



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0026458
(43) 공개일자 2023년02월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2022.08)
A61K 31/519 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7002092
(22) 출원일자(국제) 2021년06월17일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년01월18일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2021/100673
(87) 국제공개번호 WO 2021/254449
국제공개일자 2021년12월23일
(30) 우선권주장
PCT/CN2020/096778 2020년06월18일 중국(CN)

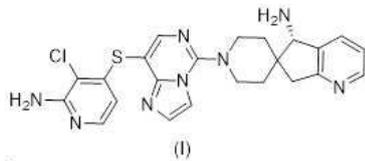
(71) 출원인
이턴 바이오파마 (상하이) 코., 엘티디.
중국 201210 상하이 상하이 파일럿 프리 트레이드
존 광춘 로드 넘버400 에프3-비1
(72) 발명자
정, 치옌강
중국 201203 상하이 푸둥 뉴 디스트릭트 주충즈
로드 1505 넘버 80 빌딩 13 2층
주거, 하오
중국 201203 상하이 푸둥 뉴 디스트릭트 주충즈
로드 1505 넘버 80 빌딩 13 2층
자오, 예
중국 201203 상하이 푸둥 뉴 디스트릭트 주충즈
로드 1505 넘버 80 빌딩 13 2층
(74) 대리인
양영준, 이상영

전체 청구항 수 : 총 77 항

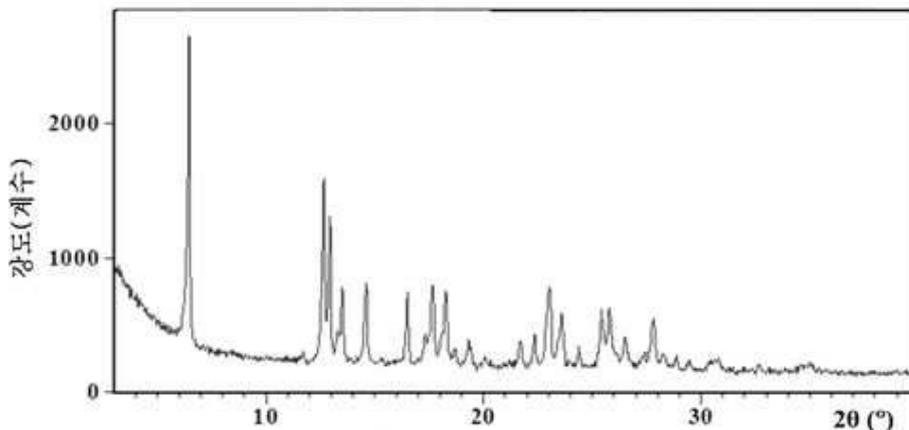
(54) 발명의 명칭 SHP2 억제제의 결정형 및 이의 조성물, 제조 방법과 용도

(57) 요약

본 출원은 식 (I)로 표시되는 화합물 1 ((S)-1'-(8-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-5,7-디히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-5-아민((S)-1'-(8-((2-amino-3-chloropyridin-4-yl)thio)imidazo[1,2-c]pyrimidin-5-yl)-5,7-dihydrospiro[cyclopenta[b]pyridine-6,4'-piperidin]-5-amine))과, 이의 수화물 또는 용매화물의 신규한 결정형 및 상기 신규한 결정형을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 또한 상기 신규한 결정형의 제조 방법 및 이의 용도를 더 개시한다:



대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

C07B 2200/13 (2013.01)

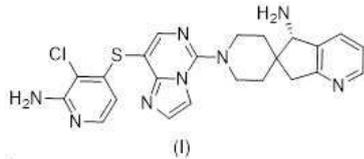
명세서

청구범위

청구항 1

식 (I)로 표시되는 화합물 1의 결정형 A에 있어서,

상기 결정형 A의 X선 분말 회절 패턴은 약 6.46°, 약 12.64° 및 약 12.93° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 하는 결정형 A:



청구항 2

제1항에 있어서,

상기 결정형 A의 X선 분말 회절 패턴은 약 6.46°, 약 12.64° 및 약 12.93° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 모든 피크를 갖는 것을 특징으로 하는 결정형 A.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 결정형 A의 X선 분말 회절 패턴은 약 13.50°, 약 14.60°, 약 16.49°, 약 17.66°, 약 18.27° 및 약 23.04° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 한 개 이상의 피크를 더 갖는 것을 특징으로 하는 결정형 A.

청구항 4

제3항에 있어서,

상기 결정형 A의 X선 분말 회절 패턴은 약 13.50°, 약 14.60°, 약 16.49°, 약 17.66°, 약 18.27° 및 약 23.04° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 두 개 이상의 피크를 더 갖는 것을 특징으로 하는 결정형 A.

청구항 5

제3항에 있어서,

상기 결정형 A의 X선 분말 회절 패턴은 약 13.50°, 약 14.60°, 약 16.49°, 약 17.66°, 약 18.27° 및 약 23.04° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 세 개 이상의 피크를 더 갖는 것을 특징으로 하는 결정형 A.

청구항 6

제3항에 있어서,

상기 결정형 A의 X선 분말 회절 패턴은 약 13.50°, 약 14.60°, 약 16.49°, 약 17.66°, 약 18.27° 및 약 23.04° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 모든 피크를 더 갖는 것을 특징으로 하는 결정형 A.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 결정형 A의 X선 분말 회절 패턴은 약 23.61°, 약 25.42°, 약 25.79° 및 약 27.83° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 한 개 이상의 피크를 더 갖는 것을 특징으로 하는 결정형 A.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 결정형 A의 X선 분말 회절 패턴은 약 23.61°, 약 25.42°, 약 25.79° 및 약 27.83° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 두 개 이상의 피크를 더 갖는 것을 특징으로 하는 결정형 A.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 결정형 A의 X선 분말 회절 패턴은 약 23.61°, 약 25.42°, 약 25.79° 및 약 27.83° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 세 개 이상의 피크를 더 갖는 것을 특징으로 하는 결정형 A.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 결정형 A의 X선 분말 회절 패턴은 약 23.61°, 약 25.42°, 약 25.79° 및 약 27.83° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 모든 피크를 더 갖는 것을 특징으로 하는 결정형 A.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 결정형 A의 X선 분말 회절 패턴은 하기와 같이 이루어진 군으로부터 선택된 모든 피크를 갖는 것을 특징으로 하는 결정형 A:

°2θ	°2θ	°2θ	°2θ
6.46	17.30	23.04	28.23
11.70	17.66	23.61	28.90
12.64	18.27	24.36	29.45
12.93	18.69	25.42	30.75
13.27	19.30	25.79	32.67
13.50	20.06	26.52	34.98
14.60	21.71	27.41	
16.49	22.34	27.83	

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 결정형 A의 X선 분말 회절 패턴이 도 1에 도시된 바와 같은 것을 특징으로 하는 결정형 A.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 결정형 A의 시차 주사 열량(DSC) 패턴은 약 262.0°C 지점에서의 흡열 피크를 포함하는 것을 특징으로 하는 결정형 A.

청구항 14

제13항에 있어서,

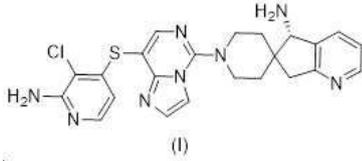
상기 결정형 A의 시차 주사 열량(DSC) 패턴이 도 2에 도시된 바와 같은 것을 특징으로 하는 결정형 A.

청구항 15

식 (I)로 표시되는 화합물 1의 수화물의 결정형 B에 있어서,

상기 결정형 B의 X선 분말 회절 패턴은 약 7.36°, 약 10.82° 및 약 11.10° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택

된 한 개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 하는 결정형 B:



청구항 16

제15항에 있어서,

상기 결정형 B의 X선 분말 회절 패턴은 약 7.36°, 약 10.82° 및 약 11.10° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 모든 피크를 갖는 것을 특징으로 하는 결정형 B.

청구항 17

제15항에 있어서,

상기 결정형 B의 X선 분말 회절 패턴은 약 14.70°, 약 15.99°, 약 20.96° 및 약 23.78° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 한 개 이상의 피크를 더 갖는 것을 특징으로 하는 결정형 B.

청구항 18

제15항에 있어서,

상기 결정형 B의 X선 분말 회절 패턴은 약 14.70°, 약 15.99°, 약 20.96° 및 약 23.78° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 두 개 이상의 피크를 더 갖는 것을 특징으로 하는 결정형 B.

청구항 19

제15항에 있어서,

상기 결정형 B의 X선 분말 회절 패턴은 약 14.70°, 약 15.99°, 약 20.96° 및 약 23.78° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 세 개 이상의 피크를 더 갖는 것을 특징으로 하는 결정형 B.

청구항 20

제15항에 있어서,

상기 결정형 B의 X선 분말 회절 패턴은 약 14.70°, 약 15.99°, 약 20.96° 및 약 23.78° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 모든 피크를 더 갖는 것을 특징으로 하는 결정형 B.

청구항 21

제15항에 있어서,

상기 결정형 B의 X선 분말 회절 패턴은 하기와 같이 이루어진 군으로부터 선택된 모든 피크를 갖는 것을 특징으로 하는 결정형 B:

°2θ	°2θ	°2θ	°2θ
7.36	15.25	19.80	25.15
10.82	15.99	20.96	27.20
11.10	17.13	21.73	28.38
11.51	18.42	23.35	29.07
14.70	18.81	23.78	

청구항 22

제15항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 결정형 B의 X선 분말 회절 패턴이 도 3에 도시된 바와 같은 것을 특징으로 하는 결정형 B.

청구항 23

제15항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 결정형 B의 시차 주사 열량(DSC) 패턴은 약 113.5°C 및 약 266.8°C 지점에서의 흡열 피크를 포함하는 것을 특징으로 하는 결정형 B.

청구항 24

제23항에 있어서,

상기 결정형 B의 시차 주사 열량(DSC) 패턴이 도 4에 도시된 바와 같은 것을 특징으로 하는 결정형 B.

청구항 25

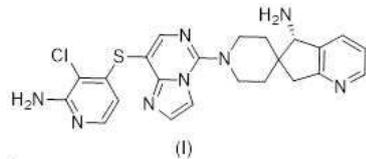
제15항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 결정형 B 중 물 분자와 상기 화합물 1의 몰비가 약 3.9:1인 것을 특징으로 하는 결정형 B.

청구항 26

식 (I)로 표시되는 화합물 1의 수화물의 결정형 C에 있어서,

상기 결정형 C의 X선 분말 회절 패턴은 약 7.33°, 약 11.08° 및 약 14.70° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 한 개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 하는 결정형 C:



청구항 27

제26항에 있어서,

상기 결정형 C의 X선 분말 회절 패턴은 약 7.33°, 약 11.08° 및 약 14.70° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 모든 피크를 갖는 것을 특징으로 하는 결정형 C.

청구항 28

제26항에 있어서,

상기 결정형 C의 X선 분말 회절 패턴은 약 16.23°, 약 18.85°, 약 21.20°, 약 22.03° 및 약 24.33° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 한 개 이상의 피크를 더 갖는 것을 특징으로 하는 결정형 C.

청구항 29

제26항에 있어서,

상기 결정형 C의 X선 분말 회절 패턴은 약 16.23°, 약 18.85°, 약 21.20°, 약 22.03° 및 약 24.33° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 두 개 이상의 피크를 더 갖는 것을 특징으로 하는 결정형 C.

청구항 30

제26항에 있어서,

상기 결정형 C의 X선 분말 회절 패턴은 약 16.23°, 약 18.85°, 약 21.20°, 약 22.03° 및 약 24.33° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 세 개 이상의 피크를 더 갖는 것을 특징으로 하는 결정형 C.

청구항 31

제26항에 있어서,

상기 결정형 C의 X선 분말 회절 패턴은 약 16.23°, 약 18.85°, 약 21.20°, 약 22.03° 및 약 24.33° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 모든 피크를 더 갖는 것을 특징으로 하는 결정형 C.

청구항 32

제26항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 결정형 C의 X선 분말 회절 패턴은 약 15.20°, 약 20.05°, 약 23.70° 및 약 29.13° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 한 개 이상의 피크를 더 갖는 것을 특징으로 하는 결정형 C.

청구항 33

제26항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 결정형 C의 X선 분말 회절 패턴은 약 15.20°, 약 20.05°, 약 23.70° 및 약 29.13° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 두 개 이상의 피크를 더 갖는 것을 특징으로 하는 결정형 C.

청구항 34

제26항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 결정형 C의 X선 분말 회절 패턴은 약 15.20°, 약 20.05°, 약 23.70° 및 약 29.13° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 세 개 이상의 피크를 더 갖는 것을 특징으로 하는 결정형 C.

청구항 35

제26항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 결정형 C의 X선 분말 회절 패턴은 약 15.20°, 약 20.05°, 약 23.70° 및 약 29.13° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 모든 피크를 더 갖는 것을 특징으로 하는 결정형 C.

청구항 36

제26항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 결정형 C의 X선 분말 회절 패턴은 하기와 같이 이루어진 군으로부터 선택된 모든 피크를 갖는 것을 특징으로 하는 결정형 C:

°2θ	°2θ	°2θ	°2θ
7.33	18.85	25.73	32.51
11.08	20.05	27.07	33.61
14.70	21.20	27.51	35.08
15.20	22.03	28.35	37.61
16.23	23.70	29.13	
17.33	24.33	29.63	
17.60	25.09	30.72	

청구항 37

제26항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 결정형 C의 X선 분말 회절 패턴이 도 5에 도시된 바와 같은 것을 특징으로 하는 결정형 C.

청구항 38

제26항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 결정형 C의 시차 주사 열량(DSC) 패턴은 약 117.2°C 및 약 265.6°C 지점에서의 흡열 피크를 포함하는 것을 특징으로 하는 결정형 C.

청구항 39

제38항에 있어서,

상기 결정형 C의 시차 주사 열량(DSC) 패턴이 도 6에 도시된 바와 같은 것을 특징으로 하는 결정형 C.

청구항 40

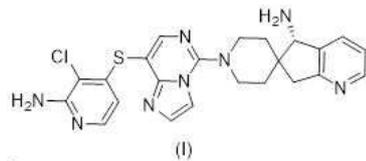
제26항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 결정형 C 중 물 분자와 상기 화합물 1의 몰비가 약 3.7:1인 것을 특징으로 하는 결정형 C.

청구항 41

식 (I)로 표시되는 화합물 1의 디클로로메탄 용매화물의 결정형 D에 있어서,

상기 결정형 D의 X선 분말 회절 패턴은 약 8.24°, 약 13.46° 및 약 15.32° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 한 개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 하는 결정형 D:



청구항 42

제41항에 있어서,

상기 결정형 D의 X선 분말 회절 패턴은 약 8.24°, 약 13.46° 및 약 15.32° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 모든 피크를 갖는 것을 특징으로 하는 결정형 D.

청구항 43

제41항에 있어서,

상기 결정형 D의 X선 분말 회절 패턴은 약 12.89°, 약 15.90° 및 약 16.84° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 한 개 이상의 피크를 더 갖는 것을 특징으로 하는 결정형 D.

청구항 44

제41항에 있어서,

상기 결정형 D의 X선 분말 회절 패턴은 약 12.89°, 약 15.90° 및 약 16.84° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 두 개 이상의 피크를 더 갖는 것을 특징으로 하는 결정형 D.

청구항 45

제41항에 있어서,

상기 결정형 D의 X선 분말 회절 패턴은 약 12.89°, 약 15.90° 및 약 16.84° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 모든 피크를 더 갖는 것을 특징으로 하는 결정형 D.

청구항 46

제41항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 결정형 D의 X선 분말 회절 패턴은 약 18.45°, 약 21.83°, 약 23.08°, 약 23.80° 및 약 25.59° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 한 개 이상의 피크를 더 갖는 것을 특징으로 하는 결정형 D.

청구항 47

제41항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 결정형 D의 X선 분말 회절 패턴은 약 18.45°, 약 21.83°, 약 23.08°, 약 23.80° 및 약 25.59° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 두 개 이상의 피크를 더 갖는 것을 특징으로 하는 결정형 D.

청구항 48

제41항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 결정형 D의 X선 분말 회절 패턴은 약 18.45°, 약 21.83°, 약 23.08°, 약 23.80° 및 약 25.59° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 세 개 이상의 피크를 더 갖는 것을 특징으로 하는 결정형 D.

청구항 49

제41항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 결정형 D의 X선 분말 회절 패턴은 약 18.45°, 약 21.83°, 약 23.08°, 약 23.80° 및 약 25.59° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 모든 피크를 더 갖는 것을 특징으로 하는 결정형 D.

청구항 50

제41항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 결정형 D의 X선 분말 회절 패턴은 하기와 같이 이루어진 군으로부터 선택된 모든 피크를 갖는 것을 특징으로 하는 결정형 D:

°2θ	°2θ
8.24	18.45
9.13	20.26
12.89	21.83
13.46	23.08
15.32	23.80
15.90	25.59
16.84	

청구항 51

제41항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 결정형 D의 X선 분말 회절 패턴이 도 7에 도시된 바와 같은 것을 특징으로 하는 결정형 D.

청구항 52

제41항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 결정형 D의 시차 주사 열량(DSC) 패턴은 약 124.1°C 지점에서의 흡열 피크를 포함하는 것을 특징으로 하는 결정형 D.

청구항 53

제41항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 결정형 D의 시차 주사 열량(DSC) 패턴이 도 8에 도시된 바와 같은 것을 특징으로 하는 결정형 D.

청구항 54

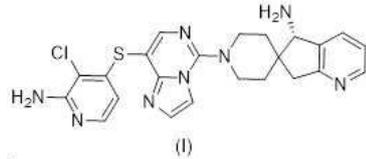
제41항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 결정형 D 중 디클로로메탄 분자와 상기 화합물 1의 몰비가 약 0.8:1인 것을 특징으로 하는 결정형 D.

청구항 55

식 (I)로 표시되는 화합물 1의 이소프로판올 용매화물의 결정형 E에 있어서,

상기 결정형 E의 X선 분말 회절 패턴은 약 9.10°, 약 13.49° 및 약 18.24° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 한 개 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 하는 결정형 E:



청구항 56

제55항에 있어서,

상기 결정형 E의 X선 분말 회절 패턴은 약 9.10°, 약 13.49° 및 약 18.24° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 모든 피크를 갖는 것을 특징으로 하는 결정형 E.

청구항 57

제55항에 있어서,

상기 결정형 E의 X선 분말 회절 패턴은 약 13.03°, 약 20.13°, 약 22.63°, 약 23.35°, 약 25.06°, 약 27.51° 및 약 29.46° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 피크를 더 갖는 것을 특징으로 하는 결정형 E.

청구항 58

제55항에 있어서,

상기 결정형 E의 X선 분말 회절 패턴은 약 13.03°, 약 20.13°, 약 22.63°, 약 23.35°, 약 25.06°, 약 27.51° 및 약 29.46° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 둘 이상의 피크를 더 갖는 것을 특징으로 하는 결정형 E.

청구항 59

제55항에 있어서,

상기 결정형 E의 X선 분말 회절 패턴은 약 13.03°, 약 20.13°, 약 22.63°, 약 23.35°, 약 25.06°, 약 27.51° 및 약 29.46° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 셋 이상의 피크를 더 갖는 것을 특징으로 하는 결정형 E.

청구항 60

제55항에 있어서,

상기 결정형 E의 X선 분말 회절 패턴은 약 13.03°, 약 20.13°, 약 22.63°, 약 23.35°, 25.06°, 약 27.51° 및 약 29.46° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 모든 피크를 더 갖는 것을 특징으로 하는 결정형 E.

청구항 61

제55항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 결정형 E의 X선 분말 회절 패턴은 하기와 같이 이루어진 군으로부터 선택된 모든 피크를 갖는 것을 특징으로 하는 결정형 E:

$^{\circ}2\theta$	$^{\circ}2\theta$	$^{\circ}2\theta$	$^{\circ}2\theta$
5.85	15.30	22.63	30.90
8.00	16.35	23.35	34.20
9.10	17.56	24.12	35.51
11.69	18.24	25.06	36.24
13.03	20.13	25.52	36.93
13.49	20.60	27.51	
14.75	21.05	29.46	

청구항 62

제55항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 결정형 E의 X선 분말 회절 패턴이 도 9에 도시된 바와 같은 것을 특징으로 하는 결정형 E.

청구항 63

제55항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 결정형 E의 시차 주사 열량(DSC) 패턴은 약 123.6°C 및 약 269.0°C 지점에서의 흡열 피크를 포함하는 것을 특징으로 하는 결정형 E.

청구항 64

제55항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 결정형 E의 시차 주사 열량(DSC) 패턴이 도 10에 도시된 바와 같은 것을 특징으로 하는 결정형 E.

청구항 65

제55항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 결정형 E 중 이소프로판올 분자와 상기 화합물 1의 몰비는 약 1:1인 것을 특징으로 하는 결정형 E.

청구항 66

제1항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 결정형은 기본적으로 순수한 결정형이고, 여기에서 상기 기본적으로 순수하다는 것은 90wt%보다 큰 순도를 가짐을 의미하는 것을 특징으로 하는 결정형.

청구항 67

약학 조성물에 있어서,

식 (I)로 표시되는 화합물 1 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하고, 상기 화합물 1은 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 결정형 A, 제15항 내지 제25항 중 어느 한 항에 따른 결정형 B, 제26항 내지 제40항 중 어느 한 항에 따른 결정형 C, 제41항 내지 제54항 중 어느 한 항에 따른 결정형 D 및 제55항 내지 제65항 중 어느 한 항에 따른 결정형 E로 이루어진 군으로부터 선택된 결정형을 갖는 약학 조성물.

청구항 68

제67항에 있어서,

적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 99%, 적어도 약 99.5%, 적어도 약 99.9% 또는 적어도 약 99.99%의 화합물 1은 결정형 A를 갖는 약학 조성물.

청구항 69

제67항에 있어서,

적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 99%, 적어도 약 99.5%, 적어도 약 99.9% 또는 적어도 약 99.99%의 화합물 1은 결정형 B를 갖는 약학 조성물.

청구항 70

제67항에 있어서,

적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 99%, 적어도 약 99.5%, 적어도 약 99.9% 또는 적어도 약 99.99%의 화합물 1은 결정형 C를 갖는 약학 조성물.

청구항 71

제67항에 있어서,

적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 99%, 적어도 약 99.5%, 적어도 약 99.9% 또는 적어도 약 99.99%의 화합물 1은 결정형 D를 갖는 약학 조성물.

청구항 72

제67항에 있어서,

적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 99%, 적어도 약 99.5%, 적어도 약 99.9% 또는 적어도 약 99.99%의 화합물 1은 결정형 E를 갖는 약학 조성물.

청구항 73

제67항에 있어서,

다른 치료제를 더 포함하는 약학 조성물.

청구항 74

제1항 내지 제66항 중 어느 한 항에 따른 결정형 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 혼합하는 단계를 포함하는 약학 조성물의 제조 방법.

청구항 75

이하에서 제1항 내지 제66항 중 어느 한 항에 따른 결정형 또는 제67항 내지 제73항 중 어느 한 항에 따른 약학 조성물의 용도:

- (a) SHP2 활성/수준 이상과 관련된 질병 또는 병증을 예방 또는 치료하는 약물 제조;
- (b) SHP2 매개의 질병 또는 병증을 예방 또는 치료하는 약물 제조;
- (c) SHP2 활성/수준을 억제하는 억제제 약물 제조;
- (d) SHP2 활성/수준에 대한 생체의 비치료적 억제;
- (e) 종양 세포 증식의 생체의 비치료적 억제; 또는
- (f) SHP2 활성/수준 이상과 관련된 질병 또는 병증의 치료.

청구항 76

제75항에 있어서,

상기 SHP2 활성/수준 이상과 관련된 질병 또는 병증 또는 SHP2 매개의 질환 또는 병증은 암이고, 상기 암은 누란 증후군, 레오파드 증후군, 소아 골수단구성 백혈병, 신경모세포종, 흑색종, 급성 골수성 백혈병, 유방암, 식

도암, 폐암, 결장암, 두부암, 두경부의 편평세포암, 위암, 역형성 큰세포 림프종, 교모세포종, 간세포 암(HCC), 급성 림프구성 백혈병, 부신피질암, 항문암, 맹장암, 성상세포종, 무정형 유기형/간상 종양, 기저 세포암, 담관암, 방광암, 골암(골육종 및 악성 섬유성 조직구종), 뇌간 신경교종, 뇌종양, 뇌 및 척수종양, 기관지종양, 버킷(Burkitt) 림프종, 자궁경부암, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 결장직장암, 두개인두종, 배아종양, 자궁내막암, 상피세포종양, 뇌실막종, 유잉육종계 종양, 눈암, 망막모세포종, 담낭암, 위장관 유암종, 위장관 간질 종양, 위장관 기질 종양(GIST), 생식세포 종양, 신경교종, 털세포 백혈병, 두경부암, 호지킨 림프종, 하인두암, 섬세포 종양(내분비 췌장), 카포시 육종, 신장암, 랑게르한스 세포 조직구종, 후두암, 백혈병, 털세포 백혈병, 간암, 비소세포 폐암, 소세포 폐암, 림프종, 수모세포종, 수질상피종, 종피종, 구강암, 다발성 골수종, 비인두암, 신경아세포종, 비호지킨 림프종, 구인두암, 골육종, 뼈의 악성 섬유성 조직구종, 난소암, 난소상피암, 난소생식세포 종양, 난소 저악성 잠재성 종양, 췌장암, 유두종, 부갑상선암, 음경암, 인두암, 중간 분화의 송과체 실질 종양, 송과체모세포종 및 천막상 원시신경외배엽성 종양, 뇌하수체 종양, 형질세포종/다발성 골수종, 흉막폐모세포종, 원발성 중추신경계 림프종, 전립선암, 직장암, 신장세포(신장)암, 망막모세포종, 횡문근육종, 침샘암, 육종, 유잉육종계 종양, 육종, 카포시병, 세자리(Sezary) 증후군, 피부암, 소장암, 연조직 육종, 편평세포암, 천막상 원시신경외배엽성 종양, T세포 림프종, 고환암, 후두암, 흉선종 및 흉선암, 갑상선암, 요도암, 자궁암, 자궁 육종, 질암, 외음부암, 발덴스트롬(Waldenstrom) 마크로글로불린혈증 및 윌름스(Wilms) 종양으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 용도.

청구항 77

SHP2 활성 억제 방법에 있어서,

이를 필요로 하는 개체에 유효량의 제1항 내지 제66항 중 어느 한 항에 따른 결정형을 투여하거나, 이를 필요로 하는 개체에 제67항 내지 제73항 중 어느 한 항에 따른 유효량의 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

발명의 설명

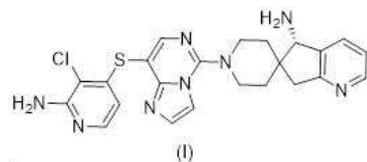
기술 분야

[0001] 본 출원은 (S)-1'-(8-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-5,7-디히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-5-아민((S)-1'-(8-((2-amino-3-chloropyridin-4-yl)thio)imidazo[1,2-c]pyrimidin-5-yl)-5,7-dihydrospiro[cyclopenta[b]pyridine-6,4'-piperidin]-5-amine))과, 이의 수화물 및 용매화물의 신규한 결정형 및 상기 신규한 결정형을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 본 출원은 상기 신규한 결정형의 제조 방법 및 이의 용도를 더 개시한다.

배경 기술

[0002] SHP2(SH2 도메인을 함유한 단백질 티로신 포스파타제(protein tyrosine phosphatase)-2)는 세포 신호 전달 과정에서 매우 중요한 위치를 차지하며 당뇨병, 자가 면역 질환 및 암 등과 같은 주요 질병의 치료를 위한 표적이다.

[0003] 예를 들어 공개번호가 W02020094018인 PCT 특허출원에 설명된 바와 같이, (S)-1'-(8-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-5,7-디히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-5-아민(이하 "화합물 1")은 유효한 SHP2 억제제이다. 이는 SHP2 관련 질병과 병증을 예방 또는 치료하는 데 사용될 수 있다. 상기 PCT 특허 출원은 본원에 전체로서 인용되었다. 화합물 1의 구조는 식 (I)과 같다:



[0004]

[0005] 화합물은 하나 이상의 결정형으로 존재할 수 있다. 약학적 활성 성분으로 사용되는 결정형은 용점, 용해도, 용해율, 흡습성, 밀도, 유동성, 안정성 및 생체 이용률 등과 같은 화학적 및 물리적 성질이 다를 수 있다. 이러한 성질은 의약품의 화합물로 가공 및/또는 제조 능력에 직접적인 영향을 미친다. 또한 상이한 결정화 조건 및 보관 조건은 화합물 결정체 구조의 변화를 유발할 수 있으며 때로는 다른 형태의 결정형을 동반 생성할 수도

있다. 의약품의 품질, 안전성 및 효능을 보장하기 위해서는 안정적이고 재생산 가능하도록 제조되며 유리한 물리화학적 성질을 지닌 결정형을 선택하는 것이 중요하다.

[0006] 따라서 유리한 물리화학적 성질을 갖는 화합물 1에 안정적인 형태가 여전히 요구된다.

발명의 내용

[0007] 일 양상에 있어서, 본 출원은 화합물 1, 이의 수화물 및 용매화물의 다양한 신규한 결정형을 제공한다.

[0008] 일 실시방식에 있어서, 본 출원은 화합물 1의 결정형 A를 제공한다. 상기 결정형 A의 X선 분말 회절 패턴은 약 6.46°, 약 12.64° 및 약 12.93° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0009] 일 실시방식에 있어서, 본 출원은 화합물 1의 수화물의 결정형 B를 제공한다. 상기 결정형 B의 X선 분말 회절 패턴은 약 7.36°, 약 10.82° 및 약 11.10° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0010] 일 실시방식에 있어서, 본 출원은 화합물 1의 수화물의 결정형 C를 제공한다. 상기 결정형 C의 X선 분말 회절 패턴은 약 7.33°, 약 11.08° 및 약 14.70° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0011] 일 실시방식에 있어서, 본 출원은 화합물 1의 디클로로메탄 용매화물의 결정형 D를 제공한다. 상기 결정형 D의 X선 분말 회절 패턴은 약 8.24°, 약 13.46° 및 약 15.32° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0012] 일 실시방식에 있어서, 본 출원은 화합물 1의 이소프로판올 용매화물의 결정형 E를 제공한다. 상기 결정형 E의 X선 분말 회절 패턴은 약 9.10°, 약 13.49° 및 약 18.24° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0013] 다른 일 양상에 있어서, 본 출원은 화합물 1의 신규한 결정형을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0014] 또 다른 일 양상에 있어서, 본 출원은 화합물 1의 신규한 결정형 및 상기 신규한 결정형을 포함하는 약학 조성물의 제조 방법을 제공한다.

[0015] 또 다른 일 양상에 있어서, 본 출원은 화합물 1의 신규한 결정형 및 상기 신규한 결정형을 포함하는 약학 조성물의 용도를 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0016] 도 1은 화합물 1의 결정형 A의 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 도시한다.

도 2는 화합물 1의 결정형 A의 시차 주사 열량/열중량 분석(DSC/TGA) 패턴을 도시한다.

도 3은 화합물 1의 수화물의 결정형 B의 XRPD 패턴을 도시한다.

도 4는 화합물 1의 수화물의 결정형 B의 DSC/TGA 패턴을 도시한다.

도 5는 화합물 1의 수화물의 결정형 C의 XRPD 패턴을 도시한다.

도 6은 화합물 1의 수화물의 결정형 C의 DSC/TGA 패턴을 도시한다.

도 7은 화합물 1의 디클로로메탄 용매화물의 결정형 D의 XRPD 패턴을 도시한다.

도 8은 화합물 1의 디클로로메탄 용매화물의 결정형 D의 DSC/TGA 패턴을 도시한다.

도 9는 화합물 1의 이소프로판올 용매화물의 결정형 E의 XRPD 패턴을 도시한다.

도 10은 화합물 1의 이소프로판올 용매화물의 결정형 E의 DSC/TGA 패턴을 도시한다.

도 11a 내지 11e는 3가지 안정성 시험 조건(25°C/60% RH/1주, 40°C/75% RH/1주 및 60°C/폐쇄/24시간) 하에서 화합물 1의 결정형 A의 고성능 액체크로마토그래피(HPLC) 패턴을 도시한다.

도 12는 3가지 안정성 시험 조건(25°C/60% RH/1주, 40°C/75% RH/1주 및 60°C/폐쇄/24시간) 하에서 화합물 1의 결정형 A의 XRPD 패턴을 도시한다.

도 13은 화합물 1의 결정형 A의 흡습성 검사 시험에서 결정형 A의 동적 증기 흡착(DVS) 테스트 패턴을 도시한다.

도 14는 화합물 1의 결정형 A의 흡습성 검사 시험에서 DVS 테스트 전후 결정형 A의 XRPD 패턴을 비교한 것이다.

도 15는 화합물 1의 결정형 A를 각각 질소 보호 하에서 상이한 온도(각각 30°C, 92°C, 118°C, 132°C 및 175°C)로 가열하고 강온시킨 후의 XRPD 패턴을 비교한 것이다.

도 16은 화합물 1의 수화물 결정형 B의 ¹H NMR 패턴을 도시한다.

도 17은 화합물 1의 수화물 결정형 C의 ¹H NMR 패턴을 도시한다.

도 18은 화합물 1의 디클로로메탄 용매화물의 결정형 D의 ¹H NMR 패턴을 도시한다.

도 19는 화합물 1의 이소프로판올 용매화물의 결정형 E의 ¹H NMR 패턴을 도시한다.

도 20은 화합물 1의 수화물 결정형 B를 각각 질소 보호 하에서 상이한 온도(각각 130°C 및 180°C)로 가열하고 강온시킨 후의 XRPD 패턴을 비교한 것이다.

도 21은 화합물 1의 수화물 결정형 C를 각각 질소 보호 하에서 상이한 온도(각각 130°C 및 160°C)로 가열하고 강온시킨 후의 XRPD 패턴을 비교한 것이다.

도 22는 화합물 1의 디클로로메탄 용매화물 결정형 D를 각각 질소 보호 하에서 상이한 온도(각각 100°C 및 160°C)로 가열하고 강온시킨 후의 XRPD 패턴을 비교한 것이다.

도 23은 화합물 1의 이소프로판올 용매화물 결정형 E를 각각 질소 보호 하에서 상이한 온도(각각 96°C 및 180°C)로 가열하고 강온시킨 후의 XRPD 패턴을 비교한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0017] 본 출원에 따른 화합물 1은 공개번호가 W02020094018인 PCT 특허출원에 기재된 실시예 6 화합물 6이다. 이의 합성은 상기 PCT 특허출원의 실시예 6에 상세하게 설명되어 있다. 본 출원에 따른 화합물 1은 화합물 1의 모든 호변 이성질체 형태 및 동위원소 치환 형태도 포함한다.
- [0018] 본 출원의 명세서와 특허청구범위에서 달리 명시되지 않는 한, 본 출원에 사용된 과학 및 기술 용어는 본 기술 분야의 당업자가 통상적으로 이해하는 의미를 갖는다. 그러나 본 발명에 대한 이해를 돕기 위해, 이하에서는 일부 관련 용어에 대한 정의 및 해석을 제공한다. 또한 본 출원에서 제공하는 용어의 정의와 해석이 본 기술 분야의 당업자가 통상적으로 이해하는 의미와 일치하지 않는 경우, 본 출원에서 제공하는 용어의 정의와 해석을 기준으로 한다.
- [0019] 정의
- [0020] 문맥상 달리 명시되지 않는 한, 전체 명세서와 특허청구범위에서 "포함하다" 또는 "포괄하다"는 개방된 의미, 즉 "포함하나 이에 한정되지 않는다"로 이해되어야 한다.
- [0021] 본 출원에 사용된 용어 "용매화물"은 화합물 1과 용매가 조합되어 형성된 복합물을 의미한다. 여기에는 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 용매가 포함된다. 용매가 물이면, 상기 용매화물은 수화물이다. 용매화물을 형성할 수 있는 용매의 예시에는 물, 이소프로판올, 디클로로메탄, 메탄올, 에탄올, 에틸 아세테이트 등이 포함되나 이에 한정되지 않는다.
- [0022] 본 출원에 사용된 용어 "약학적으로 허용 가능한"은 이러한 화합물, 재료, 조성물 및/또는 제형을 의미한다. 이는 합리적인 의학 판단 범위 내에서 과도한 독성, 자극성, 과민 반응 또는 기타 문제 또는 합병증이 없이 인간과 동물의 조직과 접촉시키기에 적합하며, 합리적인 이익/위험 비에 상응한다.
- [0023] 본 출원에 사용된 용어 "약학적으로 허용 가능한 담체"는 약학적으로 허용 가능한 재료, 조성물 또는 매개물을 의미한다. 예를 들어, 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 재료가 있다. 이는 치료제(예를 들어, 화합물 1 및 이의 각종 결정형)를 하나의 위치, 체액, 조직, 기관(내부 또는 외부) 또는 신체의 일부 부분으로부터 다른 위치, 체액, 조직, 기관 또는 신체의 일부분으로 휴대 또는 운반하며, 치료제의 구조와 성질에 간섭을 일으키지 않는 것에 관한 것이다. 약학적으로 허용 가능한 담체는 매개물, 희석제, 부형제 또는 동물의

조직에 접촉되나, 과도한 독성 또는 부작용이 없는 기타 재료일 수 있다. 특정한 이러한 유형의 담체는 치료제(예를 들어, 화합물 1 및 이의 각종 결정형)를 예를 들어 정제, 환제, 캡슐, 액체, 겔제, 시럽제, 슬러리, 현탁액 및 로젠지(lozenge)로 제형화하여 투여 대상이 경구 섭취할 수 있도록 제공할 수 있다. 특정한 이러한 유형의 담체는 치료제(예를 들어, 화합물 1 및 이의 각종 결정형)를 주사, 주입 또는 국소 투여로 제형화될 수 있다. 예시적인 약학적으로 허용 가능한 담체에는 당, 전분, 셀룰로오스, 맥아, 트라가칸트 검(tragacanth gum), 젤라틴, 링거액, 알긴산, 등장 식염수, 완충제 등이 포함된다. 본 출원에 사용될 수 있는 약학적으로 허용 가능한 담체는 본 기술 분야에서 통상적으로 공지된 담체를 포함한다. 예를 들어 "Remington Pharmaceutical Sciences" Mack Pub. Co., New Jersey(1991)에 공개된 담체가 있다. 상기 문헌은 본원에 인용되었다.

[0024] 본 출원에 사용된 용어 "투여하다"는 치료제(예를 들어, 화합물 1 및 이의 각종 결정형)를 환자 체내에 도입하는 것을 의미한다. 용어 "투여하다"가 화합물 또는 약학 조성물과 함께 사용되는 경우, 직접 투여 및/또는 간접 투여를 의미한다. 상기 직접 투여는 의료 전문가가 환자에게 투여하거나 환자가 직접 투여하는 것일 수 있으며, 상기 간접 투여는 약물을 처방하는 행위일 수 있다. 예를 들어, 의사는 환자에게 약물을 직접 투여하도록 지시하고/하거나 환자에게 투여할 약물에 대한 처방전을 제공한다. 모든 상황에서, 투여는 약물을 환자에게 전달해야 한다.

[0025] 본 출원에 사용된 용어 "유효량" 또는 "치료 유효량"은 개체 또는 환자의 질병 또는 증상을 억제 또는 완화하거나, 질병 또는 증상의 발생을 예방적으로 억제하거나 방지할 수 있는 약물의 양을 의미한다. 치료 유효량은 개체 또는 환자의 하나 이상의 질병 또는 증상을 어느 정도 완화하는 약물의 양일 수 있다. 이는 질병 또는 증상의 원인과 관련된 하나 이상의 생리적 또는 생물화학적 매개변수를 부분적으로 또는 완전히 정상으로 회복시키는 약물의 양일 수 있다. 그리고/또는 질병 또는 증상의 발생 가능성을 낮출 수 있는 약물의 양일 수 있다.

[0026] 본 출원에 사용된 용어 "개체" 또는 "환자"는 치료, 관찰 또는 실험 대상이거나 대상이 될 인류 및 비인류 동물을 포함하는 동물을 의미한다. 비인류 동물은 모든 척추 동물을 포함하며, 예를 들어 포유 동물과 비포유 동물이 있다. "개체" 또는 "환자"는 소, 돼지, 양, 가금류 및 말과 같은 가축 동물, 또는 래트, 마우스와 같은 설치류 동물, 또는 유인원, 원숭이와 같은 영장류 동물, 또는 개, 고양이와 같은 애완동물일 수도 있다. 일부 실시 방식에 있어서, 상기 개체 또는 환자는 사람이다. "이를 필요로 하는 개체"는 특정 치료로부터 이익을 얻는 질병 또는 병증이 있을 수 있거나 있을 것으로 의심되는 개체를 지칭한다.

[0027] 화합물의 특정 결정형과 관련하여, 특정 실시 방식에 있어서, 본 출원에 사용된 용어 "본질적으로 순수한"은 상기 결정형을 포함하는 조성물이 99% 미만, 95% 미만, 90% 미만, 85% 미만, 80% 미만, 75% 미만, 70% 미만, 65% 미만, 60% 미만, 55% 미만, 50% 미만, 45% 미만, 40% 미만, 35% 미만, 30% 미만, 25% 미만, 20% 미만, 15% 미만, 10% 미만, 9% 미만, 8% 미만, 7% 미만, 6% 미만, 5% 미만, 4% 미만, 3% 미만, 2% 미만, 1% 중량 미만의 기타 물질을 함유한다는 것을 의미한다. 상기 기타 물질은 기타 결정형 및/또는 불순물을 포함한다. 예를 들어, 불순물은 부산물, 반응 출발 물질, 화학 반응으로부터의 시약, 오염물, 분해 생성물, 물 또는 용매 등을 포함할 수 있다.

[0028] 본 출원에 사용된 용어 "다형체"는 화합물이 결정화할 수 있는(용매화 또는 비용매화된 형태의) 상이한 결정체 구조를 의미한다. 예를 들어, 본 출원의 화합물 1은 결정화하여 상이한 결정체 구조, 즉 다형체를 형성할 수 있다.

[0029] 본 출원에 사용된 용어 " C_{1-6} 알킬"은 직쇄 또는 분지쇄의 1-6개 탄소 원자를 함유하는 알킬을 의미한다. 구체적인 실례로는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 2차-부틸, 3차-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 2-메틸부틸, 네오펜틸, 1-에틸프로필, n-헥실, 이소헥실, 3-메틸펜틸, 2-메틸펜틸, 1-메틸펜틸, 3,3-디메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 1,1-디메틸부틸, 1,2-디메틸부틸, 1,3-디메틸부틸, 2,3-디메틸부틸, 2-에틸부틸, 1,2-디메틸프로필 등이 포함되나 이에 한정되지 않는다.

[0030] 본 출원에 사용된 용어 "히드록실"은 -OH 등 기를 의미한다.

[0031] 본 출원에 사용된 용어 "에테르류 용매"는 에테르 결합-O-를 포함하고 탄소 원자 수가 1 내지 10개인 사슬형 화합물 또는 고리형 화합물을 의미한다. 구체적인 실례로는 테트라히드로푸란, 디에틸 에테르, 프로필렌 글리콜 메틸 에테르, 3차-부틸 메틸 에테르 또는 1,4-디옥산이 포함되나 이에 한정되지 않는다.

[0032] 본 출원에 사용된 용어 "알코올류 용매"는 하나 이상의 "히드록실"이 " C_{1-6} 알킬" 상의 하나 이상의 수소 원자를 치환하여 유도된 기를 의미한다. 상기 "히드록실"과 " C_{1-6} 알킬"은 전술한 정의와 같으며, 구체적인 실례에는 메

탄올, 에탄올, 이소프로판올, n-프로판올, 이소아밀 알코올 또는 트리플루오로에탄올이 포함되나 이에 한정되지 않는다.

[0033] 본 출원에 사용된 용어 "에스테르 용매"는 탄소 원자 수가 1 내지 4개인 저급 유기산과 탄소 원자 수가 1 내지 6개인 저급 알코올의 결합물을 의미한다. 구체적인 실례에는 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트 또는 부틸 아세테이트가 포함되나 이에 한정되지 않는다.

[0034] 본 출원에 사용된 용어 "혼합 용매"는 하나 이상의 상이한 유형의 유기 용매가 일정 비율에 따라 혼합되어 형성된 용매, 또는 유기 용매와 물이 일정 비율에 따라 혼합되어 형성된 용매를 의미한다. 상기 혼합 용매는 알코올류와 에테르류의 혼합 용매일 수 있다. 상기 알코올류와 에테르류의 혼합 용매는 메탄올과 디에틸 에테르의 혼합 용매일 수 있다.

[0035] 본 출원에 사용된 용어 "X선 분말 회절 패턴" 또는 "XRPD"는 x축 상에서 회절각(즉, 2θ)을 가지고 y축 상에서 강도를 가지는 x-y 패턴이다. 이러한 패턴에서 피크는 결정체의 고체상 형태를 특성화하는 데 사용될 수 있다. 모든 데이터 측정과 마찬가지로 XRPD 데이터에는 가변성이 있다. 데이터는 종종 피크의 회절각으로만 표시되며 피크의 강도는 포함하지 않는다. 이는 피크의 강도가 샘플의 제조에 특별히 민감할 수 있기 때문이다(예를 들어, 입경, 수분 함량, 용매 함량 및 바람직한 배향 효과는 민감성에 영향을 미침). 따라서 상이한 조건 하에서 제조된 동일한 재료의 샘플은 약간 다른 패턴을 생성할 수 있다. 이러한 가변성은 통상적으로 회절각의 가변성보다 크다. 회절각의 가변성은 샘플의 제조에 민감할 수도 있다. 기타 가변성은 기기 매개변수 및 원시 X선 데이터의 처리에서 비롯된다. 상이한 X선 기기 작업은 상이한 매개변수를 사용하며, 이는 동일한 고체 형태에서 약간 다른 XRPD 패턴을 생성할 수 있다. 또한 마찬가지로 상이한 소프트웨어 패키지는 상이한 방식으로 X선 데이터를 처리하며, 이 역시 가변성을 초래한다. 가변성의 이러한 원인과 또한 기타의 원인은 약학 분야의 기술자들이 익히 알고 있다. 상기 가변성의 원인으로 인해, 통상적으로 XRPD 패턴의 회절각에 $\pm 0.3^\circ$ 2θ 의 가변성을 분배한다. 예를 들어, 본 출원에서 2θ 각도가 언급될 때 사용되는 "약"은 언급된 수치를 기반으로 $\pm 0.3^\circ$ 의 오차가 있을 수 있음을 의미한다. 예를 들어, -0.30° , -0.29° , -0.28° , -0.27° , -0.26° , -0.25° , -0.24° , -0.23° , -0.22° , -0.21° , -0.20° , -0.19° , -0.18° , -0.17° , -0.16° , -0.15° , -0.14° , -0.13° , -0.12° , -0.11° , -0.10° , -0.09° , -0.08° , -0.07° , -0.06° , -0.05° , -0.04° , -0.03° , -0.02° , -0.01° , 0.00° , 0.01° , 0.02° , 0.03° , 0.04° , 0.05° , 0.06° , 0.07° , 0.08° , 0.09° , 0.10° , 0.11° , 0.12° , 0.13° , 0.14° , 0.15° , 0.16° , 0.17° , 0.18° , 0.19° , 0.20° , 0.21° , 0.22° , 0.23° , 0.24° , 0.25° , 0.26° , 0.27° , 0.28° , 0.29° , 0.30° 이며, 바람직하게는 $\pm 0.2^\circ$ 이다.

[0036] 본 출원에 사용된 용어, "결정면 간격" 또는 "d값"은 공간 격자로부터 선택되는 3개의 서로 평행하지 않은 인접한 2개 격자 점을 연결하는 단위 벡터 a, b, c를 의미한다. 이는 격자를 병치되는 평행 육면체 단위로 분할하며 결정면 간격으로 지칭된다. 공간 격자는 결정된 평행 육면체 단위에 따라 연속 분할되고 한 세트의 직선 그리드를 획득하며, 공간 격자 또는 결정 격자로 지칭된다. 격자 또는 결정 격자는 각각 기하학적인 점과 선을 이용해 결정체 구조의 주기성을 반영한 것으로, 결정면에 따라 그 면 간격이 각기 다르며, 단위는 Å 또는 옹스트롬이다.

[0037] 본 출원에 사용된 용어, "시차 주사 열량" 또는 "DSC"는 샘플의 승온 또는 항온 과정에서 샘플과 기준물 사이의 온도 차이, 열 흐름 차이를 측정하여, 열 효과와 관련된 물리적, 화학적 변화를 특성화하여 샘플의 상전이 정보를 획득하는 것을 의미한다.

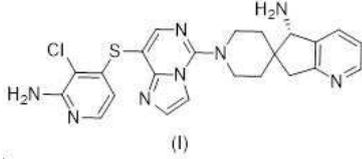
[0038] 본 출원에 사용된 용어 "열중량 분석" 또는 "TGA"는 프로그램 제어 온도 하에서 물질의 질량과 온도 또는 시간의 관계를 측정하는 방법을 의미한다. 열중량 그래프 분석을 통해, 샘플 및 이의 생성 가능한 중간 생성물의 조성, 열 안정성, 열분해 상황 및 생성된 생성물 등과 질량의 상호 연계된 정보를 알 수 있다.

[0039] 본 출원에서 패턴(예를 들어 XRPD 패턴, DSC 패턴, TGA 패턴, HPLC 패턴, ^1H NMR 패턴, DVS 패턴 등)이 언급될 때 사용되는 용어 "실질적으로 유사한" 또는 "본질적으로 ...와 같이 도시된"은 패턴의 기본 특징 정보 또는 주요 특징 정보(예를 들어, 메인 피크 정보, 강도 등)와 언급된 패턴에 도시된 정보가 일치하는 것을 의미한다. 이는 패턴의 모든 특징이 언급된 패턴에 도시된 모든 정보와 완전히 일치해야 하는 것은 아니다.

[0040] 발명의 내용

[0041] 일 양상에 있어서, 본 출원은 식 (I)로 표시되는 화합물 1(즉, (S)-1'-(8-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)이미다조[1,2-c]피리미딘-5-일)-5,7-디히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,4'-피페리딘]-5-아민)의 결정형 A, 화합물 1의 수화물 결정형 B 및 수화물 결정형 C, 화합물 1의

디클로로메탄 용매화물 결정형 D 및 화합물 1의 이소프로판올 용매화물 결정형 E를 제공한다.



[0042]

[0043]

결정형 A

[0044]

일 양상에 있어서, 본 출원은 화합물 1의 결정형 A를 제공한다. 특정 실시방식에 있어서, 본 출원은 본질적으로 순수한 화합물 1의 결정형 A를 제공한다. 특정 실시방식에 있어서, 화합물 1은 비용매화 결정 형태를 갖는다. 예를 들어, 상기 결정형 A는 화합물 1의 무수화물 결정형이다.

[0045]

특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 A의 XRPD 패턴은 하나 또는 그 이상의(예를 들어 2개, 3개) 약 6.46°, 약 12.64° 및 약 12.93° 2θ로 이루어진 균으로부터 선택된 피크를 갖는다. 예를 들면, 상기 결정형 A의 XRPD 패턴은 약 6.46° 2θ 지점에서 피크를 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 A의 XRPD 패턴은 약 12.64° 2θ 지점에서 피크를 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 A의 XRPD 패턴은 약 12.93° 2θ 지점에서 피크를 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 A의 XRPD 패턴은 약 6.46° 2θ 및 약 12.64° 2θ 지점에서 피크를 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 A의 XRPD 패턴은 약 6.46° 2θ 및 약 12.93° 2θ 지점에서 피크를 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 A의 XRPD 패턴은 약 12.64° 2θ 및 약 12.93° 2θ 지점에서 피크를 갖는다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 A의 XRPD 패턴은 약 6.46°, 약 12.64° 및 약 12.93° 2θ로 이루어진 균으로부터 선택된 모든 피크를 갖는다.

[0046]

특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 A의 XRPD 패턴은 하나 또는 그 이상의(예를 들어 2개, 3개, 4개, 5개, 6개) 약 13.50°, 약 14.60°, 약 16.49°, 약 17.66°, 약 18.27° 및 약 23.04° 2θ로 이루어진 균으로부터 선택된 피크를 더 갖는다. 예를 들면, 상기 결정형 A의 XRPD 패턴은 약 13.50° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 A의 XRPD 패턴은 약 14.60° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 A의 XRPD 패턴은 약 16.49° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 A의 XRPD 패턴은 약 17.66° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 A의 XRPD 패턴은 약 18.27° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 A의 XRPD 패턴은 약 23.04° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다.

[0047]

특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 A의 XRPD 패턴은 둘 또는 그 이상의(예를 들어 3개, 4개, 5개, 6개) 약 13.50°, 약 14.60°, 약 16.49°, 약 17.66°, 약 18.27° 및 약 23.04° 2θ로 이루어진 균으로부터 선택된 피크를 더 갖는다. 예를 들면, 상기 결정형 A의 XRPD 패턴은 약 13.50° 2θ 및 약 14.60° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 A의 XRPD 패턴은 약 13.50° 2θ 및 약 16.49° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 A의 XRPD 패턴은 약 13.50° 2θ 및 약 17.66° 2θ 지점에서 피크를 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 A의 XRPD 패턴은 약 13.50° 2θ 및 약 18.27° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 A의 XRPD 패턴은 약 13.50° 2θ 및 약 23.04° 2θ 지점에서 피크를 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 A의 XRPD 패턴은 약 14.60° 2θ 및 약 16.49° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 A의 XRPD 패턴은 약 14.60° 2θ 및 약 17.66° 2θ 지점에서 피크를 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 A의 XRPD 패턴은 약 14.60° 2θ 및 약 18.27° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 A의 XRPD 패턴은 약 14.60° 2θ 및 약 23.04° 2θ 지점에서 피크를 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 A의 XRPD 패턴은 약 16.49° 2θ 및 약 17.66° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 A의 XRPD 패턴은 약 16.49° 2θ 및 약 18.27° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 A의 XRPD 패턴은 약 16.49° 2θ 및 약 23.04° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 A의 XRPD 패턴은 약 17.66° 2θ 및 약 18.27° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 A의 XRPD 패턴은 약 17.66° 2θ 및 약 23.04° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 A의 XRPD 패턴은 약 18.27° 2θ 및 약 23.04° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다.

[0048]

특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 A의 XRPD 패턴은 셋 또는 그 이상의(예를 들어 4개, 5개, 6개) 약 13.50°, 약 14.60°, 약 16.49°, 약 17.66°, 약 18.27° 및 약 23.04° 2θ로 이루어진 균으로부터 선택된 피크를 더 갖는다. 예를 들면, 상기 결정형 A의 XRPD 패턴은 약 13.50° 2θ, 약 14.60° 2θ 및 약 16.49° 2θ

θ 로 이루어진 군으로부터 선택된 모든 피크를 더 갖는다.

[0054] 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 A의 XRPD 패턴은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 모든 피크를 갖는다.

°2θ	°2θ	°2θ	°2θ
6.46	17.30	23.04	28.23
11.70	17.66	23.61	28.90
12.64	18.27	24.36	29.45
12.93	18.69	25.42	30.75
13.27	19.30	25.79	32.67
13.50	20.06	26.52	34.98
14.60	21.71	27.41	
16.49	22.34	27.83	

[0055]

[0056] 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 A의 XRPD 패턴은 실질적으로 도 1에 도시된 XRPD 패턴과 유사하다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 A의 XRPD 패턴은 도 1에 도시된 바와 같다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 A는 최대 강도로 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 적어도 10개, 적어도 11개, 적어도 12개, 적어도 13개의 2θ 각도를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0057] 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 A의 DSC 패턴은 약 262.0℃(피크 온도) 지점에서의 흡열 피크를 포함한다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 A의 DSC 패턴은 약 153.7℃(피크 온도) 지점에서의 발열 피크를 더 포함한다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 A의 DSC 패턴은 실질적으로 도 2에 도시된 DSC 패턴과 유사하다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 A의 DSC 패턴은 도 2에 도시된 바와 같다.

[0058] 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 A의 TGA 패턴은 120℃로 가열되면 샘플 중량 손실이 약 1.5% 내지 2.0%, 예를 들어 약 1.5%, 약 1.6%, 약 1.61%, 약 1.62%, 약 1.63%, 약 1.64%, 약 1.65%, 약 1.66%, 약 1.67%, 1.68%, 약 1.69%, 약 1.70%, 약 1.71%, 약 1.72%, 약 1.8%, 약 1.9%, 약 2.0%로 나타난다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 A의 TGA 패턴은 120℃로 가열되면 샘플 중량 손실이 약 1.69%로 나타난다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 A의 TGA 패턴은 실질적으로 도 2의 TGA 패턴과 유사하다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 A의 TGA 패턴은 도 2에 도시된 바와 같다.

[0059] 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 A는 하기 (a) 내지 (c) 중 적어도 하나, 둘 또는 셋을 적용한다.

[0060] (a) 상기 결정형 A는 본질적으로 도 1에 도시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다.

[0061] (b) 상기 결정형 A는 본질적으로 도 2에 도시된 바와 같은 DSC 패턴을 갖는다.

[0062] (c) 상기 결정형 A는 본질적으로 도 2에 도시된 바와 같은 TGA 패턴을 갖는다.

[0063] 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 A는 기본적으로 하기 특징을 갖는다.

[0064] (a) 상기 결정형 A는 본질적으로 도 1에 도시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다.

[0065] (b) 상기 결정형 A는 본질적으로 도 2에 도시된 바와 같은 DSC 패턴을 갖는다.

[0066] (c) 상기 결정형 A는 본질적으로 도 2에 도시된 바와 같은 TGA 패턴을 갖는다.

[0067] 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 A는 기본적으로 순수하다. 예를 들어, 상기 결정형 A의 순도는 90wt% 초과, 91wt% 초과, 92wt% 초과, 93wt% 초과, 94wt% 초과, 95wt% 초과, 96wt% 초과, 97wt% 초과, 98wt% 초과 또는 99wt% 초과이다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 A의 순도는 고성능 액체크로마토그래피법(HPLC)에 의해 측정된다. 예를 들어, HPLC 크로마토그램의 총 면적에 대해, 화합물 1은 약 5.0면적% HPLC 이하의 총 유기 불순물을 함유한다. 특정 실시방식에 있어서, 약 3.0면적% HPLC 이하의 총 유기 불순물을 함유한다. 특정 실시방식

에 있어서, 약 1.5면적% HPLC 이하의 총 유기 불순물을 함유한다. 다른 실시방식에 있어서, HPLC 크로마토그램의 총 면적에 대해, 화합물 1은 약 1.0면적% HPLC 이하의 임의 단일 불순물, 약 0.6면적% HPLC 이하의 임의 단일 불순물, 약 0.5면적% HPLC 이하의 임의 단일 불순물을 함유한다.

[0068] 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 A를 60°C/폐쇄 조건에서 24시간 방치한 후의 HPLC 순도는 결정형 A의 출발 HPLC 순도에 대한 비율이 99%보다 크다. 예를 들어 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 99.9% 또는 그 이상보다 크다.

[0069] 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 A를 25°C/60% RH 조건에서 개방하여 1주일 방치한 후의 HPLC 순도는 결정형 A의 출발 HPLC 순도에 대한 비율이 99%보다 크다. 예를 들어 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 99.9% 또는 그 이상보다 크다.

[0070] 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 A를 40°C/75% RH 조건에서 개방하여 1주일 방치한 후의 HPLC 순도는 결정형 A의 출발 HPLC 순도에 대한 비율이 99%보다 크다. 예를 들어 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 99.9% 또는 그 이상보다 크다.

[0071] 결정형 B

[0072] 일 양상에 있어서, 본 출원은 화합물 1의 결정형 B를 제공한다. 특정 실시방식에 있어서, 본 출원은 기본적으로 순수한 화합물 1의 결정형 B를 제공한다. 특정 실시방식에 있어서, 본 결정형 B는 화합물 1의 수화물 결정 형태이다.

[0073] 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 B의 XRPD 패턴은 하나 또는 그 이상의(예를 들어 2개, 3개) 약 7.36° , 약 10.82° 및 약 11.10° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 피크를 갖는다. 예를 들면, 상기 결정형 B의 XRPD 패턴은 약 7.36° 2θ 지점에서 피크를 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 B의 XRPD 패턴은 약 10.82° 2θ 지점에서 피크를 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 B의 XRPD 패턴은 약 11.10° 2θ 지점에서 피크를 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 B의 XRPD 패턴은 약 7.36° 2θ 및 약 10.82° 2θ 지점에서 피크를 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 B의 XRPD 패턴은 약 7.36° 2θ 및 약 11.10° 2θ 지점에서 피크를 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 B의 XRPD 패턴은 약 10.82° 2θ 및 약 11.10° 2θ 지점에서 피크를 갖는다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 B의 XRPD 패턴은 약 7.36° , 약 10.82° 및 약 11.10° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 모든 피크를 갖는다.

[0074] 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 B의 XRPD 패턴은 하나 또는 그 이상의(예를 들어 2개, 3개, 4개) 약 14.70° , 약 15.99° , 약 20.96° 및 약 23.78° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 피크를 더 갖는다. 예를 들면, 상기 결정형 B의 XRPD 패턴은 약 14.70° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 B의 XRPD 패턴은 약 15.99° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 B의 XRPD 패턴은 약 20.96° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 B의 XRPD 패턴은 약 23.78° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다.

[0075] 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 B의 XRPD 패턴은 둘 또는 그 이상의(예를 들어 3개, 4개) 약 14.70° , 약 15.99° , 약 20.96° 및 약 23.78° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 B의 XRPD 패턴은 약 14.70° 2θ 및 약 15.99° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 B의 XRPD 패턴은 약 14.70° 2θ 및 약 20.96° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 B의 XRPD 패턴은 약 14.70° 2θ 및 약 23.78° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 B의 XRPD 패턴은 약 15.99° 2θ 및 약 20.96° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 B의 XRPD 패턴은 약 15.99° 2θ 및 약 23.78° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 B의 XRPD 패턴은 약 20.96° 2θ 및 약 23.78° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다.

[0076] 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 B의 XRPD 패턴은 셋 또는 그 이상의(예를 들어 4개) 약 14.70° , 약 15.99° , 약 20.96° 및 약 23.78° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 피크를 더 갖는다. 예를 들면, 상기 결정형 B의 XRPD 패턴은 약 14.70° 2θ, 약 15.99° 2θ 및 약 20.96° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 B의 XRPD 패턴은 약 14.70° 2θ, 약 15.99° 2θ 및 약 23.78° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 B의 XRPD 패턴은 약 14.70° 2θ, 약 20.96° 2θ 및 약 23.78° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 B의 XRPD 패턴은 약 15.99° 2θ, 약 20.96° 2θ 및 약 23.78° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다.

[0077] 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 B의 XRPD 패턴은 약 14.70° , 약 15.99° , 약 20.96° 및 약 23.78° 2

θ 로 이루어진 군으로부터 선택된 모든 피크를 더 갖는다.

[0078] 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 B의 XRPD 패턴은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 모든 피크를 갖는다.

°2θ	°2θ	°2θ	°2θ
7.36	15.25	19.80	25.15
10.82	15.99	20.96	27.20
11.10	17.13	21.73	28.38
11.51	18.42	23.35	29.07
14.70	18.81	23.78	

[0079]

[0080] 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 B의 XRPD 패턴은 실질적으로 도 3에 도시된 XRPD 패턴과 유사하다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 B의 XRPD 패턴은 도 3에 도시된 바와 같다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 B는 최대 강도로 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 적어도 10개, 적어도 11개, 적어도 12개, 적어도 13개의 2θ 각도를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 B의 DSC 패턴은 약 113.5℃(피크 온도)와 약 266.8℃(피크 온도) 지점에서의 흡열 피크를 포함한다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 B의 DSC 패턴은 약 161.8℃(피크 온도) 지점에서의 발열 피크를 더 포함한다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 B의 DSC 패턴은 실질적으로 도 4에 도시된 DSC 패턴과 유사하다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 B의 DSC 패턴은 도 4에 도시된 바와 같다.

[0081] 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 B의 TGA 패턴은 120℃까지 가열하면 샘플 중량 손실이 약 10% 내지 14%, 예를 들어 약 10%, 약 11%, 약 12%, 약 12.1%, 약 12.2%, 약 12.3%, 약 12.4%, 약 12.5%, 약 12.6%, 12.7%, 약 12.75%, 약 12.8%, 약 12.9%, 약 13%, 약 14%로 나타난다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 B의 TGA 패턴은 120℃로 가열되면 샘플 중량 손실이 약 12.75%로 나타난다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 B의 TGA 패턴은 실질적으로 도 4에 TGA 패턴과 유사하다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 B의 TGA 패턴은 도 4에 도시된 바와 같다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 B 중 물 분자와 화합물 1의 물비는 약 3.9:1, 예를 들어 3:1, 3.1:1, 3.2:1, 3.3:1, 3.4:1, 3.5:1, 3.6:1, 3.7:1, 3.8:1, 3.9:1, 4:1, 4.1:1, 4.2:1, 4.3:1, 4.4:1, 4.5:1, 4.6:1, 4.7:1, 4.8:1, 4.9:1 또는 5:1, 또는 상기 임의 비율 범위 사이의 임의의 비율이다.

[0082] 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 B의 ¹H NMR 패턴은 기본적으로 도 16에 도시된 ¹H NMR 패턴과 유사하다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 B의 ¹H NMR 패턴은 도 16에 도시된 바와 같다.

[0083] 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 B는 하기 (a) 내지 (d) 중 적어도 하나, 둘, 셋 또는 넷을 적용한다.

[0084] (a) 상기 결정형 B는 본질적으로 도 3에 도시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다.

[0085] (b) 상기 결정형 B는 본질적으로 도 4에 도시된 바와 같은 DSC 패턴을 갖는다.

[0086] (c) 상기 결정형 B는 본질적으로 도 4에 도시된 바와 같은 TGA 패턴을 갖는다.

[0087] (d) 상기 결정형 B는 본질적으로 도 16에 도시된 바와 같은 ¹H NMR 패턴을 갖는다.

[0088] 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 B는 본질적으로 하기 특징을 갖는다.

[0089] (a) 상기 결정형 B는 본질적으로 도 3에 도시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다.

[0090] (b) 상기 결정형 B는 본질적으로 도 4에 도시된 바와 같은 DSC 패턴을 갖는다.

[0091] (c) 상기 결정형 B는 기본적으로 도 4에 도시된 바와 같은 TGA 패턴을 갖는다.

[0092] 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 B는 본질적으로 하기 특징을 갖는다.

[0093] (a) 상기 결정형 B는 본질적으로 도 3에 도시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다.

[0094] (b) 상기 결정형 B는 본질적으로 도 4에 도시된 바와 같은 DSC 패턴을 갖는다.

[0095] (c) 상기 결정형 B는 본질적으로 도 4에 도시된 바와 같은 TGA 패턴을 갖는다.

[0096] (d) 상기 결정형 B는 본질적으로 도 16에 도시된 바와 같은 ¹H NMR 패턴을 갖는다.

[0097] 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 B는 본질적으로 순수하다. 예를 들어, 상기 결정형 B의 순도는 90wt% 초과, 91wt% 초과, 92wt% 초과, 93wt% 초과, 94wt% 초과, 95wt% 초과, 96wt% 초과, 97wt% 초과, 98wt% 초과 또는 99wt% 초과이다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 B의 순도는 고성능 액체크로마토그래피법(HPLC)에 의해 측정된다. 예를 들어, HPLC 크로마토그램의 총 면적에 대해, 화합물 1은 약 5.0면적% HPLC 이하의 총 유기 불순물을 함유한다. 특정 실시방식에 있어서, 약 3.0면적% HPLC 이하의 총 유기 불순물을 함유한다. 특정 실시방식에 있어서, 약 1.5면적% HPLC 이하의 총 유기 불순물을 함유한다. 다른 실시방식에 있어서, HPLC 크로마토그램의 총 면적에 대해, 화합물 1은 약 1.0면적% HPLC 이하의 임의 단일 불순물, 약 0.6면적% HPLC 이하의 임의 단일 불순물, 약 0.5면적% HPLC 이하의 임의 단일 불순물을 함유한다.

[0098] 결정형 C

[0099] 일 양상에 있어서, 본 출원은 화합물 1의 결정형 C를 제공한다. 특정 실시방식에 있어서, 본 출원은 기본적으로 순수한 화합물 1의 결정형 C를 제공한다. 특정 실시방식에 있어서, 본 결정형 C는 화합물 1의 수화물 결정 형태이다.

[0100] 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 하나 또는 그 이상의(예를 들어 2개, 3개) 약 7.33° , 약 11.08° 및 약 14.70° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 피크를 갖는다. 예를 들면, 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 약 7.33° 2θ 지점에서 피크를 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 약 11.08° 2θ 지점에서 피크를 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 약 14.70° 2θ 지점에서 피크를 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 약 7.33° 2θ 및 약 11.08° 2θ 지점에서 피크를 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 약 7.33° 2θ 및 약 14.70° 2θ 지점에서 피크를 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 약 11.08° 2θ 및 약 14.70° 2θ 지점에서 피크를 갖는다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 약 7.33° , 약 11.08° 및 약 14.70° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 모든 피크를 갖는다.

[0101] 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 하나 또는 그 이상의(예를 들어 2개, 3개, 4개, 5개) 약 16.23° , 약 18.85° , 약 21.20° , 약 22.03° 및 약 24.33° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 피크를 더 갖는다. 예를 들면, 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 약 16.23° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 약 18.85° 2θ 지점에서 피크를 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 약 21.20° 2θ 지점에서 피크를 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 약 22.03° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 약 24.33° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다.

[0102] 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 둘 또는 그 이상의(예를 들어 3개, 4개, 5개) 약 16.23° , 약 18.85° , 약 21.20° , 약 22.03° 및 약 24.33° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 피크를 더 갖는다. 예를 들면, 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 약 16.23° 2θ 및 약 18.85° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 약 16.23° 2θ 및 약 21.20° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 약 16.23° 2θ 및 약 22.03° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 약 16.23° 2θ 및 약 24.33° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 약 18.85° 2θ 및 약 21.20° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 약 18.85° 2θ 및 약 22.03° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 약 18.85° 2θ 및 약 24.33° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 약 21.20° 2θ 및 약 22.03° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 약 21.20° 2θ 및 약 24.33° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 약 22.03° 2θ 및 약 24.33° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다.

[0103] 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 셋 또는 그 이상의(예를 들어 4개, 5개) 약 16.23° , 약 18.85° , 약 21.20° , 약 22.03° 및 약 24.33° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 피크를 더 갖는다. 예를 들면, 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 약 16.23° 2θ, 약 18.85° 2θ 및 약 21.20° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 약 16.23° 2θ, 약 18.85° 2θ 및 약 22.03° 2θ 지점에서

서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 약 $16.23^{\circ} 2\theta$, 약 $18.85^{\circ} 2\theta$ 및 약 $24.33^{\circ} 2\theta$ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 약 $16.23^{\circ} 2\theta$, 약 $21.20^{\circ} 2\theta$ 및 약 $22.03^{\circ} 2\theta$ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 약 $16.23^{\circ} 2\theta$, 약 $21.20^{\circ} 2\theta$ 및 약 $24.33^{\circ} 2\theta$ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 약 $16.23^{\circ} 2\theta$, 약 $22.03^{\circ} 2\theta$ 및 약 $24.33^{\circ} 2\theta$ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 약 $18.85^{\circ} 2\theta$, 약 $21.20^{\circ} 2\theta$ 및 약 $22.03^{\circ} 2\theta$ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 약 $18.85^{\circ} 2\theta$, 약 $21.20^{\circ} 2\theta$ 및 약 $24.33^{\circ} 2\theta$ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 약 $21.20^{\circ} 2\theta$, 약 $22.03^{\circ} 2\theta$ 및 약 $24.33^{\circ} 2\theta$ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 약 $18.85^{\circ} 2\theta$, 약 $22.03^{\circ} 2\theta$ 및 약 $24.33^{\circ} 2\theta$ 지점에서 피크를 더 갖는다.

[0104] 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 약 16.23° , 약 18.85° , 약 21.20° , 약 22.03° 및 약 $24.33^{\circ} 2\theta$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 모든 피크를 더 갖는다.

[0105] 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 하나 또는 그 이상의(예를 들어 2개, 3개, 4개) 약 15.20° , 약 20.05° , 약 23.70° 및 약 $29.13^{\circ} 2\theta$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크를 더 갖는다. 예를 들면, 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 약 $15.20^{\circ} 2\theta$ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 약 $22.05^{\circ} 2\theta$ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 약 $23.70^{\circ} 2\theta$ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 약 $29.13^{\circ} 2\theta$ 지점에서 피크를 더 갖는다.

[0106] 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 둘 또는 그 이상의(예를 들어 3개, 4개) 약 15.20° , 약 20.05° , 약 23.70° 및 약 $29.13^{\circ} 2\theta$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크를 더 갖는다. 예를 들면, 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 약 $15.20^{\circ} 2\theta$ 및 약 $20.05^{\circ} 2\theta$ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 약 $15.20^{\circ} 2\theta$ 및 약 $23.70^{\circ} 2\theta$ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 약 $15.20^{\circ} 2\theta$ 및 약 $29.13^{\circ} 2\theta$ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 약 $20.05^{\circ} 2\theta$ 및 약 $23.70^{\circ} 2\theta$ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 약 $20.05^{\circ} 2\theta$ 및 약 $29.13^{\circ} 2\theta$ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 약 $23.70^{\circ} 2\theta$ 및 약 $29.13^{\circ} 2\theta$ 지점에서 피크를 더 갖는다.

[0107] 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 셋 또는 그 이상의(예를 들어 4개) 약 15.20° , 약 20.05° , 약 23.70° 및 약 $29.13^{\circ} 2\theta$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크를 더 갖는다. 예를 들면, 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 약 $15.20^{\circ} 2\theta$, 약 $20.05^{\circ} 2\theta$ 및 약 $23.70^{\circ} 2\theta$ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 약 $15.20^{\circ} 2\theta$, 약 $20.05^{\circ} 2\theta$ 및 약 $29.13^{\circ} 2\theta$ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 약 $20.05^{\circ} 2\theta$, 약 $23.70^{\circ} 2\theta$ 및 약 $29.13^{\circ} 2\theta$ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 약 $15.20^{\circ} 2\theta$, 약 $23.70^{\circ} 2\theta$ 및 약 $29.13^{\circ} 2\theta$ 지점에서 피크를 더 갖는다.

[0108] 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 약 15.20° , 약 20.05° , 약 23.70° 및 약 $29.13^{\circ} 2\theta$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 모든 피크를 더 갖는다.

[0109] 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 모든 피크를 갖는다.

° 2θ	° 2θ	° 2θ	° 2θ
7.33	18.85	25.73	32.51
11.08	20.05	27.07	33.61
14.70	21.20	27.51	35.08
15.20	22.03	28.35	37.61
16.23	23.70	29.13	
17.33	24.33	29.63	
17.60	25.09	30.72	

[0110]

[0111] 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 실질적으로 도 5에 도시된 XRPD 패턴과 유사하다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 C의 XRPD 패턴은 도 5에 도시된 바와 같다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 C는 최대 강도로 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 적어도 10개, 적어도 11개, 적어도 12개, 적어도 13개의 2θ 각도를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 C의 DSC 패턴은 약 117.2°C(피크 온도)와 약 265.6°C(피크 온도) 지점에서의 흡열 피크를 포함한다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 C의 DSC 패턴은 약 46.4°C(피크 온도) 지점에서의 흡열 피크를 더 포함한다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 C의 DSC 패턴은 약 147.0°C(피크 온도) 지점에서의 발열 피크를 더 포함한다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 C의 DSC 패턴은 실질적으로 도 6에 도시된 DSC 패턴과 유사하다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 C의 DSC 패턴은 도 6에 도시된 바와 같다.

[0112]

특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 C의 TGA 패턴은 120°C까지 가열하면 샘플 중량 손실이 약 10% 내지 14%, 예를 들어 약 10%, 약 11%, 약 11.5%, 약 12%, 약 12.1%, 약 12.2%, 약 12.3%, 약 12.4%, 약 12.5%, 약 12.6%, 12.7%, 약 12.8%, 약 12.9%, 약 13%, 약 13.5%, 약 14%로 나타난다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 C의 TGA 패턴은 120°C로 가열되면 샘플 중량 손실이 약 12.23%로 나타난다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 C의 TGA 패턴은 실질적으로 도 6에 TGA 패턴과 유사하다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 C의 TGA 패턴은 도 6에 도시된 바와 같다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 C 중 물 분자와 화합물 1의 몰비는 약 3.7:1, 예를 들어 3:1, 3.1:1, 3.2:1, 3.3:1, 3.4:1, 3.5:1, 3.6:1, 3.7:1, 3.8:1, 3.9:1, 4:1, 4.1:1, 4.2:1, 4.3:1, 4.4:1, 4.5:1, 4.6:1, 4.7:1, 4.8:1, 4.9:1 또는 5:1이다.

[0113]

특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 C의 ¹H NMR 패턴은 실질적으로 도 17에 도시된 ¹H NMR 패턴과 유사하다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 C의 ¹H NMR 패턴은 도 17에 도시된 바와 같다.

[0114]

특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 C는 하기 (a) 내지 (d) 중 적어도 하나, 둘, 셋 또는 넷을 적용한다.

[0115]

(a) 상기 결정형 C는 본질적으로 도 5에 도시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다.

[0116]

(b) 상기 결정형 C는 본질적으로 도 6에 도시된 바와 같은 DSC 패턴을 갖는다.

[0117]

(c) 상기 결정형 C는 본질적으로 도 6에 도시된 바와 같은 TGA 패턴을 갖는다.

[0118]

(d) 상기 결정형 C는 본질적으로 도 17에 도시된 바와 같은 ¹H NMR 패턴을 갖는다.

[0119]

특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 C는 본질적으로 하기 특징을 갖는다.

[0120]

(a) 상기 결정형 C는 본질적으로 도 5에 도시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다.

[0121]

(b) 상기 결정형 C는 본질적으로 도 6에 도시된 바와 같은 DSC 패턴을 갖는다.

[0122]

(c) 상기 결정형 C는 본질적으로 도 6에 도시된 바와 같은 TGA 패턴을 갖는다.

[0123]

특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 C는 본질적으로 하기 특징을 갖는다.

[0124]

(a) 상기 결정형 C는 본질적으로 도 5에 도시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다.

[0125] (b) 상기 결정형 C는 본질적으로 도 6에 도시된 바와 같은 DSC 패턴을 갖는다.

[0126] (c) 상기 결정형 C는 본질적으로 도 6에 도시된 바와 같은 TGA 패턴을 갖는다.

[0127] (d) 상기 결정형 C는 본질적으로 도 17에 도시된 바와 같은 ¹H NMR 패턴을 갖는다.

[0128] 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 C는 본질적으로 순수하다. 예를 들어, 상기 결정형 C의 순도는 90wt% 초과, 91wt% 초과, 92wt% 초과, 93wt% 초과, 94wt% 초과, 95wt% 초과, 96wt% 초과, 97wt% 초과, 98wt% 초과 또는 99wt% 초과이다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 C의 순도는 고성능 액체크로마토그래피법(HPLC)에 의해 측정된다. 예를 들어, HPLC 크로마토그램의 총 면적에 대해, 화합물 1은 약 5.0면적% HPLC 이하의 총 유기 불순물을 함유한다. 특정 실시방식에 있어서, 약 3.0면적% HPLC 이하의 총 유기 불순물을 함유한다. 특정 실시방식에 있어서, 약 1.5면적% HPLC 이하의 총 유기 불순물을 함유한다. 다른 실시방식에 있어서, HPLC 크로마토그램의 총 면적에 대해, 화합물 1은 약 1.0면적% HPLC 이하의 임의 단일 불순물, 약 0.6면적% HPLC 이하의 임의 단일 불순물, 약 0.5면적% HPLC 이하의 임의 단일 불순물을 함유한다.

[0129] 결정형 D

[0130] 일 양상에 있어서, 본 출원은 화합물 1의 결정형 D를 제공한다. 특정 실시방식에 있어서, 본 출원은 본질적으로 순수한 화합물 1의 결정형 D를 제공한다. 특정 실시방식에 있어서, 본 결정형 D는 화합물 1의 용매화물 결정 형태이다. 특정 실시방식에 있어서, 본 결정형 D는 화합물 1의 디클로로메탄 용매화물 결정 형태이다.

[0131] 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 D의 XRPD 패턴은 하나 또는 그 이상의(예를 들어 2개, 3개) 약 8.24° , 약 13.46° 및 약 15.32° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 피크를 갖는다. 예를 들면, 상기 결정형 D의 XRPD 패턴은 약 8.24° 2θ 지점에서 피크를 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 D의 XRPD 패턴은 약 13.46° 2θ 지점에서 피크를 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 D의 XRPD 패턴은 약 15.32° 2θ 지점에서 피크를 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 D의 XRPD 패턴은 약 8.24° 2θ 및 약 13.46° 2θ 지점에서 피크를 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 D의 XRPD 패턴은 약 8.24° 2θ 및 약 15.32° 2θ 지점에서 피크를 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 D의 XRPD 패턴은 약 13.46° 2θ 및 약 15.32° 2θ 지점에서 피크를 갖는다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 D의 XRPD 패턴은 약 8.24° , 약 13.46° 및 약 15.32° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 모든 피크를 갖는다.

[0132] 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 D의 XRPD 패턴은 하나 또는 그 이상의(예를 들어 2개, 3개) 약 12.89° , 약 15.90° 및 약 16.84° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 피크를 더 갖는다. 예를 들면, 상기 결정형 D의 XRPD 패턴은 약 12.89° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 예를 들면, 상기 결정형 D의 XRPD 패턴은 약 15.90° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 예를 들면, 상기 결정형 D의 XRPD 패턴은 약 16.84° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다.

[0133] 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 D의 XRPD 패턴은 둘 또는 그 이상의(예를 들어 3개) 약 12.89° , 약 15.90° 및 약 16.84° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 피크를 더 갖는다. 예를 들면, 상기 결정형 D의 XRPD 패턴은 약 12.89° 2θ 및 약 15.90° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 D의 XRPD 패턴은 약 12.89° 2θ 및 약 16.84° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 D의 XRPD 패턴은 약 15.90° 2θ 및 약 16.84° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 D의 XRPD 패턴은 약 12.89° , 약 15.90° 및 약 16.84° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 모든 피크를 더 갖는다.

[0134] 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 D의 XRPD 패턴은 하나 또는 그 이상의(예를 들어 2개, 3개, 4개, 5개) 약 18.45° , 약 21.83° , 약 23.08° , 약 23.80° 및 약 25.59° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 피크를 더 갖는다. 예를 들면, 상기 결정형 D의 XRPD 패턴은 약 18.45° 2θ 지점에서 피크를 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 D의 XRPD 패턴은 약 21.83° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 D의 XRPD 패턴은 약 23.08° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 D의 XRPD 패턴은 약 23.80° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 D의 XRPD 패턴은 약 25.59° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다.

[0135] 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 D의 XRPD 패턴은 둘 또는 그 이상의(예를 들어 3개, 4개, 5개) 약 18.45° , 약 21.83° , 약 23.08° , 약 23.80° 및 약 25.59° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 피크를 더 갖는다. 예를 들면, 상기 결정형 D의 XRPD 패턴은 약 18.45° 2θ 및 약 21.83° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른

예를 들면, 상기 결정형 D의 XRPD 패턴은 약 18.45° 2θ 및 약 23.08° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 D의 XRPD 패턴은 약 18.45° 2θ 및 약 23.80° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 D의 XRPD 패턴은 약 18.45° 2θ 및 약 25.59° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 D의 XRPD 패턴은 약 21.83° 2θ 및 약 23.08° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 D의 XRPD 패턴은 약 21.83° 2θ 및 약 23.80° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 D의 XRPD 패턴은 약 21.83° 2θ 및 약 25.59° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 D의 XRPD 패턴은 약 23.08° 2θ 및 약 23.80° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 D의 XRPD 패턴은 약 23.08° 2θ 및 약 25.59° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 D의 XRPD 패턴은 약 23.80° 2θ 및 약 25.59° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다.

[0136] 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 D의 XRPD 패턴은 셋 또는 그 이상의(예를 들어 4개, 5개) 약 18.45° , 약 21.83° , 약 23.08° , 약 23.80° 및 약 25.59° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 D의 XRPD 패턴은 약 18.45° 2θ, 약 21.83° 2θ 및 약 23.38° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 D의 XRPD 패턴은 약 18.45° 2θ, 약 21.83° 2θ 및 약 23.80° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 D의 XRPD 패턴은 약 18.45° 2θ, 약 21.83° 2θ 및 약 25.59° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 D의 XRPD 패턴은 약 18.45° 2θ, 약 23.08° 2θ 및 약 23.80° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 D의 XRPD 패턴은 약 18.45° 2θ, 약 23.08° 2θ 및 약 25.59° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 D의 XRPD 패턴은 약 18.45° 2θ, 약 23.80° 2θ 및 약 25.59° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 D의 XRPD 패턴은 약 21.83° 2θ, 약 23.08° 2θ 및 약 23.80° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 D의 XRPD 패턴은 약 21.83° 2θ, 약 23.08° 2θ 및 약 25.59° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 D의 XRPD 패턴은 약 21.83° 2θ, 약 23.80° 2θ 및 약 25.59° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 D의 XRPD 패턴은 약 23.08° 2θ, 약 23.80° 2θ 및 약 25.59° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다.

[0137] 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 D의 XRPD 패턴은 넷 또는 그 이상의(예를 들어 5개) 약 18.45° , 약 21.83° , 약 23.08° , 약 23.80° 및 약 25.59° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 피크를 더 갖는다. 예를 들면, 상기 결정형 D의 XRPD 패턴은 약 18.45° 2θ, 약 21.83° 2θ, 약 23.08° 2θ 및 약 23.80° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 D의 XRPD 패턴은 약 18.45° 2θ, 약 21.83° 2θ, 약 23.08° 2θ 및 약 25.59° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 D의 XRPD 패턴은 약 18.45° 2θ, 약 21.83° 2θ, 약 23.80° 2θ 및 약 25.59° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 D의 XRPD 패턴은 약 21.83° 2θ, 약 23.08° 2θ, 약 23.80° 2θ 및 약 25.59° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다.

[0138] 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 D의 XRPD 패턴은 약 18.45° , 약 21.83° , 약 23.08° , 약 23.80° 및 약 25.59° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 모든 피크를 더 갖는다.

[0139] 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 D의 XRPD 패턴은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 모든 피크를 갖는다:

° 2θ	° 2θ
8.24	18.45
9.13	20.26
12.89	21.83
13.46	23.08
15.32	23.80
15.90	25.59
16.84	

[0140] ...

- [0141] 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 D의 XRPD 패턴은 실질적으로 도 7에 도시된 XRPD 패턴과 유사하다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 D의 XRPD 패턴은 도 7에 도시된 바와 같다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 D는 최대 강도로 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 적어도 10개, 적어도 11개, 적어도 12개, 적어도 13개의 2 θ 각도를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 D의 DSC 패턴은 약 124.1°C(피크 온도) 지점에서의 흡열 피크를 포함한다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 D의 DSC 패턴은 약 59.8°C(피크 온도) 지점에서의 흡열 피크를 더 포함한다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 D의 DSC 패턴은 약 129.8°C(피크 온도) 지점에서의 흡열 피크를 더 포함한다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 D의 DSC 패턴은 실질적으로 도 8에 도시된 DSC 패턴과 유사하다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 D의 DSC 패턴은 도 8에 도시된 바와 같다.
- [0142] 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 D의 TGA 패턴은 150°C까지 가열하면 샘플 중량 손실이 약 11% 내지 15%, 예를 들어 약 11%, 약 11.5%, 약 12%, 약 12.5%, 약 13%, 약 13.1%, 약 13.2%, 약 13.3%, 약 13.4%, 약 13.5%, 13.6%, 약 13.7%, 약 13.8%, 약 13.9%, 약 14%, 약 14.5%, 15%로 나타난다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 D의 TGA 패턴은 150°C로 가열되면 샘플 중량 손실이 약 13.08%로 나타난다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 D의 TGA 패턴은 실질적으로 도 8에 TGA 패턴과 유사하다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 D의 TGA 패턴은 도 8에 도시된 바와 같다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 D 중 디클로로메탄 분자와 화합물 1의 몰비는 약 0.8:1, 예를 들어 0.5:1, 0.6:1, 0.7:1, 0.8:1, 0.9:1, 1:1, 1.1:1 또는 1.2:1이다.
- [0143] 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 D의 ¹H NMR 패턴은 실질적으로 도 18에 도시된 ¹H NMR 패턴과 유사하다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 D의 ¹H NMR 패턴은 도 18에 도시된 바와 같다.
- [0144] 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 D는 하기 (a) 내지 (d) 중 적어도 하나, 둘, 셋 또는 넷을 적용한다.
- [0145] (a) 상기 결정형 D는 본질적으로 도 7에 도시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0146] (b) 상기 결정형 D는 본질적으로 도 8에 도시된 바와 같은 DSC 패턴을 갖는다.
- [0147] (c) 상기 결정형 D는 본질적으로 도 8에 도시된 바와 같은 TGA 패턴을 갖는다.
- [0148] (d) 상기 결정형 D는 본질적으로 도 18에 도시된 바와 같은 ¹H NMR 패턴을 갖는다.
- [0149] 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 D는 본질적으로 하기 특징을 갖는다.
- [0150] (a) 상기 결정형 D는 본질적으로 도 7에 도시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0151] (b) 상기 결정형 D는 본질적으로 도 8에 도시된 바와 같은 DSC 패턴을 갖는다.
- [0152] (c) 상기 결정형 D는 본질적으로 도 8에 도시된 바와 같은 TGA 패턴을 갖는다.
- [0153] 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 D는 본질적으로 하기 특징을 갖는다.
- [0154] (a) 상기 결정형 D는 본질적으로 도 7에 도시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0155] (b) 상기 결정형 D는 본질적으로 도 8에 도시된 바와 같은 DSC 패턴을 갖는다.
- [0156] (c) 상기 결정형 D는 본질적으로 도 8에 도시된 바와 같은 TGA 패턴을 갖는다.
- [0157] (d) 상기 결정형 D는 본질적으로 도 18에 도시된 바와 같은 ¹H NMR 패턴을 갖는다.
- [0158] 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 D는 본질적으로 순수하다. 예를 들어, 상기 결정형 D의 순도는 90wt% 초과, 91wt% 초과, 92wt% 초과, 93wt% 초과, 94wt% 초과, 95wt% 초과, 96wt% 초과, 97wt% 초과, 98wt% 초과 또는 99wt% 초과이다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 D의 순도는 고성능 액체크로마토그래피법(HPLC)에 의해 측정된다. 예를 들어, HPLC 크로마토그램의 총 면적에 대해, 화합물 1은 약 5.0면적% HPLC 이하의 총 유기 불순물을 함유한다. 특정 실시방식에 있어서, 약 3.0면적% HPLC 이하의 총 유기 불순물을 함유한다. 특정 실시방식에 있어서, 약 1.5면적% HPLC 이하의 총 유기 불순물을 함유한다. 다른 실시방식에 있어서, HPLC 크로마토그램의 총 면적에 대해, 화합물 1은 약 1.0면적% HPLC 이하의 임의 단일 불순물, 약 0.6면적% HPLC 이하의 임의 단일 불순물, 약 0.5면적% HPLC 이하의 임의 단일 불순물을 함유한다.

[0159] 결정형 E

[0160] 일 양상에 있어서, 본 출원은 화합물 1의 결정형 E를 제공한다. 특정 실시방식에 있어서, 본 출원은 본질적으로 순수한 화합물 1의 결정형 E를 제공한다. 특정 실시방식에 있어서, 본 결정형 E는 화합물 1의 용매화물 결정 형태이다. 특정 실시방식에 있어서, 본 결정형 E는 화합물 1의 이소프로판올 용매화물 결정 형태이다.

[0161] 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 E의 XRPD 패턴은 하나 또는 그 이상의(예를 들어 2개, 3개) 약 9.10° , 약 13.49° 및 약 18.24° 2θ 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크를 갖는다. 예를 들면, 상기 결정형 E의 XRPD 패턴은 약 9.10° 2θ 지점에서 피크를 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 E의 XRPD 패턴은 약 13.49° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 E의 XRPD 패턴은 약 18.24° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 A의 XRPD 패턴은 약 9.10° 2θ 및 약 13.49° 2θ 지점에서 피크를 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 E의 XRPD 패턴은 약 9.10° 2θ 및 약 18.24° 2θ 지점에서 피크를 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 E의 XRPD 패턴은 약 13.49° 2θ 및 약 18.24° 2θ 지점에서 피크를 갖는다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 E의 XRPD 패턴은 약 9.10° , 약 13.49° 및 약 18.24° 2θ 로 이루어진 군으로부터 선택된 모든 피크를 갖는다.

[0162] 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 E의 XRPD 패턴은 하나 또는 그 이상의(예를 들어 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개) 약 13.03° , 약 20.13° , 약 22.63° , 약 23.35° , 약 25.06° , 약 27.51° 및 약 29.46° 2θ 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크를 더 갖는다. 예를 들면, 상기 결정형 E의 XRPD 패턴은 약 13.03° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 E의 XRPD 패턴은 약 20.13° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 E의 XRPD 패턴은 약 22.63° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 E의 XRPD 패턴은 약 23.35° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 E의 XRPD 패턴은 약 25.06° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 E의 XRPD 패턴은 약 27.51° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 E의 XRPD 패턴은 약 29.46° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다.

[0163] 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 E의 XRPD 패턴은 둘 또는 그 이상의(예를 들어 3개, 4개, 5개, 6개, 7개) 약 13.03° , 약 20.13° , 약 22.63° , 약 23.35° , 약 25.06° , 약 27.51° 및 약 29.46° 2θ 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크를 더 갖는다. 예를 들면, 상기 결정형 E의 XRPD 패턴은 약 13.03° 2θ 및 약 20.13° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 E의 XRPD 패턴은 약 13.03° 2θ 및 약 22.63° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 E의 XRPD 패턴은 약 13.03° 2θ 및 약 23.35° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 E의 XRPD 패턴은 약 13.03° 2θ 및 약 25.06° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 E의 XRPD 패턴은 약 13.03° 2θ 및 약 27.51° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 E의 XRPD 패턴은 약 13.03° 2θ 및 약 29.46° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 E의 XRPD 패턴은 약 20.13° 2θ 및 약 22.63° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 E의 XRPD 패턴은 약 20.13° 2θ 및 약 23.35° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 E의 XRPD 패턴은 약 20.13° 2θ 및 약 25.06° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 E의 XRPD 패턴은 약 20.13° 2θ 및 약 27.51° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 E의 XRPD 패턴은 약 20.13° 2θ 및 약 29.46° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 E의 XRPD 패턴은 약 22.63° 2θ 및 약 23.35° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 E의 XRPD 패턴은 약 22.63° 2θ 및 약 25.06° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 E의 XRPD 패턴은 약 22.63° 2θ 및 약 27.51° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 E의 XRPD 패턴은 약 22.63° 2θ 및 약 29.46° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 E의 XRPD 패턴은 약 23.35° 2θ 및 약 25.06° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 E의 XRPD 패턴은 약 23.35° 2θ 및 약 27.51° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 E의 XRPD 패턴은 약 23.35° 2θ 및 약 29.46° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 E의 XRPD 패턴은 약 25.06° 2θ 및 약 27.51° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 E의 XRPD 패턴은 약 25.06° 2θ 및 약 29.46° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다. 다른 예를 들면, 상기 결정형 E의 XRPD 패턴은 약 27.51° 2θ 및 약 29.46° 2θ 지점에서 피크를 더 갖는다.

[0164] 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 E의 XRPD 패턴은 약 13.03° , 약 20.13° , 약 22.63° , 약 23.35° , 약 25.06° , 약 27.51° 및 약 29.46° 2θ 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크를 더 갖는다.

[0165] 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 E의 XRPD 패턴은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 모든 피크를

갖는다.

° 2θ	° 2θ	° 2θ	° 2θ
5.85	15.30	22.63	30.90
8.00	16.35	23.35	34.20
9.10	17.56	24.12	35.51
11.69	18.24	25.06	36.24
13.03	20.13	25.52	36.93
13.49	20.60	27.51	
14.75	21.05	29.46	

[0166]

[0167]

특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 E의 XRPD 패턴은 실질적으로 도 9에 도시된 XRPD 패턴과 유사하다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 E의 XRPD 패턴은 도 9에 도시된 바와 같다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 E는 최대 강도로 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 적어도 10개, 적어도 11개, 적어도 12개, 적어도 13개의 2θ 각도를 나타내는 XRPD 패턴을 갖는다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 E의 DSC 패턴은 약 269.0℃(피크 온도) 지점에서의 흡열 피크를 포함한다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 E의 DSC 패턴은 약 123.6℃(피크 온도) 지점에서의 흡열 피크를 더 포함한다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 E의 DSC 패턴은 실질적으로 도 10에 도시된 DSC 패턴과 유사하다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 E의 DSC 패턴은 도 10에 도시된 바와 같다.

[0168]

특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 D의 TGA 패턴은 100℃ 이전에 중량 손실이 약 4% 내지 6%, 예를 들어 약 4%, 약 4.5%, 약 4.6%, 약 4.7%, 약 4.8%, 약 4.9%, 약 4.96%, 약 5%, 약 5.5%, 약 6%로 나타난다. 100 내지 150℃에서는 중량 손실이 11% 내지 14%, 예를 들어 약 11%, 약 11.5%, 약 12%, 약 12.1%, 약 12.2%, 약 12.3%, 약 12.4%, 약 12.5%, 약 12.54%, 약 12.6%, 약 12.7%, 약 12.8%, 약 12.9%, 약 13%, 약 13.5%, 약 14%로 나타난다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 E의 TGA 패턴은 100℃ 이전에 중량 손실이 약 4.96%이며, 100 내지 150℃에서 중량 손실이 약 12.54%로 나타난다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 E의 TGA 패턴은 실질적으로 도 10에 TGA 패턴과 유사하다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 E의 TGA 패턴은 도 10에 도시된 바와 같다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 E 중 이소프로판올 분자와 화합물 1의 몰비는 약 1:1, 예를 들어 0.7:1, 0.8:1, 0.9:1, 1:1, 1.1:1, 1.2:1, 1.3:1이다.

[0169]

특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 E의 ¹H NMR 패턴은 실질적으로 도 19에 도시된 ¹H NMR 패턴과 유사하다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 E의 ¹H NMR 패턴은 도 19에 도시된 바와 같다.

[0170]

특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 E는 하기 (a) 내지 (d) 중 적어도 하나, 둘, 셋 또는 넷을 적용한다.

[0171]

(a) 상기 결정형 E는 본질적으로 도 9에 도시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다.

[0172]

(b) 상기 결정형 E는 본질적으로 도 10에 도시된 바와 같은 DSC 패턴을 갖는다.

[0173]

(c) 상기 결정형 E는 본질적으로 도 10에 도시된 바와 같은 TGA 패턴을 갖는다.

[0174]

(d) 상기 결정형 E는 본질적으로 도 19에 도시된 바와 같은 ¹H NMR 패턴을 갖는다.

[0175]

특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 E는 본질적으로 하기 특징을 갖는다.

[0176]

(a) 상기 결정형 E는 본질적으로 도 9에 도시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다.

[0177]

(b) 상기 결정형 E는 본질적으로 도 10에 도시된 바와 같은 DSC 패턴을 갖는다.

[0178]

(c) 상기 결정형 E는 본질적으로 도 10에 도시된 바와 같은 TGA 패턴을 갖는다.

[0179]

특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 E는 본질적으로 하기 특징을 갖는다.

[0180] (a) 상기 결정형 E는 본질적으로 도 9에 도시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다.

[0181] (b) 상기 결정형 E는 본질적으로 도 10에 도시된 바와 같은 DSC 패턴을 갖는다.

[0182] (c) 상기 결정형 E는 본질적으로 도 10에 도시된 바와 같은 TGA 패턴을 갖는다.

[0183] (d) 상기 결정형 E는 본질적으로 도 19에 도시된 바와 같은 ¹H NMR 패턴을 갖는다.

[0184] 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 E는 본질적으로 순수하다. 예를 들어, 상기 결정형 D의 순도는 90wt% 초과, 91wt% 초과, 92wt% 초과, 93wt% 초과, 94wt% 초과, 95wt% 초과, 96wt% 초과, 97wt% 초과, 98wt% 초과 또는 99wt% 초과이다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 결정형 E의 순도는 고성능 액체크로마토그래피법(HPLC)에 의해 측정된다. 예를 들어, HPLC 크로마토그램의 총 면적에 대해, 화합물 1은 약 5.0면적% HPLC 이하의 총 유기 불순물을 함유한다. 특정 실시방식에 있어서, 약 3.0면적% HPLC 이하의 총 유기 불순물을 함유한다. 특정 실시방식에 있어서, 약 1.5면적% HPLC 이하의 총 유기 불순물을 함유한다. 다른 실시방식에 있어서, HPLC 크로마토그램의 총 면적에 대해, 화합물 1은 약 1.0면적% HPLC 이하의 임의 단일 불순물, 약 0.6면적% HPLC 이하의 임의 단일 불순물, 약 0.5면적% HPLC 이하의 임의 단일 불순물을 함유한다.

[0185] 결정형 A 내지 E의 제조 방법

[0186] 다른 일 양상에 있어서, 본 출원은 화합물 1의 결정형 A 내지 E의 제조 방법을 더 제공한다. 예시적 방법에는, 예를 들어, 펄핑법(pulping method)(실온 또는 50°C), 기체-고체 확산법, 온도 순환법, 저속 휘발법, 기체-액체 확산법, 중합체 유도법, 반응매 첨가법, 연마법 등이 포함된다.

[0187] 본 출원에 따른 결정형 제조 방법에 사용된 출발 원료는 임의 형태의 화합물 1, 예를 들어 무정형, 임의 결정형 등일 수 있다. 화합물 1은 공개번호가 WO2020072656A1 또는 WO2020094018A1인 PCT 특허출원(이는 전체로서 본원에 인용됨)에 개시된 방법을 통해 제조할 수 있다.

[0188] 특정 실시방식에 있어서, 화합물 1의 결정형 A 내지 D는 실온 펄핑법을 통해 제조할 수 있다. 예를 들어, 화합물 1은 제1 용매에 용해되며 실온에서 현탁 교반한다. 그 후 재결정화하고 여과하여 결정체를 수집한다. 상기 제1 용매는 에테르류(예를 들어, 테트라히드로푸란, 2-메틸테트라히드로푸란, 시클로펜틸 메틸 에테르, 아니솔, 3차-부틸 메틸 에테르, 1,4-디옥산 등), 알코올류(예를 들어, 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소프로판올, 부탄올 등), 에스테르류(예를 들어, 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 부틸 아세테이트 등), 케톤류(예를 들어, 아세톤, 부타논, 메틸 에틸 케톤, 메틸 이소부틸 케톤, N-메틸피롤리돈 등), 술폰류(예를 들어, 디메틸술폰), 알칸(예를 들어, 메탄, 에탄, 프로판, 부탄, 펜탄, 헥산, n-헵탄 등을 포함하는 C₁₋₇ 알칸), 할로젠화 탄화수소(예를 들어, 디클로로메탄, 클로로포름 등), 아세토니트릴, 물 및 이의 임의 조합에 의해 형성된 혼합 용매로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 상기 혼합 용매 중 적어도 2가지 용매의 부피비는 임의 비율일 수 있다. 예를 들어 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 20:1, 30:1, 40:1, 50:1, 60:1, 70:1, 80:1, 90:1, 95:1 또는 상기 임의 2개 비율 범위 사이의 임의 비율이다. 상기 혼합 용매는 이소프로필 아세테이트/클로로포름, 2-메틸테트라히드로푸란/메탄올, 시클로펜틸 메틸 에테르/에탄올, 이소프로판올/디클로로메탄, 아니솔/부타논, 에틸 아세테이트/디메틸술폰, 3차-부틸 메틸 에테르/메탄올, n-헵탄/클로로포름, 아세톤/물, 아세토니트릴/메탄올, 메탄올/테트라히드로푸란, 2-부탄올/아세토니트릴, 디클로로메탄/n-헥산, 1,4-디옥산/에탄올, 아니솔/클로로포름, 메틸 아세테이트/메탄올, 메틸 이소부틸 케톤/에탄올로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0189] 특정 실시방식에 있어서, 화합물 1의 결정형 A, C 및 무정형 형태는 50°C 펄핑법을 통해 제조할 수 있다. 예를 들어, 화합물 1은 제2 용매에 용해되며 실온에서 현탁 교반한다. 그 후 재결정화하고 여과하여 결정체를 수집한다. 상기 제2 용매는 에테르류(예를 들어, 테트라히드로푸란, 2-메틸테트라히드로푸란, 시클로펜틸 메틸 에테르, 아니솔, 3차-부틸 메틸 에테르, 1,4-디옥산 등), 알코올류(예를 들어, 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소프로판올, 부탄올 등), 에스테르류(예를 들어, 메틸 아세테이트, 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 부틸 아세테이트 등), 케톤류(예를 들어, 아세톤, 부타논, 메틸 에틸 케톤, 메틸 이소부틸 케톤, N-메틸피롤리돈 등), 알칸(예를 들어, 메탄, 에탄, 프로판, 부탄, 펜탄, 헥산, n-헵탄 등을 포함하는 C₁₋₇ 알칸), 할로젠화 탄화수소(예를 들어, 디클로로메탄, 클로로포름 등), 아세토니트릴, 물 및 이의 임의 조합에 의해 형성된 혼합 용매로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 상기 혼합 용매 중 적어도 2가지 용매의 부피비는 임의 비율일 수 있다. 예를 들어 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 20:1, 30:1, 40:1, 50:1, 60:1, 70:1, 80:1, 90:1, 95:1 또는 상기 임의 2개 비율 범위 사이의 임의 비율이다. 상기 혼합 용매는 메탄올/테트라히드로

푸란, 메틸 아세테이트/메탄올, 2-부탄올/아세토니트릴, 디클로로메탄/n-헥산, 메탄올/톨루엔, 1,4-디옥산/에탄올, 테트라히드로푸란/물, 아니솔/클로로포름, 메틸 이소부틸 케톤/에탄올, 아세토니트릴/메탄올 또는 n-헵탄/클로로포름으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0190] 특정 실시방식에 있어서, 화합물 1의 결정형 A는 기체-고체 확산법을 통해 제조할 수 있다. 예를 들어, 화합물 1을 제1 용기에 넣은 후, 상기 제1 용매를 제3 용매가 있는 제2 용기에 개방하여 방치한다. 상기 제2 용기의 부피는 상기 제1 용기의 부피보다 크다. 그 후 상기 제2 용기를 밀봉하고 실온에서 정치시켜 화합물 1의 결정형을 수득한다. 상기 제3 용매는 알코올류(예를 들어, 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소프로판올, 부탄올 등), 에테르류(예를 들어, 테트라히드로푸란, 2-메틸테트라히드로푸란, 시클로펜틸 메틸 에테르, 아니솔, 3차-부틸 메틸 에테르, 1,4-디옥산, 등), 에스테르류(예를 들어, 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 부틸 아세테이트 등), 케톤류(예를 들어, 아세톤, 부타논, 메틸 에틸 케톤, 메틸 이소부틸 케톤, N-메틸피롤리돈 등), 할로겐화 탄화수소(예를 들어, 디클로로메탄, 클로로포름 등), 아세토니트릴, 물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0191] 특정 실시방식에 있어서, 화합물 1의 결정형 A 내지 C는 온도 순환법을 통해 제조할 수 있다. 예를 들어, 화합물 1을 제4 용매에 첨가한다. 수득한 현탁액은 순환 승온하여 현탁 교반한다(예를 들어, 하나의 순환은 4.5°C/min로 50°C까지 승온시키며, 30분 동안 항온시키고, 0.1°C/min로 5°C까지 강온시키며, 30분 동안 항온시키고, 3개의 순환을 수행함). 결정을 석출하여 화합물 1의 결정형을 수득한다. 상기 제4 용매는 알코올류(예를 들어, 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소프로판올, 부탄올 등), 에테르류(예를 들어, 테트라히드로푸란, 2-메틸테트라히드로푸란, 시클로펜틸 메틸 에테르, 아니솔, 3차-부틸 메틸 에테르, 1,4-디옥산, 등), 에스테르류(예를 들어, 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 부틸 아세테이트 등), 케톤류(예를 들어, 아세톤, 부타논, 메틸 에틸 케톤, 메틸 이소부틸 케톤, N-메틸피롤리돈 등), 술폰류(예를 들어, 디메틸술폰), 알칸(예를 들어, 메탄, 에탄, 프로판, 부탄, 펜탄, 헥산, n-헵탄 등을 포함하는 C₁₋₇ 알칸), 톨루엔, 아세토니트릴, 디메틸포름아미드 및 이의 임의 혼합 형성된 혼합 용매로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 상기 혼합 용매 중 적어도 2가지 용매의 부피비는 임의 비율일 수 있다. 예를 들어 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 20:1, 30:1, 40:1, 50:1, 60:1, 70:1, 80:1, 90:1, 95:1 또는 상기 임의 2개 비율 범위 사이의 임의 비율이다. 상기 혼합 용매는 물/디메틸포름아미드, n-헥산/디메틸술폰, 아세토니트릴/N-메틸피롤리돈으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0192] 특정 실시방식에 있어서, 화합물 1의 결정형 A 내지 E 및 무정형 형태는 저속 휘발법을 통해 제조할 수 있다. 예를 들어, 화합물 1을 제5 용매에 첨가하여 투명한 용액을 수득하고, 저속 휘발시켜 화합물 1의 결정형을 수득한다. 상기 제5 용매는 알코올류(예를 들어, 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소프로판올, 부탄올 등), 에테르류(예를 들어, 테트라히드로푸란, 2-메틸테트라히드로푸란, 시클로펜틸 메틸 에테르, 아니솔, 3차-부틸 메틸 에테르, 1,4-디옥산, 등), 에스테르류(예를 들어, 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 부틸 아세테이트 등), 케톤류(예를 들어, 아세톤, 부타논, 메틸 에틸 케톤, 메틸 이소부틸 케톤, N-메틸피롤리돈 등), 할로겐화 탄화수소(예를 들어, 디클로로메탄, 클로로포름 등), 아세토니트릴, 물, 및 이의 임의 혼합 형성된 혼합 용매로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 상기 혼합 용매 중 적어도 2가지 용매의 부피비는 임의 비율일 수 있다. 예를 들어 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 20:1, 30:1, 40:1, 50:1, 60:1, 70:1, 80:1, 90:1, 95:1 또는 상기 임의 2개 비율 범위 사이의 임의 비율이다. 상기 혼합 용매는 물/에탄올, 에틸 아세테이트/메탄올, 아세토니트릴/메탄올, 3차-부틸 메틸 에테르/메탄올, 아세톤/디클로로메탄, 이소프로판올/클로로포름으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0193] 특정 실시방식에 있어서, 화합물 1의 결정형 A 및 C는 기체-액체 확산법을 통해 제조할 수 있다. 예를 들어, 화합물 1을 제3 용기에 넣고 제6 용매로 용해시킨다. 그 후 여과하고 여액을 제4 용기에 넣는다. 그 다음 상기 제4 용기를 제5 용매의 반응매가 있는 제5 용매에 개방하여 넣는다. 상기 제5 용매의 부피는 상기 제4 용매의 부피보다 크다. 그 다음 상기 제5 용매를 밀봉하고 실온에서 방치하여 화합물 1의 결정형을 수득한다. 상기 제6 용매는 알코올류(예를 들어, 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소프로판올, 부탄올 등), 케톤류(예를 들어, 아세톤, 부타논, 메틸 에틸 케톤, 메틸 이소부틸 케톤, N-메틸피롤리돈 등), 디메틸포름아미드로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 상기 제6 용매의 반응매는 아세토니트릴, 에스테르류(예를 들어, 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 부틸 아세테이트 등), 알칸(예를 들어, 메탄, 에탄, 프로판, 부탄, 펜탄, 헥산(예를 들어, 사이클로헥산), n-헵탄 등을 포함하는 C₁₋₇ 알칸)으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 방법의 반응매 시스템은 에탄올/아세토니트릴, 에탄올/n-헵탄, 에탄올/에틸 아세테이트, N-메틸피롤리돈/이소프로필 아세테이트, 디메틸포름아미드/아세토니트릴, 디메틸포름아미드/사이클로헥산으로 이루어진 군

로부터 선택될 수 있다.

- [0194] 특정 실시방식에 있어서, 화합물 1의 결정형 A, D 및 무정형 형태는 중합체 유도법을 통해 제조할 수 있다. 예를 들어, 화합물 1을 제7 용매에 용해시켜 투명한 용액을 수득한다. 그 다음 용액에 혼합 중합체를 첨가하고 실온에 방치하여 천천히 휘발시켜 화합물 1의 결정형을 수득한다. 상기 제7 용매는 알코올류(예를 들어, 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소프로판올, 부탄올 등), 할로겐화 탄화수소(예를 들어, 디클로로메탄, 클로로포름 등), 아세토니트릴로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 상기 혼합 중합체는 폴리비닐피롤리돈(polyvinylpyrrolidone), 폴리비닐알코올(polyvinyl alcohol), 폴리염화비닐(polyvinyl chloride), 폴리비닐아세테이트(polyvinyl acetate), 히드록시프로필 메틸셀룰로오스(hydroxypropyl methylcellulose) 및 메틸셀룰로오스(methylcellulose)의 등질량 혼합물, 또는 폴리카프로락톤(polycaprolactone), 폴리에틸렌 글리콜(polyethylene glycol), 폴리메틸 메타크릴레이트(polymethyl methacrylate), 알긴산 나트륨(sodium alginate) 및 히드록시에틸 셀룰로오스(hydroxyethyl cellulose)로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0195] 특정 실시방식에 있어서, 화합물 1의 결정형 A 내지 C 및 무정형 형태는 반응매 첨가법을 통해 제조할 수 있다. 예를 들어, 화합물 1을 제8 용매에 용해시킨 후, 교반하며 상기 제8 용매의 반응매를 점적 첨가함으로써 화합물 1의 결정형을 수득한다. 상기 제8 용매는 알코올류(예를 들어, 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소프로판올, 부탄올 등), 할로겐화 탄화수소(예를 들어, 디클로로메탄, 클로로포름 등), 케톤류(예를 들어, 아세톤, 부타논, 메틸 에틸 케톤, 메틸 이소부틸 케톤, N-메틸피롤리돈 등), 술폰류(예를 들어, 디메틸술폰)로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 상기 제8 용매의 반응매는 톨루엔, 에테르류(예를 들어, 테트라히드로푸란, 2-메틸테트라히드로푸란, 시클로펜틸 메틸 에테르, 아니솔, 3차-부틸 메틸 에테르, 1,4-디옥산, 등), 알코올류(예를 들어, 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소프로판올, 부탄올 등), 에스테르류(예를 들어, 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 부틸 아세테이트 등), 케톤류(예를 들어, 아세톤, 부타논, 메틸 이소부틸 케톤, N-메틸피롤리돈 등), 물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 특정 실시방식에 있어서, 반응매 시스템은 클로로포름/톨루엔, 클로로포름/에틸 아세테이트, 클로로포름/시클로펜틸 메틸 에테르, 메탄올/물, 메탄올/테트라히드로푸란, 메탄올/아세톤, 디메틸술폰/이소프로판올, 디메틸술폰/물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0196] 특정 실시방식에 있어서, 화합물 1의 결정형 A 내지 B는 연마법을 통해 제조할 수 있다. 예를 들어, 화합물 1을 막자사발에 넣고 임의로 물을 선택해 첨가하여 연마함으로써 화합물 1의 결정형을 수득한다.
- [0197] 특정 실시방식에 있어서, 본 출원에서 결정형의 제조 방법은 여과, 세척 또는 건조 등 단계를 더 포함한다.
- [0198] 약학 조성물
- [0199] 다른 일 양상에 있어서, 본 출원은 약학 조성물을 제공한다. 여기에는 화합물 1 및 약학적으로 허용 가능한 담체가 포함된다. 상기 화합물은 1은 결정형 A, 수화물 결정형 B, 수화물 결정형 C, 디클로로메탄 용매화물 결정형 D 및 이소프로판올 용매화물 결정형 E로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 결정형을 갖는다.
- [0200] 본 출원에 따른 화합물 1의 결정형 A, 수화물 결정형 B, 수화물 결정형 C, 디클로로메탄 용매화물 결정형 D 및 이소프로판올 용매화물 결정형 E 또는 약학 조성물은 필요에 따라 필요한 형태로 제형화할 수 있다. 예를 들어 정제, 캡슐제, 환제, 과립제, 용액제, 현탁제, 시럽제, 주사제(주사액, 주사용 멸균 분말 및 주사용 농축액 포함), 좌제, 흡입제 또는 분무제가 있다.
- [0201] 본 출원에 따른 화합물 1의 결정형 A, 수화물 결정형 B, 수화물 결정형 C, 디클로로메탄 용매화물 결정형 D 및 이소프로판올 용매화물 결정형 E 또는 약학 조성물은 임의 적합한 투여 방식으로 필요한 환자 또는 개체에 투여할 수 있다. 예를 들어 경구, 비경구, 직장, 폐 또는 국소 투여 등 방식이 있다.
- [0202] 경구 투여용 고체 제형에는 캡슐제, 정제, 환제, 산제 또는 과립제가 포함된다. 이러한 고체 제형에 있어서, 본 출원의 화합물 1의 결정형 A, 수화물 결정형 B, 수화물 결정형 C, 디클로로메탄 용매화물 결정형 D 또는 이소프로판올 용매화물 결정형 E는 적어도 하나의 구연산나트륨 또는 인산이칼슘과 같은 일반 불활성 부형제 또는 담체와 혼합하거나, (a) 미세결정질 셀룰로오스, 전분, 유당, 자당, 포도당, 마니톨 및 규산과 같은 충전제 또는 상용화제; (b) 히드록시메틸셀룰로오스, 알긴산염, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 자당 및 아라비아 검과 같은 결합제; (c) 글리세린과 같은 보습제; (d) 한천, 탄산칼슘, 감자 전분 또는 카사바 전분, 알긴산, 특정 복합 규산염, 탄산나트륨, 크로스포비돈(crospovidone), 크로스카멜로스 나트륨(croscarmellose sodium)과 같은 붕해제; (e) 파라핀과 같은 완충 용매; (f) 4차 아민 화합물과 같은 흡수 가속제; (g) 세틸 알코올(cetyl alcohol) 및 글리세릴 모노스테아레이트(glyceryl monostearate)와 같은 습윤제; (h) 고령토와 같은 흡착제; 및 (i) 탈크, 스테아린산 칼슘(calcium stearate), 스테아린산 마그네슘(magnesium stearate), 고체 폴리에틸렌 글리콜, 도

데실황산나트륨(sodium dodecyl sulfate)과 같은 윤활제, 또는 이의 혼합물과 혼합할 수 있다. 캡슐제, 정제 및 환제에서 제형은 완충제를 포함할 수도 있다.

- [0203] 고체 제형(예를 들어 정제, 당환, 캡슐제, 환제 및 과립제)는 코팅 및 셸(shell) 소재를 채택해 제조할 수 있다. 예를 들어 케이싱(casing) 및 본 기술 분야에 알려진 재료가 있다. 여기에는 불투명제가 포함될 수 있다. 또한 이러한 조성물 중 활성 성분의 방출은 지연 방식으로 소화관 내의 특정 부분에서 방출될 수 있다. 채택 가능한 포매 성분의 실례로는 중합 물질과 왁스류 물질이 있다. 필요 시, 활성 성분은 상술한 부형제 중 하나 이상과 마이크로캡슐 형태를 형성할 수도 있다.
- [0204] 경구 투여용 액체 제형에는 약학적으로 허용 가능한 유액, 용액, 현탁액, 시럽 또는 팅크제가 포함될 수 있다. 활성 성분 이외에, 액체 제형은 당업계에서 통상적으로 채택되는 불활성 희석제(예를 들어, 물 또는 기타 용매), 용해 보조제와 유화제(예를 들어, 에탄올, 이소프로판올, 에틸카보네이트, 에틸 아세테이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부탄디올, 디메틸포름아미드 및 오일(특히 면실유, 땅콩 기름, 옥수수 배아유, 올리브유, 피마자유 및 참기름)), 감미료(예를 들어, 글리세린, 프로필렌 글리콜, 소르비톨, 아스파탐(aspartame) 또는 자당), 방부제, 향미 증진제, 착색제 또는 이러한 물질의 혼합물 등을 포함할 수 있다.
- [0205] 비경구 주사용 조성물은 생리학적으로 허용 가능한 무균수 또는 무수용액, 분산액, 현탁액 또는 유액, 및 무균의 주사 용액 또는 분산액으로 재용해하기 위한 무균 분말을 포함할 수 있다. 적합한 수성과 비수성 담체, 희석제, 용매 또는 부형제는 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 등장 염화나트륨 용액 또는 이러한 물질의 혼합물을 포함한다.
- [0206] 직장 투여용 조성물은 좌제 등을 포함할 수 있다.
- [0207] 폐 투여용 조성물은 흡입제 및 분무제 등을 포함할 수 있다.
- [0208] 국소 투여용 조성물은 연고제, 산제, 패치제, 분사제 및 흡입제를 포함할 수 있다. 활성 성분은 무균 조건 하에서 약학적으로 허용 가능한 담체(예를 들어, 동물성 오일, 식물성 오일, 왁스, 파라핀, 전분, 트라가칸트 검, 셀룰로오스 유도제, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트(bentonite), 규산, 탈크, 산화아연 등) 및 임의 방부제, 완충제, 또는 필요 시 사용될 수 있는 추진제와 함께 혼합된다.
- [0209] 상술한 대표적 제형 이외에, 당업계에 공지된 약학적으로 허용 가능한 담체도 본 출원에 포함될 수 있다. 이러한 담체는, 예를 들어, "Remingtons Pharmaceutical Sciences" Mack Pub. Co., New Jersey(1991), in "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", Ed. University of the Sciences in Philadelphia, 21st Edition, LWW(2005)에 설명되어 있다. 이는 본원에 전체로서 인용되었다.
- [0210] 특정 실시방식에 있어서, 본 출원의 화합물 1의 결정형 A, 수화물 결정형 B, 수화물 결정형 C, 디클로로메탄 용매화물 결정형 D 및 이소프로판올 용매화물 결정형 E는 치료 및/또는 예방 유효량으로 약학 조성물 또는 약물에 존재한다. 특정 실시방식에 있어서, 본 출원의 약학 조성물은 단위 제형으로 제형화될 수 있다. 명확성을 위해, 본 출원에 언급된 함량은 유리 염기 형태의 화합물 1의 당량을 의미한다. 여기에는 함유된 용매(결정형에 존재하는 경우)로 인한 추가 중량이 포함되지 않는다.
- [0211] 예를 들어, 단일 회차 또는 복수 회차 투여의 경우, 본 출원 화합물 1의 결정형 A, 수화물 결정형 B, 수화물 결정형 C, 디클로로메탄 용매화물 결정형 D 및 이소프로판올 용매화물 결정형 E의 용량은 약 0.01 내지 약 100mg/kg체중/일, 약 0.05 내지 약 100mg/kg체중/일, 약 0.1 내지 약 100mg/kg체중/일, 약 0.5 내지 약 100mg/kg체중/일, 약 1 내지 약 100mg/kg체중/일, 약 1 내지 약 90mg/kg체중/일, 약 1 내지 약 80mg/kg체중/일, 약 1 내지 약 70mg/kg체중/일, 약 1 내지 약 60 mg/kg체중/일, 약 1 내지 약 50mg/kg체중/일, 약 1 내지 약 45mg/kg체중/일, 약 1 내지 약 40mg/kg체중/일, 약 1 내지 약 35mg/kg체중/일 또는 약 1 내지 약 30mg/kg체중/일일 수 있다. 일부 경우에 상술한 범위의 하한보다 낮은 용량 수준도 충분할 수 있으며, 다른 경우에 상술한 범위의 상한보다 높은 용량 수준을 사용해도 어떠한 부작용도 없을 수 있다. 일부 경우에 단위 용량(예를 들어 정제, 캡슐)은 예를 들어 약 1 내지 1000mg, 약 1 내지 900mg, 약 1 내지 800mg, 약 1 내지 700mg, 약 1 내지 600mg, 약 1 내지 500mg, 약 1 내지 400mg, 약 1 내지 300mg, 약 1 내지 200mg 또는 약 1 내지 100mg의 본 출원 화합물 1의 결정형 A, 수화물 결정형 B, 수화물 결정형 C, 디클로로메탄 용매화물 결정형 D 또는 이소프로판올 용매화물 결정형 E를 함유할 수 있다.
- [0212] 본 출원 화합물 1의 결정형 A, 수화물 결정형 B, 수화물 결정형 C, 디클로로메탄 용매화물 결정형 D 및 이소프로판올 용매화물 결정형 E는 약학 조성물에서의 함량이 다양한 요인에 의해 달라질 수 있다. 예를 들어, 효력, 생물학적 반감기, 질병 유형 및 그 중증도, 치료할 개체(예를 들어 연령 및 체중), 특정한 투여 방식 등이

있다. 본 기술 분야의 당업자는 필요에 따라 필요한 함량을 일반적으로 결정할 수 있다.

- [0213] 마찬가지로, 본 출원 화합물 1의 결정형 A, 수화물 결정형 B, 수화물 결정형 C, 디클로로메탄 용매화물 결정형 D 및 이소프로판올 용매화물 결정형 E 및 이를 포함한 약학 조성물의 치료 지속 시간과 투여 시간(용량 간의 시간 구간, 용량 시점(예를 들어 식전, 식후, 식간)은 치료할 개체, 특정 결정형 및 그 성질(예를 들어 약동학적 성질), 질병 유형 및 그 중증도, 사용되는 특정 조성물과 방법에 따라 달라질 수 있다. 본 기술 분야의 당업자는 필요에 따라 일반적으로 결정할 수 있다.
- [0214] 특정 실시방식에 있어서, 본 출원에 따른 약학 조성물 중 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 99%, 적어도 약 99.5%, 적어도 약 99.9% 또는 적어도 약 99.99%의 화합물 1은 결정형 A를 갖는다.
- [0215] 특정 실시방식에 있어서, 본 출원에 따른 약학 조성물 중 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 99%, 적어도 약 99.5%, 적어도 약 99.9% 또는 적어도 약 99.99%의 화합물 1은 결정형 B를 갖는다.
- [0216] 특정 실시방식에 있어서, 본 출원에 따른 약학 조성물 중 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 99%, 적어도 약 99.5%, 적어도 약 99.9% 또는 적어도 약 99.99%의 화합물 1은 결정형 C를 갖는다.
- [0217] 특정 실시방식에 있어서, 본 출원에 따른 약학 조성물 중 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 99%, 적어도 약 99.5%, 적어도 약 99.9% 또는 적어도 약 99.99%의 화합물 1은 결정형 D를 갖는다.
- [0218] 특정 실시방식에 있어서, 본 출원에 따른 약학 조성물 중 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 99%, 적어도 약 99.5%, 적어도 약 99.9% 또는 적어도 약 99.99%의 화합물 1은 결정형 E를 갖는다.
- [0219] 특정 실시방식에 있어서, 본 출원에 따른 약학 조성물은 기타 치료제를 더 포함한다. 상기 기타 치료제는 항암 약물을 포함한다. 예를 들어, 아바렐릭스(abarelix), 알데스류킨(aldesleukin), 알렘투주맙(alemtuzumab), 알리트레티노인(alitretinoin), 알로푸리놀(allopurinol), 알트레타민(altretamine), 아마포스틴(amifostine), 아나스트로졸(anastrozole), 삼산화비소(arsenic trioxide), 아스파라기나제(asparaginase), 아자시티딘(azacitidine), BCG 라이브(BCG Live), 베바시주맙(bevacuzimab), 플루오로유라실(flourouracil), 벅사로텐(bexarotene), 블레오마이신(bleomycin), 보르테조밐(bortezomib), 부설향(busulfan), 칼루스테론(calusterone), 카페시타빈(capecitabine), 캄프토테신(camptothecin), 카보플라틴(carboplatin), 카무스틴(carmustine), 셀레콕시브(celecoxib), 세툽시맙(cetuximab), 클로람부실(chlorambucil), 클라리딘(cladribine), 클로파라빈(clofarabine), 시클로포스파미드(cyclophosphamide), 시타라빈(cytarabine), 액티노마이신디(actinomycin D), 다베포에틴 알파(darbepoetin alfa), 다우노마이신(daunomycin), 데닐류킨(denileukin), 텍스라족산(dexrazoxane), 도세탁셀(docetaxel), 독소루비신(doxorubicin)(중성), 독소루비신 히드로클로라이드(doxorubicin hydrochloride), 드로모스타놀론 프로피오네이트(dromostanolone propionate), 에피루비신(epirubicin), 에포에틴 알파(epoetin alfa), 에를로티니브(erlotinib), 에스트라무스틴(estramustine), 에토포시드 포스페이트(etoposide phosphate), 에토포시드(etoposide), 엑세메스탄(exemestane), 필그라스티움(filgrastim), 플루옥수리딘 플루다라빈(floxuridine fludarabine), 플베스트란트(fulvestrant), 게피티니브(gefitinib), 겐시타빈(gemcitabine), 겐투주마브(gemtuzumab), 고세렐린 아세테이트(goserelin acetate), 히스트렐린 아세테이트(histrelin acetate), 히드록시우레아(hydroxyurea), 이브리투모마브(ibritumomab), 이다루비신(idarubicin), 이포스파미드(ifsosfamide), 이마티니브 메실레이트(imatinib mesylate), 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 이리노테칸(irinotecan), 레날리도미드(lenalidomide), 레트로졸(letrozole), 루코보린(leucovorin), 루프로리드 아세테이트(leuprolide acetate), 레바미솔(levamisole), 로무스틴(lomustine), 메게스트롤 아세테이트(megestrol acetate), 멜팔란(melphalan), 머캅토푸린(mercaptopurine), 6-MP, 메스나(mesna), 메토티렉세이트(methotrexate), 메톡스살렌(methoxsalen), 미토마이신 C(mitomycin C), 미토탄(mitotane), 미톡산트론(mitoxantrone), 난드로론(nandrolone), 넬라라빈(nelarabine), 노페투모마브(nofetumomab), 오프렐벡킨(oprelvekin), 옥살리플라틴(oxaliplatin), 파클리탁셀(paclitaxel), 팔리페르민(palifermin), 파미드로네이트(pamidronate), 페가데마스(pegademase), 페가스파르가제(pegaspargase), 페그필그라스티움(pegfilgrastim), 페메트렉세드 디나트륨(pemetrexed disodium), 펜토스타틴(pentostatin), 피포브로만(pipobroman), 플리카마이신(plicamycin), 포르피메르 나트륨(porfimer sodium), 프로카바진(procarbazine), 퀴나크린(quinacrine), 라스부리카스(rasburicase), 리툽시마브(rituximab), 사르그라모스탐(sargramostim), 소라페니브(sorafenib), 스트렙토조신(streptozocin), 수니티니브 말레이트(sunitinib maleate), 탈크, 타목시펜(tamoxifen), 테모졸로미드(temozolomide), 테니포시드(teniposide), VM-26, 테스톨락톤(testolactone), 티오구아닌(thioguanine), 6-TG, 티오테파(thiotepa), 토포테칸(topotecan), 토레미펜(toremifene), 토시투모마브(tositumomab), 트라스투주마브(trastuzumab), 트레티노인(tretinoin),

ATRA, 우라실 무스타드(uracil mustard), 발루비신(valrubicin), 빈블라스틴(vinblastine), 빈크리스틴(vincristine), 비노렐빈(vinorelbine), 졸레드로네이트(zoledronate) 또는 졸레드론산(zoledronic acid)이 있다.

[0220] 다른 일 양상에 있어서, 본 출원은 약학 조성물의 제조 방법을 더 제공한다. 여기에는 화합물 1의 결정형 A, 수화물 결정형 B, 수화물 결정형 C, 디클로로메탄 용매화물 결정형 D, 이소프로판올 용매화물 결정형 E 또는 전술한 방법으로 제조하여 획득한 화합물 1의 결정형 A 내지 E와 약학적으로 허용 가능한 담체를 혼합하는 단계가 포함된다.

[0221] 용도

[0222] 다른 일 양상에 있어서, 본 출원은 하기에서 본 출원에 따른 화합물 1의 결정형 A 내지 E 및 약학 조성물의 용도를 더 제공한다.

[0223] (a) SHP2 활성/수준 이상과 관련된 질병 또는 병증을 예방 또는 치료하는 약물 제조;

[0224] (b) SHP2 매개의 질병 또는 병증을 예방 또는 치료하는 약물 제조;

[0225] (c) SHP2 활성/수준을 억제하는 억제제 약물 제조;

[0226] (d) SHP2 활성/수준에 대한 생체의 비치료적 억제;

[0227] (e) 종양 세포 증식을 생체의 비치료적으로 억제하거나; 또는

[0228] (f) SHP2 활성/수준 이상과 관련된 질병 또는 병증의 치료.

[0229] 상기 "SHP2 매개의 질병 또는 병증"은 SHP2 활성/수준 이상과 관련된 질병 또는 병증을 의미한다. 이는 개체 체내의 SHP2 이상 활성화 또는 파손으로 인한 SHP2 활성/수준의 이상 상승 또는 저하일 수 있다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 SHP2 매개의 질병 또는 병증은 SHP2 활성/수준의 이상 상승과 관련이 있다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 SHP2 매개의 질병 또는 병증은 암이다. 특정 실시방식에 있어서, 상기 암은 누난 증후군, 레오파드 증후군, 소아 골수단구성 백혈병, 신경모세포종, 흑색종, 급성 골수성 백혈병, 유방암, 식도암, 폐암, 결장암, 두부암, 두경부의 편평세포암, 위암, 역형성 큰세포 림프종, 교모세포종, 간세포 암(HCC), 급성 림프구성 백혈병, 부신피질암, 항문암, 맹장암, 성상세포종, 무정형 유기형/간상 종양, 기저 세포암, 담관암, 방광암, 골암(골육종 및 악성 섬유성 조직구종), 뇌간 신경교종, 뇌종양, 뇌 및 척수종양, 기관지 종양, 버킷(Burkitt) 림프종, 자궁경부암, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 결장직장암, 두개인두종, 배아종양, 자궁내막암, 상피세포종양, 뇌실막종, 유잉육종계 종양, 눈암, 망막모세포종, 담낭암, 위장관 유암종, 위장관 간질 종양(GIST), 위장관 기질 종양, 생식세포 종양, 신경교종, 털세포 백혈병, 두경부암, 호지킨 림프종, 하인두암, 섬세포 종양(내분비 췌장), 카포시 육종, 신장암, 랑게르한스 세포 조직구종, 후두암, 백혈병, 털세포 백혈병, 간암, 비소세포 폐암, 소세포 폐암, 림프종, 수모세포종, 수질상피종, 중피종, 구강암, 다발성 골수종, 비인두암, 신경아세포종, 비호지킨 림프종, 구인두암, 골육종, 뼈의 악성 섬유성 조직구종, 난소암, 난소상피암, 난소생식세포 종양, 난소 저악성 잠재성 종양, 췌장암, 유두종, 부갑상선암, 음경암, 인두암, 중간분화의 송과체 실질 종양, 송과체모세포종 및 천막상 원시신경외배엽성 종양, 뇌하수체 종양, 형질세포종/다발성 골수종, 흉막폐모세포종, 원발성 중추신경계 림프종, 전립선암, 직장암, 신장세포(신장)암, 망막모세포종, 횡문근육종, 침샘암, 육종, 유잉육종계 종양, 육종, 카포시병, 세자리(Sezary) 증후군, 피부암, 소장암, 연조직육종, 편평세포암, 천막상 원시신경외배엽성 종양, T세포 림프종, 고환암, 후두암, 흉선종 및 흉선암, 갑상선암, 요도암, 자궁암, 자궁 육종, 질암, 외음부암, 발덴스트롬 마크로글로블린혈증 및 윌름스 종양으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0230] 다른 일 양상에 있어서, 본 출원은 SHP2 매개의 질병 또는 병증을 치료 또는 예방하는 방법을 더 제공한다. 여기에는 필요한 개체에 본 출원에 따른 화합물 1의 결정형 A, 수화물 결정형 B, 수화물 결정형 C, 디클로로메탄 용매화물 결정형 D, 이소프로판올 용매화물 결정형 E 또는 본 출원에 따른 약학 조성물을 투여하는 단계가 포함된다.

[0231] 다른 일 양상에 있어서, 본 출원은 SHP2 매개의 질병 또는 병증을 치료 또는 예방용 화합물 1의 결정형 A, 수화물 결정형 B, 수화물 결정형 C, 디클로로메탄 용매화물 결정형 D, 이소프로판올 용매화물 결정형 E, 또는 상기 결정형 중 어느 하나 이상을 포함하는 약학 조성물을 더 제공한다.

[0232] 다른 일 양상에 있어서, 본 출원은 SHP2 활성 억제 방법을 더 제공한다. 여기에는 필요한 개체에 본 출원에 따

른 화합물 1의 유효량의 결정형 A 내지 E를 투여하거나, 필요한 개체에 본 출원에 따른 유효량의 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0233] **구체적인 실시방식**

[0234] 이하에서는 실시예를 참조하여 본 발명을 보다 상세하게 설명한다. 본 출원의 실시예는 본 발명의 기술적 해결책을 설명하기 위한 것일 뿐이므로, 이는 본 발명의 실질 및 범위를 한정하지 않는다.

[0235] 이하의 실시예의 설명에 사용된 약어는 다음과 같다.

약어	의미	약어	의미
MeOH	메탄올	DCM	디클로로메탄
EtOH	에탄올	Anisole	아니솔
THF	테트라히드로푸란	MEK	메틸 에틸 케톤
ACN	아세토니트릴	IPAc	이소프로필 아세테이트
2-MeTHF	테트라히드로푸란	CHCl ₃	클로로포름
CPME	시클로펜틸 메틸 에테르	EtOAc	에틸 아세테이트
IPA	이소프로판올	DMSO	디메틸설폭사이드
MTBE	tert-부틸 메틸 에테르	n-Heptane	n-헵탄
Acetone	아세톤	1,4-Dioxane	1,4-디옥산
Methyl acetate	메틸 아세테이트	2-Butanol	2-부탄올
n-Hexane	n-헥산	Toluene	톨루엔
NMP	N-메틸피롤리돈	Cyclohexane	시클로헥산

[0236] **실시예**

[0237] **실시예에 사용된 기기 및 실험 조건**

[0238] 1. 시차 주사 열량계(Differential Scanning Calorimeter, DSC)

[0239] 기기 모델번호: Mettler Toledo DSC3 + Star e System

[0240] 퍼징 가스: 질소(50mL/min)

[0241] 승온 속도: 10.0°C/min

[0242] 온도 범위: 20 내지 250°C

[0243] 2. X선 분말 회절 스펙트럼(X-ray Powder Diffraction, XRPD)

[0244] 기기 모델 번호: Rigaku UltimaIV X선 분말 회절계

[0245] 선: 모노크롬 Cu-K α 선($\lambda=1.5418\text{\AA}$)

[0246] 스캐닝 방식: $\theta/2\theta$, 스캐닝 범위: 3-45°

[0247] 전압: 40kV, 전류 40mA

[0248] 3. 열중량 분석계(Thermogravimetric Analysis, TGA)

[0249] 기기 모델 번호: Mettler Toledo TGA2STAR eSystem

[0250] 퍼징 가스: 질소

- [0251] 승온 속도: 10.0°C/min
- [0252] 온도 범위: 20 내지 250°C
- [0253] 4. 동적 증기 흡착(Dynamic Vapour Sorption, DVS)
- [0254] 기기 모델 번호: TAQ5000VSA
- [0255] 온도: 25°C
- [0256] 용매: 물
- [0257] 습도 변화: 0-95-0-95-0%RH, 스텝 10%, 판단 표준 10000분 이내 질량 변화가 0.01% 미만
- [0258] 5. HPLC 방법
- [0259] 기기 모델 번호: Agilent 1100, VWD 검출기 구비
- [0260] 크로마토그래피 칼럼: poroshell 120 EC C18, 3.0mm/50mm/2.7 μm
- [0261] 이동상: A: 수중에서 0.03% NH₄OH(25% 내지 28%)
- [0262] B: 아세토니트릴에서 0.03% NH₄OH(25% 내지 28%)

용리 구배:	시간(분)	%B
	0.0	5
	7.0	95
	8.0	95
	8.1	5
	10.0	5

- [0263] -
- [0264] 이동상 유속: 1.0mL/min
- [0265] 실행 시간: 10.0분
- [0266] 샘플 주입 부피: 2 μL
- [0267] 검출 파장: UV, 254nm
- [0268] 칼럼 온도: 25°C
- [0269] 샘플 주입기 온도: RT
- [0270] 희석제: 아세토니트릴:물=1:1(v:v)
- [0271] 실시예 1: 화합물 1의 결정형 A의 제조, 특성화 및 안정성 검사
- [0272] **(i) 화합물 1의 결정형 A의 제조(실은 펄핑법)**
- [0273] *실시예 1.1*
- [0274] 화합물(20mg)을 유리 바이알에 넣고 메탄올 0.5mL를 첨가한다. 수득한 혼탁한 액체를 실온에서 약 4일 동안 자력 혼탁 교반(1000rpm)한 후, 원심분리(10000rpm, 2분)하여 고체를 수집한다. 수집한 고체에 대해 XRPD 특성화를 수행하여, 수득한 고체를 화합물 1의 결정형 A로 결정한다.
- [0275] *실시예 1.2 내지 1.15*
- [0276] 실시예 1.1의 방법을 참조하여, 상이한 용매로 실시예 1.1의 메탄올(구체적으로 표 1과 같음)을 대체한다. XRPD 검사를 거쳐 수득한 고체를 모두 화합물 1의 결정형 A로 결정한다.

표 1

표 1: 상이한 용매를 선택하여 제조한 화합물 1의 결정형

실시예 번호	선택 용매(v:v)	실시예 번호	선택 용매(v:v)
실시예 1.2	EtOH	실시예 1.9	IPAc/CHCl ₃ , 9:1
실시예 1.3	THF	실시예 1.10	EtOAc/DMSO, 9:1
실시예 1.4	ACN	실시예 1.11	MTBE/MeOH, 9:1
실시예 1.5	2-MeTHF/MeOH, 9:1	실시예 1.12	n-헵탄/CHCl ₃ , 9:1
실시예 1.6	CPME/EtOH, 4:1	실시예 1.13	아세톤
실시예 1.7	IPA/DCM, 9:1	실시예 1.14	아세톤/H ₂ O, 986:14
실시예 1.8	아니솔/MEK, 9:1	실시예 1.15	아세톤/H ₂ O, 95:5

[0277]

[0278] (ii) 화합물 1의 결정형 A의 제조(반용매 첨가법)

[0279] 실시예 1.16

[0280] 20mg 화합물 1을 칭량하여 20mL의 바이알 내에 첨가하고 클로로포름으로 용해한다. 또한 0.45 μm의 PTFE 필터를 사용하여 다른 20mL 바이알로 여과한다. 상기 투명한 용액에 고체가 석출될 때까지 교반하면서(~750rpm) 반용매 톨루엔을 점적한다. 반용매 총 부피를 5mL까지 첨가한 후, 반용매 점적을 정지한다. 석출된 고체를 분리하고 XRPD 테스트를 수행한다. XRPD 검출을 거쳐 수득한 고체를 화합물 1의 결정형 A로 결정한다.

[0281] 실시예 1.17 내지 1.19

[0282] 실시예 1.16의 제조 방법을 참조하여, 상이한 반용매 시스템으로 실시예 1.16의 클로로포름/톨루엔 반용매 시스템(구체적으로 표 1과 같음)을 대체한다. XRPD 검사를 거쳐 수득한 고체를 모두 화합물 1의 결정형 A로 결정한다.

표 2

표 2: 상이한 용매를 선택하여 제조한 화합물 1의 결정형

실시예 번호	선택 반용매 시스템
실시예 1.17	CHCl ₃ /EtOAc
실시예 1.18	CHCl ₃ /CPME
실시예 1.19	DMSO/IPA

[0283]

[0284] (ii) 화합물 1의 결정형 A의 제조(50°C 펄핑법)

[0285] 실시예 1.20

[0286] 20mg 화합물 1을 유리 바이알에 담고 0.5mL 이소프로판올을 첨가한다. 수득한 혼탁한 액체는 50°C 하에서 약 1주일 동안 자력 현탁 교반(750rpm)한다. 원심분리(10000rpm, 2분)하여 고체를 수득하며, XRPD 검사를 거쳐 수득한 고체를 화합물 1의 결정형 A로 결정한다.

[0287] 실시예 1.21 내지 1.31

[0288] 실시예 1.20의 제조 방법을 참조하여, 실시예 1.20의 이소프로판올을 상이한 용매로 대체한다(구체적으로 표 3과 같음). XRPD 검출을 거쳐 수득한 고체를 모두 화합물 1의 결정형 A로 결정한다.

표 3

표 3: 상이한 용매를 선택하여 화합물 1의 결정형 제조

실시예 번호	선택 용매(v:v)	실시예 번호	선택 용매(v:v)
실시예 1.21	MIBK	실시예 1.29	메틸 아세테이트/MeOH, 4:1
실시예 1.22	2-MeTHF	실시예 1.30	2-부탄올/CAN, 1:1
실시예 1.23	1,4-디옥산	실시예 1.31	DCM/n-헥산, 1:1
실시예 1.24	IPAc	실시예 1.32	1,4-디옥산/EtOH, 9:1
실시예 1.25	MTBE	실시예 1.33	아니솔/CHCl ₃ , 9:1
실시예 1.26	아세톤	실시예 1.34	MIBK/EtOH, 9:1
실시예 1.27	EtOAc	실시예 1.35	ACN/MeOH, 9:1
실시예 1.28	MeOH/THF, 1:9	실시예 1.36	n-헵탄/CHCl ₃ , 1:1

[0289]

[0290]

(iv) 화합물 1의 결정형 A의 제조(저속 휘발법)

[0291]

실시예 1.37

[0292]

20mg 화합물 1을 3mL 바이알에 넣고 0.2 내지 3.0mL 메탄올을 첨가하여 용해시킨다. 또한 0.45 μm의 PTFE 필터로 다른 3mL 바이알로 여과한다. 밀봉 필름으로 바이알을 차폐하고 상면에 1개의 핀홀을 뚫어 실온에 방치하여 천천히 휘발시킨다. 수득한 고체를 수집하고 XRPD 테스트를 수행하며, 화합물 1의 결정형 A로 결정한다.

[0293]

실시예 1.38 내지 1.41

[0294]

실시예 1.37의 제조 방법을 참조하여, 상이한 용매로 실시예 1.37의 메탄올(구체적으로 표 4와 같음)을 대체한다. XRPD 검사를 거쳐 수득한 고체를 모두 화합물 1의 결정형 A로 결정한다.

표 4

표 4: 상이한 용매를 선택하여 제조한 화합물 1의 결정형

실시예 번호	선택 용매(v:v)
실시예 1.38	EtOH
실시예 1.39	CHCl ₃
실시예 1.40	EtOAc/MeOH, 9:1
실시예 1.41	ACN/MeOH, 9:1

[0295]

[0296]

(v) 화합물 1의 결정형 A의 제조(온도 순환법)

[0297]

실시예 1.42

[0298]

20mg의 화합물 1을 칭량하여 유리 바이알에 넣고, 0.5mL의 에탄올을 첨가한다. 수득한 현탁액은 온도 순환을 수행한 후(50 내지 5°C, 0.1°C/min, 4개 순환), 원심분리하고(10000rpm, 2분) 고체를 수집하여 XRPD 테스트를 수행한다. 수득한 고체는 화합물 1의 결정형 A로 결정한다.

[0299]

실시예 1.43 내지 1.51

[0300]

실시예 1.42의 제조 방법을 참조하여, 상이한 용매로 실시예 1.42의 에탄올(구체적으로 표 5와 같음)을 대체한다. XRPD 검사를 거쳐 수득한 고체를 모두 화합물 1의 결정형 A로 결정한다.

표 5

표 5: 상이한 용매를 선택하여 제조한 화합물 1의 결정형

실시예 번호	선택 용매(v:v)
실시예 1.43	1,4-디옥산
실시예 1.44	아니솔
실시예 1.45	IPA
실시예 1.46	MIBK
실시예 1.47	IPAc
실시예 1.48	MTBE
실시예 1.49	톨루엔
실시예 1.50	n-헥산/DMSO, 4:1
실시예 1.51	ACN/NMP, 9:1

[0301]

[0302] **(vi) 화합물 1의 결정형 A의 제조(기체-고체 확산법)**

[0303] 실시예 1.52

[0304] 20mg의 화합물 1을 칭량하여 3mL 바이알에 넣고, 다른 20mL 바이알에 약 4mL의 물을 첨가한다. 3mL 바이알을 20mL 바이알에 개방하여 방치한 후, 20mL 바이알을 밀봉한다. 실온에서 2주 동안 정치시킨 후 고체를 수집하고 XRPD 테스트를 수행하며, 수득한 고체는 화합물 1의 결정형 A로 결정한다.

[0305] 실시예 1.53 내지 1.59

[0306] 실시예 1.52의 제조 방법을 참조하여, 상이한 용매로 실시예 1.52의 물(구체적으로 표 6과 같음)을 대체한다. XRPD 검사를 거쳐 수득한 고체를 모두 화합물 1의 결정형 A로 결정한다.

표 6

표 6: 상이한 용매를 선택하여 제조한 화합물 1의 결정형

실시예 번호	선택 용매
실시예 1.53	DCM
실시예 1.54	EtOH
실시예 1.55	아세톤
실시예 1.56	EtOAc
실시예 1.57	ACN
실시예 1.58	MTBE
실시예 1.59	THF

[0307]

[0308] **(vii) 화합물 1의 결정형 A의 제조(기체-액체 확산법)**

[0309] 실시예 1.60

[0310] 20mg의 화합물 1을 3mL 바이알에 넣고, 0.2 내지 3.0mL의 에탄올을 첨가하여 용해시킨다. 또한 0.45 μm의 PTFE 필터로 다른 3mL 바이알에 여과한다. 다시 20mL 바이알에 3mL의 반응매 아세트니트릴을 첨가하고, 맑은 액체가 담긴 3mL 바이알에 20mL 바이알을 개방하여 방치한 후, 20mL 바이알을 밀봉하고 실온에서 정치시킨다. 수득한 고체를 수집하고 XRPD 테스트를 수행하며, 수득한 고체는 화합물 1의 결정형 A로 결정한다.

[0311] 실시예 1.61 내지 1.63

[0312] 실시예 1.60의 제조 방법을 참조하여, 실시예 1.60의 에탄올/아세트니트릴 반응매 시스템을 상이한 반응매 시스템으로 대체한다(구체적으로 표 7과 같음). XRPD 검출을 거쳐 수득한 고체를 모두 화합물 1의 결정형 A로 결정한다.

표 7

표 7: 상이한 반응매 시스템을 선택하여 제조한 화합물 1의 결정형

실시예 번호	선택 반응매 시스템
실시예 1.61	NMP/IPAc
실시예 1.62	DMF/ACN
실시예 1.63	DMF/사이클로헥산

[0313]

(viii) 화합물 1의 결정형 A의 제조(중합체 유도법)

[0315] 실시예 1.64

[0316] 20mg의 화합물 1을 칭량하여 3mL 바이알에 넣고 0.2 내지 5.0mL의 에탄올을 첨가하여 용해시킨다. 또한 0.45 μm의 PTFE 필터로 다른 3mL 바이알로 여과한다. ~2mg를 첨가하여 중합체 A를 혼합하고, 밀봉 필름으로 바이알을 차폐하며 상면에 1개의 핀홀을 뚫어 실온에 방치하여 천천히 휘발시킨다. 중합체 A를 혼합하는 성분은 폴리비닐 피롤리돈, 폴리비닐알코올, 폴리염화비닐, 폴리비닐아세테이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 및 메틸셀룰로오스(등질량 혼합)이다. 수득한 고체를 수집하고 XRPD 테스트를 수행하며, 수득한 고체는 화합물 1의 결정형 A로 결정한다.

[0317] 실시예 1.65

[0318] 20mg의 화합물 1을 칭량하여 3mL 바이알에 넣고 0.2 내지 5.0mL의 클로로포름을 첨가하여 용해시킨다. 또한 0.45 μm의 PTFE 필터로 다른 3mL 바이알로 여과한다. ~2mg를 첨가하여 중합체 B를 혼합하고, 밀봉 필름으로 바이알을 차폐하며 상면에 1개의 핀홀을 뚫어 실온에 방치하여 천천히 휘발시킨다. 중합체 B를 혼합하는 성분은 폴리카프로락톤, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리메틸 메타크릴레이트, 알긴산 나트륨 및 히드록시에틸 셀룰로오스(등질량 혼합)이다. 수득한 고체를 수집하고 XRPD 테스트를 수행하며, 수득한 고체는 화합물 1의 결정형 A로 결정한다.

(ix) 화합물 1의 결정형 A의 제조(연마법)

[0320] 실시예 1.66

[0321] 20mg 화합물 1을 칭량하여 막자사발에 넣고, 15분 동안 연마한 후 고체를 수집하고 XRPD 테스트를 수행한다. 수득한 고체는 화합물 1의 결정형 A로 결정한다.

(x) 화합물 1의 결정형 A의 특성화 데이터

[0323] XRPD 데이터

[0324] 화합물 1의 결정형 A의 XRPD 패턴은 도 1에 도시된 바와 같다. XRPD 패턴 중의 피크 및 이의 관련 강도 및 결정면 간격 데이터는 표 8과 같다.

표 8

표 8: 화합물 1의 결정형 A의 XRPD 패턴의 피크

위치(°2θ)	결정면 간격(Å)	상대 강도(%)
6.46	13.68	100.00
11.70	7.56	2.33
12.64	7.00	53.42
12.93	6.85	42.42
13.27	6.67	8.99
13.50	6.56	21.88
14.60	6.07	23.69
16.49	5.38	20.76
17.30	5.12	8.64
17.66	5.02	23.10
18.27	4.86	21.43
18.69	4.75	4.86
19.30	4.60	6.95
20.06	4.43	2.22
21.71	4.09	7.66
22.34	3.98	9.59
23.04	3.86	22.77
23.61	3.77	15.49
24.36	3.65	6.50
25.42	3.50	17.15
25.79	3.45	17.75
26.52	3.36	9.30
27.41	3.25	5.11
27.83	3.21	14.89
28.23	3.16	4.39
28.90	3.09	3.84
29.45	3.03	2.46
30.75	2.91	3.01
32.67	2.74	1.91
34.98	2.56	2.14

[0325]

[0326]

DSC 및 TGA 데이터

[0327]

화합물 1의 결정형 A의 DSC 패턴과 TGA 패턴은 도 2에 도시된 바와 같다. DSC 패턴은 화합물 1의 결정형 A가 153.7°C(피크 온도) 지점에서 하나의 매우 얇은 발열 피크를 가지며, 이후 262.0°C(피크 온도) 지점에서 매우 급격한 흡열 피크를 갖는 것으로 나타난다. 상기 급격한 흡열 피크는 결정형 A의 용융에 해당한다. TGA 패턴은 화합물 1의 결정형 A가 120°C 이전에 중량 손실이 1.69%인 것으로 나타나며, 이는 화합물 1의 결정형 A가 무수화물 결정형임을 의미한다.

[0328]

DVS 흡습성 데이터

[0329]

DVS 테스트를 통해 화합물 1의 결정형 A에 대해 흡습성 평가를 수행하였다. DVS 패턴은 도 13에 도시된 바와 같다. DVS 테스트 결과에서 화합물 1의 결정형 A는 상대 습도 80.0% 하에서 흡습 중량 증가가 1.88%로 나타났으며, 이는 약간의 흡습성이 있음을 의미한다. 화합물 1의 결정형 A는 DVS 테스트 전후의 XRPD 패턴이 도 14에 도시된 바와 같다. 여기에서 결정형 A는 DVS 테스트 전후의 결정형이 일치하는 것으로 나타난다.

[0330]

(xi) 화합물 1의 결정형 A의 안정성 검사

[0331]

실시예 1.67

[0332]

화합물 1의 결정형 A를 각각 60°C/폐쇄 조건 하에서 24시간 방치, 25°C/60% RH 및 40°C/75% RH 조건 하에서 1주일 동안 개방 방치한 후, XRPD와 HPLC를 통해 샘플의 물리적, 화학적 안정성을 검출하였다. 결과는 표 9와 같다.

[0333]

HPLC 테스트 결과는 도 11a 내지 11e에 도시된 바와 같다. HPLC 테스트 결과에서 알 수 있듯이, 화합물 1의 결정형 A는 상술한 3가지 안정성 시험 조건에서 방치한 후 모두 현저한 순도 변화가 나타나지 않았으며, 매우 높은 순도(약 98%)를 유지하였다. 이는 우수한 화학적 안정성을 나타낸다. XRPD 테스트 결과는 도 12에 도시된 바와 같다. 화합물 1의 결정형 A는 60°C/폐쇄 조건 하에서 24시간 방치 및 25°C/60% RH 조건 하에서 1주일 동안 개방 방치한 후, 모두 결정형 변형이 나타나지 않았다. 40°C/75% RH 조건 하에서 1주일 동안 개방 방치한 후, 일부 결정형 A만 수화물 결정형 B로 변형되었다.

표 9

표 9: 결정형 A 샘플 안정성의 시험 결과 정리(HPLC 순도)

출발 결정형	시험조건	HPLC 순도			결정형 변화
		출발 (area%)	방치 후 (area%)	출발 대비(%)	
결정형 A	25°C/60%RH, 1 주	98.41	97.99	99.6	무
	40°C/75%RH, 1 주		97.89	99.5	유
	60°C/폐쇄, 24 시간	98.60	98.55	99.9	무

[0334]

[0335] 실시예 1.68

[0336] 화합물 1의 결정형 A를 질소 분위기 하에 방치하고 상이한 온도(각각 30°C, 92°C, 118°C, 132°C 및 175°C로 가열하고 강온시킨 후 XRPD 테스트를 수행한다. 변은 XRPD 패턴은 도 15에 도시된 바와 같다. 결과에 따르면, 화합물 1의 결정형 A는 가열 과정에서 결정형 변형이 나타나지 않았다(고온에서 관찰된 미세한 편이는 고온에서 격자 신축으로 인한 것임).

[0337] 상기 안정성 검사에서 알 수 있듯이, 화합물 1의 결정형 A는 매우 우수한 안정성을 갖는다.

[0338] 실시예 2: 화합물 1의 결정형 B의 제조, 특성화 및 안정성 검사

[0339] (i) 화합물 1의 결정형 B의 제조(반응매 첨가법)

[0340] 실시예 2.1

[0341] 29.8mg의 화합물 1을 칭량하여 20ml 바이알에 첨가하고, 4.0ml의 메탄올을 첨가하여 이를 용해시킨다. 또한 0.45 μm의 PTFE 필터로 다른 20mL 바이알에 여과한 후, 8.0mL의 물을 첨가하여 석출 침전시킨다. 계속해서 더 이상 침전 석출이 없을 때까지 2.0mL의 물을 첨가한다. 실온에서 1시간 교반한 후, 고체를 원심분리하고 (10000rpm, 2분) 이를 XRPD 테스트한다. XRPD 검출을 거쳐 수득한 고체를 화합물 1의 결정형 B로 결정한다.

[0342] 실시예 2.2

[0343] 실시예 2.1의 제조 방법을 참조하여, 디메틸술폭시드/물 반응매 시스템으로 실시예 2.1의 메탄올/물 반응매 시스템을 대체한다. XRPD 검사를 거쳐 수득한 고체를 화합물 1의 결정형 B로 결정한다.

[0344] (ii) 화합물 1의 결정형 B의 제조(저속 휘발법)

[0345] 20mg의 화합물 1을 유리 바이알에 넣고 0.2 내지 3.0mL의 3차-부틸 메틸 에테르/메탄올(9:1, v:v)을 첨가하여 용해시킨다. 또한 0.45 μm의 PTFE 필터로 다른 3mL 바이알에 여과한다. 밀봉 필름으로 바이알을 차폐하고 상면에 1개의 핀홀을 뚫어 실온에 방치하여 천천히 휘발시킨다. 수득한 고체를 수집하고 XRPD 테스트를 수행하며, 화합물 1의 결정형 B로 결정한다.

[0346] (iii) 화합물 1의 결정형 B의 특성화 데이터

[0347] ¹H NMR 데이터

[0348] 화합물 1의 결정형 B의 ¹H NMR 패턴은 도 16에 도시된 바와 같다. ¹H NMR 패턴에서 알 수 있듯이, 화합물 1의 결정형 B는 제조 과정에서 분해가 일어나지 않으며, 현저한 물 신호가 관찰된다.

[0349] XRPD 데이터

[0350] 화합물 1의 결정형 B의 XRPD 패턴은 도 3에 도시된 바와 같다. XRPD 패턴 중의 피크 및 이의 관련 강도 및 결정면 간격 데이터는 표 10과 같다.

표 10

표 10: 화합물 1의 결정형 B의 XRPD 패턴의 피크

위치[°2θ]	결정면 간격[A]	상대 강도[%]
7.36	12.02	47.97
10.82	8.17	100.00
11.10	7.97	19.54
11.51	7.69	4.61
14.70	6.03	10.75
15.25	5.81	2.14
15.99	5.54	8.75
17.13	5.18	3.47
18.42	4.82	5.69
18.81	4.72	1.49
19.80	4.48	5.35
20.96	4.24	12.01
21.73	4.09	5.91
23.35	3.81	3.68
23.78	3.74	8.69
25.15	3.54	2.61
27.20	3.28	3.11
28.38	3.14	2.94
29.07	3.07	1.19

[0351]

[0352]

DSC 및 TGA 데이터

[0353]

화합물 1의 결정형 B의 DSC 패턴과 TGA 패턴은 도 4에 도시된 바와 같다. DSC 패턴에서 화합물 1의 결정형 B가 113.5°C와 266.8°C(피크 온도) 지점에도 모두 2개의 급격한 흡열 피크가 나타났으며, 그 외 161.8°C(피크 온도)에서 하나의 발열 피크가 나타났다. TGA 패턴에서 화합물 1의 결정형 B는 120°C 전에 중량 손실이 12.75%였다.

[0354]

(iv) 화합물 1의 결정형 B의 안정성 검사

[0355]

실시예 2.2

[0356]

화합물 1의 결정형 B를 질소 보호 하에서 상이한 온도로 가열하고(각각 130°C와 180°C) 실온으로 냉각한 후 XRPD 테스트를 수행한다. 변은 XRPD 패턴은 도 20에 도시된 바와 같으며, 결과에 따르면, 결정형 B를 130°C까지 가열하고 실온으로 냉각한 후, 결정형 B는 무정형으로 변형되었다. 결정형 B를 180°C까지 가열하고 실온으로 냉각한 후에는 결정형 B가 결정형 A로 변형되었다.

[0357]

화합물 1의 결정형 B의 제조 방법, 열분석 데이터, ¹H NMR 테스트 및 변은 XRPD 테스트 결과에 따르면, 결정형 B는 수화물로 추측된다. 여기에서 물 분자와 화합물 1의 몰비는 약 3.9:1이며, 이는 고온 가열 과정에서 먼저 무정형으로 탈수 변형된 후, 고온 재결정을 거쳐 결정형 A로 변형된다.

[0358]

실시예 3: 화합물 1의 결정형 C의 제조, 특성화 및 안정성 검사

[0359]

(i) 화합물 1의 결정형 C의 제조(실온 펄핑법)

[0360]

실시예 3.1

[0361]

화합물 1(20mg)을 유리 바이알에 방치하고, 0.5mL의 아세톤/물(6:4, v:v)을 첨가하여 혼탁액으로 배합하고, 실온에서 ~750rpm 회전 속도로 약 48시간 동안 현탁 교반한 후, 원심분리하여(10000rpm, 2분) 고체를 수집한다. 수집한 고체에 대해 XRPD 특성화를 수행하여, 수득한 고체를 화합물 1의 결정형 C로 결정한다.

[0362]

실시예 3.2

[0363]

실시예 3.1의 제조 방법을 참조하여 1,4-디옥산/물(4:1, v:v)로 실시예 3.1의 아세톤/물을 대체하며, XRPD 검출을 거쳐 수득한 고체를 화합물 1의 결정형 C로 결정한다.

- [0364] **(ii) 화합물 1의 결정형 C의 제조(저속 휘발법)**
- [0365] 실시예 3.3
- [0366] 20mg의 화합물 1을 칭량하여 3mL 바이알에 넣고 3.0mL의 물/에탄올(4:1, v:v)을 첨가하여 용해시킨다. 또한 0.45 μm의 PTFE 필터로 다른 3mL 바이알로 여과한다. 밀봉 필터로 바이알을 차폐하고 상면에 1개의 핀홀을 뚫어 실온에 방치하여 천천히 휘발시킨다. 수득한 고체를 수집하고 XRPD 테스트를 수행하며, 수득한 고체는 화합물 1의 결정형 C로 결정한다.
- [0367] **(iii) 화합물 1의 결정형 C의 제조(온도 순환법)**
- [0368] 실시예 3.4
- [0369] 20mg의 화합물 1을 칭량하여 유리 바이알에 넣고, 0.5mL의 물을 첨가한다. 수득한 현탁액은 온도 순환을 수행한 후(50 내지 5°C, 0.1°C/min, 4개 순환), 원심분리하고(10000rpm, 2분) 고체를 수집하여 XRPD 테스트를 수행한다. 수득한 고체는 화합물 1의 결정형 C로 결정한다.
- [0370] **(iv) 화합물 1의 결정형 C의 제조(기체-액체 확산법)**
- [0371] 실시예 3.5
- [0372] 20mg의 화합물 1을 3mL 바이알에 넣고, 0.2 내지 3.0mL의 에탄올을 첨가하여 용해시킨다. 또한 0.45 μm의 PTFE 필터로 다른 3mL 바이알로 여과한다. 다시 20mL의 바이알에 3mL의 반응매 n-헥산을 첨가하고, 맑은 액체가 담긴 3mL 바이알을 20mL 바이알에 개방하여 방치한 후, 20mL 바이알을 밀봉하고 실온에서 정치시킨다. 수득한 고체를 수집하고 XRPD 테스트를 수행하며, 수득한 고체는 화합물 1의 결정형 C로 결정한다.
- [0373] 실시예 3.6
- [0374] 실시예 3.5의 제조 방법을 참조하여, 에탄올/에틸 아세테이트 반응매 시스템으로 실시예 3.5의 에탄올/n-헥산 반응매 시스템을 대체한다. XRPD 검사를 거쳐 수득한 고체를 모두 화합물 1의 수화물 결정형 C로 결정한다.
- [0375] **(v) 화합물 1의 결정형 C의 특성화 데이터**
- [0376] ¹H NMR 데이터
- [0377] 화합물 1의 결정형 C의 ¹H NMR 패턴은 도 17에 도시된 바와 같다. ¹H NMR 패턴에서 알 수 있듯이, 화합물 1의 결정형 C는 제조 과정에서 분해가 일어나지 않으며, 현저한 물 신호가 관찰된다.
- [0378] XRPD 데이터
- [0379] 화합물 1의 결정형 C의 XRPD 패턴은 도 5에 도시된 바와 같다. XRPD 패턴 중의 피크 및 이의 관련 강도 및 결정면 간격 데이터는 표 11과 같다.

표 11

표 11: 화합물 1의 결정형 C의 XRPD 패턴의 피크

위치[°2θ]	결정면 간격[Å]	상대 강도(%)
7.33	12.06	100.00
11.08	7.98	76.17
14.70	6.03	33.10
15.20	5.83	11.20
16.23	5.46	25.00
17.33	5.12	4.75
17.60	5.04	3.59
18.85	4.71	27.24
20.05	4.43	12.06
21.20	4.19	29.31
22.03	4.04	22.90
23.70	3.75	8.45
24.33	3.66	26.38
25.09	3.55	3.17
25.73	3.46	6.99
27.07	3.29	3.25
27.51	3.24	5.74
28.35	3.15	3.89
29.13	3.07	12.08
29.63	3.01	3.22
30.72	2.91	2.84
32.51	2.75	1.80
33.61	2.67	1.20
35.08	2.56	0.75
37.61	2.39	1.01

[0380]

[0381]

DSC 및 TGA 데이터

[0382]

화합물 1의 결정형 C의 DSC 패턴과 TGA 패턴은 도 6에 도시된 바와 같다. DSC 패턴에서 화합물 1의 결정형 C는 46.4°C(피크 온도) 지점에서 하나의 매우 얇은 흡열 피크를 가지며, 그 후 117.2°C, 265.6°C(피크 온도) 지점에서 2개의 급격한 흡열 피크를 가졌다. 또한 147.0°C(피크 온도) 지점에서 하나의 발열 피크를 가졌다. TGA 패턴에서 화합물 1의 결정형 C는 120°C 전에 중량 손실이 12.23%였다.

[0383]

(vi) 화합물 1의 결정형 C의 안정성 검사

[0384]

실시예 3.7

[0385]

화합물 1의 결정형 C를 질소 보호 하에서 상이한 온도로 가열하고(각각 130°C와 160°C) 실온으로 냉각한 후 XRPD 테스트를 수행한다. 변은 XRPD 패턴은 도 21에 도시된 바와 같으며, 결과에 따르면, 결정형 C를 130°C까지 가열하고 실온으로 냉각한 후, 결정형 C는 무정형으로 변형되었다. 결정형 C를 160°C까지 가열하고 실온으로 냉각한 후에는 결정형 C가 결정형 A로 변형되었다.

[0386]

화합물 1의 결정형 C의 제조 방법, 열분석 데이터, ¹H NMR 테스트 및 변은 XRPD 테스트 결과에 따르면, 결정형 C는 수화물로 추측된다. 여기에서 물 분자와 화합물 1의 몰비는 약 3.7:1이며, 이는 고온 가열 과정에서 먼저 무정형으로 탈수 변형된 후, 고온 재결정을 거쳐 결정형 A로 변형된다.

[0387]

실시예 4: 화합물 1의 결정형 D의 제조, 특성화 및 안정성 검사

[0388]

(i) 화합물 1의 결정형 D의 제조(실온 펄핑법)

[0389]

실시예 4.1

[0390]

화합물 1(20mg)을 유리 바이알에 방치하고, 0.5mL의 디클로로메탄을 첨가하여 혼탁액으로 배합하고, 실온에서 ~750rpm 회전 속도로 약 1주일 동안 현탁 교반한 후, 원심분리하여(10000rpm, 2분) 고체를 수집한다. 수집한 고체에 대해 XRPD 특성화를 수행하여, 수득한 고체를 화합물 1의 결정형 D로 결정한다.

[0391]

(ii) 화합물 1의 결정형 D의 제조(저속 휘발법)

[0392]

실시예 4.2

[0393]

20mg의 화합물 1을 칭량하여 3mL 바이알에 넣고 3.0mL의 디클로로메탄을 첨가하여 용해시킨다. 또한 0.45 μm의

PTFE 필터로 다른 3mL 바이알에 여과한다. 밀봉 필름으로 바이알을 차폐하고 상면에 1개의 핀홀을 뚫어 실온에 방치하여 천천히 휘발시킨다. 수득한 고체를 수집하고 XRPD 테스트를 수행하며, 수득한 고체는 화합물 1의 결정형 D로 결정한다.

[0394] (iii) 화합물 1의 결정형 D의 특성화 데이터

[0395] ¹H NMR 데이터

[0396] 화합물 1의 결정형 D의 ¹H NMR 패턴은 도 18에 도시된 바와 같다. ¹H NMR 패턴에서 알 수 있듯이, 화합물 1의 결정형 D는 제조 과정에서 분해가 일어나지 않으며, 현저한 디클로로메탄 신호가 관찰된다.

[0397] XRPD 데이터

[0398] 화합물 1의 결정형 D의 XRPD 패턴은 도 7에 도시된 바와 같다. XRPD 패턴 중의 피크 및 이의 관련 강도 및 결정면 간격 데이터는 표 12와 같다.

표 12

표 12: 화합물 1의 결정형 D의 XRPD 패턴의 피크

위치[°2θ]	결정면 간격[Å]	상대 높이[%]
8.24	10.73	68.92
9.13	9.68	13.34
12.89	6.87	39.97
13.46	6.58	100.00
15.32	5.78	81.91
15.90	5.57	66.31
16.84	5.26	68.01
18.45	4.81	29.75
20.26	4.38	6.79
21.83	4.07	27.99
23.08	3.85	24.30
23.80	3.74	22.51
25.59	3.48	25.10

[0399]

[0400] DSC 및 TGA 데이터

[0401] 화합물 1의 결정형 D의 DSC 패턴과 TGA 패턴은 도 8에 도시된 바와 같다. DSC 패턴에서 화합물 1의 결정형 D는 59.8°C, 124.1°C 및 129.8°C(피크 온도) 지점에서 총 3개의 흡열 피크를 갖는 것으로 나타났다. TGA 패턴에서 화합물 1의 결정형 D는 150°C 전에 중량 손실이 13.08%였다.

[0402] (iv) 화합물 1의 결정형 D의 안정성 검사

[0403] 화합물 1의 결정형 D를 질소 보호 하에서 상이한 온도로 가열하고(각각 100°C와 160°C) 실온으로 냉각한 후 XRPD 테스트를 수행한다. 변온 XRPD 패턴은 도 22에 도시된 바와 같으며, 결과에 따르면, 결정형 D를 100°C까지 가열하고 실온으로 냉각한 후, 결정도가 현저하게 저하되었다. 결정형 D를 160°C까지 가열하고 실온으로 냉각한 후에는 결정형 A의 회절 신호가 관찰되었다.

[0404] 화합물 1의 결정형 D의 제조 방법, 열분석 데이터, ¹H NMR 테스트 및 변온 XRPD 테스트 결과에 따르면, 결정형 D는 디클로로메탄 용매화물로 추측된다. 여기에서 디클로로메탄과 화합물 1의 몰비는 약 0.8:1이며, 이는 고온 가열 과정에서 탈용매화되어 고온 재결정화를 거쳐 결정형 A로 변형된다.

[0405] 실시예 5: 화합물 1의 결정형 E의 제조, 특성화 및 안정성 검사

[0406] (i) 화합물 1의 결정형 E의 제조(저속 휘발법)

[0407] 실시예 5.1

[0408] 20mg의 화합물 1을 칭량하여 3mL 바이알에 넣고 3.0mL 이소프로판올/클로로포름(9:1, v:v)을 첨가하여 용해시킨다. 또한 0.45 μm의 PTFE 필터로 다른 3mL 바이알에 여과한다. 밀봉 필름으로 바이알을 차폐하고 상면에 1개의

핀홀을 뚫어 실온에 방치하여 천천히 휘발시킨다. 수득한 고체를 수집하고 XRPD 테스트를 수행하며, 수득한 고체는 화합물 1의 결정형 E로 결정한다.

[0409] (ii) 화합물 1의 결정형 E의 특성화 데이터

[0410] ¹H NMR 데이터

[0411] 화합물 1의 결정형 E의 ¹H NMR 패턴은 도 19에 도시된 바와 같다. ¹H NMR 패턴에서 알 수 있듯이, 화합물 1의 결정형 E는 제조 과정에서 분해가 일어나지 않으며, 현저한 이소프로판올 신호가 관찰된다.

[0412] XRPD 데이터

[0413] 화합물 1의 결정형 E의 XRPD 패턴은 도 9에 도시된 바와 같다. XRPD 패턴 중의 피크 및 이의 관련 강도 및 결정면 간격 데이터는 표 13과 같다.

표 13

표 13: 화합물 1의 결정형 E의 XRPD 패턴의 피크

위치[°2θ]	결정면 간격[Å]	상대 강도[%]
5.85	15.10	7.79
8.00	11.05	5.64
9.10	9.72	19.29
11.69	7.57	8.77
13.03	6.79	12.30
13.49	6.56	64.45
14.75	6.00	7.47
15.30	5.79	1.33
16.35	5.42	7.58
17.56	5.05	3.48
18.24	4.86	100.00
20.13	4.41	12.59
20.60	4.31	4.52
21.05	4.22	6.18
22.63	3.93	19.44
23.35	3.81	10.00
24.12	3.69	2.94
25.06	3.55	19.12
25.52	3.49	3.43
27.51	3.24	15.47
29.46	3.03	16.79
30.90	2.89	2.00
34.20	2.62	5.58
35.51	2.53	8.84
36.24	2.48	0.15
36.93	2.43	8.51

[0414]

[0415] DSC 및 TGA 데이터

[0416] 화합물 1의 결정형 E의 DSC 패턴과 TGA 패턴은 도 10에 도시된 바와 같다. DSC 패턴에서 화합물 1의 결정형 E는 123.6°C 및 269.0°C(피크 온도) 지점에서 총 2개의 흡열 피크를 갖는 것으로 나타났다. TGA 패턴에서 화합물 1의 결정형 E는 100°C 전 중량 손실이 4.96%이고, 100 내지 150°C 사이 중량 손실이 12.54%로 나타났다.

[0417] (iii) 화합물 1의 결정형 E의 안정성 검사

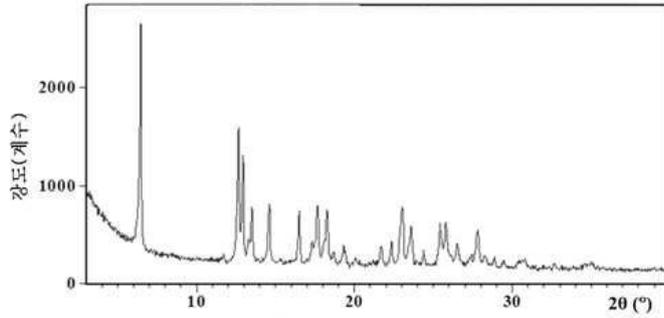
[0418] 실시예 5.2

[0419] 화합물 1의 결정형 E를 질소 보호 하에서 상이한 온도로 가열하고(각각 96°C와 180°C) 실온으로 냉각한 후 XRPD 테스트를 수행한다. 변온 XRPD 패턴은 도 23에 도시된 바와 같으며, 결과에 따르면, 결정형 E를 96°C까지 가열하고 실온으로 냉각한 후, 소량의 결정형 A의 회절 신호가 관찰되었다. 결정형 E를 180°C까지 가열하고 실온으로 냉각한 후에는 결정형 E가 결정형 A로 완전히 변형되었다.

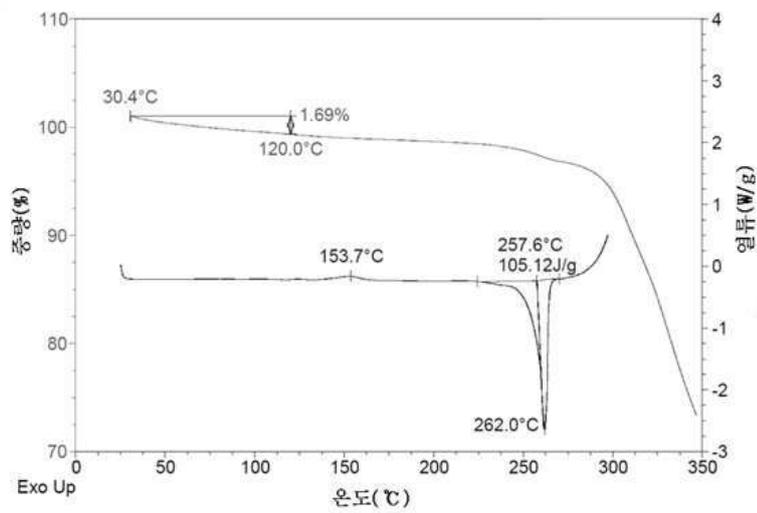
[0420] 화합물 1의 결정형 E의 제조 방법, 열분석 데이터, ¹H NMR 테스트 및 변온 XRPD 테스트 결과에 따르면, 결정형 E는 이소프로판올 용매화물로 추측된다. 여기에서 이소프로판올 분자와 화합물 1의 몰비는 약 1:1이며, 이는 고온 가열 과정에서 재결정화를 거쳐 결정형 A로 변형된다.

도면

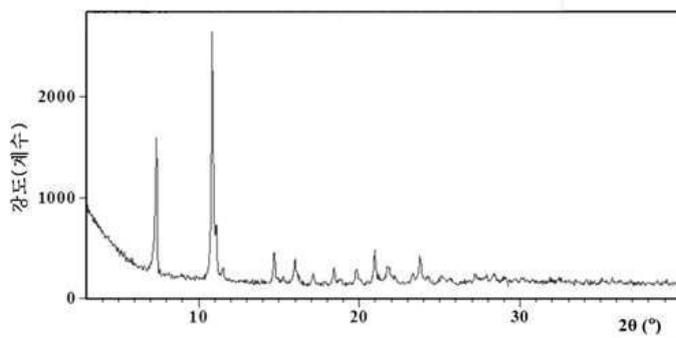
도면1



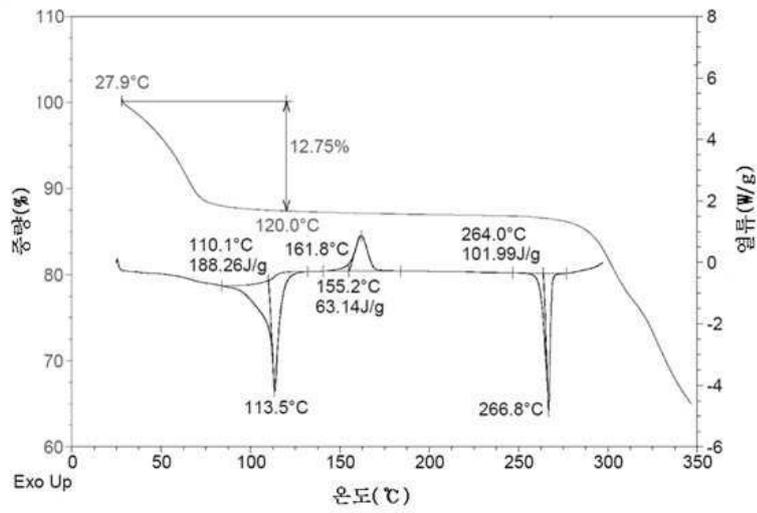
도면2



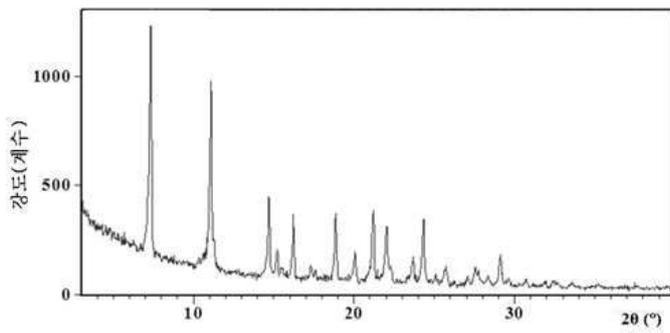
도면3



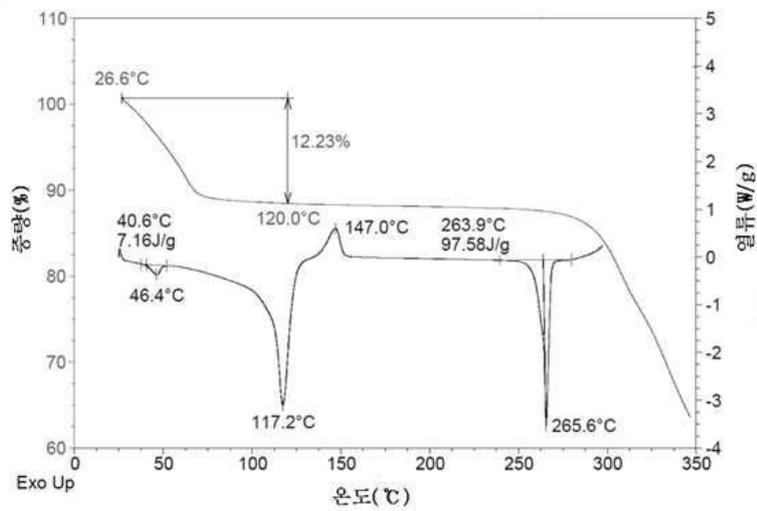
도면4



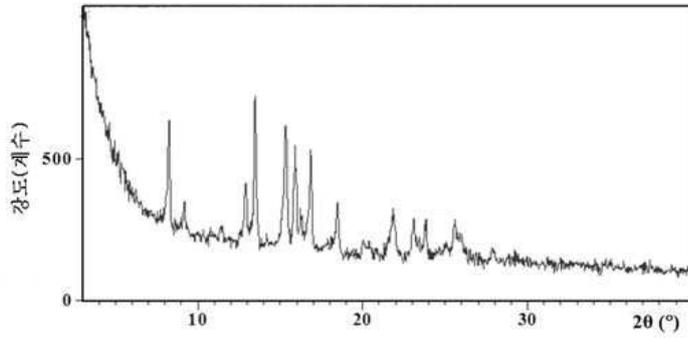
도면5



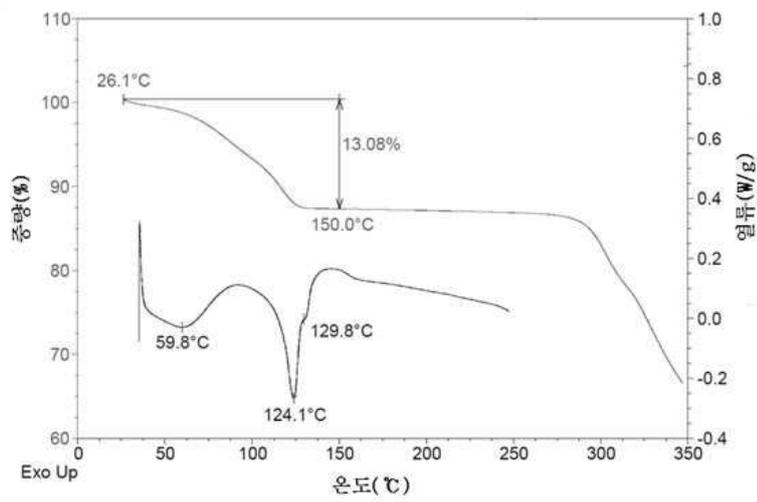
도면6



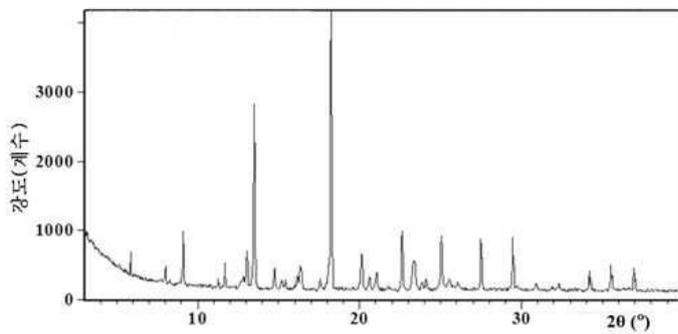
도면7



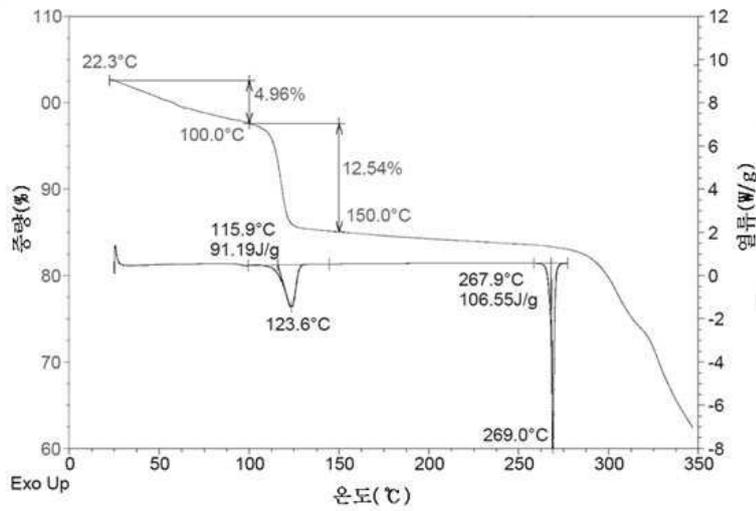
도면8



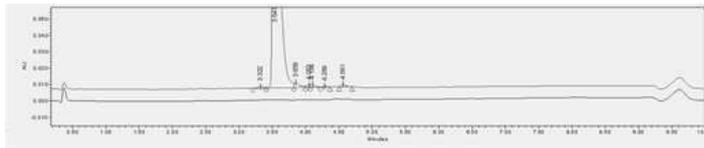
도면9



도면10



도면11a

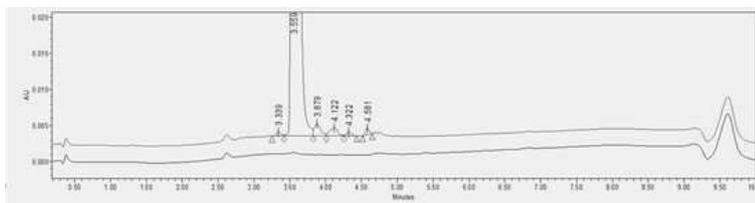


화합물 1 의 결정형 A 안정성 테스트(1 주) 출발 샘플의

HPLC 단일 불순물 정리

피크#	RRT	면적(%)
1	0.94	0.21
2	1.00	98.41
3	1.09	0.61
4	1.14	0.16
5	1.16	0.27
6	1.21	0.10
7	1.29	0.25

도면11b

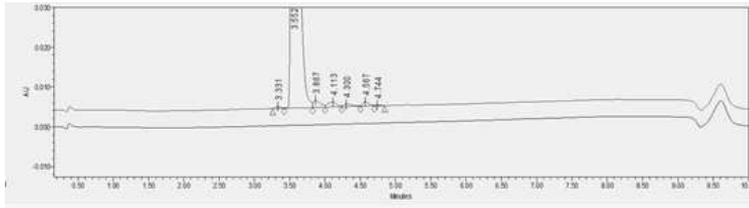


화합물 1 의 결정형 A 안정성 테스트(24 시간) 출발 샘플의

HPLC 단일 불순물 정리

피크#	RRT	면적(%)
1	0.94	0.13
2	1.00	98.60
3	1.09	0.52
4	1.16	0.45
5	1.21	0.13
6	1.29	0.17

도면11c

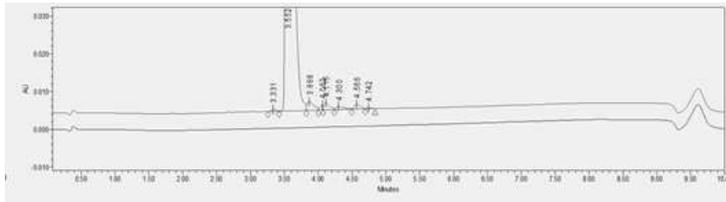


화합물 1의 결정형 A를 25°C/60% RH에 1주일 거치한 샘플의 HPLC

단일-불순물-정리

피크#	RRT	면적(%)
1	0.94	0.12
2	1.00	97.99
3	1.09	0.63
4	1.16	0.58
5	1.21	0.30
6	1.29	0.32
7	1.34	0.06

도면11d

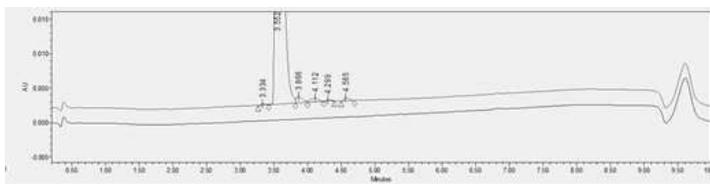


화합물 1의 결정형 A를 40°C/75% RH에 1주일 거치한 샘플의

HPLC 단일-불순물-정리

피크#	RRT	면적(%)
1	0.94	0.12
2	1.00	97.89
3	1.09	0.66
4	1.14	0.18
5	1.16	0.46
6	1.21	0.31
7	1.29	0.32
8	1.34	0.06

도면11e

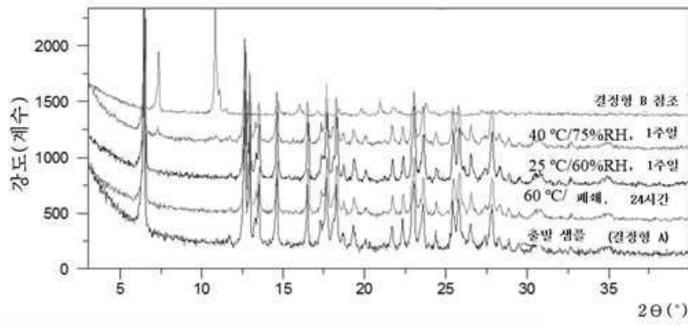


화합물 1의 결정형 A를 60°C/60% 조건에서 24시간 거치한 샘플의

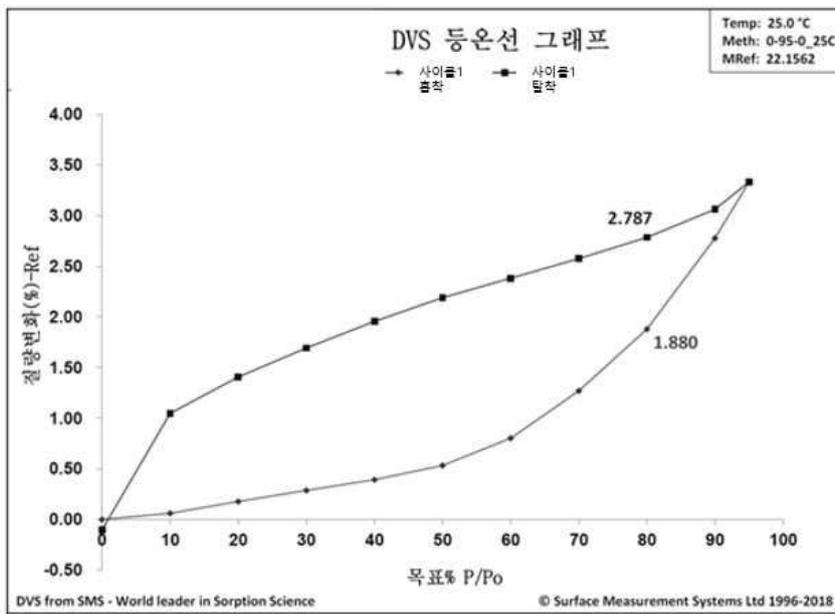
HPLC 단일 불순물-정리

피크#	RRT	면적(%)
1	0.94	0.10
2	1.00	98.55
3	1.09	0.58
4	1.16	0.44
5	1.21	0.10
6	1.29	0.23

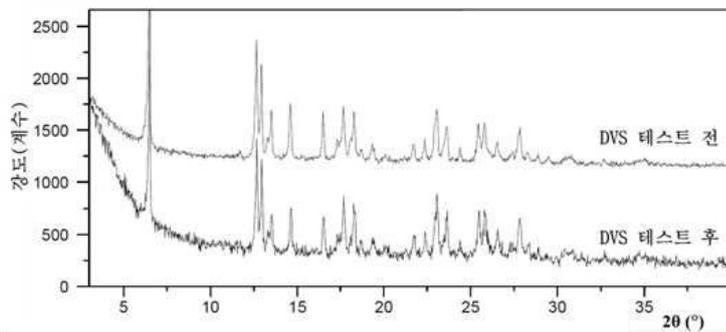
도면12



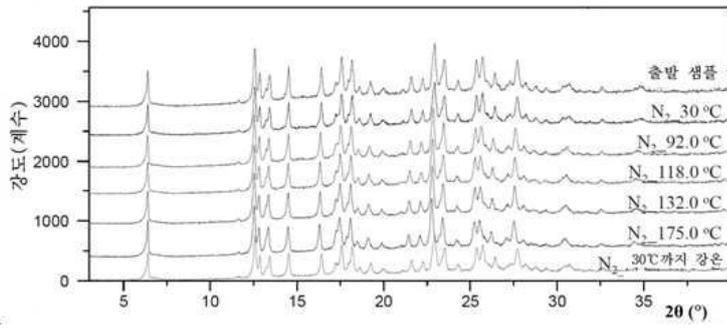
도면13



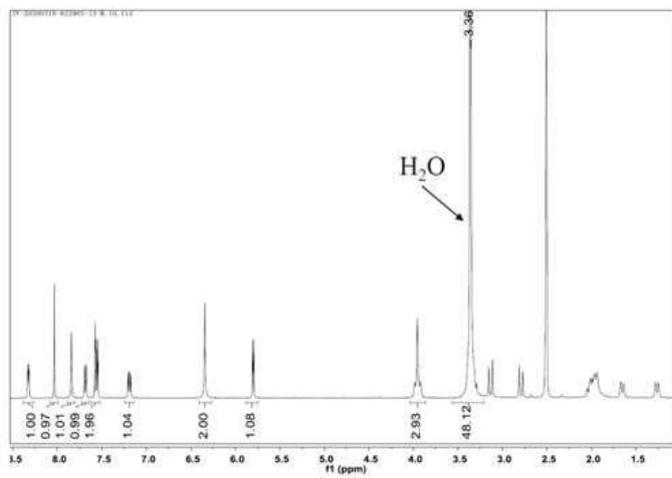
도면14



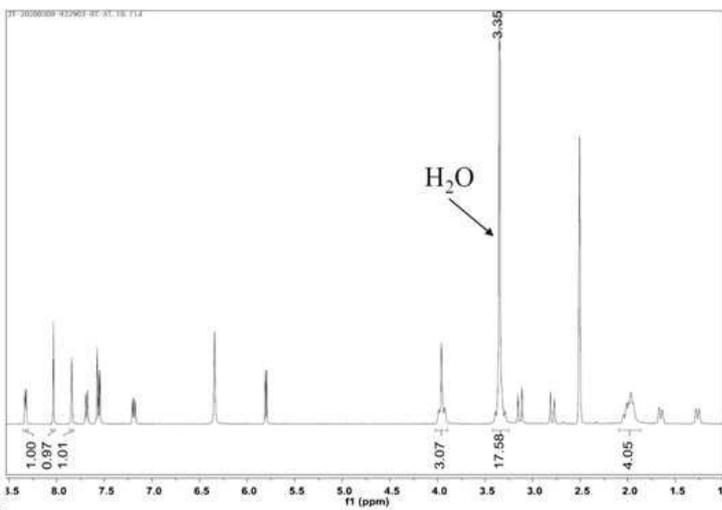
도면15



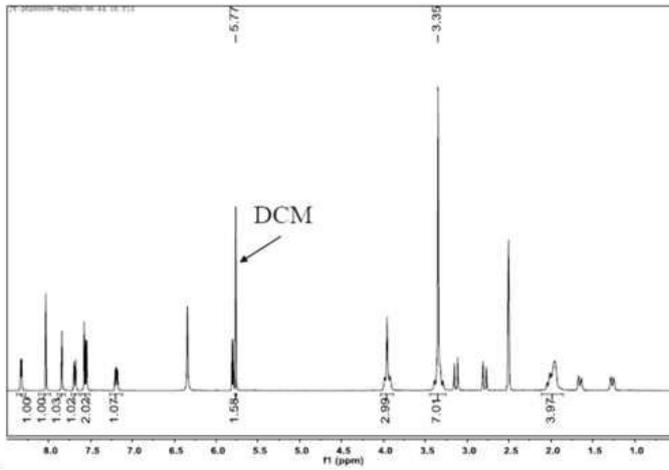
도면16



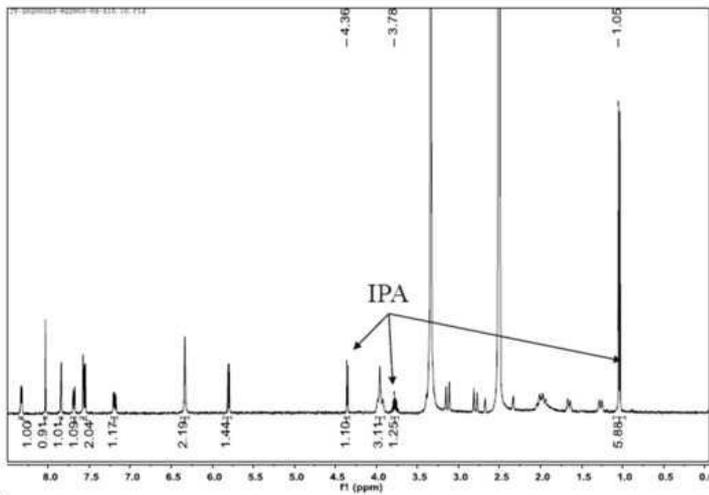
도면17



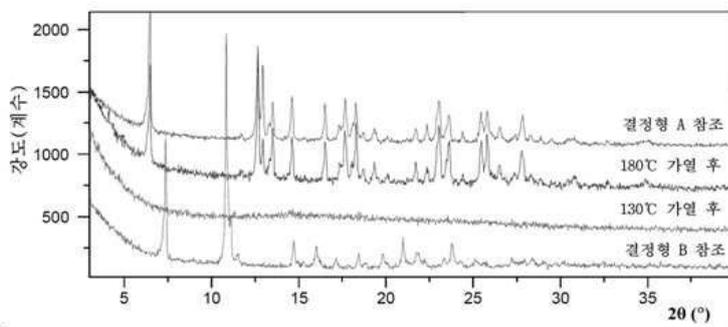
도면18



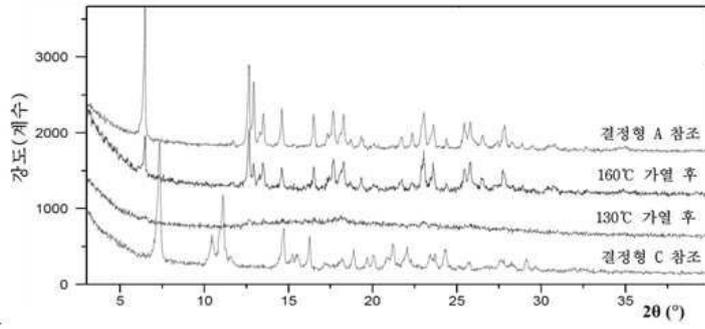
도면19



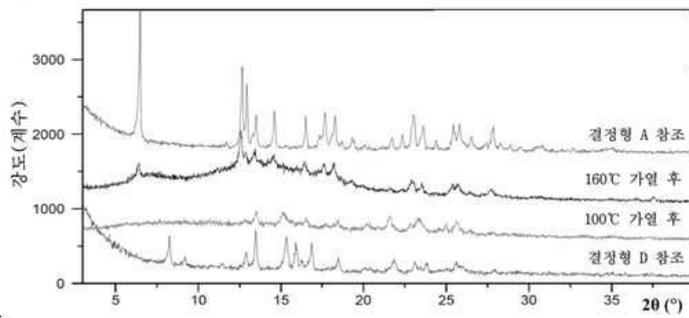
도면20



도면21



도면22



도면23

