



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0008904
(43) 공개일자 2025년01월16일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>C07F 9/6558</i> (2006.01) <i>A61K 31/675</i> (2006.01)
 <i>A61K 45/06</i> (2006.01) <i>A61P 1/16</i> (2006.01)
 <i>A61P 29/00</i> (2023.01) <i>A61P 3/10</i> (2006.01)
 <i>A61P 35/00</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>C07F 9/65583</i> (2013.01)
 <i>A61K 31/675</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2024-7040652
 (22) 출원일자(국제) 2023년05월10일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2024년12월06일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2023/021659
 (87) 국제공개번호 WO 2023/220123
 국제공개일자 2023년11월16일
 (30) 우선권주장
 63/341,289 2022년05월12일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 길리어드 사이언시즈, 인코포레이티드
 미국 캘리포니아 94404 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333</p> <p>(72) 발명자
 카라, 어니스트 에이.
 미국 96778 하와이 파호아 파호아 빌리지 로드 15-2660 스위트 203-511
 찬, 리나
 미국 94404 캘리포니아 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333 길리어드 사이언시즈 인코포레이티드 내
 사이토, 룰랜드 디.
 미국 94404 캘리포니아 샌마테오 브릿지포인트 파크웨이 2201 아파트먼트 335</p> <p>(74) 대리인
 양영준, 이상남</p> |
|--|---|

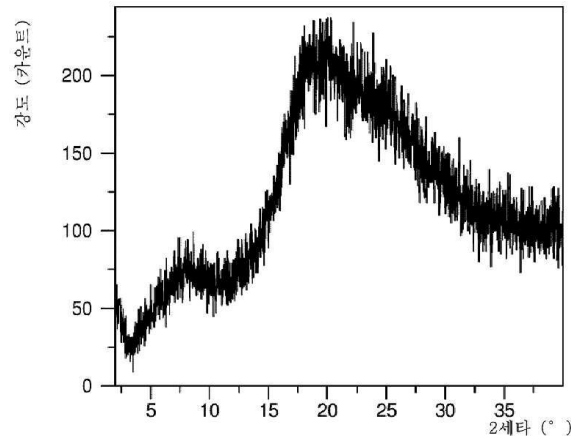
전체 청구항 수 : 총 62 항

(54) 발명의 명칭 **COT를 조절하기 위한 화합물의 고체 형태**

(57) 요약

본원에는 Cot를 조절하는 데 유용한 화합물의 고체 형태가 개시된다. 본 개시내용은 또한 본원에 개시된 고체 형태 중 하나 이상을 함유하는 약학적 조성물, 및 Cot에 의해 매개되는 병태의 치료에서 고체 형태를 사용하는 방법에 관한 것이다. 본 개시내용은 또한 이러한 고체 형태를 얻기 위한 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61P 1/16 (2018.01)

A61P 29/00 (2023.02)

A61P 3/10 (2018.01)

A61P 35/00 (2018.01)

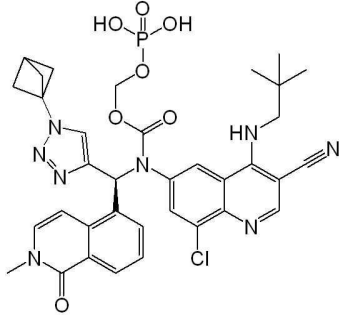
C07B 2200/13 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I 형태 II의 고체 형태로서, 화학식 I은 하기 구조를 갖는, 고체 형태:



(I).

청구항 2

제1항에 있어서, 7.4, 9.4, 및 10.6도 2θ , ± 0.2 도 2θ 에서 2θ -반사를 갖는 X선 회절 패턴을 특징으로 하는 고체 형태.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 8.8, 12.3, 및 26.1도 2θ , ± 0.2 도 2θ 에서 2θ -반사를 추가로 포함하는 X선 회절 패턴을 특징으로 하는 고체 형태.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 14.7, 18.1, 및 22.4도 2θ , ± 0.2 도 2θ 에서 2θ -반사를 추가로 포함하는 X선 회절 패턴을 특징으로 하는 고체 형태.

청구항 5

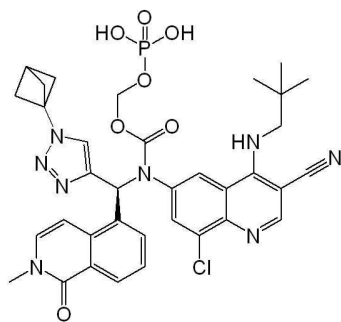
제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 도 7에 제시된 바와 같은 X선 회절 패턴을 갖는 고체 형태.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 도 8에 제시된 바와 같은 전체 패턴 폴리 리파인먼트 회절도(whole pattern Pawley Refinement diffractogram)를 갖는 고체 형태.

청구항 7

화학식 I 형태 III의 고체 형태로서, 화학식 I은 하기 구조를 갖는, 고체 형태:



(I).

청구항 8

제7항에 있어서, 7.8, 9.8, 및 10.7도 2θ , ± 0.2 도 2θ 에서 2θ -반사를 갖는 X선 회절 패턴을 특징으로 하는 고체 형태.

청구항 9

제7항 또는 제8항에 있어서, 8.9, 12.5, 및 20.1도 2θ , ± 0.2 도 2θ 에서의 2θ -반사를 추가로 포함하는 X선 회절 패턴을 특징으로 하는 고체 형태.

청구항 10

제7항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 15.5, 18.2, 및 22.9도 2θ , ± 0.2 도 2θ 에서의 2θ -반사를 추가로 포함하는 X선 회절 패턴을 특징으로 하는 고체 형태.

청구항 11

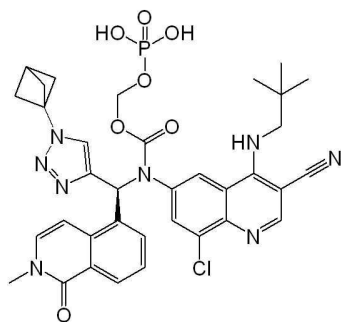
제7항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 도 11에 실질적으로 제시된 바와 같은 X선 회절 패턴을 갖는 고체 형태.

청구항 12

제7항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 도 14에 실질적으로 제시된 바와 같은 동적 증기 흡착 등온선을 갖는 고체 형태.

청구항 13

화학식 I 형태 IV의 고체 형태로서, 화학식 I은 하기 구조를 갖는, 고체 형태:



(I).

청구항 14

제13항에 있어서, 8.0, 18.1, 및 20.0도 2θ , ± 0.2 도 2θ 에서 2θ -반사를 갖는 X선 회절 패턴을 특징으로 하

는 고체 형태.

청구항 15

제13항 또는 제14항에 있어서, 9.0, 9.9, 및 10.8도 2θ , ± 0.2 도 2θ 에서 2θ -반사를 추가로 포함하는 X선 회절 패턴을 특징으로 하는 고체 형태.

청구항 16

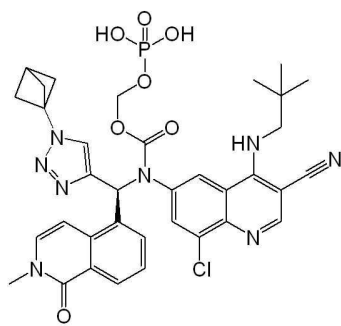
제13항 내지 제15항에 있어서, 15.6, 22.8, 및 24.9도 2θ , ± 0.2 도 2θ 에서 2θ -반사를 추가로 포함하는 X선 회절 패턴을 특징으로 하는 고체 형태.

청구항 17

제13항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 도 16에 실질적으로 제시된 바와 같은 X선 회절 패턴을 갖는 고체 형태.

청구항 18

화학식 I 형태 VII의 고체 형태로서, 화학식 I은 하기 구조를 갖는, 고체 형태:



(I).

청구항 19

제18항에 있어서, 6.2, 8.4, 및 22.6도 2θ , ± 0.2 도 2θ 에서 2θ -반사를 갖는 X선 회절 패턴을 특징으로 하는 고체 형태.

청구항 20

제18항 또는 제19항에 있어서, 10.3, 10.9, 및 11.7도 2θ , ± 0.2 도 2θ 에서의 2θ -반사를 추가로 포함하는 X선 회절 패턴을 특징으로 하는 고체 형태.

청구항 21

제18항 내지 제20항에 있어서, 16.1, 16.4, 및 17.3도 2θ , ± 0.2 도 2θ 에서 2θ -반사를 추가로 포함하는 X선 회절 패턴을 특징으로 하는 고체 형태.

청구항 22

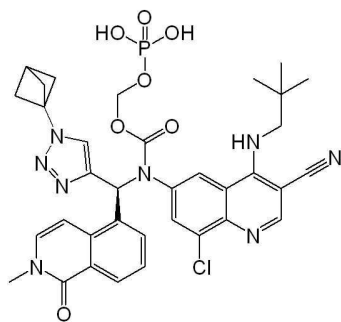
제18항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 도 22에 제시된 바와 같은 X선 회절 패턴을 갖는 고체 형태.

청구항 23

제18항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 열중량 분석 - 질량 분석법에 적용되는 경우 약 50 내지 125°C의 온도에서 약 2.9 wt%의 질량 손실을 갖는 고체 형태.

청구항 24

화학식 I 형태 IX의 고체 형태로서, 화학식 I은 하기 구조를 갖는, 고체 형태



(I).

청구항 25

제24항에 있어서, 7.2, 5.8, 및 5.7도 2θ , ± 0.2 도 2θ 에서 2θ -반사를 갖는 X선 회절 패턴을 특징으로 하는 고체 형태.

청구항 26

제24항 또는 제25항에 있어서, 10.7, 15.3, 및 17.1도 2θ , ± 0.2 도 2θ 에서의 2θ -반사를 추가로 포함하는 X선 회절 패턴을 특징으로 하는 고체 형태.

청구항 27

제24항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 7.4, 10.0, 및 8.9도 2θ , ± 0.2 도 2θ 에서 2θ -반사를 추가로 포함하는 X선 회절 패턴을 특징으로 하는 고체 형태.

청구항 28

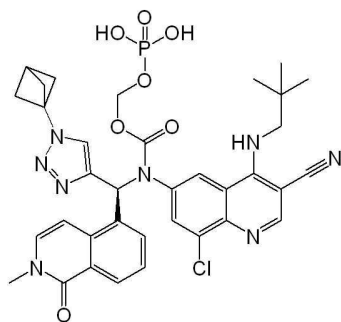
제24항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 도 24에 제시된 바와 같은 X선 회절 패턴을 갖는 고체 형태.

청구항 29

제24항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 열중량 분석 - 질량 분석법에 적용되는 경우 30℃에서 약 6.3%의 질량 손실을 갖는 화학식 I 형태 IX.

청구항 30

화학식 I S-만델레이트 형태 A의 고체 형태로서, 화학식 I은 하기 구조를 갖는, 고체 형태:



(I).

청구항 31

제30항에 있어서, 5.5, 5.7, 및 6.3도 2θ , ± 0.2 도 2θ 에서 2θ -반사를 갖는 X선 회절 패턴을 특징으로 하는

고체 형태.

청구항 32

제30항 또는 제31항에 있어서, 11.4, 16.6, 및 20.8도 2θ , ± 0.2 도 2θ 에서의 2θ -반사를 추가로 포함하는 X선 회절 패턴을 특징으로 하는 고체 형태.

청구항 33

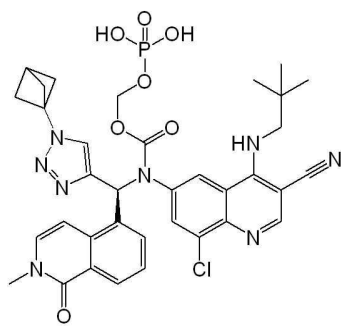
제30항 내지 제32항에 있어서, 10.0, 10.4, 및 19.0도 2θ , ± 0.2 도 2θ 에서 2θ -반사를 추가로 포함하는 X선 회절 패턴을 특징으로 하는 고체 형태.

청구항 34

제30항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 도 64에 제시된 바와 같은 X선 회절 패턴을 갖는 고체 형태.

청구항 35

화학식 I S-만델레이트 형태 B의 고체 형태로서, 화학식 I은 하기 구조를 갖는, 고체 형태:



(I).

청구항 36

제35항에 있어서, 5.7, 6.2, 및 22.6도 2θ , ± 0.2 도 2θ 에서 2θ -반사를 갖는 X선 회절 패턴을 특징으로 하는 고체 형태.

청구항 37

제35항 또는 제36항에 있어서, 8.0, 8.4, 및 11.7도 2θ , ± 0.2 도 2θ 에서의 2θ -반사를 추가로 포함하는 X선 회절 패턴을 특징으로 하는 고체 형태.

청구항 38

제35항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 13.5, 16.0, 및 16.6도 2θ , ± 0.2 도 2θ 에서 2θ -반사를 추가로 포함하는 X선 회절 패턴을 특징으로 하는 고체 형태.

청구항 39

제35항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 도 65에 실질적으로 제시된 바와 같은 X선 회절 패턴을 갖는 고체 형태.

청구항 40

제35항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 약 50℃ 내지 약 75℃에서의 제1 흡열 이벤트 및 약 150℃에서의 제2 흡열 이벤트를 포함하는 시차 주사 열량계 열분석도를 갖는 고체 형태.

청구항 41

제35항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 도 66에 실질적으로 제시된 바와 같은 시차 주사 열량계 열분석도

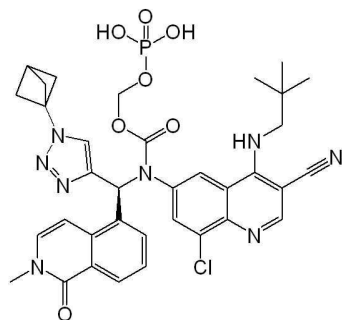
를 갖는 고체 형태.

청구항 42

제35항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 도 67에 실질적으로 제시된 바와 같은 열중량 분석을 갖는 고체 형태.

청구항 43

화학식 I R-만테레이트 형태 A의 고체 형태로서, 화학식 I은 하기 구조를 갖는, 고체 형태:



(I).

청구항 44

제43항에 있어서, 5.7, 5.4, 및 16.5도 2θ , ± 0.2 도 2θ 에서 2θ -반사를 갖는 X선 회절 패턴을 특징으로 하는 고체 형태.

청구항 45

제43항 또는 제44항에 있어서, 6.2, 7.8, 및 11.5도 2θ , ± 0.2 도 2θ 에서의 2θ -반사를 추가로 포함하는 X선 회절 패턴을 특징으로 하는 고체 형태.

청구항 46

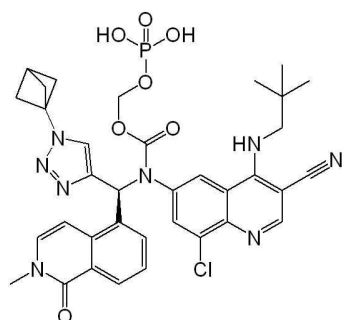
제43항 내지 제45항에 있어서, 10.5, 13.4, 및 18.5도 2θ , ± 0.2 도 2θ 에서 2θ -반사를 추가로 포함하는 X선 회절 패턴을 특징으로 하는 고체 형태.

청구항 47

제43항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 도 92에 실질적으로 제시된 바와 같은 X선 회절 패턴을 갖는 고체 형태.

청구항 48

화학식 I R-만테레이트 형태 B의 고체 형태로서, 화학식 I은 하기 구조를 갖는, 고체 형태:



(I).

청구항 49

제48항에 있어서, 6.2, 8.3, 및 22.4도 2θ , ± 0.2 도 2θ 에서 2θ -반사를 갖는 X선 회절 패턴을 특징으로 하는 고체 형태.

청구항 50

제48항 또는 제49항에 있어서, 15.9, 16.3, 및 17.0도 2θ , ± 0.2 도 2θ 에서의 2θ -반사를 추가로 포함하는 X선 회절 패턴을 특징으로 하는 고체 형태.

청구항 51

제48항 내지 제50항에 있어서, 10.0, 10.8, 및 11.6도 2θ , ± 0.2 도 2θ 에서 2θ -반사를 추가로 포함하는 X선 회절 패턴을 특징으로 하는 고체 형태.

청구항 52

제48항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 도 77에 제시된 바와 같은 X선 회절 패턴을 갖는 고체 형태.

청구항 53

제48항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 약 50℃에서 개시하는 제1 흡열 및 약 150℃에서 개시하는 제2 흡열을 포함하는 시차 주사 열량계 열분석도를 갖는 고체 형태.

청구항 54

제48항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 도 78에 실질적으로 제시된 바와 같은 시차 주사 열량계 열분석도를 갖는 고체 형태.

청구항 55

제48항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 도 79에 실질적으로 제시된 바와 같은 열중량 분석을 갖는 고체 형태.

청구항 56

치료적 유효량의 제1항 내지 제55항 중 어느 한 항의 고체 형태 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 57

제56항에 있어서, 1종 내지 3종의 추가의 치료제를 추가로 포함하는 약학적 조성물.

청구항 58

제57항에 있어서, 추가 치료제 중 적어도 하나는 염증성 질환에 대해 활성인, 약학적 조성물.

청구항 59

제56항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적 조성물은 단위 투여 형태인, 약학적 조성물.

청구항 60

제59항에 있어서, 단위 투여 형태는 정제인, 약학적 조성물.

청구항 61

간 질환을 치료하기 위한, 제1항 내지 제60항 중 어느 한 항의 고체 형태 또는 약학적 조성물의 용도.

청구항 62

질환 또는 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에서 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 치료적 유효량의 Cot를 조절하는 데 유용한 화합물을 투여하는 단계를 포함하며, 질환 또는 장애는 암, 당뇨병, 염증성 질환 또는 간 질환이고, Cot를 조절하는 데 유용한 화합물은 제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 따른 고체 형태인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

교차 참조

[0002]

본 출원은 2022년 5월 12일자로 출원된 미국 임시 출원 제63/341,289호의 우선권을 주장하며, 이는 모든 목적을 위해 그 전체 내용이 본원에 포함된다.

[0003]

기술분야

[0004]

본 개시내용은 Cot(캔서 오사카 티로이드(cancer Osaka thyroid))의 조절에 유용한 화합물의 고체 형태 및 이의 약학적 제형 및 치료 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0005]

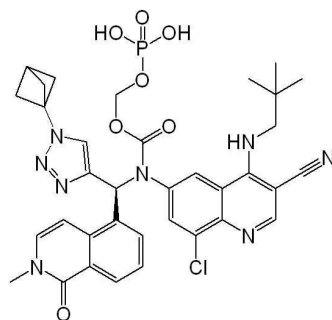
Cot(캔서 오사카 티로이드) 단백질은 MAP 키나제 키나제 키나제(MAP3K) 패밀리의 구성원인 세린/트레오닌 키나제이다. 이는 또한 "Tp12"(종양 진행 유전자좌), "MAP3K8"(미토겐-활성화된 단백질 키나제 키나제 키나제 8) 또는 "EST"(유일 육종 형질전환체)로도 알려져 있다. Cot는 세포에서 그의 종양원성 형질전환 활성화에 의해 확인되었으며, 종양원성 및 염증성 경로를 조절하는 것으로 밝혀졌다.

[0006]

Cot는 MEK-ERK 경로에서 상류에 있는 것으로 알려져 있으며, LPS 유발 종양 괴사 인자- α (TNF- α) 생성에 필수적이다. Cot는 TNF α 의 생성과 신호전달 모두에 관여하는 것으로 밝혀졌다. TNF α 는 염증유발성(pro-inflammatory) 사이토카인이며, 염증성 질환, 예컨대 류마티스 관절염(RA), 다발성 경화증(MS), 염증성 장 질환(IBD), 당뇨병, 패혈증, 건선, TNF α 발현의 조절부전 및 이식편 거부에 있어서 중요한 역할을 한다.

[0007]

캔서 오사카 티로이드(Cot) 단백질에 결합하는 화합물은 Cot의 조절제로서 작용할 수 있다. Cot 조절제는 Cot의 결합을 통해서 질환 및 병태를 치료 및/또는 예방하는 데 유용하다. Cot를 조절하는 데 유용한 하나의 화합물은 하기 화학식 I의 화합물이다:



[0008]

(I)

[0009]

[0010]

Cot를 조절하는 데 유용한 다수의 화합물이 알려져 있지만, 당업계에서는 바람직한 특성, 예컨대, 양호한 물리적 및 화학적 안정성, 양호한 수용해도 및 양호한 생체이용률을 갖는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 물리적으로 안정적인 형태가 바람직하다. 예를 들어, 안정성, 다양한 약리학 반응, 약물 간 상호 작용, pH 효과, 식품 효과 및/또는 경구 생체이용률의 과제를 해결하는 약학적 조성물이 바람직하다.

[0011]

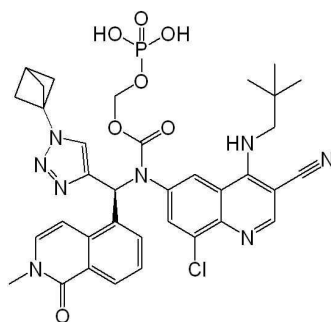
따라서, 화합물의 제형, 치료 용도, 제조 및 저장에 적합한 화학적 및 물리적 안정성을 갖는 화학식 I 화합물의 안정적인 형태에 대한 필요성이 존재한다.

[0012]

고체 형태는 의학적 또는 약학적 용도에 적합할 수 있는 특정 조건에서 생체이용률, 안정성, 순도 및/또는 제조 가능성과 같은 특성을 가질 수 있다.

발명의 내용

[0013] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 하기 화학식 I의 고체 형태:



[0014]

[0015] **화학식 I**

[0016] 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 및 수화물에 관한 것이다.

[0017] 이들 형태는 예를 들어, 염증성 질환 또는 병태, 예컨대, 류마티스 관절염(RA: rheumatoid arthritis), 루푸스, 골관절염(OA: osteoarthritis), 또는 염증성 장 질환(IBM: inflammatory bowel disease), 예컨대, 궤양성 대장염(UC: ulcerative colitis) 또는 크론병(CD: Crohn's disease), 비알코올성 지방간염(NASH: non-alcoholic steatohepatitis), 원발성 경화성 담관염(PSC: primary sclerosing cholangitis), 특발성 폐 섬유증(IPF: idiopathic pulmonary fibrosis), 간질성 폐 질환(ILD: interstitial lung disease), 당뇨병성 신장 질환(DKD: diabetic kidney disease) 또는 만성 신장 질환(CKD: chronic kidney disease)을 앓고 있는 인간 환자의 치료에 유용하다. 본 개시내용의 고체 형태는 염증성 질환의 치료를 위한 의약의 제조에 유용할 수 있다. 본 개시내용의 고체 형태는 Cot를 조절하는 데 사용될 수 있다.

[0018] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 무정형 화학식 I에 관한 것이다.

[0019] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 I 형태 I에 관한 것이다.

[0020] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 I 형태 II에 관한 것이다.

[0021] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 I 형태 III에 관한 것이다.

[0022] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 I 형태 IV에 관한 것이다.

[0023] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 I 형태 V에 관한 것이다.

[0024] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 I 형태 VI에 관한 것이다.

[0025] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 I 형태 VII에 관한 것이다.

[0026] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 I 형태 VIII에 관한 것이다.

[0027] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 I 형태 IX에 관한 것이다.

[0028] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 I 형태 X에 관한 것이다.

[0029] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 I 형태 XI에 관한 것이다.

[0030] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 I 형태 XII에 관한 것이다.

[0031] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 I 형태 XIII에 관한 것이다.

[0032] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 I 형태 XIV에 관한 것이다.

[0033] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 I 형태 XV에 관한 것이다.

[0034] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 I 2-(4-히드록시벤조일) 벤조에이트에 관한 것이다.

[0035] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 I 바닐레이트에 관한 것이다.

[0036] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 I 히푸레이트에 관한 것이다.

- [0037] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 I 말레이이트에 관한 것이다.
- [0038] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 I 글리옥실레이트에 관한 것이다.
- [0039] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 I L-피로글루타메이트에 관한 것이다.
- [0040] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 I 2-나프탈렌 설포네이트에 관한 것이다.
- [0041] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 I 1-나프탈렌 설포네이트에 관한 것이다.
- [0042] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 I 1-히드록시-2-나프토에이트에 관한 것이다.
- [0043] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 I S-만텔레이트에 관한 것이다.
- [0044] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 I 겐티세이트에 관한 것이다.
- [0045] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 I 시트레이트에 관한 것이다.
- [0046] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 I R-만텔레이트에 관한 것이다.
- [0047] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 I 벤조에이트에 관한 것이다.
- [0048] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 I 메틸파라베네이트에 관한 것이다.
- [0049] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 I 카페에이트에 관한 것이다.
- [0050] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 I 글리콜레이트에 관한 것이다.
- [0051] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 I α -케토부티레이트에 관한 것이다.
- [0052] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 I 피루베이트에 관한 것이다.
- [0053] 일부 실시형태에서, 약학적 조성물은 치료적 유효량의 화학식 I의 고체 형태를 포함한다.

도면의 간단한 설명

- [0054] 도 1은 무정형 화학식 I의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 2는 무정형 화학식 I의 DSC 온도기록도를 도시한다.
- 도 3은 무정형 화학식 I의 TGA 온도기록도를 도시한다.
- 도 4는 무정형 화학식 I의 DVS 등온선을 도시한다.
- 도 5는 화학식 I 형태 I의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 6은 화학식 I 형태 I의 DSC 온도기록도를 도시한다.
- 도 7은 화학식 I 형태 II의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 8은 화학식 I 형태 II(85% RH)의 전체 패턴 폴리 리파인먼트(Whole Pattern Pawley Refinement)를 도시한다.
- 도 9는 화학식 I 형태 II의 DVS 등온선을 도시한다.
- 도 10은 RH 대 스캔을 도시한 VH-XRD 데이터를 도시한다.
- 도 11은 화학식 I 형태 III(RH 36%; KF 2.3% 물)의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 12는 40% RH에서 얻은 XRPD의 화학식 I 형태 III의 VH-XRD 데이터를 도시한다.
- 도 13은 40% RH에서 화학식 I 형태 III의 전체 패턴 폴리 리파인먼트를 도시한다.
- 도 14는 화학식 I 형태 III의 DVS 등온선을 도시한다.
- 도 15는 0% RH에서 화학식 I 형태 IV에 대한 전체 패턴 폴리 리파인먼트를 도시한다.
- 도 16은 5% RH에서 화학식 I 형태 IV의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 17은 화학식 I 형태 V의 XRPD 패턴을 도시한다.

- 도 18은 화학식 I 형태 V의 DSC 온도기록도를 도시한다.
- 도 19는 화학식 I 형태 VI의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 20은 화학식 I 형태 VI의 XRPD 패턴의 확대도를 도시한다.
- 도 21은 화학식 I 형태 VI의 DSC 온도기록도를 도시한다.
- 도 22는 화학식 I 형태 VII의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 23는 화학식 I 형태 VIII의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 24는 화학식 I 형태 IX의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 25는 화학식 I 형태 X의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 26은 화학식 I 형태 XI의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 27은 화학식 I 형태 XII의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 28은 화학식 I 형태 XIII의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 29는 화학식 I 형태 XIV의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 30은 화학식 I 형태 XV의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 31은 화학식 I 2-(4-히드록시벤조일) 벤조에이트 형태 A의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 32는 화학식 I 2-(4-히드록시벤조일) 벤조에이트 형태 B의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 33은 화학식 I 2-(4-히드록시벤조일) 벤조에이트 형태 B의 DSC 온도기록도를 도시한다.
- 도 34는 화학식 I 2-(4-히드록시벤조일) 벤조에이트 형태 B의 TGA 온도기록도를 도시한다.
- 도 35는 화학식 I 바닐레이트 형태 A의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 36은 화학식 I 바닐레이트 형태 B의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 37은 화학식 I 바닐레이트 형태 B의 DSC 온도기록도를 도시한다.
- 도 38은 화학식 I 바닐레이트 형태 B의 TGA의 온도기록도를 도시한다.
- 도 39는 화학식 I 히푸레이트 형태 A의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 40은 화학식 I 히푸레이트 형태 B의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 41은 화학식 I 히푸레이트 형태 B의 DSC 온도기록도를 도시한다.
- 도 42는 화학식 I 히푸레이트 형태 B의 TGA 온도기록도를 도시한다.
- 도 43은 화학식 I 형태 I 말레에이트 형태 A의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 44는 화학식 I 말레에이트 형태 B의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 45는 화학식 I 말레에이트 형태 B의 DSC 온도기록도를 도시한다.
- 도 46은 화학식 I 말레에이트 형태 B의 TGA 온도기록도의 도시한다.
- 도 47은 화학식 I 글리옥실레이트 형태 A의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 48은 화학식 I 글리옥실레이트 형태 B의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 49는 화학식 I 글리옥실레이트 형태 B의 DSC 온도기록도를 도시한다.
- 도 50은 화학식 I 글리옥실레이트 형태 B의 TGA 온도기록도를 도시한다.
- 도 51은 화학식 I L-피로글루타메이트(습윤 케이크)의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 52는 화학식 I L-피로글루타메이트(공기 건조됨)의 DSC 온도기록도를 도시한다.
- 도 53은 화학식 I 2-나프탈렌 설풀레이트(습윤 케이크)의 XRPD 패턴을 도시한다.

- 도 54는 화학식 I 2-나프탈렌 설포네이트(공기 건조됨)의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 55는 화학식 I 2-나프탈렌 설포네이트(공기 건조됨)의 DSC 온도기록도를 도시한다.
- 도 56은 화학식 I 2-나프탈렌 설포네이트(공기 건조됨)의 TGA 온도기록도를 도시한다.
- 도 57은 화학식 I 1-나프탈렌 설포네이트(습윤 케이크)의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 58은 화학식 I 1-나프탈렌 설포네이트(공기 건조됨)의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 59는 화학식 I 1-나프탈렌 설포네이트(공기 건조됨)의 DSC 온도기록도를 도시한다.
- 도 60은 화학식 I 1-히드록시-2-나프토에이트(습윤 케이크)의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 61은 화학식 I 1-히드록시-2-나프토에이트(공기 건조됨)의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 62는 화학식 I 1-히드록시-2-나프토에이트(공기 건조됨)의 DSC 온도기록도를 도시한다.
- 도 63은 화학식 I 1-히드록시-2-나프토에이트(공기 건조됨)의 TGA 온도기록도를 도시한다.
- 도 64는 화학식 I S-만텔레이트 형태 A의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 65는 화학식 I S-만텔레이트 형태 B의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 66은 화학식 I S-만텔레이트 형태 B의 DSC 온도기록도를 도시한다.
- 도 67은 화학식 I S-만텔레이트 형태 B의 TGA 온도기록도를 도시한다.
- 도 68은 화학식 I 겐티세이트(습윤 케이크)의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 69는 화학식 I 겐티세이트(공기 건조됨)의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 70은 화학식 I 겐티세이트(공기 건조됨)의 DSC 온도기록도를 도시한다.
- 도 71은 화학식 I 겐티세이트(공기 건조됨)의 TGA 온도기록도를 도시한다.
- 도 72는 화학식 I 시트레이트(습윤 케이크)의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 73은 화학식 I 시트레이트(공기 건조됨)의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 74는 화학식 I 시트레이트(공기 건조됨)의 DSC 온도기록도를 도시한다.
- 도 75는 화학식 I 시트레이트(공기 건조됨)의 TGA 온도기록도를 도시한다.
- 도 76은 화학식 I R-만텔레이트 형태 A의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 77은 화학식 I R-만텔레이트 형태 B의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 78은 화학식 I R-만텔레이트 형태 B의 DSC 온도기록도를 도시한다.
- 도 79는 화학식 I R-만텔레이트 형태 B의 TGA 온도기록도를 도시한다.
- 도 80은 화학식 I 벤조에이트 형태 A의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 81은 화학식 I 벤조에이트 형태 B의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 82는 화학식 I 벤조에이트 형태 B의 DSC 온도기록도를 도시한다.
- 도 83은 화학식 I 벤조에이트 형태 B의 TGA 온도기록도를 도시한다.
- 도 84는 화학식 I 메틸파라베네이트 형태 A의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 85는 화학식 I 메틸파라베네이트 형태 B의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 86은 화학식 I 메틸파라베네이트 형태 B의 DSC 온도기록도를 도시한다.
- 도 87은 화학식 I 메틸파라베네이트 형태 B의 TGA 온도기록도를 도시한다.
- 도 88은 화학식 I 카페에이트(습윤 케이크)의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 89는 화학식 I 카페에이트(공기 건조됨)의 XRPD 패턴을 도시한다.

도 90은 화학식 I 카페에이트(공기 건조됨)의 DSC 온도기록도를 도시한다.

도 91은 화학식 I 카페에이트(공기 건조됨)의 TGA 온도기록도를 도시한다.

도 92는 화학식 I 글리콜레이트 습윤 케이크의 XRPD 패턴을 도시한다.

도 93은 건조된 화학식 I 글리콜레이트의 XRPD 패턴을 도시한다.

도 94는 화학식 I α -케토부티레이트 습윤 케이크의 XRPD 패턴을 도시한다.

도 95는 건조된 화학식 I α -케토부티레이트의 XRPD 패턴을 도시한다.

도 96은 화학식 I 피루베이트 습윤 케이크의 XRPD 패턴을 도시한다.

도 97은 건조된 화학식 I 피루베이트의 XRPD 패턴을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0055] 하기 설명에서, 본 개시내용의 다양한 실시형태를 완전히 이해하도록 특정한 구체적 세부사항이 제시된다. 하지만, 당업자는, 본 개시내용이 이러한 세부사항 없이 실시될 수 있음을 이해할 것이다. 몇몇 실시형태에 대한 하기 설명은 본 개시내용이 청구된 발명 요지의 예시로서 고려되어야 하고, 첨부된 청구범위를 예시된 구체적인 실시형태로 제한하고자 하지 않는다는 이해 하에 이루어진다. 본 개시내용의 전반에 걸쳐 사용된 제목은 단지 편의를 위해 제공되며, 어떤 식으로든 청구범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 임의의 제목 하에 예시된 실시형태는 임의의 다른 제목 하에 예시된 실시형태와 조합될 수 있다.

[0056] **정의**

[0057] 문맥이 달리 요구하지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위 전반에 걸쳐, 단어 "포함한다" 및 이의 변형, 예컨대 "포함한" 및 "포함하는"은 개방적이고 포괄적인 의미로, 즉 "포함하지만 이로 제한되지 않는"으로 해석되어야 한다.

[0058] 본 명세서 전반에 걸쳐 "하나의 실시형태" 또는 "일 실시형태"에 대한 언급은 실시형태와 관련되어 기재된 특정한 특징, 구조 또는 특성이 본 개시내용의 적어도 하나의 실시형태에 포함됨을 의미한다. 따라서, 본 명세서 전반에 걸쳐 다양한 위치에서 "하나의 실시형태에서" 또는 "일 실시형태에서"라는 구절의 등장이 반드시 모두 동일한 실시형태를 지칭하는 것은 아니다. 나아가, 특정한 특징, 구조 또는 특성은 하나 이상의 실시형태에서 임의의 적합한 방식으로 조합될 수 있다.

[0059] 본 명세서 전체에서 "화합물"을 언급하는 실시형태는 본 명세서에 개시된 화학식 및/또는 화합물의 결정질, 염, 공결정, 수화물, 용매화물 및/또는 무정형 형태를 포함한다. 따라서 "화학식 I의 화합물"이라는 문구의 출현은 무정형 화학식 I; 화학식 I 형태 I; 화학식 I 형태 II; 화학식 I 형태 III; 화학식 I 형태 IV; 화학식 I 형태 V; 화학식 I 형태 VI; 화학식 I 형태 VII; 화학식 I 형태 VIII; 화학식 I 형태 IX; 화학식 I 형태 X; 화학식 I 형태 XI; 화학식 I 형태 XII; 화학식 I 형태 XIII; 화학식 I 형태 XIV; 화학식 I 형태 XV; 화학식 I 2-(4-히드록시벤조일) 벤조에이트; 화학식 I 바닐레이트; 화학식 I 히푸레이트; 화학식 I 말레이트; 화학식 I 글리옥실레이트; 화학식 I L-피로글루타메이트; 화학식 I 2-나프탈렌 설포네이트; 화학식 I 1-나프탈렌 설포네이트; 화학식 I 1-히드록시-2-나프토에이트; 화학식 I S-만델레이트; 화학식 I 겐티세이트; 화학식 I 시트레이트; 화학식 I R-만델레이트; 화학식 I 벤조에이트; 화학식 I 메틸과라베네이트; 화학식 I 카페에이트; 화학식 I 글리콜레이트; 화학식 I α -케토부티레이트; 및/또는 화학식 I 피루베이트를 포함할 수 있다.

[0060] 본원에 개시된 본 개시내용은 또한 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체된 하나 이상의 원자를 가짐으로써 동위원소로 표지된 모든 약학적으로 허용 가능한 화학식 I의 화합물을 포함하는 것을 의미한다. 개시된 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 각각, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I 및 ^{125}I 와 같은 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소, 염소 및 요오드의 동위원소를 포함한다. 이들 방사성표지 화합물은 예를 들어, 작용 부위 또는 작용 모드, 또는 약리학적으로 중요한 작용 부위에 대한 결합 친화성을 특징분석함으로써 화합물의 유효성을 결정하거나 측정하는 것을 돕는 데 유용할 수 있다. 특정한 동위원소 표지된 화학식 I의 화합물, 예를 들어 방사성 동위원소를 포함하는 화합물은 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에 유용하다. 방사성 동위원소 삼중수소, 즉, ^3H 및 탄소-14, 즉 ^{14}C 는 혼입이 용이하고 검출이 용이하다는 점에서 이러한 목적에 특히 유용하다.

- [0061] 중수소, 즉 ^2H 와 같은 보다 무거운 동위원소로의 치환은 보다 큰 대사적 안정성에 의한 특정 치료상의 이점을 제공할 수 있다. 예를 들어, 생체내 반감기가 증가하거나, 필요 투여량이 감소될 수 있다. 그러므로, 상황에 따라서는 더 무거운 동위원소가 바람직할 수 있다.
- [0062] 양전자 방출 동위원소, 예컨대 ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O , 및 ^{13}N 으로의 치환은 기질 수용체 점유를 시험하기 위한 양전자 방출 단층촬영(PET) 연구에 유용할 수 있다. 화학식 I의 동위원소 표지 화합물은 일반적으로 당업자에게 알려진 통상의 기법에 의해 또는 이전에 이용된 비표지 시약 대신에 적절한 동위원소 표지 시약을 사용하여 하기 제시되는 실시예에 기재된 것들과 유사한 과정에 의해 제조될 수 있다.
- [0063] "안정적인 화합물" 및 "안정적인 구조"는 반응 혼합물에서 유용한 순도 수준으로 단리하고 효능이 있는 치료제로 제형화하는 데 충분히 견고한 화합물을 나타내는 것을 의미한다.
- [0064] "임의적인" 또는 "임의로"는 후속적으로 기재된 사건 또는 상황이 발생할 수 있거나 발생하지 않을 수 있고, 설명이 상기 사건 또는 상황이 발생하는 경우 및 발생하지 않는 경우를 포함함을 의미한다. 예를 들어, "임의로 치환된 아틸"은 아틸 라디칼이 치환될 수 있거나 치환되지 않을 수 있고, 상세한 설명에는 치환된 아틸 라디칼 및 치환되지 않은 아틸 라디칼을 둘 다 포함함을 의미한다.
- [0065] "약학적으로 허용 가능한 부형제"는 제한 없이, 인간 또는 가축에서의 사용에 대해 허용 가능한 것으로 미국 식품의약국에 의해 승인된 임의의 아주번트, 담체, 부형제, 활택제, 감미제, 희석제, 보존제, 염료/착색제, 풍미 증강제, 계면활성제, 습윤제, 분산제, 현탁제, 안정화제, 등장성제, 용매 및/또는 유화제 또는 이들 중 하나 이상의 조합을 포함한다.
- [0066] "약학적 조성물"은 본 개시내용의 화합물(예를 들어, 화학식 I의 화합물)과, 포유동물, 예를 들어 인간으로의 생물 활성 화합물의 전달을 위해 당업계에서 일반적으로 허용 가능한 매질의 제형을 지칭한다. 그러한 매질은 이를 위한 모든 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다.
- [0067] "유효량" 또는 "치료적 유효량"은, 본 개시내용의 화합물을 필요로 하는 환자에게 투여될 때, 화합물이 유용성을 갖는 질환 상태, 병태, 또는 장애에 대한 치료를 달성하기에 충분한 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다. 이러한 양은 연구자 또는 임상가에 의해 모색되는 조직계 또는 환자의 생물학적 또는 의학적 반응을 이끌어내기에 충분할 것이다. 치료적 유효량을 구성하는 본 개시내용에 따른 화합물의 양은 화합물 및 이의 생물학적 활성, 투여에 사용되는 조성물, 투여 시간, 투여 경로, 화합물의 배설률, 치료 지속기간, 치료되는 질환 상태 또는 장애의 유형 및 이의 중증도, 본 개시내용의 화합물과 병용하거나 그와 동시에 사용되는 약물, 및 환자의 연령, 체중, 전반적 건강상태, 성별 및 식이와 같은 인자들에 따라 달라질 것이다. 그러한 치료적 유효량은 당업자 자신의 지식, 당업계의 최신 기술, 및 본 명세서를 고려하여 당업자에 의해 일상적으로 결정될 수 있다.
- [0068] "예방(prevention, prophylaxis)" 또는 "예방하는"은 질환 또는 병태의 임상 증상이 발발하지 않도록 하는 질환 또는 병태의 임의의 치료를 의미한다. 일부 실시형태에서, 화합물은 질환 또는 병태의 위험이 있거나 가족력이 있는 대상(인간 포함)에게 투여될 수 있다.
- [0069] 질환을 "치료하는" 및 "치료"는 하기를 포함한다:
- [0070] (1) 질환 발병 위험을 예방 또는 감소시키는 것, 즉 질환에 노출되었거나 질환에 걸리기 쉬운 수 있는 대상체에게 질환의 임상 증상이 발병하지 않도록 하는 것, 아직 질환 증상을 경험하거나 나타내지 않는 대상체에게 질환의 임상 증상이 발병하지 않도록 하는 것,
- [0071] (2) 질환을 저해하는 것, 즉, 질환 또는 이의 임상 증상의 발병을 정지시키거나 감소시키는 것,
- [0072] (3) 질환을 완화시키는 것, 즉 질환 또는 임상 증상을 퇴행시키는 것.
- [0073] 용어 "대상체" 또는 "환자"는 치료, 관찰 또는 실험의 대상이었거나 그러한 대상이 될 동물, 예컨대 포유동물(인간을 포함함)을 지칭한다. 본원에 기재된 방법은 인간 치료 및/또는 수의학적 적용에 유용할 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 포유동물(또는 환자)이다. 일부 실시형태에서, 대상체(또는 환자)는 인간, 가축(예를 들어, 개 및 고양이), 농장 동물(예를 들어, 소, 말, 양, 염소 및 돼지) 및/또는 실험실 동물(예를 들어, 마우스, 래트, 햄스터, 기니피그, 돼지, 토끼, 개 및 원숭이)을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 대상체(또는 환자)는 인간이다. "치료를 필요로 하는 인간(또는 환자)"은 특정 치료로부터 이익을 얻을 수 있는 질환 또는 병태를 가지고 있거나 가지고 있을 것으로 의심되는 인간, 예를 들어, 본 출원에 따라 본원에 개시된 화합물로 치료될 인간을 지칭한다.

- [0074] 본원에서 "약"의 값 또는 매개변수에 대한 언급은 해당 값 또는 매개변수 그 자체에 대한 실시형태를 포함(및 기재)한다. 예를 들어, "약 X"를 지칭하는 설명은 "X"의 설명을 포함한다. 또한, 단수 형태("a" 및 "the")는 문맥이 명확하게 달리 지시하지 않는 한, 복수의 지시 대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어 "화합물"에 대한 언급은 복수의 이러한 화합물을 포함하고, "검정"에 대한 언급은 하나 이상의 검정 및 당업자에게 알려진 이의 증가물에 대한 언급을 포함한다.
- [0075] "약학적으로 허용 가능한" 또는 "생리학적으로 허용 가능한"은, 수의학적 또는 인간 약학적 용도에 적합한 약학적 조성물을 제조하는 데 유용한 화합물, 염, 조성물, 투여형 및 기타 물질을 지칭한다.
- [0076] "단위 투여 형태"는, 인간 대상 및 다른 포유동물을 위한 단일 투여량으로서 적합한 물리적으로 별개인 단위로서, 각각의 단위가 적합한 약학적 부형제와 함께 목적하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 활성 물질의 선결된 양을 함유하는 단위이다.
- [0077] 예를 들어, XRPD 패턴, DSC 온도기록도, DVS 등온선, TGA-MS 온도기록도, 또는 TGA 온도기록도를 언급할 때, 용어 "~에 실질적으로 도시된 바와 같은"은 본 명세서에 도시된 것과 동일할 필요는 없으나 당업자에 의해 고려될 때 실험 오차 또는 편차의 한계 내에 속하는 패턴, 온도기록도 또는 스펙트럼을 포함한다.
- [0078] 일부 실시형태에서, 화합물의 특정 결정 형태와 관련하여 용어 "실질적으로 순수한" 또는 "실질적으로 존재하지 않는"은 결정 형태를 포함하는 조성물이 다른 결정 형태 및/또는 불순물을 포함하는 다른 물질을 중량 기준으로 99% 미만, 95% 미만, 90% 미만, 85% 미만, 80% 미만, 75% 미만, 70% 미만, 65% 미만, 60% 미만, 55% 미만, 50% 미만, 40% 미만, 30% 미만, 20% 미만, 15% 미만, 10% 미만, 5% 미만, 또는 1% 미만 함유한다는 것을 의미한다. 특정 실시형태에서, "실질적으로 순수한" 또는 "실질적으로 존재하지 않는"은 다른 결정 형태 및/또는 불순물을 포함하는 다른 물질이 존재하지 않는 물질을 지칭한다. 불순물은 예를 들어, 부산물 또는 화학 반응으로부터 남은 시약, 오염물, 분해 생성물, 다른 결정 형태, 물 및 용매를 포함할 수 있다.
- [0079] 나아가, 본 개시내용의 화합물은 용매화물, 예컨대 용매화물로서 물을 포함하는 것들, 또는 알코올, 특히 에탄올과 같은 약학적으로 허용 가능한 용매화물의 형태로 존재할 수 있다. "용매화물"은 용매와 화합물의 상호작용에 의해 형성된다. 용매가 물인 경우, "용매화물"은 "수화물"이다. "용매화물"은 주변 환경 및 출발 물질과의 상호 작용을 통해서 형성될 수도 있다. 용매는 일반적으로 당업자에게 알려져 있고, 예를 들어, 메탄올, 에탄올, 에탄올/물, 아세톤, 테트라히드로푸란, 디클로로메탄, 메틸 t-부틸 에테르, 2-프로판올, 1-프로판올 및 시클로펜틸 메틸 에테르를 포함할 수 있다.
- [0080] 특정 실시형태에서, 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이들의 혼합물의 광학 이성질체, 라세미체 또는 이들의 다른 혼합물이 제공된다. 일부 실시형태에서, 이성질체는 당업계에 잘 알려진 방법에 의해, 예를 들어 액체 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있다. 이러한 경우, 단일 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체, 즉, 광학 활성 형태는 비대칭 합성 또는 분리를 통해 얻을 수 있다. 분할은, 예를 들어 분할체의 존재 하에서의 결정화, 또는 예를 들어 키랄 고압 액체 크로마토그래피(HPLC) 컬럼을 사용하는 크로마토그래피와 같은 통상의 방법에 의해 달성될 수 있다.
- [0081] "입체이성질체"는 동일한 결합으로 결합된 동일한 원자로 구성되어 있지만, 상호 교환 가능하지 않은 상이한 3차원 구조를 갖는 화합물을 나타낸다. 본 발명은 다양한 입체이성질체와 이들의 혼합물을 고려하며, 서로 겹쳐지지 않는 거울상 이미지의 분자인 2개의 입체이성질체를 나타내는 "거울상이성질체"를 포함한다. "부분입체이성질체"는 적어도 2개의 비대칭 원자를 갖지만, 서로 거울상이 아닌 입체이성질체이다.
- [0082] 본원에 개시된 화합물과 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 비대칭 중심을 포함할 수 있기 때문에, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 및 절대 입체화학의 관점에서, 아미노산의 경우 (R)- 또는 (S)-, 또는 (D)- 또는 (L)-로 정의될 수 있는 다른 입체이성질체 형태가 생성될 수 있다. 본 발명은 이러한 모든 가능한 이성질체뿐 아니라, 이들의 라세미체와 광학적으로 순수한 형태를 포함하는 것으로 여겨진다. 광학 활성 (+) 및 (-), (R) 및 (S), 또는 (D) 및 (L) 이성질체는 키랄 신포ن(synthon) 또는 키랄 시약을 사용하여 제조될 수 있거나, 크로마토그래피 및 분별 결정화와 같은 통상의 기술을 사용하여 분리될 수 있다. 개별 거울상이성질체의 제조/단리를 위한 통상적인 기법은 적합한 광학적으로 순수한 전구체로부터의 키랄 합성 또는 예를 들어 키랄 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)를 사용한 라세미체(또는 염 또는 유도체의 라세미체)의 분할을 포함한다. 본 명세서에 기재된 화합물이 올레핀계 이중 결합 또는 다른 기하학적 비대칭 중심을 포함하는 경우, 달리 명시되지 않는 한, 이러한 화합물은 E 기하 이성질체와 Z 기하 이성질체를 모두 포함하는 것으로 의도된다.
- [0083] 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이성질체 또는 혼합물을 포함하는 본원에 제공된

조성물은 라세미 혼합물, 또는 하나의 거울상이성질체 또는 단일 부분입체이성질체 또는 부분입체이성질체 혼합물의 거울상이성질체 과량을 함유하는 혼합물을 포함할 수 있다. 이러한 화합물의 모든 이러한 이성질체 형태는 각각의 모든 이성질체 형태가 구체적이고 개별적으로 열거된 바와 같이 명백하게 본원에 포함된다.

[0084] **화학식 I의 고체 형태**

[0085] 결정 형태 및 실질적으로 순수한 형태를 포함하는, 화학식 I의 고체 형태는 약학적 조성물에서 활성 성분으로 사용하기에 적합한 생체이용률 및 안정성의 이점을 제공할 수 있다. 약학적 조성물에서의 사용을 위한 적합한 고체 형태의 개발은 다양한 환경에서의 안정성 및 생체이용률을 고려해야 한다. 예를 들어, 약학적 약물 제품 또는 활성 성분의 경우 pH 5 미만에서 안정성을 나타내는 것이 바람직할 수 있다. 예를 들어, 화학식 I 형태 II, III 및 IV는 예를 들어, pH 5 이하에서 양호한 물리적 및 화학적 안정성, 양호한 수용해도, 양호한 약동학적 특성 및/또는 양호한 생체이용률과 같은 유리한 물리적 특성을 나타낸다. 또한 다양한 조건에서 고체 형태 간의 전환을 고려해야 한다. 예를 들어, 습도 변화로 인해 한 형태에서 다른 형태로 전환될 수 있다. 원하는 형태가 관심 조건에서 바람직한 특성을 나타내는 것을 보장하기 위해서 주의를 기울여야 한다. 상이한 습도 하에서, 형태 II, III 및 IV 간의 전환이 발생할 수 있다. 바람직하게는 화학식 I은 상이한 습도 조건 하에서 바람직한 안정성을 나타낸다. 약학적 약물 물질 또는 활성 성분의 결정 구조의 변화는 일부 경우에 약학적 약물 제품 또는 활성 성분의 용해 속도, 생체이용률, 제조가능성(예를 들어 취급 용이성, 알려진 강도의 용량을 일관되게 준비하는 능력 포함) 및 안정성(예를 들어, 열 안정성, 유통 기한 등)에 영향을 미칠 수 있다. 이러한 변형은 정제 및 캡슐을 포함한 용액 또는 고체 경구 투여형과 같은 상이한 투여형 또는 전달 형태의 약학적 조성물의 제형 또는 제조에 영향을 미칠 수 있다. 비결정 또는 무정형 형태와 같은 다른 형태와 비교 시, 결정 형태는 원하는 또는 적합한 흡습성, 입자 크기 제어, 용해 속도, 용해도, 순도, 물리적 및 화학적 안정성, 제조가능성, 수율 및/또는 공정 제어를 제공할 수 있다. 따라서, 화학식 I의 화합물의 고체 형태는 화합물의 제조 공정, 화합물의 약물 제품 형태의 안정성 또는 보관성, 화합물의 약물 물질의 안정성 또는 보관성 및/또는 활성제로서의 화합물의 생체이용률 및/또는 안정성을 개선하는 것과 같은 이점을 제공할 수 있다.

[0086] 특정 용매 및/또는 공정의 사용은 본원에 기재된 화합물 화학식 I의 상이한 고체 형태를 생성하는 것을 발견하였으며, 이는 상기 기재된 하나 이상의 유리한 특성을 나타낼 수 있다. 본원에 기재된 고체 형태의 제조 공정 및 이러한 고체 형태의 특징분석을 하기에 자세히 기재한다.

[0087] 특정 실시형태에서, 고체 형태, 예컨대, 화학식 I의 결정 형태가 개시된다. 일부 실시형태에서, 무정형 화학식 I의 고체 형태가 개시된다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 I의 고체 형태가 개시된다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 II의 고체 형태가 개시된다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 III의 고체 형태가 개시된다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 IV의 고체 형태가 개시된다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 V의 고체 형태가 개시된다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 VI의 고체 형태가 개시된다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 VII의 고체 형태가 개시된다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 VIII의 고체 형태가 개시된다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 IX의 고체 형태가 개시된다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 X의 고체 형태가 개시된다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 XI의 고체 형태가 개시된다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 XII의 고체 형태가 개시된다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 XIII의 고체 형태가 개시된다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 XIV의 고체 형태가 개시된다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 XV의 고체 형태가 개시된다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 2-(4-히드록시벤조일) 벤조에이트 형태 A의 고체 형태가 개시된다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 2-(4-히드록시벤조일) 벤조에이트 형태 B의 고체 형태가 개시된다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 바닐레이트 형태 A의 고체 형태가 개시된다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 바닐레이트 형태 B의 고체 형태가 개시된다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 히푸레이트 형태 A의 고체 형태가 개시된다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 히푸레이트 형태 B의 고체 형태가 개시된다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 말레이트 형태 A의 고체 형태가 개시된다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 말레이트 형태 B의 고체 형태가 개시된다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 글리옥실레이트 형태 A의 고체 형태가 개시된다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 글리옥실레이트 형태 B의 고체 형태가 개시된다. 일부 실시형태에서, 화학식 I L-피로글루타메이트의 고체 형태가 개시된다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 2-나프탈렌 설포네이트의 고체 형태가 개시된다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 1-나프탈렌 설포네이트의 고체 형태가 개시된다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 1-히드록시-2-나프토에이트의 고체 형태가 개시된다. 일부 실시형태에서, 화학식 I S-만델레이트 형태 A의 고체 형태가 개시된다. 일부 실시형태에서, 화학식 I S-만델레이트 형태 B의 고체 형태가 개시된다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 겐티세이트의 고체 형태가 개시된다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 시트레이트의 고체 형태가 개시된다. 일부 실시형태에서, 화학식 I R-만델레이트 형태 A의 고체 형태가 개시된다. 일부 실

시형태에서, 화학식 I R-만델레이트 형태 B의 고체 형태가 개시된다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 벤조에이트 형태 A의 고체 형태가 개시된다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 벤조에이트 형태 B의 고체 형태가 개시된다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 메틸파라베네이트 형태 A의 고체 형태가 개시된다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 메틸파라베네이트 형태 B의 고체 형태가 개시된다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 카페에이트의 고체 형태가 개시된다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 글리콜레이트의 고체 형태가 개시된다. 일부 실시형태에서, 화학식 I α -케토부티레이트의 고체 형태가 개시된다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 피루베이트의 고체 형태가 개시된다.

[0088] 일부 실시형태에서, 화학식 I을 포함하는 결정 염 및/또는 공결정이 제공된다. 일부 실시형태에서, 화학식 I을 포함하는 결정 염 및/또는 공결정은 히드록시 벤조일 벤조산, 바닐산, 겐티스산, 히푸르산, 말레산, 글리옥실산, 2-나프탈렌 설폰산, 1-나프탈렌 설폰산, 1-히드록시-2-나프토산, S-만델산, 시트르산산, R-만델산, 벤조산, 메틸파라벤, 카페산, 글리콜산, α -케토부티르산 및 피루브산으로부터 유래된다.

[0089] 무정형 화학식 I

[0090] 일부 실시형태에서, 본원에는 화학식 I의 무정형 고체 화합물(무정형 화학식 I)이 제공된다. 추가 실시형태에서, 무정형 화학식 I은 도 1에 실질적으로 제시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD: X-ray powder diffraction) 패턴을 나타낸다. 무정형 화학식 I은 도 2에 실질적으로 제시된 바와 같은 시차 주사 열량계(DSC: differential scanning calorimetry) 온도기록도를 나타낼 수 있다. 무정형 화학식 I은 도 3에 실질적으로 제시된 바와 같은 열중량 분석(TGA: thermogravimetric analysis) 온도기록도를 나타낼 수 있다. 무정형 화학식 I은 도 4에 실질적으로 제시된 바와 같은 동적 증기 흡착(DVS: dynamic vapor sorption) 등온선을 나타낼 수 있다.

[0091] 무정형 화학식 I의 일부 실시형태에서, 다음 (a) 내지 (d) 중 적어도 하나, 적어도 2개, 적어도 3개 또는 모두가 적용된다: (a) 무정형 화학식 I은 도 1에 실질적으로 제시된 바와 같은 XRPD 패턴을 가짐; (b) 무정형 화학식 I은 도 2에 실질적으로 제시된 바와 같은 DSC 온도기록도를 가짐; (c) 무정형 화학식 I은 도 3에 실질적으로 제시된 바와 같은 TGA 온도기록도를 가짐; (d) 무정형 화학식 I은 도 4에 실질적으로 제시된 바와 같은 DVS 등온선을 가짐.

[0092] 화학식 I 형태 I

[0093] 일부 실시형태에서, 본원에는 화학식 I 형태 I의 고체 형태가 제공된다. 추가 실시형태에서, 화학식 I 형태 I은 도 5에 실질적으로 제시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다. 화학식 I 형태 I은 도 6에 실질적으로 제시된 바와 같은 시차 주사 열량계(DSC) 온도기록도를 나타낼 수 있다.

[0094] 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 I은 하기 특성 중 하나 또는 둘 다를 갖는다:

[0095] (a) 도 5에 실질적으로 도시된 바와 같은 XRPD 패턴;

[0096] (b) 도 6에 실질적으로 도시된 바와 같은 DSC 온도기록도.

[0097] 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 I은 도 5에 실질적으로 도시된 바와 같은 XRPD 패턴으로서 최대 강도를 갖는 도(degree) 2θ -반사 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개 또는 적어도 9개를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0098] 특정 실시형태에서, 화학식 I 형태 I은 6.2, 8.3, 및 11.6도에서 도 2θ -반사(± 0.2 도 2θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 I은 6.2, 8.3, 및 11.6도에서 도 2θ -반사(± 0.2 도 2θ) 및 10.9, 14.5, 및 22.4도에서 도 2θ -반사(± 0.2 도 2θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 I은 6.2, 8.3, 및 11.6도에서 도 2θ -반사(± 0.2 도 2θ) 및 17.4, 18.7, 및 22.6도에서 도 2θ -반사(± 0.2 도 2θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 I은 6.2, 8.3, 11.6, 10.9, 14.5, 22.4, 17.4, 18.7, 및 22.6도에서 도 2θ -반사(± 0.2 도 2θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0099] 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 I은 약 25°C에서 개시하는 흡열을 갖는 시차 주사 열량계 열분석도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 I은 약 175°C에서 개시하는 발열을 갖는 시차 주사 열량계 열분석도를 갖는다.

[0100] 화학식 I 형태 II

- [0101] 일부 실시형태에서, 본원에는 화학식 I 형태 II의 고체 형태가 제공되며, 이 고체 형태는 도 7에 실질적으로 제시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다. 화학식 I 형태 II는 도 9에 실질적으로 제시된 바와 같은 동적 증기 흡착(DVS) 등온선을 나타낼 수 있다.
- [0102] 화학식 I 형태 II의 일부 실시형태에서, 다음 (a) 및 (b) 중 하나 또는 둘 다가 적용된다: (a) 화학식 I 형태 II는 도 7에 실질적으로 제시된 바와 같은 XRPD 패턴을 가짐; (b) 화학식 I 형태 II는 도 9에 실질적으로 제시된 바와 같은 DVS 등온선을 가짐.
- [0103] 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 II는 도 7에 실질적으로 도시된 바와 같은 XRPD 패턴으로서 최대 강도를 갖는 도 2 θ -반사 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개 또는 적어도 9개를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0104] 특정 실시형태에서, 화학식 I 형태 II는 7.4, 9.4, 및 10.6도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 II는 7.4, 9.4, 및 10.6도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 8.8, 12.3, 및 26.1도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 II는 7.4, 9.4, 및 10.6도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 14.7, 18.1, 및 22.4도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 I은 7.4, 9.4, 10.6, 8.8, 12.3, 26.1, 14.7, 18.1, 및 22.4도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0105] **화학식 I 형태 III**
- [0106] 일부 실시형태에서, 본원에는 화학식 I 형태 III이 제공되며, 이 고체 형태는 도 11에 실질적으로 제시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다. 화학식 I 형태 III은 도 12에 실질적으로 제시된 바와 같은 VH-XRD 패턴을 나타낼 수 있다. 화학식 I 형태 III은 도 13에 실질적으로 제시된 바와 같은 폴리 리파인먼트 패턴을 나타낼 수 있다. 화학식 I 형태 III은 도 14에 실질적으로 제시된 바와 같은 동적 증기 흡착(DVS) 등온선을 나타낼 수 있다.
- [0107] 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 III은 하기 특성 중 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개 또는 적어도 4개를 갖는다:
- [0108] (a) 도 11에 실질적으로 제시된 바와 같은 XRPD 패턴;
- [0109] (b) 도 12에 실질적으로 제시된 바와 같은 VH-XRD 패턴;
- [0110] (c) 도 13에 실질적으로 제시된 바와 같은 폴리 리파인먼트 패턴 XRPD;
- [0111] (d) 도 14에 실질적으로 제시된 바와 같은 DVS 등온선.
- [0112] 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 III은 도 11에 실질적으로 도시된 바와 같은 XRPD 패턴으로서 최대 강도를 갖는 도 2 θ -반사 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개 또는 적어도 9개를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0113] 특정 실시형태에서, 화학식 I 형태 III은 7.8, 9.8, 및 10.7도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 III은 7.8, 9.8, 및 10.7도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 8.9, 12.5, 및 20.1도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 III은 7.8, 9.8, 및 10.7도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 15.5, 18.2, 및 22.9도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 III은 7.8, 9.8, 10.7, 8.9, 12.5, 20.1, 15.5, 18.2, 및 22.9도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0114] **화학식 I 형태 IV**
- [0115] 일부 실시형태에서, 본원에는 화학식 I 형태 IV가 제공되며, 이 고체 형태는 도 16에 실질적으로 제시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다. 화학식 I 형태 IV는 도 15에 실질적으로 제시된 바와 같은 폴리 리파인먼트 XRPD 패턴 나타낼 수 있다.
- [0116] 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 IV는 도 16에 실질적으로 도시된 바와 같은 XRPD 패턴으로서 최대 강도를 갖는 도 2 θ -반사 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개 또는

는 적어도 9개를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0117] 특정 실시형태에서, 화학식 I 형태 IV는 8.0, 18.1, 및 20.0도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 IV는 8.0, 18.1, 및 20.0도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 9.0, 9.9, 및 10.8도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 IV는 8.0, 18.1, 및 20.0도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 15.6, 22.8, 및 24.9도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 IV는 8.0, 18.1, 20.0, 9.0, 9.9, 10.8, 15.6, 22.8, 및 24.9도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0118] **화학식 I 형태 V**

[0119] 일부 실시형태에서, 본원에는 화학식 I 형태 V가 제공되며, 이 고체 형태는 도 17에 실질적으로 제시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다. 화학식 I 형태 V는 도 18에 실질적으로 제시된 바와 같은 시차 주사 열량계(DSC) 온도기록도를 나타낼 수 있다.

[0120] 화학식 I 형태 V의 일부 실시형태에서, 다음 (a) 및 (b) 중 하나 또는 둘 다가 적용된다: (a) 화학식 I 형태 V는 도 17에 실질적으로 제시된 바와 같은 XRPD 패턴을 가짐; (b) 화학식 I 형태 V는 도 18에 실질적으로 제시된 바와 같은 DSC 온도기록도를 가짐.

[0121] 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 V는 도 17에 실질적으로 도시된 바와 같은 XRPD 패턴으로서 최대 강도를 갖는 도 2 θ -반사 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개 또는 적어도 9개를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0122] 특정 실시형태에서, 화학식 I 형태 V는 6.2, 22.6, 및 20.4도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 V는 6.2, 22.6, 및 20.4도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 16.3, 16.5, 및 17.4도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 V는 6.2, 22.6, 및 20.4도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 22.4, 23.5, 및 25.1도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 V는 6.2, 22.6, 20.4, 16.3, 16.5, 17.4, 22.4, 23.5, 및 25.1도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0123] **화학식 I 형태 VI**

[0124] 일부 실시형태에서, 본원에는 화학식 I 형태 VI이 제공되며, 이 고체 형태는 도 19에 실질적으로 제시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다. 화학식 I 형태 VI은 도 21에 실질적으로 제시된 바와 같은 시차 주사 열량계(DSC) 온도기록도를 나타낼 수 있다.

[0125] 화학식 I 형태 VI의 일부 실시형태에서, 다음 (a) 및 (b) 중 하나 또는 둘 다가 적용된다: (a) 화학식 I 형태 VI은 도 19 및 도 20(확대 영상)에 실질적으로 제시된 바와 같은 XRPD 패턴을 가짐; (b) 화학식 I 형태 VI은 도 21에 실질적으로 제시된 바와 같은 DSC 온도기록도를 가짐.

[0126] 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 VI은 도 19에 실질적으로 도시된 바와 같은 XRPD 패턴으로서 최대 강도를 갖는 도 2 θ -반사 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개 또는 적어도 9개를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0127] 특정 실시형태에서, 화학식 I 형태 VI은 7.2, 14.4, 및 21.7도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 VI은 7.2, 14.4, 및 21.7도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 29.1, 25.3, 및 25.0도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 VI은 7.2, 14.4, 및 21.7도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 16.6, 26.7, 및 30.2도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 VI은 7.2, 14.4, 21.7, 29.1, 25.3, 25.0, 16.6, 26.7, 및 30.2도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0128] **화학식 I 형태 VII**

[0129] 일부 실시형태에서, 본원에는 화학식 I 형태 VII이 제공되며, 이 고체 형태는 도 22에 실질적으로 제시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.

- [0130] 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 VII은 도 22에 실질적으로 도시된 바와 같은 XRPD 패턴으로서 최대 강도를 갖는 도 2 θ -반사 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개 또는 적어도 9개를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0131] 특정 실시형태에서, 화학식 I 형태 VII은 6.2, 8.4, 및 22.6도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 VII은 6.2, 8.4, 및 22.6도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 10.3, 10.9, 및 11.7도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 VII은 6.2, 8.4, 및 22.6도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 16.1, 16.4, 및 17.3도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 VII은 6.2, 8.4, 22.6, 10.3, 10.9, 11.7, 16.1, 16.4, 및 17.3도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0132] **화학식 I 형태 VIII**
- [0133] 일부 실시형태에서, 본원에는 화학식 I 형태 VIII이 제공되며, 이 고체 형태는 도 23에 실질적으로 제시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.
- [0134] 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 VIII은 도 23에 실질적으로 도시된 바와 같은 XRPD 패턴으로서 최대 강도를 갖는 도 2 θ -반사 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개 또는 적어도 9개를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0135] 특정 실시형태에서, 화학식 I 형태 VIII은 6.2, 8.3, 및 22.3도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 VIII은 6.2, 8.3, 및 22.3도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 11.6, 10.8, 및 14.5도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 VIII은 6.2, 8.3, 및 22.3도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 16.5, 18.7, 및 20.5도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 VIII은 6.2, 8.3, 22.3, 11.6, 10.8, 14.5, 16.5, 18.7, 및 20.5도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0136] **화학식 I 형태 IX**
- [0137] 일부 실시형태에서, 본원에는 화학식 I 형태 IX가 제공되며, 이 고체 형태는 도 24에 실질적으로 제시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.
- [0138] 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 IX는 도 24에 실질적으로 도시된 바와 같은 XRPD 패턴으로서 최대 강도를 갖는 도 2 θ -반사 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개 또는 적어도 9개를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0139] 특정 실시형태에서, 화학식 I 형태 IX는 7.2, 5.8, 및 5.7도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 IX는 7.2, 5.8, 및 5.7도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 10.7, 15.3, 및 17.1도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 IX는 7.2, 5.8, 및 5.7도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 7.4, 10.0, 및 8.9도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 IX는 7.2, 5.8, 5.7, 10.7, 15.3, 17.1, 7.4, 10.0, 및 8.9도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0140] **화학식 I 형태 X**
- [0141] 일부 실시형태에서, 본원에는 화학식 I 형태 X이 제공되며, 이 고체 형태는 도 25에 실질적으로 제시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.
- [0142] 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 X은 도 25에 실질적으로 도시된 바와 같은 XRPD 패턴으로서 최대 강도를 갖는 도 2 θ -반사 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개 또는 적어도 9개를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0143] 특정 실시형태에서, 화학식 I 형태 X은 16.3, 7.2, 및 5.7도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 X은 16.3, 7.2, 및 5.7도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 10.8, 13.7, 및 18.3도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 X은 16.3, 7.2, 및 5.7도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 19.1, 22.4, 및 26.5도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 X은 16.3, 7.2, 5.7, 10.8, 13.7, 18.3, 19.1, 22.4, 및 26.5도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0144] **화학식 I 형태 XI**

[0145] 일부 실시형태에서, 본원에는 화학식 I 형태 XI이 제공되며, 이 고체 형태는 도 26에 실질적으로 제시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.

[0146] 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 XI은 도 26에 실질적으로 도시된 바와 같은 XRPD 패턴으로서 최대 강도를 갖는 도 2 θ -반사 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개 또는 적어도 9개를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0147] 특정 실시형태에서, 화학식 I 형태 XI은 7.8, 5.5, 및 6.8도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 XI은 7.8, 5.5, 및 6.8도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 8.6, 9.5, 및 10.3도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 XI은 7.8, 5.5, 및 6.8도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 15.4, 17.8, 및 19.4도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 XI은 7.8, 5.5, 6.8, 8.6, 9.5, 10.3, 15.4, 17.8, 및 19.4도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0148] **화학식 I 형태 XII**

[0149] 일부 실시형태에서, 본원에는 화학식 I 형태 XII가 제공되며, 이 고체 형태는 도 27에 실질적으로 제시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.

[0150] 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 XII는 도 27에 실질적으로 도시된 바와 같은 XRPD 패턴으로서 최대 강도를 갖는 도 2 θ -반사 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개 또는 적어도 9개를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0151] 특정 실시형태에서, 화학식 I 형태 XII는 6.2, 5.4, 및 11.5도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 XII는 6.2, 5.4, 및 11.5도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 14.5, 16.4, 및 22.3도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 XII는 6.2, 5.4, 및 11.5도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 12.5, 9.7, 및 19.2도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 XII는 6.2, 5.4, 11.5, 14.5, 16.4, 22.3, 12.5, 9.7, 및 19.2도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0152] **화학식 I 형태 XIII**

[0153] 일부 실시형태에서, 본원에는 화학식 I 형태 XIII이 제공되며, 이 고체 형태는 도 28에 실질적으로 제시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.

[0154] 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 XIII은 도 28에 실질적으로 도시된 바와 같은 XRPD 패턴으로서 최대 강도를 갖는 도 2 θ -반사 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개 또는 적어도 9개를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0155] 특정 실시형태에서, 화학식 I 형태 XIII은 5.8, 6.2, 및 8.1도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 XIII은 5.8, 6.2, 및 8.1도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 11.6, 16.6, 및 20.0도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 XIII은 5.8, 6.2, 및 8.1도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 13.0, 22.0, 및 22.8도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 XIII은 5.8, 6.2, 8.1, 11.6, 16.6, 20.0, 13.0, 22.0, 및 22.8도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0156] **화학식 I 형태 XIV**

[0157] 일부 실시형태에서, 본원에는 화학식 I 형태 XIV가 제공되며, 이 고체 형태는 도 29에 실질적으로 제시된 바와

같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.

[0158] 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 XIV는 도 29에 실질적으로 도시된 바와 같은 XRPD 패턴으로서 최대 강도를 갖는 도 2 θ -반사 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개 또는 적어도 9개를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0159] 특정 실시형태에서, 화학식 I 형태 XIV는 5.8, 8.2, 및 18.5도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 XIV는 5.8, 8.2, 및 18.5도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 11.7, 16.6, 및 22.0도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 XIV는 5.8, 8.2, 및 18.5도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 22.8, 10.0, 및 10.5도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 XIV는 5.8, 8.2, 18.5, 11.7, 16.6, 22.0, 22.8, 10.0, 및 10.5도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0160] **화학식 I 형태 XV**

[0161] 일부 실시형태에서, 본원에는 화학식 I 형태 XV가 제공되며, 이 고체 형태는 도 30에 실질적으로 제시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.

[0162] 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 XV는 도 30에 실질적으로 도시된 바와 같은 XRPD 패턴으로서 최대 강도를 갖는 도 2 θ -반사 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개 또는 적어도 9개를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0163] 특정 실시형태에서, 화학식 I 형태 XV는 6.2, 5.4, 및 8.3도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 XV는 6.2, 5.4, 및 8.3도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 11.6, 16.4, 및 19.3도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 XV는 6.2, 5.4, 및 8.3도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 12.4, 20.3, 및 22.4도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 형태 XV는 6.2, 5.4, 8.3, 11.6, 16.4, 19.3, 12.4, 20.3, 및 22.4도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0164] **화학식 I 2-(4-히드록시벤조일) 벤조에이트**

[0165] 일부 실시형태에서, 본원에는 화학식 I 2-(4-히드록시벤조일) 벤조에이트 형태 A가 제공되며, 이 고체 형태는 도 31에 실질적으로 제시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.

[0166] 일부 실시형태에서, 화학식 I 2-(4-히드록시벤조일) 벤조에이트 형태 A는 도 31에 실질적으로 도시된 바와 같은 XRPD 패턴으로서 최대 강도를 갖는 도 2 θ -반사 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개 또는 적어도 9개를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0167] 특정 실시형태에서, 화학식 I 2-(4-히드록시벤조일) 벤조에이트 형태 A는 6.2, 11.0, 및 13.7도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 2-(4-히드록시벤조일) 벤조에이트 형태 A는 6.2, 11.0, 및 13.7도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 15.2, 17.4, 및 18.3도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 2-(4-히드록시벤조일) 벤조에이트 형태 A는 6.2, 11.0, 및 13.7도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 20.8, 7.6, 및 8.5도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 2-(4-히드록시벤조일) 벤조에이트 형태 A는 6.2, 11.0, 13.7, 15.2, 17.4, 18.3, 20.8, 7.6, 및 8.5도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0168] 일부 실시형태에서, 본원에는 화학식 I 2-(4-히드록시벤조일) 벤조에이트 형태 B가 제공되며, 이 고체 형태는 도 32에 실질적으로 제시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다. 화학식 I 2-(4-히드록시벤조일) 벤조에이트 형태 B는 도 33에 실질적으로 제시된 바와 같은 시차 주사 열량계(DSC) 온도기록도를 나타낼 수 있다. 화학식 I 2-(4-히드록시벤조일) 벤조에이트 형태 B는 도 34에 실질적으로 제시된 바와 같은 열중량 분석(TGA) 온도기록도를 나타낼 수 있다.

[0169] 일부 실시형태에서, 화학식 I 2-(4-히드록시벤조일) 벤조에이트 형태 B는 다음 특성 중 적어도 1개, 적어도 2개 또는 적어도 3개를 갖는다:

- [0170] (a) 도 32에 실질적으로 제시된 바와 같은 XRPD 패턴;
- [0171] (b) 도 33에 실질적으로 제시된 바와 같은 DSC 온도기록도;
- [0172] (c) 도 34에 실질적으로 제시된 바와 같은 TGA 온도기록도.
- [0173] **화학식 I 바닐레이트**
- [0174] 일부 실시형태에서, 본원에는 화학식 I 바닐레이트 형태 A가 제공되며, 이 고체 형태는 도 35에 실질적으로 제시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.
- [0175] 일부 실시형태에서, 화학식 I 바닐레이트 형태 A는 도 35에 실질적으로 도시된 바와 같은 XRPD 패턴으로서 최대 강도를 갖는 도 2 θ -반사 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개 또는 적어도 9개를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0176] 특정 실시형태에서, 화학식 I 바닐레이트 형태 A는 6.2, 7.3, 및 16.4도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 바닐레이트 형태 A는 6.2, 7.3, 및 16.4도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 17.5, 24.7, 및 30.6도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 바닐레이트 형태 A는 6.2, 7.3, 및 16.4도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 12.4, 13.4, 및 20.2도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 바닐레이트 형태 A는 6.2, 7.3, 16.4, 17.5, 24.7, 30.6, 12.4, 13.4, 및 20.2도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0177] 일부 실시형태에서, 본원에는 화학식 I 바닐레이트 형태 B가 제공되며, 이 고체 형태는 도 36에 실질적으로 제시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다. 화학식 I 바닐레이트 형태 B는 도 37에 실질적으로 제시된 바와 같은 시차 주사 열량계(DSC) 온도기록도를 나타낼 수 있다. 화학식 I 바닐레이트 형태 B는 도 38에 실질적으로 제시된 바와 같은 열중량 분석(TGA) 온도기록도를 나타낼 수 있다.
- [0178] 일부 실시형태에서, 화학식 I 바닐레이트 형태 B는 다음 특성 중 적어도 1개, 적어도 2개 또는 적어도 3개를 갖는다:
- [0179] (a) 도 36에 실질적으로 제시된 바와 같은 XRPD 패턴;
- [0180] (b) 도 37에 실질적으로 제시된 바와 같은 DSC 온도기록도;
- [0181] (c) 도 38에 실질적으로 제시된 바와 같은 TGA 온도기록도.
- [0182] **화학식 I 히푸레이트**
- [0183] 일부 실시형태에서, 본원에는 화학식 I 히푸레이트 형태 A가 제공되며, 이 고체 형태는 도 39에 실질적으로 제시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.
- [0184] 일부 실시형태에서, 화학식 I 히푸레이트 형태 A는 도 39에 실질적으로 도시된 바와 같은 XRPD 패턴으로서 최대 강도를 갖는 도 2 θ -반사 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개 또는 적어도 9개를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0185] 특정 실시형태에서, 화학식 I 히푸레이트 형태 A는 6.5, 8.2, 및 9.3도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 히푸레이트 형태 A는 6.5, 8.2, 및 9.3도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 7.0, 13.1, 및 21.8도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 히푸레이트 형태 A는 6.5, 8.2, 및 9.3도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 14.7, 18.0, 및 25.7도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 히푸레이트 형태 A는 6.5, 8.2, 9.3, 7.0, 13.1, 21.8, 14.7, 18.0, 및 25.7도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0186] 일부 실시형태에서, 화학식 I 히푸레이트 형태 B가 제공되며, 이 고체 형태는 도 40에 실질적으로 제시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다. 화학식 I 히푸레이트 형태 B는 도 41에 실질적으로 제시된 바와 같은 시차 주사 열량계(DSC) 온도기록도를 나타낼 수 있다. 화학식 I 히푸레이트 형태 B는 도 42에 실질적으로 제시된 바와 같은 열중량 분석(TGA) 온도기록도를 나타낼 수 있다.
- [0187] 일부 실시형태에서, 화학식 I 히푸레이트 형태 B는 다음 특성 중 적어도 1개, 적어도 2개 또는 적어도 3개를 갖

는다:

- [0188] (a) 도 40에 실질적으로 제시된 바와 같은 XRPD 패턴;
- [0189] (b) 도 41에 실질적으로 제시된 바와 같은 DSC 온도기록도;
- [0190] (c) 도 42에 실질적으로 제시된 바와 같은 TGA 온도기록도.
- [0191] **화학식 I 말레에이트**
- [0192] 일부 실시형태에서, 본원에는 화학식 I 말레에이트 형태 A가 제공되며, 이 고체 형태는 도 43에 실질적으로 제시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.
- [0193] 일부 실시형태에서, 화학식 I 말레에이트 형태 A는 도 43에 실질적으로 도시된 바와 같은 XRPD 패턴으로서 최대 강도를 갖는 도 2 θ -반사 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개 또는 적어도 9개를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0194] 특정 실시형태에서, 화학식 I 말레에이트 형태 A는 5.8, 8.2, 및 11.7도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 말레에이트 형태 A는 5.8, 8.2, 및 11.7도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 10.0, 10.4, 및 14.9도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 말레에이트 형태 A는 5.8, 8.2, 및 11.7도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 6.4, 20.0, 및 25.7도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 말레에이트 형태 A는 5.8, 8.2, 11.7, 10.0, 10.4, 14.9, 6.4, 20.0, 및 25.7도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0195] 일부 실시형태에서, 본원에는 화학식 I 말레에이트 형태 B가 제공되며, 이 고체 형태는 도 44에 실질적으로 제시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다. 화학식 I 말레에이트 형태 B는 도 45에 실질적으로 제시된 바와 같은 시차 주사 열량계(DSC) 온도기록도를 나타낼 수 있다. 화학식 I 말레에이트 형태 B는 도 46에 실질적으로 제시된 바와 같은 열중량 분석(TGA) 온도기록도를 나타낼 수 있다.
- [0196] 일부 실시형태에서, 화학식 I 말레에이트 형태 B는 다음 특성 중 적어도 1개, 적어도 2개 또는 적어도 3개를 갖는다:
- [0197] (a) 도 44에 실질적으로 제시된 바와 같은 XRPD 패턴;
- [0198] (b) 도 45에 실질적으로 제시된 바와 같은 DSC 온도기록도;
- [0199] (c) 도 46에 실질적으로 제시된 바와 같은 TGA 온도기록도.
- [0200] 일부 실시형태에서, 화학식 I 말레에이트 형태 B는 도 44에 실질적으로 도시된 바와 같은 XRPD 패턴으로서 최대 강도를 갖는 도 2 θ -반사 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개 또는 적어도 9개를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0201] 특정 실시형태에서, 화학식 I 말레에이트 형태 B는 6.1, 8.3, 및 10.7도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 말레에이트 형태 B는 6.1, 8.3, 및 10.7도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 14.4, 16.4, 및 20.1도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 말레에이트 형태 B는 6.1, 8.3, 및 10.7도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 21.4, 22.7, 및 28.4도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 말레에이트 형태 B는 6.1, 8.3, 10.7, 14.4, 16.4, 20.1, 21.4, 22.7, 및 28.4도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0202] **화학식 I 글리옥실레이트**
- [0203] 일부 실시형태에서, 본원에는 화학식 I 글리옥실레이트 형태 A가 제공되며, 이 고체 형태는 도 47에 실질적으로 제시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.
- [0204] 일부 실시형태에서, 화학식 I 글리옥실레이트 형태 A는 도 47에 실질적으로 도시된 바와 같은 XRPD 패턴으로서 최대 강도를 갖는 도 2 θ -반사 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개 또는 적어도 9개를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0205] 특정 실시형태에서, 화학식 I 글리옥실레이트 형태 A는 5.9, 22.5, 및 8.1도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를

포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 글리옥실레이트 형태 A는 5.9, 22.5, 및 8.1도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 12.4, 16.4, 및 19.1도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 글리옥실레이트 형태 A는 5.9, 22.5, 및 8.1도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 15.0, 20.0, 및 28.1도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 글리옥실레이트 형태 A는 5.9, 22.5, 8.1, 12.4, 16.4, 19.1, 15.0, 20.0, 및 28.1도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0206] 일부 실시형태에서, 본원에는 화학식 I 글리옥실레이트 형태 B가 제공되며, 이 고체 형태는 도 48에 실질적으로 제시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다. 화학식 I 글리옥실레이트 형태 B는 도 49에 실질적으로 제시된 바와 같은 시차 주사 열량계(DSC) 온도기록도를 나타낼 수 있다. 화학식 I 글리옥실레이트 형태 B는 도 50에 실질적으로 제시된 바와 같은 열중량 분석(TGA) 온도기록도를 나타낼 수 있다.

[0207] 일부 실시형태에서, 화학식 I 글리옥실레이트 형태 B는 다음 특성 중 적어도 1개, 적어도 2개 또는 적어도 3개를 갖는다:

[0208] (a) 도 48에 실질적으로 제시된 바와 같은 XRPD 패턴;

[0209] (b) 도 49에 실질적으로 제시된 바와 같은 DSC 온도기록도;

[0210] (c) 도 50에 실질적으로 제시된 바와 같은 TGA 온도기록도.

[0211] 일부 실시형태에서, 화학식 I 글리옥실레이트 형태 B는 도 48에 실질적으로 도시된 바와 같은 XRPD 패턴으로서 최대 강도를 갖는 도 2 θ -반사 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개 또는 적어도 9개를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0212] 특정 실시형태에서, 화학식 I 글리옥실레이트 형태 B는 6.2, 8.3, 및 12.6도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 글리옥실레이트 형태 B는 6.2, 8.3, 및 12.6도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 10.8, 16.1, 및 16.4도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 글리옥실레이트 형태 B는 6.2, 8.3, 및 12.6도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 18.6, 19.4, 및 20.3도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 글리옥실레이트 형태 B는 6.2, 8.3, 12.6, 10.8, 16.1, 16.4, 18.6, 19.4, 및 20.3도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0213] **화학식 I L-피로글루타메이트**

[0214] 일부 실시형태에서, 본원에는 화학식 I L-피로글루타메이트의 고체 형태가 제공되며, 이 고체 형태는 도 51에 실질적으로 제시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.

[0215] 일부 실시형태에서, 화학식 I L-피로글루타메이트는 도 51에 실질적으로 도시된 바와 같은 XRPD 패턴으로서 최대 강도를 갖는 도 2 θ -반사 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개 또는 적어도 9개를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0216] 특정 실시형태에서, 화학식 I L-피로글루타메이트는 6.1, 16.5, 및 19.8도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I L-피로글루타메이트는 6.1, 16.5, 및 19.8도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 11.6, 12.4, 및 17.3도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I L-피로글루타메이트는 6.1, 16.5, 및 19.8도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 22.8, 23.0, 및 28.4도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I L-피로글루타메이트는 6.1, 16.5, 19.8, 11.6, 12.4, 17.3, 22.8, 23.0, 및 28.4도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0217] 일부 실시형태에서, 본원에는 화학식 I L-피로글루타메이트의 고체 형태가 제공되며, 이 고체 형태는 도 52에 실질적으로 제시된 바와 같은 시차 주사 열량계(DSC) 온도기록도를 나타낸다.

[0218] **화학식 I 2-나프탈렌 설폰네이트**

[0219] 일부 실시형태에서, 본원에는 화학식 I 2-나프탈렌 설폰네이트가 제공되며, 이 고체 형태는 도 53에 실질적으로 제시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.

- [0220] 일부 실시형태에서, 화학식 I 2-나프탈렌 설폰네이트는 도 53에 실질적으로 도시된 바와 같은 XRPD 패턴으로서 최대 강도를 갖는 도 2 θ -반사 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개 또는 적어도 9개를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0221] 특정 실시형태에서, 화학식 I 2-나프탈렌 설폰네이트는 5.9, 8.1, 및 16.3도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 2-나프탈렌 설폰네이트는 5.9, 8.1, 및 16.3도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 18.6, 19.1, 및 20.0도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 2-나프탈렌 설폰네이트는 5.9, 8.1, 및 16.3도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 10.1, 12.6, 및 13.1도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 2-나프탈렌 설폰네이트는 5.9, 8.1, 16.3, 18.6, 19.1, 20.0, 10.1, 12.6, 및 13.1도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0222] 일부 실시형태에서, 본원에는 공기 건조된 화학식 I 2-나프탈렌 설폰네이트가 제공되며, 이 고체 형태는 도 54에 실질적으로 제시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다. 화학식 I 2-나프탈렌 설폰네이트는 도 55에 실질적으로 제시된 바와 같은 시차 주사 열량계(DSC) 온도기록도를 나타낼 수 있다. 화학식 I 2-나프탈렌 설폰네이트는 도 56에 실질적으로 제시된 바와 같은 열중량 분석(TGA) 온도기록도를 나타낼 수 있다.
- [0223] 일부 실시형태에서, 화학식 I 2-나프탈렌 설폰네이트는 다음 특성 중 적어도 1개, 적어도 2개 또는 적어도 3개를 갖는다:
- [0224] (a) 도 54에 실질적으로 제시된 바와 같은 XRPD 패턴;
- [0225] (b) 도 55에 실질적으로 제시된 바와 같은 DSC 온도기록도;
- [0226] (c) 도 56에 실질적으로 제시된 바와 같은 TGA 온도기록도.
- [0227] 일부 실시형태에서, 화학식 I 2-나프탈렌 설폰네이트는 도 54에 실질적으로 도시된 바와 같은 XRPD 패턴으로서 최대 강도를 갖는 도 2 θ -반사 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개 또는 적어도 9개를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0228] 특정 실시형태에서, 화학식 I 2-나프탈렌 설폰네이트는 6.2, 8.4, 및 16.5도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 2-나프탈렌 설폰네이트는 6.2, 8.4, 및 16.5도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 10.8, 11.7, 및 19.1도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 2-나프탈렌 설폰네이트는 6.2, 8.4, 및 16.5도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 12.6, 14.6, 및 22.6도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 2-나프탈렌 설폰네이트는 6.2, 8.4, 16.5, 10.8, 11.7, 19.1, 12.6, 14.6, 및 22.6도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0229] **화학식 I 1-나프탈렌 설폰네이트**
- [0230] 일부 실시형태에서, 본원에는 화학식 I 1-나프탈렌 설폰네이트 습윤 케이크가 제공되며, 이 고체 형태는 도 58에 실질적으로 제시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.
- [0231] 일부 실시형태에서, 화학식 I 1-나프탈렌 설폰네이트 습윤 케이크는 도 58에 실질적으로 도시된 바와 같은 XRPD 패턴으로서 최대 강도를 갖는 도 2 θ -반사 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개 또는 적어도 9개를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0232] 특정 실시형태에서, 화학식 I 1-나프탈렌 설폰네이트 습윤 케이크는 5.9, 8.1, 및 16.3도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 1-나프탈렌 설폰네이트 습윤 케이크는 5.9, 8.1, 및 16.3도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 10.0, 10.5, 및 20.0도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 1-나프탈렌 설폰네이트 습윤 케이크는 5.9, 8.1, 및 16.3도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 18.6, 19.0, 및 22.6도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 1-나프탈렌 설폰네이트 습윤 케이크는 5.9, 8.1, 16.3, 10.0, 10.5, 20.0, 18.6, 19.0, 및 22.6도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

- [0233] 일부 실시형태에서, 본원에는 화학식 I 1-나프탈렌 설포네이트의 고체 형태가 제공되며, 이 고체 형태는 도 58에 실질적으로 제시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다. 화학식 I 1-나프탈렌 설포네이트의 고체 형태는 도 58에 실질적으로 제시된 바와 같은 시차 주사 열량계(DSC) 온도기록도를 나타낼 수 있다.
- [0234] 일부 실시형태에서, 화학식 I 1-나프탈렌 설포네이트의 고체 형태는 다음 중 하나 또는 둘 다를 갖는다:
- [0235] (a) 도 58에 실질적으로 도시된 바와 같은 XRPD 패턴;
- [0236] (b) 도 59에 실질적으로 도시된 바와 같은 DSC 온도기록도.
- [0237] 일부 실시형태에서, 화학식 I 1-나프탈렌 설포네이트는 도 58에 실질적으로 도시된 바와 같은 XRPD 패턴으로서 최대 강도를 갖는 도 2 θ -반사 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개 또는 적어도 9개를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0238] 특정 실시형태에서, 화학식 I 1-나프탈렌 설포네이트는 6.2, 8.4, 및 16.5도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 1-나프탈렌 설포네이트는 6.2, 8.4, 및 16.5도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 10.9, 11.7, 및 20.5도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 1-나프탈렌 설포네이트는 6.2, 8.4, 및 16.5도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 14.6, 15.3, 및 17.3도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 1-나프탈렌 설포네이트는 6.2, 8.4, 16.5, 10.9, 11.7, 20.5, 14.6, 15.3, 및 17.3도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0239] **화학식 I 1-히드록시-2-나프토에이트**
- [0240] 일부 실시형태에서, 본원에는 화학식 I 1-히드록시-2-나프토에이트 습윤 케이크가 제공되며, 화학식 I 1-히드록시-2-나프토에이트 습윤 케이크는 도 60에 실질적으로 제시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.
- [0241] 일부 실시형태에서, 화학식 I 1-히드록시-2-나프토에이트는 도 60에 실질적으로 도시된 바와 같은 XRPD 패턴으로서 최대 강도를 갖는 도 2 θ -반사 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개 또는 적어도 9개를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0242] 특정 실시형태에서, 화학식 I 1-히드록시-2-나프토에이트 습윤 케이크는 5.3, 5.6, 및 7.4도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 1-히드록시-2-나프토에이트 습윤 케이크는 5.3, 5.6, 및 7.4도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 6.7, 9.3, 및 21.0도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 1-히드록시-2-나프토에이트 습윤 케이크는 5.3, 5.6, 및 7.4도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 17.5, 18.5, 및 23.6도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 1-히드록시-2-나프토에이트 습윤 케이크는 5.3, 5.6, 7.4, 6.7, 9.3, 21.0, 17.5, 18.5, 및 23.6도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0243] 일부 실시형태에서, 본원에는 화학식 I 1-히드록시-2-나프토에이트의 고체 형태가 제공되며, 이 고체 형태는 도 61에 실질적으로 제시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다. 화학식 I 1-히드록시-2-나프토에이트는 도 62에 실질적으로 제시된 바와 같은 시차 주사 열량계(DSC) 온도기록도를 나타낼 수 있다. 화학식 I 1-히드록시-2-나프토에이트는 도 63에 실질적으로 제시된 바와 같은 열중량 분석(TGA) 온도기록도를 나타낼 수 있다.
- [0244] 일부 실시형태에서, 화학식 I 1-히드록시-2-나프토에이트의 고체 형태는 다음 특성 중 적어도 1개, 적어도 2개 또는 적어도 3개를 갖는다:
- [0245] (a) 도 61에 실질적으로 제시된 바와 같은 XRPD 패턴;
- [0246] (b) 도 62에 실질적으로 제시된 바와 같은 DSC 온도기록도;
- [0247] (c) 도 63에 실질적으로 제시된 바와 같은 TGA 온도기록도.
- [0248] 일부 실시형태에서, 화학식 I 1-히드록시-2-나프토에이트의 고체 형태는 도 61에 실질적으로 도시된 바와 같은 XRPD 패턴으로서 최대 강도를 갖는 도 2 θ -반사 중 적어도 2개 또는 적어도 3개를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다.

- [0249] 특정 실시형태에서, 화학식 I 1-히드록시-2-나프토에이트의 고체 형태는 6.1, 7.3, 및 15.9도에서 도 2 θ -반사($\pm 0.2^\circ$ 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0250] **화학식 I S-만텔레이트**
- [0251] 일부 실시형태에서, 본원에는 화학식 I S-만텔레이트 형태 A가 제공되며, 이 고체 형태는 도 64에 실질적으로 제시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.
- [0252] 일부 실시형태에서, 화학식 I S-만텔레이트 형태 A는 도 64에 실질적으로 도시된 바와 같은 XRPD 패턴으로서 최대 강도를 갖는 도 2 θ -반사 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개 또는 적어도 9개를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0253] 특정 실시형태에서, 화학식 I S-만텔레이트 형태 A는 5.5, 5.7, 및 6.3도에서 도 2 θ -반사($\pm 0.2^\circ$ 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I S-만텔레이트 형태 A는 5.5, 5.7, 및 6.3도에서 도 2 θ -반사($\pm 0.2^\circ$ 2 θ) 및 11.4, 16.6, 및 20.8도에서 도 2 θ -반사($\pm 0.2^\circ$ 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I S-만텔레이트 형태 A는 5.5, 5.7, 및 6.3도에서 도 2 θ -반사($\pm 0.2^\circ$ 2 θ) 및 10.0, 10.4, 및 19.0도에서 도 2 θ -반사($\pm 0.2^\circ$ 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I S-만텔레이트 형태 A는 5.5, 5.7, 6.3, 11.4, 16.6, 20.8, 10.0, 10.4, 및 19.0도에서 도 2 θ -반사($\pm 0.2^\circ$ 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0254] 일부 실시형태에서, 본원에는 화학식 I S-만텔레이트 형태 B가 제공되며, 이 고체 형태는 도 65에 실질적으로 제시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다. 화학식 I S-만텔레이트 형태 B는 도 66에 실질적으로 제시된 바와 같은 시차 주사 열량계(DSC) 온도기록도를 나타낼 수 있다. 화학식 I S-만텔레이트 형태 B는 도 67에 실질적으로 제시된 바와 같은 열중량 분석(TGA) 온도기록도를 나타낼 수 있다.
- [0255] 일부 실시형태에서, 화학식 I S-만텔레이트 형태 B는 다음 특성 중 적어도 1개, 적어도 2개 또는 적어도 3개를 갖는다:
- [0256] (a) 도 65에 실질적으로 제시된 바와 같은 XRPD 패턴;
- [0257] (b) 도 66에 실질적으로 제시된 바와 같은 DSC 온도기록도.
- [0258] (c) 도 67에 실질적으로 제시된 바와 같은 TGA 온도기록도.
- [0259] 일부 실시형태에서, 화학식 I S-만텔레이트 형태 B는 도 65에 실질적으로 도시된 바와 같은 XRPD 패턴으로서 최대 강도를 갖는 도 2 θ -반사 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개 또는 적어도 9개를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0260] 특정 실시형태에서, 화학식 I S-만텔레이트 형태 B는 5.7, 6.2, 및 22.6도에서 도 2 θ -반사($\pm 0.2^\circ$ 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I S-만텔레이트 형태 B는 5.7, 6.2, 및 22.6도에서 도 2 θ -반사($\pm 0.2^\circ$ 2 θ) 및 8.0, 8.4, 및 11.7도에서 도 2 θ -반사($\pm 0.2^\circ$ 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I S-만텔레이트 형태 B는 5.7, 6.2, 및 22.6도에서 도 2 θ -반사($\pm 0.2^\circ$ 2 θ) 및 13.5, 16.0, 및 16.6도에서 도 2 θ -반사($\pm 0.2^\circ$ 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I S-만텔레이트 형태 B는 5.7, 6.2, 22.6, 8.0, 8.4, 11.7, 13.5, 16.0, 및 16.6도에서 도 2 θ -반사($\pm 0.2^\circ$ 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0261] 일부 실시형태에서, 화학식 I S-만텔레이트 형태 B는 약 50°C에서 개시하는 흡열을 갖는 시차 주사 열량계 열분석도를 갖는다.
- [0262] **화학식 I 겐티세이트**
- [0263] 일부 실시형태에서, 본원에는 화학식 I 겐티세이트 습윤 케이크가 제공되며, 화학식 I 겐티세이트 습윤 케이크는 도 68에 실질적으로 제시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.
- [0264] 일부 실시형태에서, 화학식 I 겐티세이트 습윤 케이크는 도 68에 실질적으로 도시된 바와 같은 XRPD 패턴으로서 최대 강도를 갖는 도 2 θ -반사 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개 또는 적어도 9개를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0265] 특정 실시형태에서, 화학식 I 겐티세이트 형태 A는 7.4, 6.5, 및 8.0도에서 도 2 θ -반사($\pm 0.2^\circ$ 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 겐티세이트 습윤 케이크는 7.4, 6.5, 및 8.0도에서 도

2 θ -반사($\pm 0.2^\circ$ 2 θ) 및 13.5, 16.9, 및 12.0도에서 도 2 θ -반사($\pm 0.2^\circ$ 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 겐티세이트 습윤 케이크는 7.4, 6.5, 및 8.0도에서 도 2 θ -반사($\pm 0.2^\circ$ 2 θ) 및 25.1, 22.4, 및 19.3도에서 도 2 θ -반사($\pm 0.2^\circ$ 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 겐티세이트 습윤 케이크는 7.4, 6.5, 8.0, 13.5, 16.9, 12.0, 25.1, 22.4, 및 19.3도에서 도 2 θ -반사($\pm 0.2^\circ$ 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0266] 일부 실시형태에서, 본원에는 화학식 I 겐티세이트의 고체 형태가 제공되며, 이 고체 형태는 도 69에 실질적으로 제시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다. 화학식 I 겐티세이트는 도 70에 실질적으로 제시된 바와 같은 시차 주사 열량계(DSC) 온도기록도를 나타낼 수 있다. 화학식 I 겐티세이트는 도 71에 실질적으로 제시된 바와 같은 열중량 분석(TGA) 온도기록도를 나타낼 수 있다.

[0267] 일부 실시형태에서, 화학식 I 겐티세이트의 고체 형태는 다음 특성 중 적어도 1개, 적어도 2개 또는 적어도 3개를 갖는다:

[0268] (a) 도 69에 실질적으로 제시된 바와 같은 XRPD 패턴;

[0269] (b) 도 70에 실질적으로 제시된 바와 같은 DSC 온도기록도;

[0270] (c) 도 71에 실질적으로 제시된 바와 같은 TGA 온도기록도.

[0271] 일부 실시형태에서, 화학식 I 겐티세이트의 고체 형태는 도 69에 실질적으로 도시된 바와 같은 XRPD 패턴으로서 최대 강도를 갖는 도 2 θ -반사 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개 또는 적어도 9개를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0272] 특정 실시형태에서, 화학식 I 겐티세이트의 고체 형태는 7.4, 6.1, 및 8.4도에서 도 2 θ -반사($\pm 0.2^\circ$ 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 겐티세이트는 7.4, 6.1, 및 8.4도에서 도 2 θ -반사($\pm 0.2^\circ$ 2 θ) 및 16.7, 17.9, 및 9.1도에서 도 2 θ -반사($\pm 0.2^\circ$ 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 겐티세이트는 7.4, 6.1, 및 8.4도에서 도 2 θ -반사($\pm 0.2^\circ$ 2 θ) 및 24.9, 22.8, 및 12.3도에서 도 2 θ -반사($\pm 0.2^\circ$ 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 겐티세이트는 7.4, 6.1, 8.4, 16.7, 17.9, 9.1, 24.9, 22.8, 및 12.3도에서 도 2 θ -반사($\pm 0.2^\circ$ 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0273] **화학식 I 시트레이트**

[0274] 일부 실시형태에서, 본원에는 화학식 I 시트레이트 습윤 케이크가 제공되며, 화학식 I 시트레이트 습윤 케이크는 도 72에 실질적으로 제시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.

[0275] 일부 실시형태에서, 화학식 I 시트레이트 습윤 케이크는 도 72에 실질적으로 도시된 바와 같은 XRPD 패턴으로서 최대 강도를 갖는 도 2 θ -반사 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개 또는 적어도 9개를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0276] 특정 실시형태에서, 화학식 I 시트레이트 습윤 케이크는 7.4, 7.9, 및 16.7도에서 도 2 θ -반사($\pm 0.2^\circ$ 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 시트레이트 습윤 케이크는 7.4, 7.9, 및 16.7도에서 도 2 θ -반사($\pm 0.2^\circ$ 2 θ) 및 15.1, 17.7, 및 20.4도에서 도 2 θ -반사($\pm 0.2^\circ$ 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 시트레이트 습윤 케이크는 7.4, 7.9, 및 16.7도에서 도 2 θ -반사($\pm 0.2^\circ$ 2 θ) 및 11.4, 18.9, 및 22.1도에서 도 2 θ -반사($\pm 0.2^\circ$ 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 시트레이트 습윤 케이크는 7.4, 7.9, 16.7, 15.1, 17.7, 20.4, 11.4, 18.9, 및 22.1도에서 도 2 θ -반사($\pm 0.2^\circ$ 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0277] 일부 실시형태에서, 본원에는 화학식 I 시트레이트의 고체 형태가 제공되며, 이 고체 형태는 도 89에 실질적으로 제시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다. 화학식 I 시트레이트는 도 73에 실질적으로 제시된 바와 같은 시차 주사 열량계(DSC) 온도기록도를 나타낼 수 있다. 화학식 I 시트레이트는 도 75에 실질적으로 제시된 바와 같은 열중량 분석(TGA) 온도기록도를 나타낼 수 있다.

[0278] 일부 실시형태에서, 화학식 I 시트레이트 형태 B는 다음 특성 중 적어도 1개, 적어도 2개 또는 모두를 갖는다:

[0279] (a) 도 73에 실질적으로 제시된 바와 같은 XRPD 패턴;

- [0280] (b) 도 74에 실질적으로 제시된 바와 같은 DSC 온도기록도.
- [0281] (c) 도 75에 실질적으로 제시된 바와 같은 TGA 온도기록도.
- [0282] 일부 실시형태에서, 화학식 I 시트레이트는 도 73에 실질적으로 도시된 바와 같은 XRPD 패턴으로서 최대 강도를 갖는 도 2 θ -반사 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개 또는 적어도 9개를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0283] 특정 실시형태에서, 화학식 I 시트레이트는 6.1, 7.4, 및 18.2도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 시트레이트는 6.1, 7.4, 및 18.2도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 8.3, 16.4, 및 36.7도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 시트레이트는 6.1, 7.4, 및 18.2도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 20.7, 24.5, 및 26.0도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 시트레이트는 6.1, 7.4, 18.2, 8.3, 16.4, 36.7, 20.7, 24.5, 및 26.0도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0284] **화학식 I R-만델레이트**
- [0285] 일부 실시형태에서, 본원에는 화학식 I R-만델레이트 형태 A가 제공되며, 이 고체 형태는 도 76에 실질적으로 제시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.
- [0286] 일부 실시형태에서, 화학식 I R-만델레이트 형태 A는 도 76에 실질적으로 도시된 바와 같은 XRPD 패턴으로서 최대 강도를 갖는 도 2 θ -반사 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개 또는 적어도 9개를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0287] 특정 실시형태에서, 화학식 I R-만델레이트 형태 A는 5.7, 5.4, 및 16.5도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I R-만델레이트 형태 A는 5.7, 5.4, 및 16.5도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 6.2, 7.8, 및 11.5도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I R-만델레이트 형태 A는 5.7, 5.4, 및 16.5도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 10.5, 13.4, 및 18.5도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I R-만델레이트 형태 A는 5.7, 5.4, 16.5, 6.2, 7.8, 11.5, 10.5, 13.4, 및 18.5도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0288] 일부 실시형태에서, 본원에는 화학식 I R-만델레이트 형태 B가 제공되며, 이 고체 형태는 도 77에 실질적으로 제시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다. 화학식 I R-만델레이트 형태 B는 도 78에 실질적으로 제시된 바와 같은 시차 주사 열량계(DSC) 온도기록도를 나타낼 수 있다. 화학식 I R-만델레이트 형태 B는 도 79에 실질적으로 제시된 바와 같은 열중량 분석(TGA) 온도기록도를 나타낼 수 있다.
- [0289] 일부 실시형태에서, 화학식 I R-만델레이트 형태 B는 다음 특성 중 적어도 1개, 적어도 2개 또는 모두를 갖는다:
- [0290] (a) 도 77에 실질적으로 제시된 바와 같은 XRPD 패턴;
- [0291] (b) 도 78에 실질적으로 제시된 바와 같은 DSC 온도기록도;
- [0292] (c) 도 79에 실질적으로 제시된 바와 같은 TGA 온도기록도.
- [0293] 일부 실시형태에서, 화학식 I R-만델레이트 형태 B는 도 77에 실질적으로 도시된 바와 같은 XRPD 패턴으로서 최대 강도를 갖는 도 2 θ -반사 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개 또는 적어도 9개를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0294] 특정 실시형태에서, 화학식 I R-만델레이트 형태 B는 6.2, 8.3, 및 22.4도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I R-만델레이트 형태 B는 6.2, 8.3, 및 22.4도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 15.9, 16.3, 및 17.0도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I R-만델레이트 형태 B는 6.2, 8.3, 및 22.4도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 10.0, 10.8, 및 11.6도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I R-만델레이트 형태 B는 6.2, 8.3, 22.4, 15.9, 16.3, 17.0, 10.0, 10.8, 및 11.6도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0295] **화학식 I 벤조에이트**

[0296] 일부 실시형태에서, 본원에는 화학식 I 벤조에이트 형태 A가 제공되며, 이 고체 형태는 도 80에 실질적으로 제시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.

[0297] 일부 실시형태에서, 화학식 I 벤조에이트 형태 A는 도 80에 실질적으로 도시된 바와 같은 XRPD 패턴으로서 최대 강도를 갖는 도 2 θ -반사 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개 또는 적어도 7개를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0298] 특정 실시형태에서, 화학식 I 벤조에이트 형태 A는 7.44, 18.97, 및 16.70도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 벤조에이트 형태 A는 7.44, 18.97, 및 16.70도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 21.14, 22.45, 25.07, 및 6.09도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 벤조에이트 형태 A는 7.44, 18.97, 16.70, 21.14, 22.45, 25.07, 및 6.09도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0299] 일부 실시형태에서, 본원에는 화학식 I 벤조에이트 형태 B가 제공되며, 이 고체 형태는 도 81에 실질적으로 제시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다. 화학식 I 벤조에이트 형태 B는 도 82에 실질적으로 제시된 바와 같은 시차 주사 열량계(DSC) 온도기록도를 나타낼 수 있다. 화학식 I 벤조에이트 형태 B는 도 83에 실질적으로 제시된 바와 같은 열중량 분석(TGA) 온도기록도를 나타낼 수 있다.

[0300] 일부 실시형태에서, 화학식 I 벤조에이트 형태 B는 다음 특성 중 적어도 1개, 적어도 2개 또는 적어도 3개를 갖는다:

[0301] (a) 도 81에 실질적으로 제시된 바와 같은 XRPD 패턴;

[0302] (b) 도 82에 실질적으로 제시된 바와 같은 DSC 온도기록도;

[0303] (c) 도 83에 실질적으로 제시된 바와 같은 TGA 온도기록도.

[0304] 일부 실시형태에서, 화학식 I 벤조에이트 형태 B는 도 81에 실질적으로 도시된 바와 같은 XRPD 패턴으로서 최대 강도를 갖는 도 2 θ -반사 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개 또는 적어도 9개를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0305] 특정 실시형태에서, 화학식 I 벤조에이트 형태 B는 14.9, 6.7, 및 7.4도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 벤조에이트 형태 B는 14.9, 6.7, 및 7.4도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 20.6, 22.5, 및 8.1도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 벤조에이트 형태 B는 14.9, 6.7, 및 7.4도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 6.7, 14.9, 및 21.5도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 벤조에이트 형태 B는 14.9, 6.7, 7.4, 20.6, 22.5, 8.1, 6.7, 14.9, 및 21.5도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0306] **화학식 I 메틸파라베네이트**

[0307] 일부 실시형태에서, 본원에는 화학식 I 메틸파라베네이트 형태 A가 제공되며, 이 고체 형태는 도 84에 실질적으로 제시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.

[0308] 일부 실시형태에서, 화학식 I 메틸파라베네이트 형태 A는 도 84에 실질적으로 도시된 바와 같은 XRPD 패턴으로서 최대 강도를 갖는 도 2 θ -반사 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개 또는 적어도 9개를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0309] 특정 실시형태에서, 화학식 I 메틸파라베네이트 형태 A는 7.4, 8.0, 및 6.3도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 메틸파라베네이트 형태 A는 7.4, 8.0, 및 6.3도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 20.5, 19.2, 및 12.1도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 메틸파라베네이트 형태 A는 7.4, 8.0, 및 6.3도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 31.6, 22.8, 및 14.0도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 메틸파라베네이트 형태 A는 7.4, 8.0, 6.3, 20.5, 19.2, 12.1, 31.6, 22.8, 및 14.0도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

- [0310] 일부 실시형태에서, 본원에는 화학식 I 메틸파라베네이트 형태 B가 제공되며, 이 고체 형태는 도 85에 실질적으로 제시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다. 화학식 I 메틸파라베네이트 형태 B는 도 86에 실질적으로 제시된 바와 같은 시차 주사 열량계(DSC) 온도기록도를 나타낼 수 있다. 화학식 I 메틸파라베네이트 형태 B는 도 87에 실질적으로 제시된 바와 같은 열중량 분석(TGA) 온도기록도를 나타낼 수 있다.
- [0311] 일부 실시형태에서, 화학식 I 메틸파라베네이트 형태 B는 다음 특성 중 적어도 1개, 적어도 2개 또는 적어도 3개를 갖는다:
- [0312] (a) 도 85에 실질적으로 제시된 바와 같은 XRPD 패턴;
- [0313] (b) 도 86에 실질적으로 제시된 바와 같은 DSC 온도기록도;
- [0314] (c) 도 87에 실질적으로 제시된 바와 같은 TGA 온도기록도.
- [0315] 일부 실시형태에서, 화학식 I 메틸파라베네이트 형태 B는 도 85에 실질적으로 도시된 바와 같은 XRPD 패턴으로서 최대 강도를 갖는 도 2 θ -반사 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개 또는 적어도 9개를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0316] 특정 실시형태에서, 화학식 I 메틸파라베네이트 형태 B는 7.4, 8.3, 및 6.5도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 메틸파라베네이트 형태 B는 7.4, 8.3, 및 6.5도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 19.3, 20.6, 및 21.6도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 메틸파라베네이트 형태 B는 7.4, 8.3, 및 6.5도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 12.2, 13.0, 및 31.8도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 메틸파라베네이트 형태 B는 7.4, 8.3, 6.5, 19.3, 20.6, 21.6, 12.2, 13.0, 및 31.8도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0317] **화학식 I 카페에이트**
- [0318] 일부 실시형태에서, 본원에는 화학식 I 카페에이트 습윤 케이크가 제공되며, 이 고체 형태는 도 88에 실질적으로 제시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.
- [0319] 일부 실시형태에서, 화학식 I 카페에이트 습윤 케이크는 도 88에 실질적으로 도시된 바와 같은 XRPD 패턴으로서 최대 강도를 갖는 도 2 θ -반사 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개 또는 적어도 9개를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0320] 특정 실시형태에서, 화학식 I 카페에이트 습윤 케이크는 5.3, 7.4, 및 9.1도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 카페에이트 습윤 케이크는 5.3, 7.4, 및 9.1도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 6.5, 7.0, 및 15.9도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 카페에이트 습윤 케이크는 5.3, 7.4, 및 9.1도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 27.1, 22.5, 및 10.6도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 카페에이트 습윤 케이크는 5.3, 7.4, 9.1, 6.5, 7.0, 15.9, 27.1, 22.5, 및 10.6도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0321] 일부 실시형태에서, 본원에는 화학식 I 카페에이트의 고체 형태가 제공되며, 이 고체 형태는 도 89에 실질적으로 제시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다. 화학식 I 카페에이트는 도 90에 실질적으로 제시된 바와 같은 시차 주사 열량계(DSC) 온도기록도를 나타낼 수 있다. 화학식 I 카페에이트는 도 91에 실질적으로 제시된 바와 같은 열중량 분석(TGA) 온도기록도를 나타낼 수 있다.
- [0322] 일부 실시형태에서, 화학식 I 카페에이트의 고체 형태는 다음 특성 중 적어도 1개, 적어도 2개 또는 적어도 3개를 갖는다:
- [0323] (a) 도 89에 실질적으로 제시된 바와 같은 XRPD 패턴;
- [0324] (b) 도 90에 실질적으로 제시된 바와 같은 DSC 온도기록도;
- [0325] (c) 도 91에 실질적으로 제시된 바와 같은 TGA 온도기록도.
- [0326] **화학식 I 글리콜레이트**

- [0327] 일부 실시형태에서, 본원에는 화학식 I 글리콜레이트 습윤 케이크가 제공되며, 이 고체 형태는 도 92에 실질적으로 제시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.
- [0328] 일부 실시형태에서, 화학식 I 글리콜레이트 습윤 케이크는 도 92에 실질적으로 도시된 바와 같은 XRPD 패턴으로서 최대 강도를 갖는 도 2 θ -반사 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개 또는 적어도 9개를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0329] 특정 실시형태에서, 화학식 I 글리콜레이트 습윤 케이크는 6.2, 8.4, 및 11.5도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 글리콜레이트 습윤 케이크는 6.2, 8.4, 및 11.5도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 10.9, 16.4, 및 22.3도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 글리콜레이트 습윤 케이크는 6.2, 8.4, 및 11.5도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 13.6, 14.0, 및 15.3도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 글리콜레이트 습윤 케이크는 6.2, 8.4, 11.5, 10.9, 16.4, 22.3, 13.6, 14.0, 및 15.3도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0330] 일부 실시형태에서, 본원에는 화학식 I 글리콜레이트의 고체 형태가 제공되며, 이 고체 형태는 도 93에 실질적으로 제시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.
- [0331] 일부 실시형태에서, 화학식 I 글리콜레이트는 도 93에 실질적으로 도시된 바와 같은 XRPD 패턴으로서 최대 강도를 갖는 도 2 θ -반사 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개 또는 적어도 9개를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0332] 특정 실시형태에서, 화학식 I 글리콜레이트는 6.2, 8.3, 및 11.5도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 글리콜레이트는 6.2, 8.3, 및 11.5도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 10.8, 16.4, 및 22.2도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 글리콜레이트는 6.2, 8.3, 및 11.5도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 13.6, 14.9, 및 15.3도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 글리콜레이트는 6.2, 8.3, 11.5, 10.8, 16.4, 22.2, 13.6, 14.9, 및 15.3도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0333] **화학식 I α -케토부티레이트**
- [0334] 일부 실시형태에서, 본원에는 화학식 I α -케토부티레이트 습윤 케이크가 제공되며, 화학식 I α -케토부티레이트 습윤 케이크는 도 94에 실질적으로 제시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.
- [0335] 일부 실시형태에서, 화학식 I α -케토부티레이트 습윤 케이크는 도 94에 실질적으로 도시된 바와 같은 XRPD 패턴으로서 최대 강도를 갖는 도 2 θ -반사 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개 또는 적어도 9개를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0336] 특정 실시형태에서, 화학식 I α -케토부티레이트 습윤 케이크는 6.2, 8.3, 및 10.8도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I α -케토부티레이트 습윤 케이크는 6.2, 8.3, 및 10.8도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 12.3, 12.5, 및 12.7도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I α -케토부티레이트 습윤 케이크는 6.2, 8.3, 및 10.8도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 및 16.4, 19.0, 및 21.6도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I α -케토부티레이트 습윤 케이크는 6.2, 8.3, 10.8, 12.3, 12.5, 12.7, 16.4, 19.0, 및 21.6도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0337] 일부 실시형태에서, 본원에는 화학식 I α -케토부티레이트의 고체 형태가 제공되며, 이 고체 형태는 도 95에 실질적으로 제시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.
- [0338] 일부 실시형태에서, 화학식 I α -케토부티레이트는 도 95에 실질적으로 도시된 바와 같은 XRPD 패턴으로서 최대 강도를 갖는 도 2 θ -반사 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개 또는 적어도 9개를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0339] 특정 실시형태에서, 화학식 I α -케토부티레이트는 6.2, 16.4, 및 8.3도에서 도 2 θ -반사(± 0.2 도 2 θ)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I α -케토부티레이트는 6.2, 16.4, 및 8.3도에서 도 2 θ

-반사($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 및 10.8° , 11.5° , 및 20.3° 에서 도 2θ -반사($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I α -케토부티레이트는 6.2° , 16.4° , 및 8.3° 에서 도 2θ -반사($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 및 18.5° , 19.0° , 및 21.6° 에서 도 2θ -반사($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I α -케토부티레이트는 6.2° , 16.4° , 8.3° , 10.8° , 11.5° , 20.3° , 18.5° , 19.0° , 및 21.6° 에서 도 2θ -반사($\pm 0.2^\circ 2\theta$)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0340] **화학식 I 피루베이트**

[0341] 일부 실시형태에서, 본원에는 화학식 I 피루베이트 습윤 케이크가 제공되며, 화학식 I 피루베이트 습윤 케이크는 도 96에 실질적으로 제시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.

[0342] 일부 실시형태에서, 화학식 I 피루베이트 습윤 케이크는 도 96에 실질적으로 도시된 바와 같은 XRPD 패턴으로서 최대 강도를 갖는 도 2θ -반사 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개 또는 적어도 9개를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0343] 특정 실시형태에서, 화학식 I 피루베이트 습윤 케이크는 6.21° , 8.34° , 및 10.85° 에서 도 2θ -반사($\pm 0.2^\circ 2\theta$)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 피루베이트 습윤 케이크는 6.21° , 8.34° , 및 10.85° 에서 도 2θ -반사($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 및 11.56° , 13.60° , 및 14.51° 에서 도 2θ -반사($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 피루베이트 습윤 케이크는 6.21° , 8.34° , 및 10.85° 에서 도 2θ -반사($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 및 20.34° , 21.73° , 및 22.59° 에서 도 2θ -반사($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 피루베이트 습윤 케이크는 6.21° , 8.34° , 10.85° , 11.56° , 13.60° , 14.51° , 20.34° , 21.73° , 및 22.59° 에서 도 2θ -반사($\pm 0.2^\circ 2\theta$)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0344] 일부 실시형태에서, 본원에는 화학식 I 피루베이트의 고체 형태가 제공되며, 이 고체 형태는 도 97에 실질적으로 제시된 바와 같은 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 나타낸다.

[0345] 일부 실시형태에서, 화학식 I 피루베이트는 도 97에 실질적으로 도시된 바와 같은 XRPD 패턴으로서 최대 강도를 갖는 도 2θ -반사 중 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개 또는 적어도 9개를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0346] 특정 실시형태에서, 화학식 I 피루베이트는 6.2° , 8.3° , 및 10.8° 에서 도 2θ -반사($\pm 0.2^\circ 2\theta$)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 피루베이트는 6.2° , 8.3° , 및 10.8° 에서 도 2θ -반사($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 및 11.5° , 16.3° , 및 19.1° 에서 도 2θ -반사($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 피루베이트는 6.2° , 8.3° , 및 10.8° 에서 도 2θ -반사($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 및 20.3° , 21.7° , 및 22.1° 에서 도 2θ -반사($\pm 0.2^\circ 2\theta$) 중 1개, 2개 또는 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 I 피루베이트는 6.2° , 8.3° , 10.8° , 11.5° , 16.3° , 19.1° , 20.3° , 21.7° , 및 22.1° 에서 도 2θ -반사($\pm 0.2^\circ 2\theta$)를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0347] **약학적 조성물**

[0348] 투여 목적을 위해서, 특정 실시형태에서, 본원에 기재된 화합물은 원료 화학물질로서 투여되거나, 약학적 조성물로서 제형화된다. 본 개시내용의 약학적 조성물은 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체 및/또는 부형제를 포함할 수 있다. 화학식 I의 화합물은 관심 대상의 특정 질환 또는 병태를 치료하는 데 효과적인 양으로 조성물에 존재한다. 본 개시내용의 약학적 조성물은 활성 성분으로서 하나 이상의 다른 화합물, 예를 들어, 전구약물, 다른 핵 수용체 조절제 또는 다른 활성 약학적 성분, 예컨대, 간 질환을 치료하는 데 사용하기 위한 활성 약학적 성분, 예컨대, ACC 저해제 또는 ASK1 저해제를 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 약학적 조성물은 ACC 저해제 및 ASK1 저해제를 추가로 포함한다.

[0349] 일부 실시형태에서, 약학적 조성물은 무정형 화학식 I; 화학식 I 형태 I; 화학식 I 형태 II; 화학식 I 형태 III; 화학식 I 형태 IV; 화학식 I 형태 V; 화학식 I 형태 VI; 화학식 I 형태 VII; 화학식 I 형태 VIII; 화학식 I 형태 IX; 화학식 I 형태 X; 화학식 I 형태 XI; 화학식 I 형태 XII; 화학식 I 형태 XIII; 화학식 I 형태 XIV; 화학식 I 형태 XV; 화학식 I 2-(4-히드록시벤조일) 벤조에이트 형태 A; 화학식 I 2-(4-히드록시벤조일) 벤조에이트 형태 B; 화학식 I 바닐레이트 형태 A; 화학식 I 바닐레이트 형태 B; 화학식 I 히푸레이트 형태 A; 화학식 I 히푸레이트 형태 B; 화학식 I 말레이트 형태 A; 화학식 I 말레이트 형태 B; 화학식 I 글리옥실레이트 형태 A; 화학식 I 글리옥실레이트 형태 B; 화학식 I L-피로글루타메이트; 화학식 I 2-나프탈렌 설포네이트 형태 A;

화학식 I 2-나프탈렌 설포네이트 형태 B; 화학식 I 1-나프탈렌 설포네이트 형태 A; 화학식 I 1-나프탈렌 설포네이트 형태 B; 화학식 I 1-히드록시-2-나프토에이트 형태 A; 화학식 I 1-히드록시-2-나프토에이트 형태 B; 화학식 I S-만델레이트 형태 A; 화학식 I S-만델레이트 형태 B; 화학식 I 겐티세이트 형태 A; 화학식 I 겐티세이트 형태 B; 화학식 I 시트레이트 형태 A; 화학식 I 시트레이트 형태 B; 화학식 I R-만델레이트 형태 A; 화학식 I R-만델레이트 형태 B; 화학식 I 벤조에이트 형태 A; 화학식 I 벤조에이트 형태 B; 화학식 I 메틸파라베네이트 형태 A; 화학식 I 메틸파라베네이트 형태 B; 화학식 I 카페에이트 형태 A; 화학식 I 카페에이트 형태 B; 화학식 I 글리콜레이트 형태 A; 화학식 I 글리콜레이트 형태 B; 화학식 I α -케토부티레이트 형태 A; 화학식 I α -케토부티레이트 형태 B; 화학식 I 피루베이트 형태 A; 및/또는 화학식 I 피루베이트 형태 B 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다.

[0350] 화학식 I의 화합물의 활성은 당업자에 의해서, 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같이 결정될 수 있다. 당업자는 적절한 치료적 유효 농도 및 투여량을 쉽게 결정할 수 있다.

[0351] 특정 실시형태에서, 본원에 기재된 결정, 염 및/또는 용매화물 형태는 잠재적으로 개선된 특성을 나타낼 수 있다. 예를 들어, 특정 실시형태에서, 본원에 기재된 결정 및/또는 염 형태는 잠재적으로 개선된 안정성을 나타낼 수 있다. 이러한 개선된 안정성은 화학식 I의 화합물의 제조에 잠재적으로 유익한 영향을 미칠 수 있으며, 예를 들어 공정 중간체를 연장된 기간 동안 저장하는 능력을 제공할 수 있다. 개선된 안정성은 또한 화학식 I의 화합물의 조성물 또는 약학적 조성물에 잠재적으로 유익할 수 있다. 특정 실시형태에서, 본원에 기재된 결정, 염 및/또는 용매화물 형태는 또한 잠재적으로 화학식 I의 화합물의 수율을 개선하거나 화학식 I의 화합물의 품질을 개선할 수 있다. 특정 실시형태에서, 본원에 기재된 결정, 염 및/또는 용매화물 형태는 또한 개선된 약동학적 특성 및/또는 잠재적으로 개선된 생체이용률을 나타낼 수 있다.

[0352] 상기 조성물은 경구, 직장, 국소, 비경구(피하, 근육내 및 정맥내 포함), 안구(안과적), 폐(비강 또는 협측 흡입) 또는 비강 투여에 적합하지만, 임의의 소정의 경우 가장 적합한 경로는 치료하고자 하는 병태의 성질 및 중증도와 활성 성분의 성질에 따라 달라질 것이다. 이는 편리하게는 단위 투여 형태로 존재할 수 있으며, 제약 업계에 널리 알려진 임의의 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0353] 실제 사용에서, 본 개시내용의 화합물은 통상의 약학적 컴파운드링 기술에 따라 약학적 담체와 긴밀하게 혼합된 활성 성분으로 조합될 수 있다. 담체는 투여하고자 하는 제제의 형태, 예를 들어 경구 또는 비경구(정맥내 포함)에 따라 광범위하게 다양한 형태를 취할 수 있다. 경구 투여 형태용 조성물의 제조에서, 임의의 통상의 약학적 매질, 예를 들어 현탁액, 엘릭시르 및 용액과 같은 경구 액체 제제의 경우, 예를 들어 물, 글리콜, 오일, 알코올, 향미제, 보존제, 착색제 등; 또는 예를 들어 분말, 경질 및 연질 캡슐 및 정제와 같은 경구 고체 제제의 경우, 전분, 당, 미세결정질 셀룰로스, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제, 붕해제 등과 같은 담체가 이용될 수 있으며, 여기서 고체 경구 제제가 액체 제제보다 바람직하다.

[0354] 투여 용이성으로 인해, 고체 약학적 담체가 이용되는 경우 정제와 캡슐이 가장 유리한 경구용 단위 투여 형태를 나타낸다. 목적하는 경우, 정제는 표준 수성 또는 비수성 기술을 통해 코팅될 수 있다. 이러한 조성물과 제제는 활성 화합물을 적어도 0.1% 함유해야 한다. 이러한 조성물 중 활성 화합물의 백분율은 물론 다양할 수 있으며, 편리하게는 단위 중량의 약 2% 내지 약 60%일 수 있다. 이러한 치료적으로 유용한 조성물 중 활성 화합물의 양은, 효과적인 투여량을 얻을 수 있는 양이 되어야 한다. 활성 화합물은 또한, 예를 들어 액적 또는 스프레이로서 비강내로 투여될 수 있다.

[0355] 정제, 환제, 캡슐 등은 또한 결합제, 예컨대, 트래거캔스 검, 아카시아 검, 옥수수 전분 또는 젤라틴; 부형제, 예컨대, 인산이칼슘, 미세결정질 셀룰로스, 락토스 일수화물, 만니톨 또는 콜로이드성 이산화규소; 붕해제, 예컨대, 옥수수 전분, 감자 전분, 알긴산, 크로스카르멜로스 소듐 또는 크로스포비돈; 윤활제, 예컨대, 마그네슘 스테아레이트; 및 감미제, 예컨대, 수크로스, 락토스 또는 사카린을 함유할 수 있다. 단위 투여 형태가 캡슐인 경우, 이는, 상기 유형의 물질에 더하여, 액체 담체, 예컨대, 지방유 또는 약학적 매질, 예컨대, 물, 글리콜(예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 400) 또는 알코올을 함유할 수 있다.

[0356] 코팅제로서 또는 투여 단위의 물리적 형태를 변형시키기 위해 다양한 다른 물질이 존재할 수 있다. 예를 들어, 정제는 셀락, 당, 폴리비닐 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 3350, 이산화티타늄, 탈크, 착색제 또는 이들의 조합으로 코팅될 수 있다. 시럽 또는 엘릭시르는, 활성 성분에 더하여, 감미제로서 수크로스, 보존제로서 메틸파라벤 및 프로필파라벤, 염료, 및 체리 또는 오렌지 향과 같은 향미제를 함유할 수 있다.

[0357] 본 개시내용의 화합물은 또한 비경구로 투여될 수 있다. 이러한 활성 화합물의 용액 또는 현탁액은 유기물, 침

가제 또는 이들의 조합과 적합하게 혼합된 물 중에서 제조될 수 있다. 유기물의 예는 N-메틸 피롤리돈, 디메틸 설펝사이드, 폴리에틸렌 글리콜 및 이들의 조합을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 첨가제의 예는 히드록시 프로필 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 폴록사머, 폴리(락트산-코-글리콜산), 폴리소르베이트, 포비돈, 카르복시 메틸셀룰로스 및 이들의 조합을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 분산액은 또한 오일 중 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜 및 이들의 혼합물로 제조될 수 있다. 통상의 보관 및 사용 조건 하에서, 이러한 제제는 예를 들어, 미생물의 성장을 방지하기 위한 보존제를 함유할 수 있다. 일부 실시형태에서, 비경구 투여는 유기물과 수용액의 혼합물을 갖는 용액을 포함하는 제형을 사용한 정맥내 투여를 포함한다. 일부 실시형태에서, 정맥내 투여는 100% 유기 용액으로 투여된다.

[0358] 주사용으로 적합한 약학적 형태에는 멸균 수용액 또는 분산액과, 멸균 주사용 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말이 포함된다. 모든 경우에, 이러한 형태는 멸균되어야 하며, 주사가 용이할 정도의 유동성이 있어야 한다. 예를 들어, 이러한 형태는 제조 및 저장 조건 하에서 안정적일 수 있다. 이러한 형태는 (예를 들어, 보존제의 사용을 통해서) 미생물, 예컨대, 박테리아 및 진균의 오염 작용에 대해서 보존되어야 한다. 담체는, 예를 들어 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜), 이들의 적합한 혼합물, 및 식물성 오일을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다.

[0359] 포유동물, 특히 인간에게 유효 용량의 본 개시내용의 화합물을 제공하기 위해 임의의 적합한 투여 경로가 이용될 수 있다. 예를 들어, 경구, 직장, 국소, 비경구, 안구, 폐, 비강 등의 경로가 이용될 수 있다. 투여 형태에는, 정제, 트로키, 분산액, 현탁액, 용액, 캡슐, 크림, 연고, 에어로졸 등이 포함된다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 경구로 투여된다.

[0360] 화학식 I 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 결정 형태를 포함하는 조성물의 특정 실시형태에서, 조성물에 존재하는 화학식 I의 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99%는 본원에 개시된 결정 형태 중 하나이다. 특정 실시형태에서, 조성물은 화학식 I의 결정 형태 중 하나를 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 96%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99% 포함한다.

[0361] 본원에 개시된 결정 형태를 포함하는 조성물의 다른 실시형태에서, 조성물에 존재하는 화학식 I의 약 50% 미만, 약 40% 미만, 약 30% 미만, 약 20% 미만, 약 10% 미만, 약 5% 미만, 약 4% 미만, 약 3% 미만, 약 2% 미만 또는 약 1% 미만은 화학식 I의 다른 무정형 또는 결정 형태 및/또는 불순물이다.

[0362] 본원에 개시된 결정 형태를 포함하는 조성물의 추가의 다른 실시형태에서, 불순물은 존재하는 결정 형태의 질량에 대해서 총 질량의 약 5% 미만, 약 4% 미만, 약 3% 미만, 약 2% 미만 또는 약 1% 미만을 구성한다. 불순물은 화학식 I의 합성으로부터의 부산물, 오염물, 분해 생성물, 다른 결정 형태, 무정형 형태, 물 및 용매를 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, 불순물은 화학식 I의 합성 방법으로부터의 부산물을 포함한다. 특정 실시형태에서, 불순물은 화학식 I의 합성 방법으로부터의 오염물을 포함한다. 특정 실시형태에서, 불순물은 화학식 I의 분해 생성물을 포함한다. 특정 실시형태에서, 불순물은 화학식 I의 다른 결정 형태를 포함한다. 특정 실시형태에서, 불순물은 화학식 I의 다른 결정 형태 및/또는 화학식 I의 무정형 형태를 포함한다. 특정 실시형태에서, 불순물은 물 또는 용매를 포함한다. 본원에 개시된 결정 형태를 포함하는 조성물의 특정 실시형태에서, 불순물은 화학식 I의 합성으로부터의 부산물, 오염물, 분해 생성물, 다른 결정 형태, 무정형 형태, 물, 용매 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0363] 투여량

[0364] 이용된 활성 성분의 유효 투여량은 이용되는 특정 화합물, 투여 방식, 치료하고자 하는 병태 및 치료하고자 하는 병태의 중증도에 따라 달라질 수 있다. 이러한 투여량은 당업자에 의해 용이하게 확인될 수 있다.

[0365] 본 개시내용의 화합물이 적응증이 있는 Cot 매개된 병태를 치료하거나 예방할 때, 본 개시내용의 화합물이 동물 체중의 킬로그램당 약 0.1 mg 내지 약 100 mg의 일일 투여량으로 투여될 때 일반적으로 성공적인 결과가 얻어진다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 단회 1일 용량으로, 하루에 2회 내지 6회로 분할된 용량으로, 또는 지속 방출 형태로 제공된다. 대부분의 큰 포유동물의 경우 총 일일 투여량은 약 1 mg 내지 약 1000 mg일 수 있다. 70 kg 성인의 경우, 총 일일 용량은 일반적으로 약 7 mg 내지 약 350 mg일 것이다. 이러한 투여 요법은 최적의 치료 반응을 제공하기 위해 조정될 수 있다. 일부 실시형태에서, 총 일일 투여량은 약 1 mg 내지 약 900 mg, 약 10 mg 내지 약 800 mg, 약 20 mg 내지 약 700 mg, 약 30 mg 내지 약 600 mg, 약 40 mg 내지 약

550 mg, 또는 약 50 mg 내지 약 400 mg이다. 일부 실시형태에서, 총 일일 투여량은 약 10 mg 내지 약 50 mg, 약 20 mg 내지 약 40 mg, 약 25 mg 내지 약 35 mg, 약 50 mg 내지 약 150 mg, 약 70 mg 내지 약 130 mg, 약 80 mg 내지 약 120 mg, 약 90 mg 내지 약 100 mg, 약 1 mg 내지 약 150 mg, 약 1 mg 내지 약 75 mg, 약 1 mg 내지 약 50 mg, 약 25 mg 내지 약 125 mg, 약 125 mg 내지 약 275 mg, 약 275 mg 내지 약 425 mg, 약 425 mg 내지 약 575 mg, 약 575 mg 내지 약 725 mg, 약 725 mg 내지 약 875 mg, 또는 약 875 mg 내지 약 1000 mg이다.

[0366] 본 출원의 화합물 또는 이의 조성물은 상기 기재된 임의의 적합한 방식을 사용하여 일일 1회, 2회, 3회 또는 4회 투여될 수 있다. 또한, 상기 화합물의 투여 또는 치료는 수 일 또는 수 개월 동안 지속될 수 있으며; 예를 들어, 일반적으로 치료는 적어도 7일, 14일 또는 28일 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12개월 동안 지속될 것이다.

[0367] 특정 실시형태에서, 본원에 제공된 방법은 대상체에게 약 1 mg 내지 약 1500 mg의 초기 일일 용량의 본원에 기재된 화합물, 예컨대, 150 내지 600 mg, 예를 들어, 150 mg, 300 mg, 600 mg을 투여하는 것을 포함한다. 추가 실시형태에서, 방법은 임상 효능이 달성될 때까지 용량 증분을 증가시키는 것을 포함한다. 약 5, 10, 25, 30, 40, 50, 또는 100 mg의 증분이 용량을 증가시키기 위해서 사용될 수 있다. 투여량은 매일, 격일마다, 주 2회, 주 1회 또는 4주 1회 증가될 수 있다.

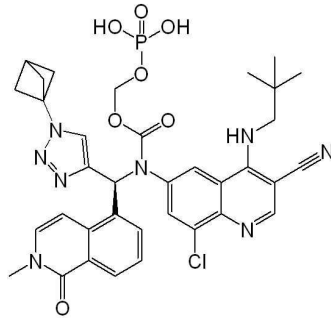
[0368] 치료 방법 및 용도

[0369] "치료" 또는 "치료하는"은 임상 결과를 포함하는 유익하거나 목적하는 결과를 얻기 위한 접근법이다. 유익하거나 목적하는 임상 결과는 하기 중 하나 이상을 포함할 수 있다: (a) 질환 또는 병태를 저해하는 것(예를 들어, 질환 또는 병태로 인한 하나 이상의 증상을 감소시키고/시키거나, 질환 또는 병태의 정도를 감소시키는 것); (b) 질환 또는 병태와 관련된 하나 이상의 임상 증상의 발생을 둔화 또는 정지시키는 것(예를 들어, 질환 또는 병태를 안정화시키고/안정화시키거나, 질환 또는 병태의 악화 또는 진행을 방지 또는 지연시키고/지연시키거나, 질환 또는 병태의 확산(예를 들어, 전이)을 방지 또는 지연시키는 것); 및/또는 (c) 질환을 완화시키는 것, 즉, 임상 증상의 퇴행을 유발하는 것(예를 들어, 질환 상태를 개선시키고/시키거나, 질환 또는 병태의 부분적 또는 전체적인 완화를 제공하고/하거나, 또 다른 약제의 효과를 증강시키고/시키거나, 질환의 진행을 지연시키고/시키거나, 삶의 질을 증가시키고/시키거나, 생존기간을 연장시키는 것).

[0370] 본 개시내용은 추가로 상기 화합물에 의한 상기 핵 수용체의 결합을 통한 질환 및/또는 병태의 치료 및/또는 예방을 위한 화합물의 용도에 관한 것이다. 추가로 본 개시내용은 상기 화합물에 의한 상기 핵 수용체의 결합을 통한 질환 및/또는 병태의 치료 및/또는 예방을 위한 의약의 제조를 위한 상기 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0371] 또한 본원에는 Cot 매개 병태를 갖는 환자의 치료 방법이 제공된다. 일부 실시형태에서, 방법은 본원에 개시된 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, Cot 매개 병태를 갖는 환자의 치료 방법은 치료적 유효량의 무정형 화학식 I; 화학식 I 형태 I; 화학식 I 형태 II; 화학식 I 형태 III; 화학식 I 형태 IV; 화학식 I 형태 V; 화학식 I 형태 VI; 화학식 I 형태 VII; 화학식 I 형태 VIII; 화학식 I 형태 IX; 화학식 I 형태 X; 화학식 I 형태 XI; 화학식 I 형태 XII; 화학식 I 형태 XIII; 화학식 I 형태 XIV; 화학식 I 형태 XV; 화학식 I 2-(4-히드록시벤조일) 벤조에이트; 화학식 I 바닐레이트; 화학식 I 히푸레이트; 화학식 I 말레에이트; 화학식 I 글리옥실레이트; 화학식 I L-피로글루타메이트; 화학식 I 2-나프탈렌 설포네이트; 화학식 I 1-나프탈렌 설포네이트; 화학식 I 1-히드록시-2-나프토에이트; 화학식 I S-만델레이트; 화학식 I 겐티세이트; 화학식 I 시트레이트; 화학식 I R-만델레이트; 화학식 I 벤조에이트; 화학식 I 메틸파라메네이트; 화학식 I 카페에이트; 화학식 I 글리콜레이트; 화학식 I α -케토부티레이트; 및/또는 화학식 I 피루베이트를 투여하는 것을 포함한다.

[0372] 또한 본원에는 질환 또는 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에서 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 치료적 유효량의 Cot를 조절하는 데 유용한 화합물을 투여하는 단계를 포함하며, 질환 또는 병태는 염증성 질환이고, Cot를 조절하는 데 유용한 화합물은 하기 화학식 I의 화합물이다:



[0373]

[0374]

[0375]

[0376]

[0377]

[0378]

[0379]

(I).

키트

본원에는 본원에 기재된 화합물 또는 조성물 및 적합한 패키징을 포함하는 키트가 제공된다. 일 실시형태에서, 키트는 사용 설명서를 추가로 포함한다. 일 양태에서, 키트는 본 개시내용의 결정 형태 또는 본 개시내용의 결정 형태를 포함하는 조성물 및 본원에 기재된 질환 또는 병태를 포함하는 적응증의 치료에서의 화합물의 사용에 대한 라벨 및/또는 설명서를 포함한다.

본원에는 또한 적합한 용기 내에 본원에 기재된 화합물 또는 조성물을 포함하는 제조품이 제공된다. 용기는 바이알, 병, 앰플, 사전 로딩된 시린지 및 정맥주사 백일 수 있다.

추가의 치료제

일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개, 3개 또는 4개)의 추가 치료제와 함께 공동 투여된다. 일부 실시형태에서, 추가 치료제는 염증의 조절, 치료 또는 예방에 유용한 작용제, 예컨대, 5-HT 1a 수용체 부분 효능제 및 길항제, 5-HT 2a 수용체 부분 효능제 및 길항제, 5-HT 2b 수용체 길항제, 5-HT 6 수용체 길항제, 5-HT 7 수용체 길항제, Ab1 티로신 키나제 저해제, ACE 저해제, 산성 포유동물 키티나제 저해제, 액틴 길항제, 아세트알데히드 탈수소효소 저해제, 아세틸 CoA 카르복실라제(ACC) 저해제, ACC-1 저해제, ACC-2 저해제, 2-아실글리세롤 0-아실트랜스퍼라제 2(DGAT2) 저해제, ACTH 수용체 효능제, 액티빈 수용체 길항제, 아데노실호모시스테인아제 저해제, 아데노신 수용체 길항제 및 효능제, 아데노신 데아미나제 저해제, 아데닐릴 시클라제 연관 단백질 1 저해제, 아디포뉴트린 저해제, 아디포넥틴 수용체 효능제, ADP 리보실 시클라제-1 저해제, ADP 리보실 시클라제-1 조절제, ADP 리보실화 인자 6 저해제, 부신피질자극호르몬 리간드, 아드레노메둘린 리간드, 아드레날린성 수용체 길항제 및 효능제, 아드로핀 자극제, 아그레카나제-2 저해제, AIMP 다중합성효소 복합체 단백질 1 자극제, AKT1 유전자 저해제, AKT 단백질 키나제 저해제, 알부민 길항제, 알부민 조절제, 알데히드 탈수소효소 2 자극제, 알도스테론 길항제, 알도스테론 합성효소 저해제 Alk-5 단백질 키나제 저해제, 알파 2 아드레노 수용체 효능제, 알파 2 아드레노 수용체 조절제, 알파 1 항트립신 자극제, 알파-태아단백질 조절제, 알스트롬 증후군 단백질 1(ALMS1)/PKC 알파 단백질 상호 작용 저해제, 1 아미노시클로프로판 카르복실 합성효소 저해제, 아밀린 수용체 효능제, AMP-활성화 단백질 키나제(AMPK), AMP 활성화 단백질 키나제 저해제, 활성화제 또는 자극제, AMP 활성화 단백질 키나제 알파 2 자극제, 안드로젠 수용체 효능제 및 길항제, 안지오프이에틴 관련 단백질-3 저해제, 안지오텐신 II 수용체 길항제, 안지오텐신 II AT-1 수용체 길항제, 안지오텐신 II AT-2 수용체 효능제, 안지오텐시노겐 리간드 저해제, 아넥신 A1 조절제, 항생제, 항진균제, 항-IL6 항체, 항-TNF 스테로이드 접합체, 활성 단백질 1(AP1) 전사 인자 저해제, AP1 전사 인자 조절제, 아펠린 수용체 효능제, APOA1 유전자 자극제, 아포리포단백질 A 길항제, 아포리포단백질 B 조절제, 아포리포단백질 L1 조절제, 세포사멸 조절제 Bcl w 저해제, 아릴 탄화수소 수용체(AHR) 효능제 및 조절제, AHR 효능제와 자가항원, ASK1 저해제, ATPase 저해제, ATP 결합 카세트 수송체 C2 저해제, ATP 시트르산 분해효소 저해제, 자가포식 단백질 조절제 및 자극제, 오토탁신 저해제, Ax1 티로신 키나제 수용체 저해제, BAFF/APRIL 저해제, Basigin 저해제, B 및 T 림프구 감쇠 자극제, Bax 단백질 자극제, Bcl-2 단백질 저해제, Bcl-xL Bcl-2 관련 사망 프로모터 저해제, Bcl-xL Bcl-2 관련 사망 프로모터 조절제, Bcr 단백질 저해제, 벤조디아제핀 수용체 효능제, 베타 아드레노 수용체 길항제, BET 저해제, 베타 2 아드레노 수용체 효능제, 베타 아밀로이드 길항제, 베타-카테닌 저해제, 베타-카테닌 조절제, 베타-카테닌 자극제, 베타-갈락토시다제 저해제, 베타 락타마제 조절제, 17 베타 히드록시스테로이드 탈수소효소 13 저해제, 이중기능성 아미노아실 tRNA 합성효소 저해제, B-림프구 항원 CD19 저해제, B-림프구 항원 CD20 저해제, B-림프구 항원 CD20 조절제, B-림프구 세포 접착 분자 저해제, B-림프구 자극제 리간드 저해제, B-림프구 자극제 리간드 조절제, 생리활성 지질, 뼈 형성 단백질 -7 리간드, 뼈 형성 단백질

-7 리간드 조절제, 브래디키닌 수용체 조절제, BRAF 유전자 저해제, 분지형 아미노산 아미노트랜스퍼라제 1 저해제, 브로모도메인 함유 단백질(BRD) 저해제, BRD1, BRD2 및 BRD4 저해제, BTK 저해제, B7 동족체 저해제, 카데린-11 길항제, Cak 티로신 키나제 수용체 저해제, 칼시뉴린 저해제, 칼슘 채널 저해제, Ca²⁺ 방출 활성화 Ca²⁺ 채널 1 저해제, 칼시토닌 효능제, 칼페인-IX 저해제, 칼페인-I 저해제, 칼페인-II 저해제, 칼레티쿨린 저해제, 카베올린 1 자극제, 카나비노이드 CB1 수용체 길항제 및 역효능제, 카나비노이드 CB2 수용체 효능제, 카나비노이드 수용체 길항제 및 효능제, 카나비노이드 CB1 수용체 역효능제, 탄수화물 대사 조절제, 탄산 탈수효소 저해제, 카제인 키나제-I 델타 및/또는 엡실론 저해제, CASP9 유전자 자극제, 카스파제 저해제, 카스파제-3 자극제, 카탈라제 자극제, 카텝신 저해제, 카텝신 K 저해제, 카텝신 S 저해제, 카베올린 1 저해제, CCK 수용체 길항제, CCAAT 인핸서 결합 단백질 베타 조절제, C-C 모티프 리간드 26(CCL26) 유전자 저해제, 케모카인 수용체 길항제, C-C 모티프 케모카인 수용체(CCR) 1 길항제, CCR2 길항제, CCR3 길항제 및 조절제, CCR4 길항제, CCR5 길항제, CCR6 길항제, CCR7 조절제, CCR9 케모카인 길항제, CCR3 유전자 조절제, CD3 조절제 또는 길항제, CD4 효능제 또는 길항제, CD7 저해제, CD11b 효능제, CD29 조절제, CD39 효능제, CD40 리간드 수용체 조절제 또는 길항제, CD47 길항제, CD52 길항제, CD73 효능제 및 길항제, CD79b 조절제, CD80 조절제 또는 길항제, CD86 조절제 또는 길항제, CD95 길항제, CD126 길항제, CD223 조절제, CDGSH 철 유행 도메인 단백질 조절제, CDw123 길항제, 세포 접착 분자 저해제, 세포 표면 당단백질 CD200R 효능제, 세포 표면 당단백질 MUC18 저해제, 케모카인 CXC 리간드 저해제, 샤페로닌 저해제 및 조절제, 키타나제 저해제, 키토트리오시다제 1 저해제, 염화물 채널 자극제, 콜레라 엔테로톡신 소단위 B 저해제, 콜린 키나제 저해제, CHST15 유전자 저해제, 키마제 저해제, 클라우딘 1 저해제, 클러스터린 자극제, CNR1 저해제, 콜라겐 I 길항제, 콜라겐 VII 길항제, 콜라겐 유전자 저해제, 콜라게나제 저해제, 콜라겐 조절제, 보체 C1q 하위 성분 저해제, 보체 C1s 하위 성분 저해제, 보체 C3 저해제, 보체 C5 인자 저해제, 보체 C5a 수용체 길항제, 보체 캐스케이드 저해제, 보체 인자 자극제, 보체 인자 B 저해제, 보체 인자 D 저해제, 결합 조직 성장 인자 리간드 저해제, 코르티코스테로이드 호르몬 수용체 효능제, COT 단백질 키나제 저해제, CREB 결합 단백질 저해제, C-반응성 단백질(CRP) 저해제, 뇌척수액(CSF)-1 효능제 및 길항제, C형 렉틴 도메인 단백질 4C 저해제, CTGF 유전자 저해제, CX3CR1 길항제 및 조절제, CXCR2 길항제, CXCR3 길항제, CXCR4 길항제 및 조절제, CXCR5 길항제 및 조절제, CXC5 리간드 저해제, CXC6 케모카인 리간드 저해제, CXC10 리간드 저해제, CXC11 리간드 조절제, 사이클린 의존성 키나제(CDK) 1, 2, 5, 7 및/또는 9 저해제, 시클로옥시게나제(COX) 저해제, COX-1 저해제, COX-2 저해제 및 조절제, 시스테인 팔미토일트랜스퍼라제 고섬도치 저해제, 시토크롬 P450 7A1 저해제, 시토크롬 P450 11B2 저해제, 시토크롬 P450 2E1 저해제(CYP2E1), 시토크롬 P450 환원효소 저해제, 사이토카인 수용체 효능제 및 길항제, 세포질 인지질분해효소 A2(cPLA2) 저해제, 세포독성 T-림프구 단백질-4(CTLA4) 조절제 및 자극제, 데옥시리보뉴클레아제(DNase) 조절제, DNase 감마 자극제, DNase I 자극제, DGAT2 유전자 저해제, DHFR 저해제, 디아실글리세롤 0 아실트랜스퍼라제(DGAT) 1 저해제, DGAT2 저해제, 디아민 아세틸트랜스퍼라제 저해제, 디히드로세라마이드 델타 4 불포화효소 저해제, 디히드로로테이트 탈수소효소 저해제, 디펩티딜펩티다제(DPP) I 저해제, DPP IV 저해제, DNA 결합 단백질 이카로스 저해제, DNA 메틸트랜스퍼라제 저해제, DNA 중합효소 저해제, 도파민 D2 수용체 부분 효능제, 도파민 D3 수용체 부분 효능제, 도파민 D4 수용체 부분 효능제, 도파민 D2 수용체 효능제, DYRK-1 알파 단백질 키나제 저해제, 엑토뉴클레오타이드 피로포스파타제-PDE-2 저해제, EGFR 티로신 키나제 수용체 저해제, EGR1 유전자 저해제, 연장 인자 2 저해제, 엔도글린 저해제, 엔도플라스민 저해제, 엔도시알린 조절제, 엔도스타틴 조절제, 엔도텔린 ET-A 수용체 길항제, 엔도텔린 ET-B 수용체 길항제, 내피 일산화질소 합성효소 자극제, 에놀라제 1 저해제, 엔테로펩티다제 저해제, 에오타신 2 리간드 저해제, 에오타신 리간드 저해제, EP4 프로스타노이드 수용체 길항제 또는 효능제, EP4 프로스타노이드 수용체 길항제, 상피 성장 인자(EGF) 수용체 길항제, EGF 조절제, 에폭사이드 가수분해효소 저해제, 에리트로포이에틴 수용체 길항제 또는 효능제, 엑스포틴 1 저해제, 세포외 기질 단백질 조절제, F1F0 ATP 합성효소 조절제, 촉진된 포도당 수용체-1 조절제, 인자 IIa 길항제, 인자 XIIa 길항제, 파네소이드 X 수용체(FXR) 효능제 및 조절제, 지방산 합성효소 저해제, 분변 미생물 이식(FMT), 섬유아세포 활성화 단백질(FAP) 저해제, 섬유아세포 성장 인자(FGF) 수용체 효능제 및 길항제, FGF-2 리간드 저해제, FGF1 수용체 효능제 및 길항제, FGF2 수용체 길항제, FGF3 수용체 길항제, FGF19 유전자 자극제, FGF-15 리간드 또는 조절제, FGF-19 리간드 또는 조절제, FGF-21 리간드 또는 조절제, FK506 결합 단백질 저해제, FK506 결합 단백질-10 저해제, FK506 결합 단백질-12 조절제, Flt3 티로신 키나제 저해제, 국소 접착 키나제 저해제, 엽산 길항제 또는 효능제, 엽산 수용체 베타 길항제, FP 프로스타노이드 수용체 길항제, 프랙탈카인 리간드 저해제, 자유 지방산 수용체 1, 2 및/또는 3 효능제, 자유 지방산 수용체 2 길항제, 프리즐드-5 수용체 효능제, 프리즐드-8 수용체 효능제, Fyn 티로신 키나제 저해제, G-단백질 결합 담즙산 수용체 1 효능제, G 단백질 결합 수용체 15 길항제, G-단백질 베타 소단위 저해제, G-단백질 결합 수용체(GPCR) 35, 44, 84, 119, 120 조절제, GPCR 44, 87 길항제, GABA A 수용체 조절제, GABA A 수용체 알파-2 소단위 조절제, GABA A 수용체 알파-3 소단위 조절제, 갈

라닌 GAL2 수용체 효능제, 갈락틴-3 저해제, 위장 억제 폴리펩티드 수용체(GIP-R) 효능제 및 조절제, GATA 3 전사 인자 저해제, GDNF 패밀리 수용체 알파 유사 효능제, GHR 유전자 저해제, 글루카곤 유사 펩티드(GLP) 1 효능제, GLP 2 효능제, GLP 1 수용체 조절제, 글루코코르티코이드 효능제 또는 길항제, 글루코코르티코이드 유도 류신 지퍼 자극제, 글루코키나제 자극제, 포도당 6-인산 1-탈수소효소 저해제, 글루타미닐 펩티드 시클로트랜스퍼라제 저해제, 글루타레독신 1 조절제, 글루타치온 의존성 PGD 합성효소 저해제, 당단백질 Ib(GPIb) 길항제, GM-CSF 수용체 길항제 또는 조절제, GMP 합성효소 저해제, GNRH 수용체 조절제, GP IIb IIIa 길항제, GPCR 조절제, GPR40 효능제, GPR84 길항제, GroEL 단백질 2 저해제, GroEL 단백질 2 저해제, 성장 호르몬 리간드, 성장 호르몬 수용체 효능제, 성장 조절 단백질 알파 리간드 저해제, 구아닐산 시클라제 수용체 효능제, 구아닐산 시클라제 자극제, 열충격 단백질 저해제, H⁺ K⁺ ATPase 저해제, Hedgehog(Hh) 조절제, Hh 단백질 저해제, 헵 산화효소 1 조절제, B형 간염 구조 단백질 저해제, C형 간염 바이러스 NS3 프로테아제 저해제, C형 간염 바이러스 단백질 NS5A 저해제, 간세포 핵 인자 4 알파 조절제(HNF4A), 간세포 성장 인자 조절제 및 길항제, 저산소 유도 인자(HIF) 프롤릴 히드록실화효소 저해제, HIF 프롤릴 히드록실화효소-2 저해제, 고이동성 그룹 단백질 B1 저해제, 히스타민 H1 수용체 길항제, 히스타민 H4 수용체 효능제, 히스타민 H4 수용체 길항제, 히스타민 H4 수용체 조절제, 히스톤 탈아세틸화효소(HDAC) 저해제, HDAC-1 저해제, HDAC-2 저해제, HDAC-3 저해제, HDAC-6 저해제, H⁺ K⁺ ATPase 저해제, HIV-1 gp120 단백질 저해제, HLA 항원 조절제, HLA 클래스 II 항원 DQ-2 알파 조절제, HLA 클래스 II 항원 DR-1 베타 저해제, HLA 클래스 II 항원 저해제, HLA 클래스 II 항원 조절제, HMG CoA 환원효소 저해제, 호메오도메인 상호작용 키나제 2(HIPK2) 저해제, 호르몬 민감성 리파제 자극제, HSD17B3 유전자 조절제, HSD17B13 유전자 저해제, Hsp 70 패밀리 저해제 및 자극제, Hsp 90 저해제, 히알루로니다제 자극제, 가수분해효소 저해제, 저산소 유도 인자(HIF) 조절제, HIF-1 저해제, HIF-1 알파 조절제 및 자극제, HIF-2 알파 저해제, ICAM1 유전자 저해제, ICE 저해제, 인터페론 베타(IFNB) 유전자 자극제, 인슐린-유사 성장 인자 1(IGF1) 유전자 저해제, IgG 수용체 FcRn 큰 소단위 p51 길항제, IgG 수용체 FcRn 큰 소단위 p51 조절제, I-카파 B 키나제 저해제, I-카파 B 키나제 베타 저해제, IK 칼륨 채널 저해제, 인터류킨(IL)-1 길항제, IL-2 효능제 또는 길항제, IL-3 길항제, IL-4 효능제 또는 길항제, IL-5 길항제, IL-6 효능제 또는 길항제, IL-7 수용체 길항제, IL-8 길항제, IL-10 길항제 또는 효능제, IL-11 효능제, IL-12 길항제, IL-13 길항제, IL-15 길항제, IL-17, IL17A, 및 IL17B 효능제 또는 길항제, IL-18 길항제, IL-21 길항제, IL-22 효능제 또는 길항제, IL-23 길항제, IL-1 베타 리간드 조절제, IL-23A 저해제, IL-31 수용체 조절제 및 길항제, IL-36 저해제, IL-6 중화 인간 항체, IL-1 수용체 엑세서리 단백질 저해제, IL-18 수용체 엑세서리 단백질 길항제, IL-2 수용체 알파 소단위 저해제, IL-2 수용체 알파 소단위 자극제, 인터류킨 리간드, IL-1 알파 리간드 저해제, IL-1 리간드 저해제, IL-1 베타 리간드 저해제 및 조절제, IL-1 베타 리간드, 인터류킨 리간드 저해제, IL-2 리간드, IL-4 리간드, IL-4 리간드 저해제, IL-6 리간드 저해제, IL-8 리간드 저해제, IL-10 리간드, IL-13 리간드 저해제, IL 17 리간드 저해제, IL 17A 리간드 저해제 및 조절제, IL-17F 리간드 저해제, IL 18 리간드 저해제, 인터류킨-22 리간드, IL -29 리간드, IL-33 리간드 저해제, IL-1 유사 수용체 저해제, 회장 나트륨 담즙산 공동수송체 저해제, 면역글로불린(Ig) 효능제 또는 길항제, IgE 길항제 및 조절제, 면역글로불린 Fc 수용체 조절제, IgG 효능제, IgG1 효능제 및 길항제, IgG2 길항제 및 조절제, 면역글로불린 감마 Fc 수용체 길항제, 면역글로불린 감마 Fc 수용체 II 조절제, 면역글로불린 감마 Fc 수용체 IIB 길항제, 면역글로불린 카파 조절제, 면역글로불린 유사 도메인 수용체 2 길항제, IgM 길항제, 유도성 일산화질소 합성효소 저해제(iNOS 저해제), 유도성 T-세포 공자극제 저해제, 이노신 모노포스페이트 탈수소효소 저해제, 인슐린 리간드, 인슐린 리간드 효능제, 인슐린 수용체 효능제, 인슐린 수용체 기질-1 저해제, 인슐린 감작제, 인테그린 길항제 및 조절제, 인테그린 알파-1/베타-1 길항제, 인테그린 알파-4/베타-1 길항제, 인테그린 알파-V/베타-1 길항제, 인테그린 알파-V/베타-3 길항제, 인테그린 알파-V/베타-6 길항제, 인테그린 알파-V/베타-8 조절제, 인테그린 알파-4/베타-7 길항제, 인테그린 알파-9 길항제, 인터페론(IFN) 알파 리간드, IFN 알파 리간드 저해제 및 조절제, IFN 오메가 리간드 저해제, IFN 베타 리간드, IFN 베타 리간드 저해제, IFN 감마 리간드, IFN 감마 수용체 1 효능제, IFN 감마 수용체 길항제, IFN 타입 I 수용체 길항제, 인터류킨-1 수용체-연관 키나제 4(IRAK4) 저해제, IRE1 단백질 키나제 저해제, Itk 티로신 키나제 저해제, 야누스 키나제(JAK) 저해제 및 조절제, JAK3 유전자 저해제, JAK1 저해제, JAK2 저해제, JAK3 저해제, 준 N 말단 키나제 저해제, 준 N 말단 키나제-1 저해제, 칼리크레인 저해제, 칼리크레인 2 저해제, 칼리크레인 7 저해제, KCNA 전압 게이팅 칼륨 채널-3 저해제, KCNA 전압 게이팅 칼륨 채널-3 조절제, KCNN 칼륨 채널-4 저해제, KCNN4 유전자 저해제, 켈치(Kelch) 유사 ECH 연관 단백질 1 조절제, 케토헥소키나제(KHK) 저해제, 키트 티로신 키나제 저해제, 클로토 베타 자극제, 락토페린 자극제, LanC 유사 단백질 2 자극제, LanC 유사 단백질 2 조절제, Lck 티로신 키나제 저해제, LDHA 유전자 저해제, LDL 수용체 관련단백질-1 자극제, LDL 수용체 관련 단백질-6 저해제, LDL 수용체 관련 단백질-6 자극제, 렉틴 만노스 결합 단백질 저해제, 백혈구 엘라스타제 저해제, 백혈구 Ig 유사 수용체 A4 조절제, 백혈구 프로테아제-3 저해제, 류코트리엔 수용체 길항제, 류

코트리엔 A4 가수분해효소 저해제, 류코트리엔 BLT 수용체 길항제, 류코트리엔 D4 길항제, 5-리폭시게나제 활성화 단백질 저해제, 5-리폭시게나제 저해제, 리폭시게나제 조절제, 리포단백질 리파제 저해제, LITAF 유전자 저해제, 간 X 수용체 효능제 및 길항제, 간 X 수용체 알파 역효능제, 간 X 수용체 베타 역효능제, LPL 유전자 자극제, 림프구 기능 항원-3 수용체 길항제, 린(Lyn) 티로신 키나제 저해제, 린 티로신 키나제 자극제, 리소포스파티데이트-1 수용체 길항제, 리실 산화효소 동족체(LOXL) 2 저해제, LXR 역효능제, 대식세포-약물 접합체(MDC), 대식세포 염증 단백질(MIP) 2 알파 저해제, MIP 2 베타 저해제, MIP 3 알파 리간드 저해제, 대식세포 만노스 수용체 1 조절제, 대식세포 이동 억제 인자 저해제, MAdCAM 저해제, MAdCAM 조절제, MALT 단백질 1 저해제, 만난 결합 렉틴 세린 프로테아제-2 저해제, MAP 키나제 저해제, MAP 키나제 키나제 4 저해제, MAP 키나제 조절제, MAP3K2 유전자 저해제, MAPKAPK2 저해제, MAPKAPK5 저해제, 매트릭스 세포외 인산단백질 조절제, 매트릭스 메탈로프로테아제 저해제, MCH 수용체-1 길항제, MCL1 유전자 저해제, MEK 단백질 키나제 저해제, MEK-1 단백질 키나제 저해제, MEK-2 단백질 키나제 저해제, MEKK-5 단백질 키나제 저해제, 멜라닌 농축 호르몬(MCH-1) 길항제, 멜라노코르틴 효능제, 멜라노코르틴 MC1 수용체 효능제, 멜라노코르틴 MC3 수용체 효능제, 멜라노코르틴 수용체 효능제, 막 구리 아민 산화효소 저해제, 메탈로프로테아제-1 저해제, 메탈로프로테아제-2 저해제, 메탈로프로테아제-9 저해제, 메탈로프로테아제-9 자극제, 메틸프레드니솔론, 메티오닌 아미노펩티다아제-2 저해제, 메틸 CpG 결합 단백질 2 조절제, 미생물군 표적 치료제, MicroRNA-132(miR-132) 길항제, MicroRNA-21(miR-21) 저해제, 미드카인 리간드 저해제, 미네랄코르티코이드 수용체 길항제 및 조절제, 미토콘드리아 분리제, 미토콘드리아 10kDa 열충격 단백질 자극제, 미토콘드리아 피루브산 운반체 2 저해제, 미토콘드리아 피루브산 운반체 저해제, 혼합 계통 키나제-3 저해제, MKL 미오카딘 유사 단백질 저해제, MNK 단백질 키나제 저해제, 모노카르복실레이트 수송체 저해제, 단핵구 대식세포 분화 저해제, 모틸 정자 도메인 단백질 2 저해제, MST-1 단백질 키나제 저해제, mTOR 복합체 1 저해제, mTOR 복합체 2 저해제, mTOR 저해제, 미엘린 염기성 단백질 자극제, 미엘로퍼옥시다제 저해제, 미오신 2 저해제, N-포르밀 펩티드 수용체 길항제, NACHT LRR PYD 도메인 단백질 3(NLRP3) 저해제, NAD ADP 리보실트랜스퍼라제 자극제, NAD-의존성 탈아세틸화효소 서투인 자극제, NAD-의존성 탈아세틸화효소 서투인-1 자극제, NADPH 산화효소 저해제, NADPH 산화효소 1 저해제, NADPH 산화효소 4 저해제, NAMPT 유전자 저해제, 나트륨이노펩티드 수용체 C 효능제, 뉴레굴린-4 리간드, 뉴로필린 2 조절제, 중성 엔도펩티다제 저해제, NF 카파 B 저해제 자극제, NFAT 유전자 저해제, NFE2L2 유전자 저해제, NFE2L2 유전자 자극제, 니코틴성 아세틸콜린 수용체 길항제, 니코틴산 수용체 1 효능제, 니코틴아미드 포스포리보실트랜스퍼라제 저해제, NK 세포 수용체 조절제, NK1 수용체 길항제, NKG2 A B 활성화 NK 수용체 길항제, NKG2 D 활성화 NK 수용체 길항제, NLR 패밀리 멤버 X1 자극제, NLRP3 저해제, NMDA 수용체 엡실론 2 소단위 저해제, NOD2 유전자 조절제, 비 수용체 티로신 키나제 TYK2 길항제, NOX4 유전자 저해제, NUA1 SNF1 유사 단백질 키나제 1 저해제, 핵 적혈구 2 관련 인자 2 자극제, 핵 인자 카파(NFK) B 저해제 및 조절제, 핵 인자 카파 B p105 저해제, 핵 호르몬 수용체 조절제, 핵 모공 복합체 단백질 조절제, 핵 수용체 조절제, 뉴클레아제 자극제, 뉴클레오시드 역전사효소 저해제, 뉴클레오솜 조립 단백질 1 유사-4 저해제, 온코스타틴 M 수용체 조절제, 온코스타틴 M 수용체 소단위 베타 저해제, 오피오이드 수용체 길항제, 오피오이드 성장 인자 수용체 효능제, 오피오이드 수용체 델타, 카파 및 뮤 길항제, 오피오이드 수용체 시그마 길항제 1, 고아 핵 수용체 길항제, 파골세포 분화 인자 길항제, 파골세포 분화 인자 리간드 저해제, 산화환원효소 저해제, OX40 리간드 저해제, OX-40 수용체 길항제 및 조절제, 옥신토모듈린 리간드, PGE1 효능제, P-글리코단백질 저해제, P-셀렉틴 당단백질 리간드-1, 14-3-3 단백질 eta 저해제, P2X3 퓨린 수용체 길항제, P2X7 퓨린 수용체 효능제 및 조절제, P2Y6 퓨린 수용체 조절제, P2Y13 퓨린 수용체 자극제, p38 MAP 키나제 알파 저해제, p38 MAP 키나제 저해제, p53 종양 억제 단백질 자극제, PACAP 유형 I 수용체 효능제, 팬 카텝신 저해제, 부갑상선 호르몬 리간드 저해제, PARP 조절제, PDE 1 저해제, PDE 3 저해제, PDE 4 저해제, PDE 4b 저해제, PDE 5 저해제, PDGF-B 리간드 저해제, PDGF 수용체 효능제, PDGF 수용체 알파 길항제, PDGF 수용체 베타 길항제 및 조절제, PEG화 장기간 작용 글루카곤-유사 펩티드-1/글루카곤(GLP-1R/GCGR) 수용체 이중 효능제, 펠리노 동족체 1 저해제, 펩티딜-프롤릴 시스-트랜스 이소머라제 A 저해제, 펩티딜-프롤릴 시스-트랜스 이소머라제 D 저해제, PERK 유전자 저해제, PGI2 효능제, PGD2 길항제, 페닐알라닌 히드록실화효소 자극제, 포스포티딜 3 키나제 소단위 3 저해제, 포스포토닌 수용체 효능제, 포스포이노시티드 3-키나제 저해제, 포스포이노시티드-3 키나제 알파, 델타, 감마 저해제, 포스포리파제 A2 저해제, 포스포리파제 C 저해제, 인산 디에스테르 히드롤라제 저해제, 포스포릴라제 저해제, 혈장 레티놀 결합 단백질 저해제, 플라스미노겐 활성화제 저해제 1 저해제, 플라스민 자극제, 혈소판 활성화 인자 수용체 길항제, 플렉신 도메인 함유 단백질 자극제, PNPLA3 유전자 저해제 및 조절제, 칼륨 채널 저해제 PPAR 효능제, PPAR 알파/델타 효능제, PPAR 델타 효능제, PPAR 감마 효능제 및 조절제, PRKAA2 유전자 자극제, 세포 예정사 리간드(PDL) 1 조절제, 세포 예정사 단백질 1 조절제, 세포 예정사 단백질 1 자극제, 프로단백질 전환효소 PC9 저해제, 프로스타사이클린(PGI2) 효능제, 프로스타글란딘 D 합성효소 자극제, 프로스타노이드 수용체 길항제, 프로테아제 활성화 수용체-2 길항

제, 프로테아좀 베타-8 소단위 조절제, 프로테아좀 저해제, 단백질 아르기닌 데이미나제 저해제, 단백질 아르기닌 데이미나제 IV 저해제, 단백질 C 활성제, 단백질 세레블론 조절제, 단백질 fimH 저해제, 단백질 키나제 C 세타 저해제, 단백질 키나제 저해제 및 조절제, 단백질 키나제 C 세타 저해제, 단백질 MB21D1 저해제 및 조절제, 단백질 NOV 유사 조절제, P-셀렉틴 당단백질 리간드-1 저해제, 단백질 티로신 키나제 저해제, 단백질 티로신 포스파타제 베타 저해제, 단백질 티로신 포스파타제-1B 저해제, 단백질 티로신 포스파타제-2C 저해제, 단백질 티로신 포스파타제 1E 저해제, P-셀렉틴 당단백질 리간드-1 자극제, PTGS2 유전자 저해제, PurH 퓨린 생합성 단백질 저해제, QSK 세린 트레오닌 단백질 키나제 저해제, Ras 유전자 저해제, 반응성 산소종 조절제 저해제, 릴렉신 수용체 조절제, 릴렉신 수용체 2 조절제, 레닌 저해제, 레지스틴 리간드 저해제, 레지스틴/CAP1(아테닐릴 고리효소 관련 단백질 1) 상호작용 저해제, 레티노산 수용체 효능제, 레티노산 수용체 감마 길항제 및 역효능제, 레티노이드 수용체 효능제, 레티노이드 X 수용체 효능제 및 조절제, 레티노이드 Z 수용체 감마 효능제 및 길항제, Ret 티로신 키나제 수용체 저해제, Rev 단백질 조절제, Rho 관련 단백질 키나제 저해제, Rho 관련 단백질 키나제 1 저해제, Rho 관련 단백질 키나제 2 저해제, 롬보이드 패밀리 멤버 2 저해제, 리보뉴클레아제 P 저해제, RIP-1 키나제 저해제, RIP-2 키나제 저해제, RNA 중합효소 저해제, 세프라제 저해제, 세린 트레오닌 단백질 키나제 TBK1 저해제, 세린 트레오닌 단백질 키나제 TBK1 조절제, 세린 트레오닌 SNF1 유사 키나제 2 저해제, SERPINH1 유전자 저해제, 혈청 아밀로이드 A 단백질 조절제, 혈청 아밀로이드 P 자극제, 신호 변환기 CD24 조절제, 신호 전달 저해제, SLC22A12 저해제, SMAD 저해제, SMAD-3 저해제, 평활화 수용체 길항제, S-니트로글루타치온 환원효소(GSNOR) 효소 저해제, 나트륨 채널 저해제, 나트륨 포도당 수송체-1 저해제, 나트륨 포도당 수송체-2 저해제, 용질 운반체 패밀리 저해제, 소마토스타틴 수용체 효능제, 스펅고지질 델타 4 불포화효소 DES1 저해제, 스펅고신 키나제 1 저해제, 스펅고신 키나제 2 저해제, 스펅고신 1 포스페이트 포스파타제 조절제, 스펅고신 1 포스페이트 포스파타제 1 자극제, 스펅고신-1-포스페이트 수용체-1 효능제, 스펅고신-1-포스페이트 수용체-5 효능제, 스펅고신-1-포스페이트 수용체-1 길항제, 스펅고신-1-포스페이트 수용체-1 조절제, 스펅고신-1-포스페이트 수용체-3 조절제, 스펅고신-1-포스페이트 수용체-4 조절제, 스펅고신-1-포스페이트 수용체-5 조절제, Src 티로신 키나제 저해제, SREBP 전사 인자 저해제, SREBP 전사 인자 1 저해제, SREBP 전사 인자 2 저해제, STAT 저해제, STAT3 유전자 저해제, STAT-1 저해제 및 조절제, STAT-3 저해제 및 조절제, STAT-5 저해제, STAT-6 저해제, 스테아로일 CoA 불포화효소-1 저해제, 줄기세포 항원-1 저해제, 인터페론 유전자 자극제 단백질 저해제, STK25 저해제, 스트레스 유도 분비 단백질 1 자극제, 슈퍼옥시드 디스무타제 조절제, 슈퍼옥시드 디스무타제 자극제, 사이토카인 신호 전달 저해제-1 자극제, 사이토카인 신호 전달 저해제-3 자극제, SYK 저해제, 신데칸-1 저해제, TACE 저해제, TAK1 결합 단백질 조절제, 탈린 조절제, 미각 수용체 유형 2 효능제, T-박스 전사 인자 TBX21 조절제, T-세포 분화 항원 CD6 저해제, T 세포 수용체 조절제, T 세포 수용체 길항제, T-세포 표면 당단백질 CD1a 저해제, T-세포 표면 당단백질 CD8 저해제, T 세포 표면 당단백질 CD28 저해제, T-세포 표면 당단백질 CD8 조절제, T 세포 표면 당단백질 CD28 자극제, T-세포 전사 인자 NFAT 조절제, Tec 티로신 키나제 저해제, 텔로머라제 자극제, 테나신 조절제, TERT 유전자 조절제, TGF-베타 활성화 키나제-1 저해제, TGF-베타 활성화 조절제, TGF 베타 효능제, TGF 베타 리간드 저해제, TGF 베타 1 리간드 저해제, TGF 베타 3 리간드 저해제, TGF 베타 1 유전자 저해제, TGF 베타 1 리간드 조절제, TGF 베타 수용체 길항제, TGF 베타 수용체 길항제, TGF-베타 타입 II 수용체 길항제, TGFβ1 유전자 저해제, 티오레독신 환원효소 저해제, 트롬보모듈린 자극제, 트롬복산 A2 길항제, 트롬복산 A2 수용체 길항제, 트롬복산 합성 저해제, 흥선 기질 림포포이에틴 리간드 저해제, 흥선 기질 림포포이에틴 리간드 조절제, 흥선 기질 림포포이에틴 수용체 조절제, 티몰린 효능제, 갑상선 호르몬 수용체 효능제, 갑상선 호르몬 수용체 베타 효능제, 조직 트랜스글루타미나제 저해제, 톨유사 수용체 (TLR)-2 길항제, TLR-3 길항제, TLR-4 길항제, TLR-7 길항제 및 조절제, TLR-8 길항제, TLR-9 길항제 및 효능제, TLR 조절제, TNF 알파 리간드 효능제 및 길항제, TNF 리간드 효능제 및 길항제, TNF 결합제, TNF 유전자 저해제, TNFSF11 유전자 저해제, 토포이소머라제 II 저해제, TPL-2 저해제, 트랜스아미나제 자극제, 전사 인자 조절제, 전사 인자 p65 저해제, 전사 인자 RelB 저해제, 트랜스페린 조절제, 변형 성장 인자 β (TGF- β), 변형 성장 인자 β 활성화 키나제 1(TAK1), 트랜스글루타미나제 저해제, 트랜스티레틴 조절제, TrkA 수용체 길항제, Trk 티로신 키나제 수용체 저해제, TRP 양이온 채널 A1 저해제, TRP 양이온 채널 C5 저해제, TRP 양이온 채널 C6 저해제, 트립토판 5-히드록실라제-1 저해제, 트립토판라제 저해제, 튜불린 결합제, 종양괴사인자 리간드 저해제, 종양괴사인자 리간드 13 저해제, 종양괴사인자 15 리간드 저해제, 종양괴사인자 14 리간드 조절제, 종양괴사인자 13C 수용체 길항제, 종양괴사인자 14 리간드 저해제, Tyk2 티로신 키나제 저해제, I형 IL-1 수용체 길항제, I형 TNF 수용체 길항제, II형 TNF 수용체 길항제, II형 TNF 수용체 조절제, 티로신 키나제 수용체 저해제, 티로신 키나제 수용체 조절제, 유비퀴틴 리가제 조절제 및 자극제, 유비퀴틴 티오에스테라제-30 저해제, 분리 단백질 조절제, 미지정 세포 접착 분자 저해제, 미지정 GPCR 효능제, 미지정 GPCR 조절제, 미지정 성장 인자 수용체 길항제, 요산 음이온 교환기 1 저해제, 바닐로이드 VR1 효능제, 바닐로이드 VR1 길항제, 바소

프레신 V1a 수용체 길항제, VDR 효능제, VEGF 수용체 길항제, VEGF 수용체 조절제, VEGF-1 수용체 길항제, VEGF-2 수용체 길항제, VEGF-3 수용체 길항제, VEGF-2 수용체 조절제, VEGF-B 리간드 저해제, 비멘틴 저해제, VIP 1 수용체 효능제, VIP 2 수용체 효능제, 비타민 D3 수용체 효능제, 비타민 D3 수용체 조절제, 비타민 K 의 존성 단백질 C 자극제, WNT 조절제, Wnt 리간드 저해제, Wnt 5A 리간드 저해제, 잔틴 산화효소 저해제, X 연관 세포 사멸 저해제 단백질 저해제, XPO1 유전자 조절제, YAP/TAZ 조절제, YSK-4 단백질 키나제 저해제, Zap70 티로신 키나제 저해제, 아연 손가락 결합 단백질 아이올로스 저해제, 조놀린 저해제를 포함한다.

[0380] **류마티스 관절염**

[0381] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 류마티스 질환의 치료 및/또는 예방에 유용한 1종 이상의 작용제와 병용투여된다.

[0382] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 류마티스 관절염의 치료 및/또는 예방에 유용한 1종 이상의 작용제와 병용투여된다. 이러한 작용제의 비제한적인 예에는, 질환 조절 항류마티스 약물(DMARDs), 예컨대 히드록시클로로퀸, 설파살라진, 메토틱세이트 및 레플루노미드; TNF 저해제(예를 들어, 에타네르셉트, 아달리무맙, 인플릭시맙, 골리무맙, 세르틀리주맙 페글), T 세포 공자극 저해제(예를 들어, 아바타셉트), IL-6 수용체 저해제(예를 들어, 토실리주맙, 사릴루맙), 항 CD20 항체(예를 들어, 리툽시맙); 및 JAK 저해제(예를 들어, 토파시티닙, 바리시티닙, 유파다시티닙); NSAID, 예컨대 이부프로펜, 나프록센 및 디클로페낙; COX-2 저해제, 예컨대 셀레콕시브 및 에토리콕시브; 스테로이드 및 코르티코스테로이드, 예컨대 프레드니솔론 및 코르티손; 및 예를 들어, 에타네르셉트(예를 들어, 엔브렐(ENBREL)), 인플릭시맙(예를 들어, 레미케이드(REMICADE)), 아달리무맙(예를 들어, 후미라(HUMIRA)), 아나킨라(예를 들어, 키나레트(KINARET)), 아바타셉트(오렌시아(ORENCIA)), 리툽시맙(예를 들어, 리툽산(RITUXAN)), 세르틀리주맙(예를 들어, 심지아(CIMZIA)), 골리무맙(예를 들어, 심포니(SIMPONI)) 및 토실리주맙(예를 들어, 악템라(ACTEMRA))을 비롯하여, 이러한 병태의 치료 및/또는 예방용으로 알려진 생물학적 작용제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물은 류마티스 병태의 치료 및/또는 예방에 유용한 두 가지 추가 치료제와 함께 투여된다. 일부 실시형태에서, 류마티스 병태의 치료 및/또는 예방에 유용한 작용제에는, 본 개시내용의 화합물과, 메토틱세이트 + 레플루노미드, 메토틱세이트 + 설파살라진, 메토틱세이트 + 시클로스포린, 메토틱세이트 + 히드록시클로로퀸과 같은 두 가지 추가 치료제, 및 히드록시클로로퀸 + 설파살라진 + 메토틱세이트, 히드록시클로로퀸 + 설파살라진 + 레플루노미드와 같은 삼중 요법(triple therapy) 치료가 포함된다.

[0383] **루푸스**

[0384] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 전신성 홍반성 루푸스(SLE) 또는 루푸스 신염(LN)의 치료 및/또는 예방에 유용한 1종 이상의 작용제와 병용투여된다. 이러한 작용제의 비제한적인 예로는 면역계의 활동을 억제하는 면역억제제 및 SLE 치료용으로 승인된 작용제, 예컨대 히드록시클로로퀸, 스테로이드 및 코르티코스테로이드(예를 들어, 프레드니손, 메틸프레드니솔론), 벨리루맙, 아자티오프린, 메토틱세이트, 시클로포스파마이드, 마이코페놀레이트 및 마이코페놀레이트 모페틸, 시클로스포린, 레플루노마이드, 보클로스포린, 아바타셉트, 아나프롤루맙, 리툽시맙, NSAID, 예컨대 나프록센 나트륨 및 이부프로펜, 항말라리아약, 예컨대 히드록시클로로퀸, 칼시뉴린 저해제, 및 타크로리무스를 포함한다.

[0385] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 LN의 치료에 유용한 2종 이상의 작용제, 예컨대 프레드니손 + 마이코페놀산 유사체, 프레드니손 + 마이코페놀산나트륨, 프레드니손 + 시클로포스파마이드, 프레드니손 + 타크로리무스, 프레드니손 + 보클로스포린, 프레드니손 + 벨리루맙 + 마이코페놀산 유사체, 프레드니손 + 벨리루맙 + 시클로포스파마이드, 프레드니손 + 리툽시맙과 병용투여된다.

[0386] 추가의 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 LN의 치료에 유용한 2종 이상의 작용제, 예컨대 프레드니손 + 마이코페놀산 유사체, 프레드니손 + 마이코페놀산나트륨, 프레드니손 + 아자티오프린, 프레드니손 + 타크로리무스, 프레드니손 + 시클로스포린, 프레드니손 + 미조리빈(mizoribine)과 병용투여된다.

[0387] **골관절염**

[0388] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 골관절염(OA)의 치료 및/또는 예방에 유용한 1종 이상의 작용제와 병용투여된다. 이러한 작용제의 비제한적인 예에는, 비스테로이드성 항염증성 약물(NSAID), 국소 캡사이신, 관절내 글루코코르티코이드 주사, 아세트아미노펜(acetaminophen), 둘록세틴(duloxetine), 트라마돌(tramadol), 및 주사용 코르티코스테로이드, 예컨대 메틸프레드니솔론 아세테이트, 트

리암시놀론(triamcinolone) 아세테이트, 베타메타손(betamethasone) 아세테이트 및 베타메타손 소듐 포스페이트, 트리암시놀론 헥사아세토니드, 및 텍사메타손이 포함된다.

[0389] **궤양성 대장염**

[0390] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염은 궤양성 대장염(UC) 또는 크론병(CD)과 같은 위장병 병태의 치료 및/또는 예방에 유용한 1종 이상의 작용제와 병용투여된다. 이러한 작용제의 비제한적인 예에는, 인플릭시맙, 아달리무맙, 골리무맙, 베돌리주맙(vedolizumab), 토파시티닙, 우스테키누맙(ustekinumab), 나탈리주맙(natalizumab), 메살라민(mesalamine), 디아조 결합된 5-ASA, 설파살라진, 발살라지드(balsalazide), 올살라진(olsalazine), 코르티코스테로이드, 예컨대 부데소니드(budesonide), 히드로코르티손, 메틸프레드니솔론, 및 프레드니손; 면역억제제 또는 면역조절제, 예컨대 아자티오프린, 6-메르캅토피리딘, 시클로스포린 및 메토트렉세이트가 포함된다.

[0391] **호흡기학**

[0392] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염은 특발성 폐섬유증(IPF) 또는 간질성 폐질환(ILD)과 같은 폐질환의 치료 및/또는 예방에 유용한 1종 이상의 작용제와 병용투여된다. 이러한 작용제의 비제한적인 예로는 니텐다닙(nitendandib), 피르페니돈(pirfenidone), 프레드니손과 같은 코르티코스테로이드, 마이코페놀레이트(예를 들어: 셀셉트(CellCept)®), 아자티오프린(예를 들어, 이무란(Imuran)®), 레플루노마이드(예를 들어, 아라바(ARAVA)®), 리툭시맙(예를 들어, 리툭산(RITUXAN)®), 시클로포스파마이드(예를 들어, 사이톡산(CYTOXAN)®), 타크로리무스(예를 들어, 프로그라프(PROGRAF)®)를 포함한 기타 류마티스 약물, H-2-수용체 길항제 또는 란소프라졸(lansoprazole)(예를 들어 프레바시드(PREVACID)®24HR), 오메프라졸(예를 들어, 프릴로섹(Prilosec) OTC) 및 판토프라졸(pantoprazole)(예를 들어 프로토닉스(PROTONIX)®)과 같은 프로톤 펌프 저해제와 같은 위산을 감소시키는 약물을 포함한다.

[0393] **간학 및 신장학**

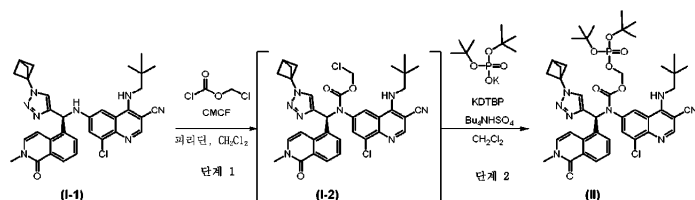
[0394] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염은 간 또는 신장 병태, 예컨대 NAFLD, NASH, DKD, 또는 CKD의 치료 및/또는 예방에 유용한 1종 이상의 작용제와 병용투여된다. 이러한 작용제의 비제한적인 예는 메트포르민, 나트륨-글루코스 공동수송체-2 저해제(SGLT2i), 혈당 조절을 위한 약물 요법, DPP-4 저해제, 인슐린, 설포닐우레아, TZD(티아졸리딘온), 알파-글루코시다제 저해제, SGLT2 저해제(예를 들어, 엠파글리플로진, 카나글리플로진, 다파글리플로즈), 글루카곤 유사 펩티드-1 수용체 효능제(GLP-1 RA)(예를 들어, 릭시세나타이드, 리라글루타이드, 세마글루타이드, 엑세나타이드, 알비글루타이드, 둘라글루타이드), DPP-4 저해제(예를 들어, 삭사글립틴, 알로글립틴, 시타글립틴, 리나글립틴), 고혈압 치료에 사용되는 1종 이상의 작용제, 예컨대 안지오텐신 전환 효소(ACE) 저해제 및 안지오텐신 2 수용체 차단제(ARB), 체중 감량을 지원하거나 혈당 조절을 위한 작용제, 콜레스테롤 저하 약물(예를 들어, 스타틴), 피네레논, 및 당뇨병 치료제, 예컨대 알파-글루코시다제 저해제(예를 들어, 아카보스, 미글리톨, 보글리보스)를 포함한다.

[0395] **피부학**

[0396] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염은 아토피성 피부염(AD)과 같은 피부 질환의 치료 및/또는 예방에 유용한 1종 이상의 작용제와 병용투여된다. 이러한 작용제의 비제한적인 예로는 국소 코르티코스테로이드(TCS) (예를 들어, 데소나이드, 히드로코르티손, 플루오시놀론, 트라이암시놀론, 다이프로피온산베타메타손), 국소 칼시뉴린 저해제(TCI) (예를 들어, 타크로리무스, 피메크롤리무스(pimecrolimus)), 국소 항균제 및 방부제, 시클로스포린, 메토트렉세이트, 마이코페놀레이트 모페틸, 인터페론 감마, 크리사보롤(crisaborole)과 같은 포스포다이에스테라제 4(PDE4) 저해제, JAK 저해제(예를 들어, 록솔리티닙, 유파다시티닙, 아브로시티닙(abrocitinib)), 전신 글루코코르티코이드(예를 들어, 프레드니손), 두필루맙(dupilumab), 및 항 IL-13 항체(예를 들어, 트랄로키누맙)를 포함한다.

[0397] **합성**

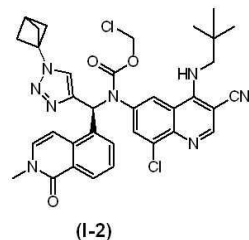
[0398] 일부 실시형태에서, 화학식 (I) 및/또는 화학식 (II)의 합성 방법이 제공된다. 일부 실시형태에서, 중간체 (I-2) 및 화학식 (II)의 화합물은 하기 합성식에 따라서 형성된다:



[0399]

[0400]

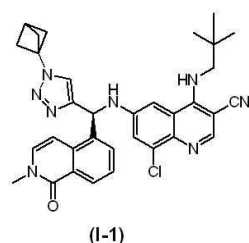
일부 실시형태에서, 중간체 (I-2)의 화합물의 제조 방법은,



[0401]

[0402]

중간체 (I-1)의 화합물



[0403]

[0404]

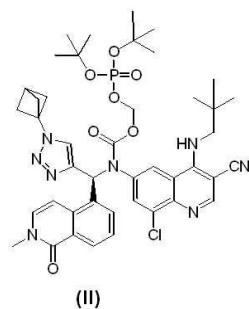
또는 이의 염을, 염기 및 클로로메틸 클로로포르메이트와 반응시키는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 염기는 탄산염, 금속 수소화물 또는 유기 염기를 포함한다. 일부 실시형태에서, 염기는 방향족 염기이다. 일부 실시형태에서, 염기는 피리딘이다. 일부 실시형태에서, 중간체 (I-2)의 화합물의 반응은 용매에서 수행된다. 일부 실시형태에서, 용매는 할로겐화된 용매를 포함한다. 일부 실시형태에서, 용매는 디클로로메탄을 포함한다.

[0405]

중간체 (I-1)를 용매, 예컨대, 디클로로메탄, 염기, 예컨대, 피리딘 및 클로로메틸 클로로포르메이트와 배합하여 중간체 (I-2)를 생성할 수 있다. 사용될 수 있는 다른 예시적인 용매는 에테르(예컨대, 테트라히드로푸란, 2-메틸테트라히드로푸란, tert-부틸 메틸 에테르), 극성 비양성자성 용매(예컨대, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, N-메틸-2-피롤리돈), 할로겐화된 용매(예컨대, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 클로로벤젠) 및 탄화수소(예컨대, 톨루엔, n-헵탄)를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 사용될 수 있는 다른 예시적인 염기는 탄산염(예컨대, 탄산리튬, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘), 금속 수소화물(예컨대, 수소화나트륨, 수소화칼륨), 장애형 알콕시드(예컨대, 소듐 tert-부톡시드, 리튬 tert-부톡시드), 및 유기 염기(예컨대, 1,8-디아자비시클로(5.4.0)운데스-7-엔, 1,5-디아자비시클로(4.3.0)논-5-엔, 2,6-루티딘)를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 반응에 적합한 온도는 -30 내지 60°C이다.

[0406]

일부 실시형태에서, 화학식 (II)의 화합물의 제조 방법은,



[0407]

[0408]

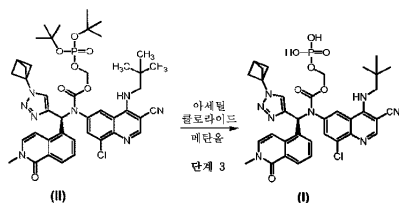
중간체 (I-2)의 화합물 또는 이의 염을 촉매의 존재 하에서 인산염 공급원과 반응시키는 단계를 포함한다. 일

부 실시형태에서, 인산염 공급원은 디-*tert*-부틸포스페이트염을 포함한다. 일부 실시형태에서, 인산염 공급원은 포타슘 디-*tert*-부틸포스페이트를 포함한다. 일부 실시형태에서, 촉매는 4차 암모늄 염을 포함한다. 일부 실시형태에서, 촉매는 테트라-*n*-부틸암모늄 히드로젠 설페이트를 포함한다. 일부 실시형태에서, 중간체 (I-2)의 화합물의 반응은 용매에서 수행된다. 일부 실시형태에서, 용매는 할로겐화된 용매를 포함한다. 일부 실시형태에서, 용매는 디클로로메탄을 포함한다.

[0409] 화학식 (II)는 중간체 (I-2)를 용매 중에서 촉매의 존재 하에 인산염 공급원과 배합함으로써 형성될 수 있다. 인산염 공급원은 포타슘 디-*tert*-부틸포스페이트 또는 예를 들어 나트륨 디-*tert*-부틸포스페이트 또는 세슘 디-*tert*-부틸포스페이트를 포함할 수 있다. 사용될 수 있는 예시적인 촉매는 제한 없이 테트라-*n*-부틸암모늄 히드로젠 설페이트 또는 4차 암모늄 염(즉, 테트라부틸암모늄 클로라이드, 테트라-*n*-부틸암모늄 브로마이드 등) 아 이오딘화나트륨 및 핀켈슈타인 유사 반응을 촉진하는 것으로 기술 분야에서 알려진 다른 촉진제를 포함한다. 사용될 수 있는 예시적인 용매는 에테르(예컨대, 테트라히드로푸란, 2-메틸테트라히드로푸란, *tert*-부틸 메틸 에테르), 극성 비양성자성 용매(예컨대, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, N-메틸-2-피롤리돈), 할로겐화된 용매(예컨대, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 클로로벤젠), 탄화수소(예컨대, 톨루엔, *n*-헵탄), 에스테르(예컨대, 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트) 또는 임의로 물과 이들의 조합을 포함한다. 반응에 적합한 온도는 0 내지 60℃이다.

[0410] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법은 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 염을 산 공급원으로 탈보호하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 산 공급원은 아세틸 클로라이드, 아세트산, 염화수소, 황산, 인산, 트리플루오로아세트산, *p*-톨루엔설폰산, 염화수소 가스 또는 무수 염화수소 공급원을 포함한다. 일부 실시형태에서, 산 공급원은 아실 할라이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 산 공급원은 아세틸 할라이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 산 공급원은 아세틸 클로라이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 화학식 (II)의 화합물을 탈보호하는 것은 용매에서 수행된다. 일부 실시형태에서, 용매는 알코올 용매를 포함한다. 일부 실시형태에서, 용매는 메탄올을 포함한다.

[0411] 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 예를 들어, 하기 반응식에 따라서 화학식 (II)을 탈보호함으로써 형성된다.



[0412]

[0413] 화학식 (II)는 용매 및 산 공급원과 배합될 수 있다. 산 공급원으로 사용될 수 있는 산의 예는 아세틸 클로라이드 아세트산, 진한 염화수소, 진한 황산, 인산, 트리플루오로아세트산, *p*-톨루엔설폰산, 염화수소 가스 및 무수 염화수소 공급원(즉, 산 염화물 및 알코올 용매)을 포함한다. 사용될 수 있는 용매는 알코올(예컨대, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올), 에테르(예컨대, 테트라히드로푸란, 2-메틸테트라히드로푸란, *tert*-부틸 메틸 에테르), 극성 비양성자성 용매(예컨대, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, N-메틸-2-피롤리돈), 산(예컨대, 아세트산), 할로겐화 용매(예컨대, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 클로로벤젠), 탄화수소(예컨대, 톨루엔, *n*-헵탄) 및/또는 이들과 물의 조합을 포함한다. 반응에 적합한 온도는 0 내지 50℃이다.

[0414] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물의 제조 방법은 다음을 포함한다:

[0415] (a) 중간체 (I-1)의 화합물 또는 이의 염을 염기 및 클로로메틸 클로로포르메이트와 반응시켜 중간체 (I-2)의 화합물을 제조하는 단계;

[0416] (b) 중간체 (I-2)의 화합물 또는 이의 염을 촉매의 존재 하에서 인산염 공급원과 반응시켜 화학식 (II)의 화합물을 제조하는 단계; 및

[0417] (c) 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 염을 산 공급원으로 탈보호하여 화학식 I의 화합물을 제조하는 단계.

[0418] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물의 제조 방법은 다음을 포함한다:

[0419] (a) 중간체 (I-2)의 화합물 또는 이의 염을 촉매의 존재 하에서 인산염 공급원과 반응시켜 화학식 (II)의 화합물을 제조하는 단계; 및

- [0420] (b) 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 염을 산 공급원으로 탈보호하여 화학식 I의 화합물을 제조하는 단계.
- [0421] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물의 제조 방법은 중간체 (I-1)의 화합물 또는 이의 염을 염기 및 클로로메틸 클로로포르메이트와 반응시켜 중간체 (I-2)의 화합물을 제조하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물의 제조 방법은 중간체 (I-2)의 화합물 또는 이의 염을 촉매의 존재 하에서 인산염 공급원과 반응시켜 화학식 (II)의 화합물을 제조하는 단계를 포함한다.
- [0422] 일부 실시형태에서, 화학식 (II)의 화합물의 제조 방법은 다음을 포함한다:
- [0423] (a) 중간체 (I-1)의 화합물 또는 이의 염을 염기 및 클로로메틸 클로로포르메이트와 반응시켜 중간체 (I-2)의 화합물을 제조하는 단계; 및
- [0424] (b) 중간체 (I-2)의 화합물 또는 이의 염을 촉매의 존재 하에서 인산염 공급원과 반응시켜 화학식 (II)의 화합물을 제조하는 단계.
- [0425] 일부 실시형태에서, 화학식 II의 화합물을 제조하는 방법은 화학식 (I-1)의 화합물 또는 이의 염을 염기 및 클로로메틸 클로로포르메이트와 반응시켜 중간체 (I-2)의 화합물을 제조하는 단계를 포함한다.
- [0426] 실시예
- [0427] **방법**
- [0428] 화학식 I의 화합물은 미국 특허 제10,947,259호에 개시된 것과 같은 알려진 방법에 따라서 합성하였다.
- [0429] **X선 분말 회절 (XRPD)**
- [0430] 긴 미세-초점 공급원과 니켈 필터를 사용하여 생성된 Cu K α 방사선의 입사 빔을 사용하여 PANalytical X'Pert PRO MPD 회절계로 XRPD 패턴을 수집하였다. 회절계는 대칭 브래그-브렌타노(Bragg-Brentano) 기하 구조를 사용하여 구성하였다. 분석 전에, 규소 시편(NIST SRM 640e)을 분석하여 Si 111 피크의 관찰된 위치가 NIST-인증 위치와 일치함을 검증하였다. 샘플의 시편은 규소 제로-백그라운드 기판에 중심을 둔 얇은 원형 층으로 준비하였다. 공기에 의해 생성된 백그라운드를 최소화하기 위해 산란방지 슬릿(SS)을 사용하였다. 측방향 발산으로부터의 확장(broadening)을 최소화하기 위해 입사 및 회절 빔을 위한 솔러 슬릿(soller slit)을 사용하였다. 샘플로부터 240 mm 떨어져 위치한 주사 위치-감응 검출기(X'Celerator) 및 데이터 컬렉터(Data Collector) 소프트웨어 v. 2.2b를 사용하여 회절 패턴을 수집하였다.
- [0431] **시차 주사 열량측정(DSC)**
- [0432] TA Instruments Q2000 시차 주사 열량계를 사용하여 시차 주사 열량계(DSC) 데이터를 수집하였다. NIST-추적가능 인듐 금속을 사용하여 온도 보정을 수행하였다. 샘플을 T 제로 알루미늄 DSC 팬에 넣고, 바늘을 사용하여 뚫은 구멍을 갖는 뚜껑으로 덮었다. 이어서, 중량을 정확하게 기록하였다. 샘플 팬으로서 구성된 칭량된 알루미늄 팬을 셀의 참조면 상에 놓았다. 샘플을 0°C에서 300°C까지 10°C/분으로 가열하였다.
- [0433] **열중량 분석(TGA)**
- [0434] TA Instruments Discovery 열중량 분석기를 사용하여 열중량 분석(TGA) 데이터를 수집하였다. 니켈 및 AlumelTM을 사용하여 온도 보정을 수행하였다. 각각의 샘플을 알루미늄 팬에 넣고, TG 노(furnace) 내로 삽입하였다. 노를 질소 퍼지 하에서 가열하였다. 샘플을 주위 온도로부터 300°C까지 10°C/분으로 가열하였다.
- [0435] **열중량-질량 분석기 분석(TG-MS)**
- [0436] 열중량-질량 분석기 분석(TG-MS)을 사용하여 휘발성 오프-가스 발생을 확인하고 1 내지 10 mg의 물질을 저울 팬에 넣고 샘플을 가열하여 20°C/분의 속도로 물질을 완전히 탈용매화함으로써 Discovery TGA(TA Instruments, 미국 델라웨어주 뉴 캐슬 소재)에서 온도에 따른 샘플 중량 손실을 평가하였다. 샘플 팬과 참조 팬을 각각 60 mL/분과 40 mL/분의 질소 퍼지에 두었다. 데이터 분석은 TRIOS(TA Instruments, 미국 델라웨어주 뉴 캐슬 소재)를 사용하여 완료하였다. 질량 분석기는 Discovery MS(TA Instruments, 미국 델라웨어주 뉴 캐슬 소재) 벤치탑 사중극자 기기였다.
- [0437] **동적 증기 흡착(DVS)**
- [0438] 흡습성은 동적 증기 흡착(DVS, TA Q5000 SA, TA Instruments, 미국 델라웨어주 뉴 캐슬 소재 또는 DVS, DVS Intrinsic, Surface Measurement Systems, 영국 런던 소재)을 사용하여 연구하였다. 샘플(2 내지 20 mg)을 알

루미늄 DVS 팬에 넣고 트윈 팬 저울의 샘플 측에 로딩하였다. 물 흡착 및 탈착을 25℃에서 상대 습도(RH)의 함수로 연구하였다. 10% RH 단위로 상대 습도를 5% RH에서 95% RH로 증가시킨 다음 다시 5%로 감소시켰다(일부 경우 0에서 90% RH로 증가시킨 다음 다시 0%로 감소). 각각의 상대 습도 증가는 20분 동안 중량 변화 %가 0.01% 미만인 한 120분의 평형 시간을 가졌다. TA DVS 실시는 Universal Analysis 2000 Version 4.7A(TA Instruments, 미국 델라웨어주 뉴 캐슬 소재)를 사용하여 데이터 분석을 수행하였고, SMS DVS 실시는 Microsoft Excel을 사용하여 데이터 분석을 수행하였다.

[0439] **양성자 핵 자기 공명(^1H NMR)**

[0440] 양성자 핵 자기 공명(^1H NMR) 스펙트럼은 SampleXpress가 있는 Bruker Avance III-HD 400에서 수집하였다. 기본 양성자 매개변수는 스펙트럼 폭: 16.19 내지 -3.84 ppm(8012.8 Hz); 이완 지연: 1초; 펄스: 90도; 수집 시간: 4.0894초; 스캔 또는 반복 횟수: 16; 온도: 25℃였다.

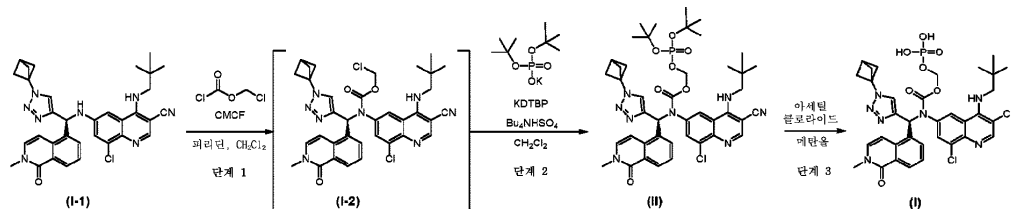
[0441] **무정형 화학식 I**

[0442] 무정형 화학식 I은 볼 밀링을 통해 제조하였다. 스테인리스강 볼을 포함하는 원통형 스테인리스강 셀에 약 5그램의 화학식 I의 형태 III을 넣었다. 셀 마개를 닫고, 고체를 Retsch Model MM200 볼 밀에서 30/초의 진동 주파수로 총 시간 약 24분 동안 밀링하였다. 이 기간 동안 밀링을 3번 중단하여 (편광 현미경) PLM을 통해 진행 상황을 확인하였고, 밀링이 끝날 때 PLM은 복굴절의 징후를 보이지 않았다. 물질을 약 10℃에서 셀에 저장하였다. 다음날 고체를 수집하여 중량을 측정하였다.

[0443] 무정형 화학식 I을 XRPD, DSC, TGA 및 DVS로 특징분석하였다. XRPD를 수행하여 회절도를 도 1에 도시한다. DSC 온도기록도를 얻었고, 도 2에 도시하는데, 이것은 넓은 흡열(28 내지 120℃; 135 J/g; 물 손실에 기인) 및 약 150℃ 초과에서 발열 이벤트를 나타낸다. TGA를 수행하여 생성된 온도기록도를 도 3에 도시한다. DVS를 수행하여 생성된 등온선을 도 4에 나타낸다.

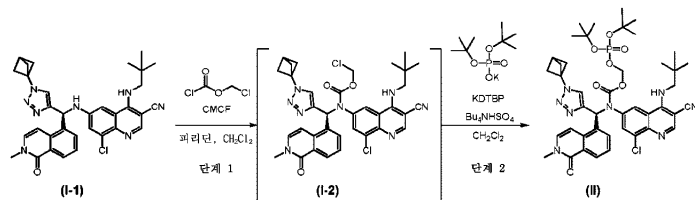
[0444] **화학식 I**

[0445] 화학식 I은 당업자에게 알려진 방법 및/또는 다음 반응식에 따라 제조하였다.



[0446]

[0447] **(I-1)에 카르바메이트 및 디-tert-부틸포스페이트를 도입하여 화학식 (II)를 형성:**



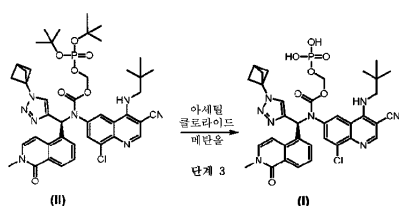
[0448]

[0449] 중간체 (I-1)(1.00당량, 스케일링 인자) 및 디클로로메탄(9.8 부피)을 반응기에 넣고, 혼합물을 약 5℃에서 교반하였다. 피리딘(1.80당량), 그 다음 클로로메틸 클로로포르메이트(1.38당량)를 넣었다. 반응이 완료되었다고 간주될 때까지 혼합물을 약 5℃에서 교반하였다. 9 wt% 수성 황산 용액(5.0부피)을 넣고, 혼합물을 약 22℃에서 교반하였다. 층을 분리하고, 유기층을 9 wt% 수성 황산 용액(5.0부피), 그 다음 5 wt% 수성 중탄산칼륨 용액(5.0부피)으로 세척하여, 디클로로메탄 중의 중간체 (I-2)의 용액을 제공하였다.

[0450] 중간체 (I-2)-디클로로메탄 용액을 포함하는 반응기에 테트라-*n*-부틸 암모늄 히드로젠 설페이트(0.10당량) 및 포타슘 디-*tert*-부틸포스페이트(1.24당량)를 넣었다. 반응이 완료되었다고 간주될 때까지 혼합물을 약 40℃에서 교반하였다. 그 다음 혼합물을 약 22℃까지 냉각시키고, 혼합물을 물(5.0 부피)로 세척하였다. 유기층을 진공 하에서 약 3 부피까지 농축하고, *N,N*-디메틸아세트아미드(3.0부피)를 넣었다. 혼합물을 약 4 부피까지 농

축하고, 온도를 약 40℃로 조정하였다. 화학식 (II) 시드 결정(0.001 wt 당량)을 넣고, 혼합물을 약 40℃에서 약 1시간 동안 교반하고, 2-프로판올(12.0부피)을 넣었다. 혼합물을 약 10℃로 조정하고, 약 10℃에서 교반하고, 슬러리를 여과하였다. 필터 케이크를 2-프로판올(3.0부피)로 세척한 후 건조하여 **화학식 (II)**를 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.54 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.20 (br s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 7.6$ Hz, 4.6 Hz, 1H), 6.85 (br s, 1H), 6.74 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.65 (dd, $J = 16.3$ Hz, 5.3 Hz, 1H), 5.42 (br d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.73 (s, 1H), 2.41 (s, 6 H), 1.43 (s, 9H), 1.34 (s, 9 H), 1.03 (s, 9H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 162.21, 154.70, 153.18 153.05, 144.88, 143.73, 135.64, 135.04, 133.75, 133.64, 133.43, 132.48, 131.04, 128.59, 126.62, 125.96, 122.02, 119.63, 119.01, 101.21, 84.59, 84.16, 84.09, 83.82, 83.74, 83.62, 83.54, 55.00, 54.77, 53.23, 51.99, 37.14, 33.12, 29.76, 29.72, 29.65, 29.61, 27.21, 23.46.

[0451] **화학식 (I)을 형성하기 위한 화학식 (II)의 탈보호**

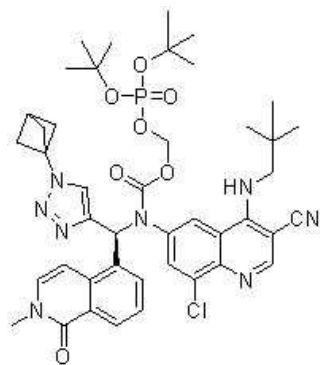


[0452]

[0453] 화학식 (II)(1.00당량, 스케일링 인자) 및 메탄올(3.00부피)을 반응기에 넣었다. 약 30℃ 미만을 유지하면서 아세틸 클로라이드(2.97당량)를 넣었고, 반응이 완료되었다고 생각될 때까지 혼합물을 약 22℃에서 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄(5.0부피)으로 희석하고, 5 wt% 수성 염화나트륨(3.2부피)을 넣었다. 층을 분리하고, 그 다음 유기 층을 진공 하에서 약 4 부피까지 농축하였다. 2-프로판올(5.1 부피)을 넣고, 혼합물을 진공 하에서 약 4.0부피까지 농축하였다. 물(3.0부피)을 넣고, 혼합물을 약 22℃에서 약 1시간 동안 교반하였다. 화학식 (I) 시드 결정(0.002 wt 당량)을 넣고, 혼합물을 약 22℃에서 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 필터 케이크를 물(1.3부피)과 2-프로판올(1.3부피)의 혼합물로 행구고, 그 다음 건조하여 **화학식 (I)**을 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.47 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.99 (br s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.26 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.91 (m, 1H), 5.56 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.35 (s, 6H), 0.87 (s, 9H). ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 161.1, 154.5, 152.9, 152.7, 144.8, 142.7, 135.5, 135.0, 134.7, 133.4, 132.7, 131.7, 131.6, 127.5, 125.6, 125.5, 123.4, 119.7, 118.8, 100.1, 83.6, 83.4, 54.3, 53.2, 52.6, 51.5, 36.5, 33.3, 26.8, 22.9.

[0454] **화학식 I 형태 I**

[0455] 반응기에 1당량의 화학식 II를 넣고, 내용물을 질소로 플러싱하였다.



[0456]

[0457] (II)

[0458] 메탄올(3V)을 첨가하고, 교반을 250 rpm으로 설정하고, 반응기 내부 온도를 약 15℃로 조정하였다. 반응기에

2.3당량의 아세틸 클로라이드를 넣고, 내부 온도를 약 30℃ 미만으로 유지하였다. 아세틸 클로라이드 첨가 완료 시, 내부 온도를 약 20℃에서 유지하였다. 혼합물을 약 2시간 동안 교반하였다. 디클로로메탄(DCM)(약 5부피) 및 5 wt% 수성 NaCl(약 3부피)을 첨가하고, 혼합물을 약 15분 동안 교반하고, 밤새 정치시켰다. 상을 분리하였다. 유기물 스트림을 약 3부피까지 농축하고, 약 5.4부피의 에탄올로 희석하고, 다시 약 3부피까지 농축하였다. 추가 에탄올(약 5.4부피)을 넣고, 혼합물을 다시 약 5.4부피까지 농축하고, 약 0.6부피의 물로 희석하였다. 내부 온도를 약 15℃로 조정하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 고체를 약 1 부피의 미리 냉각된 9:1 에탄올: 물(v: v)로 세척하였다. 고체를 약 25% RH 및 약 20℃에서 습식 질소를 사용하여 감압 하에 건조하였다.

[0459] 화학식 I 형태 I를 XRPD로 특징분석하였고, 생성된 회절도를 도 5에 도시한다. XRPD 피크 목록을 표 1에 보고한다.

[0460] [표 1]

번호	위치 2-세타	상대 강도 (%)
1	6.2	100.0
2	8.3	6.5
3	11.6	10.3
4	10.9	6.7
5	14.5	6.0
6	22.4	8.1
7	17.4	5.9
8	18.7	8.4
9	22.6	8.7

[0461]

[0462] DSC 온도기록도를 얻었고, 약 25 내지 100℃에서의 넓은 흡열 이벤트 및 약 175 내지 225℃에서의 발열 이벤트를 나타낸다(도 6). TGA-MS 분석을 수행하였고, 수화수의 손실 및 분해로 인한 이산화탄소 및 포름알데히드 분출에 기인한 질량 손실을 나타내었다. DVS를 수행하였고, 생성된 등온선은 RH 5 내지 95%로부터 약 9.5 중량%의 중량 변화 및 적당한 히스테리시스를 나타내었다.

[0463] **화학식 I 형태 II**

[0464] **방법 1:** 교반 막대가 있는 4 mL의 나삿니가 있는 유리 바이알에 약 100 mg의 화학식 I 형태 I 및 약 2 mL의 2-프로판올/물 1:1을 넣었다. 혼합물의 마개를 닫고, 실온에서 약 하루 동안 교반하여, 화학식 I 형태 II를 용액 중에 현탁된 결정으로서 생성하였다.

[0465] **방법 2:** 반응기에 1당량의 화학식 II를 넣고, 내용물을 질소로 플러싱하였다. 메탄올(약 3부피)을 첨가하고, 교반을 약 250 rpm으로 설정하고, 반응기 내부 온도를 약 15℃로 조정하였다. 반응기에 3당량의 아세틸 클로라이드를 넣고, 내부 온도를 약 30℃ 미만으로 유지하였다. 아세틸 클로라이드 첨가 완료 시, 내부 온도를 약 20℃에서 유지하였다. 혼합물을 약 4시간 동안 교반하였다. DCM(약 5부피) 및 5 wt% 수성 NaCl(약 3부피)을 첨가하고, 약 15분 동안 교반하고, 밤새 정치시켰다. 상을 분리하였다. 유기물 스트림을 약 4부피까지 농축하고, 약 5부피의 2-프로판올로 희석하고, 그 다음 약 4부피까지 농축하고, 약 3부피의 물로 희석하였다. 내부 온도를 약 20℃로 조정하고, 약 0.005 wt%의 화학식 I 형태 I 시드를 약 1시간 후에 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 고체(화학식 I 형태 II)를 약 2.5부피의 1:1(v:v) 2-프로판올: 물로 세척하였다. 고체를 감압 하에서 약 20℃에서 건조하였다.

[0466] 화학식 I 형태 II를 XRPD, VH-XRD, 단결정 X선 결정학 및 DVS로 특징분석하였다. 생성된 XRPD 회절도를 도 7에 도시한다. XRPD 피크 목록을 표 2에 제시한다.

[0467] [표 2]

번호	위치 °2-세타	상대 강도 (%)
1	7.4	100.0
2	9.4	31.5
3	10.6	25.9
4	8.8	8.8
5	12.3	34.6
6	26.1	22.1
7	14.7	23.2
8	18.1	23.0
9	22.4	21.1

[0468]

[0469] VH-XRD 검정에서 85% RH에서 평형에서 얻은 회절도를 폴리 방법을 사용하여 인덱싱하고, 단위 셀 치수를 결정하여 표 3에 보고하였다.

[0470] [표 3]

공간군	$P2_12_12_1$	부피($\text{\AA}^3$)	4008.4
a ($\text{\AA}$)	11.042	α ($^\circ$)	90
b ($\text{\AA}$)	15.045	β ($^\circ$)	90
c ($\text{\AA}$)	24.130	γ ($^\circ$)	90
τ_G (nm)	149.4	ϵ_L	0.186
SAF (mm)	13.3		
R_{wp}	2.9%		

[0471]

[0472] 형태 II에 대한 단결정 X선 결정학을 수행하였고, 데이터는 형태 II가 사수화물임을 나타내었다.

[0473] 도 8은 85% RH에서 화학식 I 형태 II의 전체 패턴 폴리 리파인먼트를 도시한다.

[0474] DVS는 낮은 히스테리시스와 함께 RH의 함수로서 다수의 질량 변화를 나타내었다(도 9). DVS 실험에서 가장 높은 RH 지점에 형태 II가 존재하였다.

[0475] 화학식 I 형태 III

[0476] **방법 1:** 40%의 RH에 장기간 노출시켜 형태 I 및 형태 II 및 이들의 혼합물로부터 화학식 I 형태 III을 제조하였다. 상대 습도 제어기를 다음 분석을 위해서 사용하였다. 다음 목표 RH 값을 각각 40%, 50%, 60%, 80%, 85%, 80%, 60%, 50%, 40%로 1시간 동안 유지하도록 제어기를 프로그래밍하였다. 도 10은 측정된 RH 값 및 RH 프로그램 동안 얻은 상응하는 5분 XRPD 반복 스캔을 도시한다. 총 실시 시간은 대략 14시간이었고, 그 동안 XRPD 패턴(5분 반복)을 수집하였다.

[0477] **방법 2:** 반응기에 1당량의 화학식 II를 넣고, 내용물을 질소로 플라싱하였다. 메탄올(약 3부피)을 첨가하고, 교반을 약 250 rpm으로 설정하고, 반응기 내부 온도를 약 15°C로 조정하였다. 반응기에 약 3당량의 아세틸 클로라이드를 넣고, 내부 온도를 약 30°C 미만으로 유지하였다. 아세틸 클로라이드 첨가 완료 후, 내부 온도를 약 20°C에서 유지하였다. 혼합물을 약 4시간 동안 교반하였다. DCM(약 5부피) 및 5 wt% 수성 NaCl(약 3부피)을 첨가하고, 혼합물을 약 15분 동안 교반하고, 밤새 정치시켰다. 상을 분리하였다. 유기물 스트림을 약 4부피까지 농축하고, 약 5부피의 2-프로판올로 희석하고, 그 다음 약 4부피까지 다시 농축하고, 약 3부피의 물로 희석하였다. 내부 온도를 약 20°C로 조정하고, 약 0.002 wt%의 형태 II 시드를 약 1시간 후에 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 고체를 약 2.5부피의 1:1(v:v) 2-프로판올:물로 세척하였다. 고체를 감압 하에서 약 20°C에서 건조하였다.

[0478] **방법 3:** 약 1 그램의 화학식 I 형태 II를 20 mL 유리 바이알에 넣었다. 바이알을 Kimwipe 천으로 덮고, 주변 분위기 및 온도(약 47% RH 및 약 22°C)에 노출시키면서 정치시켰다. 약 46시간 후 온도 및 RH를 기록하고, 샘플

플을 하기에 보고된 바와 같이 XRPD 및 KF를 위해서 취하였다.

[0479] **방법 4:** 약 40 mg의 화학식 I S-만텔레이트를 뚜껑 및 교반 막대가 있는 4 mL 유리 바이알에 넣었다. 약 0.5 mL의 에탄올/물(35:65 v:v)을 첨가하고, 바이알 마개를 닫고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 밤새 교반한 후 고체를 분리하고, 실온에서 밤새 공기 건조하고, 그 다음 약 40℃에서 약 3시간 동안 오븐 건조하였다. 오븐 건조된 고체의 XRPD 패턴을 얻었고, 고체 형태는 하기에 보고된 바와 같이 형태 III으로 확인되었다.

[0480] 상기에 기재된 바와 같이 제조된 샘플(**방법 1, 방법 2, 방법 3 및 방법 4**)을 XRPD, VH-XRD, 및 DVS로 특징분석하였다. 생성된 XRPD를 도 11에 도시하는데, 이것은 방법 3에 의해서 제조된 약 36% RH에서 얻은 XRPD를 도시한다. 물 함량을 KF 측정에 의해서 평가하고, 2.3% 물(1물, 일수화물 형태)인 것을 발견하였다. VH-XRD 실험(방법 1)으로부터의 40% RH XRPD를 도 12에 도시한다.

[0481] 40% RH 회절도를 폴리 방법을 사용하여 인덱싱하고, 단위 셀 치수를 결정하였다. 결과를 도 13에 도시하고, 표 4에 보고한다.

[0482] [표 4]

공간군	$P2_12_12_1$	부피($\text{\AA}^3$)	3715.2
a ($\text{\AA}$)	10.993	α ($^\circ$)	90
b ($\text{\AA}$)	14.976	β ($^\circ$)	90
c ($\text{\AA}$)	22.566	γ ($^\circ$)	90
v_G (nm)	152.4	ϵ_L	0.183
SAM (mm)	14.0		
R_{wp}	2.7%		

[0483]

[0484] 형태 III에 대한 XRPD 피크 목록을 표 5에 보고한다.

[0485] [표 5]

번호	위치 2θ - 세타	상대 강도 (%)
1	9.8	100.0
2	7.8	83.8
3	10.7	52.3
4	12.5	41.0
5	8.9	29.2
6	20.1	95.7
7	15.5	68.2
8	18.2	56.0
9	22.9	48.3

[0486]

[0487] DVS를 수행하여 생성된 등온선을 도 14에 도시한다.

[0488] **화학식 I 형태 IV**

[0489] 무수 질소(0% 내지 5% RH)에 노출시켜 형태 III 및 형태 II 및 이들의 혼합물로부터 화학식 I 형태 IV를 제조하였다.

[0490] 상기에 기재된 바와 같이 제조된 샘플을 VH-XRD, 및 DVS로 특징분석하였다.

[0491] 화학식 I 형태 IV의 회절도를 폴리 방법을 사용하여 인덱싱하였다(도 15). 단위 셀 치수를 결정하고 표 6에 보고한다.

[0492] [표 6]

공간군	$P2_12_12_1$	부피($\text{\AA}^3$)	3718.3
a ($\text{\AA}$)	11.034	α ($^\circ$)	90
b ($\text{\AA}$)	15.157	β ($^\circ$)	90
c ($\text{\AA}$)	22.232	γ ($^\circ$)	90
τ_G (nm)	167.9	ϵ_L	0.264
SAF (mm)	13.9		
R_{wp}	2.5%		

[0493]

[0494] XRPD를 수집하고, 생성된 회절도를 도 16에 도시하는데, 이것은 기재된 바와 같이 5% RH에서 평형에서 얻었다. 5% RH XRPD에 대한 XRPD 피크 목록을 표 7에 보고한다.

[0495] [표 7]

번호	위치 2θ - 세타	상대 강도 (%)
1	20.0	100.0
2	8.0	19.0
3	18.1	76.6
4	9.0	33.2
5	9.9	65.8
6	10.8	47.7
7	15.6	57.3
8	22.8	47.3
9	24.9	34.1

[0496]

[0497] **화학식 I 형태 V**

[0498] 20 mL의 나삿니가 있는 유리 용기에 약 1.4 g의 화학식 I 형태 I 및 약 10 mL의 에탄올/물 용액(9:1 v:v)을 넣었다. 혼합물은 현탁액을 형성하였고, 바이알 마개를 닫고, 현탁액을 실온에서 누테이팅 혼합기에서 교반하였다. 12일 후 샘플을 원심분리 여과를 통해서 시험을 위해서 얻었다.

[0499] 화학식 I 형태 V를 XRPD, DSC, 및 TGA-MS로 특징분석하였다. 생성된 XRPD를 도 17에 도시한다. XRPD 피크 목록을 표 8에 보고한다.

[0500] [표 8]

번호	위치 2θ - 세타	상대 강도 (%)
1	6.23	100.0
2	22.6	45.9
3	20.4	36.6
4	16.3	16.9
5	16.5	21.3
6	17.4	21.2
7	22.4	30.8
8	23.5	25.1
9	25.1	22.0

[0501]

[0502] DSC 온도기록도를 얻었고, 도 18에 도시한다. TGA-MS를 수행하였고, 생성된 데이터는 약 50 내지 150 $^\circ\text{C}$ 에서 7.3 중량%의 물 및 에탄올의 함한 손실 및 150 $^\circ\text{C}$ 초과에서 분해로 인한 포름알데히드 및 이산화탄소의 손실을 나타내었다.

[0503] **화학식 I 형태 VI**

[0504] 20 mL의 나삿니가 있는 유리 용기에 약 1.4 g의 화학식 I 형태 I 및 약 10 mL의 에탄올/물 용액(7.4:2.6)을 넣었다. 혼합물은 현탁액을 형성하였고, 바이알 마개를 닫고, 현탁액을 실온에서 누테이팅 혼합기에서 교반하였다. 12일 후 샘플을 원심분리 여과를 통해서 시험을 위해서 얻었다.

[0505] 화학식 I 형태 VI를 XRPD, DSC, 및 TGA-MS로 특징분석하였다. 생성된 XRPD 회절도를 도 19에 도시한다. 2000

카운트로 설정된 수직 축 한계를 갖는 제2 영상이 포함된다(도 20). XRPD 피크 목록을 표 9에 보고한다.

[표 9]

번호	위치 °2-세타	상대 강도 (%)
1	7.2	100.0
2	14.4	9.6
3	21.7	4.2
4	29.1	2.9
5	25.3	1.3
6	25.0	0.7
7	16.6	0.23
8	26.7	0.28
9	30.2	0.13

DSC 온도기록도를 얻었고, 도 21에 도시한다. TGA-MS를 수행하였고, 15분의 건조 기간 동안 30℃에서 약 3.8 wt%의 물의 손실 및 약 30 내지 200℃에서 약 7.4 wt%의 물과 에탄올의 질량 손실 함을 나타내었다. 이러한 제 2 질량 손실은 상이한 시간에 검출되는 물 및 에탄올에 대한 이온을 나타내었다. 약 150℃ 초과에서 검출된 추가 질량 손실은 이산화탄소, 물, 및 포름알데히드의 손실로 인한 분해로 인한 것이었다.

화학식 I 형태 VII

약 3 mL의 메탄올 중의 약 0.3 그램의 화학식 I 형태 I의 혼합물을 실온에서 수 일 동안 교반하여 화학식 I 형태 VII을 제조하였다. 원심분리 여과에 의해서 고체를 단리하고, 특징분석하였다.

화학식 I 형태 VII를 XRPD 및 TGA-MS로 특징분석하였다. 생성된 XRPD 회절도를 도 22에 도시한다. XRPD 피크 목록을 표 10에 보고한다.

[표 10]

번호	위치 °2-세타	상대 강도 (%)
1	6.2	100.0
2	8.4	10.4
3	22.6	31.5
4	10.3	8.7
5	10.9	9.3
6	11.7	11.0
7	16.1	12.4
8	16.4	15.6
9	17.3	13.7

TGA-MS를 수행하였고, 생성된 온도기록도는 약 50 내지 125℃에서 메탄올 및 물로 식별되는 약 2.9 wt%의 질량의 질량 손실을 나타내었다. 약 150℃ 초과에서의 질량 손실은 분해로 인한 이산화탄소, 물, 및 포름알데히드에 기인하였다.

화학식 I 형태 VIII

약 3 mL의 에탄올 중의 약 0.2 내지 0.4 그램의 화학식 I 형태 I의 혼합물을 실온에서 수 일 동안 교반하여 화학식 I 형태 VIII를 제조하였다. 원심분리 여과에 의해서 고체를 단리하고, 특징분석하였다.

화학식 I 형태 VIII를 XRPD 및 TGA-MS로 특징분석하였다. 생성된 XRPD 회절도를 도 23에 도시한다. XRPD 피크 목록을 표 11에 보고한다.

[0518] [표 11]

번호	위치 °2- 세타	상대 강도 (%)
1	6.2	100.0
2	8.3	8.3
3	22.3	20.3
4	11.6	9.56
5	10.8	8.0
6	14.5	10.9
7	16.5	8.0
8	18.7	8.4
9	20.5	8.7

[0519]

[0520] TGA-MS를 수행하였고, 생성된 온도기록도는 약 50 내지 125℃에서 에탄올 및 물로 식별되는 약 5.9 wt%의 질량 손실 함을 나타내었다. 에탄올 및 물 피크는 중첩되었다. 156℃ 초과에서의 질량 손실은 분해 생성물 이산화탄소, 물, 및 포름알데히드에 기인하였다.

[0521] **화학식 I 형태 IX**

[0522] 약 3 mL의 아세톤 중의 약 0.2 내지 0.4 그램의 화학식 I 형태 I의 혼합물을 실온에서 수 일 동안 교반하여 화학식 I 형태 IX를 제조하였다. 원심분리 여과에 의해서 고체를 단리하고, 특징분석하였다.

[0523] 화학식 I 형태 IX를 XRPD 및 TGA-MS로 특징분석하였다. 생성된 XRPD 회절도를 도 33에 도시한다. XRPD 피크 목록을 표 12에 보고한다.

[0524] [표 12]

번호	위치 °2- 세타	상대 강도 (%)
1	7.2	100.0
2	5.8	69.4
3	5.7	28.5
4	10.7	8.8
5	15.3	3.9
6	17.1	6.0
7	7.4	8.8
8	10.0	4.1
9	8.9	3.6

[0525]

[0526] TGA-MS를 수행하였고, 30℃ 건조 단계 동안 약 6.3%의 표면 물 및 아세톤의 중첩된 질량 손실 및 물 및 아세톤에 기인한 약 30 내지 150℃에서 약 1.8%의 중첩 질량 손실을 나타내었다. 150℃ 초과에서의 질량 손실이 관찰되었는데, 이는 분해 생성물 이산화탄소, 물, 및 포름알데히드에 기인하였다.

[0527] **화학식 I 형태 X**

[0528] 약 3 mL의 THF 중의 약 0.2 내지 0.4 그램의 화학식 I 형태 I의 혼합물을 실온에서 수 일 동안 교반하여 화학식 I 형태 X를 제조하였다. 원심분리 여과에 의해서 고체를 단리하고, 특징분석하였다.

[0529] 화학식 I 형태 X를 XRPD 및 TGA-MS로 특징분석하였다. 생성된 XRPD 회절도를 도 25에 도시한다. XRPD 피크 목록을 표 13에 보고한다.

[0530] [표 13]

번호	위치 °2- 세타	상대 강도 (%)
1	16.3	100
2	7.2	94.7
3	5.7	85.6
4	10.8	36.6
5	13.7	17.6
6	18.3	24.0
7	19.1	24.0
8	22.4	19.6
9	26.5	10.3

[0531]

[0532] TGA-MS를 수행하였고, 생성된 온도기록도는 30℃ 건조 단계 동안 약 8.5%의 표면 물 및 THF의 증착된 질량 손실 및 물 및 THF에 기인한 약 30 내지 150℃에서 약 8.5%의 증착 질량 손실을 나타내었다. 150℃ 초과에서의 질량 손실은 분해 생성물 이산화탄소, 물, 및 포름알데히드에 기인하였다.

[0533] **화학식 I 형태 XI**

[0534] 약 3 mL의 DCM 중의 약 0.2 내지 0.4 그램의 화학식 I 형태 I의 혼합물을 실온에서 수 일 동안 교반하여 화학식 I 형태 XI을 제조하였다. 원심분리 여과에 의해서 고체를 단리하고, 특징분석하였다.

[0535] 화학식 I 형태 XI을 XRPD 및 TGA-MS로 특징분석하였다. 생성된 XRPD 회절도를 도 26에 도시한다. XRPD 피크 목록을 표 14에 보고한다.

[0536] [표 14]

번호	위치 °2- 세타	상대 강도 (%)
1	7.8	100.0
2	5.5	41.5
3	6.8	27.4
4	8.6	51.0
5	9.5	16.2
6	10.3	28.3
7	15.4	13.2
8	17.8	30.5
9	19.4	22.0

[0537]

[0538] TGA-MS를 수행하였고, 30℃ 건조 단계 동안 약 2.6%의 표면 물의 질량 손실 및, 물 및 DCM에 기인한 약 30 내지 150℃에서 약 3.8%의 증착 질량 손실을 나타내었다. 150℃ 초과에서의 질량 손실이 관찰되었는데, 이는 분해 생성물 이산화탄소, 물, 및 포름알데히드에 기인하였다.

[0539] **화학식 I 형태 XII**

[0540] 약 3 mL의 MTBE 중의 약 0.2 내지 0.4 그램의 화학식 I 형태 I의 혼합물을 실온에서 수 일 동안 교반하여 화학식 I 형태 XII를 제조하였다. 원심분리 여과에 의해서 고체를 단리하고, 특징분석하였다.

[0541] 화학식 I 형태 XII를 XRPD 및 TGA-MS로 특징분석하였다. 생성된 XRPD 회절도를 도 27에 도시한다. XRPD 피크 목록을 표 15에 보고한다.

[0542] [표 15]

번호	위치 °2- 세타	상대 강도 (%)
1	6.2	100.0
2	5.4	14.3
3	11.5	9.6
4	14.5	7.5
5	16.4	10.6
6	22.3	9.0
7	12.5	4.6
8	9.7	2.4
9	19.2	4.2

[0543]

[0544] TGA-MS를 수행하였고, 30℃ 건조 단계 동안 약 4.2%의 표면 물의 질량 손실 및, 물에 기인한 약 30 내지 150℃에서 약 1.2%의 증착 질량 손실을 나타내었다. MTBE의 손실이 약 100 내지 200℃에서 관찰되었고, 분해 생성물인 이산화탄소, 물, 및 포름알데히드에 기인한 증착 질량 손실이 관찰되었다.

[0545] **화학식 I 형태 XIII**

[0546] 약 3 mL의 IPA 중의 약 0.2 내지 0.4 그램의 화학식 I 형태 I의 혼합물을 실온에서 수 일 동안 교반하여 화학식 I 형태 XIII을 제조하였다. 원심분리 여과에 의해서 고체를 단리하고, 특징분석하였다.

[0547] 화학식 I 형태 XIII을 XRPD 및 TGA-MS로 특징분석하였다. 생성된 XRPD 회절도를 도 28에 도시한다. XRPD 피크 목록을 표 16에 보고한다.

[0548] [표 16]

번호	위치 °2- 세타	상대 강도 (%)
1	5.8	100
2	6.2	32.8
3	8.1	9.4
4	11.6	5.7
5	16.6	9.9
6	20.0	8.8
7	13.0	5.0
8	22.0	5.9
9	22.8	13.2

[0549]

[0550] TGA-MS를 수행하였고, 30℃ 건조 단계 동안 약 3.7%의 표면 물 및 IPA의 질량 손실 및, 물 및 IPA에 기인한 약 30 내지 150℃에서 약 10.7%의 중첩 질량 손실을 나타내었다. 150℃ 초과에서의 질량 손실은 분해 생성물 이산화탄소, 물, 및 포름알데히드에 기인하였다.

[0551] **화학식 I 형태 XIV**

[0552] 약 3 mL의 1-프로판올 중의 약 0.2 내지 0.4 그램의 화학식 I 형태 I의 혼합물을 실온에서 수 일 동안 교반하여 화학식 I 형태 XIV를 제조하였다. 원심분리 여과에 의해서 고체를 단리하고, 특징분석하였다.

[0553] 화학식 I 형태 XIX를 XRPD 및 TGA-MS로 특징분석하였다. 생성된 XRPD 회절도를 도 29에 도시한다. XRPD 피크 목록을 표 17에 보고한다.

[0554] [표 17]

번호	위치 °2- 세타	상대 강도 (%)
1	5.8	100
2	8.2	12.0
3	18.5	23.0
4	11.7	7.7
5	16.6	10.9
6	22.0	13.7
7	22.8	23.9
8	10.0	4.9
9	10.5	4.1

[0555]

[0556] TGA-MS를 수행하였고, 30℃ 건조 단계 동안 약 1.6%의 표면 물 및 1-프로판올의 질량 손실 및, 물 및 1-프로판올에 기인한 약 30 내지 150℃에서 약 11.6%의 중첩 질량 손실을 나타내었다. 150℃ 초과에서의 질량 손실이 관찰되었는데, 이는 분해 생성물 이산화탄소, 물, 및 포름알데히드에 기인하였다.

[0557] **화학식 I 형태 XV**

[0558] 약 3 mL의 CPME 중의 약 0.2 내지 0.4 그램의 화학식 I 형태 I의 혼합물을 실온에서 수 일 동안 교반하여 화학식 I 형태 XV를 제조하였다. 원심분리 여과에 의해서 고체를 단리하고, 특징분석하였다.

[0559] 화학식 I 형태 XV를 XRPD 및 TGA-MS로 특징분석하였다. 생성된 XRPD 회절도를 도 30에 도시한다. XRPD 피크 목록을 표 18에 보고한다.

[0560] [표 18]

번호	위치 °2- 세타	상대 강도 (%)
1	6.2	100
2	5.4	7.8
3	8.3	8.2
4	11.6	19.4
5	16.4	22.1
6	19.3	20.2
7	12.4	15.5
8	20.3	18.2
9	22.4	17.8

[0561]

[0562] TGA-MS를 수행하였고, 30℃ 건조 단계 동안 약 8.3%의 표면 물 및 CPME의 질량 손실 및, 물 및 CPME에 기인한

약 30 내지 150℃에서 약 3.2%의 중첩 질량 손실을 나타내었다. CPME이 약 5 내지 200℃에서 관찰되었고, 분해 생성물인 이산화탄소, 물, 및 포름알데히드에 기인한 중첩 질량 손실이 관찰되었다.

[0563] **화학식 I 2-(4-히드록시벤조일) 벤조에이트**

[0564] 4 mL 나뭇니가 있는 유리 바이알에 약 0.2 g의 화학식 I, 약 2당량의 2-(4-히드록시벤조일) 벤조산, 및 약 3 mL의 이소프로필 아세테이트를 넣었다. 바이알 마개를 닫고, 실온에서 약 19일 동안 교반하였다. 고체를 원심분리에 의해 분리하였다.

[0565] 화학식 I 2-(4-히드록시벤조일) 벤조에이트를 XRPD, DSC, TGA, 및 ¹H NMR로 특징분석하였다. 습윤 케이크로서 새로 분리된 고체(화학식 I 2-(4-히드록시벤조일) 벤조에이트 형태 A)의 생성된 XRPD 회절도를 도 31에 도시한다. XRPD 피크 목록을 표 19에 보고한다.

[0566] [표 19]

번호	위치 °2-세타	상대 강도 (%)
1	6.2	100
2	11.0	7.5
3	13.7	7.6
4	15.2	6.6
5	17.4	5.3
6	18.3	9.6
7	20.8	6.5
8	7.6	3.9
9	8.5	4.4

[0567]

[0568] 상기에 기재된 화학식 I 2-(4-히드록시벤조일) 벤조에이트 형태 A를 공기 건조하였다. 생성된 고체 형태, 화학식 I 2-(4-히드록시벤조일) 벤조에이트 형태 B를 특징분석하였다. 화학식 I 2-(4-히드록시벤조일) 벤조에이트 형태 B의 XRPD 회절도를 도 32에 도시한다. 화학식 I 2-(4-히드록시벤조일) 벤조에이트 형태 B의 DSC 온도기록을 수행하였고, 생성된 온도기록도를 도 33에 도시하는데, 이것은 약 30 내지 100℃의 넓은 흡열 이벤트 및 약 150℃ 초과에서 넓은 흡열 및 발열 이벤트를 나타낸다. 화학식 I 2-(4-히드록시벤조일) 벤조에이트 형태 A의 TGA를 수행하여 생성된 온도기록도를 도 34에 도시한다. ¹H NMR은 약 0.63 wt%의 IPAc(약 0.07 물) 및 1.0:0.96의 화학식 I: 2-(4-히드록시벤조일) 벤조에이트 비를 나타내었다.

[0569] **화학식 I 바닐레이트**

[0570] 4 mL 나뭇니가 있는 유리 바이알에 약 0.2 g의 화학식 I, 약 2당량의 바닐산, 및 약 3 mL의 이소프로필 아세테이트를 넣었다. 바이알 마개를 닫고, 실온에서 약 19일 동안 교반하였다. 시험을 위해서 고체를 원심분리에 의해 분리하였다.

[0571] 화학식 I 바닐레이트를 XRPD, DSC, TGA, 및 ¹H NMR에 의해서 특징분석하였다. 새로 분리된 고체(화학식 I 바닐레이트 형태 A)의 생성된 XRPD 회절도를 도 35에 도시한다. 화학식 I 바닐레이트 형태 A에 대한 XRPD 피크 목록을 표 20에 보고한다.

[0572] [표 20]

번호	위치 °2-세타	상대 강도 (%)
1	6.2	7.8
2	7.3	100.0
3	16.4	13.8
4	17.5	6.3
5	24.7	6.2
6	30.6	6.7
7	12.4	4.8
8	13.4	3.9
9	20.2	4.3

[0573]

[0574] 상기에 기재된 화학식 I 바닐레이트 형태 A를 공기 건조하였다. 생성된 고체 형태인 화학식 I 바닐레이트 형태 B를 특징분석하였다. 화학식 I 바닐레이트 형태 B의 XRPD 회절도를 도 36에 도시한다. 화학식 I 바닐레이트 형태 B의 DSC 온도기록을 수행하였고, 생성된 온도기록도를 도 37에 도시하는데, 이것은 약 30 내지 100℃의 넓은

은 흡열 이벤트 및 약 150℃ 초과에서 넓은 흡열 및 발열 이벤트를 나타낸다. 화학식 I 바닐레이트 형태 B의 TGA를 수행하여 생성된 온도기록도를 도 38에 도시한다. ^1H NMR은 약 1.5 wt%의 IPAc 및 1:0.44의 화학식 I:바닐산 비를 나타내었다.

[0575] 화학식 I 히푸레이트

[0576] 4 mL 나삿니가 있는 유리 바이알에 약 0.2 g의 화학식 I, 약 2당량의 히푸르산, 및 약 3 mL의 이소프로필 아세테이트를 넣었다. 바이알 마개를 닫고, 실온에서 약 19일 동안 교반하였다. 시험을 위해서 고체를 원심분리에 의해 분리하였다.

[0577] 화학식 I 히푸레이트를 XRPD, DSC, TGA, 및 ^1H NMR에 의해서 특징분석하였다. 새로 분리된 고체(화학식 I 히푸레이트 형태 A)의 생성된 XRPD 회절도를 도 39에 도시한다. 화학식 I 히푸레이트 형태 A에 대한 XRPD 피크 목록을 표 21에 보고한다.

[표 21]

번호	위치 °2-세타	상대 강도 (%)
1	6.5	100.0
2	8.2	48.1
3	9.3	41.5
4	7.0	35.9
5	13.1	63.6
6	21.8	89.9
7	14.7	15.4
8	18.0	28.6
9	25.7	23.6

[0579] 상기에 기재된 화학식 I 히푸레이트 형태 A를 공기 건조하였다. 생성된 고체 형태인 화학식 I 히푸레이트 형태 B를 특징분석하였다. 화학식 I 히푸레이트 형태 B의 XRPD 회절도를 도 40에 도시한다. 화학식 I 히푸레이트 형태 B의 DSC 온도기록도를 수행하였고, 생성된 온도기록도를 도 41에 도시하는데, 이것은 약 30 내지 100℃의 넓은 흡열 이벤트 및 약 150℃ 초과에서 넓은 흡열 및 발열 이벤트를 나타낸다. 화학식 I 히푸레이트 형태 B의 TGA를 수행하여 생성된 온도기록도를 도 42에 도시한다. ^1H NMR은 약 0.45 wt%의 IPAc 및 1:0.49의 화학식 I:히푸레이트 비를 나타내었다.

[0581] 화학식 I 말레이트

[0582] 4 mL 나삿니가 있는 유리 바이알에 약 0.2 g의 화학식 I, 약 2당량의 말레산, 및 약 2 mL의 이소프로필 아세테이트를 넣었다. 바이알 마개를 닫고, 실온에서 약 12일 동안 교반하였다. 시험을 위해서 고체를 원심분리에 의해 분리하였다.

[0583] 화학식 I 말레이트를 XRPD, DSC, TGA, 및 ^1H NMR에 의해서 특징분석하였다. 새로 분리된 고체(화학식 I 말레이트 형태 A)의 생성된 XRPD 회절도를 도 43에 도시한다. XRPD 피크 목록을 표 22에 보고한다.

[표 22]

번호	위치 °2-세타	상대 강도 (%)
1	5.8	100.0
2	8.2	10.0
3	11.7	11.3
4	10.0	8.5
5	10.4	10.3
6	14.9	9.8
7	6.4	5.9
8	20.0	9.9
9	25.7	6.7

[0584] 상기에 기재된 화학식 I 말레이트 형태 A를 공기 건조하였다. 생성된 고체 형태인 화학식 I 말레이트 형태 B를 특징분석하였다. 화학식 I 말레이트 형태 B의 XRPD 회절도를 도 44에 도시한다. XRPD 피크 목록을 표 23에 포함시켰다.

[0587] [표 23]

번호	위치 °2-세타	상대 강도 (%)
1	6.1	100.0
2	8.3	8.6
3	10.7	11.6
4	14.4	19.4
5	16.4	31.6
6	20.1	22.1
7	21.4	14.9
8	22.7	29.0
9	28.4	15.6

[0588]

[0589] 화학식 I 말레에이트 형태 B의 DSC 온도기록을 수행하였고, 생성된 온도기록도를 도 45에 도시하는데, 이것은 약 30 내지 100℃의 넓은 흡열 이벤트 및 약 150℃ 초과에서 넓은 흡열 및 발열 이벤트를 나타낸다. 화학식 I 말레에이트 형태 B의 TGA 온도기록을 수행하였고, 생성된 온도기록도를 도 46에 도시한다. ¹H NMR은 약 1:0.4의 화학식 I: 말레산 비 및 약 0.05 wt%의 IPAc를 나타내었다.

[0590] **화학식 I 글리옥실레이트**

[0591] 4 mL 나삿니가 있는 유리 바이알에 약 0.1 g의 화학식 I, 약 2당량의 글리콜산, 및 약 2 mL의 이소프로필 아세테이트를 넣었다. 바이알 마개를 닫고, 실온에서 약 12일 동안 교반하였다. 시험을 위해서 고체를 원심분리에 의해 분리하였다.

[0592] 화학식 I 글리옥실레이트를 XRPD, DSC, TGA, 및 ¹H NMR에 의해서 특징분석하였다. 새로 분리된 고체(화학식 I 글리옥실레이트 형태 A)의 생성된 XRPD 회절도를 도 47에 도시한다. XRPD 피크 목록을 표 24에 보고한다.

[0593] [표 24]

번호	위치 °2-세타	상대 강도 (%)
1	5.9	100.0
2	22.5	58.1
3	8.1	13.2
4	12.4	19.0
5	16.4	37.2
6	19.1	37.3
7	15.0	18.0
8	20.0	32.4
9	28.1	24.8

[0594]

[0595] 상기에 기재된 화학식 I 글리옥실레이트 형태 A를 공기 건조하였다. 생성된 고체 형태인 화학식 I 글리옥실레이트 형태 B를 특징분석하였다. 화학식 I 글리옥실레이트 형태 B의 XRPD 회절도를 도 48에 도시한다. XRPD 피크 목록을 표 25에 보고한다.

[0596] [표 25]

번호	위치 °2-세타	상대 강도 (%)
1	6.2	100
2	8.3	14.4
3	12.6	13.9
4	10.8	9.0
5	16.1	12.9
6	16.4	16.4
7	18.6	19.4
8	19.4	19.3
9	20.3	22.9

[0597]

[0598] 화학식 I 글리옥실레이트 형태 B의 DSC 온도기록을 수행하였고, 생성된 온도기록도를 도 49에 도시한다. 화학식 I 글리옥실레이트 형태 B의 TGA를 수행하여 생성된 온도기록도를 도 50에 도시한다. 고체의 ¹H NMR은 화학식 I:글리콜산 비가 1.0:0.77였고, 약 3.0 wt%의 IPA가 존재하였음을 나타내었다.

[0599] **화학식 I L-피로글루타메이트**

[0600] 4 mL 나뭇니가 있는 유리 바이알에 약 0.1 g의 화학식 I, 약 2당량의 L-피로글루탐산, 및 약 2 mL의 이소프로필 아세테이트를 넣었다. 바이알 마개를 닫고, 실온에서 약 12일 동안 교반하였다. 시험을 위해서 고체를 원심분리에 의해 분리하였다.

[0601] 화학식 I L-피로글루탐산을 XRPD, DSC, 및 ^1H NMR에 의해서 특징분석하였다. (습윤 케이크)의 생성된 XRPD 회절도를 도 67에 도시한다. XRPD 피크 목록을 표 26에 보고한다.

[0602] [표 26]

번호	위치 2θ - 세타	상대 강도 (%)
1	6.1	88.4
2	16.5	24.6
3	19.8	100.0
4	11.6	13.3
5	12.4	13.8
6	17.3	13.8
7	22.8	34.4
8	23.0	39.8
9	28.4	11.5

[0603]

[0604] 화학식 I L-피로글루타메이트를 공기 건조하였고 DSC에 의해 특징분석하였다(도 52). 고체의 ^1H NMR은 화학식 I: L-피로글루탐산 비가 1.0:0.63였고, 약 0.8 wt%의 IPA가 존재하였음을 나타내었다.

[0605] **화학식 I 2-나프탈렌 설포네이트**

[0606] 4 mL 나뭇니가 있는 유리 바이알에 약 0.1 g의 화학식 I, 약 1당량의 2-나프탈렌 설포산, 및 약 3 mL의 이소프로필 아세테이트를 넣었다. 바이알 마개를 닫고, 실온에서 약 12일 동안 교반하였다. 고체를 원심분리에 의해 분리하였다.

[0607] 화학식 I 2-나프탈렌 설포네이트를 XRPD, DSC, TGA, 및 ^1H NMR로 특징분석하였다. 새로 제조된 고체(습윤 케이크)의 생성된 XRPD 회절도를 도 53에 도시한다. XRPD 피크 목록을 표 27에 보고한다.

[0608] [표 27]

번호	위치 2θ - 세타	상대 강도 (%)
1	5.9	100.0
2	8.1	15.9
3	16.3	38.5
4	18.6	23.8
5	19.1	28.2
6	20.0	26.1
7	10.1	9.1
8	12.6	10.6
9	13.1	8.4

[0609]

[0610] 화학식 I 2-나프탈렌 설포네이트를 공기 건조하고, XRPD를 수행하였다. 화학식 I 2-나프탈렌 설포네이트의 생성된 XRPD 회절도를 도 54에 도시한다. XRPD 피크 목록을 표 28에 보고한다.

[0611] [표 28]

번호	위치 2θ - 세타	상대 강도 (%)
1	6.2	100.0
2	8.4	8.6
3	16.5	17.5
4	10.8	7.3
5	11.7	13.4
6	19.1	14.9
7	12.6	4.7
8	14.6	6.1
9	22.6	13.8

[0612]

[0613] 공기 건조된 화학식 I 2-나프탈렌 설포네이트의 DSC 온도기록을 수행하였고, 생성된 온도기록도를 도 55에 도시한다. TGA를 공기 건조된 고체에서 수행하였고, 화학식 I 2-나프탈렌 설포네이트의 온도기록도를 도 56에 도시

한다. 공기 건조된 고체의 ^1H NMR은 화학식 I:2-나프탈렌 설포네이트 비가 1.0:0.99였고, 3.1 wt%의 IPA가 존재하였음을 나타내었다.

[0614] **화학식 I 1-나프탈렌 설포네이트**

[0615] 4 mL 나뭇니가 있는 유리 바이알에 약 0.1 g의 화학식 I, 약 1당량의 1-나프탈렌 설포산, 및 약 3 mL의 이소프로필 아세테이트를 넣었다. 바이알 마개를 닫고, 실온에서 약 12일 동안 교반하였다. 시험을 위해서 고체를 원심분리에 의해 분리하였다.

[0616] 생성된 화학식 I 1-나프탈렌 설포네이트를 XRPD, DSC, 및 ^1H NMR로 특징분석하였다. 새로 제조된 고체(화학식 I 1-나프탈렌 습윤 케이크)의 생성된 XRPD 회절도를 도 57에 도시한다. XRPD 피크 목록을 표 29에 보고한다.

[0617] [표 29]

번호	위치 $^{\circ}2\theta$ 세타	상대 강도 (%)
1	5.9	100.0
2	8.1	11.7
3	16.3	21.0
4	10.0	7.6
5	10.5	6.1
6	20.0	17.9
7	18.6	13.2
8	19.0	9.3
9	22.6	17.9

[0618]

[0619] 상기에 기재된 화학식 I 1-나프탈렌 설포네이트 습윤 케이크를 공기 건조하고, XRPD 분석을 수행하였다. 공기 건조된 화학식 I 1-나프탈렌 설포네이트의 XRPD 회절도를 도 58에 도시한다. XRPD 피크 목록을 표 30에 보고한다.

[0620] [표 30]

번호	위치 $^{\circ}2\theta$ 세타	상대 강도 (%)
1	6.2	100.0
2	8.4	8.8
3	16.5	18.0
4	10.9	8.9
5	11.7	14.3
6	20.5	12.5
7	14.6	7.8
8	15.3	8.3
9	17.3	9.5

[0621]

[0622] 공기 건조된 화학식 I 1-나프탈렌 설포네이트의 DSC를 수행하였고, 생성된 온도기록도를 도 59에 도시한다. 고체의 ^1H NMR은 화학식 I:1-NSA 비가 1.0:0.60였고, 4.0 wt%의 IPA가 존재하였음을 나타내었다.

[0623] **화학식 I 1-히드록시-2-나프토에이트**

[0624] 4 mL 나뭇니가 있는 유리 바이알에 약 0.1 g의 화학식 I, 약 2당량의 1-히드록시-2-나프토산, 및 약 3 mL의 이소프로필 아세테이트를 넣었다. 바이알 마개를 닫고, 실온에서 약 12일 동안 교반하였다. 시험을 위해서 고체를 원심분리에 의해 분리하였다.

[0625] 화학식 I 1-히드록시-2-나프토에이트를 XRPD, DSC, TGA, 및 ^1H NMR로 특징분석하였다. 새로 제조된 고체(화학식 I 1-히드록시-2-나프토에이트 습윤 케이크)의 생성된 XRPD 회절도를 도 60에 도시한다. XRPD 피크 목록을 표 31에 보고한다.

[0626] [표 31]

번호	위치 °2- 세타	상대 강도 (%)
1	5.3	75.0
2	5.6	100.0
3	7.4	62.1
4	6.7	57.3
5	9.3	46.8
6	21.0	35.8
7	17.5	21.3
8	18.5	27.1
9	23.6	30.6

[0627]

[0628] 화학식 I 1-히드록시-2-나프토에이트를 공기 건조하고, XRPD를 수행하였다. 공기 건조된 화학식 I 1-히드록시-2-나프토에이트의 XRPD 회절도를 도 61에 도시한다. XRPD 피크 목록을 표 32에 보고한다.

[0629] [표 32]

번호	위치 °2- 세타	상대 강도 (%)
1	6.1	100.0
2	7.3	47.0
3	15.9	18.0

[0630]

[0631] 공기 건조된 화학식 I 1-히드록시-2-나프토에이트의 DSC를 수행하였고, 생성된 온도기록도를 도 62에 도시한다. 화학식 I 1-히드록시-2-나프토에이트의 TGA 온도기록도를 도 63에 도시한다. 형태 B의 ^1H NMR은 화학식 I:1-히드록시-2-나프토산 비가 약 1.0:0.43이고, 약 1.4 wt%의 IPAc가 존재하였음을 나타내었다.

[0632] **화학식 I S-만델레이트**

[0633] 4 mL 나삿나가 있는 유리 바이알에 약 0.2 g의 화학식 I, 약 2당량의 S-만델산, 및 약 3 mL의 이소프로필 아세테이트를 넣었다. 바이알 마개를 닫고, 실온에서 약 30일 동안 교반하였다. 고체를 원심분리에 의해 분리하였다.

[0634] 화학식 I S-만델레이트를 XRPD, DSC, TGA, 및 ^1H NMR에 의해서 특징분석하였다. 새로 제조된 고체(습윤 케이크)(화학식 I S-만델레이트 형태 A)의 생성된 XRPD 회절도를 도 64에 도시한다. XRPD 피크 목록을 표 33에 보고한다.

[0635] [표 33]

번호	위치 °2- 세타	상대 강도 (%)
1	5.5	100.0
2	5.7	97.0
3	6.3	26.0
4	11.4	30.4
5	16.6	36.5
6	20.8	24.9
7	10.0	10.7
8	10.4	10.5
9	19.0	22.6

[0636]

[0637] 상기에 기재된 화학식 I S-만델레이트 형태 A를 공기 건조하였다. 생성된 고체 형태인 화학식 I S-만델레이트 형태 B를 XRPD 분석하였다. 화학식 I S-만델레이트 형태 B의 XRPD 회절도를 도 65에 도시한다. 화학식 I S-만델레이트 형태 B의 XRPD 피크 목록을 표 34에 보고한다.

[0638] [표 34]

번호	위치 °2-세타	상대 강도 (%)
1	5.7	100.0
2	6.2	76.5
3	22.6	90.2
4	8.0	15.8
5	8.4	8.9
6	11.7	58.7
7	13.5	24.4
8	16.0	39.3
9	16.6	56.6

[0639]

[0640] 화학식 I S-만텔레이트 형태 B의 DSC 온도기록을 수행하였고, 생성된 온도기록도를 도 66에 도시하는데, 이것은 약 50 내지 75℃의 넓은 흡열 이벤트 및 약 150℃에서의 뾰족한 흡열 이벤트를 나타낸다. 더 높은 온도에서의 흡열 및 발열 사건은 분해에 기인하였다. 화학식 I S-만텔레이트 형태 B의 TGA 온도기록도를 도 67에 도시하는데, 이것은 약 100℃까지에서 약 3.0 중량%의 질량 손실 및 150℃ 초과에서 더 큰 질량 손실을 나타내는데, 이는 분해에 기인하는 것으로 추정되었다. ¹H NMR은 화학식 I:S-만텔산 비가 1.0:0.6이고, IPAc 함량이 2.2 wt%였음을 나타내었다.

[0641] **화학식 I 겐티세이트**

[0642] 4 mL 나뭇니가 있는 유리 바이알에 약 0.2 g의 화학식 I, 약 2당량의 겐티스산, 및 약 3 mL의 이소프로필 아세테이트를 넣었다. 바이알 마개를 닫고, 실온에서 약 30일 동안 교반하였다. 고체를 원심분리에 의해 분리하였다.

[0643] 화학식 I 겐티세이트를 XRPD, DSC, TGA, 및 ¹H NMR에 의해서 특징분석하였다. 새로 제조된 고체(화학식 I 겐티세이트 습윤 케이크)의 생성된 XRPD 회절도를 도 68에 도시한다. XRPD 피크 목록을 표 35에 보고한다.

[0644] [표 35]

번호	위치 °2-세타	상대 강도 (%)
1	7.4	100.0
2	6.5	96.4
3	8.0	45.7
4	13.5	16.4
5	16.9	36.0
6	12.0	26.9
7	25.1	13.1
8	22.4	14.5
9	19.3	19.8

[0645]

[0646] 상기에 기재된 화학식 I 겐티세이트 습윤 케이크를 공기 건조하였다. 생성된 고체 형태를 XRPD로 특징분석하였다. 생성된 XRPD 회절도를 도 69에 도시한다. XRPD 피크 목록을 표 36에 보고한다.

[0647] [표 36]

번호	위치 °2-세타	상대 강도 (%)
1	7.4	100.0
2	6.1	71.5
3	8.4	71.4
4	16.7	59.8
5	17.9	41.5
6	9.1	38.4
7	24.9	30.5
8	22.8	19.4
9	12.3	16.3

[0648]

[0649] 공기 건조된 화학식 I 겐티세이트의 DSC 온도기록을 수행하였고, 생성된 온도기록도를 도 70에 도시한다. 공기 건조된 화학식 I 겐티세이트의 TGA를 수행하였고, 생성된 온도기록도를 도 71에 도시한다. TGA는 약 100℃까지에서 약 1.5 중량%의 질량 손실 및 150℃ 초과에서 더 큰 질량 손실을 나타내는데, 이는 분해로 인한 것이라고

추정되었다. ^1H NMR은 화학식 I:켄티스산 비가 1.0:0.8이고, IPAc 함량이 2.6 wt%였음을 나타내었다.

[0650] **화학식 I 시트레이트**

[0651] 4 mL 나삿니가 있는 유리 바이알에 약 0.2 g의 화학식 I, 약 2당량의 시트르산, 및 약 3 mL의 이소프로필 아세테이트를 넣었다. 바이알 마개를 닫고, 실온에서 약 30일 동안 교반하였다. 시험을 위해서 고체를 원심분리에 의해 분리하였다.

[0652] 화학식 I 시트레이트를 XRPD, DSC, TGA, 및 ^1H NMR에 의해서 특징분석하였다. 새로 제조된 고체(습윤 케이크)의 생성된 XRPD 회절도를 도 72에 도시한다. XRPD 피크 목록을 표 37에 보고한다.

[0653] [표 37]

번호	위치 2θ - 세타	상대 강도 (%)
1	7.4	100.0
2	7.9	26.4
3	16.7	33.0
4	15.1	7.4
5	17.7	13.8
6	20.4	17.6
7	11.4	4.1
8	18.9	14.5
9	22.1	15.2

[0654]

[0655] 상기에 기재된 화학식 I 시트레이트를 공기 건조하였다. 생성된 고체 형태를 XRPD(도 73)로 특징분석하였다. XRPD 피크 목록을 표 38에 보고한다.

[0656] [표 38]

번호	위치 2θ - 세타	상대 강도 (%)
1	6.1	58.5
2	7.4	92.1
3	18.2	100.0
4	8.3	44.2
5	16.4	60.1
6	36.7	48.4
7	20.7	36.4
8	24.5	18.8
9	26.0	22.7

[0657]

[0658] DSC를 공기 건조된 화학식 I 시트레이트에서 수행하였고, 생성된 온도기록도를 도 74에 도시한다. 화학식 I 시트레이트 형태 B의 TGA를 수행하였고, 생성된 온도기록도를 도 75에 도시하는데, 이것은 약 100℃까지에서 약 2.3 중량%의 질량 손실 및 150℃ 초과에서 더 큰 질량 손실을 나타내는데, 이는 분해로 인한 것으로 추정되었다. ^1H NMR은 화학식 I:시트르산 비가 1.0:0.8이고, IPAc 함량이 0.3 wt%임을 나타내었다.

[0659] **화학식 I R-만델레이트**

[0660] 4 mL 나삿니가 있는 유리 바이알에 약 0.2 g의 화학식 I, 약 2당량의 R-만델산, 및 약 3 mL의 이소프로필 아세테이트를 넣었다. 바이알 마개를 닫고, 실온에서 약 30일 동안 교반하였다. 시험을 위해서 고체를 원심분리에 의해 분리하였다.

[0661] 화학식 I R-만델레이트를 XRPD, DSC, TGA, 및 ^1H NMR에 의해서 특징분석하였다. 새로 제조된 고체(화학식 I R-만델레이트 형태 A)의 생성된 XRPD 회절도를 도 76에 도시한다. XRPD 피크 목록을 표 39에 보고한다.

[0662] [표 39]

번호	위치 °2- 세타	상대 강도 (%)
1	5.7	100.0
2	5.4	83.3
3	16.5	37.0
4	6.2	22.0
5	7.8	9.2
6	11.5	19.1
7	10.5	12.8
8	13.4	17.0
9	18.5	14.1

[0663]

[0664] 상기에 기재된 화학식 I R-만텔레이트 형태 A를 공기 건조하였다. 생성된 고체 형태인 화학식 I R-만텔레이트 형태 B를 XRPD에 의해 특징분석하였다. 화학식 I R-만텔레이트 형태 B의 XRPD 회절도를 도 77에 도시한다. XRPD 피크 목록을 표 40에 보고한다.

[0665] [표 40]

번호	위치 °2- 세타	상대 강도 (%)
1	6.2	100.0
2	8.3	8.9
3	22.4	19.7
4	15.9	10.3
5	16.3	8.7
6	17.0	11.4
7	10.0	5.8
8	10.8	8.3
9	11.6	12.3

[0666]

[0667] 화학식 I R-만텔레이트 형태 B의 DSC를 수행하였고, 생성된 온도기록도를 도 78에 도시하는데, 이것은 약 50 내지 75℃의 넓은 흡열 이벤트, 약 150℃에서의 뾰족한 흡열 이벤트 및 더 높은 온도에서의 흡열 이벤트 및 발열 이벤트를 나타내는데, 이는 분해로 인한 것이라고 추정되었다. 화학식 I R-만텔레이트 형태 B의 TGA를 수행하였고, 생성된 온도기록도를 도 79에 도시한다. TGA는 약 100℃까지에서 약 3.3 중량%의 질량 손실 및 150℃ 초과에서 더 큰 질량 손실을 나타내는데, 이는 분해로 인한 것이라고 추정되었다. ¹H NMR은 약 1:0.5의 화학식 I:R만텔산 비 및 약 0.7 wt%의 IPAc를 나타내었다.

[0668] **화학식 I 벤조에이트**

[0669] 4 mL 나뭇니가 있는 유리 바이알에 약 0.2 g의 화학식 I, 약 2당량의 벤조산, 및 약 3 mL의 이소프로필 아세테이트를 넣었다. 바이알 마개를 닫고, 실온에서 약 30일 동안 교반하였다. 시험을 위해서 고체를 원심분리에 의해 분리하였다.

[0670] 화학식 I 벤조에이트를 XRPD, DSC, TGA, 및 ¹H NMR에 의해서 특징분석하였다. 새로 제조된 고체(습윤 케이크)(화학식 I 벤조에이트 형태 A)의 생성된 XRPD 회절도를 도 80에 도시한다. XRPD 피크 목록을 표 41에 보고한다.

[0671] [표 41]

번호	위치 °2- 세타	상대 강도 (%)
1	7.44	100.00
2	18.97	33.75
3	16.70	41.50
4	21.14	26.17
5	22.45	23.59
6	25.07	23.94
7	6.09	20.93

[0672]

[0673] 상기에 기재된 화학식 I 벤조에이트 형태 A를 공기 건조하였다. 생성된 고체 형태인 화학식 I 벤조에이트 형태 B를 특징분석하였다. 화학식 I 벤조에이트 형태 B의 XRPD 회절도는 도 81에 제시되어 있다. XRPD 피크 목록을 표 42에 보고한다.

[0674] [표 42]

번호	위치 °2-세타	상대 강도 (%)
1	14.9	34.0
2	6.7	29.0
3	7.4	100.0
4	20.6	40.3
5	22.5	43.1
6	8.1	43.3
7	6.7	29.0
8	14.9	34.0
9	21.5	34.8

[0675]

[0676] 화학식 I 벤조에이트 형태 B의 DSC 온도기록을 수행하였고, 생성된 온도기록도를 도 82에 도시한다. 화학식 I 벤조에이트 형태 B의 TGA를 수행하였고, 생성된 온도기록도를 도 83에 도시한다. ¹H NMR은 화학식 I:벤조산 비가 약 1.0:0.5이고, IPAc 함량이 1.9 wt%임을 나타내었다.

[0677] **화학식 I 메틸파라베네이트**

[0678] 4 mL 나삿니가 있는 유리 바이알에 약 0.2 g의 화학식 I, 약 2당량의 메틸파라벤, 및 약 3 mL의 이소프로필 아세테이트를 넣었다. 바이알 마개를 닫고, 실온에서 약 30일 동안 교반하였다. 고체를 원심분리에 의해 분리하였다.

[0679] 화학식 I 메틸파라베네이트를 XRPD, DSC, TGA, 및 ¹H NMR에 의해서 특징분석하였다. 새로 제조된 고체(습윤 케이크)(화학식 I 메틸파라베네이트 형태 A)의 생성된 XRPD 회절도를 도 85에 도시한다. XRPD 피크 목록을 표 43에 보고한다.

[0680] [표 43]

번호	위치 °2-세타	상대 강도 (%)
1	7.4	100
2	8.0	82.5
3	6.3	45.7
4	20.5	36.8
5	19.2	19.2
6	12.1	20.0
7	31.6	10.6
8	22.8	27.6
9	14.0	19.4

[0681]

[0682] 상기 기재된 바와 같이, 화학식 I 메틸파라베네이트 형태 A를 공기 건조하였다. 생성된 고체 형태인 화학식 I 메틸파라베네이트 형태 B를 XRPD에 의해 특징분석하였다(도 85). XRPD 피크 목록을 표 44에 보고한다.

[0683] [표 44]

번호	위치 °2-세타	상대 강도 (%)
1	7.4	100.0
2	8.3	71.0
3	6.5	33.1
4	19.3	51.1
5	20.6	64.4
6	21.6	69.7
7	12.2	27.4
8	13.0	18.3
9	31.8	26.6

[0684]

[0685] 화학식 I 메틸파라베네이트 형태 B의 DSC 온도기록을 수행하였고, 생성된 온도기록도를 도 86에 도시한다. 화학식 I 메틸파라베네이트 형태 B의 TGA를 수행하였고, 생성된 온도기록도를 도 87에 도시한다. ¹H NMR은 화학식 I:메틸파라벤 비가 약 1.0:0.7이고, IPAc 함량이 약 0 wt%이었음을 나타내었다.

[0686] **화학식 I 카페에이트**

[0687] 4 mL 나삿니가 있는 유리 바이알에 약 0.2 g의 화학식 I, 약 2당량의 카페산, 및 약 3 mL의 이소프로필 아세테이트

이트를 넣었다. 바이알 마개를 닫고, 실온에서 약 30일 동안 교반하였다. 고체를 원심분리에 의해 분리하였다.

[0688] 화학식 I 카페에이트를 XRPD, DSC, TGA, 및 ^1H NMR에 의해서 특징분석하였다. 새로 제조된 고체(화학식 I 카페에이트 습윤 케이크)의 생성된 XRPD 회절도를 도 88에 도시한다. XRPD 피크 목록을 표 45에 보고한다.

[0689] [표 45]

번호	위치 2θ - 세타	상대 강도 (%)
1	5.3	100
2	7.4	20.6
3	9.1	21.7
4	6.5	12.4
5	7.0	10.2
6	15.9	19.0
7	27.1	19.0
8	22.5	16.1
9	10.6	7.7

[0690]

[0691] 상기에 기재된 화학식 I 카페에이트 습윤 케이크를 공기 건조하고, XRPD로 특징분석하였다. 생성된 XRPD 회절도를 도 89에 도시한다. 공기 건조된 화학식 I 카페에이트의 DSC를 수행하였고, 생성된 온도기록도를 도 90에 도시한다. TGA를 수행하여 생성된 온도기록도를 도 91에 도시한다. ^1H NMR은 화학식 I:카페산 비가 약 1.0:1.3이었음을 나타내었다.

[0692] **화학식 I 글리콜레이트**

[0693] 4 mL 나삿니가 있는 유리 바이알에 교반 막대, 약 0.9 g의 화학식 I 형태 II, 1.0당량의 글리콜산, 및 2 mL의 에틸 아세테이트를 넣었다. 현탁액을 실온에서 약 6일 동안 교반하고, 추가 시험을 위해서 샘플링하였다. XRPD 특징분석을 위한 고체를 원심분리로 분리하였다.

[0694] 화학식 I 글리콜레이트를 XRPD, ^1H NMR, 및 DVS로 특징분석하였다. 새로 제조된 고체(습윤 케이크)의 생성된 XRPD 회절도를 도 92에 도시한다. XRPD 피크 목록을 표 46에 보고한다.

[0695] [표 46]

번호	위치 2θ - 세타	상대 강도 (%)
1	6.2	100.0
2	8.4	13.7
3	11.5	16.6
4	10.9	10.8
5	16.4	33.2
6	22.3	14.5
7	13.6	11.3
8	14.0	6.7
9	15.3	9.2

[0696]

[0697] 상기에 기재된 화학식 I 글리콜레이트 습윤 케이크를 진공 건조하였다. 생성된 고체 형태를 XRPD로 특징분석하였고, 생성된 회절도를 도 93에 도시한다. XRPD 피크 목록을 표 47에 보고한다.

[0698] [표 47]

번호	위치 2θ - 세타	상대 강도 (%)
1	6.2	100.0
2	8.3	12.5
3	11.5	12.2
4	10.8	9.5
5	16.4	33.2
6	22.2	13.2
7	13.6	6.5
8	14.9	6.3
9	15.3	7.7

[0699]

[0700] 건조된 화학식 I 글리콜레이트의 DVS를 수행하였고, 0 내지 90% RH에서 약 7.5%의 중량 변화를 나타내었다. 약

한 히스테리시스가 관찰되었고, 이러한 거동은 거의 선형이었다. 50 내지 90% RH에서의 중량 변화는 약 2%였다. ^1H NMR은 화학식 I:글리콜산 비가 1.0:0.8이었음을 나타내었다.

화학식 I α -케토부티레이트

플라스크에 교반 막대, 약 5.0 g의 화학식 I 형태 I, 1.0당량의 α -케토부티르산 및 10 mL의 에틸 아세테이트를 넣었다. 현탁액을 실온에서 약 3일 동안 교반하고, 시험을 위해서 샘플링하였다. 현탁액을 여과하고, 다음날 약 2 mL의 에틸 아세테이트로 세척하고, 약 1일 동안 공기 건조하고, 약 40°C에서 약 7일 동안 진공 하에서 건조하였다.

화학식 I α -케토부티레이트를 XRPD, ^1H NMR, 및 DVS로 특징분석하였다. 습윤 케이크 화학식 I α -케토부티레이트의 생성된 XRPD 회절도를 도 94에 도시한다. XRPD 피크 목록을 표 48에 보고한다.

[표 48]

번호	위치 2θ - 세타	상대 강도 (%)
1	6.2	100.0
2	8.3	11.3
3	10.8	10.1
4	12.3	1.6
5	12.5	1.5
6	12.7	1.9
7	16.4	6.9
8	19.0	6.3
9	21.6	5.0

상기에 기재된 화학식 I α -케토부티레이트를 공기 건조하고, XRPD(도 95)로 특징분석하였다. 건조 물질의 XRPD 피크 목록을 표 49에 보고한다.

[표 49]

번호	위치 2θ - 세타	상대 강도 (%)
1	6.2	100.0
2	16.4	15.8
3	8.3	15.1
4	10.8	11.8
5	11.5	12.6
6	20.3	12.4
7	18.5	5.9
8	19.0	5.7
9	21.6	7.1

화학식 I α -케토부티레이트 형태 B의 DVS 등온선 기록을 수행하였고, 생성된 등온선은 0 내지 90% RH에서 약 5.5%의 중량 변화를 나타내었다. 10 내지 90% RH에서 히스테리시스는 미미하였지만, 0 내지 10% RH에서 기울기 변화가 관찰되었다. 50 내지 90% RH에서의 중량 변화는 약 2%였다. 세척된 습윤 케이크 고체의 ^1H NMR은 화학식 I:글리콜산 비가 1.0:0.8이었음을 나타내었다.

화학식 I 피루베이트

나뭇니가 있는 유리 바이알에 약 5 그램의 화학식 I 형태 I, 약 1.0당량의 피루브산, 및 약 10 mL의 에틸 아세테이트를 넣었다. 바이알 마개를 닫고, 현탁액을 실온에서 약 5일 동안 자기적으로 교반하였다. 현탁액을 여과하고, 케이크를 약 2 mL의 에틸 아세테이트로 세척하였다. 케이크를 실온에서 진공 하에서 건조하고, 생성물을 분리하였다.

화학식 I 피루베이트를 XRPD, ^1H NMR, 및 DVS로 특징분석하였다. 새로 제조된 고체(습윤 케이크)의 생성된 XRPD 회절도를 도 96에 도시한다. XRPD 피크 목록을 표 50에 보고한다.

[0713] [표 50]

번호	위치 °2- 세타	상대 강도 (%)
1	6.21	100.00
2	8.34	13.30
3	10.85	11.29
4	11.56	8.27
5	13.60	6.37
6	14.51	5.59
7	20.32	10.59
8	21.73	7.08
9	22.59	5.13

[0714]

[0715] 상기에 기재된 화학식 I 피루베이트를 진공 건조하고, XRPD를 수행하였다. XRPD 회절도를 도 97에 도시한다. XRPD 피크 목록을 표 51에 보고한다.

[0716] [표 51]

번호	위치 °2- 세타	상대 강도 (%)
1	6.2	100.0
2	8.3	15.0
3	10.8	10.8
4	11.5	16.1
5	16.3	20.1
6	19.1	9.1
7	20.3	17.9
8	21.7	11.4
9	22.1	10.8

[0717]

[0718] 화학식 I 피루베이트 형태 B의 DVS를 수행하였고, 생성된 등온선은 10 내지 90% RH에서 약 4.3%의 중량 변화를 나타내었으며, 약한 히스테리시스와 있었고 이는 선형 거동이었다. 50 내지 90% RH에서의 중량 변화는 약 2.5%였다. 세척된 필터 케이크로부터의 고체의 ¹H NMR은 화학식 I:피루브산 비가 1.0:0.90임을 나타내었다.

[0719] **안정성 연구**

[0720] 화학식 I 무정형 물질 및 형태 I, II, III 및 IV를 액체 크로마토그래피에 의해서 결정되는 바와 같은 시간에 따른 순도의 손실에 대해서 조사하였다. 표 57에 존재하는 데이터에서 관찰되는 바와 같이, 화학식 I 형태 II, III, 및 IV는 화학식 I 형태 I 또는 화학식 I 무정형 물질과 비교할 때 시간에 따른 순도 손실이 감소되었다.

[0721] 안정성 연구를 위한 샘플 제조는 다음과 같이 설명된다:

[0722] **화학식 I 무정형:** 무정형 고체의 샘플을 약 22℃의 공기에 노출시키고, 액체 크로마토그래피에 의해서 3일에 걸쳐서 순도를 모니터링하였다.

[0723] **화학식 I 형태 I:** 화학식 I 형태 I의 샘플을 밀봉된 유리 바이알에 넣고, 약 40℃ 및 약 75% RH의 챔버에 넣고, 액체 크로마토그래피에 의해서 순도를 주기적으로 모니터링하였다.

[0724] **화학식 I 형태 II:** 화학식 I 형태 II의 샘플을 개방된 바이알에 넣었다. 습도를 약 88% RH로 유지하기 위해 바이알을 포화된 염 용액과 함께 용기에 넣고 밀봉하였다. 그 다음 밀봉된 용기를 약 40℃에서 챔버에 넣고, 액체 크로마토그래피에 의해서 순도를 주기적으로 모니터링하였다.

[0725] **화학식 I 형태 III:** 화학식 I 형태 II의 샘플을 개방된 바이알에 넣었다. 습도를 약 27% RH로 유지하기 위해 바이알을 포화된 염 용액과 함께 용기에 넣고 밀봉하였다. 그 다음 밀봉된 용기를 약 40℃에서 챔버에 넣고, 액체 크로마토그래피에 의해서 순도를 주기적으로 모니터링하였다.

[0726] **화학식 I 형태 IV:** 화학식 I 형태 IV의 샘플을 PE 백 내부에서 약 0% RH에서 패키징하고, 포일 파우치 내부에서 열 밀봉하였다. 그 다음 파우치를 약 40℃에서 챔버에 넣고, 액체 크로마토그래피에 의해서 순도를 주기적으로 모니터링하였다.

[0727] 결과를 하기 표 52에 보고한다.

[0728] [표 52]

지속 기간 (일)	시간에 따른 화학식 I 순도 (순도%)					
	고체 형태	화학식 I 무정형	화학식 I 형태 I	화학식 I 형태 II	화학식 I 형태 III	화학식 I 형태 IV
	저장 조건	약 22°C, 분위기에 노출	약 40°C, 약 75% RH	약 40°C, 약 88% RH	약 40°C, 약 27% RH	약 40°C, 약 0% RH
0		95.74	99.13	98.78	98.61	99.49
1		95.45	-	98.67	98.58	-
2		95.18	-	-	-	-
3		95.05	-	-	-	-
7		-	98.37	98.64	98.55	-
14		-	97.97	98.59	98.50	99.44
28		-	96.57	-	-	99.43

[0729]

[0730]

* * *

[0731]

달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 개시내용이 속하는 당업자가 통상적으로 이해하는 바와 동일한 의미를 갖는다.

[0732]

따라서, 본 개시내용이 바람직한 실시형태 및 선택적 특징에 의해 구체적으로 개시되어 있지만, 본원에 개시된 개시내용의 변형, 개선 및 변화가 당업자에 의해 이루어질 수 있으며, 이러한 변형, 개선 및 변화는 본 개시내용의 범위 내에 속하는 것으로 간주됨을 이해해야 한다. 본원에 제공된 물질, 방법 및 예는 바람직한 실시형태를 대표하고 예시하는 것으로, 본 개시내용의 범위에 대한 제한으로 의도되지 않는다.

[0733]

본 개시내용은 본원에서 광범위하고 일반적으로 설명되었다. 일반 개시내용에 속하는 각각의 더 좁은 종 및 하위 속의 그룹화 또한 본 개시내용의 일부를 형성한다. 이에는, 삭제된 자료가 본원에 구체적으로 인용되었는지 여부에 관계없이, 그 속(genus)에서 임의의 대상을 제거하는 단서 또는 부정적인 제한을 붙인 본 개시내용의 일반적인 설명이 포함된다.

[0734]

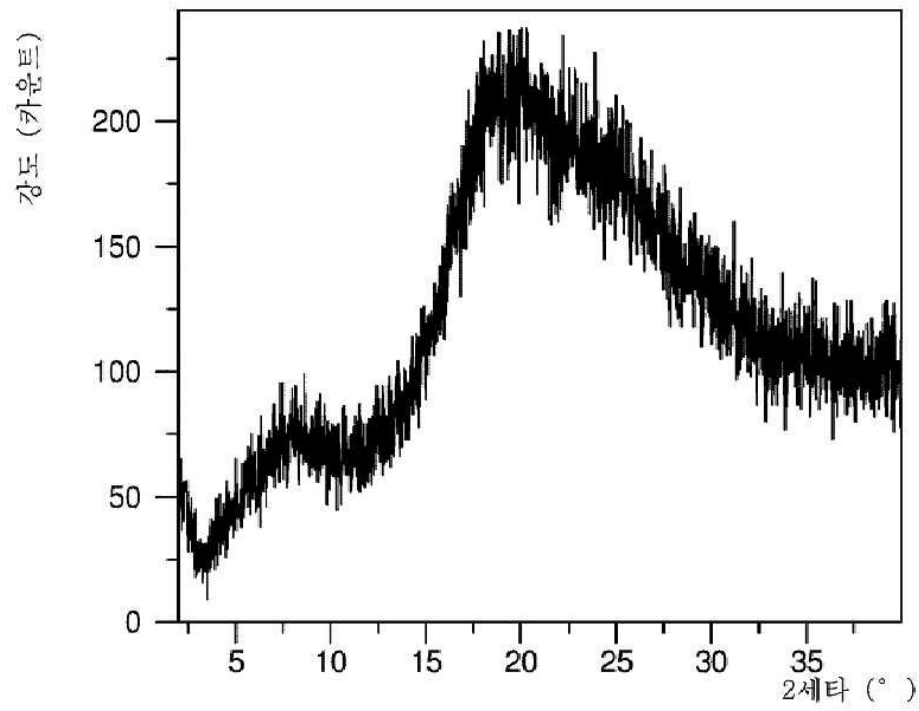
또한, 본 개시내용의 특징 또는 양태가 마쿠쉬 그룹(Markush group)의 관점에서 기재되는 경우, 당업자는, 본 개시내용이 또한 마쿠쉬 그룹의 임의의 개별 구성원 또는 구성원의 하위군의 관점에서 기재된다는 것을 이해할 것이다.

[0735]

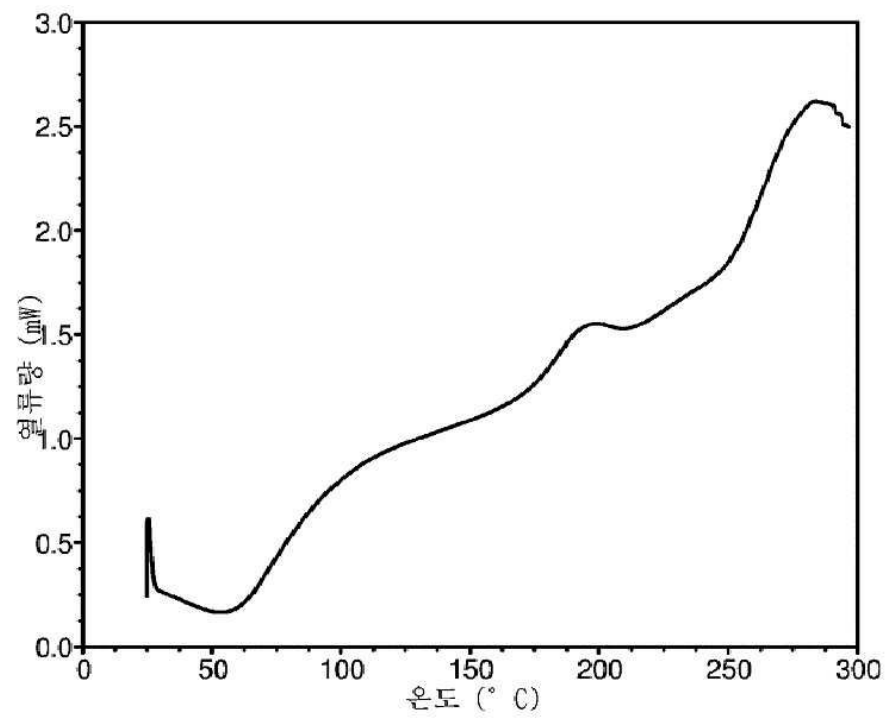
본 개시내용이 상기 실시형태와 관련하여 기재되어 있지만, 전술한 설명 및 실시예는 예시를 위한 것이며 본 개시내용의 범위를 제한하고자 하는 것이 아님을 이해해야 한다. 본 개시내용의 범위 내 다른 양태, 이점 및 변형은 본 개시내용에 속하는 당업자에게 명백할 것이다.

도면

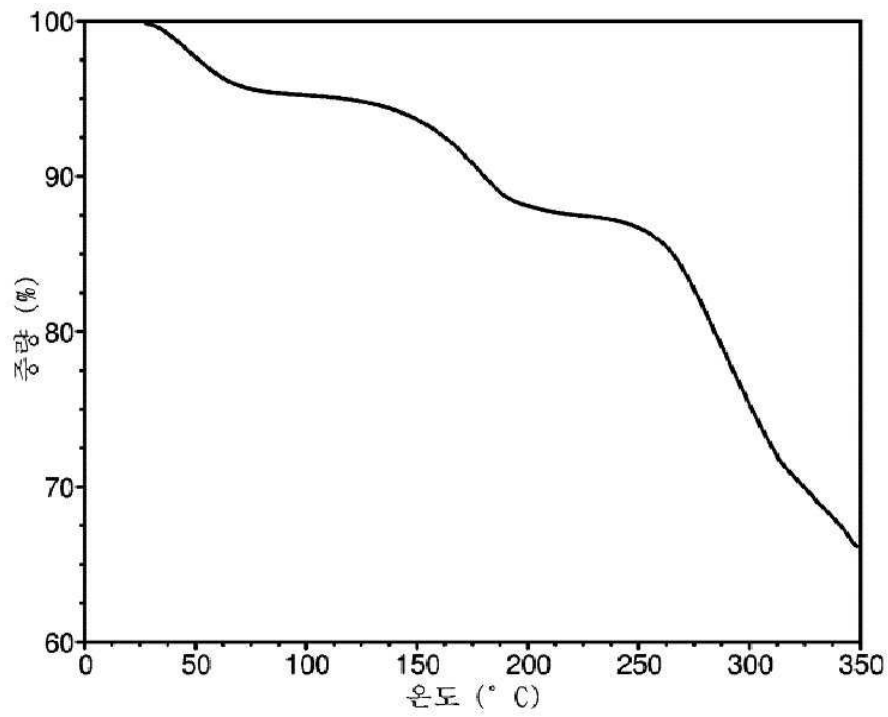
도면1



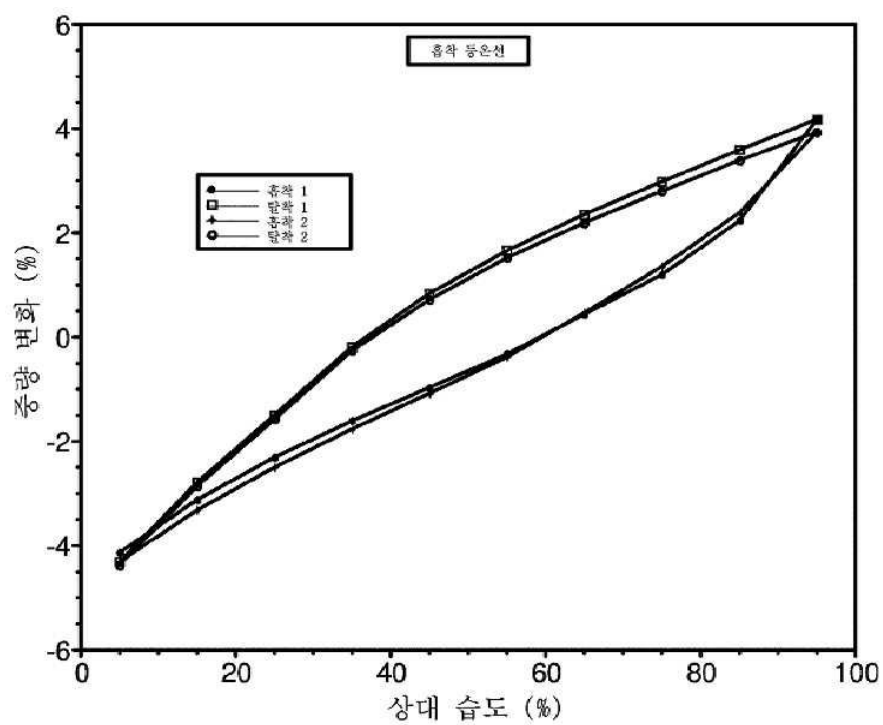
도면2



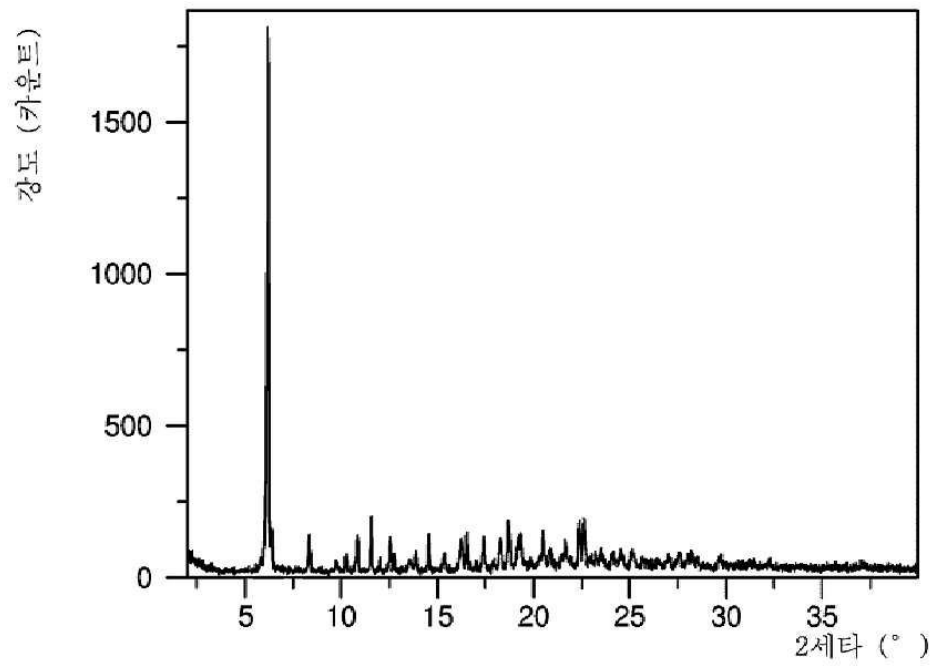
도면3



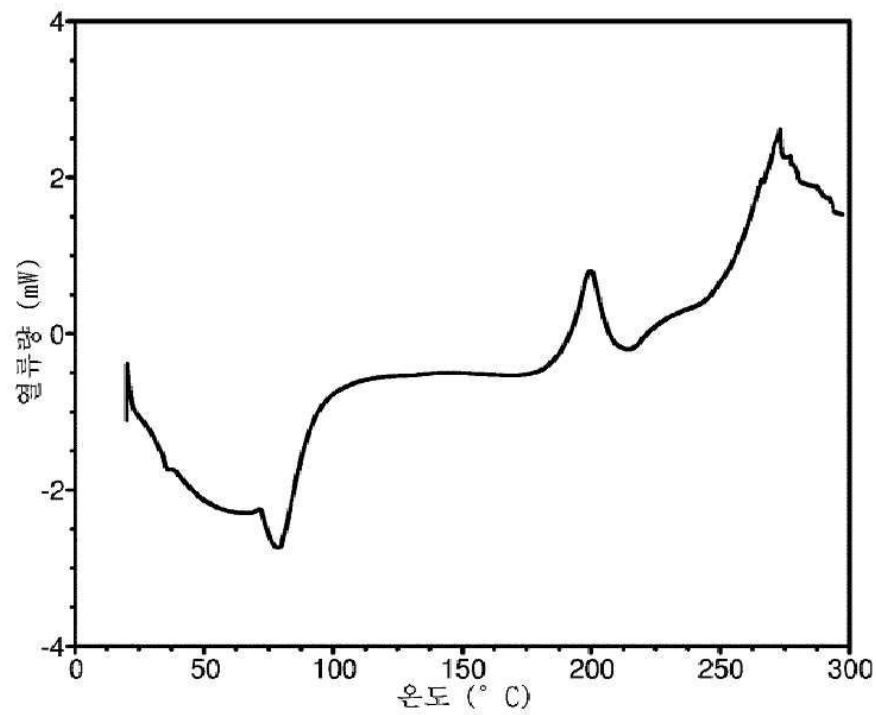
도면4



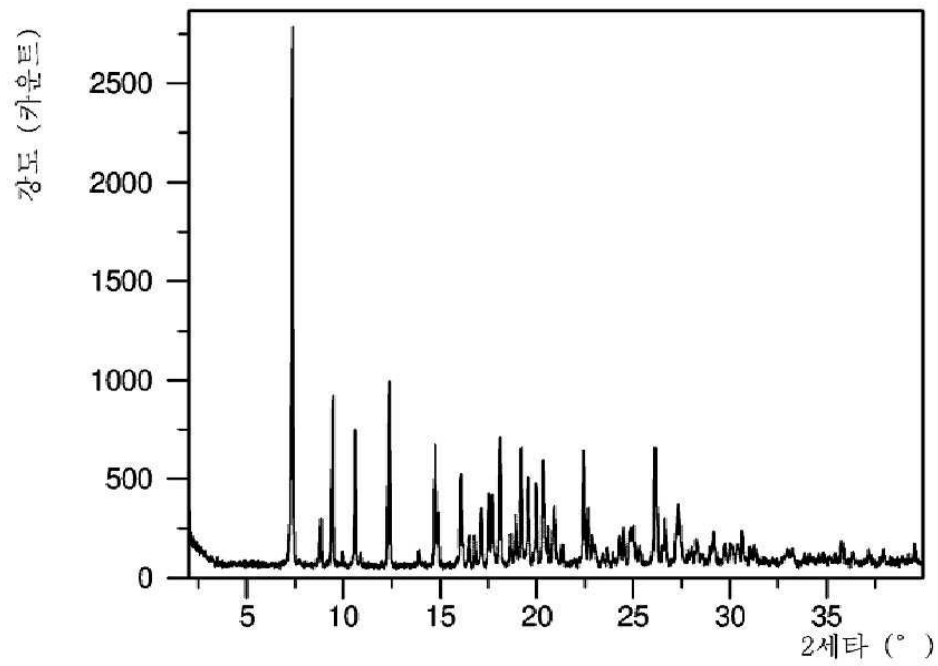
도면5



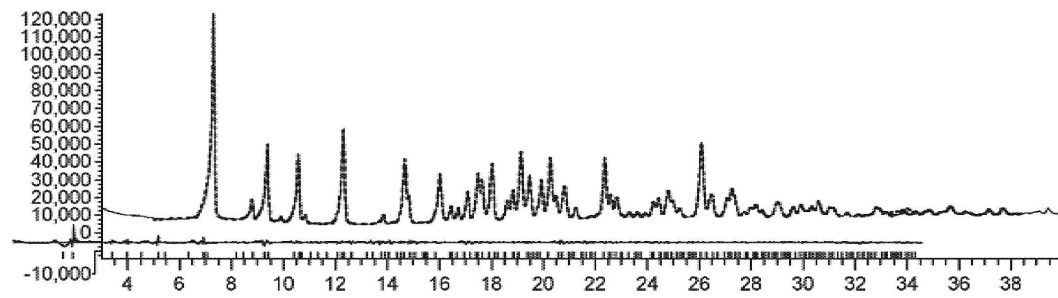
도면6



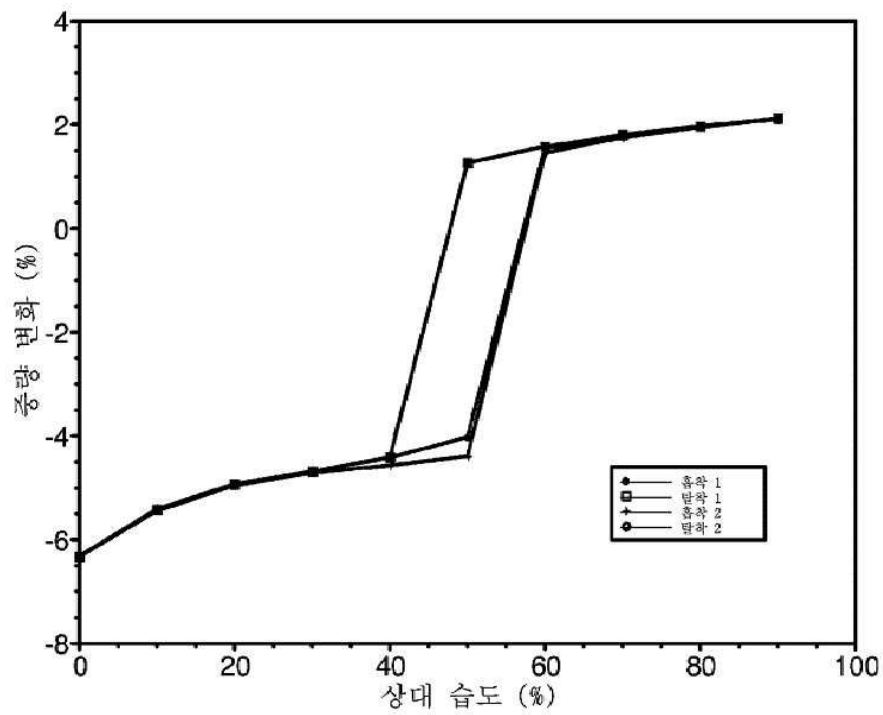
도면7



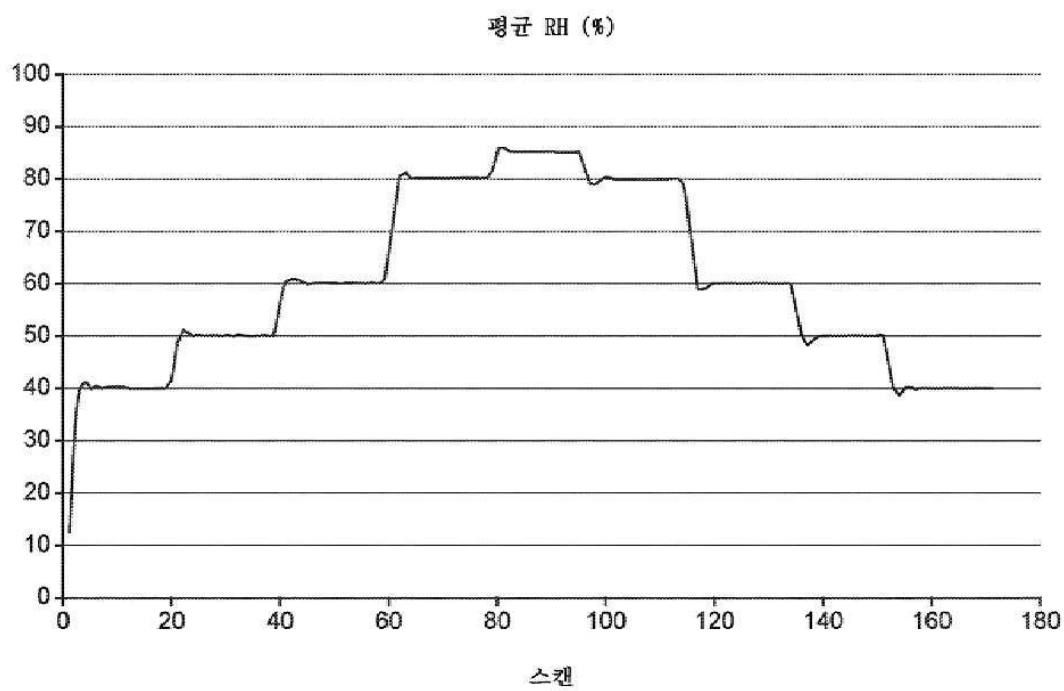
도면8



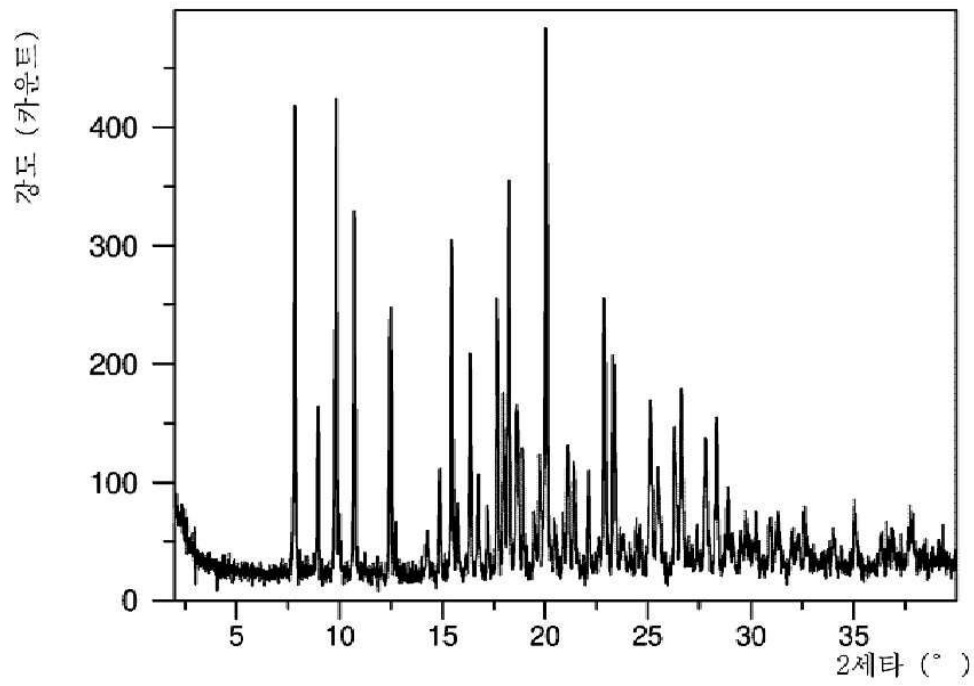
도면9



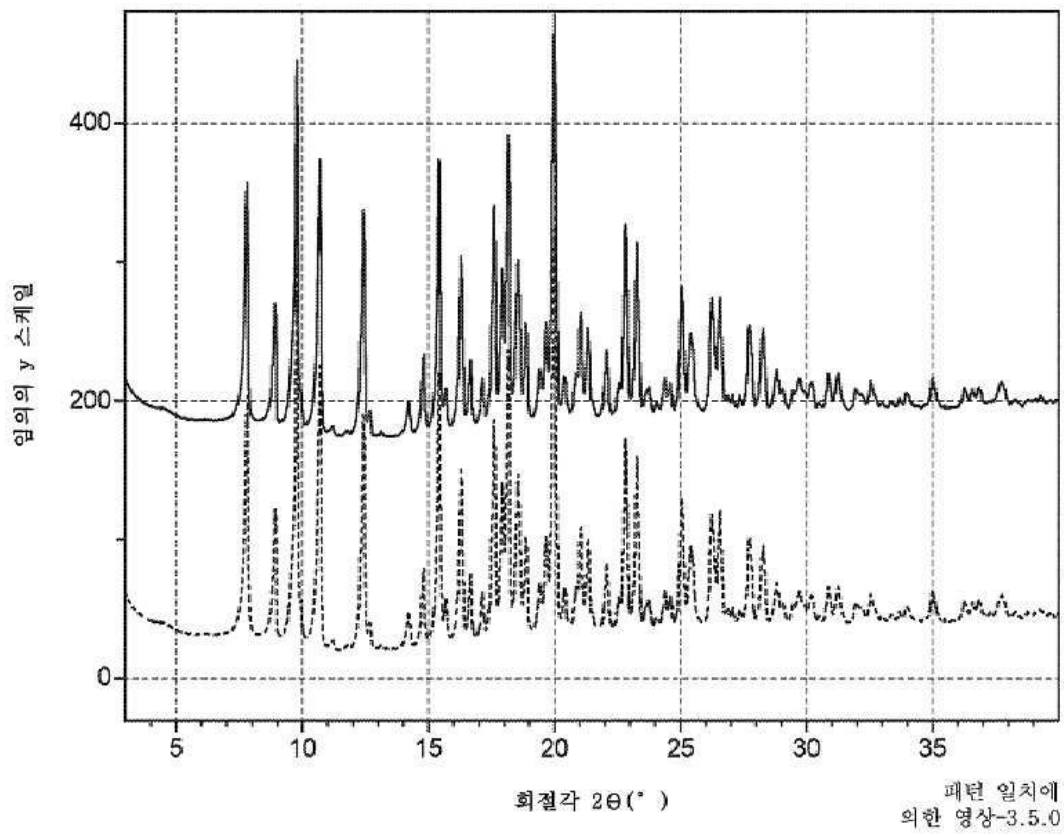
도면10



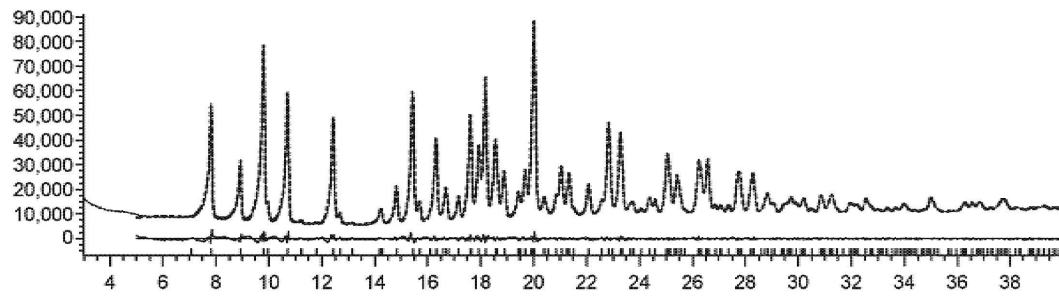
도면11



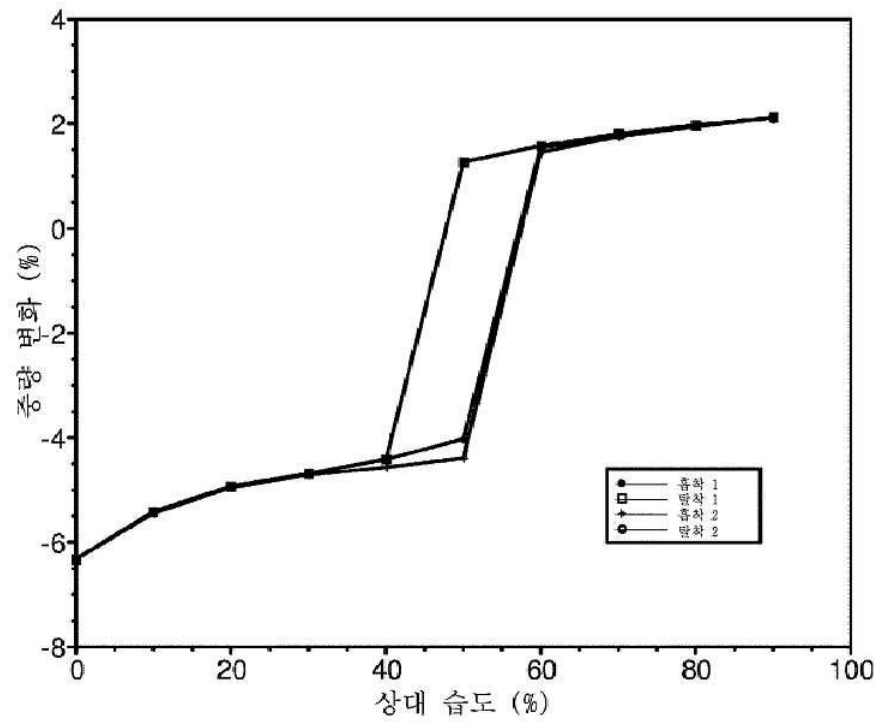
도면12



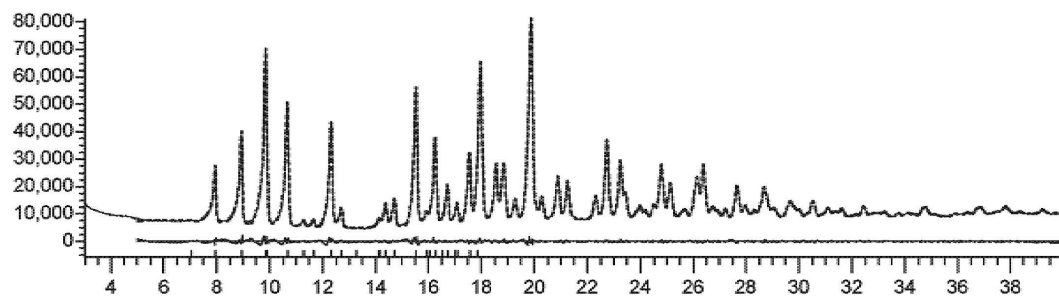
도면13



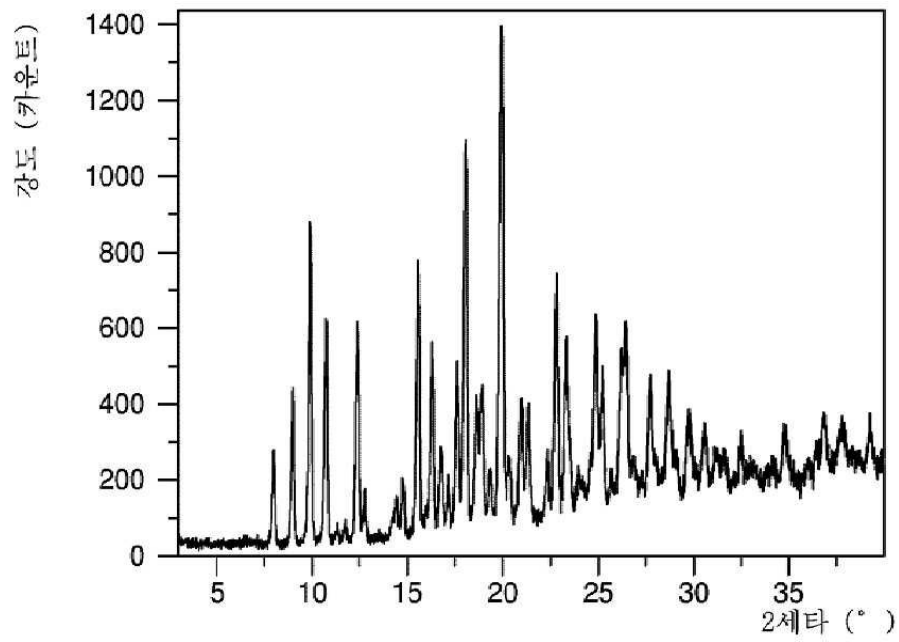
도면14



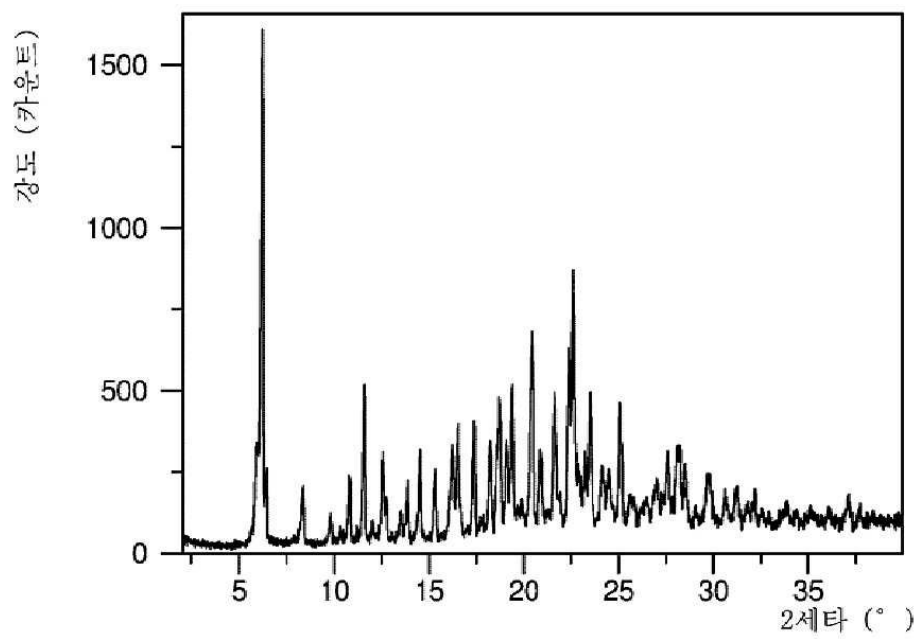
도면15



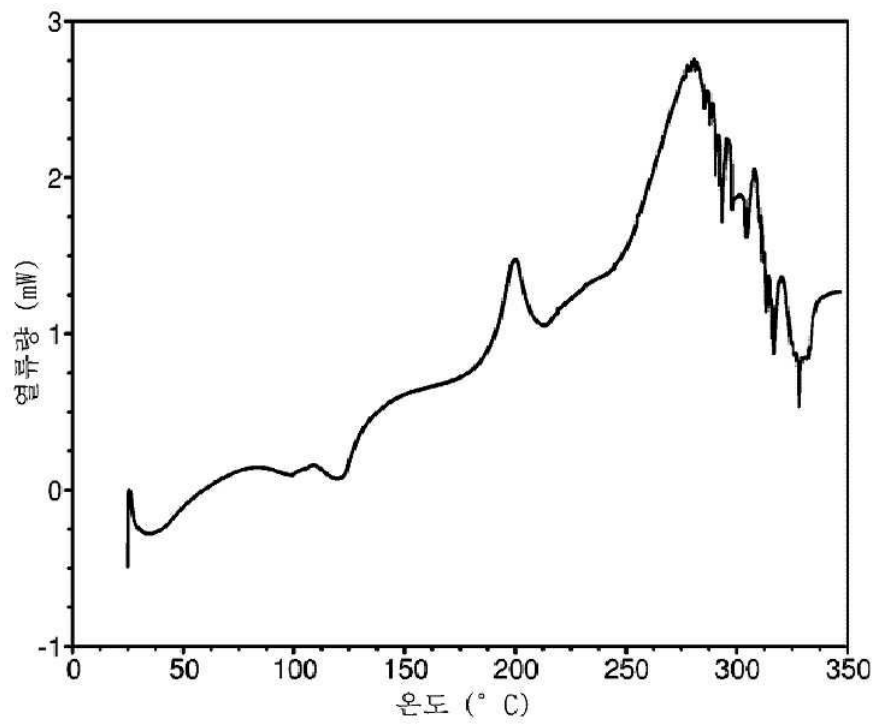
도면16



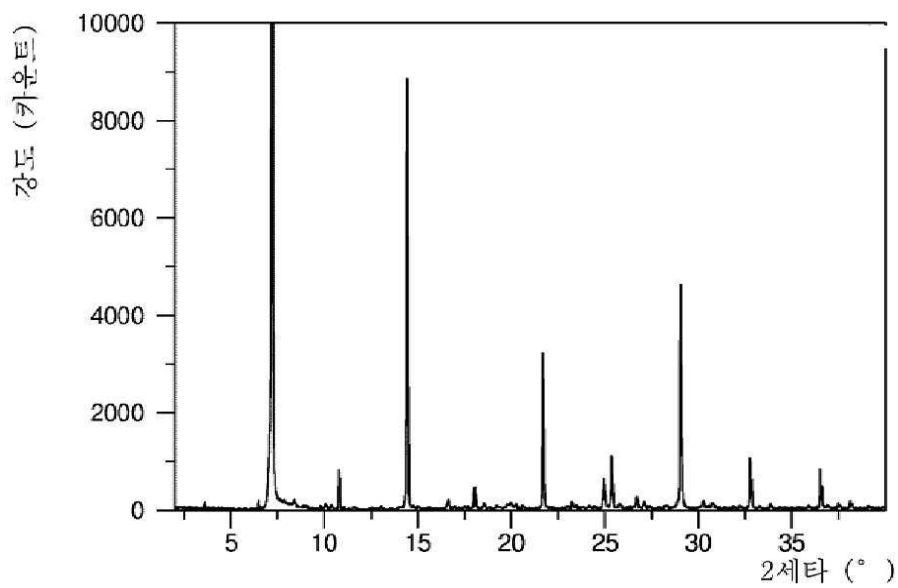
도면17



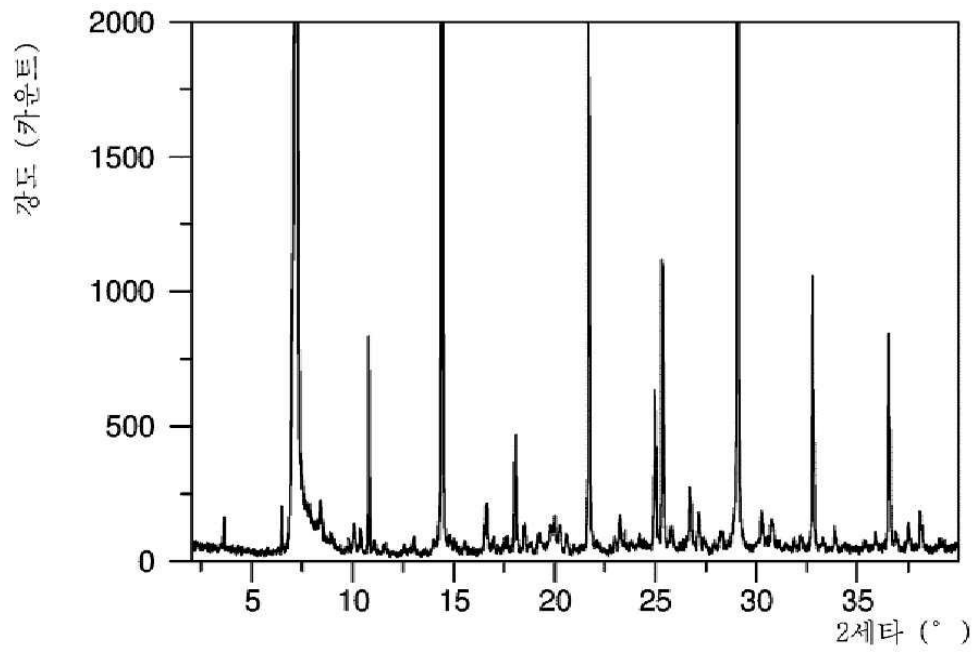
도면18



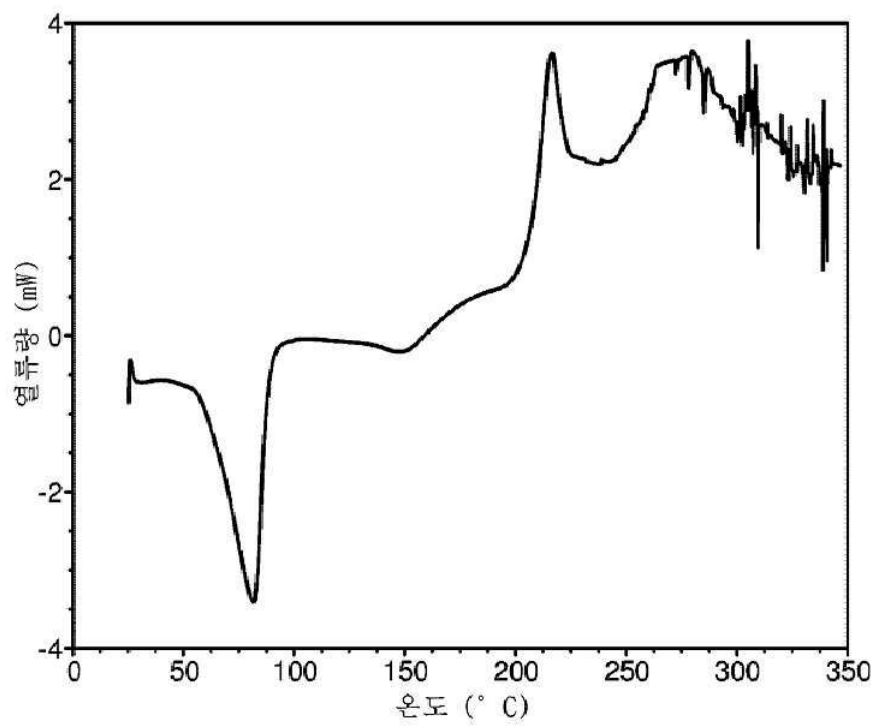
도면19



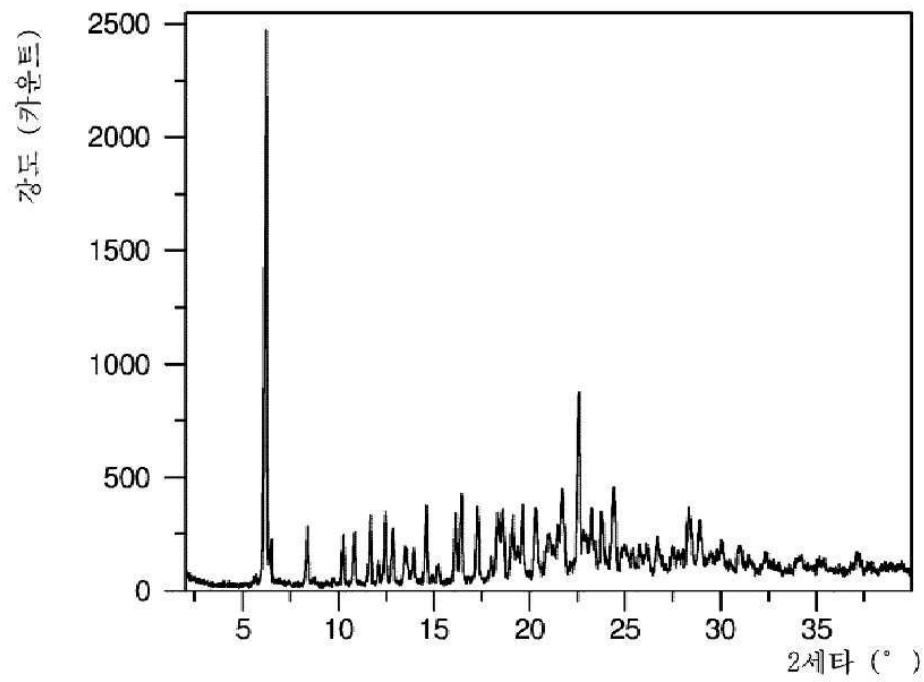
도면20



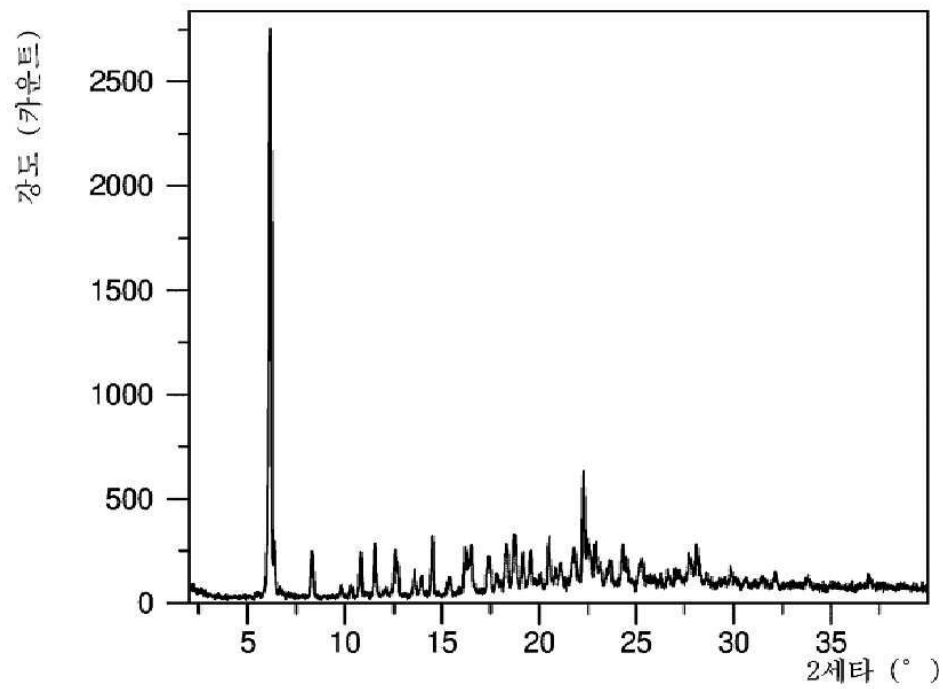
도면21



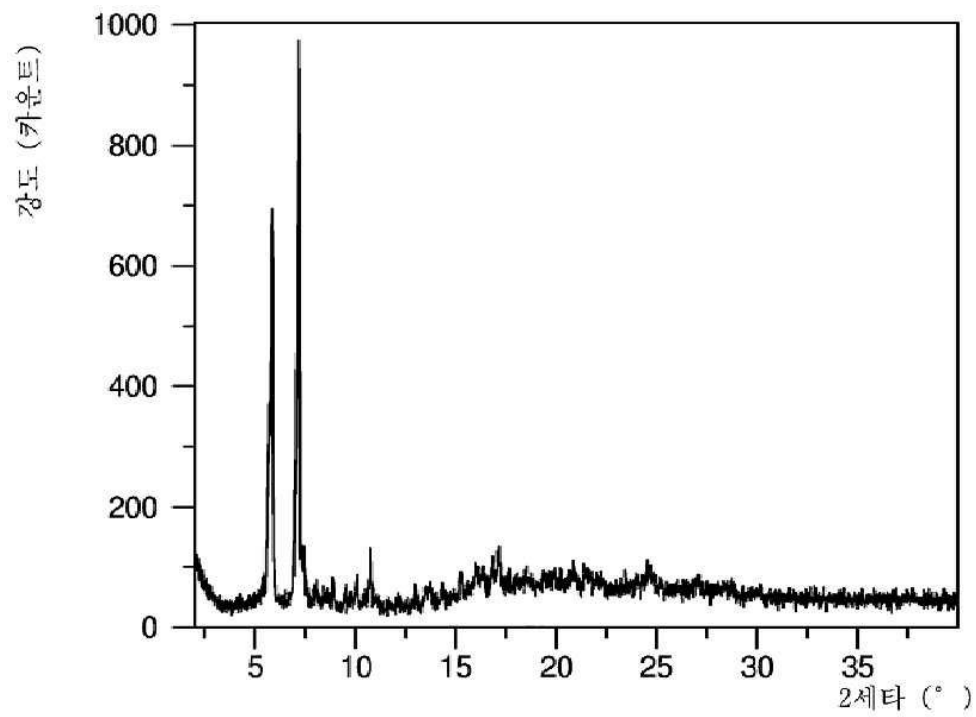
도면22



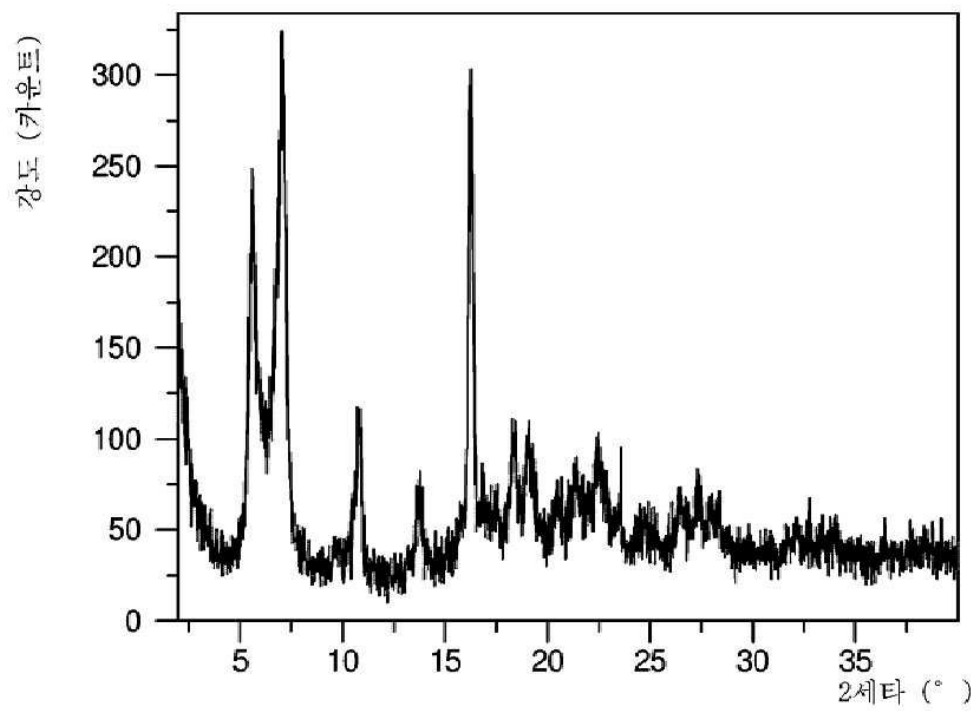
도면23



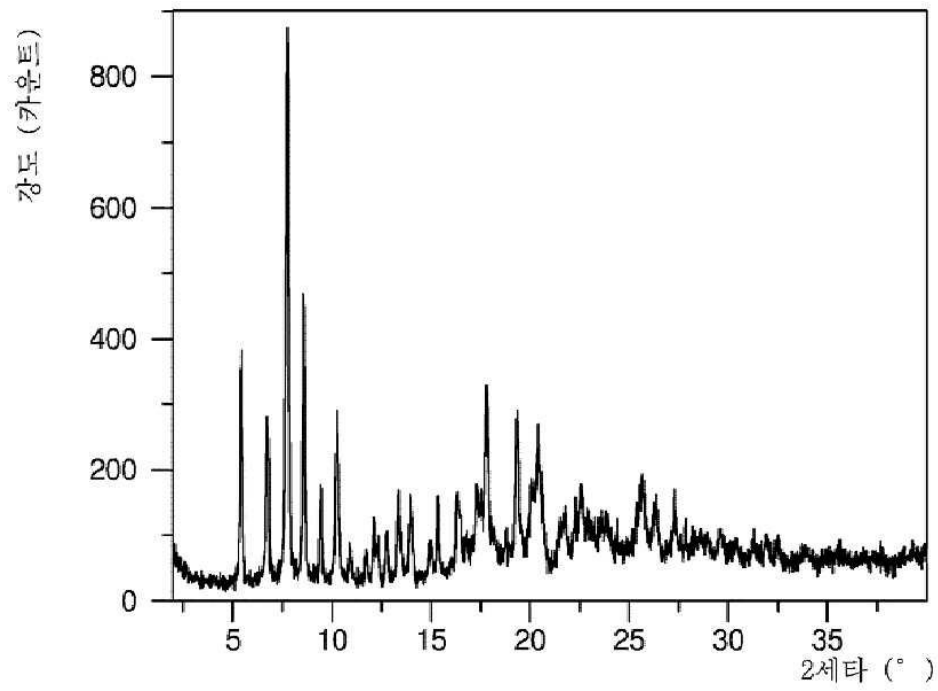
도면24



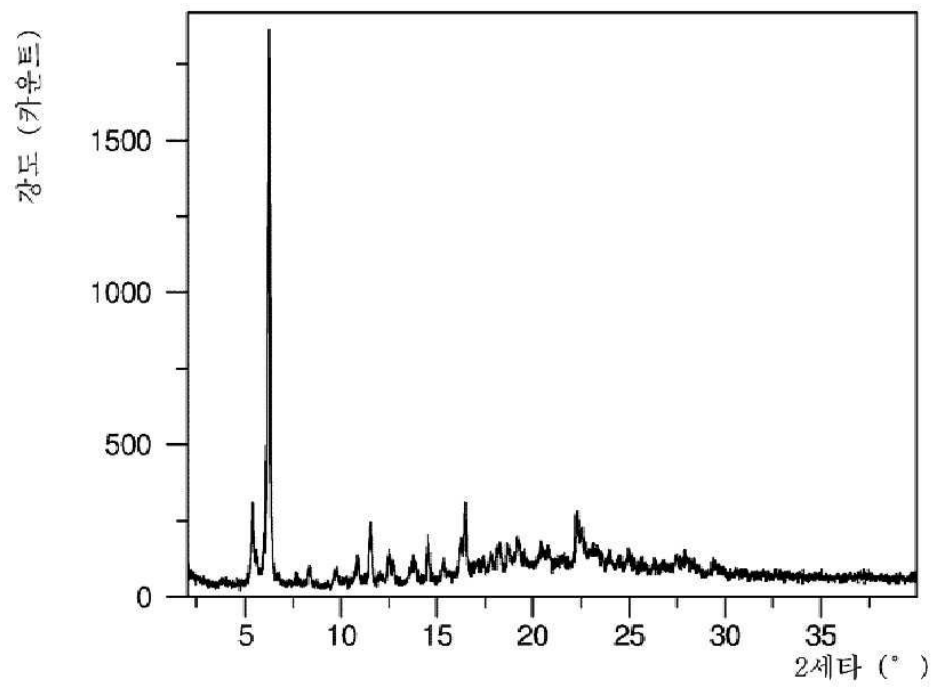
도면25



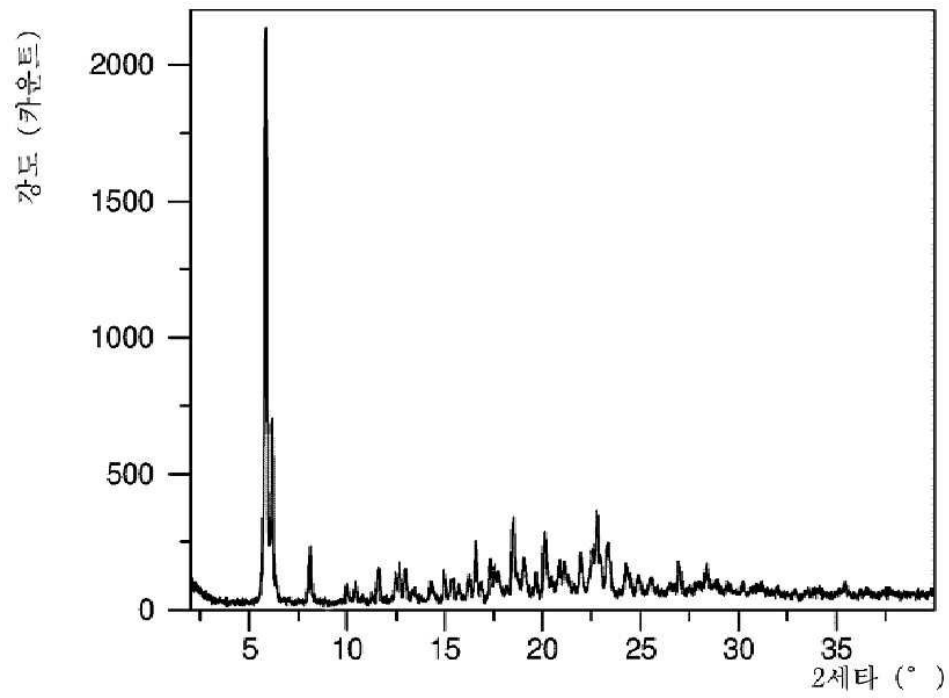
도면26



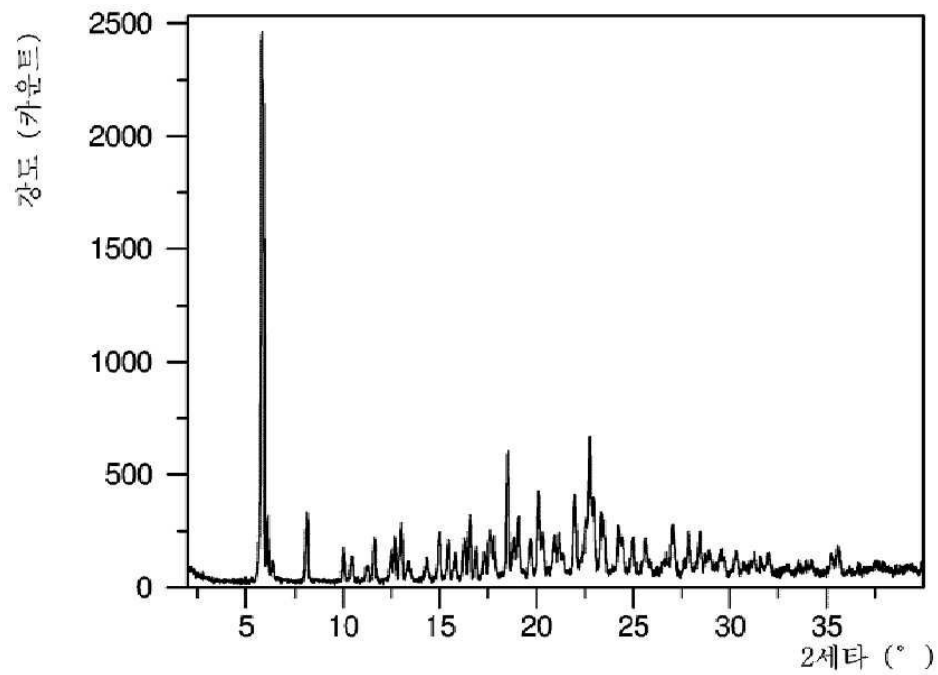
도면27



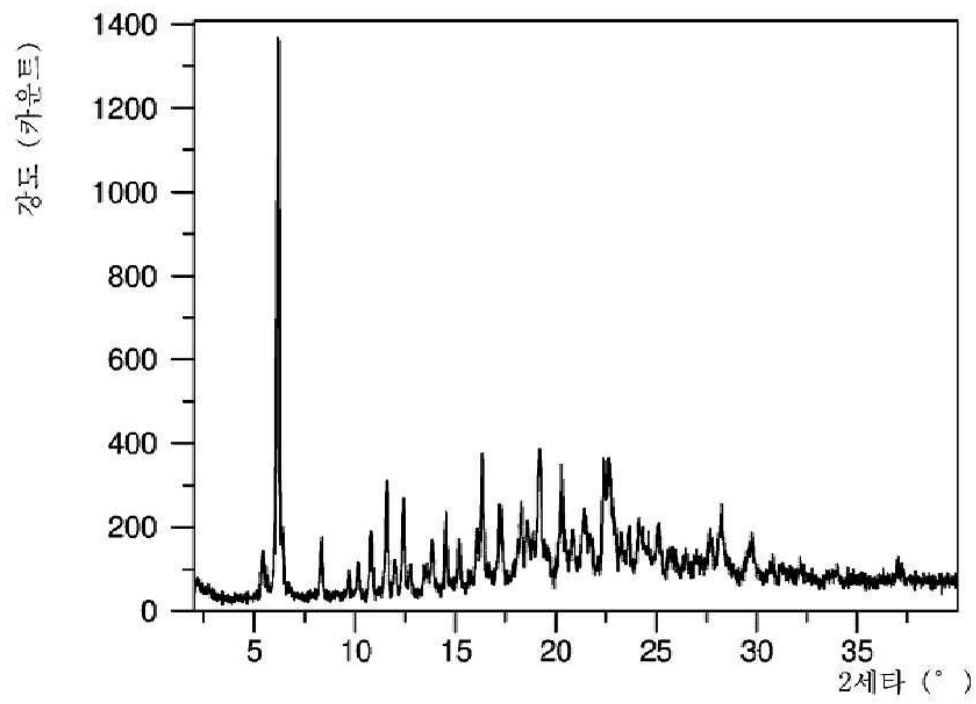
도면28



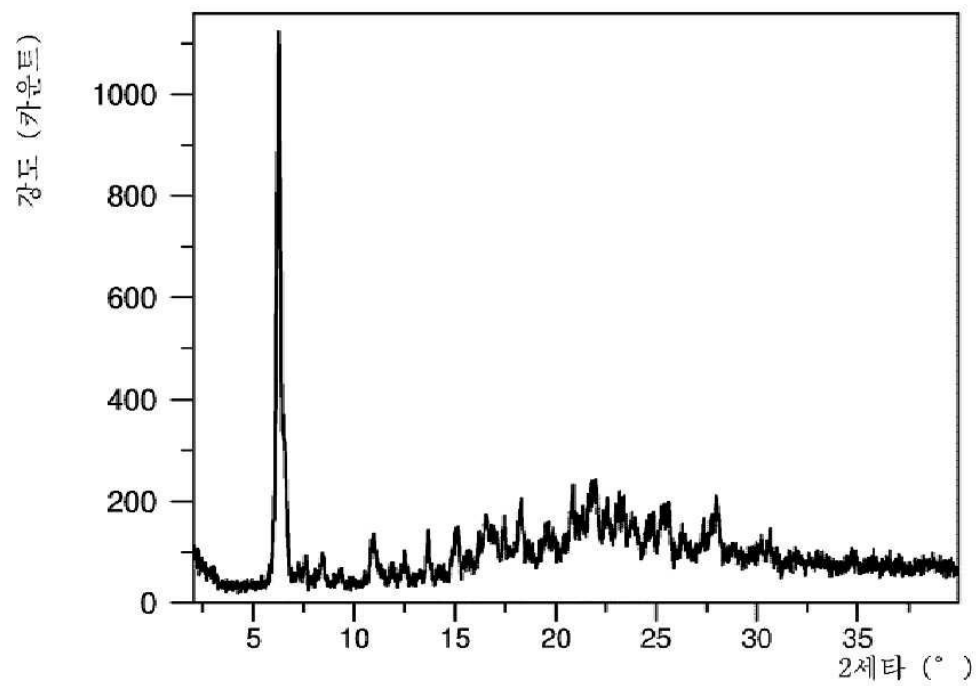
도면29



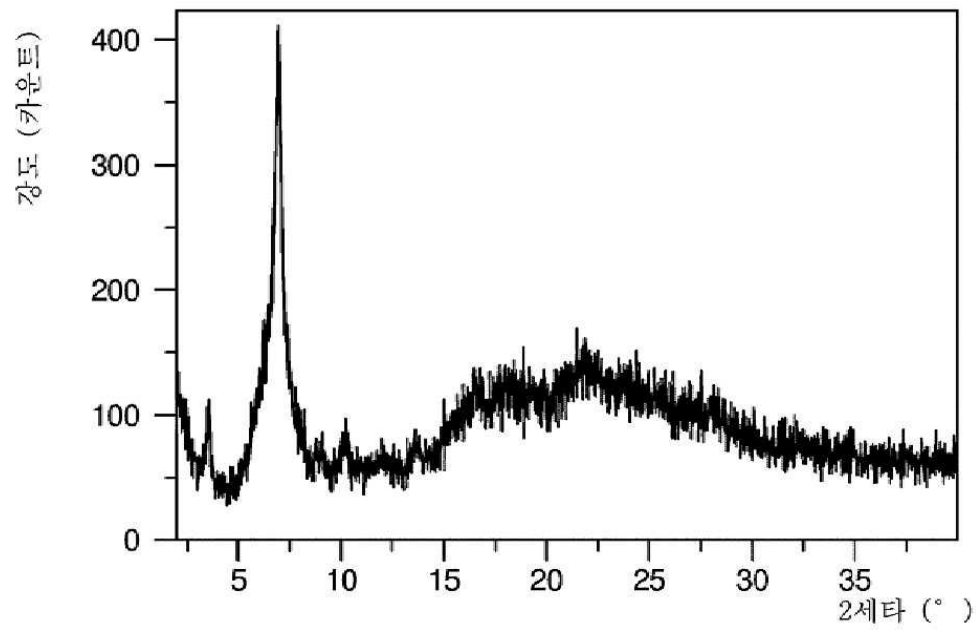
도면30



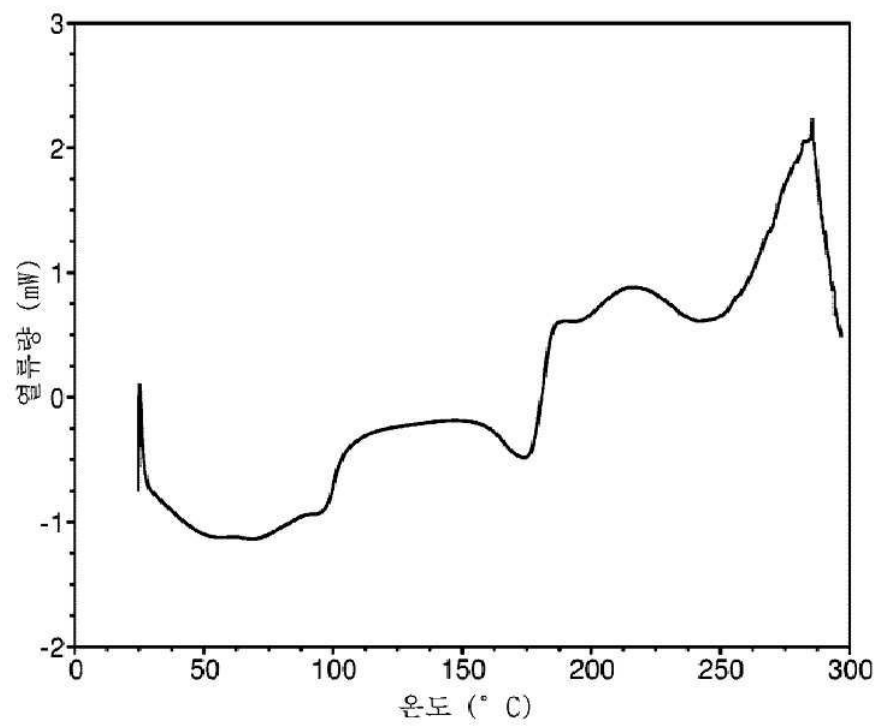
도면31



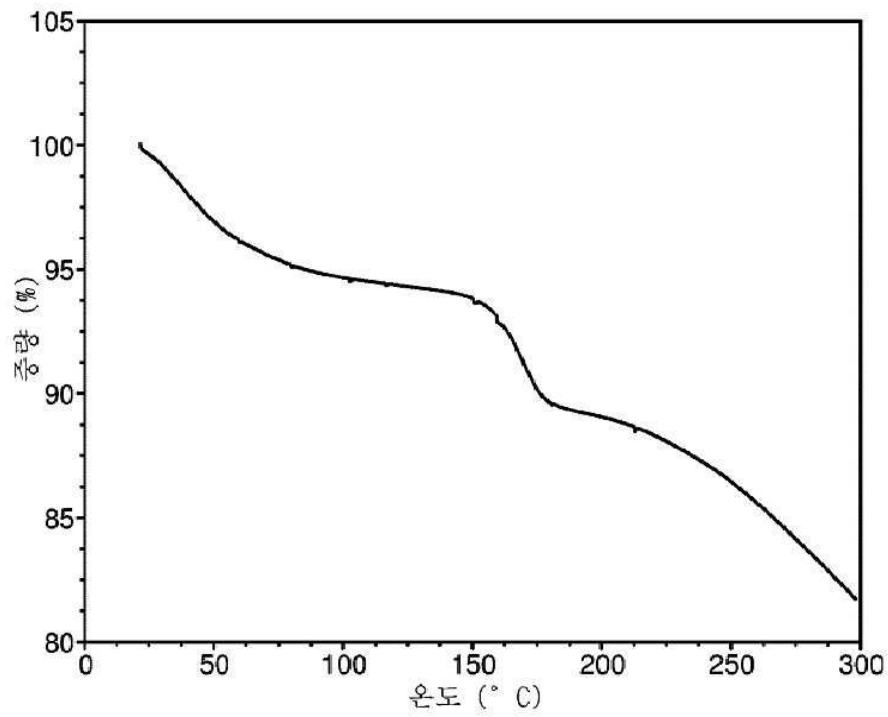
도면32



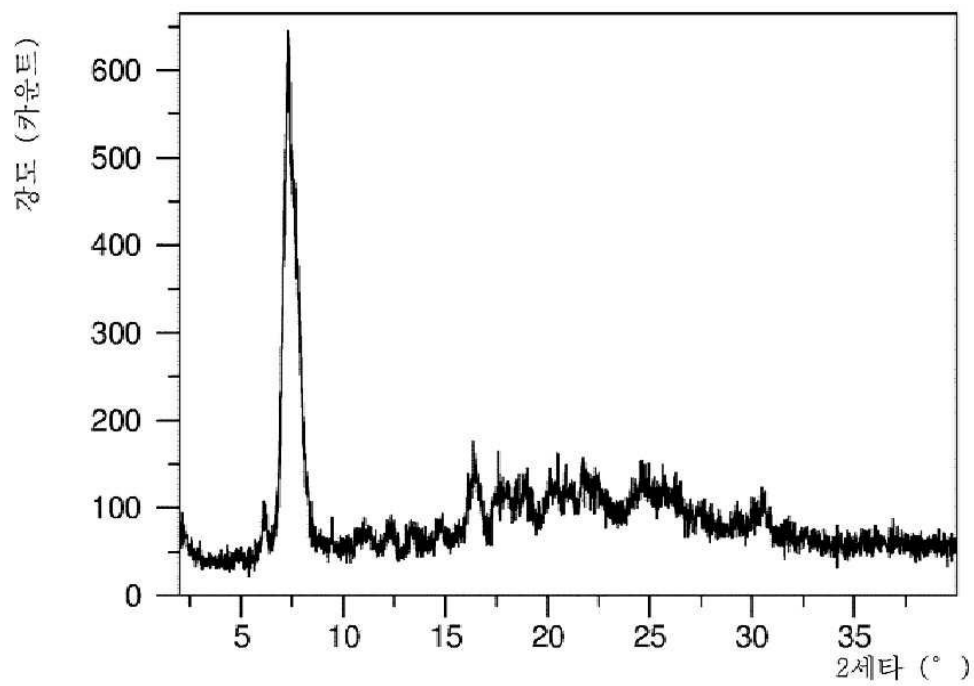
도면33



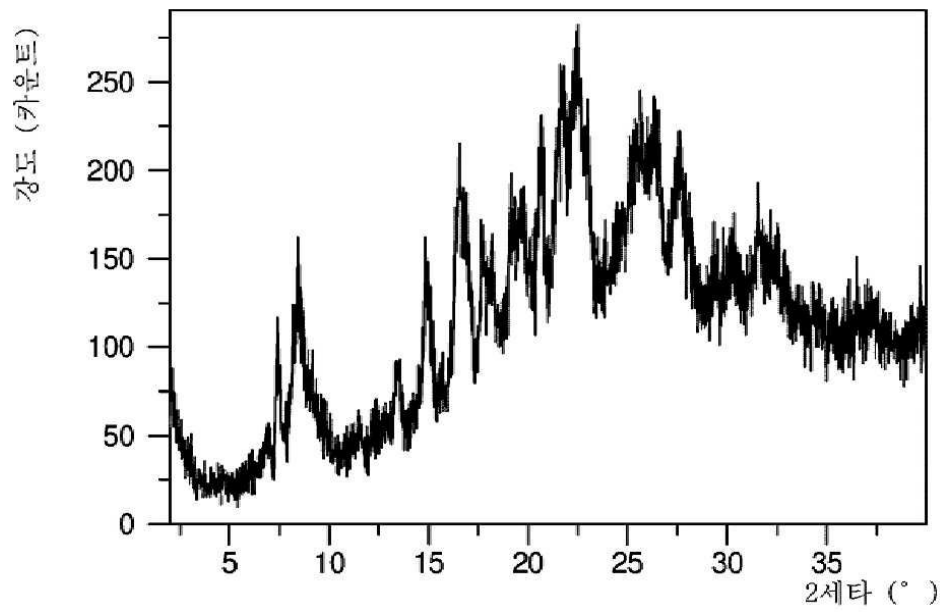
도면34



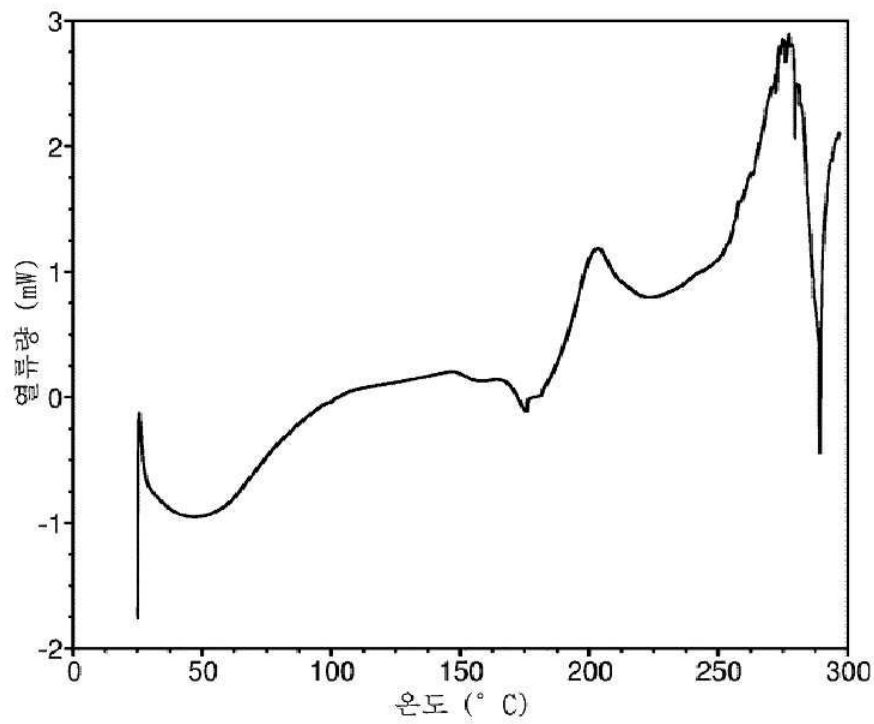
도면35



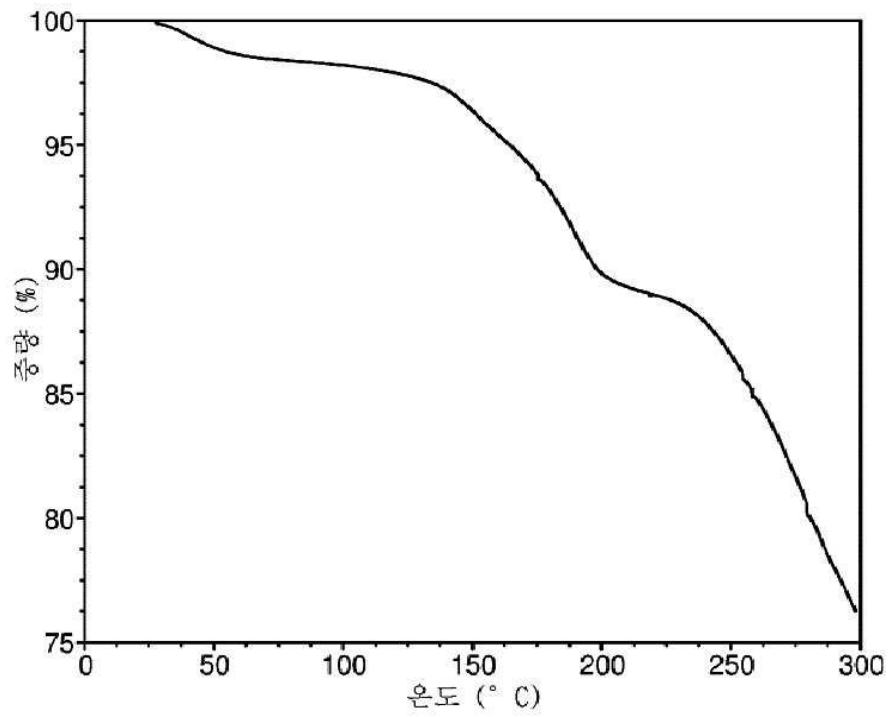
도면36



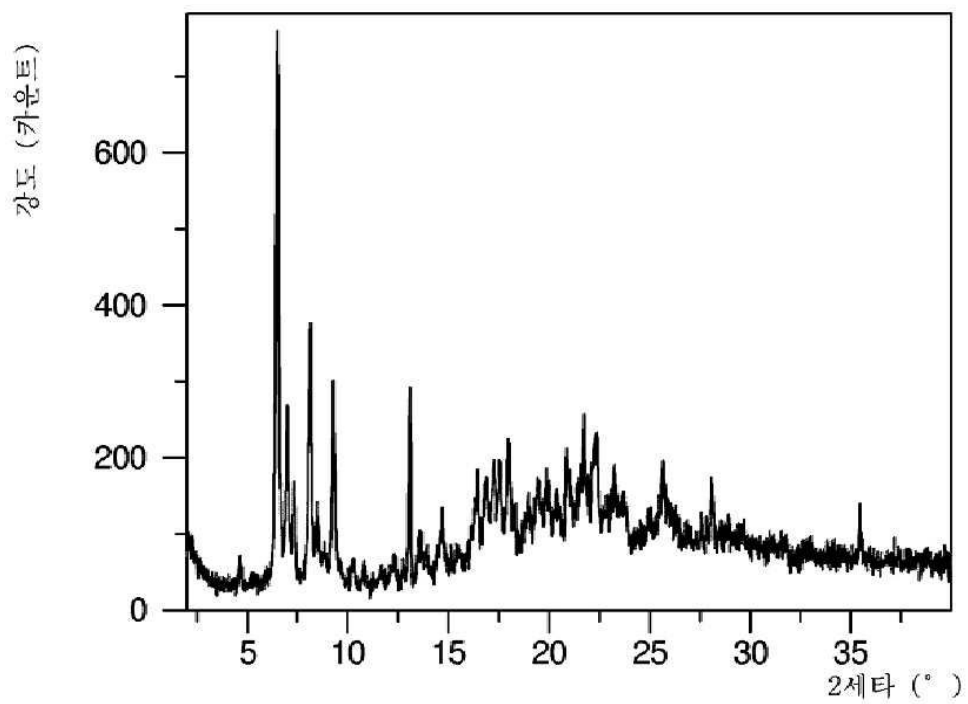
도면37



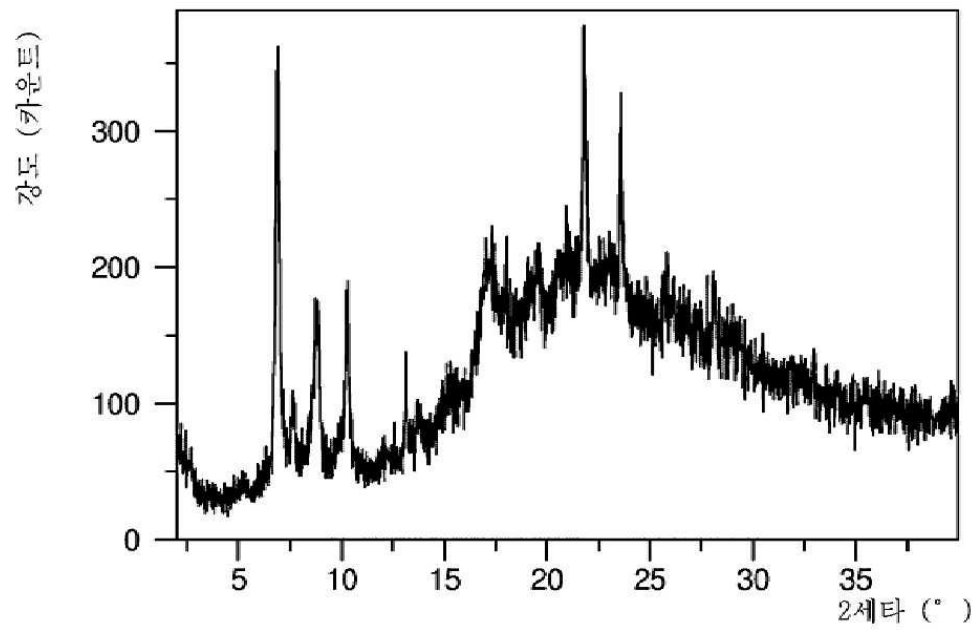
도면38



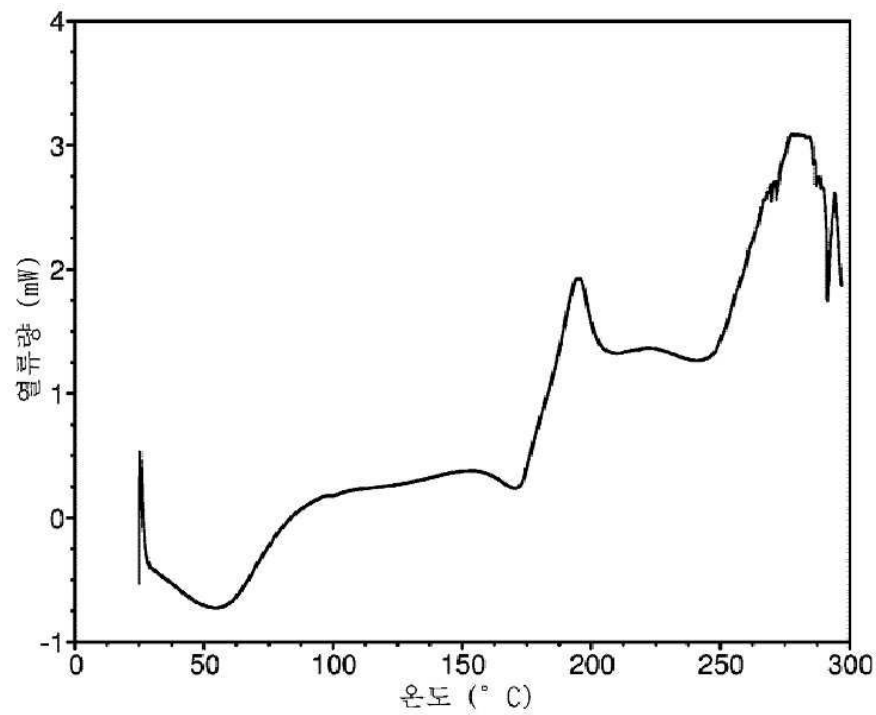
도면39



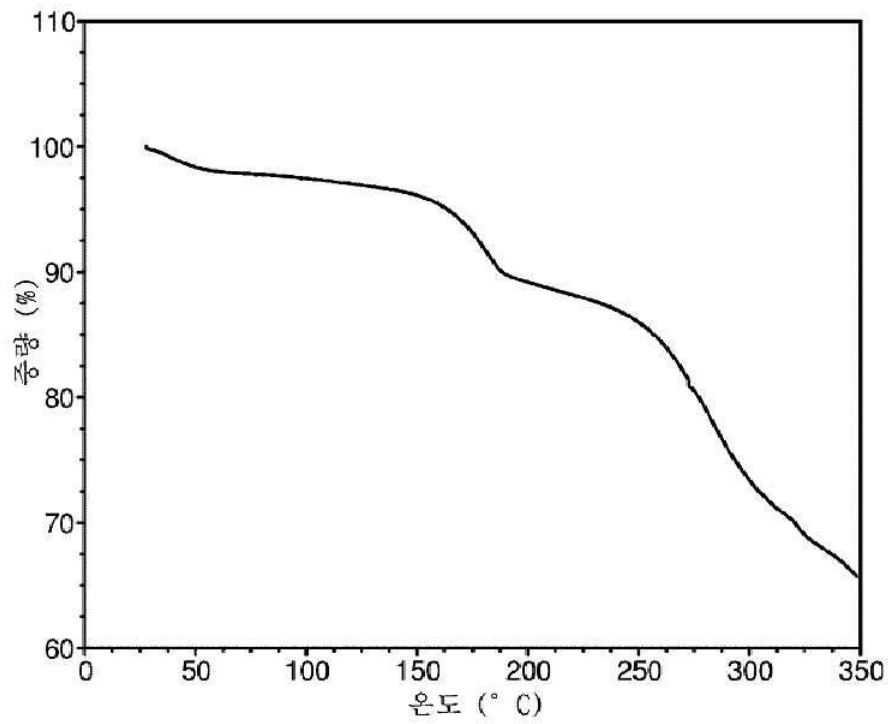
도면40



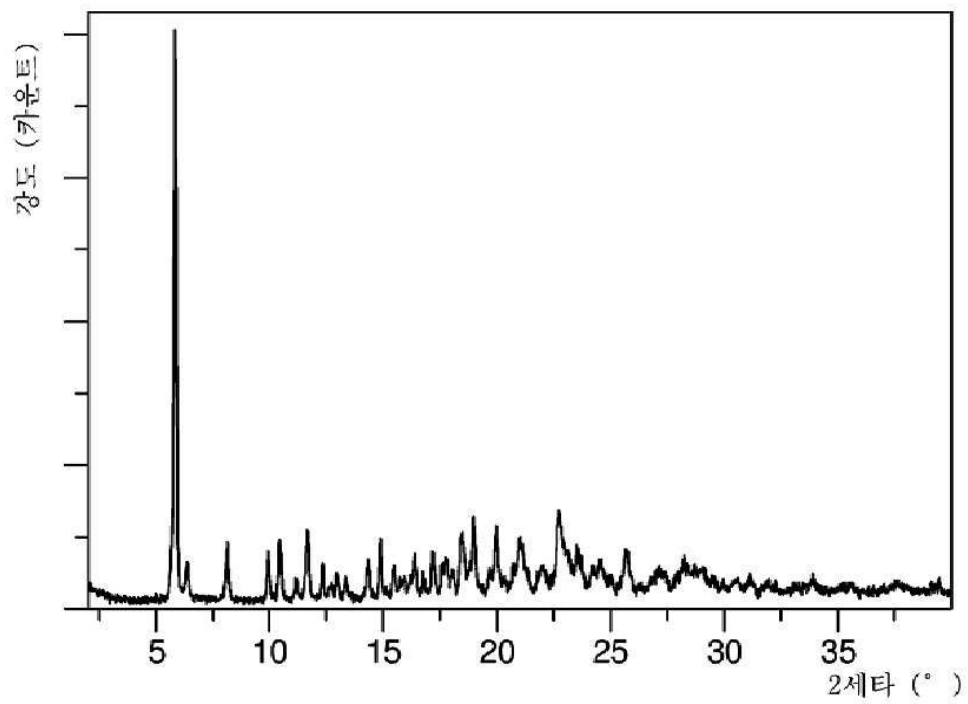
도면41



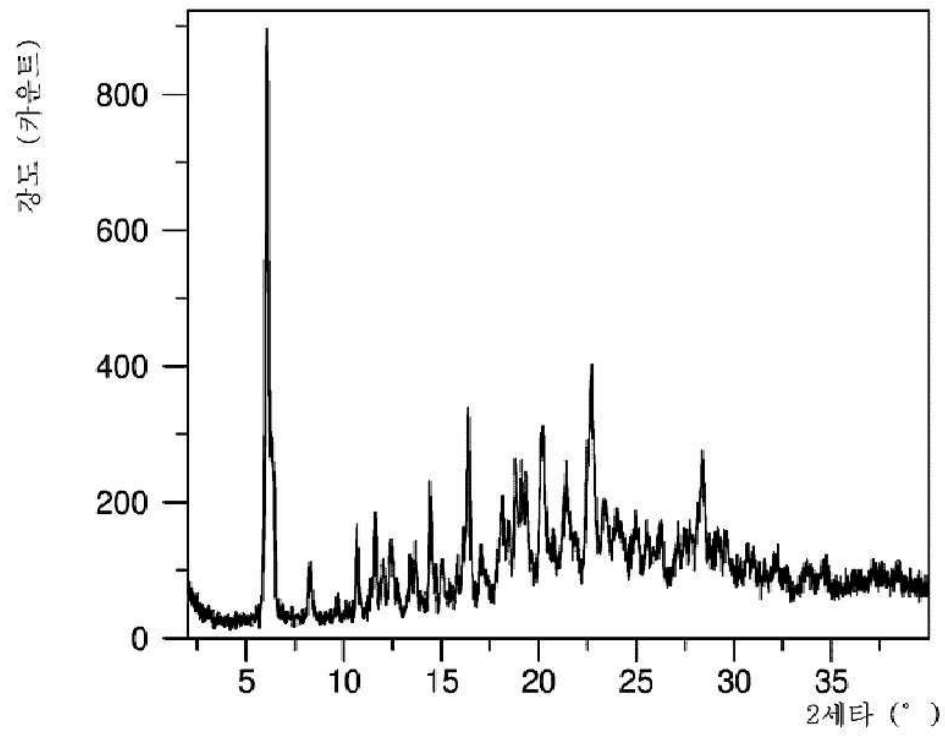
도면42



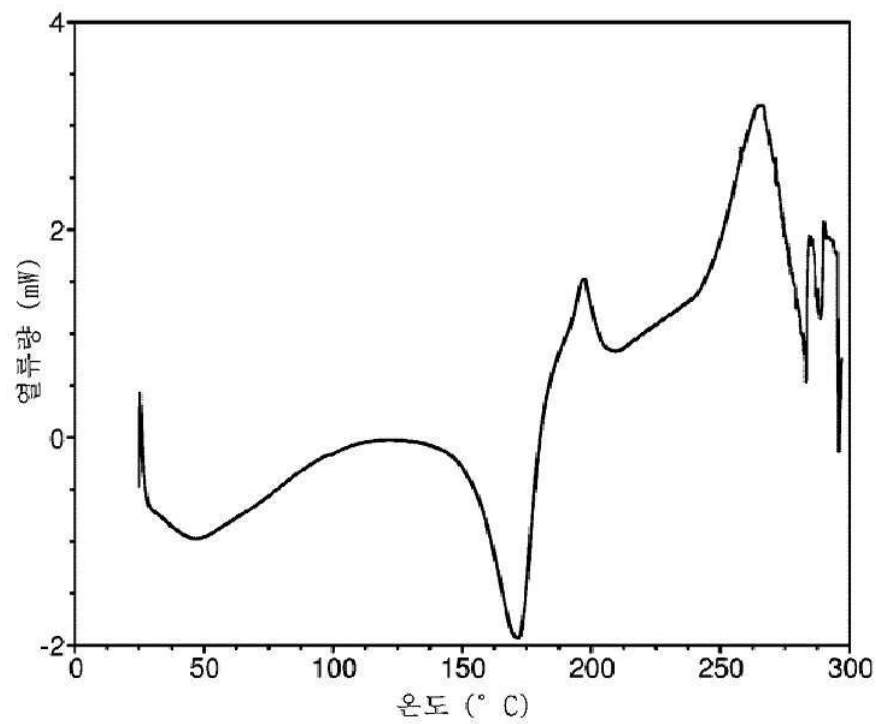
도면43



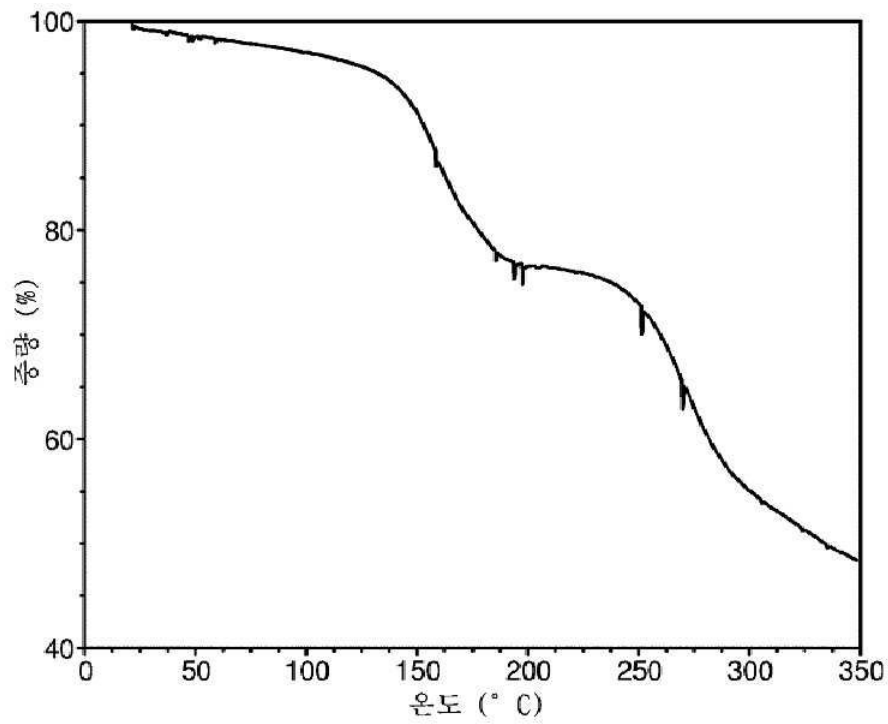
도면44



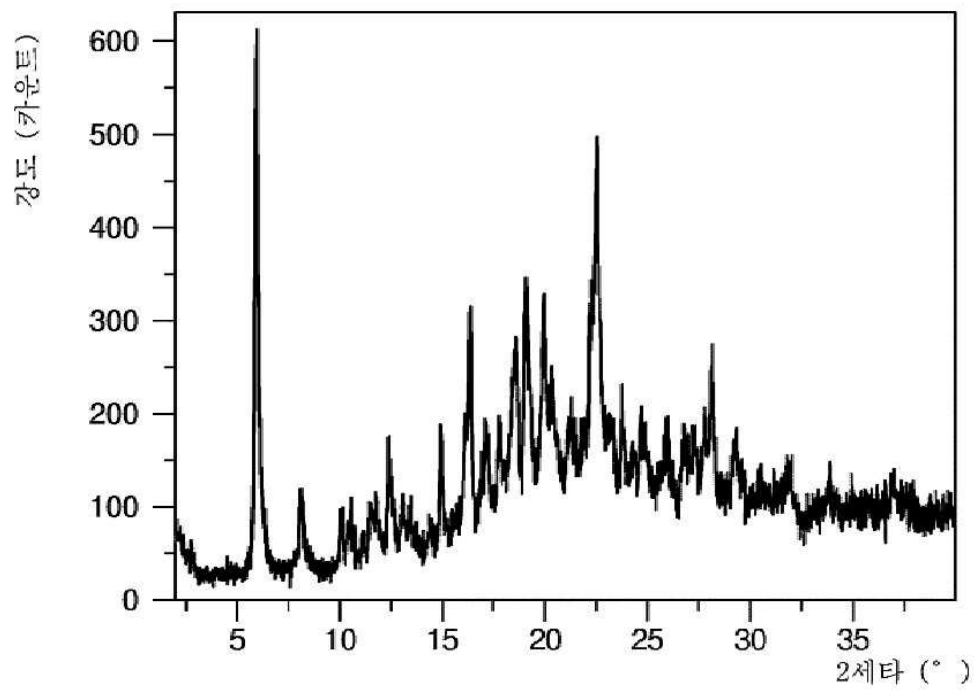
도면45



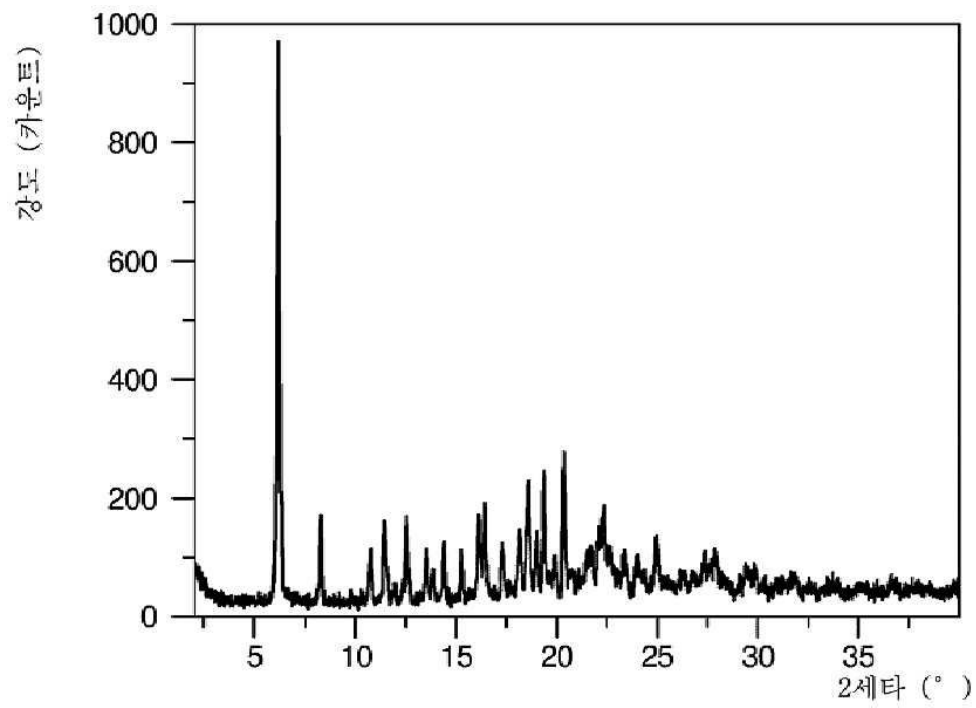
도면46



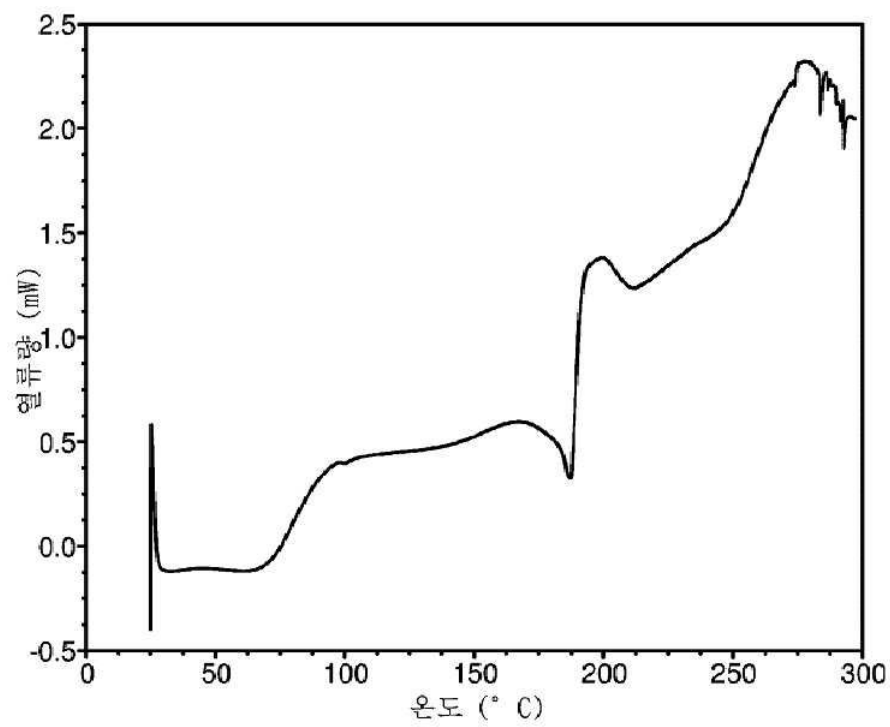
도면47



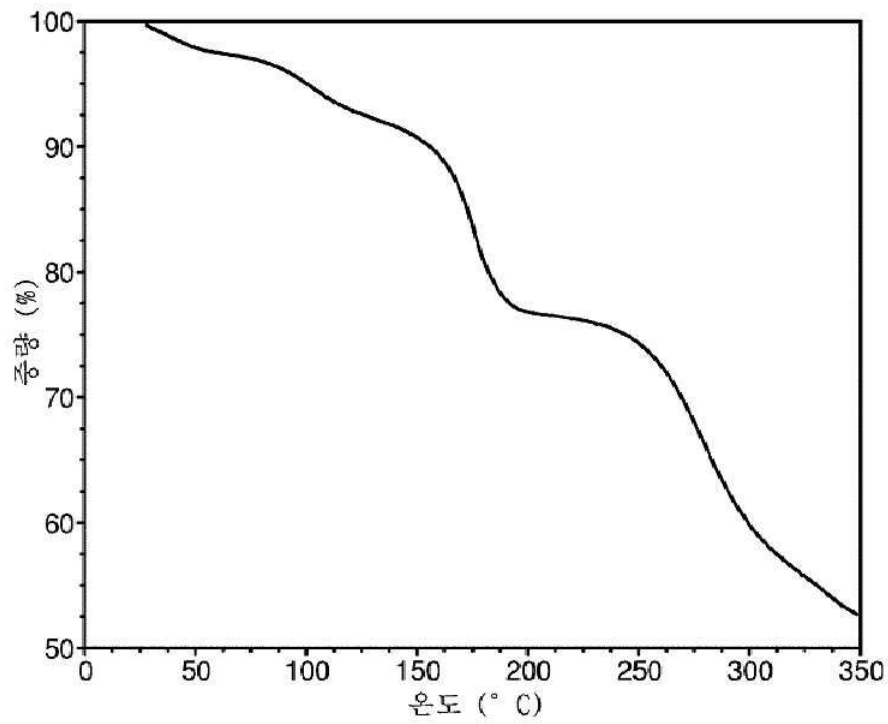
도면48



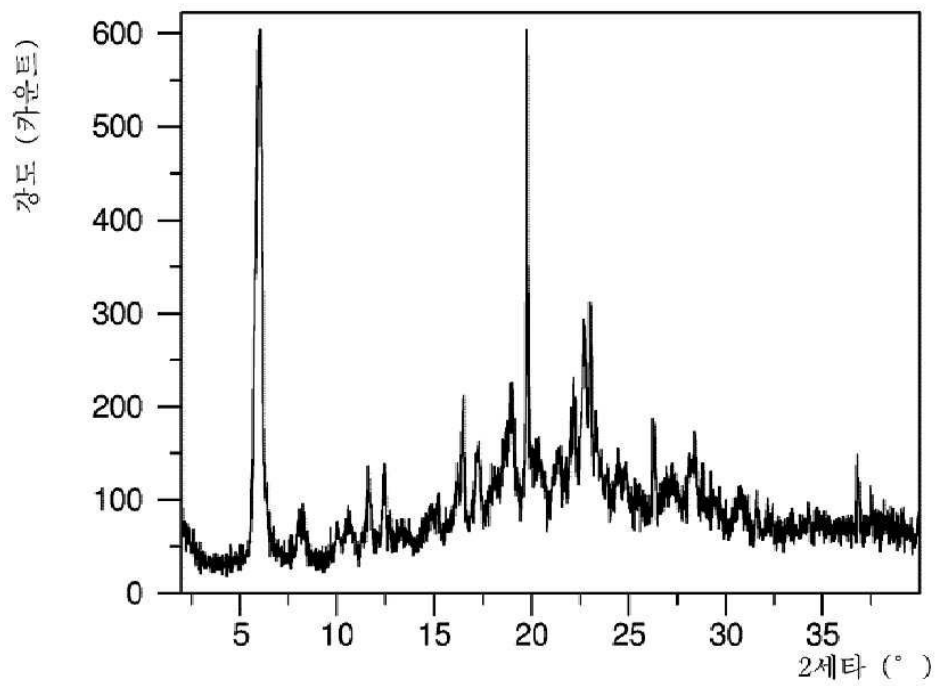
도면49



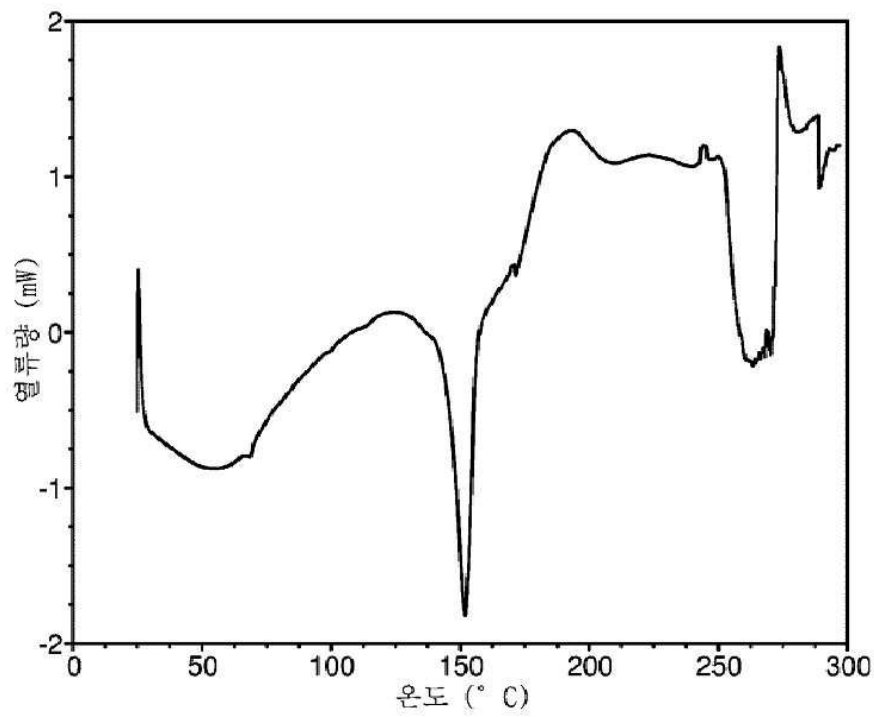
도면50



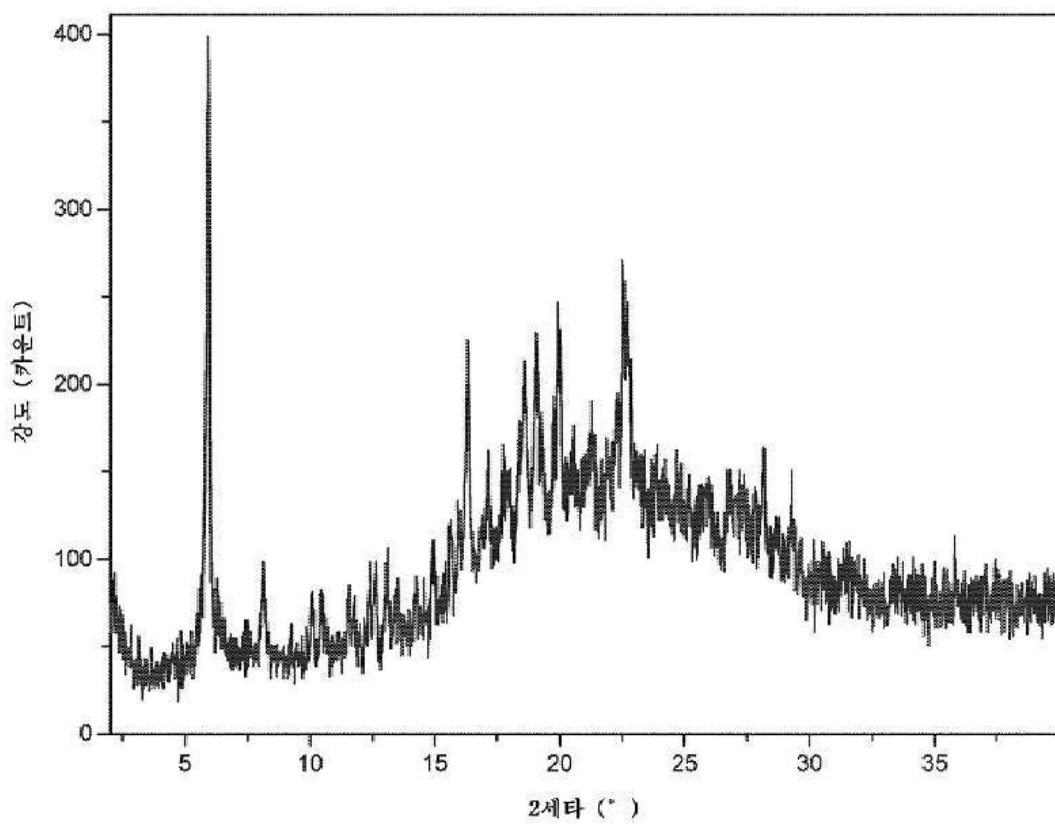
도면51



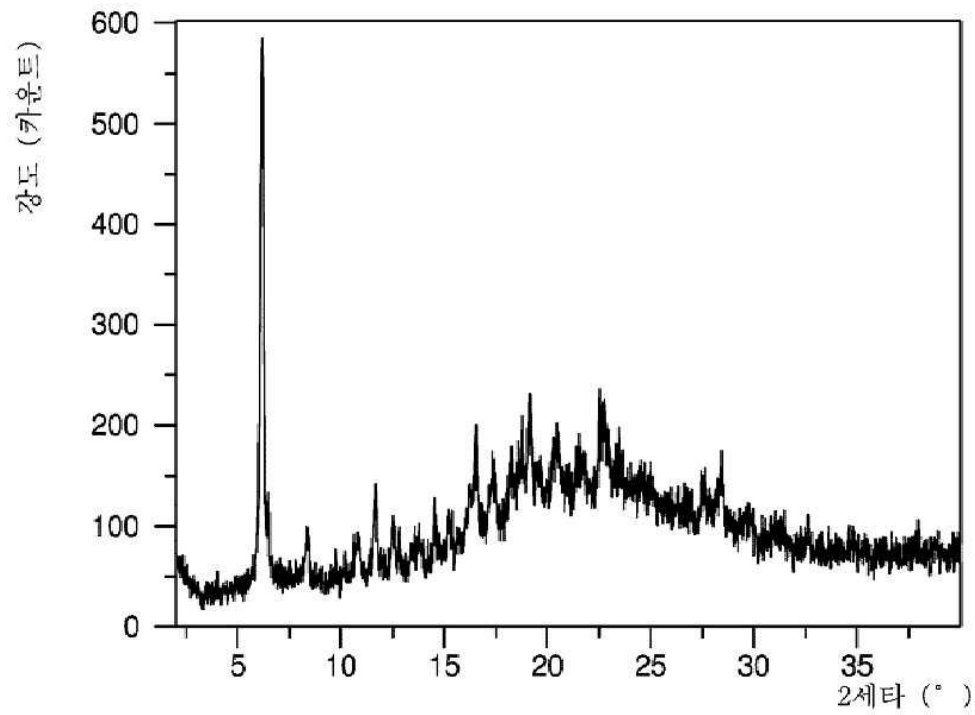
도면52



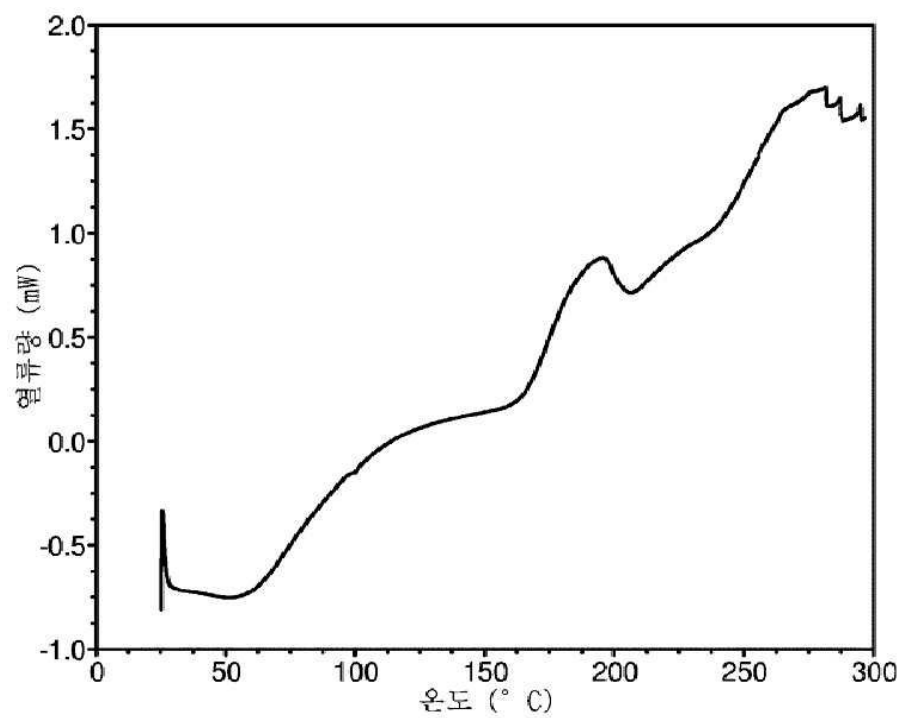
도면53



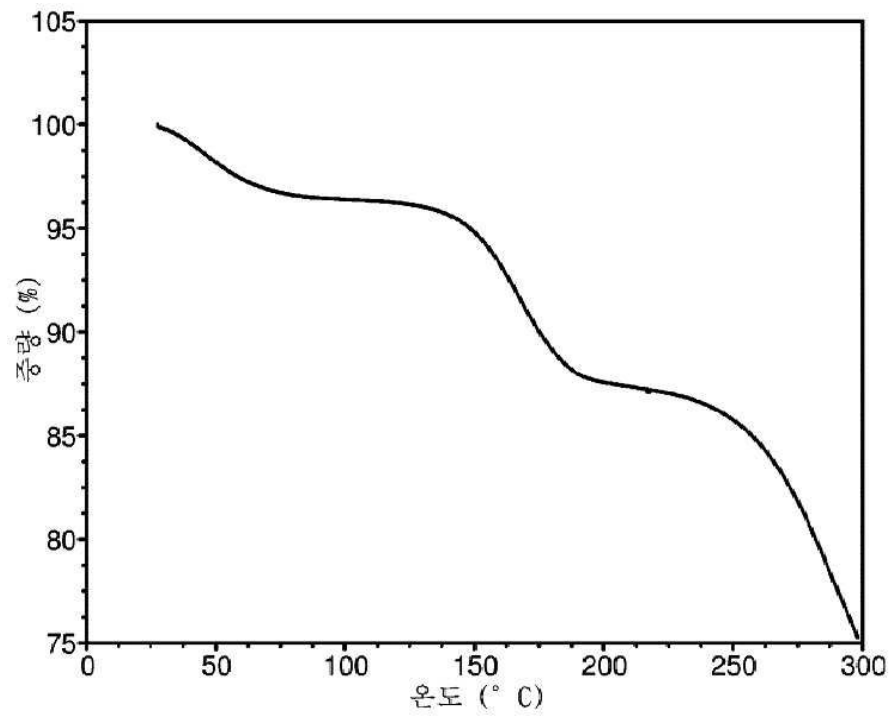
도면54



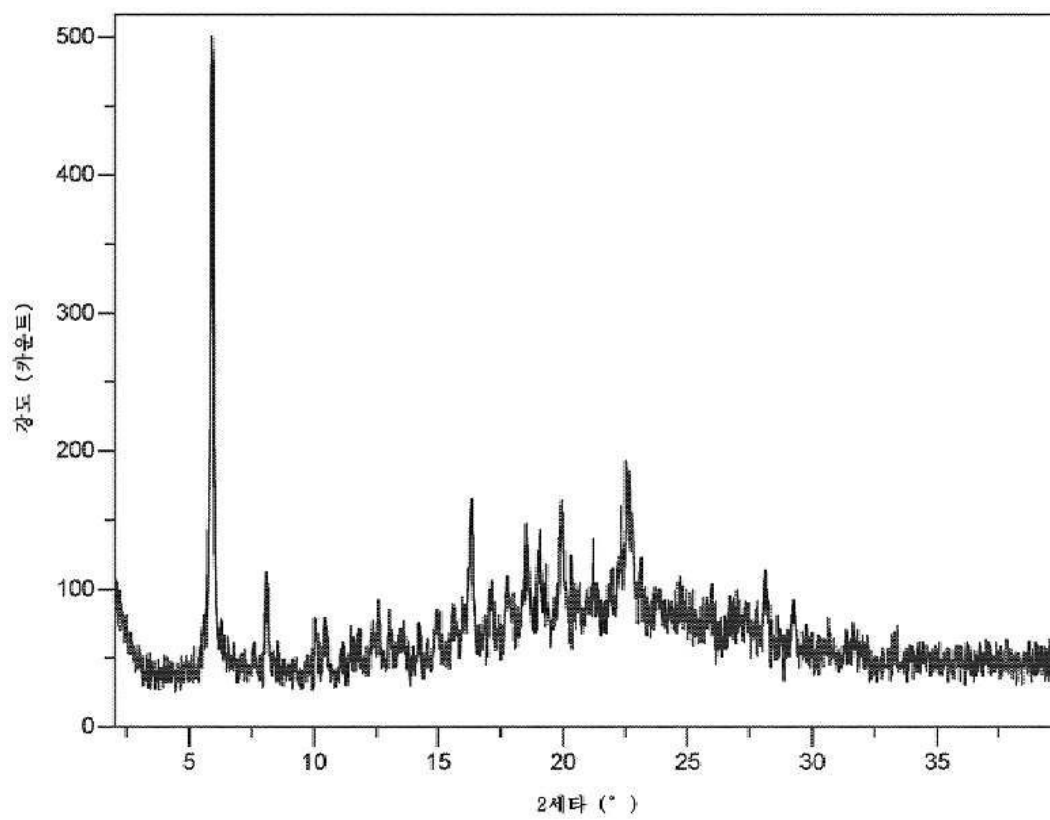
도면55



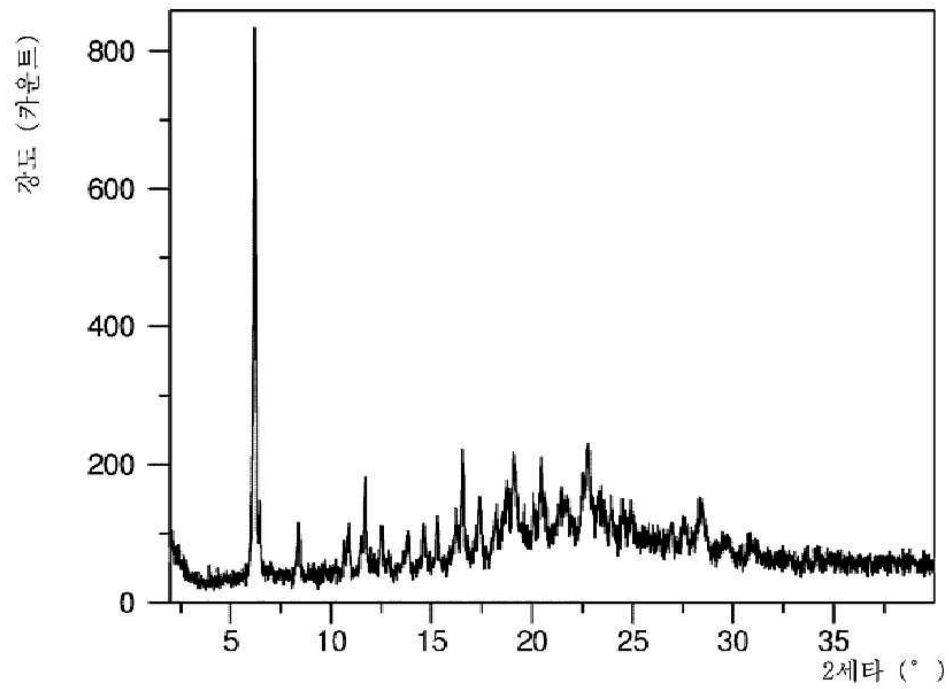
도면56



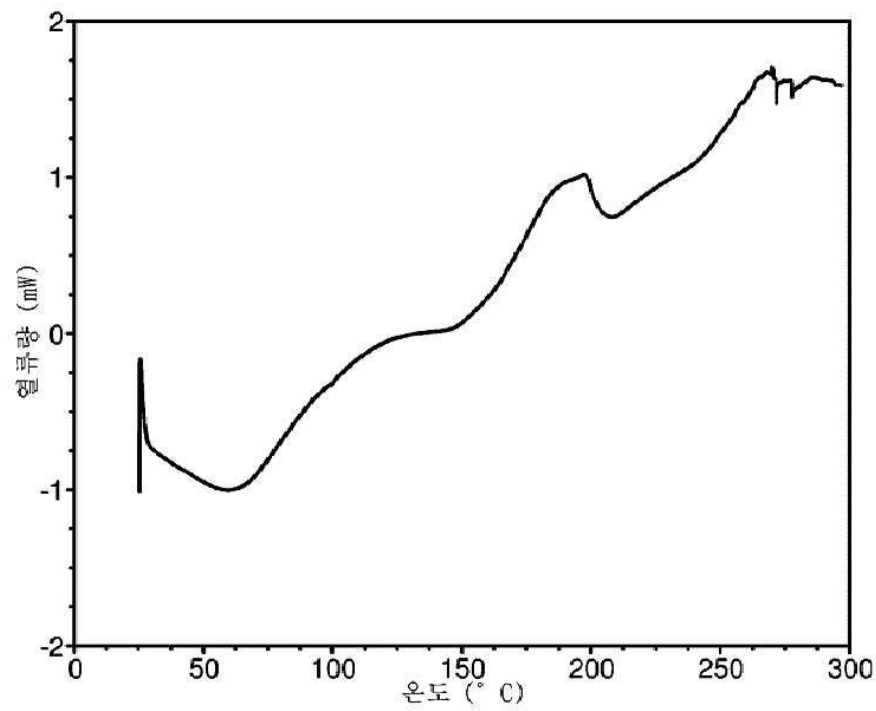
도면57



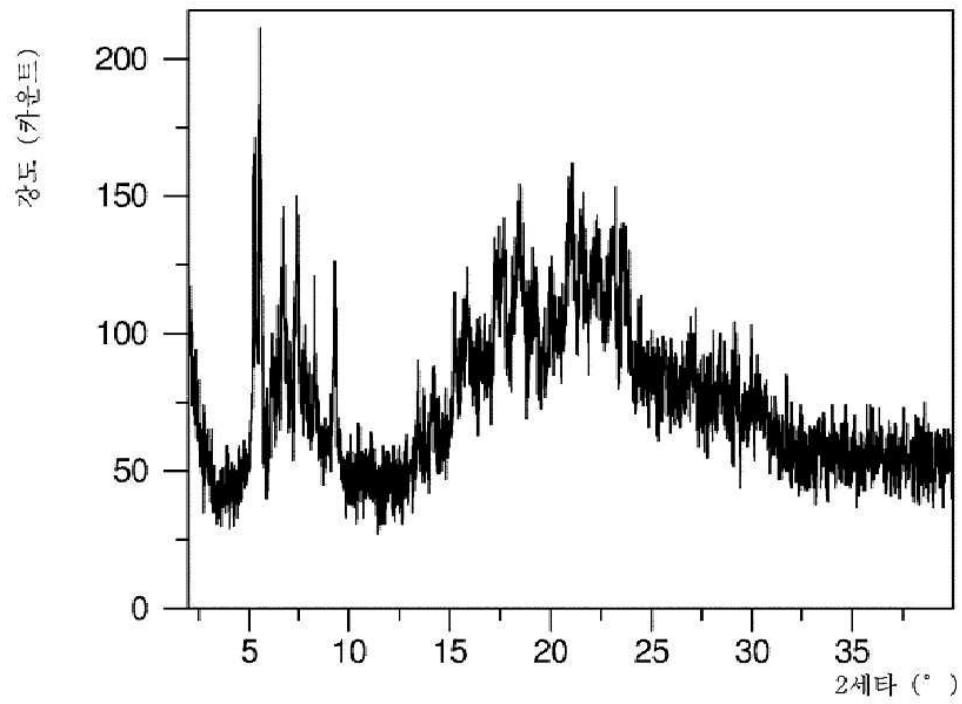
도면58



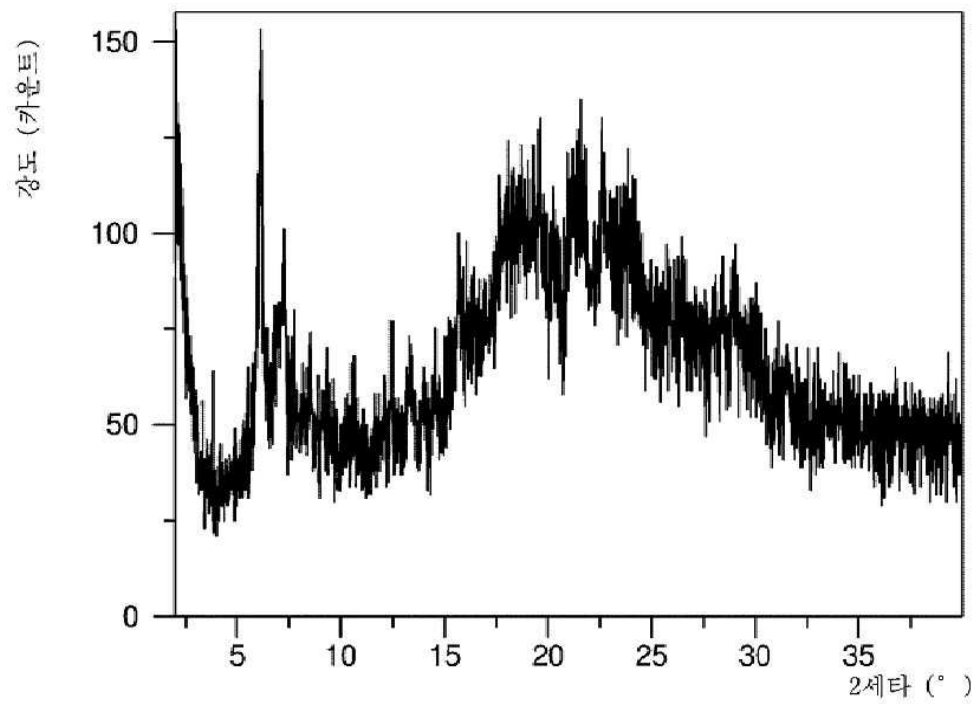
도면59



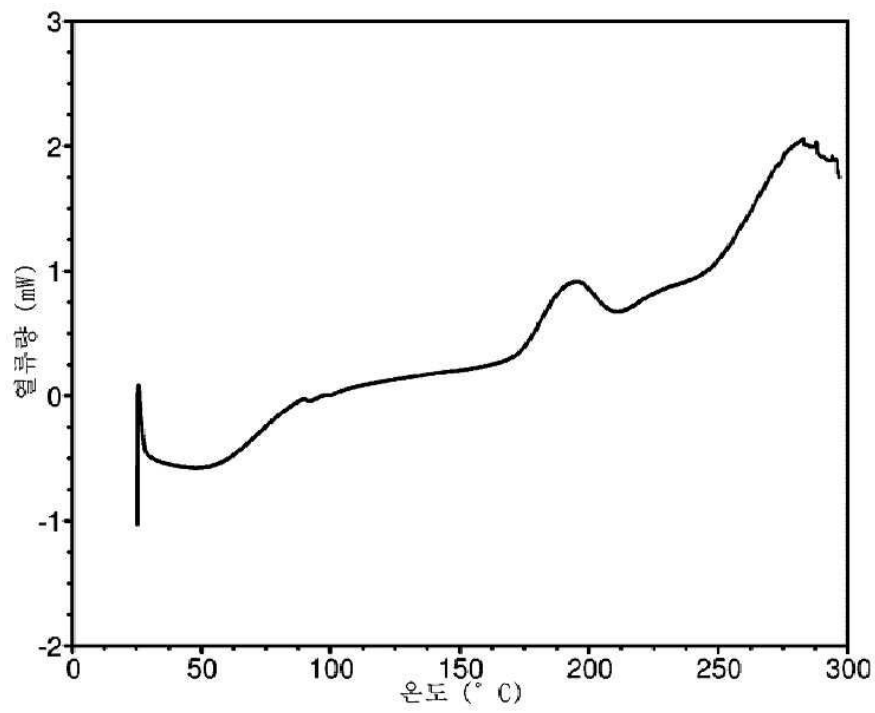
도면60



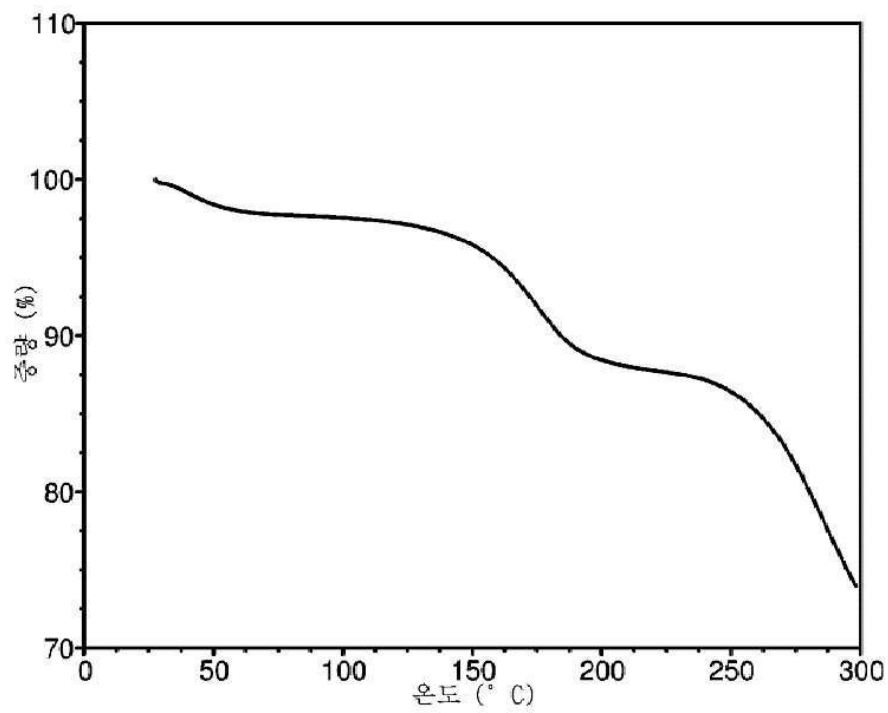
도면61



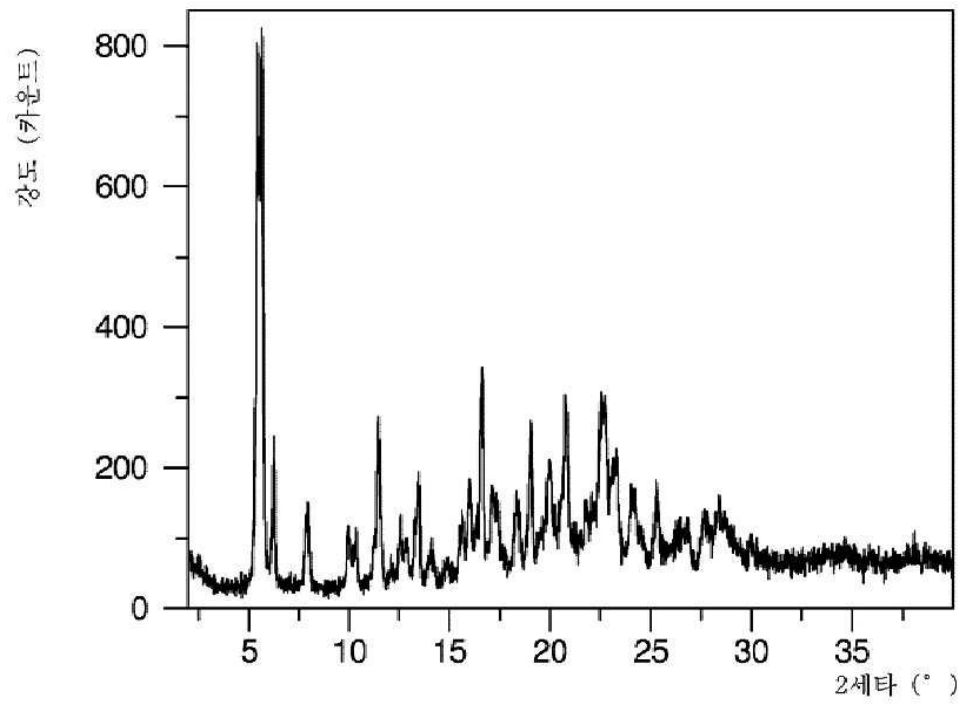
도면62



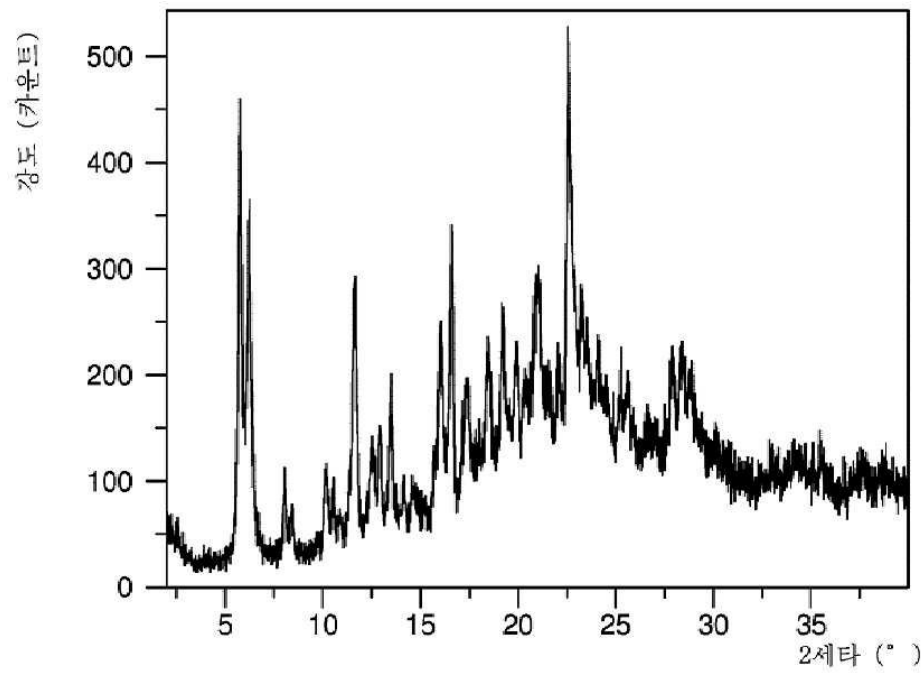
도면63



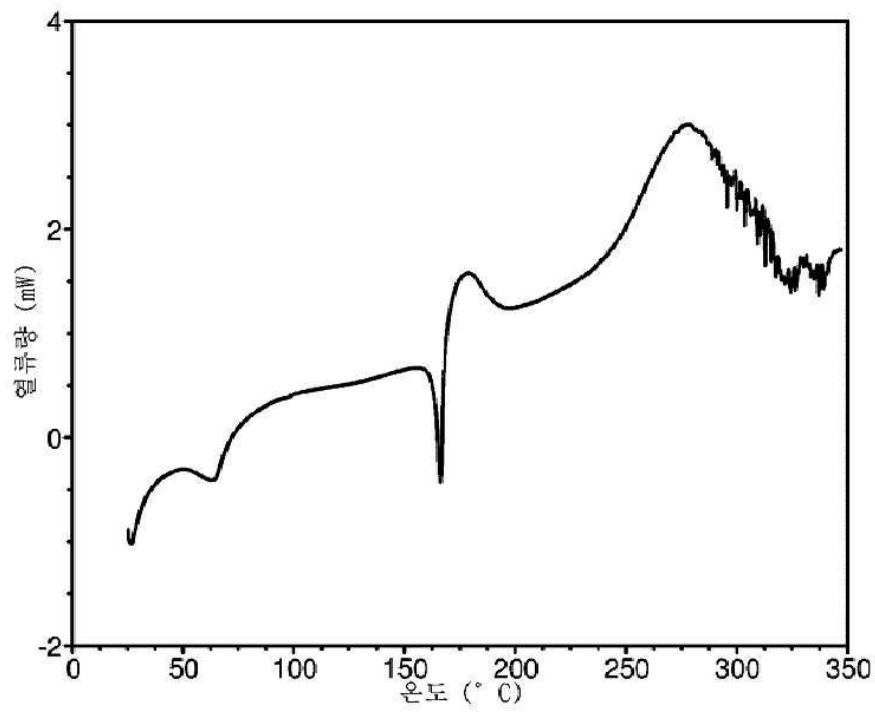
도면64



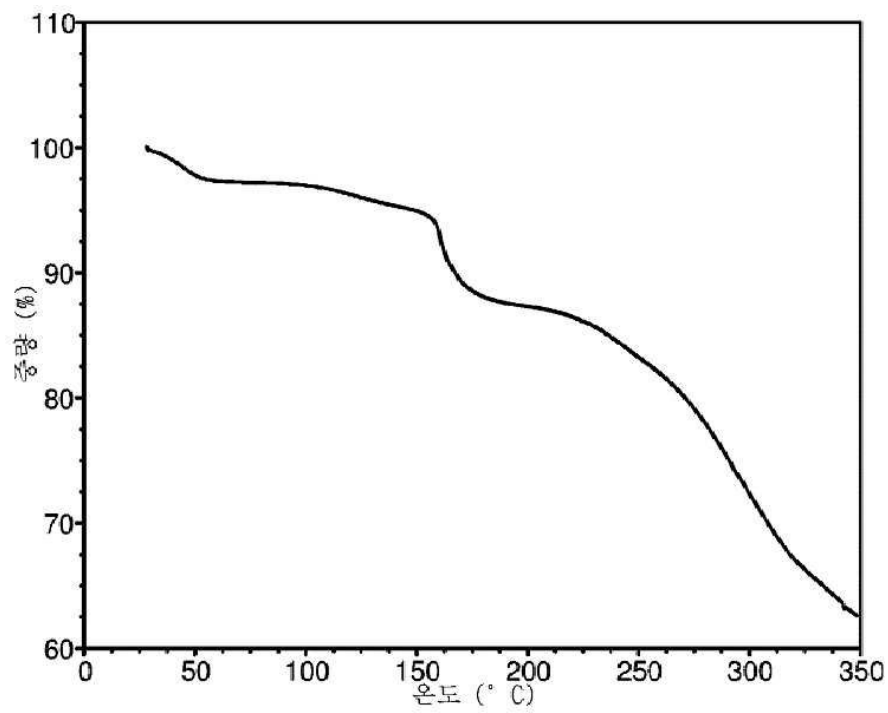
도면65



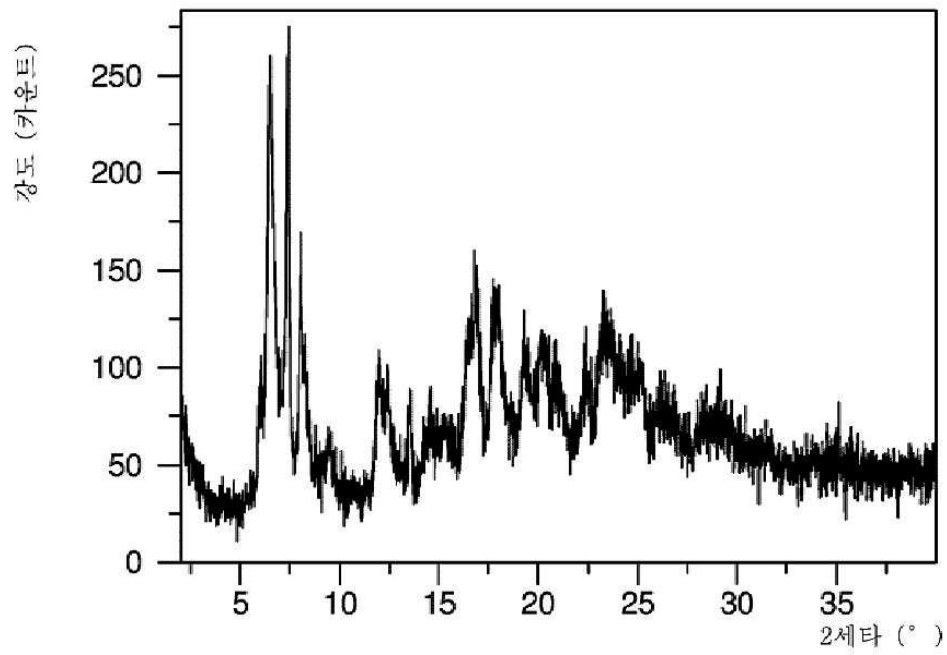
도면66



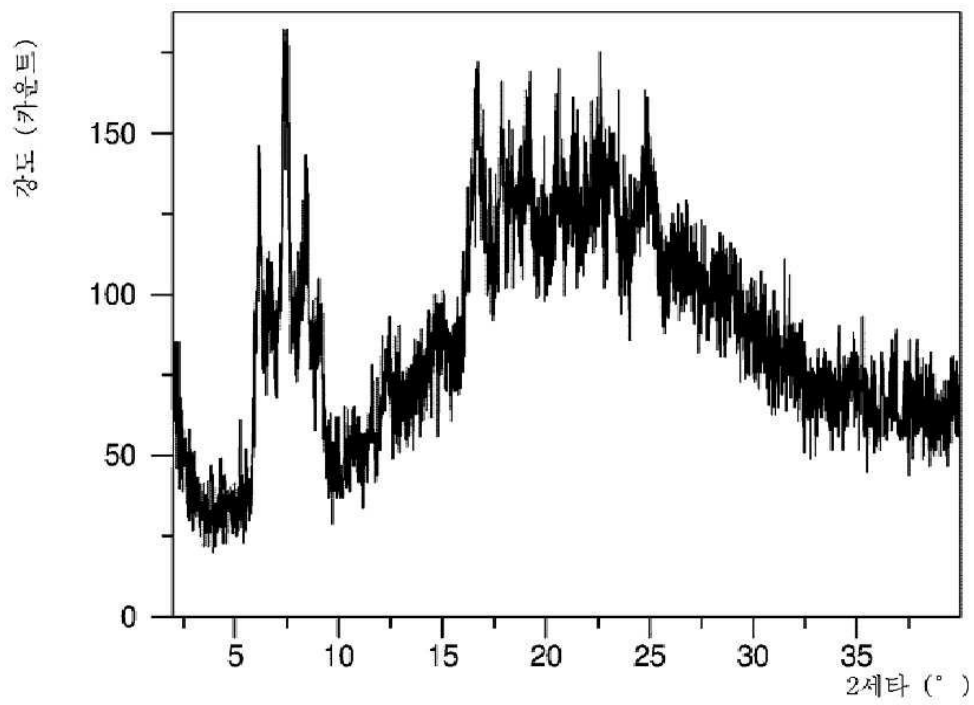
도면67



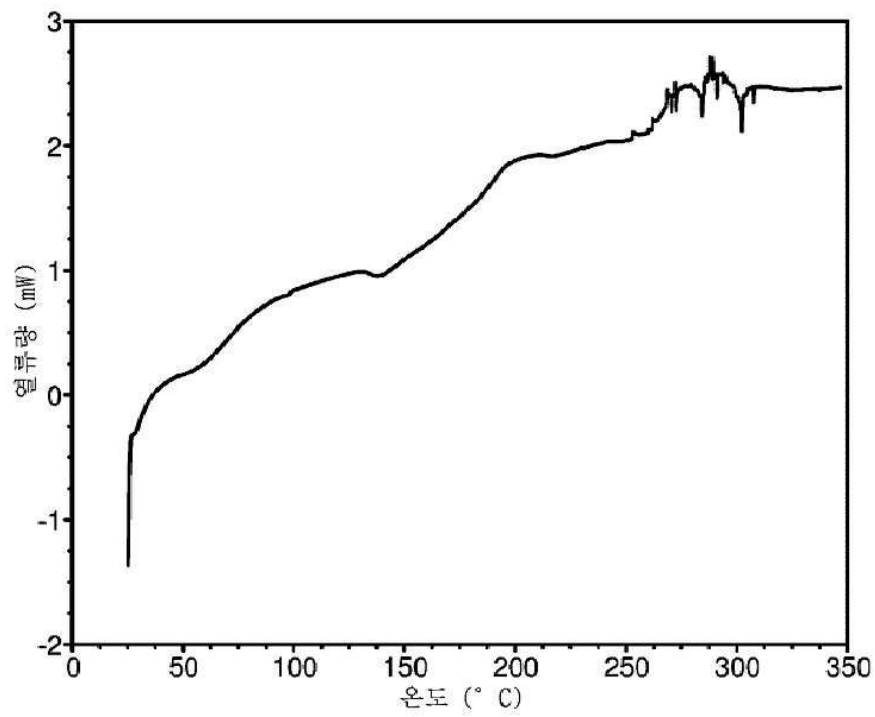
도면68



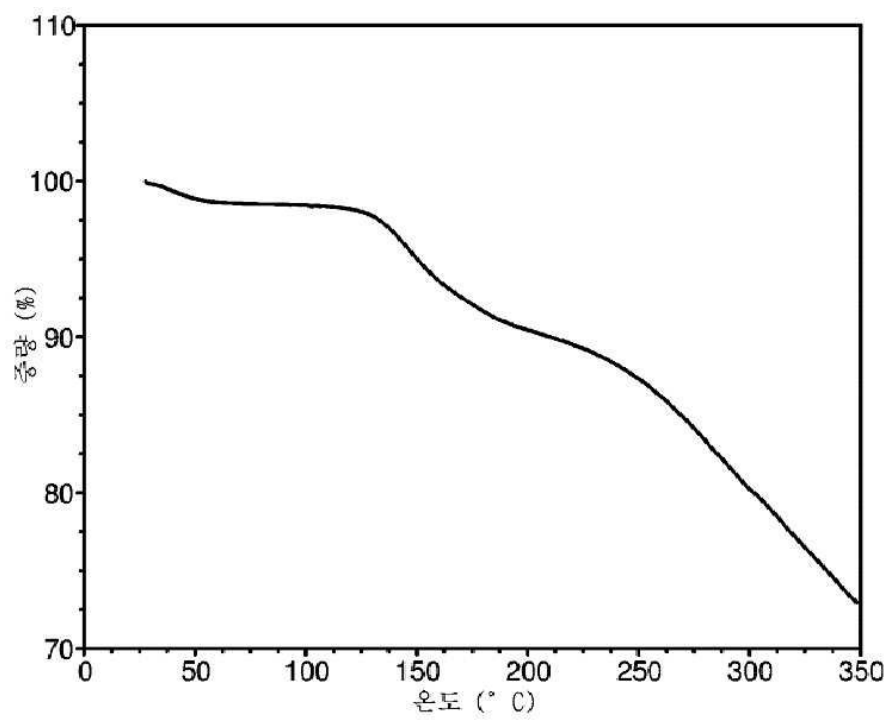
도면69



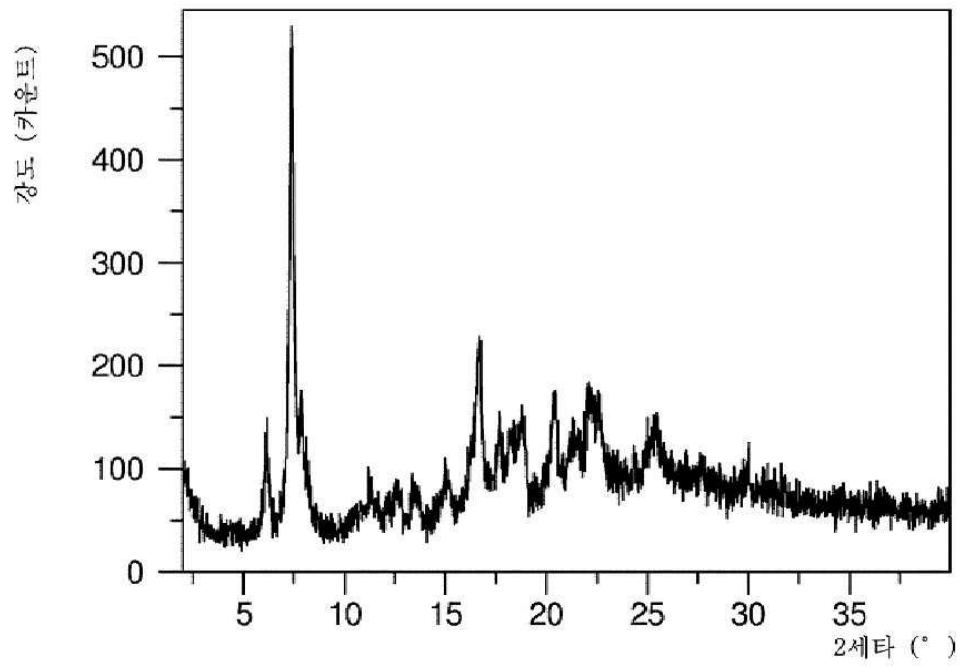
도면70



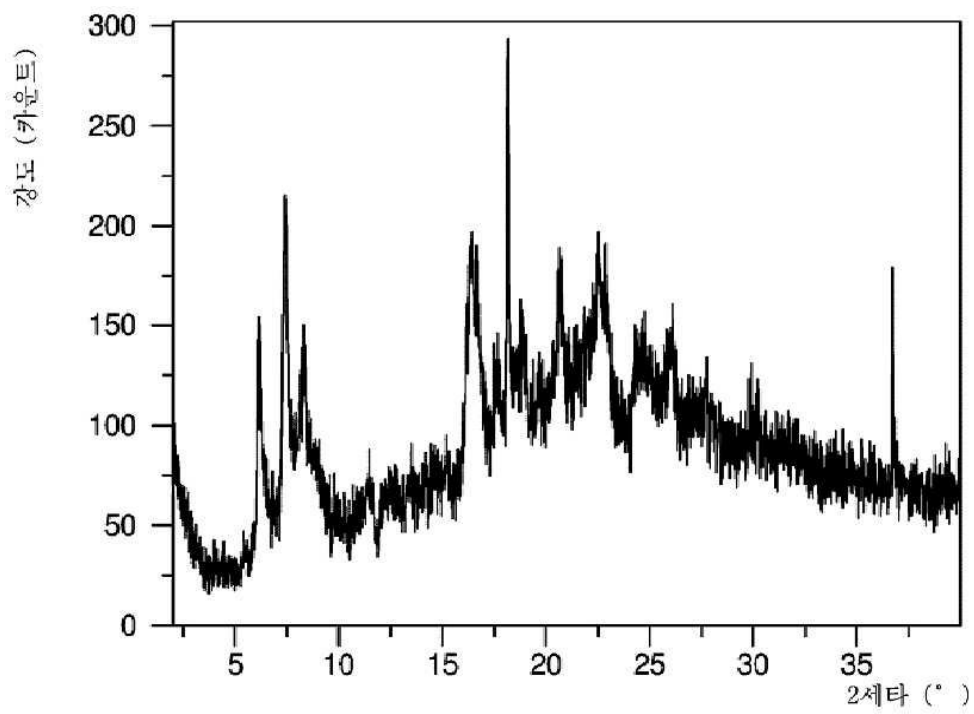
도면71



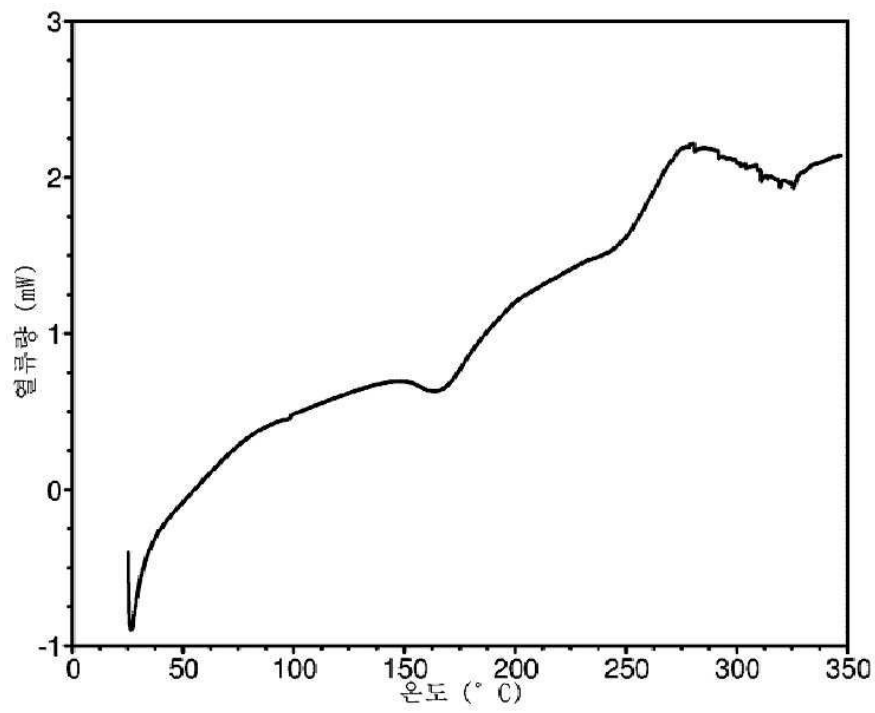
도면72



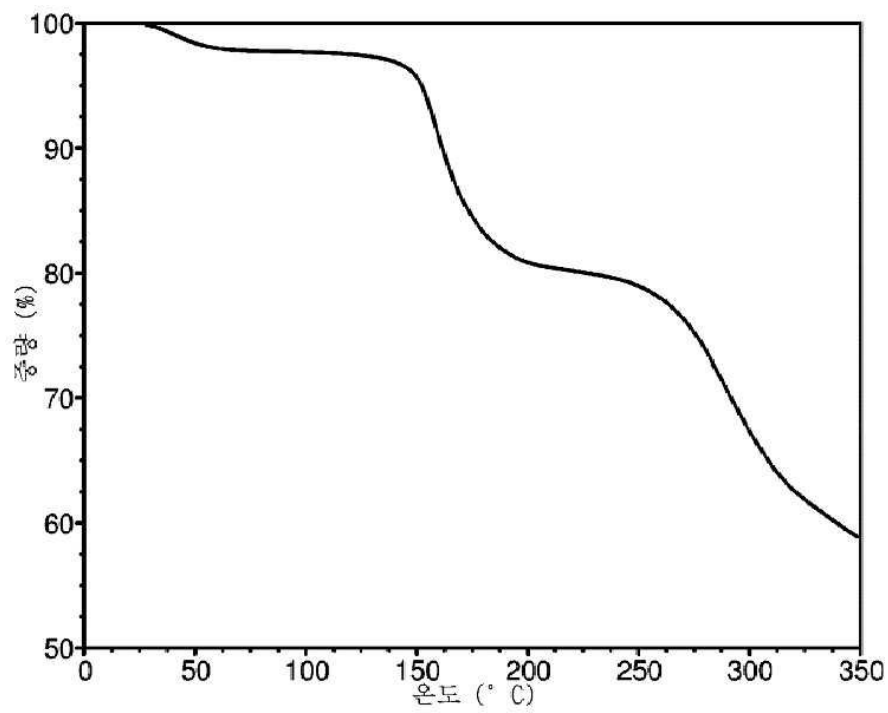
도면73



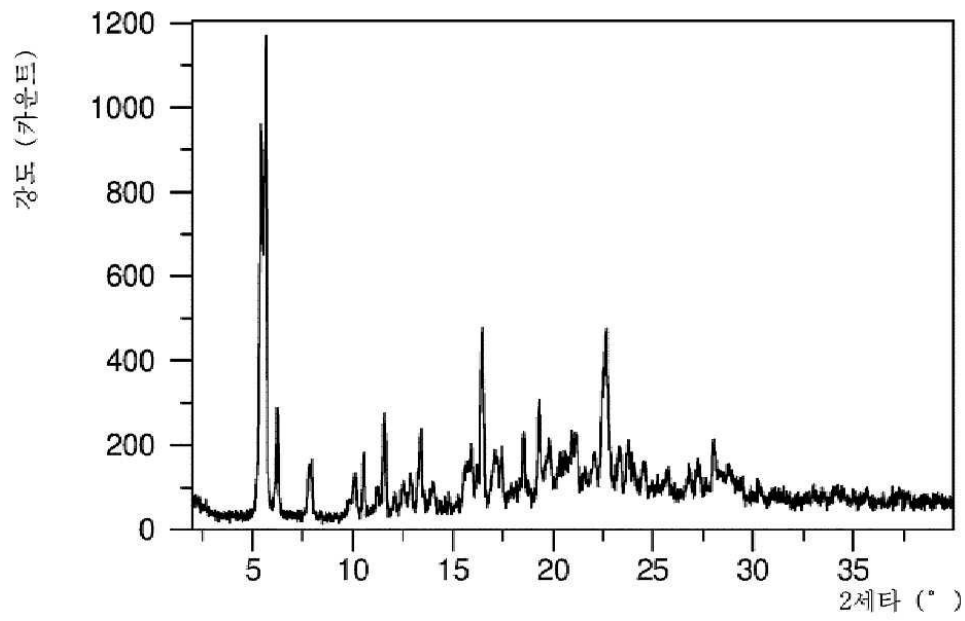
도면74



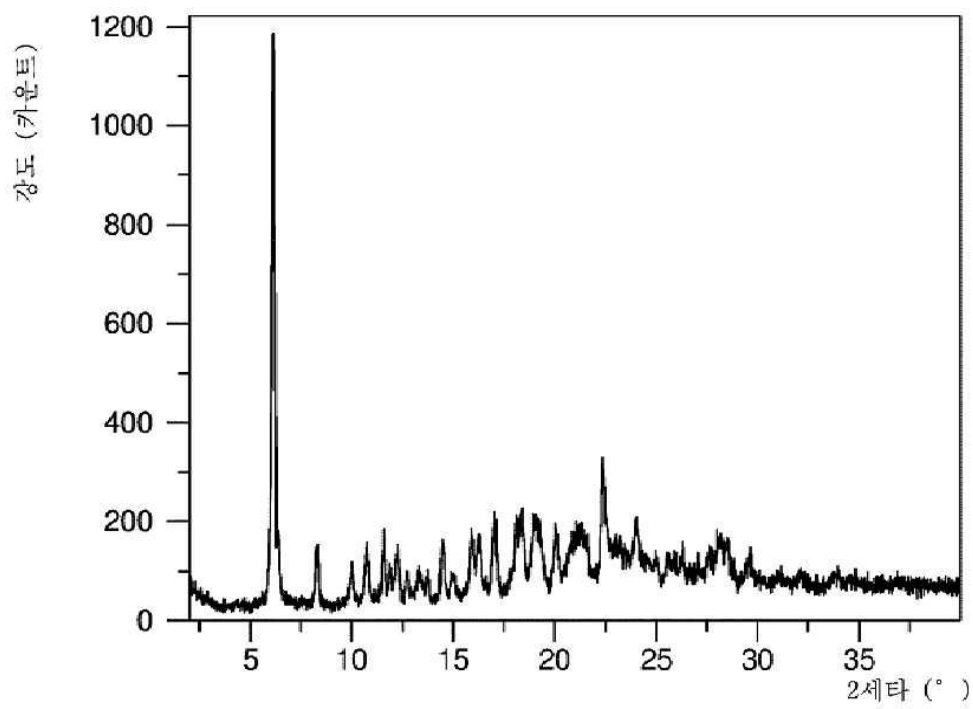
도면75



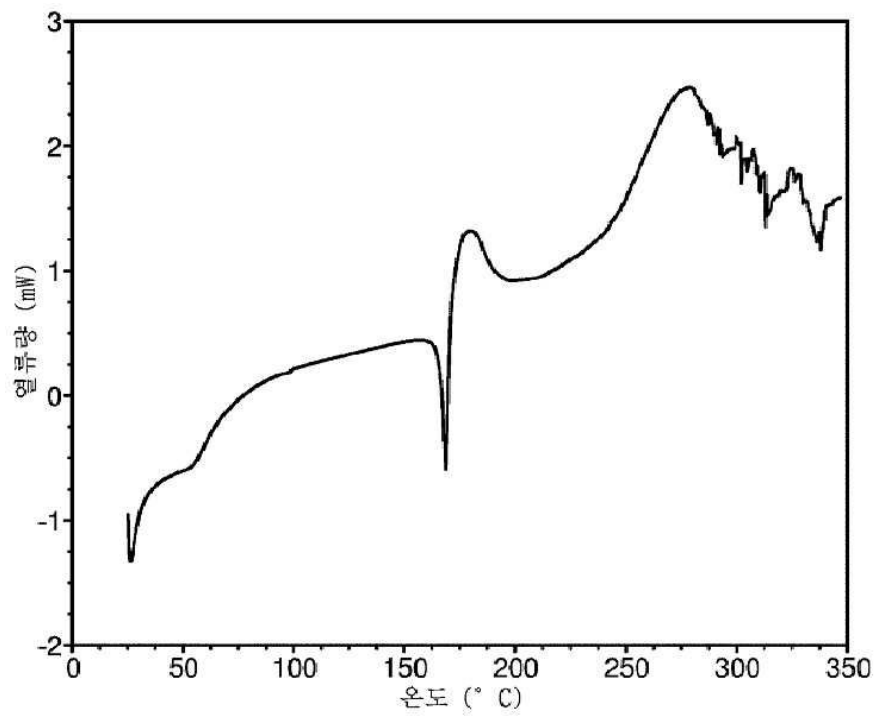
도면76



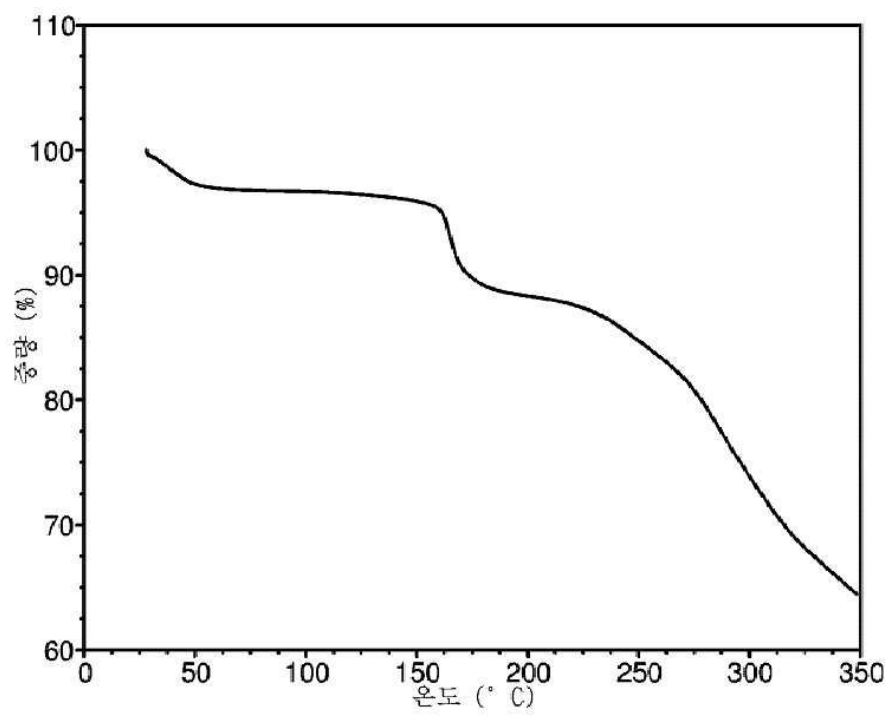
도면77



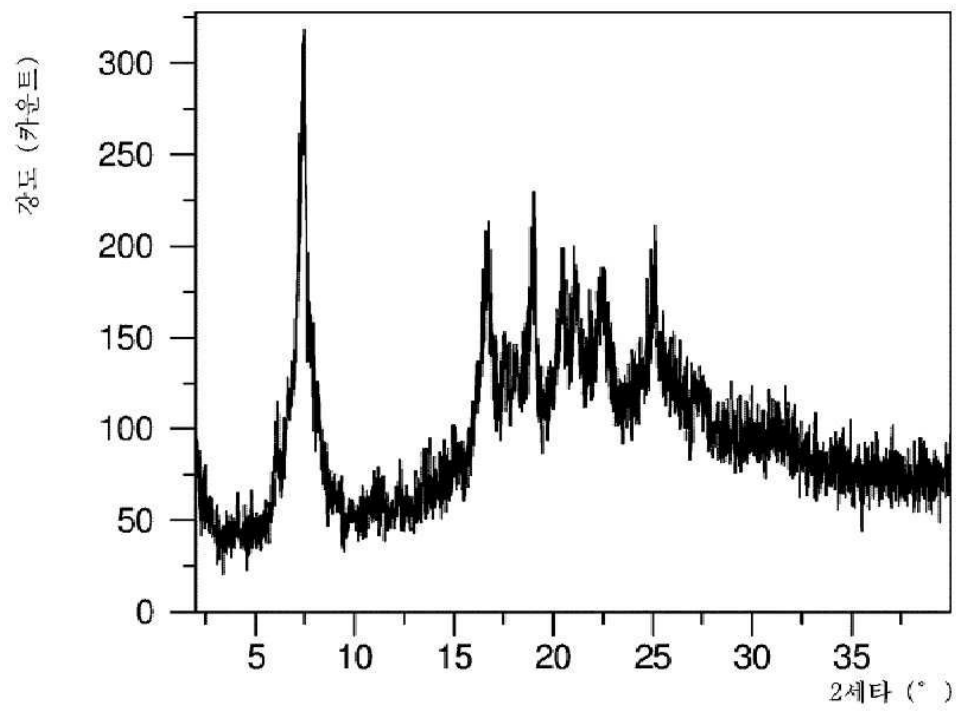
도면78



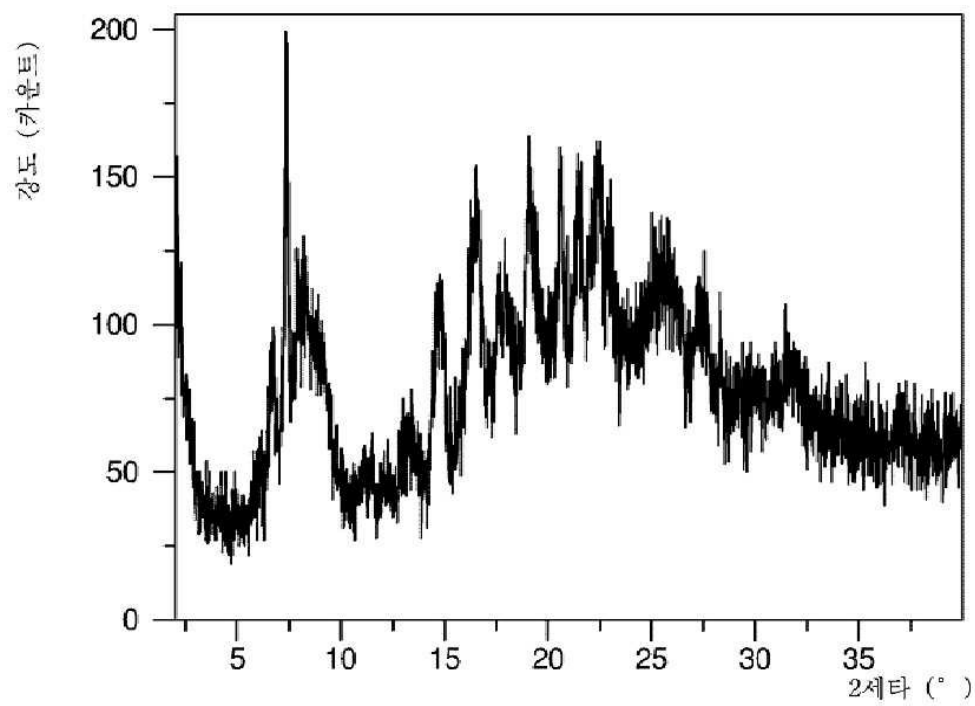
도면79



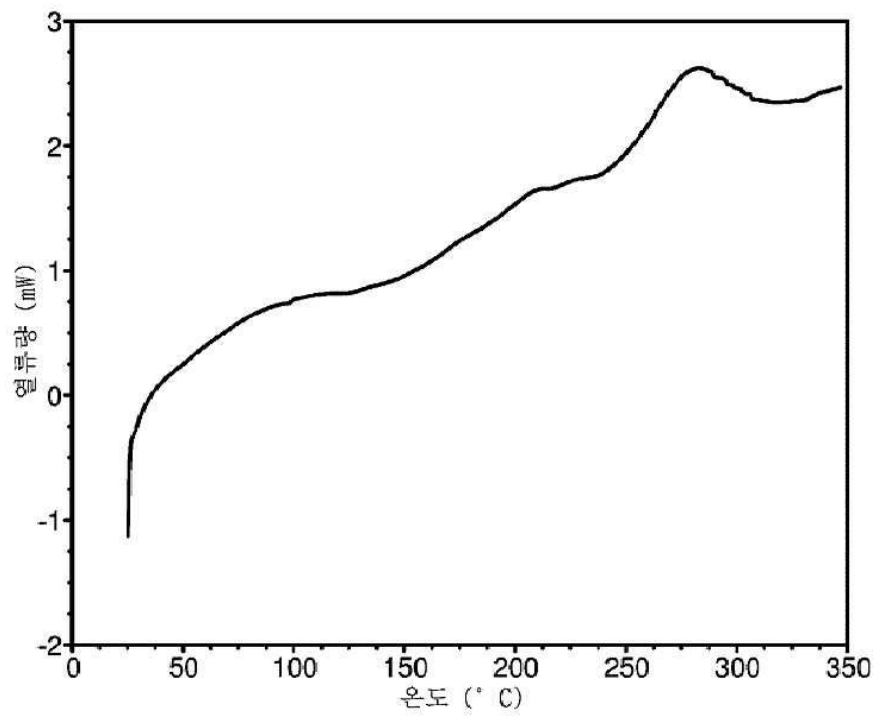
도면80



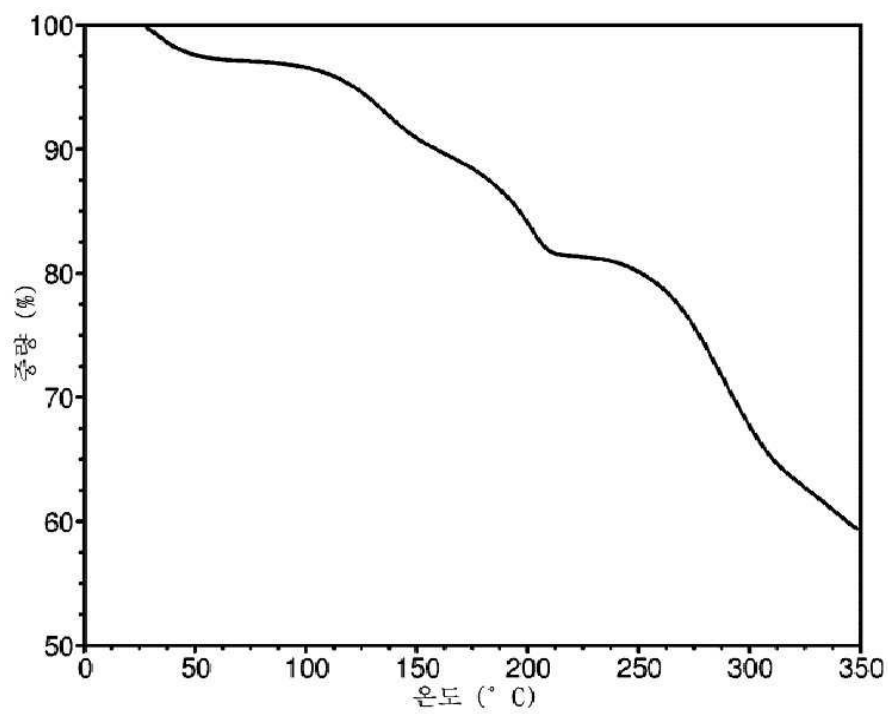
도면81



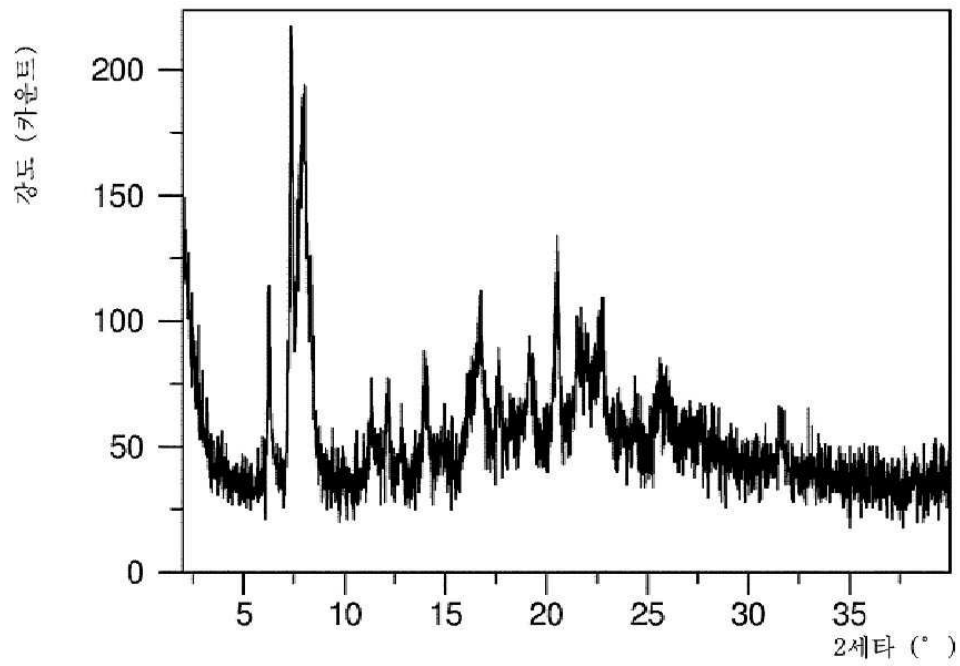
도면82



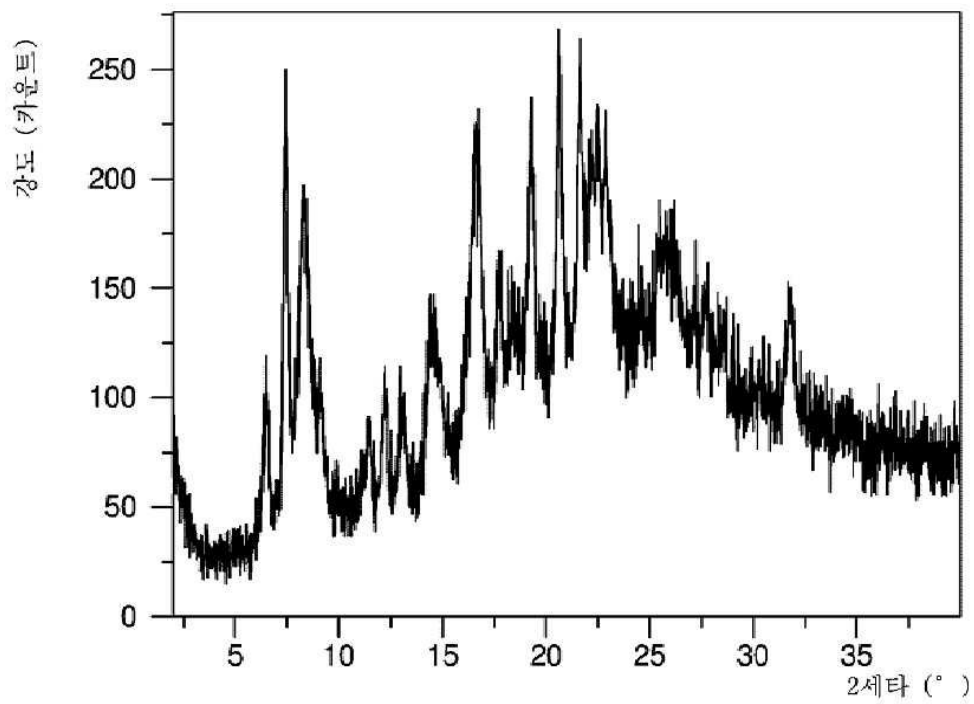
도면83



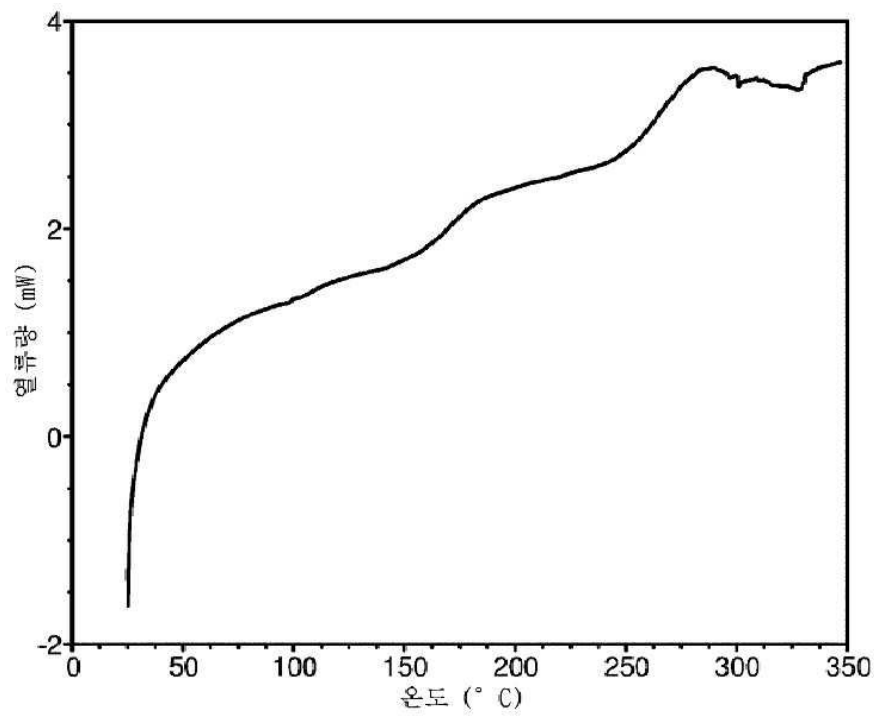
도면84



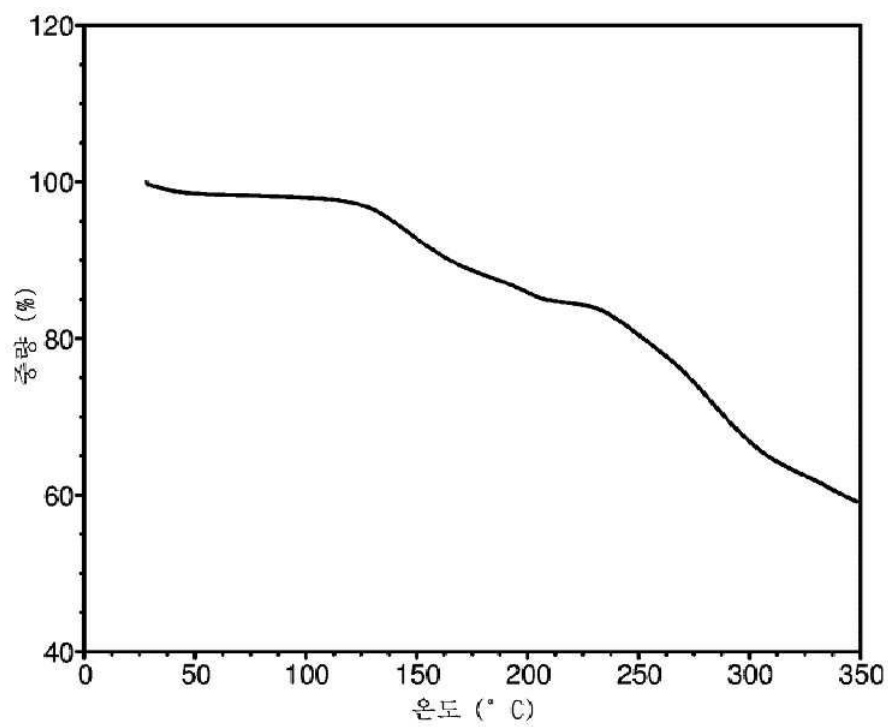
도면85



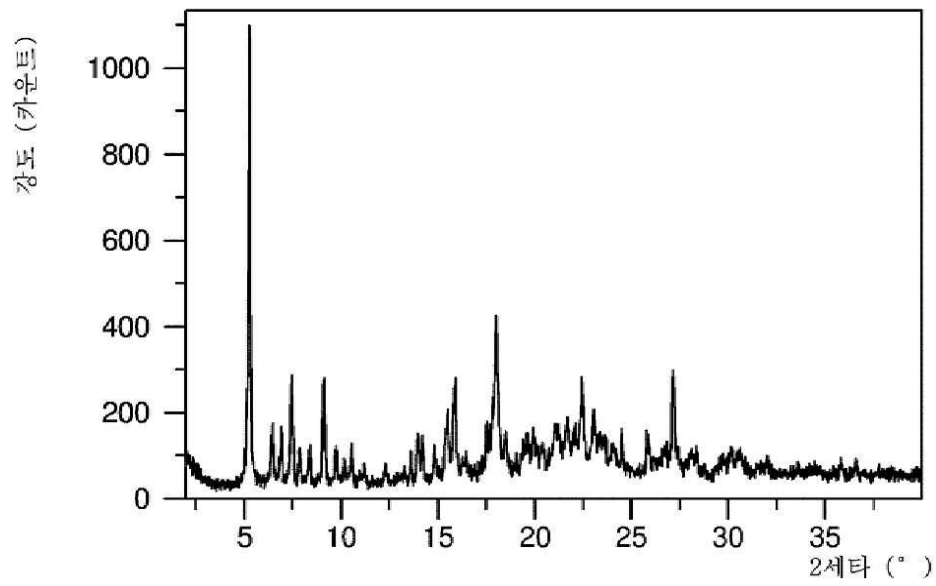
도면86



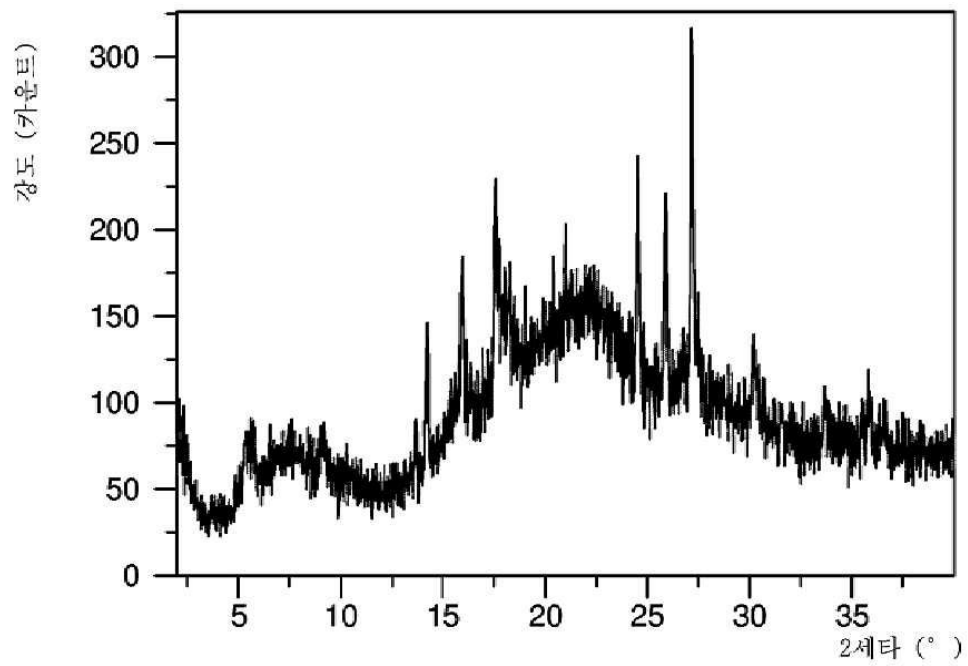
도면87



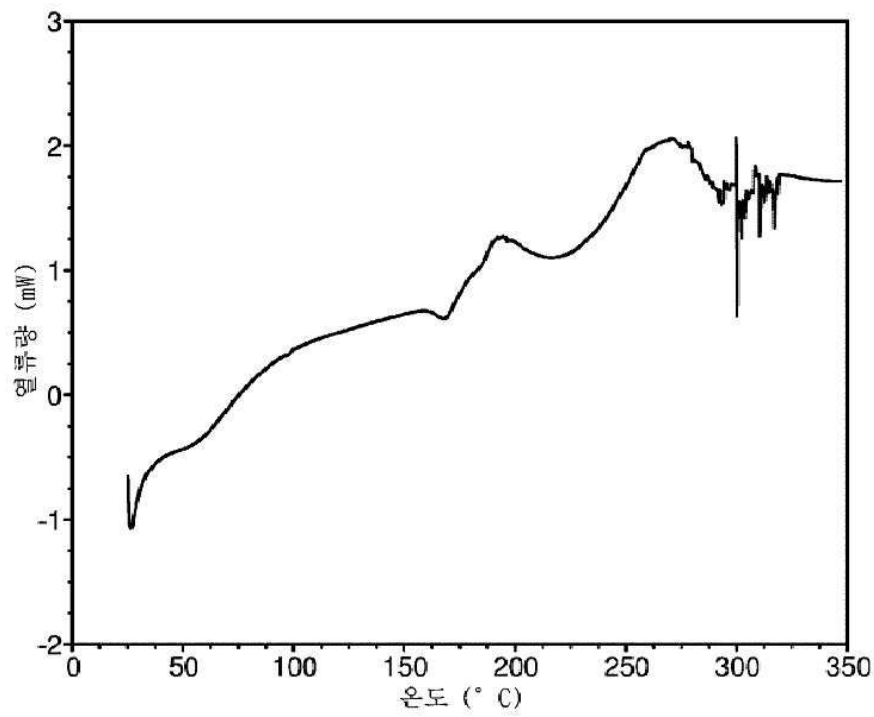
도면88



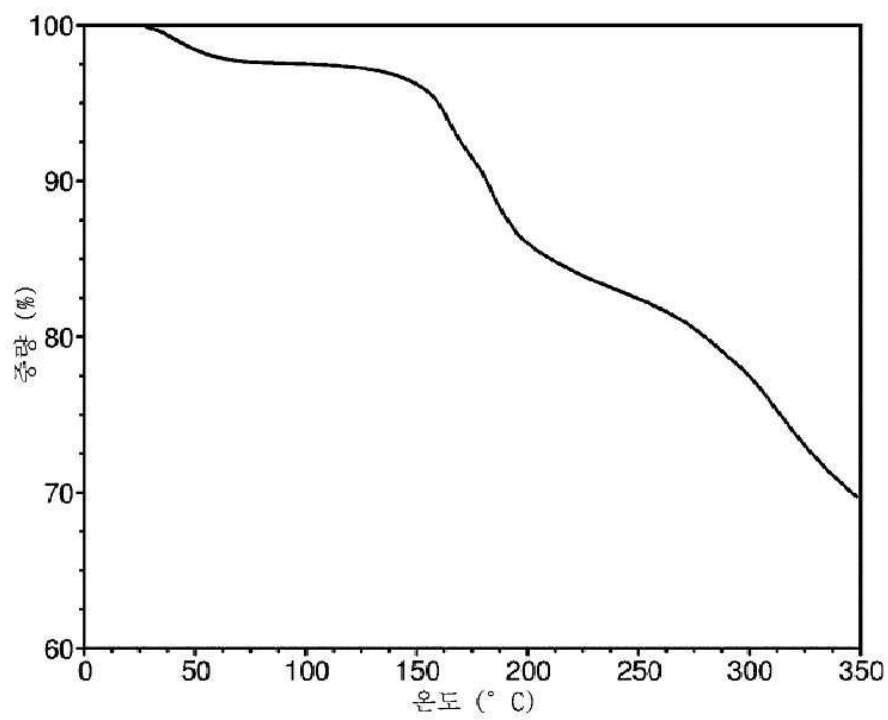
도면89



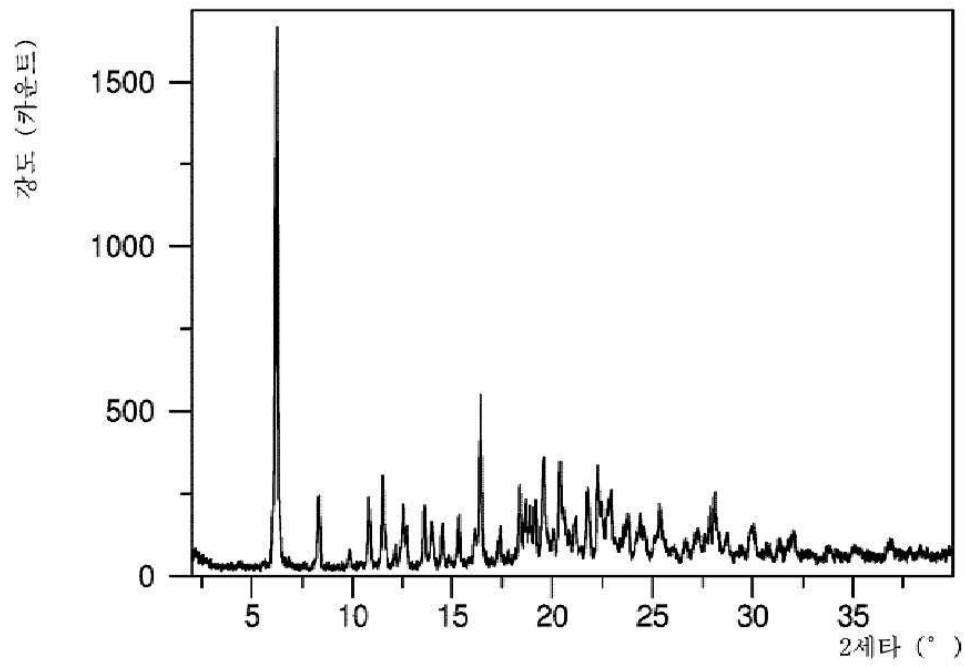
도면90



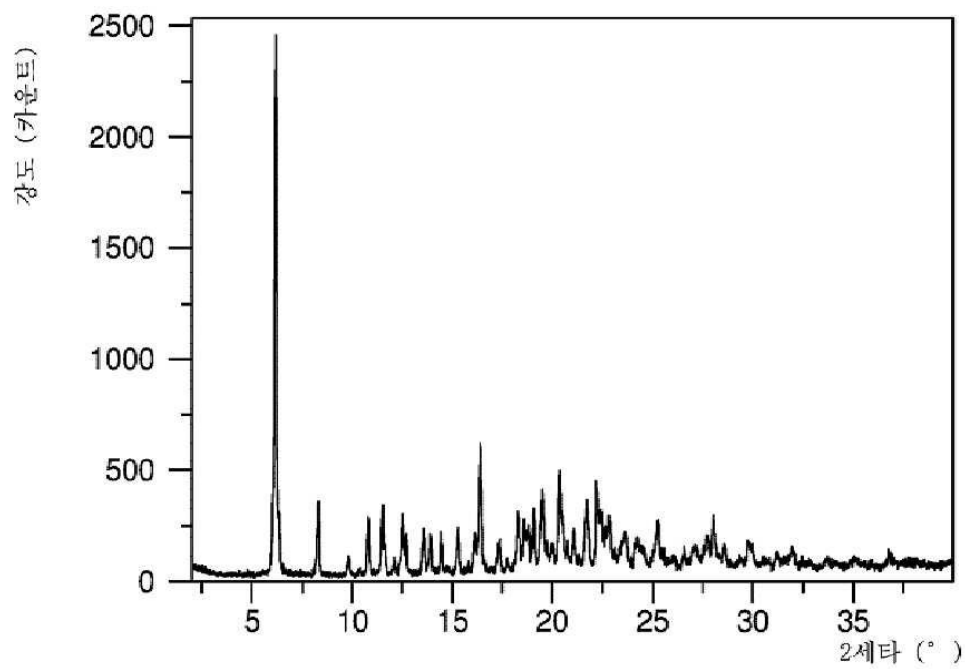
도면91



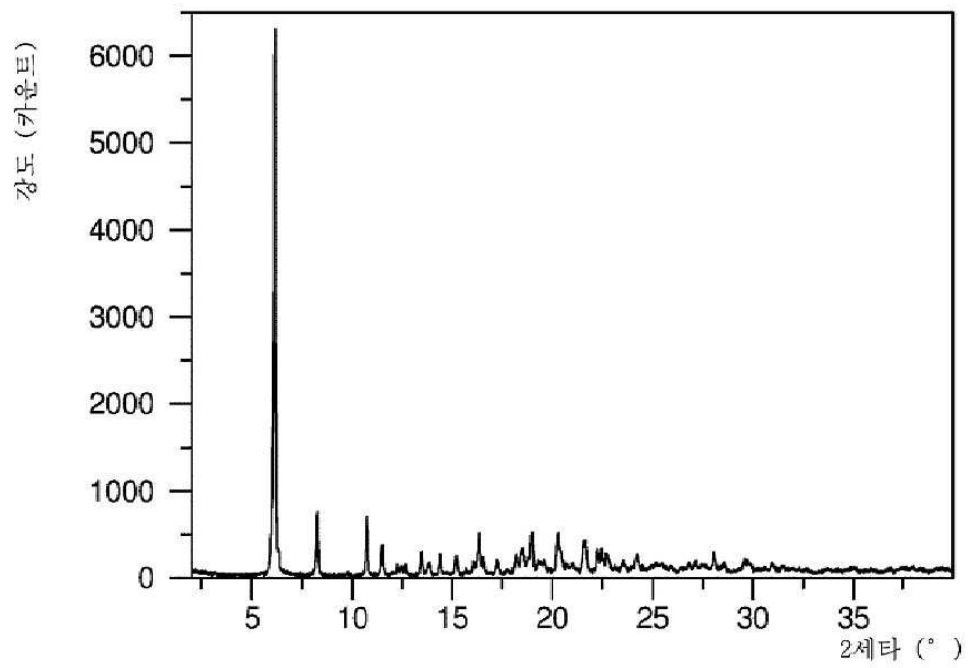
도면92



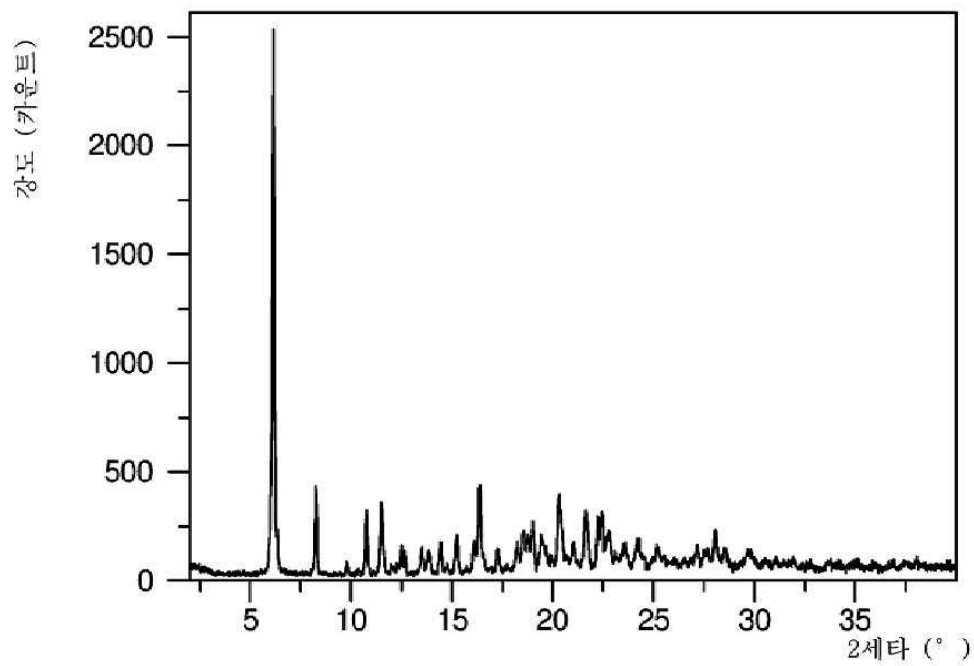
도면93



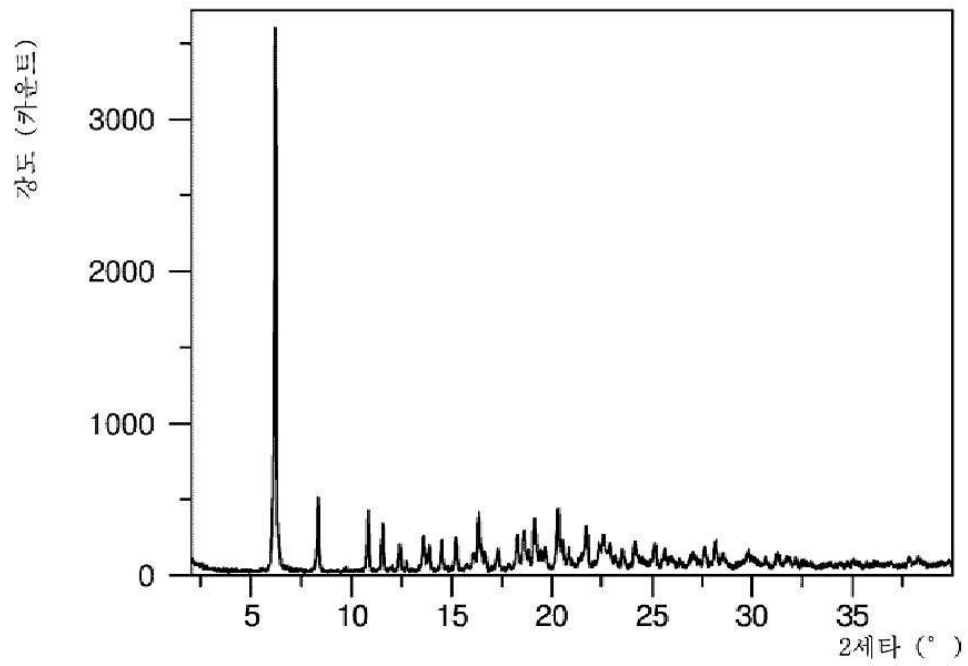
도면94



도면95



도면96



도면97

