(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0152889
(43) 공개일자 2024년10월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07F 9/38 (2024.01) *A61K 31/662* (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01) *A61P 13/12* (2006.01)
C07C 215/08 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07F 9/3808 (2013.01)
A61K 31/662 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7031018
(22) 출원일자(국제) 2023년02월13일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년09월13일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/012898
(87) 국제공개번호 WO 2023/158607
국제공개일자 2023년08월24일
(30) 우선권주장
63/311,869 2022년02월18일 미국(US)

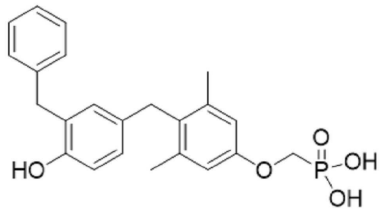
(71) 출원인
바이킹 테라퓨틱스 인코포레이티드
미국 캘리포니아 92121 샌디에고 퍼시픽 하이츠 블러바드 9920 스위트 350
(72) 발명자
바커 제프리 이.
미국 캘리포니아 92121 샌디에고 퍼시픽 하이츠 블러바드 9920 스위트 350 바이킹 테라퓨틱스 인코포레이티드 씨/오
반스 모린
미국 캘리포니아 92121 샌디에고 퍼시픽 하이츠 블러바드 9920 스위트 350 바이킹 테라퓨틱스 인코포레이티드 씨/오
(74) 대리인
특허법인 플러스

전체 청구항 수 : 총 45 항

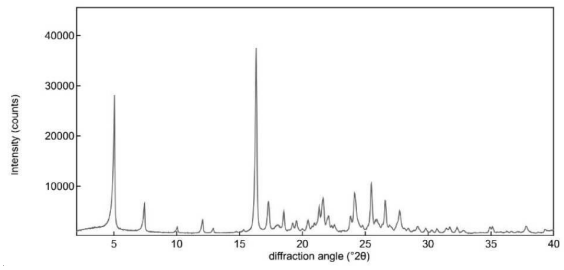
(54) 발명의 명칭 **화합물의 다형체 형태 및 다형체 형태의 제조 방법**

(57) 요 약

본 개시는 갑상선 수용체 작용제 화합물, 다형체 형태, 약학 조성물, 이의 사용 방법 및 제조 방법에 관한 것이다. 일부 구현예는 화합물 1 및 이의 염의 결정형에 관한 것이다.



대 표 도



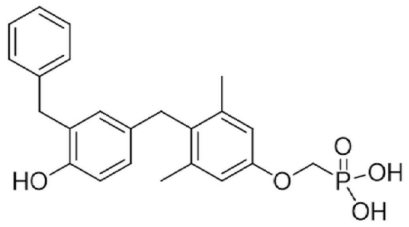
(52) CPC특허분류
A61P 1/16 (2018.01)
A61P 13/12 (2018.01)
C07C 215/08 (2013.01)
C07B 2200/13 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

화합물 1의 결정형:



(1), 또는 이의 용매화물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 결정형은 적어도 하나의 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내고, 상기 특징적인 피크는 대략 5.1, 7.4, 10.1, 12.1, 16.4, 17.3, 18.5, 20.5, 21.4, 21.7, 22.1, 23.8, 24.1, 25.5 및 25.9 도 2Θ(degrees 2Θ)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 결정형.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 결정형은 적어도 세 개의 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내고, 상기 특징적인 피크는 5.1, 7.4, 10.1, 12.1, 16.4, 17.3, 18.5, 20.5, 21.4, 21.7, 22.1, 23.8, 24.1, 25.5 및 25.9 도 2Θ로 이루어진 군으로부터 선택되는, 결정형.

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서, 상기 결정형은 약 161 ° C의 융점을 갖는, 결정형.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 결정형은 적어도 하나의 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내고, 상기 특징적인 피크는 대략 7.5, 8.1, 10.0, 15.4, 16.7, 18.3, 18.8, 20.2, 21.0, 22.3, 24.1, 25.1 및 26.4 도 2Θ로 이루어진 군으로부터 선택되는, 결정형.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 결정형은 적어도 세 개의 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내고, 상기 특징적인 피크는 7.5, 8.1, 10.0, 15.4, 16.7, 18.3, 18.8, 20.2, 21.0, 22.3, 24.1, 25.1 및 26.4 도 2Θ로 이루어진 군으로부터 선택되는, 결정형.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 결정형은 적어도 하나의 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내고, 상기 특징적인 피크는 대략 4.0, 8.0, 11.0, 12.0, 14.4, 14.6, 17.1, 18.5, 19.2, 21.1, 21.7, 24.9 및 25.7 도 2Θ로 이루어진 군으로부터 선택되는, 결정형.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 결정형은 적어도 세 개의 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내고, 상기 특징적인 피크는 4.0, 8.0, 11.0, 12.0, 14.4, 14.6, 17.1, 18.5, 19.2, 21.1, 21.7, 24.9 및 25.7 도 2Θ로 이루어진 군으로부터 선택되는, 결정형.

청구항 9

제8항 또는 제9항에 있어서, 상기 결정형은 약 70 ° C 또는 158 ° C에서 DSC 흡열을 갖는, 결정형.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 결정형은 적어도 하나의 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내고, 상기 특징적인 피크는 대략 76.1, 7.6, 11.3, 12.2, 16.5, 17.0, 17.3, 18.4, 18.6, 19.5, 19.7, 20.7, 21.2, 22.5, 26.0 및 26.3 도 2Θ로 이루어진 군으로부터 선택되는, 결정형.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 결정형은 적어도 세 개의 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내고, 상기 특징적인 피크는 6.1, 7.6, 11.3, 12.2, 16.5, 17.0, 17.3, 18.4, 18.6, 19.5, 19.7, 20.7, 21.2, 22.5, 26.0 및 26.3 도 2Θ로 이루어진 군으로부터 선택되는, 결정형.

청구항 12

제10항 또는 제11항에 있어서, 상기 결정형은 약 166 ° C에서 DSC 흡열을 갖는, 결정형.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 결정형은 적어도 하나의 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내고, 상기 특징적인 피크는 대략 3.3, 5.0, 7.5, 14.9, 16.3, 17.2, 19.4, 21.7, 24.7, 25.5 및 26.6 도 2Θ로 이루어진 군으로부터 선택되는, 결정형.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 결정형은 적어도 세 개의 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내고, 상기 특징적인 피크는 3.3, 5.0, 7.5, 14.9, 16.3, 17.2, 19.4, 21.7, 24.7, 25.5 및 26.6 도 2Θ로 이루어진 군으로부터 선택되는, 결정형.

청구항 15

제13항 또는 제14항에 있어서, 상기 결정형은 약 96 ° C 또는 166 ° C에서 DSC 흡열을 갖는, 결정형.

청구항 16

제1항에 있어서, 상기 결정형은 적어도 하나의 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내고, 상기 특징적인 피크는 대략 8.3, 15.5, 15.6, 15.9, 17.0, 17.3, 17.9, 18.6, 20.8, 22.0, 23.0, 23.6, 23.8, 25.5, 25.7, 26.0 및 26.7 도 2Θ로 이루어진 군으로부터 선택되는, 결정형.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 결정형은 적어도 세 개의 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내고, 상기 특징적인 피크는 8.3, 15.5, 15.6, 15.9, 17.0, 17.3, 17.9, 18.6, 20.8, 22.0, 23.0, 23.6, 23.8, 25.5, 25.7, 26.0 및 26.7 도 2Θ로 이루어진 군으로부터 선택되는, 결정형.

청구항 18

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 결정형은 약 96 ° C에서 DSC 흡열을 갖는, 결정형.

청구항 19

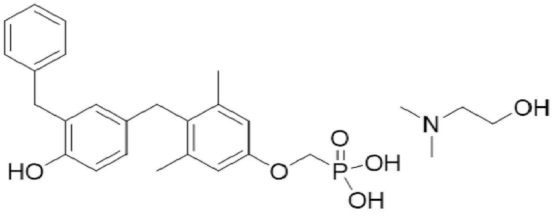
제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정형은 비용매화된 것인, 결정형.

청구항 20

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정형은 용매화된 것인, 결정형.

청구항 21

화합물 1-A의 결정형:



(1-A), 또는 이의 용매화물.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 결정형은 적어도 하나의 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내고, 상기 특징적인 피크는 대략 6.0, 13.3, 14.4, 14.8, 16.1, 17.8, 17.9, 18.7, 20.5, 20.8, 21.7, 22.9, 23.8, 24.9, 25.1 및 26.6 도 2Θ로 이루어진 군으로부터 선택되는, 결정형.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 결정형은 적어도 세 개의 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내고, 상기 특징적인 피크는 6.0, 13.3, 14.4, 14.8, 16.1, 17.8, 17.9, 18.7, 20.5, 20.8, 21.7, 22.9, 23.8, 24.9, 25.1 및 26.6 도 2Θ로 이루어진 군으로부터 선택되는, 결정형.

청구항 24

제22항 또는 제23항에 있어서, 상기 결정형은 약 156 ° C의 융점을 갖는, 결정형.

청구항 25

제21항에 있어서, 상기 결정형은 적어도 하나의 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내고, 상기 특징적인 피크는 대략 6.1, 12.2, 13.3, 13.6, 16.5, 17.3, 18.3, 19.9, 20.2, 20.5, 21.4, 21.9, 22.5, 22.8, 23.0 및 25.6 도 2Θ로 이루어진 군으로부터 선택되는, 결정형.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 결정형은 적어도 세 개의 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내고, 상기 특징적인 피크는 6.1, 12.2, 13.3, 13.6, 16.5, 17.3, 18.3, 19.9, 20.2, 20.5, 21.4, 21.9, 22.5, 22.8, 23.0 및 25.6 도 2Θ로 이루어진 군으로부터 선택되는, 결정형.

청구항 27

제25항 또는 제26항에 있어서, 상기 결정형은 약 139 ° C의 융점을 갖는, 결정형.

청구항 28

제23항에 있어서, 상기 결정형은 적어도 하나의 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내고, 상기 특징적인 피크는 대략 5.7, 6.2, 15.5, 16.4, 17.0, 18.5, 20.6, 21.2, 22.0, 23.3 및 26.1 도 2Θ로 이루어진 군으로부터 선택되는, 결정형.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 결정형은 적어도 세 개의 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내고, 상기 특징적인 피크는 5.7, 6.2, 15.5, 16.4, 17.0, 18.5, 20.6, 21.2, 22.0, 23.3 및 26.1 도 2Θ로 이루어진 군으로부터 선택되는, 결정형.

청구항 30

제28항 또는 제29항에 있어서, 상기 결정형은 약 117 ° C의 융점을 갖는, 결정형.

청구항 31

제21항에 있어서, 상기 결정형은 적어도 하나의 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내고, 상기 특징적인 피크는 대략 6.2, 12.9, 14.0, 14.5, 16.5, 17.6, 18.0, 18.6, 20.3, 21.2, 22.7, 23.3, 24.0 및

26.1 도 2Θ로 이루어진 군으로부터 선택되는, 결정형.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 결정형은 적어도 세 개의 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내고, 상기 특징적인 피크는 6.2, 12.9, 14.0, 14.5, 16.5, 17.6, 18.0, 18.6, 20.3, 21.2, 22.7, 23.3, 24.0 및 26.1 도 2Θ로 이루어진 군으로부터 선택되는, 결정형.

청구항 33

제31항 또는 제32항에 있어서, 상기 결정형은 약 114 ° C의 융점을 갖는, 결정형.

청구항 34

제21항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정형은 비용매화된 것인, 결정형.

청구항 35

제21항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정형은 용매화된 것인, 결정형.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 결정형은 수화물인, 결정형.

청구항 37

제35항에 있어서, 상기 결정형은 일수화물인, 결정형.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항의 하나 이상의 결정형의 치료적으로 유효한 양 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 39

피험체의 질병 또는 병태를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 제1항 내지 제37항 중 어느 한 항의 결정형의 치료적으로 유효한 양을 상기 피험체에 투여하는 단계를 포함하고, 상기 상기 질병 또는 병태는 지방증, 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 비알코올성 지방간염(NASH), 간 섬유화, 신장 섬유화, 담관 섬유화, 췌장 섬유화, 만성 신장병, 당뇨병성 신장병, 원발 경화성 담관염, 원발 담즙성 간경변 또는 특발성 섬유화로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 40

제39항에 있어서, 상기 방법은 섬유화, 섬유화 상태 또는 섬유화 증상의 예방, 치료 또는 완화를 초래하는, 방법.

청구항 41

제39항에 있어서, 상기 방법은 상기 피험체의 하나 이상의 조직에 존재하는 세포외 기질 단백질의 양의 감소를 초래하는, 방법.

청구항 42

제39항에 있어서, 상기 방법은 상기 피험체의 하나 이상의 조직에 존재하는 콜라겐의 양의 감소를 초래하는, 방법.

청구항 43

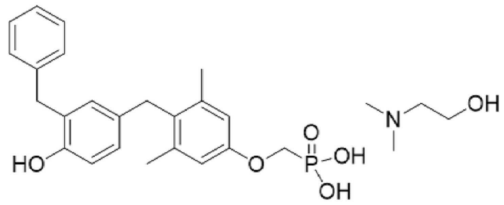
제39항에 있어서, 상기 결정형의 상기 투여는 상기 피험체의 하나 이상의 조직에 존재하는 제 I형, 제 Ia형 또는 제 III형 콜라겐의 양의 감소를 초래하는, 방법.

청구항 44

피험체의 질병 또는 병태를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 제1항 내지 제37항 중 어느 한 항의 결정형을 약학적으로 허용 가능한 용매에 용해시켜 제조된 용액의 치료적으로 유효한 양을 상기 피험체에 투여하는 단계를 포함하고, 상기 상기 질병 또는 병태는 지방증, 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 비알코올성 지방간염(NASH), 간 섬유화, 신장 섬유화, 담관 섬유화, 췌장 섬유화, 만성 신장병, 당뇨병성 신장병, 원발 경화성 담관염, 원발 담즙성 간경변 또는 특발성 섬유화로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 45

하기 구조를 갖는 화합물:



(I-A), 또는 이의 용매화물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 출원은 화학 및 의학 분야에 관한 것이다. 더 구체적으로, 본 출원은 갑상선 작용제 화합물, 다형체 형태, 이의 약학 조성물 및 치료제로서의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 갑상선 호르몬(TH)은 뇌하수체에서 분비되는 갑상선 자극 호르몬(TSH)에 반응하여 갑상선에서 합성된다. TSH는 다양한 자극제(예: 시상하부의 갑상선 자극 호르몬 방출 호르몬(TRH))에 반응하여 분비된다. 갑상선 호르몬은 주로 3,3',5,5'-테트라요오도티로닌(3,3′ ,5,5′ -tetraiodothyronine)(T4)으로 순환계에 배출되는 요오드화된 O-아릴 티로신 유사체(O-aryl tyrosine analogues)이다. T4는 국소 조직에서 티록신 5'-탈요오드화 효소(thyroxine 5′ -deiodinase)에 의해 빠르게 탈요오드화되어 3,3',5'-트리요오도티로닌(3,3′ ,5′ -triiodothyronine)(T3)이 되며, 이는 가장 강력한 TH이다. T3는 탈요오드화(deiodination), 글루쿠론산화(glucuronidation), 황산화(sulfation), 탈아미노화(deamination) 및 탈카르복실화(decarboxylation)를 포함하는 다양한 경로를 통해 비활성 대사산물로 대사된다. 순환하는 T4와 T3의 대부분은 간을 통해 제거된다.

[0003] TH의 생물학적 활성은 주로 갑상선 호르몬 수용체(TR)를 통해 매개된다. TR은 핵 수용체 슈퍼패밀리(nuclear receptor superfamily)에 속하며, 공통 파트너인 레티노이드 X 수용체(retinoid X receptor)와 함께 헤테로이량체(heterodimer)를 형성하여 리간드 유도성 전사 인자(ligand-inducible transcription factor)로 작용한다. 다른 핵 수용체와 마찬가지로 TR은 리간드 결합 도메인(ligand binding domain)과 DNA 결합 도메인(DNA binding domain)을 가지고 있으며, DNA 반응 요소(갑상선 반응 요소, TRE)와의 리간드 의존적 상호작용(ligand-dependent interaction)을 통해 유전자 발현을 조절한다. 현재 문헌에 따르면 TR은 두 개의 서로 다른 유전자(TRα 및 TRβ)에 의해 암호화(encoded)되며, 이들은 대체 스플라이싱(alternative splicing)을 통해 여러 이소형(isoform)을 생성한다(Williams, Mol. Cell. Biol. 20(22):8329-42 (2000); Nagaya et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 226(2):426-30 (1996)). 지금까지 확인된 주요 이소형은 TRα-1, TRα-2, TRβ-1및 TRβ-2이다. TRα-1은 랫드(rat)에서 골격근과 갈색 지방에서 가장 높은 발현을 보이며 유비쿼터스(ubiquitously)하게 발현된다. TRβ-1또한 유비쿼터스하게 발현되며 간, 뇌 및 신장에서 가장 높은 발현을 보인다. TRβ-2는 뇌하수체 전엽(anterior pituitary gland)과 시상하부(hypothalamus)의 특정 영역뿐만 아니라 발달 중인 뇌와 내이(inner ear)에서 발현된다. 랫드와 마우스의 간에서는 TRβ-1이 우세한 이소형(80%)이다. 인간과 랫드에서 발견되는 TR 이소형들은 아미노산 서열에 있어 매우 상동성이 높은데, 이는 각각이 특수한 기능을 수행함을 시사한다.

[0004] TH는 거의 모든 기관의 성장, 대사 및 생리적 기능에 영향을 미친다. TH는 혈청 콜레스테롤(serum cholestero

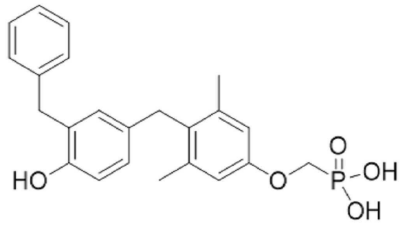
l)과 트리글리세리드(triglycerides)을 낮춘다. 그러나 TH 작용의 부작용으로는 심장 부정맥, 골 소실, 신경과민 및 불안이 있다.

[0005] TRβ작용제(agonist)는 간염(hepatitis), 비알코올성 지방간 질환(non-alcoholic fatty liver disease), 비알코올성 지방간염(non-alcoholic steatohepatitis)(NASH) 및 다양한 섬유화 질환 및 장애의 치료제로 유용할 수 있다. 따라서 치료용으로 적합한 안정성 특성을 가진 TRβ작용제 화합물을 제공할 필요가 있다.

발명의 내용

[0006] 요약

[0007] 본 개시의 제1 양태에서, 화합물 1의 결정형이 제공된다:



[0008] (1), 또는 이의 용매화물.

[0009] 제1 양태의 일부 실시형태에서, 상기 결정형(crystalline form)은 적어도 하나의 특징적인 피크(characteristic peak)를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴(X-ray powder diffraction pattern)을 나타낼 수 있고, 상기 특징적인 피크는 대략(approximately) 5.1, 7.4, 10.1, 12.1, 16.4, 17.3, 18.5, 20.5, 21.4, 21.7, 22.1, 23.8, 24.1, 25.5 및 25.9 도 2Θ(degrees 2Θ)로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 상기 결정형은 적어도 3개의 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낼 수 있고, 상기 특징적인 피크는 5.1, 7.4, 10.1, 12.1, 16.4, 17.3, 18.5, 20.5, 21.4, 21.7, 22.1, 23.8, 24.1, 25.5 및 25.9 도 2Θ로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 상기 결정형은 약 161 ° C의 융점(melting point)을 가질 수 있다.

[0010] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 화합물 1의 결정형이 제공되고, 상기 결정형은 적어도 하나의 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낼 수 있고, 상기 특징적인 피크는 대략 7.5, 8.1, 10.0, 15.4, 16.7, 18.3, 18.8, 20.2, 21.0, 22.3, 24.1, 25.1 및 26.4 도 2Θ로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 상기 결정형은 적어도 3개의 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낼 수 있고, 상기 특징적인 피크는 7.5, 8.1, 10.0, 15.4, 16.7, 18.3, 18.8, 20.2, 21.0, 22.3, 24.1, 25.1 및 26.4 도 2Θ로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0011] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 화합물 1의 결정형이 제공되고, 상기 결정형은 적어도 하나의 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낼 수 있고, 상기 특징적인 피크는 대략 4.0, 8.0, 11.0, 12.0, 14.4, 14.6, 17.1, 18.5, 19.2, 21.1, 21.7, 24.9 및 25.7 도 2Θ로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 상기 결정형은 적어도 3개의 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낼 수 있고, 상기 특징적인 피크는 4.0, 8.0, 11.0, 12.0, 14.4, 14.6, 17.1, 18.5, 19.2, 21.1, 21.7, 24.9 및 25.7 도 2Θ로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 상기 결정형은 약 70 ° C 또는 158 ° C에서 DSC 흡열(DSC endotherm)을 가질 수 있다.

[0012] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 화합물 1의 결정형이 제공되고, 상기 결정형은 적어도 하나의 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낼 수 있고, 상기 특징적인 피크는 대략 76.1, 7.6, 11.3, 12.2, 16.5, 17.0, 17.3, 18.4, 18.6, 19.5, 19.7, 20.7, 21.2, 22.5, 26.0 및 26.3 도 2Θ로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 상기 결정형은 적어도 3개의 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낼 수 있고, 상기 특징적인 피크는 6.1, 7.6, 11.3, 12.2, 16.5, 17.0, 17.3, 18.4, 18.6, 19.5, 19.7, 20.7, 21.2, 22.5, 26.0 및 26.3 도 2Θ로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 상기 결정형은 약 166 ° C에서 DSC 흡열을 가질 수 있다.

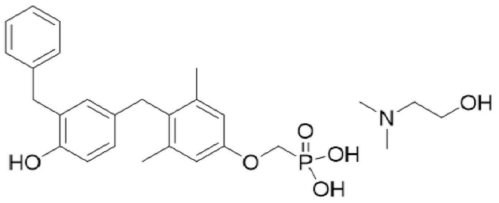
[0013] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 화합물 1의 결정형이 제공되고, 상기 결정형은 화합물 1의 결정형은 적어도 하나의 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낼 수 있고, 상기 특징적인 피크는 대략 3.3, 5.0, 7.5, 14.9, 16.3, 17.2, 19.4, 21.7, 24.7, 25.5 및 26.6 도 2Θ로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 상기 결정형은 적어도 3개의 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낼 수 있고, 상기 특징적인 피크는 3.3, 5.0, 7.5, 14.9, 16.3, 17.2, 19.4, 21.7, 24.7, 25.5 및 26.6 도 2Θ로 이루어진 군으

로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 상기 결정형은 약 96 ° C 또는 166 ° C에서 DSC 흡열을 가질 수 있다.

[0014] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 화합물 1의 결정형이 제공되고, 상기 결정형은 적어도 하나의 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낼 수 있고, 상기 특징적인 피크는 대략 8.3, 15.5, 15.6, 15.9, 17.0, 17.3, 17.9, 18.6, 20.8, 22.0, 23.0, 23.6, 23.8, 25.5, 25.7, 26.0 및 26.7 도 2Θ로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 상기 결정형은 적어도 3개의 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낼 수 있고, 상기 특징적인 피크는 8.3, 15.5, 15.6, 15.9, 17.0, 17.3, 17.9, 18.6, 20.8, 22.0, 23.0, 23.6, 23.8, 25.5, 25.7, 26.0 및 26.7 도 2Θ로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 상기 결정형은 약 96 ° C에서 DSC 흡열을 가질 수 있다.

[0015] 본 명세서에 제공되는 제1 양태의 일부 실시형태에서, 상기 결정형은 비용매화(unsolvated)될 수 있다. 다른 실시형태에서, 상기 결정형은 용매화(solvated)될 수 있다.

[0016] 본 개시의 제2 양태에서, 화합물 1-A의 결정형이 제공된다:



[0017] (1-A), 또는 이의 용매화물.

[0018] 일부 실시형태에서, 화합물 1-A의 결정형은 적어도 하나의 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낼 수 있고, 상기 특징적인 피크는 대략 6.0, 13.3, 14.4, 14.8, 16.1, 17.8, 17.9, 18.7, 20.5, 20.8, 21.7, 22.9, 23.8, 24.9, 25.1 및 26.6 도 2Θ로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 상기 결정형은 적어도 3개의 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낼 수 있고, 상기 특징적인 피크는 6.0, 13.3, 14.4, 14.8, 16.1, 17.8, 17.9, 18.7, 20.5, 20.8, 21.7, 22.9, 23.8, 24.9, 25.1 및 26.6 도 2Θ로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 상기 결정형은 약 148 ° C의 융점을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서 상기 결정형은 약 152 ° C의 융점을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 결정형은 약 156 ° C의 융점을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 결정형은 약 146 ° C 내지 약 158 ° C의 범위의 융점을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 결정형은 약 148 ° C 내지 약 156 ° C의 범위의 융점을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 결정형은 약 146 ° C 내지 약 150 ° C의 범위의 DSC 융점을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 결정형은 약 152 ° C 내지 약 156 ° C의 범위의 융점을 가질 수 있다.

[0019] 일부 실시형태에서, 화합물 1-A의 결정형은 적어도 하나의 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낼 수 있고, 상기 특징적인 피크는 대략 6.1, 12.2, 13.3, 13.6, 16.5, 17.3, 18.3, 19.9, 20.2, 20.5, 21.4, 21.9, 22.5, 22.8, 23.0 및 25.6 도 2Θ로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 상기 결정형은 적어도 3개의 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낼 수 있고, 상기 특징적인 피크는 6.1, 12.2, 13.3, 13.6, 16.5, 17.3, 18.3, 19.9, 20.2, 20.5, 21.4, 21.9, 22.5, 22.8, 23.0 및 25.6 도 2Θ로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 상기 결정형은 약 139 ° C의 융점을 가질 수 있다.

[0020] 일부 실시형태에서, 화합물 1-A의 결정형은 적어도 하나의 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낼 수 있고, 상기 특징적인 피크는 대략 5.7, 6.2, 15.5, 16.4, 17.0, 18.5, 20.6, 21.2, 22.0, 23.3 및 26.1 도 2Θ로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 상기 결정형은 적어도 3개의 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낼 수 있고, 상기 특징적인 피크는 5.7, 6.2, 15.5, 16.4, 17.0, 18.5, 20.6, 21.2, 22.0, 23.3 및 26.1 도 2Θ로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 상기 결정형은 약 117 ° C의 융점을 가질 수 있다.

[0021] 일부 실시형태에서, 화합물 1-A의 결정형은 적어도 하나의 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낼 수 있고, 상기 특징적인 피크는 대략 6.2, 12.9, 14.0, 14.5, 16.5, 17.6, 18.0, 18.6, 20.3, 21.2, 22.7, 23.3, 24.0 및 26.1 도 2Θ로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 상기 결정형은 적어도 3개의 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낼 수 있고, 상기 특징적인 피크는 6.2, 12.9, 14.0, 14.5, 16.5, 17.6, 18.0, 18.6, 20.3, 21.2, 22.7, 23.3, 24.0 및 26.1 도 2Θ로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 상기 결정형은 약 114 ° C의 융점을 가질 수 있다.

[0022] 본 명세서에 제공되는 제1 양태의 일부 실시형태에서, 화합물 1-A의 결정형은 비용매화될 수 있다. 다른 실시형

태에서, 화합물 1-A의 결정형은 용매화될 수 있다. 일부 특정 실시형태에서, 화합물 1-A의 결정형은 수화물(hydrate)일 수 있다. 일부 특정 실시형태에서, 화합물 1-A의 결정형은 일수화물(monohydrate)일 수 있다.

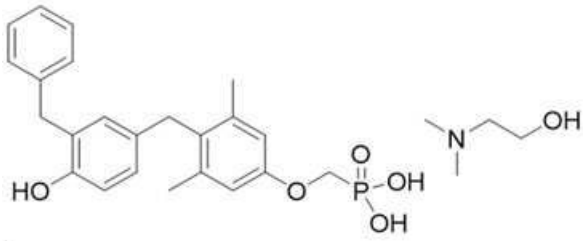
[0023] 본 명세서에 기술된 하나 이상의 결정형의 치료적으로 유효한 양 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제(pharmaceutically acceptable excipient)를 포함하는 약학 조성물(pharmaceutical composition)도 제공된다.

[0024] 또한 본 명세서에 기술된 피험체의 질병 또는 병태를 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 결정형의 치료적으로 유효한 양을 피험체에 투여하는 단계를 포함하고, 상기 질병 또는 병태는 지방증(steatosis), 비알코올성 지방간 질환(non-alcoholic fatty liver disease)(NAFLD), 비알코올성 지방간염(non-alcoholic steatohepatitis)(NASH), 간 섬유화(liver fibrosis), 신장 섬유화(renal fibrosis), 담관 섬유화(biliary fibrosis), 췌장 섬유화(pancreatic fibrosis), 만성 신장병(chronic kidney disease), 당뇨병성 신장병(diabetic kidney disease), 원발 경화성 담관염(primary sclerosing cholangitis), 원발 담즙성 간경변(primary biliary cirrhosis) 또는 특발성 섬유화(idiopathic fibrosis)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0025] 일부 실시형태에서, 상기 방법은 섬유화(fibrosis), 섬유화 상태(fibrotic condition) 또는 섬유화 증상(fibrotic symptom)의 예방, 치료 또는 완화를 초래할 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 상기 피험체의 하나 이상의 조직에 존재하는 세포외 기질 단백질(extracellular matrix protein)의 양의 감소를 초래할 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 상기 피험체의 하나 이상의 조직에 존재하는 콜라겐(collagen)의 양의 감소를 초래할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 결정형의 투여는 상기 피험체의 하나 이상의 조직에 존재하는 제 I형(Type I), 제 Ia형(Type Ia) 또는 제 III형(Type III) 콜라겐의 양의 감소를 초래할 수 있다.

[0026] 일부 실시형태에서, 피험체의 질병 또는 병태를 치료하는 방법이 본 명세서에 기술되며, 상기 방법은 본 명세서에 기술된 결정형을 약학적으로 허용 가능한 용매에 용해시켜 제조된 용액의 치료적으로 유효한 양을 피험체에 투여하는 단계를 포함하고, 상기 질병 또는 병태는 지방증(steatosis), 비알코올성 지방간 질환(NAFLD), 비알코올성 지방간염(NASH), 간 섬유화(liver fibrosis), 신장 섬유화(renal fibrosis), 담관 섬유화(biliary fibrosis), 췌장 섬유화(pancreatic fibrosis), 만성 신장병(chronic kidney disease), 당뇨병성 신장병(diabetic kidney disease), 원발 경화성 담관염(primary sclerosing cholangitis), 원발 담즙성 간경변(primary biliary cirrhosis) 또는 특발성 섬유화(idiopathic fibrosis)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0027] 본 개시의 다른 양태에서, 다음 구조를 갖는 화합물이 기술된다:

[0028] 

(1-A), 또는 이의 용매화물.

도면의 간단한 설명

[0029] 도 1은 화합물 1의 결정형 A의 X-선 분말 회절 패턴이다.

도 2는 화합물 1의 화합물의 결정형 A에 대한 시차 주사 열량법(differential scanning calorimetry) 및 열중량 분석 오버레이(thermogravimetric analysis overlay)를 보여준다.

도 3은 화합물 1의 결정형 A에 대한 수분 흡착/탈착 곡선(moisture sorption/desorption curves)을 보여준다.

도 4는 화합물 1의 결정형 B의 X-선 분말 회절 패턴이다.

도 5는 화합물 1의 결정형 C의 X-선 분말 회절 패턴이다.

도 6은 화합물 1의 화합물의 결정형 C에 대한 시차 주사 열량법 및 열중량 분석 오버레이를 보여준다.

도 7은 화합물 1의 결정형 D의 X-선 분말 회절 패턴이다.

도 8은 화합물 1의 화합물의 결정형 D에 대한 시차 주사 열량법 및 열중량 분석 오버레이를 보여준다.

도 9는 화합물 1의 결정형 E의 X-선 분말 회절 패턴이다.

도 10은 화합물 1의 화합물의 결정형 E에 대한 시차 주사 열량법 및 열중량 분석 오버레이를 보여준다.

도 11은 화합물 1의 결정형 F의 X-선 분말 회절 패턴이다.

도 12는 화합물 1의 화합물의 결정형 F에 대한 시차 주사 열량법 및 열중량 분석 오버레이를 보여준다.

도 13은 화합물 1-A의 결정형 1의 X-선 분말 회절 패턴이다.

도 14는 화합물 1-A의 결정형 2의 X-선 분말 회절 패턴이다.

도 15는 화합물 1-A의 결정형 3의 X-선 분말 회절 패턴이다.

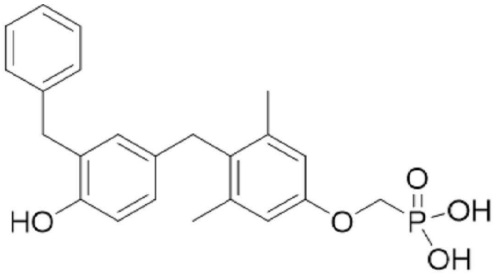
도 16은 화합물 1-A의 화합물의 결정형 3에 대한 시차 주사 열량법 및 열중량 분석 오버레이를 보여준다.

도 17은 화합물 1-A의 결정형 4의 X-선 분말 회절 패턴이다.

도 18은 화합물 1-A의 화합물의 결정형 4에 대한 시차 주사 열량법 및 열중량 분석 오버레이를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

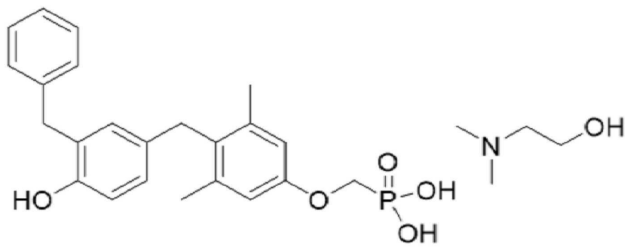
[0030] 본 명세서에는 화합물 1 의 결정형, 또는 이의 용매화물, 및 화합물의 결정화 방법이 개시되어 있다. 화합물 1의 구조는 다음과 같다:



[0031] (1)

[0032] 화합물 1의 결정형에는 형태 A, B, C, D, E 및 F(본 명세서에 기술됨)가 포함된다.

[0033] 본 명세서에는 화합물 1의 (2-디메틸아미노)에탄올((2-dimethylamino)ethanol)("데아놀(deanol)") 염이 개시되어 있으며, 이는 본 명세서에서 화합물 1-A로 지칭된다.



[0034] (1-A).

[0035] 또한 본 명세서에는 화합물 1의 데아놀 염의 결정형이 개시되어 있다.

[0036] 화합물 1-A의 결정형에는 형태 1, 2, 3 및 4(본 명세서에 기술됨)가 포함된다.

[0037] 본 출원은 화합물 1의 최초(first) 결정형 뿐만 아니라 화합물 1의 다양한 결정형의 결정화 방법과 관련된다.

[0038] 본 출원은 화합물 1-A의 최초 결정형 뿐만 아니라 화합물 1-A의 다양한 결정형의 결정화 방법과 관련된다.

[0039] 본 명세서에 제공된 결정형은 유리하게는 개선된 용해도(solubility), 생체이용률(bioavailability), 안정성(stability), 가공성(processability) 및 제조 용이성(ease of manufacture)을 나타낸다. 결과적으로, 화합물 1, 특히 결정형 A, 및 화합물 1-A, 특히 결정형 3은 개선된 장기 안정성(long-term stability)을 제공한다. 따라서, 상기 결정형은 TRβ 작용제(agonist)로서 상당한 임상적 개선을 제공한다.

[0040] 본 출원은 또한 본 명세서에 기술된 결정형을 사용하는 방법에 관한 것으로, 화합물 1 및/또는 화합물 1-A의 하나 이상의 결정형과 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제(pharmaceutically acceptable excipient)를

포함하는 조성물의 치료적으로 유효한 양을 환자에게 투여하여 질병 및 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0041] 화합물 1의 결정형

[0042] 본 명세서에는 화합물 1의 결정형 및 특히 결정형 A, 결정형 B, 결정형 C, 결정형 D, 결정형 E 및 결정형 F(아래에 기술됨)가 개시되어 있다. 달리 언급하지 않는 한, 본 명세서에 제공된 X-선 분말 회절 데이터는 Cu Kα 방사선원(radiation source)을 사용하여 결정되었다.

[0043] 결정형 A

[0044] 일부 실시형태는 본 명세서에서 결정형 A로 지칭되는 화합물 1의 비용매화된 결정형을 포함한다. 결정형 A를 형성하기 위한 정확한 조건은 경험적으로 결정될 수 있으며, 실제로 적합한 것으로 밝혀진 여러 가지 방법을 제시하는 것만이 가능하다.

[0045] 결정형 A는 실험 방법 섹션에서 더 자세히 설명되는 다양한 기술을 사용하여 특성화되었다. 도 1은 X-선 분말 회절(X-ray powder diffraction)(XRPD)에 의해 결정된 형태 A의 결정 구조를 보여준다. 본 명세서에 개시된 방법에 의해 얻을 수 있는 결정형 A는 대략 5.1, 7.4, 10.1, 12.1, 16.4, 17.3, 18.5, 20.5, 21.4, 21.7, 22.1, 23.8, 24.1, 25.5 및 25.9 도 2Θ에서 두드러진 피크(prominent peak)를 나타낸다. 따라서, 일부 실시형태에서, 화합물 1의 결정형은 대략 5.1, 7.4, 10.1, 12.1, 16.4, 17.3, 18.5, 20.5, 21.4, 21.7, 22.1, 23.8, 24.1, 25.5 및 25.9 도 2Θ로부터 선택된 적어도 하나의 특징적인 피크(예를 들어, 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯, 여섯, 일곱, 여덟, 아홉, 열, 열하나, 열둘, 열셋, 열넷 또는 열다섯 개의 특징적인 피크)를 갖는다. 일부 실시형태에서, 화합물 1의 결정형은 대략 5.1, 7.4, 10.1, 12.1, 16.4, 17.3, 18.5, 20.5, 21.4, 21.7, 22.1, 23.8, 24.1, 25.5 및 25.9 도 2Θ로부터 선택된 적어도 세 개의 특징적인 피크를 갖는다.

[0046] 당업자에게 잘 알려진 바와 같이, X-선 회절 패턴이 서로 다른 기기에서 측정될 때의 실험적 변동성으로 인해, 피크 위치는 2 세타(two theta)(2Θ) 값이 특정 정도의 변동성(certain degree of variability) 내에서 일치하면 동일한 것으로 가정된다. 예를 들어, 미국 약전(United States Pharmacopeia)은 10개의 가장 강한 회절 피크의 각도 설정이 기준 물질(reference material)과 ± 0.2도(degrees) 이내에서 일치하고, 피크의 상대 강도(relative intensities)가 20% 이상 변하지 않으면 동일성이 확인된다고 명시하고 있다. 따라서, 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 피크 위치(peak position)는 ± 0.5도(degrees) 2Θ이내의 변동성(variability)을 포함한다. 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 피크 위치는 ± 0.2도 2Θ이내의 변동성을 포함한다. 본 명세서에 개시된 바와 같이, 2Θ값을 언급할 때 "대략(approximately)"이라는 용어는 ± 0.5도 2Θ로 정의된다.

[0047] 도 2는 결정형 A에 대한 시차 주사 열량법(differential scanning calorimetry)(DSC) 및 열중량 분석 결과(thermogravimetric analysis)를 보여준다. DSC 결과는 결정형 A에 대해 약(about) 161 ° C의 온도에서 피크를 나타내며, 이는 결정의 융점(melting point)을 나타낸다. 따라서, 일부 실시형태에서, 결정형 A는 약 158 ° C 내지 164 ° C, 약 158 ° C 내지 약 166 ° C, 또는 약 161 ° C의 융점을 나타낸다. 결정형 A는 열중량 분석(thermogravimetric gravimetric analysis)(TG)에 의해 분석되었으며, 한 인스턴스(one instance)에 25 ° C에서 160 ° C까지 수행했을 때 1.78%의 중량 손실을 나타냈다. 한편, 도 3은 결정형 A에 대한 동적 증기 흡착(dynamic vapor sorption)(DVS) 결과를 보여주며, 적당한 수분 흡수를 나타낸다.

[0048] 따라서 결정형 A는 적당히 흡습성(moderately hygroscopic)이며 넓은 습도 범위에서 안정한 것으로 특징지을 수 있다. 결정형 A는 또한 좋은 결정성(good crystallinity)을 보이며 융점이 비교적 높고(대략 161 ° C) 결정형 A는 수화물 형성(hydrate formation)의 증거를 보이지 않는다.

[0049] 결정형 B

[0050] 일부 실시형태는 본 명세서에서 결정형 B로 지칭되는 화합물 1의 용매화된 결정형을 포함한다. 결정형 B를 형성하기 위한 정확한 조건은 경험적으로 결정될 수 있으며, 실제로 적합한 것으로 밝혀진 여러 가지 방법을 제시하는 것만이 가능하다.

[0051] 결정형 B는 실험 방법 섹션에서 더 자세히 설명되는 다양한 기술을 사용하여 특성화되었다. 도 4는 X-선 분말 회절(XRPD)에 의해 결정된 형태 B의 결정 구조를 보여준다. 본 명세서에 개시된 방법에 의해 얻을 수 있는 결정형 B는 대략 7.5, 8.1, 10.0, 15.4, 16.7, 18.3, 18.8, 20.2, 21.0, 22.3, 24.1, 25.1 및 26.4 도 2Θ에서 두드러진 피크를 나타낸다. 따라서, 일부 실시형태에서, 화합물 1의 결정형은 대략 7.5, 8.1, 10.0, 15.4, 16.7, 18.3, 18.8, 20.2, 21.0, 22.3, 24.1, 25.1 및 26.4 도 2Θ로부터 선택된 적어도 하나의 특징적인 피크(예를 들어, 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯, 여섯, 일곱, 여덟, 아홉, 열, 열하나, 열둘 또는 열셋 개의 특징적인 피크)를

갖는다. 일부 실시형태에서, 화합물 1의 결정형은 대략 7.5, 8.1, 10.0, 15.4, 16.7, 18.3, 18.8, 20.2, 21.0, 22.3, 24.1, 25.1 및 26.4 도 2Θ로부터 선택된 적어도 세 개의 특징적인 피크를 갖는다.

[0052] 결정형 B는 용매화물 형성의 증거(shows evidence of solvate formation)를 보이며 이소프로필 알코올의 용매화물(solvate of isopropyl alcohol)일 가능성이 높다.

[0053] 결정형 C

[0054] 일부 실시형태는 본 명세서에서 결정형 C로 지칭되는 화합물 1의 결정형을 포함한다. 결정형 C를 형성하기 위한 정확한 조건은 경험적으로 결정될 수 있으며, 실제로 적합한 것으로 밝혀진 여러 가지 방법을 제시하는 것만이 가능하다.

[0055] 결정형 C는 실험 방법 섹션에서 더 자세히 설명되는 다양한 기술을 사용하여 특성화되었다. 도 5는 X-선 분말 회절(XRPD)에 의해 결정된 형태 C의 결정 구조를 보여준다. 본 명세서에 개시된 방법에 의해 얻을 수 있는 결정형 C는 대략 4.0, 8.0, 11.0, 12.0, 14.4, 14.6, 17.1, 18.5, 19.2, 21.1, 21.7, 24.9 및 25.7 도 2Θ에서 두드러진 피크를 나타낸다. 따라서, 일부 실시형태에서, 화합물 1의 결정형은 대략 4.0, 8.0, 11.0, 12.0, 14.4, 14.6, 17.1, 18.5, 19.2, 21.1, 21.7, 24.9 및 25.7 도 2Θ로부터 선택된 적어도 하나의 특징적인 피크(예를 들어, 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯, 여섯, 일곱, 여덟, 아홉, 열, 열하나, 열둘 또는 열셋 개의 특징적인 피크)를 갖는다. 일부 실시형태에서, 화합물 1의 결정형은 대략 4.0, 8.0, 11.0, 12.0, 14.4, 14.6, 17.1, 18.5, 19.2, 21.1, 21.7, 24.9 및 25.7 도 2Θ로부터 선택된 적어도 세 개의 특징적인 피크를 갖는다.

[0056] 도 6은 결정형 C에 대한 시차 주사 열량법(DSC) 및 열중량 분석 결과를 보여준다. DSC 결과는 결정형 C에 대해 70 ° C 및 158 ° C에서 흡열을 나타낸다. 결정형 C는 열중량 분석(TG)에 의해 분석되었으며, 한 인스턴스에 25 ° C에서 110 ° C까지 수행했을 때 4.4%의 중량 손실을 나타냈다. 결정형 C는 115 ° C로 가열되면 비결정성(non-crystalline)이 된다.

[0057] 결정형 D

[0058] 일부 실시형태는 본 명세서에서 결정형 D로 지칭되는 화합물 1의 결정형을 포함한다. 결정형 D를 형성하기 위한 정확한 조건은 경험적으로 결정될 수 있으며, 실제로 적합한 것으로 밝혀진 여러 가지 방법을 제시하는 것만이 가능하다.

[0059] 결정형 D는 실험 방법 섹션에서 더 자세히 설명되는 다양한 기술을 사용하여 특성화되었다. 도 7은 X-선 분말 회절(XRPD)에 의해 결정된 형태 D의 결정 구조를 보여준다. 본 명세서에 개시된 방법에 의해 얻을 수 있는 결정형 D는 대략 6.1, 7.6, 11.3, 12.2, 16.5, 17.0, 17.3, 18.4, 18.6, 19.5, 19.7, 20.7, 21.2, 22.5, 26.0 및 26.3 도 2Θ에서 두드러진 피크를 나타낸다. 따라서, 일부 실시형태에서, 화합물 1의 결정형은 대략 6.1, 7.6, 11.3, 12.2, 16.5, 17.0, 17.3, 18.4, 18.6, 19.5, 19.7, 20.7, 21.2, 22.5, 26.0 및 26.3 도 2Θ로부터 선택된 적어도 하나의 특징적인 피크(예를 들어, 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯, 여섯, 일곱, 여덟, 아홉, 열, 열하나, 열둘, 열셋, 열넷, 열다섯 또는 열여섯 개의 특징적인 피크)를 갖는다. 일부 실시형태에서, 화합물 1의 결정형은 대략 6.1, 7.6, 11.3, 12.2, 16.5, 17.0, 17.3, 18.4, 18.6, 19.5, 19.7, 20.7, 21.2, 22.5, 26.0 및 26.3 도 2Θ로부터 선택된 적어도 세 개의 특징적인 피크를 갖는다.

[0060] 도 8은 결정형 D에 대한 시차 주사 열량법(DSC) 및 열중량 분석 결과를 보여준다. DSC 결과는 결정형 D에 대해 166 ° C에서 흡열을 나타내며, 이는 결정의 융점을 나타낸다. 결정형 D는 열중량 분석(TG)에 의해 분석되었으며, 한 인스턴스에 25 ° C에서 140 ° C까지 수행했을 때 3.875%의 중량 손실을 나타내어 가능한 수화물(possible hydrate)임을 시사한다.

[0061] 결정형 E

[0062] 일부 실시형태는 본 명세서에서 결정형 E로 지칭되는 화합물 1의 비용매화된 결정형을 포함한다. 결정형 E를 형성하기 위한 정확한 조건은 경험적으로 결정될 수 있으며, 실제로 적합한 것으로 밝혀진 여러 가지 방법을 제시하는 것만이 가능하다.

[0063] 결정형 E는 실험 방법 섹션에서 더 자세히 설명되는 다양한 기술을 사용하여 특성화되었다. 도 9는 X-선 분말 회절(XRPD)에 의해 결정된 형태 E의 결정 구조를 보여준다. 본 명세서에 개시된 방법에 의해 얻을 수 있는 결정형 E는 대략 3.3, 5.0, 7.5, 14.9, 16.3, 17.2, 19.4, 21.7, 24.7, 25.5 및 26.6 도 2Θ에서 두드러진 피크를 나타낸다. 따라서, 일부 실시형태에서, 화합물 1의 결정형은 대략 3.3, 5.0, 7.5, 14.9, 16.3, 17.2, 19.4, 21.7, 24.7, 25.5 및 26.6 도 2Θ로부터 선택된 적어도 하나의 특징적인 피크(예를 들어, 하나, 둘, 셋, 넷, 다

섯, 여섯, 일곱, 여덟, 아홉, 열 또는 열한 개의 특징적인 피크)를 갖는다. 일부 실시형태에서, 화합물 1의 결정형은 대략 3.3, 5.0, 7.5, 14.9, 16.3, 17.2, 19.4, 21.7, 24.7, 25.5 및 26.6 도 2Θ로부터 선택된 적어도 세 개의 특징적인 피크를 갖는다.

[0064] 도 10은 결정형 E에 대한 시차 주사 열량법(DSC) 및 열중량 분석 결과를 보여준다. DSC 결과는 결정형 E에 대해 96 ° C 및 166 ° C에서 흡열을 나타낸다. 결정형 E는 열중량 분석(TG)에 의해 분석되었으며, 한 인스턴스에 25 ° C에서 125 ° C까지 수행했을 때 2.5%의 중량 손실을 나타냈지만, 이 질량 손실은 용매에 기인하지 않는다.

[0065] 결정형 F

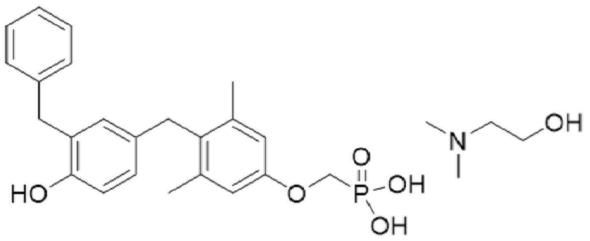
[0066] 일부 실시형태는 본 명세서에서 결정형 F로 지칭되는 화합물 1의 용매화된 결정형을 포함한다. 결정형 F를 형성하기 위한 정확한 조건은 경험적으로 결정될 수 있으며, 실제로 적합한 것으로 밝혀진 여러 가지 방법을 제시하는 것만이 가능하다.

[0067] 결정형 F는 실험 방법 섹션에서 더 자세히 설명되는 다양한 기술을 사용하여 특성화되었다. 도 11은 X-선 분말 회절(XRPD)에 의해 결정된 형태 E의 결정 구조를 보여준다. 본 명세서에 개시된 방법에 의해 얻을 수 있는 결정형 E는 대략 8.3, 15.5, 15.6, 15.9, 17.0, 17.3, 17.9, 18.6, 20.8, 22.0, 23.0, 23.6, 23.8, 25.5, 25.7, 26.0 및 26.7 도 2Θ에서 두드러진 피크를 나타낸다. 따라서, 일부 실시형태에서, 화합물 1의 결정형은 대략 8.3, 15.5, 15.6, 15.9, 17.0, 17.3, 17.9, 18.6, 20.8, 22.0, 23.0, 23.6, 23.8, 25.5, 25.7, 26.0 및 26.7 도 2Θ로부터 선택된 적어도 하나의 특징적인 피크(예를 들어, 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯, 여섯, 일곱, 여덟, 아홉, 열, 열하나, 열둘, 열셋, 열넷, 열다섯, 열여섯 또는 열일곱 개의 특징적인 피크)를 갖는다. 일부 실시형태에서, 화합물 1의 결정형은 대략 8.3, 15.5, 15.6, 15.9, 17.0, 17.3, 17.9, 18.6, 20.8, 22.0, 23.0, 23.6, 23.8, 25.5, 25.7, 26.0 및 26.7 도 2Θ로부터 선택된 적어도 세 개의 특징적인 피크를 갖는다.

[0068] 도 12는 결정형 F에 대한 시차 주사 열량법(DSC) 및 열중량 분석 결과를 보여준다. DSC 결과는 결정형 F에 대해 96 ° C에서 흡열을 나타낸다. 결정형 F는 열중량 분석(TG)에 의해 분석되었으며, 한 인스턴스에 25 ° C에서 90 ° C까지 수행했을 때 2.75%의 중량 손실을 나타냈다. ^{1}H-NMR 결과(표시되지 않음)는 디메틸포름아미드 용매화물(dimethylformamide solvate)의 형성을 나타낸다.

[0069] 화합물 1-A 및 이의 결정형

[0070] 본 명세서에는 화합물 1-A가 개시되어 있으며, 이는 화합물 1의 (2-디메틸아미노)에탄올("데아놀") 염이다. 화합물 1-A의 구조는 다음과 같다.



[0071] (1-A).

[0072] 또한 본 명세서에는 화합물 1-A의 결정형, 및 특히 결정형 1, 결정형 2, 결정형 3 및 결정형 4가 개시되어 있다(아래에 설명됨). 달리 언급하지 않는 한, 본 명세서에 제공된 X-선 분말 회절 데이터는 Cu Kα 방사선원을 사용하여 결정되었다.

[0073] 결정형 1

[0074] 일부 실시형태는 본 명세서에서 결정형 1로 지칭되는 화합물 1-A의 비용매화된 결정형을 포함한다. 결정형 1을 형성하기 위한 정확한 조건은 경험적으로 결정될 수 있으며, 실제로 적합한 것으로 밝혀진 여러 가지 방법을 제시하는 것만이 가능하다.

[0075] 결정형 1은 실험 방법 섹션에서 더 자세히 설명되는 다양한 기술을 사용하여 특성화되었다. 도 13은 X-선 분말 회절(XRPD)에 의해 결정된 형태 1의 결정 구조를 보여준다. 본 명세서에 개시된 방법에 의해 얻을 수 있는 결정형 1은 대략 6.1, 12.2, 13.3, 13.6, 16.5, 17.3, 18.3, 19.9, 20.2, 20.5, 21.4, 21.9, 22.5, 22.8, 23.0 및 25.6 도 2Θ에서 두드러진 피크를 나타낸다. 따라서, 일부 실시형태에서, 화합물 1-A의 결정형은 대략 6.1, 12.2, 13.3, 13.6, 16.5, 17.3, 18.3, 19.9, 20.2, 20.5, 21.4, 21.9, 22.5, 22.8, 23.0 및 25.6 도 2Θ로부

터 선택된 적어도 하나의 특징적인 피크(예를 들어, 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯, 여섯, 일곱, 여덟, 아홉, 열, 열하나, 열둘, 열셋, 열넷, 열다섯 또는 열여섯 개의 특징적인 피크)를 갖는다. 일부 실시형태에서, 화합물 1-A의 결정형은 대략 6.1, 12.2, 13.3, 13.6, 16.5, 17.3, 18.3, 19.9, 20.2, 20.5, 21.4, 21.9, 22.5, 22.8, 23.0 및 25.6 도 2Θ로부터 선택된 적어도 세 개의 특징적인 피크를 갖는다.

[0076] DVS 결과(표시되지 않음)는 결정형 1이 적당히 흡습성(moderately hygroscopic)임을 나타낸다. DSC 분석은 결정형 1에 대해 약 139 ° C의 융점을 나타낸다.

[0077] 결정형 2

[0078] 일부 실시형태는 본 명세서에서 결정형 2로 지칭되는 화합물 1-A의 비용매화된 결정형을 포함한다. 결정형 1을 형성하기 위한 정확한 조건은 경험적으로 결정될 수 있으며, 실제로 적합한 것으로 밝혀진 여러 가지 방법을 제시하는 것만이 가능하다.

[0079] 결정형 2는 실험 방법 섹션에서 더 자세히 설명되는 다양한 기술을 사용하여 특성화되었다. 도 14는 X-선 분말 회절(XRPD)에 의해 결정된 형태 2의 결정 구조를 보여준다. 본 명세서에 개시된 방법에 의해 얻을 수 있는 결정형 2는 대략 5.7, 6.2, 15.5, 16.4, 17.0, 18.5, 20.6, 21.2, 22.0, 23.3 및 26.1 도 2Θ에서 두드러진 피크를 나타낸다. 따라서, 일부 실시형태에서, 화합물 1-A의 결정형은 대략 5.7, 6.2, 15.5, 16.4, 17.0, 18.5, 20.6, 21.2, 22.0, 23.3 및 26.1 도 2Θ로부터 선택된 적어도 하나의 특징적인 피크(예를 들어, 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯, 여섯, 일곱, 여덟, 아홉, 열 또는 열한 개의 특징적인 피크)를 갖는다. 일부 실시형태에서, 화합물 1-A의 결정형은 대략 5.7, 6.2, 15.5, 16.4, 17.0, 18.5, 20.6, 21.2, 22.0, 23.3 및 26.1 도 2Θ로부터 선택된 적어도 세 개의 특징적인 피크를 갖는다.

[0080] DVS 결과(표시되지 않음)는 결정형 2가 적당히 흡습성임을 나타낸다. DSC 분석은 결정형 2에 대해 약 117 ° C의 융점을 나타낸다.

[0081] 결정형 3

[0082] 일부 실시형태는 본 명세서에서 결정형 3으로 지칭되는 화합물 1-A의 결정형을 포함한다. 결정형 3을 형성하기 위한 정확한 조건은 경험적으로 결정될 수 있으며, 제시하는 것만이 가능하다.

[0083] 결정형 3은 실험 방법 섹션에서 더 자세히 설명되는 다양한 기술을 사용하여 특성화되었다. 도 15는 X-선 분말 회절(XRPD)에 의해 결정된 형태 3의 결정 구조를 보여준다. 본 명세서에 개시된 방법에 의해 얻을 수 있는 결정형 3은 대략 6.0, 13.3, 14.4, 14.8, 16.1, 17.8, 17.9, 18.7, 20.5, 20.8, 21.7, 22.9, 23.8, 24.9, 25.1 및 26.6 도 2Θ에서 두드러진 피크를 나타낸다. 따라서, 일부 실시형태에서, 화합물 1-A의 결정형은 대략 6.0, 13.3, 14.4, 14.8, 16.1, 17.8, 17.9, 18.7, 20.5, 20.8, 21.7, 22.9, 23.8, 24.9, 25.1 및 26.6 도 2Θ로부터 선택된 적어도 하나의 특징적인 피크(예를 들어, 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯, 여섯, 일곱, 여덟, 아홉, 열, 열하나, 열둘, 열셋, 열넷, 열다섯 또는 열여섯 개의 특징적인 피크)를 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물의 결정형은 대략 6.0, 13.3, 14.4, 14.8, 16.1, 17.8, 17.9, 18.7, 20.5, 20.8, 21.7, 22.9, 23.8, 24.9, 25.1 및 26.6 도 2Θ로부터 선택된 적어도 세 개의 특징적인 피크를 갖는다.

[0084] 도 16은 결정형 3에 대한 DSC 및 TGA 결과를 보여준다. DSC 결과는 두 개의 흡열을 보여준다: 첫 번째는 약 117 ° C의 온도에서 수분 손실을 나타내고 156 ° C에서는 결정의 융점을 나타낸다. 따라서, 일부 실시형태에서, 결정형 3은 약 148 ° C, 152 ° C 또는 약 156 ° C의 융점을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 결정형 3은 약 146 ° C 내지 약 158 ° C, 또는 약 148 ° C 내지 약 156 ° C의 범위의 융점을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 결정형 3은 약 146 ° C 내지 약 150 ° C 또는 약 152 ° C 내지 약 156 ° C의 범위의 DSC 융점을 가질 수 있다. ^{1}H-NMR 결과는 화합물 1과 데아놀의 1:1 몰 염(1:1 molar salt)과 일치한다. 결정형 3은 열중량 분석(TG)에 의해 분석되었으며, 한 인스턴스에 25 ° C에서 90 ° C까지 수행했을 때 3.85%의 중량 손실을 나타냈고 90 ° C에서 150 ° C까지 수행했을 때 2.09%의 중량 손실을 나타냈다. DVS 데이터(표시되지 않음)는 약간의 수분 흡수를 나타낸다. 칼 피셔 적정(Karl Fisher titration)은 결정형 3이 일수화물(monohydrate)임을 나타낸다.

[0085] 결정형 4

[0086] 일부 실시형태는 본 명세서에서 결정형 4로 지칭되는 화합물 1-A의 비용매화된 결정형을 포함한다. 결정형 4를 형성하기 위한 정확한 조건은 경험적으로 결정될 수 있으며, 실제로 적합한 것으로 밝혀진 여러 가지 방법을 제시하는 것만이 가능하다.

[0087] 결정형 4는 실험 방법 섹션에서 더 자세히 설명되는 다양한 기술을 사용하여 특성화되었다. 도 17은 X-선 분말 회절(XRPD)에 의해 결정된 형태 4의 결정 구조를 보여준다. 본 명세서에 개시된 방법에 의해 얻을 수 있는 결정형 4는 대략 6.2, 12.9, 14.0, 14.5, 16.5, 17.6, 18.0, 18.6, 20.3, 21.2, 22.7, 23.3, 24.0 및 26.1 도 2Θ에서 두드러진 피크를 나타낸다. 따라서, 일부 실시형태에서, 화합물 1-A의 결정형은 대략 6.2, 12.9, 14.0, 14.5, 16.5, 17.6, 18.0, 18.6, 20.3, 21.2, 22.7, 23.3, 24.0 및 26.1 도 2Θ로부터 선택된 적어도 하나의 특징적인 피크(예를 들어, 하나, 둘, 셋, 넷, 다섯, 여섯, 일곱, 여덟, 아홉, 열, 열하나, 열둘, 열셋 또는 열넷 개의 특징적인 피크)를 갖는다. 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물의 결정형은 대략 6.2, 12.9, 14.0, 14.5, 16.5, 17.6, 18.0, 18.6, 20.3, 21.2, 22.7, 23.3, 24.0 및 26.1 도 2Θ로부터 선택된 적어도 세 개의 특징적인 피크를 갖는다.

[0088] 도 17은 결정형 4에 대한 DSC 및 TGA 결과를 보여준다. DSC 결과는 114 ° C에서 흡열을 나타내며, 이는 결정의 융점을 나타낸다. 따라서, 일부 실시형태에서, 결정형 4는 약 111 ° C 내지 117 ° C, 약 106 ° C 내지 약 116 ° C, 또는 약 114 ° C의 융점을 나타낸다. ^{1}H-NMR 결과는 화합물 1과 데아놀의 1:1 몰 염과 일치한다. 결정형 4는 열중량 분석(TG)에 의해 분석되었으며, 한 인스턴스에 25 ° C에서 120 ° C까지 수행했을 때 0.44%의 중량 손실을 나타냈다.

[0089] 화합물 1 및 1-A의 결정화 방법

[0090] 화합물 1의 결정화 방법이 개시되어 있다. 화합물 1의 결정형은 일반적으로 제어된 조건 하에서 화합물 1을 결정화함으로써 얻거나 생산될 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 비용매화된 결정형을 생산할 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 용매화된 결정형을 생산할 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 결정형 A를 생산할 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 결정형 B를 생산할 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 결정형 C를 생산할 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 결정형 D를 생산할 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 결정형 E를 생산할 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 결정형 F를 생산할 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 앞서 언급한 결정형들의 혼합물을 생산할 수 있다.

[0091] 또한 화합물 1-A의 결정화 방법이 개시되어 있다. 화합물 1의 결정형은 일반적으로 제어된 조건 하에서 화합물 1-A를 결정화함으로써 얻거나 생산될 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 비용매화된 결정형을 생산할 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 용매화된 결정형을 생산할 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 결정형 1을 생산할 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 결정형 2를 생산할 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 결정형 3을 생산할 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 결정형 4를 생산할 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 앞서 언급한 결정형들의 혼합물을 생산할 수 있다.

[0092] 일부 실시형태에서, 상기 방법은 제1 용액(solution)을 만들기 위해 화합물 1 또는 화합물 1-A의 비정질 형태(amorphous form)를 제1 용매(solvent)에 용해시키는 단계를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 제1 용액을 만들기 위해 화합물 1 또는 화합물 1-A의 결정형(crystalline form)을 제1 용매에 용해시키는 단계를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 제1 용액을 만들기 위해 화합물 1 또는 화합물 1-A의 비정질 및 결정질 형태의 혼합물을 제1 용매에 용해시키는 단계를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 제2 혼합물을 만들기 위해 제2 용매를 제1 용액에 첨가하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 제2 혼합물을 증발시키는 단계를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 제2 혼합물을 냉각시키는 단계를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 제2 혼합물은 25 ° C, 20 ° C, 15 ° C, 10 ° C, 5 ° C, 0 ° C, -5 ° C, -10 ° C, -20 ° C, -25 ° C, 이들 값 사이의 범위 또는 -25 ° C 미만으로 냉각될 수 있다.

[0093] 일부 실시형태에서, 상기 방법은 화합물 1 또는 화합물 1-A의 결정형을 분리(isolating)하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 분리는 여과(filtration), 예를 들어 열여과(hot-filtration)에 의해 수행될 수 있다. 일부 실시형태에서, 분리된 생성물은 건조될 수 있으며, 예를 들어 공기 건조(air drying)될 수 있다.

[0094] 일부 실시형태에서, 제1 용매는 단일 용매(single solvent)일 수 있다. 일부 실시형태에서, 제1 용매는 두 가지 이상의 용매의 혼합물일 수 있다. 일부 실시형태에서, 제1 용매는 아세톤(acetone), 아세토니트릴(acetonitrile), 1,4-디옥산(1,4-dioxane), 디메틸포름아미드(dimethylformamide), 에탄올, 에틸 아세테이트(ethyl acetate), 디에틸 에테르(diethyl ether), 메탄올, 메틸 에틸 케톤(methyl ethyl ketone), 2-메틸테트라히드로푸란(2-methyltetrahydrofuran), 이소프로판올, n-프로판올, 이소프로필 아세테이트(isopropyl acetate), 테트라히드로푸란(tetrahydrofuran), 물(water) 또는 이들의 혼합물일 수 있다.

[0095] 일부 실시형태에서, 제2 용매는 단일 용매일 수 있다. 일부 실시형태에서, 제2 용매는 두 가지 이상의 용매의

혼합물일 수 있다. 일부 실시형태에서, 제1 용매는 아세톤, 아세토니트릴, 1,4-디옥산, 디메틸포름아미드, 에탄올, 에틸 아세테이트, 디에틸 에테르, 메탄올, 메틸 에틸 케톤, 2-메틸테트라히드로푸란, 이소프로판올, n-프로판올, 이소프로필 아세테이트, 테트라히드로푸란, 물 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 제2 용매는 톨루엔(toluene), 헥산(hexanes), 물, 디클로로메탄(dichloromethane) 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.

[0096] 일부 실시형태에서, 상기 방법은 추가로 교반(agitation)을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 교반은 스터링(stirring)에 의해 수행될 수 있다. 일부 실시형태에서, 교반은 초음파 처리(sonication)에 의해 수행될 수 있다.

[0097] 일부 실시형태에서, 상기 방법의 일부분은 동일한 온도에서 수행될 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 방법의 일부분은 다양한 온도에서 수행될 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 방법의 일부분은 상온(room temperature)에서 수행될 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 방법의 일부분은 -40 ° C 내지 200 ° C에서 수행될 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 방법의 일부분은 -40 ° C 내지 25 ° C에서 수행될 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 방법의 일부분은 -25 ° C 내지 -10 ° C에서 수행될 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 방법의 일부분은 2 ° C 내지 8 ° C에서 수행될 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 방법의 일부분은 50 ° C 내지 60 ° C에서 수행될 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 방법의 일부분은 65 ° C 내지 75 ° C에서 수행될 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 방법의 일부분은 75 ° C 내지 150 ° C에서 수행될 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 방법의 일부분은 제1 용액, 제2 혼합물, 씨딩된 혼합물(seeded mixture), 결정형의 분리 및 교반을 포함할 수 있다.

[0098] 일부 실시형태에서, 화합물 1-A의 결정형은 화합물 1의 결정형 또는 비정질 형태를 제1 용매에 용해시켜 제1 용액을 만들고; 1 몰 당량(molar equivalent)의 (2-디메틸아미노)에탄올((2-dimethylamino)ethanol)을 제2 용매에 용해시켜 제2 용액을 만들고; 제1 용액과 제2 용액을 합쳐 결합된 용액을 형성함으로써 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서 제1 용매는 아세톤, 아세토니트릴, 1,4-디옥산, 디메틸포름아미드, 에탄올, 에틸 아세테이트, 디에틸 에테르, 메탄올, 메틸 에틸 케톤, 2-메틸테트라히드로푸란, 이소프로판올, n-프로판올, 이소프로필 아세테이트, 테트라히드로푸란, 물 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 제2 용매는 아세톤, 아세토니트릴, 1,4-디옥산, 디메틸포름아미드, 에탄올, 에틸 아세테이트, 디에틸 에테르, 메탄올, 메틸 에틸 케톤, 2-메틸테트라히드로푸란, 이소프로판올, n-프로판올, 이소프로필 아세테이트, 테트라히드로푸란, 물 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 제1 용매와 제2 용매는 동일할 수 있다. 일부 실시형태에서, 제1 용매와 제2 용매는 다를 수 있다. 일부 실시형태에서, 결합된 용액은 본 명세서에 기술된 바와 같이 추가로 교반(agitated), 증발(evaporated) 및/또는 냉각(cooled)될 수 있다.

[0099] 일부 실시형태에서, 화합물 1의 결정형 A는 제1 온도에서 최소한의 용매에 화합물 1의 일정량을 용해시켜 제1 용액을 형성함으로써 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 용매는 아세토니트릴일 수 있다. 다른 실시형태에서, 용매는 에틸 아세테이트일 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 용매는 아세톤일 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 용매는 디에틸 에테르일 수 있다. 다른 실시형태에서 용매는 메틸 에틸 케톤일 수 있다. 일부 실시형태에서, 제1 온도는 40 ° C 내지 60 ° C 또는 45 ° C 내지 55 ° C이다. 일부 특정 실시형태에서, 제1 온도는 약 50 ° C이다. 일부 실시형태에서, 제1 용매는 제2 온도로 냉각될 수 있다. 일부 실시형태에서, 제2 온도는 -5 ° C 내지 -25 ° C 또는 -10 ° C 내지 -20 ° C일 수 있다. 다른 실시형태에서, 제2 온도는 상온일 수 있다. 일부 특정 실시형태에서, 제2 온도는 약 -15 ° C이다. 일부 실시형태에서, 냉각 전에 제1 용액에 반용매(antisolvent)가 첨가될 수 있다. 일부 실시형태에서, 반용매는 헥산이다. 다른 실시형태에서, 반용매는 톨루엔이다.

[0100] 일부 실시형태에서, 화합물 1의 결정형 A는 상온에서 화합물 1의 일정량을 용매와 결합하고 고체를 분쇄(milling)함으로써 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서 화합물 1의 양은 20 mg이고 용매의 양은 10 μL이다. 일부 실시형태에서, 용매는 아세톤, 아세토니트릴, 에탄올, 에틸 아세테이트, 메탄올, 메틸 에틸 케톤, 테트라히드로푸란 또는 물이다.

[0101] 일부 실시형태에서, 화합물 1의 결정형 A는 용매에 화합물 1을 첨가하여 슬러리를 형성함으로써 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 용매는 디클로로메탄(dichloromethane)이다. 다른 실시형태에서, 용매는 물이다. 일부 실시형태에서 슬러리는 20, 25, 30, 35, 40, 45 또는 50 ° C에서 스터링(stirred)될 수 있다. 일부 실시형태에서, 슬러리는 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7일 이상 스터링될 수 있다.

[0102] 일부 실시형태에서, 화합물 1의 결정형 B는 상온에서 화합물 1의 일정량을 용매와 결합하고 고체를 분쇄함으로써 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서 화합물 1의 양은 20 mg이고 용매의 양은 10 μL이다. 일부 실시형태에서, 용매는 이소프로판올이다.

[0103] 일부 실시형태에서, 화합물 1의 결정형 C는 상온에서 화합물 1의 일정량을 최소한의 용매에 용해시키고 고체를 증발시켜 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 용매는 아세톤, 아세토니트릴, 1,4-디옥산, 에탄올, 메탄올, 이소프로판올, 물 또는 이들의 혼합물이다.

[0104] 일부 실시형태에서, 화합물 1의 결정형 D는 제1 온도에서 최소한의 용매에 화합물 1의 일정량을 용해시켜 제1 용액을 형성함으로써 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 용매는 아세톤일 수 있다. 다른 실시형태에서, 용매는 테트라히드로푸란일 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 용매는 에탄올일 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 용매는 물일 수 있다. 다른 실시형태에서 용매는 메탄올/물(95/5 v/v)일 수 있다. 일부 실시형태에서, 제1 온도는 40 ° C 내지 60 ° C 또는 45 ° C 내지 55 ° C이다. 일부 특정 실시형태에서, 제1 온도는 약 50 ° C이다. 일부 특정 실시형태에서, 제1 온도는 약 60 ° C이다. 일부 실시형태에서, 제1 용매는 제2 온도로 냉각될 수 있다. 일부 실시형태에서, 제2 온도는 -5 ° C 내지 -25 ° C 또는 -10 ° C 내지 -20 ° C일 수 있다. 다른 실시형태에서, 제2 온도는 상온일 수 있다. 일부 특정 실시형태에서, 제2 온도는 약 -15 ° C이다. 일부 실시형태에서, 냉각 전에 제1 용액에 반용매가 첨가될 수 있다. 일부 실시형태에서, 용매는 THF이고 반용매는 물이다. 일부 실시형태에서, 용매는 THF이고 반용매는 헥산이다. 일부 실시형태에서, 용매는 THF이고 반용매는 디클로로메탄이다.

[0105] 일부 실시형태에서, 화합물 1의 결정형 E는 제1 온도에서 최소한의 용매에 화합물 1의 일정량을 용해시켜 제1 용액을 형성함으로써 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 용매는 아세토니트릴과 물 95:5(v/v)일 수 있다. 다른 실시형태에서, 용매는 메탄올일 수 있다. 일부 실시형태에서, 용매는 디에틸 에테르이다. 다른 실시형태에서, 용매는 메틸 에틸 케톤이다. 일부 실시형태에서, 용매는 메탄올일 수 있다. 일부 실시형태에서, 제1 온도는 40 ° C 내지 60 ° C 또는 45 ° C 내지 55 ° C이다. 일부 특정 실시형태에서, 제1 온도는 약 50 ° C이다. 일부 특정 실시형태에서, 제1 온도는 약 60 ° C이다. 일부 실시형태에서, 제1 용매는 제2 온도로 냉각될 수 있다. 일부 실시형태에서, 제2 온도는 -5 ° C 내지 -25 ° C 또는 -10 ° C 내지 -20 ° C일 수 있다. 다른 실시형태에서, 제2 온도는 상온일 수 있다. 일부 특정 실시형태에서, 제2 온도는 약 -15 ° C이다. 일부 실시형태에서, 냉각 전에 제1 용액에 반용매가 첨가될 수 있다. 일부 실시형태에서, 용매는 메탄올이고 반용매는 톨루엔이다. 일부 실시형태에서, 용매는 이소프로판올이고 반용매는 헥산이다. 일부 실시형태에서, 용매는 디에틸 에테르이고 반용매는 디클로로메탄이다. 일부 실시형태에서, 용매는 메탄올이고 반용매는 디클로로메탄이다. 일부 실시형태에서, 용매는 메틸 에틸 케톤이고 반용매는 디클로로메탄이다.

[0106] 일부 실시형태에서, 화합물 1의 결정형 F는 상온에서 화합물 1의 일정량을 최소한의 용매에 용해시키고 고체가 증발되도록 놔두어 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 용매는 디메틸포름아미드이다.

[0107] 일부 실시형태에서, 화합물 1의 결정형 F는 제1 온도에서 최소한의 용매에 화합물 1의 일정량을 용해시켜 제1 용액을 형성함으로써 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 용매는 디메틸포름아미드일 수 있다. 일부 실시형태에서, 제1 온도는 40 ° C 내지 60 ° C 또는 45 ° C 내지 55 ° C이다. 일부 특정 실시형태에서, 제1 온도는 약 50 ° C이다. 일부 실시형태에서, 제1 용매는 제2 온도로 냉각될 수 있다. 일부 실시형태에서, 제2 온도는 -5 ° C 내지 -25 ° C 또는 -10 ° C 내지 -20 ° C일 수 있다. 일부 특정 실시형태에서, 제2 온도는 약 -15 ° C이다. 일부 실시형태에서, 냉각 전에 제1 용액에 반용매가 첨가될 수 있다. 일부 실시형태에서, 반용매는 톨루엔이다.

[0108] 일부 실시형태에서, 화합물 1-A의 결정형 1은 용매와 화합물 1을 결합하여 제1 용액을 형성하고 상기 용액을 1 몰 당량의 (2-메틸아미니오)에탄올((2-methylaminio)ethanol)에 첨가하여 제2 용액을 형성함으로써 제조될 수 있다. 제2 용액은 상온에서 1, 2, 3, 4, 5일 이상 스터링(stirred)될 수 있다. 일부 실시형태에서, 제1 용액은 (2-메틸아미니오)에탄올에 첨가하기 전에 초음파 처리(sonicated)될 수 있다. 일부 실시형태에서, 용매는 아세톤이다. 다른 실시형태에서, 용매는 1,4-디옥산이다. 또 다른 실시형태에서, 용매는 디에틸 에테르이다. 일부 실시형태에서, 용매는 이소프로판올이다. 다른 실시형태에서, 용매는 테트라히드로푸란이다. 일부 실시형태에서, 용매는 메틸 에틸 케톤이다.

[0109] 일부 실시형태에서, 화합물 1-A의 결정형 3은 제1 용매에 화합물 1을 결합하여 제1 용액을 형성함으로써 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 제1 용매는 아세톤일 수 있다. 일부 실시형태에서, 아세톤은 0.5%, 1.0%, 1.5%, 2.0%, 2.5%, 3.0%, 3.5%, 4.0%, 4.5% 또는 5.0%의 물을 함유할 수 있다. 일부 실시형태에서, 제1 용액은 제2 용매에 2-(디메틸아미노)에탄올(2-(dimethylamino)ethanol)의 제2 용액에 첨가되어 제3 용액을 형성할 수 있다. 일부 실시형태에서, 제2 용매는 아세톤일 수 있다. 일부 실시형태에서, 아세톤은 0.5%, 1.0%, 1.5%, 2.0%, 2.5%, 3.0%, 3.5%, 4.0%, 4.5% 또는 5.0%의 물을 함유할 수 있다. 일부 실시형태에서 2-(디메틸아미노)에탄올과 화합물 1-A의 몰 비율(molar ratio)은 1:1, 1.05:1, 1.1:1, 1.2:1, 1.3:1, 1.4:1 또는 1:5 내지 1이다. 일부 실시형태에서, 2-(디메틸아미노)에탄올과 화합물 1-A의 몰 비율은 1:1 내지 1.1:1이다. 일부 특정 실시형태

에서, 2-(디메틸아미노)에탄올과 화합물 1-A의 몰 비율은 1.05:1이다. 일부 실시형태에서, 제1 용액은 5, 10, 15, 20, 25 또는 30분 이상의 기간 동안 제2 용액에 첨가될 수 있다. 일부 실시형태에서, 제1 용액을 제2 용액에 첨가할 때 슬러리가 형성된다. 일부 실시형태에서, 추가 용매가 슬러리에 첨가될 수 있다. 일부 실시형태에서, 추가 용매는 아세톤이다. 일부 실시형태에서, 아세톤은 0.5%, 1.0%, 1.5%, 2.0%, 2.5%, 3.0%, 3.5%, 4.0%, 4.5% 또는 5.0%의 물을 함유할 수 있다.

[0110] 일부 실시형태에서, 화합물 1-A의 결정형 3은 화합물 1과 에탄올에 미리 용해된 1 몰 당량의 (2-메틸아미니오)에탄올을 결합하여 용액을 형성함으로써 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 용액은 초음파 처리되고 고체가 형성될 때까지 증발되도록 놔둘 수 있다. 일부 실시형태에서, 용액은 상온에서 1, 2, 3, 4, 5일 이상 스터링될 수 있다.

[0111] 일부 실시형태에서, 화합물 1-A의 결정형 4는 화합물 1과 용매를 결합하여 제1 용액을 형성하고 상기 용액을 1 몰 당량의 (2-메틸아미니오)에탄올에 첨가하여 제2 용액을 형성함으로써 제조될 수 있다. 제2 용액은 상온에서 1, 2, 3, 4, 5일 이상 스터링될 수 있다. 일부 실시형태에서, 제1 용액은 (2-메틸아미니오)에탄올에 첨가하기 전에 초음파 처리될 수 있다. 일부 실시형태에서, 용매는 아세토니트릴 또는 에틸 아세테이트이다.

[0112] 정의

[0113] 본 명세서에서 사용되는 "피험체(Subject)"는 인간 또는 개, 고양이, 말, 당나귀, 노새, 소, 물소, 낙타, 라마, 알파카, 들소, 야크, 염소, 양, 돼지, 엘크, 사슴, 집안 영양(domestic antelope) 또는 비인간 영장류(non-human primate)를 포함하되 이에 국한되지 않는 비인간 포유동물(non-human mammal)로서 치료(treatment) 또는 요법(therapy)을 위해 선택된 것을 의미한다.

[0114] "피험체의 질병 또는 병태(Disease or condition in a subject)"는 하나 이상의 질병 또는 병태의 임상적 지표를 나타내는 피험체를 의미한다. 특정 실시형태에서, 상기 질병 또는 병태는 하나 이상의 섬유증(fibroses), 섬유화 상태(fibrotic conditions) 또는 섬유화 증상(fibrotic symptoms)이다. 특정 실시형태에서, 상기 질병 또는 병태는 경피증(scleroderma)이다. 특정 실시형태에서, 상기 질병 또는 병태는 비알코올성 지방간염(non-alcoholic steatohepatitis)(NASH)이다. 특정 실시형태에서, 상기 질병 또는 병태는 간경변(cirrhosis)이다. 특정 실시형태에서, 상기 질병 또는 병태는 비알코올성 지방간 질환(non-alcoholic fatty liver disease)(NAFLD)이다. 특정 실시형태에서, 상기 질병 또는 병태는 특발성 폐섬유증(idiopathic pulmonary fibrosis)이다. 특정 실시형태에서, 상기 질병 또는 병태는 죽상동맥경화증(atherosclerosis)이다. 특정 실시형태에서, 상기 질병 또는 병태는 간염(hepatitis), 알코올성 지방간 질환(alcoholic fatty liver disease), 천식(asthma), 심장 섬유증(cardiac fibrosis), 장기 이식 섬유증(organ transplant fibrosis), 근육 섬유증(muscle fibrosis), 췌장 섬유증(pancreatic fibrosis), 골수 섬유증(bone-marrow fibrosis), 간 섬유증(liver fibrosis), 간 및 담낭의 간경변(cirrhosis of liver and gallbladder), 비장 섬유증(fibrosis of the spleen), 경피증(scleroderma), 폐 섬유증(pulmonary fibrosis), 미만성 실질성 폐질환(diffuse parenchymal lung disease), 특발성 간질성 섬유증(idiopathic interstitial fibrosis), 미만성 간질성 섬유증(diffuse interstitial fibrosis); 간질성 폐렴(interstitial pneumonitis), 박리성 간질성 폐렴(desquamative interstitial pneumonia), 호흡기 세기관지염(respiratory bronchiolitis), 간질성 폐질환(interstitial lung disease), 만성 간질성 폐질환(chronic interstitial lung disease), 급성 간질성 폐렴(acute interstitial pneumonitis), 과민성 폐렴(hypersensitivity pneumonitis), 비특이성 간질성 폐렴(nonspecific interstitial pneumonia), 특발성 기질화 폐렴(cryptogenic organizing pneumonia), 림프구성 간질성 폐렴(lymphocytic interstitial pneumonia), 진폐증(pneumoconiosis), 규폐증(silicosis), 폐기종(emphysema), 간질성 섬유증(interstitial fibrosis), 유육종증(sarcoidosis), 종격동 섬유증(mediastinal fibrosis), 심장 섬유증(cardiac fibrosis), 심방 섬유증(atrial fibrosis), 심내막 섬유증(endomyocardial fibrosis), 신장 섬유증(renal fibrosis), 만성 신장병(chronic kidney disease), 제2형 당뇨병(Type II diabetes), 황반변성(macular degeneration), 켈로이드 병변(keloid lesions), 비후성 흉터(hypertrophic scar), 신장성 전신 섬유증(nephrogenic systemic fibrosis), 주사 섬유증(injection fibrosis), 수술 합병증(complications of surgery), 섬유성 만성 이식편 혈관병증(fibrotic chronic allograft vasculopathy) 및/또는 이식된 장기의 만성 거부반응(chronic rejection in transplanted organs), 허혈 재관류 손상과 관련된 섬유증(fibrosis associated with ischemic reperfusion injury), 정관절제술 후 통증 증후군(post-vasectomy pain syndrome), 류마티스 관절염과 관련된 섬유증(fibrosis associated with rheumatoid arthritis), 관절 섬유증(arthrofibrosis), 듀퓨트렌 병(Dupuytren's disease), 피부근염-다발근염(dermatomyositis-polymyositis), 혼합 결합조직병(mixed connective tissue disease), 구강의 섬유성 증식성 병변(fibrous proliferative lesions

of the oral cavity), 섬유화성 장 협착(fibrosing intestinal strictures), 크론병(Crohn's disease), 신경교흉터(glial scarring), 연수막 섬유증(leptomeningeal fibrosis), 수막염(meningitis), 전신성 홍반성 루푸스(systemic lupus erythematosus), 방사선 노출로 인한 섬유증(fibrosis due to radiation exposure), 유방 낭종 파열로 인한 섬유증(fibrosis due to mammary cystic rupture), 골수 섬유증(myelofibrosis), 후복막 섬유증(retroperitoneal fibrosis), 진행성 거대 섬유증(progressive massive fibrosis) 또는 이들의 증상이나 후유증, 또는 세포외 기질 성분(extracellular matrix components)의 과도한 침착(deposition)을 초래하는 기타 질병이나 병태이다.

[0115] 본 명세서에서 사용되는 "섬유증(fibrosis)"은 세포외 기질 단백질의 비정상적인 침착(abnormal deposition)을 의미한다. 이러한 단백질에는 콜라겐, 엘라스틴, 피브로넥틴(fibronectin), 라미닌(laminin), 케라틴(keratin), 케라틴(keratin), 케라틴 황산염(keratin sulfate), 피브린(fibrin), 펄레칸(perlecan), 아그린(agrin) 또는 어그레칸(agrecan)이 포함되지만 이에 국한되지는 않는다. 본 명세서에서 사용되는 "콜라겐(collagen)"은 제I형, II형, III형, IV형, V형, VI형, VII형, VIII형, IX형, X형, XI형, XII형, XIII형, XIV형, XV형, XVI형, XVII형 또는 XVIII형을 포함하되 이에 국한되지 않는 콜라겐의 하위 유형(subtype) 중 어느 하나를 의미한다. 특히 예시적인 콜라겐 유형 및 하위 유형에는 제I형, 제Ia형, 제II형, 제III형, 제IV형 및 제V형이 포함된다. 본 명세서에서 사용되는 섬유증은 그 자체로 발생하거나 다른 병태의 증상 또는 후유증으로 발생할 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 섬유증은 유전적 병태(genetic condition), 유전적 소인(genetic predisposition), 환경적 위해(environmental insult), 부상, 부상의 치유, 자가면역 병태(autoimmune condition) 또는 만성 염증(chronic inflammation), 만성 염증성 병태(chronic inflammatory condition) 또는 세포외 기질 성분의 비정상적 또는 과도한 침착을 초래하는 다른 병태로 인해 발생할 수 있다. 본 명세서에서 언급된 섬유증은 하나 이상의 바이오마커를 분석하거나 그 존재 또는 수준을 결정함으로써 평가될 수 있다. 섬유증의 존재에 대한 바이오마커에는 Col1a1, Col3a1, ACTA2, ENPP2 및/또는 LGALS1 유전자 또는 이들의 조합이나 산물의 발현이 포함되지만 이에 국한되지는 않는다. 섬유증의 진단 또는 평가는 추가로 제I형 콜라겐 및/또는 히드록시프롤린(hydroxyproline) 또는 이들의 조합이나 산물의 존재 또는 수준(presence or level)을 결정함으로써 이루어질 수 있다. 섬유증의 진단 또는 평가는 또한 피험체로부터 얻은 하나 이상의 샘플에 대한 조직학적(histological), 조직화학적(histochemical) 또는 면역조직화학적(immunohistochemical) 분석에 의해 이루어질 수 있다.

[0116] "당원병(Glycogen storage disease)"은 일반적으로 필요한 효소 활성의 소실로 인한 당원(glycogen)의 합성, 수송 또는 이용의 기능 장애로 특징지어지는 일군의 장애 중 하나 이상을 의미한다. 당원병은 일반적으로 그 증상과 병인(etiologies)에 따라 유형별로 분류된다. 알려진 유형에는 GSD 제0형(GSD type 0)(무당원증(aglycogenesis), 당원 합성효소 결핍증(glycogen synthase deficiency)); GSD 제1형(폰 기에르케병(von Gierke disease), 포도당-6-인산가수분해효소 전위효소/운반체 결핍증(glucose-6-phosphatase translocase/transporter deficiency), GSD I); GSD 제2형(폼페병(Pompe disease), 알파-1,4-글루코시다아제 결핍증(alpha-1-4-glucosidase deficiency), GSD II); GSD 제3형(코리병(Cori disease), 포브스병(Forbes disease), 제한 덱스트린증(limit dextrinosis), 탈분지효소병(debranching enzyme disease); 글루코시다아제(glucosidase) 및/또는 전이효소(transferase) 활성(activity)의 소실로 인한 아밀로-1,6-글루코시다아제 결핍증(amylo-1-6-glucosidase deficiency), GSD III); GSD 제4형(안데르센병(Andersen disease), 당원 인산화효소 결핍증(glycogen phosphorylase deficiency), 분지효소 결핍증(brancher deficiency), 아밀로펙틴증(amylopectinosis), 당원 분지효소 결핍증(glycogen branching enzyme deficiency); 아밀로-1,4에서 1,6 전이 글루코시다아제 결핍증(amylo-1,4 to 1,6 transglucosidase deficiency), GSD IV); GSD 제5형(맥아들병(McArdle disease); 당원 인산화효소(근육형) 결핍증(glycogen phosphorylase (muscle type) deficiency), GSD V); GSD 제6형(헤르스병(Hers disease); 당원 인산화효소 E(간형) 결핍증(glycogen phosphorylase E (liver type) deficiency), GSD VI); GSD 제7형(타루이병(Tarui disease); 포스포프룩토키나아제 결핍증(phosphofructokinase deficiency), GSD VII); GSD 제8형, 9형(인산화효소 활성화 시스템 결함이 있는 GSD(GSD with phosphorylase activation system defects); 인산화효소 키나아제(간 또는 근육 동형) 결핍증(phosphorylase kinase (liver or muscle isoforms) deficiency), GSD VIII 및 GSD IX); GSD 제10형(고리형 AMP 의존성 키나아제 결핍증(cyclic AMP-dependent kinase deficiency), GSD X); GSD 제11형(판코니-비켈 증후군(Fanconi-Bickel syndrome); 포도당 수송체 유형 2(GLUT2) 결핍증(glucose transporter type 2 (GLUT2) deficiency), GSD XI); 및 GSD 제12형(알돌라아제 A 결핍증(aldolase A deficiency), GSD XII). 당원병의 하위 유형도 알려져 있는데, 특히 GSD 1a는 포도당-6-인산가수분해효소(glucose-6-phosphatase)(G6PC) 유전자의 변이로 인해 발생하며 다른 증상 중에서도 간 조직의 과도한 당원 및 지질 축적, 간비대(hepatomegaly), 간선종

(hepatic adenomas) 및 간세포암종(hepatocellular carcinoma)을 초래한다. 당원병의 증상에는 혈당 상승 또는 감소, 인슐린 불감증, 근병증(myopathies)뿐만 아니라 지방증, 고지혈증(hyperlipidemia), 고콜레스테롤혈증(hypercholesterolemia), 심장비대(cardiomegaly), 간비대(hepatomegaly), 섬유증, 간경변, 간세포 선종(hepatocellular adenoma) 및 간세포암종(hepatocellular carcinoma)과 같은 간 증상이 포함될 수 있다. 증상에는 또한 인슐린 불감증, 혈당 상승 또는 감소, 신장 기능 장애(renal dysfunction) 및/또는 섬유증이 포함될 수 있다.

[0117] 본 명세서에서 사용되는 "염증성 질환(inflammatory disease)"은 염증으로 특징지어지는 질병 또는 장애를 의미한다. 예시적인 염증성 질환에는 여드름, 위산 역류/속쓰림, 연령 관련 황반변성(AMD), 알레르기, 알레르기성 비염, 알츠하이머병, 근위축성 측삭 경화증(amyotrophic lateral sclerosis), 빈혈(anemia), 충수염(appendicitis), 동맥염(arteritis), 관절염(arthritis), 천식(asthma), 죽상동맥경화증(atherosclerosis), 자가면역 장애, 귀두염(balanitis), 안검염(blepharitis), 세기관지염(bronchiolitis), 기관지염(bronchitis), 수포성 유천포창(bullous pemphigoid), 화상, 활액낭염(bursitis), 암, 심장마비(cardiac arrest), 심장염(carditis), 셀리악병(celiac disease), 봉와직염(cellulitis), 자궁경부염(cervicitis), 담관염(cholangitis), 담낭염(cholecystitis), 융모양막염(chorioamnionitis), 만성 폐쇄성 폐질환(chronic obstructive pulmonary disease)(COPD), 간경변(cirrhosis), 대장염(colitis), 울혈성 심부전(congestive heart failure), 결막염(conjunctivitis), 시클로포스파미드 유발 방광염(cyclophosphamide-induced cystitis), 낭포성 섬유증(cystic fibrosis), 방광염(cystitis), 감기(common cold), 누선염(dacryoadenitis), 치매(dementia), 피부염(dermatitis), 피부근염(dermatomyositis), 당뇨병, 당뇨병성 신경병증(diabetic neuropathy), 당뇨병성 망막병증(diabetic retinopathy), 당뇨병성 신장병증(diabetic nephropathy), 당뇨병성 궤양(diabetic ulcer), 소화기 질환(digestive system disease), 습진(eczema), 폐기종(emphysema), 뇌염(encephalitis), 심내막염(endocarditis), 자궁내막염(endometritis), 장염(enteritis), 장결장염(enterocolitis), 상과염(epicondylitis), 부고환염(epididymitis), 근막염(fasciitis), 섬유근통(fibromyalgia), 섬유증, 섬유염, 위염, 위장염(gastroenteritis), 치은염(gingivitis), 사구체신염(glomerulonephritis), 설염(glossitis), 심장병(heart disease), 심장 판막 기능 장애(heart valve dysfunction), 간염, 화농성 한선염(hidradenitis suppurativa), 헌팅턴병(Huntington's disease), 고지혈증성 췌장염(hyperlipidemic pancreatitis), 고혈압(hypertension), 회장염(ileitis), 감염(infection), 염증성 장 질환(inflammatory bowel disease), 염증성 심근병증(inflammatory cardiomegaly), 염증성 신경병증(inflammatory neuropathy), 인슐린 저항성, 간질성 방광염(interstitial cystitis), 간질성 신염(interstitial nephritis), 홍채염(iritis), 허혈(ischemia), 허혈성 심장병(ischemic heart disease), 각막염(keratitis), 각막결막염(keratoconjunctivitis), 후두염(laryngitis), 루푸스 신염(lupus nephritis), 유선염(mastitis), 유양돌기염(mastoiditis), 수막염(meningitis), 대사 증후군(증후군 X), 편두통(migraine), 다발성 경화증(multiple sclerosis), 척수염(myelitis), 심근염(myocarditis), 근염(myositis), 신염(nephritis), 비알코올성 지방간염(non-alcoholic steatohepatitis), 비만(obesity), 제대염(omphalitis), 난소염(oophoritis), 고환염(orchitis), 골연골염(osteochondritis), 골감소증(osteopenia), 골수염(osteomyelitis), 골다공증(osteoporosis), 골염(osteitis), 이염(otitis), 췌장염(pancreatitis), 파킨슨병, 이하선염(parotitis), 골반 염증성 질환(pelvic inflammatory disease), 보통천포창(pemphigus vularis), 심낭염(pericarditis), 복막염(peritonitis), 인두염(pharyngitis), 정맥염(phlebitis), 흉막염(pleuritis), 폐렴(pneumonitis), 다낭성 신염(polycystic nephritis), 직장염(proctitis), 전립선염(prostatitis), 건선(psoriasis), 치수염(pulpitis), 신우신염(pyelonephritis), 문맥혈전증(pylephlebitis), 신부전(renal failure), 재관류 손상(reperfusion injury), 망막염(retinitis), 류마티스열(rheumatic fever), 비염(rhinitis), 난관염(salpingitis), 유육종증(sarcoidosis), 타액선염(sialadenitis), 부비동염(sinusitis), 과민성 대장(spastic colon), 협착증(stenosis), 구내염(stomatitis), 뇌졸중(stroke), 수술 합병증(surgical complication), 윤활막염(synovitis), 건염(tendonitis), 건증(tendinosis), 건초염(tenosynovitis), 혈전정맥염(thrombophlebitis), 편도염(tonsillitis), 외상(trauma), 외상성 뇌 손상(traumatic brain injury), 이식 거부(transplant rejection), 방광삼각염(trigonitis), 결핵(tuberculosis), 종양, 요도염(urethritis), 낭포염(ursitis), 포도막염(uveitis), 질염(vaginitis), 혈관염(vasculitis) 및 외음염(vulvitis). 본 명세서에서 언급된 염증은 하나 이상의 바이오마커를 분석하거나 그 존재 또는 수준을 결정함으로써 평가될 수 있다. 염증의 존재에 대한 바이오마커에는 TNF, CARD15, IL4R, IL23R, CTLA4, ANXA1, ANXA2, LGALS3 및/또는 PTPN22 유전자 또는 이들의 조합이나 산물의 발현이 포함되지만 이에 국한되지는 않는다.

[0118] "죽상동맥경화증(atherosclerosis)"이라는 용어는 큰 동맥과 중간 크기 동맥의 내막에 지질 침착물이 불규칙하

게 분포되어 있는 상태를 의미하며, 이러한 침착물은 섬유증(fibrosis)과 석회화(calcification)를 유발한다. 죽상동맥경화증은 협심증, 뇌졸중, 심장마비 또는 기타 심장 또는 심혈관 질환의 위험을 높인다.

[0119] "이를 필요로 하는 피험체(Subject in need thereof)"는 치료 또는 처치가 필요한 것으로 확인된 피험체를 의미한다.

[0120] 치료 효과(therapeutic effect)는 어느 정도 질병이나 장애의 장애의 증상 중 하나 이상을 어느 정도 완화하며, 질병이나 장애의 치유(curing)를 포함한다. "치유(Curing)"는 활동성 질병의 증상이 제거(eliminated)됨을 의미한다. 그러나 치유가 얻어진 후에도 질병의 특정 장기적 또는 영구적 영향(예: 광범위한 조직 손상)이 존재할 수 있다.

[0121] 본 명세서에서 사용되는 "처치(Treat)", "치료(treatment)" 또는 "치료하는(treating)"은 예방 및/또는 치료 목적으로 약학 조성물을 투여하는 것을 의미한다. "예방적 처치(prophylactic treatment)"라는 용어는 해당 질병이나 장애를 아직 갖고 있지 않지만 이에 걸리기 쉽거나 위험이 있는 환자를 치료하는 것을 의미하며, 이를 통해 환자가 해당 질병이나 장애에 걸릴 가능성을 줄인다. "치료적 처치(therapeutic treatment)"라는 용어는 이미 질병이나 장애를 가진 환자에게 치료를 투여하는 것을 의미한다.

[0122] "예방(Preventing)" 또는 "예방하는(prevention)"은 일정 기간 동안 병태나 질병의 발병, 발달 또는 진행을 지연시키거나 저지하는 것을 의미하며, 여기서 기간은 수주, 수개월 또는 수년이 될 수 있다.

[0123] "개선(Amelioration)"은 병태나 질병의 적어도 하나의 지표(indicator)의 심각도(severity)가 감소함을 의미한다. 특정 실시형태에서, 개선은 병태나 질병의 하나 이상의 지표의 진행 지연 또는 진행 속도 감소를 포함한다. 지표의 심각도는 당업자에게 알려진 주관적 또는 객관적 측정에 의해 결정될 수 있다.

[0124] "조절(Modulation)"은 기능이나 활성의 교란(perturbation)을 의미한다. 특정 실시형태에서, 조절은 유전자 발현의 증가를 의미한다. 특정 실시형태에서, 조절은 유전자 발현의 감소를 의미한다. 특정 실시형태에서, 조절은 특정 단백질의 총 혈청 수준(total serum level)의 증가 또는 감소를 의미한다. 특정 실시형태에서, 조절은 특정 단백질의 유리(free) 혈청 수준의 증가 또는 감소를 의미한다. 특정 실시형태에서, 조절은 특정 비단백질 인자의 총 혈청 수준의 증가 또는 감소를 의미한다. 특정 실시형태에서, 조절은 특정 비단백질 인자의 유리 혈청 수준의 증가 또는 감소를 의미한다. 특정 실시형태에서, 조절은 특정 단백질의 총 생체이용률(bioavailability)의 증가 또는 감소를 의미한다. 특정 실시형태에서, 조절은 특정 비단백질 인자(non-protein factor)의 총 생체이용률의 증가 또는 감소를 의미한다.

[0125] "투여(Administering)"는 의료 전문가에 의한 투여 및 자가 투여를 포함하되 이에 국한되지 않는, 피험체에게 약학(pharmaceutical) 제제(agent) 또는 조성물(composition)을 제공하는 것을 의미한다.

[0126] "제제(agent)"라는 용어는 물질, 분자, 원소, 화합물, 실체(entity) 또는 이들의 조합을 포함한다. 여기에는 단백질, 폴리펩티드, 펩티드 또는 모방체(mimetic), 작은 유기 분자 (small organic molecule), 다당류, 폴리뉴클레오티드 등이 포함되지만 이에 국한되지는 않는다. 이는 천연 생성물, 합성 화합물 또는 화학 화합물, 또는 두 가지 이상 물질의 조합일 수 있다.

[0127] "약학 제제(Pharmaceutical agent)"는 피험체에 투여될 때 치료 효과를 제공하는 물질을 의미한다.

[0128] "약학 조성물(Pharmaceutical composition)"은 약학 제제를 포함하는 개체(individual)에게 투여하기에 적합한 물질의 혼합물을 의미한다. 예를 들어, 약학 조성물은 변형된 올리고뉴클레오티드(modified oligonucleotide)와 멸균 수용액(sterile aqueous solution)을 포함할 수 있다.

[0129] "용매화물(Solvate)"은 용매와 EPI, 대사산물 또는 이의 염의 상호작용에 의해 형성된 화합물을 의미한다. 적합한 용매화물은 수화물(hydrates)을 포함하는 약학적으로 허용 가능한 용매화물이다.

[0130] 약학 조성물

[0131] 본 명세서에 기술된 화합물 1과 화합물 1-A 및 이들의 결정형은 본 명세서에 기술된 병태의 치료에 사용하기 위한 약학 조성물로 제형화될 수 있다. Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005)(전체 내용이 참조로 본 명세서에 통합됨)에 개시된 것과 같은 표준 약학 제형 기술이 사용된다. 따라서, 일부 실시형태는 (a) 본 명세서에 기술된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 안전하고 치료적으로 유효한 양; 및 (b) 약학적으로 허용 가능한 담체(pharmaceutically acceptable carrier), 희석제(diluent), 부형제(excipient) 또는 이들의 조합을 포함하는 약학 조성물을 포함

한다.

[0132] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 화합물 1 및/또는 화합물 1-A의 결정형은 본 명세서에 기술된 병태의 치료에 사용하기 위한 단일(single) 약학 조성물로 제형화될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 화합물 1 및/또는 화합물 1-A 및 이들의 결정형을 포함하는 제형은 하나 이상의 제2 약학 제제와 조합하여 투여될 수 있다.

[0133] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 화합물 1 및/또는 화합물 1-A 및 이들의 결정형은 이를 필요로 하는 피험체에 투여하기 전에 용매에 용해될 수 있다.

[0134] "약학적으로 허용 가능한 담체(pharmaceutically acceptable carrier)" 또는 "약학적으로 허용 가능한 부형제(pharmaceutically acceptable excipient)"라는 용어는 모든 용매, 희석제, 유화제, 결합제, 완충제, 분산 매체, 코팅제, 항균제 및 항진균제, 등장화제 및 흡수 지연제 및 이와 유사한 것, 또는 당업자에 의해 약학 제형의 제조에 유용한 것으로 알려진 다른 화합물을 포함한다. 이러한 매체 및 제제(media and agents)의 사용은 약학 분야에 잘 알려져 있다. 종래의 매체 또는 제제가 활성 성분과 비호환성이 아닌 한, 그 사용이 치료 조성물에서 고려된다. 보조 활성 성분(Supplementary active ingredient)도 조성물에 혼입될 수 있다. 또한, 통상적으로 사용되는 다양한 보조제(various adjuvant)가 포함될 수 있다. 이러한 화합물과 기타 화합물은 문헌, 예를 들어 Merck Index, Merck & Company, Rahway, NJ에 기술되어 있다. 다양한 성분을 약학 조성물에 포함시키는 것에 대한 고려 사항은 예를 들어 Gilman et al. (Eds.) (1990); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Ed., Pergamon Press에 기술되어 있다.

[0135] 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 그 성분으로 사용될 수 있는 물질의 일부 예로는 유당(lactose), 포도당(glucose) 및 자당(sucrose)과 같은 당(sugars); 옥수수 전분(corn starch) 및 감자 전분(potato starch)과 같은 전분(starches); 카르복시메틸 셀룰로오스 나트륨(sodium carboxymethyl cellulose), 에틸 셀룰로오스(ethyl cellulose) 및 메틸 셀룰로오스(methyl cellulose)와 같은 셀룰로오스 및 그 유도체; 분말 트라가칸트(powdered tragacanth); 맥아(malt); 젤라틴; 활석(talc); 스테아르산(stearic acid) 및 마그네슘 스테아레이트 (magnesium stearate)과 같은 고체 윤활제(solid lubricants); 황산 칼슘(calcium sulfate); 땅콩유, 면실유(cottonseed oil), 참깨유(sesame oil), 올리브유, 옥수수유 및 테오브로마 오일 (oil of theobroma)과 같은 식물성 오일; 프로필렌 글리콜, 글리세린, 소르비톨(sorbitol), 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 폴리올(polyols); 알긴산(alginic acid); TWEEN과 같은 유화제(emulsifiers); 라우릴 황산 나트륨(sodium lauryl sulfate)과 같은 습윤제(wetting agents); 착색제; 향미제(flavoring agents); 정제화제(tableting agents), 안정화제; 항산화제; 보존제; 발열원이 없는 물(pyrogen-free water); 등장 식염수(isotonic saline); 및 인산염 완충 용액(phosphate buffer solutions)이 있다.

[0136] 대상 화합물과 함께 사용될 약학적으로 허용 가능한 담체의 선택은 화합물이 투여될 방식에 따라 결정된다.

[0137] 본 명세서에 기술된 조성물은 바람직하게는 단위 용량 형태(unit dosage form)로 제공된다. 본 명세서에서 사용되는 "단위 용량 형태(unit dosage form)"는 양호한 의료 관행에 따라 피험체에게 단일 투여량(single dose)으로 투여하기에 적합한 양의 화합물을 함유하는 조성물이다. 그러나 단일(single) 또는 단위 용량 형태(unit dosage form)의 준비(preparation)가 하루에 한 번 또는 치료 과정 중 한 번 투여됨을 의미하지는 않는다. 단일 용량 형태는 단일 1일 투여량(single daily dose)을 포함할 수 있거나, 하루 동안 여러 개의 단위 용량 형태가 투여되어 1일 투여량을 완성하는 부분 소량 투여량(fractional sub-dose)을 포함할 수 있다. 본 개시에 따르면, 단위 용량 형태는 하루에 한 번보다 더 자주 또는 덜 자주 투여될 수 있으며, 치료 과정 중 한 번 이상 투여될 수 있다. 이러한 용량 형태는 경구(orally), 비경구적(parenterally)을 포함하여 그 제형과 일관된 방식으로 투여될 수 있으며, 일정 기간(예: 약 30분에서 약 2-6시간) 동안 주입(infusion)으로 투여될 수 있다. 단일 투여가 구체적으로 고려되지만, 본 명세서에 기술된 방법에 따라 투여되는 조성물은 연속 주입(continuous infusion)으로 또는 이식형 주입 펌프(implantable infusion pump)를 통해 투여될 수도 있다.

[0138] 본 명세서에 기술된 방법은 경구(oral), 비강(nasal), 직장(rectal), 국소(topical)(경피(transdermal) 포함), 안구(ocular), 대뇌내(intracerebral), 두개내(intracranial), 척수강내(intrathecal), 동맥내(intra-arterial), 정맥내(intravenous), 근육내(intramuscular) 또는 기타 비경구 투여 경로(parental routes) 등 다양한 투여 경로에 적합한 다양한 형태를 활용할 수 있다. 숙련된 기술자는 경구 및 비강 조성물에는 흡입에 의해 투여되는 조성물과 이용 가능한 방법론을 사용하여 제조된 조성물이 포함됨을 이해할 것이다. 특정 투여 경로에 따라 당업계에 잘 알려진 다양한 약학적으로 허용 가능한 담체가 사용될 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 담체에는 예를 들어 고체 또는 액체 충전제, 희석제, 하이드로트로프(hydrotropes), 표면활성제(surface-active

agents) 및 캡슐화 물질(encapsulating substances)이 포함된다. 화합물의 활성을 실질적으로 방해하지 않는 선택적 약학 활성 물질이 포함될 수 있다. 화합물의 단위 용량당 투여를 위한 실용적인 양의 물질을 제공하기에 충분한 양의 담체가 화합물과 함께 사용된다. 본 명세서에 기술된 방법에서 유용한 용량 형태를 만드는 기술과 조성물은 다음 참고문헌에 기술되어 있으며, 이들은 모두 본 명세서에 참조로 통합된다: Modern Pharmaceutics, 4th Ed., Chapters 9 and 10 (Banker & Rhodes, editors, 2002); Lieberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1989); 및 Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 8th Edition (2004).

[0139] 다양한 경구 투여 형태가 사용될 수 있으며, 여기에는 정제, 캡슐, 과립 및 벌크 분말과 같은 고체 형태가 포함된다. 정제(Tablets)는 압축될 수 있고, 정제 분쇄물, 장용 코팅, 당 코팅, 필름 코팅 또는 다중 압축될 수 있으며, 적합한 결합제, 윤활제, 희석제, 붕해제(disintegrating agent), 착색제, 향미제, 유동성 유도제(flow-inducing agent) 및 용융제(melting agent)를 포함할 수 있다. 액체 경구 투여 형태에는 수성 용액, 에멀젼, 현탁액, 비발포성 과립으로부터 재구성된 용액 및/또는 현탁액, 및 발포성 과립으로부터 재구성된 발포성 제제가 포함되며, 적합한 용매, 보존제, 유화제, 현탁화제, 희석제, 감미제, 용융제, 착색제 및 향미제를 포함한다.

[0140] 경구(peroral) 투여용 단위 용량 형태의 제조에 적합한 약학적으로 허용 가능한 담체는 당업계에 잘 알려져 있다. 정제는 통상적으로 탄산 칼슘(calcium carbonate), 탄산 나트륨(sodium carbonate), 만니톨(mannitol), 유당(lactose) 및 셀룰로오스와 같은 불활성 희석제(inert diluent); 전분, 젤라틴 및 자당과 같은 결합제(binder); 전분, 알긴산 및 크로스카멜로오스(croscarmelose)와 같은 붕해제; 마그네슘 스테아레이트(magnesium stearate), 스테아르산(stearic acid), 미세결정성 셀룰로오스(microcrystalline cellulose), 카르복시메틸 셀룰로오스 및 활석과 같은 윤활제를 포함하는 통상의 약학적으로 호환 가능한 보조제를 포함한다. 정제는 또한 폴록사머(poloxamers), 크레모포(cremophor)/Kolliphor®/Lutrol®,메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스(hydroxypropylmethylcellulose) 또는 당업계에 알려진 기타 물질과 같은 가용화제(solubilizer) 또는 유화제(emulsifier)를 포함할 수 있다. 이산화규소(silicon dioxide)와 같은 활택제(Glidant)를 사용하여 분말 혼합물의 유동 특성을 개선할 수 있다. FD&C 염료와 같은 착색제를 외관을 위해 첨가할 수 있다. 아스파탐, 사카린, 멘톨, 페퍼민트 및 과일 향과 같은 감미제 및 향미제는 씹을 수 있는 정제에 유용한 보조제이다. 캡슐은 통상적으로 하나 이상의 상기 언급된 고체 희석제를 포함한다. 담체 성분의 선택은 맛, 비용 및 보관 안정성과 같은 2차적 고려사항에 따라 달라지며, 이는 당업자에 의해 쉽게 이루어질 수 있다.

[0141] 경구(PO) 조성물에는 또한 액체 용액, 에멀젼, 현탁액 등이 포함된다. 이러한 조성물의 제조에 적합한 약학적으로 허용 가능한 담체는 당업계에 잘 알려져 있다. 시럽, 엘릭서, 에멀젼 및 현탁액용 담체의 전형적인 성분에는 에탄올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 액체 자당, 소르비톨 및 물이 포함된다. 현탁액의 경우, 전형적인 현탁화제에는 메틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스 나트륨(sodium carboxymethyl cellulose), AVICEL RC-591, 트라가칸트(tragacanth) 및 알긴산 나트륨(sodium alginate)이 포함된다. 전형적인 습윤제에는 레시틴(lecithin) 및 폴리소르베이트 80(polysorbate 80)이 포함되며; 전형적인 보존제에는 메틸파라벤 및 벤조산 나트륨(sodium benzoate)이 포함된다. 경구 액체 조성물에는 또한 상기 언급된 감미제, 향미제 및 착색제 중 하나 이상의 성분이 포함될 수 있다.

[0142] 이러한 조성물은 또한 통상의 방법으로 코팅될 수 있으며, 일반적으로 pH 또는 시간 의존성 코팅을 사용하여, 대상 화합물이 원하는 국소 적용 부위 인근의 위장관에서 또는 원하는 작용을 연장하기 위해 다양한 시간에 방출되도록 한다. 이러한 용량 형태에는 일반적으로 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트(cellulose acetate phthalate), 폴리비닐아세테이트 프탈레이트(polyvinylacetate phthalate), 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 프탈레이트(hydroxypropyl methyl cellulose phthalate), 에틸 셀룰로오스, Eudragit 코팅, 왁스 및 셸락(shellac) 중 하나 이상이 포함되지만 이에 국한되지는 않는다.

[0143] 본 명세서에 기술된 조성물에는 선택적으로 다른 약물 활성 물질(drug actives)이 포함될 수 있다.

[0144] 대상 화합물(subject compound)의 전신 전달(systemic delivery)을 얻기 위한 기타 유용한 조성물에는 설하(sublingual), 협측(buccal) 및 비강(nasal) 투여 형태가 포함된다. 이러한 조성물은 통상적으로 자당, 소르비톨 및 만니톨과 같은 하나 이상의 가용성 충전 물질(soluble filler substances); 아카시아(acacia), 미세결정성 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스 및 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스와 같은 결합제를 포함한다. 상기 언급된 활택제, 감미제, 착색제, 항산화제 및 향미제도 포함될 수 있다.

[0145] 안구 국소 사용(topical ophthalmic use)을 위해 제형화된 액체 조성물은 안구에 국소적으로 투여될 수 있도록 제형화된다. 편안함은 가능한 한 최대화되지만, 때로는 제형 고려사항(예: 약물 안정성)으로 인해 최적의 편안함보다 적은 편안함이 요구될 수 있다. 편안함을 최대화할 수 없는 경우, 액체는 안구 국소 사용을 위해 환자가

견딜 수 있는 정도로 제형화될 수 있다. 또한, 안과적으로(ophthalmically) 허용 가능한 액체는 단회 사용(single use)을 위해 포장되거나 다회 사용 시 오염을 방지하기 위한 보존제를 포함할 수 있다.

[0146] 안과용 적용(ophthalmic application)의 경우, 용액 또는 의약품은 종종 생리식염수를 주요 운반체(vehicle)로 사용하여 제조된다. 안과용 용액은 바람직하게는 적절한 완충 시스템으로 편안한 pH를 유지한다. 제형에는 또한 통상적인, 약학적으로 허용 가능한 보존제, 안정화제 및 계면활성제가 포함될 수 있다.

[0147] 본 명세서에 개시된 약학 조성물에 사용될 수 있는 보존제에는 벤잘코늄 염화물(benzalkonium chloride), PHMB, 클로로부탄올(chlorobutanol), 티메로살(thimerosal), 페닐메르쿠릭(phenylmercuric), 아세테이트 및 페닐메르쿠릭 질산염(phenylmercuric nitrate)이 포함되지만 이에 국한되지는 않는다. 유용한 계면활성제로는 예를 들어 Tween 80이 있다. 마찬가지로, 다양한 유용한 운반체(vehicles)가 본 명세서에 개시된 안과용 제제에 사용될 수 있다. 이러한 운반체에는 폴리비닐 알코올, 포비돈(povidone), 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스(hydroxypropyl methyl cellulose), 폴록사머, 카르복시메틸 셀룰로오스, 히드록시에틸 셀룰로오스 및 정제수(purified water)가 포함되지만 이에 국한되지는 않는다.

[0148] 필요하거나 편리한 경우 강도 조절제(Tonicity adjustor)를 첨가할 수 있다. 여기에는 염, 특히 염화 나트륨, 염화 칼륨, 만니톨 및 글리세린 또는 기타 적합한 안과적으로 허용 가능한 강도 조절제가 포함되지만 이에 국한되지는 않는다.

[0149] 결과 제제(resulting preparation)가 안과적으로 허용 가능한 한 다양한 완충제(buffer) 및 pH 조절 수단이 사용될 수 있다. 많은 조성물의 경우, pH는 4 내지 9 사이가 될 것이다. 따라서 완충제에는 아세테이트 완충제, 시트레이트 완충제, 인산염 완충제 및 붕산염 완충제(borate buffer)가 포함된다. 필요에 따라 산 또는 염기를 사용하여 이러한 제형의 pH를 조절할 수 있다.

[0150] 안과적으로 허용 가능한 항산화제에는 메타중아황산 나트륨(sodium metabisulfite), 티오황산 나트륨(sodium thiosulfate), 아세틸시스테인(acetylcysteine), 부틸화 히드록시아니솔(butylated hydroxyanisole) 및 부틸화 히드록시톨루엔(butylated hydroxytoluene)이 포함되지만 이에 국한되지는 않는다.

[0151] 안과용 제제에 포함될 수 있는 다른 부형제 성분은 킬레이트화제(chelating agent)이다. 유용한 킬레이트화제는 에데트산 이나트륨(edetate disodium)이지만, 다른 킬레이트화제도 그 대신 또는 그와 함께 사용될 수 있다.

[0152] 경피 투여를 포함하여 국소 사용의 경우, 본 명세서에 개시된 화합물을 함유하는 크림, 연고, 겔, 용액 또는 현탁액 등이 사용된다. 국소 제형은 일반적으로 약학 담체, 공용매(co-solvent), 유화제(emulsifier), 침투 촉진제(penetration enhancer), 보존 시스템(preservative system) 및 완화제(emollient)를 포함할 수 있다.

[0153] 정맥 투여(intravenous administration)의 경우, 본 명세서에 기술된 화합물 1 및/또는 화합물 1-A와 이들의 결정형 및 이들의 조성물은 식염수(saline) 또는 덱스트로스 용액(dextrose solution)과 같은 약학적으로 허용 가능한 희석제에 용해되거나 분산될 수 있다. 적절한 pH를 달성하기 위해 NaOH, 탄산 나트륨(sodium carbonate), 아세트산 나트륨(sodium acetate), HCl 및 구연산을 포함하되 이에 국한되지 않는 적절한 부형제가 포함될 수 있다. 다양한 실시형태에서, 최종 조성물(final composition)의 pH는 2 내지 8, 또는 바람직하게는 4 내지 7의 범위이다. 항산화 부형제에는 아황산 나트륨(sodium bisulfite), 아세톤 아황산 나트륨(acetone sodium bisulfite), 포름알데히드 나트륨(sodium formaldehyde), 설폭실레이트(sulfoxylate), 티오우레아(thiourea) 및 EDTA가 포함될 수 있다. 최종 정맥 조성물에 포함될 수 있는 다른 적합한 부형제의 비제한적 예에는 나트륨 또는 칼륨 인산염, 구연산, 타르타르산, 젤라틴 및 덱스트로스, 만니톨 및 덱스트란과 같은 탄수화물이 포함된다. 추가적인 허용 가능한 부형제는 Powell et al., Compendium of Excipients for Parenteral Formulations, PDA J Pharm Sci and Tech 1998, 52 238-311 및 Nema et al., Excipients and Their Role in Approved Injectable Products: Current Usage and Future Directions, PDA J. Pharm. Sci. Tech. 2011, 65 287-332에 기술되어 있으며, 이들 모두는 그 전체 내용이 참조로 본 명세서에 통합된다. 항균제(Antimicrobial agent)도 정균성(bacteriostatic) 또는 정진균성(fungistatic) 용액을 달성하기 위해 포함될 수 있으며, 여기에는 페닐머큐릭 질산염(phenylmercuric nitrate), 티메로살, 벤제토늄 염화물(benzethonium chloride), 벤잘코늄 염화물(benzalkonium chloride), 페놀, 크레졸 및 클로로부탄올(chlorobutanol)이 포함되지만 이에 국한되지는 않는다.

[0154] 정맥 투여용 조성물은 투여 직전에 멸균수(sterile water), 식염수(saline) 또는 물에 있는 덱스트로스(dextrose in water)와 같은 적절한 희석제로 재구성되는 하나 이상의 고체 형태로 의료진에게 제공될 수 있다. 다른 실시형태에서, 조성물은 비경구 투여할 준비가 된 용액으로 제공된다. 또 다른 실시형태에서, 조성물은 투

여 전에 추가로 희석되는 용액으로 제공된다. 본 명세서에 기술된 화합물과 다른 제제의 조합을 투여하는 실시형태를 포함하여, 조합은 혼합물로 의료진에게 제공되거나, 의료진이 투여 전에 두 제제를 혼합하거나, 두 제제가 별도로 투여될 수 있다.

[0155] 본 명세서에 기술된 화합물 1 및/또는 화합물 1-A와 이들의 결정형의 실제 단위 용량(actual unit dose)은 특정 화합물과 치료할 병태에 따라 달라진다. 일부 실시형태에서, 용량(dose)은 체중(body weight)의 약 0.01 mg/kg 내지 약 120 mg/kg 이상, 약 0.05 mg/kg 이하 내지 약 70 mg/kg, 체중의 약 0.1 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 체중의 약 1.0 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 체중의 약 5.0 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 또는 체중의 약 10.0 mg/kg 내지 약 20.0 mg/kg일 수 있다. 일부 실시형태에서, 용량은 체중의 100 mg/kg, 90 mg/kg, 80 mg/kg, 70 mg/kg, 60 mg/kg, 50 mg/kg, 40 mg/kg, 30 mg/kg, 25 mg/kg, 20 mg/kg, 10 mg/kg, 7.5 mg/kg, 6 mg/kg, 5 mg/kg, 4 mg/kg, 3 mg/kg, 2.5 mg/kg, 1 mg/kg, 0.5mg/kg, 0.1 mg/kg, 0.05 mg/kg 또는 0.005 mg/kg 미만일 수 있다. 일부 실시형태에서, 실제 단위 용량은 체중의 0.05, 0.07, 0.1, 0.3, 1.0, 3.0, 5.0, 10.0 또는 25.0 mg/kg 이다. 따라서 70 kg 체중의 사람에게 투여하는 경우, 용량 범위는 약 0.1 mg 내지 70 mg, 약 1 mg 내지 약 50 mg, 약 0.5 mg 내지 약 10 mg, 약 1 mg 내지 약 10 mg, 약 2.5 mg 내지 약 30 mg, 약 35 mg 이하 내지 약 700 mg 이상, 약 7 mg 내지 약 600 mg, 약 10 mg 내지 약 500 mg, 또는 약 20 mg 내지 약 300 mg, 또는 약 200 mg 내지 약 2000 mg일 수 있다. 일부 실시형태에서, 실제 단위 용량은 0.1 mg이다. 일부 실시형태에서, 실제 단위 용량은 0.5 mg이다. 일부 실시형태에서, 실제 단위 용량은 1 mg이다. 일부 실시형태에서, 실제 단위 용량은 1.5 mg이다. 일부 실시형태에서, 실제 단위 용량은 2 mg이다. 일부 실시형태에서, 실제 단위 용량은 2.5 mg이다. 일부 실시형태에서, 실제 단위 용량은 3 mg이다. 일부 실시형태에서, 실제 단위 용량은 3.5 mg이다. 일부 실시형태에서, 실제 단위 용량은 4 mg이다. 일부 실시형태에서, 실제 단위 용량은 4.5 mg이다. 일부 실시형태에서, 실제 단위 용량은 5 mg이다. 일부 실시형태에서 실제 단위 용량은 10 mg이다. 일부 실시형태에서, 실제 단위 용량은 25 mg이다. 일부 실시형태에서, 실제 단위 용량은 250 mg 이하이다. 일부 실시형태에서, 실제 단위 용량은 100 mg 이하이다. 일부 실시형태에서, 실제 단위 용량은 70 mg 이하이다.

[0156] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 화합물 1 및/또는 화합물 1-A와 이들의 결정형은 체표면적(body surface area)의 약 1-50 mg/m^2의 범위의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 화합물 1 및/또는 화합물 1-A와 이들의 결정형은 체표면적의 약 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-7, 1-8, 1-9, 1-10, 1-11, 1-12, 1-13, 1-13.75, 1-14, 1-15, 1-16, 1-17, 1-18, 1-19, 1-20, 1-22.5, 1-25, 1-27.5, 1-30, 1.5-2, 1.5-3, 1.5-4, 1.5-5, 1.5-6, 1.5-7, 1.5-8, 1.5-9, 1.5-10, 1.5-11, 1.5-12, 1.5-13, 1.5-13.75, 1.5-14, 1.5-15, 1.5-16, 1.5-17, 1.5-18, 1.5-19, 1.5-20, 1.5-22.5, 1.5-25, 1.5-27.5, 1.5-30, 2.5-2, 2.5-3, 2.5-4, 2.5-5, 2.5-6, 2.5-7, 2.5-8, 2.5-9, 2.5-10, 2.5-11, 2.5-12, 2.5-13, 2.5-13.75, 2.5-14, 2.5-15, 2.5-16, 2.5-17, 2.5-18, 2.5-19, 2.5-20, 2.5-22.5, 2.5-25, 2.5-27.5, 2.5-30, 2.5-7.5, 3-4, 3-5, 3-6, 3-7, 3-8, 3-9, 3-10, 3-11, 3-12, 3-13, 3-13.75, 3-14, 3-15, 3-16, 3-17, 3-18, 3-19, 3-20, 3-22.5, 3-25, 3-27.5, 3-30, 3.5-6.5, 3.5-13.75, 3.5-15, 2.5-17.5, 4-5, 4-6, 4-7, 4-8, 4-9, 4-10, 4-11, 4-12, 4-13, 4-13.75, 4-14, 4-15, 4-16, 4-17, 4-18, 4-19, 4-20, 4-22.5, 4-25, 4-27.5, 4-30, 5-6, 5-7, 5-8, 5-9, 5-10, 5-11, 5-12, 5-13, 5-13.75, 5-14, 5-15, 5-16, 5-17, 5-18, 5-19, 5-20, 5-22.5, 5-25, 5-27.5, 5-30, 6-7, 6-8, 6-9, 6-10, 6-11, 6-12, 6-13, 6-13.75, 6-14, 6-15, 6-16, 6-17, 6-18, 6-19, 6-20, 6-22.5, 6-25, 6-27.5, 6-30, 7-8, 7-9, 7-10, 7-11, 7-12, 7-13, 7-13.75, 7-14, 7-15, 7-16, 7-17, 7-18, 7-19, 7-20, 7-22.5, 7-25, 7-27.5, 7-30, 7.5-12.5, 7.5-13.5, 7.5-15, 8-9, 8-10, 8-11, 8-12, 8-13, 8-13.75, 8-14, 8-15, 8-16, 8-17, 8-18, 8-19, 8-20, 8-22.5, 8-25, 8-27.5, 8-30, 9-10, 9-11, 9-12, 9-13, 9-13.75, 9-14, 9-15, 9-16, 9-17, 9-18, 9-19, 9-20, 9-22.5, 9-25, 9-27.5, 9-30, 10-11, 10-12, 10-13, 10-13.75, 10-14, 10-15, 10-16, 10-17, 10-18, 10-19, 10-20, 10-22.5, 10-25, 10-27.5, 10-30, 11.5-15.5, 12.5-14.5, 7.5-22.5, 8.5-32.5, 9.5-15.5, 15.5-24.5, 5-35, 17.5-22.5, 22.5-32.5, 25-35, 25.5-24.5, 27.5-32.5, 2-20, 2.5-22.5, 또는 9.5-21.5 mg/m^2 의 범위의 용량으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 화합물 1 및/또는 화합물 1-A와 이들의 결정형은 체표면적의 약 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 14.5, 15, 15.5, 16, 16.5, 17, 17.5, 18, 18.5, 19, 19.5, 20, 20.5, 21, 21.5, 22, 22.5, 23, 23.5, 24, 24.5, 25, 25.5, 26, 26.5, 27, 27.5, 28, 28.5, 29, 29.5, 30, 30.5, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 mg/m^2의 용량으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 화합물 1 및 화합물 1-A와 이들의 결정형은 체표면적의 약 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 14.5, 15, 15.5, 16, 16.5, 17, 17.5, 18, 18.5, 19, 19.5, 20, 20.5, 21, 21.5, 22, 22.5, 23,

23.5, 24, 24.5, 25, 25.5, 26, 26.5, 27, 27.5, 28, 28.5, 29, 29.5, 30, 30.5, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40 mg/m^2 미만의 용량으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 화합물 1 및/또는 화합물 1-A와 이들의 결정형은 체표면적의 약 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 14.5, 15, 15.5, 16, 16.5, 17, 17.5, 18, 18.5, 19, 19.5, 20, 20.5, 21, 21.5, 22, 22.5, 23, 23.5, 24, 24.5, 25, 25.5, 26, 26.5, 27, 27.5, 28, 28.5, 29, 29.5, 30, 30.5, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 mg/m^2 초과의 용량으로 투여될 수 있다.

[0157] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 화합물 1 및/또는 화합물 1-A와 이들의 결정형의 용량은 약 0.1 mg - 100 mg, 0.1 mg - 50 mg, 0.1 mg - 20 mg, 0.1 mg - 10 mg, 0.5 mg - 100 mg, 0.5 mg - 50 mg, 0.5 mg - 20 mg, 0.5 mg - 10 mg, 1 mg - 100 mg, 1 mg - 50 mg, 1 mg - 20 mg, 1 mg - 10 mg, 2.5 mg - 50 mg, 2.5 mg - 20 mg, 2.5 mg - 10 mg, 또는 약 2.5 mg - 5 mg일 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 화합물 1 및/또는 화합물 1-A와 이들의 결정형의 용량은 약 5 mg - 300 mg, 5 mg - 200 mg, 7.5 mg - 200 mg, 10 mg - 100 mg, 15 mg - 100 mg, 20 mg - 100 mg, 30 mg - 100 mg, 40 mg - 100 mg, 10 mg - 80 mg, 15 mg - 80 mg, 20 mg - 80 mg, 30 mg - 80 mg, 40 mg - 80 mg, 10 mg - 60 mg, 15 mg - 60 mg, 20 mg - 60 mg, 30 mg - 60 mg, 또는 약 40 mg - 60 mg일 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 화합물 1 및/또는 화합물 1-A와 이들의 결정형의 용량은 약 20 mg - 60 mg, 27 mg - 60 mg, 20 mg - 45 mg, 또는 27 mg - 45 mg일 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 화합물 1과 화합물 1-A의 결정형의 용량은 약 5 mg-7.5 mg, 5 mg-9 mg, 5 mg-10 mg, 5 mg-12mg, 5mg-14mg, 5mg-15 mg, 5 mg-16 mg, 5 mg-18 mg, 5 mg-20 mg, 5 mg-22 mg, 5 mg-24 mg, 5 mg-26 mg, 5 mg-28mg, 5mg-30mg, 5mg-32mg, 5mg-34mg, 5mg-36mg, 5mg-38mg, 5mg-40mg, 5mg-42mg, 5mg-44mg, 5mg-46mg, 5mg-48mg, 5mg-50mg, 5mg-52mg, 5mg-54mg, 5mg-56mg, 5mg-58mg, 5mg-60mg, 7 mg-7.7 mg, 7 mg-9 mg, 7 mg-10 mg, 7 mg-12mg, 7mg-14mg, 7mg-15 mg, 7 mg-16 mg, 7 mg-18 mg, 7 mg-20 mg, 7 mg-22 mg, 7 mg-24 mg, 7 mg-26 mg, 7 mg-28mg, 7mg-30mg, 7mg-32mg, 7mg-34mg, 7mg-36mg, 7mg-38mg, 7mg-40mg, 7mg-42mg, 7mg-44mg, 7mg-46mg, 7mg-48mg, 7mg-50mg, 7mg-52mg, 7mg-54mg, 7mg-56mg, 7mg-58mg, 7mg-60mg, 9 mg-10 mg, 9 mg-12mg, 9mg-14mg, 9mg-15 mg, 9 mg-16 mg, 9 mg-18 mg, 9 mg-20 mg, 9 mg-22 mg, 9 mg-24 mg, 9 mg-26 mg, 9 mg-28mg, 9mg-30mg, 9mg-32mg, 9mg-34mg, 9mg-36mg, 9mg-38mg, 9mg-40mg, 9mg-42mg, 9mg-44mg, 9mg-46mg, 9mg-48mg, 9mg-50mg, 9mg-52mg, 9mg-54mg, 9mg-56mg, 9mg-58mg, 9mg-60mg, 10 mg-12mg, 10mg-14mg, 10mg-15 mg, 10 mg-16 mg, 10 mg-18 mg, 10 mg-20 mg, 10 mg-22 mg, 10 mg-24 mg, 10 mg-26 mg, 10 mg-28mg, 10mg-30mg, 10mg-32mg, 10mg-34mg, 10mg-36mg, 10mg-38mg, 10mg-40mg, 10mg-42mg, 10mg-44mg, 10mg-46mg, 10mg-48mg, 10mg-50mg, 10mg-52mg, 10mg-54mg, 10mg-56mg, 10mg-58mg, 10mg-60mg, 12mg-14mg, 12mg-15 mg, 12 mg-16 mg, 12 mg-18 mg, 12 mg-20 mg, 12 mg-22 mg, 12 mg-24 mg, 12 mg-26 mg, 12 mg-28mg, 12mg-30mg, 12mg-32mg, 12mg-34mg, 12mg-36mg, 12mg-38mg, 12mg-40mg, 12mg-42mg, 12mg-44mg, 12mg-46mg, 12mg-48mg, 12mg-50mg, 12mg-52mg, 12mg-54mg, 12mg-56mg, 12mg-58mg, 12mg-60mg, 15 mg-16 mg, 15 mg-18 mg, 15 mg-20 mg, 15 mg-22 mg, 15 mg-24 mg, 15 mg-26 mg, 15 mg-28mg, 15mg-30mg, 15mg-32mg, 15mg-34mg, 15mg-36mg, 15mg-38mg, 15mg-40mg, 15mg-42mg, 15mg-44mg, 15mg-46mg, 15mg-48mg, 15mg-50mg, 15mg-52mg, 15mg-54mg, 15mg-56mg, 15mg-58mg, 15mg-60mg, 17 mg-18 mg, 17 mg-20 mg, 17 mg-22 mg, 17 mg-24 mg, 17 mg-26 mg, 17 mg-28mg, 17mg-30mg, 17mg-32mg, 17mg-34mg, 17mg-36mg, 17mg-38mg, 17mg-40mg, 17mg-42mg, 17mg-44mg, 17mg-46mg, 17mg-48mg, 17mg-50mg, 17mg-52mg, 17mg-54mg, 17mg-56mg, 17mg-58mg, 17mg-60mg, 20 mg-22 mg, 20 mg-24 mg, 20 mg-26 mg, 20 mg-28mg, 20mg-30mg, 20mg-32mg, 20mg-34mg, 20mg-36mg, 20mg-38mg, 20mg-40mg, 20mg-42mg, 20mg-44mg, 20mg-46mg, 20mg-48mg, 20mg-50mg, 20mg-52mg, 20mg-54mg, 20mg-56mg, 20mg-58mg, 20mg-60mg, 22 mg-24 mg, 22 mg-26 mg, 22 mg-28mg, 22mg-30mg, 22mg-32mg, 22mg-34mg, 22mg-36mg, 22mg-38mg, 22mg-40mg, 22mg-42mg, 22mg-44mg, 22mg-46mg, 22mg-48mg, 22mg-50mg, 22mg-52mg, 22mg-54mg, 22mg-56mg, 22mg-58mg, 22mg-60mg, 25 mg-26 mg, 25 mg-28mg, 25mg-30mg, 25mg-32mg, 25mg-34mg, 25mg-36mg, 25mg-38mg, 25mg-40mg, 25mg-42mg, 25mg-44mg, 25mg-46mg, 25mg-48mg, 25mg-50mg, 25mg-52mg, 25mg-54mg, 25mg-56mg, 25mg-58mg, 25mg-60mg, 27 mg-28mg, 27mg-30mg, 27mg-32mg, 27mg-34mg, 27mg-36mg, 27mg-38mg, 27mg-40mg, 27mg-42mg, 27mg-44mg, 27mg-46mg, 27mg-48mg, 27mg-50mg, 27mg-52mg, 27mg-54mg, 27mg-56mg, 27mg-58mg, 27mg-60mg, 30mg-32mg, 30mg-34mg, 30mg-36mg, 30mg-38mg, 30mg-40mg, 30mg-42mg, 30mg-44mg, 30mg-46mg, 30mg-48mg, 30mg-50mg, 30mg-52mg, 30mg-54mg, 30mg-56mg, 30mg-58mg, 30mg-60mg, 33mg-34mg, 33mg-36mg, 33mg-38mg, 33mg-40mg, 33mg-42mg, 33mg-44mg, 33mg-46mg, 33mg-48mg, 33mg-50mg, 33mg-52mg, 33mg-54mg, 33mg-56mg, 33mg-58mg, 33mg-60mg, 36mg-38mg, 36mg-40mg, 36mg-42mg, 36mg-44mg, 36mg-46mg, 36mg-48mg, 36mg-50mg, 36mg-52mg, 36mg-54mg, 36mg-56mg, 36mg-58mg, 36mg-60mg, 40mg-42mg, 40mg-44mg, 40mg-

46mg, 40mg-48mg, 40mg-50mg, 40mg-52mg, 40mg-54mg, 40mg-56mg, 40mg-58mg, 40mg-60mg, 43mg-46mg, 43mg-48mg, 43mg-50mg, 43mg-52mg, 43mg-54mg, 43mg-56mg, 43mg-58mg, 42mg-60mg, 45mg-48mg, 45mg-50mg, 45mg-52mg, 45mg-54mg, 45mg-56mg, 45mg-58mg, 45mg-60mg, 48mg-50mg, 48mg-52mg, 48mg-54mg, 48mg-56mg, 48mg-58mg, 48mg-60mg, 50mg-52mg, 50mg-54mg, 50mg-56mg, 50mg-58mg, 50mg-60mg, 52mg-54mg, 52mg-56mg, 52mg-58mg, 또는 52mg-60mg일 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 화합물 1 및/또는 화합물 1-A와 이들의 결정형의 용량은 약 5 mg, 약 10 mg, 약 12.5 mg, 약 13.5 mg, 약 15 mg, 약 17.5 mg, 약 20 mg, 약 22.5 mg, 약 25 mg, 약 27 mg, 약 30 mg, 약 40 mg, 약 50 mg, 약 60 mg, 약 70 mg, 약 80 mg, 약 90 mg, 약 100 mg, 약 125 mg, 약 150mg, 또는 약 200 mg보다 클 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 화합물 1 및/또는 화합물 1-A와 이들의 결정형의 용량은 약 5 mg, 약 10 mg, 약 12.5 mg, 약 13.5 mg, 약 15 mg, 약 17.5 mg, 약 20 mg, 약 22.5 mg, 약 25 mg, 약 27 mg, 약 30 mg, 약 40 mg, 약 50 mg, 약 60 mg, 약 70 mg, 약 80 mg, 약 90 mg, 약 100 mg, 약 125 mg, 약 150mg, 또는 약 200 mg보다 작을 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 화합물 1 및/또는 화합물 1-A와 이들의 결정형의 용량은 약 5 mg, 약 10 mg, 약 12.5 mg, 약 13.5 mg, 약 15 mg, 약 17.5 mg, 약 20 mg, 약 22.5 mg, 약 25 mg, 약 27 mg, 약 30 mg, 약 40 mg, 약 50 mg, 약 60 mg, 약 70 mg, 약 80 mg, 약 90 mg, 약 100 mg, 약 125 mg, 약 150mg, 약 200 mg, 약 225 mg, 약 250 mg, 약 275 mg, 또는 약 300 mg일 수 있다.

[0158] 본 명세서에 기술된 화합물 1 및/또는 화합물 1-A와 이들의 결정형은 또한 전신 순환(systemic circulation) 외부로의 전달을 위한 제형에 혼입(incorporated)될 수 있다. 이러한 제형에는 장용 코팅된 캡슐(enteric-coated capsules), 정제(tablets), 소프트젤(soft-gels), 분무 건조 분말(spray dried powders), 고분자 매트릭스(polymer matrices), 하이드로겔(hydrogels), 장용 코팅된 고체, 결정성 고체, 비정질 고체, 유리질 고체(glassy solids), 코팅된 미세화 입자(coated micronized particles), 액체, 분무된 액체(nebulized liquids), 에어로졸 또는 마이크로캡슐(microcapsules)이 포함될 수 있다.

[0159] 투여 방법

[0160] 상기 기술된 조성물은 예를 들어 주사(예: 피하, 근육내, 복강내, 정맥내 또는 동맥내); 국소(예: 크림, 로션 또는 패치); 경구(예: 정제, 용해된 액체, 경구 현탁액, 협막 필름(buccal film) 또는 구강 세정제); 비강(예: 비강 에어로졸, 분말 또는 스프레이; 또는 안구(예: 점안액)와 같은 적절한 투여 경로를 통해 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 조성물은 하루에 1회, 2회, 3회, 또는 4회 투여될 수 있다. 다른 실시형태에서, 조성물은 일주일에 1회, 2회, 또는 3회 투여될 수 있다. 다른 실시형태에서, 조성물은 2일에 한 번, 3일에 한 번 또는 4일에 한 번 투여된다. 다른 실시형태에서, 조성물은 2주에 한 번, 3주에 한 번 또는 4주에 한 번 투여된다. 다른 실시형태에서, 조성물은 한 달에 한 번 또는 두 번 투여된다.

[0161] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 화합물 1 및/또는 화합물 1-A와 이들의 결정형은 하나 이상의 제2 약학 제제와 동시에(simultaneously) 투여될 수 있다. 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 화합물 1 및/또는 화합물 1-A와 이들의 결정형은 하나 이상의 제2 약학 제제와 순차적으로(sequentially) 투여될 수 있다.

[0162] 치료 방법

[0163] 본 개시의 방법 및 조성물에 따른 일부 실시형태는 본 명세서에 기술된 화합물 1 및/또는 화합물 1-A와 이들의 결정형의 유효량을 이를 필요로 하는 피험체에게 투여하는 것을 포함하는, 피험체의 하나 이상의 지방간 질환 또는 장애를 예방, 치료 또는 개선하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 상기 질병 또는 장애는 지방간 질환일 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 지방간 질환은 지방증일 수 있다. 다른 실시형태에서, 상기 지방간 질환은 비알코올성 지방간 질환일 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 지방간 질환은 비알코올성 지방간염(NASH)일 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 피험체는 상기 언급된 지방간 질환 중 두 가지 이상을 가질 수 있다.

[0164] 본 개시의 방법 및 조성물에 따른 일부 실시형태는 본 명세서에 기술된 화합물 1 및/또는 화합물 1-A와 이들의 결정형의 유효량을 이를 필요로 하는 피험체에게 투여하는 것을 포함하는, 세포외 기질 단백질의 침착을 감소시키거나 예방하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 상기 세포외 기질 단백질의 침착은 상기 단백질의 비정상적 또는 과도한 침착을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 세포외 기질 단백질은 콜라겐, 케라틴, 엘라스틴 또는 피브린 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 세포외 기질 단백질은 콜라겐을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 세포외 기질 단백질은 제I형 콜라겐을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 세포외 기질 단백질은 콜라겐 제Ia형을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 세포외 기질 단백질은 제III형 콜라겐을 포함할 수 있다. 본 개시의 조성물 및 방법에 따른 일부 실시형태는 본 명세서에 기술된 화합물 1 및/또는 화합물 1-A와 이들의 결정형의 유효량을 이를 필요로 하는 피험체에게 투여하는 것을 포

함하는, 섬유증 또는 그 증상이나 후유증의 치료 방법에 관한 것이다.

[0165] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 화합물 1 및/또는 화합물 1-A와 이들의 결정형과 조성물은 본 명세서에 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 피험체에게 투여하는 것을 포함하는, 피험체의 하나 이상의 질병 또는 장애를 예방, 치료 또는 개선하는 방법에 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 질병 또는 장애는 간 섬유화, 신장 섬유화, 담관 섬유화, 췌장 섬유화, 비알코올성 지방간염, 비알코올성 지방간 질환, 만성 신장병, 당뇨병성 신장병, 원발 경화성 담관염, 원발 담즙성 간경변 또는 특발성 섬유증일 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 질병 또는 장애는 비알코올성 지방간염, 비알코올성 지방간 질환, 만성 신장병, 당뇨병성 신장병, 원발 경화성 담관염(primary sclerosing cholangitis) 또는 원발 담즙성 간경변(primary biliary cirrhosis)일 수 있다.

[0166] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 화합물 1 및/또는 화합물 1-A의 결정형을 포함하는 화합물 및 조성물은 섬유증 또는 염증에서 발생하는 다양한 병태, 특히 비정상적인 콜라겐 침착과 관련된 병태를 치료하는 데 사용될 수 있다. 예시적인 병태에는 당원병 제III형(GSD III), 당원병 제VI형(GSD VI), 당원병 제IX형(GSD IX), 비알코올성 지방간염(NASH), 간경변, 간염, 경피증, 알코올성 지방간 질환, 죽상동맥경화증, 천식, 심장 섬유증, 장기 이식 섬유증, 근육 섬유증, 췌장 섬유증, 골수 섬유증, 간 섬유증, 간 및 담낭의 간경변, 비장 섬유증, 폐 섬유증, 특발성 폐 섬유증, 미만성 실질성 폐질환, 특발성 간질성 섬유증, 미만성 간질성 섬유증, 간질성 폐렴, 박리성 간질성 폐렴, 호흡기 세기관지염, 간질성 폐질환, 만성 간질성 폐질환, 급성 간질성 폐렴, 과민성 폐렴, 비특이성 간질성 폐렴(nonspecific interstitial pneumonia), 특발성 기질화 폐렴, 림프구성 간질성 폐렴, 진폐증, 규폐증, 폐기종, 간질성 섬유증, 유육종증, 종격동 섬유증, 심장 섬유증, 심방 섬유증, 심내막 섬유증, 신장 섬유증, 만성 신장병, 제II형 당뇨병, 황반변성, 켈로이드 병변, 비후성 흉터, 신장성 전신 섬유증, 주사 섬유증, 수술 합병증, 섬유성 만성 이식편 혈관병증 및/또는 이식된 장기의 만성 거부반응, 허혈 재관류 손상과 관련된 섬유증, 정관절제술 후 통증 증후군, 류마티스 관절염과 관련된 섬유증, 관절 섬유증, 듀퓨트렌 병, 피부근염-다발근염, 혼합 결합조직병, 구강의 섬유성 증식성 병변, 섬유화성 장 협착, 크론병, 신경교 흉터, 연수막 섬유증, 수막염, 전신성 홍반성 루푸스, 방사선 노출로 인한 섬유증, 유방 낭종 파열로 인한 섬유증, 골수 섬유증, 후복막 섬유증, 진행성 거대 섬유증 또는 이들의 증상이나 후유증, 또는 콜라겐과 같은 세포외 기질 성분의 과도한 침착을 초래하는 기타 질병이나 병태가 포함된다.

[0167] 본 개시의 일부 실시형태는 섬유화 병태(fibrotic condition)의 치료, 개선 또는 예방을 위한 방법을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 섬유화 병태는 다른 병태에 이차적일 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 섬유화 병태 또는 일차 병태는 추가로 피험체의 신체의 장기, 조직, 공간 영역(spatial region) 또는 체액 연결 영역(fluid-connected area)의 만성 염증을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 염증은 하나 이상의 TGF-베타 의존성 신호 전달 경로의 활성화를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 TGF-β의존성 신호 전달 경로는 T3 또는 T4에 반응하는 하나 이상의 요소를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 섬유화 병태는 콜라겐, 케라틴 또는 엘라스틴 중 하나 이상의 비정상적 또는 과도한 침착을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 섬유화 병태는 콜라겐의 비정상적 또는 과도한 침착을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 섬유화 병태는 제I형 콜라겐의 비정상적 또는 과도한 침착을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 섬유화 병태는 콜라겐 제Ia형의 비정상적 또는 과도한 침착을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 섬유화 병태는 제III형 콜라겐의 비정상적 또는 과도한 침착을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서 상기 섬유화 병태는 당원병 제III형(GSD III), 당원병 제VI형(GSD VI), 당원병 제IX형(GSD IX), 비알코올성 지방간염(NASH), 간경변, 간염, 경피증, 알코올성 지방간 질환, 죽상동맥경화증, 천식, 심장 섬유증, 장기 이식 섬유증, 근육 섬유증, 췌장 섬유증, 골수 섬유증, 간 섬유증, 간 및 담낭의 간경변, 비장 섬유증, 경피증, 폐 섬유증, 특발성 폐 섬유증, 미만성 실질성 폐질환, 특발성 간질성 섬유증, 미만성 간질성 섬유증, 간질성 폐렴, 박리성 간질성 폐렴, 호흡기 세기관지염, 간질성 폐질환, 만성 간질성 폐질환, 급성 간질성 폐렴, 과민성 폐렴, 비특이성 간질성 폐렴, 특발성 기질화 폐렴, 림프구성 간질성 폐렴, 진폐증, 규폐증, 폐기종, 간질성 섬유증, 유육종증, 종격동 섬유증, 심장 섬유증, 심방 섬유증, 심내막 섬유증, 신장 섬유증, 만성 신장병, 제II형 당뇨병, 황반변성, 켈로이드 병변, 비후성 흉터, 신장성 전신 섬유증, 주사 섬유증, 수술 합병증, 섬유성 만성 이식편 혈관병증 및/또는 이식된 장기의 만성 거부반응, 허혈 재관류 손상과 관련된 섬유증, 정관절제술 후 통증 증후군, 류마티스 관절염과 관련된 섬유증, 관절 섬유증, 듀퓨트렌 병, 피부근염-다발근염, 혼합 결합조직병, 구강의 섬유성 증식성 병변, 섬유화성 장 협착, 크론병, 신경교 흉터, 연수막 섬유증, 수막염, 전신성 홍반성 루푸스, 방사선 노출로 인한 섬유증, 유방 낭종 파열로 인한 섬유증, 골수 섬유증, 후복막 섬유증, 진행성 거대 섬유증 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 섬유화 병태는 GSD III, GSD IX, 비알코올성 지방간염, 간 및/또는 췌장의 간경변, 경피증, 특발성 폐 섬유증, 건선, 알코올성 지방간 질환, 듀퓨트렌 병 및/또는 이들의 조합 중 하나 이상을 포함할 수

있다.

[0168] 본 개시의 방법 및 조성물에 따라, 본 명세서에 기술된 화합물 1 및 화합물 1-A의 결정형은 섬유화 병태 또는 섬유증이 증상이나 후유증인 병태의 치료, 개선, 예방 또는 치유를 위해 피험체에게 투여될 수 있다. 본 명세서에 개시된 방법 및 조성물에 따라, 상기 섬유화 병태 또는 섬유증이 후유증인 병태는 추가로 만성 염증을 포함할 수 있다. 본 명세서에 개시된 방법 및 조성물에 따라, 상기 섬유화 병태 또는 섬유증이 후유증인 병태는 추가로 하나 이상의 TGF-β 의존성 신호 전달 경로(dependent signaling pathway)의 활성화를 포함할 수 있다. 본 명세서에 개시된 방법 및 조성물에 따라, 상기 섬유화 병태 또는 섬유증이 후유증인 병태는 추가로 하나 이상의 갑상선 수용체 베타(TRβ)의존성 신호 전달 경로의 활성화 및/또는 억제를 포함할 수 있다. 본 명세서에 개시된 방법 및 조성물에 따라, 상기 섬유화 병태 또는 섬유증이 후유증인 병태는 추가로 트리요오드티로닌(triiodothyronine)(T3), 티록신(thyroxine)(T4), 이들의 조합 또는 이들의 모방체(mimetics)에 반응하는 신호 전달 경로의 관여를 포함할 수 있다. 본 명세서에 개시된 방법 및 조성물에 따라, 상기 섬유화 병태 또는 섬유증이 후유증인 병태는 추가로 T3, T4, 이들의 조합 또는 이들의 모방체에 반응하는 수용체의 관여를 포함할 수 있다. 본 명세서에 개시된 방법 및 조성물에 따른 일부 실시형태에서, 상기 섬유화 병태 또는 섬유증이 후유증인 병태는 TRβ의 관여를 포함할 수 있다. 본 명세서에 개시된 방법 및 조성물에 따른 일부 실시형태에서, 상기 섬유화 병태 또는 섬유증이 후유증인 병태는 TRβ의 하나 이상의 작용제의 투여에 의해 예방, 개선 또는 치유되는 하나 이상의 병태를 포함할 수 있다. 본 명세서에 개시된 방법 및 조성물에 따른 일부 실시형태에서, 상기 섬유화 병태 또는 섬유증이 후유증인 병태는 본 명세서에 기술된 하나 이상의 화합물의 투여에 의해 예방, 개선 또는 치유되는 하나 이상의 병태를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 본 명세서에 개시된 화합물은 하나 이상의 부형제와 함께 투여(co-administered)될 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 본 명세서에 개시된 화합물은 수술적 개입(surgical intervention), 광치료(phototherapy) 또는 초음파 치료(ultrasound therapy) 전(prior to), 도중(during) 또는 후(after)에 투여될 수 있다.

[0169] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기술된 조성물 및 방법은 콜라겐 침착의 치료, 개선, 예방 또는 치유를 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 일부 실시형태에서, 상기 콜라겐 침착은 콜라겐의 비정상적 또는 과도한 침착을 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 콜라겐 침착은 제I형 콜라겐의 비정상적 또는 과도한 침착을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 콜라겐 침착은 콜라겐 제Ia형의 비정상적 또는 과도한 침착을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 콜라겐 침착은 제III형 콜라겐의 비정상적 또는 과도한 침착을 포함할 수 있다. 본 명세서에 개시된 방법 및 조성물에 따라, 상기 콜라겐 침착은 추가로 T3, T4, 이들의 조합 또는 이들의 모방체에 반응하는 수용체의 관여를 포함할 수 있다. 본 명세서에 개시된 방법 및 조성물에 따른 일부 실시형태에서, 상기 콜라겐 침착은 TRβ의 관여를 포함할 수 있다. 본 명세서에 개시된 방법 및 조성물에 따른 일부 실시형태에서, 상기 콜라겐 침착은 TRβ의 하나 이상의 작용제의 투여에 의해 예방, 개선 또는 치유될 수 있다. 본 명세서에 개시된 방법 및 조성물에 따른 일부 실시형태에서, 상기 콜라겐 침착은 화합물 1 및/또는 화합물 1-A의 하나 이상의 결정형의 투여에 의해 예방, 개선 또는 치유될 수 있다. 일부 실시형태에서, 상기 화합물 1 및 화합물 1-A의 하나 이상의 결정형은 하나 이상의 부형제와 함께 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 및/또는 화합물 1-A의 하나 이상의 결정형은 수술적 개입, 광치료 또는 초음파 치료 전, 도중 또는 후에 투여될 수 있다.

[0170] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물 1 및/또는 화합물 1-A와 이들의 결정형 또는 화합물 1 및/또는 화합물 1-A와 이들의 결정형을 포함하는 조성물의 투여는 상기 조합이 투여된 피험체에서 Col1a1, Col3a1, αSMA 및/또는 Galectin1 유전자 또는 이들의 조합이나 산물의 발현 감소를 초래한다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 및/또는 화합물 1-A의 하나 이상의 결정형의 투여는 조직학, 조직화학, 면역조직화학 또는 이와 유사한 방법에 의해 관찰 가능한 섬유증(fibrosis observable)의 정도 감소 및/또는 상기 조합이 투여된 피험체에서 제1형 콜라겐 및/또는 히드록시프롤린 또는 이들의 조합의 양, 축적 또는 분포의 감소를 초래한다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 및/또는 화합물 1-A의 하나 이상의 결정형의 투여는 총 혈청 지질, 총 혈청 콜레스테롤, 총 혈청 트리글리세리드, 총 간 지질, 총 간 콜레스테롤, 총 간 트리글리세리드 또는 이들의 조합의 감소를 초래한다.

[0171] 실시예

[0172] 추가적인 실시형태는 다음의 예시에서 더 상세히 개시되며, 이는 어떤 식으로든 청구항의 범위를 제한하려는 의도가 아니다.

[0173] <u>X-선 분말 회절(XRPD)</u>

[0174] Rigaku Smart-Lab X-선 회절 시스템은 선원(line source) X-선 빔을 사용하여 반사 브래그-브렌타노 기하학(reflection Bragg-Brentano geometry)을 위해 구성되었다. X-선 광원(source)은 40 kV 및 44 ma에서 작동되는

Cu Long Fine Focus 튜브이다. 이 광원은 높은 각도에서 좁은 선(narrow line)에서 낮은 각도에서 넓은 직사각형(broad rectangle)으로 변하는 샘플에서의 입사 빔 프로파일(incident beam profile)을 제공한다. 빔 조절 슬릿(Beam conditioning slits)은 선 X-선 광원에 사용되어 최대 빔 크기가 선을 따라(along the line) 및 선에 수직으로(normal to the line) 모두에서 10 mm 미만이 되도록 한다. 브래그-브렌타노 기하학은 수동 발산 및 수신 슬릿으로 제어되는 준초점 기하학(para-focusing geometry)이며, 샘플 자체가 광학의 초점 구성 요소 역할을 한다. 브래그-브렌타노 기하학의 고유 분해능은 부분적으로 회절계 반경과 사용된 수신 슬릿의 너비에 의해 결정된다. 일반적으로 Rigaku Smart-Lab은 0.1 ° *2θ* 이하의 피크 너비를 제공하도록 작동된다. X-선 빔의 축 발산은 입사 및 회절 빔 경로 모두에서 5.0도 솔러 슬릿(5.0-degree Soller slits)으로 제어된다.

[0175] 분말 샘플은 샘플 표면이 샘플 홀더의 기준 표면(reference surface)과 평평하고 수평을 유지하도록 가벼운 수동 압력(light manual pressure)을 사용하여 낮은 배경 Si 홀더(low background Si holder)에 준비되었다. 각 샘플은 분당 6 ° *2θ* 의 연속 스캔을 사용하여 2에서 40 ° *2θ* 까지 분석되었으며 유효 단계 크기(effective step size)는 0.02 ° *2θ* 였다.

[0176] 열중량 분석(TG)

[0177] 열중량 분석은 TA Instruments Q50 기기를 사용하여 수행되었다. 기기 저울은 M 등급 무게를 사용하여 보정되었으며 온도 보정은 알루멜(alumel)을 사용하여 수행되었다. 질소 퍼지는 저울에서 분당 ~40mL, 용광로(furnace)에서 분당 ~60mL이었다. 각 샘플은 미리 준비된 백금 팬(pre-tared platinum pan)에 넣고 20 ° C에서 350 ° C까지 분당 10 ° C의 속도로 가열되었다.

[0178] 시차 주사 열량 분석(DSC)

[0179] 시차 주사 열량 분석(DSC)은 TA Instruments Q2000 기기를 사용하여 수행되었다. 기기 온도 보정은 인듐(indium)을 사용하여 수행되었다. DSC 셀은 각 분석 중 분당 ~50 mL의 질소 퍼지 하에 유지되었다. 샘플은 표준, 크림프된, 알루미늄 팬에 넣고 25 ° C에서 350 ° C까지 분당 10 ° C의 속도로 가열되었다.

[0180] ^{1}H 핵자기 공명(NMR)

[0181] ^{1}H-NMR 스펙트럼은 Bruker Avance II 400 분광계(spectrometer)에서 획득되었다. 샘플은 DMSO-d_6에 물질을 용해시켜 준비되었다. 용액은 여과되어 이후 스펙트럼 획득을 위해 개별 5-mm NMR 튜브에 넣었다. Avance II 400에서 획득한 온도 제어(295 K) ^{1}H-NMR 스펙트럼은 400.18 MHz의 관찰 주파수로 작동하는 5-mm 저온프로브(cryoprobe)를 사용했다.

[0182] 칼 피셔(KF) 분석

[0183] 칼 피셔 분석(Karl Fischer analyses)은 Mettler-Toledo C20 Coulometric KF 적정기(titrator)를 사용하여 수행되었다. 기기는 1% 물을 함유하는 Hydranal 물 표준(Hydranal water standard)을 사용하여 보정되었다. 적정제는 Hydranal 메탄올 용액(Hydranal methanol solution)이었다. 샘플은 이중으로 분석되었다.

[0184] 동적 증기 흡착(Dynamic Vapor Sorption)(DVS)

[0185] DVS 분석은 TA Instruments Q5000 동적 증기 흡착 분석기(Dynamic Vapor Sorption analyzer)를 사용하여 수행되었다. 기기는 표준 무게와 습도에 대한 브롬화 나트륨 표준으로 보정되었다. 대략 10-25 mg의 샘플이 분석을 위해 금속 코팅된 석영 팬(metalcoated quartz pan)에 로드되었다. 샘플은 25 ° C에서 최대 평형 시간(maximum equilibration time) 1시간 으로 10% 상대 습도(RH) 단계로 5%에서 95% 상대 습도(RH)(흡착 사이클) 및 95%에서 5% RH(탈착 사이클)으로 분석되었다. 한 단계에서 다음 단계로의 이동은 0.01% 중량 변화의 평형 기준을 만족시킨 후에 발생하거나, 평형 기준이 충족되지 않은 경우 1시간 후에 발생했다. 중량 변화 백분율 값은 Microsoft Excel®을 사용하여 계산되었다.

[0186] 실시예 1: 화합물 1의 다형체 스크리닝 실험

[0187] 화합물 1에 대한 다형체 스크리닝 실험(Polymorph screen experiment)은 다양한 용매를 사용하여 다양한 조건에서 수행되었다. 화합물 1의 다형체 형태(polymorphic form)를 제조하기 위해 다음 결정화 방법 중 하나가 사용되었다.

[0188] 냉각 실험: 대략 20 mg의 화합물 1을 지정된 온도에서 최소한의 용매에 용해시켰다. 용해도가 매우 높은 경우, 너무 많은 물질 사용을 방지하기 위해 반용매가 사용되었다. 그런 다음 용액을 상온(room temperature)으로 냉

각시켰다. 1일 이내에 고체가 관찰되지 않으면 샘플을 냉장고(2 - 8 ° C)로 옮겼다. 냉장고에서 1-2일 동안 고체가 관찰되지 않으면 샘플을 냉동고(-25 ~ -10 ° C)로 옮겼다. 냉동고에서 며칠 동안 고체가 관찰되지 않으면 샘플을 꺼내 주변 온도에서 증발시켰다.

[0189] 증발 실험: 대략 20 mg의 화합물 1을 상온에서 유리 바이알(glass vial)에서 최소한의 용매에 용해시켰다. 바이알은 주변 온도(ambient temperature)의 흄 후드(fume hood)에서 뚜껑을 덮지 않은 채 증발시켰다.

[0190] 분쇄 실험: 대략 20mg의 화합물 1을 스테인리스 스틸 볼이 있는 PEEK 분쇄 컵(grinding cup)에 넣었다. 분쇄 컵의 부피는 대략 2 mL였다. 일부 경우에는 용매(10 μL)를 첨가했다. 컵을 Retsch 밀(Retsch mill)에 100% 파워로 20분 동안 놓았다. 결과 고체(resulting solid)는 XRPD로 분석되었다.

[0191] 급속 침전(Flash Precipitation): 대략 20 mg의 화합물 1을 유리 바이알에서 지정된 온도의 최소한의 용매에 용해시켰다. 그런 다음 대략 5-10 부피의 차가운 반용매(냉장고 또는 냉동고에서)를 바이알에 첨가했다. 고체가 형성되지 않으면 샘플을 며칠 동안 냉동고(-25 ~ -10 ° C)에 넣었다. 냉동고에서 고체가 형성되지 않으면 샘플을 꺼내 주위(ambient)에서 증발하도록 하였다.

[0192] 반용매 침전: 대략 20 mg의 화합물 1을 지정된 온도의 최소한의 용매에 용해시켰다. 그런 다음 탁한 용액(turbid solution)이 형성될 때까지 반용매를 천천히 첨가했다. 용액을 밤새 스터링시켰다. 다음 날 고체가 형성되지 않으면 추가 반용매를 첨가했다. 이를 고체가 침전되거나 대략 5-10 부피의 반용매가 첨가될 때까지 매일 반복했다. 고체가 형성되지 않으면 샘플을 며칠 동안 냉동고(-25 ~ -10 ° C)에 넣었다. 냉동고에서 고체가 형성되지 않으면 샘플을 꺼내 주위(ambient)에서 증발하도록 하였다.

[0193] 슬러리: 대략 20 mg의 화합물 1을 바이알에 넣고 고체가 모두 용해되지 않도록 용매를 첨가했다. 그런 다음 슬러리를 지정된 온도에서 자기적으로 스터링시켰다. 고체는 진공 여과로 회수되었다.

[0194] 다형체 스크리닝 실험의 결과는 표 1에 제공되어 있다.

[0195] 표 1 - 화합물 1의 다형체 스크리닝

방법	용매[a]	조건[b]	XRPD 패턴[c]
냉각	Acetone	hex AS, 50 ° C to -15 ° C; E	D
	CAN	50 ° C to -15 ° C; E	A
	1,4-dioxane	50 ° C to -1 5° C; E	D + NC
	DMF	tol AS, 50 ° C to -15 ° C; E	F + NC
	EtOH	hex AS, 50 ° C to -15 ° C; E	A + D
	EtOAc	hex AS, 50 ° C to -15 ° C; E	A
	Et_2O	50 ° C to -15 ° C	A + pks
	MeOH	tol AS, 50 ° C to -15 ° C; E	A+C+pks
	MEK	hex AS, 50 ° C to -15 ° C	A + D
	2-MeTHF	hex AS, 50 ° C to -15 ° C; E	D + A
	2-PrOH	hex AS, 50 ° C to -15 ° C; E	D + A (min)
	THF	hex AS, 50 ° C to -15 ° C	D
	acetone/water (95/5)	hex AS, 50 ° C to -15 ° C; E	disorder
	ACN/water (95/5)	tol AS, 50 ° C to -15 ° C	E + NC
	EtOH/water (95/5)	50 ° C to -15 ° C; E	D
	MeOH/water (95/5)	tol AS, 50 ° C to -15 ° C; E	C (LC)
	2-PrOH/water (95/5)	50 ° C to -15 ° C; E	B + E
	THF/water (95/5)	hex AS, 50 ° C to -15 ° C; E	D + NC
증발	acetone	open vial, RT	C (LC)
	ACN	open vial, RT	C (LC)
	1,4-dioxane	open vial, RT	C (LC)
	DMF	open vial, RT	F
	EtOH	open vial, RT	C (LC)
	EtOAc	open vial, RT	A+C+ 3,5pk
	Et_2O	open vial, RT	A+C+ 3,5pk
	MeOH	open vial, RT	C (LC)
	MEK	open vial, RT	A+C+ 3,5pk

[0196]

방법	용매[a]	조건[b]	XRPD 패턴[c]
	2-MeTHF	open vial, RT	A+C
	2-PrOH	open vial, RT	C
	THF	open vial, RT	NC+C
	acetone/water (95/5)	open vial, RT	C (LC)
	ACN/water (95/5)	open vial, RT	C (LC)
	EtOH/water (95/5)	open vial, RT	NC+C
	MeOH/water (95/5)	open vial, RT	NC+C
	2-PrOH/water (95/5)	open vial, RT	C
	THF/water (95/5)	open vial, RT	NC+pks

a. ACN = 아세토니트릴; AS = 반용매; DMF = 디메틸포름아미드; EtOH = 에탄올; EtOAc = 에틸 아세테이트; Et_2O = 디에틸 에테르; hex = 헥산; MeOH = 메탄올; MEK = 메틸 에틸 케톤; 2-MeTHF = 2-메틸 테트라히드로푸란; 2-PrOH = 2-프로판올; THF = 테트라히드로푸란; tol = 톨루엔

b. AS = 반용매; E = 증발; RH = 상대 습도; RT = 상온

c. LC = 낮은 결정성; NC = 비결정성; pk = 미확인 피크(unidentified peak)

[0197]

[0198] 표 1 (계속) - 화합물 1의 다형체 스크리닝

방법	용매[a]	조건[b]	XRPD 패턴[c]
분쇄	acetone	RT, ~20 mins	A
	ACN	RT, ~20 mins	A
	EtOH	RT, ~20 mins	A
	EtOAc	RT, ~20 mins	A
	MeOH	RT, ~20 mins	A
	MEK	RT, ~20 mins	A
	2-PrOH	RT, ~20 mins	B + NC
	THF	RT, ~20 mins	A
	water	RT, ~20 mins	A
	none	RT, ~20 mins	A (LC)
급속 침전	acetone	hex AS, 60 ° C to -15 ° C	A
		water AS, 60° C to 5° C; E	disorder
	ACN	tol AS, 60 ° C to -15 ° C; E	A
	dioxane	hex AS, 60 ° C to -15 ° C	A + NC
	DMF	tol AS, 60 ° C to -15 ° C	NC + pk
	EtOH	hex AS, 60 ° C to -15 ° C; E	E + NC
		water AS, 60 ° C to 5 ° C	C + pks
	EtOAc	hex AS, 60 ° C to -15 ° C	A
	MeOH	tol AS, 60 ° C to -15 ° C	E + pks
		water AS, 60 ° C to 5 ° C; E	disorder
	MEK	hex AS, 60 ° C to -15 ° C	A

[0199]

방법	용매[a]	조건[b]	XRPD 패턴[c]
	2-MeTHF	hex AS, 60 ° C to -15 ° C	A + E
	2-PrOH	hex AS, 60 ° C to -15° C; E	E + NC
		water AS, 60 ° C to 5° C; E	disorder
	THF	hex AS, 60 ° C to -15° C	NC + pk
		water AS, 60 ° C to 5 ° C	D
반용매 침전	acetone	DCM AS, RT to -15 ° C; E	A + E
		hex AS, RT	A
		water AS, RT to 5 ° C	NC + pks
	ACN	DCM AS, RT to -15 ° C; E	NC + pks
		tol AS, RT to -15 ° C; E	A + D
		water AS, RT to 5 ° C	NC + pks
	dioxane	DCM AS, RT to -15 ° C; E	A + NC
		hex AS, RT to -15 ° C; E	NC + pks
		tol AS, RT to -15 ° C	A
		water AS, RT to 5 ° C; E	disorder

a. ACN = 아세토니트릴; AS = 반용매; DMF = 디메틸포름아미드; EtOH = 에탄올; EtOAc = 에틸 아세테이트; Et_2O = 디에틸 에테르; hex = 헥산; MeOH = 메탄올; MEK = 메틸 에틸 케톤; 2-MeTHF = 2-메틸 테트라히드로푸란; 2-PrOH = 2-프로판올; THF = 테트라히드로푸란; tol = 톨루엔

b. AS = 반용매; E = 증발; RH = 상대 습도; RT = 상온

c. LC = 낮은 결정성; NC = 비결정성; pk = 미확인 피크

[0200]

[0201] 표 1 (계속) - 화합물 1의 다형체 스크리닝

방법	용매[a]	조건[b]	XRPD 패턴[c]
반용매 침전	EtOH	hex AS, RT to -15 ° C	disorder
		water AS, RT to 5 ° C	NC + pks
	EtOAc	hex AS, RT	A
	Et_2O	DCM AS, RT to -15 ° C; E	E + NC
		hex AS, RT	A
	MeOH	DCM AS, RT to -15 ° C; E	E + NC
		tol AS, RT to -15 ° C; E	disorder
		water AS, RT	C (LC)
	MEK	DCM AS, RT to -15 ° C; E	E + NC
		hex AS, RT	A
		tol AS, RT to -15 ° C; E	A
	2-PrOH	DCM AS, RT to -15 ° C; E	disorder
		hex AS, RT to -15 ° C	NC + pk
		tol AS, RT to -15 ° C; E	disorder
		water AS, RT to 5 ° C	disorder
	THF	DCM AS, RT to -15 ° C; E	D + NC
		hex AS, RT	D
		tol AS, RT to -15 ° C; E	NC + pks
		water AS, RT to 5 ° C	disorder
슬러리	DCM	40° C, 6 days	A
	water	40° C, 6 days	A

[0202]

방법	용매[a]	조건[b]	XRPD 패턴[c]
회전 증발 (rotovap)	acetone	50° C bath; vac. desic.	A
	MeOH	50° C bath; vac. desic.; hex AS, air purge	A + NC
	THF	50° C bath; vac. desic.; hex AS, air purge	A + NC
열/습도	water vapor	RT, 59% RH, 7 days	A
		RT, 75% RH, 7 days	A
		RT, 97% RH, 7 days	A
		40° C, 75% RH, 7 days	A
	none	RT, 0% RH, 7 days	A
동결 건조	1,4-dioxane	LY, dry ice freeze, RT	NC + pks

a. ACN = 아세토니트릴; AS = 반용매; DMF = 디메틸포름아미드; EtOH = 에탄올; EtOAc = 에틸 아세테이트; Et_2O = 디에틸 에테르; hex = 헥산; MeOH = 메탄올. MEK = 메틸 에틸 케톤; 2-MeTHF = 2-메틸 테트라히드로푸란; 2-PrOH = 2-프로판올; THF = 테트라히드로푸란; tol = 톨루엔

b. AS = 반용매; E = 증발; RH = 상대 습도; RT = 상온

c. LC = 낮은 결정성; NC = 비결정성; pk = 미확인 피크

[0203]

[0204] 실시예 2: 화합물 1의 경쟁적 슬러리 실험(Competitive Slurry Experiment)

[0205] 화합물 1의 형태 A로 용액(~2 mL)을 포화시켰다. 포화되면 원심분리하고 모액(mother liquors)을 형태 A, C, D 및 E의 동일한 양(각각 대략 10 mg)을 함유하는 HPLC 바이알로 옮겼다. 그 후 샘플을 지정된 온도에서 3일 동안 자기적으로 스터링하였다. 고체는 진공 여과로 수집되었다. 이러한 슬러리의 결과는 아래 표 2에 제시되어 있다. 모든 실험에서 형태 A가 얻어졌으며, 이는 형태 A가 시험된 조건에서 가장 안정한 형태임을 나타낸다.

[0206] 표 2 - 화학식 (I) 화합물의 결정형의 상호 전환 연구(Interconversion Studies)

시작 물질 결정형	용매 시스템	조건	XRPD 결과
A, C, D, E	1:1 ethyl acetate:hexane	60 ° C, 3 days	Form A
	2:1 ethyl acetate:hexane	25 ° C, 3 days	Form A
	1:1 ethyl acetate:hexane	2 ° C, 3 days	Form A
	Dry EtOAc	Room temp, 3 days	Form A
	water	Room temp, 3 days	Form A

[0207]

[0208] 실시예 3: 화합물 1-A의 다형체 스크리닝 실험

[0209] (2-메틸아미니오)에탄올((2-methylaminio)ethanol)("데아놀(deanol)") 염의 다형체 스크리닝 실험은 화합물 1과 데아놀을 다양한 용매와 다양한 조건에서 결합하여 수행되었다. 아래에 표시된 대로 여러 다형체가 제조되었다. 모든 결정성 염은 화합물 1:데아놀의 1:1 화학량론(stoichiometry)을 나타냈다. 결과는 아래 표 3에 제공되어 있다.

[0210] 표 3 - 화합물 1-A의 다형체 스크리닝

용매	조건[a]	XRPD 패턴[b]
Acetone	20 mg의 화합물 1을 0.5 mL의 아세톤에 용해, 1 몰 당량의 데아놀이 들어있는 바이알에 용액 첨가, 초음파 처리; 많은 고체(much solid), RT에서 3일간 스터링.	Form 1
	15 mg의 화합물 1, 1 몰 당량(molar equivalent)의 데아놀, 및 1mL 아세톤 결합, 25 μL의 물 첨가, 초음파 처리; 많은 고체,RT에서 2일간 스터링	Form 3
Acetonitrile (ACN)	20 mg의 화합물 1을 2.5 mL의 ACN에 용해, 1 몰 당량의 데아놀이 들어있는 바이알에 용액 첨가, 초음파 처리; 많은 고체, RT에서 3일간 스터링.	Form 4
	70 ° C 오븐에 1일 배치	Form 4
1,4-Dioxane	20 mg의 화합물 1을 0.5 mL의 디옥산에 용해, 1 몰 당량의 데아놀이 들어있는 바이알에 용액 첨가, 초음파 처리; 많은 고체, RT에서 3일간 스터링.	Form 1
Ethanol (EtOH)	433 mg의 화합물 1을 바이알에 넣음. 3 mL의 EtOH에 미리 용해된 1 몰 당량의 데아놀 첨가, 초음파 처리; 투명, 고체가 형성될 때까지 부분 증발시킨 후 RT에서 밤새 스터링, 여과로 고체 회수	Form 3
	20mg의 화합물 1을 0.5 mL의 EtOH에 용해, 1 몰 당량의	Form 3

[0211]

용매	조건[a]	XRPD 패턴[b]
	데아놀이 들어있는 바이알에 용액 첨가, 초음파 처리; 많은 고체, RT에서 스터링; 2시간 후 고체 없음,뚜껑 덮지 않고 RT에서 증발 허용	
	20mg의 화합물 1을 0.5 mL의 EtOH에 용해, 1 몰 당량의 데아놀이 들어있는 바이알에 용액 첨가, 초음파 처리; 투명 용액, 약 6mL의 디클로로메탄 첨가, 투명, 냉동고에 넣음, 1일 후 고체	Form 3

[0212]

[0213] 표 2 (계속) - 화합물 1-A의 다형체 스크리닝

용매	조건[a]	XRPD 패턴[b]
Ethanol (EtOH)	15mg의 화합물 1과 1 당량(equ)의 데아놀을 60 ° C에서 0.25mL EtOH에 용해. RT에서 2 ° C로 냉각; 투명 필름. RT에서 증발 허용; 투명 필름. 40 ° C/75% RH 챔버에 1일 배치	Form 3
	15mg의 화합물 1과 1 당량의 데아놀을 0.75mL EtOH에 용해. IPrOAc를 한 방울씩 첨가; 2mL 후 탁해짐. -15 ° C에 배치. 1일 후 고체	Form 3
	36mg의 화합물 1과 1 당량의 데아놀을 60 ° C에서 0.6mL EtOH에 용해. 헥산을 한 방울씩 첨가; 1/2mL 후 탁해짐. RT로 냉각, 많은 고체. RT에서 2일간 스터링	Form 1
Ethyl Acetate (EtOAc)	20mg의 화합물 1을 0.5 mL의 EtOAc에 용해. 1 몰 당량의 데아놀이 들어있는 바이알에 용액 첨가. 초음파 처리; 많은 고체. RT에서 3일간 스터링.	Form 4 (LC)
	70 ° C 오븐에 1일 배치	Form 4
Ethyl Ether (Et_2O)	20mg의 화합물 1을 1 mL의 Et_2O에 용해. 1 몰 당량의 데아놀이 들어있는 바이알에 용액 첨가. 초음파 처리; 많은 고체. RT에서 3일간 스터링.	Form 1 + NC

[0214]

[0215]

용매	조건[a]	XRPD 패턴[b]
Isopropyl Acetate (IPrOAc)	20 mg의 화합물 1을 0.5 mL의 IPrOAc에 용해. 1 몰 당량의 데아놀이 들어있는 바이알에 용액 첨가. 초음파 처리; 많은 고체. RT에서 3일간 스터링.	Form 3
Methanol (MeOH)	20mg의 화합물 1을 0.5 mL의 MeOH에 용해. 1 몰 당량의 데아놀이 들어있는 바이알에 용액 첨가. 초음파 처리; 투명 용액. 탁해질 때까지 Et_2O 첨가, 약 3mL. RT에서 3일간 스터링.	Form 1 (LC)
	20mg의 화합물 1을 0.5 mL의 MeOH에 용해. 1 몰 당량의 데아놀이 들어있는 바이알에 용액 첨가. 초음파 처리; 투명 용액. 증발 허용; 투명 유리. 70 ° C 오븐에 1일 배치; 변화 없음. 주걱으로 유리 부수고 70 ° C 오븐에 1일 더 배치; 투명 유리	-
	15mg의 화합물 1과 1 당량의 데아놀을 0.25mL MeOH에 용해. 톨루엔을 탁해질 때까지 한 방울씩 첨가; 2mL. RT에서 -15 ° C로 냉각. 1일 후 고체	Form 3 + NC

[0216] 표 3 (계속) - 화합물 1-A의 다형체 스크리닝

용매	조건[a]	XRPD 패턴[b]
Methyl Ethyl Ketone (MEK)	20mg의 화합물 1을 0.5 mL의 MEK에 용해, 1 몰 당량의 데아놀이 들어있는 바이알에 용액 첨가, 초음파 처리; 많은 고체, RT에서 3일간 스터링.	Form 1 (LC)
1-Propanol (1-PrOH)	20mg의 화합물 1을 0.5 mL의 1-PrOH에 용해, 1 몰 당량의 데아놀이 들어있는 바이알에 용액 첨가, 초음파 처리; 많은 고체, RT에서 3일간 스터링.	Form 3
2-Propanol (2-PrOH)	20mg의 화합물 1을 0.5 mL의 2-PrOH에 용해, 1 몰 당량의 데아놀이 들어있는 바이알에 용액 첨가, 초음파 처리; 많은 고체, RT에서 3일간 스터링.	Form 1
Tetrahydrofuran (THF)	20 mg의 화합물 1을 0.5 mL의 THF에 용해, 1 몰 당량의 데아놀이 들어있는 바이알에 용액 첨가, 초음파 처리; 많은 고체, RT에서 3일간 스터링.	Form 1
Water	20 mg의 화합물 1을 1mL의 물에 용해된 1 몰 당량의 데아놀이 들어있는 바이알에 첨가; 용해됨, RT에서 증발 허용.	Form 3

a. RH = 상대 습도; RT = 상온; SP = 초음파 프로브(sonic probe)
b. LC = 낮은 결정성; NC = 비결정성; pk = 피크

[0217]

[0218] 실시예 4: 화합물 1-A의 다형체 스크리닝 실험

[0219] 화합물 1-A 형태 3을 다양한 용매와 다양한 조건에서 혼합하였다. 형태 1, 2, 및 3의 세 가지 다형체가 확인되었다. 모든 결정성 염은 화합물 1:데아놀의 1:1 화학량론을 나타냈다.

[0220] 표 4 - 화학식 (I) 화합물의 다형체 스크리닝

용매	조건[a]	XRPD 패턴[b]
acetone/MeOH	SL, RT, 1 day; 55° C, 2 days	Form 1 (LC)
ACN/MeOH	SL, RT, 1 day; 55° C, 2 days	Form 1 (LC)
DCM/MeOH	SL, RT, 1 day; 8° C, 2 days	Form 3
Dioxane	C, 65° C to -15° C; no solid. E, RT	Form 3 (single crystals)
EtOH	E, RT	Form 3 (PO) (single crystals)
EtOAc/MeOH	SL, RT, 1 day; 55° C, 2 days	Form 1 (LC)
MeOH	SE, RT (oil); air-dried (glassy)	NC
2-propanol	C, 65° C to -15° C; no solid. E, RT	Form 3 (single crystals)
THF	C, 65° C to -15° C; no solid E, RT	Form 1 + min Form 3
toluene/MeOH	SL, RT, 1 day; 8° C, 2 days	Form 3
n/a	형태 3(form 3) 20 mg을 TG에서 120 ° C로 가열하고 3분간 유지. 결과 고체를 XRPD로 분석	Form 3 + pks
	Sample left at RT, 12 hours (30% RH)	Form 3

a. C = 냉각; E = 증발; RH = 상대 습도; RT = 상온; SL = 슬러리

b. LC = 낮은 결정성; NC = 비결정성; pk = 피크, PO = 선호 방향(preferred orientation)

[0221]

[0222] 실시예 5: 화합물 1-A의 형태 3 제조

[0223] 500 mL 삼각 플라스크에 화합물 1(16.089 g)과 아세톤(2.5% 물 함유) 40 mL를 첨가하였다. 고체가 용해될 때까지 혼합물을 상온에서 자기적으로 스터링하였다. 별도의 플라스크에서 2-(디메틸아미노)에탄올(2-(dimethylamino)ethanol)("데아놀(deanol)"; 1.05 당량, 3.650 g)을 아세톤(2.5% 물 함유) 10 mL에 용해시켰다. 데아놀 용액을 10분에 걸쳐 화합물 1 용액에 첨가하였다. 약 2 mL가 첨가된 후 고체가 침전되기 시작하여 진한 슬러리(thick slurry)가 형성되었다. 추가로 아세톤(2.5% 물 함유) 150 mL를 화합물 1 슬러리에 첨가하여 플라스크의 총 용매량을 200 mL로 만들었다. 슬러리를 상온에서 밤새 자기적으로 스터링하였다. 그 후 슬러리를 Whatman 여과지를 통해 진공 여과하였다. 회수된 백색 고체를 무게 측정 용지 위에 놓고 주걱(spatula)으로 부수어 2일 동안 공기 건조시켰다. 화합물 1 데아놀 염(즉, 화합물 1-A)(18.817 g, 93% 수율)을 회수하였다.

[0224] 실시예 6: 결정성 샘플의 특성 분석

[0225] 결정성 고체 형태는 XRPD, 열중량 분석(TG), DSC 및/또는 용액 NMR의 조합으로 특성화되었다.

[0226] 화합물 1의 결정형 A

[0227] 결정형 A의 XRPD 결과(도 1)는 양호한 결정성을 보여준다. 시차 주사 열량법을 사용하여 대략 161 ° C에서 융점이 관찰되었다(도 2). 결정형 A는 동적 증기 흡착/탈착 분석에서 중간 정도의 흡습성을 나타냈다(도 3).

[0228] 화합물 1의 결정형 A에 대한 XRPD 측정이 수행되었다. 관찰된 피크는 표 5에 나와 있다. 두드러진 피크는 표 6에 나열되어 있다.

[0229] 표 5 - 결정형 A의 관찰된 피크

회절각 º2Θ (deg)	*d* space (Å)	강도 (%)
5.1	17.4	93.4
7.4	11.9	10.6
10.1	8.8	4.2
12.1	7.3	7.5
12.9	6.8	3.1
14.7	6.0	0.6
16.4	5.4	100.0
16.5	5.4	12.6
17.3	5.1	18.2
18.5	4.8	7.8
19.2	4.6	2.3
19.5	4.5	3.4
20.0	4.4	0.4
20.5	4.3	5.0
21.0	4.2	5.1
21.4	4.2	9.0
21.7	4.1	16.5
22.1	4.0	10.4
22.3	4.0	1.7
22.6	3.9	2.5

[0230]

회절각 º2Θ (deg)	*d* space (Å)	강도 (%)
23.8	3.7	6.9
24.1	3.7	19.6
25.5	3.5	17.5
25.9	3.4	9.6
26.4	3.4	0.4
26.6	3.3	8.6
27.7	3.2	8.3
28.4	3.1	0.4
29.2	3.1	1.3
29.8	3.0	0.6

[0231]

[0232] 표 6 - 결정형 A의 두드러진 피크

회절각 °2Θ (deg)	d space (Å)	강도 (%)
5.1	17.4	93.4
7.4	11.9	10.6
10.1	8.8	4.2
12.1	7.3	7.5
16.4	5.4	100.0
17.3	5.1	18.2
18.5	4.8	7.8

[0233]

회절각 °2Θ (deg)	d space (Å)	강도 (%)
20.5	4.3	5.0
21.0	4.2	5.1
21.4	4.2	9.0
21.7	4.1	16.5
22.1	4.0	10.4
23.8	3.7	6.9
24.1	3.7	19.6
25.5	3.5	17.5
25.9	3.4	9.6

[0234]

[0235] 화합물 1의 결정형 B

[0236] 결정형 B의 XRPD 결과(도 4)는 낮은 결정성을 보여준다. 결정형 B는 IPA 분쇄 실험 중에서만 얻어졌다. 결정형 B는 이소프로필 알코올의 용매화물로 결정되었다.

[0237] 화합물 1의 결정형 B에 대한 XRPD 측정이 수행되었다. 관찰된 피크는 표 7에 나와 있다. 두드러진 피크는 표 8에 나열되어 있다.

[0238] 표 7 - 결정형 B의 관찰된 피크

회절각 °2Θ (deg)	d space (Å)	강도 (%)
4.0	21.8	12.6
7.5	11.8	45.7
7.9	11.2	9.0
8.1	10.9	47.9
10.0	8.8	32.8
13.2	6.7	6.3
15.4	5.7	23.6
15.8	5.6	6.2
16.7	5.3	100.0
17.6	5.0	4.1
18.3	4.8	28.3
18.8	4.7	11.0
19.3	4.6	1.9
20.2	4.4	24.8
20.4	4.4	7.4
21.0	4.2	21.9
21.3	4.2	7.2
21.8	4.1	5.6
22.3	4.0	23.0
22.6	3.9	10.1
23.2	3.8	8.7

[0239]

회절각 °2Θ (deg)	d space (Å)	강도 (%)
24.1	3.7	46.8
25.1	3.5	27.1
26.4	3.4	69.7
27.6	3.2	6.9
28.7	3.1	32.6
29.3	3.0	1.8

[0240]

[0241] 표 8 - 결정형 B의 두드러진 피크

회절각 °2Θ (deg)	d space (Å)	강도 (%)
7.5	11.8	45.7
8.1	10.9	47.9
10.0	8.8	32.8
15.4	5.7	23.6
16.7	5.3	100.0
18.3	4.8	28.3
18.8	4.7	11.0
20.2	4.4	24.8
21.0	4.2	21.9
22.3	4.0	23.0
22.6	3.9	10.1

[0242]

회절각 °2Θ (deg)	d space (Å)	강도 (%)
24.1	3.7	46.8
25.1	3.5	27.1
26.4	3.4	69.7

[0243]

[0244] 화합물 1의 결정형 C

[0245] 결정형 C의 XRPD 결과(도 5)는 낮은 결정성(poor crystallinity)을 보여준다. 시차 주사 열량법을 사용하여 대략 158 ° C에서 흡열이 관찰되었으며(도 6), 이는 결정의 융점을 나타낼 가능성이 있다. 결정형 C는 가열 시 비결정질로 변했다. 결정형 C는 25 ° C에서 110 ° C까지 수행된 열중량 분석에서 4.4%의 중량 손실을 나타냈다. 그러나 이 중량 손실은 용매에 기인하지 않는 것으로 밝혀졌다.

[0246] 화합물 1의 결정형 C에 대한 XRPD 측정이 수행되었다. 관찰된 피크는 표 9에 나와 있다. 두드러진 피크는 표 10에 나열되어 있다.

[0247] 표 9 - 결정형 C의 관찰된 피크

회절각 °2θ (deg)	d space (Å)	강도 (%)
4.0	21.9	100.0
8.0	11.0	18.9
11.0	8.1	57.5
11.1	8.0	4.0
12.0	7.4	26.9
13.6	6.5	5.5
14.4	6.2	83.8
14.6	6.0	67.2
15.2	5.8	7.6
17.1	5.2	31.4
18.5	4.8	87.3
19.2	4.6	18.1
21.2	4.2	17.0
21.7	4.1	13.6
24.9	3.6	11.6
25.7	3.5	54.1

[0248]

[0249] 표 10 - 결정형 C의 두드러진 피크

회절각 °2θ (deg)	d space (Å)	강도 (%)
4.0	21.9	100.0
8.0	11.0	18.9
11.0	8.1	57.5
12.0	7.4	26.9
14.4	6.2	83.8
14.6	6.0	67.2
17.1	5.2	31.4
18.5	4.8	87.3
19.2	4.6	18.1
21.2	4.2	17.0
21.7	4.1	13.6
24.9	3.6	11.6
25.7	3.5	54.1

[0250]

[0251] 화합물 1의 결정형 D

[0252] 결정형 D의 XRPD 결과(도 7)는 좋은 결정성(good crystallinity)을 보여준다. 시차 주사 열량법을 사용하여 대략 166 ° C에서 융점이 관찰되었다(도 8). 열중량 분석 결과 25 ° C에서 140 ° C까지 수행했을 때 3.875%의 중량 손실을 나타냈으며, 이는 가능한 수화물임을 나타낸다.

[0253] 화합물 1의 결정형 D에 대한 XRPD 측정이 수행되었다. 관찰된 피크는 표 11에 나와 있다. 두드러진 피크는 표 12에 나열되어 있다.

[0254] 표 11 - 결정형 D의 관찰된 피크

회절각 °2Θ (deg)	*d* space (Å)	강도 (%)
3.4	26.2	9.1
6.1	14.4	28.4
7.4	12.0	9.9
7.6	11.7	31.9
11.3	7.9	28.3
11.5	7.7	6.6
12.2	7.2	46.9
14.7	6.0	4.4
16.5	5.4	13.1
17.0	5.2	20.4
17.3	5.1	10.9
17.6	5.0	5.1
18.4	4.8	58.0
18.6	4.8	35.6
19.5	4.5	32.2
19.7	4.5	65.5
20.7	4.3	42.1
21.0	4.2	4.2
21.2	4.2	100.0
21.7	4.1	8.1

[0255]

회절각 º2Θ (deg)	*d* space (Å)	강도 (%)
22.5	3.9	19.6
23.0	3.9	5.2
23.3	3.8	7.8
24.1	3.7	1.1
24.6	3.6	1.8
25.2	3.5	4.6
25.4	3.5	5.6
26.0	3.4	24.8
26.3	3.4	11.9
26.5	3.4	3.3
26.8	3.3	10.2
27.8	3.2	2.2
28.3	3.2	7.0
28.5	3.1	3.7
28.8	3.1	1.4
29.3	3.0	7.4
29.8	3.0	3.0

[0256]

[0257] 표 12 - 결정형 D의 두드러진 피크

회절각 °2Θ (deg)	*d* space (Å)	강도 (%)
6.1	14.4	28.4
7.6	11.7	31.9
11.3	7.9	28.3
12.2	7.2	46.9
16.5	5.4	13.1
17.0	5.2	20.4
17.3	5.1	10.9
18.4	4.8	58.0
18.6	4.8	35.6
19.5	4.5	32.2
19.7	4.5	65.5
20.7	4.3	42.1
21.2	4.2	100.0
22.5	3.9	19.6
26.0	3.4	24.8
26.3	3.4	11.9

[0258]

[0259] 화합물 1의 결정형 E

[0260] 결정형 E의 XRPD 결과(도 9)는 낮은 결정성을 보여준다. 결정형 E에 대해 DSC를 통해 96 ° C와 166 ° C에서 흡열이 관찰되었다(도 10). 결정형 E는 25 ° C에서 125 ° C까지 수행된 열중량 분석에서 2.5%의 중량 손실을 나타냈지만, 이 질량 손실은 용매에 기인하지 않는다.

[0261] 화합물 1의 결정형 E에 대한 XRPD 측정이 수행되었다. 관찰된 피크는 표 13에 나와 있다. 두드러진 피크는 표 14에 나열되어 있다.

[0262] 표 13 - 결정형 E의 관찰된 피크

회절각 °2Θ (deg)	d space (Å)	강도 (%)
3.3	26.7	73.4
5.0	17.5	100.0
7.5	11.9	36.9
10.0	8.9	22.7
12.3	7.2	18.9
13.5	6.6	16.7
14.9	5.9	23.5
16.3	5.4	69.6
17.2	5.2	24.3
18.3	4.9	13.0
19.4	4.6	49.5
20.4	4.4	16.1
21.3	4.2	20.3
21.7	4.1	43.1
23.8	3.7	10.1
24.1	3.7	20.6
24.7	3.6	41.6

[0263]

회절각 °2Θ (deg)	d space (Å)	강도 (%)
25.5	3.5	27.6
26.6	3.4	52.8
27.7	3.2	9.3

[0264]

[0265] 표 14 - 결정형 E의 두드러진 피크

회절각 º2Θ (deg)	d space (Å)	강도 (%)
3.3	26.7	73.4
5.0	17.5	100.0
7.5	11.9	36.9
14.9	5.9	23.5
16.3	5.4	69.6
17.2	5.2	24.3
19.4	4.6	49.5
21.7	4.1	43.1
24.7	3.6	41.6
25.5	3.5	27.6
26.6	3.4	52.8

[0266]

[0267] 화합물 1의 결정형 F

[0268] 결정형 F의 XRPD 결과는 도 11에 나와 있다. 결정형 B는 DMF 증발 실험 중에서만 얻어졌으며 디메틸포름아미드 용매화물(dimethylformamide solvate)로 결정되었다. DSC 결과는 결정형 F에 대해 96 ° C에서 흡열을 나타낸다 (도 12).

[0269] 화합물 1의 결정형 F에 대한 XRPD 측정이 수행되었다. 관찰된 피크는 표 15에 나와 있다. 두드러진 피크는 표 6에 나열되어 있다.

[0270] 표 15 - 결정형 F의 관찰된 피크

회절각 °2Θ (deg)	d space (Å)	강도 (%)
8.3	10.6	15.5
12.7	7.0	8.0
13.8	6.4	8.1
15.5	5.7	25.4
15.6	5.7	17.2
15.9	5.6	39.3
16.7	5.3	13.4
17.0	5.2	49.2
17.3	5.1	27.3
17.9	4.9	21.5
18.6	4.8	100.0
20.8	4.3	49.4
22.0	4.0	33.1
23.0	3.9	40.4
23.6	3.8	35.6
23.8	3.7	34.1

[0271]

회절각 °2Θ (deg)	d space (Å)	강도 (%)
24.1	3.7	5.1
25.5	3.5	32.0
25.7	3.5	51.5
26.0	3.4	59.4
26.7	3.3	26.3
29.1	3.1	6.8
29.7	3.0	9.5

[0272]

[0273] 표 16 - 결정형 F의 두드러진 피크

회절각 °2Θ (deg)	d space (Å)	강도 (%)
8.3	10.6	15.5
15.5	5.7	25.4
15.6	5.7	17.2
15.9	5.6	39.3
17.0	5.2	49.2
17.3	5.1	27.3
17.9	4.9	21.5
18.6	4.8	100.0
20.8	4.3	49.4
22.0	4.0	33.1

[0274]

회절각 °2Θ (deg)	d space (Å)	강도 (%)
23.0	3.9	40.4
23.6	3.8	35.6
23.8	3.7	34.1
25.5	3.5	32.0
25.7	3.5	51.5
26.0	3.4	59.4
26.7	3.3	26.3

[0275]

[0276] 화합물 1-A의 결정형 1

[0277] 결정형 1의 XRPD 결과(도 13)는 양호한 결정성을 보여준다. 시차 주사 열량법을 사용하여 대략 139 ° C에서 융점이 관찰되었다. 결정형 A는 중간 정도의 흡습성을 나타냈으며 약 139 ° C의 융점을 가졌다.

[0278] 화합물 1-A의 결정형 1에 대한 XRPD 측정이 수행되었다. 관찰된 피크는 표 17에 나와 있다. 두드러진 피크는 표 18에 나열되어 있다.

[0279] 표 17 - 결정형 1의 관찰된 피크

회절각 °2Θ (deg)	*d* space (Å)	강도 (%)
6.1	14.5	91.4
8.4	10.6	8.9
12.0	7.4	8.2
12.2	7.2	12.8
12.7	7.0	6.3
13.3	6.7	10.6
13.6	6.5	18.3
14.0	6.3	8.4
14.4	6.1	8.6
14.9	5.9	2.9
15.9	5.6	6.9
16.5	5.4	51.8
17.0	5.2	8.2
17.3	5.1	23.0
18.3	4.9	100.0
19.3	4.6	7.8
19.9	4.5	41.5
20.2	4.4	17.1

[0280]

회절각 °2Θ (deg)	*d* space (Å)	강도 (%)
20.5	4.3	35.5
21.4	4.1	42.2
21.9	4.1	13.7
22.3	4.0	9.0
22.5	4.0	21.4
22.6	3.9	5.6
22.8	3.9	17.5
23.0	3.9	16.8
23.4	3.8	9.0
24.0	3.7	8.1
24.4	3.6	5.7
25.6	3.5	14.3
26.3	3.4	8.1
27.0	3.3	9.4
28.1	3.2	9.8
28.9	3.1	4.8
29.1	3.1	3.1
29.4	3.0	1.9
29.9	3.0	4.6

[0281]

[0282] 표 18 - 결정형 1의 두드러진 피크

회절각 °2θ (deg)	d space (Å)	강도 (%)
6.1	14.5	91.4
12.2	7.2	12.8
13.3	6.7	10.6
13.6	6.5	18.3
16.5	5.4	51.8
17.3	5.1	23.0
18.3	4.9	100.0
19.9	4.5	41.5
20.2	4.4	17.1
20.5	4.3	35.5
21.4	4.1	42.2
21.9	4.1	13.7
22.5	4.0	21.4
22.8	3.9	17.5
23.0	3.9	16.8
25.6	3.5	14.3

[0283]

[0284] 화합물 1-A의 결정형 2

[0285] 결정형 2의 XRPD 결과는 결정성을 보여준다(도 14). 결정형 2는 약 117 ° C의 융점을 가지며 중간 정도의 흡습성을 나타내는 것으로 확인되었다.

[0286] 화합물 1-A의 결정형 2에 대한 XRPD 측정이 수행되었다. 관찰된 피크는 표 19에 나와 있다. 두드러진 피크는 표 20에 나열되어 있다.

[0287] 표 19 - 결정형 2의 관찰된 피크

회절각 °2Θ (deg)	d space (Å)	강도 (%)
5.7	15.5	38.7
6.2	14.3	43.5
8.0	11.0	1.0
8.6	10.3	1.4
11.4	7.8	3.9
12.3	7.2	2.5
12.9	6.9	4.7
13.6	6.5	2.3
14.1	6.3	2.0
15.5	5.7	5.8
16.2	5.5	0.7
16.4	5.4	7.7
17.0	5.2	23.2
18.5	4.8	100.0
20.2	4.4	3.9

[0288]

회절각 °2Θ (deg)	d space (Å)	강도 (%)
20.4	4.4	4.0
20.6	4.3	7.6
21.2	4.2	5.5
22.0	4.0	17.0
22.5	3.9	3.5
22.8	3.9	0.6
23.3	3.8	4.4
23.4	3.8	2.5
24.0	3.7	2.2
24.3	3.7	1.2
24.7	3.6	2.2
25.5	3.5	1.0
26.1	3.4	4.5
26.8	3.3	0.9
27.5	3.2	1.4
27.9	3.2	1.5
28.5	3.1	1.4
28.9	3.1	1.3
29.5	3.0	2.3
29.9	3.0	2.8

[0289]

[0290] 표 20 - 결정형 2의 두드러진 피크

회절각 °2Θ (deg)	d space (Å)	강도 (%)
5.7	15.5	38.7
6.2	14.3	43.5
15.5	5.7	5.8
16.4	5.4	7.7
17.0	5.2	23.2
18.5	4.8	100.0
20.6	4.3	7.6
21.2	4.2	5.5
22.0	4.0	17.0
23.3	3.8	4.4
26.1	3.4	4.5

[0291]

[0292] 화합물 1-A의 결정형 3

[0293] 결정형 3의 XRPD 결과(도 15)는 양호한 결정성을 보여준다. 시차 주사 열량법을 사용하여 대략 156 ° C에서 융점이 관찰되었다. 또 다른 흡열이 약 107 ° C에서 관찰되었다(도 16). 결정형 3은 25 ° C에서 90 ° C까지 수행 시 3.85%의 중량 손실을 나타냈고, 90 ° C에서 150 ° C까지 수행 시 2.09%의 중량 손실을 나타냈다. DVS 데이터(표시되지 않음)는 약간의 수분 흡수를 나타낸다. 칼 피셔(Karl Fisher) 적정 결과 결정형 3이 일수화물(monohydrate)임을 나타낸다.

[0294] 화합물 1-A의 결정형 3에 대한 XRPD 측정이 수행되었다. 관찰된 피크는 표 21에 나와 있다. 두드러진 피크는 표 22에 나열되어 있다.

[0295] 표 21 - 결정형 3의 관찰된 피크

회절각 °2Θ (deg)	*d* space (Å)	강도 (%)
6.0	14.7	22.7
8.4	10.5	6.8
10.2	8.7	3.2
10.5	8.4	4.5
11.9	7.4	5.2
12.2	7.3	4.1
13.3	6.7	23.7
14.4	6.1	12.0
14.8	6.0	73.5
15.6	5.7	8.0
16.1	5.5	68.8
17.8	5.0	23.7
17.9	5.0	11.6
18.7	4.7	46.1
20.5	4.3	38.4
20.5	4.3	5.4
20.8	4.3	25.9
21.7	4.1	99.6
22.4	4.0	3.0

[0296]

회절각 °2Θ (deg)	d space (Å)	강도 (%)
22.9	3.9	20.2
23.8	3.7	100.0
24.3	3.7	4.2
24.9	3.6	10.3
25.1	3.5	48.3
25.8	3.4	1.6
26.2	3.4	7.3
26.6	3.3	12.8
27.3	3.3	8.5
27.5	3.2	1.3
28.1	3.2	1.8
29.8	3.0	7.1

[0297]

[0298] 표 22 - 결정형 3의 두드러진 피크

회절각 °2Θ (deg)	d space (Å)	강도 (%)
6.0	14.7	22.7
13.3	6.7	23.7
14.4	6.1	12.0
14.8	6.0	73.5
16.1	5.5	68.8
17.8	5.0	23.7
17.9	5.0	11.6
18.7	4.7	46.1
20.5	4.3	38.4
20.8	4.3	25.9
21.7	4.1	99.6
22.9	3.9	20.2
23.8	3.7	100.0
24.9	3.6	10.3
25.1	3.5	48.3
26.6	3.3	12.8

[0299]

[0300] 화합물 1-A의 결정형 4

[0301] 결정형 4의 XRPD 결과는 도 17에 제시되어 있다. 시차 주사 열량법을 사용하여 대략 114 ° C에서 융점이 관찰되었다(도 18). 결정형 4는 중간 정도의 흡습성을 나타냈으며 비용매화된 상태였다.

[0302] 화합물 1-A의 결정형 4에 대한 XRPD 측정이 수행되었다. 관찰된 피크는 표 23에 나와 있다. 두드러진 피크는 표 24에 나열되어 있다.

[0303] 표 23 - 결정형 4의 관찰된 피크

회절각 °2θ (deg)	*d* space (Å)	강도 (%)
6.2	14.3	100.0
8.0	11.0	15.7
12.9	6.9	38.0
13.2	6.7	19.8
14.0	6.3	39.3
14.5	6.1	40.4
15.6	5.7	13.6
16.5	5.4	67.0
17.6	5.0	49.5
18.0	4.9	22.9
18.6	4.8	66.1
20.3	4.4	22.5
21.2	4.2	45.9
22.7	3.9	80.4
23.0	3.9	8.1
23.3	3.8	62.1

[0304]

회절각 °2θ (deg)	*d* space (Å)	강도 (%)
24.0	3.7	23.0
26.1	3.4	23.0
27.0	3.3	17.1
27.9	3.2	8.9

[0305]

[0306] 표 24 - 결정형 4의 두드러진 피크

회절각 °2Θ (deg)	d space (Å)	강도 (%)
6.2	14.3	100.0
12.9	6.9	38.0
14.0	6.3	39.3
14.5	6.1	40.4
16.5	5.4	67.0
17.6	5.0	49.5
18.0	4.9	22.9
18.6	4.8	66.1
20.3	4.4	22.5
21.2	4.2	45.9
22.7	3.9	80.4
23.3	3.8	62.1
24.0	3.7	23.0
26.1	3.4	23.0

[0307]

[0308] 실시예 7: 화합물 1 및 화합물 1-A의 평형 수용해도 데이터

[0309] 화합물 1 및 1-A의 평형 용해도(Equilibrium solubility)를 주변 온도의 물에서 측정하였다. 알려진 부피의 물을 1드램 유리 바이알(1-dram glass vial)에 넣고 상온에서 자기적으로 스터링하면서 화합물 1 또는 화합물 1-A의 중량 분취량(weight aliquots)을 첨가하였다. 고체가 용해되면 용매의 다른 분취량을 첨가하였다. 데이터는 아래 표 25에 요약되어 있다.

[0310] 표 25 - 평형 용해도 연구

	4시간 농도 (mg/mL)	24시간 농도 (mg/mL)	48시간 농도 (mg/mL)
화합물 1	0.30	0.32	0.32
화합물 1-A	1.45	1.43	1.42

[0311]

[0312] 실시예 8: 화합물 1 및 화합물 1-A의 동역학적 용해도 연구

[0313] 화합물 1의 동역학적 용해도(Kinetic solubility)를 pH 약 1.2의 모의 위액(simulated gastric fluid)(SGF)과 37 ° C의 물에서 모두 측정하였다. SGF에서는 6시간까지 농도가 1 μg/mL 미만이었다. 결과 고체는 형태 A였다. 물에서는 2분 내에 0.3 mg/mL의 농도에 도달했으며 6시간 후 농도는 약 0.5 mg/mL였다.

[0314] 마찬가지로, 화합물 1-A(형태 1)의 동역학적 용해도를 pH 약 1.2의 SGF와 37 ° C의 물에서 모두 측정하였다. SGF에서는 6시간까지 농도가 1 μg/mL 미만이었다. 결과 고체는 XRPD에 의해 비결정질로 확인되었다. 물에서는 2분 내에 2.3 mg/mL의 농도에 도달했으며 6시간 후 농도는 약 3.1 mg/mL였다. 결과 고체는 화합물 1-A의 결정형 3인 것으로 확인되었다.

[0315] 표 25 - 동역학적 용해도 연구

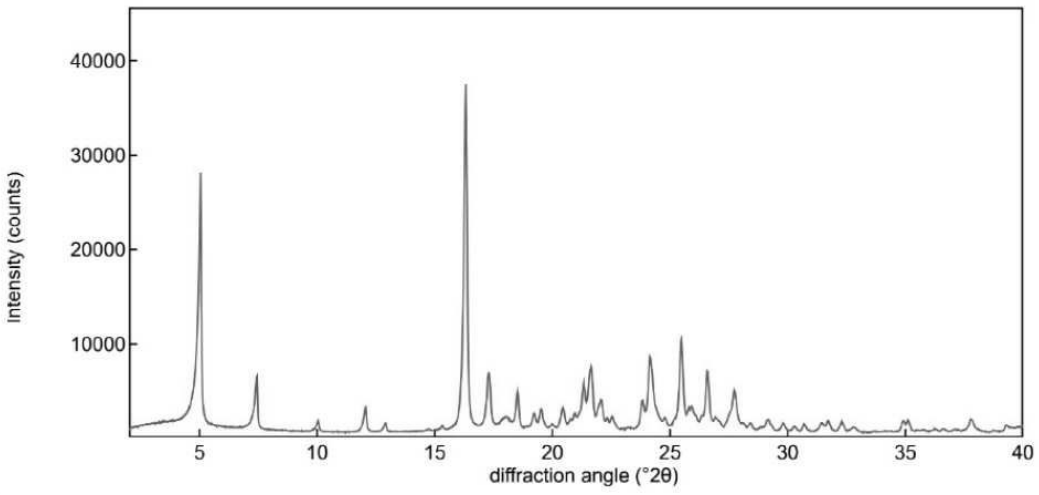
시간 (분)	농도 화합물 1 in SFG (mg/mL)	농도 화합물 1-A in SFG (mg/mL)	농도 화합물 1 in water (mg/mL)	농도 화합물 1-A in water (mg/mL)
2	0.00040	0.00035	0.29	2.25
5	0.00018	0.00017	0.33	2.66
10	0.00011	0.00011	0.30	2.98
30	0.00010	0.00008	0.29	3.07
60	0.00007	0.00005	0.40	3.14
120	0.00037	0.00028	0.41	2.28
240	0.00015	0.00021	0.39	2.87
360	0.00010	0.00007	0.53	3.07

[0316]

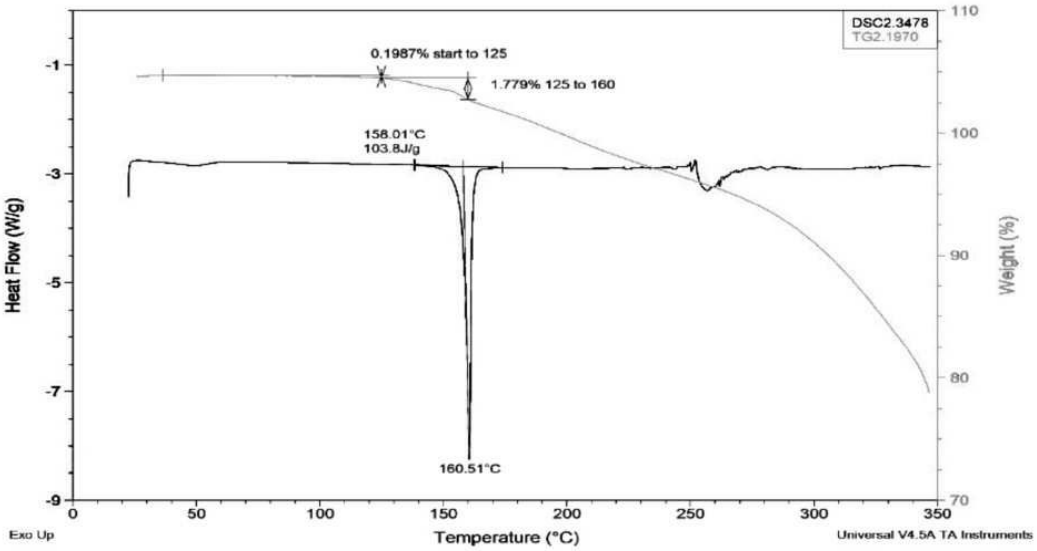
[0317] 앞서 기술된 내용이 명확성과 이해를 위해 예시와 실시예를 통해 상세히 설명되었지만, 본 분야의 숙련된 기술자들은 본 개시의 정신을 벗어나지 않고 수많은 다양한 수정이 가능함을 이해할 것이다. 따라서 본 명세서에 개시된 형태들은 단지 예시적인 것이며 본 개시의 범위를 제한하려는 의도가 아니라 본 개시의 진정한 범위와 정신 내에서 모든 수정과 대안을 포함하는 것으로 명확히 이해되어야 한다.

도면

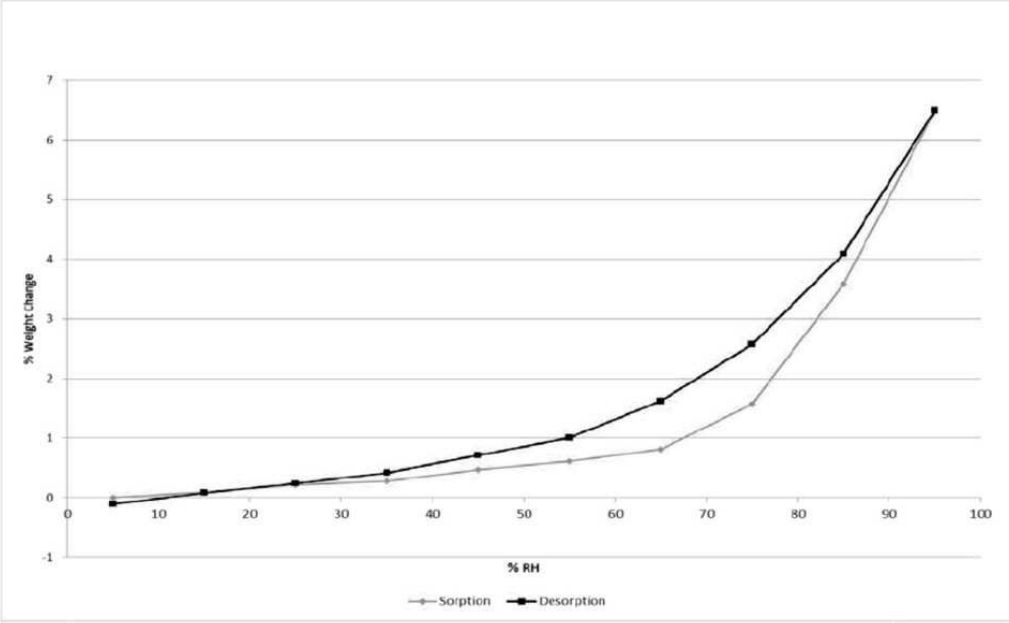
도면1



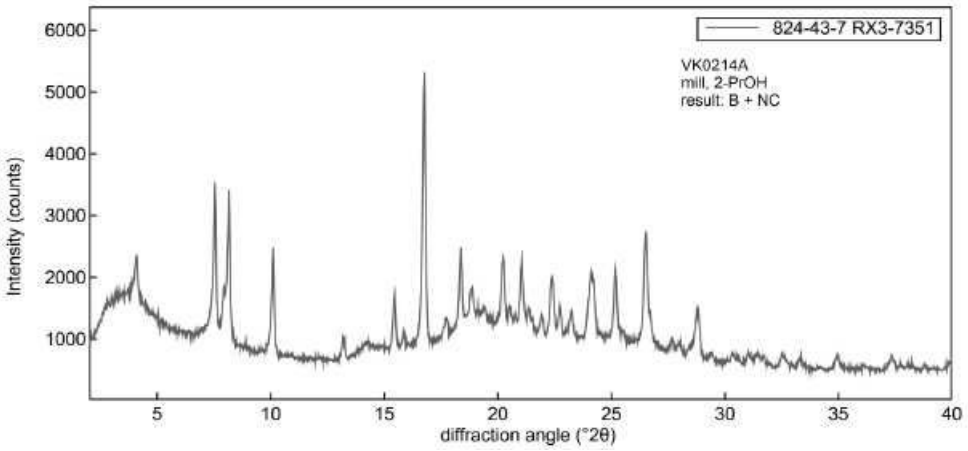
도면2


DSC2.3478
TG2.1970
0.1987% start to 125
1.779% 125 to 160
158.01°C
103.8J/g
160.51°C
Heat Flow (W/g)
Weight (%)
Temperature (°C)
Exo Up
Universal V4.5A TA Instruments

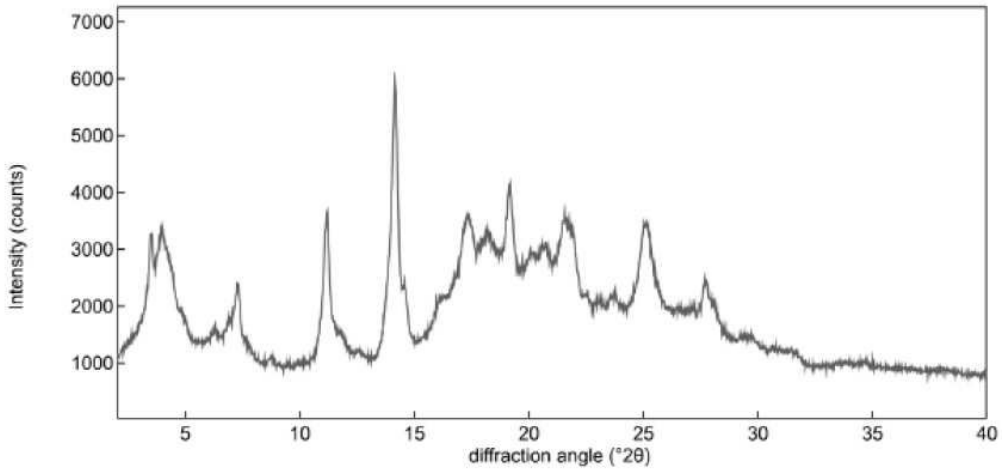
도면3


% Weight change
% RH
Sorption
Desorption

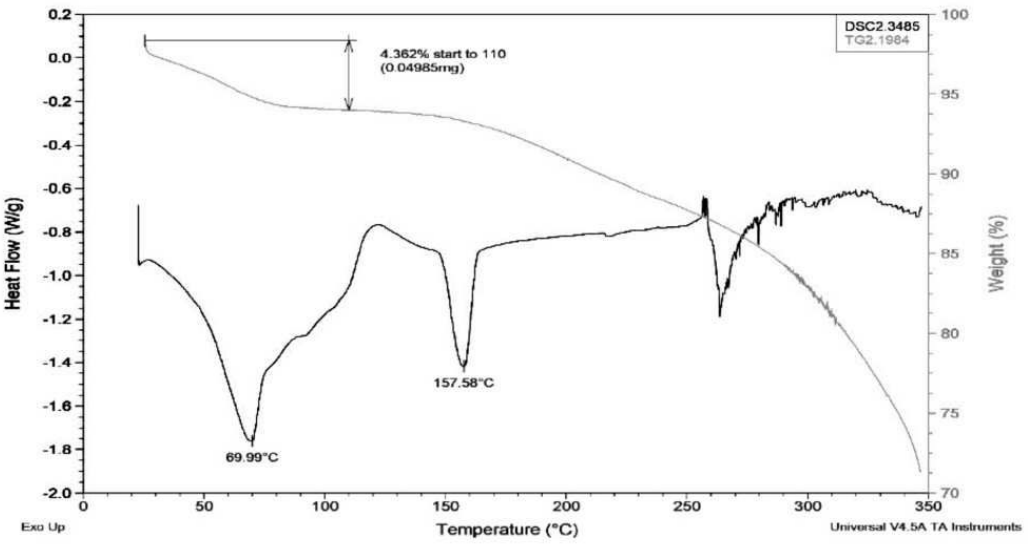
도면4


824-43-7 RX3-7351
VK0214A
mill, 2-PrOH
result: B + NC
Intensity (counts)
diffraction angle (°2θ)

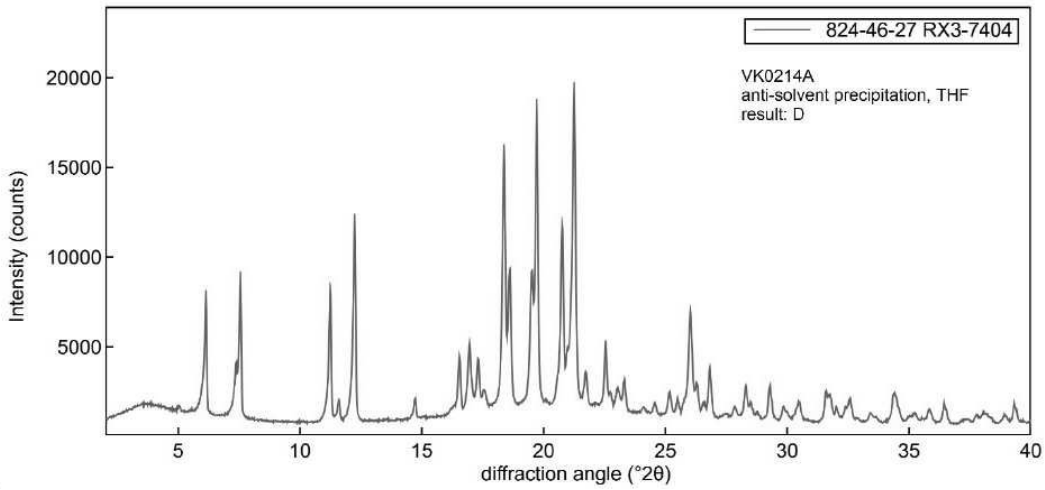
도면5


Intensity (counts)
diffraction angle (°2θ)

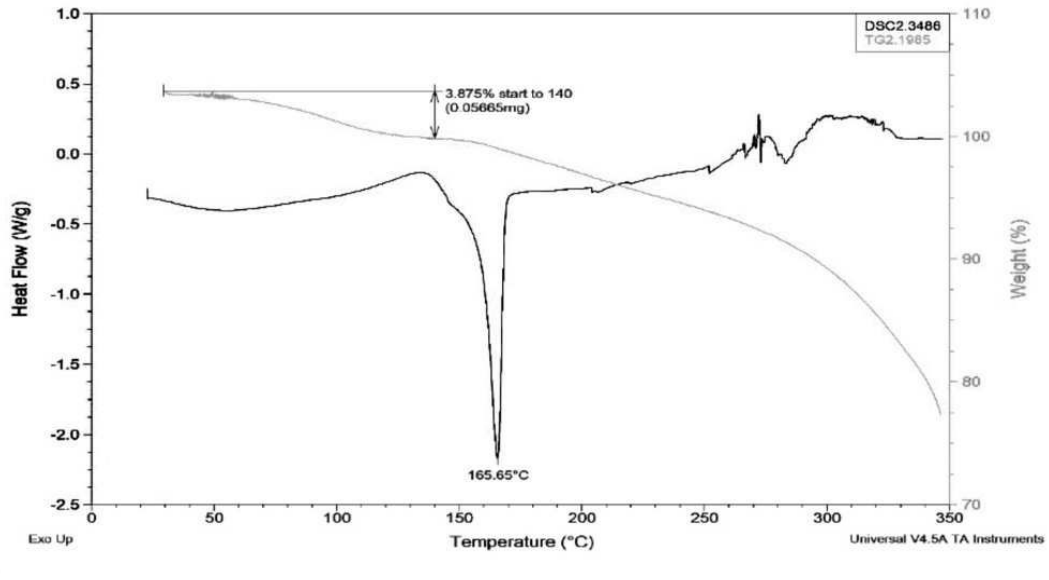
도면6


DSC2.3485
TG2.1984
4.362% start to 110
(0.04985mg)
69.99°C
157.58°C
Heat Flow (W/g)
Weight (%)
Temperature (°C)
Exo Up
Universal V4.5A TA Instruments

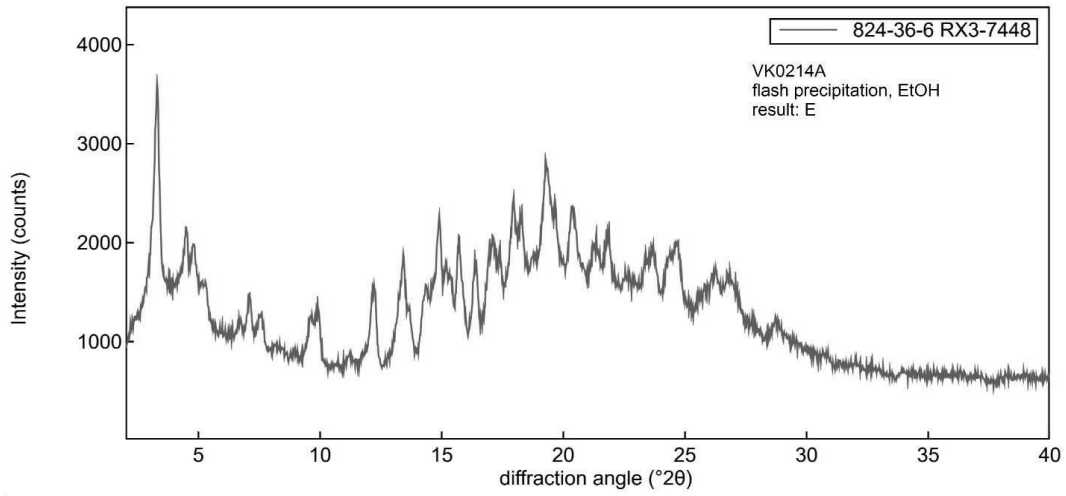
도면7


824-46-27 RX3-7404
VK0214A
anti-solvent precipitation, THF
result: D
Intensity (counts)
diffraction angle (°2θ)

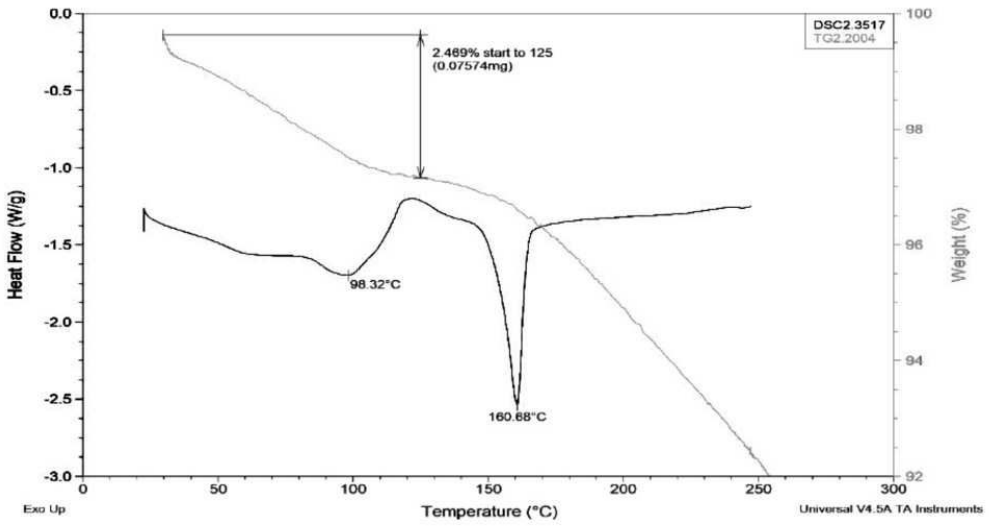
도면8


DSC2.3486
TG2.1985
3.875% start to 140
(0.05665mg)
165.65°C
Heat Flow (W/g)
Weight (%)
Temperature (°C)
Exo Up
Universal V4.5A TA Instruments

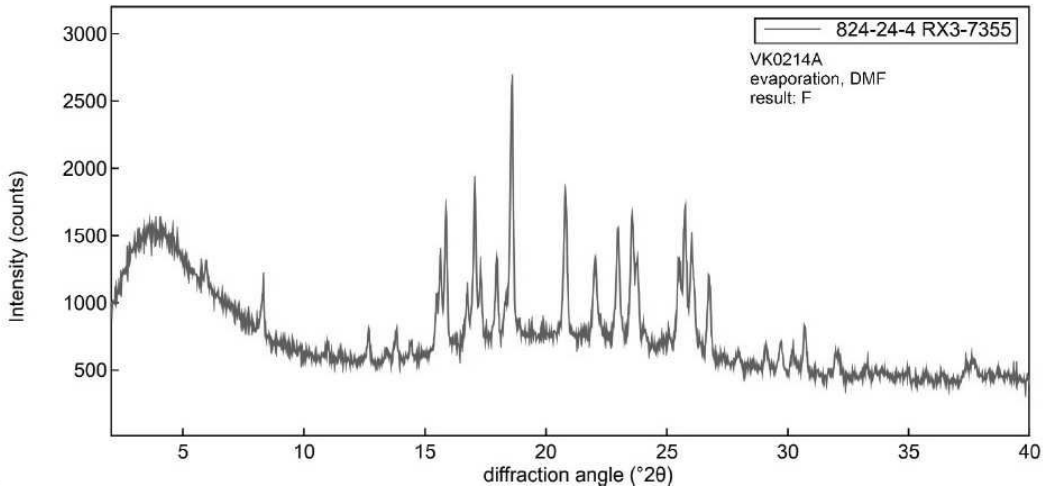
도면9



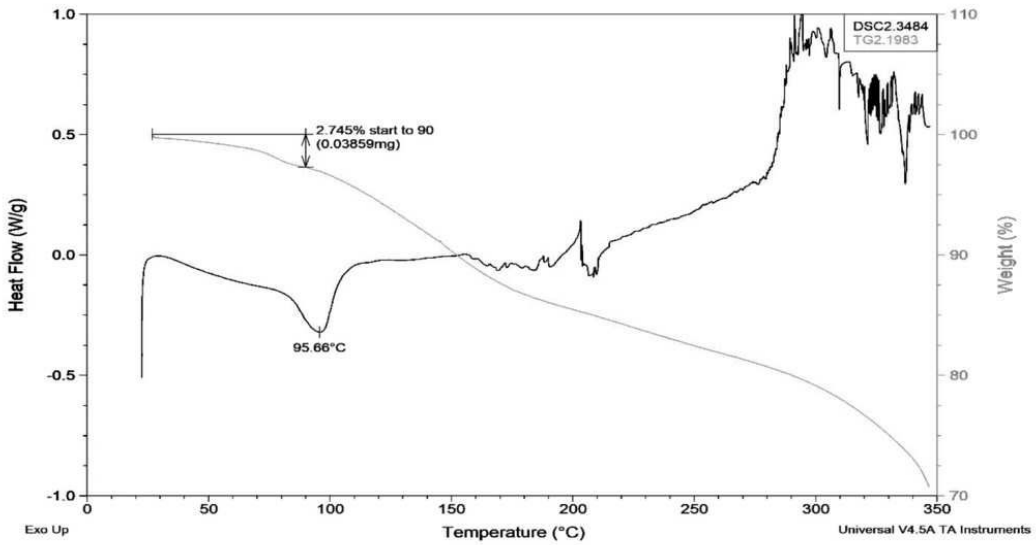
도면10



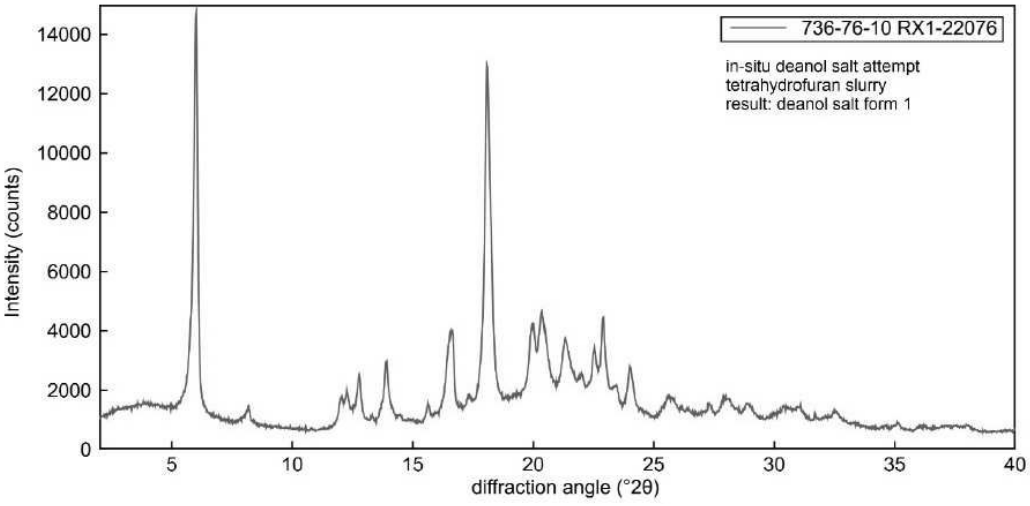
도면11



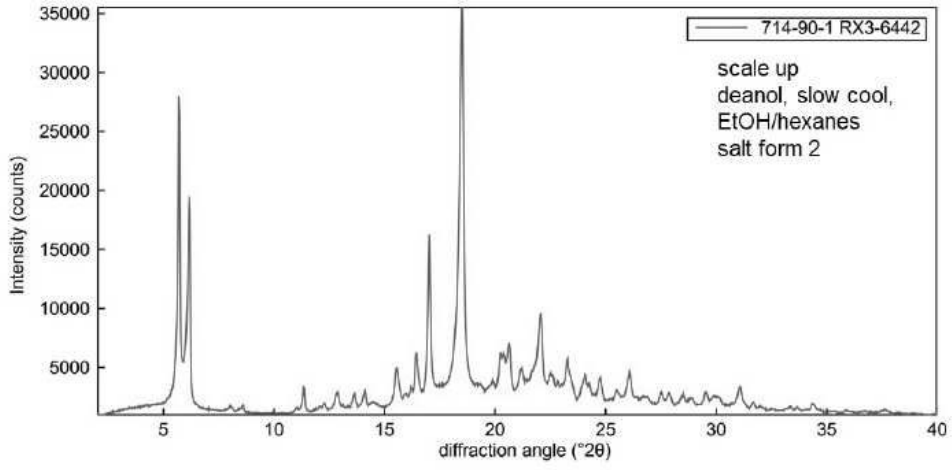
도면12



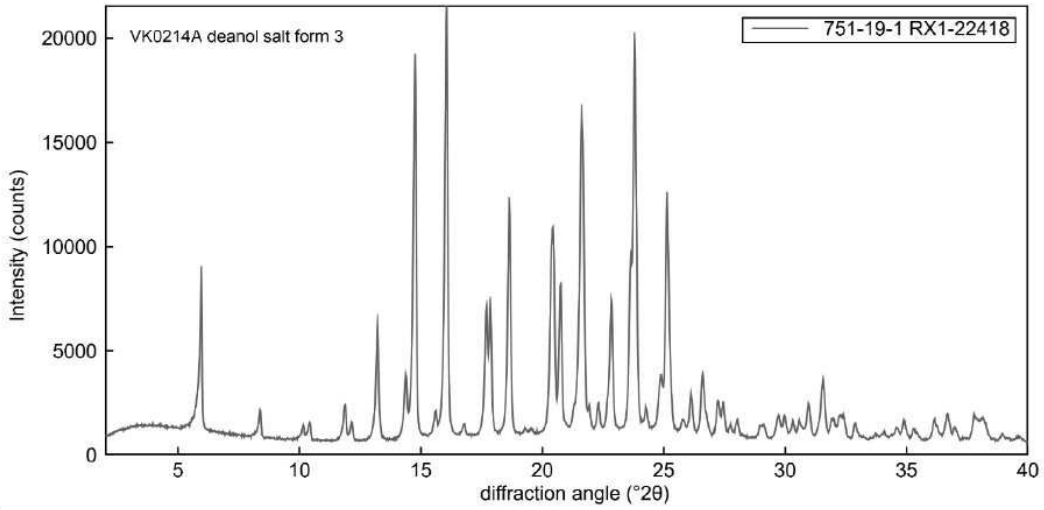
도면13



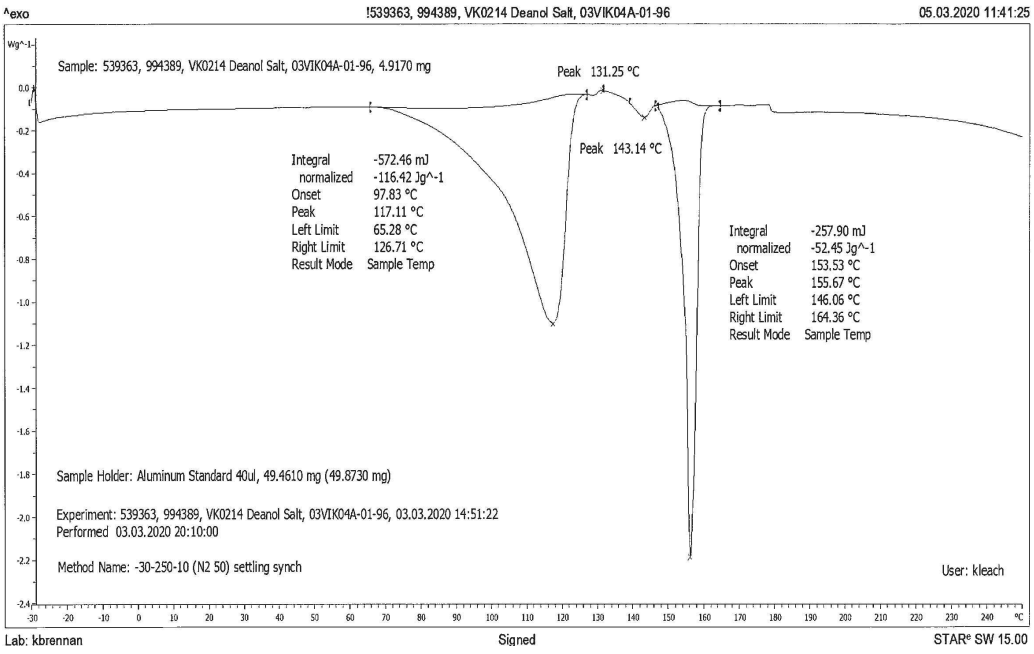
도면14



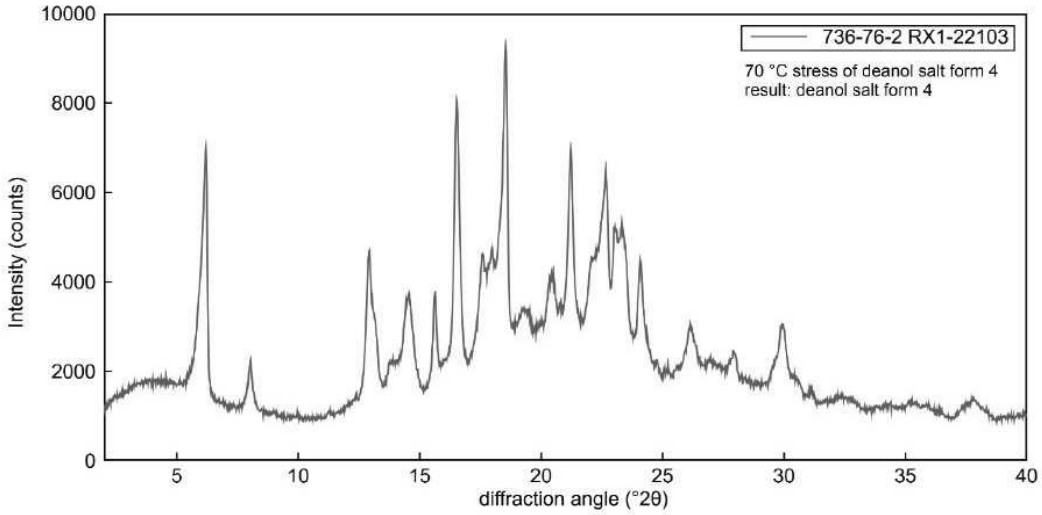
도면15


VK0214A deanol salt form 3
751-19-1 RX1-22418
Intensity (counts)
diffraction angle (°2θ)
20000
15000
10000
5000
0
5
10
15
20
25
30
35
40

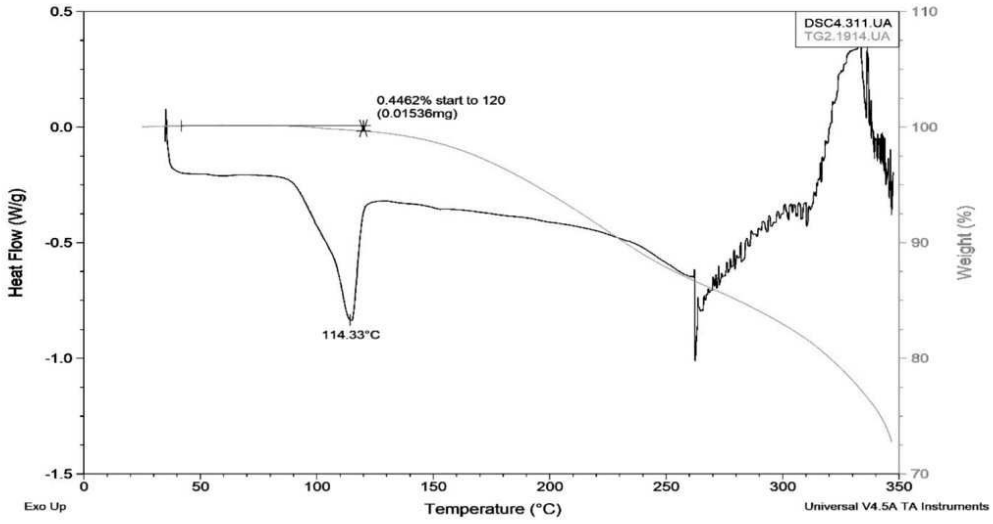
도면16


^exo
!539363, 994389, VK0214 Deanol Salt, 03VIK04A-01-96
05.03.2020 11:41:25
Sample: 539363, 994389, VK0214 Deanol Salt, 03VIK04A-01-96, 4.9170 mg
Peak 131.25 °C
Peak 143.14 °C
Integral -572.46 mJ
normalized -116.42 Jg^-1
Onset 97.83 °C
Peak 117.11 °C
Left Limit 65.28 °C
Right Limit 126.71 °C
Result Mode Sample Temp
Integral -257.90 mJ
normalized -52.45 Jg^-1
Onset 153.53 °C
Peak 155.67 °C
Left Limit 146.06 °C
Right Limit 164.36 °C
Result Mode Sample Temp
Sample Holder: Aluminum Standard 40ul, 49.4610 mg (49.8730 mg)
Experiment: 539363, 994389, VK0214 Deanol Salt, 03VIK04A-01-96, 03.03.2020 14:51:22
Performed 03.03.2020 20:10:00
Method Name: -30-250-10 (N2 50) settling synch
User: kleach
Lab: kbrennan
Signed
STARe SW 15.00

도면17


736-76-2 RX1-22103
70 °C stress of deanol salt form 4
result: deanol salt form 4
Intensity (counts)
diffraction angle (°2θ)
10000
8000
6000
4000
2000
0
5
10
15
20
25
30
35
40

도면18


DSC4.311.UA
TG2.1914.UA
0.4462% start to 120
(0.01536mg)
114.33°C
Heat Flow (W/g)
Weight (%)
Temperature (°C)
Exo Up
Universal V4.5A TA Instruments
0.5
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
110
100
90
80
70
0
50
100
150
200
250
300
350