



등록특허 10-2691700



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년08월02일
(11) 등록번호 10-2691700
(24) 등록일자 2024년07월31일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 213/56 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 213/56 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7010105
- (22) 출원일자(국제) 2018년09월07일
심사청구일자 2021년08월24일
- (85) 번역문제출일자 2020년04월07일
- (65) 공개번호 10-2020-0081359
- (43) 공개일자 2020년07월07일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/049829
- (87) 국제공개번호 WO 2019/051147
국제공개일자 2019년03월14일
- (30) 우선권주장
62/555,390 2017년09월07일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
CN106810490 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
아테넥스 에이치케이 이노베티브 리미티드
중국 홍콩 사텐 홍콩 사이언스파크, 사이언스파크
웨스트 애비뉴 넘버6, 아이씨 디벨롭먼트 센터,
유니트 608-613
- (72) 발명자
스플린스키 마이클 피
미국 14226 뉴욕주 암허스트 뉴게이트 로드 92
- (74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 18 항

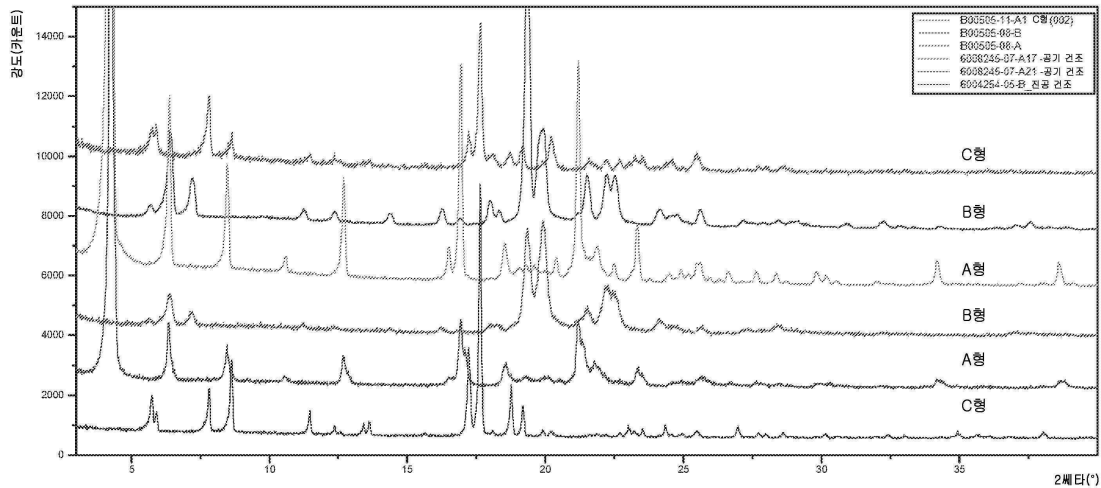
심사관 : 허정오

(54) 발명의 명칭 2-(5-(4-(2-모르폴리노에톡시)페닐)피리딘-2-일)-N-벤질아세트아미드의 고체 형태

(57) 요약

본 출원은 2-(5-(4-(2-모르폴리노에톡시)페닐)피리딘-2-일)-N-벤질아세트아미드의 고체 형태, 및 이를 제조하는 방법 및 사용하는 방법을 제공한다.

대표도

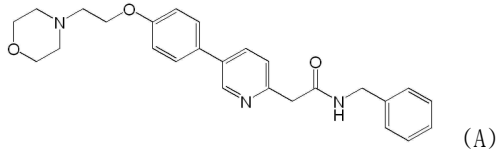


명세서

청구범위

청구항 1

하기 화합물 A:



의 B형 다형체로서,

Cu K α 방사선을 이용하여 대략 6.4, 7.2, 19.3, 및 19.9 ° 2 θ 에서 X선 분말 회절 피크를 갖는 것을 특징으로 하고, 이 때, 용어 "대략"은 언급된 값 \pm 0.3° 2 θ 를 지칭하는 것인 B형 다형체.

청구항 2

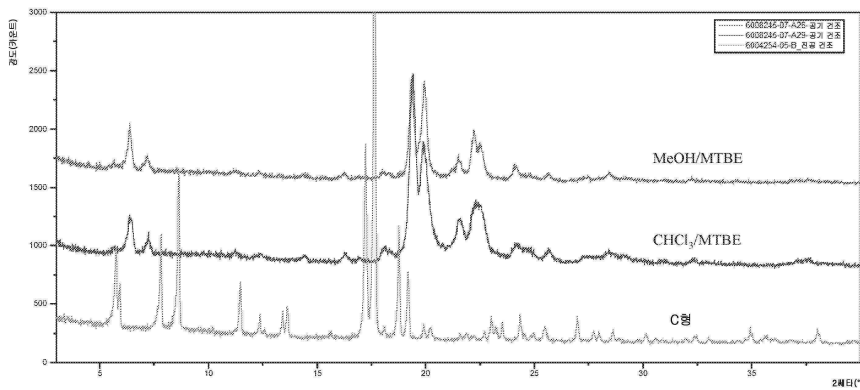
제1항에 있어서, Cu K α 방사선을 이용하여 대략 6.4, 7.2, 19.3, 19.9, 21.6, 22.1, 및 22.6° 2 θ 에서 X선 분말 회절 피크를 갖는 것을 특징으로 하고, 이 때, 용어 "대략"은 언급된 값 \pm 0.3° 2 θ 를 지칭하는 것인 B형 다형체.

청구항 3

제1항에 있어서, Cu K α 방사선을 이용하여 대략 6.4, 7.2, 19.3, 19.9, 21.6, 22.1, 22.6, 및 24.2° 2 θ 에서 X선 분말 회절 피크를 갖는 것을 특징으로 하고, 이 때, 용어 "대략"은 언급된 값 \pm 0.3° 2 θ 를 지칭하는 것인 B형 다형체.

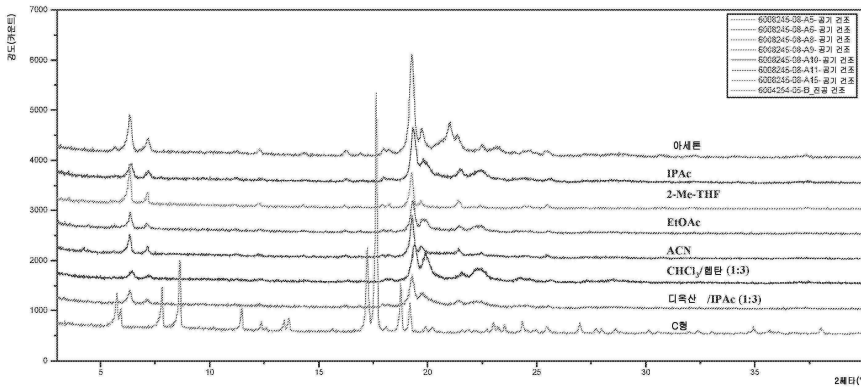
청구항 4

제1항에 있어서, 하기 도 6의 상부 2개의 패턴 중 하나에 따른 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 B형 다형체:



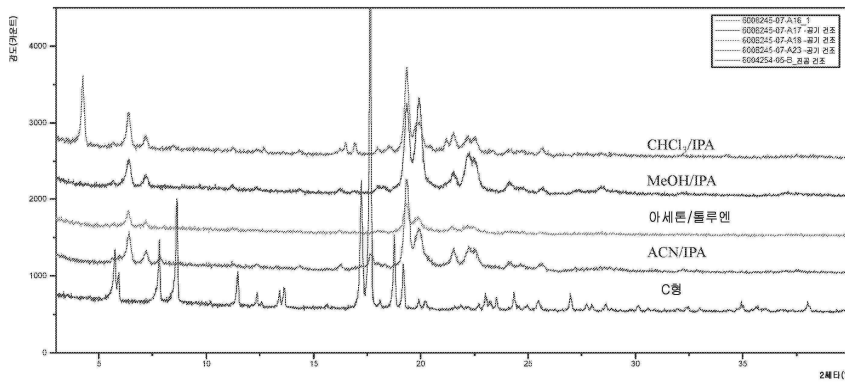
청구항 5

제1항에 있어서, 하기 도 8의 상부 7개의 패턴 중 하나에 따른 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 B형 다형체:



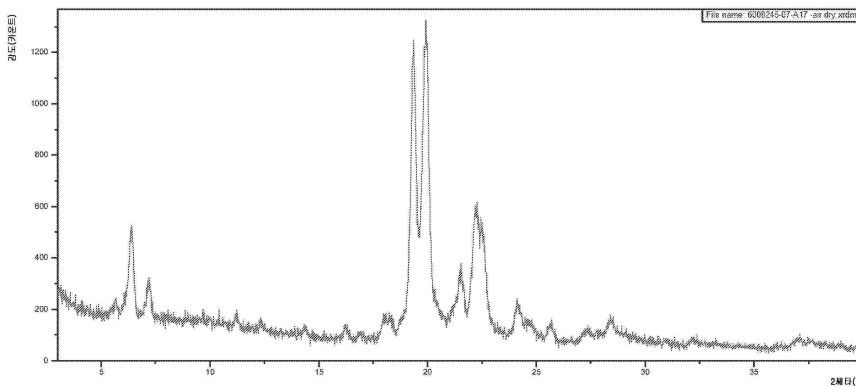
청구항 6

제1항에 있어서, 하기 도 10의 상부 4개의 패턴 중 하나에 따른 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 B형 다형체:



청구항 7

제1항에 있어서, 하기 도 15에 따른 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 B형 다형체:



청구항 8

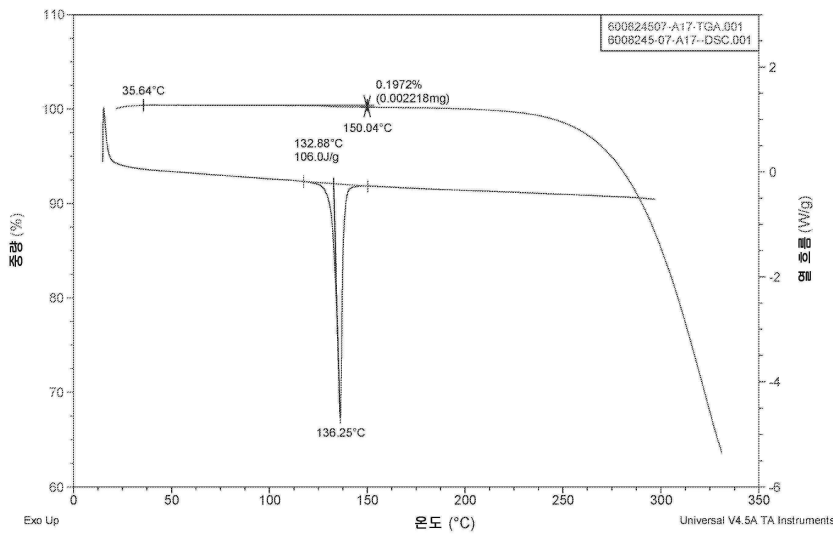
제1항에 있어서, DSC로 측정할 때 대략 133°C 내지 대략 138°C에서 개시하는 흡열 이벤트를 특징으로 하고, 이 때, 용어 "대략"은 언급된 값 ± 5°C를 지칭하는 것인 B형 다형체.

청구항 9

제1항에 있어서, DSC로 측정할 때 대략 136°C에서 개시하는 흡열 이벤트를 특징으로 하고, 이 때, 용어 "대략"은 언급된 값 ± 5°C를 지칭하는 것인 B형 다형체.

청구항 10

제1항에 있어서, 하기 도 16에 따른 DSC 서모그램을 특징으로 하는 B형 다형체:



청구항 11

제1항에 있어서, TGA로 측정할 때 약 33°C 내지 약 150°C에서 대략 0.20%의 중량 감소를 특징으로 하고, 이 때, 용어 "대략"은 언급된 값 ± 언급된 값의 10%를 지칭하고, 용어 "약"은 언급된 값 ± 5°C를 지칭하는 것인 B형 다형체.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항의 다형체 및 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 13

화합물 A를 클로로포름 중에 현탁하여 슬러리를 형성하는 단계를 포함하는 제1항의 B형 다형체를 제조하는 방법으로서, 반응매(anti-solvent)를 슬러리에 첨가하는 단계를 포함하지 않는 것인 방법.

청구항 14

반응매의 증기를 메탄올 또는 클로로포름 중의 화합물 A의 농축 용액으로 확산시키는 단계를 포함하는 제1항의 B형 다형체를 제조하는 방법으로서, 반응매는 MTBE인 방법.

청구항 15

아세톤, 이소프로필 아세테이트, 2-Me-THF, 에틸 아세테이트, 아세토니트릴, 클로로포름과 헵탄의 혼합물, 또는 디옥산과 이소프로필 아세테이트의 혼합물 중의 화합물 A의 용액을 서서히 냉각시키는 단계를 포함하는 제1항의 B형 다형체를 제조하는 방법.

청구항 16

반응매를 클로로포름, 메탄올, 아세톤, 또는 아세토니트릴 중의 화합물 A의 용액에 첨가하는 단계를 포함하는 제1항의 B형 다형체를 제조하는 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 반응매는 이소프로판올 또는 톨루엔인 방법.

청구항 18

제12항에 있어서, Src 티로신 키나제가 역할을 하는 질환 또는 병태의 치료 또는 예방이 필요한 대상체에서 상

기 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

발명의 설명

기술 분야

배경 기술

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2017년 9월 7일에 출원된 미국 가출원 번호 62/555,390에 대한 우선권 및 이익을 주장하며, 그 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 배경

[0004] 신호 전달은 세포가 한 종류의 신호 또는 자극을 또 다른 것으로 전환시키는 임의의 과정이다. 단백질 키나제는 신호 전달에 관여된다. 티로신 키나제는 효소 활성의 조절을 위한 신호 전달에 중요한 메커니즘인 포스포릴화로 불리는 과정을 통해 ATP로부터 단백질 내의 티로신 잔기로 포스페이트기를 전달할 수 있는 효소이다. 키나제는 매우 다양한 정상적인 세포 신호 전달 경로의 조절에 관여되기 때문에, 많은 질환 및 장애에서 역할을 하는 것으로 생각된다. 약 50%의 공지된 온코진 생성물은 단백질 티로신 키나제(PTK)이며, 그들의 키나제 활성은 세포 형질전환을 이끄는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 키나제 신호전달 캐스케이드의 조절은 질환 및 장애를 치료하거나 예방하기 위한 중요한 방법일 수 있다.

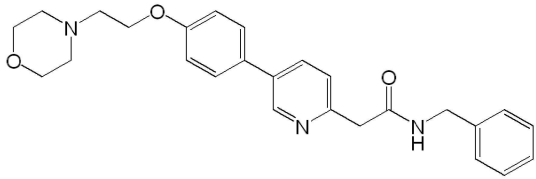
[0005] 다양한 공지된 단백질 키나제의 억제제는 다양한 치료 적용을 갖는다. 단백질 키나제 억제제에 대한 하나의 유망한 치료 이용은 항암제로서의 것이다. 2-(5-(4-(2-모르폴리노에톡시)페닐)피리딘-2-일)-N-벤질아세트아미드는 티로신 키나제 억제제이며, 키나제 캐스케이드를 조절할 수 있다. 유리 염기 화합물이 미국 특허 제7,300,931호에 개시되어 있다.

[0006] 화합물의 다형성은 화합물의 많은 특성, 예컨대 용해도, 흡습성, 화학적 반응성 및 안정성에 영향을 끼친다. 약물 성능에서 마주치는 많은 불일치는 다형성에 기인할 수 있다. 다형성의 중요성에도 불구하고, 화합물의 가능한 다형체의 존재를 예측하는 방법 및 그들이 형성될 수 있는 조건은 분명치 않으며, 다형체를 생성하는 과정은 종종 그들을 일관되고 확실하게 생성하지 못한다.

[0007] 따라서, 바람직한 물리화학적 특성을 나타내는 2-(5-(4-(2-모르폴리노에톡시)페닐)피리딘-2-일)-N-벤질아세트아미드의 고체 형태(들)를 발견하는 것이 시급하다. 본 출원은 이러한 요구를 해결한다.

발명의 내용

[0008] 본 출원은 하기 구조의 2-(5-(4-(2-모르폴리노에톡시)페닐)피리딘-2-일)-N-벤질아세트아미드(화합물 A)의 고체 형태를 제공한다:



[0009] 일 실시양태에서, 본 출원은 화합물 A의 결정질 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 본 출원은 화합물 A의 다형체를 제공한다.

[0011] 일 실시양태에서, 본 출원은 Cu K α 방사선을 이용하여 대략 4.3, 17.0 및 21.1° 2 θ 에서 피크를 포함하는 X선 분말 회절("XRPD") 패턴을 특징으로 하는 화합물 A의 A형 다형체를 제공한다. 일 실시양태에서, A형은 도 1, 5, 7, 9, 11, 13 또는 18에 제시된 것과 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 일 실시양태에서, A형은 PLM에 의해 명백한 바와 같이 복굴절 입자로서 나타나고 도 23에 제시되어 있다.

[0012] 일 실시양태에서, A형 다형체는 DSC로 측정할 때 대략 124°C 내지 대략 135°C 또는 대략 135°C 내지 대략 139°C에서 개시하는 흡열 이벤트를 특징으로 한다. 일 실시양태에서, A형 다형체는 DSC로 측정할 때 대략 124°C 내지 대략 135°C 및 대략 135°C 내지 대략 139°C에서 개시하는 흡열 이벤트를 특징으로 한다. 일 실시양태에서, A형 다형체는 도 12 또는 14에 제시된 것과 실질적으로 유사한 TGA 또는 DSC 서모그램을 특징으로 한다.

[0013] 일 실시양태에서, 본 출원은 Cu K α 방사선을 이용하여 대략 6.4, 19.3 및 19.9° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 하는 화합물 A의 B형 다형체를 제공한다. 일 실시양태에서, B형 다형체는 도 1, 6, 8, 10, 15 또는 20에 제시된 것과 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 일 실시양태에서, B형은 PLM에 의해 명백한 바와 같이 복굴절 입자로서 나타나고 도 24에 제시되어 있다.

[0014] 일 실시양태에서, B형 다형체는 DSC로 측정할 때 대략 133°C 내지 대략 138°C에서 개시하는 흡열 이벤트를 특징으로 한다. 일 실시양태에서, B형 다형체는 도 16에 제시된 것과 실질적으로 유사한 TGA 또는 DSC 서모그램을 특징으로 한다.

[0015] 일 실시양태에서, 본 출원은 Cu K α 방사선을 이용하여 대략 7.9, 17.2, 및 17.6, 및 20.3° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 하는 화합물 A의 C형 다형체를 제공한다. 일 실시양태에서, C형 다형체는 도 1 또는 2에 제시된 것과 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 일 실시양태에서, C형은 PLM에 의해 명백한 바와 같이 복굴절 입자로서 나타나고 도 25에 제시되어 있다.

[0016] 일 실시양태에서, C형 다형체는 DSC로 측정할 때 대략 136°C 내지 대략 140°C에서 개시하는 흡열 이벤트를 특징으로 한다. 일 실시양태에서, C형 다형체는 도 3에 제시된 것과 실질적으로 유사한 TGA 또는 DSC 서모그램을 특징으로 한다.

[0017] 일 실시양태에서, 본 출원은 화합물 A의 비정질 형태를 제공한다.

[0018] 본 출원은 또한 본원에 기재된 화합물 A의 고체 형태 중 임의의 것(예컨대, A형, B형, C형 및 비정질 형태 중 임의의 것), 및 약제학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0019] 본 출원은 또한 티로신 키나제(예컨대, Src 티로신 키나제)가 역할을 하는 질환 또는 병태(예컨대, 세포 증식 장애)의 치료 또는 예방이 필요한 대상체에게 본원에 기재된 화합물 A의 고체 형태 중 임의의 것을 포함하는 조성물의 치료적으로 유효한 양을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법을

제공한다.

- [0020] 본 출원은 또한 티로신 키나제(예컨대, Src 티로신 키나제)가 역할을 하는 질환 또는 병태(예컨대, 세포 증식 장애)의 치료 또는 예방이 필요한 대상체에서 상기 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 데 있어서의 본원에 기재된 고체 형태의 화합물 A를 제공한다.
- [0021] 본 출원은 또한 티로신 키나제(예컨대, Src 티로신 키나제)가 역할을 하는 질환 또는 병태(예컨대, 세포 증식 장애)의 치료 또는 예방이 필요한 대상체에서 상기 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조에 사용하기 위한 본원에 기재된 고체 형태의 화합물 A를 제공한다.
- [0022] 본 출원은 또한 티로신 키나제(예컨대, Src 티로신 키나제)가 역할을 하는 질환 또는 병태(예컨대, 세포 증식 장애)의 치료 또는 예방이 필요한 대상체에서 상기 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조에 있어서의 본원에 기재된 고체 형태의 화합물 A의 용도를 제공한다.
- [0023] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 개시가 속하는 기술 분야의 통상의 기술자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에서, 단수 형태는 문맥상 명백하게 다르게 지시되지 않는 한, 복수의 것을 포함한다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 물질이 본 출원의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 물질이 하기에 기재되어 있다. 본원에서 언급된 모든 공개물, 특허 출원, 특허 및 다른 참고문헌은 참조로 포함된다. 본원에 인용된 참고문헌은 본 출원에 대한 선행 기술인 것으로 인정되지 않는다. 상충되는 경우, 정의를 포함한 본 명세서가 우선할 것이다. 또한, 물질, 방법 및 실시예는 단지 예시적인 것이며 제한하려는 것이 아니다.
- [0024] 본 개시의 다른 특징 및 이점은 하기의 상세한 설명 및 청구범위로부터 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

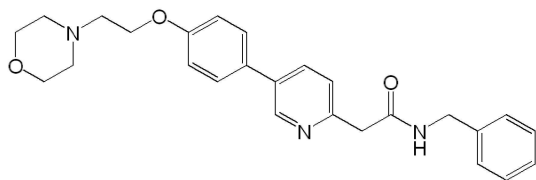
- [0025] 도 1은 이전에 확인되고 스크리닝으로부터 생성된 A형, B형 및 C형의 XRPD 오버레이를 제시한다.
- 도 2는 C형의 XRPD를 제시한다.
- 도 3은 C형의 DSC/TGA 오버레이를 제시한다.
- 도 4는 용매 슬러리 실험으로부터의 C형과 B형의 혼합물의 XRPD 오버레이를 제시한다.
- 도 5는 액체 증기 확산 실험으로부터의 A형의 XRPD 오버레이를 제시한다.
- 도 6은 액체 증기 확산 실험으로부터의 B형의 XRPD 오버레이를 제시한다.
- 도 7은 느린 냉각 실험으로부터의 A형의 XRPD 오버레이를 제시한다.
- 도 8은 느린 냉각 실험으로부터의 B형의 XRPD 오버레이를 제시한다.
- 도 9는 반응매(anti-solvent) 첨가 실험으로부터의 A형의 XRPD 오버레이를 제시한다.
- 도 10은 반응매 첨가 실험으로부터의 A형과 B형의 혼합물(CHCl₃/IPA) 및 B형의 XRPD 오버레이를 제시한다.
- 도 11은 공기 건조 후의 A형의 XRPD를 제시한다.
- 도 12는 공기 건조 후의 A형의 DSC/TGA 오버레이를 제시한다.
- 도 13은 A형(습윤 케이크, 공기 건조 및 진공 건조)의 XRPD를 제시한다.
- 도 14는 진공 건조 후의 A형의 DSC 서모그램을 제시한다.
- 도 15는 B형의 XRPD를 제시한다.
- 도 16은 B형의 DSC/TGA 오버레이를 제시한다.
- 도 17은 25°C 및 95% 이하의 RH에서의 A형의 DVS를 제시한다.
- 도 18은 25°C 및 95% 이하의 RH에서의 DVS 전의 A형 및 DVS 후의 A형의 XRPD 오버레이를 제시한다.
- 도 19는 25°C 및 95% 이하의 RH에서의 B형의 DVS를 제시한다.
- 도 20은 25°C 및 95% 이하의 RH에서의 DVS 전의 B형 및 DVS 후의 B형의 XRPD 오버레이를 제시한다.

- 도 21은 25℃ 및 95% 이하의 RH에서의 C형의 DVS를 제시한다.
- 도 22는 25℃ 및 95% 이하의 RH에서의 DVS 전의 C형 및 DVS 후의 C형의 XRPD 오버레이를 제시한다.
- 도 23은 A형의 PLM 이미지를 제시한다.
- 도 24는 B형의 PLM 이미지를 제시한다.
- 도 25는 C형의 PLM 이미지를 제시한다.
- 도 26은 주위 저장 조건에서의 A형의 XRPD를 제시한다.
- 도 27은 25℃/60%RH 저장 조건에서의 A형의 XRPD를 제시한다.
- 도 28은 40℃/75%RH 저장 조건에서의 A형의 XRPD를 제시한다.
- 도 29는 55℃/75%RH 저장 조건에서의 A형의 XRPD를 제시한다.
- 도 30은 주위 저장 조건에서의 B형의 XRPD를 제시한다.
- 도 31은 25℃/60%RH 저장 조건에서의 B형의 XRPD를 제시한다.
- 도 32는 40℃/75%RH 저장 조건에서의 B형의 XRPD를 제시한다.
- 도 33은 55℃/75%RH 저장 조건에서의 B형의 XRPD를 제시한다.
- 도 34는 주위 저장 조건에서의 C형의 XRPD를 제시한다.
- 도 35는 25℃/60%RH 저장 조건에서의 C형의 XRPD를 제시한다.
- 도 36은 40℃/75%RH 저장 조건에서의 C형의 XRPD를 제시한다.
- 도 37은 55℃/75%RH 저장 조건에서의 C형의 XRPD를 제시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0026] 고체 형태

[0027] 본 출원은 하기 구조의 2-(5-(4-(2-모르폴리노에톡시)페닐)피리딘-2-일)-N-벤질아세트아미드(화합물 A)의 고체 형태를 제공한다:



[0028]

[0029] 일 실시양태에서, 본 출원은 화합물 A의 결정질 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 본 출원은 화합물 A의 다형체를 제공한다. 일 실시양태에서, 본 출원은 화합물 A의 무수물의 결정질 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 본 출원은 화합물 A의 무수물의 다형체를 제공한다.

[0030] A형

[0031] 일 실시양태에서, 본 출원은 Cu K α 방사선을 이용하여 대략 4.3, 17.0 및 21.1° 2 θ 에서 피크를 포함하는 X선 분말 회절("XRPD") 패턴을 특징으로 하는 화합물 A의 A형 다형체("A형")를 제공한다. 일 실시양태에서, A형은 Cu K α 방사선을 이용하여 대략 4.3, 6.4, 8.6, 12.7, 17.0 및 21.1° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 일 실시양태에서, A형은 대략적으로 하기 표에 나타난 위치에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다:

표 1

A 형에 대한 XRPD 피크 리스트

위치 [$^{\circ}$ 2 θ .]	높이 [cts]	FWHM 왼쪽 [$^{\circ}$ 2 θ .]	d-간격 [Å]	상대적 강도 [%]
4.352568	4849.493000	0.179088	20.30161	100.00
6.429864	487.213200	0.153504	13.74667	10.05
8.564374	329.059900	0.230256	10.32477	6.79
12.680380	338.559500	0.255840	6.98113	6.98
16.559080	910.424400	0.230256	5.35362	18.77
16.850350	852.395800	0.127920	5.26173	17.58
17.029740	768.642800	0.102336	5.20671	15.85
18.536600	1555.594000	0.281424	4.78671	32.08
20.429900	810.448200	0.204672	4.34719	16.71
21.103290	1473.067000	0.102336	4.20997	30.38
21.942280	1337.514000	0.204672	4.05086	27.58
22.601780	530.128800	0.230256	3.93413	10.93
23.231240	504.486500	0.153504	3.82894	10.40
24.490180	276.262000	0.255840	3.63488	5.70
25.648790	738.091200	0.230256	3.47326	15.22
26.623540	301.942100	0.204672	3.34827	6.23
27.685980	154.349500	0.255840	3.22214	3.18
28.357990	202.835500	0.255840	3.14730	4.18
29.880550	179.435200	0.307008	2.99031	3.70
32.441530	55.892990	0.614016	2.75986	1.15
34.144440	190.209900	0.307008	2.62601	3.92
38.562560	167.551500	0.255840	2.33472	3.46

- [0032]
- [0033] 일 실시양태에서, A형은 도 1, 5, 7, 9, 11, 13 또는 18에 제시된 것과 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 일 실시양태에서, A형은 도 11에 제시된 것과 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 특징으로 한다.
- [0034] 일 실시양태에서, A형은 PLM에 의해 명백한 바와 같이 복굴절 입자로서 나타난다. 일 실시양태에서, A형은 도 23에 제시된 바와 같이 나타난다.
- [0035] 일 실시양태에서, A형은 DSC로 측정할 때 대략 124 $^{\circ}$ C 내지 대략 135 $^{\circ}$ C 또는 대략 135 $^{\circ}$ C 내지 대략 139 $^{\circ}$ C에서 개시하는 흡열 이벤트를 특징으로 한다. 일 실시양태에서, A형은 DSC로 측정할 때 대략 124 $^{\circ}$ C 내지 대략 135 $^{\circ}$ C 및 대략 135 $^{\circ}$ C 내지 대략 139 $^{\circ}$ C에서 개시하는 흡열 이벤트를 특징으로 한다. 일 실시양태에서, A형은 DSC로 측정할 때 대략 124 $^{\circ}$ C 및 대략 135 $^{\circ}$ C에서 개시하는 흡열 이벤트를 특징으로 한다. 일 실시양태에서, A형은 DSC로 측정할 때 대략 128 $^{\circ}$ C에서 개시하는 흡열 이벤트를 특징으로 한다. 일 실시양태에서, A형은 DSC로 측정할 때 대략 135 $^{\circ}$ C 및 대략 139 $^{\circ}$ C에서 개시하는 흡열 이벤트를 특징으로 한다. 일 실시양태에서, A형은 DSC로 측정할 때 대략 138 $^{\circ}$ C에서 개시하는 흡열 이벤트를 특징으로 한다. 일 실시양태에서, A형은 DSC로 측정할 때 대략 128 $^{\circ}$ C 및 대략 138 $^{\circ}$ C에서 개시하는 흡열 이벤트를 특징으로 한다. 일 실시양태에서, A형은 도 12 또는 14에 제시된 것과 실질적으로 유사한 DSC 서모그램을 특징으로 한다.
- [0036] 일 실시양태에서, A형은 TGA로 측정할 때 약 33 $^{\circ}$ C 내지 약 150 $^{\circ}$ C에서 대략 0.36%의 중량 감소를 나타낸다.
- [0037] 일 실시양태에서, A형은 비흡습성이다. 일 실시양태에서, A형은 25 $^{\circ}$ C 내지 45 $^{\circ}$ C에서 0 내지 80%RH에서 비흡습성을 나타낸다(예컨대, 0.2% w/w 미만의 물 흡수). 일 실시양태에서, A형은 25 $^{\circ}$ C 및 95% 이하의 RH에서 도 17에 제시된 것과 실질적으로 유사한 DVS 등온선을 나타낸다. 일 실시양태에서, A형의 XRPD 패턴은 25 $^{\circ}$ C 및 95% 이하의 RH에서 DVS 실험에 노출된 후 변하지 않는다. 일 실시양태에서, 25 $^{\circ}$ C 및 95% 이하의 RH에서 DVS 후의 A형의 XRPD 패턴은 도 18에 제시된 것과 실질적으로 유사하다.
- [0038] 일 실시양태에서, A형은 다양한 저장 조건 하에 안정하다. 일 실시양태에서, A형은 적어도 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 6개월 또는 1년 동안 대략 20 $^{\circ}$ C 내지 대략 250 $^{\circ}$ C, 대략 20 $^{\circ}$ C 내지 대략 200 $^{\circ}$ C, 대략 20 $^{\circ}$ C 내지 대략 180 $^{\circ}$ C, 대략 20 $^{\circ}$ C 내지 대략 160 $^{\circ}$ C, 대략 20 $^{\circ}$ C 내지 대략 140 $^{\circ}$ C, 대략 20 $^{\circ}$ C 내지 대략 120 $^{\circ}$ C, 대략 20 $^{\circ}$ C 내지 대략 100 $^{\circ}$ C, 대략 20 $^{\circ}$ C 내지 대략 80 $^{\circ}$ C, 대략 20 $^{\circ}$ C 내지 대략 60 $^{\circ}$ C, 또는 대략 20 $^{\circ}$ C 내지 대략 40 $^{\circ}$ C에서 안정하다. 일 실시양태에서, A형은 적어도 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 6개월 또는 1

년 동안 대략 60%RH 내지 대략 98%RH(예컨대, 75%RH 또는 96%RH)에서 안정하다. 일 실시양태에서, A형은 적어도 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 6개월 또는 1년 동안 주위 조건 하에서 안정하다. 일 실시양태에서, A형은 적어도 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 6개월 또는 1년 동안 20-90℃/60%-98%RH 하에서 안정하다. 일 실시양태에서, A형은 적어도 1주, 2주, 3주, 4주 또는 8주 동안 25℃/60%RH에서 안정하다. 일 실시양태에서, A형은 적어도 1주, 2주, 3주, 4주 또는 8주 동안 40℃/75%RH 하에서 안정하다. 일 실시양태에서, A형은 적어도 1주, 2주, 3주, 4주 또는 8주 동안 55℃/75%RH에서 안정하다. 일 실시양태에서, HPLC 면적 퍼센트 순도(LCAP) 결과는 하기 표에 나타난 바와 같이 8주 연구에 걸쳐 주어진 시점에서 선택된 조건에서 A형에 대한 면적 퍼센트 순도가 크게 감소하지 않는다는 것을 보여준다.

표 2

A 형에 대한 HPLC 결과

물질	조건	248nm 에서의	248nm 에서의	248nm 에서의	248nm 에서의	248nm 에서의
		면적 퍼센트 T0	면적 퍼센트 T1 주	면적 퍼센트 T2 주	면적 퍼센트 T4 주	면적 퍼센트 T8 주
A 형	주위	99.8	99.8	99.7	99.7	99.7
	25 °C/ 60%	99.8	99.8	99.8	99.8	99.8
	40 °C/ 75%	99.8	99.8	99.8	99.8	99.8
	55 °C/ 75%	99.8	99.8	99.8	99.7	99.8

[0039]

[0040]

일 실시양태에서, A형은 도 26에 제시된 바와 같이 적어도 1주, 2주, 3주, 4주 또는 8주 동안 주위 조건 하에서 물리적 형태에 변화를 나타내지 않는다. 일 실시양태에서, A형은 도 27에 제시된 바와 같이 적어도 1주, 2주, 3주, 4주 또는 8주 동안 25℃/60%RH 하에서 물리적 형태에 변화를 나타내지 않는다. 일 실시양태에서, A형은 도 28에 제시된 바와 같이 적어도 1주, 2주, 3주, 4주 또는 8주 동안 40℃/75%RH 하에서 물리적 형태에 변화를 나타내지 않는다. 일 실시양태에서, A형은 도 29에 제시된 바와 같이 적어도 1주, 2주, 3주, 4주 또는 8주 동안 55℃/75%RH 하에서 물리적 형태에 변화를 나타내지 않는다.

[0041]

일 실시양태에서, A형은 수용액에 가용성이다. 일 실시양태에서, A형은 실온에서 수용액(예컨대, 물)에 완전히 용해된다(>20 mg/ml). 일 실시양태에서, A형은 낮은 열역학적 수용해도를 갖는다(예컨대, 1.5 mg/ml 미만). 일 실시양태에서, A형은 용해된 후 겔을 형성한다.

[0042]

일 실시양태에서, A형은 무수물이다.

[0043]

일 실시양태에서, A형은 액체 증기 확산을 통해 제조된다. 일 실시양태에서, A형은 반응매의 증기를 용매 중의 화합물 A의 농축 용액으로 확산시킴으로써 제조된다. 일 실시양태에서, 용매는 메탄올 또는 에탄올이고 반응매는 헥산이다.

[0044]

일 실시양태에서, A형은 화합물 A의 용액의 느린 냉각을 통해 제조된다.

[0045]

일 실시양태에서, A형은 화합물 A의 용액을 이소프로판올 중에서 냉각시킴으로써 형성된다. 일 실시양태에서, A형은 화합물 A의 용액을 용매의 혼합물 중에서 서서히 냉각시킴으로써 형성된다. 일 실시양태에서, A형은 화합물 A의 용액을 THF와 물의 혼합물 중에서 서서히 냉각시킴으로써 형성된다. 일 실시양태에서, THF 및 물은 약 1:3의 비율로 혼합된다. 일 실시양태에서, A형은 화합물 A의 용액을 아세톤과 MTBE의 혼합물 중에서 서서히 냉각시킴으로써 형성된다. 일 실시양태에서, 아세톤 및 MTBE는 약 1:3의 비율로 혼합된다.

[0046]

일 실시양태에서, A형은 반응매 첨가를 통해 제조된다. 일 실시양태에서, A형은 반응매가 클로로포름, 메탄올, 아세톤, 테트라히드로푸란, 디옥산, 에탄올, 2-Me-THF, 에틸 아세테이트 또는 디클로로메탄 중의 화합물 A의 용액에 첨가될 때 형성된다. 일 실시양태에서, 반응매는 MTBE, 물, 헵탄, 이소프로판올, MIBK, 이소프로필 아세테이트 및 톨루엔으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 실시양태에서, A형은 클로로포름이 용매이고 MTBE가 반응매일 때, 메탄올이 용매이고 물이 반응매일 때, 아세톤이 용매이고 헵탄이 반응매일 때, 테트라히드로푸란이 용매이고 MTBE가 반응매일 때, 디옥산이 용매이고 물이 반응매일 때, 디옥산이 용매이고 MIBK가 반응매일 때, 에탄올이 용매이고 이소프로필 아세테이트가 반응매일 때, 2-Me-THF가 용매이고 톨루엔이 반응매일 때, 에틸 아

세테이트가 용매이고 MIBK가 반응매일 때, 또는 디클로로메탄이 용매이고 MIBK가 반응매일 때 형성된다. 일 실시양태에서, A형과 B형의 혼합물은 클로로포름이 용매이고 이소프로판올이 반응매일 때 형성된다.

[0047] B형

[0048] 일 실시양태에서, 본 출원은 Cu K α 방사선을 이용하여 대략 6.4, 19.3 및 19.9° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 하는 화합물 A의 B형 다형체("B형")를 제공한다. 일 실시양태에서, B형은 Cu K α 방사선을 이용하여 대략 6.4, 7.2, 19.3, 19.9, 21.6, 22.1 및 22.6° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 일 실시양태에서, B형은 대략적으로 하기 표에 나타난 위치에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다:

표 3

B 형에 대한 XRPD 피크 리스트

위치 [°2 θ .]	높이 [cts]	FWHM 왼쪽 [°2 θ .]	d-간격 [Å]	상대적 강도 [%]
6.396556	1023.858000	0.204672	13.81818	32.87
7.223744	358.135900	0.307008	12.23762	11.50
11.259270	100.557900	0.307008	7.85887	3.23
12.417860	89.051790	0.307008	7.12812	2.86
14.451710	107.891800	0.307008	6.12921	3.46
16.312250	170.214900	0.307008	5.43407	5.46
17.993430	275.519000	0.307008	4.92996	8.84
19.252160	3061.096000	0.332592	4.61038	98.27
19.915580	3115.026000	0.307008	4.45828	100.00
21.624070	804.428900	0.332592	4.10974	25.82
22.114130	1150.632000	0.281424	4.01976	36.94
22.595820	1445.826000	0.230256	3.93515	46.41
24.181720	500.959000	0.307008	3.68055	16.08
25.668170	278.847300	0.307008	3.47068	8.95
28.492680	203.141000	0.409344	3.13273	6.52
32.181410	114.869600	0.358176	2.78157	3.69
34.483340	37.820360	0.614016	2.60098	1.21
37.646040	115.043200	0.409344	2.38942	3.69

[0049]

[0050] 일 실시양태에서, B형은 도 1, 6, 8, 10, 15 또는 20에 제시된 것과 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 일 실시양태에서, B형은 도 15에 제시된 것과 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0051] 일 실시양태에서, B형은 PLM에 의해 명백한 바와 같이 복굴절 입자로서 나타난다. 일 실시양태에서, B형은 도 24에 제시된 바와 같이 나타난다.

[0052] 일 실시양태에서, B형은 DSC로 측정할 때 대략 133°C 내지 대략 138°C에서 개시하는 흡열 이벤트를 특징으로 한다. 일 실시양태에서, B형은 DSC로 측정할 때 대략 136°C에서 개시하는 흡열 이벤트를 특징으로 한다. 일 실시양태에서, B형은 도 16에 제시된 것과 실질적으로 유사한 DSC 서모그램을 특징으로 한다.

[0053] 일 실시양태에서, B형은 TGA로 측정할 때 약 33°C 내지 약 150°C에서 대략 0.20%의 중량 감소를 나타낸다.

[0054] 일 실시양태에서, B형은 비흡습성이다. 일 실시양태에서, B형은 25°C 내지 45°C에서 0 내지 80%RH에서 비흡습성을 나타낸다(예컨대, 0.2% w/w 미만의 물 흡수). 일 실시양태에서, B형은 25°C 및 95% 이하의 RH에서 도 19에 제시된 것과 실질적으로 유사한 DVS 등온선을 나타낸다. 일 실시양태에서, B형의 XRPD 패턴은 25°C 및 95% 이하의 RH에서 DVS 실험에 노출된 후 변하지 않는다. 일 실시양태에서, 25°C 및 95% 이하의 RH에서 DVS 후의 B형의 XRPD 패턴은 도 20에 제시된 것과 실질적으로 유사하다.

[0055] 일 실시양태에서, B형은 다양한 저장 조건 하에 안정하다. 일 실시양태에서, B형은 적어도 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 6개월 또는 1년 동안 대략 20°C 내지 대략 250°C, 대략 20°C 내지 대략 200°C, 대략 20°C 내지 대략 180°C, 대략 20°C 내지 대략 160°C, 대략 20°C 내지 대략 140°C, 대략 20°C 내지 대략 120°C, 대략 20°C 내지 대략 100°C, 대략 20°C 내지 대략 80°C, 대략 20°C 내지 대략 60°C, 또는 대략 20°C 내지 대략 40°C에서 안정하다. 일 실시양태에서, B형은 적어도 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 6개월 또는 1

년 동안 대략 60%RH 내지 대략 98%RH(예컨대, 75%RH 또는 96%RH)에서 안정하다. 일 실시양태에서, B형은 적어도 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 6개월 또는 1년 동안 주위 조건 하에서 안정하다. 일 실시양태에서, B형은 적어도 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 6개월 또는 1년 동안 20-90°C/60%-98%RH 하에서 안정하다. 일 실시양태에서, B형은 적어도 1주, 2주, 3주, 4주 또는 8주 동안 25°C/60%RH에서 안정하다. 일 실시양태에서, B형은 적어도 1주, 2주, 3주, 4주 또는 8주 동안 40°C/75%RH 하에서 안정하다. 일 실시양태에서, B형은 적어도 1주, 2주, 3주, 4주 또는 8주 동안 55°C/75%RH에서 안정하다. 일 실시양태에서, HPLC 면적 퍼센트 순도(LCAP) 결과는 하기 표에 나타난 바와 같이 8주 연구에 걸쳐 주어진 시점에서 선택된 조건에서 B형에 대한 면적 퍼센트 순도가 크게 감소하지 않는다는 것을 보여준다.

표 4

B 형에 대한 HPLC 결과

물질	조건	248nm 에서의	248nm 에서의	248nm 에서의	248nm 에서의	248nm 에서의
		면적 퍼센트 T0	면적 퍼센트 T1 주	면적 퍼센트 T2 주	면적 퍼센트 T4 주	면적 퍼센트 T8 주
B 형	주위	99.8	99.8	99.7	99.8	99.8
	25 °C/ 60%	99.8	99.8	99.7	99.8	99.8
	40 °C/ 75%	99.8	99.8	99.8	99.7	99.8
	55 °C/ 75%	99.8	99.8	99.7	99.7	99.7
	75%					

[0056]

[0057]

일 실시양태에서, B형은 도 30에 제시된 바와 같이 적어도 1주, 2주, 3주, 4주 또는 8주 동안 주위 조건 하에서 물리적 형태에 변화를 나타내지 않는다. 일 실시양태에서, B형은 도 31에 제시된 바와 같이 적어도 1주, 2주, 3주, 4주 또는 8주 동안 25°C/60%RH 하에서 물리적 형태에 변화를 나타내지 않는다. 일 실시양태에서, B형은 도 32에 제시된 바와 같이 적어도 1주, 2주, 3주, 4주 또는 8주 동안 40°C/75%RH 하에서 물리적 형태에 변화를 나타내지 않는다. 일 실시양태에서, B형은 도 33에 제시된 바와 같이 적어도 1주, 2주, 3주, 4주 또는 8주 동안 55°C/75%RH 하에서 물리적 형태에 변화를 나타내지 않는다.

[0058]

일 실시양태에서, B형은 수용액에 가용성이다. 일 실시양태에서, B형은 실온에서 수용액(예컨대, 물)에 완전히 용해된다(>20 mg/ml). 일 실시양태에서, B형은 낮은 열역학적 수용해도를 갖는다(예컨대, 1.5 mg/ml 미만). 일 실시양태에서, B형은 용해된 후 겔을 형성한다.

[0059]

일 실시양태에서, B형은 무수물이다.

[0060]

일 실시양태에서, B형은 용매 중에 화합물 A를 슬러리화함으로써 제조된다. 일 실시양태에서, B형은 클로로포름 중에 화합물 A를 슬러리화함으로써 제조된다. 일 실시양태에서, 슬러리화는 실온에서 수행된다. 일 실시양태에서, 슬러리화는 연속적으로 회전되면서 수행된다. 일 실시양태에서, 클로로포름 중에서 화합물 A의 슬러리화는 B형과 C형의 혼합물을 생성한다.

[0061]

일 실시양태에서, B형은 액체 증기 확산을 통해 제조된다. 일 실시양태에서, B형은 반응매의 증기를 용매 중의 화합물 A의 농축 용액으로 확산시킴으로써 제조된다. 일 실시양태에서, 화합물 A의 용액은 용매가 메탄올이고 반응매가 MTBE일 때 B형으로 전환된다. 일 실시양태에서, 용매는 클로로포름이고 반응매는 MTBE이다.

[0062]

일 실시양태에서, B형은 화합물 A의 용액의 느린 냉각을 통해 제조된다.

[0063]

일 실시양태에서, B형은 화합물 A의 용액을 아세톤, 이소프로필 아세테이트, 2-Me-THF, 에틸 아세테이트 또는 아세토니트릴 중에서 냉각시킴으로써 형성된다. 일 실시양태에서, B형은 용매의 혼합물 중에서 화합물 A의 용액을 서서히 냉각시킴으로써 형성된다. 일 실시양태에서, B형은 화합물 A의 용액을 클로로포름과 헵탄의 혼합물 중에서 서서히 냉각시킴으로써 형성된다. 일 실시양태에서, 클로로포름 및 헵탄은 약 1:3의 비율로 혼합된다. 일 실시양태에서, B형은 화합물 A의 용액을 디옥산과 이소프로필 아세테이트의 혼합물 중에서 서서히 냉각시킴으로써 형성된다. 일 실시양태에서, 디옥산 및 이소프로필 아세테이트는 약 1:3의 비율로 혼합된다.

[0064]

일 실시양태에서, B형은 반응매 첨가를 통해 제조된다. 일 실시양태에서, B형은 반응매가 클로로포름, 메탄올, 아세톤 또는 아세토니트릴 중의 화합물 A의 용액에 첨가될 때 형성된다. 일 실시양태에서, 반응매는 이소프로필

아세테이트, 톨루엔 및 이소프로판올로 이루어진 균으로부터 선택된다. 일 실시양태에서, B형은 메탄올이 용매이고 이소프로필 아세테이트가 반응매일 때, 아세톤이 용매이고 톨루엔이 반응매일 때, 또는 아세토니트릴이 용매이고 이소프로판올이 반응매일 때 형성된다. 일 실시양태에서, A형과 B형의 혼합물은 클로로포름이 용매이고 이소프로판올이 반응매일 때 형성된다.

[0065] C형

[0066] 일 실시양태에서, 본 출원은 Cu K α 방사선을 이용하여 대략 7.9, 17.2 및 17.6° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 하는 화합물 A의 C형 다형체("C형")를 제공한다. 일 실시양태에서, C형은 Cu K α 방사선을 이용하여 대략 5.8, 7.9, 8.7, 17.2 및 17.6° 2 θ 에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 일 실시양태에서, C형은 대략적으로 하기 표에 나타낸 위치에서 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다:

표 5

C형에 대한 XRPD 피크 리스트

위치 [°2Th.]	높이 [cts]	FWHM 왼쪽 [°2Th.]	d-간격 [Å]	상대적 강도 [%]
5.841336	964.614800	0.204672	15.13030	16.42
6.025648	653.891900	0.127920	14.66790	11.13
7.933055	1682.623000	0.281424	11.14495	28.64
8.709872	748.455500	0.127920	10.15262	12.74
11.544940	348.086300	0.255840	7.66505	5.92
12.455120	322.348400	0.409344	7.10688	5.49
13.685470	248.341700	0.307008	6.47060	4.23
15.640940	103.700100	0.255840	5.66576	1.76
17.179580	1067.798000	0.127920	5.16163	18.17
17.574450	4391.382000	0.102336	5.04654	74.73
17.763970	5875.947000	0.204672	4.99312	100.00
18.796350	980.068000	0.255840	4.72114	16.68
19.300230	1446.590000	0.307008	4.59901	24.62
20.335720	2343.389000	0.307008	4.36711	39.88
21.715320	848.299000	0.179088	4.09268	14.44
22.202770	710.811600	0.153504	4.00392	12.10
22.376490	718.672400	0.102336	3.97323	12.23
22.665620	609.531300	0.230256	3.92319	10.37
23.681750	929.568700	0.153504	3.75711	15.82
24.133420	347.999900	0.255840	3.68780	5.92
24.658910	981.961300	0.307008	3.61039	16.71
25.630530	1590.663000	0.332592	3.47569	27.07
27.114160	174.151800	0.358176	3.28878	2.96
27.855950	376.955800	0.358176	3.20287	6.42
28.815190	450.055900	0.153504	3.09839	7.66
30.732120	94.724980	0.255840	2.90936	1.61
32.065250	121.770900	0.255840	2.79138	2.07
33.159240	145.564800	0.307008	2.70175	2.48
34.366360	69.459230	0.307008	2.60956	1.18
36.179660	145.473900	0.255840	2.48283	2.48
36.847060	222.320100	0.307008	2.43938	3.78
38.090690	91.491560	0.307008	2.36254	1.56

[0067]

[0068] 일 실시양태에서, C형은 도 1, 6, 8, 10 또는 15에 제시된 것과 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 일 실시양태에서, C형은 도 1 또는 도 2에 제시된 것과 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0069] 일 실시양태에서, C형은 PLM에 의해 명백한 바와 같이 복굴절 입자로서 나타난다. 일 실시양태에서, C형은 도 25에 제시된 바와 같이 나타난다.

[0070] 일 실시양태에서, C형은 DSC로 측정할 때 대략 136°C 내지 대략 140°C에서 개시하는 흡열 이벤트를 특징으로 한다. 일 실시양태에서, C형은 DSC로 측정할 때 대략 136°C에서 개시하는 흡열 이벤트를 특징으로 한다. 일 실시양태에서, C형은 도 3에 제시된 것과 실질적으로 유사한 DSC 서모그램을 특징으로 한다.

[0071] 일 실시양태에서, C형은 TGA로 측정할 때 약 33°C 내지 약 150°C에서 대략 0.18%의 중량 감소를 나타낸다.

[0072] 일 실시양태에서, C형은 비흡습성이다. 일 실시양태에서, C형은 25℃ 내지 45℃에서 0 내지 80%RH에서 비흡습성을 나타낸다(예컨대, 0.2% w/w 미만의 물 흡수). 일 실시양태에서, C형은 25℃ 및 95% 이하의 RH에서 도 21에 제시된 것과 실질적으로 유사한 DVS 등온선을 나타낸다. 일 실시양태에서, C형의 XRPD 패턴은 25℃ 및 95% 이하의 RH에서 DVS 실험에 노출된 후 변하지 않는다. 일 실시양태에서, 25℃ 및 95% 이하의 RH에서 DVS 후의 C형의 XRPD 패턴은 도 22에 제시된 것과 실질적으로 유사하다.

[0073] 일 실시양태에서, C형은 다양한 저장 조건 하에 안정하다. 일 실시양태에서, C형은 적어도 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 6개월 또는 1년 동안 대략 20℃ 내지 대략 250℃, 대략 20℃ 내지 대략 200℃, 대략 20℃ 내지 대략 180℃, 대략 20℃ 내지 대략 160℃, 대략 20℃ 내지 대략 140℃, 대략 20℃ 내지 대략 120℃, 대략 20℃ 내지 대략 100℃, 대략 20℃ 내지 대략 80℃, 대략 20℃ 내지 대략 60℃, 또는 대략 20℃ 내지 대략 40℃에서 안정하다. 일 실시양태에서, C형은 적어도 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 6개월 또는 1년 동안 대략 60%RH 내지 대략 98%RH(예컨대, 75%RH 또는 96%RH)에서 안정하다. 일 실시양태에서, C형은 적어도 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 6개월 또는 1년 동안 주위 조건 하에서 안정하다. 일 실시양태에서, C형은 적어도 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 6개월 또는 1년 동안 20-90℃/60%-98%RH 하에서 안정하다. 일 실시양태에서, C형은 적어도 1주, 2주, 3주, 4주 또는 8주 동안 25℃/60%RH에서 안정하다. 일 실시양태에서, C형은 적어도 1주, 2주, 3주, 4주 또는 8주 동안 40℃/75%RH 하에서 안정하다. 일 실시양태에서, C형은 적어도 1주, 2주, 3주, 4주 또는 8주 동안 55℃/75%RH에서 안정하다. 일 실시양태에서, HPLC 면적 퍼센트 순도(LCAP) 결과는 하기 표에 나타낸 바와 같이 8주 연구에 걸쳐 주어진 시점에서 선택된 조건에서 C형에 대한 면적 퍼센트 순도가 크게 감소하지 않는다는 것을 보여준다:

표 6

C 형에 대한 HPLC 결과

물질	조건	248nm 에서의	248nm 에서의	248nm 에서의	248nm 에서의	248nm 에서의
		면적 퍼센트 T0	면적 퍼센트 T1 주	면적 퍼센트 T2 주	면적 퍼센트 T4 주	면적 퍼센트 T8 주
C 형	주위	99.8	99.8	99.8	99.8	99.9
	25 °C/ 60%	99.8	99.9	99.9	99.8	99.9
	40 °C/ 75%	99.8	99.8	99.8	99.9	99.9
	55 °C/ 75%	99.8	99.9	99.8	99.8	99.9

[0074]

[0075] 일 실시양태에서, C형은 도 34에 제시된 바와 같이 적어도 1주, 2주, 3주, 4주 또는 8주 동안 주위 조건 하에서 물리적 형태에 변화를 나타내지 않는다. 일 실시양태에서, C형은 도 35에 제시된 바와 같이 적어도 1주, 2주, 3주, 4주 또는 8주 동안 25℃/60%RH 하에서 물리적 형태에 변화를 나타내지 않는다. 일 실시양태에서, C형은 도 36에 제시된 바와 같이 적어도 1주, 2주, 3주, 4주 또는 8주 동안 40℃/75%RH 하에서 물리적 형태에 변화를 나타내지 않는다. 일 실시양태에서, C형은 도 37에 제시된 바와 같이 적어도 1주, 2주, 3주, 4주 또는 8주 동안 55℃/75%RH 하에서 물리적 형태에 변화를 나타내지 않는다.

[0076] 일 실시양태에서, C형은 수용액에 불용성이다. 일 실시양태에서, C형은 실온에서 및 50℃로 가열될 때 수용액(예컨대, 물)에 불용성이다(예컨대, <1 mg/mL). 일 실시양태에서, C형은 실온에서 및 50℃로 가열될 때 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 아세톤, MIBK, 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 테트라히드로푸란, 2-Me-THF, 1,4-디옥산, 아세토니트릴, 디클로로메탄, 클로로포름 및 톨루엔, 및 그의 혼합물에 가용성이다(예컨대, >1 mg/mL). 일 실시양태에서, C형은 실온에서 및 50℃로 가열될 때 n-헵탄 및 물에 불용성이다(예컨대, <1 mg/mL). 일 실시양태에서, C형은 실온에서는 MTBE 용액에 불용성이나 50℃로 가열될 때는 가용성이다.

[0077] 일 실시양태에서, C형은 무수물이다.

[0078] 일 실시양태에서, C형은 화합물 A를 용매 중에 슬러리화함으로써 제조된다. 일 실시양태에서, C형은 화합물 A를 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 아세톤, MIBK, 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 테트라히드로푸란, 2-Me-THF, 디옥산, MTBE, 아세토니트릴, 디클로로메탄, 클로로포름, 톨루엔, 헵탄, 물, 또는 그의 혼합물 중에 슬러리화함으로써 제조된다. 일 실시양태에서, C형은 화합물 A를 클로로포름/MTBE(1:3)의 혼합물 중에 슬러리화함

으로써 제조된다. 일 실시양태에서, C형은 화합물 A를 메탄올/물(1:3)의 혼합물 중에 슬러리화함으로써 제조된다. 일 실시양태에서, C형은 화합물 A를 아세톤/헵탄(1:3)의 혼합물 중에 슬러리화함으로써 제조된다. 일 실시양태에서, C형은 화합물 A를 테트라히드로푸란/톨루엔(1:3)의 혼합물 중에 슬러리화함으로써 제조된다. 일 실시양태에서, C형은 화합물 A를 디옥산/이소프로판올(1:3)의 혼합물 중에 슬러리화함으로써 제조된다. 일 실시양태에서, C형은 화합물 A를 에탄올/디클로로메탄(1:1)의 혼합물 중에 슬러리화함으로써 제조된다. 일 실시양태에서, C형은 화합물 A를 아세토니트릴/에틸 아세테이트(1:1)의 혼합물 중에 슬러리화함으로써 제조된다. 일 실시양태에서, C형은 화합물 A를 에틸 아세테이트/헵탄(1:1)의 혼합물 중에 슬러리화함으로써 제조된다. 일 실시양태에서, C형은 화합물 A를 아세토니트릴/물(1:1)의 혼합물 중에 슬러리화함으로써 제조된다. 일 실시양태에서, C형은 화합물 A를 디클로로메탄/MTBE(1:1)의 혼합물 중에 슬러리화함으로써 제조된다. 일 실시양태에서, C형은 화합물 A를 MIBK/톨루엔(1:1)의 혼합물 중에 슬러리화함으로써 제조된다. 일 실시양태에서, C형은 화합물 A를 2-Me-THF/이소프로필 아세테이트(1:1)의 혼합물 중에 슬러리화함으로써 제조된다. 일 실시양태에서, C형은 화합물 A를 아세토니트릴/이소프로판올(1:1)의 혼합물 중에 슬러리화함으로써 제조된다. 일 실시양태에서, C형은 화합물 A를 에틸 아세테이트/톨루엔(1:1)의 혼합물 중에 슬러리화함으로써 제조된다. 일 실시양태에서, C형은 화합물 A를 메탄올/헵탄(1:1)의 혼합물 중에 슬러리화함으로써 제조된다. 일 실시양태에서, C형은 화합물 A를 아세톤/물(1:1)의 혼합물 중에 슬러리화함으로써 제조된다. 일 실시양태에서, C형은 화합물 A를 테트라히드로푸란/MTBE(1:1)의 혼합물 중에 슬러리화함으로써 제조된다. 일 실시양태에서, 슬러리화는 실온에서 수행된다. 일 실시양태에서, 슬러리화는 연속적으로 회전하면서 수행된다. 일 실시양태에서, 클로로포름 중에서 화합물 A의 슬러리화는 B형과 C형의 혼합물을 생성한다. 일 실시양태에서, C형은 50℃에서 아세토니트릴, 에틸 아세테이트, MIBK, 디클로로메탄, 이소프로판올, 톨루엔, 이소프로필 아세테이트 또는 헵탄 중에서 슬러리화된다. 일 실시양태에서, C형의 시드(seed)는 슬러리화 전에 첨가된다.

[0079] 일 실시양태에서, C형은 고체 증기 확산을 통해 제조된다. 일 실시양태에서, C형은 용매의 증기가 고체 형태의 화합물 A와 상호작용하게 함으로써 제조된다. 일 실시양태에서, C형은 용매의 증기가 특정 길이의 시간 동안 화합물 A와 상호작용하게 함으로써 제조된다. 일 실시양태에서, C형은 용매의 증기가 1일 동안 고체 형태의 화합물 A와 상호작용하게 함으로써 제조된다. 일 실시양태에서, C형은 용매의 증기가 2일 동안 고체 형태의 화합물 A와 상호작용하게 함으로써 제조된다. 일 실시양태에서, C형은 용매의 증기가 3일 동안 고체 형태의 화합물 A와 상호작용하게 함으로써 제조된다. 일 실시양태에서, C형은 용매의 증기가 4일 동안 고체 형태의 화합물 A와 상호작용하게 함으로써 제조된다. 일 실시양태에서, C형은 용매의 증기가 5일 동안 고체 형태의 화합물 A와 상호작용하게 함으로써 제조된다. 일 실시양태에서, C형은 용매의 증기가 6일 동안 고체 형태의 화합물 A와 상호작용하게 함으로써 제조된다. 일 실시양태에서, C형은 용매의 증기가 7일 동안 고체 형태의 화합물 A와 상호작용하게 함으로써 제조된다. 일 실시양태에서, C형은 용매의 증기가 실온에서 고체 형태의 화합물 A와 상호작용하게 함으로써 제조된다. 일 실시양태에서, C형은 고체 증기 증발로부터 제조되며, 여기서 용매는 디클로로메탄, 에틸 아세테이트, MTBE, 아세토니트릴 또는 DMF이다.

[0080] 일 실시양태에서, C형은 액체 증기 확산을 통해 제조된다. 일 실시양태에서, C형은 반응매의 증기를 용매 중의 화합물 A의 농축 용액으로 확산시킴으로써 제조된다. 일 실시양태에서, 용매는 디클로로메탄이고, 반응매는 아세톤이다.

[0081] 일 실시양태에서, C형은 화합물 A의 용액의 느린 냉각을 통해 제조된다.

[0082] 일 실시양태에서, C형은 화합물 A의 용액을 톨루엔 또는 MIBK 중에서 냉각시킴으로써 형성된다. 일 실시양태에서, C형은 화합물 A의 용액을 용매의 혼합물 중에서 서서히 냉각시킴으로써 형성된다. 일 실시양태에서, C형은 화합물 A의 용액을 메탄올과 톨루엔의 혼합물 중에서 서서히 냉각시킴으로써 형성된다. 일 실시양태에서, 메탄올 및 톨루엔은 약 1:3의 비율로 혼합된다.

[0083] 일 실시양태에서, C형은 중합체 유도된 결정화를 통해 화합물 A로부터 제조된다. 일 실시양태에서, C형은 중합체의 존재 하에서 용매 중의 화합물 A의 용액을 결정화함으로써 형성된다. 일 실시양태에서, C형은 중합체의 존재 하에서 메탄올, 에탄올, 아세톤, 아세토니트릴, 클로로포름, 에틸 아세테이트, MIBK, 이소프로판올 및 톨루엔으로 이루어진 군으로부터 선택되는 용매 중의 화합물 A의 용액을 결정화함으로써 형성된다. 일 실시양태에서, C형은 히프로멜로스-아세테이트 숙시네이트(HPMC-AS), 메틸셀룰로스(MC), 폴리비닐피롤리돈/비닐 아세테이트(PVP-VA), 폴리비닐 알콜(PVA) 및 폴리비닐피롤리돈(PVP)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 중합체의 존재 하에 화합물 A의 용액을 결정화함으로써 형성된다. 일 실시양태에서, C형은 HPMC-AS의 존재 하에서 메탄올 중의 화합물 A의 용액을 결정화함으로써 형성된다. 일 실시양태에서, C형은 HPMC-AS의 존재 하에서 아세토니트릴 중의 화합물 A의 용액을 결정화함으로써 형성된다. 일 실시양태에서, C형은 PVA의 존재 하에서 에틸 아

세테이트 중의 화합물 A의 용액을 결정화함으로써 형성된다. 일 실시양태에서, C형 다형체와 비정질 화합물 A의 혼합물은 MC의 존재 하에서 에탄올 중의 화합물 A의 용액을 결정화함으로써 형성된다. 일 실시양태에서, C형 다형체와 비정질 화합물 A의 혼합물은 PVP-VA의 존재 하에서 아세톤 중의 화합물 A의 용액을 결정화함으로써 형성된다. 일 실시양태에서, C형 다형체와 비정질 화합물 A의 혼합물은 PVP-VA의 존재 하에서 클로로포름 중의 화합물 A의 용액을 결정화함으로써 형성된다. 일 실시양태에서, C형 다형체와 비정질 화합물 A의 혼합물은 PVP의 존재 하에서 MIBK 중의 화합물 A의 용액을 결정화함으로써 형성된다. 일 실시양태에서, C형 다형체와 비정질 화합물 A의 혼합물은 HPMC-AS의 존재 하에서 이소프로판올 중의 화합물 A의 용액을 결정화함으로써 형성된다. 일 실시양태에서, C형 다형체와 비정질 화합물 A의 혼합물은 MC의 존재 하에서 톨루엔 중의 화합물 A의 용액을 결정화함으로써 형성된다.

[0084] 용어 "결정질 다형체", "결정 다형체", "결정 형태", "다형체" 또는 "다형 형태"는 화합물(예컨대, 이의 유리 염기, 염 또는 용매화물)이 상이한 결정 패킹 배열로 결정화될 수 있는 결정 구조를 의미하며, 이들은 모두 동일한 원소 조성을 갖는다. 상이한 결정 형태는 일반적으로 상이한 X선 회절 패턴, 적외선 스펙트럼, 용점, 밀도, 결정 형상, 광학 및 전기적 특성, 안정성 및 용해도를 갖는다. 결정화 용매, 결정화 속도, 저장 온도 및 다른 요인은 하나의 결정 형태를 우세하게 할 수 있다. 화합물의 결정 다형체는 상이한 조건 하에서 결정화에 의해 제조될 수 있다. 또한, 결정 다형성은 존재할 수 있지만 제한적이지 않고, 그러나 임의의 결정 형태는 단일 또는 결정 형태 혼합물, 또는 무수 또는 수화된 결정 형태일 수 있다.

[0085] 다형체에 의해 나타나는 물리적 특성의 차이는 결정 격자에서 분자의 배열 또는 배좌의 결과이며, 약제학적 파라미터, 예컨대 저장 안정성, 압축성 및 밀도(제형 및 제품 제조에서 중요) 및 용해 속도(생체이용률에서 중요한 인자)에 영향을 끼칠 수 있다. 안정성의 차이는 또한 화학적 반응성(예컨대, 또 다른 다형체로 구성될 때보다 하나의 다형체로 구성될 때 투여 형태가 더 빠르게 변색되는 차등 산화) 또는 기계적 특성(예컨대, 동역학적으로 선호되는 다형체가 열역학적으로 보다 안정적인 다형체로 전환됨에 따라 정제가 저장시 부서짐) 또는 둘 다(예컨대, 하나의 다형체의 정제는 높은 습도에서 분해되기 더 쉬움)의 변화에 기인할 수 있다. 용해도/용해 차이의 결과로서, 극단적인 경우, 일부 다형성 전이는 효능 결여 또는 다른 극단적인 경우 독성을 초래할 수 있다. 또한, 결정의 물리적 특성은 가공에 중요할 수 있고, 예컨대 하나의 다형체는 용매화물을 형성할 가능성이 더 높거나 불순물이 없이 여과 및 세척하기 어려울 수 있다(예컨대, 입자 형상 및 크기 분포는 다형체들 간에 상이할 수 있다).

[0086] 용어 "비정질 형태"는 물질의 비결정질 고체 상태 형태를 지칭한다.

[0087] 또한, 본 출원의 화합물(예컨대, 이의 유리 염기 및 염, 및 비정질 형태, 결정질 형태 및 다형체)은 수화된 또는 비수화된(무수) 형태로 또는 다른 용매 분자와의 용매화물로 또는 비용매화된 형태로 존재할 수 있다. 수화물의 비제한적인 예는 반수화물, 일수화물, 이수화물 등을 포함한다. 용매화물의 비제한적인 예는 DMSO 용매화물, DMSO 반용매화물 등을 포함한다.

[0088] 본 출원의 화합물의 모든 형태는 라세미 혼합물의 결정질 형태 및 개별 이성질체의 결정질 형태를 포함하여 혼합물로 또는 순수한 또는 실질적으로 순수한 형태로 고려된다.

[0089] 분자의 다형체는 당업계에 공지된 다수의 방법에 의해 획득될 수 있다. 이러한 방법은 용융물 재결정화, 용융물 냉각, 용매 재결정화, 탈용매화, 급속 증발, 급속 냉각, 느린 냉각, 증기 확산 및 승화를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0090] 다형체와 같은 화합물의 고체 형태를 특징구명하는 기술은 시차 주사 열량측정법(DSC), X선 분말 회절분석법(XRPD), 단결정 X선 회절분석법, 진동 분광법(예컨대, IR 및 라만 분광법), TGA, DTA, DVS, 고체 상태 NMR, 고온대 광학 현미경검사, 주사 전자 현미경검사(SEM), 전자 결정학 및 정량 분석, 입자 크기 분석(PSA), 표면적 분석, 용해도 연구 및 용해 연구를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0091] 본원에 사용된 용어 "용매화물"은 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 용매를 함유하는 용매 첨가 형태를 의미한다. 일부 화합물은 결정질 고체 상태에서 고정된 물비의 용매 분자를 포획하여 용매화물을 형성하는 경향이 있다. 용매가 물인 경우, 형성된 용매화물은 수화물이고, 용매가 알콜인 경우, 형성된 용매화물은 알콜레이트이다. 수화물은 하나 이상의 물 분자와 물이 H₂O로서 분자 상태를 유지하는 물질 중 하나와 조합하여 형성되며, 이러한 조합은 하나 이상의 수화물을 형성할 수 있다. 예컨대, 용매화물은 DMSO 용매화물, 디클로로메탄(DCM) 용매화물, 메틸 에틸 케톤(MEK) 용매화물 또는 테트라히드로푸란(THF) 용매화물일 수 있다.

[0092] 본원에 사용된 용어 "비용매화된" 또는 "탈용매화된"은 용매를 함유하지 않는 물질의 고체 상태 형태(예컨대,

결정질 형태, 비정질 형태 및 다형체)를 지칭한다.

- [0093] 본원에 사용된 용어 "순수한"은 약 90-100%, 바람직하게는 95-100%, 보다 바람직하게는 98-100%(wt./wt.) 또는 99-100%(wt./wt.) 순수한 화합물을 의미한다; 예컨대, 약 10% 미만, 약 5% 미만, 약 2% 미만 또는 약 1% 미만의 불순물이 존재한다. 이러한 불순물은, 예컨대 분해 생성물, 산화 생성물, 용매, 및/또는 다른 바람직하지 않은 불순물을 포함한다.
- [0094] 본원에 사용된 화합물은 특정 기간(예: 1주, 2주, 3주 및 4주)에 걸쳐 일정한 습도 조건(예컨대, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 및 95% RH), 광 노출 및 온도(예: 0°C 초과, 예컨대 20°C, 25°C, 30°C, 35°C, 40°C, 45°C, 50°C, 55°C, 60°C, 65°C 및 70°C) 하에서 상당한 양의 분해 생성물이 관찰되지 않는 "안정한" 화합물이다. 화합물은 분해 불순물이 나타나거나 기존 불순물의 면적 퍼센트(예컨대, HPLC에 의해 특징지어지는 AUC)가 증가하기 시작할 때 특정 조건에서 안정한 것으로 간주되지 않는다. 시간의 함수로서 분해 증가의 양은 화합물 안정성을 결정하는 데 중요하다. 일부 실시양태에서, 화합물은 높은 흡습성을 나타내는 경우(즉, 습한 조건 하에서 물을 흡수하는 경향) 덜 안정적이다. 따라서, 일부 실시양태에서, 화합물의 안정성은 그의 흡습성을 평가함으로써 측정될 수 있다. 동일한 저장 조건(예: 동일한 습도 및/또는 온도)에서 또 다른 화합물보다 더 많은 물을 흡수하면 화합물은 흡습성이 더 높다.
- [0095] 본원에 사용된 용어 "혼합"은 조합, 블렌딩, 교반, 진탕, 스월링 또는 휘젓기를 의미한다. 용어 "교반"은 혼합, 진탕, 휘젓기 또는 스월링을 의미한다. 용어 "휘젓기"는 혼합, 진탕, 교반 또는 스월링을 의미한다.
- [0096] 달리 명백히 지시되지 않는 한, 용어 "대략" 및 "약"은 동의어이다. 일 실시양태에서, "대략" 및 "약"은 언급된 양, 값 또는 지속기간 $\pm 10\%$, $\pm 8\%$, $\pm 6\%$, $\pm 5\%$, $\pm 4\%$, $\pm 2\%$, $\pm 1\%$ 또는 $\pm 0.5\%$ 를 지칭한다. 다른 실시양태에서, "대략" 및 "약"은 열거된 양, 값 또는 지속기간 $\pm 10\%$, $\pm 8\%$, $\pm 6\%$, $\pm 5\%$, $\pm 4\%$ 또는 $\pm 2\%$ 를 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, "대략" 및 "약"은 열거된 양, 값 또는 지속기간 $\pm 5\%$ 를 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, "대략" 및 "약"은 열거된 양, 값 또는 지속기간 $\pm 2\%$ 또는 $\pm 1\%$ 를 지칭한다.
- [0097] XRPD 피크를 언급할 때 용어 "대략" 및 "약"이 사용될 때, 이들 용어는 언급된 X선 분말 회절 피크 $\pm 0.3^\circ 2\theta$, $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 또는 $\pm 0.1^\circ 2\theta$ 를 지칭한다. 다른 실시양태에서, 용어 "대략" 및 "약"은 열거된 X선 분말 회절 피크 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 를 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, 용어 "대략" 및 "약"은 열거된 X선 분말 회절 피크 $\pm 0.1^\circ 2\theta$ 를 지칭한다.
- [0098] 온도 또는 온도 범위를 언급할 때 용어 "대략" 및 "약"이 사용되는 경우, 이들 용어는 언급된 온도 또는 온도 범위 $\pm 5^\circ\text{C}$, $\pm 2^\circ\text{C}$ 또는 $\pm 1^\circ\text{C}$ 를 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, 용어 "대략" 및 "약"은 언급된 온도 또는 온도 범위 $\pm 2^\circ\text{C}$ 를 지칭한다.
- [0099] 방법 및 검정
- [0100] **화합물 A의 합성**
- [0101] 유기 분자의 제조를 위한 표준 합성 방법 및 절차, 및 보호기의 사용을 포함한 작용기 변형 및 조작은 관련 과학 문헌 또는 해당 분야의 표준 참고 교재로부터 얻을 수 있다. 임의의 하나 또는 수개의 공급원으로 제한되지는 않지만, 유기 합성에 대한 인정된 참고 교재는 문헌[Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5th ed.; John Wiley & Sons: New York, 2001; and Greene, T.W.; Wuts, P.G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd; John Wiley & Sons: New York, 1999]을 포함한다.
- [0102] 화합물 A의 유리 염기를 제조하는 방법은 미국 특허 제7,300,931호, 제7,851,470호 및 제7,939,529호에 기재되어 있으며, 이들 각각의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.
- [0103] **X선 분말 회절(XRPD)**
- [0104] XRPD 분석은 반사 모드로 작동하는 회절계를 사용하여 수행된다. 실험을 실행하기 전에 2-세타 위치가 표준에 따라 보정된다.
- [0105] **열중량/시차 열 분석(TGA)**
- [0106] 열중량 분석(TGA)은 열중량 분석기를 사용하여 개방형 플레이트에서 수행된다. 샘플은 실온에서 300°C로 가열되며 이 시간 동안 샘플 중량의 변화가 기록된다.

- [0107] **시차 주사 열량측정법(DSC)**
- [0108] 시차 주사 열량측정법(DSC)은 시차 주사 열량계를 사용하여 밀봉된 플레이트에서 수행된다. 샘플 및 참조물을 실온에서 300℃로 가열하고 생성된 열 흐름 반응을 모니터링한다.
- [0109] **동적 증기 수착(DVS)**
- [0110] 동적 증기 수착(DVS)은 SMS(서피스 메저먼트 시스템스) DVS 인트린식(SMS(Surface Measurement Systems) DVS Intrinsic)을 사용하여 측정되었다. RH를 0%RH-90%RH의 범위에서는 10% 증분 및 95%RH까지는 5% 증분으로 0%에서 95%로 변화시키면서, 시험을 25℃에서 수행하였다. RH에서 각각의 증가 또는 감소 후의 질량 변화는 출발 물질의 최초 질량에 대한 퍼센트로 기록되었다.
- [0111] **고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 분석**
- [0112] 화합물 A의 A형, B형 및 C형의 화학적 안정성을 결정하기 위해 다양한 조건에서 저장한 후 DAD를 갖는 아질런트(Agilent) 1100 시스템을 사용하여 고성능 액체 크로마토 그래피(HPLC) 분석을 수행하였다. 다양한 시점에서 물질 피크의 면적 퍼센트를 측정하고 비교함으로써 화학적 안정성을 평가하였다.
- [0113] **용해도 평가**
- [0114] 다양한 용매 중의 본 출원의 고체 형태의 용해도가 측정된다. 총 부피가 100 μL에 도달할 때까지 용매를 샘플에 첨가한 후, 샘플이 용해되거나 농도가 <1.0 mg/mL 미만일 때까지 단계당 100 μL를 첨가한다. 이어서, 대략적인 용해도를 계산한다.
- [0115] **다형체 스크리닝 방법**
- [0116] 슬러리
- [0117] 화합물 A를 용매 중에 현탁시키고 교반시킨다. 이어서, 슬러리에 의해 제조된 고체를 단리시키고, 고체의 특징 규명을 위한 다양한 방법, 예컨대 XRPD로 분석한다.
- [0118] 반응매 첨가
- [0119] 다양한 용매 중의 화합물 A의 농축 스톱을 제조한다. 용액을 교반시키고, 반응매를 빠르게 첨가하여 침전을 유도한다. 이어서, 고체를 단리시키고, 고체의 특징규명을 위한 다양한 방법, 예컨대 XRPD로 분석한다.
- [0120] 느린 냉각
- [0121] 다양한 용매 중의 화합물 A의 농축 스톱을 제조하고, 가열하고, 서서히 냉각시켜 침전을 유도한다. 이어서, 고체를 단리시키고, 고체의 특징규명을 위한 다양한 방법, 예컨대 XRPD로 분석한다.
- [0122] 액체 증기 확산
- [0123] 다양한 용매 중의 화합물 A의 농축 스톱을 반응매를 함유하는 밀봉된 더 큰 바이알 내에 배치된 내부 바이알에 준비한다. 이어서, 고체를 단리시키고, 고체의 특징규명을 위한 다양한 방법, 예컨대 XRPD로 분석한다.
- [0124] 고체 증기 확산
- [0125] 화합물 A의 샘플을 휘발성 용매를 함유하는 더 큰 바이알 내에 배치된 내부 바이알에 준비하고 밀봉한다. 시스템을 실온에서 유지시켜 용매 증기가 고체와 상호작용하게 한다. 이어서, 고체를 단리시키고, 고체의 특징규명을 위한 다양한 방법, 예컨대 XRPD로 분석한다.
- [0126] 중합체 유도된 결정화
- [0127] 화합물 A의 샘플을 유리 바이알에 준비한다. 이어서, 미리 결정된 양의 선택된 용매를 첨가하여 샘플을 용해시킨 후, 중합체를 첨가한다. 이어서, 고체를 단리시키고, 고체의 특징규명을 위한 다양한 방법, 예컨대 XRPD로 분석한다.
- [0128] 약제학적 조성물
- [0129] 본 출원은 또한 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체와 함께 본 출원의 하나 이상의 화합물(예컨대, 화합물 A의 고체 형태, 비정질 형태, 결정질 형태 및 다형체)을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 일 실시양태에서, 약제학적 조성물은 본 출원의 고체 형태의 화합물 A 및 약제학적으로 허용되는 부

형제를 포함하며, 여기서 약제학적 조성물은 국소 투여용으로 제형화된다.

- [0130] "약제학적 조성물"은 본 출원의 화합물을 대상체에게 투여하기에 적합한 형태로 함유하는 제형이다. 일 실시양태에서, 약제학적 조성물은 벌크 또는 단위 용량 형태이다. 단위 용량 형태는, 예컨대 캡슐, IV 백, 정제, 에어로졸 흡입기 상의 단일 펌프 또는 바이알을 포함하는 다양한 형태 중 임의의 것이다. 조성물의 단위 용량에서 활성 성분(예컨대, 개시된 화합물 중 하나 이상의 것의 제형)의 양은 유효량이며, 관련된 특정 치료에 따라 다양하다. 당업자는 환자의 연령 및 상태에 따라 용량에 일상적인 변화를 주는 것이 때때로 필요하다는 것을 이해할 것이다. 용량은 또한 투여 경로에 의존할 것이다. 국소, 경구, 폐, 직장, 비경구, 경피, 피하, 정맥내, 근육내, 복강내, 흡입, 협측, 설하, 흉강내, 척수강내, 비강 등을 포함한 다양한 경로가 고려된다. 본 개시의 화합물의 국소 또는 경피 투여를 위한 투여 형태는 분말, 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 용액, 패치 및 흡입제를 포함한다. 일 실시양태에서, 활성 화합물은 멸균 조건 하에서 약제학적으로 허용되는 담체, 및 필요한 임의의 보존제, 완충제 또는 추진제와 혼합된다.
- [0131] 본원에 사용된 어구 "약제학적으로 허용되는"은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 합리적인 이익/위험 비율에 부합하는 인간 및 동물의 조직과의 접촉에 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물, 담체 및/또는 투여 형태를 지칭한다.
- [0132] "약제학적으로 허용되는 부형제"는 일반적으로 안전하고, 무독성이며, 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않지 않은 약제학적 조성물을 제조하는 데 유용한 부형제를 의미하고, 인간의 약제학적 사용 뿐만 아니라 수의학적 사용에도 허용되는 부형제를 포함한다. 본 명세서 및 청구범위에 사용된 "약제학적으로 허용되는 부형제"는 하나 이상의 이러한 부형제를 포함한다.
- [0133] 본 출원의 약제학적 조성물은 의도된 투여 경로에 적합하게 제형화된다. 투여 경로의 예는 비경구(예컨대, 정맥내), 피내, 피하, 경구(예컨대, 흡입), 경피, 국소 및 경점막 투여를 포함한다. 비경구, 피내 또는 피하 적용에 사용되는 용액 또는 현탁액은 하기 성분을 포함할 수 있다: 멸균 희석제, 예컨대 주사용수, 식염수 용액, 고정유, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 합성 용매; 항세균제, 예컨대 벤질 알콜 또는 메틸 파라벤; 항산화제, 예컨대 아스코르브산 또는 중아황산나트륨; 킬레이트제, 예컨대 에틸렌디아민테트라아세트산; 완충제, 예컨대 아세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트, 및 장성 조절제, 예컨대 염화나트륨 또는 텍스트로스. pH는 산 또는 염기, 예컨대 염산 또는 수산화나트륨으로 조절될 수 있다. 비경구 제제는 앰플, 일회용 주사기 또는 유리 또는 플라스틱으로 제조된 다중 용량 바이알에 포함될 수 있다.
- [0134] 본 출원의 화합물 또는 약제학적 조성물은 현재 치료에 사용되는 널리 공지된 방법으로 대상체에게 투여될 수 있다. 예컨대, 암의 치료를 위해, 본 출원의 화합물은 종양에 직접적으로 주사되거나, 혈류 또는 체강에 주사되거나, 경구로 취해지거나, 패치로 피부를 통해 적용될 수 있다. 선택된 용량은 효과적인 치료를 구성하기에는 충분하지만 허용할 수 없는 부작용을 유발할 정도로 높지 않아야 한다. 질환 병태의 상태(예컨대, 암, 전암 등) 및 환자의 건강은 바람직하게는 치료 동안 및 치료 후 합리적인 기간 동안 면밀히 모니터링되어야 한다.
- [0135] 본 출원의 약제학적 조성물은 또한 국소 투여를 위해 제형화될 수 있다. 국소 조성물은 피부와 같은 대상체의 환부에 투여될 수 있다. 피부의 환부는 두피, 이마, 팔뚝, 얼굴, 코, 귀, 눈꺼풀, 입술, 목, 팔, 손, 몸통, 다리 및 발로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 위치에 위치될 수 있다. 일 실시양태에서, 하나 초과환부가 있을 수 있다. 일 실시양태에서, 두피, 이마, 팔뚝, 얼굴, 코, 귀, 눈꺼풀, 입술, 목, 팔, 손, 몸통, 다리 및 발로부터 독립적으로 선택되는 하나 초과환부의 위치에 위치된 하나 초과환부가 있을 수 있다.
- [0136] 본원에 사용된 용어 "치료적으로 유효한 양"은 확인된 질환 또는 병태를 치료, 개선 또는 예방하거나, 검출 가능한 치료 또는 억제 효과를 나타내는 약제의 양을 지칭한다. 효과는 당업계에 공지된 임의의 검정 방법으로 검출될 수 있다. 대상체에 대한 정확한 유효량은 대상체의 체중, 크기 및 건강; 병태의 특성 및 정도; 및 투여를 위해 선택된 치료제 또는 치료제의 조합에 의존할 것이다. 주어진 상황에 대한 치료적으로 유효한 양은 임상의의 기술 및 판단 내에 있는 일상적인 실험에 의해 결정될 수 있다. 바람직한 측면에서, 치료될 질환 또는 병태는 암이다. 다른 측면에서, 치료될 질환 또는 병태는 세포 증식 장애이다.
- [0137] 임의의 화합물에 대해, 치료적으로 유효한 양은 초기에, 예컨대 신생물 세포의 세포 배양 검정 또는 동물 모델, 일반적으로 래트, 마우스, 토끼, 개, 또는 돼지에서 평가될 수 있다. 동물 모델은 또한 적절한 농도 범위 및 투여 경로를 결정하는 데 사용될 수 있다. 이어서, 이러한 정보는 인간에서 유용한 용량 및 투여 경로를 결정하는 데 사용될 수 있다. 치료/예방 효능 및 독성은 세포 배양 또는 실험 동물에서 표준 약제학적 절차, 예컨대 ED₅₀ (집단의 50%에서 치료적으로 효과적인 용량) 및 LD₅₀(집단의 50%에 치명적인 용량)에 의해 결정될 수 있다. 독성

과 치료 효과 사이의 용량 비는 치료 지수이며, 이는 LD₅₀/ED₅₀ 비로 표현될 수 있다. 큰 치료 지수를 나타내는 약제학적 조성물이 바람직하다. 용량은 사용되는 투여 형태, 환자의 민감도 및 투여 경로에 따라 이 범위 내에서 변할 수 있다.

- [0138] 용량 및 투여는 충분한 수준의 활성제(들)를 제공하거나 원하는 효과를 유지하도록 조정된다. 고려될 수 있는 요소는 질병 상태의 중증도, 대상체의 일반적인 건강, 대상체의 연령, 체중 및 성별, 식이, 투여 시간 및 빈도, 약물 조합(들), 반응 민감도 및 치료에 대한 내성/반응을 포함한다. 지효성 약제학적 조성물은 특정 제형의 반감기 및 청소율에 따라 3-4일마다, 매주, 또는 2주마다 1회 투여될 수 있다.
- [0139] 본 출원의 활성 화합물을 함유하는 약제학적 조성물은 일반적으로 공지된 방식, 예컨대 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당의정 제조, 레비게이팅(levigating), 유화, 캡슐화, 포집, 또는 동결건조 공정에 의해 제조될 수 있다. 약제학적 조성물은 활성 화합물을 약제학적으로 사용될 수 있는 제제로 가공하는 것을 용이하게 하는 부형제 및/또는 보조제를 포함하는 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체를 사용하여 통상적인 방식으로 제형화될 수 있다. 물론, 적절한 제형은 선택되는 투여 경로에 의존한다.
- [0140] 주사용으로 적합한 약제학적 조성물은 멸균 주사 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 수용액(수용성인 경우) 또는 분산액 및 멸균 분말을 포함한다. 정맥내 투여의 경우, 적합한 담체는 생리 식염수, 정세균수, Cremophor ELTM (BASF, 뉴저지주 파시파니) 또는 포스페이트 완충 식염수(PBS)를 포함한다. 모든 경우에서, 조성물은 멸균되어야 하고 용이한 주사 가능성이 존재하는 정도로 유동적이어야 한다. 이는 제조 및 저장 조건 하에서 안정해야 하며, 미생물, 예컨대 박테리아 및 곰팡이의 오염 작용에 대하여 보존되어야 한다. 담체는, 예컨대 물, 에탄올, 폴리올(예컨대, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등) 및 이의 적합한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 적절한 유동성은, 예컨대 레시틴과 같은 코팅물의 사용, 분산액의 경우 요구되는 입자 크기의 유지, 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다. 미생물 작용의 방지는 다양한 항세균제 및 항진균제, 예컨대 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 아스코르브산, 티메로살 등에 의해 달성될 수 있다. 많은 경우에, 등장화제, 예컨대 슈가, 폴리알콜, 예컨대 만니톨, 소르비톨, 염화나트륨을 조성물에 포함시키는 것이 바람직할 것이다. 주사 가능한 조성물의 지속적 흡수는 흡수를 지연시키는 작용제, 예컨대 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 조성물에 포함시킴으로써 야기될 수 있다.
- [0141] 멸균 주사 가능한 용액은 필요에 따라 활성 화합물을 필요한 양으로 상기 열거된 성분 중 하나 또는 조합과 함께 적절한 용매에 혼합시킨 후, 여과 멸균함으로써 제조될 수 있다. 일반적으로, 분산액은 활성 화합물을 염기성 분산 매질 및 상기 열거된 것으로부터 필요한 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클에 혼합함으로써 제조된다. 멸균 주사 가능한 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 제조 방법은 활성 성분과 이전에 멸균 여과된 용액으로부터의 임의의 추가의 원하는 성분의 분말을 생성하는 진공 건조 및 동결 건조이다.
- [0142] 경구 조성물은 일반적으로 불활성 희석제 또는 식용의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 그들을 젤라틴 캡슐에 넣거나 정제로 압축할 수 있다. 경구 치료 투여의 목적으로, 활성 화합물은 부형제와 혼합되어 정제, 트로키 또는 캡슐 형태로 사용될 수 있다. 경구 조성물은 또한 구강 세정제로 사용하기 위해 유체 담체를 사용하여 제조될 수 있으며, 여기서 유체 담체 중의 화합물은 경구로 적용되고 스위싱(swishing)되며 뱉거나 삼키게 된다. 약제학적으로 적합한 결합제 및/또는 보조제 물질이 조성물의 일부로서 포함될 수 있다. 정제, 환제, 캡슐, 트로키 등은 하기 성분 또는 유사한 특성의 화합물 중 임의의 것을 함유할 수 있다: 결합제, 예컨대 미세결정질 셀룰로스, 검 트라가칸트 또는 젤라틴; 부형제, 예컨대 전분 또는 락토스, 붕해제, 예컨대 알긴산, 프리모겔 또는 옥수수 전분; 윤활제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트 또는 스테로테스(Sterotes); 활탁제, 예컨대 콜로이드성 이산화규소; 감미제, 예컨대 수크로스 또는 사카린; 또는 향미제, 예컨대 페퍼민트, 메틸 살리실레이트 또는 오렌지 향미제.
- [0143] 흡입에 의한 투여를 위해, 화합물은 적합한 추진제, 예컨대 이산화탄소와 같은 가스를 함유하는 가압 용기 또는 디스펜서, 또는 분무기로부터의 에어로졸 스프레이 형태로 전달된다.
- [0144] 전신 투여는 또한 경점막 또는 경피 수단에 의해 수행될 수 있다. 경점막 또는 경피 투여를 위해, 침투될 장벽에 적합한 침투제가 제형에 사용된다. 이러한 침투제는 당업계에 일반적으로 공지되어 있으며, 예컨대 경점막 투여를 위해, 세제, 담즙염 및 푸시딘산 유도체를 포함한다. 경점막 투여는 비강 스프레이 또는 좌약의 사용을 통해 달성될 수 있다. 경피 투여를 위해, 활성 화합물은 당업계에 일반적으로 공지된 연고, 고약(salve), 겔 또는 크림으로 제형화된다.
- [0145] 활성 화합물은 임플란트 및 미세캡슐화된 전달 시스템을 포함하는 제어 방출 제형과 같이 신체로부터의 신속한

제거로부터 화합물을 보호할 약제학적으로 허용되는 담체를 사용하여 제조될 수 있다. 생분해성의 생체적합성 중합체, 예컨대 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르 및 폴리락트산이 사용될 수 있다. 이러한 제형의 제조 방법은 당업자에게 명백할 것이다. 물질은 또한 상업적으로 입수될 수 있다. 리포솜 현탁액(바이러스 항원에 대한 모노클로날 항체로 감염된 세포를 표적하는 리포솜을 포함)이 또한 약제학적으로 허용되는 담체로서 사용될 수 있다. 이들은, 예컨대 미국 특허 번호 4,522,811에 기재된 바와 같이 당업자에게 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0146] 투여 용이성 및 용량의 균일성을 위해 경구 또는 비경구 조성물을 용량 단위 형태로 제형화하는 것이 특히 유리하다. 본원에 사용된 용량 단위 형태는 치료될 대상체에 대한 단위 용량으로 적합한 물리적으로 분리된 단위를 지칭하며; 각각의 단위는 필요한 약제학적 담체와 관련하여 원하는 치료 효과를 낭도록 계산된 미리 결정된 양의 활성 화합물을 함유한다. 본 개시의 용량 단위 형태에 대한 사양은 활성 화합물의 고유한 특성 및 달성될 특정 치료 효과에 의해 지시되고 직접적으로 의존한다.

[0147] 치료 적용에서, 본 개시에 따라 사용되는 약제학적 조성물의 용량은 선택된 용량에 영향을 끼치는 다른 요소들 중 작용제, 수용자 환자의 연령, 체중 및 임상 상태, 및 치료제를 투여하는 임상 또는 개업의의 경험 및 판단에 따라 다양하다. 일반적으로, 용량은 종양의 성장을 늦추고, 바람직하게는 퇴행시키고, 또한 바람직하게는 암의 완전한 퇴행을 유발하기에 충분해야 한다. 용량은 1일당 약 0.01 mg/kg 내지 1일당 약 5,000 mg/kg의 범위일 수 있다. 유효량의 약제는 임상 또는 다른 유사적 관찰자에 의해 주목되는 객관적으로 확인 가능한 개선을 제공하는 것이다. 예컨대, 환자에서 종양의 퇴행은 종양의 직경을 참조하여 측정될 수 있다. 종양 직경의 감소는 퇴행을 나타낸다. 퇴행은 또한 치료가 중단된 후 종양이 재발하지 않는 것으로 나타낸다. 본원에 사용된 용어 "용량 유효 방식"은 대상체 또는 세포에서 원하는 생물학적 효과를 낳기 위한 활성 화합물의 양을 지칭한다.

[0148] 약제학적 조성물은 투여 지침서와 함께 용기, 팩 또는 디스펜서에 포함될 수 있다.

[0149] 본 출원의 화합물은 국소, 경구, 비강, 경피, 폐, 흡입, 협측, 설하, 복강내, 피하, 근육내, 정맥내, 직장, 흉강내, 비강내 및 비경구로 투여된다. 일 실시양태에서, 화합물은 경구 투여된다. 당업자는 특정 투여 경로의 이점을 인식할 것이다.

[0150] 본 개시의 개시된 화합물의 제형화 및 투여를 위한 기술은 문헌 [*Remington: the Science and Practice of Pharmacy*, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA(1995)]에서 찾을 수 있다. 일 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 약제학적 제제에 사용된다. 적합한 약제학적으로 허용되는 담체는 불활성 고체 충전제 또는 희석제 및 멸균 수성 또는 유기 용액을 포함한다. 화합물은 본원에 기재된 범위에서 원하는 용량을 제공하기에 충분한 양으로 이러한 약제학적 조성물에 존재할 것이다.

[0151] 달리 지시되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 퍼센트 및 비율은 중량에 의한 것이다. 본 출원의 다른 특징 및 이점은 상이한 실시예로부터 명백하다. 제공된 실시예는 본 출원을 실시하는 데 유용한 상이한 성분 및 방법을 예시한다. 실시예는 본 출원을 제한하지 않는다. 본 출원에 기초하여, 당업자는 본 출원을 실시하는 데 유용한 다른 성분 및 방법을 확인하고 이용할 수 있다.

[0152] 치료 방법

[0153] 본 출원은 치료적으로 유효한 양의 본 출원의 하나 이상의 화합물(예컨대, 고체 형태, 비정질 형태, 결정질 형태 또는 다형체)을 세포 증식 장애의 치료가 필요한 대상체에게 투여함으로써 상기 대상체에서 세포 증식 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 본 출원은 또한 치료적으로 유효한 양의 본 출원의 하나 이상의 화합물(예컨대, 고체 형태, 비정질 형태, 결정질 형태 또는 다형체)을 세포 증식 장애로부터 보호가 필요한 대상체에게 투여함으로써 상기 대상체를 세포 증식 장애로부터 보호하는 방법을 제공한다. 세포 증식 장애는 암 또는 전암성 상태일 수 있다. 본 출원은 또한 세포 증식 장애의 치료 또는 예방에 유용한 의약의 제조를 위한 본 출원의 하나 이상의 화합물의 용도를 제공한다.

[0154] 본원에 사용된 "필요로 하는 대상체"는 세포 증식 장애를 갖는 대상체 또는 전체 집단에 비해 세포 증식 장애가 발생할 위험이 증가된 대상체이다. 이를 필요로 하는 대상체는 전암성 상태를 가질 수 있다. "대상체"는 포유동물을 포함한다. 포유동물은 임의의 포유동물, 예컨대 인간, 영장류, 조류, 마우스, 래트, 닭, 개, 고양이, 소, 말, 염소, 낙타, 양 또는 돼지일 수 있다. 바람직하게는, 포유동물은 인간이다.

[0155] 본원에 사용된 용어 "세포 증식 장애"는 세포의 조절되지 않거나 비정상적인 성장, 또는 둘 다가 암성 또는 비암성일 수 있는 원치 않는 병태 또는 질환의 발병을 유발할 수 있는 상태, 예컨대 건선 상태를 지칭한다. 본원

에 사용된 용어 "건선 상태" 또는 "건선"은 각질세포 과증식, 염증세포 침윤 및 시토카인 변경을 포함하는 장애를 지칭한다. 세포 증식 장애는 전암 또는 전암성 상태를 포함한다. 세포 증식 장애는 암을 포함한다. 예시적인 세포 증식 장애는 세포 분열이 탈조절되는 다양한 상태를 포함한다. 예시적인 세포 증식 장애는 신생물, 양성 종양, 악성 종양, 전암성 상태, 제자리 종양, 캡슐화된 종양, 전이 종양, 액상 종양, 고형 종양, 면역학적 종양, 혈액학적 종양, 암, 암종, 백혈병, 림프종, 육종 및 빠르게 분열하는 세포를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 본원에 사용된 용어 "빠르게 분열하는 세포"는 동일한 조직 내에서 인접하거나 병치된 세포 사이에서 예상되거나 관찰되는 것을 초과하거나 이보다 큰 속도로 분열하는 임의의 세포로 정의된다.

[0156] 용어 "암"은 고형 종양 뿐만 아니라 혈액학적 종양 및/또는 악성을 포함한다. "전암 세포" 또는 "전암성 세포"는 전암 또는 전암성 상태인 세포 증식 장애를 나타내는 세포이다. "암 세포" 또는 "암성 세포"는 암인 세포 증식 장애를 나타내는 세포이다.

[0157] 예시적인 비암성 병태 또는 장애는 류마티스 관절염; 염증; 자가 면역 질환; 림프구증식 병태; 말단거대증; 류마티스 척추염; 골관절염; 통풍, 다른 관절염 병태; 패혈증; 패혈성 쇼크; 내독소 쇼크; 그람-음성 패혈증; 독성 쇼크 증후군; 천식; 성인 호흡 곤란 증후군; 만성 폐쇄성 폐 질환; 만성 폐 염증; 염증성 장 질환; 크론병; 건선; 습진; 광선 각화증; 광선 각화증(일광 각화증); 비늘증; 아토피성 피부염; 궤양성 결장염; 궤장 섬유증; 간 섬유증; 급성 및 만성 신장 질환; 과민성 대장 증후군; 발열; 재협착증; 뇌 말라리아; 뇌졸중 및 허혈 손상; 신경 외상; 알츠하이머병; 헌팅턴병; 파킨슨병; 급성 및 만성 통증; 알레르기성 비염; 알레르기성 결막염; 만성 심부전; 급성 관상동맥 증후군; 약액질; 말라리아; 나병; 리수만편모충증; 라임 질환; 라이터 증후군; 급성 유행성 결막염; 근육 변성, 활액낭염; 건염; 힘줄유행성염; 탈출(herniated), 파열 또는 탈출(prolapsed) 추간관 증후군; 골화석증; 혈전증; 재협착증; 규폐증; 폐 사르코시스; 골 흡수 질환, 예컨대 골다공증; 이식편 대 숙주 반응; 다발성 경화증; 낭창; 섬유 근육통; AIDS 및 다른 바이러스성 질환, 예컨대 대상 포진, 단순 포진 I 또는 II, 인플루엔자 바이러스 및 거대세포바이러스; 및 당뇨병을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0158] 예시적인 암은 부신피질 암종, AIDS 관련 암, AIDS 관련 림프종, 항문암, 항문직장암, 항문관의 암, 충수암, 소아기 소녀 별아교세포종, 소아기 대뇌 별아교세포종, 기저 세포 암종, 피부암(비흑색종), 담도암, 간의 담관암, 간내 담관암, 방광암, 노인성 방광암, 골 및 관절 암, 골육종 및 악성 섬유성 조직구종, 뇌암, 뇌 종양, 뇌졸중 신경아교종, 소녀 별아교세포종, 대뇌 별아교세포종/악성 신경아교종, 뇌실막종, 속질모세포종, 천막위 원시 신경외배엽 종양, 시각 경로 및 시상하부 신경아교종, 유방암, 기관지 선종/카르시노이드, 카르시노이드 종양, 위 장관, 신경계 암, 신경계 림프종, 중추신경계 암, 중추신경계 림프종, 경부암, 소아기암, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 골수증식성 장애, 결장암, 결장직장암, 피부 T-세포 림프종, 림프 신생물, 균상식육종, 세지어리(Seziary) 증후군, 자궁내막암, 식도암, 두개의 배세포 종양, 생식샘외 배세포 종양, 간의 담관암, 눈암, 안구내 흑색종, 망막모세포종, 담낭암, 위(gastric, stomach)암, 위장 카르시노이드 종양, 위장 간질 종양(GIST), 배세포 종양, 난소 배세포 종양, 임신성 영양막 종양 신경아교종, 두경부암, 간세포(간)암, 호지킨 림프종, 하인두암, 안구내 흑색종, 안구암, 섬세포 종양(내분비 췌장), 카포시 육종, 신장암(kidney cancer), 신장암(renal cancer), 후두암, 급성 림프모구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 털세포 백혈병, 입술 및 구강 암, 폐암, 비소세포 폐암, 소세포 폐암, AIDS 관련 림프종, 비호지킨 림프종, 원발 중추신경계 림프종, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 속질모세포종, 흑색종, 안구내(눈) 흑색종, 메르켈 세포 암종, 중피종 악성, 중피종, 전이성 편평 경부암, 구강암, 혀의 암, 다발성 내분비 신생물 증후군, 골수이형성 증후군, 골수이형성/골수증식성 질환, 만성 골수형성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 다발성 골수종, 만성 골수증식 장애, 비인두암, 신경 모세포종, 구강암, 입인두암, 난소암, 난소 상피암, 난소 저악성 잠재적 종양, 췌장암, 섬세포 췌장암, 부비동 및 비강 암, 부갑상선암, 음경암, 인두암, 크롬친화세포종, 술방울샘모세포종 및 천막위 원시 신경외배엽 종양, 뇌하수체 종양, 형질세포 신생물/다발성 골수종, 흉막폐 모세포종, 전립선암, 직장암, 신우 및 요관, 전이 세포 암, 망막모세포종, 횡문근육종, 타액선암, 유잉계의 육종 종양, 연조직 육종, 자궁암, 자궁 육종, 피부암(비흑색종), 피부암(흑색종), 소장암, 연조직 육종, 편평세포 암종, 위(stomach, gastric)암, 천막위 원시 신경외배엽 종양, 고환암, 인후암, 흉선종, 흉선종 및 흉선 암종, 갑상선암, 신우 및 요관 및 다른 비뇨기 기관의 전이성 세포암, 임신성 영양막 종양, 요도암, 자궁내막 자궁암, 자궁몸통암, 질암, 외음부암 및 율름 종양을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0159] 광선 각화증, 즉 "AK"는 과도한 자외선 노출에 의해 발생하는 일반적인 전암성 피부 상태이다. AK는 얼굴, 목구멍, 목, 코, 이마, 귀 또는 입술을 포함하여 머리 부분에 자주 나타나는 거칠고 마른 황갈색, 분홍색 또는 붉은색의 흠(병변)이다. AK는 또한 장기간의 강한 햇빛을 받는 다른 신체 부분, 예컨대 손, 등, 및 몸통과 다리 상의 다른 부위에 나타날 수 있다. AK는 피부가 흰 중년 또는 노인에서 가장 흔하다. AK를 앓고 있는 대상체는 단

일 병변 또는 다중 병변을 가질 수 있다. AK는 편평 세포 암종으로 이어질 수 있다.

- [0160] 본원에 사용된 용어 "몸통"은 팔, 다리 또는 머리가 아닌 대상체의 부분을 지칭한다.
- [0161] AK의 임상적 변형은 고전적(또는 일반적), 비대성(또는 과각화성), 위축성, 피각을 갖는 AK, 착색된 AK, 광선 입술염 및 보웬양(Bowenoid) AK를 포함한다. 달리 명백히 지시되지 않는 한, 본원에 기재된 방법은 본원에 열거된 것을 포함하여 모든 임상 변형에 적용 가능하다.
- [0162] AK의 치료는 냉동외과수술, 환부의 외과적 절제 및/또는 긁기, 광역학 요법, 및 스테로이드, 플루오로우라실, 디클로페낙, 이미퀴모드, 5-아미노라에볼린산(Ameluz®)을 포함하는 국소 제형(예: 크림, 젤, 패치 등)을 포함한다. AK에 대한 승인된 치료제는 인게놀 메부테이트(ingenol mebutate)(0.015% 또는 0.05%)를 함유하는 겔인 피카토(Picato)(인게놀 메부테이트)®이다. 겔은 연속 3일 동안 매일 1회 얼굴 또는 두피의 환부에(0.015%), 또는 연속 2일 동안 매일 1회 몸통 또는 사지에(0.05%) 적용된다.
- [0163] 피카토(인게놀 메부테이트)®와 같은 다른 AK 치료제 사용과 연관된 피부 독성은 원치 않는 부작용 또는 유해 반응, 즉 국소 피부 반응(LSR)을 유발하는 것으로 알려져 있으며, 이는 소수포형성, 농포형성, 진무름, 궤양, 발적, 부기, 벗겨짐, 스케일링, 딱딱한 덩어리, 건조, 고름 및 수포를 포함한다. 다른 부작용은 적용 부위 통증, 적용 부위 가려움, 적용 부위 자극, 적용 부위 부기, 적용 부위 작열감, 적용 부위 감염, 눈주위 부종, 비인두염, 오한, 인후통, 처진 눈, 부은 눈, 저색소침착, 고색소침착 및 두통을 포함한다.
- [0164] 본 출원은 티로신 키나제(예컨대, Src 티로신 키나제)가 역할을 하는 질환 또는 병태(예컨대, 세포 증식 장애)의 치료 또는 예방이 필요한 대상체에게 본원에 기재된 화합물 A의 고체 형태 중 임의의 것을 포함하는 조성물의 치료적으로 유효한 양을 투여하는 단계를 포함하여, 상기 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.
- [0165] 본 출원은 또한 티로신 키나제(예컨대, Src 티로신 키나제)가 역할을 하는 질환 또는 병태(예컨대, 세포 증식 장애)의 치료 또는 예방이 필요한 대상체에서 상기 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하는 데 있어서 본원에 기재된 고체 형태의 화합물 A를 제공한다.
- [0166] 본 출원은 또한 티로신 키나제(예컨대, Src 티로신 키나제)가 역할을 하는 질환 또는 병태(예컨대, 세포 증식 장애)의 치료 또는 예방이 필요한 대상체에서 상기 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조에 사용하기 위한 본원에 기재된 고체 형태의 화합물 A를 제공한다.
- [0167] 본 출원은 또한 티로신 키나제(예컨대, Src 티로신 키나제)가 역할을 하는 질환 또는 병태(예컨대, 세포 증식 장애)의 치료 또는 예방이 필요한 대상체에서 상기 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조에 있어서 본원에 기재된 고체 형태의 화합물 A의 용도를 제공한다.
- [0168] 일 실시양태에서, 질환 또는 병태는 전암(예컨대, 본원에 기재된 바와 같은 전암성 상태)이다. 일 실시양태에서, 질환 또는 병태는 암(예컨대, 본원에 기재된 바와 같은 암성 상태)이다. 일 실시양태에서, 질환 또는 병태는 AK이다.
- [0169] 일 실시양태에서, 본 출원의 고체 형태는 투여되거나, 투여를 위한 것이거나, 이를 필요로 하는 대상체에게 국소적으로 투여하기 위한 의약의 제조를 위한 것이다.
- [0170] 일 실시양태에서, 본 출원은 광선 각화증 또는 건선의 치료 또는 예방이 필요한 대상체에게 치료적으로 유효한 양의 본 출원의 고체 형태를 투여하는 단계를 포함하여, 광선 각화증 또는 건선을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.
- [0171] 일 실시양태에서, 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대해, 화합물 A의 고체 형태는 대상체의 환부에 투여되며, 여기서 환부는 피부이다.
- [0172] 일 실시양태에서, 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대해, 화합물 A의 고체 형태의 투여는 광선 각화증 또는 건선에 대한 다른 치료와 비교하여 대상체에서 국소 피부 반응 또는 다른 유해 부작용의 수 및/또는 중증도를 감소시킨다. 일 실시양태에서, 광선 각화증 또는 건선의 다른 치료는 인게놀 메부테이트의 국소 투여를 포함한다.
- [0173] 일 실시양태에서, 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대해, 화합물 A의 고체 형태의 투여는 광선 각화증 또는 건선에 대한 다른 치료와 비교하여 국소 피부 반응 또는 다른 유해 부작용을 갖는 대상체의 수를 감소시킨다.
- [0174] 일 실시양태에서, 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대해, 국소 피부 반응은 소수포형성, 농포형성, 진무름, 궤

양, 발적, 부기, 벗겨짐, 스케일링, 딱딱한 덩어리, 건조, 고름 및 수포로부터 선택되는 군으로부터 선택된다.

[0175] 일 실시양태에서, 본 출원에 개시된 임의의 방법에 대해, 다른 부작용은 적용 부위 통증, 적용 부위 가려움, 적용 부위 자극, 적용 부위 부기, 적용 부위 작열감, 적용 부위 감염, 눈주위 부종, 비인두염, 오한, 인후통, 처진 눈, 부은 눈, 저색소침착, 고색소침착 및 두통으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0176] 일 실시양태에서, 본 출원은 본원에 기재된 질환 또는 병태(예컨대, AK)를 치료하는 것 또는 이의 치료에 관한 것이다. 일 실시양태에서, 본 출원은 본원에 기재된 질환 또는 병태(예컨대, AK)를 예방하는 것 또는 이의 예방에 관한 것이다.

[0177] 정의

[0178] 본원에 사용된 "치료하는" 또는 "치료하다"는 질환, 병태 또는 장애를 퇴치하기 위한 환자의 관리 및 보호를 기술하며, 질환, 병태 또는 장애의 증상 또는 합병증을 완화시키거나 질환, 병태 또는 장애를 제거하기 위해 본 출원의 화합물을 투여하는 것을 포함한다.

[0179] 본원에 사용된 "예방하는" 또는 "예방하다"는 질환, 병태 또는 장애의 증상 또는 합병증의 발병을 감소 또는 제거시키는 것을 기술한다.

[0180] 본원에 사용된 용어 "완화하다"는 장애의 징후 또는 증상의 중증도가 감소되는 과정을 기술하는 것을 의미한다. 중요하게는, 징후 또는 증상은 제거되지 않고 완화될 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 본 출원의 화합물의 투여는 징후 또는 증상을 제거하지만, 제거가 필요하지는 않다. 효과적인 용량은 징후 또는 증상의 중증도를 감소시킬 것으로 예상된다. 예컨대, 다수의 위치에서 발생할 수 있는 암과 같은 장애의 징후 또는 증상은 암의 중증도가 다수의 위치 중 적어도 하나에서 감소되면 완화된다.

[0181] 본원에 사용된 용어 "증상"은 질환, 질병, 손상, 또는 신체에 이상이 있음을 나타내는 것으로 정의된다. 증상은 증상을 경험하는 개체에 의해서는 느껴지거나 인지되지만 다른 사람에게 의해서는 쉽게 인지될 수 없다.

[0182] 본원에서 사용된 용어 "징후"는 또한 신체에 이상이 있음을 나타내는 것으로 정의된다. 그러나, 징후는 의사, 간호사 또는 다른 의료 전문가에 의해 알게 되는 것으로 정의된다.

[0183] 실시예

[0184] 실시예 1: X선 분말 회절(XRPD)

[0185] XRPD 분석을 Si 제로-백그라운드 홀더 상의 파날리티컬 X'Pert³ 분말 XRPD(Panalytical X'Pert³ Powder XRPD)에서 수행하였으며, 샘플을 3 내지 40° 2-세타에서 스캐닝하였다. 2-세타 위치는 파날리티컬 640 Si 분말 표준에 대해 보정되었다. 시험 물질을 샘플 홀더에 삽입된 유리 디스크 상에서 서서히 압축시켰다. 이어서, 샘플을 반사 모드로 작동하는 파날리티컬 X'Pert³ 분말 XRPD 회절계 상에 로딩하고, 하기 실험 조건을 이용하여 분석하였다.

출발 위치 [°2Th.]	3.0000
종료 위치 [°2Th.]	40.0000
단계 크기 [°2Th.]	0.0131
스캔 속도 [°/s]	0.16
스캔 모드	연속
발산 슬릿	자동
애노드 물질	Cu
K-Alpha1 [Å]	1.540598
K-Alpha2 [Å]	1.544426
K-A2 / K-A1 강도 비율	0.50000
X선 튜브 설정	40 mA, 45 kV
방법 지속시간 [분]	4

[0186]

[0187] 실시예 2: 열중량/시차 열 분석(TGA)

[0188] 시험 물질을 개방 백금 플레이트로 칭량하고, TA 인스트루먼츠(TA Instruments) TA Q500 열중량/분석기(TGA)에 로딩하였다. 이어서, 샘플을 10°C/min의 속도로 실온에서 300°C로 가열하고, 이 시간 동안 샘플 중량 변화를 기록하였다. 질소를 퍼징 가스로서 15 cm³/min의 샘플 퍼징 유동 속도 및 25 cm³/min의 밸런스 퍼징 유동 속도로

사용하였다.

[0189] 실시예 3: 시차 주사 열량측정법(DSC)

[0190] 시험 물질을 알루미늄 DSC 팬으로 칭량하고, 크림핑함으로써 밀봉하였다. 이어서, 샘플 팬을 TA 인스트루먼트 TA Q2000 DSC에 로딩하였다. 안정한 열 흐름 반응이 수득되면, 샘플 및 참조물을 10°C/min의 스캔 속도로 실온에서 300°C로 가열하고, 생성된 열 흐름 반응을 모니터링하였다. 질소를 퍼징 가스로 사용하였다.

[0191] 실시예 4: 동적 증기 수착(DVS)

[0192] 동적 증기 수착(DVS)을 하기 파라미터를 사용하면서 SMS(서피스 메저먼트 시스템스) DVS 인트린식을 사용하여 측정하였다:

온도	25°C
샘플 크기	10-20 mg
가스 및 유동 속도	N ₂ , 200 mL/min
dm/dt	0.002%/min
최소 dm/dt 안정성 지속기간	10 분
최대 평형 시간	180 분
RH 범위	0% RH - 95%RH-0% RH
RH 단계 크기	10% (0%RH-90%RH)에 이어서 5% (90%RH-95%RH)

[0193]

[0194] 실시예 5: 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 분석

[0195] 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 분석을 위해, DAD를 갖는 아질런트 100 시스템(Agilent 1100 system)을 사용하였다. 사용된 방법 파라미터는 하기 표에 열거되어 있다:

표 7

HPLC 방법 파라미터

HPLC 방법	파라미터
기구	DAD 검출기를 갖는 아질런트 1100
컬럼	써모 하이퍼실 골드(Thermo Hypersil Gold), 150×4.6 mm, 3 μm
이동상	A: 물 중 0.05% TFA B: ACN 중 0.05% TFA
구배	시간 (분) A% B%
	0.0 95 5
	20.0 30 70
	21.0 0 100
	22.0 0 100
	22.5 95 5
	30 95 5
작동시간	30 분
유동 속도	1.0 mL/min
파장	248nm
주입 부피	10 μL
컬럼 온도	30 °C
희석제	아세트 니트릴/물 (1:1)

[0196]

[0197] 실시예 6: 용해도 평가

[0198] 다양한 용매 중의 본 출원의 고체 형태의 용해도를 하기 절차에 따라 측정하였다. 샘플(~2 mg)을 4 mL 유리 바이알로 무게를 실었다. 총 부피가 100 μL일 때까지는 단계당 50 μL의 용매를 바이알에 단계적으로 첨가한 후, 농도가 1.0 mg/mL 미만일 때까지 단계당 100 μL를 첨가하였다. 각각의 첨가 후 2분 동안의 음파처리 및 1분 동안의 볼텍싱에 의해 용액을 철저히 혼합하였다. 샘플이 용해되거나 농도가 <1.0 mg/mL인 경우 용매의 첨가가 완료되었다. 용매(V1 및 V2)의 부피를 기록하고 대략적인 용해도를 계산하였다.

- [0199] 실시예 7: 다형체 스크리닝 방법
- [0200] · 슬러리
- [0201] 대략 5 내지 20 mg의 화합물 A를 1.5 또는 3.0 mL 유리 바이알에서 0.1-0.5 mL 용매에 현탁시켰다. 현탁액을 표적 온도(실온 또는 50℃)에서 200 rpm으로 교반하였다. XRPD 분석을 위한 고체를 14,000 rpm에서 5분 동안 실온에서 원심분리를 통해 단리하였다. 고체 또는 겔이 수득되지 않는 경우, 슬러리를 증발을 위해 가스배출 후드로 옮겼다.
- [0202] · 반응매 첨가
- [0203] 용매 중의 화합물 A의 농축 스톱을 제조하였다. 용액을 교반시키고, 반응매를 빠르게 첨가하여 침전을 유도하였다. XRPD 분석을 위한 고체를 여과 또는 원심분리로 단리하였다. 고체가 수득되지 않는 경우, 용액을 증발을 위해 가스배출 후드로 옮겼다.
- [0204] · 느린 냉각
- [0205] 용매 중의 화합물 A의 농축 스톱을 제조하였다. 현탁액을 50℃로 가열하고, 적어도 30분 동안 50℃에서 유지하였다. 이어서, 용액 또는 현탁액을 0.45 마이크론 PTFE 필터를 사용하여 50℃에서 여과하고, 여과물을 깨끗한 바이알에 수집하였다. 용액을 5℃로 냉각시켜 침전을 유도하였다. XRPD 분석을 위한 고체를 여과 또는 원심분리로 단리하였다. 침전되지 않은 샘플을 -20℃로 냉각시켜 침전을 유도하였다.
- [0206] · 액체 증기 확산
- [0207] 용매 중의 화합물 A의 농축 스톱을 바이알에 제조하였다. 이 내부 바이알을 반응매를 함유하는 밀봉된 더 큰 바이알 내부에 두었다. XRPD 분석을 위한 고체를 여과 또는 원심분리로 단리하였다.
- [0208] · 고체 증기 확산
- [0209] 화합물 A의 5-15 mg 샘플을 작은 바이알(예컨대, 3 mL)로 무게를 실었다. 이 내부 바이알을 3-4 mL의 휘발성 용매를 함유하는 더 큰 바이알(예컨대, 20 mL)의 내부에 두었다. 이어서, 내부 바이알을 밀봉하였다. 시스템을 7일 동안 실온에서 유지하여 용매 증기가 고체와 상호작용하게 하였다. 생성된 고체를 단리하고, XRPD로 분석하였다.
- [0210] · 중합체 유도된 결정화
- [0211] 화합물 A의 5-15 mg 샘플을 유리 바이알로 무게를 실었다. 이어서, 미리 결정된 양의 선택된 용매를 첨가하여 샘플을 용해시켰다. 이어서, 상응하는 중합체를 바이알에 첨가하고, 샘플을 7일 동안 실온에서 교반하였다. 생성된 고체를 단리하고, XRPD로 분석하였다.
- [0212] 실시예 8: C형의 특징규명
- [0213] C형용 (상기 기재된 바와 같이) XRPD, TGA 및 DSC에 의해 특징규명하였다. C형의 XRPD 분석은 도 2에 나타나 있다.
- [0214] C형은 DSC로 측정할 때 136℃에서 흡열을 나타내었다(도 3). C형은 TGA로 측정할 때 150℃ 이전에 0.18% 중량 감소를 나타내었으며, 이는 무수물의 상태와 일치한다(도 3).
- [0215] 실시예 9: C형의 용해도
- [0216] C형의 용해도를 상기 기재된 방법에 따라 용매 중에서 평가하였으며, 결과가 표 8에 열거되어 있다.

표 8

선택된 용매 중에서의 C 형의 용해도

용매	용해도 (mg/mL)
MeOH	9.58-19.15
EtOH	5.14-6.42
IPA	1.30-1.39
아세톤	5.69-8.59
MIBK	1.61-1.76
EtOAc	2.37-2.63
IPAc	1.08-1.15
THF	11.0-22.0
2-MeTHF	5.10-6.38
1,4-디옥산	12.6-25.1
MTBE	<1.00*
ACN	4.43-5.54
DCM	1.33-1.44
CHCl ₃	25.9-51.8
톨루엔	1.51-1.61
n-헵탄	<1.00
H ₂ O	<1.00

*- 2 시간 동안 50°C로 가열한 후 용해됨.

[0217]

[0218]

실시예 10: 슬러리-기반 다형체 스크리닝

[0219]

화합물 A를 상기 기재된 방법에 따라 슬러리화하였다. 생성된 고체를 XRPD로 분석하였으며, 물리적 상태에 대해 확인하였다. 결과가 표 9에 열거되어 있다.

[0220]

슬러리를 실온 및 50°C에서 스크리닝하였으며, C형에 상응하는 유사한 XRPD 패턴을 나타내었다. 실온에서 클로로포름 중의 슬러리는 C형+B형을 산출하였다(도 4).

표 9

슬러리 기반 다형체 스크리닝 실험의 요약

온도	용매	화합물 A (mg)	용매 (mL)	다형체 형태
RT	MeOH	15.9	0.1	C
RT	EtOH	14.5	0.1	C
RT	IPA	15.4	0.1	C
RT	아세톤	16.5	0.1	C
RT	MIBK	15.7	0.1	C
RT	EtOAc	14.5	0.1	C
RT	IPAc	18.7	0.1	C
RT	THF	15.3	0.1	C
RT	2-Me-THF	17.9	0.1	C
RT	디옥산	16.7	0.1	C
RT	MTBE	15.7	0.1	C
RT	ACN	18.6	0.1	C
RT	DCM*	14.7	0.1	C
RT	CHCl ₃ *	18.1	0.1	C+B
RT	톨루엔	16.3	0.1	C
RT	헵탄	17.3	0.2	C
RT	물	14.6	0.2	C
RT	CHCl ₃ /MTBE (1:3)	14.0	0.2	C
RT	MeOH/물 (1:3)	16.2	0.2	C
RT	아세톤/헵탄 (1:3)	18.9	0.2	C
RT	THF/톨루엔 (1:3)	17.2	0.2	C
RT	디옥산/IPA (1:3)	14.8	0.2	C
RT	EtOH/DCM (1:1)*	15.7	0.1	C
RT	2-Me-THF/MIBK (1:1)	15.6	0.2	C
RT	ACN/EtOAc (1:1)	14.7	0.2	C
RT	EtOAc/헵탄 (1:1)	16.9	0.2	C
RT	ACN/물 (1:1)	17.4	0.2	C
RT	DCM/MTBE (1:1)	14.2	0.2	C
RT	MIBK/톨루엔 (1:1)	15.5	0.2	C
RT	2-Me-THF/IPAc (1:1)	16.3	0.2	C

[0221]

RT	ACN/IPA (1:1)	15.8	0.2	C
RT	EtOAc/톨루엔 (1:1)	16.0	0.2	C
RT	MeOH/헵탄 (1:1)	15.1	0.2	C
RT	아세톤/물 (1:1)	14.7	0.2	C
RT	THF/MTBE (1:1)	18.2	0.2	C
50 °C	ACN	14.4	0.1	C
50 °C	EtOAc	16.2	0.1	C
50 °C	MIBK	16.8	0.1	C
50 °C	DCM*	17.4	0.1	C
50 °C	IPA	16.9	0.1	C
50 °C	톨루엔	17.0	0.1	C
50 °C	IPAc	16.8	0.1	C
50 °C	헵탄	17.1	0.2	C
50 °C	물	16.3	0.2	C
50 °C	MTBE	16.8	0.1	C

* 증발 전 7일 동안 관찰된 용액

[0222]

실시예 11: 증기 확산

[0223]

화합물 A를 상기 기재된 방법에 따라 액체 및 고체 증기 확산 실험을 위해 제조하였다. 생성된 고체를 XRPD로 분석하고, 물리적 상태에 대해 확인하였다(표 10 및 11).

[0224]

[0225]

고체 증기 확산 실험은 C형을 산출하였다. 액체 증기 확산 방법은 EtOH/헥산 및 MeOH/헥산으로 A형(도 5) 및 MeOH/MTBE 및 CHCl₃/MTBE로 B형(도 6)을 산출하였다.

표 10

고체 증기 확산 실험의 요약

온도	화합물 A (mg)	반용매	반용매 (mL)	다형체 형태
RT	15.2	DCM	3	C
RT	14.6	EtOAc	3	C
RT	17.4	MTBE	3	C
RT	15.5	ACN	3	C
RT	16.2	DMF	3	C

[0226]

표 11

액체 증기 확산 실험의 요약

온도	화합물 A (mg)	용매	용매 (mL)	반용매	반용매 (mL)	결정형
RT	15.7	MeOH	1.1	MTBE	3	B
RT	16.4	EtOH	2.0	헥산	3	A
RT	18.1	DCM	0.3	아세톤	3	C
RT	15.6	CHCl ₃	0.3	MTBE	3	B
RT	16.8	MeOH	1.2	헥산	3	A

[0227]

[0228] 실시예 12: 느린 냉각

[0229] 화합물 A를 상기 기재된 방법에 따라 느린 냉각 실험을 위해 제조하였다. 생성된 고체를 XRPD로 분석하고, 물리적 상태에 대해 확인하였다(표 12). 느린 냉각 실험은 A형(도 7) 및 B형(도 8)을 산출하였다.

표 12

냉각 실험의 요약

온도	용매/반용매	화합물 A (mg)	용매/반용매 (mL)	다형체 형태
50°C→RT→5°C→-20°C	헵탄	16.9	1.0	물질 없음
50°C→RT→5°C→-20°C	톨루엔	15.3	1.0	C
50°C→RT→5°C→-20°C	물	15.7	1.0	물질 없음
50°C→RT→5°C→-20°C	IPA	15.4	1.0	A
50°C→RT→5°C→-20°C	아세톤	13.4	1.0	B
50°C→RT→5°C→-20°C	IPAc	15.8	1.0	B
50°C→RT→5°C→-20°C	MIBK	15.3	1.0	C
50°C→RT→5°C→-20°C	2-Me-THF	12.9	1.0	B
50°C→RT→5°C→-20°C	EtOAc	14.6	1.0	B
50°C→RT→5°C→-20°C	ACN	15.8	1.0	B
50°C→RT→5°C→-20°C	CHCl ₃ /헵탄 (1:3)	18.3	1.0	B
50°C→RT→5°C→-20°C	MeOH/톨루엔 (1:3)	15.7	0.5	C
50°C→RT→5°C→-20°C	THF/물 (1:3)	15.1	1.0	A
50°C→RT→5°C→-20°C	아세톤/MTBE (1:3)	14.3	1.0	A
50°C→RT→5°C→-20°C	디옥산/IPAc (1:3)	17.1	1.0	B

[0230]

[0231] 실시예 13: 중합체 유도된 결정화

[0232] 화합물 A를 상기 기재된 방법에 따라 중합체 유도된 결정화 실험을 위해 제조하였다. 생성된 고체를 XRPD로 분석하고, 물리적 상태에 대해 확인하였다(표 13).

표 13

중합체 실험의 요약

온도	용매	화합물 A (mg)	용매 (mL)	중합체	다형체 형태
RT	MeOH	15.6	0.5	HPMC-AS	C
RT	EtOH	18.9	0.5	MC	비정질+C
RT	아세톤	17.4	0.5	PVP-VA	비정질+C
RT	THF	19.2	0.5	PVA	물질이 거의 없음
RT	디옥산	14.7	0.5	PVP	비정질
RT	ACN	16.5	0.5	HPMC-AS	C
RT	2-Me-THF	17.4	0.5	MC	비정질
RT	CHCl ₃	15.3	0.5	PVP-VA	비정질+C
RT	EtOAc	14.8	0.5	PVA	유형 C
RT	MIBK	18.5	0.5	PVP	비정질+C
RT	IPA	16.3	0.5	HPMC-AS	비정질+C
RT	톨루엔	18.7	0.5	MC	비정질+C
RT	IPAc	18.6	0.5	PVP-VA	비정질
RT	DCM	17.1	0.5	PVA	비정질
RT	CHCl ₃ /ACN (1:1)	18.5	0.5	PVP	비정질

[0233]

[0234] 실시예 14: 반응매 결정화

[0235] 화합물 A를 상기 기재된 방법에 따라 반응매 첨가 실험을 위해 제조하였다. 생성된 고체를 XRPD로 분석하고, 물리적 상태에 대해 확인하였다(표 14). 대부분의 반응매 첨가 실험은 A형(도 9), A형+B형, 및 B형(도 10)을 산출하였다.

표 14

반용매 실험의 요약

용매	용매 (mL)	반용매	반용매 (mL)	다형체 형태
CHCl ₃	0.2	MTBE	4.0	A
MeOH	1.2	물	3.2	A
아세톤	2.6	헵탄	5.0	A
THF	0.6	MTBE	4.0	A
디옥산	1.6	물	4.0	A
CHCl ₃	0.2	IPA	4.0	A+B
MeOH	1.4	IPAc	4.0	B
아세톤	3.0	톨루엔	5.0	B
DCM	0.1	THF	4.0	비정질
디옥산	1.2	MIBK	4.0	A
EtOH	3.0	IPAc	5.0	A
2-Me-THF	5.0	톨루엔	7.0	A
ACN	3.0	IPA	4.0	B
EtOAc	5.0	MIBK	7.0	A
DCM	0.2	MIBK	4.0	A

[0236]

[0237] 실시예 15: A형의 특징규명

[0238] A형을 다수의 스크리닝 방법으로부터 획득하였다. A형의 샘플을 실온에서 반응매 첨가(용매: EtOH, 반응매: IPAc)를 통해 획득하고, XRPD로 분석하였다(실시예 12 및 도 11).

[0239] DSC 분석은 A형이 128.5°C 및 137.5°C에서 흡열을 보인다는 것을 나타내었다(도 12). A형은 TGA로 측정할 때 150°C 이전에 0.36% 중량 감소를 나타내었다.

[0240] A형은 XRPD로 측정할 때 공기 건조 또는 진공 건조 후 결정성의 손실을 나타내지 않았다(도 13). DSC 분석은 A형(진공 건조됨)이 공기 건조된 샘플로부터 변화가 없음을 나타내었다(도 14).

[0241] 실시예 16: B형의 특징규명

[0242] B형을 다수의 스크리닝 방법으로부터 획득하였다. 반응매 첨가(용매: MeOH, 반응매: IPAc)로부터의 예가 도 15에 나타나 있다.

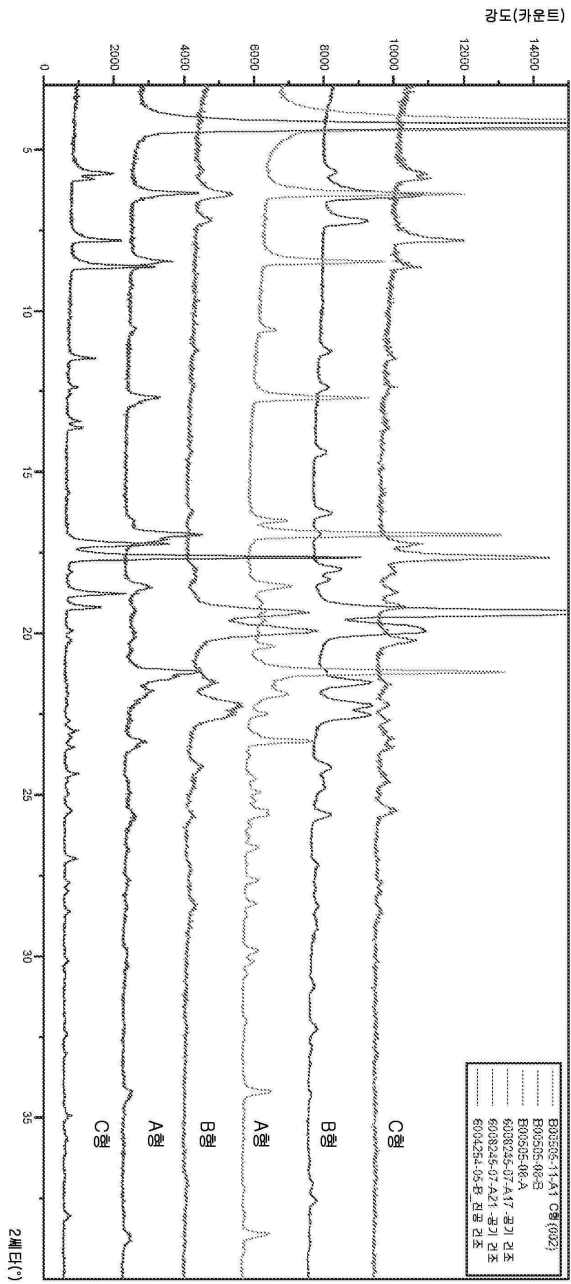
[0243] DSC 분석은 B형이 136°C에서 흡열을 보인다는 것을 나타내었다(도 16). TGA 분석은 150°C 이전에 0.20% 중량 감소를 나타내었다.

[0244] 등가물

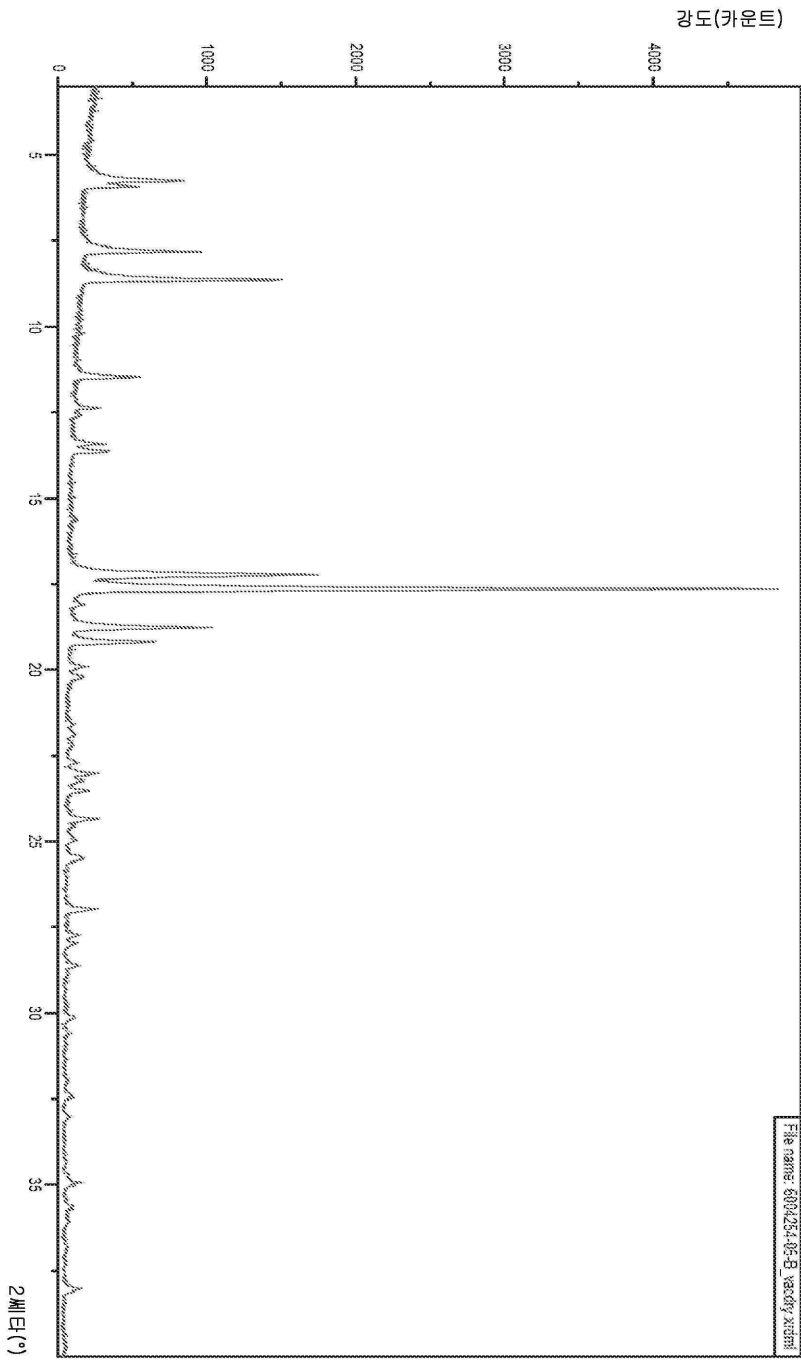
[0245] 당업자는 통상의 실험을 사용하여 본원에 구체적으로 기재된 특정 실시양태에 대한 많은 등가물을 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 이러한 등가물은 하기의 청구범위의 범위에 포함되도록 의도된다.

도면

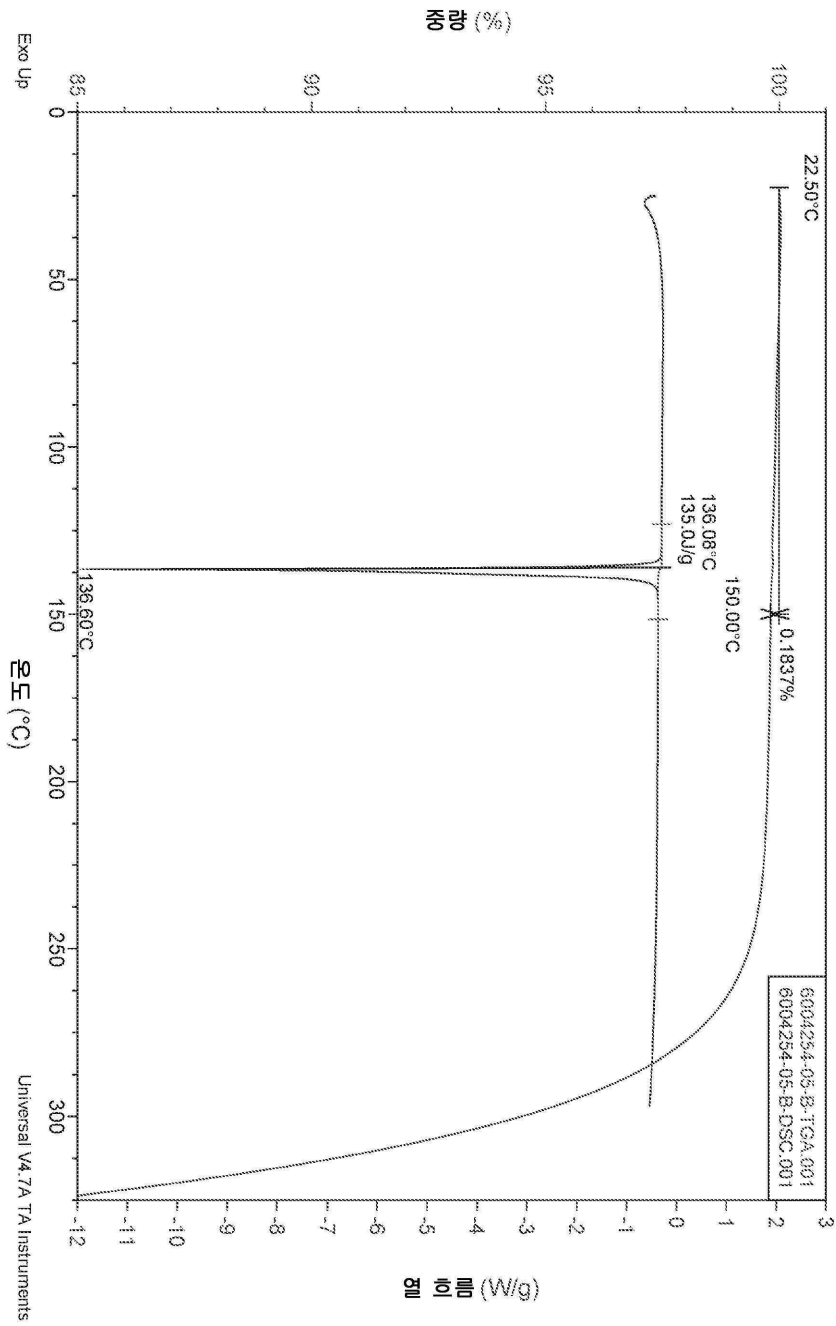
도면1



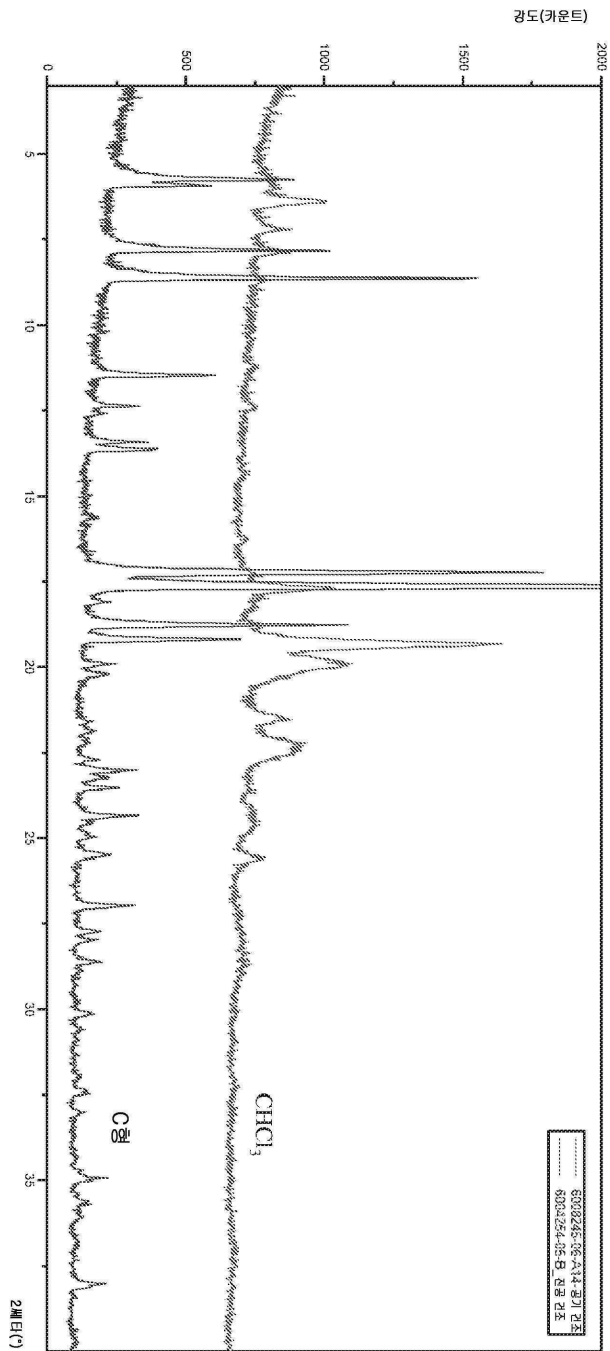
도면2



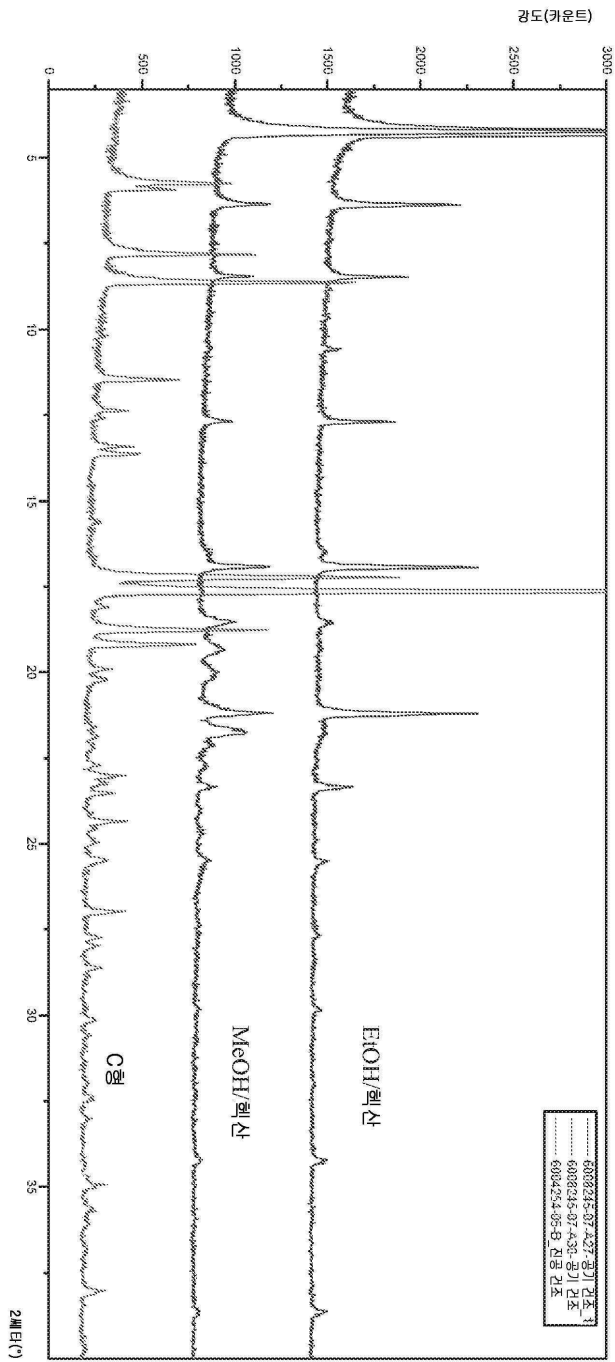
도면3



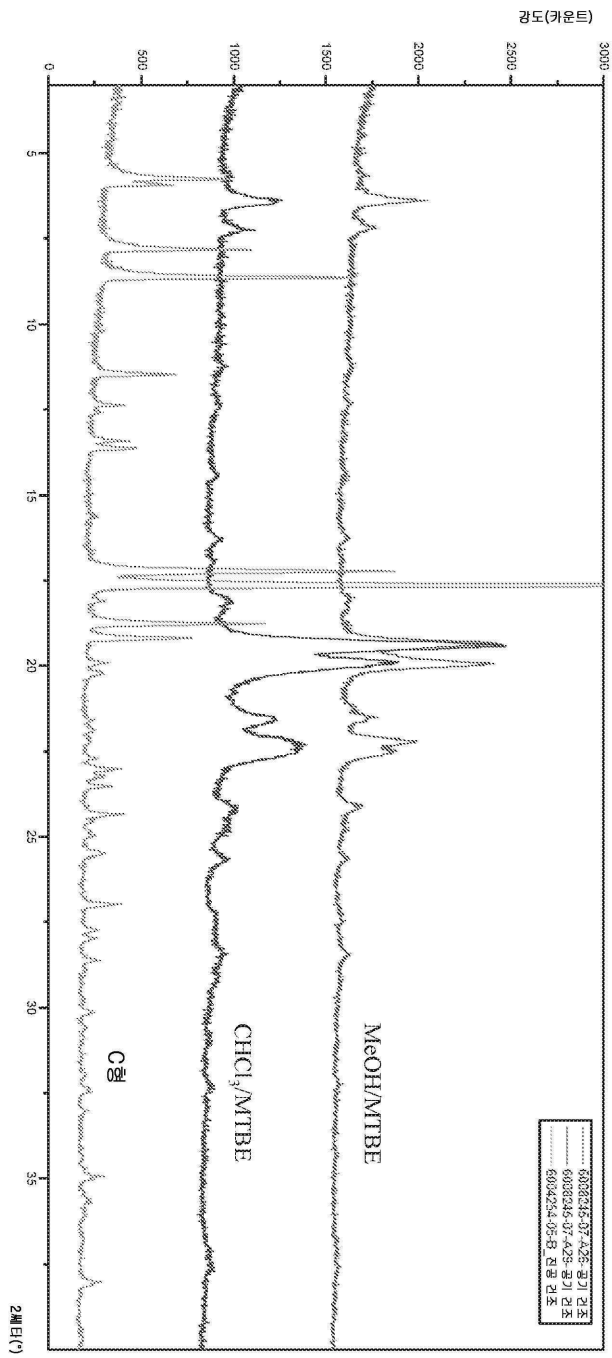
도면4



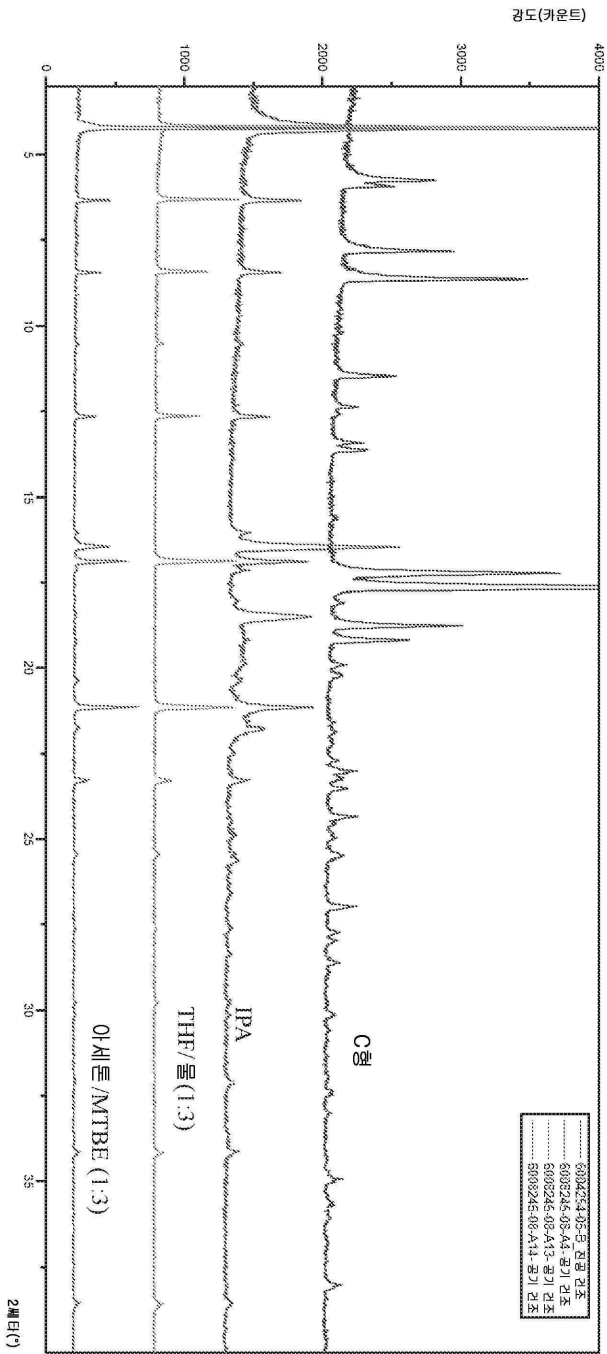
도면5



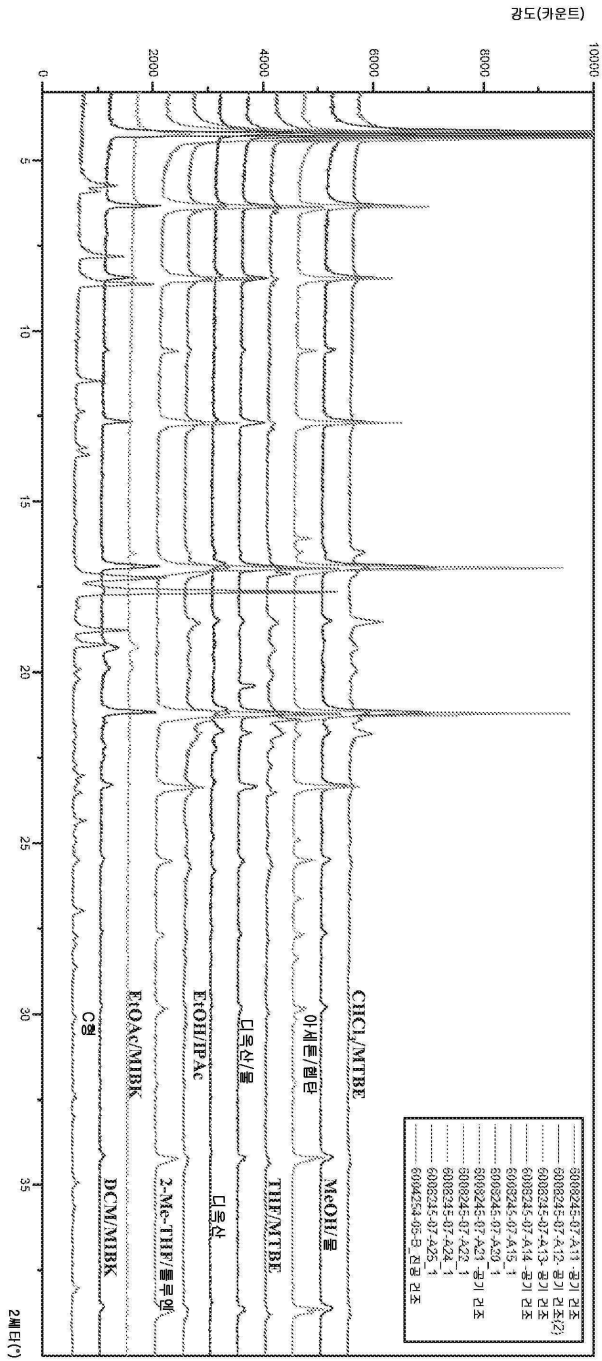
도면6



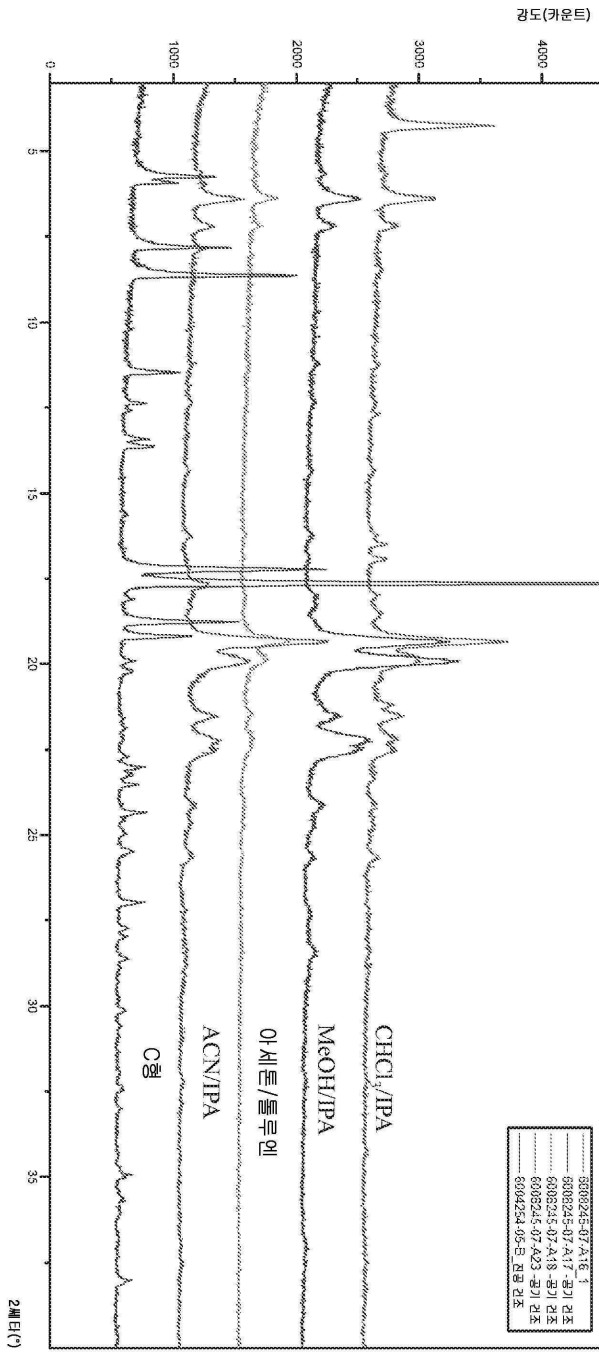
도면7



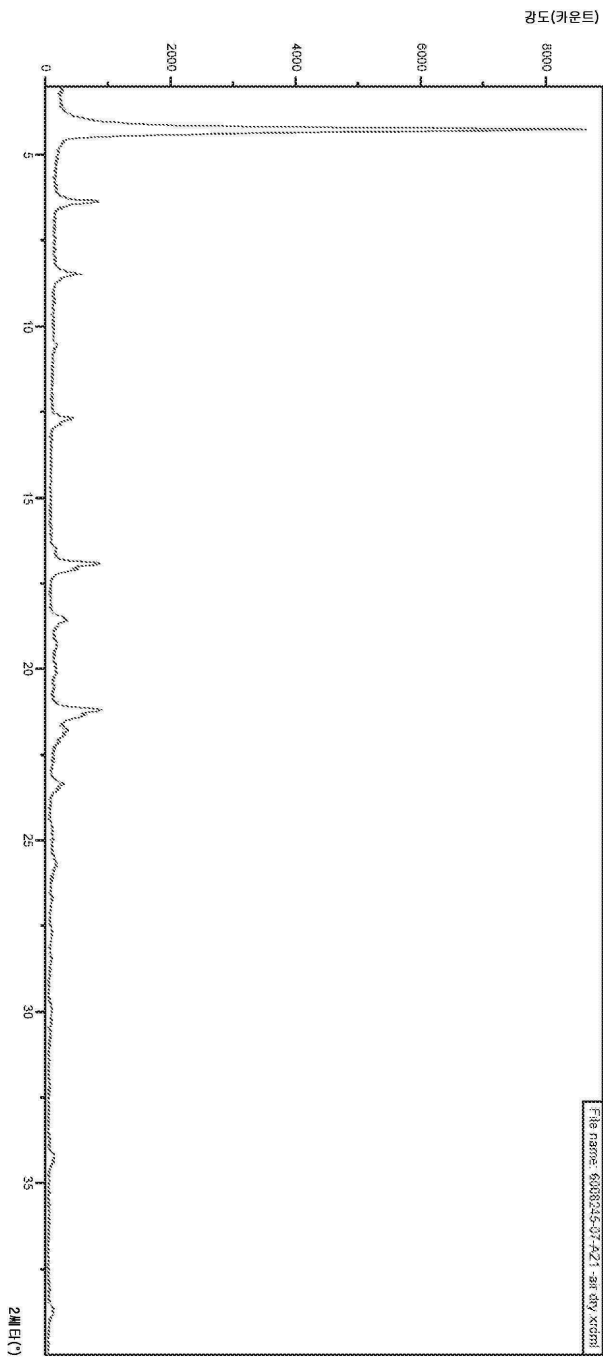
도면9



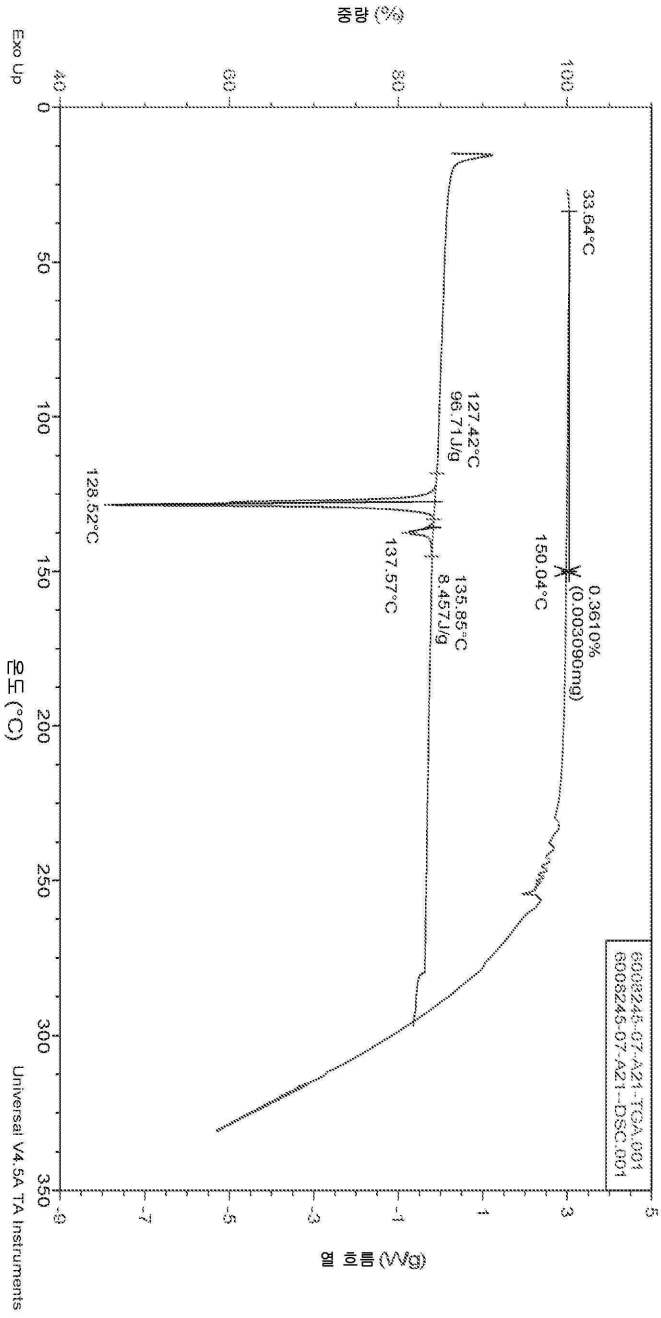
도면10



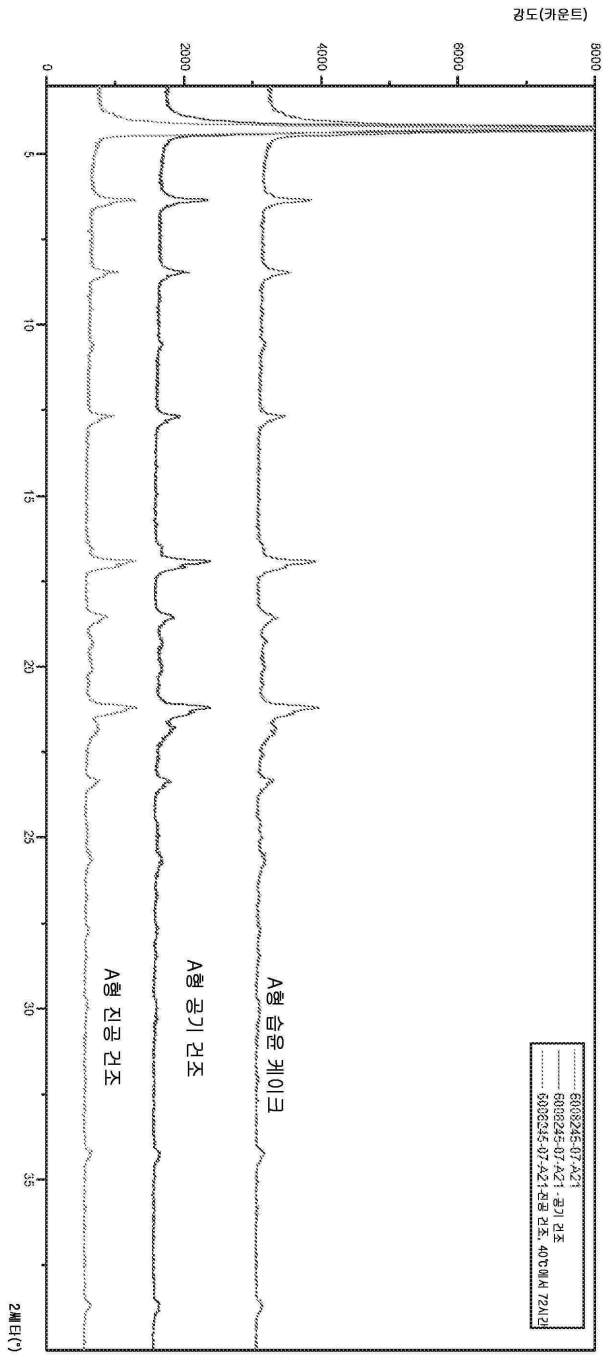
도면11



도면12



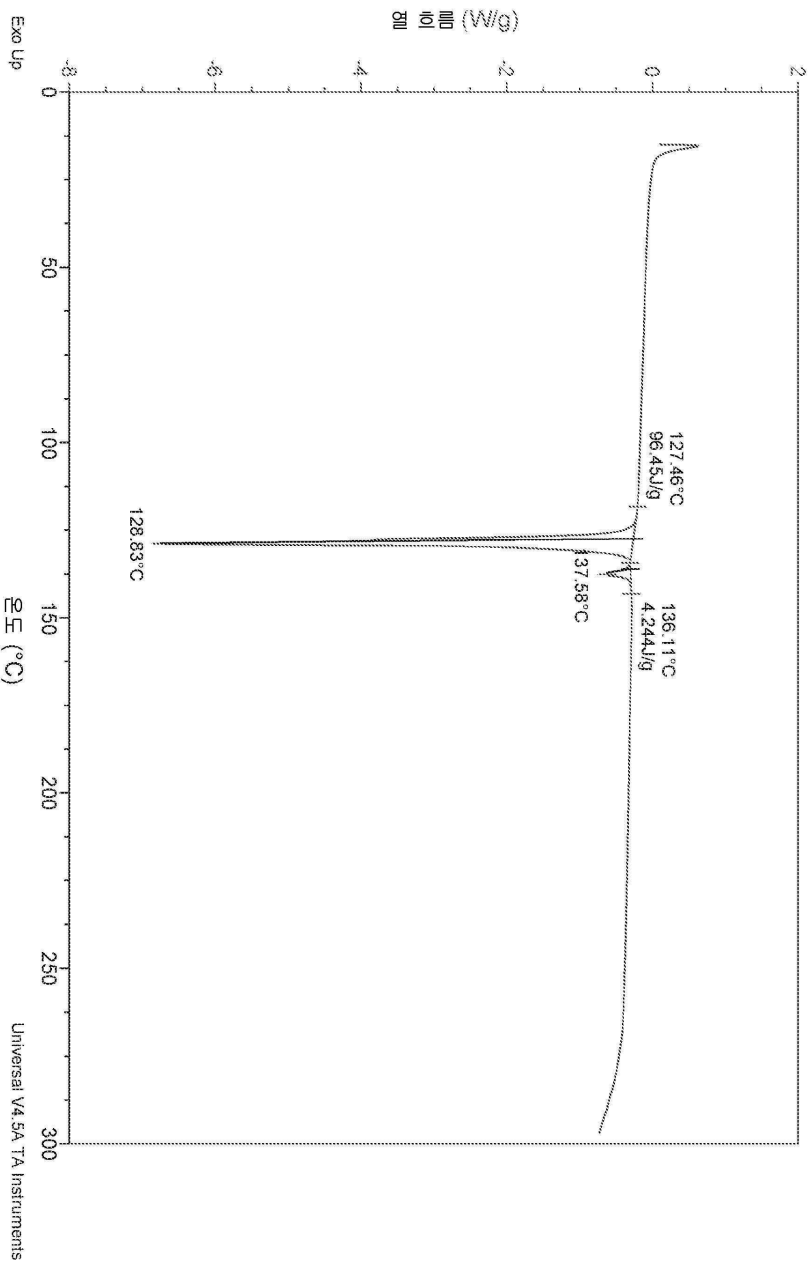
도면13



Sample: 6008245-07-A21-vac dry-DSC
Size: 1.9720 mg
Method: Ramp

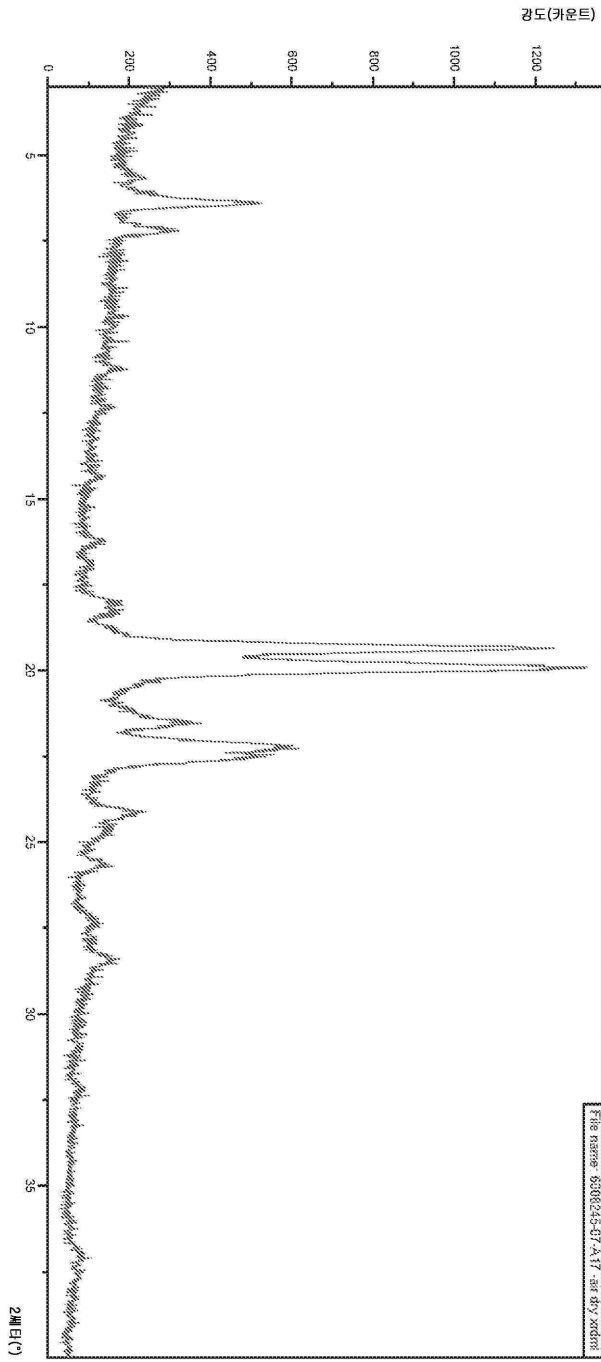
DSC

File: C:\...6008245-07-A21-vac dry-DSC.001
Operator: tb
Run Date: 29-Jul-2016 11:45
Instrument: DSC Q2000 V24.11 Build 124

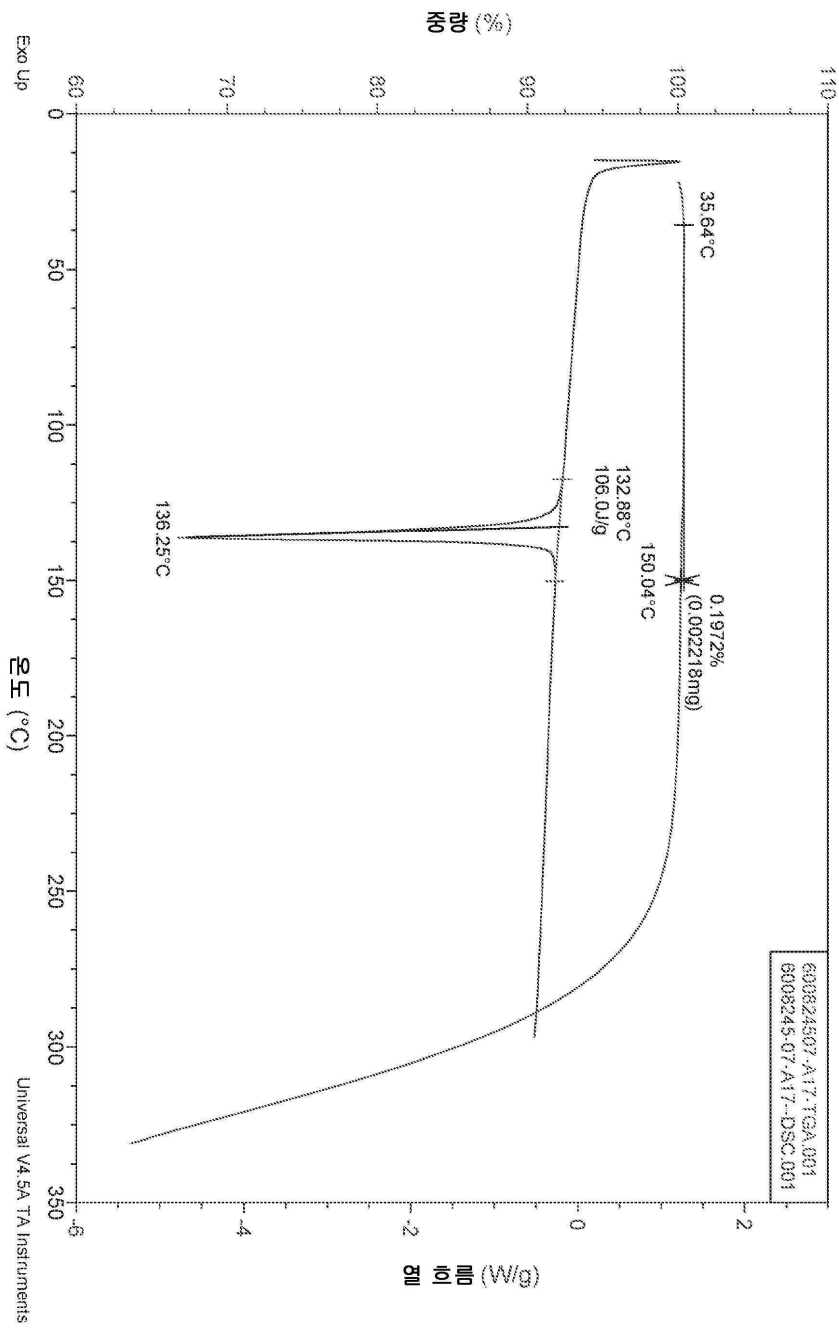


도면14

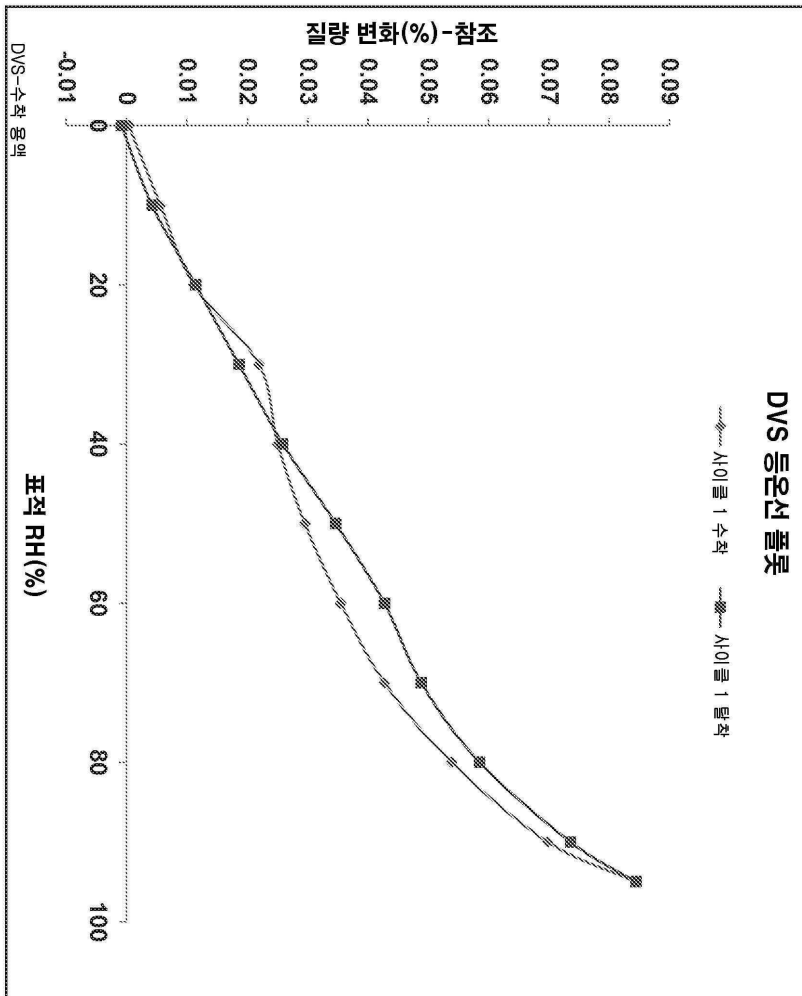
도면15



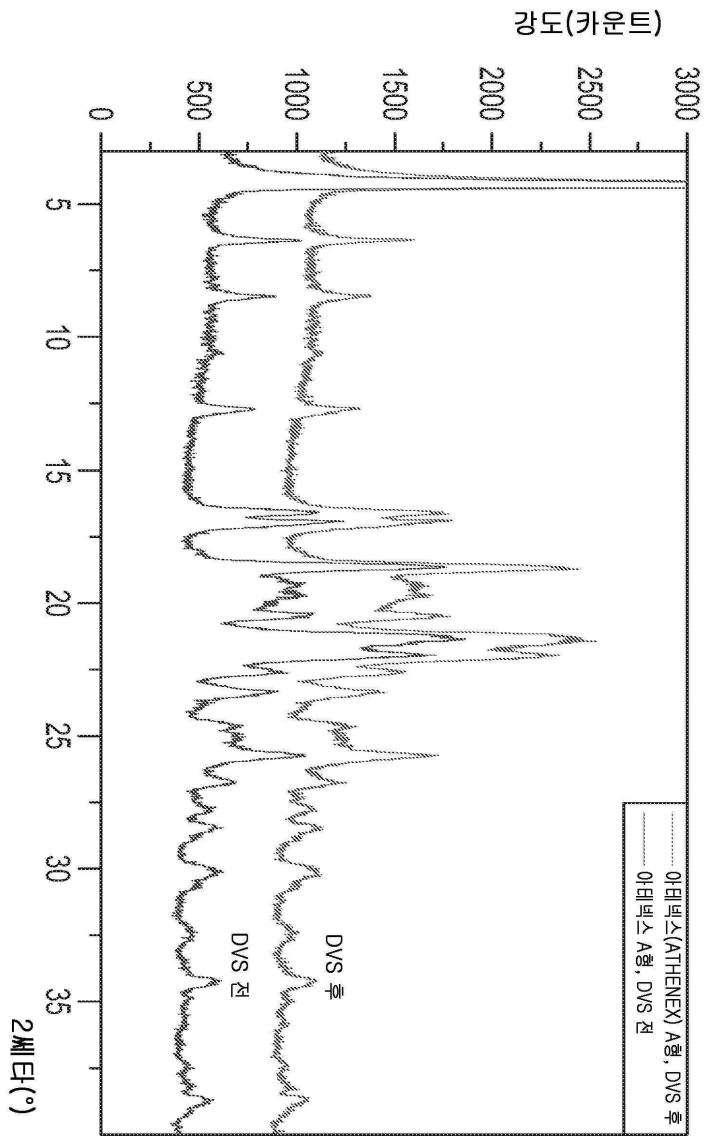
도면16



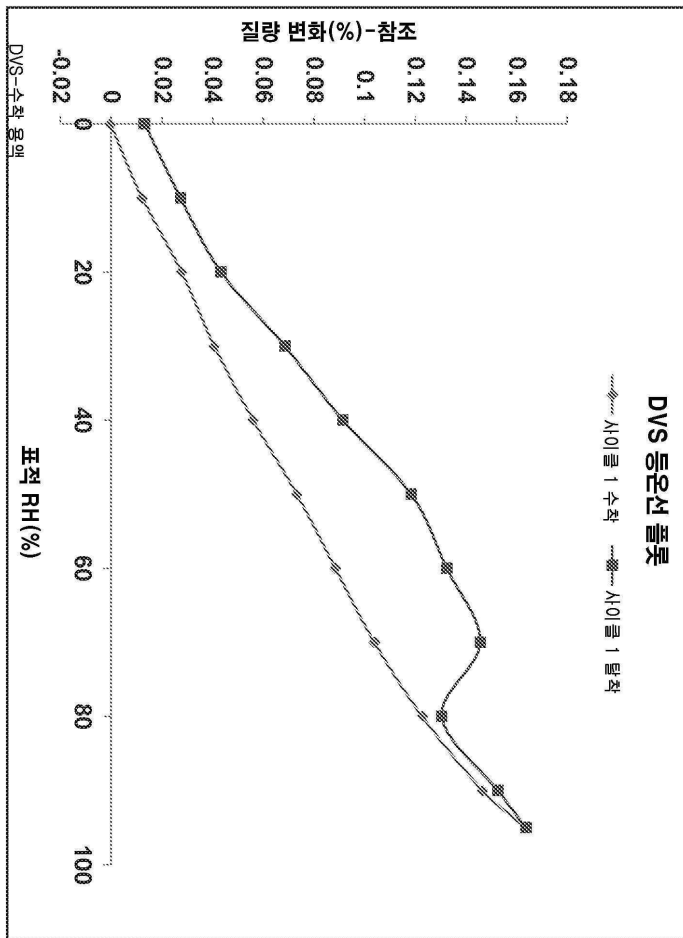
도면17



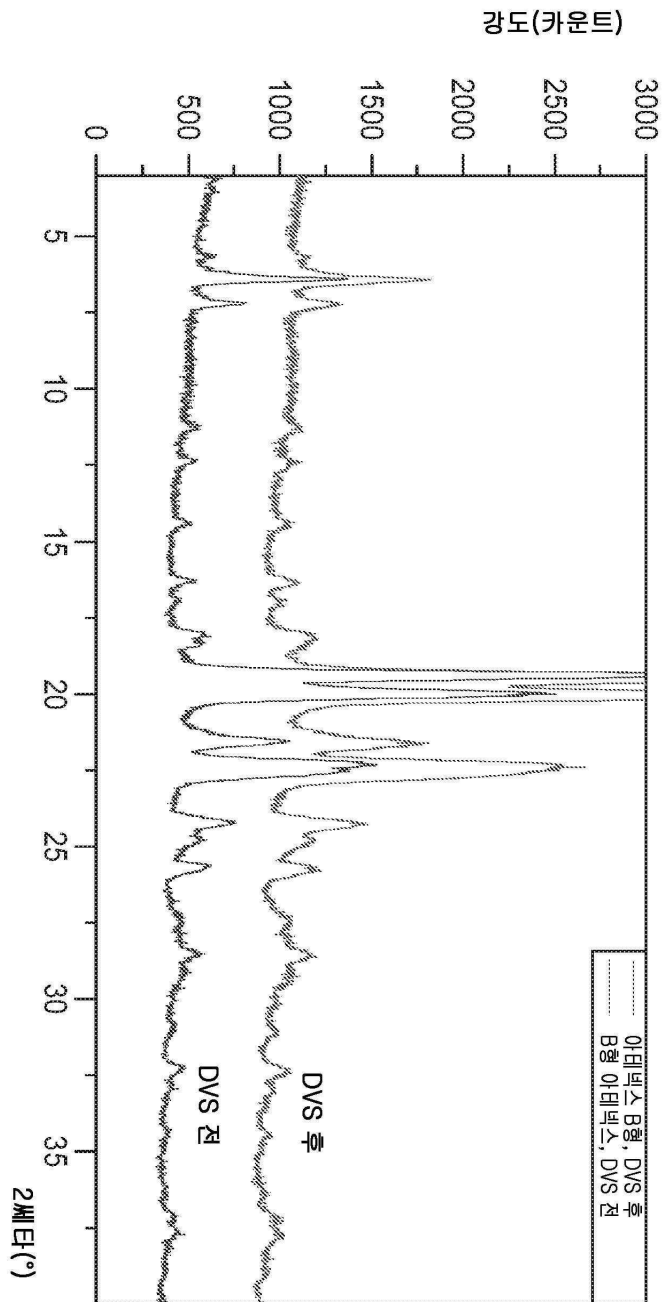
도면18



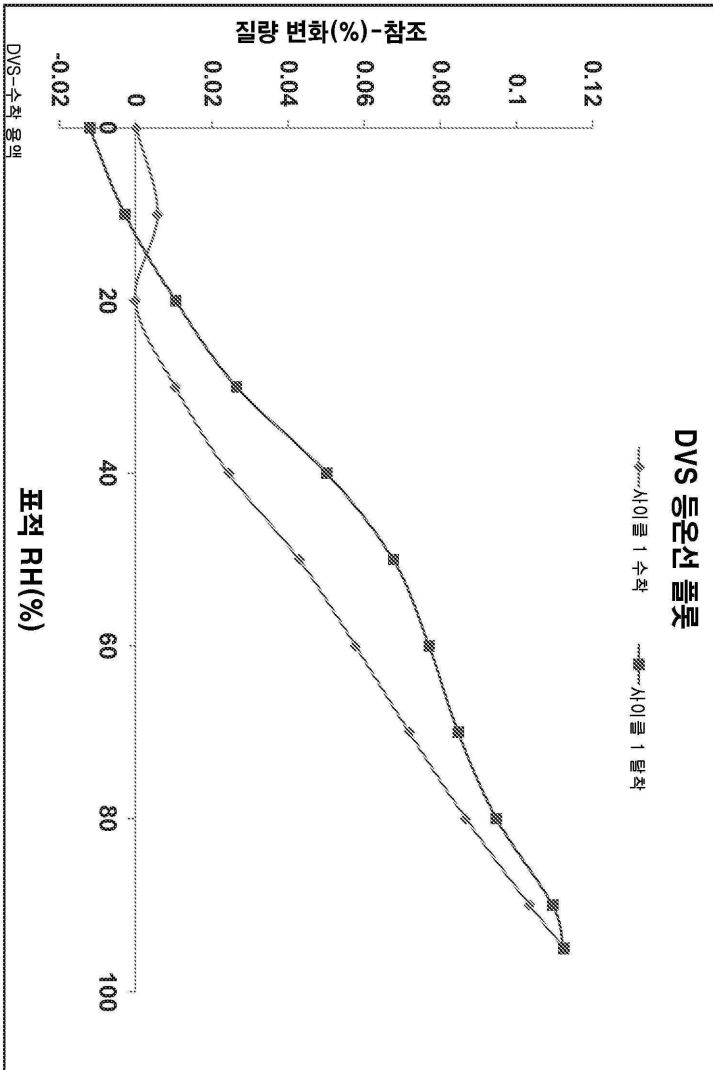
도면19



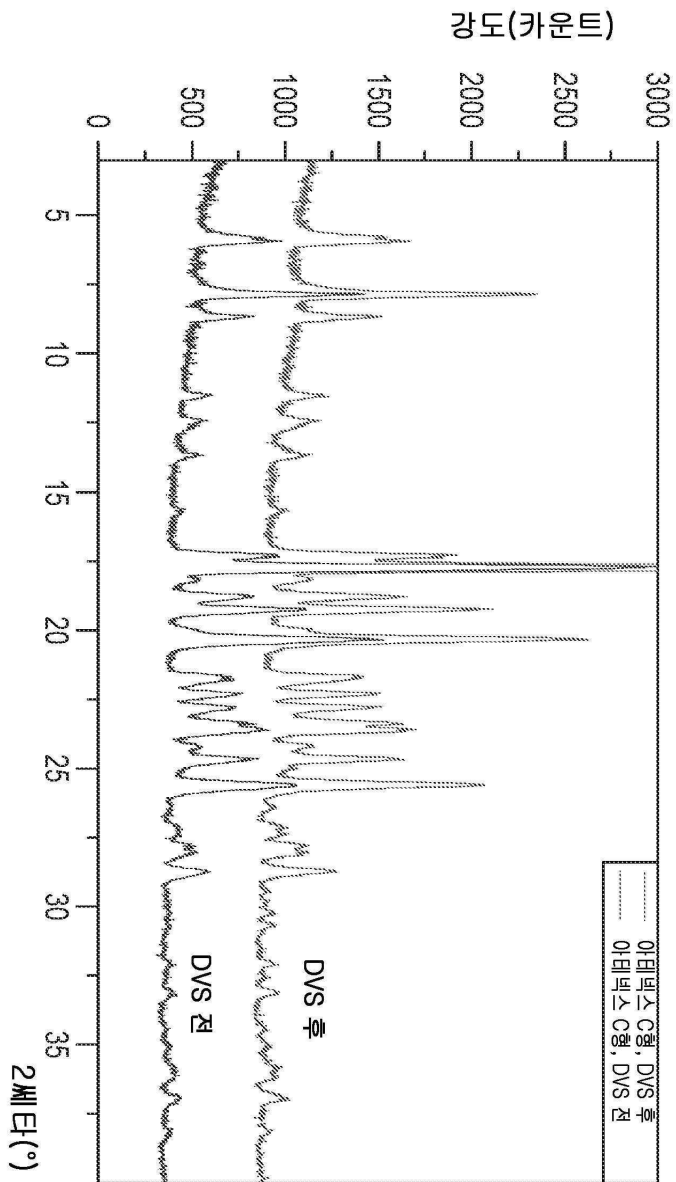
도면20



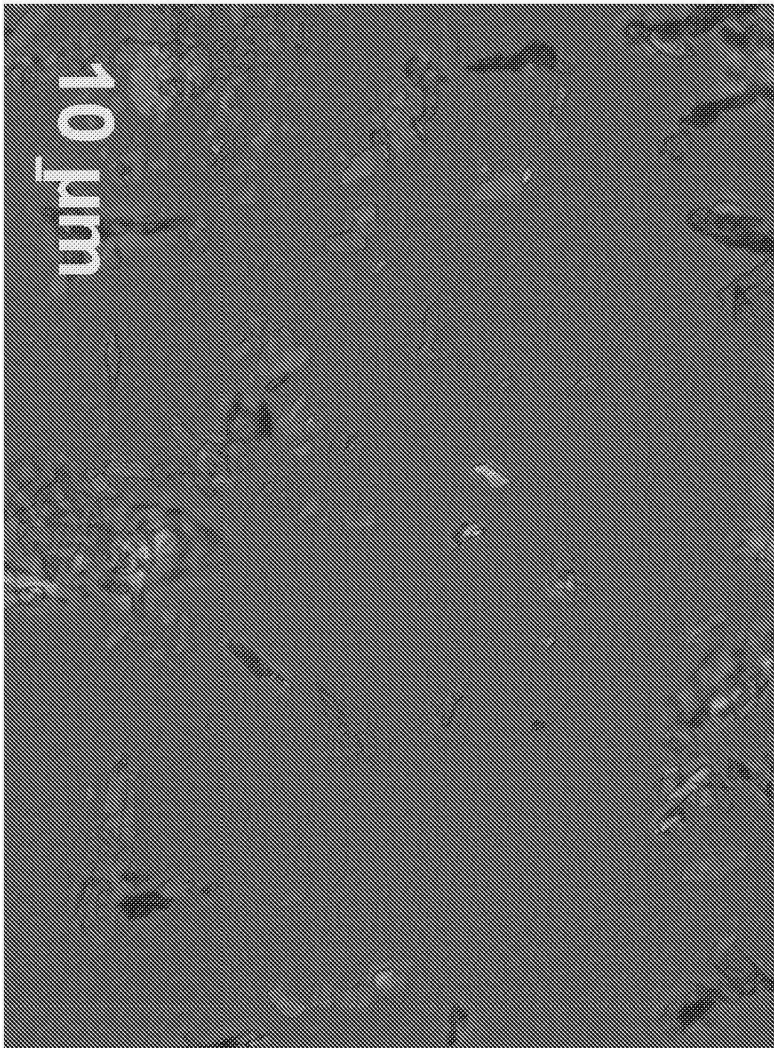
도면21



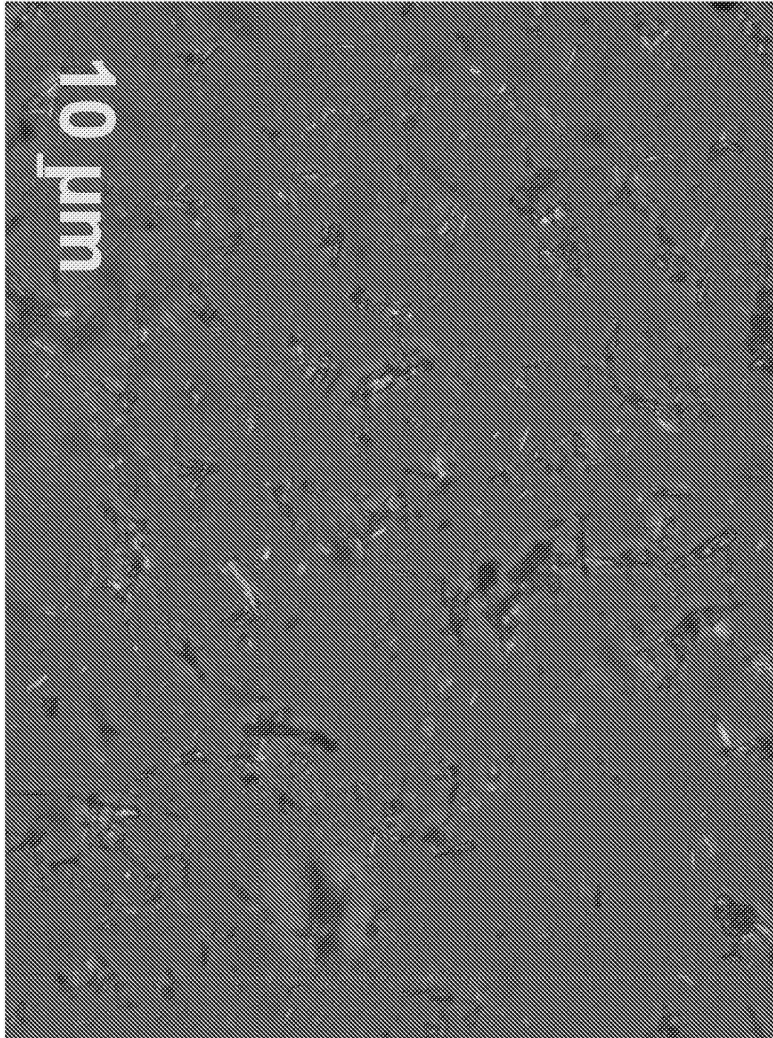
도면22



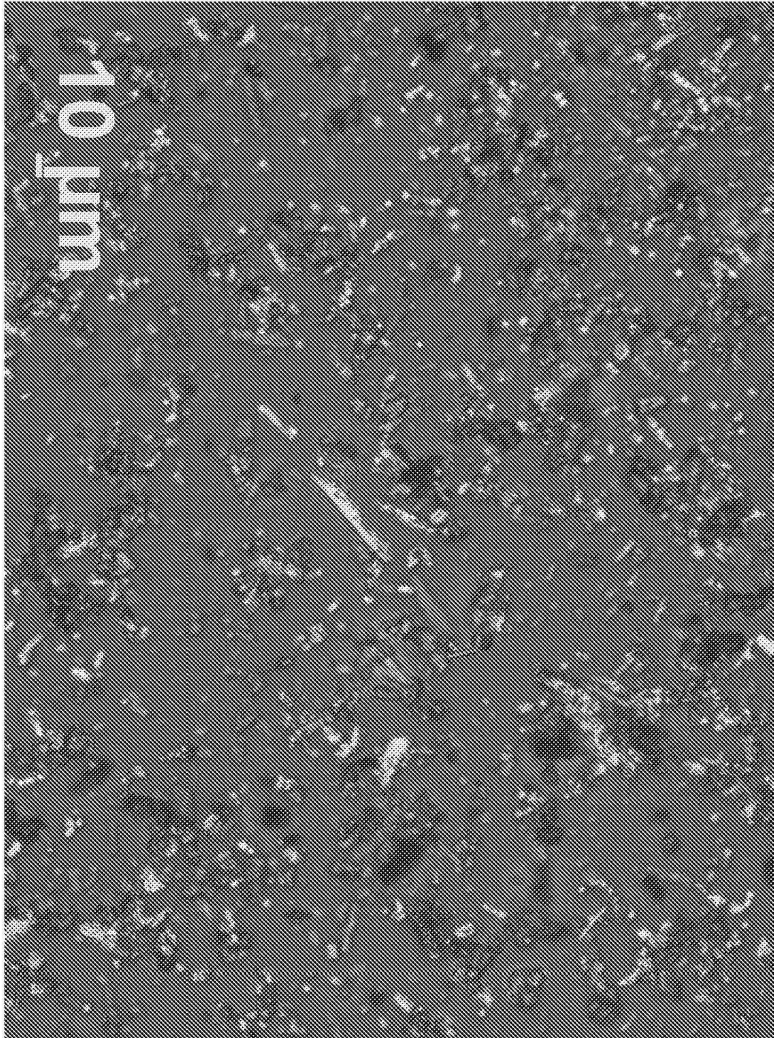
도면23



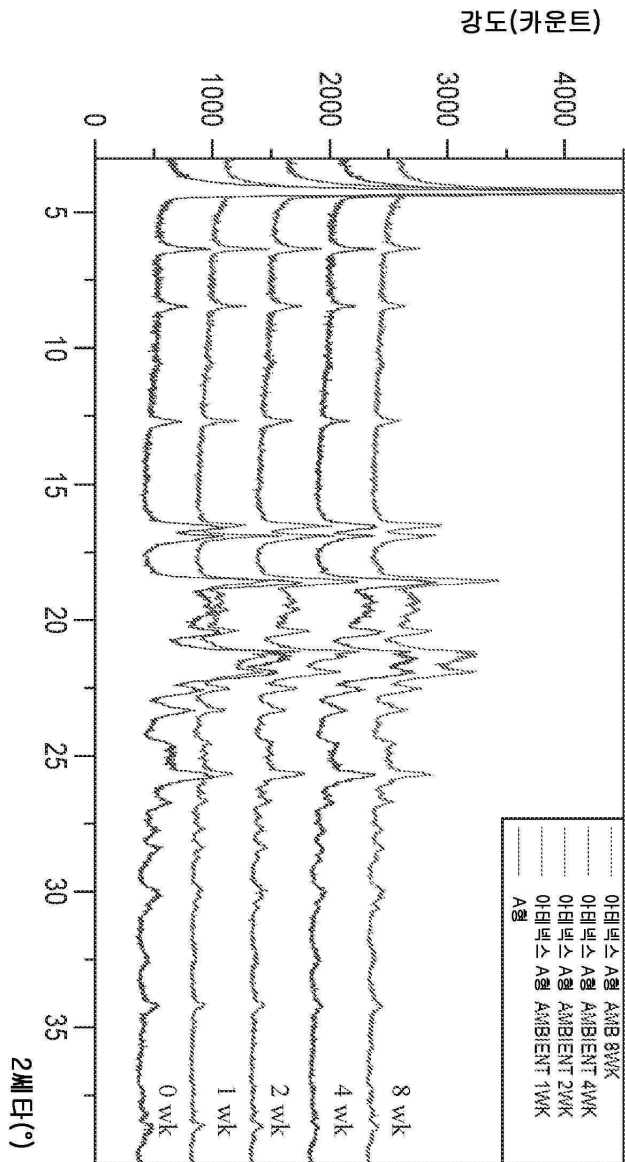
도면24



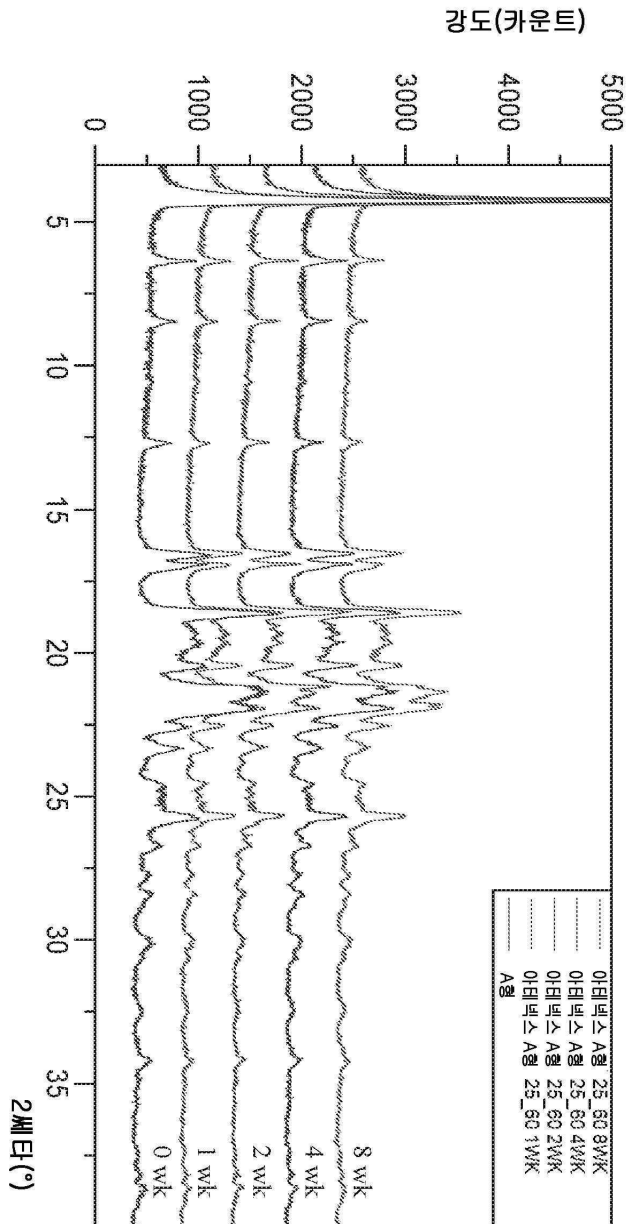
도면25



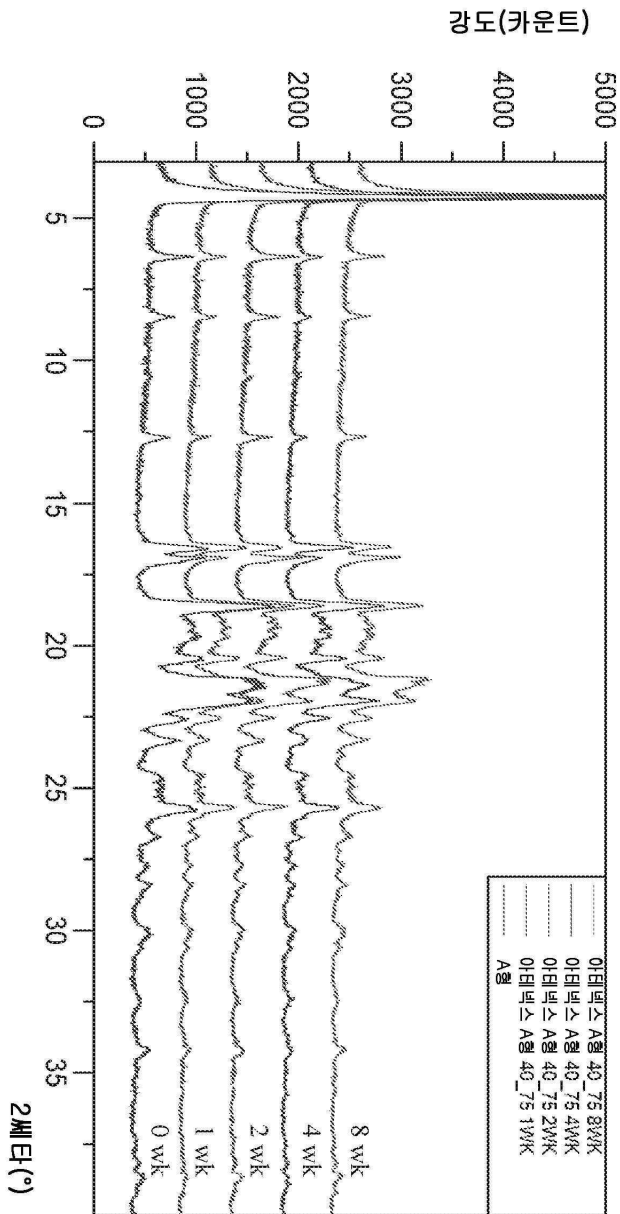
도면26



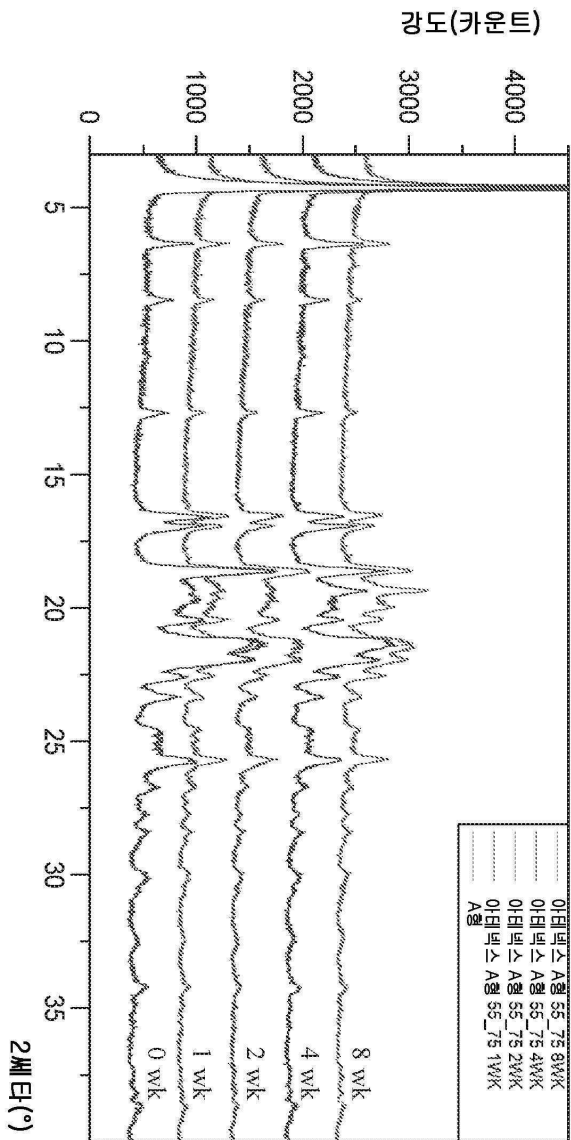
도면27



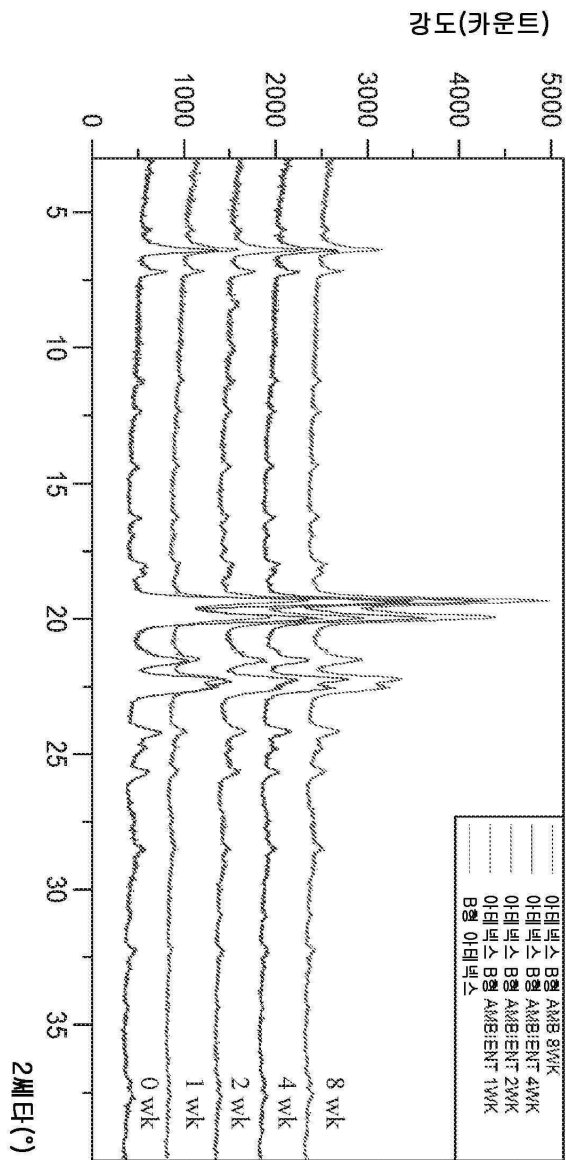
도면28



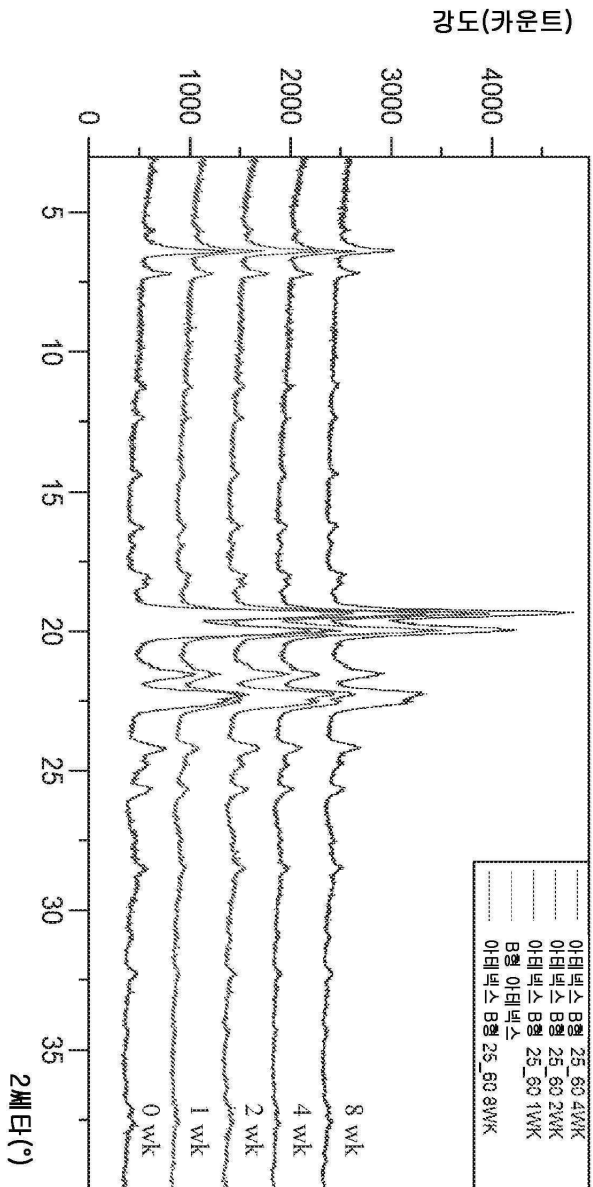
도면29



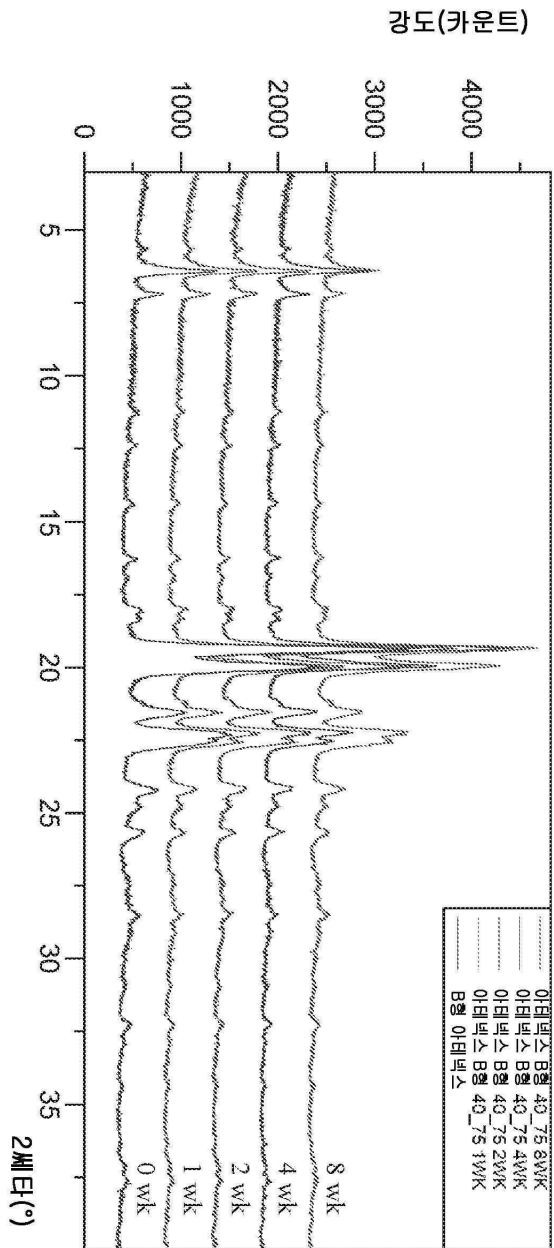
도면30



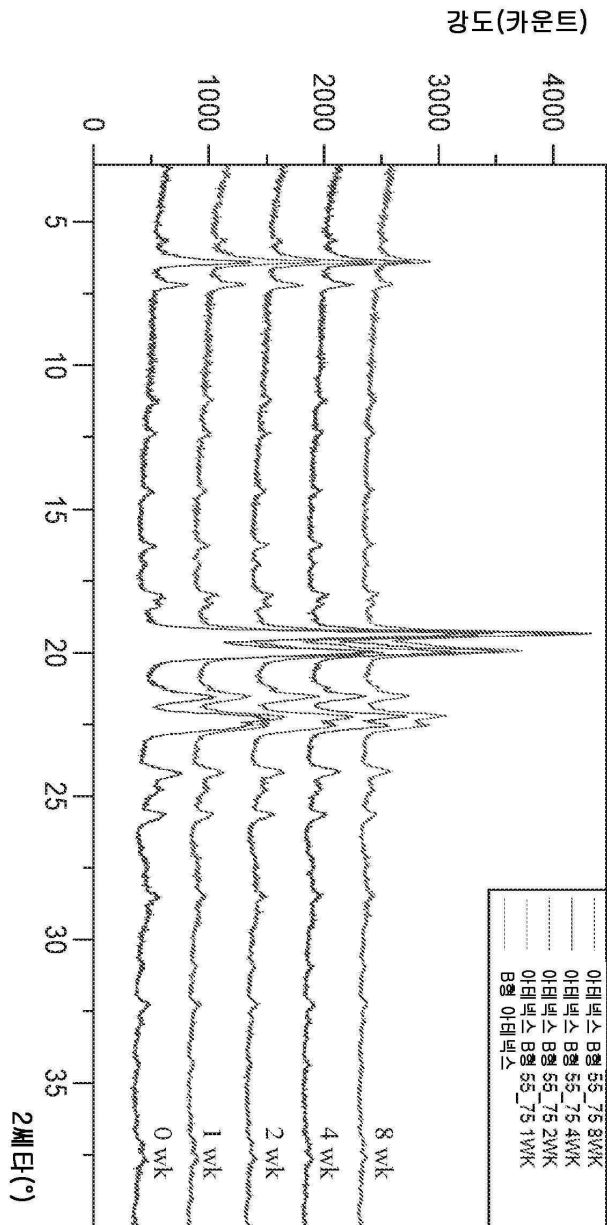
도면31



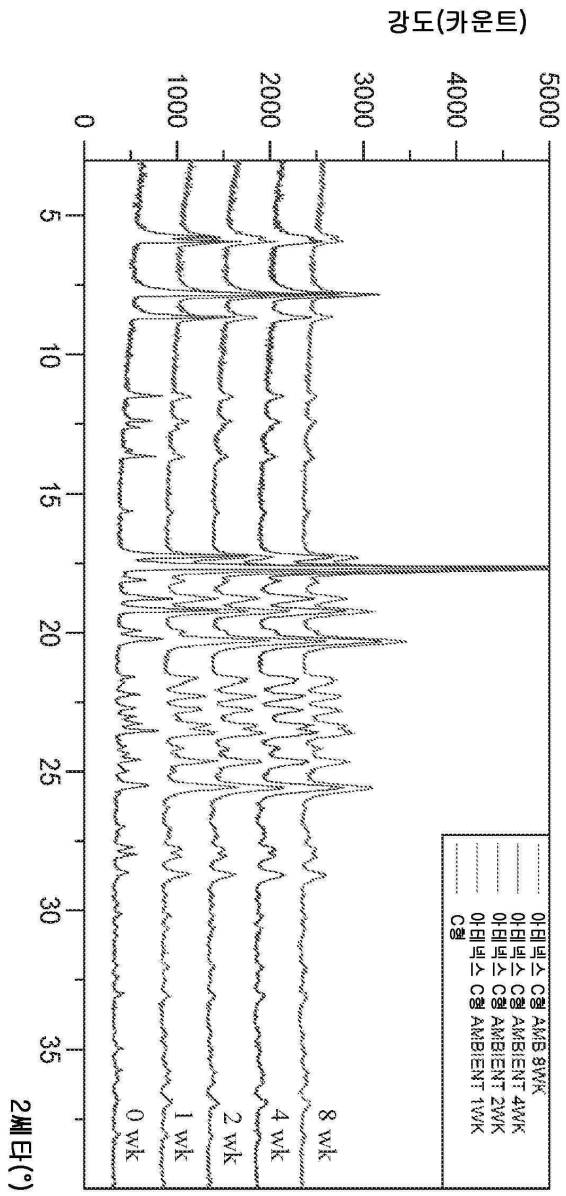
도면32



도면33



도면34



도면36

