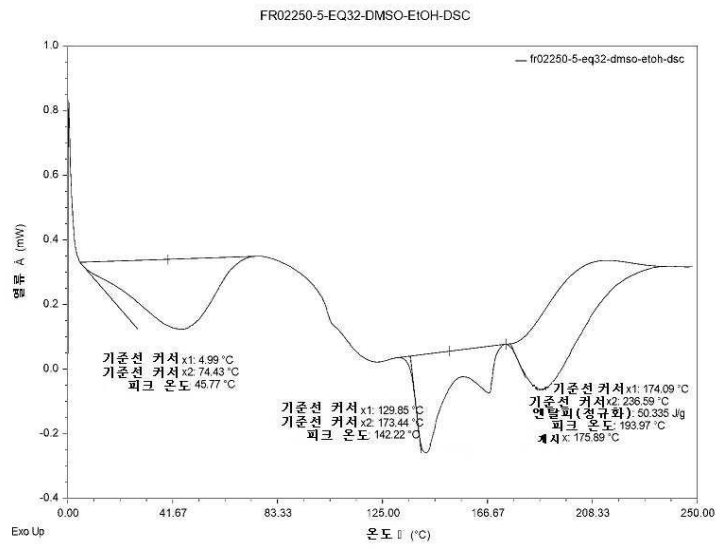


도면27a

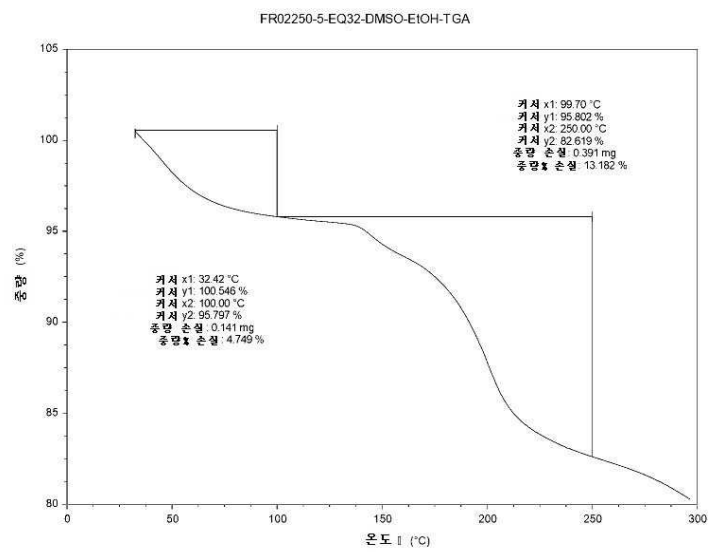


도면27bc

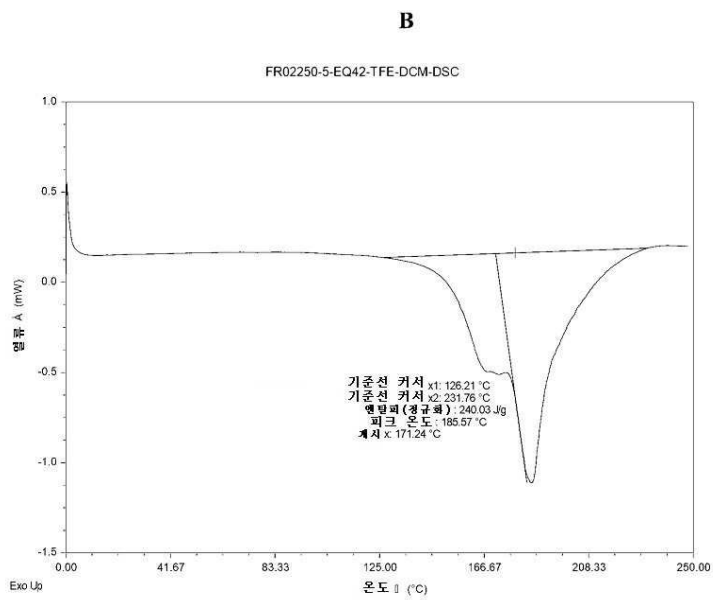
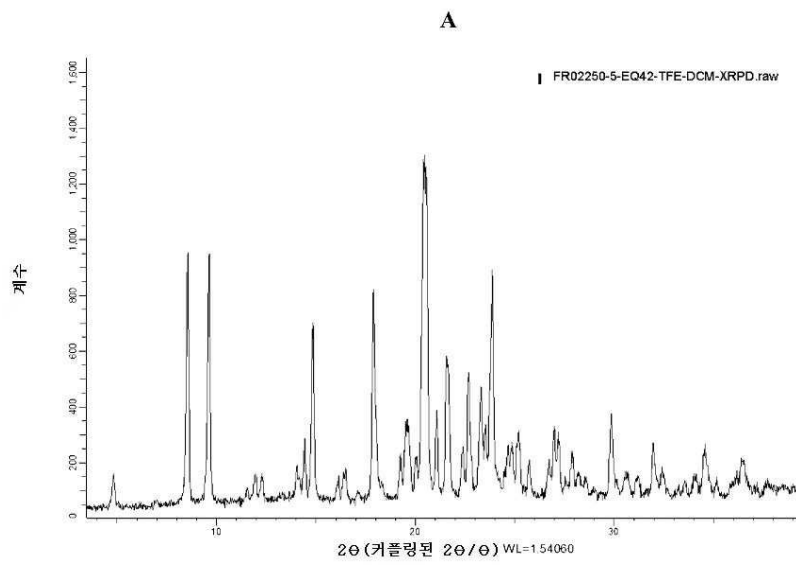
B



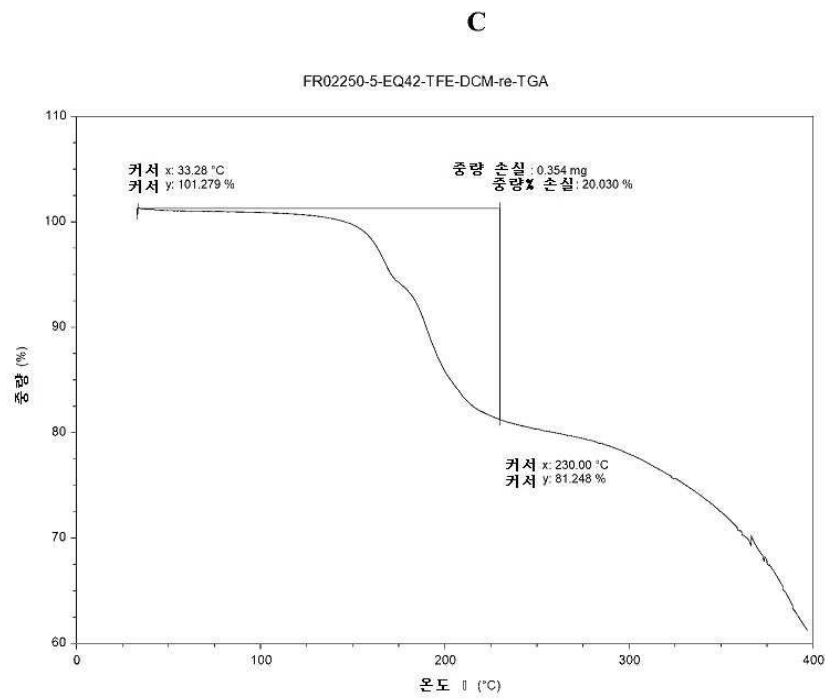
C



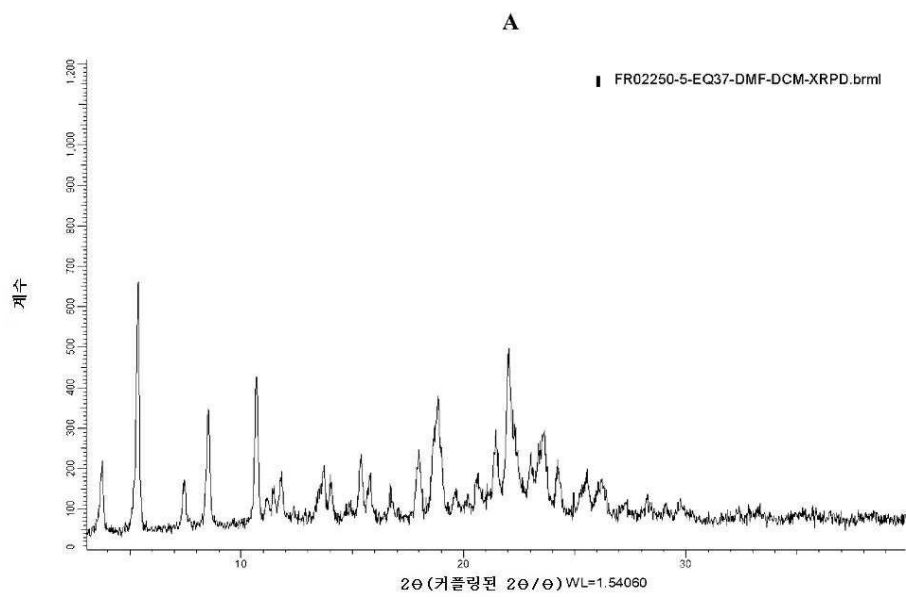
도면28ab



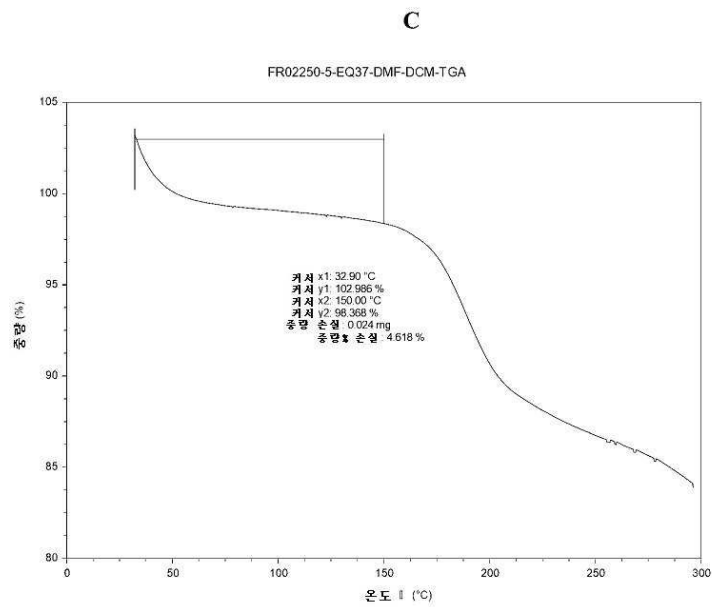
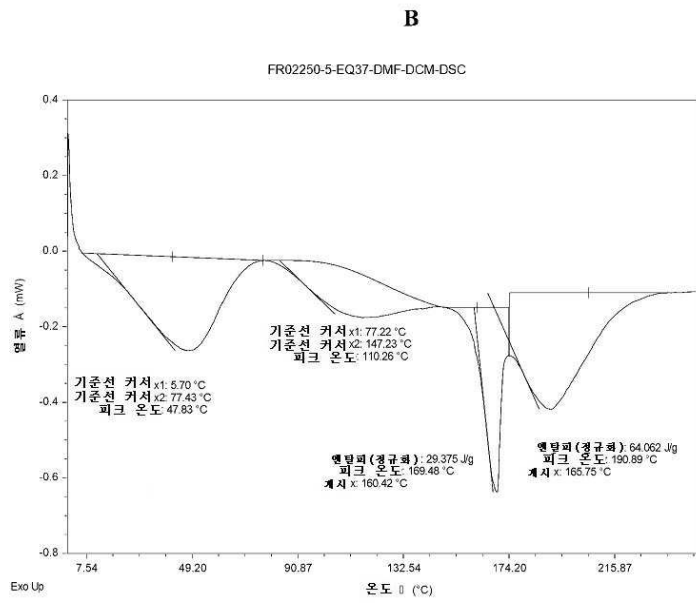
도면28c



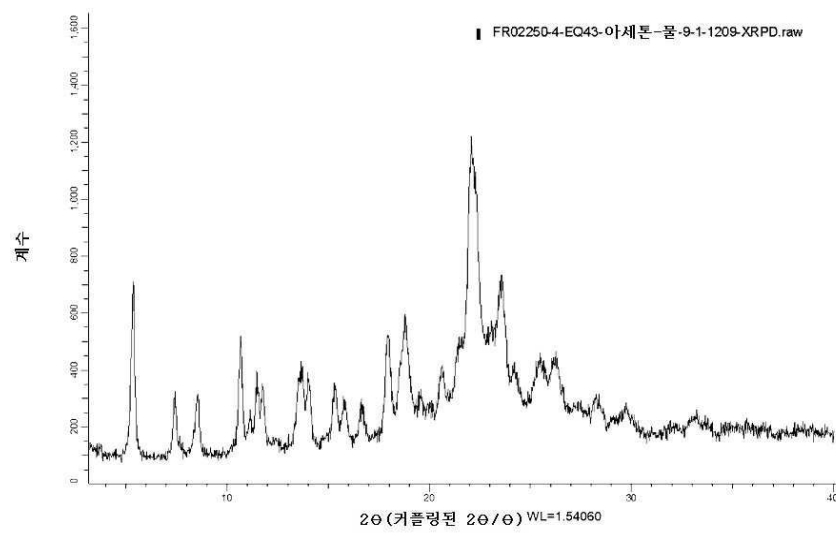
도면29a



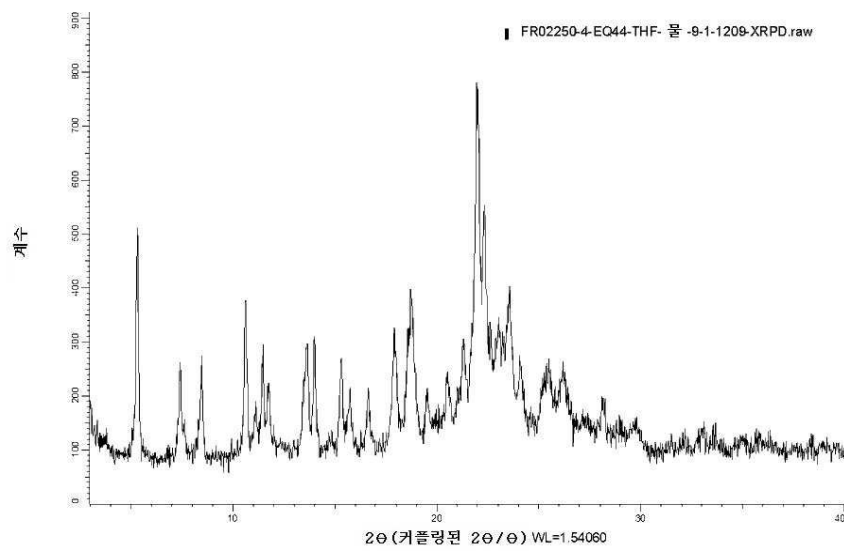
도면29bc



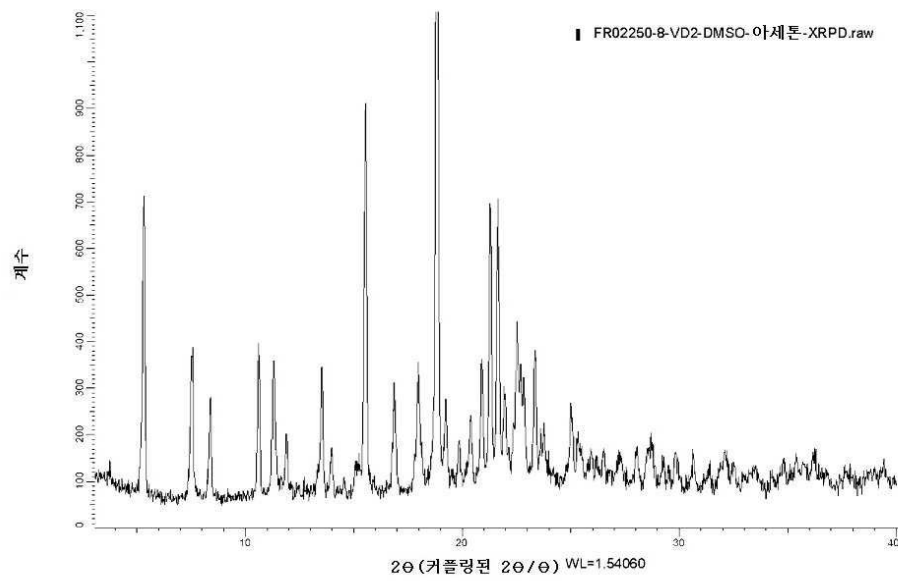
도면30



도면31



도면32



도면33

