



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0129051
(43) 공개일자 2021년10월27일

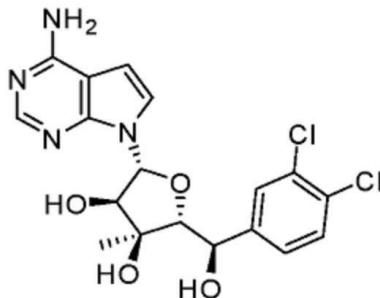
- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07H 19/14 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07H 19/14 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2021-7025767</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2020년02월13일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2021년08월13일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2020/018185</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2020/168125
국제공개일자 2020년08월20일</p> <p>(30) 우선권주장
62/805,175 2019년02월13일 미국(US)
62/805,726 2019년02월14일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
프렐루드 테라퓨틱스, 인코포레이티드
미국 19803 델라웨어주 윌밍턴 익스페리멘탈 스테이션 이440/3213 파우더 밀 로드 200</p> <p>(72) 발명자
린, 홍
미국 19341 펜실베이니아주 엑스턴 페어원드 레인 11
리, 쿤
미국 19702 델라웨어주 뉴어크 레이크 드라이브 229에이 윌밍턴 파마텍 컴퍼니, 엘엘씨 내
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
양영준, 이상남</p> |
|---|--|

전체 청구항 수 : 총 162 항

(54) 발명의 명칭 단백질 아르기닌 메틸트랜스퍼라제 5(PRMT5)의 선택적 억제제

(57) 요약

본 개시내용은 화학식 I의 화합물의 결정형, 화학식 I의 화합물의 제약상 허용되는 염, 및 그의 결정형에 관한 것이다.



I

상기 결정형 및 염을 포함하는 제약 조성물뿐만 아니라 이들의 사용 및 제조 방법도 또한 기재되어 있다.

(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

C07B 2200/13 (2013.01)

(72) 발명자

안드레스, 마크

미국 47906 인디애나주 웨스트 래피엣 켄트 애비뉴
3065 에이엠알아이 에스에스씨아이, 엘엘씨 내

장, 화평

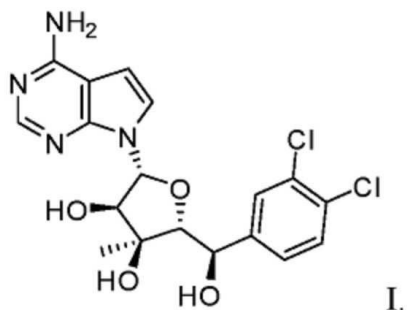
미국 19702 델라웨어주 뉴어크 레이크 드라이브
229에이 윌밍턴 파마텍 컴퍼니, 엘엘씨 내

명세서

청구범위

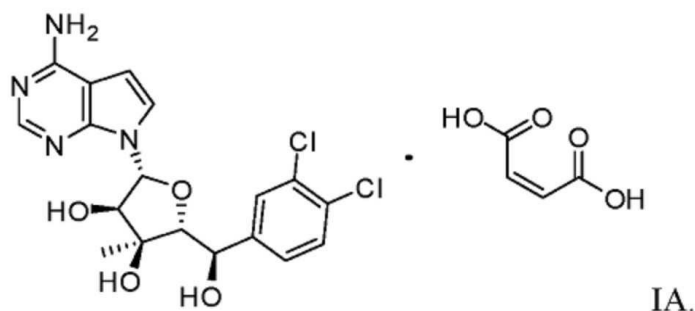
청구항 1

화학식 I의 화합물의 제약상 허용되는 염



청구항 2

제1항에 있어서, 상기 염이 화학식 IA를 갖는 말레에이트 염인 제약상 허용되는 염



청구항 3

제2항의 제약상 허용되는 염의 결정형.

청구항 4

제3항에 있어서, 실질적으로 도 1에 도시된 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 5

제3항 또는 제4항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 16.3도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 6

제3항 또는 제4항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 6.7, 11.0, 및 16.3도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 7

제3항 또는 제4항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 6.7, 16.3, 20.4, 및 30.7도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 8

제3항 또는 제4항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 6.7, 11.0, 14.9, 16.3, 16.8, 20.4, 25.4도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 9

제3항 또는 제4항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 6.7, 11.0, 14.9, 16.3, 16.8, 20.4, 25.4, 25.8, 27.9, 29.1, 및 30.7도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 3개 이상에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 10

제3항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 10 $^{\circ}$ C/분의 속도로 가열될 때 실질적으로 도 3에 도시된 바와 같은 시차 주사 열량계 (DSC) 써모그램을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 11

제3항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 10 $^{\circ}$ C/분의 속도로 가열될 때 약 207 $^{\circ}$ C에서의 흡열 피크를 포함하는 시차 주사 열량계 (DSC) 써모그램을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 12

제3항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 20 $^{\circ}$ C/분의 속도로 가열될 때 실질적으로 도 4에 도시된 바와 같은 열중량 분석 프로파일을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 13

제3항에 있어서, 실질적으로 도 2에 도시된 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 14

제3항 또는 제13항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 14.6도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 15

제3항 또는 제13항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 13.0, 14.6, 및 16.3도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 16

제3항 또는 제13항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 8.3, 13.0, 14.6, 16.3, 26.3, 및 27.0도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 17

제3항 또는 제13항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 8.3, 13.0, 14.6, 15.3, 16.3, 16.7, 27.0, 및 27.2도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 18

제3항 또는 제13항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 3.1, 8.3, 13.0, 14.6, 15.3, 16.3, 16.7, 18.4, 26.3, 26.5, 27.0, 및 27.2도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 3개 이상에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 19

제3항, 또는 제13항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 10 $^{\circ}$ K/분의 속도로 가열될 때 실질적으로 도 5에 도시된 바와 같은 시차 주사 열량계 (DSC) 써모그램을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 20

제3항, 또는 제13항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 10 $^{\circ}$ K/분의 속도로 가열될 때 약 185 $^{\circ}$ C에서의 흡열

피크를 포함하는 시차 주사 열량계 (DSC) 써모그램을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 21

제3항, 또는 제13항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 10 °K/분의 속도로 가열될 때 실질적으로 도 5에 도시된 바와 같은 열중량 분석 프로파일을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 22

제3항에 있어서, 실질적으로 도 14에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 23

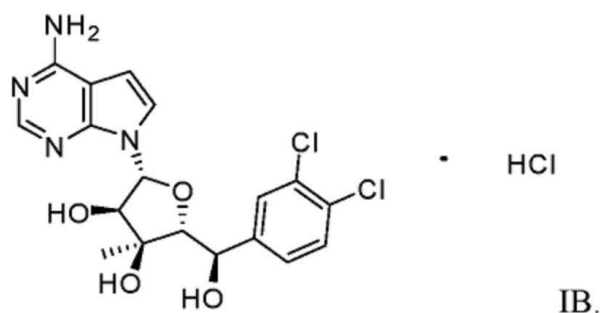
제3항에 있어서, 10 °C/분의 속도로 가열될 때 실질적으로 도 15에 도시된 바와 같은 시차 주사 열량계 (DSC) 써모그램을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 24

제3항에 있어서, 20 °C/분의 속도로 가열될 때 실질적으로 도 16에 도시된 바와 같은 열중량 분석 프로파일을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 25

제1항에 있어서, 상기 염이 화학식 IB의 하이드로클로라이드 염인 약제학적으로 허용되는 염



청구항 26

제25항의 제약상 허용되는 염의 결정형.

청구항 27

제26항에 있어서, 실질적으로 도 6에 도시된 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 28

제26항 또는 제27항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 5.4도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 29

제26항 또는 제27항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 5.4, 10.9, 및 16.4도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 30

제26항 또는 제27항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 5.4, 10.9, 21.2, 및 24.2도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 31

제26항 또는 제27항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 5.4, 10.9, 16.4, 21.2, 및

24.2도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 32

제26항 또는 제27항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 5.4, 10.9, 16.4, 21.2, 24.2, 및 27.5도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 3개 이상에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 33

제26항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 10 $^{\circ}$ C/분의 속도로 가열될 때 실질적으로 도 9에 도시된 바와 같은 시차 주사 열량계 (DSC) 써모그램을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 34

제26항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 10 $^{\circ}$ C/분의 속도로 가열될 때 약 268 $^{\circ}$ C에서의 흡열 피크를 포함하는 시차 주사 열량계 (DSC) 써모그램을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 35

제26항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 20 $^{\circ}$ C/분의 속도로 가열될 때 실질적으로 도 10에 도시된 바와 같은 열중량 분석 프로파일을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 36

제26항에 있어서, 실질적으로 도 7에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 37

제26항 또는 제36항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 5.0도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 38

제26항 또는 제36항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 5.0, 15.2, 및 24.3도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 39

제26항 또는 제36항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 5.0, 15.2, 24.3, 및 30.8도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 40

제26항 또는 제36항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 5.0, 10.1, 13.7, 15.2, 17.1, 24.3, 및 30.8도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 41

제26항에 있어서, 실질적으로 도 8에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.

청구항 42

제26항 또는 제41항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 11.4도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 43

제26항 또는 제41항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 11.4, 11.6, 15.1, 및 16.7도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 44

제26항 또는 제41항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 4.9, 11.4, 11.6, 15.1, 및 16.7도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 45

제26항 또는 제41항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 4.9, 11.4, 11.6, 15.1, 16.7, 21.0, 및 22.4도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 46

제26항 또는 제41항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 4.9, 7.1, 11.4, 11.6, 12.4, 13.6, 14.3, 15.1, 16.5, 16.7, 16.9, 17.0, 20.3, 21.0, 22.4, 23.0, 23.5, 및 23.8도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 3개 이상에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 47

제26항, 또는 제41항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 10 $^{\circ}\text{C}$ /분의 속도로 가열될 때 실질적으로 도 11에 도시된 바와 같은 시차 주사 열량계 (DSC) 써모그램을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 48

제26항, 또는 제41항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 10 $^{\circ}\text{C}$ /분의 속도로 가열될 때 약 196 $^{\circ}\text{C}$ 에서의 흡열 피크를 포함하는 시차 주사 열량계 (DSC) 써모그램을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 49

제26항, 또는 제41항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 10 $^{\circ}\text{C}$ /분의 속도로 가열될 때 실질적으로 도 11에 도시된 바와 같은 열중량 분석 프로파일을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 50

제26항에 있어서, 실질적으로 도 17에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.

청구항 51

제26항 또는 제50항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 5.3 및 15.5도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 52

제26항 또는 제50항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 15.5 및 31.0도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 53

제26항 또는 제50항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 15.5 및 24.5도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 54

제26항 또는 제50항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 5.3, 15.5, 17.3, 24.5, 및 31.0도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 55

제26항 또는 제50항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 5.3, 15.5, 17.3, 21.5, 24.5, 28.0, 및 31.0도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 3개 이상에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 56

제26항, 또는 제50항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 10 °C/분의 속도로 가열될 때 실질적으로 도 18에 도시된 바와 같은 시차 주사 열량계 (DSC) 써모그램을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 57

제26항, 또는 제50항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 10 °C/분의 속도로 가열될 때 약 188 °C에서의 흡열 피크를 포함하는 시차 주사 열량계 (DSC) 써모그램을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 58

제26항, 또는 제50항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 10 °C/분의 속도로 가열될 때 약 267 °C에서의 흡열 피크를 포함하는 시차 주사 열량계 (DSC) 써모그램을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 59

제26항, 또는 제50항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 20 °C/분의 속도로 가열될 때 실질적으로 도 19에 도시된 바와 같은 열중량 분석 프로파일을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 60

제26항에 있어서, 실질적으로 도 20에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.

청구항 61

제26항 또는 제60항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 13.2 및 17.5도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 62

제26항 또는 제60항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 13.2, 17.5, 26.3, 및 28.3도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 63

제26항 또는 제60항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 13.2, 17.5, 18.8, 19.5, 및 20.2도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 64

제26항 또는 제60항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 13.2, 17.5, 24.9, 26.3, 및 28.3도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 65

제26항 또는 제60항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 13.2, 17.5, 18.8, 19.5, 20.2, 24.9, 26.3, 및 28.3도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 3개 이상에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 66

제26항, 또는 제60항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 10 °C/분의 속도로 가열될 때 실질적으로 도 21에 도시된 바와 같은 시차 주사 열량계 (DSC) 써모그램을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 67

제26항, 또는 제60항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 10 °C/분의 속도로 가열될 때 약 271 °C에서의 흡열 피크를 포함하는 시차 주사 열량계 (DSC) 써모그램을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 68

제26항, 또는 제60항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 20 ℃/분의 속도로 가열될 때 실질적으로 도 22에 도시된 바와 같은 열중량 분석 프로파일을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 69

제26항에 있어서, 실질적으로 도 26에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.

청구항 70

제26항 또는 제69항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 16.1 및 25.0도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 71

제26항 또는 제69항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 14.3, 16.1, 17.4, 및 21.9도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 72

제26항 또는 제69항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 14.3, 16.1, 17.4, 21.9, 및 25.0도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 73

제26항 또는 제69항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 14.3, 16.1, 17.4, 21.9, 25.0, 및 26.9도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 74

제26항 또는 제69항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 14.3, 16.1, 17.4, 21.9, 25.0, 26.9, 및 32.3도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 3개 이상에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 75

제26항, 또는 제69항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 10 ℃/분의 속도로 가열될 때 실질적으로 도 27에 도시된 바와 같은 시차 주사 열량계 (DSC) 써모그램을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 76

제26항, 또는 제69항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 10 ℃/분의 속도로 가열될 때 약 270 ℃에서의 흡열 피크를 포함하는 시차 주사 열량계 (DSC) 써모그램을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 77

제26항, 또는 제69항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 20 ℃/분의 속도로 가열될 때 실질적으로 도 28에 도시된 바와 같은 열중량 분석 프로파일을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 78

제26항에 있어서, 실질적으로 도 32에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.

청구항 79

제26항 또는 제78항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 15.7, 24.6, 및 31.3도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 80

제26항 또는 제78항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 15.7, 17.3, 24.6, 및 31.3도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 81

제26항 또는 제78항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 15.7, 17.3, 21.7, 24.6, 및 31.3도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 82

제26항 또는 제78항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 15.7, 17.3, 21.7, 24.6, 26.1, 28.2, 및 31.3도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 83

제26항 또는 제78항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 5.4, 15.7, 17.3, 21.7, 24.6, 26.1, 28.2, 및 31.3도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 3개 이상에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 84

제26항, 또는 제78항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 10 $^{\circ}$ C/분의 속도로 가열될 때 실질적으로 도 33에 도시된 바와 같은 시차 주사 열량계 (DSC) 써모그램을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 85

제26항, 또는 제78항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 10 $^{\circ}$ C/분의 속도로 가열될 때 약 208 $^{\circ}$ C에서의 흡열 피크를 포함하는 시차 주사 열량계 (DSC) 써모그램을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 86

제26항, 또는 제78항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 20 $^{\circ}$ C/분의 속도로 가열될 때 실질적으로 도 34에 도시된 바와 같은 열중량 분석 프로파일을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 87

제26항에 있어서, 실질적으로 도 38에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.

청구항 88

제26항 또는 제87항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 15.9, 21.5, 및 24.5도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 89

제26항 또는 제87항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 15.5, 15.9, 16.7, 17.5, 및 21.5도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 90

제26항 또는 제87항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 15.5, 15.9, 16.7, 17.5, 21.5, 23.0, 및 24.5도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 91

제26항 또는 제87항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 13.1, 15.5, 15.9, 16.7, 17.5, 21.5, 23.0, 24.5, 및 28.3도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 92

제26항 또는 제87항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 13.1, 15.5, 15.9, 16.7, 17.5, 21.5, 23.0, 24.5, 28.3, 및 29.0도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 3개 이상에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절

패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 93

제26항, 또는 제87항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, 10 °C/분의 속도로 가열될 때 실질적으로 도 39에 도시된 바와 같은 시차 주사 열량계 (DSC) 써모그램을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 94

제26항, 또는 제87항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, 10 °C/분의 속도로 가열될 때 약 221 °C에서의 흡열 피크를 포함하는 시차 주사 열량계 (DSC) 써모그램을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 95

제26항, 또는 제87항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서, 20 °C/분의 속도로 가열될 때 실질적으로 도 40에 도시된 바와 같은 열중량 분석 프로파일을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 96

제26항에 있어서, 실질적으로 도 42에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.

청구항 97

제26항 또는 제96항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 15.6 및 24.6도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 98

제26항 또는 제96항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 15.6, 17.4, 및 21.6도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 99

제26항 또는 제96항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 15.6, 17.4, 21.6, 및 24.6도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 100

제26항 또는 제96항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 14.1, 15.6, 17.4, 21.6, 및 24.6도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 101

제26항 또는 제96항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 5.3, 14.1, 15.6, 17.4, 21.6, 및 24.6도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 3개 이상에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 102

제26항, 또는 제96항 내지 제101항 중 어느 한 항에 있어서, 10 °C/분의 속도로 가열될 때 실질적으로 도 43에 도시된 바와 같은 시차 주사 열량계 (DSC) 써모그램을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 103

제26항, 또는 제96항 내지 제102항 중 어느 한 항에 있어서, 10 °C/분의 속도로 가열될 때 약 188 °C에서의 흡열 피크를 포함하는 시차 주사 열량계 (DSC) 써모그램을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 104

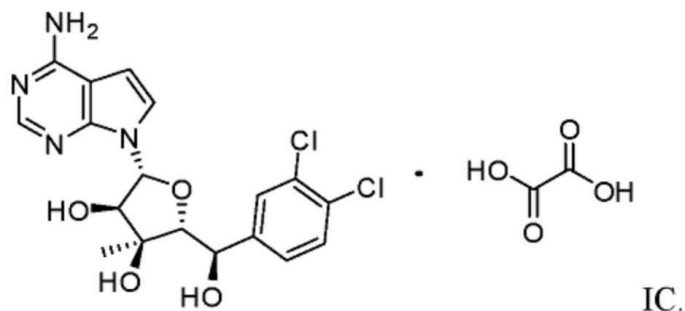
제26항, 또는 제96항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, 10 °C/분의 속도로 가열될 때 약 271 °C에서의 흡열 피크를 포함하는 시차 주사 열량계 (DSC) 써모그램을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 105

제26항, 또는 제96항 내지 제104항 중 어느 한 항에 있어서, 20 ℃/분의 속도로 가열될 때 실질적으로 도 44에 도시된 바와 같은 열중량 분석 프로파일을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 106

제1항에 있어서, 상기 염이 화학식 IC의 옥살레이트 염인 제약상 허용되는 염



청구항 107

제106항의 제약상 허용되는 염의 결정형.

청구항 108

제107항에 있어서, 실질적으로 도 12에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.

청구항 109

제107항 또는 제108항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 10.5도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 110

제107항 또는 제108항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 10.5, 14.7, 및 16.2도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 111

제107항 또는 제108항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 10.5, 14.7, 16.2, 및 28.7도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 112

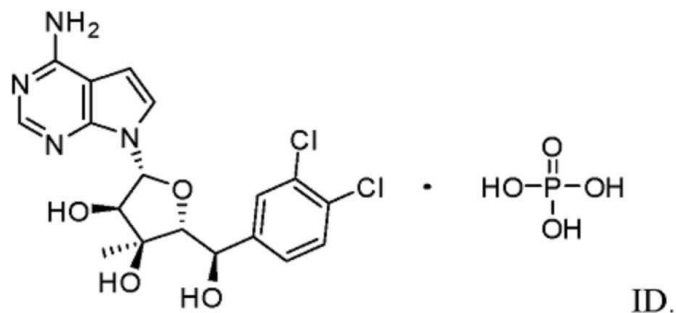
제107항 또는 제108항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 10.5, 14.7, 16.2, 17.6, 17.7, 19.6, 28.7, 및 28.9도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 113

제107항 또는 제108항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 10.5, 11.6, 13.1, 14.2, 14.7, 14.9, 16.2, 17.6, 17.7, 19.6, 28.7, 및 28.9도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 3개 이상에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 114

제1항에 있어서, 상기 염이 화학식 ID를 갖는 포스페이트 염인 제약상 허용되는 염



청구항 115

제114항의 제약상 허용되는 염의 결정형.

청구항 116

제115항에 있어서, 실질적으로 도 13에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.

청구항 117

제115항 또는 제116항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 3.6도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 118

제115항 또는 제116항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 3.6 및 10.7도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 119

제115항 또는 제116항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 3.6, 10.7, 및 15.6도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 120

제115항 또는 제116항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 3.6, 10.7, 15.6, 17.9, 및 18.7도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 3개 이상에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 121

제115항에 있어서, 실질적으로 도 45에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.

청구항 122

제115항 또는 제121항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 18.1, 20.0, 26.2, 및 28.1도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 123

제115항 또는 제121항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 17.1, 18.1, 20.0, 26.2, 및 28.1도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 124

제115항 또는 제121항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 10.6, 17.1, 18.1, 20.0, 26.2, 및 28.1도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 125

제115항 또는 제121항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 10.6, 17.1, 18.1, 20.0, 21.5, 22.4, 26.2, 및 28.1도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 126

제115항, 또는 제121항 내지 제125항 중 어느 한 항에 있어서, 10 $^{\circ}$ C/분의 속도로 가열될 때 실질적으로 도 46에 도시된 바와 같은 시차 주사 열량계 (DSC) 써모그램을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 127

제115항, 또는 제121항 내지 제126항 중 어느 한 항에 있어서, 10 $^{\circ}$ C/분의 속도로 가열될 때 약 161 $^{\circ}$ C에서의 흡열 피크를 포함하는 시차 주사 열량계 (DSC) 써모그램을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 128

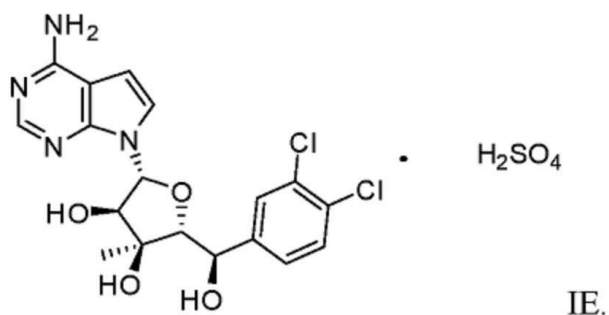
제115항, 또는 제121항 내지 제127항 중 어느 한 항에 있어서, 10 $^{\circ}$ C/분의 속도로 가열될 때 약 221 $^{\circ}$ C에서의 흡열 피크를 포함하는 시차 주사 열량계 (DSC) 써모그램을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 129

제115항, 또는 제121항 내지 제128항 중 어느 한 항에 있어서, 20 $^{\circ}$ C/분의 속도로 가열될 때 실질적으로 도 47에 도시된 바와 같은 열중량 분석 프로파일을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 130

제1항에 있어서, 상기 염이 화학식 IE를 갖는 바이설페이트 염인 제약상 허용되는 염

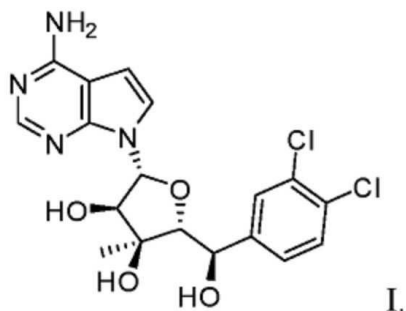


청구항 131

제131항의 제약상 허용되는 염의 결정형.

청구항 132

화학식 I의 화합물의 결정형



청구항 133

제132항에 있어서, 실질적으로 도 48에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.

청구항 134

제132항 또는 제133항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 17.3, 및 18.1도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 135

제132항 또는 제133항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 17.3, 18.1, 25.2, 및 27.1도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 136

제132항 또는 제133항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 17.3, 18.1, 25.2, 27.1, 28.3, 28.8, 및 30.0도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 137

제132항 또는 제133항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 17.3, 18.1, 20.4, 24.2, 25.2, 27.1, 28.3, 28.8, 및 30.0도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 138

제132항 또는 제133항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 15.0, 17.3, 18.1, 20.4, 24.2, 25.2, 27.1, 28.3, 28.8, 및 30.0도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 3개 이상에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 139

제132항 내지 제138항 중 어느 한 항에 있어서, 10 °C/분의 속도로 가열될 때 실질적으로 도 49에 도시된 바와 같은 시차 주사 열량계 (DSC) 써모그램을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 140

제132항 내지 제139항 중 어느 한 항에 있어서, 10 °C/분의 속도로 가열될 때 약 140 °C에서의 흡열 피크를 포함하는 시차 주사 열량계 (DSC) 써모그램을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 141

제132항 내지 제140항 중 어느 한 항에 있어서, 20 °C/분의 속도로 가열될 때 실질적으로 도 50에 도시된 바와 같은 열중량 분석 프로파일을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 142

제132항에 있어서, 실질적으로 도 54에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.

청구항 143

제132항 또는 제142항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 23.5 및 24.9도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 144

제132항 또는 제142항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 18.9, 23.5, 24.3, 및 24.9도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 145

제132항 또는 제142항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 15.1, 17.4, 18.9, 23.5,

24.3, 및 24.9도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 146

제132항 또는 제142항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 15.1, 17.4, 18.9, 23.5, 24.3, 24.9, 및 25.5도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 147

제132항 또는 제142항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 15.1, 17.4, 18.9, 23.5, 24.3, 24.9, 25.5, 및 30.3도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 3개 이상에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 148

제132항, 또는 제142항 내지 제147항 중 어느 한 항에 있어서, 10 °C/분의 속도로 가열될 때 실질적으로 도 55에 도시된 바와 같은 시차 주사 열량계 (DSC) 써모그램을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 149

제132항, 또는 제142항 내지 제148항 중 어느 한 항에 있어서, 10 °C/분의 속도로 가열될 때 약 137 °C에서의 흡열 피크를 포함하는 시차 주사 열량계 (DSC) 써모그램을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 150

제132항에 있어서, 실질적으로 도 56에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.

청구항 151

제132항 또는 제150항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 16.6, 및 17.4도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 152

제132항 또는 제150항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 17.4, 20.4, 및 25.8도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 153

제132항 또는 제150항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 17.4, 20.4, 24.9, 25.8, 및 26.3도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 154

제132항 또는 제150항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 16.6, 17.4, 20.4, 24.9, 25.8, 26.3, 및 27.7도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 155

제132항 또는 제150항에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 9.2, 16.6, 17.4, 20.4, 24.9, 25.8, 26.3, 27.7, 및 41.5도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 3개 이상에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 156

제132항, 또는 제150항 내지 제155항 중 어느 한 항에 있어서, 10 °C/분의 속도로 가열될 때 실질적으로 도 57에 도시된 바와 같은 시차 주사 열량계 (DSC) 써모그램을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 157

제132항, 또는 제150항 내지 제156항 중 어느 한 항에 있어서, 10 °C/분의 속도로 가열될 때 약 125 °C에서의

흡열 피크를 포함하는 시차 주사 열량계 (DSC) 써모그램을 특징으로 하는, 결정형.

청구항 158

제1항 내지 제157항 중 어느 한 항에 따른 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 159

단백질 아르기닌 메틸트랜스퍼라제 5 (PRMT5) 효소를 유효량의 제1항 내지 제157항 중 어느 한 항에 따른 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, PRMT5 효소를 억제하는 방법.

청구항 160

대상체에게 제1항 내지 제157항 중 어느 한 항의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 이상 PRMT5 활성화와 연관된 질환 또는 장애를 치료하는 방법.

청구항 161

제160항에 있어서, 이상 PRMT5 활성화와 연관된 질환 또는 장애가 선양 양성 암종 (ACC), 유방암, 폐암, 췌장암, 전립선암, 결장암, 난소암, 자궁암, 자궁경부암, 백혈병 예컨대 급성 골수성 백혈병 (AML), 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 모발상 세포 백혈병, 골수이형성증, 골수증식성 장애, 급성 골수 백혈병 (AML), 만성 골수 백혈병 (CML), 비만세포증, 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 다발성 골수종 (MM), 골수이형성 증후군 (MDS), 표피양암, 또는 혈액소병증 예컨대 b-지중해빈혈 및 겸상 적혈구 질환 (SCD)인, 방법.

청구항 162

제160항 또는 제161항에 있어서, 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 하나 이상의 다른 제제와 조합되어 투여되는 것인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원의 교차 참조

[0002] 본 출원은 2019년 2월 13일에 출원된 미국 가 특허출원 제62/805,175호 및 2019년 2월 14일에 출원된 미국 가 특허출원 제62/805,726호에 대한 우선권의 이익을 청구한다. 이들 출원의 각각의 전문은 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 본 개시 내용은 PRMT5 억제제 및 그의 사용 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0004] 단백질 아르기닌 메틸화는 유전자 전사, mRNA 스플라이싱, DNA 복구, 단백질 세포 국재화, 세포 운명 결정, 및 신호전달을 비롯한 수많은 세포 과정을 조절하는 통상의 번역후 변형이다. 세 가지 유형의 메틸-아르기닌 종이 존재한다: ωNG 모노메틸아르기닌 (MMA), ωNG, NG 비대칭 디메틸아르기닌 (ADMA) 및 ωNG, N'G 대칭 디메틸아르기닌 (SDMA). 메틸화 아르기닌의 형성은 메틸트랜스퍼라제 중 단백질 아르기닌 메틸 트랜스퍼라제 (PRMT) 패밀리에 의해 촉매된다. 현재, 인간 게놈에는 9종의, 주석달린 PRMT가 존재한다. 이들 효소의 대부분은 메틸 공여자로서의 S-아데노실메티오닌 (SAM)과 함께 아르기닌의 모노- 및 비대칭 디메틸화를 할 수 있는 제I형 효소 (PRMT1, -2, -3, -4, -6, -8)이다. PRMT-5, -7 및 -9는 아르기닌의 대칭 디메틸화를 촉매하는 제II형 효소인 것으로 생각된다. 각각의 PRMT 종은 7종의 베타 가닥 메틸트랜스퍼라제의 특징적 모티프(Katz et al., 2003)뿐만 아니라 PRMT 서브패밀리에 대해 특정한 추가의 "이중 E" 및 "THW" 서열 모티프를 보유한다.

[0005] PRMT5는 BRG1 및 hBRM, Blimp1, 및 Snail을 비롯한 수많은 전사 인자 및 리프레서 복합체와 함께 기능하는 일반적인 전사 리프레서이다. 이 효소가, 프로모터에 동원되면, H3R8 및 H4R3을 대칭적으로 디메틸화시킨다. 중요하게는, H4R3 부위가 PRMT1 메틸화(ADMA)에 대한 주요 표적이고, 일반적으로 전사 활성화 마크로 간주된다. 따라서,

H4R3me2s (억제; me2s는 SDMA 변형을 나타냄) 및 H4R3me2a (활성; me2a는 ADMA 변형을 나타냄) 마크가 둘 다 생체 내에서 생산된다. H3R8 및 H4R3에 대한 PRMT5의 특이성은 COPR5와의 그의 상호작용에 의해 변경될 수 있고, 이는 아마도 PRMT5 코리프레서 상태를 결정하는데 중요한 역할을 할 수 있다.

[0006] 암에서 PRMT의 역할

[0007] PRMT의 이상 발현이 인간 암에서 확인되었고, PRMT는 치료 표적으로 간주된다. 전립선암에서 히스톤 변형의 전체 분석은 히스톤 H4R3의 디메틸화가 등급 상승과 양의 상관관계가 있음을 나타내었고, 이들 변화는 임상 결과를 예측한다.

[0008] PRMT5 수준은 림프성 암 세포주뿐만 아니라 외투 세포 림프종 임상 샘플의 패널에서 상승되는 것으로 밝혀진 바 있다. PRMT5는 RNA 프로세싱, 신호 전달 및 전사 조절을 비롯한 다양한 세포 과정에 수반되는 수많은 기질과 상호작용한다. PRMT5는 히스톤 H3 및 H4를 직접적으로 변형시켜 유전자 발현을 억제시킬 수 있다. PRMT5 과다 발현은 종양 억제 유전자를 직접적으로 억제함으로써 세포 성장을 자극하고 형질전환을 유도할 수 있다. 문헌 [Pal et al., Mol. Cell. Biol. 2003, 7475; Pal et al. Mol. Cell. Biol. 2004, 9630; Wang et al. Mol. Cell. Biol. 2008, 6262; Chung et al. J Biol Chem 2013, 5534]. 전사 및 번역에서 충분히 입증된 그의 종양 원성 기능뿐만 아니라, 전사 인자 MYC는 또한 림프종 발생에서 필수 단계로서의 적절한 pre-메신저-RNA 스플라이싱을 보호한다. 문헌 [Koh et al. Nature 2015, 523 7558; Hsu et al. Nature 2015 525, 384].

[0009] 암 의존성의 발견은 치료 전략을 알리고 추정 약물 표적을 확인하는 잠재력을 갖는다. 암 세포주의 포괄적 게놈 프로파일링 및 암 세포 의존성의 기능적 특징화로부터의 데이터를 통합하여, 효소 메틸티오아데노신 포스포릴라제 (MTAP)의 상실은 단백질 아르기닌 메틸트랜스퍼라제 5 (PRMT5) 및 그의 결합 파트너 WDR77에 대한 선택적 의존성을 부여하는 것이 최근에 밝혀졌다. MTAP는 통상의 결실된 종양 억제 유전자, CDKN2A에 대한 그의 인접성으로 인해 빈번하게 상실된다. MTAP 결실을 보유한 세포는 메틸티오아데노신 (MTAP에 의해 분해된 대사물인 MTA)의 상승된 세포내 농도를 갖는다. 게다가, MTA는 PRMT5 효소적 활성을 특이적으로 억제한다. MTA 또는 소분자 PRMT5 억제제의 투여는 동일유전자 MTAP-발현 대응물과 비교하여 MTAP-결실 암 세포주에 대한 세포 생존능의 우선적 손상을 나타낸다. 종합하면, 이들 발견은 통상의 "폐쇄자" 게놈 변경에 의해 증대된 다수의 암 계통에 걸쳐 PRMT5가 잠재적 취약점인 것을 나타낸다.

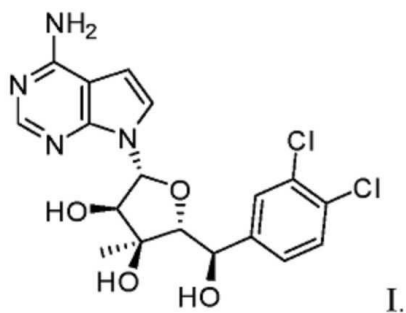
[0010] 혈색소병증에서의 PRMT5의 역할

[0011] 출생시에 시작되는 태아에서 성인으로의 인간 글로빈 유전자 하위유형의 발달적 전환은 혈색소병증, b-지중해빈혈 및 겸상 적혈구 질환 (SCD)의 발병을 예고한다. 증대된 성인 글로빈 유전자 발현 (태아성 헤모글로빈 [HPFH] 돌연변이의 유전적 지속의 환경에서)이 지중해빈혈 및 SCD의 임상적 중증도를 현저하게 개선한다는 관찰은, 감마-글로빈 유전자 침묵을 역전시키는 치료 전략에 대한 탐색을 촉발시켰다. 성인 골수 적혈구 세포에서 유전자 전사 시작 부위에 플랭킹하는 중요 CpG 디뉴클레오티드를 마킹하는 DNA 메틸화는, 감마-유전자의 침묵에 중심이 된다. 이들 마크는, 단백질 아르기닌 메틸트랜스퍼라제 PRMT5에 의한 DNA 메틸트랜스퍼라제, DNMT3A의 감마-프로모터로의 동원의 결과로서 확립되는 것으로 밝혀졌다. 문헌 [Zhao et al. Nat Struct Mol Biol. 2009 16, 304]. 히스톤 H4R3의 PRMT5-매개 메틸화는 DNMT3A를 동원하고, 유전자 침묵시 히스톤과 DNA 메틸화를 커플링시킨다.

[0012] PRMT5는 DNMT3A의 직접 결합 및 후속 DNA 메틸화에 대한 주형으로서 역할하는 억제 히스톤 마크, H4R3me2s를 유도한다. PRMT5 결합 또는 그의 효소적 활성의 손실은 CpG 디뉴클레오티드의 디메틸화 및 유전자 활성화로 이어진다. H4R3me2s 마크 및 DNA 메틸화뿐만 아니라, 감마-프로모터에 대한 PRMT5의 결합, 및 그의 효소적 활성은 감마-프로모터에 대한 다중단백질 복합체의 어셈블리에 필수적이고, 이는 소정 범위의 조정된 억제성 후성적 마크를 유도한다. 이 복합체의 파괴는 감마 유전자 발현의 재활성화로 이어진다. 이들 연구는 PRMT5 억제제를 지중해빈혈 및 SCD를 위한 표적화 요법으로 개발하기 위한 근거를 제공한다.

발명의 내용

[0013] 본 개시내용은 (2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-((R)-(3,4-디클로로페닐)(히드록시)메틸)-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디올, 즉, 화합식 I의 화합물의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다:



[0014]

[0015]

본 개시내용은 또한 화학식 I의 말레에이트, 하이드로클로라이드, 옥살레이트, 포스페이트, 및 바이설페이트 염에 관한 것이다.

[0016]

이러한 염의 결정형뿐만 아니라 이러한 염을 함유하는 제약 조성물 및 이러한 염의 사용 방법이 또한 기재된다.

[0017]

본 개시내용은 또한 화학식 I의 화합물의 결정형뿐만 아니라 이러한 형태를 함유하는 제약 조성물 및 이러한 형태의 사용 방법에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0018]

도 1은 화학식 IA를 갖는 말레에이트 염의 XRPD를 나타낸다.

도 2는 화학식 IA를 갖는 말레에이트 염의 XRPD를 나타낸다.

도 3은 화학식 IA를 갖는 말레에이트 염의 DSC 써모그램을 나타낸다.

도 4는 화학식 IA를 갖는 말레에이트 염의 TGA 프로파일을 나타낸다.

도 5는 화학식 IA를 갖는 말레에이트 염의 TGA 프로파일 및 DSC 써모그램을 나타낸다.

도 6은 화학식 IB를 갖는 하이드로클로라이드 염의 XRPD를 나타낸다.

도 7은 화학식 IB를 갖는 하이드로클로라이드 염의 XRPD를 나타낸다.

도 8은 화학식 IB를 갖는 하이드로클로라이드 염의 XRPD를 나타낸다.

도 9는 화학식 IB를 갖는 하이드로클로라이드 염의 DSC 써모그램을 나타낸다.

도 10은 화학식 IB를 갖는 하이드로클로라이드 염의 TGA 프로파일을 나타낸다.

도 11은 화학식 IB를 갖는 하이드로클로라이드 염의 TGA 프로파일 및 DSC 써모그램을 나타낸다.

도 12는 화학식 IC를 갖는 옥살레이트 염의 XRPD를 나타낸다.

도 13은 화학식 ID를 갖는 포스페이트 염의 XRPD를 나타낸다.

도 14는 화학식 IA를 갖는 말레에이트 염의 XRPD를 나타낸다.

도 15는 화학식 IA를 갖는 말레에이트 염의 DSC 써모그램을 나타낸다.

도 16은 화학식 IA를 갖는 말레에이트 염의 TGA 프로파일을 나타낸다.

도 17은 화학식 IB를 갖는 하이드로클로라이드 염의 XRPD를 나타낸다.

도 18은 화학식 IB를 갖는 하이드로클로라이드 염의 DSC 써모그램을 나타낸다.

도 19는 화학식 IB를 갖는 하이드로클로라이드 염의 TGA 프로파일을 나타낸다.

도 20은 화학식 IB, I형의 XRPD를 나타낸다.

도 21은 화학식 IB, I형의 DSC 써모그램을 나타낸다.

도 22는 화학식 IB, I형의 TGA 프로파일을 나타낸다.

도 23은 화학식 IB, I형의 DVS 프로파일을 나타낸다.

- 도 24는 DVS 전(상부) 및 후(하부) 화학식 IB, I형의 XRPD를 비교한 것이다.
- 도 25는 화학식 IB, I형의 ^1H NMR (400 MHz; DMSO- d_6)을 나타낸다.
- 도 26은 화학식 IB, II형의 XRPD를 나타낸다.
- 도 27은 화학식 IB, II형의 DSC 써모그램을 나타낸다.
- 도 28은 화학식 IB, II형의 TGA 프로파일을 나타낸다.
- 도 29는 화학식 IB, II형의 ^1H NMR (400 MHz; MeOH- d_4)을 나타낸다.
- 도 30은 화학식 IB, II형의 DVS 프로파일을 나타낸다.
- 도 31은 DVS 전(상부) 및 후(하부) 화학식 IB, II형의 XRPD를 비교한 것이다.
- 도 32는 화학식 IB, III형의 XRPD를 나타낸다.
- 도 33은 화학식 IB, III형의 DSC 써모그램을 나타낸다.
- 도 34는 화학식 IB, III형의 TGA 프로파일을 나타낸다.
- 도 35는 화학식 IB, III형의 ^1H NMR(400 MHz; DMSO- d_6)을 나타낸다.
- 도 36은 화학식 IB, III형의 DVS 프로파일을 나타낸다.
- 도 37은 DVS 전(상부) 및 후(하부) 화학식 IB, III형의 XRPD를 비교한 것이다.
- 도 38은 화학식 IB, IV형의 XRPD를 나타낸다.
- 도 39는 화학식 IB, IV형에 대한 DSC 써모그램을 나타낸다.
- 도 40은 화학식 IB, IV형에 대한 TGA 프로파일을 나타낸다.
- 도 41은 화학식 IB, IV형의 ^1H NMR (400 MHz; DMSO- d_6)을 나타낸다.
- 도 42는 화학식 IB의 결정형의 XRPD를 나타낸다.
- 도 43은 화학식 IB의 결정형의 DSC 써모그램을 나타낸다.
- 도 44는 화학식 IB의 결정형의 TGA 프로파일을 나타낸다.
- 도 45는 화학식 ID를 갖는 포스페이트 염의 XRPD를 나타낸다.
- 도 46은 화학식 ID를 갖는 포스페이트 염의 DSC 써모그램을 나타낸다.
- 도 47은 화학식 ID를 갖는 포스페이트 염의 TGA 프로파일을 나타낸다.
- 도 48은 화학식 I을 갖는 화합물의 결정형, I형의 XRPD를 나타낸다.
- 도 49는 화학식 I을 갖는 화합물의 결정형, I형의 DSC 써모그램을 나타낸다.
- 도 50은 화학식 I, I형에 대한 TGA 프로파일을 나타낸다.
- 도 51은 화학식 I, I형에 대한 ^1H NMR (400 MHz; MeOH- d_4)을 나타낸다.
- 도 52는 화학식 I, I형에 대한 DVS 프로파일을 나타낸다.
- 도 53은 화학식 I, I형에 대한 DVS 전(상부) 및 후(하부) XRPD의 비교를 나타낸다.
- 도 54는 화학식 I, II형의 XRPD를 나타낸다.
- 도 55는 화학식 I, II형에 대한 DSC 써모그램을 나타낸다.
- 도 56은 화학식 I, II형의 XRPD를 나타낸다.

도 57은 화학식 I, III형에 대한 DSC 써모그램을 나타낸다.

도 58은 화학식 I, II형의 XRPD를 나타낸다.

도 59는 화학식 I, II형에 대한 DSC 써모그램을 나타낸다.

도 60은 화학식 I, II형의 XRPD를 나타낸다.

도 61은 화학식 I, II형에 대한 DSC 써모그램을 나타낸다.

도 62는 화학식 I, II형의 XRPD를 나타낸다.

도 63은 화학식 I, II형에 대한 DSC 써모그램을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

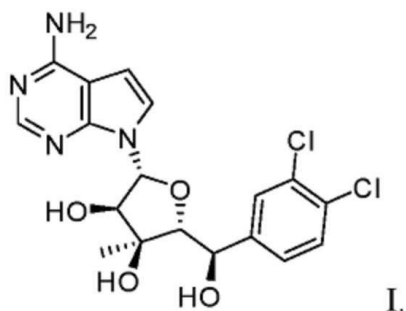
- [0019] 개시 내용은 하기 정의 및 실시예를 비롯한 하기 설명을 참조로 보다 완전하게 인지될 수 있다. 개별 양태의 문맥에서 본원에 기재된 개시된 조성물 및 방법의 특정 특징부는, 또한 단일 양태와 조합하여 제공될 수 있다. 대안적으로, 간결함을 위해 단일 양태의 문맥에서 기재된 개시된 조성물 및 방법의 다양한 특징부는, 또한 별개로 또는 임의의 하위조합으로 제공될 수 있다.
- [0020] "제약상 허용되는"은 연방 정부 또는 주 정부의 규제 기관 또는 미국이 아닌 국가에서의 해당 기관에 의해 승인되거나 또는 승인가능한 것, 또는 동물, 예를 들어 인간에서 사용하기 위한 것으로 미국 약전 또는 다른 일반적으로 공인된 약전에 열거된 것을 의미한다.
- [0021] "제약상 허용되는 염"은, 제약상 허용되고 모(parent) 화합물의 목적하는 약리학적 활성을 보유하는 개시 내용의 화합물의 염을 지칭한다. 특히, 이러한 염은 비-독성이고, 무기 또는 유기 산 부가염 및 염기 부가염일 수 있다. 특히, 이러한 염은, (1) 무기 산, 예컨대 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산 등과 형성되거나; 또는 유기 산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 헥산산, 시클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-히드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 1,2-에탄-디술폰산, 2-히드록시에탄술폰산, 벤젠술폰산, 4-클로로벤젠술폰산, 2-나프탈렌술폰산, 4-톨루엔술폰산, 캄포술폰산, 4-메틸비시클로[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카르복실산, 글루코헵톤산, 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3급 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 히드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, myristic acid 등과 형성된 산 부가염; 또는 (2) 모 화합물 중에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들어, 알칼리 금속 이온, 알칼리 토금속 이온, 또는 알루미늄 이온으로 대체되는 경우에 형성되는 염; 또는 유기 염기, 예컨대 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, N-메틸글루카민 등과 배위물을 포함한다. 염은, 오직 예로서 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 테트라알킬암모늄 등; 및 화합물이 염기성 관능기를 함유하는 경우에는, 무독성 유기 또는 무기 산의 염, 예컨대 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 타르트레이트, 메실레이트, 아세테이트, 말레에이트, 옥살레이트, 포스페이트, 설페이트, 바이설페이트 등을 추가로 포함한다.
- [0022] "제약상 허용되는 부형제"는 제약 조성물에 첨가되거나 또는 달리 작용제의 투여를 용이하게 하기 위한 비히클, 담체 또는 희석제로서 사용되고 그와 상용성인, 비-독성이고, 생물학적으로 건널 수 있고, 달리 대상체에게 투여하는데 생물학적으로 적합한 물질, 예컨대 불활성 물질을 지칭한다. 부형제의 예는 탄산칼슘, 인산칼슘, 다양한 당 및 다양한 유형의 전분, 셀룰로스 유도체, 젤라틴, 식물성 오일 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.
- [0023] "용매화물"은 1종 이상의 용매 분자를 갖는 화학식 I의 화합물의 물리적 회합을 지칭한다.
- [0024] "대상체"는 인간을 포함한다. 용어 "인간", "환자" 및 "대상체"는 본원에서 상호교환가능하게 사용된다.
- [0025] 임의의 질환 또는 장애를 "치료하는" 또는 "치료"는, 일부 실시형태(embodiment)에서, 질환 또는 장애를 호전시키는 것(즉, 질환 또는 그의 임상 증상 중 적어도 1종의 발생을 정지 또는 감소시키는 것)을 지칭한다. 다른 실시형태에서, "치료하는" 또는 "치료"는 대상체에 따라 식별되지 않을 수 있는 적어도 1종의 신체적 파라미터를 호전시키는 것을 지칭한다. 또 다른 실시형태에서, "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 장애를 물리적으로(예를 들어, 식별가능한 증상의 안정화), 생리학적(예를 들어, 신체적 파라미터의 안정화), 또는 둘 다로 조정하는 것을 지칭한다. 또 다른 실시형태에서, "치료" 또는 "치료하는"은 질환 또는 장애의 발병을 지연시키는 것을 지칭한다.
- [0026] "본 개시 내용의 화합물" 및 등가의 표현은 본원에 기재된 바와 같이 화학식 I의 화합물의 제약상 허용되는 염

뿐만 아니라 그의 아속을 포괄하는 것으로 의도되며, 문맥상 허용되는 경우에 이 표현은 입체이성질체 (예를 들어, 거울상이성질체, 부분입체이성질체) 및 구조 이성질체 (예를 들어, 호변이성질체)를 포함한다.

[0027] 본원에 사용된 용어 "동위원소 변형체"는 이러한 화합물을 구성하는 1개 이상의 원자에서 천연 존재비보다 더 큰 동위원소의 비율을 함유하는 화합물을 지칭한다. 예를 들어, 화합물의 "동위원소 변형체"는 방사성 표지될 수 있는데, 즉 1개 이상의 비-방사성 동위원소를 함유하거나, 또는 비-방사성 동위원소 예컨대 예를 들어, 듀테륨 (^2H 또는 D), 탄소-13 (^{13}C), 질소-15 (^{15}N) 등으로 표지될 수 있다. 이러한 동위원소 치환이 이루어진 화합물에서, 하기 원자는 존재하는 경우에, 예를 들어 임의의 수소는 $^2\text{H}/\text{D}$ 일 수 있거나, 임의의 탄소는 ^{13}C 일 수 있거나, 또는 임의의 질소는 ^{15}N 일 수 있도록 달라질 수 있고, 이러한 원자의 존재 및 배치는 관련 기술분야의 통상의 기술 내에서 결정될 수 있는 것으로 이해될 것이다.

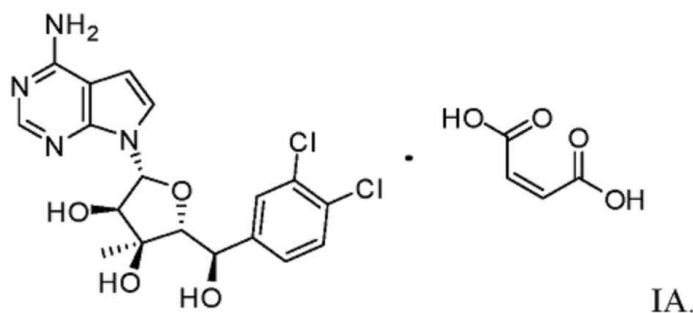
[0028] 또한, 동일한 분자식을 갖지만 그의 원자의 결합의 성질 또는 순서 또는 공간에서의 그의 원자의 배열이 상이한 화합물은 "이성질체"로 지칭되는 것으로 이해되어야 한다. 공간에서 원자의 배열이 다른 이성질체는 "입체 이성질체", 예를 들어 부분입체이성질체, 거울상이성질체 및 회전장애 이성질체로 지칭된다. 본 개시 내용의 화합물은 1종 이상의 비대칭 중심을 가질 수 있으며; 따라서 이러한 화합물은 각 비대칭 중심에서의 개별 (R)- 또는 (S)-입체이성질체 또는 그 혼합물로서 생산될 수 있다. 달리 나타내지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위에서 특정한 화합물의 기재 또는 명명은 모든 입체이성질체 및 그의 혼합물, 라세미 또는 기타를 포함하도록 의도된다. 1개의 키랄 중심이 구조에 존재하나, 그 중심에 대한 어떠한 특정한 입체화학이 존재하지 않는 경우, 둘 다의 거울상이성질체는 개별적으로 또는 거울상이성질체의 혼합물로서 그 구조에 포함된다. 1개 초과인 키랄 중심이 구조에 존재하나, 그 중심에 대한 어떠한 특정한 입체화학이 존재하지 않는 경우, 모든 거울상이성질체 및 부분입체이성질체는 개별적으로 또는 혼합물로서 그 구조에 포함된다. 입체화학의 결정 및 입체이성질체의 분리에 대한 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다.

[0029] 본 개시내용은 화학식 I의 화합물의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다:



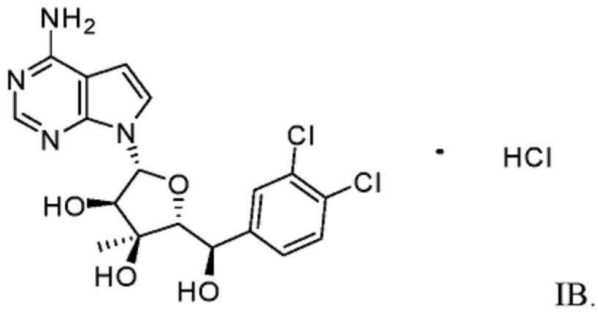
[0030]

[0031] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물의 제약상 허용되는 염은 하기 화학식 IA를 갖는 말레이이트 염이다:

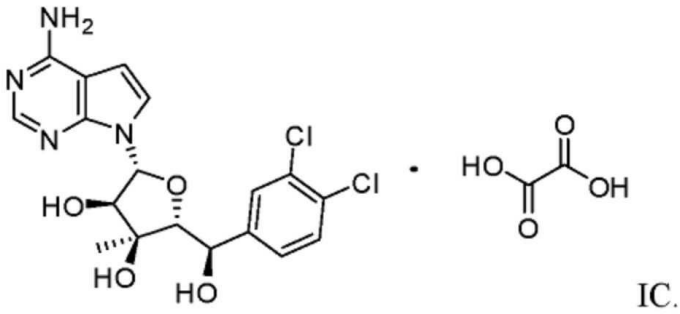


[0032]

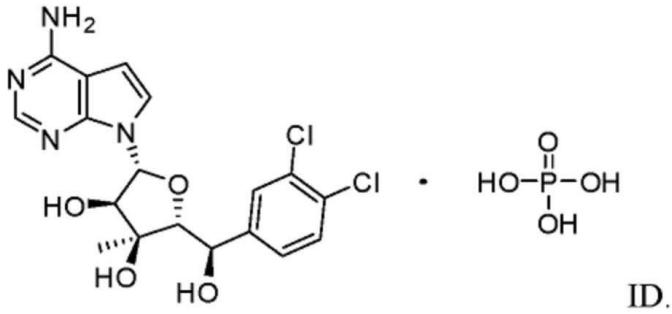
[0033] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물의 제약상 허용되는 염은 하기 화학식 IB를 갖는 하이드로클로라이드 염이다:



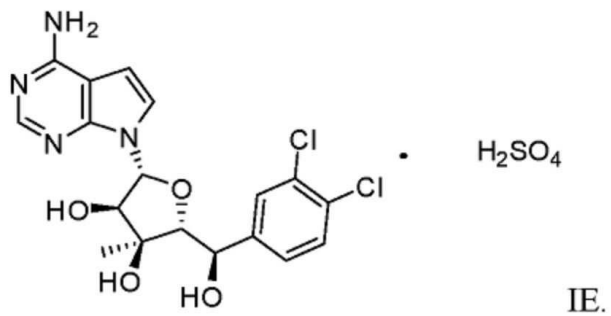
일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물의 제약상 허용되는 염은 하기 화학식 IC를 갖는 옥살레이트 염이다:



일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물의 제약상 허용되는 염은 하기 화학식 ID를 갖는 포스페이트 염이다:



일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물의 제약상 허용되는 염은 하기 화학식 IE를 갖는 바이설페이트 염이다:



일부 양태에서, 본 개시내용은 화학식 I의 제약상 허용되는 염의 결정형에 관한 것이다.

일부 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 IA, IB, IC, ID 또는 IE의 염의 결정형에 관한 것이다.

다른 양태에서, 본 개시내용은 화학식 I의 화합물의 결정형에 관한 것이다.

본 개시내용에 따른 화학식 IA, IB, IC, ID, 또는 IE의 염의 결정형, 및 화학식 I의 결정형은 다음 중 하나 이상을 포함하는 유리한 특성을 가질 수 있다: 화학적 또는 다형적 순도, 유동성, 용해도, 용해 속도, 생체이용률, 형태 또는 결정 습성, 안정성 - 예: 화학적 안정성, 열적 안정성, 다형 전환에 대한 역학적 안정성, 저장 안정성; 흡습성, 잔류 용매의 낮은 함량 및 압축성 또는 벌크 밀도와 같은 유리한 처리 및 취급 특성.

[0045] 결정 형태는 본원에서 도면"에 도시된" 그래픽 데이터를 특징으로 하는 것으로 언급될 수 있다. 이러한 데이터에는 예를 들어, 분말 X선 회절도(XRPD), 시차 주사 열량계 (DSC) 써모그램, 또는 열중량 분석 (TGA) 프로파일 이 포함된다. 당업계에 알려진 바와 같이, 그래픽 데이터는 수치 값 또는 피크 위치만을 참조하여 반드시 설명 될 수는 없는 각각의 고체 상태 형태를 추가로 정의하기 위한 추가 기술 정보를 잠재적으로 제공한다. 따라서, 본 명세서에서 도면의 그래픽 데이터를 언급할 때 용어 "실질적으로 ~에 나타난 바와 같이"는 본 명세서에 도시 된 것과 반드시 동일하지는 않지만 통상의 기술자가 고려할 때 실험 오차 또는 편차의 한계 내에 속하는 패턴을 의미한다. 당업자는 본원의 도면의 그래픽 데이터를 미지의 결정 형태에 대해 생성된 그래픽 데이터와 쉽게 비 교할 수 있고, 상기 두 세트의 그래픽 데이터가 동일한 결정 형태 또는 두 개의 상이한 결정 형태를 특징짓는지 여부를 확인할 수 있다.

[0046] 고체, 결정형은 본 명세서에서 "다형적으로 순수한" 또는 "다른 형태가 실질적으로 없는"으로 지칭될 수 있다. 이러한 맥락에서 본원에 사용된 바와 같이, "다른 형태가 실질적으로 없는"이라는 표현은 고체 형태가, 예를 들 어 XRPD에 의해 측정된 대상 화합물의 임의의 다른 형태의 약 20% 이하, 약 10% 이하, 약 5% 이하, 약 2% 이하, 약 1% 이하, 또는 0%를 함유함을 의미하는 것으로 이해될 것이다. 예를 들어, 임의의 다른 고체 형태가 실질적 으로 없는 것으로 본원에 기재된 화학식 IA의 고체 형태는 화학식 IA의 대상 고체 형태의 약 80%(w/w) 초과, 약 90%(w/w) 초과, 약 95%(w/w) 초과, 약 98%(w/w) 초과, 약 99%(w/w) 초과, 또는 약 100%를 함유하는 것으로 이 해될 것이다. 따라서, 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 IA의 기재된 고체 형태는 화학식 IA의 하나 이 상의 다른 고체 형태의 약 1% 내지 약 20%(w/w), 약 5% 내지 약 20%(w/w), 또는 약 5% 내지 약 10%(w/w)를 함 유할 수 있다.

[0047] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, 본 명세서에 보고된 XRPD 피크는 $\text{CuK}\alpha$ 방사선, $\lambda = 1.54$ Å를 사용하여 측정된다.

[0048] 수식어 "약"은 두 끝점의 절대값에 의해 정의된 범위를 개시하는 것으로 간주되어야 한다. 예를 들어, "약 2 내 지 약 4"라는 표현은 또한 "2 내지 4"의 범위를 개시한다. 단일 숫자를 수정하는 데 사용할 때 "약"이라는 용어 는 표시된 숫자의 플러스 또는 마이너스 10%를 나타내며 표시된 숫자를 포함한다. 예를 들어, "약 10%"는 9% 내 지 11%의 범위를 나타내고 "약 1"은 0.9 내지 1.1을 의미한다.

[0049] **화학식 IA (화학식 I 말레에이트 염)**

[0050] 일부 양태에서, 본 개시내용은 화학식 I의 말레에이트 염, 즉, 화학식 IA의 결정형에 관한 것이다. 일부 실시형 태에서, 화학식 IA의 결정형에는 화학식 IA의 임의의 다른 고체 형태가 실질적으로 없다.

[0051] 일부 실시형태에서, 화학식 IA의 결정형은 실질적으로 도 1에 나타난 바와 같은 XRPD를 나타낸다. 도 1에 도시 된 화학식 IA의 결정형의 XRPD는 표 1에 표시된 반사각 (각도 2-세타 $\pm$ 0.2도 2-세타), 줄 간격(d 값) 및 상대 강도를 포함한다:

표 1

[0052] 도 1에 나타난 화학식 IA의 결정형에 대한 XRPD 데이터

각도 (도 2-세 타 $\pm$ 0.2도 2-세 타)	d 값 (Å)	상대 강도
5.479	16.1157	5
6.68	13.2205	50.3
10.441	8.4659	8.5
10.959	8.0664	13.4
13.72	6.4489	32.4
14.879	5.9489	31.8
16.319	5.4271	100
16.839	5.2606	59.6
17.679	5.0126	20.9
18.762	4.7256	26.1
19.379	4.5765	39.8
20.419	4.3457	53.7
21.441	4.1408	28.4
22.04	4.0296	9.1

23.12	3.8438	22.5
23.862	3.726	9.2
25.4	3.5037	51
25.859	3.4426	27.4
26.619	3.3459	46.7
27.057	3.2928	27
27.9	3.1952	31.8
29.08	3.0681	38.2
30.741	2.9061	21.1
31.358	2.8503	12.6
32.738	2.7332	11
33.539	2.6697	16.3
34.917	2.5675	4.3
36.499	2.4597	14.8
37.3	2.4087	19.4
38.401	2.3422	3.8
39.72	2.2674	12
41.16	2.1913	10.5
41.618	2.1683	9.6
42.817	2.1103	3.8
43.56	2.076	13.8

[0053] 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 IA의 결정형은 표 1에 열거된 각도 중 하나에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IA의 결정형은 상기 표 1에 열거된 각도 중 하나에서의 하나 이상의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IA의 결정형은 상기 표 1에 열거된 각도로부터 선택된 2개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IA의 결정형은 상기 표 1에 열거된 각도로부터 선택된 3개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IA의 결정형은 상기 표 1에 열거된 각도로부터 선택된 4개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IA의 결정형은 상기 표 1에 열거된 각도로부터 선택된 5개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IA의 결정형은 상기 표 1에 열거된 각도로부터 선택된 6개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IA의 결정형은 상기 표 1에 열거된 각도로부터 선택된 7개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IA의 결정형은 상기 표 1에 열거된 각도로부터 선택된 8개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IA의 결정형은 상기 표 1에 열거된 각도로부터 선택된 9개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IA의 결정형은 상기 표 1에 열거된 각도로부터 선택된 10개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IA의 결정형은 상기 표 1에 열거된 각도로부터 선택된 10개 초과 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0054] 일부 실시형태에서, 화학식 IA의 결정형은 16.3도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 실시형태에서, 화학식 IA의 결정형은 6.7, 11.0, 및 16.3도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 실시형태에서, 화학식 IA의 결정형은 6.7, 16.3, 20.4 및 30.7도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 실시형태에서, 화학식 IA의 결정형은 6.7, 14.9, 16.3, 및 20.4도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 실시형태에서, 화학식 IA의 결정형은 6.7, 11.0, 14.9, 16.3, 16.8, 20.4, 25.4도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 IA의 결정형은 6.7, 16.3, 20.4, 25.4, 및 30.7도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 IA의 결정형은 6.7, 11.0, 14.9, 16.3, 16.8, 20.4, 25.4, 25.9, 27.9, 29.1, 및 30.7도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0055] 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 IA의 결정형은 6.7, 11.0, 14.9, 16.3, 16.8, 20.4, 25.4, 25.9, 27.9, 29.1, 및 30.7도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 3개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 IA의 결정형은 6.7, 11.0, 14.9, 16.3, 16.8, 20.4, 25.4, 25.9, 27.9, 29.1, 및 30.7도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 4개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 IA의 결정형은 6.7, 11.0, 14.9, 16.3, 16.8, 20.4, 25.4, 25.9, 27.9, 29.1,

및 $30.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 2-세타 중 5개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 IA의 결정형은 6.7° , 11.0° , 14.9° , 16.3° , 16.8° , 20.4° , 25.4° , 25.9° , 27.9° , 29.1° , 및 $30.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 2-세타 중 6개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 IA의 결정형은 6.7° , 11.0° , 14.9° , 16.3° , 16.8° , 20.4° , 25.4° , 25.9° , 27.9° , 29.1° , 및 $30.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 2-세타 중 7개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0056]

일부 실시형태에서, 화학식 IA의 결정형은 실질적으로 도 2에 나타낸 바와 같은 XRPD를 나타낸다. 도 2에 도시된 화학식 IA의 결정형의 XRPD는 표 2에 표시된 반사각 (각도 2-세타 $\pm 0.2^\circ$ 2-세타), 줄 간격 (d 값) 및 상대 강도를 포함한다:

표 2

[0057]

도 2에 나타낸 화학식 IA의 결정형에 대한 XRPD 데이터

각도 (도 2-세타 $\pm 0.2^\circ$ 2-세타)	d 값 (Å)	상대 강도
3.10	28.439	34
8.29	10.656	45
9.36	9.443	13
10.23	8.639	18
11.00	8.038	18
13.03	6.789	40
13.53	6.538	11
14.12	6.266	11
14.56	6.080	100
15.33	5.777	32
15.77	5.615	14
16.30	5.434	70
16.66	5.317	24
17.81	4.977	18
18.22	4.865	12
18.45	4.805	28
18.83	4.710	7
19.32	4.592	16
19.66	4.511	13
19.84	4.471	10
20.19	4.394	7
20.60	4.308	6
20.96	4.234	7
21.67	4.098	8
21.90	4.055	8
22.12	4.015	13
22.57	3.936	10
22.96	3.870	11
23.66	3.757	11
24.73	3.597	7
25.11	3.543	15
25.48	3.493	17
25.66	3.469	19
25.97	3.428	10
26.26	3.392	33
26.53	3.356	23
27.01	3.298	36
27.19	3.277	31
27.52	3.239	10
27.82	3.204	8
28.27	3.155	12
28.55	3.124	17

29.36	3.040	11
29.79	2.997	11

- [0058] 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 IA의 결정형은 표 2에 열거된 각도 중 하나에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IA의 결정형은 상기 표 2에 열거된 각도 중 하나에서의 하나 이상의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IA의 결정형은 상기 표 2에 열거된 각도로부터 선택된 2개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IA의 결정형은 상기 표 2에 열거된 각도로부터 선택된 3개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IA의 결정형은 상기 표 2에 열거된 각도로부터 선택된 4개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IA의 결정형은 상기 표 2에 열거된 각도로부터 선택된 5개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IA의 결정형은 상기 표 2에 열거된 각도로부터 선택된 6개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IA의 결정형은 상기 표 2에 열거된 각도로부터 선택된 7개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IA의 결정형은 상기 표 2에 열거된 각도로부터 선택된 8개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IA의 결정형은 상기 표 2에 열거된 각도로부터 선택된 9개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IA의 결정형은 상기 표 2에 열거된 각도로부터 선택된 10개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IA의 결정형은 상기 표 2에 열거된 각도로부터 선택된 10개 초과 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.
- [0059] 일부 실시형태에서, 화학식 IA의 결정형은 14.6도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 실시형태에서, 화학식 IA의 결정형은 13.0, 14.6, 및 16.3도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 실시형태에서, 화학식 IA의 결정형은 8.3, 13.0, 14.6, 16.3, 26.3, 및 27.0도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 실시형태에서, 화학식 IA의 결정형은 8.3, 13.0, 14.6, 15.3, 16.3, 16.7, 27.0, 및 27.2도 $\pm$ 0.2도 2세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 실시형태에서, 화학식 IA의 결정형은 3.1, 8.3, 13.0, 14.6, 15.3, 및 16.3도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 IA의 결정형은 14.6, 15.3, 16.3, 16.7, 18.4, 26.3, 27.0, 및 27.2도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 IA의 결정형은 3.1, 8.3, 13.0, 14.6, 15.3, 16.3, 16.7, 18.4, 26.3, 26.5, 27.0, 및 27.2도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.
- [0060] 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 IA의 결정형은 3.1, 8.3, 13.0, 14.6, 15.3, 16.3, 16.7, 18.4, 26.3, 26.5, 27.0, 및 27.2도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 3개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 IA의 결정형은 3.1, 8.3, 13.0, 14.6, 15.3, 16.3, 16.7, 18.4, 26.3, 26.5, 27.0, 및 27.2도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 4개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 IA의 결정형은 3.1, 8.3, 13.0, 14.6, 15.3, 16.3, 16.7, 18.4, 26.3, 26.5, 27.0, 및 27.2도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 5개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 IA의 결정형은 3.1, 8.3, 13.0, 14.6, 15.3, 16.3, 16.7, 18.4, 26.3, 26.5, 27.0, 및 27.2도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 6개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 IA의 결정형은 3.1, 8.3, 13.0, 14.6, 15.3, 16.3, 16.7, 18.4, 26.3, 26.5, 27.0, 및 27.2도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 7개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.
- [0061] 일부 실시형태에서, 화학식 IA의 결정형은 실질적으로 도 3에 나타난 바와 같은 DSC 써모그램을 특징으로 할 수 있다. 도 3에 도시된 바와 같이, 화학식 IA의 결정형은 10℃/분의 속도로 가열할 때 204.70 ℃의 피크 개시 온도를 갖는 206.69 ℃에서의 흡열 피크, 및 137.1 J/g의 용해 엔탈피를 생성한다. 본 발명의 일부 실시형태에서, 화학식 IA의 결정형은 약 207 ℃에서의 흡열 피크를 포함하는 DSC 써모그램을 특징으로 한다. 본 개시내용의 다른 실시형태에서, 화학식 IA의 결정형은 약 137 J/g의 DSC 용해 엔탈피를 특징으로 한다.
- [0062] 일부 실시형태에서, 화학식 IA의 결정형은 20℃/분의 속도로 가열될 때 실질적으로 도 4에 도시된 바와 같은 TGA 프로파일을 특징으로 할 수 있다. 도 4에 도시된 바와 같이, 화학식 IA의 결정형은 약 150 ℃로 가열시그의 중량의 약 0.03%를 손실하였다.
- [0063] 일부 실시형태에서, 화학식 IA의 결정형은 실질적으로 도 5에 도시된 바와 같은 DSC 써모그램 및 TGA 프로파일

을 특징으로 할 수 있다. 도 5에 나타난 바와 같이, 화학식 IA의 결정형은 10 K/분의 속도로 가열할 때 179.85 °C의 피크 개시 온도를 갖는 184.92 °C에서의 흡열 피크를 생성한다.

[0064] 본 발명의 일부 실시형태에서, 화학식 IA의 결정형은 10 K/분의 속도로 가열할 때 185 °C에서의 흡열 피크를 포함하는 DSC 써모그램을 특징으로 한다. 도 5에 도시한 바와 같이, 화학식 IA의 결정형은 약 210 °C로 가열시 그 중량의 약 12.3 %를 손실하였다.

[0065] 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 IA의 결정형은 6.7, 14.9, 16.3, 및 20.4도 ± 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴, 및 10 °C/분의 속도로 가열시 약 207 °C에서의 흡열 피크를 포함하는 DSC 써모그램을 특징으로 한다.

[0066] 일부 실시형태에서, 화학식 IA의 결정형은 실질적으로 도 14에 나타난 바와 같은 XRPD를 나타낸다.

[0067] 일부 실시형태에서, 화학식 IA의 결정형은 실질적으로 도 15에 나타난 바와 같은 DSC 써모그램을 나타낸다.

[0068] 일부 실시형태에서, 화학식 IA의 결정형은 실질적으로 도 16에 나타난 바와 같은 TGA를 나타낸다.

[0069] 화학식 IB (화학식 I HCl 염)

[0070] 일부 양태에서, 본 개시내용은 하이드로클로라이드 염, 즉, 화학식 IB의 결정형에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형에는 화학식 IB의 임의의 다른 고체 형태가 실질적으로 없다.

[0071] 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 실질적으로 도 6에 나타난 바와 같은 XRPD를 나타낸다. 도 6에 도시된 화학식 IB의 결정형의 XRPD는 표 3에 표시된 반사각 (각도 2-세타 ± 0.2도 2-세타), 줄 간격 (d 값) 및 상대 강도를 포함한다:

표 3

[0072] 도 6에 나타난 화학식 IB의 결정형에 대한 XRPD 데이터

각도 (도 2-세타 ± 0.2도 2-세타)	d 값 (Å)	상대 강도
5.439	16.2337	33.7
10.901	8.1096	32.7
15.159	5.8399	19.7
15.58	5.6829	9.3
16.4	5.4005	100
17.2	5.1512	5.1
21.2	4.1874	21.1
21.941	4.0477	7.5
22.798	3.8974	4
24.2	3.6746	26
25.802	3.4501	5.8
26.26	3.3909	7.7
27.521	3.2384	36.3
28	3.184	13.8
30.521	2.9265	4.6
33.259	2.6916	8
34.642	2.5873	5.7
35.96	2.4954	5.8
40.019	2.2511	4.1

[0073] 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 표 3에 열거된 각도 중 하나에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형은 상기 표 3에 열거된 각도 중 하나에서의 하나 이상의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형은 상기 표 3에 열거된 각도로부터 선택된 2개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형은 상기 표 3에 열거된 각도로부터 선택된 3개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형은 상기 표 3에 열거된 각도로부터 선택된 4개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특

징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형은 상기 표 3에 열거된 각도로부터 선택된 5개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형은 상기 표 3에 열거된 각도로부터 선택된 6개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형은 상기 표 3에 열거된 각도로부터 선택된 7개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형은 상기 표 3에 열거된 각도로부터 선택된 8개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형은 상기 표 3에 열거된 각도로부터 선택된 9개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형은 상기 표 3에 열거된 각도로부터 선택된 10개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형은 상기 표 3에 열거된 각도로부터 선택된 10개 초과 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0074] 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 5.4도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 5.4, 10.9, 및 16.4도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 5.4, 10.9, 21.2 및 24.2도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 5.4, 10.9, 16.4, 21.2, 및 24.2도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 5.4, 10.9, 16.4, 21.2, 24.2, 및 27.5도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0075] 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 5.4, 10.9, 16.4, 21.2, 24.2, 및 27.5도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 3개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 5.4, 10.9, 16.4, 21.2, 24.2, 및 27.5도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 4개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 5.4, 10.9, 16.4, 21.2, 24.2, 및 27.5도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 5개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0076] 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 실질적으로 도 9에 나타난 바와 같은 DSC 써모그램을 특징으로 할 수 있다. 도 9에 나타난 바와 같이, 화학식 IB의 결정형은 10 °C/분으로 가열할 때, 191.42 °C에서 흡열 피크 (179.71°C 개시; 37.63 J/g), 이어서 209.27 °C에서 발열 피크 (200.36°C 개시; 79.45 J/g), 이어서 268.11 °C에서 또 다른 흡열 피크 (261.51 °C 개시; 93.73 J/g)를 생성하였다. 본 발명의 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 10 °C/분의 속도로 가열할 때, 약 191 °C에서의 흡열 피크를 포함하는 DSC 써모그램을 특징으로 한다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 10 °C/분의 속도로 가열할 때, 약 268 °C에서의 흡열 피크를 포함하는 DSC 써모그램을 특징으로 한다.

[0077] 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 20°C/분의 속도로 가열될 때, 실질적으로 도 10에 도시된 바와 같은 TGA 프로파일을 특징으로 할 수 있다. 도 10에 도시한 바와 같이, 화학식 IB의 결정형은 약 150 °C로 가열시 그 중량의 약 0.8 %를 손실한다.

[0078] 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 실질적으로 도 7에 나타난 바와 같은 XRPD를 나타낸다. 도 7에 도시된 화학식 IB의 결정형의 XRPD는 표 4에 표시된 반사각 (각도 2-세타 $\pm$ 0.2도 2-세타), 줄 간격 (d 값) 및 상대 강도를 포함한다:

표 4

[0079] 도 7에 나타난 화학식 IB의 결정형에 대한 XRPD 데이터

각도 (도 2-세타 $\pm$ 0.2도 2-세타)	d 값 (Å)	상대 강도
4.979	17.732	64.3
10.06	8.7856	12
13.72	6.4491	11.1
15.2	5.8241	100
17.153	5.165	12.4
19.099	4.643	7.3
20.359	4.3585	14.5
21.319	4.1642	13.3
24.28	3.6628	25.6
25.659	3.4689	14.5

27.919	3.1931	7.9
30.8	2.9006	33.1

[0080] 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 표 4에 열거된 각도 중 하나에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형은 상기 표 4에 열거된 각도 중 하나에서의 하나 이상의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형은 상기 표 4에 열거된 각도로부터 선택된 2개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형은 상기 표 4에 열거된 각도로부터 선택된 3개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형은 상기 표 4에 열거된 각도로부터 선택된 4개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형은 상기 표 4에 열거된 각도로부터 선택된 5개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형은 상기 표 4에 열거된 각도로부터 선택된 6개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형은 상기 표 4에 열거된 각도로부터 선택된 7개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형은 상기 표 4에 열거된 각도로부터 선택된 8개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형은 상기 표 4에 열거된 각도로부터 선택된 9개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형은 상기 표 4에 열거된 각도로부터 선택된 10개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형은 상기 표 4에 열거된 각도로부터 선택된 10개 초과 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0081] 다른 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 5.0도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 5.0, 15.2, 및 24.3도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 5.0, 15.2, 24.3 및 30.8도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 5.0, 10.1, 13.7, 15.2, 17.1, 24.3, 및 30.8도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 17.1, 24.3, 및 30.8도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0082] 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 5.0, 10.1, 13.7, 15.2, 17.1, 24.3, 및 30.8도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 3개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 5.0, 10.1, 13.7, 15.2, 17.1, 24.3, 및 30.8도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 4개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 5.0, 10.1, 13.7, 15.2, 17.1, 24.3, 및 30.8도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 5개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0083] 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 실질적으로 도 8에 도시된 바와 같은 XRPD를 나타낸다. 도 8에 도시된 화학식 IB의 결정형의 XRPD는 표 5에 표시된 반사각 (각도 2-세타 $\pm$ 0.2도 2-세타), 줄 간격 (d 값) 및 상대 강도를 포함한다:

표 5

[0084] 도 8에 나타난 화학식 IB의 결정형에 대한 XRPD 데이터

각도 (도 2-세타 $\pm$ 0.2도 2-세타)	d 값 (Å)	상대 강도
4.94	17.875	44
7.13	12.385	32
8.32	10.614	20
10.01	8.829	15
10.45	8.461	15
11.39	7.765	100
11.65	7.587	70
11.97	7.388	15
12.42	7.120	25
13.61	6.499	43
14.31	6.185	22

14.92	5.934	15
15.13	5.852	49
16.49	5.371	27
16.72	5.299	71
16.88	5.248	33
17.04	5.198	49
17.94	4.941	15
18.48	4.798	17
18.80	4.717	15
19.12	4.637	21
19.67	4.509	15
19.89	4.459	21
20.31	4.368	30
20.54	4.320	19
21.02	4.223	75
22.35	3.974	60
23.05	3.856	47
23.47	3.788	32
23.84	3.730	35
24.40	3.645	19
24.78	3.590	18
25.02	3.557	13
25.55	3.483	14
26.80	3.324	14
27.32	3.262	19
28.39	3.141	12
28.87	3.090	15
29.07	3.070	19
29.30	3.045	19
29.69	3.006	32

[0085] 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 표 5에 열거된 각도 중 하나에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형은 상기 표 5에 열거된 각도 중 하나에서의 하나 이상의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형은 상기 표 5에 열거된 각도로부터 선택된 2개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형은 상기 표 5에 열거된 각도로부터 선택된 3개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형은 상기 표 5에 열거된 각도로부터 선택된 4개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형은 상기 표 5에 열거된 각도로부터 선택된 5개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형은 상기 표 5에 열거된 각도로부터 선택된 6개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형은 상기 표 5에 열거된 각도로부터 선택된 7개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형은 상기 표 5에 열거된 각도로부터 선택된 8개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형은 상기 표 5에 열거된 각도로부터 선택된 9개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형은 상기 표 5에 열거된 각도로부터 선택된 10개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형은 상기 표 5에 열거된 각도로부터 선택된 10개 초과 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0086] 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 11.4도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 11.4, 11.6, 15.1, 및 16.7도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 4.9, 11.4, 11.6, 및 15.1도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 4.9, 11.4, 11.6, 15.1, 및 16.7도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 4.9, 11.4, 11.6, 15.1, 16.7, 및 21.0도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 4.9, 11.4, 11.6, 15.1,

16.7, 21.0, 및 22.4도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 4.9, 7.1, 11.4, 11.6, 12.4, 13.6, 14.3, 15.1, 16.5, 16.7, 16.9, 17.0, 20.3, 21.0, 22.4, 23.0, 23.5, 및 23.8도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0087] 다른 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 4.9, 7.1, 11.4, 11.6, 12.4, 13.6, 14.3, 15.1, 16.5, 16.7, 16.9, 17.0, 20.3, 21.0, 22.4, 23.0, 23.5, 및 23.8도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 3개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 4.9, 7.1, 11.4, 11.6, 12.4, 13.6, 14.3, 15.1, 16.5, 16.7, 16.9, 17.0, 20.3, 21.0, 22.4, 23.0, 23.5, 및 23.8도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 4개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 4.9, 7.1, 11.4, 11.6, 12.4, 13.6, 14.3, 15.1, 16.5, 16.7, 16.9, 17.0, 20.3, 21.0, 22.4, 23.0, 23.5, 및 23.8도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 5개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 4.9, 7.1, 11.4, 11.6, 12.4, 13.6, 14.3, 15.1, 16.5, 16.7, 16.9, 17.0, 20.3, 21.0, 22.4, 23.0, 23.5, 및 23.8도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 6개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 4.9, 7.1, 11.4, 11.6, 12.4, 13.6, 14.3, 15.1, 16.5, 16.7, 16.9, 17.0, 20.3, 21.0, 22.4, 23.0, 23.5, 및 23.8도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 7개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0088] 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 실질적으로 도 11에 나타낸 바와 같은 DSC 써모그램 및 TGA 프로파일을 특징으로 할 수 있다. 도 11에 나타낸 바와 같이, 화학식 IB의 결정형은 10 °C/분의 속도로 가열할 때, 185.27 °C의 피크 개시 온도를 갖는 195.92 °C에서의 흡열 피크, 이어서 252.35 °C의 피크 개시 온도를 갖는 260.97 °C에서의 흡열 피크를 생성한다. 본 발명의 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 10 °C/분의 속도로 가열할 때, 약 196 °C에서의 흡열 피크를 포함하는 DSC 써모그램을 특징으로 한다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 10 °C/분의 속도로 가열할 때, 약 261 °C에서의 흡열 피크를 포함하는 DSC 써모그램을 특징으로 한다. 도 11에 나타낸 바와 같이, 화학식 IB의 결정형은 약 150 °C로 가열시 그 중량의 약 4.9 %를 손실한다.

[0089] 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 실질적으로 도 17에 나타낸 바와 같은 XRPD를 나타낸다. 도 17에 도시된 화학식 IB의 결정형의 XRPD는 표 5A에 표시된 반사각 (각도 2-세타 $\pm$ 0.2도 2-세타), 줄 간격 (d 값) 및 상대 강도를 포함한다:

[0090] [표 5A]

[0091] 도 17에 나타낸 화학식 IB의 결정형에 대한 XRPD 데이터

각도 (도 2-세타 $\pm$ 0.2도 2-세타)	d 값 (Å)	상대 강도
5.301	16.6585	38.4
11.779	7.5067	18.3
14.04	6.3026	20.4
15.48	5.7193	100
17.261	5.1331	52.3
19.238	4.6098	12.7
20.56	4.3164	28.5
21.541	4.122	39.1
22.9	3.8803	19.9
24.5	3.6304	72.5
25.82	3.4476	24.1
27.999	3.1841	26.6
28.797	3.0977	10.9
30.98	2.8841	47
33.279	2.69	9.7

[0092]

[0093] 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 표 5A에 열거된 각도 중 하나에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형은 상기 표 5A에 열거된 각도 중 하나에서의 하나 이상의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형은 상기 표 5A에 열거된 각도로부터 선택된 2개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정

형은 상기 표 5A에 열거된 각도로부터 선택된 3개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형은 상기 표 5A에 열거된 각도로부터 선택된 4개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형은 상기 표 5A에 열거된 각도로부터 선택된 5개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형은 상기 표 5A에 열거된 각도로부터 선택된 6개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형은 상기 표 5A에 열거된 각도로부터 선택된 7개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형은 상기 표 5A에 열거된 각도로부터 선택된 8개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형은 상기 표 5A에 열거된 각도로부터 선택된 9개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형은 상기 표 5A에 열거된 각도로부터 선택된 10개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형은 상기 표 5A에 열거된 각도로부터 선택된 10개 초과

의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0094] 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 5.3 및 15.5도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 15.5 및 31.0도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 15.5 및 24.5도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 15.5, 24.5, 및 31.0도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 5.3, 15.5, 17.3, 24.5, 및 31.0도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 5.3, 15.5, 17.3, 24.5, 28.0, 및 31.0도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 5.3, 15.5, 17.3, 21.5, 24.5, 28.0, 및 31.0도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0095] 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 5.3, 15.5, 17.3, 21.5, 24.5, 28.0, 및 31.0도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 3개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 5.3, 15.5, 17.3, 21.5, 24.5, 28.0, 및 31.0도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 4개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 5.3, 15.5, 17.3, 21.5, 24.5, 28.0, 및 31.0도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 5개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 5.3, 15.5, 17.3, 21.5, 24.5, 28.0, 및 31.0도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 6개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0096] 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 실질적으로 도 18에 나타난 바와 같은 DSC 써모그램을 특징으로 할 수 있다. 도 18에 나타난 바와 같이, 화학식 IB의 결정형은 10℃/분으로 가열할 때 188.22 ℃에서의 흡열 피크 (179.07 ℃ 개시; 20.35 J/g), 이어서 211.79 ℃에서의 발열 피크 (205.18 ℃ 개시; 47.98 J/g), 이어서 266.76 ℃에서의 또 다른 흡열 피크 (260.76 ℃ 개시; 45.59 J/g)를 생성한다. 본 발명의 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 10℃/분의 속도로 가열할 때 약 188 ℃에서의 흡열 피크를 포함하는 DSC 써모그램을 특징으로 한다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 10 ℃/분의 속도로 가열할 때 약 267 ℃에서의 흡열 피크를 포함하는 DSC 써모그램을 특징으로 한다.

[0097] 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 20 ℃/분의 속도로 가열될 때 실질적으로 도 19에 도시된 바와 같은 TGA 프로파일을 특징으로 할 수 있다.

[0098] 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형 (I형)은 실질적으로 도 20에 나타난 바와 같은 XRPD를 나타낸다. 도 20에 도시된 화학식 IB, I형의 XRPD는 표 5B에 표시된 반사각 (각도 2-세타 $\pm$ 0.2도 2-세타), 줄 간격 (d 값) 및 상대 강도를 포함한다:

[표 5B]

[0100] 도 20에 나타난 화학식 IB의 결정형, I형에 대한 XRPD 데이터

각도 (도 2-세타±0.2도 2-세타)	d 값 (Å)	상대 강도
4.558	19.3693	11.3
8.819	10.0189	12.2
13.159	6.7223	100
14.302	6.1879	17.1
16.138	5.4877	10.9
17.46	5.075	57.6
18.239	4.86	17.1
18.84	4.7063	16.7
19.539	4.5394	23.3
20.241	4.3837	21
20.896	4.2477	9.6
22.48	3.9517	10.7
24.28	3.6628	16.1
24.86	3.5785	31.7
26.28	3.3883	28.9
27.741	3.2132	21.6
28.34	3.1466	39.4
29.68	3.0075	10.1
30.76	2.9043	13.9
31.78	2.8134	7.7
32.999	2.7122	11.3
34.64	2.5874	8.8
35.919	2.4981	9.9
37.142	2.4186	15.4
40.24	2.2392	12.4
41.178	2.1904	9.2

[0101]

[0102]

본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형, I형은 표 5B에 열거된 각도 중 하나에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형, I형은 상기 표 5B에 열거된 각도 중 하나에서의 하나 이상의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형, I형은 상기 표 5B에 열거된 각도로부터 선택된 2개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형, I형은 상기 표 5B에 열거된 각도로부터 선택된 3개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형, I형은 상기 표 5B에 열거된 각도로부터 선택된 4개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형, I형은 상기 표 5B에 열거된 각도로부터 선택된 5개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형, I형은 상기 표 5B에 열거된 각도로부터 선택된 6개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형, I형은 상기 표 5B에 열거된 각도로부터 선택된 7개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형, I형은 상기 표 5B에 열거된 각도로부터 선택된 8개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형, I형은 상기 표 5B에 열거된 각도로부터 선택된 9개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형, I형은 상기 표 5B에 열거된 각도로부터 선택된 10개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형, I형은 상기 표 5B에 열거된 각도로부터 선택된 10개 초과 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0103]

일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형, I형은 13.2 및 17.5도 ± 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형, I형은 13.2, 17.5, 26.3, 및 28.3도 ± 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형, I형은 13.2, 17.5, 18.8, 19.5 및 20.2도 ± 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형, I형은 13.2, 17.5, 24.9, 26.3 및 28.3도 ± 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형, I형은 13.2, 17.5, 18.8, 19.5, 20.2, 24.9, 26.3, 및 28.3도 ± 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0104] 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형, I형은 13.2, 17.5, 18.8, 19.5, 20.2, 24.9, 26.3 및 28.3도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 3개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형, I형은 13.2, 17.5, 18.8, 19.5, 20.2, 24.9, 26.3 및 28.3도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 4개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형, I형은 13.2, 17.5, 18.8, 19.5, 20.2, 24.9, 26.3 및 28.3도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 5개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형, I형은 13.2, 17.5, 18.8, 19.5, 20.2, 24.9, 26.3 및 28.3도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 6개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0105] 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 실질적으로 도 21에 나타낸 바와 같은 DSC 써모그램을 특징으로 할 수 있다. 도 21에 나타낸 바와 같이, 화학식 IB의 결정형은 10 $^{\circ}$ C/분으로 가열될 때 271.44 $^{\circ}$ C에서의 흡열 피크 (265.22 $^{\circ}$ C 개시; 156.4 J/g)를 생성한다. 본 발명의 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 10 $^{\circ}$ C/분의 속도로 가열할 때 271 $^{\circ}$ C에서의 흡열 피크를 포함하는 DSC 써모그램을 특징으로 한다.

[0106] 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형, I형은 20 $^{\circ}$ C/분의 속도로 가열될 때 실질적으로 도 22에 도시된 바와 같은 TGA 프로파일을 특징으로 할 수 있다.

[0107] 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형 (II형)은 실질적으로 도 26에 나타낸 바와 같은 XRPD를 나타낸다. 도 26에 도시된 화학식 IB, I형의 XRPD는 표 5C에 표시된 반사각 (각도 2-세타 $\pm$ 0.2도 2-세타), 줄 간격 (d 값), 및 상대 강도를 포함한다:

[0108] [표 5C]

[0109] 도 26에 나타낸 화학식 IB의 결정형, II형에 대한 XRPD 데이터

각도 (도 2-세타 $\pm$ 0.2도 2-세타)	d 값 (Å)	상대 강도
5.499	16.0566	11.2
10.799	8.186	11.6
11.84	7.4685	14.2
14.3	6.1887	28.4
16.12	5.4938	100
17.38	5.0983	34.3
19.059	4.6528	7.8
19.938	4.4494	9.5
20.919	4.243	20.8
21.86	4.0625	49.6
23.359	3.8051	25.2
24.98	3.5617	97.2
26.9	3.3117	30.5
28.536	3.1254	14.4
30.659	2.9136	13.1
32.32	2.7676	22.3
33.118	2.7027	11
33.738	2.6545	12.5
35.3	2.5405	11
36.581	2.4544	8.3
37.141	2.4187	9.3
37.88	2.3732	14.4

[0110]

[0111] 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형, II형은 표 5C에 열거된 각도 중 하나에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형, II형은 상기 표 5C에 열거된 각도 중 하나에서의 하나 이상의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형, II형은 상기 표 5C에 열거된 각도로부터 선택된 2개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형, II형은 상기 표 5C에 열거된 각도로부터 선택된 3개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을

특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형, II형은 상기 표 5C에 열거된 각도로부터 선택된 4개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형, II형은 상기 표 5C에 열거된 각도로부터 선택된 5개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형, II형은 상기 표 5C에 열거된 각도로부터 선택된 6개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형, II형은 상기 표 5C에 열거된 각도로부터 선택된 7개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형, II형은 상기 표 5C에 열거된 각도로부터 선택된 8개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형, II형은 상기 표 5C에 열거된 각도로부터 선택된 9개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형, II형은 상기 표 5C에 열거된 각도로부터 선택된 10개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형, II형은 상기 표 5C에 열거된 각도로부터 선택된 10개 초과 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0112] 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형, II형은 16.1 및 25.0도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형, II형은 14.3, 16.1, 17.4 및 21.9도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형, II형은 14.3, 16.1, 17.4, 21.9, 및 25.0도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형, II형은 14.3, 16.1, 17.4, 21.9, 25.0, 및 26.9도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형, II형은 14.3, 16.1, 17.4, 21.9, 25.0, 26.9, 및 32.3도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0113] 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형, II형은 14.3, 16.1, 17.4, 21.9, 25.0, 26.9, 및 32.3도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 3개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형, II형은 14.3, 16.1, 17.4, 21.9, 25.0, 26.9, 및 32.3도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 4개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형, II형은 14.3, 16.1, 17.4, 21.9, 25.0, 26.9, 및 32.3도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 5개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형, II형은 14.3, 16.1, 17.4, 21.9, 25.0, 26.9, 및 32.3도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 6개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0114] 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형, II형은 실질적으로 도 27에 나타난 바와 같은 DSC 써모그램을 특징으로 할 수 있다. 도 27에 도시한 바와 같이, 화학식 IB의 결정형, II형은 10℃/분으로 가열할 때 270.14℃에서 흡열 피크 (265.48℃ 개시; 163.2 J/g)를 생성한다. 본 발명의 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 10℃/분의 속도로 가열할 때 약 270℃에서의 흡열 피크를 포함하는 DSC 써모그램을 특징으로 한다.

[0115] 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형, II형은 20℃/분의 속도로 가열될 때 실질적으로 도 28에 도시된 바와 같은 TGA 프로파일을 특징으로 할 수 있다.

[0116] 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 실질적으로 도 32에 나타난 바와 같은 XRPD를 나타낸다. 도 32에 도시된 화학식 IB의 결정형, III형의 XRPD는 표 5D에 표시된 반사각 (각도 2-세타 $\pm$ 0.2도 2-세타), 줄 간격 (d 값) 및 상대 강도를 포함한다:

[표 5D]

[0118] 도 32에 나타난 화학식 IB의 결정형, III형에 대한 XRPD 데이터

각도 (도 2-세타±0.2도 2-세타)	d 값 (Å)	상대 강도
5.399	16.3551	16.5
10.5	8.4181	9.9
11.859	7.4563	13.5
12.8	6.9105	7.6
14.159	6.2498	18.8
15.68	5.6469	100
17.258	5.134	31.2
19.64	4.5164	11.4
20.778	4.2714	16.9
21.739	4.0847	27.9
22.9	3.8802	14.6
23.659	3.7574	9.7
24.62	3.6129	47.1
26.059	3.4165	22.2
28.238	3.1577	16.2
31.321	2.8536	30.4
33.542	2.6695	9.3
36.097	2.4862	8.9
36.782	2.4415	8.4

[0119]

[0120]

본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형, III형은 표 5D에 열거된 각도 중 하나에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형, III형은 상기 표 5D에 열거된 각도 중 하나에서의 하나 이상의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형, III형은 상기 표 5D에 열거된 각도로부터 선택된 2개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형, III형은 상기 표 5D에 열거된 각도로부터 선택된 3개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형, III형은 상기 표 5D에 열거된 각도로부터 선택된 4개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형, III형은 상기 표 5D에 열거된 각도로부터 선택된 5개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형, III형은 상기 표 5D에 열거된 각도로부터 선택된 6개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형, III형은 상기 표 5D에 열거된 각도로부터 선택된 7개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형, III형은 상기 표 5D에 열거된 각도로부터 선택된 8개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형, III형은 상기 표 5D에 열거된 각도로부터 선택된 9개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형, III형은 상기 표 5D에 열거된 각도로부터 선택된 10개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형, III형은 상기 표 5D에 열거된 각도로부터 선택된 10개 초과 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0121]

일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형, III형은 15.7, 24.6, 및 31.3도 ± 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형, III형은 15.7, 17.3, 24.6, 및 31.3도 ± 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형, III형은 15.7, 17.3, 21.7, 24.6 및 31.3도 ± 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형, III형은 15.7, 17.3, 21.7, 24.6, 26.1, 28.2, 및 31.3도 ± 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형, III형은 5.4, 15.7, 17.3, 21.7, 24.6, 26.1, 28.2, 및 31.3도 ± 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0122]

본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형, III형은 5.4, 15.7, 17.3, 21.7, 24.6, 26.1, 28.2, 및 31.3도 ± 0.2도 2-세타 중 3개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형, III형은 5.4, 15.7, 17.3, 21.7, 24.6, 26.1, 28.2, 및 31.3도 ± 0.2

도 중 2-세타 4개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형, III형은 5.4, 15.7, 17.3, 21.7, 24.6, 26.1, 28.2, 및 31.3도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 5개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형, III형은 5.4, 15.7, 17.3, 21.7, 24.6, 26.1, 28.2, 및 31.3도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 6개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0123] 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형, III형은 실질적으로 도 33에 나타난 바와 같은 DSC 써모그램을 특징으로 할 수 있다. 도 33에 도시한 바와 같이, 화학식 IB의 결정형, III형은, 10℃/분으로 가열될 때, 208.48 ℃에서 흡열 피크 (198.06 ℃ 개시; 74.21 J/g)를 생성한다. 본 발명의 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형, III형은 10℃/분의 속도로 가열할 때 약 208 ℃에서의 흡열 피크를 포함하는 DSC 써모그램을 특징으로 한다.

[0124] 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형, III형은 20℃/분의 속도로 가열될 때 실질적으로 도 34에 도시된 바와 같은 TGA 프로파일을 특징으로 할 수 있다.

[0125] 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 실질적으로 도 38에 나타난 바와 같은 XRPD를 나타낸다. 도 38에 도시된 화학식 IB의 결정형, IV형의 XRPD는 표 5E에 표시된 반사각 (각도 2-세타 $\pm$ 0.2도 2-세타), 줄 간격 (d 값), 및 상대 강도를 포함한다:

[0126] [표 5E]

[0127] 도 38에 나타난 화학식 IB의 결정형, IV형에 대한 XRPD 데이터

각도 (도 2-세타 $\pm$ 0.2도 2-세타)	d 값 (Å)	상대 강도
11.319	7.8109	11.8
12.461	7.0977	9.1
13.061	6.7727	21.1
15.459	5.727	42.1
15.919	5.5626	35.9
16.7	5.3042	59.4
17.46	5.0749	28.3
18.28	4.8493	22.6
19.357	4.5818	10.1
21.48	4.1334	100
22.96	3.8702	27.9
23.84	3.7293	29.8
24.5	3.6304	81.6
25.94	3.432	26.2
26.557	3.3536	22.4
28.34	3.1466	48
28.98	3.0785	34.2
30.681	2.9116	14
31.882	2.8046	15
33.558	2.6682	11.6
34.918	2.5674	14.4
36.258	2.4755	12.1
40.181	2.2424	11.8

[0128]

[0129] 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형, IV형은 표 5E에 열거된 각도 중 하나에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형, IV형은 상기 표 5E에 열거된 각도 중 하나에서의 하나 이상의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형, IV형은 상기 표 5E에 열거된 각도로부터 선택된 2개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형, IV형은 상기 표 5E에 열거된 각도로부터 선택된 3개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형, IV형은 상기 표 5E에 열거된 각도로부터 선택된 4개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형, IV형은 상기 표 5E에 열거된 각도로부터 선택된 5개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형, IV형은 상기 표 5E에 열거된 각도로부터 선택된 6개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에

서, 화학식 IB의 결정형, IV형은 상기 표 5E에 열거된 각도로부터 선택된 7개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형, IV형은 상기 표 5E에 열거된 각도로부터 선택된 8개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형, IV형은 상기 표 5E에 열거된 각도로부터 선택된 9개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형, IV형은 상기 표 5E에 열거된 각도로부터 선택된 10개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형, IV형은 상기 표 5E에 열거된 각도로부터 선택된 10개 초과 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0130] 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형, IV형은 15.9, 21.5, 및 24.5도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형, IV형은 15.5, 15.9, 16.7, 17.5, 및 21.5도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형, IV형은 15.5, 15.9, 16.7, 17.5, 21.5, 23.0, 및 24.5도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형, IV형은 13.1, 15.5, 15.9, 16.7, 17.5, 21.5, 23.0, 24.5, 및 28.3도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형, IV형은 13.1, 15.5, 15.9, 16.7, 17.5, 21.5, 23.0, 24.5, 28.3, 및 29.0도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0131] 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형, IV형은 13.1, 15.5, 15.9, 16.7, 17.5, 21.5, 23.0, 24.5, 28.3, 및 29.0도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 3개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형, IV형은 13.1, 15.5, 15.9, 16.7, 17.5, 21.5, 23.0, 24.5, 28.3, 및 29.0도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 4개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형, IV형은 13.1, 15.5, 15.9, 16.7, 17.5, 21.5, 23.0, 24.5, 28.3, 및 29.0도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 5개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형, IV형은 13.1, 15.5, 15.9, 16.7, 17.5, 21.5, 23.0, 24.5, 28.3, 및 29.0도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 6개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0132] 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형, IV형은 실질적으로 도 39에 나타난 바와 같은 DSC 써모그램을 특징으로 할 수 있다. 도 39에 나타난 바와 같이, 화학식 IB의 결정형, IV형은, 10℃/분으로 가열할 때, 220.59 ℃에서 흡열 피크를 생성한다 (214.32 ℃ 개시; 1.323 J/g). 본 발명의 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형, IV형은 10℃/분의 속도로 가열할 때 221 ℃에서 흡열 피크를 포함하는 DSC 써모그램을 특징으로 한다.

[0133] 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형, IV형은 20℃/분의 속도로 가열될 때 실질적으로 도 40에 도시된 바와 같은 TGA 프로파일을 특징으로 할 수 있다.

[0134] 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 실질적으로 도 42에 나타난 바와 같은 XRPD를 나타낸다. 도 42에 도시된 화학식 IB의 결정형의 XRPD는 표 5F에 표시된 반사각 (각도 2-세타 $\pm$ 0.2도 2-세타), 줄 간격 (d 값) 및 상대 강도를 포함한다:

[0135] [표 5F]

[0136] 도 42에 나타난 화학식 IB의 결정형에 대한 XRPD 데이터

각도 (도 2-세타 ± 0.2 도 2-세타)	d 값 (Å)	상대 강도
5.34	16.5357	33.8
11.962	7.3924	21.3
14.118	6.268	25.9
15.581	5.6827	100
17.4	5.0924	51.6
19.039	4.6575	11.4
19.46	4.5578	12
20.88	4.2508	19
21.641	4.1031	41.7
22.823	3.8933	16.3
23.083	3.85	18.1
23.48	3.7857	16
23.516	3.78	14.3
24.6	3.6159	60.6
28.219	3.1597	16.6
30.54	2.9247	15.2
31.3	2.8554	20.7
33.357	2.6839	15.2
35.459	2.5295	11.4
37.037	2.4252	10.2

[0137]

[0138]

본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 표 5F에 열거된 각도 중 하나에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형은 상기 표 5F에 열거된 각도 중 하나에서의 하나 이상의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형은 상기 표 5F에 열거된 각도로부터 선택된 2개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형은 상기 표 5F에 열거된 각도로부터 선택된 3개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형은 상기 표 5F에 열거된 각도로부터 선택된 4개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형은 상기 표 5F에 열거된 각도로부터 선택된 5개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형은 상기 표 5F에 열거된 각도로부터 선택된 6개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형은 상기 표 5F에 열거된 각도로부터 선택된 7개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형은 상기 표 5F에 열거된 각도로부터 선택된 8개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형은 상기 표 5F에 열거된 각도로부터 선택된 9개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형은 상기 표 5F에 열거된 각도로부터 선택된 10개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IB의 결정형은 상기 표 5F에 열거된 각도로부터 선택된 10개 초과

[0139]

일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 15.6 및 24.6도 ± 0.2 도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 15.6, 17.4, 및 21.6도 ± 0.2 도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 15.6, 17.4, 21.6 및 24.6도 ± 0.2 도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 14.1, 15.6, 17.4, 21.6, 및 24.6도 ± 0.2 도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 5.3, 14.1, 15.6, 17.4, 21.6, 및 24.6도 ± 0.2 도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0140]

본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 5.3, 14.1, 15.6, 17.4, 21.6, 및 24.6도 ± 0.2 도 2-세타 중 2개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 5.3, 14.1, 15.6, 17.4, 21.6, 및 24.6도 ± 0.2 도 2-세타 중 3개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 5.3, 14.1, 15.6, 17.4, 21.6, 및 24.6도 ± 0.2 도 2-세타 중 4개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 본 개

시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 5.3, 14.1, 15.6, 17.4, 21.6, 및 24.6도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 5개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0141] 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 실질적으로 도 43에 나타낸 바와 같은 DSC 써모그램을 특징으로 할 수 있다. 도 43에 나타낸 바와 같이, 화학식 IB의 결정형은, 10℃/분으로 가열할 때, 188.08 ℃에서 흡열 피크 (175.78 ℃ 개시; 42.19 J/g), 이어서 219.29 ℃에서 발열 피크 (217.41 ℃ 개시; 16.86 J/g), 이어서 270.66 ℃에서 흡열 피크 (266.29 ℃ 개시; 272.5 J/g)를 생성한다. 본 발명의 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 10℃/분의 속도로 가열할 때, 약 188 ℃에서의 흡열 피크를 포함하는 DSC 써모그램을 특징으로 한다. 본 발명의 일부 실시형태에서 화학식 IB의 결정형은, 10℃/분의 속도로 가열할 때, 약 271 ℃에서의 흡열 피크를 포함하는 DSC 써모그램을 특징으로 한다.

[0142] 일부 실시형태에서, 화학식 IB의 결정형은 20℃/분의 속도로 가열될 때 실질적으로 도 44에 도시된 바와 같은 TGA 프로파일을 특징으로 할 수 있다.

[0143] **화학식 IC - (화학식 I 옥살레이트 염)**

[0144] 일부 양태에서, 본 개시내용은 옥살레이트 염, 즉, 화학식 IC의 결정형에 관한 것이다. 다른 양태에서, 화학식 IC의 결정형에는 화학식 IC의 임의의 다른 고체 형태가 실질적으로 없다.

[0145] 일부 실시형태에서, 화학식 IC의 결정형은 실질적으로 도 12에 나타낸 바와 같은 XRPD를 나타낸다. 도 12에 도시된 화학식 IC의 결정형의 XRPD는 표 6에 표시된 반사각 (각도 2-세타 $\pm$ 0.2도 2-세타), 줄 간격 (d 값) 및 상대 강도를 포함한다:

표 6

[0146] 도 12에 나타낸 화학식 IC의 결정형에 대한 XRPD 데이터

각도 (도 2-세타 $\pm$ 0.2도 2-세타)	d 값 (Å)	상대 강도
9.26	9.545	12
10.52	8.400	100
11.64	7.599	23
12.49	7.081	8
13.06	6.775	24
13.91	6.363	20
14.07	6.289	19
14.23	6.220	42
14.66	6.039	76
14.87	5.953	26
15.18	5.830	12
15.90	5.571	19
16.18	5.473	78
16.76	5.286	11
17.22	5.146	10
17.63	5.027	32
17.74	4.996	43
18.73	4.734	8
19.56	4.534	37
19.80	4.480	19
20.08	4.418	13
20.19	4.394	17
21.38	4.152	12
22.21	4.000	8
22.73	3.909	19
23.11	3.845	17
23.64	3.761	6
24.18	3.678	23
24.36	3.650	19
24.71	3.600	17

25.21	3.530	14
25.66	3.469	19
25.91	3.436	23
26.34	3.380	28
26.58	3.351	15
26.88	3.314	20
27.15	3.281	14
27.55	3.234	21
28.08	3.175	18
28.73	3.105	50
28.93	3.084	52
29.57	3.018	17

[0147] 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 IC의 결정형은 표 6에 열거된 각도 중 하나에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IC의 결정형은 상기 표 6에 열거된 각도 중 하나에서의 하나 이상의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IC의 결정형은 상기 표 6에 열거된 각도로부터 선택된 2개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IC의 결정형은 상기 표 6에 열거된 각도로부터 선택된 3개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IC의 결정형은 상기 표 6에 열거된 각도로부터 선택된 4개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IC의 결정형은 상기 표 6에 열거된 각도로부터 선택된 5개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IC의 결정형은 상기 표 6에 열거된 각도로부터 선택된 6개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IC의 결정형은 상기 표 6에 열거된 각도로부터 선택된 7개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IC의 결정형은 상기 표 6에 열거된 각도로부터 선택된 8개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IC의 결정형은 상기 표 6에 열거된 각도로부터 선택된 9개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IC의 결정형은 상기 표 6에 열거된 각도로부터 선택된 10개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 IC의 결정형은 상기 표 6에 열거된 각도로부터 선택된 10개 초과 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0148] 일부 실시형태에서, 화학식 IC의 결정형은 10.5도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 실시형태에서, 화학식 IC의 결정형은 10.5, 14.7, 16.2도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 실시형태에서, 화학식 IC의 결정형은 10.5, 14.7, 16.2 및 28.7도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 실시형태에서, 화학식 IC의 결정형은 10.5, 14.7, 16.2, 17.6, 17.7, 19.6, 28.7 및 28.9도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 실시형태에서, 화학식 IC의 결정형은 10.5, 14.2, 14.7, 28.7 및 28.9도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 IC의 결정형은 10.5, 11.6, 13.1, 14.2 및 14.7도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 IC의 결정형은 10.5, 11.6, 13.1, 14.2, 14.7, 14.9, 16.2, 17.6, 17.7, 19.6, 28.7, 및 28.9도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0149] 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 IC의 결정형은 10.5, 11.6, 13.1, 14.2, 14.7, 14.9, 16.2, 17.6, 17.7, 19.6, 28.7, 및 28.9도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 3개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 IC의 결정형은 10.5, 11.6, 13.1, 14.2, 14.7, 14.9, 16.2, 17.6, 17.7, 19.6, 28.7, 및 28.9도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 4개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 IC의 결정형은 10.5, 11.6, 13.1, 14.2, 14.7, 14.9, 16.2, 17.6, 17.7, 19.6, 28.7, 및 28.9도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 5개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 IC의 결정형은 10.5, 11.6, 13.1, 14.2, 14.7, 14.9, 16.2, 17.6, 17.7, 19.6, 28.7, 및 28.9도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 6개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 IC의 결정형은 10.5, 11.6, 13.1, 14.2, 14.7, 14.9, 16.2, 17.6, 17.7, 19.6, 28.7, 및 28.9도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 7개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0150] **화학식 ID - (화학식 I 포스페이트 염)**

[0151] 일부 양태에서, 본 개시내용은 포스페이트 염, 즉, 화학식 ID의 결정형에 관한 것이다. 다른 양태에서, 화학식 ID의 결정형에는 화학식 ID의 임의의 다른 고체 형태가 실질적으로 없다.

[0152] 일부 실시형태에서, 화학식 ID의 결정형은 실질적으로 도 13에 나타낸 바와 같은 XRPD를 나타낸다. 도 13에 도시된 화학식 ID의 결정형의 XRPD는 표 7에 표시된 반사각 (각도 2-세타 $\pm$ 0.2도 2-세타), 줄 간격 (d 값) 및 상대 강도를 포함한다:

표 7

[0153] 도 13에 나타낸 화학식 ID의 결정형에 대한 XRPD 데이터

각도 (도 2-세타 $\pm$ 0.2도 2-세타)	d 값 (Å)	상대 강도
3.56	24.804	100
10.72	8.246	55
11.53	7.671	7
11.99	7.378	13
12.64	7.000	5
13.50	6.552	12
13.69	6.463	9
14.04	6.302	11
14.60	6.060	15
15.03	5.889	7
15.56	5.691	27
16.28	5.442	12
17.33	5.112	7
17.73	5.000	6
17.93	4.943	22
18.54	4.783	11
18.68	4.747	21
18.94	4.682	9
19.36	4.580	11
20.66	4.295	6
21.12	4.202	7
21.52	4.125	5
21.82	4.070	7
22.49	3.950	6
23.13	3.843	11
23.56	3.773	8
24.07	3.694	7
24.54	3.625	9
24.74	3.596	19
25.21	3.529	11
25.43	3.500	5
25.85	3.444	10
26.30	3.386	11
27.42	3.250	14
27.59	3.230	12
27.90	3.195	9
28.28	3.154	10
29.20	3.056	5
29.46	3.029	6
29.67	3.008	5
30.35	2.943	7

[0154] 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 ID의 결정형은 표 7에 열거된 각도 중 하나에서의 피크를 포함하는

XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 ID의 결정형은 상기 표 7에 열거된 각도 중 하나에서의 하나 이상의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 ID의 결정형은 상기 표 7에 열거된 각도로부터 선택된 2개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 ID의 결정형은 상기 표 7에 열거된 각도로부터 선택된 3개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 ID의 결정형은 상기 표 7에 열거된 각도로부터 선택된 4개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 ID의 결정형은 상기 표 7에 열거된 각도로부터 선택된 5개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 ID의 결정형은 상기 표 7에 열거된 각도로부터 선택된 6개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 ID의 결정형은 상기 표 7에 열거된 각도로부터 선택된 7개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 ID의 결정형은 상기 표 7에 열거된 각도로부터 선택된 8개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 ID의 결정형은 상기 표 7에 열거된 각도로부터 선택된 9개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 ID의 결정형은 상기 표 7에 열거된 각도로부터 선택된 10개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 ID의 결정형은 상기 표 7에 열거된 각도로부터 선택된 10개 초과 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0155] 일부 실시형태에서, 화학식 ID의 결정형은 $3.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 실시형태에서, 화학식 ID의 결정형은 3.6° 및 $10.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 실시형태에서, 화학식 ID의 결정형은 3.6° , 10.7° 및 $15.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 ID의 결정형은 3.6° , 10.7° , 15.6° 및 $17.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 ID의 결정형은 3.6° , 10.7° , 15.6° , 17.9° 및 $18.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0156] 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 ID의 결정형은 3.6° , 10.7° , 15.6° , 17.9° 및 $18.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 2-세타 중 2개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 ID의 결정형은 3.6° , 10.7° , 15.6° , 17.9° 및 $18.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 2-세타 중 3개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 ID의 결정형은 3.6° , 10.7° , 15.6° , 17.9° 및 $18.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 2-세타 중 4개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0157] 일부 실시형태에서, 화학식 ID의 결정형은 실질적으로 도 45에 나타난 바와 같은 XRPD를 나타낸다. 도 45에 도시된 화학식 ID의 결정형의 XRPD는 표 7A에 표시된 반사각 (각도 2-세타 $\pm 0.2^\circ$ 2-세타), 줄 간격 (d 값) 및 상대 강도를 포함한다:

[0158] [표 7A]

[0159] 도 45에 나타난 화학식 ID의 결정형에 대한 XRPD 데이터

각도 (도 2-세타 ± 0.2 도 2-세타)	d 값 (Å)	상대 강도
10.64	8.3078	25.2
15.14	5.847	12.4
17.08	5.1871	57.8
18.14	4.8863	100
20.04	4.4271	79.9
21.54	4.122	28.3
22.44	3.9587	36.2
24.62	3.613	18.7
26.18	3.4011	98.7
27.278	3.2666	32.7
28.1	3.1729	72.5
29.04	3.0723	16.5
30.3	2.9473	16
33.377	2.6824	11.1
34.277	2.6139	8.3
37.24	2.4125	9.5
38.057	2.3625	9.5
39.557	2.2763	14.7
40.14	2.2446	19.5
44.06	2.0536	11.6
44.06	2.0536	11.6

[0160]

[0161]

본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 ID의 결정형은 표 7A에 열거된 각도 중 하나에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 ID의 결정형은 상기 표 7A에 열거된 각도 중 하나에서의 하나 이상의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 ID의 결정형은 상기 표 7A에 열거된 각도로부터 선택된 2개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 ID의 결정형은 상기 표 7A에 열거된 각도로부터 선택된 3개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 ID의 결정형은 상기 표 7A에 열거된 각도로부터 선택된 4개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 ID의 결정형은 상기 표 7A에 열거된 각도로부터 선택된 5개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 ID의 결정형은 상기 표 7A에 열거된 각도로부터 선택된 6개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 ID의 결정형은 상기 표 7A에 열거된 각도로부터 선택된 7개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 ID의 결정형은 상기 표 7A에 열거된 각도로부터 선택된 8개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 ID의 결정형은 상기 표 7A에 열거된 각도로부터 선택된 9개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 ID의 결정형은 상기 표 7A에 열거된 각도로부터 선택된 10개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 ID의 결정형은 상기 표 7A에 열거된 각도로부터 선택된 10개 초과

[0162]

일부 실시형태에서, 화학식 ID의 결정형은 18.1, 20.0, 26.2 및 28.1도 ± 0.2 도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 실시형태에서, 화학식 ID의 결정형은 18.1, 20.0, 21.5, 22.4, 26.2, 및 28.1도 ± 0.2 도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 실시형태에서, 화학식 ID의 결정형은 17.1, 18.1, 20.0, 26.2 및 28.1도 ± 0.2 도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 ID의 결정형은 10.6, 17.1, 18.1, 20.0, 26.2, 및 28.1도 ± 0.2 도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 ID의 결정형은 10.6, 17.1, 18.1, 20.0, 21.5, 22.4, 26.2, 및 28.1도 ± 0.2 도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0163]

본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 ID의 결정형은 10.6, 17.1, 18.1, 20.0, 21.5, 22.4, 26.2, 및 28.1도 ± 0.2 도 2-세타 중 2개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 ID의 결정형은 10.6, 17.1, 18.1, 20.0, 21.5, 22.4, 26.2, 및 28.1도 ± 0.2 도 2-세타 중 3개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 ID의 결

정형은 10.6, 17.1, 18.1, 20.0, 21.5, 22.4, 26.2, 및 28.1도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 4개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 ID의 결정형은 10.6, 17.1, 18.1, 20.0, 21.5, 22.4, 26.2, 및 28.1도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 5개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 ID의 결정형은 10.6, 17.1, 18.1, 20.0, 21.5, 22.4, 26.2, 및 28.1도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 6개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0164] 일부 실시형태에서, 화학식 ID의 결정형은 실질적으로 도 46에 나타낸 바와 같은 DSC 써모그램을 특징으로 할 수 있다. 도 46에 나타낸 바와 같이, 화학식 ID의 결정형은, 10℃/분으로 가열할 때, 160.66 ℃에서 흡열 피크 (154.41 ℃ 개시; 48.38 J/g), 이어서 221.37 ℃에서 또 다른 흡열 피크 (201.43 ℃ 개시; 99.14 J/g)를 생성한다. 본 발명의 일부 실시형태에서, 화학식 ID의 결정형은 10 ℃/분의 속도로 가열할 때 약 161 ℃에서의 흡열 피크를 포함하는 DSC 써모그램을 특징으로한다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 화학식 ID의 결정형은 10 ℃/분의 속도로 가열할 때 약 221 ℃에서의 흡열 피크를 포함하는 DSC 써모그램을 특징으로 한다.

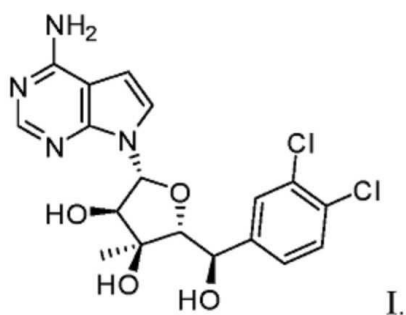
[0165] 일부 실시형태에서, 화학식 ID의 결정형은 20 ℃/분의 속도로 가열될 때 실질적으로 도 47에 도시된 바와 같은 TGA 프로파일을 특징으로 할 수 있다. 도 47에서 보듯이, 화학식 ID의 결정형은 약 150 ℃까지 가열시 그 중량의 약 3.2 %를 손실한다.

[0166] **화학식 IE - (화학식 I 바이설페이트 염)**

[0167] 일부 양태에서, 본 개시내용은 바이설페이트 염, 즉, 화학식 IE의 결정형에 관한 것이다. 다른 양태에서, 화학식 IE의 결정형에는 화학식 IE의 임의의 다른 고체 형태가 실질적으로 없다.

[0168] **화학식 I - 유리 염기**

[0169] 다른 양태에서, 본 개시내용은 화학식 I의 화합물의 결정형에 관한 것이다.



[0170]

[0171] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 결정형은 결정질 I형 (화학식 I, I형)이다. 일부 실시형태에서, 화학식 I의 결정형, I형은 실질적으로 도 48에 나타낸 바와 같은 XRPD를 나타낸다. 도 48에 도시된 화학식 I의 결정형, I형의 XRPD는 표 7B에 표시된 반사각 (각도 2-세타 $\pm$ 0.2도 2-세타), 줄 간격 (d 값) 및 상대 강도를 포함한다.

[0172] [표 7B]

[0173] 도 48에 나타난 화학식 I의 결정형, I형에 대한 XRPD 데이터

각도 (도 2- 세타 $\pm$ 0.2도 2-세타)	d 값 (Å)	상대 강도
9.299	9.5031	20.6
11.82	7.4809	9.6
12.8	6.9105	12.8
14.981	5.9089	29.4
15.58	5.683	40.4
17.341	5.1097	100
18.1	4.8971	78.2
19.66	4.5118	37.9
20.42	4.3456	56.9
21.818	4.0701	27.4
23.341	3.808	22.9
24.2	3.6747	38.4
25.2	3.5311	62.1
27.08	3.2901	53.1
28.32	3.1487	46.8
28.799	3.0974	34.5
29.959	2.9801	35.4
30.959	2.8861	14.3
31.839	2.8083	16.8
33.06	2.7073	22.4
33.96	2.6376	16.8
34.74	2.5801	8.8
35.9	2.4994	17.3
36.419	2.4649	29.1
38.06	2.3624	13.7
39.08	2.303	9
39.999	2.2522	21.8
41.681	2.1651	29.4
42.417	2.1292	12.8

[0174]

[0175] 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 I의 결정형, I형은 표 7B에 열거된 각도 중 하나에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 I의 결정형, I형은 상기 표 7B에 열거된 각도 중 하나에서의 하나 이상의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 I의 결정형, I형은 상기 표 7B에 열거된 각도로부터 선택된 2개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 I의 결정형, I형은 상기 표 7B에 열거된 각도로부터 선택된 3개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 I의 결정형, I형은 상기 표 7B에 열거된 각도로부터 선택된 4개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 I의 결정형, I형은 상기 표 7B에 열거된 각도로부터 선택된 5개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 I의 결정형, I형은 상기 표 7B에 열거된 각도로부터 선택된 6개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 I의 결정형, I형은 상기 표 7B에 열거된 각도로부터 선택된 7개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 I의 결정형, I형은 상기 표 7B에 열거된 각도로부터 선택된 8개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 I의 결정형, I형은 상기 표 7B에 열거된 각도로부터 선택된 9개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 I의 결정형, I형은 상기 표 7B에 열거된 각도로부터 선택된 10개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 I의 결정형, I형은 상기 표 7B에 열거된 각도로부터 선택된 10개 초과 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0176] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 결정형, I형은 17.3 및 18.1도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 실시형태에서, 화학식 I의 결정형, I형은 17.3, 18.1, 25.2, 및 27.1도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 실시형태에서, 화학식 I의 결정형, I형은 17.3, 18.1, 25.2, 27.1, 28.3, 28.8, 및 30.0도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 결정형, I형은 17.3, 18.1, 20.4, 24.2, 25.2, 27.1, 28.3, 28.8, 및

30.0도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 결정형, I형은 15.0, 17.3, 18.1, 20.4, 24.2, 25.2, 27.1, 28.3, 28.8, 및 30.0도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0177] 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 I의 결정형, I형은 15.0, 17.3, 18.1, 20.4, 24.2, 25.2, 27.1, 28.3, 28.8, 및 30.0도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 2개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 I의 결정형, I형은 15.0, 17.3, 18.1, 20.4, 24.2, 25.2, 27.1, 28.3, 28.8, 및 30.0도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 3개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 I의 결정형, I형은 15.0, 17.3, 18.1, 20.4, 24.2, 25.2, 27.1, 28.3, 28.8, 및 30.0도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 4개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 I의 결정형, I형은 15.0, 17.3, 18.1, 20.4, 24.2, 25.2, 27.1, 28.3, 28.8, 및 30.0도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 5개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 I의 결정형, I형은 15.0, 17.3, 18.1, 20.4, 24.2, 25.2, 27.1, 28.3, 28.8, 및 30.0도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 6개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0178] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 결정형, I형은 실질적으로 도 49에 나타난 바와 같은 DSC 써모그램을 특징으로 할 수 있다. 도 49에 도시한 바와 같이, 화학식 I의 결정형, I형은, 10℃/분으로 가열할 때, 140.30 ℃에서 흡열 피크 (136.36 ℃ 개시; 152.7 J/g)를 생성한다. 본 발명의 일부 실시형태에서, 화학식 I의 결정형, I형은, 10 ℃/분의 속도로 가열할 때, 약 140℃에서의 흡열 피크를 포함하는 DSC 써모그램을 특징으로 한다.

[0179] 일부 실시형태에서, 화학식 I, I형은 20℃/분의 속도로 가열될 때 실질적으로 도 50에 도시된 바와 같은 TGA 프로파일을 특징으로 할 수 있다. 도 50에 도시한 바와 같이, 화학식 I의 결정형, I형은 약 150 ℃까지 가열시 그 중량의 약 10.9%를 손실한다.

[0180] 일부 실시형태에서, 화학식 I, I형은 실질적으로 도 52에 도시된 바와 같은 DVS 프로파일을 특징으로 할 수 있다. 도 53에 도시된 바와 같이, DVS는 다형성 형태를 변화시키지 않았다.

[0181] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 결정형은 결정질 II형 (화학식 I, II형)이다. 일부 실시형태에서, 화학식 I의 결정형, II형은 실질적으로 도 54에 나타난 바와 같은 XRPD를 나타낸다. 도 54에 도시된 화학식 I의 결정형, II형의 XRPD는 표 7C에 표시된 반사각 (각도 2-세타 $\pm$ 0.2도 2-세타), 줄 간격 (d 값), 및 상대 강도를 포함한다:

[0182] [표 7C]

[0183] 도 54에 나타난 화학식 I의 결정형, II형에 대한 XRPD 데이터

각도 (도 2-세타 $\pm$ 0.2도 2-세타)	d 값(Å)	상대 강도
4.039	21.8576	9.6
11.54	7.6618	15
12.54	7.0528	37.5
15.14	5.8471	100
17.36	5.1042	15
18.92	4.6866	46.9
19.54	4.5393	15.6
20.56	4.3163	15.1
21.099	4.2072	9.2
21.898	4.0554	7.4
23.46	3.7889	20.3
24.34	3.6539	47.4
24.86	3.5786	47.8
25.46	3.4956	67.3
26.24	3.3934	41.2
27.221	3.2734	20.3
28.481	3.1313	11.6
29.501	3.0254	13.6
30.28	2.9493	44.9
32.22	2.776	19
34.22	2.6182	11.9
34.739	2.5802	17.8
35.74	2.5102	14.1
36.42	2.4649	15.3
37.46	2.3988	9.2
38.299	2.3482	10.7
39.12	2.3008	6.9
40.08	2.2478	18.4
41.661	2.1661	7.7
42.58	2.1215	6.4
43.36	2.0851	7.5
44.079	2.0527	12.1

[0184]

[0185] 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 I의 결정형, II형은 표 7C에 열거된 각도 중 하나에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 I의 결정형, II형은 상기 표 7C에 열거된 각도 중 하나에서의 하나 이상의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 I의 결정형, II형은 상기 표 7C에 열거된 각도로부터 선택된 2개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 I의 결정형, II형은 상기 표 7C에 열거된 각도로부터 선택된 3개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 I의 결정형, II형은 상기 표 7C에 열거된 각도로부터 선택된 4개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 I의 결정형, II형은 상기 표 7C에 열거된 각도로부터 선택된 5개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 I의 결정형, II형은 상기 표 7C에 열거된 각도로부터 선택된 6개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 I의 결정형, II형은 상기 표 7C에 열거된 각도로부터 선택된 7개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 I의 결정형, II형은 상기 표 7C에 열거된 각도로부터 선택된 8개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 I의 결정형, II형은 상기 표 7C에 열거된 각도로부터 선택된 9개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 I의 결정형, II형은 상기 표 7C에 열거된 각도로부터 선택된 10개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 I의 결정형, II형은 상기 표 7C에 열거된 각도로부터 선택된 10개 초과 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0186] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 결정형, II형은 23.5 및 24.9도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 실시형태에서, 화학식 I의 결정형, II형은 18.9, 23.5, 24.3, 및 24.9도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 실시형태에서, 화학식 I의 결정형, II형은

17.4, 18.9, 23.5, 24.3, 24.9, 25.5, 및 30.3도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 실시형태에서, 화학식 I의 결정형, II형은 15.1, 17.4, 18.9, 23.5, 24.3, 및 24.9도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 결정형, II형은 15.1, 17.4, 18.9, 23.5, 24.3, 24.9, 25.5, 및 30.3도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0187] 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 I의 결정형, II형은 15.1, 17.4, 18.9, 23.5, 24.3, 24.9, 25.5 및 30.3도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 2개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 I의 결정형, II형은 15.1, 17.4, 18.9, 23.5, 24.3, 24.9, 25.5 및 30.3도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 3개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 I의 결정형, II형은 15.1, 17.4, 18.9, 23.5, 24.3, 24.9, 25.5 및 30.3도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 4개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 I의 결정형, II형은 15.1, 17.4, 18.9, 23.5, 24.3, 24.9, 25.5 및 30.3도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 5개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 I의 결정형, II형은 15.1, 17.4, 18.9, 23.5, 24.3, 24.9, 25.5 및 30.3도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 6개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0188] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 결정형, II형은 실질적으로 도 55에 나타난 바와 같은 DSC 써모그램을 특징으로 할 수 있다. 도 55에 도시한 바와 같이, 화학식 I의 결정형, II형은 10℃/분으로 가열할 때, 137.01 ℃에서 흡열 피크 (133.28 ℃ 개시; 252.7 J/g)를 생성한다. 본 발명의 일부 실시형태에서, 화학식 I의 결정형, II형은 10 ℃/분의 속도로 가열할 때 약 137 ℃에서의 흡열 피크를 포함하는 DSC 써모그램을 특징으로 한다.

[0189] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 결정형, II형은 실질적으로 도 58에 나타난 바와 같은 XRPD를 나타낸다.

[0190] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 결정형, II형은 실질적으로 도 59에 나타난 바와 같은 DSC 써모그램을 나타낸다.

[0191] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 결정형, II형은 실질적으로 도 60에 나타난 바와 같은 XRPD를 나타낸다.

[0192] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 결정형, II형은 실질적으로 도 61에 나타난 바와 같은 DSC 써모그램을 나타낸다.

[0193] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 결정형, II형은 실질적으로 도 62에 나타난 바와 같은 XRPD를 나타낸다.

[0194] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 결정형, II형은 실질적으로 도 63에 나타난 바와 같은 DSC 써모그램을 나타낸다.

[0195] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 결정형은 결정질 III형 (화학식 I, III형)이다. 일부 실시형태에서, 화학식 I의 결정형, III형은 실질적으로 도 56에 나타난 바와 같은 XRPD를 나타낸다. 도 56에 도시된 화학식 I의 결정형, III형의 XRPD는 표 7D에 표시된 반사각 (각도 2-세타 $\pm$ 0.2도 2-세타), 줄 간격 (d 값), 및 상대 강도를 포함한다:

[0196] [표 7D]

[0197] 도 56에 나타난 화학식 I의 결정형, III형에 대한 XRPD 데이터

각도 (도 2-세타 $\pm$ 0.2도 2-세타)	d 값 (Å)	상대 강도
6.263	14.1012	18.5
9.621	9.1857	96.2
11.399	7.756	36.5
12.299	7.1907	25.6
13.24	6.6814	49.3
13.861	6.3836	45
15.56	5.6902	38.9
16.64	5.3231	95.7
17.44	5.0808	99.5
18.1	4.897	27.5
19	4.6671	42.7
20.38	4.354	65.9
20.96	4.2348	62.6
23.381	3.8014	44.1
24.92	3.5702	100
25.78	3.4529	86.3
26.3	3.3858	89.6
27	3.2997	33.2
27.66	3.2223	63
28.44	3.1357	39.3
29.28	3.0477	38.9
30.86	2.8951	28.4
32.142	2.7825	23.2
32.94	2.7169	24.2
36.299	2.4729	25.1
41.519	2.1732	58.8
42.2	2.1397	33.2

[0198]

[0199]

본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 I의 결정형, III형은 표 7D에 열거된 각도 중 하나에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 I의 결정형, III형은 상기 표 7D에 열거된 각도 중 하나에서의 하나 이상의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 I의 결정형, III형은 상기 표 7D에 열거된 각도로부터 선택된 2개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 I의 결정형, III형은 상기 표 7D에 열거된 각도로부터 선택된 3개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 I의 결정형, III형은 상기 표 7D에 열거된 각도로부터 선택된 4개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 I의 결정형, III형은 상기 표 7D에 열거된 각도로부터 선택된 5개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 I의 결정형, III형은 상기 표 7D에 열거된 각도로부터 선택된 6개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 I의 결정형, III형은 상기 표 7D에 열거된 각도로부터 선택된 7개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 I의 결정형, III형은 상기 표 7D에 열거된 각도로부터 선택된 8개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 I의 결정형, III형은 상기 표 7D에 열거된 각도로부터 선택된 9개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 I의 결정형, III형은 상기 표 7D에 열거된 각도로부터 선택된 10개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 양태에서, 화학식 I의 결정형, III형은 상기 표 7D에 열거된 각도로부터 선택된 10개 초과 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0200]

일부 실시형태에서, 화학식 I의 결정형, III형은 16.6 및 17.4도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 실시형태에서, 화학식 I의 결정형, III형은 17.4, 20.4, 및 25.8도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 다른 실시형태에서, 화학식 I의 결정형, III형은 17.4, 20.4, 24.9, 25.8, 및 26.3도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 결정형, III형은 16.6, 17.4, 20.4, 24.9, 25.8, 26.3, 및 27.7도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 결정형, III형은 9.2,

16.6, 17.4, 20.4, 24.9, 25.8, 26.3, 27.7, 및 41.5도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0201] 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 I의 결정형, III형은 9.2, 16.6, 17.4, 20.4, 24.9, 25.8, 26.3, 27.7, 및 41.5도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 2개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 I의 결정형, III형은 9.2, 16.6, 17.4, 20.4, 24.9, 25.8, 26.3, 27.7, 및 41.5도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 3개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 I의 결정형, III형은 9.2, 16.6, 17.4, 20.4, 24.9, 25.8, 26.3, 27.7, 및 41.5도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 4개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 I의 결정형, III형은 9.2, 16.6, 17.4, 20.4, 24.9, 25.8, 26.3, 27.7, 및 41.5도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 5개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 화학식 I의 결정형, III형은 9.2, 16.6, 17.4, 20.4, 24.9, 25.8, 26.3, 27.7, 및 41.5도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 6개 이상에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0202] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 결정형, III형은 실질적으로 도 57에 나타난 바와 같은 DSC 써모그램을 특징으로 할 수 있다. 도 57에 도시한 바와 같이, 화학식 I의 결정형, III형은 10℃/분으로 가열할 때, 124.92 ℃에서 흡열 피크 (106.28 ℃ 개시; 113.2 J/g)를 생성한다. 본 발명의 일부 실시형태에서, 화학식 I의 결정형, III형은 10 ℃/분의 속도로 가열할 때 약 125 ℃에서의 흡열 피크를 포함하는 DSC 써모그램을 특징으로 한다.

[0203] 제약 조성물 및 투여 방법

[0204] 대상 제약 조성물은 전형적으로 활성 성분으로서 치료 유효량의 본 개시 내용의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 전구약물, 용매화물, 수화물 또는 유도체를 제공하도록 제제화된다. 원하는 경우에, 상기 제약 조성물은 제약상 허용되는 염 및/또는 그의 배위 착물, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제, 담체, 예컨대 불활성 고체 희석제 및 충전제, 희석제, 예컨대 멸균 수용액 및 다양한 유기 용매, 투과 증진제, 가용화제 및 아주반트를 함유한다.

[0205] 대상 제약 조성물은 단독으로 또는 전형적으로 제약 조성물의 형태로 또한 투여되는 1종 이상의 다른 작용제와 조합하여 투여될 수 있다. 원하는 경우에, 본 발명의 1종 이상의 화합물 및 다른 작용제(들)를 제제로 혼합하거나, 또는 둘 다의 성분을 개별 제제로 제제화하여 이들을 개별적으로 또는 동시에 조합하여 사용할 수 있다.

[0206] 일부 실시형태에서, 본 발명의 제약 조성물에 제공된 1종 이상의 화합물의 농도는 100%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.9%, 0.8%, 0.7%, 0.6%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1%, 0.09%, 0.08%, 0.07%, 0.06%, 0.05%, 0.04%, 0.03%, 0.02%, 0.01%, 0.009%, 0.008%, 0.007%, 0.006%, 0.005%, 0.004%, 0.003%, 0.002%, 0.001%, 0.0009%, 0.0008%, 0.0007%, 0.0006%, 0.0005%, 0.0004%, 0.0003%, 0.0002%, 또는 0.0001% (또는 상기 임의의 2개의 수로 정의되고 이를 포함하는 범위의 수) w/w, w/v 또는 v/v 미만이다.

[0207] 일부 실시형태에서, 본 발명의 1종 이상의 화합물의 농도는 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19.75%, 19.50%, 19.25%, 19%, 18.75%, 18.50%, 18.25%, 18%, 17.75%, 17.50%, 17.25%, 17%, 16.75%, 16.50%, 16.25%, 16%, 15.75%, 15.50%, 15.25%, 15%, 14.75%, 14.50%, 14.25%, 14%, 13.75%, 13.50%, 13.25%, 13%, 12.75%, 12.50%, 12.25%, 12%, 11.75%, 11.50%, 11.25%, 11%, 10.75%, 10.50%, 10.25%, 10%, 9.75%, 9.50%, 9.25%, 9%, 8.75%, 8.50%, 8.25%, 8%, 7.75%, 7.50%, 7.25%, 7%, 6.75%, 6.50%, 6.25%, 6%, 5.75%, 5.50%, 5.25%, 5%, 4.75%, 4.50%, 4.25%, 4%, 3.75%, 3.50%, 3.25%, 3%, 2.75%, 2.50%, 2.25%, 2%, 1.75%, 1.50%, 1.25%, 1%, 0.9%, 0.8%, 0.7%, 0.6%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1%, 0.09%, 0.08%, 0.07%, 0.06%, 0.05%, 0.04%, 0.03%, 0.02%, 0.01%, 0.009%, 0.008%, 0.007%, 0.006%, 0.005%, 0.004%, 0.003%, 0.002%, 0.001%, 0.0009%, 0.0008%, 0.0007%, 0.0006%, 0.0005%, 0.0004%, 0.0003%, 0.0002%, 또는 0.0001% (또는 상기 임의의 2개의 수로 정의되고 이를 포함하는 범위의 수) w/w, w/v, 또는 v/v 초과이다.

[0208] 일부 실시형태에서, 본 발명의 1종 이상의 화합물의 농도는 대략 0.0001% 내지 대략 50%, 대략 0.001% 내지 대략 40%, 대략 0.01% 내지 대략 30%, 대략 0.02% 내지 대략 29%, 대략 0.03% 내지 대략 28%, 대략 0.04% 내지 대략 27%, 대략 0.05% 내지 대략 26%, 대략 0.06% 내지 대략 25%, 대략 0.07% 내지 대략 24%, 대략 0.08% 내지 대략 23%, 대략 0.09% 내지 대략 22%, 대략 0.1% 내지 대략 21%, 대략 0.2% 내지 대략 20%, 대략 0.3% 내지 대략 19%, 대략 0.4% 내지 대략 18%, 대략 0.5% 내지 대략 17%, 대략 0.6% 내지 대략 16%, 대략 0.7% 내지 대략 15%, 대략 0.8% 내지 대략 14%, 대략 0.9% 내지 대략 12%, 대략 1% 내지 대략 10% w/w, w/v 또는 v/v

범위이다.

- [0209] 일부 실시형태에서, 본 발명의 1종 이상의 화합물의 농도는 대략 0.001% 내지 대략 10%, 대략 0.01% 내지 대략 5%, 대략 0.02% 내지 대략 4.5%, 대략 0.03% 내지 대략 4%, 대략 0.04% 내지 대략 3.5%, 대략 0.05% 내지 대략 3%, 대략 0.06% 내지 대략 2.5%, 대략 0.07% 내지 대략 2%, 대략 0.08% 내지 대략 1.5%, 대략 0.09% 내지 대략 1%, 대략 0.1% 내지 대략 0.9% w/w, w/v 또는 v/v 범위이다.
- [0210] 일부 실시형태에서, 본 발명의 1종 이상의 화합물의 양은 10 g, 9.5 g, 9.0 g, 8.5 g, 8.0 g, 7.5 g, 7.0 g, 6.5 g, 6.0 g, 5.5 g, 5.0 g, 4.5 g, 4.0 g, 3.5 g, 3.0 g, 2.5 g, 2.0 g, 1.5 g, 1.0 g, 0.95 g, 0.9 g, 0.85 g, 0.8 g, 0.75 g, 0.7 g, 0.65 g, 0.6 g, 0.55 g, 0.5 g, 0.45 g, 0.4 g, 0.35 g, 0.3 g, 0.25 g, 0.2 g, 0.15 g, 0.1 g, 0.09 g, 0.08 g, 0.07 g, 0.06 g, 0.05 g, 0.04 g, 0.03 g, 0.02 g, 0.01 g, 0.009 g, 0.008 g, 0.007 g, 0.006 g, 0.005 g, 0.004 g, 0.003 g, 0.002 g, 0.001 g, 0.0009 g, 0.0008 g, 0.0007 g, 0.0006 g, 0.0005 g, 0.0004 g, 0.0003 g, 0.0002 g, 또는 0.0001 g (또는 상기 임의의 2개의 수로 정의되고 이를 포함하는 범위의 수) 이하이다.
- [0211] 일부 실시형태에서, 본 발명의 1종 이상의 화합물의 양은 0.0001 g, 0.0002 g, 0.0003 g, 0.0004 g, 0.0005 g, 0.0006 g, 0.0007 g, 0.0008 g, 0.0009 g, 0.001 g, 0.0015 g, 0.002 g, 0.0025 g, 0.003 g, 0.0035 g, 0.004 g, 0.0045 g, 0.005 g, 0.0055 g, 0.006 g, 0.0065 g, 0.007 g, 0.0075 g, 0.008 g, 0.0085 g, 0.009 g, 0.0095 g, 0.01 g, 0.015 g, 0.02 g, 0.025 g, 0.03 g, 0.035 g, 0.04 g, 0.045 g, 0.05 g, 0.055 g, 0.06 g, 0.065 g, 0.07 g, 0.075 g, 0.08 g, 0.085 g, 0.09 g, 0.095 g, 0.1 g, 0.15 g, 0.2 g, 0.25 g, 0.3 g, 0.35 g, 0.4 g, 0.45 g, 0.5 g, 0.55 g, 0.6 g, 0.65 g, 0.7 g, 0.75 g, 0.8 g, 0.85 g, 0.9 g, 0.95 g, 1 g, 1.5 g, 2 g, 2.5, 3 g, 3.5, 4 g, 4.5 g, 5 g, 5.5 g, 6 g, 6.5g, 7 g, 7.5g, 8 g, 8.5 g, 9 g, 9.5 g, 또는 10 g (또는 상기 임의의 2개의 수로 정의되고 이를 포함하는 범위의 수) 초과이다.
- [0212] 일부 실시형태에서, 본 발명의 1종 이상의 화합물의 양은 0.0001-10 g, 0.0005-9 g, 0.001-8 g, 0.005-7 g, 0.01-6 g, 0.05-5 g, 0.1-4 g, 0.5-4 g, 또는 1-3 g 범위이다.
- [0213] 본 발명에 따른 화합물은 넓은 투여량 범위에 걸쳐 효과적이다. 예를 들어, 성인 인간의 치료에서, 1일당 0.01 내지 1000 mg, 0.5 내지 100 mg, 1 내지 50 mg, 및 1일당 5 내지 40 mg의 투여량이 이용 가능한 투여량의 예이다. 예시적인 투여량은 1일당 10 내지 30 mg이다. 정확한 투여량은 투여 경로, 화합물이 투여되는 형태, 치료될 대상체, 치료될 대상체의 체중, 및 담당 의사의 선호 및 경험에 따라 달라질 것이다.
- [0214] 본 발명의 제약 조성물은 전형적으로 본 발명의 활성 성분 (즉, 개시 내용의 화합물) 또는 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 배위 착물, 및 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제, 담체, 예컨대 비제한적으로 불활성 고체 희석제 및 충전제, 희석제, 멸균 수용액 및 다양한 유기 용매, 투과 증진제, 가용화제 및 아주반트를 함유한다.
- [0215] 하기에 비제한적인 예시적인 제약 조성물 및 그의 제조 방법이 기재된다.
- [0216] 경구 투여를 위한 제약 조성물.
- [0217] 일부 실시형태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 경구 투여에 적합한 제약 부형제를 함유하는 경구 투여를 위한 제약 조성물을 제공한다.
- [0218] 일부 실시형태에서, 본 발명은 하기를 함유하는 경구 투여를 위한 고체 제약 조성물을 제공한다: (i) 유효량의 본 발명의 화합물; 선택적으로 (ii) 유효량의 제2 작용제; 및 (iii) 경구 투여에 적합한 제약 부형제. 일부 실시형태에서, 조성물은 (iv) 유효량의 제3 작용제를 추가로 포함한다.
- [0219] 일부 실시형태에서, 제약 조성물은 경구 소비에 적합한 액체 제약 조성물일 수 있다. 경구 투여에 적합한 본 발명의 제약 조성물은 개별 투여 형태, 예컨대 캡슐, 카세트 또는 정제, 또는 미리 결정된 양의 활성 성분을 분말로 서 또는 과립, 수성 또는 비-수성 액체 중의 용액 또는 현탁액, 수중유 에멀전, 또는 유중수 액체 에멀전으로 각각 함유하는 액체 또는 에어로졸 스프레이로서 제시될 수 있다. 이러한 투여 형태는 약학의 임의의 방법으로 제조될 수 있으나, 모든 방법은 활성 성분을 1종 이상의 필요한 성분을 구성하는 담체와 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 조성물은 액체 담체 또는 미분된 고체 담체를 갖는 활성 성분 또는 둘 다를 균일하고 친밀하게 혼합하고, 이어서 필요한 경우, 생성물을 바람직한 제형물로 성형함으로써 제조된다. 예를 들어, 정제는 선택적으로 1종 이상의 보조 성분과 압축 또는 성형하여 제조될 수 있다. 압축 정제는 적합한 기계에서 자유 유동 형태 예컨대 분말 또는 과립으로 활성 성분을 압축하고, 선택적으로 부형제 예컨대, 비제한적으로 결합제, 윤활제, 불활성 희석제 및/또는 표면 활성제 또는 분산제와 혼합하여 제조될 수 있다. 성형된 정제는 적합한 기

계에서 불활성 액체 희석제로 습윤된 분말화 화합물의 혼합물을 성형함으로써 제조될 수 있다.

- [0220] 본 발명은 활성 성분을 포함하는 무수 제약 조성물 및 투여 형태를 추가로 포괄하는데, 이는 물이 일부 화합물의 분해를 용이하게 할 수 있기 때문이다. 예를 들어, 특징, 예컨대 보관-수명 또는 시간에 따른 제제의 안정성을 결정하기 위해 장기 보관을 모의하는 수단으로서 제약 기술분야에서 물이 첨가될 수 있다 (예를 들어, 5%). 본 발명의 무수 제약 조성물 및 투여 형태는 무수 또는 저수분 함유 성분 및 저수분 또는 저습 조건을 사용하여 제조될 수 있다. 락토스를 함유하는 본 발명의 제약 조성물 및 투여 형태는 제조, 포장 및/또는 저장 동안 수분 및/또는 습도와의 실질적인 접촉이 예상되는 경우에 무수로 제조될 수 있다. 무수 제약 조성물은 그의 무수 성질이 유지되도록 제조 및 저장될 수 있다. 따라서, 무수 조성물은 적합한 처방 키트에 포함될 수 있도록 물에 대한 노출을 방지하는 것으로 공지된 물질을 사용하여 포장될 수 있다. 적합한 포장의 예는 기밀 호일, 플라스틱 등, 단위 투여 용기, 블리스터 팩 및 스트립 팩을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0221] 활성 성분은 통상의 제약 배합 기술에 따라 제약 담체와 함께 친밀한 혼합물로 조합될 수 있다. 담체는 투여를 위해 요구되는 제제의 형태에 따라 매우 다양한 형태를 취할 수 있다. 경구 투여 형태를 위한 조성물의 제조에서, 임의의 통상적인 제약 매질은 경구 액체 제제 (예컨대, 현탁액, 용액 및 엘릭시르) 또는 에어로졸의 경우에, 담체, 예컨대 예를 들어 물, 글리콜, 오일, 알콜, 향미제, 보존제, 착색제 등이 사용될 수 있거나; 또는 경구 고체 제제의 경우에 담체, 예컨대 전분, 당, 미세결정질 셀룰로스, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제 및 봉쇄제가 락토스의 사용을 이용하지 않는 일부 실시형태에서 사용될 수 있다. 예를 들어, 적합한 담체는 분말, 캡슐 및 정제를 고체 경구 제제와 함께 포함한다. 원하는 경우에, 정제는 표준 수성 또는 비수성 기술에 의해 코팅될 수 있다.
- [0222] 제약 조성물 및 투여 형태에 사용하기에 적합한 결합제는 옥수수 전분, 감자 전분, 또는 다른 전분, 젤라틴, 천연 및 합성 검 예컨대 아카시아, 알긴산나트륨, 알긴산, 다른 알기네이트, 분말화 트라가칸트, 구아 검, 셀룰로스 및 그의 유도체 (예를 들어, 에틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 카르복시메틸 셀룰로스 칼슘, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스), 폴리비닐 피롤리돈, 메틸 셀룰로스, 예비-젤라틴화 전분, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 및 그의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0223] 본원에 개시된 제약 조성물 및 투여 형태로 사용하기에 적합한 충전제의 예는 활석, 탄산칼슘 (예를 들어, 과립 또는 분말), 미세결정질 셀룰로스, 분말화 셀룰로스, 텍스트레이트, 카올린, 만니톨, 규산, 소르비톨, 전분, 예비-젤라틴화 전분 및 이들의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0224] 봉쇄제는 본 발명의 조성물에 사용되어 수성 환경에 노출 시에 봉쇄되는 정제를 제공한다. 너무 많은 봉쇄제는 병 내에서 봉쇄될 수 있는 정제를 생성할 수 있다. 너무 적은 경우는 봉쇄가 일어나기에 불충분할 수 있으며, 따라서 투여 형태로부터 활성 성분(들)의 방출 속도 및 정도를 변경할 수 있다. 따라서, 너무 적지도 너무 많지도 않아 활성 성분(들)의 방출을 불리하게 변경시키지 않는 충분한량의 봉쇄제가 본원에 개시된 화합물의 투여 형태를 형성하기 위해 사용될 수 있다. 사용되는 봉쇄제의 양은 제제의 유형 및 투여 방식을 기준으로 달라질 수 있고, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 용이하게 식별될 수 있다. 약 0.5 내지 약 15 중량 퍼센트의 봉쇄제, 또는 약 1 내지 약 5 중량 퍼센트의 봉쇄제가 제약 조성물에서 사용될 수 있다. 본 발명의 제약 조성물 및 투여 형태를 형성하기 위해 사용할 수 있는 봉쇄제는 한천-한천, 알긴산, 탄산칼슘, 미세결정질 셀룰로스, 크로스카르멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 폴라크틸린 포타슘, 나트륨 스타치 글리콜레이트, 감자 또는 타피오카 전분, 다른 전분, 예비-젤라틴화 전분, 다른 전분, 점토, 다른 알긴, 다른 셀룰로스, 검 또는 그의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0225] 본 발명의 제약 조성물 및 투여 형태의 형성에 사용될 수 있는 윤활제는 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 미네랄 오일, 경질 미네랄 오일, 글리세린, 소르비톨, 만니톨, 폴리에틸렌 글리콜, 다른 글리콜, 스테아르산, 소듐 라우릴 술페이트, 활석, 수소화 식물성 오일 (예를 들어, 땅콩 오일, 목화씨 오일, 해바라기 오일, 참깨 오일, 올리브 오일, 옥수수 오일, 및 대두 오일), 스테아르산아연, 에틸 올레에이트, 에틸 라우레이트, 한천 또는 그의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 추가의 윤활제는, 예를 들어 실로이드 실리카 겔, 합성 실리카의 응집 에어로졸 또는 그의 혼합물을 포함한다. 윤활제는 제약 조성물의 약 1 중량% 미만의 양으로 선택적으로 첨가될 수 있다.
- [0226] 수성 현탁액 및/또는 엘릭시르가 경구 투여에 바람직한 경우에, 그 중의 활성 성분은 다양한 감미제 또는 향미제, 색소 또는 염료, 및 원하는 경우에 유화제 및/또는 현탁화제와, 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세린 및 그의 다양한 조합물과 같은 희석제와 함께 조합될 수 있다.

- [0227] 정제는 코팅되지 않거나, 또는 위장관에서의 분해 및 흡수를 지연시키고 이에 따라 장기간에 걸쳐 지속 작용을 제공하도록 공지된 기술에 의해 코팅될 수 있다. 예를 들어, 시간 지연 물질 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트가 사용될 수 있다. 경구 사용을 위한 제제는 또한 활성 성분이 불활성 고체 희석제, 예를 들어 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합된 경질 젤라틴 캡슐로서 존재하거나, 또는 활성 성분이 물 또는 오일 매질, 예를 들어 땅콩 오일, 액체 파라핀 또는 올리브 오일과 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로서 존재할 수 있다.
- [0228] 본 발명의 제약 조성물 및 투여 형태를 형성하는데 사용될 수 있는 계면활성제는 친수성 계면활성제, 친지성 계면활성제, 및 그의 혼합물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 즉, 친수성 계면활성제의 혼합물이 사용될 수 있거나, 친지성 계면활성제의 혼합물이 사용될 수 있거나, 또는 적어도 1종의 친수성 계면활성제 및 적어도 1종의 친지성 계면활성제의 혼합물이 사용될 수 있다.
- [0229] 적합한 친수성 계면활성제는 일반적으로 HLB 값이 적어도 10일 수 있고, 반면 적합한 친지성 계면활성제는 일반적으로 HLB 값이 약 10 이하일 수 있다. 비이온성 양쪽성 화합물의 상대적 친수성 및 소수성을 특징짓기 위해 사용되는 실험적 매개변수는 친수성-친유성 균형 ("HLB" 값)이다. HLB 값이 보다 낮은 계면활성제는 보다 친지성 또는 소수성이어서, 오일 중에서의 용해도가 더 큰 반면, HLB 값이 보다 높은 계면활성제는 보다 친수성이어서, 수용액 중에서의 용해도가 더 크다.
- [0230] 친수성 계면활성제는 일반적으로 HLB 값이 약 10을 초과하는 화합물, 뿐만 아니라 HLB 척도가 일반적으로 적용될 수 없는 음이온성, 양이온성 또는 켄비터이온성 화합물인 것으로 간주된다. 유사하게, 친지성 (즉, 소수성) 계면활성제는 HLB 값이 약 10 이하인 화합물이다. 그러나, 계면활성제의 HLB 값은 단지 산업용, 제약 및 화장품 애플리케이션의 제제화를 가능하게 하기 위해 일반적으로 사용되는 대략적 지침에 불과하다.
- [0231] 친수성 계면활성제는 이온성 또는 비-이온성일 수 있다. 적합한 이온성 계면활성제는 알킬암모늄 염; 푸시드산 염; 아미노산, 올리고펩티드 및 폴리펩티드의 지방산 유도체; 아미노산, 올리고펩티드 및 폴리펩티드의 글리세리드 유도체; 레시틴 및 수소화 레시틴; 리소레시틴 및 수소화 리소레시틴; 인지질 및 이들의 유도체; 리소인지질 및 그의 유도체; 카르니틴 지방산 에스테르 염; 알킬술페이트의 염; 지방산 염; 소듐 도큐세이트; 아실 락틸레이트; 모노- 및 디-글리세리드의 모노- 및 디-아세틸화 타르타르산 에스테르; 숙시닐화 모노- 및 디-글리세리드; 모노- 및 디-글리세리드의 시트르산 에스테르; 및 그의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0232] 상기 언급된 군 중에서, 이온성 계면활성제는, 예로서: 레시틴, 리소레시틴, 인지질, 리소인지질 및 그의 유도체; 카르니틴 지방산 에스테르 염; 알킬술페이트의 염; 지방산 염; 소듐 도큐세이트; 아실락틸레이트; 모노- 및 디-글리세리드의 모노- 및 디-아세틸화 타르타르산 에스테르; 숙시닐화 모노- 및 디-글리세리드; 모노- 및 디글리세리드의 시트르산 에스테르; 및 그의 혼합물을 포함한다.
- [0233] 이온성 계면활성제는 레시틴, 리소레시틴, 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜글리세롤, 포스파티드산, 포스파티딜세린, 리소포스파티딜콜린, 리소포스파티딜에탄올아민, 리소포스파티딜글리세롤, 리소포스파티드산, 리소포스파티딜세린, PEG-포스파티딜에탄올아민, PVP-포스파티딜에탄올아민, 지방산의 락틸산 에스테르, 스테아로일-2-락틸레이트, 스테아로일 락틸레이트, 숙시닐화 모노글리세리드, 모노/디글리세리드의 모노/디아세틸화 타르타르산 에스테르, 모노/디글리세리드의 시트르산 에스테르, 콜릴사르코신, 카프로에이트, 카프릴레이트, 카프레이트, 라우레이트, 미리스테이트, 팔미테이트, 올레에이트, 리시놀레에이트, 리놀레에이트, 리놀레네이트, 스테아레이트, 라우릴 술페이트, 테라세실 술페이트, 도큐세이트, 라우로일 카르니틴, 팔미토일 카르니틴, 미리스토일 카르니틴, 및 이들의 염 및 혼합물의 이온화 형태일 수 있다.
- [0234] 친수성 비-이온성 계면활성제는 알킬글루코시드; 알킬말토시드; 알킬티오글루코시드; 라우릴 마크로폴글리세리드; 폴리옥시알킬렌 알킬 에테르, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 알킬 에테르; 폴리옥시알킬렌 알킬페놀, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 알킬 페놀; 폴리옥시알킬렌 알킬 페놀 지방산 에스테르, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 지방산 모노에스테르 및 폴리에틸렌 글리콜 지방산 디에스테르; 폴리에틸렌 글리콜 글리세롤 지방산 에스테르; 폴리글리세롤 지방산 에스테르; 폴리옥시알킬렌 소르비탄 지방산 에스테르, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 소르비탄 지방산 에스테르; 폴리올과 글리세리드, 식물성 오일, 수소화 식물성 오일, 지방산 및 스테롤로 이루어진 군의 적어도 1종의 구성원과의 친수성 에스테르교환 생성물; 폴리옥시에틸렌 스테롤, 그의 유도체 및 유사체; 폴리옥시에틸화 비타민 및 그의 유도체; 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체; 및 그의 혼합물; 폴리에틸렌 글리콜 소르비탄 지방산 에스테르, 및 폴리올과 트리글리세리드, 식물성 오일 및 수소화 식물성 오일로 이루어진 군의 적어도 1종의 구성원과의 친수성 에스테르교환 생성물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 폴리올은 글리세롤, 에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 소르비톨, 프로필렌 글리콜, 펜타에리트리톨 또는 사카라이드일 수

있다.

- [0235] 다른 친수성-비이온성 계면활성제는 비제한적으로 PEG-10 라우레이트, PEG-12 라우레이트, PEG-20 라우레이트, PEG-32 라우레이트, PEG-32 디라우레이트, PEG-12 올레에이트, PEG-15 올레에이트, PEG-20 올레에이트, PEG-20 디올레에이트, PEG-32 올레에이트, PEG-200 올레에이트, PEG-400 올레에이트, PEG-15 스테아레이트, PEG-32 디스테아레이트, PEG-40 스테아레이트, PEG-100 스테아레이트, PEG-20 디라우레이트, PEG-25 글리세릴 트리올레에이트, PEG-32 디올레에이트, PEG-20 글리세릴 라우레이트, PEG-30 글리세릴 라우레이트, PEG-20 글리세릴 스테아레이트, PEG-20 글리세릴 올레에이트, PEG-30 글리세릴 올레에이트, PEG-30 글리세릴 라우레이트, PEG-40 글리세릴 라우레이트, PEG-40 팜핵 오일, PEG-50 수소화 피마자 오일, PEG-40 피마자 오일, PEG-35 피마자 오일, PEG-60 피마자 오일, PEG-40 수소화 피마자 오일, PEG-60 수소화 피마자 오일, PEG-60 옥수수 오일, PEG-6 카프레이트/카프릴레이트 글리세리드, PEG-8 카프레이트/카프릴레이트 글리세리드, 폴리글리세릴-10 라우레이트, PEG-30 콜레스테롤, PEG-25 피토 스테롤, PEG-30 대두 스테롤, PEG-20 트리올레에이트, PEG-40 소르비탄 올레에이트, PEG-80 소르비탄 라우레이트, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 80, POE-9 라우릴 에테르, POE-23 라우릴 에테르, POE-10 올레일 에테르, POE-20 올레일 에테르, POE-20 스테아릴 에테르, 토코페릴 PEG-100 숙시네이트, PEG-24 콜레스테롤, 폴리글리세릴-10올레에이트, 트윈 40, 트윈 60, 수크로스 모노스테아레이트, 수크로스 모노 라우레이트, 수크로스 모노팔미테이트, PEG 10-100 노닐 페놀 시리즈, PEG 15-100 옥틸 페놀 시리즈, 및 폴록사머를 포함한다.
- [0236] 적합한 친지성 계면활성제는, 단지 예로서: 지방 알콜; 글리세롤 지방산 에스테르; 아세틸화 글리세롤 지방산 에스테르; 저급 알콜 지방산 에스테르; 프로필렌 글리콜 지방산 에스테르; 소르비탄 지방산 에스테르; 폴리에틸렌 글리콜 소르비탄 지방산 에스테르; 스테롤 및 스테롤 유도체; 폴리옥시에틸화 스테롤 및 스테롤 유도체; 폴리에틸렌 글리콜 알킬 에테르; 당 에스테르; 당 에테르; 모노- 및 디-글리세리드의 락탄 유도체; 폴리올과 글리세리드, 식물성 오일, 수소화 식물성 오일, 지방산 및 스테롤로 이루어진 군의 적어도 1종의 구성원과의 소수성 에스테르교환 생성물; 지용성 비타민/비타민 유도체; 및 그의 혼합물을 포함한다. 상기 군 내에서, 바람직한 친지성 계면활성제는, 글리세롤 지방산 에스테르, 프로필렌 글리콜 지방산 에스테르 및 그의 혼합물을 포함하거나, 또는 바람직한 친지성 계면활성제는 폴리올과 식물성 오일, 수소화 식물성 오일 및 트리글리세리드로 이루어진 군의 적어도 1종의 구성원과의 소수성 에스테르교환 생성물이다.
- [0237] 한 실시형태에서, 조성물은 가용화제를 포함하여 본 발명의 화합물의 우수한 가용화 및/또는 용해를 보장하고 본 발명의 화합물의 침전을 최소화할 수 있다. 이는 비경구용 조성물, 예를 들어, 주사용 조성물에 특히 중요할 수 있다. 가용화제는 또한 친수성 약물 및/또는 다른 성분, 예컨대 계면활성제의 용해도를 증가시키거나 또는 조성물을 안정한 또는 균질한 용액 또는 분산액으로서 유지하기 위해 첨가될 수 있다.
- [0238] 적합한 가용화제의 예는 하기를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다: 알콜 및 폴리올, 예컨대 에탄올, 이소프로판올, 부탄올, 벤질 알콜, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 부탄디올 및 그의 이성질체, 글리세롤, 펜타에리트리톨, 소르비톨, 만니톨, 트랜스큐톨, 디메틸 이소소르비드, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 폴리비닐알콜, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 및 다른 셀룰로스 유도체, 시클로덱스트린 및 시클로덱스트린 유도체; 평균 분자량이 약 200 내지 약 6000인 폴리에틸렌 글리콜의 에테르, 예컨대 테트라히드رو프루피릴 알콜 PEG 에테르 (글리코푸롤) 또는 메톡시 PEG; 아마이드 및 다른 질소-함유 화합물, 예컨대 2-피롤리돈, 2-피페리돈, ϵ -카프로락탐, N-알킬피롤리돈, N-히드록시알킬피롤리돈, N-알킬피페리돈, N-알킬카프로락탐, 디메틸아세트아미드 및 폴리비닐피롤리돈; 에스테르 예컨대 에틸 프로피오네이트, 트리부틸시트레이트, 아세틸 트리에틸시트레이트, 아세틸 트리부틸 시트레이트, 트리에틸시트레이트, 에틸 올레에이트, 에틸 카프릴레이트, 에틸 부티레이트, 트리아세틴, 프로필렌 글리콜 모노아세테이트, 프로필렌 글리콜 디아세테이트, ϵ -카프로락톤 및 그의 이성질체, δ -발레로락톤 및 그의 이성질체, β -부티로락톤 및 그의 이성질체; 및 관련 기술분야에 공지된 다른 가용화제, 예컨대 디메틸 아세트아미드, 디메틸 이소소르비드, N-메틸 피롤리돈, 모노옥타노인, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 및 물.
- [0239] 가용화제의 혼합물이 또한 사용될 수 있다. 예는 트리아세틴, 트리에틸시트레이트, 에틸 올레에이트, 에틸 카프릴레이트, 디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리돈, N-히드록시에틸피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 히드록시프로필 시클로덱스트린, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜 200-100, 글리코푸롤, 트랜스큐톨, 프로필렌 글리콜 및 디메틸 이소소르비드를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 특히 바람직한 가용화제는, 소르비톨, 글리세롤, 트리아세틴, 에틸 알콜, PEG-400, 글리코푸롤 및 프로필렌 글리콜을 포함한다.
- [0240] 포함될 수 있는 가용화제의 양은 특별히 제한되지 않는다. 주어진 가용화제의 양은 생물허용량으로 제한될 수

있으며, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 이를 용이하게 결정할 수 있다. 일부 상황에서는, 예를 들어 약물의 농도를 최대화하기 위해, 생물허용량을 훨씬 초과하는 양의 가용화제를 포함시키는 것이 유리할 수 있고, 과량의 가용화제는 조성물을 대상체에게 제공하기 전에 통상의 기술, 예컨대 증류 또는 증발을 사용하여 제거된다. 따라서, 가용화제가 존재할 경우, 이는 약물, 및 다른 부형제를 합한 중량을 기준으로 10 중량%, 25 중량%, 50 중량%, 100 중량%, 또는 약 200 중량%까지의 중량비로 존재할 수 있다. 원하는 경우에, 5%, 2%, 1% 또는 심지어 그 미만과 같은 매우 소량의 가용화제가 또한 사용될 수도 있다. 전형적으로는, 가용화제는 약 1 중량% 내지 약 100 중량%, 보다 전형적으로는 약 5 중량% 내지 약 25 중량%의 양으로 존재할 수 있다.

[0241] 조성물은 1종 이상의 제약상 허용되는 첨가제 및 부형제를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 첨가제 및 부형제는 탈점착제, 소포제, 완충제, 중합제, 항산화제, 보존제, 킬레이트화제, 점도 조정제, 장성개질제, 향미제, 착색제, 부취제, 불투명화제, 현탁화제, 결합제, 충전제, 가소제, 윤활제 및 그의 혼합물을 비제한적으로 포함한다.

[0242] 또한, 가공을 용이하게 하기 위해, 안정성을 증진시키기 위해, 또는 다른 이유로, 산 또는 염기를 조성물 내로 혼입시킬 수 있다. 제약상 허용되는 염기의 예는, 아미노산, 아미노산 에스테르, 수산화암모늄, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 탄산수소나트륨, 수산화알루미늄, 탄산칼슘, 수산화마그네슘, 규산알루미늄마그네슘, 합성 규산 알루미늄, 합성 히드로칼사이트, 마그네슘 수산화알루미늄, 디이소프로필에틸아민, 에탄올아민, 에틸렌디아민, 트리에탄올아민, 트리에틸아민, 트리아이소프로판올아민, 트리메틸아민, 트리스(히드록시메틸)아미노메탄 (TRIS) 등을 포함한다. 또한 적합한 것은 제약상 허용되는 산, 예컨대 아세트산, 아크릴산, 아디프산, 알긴산, 알칸술폰산, 아미노산, 아스코르브산, 벤조산, 붕산, 부티르산, 탄산, 시트르산, 지방산, 포름산, 푸마르산, 글루콘산, 히드로퀴노술폰산, 이소아스코르브산, 락트산, 말레산, 옥살산, 파라-브로모페닐술폰산, 프로피온산, p-톨루엔술폰산, 살리실산, 스테아르산, 숙신산, 탄닌산, 타르타르산, 티오글리콜산, 톨루엔술폰산, 요산 등의 염인 염기이다. 다양성자 산의 염, 예컨대 인산나트륨, 인산수소이나트륨 및 인산이수소나트륨이 또한 사용될 수 있다. 염기가 염인 경우에, 양이온은 임의의 편리하고 제약상 허용되는 양이온, 예컨대 암모늄, 알칼리 금속, 알칼리 토금속 등일 수 있다. 예는 나트륨, 칼륨, 리튬, 마그네슘, 칼슘 및 암모늄을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0243] 적합한 산은 제약상 허용되는 유기산 또는 무기산이다. 적합한 무기 산의 예는, 염산, 브로민화수소산, 아이오딘화수소산, 황산, 질산, 붕산, 인산 등을 포함한다. 적합한 유기 산의 예는, 아세트산, 아크릴산, 아디프산, 알긴산, 알칸술폰산, 아미노산, 아스코르브산, 벤조산, 붕산, 부티르산, 탄산, 시트르산, 지방산, 포름산, 푸마르산, 글루콘산, 히드로퀴노술폰산, 이소아스코르브산, 락트산, 말레산, 메탄술폰산, 옥살산, 파라-브로모페닐술폰산, 프로피온산, p-톨루엔술폰산, 살리실산, 스테아르산, 숙신산, 탄닌산, 타르타르산, 티오글리콜산, 톨루엔술폰산, 요산 등을 포함한다.

[0244] 일부 실시형태에서, 제약 조성물은 화학식 IA의 화합물, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스, 크로스포비돈, 및 마그네슘 스테아레이트를 포함한다.

[0245] 일부 실시형태에서, 제약 조성물은 화학식 IB의 화합물, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스, 크로스포비돈, 및 마그네슘 스테아레이트를 포함한다.

[0246] 일부 실시형태에서, 제약 조성물은 화학식 IC의 화합물, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스, 크로스포비돈, 및 마그네슘 스테아레이트를 포함한다.

[0247] 일부 실시형태에서, 제약 조성물은 화학식 ID의 화합물, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스, 크로스포비돈, 및 마그네슘 스테아레이트를 포함한다.

[0248] 일부 실시형태에서, 제약 조성물은 화학식 IE의 화합물, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스, 크로스포비돈, 및 마그네슘 스테아레이트를 포함한다.

[0249] 주사를 위한 제약 조성물.

[0250] 일부 실시형태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 주사에 적합한 제약 부형제를 함유하는 주사용 제약 조성물을 제공한다. 상기 조성물 중 작용제의 성분 및 양은 본원에 기재된 바와 같다.

[0251] 본 발명의 신규 조성물이 주사에 의한 투여를 위해 혼입될 수 있는 형태는 참깨 오일, 옥수수 오일, 목화씨 오일 또는 땅콩 오일, 뿐만 아니라 엘릭시르, 만니톨, 텍스트로스 또는 멸균 수용액 및 유사한 제약상 비히클을 함유하는, 수성 또는 오일 현탁액, 또는 에멀전을 포함한다.

[0252] 염수 중의 수용액이 또한 주사에 통상적으로 사용된다. 에탄올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액체 폴리에틸렌

글리콜 등 (및 그의 적합한 혼합물), 시클로텍스트린 유도체 및 식물성 오일이 또한 이용될 수 있다. 예를 들어, 코팅, 예컨대 레시틴을 사용함으로써, 분산액의 경우에 요구되는 입자 크기를 유지함으로써, 그리고 계면활성제를 사용함으로써, 적절한 유동성이 유지될 수 있다. 미생물 작용의 방지는 다양한 항박테리아제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산, 티메로살 등에 의해 일어날 수 있다.

[0253] 멸균 주사가능한 용액은 요구량의 본 발명의 화합물을 상기 열거된 바와 같은 다른 다양한 성분을 함유한 적절한 용매 중에 혼입시킨 후, 필요에 따라 여과 멸균하여 제조한다. 일반적으로, 분산액은 다양한 멸균된 활성 성분을, 염기성 분산 매질 및 상기 열거된 것으로부터의 필요한 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클 내에 혼입시킴으로써 제조된다. 멸균 주사가능한 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우에, 특정 바람직한 제조 방법은 이전에 멸균-여과된 용액으로부터 활성 성분 플러스 임의의 추가의 목적하는 성분의 분말을 생성하는 진공-건조 및 동결-건조 기술이다.

[0254] 국소 (예를 들어, 경피) 전달을 위한 제약 조성물.

[0255] 일부 실시형태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 경피 전달에 적합한 제약 부형제를 함유한 경피 전달용 제약 조성물을 제공한다.

[0256] 본 발명의 조성물은 겔, 수용성 젤리, 크림, 로션, 현탁액, 발포제, 분말, 슬러리, 연고, 용액, 오일, 페이스트, 좌제, 스프레이, 에멀전, 염수 용액, 디메틸설폭시드 (DMSO)-기재 용액과 같은, 국부 또는 국소 투여에 적합한 고체, 반고체 또는 액체 형태의 제제로 제제화될 수 있다. 일반적으로, 밀도가 보다 높은 담체는 활성 성분에 장시간 노출되는 영역을 제공할 수 있다. 이와 반대로, 용액 제제는 선택된 영역에 대해 활성 성분을 보다 즉각적으로 노출시킬 수 있다.

[0257] 상기 제약 조성물은 또한 적합한 고체 또는 겔 상 담체 또는 부형제를 포함할 수 있는데, 이들은 피부의 각질층 투과 장벽을 가로지르는 치료적 분자의 투과를 증가시키거나 또는 그의 전달을 돕는 화합물이다. 이들 침투-증진 분자 중 다수가 국소 제형 분야의 숙련자에게 공지되어 있다.

[0258] 이러한 담체 및 부형제의 예는 함습제 (예를 들어, 우레아), 글리콜 (예를 들어, 프로필렌 글리콜), 알콜 (예를 들어, 에탄올), 지방산 (예를 들어, 올레산), 계면활성제 (예를 들어, 이소프로필 미리스테이트 및 소듐 라우릴 술페이트), 피롤리돈, 글리세롤 모노라우레이트, 설폭시드, 테르펜 (예를 들어, 멘톨), 아민, 아미드, 알칸, 알칸올, 물, 탄산칼슘, 인산칼슘, 다양한 당, 전분, 셀룰로스 유도체, 젤라틴 및 중합체, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0259] 본 발명의 방법에 사용되는 다른 예시적인 제제는 경피 전달 장치 ("패치")를 이용한다. 이러한 경피 패치는 제어된 양의 본 발명의 화합물을 다른 작용제와 함께 또는 다른 작용제 없이 연속 또는 불연속 주입을 제공하기 위해 사용될 수 있다.

[0260] 제약 작용제의 전달을 위한 경피 패치의 구축 및 사용은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 미국 특허 번호 5,023,252, 4,992,445 및 5,001,139를 참고한다. 이러한 패치는 제약 작용제의 연속, 펄스형 또는 요구 시 전달을 위해 구축될 수 있다.

[0261] 흡입을 위한 제약 조성물.

[0262] 흡입 또는 취입을 위한 조성물은 제약상 허용되는 수성 또는 유기 용매 또는 그의 혼합물 중 용액 및 현탁액, 및 분말을 포함한다. 액체 또는 고체 조성물은 상기 기재된 바와 같은 적합한 제약상 허용되는 부형제를 함유할 수 있다. 바람직하게는 상기 조성물은 국부 또는 전신 효과를 위한 구강 또는 비강 호흡 경로에 의해 투여된다. 바람직하게는 제약상 허용되는 용매 중 조성물은 불활성 기체의 사용에 의해 네블라이징될 수 있다. 네블라이징된 용액은 분무 장치로부터 직접 흡입될 수 있거나, 또는 상기 분무 장치는 페이스 마스크 텐트 또는 간헐성 양압 호흡 기계에 부착될 수 있다. 용액, 현탁액 또는 분말 조성물은 제제를 적절한 방식으로 전달하는 디바이스로부터, 바람직하게는 경구로 또는 비강으로 투여될 수 있다.

[0263] 다른 제약 조성물.

[0264] 제약 조성물은 또한 본원에 기재된 조성물 및 설하, 협측, 직장, 골내, 안내, 비강내, 경막외 또는 척수내 투여에 적합한 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제로부터 제조될 수 있다. 이러한 제약 조성물의 제조는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌[Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., Handbook of Clinical Drug Data, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2002; Pratt and Taylor, eds., Principles of Drug Action, Third Edition, Churchill Livingstone, New York, 1990; Katzung, ed., Basic

and Clinical Pharmacology, Ninth Edition, McGraw Hill, 20037ybg; Goodman and Gilman, eds., The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Edition, McGraw Hill, 2001 ; Remingtons Pharmaceutical Sciences, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Thirty-Second Edition (The Pharmaceutical Press, London, 1999)]을 참조하며; 이들은 모두 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

- [0265] 본 발명의 화합물 또는 제약 조성물의 투여는 작용 부위로 화합물을 전달할 수 있는 임의의 방법으로 실시될 수 있다. 이들 방법은 경구 경로, 십이지장내 경로, 비경구 주사 (정맥내, 동맥내, 피하, 근육내, 혈관내, 복강내 또는 주입 포함), 국소 (예를 들어 경피 적용), 직장 투여, 카테터 또는 스텐트에 의한 국부 전달을 통한 것 또는 흡입을 통한 것을 포함한다. 화합물은 또한 지방내로 또는 척수강내로 투여될 수 있다.
- [0266] 화합물의 투여량은 치료될 대상체, 장애 또는 병태의 중증도, 투여율, 화합물의 배치 및 처방 의사의 판단에 따라 달라질 것이다. 그러나, 유효 투여량은 1일에 kg 체중당 약 0.001 내지 약 100 mg, 바람직하게는 약 1 내지 약 35 mg/kg/일 범위의 단일 또는 분할 용량이다. 70 kg 인간의 경우에, 이것은 약 0.05 내지 7 g/일, 바람직하게는 약 0.05 내지 약 2.5 g/일의 양이 된다. 일부 경우에, 상기 언급된 범위의 하한치 미만의 투여량 수준이 충분할 수 있으나, 다른 경우에는 훨씬 더 많은 용량이 예를 들어 이러한 보다 더 많은 용량을 개별 작은 용량으로 나누어 하루에 걸쳐 투여함으로써 임의의 유해한 부작용 없이 사용될 수 있다.
- [0267] 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 단일 용량으로 투여된다.
- [0268] 전형적으로, 이러한 투여는 상기 작용제를 신속히 도입하기 위해 주사, 예를 들어 정맥내 주사에 의한 것일 것이다. 그러나, 적절할 경우에는 다른 경로가 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물의 단일 용량은 또한 급성 병태의 치료를 위해 사용될 수 있다.
- [0269] 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 다중 용량으로 투여된다. 투약은 1일에 약 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회 또는 6회 초과일 수 있다. 투약은 1개월에 약 1회, 2주마다 1회, 1주에 1회 또는 격일에 1회일 수 있다. 다른 실시형태에서 본 발명의 화합물 및 또 다른 작용제는 함께 1일에 약 1회 내지 1일에 약 6회 투여된다. 다른 실시형태에서 본 발명의 화합물 및 작용제의 투여는 약 7일 미만 동안 계속된다. 또 다른 실시형태에서 상기 투여는 약 6, 10, 14, 28일, 2개월, 6개월 또는 1년 초과 동안 계속된다. 일부 경우에, 연속 투여는 필요한 만큼 길게 달성되고 유지된다.
- [0270] 본 발명의 화합물의 투여는 필요로 하는 한 계속될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 또는 28일 초과 동안 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1일 미만 동안 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 예를 들어 만성적 효과의 치료를 위해 지속적으로 만성적으로 투여된다.
- [0271] 유효량의 본 발명의 화합물은 유사한 용도를 갖는 작용제에 대해 허용된 투여 방식 중 임의의 것에 의해, 예컨대 직장, 협측, 비강내 및 경피 경로, 동맥내 주사에 의해, 정맥내로, 복강내로, 비경구로, 근육내로, 피하로, 경구로, 국소로 또는 흡입제로서 단일 또는 다중 용량으로 투여될 수 있다.
- [0272] 본 발명의 조성물은 또한 예를 들어, 스텐트와 같은 함침된 또는 코팅된 장치 또는 동맥에 삽입된 원통형 중합체를 통해 전달될 수 있다. 이러한 투여 방법은, 예를 들어 풍선 혈관성형술과 같은 시술 후의 재협착 방지 또는 개선에 도움이 될 수 있다. 이론에 얽매임이 없이, 본 발명의 화합물은 재협착의 원인이 되는 동맥 벽 내의 평활근 세포의 이동 및 증식을 느리게 하거나 억제할 수 있다. 본 발명의 화합물은, 예를 들어 스텐트의 버팀대로부터, 스텐트 이식편으로부터, 이식편으로부터 또는 스텐트의 덮개 또는 피복으로부터의 국부 전달을 통해 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 매트릭스와 혼합될 수 있다. 이러한 매트릭스는 중합체 매트릭스일 수 있으며, 상기 화합물을 스텐트에 결합시키는 역할을 할 수 있다. 이러한 용도에 적합한 중합체 매트릭스는, 예를 들어 락톤계 폴리에스테르 또는 코폴리에스테르 예컨대 폴리락티드, 폴리카프로락톤글리콜리드, 폴리오르토에스테르, 폴리무수물, 폴리아미노산, 폴리사카라이드, 폴리포스파젠, 폴리 (에테르-에스테르) 공중합체 (예를 들어 PEO-PLLA); 폴리디메틸실록산, 폴리(에틸렌-비닐아세테이트), 아크릴레이트계 중합체 또는 공중합체 (예를 들어 폴리히드록시에틸 메틸메타크릴레이트, 폴리비닐 피롤리돈), 플루오린화 중합체, 예컨대 폴리테트라플루오로에틸렌 및 셀룰로스 에스테르를 포함한다. 적합한 매트릭스는 비분해성이거나 또는 시간에 따라 분해되어, 화합물 또는 화합물들을 방출하는 것일 수 있다. 본 발명의 화합물은, 딥/스핀 코팅, 분무 코팅, 딥-코팅 및/또는 브러시-코팅과 같은 다양한 방법으로 스텐트의 표면에 도포될 수 있다. 상기 화합물을 용매 중에서 적용할 수 있고, 상기 용매를 증발되도록 하여, 화합물의 층을 스텐트 상에 형성시킬 수 있다. 대

안적으로, 상기 화합물은 스텐트 또는 이식편의 본체에, 예를 들어 마이크로채널 또는 마이크로세공 내에 위치할 수 있다. 상기 화합물은, 이식 시에 스텐트의 본체 밖으로 확산하여 동맥 벽에 접촉한다. 이러한 스텐트는 이러한 마이크로세공 또는 마이크로채널을 함유하도록 제조된 스텐트를 적합한 용매 중 본 발명의 화합물의 용액 내로 침지시킨 후, 용매를 증발시켜 제조할 수 있다. 스텐트 표면 상의 과량의 약물은 추가의 단기 용매 세정을 통해 제거할 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 스텐트 또는 이식편에 공유결합으로 연결될 수 있다. 공유결합 링커가 사용될 수 있는데, 이는 생체내에서 분해되어, 본 발명의 화합물의 방출을 유도한다. 이러한 목적을 위해서 임의의 생체-불안정성 결합, 예컨대 에스테르, 아마이드 또는 무수물 결합이 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 추가로 혈관성형술 동안 사용되는 풍선으로부터 혈관내로 투여될 수 있다. 체협착을 감소시키기 위해, 또한 본 발명의 제형을 심장막 경유 또는 외막 경유 적용함으로써 상기 화합물을 혈관의 투여할 수도 있다.

[0273] 기재된 바와 같이 사용될 수 있는 다양한 스텐트 장치가 예를 들어 하기 문헌에 개시되어 있고, 이들 모두는 본원에 참조로 포함된다: 미국 특허 번호 5451233; 미국 특허 번호 5040548; 미국 특허 번호 5061273; 미국 특허 번호 5496346; 미국 특허 번호 5292331; 미국 특허 번호 5674278; 미국 특허 번호 3657744; 미국 특허 번호 4739762; 미국 특허 번호 5195984; 미국 특허 번호 5292331; 미국 특허 번호 5674278; 미국 특허 번호 5879382; 미국 특허 번호 6344053.

[0274] 본 발명의 화합물은 투여량으로 투여될 수 있다. 화합물 약동학에 있어서 대상체간 변동성으로 인해, 최적의 요법을 위해 투약 요법의 개별화가 필요하다는 것은 관련 기술분야에 공지되어 있다. 본 발명의 화합물에 대한 투약은 본 개시 내용에 비추어 상용 실험을 통해 확인할 수 있다.

[0275] 본 발명의 화합물이 1종 이상의 작용제를 포함하는 조성물로 투여되고, 작용제가 본 발명의 화합물보다 더 짧은 반감기를 갖는 경우에, 작용제 및 본 발명의 화합물의 단위 투여 형태는 그에 따라 조정될 수 있다.

[0276] 대상 제약 조성물은, 예를 들어 정제, 캡슐, 환제, 분말, 지속 방출 제제, 용액, 현탁액으로서 경구 투여에 적합한 형태로, 멸균 용액, 현탁액 또는 에멀전으로서 비경구 주사에 적합한 형태로, 연고 또는 크림으로서 국소 투여에 적합한 형태로 또는 좌제로서 직장 투여에 적합한 형태로 존재할 수 있다. 제약 조성물은 정확한 투여량의 단일 투여에 적합한 단위 투여 형태일 수 있다. 상기 제약 조성물은 통상의 제약 담체 또는 부형제, 및 활성 성분으로서 본 발명에 따른 화합물을 포함할 것이다. 또한, 이는 다른 의약 또는 제약 작용제, 담체, 아주반트 등을 포함할 수 있다.

[0277] 예시적인 비경구 투여 형태는 멸균 수용액, 예를 들어 수성 프로필렌 글리콜 또는 텍스트로스 용액 중의 활성 화합물의 용액 또는 현탁액을 포함한다. 원하는 경우에, 이러한 투여 형태는 적절히 완충될 수 있다.

[0278] 사용 방법

[0279] 방법은 전형적으로 대상체에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 화합물의 대상 조합물의 치료 유효량은 의도된 적용 (시험관내 또는 생체내), 또는 치료될 대상체 및 질환 상태, 예를 들어 대상체의 체중 및 연령, 질환 상태의 중증도, 투여 방식 등에 따라 달라질 수 있으며, 이는 통상의 기술자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 이러한 용어는 또한 표적 세포에서 특정한 반응, 예를 들어 증식의 감소 또는 표적 단백질의 활성의 하향 조절을 유도할 용량에 대해 적용된다. 구체적인 용량은 선택된 특정한 화합물, 이어질 투여 요법, 다른 화합물과 조합되어 투여되는지의 여부, 투여 시점, 투여될 조직 및 수행될 물리적 전달 시스템에 따라 달라질 것이다.

[0280] 본원에 사용된 용어 "IC₅₀"은 생물학적 또는 생화학적 기능을 억제하는데 있어 억제제의 반수 최대 억제 농도를 지칭한다. 이 정량적 측정은 특정한 억제제가 주어진 생물학적 과정 (또는 과정의 구성요소, 즉, 효소, 세포, 세포 수용체 또는 미생물)을 절반만큼 억제하는데 얼마나 많이 필요한지를 지시한다. 다시 말해서, 이는 물질의 반수 최대 (50%) 억제 농도 (IC) (50% IC, 또는 IC₅₀)이다. EC₅₀은 생체내 최대 효과의 50%를 획득하는데 요구되는 혈장 농도를 지칭한다.

[0281] 일부 실시형태에서, 대상 방법은 시험관내 검정에서 알아낸 바와 같이 대략 미리 결정된 값 이하의 IC₅₀ 값을 갖는 PRMT5 억제제를 사용한다. 일부 실시형태에서, PRMT5 억제제는 약 1 nM 이하, 2 nM 이하, 5 nM 이하, 7 nM 이하, 10 nM 이하, 20 nM 이하, 30 nM 이하, 40 nM 이하, 50 nM 이하, 60 nM 이하, 70 nM 이하, 80 nM 이하, 90 nM 이하, 100 nM 이하, 120 nM 이하, 140 nM 이하, 150 nM 이하, 160 nM 이하, 170 nM 이하, 180 nM 이하, 190 nM 이하, 200 nM 이하, 225 nM 이하, 250 nM 이하, 275 nM 이하, 300 nM 이하, 325 nM 이하, 350 nM 이하, 375 nM 이하, 400 nM 이하, 425 nM 이하, 450 nM 이하, 475 nM 이하, 500 nM 이하, 550 nM 이하, 600 nM

이하, 650 nM 이하, 700 nM 이하, 750 nM 이하, 800 nM 이하, 850 nM 이하, 900 nM 이하, 950 nM 이하, 1 μ M 이하, 1.1 μ M 이하, 1.2 μ M 이하, 1.3 μ M 이하, 1.4 μ M 이하, 1.5 μ M 이하, 1.6 μ M 이하, 1.7 μ M 이하, 1.8 μ M 이하, 1.9 μ M 이하, 2 μ M 이하, 5 μ M 이하, 10 μ M 이하, 15 μ M 이하, 20 μ M 이하, 25 μ M 이하, 30 μ M 이하, 40 μ M 이하, 50 μ M, 60 μ M, 70 μ M, 80 μ M, 90 μ M, 100 μ M, 200 μ M, 300 μ M, 400 μ M, 또는 500 μ M, 이하, (또는 상기 임의의 2개의 수로 정의되고 이를 포함하는 범위의 수)의 IC₅₀ 값으로 PRMT5를 억제한다.

[0282] 일부 실시형태에서, PRMT5 억제제는 1, 2, 또는 3종의 다른 PRMT에 대한 그의 IC₅₀ 값보다 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 100, 또는 1000배 (또는 상기 임의의 2개의 수로 정의되고 이를 포함하는 범위의 수) 더 적은 IC₅₀ 값으로 PRMT5를 선택적으로 억제한다.

[0283] 일부 실시형태에서, PRMT5 억제제는 약 1 nM, 2 nM, 5 nM, 7 nM, 10 nM, 20 nM, 30 nM, 40 nM, 50 nM, 60 nM, 70 nM, 80 nM, 90 nM, 100 nM, 120 nM, 140 nM, 150 nM, 160 nM, 170 nM, 180 nM, 190 nM, 200 nM, 225 nM, 250 nM, 275 nM, 300 nM, 325 nM, 350 nM, 375 nM, 400 nM, 425 nM, 450 nM, 475 nM, 500 nM, 550 nM, 600 nM, 650 nM, 700 nM, 750 nM, 800 nM, 850 nM, 900 nM, 950 nM, 1 μ M, 1.1 μ M, 1.2 μ M, 1.3 μ M, 1.4 μ M, 1.5 μ M, 1.6 μ M, 1.7 μ M, 1.8 μ M, 1.9 μ M, 2 μ M, 5 μ M, 10 μ M, 15 μ M, 20 μ M, 25 μ M, 30 μ M, 40 μ M, 50 μ M, 60 μ M, 70 μ M, 80 μ M, 90 μ M, 100 μ M, 200 μ M, 300 μ M, 400 μ M, 또는 500 μ M (또는 상기 임의의 2개의 수로 정의되고 이를 포함하는 범위) 미만인 IC₅₀ 값으로 PRMT5를 선택적으로 억제하고, 상기 IC₅₀ 값은 1, 2, 또는 3종의 다른 PRMT에 대한 그의 IC₅₀ 값보다 적어도 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 100, 또는 1000배 (또는 상기 임의의 2개의 수로 정의되고 이를 포함하는 범위의 수) 더 적다.

[0284] 대상 방법은 PRMT5와 연관된 질환 상태를 치료하는데 유용하다. PRMT5의 비정상적 활성 또는 발현 수준으로부터 직접적으로 또는 간접적으로 생성된 임의의 질환 상태는 의도된 질환 상태일 수 있다.

[0285] PRMT5와 연관된 상이한 질환 상태가 보고된 바 있다. PRMT5는, 예를 들어, 다양한 인간 암, 뿐만 아니라 수많은 혈액소병증에 연루되었다.

[0286] 이러한 상태의 비제한적인 예는 극세포암, 선방 세포 암종, 청신경종, 말단 흑자 흑색종, 선단한선종, 급성 호산구백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 거핵모구성 백혈병, 급성 단핵구성 백혈병, 성숙에 따른 급성 골수모세포 백혈병, 급성 골수 수지상 세포 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 급성 골수 백혈병, 급성 전골수구성 백혈병, 사기질종, 선암종, 선양 낭성 암종, 선종, 선종양 치원성 종양, 부신피질 암종, 성인 T-세포 백혈병, 공격성 NK-세포 백혈병, AIDS-관련 암, AIDS-관련 림프종, 폐포 연부 육종, 사기질모세포섬유종, 항문암, 역형성 대세포 림프종, 역형성 갑상선암, 혈관면역모세포성 T-세포 림프종, 혈관 근지방종, 혈관육종, 충수암, 성상세포종, 비정형 기형 횡문근양 종양, 기저 세포 암종, 기저-유사 암종, B-세포 백혈병, B-세포 림프종, 벨리니관 암종, 담도암, 방광암, 모세포종, 골암, 골 종양, 뇌간 신경교종, 뇌종양, 유방암, 브레너 종양, 기관지 종양, 세기관지폐포 암종, 갈색 종양, 버킷 림프종, 원인불명 원발성 부위의 암, 카르시노이드 종양, 암종, 상피내 암종, 음경의 암종, 원인불명 원발성 부위의 암종, 암육종, 캐슬만병, 중추 신경계 배아성 종양, 소뇌 성상세포종, 뇌 성상세포종, 자궁경부암, 담관암종, 연골종, 연골육종, 척삭종, 융모막암종, 맥락종 유두종, 만성 림프구성 백혈병, 만성 단핵구성 백혈병, 만성 골수 백혈병, 만성 골수증식성 장애, 만성 호중구성 백혈병, 투명-세포 종양, 결장암, 결장직장암, 두개인두종, 피부 T-세포 림프종, 데고스병, 융기성 피부섬유육종, 유피낭종, 결합조직형성 작은 원형 세포 종양, 미만성 거대 B 세포 림프종, 배아형 신경상피종양, 배아성 암종, 내배엽종 종양, 자궁내막암, 자궁내막 자궁암, 자궁내막양 종양, 장병증-연관 T-세포 림프종, 상의모세포종, 상의세포종, 표피양암, 상피양 육종, 적백혈병, 식도암, 감각신경모세포종, 유잉 패밀리의 종양, 유잉 패밀리 육종, 유잉 육종, 두개의 배세포 종양, 생식선외 배세포 종양, 간의 담관암, 유방외 파제트병, 난관암, 태아 내 태아, 섬유종, 섬유육종, 여포성 림프종, 여포성 갑상선암, 담낭암, 담낭암, 신경절교종, 신경절 신경종, 위암, 위 림프종, 위장암, 위장 카르시노이드 종양, 위장 기질 종양, 위장 기질 종양, 배세포 종양, 배세포종, 임신성 융모막암종, 임신성 영양막 종양, 골의 거대 세포 종양, 다형성 교모세포종, 신경교종, 대뇌 신경교종증, 사구 종양, 글루카곤종, 생식선모세포종, 과립막 세포 종양, 모발상 세포 백혈병, 두경부암, 두경부암 심장암, 혈액소병증 예컨대 b-지중해빈혈 및 겸상 적혈구 질환 (SCD), 혈관모세포종, 혈관주위세포종, 혈관육종, 혈액 악성종양, 간세포성 암종, 간비장 T-세포 림프종, 유전성 유방-난소암 증후군, 호지킨 림프종, 호지킨의 림프종, 하인두암, 시상하부 신경교종, 염증성 유방암, 안내 흑색종, 도세포 암종, 도세포 종양, 소아 골수단핵구성 백혈병, 카포시 육종, 카포시 육종, 신장암, 클라즈킨 종양, 크루첸베르크 종양, 후두 암, 후두암, 악성 흑자 흑색종, 백혈병, 구순암 및 구강암, 지방육종, 폐암, 황체종, 림프관종, 림프관육종, 림프상피종, 림

프성 백혈병, 림프종, 마크로글로불린혈증, 악성 섬유성 조직구종, 악성 섬유성 조직구종, 골의 악성 섬유성 조직구종, 악성 신경교종, 악성 중피종, 악성 말초 신경초 종양, 악성 횡문근양 종양, 악성 트리톤 종양, MALT 림프종, 외부 세포 림프종, 비만 세포 백혈병, 비만세포종, 종격 배세포 종양, 종격 종양, 수질성 갑상선암, 수모세포종, 수모세포종, 수질상피종, 흑색종, 흑색종, 수막종, 메르켈 세포 암종, 중피종, 중피종, 잠재성 원발성 인 전이성 편평 경부암, 전이성 요로상피 암종, 혼합 뿔리 종양, 단핵구성 백혈병, 구강암, 점액성 종양, 다발성 내분비 신생물 증후군, 다발성 골수종, 다발성 골수종, 균상 식육종, 균상 식육종, 골수이형성증 질환, 골수이형성증 증후군, 골수성 백혈병, 골수성 육종, 골수증식성 질환, 점액종, 비강암, 비인두암, 비인두 암종, 신생물, 신경초종, 신경모세포종, 신경모세포종, 신경섬유종, 신경종, 결절성 흑색종, 비-호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 비흑색종 피부암, 비소세포 폐암, 안구 종양, 췌장교성상세포종, 췌장교종, 종양세포 종, 시신경초 수막종, 구강암, 구강암, 구인두암, 골육종, 골육종, 난소암, 난소암, 난소 상피암, 난소 배세포 종양, 난소 저악성 잠재 종양, 유방의 파제트병, 팬코스트 종양, 췌장암, 췌장암, 유두상 갑상선암, 유두종증, 부신경절종, 부비동암, 부갑상선암, 음경암, 혈관주위 상피양 세포 종양, 인두암, 크롬친화세포종, 중간 분화의 송과체 실질종양, 송과체모세포종, 뇌하수체세포종, 뇌하수체 선종, 뇌하수체 종양, 형질 세포 신생물, 흉막폐 모세포종, 다배아종, 전구체 T-림프모구성 림프종, 원발성 중추 신경계 림프종, 원발성 삼출 림프종, 원발성 간 세포성암, 원발성 간암, 원발성 복막암, 원시 신경외배엽 종양, 전립선암, 복막 가성점액종, 직장암, 신세포 암종, 염색체 15 상의 NUT 유전자를 수반한 기도 암종, 망막모세포종, 횡문근종, 횡문근육종, 리히터 형질전환, 천미골 기형종, 타액선암, 육종, 슈반세포종증, 피지선 암종, 속발성 신생물, 정상피종, 장액성 종양, 세르톨리-라이디히 세포 종양, 생식선-기질 종양, 세자리 증후군, 인환 세포 암종, 피부암, 소형 청색 원형 세포 종양, 소세포 암종, 소세포 폐암, 소세포 림프종, 소장암, 연부 조직 육종, 소마토스타틴종, 검댕이 사마귀, 척수 종양, 척추종양, 비장 변연부 림프종, 편평 세포 암종, 위암, 표재 확산성 흑색종, 천막상 원시 신경외배엽 종양, 표면 상피-기질 종양, 활막 육종, T-세포 급성 림프모구성 백혈병, T-세포 거대 과립 림프구 백혈병, T세포 백혈병, T-세포 림프종, T-세포 전립선구성 백혈병, 기형종, 말단 림프암, 고환암, 난포막종, 인후암, 흉선 암종, 흉선종, 갑상선암, 신우 및 요관의 이행 세포암, 이행 세포 암종, 요막관암, 요도암, 비뇨생식기신생물, 자궁 육종, 포도막 흑색종, 질암, 버너 모리슨 증후군, 사마귀암 암종, 시각 경로 신경교종, 외음부암, 발덴스트롬 마크로글로불린혈증, 와르틴 종양, 윌름스 종양, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0287] 일부 실시형태에서, 상기 방법은 종양 혈관신생, 만성 염증성 질환 예컨대 류마티스 관절염, 아테롬성동맥경화증, 염증성 장 질환, 피부 질환 예컨대 건선, 습진 및 경피증, 당뇨병, 당뇨병성 망막병증, 미숙아 망막병증, 연령-관련 황반 변성, 혈관종, 신경교종, 흑색종, 카포시 육종 및 난소, 유방, 폐, 췌장, 전립선, 결장 및 표피양 암으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환을 치료하기 위한 것이다.

[0288] 일부 실시형태에서, 상기 방법은 유방암, 폐암, 췌장암, 전립선암, 결장암, 난소암, 자궁암, 자궁경부암, 백혈병 예컨대 급성 골수성 백혈병 (AML), 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 모발상 세포 백혈병, 골수이형성증, 골수증식성 장애, 급성 골수 백혈병 (AML), 만성 골수 백혈병 (CML), 비만세포증, 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 다발성 골수종 (MM), 골수이형성 증후군 (MDS), 표피양암 또는 혈색소병증 예컨대 b-지중해빈혈 및 겸상 적혈구 질환 (SCD)으로부터 선택된 질환을 치료하기 위한 것이다.

[0289] 기타 실시형태에서, 상기 방법은 유방암, 폐암, 췌장암, 전립선암, 결장암, 난소암, 자궁암, 또는 자궁경부암으로부터 선택된 질환을 치료하기 위한 것이다.

[0290] 기타 실시형태에서, 상기 방법은 백혈병 예컨대 급성 골수성 백혈병 (AML), 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 모발상 세포 백혈병, 골수이형성증, 골수증식성 장애, 급성 골수 백혈병 (AML), 만성 골수 백혈병 (CML), 비만세포증, 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 다발성 골수종 (MM), 골수이형성 증후군 (MDS), 표피양암 또는 혈색소병증 예컨대 b-지중해빈혈 및 겸상 적혈구 질환 (SCD)으로부터 선택된 질환을 치료하기 위한 것이다.

[0291] 또 다른 실시형태에서, 상기 방법은 CDKN2A 결실 암; 9p 결실 암; MTAP 결실 암; 교모세포종, NSCLC, 두경부암, 방광암 또는 간세포성 암종으로부터 선택된 질환을 치료하기 위한 것이다.

[0292] 개시 내용의 화합물, 뿐만 아니라 그를 포함하는 제약 조성물은 단독으로 또는 의료 요법과 조합하여 투여되어 임의의 기재된 질환을 치료할 수 있다. 의료 요법은 예를 들어 수술 및 방사선요법 (예를 들어, 감마-방사선, 중성자 빔 방사선요법, 전자 빔 방사선요법, 양성자 요법, 근접요법, 전신 방사성 동위원소)을 포함한다.

[0293] 다른 양태에서, 개시 내용의 화합물, 뿐만 아니라 그를 포함하는 제약 조성물은 단독으로 또는 1종 이상의 다른 작용제와 조합하여 투여되어 임의의 기재된 질환을 치료할 수 있다.

- [0294] 다른 방법에서, 개시 내용의 화합물, 뿐만 아니라 그를 포함하는 제약 조성물은 핵 수용체 작용제의 효능제와 조합하여 투여될 수 있다.
- [0295] 다른 방법에서, 개시 내용의 화합물, 뿐만 아니라 그를 포함하는 제약 조성물은 핵 수용체 작용제의 길항제와 조합하여 투여될 수 있다.
- [0296] 다른 방법에서, 개시 내용의 화합물, 뿐만 아니라 그를 포함하는 제약 조성물은 항증식제와 조합하여 투여될 수 있다.
- [0297] 다른 양태에서, 개시 내용의 화합물, 뿐만 아니라 그를 포함하는 제약 조성물은 단독으로 또는 1종 이상의 다른 화학요법제와 조합하여 투여되어 임의의 기재된 질환을 치료할 수 있다. 다른 화학요법제의 예는, 예를 들어 아바렐릭스, 알테스류킨, 알렘투주맙, 알리트레티노인, 알로푸리놀, 모든-트랜스 레티노산, 알트레타민, 아나스트로졸, 삼산화비소, 아스파라기나제, 아자시티딘, 벤다무스틴, 베바시주맙, 백사로텐, 블레오마이신, 보르테조미, 보르테조밍, 부술판 정맥내, 부술판 경구, 칼루스테론, 카페시타빈, 카르보플라틴, 카르무스틴, 세특시맙, 클로람부실, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로파라빈, 시클로포스파미드, 시타라빈, 다카르바진, 닥티노마이신, 달테파린 나트륨, 다사티닙, 다우노루비신, 데시타빈, 데니류킨, 데니류킨 디프티톡스, 텍스라죽산, 도세탁셀, 독소루비신, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에컬리주맙, 에피루비신, 에를로티닙, 에스트라무스틴, 에토포시드 포스페이트, 에토포시드, 엑세메스탄, 펜타닐 시트레이트, 필그라스탐, 플록수리딘, 플루다라빈, 플루오로우라실, 플베스트란트, 게피티닙, 겐시타빈, 겐투주맙 오조가미신, 고세렐린 아세테이트, 히스트렐린 아세테이트, 이브리투모맙 티옥세탄, 이다루비신, 이포스파미드, 이마티닙 메실레이트, 인터페론 알파 2a, 이리노테칸, 라파티닙 디토실레이트, 레날리도미드, 레트로졸, 류코보린, 류프롤리드 아세테이트, 레바미솔, 로무스틴, 메클로레타민, 메게스트롤 아세테이트, 멜팔란, 메르캅토프린, 메토티렉세이트, 메톡살렌, 미토마이신 C, 미토탄, 미톡산트론, 난드롤론 펜프로피오네이트, 넬라빈, 노페투모맙, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 파미드로네이트, 파노비노스타트, 파니투무맙, 페가스파르가제, 페그필그라스탐, 페메트렉세드 디소듐, 펜토스타틴, 피포브로만, 폴리카마이신, 프로카르바진, 퀴나크린, 라스부리카제, 리톡시맙, 룩솔리티닙, 소라페닙, 스트렙토조신, 수니티닙, 수니티닙 말레에이트, 타목시펜, 테모졸로미드, 테니포시드, 테스토락톤, 탈리도미드, 티오구아닌, 티오테파, 토포테칸, 토레미펜, 토시투모맙, 트라스투주맙, 트레티노인, 우라실 머스타드, 발루비신, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 비노렐빈, 보리노스타트, 및 졸레드로네이트, 뿐만 아니라 그의 임의의 조합을 포함한다.
- [0298] 다른 양태에서, 다른 작용제는 후성적 조절제를 표적화하는 치료제이다. 후성적 조절 작용제의 예는 예를 들어 브로모도메인 억제제, 히스톤 리신 메틸트랜스퍼라제, 히스톤 아르기닌 메틸 트랜스퍼라제, 히스톤 데메틸라제, 히스톤 데아세틸라제, 히스톤 아세틸라제 및 DNA 메틸트랜스퍼라제, 뿐만 아니라 그의 임의의 조합을 포함한다. 히스톤 데아세틸라제 억제제는 일부 양태에서 바람직하고, 예를 들어 보리노스타트를 포함한다.
- [0299] 치료될 질환이 암 또는 다른 증식성 질환인 다른 방법에서, 개시 내용의 화합물, 뿐만 아니라 그를 포함하는 제약 조성물은 표적화 요법 작용제와 조합하여 투여될 수 있다. 표적화 요법은 예를 들어 JAK 키나제 억제제 (예를 들어 룩솔리티닙), PI3 키나제 억제제 (선택적인 PI3K-델타 및 광범위한 스펙트럼의 PI3K 억제제 포함), MEK 억제제, 시클린 의존성 키나제 억제제 (예를 들어, CDK4/6 억제제), BRAF 억제제, mTOR 억제제, 프로테아솜 억제제 (예를 들어, 보르테조밍, 카르필조밍), HDAC-억제제 (예를 들어, 파노비노스타트, 보리노스타트), DNA 메틸 트랜스퍼라제 억제제, 텍사메타손, 브로모 및 말단외 패밀리 구성원, BTK 억제제 (예를 들어, 이브루티닙, 아칼라브루티닙), BCL2 억제제 (예를 들어, 베네토클락스), MCL1 억제제, PARP 억제제, FLT3 억제제 및 LSD1 억제제, 뿐만 아니라 이들의 임의의 조합을 포함한다.
- [0300] 치료될 질환이 암 또는 다른 증식성 질환인 다른 방법에서, 개시 내용의 화합물, 뿐만 아니라 그를 포함하는 제약 조성물은 면역 체크포인트 억제 작용제와 조합하여 투여될 수 있다. 면역 체크포인트 억제제는 예를 들어 PD-1의 억제제, 예를 들어, 항-PD-1 모노클로날 항체를 포함한다. 항-PD-1 모노클로날 항체의 예는 예를 들어 니볼루맙, 펌브롤리주맙 (또한 MK-3475로 공지됨), 피딜리주맙, SHR-1210, PDR001, 및 AMP-224, 뿐만 아니라 그의 조합을 포함한다. 일부 양태에서, 항-PD1 항체는 니볼루맙이다. 일부 양태에서, 항-PD1 항체는 펌브롤리주맙이다. 일부 양태에서, 면역 체크포인트 억제제는 PD-L1의 억제제, 예를 들어, 항-PD-L1 모노클로날 항체이다. 일부 양태에서, 항-PD-L1 모노클로날 항체는 BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (또한 RG7446으로 공지됨) 또는 MSB0010718C 또는 이들의 임의의 조합이다. 일부 양태에서, 항-PD-L1 모노클로날 항체는 MPDL3280A 또는 MEDI4736이다. 다른 양태에서, 면역 체크포인트 억제제는 CTLA-4의 억제제 예를 들어 항-CTLA-4 항체이다. 일부 양태에서, 항-CTLA-4 항체는 이필리무맙이다.
- [0301] 치료될 질환이 암 또는 다른 증식성 질환인 다른 방법에서, 개시 내용의 화합물, 뿐만 아니라 그를 포함하는 제

약 조성물은 알킬화제 (예를 들어, 시클로포스파미드 (CY), 멜팔란 (MEL), 및 벤다무스틴), 프로테아솜 억제제 작용제 (예를 들어, 카르필조립), 코르티코스테로이드 작용제 (예를 들어, 텍사메타손 (DEX)) 또는 면역조절제 (예를 들어, 레날리도미드 (LEN) 또는 포말리도미드 (POM)) 또는 이들의 임의의 조합과 조합하여 투여될 수 있다.

[0302]

일부 실시형태에서, 치료될 질환은 자가면역 병태 또는 염증성 병태이다. 이들 양태에서, 개시 내용의 화합물, 뿐만 아니라 그를 포함하는 제약 조성물은 코르티코스테로이드 작용제 예컨대, 예를 들어, 트리암시놀론, 텍사메타손, 플루오시놀론, 코르티손, 프레드니솔론 또는 플루메토론 또는 이들의 임의의 조합과 조합하여 투여될 수 있다.

[0303]

치료될 질환이 자가면역 병태 또는 염증성 병태인 다른 방법에서, 개시 내용의 화합물, 뿐만 아니라 그를 포함하는 제약 조성물은 면역 억제 작용제 예컨대, 예를 들어, 플루오시놀론 아세트나이드 (레티서트(RETISERT)TM), 리맥솔론 (AL-2178, 벡솔(VEXOL)TM, 알코(ALCO)TM) 또는 시클로스포린 (레스타시스(RESTASIS)TM) 또는 이들의 임의의 조합과 조합하여 투여될 수 있다.

[0304]

일부 실시형태에서, 치료될 질환은 베타-지중해빈혈 또는 겸상 적혈구 질환이다. 이들 양태에서, 개시 내용의 화합물, 뿐만 아니라 그를 포함하는 제약 조성물은 1종 이상의 작용제 예컨대, 예를 들어, 히드레아(HYDREA)TM (히드록시우레아)와 조합하여 투여될 수 있다.

[0305]

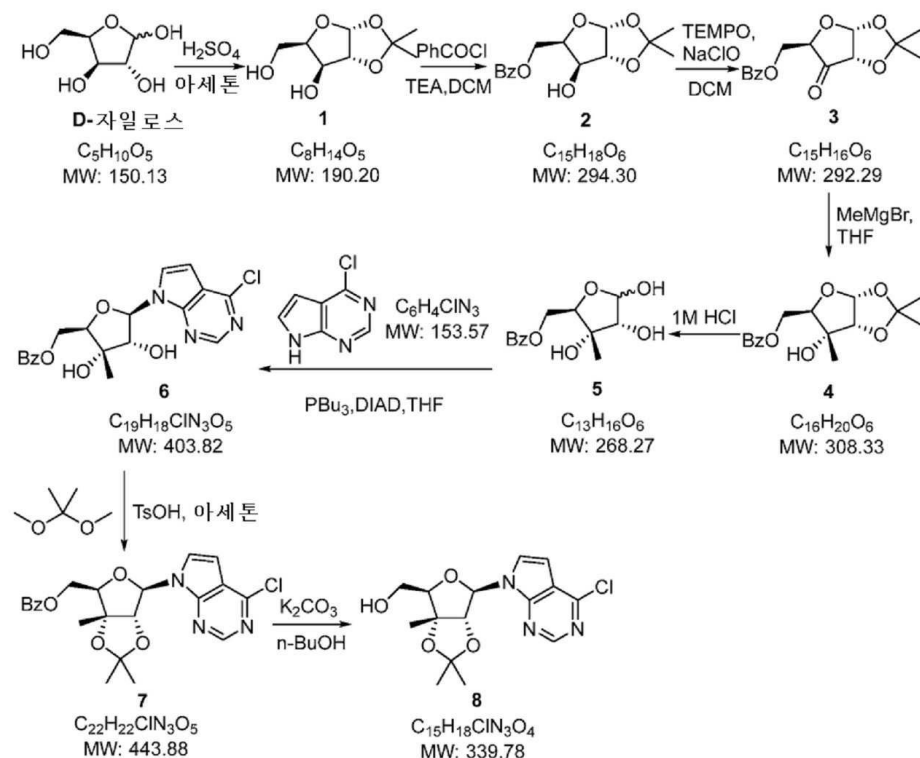
하기 제공된 실시예 및 제조는 본 발명의 화합물 및 이러한 화합물의 제조 방법을 추가로 설명 및 예시한다. 본 발명의 범주는 하기 실시예 및 제조예의 범주에 의해 어떠한 방식으로든 제한되지 않는다는 것으로 이해되어야 한다. 하기 실시예에서 단일 키랄 중심을 갖는 분자는 달리 나타내지 않는 한 라세미 혼합물로 존재한다. 2개 이상의 키랄 중심을 갖는 분자는, 달리 나타내지 않는 한, 부분입체이성질체의 라세미 혼합물로서 존재한다. 단일 거울상이성질체/부분입체이성질체는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해 수득될 수 있다.

[0306]

화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 예를 들어 하기 반응식 및 절차를 참조하여 제조할 수 있다.

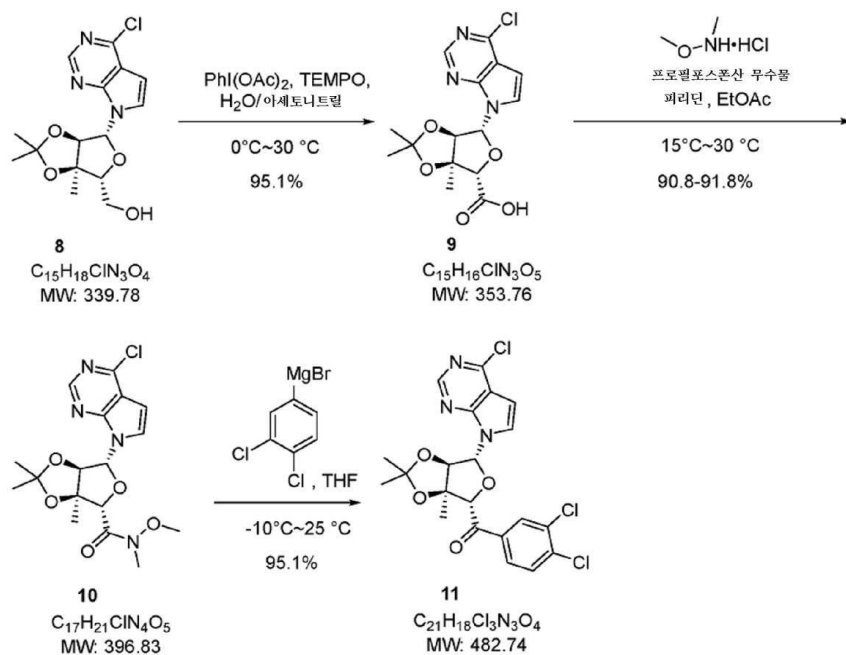
[0307]

반응식 1



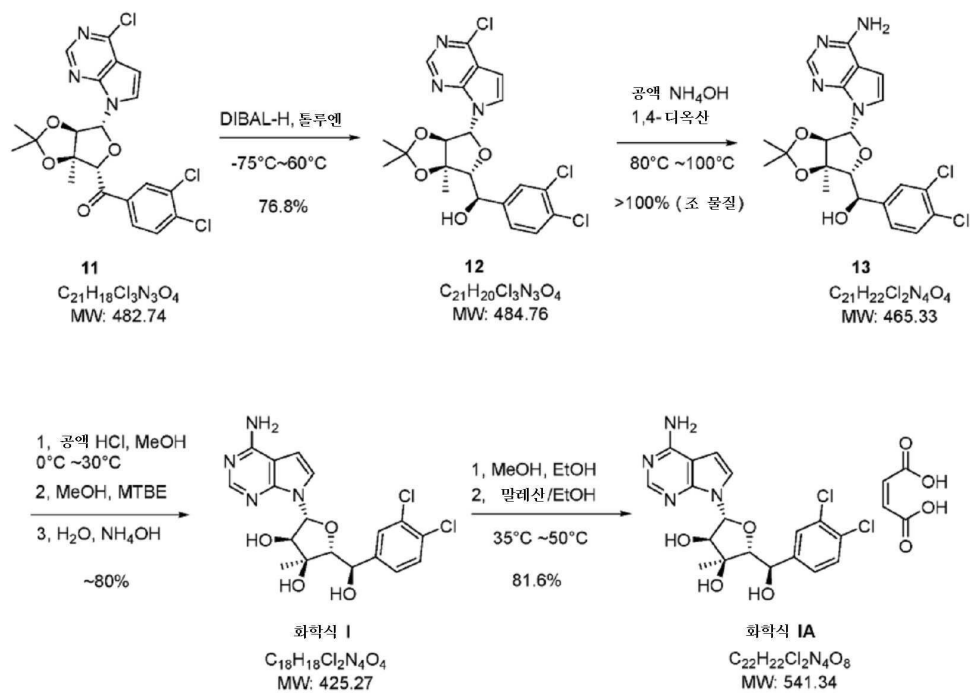
[0308]

[0309] 반응식 2



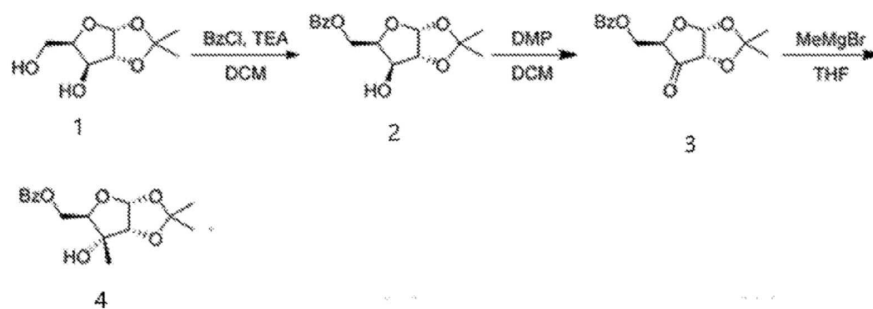
[0310]

[0311] 반응식 3



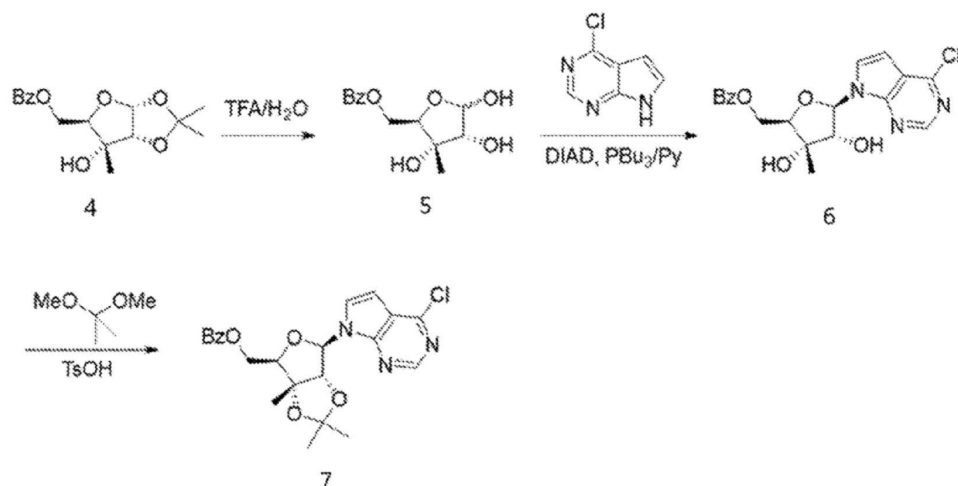
[0312]

[0313] 반응식 4



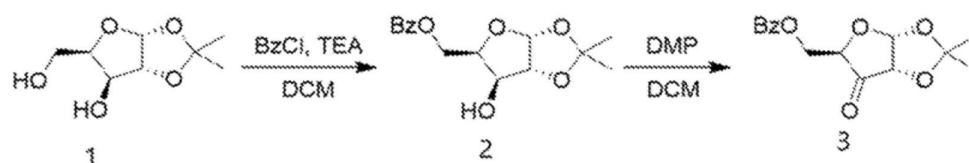
[0314]

반응식 5



실험 절차

3의 합성



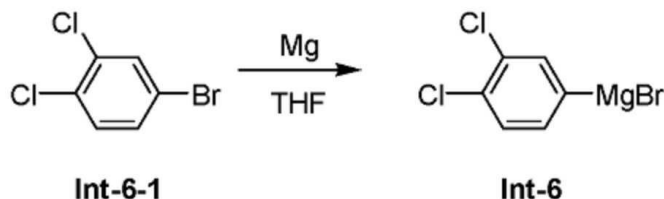
단계 1. ((3aR,5R,6S,6aR)-6-히드록시-2,2-디메틸테트라히드로푸로[2,3-d][1,3]디옥솔-5-일)메틸 벤조에이트 (2)의 합성

DCM (400mL) 중 화합물 1 (40.00 g, 210.31 mmol, 1 당량)의 혼합물에 N_2 하에 0 °C에서 TEA (63.84 g, 630.94 mmol, 87.82 mL, 3 당량)를 적가하였다. BzCl (32.52 g, 231.34 mmol, 26.88 mL, 1.1당량)을 N_2 하에 0 °C에서 혼합물에 적가하였다. 혼합물을 0 °C에서 1시간 동안 N_2 하에서 교반하였다. 혼합물을 10g의 화합물 1을 갖는 또 다른 반응 혼합물과 합하였다. 합한 혼합물을 물 (600 mL)로 켄칭하였다. 유기 층을 분리하였다. 수성 층을 DCM (300 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 $NaHCO_3$ 용액 (400 mL)으로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 50/1 내지 2/1)로 정제하여 화합물 2 (67.00 g, 227.66 mmol, 86.60% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. 1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 8.12 - 7.95 (m, 2H), 7.66 - 7.53 (m, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 2H), 5.97 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.87 - 4.75 (m, 1H), 4.60 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.47 - 4.35 (m, 2H), 4.19 (dd, J = 2.2, 4.0 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).

단계 2. ((3aR,5R,6aS)-2,2-디메틸-6-옥소테트라히드로푸로[2,3-d][1,3]디옥솔-5-일)메틸 벤조에이트 (3)의 합성

병렬의 2개 배치: DCM (100 mL) 중 화합물 2 (10.00 g, 33.98 mmol, 1 당량)의 혼합물에 DMP (43.24 g, 101.94 mmol, 31.56 mL, 3 당량)를 0 °C에서 첨가하였다. 혼합물을 15 °C에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 농축하였다. 잔류물을 EtOAc (500 mL)로 희석하고 혼합물을 여과하였다. 여과물을 포화 $NaHCO_3$ (300 mL)로 희석하였다. 혼합물을 EtOAc (200 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (300 mL)로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 20/1 내지 3/1)로 정제하여 화합물 3 (17.00 g, 58.16 mmol, 85.59% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. 1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 8.00 - 7.91 (m, 2H), 7.65 - 7.53 (m, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 6.15 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.78 - 4.67 (m, 2H), 4.54 - 4.41 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.44 (s, 3H)

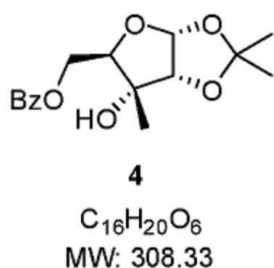
[0324] Int-6의 합성



[0325]

[0326] Mg (979.09 mg, 40.28 mmol, 1.3 당량)의 용액에 40 °C에서 N₂ 하에 THF (26 mL) 중 화합물 **Int-6-1** (7 g, 30.99 mmol, 1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 40 °C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 마그네슘이 소모되었다. THF (26 mL) 중 화합물 **Int-6** (7.75 g, 조 물질)을 황색 액체로서 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

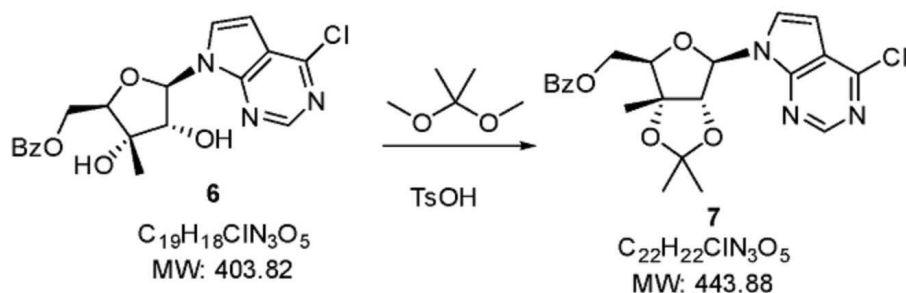
[0327] ((3aR,5R,6R,6aR)-6-히드록시-2,2,6-트리메틸테트라히드로푸로[2,3-d][1,3]디옥솔-5-일)메틸 벤조에이트 (4)의 제조



[0328]

[0329] THF(200 mL) 중 화합물 **3** (17.00 g, 58.16 mmol, 1 당량)의 혼합물에 -78 °C에서 N₂ 하에 MeMgBr (3 M, 58.16 mL, 3 당량)을 적가하였다. 혼합물을 -78 °C에서 1시간 동안 N₂ 하에서 교반하였다. 합한 혼합물을 포화 NH₄Cl (200 mL)로 켄칭하고, EtOAc (50 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 15/1 내지 5/1)로 정제하여 화합물 **4**를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 8.13 - 8.01 (m, 2H), 7.64 - 7.51 (m, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 2H), 5.83 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 3.1, 11.9 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 8.2, 11.9 Hz, 1H), 4.21 - 4.06 (m, 2H), 2.71 (s, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.26 (s, 3H).

[0330] ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2,2,3a-트리메틸테트라히드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메틸벤조에이트 (7)의 제조

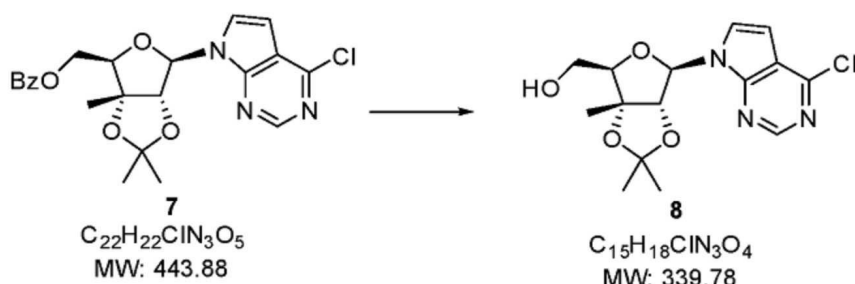


[0331]

[0332] 2,2-디메톡시프로판 (12.75 g, 122.42 mmol, 15 mL, 49.44 당량) 중 화합물 **6** (1 g, 2.48 mmol, 1 당량)의 용액에 TsOH · H₂O (141.31 mg, 742.91 umol, 0.3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25 °C에서 12시간 동안 교반하였다. LC-MS는 화합물 **6** 이 남아 있음을 보여주었다. 여러 개의 새로운 피크가 LC-MS 상에 표시되었고 원하는 화합물이 검출되었다. 반응물을 60 °C에서 2시간 동안 교반하였다. TLC는 화합물 **6**이 완전히 소모되었고 새로운 반점이 형성되었음을 나타내었다. 반응은 TLC에 따라 깨끗하였다. 반응물을 NaHCO₃ (20 mL)로 켄칭하고, EtOAc (10 mL*3)로 추출하였다. 유기물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO₂, 석유 에테르/에

틸 아세테이트 = 5/1 내지 4:1)로 정제하였다. 화합물 **7** (730 mg, 조 물질)을 황색 오일로서 수득하였다. TLC (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:1) R_f = 0.79.

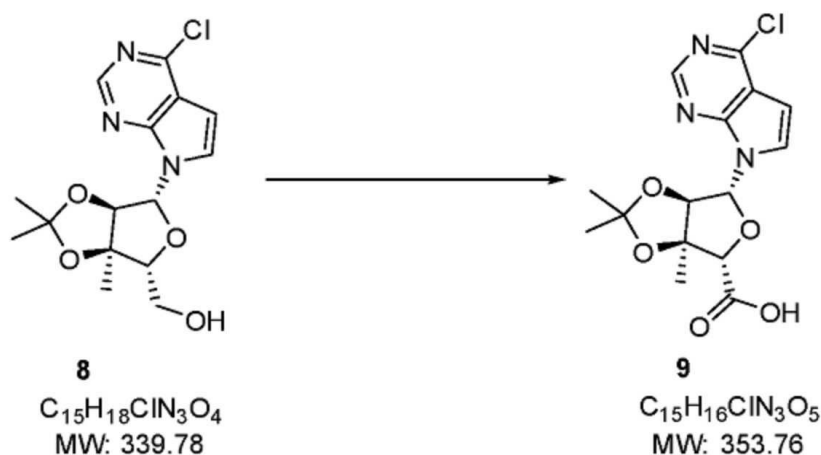
[0333] ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2,2,3a-트리메틸테트라히드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)메탄올 (**8**)의 제조



[0334]

[0335] MeOH (7 M, 10 mL, 51.79 당량) 중 화합물 **7** (600 mg, 1.35 mmol, 1 당량) 및 NH_3 의 혼합물을 12시간 동안 25 °C에서 교반하였다. LCMS는 원하는 MS가 관찰되었음을 보여주었다. 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0 내지 3:1)로 정제하였다. 화합물 **8** (450 mg, 1.32 mmol, 97.98% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. 1H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ = 8.60 (s, 1H), 7.29 (d, J =3.7 Hz, 1H), 6.60 (d, J =3.7 Hz, 1H), 6.17 (d, J =3.2 Hz, 1H), 4.74 (d, J =3.1 Hz, 1H), 4.20 (dd, J =3.5, 5.6 Hz, 1H), 3.89 - 3.71 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 1.38 (s, 3H); LCMS: ($M+H^+$): 340.1.

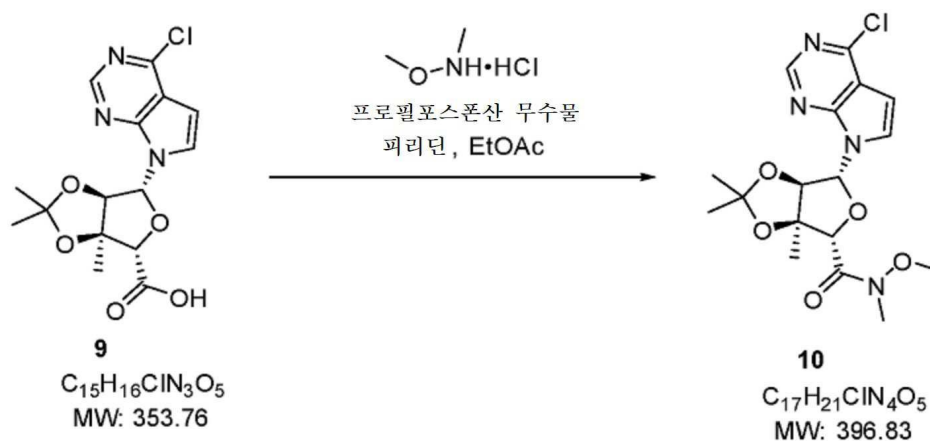
[0336] (3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2,2,3a-트리메틸테트라히드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-카르복실산 (**9**)의 제조



[0337]

[0338] MeCN (2 mL)과 H_2O (2 mL) 중 화합물 **8** (500 mg, 1.47 mmol, 1 당량), 디아세톡시요오도벤젠 (DAIB) (1.04 g, 3.24 mmol, 2.2 당량)의 혼합물에 0 °C에서 TEMPO (46.28 mg, 294.31 μ mol, 0.2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25 °C에서 1시간 동안 교반하였다. TLC는 화합물 **8** 이 소모되었음을 보여주었다. 혼합물을 농축하였다. 잔류물을 톨루엔 (10 mL) 중에 용해시켰다. 혼합물을 농축하였다. 조 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 이용하였다. 화합물 **9** (520 mg, 조 물질)를 갈색 오일로서 수득하였다. TLC (SiO_2 , 에틸 아세테이트/에탄올 = 1/1): R_f = 0.5.

[0339] (3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-N-메톡시-N,2,2,3a-테트라메틸테트라하이드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-카르복사미드 (**10**)의 제조



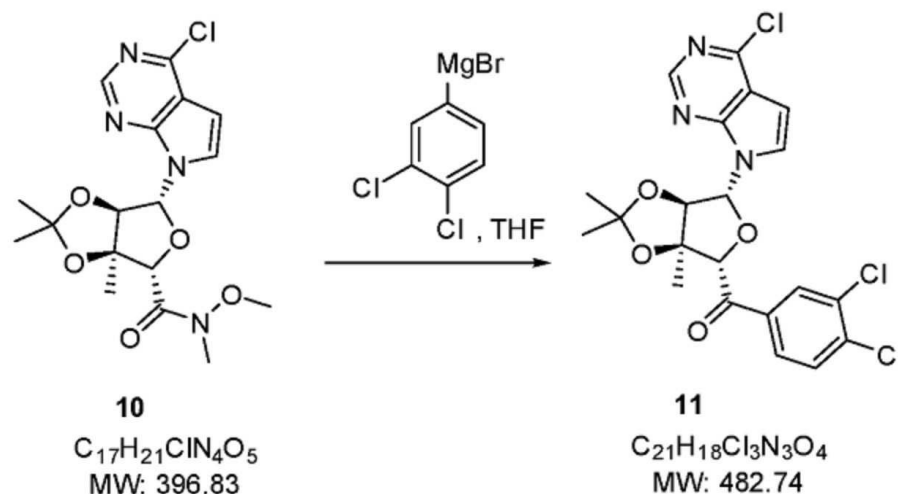
[0340]

[0341]

EtOAc(5 mL) 중 화합물 **9** (520 mg, 1.47 mmol, 1 당량), N-메톡시메탄아민 (215.07 mg, 2.20 mmol, 1.5 당량, HCl), 피리딘 (348.82 mg, 4.41 mmol, 355.93 μL , 3 당량)의 혼합물에 25 $^{\circ}\text{C}$ 에서 T3P (1.87 g, 2.94 mmol, 1.75 mL, 50% 순도, 2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25 $^{\circ}\text{C}$ 에서 12시간 동안 교반하였다. TLC는 화합물 **9** 가 소모되었음을 보여주었다. 혼합물을 물 (50 mL)로 켄칭하고, EtOAc (25 mL x 3)로 추출했다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과 및 농축하였다. 잔류물을 prep-TLC (SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/1)로 정제하였다. 화합물 **10** (450 mg, 1.13 mmol, 77.15% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) δ = 8.67 (s, 1H), 8.21 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.69 – 6.63 (m, 2H), 5.26 (s, 1H), 4.60 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.46 (d, J = 3.5 Hz, 6H); LCMS: ($\text{M}+\text{H}^+$): 397.2; TLC (SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/1): R_f = 0.6.

[0342]

((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2,2,3a-트리메틸테트라히드로프로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)(3,4-디클로로페닐)메탄온 (**11**)의 제조



[0343]

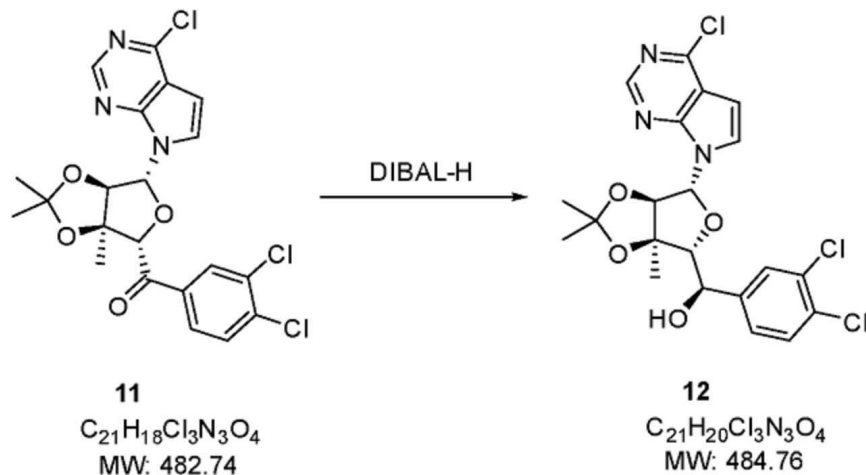
[0344]

THF (15 mL) 중 화합물 **10** (1 g, 2.52 mmol, 1 당량)의 용액에 N_2 하에 -10 $^{\circ}\text{C}$ 에서 화합물 Int-6 (1 M, 10.08 mL, 4 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0 $^{\circ}\text{C}$ 에서 5분 동안 교반하였다. TLC는 화합물 **10** 이 완전히 소모되었고 많은 새로운 반점이 형성되었음을 나타내었다. 반응은 TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3:1 R_f = 0.48)에 따라 깨끗하였다. 용액을 수성 포화 NH_4Cl (15 mL)을 첨가하고, DCM (10 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL x 2)로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0 내지 15/1)에 의해 TLC (석유 에테르: 에틸 아세테이트 = 3:1 R_f = 0.48)에 기초하여 정제하였다. 화합물 **11** (660 mg, 1.27 mmol, 50.42% 수율, LCMS 순도 92.94%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) δ = 8.64 – 8.73 (m, 1 H), 8.28 (d, J = 2.19 Hz, 1 H), 7.99 (dd, J = 8.33, 2.19 Hz, 1 H), 7.89 (d, J = 3.95 Hz, 1 H), 7.63 (d, J =

8.33 Hz, 1 H), 6.72 (d, $J = 3.95$ Hz, 1 H), 6.59 (d, $J = 1.32$ Hz, 1 H), 5.54 (s, 1 H), 4.70 (d, $J = 1.32$ Hz, 1 H), 1.83 (s, 3 H), 1.47 (s, 3 H), 1.36 (s, 3 H); LCMS: ($M+H^+$): 483.9, LCMS 순도 92.94%; TLC (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 3: 1) $R_f = 0.48$.

[0345]

(R)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-클로로-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2,2,3a-트리메틸테트라히드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)(3,4-디클로로페닐)메탄올 (12)의 제조



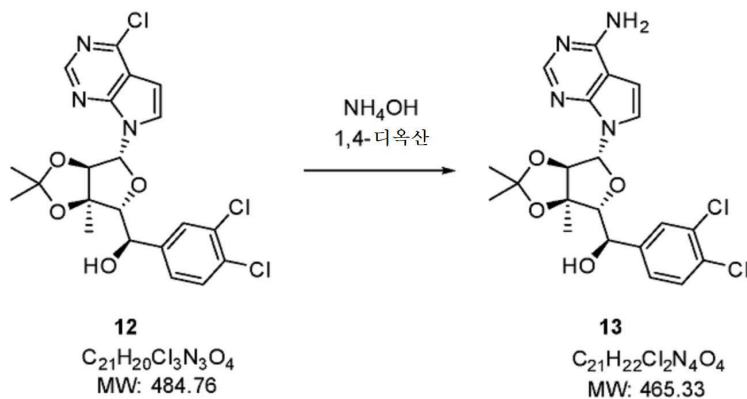
[0346]

[0347]

톨루엔 (10mL) 중 화합물 **11** (660 mg, 1.37 mmol, 1 당량)의 용액에 DIBAL-H (1 M, 2.73 mL, 2 당량)를 -70°C 에서 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 -70°C 에서 5분 동안 교반하였다. TLC는 화합물 **11** 이 완전히 소모되었고 하나의 새로운 반점이 형성되었음을 나타내었다. 반응물은 TLC (석유 에테르 : 에틸 아세테이트 = 3 : 1, $R_f = 0.30$)에 따라 깨끗하였다. 반응 용액을 수성 포화 세네트(seignette) 염 (30 mL)을 첨가하고, MTBE (20 mL)를 25 에서 0.5시간 동안 교반하고, MTBE (10 mL x 4)로 추출하고, 염수(10mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2 , 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0 내지 1/1)에 의해 TLC (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 3:1 $R = 0.30$)에 기초하여 정제하였다. 화합물 **12** (310 mg, 513.06 μmol , 37.53% 수율, LCMS 순도 80.23%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, 클로로포름- d) $\delta = 8.67$ (s, 1 H), 7.52 (d, $J=1.75$ Hz, 1 H), 7.40 (d, $J = 8.33$ Hz, 1 H), 7.31 (d, $J = 3.51$ Hz, 1 H), 7.22 (dd, $J = 8.33, 1.75$ Hz, 1 H), 6.69 (d, $J = 3.95$ Hz, 1 H), 6.17 (d, $J = 2.63$ Hz, 1 H), 4.83 (d, $J = 8.33$ Hz, 1 H), 4.76 (d, $J = 2.63$ Hz, 1 H), 4.05 - 4.18 (m, 1 H), 2.94 (br s, 1 H), 1.84 (s, 3 H), 1.67 (s, 3 H), 1.43 (s, 3 H); LCMS: ($M+H^+$): 484.3. LCMS 순도 80.23%; TLC (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 3:1) $R_f = 0.30$.

[0348]

(R)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2,2,3a-트리메틸테트라히드로푸로[3,4-d][1,3]디옥솔-4-일)(3,4-디클로로페닐)메탄올 (13)의 제조



[0349]

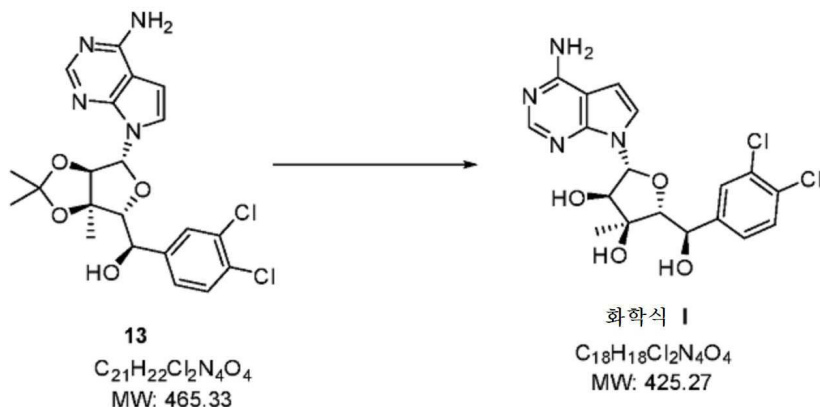
[0350]

디옥산 (5 mL) 중 화합물 **12** (90 mg, 185.66 μmol , 1 당량)의 용액에 $NH_3 \cdot H_2O$ (26.03 mg, 185.66 μmol , 28.60

uL, 25% 순도, 1 당량)를 25 °C에서 첨가하였다. 혼합물을 밀봉하고, 100 °C에서 12시간 동안 (30 psi) 교반하였다. LC-MS는 화합물 12가 완전히 소모되었고 원하는 생성물을 갖는 하나의 주요 피크가 검출되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압 하 농축하여 용매를 제거하였다. 화합물 13 (80 mg, 조 물질)을 추가 정제 없이 황색 고체로서 다음 단계에 사용하였다.

[0351]

(2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-((R)-(3,4-디클로로페닐) (히드록시)메틸)-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디올 (화학식 I)의 제조



[0352]

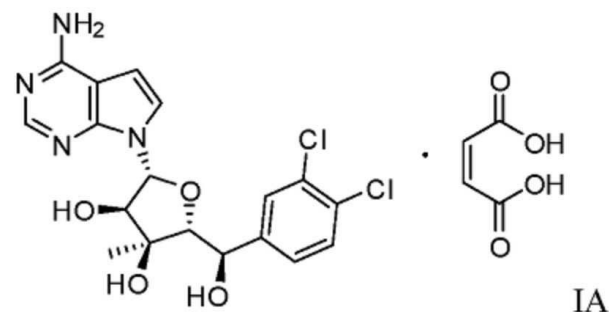
[0353]

화합물 13 (80 mg, 171.92 umol, 1 당량)의 용액에 0 °C에서 HCl/MeOH (4 M, 4.26 mL, 99.07 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25 °C에서 10분 동안 교반하였다. LC-MS는 남은 13이 없음을 보여주었다. 여러 개의 새로운 피크가 LC-MS에 표시되었고 원하는 화합물이 검출되었다. 반응 혼합물을 감압 하 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물에 NH₃·H₂O를 첨가하여 pH를 약 8로 조정하였다. 잔류물을 prep-HPLC (염기성 조건 컬럼: Waters Xbridge 150 * 25 5u; 이동상: [물 (0.04% NH₃H₂O + 10mM NH₄HCO₃) -ACN]; B%: 15%-45%, 10분)에 의해 정제하였다. 화학식 I

(29.83 mg, 69.48 umol, 40.41% 수율, LCMS 순도 99.05%)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.04 (s, 1 H), 7.61 (d, J = 1.75 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 8.77 Hz, 1 H), 7.42 (d, J = 3.51 Hz, 1 H), 7.38 (dd, J = 8.33, 1.75 Hz, 1 H), 7.07 (br s, 2 H), 6.55 - 6.64 (m, 2 H), 5.85 (d, J = 8.33 Hz, 1 H), 5.27 (d, J = 7.45 Hz, 1 H), 4.78 - 4.86 (m, 2 H), 4.43 (t, J = 7.89 Hz, 1 H), 4.01 (d, J = 6.14 Hz, 1 H), 1.18 (s, 3 H); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆+D₂O) δ = 8.03 (s, 1 H), 7.58 (d, J = 1.54 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 8.16 Hz, 1 H), 7.34 - 7.41 (m, 2 H), 6.58 (d, J = 3.53 Hz, 1 H), 5.84 (d, J = 8.16 Hz, 1 H), 4.80 (d, J = 6.39 Hz, 1 H), 4.41 (d, J = 8.16 Hz, 1 H), 4.00 (d, J = 6.39 Hz, 1 H), 1.18 (s, 3 H); LCMS: (M+H)⁺: 425.1. LCMS 순도 99.05%; HPLC 순도: 100.00%.

[0354]

화학식 IA. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-((R)-(3,4-디클로로페닐) (히드록시)메틸)-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디올, 말레에이트 염 (IA)



[0355]

[0356]

방법 1:

[0357]

(2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-[(R)-(3,4-디클로로페닐) (히드록시)메틸]-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디올 (화학식 I; 0.95 g, 2.24 mmol)을 120 mL의 ACN:물 (50:50)에 녹이고 고체가 용해될 때까지 가열하였다. ACN:물 (10mL) 중 말레산 (260.1 mg, 2.24 mmol)의 용액을 첨가하고 생성된 용액을 천

천히 냉각시켰다. 3시간 후 고체가 거의 형성되지 않았으므로 용액을 약 80mL로 농축하고 천천히 냉각하고 밤새 방치하였다. 소량의 고체를 여과하였다 (대략 14 mg). 여액을 대략 50 mL로 농축하고 (ACN:물의 비율 (50:50)은 물의 농도가 더 높아지도록 변화됨), 이미 수집된 결정을 시딩하고 천천히 냉각시켰다. 3시간 방치한 후 고체를 여과하였다 (1시간 동안 건조 후 대략 3.2 g (MP=201.2-201.5 °C). 밤새 실온에서 진공 건조하였다.

[0358] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.19 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 2.8, 17.5 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.35 - 6.19 (m, 1H), 6.14 (s, 2H), 5.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.40 - 5.23 (m, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.79 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 1.23 (s, 3H).

[0359] 결정은 길고 좁은 바늘형이었다.

[0360] LCMS: RT=1.98 (424.8/428.8).

[0361] MP 201.6-202.7 °C

[0362] 방법 2:

[0363] 깨끗한 용기에 화학식 I (100.0 g, 1 당량)을 첨가한 다음, 아세트니트릴 (450 mL) 및 탈이온수 (315 mL)의 혼합 용액을 첨가하였다. 혼합물을 용액으로 약 50 °C로 가온하였다. 이를 필터를 통해 여과하여 투명한 용액 A로서 여액을 수득하였다. 이 용액 A를 기계적 교반기, 열전대 및 질소 주입구가 장착된 깨끗한 5L RBF로 옮겼다. 화학식 I 용액을 제조하는 데 사용된 용기를 아세트니트릴 (50 mL) 및 탈이온수 (35 mL)의 혼합 용액으로 세척하였다. 이 세척 용액을 동일한 필터를 통해 여과하고 여액을 5 L의 RBF에 옮겼다. 5L RBF 중 배치는 약 58 °C로 가열되었다. 탈이온수 (100 mL) 중 말레산 (30 g, 1.1 당량)의 사전여과된 용액을 내부 온도를 40-60 °C로 유지하는 속도로 5L RBF에 첨가하였다. 그런 다음 광택 여과된 탈이온수 (2000 mL)를 내부 온도를 40 °C 이상으로 유지하는 속도로 5L RBF에 첨가하였다. 5L RBF 중 배치를 15-25 °C로 냉각하고 밤새 교반하였다. 5L RBF 중 배치를 0-10 °C로 냉각하고 약 2시간 동안 교반하였다. 5L RBF 중 배치를 여과하고 필터 케이크를 광택 여과된 탈이온수 (1000 mL)로 세척하였다. 여과된 케이크를 약 3.5시간 동안 필터 상에서 건조시켰다. 생성물을 트레이로 옮기고 진공 하에 40 °C의 오븐에서 일정한 중량 (110 g)으로 건조하였다. 이 생성물의 수율은 86.5%였다.

[0364] 방법 3:

[0365] 화학식 I 유리 염기를 20-45 °C에서 메탄올 (12 부피)에 용해시켰다. 용액은 셀라이트 (~1 중량)가 함유된 필터를 통해 광택 여과되었다. 추가 메탄올 (4 부피)을 사용하여 세척하였다. 여액과 세척액을 인라인 필터를 통해 회전식 증발기로 옮기고 증류가 멈출 때까지 회전 증발기에서 농축하였다. 여과된 에탄올 (3.5 부피)을 회전식 증발기에 채우고 증류가 중단될 때까지 농축하였다. 고체 (화학식 I)를 회전식 증발기에서 여과된 에탄올 (10 부피)과 혼합한 다음, 혼합물을 반응기로 옮기고 35-50 °C로 가열하였다. 그런 다음 에탄올 (3.5 부피) 중 말레산 (1.1 당량)의 광택 여과된 용액을 35-50°C에서 첨가하였다. 배치를 35-50°C에서 ≥ 30 분 동안 교반하고, 15-30°C로 냉각한 다음, 이 온도에서 ≥ 3 시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고 필터 케이크를 여과된 에탄올 (3.5 부피)로 세척하였다. 생성물을 필터 케이크를 통해 공기를 끌어들여 건조시킨 다음 생성물을 건조 트레이로 옮기고 주변 공기 조건 하에 추가로 건조하였다. 생성물을 진공 하에 $\leq 45^\circ\text{C}$ 에서 일정한 중량에 도달할 때까지 추가로 건조시켰다. 생성물을 주걱으로 분쇄하고 60 메쉬 체로 통과시켰다. 생성물을 진공 하에 $\leq 45^\circ\text{C}$ 에서 일정한 무게에 도달할 때까지 오븐에서 추가로 건조시켰다. 생성된 고체는 화학식 IA이다.

[0366] XRPD는 도 1에 도시된다. DSC는 도 3에 도시된다. TGA는 도 4에 도시된다.

[0367] 방법 4:

[0368] 화학식 I 유리 염기를 대략 20 mg/mL의 초기 농도로 아세트니트릴에 넣어 화학식 IA를 제조하였다. 샘플을 대략 55 °C로 가온하고 1 당량의 말레산을 첨가하였다. 샘플은 즉시 겔화되었다. 추가 아세트니트릴을 첨가하고 마지막으로 소량의 물 (8:1 ACN/H₂O (부피 기준) 용액 중 대략 9 mg/mL의 최종 농도)을 첨가하였다. 샘플은 물을 첨가하여 즉시 맑아졌다. 천천히 냉각 절차를 위해 샘플을 방치하였다. 용액에서 고체가 생성되지 않았다. 샘플 부피가 급격히 감소한 다음 샘플을 프로브 초음파 처리하였다. 용액에서 백색 고체가 침전되었다. 고체를 여과에 의해 수집하였다.

[0369] XRPD는 도 2에 도시된다. 하기 표 8은 결정(crystal) 데이터를 나타낸다.

표 8

도 2 결정 데이터

브라베 유형	원시 단사정계
a [Å]	12.298
b [Å]	6.993
c [Å]	28.585
α [도]	90
β [도]	98.30
γ [도]	90
부피 [Å ³ /셀]	2,432.5
키랄 함량?	키랄
흡광 기호(Extinction Symbol)	P 1 2 ₁ 1
공간군	P2 ₁ (4)

[0371] DSC 및 TGA는 도 5에 도시된다.

[0372] 물에서 이 물질에 대해 중량 측정 용해도 추정을 수행한 결과 약 1.1 g/L인 것으로 나타났다.

[0373] 방법 5:

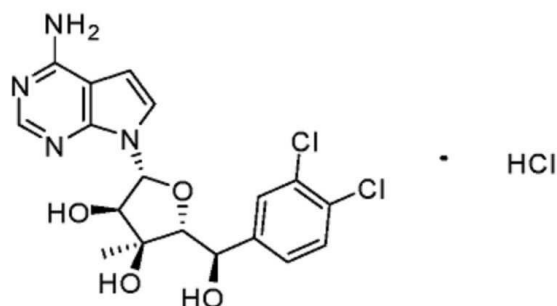
[0374] 30.5mg의 말레산 (0.263 mmol, 1.05 당량)에 106.6 mg의 화학식 I (0.25 mmol, 1.0 당량)을 첨가하였다. 4.0 mL의 EtOH를 첨가하고 생성된 혼합물을 밤새 연속적으로 교반하였다. 혼합물을 여과하여 고체를 수득하였고, 이를 2.5 mL MTBE로 세척한 다음, 건조시켜 (진공 하에 밤새 40 °C) 화학식 IA를 수득하였다.

[0375] XRPD는 도 14에 도시된다.

[0376] DSC는 도 15에 도시된다.

[0377] TGA는 도 16에 도시된다.

[0378] 화학식 IB. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-((R)-(3,4-디클로로페닐)(히드록시)메틸)-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디올, 히드로클로라이드 염 (IB)



[0379]

[0380] 방법 1:

[0381] 결정질 화학식 IB는 승온에서 아세토니트릴 (ACN) 중 화학식 I 및 수성 HCl (1 당량)을 합한 실험으로부터 생성되었다. 시약은 1:1 물비였고, 일단 투명한 용액을 수득하면, 용액을 주위 온도로 냉각시켰다. 고체를 수집하고 주변 조건 하에 건조 후 특성화하였다.

[0382] XRPD는 도 8에 도시된다. 하기 표 9는 결정 데이터를 나타낸다.

표 9

도 8 결정 데이터

브라베 유형	원시 사방정계
a [Å]	9.597
b [Å]	13.189

[0383]

c [Å]	35.618
a [도]	90
β [도]	90
γ [도]	90
부피 [Å ³ /셀]	4,508.3
키랄 함량?	키랄
회광 기호	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
공간군	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (19)

[0384] DSC 및 TGA는 도 11에 도시된다.

[0385] 물에서 이 물질에 대해 중량 측정 용해도 추정을 수행한 결과 대략 0.8 g/L인 것으로 나타났다.

[0386] 방법 2:

[0387] (2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-[(R)-(3,4-디클로로페닐)-히드록시-메틸]-3-메틸-테트라히드로푸란-3,4-디올 (화학식 I; 201.0 mg, 0.47 mmol)을 ACN (5 mL)에 녹이고 고체가 용해될 때까지 혼합물을 가열하였다. 1 mL ACN 중 염산 (0.03 mL, 0.47 mmol) 용액을 첨가하고 용액을 천천히 냉각시켰다. 고체를 여과하고, 진공에서 건조시켰다.

[0388] MP는 210.6-212.8 °C에서 어두워지고 오그라들었고, 216.9-217.9 °C에서 용융되었다.

[0389] Cl 적정 발견: 23.13%. 이론 23.03%

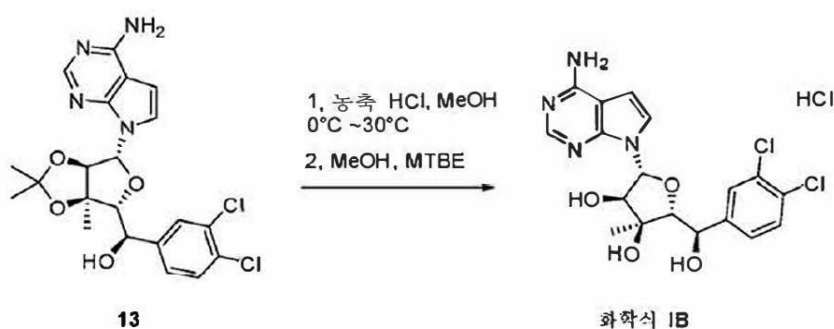
[0390] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.35 (s, 1H), 7.85 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.06 (s, 1H), 1.29 (s, 3H).

[0391] XRPD는 도 6에 도시된다.

[0392] DSC는 도 9에 도시된다.

[0393] TGA는 도 10에 도시된다.

[0394] 방법 3:



[0395]

[0396] 메탄올 (10 부피) 중 화합물 13의 예비 냉각된 (0-10 °C) 용액에 온도를 ≤10 °C로 유지하면서 농축 염산 (36.5-38.0%, 15 당량)을 첨가한다. 배치를 20-30°C로 가온하고 이 온도 범위에서 ≥6 시간 동안 교반한다. 반응은 공정 중 제어 기준 (≤1.0% 화합물 13 대 HPLC에 의한 화학식 IB)이 충족될 때까지 계속되었다. 배치를 여과하고 필터 케이크 (화학식 IB)를 에탄올로 세척하였다. 필터 케이크는 케이크를 통해 ≥1시간 동안 공기를 끌어들여 깔때기 상에서 건조되었다.

[0397] XRPD는 도 7에 도시된다.

- [0398] 방법 4 - 화학식 IB, I 형:
- [0399] 0.6 mL의 에틸 포르메이트 중 약 40 mg의 화학식 IB의 슬러리를 주말 동안 55 °C에서 교반한 다음, 여과하고, 0.6의 MTBE로 세척하고, 밤새 47-48 °C 오븐에서 건조시켜 화학식 IB의 결정형, I 형을 수득하였다.
- [0400] XRPD는 도 20에 도시된다.
- [0401] DSC는 도 21에 도시된다.
- [0402] TGA는 도 22에 도시된다.
- [0403] 칼-피셔 적정은 화학식 IB, I 형이 약 0.21%의 물을 함유함을 나타내었다.
- [0404] 도 23에 도시된 화학식 IB, I 형의 흡착/탈착 등온선은, 약 95% 습도에서 ~0.5%의 물을 흡착할 수 있고 실온 및 정상 습도 범위 (40-50% RH)에서 ~0.1%의 물을 흡착할 수 있음을 나타낸다.
- [0405] DVS 전후의 XRPD를 비교한 결과, 형태에는 변화가 없었다. 도 24를 참조한다.
- [0406] ¹H NMR은 도 25에 도시된다.
- [0407] 방법 5: 화학식 IB, II 형
- [0408] 1.2 mL의 에탄올 중 60 mg의 화학식 IB의 슬러리를 16시간 동안 55 °C에서 교반하고, 여과하고, 고체를 MTBE 1.0 mL로 세척하였다. 고체를 밤새 47-48 °C 오븐에서 건조하여 화학식 IB, II 형을 수득하였다.
- [0409] XRPD는 도 26에 도시된다.
- [0410] DSC는 도 27에 도시된다.
- [0411] TGA는 도 28에 도시된다.
- [0412] ¹H NMR은 도 29에 도시된다.
- [0413] 칼-피셔 적정은 화학식 IB, II 형이 약 0.54%의 물을 함유함을 나타내었다.
- [0414] DVS는 도 30에 도시된다. 화학식 IB, II 형의 흡착/탈착 등온선은, 약 95% 습도에서 ~6% 물을 흡착할 수 있고 실온 및 정상 습도 범위 (40-50%RH)에서 물의 ~3%를 흡착할 수 있음을 나타내었다.
- [0415] DVS 전후의 XRPD를 비교한 결과, 형태에는 변화가 없었다. 도 31을 참조한다.
- [0416] 방법 6: 화학식 IB, III 형
- [0417] 0.4 mL의 아세톤 중 약 35 mg의 화학식 IB의 슬러리를 주말 동안 55 °C에서 교반한 다음, 여과하고, 0.5 MTBE로 세척하고, 47-48 °C 오븐에서 밤새 건조시켜 화학식 IB의 결정형, III 형을 수득하였다.
- [0418] XRPD는 도 32에 도시된다.
- [0419] DSC는 도 33에 도시된다.
- [0420] TGA는 도 34에 도시된다. 샘플은 약 100 °C까지 대략 0.01%의 중량 손실을 나타내었다.
- [0421] ¹H NMR은 도 35에 도시된다.
- [0422] DVS는 도 36에 도시된다. 화학식 IB, III 형의 흡착/탈착 등온선은 약 95% 습도에서 ~2.8% 물을 흡착할 수 있고 실온 및 정상 습도 범위 (40-50%RH)에서 ~1%의 물을 흡착할 수 있음을 나타내었다.
- [0423] 도 37. DVS 전후의 XRPD는 형태에 변화가 없었다.
- [0424] 방법 7: 화학식 IB, IV 형
- [0425] 0.6 mL의 n-프로판올 중 40 mg의 화학식 IB의 슬러리를 주말 동안 55 °C에서 교반하고, 여과하고, 0.5 mL의 MTBE로 세척하고, 47-48 °C 오븐에서 밤새 건조시켜 화학식 IB, IV 형을 수득하였다.
- [0426] XRPD는 도 38에 도시된다.
- [0427] DSC는 도 39에 도시된다. DSC는 214.32 °C에서 개시 온도 및 220.59 °C에서 피크를 나타내었다.

[0428] TGA는 도 40에 도시된다. TGA는 약 130 °C까지 대략 0.02%의 중량 손실을 나타내었다.

[0429] ^1H NMR은 도 41에 도시된다.

[0430] 방법 8:

[0431] 106.3 mg의 화학식 I (0.25 mmol, 1.0 당량)에 4.0 mL의 2-부탄올을 첨가하고 생성된 혼합물을 5분 동안 교반하였다. IPA 중 1.0M HCl (0.263 mmol, 1.06 당량) 263 μL 를 첨가하였다. 혼합물을 교반하여 얇은 슬러리를 얻었고, 이를 밤새 계속 교반하였다. 혼합물을 여과하여 고체를 수득하고 이를 건조시켜 (진공하에 밤새 40 °C) 화학식 IB를 수득하였다 (97 mg, 85.8% 수율).

[0432] XRPD는 도 17에 도시된다.

[0433] DSC는 도 18에 도시된다.

[0434] TGA는 도 19에 도시된다.

[0435] 방법 9:

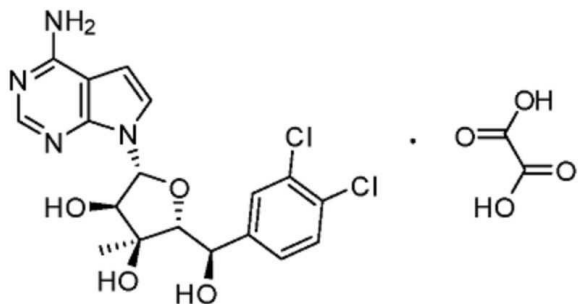
[0436] 210mg의 화학식 I 유리 염기 (0.494 mmol, 1.0 당량) 및 5.0 mL의 메탄올을 교반하여 투명한 용액을 얻었다. 염산 (0.51 mL, 1.03 당량, IPA 중 37% 수용액)을 첨가하고 혼합물을 약 1.0분 동안 교반하여 슬러리를 얻었다. 슬러리를 연속적으로 2.0시간 동안, 그 다음 50 °C에서 1.0시간 동안, 그 다음 실온에서 1.0시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 MTBE (4.0 mL)로 세척하고 고체를 24시간 동안 진공 하에 45-48°C에서 건조시켰다.

[0437] XRPD는 도 42에 도시된다.

[0438] DSC는 도 43에 도시된다.

[0439] TGA는 도 44에 도시된다.

[0440] 화학식 IC. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-((R)-(3,4-디클로로페닐)(히드록시)메틸)-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디올, 옥살레이트 염 (IC)



[0441]

[0442] 결정질 화학식 IC는 승온에서 에탄올 중 화학식 I 및 옥살산 (1 당량)을 합한 실험으로부터 생성되었다. 용액을 냉각시킨 다음 에탄올을 증발시켰다. 주변 조건 하에 건조 후 고체를 수집하고 특성화하였다.

[0443] XRPD는 도 12에 도시된다. 하기 표 10은 결정 데이터를 나타낸다.

표 10

도 12 결정 데이터

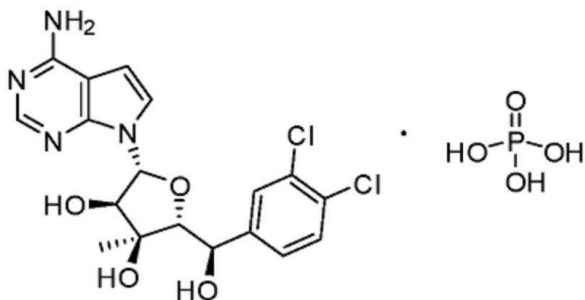
[0444]

브라베 유형	원시 사방정계
a [Å]	7.373
b [Å]	11.580
c [Å]	50.309
α [도]	90
β [도]	90
γ [도]	90
부피 [Å ³ /셀]	4,295.3
키랄 함량?	키랄

흡광 기호	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
공간군	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (19)

[0445] 물에서 이 물질에 대해 중량 측정 용해도 추정을 수행했으며 용해도가 검출되지 않았다(<0.3 g/L).

[0446] 화학식 ID. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-((R)-(3,4-디클로로페닐)(히드록시)메틸)-3-메틸테트라하이드로푸란-3,4-디올, 포스페이트 염 (ID)



[0447]

[0448] 방법 1:

[0449] 결정질 화학식 ID는 승온에서 에탄올 중 화학식 I 및 인산 (1 당량)을 조합한 실험에서 생성되었다. 샘플을 냉각시키고 용액으로부터 고체를 침전시켰다. 주변 조건 하에 건조 후 고체를 수집하고 특성화하였다.

[0450] XRPD는 도 13에 도시된다. 하기 표 11은 결정 데이터를 나타낸다.

표 11

도 13 결정 데이터

브라베 유형	원시 사방정계
a [Å]	7.730
b [Å]	12.120
c [Å]	49.420
α [도]	90
β [도]	90
γ [도]	90
부피 [Å ³ /셀]	4,630.0
키랄 함량?	키랄
흡광 기호	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
공간군	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (19)

[0452] 물에서 이 물질에 대해 중량 측정 용해도 추정을 수행했으며 용해도가 검출되지 않았다 (<0.3 g/L).

[0453] 방법 2:

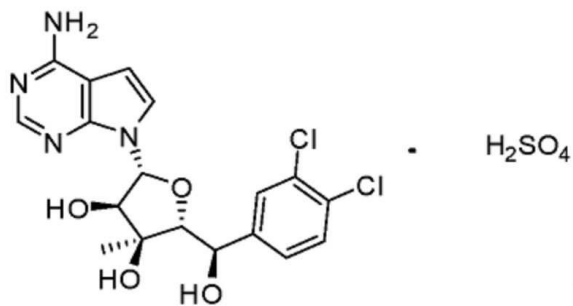
[0454] 106.7 mg의 화학식 I (0.25 mmol, 1.0 당량)에 4.0 mL의 MeOH를 첨가하고 생성된 혼합물을 교반하여 투명한 용액을 얻었다. IPA (0.265 mmol, 1.06 당량) 중 1.0M H₃PO₄ 265 μL를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 연속적으로 교반한 다음, 여과하여 고체를 얻었고, 이것을 (진공 하에 40 °C에서 밤새) 건조하여 화학식 IC를 수득하였다.

[0455] XRPD는 도 45에 도시된다.

[0456] DSC는 도 46에 도시된다.

[0457] TGA는 도 47에 도시된다.

[0458] 화학식 IE. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-((R)-(3,4-디클로로페닐)(히드록시)메틸)-3-메틸테트라하이드로푸란-3,4-디올, 바이설페이트(IE)



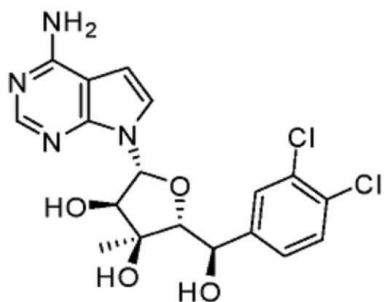
[0459]

[0460]

IPA (5 mL) 중 (2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노피콜로[2,3-d]피리미딘-7-yl)-2-[(R)-(3,4-디클로로페닐)-히드록시-메틸]-3-메틸-테트라히드로푸란-3,4-디올 (100.mg, 0.24 mmol)을 50 °C에서 초음파 처리하여 투명한 용액을 얻은 다음 황산 (2.14 mL, 0.24 mmol)을 첨가하고, 다시 50 °C에서 5분 동안 초음파 처리하였다. 혼합물을 천천히 냉각시키고, 수득된 고체를 원심분리하고, 최소량의 물로 세척하고, 고 진공 하에 건조시켜 95 mg의 침상 결정을 수득하였다; m.p. 216-219 °C. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.21 (s, 1H), 7.65 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 1.9, 8.3 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.24 (br s, 1H), 5.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.33 (br s, 1H), 4.90 (br s, 1H), 4.80 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.44 - 4.33 (m, 1H), 3.98 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 1.25 (s, 3H).

[0461]

화학식 I (2R,3S,4R,5R)-5-(4-아미노-7H-피콜로[2,3-d]피리미딘-7-일)-2-((R)-(3,4-디클로로페닐)(히드록시)메틸)-3-메틸테트라히드로푸란-3,4-디올



[0462]

[0463]

방법 1: 화학식 I, I형

[0464]

화학식 I 유리 염기 (56 mg, 0.132 mmol) 및 1.0 mL의 이소-프로판올을 10분동안 교반하여 투명 용액을 수득하고, 이를 2.0시간 동안 55 °C에서 교반한 다음, 실온에서 4.0시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고, MTBE (1.0 mL)로 세척한 다음, 46-48 °C에서 진공 하에 밤새 건조시켜 화학식 I 결정형 I형 48.7 mg (86.96% 수율)을 수득하였다.

[0465]

XRPD는 도 48에 도시된다.

[0466]

DSC는 도 49에 도시된다.

[0467]

TGA는 도 50에 도시된다.

[0468]

도 51에 나타낸 ¹H NMR은 화학식 I, I 형이 모노-이소프로판올 용매화물임을 나타낸다.

[0469]

DVS는 도 52에 도시된다.

[0470]

도 53에 나타낸 DVS 전후의 XRPD는 형태에 변화가 없음을 나타내었다.

[0471]

칼-피셔 적정은 화학식 I - I형에 약 1.3%의 물이 함유되어 있음을 나타내었다.

[0472]

IPA로부터의 화학식 I - I형의 흡착/탈착 등온선 (도 52)은 결정형가 약 95% 습도에서 ~0.5%의 물을 흡착할 수 있고 실온 및 정상 습도 범위 (40-50%RH)에서 ~0.8%의 물을 흡착할 수 있음을 나타내었다.

[0473]

방법 2: 화학식 I, I형

[0474]

화학식 I 유리 염기(175 mg, 0.412 mmol) 및 2.5 mL의 이소프로판올을 6분 동안 교반하여 투명한 크림을 수득하

였고, 이를 10분 동안 계속 교반한 후 슬러리를 수득하였다. 슬러리를 2.5시간 동안 50 °C에서 교반한 다음, 1.0시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, MTBE (2.0 mL)로 세척한 다음, 진공 하에 46-48 °C에서 밤새 건조시켜 화학식 I, 1형 157 mg (89.71% 수율)을 수득하였다.

[0475] 방법 3: 화학식 I, II형:

[0476] THF 중 화학식 I 유리 염기 (약 50 mg)의 슬러리를 4시간 동안 교반한 다음, 연속적으로 55 °C에서 2시간 동안 교반하고, 25 °C에서 4시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, MTBE로 세척하고, 45-46 °C 오븐에서 24시간 동안 건조시켜 화학식 I, II 형을 수득하였다.

[0477] XRPD는 도 58에 도시된다.

[0478] DSC는 도 59에 도시된다.

[0479] 방법 4: 화학식 I, II형:

[0480] ME-THF 중 화학식 I 유리 염기 (약 50 mg)의 슬러리를 4시간 동안 교반한 다음, 연속적으로 55 °C에서 2시간 동안 교반하고, 25 °C에서 4시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, MTBE로 세척하고, 45-46 °C 오븐에서 24시간 동안 건조하여 화학식 I, II형을 수득하였다.

[0481] XRPD는 도 60에 도시된다.

[0482] DSC는 도 61에 도시된다.

[0483] 방법 5: 화학식 I, II형:

[0484] 아세톤 중 화학식 I 유리 염기 (약 50 mg)의 슬러리를 4시간 동안 교반한 다음, 연속적으로 55 °C에서 2시간 동안 교반하고, 25 °C에서 4시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, MTBE로 세척하고, 45-46 °C 오븐에서 24시간 동안 건조하여 화학식 I, II형을 수득하였다.

[0485] XRPD는 도 54에 도시된다.

[0486] DSC는 도 55에 도시된다.

[0487] 방법 6: 화학식 I, II형

[0488] 화학식 I 유리 염기 (150 mg, 0.353 mmol) 및 2.0mL의 에탄올을 약 1.0분 동안 교반하여 투명한 용액을 얻었고, 3분 후에 이로부터 슬러리를 수득하였다. 슬러리를 연속적으로 5분 동안 교반하고, 그 다음 55 °C에서 2.5시간 동안 교반하고, 그 다음 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 MTBE (2.0 mL)로 세척하고 고체를 진공 하에 46-48 °C에서 밤새 건조하여 121mg (80.7% 수율)의 화학식 I, II형을 수득하였다.

[0489] XRPD는 도 62에 도시된다.

[0490] DSC는 도 63에 도시된다.

[0491] 방법 7: 화학식 I, III형

[0492] 메탄올/물 (1/5) 중 화학식 I 유리 염기의 슬러리를 10분 동안 교반한 다음, 55 °C에서 2시간 동안 교반하고, 그 다음 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 고체를 MTBE로 세척한 다음, 진공 하에 47-48 °C에서 밤새 건조하여 화학식 I, III 형을 수득하였다.

[0493] XRPD는 도 56에 도시된다.

[0494] DSC는 도 57에 도시된다.

[0495] 기기 방법

[0496] X선 분말 회절 (XRPD)

[0497] XRPD 패턴은 Optix의 긴 미세 초점 소스를 사용하여 생성된 Cu 방사선의 입사 빔을 사용하여 PANalytical X'Pert PRO MPD 회절계로 수집할 수 있다. 타원형으로 경사진 다층 거울을 사용하여 Cu K α X선을 시편을 통해 검출기에 집중시킨다. 분석에 앞서 실리콘 표본 (NIST SRM 640e)을 분석하여 Si 111 피크의 관찰된 위치가 NIST 인증 위치와 일치하는지 확인한다. 샘플 표본을 3 μ m 두께의 필름 사이에 끼우고 투과 형상으로 분석한다. 빔 스톱, 짧은 산란 방지 확장 및 산란 방지 나이프 에지가 공기에 의해 생성된 배경을 최소화하는 데 사용된다.

입사 및 회절 빔에 대한 Soller 슬릿은 축 발산으로 인한 확장을 최소화하는 데 사용된다. 회절 패턴은 표본 및 데이터 수집기 소프트웨어 v. 2.2b.로부터 240 mm에 위치한 스캔 위치 검출 검출기를 사용하여 수집된다.

[0498] 또한, XRPD 패턴은 Rigaku MiniFlex X선 분말 회절계 (XRPD) 기기로 수집할 수도 있다. X선 방사선은 K_{α} 필터를 사용하여 1.54056 Å의 구리 (Cu)에서 나온다. X선 전력: 30 KV, 15 mA.

[0499] **열중량 분석 (TGA) 및 시차 주사 열량계 (DSC)**

[0500] 열 분석은 Mettler Toledo TGA/DSC3+ 분석기를 사용하여 수행될 수 있다. 온도 보정은 페닐 살리실레이트, 인듐, 주석 및 아연을 사용하여 수행된다. 샘플을 알루미늄 팬에 위치시킨다. 샘플을 밀봉하고 뚜껑을 뚫은 다음 TG 퍼니스에 삽입한다. 퍼니스를 질소 하에서 가열한다.

[0501] DSC는 10 °C/분의 스캔 속도와 50 mL/분의 질소 가스 흐름을 사용하여 자동 샘플러를 가진 TA Instrument Differential Scanning Calorimetry, Model Q20을 사용하여 수행할 수도 있다.

[0502] TGA는 분당 20 °C의 스캔 속도를 이용하여 TA Instruments의 TGA Q500을 사용하여 수집할 수 있다.

[0503] **동적 증기 흡착 (DVS)**

[0504] 동적 증기 흡착 실험은 VTI SGA-Cx100 대칭 증기 흡착 분석기로 수행할 수 있다. 수분 흡수 프로파일은 5% 내지 95% RH에서 흡착 및 이어지는 95% 내지 5%에서 10% 증분의 탈착으로 10% RH 증분의 세 주기로 완료된다. 평형 기준은 5분 후 0.0050 중량%이고, 최대 평형 시간 180분을 갖는다. 모든 흡착 및 탈착은 실온 (21-22 °C)에서 수행된다. 샘플에는 사전 건조 단계가 적용되지 않는다.

[0505] **생화학적 검정 프로토콜**

[0506] 화합물을 가용화시키고, 100% DMSO 중에 3배 희석하였다. 이들 희석된 화합물을 추가로 10-용량 IC₅₀ 모드를 위해 검정 완충액 (50 mM Tris-HCl, pH 8.5, 50 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, 0.01% Brij35, 1 mM DTT, 1% DMSO) 중에 목적하는 검정 농도보다 10배 더 큰 농도로 희석시켰다. 표준 반응을 검정 완충액 중에 50 µl의 총 부피로, 히스톤 H2A (최종 5 µM)를 기질로 사용하여 수행하였다. 여기에, 희석된 PRMT5/MEP50 복합체를 첨가하여 5 nM의 최종 검정 농도를 제공하고, 화합물을 실온에서 15 내지 20분 동안 사전 인큐베이션되도록 하였다. 반응을 S-[3H-메틸]-아데노실-L-메티오닌 (PerkinElmer)을 1 µM의 최종 농도로 첨가함으로써 개시하였다. 30 °C에서 60분 인큐베이션한 후, 100 µL의 20% TCA를 첨가하여 반응을 중지하였다. 각 반응물을 필터 플레이트 (MultiScreen FB Filter Plate, Millipore) 상에 스팟팅하고, PBS 완충제로 5회 세척하고, 필터 플레이트에 섬광 유체를 첨가하고, 섬광 계수기에서 판독하였다. GraphPad Prism 소프트웨어를 이용하여 Hill Slope로 데이터를 표준 4 매개변수에 피팅함으로써 IC₅₀ 값을 결정하였다.

[0507] **세포 검정 프로토콜**

[0508] **대칭 디-메틸 아르기닌 (sDMA) 및 히스톤 H3R8 디메틸 대칭 (H3R8me2s) 마크를 검출하기 위한 세포 처리 및 웨스턴 블로팅**

[0509] A549 세포에서의 초기 화합물 스크리닝: 화합물을 DMSO 중에 용해시켜 10 mM 원액을 제조하고 0.1 및 1 mM으로 추가 희석하였다. A549 세포를 10% v/v FBS (GE Healthcare, 카탈로그 번호: SH30910.03)가 보충된 PRMI 1640 (Corning Cellgro, 카탈로그 번호: 10-040-CV) 배지에서 유지시켰다. 실험 하루 전, 1.25 x 10⁵개의 세포를 6웰 플레이트에 3 mL 배지로 시딩하고 밤새 인큐베이션하였다. 다음날, 배지를 교체하고 3 µL의 화합물 용액을 첨가하고 (1:1,000 희석, 0.1 및 1 µM 최종 농도; DMSO 농도: 0.1%), 3일 동안 인큐베이션하였다. DMSO와 인큐베이션된 세포를 비히클 대조군으로서 이용하였다. 세포를 PBS로 1회 세척하고, 150 µL 0.25% 트립신 (Corning, 카탈로그 번호: 25-053-CI)에서 트립신 처리하고, 1 mL 완전 배지로 중화하고, 마이크로 원심분리 튜브로 옮기고 수집하였다. 세포 펠렛을 15 µL PBS 중에 재현탁하고, 4% SDS에 용해시키고, 균질화기 컬럼 (Omega Biotek, 카탈로그 번호: HCR003)을 통과시켜 균질화시켰다. 총 단백질 농도는 BCA 검정 (ThermoFisher Scientific, 카탈로그 번호: 23225)에 의해 결정하였다. 용해물을 5x 램리 완충제와 혼합하고, 5분 동안 비등시켰다. 40 µg의 총 단백질을 SDS-PAGE 겔 (Bio-Rad, 카탈로그 번호: 4568083, 4568043) 상에서 분리하고, PVDF 막으로 옮기고, 실온 (RT)에서 1시간 동안 0.1% v/v Tween 20를 함유한 TBS (TBST) 중의 5% 분유 (Bio-Rad, 카탈로그 번호: 1706404)로 차단하고, TBST 중 5% 분유 중 1차 항체 (sDMA: Cell signaling, 카탈로그 번호: 13222, 1:3,000; H3R8me2s: Epigentek, 카탈로그 번호: A-3706-100, 1:2,000; β-액틴: Abcam, 카탈로그 번호: ab8227,

1:10,000)와 함께 밤새 4 °C에서 인큐베이션하였다. 다음날, 막을 TBST로, 5 x 5분 동안 세척하고, HRP 접합된 2차 항체 (GE Healthcare; 카탈로그 번호: NA934-1ML, NA931-1ML; 1:5,000)와 실온에서 2시간 인큐베이션한 후, TBST로 5 x 5분 세척하고 ECL 기질 (Bio-Rad, 카탈로그 번호: 1705061, 1705062)로의 인큐베이션을 수행하였다. 화학발광 신호는 Fluochem HD2 영상화기 (Proteinsimple)로 캡처하고 ImageJ로 분석하였다.

[0510] 웨스턴 블롯 분석을 사용하여 효소 억제 IC₅₀ 값을 결정하기 위해, Granta 세포를 3 mL 배지 (PRMI + 10% v/v FBS) 중에 5 x 10⁵ 세포/mL의 밀도로 시딩하였다. 화합물의 9-점 3배 연속 희석액을 세포 (3 uL, 1:1,000 희석, DMSO 농도는 0.1%; 최종 최고 농도는 화합물 역가(compounds potency)에 따라 10 또는 1 uM임)에 첨가하고 3일 동안 인큐베이션하였다. DMSO로 인큐베이션한 세포를 비히클 대조군으로서 이용하였다. 세포를 수확하고 상기 기재한 바와 같은 웨스턴 블롯 분석에 적용하였다. Smd3me2s 및 H3R8me2s 밴드는 ImageJ에 의해 정량화하였다. 신호는 β-액틴 및 DMSO 대조군에 대해 정규화하였다. IC₅₀ 값은 Graphpad Prism을 사용하여 계산하였다.

[0511] **Granta-519 세포에 대한 IC₅₀을 결정하기 위한 세포 증식 검정**

[0512] Granta-519 세포는 10% v/v FBS (GE Healthcare, 카탈로그 번호: SH30910.03)가 보충된 PRMI 1640 (Corning Cellgro, 카탈로그 번호: 10-040-CV) 배지에서 유지하였다.

[0513] 화학식 I을 DMSO 중에 용해시켜 10mM 원액을 제조하고 -20 °C에서 보관하였다. 9-점, 3배 연속 희석액을 1 mM의 최고 농도로 하여 DMSO로 제조하였다 (작업 원액).

[0514] 실험 당일, 화합물 작업 원액을 96웰 플레이트에서 신선한 배지로 1:50으로 추가 희석하고, 10 μL의 희석된 약물을 증식 검정을 위해 새로운 96웰 플레이트에 첨가하였다. 지수기에서 성장하는 세포를 1500 rpm에서 4분 동안 스핀 다운(spin down)시키고, 새로운 배지에 재현탁하여 0.5x10⁶ 개 세포/ml의 밀도에 도달하였다. 200 uL의 세포를 희석된 약물을 포함하는 96웰 플레이트에 첨가하고 3일 동안 인큐베이션하였다. DMSO는 비히클 대조군으로 사용되었다.

[0515] 제3일에, 10 μL의 세포 계수 키트-8 (CKK-8, Jojindo, CK04-13) 용액을 새로운 96웰 플레이트에 첨가하였다. 3일 동안 약물과 함께 인큐베이션된 세포를 상하로 피펫팅하여 재현탁하고 100 μL의 세포를 CKK-8 시약이 함유된 96웰 플레이트로 옮겨 생존 세포를 측정하였다. 플레이트를 CO₂ 인큐베이터에서 2시간 동안 인큐베이션하고, 마이크로플레이트 판독기 (iMark 마이크로플레이트 판독기, Bio-Rad)로 OD450 값을 측정하였다.

[0516] 재-플레이팅을 위해, 화합물 작업 원액을 신선한 배지로 1:50으로 희석하고, 10 μL의 희석된 약물을 새로운 96웰 플레이트에 첨가하였다. 제3일 플레이트로부터의 세포 (50 uL)를 신선한 약물을 함유하는 96웰 플레이트에 첨가하고, 추가의 150 μL의 신선한 배지를 첨가하여 200 μL 부피에 도달하였다. 플레이트를 CO₂ 인큐베이터로 되돌려 3일 동안 더 인큐베이션하였다. 제6일에 생존 세포 측정과 재-플레이팅을 반복하고, 제10일에 최종 생존 세포를 측정하였다.

[0517] DMSO 비히클 대조군 대비 생존 세포의 백분율을 계산하고, 제10일에 Graphpad Prism ([억제제] vs. 정규화된 반응 -가변 기울기)에서 플롯팅하여 증식 IC₅₀ 값을 결정하였다.

표 A. 생화학적 및 세포적 효력 (Granta-519 세포주에서)

Ex#	PRMT5 IC ₅₀ μM	PRMT5 IC ₅₀ N	sDMA IC ₅₀ μM	sDMA IC ₅₀ N	증식 IC ₅₀ μM	증식 IC ₅₀ N
화학식 I	0.0015	3	0.031	3	0.075	3

[0518]

[0519] **화학식 IE의 FaSSIF 용해도**

[0520] 화합물은 먼저 각각 1 mg/mL의 새로 제조된 FaSSIF (http://biorelevant.com/site_media/upload/documents/How_to_make_FaSSIF_FeSSIF_and_FaSSGF.pdf) 완충액 중에 분산시키고, 표준 샘플을 DMSO 중 1 mg/mL의 시험 화합물을 제조함으로써 제조하였다. 그런 다음 화합물을 30초 동안 볼텍스 혼합기로 30초 동안 충분히 혼합하고, 열 혼합기에서 4시간 동안 300 rpm을 사용하여 25 °C에서 교반하였다. 인큐베이션 후, 제조된 샘플을 10000 rpm에서 10분 동안 원심분리하여 용해되지 않은 고체를 제거하고 생성된 상청액을 HPLC에 적용하였다. 화합물의 실제 농도는 피크 면적을 측정하여 평가하고, 화합물의

용해도 (S)는 하기 식에 따라 계산하였다.

$$S = C_{\text{smp}} = C_{\text{std}} * (A_{\text{smp}} / A_{\text{std}}) * (V_{\text{std}} / V_{\text{smp}})$$

상기 식에서 C는 $\mu\text{g/mL}$ 의 샘플 농도, A는 피크 면적, V는 주입 부피이다.

본 실험에서 와파린(Warfarin) ($10\text{--}25 \mu\text{g/mL}$), 아토바쿠온(Atovaquone) ($<2 \mu\text{g/mL}$) 및 니메슬리드(Nimesulide) ($100\text{--}200 \mu\text{g/mL}$)는 양성 대조군이다.

화학식 IE는 $206 \mu\text{g/mL}$ 의 FaSSIF 용해도를 갖는 것으로 측정되었다.

화학식 I의 생체내 약동학 특성

랫 (SD, 수컷, 비-공복) 비-교차 PK 연구에서, 화학식 I의 화합물을 i.v. 투여 (N=3)를 통해 1 mg/kg (DMA: 20% HPBCD=5:95, 용액)으로 투여하였고, 구강 게이지(p.o.) (N=3)를 통해 1 mg/kg (0.5% Na CMC + 0.5% Tween80, 용액)으로 투여하였다. i.v. 군에서 4.1시간의 평균 $T_{1/2}$, 3.1 L/kg의 V_{ss} , 8.8 mL/min/kg의 혈액 클리어런스를 나타내고, 이는 p.o. 군에서 $3246 \text{ ng}\cdot\text{h}\cdot\text{kg/mL/mg}$ 의 평균 용량 정규화된 AUC 및 $>100\%$ 의 경구 생체이용률을 나타내었다.

Granta-519 마우스 이중이식 모델에서 화학식 I의 생체내 약동학 효과 및 종양 성장 억제.

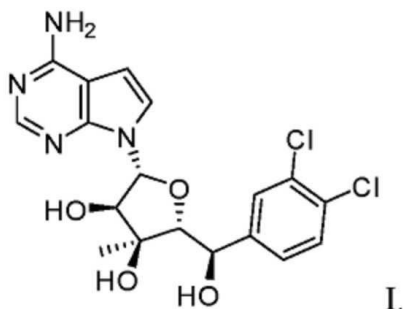
Granta-519 세포는 10% 소태아혈청과 2 mM L-글루타민이 보충된 DMEM 배지에서 37°C 에서, 공기 중 5% CO_2 분위기 하에 유지시켰다. 지수 성장기의 세포를 수확하고 매트릭젤(Matrigel) (1:1)이 포함된 PBS 0.1 mL 중의 1×10^7 개 세포를 종양 발달 동안 각 마우스의 우측 하복부에 피하 주사하였다. 평균 종양 크기가 대략 $300\text{--}400 \text{ mm}^3$ 에 도달했을 때 치료를 시작하였다. 마우스는 StudyDirector™ 소프트웨어 (Studylog Systems, Inc. CA, USA)를 사용하여 군으로 할당되었고, 군 할당을 위해 종양 부피에서의 최소 군 간 변동을 나타내는 최적의 무작위화 설계 (매칭 분포 또는 계층화 방법으로 생성)가 선택되었다. 화학식 I 또는 비히클 (0.5% Na CMC + 0.5% Tween80, 현탁액)을 각각 19일 및 16일 동안 30 mg/kg 및 50 mg/kg 의 용량으로 경구 투여 (화학식 I의 경우 QD, 비히클의 경우 QD)하였다. 체중 및 종양 크기는 무작위화 후 3 내지 4일마다 측정되었다. 동물을 마지막 투여 12시간 후에 안락사시키고, 분석을 위해 혈액 및 종양 샘플을 수집하였다.

종양 샘플에서 sDMA 수준을 측정하기 위해, 각각의 마우스로부터의 종양을 칭량하고 프로테아제 억제제 (cOmplete™, EDTA가 없는 프로테아제 억제제 카테일, Roche)가 보충된 RIPA 완충제 중에서 균질화하였다. 용해물을 4°C 에서 30분 동안 14,000 rpm에서 원심분리하여 파편을 제거하였다. 총 단백질 농도는 BCA 검정 (ThermoFisher Scientific, 카탈로그 번호: 23225)에 의해 결정하였다. 각 종양의 동일한 양의 총 단백질을 SDS-PAGE 겔 상에서 분리하고 sDMA 수준을 이전에 설명한 바와 같이 WB에 의해 결정하였다.

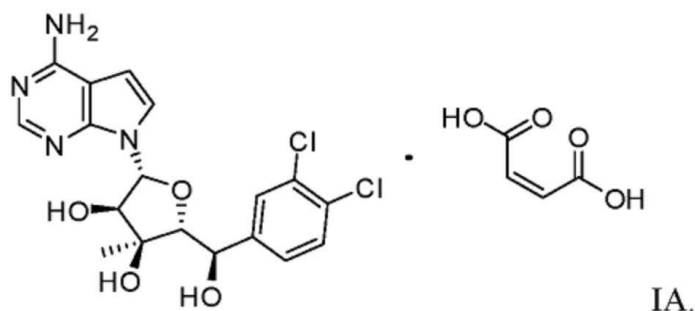
이 프로토콜에 따라, 화학식 I는 1%의 체중 손실과 함께 30 mg/kg 에서 평균 46% (N=5) 종양 성장 억제를 나타내었고; 8%의 체중 손실과 함께 50 mg/kg 에서 평균 79%의 종양 성장 억제를 나타내었다. 또한 30 mg/kg 에서 sDMA의 $>90\%$ 억제를 나타내었고 50 mg/kg 에서 검출 가능한 sDMA를 나타내지 않았다.

또한, 본 개시내용은 하기 양태에 관한 것이다:

양태 1. 화학식 I의 화합물의 제약상 허용되는 염



[0534] 양태 2. 양태 1에 있어서, 상기 염이 화학식 IA를 갖는 말레이이트 염인 제약상 허용되는 염



[0535]

[0536] 양태 3. 양태 2의 제약상 허용되는 염의 결정형.

[0537] 양태 4. 양태 3에 있어서, 실질적으로 도 1에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.

[0538] 양태 5. 양태 3에 있어서, 실질적으로 도 2에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.

[0539] 양태 6. 양태 3에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 16.3도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.

[0540] 양태 7. 양태 3에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 6.7, 11.0 및 16.3도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.

[0541] 양태 8. 양태 3에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 6.7, 16.3, 20.4 및 30.7도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.

[0542] 양태 9. 양태 3에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 6.7, 11.0, 14.9, 16.3, 16.8, 20.4, 25.4도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.

[0543] 양태 10. 양태 3에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 6.7, 11.0, 14.9, 16.3, 16.8, 20.4, 25.4, 25.8, 27.9, 29.1, 및 30.7도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 3개 이상에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.

[0544] 양태 11. 양태 3, 4 또는 6 내지 10 중 어느 하나에 있어서, 10 $^{\circ}$ C/분의 속도로 가열될 때 실질적으로 도 3에 도시된 바와 같은 시차 주사 열량계 (DSC) 써모그램을 특징으로 하는 결정형.

[0545] 양태 12. 양태 3, 4 또는 6 내지 11 중 어느 하나에 있어서, 10 $^{\circ}$ C/분의 속도로 가열될 때 약 207 $^{\circ}$ C에서의 흡열 피크를 포함하는 시차 주사 열량계 (DSC) 써모그램을 특징으로 하는 결정형.

[0546] 양태 13. 양태 3에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 14.6도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.

[0547] 양태 14. 양태 3에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 13.0, 14.6, 및 16.3도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.

[0548] 양태 15. 양태 3에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 8.3, 13.0, 14.6, 16.3, 26.3, 및 27.0도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.

[0549] 양태 16. 양태 3에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 8.3, 13.0, 14.6, 15.3, 16.3, 16.7, 27.0, 및 27.2도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.

[0550] 양태 17. 양태 3에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 3.1, 8.3, 13.0, 14.6, 15.3, 16.3, 16.7, 18.4, 26.3, 26.5, 27.0, 및 27.2도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 3개 이상에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.

[0551] 양태 18. 양태 3, 5 또는 13 내지 17 중 어느 하나에 있어서, 10 $^{\circ}$ K/분의 속도로 가열될 때 실질적으로 도 5에 도시된 바와 같은 시차 주사 열량계 (DSC) 써모그램을 특징으로 하는 결정형.

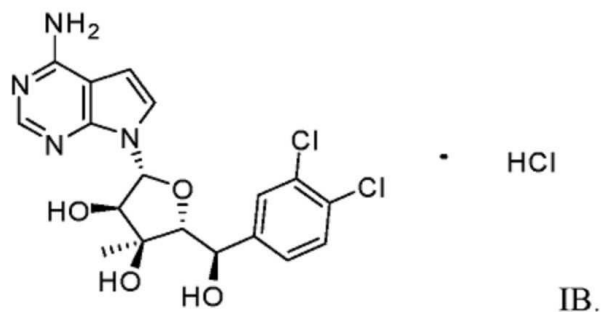
[0552] 양태 19. 양태 3, 5 또는 13 내지 18 중 어느 하나에 있어서, 10 $^{\circ}$ K/분의 속도로 가열될 때 약 185 $^{\circ}$ C에서의 흡

열 피크를 포함하는 시차 주사 열량계 (DSC) 써모그램을 특징으로 하는 결정형.

[0553] 양태 20. 양태 3, 4 또는 6 내지 12 중 어느 하나에 있어서, 20 °C/분의 속도로 가열될 때 실질적으로 도 4에 도시된 바와 같은 열중량 분석 프로파일을 특징으로 하는 결정형.

[0554] 양태 21. 양태 3, 5 또는 13 내지 19 중 어느 하나에 있어서, 10 °K/분의 속도로 가열될 때 실질적으로 도 5에 도시된 바와 같은 열중량 분석 프로파일을 특징으로 하는 결정형.

[0555] 양태 22. 양태 1에 있어서, 상기 염이 화학식 IB를 갖는 하이드로클로라이드 염인 제약상 허용되는 염



[0556]

양태 23. 양태 22의 제약상 허용되는 염의 결정형.

[0557]

양태 24. 양태 23에 있어서, 실질적으로 도 6에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.

[0558]

양태 25. 양태 23 또는 양태 24 중 하나에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 5.4도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.

[0559]

양태 26. 양태 23 또는 양태 24 중 하나에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 5.4, 10.9, 및 16.4도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.

[0560]

양태 27. 양태 23 또는 양태 24 중 하나에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 5.4, 10.9, 21.2, 및 24.2도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.

[0561]

양태 28. 양태 23 또는 양태 24 중 하나에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 5.4, 10.9, 16.4, 21.2, 및 24.2도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.

[0562]

양태 29. 양태 23 또는 양태 24 중 하나에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 5.4, 10.9, 16.4, 21.2, 24.2, 및 27.5도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 3개 이상에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.

[0563]

양태 30. 양태 23에 있어서, 실질적으로 도 7에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.

[0564]

양태 31. 양태 23 또는 양태 30 중 하나에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 5.0도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.

[0565]

양태 32. 양태 23 또는 양태 30 중 하나에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 5.0, 15.2, 및 24.3도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.

[0566]

양태 33. 양태 23 또는 양태 30 중 하나에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 5.0, 15.2, 24.3, 및 30.8도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.

[0567]

양태 34. 양태 23 또는 양태 30 중 하나에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 5.0, 10.1, 13.7, 15.2, 17.1, 24.3, 및 30.8도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.

[0568]

양태 35. 양태 23에 있어서, 실질적으로 도 8에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.

[0569]

양태 36. 양태 23 또는 양태 35 중 하나에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 11.4도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.

[0570]

양태 37. 양태 23 또는 양태 35 중 하나에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 11.4,

[0571]

11.6, 15.1, 및 16.7도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.

[0572] 양태 38. 양태 23 또는 양태 35 중 하나에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 4.9, 11.4, 11.6, 15.1, 및 16.7도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.

[0573] 양태 39. 양태 23 또는 양태 35 중 하나에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 4.9, 11.4, 11.6, 15.1, 16.7, 21.0, 및 22.4도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.

[0574] 양태 40. 양태 23 또는 양태 35 중 하나에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 4.9, 7.1, 11.4, 11.6, 12.4, 13.6, 14.3, 15.1, 16.5, 16.7, 16.9, 17.0, 20.3, 21.0, 22.4, 23.0, 23.5, 및 23.8도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 3개 이상에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.

[0575] 양태 41. 양태 23 내지 29 중 어느 하나에 있어서, 10 $^{\circ}$ C/분의 속도로 가열될 때 실질적으로 도 9에 도시된 바와 같은 시차 주사 열량계 (DSC) 써모그램을 특징으로 하는 결정형.

[0576] 양태 42. 양태 23 또는 35 내지 40 중 어느 하나에 있어서, 10 $^{\circ}$ C/분의 속도로 가열될 때 실질적으로 도 11에 도시된 바와 같은 시차 주사 열량계 (DSC) 써모그램을 특징으로 하는 결정형.

[0577] 양태 43. 양태 23 내지 29, 또는 41 중 어느 하나에 있어서, 10 $^{\circ}$ C/분의 속도로 가열될 때 약 268 $^{\circ}$ C에서의 흡열 피크를 포함하는 시차 주사 열량계 (DSC) 써모그램을 특징으로 하는 결정형.

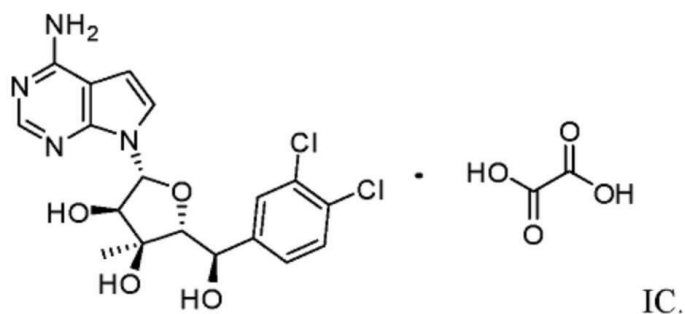
[0578] 양태 44. 양태 23 내지 29, 41, 또는 43 중 어느 하나에 있어서, 10 $^{\circ}$ C/분의 속도로 가열될 때 약 191 $^{\circ}$ C에서의 흡열 피크를 포함하는 시차 주사 열량계 (DSC) 써모그램을 특징으로 하는 결정형.

[0579] 양태 45. 양태 23, 35 내지 40, 또는 42 중 어느 하나에 있어서, 10 $^{\circ}$ C/분의 속도로 가열될 때 약 196 $^{\circ}$ C에서의 흡열 피크를 포함하는 시차 주사 열량계 (DSC) 써모그램을 특징으로 하는 결정형.

[0580] 양태 46. 양태 23 내지 29, 41, 43, 또는 44 중 어느 하나에 있어서, 20 $^{\circ}$ C/분의 속도로 가열될 때 실질적으로 도 10에 도시된 바와 같은 열중량 분석 프로파일을 특징으로 하는 결정형.

[0581] 양태 47. 양태 23, 35 내지 40, 또는 42 중 어느 하나에 있어서, 10 $^{\circ}$ C/분의 속도로 가열될 때 실질적으로 도 11에 도시된 바와 같은 열중량 분석 프로파일을 특징으로 하는 결정형.

[0582] 양태 48. 양태 1에 있어서, 염이 화학식 IC를 갖는 옥살레이트 염인 제약상 허용되는 염



[0583]

[0584] 양태 49. 양태 48의 제약상 허용되는 염의 결정형.

[0585] 양태 50. 양태 49에 있어서, 실질적으로 도 12에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.

[0586] 양태 51. 양태 49 또는 양태 50 중 하나에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 10.5도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.

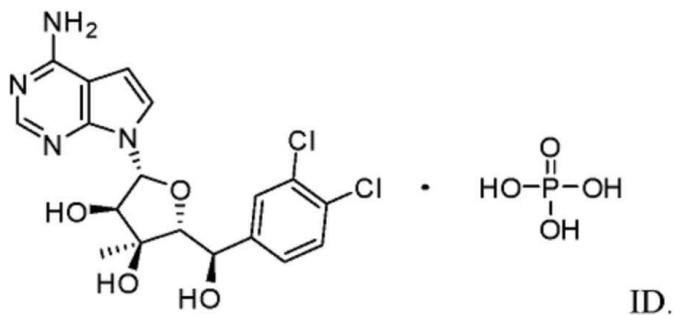
[0587] 양태 52. 양태 49 또는 양태 50 중 하나에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 10.5, 14.7, 및 16.2도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.

[0588] 양태 53. 양태 49 또는 양태 50 중 하나에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 10.5, 14.7, 16.2, 및 28.7도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.

[0589] 양태 54. 양태 49 또는 양태 50 중 하나에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 10.5, 14.7, 16.2, 17.6, 17.7, 19.6, 28.7, 및 28.9도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.

[0590] 양태 55. 양태 49 또는 양태 50 중 하나에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 10.5, 11.6, 13.1, 14.2, 14.7, 14.9, 16.2, 17.6, 17.7, 19.6, 28.7, 및 28.9도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 3개 이상에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.

[0591] 양태 56. 양태 1에 있어서, 염이 화학식 ID를 갖는 포스페이트 염인 제약상 허용되는 염



[0592]

[0593] 양태 57. 양태 56의 제약상 허용되는 염의 결정형.

[0594] 양태 58. 양태 57에 있어서, 실질적으로 도 13에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.

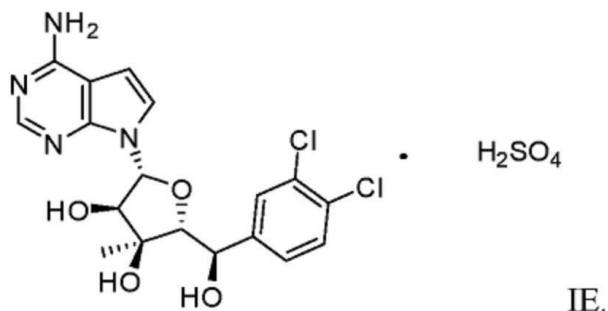
[0595] 양태 59. 양태 57 또는 양태 58 중 하나에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 3.6도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.

[0596] 양태 60. 양태 57 또는 양태 58 중 하나에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 3.6 및 10.7도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.

[0597] 양태 61. 양태 57 또는 양태 58 중 하나에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 3.6, 10.7, 및 15.6도 $\pm$ 0.2도 2-세타에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.

[0598] 양태 62. 양태 57 또는 양태 58 중 하나에 있어서, 람다 = 1.54 옹스트롬 (Cu K α)인 2-세타 규모에서 3.6, 10.7, 15.6, 17.9, 및 18.7도 $\pm$ 0.2도 2-세타 중 3개 이상에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정형.

[0599] 양태 63. 양태 1에 있어서, 염이 화학식 IE를 갖는 바이설파이트 염인 제약상 허용되는 염



[0600]

[0601] 양태 64. 양태 63의 제약상 허용되는 염의 결정형.

[0602] 양태 65. 양태 1 내지 64 중 어느 하나에 따른 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물, 및 제약상 허용되는 부형제.

[0603] 양태 66. 단백질 아르기닌 메틸트랜스퍼라제 5 (PRMT5) 효소를 유효량의 양태 1 내지 64 중 어느 하나의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, PRMT5 효소를 억제하는 방법.

[0604] 양태 67. 대상체에게 양태 1 내지 64 중 어느 하나의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 이상 PRMT5

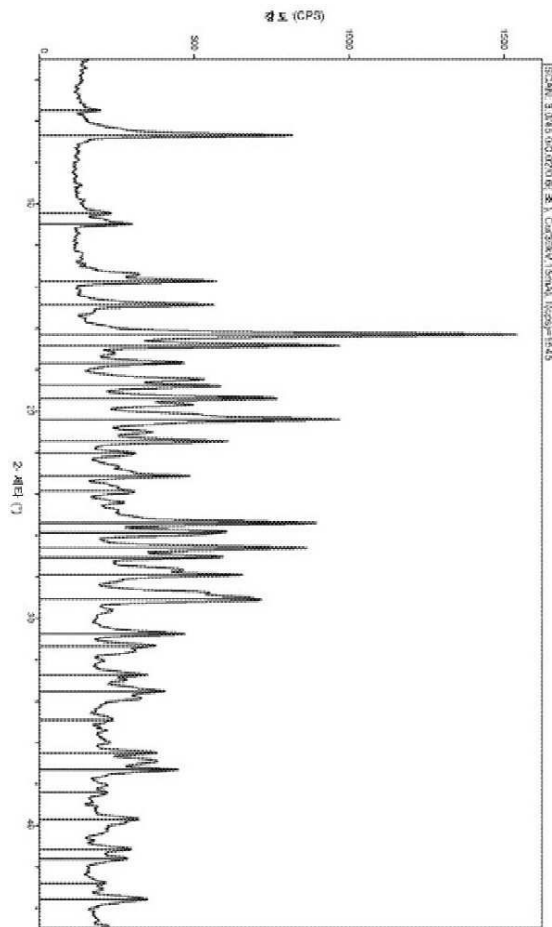
활성과 연관된 질환 또는 장애를 치료하는 방법.

[0605] 양태 68. 양태 67에 있어서, 이상 PRMT5 활성과 연관된 질환 또는 장애가 유방암, 폐암, 췌장암, 전립선암, 결장암, 난소암, 자궁암, 자궁경부암, 백혈병 예컨대 급성 골수성 백혈병 (AML), 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 모발상 세포 백혈병, 골수이형성증, 골수증식성 장애, 급성 골수 백혈병 (AML), 만성 골수 백혈병 (CML), 비만세포증, 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 다발성 골수종 (MM), 골수이형성 증후군 (MDS), 표피양암, 또는 혈색소병증 예컨대 b-지중해빈혈 및 겸상 적혈구 질환 (SCD)인 방법.

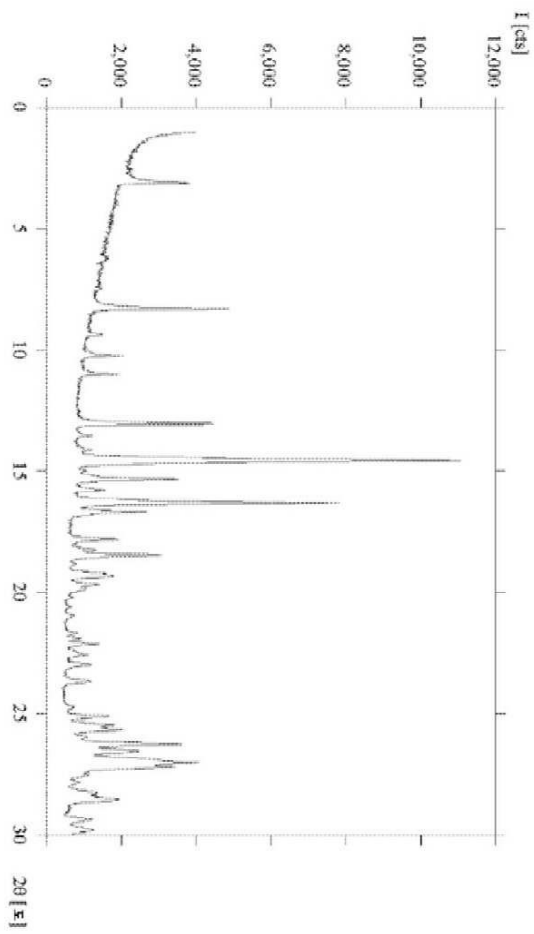
[0606] 양태 69. 양태 67 또는 양태 68에 있어서, 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 하나 이상의 다른 제제와 조합되어 투여되는 것인 방법.

도면

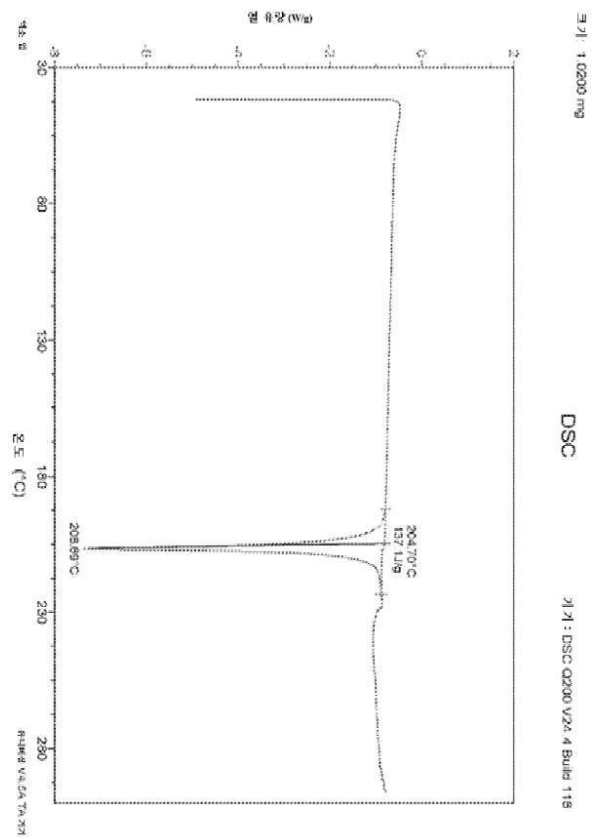
도면1



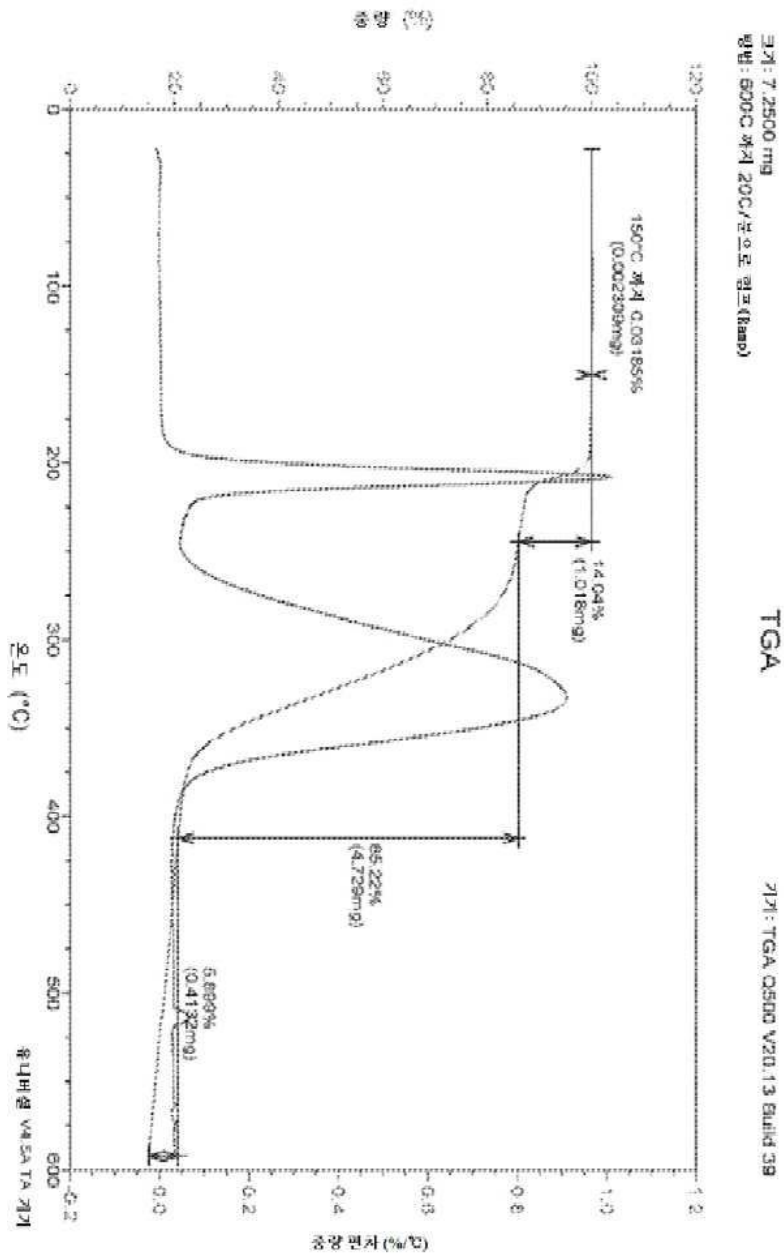
도면2



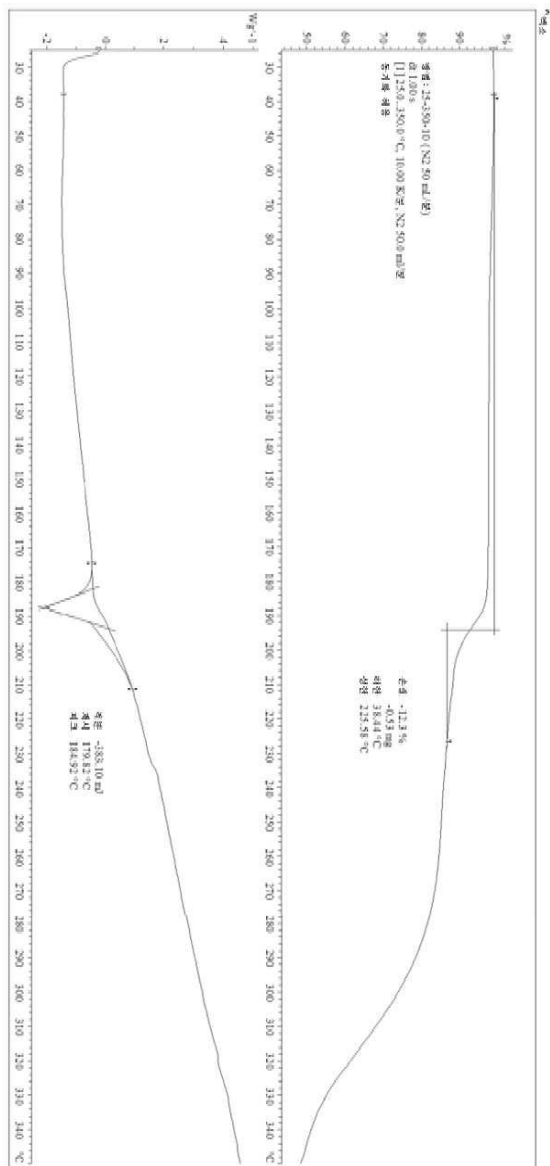
도면3



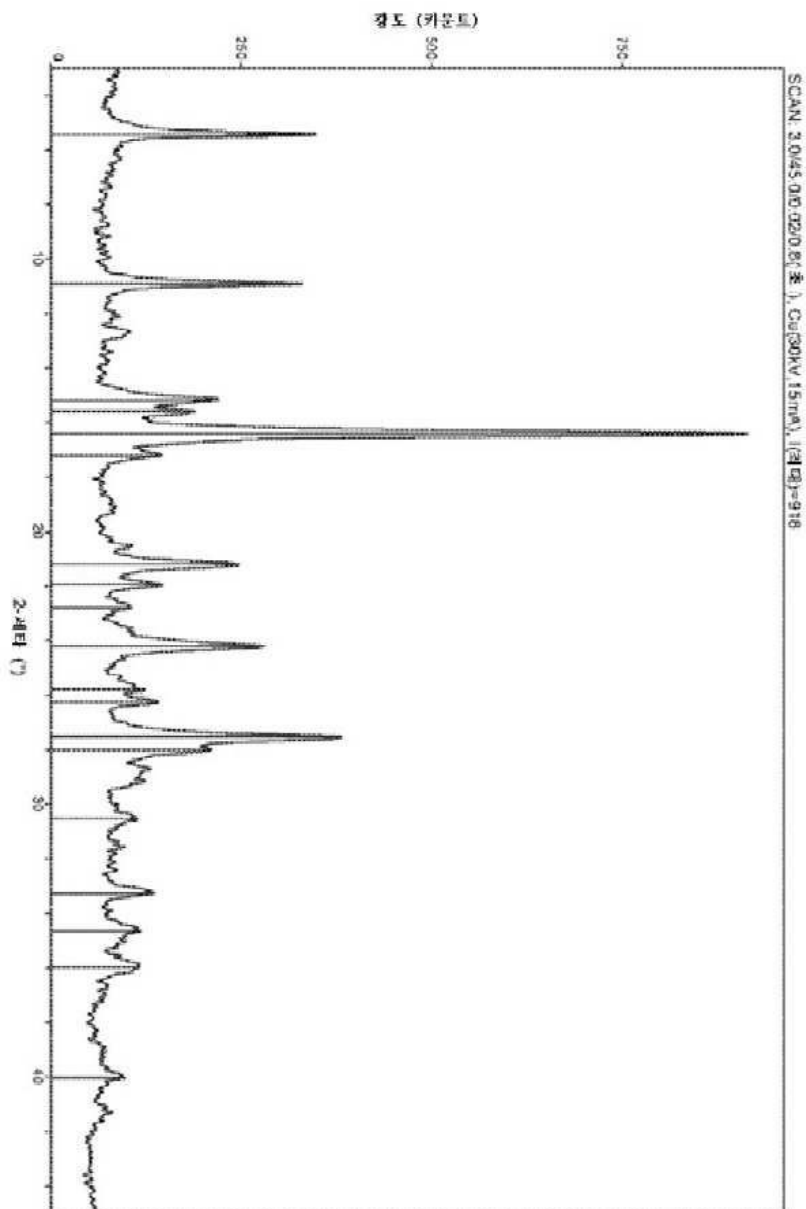
도면4



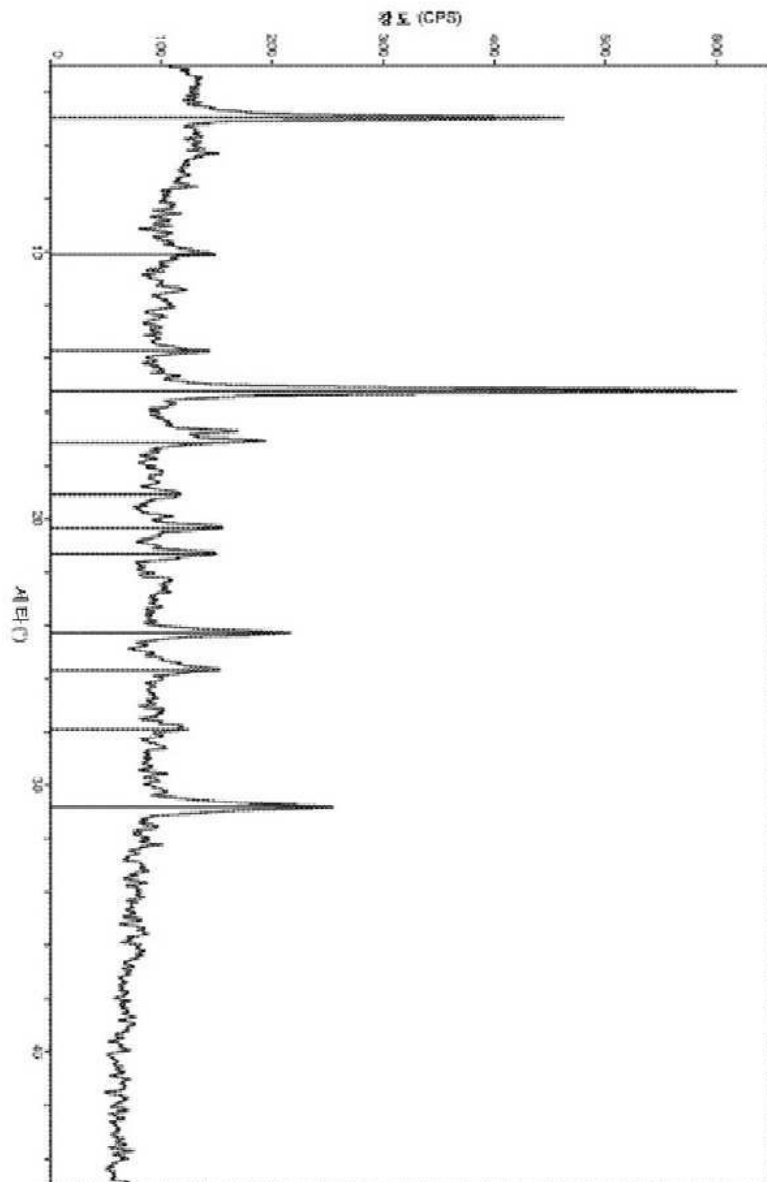
도면5



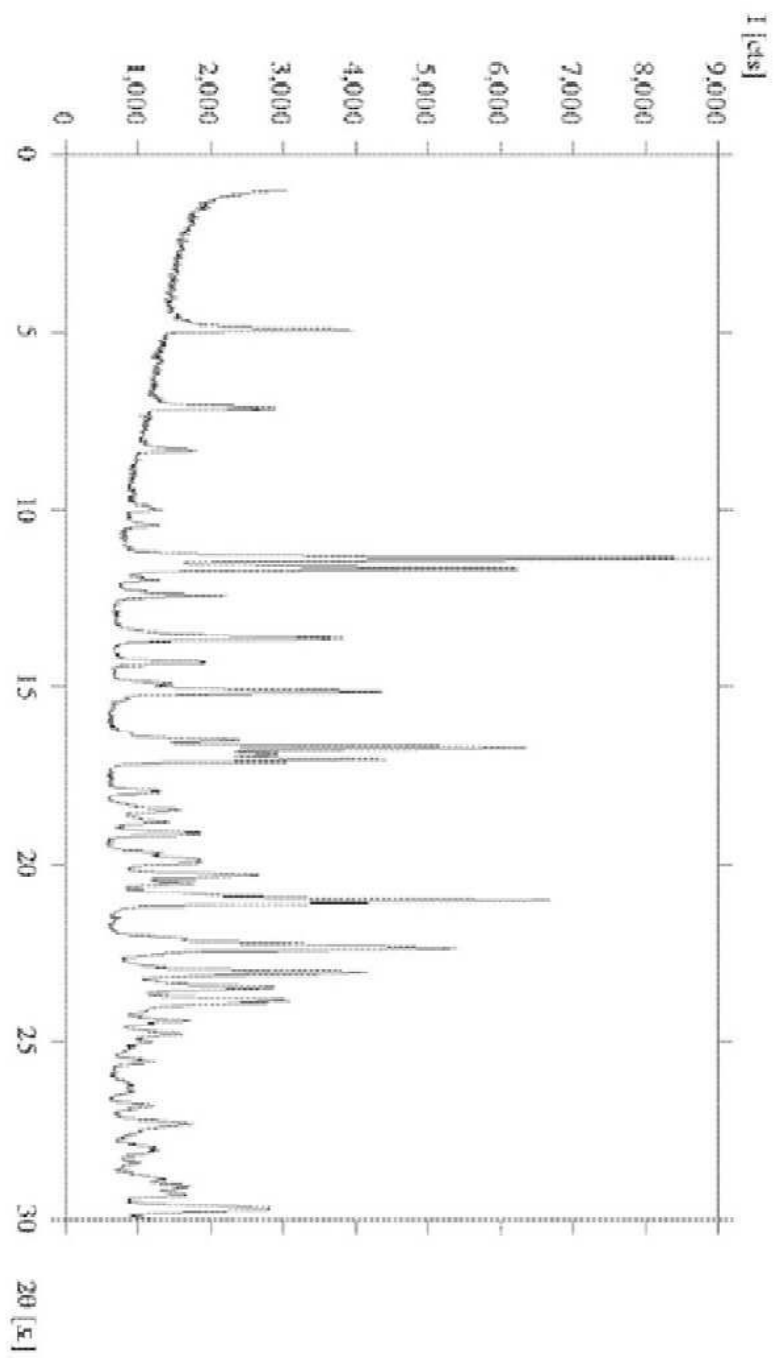
도면6



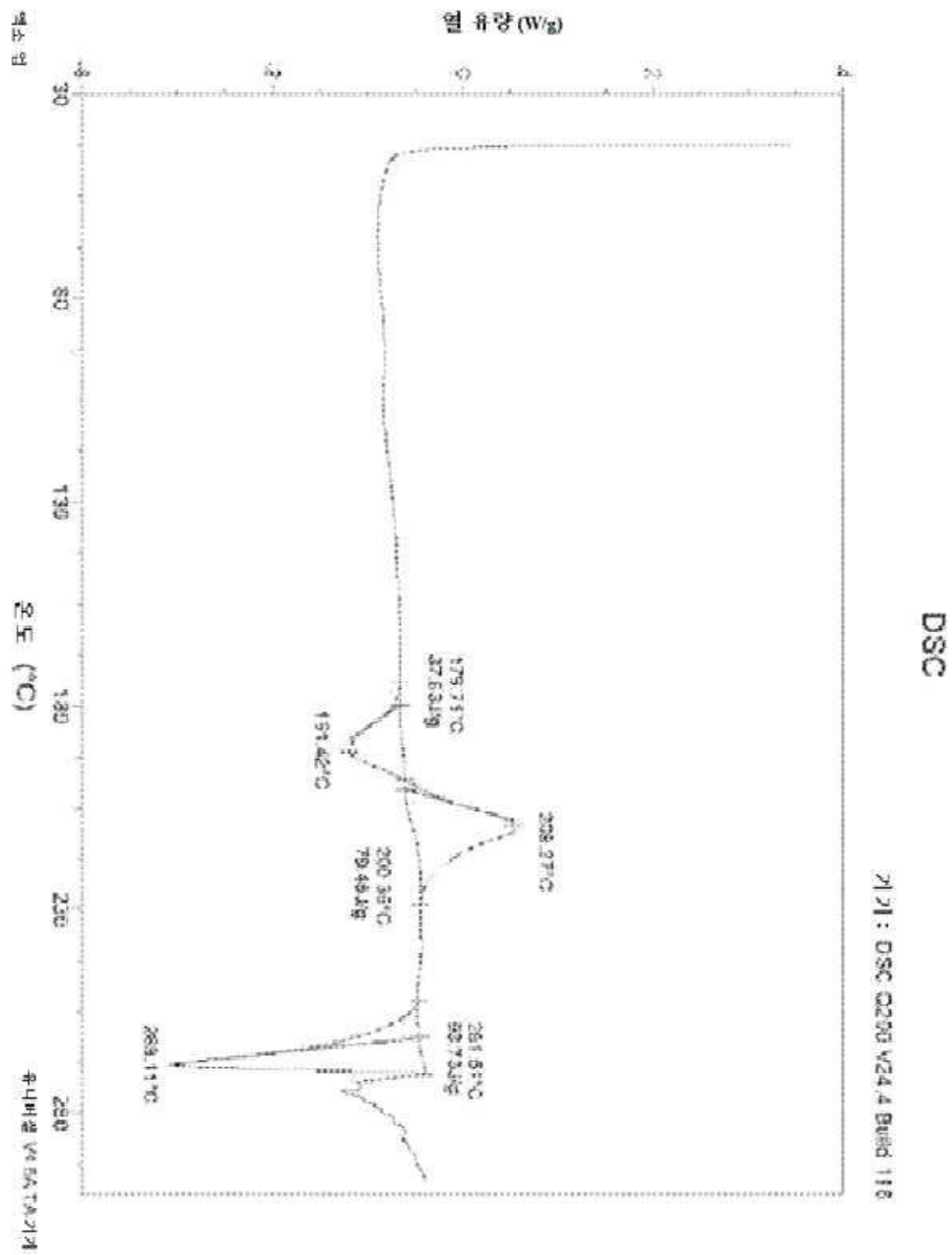
도면7



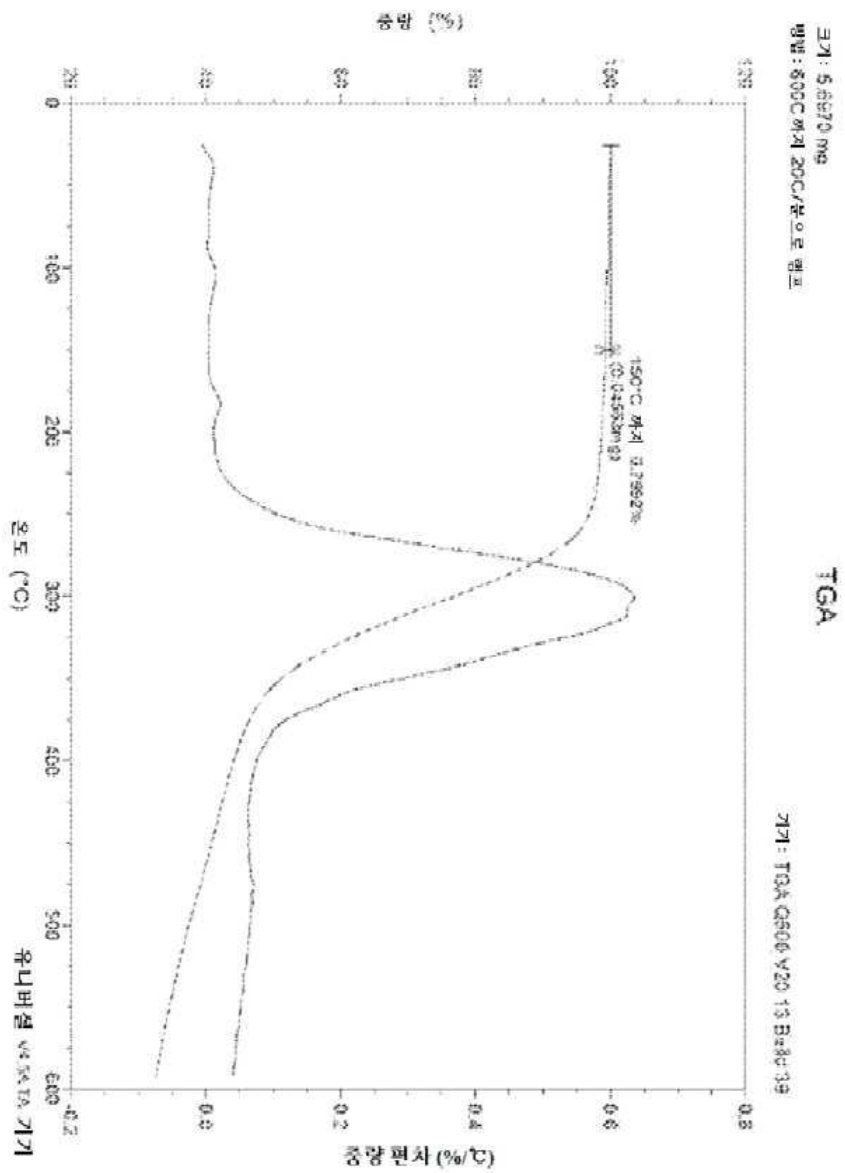
도면8



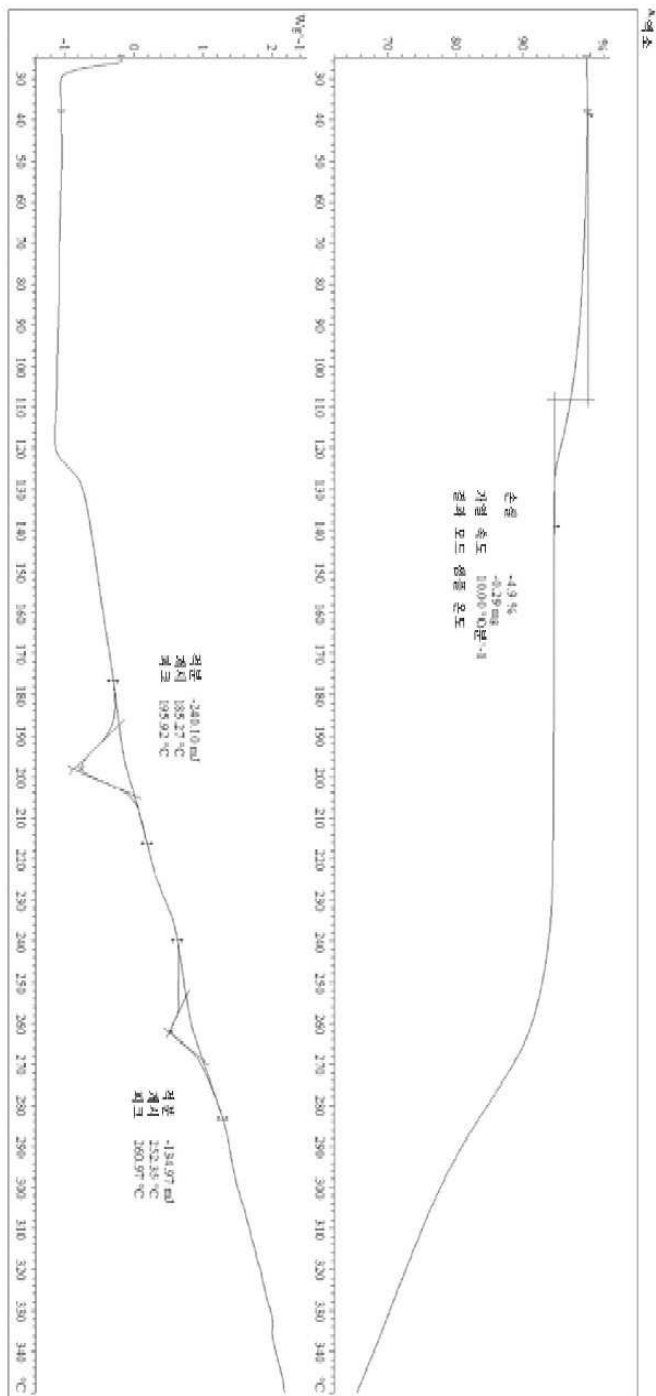
도면9



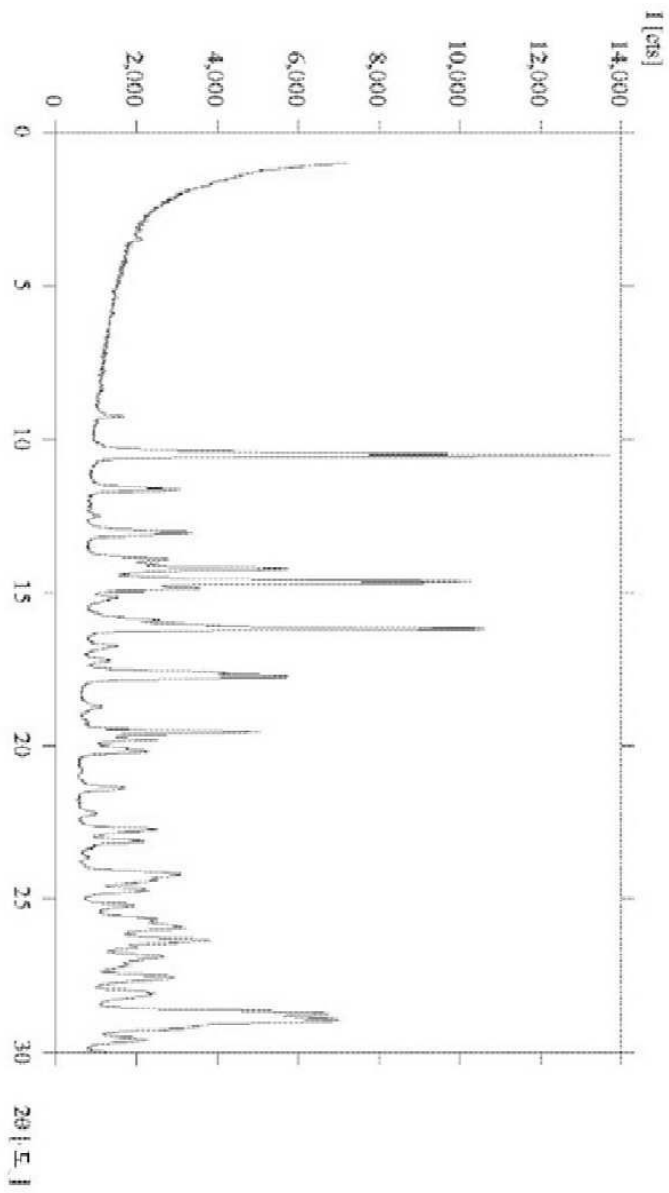
도면10



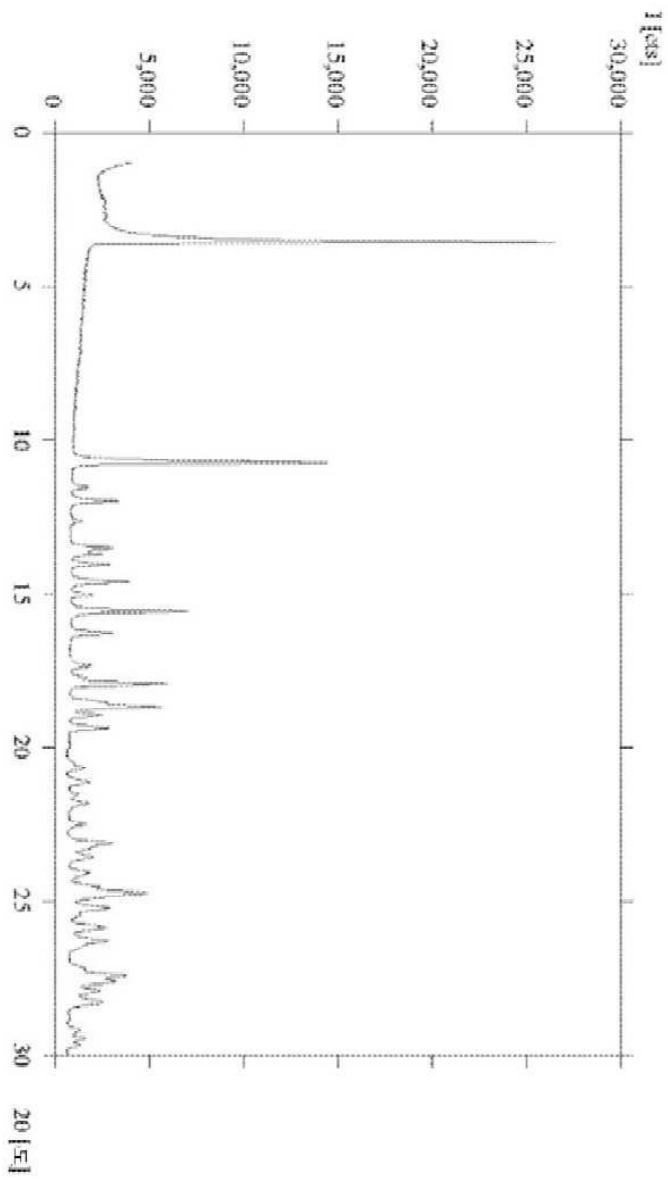
도면11



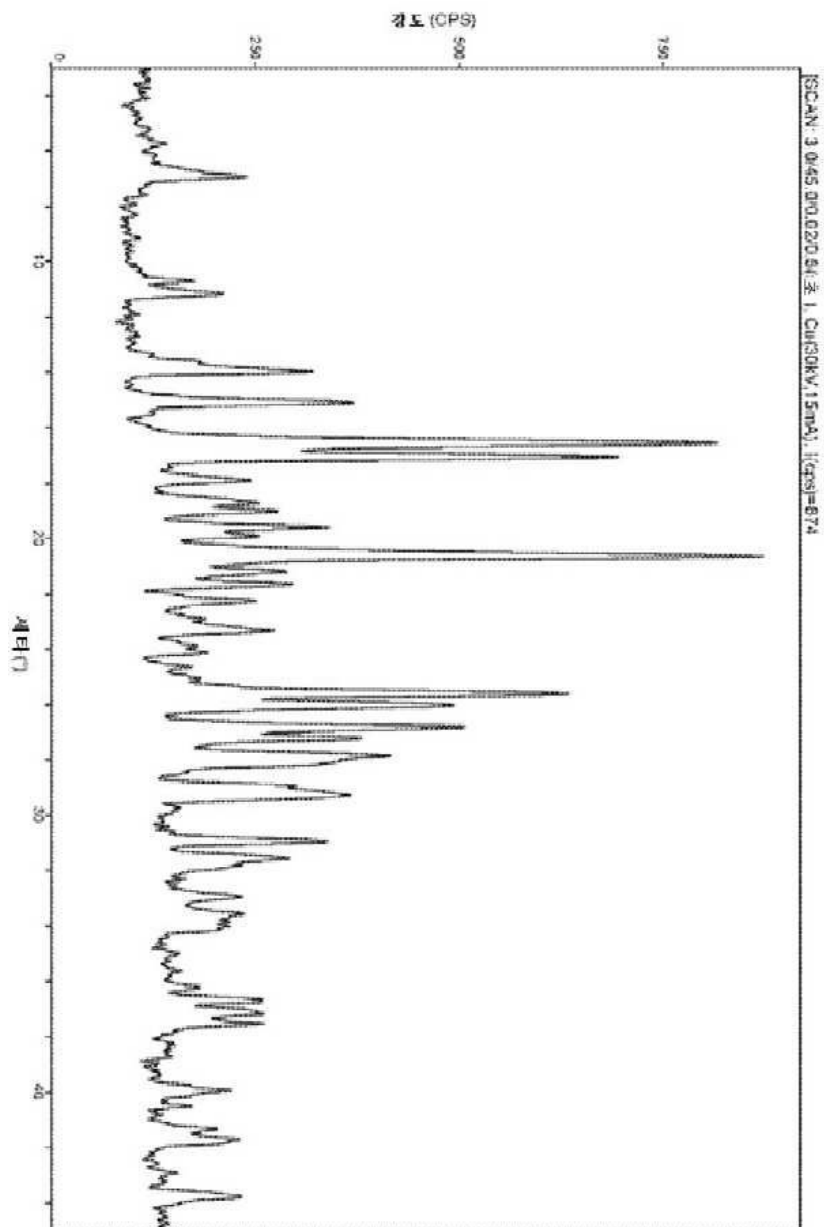
도면12



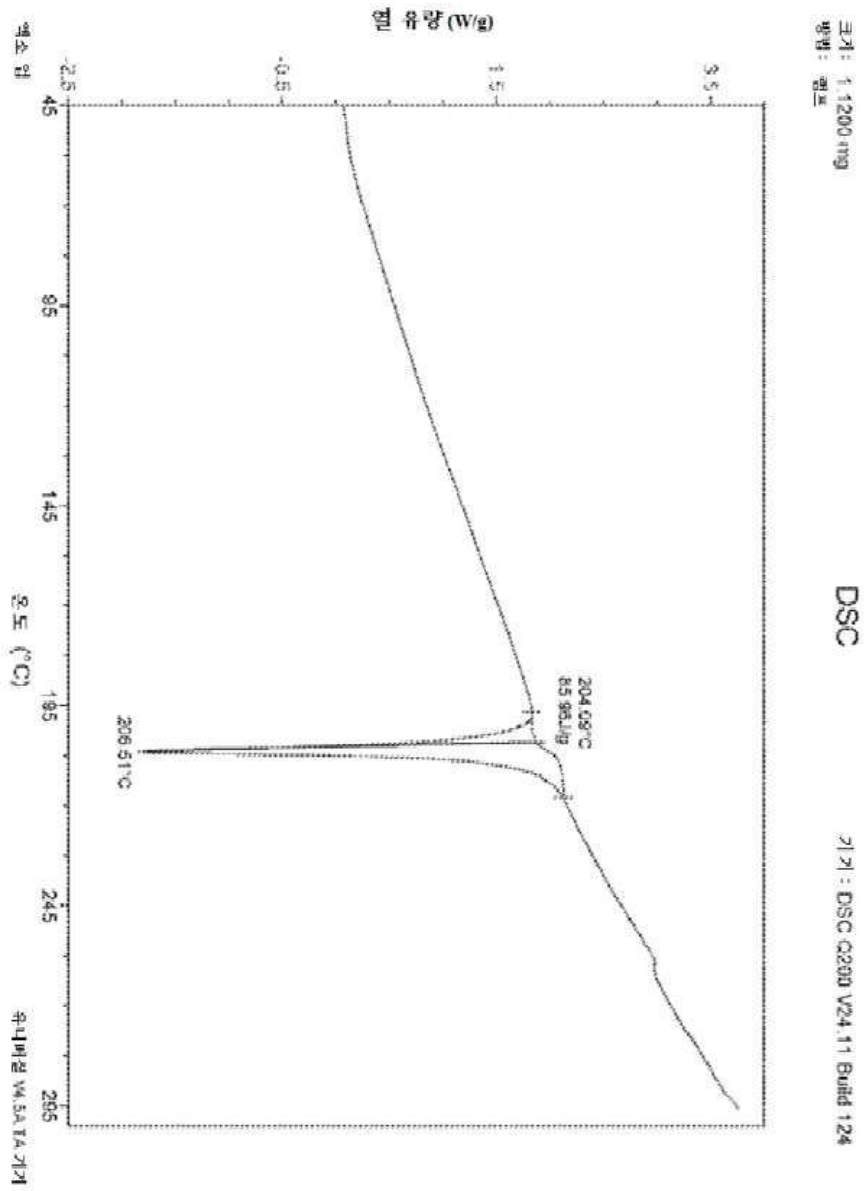
도면13



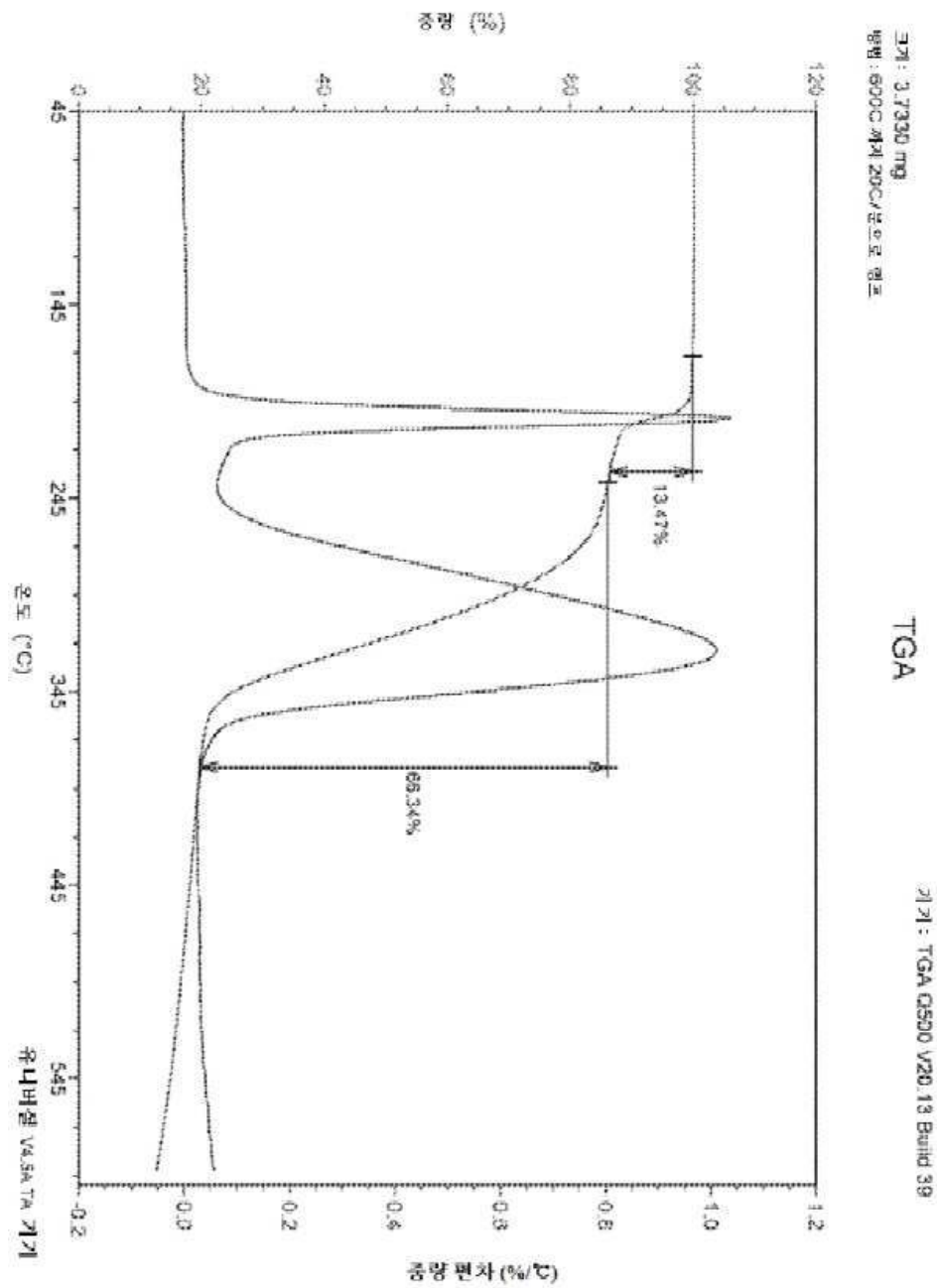
도면14



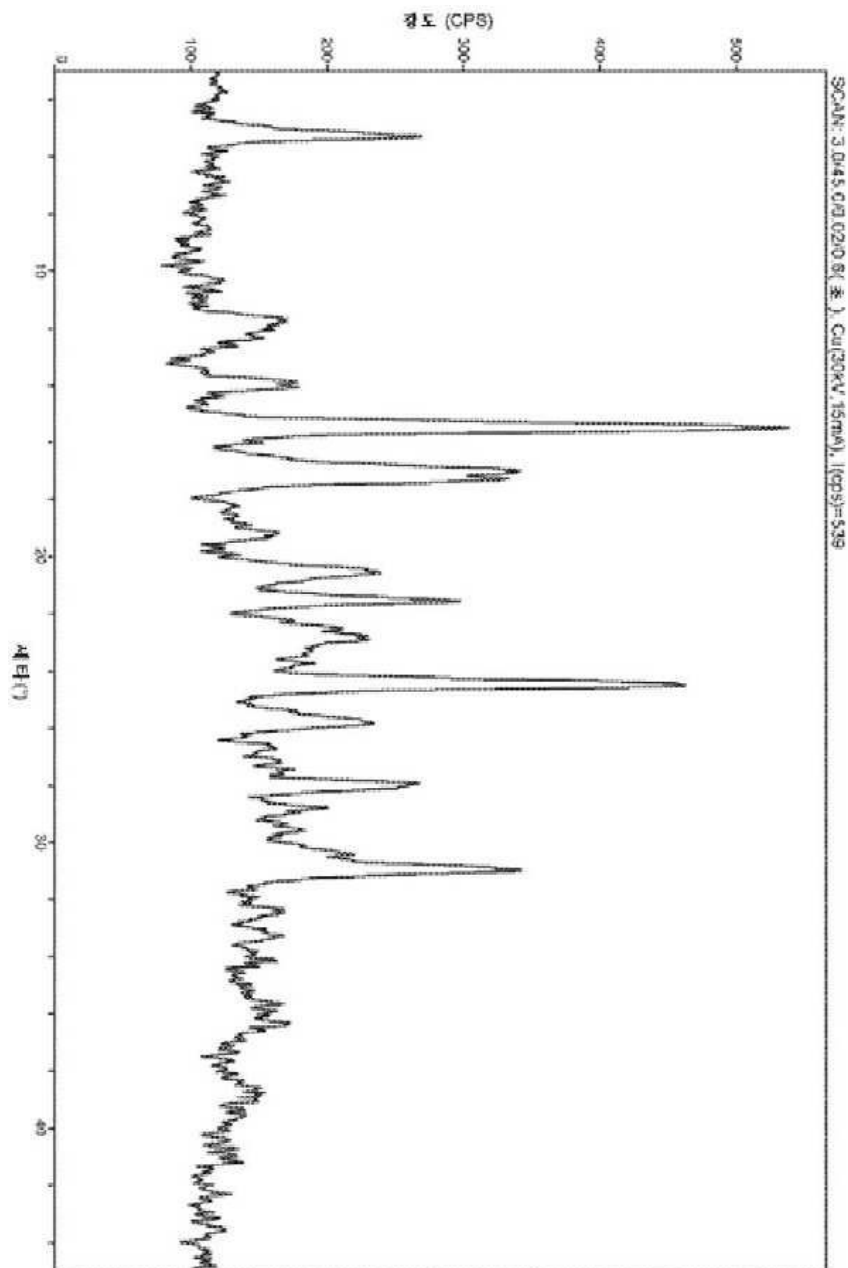
도면15



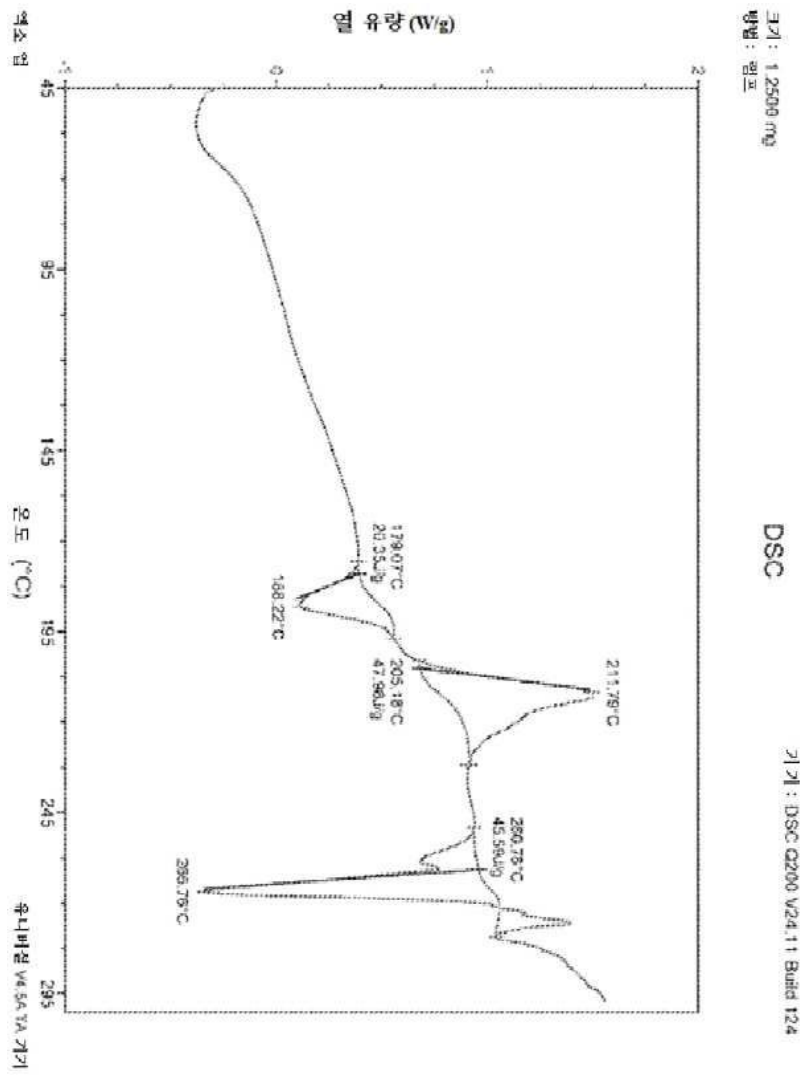
도면16



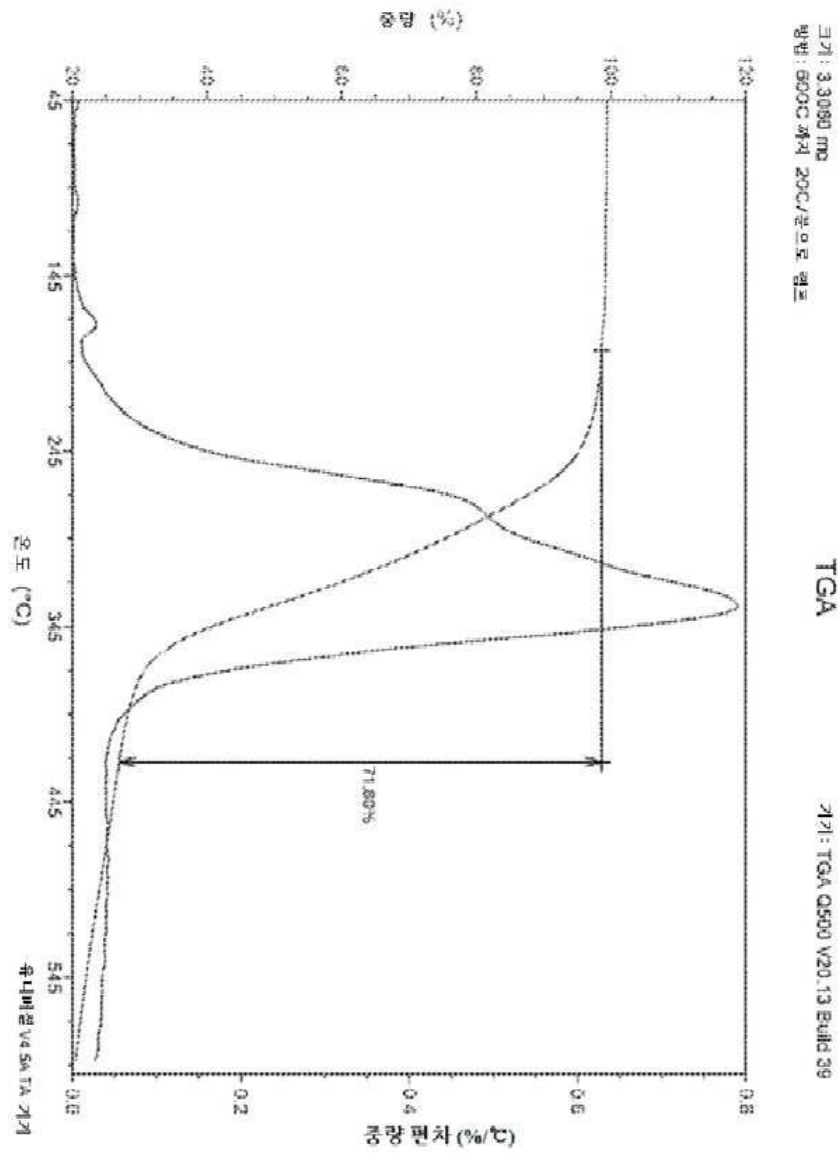
도면17



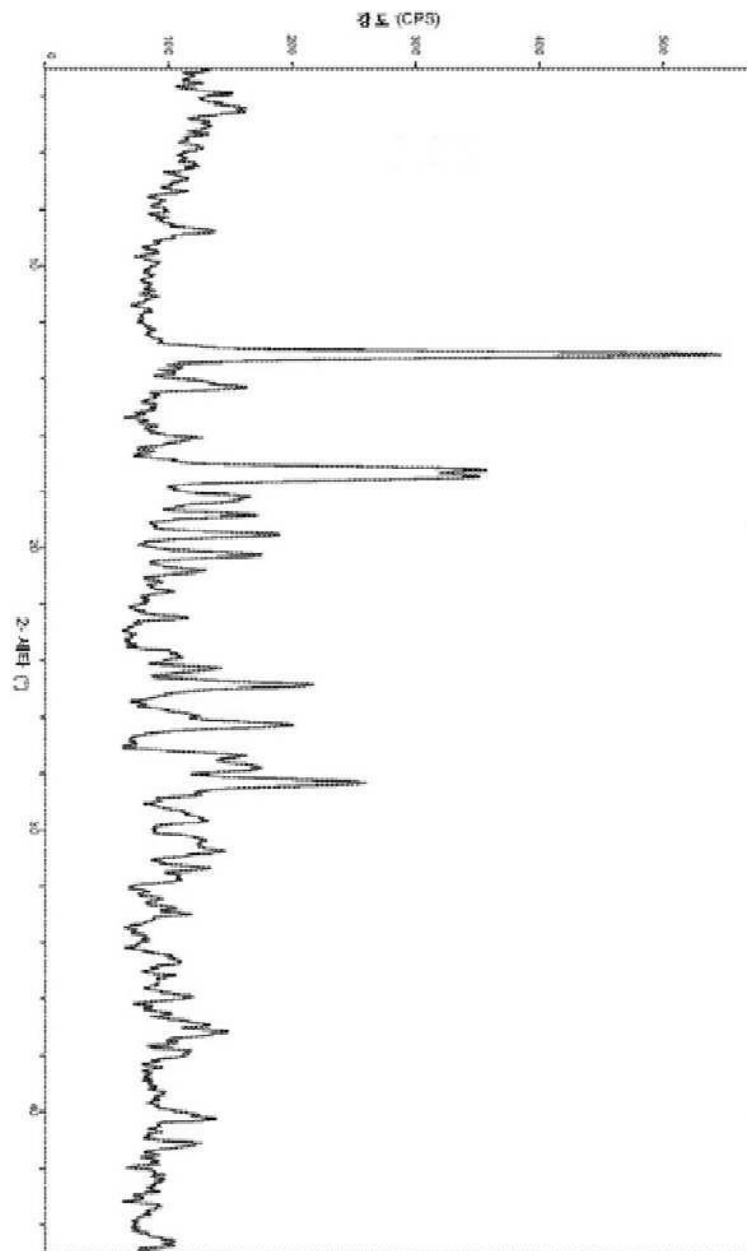
도면18



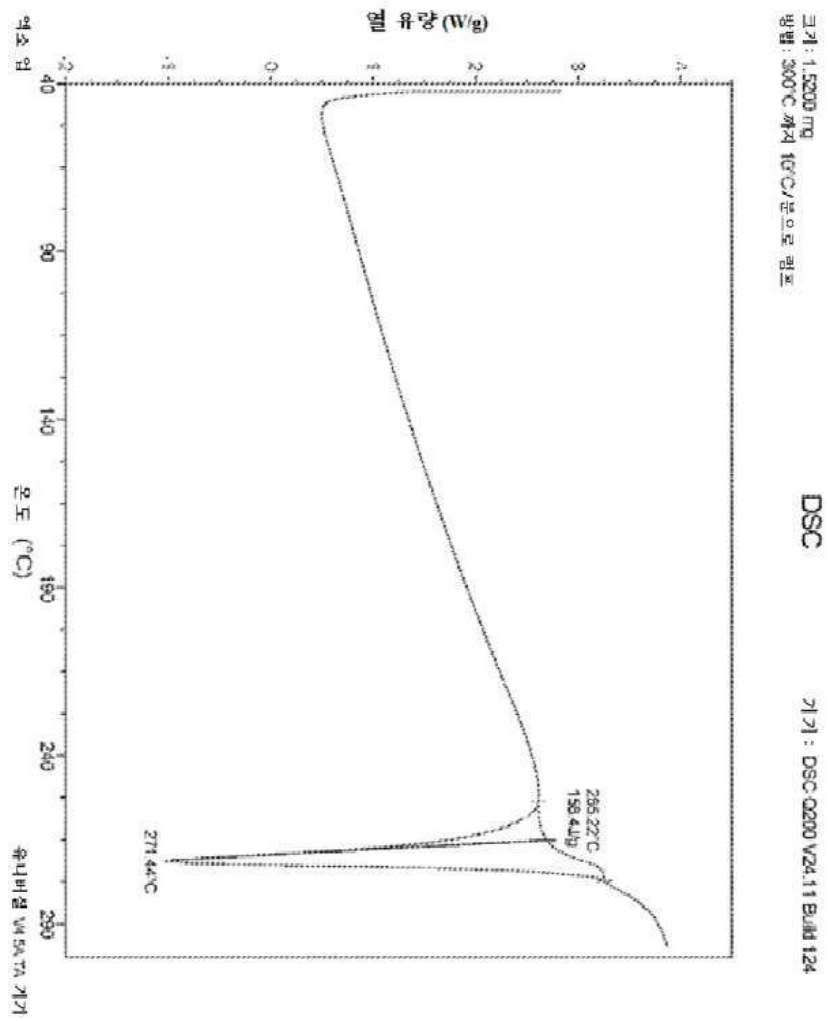
도면19



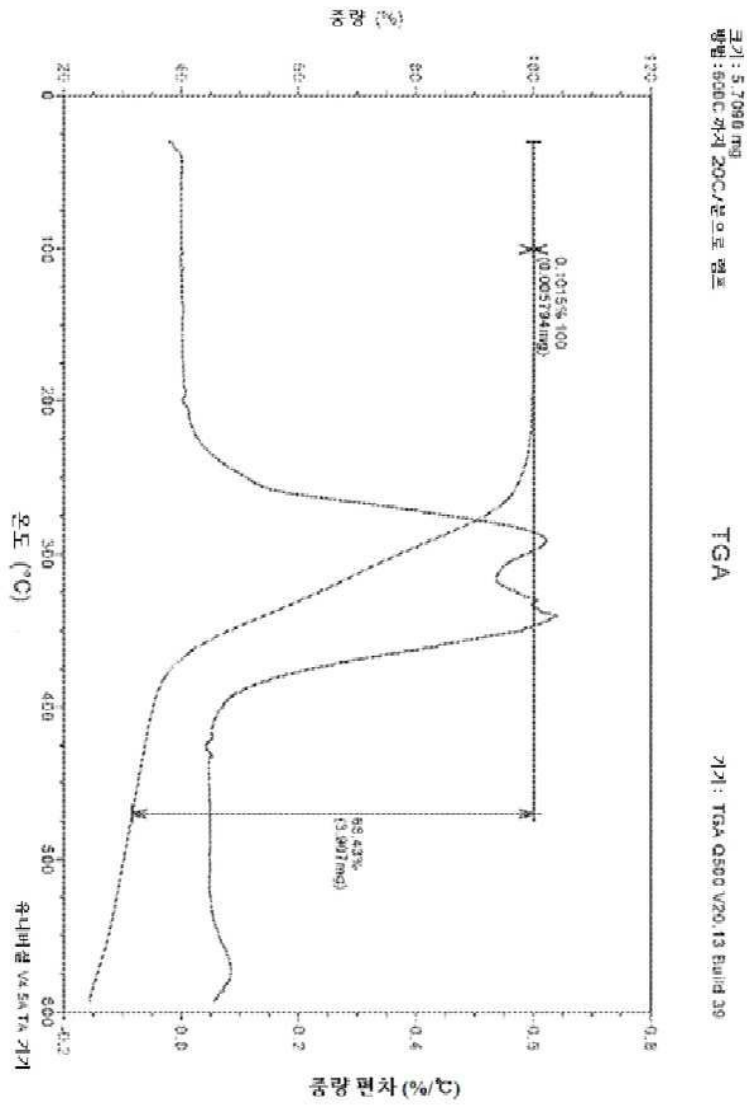
도면20



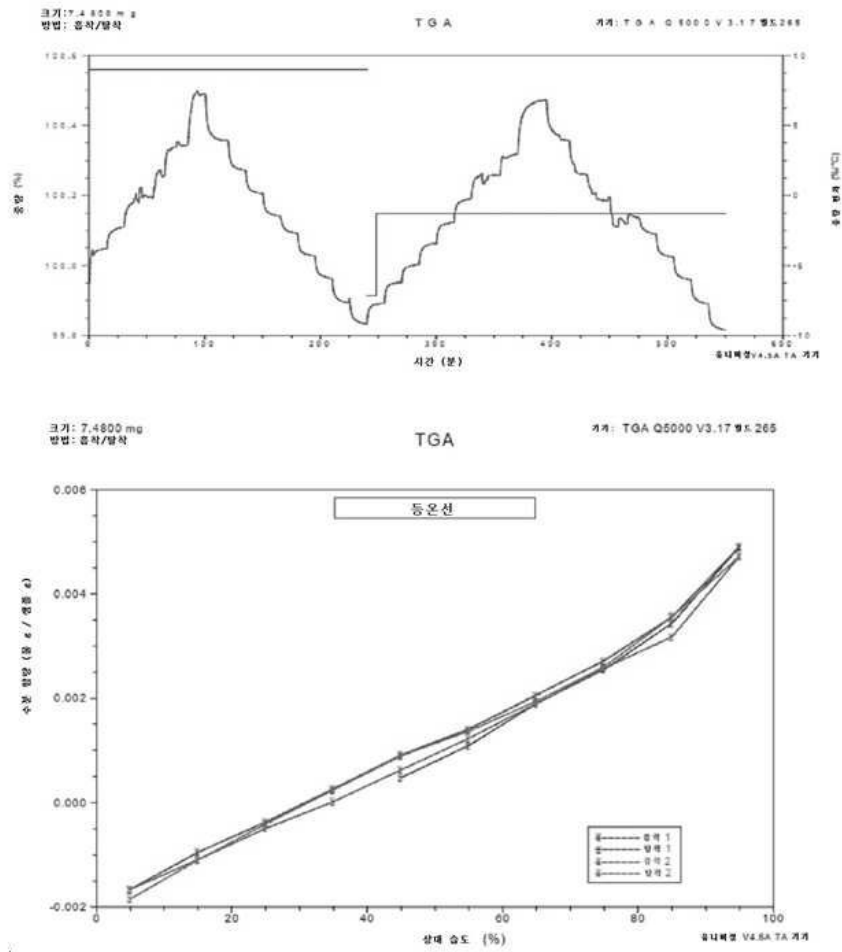
도면21



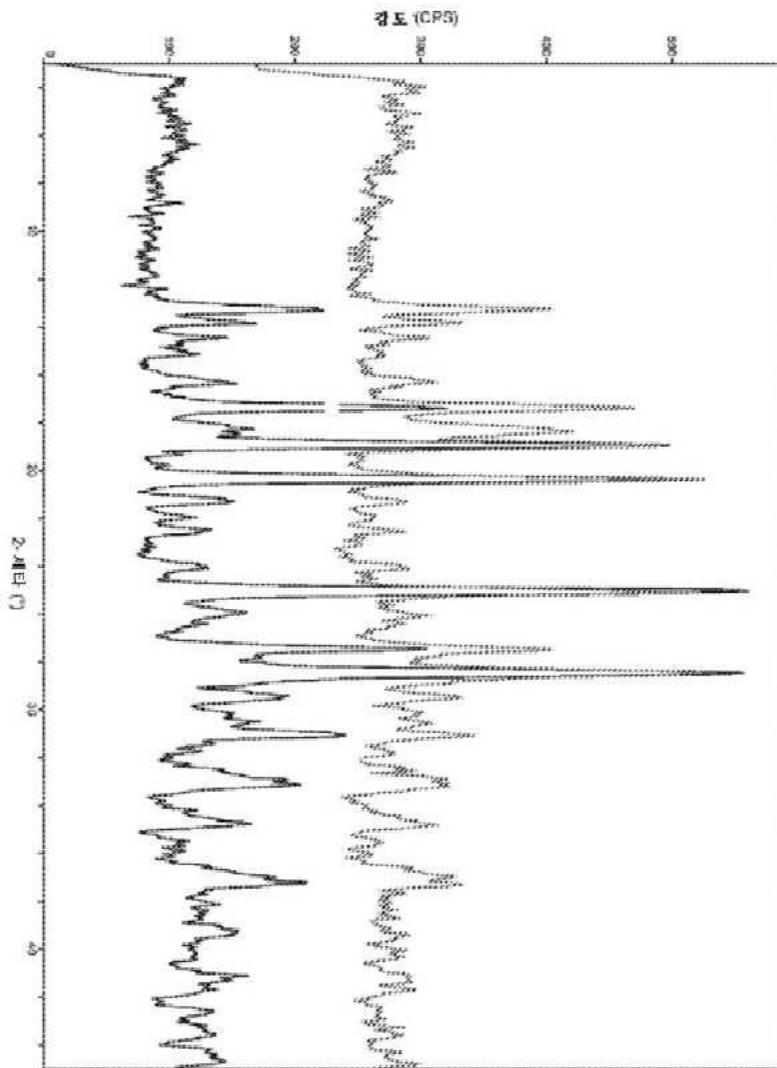
도면22



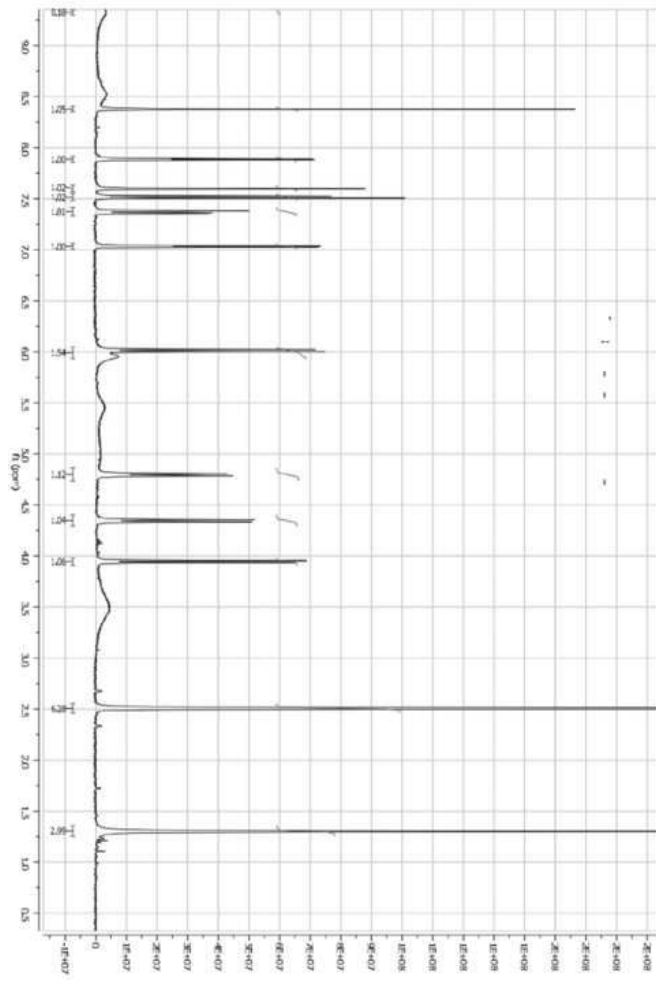
도면23



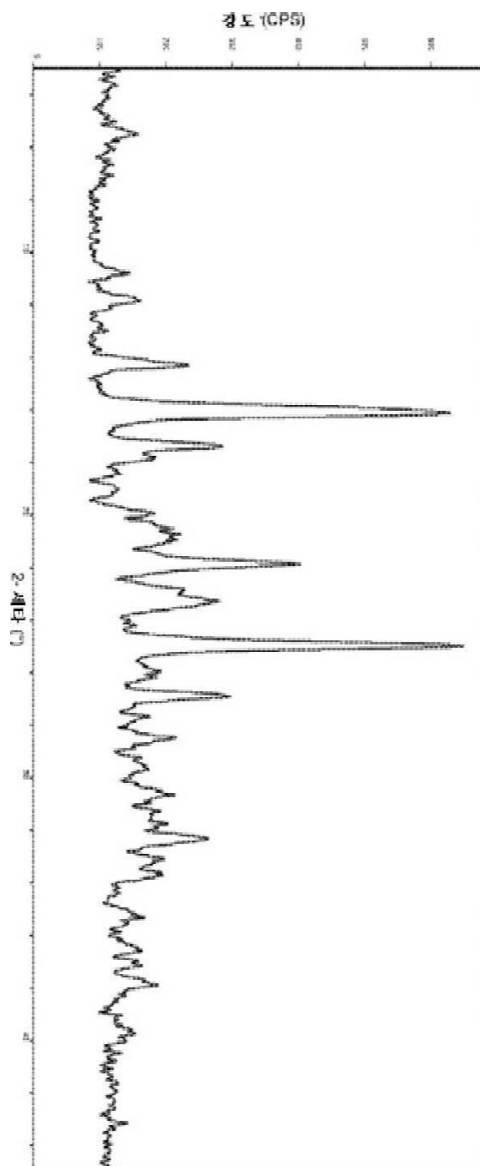
도면24



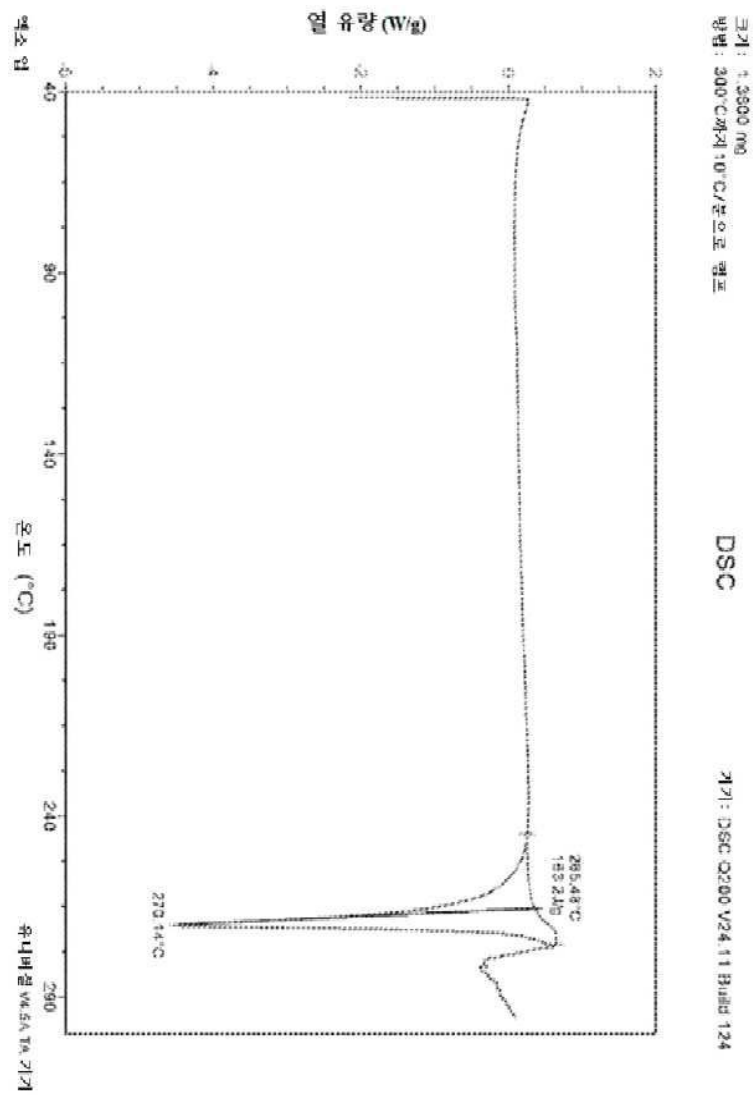
도면25



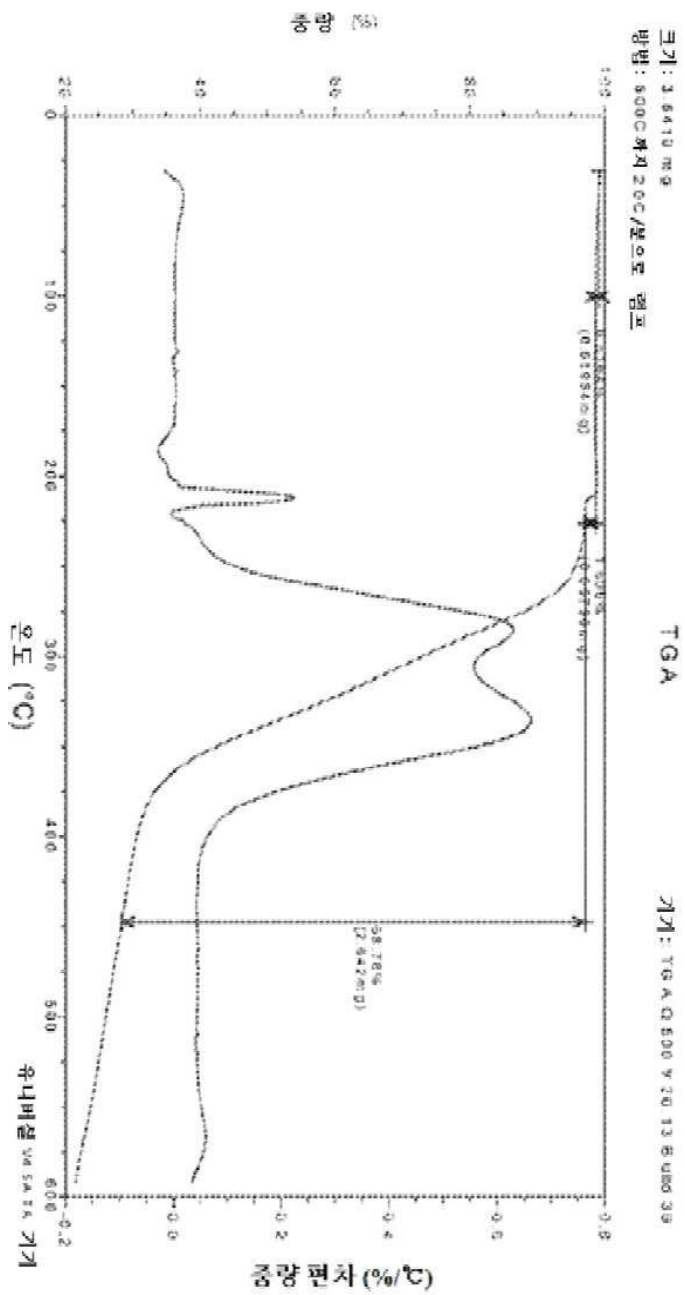
도면26



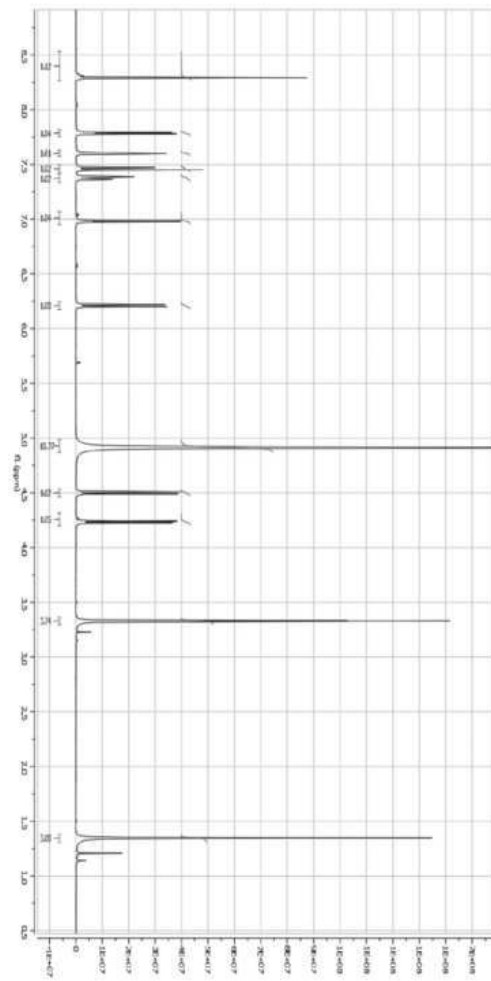
도면27



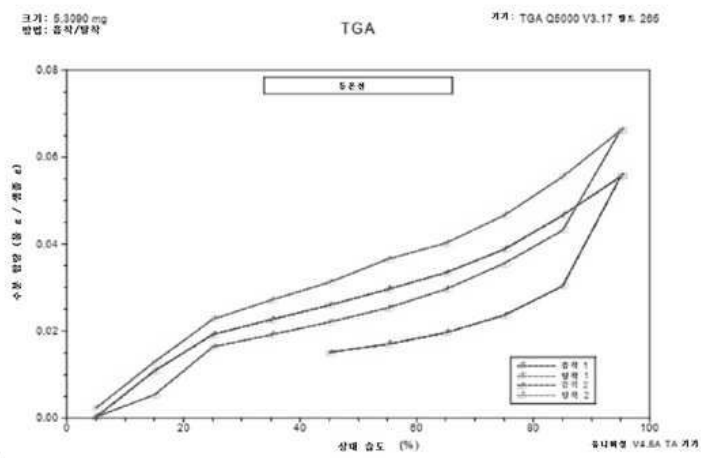
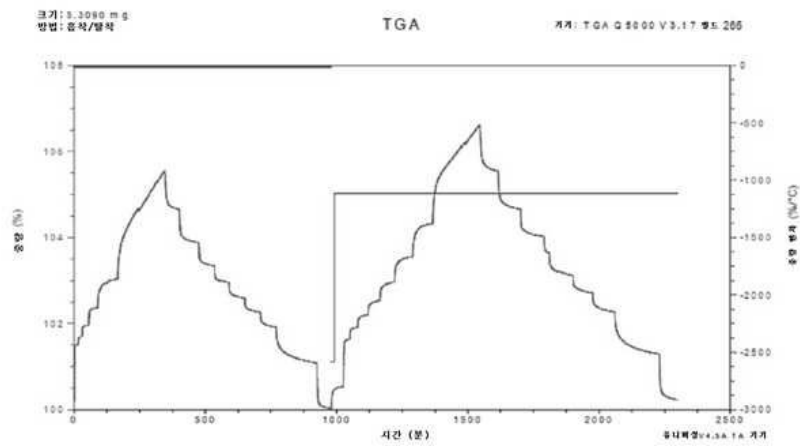
도면28



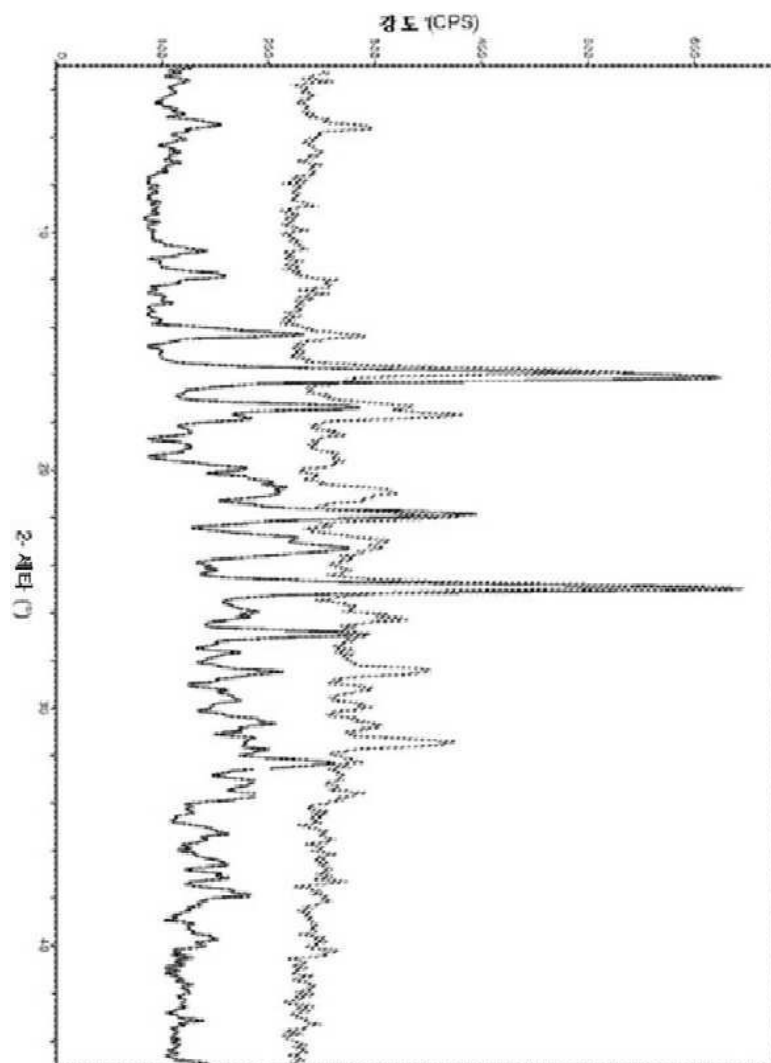
도면29



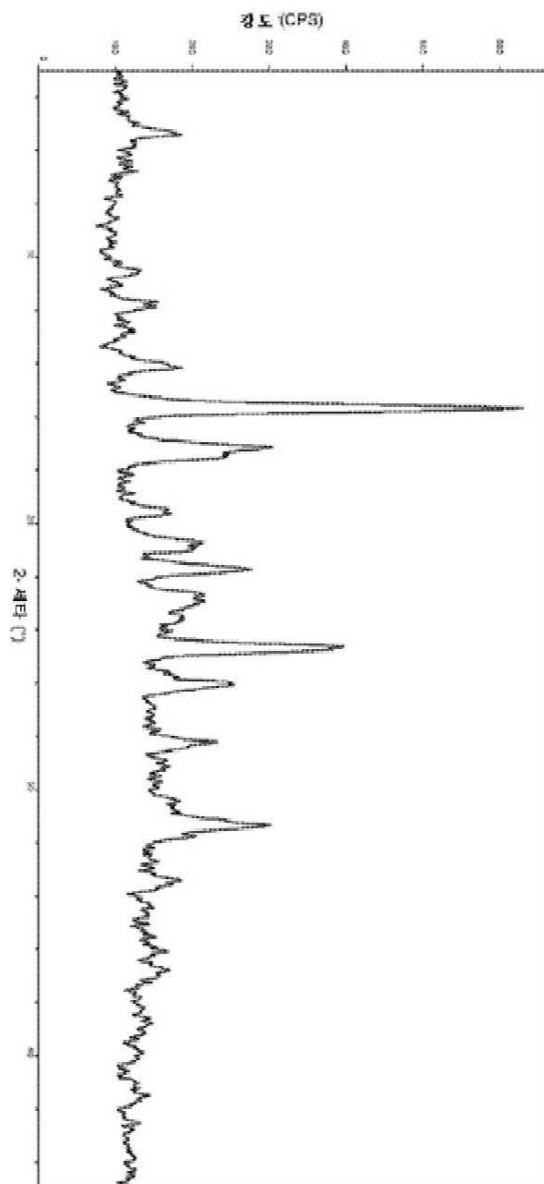
도면30



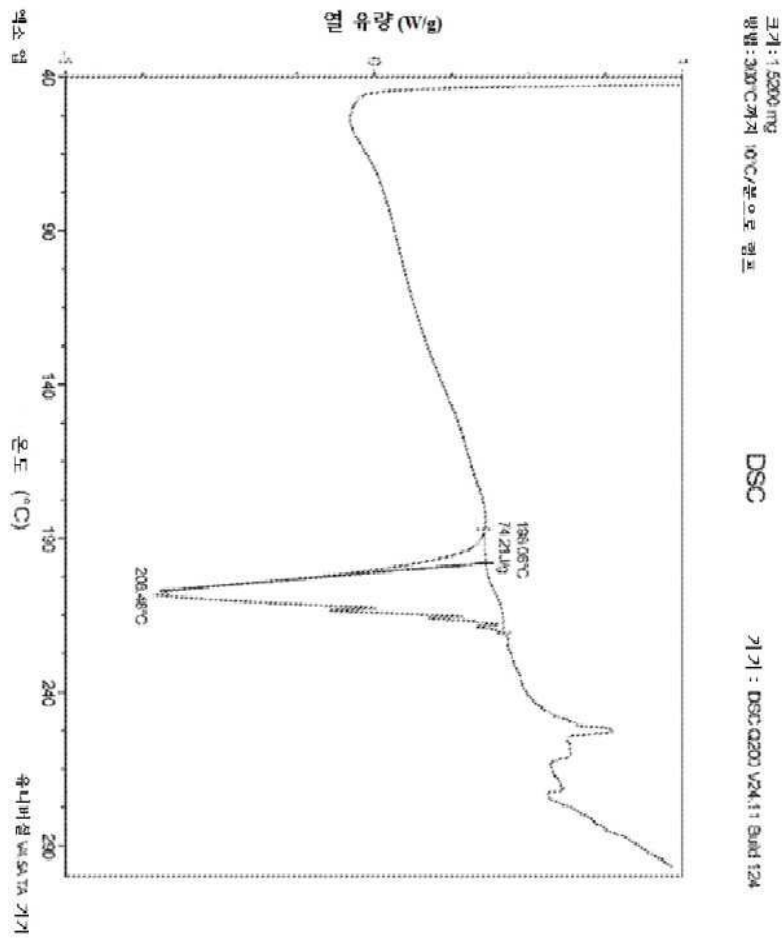
도면31



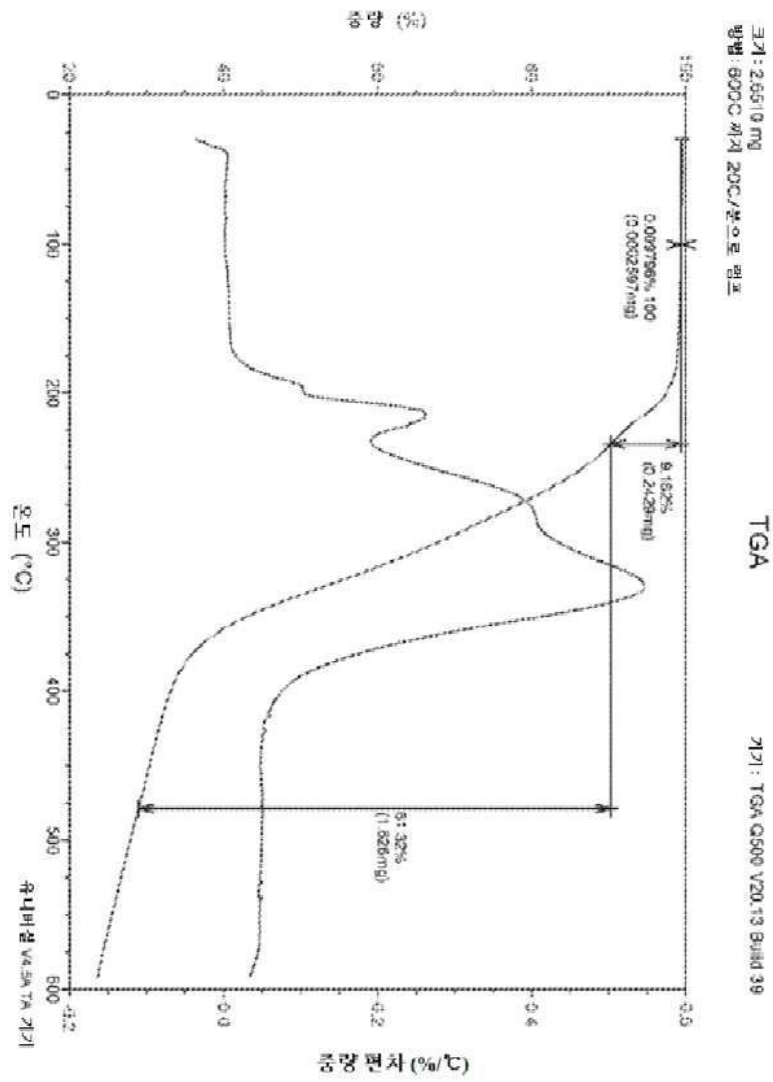
도면32



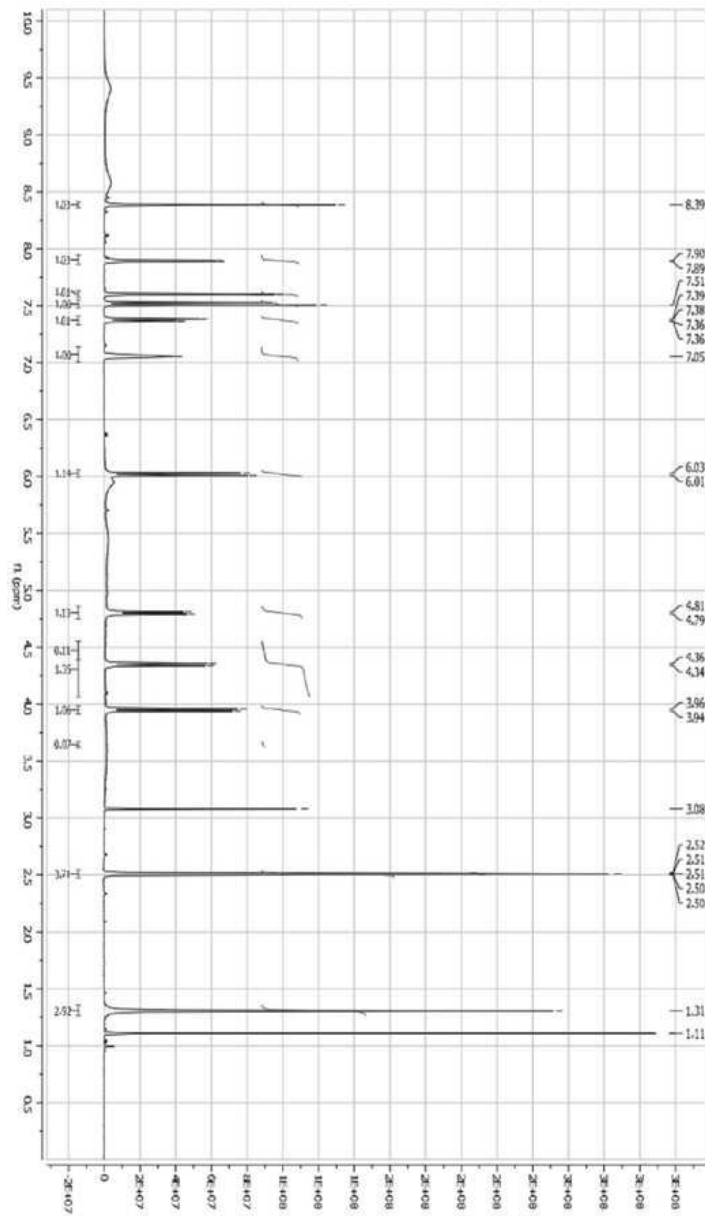
도면33



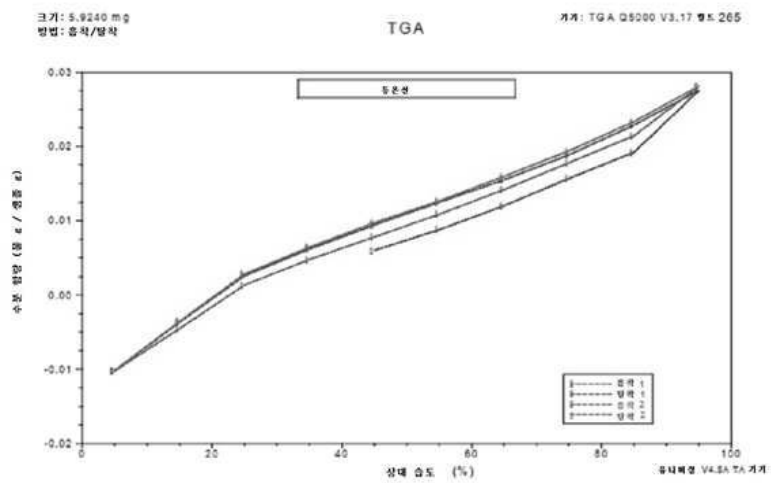
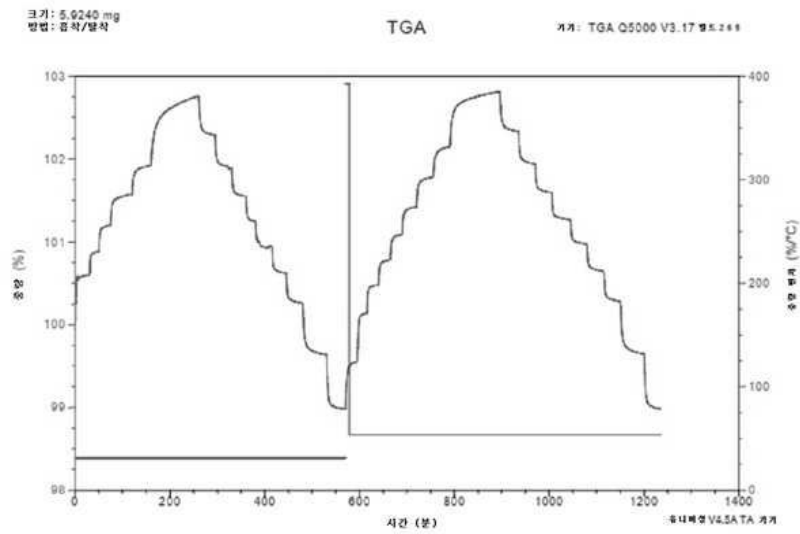
도면34



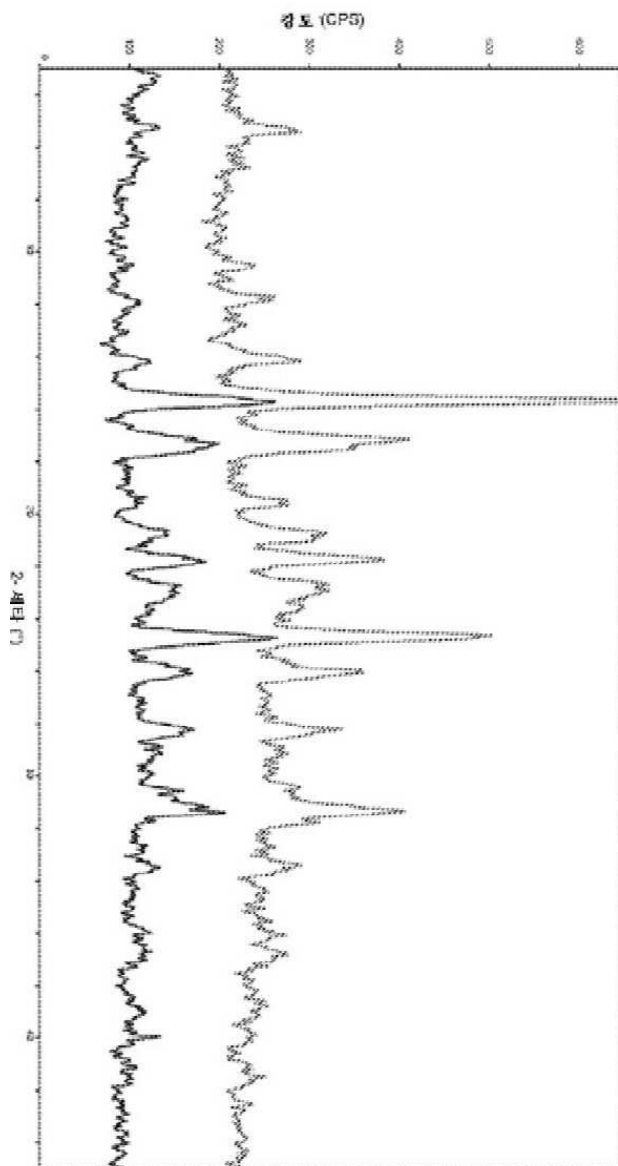
도면35



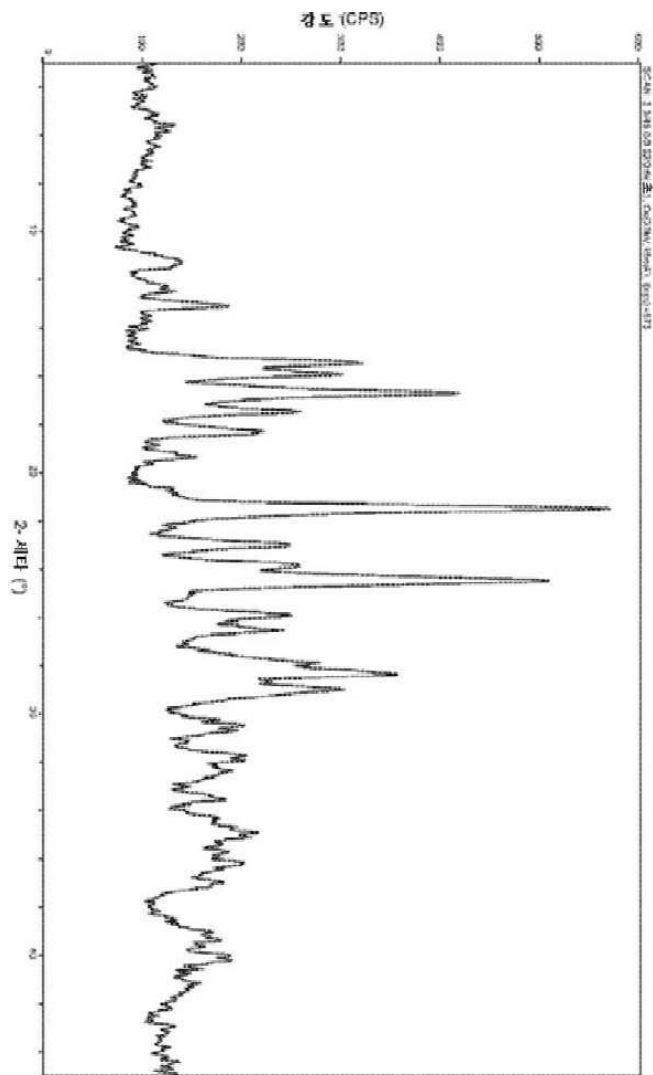
도면36



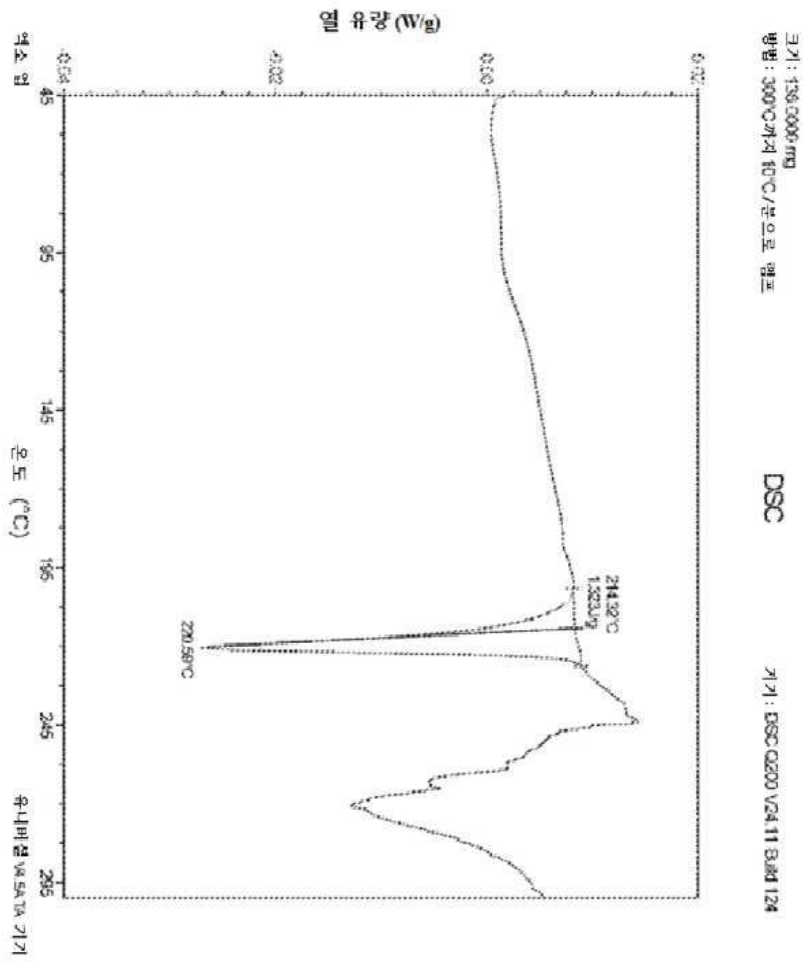
도면37



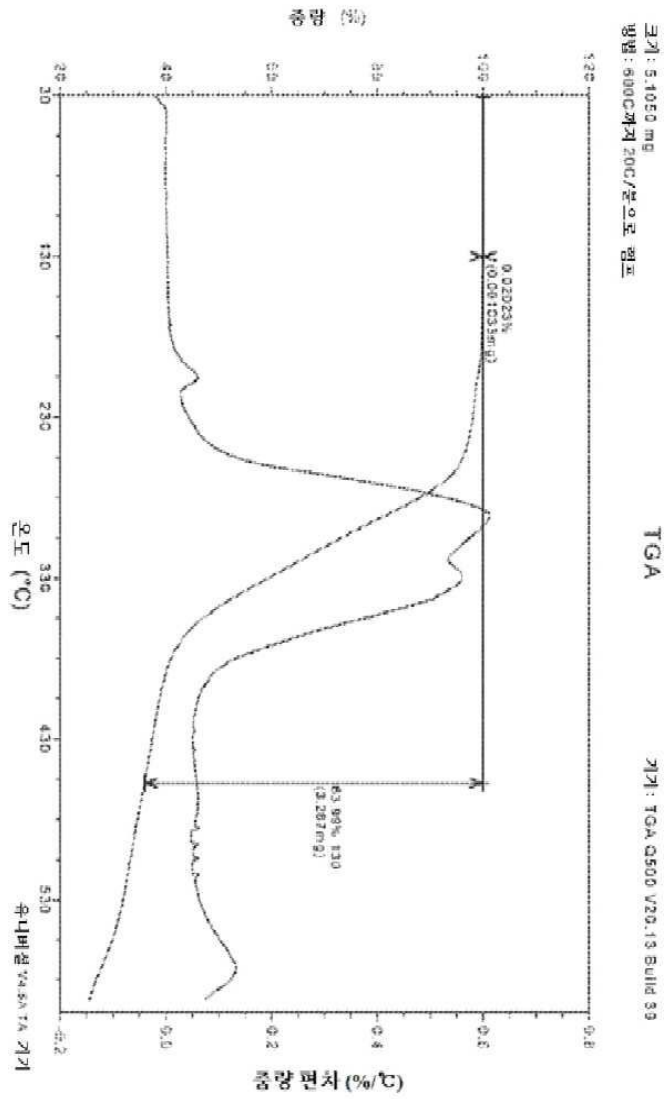
도면38



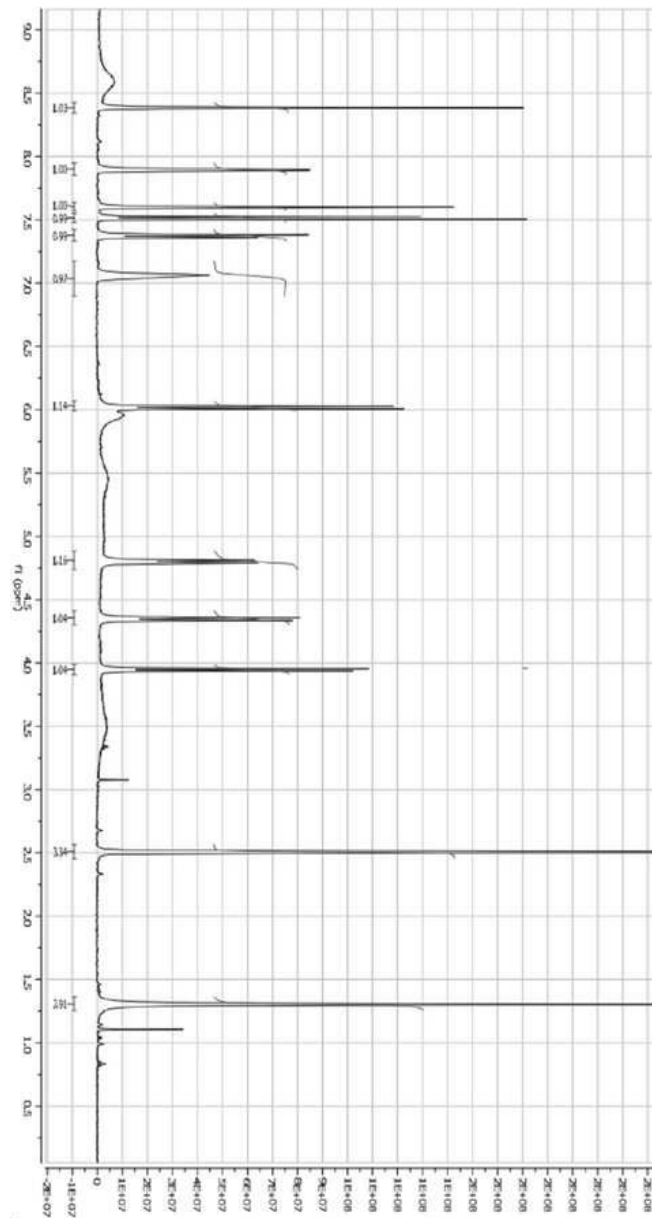
도면39



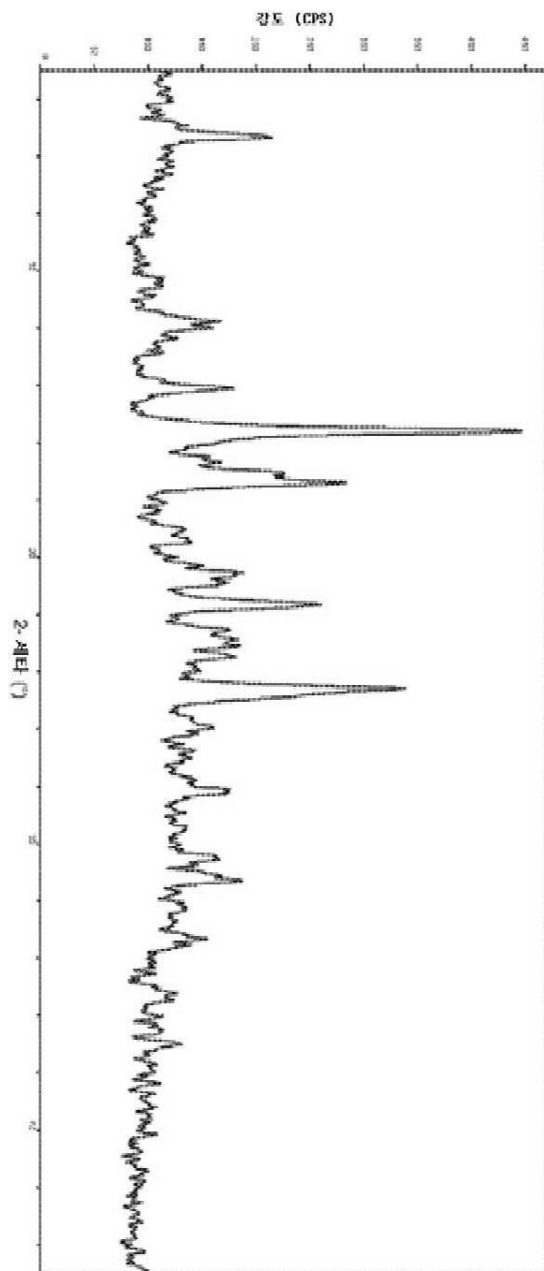
도면40



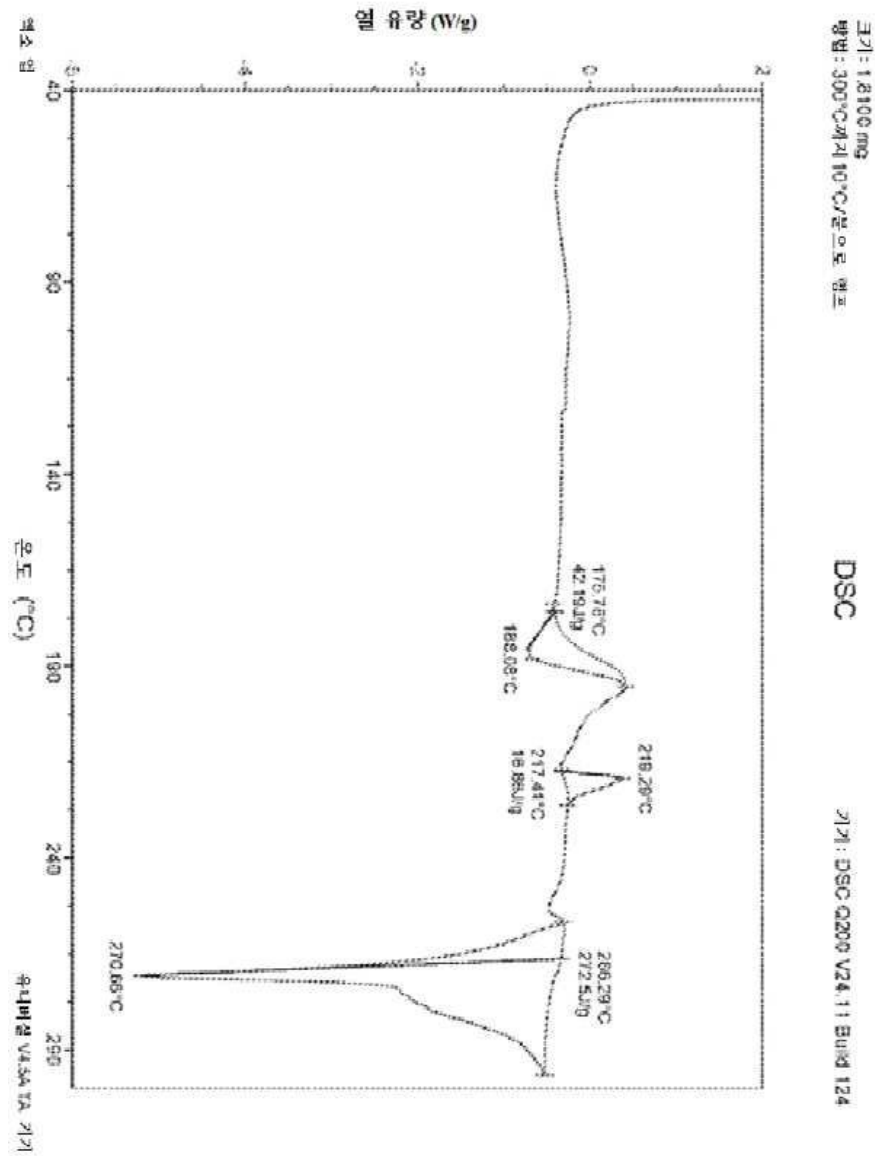
도면41



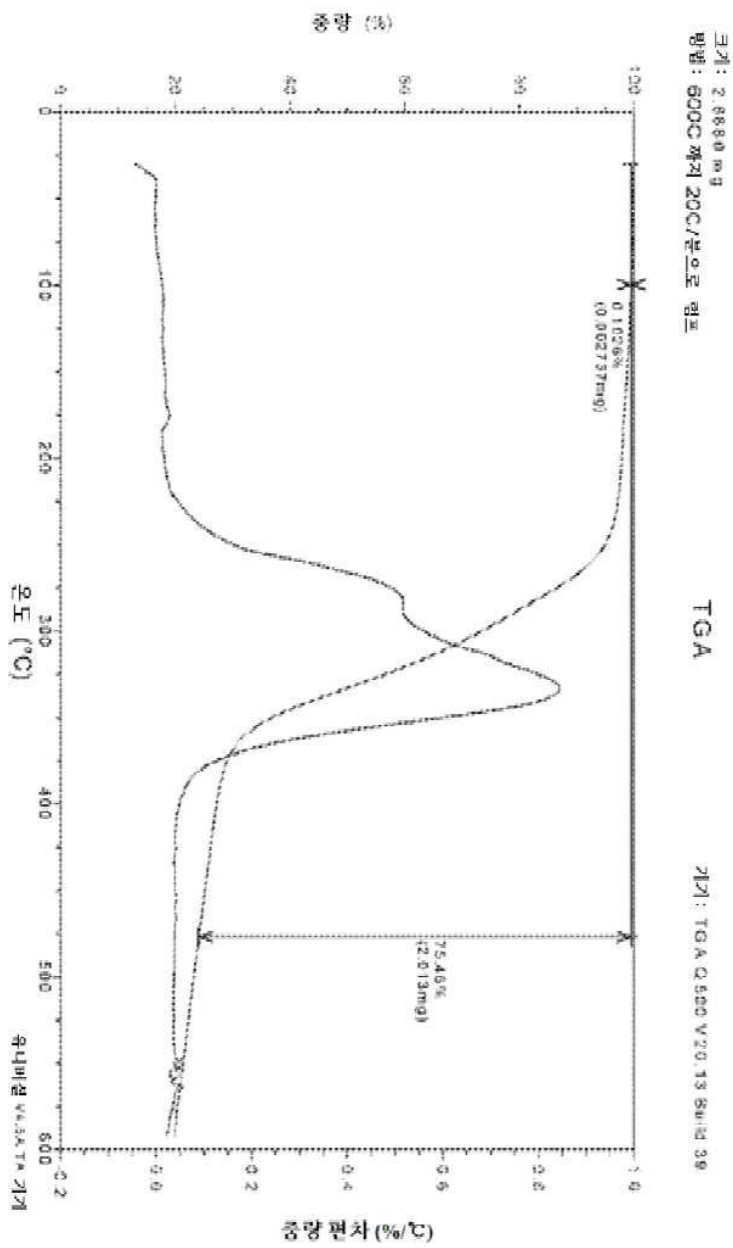
도면42



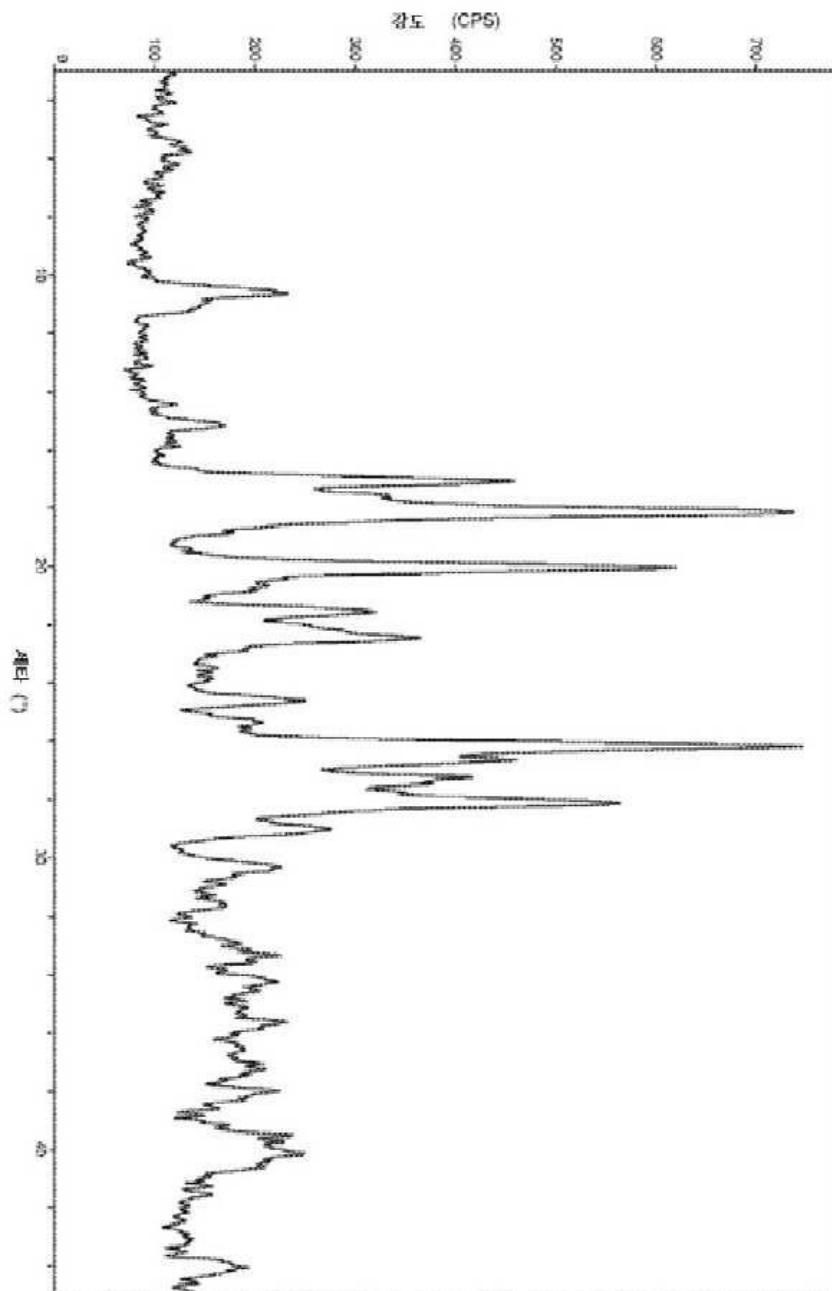
도면43



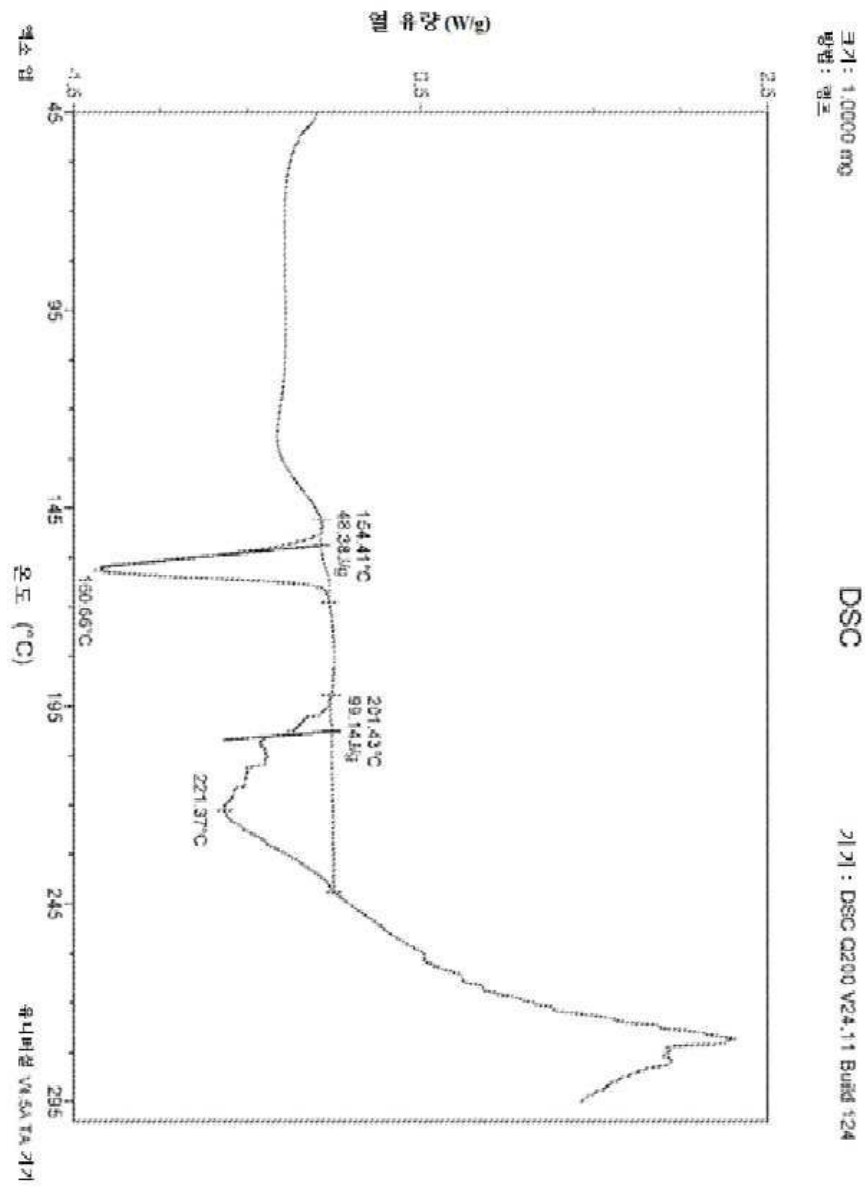
도면44



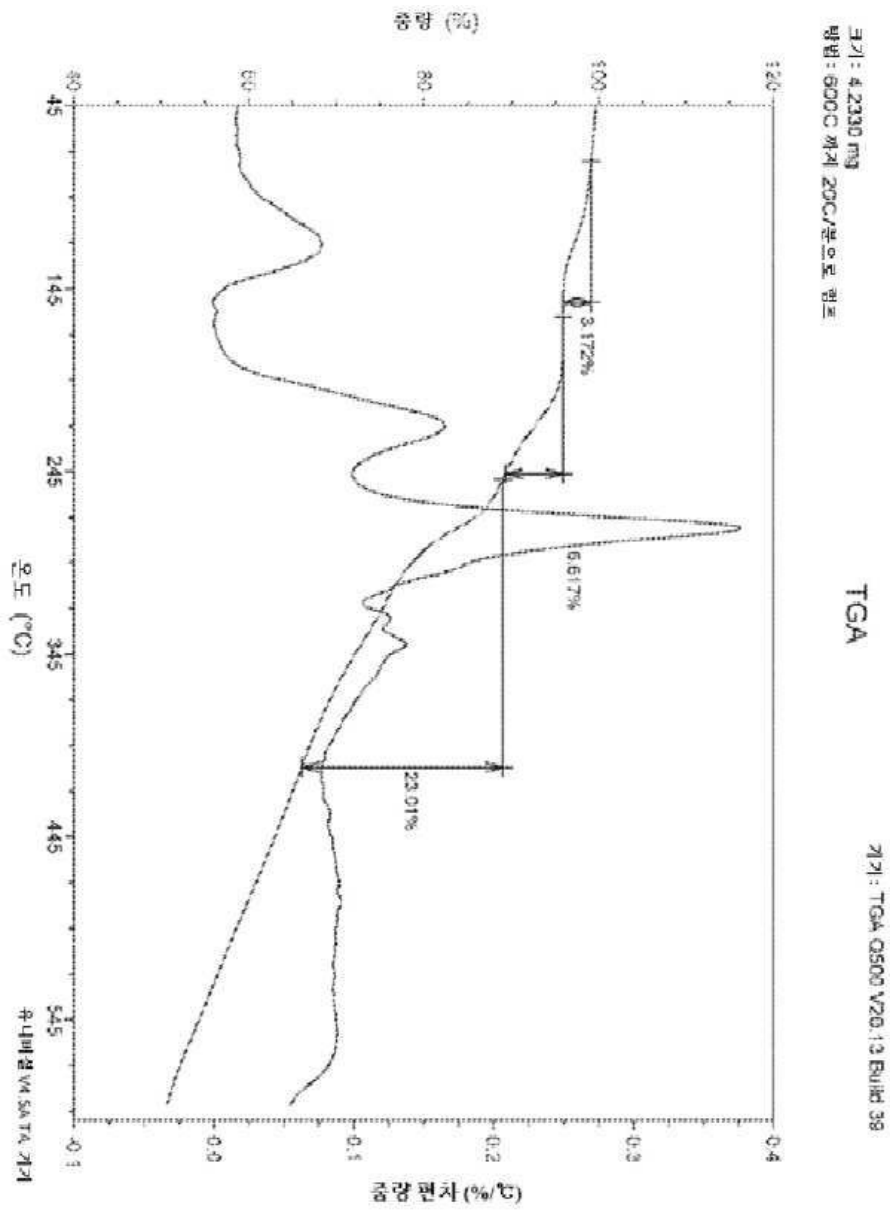
도면45



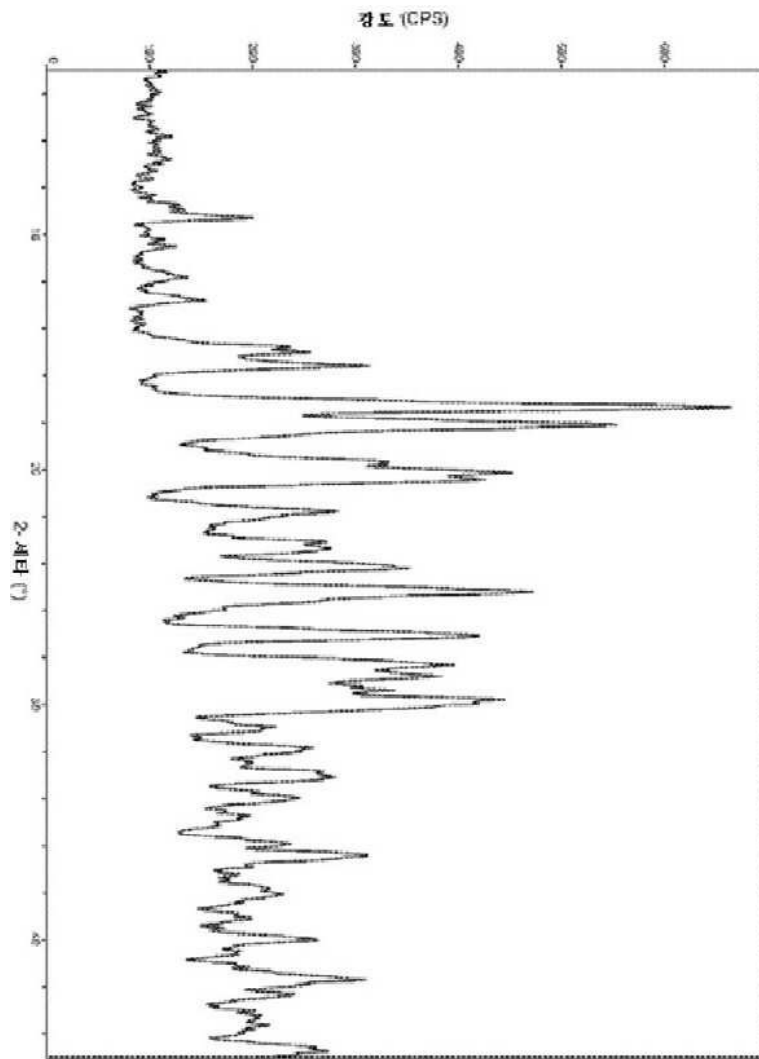
도면46



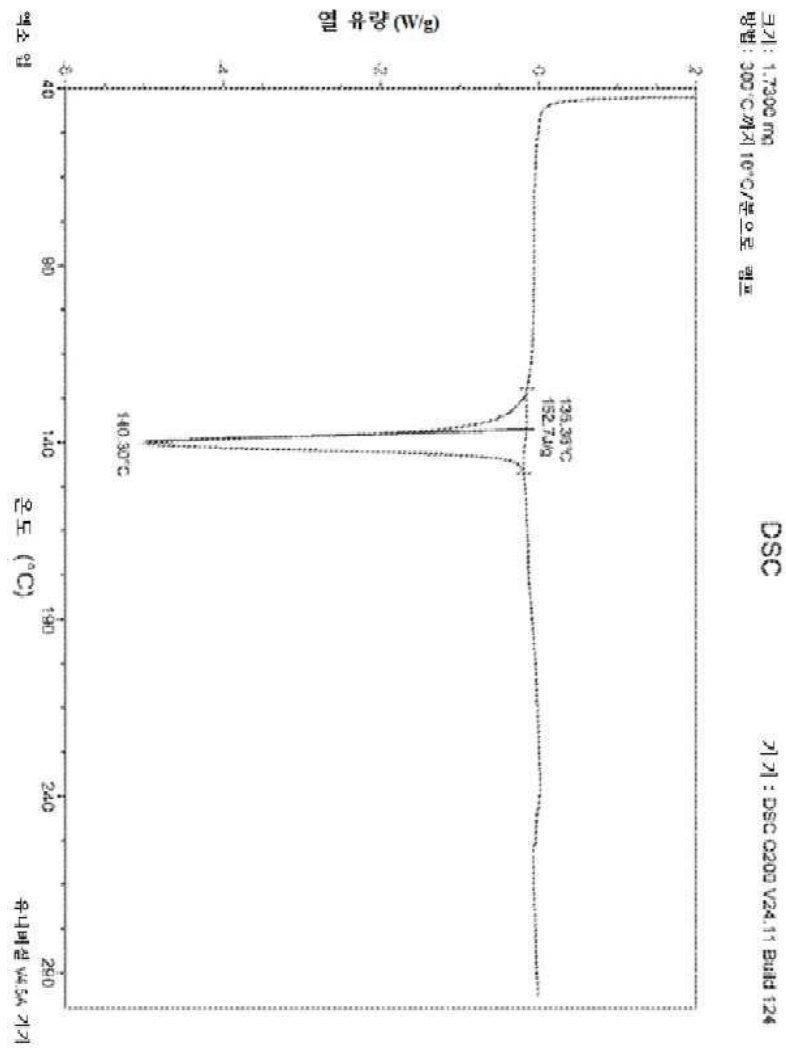
도면47



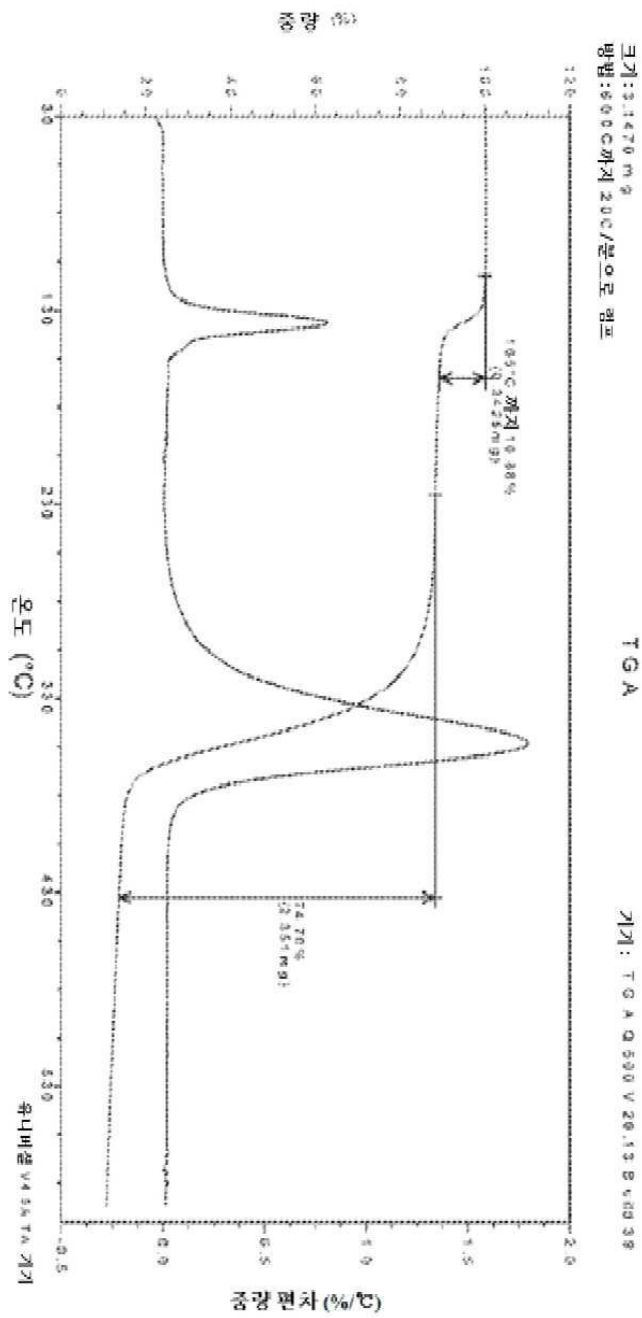
도면48



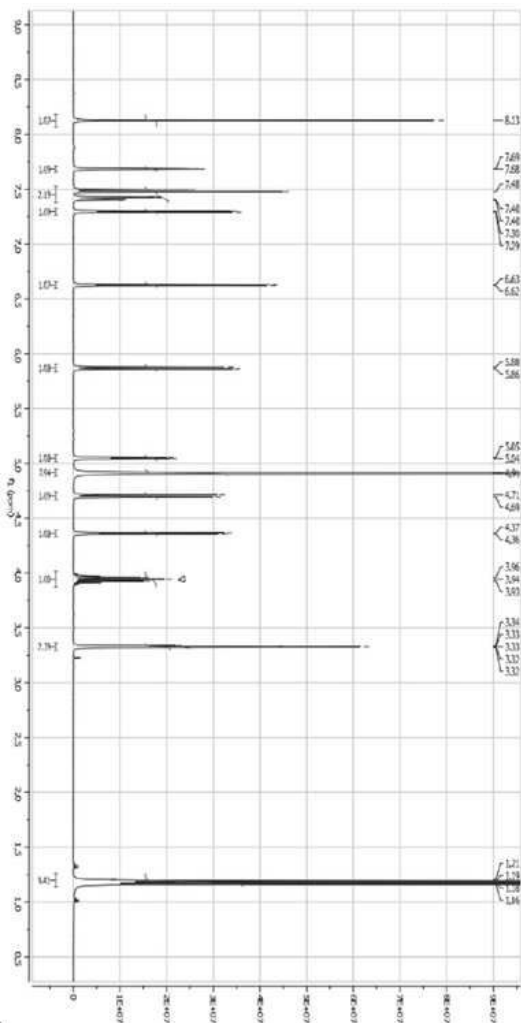
도면49



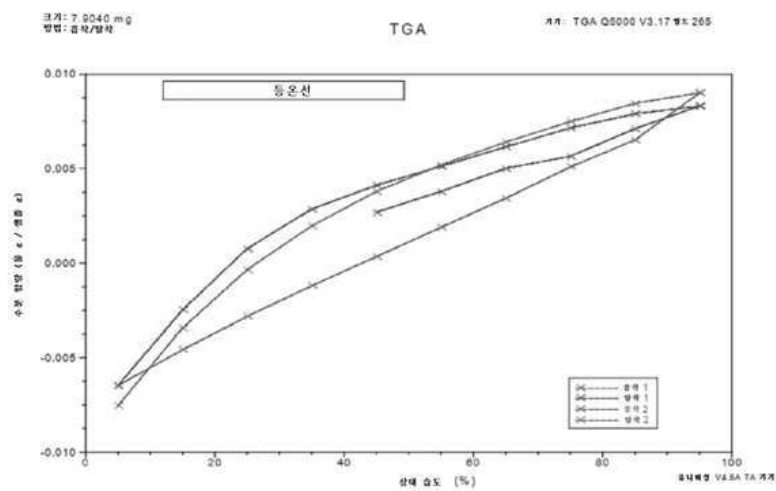
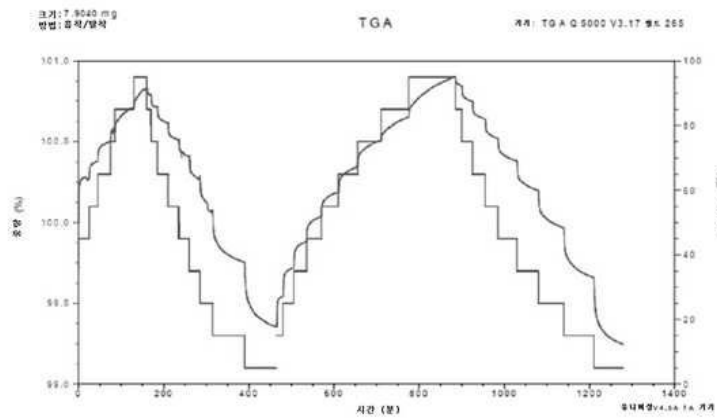
도면50



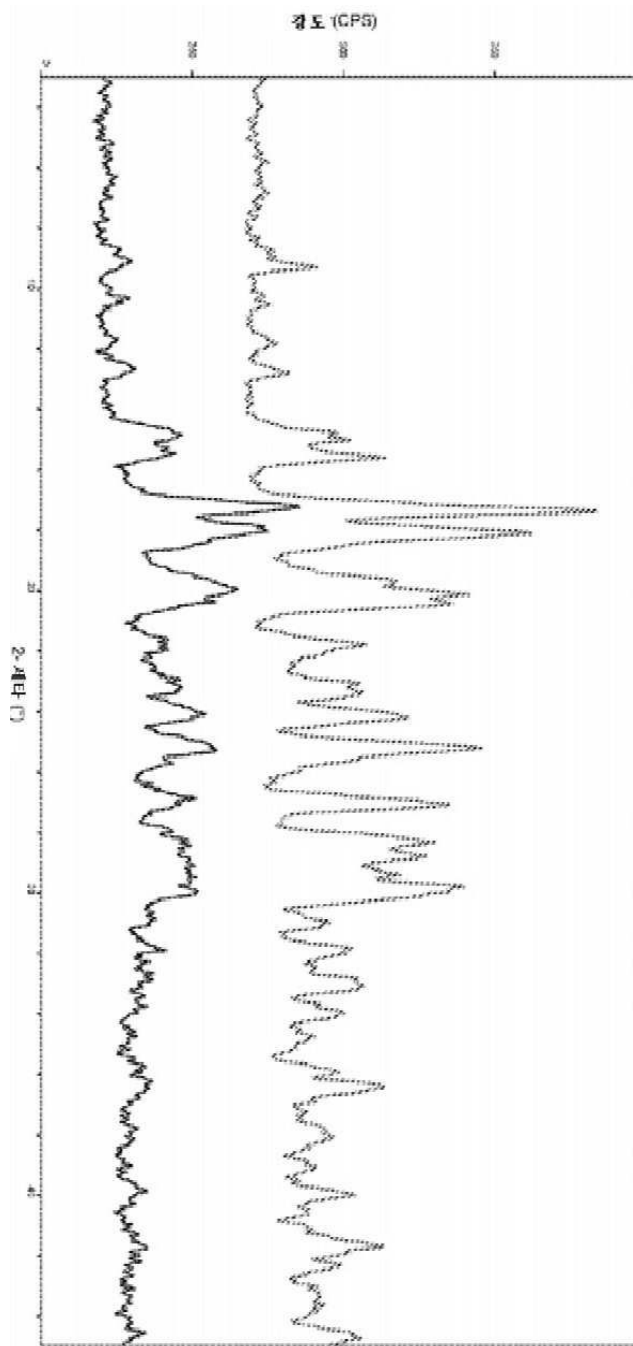
도면51



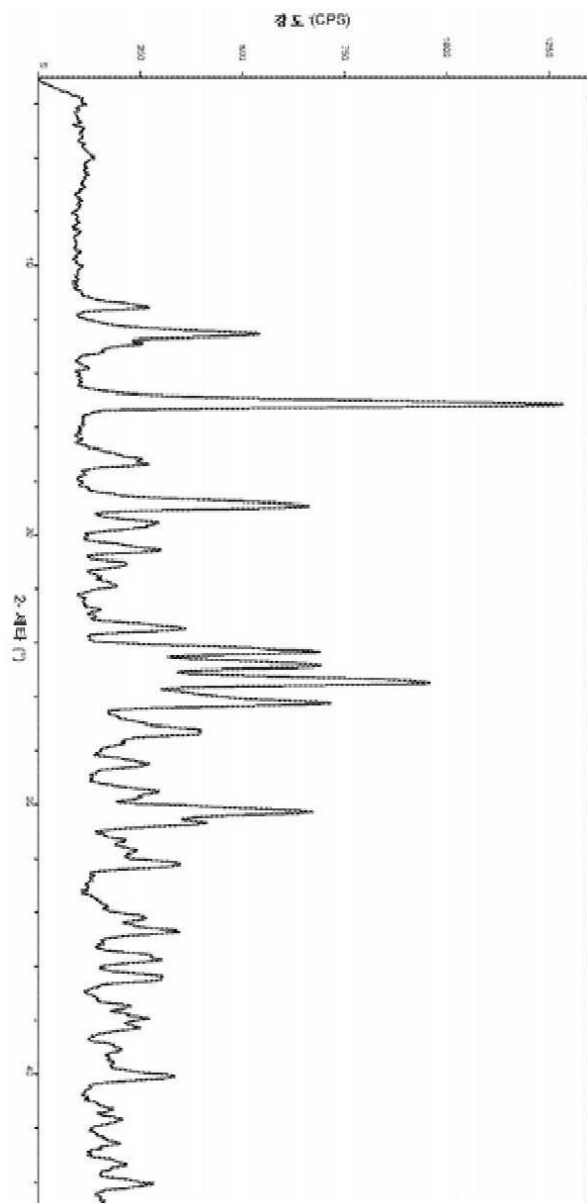
도면52



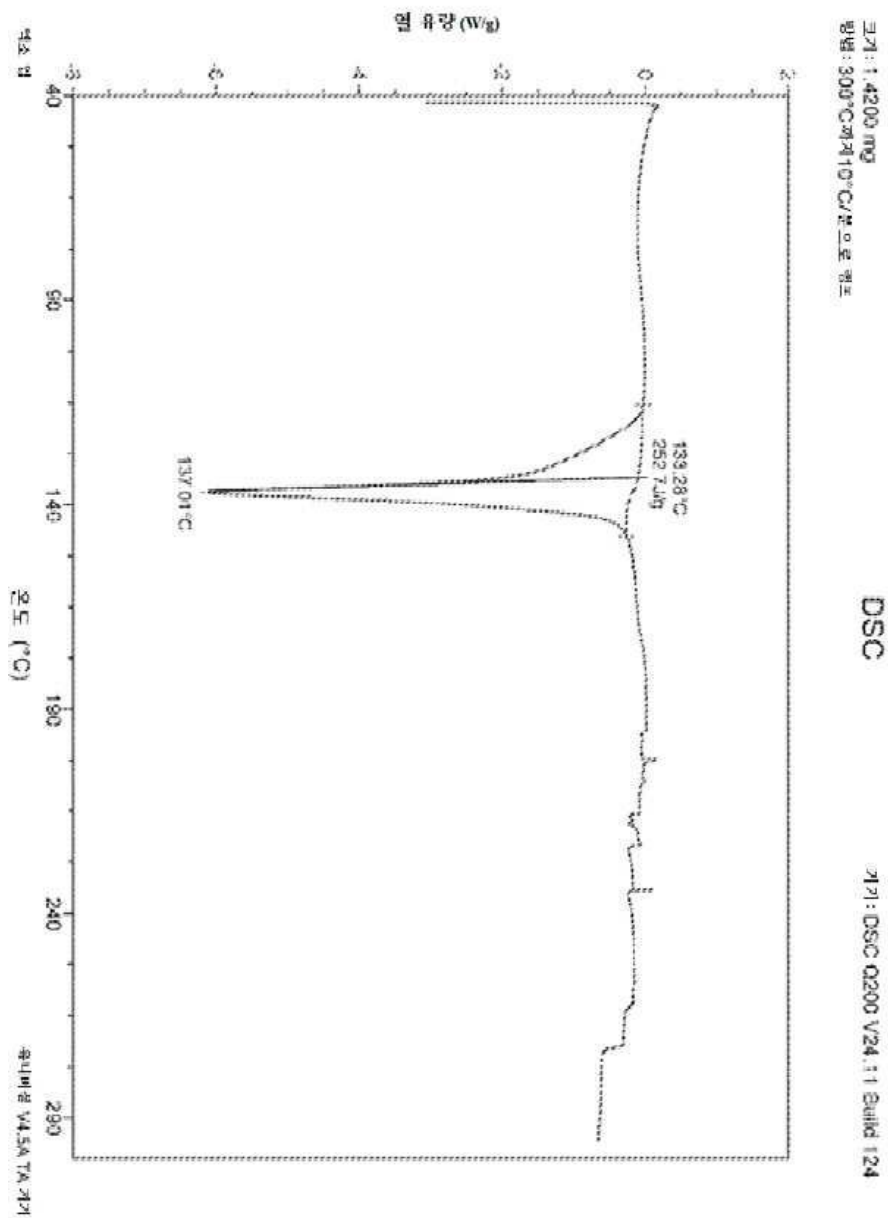
도면53



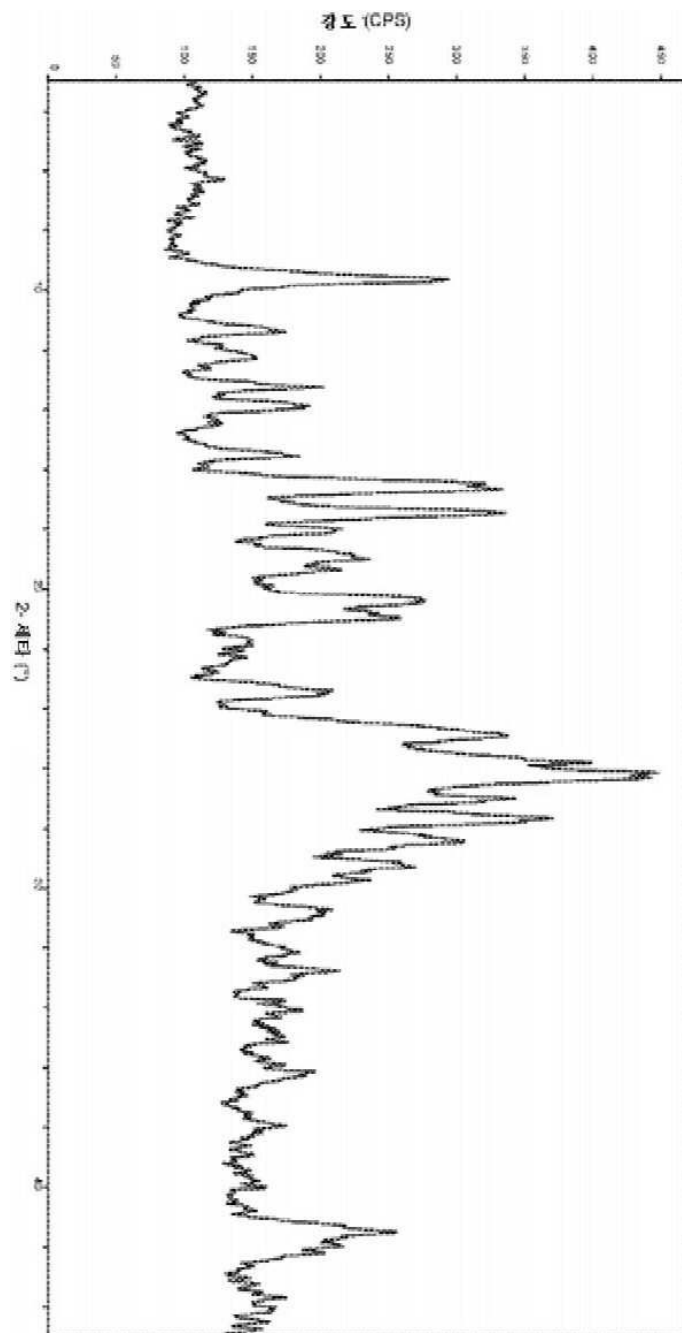
도면54



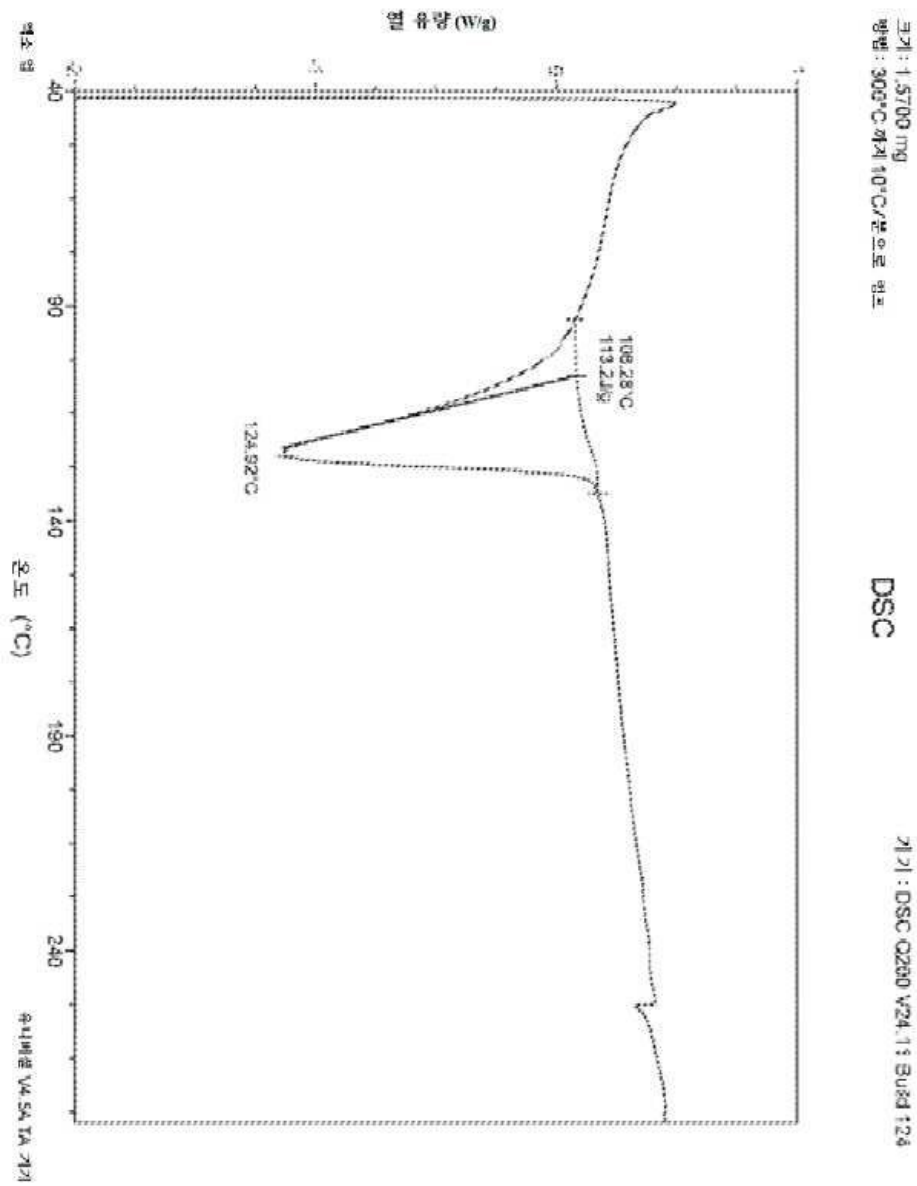
도면55



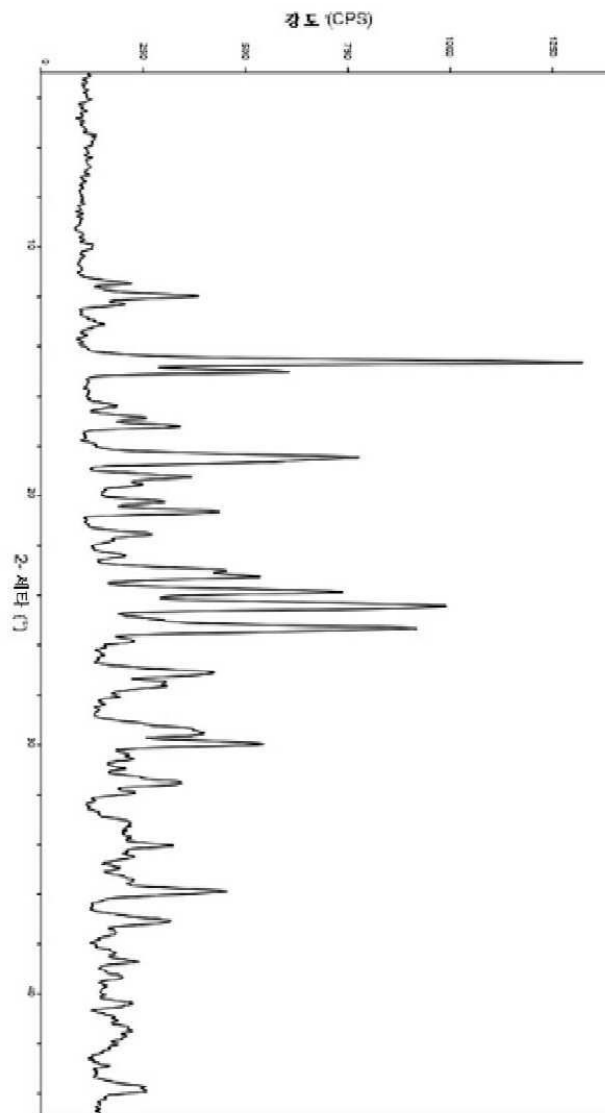
도면56



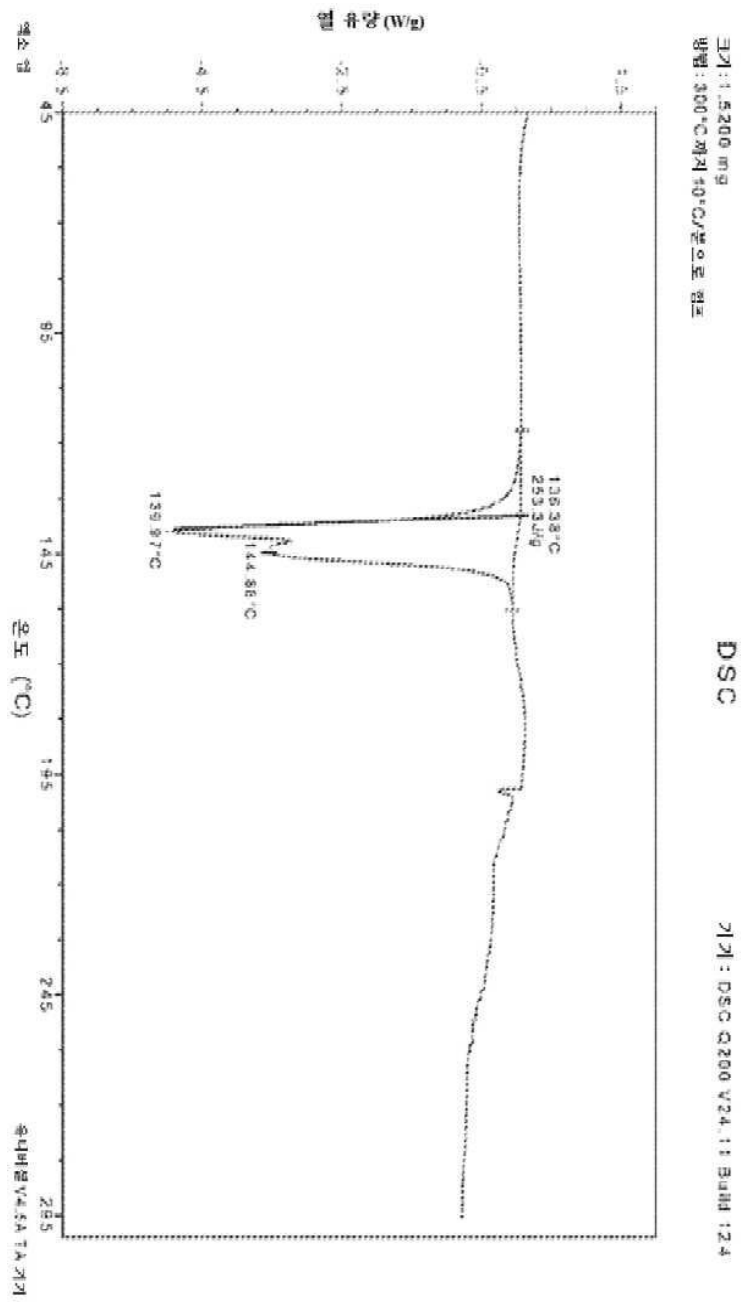
도면57



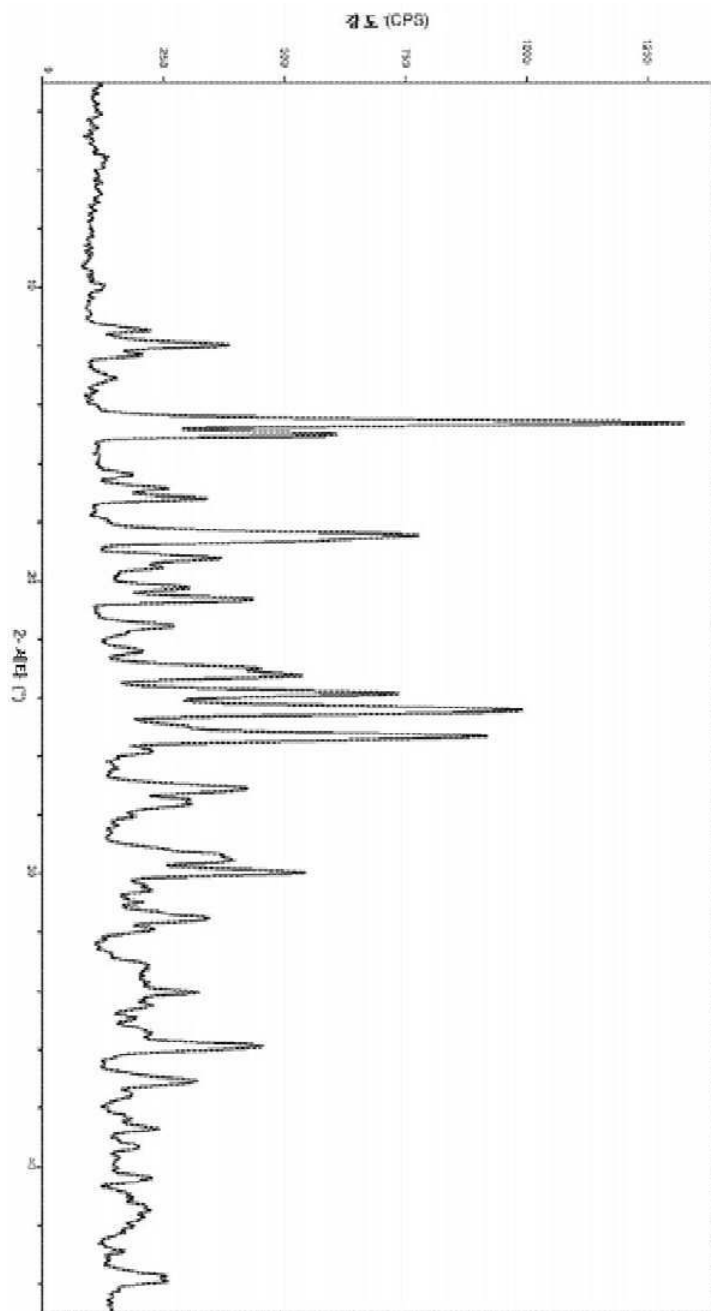
도면58



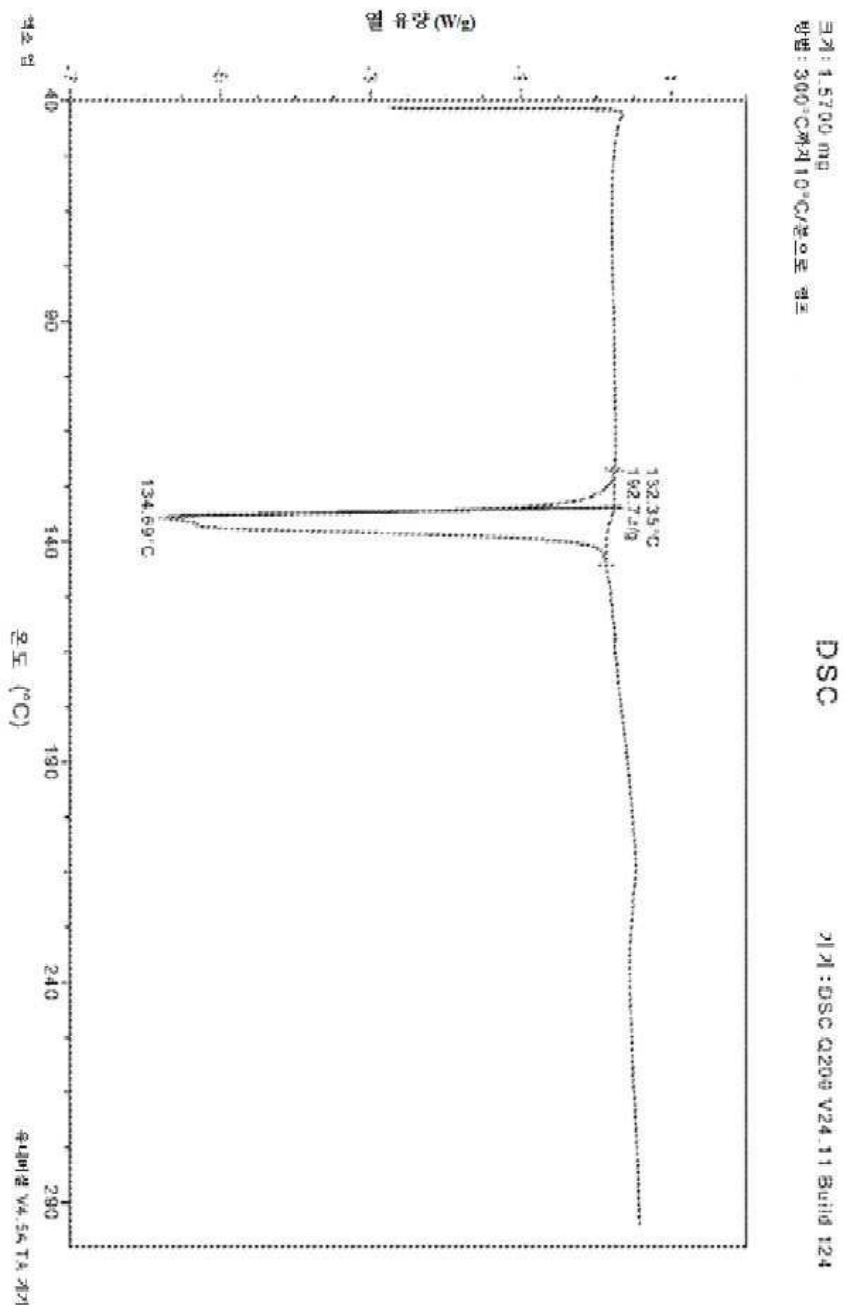
도면59



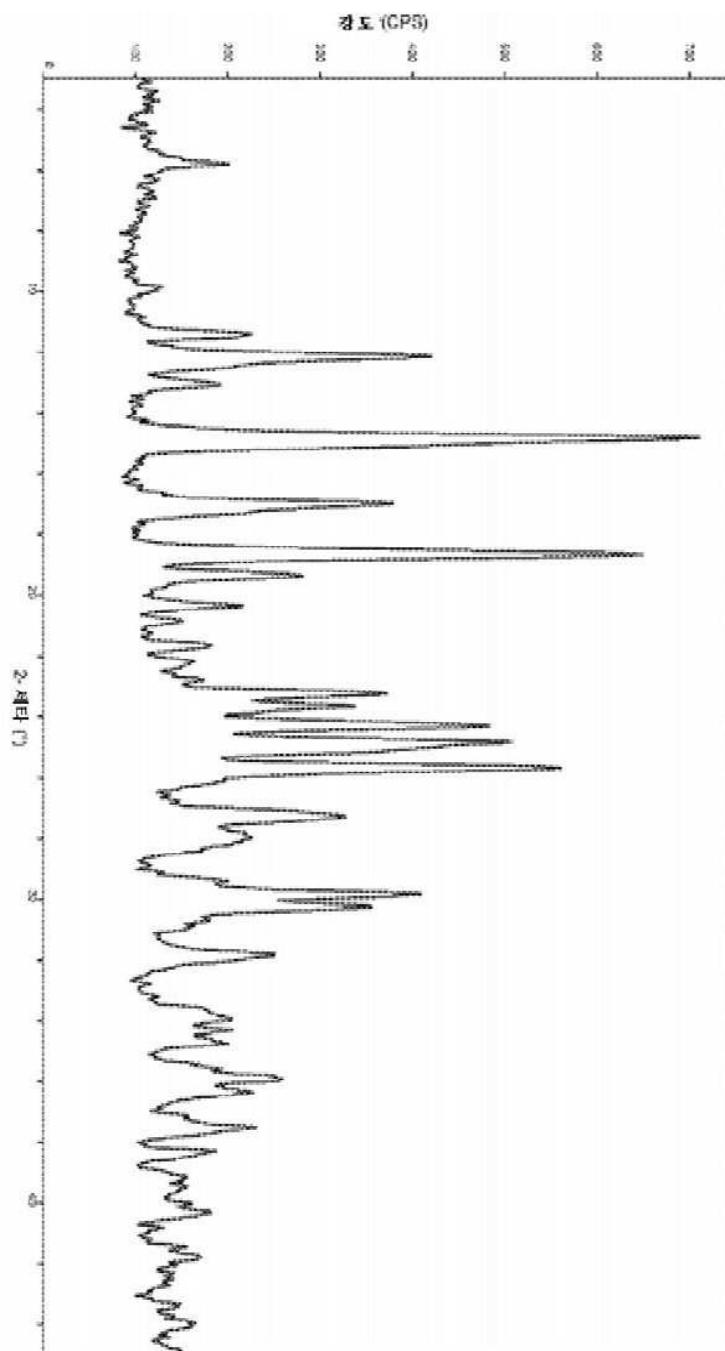
도면60



도면61



도면62



도면63

