



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0087788
(43) 공개일자 2024년06월19일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 491/22 (2006.01) A61K 31/439 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) C07D 403/06 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 491/22 (2013.01)
A61K 31/439 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7011079
- (22) 출원일자(국제) 2022년09월30일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2024년04월02일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2022/077323
- (87) 국제공개번호 WO 2023/056405
국제공개일자 2023년04월06일
- (30) 우선권주장
63/251,514 2021년10월01일 미국(US)

- (71) 출원인
뉴베일런트, 아이엔씨.
미국 매사추세츠 02142 캠브리지 원 브로드웨이
14티에이치 플로어
- (72) 발명자
첸, 시바오
미국 매사추세츠 02142 캠브리지 원 브로드웨이
14티에이치 플로어
쿠퍼 지. 에프., 크리스토퍼
미국 매사추세츠 02142 캠브리지 원 브로드웨이
14티에이치 플로어
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인 광장리앤코

전체 청구항 수 : 총 162 항

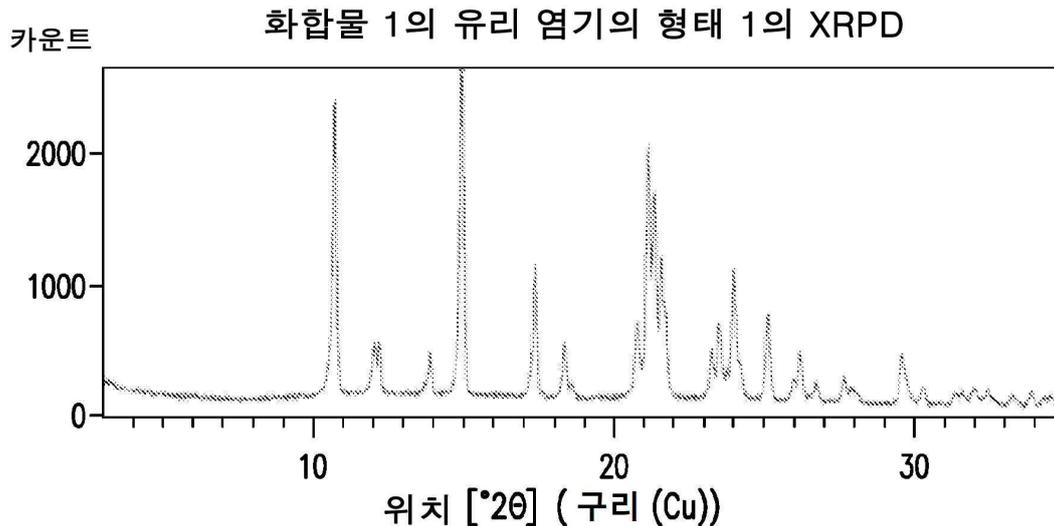
(54) 발명의 명칭 **헤테로방향족 매크로사이클릭 에테르 화합물의 고체 형태, 약학 조성물 및 제조**

(57) 요약

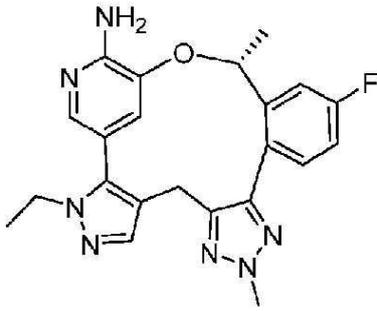
본원은 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 고체 형태를 제공한다. 또한, 본원은 하기 화학식 (I)의 화합물을 합성하는 방법, 이를 포함하는 약학 조성물, 및 본원에 제공된 조성물을 사용하여 다양한 장애를 치료, 예방 및 관리하는 방법을

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1



제공한다.



(52) CPC특허분류

A61K 9/20 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 401/14 (2013.01)
C07D 403/06 (2013.01)
C07B 2200/13 (2013.01)

(72) 발명자

제라드, 바우두인

미국 매사추세츠 02142 캠브리지 원 브로드웨이 1
4티에이치 플로어

호란, 조슈아, 코트니

미국 매사추세츠 02142 캠브리지 원 브로드웨이 1
4티에이치 플로어

크로프, 제이슨, 티.

미국 매사추세츠 02142 캠브리지 원 브로드웨이 1
4티에이치 플로어

레인, 벤자민, 스티븐

미국 매사추세츠 02142 캠브리지 원 브로드웨이 1
4티에이치 플로어

피어슨, 데이비드, 제임스

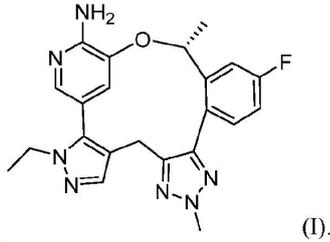
영국 더비 데이24 5디엘 볼튼 무어 피더스톤 로드
68

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 고체 형태:



청구항 2

제1항에 있어서,
결정질인, 고체 형태.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,
화학식 (I)의 화합물의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태.

청구항 4

제3항에 있어서,
Cu K α 방사선을 사용하여 측정할 때 대략 10.7, 12.0, 12.2, 13.9, 15.0, 17.4, 18.4, 20.8, 21.2, 21.3, 21.6, 24.0 및 25.2° 2 θ (\pm 0.2° 2 θ)로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 3 개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어지는, 고체 형태.

청구항 5

제4항에 있어서,
대략 10.7, 12.0, 12.2, 13.9, 15.0, 17.4, 18.4, 20.8, 21.2, 21.3, 21.6, 24.0 및 25.2° 2 θ (\pm 0.2° 2 θ)로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 4 개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어지는, 고체 형태.

청구항 6

제5항에 있어서,
대략 10.7, 12.0, 12.2, 13.9, 15.0, 17.4, 18.4, 20.8, 21.2, 21.3, 21.6, 24.0 및 25.2° 2 θ (\pm 0.2° 2 θ)로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 5 개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어지는, 고체 형태.

청구항 7

제4항에 있어서,
대략 10.7, 15.0 및 21.2° 2 θ (\pm 0.2° 2 θ)에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어지는, 고체 형태.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 XRPD 패턴이 대략 17.4 및 $21.3^\circ 2\theta$ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)에서의 피크를 추가로 포함하는, 고체 형태.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 XRPD 패턴이 대략 12.0 , 12.2 및 $13.9^\circ 2\theta$ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)에서의 피크를 추가로 포함하는, 고체 형태.

청구항 10

제4항에 있어서,

도 1에 묘사된 XRPD 패턴과 매칭하는 XRPD 패턴으로 특징지어지는, 고체 형태.

청구항 11

제4항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

약 265°C ($\pm 2^\circ\text{C}$)의 개시 온도 및/또는 약 267°C ($\pm 2^\circ\text{C}$)의 피크 온도를 갖는 DSC로 특징지어지는 흡열 현상을 나타내는, 고체 형태.

청구항 12

제4항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

도 3에 묘사된 DSC 온도기록도와 매칭하는 DSC 온도기록도로 특징지어지는, 고체 형태.

청구항 13

제4항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

약 0%로부터 약 90% 상대 습도까지 상대 습도가 증가하는 경우 약 0.25%의 중량 증가를 나타내는, 고체 형태.

청구항 14

제4항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

$a = 8.4 \text{ \AA}$, $b = 8.4 \text{ \AA}$, $c = 14.9 \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 106^\circ$ 및 $\gamma = 90^\circ$ 의 대략적인 유닛 셀 치수를 갖는, 고체 형태.

청구항 15

제4항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

무수물인, 고체 형태.

청구항 16

제4항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

비-흡습성인, 고체 형태.

청구항 17

제3항에 있어서,

Cu K α 방사선을 사용하여 측정할 때 대략 6.8 , 8.6 , 10.0 , 13.8 , 14.0 , 20.1 , 20.8 , 21.2 및 $22.9^\circ 2\theta$ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 3개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어지는, 고체 형태.

청구항 18

제17항에 있어서,

대략 6.8 , 8.6 , 10.0 , 13.8 , 14.0 , 20.1 , 20.8 , 21.2 및 $22.9^\circ 2\theta$ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)로 이루어진 군으로부터 선택

된 적어도 4 개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어지는, 고체 형태.

청구항 19

제18항에 있어서,

대략 6.8, 8.6, 10.0, 13.8, 14.0, 20.1, 20.8, 21.2 및 22.9° 2θ (±0.2° 2θ)로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 5 개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어지는, 고체 형태.

청구항 20

제17항에 있어서,

대략 8.6, 14.0 및 20.8° 2θ (±0.2° 2θ)에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어지는, 고체 형태.

청구항 21

제20항에 있어서,

상기 XRPD 패턴이 대략 6.8 및 13.8° 2θ (±0.2° 2θ)에서의 피크를 추가로 포함하는, 고체 형태.

청구항 22

제21항에 있어서,

상기 XRPD 패턴이 대략 10.0 및 21.1° 2θ (±0.2° 2θ)에서의 피크를 추가로 포함하는, 고체 형태.

청구항 23

제17항에 있어서,

도 7에 묘사된 XRPD 패턴과 매칭하는 XRPD 패턴으로 특징지어지는, 고체 형태.

청구항 24

제17항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,

약 96°C (±2°C)의 개시 온도를 갖는 DSC로 특징지어지는 흡열 현상; 및/또는 약 169°C (±2°C)의 개시 온도를 갖는 DSC로 특징지어지는 발열 현상을 나타내는, 고체 형태.

청구항 25

제17항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,

약 50°C (±2°C)로부터 약 170°C (±2°C)까지 가열 시 약 15.4%의 중량 손실을 나타내는, 고체 형태.

청구항 26

제3항에 있어서,

Cu Kα 방사선을 사용하여 측정할 때 대략 13.4, 19.5 및 20.9° 2θ (±0.2° 2θ)에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어지는, 고체 형태.

청구항 27

제26항에 있어서,

상기 XRPD 패턴이 대략 11.4 및 22.9° 2θ (±0.2° 2θ)에서의 피크를 추가로 포함하는, 고체 형태.

청구항 28

제27항에 있어서,

상기 XRPD 패턴이 대략 9.7 및 16.2° 2θ (±0.2° 2θ)에서의 피크를 추가로 포함하는, 고체 형태.

청구항 29

제26항에 있어서,
도 12에 묘사된 XRPD 패턴과 매칭하는 XRPD 패턴으로 특징지어지는, 고체 형태.

청구항 30

제26항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서,
약 168°C ($\pm 2^\circ\text{C}$)의 개시 온도를 갖는 DSC로 특징지어지는 발열 현상을 나타내는, 고체 형태.

청구항 31

제26항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,
약 100°C ($\pm 2^\circ\text{C}$)로부터 약 130°C ($\pm 2^\circ\text{C}$)까지 가열 시 약 1.3%의 중량 손실을 나타내는, 고체 형태.

청구항 32

제3항에 있어서,
Cu K α 방사선을 사용하여 측정할 때 XRPD 패턴으로 특징지어지며, 이는 대략 12.1, 12.7 및 18.4° 2 θ ($\pm 0.2^\circ$ 2 θ)에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어지는, 고체 형태.

청구항 33

제32항에 있어서,
상기 XRPD 패턴이 대략 15.0 및 21.9° 2 θ ($\pm 0.2^\circ$ 2 θ)에서의 피크를 추가로 포함하는, 고체 형태.

청구항 34

제33항에 있어서,
상기 XRPD 패턴이 대략 23.9 및 24.3° 2 θ ($\pm 0.2^\circ$ 2 θ)에서의 피크를 추가로 포함하는, 고체 형태.

청구항 35

제32항에 있어서,
도 14에 묘사된 XRPD 패턴과 매칭하는 XRPD 패턴으로 특징지어지는, 고체 형태.

청구항 36

제32항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서,
약 135°C ($\pm 2^\circ\text{C}$)의 개시 온도를 갖는 DSC로 특징지어지는 흡열 현상을 나타내는, 고체 형태.

청구항 37

제32항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서,
약 110°C ($\pm 2^\circ\text{C}$)로부터 약 145°C ($\pm 2^\circ\text{C}$)까지 가열 시 약 9.0%의 중량 손실을 나타내는, 고체 형태.

청구항 38

제3항에 있어서,
Cu K α 방사선을 사용하여 측정할 때 대략 10.5, 10.8 및 21.9° 2 θ ($\pm 0.2^\circ$ 2 θ)에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어지는, 고체 형태.

청구항 39

제38항에 있어서,

상기 XRPD 패턴이 대략 12.1 및 12.8° 2θ (±0.2° 2θ)에서의 피크를 추가로 포함하는, 고체 형태.

청구항 40

제39항에 있어서,

상기 XRPD 패턴이 대략 7.6 및 15.0° 2θ (±0.2° 2θ)에서의 피크를 추가로 포함하는, 고체 형태.

청구항 41

제38항에 있어서,

도 16에 묘사된 XRPD 패턴과 매칭하는 XRPD 패턴으로 특징지어지는, 고체 형태.

청구항 42

제3항에 있어서,

Cu Kα 방사선을 사용하여 측정할 때 대략 8.6, 18.7 및 20.5° 2θ (±0.2° 2θ)에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어지는, 고체 형태.

청구항 43

제42항에 있어서,

상기 XRPD 패턴이 대략 15.9 및 20.8° 2θ (±0.2° 2θ)에서의 피크를 추가로 포함하는, 고체 형태.

청구항 44

제43항에 있어서,

상기 XRPD 패턴이 대략 10.0 및 14.1° 2θ (±0.2° 2θ)에서의 피크를 추가로 포함하는, 고체 형태.

청구항 45

제42항에 있어서,

도 17에 묘사된 XRPD 패턴과 매칭하는 XRPD 패턴으로 특징지어지는, 고체 형태.

청구항 46

제42항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서,

약 126°C (±2°C)의 개시 온도를 갖는 DSC로 특징지어지는 흡열 현상을 나타내는, 고체 형태.

청구항 47

제42항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서,

약 25°C (±2°C)로부터 약 50°C (±2°C)까지 가열 시 약 13.1%의 중량 손실, 및 약 115°C (±2°C)로부터 약 155°C (±2°C)까지 가열 시 약 12.1%의 중량 손실을 나타내는, 고체 형태.

청구항 48

제3항에 있어서,

Cu Kα 방사선을 사용하여 측정할 때 대략 9.5, 9.7, 11.4, 12.3, 12.5, 13.4, 14.6, 14.7, 15.8, 20.9, 22.8 및 23.2° 2θ (±0.2° 2θ)로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 3 개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어지는, 고체 형태.

청구항 49

제48항에 있어서,

대략 9.5, 9.7, 11.4, 12.3, 12.5, 13.4, 14.6, 14.7, 15.8, 20.9, 22.8 및 23.2° 2θ (±0.2° 2θ)로 이루

어진 군으로부터 선택된 적어도 4 개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어지는, 고체 형태.

청구항 50

제49항에 있어서,

대략 9.5, 9.7, 11.4, 12.3, 12.5, 13.4, 14.6, 14.7, 15.8, 20.9, 22.8 및 $23.2^\circ \ 2\theta$ ($\pm 0.2^\circ \ 2\theta$)로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 5 개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어지는, 고체 형태.

청구항 51

제48항에 있어서,

대략 $12.5, 13.4$ 및 $14.6^\circ \ 2\theta$ ($\pm 0.2^\circ \ 2\theta$)에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어지는, 고체 형태.

청구항 52

제51항에 있어서,

상기 XRPD 패턴이 대략 20.9 및 $22.8^\circ \ 2\theta$ ($\pm 0.2^\circ \ 2\theta$)에서의 피크를 추가로 포함하는, 고체 형태.

청구항 53

제52항에 있어서,

상기 XRPD 패턴이 대략 11.4 및 $15.8^\circ \ 2\theta$ ($\pm 0.2^\circ \ 2\theta$)에서의 피크를 추가로 포함하는, 고체 형태.

청구항 54

제48항에 있어서,

도 19에 묘사된 XRPD 패턴과 매칭하는 XRPD 패턴으로 특징지어지는, 고체 형태.

청구항 55

제48항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서,

약 0으로부터 약 90% 상대 습도까지 상대 습도가 증가하는 경우 약 0.27%의 중량 증가를 나타내는, 고체 형태.

청구항 56

제48항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서,

$a = 8.0 \text{ \AA}$, $b = 14.8 \text{ \AA}$, $c = 18.0 \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$ 및 $\gamma = 90^\circ$ 의 대략적인 유닛 셀 치수를 갖는, 고체 형태.

청구항 57

제1항 또는 제2항에 있어서,

화학식 (I)의 화합물의 베실레이트 염을 포함하는, 고체 형태.

청구항 58

제57항에 있어서,

Cu K α 방사선을 사용하여 측정할 때 대략 $15.0, 17.9$ 및 $23.0^\circ \ 2\theta$ ($\pm 0.2^\circ \ 2\theta$)에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어지는, 고체 형태.

청구항 59

제58항에 있어서,

상기 XRPD 패턴이 대략 10.7 및 $14.6^\circ \ 2\theta$ ($\pm 0.2^\circ \ 2\theta$)에서의 피크를 추가로 포함하는, 고체 형태.

청구항 60

제59항에 있어서,
상기 XRPD 패턴이 대략 4.6 및 $25.7^\circ 2\theta$ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)에서의 피크를 추가로 포함하는, 고체 형태.

청구항 61

제58항에 있어서,
도 24에 묘사된 XRPD 패턴과 매칭하는 XRPD 패턴으로 특징지어지는, 고체 형태.

청구항 62

제58항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서,
약 128°C ($\pm 2^\circ\text{C}$)의 개시 온도 및/또는 약 136°C ($\pm 2^\circ\text{C}$)의 피크 온도를 갖는 DSC로 특징지어지는 흡열 현상을 나타내는, 고체 형태.

청구항 63

제58항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서,
약 25°C ($\pm 2^\circ\text{C}$)로부터 약 125°C ($\pm 2^\circ\text{C}$)까지 가열 시 약 2.8%의 중량 손실 및/또는 약 125°C ($\pm 2^\circ\text{C}$)로부터 약 275°C ($\pm 2^\circ\text{C}$)까지 가열 시 약 1.2%의 중량 손실을 나타내는, 고체 형태.

청구항 64

제1항 또는 제2항에 있어서,
화학식 (I)의 화합물의 포스페이트 염을 포함하는, 고체 형태.

청구항 65

제64항에 있어서,
Cu K α 방사선을 사용하여 측정할 때 대략 10.8 , 18.5 및 $24.8^\circ 2\theta$ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어지는, 고체 형태.

청구항 66

제65항에 있어서,
상기 XRPD 패턴이 대략 22.3 및 $24.1^\circ 2\theta$ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)에서의 피크를 추가로 포함하는, 고체 형태.

청구항 67

제66항에 있어서,
상기 XRPD 패턴이 대략 14.2 및 $17.7^\circ 2\theta$ ($\pm 0.2^\circ 2\theta$)에서의 피크를 추가로 포함하는, 고체 형태.

청구항 68

제65항에 있어서,
도 28에 도시된 바와 같이 실질적으로 XRPD 패턴으로 특징지어지는, 고체 형태.

청구항 69

제65항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서,
약 25°C ($\pm 2^\circ\text{C}$)로부터 약 175°C ($\pm 2^\circ\text{C}$)까지 가열 시 약 5.8%의 중량 손실을 나타내는, 고체 형태.

청구항 70

제1항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서,
실질적으로 순수한, 고체 형태.

청구항 71

제1항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서,
적어도 97%의 화학적 및/또는 물리적 순도를 갖는, 고체 형태.

청구항 72

제1항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서,
적어도 약 99.5%의 거울상이성질체 순도를 갖는, 고체 형태.

청구항 73

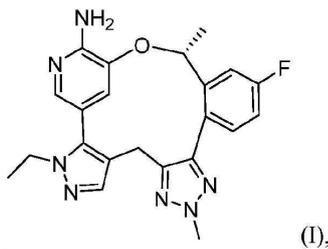
제1항 내지 제72항 중 어느 한 항의 고체 형태 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는, 약학 조성물.

청구항 74

치료적 유효량의 제1항 내지 제72항 중 어느 한 항의 고체 형태 또는 제73항의 약학 조성물을 암의 치료를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 암의 치료 방법.

청구항 75

화학식 (I)의 화합물의 형태 1을 제조하는 공정으로서,



- (i) 화학식 (I)의 화합물을 용매에 용해시키는 단계;
- (ii) 반-용매를 첨가하는 단계; 및
- (ii) 상기 형태 1을 복구하는 단계를 포함하는, 공정.

청구항 76

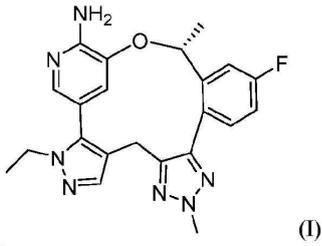
제75항에 있어서,
상기 용매가 에틸 아세테이트인, 공정.

청구항 77

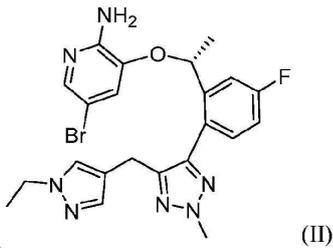
제75항 또는 제76항에 있어서,
상기 반-용매가 헵탄인, 공정.

청구항 78

하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제조하는 공정으로서,



(단계 1.0) 하기 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 고리화하여, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하는 단계를 포함하는, 공정:



청구항 79

제78항에 있어서,
단계 1.0이 염기의 존재 하에 일어나는, 공정.

청구항 80

제79항에 있어서,
상기 염기가 포타슘 피발레이트인, 공정.

청구항 81

제78항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서,
단계 1.0이 촉매 전구체의 존재 하에 일어나는, 공정.

청구항 82

제81항에 있어서,
상기 촉매 전구체가 Pd(OAc)₂를 포함하는, 공정.

청구항 83

제81항 또는 제82항에 있어서,
상기 촉매 전구체가 카탁슘 A 리간드를 포함하는, 공정.

청구항 84

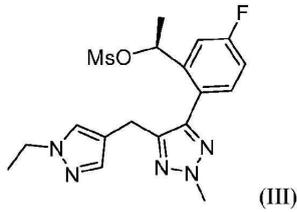
제78항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서,
단계 1.0이 t-아밀 알콜 (tAmOH)의 용매에서 일어나는, 공정.

청구항 85

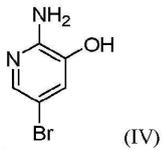
제78항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용

가능한 염은 다음을 포함하는 공정에 의해 제조되는, 공정:

(단계 2.0) 하기 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을



하기 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 반응시키는 단계:



청구항 86

제85항에 있어서,

단계 2.0이 염기의 존재 하에 일어나는, 공정.

청구항 87

제86항에 있어서,

상기 염기가 세슘 카보네이트인, 공정.

청구항 88

제85항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서,

단계 2.0이 디메틸 아세트아미드 (DMA) 또는 N-메틸-2-피롤리돈 (NMP)의 용매에서 일어나는, 공정.

청구항 89

제85항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 다음을 포함하는 공정에 의해 제조되는, 공정:

(단계 3.0) 하기 화학식 (V)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 메실화 시약과 반응시키는 단계:



청구항 90

제89항에 있어서,

상기 메실화 시약이 메탄설폰산 무수물인, 공정.

청구항 91

제89항 또는 제90항에 있어서,
단계 3.0이 염기의 존재 하에 일어나는, 공정.

청구항 92

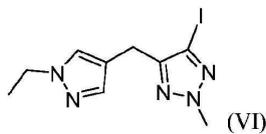
제91항에 있어서,
상기 염기가 트리에틸아민인, 공정.

청구항 93

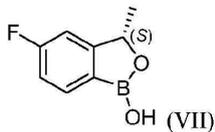
제89항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서,
단계 3.0이 디클로로메탄 (DCM)의 용매에서 일어나는, 공정.

청구항 94

제89항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 화학식 (V)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 다음을 포함하는 공정에 의해 제조되는, 공정:
(단계 4.0) 하기 화학식 (VI)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을



하기 화학식 (VII)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 반응시키는 단계:



청구항 95

제94항에 있어서,
단계 4.0이 촉매의 존재 하에 일어나는, 공정.

청구항 96

제95항에 있어서,
상기 촉매가 PdCl₂(dppf) 또는 Pd(Amphos)Cl₂인, 공정.

청구항 97

제94항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서,
단계 4.0이 염기의 존재 하에 일어나는, 공정.

청구항 98

제97항에 있어서,

상기 염기가 포타슘 카보네이트 (K_2CO_3) 또는 포타슘 포스페이트 (K_3PO_4)인, 공정.

청구항 99

제94항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서,

단계 4.0이 테트라하이드로퓨란 (THF) 및 물을 포함하는 용매 혼합물, 또는 톨루엔 및 물을 포함하는 혼합물에서 일어나는, 공정.

청구항 100

제78항 내지 제99항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 다음을 포함하는 공정에 의해 제조되는 공정:

(단계 1.0) 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 고리화하여, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 호변이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하는 단계; 여기서 화학식 (II)의 화합물은 다음을 포함하는 공정에 의해 제조됨:

(단계 2.0) 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 호변이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 반응시키는 단계; 여기서 화학식 (III)의 화합물은 다음을 포함하는 공정에 의해 제조됨:

(단계 3.0) 화학식 (V)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 메실화 시약과 반응시키는 단계; 여기서 화학식 (V)의 화합물은 다음을 포함하는 공정에 의해 제조됨:

(단계 4.0) 화학식 (VI)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 화학식 (VII)의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 호변이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 반응시키는 단계.

청구항 101

제78항 내지 제100항 중 어느 한 항에 있어서,

화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 고체 형태로 제공하는 단계를 추가로 포함하는, 공정.

청구항 102

제101항에 있어서,

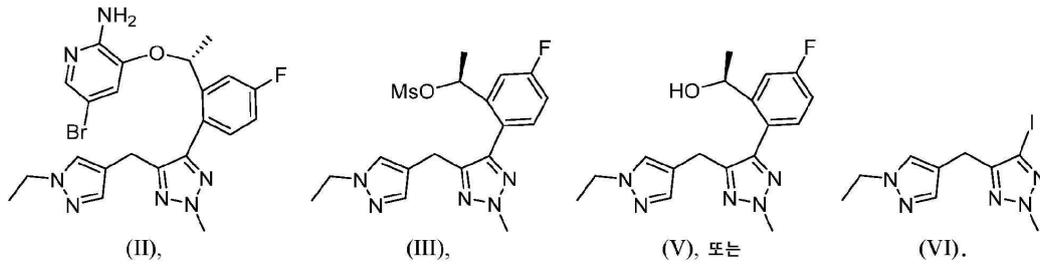
상기 고체 형태는 결정질 형태인, 공정.

청구항 103

제102항의 공정에 의해 제조된, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 결정질 형태.

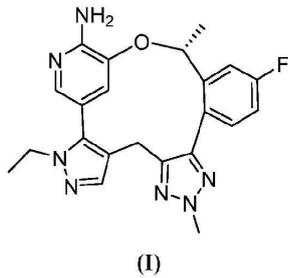
청구항 104

하기 화학식 (II), (III), (V) 또는 (VI)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



청구항 105

하기 화합물 1, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 희석제, 결합제, 붕해제 및 운환제를 포함하는, 약학 조성물:



청구항 106

제105항에 있어서,

상기 약학 조성물 중 화합물 1, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양이 약 1% 내지 약 30% w/w인, 약학 조성물.

청구항 107

제106항에 있어서,

상기 약학 조성물 중 화합물 1, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양이 약 5% 내지 약 17% w/w인, 약학 조성물.

청구항 108

제107항에 있어서,

상기 약학 조성물 중 화합물 1, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양이 약 10% 내지 약 17% w/w인, 약학 조성물.

청구항 109

제108항에 있어서,

상기 약학 조성물 중 화합물 1, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양이 약 15% 내지 약 17% w/w인, 약학 조성물.

청구항 110

제109항에 있어서,

상기 약학 조성물 중 화합물 1, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양이 약 16% 내지 약 17% w/w인, 약학 조성물.

청구항 111

제105항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서,

약 50 μm 내지 약 150 μm 의 입자 크기를 갖는 화합물 1의 입자를 포함하는, 약학 조성물.

청구항 112

제105항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 희석제가 만니톨인, 약학 조성물.

청구항 113

제105항 내지 제112항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 약학 조성물 중 희석제의 양이 약 50% 내지 약 95% w/w인, 약학 조성물.

청구항 114

제113항에 있어서,

상기 약학 조성물 중 희석제의 양이 약 65% 내지 약 87% w/w인, 약학 조성물.

청구항 115

제105항 내지 제114항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 결합제가 하이드록시프로필 셀룰로스 (HPC), 규화 미세결정질 셀룰로스 (SMCC), 또는 이들의 혼합물인, 약학 조성물.

청구항 116

제115항에 있어서,

상기 결합제가 HPC 및 SMCC의 혼합물인, 약학 조성물.

청구항 117

제116항에 있어서,

상기 HPC 대 SMCC의 중량비가 약 1:11인, 약학 조성물.

청구항 118

제105항 내지 제117항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 약학 조성물 중 결합제의 양이 약 1% 내지 약 20% w/w인, 약학 조성물.

청구항 119

제118항에 있어서,

상기 약학 조성물 중 결합제의 양이 약 2% 내지 약 14% w/w인, 약학 조성물.

청구항 120

제119항에 있어서,

상기 약학 조성물 중 결합제의 양이 약 2% 내지 약 5% w/w인, 약학 조성물.

청구항 121

제119항에 있어서,

상기 약학 조성물 중 결합제의 양이 약 10% 내지 약 14% w/w인, 약학 조성물.

청구항 122

제105항 내지 제121항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 붕해제가 소듐 진분 글리콜레이트 (SSG)인, 약학 조성물.

청구항 123

제105항 내지 제122항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 약학 조성물 중 붕해제의 양이 약 1% 내지 약 8% w/w인, 약학 조성물.

청구항 124

제123항에 있어서,
상기 약학 조성물 중 붕해제의 양이 약 2.0% 내지 약 4% w/w인, 약학 조성물.

청구항 125

제105항 내지 제124항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 윤활제가 마그네슘 스테아레이트인, 약학 조성물.

청구항 126

제105항 내지 제125항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 약학 조성물 중 윤활제의 양이 약 0.1% 내지 약 3% w/w인, 약학 조성물.

청구항 127

제126항에 있어서,
상기 약학 조성물 중 윤활제의 양이 약 1% 내지 약 1.2% w/w인, 약학 조성물.

청구항 128

제105항 내지 제127항 중 어느 한 항에 있어서,
(i) 화합물 1, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 과립 제형, (ii) 과립외 희석제, (iii) 과립외 붕해제, 및 (iv) 과립외 윤활제를 포함하는, 약학 조성물.

청구항 129

제128항에 있어서,
상기 약학 조성물 중 과립 제형의 양이 약 10% 내지 약 65% w/w인, 약학 조성물.

청구항 130

제129항에 있어서,
상기 약학 조성물 중 과립 제형의 양이 약 16% 내지 약 56% w/w인, 약학 조성물.

청구항 131

제128항 내지 제130항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 약학 조성물 중 과립외 희석제의 양이 약 30% 내지 약 85% w/w인, 약학 조성물.

청구항 132

제131항에 있어서,
상기 약학 조성물 중 과립외 희석제의 양이 약 40% 내지 약 80% w/w인, 약학 조성물.

청구항 133

제128항 내지 제132항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 약학 조성물 중 과립외 봉해제의 양이 약 1% 내지 약 4% w/w인, 약학 조성물.

청구항 134

제133항에 있어서,
상기 약학 조성물 중 과립외 봉해제의 양이 약 2.5% w/w인, 약학 조성물.

청구항 135

제128항 내지 제134항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 약학 조성물 중 과립외 윤활제의 양이 약 0.1% 내지 약 2.5% w/w인, 약학 조성물.

청구항 136

제135항에 있어서,
상기 약학 조성물 중 과립외 윤활제의 양이 약 1% w/w인, 약학 조성물.

청구항 137

제128항 내지 제136항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 과립 제형이 화합물 1, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 결합제, 임의적인 과립내 희석제, 과립내 봉해제 및 과립내 윤활제를 포함하는, 약학 조성물.

청구항 138

제137항에 있어서,
상기 과립 제형 중 화합물 1, 또는 이의 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 양이 약 20% 내지 약 80% w/w인, 약학 조성물.

청구항 139

제138항에 있어서,
상기 과립 제형 중 화합물 1, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 양이 약 30% 내지 약 70% w/w인, 약학 조성물.

청구항 140

제138항에 있어서,
상기 과립 제형 중 화합물 1, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 양이 약 30% w/w인, 약학 조성물.

청구항 141

제137항 내지 제140항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 과립 제형 중 결합제의 양이 약 15% 내지 약 35% w/w인, 약학 조성물.

청구항 142

제141항에 있어서,
상기 과립 제형 중 결합제의 양이 약 24% w/w인, 약학 조성물.

청구항 143

제137항 내지 제142항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 과립 제형 중 과립내 붕해제의 양이 약 1% 내지 약 4% w/w인, 약학 조성물.

청구항 144

제143항에 있어서,
상기 과립 제형 중 과립내 붕해제의 양이 약 2.5% w/w인, 약학 조성물.

청구항 145

제137항 내지 제144항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 과립 제형 중 과립내 윤활제의 양이 약 0.1% 내지 약 0.5% w/w인, 약학 조성물.

청구항 146

제145항에 있어서,
상기 과립 제형 중 과립내 윤활제의 양이 약 0.25% w/w인, 약학 조성물.

청구항 147

제137항 내지 제146항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 과립 제형 중 과립내 회석제의 양이 약 0% 내지 약 60% w/w인, 약학 조성물.

청구항 148

제147항에 있어서,
상기 과립 제형 중 과립내 회석제의 양이 약 43% w/w인, 약학 조성물.

청구항 149

제137항 내지 제146항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 과립 제형 중 과립내 회석제의 양이 과립 제형의 잔부인, 약학 조성물.

청구항 150

제105항에 있어서,
상기 약학 조성물의 총 중량의 약 5% w/w의 양의 화합물 1;
상기 약학 조성물의 총 중량의 약 84% w/w의 양의 만니톨;
상기 약학 조성물의 총 중량의 약 3.5% w/w의 양의 규화 미세결정질 셀룰로스;
상기 약학 조성물의 총 중량의 약 0.3% w/w의 양의 하이드록시프로필 셀룰로스;
상기 약학 조성물의 총 중량의 약 2.8% w/w의 양의 소듐 전분 글리콜레이트; 및
상기 약학 조성물의 총 중량의 약 1.0% w/w의 양의 마그네슘 스테아레이트를 포함하는, 약학 조성물.

청구항 151

제150항에 있어서,
약 100 mg의 총 중량을 갖는, 약학 조성물.

청구항 152

제105항에 있어서,
상기 약학 조성물의 총 중량의 약 16.67% w/w의 양의 화합물 1;

상기 약학 조성물의 총 중량의 약 62% w/w의 양의 만니톨;
상기 약학 조성물의 총 중량의 약 11.7% w/w의 양의 규화 미세결정질 셀룰로스;
상기 약학 조성물의 총 중량의 약 1.0% w/w의 양의 하이드록시프로필 셀룰로스;
상기 약학 조성물의 총 중량의 약 3.7% w/w의 양의 소듐 전분 글리콜레이트; 및
상기 약학 조성물의 총 중량의 약 1.1% w/w의 양의 마그네슘 스테아레이트를 포함하는, 약학 조성물.

청구항 153

제152항에 있어서,
약 150 mg의 총 중량을 갖는, 약학 조성물.

청구항 154

제105항에 있어서,
상기 약학 조성물의 총 중량의 약 16.7% w/w의 양의 화합물 1;
상기 약학 조성물의 총 중량의 약 65% w/w의 양의 만니톨;
상기 약학 조성물의 총 중량의 약 12.2% w/w의 양의 규화 미세결정질 셀룰로스;
상기 약학 조성물의 총 중량의 약 1.1% w/w의 양의 하이드록시프로필 셀룰로스;
상기 약학 조성물의 총 중량의 약 3.9% w/w의 양의 소듐 전분 글리콜레이트; 및
상기 약학 조성물의 총 중량의 약 1.1% w/w의 양의 마그네슘 스테아레이트를 포함하는, 약학 조성물.

청구항 155

제154항에 있어서,
약 25 mg, 약 50 mg, 약 75 mg, 또는 약 100 mg의 화합물 1을 포함하는, 약학 조성물.

청구항 156

제105항 내지 제155항 중 어느 한 항에 있어서,
경구 투여형인, 조성물.

청구항 157

제156항에 있어서,
상기 경구 투여형이 정제인, 조성물.

청구항 158

제157항에 있어서,
상기 경구 투여형이 즉시 방출 정제인, 조성물.

청구항 159

제105항 내지 제158항 중 어느 한 항에 있어서,
적어도 약 90%의 화학적 및/또는 물리적 순도를 갖는, 조성물.

청구항 160

제105항 내지 제159항 중 어느 한 항에 있어서,
면적 기준 약 3% 이하의 화합물 1의 분해 생성물을 갖는, 조성물.

청구항 161

제105항 내지 제160항 중 어느 한 항에 있어서,

각각 면적 기준 약 0.3% 이하의 화합물 1의 하나 이상의 분해 생성물을 갖는, 조성물.

청구항 162

치료적 유효량의 제105항 내지 제161항 중 어느 한 항의 약학 조성물을 암의 치료를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 암의 치료 방법.

발명의 설명

기술분야

[0001] 본 출원은 2021년 10월 1일에 출원된 미국 일련 번호 63/251,514에 대한 우선권의 이익을 주장하며, 이는 그 전체가 참조로 본원에 인용된다.

배경기술

[0002] 1. 배경

[0003] 수용체 티로신 키나제 (RTK)는 성장하는지 분할되는지의 여부와 같은 외부 신호를 받고 키나제 활성을 통해 해당 신호를 세포에서 전송하는 세포 표면 효소이다. 다수의 RTK는 원종양유전자이고; 이상 RTK 활성은 암 및 관련 장애를 야기하는 세포 생존, 성장 및 증식을 구동할 수 있다. 이러한 이상 키나제 활성은 키나제 도메인에서의 활성화 돌연변이, 무손상 키나제 도메인을 함유하는 융합 단백질을 초래하는 유전자 재배열, 증폭 및 기타 수단과 같은 돌연변이에 의해 유발될 수 있다. RTK 원종양유전자는 *ROS1*, 역형성 림프종 키나제 (*ALK*), *NTRK1* (*TRKA*를 코딩함), *NTRK2* (*TRKB*를 코딩함) 및 *NTRK3* (*TRKC*를 코딩함)을 포함한다.

[0004] *ROS1*은 비-소세포 폐암 (NSCLC), 교모세포종, 염증성 근섬유모세포 종양 (IMT), 담관암종, 난소암, 위암, 결장 직장암, 혈관육종 및 스피트조이드(spitzoid) 흑색종에서 검출되는 *ROS1* 재배열을 갖는, RTK 원종양유전자이다. 종양형성 *ROS1* 유전자 융합체는 다양한 파트너 유전자의 5' 영역에 융합된 *ROS1* (3' 영역)의 키나제 도메인을 함유한다. NSCLC에서 관찰되는 *ROS1* 융합 파트너 유전자의 예는 *SLC34A2*, *CD74*, *TPM3*, *SDC4*, *EZR*, *LRIG3*, *KDEL2*, *CEP72*, *CLTL*, *CTNND2*, *GOPC*, *GPRC6A*, *LIMA1*, *LRIG3*, *MSN*, *MYO5C*, *OPRM1*, *SLC6A17* (추정), *SLMAP*, *SRSF6*, *TFG*, *TMEM106B*, *TPD52L1*, *ZCCHC8* 및 *CCDC6*을 포함한다. 다른 융합 파트너는 *CAPRIN1*, *CEP85L*, *CHCHD3*, *CLIP1* (추정), *EEF1G*, *KIF21A* (추정), *KLC1*, *SART3*, *ST13* (추정), *TRIM24* (추정), *ERC1*, *FIP1L1*, *HLLA*, *KIAA1598*, *MYO5A*, *PPF1BP1*, *PWWP2A*, *FN1*, *YWHAE*, *CCDC30*, *NCOR2*, *NFKB2*, *APOB*, *PLG*, *RBP4* 및 *GOLGB1*을 포함한다.

[0005] *ALK*는 NSCLC, 역형성 대세포 림프종 (ALCL), IMT, 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL), 식도 편평 세포 암종 (ESCC), 신수질 암종, 신세포 암종, 유방암, 결장암, 장액성 난소 암종, 유두상 갑상선암 및 스피트조이드 종양을 포함하는 다수의 암에서 검출된 *ALK* 재배열, 및 신경아세포종에서 검출된 *ALK* 활성화 돌연변이를 갖는, RTK 원종양유전자이다. 종양형성 *ALK* 유전자 융합체는 20 가지 초과 상이한 파트너 유전자의 5' 영역에 융합된 *ALK*의 키나제 도메인 (3' 영역)을 함유하며, 가장 통상적인 것은 NSCLC의 *EML4* 및 ALCL의 *NPM*이다. 다른 파트너 유전자는 *TMP1*, *WDCP*, *GTF2IRD1*, *TPM3*, *TPM4*, *CLTC*, *LMNA*, *PRKAR1A*, *RANBP2*, *TFG*, *FN1*, *KLC1*, *VCL*, *STRN*, *HIP1*, *DCTN1*, *SQSTM1*, *TPR*, *CRIM1*, *PTPN3*, *FBXO36*, *ATIC* 및 *KIF5B*. 키나제를 포함한다.

[0006] *NTRK1*, *NTRK2* 및 *NTRK3*은 다수의 암에서 낮은 빈도로 검출된 *NTRK1*, *NTRK2* 및 *NTRK3* 염색체 재배열을 갖는, TRK-패밀리 키나제를 코딩하는 RTK 원종양유전자이다. 그러나, *ROS1*-양성 또는 *ALK*-양성 환자의 치료를 위해, TRK 억제제는 특히 중추 신경계 (CNS)에서, 어지럼증/운동실조/보행 장애, 지각이상, 체중 증가 및 인지 변화를 포함하는 이상 반응과 연관되었다.

[0007] 종양형성 *ROS1* 및 *ALK*를 치료하기 위해 사용되는 선행 기술의 약제는 상당한 결함을 갖는다. 이들 결함은 다음 중 하나 이상을 나타낼 수 있다: 연관된 TRK 억제, 제한된 CNS 활성 및 저항성 돌연변이에 대한 부적절한 활성. TRK 억제제를 수반한 *ROS1*-양성 또는 *ALK*-양성 환자의 치료는 특히 CNS에서 어지럼증/운동실조/보행 장애, 지각이상, 체중 증가 및 인지 변화를 포함하는 이상 반응과 연관되었다. 추가적으로, G2032R, D2033N, S1986F, S1986Y, L2026M, L1951R, E1935G, L1947R, G1971E, E1974K, L1982F, F2004C, F2004V, E2020K, C2060G,

F2075V, V2089M, V2098I, G2101A, D2113N, D2113G, L2155S, L2032K 및 L2086F를 포함하는, 개별적으로 또는 조합하여 발생하는 획득 저항성 돌연변이를 갖는 ROS1 및 야생형 ROS1 키나제 도메인의 CNS-침투성 및 TRK-보존 억제제에 대한 요구가 있다. 마찬가지로, 획득 저항성 돌연변이를 갖는 ALK의 CNS-침투성 및 TRK-보존 억제제에 대한 요구가 있다. G1202R, L1196M, G1269A, C1156Y, I1171T, I1171N, I1171S, F1174L, V1180L, S1206Y, E1210K, I151Tins, F1174C, G1202del, D1203N, S1206Y, S1206C, L1152R, L1196Q, L1198P, L1198F, R1275Q, L1152P, C1156T 및 F1245V를 포함하는, 개별적으로 또는 조합하여 발생하는 다양한 ALK 약물 저항성 돌연변이가 보고되었다.

[0008] 또한, 인간에게 사용하기 위한 약물 물질을 생산하기 위해, 불순물의 수준을 제어하고 이들의 미리결정된 사양을 일관되게 충족하는 API 제품이 생산되도록 보장할 수 있는 절차가 마련되어야 한다. 따라서, 특히 상업적 규모로 인간 용도에 적합한, 즉, 특히 안전하고/하거나, 확장가능하고/하거나, 효율적이고/이거나, 경제적으로 실행가능하고/하거나, 다른 바람직한 특성을 갖는 *ROS1* 및 *ALK* 억제제를 제조하기 위한 공정에 대한 요구가 존재한다. 다른 엔티티 중에서, 이들 요구를 해결하고 예시적인 이점을 제공하기 위한 결정질 형태 및 이러한 결정질 형태를 포함하는 약학 조성물이 본원에 개시되어 있다.

발명의 내용

[0009] 2. 요약

[0010] 본원은 하기 화학식 (I)의 화합물 (화합물 1로서 또한 지칭됨), 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 고체 형태를 제공한다:



(I).

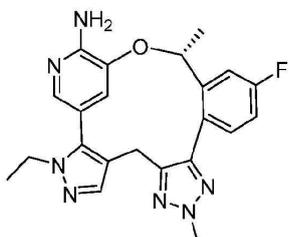
[0011] 일부 실시양태에서, 고체 형태는 결정질 형태이다. 다른 실시양태에서, 고체 형태는 무정형 형태이다. 일부 실시양태에서, 고체 형태는 화학식 (I)의 화합물의 고체 형태이다. 일부 실시양태에서, 고체 형태는 화학식 (I)의 화합물의 유리 염기의 고체 형태이다. 일부 실시양태에서, 고체 형태는 화학식 (I)의 화합물의 염의 고체 형태이다. 일부 실시양태에서, 고체 형태는 화학식 (I)의 화합물의 유리 염기의 결정질 형태이다. 일부 실시양태에서, 고체 형태는 화학식 (I)의 화합물 염의 결정질 형태이다.

[0013] 또한, 본원은 고체 형태를 제조하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원은 화학식 (I)의 화합물의 유리 염기의 고체 형태를 제조하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원은 화학식 (I)의 화합물의 염의 고체 형태를 제조하는 방법을 제공한다.

[0014] 또한, 본원은 치료적 유효량의 본원에 제공된 화학식 (I)의 화합물의 고체 형태를 암의 치료를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 암의 치료 방법을 제공한다.

[0015] 또한, 본원은 화학식 (I)의 화합물의 고체 형태 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는, 약학 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 화학식 (I)의 화합물의 유리 염기의 고체 형태를 포함한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 화학식 (I)의 화합물의 염의 고체 형태를 포함한다.

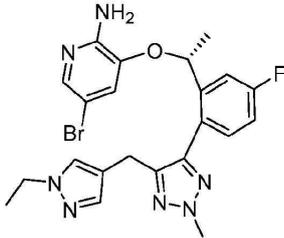
[0016] 또한, 본원은 다음을 포함하는, 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제조하는 공정을 제공한다:



(I)

[0017]

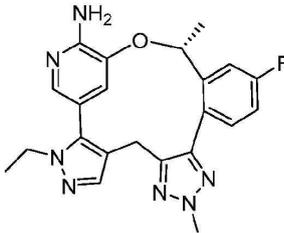
[0018] (단계 1.0) 하기 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 고리화하여, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하는 단계:



(II)

[0019]

[0020] 또한, 본원은 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 희석제, 결합제, 붕해제 및 윤활제를 포함하는, 약학 조성물을 제공한다:



(I)

[0021]

[0022] 또한, 본원은 치료적 유효량의 본원에 제공된 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 암의 치료 방법을 제공한다.

[0023]

3. 참조에 의한 통합

[0024]

본 명세서에 언급된 모든 공개물, 특허 및 특허 출원은 각각의 개별 공개물, 특허 또는 특허 출원이 참조로 포함되도록 구체적으로 그리고 개별적으로 표시된 것과 동일한 정도로 그 전체가 참조로 본원에 포함된다.

도면의 간단한 설명

[0025]

4. 도면의 간단한 설명

도 1은 화합물 1의 유리 염기의 형태 1의 대표적인 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴이다.

도 2는 화합물 1의 유리 염기의 형태 1에 대한 대표적인 통합 열 중량 분석 (TGA) 및 시차 열 분석 (DTA) 온도 기록도(thermogram)이다.

도 3은 화합물 1의 유리 염기의 형태 1의 대표적인 그리고 시차 주사 열량측정법 (DSC) 온도기록도이다.

도 4는 화합물 1의 유리 염기의 형태 1의 대표적인 동적 증기 수축 (DVS) 등온선이다.

도 5는 화합물 1의 유리 염기의 형태 1의 대표적인 푸리에-변환 적외선 스펙트럼 (FT-IR) 스펙트럼이다.

도 6은 화합물 1의 유리 염기의 형태 1의 단-결정 X-선 회절 연구의 유닛 셀 b 축의 대표적인 묘사이다.

도 7은 화합물 1의 유리 염기의 형태 2의 대표적인 XRPD 패턴이다.

도 8은 화합물 1의 유리 염기의 형태 2에 대한 TGA 및 시차 열 분석 (DTA) 온도기록도의 대표적인 오버레이이다.

도 9는 화합물 1의 유리 염기의 형태 2에 대한 TGA 및 시차 열 분석 (DTA) 온도기록도의 다른 대표적인 오버레이이다.

도 10은 화합물 1의 유리 염기의 형태 2의 대표적인 DSC 온도기록도이다.

도 11은 화합물 1의 유리 염기의 형태 2의 대표적인 FT-IR 스펙트럼이다.

도 12는 화합물 1의 유리 염기의 형태 3의 대표적인 XRPD 패턴이다.

- 도 13은 화합물 1의 유리 염기의 형태 3에 대한 TGA 및 DTA 온도기록도의 대표적인 오버레이이다.
- 도 14는 화합물 1의 유리 염기의 형태 4의 대표적인 XRPD 패턴이다.
- 도 15는 화합물 1의 유리 염기의 형태 4에 대한 TGA 및 DTA 온도기록도의 대표적인 오버레이이다.
- 도 16은 화합물 1의 유리 염기의 형태 5의 대표적인 XRPD 패턴이다.
- 도 17은 화합물 1의 유리 염기의 형태 6의 대표적인 XRPD 패턴이다.
- 도 18은 화합물 1의 유리 염기의 형태 6에 대한 TGA 및 DTA 온도기록도의 대표적인 오버레이이다.
- 도 19는 화합물 1의 유리 염기의 형태 7의 대표적인 XRPD 패턴이다.
- 도 20은 화합물 1의 유리 염기의 형태 7의 대표적인 DSC 온도기록도이다.
- 도 21은 화합물 1의 유리 염기의 형태 7의 대표적인 DVS 등온선이다.
- 도 22는 화합물 1의 유리 염기의 형태 7의 대표적인 FT-IR 스펙트럼이다.
- 도 23은 화합물 1의 유리 염기의 형태 7의 단-결정 X-선 회절 연구로부터의 유닛 셀의 대표적인 묘사이다.
- 도 24는 화합물 1의 베실레이트 염의 형태 A의 대표적인 XRPD 패턴이다.
- 도 25는 화합물 1의 베실레이트 염의 형태 A에 대한 TGA 및 DSC 온도기록도의 대표적인 오버레이이다.
- 도 26은 화합물 1의 베실레이트 염의 형태 A에 대한 대표적인 DSC 온도기록도이다.
- 도 27은 화합물 1의 베실레이트 염의 형태 A의 대표적인 DVS 등온선이다.
- 도 28은 화합물 1의 포스페이트 염의 형태 A의 대표적인 XRPD 패턴이다.
- 도 29는 화합물 1의 포스페이트 염의 형태 A의 TGA 및 DSC 온도기록도의 대표적인 오버레이이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0026] 5. 상세한 설명
- [0027] 5.1 정의
- [0028] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 개시내용의 당업자가 통상적으로 이해하는 의미를 갖는다. 다음의 참고문헌은 본 개시내용에 사용되는 다수의 용어의 일반적 정의를 당업자에게 제공한다: Singleton et al., Dictionary of Microbiology and Molecular Biology (2nd ed. 1994); The Cambridge Dictionary of Science and Technology (Walker ed., 1988); The Glossary of Genetics, 5th Ed., R. Rieger et al. (eds.), Springer Verlag (1991); 및 Hale & Marham, The Harper Collins Dictionary of Biology (1991). 본원에 사용된 바와 같이, 다음의 용어는 달리 명시되지 않는 한, 아래에 이들에 대해 주어진 의미를 갖는다.
- [0029] 일부 실시양태에서, 화학적 구조는 상응하는 화학명과 함께 개시된다. 상충되는 경우에, 화학적 구조는 명칭보다 의미를 제어한다.
- [0030] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "포함하는(comprising)" 및 "포함하는(including)"은 상호교환적으로 사용될 수 있다. 용어 "포함하는(comprising)" 및 "포함하는(including)"은 지칭된 바와 같이 언급된 특징부 또는 구성요소의 존재를 명시하는 것으로서 해석되어야 하지만, 하나 이상의 특징부 또는 구성요소 또는 이들의 그룹의 존재 또는 첨가를 배제하지는 않는다. 추가적으로, 용어 "포함하는(comprising)" 및 "포함하는(including)"은 용어 "이루어진"에 포함되는 예를 포함하도록 의도된다. 결과적으로, 용어 "이루어진"은 본 발명의 보다 구체적인 실시양태를 제공하기 위해 용어 "포함하는(comprising)" 및 "포함하는(including)" 대신에 사용될 수 있다.
- [0031] 용어 "이루어진"은 주제가 그것이 이루어지는 명시된 특징부 또는 구성요소의 적어도 90%, 95%, 97%, 98% 또는 99%를 갖는다는 것을 의미한다. 다른 실시양태에서, 용어 "이루어진"은 달성될 기술적 효과에 필수적이지 않은 것들을 제외하고, 임의의 다른 특징부 또는 구성요소를 임의의 후속 설명의 범주로부터 배제한다.
- [0032] 문맥으로부터 구체적으로 언급되거나 분명하지 않는 한, 본원에 사용된 바와 같은 용어 "또는"은 포괄적인 것으로 이해된다. 문맥으로부터 달리 구체적으로 언급되거나 분명하지 않는 한, 본원에 사용된 바와 같은 용어 "(단

수형)"은 단수 또는 복수인 것으로 이해된다. 예를 들어, 본원에 제공된 화합물이 "환자"에 투여되는 경우, 이는 개별 환자 또는 환자 집단에 화합물을 투여하는 것을 포함한다.

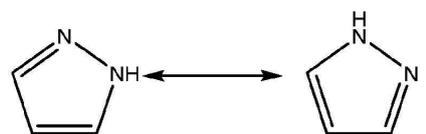
[0033] 본원에 사용된 바와 같이 그리고 달리 명시되지 않는 한, "입체이성질체"는 구조에 하나 이상의 비대칭 중심 또는 입체장애를 포함하는 화합물의 다양한 입체이성질체 형태를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 입체이성질체는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 회전장애 이성질체 또는 호변이성질체이다. 예를 들어, 본원에 기재된 화합물은 개별 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 기하 이성질체 (예컨대, 회전장애 이성질체)의 형태일 수 있거나, 또는 라세미 혼합물 및 하나 이상의 입체이성질체가 풍부한 혼합물을 포함하는, 입체이성질체의 혼합물의 형태일 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 회전장애 이성질체일 수 있다. 특정 실시양태에서, 회전장애 이성질체는 단일 결합에 대한 회전 방해로 인해 발생하는 입체이성질체이며, 여기서 입체 변형 또는 다른 기여자로 인한 에너지 차이는 개별 형태이성질체의 단리를 가능하게 하기에 충분히 높은 회전에 대한 장벽을 생성한다. 입체이성질체는 키랄 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC) 및 키랄 염의 형성 및 결정화를 포함하는 당업자에게 알려진 방법에 의해 혼합물로부터 단리될 수 있거나; 또는 바람직한 이성질체는 비대칭 합성에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, Jacques *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); 및 Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972) 참고. 본 발명은 추가적으로 다른 이성질체가 실질적으로 없는 개별 이성질체로서, 그리고 대안적으로 다양한 이성질체의 혼합물로서의 화합물을 포함한다.

[0034] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 라세미체일 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 하나의 거울상이성질체가 풍부할 수 있다. 예를 들어, 본원에 제공된 화합물은 약 30% ee, 약 40% ee, 약 50% ee, 약 60% ee, 약 70% ee, 약 80% ee, 약 90% ee 초과, 또는 심지어 약 95% 이상의 ee를 가질 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 하나 초과의 입체중심을 가질 수 있다. 특정 이러한 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 하나 이상의 부분입체이성질체가 풍부할 수 있다. 예를 들어, 본원에 제공된 화합물은 약 30% de, 약 40% de, 약 50% de, 약 60% de, 약 70% de, 약 80% de, 약 90% de 초과, 또는 심지어 약 95% 이상의 de를 가질 수 있다.

[0035] 특정 실시양태에서, 치료적 제제는 화합물의 하나의 거울상이성질체를 우세하게 제공하기 위해 풍부화될 수 있다. 거울상이성질체가 풍부한 혼합물은 예를 들어, 적어도 약 60 mol%의 하나의 거울상이성질체, 또는 보다 특히 적어도 약 75, 약 90, 약 95, 또는 심지어 약 99 mol%를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 하나의 거울상이성질체가 풍부한 화합물은 다른 거울상이성질체가 실질적으로 없으며, 여기서 실질적으로 없다는 것은 당해 물질이 예컨대, 조성물 또는 화합물 혼합물 중 다른 거울상이성질체의 양과 비교하여 약 10% 미만, 또는 약 5% 미만, 또는 약 4% 미만, 또는 약 3% 미만, 또는 약 2% 미만, 또는 약 1% 미만을 구성한다는 것을 의미한다. 예를 들어, 조성물 또는 화합물 혼합물이 약 98 그램의 제1 거울상이성질체 및 약 2 그램의 제2 거울상이성질체를 함유하는 경우, 이는 약 98 mol%의 제1 거울상이성질체 및 단지 약 2%만의 제2 거울상이성질체를 함유한다고 말할 수 있다.

[0036] 특정 실시양태에서, 치료적 제제는 화합물의 하나의 부분입체이성질체를 우세하게 제공하기 위해 풍부화될 수 있다. 부분입체이성질체가 풍부한 혼합물은 예를 들어, 적어도 약 60 mol%의 하나의 부분입체이성질체, 또는 보다 특히 적어도 약 75, 약 90, 약 95, 또는 심지어 약 99 mol%를 포함할 수 있다.

[0037] 일부 실시양태에서, 화합물에서 모이어티는 호변이성질체의 혼합물로서 존재한다. "호변이성질체"는 다른 구조적 이성질체로 용이하게 상호전환되는 모이어티 또는 화합물의 구조적 이성질체이다. 예를 들어, 피라졸 고리는 2 개의 호변이성질체를 갖는다:



[0038] 이는 파이-결합 및 수소 원자의 위치가 상이함. 달리 분명하게 언급되지 않는 한, 모이어티 또는 화합물의 하나의 호변이성질체의 도시는 가능한 모든 호변이성질체를 포함한다.

[0040] 투여가 고려되는 용어 "대상체"는 인간 (즉, 임의의 연령 그룹, 예컨대, 소아 대상체 (예컨대, 영아, 소아, 청

소년) 또는 성인 대상체 (예컨대, 젊은 성인, 중년 성인 또는 노인 성인)의 남성 또는 여성) 및/또는 기타 영양류 (예컨대, 사이노몰거스 원숭이, 레서스 원숭이); 상업적으로 관련된 포유류, 예컨대, 소, 돼지, 말, 양, 염소, 고양이 및/또는 개를 포함하는 포유류; 및/또는 상업적으로 관련된 조류, 예컨대, 닭, 오리, 거위, 메추라기 및/또는 칠면조를 포함하는 조류를 포함하나, 이로 제한되지 않는다. 특정 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 적어도 40 세의 인간 성인이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 적어도 50 세의 인간 성인이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 적어도 60 세의 인간 성인이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 적어도 70 세의 인간 성인이다. 특정 실시양태에서, 대상체는 적어도 18 세 또는 적어도 12 세의 인간 성인이다. 본원에 사용된 바와 같이 그리고 달리 명시되지 않는 한, 질환, 장애 또는 병태, 또는 이의 증상을 치료, 예방 또는 관리하기 위해 치료제 (예컨대, 본원에 기재된 바와 같은 화합물)의 투여가 고려되는 인간 대상체는 또한 '환자'라고 한다.

- [0041] 본원에 사용된 바와 같이, 장애 또는 병태를 "예방하는" 치료제는 통계학적 샘플에서, 비처리 대조군 샘플에 비해 처리 샘플에서 장애 또는 병태의 발생을 감소시키거나, 또는 비처리 대조군 샘플에 비해 장애 또는 병태의 하나 이상의 증상의 발병을 지연시키거나, 이의 중증도를 감소시키는 화합물을 지칭한다. 이들 효과는 또한 "예방적" 효과라고 한다. 따라서, 본원에 사용된 바와 같이 그리고 달리 명시되지 않는 한, 용어 "예방" 및 "예방하는"은 예방적 이익을 포함하나 이로 제한되지 않는 유의한 또는 원하는 결과를 수득하기 위한 접근법을 지칭한다. 예방적 이익을 위해, 치료제는 특정 질환이 발달할 위험에 있는 환자에, 또는 이 질환의 진단이 이루어지지 않을 수도 있지만, 질환의 생리학적 증상 중 하나 이상을 보고하는 환자에 투여될 수 있다. 일 실시양태에서, 치료제는 예방적 이익을 위해 원치않는 병태 (예컨대, 대상체의 질환 또는 달리 원치않는 상태)의 임상적 징후 전에 투여된다 (예컨대, 이는 원치않는 병태가 발달하는 것에 대해 대상체를 보호함).
- [0042] 본원에 사용된 바와 같이 그리고 달리 명시되지 않는 한, 용어 "치료" 및 "치료하는"은 치료적 또는 완화적 척도를 지칭한다. 유의한 또는 원하는 임상 결과는 검출가능하든 검출가능하지 않든, 질환 또는 장애 또는 병태와 연관된 증상의 전체적 또는 부분적 경감, 질환의 정도의 저하, 질환의 안정화된 (즉, 악화되지 않는) 상태, 질환 진행의 지연 또는 저속화, 질환 상태 (예컨대, 질환의 하나 이상의 증상)의 호전 또는 완화, 및 (부분적이든 전체적이든) 관해를 포함하나, 이로 제한되지 않는다. "치료"는 또한 치료를 받지 않는 경우의 예상되는 생존과 비교하여 생존을 연장시키는 것을 의미할 수 있다. 일 실시양태에서, "치료"는 원치않는 병태의 징후 후의 치료제의 투여를 포함한다 (즉, 이는 존재하는 원치않는 병태 또는 이의 부작용을 저하, 호전 또는 안정화시키는 것으로 의도됨).
- [0043] 본원에 사용된 바와 같이 그리고 달리 나타내지 않는 한, 용어 "관리하는"은 특정 질환 또는 장애를 앓은 환자에서 이의 재발을 예방하는 것, 질환 또는 장애를 앓은 환자가 관해를 유지하는 기간을 연장하는 것, 환자의 사망률을 감소시키는 것 및/또는 관리될 질환 또는 병태와 연관된 증상의 중증도 감소 또는 이의 회피를 유지하는 것을 포함한다.
- [0044] 본원에 사용되는 바와 같이, "유효량"은 원하는 생물학적 효과를 달성하는 데 충분한 양을 지칭한다. 본원에 사용되는 바와 같이, "치료적 유효량"은 원하는 치료적 효과를 달성하는 데 충분한 양을 지칭한다. 예를 들어, 치료적 유효량은 암의 적어도 하나의 징후 또는 증상을 개선시키는 데 충분한 양을 지칭할 수 있다.
- [0045] 치료의 방법에 대한 "반응"은 특히 부정적 증상의 감소 또는 호전, 질환 또는 이의 증상의 진행의 감소, 유의한 증상 또는 임상 결과의 증가, 부작용이 줄어듦, 질환의 안정화, 질환의 부분적 또는 완전한 치료(remedy)를 포함할 수 있다.
- [0046] 본원에 사용된 바와 같이 그리고 달리 나타내지 않는 한, 용어 "재발된"은 이전 치료에 반응한 (예컨대, 완전한 반응이 달성된) 다음, 진행된 장애, 질환 또는 병태를 지칭한다. 이전 치료는 하나 이상의 요법 라인(line)을 포함할 수 있다.
- [0047] 본원에 사용된 바와 같이 그리고 달리 나타내지 않는 한, 용어 "불응성"은 하나 이상의 요법 라인을 포함할 수 있는 이전 치료에 반응하지 않은 장애, 질환 또는 병태를 지칭한다.
- [0048] 본원에 사용된 바와 같이, "결정질"은 구성 부분들 사이에 고정된 거리를 갖는 원자, 이온 또는 분자의 반복적인 3-차원 패턴에 의해 형성된 균질한 고체를 지칭한다. 유닛 셀은 이 패턴에서 가장 간단한 반복 유닛이다. 이상적인 결정의 균질한 성질에도 불구하고, 완벽한 결정은 거의 존재하지 않는다. 본원에 사용된 바와 같이, "결정질"은 결정질 결합, 예를 들어, 본원에 기재된 결정질 형태를 조작 (예컨대, 제조, 정제)함으로써 통상적으로 형성되는 결정질 결합을 포함하는 결정질 형태를 포함한다. 당업자는 이러한 결합의 존재에도 불구하고 화합물

의 샘플이 결정질인지 여부를 결정할 수 있다. 결정질 형태는 분석적 방법, 예컨대, x-선 분말 회절 (XRPD), 시차 주사 열량측정법 (DSC), 열중량 분석 (TGA), 핵자기 공명 분광법 (NMR), 단결정 x-선 회절, 라만 분광법, 푸리에 변환 적외선 분광법 (FTIR) 및/또는 임의의 기타 적합한 분석적 기술에 의해 특징지어질 수 있다.

[0049] 본원에 사용된 바와 같이, "용매화물"은 결정질 격자 구조 내로 혼입된 용매 또는 용매들의 분자를 추가로 포함하는 분자, 원자 및/또는 이온의 결정질 형태를 지칭한다. 용매화물 중 용매 분자는 규칙적인 배열 및/또는 비-순차적인 배열로 존재할 수 있다. 용매화물은 화학양론적 또는 비화학양론적 양의 용매 분자를 포함할 수 있다. 예를 들어, 비화학양론적 양의 용매 분자를 갖는 용매화물은 용매화물로부터의 용매의 부분적 손실에 기인할 수 있다. 용매화물은 결정질 격자 구조 내에 하나 초과 분자 또는 화합물 ABC를 포함하는 이합체 또는 올리고머로서 발생할 수 있다.

[0050] 본원에 사용된 바와 같이, "무정형"은 결정질이 아닌 분자, 원자 및/또는 이온의 고체 형태를 지칭한다. 특히, 용어 "무정형 형태"는 무질서한 고체 형태, 즉, 긴 범위의 결정질 순서가 결여된 고체 형태를 설명한다. 무정형 고체는 명확한 X-선 회절 패턴을 나타내지 않는다. 특정 실시양태에서, 물질의 무정형 형태는 다른 무정형 형태 및/또는 결정 형태가 실질적으로 순수할 수 있다.

[0051] 본원에 사용된 바와 같이 그리고 달리 명시되지 않는 한, 용어 "고체 형태" 및 관련 용어는 주로 액체 또는 기체 상태가 아닌 물리적 형태를 지칭한다. 고체 형태는 결정질, 무정형 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이 그리고 달리 명시되지 않는 한, 용어 "결정 형태" 및 관련 용어는 결정질인 고체 형태를 지칭한다. 결정 형태는 비-용매화물, 비-수화물, 용매화물, 수화물 및 기타 분자 복합체뿐만 아니라 이들의 염, 염의 용매화물, 염의 수화물 및 염의 다른 분자 복합체를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 특정 실시양태에서, 물질의 고체 형태 또는 결정 형태에는 무정형 형태 및/또는 다른 고체 형태 및/또는 결정 형태가 실질적으로 없을 수 있다. 특정 실시양태에서, 물질의 고체 형태 및/또는 결정 형태는 중량 기준으로 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% 또는 50% 미만의 하나 이상의 무정형 형태 및/또는 다른 고체 형태 및/또는 결정 형태를 함유할 수 있다. 특정 실시양태에서, 물질의 고체 형태 또는 결정 형태는 물리적으로 및/또는 화학적으로 순수할 수 있다. 특정 실시양태에서, 물질의 고체 형태 또는 결정 형태는 물리적으로 및/또는 화학적으로 약 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% 또는 90% 순수할 수 있다. 특정 실시양태에서, 물질의 고체 형태 또는 결정 형태는 물리적으로 및/또는 화학적으로 적어도 약 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% 또는 90% 순수할 수 있다. 일 실시양태에서, 물질의 고체 형태 또는 결정 형태는 중량 기준으로 물리적으로 및/또는 화학적으로 약 97.0% 순수하다. 일 실시양태에서, 물질의 고체 형태 또는 결정 형태는 중량 기준으로 물리적으로 및/또는 화학적으로 약 98.0% 순수하다. 일 실시양태에서, 물질의 고체 형태 또는 결정 형태는 중량 기준으로 물리적으로 및/또는 화학적으로 약 99.0% 순수하다. 일 실시양태에서, 물질의 고체 형태 또는 결정 형태는 중량 기준으로 물리적으로 및/또는 화학적으로 약 99.9% 순수하다. 특정 실시양태에서, 고체 형태 또는 결정 형태는 실질적으로 화학적으로 순수하고/하거나, 실질적으로 물리적으로 순수할 수 있다.

[0052] 추가 한정 없이 사용되는 경우, "실질적으로 순수한"은 화합물이 90 중량% 초과, 예를 들어, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99 중량% 초과 순도를 가지고, 또한 화합물의 중량을 기준으로, 약 100 중량%에 해당하는 순도를 포함하는 것을 의미한다. 나머지 재료는 화합물의 다른 형태(들) 및/또는 이의 제조로부터 발생하는 반응 불순물 및/또는 가공 불순물을 포함할 수 있다. 순도는 당업계에 알려진 기술, 예를 들어, HPLC 검정을 사용하여 평가될 수 있다.

[0053] "실질적으로 순수한"은 또한 한정될 수 있다. 화합물이 화학적 불순물 (예컨대, 이의 제조로부터 발생하는 반응 불순물 및/또는 가공 불순물)의 존재와 관련하여 "실질적으로 순수"한 경우, 이는 "실질적으로 화학적으로 순수한"이라고 지칭될 수 있다. 화합물이 다른 거울상이성질체의 존재와 관련하여 "실질적으로 순수한" 경우, 이는 "실질적으로 거울상이성질체적으로 순수한"이라고 지칭될 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물 (예컨대, 화합물 1)은 중량 대비 10% 미만, 5% 미만, 3% 미만, 1% 미만, 0.5% 미만, 또는 0.1% 미만으로 존재하는 다른 거울상이성질체 (예컨대, S 거울상이성질체)와 함께 실질적으로 거울상이성질체적으로 순수하다. 화합물이 표시된 구조를 갖는 화합물의 다른 물리적 형태의 존재와 관련하여 "실질적으로 순수한" 경우, 이는 "실질적으로 물리적으로 순수한"이라고 지칭될 수 있다. 한정된 경우, "실질적으로 순수한"은 표시된 화합물이 표시된 불순물의 중량 대비 10% 미만, 5% 미만, 3% 미만, 1% 미만, 0.5% 미만 또는 0.1% 미만을 함유한다는 것을 의미한다. 특정 실시양태에서, 화합물 1의 고체 형태는 실질적으로 순수하다 (예컨대, 적어도 약 90 wt%, 적어도 약 95 wt%, 적어도 약 96 wt%, 적어도 약 97 wt%, 적어도 약 98 wt%, 또는 적어도 약 99 wt%의 순도를 가짐). 특정 실시양태에서, 화합물 1의 고체 형태는 적어도 약 95 wt%의 순도를 갖는다. 특정 실시양태에서, 화합물 1의 고체 형태는 실질

적으로 거울상이성질체적으로 순수하다 (예컨대, 적어도 약 98.0 wt%, 적어도 약 99.0 wt%, 적어도 약 99.5 wt%, 또는 적어도 약 99.9 wt%의 거울상이성질체 순도를 가짐). 특정 실시양태에서, 화합물 1의 고체 형태는 적어도 약 99.5 wt%의 거울상이성질체 순도를 갖는다. 특정 실시양태에서, 화합물 1을 포함하는 약학 조성물은 적어도 약 95 wt%의 순도를 갖는다. 특정 실시양태에서, 화합물 1을 포함하는 약학 조성물은 적어도 약 96 wt%의 순도를 갖는다. 특정 실시양태에서, 화합물 1을 포함하는 약학 조성물은 적어도 약 97 wt%의 순도를 갖는다. 특정 실시양태에서, 화합물 1을 포함하는 약학 조성물은 적어도 약 98 wt%의 순도를 갖는다. 특정 실시양태에서, 화합물 1을 포함하는 약학 조성물은 적어도 약 99 wt%의 순도를 갖는다. 특정 실시양태에서, 화합물 1을 포함하는 약학 조성물은 12 개월에 걸쳐 적어도 약 95 wt%의 순도를 갖는다.

[0054] 고체 형태는 본원에 기재된 결정 형태와 같은 특정 고체 형태에 고유한 뚜렷한 물리적 특성화 데이터를 나타낼 수 있다. 이들 특성화 데이터는 당업자에게 알려진 다양한 기술에 의해 취득될 수 있다. 이들 기술에 의해 제공되는 데이터는 특정 고체 형태를 식별하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, XRPD 패턴 또는 DSC 온도기록도 또는 TGA 열 곡선을 각각 도시하는 본원의 하나 이상의 도면과 "매칭"하거나, 상호교환적으로 "실질적으로 일치"하는 XRPD 패턴, DSC 온도기록도 또는 TGA 열 곡선은 본원에 제공된 하나 이상의 도면의 패턴 또는 온도기록도 또는 열 곡선을 제공한 화합물의 샘플과 동일한 화합물의 단결정질 형태를 나타내는 것으로 당업자에 의해 간주될 것이다. 따라서, 매칭하거나 실질적으로 일치하는 XRPD 패턴 또는 DSC 온도기록도 또는 TGA 열 곡선은 도면 중 하나의 것과 동일할 수 있거나, 아마도 도면 중 하나 이상과 다소 상이할 수 있다. 예를 들어, 도면 중 하나 이상과 다소 상이한 XRPD 패턴은 본원에 제시된 회절 패턴의 라인 각각을 반드시 나타내지 않을 수 있고/있거나, 라인의 외관 또는 세기에서의 약간의 변화 또는 라인의 위치에서의 이동을 나타낼 수 있다. 이러한 차이는 전형적으로 데이터를 취득하는 데 관련된 조건의 차이 또는 데이터를 취득하는 데 사용되는 샘플의 순도의 차이에 기인한다. 당업자는 샘플의 XRPD 패턴 또는 DSC 온도기록도 또는 TGA 열 곡선 및 본원에 개시된 상응하는 XRPD 패턴 또는 DSC 온도기록도 또는 TGA 열 곡선의 비교에 의해 결정질 화합물의 샘플이 본원에 개시된 형태와 동일한 형태인지 또는 상이한 형태인지를 결정할 수 있다.

[0055] 본원에 사용된 바와 같이, 그리고 달리 명시되지 않는 한, 용어 "약" 및 "대략"은 조성물 또는 투여량 형태의 성분의 용량, 양 또는 중량%와 관련하여 사용되는 경우, 명시된 용량, 양 또는 중량%로부터 취득된 것과 동등한 약리학적 효과를 제공하는 것으로 당업자에 의해 인식되는 용량, 양 또는 중량%를 의미한다. 특정 실시양태에서, 이 맥락에서 사용되는 경우, 용어 "약" 및 "대략"은 명시된 용량, 양 또는 중량%의 30% 이내, 20% 이내, 15% 이내, 10% 이내 또는 5% 이내의 용량, 양 또는 중량%를 고려한다.

[0056] 본원에 사용된 바와 같이 그리고 달리 명시되지 않는 한, 용어 "약" 및 "대략"은 특정 고체 형태를 특성화하기 위해 제공되는 수치 값 또는 값의 범위, 예컨대, 예를 들어, 용융, 탈수, 탈용매화 또는 유리 전이 온도를 기재하는 것과 같은 특이적 온도 또는 온도 범위; 예를 들어, 온도 또는 습도의 함수로서의 질량 변화와 같은 질량 변화; 예를 들어, 질량 또는 백분율 면에서의 용매 또는 수분 함량; 또는 예컨대, 예를 들어, IR 또는 라만 분광법 또는 XRPD에 의한 분석에서의 피크 위치와 관련하여 사용되는 경우, 값 또는 값의 범위는 특정 고체 형태를 여전히 설명하는 동안 해당 분야의 당업자에게 합리적이라고 여겨지는 정도로 벗어날 수 있음을 나타낸다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 이 맥락에서 사용되는 경우, 용어 "약" 및 "대략"은 수치 값 또는 값의 범위가 인용된 값 또는 값의 범위의 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1.5%, 1%, 0.5% 또는 0.25% 이내에서 달라질 수 있음을 나타낸다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, XRPD 피크 위치의 값은 특정 XRPD 피크를 여전히 설명하는 동안 최대 ±0.2도 2θ만큼 달라질 수 있다. 일 실시양태에서, XRPD 피크 위치의 값은 최대 ±0.1도 2θ만큼 달라질 수 있다. 일 실시양태에서, XRPD 피크 위치의 값은 최대 ±0.05도 2θ만큼 달라질 수 있다.

[0057] 용어 "내지"는 범위의 두 한계 모두에 대한 엔드포인트 숫자를 포함한다. 예를 들어, "3 내지 5"로 기재되는 범위에는 숫자 "3" 및 "5"가 포함된다.

[0058] 본원에 사용된 바와 같이 그리고 달리 명시되지 않는 한, 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서 과도한 독성, 자극, 및 알레르기 반응 등 없이 대상체의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합리적인 이익/위험 비에 비례하는 염을 지칭한다. 약학적으로 허용가능한 염은 해당 분야에 잘 알려져 있다. 예를 들어, Berge 등은 *J. Pharmaceutical Sciences* (1977) 66:1-19에서 약학적으로 허용가능한 염을 상세히 설명하고 있다. 특정 실시양태에서, 약학적으로 허용가능한 염은 알킬, 디알킬, 트리알킬 또는 테트라-알킬 암모늄 염을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 특정 실시양태에서, 약학적으로 허용가능한 염은 L-아르기닌, 베네타민, 벤자틴, 베타인, 수산화칼슘, 콜린, 데아놀, 디에탄올아민, 디에틸아민, 2-(디에틸아미노)에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-메틸글루카민, 하이드라바민, 1H-이미다졸, 리튬, L-리신, 마그네슘, 4-(2-하이드록시

에틸)모르폴린, 피페라진, 포타슘, 1-(2-하이드록시에틸)피롤리딘, 소듐, 트리에탄올아민, 트로메타민 및 아연 염을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 특정 실시양태에서, 약학적으로 허용가능한 염은 Na, Ca, K, Mg, Zn 또는 기타 금속 염을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0059] 약학적으로 허용가능한 산부가염은 또한 물, 메탄올, 에탄올 및 디메틸포름아미드 등과 같은 다양한 용매화물로서 존재할 수 있다. 이러한 용매화물의 혼합물이 또한 제조될 수 있다. 이러한 용매화물의 공급원은 결정화 용매로부터 유래되거나, 제조 또는 결정화 용매에 내재하거나, 이러한 용매에 대해 우발적일 수 있다.

[0060] 약학적으로 허용가능한 음이온성 염은 아세테이트, 아스파르테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 베실레이트, 바이카보네이트, 바이타르트레이트, 브로마이드, 캄실레이트, 카보네이트, 클로라이드, 시트레이트, 테카노에이트, 에데테이트, 에실레이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜레이트, 헥사노에이트, 하이드록시나프토에이트, 아이오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 말레이트, 말레에이트, 만텔레이트, 메실레이트, 메틸설페이트, 뮤케이트, 나프실레이트, 니트레이트, 옥타노에이트, 올레에이트, 파모에이트, 판토테네이트, 포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 아세테이트, 석시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 테오클레이트 및 토실레이트를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0061] 본원에 사용된 바와 같이, 그리고 달리 명시되지 않는 한, 용어 "거울상이성질체적으로 순수한"은 하나 이상의 키랄 중심(들)을 갖는 화합물의 하나의 거울상이성질체의 적어도 약 50%, 적어도 약 75%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 99%의 거울상이성질체 과잉을 포함하는 조성물을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 "실질적으로 거울상이성질체적으로 순수"할 수 있으며, 이는 화합물의 다른 거울상이성질체에 비해 중량 대비 적어도 약 85%, 예컨대, 중량 대비 적어도 약 90% 및 추가로 예컨대, 중량 대비 적어도 95%의 하나의 거울상이성질체를 갖는 조성물의 제제를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 화합물의 하나의 거울상이성질체의 중량 대비 적어도 약 90%의 거울상이성질체 과잉을 포함한다. 다른 실시양태에서, 조성물은 화합물의 하나의 거울상이성질체의 중량 대비 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 또는 적어도 약 99%의 거울상이성질체 과잉을 포함한다.

[0062] 본원에 사용된 바와 같이 그리고 달리 나타내지 않는 한, 용어 "공정(들)"은 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 본원에 제공된 이의 고체 형태 (예컨대, 결정질 형태, 부분적으로 결정질 형태 또는 무정형 형태)를 제조하는 데 유용한 본원에 제공된 방법을 지칭한다. 본원에 제공된 방법 (예컨대, 출발 재료, 시약, 보호기, 용매, 온도, 반응 시간, 정제)에 대한 변형이 또한 본원에 제공된다. 일반적으로, 본원에 제공된 일 실시양태의 기술적 교시는 본원에 제공된 임의의 다른 실시양태에 개시된 것과 조합될 수 있다.

[0063] 본원에 사용된 바와 같이, 그리고 달리 나타내지 않는 한, 용어 "첨가하는", "반응하는", 또는 "처리하는" 등은 하나의 반응물, 시약, 용매, 촉매 또는 반응성 기 등을 다른 반응물, 시약, 용매, 촉매 또는 반응성 기 등과 접촉시키는 것을 의미한다. 반응물, 시약, 용매, 촉매 또는 반응성 기 등은 개별적으로, 동시에 또는 별도로 첨가될 수 있으며, 임의의 순서로 첨가될 수 있다. 반응물, 시약, 용매, 촉매, 또는 반응성 기 등 각각은 각각 한 번에 또는 일정 기간에 걸쳐 전부 전달될 수 있는 하나의 부분으로(in one portion) 첨가될 수 있거나, 또한 한 번에 또는 일정 기간에 걸쳐 전부 전달될 수 있는 별개의 부분에 첨가될 수 있다. 이들은 열의 존재 또는 부재 하에 첨가될 수 있으며, 임의로 불활성 대기 하에서 첨가될 수 있다. "반응하는"은 반응성 기가 동일한 분자에 있는 인 시츄 형성 또는 분자내 반응을 지칭할 수 있다.

[0064] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "조합하는"은 하나 이상의 화학적 엔티티를 다른 하나 이상의 화학적 엔티티와 회합시키는 것을 지칭한다. 조합은 하나 이상의 화합물 (동일한 또는 다른 화학적 엔티티)의 고체, 액체 또는 기체 혼합물, 또는 액체 용액 또는 다중상 액체 혼합물에 하나 이상의 화합물을 첨가하는 공정을 포함한다. 조합의 행위는 하나 이상의 화합물이 하나 이상의 화합물 (동일한 또는 다른 화학적 엔티티)과 반응하는 (예컨대, 결합 형성 또는 절단; 염 형성, 용매화물 형성, 키레이트화 또는 기타 비-결합 변경 회합) 공정 또는 공정들을 포함한다. 조합의 행위는 예컨대, 이성질체화 (예컨대, 호변이성질체화, 하나의 이성질체를 다른 이성질체로부터 분해하는 것, 또는 라세미화)에 의한 하나 이상의 화합물의 변경을 포함할 수 있다.

[0065] 본원에 사용된 바와 같이, 그리고 달리 나타내지 않는 한, 용어 "변환"은 당면한 원하는 화합물의 형성에 영향을 주기에 적합한 반응 조건에 당면한 화합물을 적용시키는 것을 지칭한다.

[0066] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "회수하는"은 본원에 개시된 바와 같은 공정 단계 동안 및/또는 후에 수집에 의해 하나 이상의 화합물을 수득하는 작용, 및 본원에 개시된 바와 같은 공정 단계 동안 및/또는 후에 하나 이상

의 다른 화학적 엔티티로부터 하나 이상의 화합물을 분리함으로써 하나 이상의 화합물을 수득하는 작용을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 용어 "수집"은 여과, 하나 이상의 화합물을 수득하기 위해 고체로부터 모액을 디캔팅하는 것, 및 하나 이상의 화합물을 포함하는 고체, 오일 또는 다른 잔류물을 제공하기 위해 용액 또는 다른 혼합물에서 액체 매질을 증발시키는 것을 포함하나, 이에 제한되지 않는 이러한 목적을 위해 당업계에 알려진 임의의 작용(들)을 지칭한다. 고체는 당업계에 알려진 다른 특질 중에서도, 결정질, 비결정질, 부분 결정질 또는 무정형, 다양한 입자 크기, 균일한 입자 크기의 분말, 과립일 수 있다. 오일은 색상 및 점도가 다양할 수 있으며, 당업계에 알려진 다른 특질 중에서 불균일 혼합물로서 하나 이상의 고체 형태를 포함할 수 있다. 용어 "분리"는 예를 들어, 씨드가 있거나 없는 결정화 또는 기타 침전 기술 (예컨대, 용액에 반-용매를 첨가하여, 화합물 침전을 유도하는 것; 용액을 가열한 다음, 냉각시켜, 화합물 침전을 유도하는 것; 도구로 용액의 표면을 긁어, 화합물 침전을 유도하는 것) 및 증류 기술을 사용하여 용액 또는 혼합물로부터 하나 이상의 화합물을 분리하는 것을 포함하나 이에 제한되지 않는 이 목적을 위해 당업계에 알려진 임의의 작용(들)을 지칭한다. 하나 이상의 화합물을 회수하는 것은 이들의 염, 용매화물, 수화물, 킬레이트 또는 기타 복합체를 제조한 다음, 위에 기재된 바와 같이 수집하거나 분리하는 것을 포함할 수 있다.

[0067] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "촉매 전구체"는 활성 촉매의 하나 이상의 구성요소 (예컨대, 금속 중심 및 지지 리간드)가 반응 혼합물에 첨가되어, 활성 촉매의 형성이 인 시츄에서 발생하는 화학 조성물을 지칭한다. 예를 들어, 카탁슘(cataCXium) A 결정 팔라듐 촉매는 팔라듐 공급원 (예컨대, Pd(OAc)₂) 및 카탁슘 A의 공급원 (예컨대, 카탁슘 A)을 포함하는 촉매 전구체를 첨가함으로써 인 시츄에서 형성될 수 있다. 당업자는 금속 공급원 및 지지 리간드가 단일 화학적 엔티티 (예컨대, Pd(dppf)Cl₂)의 형태로 반응 혼합물에 첨가되는 경우에도 활성 촉매를 생산하기 위해 추가 활성화 및/또는 인 시츄 반응이 필요할 수 있음을 인식할 것이다. 그럼에도 불구하고, 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "촉매"는 활성 촉매를 생산하기 위해 추가 활성화 및/또는 인 시츄 반응이 필요한 경우에도, 활성 촉매의 하나 초과 구성요소 (예컨대, 금속 중심 및 지지 리간드)가 단일 화학적 엔티티 (예컨대, Pd(dppf)Cl₂)의 형태로 반응 혼합물에 첨가되는 화학적 조성물을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0068] 본원에 제공된 대부분의 실시양태 및 실시예는 화합물의 하나의 거울상이성질체에 관한 것이지만, 키랄 반응물, 시약, 용매, 촉매 또는 리간드 등의 입체화학이 반전될 때 화합물의 반대 거울상이성질체가 제공된 공정에 의해 제조될 수 있음이 이해되어야 한다.

[0069] 본원에 사용된 바와 같이, 그리고 달리 명시되지 않는 한, 용어 "용매", "유기 용매" 또는 "불활성 용매"는 각각 기재될 반응의 조건 하에서 불활성인 용매를 의미한다. 반대로 명시되지 않는 한, 제한 시약 1 g에 대해, 용매 1 cc (또는 mL)는 부피 등가물 (또는 "vol.")을 구성한다.

[0070] 본 시내용은 비-제한적인 실시양태를 예시하도록 의도된 다음의 상세한 설명 및 예시적인 실시예를 참조하여 더 완전하게 이해될 수 있다.

[0071] 5.2 고체 형태

[0072] 잠재적인 약학적 고체는 결정질 고체 및 무정형 고체를 포함한다. 무정형 고체는 긴 범위의 구조적 순서의 결여로 특징지어지는 반면, 결정질 고체는 구조적 주기성으로 특징지어진다. 약학적 고체의 원하는 부류는 특이적 적용에 따라 좌우되며; 무정형 고체는 때때로 향상된 용해 프로파일을 기준으로 선택되는 반면, 결정질 고체는 예컨대, 물리적 또는 화학적 안정성과 같은 특성에 대해 바람직할 수 있다 (예컨대, S. R. Vippagunta *et al.*, *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, (2001) 48:3-26; L. Yu, *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, (2001) 48:27-42 참고). 고체 형태의 변화는 다양한 물리적 및 화학적 특성에 영향을 미칠 수 있으며, 이는 다른 중요한 약학적 특질 중에서도 가공, 제형화, 안정성 및 생체이용률에 이익 또는 단점을 제공할 수 있다.

[0073] 결정질이든 무정형이든, 약학 화합물의 잠재적인 고체 형태는 단일-구성요소 및 다중-구성요소 고체를 포함할 수 있다. 단일-구성요소 고체는 본질적으로 다른 화합물의 부재 하의 약학 화합물로 이루어진다. 단일-구성요소 결정질 재료 사이의 다양성은 다형성의 현상으로부터 잠재적으로 발생할 수 있으며, 여기서 특정 약학 화합물에 대해 다중 3-차원 배열이 존재한다 (예컨대, S. R. Byrn *et al.*, *Solid State Chemistry of Drugs*, (1999) SSCI, West Lafayette 참고).

[0074] 약학 화합물의 잠재적인 고체 형태 사이의 추가적인 다양성은 다중-구성요소 고체의 가능성으로 인해 발생할 수 있다. 2 개 이상의 이온종을 포함하는 결정질 고체는 염으로 불린다 (예컨대, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, P. H. Stahl and C. G. Wermuth, Eds., (2002), Wiley, Weinheim 참

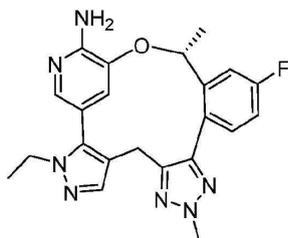
고). 약학 화합물 또는 이의 염에 대한 다른 특성 개선을 잠재적으로 제공할 수 있는 추가적인 유형의 다중-구성요소 고체는 예컨대, 특히, 수화물, 용매화물, 공-결정 및 클라트레이트를 포함한다 (예컨대, S. R. Byrn *et al.*, *Solid State Chemistry of Drugs*, (1999) SSCI, West Lafayette 참고). 다중-구성요소 결정 형태는 잠재적으로 다형성에 취약할 수 있으며, 여기서 주어진 다중-구성요소 조성물은 하나 초과와 3-차원 결정 배열로 존재할 수 있다. 고체 형태의 발견은 안전하고 효과적이며 안정적이고 시장성이 있는 약학 화합물의 개발에 매우 중요하다.

[0075] 본원에 제공된 고체 형태는 동물 또는 인간에 사용하기 위한 제형의 제조를 위한 활성 약학 성분으로서 유용하다. 따라서, 본원의 실시양태는 최종 약물 제품으로서의 이들 고체 형태의 용도를 포함한다. 특정 실시양태는 특히 제조, 가공, 제형화 및/또는 최종 약물 제품의 보관에 필요한 개선된 특성, 예컨대, 분말 유동 특성, 압축 특성, 정제화 특성, 안정성 특성 및 부형제 상용성 특성을 갖는 최종 투여량 형태를 제조하는 데 유용한 고체 형태를 제공한다. 본원의 특정 실시양태는 화학식 (I)의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 단일-구성요소 결정 형태 및/또는 다중-구성요소 결정 형태를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0076] 고체 형태 및 관련 용어는 주로 액체 또는 기체 상태가 아닌 물리적 형태를 지칭한다. 고체 형태는 결정질이거나, 결정질 및 무정형 형태의 혼합물일 수 있다. 특정 화합물을 포함하는 "단일-구성요소" 고체 형태는 본질적으로 해당 화합물로 이루어진다. 특정 화합물을 포함하는 "다중-구성요소" 고체 형태는 해당 화합물 및 고체 형태 내에 유의한 수량의 하나 이상의 추가적인 중, 예컨대, 이온 및/또는 분자를 포함한다. 본원에 제공된 고체 형태는 결정질 또는 중간체 형태 (예컨대, 결정질 및 무정형 형태의 혼합물)일 수 있다. 따라서, 본원에 기재된 결정 형태는 다양한 정도의 결정화도 또는 격자 차수를 가질 수 있다. 본원에 기재된 고체 형태는 임의의 특정 정도의 결정화도 또는 격자 차수로 제한되지 않으며, 0-100% 결정질일 수 있다. 결정화도의 정도를 결정하는 방법은 그 전체가 본원에 참조로 인용되는 Suryanarayanan, R., *X-Ray Powder Diffractometry*, Physical Characterization of Pharmaceutical Solids, H.G. Brittain, Editor, Marcel Dekker, Murray Hill, N.J., 1995, pp. 187 - 199에 기재된 것들과 같이 당업자에게 알려져 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 고체 형태는 약 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 또는 100% 결정질이다.

[0077] 고체 형태는 본원에 기재된 결정 형태와 같은 특정 고체 형태에 고유한 뚜렷한 물리적 특성화 데이터를 나타낼 수 있다. 이들 특성화 데이터는 예를 들어, X-선 분말 회절, 시차 주사 열량측정법, 열 중량 분석 및 핵자기 공명 분광법을 포함하는 당업자에게 알려진 다양한 기술에 의해 획득될 수 있다. 이들 기술에 의해 제공되는 데이터는 특정 고체 형태를 식별하는 데 사용될 수 있다. 당업자는 이들 특성화 기술 중 하나를 수행하고, 결과 데이터가 특정 고체 형태의 특질인 것으로서 식별되는 본원에 제공된 참조 데이터와 "실질적으로 유사한"지 여부를 결정함으로써 고체 형태가 본원에 기재된 형태 중 하나인지 여부를 결정할 수 있다. 참조 고체 형태의 것들과 "실질적으로 유사한" 특성화 데이터는 참조 고체 형태와 동일한 고체 형태에 상응하는 것으로 당업자에게 이해된다. 데이터가 "실질적으로 유사한"지 여부를 분석함에 있어, 당업자는 특정 특성화 데이터 포인트가 예를 들어, 실험 오류 및 일상적인 샘플간 분석으로 인해 주어진 고체 형태를 여전히 설명하는 동안 합리적인 정도로 달라질 수 있음을 이해한다.

[0078] 일부 실시양태에서, 본원은 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 고체 형태를 제공한다:



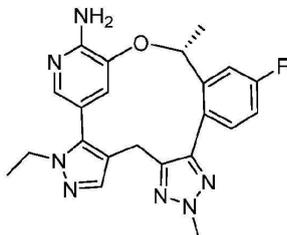
[0079]

[0080] 일 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 고체 형태는 결정질 형태, 부분 결정질 형태, 또는 결정질 형태(들) 및 무정형 형태(들)의 혼합물일 수 있다. 일 실시양태에서, 본원은 화학식 (I)의 화합물의 결정질 형태를 포함하는 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 이의 염, 용매화물 (예컨대, 수화물), 염의 용매화물, 또는 이의 혼합물을 포함한다. 다른 실시양태에서, 고체 형태는 무정형 형태이다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 실질적으로 순수하다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 실질적으로 화학적으로 순수하다. 일 실

시양태에서, 고체 형태는 실질적으로 물리적으로 순수하다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 적어도 약 95% w/w의 화학적 및/또는 물리적 순도를 갖는다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 적어도 약 96% w/w의 화학적 및/또는 물리적 순도를 갖는다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 적어도 약 97% w/w의 화학적 및/또는 물리적 순도를 갖는다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 약 99.71% w/w의 화학적 및/또는 물리적 순도를 갖는다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 약 99.9% w/w의 화학적 및/또는 물리적 순도를 갖는다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 실질적으로 거울상이성질체적으로 순수하다. 일 실시양태에서, 고체 형태 (예컨대, 형태 1)는 적어도 약 98% (예컨대, 99% 또는 99.5%)의 거울상이성질체 순도를 갖는다. 일 실시양태에서, 고체 형태 (예컨대, 형태 1)는 적어도 약 98.0%의 거울상이성질체 순도를 갖는다. 일 실시양태에서, 고체 형태 (예컨대, 형태 1)는 적어도 약 98.5%의 거울상이성질체 순도를 갖는다. 일 실시양태에서, 고체 형태 (예컨대, 형태 1)는 적어도 약 99.0%의 거울상이성질체 순도를 갖는다. 일 실시양태에서, 고체 형태 (예컨대, 형태 1)는 적어도 약 99.5%의 거울상이성질체 순도를 갖는다. 일 실시양태에서, 고체 형태 (예컨대, 형태 1)는 약 99.9%의 거울상이성질체 순도를 갖는다. 일 실시양태에서, 고체 형태 (예컨대, 형태 1)는 약 100%의 거울상이성질체 순도를 갖는다. 화학식 (I)의 화합물은 국제 특허 출원 번호 PCT/US2021/030842에 기재되어 있으며, 이의 전체가 본원에 참조로 인용된다.

[0081] 5.2.1. 화합물 1의 유리 염기의 고체 형태

[0082] 본원은 하기 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 고체 형태를 제공한다:



[0083] (I).

[0084] 일 실시양태에서, 본원은 화합물 1의 유리 염기를 포함하는 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 본원은 화합물 1의 무수 유리 염기를 포함하는 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 본원은 화합물 1의 유리 염기의 용매화물을 포함하는 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 본원은 화합물 1의 유리 염기의 수화물을 포함하는 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 본원은 화합물 1의 유리 염기의 MTBE, MEK, ACN 또는 1,4-디옥산 용매화물을 포함하는 고체 형태를 제공한다.

[0085] 본원에 사용된 바와 같이, "화합물 1", "화합물 1의 유리 염기", "화학식 (I)의 화합물의 유리 염기" 및 "화합물 1의 유리 염기"는 상호교환적으로 사용된다.

[0086] 화합물 1, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 다양한 고체 형태로 존재할 수 있는 것으로 고려된다. 이러한 고체 형태는 결정질 고체 (예컨대, 무수 화합물 1의 결정질 형태, 화합물 1의 수화물의 결정질 형태, 및 화합물 1의 용매화물의 결정질 형태), 무정형 고체, 또는 결정질 및 무정형 고체의 혼합물을 포함한다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 실질적으로 결정질이다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 결정질이다.

[0087] 일부 실시양태에서, 고체 형태에서의 화합물 1 대 용매 (예컨대, 물)의 몰비는 약 10:1 내지 약 1:10의 범위이다. 일부 실시양태에서, 고체 형태에서의 화합물 1 대 용매 (예컨대, 물)의 몰비는 약 5:1 내지 약 1:5의 범위이다. 일부 실시양태에서, 고체 형태에서의 화합물 1 대 용매 (예컨대, 물)의 몰비는 약 3:1 내지 약 1:3의 범위이다. 일부 실시양태에서, 고체 형태에서의 화합물 1 대 용매 (예컨대, 물)의 몰비는 약 2:1 내지 약 1:2의 범위이다. 일 실시양태에서, 몰비는 약 1:2이다 (즉, 비스-용매화물 또는 이수화물). 다른 실시양태에서, 몰비는 약 1:1이다 (즉, 모노-용매화물 또는 일수화물). 또 다른 실시양태에서, 몰비는 약 2:1 (즉, 반-용매화물 또는 반-수화물)이다.

[0088] 5.2.1.1 화합물 1의 형태 1

[0089] 일 실시양태에서, 본원은 화합물 1의 형태 1을 제공한다. 화합물 1의 형태 1의 대표적인 XRPD 패턴은 도 1에 공되어 있다.

[0090] 일 실시양태에서, 본원은 Cu K α 방사선을 사용하여 측정할 때 대략적으로 다음의 위치 (예컨대, $2\theta \pm 0.2$ 도)에 위치하는 XRPD 피크 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 개 또는 모두로 특징지어지는, 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다: 10.7, 12.0, 12.2,

13.9, 15.0, 17.4, 18.4, 18.6, 20.8, 21.2, 21.3, 21.6, 21.7, 23.3, 23.5, 24.0, 25.2, 26.0, 26.2, 26.7, 27.7, 28.0, 및 29.6° 2θ . 일 실시양태에서, 고체 형태는 피크 중 3 개로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 피크 중 5 개로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 피크 중 7 개로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 피크 중 9 개로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 피크 중 11 개로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 모든 피크로 특징지어진다.

[0091] 일 실시양태에서, 본원은 Cu K α 방사선을 사용하여 측정할 때, 대략 (예컨대, $\pm 0.2^\circ$) 10.7, 15.0, 17.4, 20.8, 21.2, 21.3, 21.6, 24.0 및 25.2° 2θ 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 3 개의 피크를 포함하는, XRPD 패턴으로 특징지어지는 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태 (예컨대, 결정질 형태)를 제공한다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 대략 (예컨대, $\pm 0.2^\circ$) 10.7, 15.0, 17.4, 20.8, 21.2, 21.3, 21.6, 24.0 및 25.2° 2θ 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 4 개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 대략 (예컨대, $\pm 0.2^\circ$) 10.7, 15.0, 17.4, 20.8, 21.2, 21.3, 21.6, 24.0 및 25.2° 2θ 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 5 개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어진다.

[0092] 일 실시양태에서, 본원은 Cu K α 방사선을 사용하여 측정할 때, 대략 (예컨대, $\pm 0.2^\circ$) 10.7, 12.0, 12.2, 13.9, 15.0, 17.4, 18.4, 20.8, 21.2, 21.3, 21.6, 24.0 및 25.2° 2θ 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 3 개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어지는 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태 (예컨대, 결정질 형태)를 제공한다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 대략 (예컨대, $\pm 0.2^\circ$) 10.7, 12.0, 12.2, 13.9, 15.0, 17.4, 18.4, 20.8, 21.2, 21.3, 21.6, 24.0, 25.2° 2θ 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 4 개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 대략 (예컨대, $\pm 0.2^\circ$) 10.7, 12.0, 12.2, 13.9, 15.0, 17.4, 18.4, 20.8, 21.2, 21.3, 21.6, 24.0, 25.2° 2θ 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 5 개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어진다.

[0093] 일 실시양태에서, 본원은 대략 (예컨대, $\pm 0.2^\circ$) 10.7, 15.0 및 21.2° 2θ 에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어지는, 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태 (예컨대, 결정질 형태)를 제공한다. 일 실시양태에서, XRPD 패턴은 대략 (예컨대, $\pm 0.2^\circ$) 17.4 및 21.3° 2θ 에서의 피크를 추가로 포함한다. 일 실시양태에서, XRPD 패턴은 대략 (예컨대, $\pm 0.2^\circ$) 12.0, 12.2 및 13.9° 2θ 에서의 피크를 추가로 포함한다. 다른 실시양태에서, XRPD 패턴은 대략 (예컨대, $\pm 0.2^\circ$) 21.6 및 24.0° 2θ 에서의 피크를 추가로 포함한다. 일 실시양태에서, XRPD 패턴은 대략 (예컨대, $\pm 0.2^\circ$) 10.7, 15.0, 17.4, 20.8, 21.2, 21.3, 21.6, 24.0 및 25.2° 2θ 에서의 피크를 포함한다. 일 실시양태에서, XRPD 패턴은 대략 (예컨대, $\pm 0.2^\circ$) 10.7, 12.0, 12.2, 13.9, 15.0, 17.4, 18.4, 20.8, 21.2, 21.3, 21.6, 24.0 및 25.2° 2θ 에서의 피크를 포함한다.

[0094] 일 실시양태에서, 본원은 도 1에 묘사된 XRPD 패턴과 매칭하는 XRPD 패턴으로 특징지어지는, 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다.

[0095] 일 실시양태에서, 본원에 기재된 XRPD 패턴은 Cu K α 방사선을 사용하여 취득된다. 일 실시양태에서, XRPD 패턴은 1.5406 Å의 파장을 갖는 K α_1 방사선 및 1.5444 Å의 파장을 갖는 K α_2 방사선을 포함하는 Cu K α 방사선을 사용하여 XRPD에 의해 측정되며, 여기서 K α_1 :K α_2 비는 0.5이다.

[0096] 형태 1의 대표적인 DSC 온도기록도는 도 3에 제공되어 있다. 일 실시양태에서, 본원은 DSC로 특징지어지는 바와 같이 약 265°C (예컨대, $\pm 2^\circ$)의 개시 온도를 갖는 열적 현상 (흡열)을 나타내는 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 열적 현상은 또한 약 267°C (예컨대, $\pm 2^\circ$)의 피크 온도를 갖는다. 일 실시양태에서, 특정 이론에 얽매이지 않고, 열적 현상은 용융에 상응한다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 도 3에 묘사된 DSC 온도기록도와 매칭하는 DSC 온도기록도로 특징지어진다. 일 실시양태에서, DSC 온도기록도는 약 $10^\circ\text{C}/\text{분}$ 의 스캐닝 속도를 사용하여 DSC에 의해 측정된 것이다.

[0097] 다른 실시양태에서, 고체 형태는 약 270°C (예컨대, $\pm 2^\circ$)의 융점을 갖는다.

[0098] 형태 1의 TGA/DSC 온도기록도의 대표적인 오버레이는 도 2에 제공되어 있다. 일 실시양태에서, 본원은 약 20°C 로부터 약 200°C 까지 가열 시 중량 손실이 실질적으로 나타나지 않는 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 본원은 약 200°C (예컨대, $\pm 2^\circ$)로부터 가열 시 분해를 나타내는 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 도 2에 묘사된 TGA 온도기록도와 매칭하는 TGA 온도기록도로 특징지어진다. 일 실시양태에서, TGA 온도기록도는 약 $10^\circ\text{C}/\text{분}$ 의 가열 속도를 사용하여 측정된 것이다.

- [0099] 형태 1의 대표적인 DVS 등온선은 도 4에 제공되어 있다. 일 실시양태에서, 본원은 약 0 내지 약 90% 상대 습도의 상대 습도의 증가에 적용될 때 약 0.25% (예컨대, $\pm 0.05\%$)의 중량 증가를 나타내는 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 도 4에 묘사된 DVS 등온선과 매칭하는 DVS 등온선으로 특징지어진다. 일 실시양태에서, DVS 등온선은 약 25°C에서 측정된다.
- [0100] 형태 1의 대표적인 FT-IR 스펙트럼은 도 5에 제공되어 있다. 일 실시양태에서, 본원은 대략 1621, 3523, 3413 (예컨대, ± 5) cm^{-1} 에서의 공명을 포함하는 FT-IR 스펙트럼으로 특징지어지는, 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, FT-IR 스펙트럼은 1176, 1400, 1537, 1621, 3413 및 3523 (예컨대, ± 5) cm^{-1} 로 이루어진 군으로부터 선택된 대략적으로 적어도 3 개의 피크에서의 공명을 포함한다. 일 실시양태에서, 본원은 도 5에 묘사된 FT-IR 스펙트럼과 매칭하는 FT-IR 스펙트럼으로 특징지어지는, 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다.
- [0101] 일 실시양태에서, 본원은 $a = 8.4 \text{ \AA}$, $b = 8.4 \text{ \AA}$, $c = 14.9 \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 106^\circ$ 및 $\gamma = 90^\circ$ 의 대략적인 유닛 셀 치수를 갖는 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 형태 1은 $a = 8.43 \text{ \AA}$, $b = 8.44 \text{ \AA}$, $c = 14.91 \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 105.6^\circ$ 및 $\gamma = 90^\circ$ 의 대략적인 유닛 셀 치수를 갖는다. 일 실시양태에서, 형태 1은 $a = 8.431 \text{ \AA}$, $b = 8.441 \text{ \AA}$, $c = 14.914 \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 105.55^\circ$ 및 $\gamma = 90^\circ$ 의 대략적인 유닛 셀 치수를 갖는다. 일 실시양태에서, 형태 1은 $P2_1$ 의 공간군의 유닛 셀을 갖는다. 일 실시양태에서, 형태 1은 약 $1022.7 \text{ \AA}^3/\text{셀}$ 의 부피를 갖는다. 일 실시양태에서, 형태 1은 2의 Z 값을 갖는다. 일 실시양태에서, 형태 1은 약 1.362 g/cm^3 의 밀도를 갖는다.
- [0102] 일 실시양태에서, 본원은 무수인 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 화합물 1의 결정질 무수 유리 염기이다. 일 실시양태에서, 고체 형태에는 무정형 화합물 1이 실질적으로 없다. 일 실시양태에서, 고체 형태에는 화합물 1의 다른 결정질 형태가 실질적으로 없다. 일 실시양태에서, 고체 형태에는 화합물 1의 염이 실질적으로 없다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 용매화되지 않는다. 일 실시양태에서, 하나 이상의 잔류 용매 (예컨대, 소량의 에틸 아세테이트)가 고체 형태로 존재할 수 있지만, 잔류 용매는 화합물 1의 용매화물을 형성하지 않는다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 실질적으로 순수하다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 실질적으로 화학적으로 순수하다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 실질적으로 물리적으로 순수하다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 적어도 약 97% w/w의 화학적 및/또는 물리적 순도를 갖는다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 적어도 약 98% w/w의 화학적 및/또는 물리적 순도를 갖는다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 적어도 약 99% w/w의 화학적 및/또는 물리적 순도를 갖는다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 거의 약 99.71% w/w의 화학적 및/또는 물리적 순도를 갖는다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 약 99.9% w/w의 화학적 및/또는 물리적 순도를 갖는다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 적어도 약 98% (예컨대, 99% 또는 99.5%)의 거울상이성질체 순도를 갖는다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 적어도 거의 약 98.5%의 거울상이성질체 순도를 갖는다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 적어도 거의 약 99.0%의 거울상이성질체 순도를 갖는다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 적어도 거의 약 99.5%의 거울상이성질체 순도를 갖는다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 약 99.9%의 거울상이성질체 순도를 갖는다. 일 실시양태에서, 고체 형태 (예컨대, 형태 1)는 약 100%의 거울상이성질체 순도를 갖는다. 일 실시양태에서, 순도는 HPLC 또는 키랄 HPLC (% 면적)에 의해 결정된다.
- [0103] 일 실시양태에서, 고체 형태는 비-흡습성이다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 40°C/75%RH, 25°C/60%RH 및/또는 80°C에서 적어도 7 일 동안 보관 후 안정하다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 적어도 약 60 초 동안 약 100 MPa 및/또는 약 250 MPa에서의 압축에 안정하다.
- [0104] 일 실시양태에서, 본원은 화합물 1의 유리 염기의 형태 1 및 화합물 1의 무정형 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 본원은 유리 염기 화합물 1의 형태 1 및 본원에 제공된 화합물 1의 유리 염기의 하나 이상의 다른 결정질 형태를 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 본원은 유리 염기 화합물 1의 형태 1 및 본원에 제공된 화합물 1의 유리 염기의 형태 7을 포함하는, 고체 형태를 제공한다.
- [0105] 위의 실시양태의 모든 조합은 본 출원에 포함된다.
- [0106] 5.2.1.2 화합물 1의 형태 2
- [0107] 일 실시양태에서, 본원은 화합물 1의 형태 2를 제공한다. 화합물 1의 형태 2의 대표적인 XRPD 패턴은 도 7에 제공되어 있다.

- [0108] 일 실시양태에서, 본원은 Cu K α 방사선을 사용하여 측정할 때 대략적으로 다음의 위치 (예컨대, $2\theta \pm 0.2$ 도)에 위치하는 XRPD 피크 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 개 또는 모두로 특징지어지는, 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다: 6.8, 8.6, 10.0, 10.7, 13.8, 14.0, 14.9, 15.9, 17.3, 18.3, 18.9, 19.4, 20.1, 20.4, 20.8, 21.2, 21.7, 22.9, 23.3, 23.8, 24.2, 24.8, 25.1 및 $30.4^\circ 2\theta$. 일 실시양태에서, 고체 형태는 피크 중 3 개로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 피크 중 5 개로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 피크 중 7 개로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 피크 중 9 개로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 피크 중 11 개로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 모든 피크로 특징지어진다.
- [0109] 일 실시양태에서, 본원은 Cu K α 방사선을 사용하여 측정할 때, 대략 (예컨대, $\pm 0.2^\circ$) 6.8, 8.6, 10.0, 13.8, 14.0, 20.1, 20.8, 21.2 및 $22.9^\circ 2\theta$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 3 개의 피크를 포함하는, XRPD 패턴으로 특징지어지는 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 대략 (예컨대, $\pm 0.2^\circ$) 6.8, 8.6, 10.0, 13.8, 14.0, 20.1, 20.8, 21.2 및 $22.9^\circ 2\theta$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 4 개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 대략 (예컨대, $\pm 0.2^\circ$) 6.8, 8.6, 10.0, 13.8, 14.0, 20.1, 20.8, 21.2 및 $22.9^\circ 2\theta$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 5 개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어진다.
- [0110] 일 실시양태에서, 본원은 대략 (예컨대, $\pm 0.2^\circ$) 8.6, 14.0 및 $20.8^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어지는, 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 대략 (예컨대, $\pm 0.2^\circ$) 6.8 및 $13.8^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 추가로 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 대략 (예컨대, $\pm 0.2^\circ$) 10.0 및 $21.2^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 추가로 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어진다. 일 실시양태에서, XRPD 패턴은 대략 (예컨대, $\pm 0.2^\circ$) 6.8, 8.6, 10.0, 13.8, 14.0, 20.1, 20.8, 21.2 및 $22.9^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함한다.
- [0111] 일 실시양태에서, 본원은 도 7에 묘사된 XRPD 패턴과 매칭하는 XRPD 패턴으로 특징지어지는, 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다.
- [0112] 일 실시양태에서, 본원에 기재된 XRPD 패턴은 Cu K α 방사선을 사용하여 수득된다. 일 실시양태에서, XRPD 패턴은 1.5406 Å의 파장을 갖는 K α_1 방사선 및 1.5444 Å의 파장을 갖는 K α_2 방사선을 포함하는 Cu K α 방사선을 사용하여 XRPD에 의해 측정되며, 여기서 K α_1 :K α_2 비는 0.5이다.
- [0113] 형태 2의 TGA/DTA 온도기록도의 대표적인 오버레이는 도 8에 제공되어 있다. 일 실시양태에서, 본원은 DTA로 특징지어지는 바와 같이 약 98°C (예컨대, $\pm 2^\circ$)의 개시 온도를 갖는 열적 현상 (엔도)을 나타내는 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 도 8에 묘사된 DTA 온도기록도와 매칭하는 DTA 온도기록도로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 본원은 약 90°C 로부터 약 130°C 까지 가열 시 약 9.8%의 중량 손실을 나타내는 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 도 8에 묘사된 TGA 온도기록도와 매칭하는 TGA 온도기록도로 특징지어진다.
- [0114] 형태 2의 TGA/DTA 온도기록도의 다른 대표적인 오버레이는 도 9에 제공되어 있다. 일 실시양태에서, 본원은 DTA로 특징지어지는 바와 같이 약 96°C (예컨대, $\pm 2^\circ$)의 개시 온도를 갖는 열적 현상 (엔도) 및/또는 약 169°C (예컨대, $\pm 2^\circ$)의 개시 온도를 갖는 열적 현상(엑소)을 나타내는 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 DTA 온도기록도가 도 9에 묘사된 것과 실질적으로 일치하는 것으로 특징지어진다. 다른 실시양태에서, 본원은 약 50°C 로부터 약 170°C 까지 가열 시 약 15.4%의 중량 손실을 나타내는 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 도 9에 묘사된 TGA 온도기록도와 매칭하는 TGA 온도기록도로 특징지어진다.
- [0115] 일 실시양태에서, DTA 온도기록도는 약 $10^\circ\text{C}/\text{분}$ 의 스캐닝 속도를 사용하여 DTA에 의해 측정된 것이다. 일 실시양태에서, TGA 온도기록도는 약 $10^\circ\text{C}/\text{분}$ 의 가열 속도를 사용하여 측정된 것이다.
- [0116] 형태 2의 대표적인 DSC 온도기록도는 도 10에 제공되어 있다. 일 실시양태에서, 본원은 DSC로 특징지어지는 바와 같이, 약 96°C (예컨대, $\pm 2^\circ$)의 개시 온도를 갖는 열적 현상 (엔도)을 나타내는 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 열적 현상은 또한 약 99°C (예컨대, $\pm 2^\circ$)의 피크 온도를 갖는다. 일 실시양태에서, 본원은 DSC로 특징지어지는 바와 같이, 약 168°C (예컨대, $\pm 2^\circ$)의 개시 온도를 갖는 열적 현상 (엑소)을 나타내는 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 열적 현상은 또한 약 174°C (예컨대, $\pm 2^\circ$)의 피크 온도를 갖는다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 도 10에 묘

사된 DSC 온도기록도와 매칭하는 DSC 온도기록도로 특징지어진다. 일 실시양태에서, DSC 온도기록도는 약 10°C/분의 스캐닝 속도를 사용하여 DSC에 의해 측정된 것이다.

- [0117] 형태 2의 대표적인 FT-IR 스펙트럼은 도 11에 제공되어 있다. 일 실시양태에서, 본원은 도 11에 묘사된 FT-IR 스펙트럼과 매칭하는 FT-IR 스펙트럼으로 특징지어지는, 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다.
- [0118] 일부 실시양태에서, 본원은 화합물 1의 유리 염기의 결정질 용매화물인 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일부 실시양태에서, 고체 형태에는 무정형 화합물 1이 실질적으로 없다. 일부 실시양태에서, 고체 형태에는 화합물 1의 다른 고체 형태 (예컨대, 결정질 형태)가 실질적으로 없다. 일부 실시양태에서, 고체 형태에는 화합물 1의 염이 실질적으로 없다. 일부 실시양태에서, 고체 형태는 실질적으로 순수한 것으로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 고체 형태는 실질적으로 화학적으로 순수하다. 일부 실시양태에서, 고체 형태는 실질적으로 물리적으로 순수하다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 비-흡습성이다.
- [0119] 일 실시양태에서, 고체 형태는 40°C/75%RH 또는 25°C/60%RH에서 적어도 7 일 동안 보관 후 안정하다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 가열 시 형태 변화를 겪는다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 약 80°C에서 보관된 후 형태 변화를 겪는다. 일 실시양태에서, 형태 변화는 화합물 1의 유리 염기의 형태 7을 초래한다.
- [0120] 일 실시양태에서, 본원은 화합물 1의 유리 염기를 포함하는 고체 형태를 제공하며, 여기서 화합물 1 대 용매의 몰비는 약 1:0.5 내지 약 1:2의 범위이다. 일 실시양태에서, 화합물 1 대 용매의 몰비는 약 1:0.6 내지 약 1:1.35의 범위이다. 일 실시양태에서, 화합물 1 대 용매의 몰비는 약 1:0.75 내지 약 1:1의 범위이다. 일 실시양태에서, 화합물 1 대 용매의 몰비는 약 1:0.6이다. 일 실시양태에서, 화합물 1 대 용매의 몰비는 약 1:0.9이다. 일 실시양태에서, 화합물 1 대 용매의 몰비는 약 1:1.3이다. 일 실시양태에서, 화합물 1 대 용매의 몰비는 약 1:1이다.
- [0121] 일 실시양태에서, 본원은 등구조 용매화물인 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 본원은 화합물 1의 유리 염기의 메틸 에틸 케톤 (MEK) 용매화물인 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 화합물 1 대 MEK의 몰비는 약 1:0.6이다. 다른 실시양태에서, 고체 형태는 화합물 1의 유리 염기의 메틸 t-부틸 에테르 용매화물이다. 일 실시양태에서, 화합물 1 대 메틸 t-부틸 에테르의 몰비는 약 1:0.9이다. 일 실시양태에서, 화합물 1 대 메틸 t-부틸 에테르의 몰비는 약 1:1.3이다. 다른 실시양태에서, 고체 형태는 화합물 1의 유리 염기의 1-부탄올, 2-메틸-1-프로판올, 3-메틸-1-부탄올, 아세톤, 사이클로펜틸 메틸 에테르, 또는 t아밀 알콜 용매화물이다.
- [0122] 일 실시양태에서, 본원은 화합물 1의 유리 염기의 형태 2 및 화합물 1의 무정형 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 본원은 유리 염기 화합물 1의 형태 2 및 본원에 제공된 화합물 1의 유리 염기의 하나 이상의 다른 결정질 형태를 포함하는, 고체 형태를 제공한다.
- [0123] 위의 실시양태의 모든 조합이 본 출원에 포함된다.
- [0124] 5.2.1.3 화합물 1의 형태 3
- [0125] 일 실시양태에서, 본원은 화합물 1의 형태 3을 제공한다. 화합물 1의 형태 3의 대표적인 XRPD 패턴은 도 12에 제공되어 있다.
- [0126] 일 실시양태에서, 본원은 Cu K α 방사선을 사용하여 측정할 때 대략적으로 다음의 위치 (예컨대, $2\theta \pm 0.2^\circ$)에 위치하는 XRPD 피크 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 개 또는 모두로 특징지어지는, 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다: 9.7, 11.4, 11.8, 12.5, 13.4, 14.7, 16.2, 16.9, 18.9, 19.3, 19.5, 20.9, 21.9, 22.5, 22.9, 23.3 및 $24.3^\circ 2\theta$. 일 실시양태에서, 고체 형태는 피크 중 3 개로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 피크 중 5 개로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 피크 중 7 개로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 피크 중 9 개로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 피크 중 11 개로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 모든 피크로 특징지어진다.
- [0127] 일 실시양태에서, 본원은 Cu K α 방사선을 사용하여 측정할 때, 대략 (예컨대, $\pm 0.2^\circ$) 9.7, 11.4, 13.4, 16.2, 18.9, 19.5, 20.9, 22.5, 22.9 및 $23.3^\circ 2\theta$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 3 개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어지는 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 대략 (예컨대, $\pm 0.2^\circ$) 9.7, 11.4, 13.4, 16.2, 18.9, 19.5, 20.9, 22.5, 22.9 및 $23.3^\circ 2\theta$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 4 개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고

체 형태는 대략 (예컨대, $\pm 0.2^\circ$) 9.7, 11.4, 13.4, 16.2, 18.9, 19.5, 20.9, 22.5, 22.9 및 23.3° 2θ 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 5 개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어진다.

[0128] 일 실시양태에서, 본원은 대략 (예컨대, $\pm 0.2^\circ$) 13.4, 19.5 및 20.9° 2θ 에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어지는, 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 대략 (예컨대, $\pm 0.2^\circ$) 11.4 및 22.9° 2θ 에서의 피크를 추가로 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 대략 (예컨대, $\pm 0.2^\circ$) 9.7 및 16.2° 2θ 에서의 피크를 추가로 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어진다. 일 실시양태에서, XRPD 패턴은 대략 (예컨대, $\pm 0.2^\circ$) 9.7, 11.4, 13.4, 16.2, 18.9, 19.5, 20.9, 22.5, 22.9 및 23.3° 2θ 에서의 피크를 포함한다.

[0129] 일 실시양태에서, 본원은 도 12에 묘사된 XRPD 패턴과 매칭하는 XRPD 패턴으로 특징지어지는, 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다.

[0130] 일 실시양태에서, 본원에 기재된 XRPD 패턴은 Cu K α 방사선을 사용하여 취득된다. 일 실시양태에서, XRPD 패턴은 1.5406 Å의 파장을 갖는 K α_1 방사선 및 1.5444 Å의 파장을 갖는 K α_2 방사선을 포함하는 Cu K α 방사선을 사용하여 XRPD에 의해 측정되며, 여기서 K α_1 :K α_2 비는 0.5이다.

[0131] 형태 3의 TGA/DTA 온도기록도의 대표적인 오버레이는 도 13에 제공되어 있다. 일 실시양태에서, 본원은 DTA로 특징지어지는 바와 같이, 약 168°C (예컨대, $\pm 2^\circ$)의 개시 온도를 갖는 열적 현상을 나타내는 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 도 13에 묘사된 DTA 온도기록도와 매칭하는 DTA 온도기록도로 특징지어진다. 일 실시양태에서, DTA 온도기록도는 약 10°C/분의 스캐닝 속도를 사용하여 DTA에 의해 측정된 것이다.

[0132] 일 실시양태에서, 본원은 약 100°C로부터 약 130°C까지 가열 시 약 1.3%의 중량 손실을 나타내는 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 도 13에 묘사된 TGA 온도기록도와 매칭하는 TGA 온도기록도로 특징지어진다. 일 실시양태에서, TGA 온도기록도는 약 10°C/분의 가열 속도를 사용하여 측정된 것이다.

[0133] 일부 실시양태에서, 본원은 화합물 1의 유리 염기의 결정질 용매화물인 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일부 실시양태에서, 고체 형태에는 무정형 화합물 1이 실질적으로 없다. 일부 실시양태에서, 고체 형태에는 화합물 1의 다른 고체 형태 (예컨대, 결정질 형태)가 실질적으로 없다. 일부 실시양태에서, 고체 형태에는 화합물 1의 염이 실질적으로 없다. 일부 실시양태에서, 고체 형태는 실질적으로 순수한 것으로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 고체 형태는 실질적으로 화학적으로 순수하다. 일부 실시양태에서, 고체 형태는 실질적으로 물리적으로 순수하다.

[0134] 일 실시양태에서, 본원은 등구조 용매화물인 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 본원은 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공하며, 여기서 화합물 1 대 용매의 몰비는 약 1:0.2 내지 약 1:1의 범위이다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 화합물 1의 유리 염기의 수화물이다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 화합물 1의 유리 염기의 반수화물이다. 다른 실시양태에서, 고체 형태는 화합물 1의 유리 염기의 메탄올 용매화물이다. 또 다른 실시양태에서, 고체 형태는 화합물 1의 유리 염기의 이소프로필 아세테이트 용매화물이다.

[0135] 일 실시양태에서, 본원은 화합물 1의 유리 염기의 형태 3 및 화합물 1의 무정형 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 본원은 유리 염기 화합물 1의 형태 3 및 본원에 제공된 화합물 1의 유리 염기의 하나 이상의 다른 결정질 형태를 포함하는, 고체 형태를 제공한다.

[0136] 위의 실시양태의 모든 조합은 본 출원에 포함된다.

[0137] 5.2.1.4 화합물 1의 형태 4

[0138] 일 실시양태에서, 본원은 화합물 1의 형태 4를 제공한다. 화합물 1의 형태 4의 대표적인 XRPD 패턴은 도 14에 제공되어 있다.

[0139] 일 실시양태에서, 본원은 Cu K α 방사선을 사용하여 측정할 때 대략적으로 다음의 위치 (예컨대, $2\theta \pm 0.2^\circ$)에 위치하는 XRPD 피크 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 개 또는 모두로 특징지어지는, 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다: 7.5, 7.6, 10.8, 12.0, 12.1, 12.7, 12.8, 15.0, 15.7, 18.4, 19.0, 19.3, 19.7, 20.0, 21.4, 21.8,

21.9, 22.0, 22.8, 23.9, 24.1, 24.3, 24.8, 25.1, 25.7, 29.1 및 30.2° 2θ. 일 실시양태에서, 고체 형태는 피크 중 3 개로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 피크 중 5 개로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 피크 중 7 개로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 피크 중 9 개로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 피크 중 11 개로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 모든 피크로 특징지어진다.

- [0140] 일 실시양태에서, 본원은 Cu Kα 방사선을 사용하여 측정할 때, 대략 (예컨대, ±0.2°) 12.0, 12.1, 12.7, 12.8, 15.0, 15.7, 18.4, 21.4, 21.9, 23.9 및 24.3° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 3 개의 피크를 포함하는, XRPD 패턴으로 특징지어지는 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 대략 (예컨대, ±0.2°) 12.0, 12.1, 12.7, 12.8, 15.0, 15.7, 18.4, 21.4, 21.9, 23.9 및 24.3° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 4 개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 대략 (예컨대, ±0.2°) 12.0, 12.1, 12.7, 12.8, 15.0, 15.7, 18.4, 21.4, 21.9, 23.9 및 24.3° 2θ로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 5 개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어진다.
- [0141] 일 실시양태에서, 본원은 대략 (예컨대, ±0.2°) 12.1, 12.7 및 18.4° 2θ에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어지는, 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 대략 (예컨대, ±0.2°) 15.0 및 21.9° 2θ에서의 피크를 추가로 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 대략 (예컨대, ±0.2°) 23.9 및 24.3° 2θ에서의 피크를 추가로 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어진다. 일 실시양태에서, XRPD 패턴은 대략 (예컨대, ±0.2°) 12.1, 12.7, 15.0, 15.7, 18.4, 21.4, 21.9, 23.9 및 24.3° 2θ에서의 피크를 포함한다.
- [0142] 일 실시양태에서, 본원은 도 14에 묘사된 XRPD 패턴과 매칭하는 XRPD 패턴으로 특징지어지는, 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다.
- [0143] 일 실시양태에서, 본원에 기재된 XRPD 패턴은 Cu Kα 방사선을 사용하여 획득된다. 일 실시양태에서, XRPD 패턴은 1.5406 Å의 파장을 갖는 Kα₁ 방사선 및 1.5444 Å의 파장을 갖는 Kα₂ 방사선을 포함하는 Cu Kα 방사선을 사용하여 XRPD에 의해 측정되며, 여기서 Kα₁:Kα₂ 비는 0.5이다.
- [0144] 형태 4의 TGA/DTA 온도기록도의 대표적인 오버레이는 도 15에 제공되어 있다. 일 실시양태에서, 본원은 DTA로 특징지어지는 바와 같이, 약 135°C (예컨대, ±2°)의 개시 온도를 갖는 열적 현상 (엔도)을 나타내는 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 도 15에 묘사된 DTA 온도기록도와 매칭하는 DTA 써로그래프(therogram)으로 특징지어진다. 일 실시양태에서, DTA 온도기록도는 약 10°C/분의 스캐닝 속도를 사용하여 DTA에 의해 측정된 것이다.
- [0145] 일 실시양태에서, 본원은 약 110°C로부터 약 145°C까지 가열 시 약 9.0%의 중량 손실을 나타내는 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 도 15에 묘사된 TGA 온도기록도와 매칭하는 TGA 온도기록도로 특징지어진다. 일 실시양태에서, TGA 온도기록도는 약 10°C/분의 가열 속도를 사용하여 측정된 것이다.
- [0146] 일부 실시양태에서, 본원은 화합물 1의 유리 염기의 결정질 용매화물인 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일부 실시양태에서, 고체 형태에는 무정형 화합물 1이 실질적으로 없다. 일부 실시양태에서, 고체 형태에는 화합물 1의 다른 고체 형태 (예컨대, 결정질 형태)가 실질적으로 없다. 일부 실시양태에서, 고체 형태에는 화합물 1의 염이 실질적으로 없다. 일부 실시양태에서, 고체 형태는 실질적으로 순수한 것으로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 고체 형태는 실질적으로 화학적으로 순수하다. 일부 실시양태에서, 고체 형태는 실질적으로 물리적으로 순수하다.
- [0147] 일 실시양태에서, 본원은 화합물 1의 유리 염기를 포함하는 고체 형태를 제공하며, 여기서 화합물 1 대 용매의 몰비는 약 1:0.5 내지 약 1:1.5의 범위이다. 일 실시양태에서, 화합물 1 대 용매의 몰비는 약 1:0.8 내지 약 1:1.1의 범위이다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 화합물 1의 유리 염기의 아세트니트릴 용매화물이다. 일 실시양태에서, 화합물 1 대 아세트니트릴의 몰비는 약 1:0.9이다.
- [0148] 일 실시양태에서, 본원은 화합물 1의 유리 염기의 형태 4 및 화합물 1의 무정형 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 본원은 유리 염기 화합물 1의 형태 4 및 본원에 제공된 화합물 1의 유리 염기의 하나 이상의 다른 결정질 형태를 포함하는, 고체 형태를 제공한다.

- [0149] 위의 실시양태의 모든 조합은 본 출원에 포함된다.
- [0150] 5.2.1.5 화합물 1의 형태 5
- [0151] 일 실시양태에서, 본원은 화합물 1의 형태 5를 제공한다. 화합물 1의 형태 4의 대표적인 XRPD 패턴은 도 16에 제공되어 있다.
- [0152] 일 실시양태에서, 본원은 Cu K α 방사선을 사용하여 측정할 때 대략적으로 다음의 위치 (예컨대, $2\theta \pm 0.2$ 도)에 위치하는 XRPD 피크 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 개 또는 모두로 특징지어지는, 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다: 7.6, 10.5, 10.8, 12.1, 12.8, 13.4, 15.0, 15.8, 16.4, 18.3, 18.9, 19.3, 19.7, 20.3, 21.9, 22.7, 23.6, 23.9 및 28.9° 2θ . 일 실시양태에서, 고체 형태는 피크 중 3 개로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 피크 중 5 개로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 피크 중 7 개로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 피크 중 9 개로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 피크 중 11 개로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 모든 피크로 특징지어진다.
- [0153] 일 실시양태에서, 본원은 Cu K α 방사선을 사용하여 측정할 때, 대략 (예컨대, $\pm 0.2^\circ$) 7.6, 10.5, 10.8, 12.1, 12.8, 15.0, 15.8, 19.7, 21.9, 22.7 및 23.9° 2θ 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 3 개의 피크를 포함하는, XRPD 패턴으로 특징지어지는 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 대략 (예컨대, $\pm 0.2^\circ$) 7.6, 10.5, 10.8, 12.1, 12.8, 15.0, 15.8, 19.7, 21.9, 22.7 및 23.9° 2θ 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 4 개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 대략 (예컨대, $\pm 0.2^\circ$) 7.6, 10.5, 10.8, 12.1, 12.8, 15.0, 15.8, 19.7, 21.9, 22.7 및 23.9° 2θ 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 5 개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어진다.
- [0154] 일 실시양태에서, 본원은 대략 (예컨대, $\pm 0.2^\circ$) 10.5, 10.8 및 21.9° 2θ 에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어지는, 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 대략 (예컨대, $\pm 0.2^\circ$) 12.1 및 12.8° 2θ 에서의 피크를 추가로 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 대략 (예컨대, $\pm 0.2^\circ$) 7.6 및 15.0° 2θ 에서의 피크를 추가로 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어진다. 일 실시양태에서, XRPD 패턴은 대략 (예컨대, $\pm 0.2^\circ$) 7.6, 10.5, 10.8, 12.1, 12.8, 15.0, 15.8, 19.7 및 21.9° 2θ 에서의 피크를 포함한다.
- [0155] 일 실시양태에서, 본원은 도 16에 묘사된 XRPD 패턴과 매칭하는 XRPD 패턴으로 특징지어지는, 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다.
- [0156] 일 실시양태에서, 본원에 기재된 XRPD 패턴은 Cu K α 방사선을 사용하여 취득된다. 일 실시양태에서, XRPD 패턴은 1.5406 Å의 파장을 갖는 K α_1 방사선 및 1.5444 Å의 파장을 갖는 K α_2 방사선을 포함하는 Cu K α 방사선을 사용하여 XRPD에 의해 측정되며, 여기서 K α_1 :K α_2 비는 0.5이다.
- [0157] 일부 실시양태에서, 본원은 화합물 1의 유리 염기의 결정질 용매화물인 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일부 실시양태에서, 고체 형태에는 무정형 화합물 1이 실질적으로 없다. 일부 실시양태에서, 고체 형태에는 화합물 1의 다른 고체 형태 (예컨대, 결정질 형태)가 실질적으로 없다. 일부 실시양태에서, 고체 형태에는 화합물 1의 염이 실질적으로 없다. 일부 실시양태에서, 고체 형태는 실질적으로 순수한 것으로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 고체 형태는 실질적으로 화학적으로 순수하다. 일부 실시양태에서, 고체 형태는 실질적으로 물리적으로 순수하다.
- [0158] 일 실시양태에서, 본원은 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공하며, 여기서 화합물 1 대 용매의 몰비는 약 1:0.5 내지 약 1:1.5의 범위이다. 일 실시양태에서, 화합물 1 대 용매의 몰비는 약 1:0.6 내지 약 1:0.8의 범위이다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 화합물 1의 유리 염기의 아세토니트릴 용매화물이다. 일 실시양태에서, 화합물 1 대 아세토니트릴의 몰비는 약 1:0.7이다.
- [0159] 일 실시양태에서, 본원은 화합물 1의 유리 염기의 형태 5 및 화합물 1의 무정형 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 본원은 유리 염기 화합물 1의 형태 5 및 본원에 제공된 화합물 1의 유리 염기의 하나 이상의 다른 결정질 형태를 포함하는, 고체 형태를 제공한다.
- [0160] 위의 실시양태의 모든 조합이 본 출원에 포함된다.

- [0161] 5.2.1.6 화합물 1의 형태 6
- [0162] 일 실시양태에서, 본원은 화합물 1의 형태 6을 제공한다. 화합물 1의 형태 6의 대표적인 XRPD 패턴은 도 17에 제공되어 있다.
- [0163] 일 실시양태에서, 본원은 Cu K α 방사선을 사용하여 측정할 때 대략적으로 다음의 위치 (예컨대, $2\theta \pm 0.2^\circ$)에 위치하는 XRPD 피크 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 개 또는 모두로 특징지어지는, 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다: 6.7, 6.8, 8.3, 8.5, 8.6, 10.0, 13.8, 13.9, 14.1, 15.9, 17.3, 18.3, 18.7, 18.9, 19.3, 20.1, 20.5, 20.8, 21.2, 22.9, 23.9, 24.2, 24.8, 25.2 및 $26.8^\circ 2\theta$. 일 실시양태에서, 고체 형태는 피크 중 3 개로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 피크 중 5 개로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 피크 중 7 개로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 피크 중 9 개로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 피크 중 11 개로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 모든 피크로 특징지어진다.
- [0164] 일 실시양태에서, 본원은 Cu K α 방사선을 사용하여 측정할 때, 대략 (예컨대, $\pm 0.2^\circ$) 8.4, 8.6, 10.0, 15.9, 18.7, 20.5, 20.8, 21.2 및 $22.9^\circ 2\theta$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 3 개의 피크를 포함하는, XRPD 패턴으로 특징지어지는 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 대략 (예컨대, $\pm 0.2^\circ$) 8.4, 8.6, 10.0, 15.9, 18.7, 20.5, 20.8, 21.2 및 $22.9^\circ 2\theta$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 4 개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 대략 (예컨대, $\pm 0.2^\circ$) 8.4, 8.6, 10.0, 15.9, 18.7, 20.5, 20.8, 21.2 및 $22.9^\circ 2\theta$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 5 개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어진다.
- [0165] 일 실시양태에서, 본원은 대략 (예컨대, $\pm 0.2^\circ$) 8.6, 18.7 및 $20.5^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어지는, 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 대략 (예컨대, $\pm 0.2^\circ$) 15.9 및 $20.8^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 추가로 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 대략 (예컨대, $\pm 0.2^\circ$) 10.0 및 $14.1^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 추가로 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어진다. 일 실시양태에서, XRPD 패턴은 대략 (예컨대, $\pm 0.2^\circ$) 8.6, 10.0, 15.9, 18.7, 20.5, 20.8, 21.2 및 $22.9^\circ 2\theta$ 에서의 피크를 포함한다.
- [0166] 일 실시양태에서, 본원은 도 17에 묘사된 XRPD 패턴과 매칭하는 XRPD 패턴으로 특징지어지는, 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다.
- [0167] 일 실시양태에서, 본원에 기재된 XRPD 패턴은 Cu K α 방사선을 사용하여 획득된다. 일 실시양태에서, XRPD 패턴은 1.5406 Å의 파장을 갖는 K α_1 방사선 및 1.5444 Å의 파장을 갖는 K α_2 방사선을 포함하는 Cu K α 방사선을 사용하여 XRPD에 의해 측정되며, 여기서 K α_1 :K α_2 비는 0.5이다.
- [0168] 형태 6의 TGA/DTA 온도기록도의 대표적인 오버레이는 도 18에 제공되어 있다. 일 실시양태에서, 본원은 DTA로 특징지어지는 바와 같이, 약 126°C (예컨대, $\pm 2^\circ$)의 개시 온도를 갖는 열적 현상 (엔도)을 나타내는 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 도 18에 묘사된 DTA 온도기록도와 매칭하는 DTA 온도기록도로 특징지어진다. 일 실시양태에서, DTA 온도기록도는 약 $10^\circ\text{C}/\text{분}$ 의 스캐닝 속도를 사용하여 DTA에 의해 측정된 것이다.
- [0169] 일 실시양태에서, 본원은 약 25°C 로부터 약 50°C 까지 가열 시 약 13.1%의 중량 손실 및/또는 약 115°C 로부터 약 155°C 까지 가열 시 약 12.1%의 중량 손실을 나타내는 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 도 18에 묘사된 TGA 온도기록도와 매칭하는 TGA 온도기록도로 특징지어진다. 일 실시양태에서, TGA 온도기록도는 약 $10^\circ\text{C}/\text{분}$ 의 가열 속도를 사용하여 측정된 것이다.
- [0170] 일부 실시양태에서, 본원은 화합물 1의 유리 염기의 결정질 용매화물인 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일부 실시양태에서, 고체 형태에는 무정형 화합물 1이 실질적으로 없다. 일부 실시양태에서, 고체 형태에는 화합물 1의 다른 고체 형태 (예컨대, 결정질 형태)가 실질적으로 없다. 일부 실시양태에서, 고체 형태에는 화합물 1의 염이 실질적으로 없다. 일부 실시양태에서, 고체 형태는 실질적으로 순수한 것으로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 고체 형태는 실질적으로 화학적으로 순수하다. 일부 실시양태에서, 고체 형태는 실질적으로 물리적으로 순수하다.
- [0171] 일 실시양태에서, 본원은 화합물 1의 유리 염기를 포함하는 고체 형태를 제공하며, 여기서 화합물 1 대 용매의 물비는 약 1:0.2 내지 약 1:1.5의 범위이다. 일 실시양태에서, 화합물 1 대 용매의 물비는 약 1:0.5 내지 약

1:1.3의 범위이다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 화합물 1의 유리 염기의 1,4-디옥산 용매화물이다. 일 실시양태에서, 화합물 1 대 1,4-디옥산의 몰비는 약 1:0.7이다. 다른 실시양태에서, 화합물 1 대 1,4-디옥산의 몰비는 약 1:1.2이다.

[0172] 일 실시양태에서, 본원은 화합물 1의 유리 염기의 형태 6 및 화합물 1의 무정형 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 본원은 유리 염기 화합물 1의 형태 6 및 본원에 제공된 화합물 1의 유리 염기의 하나 이상의 다른 결정질 형태를 포함하는, 고체 형태를 제공한다.

[0173] 위의 실시양태의 모든 조합은 본 출원에 포함된다.

[0174] 5.2.1.7 화합물 1의 형태 7

[0175] 일 실시양태에서, 본원은 화합물 1의 형태 7을 제공한다. 화합물 1의 형태 7의 대표적인 XRPD 패턴은 도 19에 제공되어 있다.

[0176] 일 실시양태에서, 본원은 Cu K α 방사선을 사용하여 측정할 때 대략적으로 다음의 위치 (예컨대, $2\theta \pm 0.2$ 도)에 위치하는 XRPD 피크 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 개 또는 모두로 특징지어지는, 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다: 9.5, 9.7, 11.1, 11.4, 12.3, 12.5, 13.4, 14.6, 14.7, 15.8, 16.2, 16.9, 18.4, 18.8, 19.3, 19.5, 20.9, 21.5, 22.5, 22.8, 23.2, 24.9, 25.1 및 29.5° 2θ . 일 실시양태에서, 고체 형태는 피크 중 3 개로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 피크 중 5 개로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 피크 중 7 개로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 피크 중 9 개로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 피크 중 11 개로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 모든 피크로 특징지어진다.

[0177] 일 실시양태에서, 본원은 Cu K α 방사선을 사용하여 측정할 때, 대략 (예컨대, $\pm 0.2^\circ$) 9.5, 9.7, 11.4, 12.3, 12.5, 13.4, 14.6, 14.7, 15.8, 20.9, 22.8 및 23.2° 2θ 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 3 개의 피크를 포함하는, XRPD 패턴으로 특징지어지는 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 대략 (예컨대, $\pm 0.2^\circ$) 9.5, 9.7, 11.4, 12.3, 12.5, 13.4, 14.6, 14.7, 15.8, 20.9, 22.8 및 23.2° 2θ 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 4 개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 대략 (예컨대, $\pm 0.2^\circ$) 9.5, 9.7, 11.4, 12.3, 12.5, 13.4, 14.6, 14.7, 15.8, 20.9, 22.8 및 23.2° 2θ 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 5 개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어진다.

[0178] 일 실시양태에서, 본원은 대략 (예컨대, $\pm 0.2^\circ$) 12.5, 13.4 및 14.6° 2θ 에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어지는, 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 대략 (예컨대, $\pm 0.2^\circ$) 20.9 및 22.8° 2θ 에서의 피크를 추가로 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 대략 (예컨대, $\pm 0.2^\circ$) 11.4 및 15.8° 2θ 에서의 피크를 추가로 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어진다. 일 실시양태에서, XRPD 패턴은 대략 (예컨대, $\pm 0.2^\circ$) 9.5, 11.4, 12.5, 13.4, 14.6, 15.8, 20.9, 22.8 및 23.2° 2θ 에서의 피크를 포함한다.

[0179] 일 실시양태에서, 본원은 도 19에 묘사된 XRPD 패턴과 매칭하는 XRPD 패턴으로 특징지어지는, 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다.

[0180] 일 실시양태에서, 본원에 기재된 XRPD 패턴은 Cu K α 방사선을 사용하여 획득된다. 일 실시양태에서, XRPD 패턴은 1.5406 Å의 파장을 갖는 K α_1 방사선 및 1.5444 Å의 파장을 갖는 K α_2 방사선을 포함하는 Cu K α 방사선을 사용하여 XRPD에 의해 측정되며, 여기서 K α_1 :K α_2 비는 0.5이다.

[0181] 형태 7의 대표적인 DSC 온도기록도는 도 20에 제공되어 있다. 일 실시양태에서, 본원은 DSC로 특징지어지는 바와 같이, 약 278°C (예컨대, $\pm 2^\circ$)의 개시 온도를 갖는 열적 현상 (엔도)을 나타내는 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 열적 현상은 또한 약 280°C (예컨대, $\pm 2^\circ$)의 피크 온도를 갖는다. 일 실시양태에서, 특정 이론에 얽매이지 않고, 열적 현상은 용융에 상응한다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 도 20에 묘사된 DSC 온도기록도와 매칭하는 DSC 온도기록도로 특징지어진다. 일 실시양태에서, DSC 온도기록도는 약 10°C/분의 스캐닝 속도를 사용하여 DSC에 의해 측정된 것이다.

[0182] 형태 7의 대표적인 DVS 등온선은 도 21에 제공되어 있다. 일 실시양태에서, 본원은 약 0 내지 약 90% 상대 습도의 상대 습도의 증가에 적용될 때 약 0.27% (예컨대, $\pm 0.05\%$)의 중량 증가를 나타내는 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 도 21에 묘사된 DVS 등온선과 매칭하는 DVS 등

온선으로 특징지어진다. 일 실시양태에서, DVS 등온선은 약 25°C에서 측정된다.

- [0183] 형태 7의 대표적인 FT-IR 스펙트럼은 도 22에 제공되어 있다. 일 실시양태에서, 본원은 대략 3386 및 3489 (예컨대, ± 5) cm^{-1} 에서의 공명을 포함하는 FT-IR 스펙트럼으로 특징지어지는, 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, FT-IR 스펙트럼은 대략 1461, 1584, 1619, 3386 및 3489 (예컨대, ± 5) cm^{-1} 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 3 개의 공명을 포함한다. 일 실시양태에서, 본원은 도 22에 묘사된 FT-IR 스펙트럼과 매칭하는 FT-IR 스펙트럼으로 특징지어지는, 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다.
- [0184] 일 실시양태에서, 본원은 $a = 8.0 \text{ \AA}$, $b = 14.8 \text{ \AA}$, $c = 18.0 \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$ 및 $\gamma = 90^\circ$ 의 대략적인 유닛 셀 치수를 갖는 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 $a = 7.95 \text{ \AA}$, $b = 14.8 \text{ \AA}$, $c = 18.0 \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$ 및 $\gamma = 90^\circ$ 의 대략적인 유닛 셀 치수로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 $a = 7.954 \text{ \AA}$, $b = 14.82 \text{ \AA}$, $c = 18.02 \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$ 및 $\gamma = 90^\circ$ 의 대략적인 유닛 셀 치수를 갖는다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 $P2_12_1$ 의 공간군의 유닛 셀을 갖는다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 약 $2124.1 \text{ \AA}^3/\text{셀}$ 의 부피를 갖는다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 4의 Z 값을 갖는다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 약 1.312 g/cm^3 의 밀도를 갖는다.
- [0185] 일 실시양태에서, 본원은 무수인 화합물 1의 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 화합물 1의 결정질 무수 유리 염기이다. 일부 실시양태에서, 고체 형태에는 무정형 화합물 1이 실질적으로 없다. 일부 실시양태에서, 고체 형태에는 화합물 1의 다른 고체 형태 (즉, 결정질 형태)가 실질적으로 없다. 일부 실시양태에서, 고체 형태에는 화합물 1의 염이 실질적으로 없다. 일부 실시양태에서, 고체 형태는 실질적으로 순수한 것으로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 잔류 용매 (예컨대, 소량의 에틸 아세테이트)가 고체 형태로 존재할 수 있지만, 잔류 용매는 화합물 1의 용매화물을 형성하지 않는다. 일부 실시양태에서, 고체 형태는 용매화되지 않는다. 일부 실시양태에서, 고체 형태는 실질적으로 화학적으로 순수하다. 일부 실시양태에서, 고체 형태는 실질적으로 물리적으로 순수하다.
- [0186] 일 실시양태에서, 본원은 화합물 1의 유리 염기의 형태 7 및 화합물 1의 무정형 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 본원은 유리 염기 화합물 1의 형태 7 및 본원에 제공된 화합물 1의 유리 염기의 하나 이상의 다른 결정질 형태를 포함하는, 고체 형태를 제공한다.
- [0187] 위의 실시양태의 모든 조합은 본 출원에 포함된다.
- [0188] 5.2.2. 화합물 1의 고체 형태를 제조하는 공정
- [0189] 일 실시양태에서, 본원은 다음을 포함하는, 화학식 (I)의 화합물의 형태 1을 제조하기 위한 공정을 제공한다:
- [0190] (i) 화학식 (I)의 화합물의 적어도 하나의 비-형태 1 고체 형태를 포함하는 조성물을 하나 이상의 용매에 비-형태 1 고체 형태(들)의 총량의 적어도 약 50%를 형태 1로 전환시키기에 충분한 기간 동안 노출시키는 단계; 및
- [0191] (ii) 상기 형태 1을 회수하는 단계.
- [0192] 일 실시양태에서, 용매는 2-MeTHF, 이소프로필 아세테이트, 아세톤, 아니솔, 에탄올, 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 메틸 에틸 케톤 또는 이의 혼합물이다. 일 실시양태에서, 용매는 에틸 아세테이트이다. 일 실시양태에서, 반-용매는 물이다. 일 실시양태에서, 반-용매는 비-극성 유기 용매이다. 일 실시양태에서, 비-극성 유기 용매는 탄화수소 용매이다. 일 실시양태에서, 반-용매는 헵탄이다. 일 실시양태에서, 용매는 에틸 아세테이트이고, 반-용매는 헵탄이다. 일 실시양태에서, 용매 대 반-용매의 최종 비는 약 1:2 내지 약 1:6이다. 일 실시양태에서, 용매 대 반-용매의 최종 비는 약 1:3 내지 약 1:5이다. 일 실시양태에서, 용매 대 반-용매의 최종 비는 약 1:4이다. 일 실시양태에서, 반-용매는 실온 초과 온도에서 용매에 첨가된다. 일 실시양태에서, 반-용매는 약 30°C 내지 약 60°C의 온도에서 첨가된다. 일 실시양태에서, 온도는 약 50°C이다.
- [0193] 본원에 사용된 바와 같이, 모든 용매 비는 부피 비를 의미한다.
- [0194] 일 실시양태에서, 비-형태 1 고체 형태는 하나의 용매에 노출된다. 일 실시양태에서, 비-형태 1 고체 형태는 2개의 용매의 혼합물에 노출된다. 일 실시양태에서, 비-형태 1 고체 형태는 하나 이상의 용매에 노출된다. 일 실시양태에서, 용매는 유기 용매이다. 일 실시양태에서, 용매는 알콜이다. 일 실시양태에서, 용매는 1-부탄올, 1-프로판올, 2-메틸-1-프로판올, 2-부탄올, 에탄올 또는 t아밀 알콜이다. 일 실시양태에서, 용매는 테트라하이드드

로퓨란, 2-메틸테트라하이드로퓨란 (2-MeTHF), 부틸 아세테이트, 사이클로펜틸 메틸 에테르 (CPME), 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 메틸 에틸 케톤, 톨루엔, 메틸이소부틸 케톤 또는 메틸 아세테이트이다. 일 실시양태에서, 용매는 에틸 아세테이트이다. 일 실시양태에서, 용매 시스템은 2 개의 용매의 혼합물을 포함한다. 일 실시양태에서, 용매 시스템은 2 개의 용매의 혼합물이다. 일 실시양태에서, 2 개의 용매의 혼합물은 1-부탄올 및 헵탄의 혼합물, 1-프로판올 및 헵탄의 혼합물, 2-MeTHF 및 헵탄의 혼합물, 2-프로판올 및 헵탄의 혼합물, 에탄올 및 물의 혼합물, 아세톤 및 물의 혼합물, 부틸 아세테이트 및 헵탄의 혼합물, 디메틸설폭시드 및 물의 혼합물, 에틸 아세테이트 및 헵탄의 혼합물, 이소프로필 아세테이트 및 헵탄의 혼합물, 또는 메틸 에틸 케톤 및 헵탄의 혼합물이다. 일 실시양태에서, 2 개의 용매의 혼합물은 1-부탄올 및 헵탄의 혼합물이다. 일 실시양태에서, 1-부탄올 대 헵탄의 부피비는 약 1:10 내지 약 1:5이다. 일 실시양태에서, 1-부탄올 대 헵탄의 부피비는 약 2:9이다. 일 실시양태에서, 2 개의 용매의 혼합물은 1-프로판올 및 헵탄의 혼합물이다. 일 실시양태에서, 1-프로판올 대 헵탄의 부피비는 약 1:5 내지 약 1:2이다. 일 실시양태에서, 1-프로판올 대 헵탄의 부피비는 약 1:4이다. 일 실시양태에서, 2 개의 용매의 혼합물은 2-MeTHF 및 헵탄의 혼합물이다. 일 실시양태에서, 2-MeTHF 대 헵탄의 부피비는 약 1:3 내지 약 1:3이다. 일 실시양태에서, 2-MeTHF 대 헵탄의 부피비는 약 1:1이다. 일 실시양태에서, 2 개의 용매의 혼합물은 2-프로판올 및 헵탄의 혼합물이다. 일 실시양태에서, 2-프로판올 대 헵탄의 부피비는 약 1:5 내지 약 1:2이다. 일 실시양태에서, 2-프로판올 대 헵탄의 부피비는 약 1:3이다. 일 실시양태에서, 2 개의 용매의 혼합물은 98.5% 에탄올/1.5% 물 및 물의 혼합물이다. 일 실시양태에서, 98.5% 에탄올/1.5% 물 대 물의 부피비는 약 1:6 내지 약 1:2이다. 일 실시양태에서, 98.5% 에탄올/1.5% 물 대 물의 부피비는 약 2:5이다. 일 실시양태에서, 2 개의 용매의 혼합물은 아세톤 및 물의 혼합물이다. 일 실시양태에서, 아세톤 대 물의 부피비는 약 1:3 내지 약 2:1이다. 일 실시양태에서, 아세톤 대 물의 부피비는 약 1:1이다. 일 실시양태에서, 2 개의 용매의 혼합물은 부틸 아세테이트 및 헵탄의 혼합물이다. 일 실시양태에서, 부틸 아세테이트 및 헵탄의 부피비는 약 1:4 내지 약 2:1이다. 일 실시양태에서, 부틸 아세테이트 및 헵탄의 부피비는 약 2:3이다. 일 실시양태에서, 2 개의 용매의 혼합물은 디메틸설폭시드 및 물의 혼합물이다. 일 실시양태에서, 디메틸설폭시드 및 물의 부피비는 약 1:1 내지 약 1:3이다. 일 실시양태에서, 디메틸설폭시드 및 물의 부피비는 약 1:2이다. 일 실시양태에서, 2 개의 용매의 혼합물은 에탄올 및 물의 혼합물이다. 일 실시양태에서, 에탄올 및 물의 부피비는 약 1:1 내지 약 1:3이다. 일 실시양태에서, 에탄올 및 물의 부피비는 약 2:3이다. 일 실시양태에서, 2 개의 용매의 혼합물은 에틸 아세테이트 및 헵탄의 혼합물이다. 일 실시양태에서, 에틸 아세테이트 및 헵탄의 부피비는 약 1:1 내지 약 1:3이다. 일 실시양태에서, 에틸 아세테이트 및 헵탄의 부피비는 약 1:2이다. 일 실시양태에서, 2 개의 용매의 혼합물은 이소프로필 아세테이트 및 헵탄의 혼합물이다. 일 실시양태에서, 이소프로필 아세테이트 및 헵탄의 부피비는 약 1:1 내지 약 1:3이다. 일 실시양태에서, 이소프로필 아세테이트 및 헵탄의 부피비는 약 2:3이다. 일 실시양태에서, 2 개의 용매의 혼합물은 메틸 에틸 케톤 및 헵탄의 혼합물이다. 일 실시양태에서, 메틸 에틸 케톤 및 헵탄의 부피비는 약 1:1 내지 약 1:3이다. 일 실시양태에서, 메틸 에틸 케톤 및 헵탄의 부피비는 약 2:3이다. 일 실시양태에서, 2 개의 용매의 혼합물은 에탄올 및 헵탄의 혼합물이다. 일 실시양태에서, 에탄올 및 헵탄의 부피비는 약 1:10 내지 약 1:5이다. 일 실시양태에서, 2 개의 용매의 혼합물은 아세톤 및 헵탄의 혼합물이다. 일 실시양태에서, 2 개의 용매의 혼합물은 에탄올 및 헵탄의 혼합물이다. 일 실시양태에서, 아세톤 및 헵탄의 부피비는 약 1:10 내지 약 1:5이다. 일 실시양태에서, 2 개의 용매의 혼합물은 테트라하이드로퓨란 및 헵탄의 혼합물이다. 일 실시양태에서, 2 개의 용매의 혼합물은 에탄올 및 헵탄의 혼합물이다. 일 실시양태에서, 테트라하이드로퓨란 및 헵탄의 부피비는 약 1:10 내지 약 1:5이다.

[0195] 일 실시양태에서, 비-형태 1 고체 형태는 화학식 (I)의 화합물의 무정형 고체 형태이다. 일 실시양태에서, 비-형태 1 고체 형태는 화학식 (I)의 화합물의 형태 2 내지 형태 7 중 어느 하나이다. 일 실시양태에서, 비-형태 1 고체 형태는 형태 6이다. 일 실시양태에서, 비-형태 1 고체 형태는 형태 7이다. 일 실시양태에서, 비-형태 1 고체 형태의 총량의 적어도 약 50%를 형태 1로 전환시키기에 충분한 기간은 약 1 시간, 약 2 시간, 약 5 시간, 약 10 시간, 약 12 시간, 약 20 시간, 약 24 시간, 약 30 시간, 약 40 시간, 약 48 시간, 약 72 시간, 약 97 시간, 약 121 시간, 또는 121 시간 초과이다.

[0196] 화학식 (I)의 화합물의 형태 1은 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 조성물을, 비제한적으로 증발, 반-용매 첨가, 서냉, 급냉(crash cooling), 온도 순환 또는 용매 적하 분쇄를 포함하는 본원에 제공된 실험에 기재된 바와 같이 하나 이상의 용매에 노출시킴으로써 제조될 수 있다.

[0197] 일 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 형태 1은 하나 이상의 용매로부터, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 결정화 또는 재결정화에 의해 제조된다. 일 실시양태에서, 용매는 유기 용매이다. 일 실시양태에서, 용매는 알콜이다. 일 실시양태에서, 용매는 1-부탄올, 1-프로판올, 2-메틸-1-프로판올, 2-부탄올, 에탄올 또는 t아밀 알콜이다. 일 실시양태에서,

용매는 테트라하이드로퓨란, 2-메틸테트라하이드로퓨란 (2-MeTHF), 부틸 아세테이트, 사이클로펜틸 메틸 에테르 (CPME), 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 메틸 에틸 케톤, 톨루엔 또는 메틸 아세테이트이다.

[0198] 일 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 형태 1은 2 개의 용매의 혼합물을 포함하는 용매로부터의 화학식 (I)의 화합물의 결정화 또는 재결정화에 의해 제조된다. 일 실시양태에서, 2 개의 용매의 혼합물은 1-부탄올 및 헵탄의 혼합물, 1-프로판올 및 헵탄의 혼합물, 2-MeTHF 및 헵탄의 혼합물, 2-프로판올 및 헵탄의 혼합물, 에탄올 및 물의 혼합물, 아세톤 및 물의 혼합물, 부틸 아세테이트 및 헵탄의 혼합물, 디메틸설폭시드 및 물의 혼합물, 에틸 아세테이트 및 헵탄의 혼합물, 이소프로필 아세테이트 및 헵탄의 혼합물, 또는 메틸 에틸 케톤 및 헵탄의 혼합물이다. 일 실시양태에서, 2 개의 용매의 혼합물은 1-부탄올 및 헵탄의 혼합물이다. 일 실시양태에서, 1-부탄올 대 헵탄의 부피비는 약 1:10 내지 약 1:5이다. 일 실시양태에서, 1-부탄올 대 헵탄의 부피비는 약 2:9이다. 일 실시양태에서, 2 개의 용매의 혼합물은 1-프로판올 및 헵탄의 혼합물이다. 일 실시양태에서, 1-프로판올 대 헵탄의 부피비는 약 1:5 내지 약 1:2이다. 일 실시양태에서, 1-프로판올 대 헵탄의 부피비는 약 1:4이다. 일 실시양태에서, 2 개의 용매의 혼합물은 2-MeTHF 및 헵탄의 혼합물이다. 일 실시양태에서, 2-MeTHF 대 헵탄의 부피비는 약 1:3 내지 약 1:3이다. 일 실시양태에서, 2-MeTHF 대 헵탄의 부피비는 약 1:1이다. 일 실시양태에서, 2 개의 용매의 혼합물은 2-프로판올 및 헵탄의 혼합물이다. 일 실시양태에서, 2-프로판올 대 헵탄의 부피비는 약 1:5 내지 약 1:2이다. 일 실시양태에서, 2-프로판올 대 헵탄의 부피비는 약 1:3이다. 일 실시양태에서, 2 개의 용매의 혼합물은 98.5% 에탄올/1.5% 물 및 물의 혼합물이다. 일 실시양태에서, 98.5% 에탄올/1.5% 물 대 물의 부피비는 약 1:6 내지 약 1:2이다. 일 실시양태에서, 98.5% 에탄올/1.5% 물 대 물의 부피비는 약 2:5이다. 일 실시양태에서, 2 개의 용매의 혼합물은 아세톤 및 물의 혼합물이다. 일 실시양태에서, 아세톤 대 물의 부피비는 약 1:3 내지 약 2:1이다. 일 실시양태에서, 아세톤 대 물의 부피비는 약 1:1이다. 일 실시양태에서, 2 개의 용매의 혼합물은 부틸 아세테이트 및 헵탄의 혼합물이다. 일 실시양태에서, 부틸 아세테이트 및 헵탄의 부피비는 약 1:4 내지 약 2:1이다. 일 실시양태에서, 부틸 아세테이트 및 헵탄의 부피비는 약 2:3이다. 일 실시양태에서, 2 개의 용매의 혼합물은 디메틸설폭시드 및 물의 혼합물이다. 일 실시양태에서, 디메틸설폭시드 및 물의 부피비는 약 1:1 내지 약 1:3이다. 일 실시양태에서, 디메틸설폭시드 및 물의 부피비는 약 1:2이다. 일 실시양태에서, 2 개의 용매의 혼합물은 에탄올 및 물의 혼합물이다. 일 실시양태에서, 에탄올 및 물의 부피비는 약 1:1 내지 약 1:3이다. 일 실시양태에서, 에탄올 및 물의 부피비는 약 2:3이다. 일 실시양태에서, 2 개의 용매의 혼합물은 에틸 아세테이트 및 헵탄의 혼합물이다. 일 실시양태에서, 에틸 아세테이트 및 헵탄의 부피비는 약 1:1 내지 약 1:3이다. 일 실시양태에서, 에틸 아세테이트 및 헵탄의 부피비는 약 1:2이다. 일 실시양태에서, 2 개의 용매의 혼합물은 이소프로필 아세테이트 및 헵탄의 혼합물이다. 일 실시양태에서, 이소프로필 아세테이트 및 헵탄의 부피비는 약 1:1 내지 약 1:3이다. 일 실시양태에서, 이소프로필 아세테이트 및 헵탄의 부피비는 약 2:3이다. 일 실시양태에서, 2 개의 용매의 혼합물은 메틸 에틸 케톤 및 헵탄의 혼합물이다. 일 실시양태에서, 메틸 에틸 케톤 및 헵탄의 부피비는 약 1:1 내지 약 1:3이다. 일 실시양태에서, 메틸 에틸 케톤 및 헵탄의 부피비는 약 2:3이다.

[0199] 일 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 형태 1은 비제한적으로 증발, 반-용매 첨가, 서냉 또는 급냉을 포함하는 본원에 제공된 실험에 기재된 바와 같이 결정화 또는 재결정화에 의해 제조된다.

[0200] 일 실시양태에서, 본원은 다음을 포함하는, 화학식 (I)의 화합물의 형태 1을 제조하기 위한 공정을 제공한다:

[0201] (i) 화학식 (I)의 화합물을 용매에 용해시키는 단계;

[0202] (ii) 반-용매를 첨가하는 단계; 및

[0203] (iii) 상기 형태 1을 회수하는 단계.

[0204] 일 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 형태 1은 반-용매의 첨가에 의한, 2-MeTHF, 이소프로필 아세테이트, 아세톤, 아니솔, 에탄올, 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 메틸 에틸 케톤 또는 이의 혼합물로부터의, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 결정화 또는 재결정화에 의해 제조된다. 일 실시양태에서, 용매는 에틸 아세테이트이다. 일 실시양태에서, 반-용매는 물이다. 일 실시양태에서, 반-용매는 비-극성 유기 용매이다. 일 실시양태에서, 비-극성 유기 용매는 탄화수소 용매이다. 일 실시양태에서, 반-용매는 헵탄이다. 일 실시양태에서, 용매는 에틸 아세테이트이고, 반-용매는 헵탄이다. 일 실시양태에서, 용매 대 반-용매의 최종 비는 약 1:2 내지 약 1:6이다. 일 실시양태에서, 용매 대 반-용매의 최종 비는 약 1:3 내지 약 1:5이다. 일 실시양태에서, 용매 대 반-용매의 최종 비는 약 1:4이다. 일 실시양태에서, 반-용매는 실온 초과 온도에서 용매에 첨가된다. 일 실시양태에서, 반-용매는 약 30 °C 내지 약 60 °C의 온도에서 첨가된다. 일 실시양태에서, 온도는 약 50 °C이다.

- [0205] 일 실시양태에서, 본원은 다음을 포함하는, 화학식 (I)의 화합물의 형태 2를 제조하기 위한 공정을 제공한다:
- [0206] (i) 화학식 (I)의 화합물의 적어도 하나의 비-형태 2 고체 형태를 포함하는 조성물을 하나 이상의 용매에 비-형태 2 고체 형태(들)의 총량의 적어도 약 50%를 형태 2로 전환시키기에 충분한 기간 동안 노출시키는 단계; 및
- [0207] (ii) 상기 형태 2를 회수하는 단계.
- [0208] 일 실시양태에서, 비-형태 2 고체 형태는 하나의 용매에 노출된다. 일 실시양태에서, 비-형태 2 고체 형태는 2 개의 용매의 혼합물에 노출된다. 일 실시양태에서, 비-형태 2 고체 형태는 하나 이상의 용매에 노출된다. 일 실시양태에서, 용매는 유기 용매이다. 일 실시양태에서, 용매는 MTBE, MEK, 1-부탄올, 2-메틸-1-프로판올, 3-메틸-1-부탄올 아세톤, 사이클로펜틸 메틸 에테르, 또는 t아밀 알콜이다. 일 실시양태에서, 용매는 MEK이다. 일 실시양태에서, 용매는 MTBE이다. 일 실시양태에서, 용매는 1-부탄올이다. 일 실시양태에서, 비-형태 2 고체 형태는 화학식 (I)의 화합물의 무정형 형태이다. 일 실시양태에서, 비-형태 2 고체 형태의 총량의 적어도 약 50%를 형태 2로 전환시키기에 충분한 기간은 약 1 시간, 약 2 시간, 약 5 시간, 약 10 시간, 약 12 시간, 약 20 시간, 약 24 시간, 약 30 시간, 약 40 시간, 약 48 시간, 약 72 시간, 약 97 시간, 약 121 시간, 또는 121 시간 초과이다.
- [0209] 일 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 형태 2는 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 조성물을, 비제한적으로 증발, 반-용매 첨가, 서냉, 급냉, 온도 순환 또는 용매 적하 분쇄를 포함하는 본원에 제공된 실험에 기재된 바와 같이 하나 이상의 용매에 노출시킴으로써 제조된다.
- [0210] 일 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 형태 2는 1-부탄올로부터의 증발에 의해 수득된다. 일 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 형태 2는 항온처리기 진탕기에서 MTBE 중 무정형 화합물 1의 슬러리를 온도 순환시킴으로써 제조된다. 일부 실시양태에서, 온도는 주변 온도 및 약 30-60°C의 상승된 온도 사이에서 순환된다. 일부 실시양태에서, 온도는 약 24 시간, 약 30 시간, 약 40 시간, 약 48 시간, 약 72 시간, 약 97 시간, 약 121 시간, 또는 121 시간 초과 기간 동안 약 2 시간 내지 약 6 시간의 간격으로 순환된다. 일 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 형태 2는 항온처리기 진탕기에서 MTBE 중 무정형 화합물 1의 슬러리를 주변 온도 및 약 40°C의 온도 사이에서 약 24 시간의 기간 동안 약 4 시간의 간격으로 온도 순환시킴으로써 제조된다.
- [0211] 일 실시양태에서, 본원은 다음을 포함하는, 화학식 (I)의 화합물의 형태 3을 제조하기 위한 공정을 제공한다:
- [0212] (i) 화학식 (I)의 화합물의 적어도 하나의 비-형태 3 고체 형태를 포함하는 조성물을 하나 이상의 용매에 비-형태 3 고체 형태(들)의 총량의 적어도 약 50%를 형태 3으로 전환시키기에 충분한 기간 동안 노출시키는 단계; 및
- [0213] (ii) 상기 형태 3을 회수하는 단계.
- [0214] 일 실시양태에서, 비-형태 3 고체 형태는 하나의 용매에 노출된다. 일 실시양태에서, 비-형태 3 고체 형태는 2 개의 용매의 혼합물에 노출된다. 일 실시양태에서, 비-형태 3 고체 형태는 하나 이상의 용매에 노출된다. 일 실시양태에서, 용매는 물이다. 일 실시양태에서, 용매는 유기 용매이다. 일 실시양태에서, 용매는 메탄올 또는 이소프로필 아세테이트이다. 일 실시양태에서, 2 개의 용매의 혼합물은 아세트니트릴 및 헵탄의 혼합물이다. 일 실시양태에서, 비-형태 3 고체 형태는 화학식 (I)의 화합물의 무정형 형태이다. 일 실시양태에서, 비-형태 3 고체 형태의 총량의 적어도 약 50%를 형태 3으로 전환시키기에 충분한 기간은 약 1 시간, 약 2 시간, 약 5 시간, 약 10 시간, 약 12 시간, 약 20 시간, 약 24 시간, 약 30 시간, 약 40 시간, 약 48 시간, 약 72 시간, 약 97 시간, 약 121 시간, 또는 121 시간 초과이다.
- [0215] 일 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 형태 3은 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 조성물을, 비제한적으로 증발, 반-용매 첨가, 서냉, 급냉, 온도 순환 또는 용매 적하 분쇄를 포함하는 본원에 제공된 실험에 기재된 바와 같이 하나 이상의 용매에 노출시킴으로써 제조된다.
- [0216] 일 실시양태에서, 본원은 다음을 포함하는, 화학식 (I)의 화합물의 형태 4를 제조하기 위한 공정을 제공한다:
- [0217] (i) 화학식 (I)의 화합물의 적어도 하나의 비-형태 4 고체 형태를 포함하는 조성물을 하나 이상의 용매에 비-형태 4 고체 형태(들)의 총량의 적어도 약 50%를 형태 4로 전환시키기에 충분한 기간 동안 노출시키는 단계; 및
- [0218] (ii) 상기 형태 4를 회수하는 단계.
- [0219] 일 실시양태에서, 비-형태 4 고체 형태는 하나의 용매에 노출된다. 일 실시양태에서, 비-형태 4 고체 형태는 2 개의 용매의 혼합물에 노출된다. 일 실시양태에서, 비-형태 4 고체 형태는 하나 이상의 용매에 노출된다. 일 실시양태에서, 용매는 유기 용매이다. 일 실시양태에서, 용매는 아세트니트릴이다. 일 실시양태에서, 비-형태 4

고체 형태는 화학식 (I)의 화합물의 무정형 형태이다. 일 실시양태에서, 비-형태 4 고체 형태의 총량의 적어도 약 50%를 형태 4로 전환시키기에 충분한 기간은 약 1 시간, 약 2 시간, 약 5 시간, 약 10 시간, 약 12 시간, 약 20 시간, 약 24 시간, 약 30 시간, 약 40 시간, 약 48 시간, 약 72 시간, 약 97 시간, 약 121 시간, 또는 121 시간 초과이다.

[0220] 일 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 형태 4는 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 조성물을, 비제한적으로 증발, 반-용매 첨가, 서냉, 급냉, 온도 순환 또는 용매 적하 분쇄를 포함하는 본원에 제공된 실험에 기재된 바와 같이 하나 이상의 용매에 노출시킴으로써 제조된다.

[0221] 일 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 형태 4는 무정형 화합물 1 및 아세트니트릴을 포함하는 조성물에 대한 헵탄 반-용매의 첨가로부터 수득된다. 일 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 형태 4는 항온처리기 진탕기에서 아세트니트릴 중 무정형 화합물 1의 슬러리를 온도 순환시킴으로써 제조된다. 일부 실시양태에서, 온도는 주변 온도 및 약 30-60°C의 상승된 온도 사이에서 순환된다. 일부 실시양태에서, 온도는 약 24 시간, 약 30 시간, 약 40 시간, 약 48 시간, 약 72 시간, 약 97 시간, 약 121 시간, 또는 121 시간 초과 기간 동안 약 2 시간 내지 약 6 시간 간격으로 순환된다. 일 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 형태 4는 항온처리기 진탕기에서 아세트니트릴 중 무정형 화합물 1의 슬러리를 주변 온도 및 약 40°C의 온도 사이에서 약 72 시간의 기간 동안 약 4 시간의 간격으로 온도 순환시킴으로써 제조된다.

[0222] 일 실시양태에서, 본원은 다음을 포함하는, 화학식 (I)의 화합물의 형태 5를 제조하기 위한 공정을 제공한다:

[0223] (i) 화학식 (I)의 화합물의 적어도 하나의 비-형태 5 고체 형태를 포함하는 조성물을 하나 이상의 용매에 비-형태 5 고체 형태(들)의 총량의 적어도 약 50%를 형태 5로 전환시키기에 충분한 기간 동안 노출시키는 단계; 및

[0224] (ii) 상기 형태 5를 회수하는 단계.

[0225] 일 실시양태에서, 비-형태 5 고체 형태는 하나의 용매에 노출된다. 일 실시양태에서, 비-형태 5 고체 형태는 2개의 용매의 혼합물에 노출된다. 일 실시양태에서, 비-형태 5 고체 형태는 하나 이상의 용매에 노출된다. 일 실시양태에서, 용매는 유기 용매이다. 일 실시양태에서, 용매는 아세트니트릴이다. 일 실시양태에서, 비-형태 5 고체 형태는 화학식 (I)의 화합물의 무정형 형태이다. 일 실시양태에서, 비-형태 5 고체 형태의 총량의 적어도 약 50%를 형태 5로 전환시키기에 충분한 기간은 약 1 시간, 약 2 시간, 약 5 시간, 약 10 시간, 약 12 시간, 약 20 시간, 약 24 시간, 약 30 시간, 약 40 시간, 약 48 시간, 약 72 시간, 약 97 시간, 약 121 시간, 또는 121 시간 초과이다.

[0226] 일 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 형태 5는 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 조성물을, 비제한적으로 증발, 반-용매 첨가, 서냉, 급냉, 온도 순환 또는 용매 적하 분쇄를 포함하는 본원에 제공된 실험에 기재된 바와 같이 하나 이상의 용매에 노출시킴으로써 제조된다.

[0227] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 형태 5는 아세트니트릴 중 무정형 화합물 1을 용매 적하 분쇄하여 수득된다. 일 실시양태에서, 다음을 포함하는, 화학식 (I)의 화합물의 형태 6을 제조하기 위한 공정을 제공한다:

[0228] (i) 화학식 (I)의 화합물의 적어도 하나의 비-형태 6 고체 형태를 포함하는 조성물을 하나 이상의 용매에 비-형태 6 고체 형태(들)의 총량의 적어도 약 50%를 형태 6으로 전환시키기에 충분한 기간 동안 노출시키는 단계; 및

[0229] (ii) 상기 형태 6을 회수하는 단계.

[0230] 일 실시양태에서, 비-형태 6 고체 형태는 하나의 용매에 노출된다. 일 실시양태에서, 비-형태 6 고체 형태는 2개의 용매의 혼합물에 노출된다. 일 실시양태에서, 비-형태 6 고체 형태는 하나 이상의 용매에 노출된다. 일 실시양태에서, 용매는 유기 용매이다. 일 실시양태에서, 용매는 1,4-디옥산이다. 일 실시양태에서, 비-형태 6 고체 형태는 화학식 (I)의 화합물의 무정형 형태이다. 일 실시양태에서, 비-형태 6 고체 형태의 총량의 적어도 약 50%를 형태 6으로 전환시키기에 충분한 기간은 약 1 시간, 약 2 시간, 약 5 시간, 약 10 시간, 약 12 시간, 약 20 시간, 약 24 시간, 약 30 시간, 약 40 시간, 약 48 시간, 약 72 시간, 약 97 시간, 약 121 시간, 또는 121 시간 초과이다.

[0231] 일 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 형태 6은 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 조성물을, 비제한적으로 증발, 반-용매 첨가, 서냉, 급냉, 온도 순환 또는 용매 적하 분쇄를 포함하는 본원에 제공된 실험에 기재된 바와 같이 하나 이상의 용매에 노출시킴으로써 제조된다.

[0232] 일 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 형태 6은 항온처리기 진탕기에서 1,4-디옥산 중 무정형 화합물 1의 슬러리를 온도 순환시킴으로써 제조된다. 일부 실시양태에서, 온도는 주변 온도 및 약 30-60°C의 상승된 온도 사이에서 순환된다. 일부 실시양태에서, 온도는 약 24 시간, 약 30 시간, 약 40 시간, 약 48 시간, 약 72 시간, 약 97 시간, 약 121 시간, 또는 121 시간 초과 기간 동안 약 2 시간 내지 약 6 시간의 간격으로 순환된다. 일 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 형태 6은 항온처리기 진탕기에서 1,4-디옥산 중 무정형 화합물 1의 슬러리를 주변 온도 및 약 40°C의 온도 사이에서 약 72 시간의 기간 동안 약 4 시간의 간격으로 온도 순환시킴으로써 제조된다.

[0233] 일 실시양태에서, 본원은 다음을 포함하는, 화학식 (I)의 화합물의 형태 7을 제조하기 위한 공정을 제공한다:

[0234] (i) 화학식 (I)의 화합물의 적어도 하나의 비-형태 7 고체 형태를 포함하는 조성물을 하나 이상의 용매에 비-형태 7 고체 형태(들)의 총량의 적어도 약 50%를 형태 7로 전환시키기에 충분한 기간 동안 노출시키는 단계; 및

[0235] (ii) 상기 형태 7을 회수하는 단계.

[0236] 일 실시양태에서, 비-형태 7 고체 형태는 하나의 용매에 노출된다. 일 실시양태에서, 비-형태 7 고체 형태는 2개의 용매의 혼합물에 노출된다. 일 실시양태에서, 비-형태 7 고체 형태는 하나 이상의 용매에 노출된다. 일 실시양태에서, 용매는 유기 용매이다. 일 실시양태에서, 용매는 2-부탄올 및 옥탄의 혼합물, 메틸이소부틸 케톤 및 옥탄의 혼합물, 이소프로필 아세테이트 및 옥탄의 혼합물, 또는 1,2-디메톡시에탄 및 옥탄의 혼합물이다. 일 실시양태에서, 비-형태 7 고체 형태는 형태 1이다. 일 실시양태에서, 비-형태 7 고체 형태의 총량의 적어도 약 50%를 형태 7로 전환시키기에 충분한 기간은 약 1 시간, 약 2 시간, 약 5 시간, 약 10 시간, 약 12 시간, 약 20 시간, 약 24 시간, 약 30 시간, 약 40 시간, 약 48 시간, 약 72 시간, 약 97 시간, 약 121 시간, 또는 121 시간 초과이다.

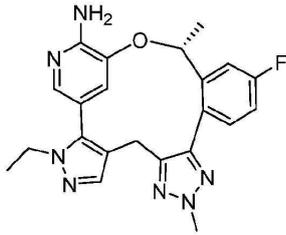
[0237] 일 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 형태 7은 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 조성물을, 비제한적으로 증발, 반-용매 첨가, 서냉, 급냉, 온도 순환 또는 용매 적하 분쇄를 포함하는 본원에 제공된 실험에 기재된 바와 같이 하나 이상의 용매에 노출시킴으로써 제조된다.

[0238] 일 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 형태 7은 형태 1을 상승된 온도에서 용매 중에 슬러리화함으로써 제조된다. 일 실시양태에서, 용매는 2-부탄올 및 옥탄의 혼합물, 메틸이소부틸 케톤 및 옥탄의 혼합물, 이소프로필 아세테이트 및 옥탄의 혼합물, 또는 1,2-디메톡시에탄 및 옥탄의 혼합물이다. 일 실시양태에서, 온도는 약 60°C 보다 높다. 일 실시양태에서, 온도는 약 60°C이다. 일 실시양태에서, 온도는 약 80°C 이상보다 높다. 일 실시양태에서, 온도는 약 80°C이다.

[0239] 또한, 본원은 화학식 (I)의 화합물의 형태 7을 제조하는 공정을 제공하고; 공정은 임의로 진공 하에서 형태 1 내지 형태 6의 고체 형태를 가열하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 형태 7은 반응 용기에서 진공 하에서 형태 2를 가열함으로써 제조된다. 일부 실시양태에서, 반응 용기는 유리 바이알이며, 여기서 형태 2는 균질한 탈용매화를 촉진하기 위해 큰 표면적을 갖도록 바이알 벽 중 하나 위에 펼쳐져 있다. 일부 실시양태에서, 진공 압력은 약 2 mbar 내지 약 50 mbar이다. 일부 실시양태에서, 진공 압력은 약 10 mbar이다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 형태 7은 형태 2를 진공 하에서 약 200°C 내지 약 300°C의 반응 온도에서 가열함으로써 제조된다. 일부 실시양태에서, 반응 온도는 약 250°C이다. 일부 실시양태에서, 반응 용기는 약 3 분 내지 약 10 분의 시간 동안 반응 온도에서 유지된다. 일부 실시양태에서, 시간은 약 6 분이다. 일부 실시양태에서, 반응 온도는 약 10°C/분 내지 약 30°C/분의 속도로 반응 용기를 가열함으로써 도달된다. 일부 실시양태에서, 속도는 약 20°C/분이다. 일부 실시양태에서, 반응 용기를 원하는 시간 동안 진공 하에서 가열한 후, 반응 용기 및/또는 그 안에 함유된 고체를 능동적으로 냉각시킨다. 일부 실시양태에서, 능동 냉각은 습윤 타월의 사용을 수반한다.

[0240] 5.2.3. 화학식 (I)의 화합물의 염

[0241] 특정 실시양태에서, 본원은 하기 화학식 (I)의 화합물의 염을 포함하는, 고체 형태를 제공한다:



(I).

[0242]

[0243] 화합물 1 대 화합물 1의 염의 반대이온의 몰비는 약 1:1, 약 1:2, 약 1:3, 또는 약 1:4일 수 있다. 일 실시양태에서, 화합물 1 대 반대이온의 몰비는 약 1:1이다. 일 실시양태에서, 화합물 1 대 반대이온의 몰비는 약 1:2이다. 일 실시양태에서, 화합물 1 대 반대이온의 몰비는 약 1:3이다. 일 실시양태에서, 화합물 1 대 반대이온의 몰비는 약 1:4이다.

[0244] 일 실시양태에서, 반대이온은 클로라이드, 포스페이트, 베실레이트, 메실레이트, 시트레이트 또는 말레에이트이다. 일 실시양태에서, 화합물 1의 염은 화합물 1의 베실레이트 염이다. 일 실시양태에서, 화합물 1의 염은 화합물 1의 포스페이트 염이다.

[0245] 일 실시양태에서, 본원은 화합물 1의 염을 포함하는 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 본원은 화합물 1의 염을 포함하는 비용매화 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 본원은 화합물 1의 염을 포함하는 무수 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 본원은 화합물 1의 염을 포함하는 용매화 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 본원은 화합물 1의 염을 포함하는 수화물 고체 형태를 제공한다.

[0246] 화합물 1의 염은 다양한 고체 형태로 존재할 수 있는 것으로 고려된다. 이러한 고체 형태는 결정질 고체, 또는 결정질 및 무정형 고체의 혼합물을 포함한다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 실질적으로 결정질이다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 결정질이다.

[0247] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 염 대 고체 형태의 용매 (예컨대, 물)의 몰비는 약 10:1 내지 약 1:10의 범위이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 염 대 고체 형태의 용매 (예컨대, 물)의 몰비는 약 5:1 내지 약 1:5의 범위이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 염 대 고체 형태의 용매 (예컨대, 물)의 몰비는 약 3:1 내지 약 1:3의 범위이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 판매(sale) 대 고체 형태의 용매 (예컨대, 물)의 몰비는 약 2:1 내지 약 1:2의 범위이다. 일 실시양태에서, 몰비는 약 1:1이다 (즉, 모노-용매화물 또는 일수화물).

[0248] 5.2.3.1 화합물 1의 베실레이트 염의 형태 A

[0249] 일 실시양태에서, 본원은 화합물 1의 베실레이트 염의 형태 A를 제공한다. 화합물 1의 베실레이트 염의 형태 A의 대표적인 XRPD 패턴은 도 24에 제공되어 있다.

[0250] 일 실시양태에서, 본원은 Cu K α 방사선을 사용하여 측정할 때 대략적으로 다음의 위치 (예컨대, 2 θ \pm 0.2도)에 위치하는 XRPD 피크 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 개 또는 모두로 특징지어지는, 화합물 1의 베실레이트 염을 포함하는, 고체 형태를 제공한다: 4.6, 10.7, 11.5, 14.6, 15.0, 17.9, 19.4, 20.4, 21.0, 21.3, 21.4, 23.0, 23.4, 및 25.7 2 θ . 일 실시양태에서, 고체 형태는 피크 중 3 개로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 피크 중 5 개로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 피크 중 7 개로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 피크 중 9 개로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 피크 중 11 개로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 모든 피크로 특징지어진다.

[0251] 일 실시양태에서, 본원은 Cu K α 방사선을 사용하여 측정할 때, 대략 (예컨대, \pm 0.2°) 4.6, 10.7, 11.5, 14.6, 15.0, 17.9, 19.4, 21.0, 21.4, 23.0 및 25.7 2 θ 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 3 개의 피크를 포함하는, XRPD 패턴으로 특징지어지는 화합물 1의 베실레이트 염을 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 대략 (예컨대, \pm 0.2°) 4.6, 10.7, 11.5, 14.6, 15.0, 17.9, 19.4, 21.0, 21.4, 23.0 및 25.7 2 θ 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 4 개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 대략 (예컨대, \pm 2°) 4.6, 10.7, 11.5, 14.6, 15.0, 17.9, 19.4, 21.0, 21.4, 23.0 및 25.7 2 θ 로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 5 개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어진다.

[0252] 일 실시양태에서, 본원은 대략 (예컨대, \pm 0.2°) 15.0, 17.9 및 23.0° 2 θ 에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어지는, 화합물 1의 베실레이트 염을 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 고체 형태

는 대략 (예컨대, $\pm 0.2^\circ$) 10.7 및 14.6° 2θ 에서의 피크를 추가로 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 대략 (예컨대, $\pm 0.2^\circ$) 4.6 및 25.7° 2θ 에서의 피크를 추가로 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어진다. 일 실시양태에서, XRPD 패턴은 대략 (예컨대, $\pm 2^\circ$) 4.6 , 10.7 , 11.5 , 14.6 , 15.0 , 17.9 , 21.4 , 23.0 및 25.7° 2θ 에서의 피크를 포함한다.

- [0253] 일 실시양태에서, 본원은 **도 24**에 묘사된 XRPD 패턴과 매칭하는 XRPD 패턴으로 특징지어지는, 화합물 1의 베실레이트 염을 포함하는, 고체 형태를 제공한다.
- [0254] 일 실시양태에서, 본원에 기재된 XRPD 패턴은 Cu K α 방사선을 사용하여 취득된다. 일 실시양태에서, XRPD 패턴은 1.5406 \AA 의 파장을 갖는 K α_1 방사선 및 1.5444 \AA 의 파장을 갖는 K α_2 방사선을 포함하는 Cu K α 방사선을 사용하여 XRPD에 의해 측정되며, 여기서 K α_1 :K α_2 비는 0.5 이다.
- [0255] 화합물 1의 베실레이트 염의 형태 A의 TGA/DSC 온도기록도의 대표적인 오버레이는 **도 25**에 제공되어 있다. 일 실시양태에서, 본원은 약 25°C 로부터 약 125°C 까지 가열 시 약 2.8% 의 중량 손실 및/또는 약 125°C 로부터 약 275°C 까지 가열 시 약 1.2% 의 중량 손실을 나타내는, 화합물 1의 베실레이트 염을 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 본원은 약 25°C (예컨대, $\pm 2^\circ$)로부터 가열 시 분해 및/또는 약 125°C (예컨대, $\pm 2^\circ$)로부터 가열 시 분해를 나타내는, 화합물 1의 베실레이트 염을 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 **도 25**에 묘사된 TGA 온도기록도와 매칭하는 TGA 온도기록도로 특징지어진다. 일 실시양태에서, TGA 온도기록도는 약 $10^\circ\text{C}/\text{분}$ 의 가열 속도를 사용하여 측정된 것이다.
- [0256] 화합물 1의 베실레이트 염의 형태 A의 대표적인 DSC 온도기록도는 **도 26**에 제공되어 있다. 일 실시양태에서, 본원은 DSC로 특징지어지는 바와 같이 약 128°C (예컨대, $\pm 2^\circ$)의 개시 온도를 갖는 열적 현상 (엔도)을 나타내는 화합물 1의 베실레이트 염을 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 열적 현상은 또한 약 136°C (예컨대, $\pm 2^\circ$)의 피크 온도를 갖는다. 일 실시양태에서, 특정 이론에 의해 제한되지 않고, 열적 현상은 용융에 상응한다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 **도 26**에 묘사된 DSC 온도기록도와 매칭하는 DSC 온도기록도로 특징지어진다. 일 실시양태에서, DSC 온도기록도는 약 $10^\circ\text{C}/\text{분}$ 의 스캐닝 속도를 사용하여 DSC에 의해 측정된 것이다.
- [0257] 화합물 1의 베실레이트 염의 형태 A의 대표적인 DVS 등온선은 **도 27**에 제공되어 있다. 일 실시양태에서, 본원은 약 0 내지 약 90% 상대 습도의 상대 습도의 증가에 적용될 때 약 2% (예컨대, $\pm 0.05\%$)의 중량 증가를 나타내는 화합물 1의 베실레이트 염을 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 **도 27**에 묘사된 DVS 등온선과 매칭하는 DVS 등온선으로 특징지어진다. 일 실시양태에서, DVS 등온선은 약 25°C 에서 측정된 것이다.
- [0258] 일부 실시양태에서, 본원은 화합물 1의 베실레이트 염을 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 화합물 1의 모노베실레이트 염이다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 화합물 1의 베실레이트 염의 수화물이다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 화합물 1의 베실레이트 염의 일수화물이다.
- [0259] 일 실시양태에서, 고체 형태는 화합물 1의 베실레이트 염을 포함하는, 결정질 고체 형태이다. 일부 실시양태에서, 고체 형태에는 무정형 화합물 1 및/또는 화합물 1의 염의 무정형 형태가 실질적으로 없다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 베실레이트 염을 포함하는 고체 형태에는 화합물 1의 다른 고체 형태 (즉, 결정질 형태)가 실질적으로 없다. 일부 실시양태에서, 고체 형태는 실질적으로 순수한 것으로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 고체 형태는 실질적으로 화학적으로 순수하다. 일부 실시양태에서, 고체 형태는 실질적으로 화학적으로 순수하다.
- [0260] 일 실시양태에서, 본원은 화합물 1의 베실레이트 염의 형태 A 및 화합물 1의 무정형 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 본원은 화합물 1의 베실레이트 염의 형태 A 및 화합물 1의 무정형 베실레이트 염을 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 본원은 화합물 1의 베실레이트 염의 형태 A 및 화합물 1의 베실레이트 염의 하나 이상의 다른 결정질 형태를 포함하는, 고체 형태를 제공한다.
- [0261] 위의 실시양태의 모든 조합은 본 출원에 포함된다.
- [0262] *5.2.3.2 화합물 1의 포스페이트 염의 형태 A*
- [0263] 일 실시양태에서, 본원은 화합물 1의 포스페이트 염의 형태 A를 제공한다. 화합물 1의 포스페이트 염의 형태 A의 대표적인 XRPD 패턴은 **도 28**에 제공되어 있다.
- [0264] 일 실시양태에서, 본원은 Cu K α 방사선을 사용하여 측정할 때 대략적으로 다음의 위치 (예컨대, $2\theta \pm 0.2$

도)에 위치하는 XRPD 피크 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 개 또는 모두로 특징지어지는, 화합물 1의 포스페이트 염을 포함하는, 고체 형태를 제공한다: 10.8, 14.2, 15.0, 15.9, 17.7, 18.5, 19.4, 20.1, 20.7, 21.6, 22.3, 24.1, 24.8 및 25.8 2 θ . 일 실시양태에서, 고체 형태는 피크 중 3 개로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 피크 중 5 개로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 피크 중 7 개로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 피크 중 9 개로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 피크 중 11 개로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 모든 피크로 특징지어진다.

[0265] 일 실시양태에서, 본원은 Cu K α 방사선을 사용하여 측정할 때, 대략 (예컨대, $\pm 0.2^\circ$) 10.8, 14.2, 15.0, 15.9, 17.7, 18.5, 19.4, 22.3, 24.1, 24.8 및 25.8로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 3 개의 피크를 포함하는, XRPD 패턴으로 특징지어지는 화합물 1의 포스페이트 염을 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 대략 (예컨대, $\pm 0.2^\circ$) 10.8, 14.2, 15.0, 15.9, 17.7, 18.5, 19.4, 22.3, 24.1, 24.8 및 25.8로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 4 개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 대략 (예컨대, $\pm 0.2^\circ$) 10.8, 14.2, 15.0, 15.9, 17.7, 18.5, 19.4, 22.3, 24.1, 24.8 및 25.8로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 5 개의 피크를 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어진다.

[0266] 일 실시양태에서, 본원은 대략 (예컨대, $\pm 0.2^\circ$) 10.8, 18.5 및 24.8 $^\circ$ 2 θ 에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어지는, 화합물 1의 포스페이트 염을 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 대략 (예컨대, $\pm 2^\circ$) 22.3 및 24.1 $^\circ$ 2 θ 에서의 피크를 추가로 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어진다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 대략 (예컨대, $\pm 2^\circ$) 14.2 및 17.7 $^\circ$ 2 θ 에서의 피크를 추가로 포함하는 XRPD 패턴으로 특징지어진다. 일 실시양태에서, XRPD 패턴은 대략 (예컨대, $\pm 2^\circ$) 10.8, 14.2, 15.9, 17.7, 18.5, 22.3, 24.1 및 24.8 $^\circ$ 2 θ 에서의 피크를 포함한다.

[0267] 일 실시양태에서, 본원은 도 28에 묘사된 XRPD 패턴과 매칭하는 XRPD 패턴으로 특징지어지는, 화합물 1의 포스페이트 염을 포함하는, 고체 형태를 제공한다.

[0268] 일 실시양태에서, 본원에 기재된 XRPD 패턴은 Cu K α 방사선을 사용하여 획득된다. 일 실시양태에서, XRPD 패턴은 1.5406 Å의 파장을 갖는 K α_1 방사선 및 1.5444 Å의 파장을 갖는 K α_2 방사선을 포함하는 Cu K α 방사선을 사용하여 XRPD에 의해 측정되며, 여기서 K α_1 :K α_2 비는 0.5이다.

[0269] 화합물 1의 포스페이트 염의 형태 A의 TGA/DSC 온도기록도의 대표적인 오버레이는 도 29에 제공되어 있다. 일 실시양태에서, 본원은 약 25 $^\circ$ C로부터 약 175 $^\circ$ C까지 가열 시 약 5.8%의 중량 손실을 나타내는 화합물 1의 포스페이트 염을 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 본원은 약 25 $^\circ$ C (예컨대, $\pm 2^\circ$)로부터 가열 시 분해를 나타내는 화합물 1의 포스페이트 염을 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 화합물 1의 포스페이트 염을 포함하는 고체 형태는 도 29에 묘사된 TGA 온도기록도와 매칭하는 TGA 온도기록도로 특징지어진다. 일 실시양태에서, TGA 온도기록도는 약 10 $^\circ$ C/분의 가열 속도를 사용하여 측정된 것이다.

[0270] 일부 실시양태에서, 본원은 화합물 1의 포스페이트 염을 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 단일 포스페이트 반다이온을 포함한다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 화합물 1의 포스페이트 염의 수화물이다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 화합물 1의 포스페이트 염의 용매화물이다.

[0271] 일 실시양태에서, 고체 형태는 화합물 1의 포스페이트 염을 포함하는 결정질 고체 형태이다. 일부 실시양태에서, 고체 형태에는 무정형 화합물 1 및/또는 화합물 1의 염의 무정형 형태가 실질적으로 없다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 포스페이트 염을 포함하는 고체 형태에는 화합물 1의 다른 고체 형태 (예컨대, 결정질 형태)가 실질적으로 없다. 일부 실시양태에서, 고체 형태는 실질적으로 순수한 것으로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 고체 형태는 실질적으로 화학적으로 순수하다. 일부 실시양태에서, 고체 형태는 실질적으로 물리적으로 순수하다.

[0272] 일 실시양태에서, 본원은 화합물 1의 포스페이트 염의 형태 A 및 화합물 1의 무정형 유리 염기를 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 본원은 화합물 1의 포스페이트 염의 형태 A 및 화합물 1의 무정형 포스페이트 염을 포함하는, 고체 형태를 제공한다. 일 실시양태에서, 본원은 화합물 1의 포스페이트 염의 형태 A 및 화합물 1의 포스페이트 염의 하나 이상의 다른 결정질 형태를 포함하는, 고체 형태를 제공한다.

[0273] 위의 실시양태의 모든 조합은 본 출원에 포함된다.

[0274] 5.2.4. 화합물 1의 염의 고체 형태를 제조하는 공정

[0275] 본원은 화합물 1의 고체 형태를 제조하는 공정을 제공하며, 여기서 고체 형태는 화합물 1의 베실레이트 염의 고

체 형태이고; 공정은 다음을 포함한다:

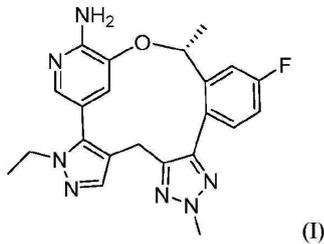
- [0276] (i) 화합물 1을 포함하는 조성물을 하나 이상의 용매 중 벤젠설포산에 화합물 1의 총량의 적어도 약 50%를 화합물 1의 베실레이트 염의 고체 형태로 전환시키기에 충분한 기간 동안 노출시키는 단계; 및
- [0277] (ii) 상기 고체 형태를 회수하는 단계.
- [0278] 일 실시양태에서, 화합물 1의 유리 염기의 형태 1은 하나 이상의 용매 중 벤젠설포산에 노출된다. 일 실시양태에서, 무정형 화합물 1은 하나 이상의 용매 중 벤젠설포산에 노출된다. 일 실시양태에서, 대부분 무정형인 화합물 1은 하나 이상의 용매 중 벤젠설포산에 노출된다. 일 실시양태에서, 화합물 1은 벤젠설포산 수용액에 노출된다. 일 실시양태에서, 베네설포산(benesulfonic acid) 용액은 약 0.1 M 내지 5 M 벤젠설포산의 농도를 갖는다. 일 실시양태에서, 베네설포산 용액은 1 M 벤젠설포산의 농도를 갖는다. 일 실시양태에서, 화합물 1은 약 0.8 내지 약 1.3 몰 당량의 벤젠설포산에 노출된다. 일 실시양태에서, 화합물 1은 약 1.1 몰 당량의 벤젠설포산에 노출된다. 일 실시양태에서, 벤젠설포산은 하나 이상의 용매 중에서 화합물 1에 첨가된다. 일 실시양태에서, 화합물 1은 용매에 용해된다. 일 실시양태에서, 화합물 1은 약 10 내지 약 200 mg/ml의 화합물 1의 농도로 용매에 용해된다. 일 실시양태에서, 화합물 1은 약 100 mg/ml의 화합물 1의 농도로 용매에 용해된다. 일 실시양태에서, 용매는 유기 용매이다. 일 실시양태에서, 용매는 알콜이다. 일 실시양태에서, 용매는 1-부탄올, 1-프로판올, 2-메틸-1-프로판올, 2-부탄올, 에탄올 또는 t아밀 알콜이다. 일 실시양태에서, 용매는 테트라하이드로퓨란, 2-메틸테트라하이드로퓨란 (2-MeTHF), 부틸 아세테이트, 사이클로펜틸 메틸 에테르 (CPME), 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 메틸 에틸 케톤, 톨루엔, 메틸이소부틸 케톤 또는 메틸 아세테이트이다. 일 실시양태에서, 용매는 2-MeTHF이다. 일 실시양태에서, 화합물 1을 포함하는 조성물은 하나 이상의 용매 중 벤젠설포산에 노출된 후 교반된다. 일 실시양태에서, 화합물 1의 총량의 적어도 약 50%를 화합물 1의 베실레이트 염의 고체 형태로 전환시키는데 충분한 기간은 1 시간 미만, 약 1 시간, 약 2 시간, 약 5 시간, 약 10 시간, 약 12 시간, 약 20 시간, 약 24 시간, 약 30 시간, 약 40 시간, 약 48 시간, 약 72 시간, 약 97 시간, 약 121 시간, 또는 121 시간 초과이다.
- [0279] 일 실시양태에서, 화합물 1의 베실레이트 염의 고체 형태를 제조하는 공정은 화합물 1을 포함하는 조성물을 벤젠설포산에 노출시킨 후 용매로부터 결정화 또는 재결정화하는 단계를 추가로 포함한다. 일 실시양태에서, 결정화 또는 재결정화 단계는 증발, 반-용매 첨가, 서냉, 급냉, 온도 순환 또는 용매 적하 분쇄를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 일 실시양태에서, 화합물 1의 베실레이트 염의 고체 형태를 제조하는 공정은 화합물 1을 포함하는 조성물을 벤젠설포산에 노출시킨 후 용매를 증발시키는 단계를 추가로 포함한다. 일 실시양태에서, 공정은 2-MeTHF 용매를 증발시키는 단계를 포함한다.
- [0280] 본원은 화합물 1의 고체 형태를 제조하는 공정을 제공하며, 여기서 고체 형태는 화합물 1의 포스페이트 염의 고체 형태이고; 공정은 다음을 포함한다:
- [0281] (i) 화합물 1을 포함하는 조성물을 하나 이상의 용매 중 인산에 화합물 1의 총량의 적어도 약 50%를 화합물 1의 포스페이트 염의 고체 형태로 전환시키기에 충분한 기간 동안 노출시키는 단계; 및
- [0282] (ii) 상기 고체 형태를 회수하는 단계.
- [0283] 일 실시양태에서, 화합물 1의 유리 염기의 형태 1은 하나 이상의 용매 중 인산에 노출된다. 일 실시양태에서, 무정형 화합물 1은 하나 이상의 용매 중 인산에 노출된다. 일 실시양태에서, 대부분 무정형인 화합물 1은 하나 이상의 용매 중 인산에 노출된다. 일 실시양태에서, 화합물 1은 인산 수용액에 노출된다. 일 실시양태에서, 인산 용액은 약 0.1 M 내지 15 M 인산의 농도를 갖는다. 일 실시양태에서, 인산 용액은 1 M 인산의 농도를 갖는다. 일 실시양태에서, 화합물 1은 약 0.8 내지 약 1.3 몰 당량의 인산에 노출된다. 일 실시양태에서, 화합물 1은 약 1.1 몰 당량의 인산에 노출된다. 일 실시양태에서, 인산은 하나 이상의 용매 중에서 화합물 1에 첨가된다. 일 실시양태에서, 화합물 1은 용매에 용해된다. 일 실시양태에서, 화합물 1은 약 10 내지 약 200 mg/ml의 화합물 1의 농도로 용매에 용해된다. 일 실시양태에서, 화합물 1은 약 100 mg/ml의 화합물 1의 농도로 용매에 용해된다. 일 실시양태에서, 용매는 유기 용매이다. 일 실시양태에서, 용매는 알콜이다. 일 실시양태에서, 용매는 1-부탄올, 1-프로판올, 2-메틸-1-프로판올, 2-부탄올, 에탄올 또는 t아밀 알콜이다. 일 실시양태에서, 용매는 테트라하이드로퓨란, 2-메틸테트라하이드로퓨란 (2-MeTHF), 부틸 아세테이트, 사이클로펜틸 메틸 에테르 (CPME), 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 메틸 에틸 케톤, 톨루엔, 메틸이소부틸 케톤 또는 메틸 아세테이트이다. 일 실시양태에서, 용매는 2-MeTHF이다. 일 실시양태에서, 화합물 1을 포함하는 조성물은 하나 이상의 용매 중 인산에 노출된 후 교반된다. 일 실시양태에서, 화합물 1의 총량의 적어도 약 50%를 화합물 1의 포스

페이트 염의 고체 형태로 전환시키는데 충분한 기간은 1 시간 미만, 약 1 시간, 약 2 시간, 약 5 시간, 약 10 시간, 약 12 시간, 약 20 시간, 약 24 시간, 약 30 시간, 약 40 시간, 약 48 시간, 약 72 시간, 약 97 시간, 약 121 시간, 또는 121 시간 초과이다.

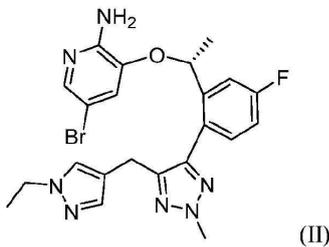
[0284] 일 실시양태에서, 화합물 1의 포스페이트 염의 고체 형태를 제조하는 공정은 화합물 1을 포함하는 조성물을 인산에 노출시킨 후 용매로부터 결정화 또는 재결정화하는 단계를 추가로 포함한다. 일 실시양태에서, 결정화 또는 재결정화 단계는 증발, 반-용매 첨가, 서냉, 급냉, 온도 순환 또는 용매 적하 분쇄를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 일 실시양태에서, 화합물 1의 포스페이트 염의 고체 형태를 제조하는 공정은 화합물 1을 포함하는 조성물을 인산에 노출시킨 후 용매를 증발시키는 단계를 추가로 포함한다. 일 실시양태에서, 공정은 2-MeTHF 용매를 증발시키는 단계를 포함한다.

[0285] 5.3 화합물 1의 제조를 위한 공정

[0286] 특정 실시양태에서, 본원은 다음을 포함하는, 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제조하는 공정을 제공한다:



[0287] (단계 1.0) 하기 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 고리화하여, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하는 단계:



[0289] 일부 실시양태에서, 단계 1.0은 염기의 존재 하에 일어난다. 일부 실시양태에서, 염기는 유기 염기이다. 일부 실시양태에서, 유기 염기는 카복실레이트 염기이다. 일부 실시양태에서, 카복실레이트 염기는 리튬 아세테이트, 소듐 아세테이트, 포타슘 아세테이트, 리튬 피발레이트, 소듐 피발레이트, 포타슘 피발레이트, 세슘 아세테이트, 또는 세슘 피발레이트이다. 일 실시양태에서, 염기는 포타슘 아세테이트이다. 일 실시양태에서, 염기는 포타슘 피발레이트이다.

[0291] 일부 실시양태에서, 단계 1.0에서 화학식 (II)의 화합물 대 염기의 몰비는 약 1:2 내지 약 1:6이다. 일 실시양태에서, 단계 1.0에서 화학식 (II)의 화합물 대 염기의 몰비는 약 1:5이다. 일 실시양태에서, 단계 1.0에서 화학식 (II)의 화합물 대 염기의 몰비는 약 1:3이다.

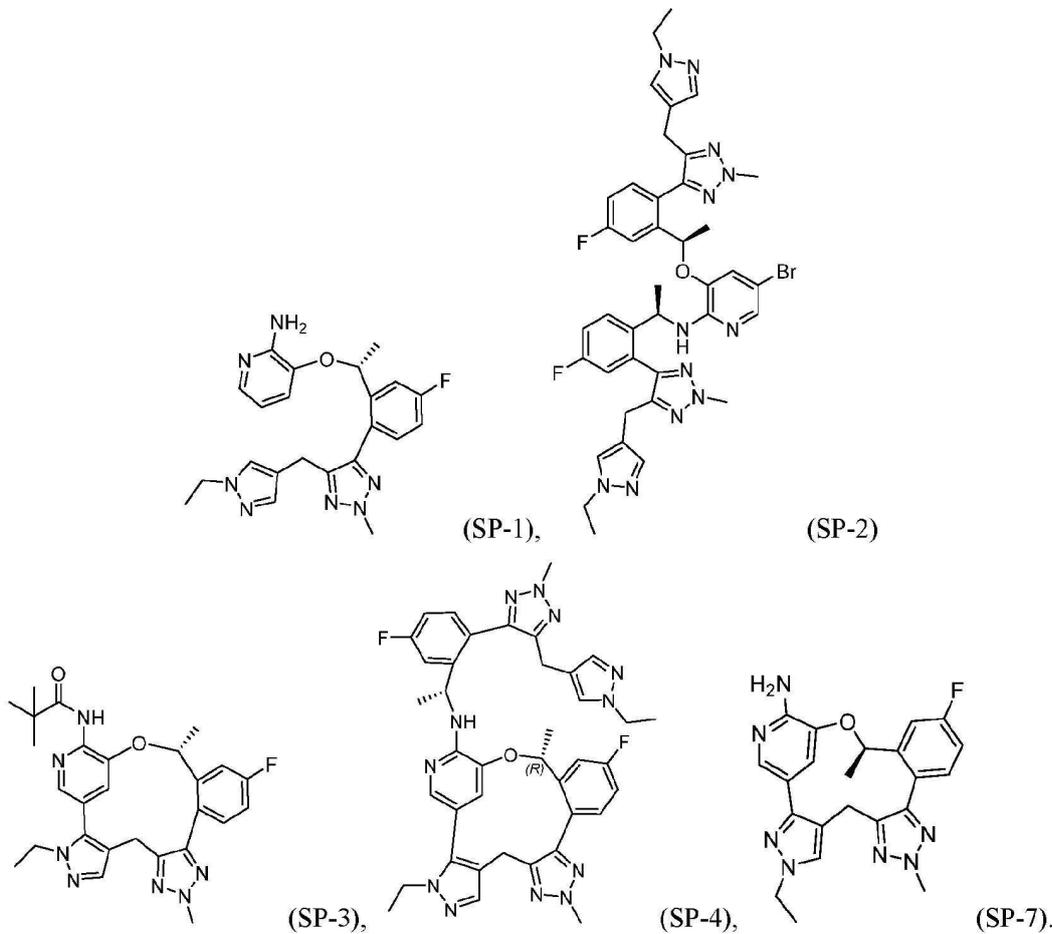
[0292] 일부 실시양태에서, 단계 1.0은 촉매 전구체의 존재 하에 일어난다. 일부 실시양태에서, 촉매 전구체는 팔라듐 공급원을 포함한다. 일부 실시양태에서, 팔라듐 공급원은 Pd-G3, Pd₂(dba)₃, PdCl₂(MeCN)₂, Pd(OAc)₂, Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(PPh₃)₂, PdCl₂(PCy₃)₂, PdCl₂(dtbpf), PdCl₂(dppf), PdCl₂(Amphos), {Pd(μ-Br)[P(tBu)₃]}₂, PdCl₂[P(Cy)₃]₂, Pd[P(tBu)₃]₂, PdCl₂(dtbpf), Pd[P(Cy)₃]₂, 또는 PdCl₂[P(tBu)(Cy)₂]₂이다. 일 실시양태에서, 팔라듐 공급원은 Pd(OAc)₂이다. 일 실시양태에서, 촉매 전구체는 Pd(OAc)₂를 포함한다. 일부 실시양태에서, 촉매 전구체는 리간드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 리간드는 포스핀 리간드 또는 비스포스핀 리간드이다. 일부 실시양태에서, 리간드는 당업계에서 통상적으로 사용되는 포스핀 또는 비스포스핀 리간드이다. 일 실시양태에서, 리간드는 카탁슘 리간드이다. 일 실시양태에서, 카탁슘 리간드는 카탁슘 A, 카탁슘 ABn, 카탁슘 AHI, 카탁슘 PIntB, 카탁슘 PICy, 카탁슘 PtB, 카탁슘 PomeB, 또는 카탁슘 C이다. 일 실시양태에서, 카탁슘 리

간드는 카탁슘 A이다. 일 실시양태에서, 촉매 전구체는 카탁슘 A를 포함한다. 일 실시양태에서, 카탁슘 A의 사용은 단계 1.0에서 개선된 전환을 초래한다. 일부 실시양태에서, 촉매 전구체는 팔라듐 공급원 및 리간드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 촉매 전구체 및 리간드는 카탁슘 A Pd G2, 카탁슘 A Pd G3, 또는 비스(부틸디-1-아다만틸포스핀) 팔라듐 디아세테이트와 같은 미리-형성된 팔라듐 리간드 착물이다. 일 실시양태에서, 촉매 전구체는 Pd(OAc)₂ 및 카탁슘 A를 포함한다. 일 실시양태에서, Pd(OAc)₂ 및 카탁슘 A를 포함하는 촉매 전구체를 사용하는 경우, 단계 1.0은 HPLC에 의해 결정된 바와 같이, 약 22-24 시간 내에 90% 초과, 95% 초과, 96% 초과, 97% 초과, 98% 초과 또는 99% 초과 전환율로 진행된다.

- [0293] 일부 실시양태에서, 단계 1.0에서 화학식 (II)의 화합물 대 팔라듐 공급원의 몰비는 약 1:0.01 (즉, 1 mol%) 내지 약 1:0.15 (즉, 15 mol%)이다. 일부 실시양태에서, 단계 1.0에서 화학식 (II)의 화합물 대 팔라듐 공급원의 몰비는 약 1:0.02, 약 1:0.03, 약 1:0.04, 약 1:0.05, 약 1:0.06, 약 1:0.07, 약 1:0.08, 약 1:0.09, 약 1:0.10, 약 1:0.11, 또는 약 1:0.12이다. 일 실시양태에서, 단계 1.0에서 화학식 (II)의 화합물 대 팔라듐 공급원의 몰비는 약 1:0.02 (즉, 2 mol%)이다. 일 실시양태에서, 단계 1.0에서 화학식 (II)의 화합물 대 팔라듐 공급원의 몰비는 약 1:0.03 (즉, 3 mol%)이다. 일 실시양태에서, 단계 1.0에서 화학식 (II)의 화합물 대 팔라듐 공급원의 몰비는 약 1:0.04 (즉, 4 mol%)이다. 일 실시양태에서, 약 10 mol% 미만, 약 5 mol% 미만, 또는 약 4 mol%의 팔라듐 로딩이 단계 1.0에서 사용된다.
- [0294] 일부 실시양태에서, 단계 1.0에서 화학식 (II)의 화합물 대 리간드의 몰비는 약 1:0.01 (즉, 1 mol%) 내지 약 1:0.15 (즉, 15 mol%)이다. 일부 실시양태에서, 단계 1.0에서 화학식 (II)의 화합물 대 리간드의 몰비는 약 1:0.03, 약 1:0.04, 약 1:0.05, 약 1:0.06, 약 1:0.07, 약 1:0.08, 약 1:0.09, 약 1:0.10, 약 1:0.11, 또는 약 1:0.12이다. 일 실시양태에서, 단계 1.0에서 화학식 (II)의 화합물 대 리간드의 몰비는 약 1:0.04 (즉, 4 mol%)이다. 일 실시양태에서, 단계 1.0에서 화학식 (II)의 화합물 대 리간드의 몰비는 약 1:0.08 (즉, 8 mol%)이다. 일 실시양태에서, 약 10 mol% 미만의 리간드 로딩이 단계 1.0에서 사용된다.
- [0295] 일 실시양태에서, 리간드 대 팔라듐 공급원의 몰비는 약 5:1 내지 약 1:5이다. 일 실시양태에서, 리간드 대 팔라듐 공급원의 몰비는 약 2:1 내지 약 1:2이다. 일 실시양태에서, 리간드 대 팔라듐 공급원의 몰비는 약 2:1 내지 약 1:1이다. 일 실시양태에서, 리간드는 한자리 리간드이고, 리간드 대 팔라듐 공급원의 몰비는 약 2:1이다. 일 실시양태에서, 리간드는 한자리 리간드이고, 리간드 대 팔라듐 공급원의 몰비는 약 1:1이다. 일 실시양태에서, 리간드는 두자리 리간드이고, 리간드 대 팔라듐 공급원의 몰비는 약 1:1이다. 일 실시양태에서, 리간드는 두자리 리간드이고, 리간드 대 팔라듐 공급원의 몰비는 약 1:2이다.
- [0296] 단계 1.0은 반응에 적합한 용매에서 일어날 수 있다. 일부 실시양태에서, 용매는 유기 용매 또는 유기 용매의 혼합물이다. 일 실시양태에서, 용매는 C₄₋₁₂ 지방족 알콜 (분지형 또는 비분지형), 톨루엔, 아니솔, 2-MeTHF, DMF, NMP, DMA 또는 tAmOH를 포함하나 이에 제한되지 않는 고-비등점 용매이다. 일 실시양태에서, 용매는 알콜이다. 일 실시양태에서, 용매는 t-아밀 알콜 (tAmOH)이다. 일 실시양태에서, 용매는 n-BuOH, s-BuOH 또는 t-BuOH이다.
- [0297] 일부 실시양태에서, 단계 1.0에서 용매의 부피는 약 10 vol 내지 약 30 vol이다. 일 실시양태에서, 단계 1.0에서 용매의 부피는 약 20 vol이다. 일부 실시양태에서, 단계 1.0에서 용매의 부피는 약 5 vol 내지 약 10 vol이다. 일 실시양태에서, 단계 1.0에서 용매의 부피는 약 8 vol이다.
- [0298] 본원에 사용된 바와 같이, vol은 제한 시약의 중량 (각각 kg 또는 g)에 관련된 용매의 부피 (L 또는 mL)를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 단계 1.0은 불활성 대기에서 (즉, 대기 산소의 존재를 제거하거나 실질적으로 감소시키는 조건 하에서) 일어난다. 일 실시양태에서, 단계 1.0에서 용매에 불활성 가스 (예컨대, 이질소 또는 아르곤)가 살포된다.
- [0299] 일부 실시양태에서, 단계 1.0은 약 90°C 내지 약 120°C의 반응 온도에서 일어난다. 일 실시양태에서, 반응 온도는 용매의 비등 온도이다. 일 실시양태에서, 반응 온도는 약 100°C 내지 약 110°C이다. 일 실시양태에서, 반응 온도는 약 102°C이다. 일 실시양태에서, 반응 온도는 약 105°C이다.
- [0300] 일부 실시양태에서, 단계 1.0은 약 16 시간 내지 약 30 시간의 반응 시간에서 일어난다. 일 실시양태에서, 반응 시간은 약 22 시간 내지 약 24 시간이다.
- [0301] 일 실시양태에서, 단계 1.0은 포타슘 피발레이트 염기, 및 Pd(OAc)₂ 및 카탁슘 A를 포함하는 촉매 전구체의 존재 하에 일어난다. 일 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 대 포타슘 피발레이트, Pd(OAc)₂ 및 카탁슘 A의 몰비

는 각각 1:3, 1:0.04 및 1:0.08이다. 일 실시양태에서, 단계 1.0은 t-아밀 알콜의 용매 및 20 vol의 용매 부피에서 약 102°C의 반응 온도에서 일어난다. 일 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 대 포타슘 피발레이트, Pd(OAc)₂ 및 카탁슘 A의 몰비는 각각 1:3, 1:0.02 및 1:0.04이다. 일 실시양태에서, 단계 1.0은 t-아밀 알콜의 용매 및 8 vol의 용매 부피에서 약 105°C의 반응 온도에서 일어난다. 일 실시양태에서, 단계 1.0에서 용매에 이 질소 가스를 살포한다.

[0302] 일부 실시양태에서, 단계 1.0은 HPLC 및/또는 NMR에 의해 결정된 바와 같이, 약 22-24시간 내에 90% 초과, 95% 초과, 96% 초과, 97% 초과, 98% 초과 또는 99% 초과로 진행된다. 일부 실시양태에서, 단계 1.0은 약 10% 미만, 약 5% 미만, 약 4% 미만, 약 3% 미만, 약 2% 미만, 또는 약 1% 미만의 화학식 (I)의 화합물과 별개인 불순물을 제공한다. 단계 1.0에서 제공되는 불순물은 출발 재료, 하기 화학식 (SP-1)의 탈브롬화된 중, 하기 화학식 (SP-2)의 이합체, 하기 화학식 (SP-3)의 t-부틸 카보닐화된 중, 하기 화학식 (SP-7)의 위치이성질체 (regioisomer), 및/또는 하기 본원에 기재된 화학식 (V)의 화합물을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.



[0303]

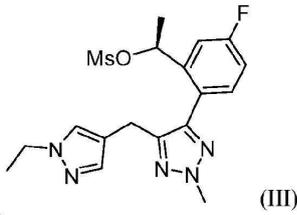
[0304] 일 실시양태에서, 단계 1.0에서 제공되는 불순물의 총량은 약 10 wt% 미만, 약 5 wt% 미만, 약 4 wt% 미만, 약 3 wt% 미만, 약 2 wt% 미만, 약 1 wt% 미만, 약 0.5 wt% 미만, 약 0.1 wt% 미만, 또는 약 0.05 wt% 미만보다 적다.

[0305] 일부 실시양태에서, 단계 1.0은 화학식 (I)의 화합물의 정제를 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 단계 1.0에서 생산된 화학식 (I)의 화합물은 팔라듐 정화(remediation), 반-용매에 의한 용매로부터의 침전, 및/또는 (재)결정화에 의해 정제된다.

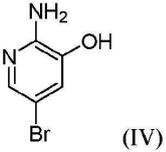
[0306] 일 실시양태에서, 팔라듐 정화는 당업계에 알려진 임의의 팔라듐 스캐빈저를 이용한 처리를 포함한다. 일 실시양태에서, 팔라듐 스캐빈저는 티오프로필 실리카 스캐빈저이다. 일 실시양태에서, 팔라듐 정화는 실온 초과 온도, 예컨대, 약 40°C 내지 약 80°C, 예컨대, 약 60°C에서 일어난다. 일 실시양태에서, 팔라듐 정화는 1 시간 초과, 4 시간 초과, 10 시간 초과, 14 시간 초과, 16 시간 초과, 또는 약 18 시간의 기간 동안 팔라듐 스캐빈저를 이용한 처리를 포함한다. 일 실시양태에서, 팔라듐 정화는 팔라듐 스캐빈저를 이용한 1 회 초과 처리, 예컨대, 팔라듐 스캐빈저를 이용한 2 회의 처리를 포함한다.

- [0307] 다른 실시양태에서, 팔라듐 정화는 기능화된 실리카 처리에 의해 화학식 (I)의 화합물을 정제하는 것을 포함한다. 일 실시양태에서, 티올 기능화된 실리카 겔을 사용하여 반응 혼합물로부터 팔라듐을 제거한다. 일부 실시양태에서, 이는 실온에서 수행된다. 다른 실시양태에서, 이는 상승된 온도 (60-100°C)에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 스캐빈저 로딩은 생성물 질량에 대해 wt 대비 최대 60%이다. 다른 실시양태에서, 이는 생성물 질량에 대해 wt 대비 0-30%이다. 일부 실시양태에서, 팔라듐 정화는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 화학식 (I)의 화합물을 정제하는 것을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 팔라듐 정화는 화학식 (I)의 화합물의 유기 용액을 수성 L-시스테인으로 세척하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 수성 L-시스테인은 5 w% L-시스테인 수용액이다. 일부 실시양태에서, 세척은 상승된 온도 (즉, 실온 초과 온도), 예를 들어, 약 35 내지 약 50°C, 또는 약 40 내지 약 45°C의 온도에서 실시된다. 일 실시양태에서, 팔라듐 정화는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 화학식 (I)의 화합물을 정제하고, 화학식 (I)의 화합물의 유기 용액을 수성 L-시스테인으로 세척하는 것을 포함한다.
- [0308] 일 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 고-비등점 유기 용매로부터 침전된다. 일 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 아니솔로부터 침전된다. 일 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 비-극성 유기 반-용매의 첨가에 의해 용매로부터 침전된다. 일 실시양태에서, 비-극성 유기 반-용매는 탄화수소 용매이다. 일 실시양태에서, 반-용매는 헵탄이다. 일 실시양태에서, 용매 대 반-용매의 최종 비는 약 1:2 내지 약 1:6이다. 일 실시양태에서, 용매 대 반-용매의 최종 비는 약 1:4 내지 약 1:6이다. 일 실시양태에서, 용매 대 반-용매의 최종 비는 약 1:5이다. 일 실시양태에서, 용매 대 반-용매의 최종 비는 약 1:5.5이다.
- [0309] 일 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 유기 용매 또는 유기 용매의 혼합물로부터 결정화되거나 재결정화된다. 일 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물의 결정화 또는 재결정화는 화합물 1의 형태 1을 제공한다. 일 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 임의로 반-용매의 첨가에 의해, 2-MeTHF, 이소프로필 아세테이트, 아세톤, 아니솔, 에탄올, 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 메틸 에틸 케톤, 또는 이의 혼합물로부터 결정화되거나 재결정화된다. 일 실시양태에서, 반-용매는 물이다. 일 실시양태에서, 반-용매는 비-극성 유기 용매이다. 일 실시양태에서, 비-극성 유기 용매는 탄화수소 용매이다. 일 실시양태에서, 반-용매는 헵탄이다. 일 실시양태에서, 용매는 에틸 아세테이트이고, 반-용매는 헵탄이다. 일 실시양태에서, 용매 대 반-용매의 최종 비는 약 1:2 내지 약 1:6이다. 일 실시양태에서, 용매 대 반-용매의 최종 비는 약 1:3 내지 약 1:5이다. 일 실시양태에서, 용매 대 반-용매의 최종 비는 약 1:4이다. 일 실시양태에서, 반-용매는 실온 초과 온도에서 용매에 첨가된다. 일 실시양태에서, 반-용매는 약 30°C 내지 약 60°C의 온도에서 첨가된다. 일 실시양태에서, 온도는 약 50°C이다.
- [0310] 특정 실시양태에서, 단계 1.0은 실질적으로 순수한 형태의 화학식 (I)의 화합물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 단계 1.0은 실질적으로 화학적으로 순수한 형태의 화학식 (I)의 화합물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 단계 1.0은 적어도 약 97% w/w의 화학적 및/또는 물리적 순도를 갖는 화학식 (I)의 화합물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 단계 1.0은 적어도 약 98% w/w의 화학적 및/또는 물리적 순도를 갖는 화학식 (I)의 화합물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 단계 1.0은 적어도 약 99% w/w의 화학적 및/또는 물리적 순도를 갖는 화학식 (I)의 화합물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 단계 1.0은 약 99.71% w/w의 화학적 및/또는 물리적 순도를 갖는 화학식 (I)의 화합물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 단계 1.0은 약 99.9% w/w의 화학적 및/또는 물리적 순도를 갖는 화학식 (I)의 화합물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 단계 1.0은 적어도 약 98% (예컨대, 99% 또는 99.5%)의 거울상이성질체 순도를 갖는 화학식 (I)의 화합물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 단계 1.0은 적어도 약 99.5%의 거울상이성질체 순도를 갖는 화학식 (I)의 화합물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 단계 1.0은 약 99.9%의 거울상이성질체 순도를 갖는 화학식 (I)의 화합물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 단계 1.0은 약 100%의 거울상이성질체 순도를 갖는 화학식 (I)의 화합물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 단계 1.0은 불순물이 실질적으로 없는 화학식 (I)의 화합물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 단계 1.0은 약 200 ppm 미만, 약 100 ppm 미만, 약 50 ppm 미만, 약 40 ppm 미만, 약 30 ppm 미만, 약 20 ppm 미만, 또는 약 10 ppm 미만의 잔류 팔라듐 함량을 갖는 화합물 1을 포함하는 조성물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 단계 1.0은 실질적으로 거울상이성질체적으로 순수한 형태의 화학식 (I)의 화합물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 단계 1.0은 실질적으로 물리적으로 순수한 형태의 화학식 (I)의 화합물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 단계 1.0은 원하는 형태 (예컨대, 특이적 결정질 형태, 예컨대, 화합물 1의 형태 1) 또는 유리한 유변학적 특성을 갖는 고체 형태의 화학식 (I)의 화합물을 제공한다.
- [0311] 특정 실시양태에서, 또한 본원은 다음을 포함하는, 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제조하는 공정을 제공한다:

[0312] (단계 2.0) 하기 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을



[0313] 하기 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 반응시키는 단계:



[0314] 일부 실시양태에서, 단계 2.0에서 화학식 (III)의 화합물 대 화학식 (IV)의 화합물의 몰비는 약 1:1 내지 약 1:1.5이다. 일 실시양태에서, 단계 2.0에서 화학식 (III)의 화합물 대 화학식 (IV)의 화합물의 몰비는 약 1.2이다. 일 실시양태에서, 단계 2.0에서 화학식 (III)의 화합물 대 화학식 (IV)의 화합물의 몰비는 약 1.1이다. 일 실시양태에서, 단계 2.0에서 화학식 (III)의 화합물 대 화학식 (IV)의 화합물의 몰비는 약 1.14이다.

[0315] 일부 실시양태에서, 단계 2.0은 염기의 존재 하에 일어난다. 일부 실시양태에서, 단계 2.0은 알칼리 금속 염기의 존재 하에 일어난다. 일부 실시양태에서, 염기는 알칼리 금속 수산화물, 카보네이트, 하이드로겐카보네이트, 포스페이트, 하이드로겐포스페이트, 또는 디하이드로겐포스페이트이다. 일부 실시양태에서, 염기는 LiOH, Li₂CO₃, NaOH, KOH, tBuOK, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, NaHCO₃, KHCO₃, Na₃PO₄, K₃PO₄, Na₂HPO₄, K₂HPO₄, NaH₂PO₄ 또는 KH₂PO₄이다. 일 실시양태에서, 염기는 소듐 카보네이트 (Na₂CO₃)이다. 일부 실시양태에서, 염기는 세슘 카보네이트 (Cs₂CO₃)이다. 일 실시양태에서, 염기는 포타슘 포스페이트 (K₃PO₄)이다. 일부 실시양태에서, 단계 2.0은 질소 함유 염기의 존재 하에 일어난다. 일부 실시양태에서, 단계 2.0은 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔 (DBU), 1,1,3,3-테트라메틸구아니딘 (TMG), 트리아자바이사이클로테센 (TBD) 또는 포타슘 비스(트리메틸실릴)아미드 (KHMDs)의 존재 하에 일어난다.

[0316] 일부 실시양태에서, 단계 2.0에서 화학식 (III)의 화합물 대 염기의 몰비는 약 1:1 내지 약 1:5이다. 일부 실시양태에서, 단계 2.0에서 화학식 (III)의 화합물 대 염기의 몰비는 약 1:1 내지 약 1:3이다. 일 실시양태에서, 단계 2.0에서 화학식 (III)의 화합물 대 염기의 몰비는 약 1:1이다. 일 실시양태에서, 단계 2.0에서 화학식 (III)의 화합물 대 염기의 몰비는 약 1:2이다. 일 실시양태에서, 단계 2.0에서 화학식 (III)의 화합물 대 염기의 몰비는 약 1:2.2이다. 일 실시양태에서, 단계 2.0에서 화학식 (III)의 화합물 대 염기의 몰비는 약 1:4.1이다.

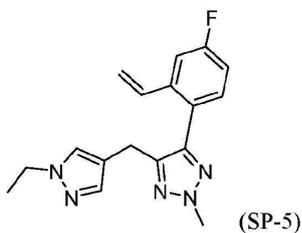
[0317] 단계 2.0은 반응에 적합한 용매에서 일어날 수 있다. 일부 실시양태에서, 용매는 유기 용매, 또는 유기 용매의 혼합물이다. 일 실시양태에서, 용매는 극성 유기 용매이다. 일 실시양태에서, 용매는 DMF, DCM, IPAc, 에틸 아세테이트, t-아밀 알콜, 1,4-디옥산, DMA, NMP, ACN 또는 DMSO이다. 일 실시양태에서, 단계 2.0은 N-메틸-2-피롤리돈 (NMP)의 용매에서 일어난다. 일 실시양태에서, 단계 2.0은 디메틸 아세트아미드 (DMA)의 용매에서 일어난다. 일 실시양태에서, 단계 2.0은 디메틸 포름아미드 (DMF)의 용매에서 일어난다.

[0318] 일부 실시양태에서, 단계 2.0에서 용매의 부피는 약 4 vol 내지 약 20 vol이다. 일 실시양태에서, 단계 2.0에서 용매의 부피는 약 16 vol이다. 일부 실시양태에서, 단계 2.0에서 용매의 부피는 약 4 vol 내지 약 15 vol이다. 일 실시양태에서, 단계 2.0에서 용매의 부피는 15 vol이다. 일 실시양태에서, 단계 2.0에서 용매의 부피는 약 13 vol이다. 일 실시양태에서, 단계 2.0에서 용매의 부피는 약 8 vol이다. 일 실시양태에서, 단계 2.0에서 용매의 부피는 약 6 vol이다. 일 실시양태에서, 단계 2.0에서 용매의 부피는 약 5.6 vol이다.

[0319] 일부 실시양태에서, 단계 2.0은 불활성 대기에서 (즉, 대기 산소의 존재를 제거하거나 실질적으로 감소시키는 조건 하에서) 일어난다. 일 실시양태에서, 단계 2.0에서 용매에 불활성 가스 (예컨대, 이질소 또는 아르곤)가

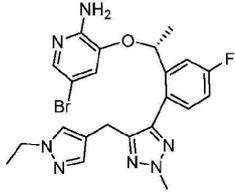
살포된다.

- [0322] 일부 실시양태에서, 단계 2.0은 약 20°C 내지 약 60°C의 반응 온도에서 일어난다. 일부 실시양태에서, 단계 2.0은 약 35°C 내지 약 45°C의 반응 온도에서 일어난다. 일부 실시양태에서, 단계 2.0은 약 20°C 내지 약 30°C의 반응 온도에서 일어난다. 일 실시양태에서, 반응 온도는 약 20°C이다. 일 실시양태에서, 반응 온도는 약 25°C이다. 일 실시양태에서, 단계 2.0은 실온에서 실시된다. 일 실시양태에서, 단계 2.0은 화학식 (III)의 화합물의 분해를 최소화하는 온도에서 실시된다.
- [0323] 일부 실시양태에서, 단계 2.0은 약 10 시간 내지 약 30 시간의 반응 시간에서 일어난다. 일 실시양태에서, 반응 시간은 약 22 시간이다.
- [0324] 일 실시양태에서, 단계 2.0에서 화학식 (III)의 화합물 대 화학식 (IV)의 화합물의 몰비는 약 1:1이다. 일 실시양태에서, 단계 2.0은 세슘 카보네이트 (Cs_2CO_3)의 존재 하에 일어나고, 단계 2.0에서 화학식 (III)의 화합물 대 Cs_2CO_3 의 몰비는 약 1:2.2이다. 일 실시양태에서, 단계 2.0은 DMA의 용매에서 일어난다. 일 실시양태에서, 단계 2.0은 NMP의 용매에서 일어난다. 일 실시양태에서, 단계 2.0은 N-메틸-2-피롤리돈 (NMP)의 용매 및 6 vol의 용매 부피에서 실온에서 일어난다. 일 실시양태에서, 단계 2.0에서 용매에 질소 가스를 살포한다.
- [0325] 일 실시양태에서, 단계 2.0에서 화학식 (III)의 화합물 대 화학식 (IV)의 화합물의 몰비는 약 1:1이다. 일 실시양태에서, 단계 2.0은 포타슘 포스페이트 (K_3PO_4)의 존재 하에 일어나고, 단계 2.0에서 화학식 (III)의 화합물 대 K_3PO_4 의 몰비는 약 1:4.1이다. 일 실시양태에서, 단계 2.0은 디메틸 포름아미드 (DMA)의 용매 및 16 vol의 용매 부피에서 약 35°C 내지 약 45°C에서 일어난다. 일 실시양태에서, 단계 2.0에서 용매에 이질소 가스를 살포한다.
- [0326] 일 실시양태에서, 단계 2.0에서 화학식 (III)의 화합물 대 화학식 (IV)의 화합물의 몰비는 약 1:14이다. 일 실시양태에서, 단계 2.0은 세슘 카보네이트 (Cs_2CO_3)의 존재 하에 일어나고, 단계 2.0에서 화학식 (III)의 화합물 대 Cs_2CO_3 의 몰비는 약 1:2.2이다. 일 실시양태에서, 단계 2.0은 N-메틸-2-피롤리돈 (NMP)의 용매 및 5.6 vol의 용매 부피에서 약 20°C 내지 약 30°C에서 일어난다. 일 실시양태에서, 단계 2.0에서 용매에 이질소 가스를 살포한다.
- [0327] 일부 실시양태에서, 단계 2.0은 HPLC 및/또는 NMR에 의해 결정된 바와 같이, 약 22-24 시간 내에 90% 초과, 95% 초과, 96% 초과, 97% 초과, 98% 초과, 또는 99% 초과 전환율로 진행된다. 일부 실시양태에서, 단계 2.0은 약 10% 미만, 약 5% 미만, 약 4% 미만, 약 3% 미만, 약 2% 미만, 또는 약 1% 미만의 화학식 (II)의 화합물과 별개 인 불순물을 제공한다. 단계 2.0에서 제공되는 불순물은 출발 재료, 하기 화학식 (SP-5)의 제거 생성물 및/또는 하기 본원에 기재된 화학식 (V)의 화합물을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.



- [0328]
- [0329] 일 실시양태에서, 단계 2.0에서 제공되는 불순물의 총량은 약 10% 미만, 약 5 wt% 미만, 약 4 wt% 미만, 약 3 wt% 미만, 약 2 wt% 미만, 또는 약 1 wt% 미만보다 적다.
- [0330] 일부 실시양태에서, 단계 2.0은 화학식 (II)의 화합물의 정제를 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 단계 2.0에서 생산된 화학식 (II)의 화합물은 반-용매에 의한 용매로부터의 침전 및/또는 (재)결정화에 의해 정제된다.
- [0331] 일 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 유기 용매로부터 침전된다. 일 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 NMP로부터 침전된다. 일 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 반-용매의 첨가에 의해 용매로부터 침전된다. 일 실시양태에서, 반-용매는 물이다. 일 실시양태에서, 용매 대 반-용매의 최종 부피비는 약 1:1 내지 약 1:4이다. 일 실시양태에서, 용매 대 반-용매의 최종 부피비는 약 1:1.5이다. 일 실시양태에서, 용매 대 반-용매의 최종 부피비는 약 1:2이다. 일 실시양태에서, 용매 대 반-용매의 최종 부피비는 약 1:3이다.
- [0332] 일 실시양태에서, 하기 화학식 (II)의 화합물은 유기 용매 또는 유기 용매의 혼합물로부터 결정화되거나 재결정

화된다:



(II)

[0333]

[0334]

유기 용매 또는 유기 용매의 혼합물로부터 결정화되거나 재결정화된다:일 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 임의로 반-용매의 첨가에 의해, 2-MeTHF, 이소프로필 아세테이트, 아세톤, 아니솔, 톨루엔, t-부탄올, 아세토니트릴, 에탄올, 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 메틸 에틸 케톤, 또는 이의 혼합물로부터 결정화되거나 재결정화된다. 일 실시양태에서, 반-용매는 물이다. 일 실시양태에서, 반-용매는 비-극성 유기 용매이다. 일 실시양태에서, 비-극성 유기 용매는 탄화수소 용매이다. 일 실시양태에서, 반-용매는 헵탄이다. 일 실시양태에서, 반-용매는 메틸사이클로hex산이다. 일 실시양태에서, 용매는 에틸 아세테이트, 톨루엔, 아니솔, t-부탄올, 아세토니트릴, 이소프로필 아세테이트 또는 EtOH이고, 반-용매는 물, 헵탄 또는 메틸사이클로hex산이다. 일 실시양태에서, 용매는 에틸 아세테이트이고, 반-용매는 헵탄이다. 일 실시양태에서, 용매는 톨루엔이고, 반-용매는 헵탄이다. 일 실시양태에서, 용매는 에틸 아세테이트 및 톨루엔의 혼합물이고, 반-용매는 헵탄이다. 일 실시양태에서, 용매 대 반-용매의 최종 부피비는 약 1:2 내지 약 1:6이다. 일 실시양태에서, 용매 대 반-용매의 최종 부피비는 약 1:3 내지 약 1:5이다. 일 실시양태에서, 용매 대 반-용매의 최종 부피비는 약 1:3이다. 일 실시양태에서, 용매 대 반-용매의 최종 부피비는 약 1:4이다. 일 실시양태에서, 용매 대 반-용매의 최종 부피비는 약 1:5이다. 일 실시양태에서, 반-용매는 실온 초과 온도에서 용매에 첨가된다. 일 실시양태에서, 반-용매는 약 30°C 내지 약 60°C의 온도에서 첨가된다. 일 실시양태에서, 온도는 약 40°C이다.

[0335]

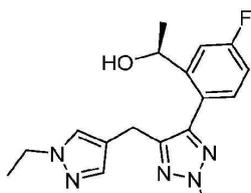
특정 실시양태에서, 단계 2.0은 실질적으로 순수한 형태의 화학식 (II)의 화합물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 단계 2.0은 실질적으로 화학적으로 순수한 형태의 화학식 (II)의 화합물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 단계 2.0은 실질적으로 거울상이성질체적으로 순수한 형태의 화학식 (II)의 화합물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 단계 2.0은 실질적으로 불순물이 없고 스케일업이 용이한 화학식 (II)의 화합물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 단계 2.0은 단계 1.0으로 전달되는 불순물의 양을 감소, 제거 또는 최소화한다.

[0336]

특정 실시양태에서, 또한 본원은 다음을 포함하는, 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제조하는 공정을 제공한다:

[0337]

(단계 3.0) 하기 화학식 (V)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 메실화 시약과 반응시키는 단계:



(V)

[0338]

[0339]

일부 실시양태에서, 단계 3.0에서 메실화 시약은 메실 클로라이드 (MsCl) 또는 메탄설폰산 무수물 (Ms₂O)이다. 일 실시양태에서, 메실화 시약은 메탄설폰산 무수물 (Ms₂O)이다.

[0340]

일부 실시양태에서, 단계 3.0에서 화학식 (V)의 화합물 대 메실화 시약의 몰비는 약 1:1 내지 약 1:2이다. 일 실시양태에서, 화학식 (V)의 화합물 대 메실화 시약의 몰비는 1:2이다. 일 실시양태에서, 화학식 (V)의 화합물 대 메실화 시약의 몰비는 약 1:1.2이다.

[0341]

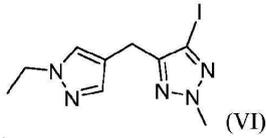
일부 실시양태에서, 단계 3.0은 염기의 존재 하에 일어난다. 일부 실시양태에서, 단계 3.0은 질소 함유 염기의 존재 하에 일어난다. 일부 실시양태에서, 단계 3.0은 NH₄OH, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민 (DIEA 또는 DIPEA), 피리딘, 루티딘, 4-디메틸아미노피리딘, 이미다졸 또는 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔 (DBU)의 존재 하에 일어난다. 일 실시양태에서, 염기는 트리에틸아민 (TEA)이다.

[0342]

일부 실시양태에서, 단계 3.0에서 화학식 (V)의 화합물 대 염기의 몰비는 약 1:1 내지 약 1:4이다. 일 실시양태

에서, 화학식 (V)의 화합물 대 염기의 몰비는 약 1:4이다. 일 실시양태에서, 화학식 (V)의 화합물 대 염기의 몰비는 약 1:1.3이다.

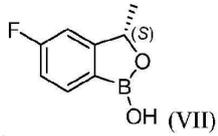
- [0343] 단계 3.0은 반응에 적합한 용매에서 일어날 수 있다. 일부 실시양태에서, 용매는 유기 용매, 또는 유기 용매의 혼합물이다. 일 실시양태에서, 단계 3.0은 디클로로메탄 (DCM)의 용매에서 일어난다. 일 실시양태에서, 단계 3.0은 2-메틸 THF의 용매에서 일어난다.
- [0344] 일부 실시양태에서, 단계 3.0에서 용매의 부피는 약 4 vol 내지 약 20 vol이다. 일 실시양태에서, 단계 3.0에서 용매의 부피는 약 20 vol이다. 일 실시양태에서, 단계 3.0에서 용매의 부피는 약 15 vol이다. 일 실시양태에서, 단계 3.0에서 용매의 부피는 약 10 vol이다.
- [0345] 일부 실시양태에서, 단계 3.0은 5°C 미만의 반응 온도에서 일어난다. 일부 실시양태에서, 단계 3.0은 약 0°C 내지 약 5°C의 반응 온도에서 일어난다. 일 실시양태에서, 반응 온도는 약 0°C이다. 일 실시양태에서, 반응 온도는 약 5°C이다.
- [0346] 일부 실시양태에서, 단계 3.0은 약 10 분 내지 약 2 시간의 반응 시간에서 일어난다. 일 실시양태에서, 반응 시간은 약 30 분이다.
- [0347] 일 실시양태에서, 단계 3.0에서의 메실화 시약은 메탄설폰산 무수물 (Ms₂O)이고, 염기는 트리에틸아민이다. 일 실시양태에서, 메실화 시약 및 염기에 대한 화학식 (V)의 화합물의 몰비는 각각 1.2 및 1.3이다. 일 실시양태에서, 단계 3.0은 DCM의 용매 및 10 vol의 용매 부피에서 0°C 내지 실온에서 일어난다. 일 실시양태에서, 단계 3.0은 DCM의 용매 및 10 vol의 용매 부피에서 실온에서 일어난다. 일 실시양태에서, 단계 3.0은 2-메틸 THF의 용매 및 10 vol의 용매 부피에서 실온에서 일어난다. 일 실시양태에서, 화학식 (V)의 화합물은 수성 추출 및/또는 헵탄이 첨가된 에틸 아세테이트로부터의 침전에 의해 정제된다. 일 실시양태에서, 화학식 (V)의 화합물은 수성 추출 및/또는 헵탄이 첨가된 DCM으로부터의 침전에 의해 정제된다.
- [0348] 일부 실시양태에서, 단계 3.0은 HPLC 및/또는 NMR에 의해 결정된 바와 같이, 약 1 시간 이내에 90% 초과, 95% 초과, 96% 초과, 97% 초과, 98% 초과, 또는 99% 초과로 진행된다. 일부 실시양태에서, 단계 3.0은 약 10% 미만, 약 5% 미만, 약 4% 미만, 약 3% 미만, 약 2% 미만, 또는 약 1% 미만의 화학식 (III)의 화합물과 별개인 불순물을 제공한다. 단계 3.0에서 제공되는 불순물은 출발 재료를 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 이 단계에서 관찰되는 예상적인 불순물은 제거 불순물 (SP-3) 및 출발 재료이다. 일 실시양태에서, 단계 3.0에서 제공되는 불순물의 총량은 약 10% 미만, 약 5% 미만, 약 4% 미만, 약 3% 미만, 약 2% 미만, 또는 약 1% 미만보다 적다.
- [0349] 일부 실시양태에서, 단계 3.0은 화학식 (III)의 화합물의 정제를 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 단계 3.0에서 생산된 화학식 (III)의 화합물은 수성 추출 및/또는 반-용매에 의한 용매로부터의 침전에 의해 정제된다. 일 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물은 묽은 소듐 바이카보네이트를 이용한 수성 추출에 의해 정제된다. 일 실시양태에서, 소듐 바이카보네이트를 이용한 추출은 반응 혼합물의 pH를 약 pH 7 이상으로 유지시킨다. 일 실시양태에서, 소듐 바이카보네이트를 이용한 추출은 잔류 메탄설폰산 무수물을 쉐킹한다.
- [0350] 일 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물은 유기 용매로부터 침전된다. 일 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물은 에틸 아세테이트로부터 침전된다. 일 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물은 DCM으로부터 침전된다. 일 실시양태에서, 화학식 (III)의 화합물은 반-용매의 첨가에 의해 용매로부터 침전된다. 일 실시양태에서, 반-용매는 헵탄이다. 일 실시양태에서, 용매 대 반-용매의 최종 부피비는 약 1:1 내지 약 1:4이다. 일 실시양태에서, 용매 대 반-용매의 최종 부피비는 약 1:3이다.
- [0351] 특정 실시양태에서, 단계 3.0은 실질적으로 순수한 형태의 화학식 (III)의 화합물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 단계 3.0은 실질적으로 화학적으로 순수한 형태의 화학식 (III)의 화합물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 단계 3.0은 실질적으로 불순물이 없는 화학식 (III)의 화합물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 단계 3.0은 실질적으로 거울상이성질체적으로 순수한 형태의 화학식 (III)의 화합물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 단계 3.0은 원하는 형태 또는 유리한 유변학적 특성을 갖는 고체 형태의 화학식 (III)의 화합물을 제공한다.
- [0352] 특정 실시양태에서는, 또한 본원은 다음을 포함하는, 화학식 (V)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제조하는 공정을 제공한다:
- [0353] (단계 4.0) 하기 화학식 (VI)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을



[0354]

[0355]

하기 화학식 (VII)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 반응시키는 단계:



[0356]

[0357]

일부 실시양태에서, 단계 4.0에서 화학식 (VI)의 화합물 대 화학식 (VII)의 화합물의 몰비는 약 1:1 내지 약 1:1.2이다. 일 실시양태에서, 단계 4.0에서 화학식 (VI)의 화합물 대 화학식 (VII)의 화합물의 몰비는 약 1:2이다. 일 실시양태에서, 단계 4.0에서 화학식 (VI)의 화합물 대 화학식 (VII)의 화합물의 몰비는 약 1:1.05이다. 일 실시양태에서, 단계 4.0에서 화학식 (VI)의 화합물 대 화학식 (VII)의 화합물의 몰비는 약 1:1.02이다.

[0358]

일부 실시양태에서, 단계 4.0은 촉매의 존재 하에 일어난다. 일 실시양태에서, 촉매는 팔라듐 촉매이다. 일 실시양태에서, 팔라듐 촉매는 Pd₂(dba)₃, Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(PPh₃)₂, PdCl₂(PCy₃)₂, PdCl₂(dppf), PdCl₂(dtbpf), 또는 Pd(Amphos)Cl₂이다. 일 실시양태에서, 촉매는 PdCl₂(dppf)이다. 일 실시양태에서, 촉매는 Pd(Amphos)Cl₂이다.

[0359]

일부 실시양태에서, 단계 4.0에서 화학식 (VI)의 화합물 대 촉매의 몰비는 약 1:0.001 (즉, 0.1 mol%) 내지 약 1:0.04 (즉, 4 mol%)이다. 일부 실시양태에서, 단계 4.0에서 화학식 (VI)의 화합물 대 촉매의 몰비는 약 1:0.001, 약 1:0.002, 약 1:0.003, 약 1:0.004, 약 1:0.005, 약 1:0.006, 약 1:0.007, 약 1:0.008, 약 1:0.009, 또는 약 1:0.01이다. 일 실시양태에서, 단계 4.0에서 화학식 (VI)의 화합물 대 촉매의 몰비는 약 1:0.04 (즉, 4 mol%)이다. 일 실시양태에서, 단계 4.0에서 화학식 (VI)의 화합물 대 촉매의 몰비는 약 1:0.005 (즉, 0.5 mol%)이다. 일 실시양태에서, 단계 4.0에서 화학식 (VI)의 화합물 대 촉매의 몰비는 약 1:0.002 (즉, 0.2 mol%)이다. 일 실시양태에서, 약 4 mol% 미만, 약 1 mol% 미만, 또는 약 0.5 mol%의 촉매 로딩이 단계 4.0에서 사용된다.

[0360]

일부 실시양태에서, 단계 4.0은 염기의 존재 하에 일어난다. 일부 실시양태에서, 단계 2.0은 알칼리 금속 염기의 존재 하에 일어난다. 일부 실시양태에서, 염기는 알칼리 금속 수산화물, 카보네이트, 하이드로젠카보네이트, 포스페이트, 하이드로젠포스페이트, 또는 디하이드로젠포스페이트이다. 일부 실시양태에서, 염기는 LiOH, NaOH, KOH, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, NaHCO₃, KHCO₃, Na₃PO₄, K₃PO₄, Na₂HPO₄, K₂HPO₄, NaH₂PO₄, 또는 KH₂PO₄이다. 일 실시양태에서, 염기는 포타슘 카보네이트 (K₂CO₃)이다. 일 실시양태에서, 염기는 포타슘 포스페이트 (K₃PO₄)이다. 일 실시양태에서, 염기는 포타슘 포스페이트 삼수화물 (K₃PO₄ · 3 H₂O)이다.

[0361]

일부 실시양태에서, 단계 4.0에서 화학식 (VI)의 화합물 대 염기의 몰비는 약 1:2 내지 약 1:4이다. 일 실시양태에서, 단계 4.0에서 화학식 (VI)의 화합물 대 염기의 몰비는 약 1:3이다. 일 실시양태에서, 단계 4.0에서 화학식 (VI)의 화합물 대 염기의 몰비는 약 1:3.05이다.

[0362]

단계 4.0은 반응에 적합한 용매에서 일어날 수 있다. 일 실시양태에서, 용매는 CPME, MeTHF, DME, DMAc, IPA, MeOH, DMF, DMA, NMP, ACN, DMSO, 1,4-디옥산, 테트라하이드로퓨란, 또는 물, 또는 이의 혼합물이다. 일 실시양태에서, 용매는 유기 용매 및 물의 혼합물이다. 일 실시양태에서, 단계 4.0은 1,4-디옥산 및 물의 혼합물에서 일어난다. 일 실시양태에서, 단계 4.0은 테트라하이드로퓨란 및 물의 혼합물에서 일어난다. 일 실시양태에서, 단계 4.0은 디메틸 포름아미드 (DMF) 및 물의 혼합물에서 일어난다. 일 실시양태에서, 단계 4.0은 톨루엔 및 물의 혼합물에서 일어난다. 일 실시양태에서, 유기 용매 및 물의 혼합물은 약 10:1 내지 약 3:1의 유기 용매 대 물의 비를 갖는다. 일 실시양태에서, 유기 용매 대 물의 비는 약 10:1이다. 일 실시양태에서, 유기 용매 대 물의 비는 약 5:1이다. 일 실시양태에서, 유기 용매 및 물의 혼합물은 약 1:2 내지 약 1:5의 유기 용매 대 물의 비를 갖는다. 일 실시양태에서, 유기 용매 대 물의 비는 약 1:4이다.

[0363]

일부 실시양태에서, 단계 4.0에서 용매의 부피는 약 2 vol 내지 약 15 vol이다. 일부 실시양태에서, 단계 4.0에서 용매의 부피는 약 4 vol 내지 약 15 vol이다. 일 실시양태에서, 단계 4.0에서 용매의 부피는 약 11 vol이다.

일 실시양태에서, 단계 4.0에서 용매의 부피는 약 6 vol이다. 일 실시양태에서, 단계 4.0에서 용매의 부피는 약 2.5 vol이다.

[0364] 일부 실시양태에서, 단계 4.0은 약 40°C 내지 약 90°C의 반응 온도에서 일어난다. 일부 실시양태에서, 단계 4.0은 약 40°C 내지 약 70°C의 반응 온도에서 일어난다. 일부 실시양태에서, 단계 4.0은 약 60°C 내지 약 70°C의 반응 온도에서 일어난다. 일 실시양태에서, 반응 온도는 약 65°C이다. 일 실시양태에서, 반응 온도는 약 50°C이다.

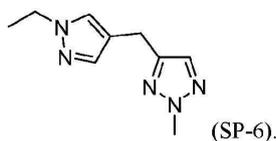
[0365] 일부 실시양태에서, 단계 4.0은 약 1 시간 내지 약 4 시간의 반응 시간에서 일어난다. 일 실시양태에서, 반응 시간은 약 2 내지 약 3 시간이다. 일 실시양태에서, 단계 4.0에서 제공된 화학식 (V)의 화합물의 순도는 반응 시간이 길수록 감소한다.

[0366] 일 실시양태에서, 단계 4.0에서 화학식 (VI)의 화합물 대 화학식 (VII)의 화합물의 몰비는 약 1:1.2이다. 일 실시양태에서, 촉매는 Pd(dppf)Cl₂이고, 촉매 로딩은 4 mol%이다. 일 실시양태에서, 염기는 포타슘 카보네이트 (K₂CO₃)이고, 단계 4.0에서 화학식 (VI)의 화합물 대 포타슘 카보네이트의 몰비는 약 1:3이다. 일 실시양태에서, 단계 4.0에서의 용매는 THF 및 물의 약 10:1 혼합물이다. 일 실시양태에서, 단계 4.0은 약 60 내지 약 65°C의 반응 온도에서 일어난다.

[0367] 일 실시양태에서, 단계 4.0에서 화학식 (VI)의 화합물 대 화학식 (VII)의 화합물의 몰비는 약 1:1.05이다. 일 실시양태에서, 촉매는 Pd(Amphos)Cl₂이고, 촉매 로딩은 0.05 mol%이다. 일 실시양태에서, 촉매는 Pd(Amphos)Cl₂이고, 촉매 로딩은 0.5 mol%이다. 일 실시양태에서, 촉매는 Pd(Amphos)Cl₂이고, 촉매 로딩은 0.4 mol%이다. 일 실시양태에서, 촉매는 Pd(Amphos)Cl₂이고, 촉매 로딩은 0.3 mol%이다. 일 실시양태에서, 촉매는 Pd(Amphos)Cl₂이고, 촉매 로딩은 0.2 mol%이다. 일 실시양태에서, 염기는 포타슘 카보네이트 (K₂CO₃)이고, 단계 4.0에서 화학식 (VI)의 화합물 대 포타슘 카보네이트의 몰비는 약 1:3이다. 일 실시양태에서, 단계 4.0에서의 용매는 디메틸 포름아미드 및 물의 약 5:1 혼합물이다. 일 실시양태에서, 단계 4.0은 약 65°C의 반응 온도 및 약 2 내지 약 3 시간의 반응 시간에서 일어난다.

[0368] 일 실시양태에서, 단계 4.0에서 화학식 (VI)의 화합물 대 화학식 (VII)의 화합물의 몰비는 약 1:1.02이다. 일 실시양태에서, 촉매는 Pd(Amphos)Cl₂이고, 촉매 로딩은 0.2 mol%이다. 일 실시양태에서, 염기는 포타슘 포스페이트 삼수화물 (K₃PO₄ · 3 H₂O)이고, 단계 4.0에서 화학식 (VI)의 화합물 대 포타슘 포스페이트 삼수화물의 몰비는 약 1:3.05이다. 일 실시양태에서, 단계 4.0에서의 용매는 톨루엔 및 물의 약 1:4 혼합물이다. 일 실시양태에서, 단계 4.0은 약 50°C의 반응 온도에서 일어난다.

[0369] 일부 실시양태에서, 단계 4.0은 HPLC 및/또는 NMR에 의해 결정된 바와 같이, 약 2-3 시간 이내에 90% 초과, 95% 초과, 96% 초과, 97% 초과, 98% 초과, 또는 99% 초과로 진행된다. 일부 실시양태에서, 단계 4.0은 약 10% 미만, 약 5% 미만, 약 4% 미만, 약 3% 미만, 약 2% 미만, 또는 약 1% 미만의 화학식 (V)의 화합물과 별개인 불순물을 제공한다. 단계 4.0에서 제공되는 불순물은 출발 재료 및 하기 화학식 (SP-6)의 화합물을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다:



[0370]

[0371] 일 실시양태에서, 단계 3.0에서 제공되는 불순물의 총량은 약 10% 미만, 약 5% 미만, 약 4% 미만, 약 3% 미만, 약 2% 미만, 또는 약 1% 미만보다 적다.

[0372] 일부 실시양태에서, 단계 4.0은 화학식 (V)의 화합물의 정제를 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 단계 4.0에서 생산된 화학식 (V)의 화합물은 수성 추출, 팔라듐 정화 및/또는 반-용매에 의한 용매로부터의 침전에 의해 정제된다.

[0373] 일 실시양태에서, 수성 추출은 물을 이용한, 유기 용매에 용해된 화학식 (V)의 화합물을 포함하는 조성물의 추출을 포함한다. 일 실시양태에서, 유기 용매는 에틸 아세테이트이다. 일 실시양태에서, 수성 추출은 리튬 클로라이드 수용액을 이용한, 유기 용매에 용해된 화학식 (V)의 화합물을 포함하는 조성물의 추출을 포함한다. 일

실시양태에서, 리튬 클로라이드 수용액은 5% 리튬 클로라이드 수용액이다. 일 실시양태에서, 리튬 클로라이드 수용액은 15% 리튬 클로라이드 수용액이다. 일 실시양태에서, 유기 용매는 에틸 아세테이트, DMF, MTBE, 2-MeTHF, 또는 CPME, 또는 이의 혼합물이다. 일 실시양태에서, 유기 용매는 MTBE 및 DMF의 혼합물이다. 일 실시양태에서, 유기 용매는 MTBE이다. 일 실시양태에서, 유기 용매는 MTBE 및 이소프로필 에테르의 혼합물이다.

[0374] 일 실시양태에서, 팔라듐 정화는 당업계에 알려진 임의의 팔라듐 스캐빈저를 이용한 처리를 포함한다. 일 실시양태에서, 팔라듐 스캐빈저는 티오프로필 실리카 스캐빈저이다. 일 실시양태에서, 팔라듐 정화는 실온 초과 온도, 예컨대, 약 40°C 내지 약 80°C, 예컨대, 약 65°C에서 일어난다. 일 실시양태에서, 팔라듐 정화는 약 1 시간 내지 약 18 시간의 기간 동안의 팔라듐 스캐빈저를 이용한 처리를 포함한다. 특정 실시양태에서, 팔라듐 정화는 약 1 시간, 약 3 시간, 약 3 시간 초과, 10 시간 초과, 14 시간 초과, 16 시간 초과, 또는 약 18 시간의 기간 동안의 팔라듐 스캐빈저를 이용한 처리를 포함한다.

[0375] 다른 실시양태에서, 팔라듐 정화는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 화학식 (V)의 화합물을 정제하는 것을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 팔라듐 정화는 화학식 (V)의 화합물의 유기 용액을 수성 L-시스테인으로 세척하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 수성 L-시스테인은 5 w% L-시스테인 수용액이다. 일부 실시양태에서, 세척은 상승된 온도 (즉, 실온 초과 온도), 예를 들어, 약 35-50°C, 또는 40-45°C의 온도에서 실시된다. 일 실시양태에서, 팔라듐 정화는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 화학식 (V)의 화합물을 정제하고, 화학식 (V)의 화합물의 유기 용액을 수성 L-시스테인으로 세척하는 것을 포함한다.

[0376] 또 다른 실시양태에서, 팔라듐 정화는 화학식 (V)의 화합물의 용액을 (예컨대, CUNO 필터를 통해) 활성탄으로 처리하는 것을 포함한다.

[0377] 일 실시양태에서, 화학식 (V)의 화합물은 유기 용매로부터 침전된다. 일 실시양태에서, 화학식 (V)의 화합물은 MTBE로부터 침전된다. 일 실시양태에서, 화학식 (V)의 화합물은 MTBE 및 이소프로필 에테르의 혼합물로부터 침전된다. 일 실시양태에서, 화학식 (V)의 화합물은 반-용매의 첨가에 의해 용매로부터 침전된다. 일 실시양태에서, 반-용매는 이소프로필 에테르이다. 일 실시양태에서, 반-용매는 헵탄이다. 일 실시양태에서, 용매 대 반-용매의 최종 비는 약 1:1 내지 약 1:4이다. 일 실시양태에서, 용매 대 반-용매의 최종 비는 약 1:3이다. 일 실시양태에서, 반-용매는 0°C 미만의 온도에서 용매에 첨가된다. 일 실시양태에서, 화학식 (V)의 화합물은 유기 용매, 또는 유기 용매의 혼합물로부터 결정화되거나 재결정화된다. 일 실시양태에서, 화학식 (II)의 화합물은 임의로 반-용매의 첨가에 의해, 에틸 아세테이트, CPME, MTBE, 톨루엔 또는 이의 혼합물로부터 결정화되거나 재결정화된다. 일 실시양태에서, 반-용매는 물이다. 일 실시양태에서, 반-용매는 비-극성 유기 용매이다. 일 실시양태에서, 비-극성 유기 용매는 탄화수소 용매이다. 일 실시양태에서, 반-용매는 헵탄이다. 일 실시양태에서, 용매는 에틸 아세테이트이고, 반-용매는 헵탄이다. 일 실시양태에서, 용매는 톨루엔이고, 반-용매는 헵탄이다. 일 실시양태에서, 용매 대 반-용매의 최종 부피비는 약 1:2 내지 약 1:6이다.

[0378] 특정 실시양태에서, 단계 4.0은 실질적으로 순수한 형태의 화학식 (V)의 화합물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 단계 4.0은 실질적으로 화학적으로 순수한 형태의 화학식 (V)의 화합물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 단계 4.0은 실질적으로 불순물이 없는 화학식 (V)의 화합물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 단계 4.0은 실질적으로 거울상이성질체적으로 순수한 형태의 화학식 (V)의 화합물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 단계 4.0은 원하는 형태 또는 유리한 유변학적 특성을 갖는 고체 형태의 화학식 (V)의 화합물을 제공한다.

[0379] 특정 실시양태에서, 또한 본원은 다음을 포함하는, 공정에 의해 제조되는, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제조하기 위한 공정을 제공한다:

[0380] (단계 1.0) 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 고리화하여, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물 또는 호변이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하는 단계; 여기서 화학식 (II)의 화합물은 다음을 포함하는 공정에 의해 제조됨:

[0381] (단계 2.0) 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 반응시키는 단계; 여기서 화학식 (III)의 화합물은 다음을 포함하는 공정에 의해 제조됨:

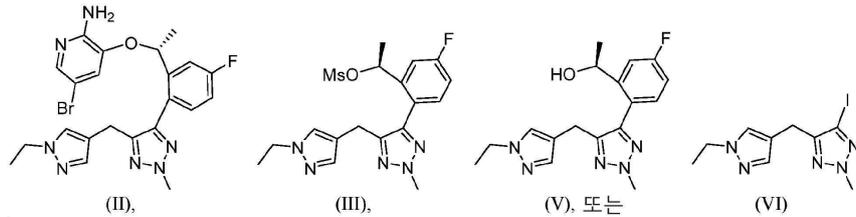
[0382] (단계 3.0) 화학식 (V)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 메실화 시약과 반응시키는 단계; 여기서 화학식 (V)의 화합물은 다음을 포함하는 공정에 의해

제조됨:

[0383] (단계 4.0) 화학식 (VI)의 화합물, 또는 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 화학식 (VII)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 반응시키는 단계.

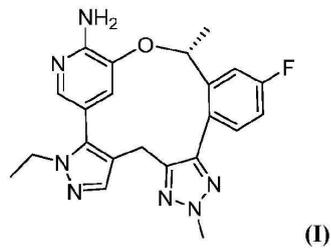
[0384] 일 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 고체 형태로 제공하는 단계를 추가로 포함한다. 일 실시양태에서, 고체 형태는 결정질 형태이다. 일 실시양태에서, 본원은 공정에 의해 제조된, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 결정질 형태를 제공한다.

[0385] 일 실시양태에서, 또한 본원은 하기 화학식 (II), (III), (V) 또는 (VI)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:



[0386] 5.4. 약학 조성물

[0388] 일 실시양태에서, 본원은 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 희석제, 결합제, 붕해제 및 윤활제를 포함하는, 약학 조성물을 제공한다:



[0390] 일 실시양태에서, 약학 조성물 중 화합물 1, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물 1의 유리 염기이다. 일 실시양태에서, 화합물 1의 유리 염기는 무정형이다. 일 실시양태에서, 화합물 1의 유리 염기는 본원에 제공된 화합물 1의 유리 염기의 고체 형태 중 하나이다. 일 실시양태에서, 화합물 1의 유리 염기는 화합물 1의 유리 염기의 형태 1이다.

[0391] 일 실시양태에서, 약학 조성물 중 화합물 1, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화합물 1의 약학적으로 허용가능한 염이다. 일 실시양태에서, 염은 화합물 1의 클로라이드, 포스페이트, 베실레이트, 메실레이트, 시트레이트 또는 말레이트 염이다. 일 실시양태에서, 염은 본원에 제공된 화합물 1의 베실레이트 염이다. 일 실시양태에서, 염은 본원에 제공된 화합물 1의 포스페이트 염이다. 일 실시양태에서, 염은 무정형이다. 일 실시양태에서, 염은 본원에 제공된 화합물 1의 염의 결정질 형태 중 하나이다.

[0392] 본원에 사용된 바와 같이 그리고 달리 명시되지 않는 한, 약학 조성물의 총 중량 (또는 약학 조성물의 총 중량을 기준으로 한 w/w)은 약학 조성물의 코팅 (예컨대, 본원에 제공된 정제 약학 조성물의 오파드라이(Opadry) II 코트)을 포함하지 않는다. 일 실시양태에서, 약학 조성물 중 화합물 1, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양은 약 1% 내지 약 30% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 3% 내지 약 20% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 5% 내지 약 17% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 3% 내지 약 7% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 4% 내지 약 6% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 또는 약 7% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 5% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 15% 내지 약 20% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 10% 내지 약 17% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 15% 내지 약 17% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 16% 내지 약 18% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 16% 내지 약 17%

w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 15, 약 16, 약 17, 약 18, 약 19, 또는 약 20% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 17% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 16.7% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 16.67% w/w이다.

[0393] 일 실시양태에서, 희석제는 만니톨이다. 일 실시양태에서, 희석제는 펄리톨(Pearlitol) 100SD, 펄리톨 110 C, 펄리톨 160 C, 펄리톨 25 C, 펄리톨 300 DC, 펄리톨 400 DC, 펄리톨 500 DC, 펄리톨 SW-F 200, 파텍(Parteck) M 100, 파텍 M 200 또는 락토스 일수화물이다. 일 실시양태에서, 희석제는 예컨대, 수크로스, 텍스트로스, 락토스, 프럭토스, 만니톨, 셀룰로스 유도체, 칼슘 포스페이트, 칼슘 카보네이트 및 이의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 당류일 수 있다. 다른 실시양태에서, 희석제는 만니톨 또는 미세결정질 셀룰로스 (예컨대, SMCC 90)일 수 있다. 일 실시양태에서, 희석제는 만니톨 펄리톨 50C이다. 일 실시양태에서, 희석제는 만니톨 펄리톨 200SD이다.

[0394] 일 실시양태에서, 약학 조성물 중 희석제의 양은 약 50% 내지 약 95% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 60% 내지 약 90% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 65% 내지 약 87% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 62% 내지 약 68% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 64% 내지 약 66% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 62, 약 63, 약 64, 약 65, 약 66, 약 67, 또는 약 68% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 65% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 85% 내지 약 90% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 86% 내지 약 88% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 85, 약 86, 약 87, 약 88, 약 89, 또는 약 90% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 87% w/w이다. 일부 실시양태에서, 희석제는 만니톨, 전분, SMCC, 락토스, 이염기성 칼슘 포스페이트 (DCP)이다. 일부 실시양태에서, 희석제는 만니톨이다. 일부 실시양태에서, 희석제는 SMCC이다. 일부 실시양태에서, 희석제는 만니톨 및 SMCC의 혼합물이다. 일부 실시양태에서, 만니톨 대 SMCC의 중량비는 약 1:5 내지 약 35:1의 범위에 있다. 일부 실시양태에서, 만니톨 대 SMCC의 중량비는 약 1:1 내지 약 35:1의 범위에 있다. 일부 실시양태에서, 만니톨 대 SMCC의 중량비는 약 3:1 내지 약 30:1의 범위에 있다. 일부 실시양태에서, 만니톨 대 SMCC의 중량비는 약 6:1 내지 약 1:1의 범위에 있다. 일부 실시양태에서, 만니톨 대 SMCC의 중량비는 약 1:5 내지 약 1:1의 범위에 있다. 일부 실시양태에서, 만니톨 대 SMCC의 중량비는 약 5:1이다. 일부 실시양태에서, 만니톨 대 SMCC의 중량비는 약 5.3:1이다.

[0395] 규화 미세결정질 셀룰로스 (SMCC)는 고 기능성 및 다기능적 부형제로서 미세결정질 셀룰로스 (MCC) 및 콜로이드 성 이산화규소 (CSD)의 독특한 조합이다. SMCC는 희석제로서, 제형에 최적의 압축 및 우수한 유동 둘 모두를 부여한다는 점에서 독특하다. 이는 또한 취성 파단 및 소성 변형 특질 둘 모두를 나타내어, 양호한 결합 특성을 야기한다. SMCC의 결합 특성을 고려하면, 이는 단독으로 또는 다른 결합제(들)와 함께, 예를 들어, 직접 압축 공정에서 건조 결합제로서 사용될 수 있다. 일 실시양태에서, 결합제는 하이드록시프로필 셀룰로스 (HPC), 규화 미세결정질 셀룰로스 (SMCC), 또는 이의 혼합물이다. 일 실시양태에서, 결합제는 HPC이다. 일 실시양태에서, 결합제는 SMCC이다. 일 실시양태에서, 결합제는 HPC 및 SMCC의 혼합물이다. 일 실시양태에서, HPC 대 SMCC의 중량비는 약 1:8 내지 약 1:14이다. 일 실시양태에서, HPC 대 SMCC의 중량비는 약 1:8, 약 1:9, 약 1:10, 약 1:11, 약 1:12, 약 1:13, 또는 약 1:14이다. 일 실시양태에서, HPC 대 SMCC의 중량비는 약 1:11이다. 일 실시양태에서, 약학 조성물 중 HPC의 양은 약 1.1% w/w이다. 일 실시양태에서, 약학 조성물 중 SMCC의 양은 약 12.2% w/w이다. 특정 실시양태에서, 결합제는 카복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 수크로스 및/또는 아카시아, 또는 이의 혼합물이다. 특정 실시양태에서, 결합제는 하나 이상의 다당류 및 이들의 유도체, 예컨대, 전분, 셀룰로스 또는 변형된 셀룰로스, 예컨대, MCC 및 셀룰로스 에테르, 예컨대, 하이드록시프로필 셀룰로스 (HPC); 소듐 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈 (PVP), 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 (HPMC), 폴리메타크릴레이트, 소듐 카복시 메틸 셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 또는 이의 혼합물이다.

[0396] 일 실시양태에서, 약학 조성물 중 결합제의 양은 약 1% 내지 약 20% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 2% 내지 약 16% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 2% 내지 약 14% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 4% 내지 약 14% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 2% 내지 약 6% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 2% 내지 약 5% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 3% 내지 약 5% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 또는 약 6% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 4% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 12% 내지 약 16% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 13% 내지 약 15% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 12, 약 13, 약 14, 약 15, 또는 약 16% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 14% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 13.3% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 1, 약 1.1, 약 1.2, 약 1.3, 약 1.4, 약 1.5, 약 1.6, 약 1.7, 약 1.8, 약 1.9, 또는 약 2% w/w이다. 일 실시양태에서, 결합제의 양은 약 1.1% w/w이다.

[0397] 일 실시양태에서, 봉해제는 소듐 전분 글리콜레이트 (SSG)이다. 일 실시양태에서, 봉해제는 가교된 소듐 카복시

메틸 셀룰로스이다. 일 실시양태에서, 붕해제는 가교된 소듐 카복시메틸셀룰로스, 전분, 소듐 전분 글리콜레이트, 가교된 폴리비닐피롤리돈, 크로스포비돈 및 이의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상이다.

[0398] 일 실시양태에서, 약학 조성물 중 붕해제의 양은 약 1% 내지 약 8% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 2% 내지 약 5% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 2% 내지 약 4% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 2.9% 내지 약 4% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 2, 약 2.1, 약 2.2, 약 2.3, 약 2.4, 약 2.5, 약 2.6, 약 2.7, 약 2.8, 약 2.9, 약 3, 약 3.1, 약 3.2, 약 3.3, 약 3.4, 약 3.5, 약 3.6, 약 3.7, 약 3.8, 약 3.9, 약 4, 약 4.1, 약 4.2, 약 4.3, 약 4.4, 약 4.5, 약 4.6, 약 4.7, 약 4.8, 약 4.9, 또는 약 5% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 2.9% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 3.9% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 4% w/w이다.

[0399] 일 실시양태에서, 윤활제는 마그네슘 스테아레이트이다. 다른 실시양태에서, 윤활제는 소듐 라우릴 설페이트이다. 일 실시양태에서, 윤활제는 마그네슘 스테아레이트 및 스테르산(steric acid), 카보왁스(Carbowax)(PEG) 4000/6000, 소듐 올레에이트, 스테로텍스, 소듐 벤조에이트, 활석, 소듐 아세테이트, 왁스, 소듐 라우릴 설페이트, 스티어-오-웨트(Stear-O-Wet), Mg-라우릴 설페이트 및 글리세릴 베헤네이트 (콤프리트(Compritol) 888)과 같은 지방산의 하나 이상의 금속염 염이다.

[0400] 일 실시양태에서, 약학 조성물 중 윤활제의 양은 약 0.1% 내지 약 3% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 0.8% 내지 약 1.4% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 1% 내지 약 1.2% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 0.8, 약 0.9, 약 1, 약 1.1, 약 1.2, 약 1.3, 또는 약 1.4% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 1% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 1.1% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 1.2% w/w이다.

[0401] 일 실시양태에서, 약학 조성물은 다음을 포함하는, 정제이다: 약학 조성물의 총 중량의 약 4.0% 내지 약 5.5% w/w의 양의 화합물 1; 약학 조성물의 총 중량의 약 80% 내지 약 88% w/w의 양의 만니톨; 약학 조성물의 총 중량의 약 3.0% 내지 약 4.0% w/w의 양의 규화 미세결정질 셀룰로스; 약학 조성물의 총 중량의 약 0.2% 내지 약 0.4% w/w의 양의 하이드록시프로필 셀룰로스; 약학 조성물의 총 중량의 약 2.2% 내지 약 3.5% w/w의 양의 소듐 전분 글리콜레이트; 및 약학 조성물의 총 중량의 약 0.5% 내지 약 1.5% w/w의 양의 마그네슘 스테아레이트. 일 실시양태에서, 정제 조성물은 다음을 포함한다: 약학 조성물의 총 중량의 약 5% w/w의 양의 화합물 1; 약학 조성물의 총 중량의 약 84% w/w의 양의 만니톨; 약학 조성물의 총 중량의 약 3.5% w/w의 양의 규화 미세결정질 셀룰로스; 약학 조성물의 총 중량의 약 0.3% w/w의 양의 하이드록시프로필 셀룰로스; 약학 조성물의 총 중량의 약 2.8% w/w의 양의 소듐 전분 글리콜레이트; 및 약학 조성물의 총 중량의 약 1.0% w/w의 양의 마그네슘 스테아레이트. 일 실시양태에서, 정제 조성물은 약 5 mg의 화합물 1의 고체 형태 (예컨대, 형태 1)를 포함하여 약 100 mg의 총 중량을 갖는다.

[0402] 일 실시양태에서, 약학 조성물은 다음을 포함하는, 정제이다: 약학 조성물의 총 중량의 약 15.0% 내지 약 17.5% w/w의 양의 화합물 1; 약학 조성물의 총 중량의 약 60% 내지 약 66% w/w의 양의 만니톨; 약학 조성물의 총 중량의 약 10% 내지 약 13% w/w의 양의 규화 미세결정질 셀룰로스; 약학 조성물의 총 중량의 약 0.5 내지 약 1.5% w/w의 양의 하이드록시프로필 셀룰로스; 약학 조성물의 총 중량의 약 3.0% 내지 약 4.5% w/w의 양의 소듐 전분 글리콜레이트; 및 약학 조성물의 총 중량의 약 0.8 내지 약 1.5% w/w의 양의 마그네슘 스테아레이트. 일 실시양태에서, 정제 조성물은 다음을 포함한다: 약학 조성물의 총 중량의 약 16.67% w/w의 양의 화합물 1; 약학 조성물의 총 중량의 약 62% w/w의 양의 만니톨; 약학 조성물의 총 중량의 약 11.7% w/w의 양의 규화 미세결정질 셀룰로스; 약학 조성물의 총 중량의 약 1.0% w/w의 양의 하이드록시프로필 셀룰로스; 약학 조성물의 총 중량의 약 3.7% w/w의 양의 소듐 전분 글리콜레이트; 및 약학 조성물의 총 중량의 약 1.1% w/w의 양의 마그네슘 스테아레이트. 일 실시양태에서, 정제 조성물은 약 150 mg의 총 중량을 갖는다. 일 실시양태에서, 정제 조성물은 약 25 mg의 화합물 1의 고체 형태 (예컨대, 형태 1)를 포함하여 약 150 mg의 총 중량을 갖는다.

[0403] 일 실시양태에서, 정제 조성물은 다음을 포함한다: 약학 조성물의 총 중량의 약 16.7% w/w의 양의 화합물 1; 약학 조성물의 총 중량의 약 65% w/w의 양의 만니톨; 약학 조성물의 총 중량의 약 12.2% w/w의 양의 규화 미세결정질 셀룰로스; 약학 조성물의 총 중량의 약 1.1% w/w의 양의 하이드록시프로필 셀룰로스; 약학 조성물의 총 중량의 약 3.9% w/w의 양의 소듐 전분 글리콜레이트; 및 약학 조성물의 총 중량의 약 1.1% w/w의 양의 마그네슘 스테아레이트. 일 실시양태에서, 정제 조성물은 다음을 포함한다: 약학 조성물의 총 중량의 약 16.67% w/w의 양의 화합물 1; 약학 조성물의 총 중량의 약 64.97% w/w의 양의 만니톨; 약학 조성물의 총 중량의 약 12.22% w/w의 양의 규화 미세결정질 셀룰로스; 약학 조성물의 총 중량의 약 1.11% w/w의 양의 하이드록시프로필 셀룰로스; 약학 조성물의 총 중량의 약 3.89% w/w의 양의 소듐 전분 글리콜레이트; 및 약학 조성물의 총 중량의 약 1.14% w/w의 양의 마그네슘 스테아레이트. 일 실시양태에서, 정제 조성물은 약 150 mg의 총 중량을 갖는다. 일 실시양

태에서, 정제 조성물은 약 25 mg의 화합물 1의 고체 형태 (예컨대, 형태 1)를 포함하여 약 150 mg의 총 중량을 갖는다. 일 실시양태에서, 정제 조성물은 약 300 mg의 총 중량을 갖는다. 일 실시양태에서, 정제 조성물은 약 50 mg의 화합물 1의 고체 형태 (예컨대, 형태 1)를 포함하여 약 300 mg의 총 중량을 갖는다. 일 실시양태에서, 정제 조성물은 약 450 mg의 총 중량을 갖는다. 일 실시양태에서, 정제 조성물은 약 75 mg의 화합물 1의 고체 형태 (예컨대, 형태 1)를 포함하여 약 450 mg의 총 중량을 갖는다. 일 실시양태에서, 정제 조성물은 약 600 mg의 총 중량을 갖는다. 일 실시양태에서, 정제 조성물은 약 100 mg의 화합물 1의 고체 형태 (예컨대, 형태 1)를 포함하여 약 600 mg의 총 중량을 갖는다.

[0404] 약학 조성물은 유닛 투여량 형태로 편리하게 제시될 수 있다. 특정 실시양태에서, 유닛 투여량 형태는 정제이다. 특정 실시양태에서, 유닛 투여량 형태는 (유리 염기 화합물 1의 중량 대비) 5 mg 용량 강도의 정제이다. 특정 실시양태에서, 유닛 투여량 형태는 (유리 염기 화합물 1의 중량 대비) 25 mg 용량 강도의 정제이다. 단일 투여량 형태를 생산하기 위해 담체 재료와 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료될 대상체, 특정 투여 모드에 따라 달라질 것이다.

[0405] 일 실시양태에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 (i) 화합물 1, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 과립 제형, (ii) 과립외 희석제, (iii) 과립외 붕해제, 및 (iv) 과립외 윤활제를 포함한다.

[0406] 일 실시양태에서, 약학 조성물 중 과립 제형의 양은 약 10% 내지 약 65% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 13% 내지 약 60% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 16% 내지 약 56% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 13% 내지 약 20% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 15% 내지 약 18% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 13, 약 14, 약 15, 약 16, 약 17, 약 18, 약 19, 또는 약 20% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 16% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 17% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 16.7% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 16.67% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 50% 내지 약 60% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 54% 내지 약 57% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 50, 약 51, 약 52, 약 53, 약 54, 약 55, 약 56, 약 57, 약 58, 약 59, 또는 약 60% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 55% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 56% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 55.6% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 55.55% w/w이다.

[0407] 일 실시양태에서, 약학 조성물 중 과립외 희석제의 양은 약 30% 내지 약 85% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 35% 내지 약 85% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 40% 내지 약 80% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 35% 내지 약 45% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 40% 내지 약 42% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 35, 약 36, 약 37, 약 38, 약 39, 약 40, 약 41, 약 42, 약 43, 약 44, 또는 약 45% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 41% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 40.95% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 75% 내지 약 85% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 79% 내지 약 81% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 75, 약 76, 약 77, 약 78, 약 79, 약 80, 약 81, 약 82, 약 83, 약 84, 또는 약 85% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 80% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 79.8% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 79.83% w/w이다.

[0408] 일 실시양태에서, 약학 조성물 중 과립외 붕해제의 양은 약 1% 내지 약 4% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 2% 내지 약 3% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 2, 약 2.1, 약 2.2, 약 2.3, 약 2.4, 약 2.5, 약 2.6, 약 2.7, 약 2.8, 약 2.9, 또는 약 3% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 2.5% w/w이다.

[0409] 일 실시양태에서, 약학 조성물 중 과립외 윤활제의 양은 약 0.1% 내지 약 2.5% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 0.5% 내지 약 1.5% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 0.5, 약 0.6, 약 0.7, 약 0.8, 약 0.9, 약 1, 약 1.1, 약 1.2, 약 1.3, 약 1.4, 또는 약 1.5% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 1% w/w이다.

[0410] 일 실시양태에서, 화합물 1, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 결합제, 임의적인 과립내 희석제, 과립내 붕해제, 및 과립내 윤활제를 포함하는, 과립 제형. 특정 실시양태에서, 화합물 1의 고체 형태 (예컨대, 형태 1)를 포함하는 과립 제형.

[0411] 일 실시양태에서, 과립 제형 중 화합물 1, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 양은 약 20% 내지 약 80% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 30% 내지 약 70% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 30% 내지 약 50% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 30% 내지 약 40% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 20, 약 25, 약 30, 약 35, 약 40, 약 45, 약 50, 약 55, 약 60, 약 65, 약 70, 약 75, 또는 약 80% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 30% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 40% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 50% w/w이다.

- [0412] 일 실시양태에서, 과립 제형 중 결합제의 양은 약 15% 내지 약 35% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 20% 내지 약 30% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 20, 약 21, 약 22, 약 23, 약 24, 약 25, 약 26, 약 27, 약 28, 약 29, 또는 약 30% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 24% w/w이다.
- [0413] 일 실시양태에서, 과립 제형 중 과립내 봉해제의 양은 약 1% 내지 약 4% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 2% 내지 약 3% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 2, 약 2.1, 약 2.2, 약 2.3, 약 2.4, 약 2.5, 약 2.6, 약 2.7, 약 2.8, 약 2.9, 또는 약 3% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 2.5% w/w이다.
- [0414] 일 실시양태에서, 과립 제형 중 과립내 윤활제의 양은 약 0.1% 내지 약 0.5% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 0.1, 약 0.15, 약 0.2, 약 0.25, 약 0.3, 약 0.35, 약 0.4, 약 0.45, 또는 약 0.5% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 0.25% w/w이다.
- [0415] 일 실시양태에서, 과립 제형 중 과립내 회석제의 양은 약 0% 내지 약 60% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 35% 내지 약 50% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 40% 내지 약 45% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 35, 약 36, 약 37, 약 38, 약 39, 약 40, 약 41, 약 42, 약 43, 약 44, 약 45, 약 46, 약 47, 약 48, 약 49, 또는 약 50% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 43% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 43.2% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 43.3% w/w이다. 일 실시양태에서, 양은 약 43.25% w/w이다. 일 실시양태에서, 과립 제형 중 과립내 회석제의 양은 과립 제형의 균형이다.
- [0416] 일 실시양태에서, 약학 조성물은 (i) 약학 조성물의 총 중량의 약 16% 내지 약 17.5% w/w의 양의 과립 제형; (ii) 약학 조성물의 총 중량의 약 79% 내지 약 80.5% w/w의 양의 만니톨; (iii) 약학 조성물의 총 중량의 약 2.5% w/w의 양의 소듐 전분 글리콜레이트; 및 (iv) 약학 조성물의 총 중량의 약 1% w/w의 양의 마그네슘 스테아레이트를 포함하며; 여기서 과립 제형은 다음을 포함한다: (i.a) 과립 제형 중 약 30% 내지 약 30.5% w/w의 양의 화합물 1; (i.b) 과립 제형의 총 중량의 약 42.75% 내지 약 43.25% w/w의 양의 만니톨; (i.c) 과립 제형의 총 중량의 약 22% w/w의 양의 규화 미세결정질 셀룰로스; (i.d) 과립 제형의 총 중량의 약 2% w/w의 양의 하이드록시프로필 셀룰로스; (i.e) 과립 제형의 총 중량의 약 2.5% w/w의 양의 소듐 전분 글리콜레이트; 및 (i.f) 과립 제형의 총 중량의 약 0.25% w/w의 양의 마그네슘 스테아레이트. 일 실시양태에서, 약학 조성물은 (i) 약학 조성물의 총 중량의 약 16.7% (일 실시양태에서, 약 16.67%) w/w의 양의 과립 제형; (ii) 약학 조성물의 총 중량의 약 79.8% (일 실시양태에서, 약 79.83%) w/w의 양의 만니톨; (iii) 약학 조성물의 총 중량의 약 2.5% w/w의 양의 소듐 전분 글리콜레이트; 및 (iv) 약학 조성물의 총 중량의 약 1% w/w의 양의 마그네슘 스테아레이트를 포함하며; 여기서 과립 제형은 다음을 포함한다: (i.a) 과립 제형 중 약 30% w/w의 양의 화합물 1; (i.b) 과립 제형의 총 중량의 약 43.25% w/w의 양의 만니톨; (i.c) 과립 제형의 총 중량의 약 22% w/w의 양의 규화 미세결정질 셀룰로스; (i.d) 과립 제형의 총 중량의 약 2% w/w의 양의 하이드록시프로필 셀룰로스; (i.e) 과립 제형의 총 중량의 약 2.5% w/w의 양의 소듐 전분 글리콜레이트; 및 (i.f) 과립 제형의 총 중량의 약 0.25% w/w의 양의 마그네슘 스테아레이트. 일 실시양태에서, 약학 조성물은 약 100 mg의 총 중량을 갖는다.
- [0417] 일 실시양태에서, 약학 조성물은 (i) 약학 조성물의 총 중량의 약 55% 내지 약 56.5% w/w의 양의 과립 제형; (ii) 약학 조성물의 총 중량의 약 40% 내지 약 41.5% w/w의 양의 만니톨; (iii) 약학 조성물의 총 중량의 약 2.5% w/w의 양의 소듐 전분 글리콜레이트; 및 (iv) 약학 조성물의 총 중량의 약 1% w/w의 양의 마그네슘 스테아레이트를 포함하며; 여기서 과립 제형은 다음을 포함한다: (i.a) 과립 제형 중 약 30% 내지 약 30.5% w/w의 양의 화합물 1; (i.b) 과립 제형의 총 중량의 약 42.75% 내지 약 43.25% w/w의 양의 만니톨; (i.c) 과립 제형의 총 중량의 약 22% w/w의 양의 규화 미세결정질 셀룰로스; (i.d) 과립 제형의 총 중량의 약 2% w/w의 양의 하이드록시프로필 셀룰로스; (i.e) 과립 제형의 총 중량의 약 2.5% w/w의 양의 소듐 전분 글리콜레이트; 및 (i.f) 과립 제형의 총 중량의 약 0.25% w/w의 양의 마그네슘 스테아레이트. 일 실시양태에서, 약학 조성물은 (i) 약학 조성물의 총 중량의 약 55.6% w/w의 양의 과립 제형; (ii) 약학 조성물의 총 중량의 약 40.9% w/w의 양의 만니톨; (iii) 약학 조성물의 총 중량의 약 2.5% w/w의 양의 소듐 전분 글리콜레이트; 및 (iv) 약학 조성물의 총 중량의 약 1% w/w의 양의 마그네슘 스테아레이트를 포함하며; 여기서 과립 제형은 다음을 포함한다: (i.a) 과립 제형 중 약 30% w/w의 양의 화합물 1; (i.b) 과립 제형의 총 중량의 약 43.25% w/w의 양의 만니톨; (i.c) 과립 제형의 총 중량의 약 22% w/w의 양의 규화 미세결정질 셀룰로스; (i.d) 과립 제형의 총 중량의 약 2% w/w의 양의 하이드록시프로필 셀룰로스; (i.e) 과립 제형의 총 중량의 약 2.5% w/w의 양의 소듐 전분 글리콜레이트; 및 (i.f) 과립 제형의 총 중량의 약 0.25% w/w의 양의 마그네슘 스테아레이트. 일 실시양태에서, 약학 조성물은 약 150 mg의 총 중량을 갖는다.
- [0418] 일 실시양태에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 경구 투여량 형태이다. 일 실시양태에서, 경구 투여량 형태는

정제이다. 일 실시양태에서, 경구 투여량 형태는 즉시 방출 정제이다.

- [0419] 일 실시양태에서, 약학 조성물은 화합물 1, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 과립 제형을 하나 이상의 과립의 부형제(들)와 블렌딩하는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조된다. 일 실시양태에서, 하나 이상의 과립의 부형제(들)는 과립의 희석제 (예컨대, 만니톨), 과립의 봉해제 (예컨대, 소듐 전분 글리콜레이트) 및 과립의 윤활제 (예컨대, 마그네슘 스테아레이트)를 포함한다. 일 실시양태에서, 과립의 윤활제 (예컨대, 마그네슘 스테아레이트)는 다른 구성요소가 먼저 블렌딩된 후에 블렌딩된다.
- [0420] 일 실시양태에서, 과립 제형은 화합물 1, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 과립내 블렌드를 풀러 압축기 및 임의로 코밀(comil)을 통해 공급하여, 과립 제형을 제공하는 공정에 의해 제조된다. 일 실시양태에서, 과립내 블렌드는 화합물 1, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 하나 이상의 과립내 부형제(들)와 블렌딩하는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조된다. 일 실시양태에서, 하나 이상의 과립내 부형제(들)는 과립내 희석제 (예컨대, 만니톨), 과립내 결합제 (예컨대, 규화 미세결정질 셀룰로스 및 하이드록시프로필 셀룰로스의 혼합물), 과립내 봉해제 (예컨대, 소듐 전분 글리콜레이트), 및 과립내 윤활제 (예컨대, 마그네슘 스테아레이트)를 포함한다. 일 실시양태에서, 과립내 윤활제 (예컨대, 마그네슘 스테아레이트)는 다른 구성요소가 먼저 블렌딩된 후에 블렌딩된다.
- [0421] 일 실시양태에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 약 10 μm 내지 약 500 μm 의 입자 크기를 갖는다. 일 실시양태에서, 입자 크기는 약 10 μm 내지 약 50 μm 이다. 일 실시양태에서, 입자 크기는 약 25 μm 내지 약 35 μm 이다. 일 실시양태에서, 입자 크기는 약 50 μm 내지 약 150 μm 이다. 일 실시양태에서, 입자 크기는 약 120 μm 내지 약 140 μm 이다. 일 실시양태에서, 입자 크기는 약 150 μm 내지 약 400 μm 이다. 일 실시양태에서, 입자 크기는 약 320 μm 내지 약 360 μm 이다.
- [0422] 일 실시양태에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 약 10 μm 내지 약 150 μm 의 평균 입자 크기를 갖는 입자의 집단을 포함한다. 일 실시양태에서, 평균 입자 크기 (예컨대, D10)는 약 10 μm 내지 약 50 μm 이다. 일 실시양태에서, 평균 입자 크기 (예컨대, D10)는 약 10 μm 내지 약 30 μm 이다. 일 실시양태에서, 평균 입자 크기 (예컨대, D10)는 약 10 μm 내지 약 20 μm 이다. 일 실시양태에서, 평균 입자 크기 (예컨대, D50)는 약 50 μm 내지 약 100 μm 이다. 일 실시양태에서, 평균 입자 크기 (예컨대, D50)는 약 50 μm 내지 약 100 μm 이다. 일 실시양태에서, 평균 입자 크기 (예컨대, D50)는 약 60 μm 내지 약 90 μm 이다. 일 실시양태에서, 평균 입자 크기 (예컨대, D50)는 약 70 μm 내지 약 80 μm 이다. 일 실시양태에서, 평균 입자 크기 (예컨대, D90)는 약 100 μm 내지 약 150 μm 이다. 일 실시양태에서, 평균 입자 크기 (예컨대, D90)는 약 110 μm 내지 약 150 μm 이다. 일 실시양태에서, 평균 입자 크기 (예컨대, D90)는 약 110 μm 내지 약 120 μm 이다. 일 실시양태에서, 평균 입자 크기 (예컨대, D10)는 약 10 μm , 약 11 μm , 약 12 μm , 약 13 μm , 약 14 μm , 약 15 μm , 약 16 μm , 약 17 μm , 약 18 μm , 약 19 μm , 또는 약 20 μm 이다. 일 실시양태에서, 평균 입자 크기 (예컨대, D50)는 약 50 μm , 약 55 μm , 약 60 μm , 약 65 μm , 약 70 μm , 약 75 μm , 약 80 μm , 약 85 μm , 약 90 μm , 약 95 μm , 또는 약 100 μm 이다. 일 실시양태에서, 평균 입자 크기 (예컨대, D90)는 약 110 μm , 약 115 μm , 약 120 μm , 약 125 μm , 약 130 μm , 약 135 μm , 약 140 μm , 약 145 μm , 또는 약 150 μm 이다.
- [0423] 일 실시양태에서, 입자 크기를 갖는 입자, 또는 평균 입자 크기를 갖는 입자의 집단은 화합물 1의 고체 형태 (예컨대, 형태 1)를 밀링함으로써 취득된다. 일 실시양태에서, 밀링은 습식 밀링이다. 일 실시양태에서, 습식 밀링은 본원에 기재되거나 당업계에 알려진 수단에 따라 실시된다. 일 실시양태에서, 밀링은 건식 밀링이다. 일 실시양태에서, 건식 밀링은 본원에 기재되거나 당업계에 알려진 수단에 따라 실시된다.
- [0424] 일 실시양태에서, 입자 크기 또는 평균 입자 크기는 당업계에 알려진 임의의 수단, 예를 들어, Malvern Mastersizer 3000 또는 유사한 기기를 사용하여 결정된다.
- [0425] 특정 실시양태에서, 화합물 1을 포함하는 약학 조성물 (예컨대, 화합물 1을 포함하는 정제와 같은 고체 투여량 형태)은 적어도 약 90%의 화학적 및/또는 물리적 순도를 갖는다. 본원에 사용된 바와 같이 그리고 달리 명시되지 않는 한, 약학 조성물 중 화합물 1의 화학적 및/또는 물리적 순도는 약학 조성물의 대표적인 샘플에서 검출된 화합물 1의 양 (예컨대, HPLC 또는 다른 분석적 기술에 의해 검출된 양)을 제형 중 화합물 1의 이론적 양으로 나눈 것이다. 특정 실시양태에서, 화합물 1을 포함하는 약학 조성물은 적어도 약 95%의 화학적 및/또는 물리적 순도를 갖는다. 특정 실시양태에서, 화합물 1을 포함하는 약학 조성물은 적어도 약 96%의 화학적 및/또는 물리적 순도를 갖는다. 특정 실시양태에서, 화합물 1을 포함하는 약학 조성물은 적어도 약 97%의 화학적 및/또는

물리적 순도를 갖는다. 특정 실시양태에서, 화합물 1을 포함하는 약학 조성물은 적어도 약 98%의 화학적 및/또는 물리적 순도를 갖는다. 특정 실시양태에서, 화합물 1을 포함하는 약학 조성물은 적어도 약 99%의 화학적 및/또는 물리적 순도를 갖는다. 특정 실시양태에서, 화합물 1을 포함하는 약학 조성물은 약 99.4%의 화학적 및/또는 물리적 순도를 갖는다. 특정 실시양태에서, 화합물 1을 포함하는 약학 조성물은 약 101.1%의 화학적 및/또는 물리적 순도를 갖는다. 특정 실시양태에서, 화합물 1을 포함하는 약학 조성물은 적어도 약 99.5%의 거울상이성질체 순도를 갖는다. 특정 실시양태에서, 화합물 1을 포함하는 약학 조성물은 약 100%의 거울상이성질체 순도를 갖는다. 특정 실시양태에서, 화합물 1을 포함하는 약학 조성물은 12 개월에 걸쳐 적어도 약 95%의 화학적, 물리적 및/또는 거울상이성질체 순도를 갖는다.

[0426] 특정 실시양태에서, 화합물 1을 포함하는 약학 조성물의 제조 (예컨대, 화합물 1을 포함하는 정제와 같은 고체 투여량 형태의 제조) 후, 약학 조성물 중 화합물 1의 화학적 및/또는 물리적 순도는 적어도 약 90 wt%이다. 특정 실시양태에서, 약학 조성물 중 화합물 1의 화학적 및/또는 물리적 순도는 적어도 약 95 wt%이다. 특정 실시양태에서, 약학 조성물 중 화합물 1의 화학적 및/또는 물리적 순도는 적어도 약 96 wt%이다. 특정 실시양태에서, 약학 조성물 중 화합물 1의 화학적 및/또는 물리적 순도는 적어도 약 97 wt%이다. 특정 실시양태에서, 약학 조성물 중 화합물 1의 화학적 및/또는 물리적 순도는 적어도 약 98 wt%이다. 특정 실시양태에서, 약학 조성물 중 화합물 1의 화학적 및/또는 물리적 순도는 적어도 약 99 wt%이다. 특정 실시양태에서, 약학 조성물 중 화합물 1의 화학적 및/또는 물리적 순도는 약 99.4 wt%이다. 특정 실시양태에서, 약학 조성물 중 화합물 1의 화학적 및/또는 물리적 순도는 약 101.1 wt%이다. 특정 실시양태에서, 약학 조성물 중 화합물 1의 거울상이성질체 순도는 적어도 약 99.5 wt%이다. 특정 실시양태에서, 약학 조성물 중 화합물 1의 거울상이성질체 순도는 약 100 wt%이다.

[0427] 특정 실시양태에서, 화합물 1을 포함하는 약학 조성물 (예컨대, 화합물 1을 포함하는 정제와 같은 고체 투여량 형태)은 면적 대비 약 3% 미만의 분해 생성물을 갖는다. 특정 실시양태에서, 화합물 1을 포함하는 약학 조성물 (예컨대, 화합물 1을 포함하는 정제와 같은 고체 투여량 형태)은 면적 대비 약 2% 미만의 분해 생성물을 갖는다. 특정 실시양태에서, 화합물 1을 포함하는 약학 조성물 (예컨대, 화합물 1을 포함하는 정제와 같은 고체 투여량 형태)은 면적 대비 약 1% 미만의 분해 생성물을 갖는다. 특정 실시양태에서, 화합물 1을 포함하는 약학 조성물 (예컨대, 화합물 1을 포함하는 정제와 같은 고체 투여량 형태)은 면적 대비 약 0.5% 미만의 분해 생성물을 갖는다. 특정 실시양태에서, 화합물 1을 포함하는 약학 조성물 (예컨대, 화합물 1을 포함하는 정제와 같은 고체 투여량 형태)은 면적 대비 약 0.1% 미만의 분해 생성물을 갖는다. 특정 실시양태에서, 화합물 1을 포함하는 약학 조성물 (예컨대, 화합물 1을 포함하는 정제와 같은 고체 투여량 형태)은 면적 대비 약 0.1%의 분해 생성물을 갖는다.

[0428] 특정 실시양태에서, 화합물 1을 포함하는 약학 조성물 (예컨대, 화합물 1을 포함하는 정제와 같은 고체 투여량 형태)은 각각 면적 대비 약 0.5% 미만의 하나 이상의 분해 생성물을 갖는다. 특정 실시양태에서, 화합물 1을 포함하는 약학 조성물 (예컨대, 화합물 1을 포함하는 정제와 같은 고체 투여량 형태)은 각각 면적 대비 약 0.4% 미만의 하나 이상의 분해 생성물을 갖는다. 특정 실시양태에서, 화합물 1을 포함하는 약학 조성물 (예컨대, 화합물 1을 포함하는 정제와 같은 고체 투여량 형태)은 각각 면적 대비 약 0.3% 미만의 하나 이상의 분해 생성물을 갖는다. 특정 실시양태에서, 화합물 1을 포함하는 약학 조성물 (예컨대, 화합물 1을 포함하는 정제와 같은 고체 투여량 형태)은 각각 면적 대비 약 0.2% 미만의 하나 이상의 분해 생성물을 갖는다. 특정 실시양태에서, 화합물 1을 포함하는 약학 조성물 (예컨대, 화합물 1을 포함하는 정제와 같은 고체 투여량 형태)은 각각 면적 대비 약 0.1% 미만의 하나 이상의 분해 생성물을 갖는다. 특정 실시양태에서, 화합물 1을 포함하는 약학 조성물 (예컨대, 화합물 1을 포함하는 정제와 같은 고체 투여량 형태)은 각각 면적 대비 약 0.05% 미만의 하나 이상의 분해 생성물을 갖는다.

[0429] 특정 실시양태에서, 본원은 본원에 제공된 화합물 (예컨대, 화학식 (I)의 화합물, 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제)을 포함하는, 인간 환자에 사용하기에 적합한 약학 제제를 제공한다. 특정 실시양태에서, 약학 제제는 본원에 기재된 바와 같은 병태 또는 질환을 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 것일 수 있다. 본원에 제공된 화합물은 본원에 개시된 임의의 질환 또는 병태의 치료를 위한 의약의 제조에 사용될 수 있다.

[0430] 본원에 제공된 조성물 및 방법은 치료를 필요로 하는 대상체를 치료하기 위해 활용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 대상체는 포유류, 예컨대, 인간, 또는 비-인간 포유류이다. 대상체, 예컨대, 인간에 투여되는 경우, 조성물 또는 화합물은 바람직하게는 예를 들어, 본원에 제공된 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물로서 투여된다. 약학적으로 허용가능한 담체는 당업계에 잘 알려져 있으며, 예를 들어, 수용액, 예컨대, 물 또는 생리학적으로 완충된 식염수, 또는 다른 용매 또는 비히클, 예컨대, 글리콜, 글리세롤, 오일, 예컨대,

올리브유 또는 주사가능한 유기 에스테르를 포함한다. 바람직한 실시양태에서, 이러한 약학 조성물이 인간 투여 용인 경우, 특히 침습적 투여 경로 (즉, 상피 장벽을 통한 수송 또는 확산을 회피하는 경로, 예컨대, 주사 또는 이식)용인 경우, 수용액에는 발열원이 없거나, 실질적으로 발열원이 없다. 부형제는 예를 들어, 약제의 지연된 방출을 달성하거나 하나 이상의 세포, 조직 또는 기관을 선택적으로 표적화하도록 선택될 수 있다. 약학 조성물은 투여량 유닛 형태, 예컨대, 정제, 캡슐 (스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐 포함), 과립, 재구성용 동결건조제, 분말, 용액, 시럽, 좌약, 또는 주사제 등일 수 있다. 조성물은 또한 경피 전달 시스템, 예컨대, 피부 패치에 존재할 수 있다. 조성물은 또한 국부 투여에 적합한 용액, 예컨대, 점안액으로 존재할 수 있다.

[0431] 약학적으로 허용가능한 담체는 예를 들어, 본원에 제공된 화합물과 같은 화합물을 안정화시키거나, 이의 용해도를 증가시키거나, 이의 흡수를 증가시키는 작용을 하는 생리학적으로 허용가능한 약제를 함유할 수 있다. 이러한 생리학적으로 허용가능한 약제는 예를 들어, 탄수화물, 예컨대, 글루코스, 수크로스 또는 텍스트란, 향산화제, 예컨대, 아스코르브산 또는 글루타티온, 킬레이팅제, 저분자량 단백질 또는 기타 안정화제 또는 부형제를 포함한다. 생리학적으로 허용가능한 약제를 포함하는 약학적으로 허용가능한 담체의 선택은 예를 들어, 조성물의 투여의 경로에 좌우된다. 제제 또는 약학 조성물은 자기-유화 약물 전달 시스템 또는 자기-미세유화 약물 전달 시스템일 수 있다. 약학 조성물 (제제)은 또한 리포솜 또는 예를 들어, 본원에 제공된 화합물이 그 안에 혼입될 수 있는 기타 중합체 매트릭스일 수 있다. 예를 들어, 인지질 또는 기타 지질을 포함하는 리포솜은 제조 및 투여가 상대적으로 간단한 무독성의, 생리학적으로 허용가능하고 대사가능한 담체이다.

[0432] 어구 "약학적으로 허용가능한"은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서, 합리적인 이익/위험 비에 비례하여 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 기타 문제 또는 합병증 없이, 대상체의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 해당 화합물, 재료, 조성물 및/또는 투여량 형태를 지칭하기 위해 본원에 사용된다.

[0433] 본원에 사용된 바와 같이, 어구 "약학적으로 허용가능한 담체"는 약학적으로 허용가능한 재료, 조성물 또는 비히클, 예컨대, 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 재료를 의미한다. 각각의 담체는 제형의 다른 성분과 양립가능하며 대상체에 대해 해롭지 않다는 의미에서 "허용가능한"이어야 한다. 약학적으로 허용가능한 담체로서 역할을 할 수 있는 재료의 일부 예는 다음을 포함한다: (1) 당, 예컨대, 락토스, 글루코스 및 수크로스; (2) 전분, 예컨대, 옥수수 전분 및 감자 전분; (3) 셀룰로스 및 이들의 유도체, 예컨대, 소듐 카복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; (4) 분말 트라카칸트; (5) 맥아; (6) 젤라틴; (7) 활석; (8) 부형제, 예컨대, 코코아 버터 및 좌약 왁스; (9) 오일, 예컨대, 땅콩유, 면실유, 홍화유, 참기름, 올리브유, 옥수수유 및 대두유; (10) 글리콜, 예컨대, 프로필렌 글리콜; (11) 폴리올, 예컨대, 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; (12) 에스테르, 예컨대, 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트; (13) 한천; (14) 완충제, 예컨대, 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; (15) 알긴산; (16) 발열원이 없는 물; (17) 등장성 식염수; (18) 링거 용액; (19) 에틸 알콜; (20) 포스페이트 완충 용액; 및 (21) 약학 제형에 사용되는 기타 무독성의 양립가능한 물질.

[0434] 약학 조성물 (제제)은 예를 들어, 경구 (예를 들어, 수성 또는 비-수성 용액 또는 현탁액과 같은 드렌지, 정제, 캡슐 (스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐 포함), 볼루스, 분말, 과립, 혀에 적용하기 위한 페이스트); 구강 점막을 통한 흡수 (예컨대, 설하); 향문, 직장 또는 질내 (예를 들어, 페서리, 크림 또는 폼으로서); 비경구 (예를 들어, 멸균 용액 또는 현탁액으로서 근육내, 정맥내, 피하 또는 척수강내 포함); 비강; 복강내; 피하; 경피적으로 (예를 들어, 피부에 적용되는 패치로서); 및 국부적으로 (예를 들어, 피부에 적용되는 크림, 연고 또는 스프레이로서, 또는 점안액으로서)를 포함하는 다양한 투여 경로 중 임의의 것에 의해 대상체에 투여될 수 있다. 화합물은 또한 흡입용으로 제형화될 수 있다. 특정 실시양태에서, 화합물은 단순히 멸균수에 용해되거나 현탁될 수 있다. 적절한 투여 경로 및 이에 적합한 조성물에 대한 세부사항은 예를 들어, 미국 특허 번호 6,110,973, 5,763,493, 5,731,000, 5,541,231, 5,427,798, 5,358,970 및 4,172,896, 뿐만 아니라 본원에 인용된 특허에서 찾아볼 수 있다.

[0435] 제형은 유닛 투여량 형태로 편리하게 제시될 수 있으며, 약학 분야에 잘 알려진 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 단일 투여량 형태를 생산하기 위해 담체 재료와 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료될 대상체, 특정 투여 모드에 따라 달라질 것이다. 단일 투여량 형태를 생산하기 위해 담체 재료와 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 일반적으로 치료적 효과를 생산하는 화합물의 양일 것이다. 일반적으로, 100% 중에서, 이 양은 활성 성분의 약 1% 내지 약 99%, 바람직하게는 약 5% 내지 약 70%, 가장 바람직하게는 약 10% 내지 약 30%의 범위일 것이다.

[0436] 이들 제형 또는 조성물을 제조하는 방법은 활성 화합물, 예컨대, 본원에 제공된 화합물을 담체 및 임의로 하나

이상의 보조 성분과 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 본원에 제공된 화합물을 액체 담체, 또는 미분된 고체 담체, 또는 둘 모두와 균일하고 긴밀하게 회합시킨 다음, 필요한 경우, 생성물을 성형함으로써 제조된다.

[0437] 경구 투여에 적합한 본원에 제공된 제형은 캡슐 (스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐 포함), 카세, 환제, 정제, 로젠지 (가향 베이스, 보통 수크로스 및 아카시아 또는 트라가칸트를 사용함), 동결건조물, 분말, 과립의 형태로, 또는 수성 또는 비-수성 액체 중의 용액 또는 현탁액으로서의, 또는 수-중-유 또는 유-중-수 액체 에멀전으로서의, 또는 엘릭서 또는 시럽으로서의, 또는 파스틸 (불활성 베이스, 예컨대, 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로스 및 아카시아를 사용함)로서의 및/또는 구강 세정제 등으로서의 형태일 수 있으며, 각각은 활성 성분으로서 본원에 제공된 화합물의 소정의 양을 함유한다. 조성물 또는 화합물은 또한 볼루스, 연약(electuary) 또는 페이스트로서 투여될 수 있다.

[0438] 경구 투여용 고체 투여량 형태 (캡슐 (스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐 포함), 정제, 환제, 당의정, 분말, 및 과립 등)를 제조하기 위해, 활성 성분은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체, 예컨대, 소듐 시트레이트 또는 디칼슘 포스페이트 및/또는 다음 중 임의의 것과 혼합된다: (1) 충전제 또는 증량제, 예컨대, 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및/또는 규산; (2) 결합제, 예컨대, 예를 들어, 카복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 수크로스 및/또는 아카시아; (3) 습윤제, 예컨대, 글리세롤; (4) 붕해제, 예컨대, 한천-한천, 칼슘 카보네이트, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트 및 소듐 카보네이트; (5) 용액 지체제, 예컨대, 파라핀; (6) 흡수 촉진제, 예컨대, 4급 암모늄 화합물; (7) 습윤제, 예컨대, 예를 들어, 세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트; (8) 흡수제, 예컨대, 카올린 및 벤토나이트 점토; (9) 윤활제, 예컨대, 활석, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 설페이트 및 이들의 혼합물; (10) 착화제, 예컨대, 변형된 및 비변형된 사이클로덱스트린; 및 (11) 착색제. 캡슐 (스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐 포함), 정제 및 환제의 경우, 약학 조성물은 또한 완충제를 포함할 수 있다. 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 락토스 또는 유당뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하여 연질 및 경질-충진된 젤라틴 캡슐의 충전제로서 사용될 수 있다.

[0439] 정제는 임의로 하나 이상의 보조 성분을 이용하여 압축 또는 성형하여 제조될 수 있다. 압축 정제는 결합제 (예를 들어, 젤라틴 또는 하이드록시프로필메틸 셀룰로스), 윤활제, 불활성 희석제, 보존제, 붕해제 (예를 들어, 소듐 전분 글리콜레이트 또는 가교된 소듐 카복시메틸 셀룰로스), 표면-활성제 또는 분산제를 사용하여 제조될 수 있다. 성형 정제는 불활성 액체 희석제로 습윤된 분말화된 화합물의 혼합물을 적합한 기계에서 성형함으로써 제조될 수 있다.

[0440] 정제, 및 약학 조성물의 기타 고체 투여량 형태, 예컨대, 당의정, 캡슐 (스프링클 캡슐 및 젤라틴 캡슐 포함), 환제 및 과립은 임의로 코팅 및 셸, 예컨대, 장용 코팅 및 약학 제형 분야에 잘 알려진 기타 코팅으로 스키퍼링 또는 제조될 수 있다. 이들은 또한 예를 들어, 원하는 방출 프로파일을 제공하기 위해 다양한 비율의 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 기타 중합체 매트릭스, 리포솜 및/또는 미소구체를 사용하여 그 안의 활성 성분의 서방성 또는 제어된 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다. 이들은 예를 들어, 박테리아-보유 필터를 통한 여과에 의해, 또는 사용 직전에 멸균수 또는 일부 다른 멸균 주사가 가능한 배지에 용해될 수 있는 멸균 고체 조성물의 형태의 멸균제를 혼합함으로써 멸균될 수 있다. 이들 조성물은 또한 임의로 불투명화제를 함유할 수 있으며, 활성 성분(들)만을 방출하거나 임의로 지연된 방식으로 위장관의 특정 부분에서 우선적으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 임베딩 조성물의 예는 중합체성 물질 및 왁스를 포함한다. 활성 성분은 또한 적절한 경우, 위에 기재된 부형제 중 하나 이상과 함께 마이크로-캡슐화된 형태일 수 있다.

[0441] 경구 투여에 유용한 액체 투여량 형태는 약학적으로 허용가능한 에멀전, 재구성용 동결건조물, 마이크로에멀전, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭서를 포함한다. 활성 성분에 더하여, 액체 투여량 형태는 당업계에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제, 예컨대, 예를 들어, 물 또는 기타 용매, 사이클로덱스트린 및 이들의 유도체, 가용화제 및 유화제, 예컨대, 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 오일 (특히, 목화씨유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유, 참기름), 글리세롤, 테트라하이드로푸릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.

[0442] 불활성 희석제에 더하여, 경구 조성물은 또한 아췌반트, 예컨대, 습윤제, 유화제 및 현탁제, 감미제, 향미제, 착색제, 향료제 및 보존제를 포함할 수 있다.

[0443] 현탁액은 활성 화합물 이외에, 예를 들어, 에톡실화된 이소스테아릴 알콜, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비

탄 에스테르, 미세결정질 셀룰로스, 알루미늄 메타하이드록시드, 벤토나이트, 한천-한천 및 트라가칸트, 및 이들의 혼합물과 같은 현탁제를 함유할 수 있다.

- [0444] 직장, 질 또는 요도 투여를 위한 약학 조성물의 제형은 좌약으로서 제시될 수 있으며, 이는 하나 이상의 활성 화합물을 예를 들어, 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜, 좌약 왁스 또는 살리실레이트를 포함하는 하나 이상의 적합한 비자극성 부형제 또는 담체와 혼합함으로써 제조될 수 있고, 이는 실온에서는 고체이지만 체온에서는 액체이므로 직장 또는 질강에서 용융되어 활성 화합물을 방출할 것이다.
- [0445] 입에 투여하기 위한 약학 조성물의 제형은 구강 세정제, 또는 경구 스프레이 또는 경구 연고로서 제시될 수 있다.
- [0446] 내안적으로 또는 추가적으로, 조성물은 카테터, 스텐트, 와이어 또는 기타 강내 장치를 통한 전달용으로 제형화될 수 있다. 이러한 장치를 통한 전달은 방광, 요도, 요관, 직장 또는 장으로의 전달에 특히 유용할 수 있다.
- [0447] 질 투여에 적합한 제형은 또한 당업계에서 적절한 것으로 알려진 이러한 담체를 함유하는 페서리, 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 폼 또는 스프레이 제형을 포함한다.
- [0448] 국부 또는 경피 투여를 위한 투여량 형태는 분말, 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 용액, 패치 및 흡입제를 포함한다. 활성 화합물은 멸균 조건 하에서, 약학적으로 허용가능한 담체와, 그리고 필요할 수 있는 임의의 보존제, 완충액 또는 추진제와 혼합될 수 있다.
- [0449] 연고, 페이스트, 크림 및 젤은 활성 화합물에 더하여, 부형제, 예컨대, 동물성 및 식물성 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 전분, 트라가칸트, 셀룰로스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 활석 및 산화아연 또는 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0450] 분말 및 스프레이는 활성 화합물에 더하여, 부형제, 예컨대, 락토스, 활석, 규산, 수산화알루미늄, 칼슘 실리케이트 및 폴리미드 분말 또는 이들 물질의 혼합물을 함유할 수 있다. 스프레이는 관례적 추진제, 예컨대, 클로로플루오로탄화수소 및 휘발성 비치환 탄화수소, 예컨대, 부탄 및 프로판을 추가적으로 함유할 수 있다.
- [0451] 경피 패치는 신체에 본원에 제공된 화합물의 제어된 전달을 제공하는 것의 부가된 이점을 갖는다. 이러한 투여량 형태는 적절한 매질에서 활성 화합물을 용해 또는 분산시킴으로써 제조될 수 있다. 흡수 강화제는 또한 피부를 가로지르는 화합물의 플럭스를 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 이러한 플럭스의 속도는 속도 제어 막을 제공하거나 중합체 매트릭스 또는 겔에 화합물을 분산시킴으로써 제어될 수 있다.
- [0452] 안과용 제형, 눈 연고, 분말, 및 용액 등이 또한 본 개시내용의 범주 내인 것으로서 고려된다. 예시적인 안과용 제형은 미국 공개공보 번호 2005/0080056, 2005/0059744, 2005/0031697 및 2005/004074, 및 미국 특허 번호 6,583,124에 기재되어 있으며, 이들의 내용은 본원에 참조로 인용된다. 원하는 경우, 액체 안과용 제형은 눈물액, 수양액 또는 유리액과 유사한 특성을 갖거나 이러한 유체와 양립가능하다. 바람직한 투여 경로는 국소 투여(예컨대, 국부 투여, 예컨대, 점안액 또는 이식물을 통한 투여)이다.
- [0453] 본원에 사용된 바와 같은 어구 "비경구 투여" 및 "비경구로 투여되는"은 장 이외의 투여 모드 및 통상적으로, 주사에 의한 국부 투여를 의미하며, 제한 없이, 정맥내, 근육내, 동맥내, 척추강내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 경기관, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내 및 흉골내 주사 및 주입을 포함한다.
- [0454] 비경구 투여에 적합한 약학 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 멸균 등장성 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 현탁액 또는 에멀전, 또는 사용 직전에 멸균 주사가 가능한 용액 또는 분산액으로 재구성될 수 있고 항산화제, 완충액, 정균제를 함유할 수 있는 멸균 분말, 의도되는 수용자의 혈액과 등장성인 제형을 부여하는 용질, 또는 현탁제 또는 증점제와 조합하여 하나 이상의 활성 화합물을 포함한다.
- [0455] 본원에 제공된 약학 조성물에서 사용될 수 있는 적합한 수성 및 비수성 담체의 예는 물, 에탄올, 폴리올(예컨대, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 이들의 적합한 혼합물, 식물성 오일, 예컨대, 올리브유, 및 주사가 가능한 유기 에스테르, 예컨대, 에틸 올리에이트를 포함한다. 적절한 유통성은 예를 들어, 코팅 재료, 예컨대, 레시틴의 사용에 의해, 분산액의 경우에 필요한 입자 크기의 유지에 의해, 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다.
- [0456] 이들 조성물은 또한 아췌반트, 예컨대, 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제를 함유할 수 있다. 미생물의 작용의 방지는 다양한 항박테리아제 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 및 페놀 소르브산 등의 포함에 의해 보장될 수 있다. 이는 또한 등장제, 예컨대, 당 및 소듐 클로라이드 등을 조성물에 포함시키기에 바람직할

수 있다. 또한, 주사가능한 약학 형태의 장기간 흡수는 흡수를 지연시키는 약제, 예컨대, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴의 포함에 의해 달성될 수 있다.

- [0457] 일부 경우에, 약물의 효과를 연장시키기 위해, 피하 또는 근육내 주사로부터 약물의 흡수를 늦추는 것이 바람직하다. 이는 불량한 물 용해도를 갖는 결정질 또는 무정형 재료의 액체 현탁액의 사용에 의해 달성될 수 있다. 이어서, 약물의 흡수의 속도는, 결국 결정 크기 및 결정질 형태에 좌우될 수 있는 이의 용해의 속도에 좌우된다. 대안적으로, 비경구로 투여된 약물 형태의 지연 흡수는 오일 비히클에 약물을 용해 또는 현탁시킴으로써 달성된다.
- [0458] 주사가능한 데포 형태는 생분해성 중합체, 예컨대, 폴리락티드-폴리글리콜리드에서 대상 화합물의 마이크로캡슐화된 매트릭스를 형성함으로써 제조된다. 약물 대 중합체의 비 및 사용되는 특정 중합체의 성질에 따라, 약물 방출의 속도가 제어될 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)을 포함한다. 데포 주사가능한 제형은 또한 신체 조직과 양립가능한 리포솜 또는 마이크로에멀전에 약물을 포집함으로써 제조된다.
- [0459] 본원에 제공된 방법에 사용하기 위해, 활성 화합물은 그 자체로 또는 예를 들어, 약학적으로 허용가능한 담체와 조합하여 활성 성분의 0.1 내지 99.5% (더 바람직하게는, 0.5 내지 90%)를 함유하는 약학 조성물로서 제공될 수 있다.
- [0460] 도입의 방법은 또한 재충전가능한 또는 생분해성 장치에 의해 제공될 수 있다. 단백질성 생물약제를 포함하는 약물의 제어 전달을 위해 최근 몇 년 동안 다양한 서방형 중합체성 장치가 개발되었고 생체 내에서 테스트되었다. 생분해성 중합체 및 비-분해성 중합체 둘 모두를 포함하는 다양한 생체적합성 중합체 (하이드로겔을 포함)는 특정 표적 부위에서 화합물의 지속 방출을 위한 이식물을 형성하는 데 사용될 수 있다.
- [0461] 환자에 대한 독성 없이, 특정 환자에 대한 원하는 치료적 반응, 조성물 및 투여 모드를 달성하는 데 효과적인 활성 성분의 양을 수득하기 위해 약학 조성물 중 활성 성분의 실제 투여량 수준은 달라질 수 있다.
- [0462] 선택된 투여량 수준은 사용되는 특정 화합물 또는 화합물의 조합물, 또는 이의 에스테르, 염 또는 아미드의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 사용 중인 특정 화합물(들)의 배설 속도, 치료의 지속기간, 기타 약물, 사용되는 특정 화합물(들)과 조합하여 사용되는 화합물 및/또는 재료, 치료 중인 대상체의 연령, 성별, 체중, 병태, 일반적 건강상태 및 이전 의학적 병력, 및 의학 분야에 잘 알려진 유사한 인자를 포함하는 다양한 인자에 좌우될 것이다.
- [0463] 당업계의 보통의 기술을 갖는 의사 또는 수의사는 치료적 유효량의 필요한 약학 조성물을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다. 예를 들어, 의사 또는 수의사는 원하는 치료적 효과를 달성하고 원하는 효과가 달성될 때까지 점진적으로 투여량을 증가시키기 위해 필요한 것보다 낮은 수준에서 약학 조성물 또는 화합물의 용량을 시작할 수 있었다. "치료적 유효량"은 원하는 치료적 효과를 이끌어내기에 충분한 화합물의 농도를 의미한다. 일반적으로 유효량의 화합물은 대상체의 체중, 성별, 연령 및 의학적 병력에 따라 다를 것임이 이해된다. 유효량에 영향을 미치는 기타 인자는 대상체의 병태의 중증도, 치료 중인 장애, 화합물의 안정성 및 원하는 경우, 본원에 제공된 화합물과 함께 투여 중인 다른 유형의 치료제를 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 약제의 다회 투여에 의해 보다 큰 총 용량이 전달될 수 있다. 효험 및 투여량을 결정하는 방법은 당업자에게 알려져 있다 (본원에 참조로 인용되는, *Isselbacher et al.* (1996) *Harrison's Principles of Internal Medicine* 13 ed., 1814-1882).
- [0464] 일반적으로, 본원에 제공된 조성물 및 방법에 사용되는 활성 화합물의 적합한 1 일 용량은 치료적 효과를 생산하는 데 효과적인 가장 낮은 용량인 화합물의 해당량일 것이다. 이러한 유효 용량은 일반적으로 위에 기재된 인자에 좌우될 것이다.
- [0465] 원하는 경우, 활성 화합물의 1 일 유효 용량은 임의로 유닛 투여량 형태로, 하루 내내, 적절한 간격으로 별도로 투여되는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 회 이상의 하위-용량으로서 투여될 수 있다. 본원에 제공된 특정 실시양태에서, 활성 화합물은 1 일 2 회 또는 3 회 투여될 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 활성 화합물은 1 일 1 회 투여될 것이다.
- [0466] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 단독으로 사용될 수 있거나, 다른 유형의 치료제와 함께 공동으로 투여될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 어구 "공동 투여"는 이전에 투여된 치료적 화합물이 신체에서 여전히 효과적인 동안에 제2 화합물이 투여되도록 하는 2 개 이상의 상이한 치료적 화합물의 임의의 투여 형태를 지칭한다 (예컨대, 2 개의 화합물은 대상체에서 동시에 효과적이며, 이는 2 개의 화합물의 상승작용적 효과를 포

형 종양은 전이성 ALK 양성 고형 종양이다. 일 실시양태에서, 고형 종양은 CNS 전이성 ALK 양성 고형 종양이다. 일 실시양태에서, 고형 종양은 전이성 ALK 양성 NSCLC이다. 일 실시양태에서, 고형 종양은 CNS 전이성 ALK 양성 NSCLC이다. 일 실시양태에서, 고형 종양 (또는 암)은 ALK 돌연변이를 갖는다.

[0476] 일 실시양태에서, ALK 돌연변이는 하나 이상의 ALK 재배열 (일 실시양태에서, 하나의 재배열)을 포함한다. 일 실시양태에서, ALK 돌연변이는 하나 이상의 ALK 융합체 (일 실시양태에서, 하나의 융합체)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 방법에 의해 치료되는 암은 ALK 융합체를 포함한다. 일 실시양태에서, ALK 융합체는 그 전체가 본원에 참조로 인용되는 Ou et al., *JTO Clinical and Research Reports*, 1(1): 1-10에 기재된 융합 파트너 중 하나와 이루어진다. 일 실시양태에서, ALK 융합체는 EML4, TFG, KIF5B, KLC1, STRN, HIP1, TPR, BIRC6, DCTN1, SQSTM1, SOCS5, SEC31A, CLTC, PRKAR1A, PPM1B, EIF2AK3, CRIM1, CEBPZ, PICALM, CLIP1, BCL11A, GCC2, LMO7, PHACTR1, CMTR1, VIT, DYSF, ITGAV, PLEKHA7, CUX1, VKORC1L1, FBXO36, SPTBN1, EML6, FBXO11, CLIP4, CAMKMT, NCOA1, MYT1L, SRBD1, SRD5A2, NYAP2, MPRIP, ADAM17, ALK, LPIN1, WDPCP, CEP55, ERC1, SLC16A7, TNIP2, ATAD2B, SLMAP, FBN1, SWAP70, TCF12, TRIM66, WNK3, AKAP8L, SPECC1L, PRKCB, CDK15, LCLAT1, YAP1, PLEKHM2, DCHS1, PPFIBP1, ATP13A4, C12orf75, EPAS1, FAM179A, FUT8, LIMD1, LINC00327, LOC349160, LYPD1, RBM20, TACR1, TANC1, TTC27, TUBBB, SMPD4, SORCS1, LINC00211, SOS1, C9orf3, CYBRD1, MTA3, THADA, TSPYL6, WDR37, 및 PLEKHH2로 이루어진 군으로부터 선택된 융합 파트너 중 하나와 이루어진다. 일 실시양태에서, ALK 융합체는 EML4, TMP1, WDCP, GTF2IRD1, TPM3, TPM4, CLTC, LMNA, PRKAR1A, RANBP2, TFG, FN1, KLC1, VCL, STRN, HIP1, NPM1, DCTN1, SQSTM1, TPR, CRIM1, PTPN3, FBXO36, ATIC 및 KIF5B로 이루어진 군으로부터 선택된 융합 파트너 중 하나와 이루어진다. 일 실시양태에서, ALK 돌연변이는 극피동물 미세소관-연관 단백질-유사 4 (EML4) 유전자 및 ALK 티로신 키나제 도메인 간의 융합체인 EML4-ALK이다. EML4-ALK에는 중단 점 접합에 따라 상이한 많은 변이체가 있으며, 변이체 1 (v1) 및 변이체 3 (v3)이 임상적으로 가장 만연하다. 일 실시양태에서, ALK 돌연변이는 NPM1-ALK이다. 일 실시양태에서, ALK 돌연변이는 STRN-ALK이다.

[0477] 일 실시양태에서, 고형 종양 (또는 암)은 백혈구 수용체 티로신 키나제 (LTK) 양성이다. 본원에 사용된 바와 같이 그리고 달리 명시되지 않는 한, "LTK 양성" (LTK+) 암, 질환 또는 장애는 LTK 유전자의 부적절하게 높은 발현, 및/또는 LTK 융합 단백질을 생성하는 LTK 유전자 재배열을 포함한 LTK 유전자에서의 돌연변이의 존재로 특징지어지는 암, 질환 또는 장애를 지칭한다. 일 실시양태에서, 고형 종양은 LTK 양성 유방 침습성 관암종, 전립선 선암종, 췌장 선암종, 미지의 원발성 선암종, 또는 방광 요로상피 암종이다. 일 실시양태에서, 암은 LTK 양성 백혈병이다. 일 실시양태에서, 고형 종양은 LTK 양성 폐암이다. 일 실시양태에서, 고형 종양은 LTK 양성 NSCLC이다. 일 실시양태에서, 고형 종양 (또는 암)은 LTK 돌연변이를 갖는다. 일 실시양태에서, LTK 돌연변이는 G269A, F218I, N257T, A13fs 또는 A214fs이다. 일 실시양태에서, 고형 종양 (또는 암)은 LTK 융합체를 갖는다. 일 실시양태에서, LTK 융합체는 *CLIP1-LTK*이다. 이들 각각이 그 전체가 본원에 참조로 인용되는, Cooper AJ, Sequist LV, Johnson TW, Lin JJ. LTK fusions: A new target emerges in non-small cell lung cancer. *Cancer Cell*. 2022 Jan 10;40(1):23-25; 및 Izumi, H., Matsumoto, S., Liu, J. et al. The CLIP1-LTK fusion is an oncogenic driver in non-small-cell lung cancer. *Nature* 600, 319-323 (2021) 참고.

[0478] 일 실시양태에서, 환자는 이전 요법으로 치료되지 않았다. 일 실시양태에서, 환자는 임의의 티로신 키나제 억제제 (TKI) 요법에 대해 나이브이다 (즉, 제공받지 않음).

[0479] 일 실시양태에서, 환자는 하나 이상의 이전 요법으로 치료되었다. 일 실시양태에서, 환자는 적어도 하나의 이전 TKI 요법으로 치료되었다. 일 실시양태에서, 환자는 적어도 2 회의 이전 TKI 요법으로 치료되었다. 일 실시양태에서, 환자는 하나의 이전 TKI 요법으로 치료되었다. 일 실시양태에서, 환자는 2 회의 이전 TKI 요법으로 치료되었다. 일 실시양태에서, 환자의 종양은 ROS1 이외에 알려진 종양형성 동인 변경을 갖지 않는다. 일 실시양태에서, TKI는 ROS1 TKI (예컨대, 크리조티닙 또는 엔트렉티닙)이다. 일 실시양태에서, 이전 TKI 요법은 크리조티닙, 엔트렉티닙, 레포트렉티닙, 탈레트렉티닙 및 로라티닙으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상이다.

[0480] 일 실시양태에서, 환자는 이전 백금-기반 화학요법으로 치료되지 않았다. 일 실시양태에서, 환자는 최대 1 회의 이전 백금-기반 화학요법으로 치료되었다. 일 실시양태에서, 환자는 적어도 하나의 이전 백금-기반 화학요법으로 치료되었다. 일 실시양태에서, 환자는 적어도 2 회의 이전 백금-기반 화학요법으로 치료되었다. 일 실시양태에서, 환자는 하나의 이전 백금-기반 화학요법으로 치료되었다. 일 실시양태에서, 환자는 2 회의 이전 백금-기반 화학요법으로 치료되었다.

[0481] 본원에 사용된 바와 같이, "백금-기반 화학요법"은 백금의 배위 착물인 화학요법제를 지칭한다. 예시된 백금-기반 화학요법은 시스플라틴, 옥살리플라틴, 네다플라틴 또는 카보플라틴을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

- [0482] 일 실시양태에서, 환자는 면역요법으로 치료되지 않았다. 일 실시양태에서, 환자는 면역요법으로 치료되었다. 일 실시양태에서, 환자는 적어도 하나의 이전 면역요법으로 치료되었다. 일 실시양태에서, 환자는 적어도 2 회의 이전 면역요법으로 치료되었다. 일 실시양태에서, 환자는 하나의 이전 면역요법으로 치료되었다. 일 실시양태에서, 환자는 2 회의 면역요법으로 치료되었다.
- [0483] 본원에 사용된 바와 같이, "면역요법"은 면역계를 활성화하거나 억압함으로써 질환을 치료하는 것을 지칭한다. 면역 반응을 이끌어내거나 증폭시키도록 고안된 면역요법은 활성화 면역요법으로서 분류되는 반면, 감소시키거나 억압하는 면역요법은 억압 면역요법으로서 분류된다. 면역요법은 종양 세포의 표면 상에 발현된 비정상 항원을 표적화함으로써 면역 이펙터 세포 (예컨대, 림프구, 대식세포, 수지상 세포, 자연 살해 세포 (NK 세포), 세포독성 T 림프구 (CTL) 등)가 암에 대해 함께 작용하도록 조절할 수 있다. 예시된 면역요법은 체크포인트 억제제 (예컨대, 항-세포독성 T-림프구-연관 단백질 4 (CTLA-4) 및 항-프로그래밍된 세포 사멸 단백질 1 (PD-1) 항체)를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 예시된 PD-1 억제제는 렘브롤리주맙 (키트루다(Keytruda)), 니볼루맙 (옵디보(Opdivo)) 및 세미플리맙 (리브타요(Libtayo))을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 예시된 PD-L1 억제제는 아테졸리주맙 (테센트릭(Tecentriq)), 아벨루맙 (바벤시오(Bavencio)), 두발루맙 (임핀지(Imfinzi))을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 예시된 CTLA-4 억제제는 이필리무맙 (여보이(Yervoy))을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0484] 일 실시양태에서, 환자는 화학요법으로 치료되지 않았다. 일 실시양태에서, 환자는 적어도 하나의 이전 화학요법 라인으로 치료되었다. 일 실시양태에서, 환자는 적어도 2 개의 이전 화학요법 라인으로 치료되었다.
- [0485] 일 실시양태에서, 환자는 적어도 3 개의 이전 항암 요법 라인으로 치료되었다. 일 실시양태에서, 환자는 ROS1 TKI (예컨대, 조사용 ROS1 TKI, 크리조티닙, 로라티닙, 엔트렉티닙, 탈레트렉티닙, 레포트렉티닙) 및 화학요법으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 2 개의 이전 항암 요법 라인으로 치료되었다. 일 실시양태에서, 환자는 적어도 하나의 ROS1 TKI 라인 및 하나의 화학요법 라인으로 치료되었다. 일 실시양태에서, 환자는 적어도 2 개의 ROS1 TKI 라인 및 하나의 화학요법 라인으로 치료되었다. 일 실시양태에서, 환자는 적어도 3 개의 ROS1 TKI 라인 및 하나의 화학요법 라인으로 치료되었다. 일 실시양태에서, 환자는 적어도 2 개의 ROS1 TKI 라인 및 2 개의 화학요법 라인으로 치료되었다. 일 실시양태에서, 환자는 적어도 하나의 ROS1 TKI 라인 및 2 개의 화학요법 라인으로 치료되었다. 일 실시양태에서, 환자는 적어도 2 개의 ROS1 TKI 라인 및 2 개의 화학요법 라인으로 치료되었다. 일 실시양태에서, 환자는 적어도 3 개의 ROS1 TKI 라인 및 2 개의 화학요법 라인으로 치료되었다.
- [0486] 일 실시양태에서, ROS1 TKI는 크리조티닙이다. 일 실시양태에서, ROS1 TKI는 엔트렉티닙이다. 일 실시양태에서, ROS1 TKI는 로라티닙이다. 일 실시양태에서, ROS1 TKI는 레포트렉티닙이다. 일 실시양태에서, 환자는 로라티닙 및 레포트렉티닙으로 치료되었다. 일 실시양태에서, ROS1 TKI는 탈레트렉티닙이다.
- [0487] 일 실시양태에서, 고형 종양은 전이성 ROS1-양성 고형 종양이고, 환자는 적어도 하나의 이전 ROS1 TKI 요법으로 치료되었다.
- [0488] 일 실시양태에서, 고형 종양은 전이성 ROS1-양성 NSCLC이고, 환자는 TKI 요법에 대해 나이브이며, 면역요법 유무에 관계없이 최대 1 회의 이전 백금-기반 화학요법으로 치료되었다.
- [0489] 일 실시양태에서, 고형 종양은 전이성 ROS1-양성 NSCLC이고, 환자는 하나의 이전 ROS1 TKI 요법으로 치료되었고, 이전 백금-기반 화학요법 또는 면역요법으로 치료되지 않았다.
- [0490] 일 실시양태에서, 고형 종양은 전이성 ROS1-양성 NSCLC이고, 환자는 하나의 이전 ROS1 TKI 요법, 및 면역요법 유무에 관계없이 하나의 이전 백금-기반 화학요법으로 치료되었다.
- [0491] 일 실시양태에서, 고형 종양은 전이성 ROS1-양성 NSCLC이고, 환자는 적어도 2 회의 이전 ROS1 TKI 요법, 및 면역요법 유무에 관계없이 최대 1 회의 이전 백금-기반 화학요법으로 치료되었다.
- [0492] 일 실시양태에서, 고형 종양은 전이성 ROS1-양성 고형 종양이고, 환자에 이전 요법이 진행되었다. 일 실시양태에서, 이전 요법은 이전 ROS1 TKI 요법이다. 일 실시양태에서, 이전 요법은 이전 화학요법 (예컨대, 백금-기반 화학요법)이다. 일 실시양태에서, 이전 요법은 이전 면역요법이다.
- [0493] 일 실시양태에서, 고형 종양은 진행성 ROS1-양성 NSCLC이고, 환자는 TKI 요법에 대해 나이브이며, 면역요법 유무에 관계없이 최대 1 회의 이전 백금-기반 화학요법으로 치료되었다.
- [0494] 일 실시양태에서, 고형 종양은 진행성 ROS1-양성 NSCLC이고, 환자는 하나의 이전 ROS1 TKI 요법으로 치료되었으

며, 이전 백금-기반 화학요법 또는 면역요법으로 치료되지 않았다.

- [0495] 일 실시양태에서, 고품 종양은 진행성 ROS1-양성 NSCLC이고, 환자는 하나의 이전 ROS1 TKI 요법, 및 면역요법 유무에 관계없이 하나의 이전 백금-기반 화학요법으로 치료되었다.
- [0496] 일 실시양태에서, 고품 종양은 진행성 ROS1-양성 NSCLC이고, 환자는 적어도 2 회의 이전 ROS1 TKI 요법, 및 면역요법 유무에 관계없이 최대 1 회의 이전 백금-기반 화학요법으로 치료되었다.
- [0497] 일 실시양태에서, 고품 종양은 진행성 ROS1-양성 고품 종양이고, 환자에 이전 요법이 진행되었다. 일 실시양태에서, 이전 요법은 이전 ROS1 TKI 요법이다.
- [0498] 일 실시양태에서, ROS1 TKI는 크리조티닙이다. 일 실시양태에서, ROS1 TKI는 엔트렉티닙이다.
- [0499] 일 실시양태에서, 이전 요법은 이전 ROS1 TKI 요법이다. 일 실시양태에서, ROS1 TKI는 크리조티닙, 엔트렉티닙, 탈레트렉티닙, 또는 레포트렉티닙이다.
- [0500] 일 실시양태에서, 본원에 사용된 화합물 (화합물 1, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염)은 1 일 1 회 (QD) 투여된다. 일 실시양태에서, 화합물은 1 일 2 회 (BID) 투여된다. 특정 실시양태에서, 본원에 사용된 화합물은 화합물 1이다.
- [0501] 일 실시양태에서, 본원에 사용된 화합물 (화합물 1, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염)은 1 일당 (유리 염기 화합물 1의 중량 대비) 약 5 mg 내지 약 500 mg의 양으로 투여된다. 일 실시양태에서, 화합물은 1 일당 약 25 mg 내지 약 250 mg의 양으로 투여된다. 일 실시양태에서, 화합물은 1 일당 약 25 mg 내지 약 200 mg의 양으로 투여된다. 일 실시양태에서, 화합물은 1 일당 약 50 mg 내지 약 200 mg의 양으로 투여된다. 일 실시양태에서, 화합물은 1 일당 약 5 mg 내지 약 150 mg의 양으로 투여된다. 일 실시양태에서, 화합물은 1 일당 약 25 mg 내지 약 150 mg의 양으로 투여된다. 일 실시양태에서, 화합물은 1 일당 약 25 mg 내지 약 125 mg의 양으로 투여된다. 일 실시양태에서, 화합물은 1 일당 약 25 mg 내지 약 100 mg의 양으로 투여된다. 일 실시양태에서, 화합물은 1 일당 약 5, 약 10, 약 15, 약 20, 약 25, 약 30, 약 35, 약 40, 약 45, 약 50, 약 55, 약 60, 약 65, 약 70, 약 75, 약 80, 약 85, 약 90, 약 95, 약 100, 약 105, 약 110, 약 115, 약 120, 약 125, 약 130, 약 135, 약 140, 약 145, 약 150, 약 155, 약 160, 약 165, 약 170, 약 175, 약 180, 약 185, 약 190, 약 195, 또는 약 200 mg의 양으로 투여된다. 일 실시양태에서, 양은 1 일당 약 5 mg이다. 일 실시양태에서, 양은 1 일당 약 10 mg이다. 일 실시양태에서, 양은 1 일당 약 15 mg이다. 일 실시양태에서, 양은 1 일당 약 20 mg이다. 일 실시양태에서, 양은 1 일당 약 25 mg이다. 일 실시양태에서, 양은 1 일당 약 30 mg이다. 일 실시양태에서, 양은 1 일당 약 35 mg이다. 일 실시양태에서, 양은 1 일당 약 40 mg이다. 일 실시양태에서, 양은 1 일당 약 45 mg이다. 일 실시양태에서, 양은 1 일당 약 50 mg이다. 일 실시양태에서, 양은 1 일당 약 75 mg이다. 일 실시양태에서, 양은 1 일당 약 100 mg이다. 일 실시양태에서, 양은 1 일당 약 125 mg이다. 일 실시양태에서, 양은 1 일당 약 150 mg이다. 본원에 사용된 바와 같이, 중량량은 유리 염기 화합물 1의 중량량을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 본원에 사용된 화합물은 화합물 1이다.
- [0502] 일 실시양태에서, 본원에 사용된 화합물 (화합물 1, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염)은 1 일 1 회 (유리 염기, 화합물 1의 중량 대비) 약 5 mg 내지 약 500 mg의 양으로 투여된다. 일 실시양태에서, 화합물은 1 일 1 회 약 25 mg 내지 약 250 mg의 양으로 투여된다. 일 실시양태에서, 화합물은 1 일 1 회 약 25 mg 내지 약 200 mg의 양으로 투여된다. 일 실시양태에서, 화합물은 1 일 1 회 약 50 mg 내지 약 200 mg의 양으로 투여된다. 일 실시양태에서, 화합물은 1 일 1 회 약 5 mg 내지 약 150 mg의 양으로 투여된다. 일 실시양태에서, 화합물은 1 일 1 회 약 25 mg 내지 약 150 mg의 양으로 투여된다. 일 실시양태에서, 화합물은 1 일 1 회 약 25 mg 내지 약 125 mg의 양으로 투여된다. 일 실시양태에서, 화합물은 1 일 1 회 약 25 mg 내지 약 100 mg의 양으로 투여된다. 일 실시양태에서, 화합물은 1 일 1 회 약 50 mg 내지 약 125 mg의 양으로 투여된다. 일 실시양태에서, 화합물은 1 일 1 회 약 5, 약 10, 약 15, 약 20, 약 25, 약 30, 약 35, 약 40, 약 45, 약 50, 약 55, 약 60, 약 65, 약 70, 약 75, 약 80, 약 85, 약 90, 약 95, 약 100, 약 105, 약 110, 약 115, 약 120, 약 125, 약 130, 약 135, 약 140, 약 145, 약 150, 약 155, 약 160, 약 165, 약 170, 약 175, 약 180, 약 185, 약 190, 약 195, 또는 약 200 mg의 양으로 투여된다. 일 실시양태에서, 양은 1 일 1 회 약 5 mg이다. 일 실시양태에서, 양은 1 일 1 회 약 10 mg이다. 일 실시양태에서, 양은 1 일 1 회 약 15 mg이다. 일 실시양태에서, 양은

1 일 1 회 약 20 mg이다. 일 실시양태에서, 양은 1 일 1 회 약 25 mg이다. 일 실시양태에서, 양은 1 일 1 회 약 30 mg이다. 일 실시양태에서, 양은 1 일 1 회 약 35 mg이다. 일 실시양태에서, 양은 1 일 1 회 약 40 mg이다. 일 실시양태에서, 양은 1 일 1 회 약 45 mg이다. 일 실시양태에서, 양은 1 일 1 회 약 50 mg이다. 일 실시양태에서, 양은 1 일 1 회 약 75 mg이다. 일 실시양태에서, 양은 1 일 1 회 약 100 mg이다. 일 실시양태에서, 양은 1 일 1 회 약 125 mg이다. 일 실시양태에서, 양은 1 일 1 회 약 150 mg이다. 본원에 사용된 바와 같이, 중량량은 유리 염기 화합물 1의 중량량을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 본원에 사용된 화합물은 화합물 1이다.

[0503] 일 실시양태에서, 본원에 사용된 화합물 (화합물 1, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염)은 1 일 2 회 (유리 염기, 화합물 1의 중량 대비) 약 5 mg 내지 약 500 mg의 양으로 투여된다. 일 실시양태에서, 화합물은 1 일 2 회 약 5 mg 내지 약 250 mg의 양으로 투여된다. 일 실시양태에서, 화합물은 1 일 2 회 약 25 mg 내지 약 250 mg의 양으로 투여된다. 일 실시양태에서, 화합물은 1 일 2 회 약 25 mg 내지 약 200 mg의 양으로 투여된다. 일 실시양태에서, 화합물은 1 일 2 회 약 5 mg 내지 약 100 mg의 양으로 투여된다. 일 실시양태에서, 화합물은 1 일 2 회 약 10 mg 내지 약 50 mg의 양으로 투여된다. 일 실시양태에서, 화합물은 1 일 2 회 약 10 mg 내지 약 100 mg의 양으로 투여된다. 일 실시양태에서, 화합물은 1 일 2 회 약 25 mg 내지 약 100 mg의 양으로 투여된다. 일 실시양태에서, 화합물은 1 일 2 회 약 5 mg 내지 약 150 mg의 양으로 투여된다. 일 실시양태에서, 화합물은 1 일 2 회 약 25 mg 내지 약 150 mg의 양으로 투여된다. 일 실시양태에서, 화합물은 1 일 2 회 약 5, 약 10, 약 15, 약 20, 약 25, 약 30, 약 35, 약 40, 약 45, 약 50, 약 55, 약 60, 약 65, 약 70, 약 75, 약 80, 약 85, 약 90, 약 95, 약 100, 약 105, 약 110, 약 115, 약 120, 약 125, 약 130, 약 135, 약 140, 약 145, 약 150, 약 155, 약 160, 약 165, 약 170, 약 175, 약 180, 약 185, 약 190, 약 195, 또는 약 200 mg의 양으로 투여된다. 일 실시양태에서, 양은 1 일 2 회 약 5 mg이다. 일 실시양태에서, 양은 1 일 2 회 약 10 mg이다. 일 실시양태에서, 양은 1 일 2 회 약 15 mg이다. 일 실시양태에서, 양은 1 일 2 회 약 20 mg이다. 일 실시양태에서, 양은 1 일 2 회 약 25 mg이다. 일 실시양태에서, 양은 1 일 2 회 약 30 mg이다. 일 실시양태에서, 양은 1 일 2 회 약 35 mg이다. 일 실시양태에서, 양은 1 일 2 회 약 40 mg이다. 일 실시양태에서, 양은 1 일 2 회 약 45 mg이다. 일 실시양태에서, 양은 1 일 2 회 약 50 mg이다. 일 실시양태에서, 양은 1 일 2 회 약 75 mg이다. 일 실시양태에서, 양은 1 일 2 회 약 100 mg이다. 일 실시양태에서, 양은 1 일 2 회 약 125 mg이다. 일 실시양태에서, 양은 1 일 2 회 약 150 mg이다. 본원에 사용된 바와 같이, 중량량은 유리 염기 화합물 1의 중량량을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 본원에 사용된 화합물은 화합물 1이다.

[0504] 일 실시양태에서, 화합물은 경구로 투여된다.

[0505] 일 실시양태에서, 화합물은 하나 이상의 정제의 형태로 투여된다. 일 실시양태에서, 정제는 유리 염기 화합물 1의 중량 대비 약 5 mg의 유효 용량 강도를 갖는다. 일 실시양태에서, 표(table)는 유리 염기 화합물 1의 중량 대비 약 25 mg의 유효 용량 강도를 갖는다.

[0506] 일 실시양태에서, 화합물은 공복인 대상체에 투여된다. 일 실시양태에서, 화합물은 절식 상태의 대상체에 투여된다. 일 실시양태에서, 화합물은 음식 없이 대상체에 투여된다. 일 실시양태에서, 화합물은 물 이외의 음식 및/또는 음료의 섭취 적어도 1 시간 전에 및 섭취 후 2 시간 이내에 대상체에 투여된다. 일 실시양태에서, 화합물은 반복인 대상체에 투여된다. 일 실시양태에서, 화합물은 섭식 상태의 대상체에 투여된다. 일 실시양태에서, 화합물은 음식과 함께 대상체에 투여된다. 일 실시양태에서, 화합물은 음식 및/또는 음료의 섭취와 함께 투여된다.

[0507] 일 실시양태에서, 환자는 화합물의 투여 후에, 인지 장애, 기분 장애, 수면 장애, 어지럼증, 운동실조 및 체중 증가로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 증상의 개선을 경험한다. 일 실시양태에서, 환자는 화합물의 투여 후에, 인지 장애, 기분 장애, 수면 장애, 어지럼증, 운동실조 및 체중 증가로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 증상을 경험하지 않는다. 일 실시양태에서, 환자는 화합물의 투여 후에, pROS1, ROS1, pAKT 및 pERK 중 하나 이상의 감소된 수준을 경험한다. 일 실시양태에서, 환자는 화합물의 투여 후에, 종양에서 하나 이상의 MAP 키나제 경로 유전자의 감소된 발현 수준을 경험한다. 일 실시양태에서, 환자는 화합물의 투여 후에, 고형 종양에서 하나 이상의 MAP 키나제 경로 유전자의 감소된 발현 수준을 경험한다. 일 실시양태에서, 하나 이상의 MAP 키나제 경로 유전자는 *DUSP6*, *FOS*, *IL1R1*, 및 *SPRY4*로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0508] 일 실시양태에서, 본원은 치료적 유효량의 본원에 제공된 고체 형태 또는 약학 조성물, 예컨대, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 형태 1을

투여하는 단계를 포함하는, 암의 치료 방법을 제공한다.

- [0509] 암은 특정 유전자에서의 변경에 기인하는 제어되지 않는 세포 증식의 질환이다. 이들 변경 중 일부는 세포 생존, 성장 및 증식을 촉진하기 위해 세포 외부로부터 신호를 전송하는 막-결합된 단백질의 패밀리인 수용체 티로신 키나제 (RTK)를 코딩하는 유전자에서 일어난다. 이상 RTK 활성화는 과도한 세포 성장 및 그에 따른 암을 야기할 수 있다. 일반적으로, RTK는 세포의 리간드와 결합하는 N-말단 도메인, 막관통 도메인, 세포내 신호 전달을 촉매하는 C-말단 키나제 도메인을 함유하고 있다.
- [0510] 일부 실시양태에서, 화합식 (I)의 화합물은 인간 ROS1의 억제제이다. ROS1은 *ROS1* 유전자에 의해 코딩된 RTK이다. 인간 ROS1의 리간드 및 생물학적 기능은 알려져 있지 않지만, 일부 다른 종에서의 이의 상동체는 세포의 리간드와 결합하고 세포 분화를 자극하는 것으로 나타났다. 예를 들어, 마우스 ROS1은 수컷 배우자의 성숙 및 번식에 필수적이다. 인간에서, *ROS1* 염색체 재배열은 잘 문서화된 암의 원인이며, 이는 비-소세포 폐암 (NSCLC)의 1-2% 및 다른 많은 암의 서브셋을 나타낸다. 이러한 재배열은 ROS1의 C-말단과 다양한 파트너 단백질의 N-말단의 융합을 초래하는 데, 그 중 가장 흔한 것은 CD74이다. ROS1 융합체는 MAPK, PI3K 및 JAK/STAT 시그널링 경로를 통해 중앙 성장을 구동하는 구성적 키나제 활성을 가지고 있다. 크리조티닙 및 엔트렉티닙을 포함하는, 소-분자 티로신 키나제 억제제 (TKI)는 암에서 ROS1 융합체를 표적화하는 데 사용되었다. 크리조티닙은 ROS1-양성 NSCLC의 치료를 위해 FDA-승인된 최초의 TKI이다. 초기 반응에도 불구하고, 대부분의 환자는 크리조티닙에 대한 저항성을 획득하고 재발한다. 저항성의 우세한 메커니즘은 용매 전면의 G2032R 돌연변이이며, 이는 크리조티닙 친화도를 극적으로 감소시킨다. ROS1-G2032R 융합체에 대한 활성을 갖는 억제제는 FDA-승인되지 않았으며, 이는 당업계에서 필요성을 나타낸다.
- [0511] 일 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 ROS1을 선택적으로 억제한다. 일 실시양태에서, 화합물은 ALK에 비해 ROS1을 선택적으로 억제한다. 비-제한적인 예로서, 선택성의 비는 약 1.5 배 초과, 약 2 배 초과, 약 3 배 초과, 약 4 배 초과, 약 5 배 초과, 약 10 배 초과, 약 20 배 초과, 약 30 배 초과, 약 50 배 초과, 또는 약 100 배 초과일 수 있으며, 여기서 선택성은 다른 수단 중, IC₅₀ 값의 비에 의해 측정될 수 있다. 일 실시양태에서, ALK에 대한 ROS1의 선택성은 ROS1에 대한 IC₅₀ 값에 대한, ALK에 대한 IC₅₀ 값의 비에 의해 측정된다.
- [0512] 일 실시양태에서, 화합물은 TRK (예컨대, TRKA, TRKB 및/또는 TRBC)에 비해 ROS1을 선택적으로 억제한다. 비-제한적인 예로서, 선택성의 비는 약 5 배 초과, 약 10 배 초과, 약 50 배 초과, 약 100 배 초과, 약 200 배 초과, 약 400 배 초과, 약 600 배 초과, 약 800 배 초과, 약 1000 배 초과, 약 1500 배 초과, 약 2000 배 초과, 약 5000 배 초과, 약 10,000 배 초과, 또는 약 20,000 배 초과일 수 있으며, 여기서 선택성은 다른 수단 중, IC₅₀ 값의 비에 의해 측정될 수 있다. 일 실시양태에서, TRK에 대한 ROS1의 선택성은 ROS1에 대한 IC₅₀ 값에 대한, TRK에 대한 IC₅₀ 값의 비에 의해 측정된다.
- [0513] 일 실시양태에서, 본원은 ALK에 비해 ROS1을 선택적으로 억제하기 위한 방법을 제공하며, 여기서 억제는 세포에서 발생한다. 일 실시양태에서, 본원은 TRK (예컨대, TRKA, TRKB 및/또는 TRBC)에 비해 ROS1을 선택적으로 억제하기 위한 방법을 제공하며, 여기서 억제는 세포에서 발생한다. 일 실시양태에서, 방법은 ROS1을 유효량의 본원에 제공된 고체 형태 또는 약학 조성물과 접촉시키는 단계를 포함한다. 실시양태에서, 이러한 접촉은 세포에서 일어난다. 실시양태에서, 이러한 접촉은 포유류, 예컨대, 인간의 세포에서 일어난다. 실시양태에서, 이러한 접촉은 본원에 제공된 암을 갖는 인간 환자의 세포에서 일어난다.
- [0514] 일 실시양태에서, 본원은 ALK에 비해 ROS1을 선택적으로 억제하는 방법을 제공하며, 여기서 억제는 암을 앓고 있는 대상체에서 발생하며, 상기 방법은 유효량의 본원에 제공된 고체 형태 또는 약학 조성물을 상기 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원은 ROS1과 연관된 암을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본원에 제공된 일정량의 고체 형태 또는 약학 조성물을 상기 대상체에 투여함으로써 ALK에 비해 ROS1을 선택적으로 억제하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 양은 ALK에 비해 ROS1을 선택적으로 억제하기에 충분하다.
- [0515] 일 실시양태에서, 본원은 TRK (예컨대, TRKA, TRKB 및/또는 TRBC)에 비해 ROS1을 선택적으로 억제하기 위한 방법을 제공하며, 여기서 억제는 암을 앓고 있는 대상체에서 발생하며, 상기 방법은 유효량의 본원에 제공된 고체 형태 또는 약학 조성물을 상기 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원은 ROS1과 연관된 암을 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 일정량의 본원에 제공된 고체 형태 또는 약학 조성물을 상기 대상체에 투여함으로써 TRK (예컨대, TRKA, TRKB 및/또는 TRBC)에 비해 ROS1을 선택적으로 억제하는 단계를 포함하며, 여기서 상기 양은 TRK (예컨대, TRKA, TRKB 및/또는 TRBC)에 비해 ROS1을 선택적으로 억

제하기에 충분하다.

- [0516] 본원에 사용된 바와 같이 그리고 달리 명시되지 않는 한, ROS1의 억제제는 야생형 ROS1 또는 이의 돌연변이의 억제를 포함하고; ALK의 억제제는 야생형 ALK 또는 이의 돌연변이의 억제를 포함하며; TRK의 억제제는 야생형 TRK, 또는 이의 돌연변이의 억제를 포함한다.
- [0517] 본원에 제공된 방법에 의해 치료되는 암은 폐암, 예컨대, 비-소세포 폐암, 염증성 근섬유모세포 종양, 난소암, 예컨대, 장액성 난소 암종, 흑색종, 예컨대, 스피트조이드 흑색종, 교모세포종, 담관암, 예컨대, 담관암종, 위암, 결장직장암, 혈관육종, 역형성 거대 세포 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종, 거대 B-세포 림프종, 식도암, 예컨대, 식도 편평 세포 암종, 신장암, 예컨대, 신수질 암종 또는 신세포 암종, 유방암, 예컨대, 삼중 음성 유방암, 갑상선암, 예컨대, 유두상 갑상선암, 신경아세포종, 상피모양 혈관내피종, 결장암 및 스피트조이드 종양을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0518] 본원에 제공된 방법에 의해 치료되는 암은 ROS1, ALK, TRKA, TRKB 및 TRKC로부터 선택된 하나 이상의 종양형성 단백질로부터 기원하는 암을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 방법에 의해 치료되는 암은 ROS1, ALK, TRKA, TRKB 및 TRKC로부터 선택된 하나 이상의 종양형성 단백질에 대한 치료에 대해 약물 저항성인 암을 포함한다.
- [0519] 일 실시양태에서, 본원에 제공된 방법에서 암은 ROS1 양성 (ROS1+)이다. 본원에 사용된 바와 같이 그리고 달리 명시되지 않는 한, "ROS1 양성" (ROS1+) 암, 질환 또는 장애는 ROS1 유전자의 부적절하게 높은 발현 및/또는 ROS1 유전자에서의 돌연변이의 존재로 특징지어지는 암, 질환 또는 장애를 지칭한다. 일 실시양태에서, 돌연변이는 ROS1 핵산 분자 또는 폴리펩티드의 생물학적 활성을 변경한다. 본원에 사용된 바와 같이 그리고 달리 명시되지 않는 한, ROS1의 "돌연변이" 또는 "돌연변이체"는 ROS1의 아미노산 또는 뉴클레오티드 서열, 또는 이의 단편에서의 하나 이상의 결실, 치환, 삽입, 역위, 중복, 전좌 또는 증폭을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이 그리고 달리 명시되지 않는 한, ROS1 "재배열"은 ROS1 융합 유전자 및/또는 ROS1 융합 단백질을 생성할 수 있는 ROS1 유전자와 관련된 유전적 전좌를 지칭한다. ROS1 융합체는 또한 돌연변이체가 키나제 인산화 활성을 유지하는 한, 하나 이상의 결실, 치환, 삽입, 역위, 중복, 전좌 또는 증폭 또는 이의 단편을 포함할 수 있다.
- [0520] 일 실시양태에서, ROS1 돌연변이는 하나 이상의 ROS1 점 돌연변이를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법에 의해 치료되는 암은 ROS1 키나제에서의 하나 이상의 돌연변이를 포함한다. 일 실시양태에서, 하나 이상의 ROS1 점 돌연변이는 E1935, L1947, L1951, G1971, E1974, L1982, S1986, F2004, E2020, L2026, G2032, D2033, C2060, F2075, L2086, V2089, V2098, G2101, D2113, 1981Tins, M2001T, 및 L2155에서의 점 돌연변이로부터 선택된다. 일 실시양태에서, 하나 이상의 ROS1 점 돌연변이는 G2032R, G2032K, D2033N, S1986F, S1986Y, L2026M, L1951R, E1935G, L1947R, G1971E, E1974K, L1982F, F2004C, F2004V, E2020K, C2060G, F2075V, V2089M, V2098I, G2101A, D2113N, D2113G, L2155S, 및 L2086F로부터 선택된다. 일 실시양태에서, ROS1 돌연변이는 G2032R이다. 일 실시양태에서, ROS1 돌연변이는 S1986F이다. 일 실시양태에서, ROS1 돌연변이는 S1986Y이다. 일 실시양태에서, ROS1 돌연변이는 L2026M이다. 일 실시양태에서, ROS1 돌연변이는 D2033N이다. 일 실시양태에서, ROS1 돌연변이는 L2086F이다. 일 실시양태에서, ROS1 돌연변이는 F2004C이다. 일 실시양태에서, ROS1 돌연변이는 F2004V이다. 일 실시양태에서, ROS1 돌연변이는 G2101A이다. 일 실시양태에서, ROS1 돌연변이는 L1982F이다. 일 실시양태에서, ROS1 돌연변이는 G2032R, 및 S1986F, S1986Y, F2004C, F2004V, L2026M 또는 D2033N 중 하나 이상의 공동-돌연변이이다.
- [0521] 일 실시양태에서, ROS1 돌연변이는 하나 이상의 ROS1 재배열 (일 실시양태에서, 하나의 재배열)을 포함한다. 일 실시양태에서, ROS1 돌연변이는 하나 이상의 ROS1 융합체 (일 실시양태에서, 하나의 융합체)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법에 의해 치료되는 암은 ROS1 융합체를 포함한다. 일 실시양태에서, ROS1 융합체는 SLC34A2, CD74, TPM3, SDC4, EZR, LRIG3, KDEL2, CEP72, CLTL, CTNND2, GOPC (예컨대, GOPC-S, GOPC-L), GPRC6A, LIMA1, LRIG3, MSN, MYO5C, OPRM1, SLC6A17, SLMAP, SRSF6, TFG, TMEM106B, TPD52L1, ZCCHC8, CCDC6, CAPRIN1, CEP85L, CHCHD3, CLIP1, EEFIG, KIF21A, KLC1, SART3, ST13, TRIM24, ERC1, FIP1L1, HLAA, KIAA1598, MYO5A, PPF1BP1, PWWP2A, FN1, YWHAE, CCDC30, NCOR2, NFKB2, APOB, PLG, RBP4, 및 GOLGB1로부터 선택된 융합 파트너 중 하나와 이루어진다. 일 실시양태에서, ROS1 융합체는 CD74-ROS1 융합체이다. 일 실시양태에서, ROS1 융합체는 SDC4-ROS1 융합체이다. 일 실시양태에서, ROS1 융합체는 EZR-ROS1 융합체이다. 일 실시양태에서, ROS1 융합체는 SLC34A2-ROS1 융합체이다. 일 실시양태에서, ROS1 융합체는 GOPC-ROS1 융합체 (예컨대, GOPC-ROS1-S, GOPC-ROS1-L)이다. 일 실시양태에서, ROS1 융합체는 CEP85L-ROS1 융합체이다.
- [0522] 일 실시양태에서, ROS1 돌연변이는 하나의 ROS1 재배열 및 하나 이상의 ROS1 점 돌연변이를 포함한다. 일 실시

양태에서, ROS1 돌연변이는 CD74-ROS1, EZR-ROS1, SLC34A2-ROS1, GOPC-ROS1 (예컨대, GOPC-ROS1-S, GOPC-ROS1-L) 및 CEP85L-ROS1로부터의 하나 이상의 ROS1 재배열, 및 F2004C, F2004V 및 G2032R로부터 선택된 하나 이상의 ROS1 점 돌연변이를 포함한다. 일 실시양태에서, ROS1 돌연변이는 CD74-ROS1, EZR-ROS1 및 SLC34A2-ROS1로부터의 하나 이상의 ROS1 재배열, 및 G2101A의 ROS1 점 돌연변이를 포함한다.

[0523] 일 실시양태에서, ROS1 돌연변이는 CD74-ROS1 F2004C이다. 일 실시양태에서, ROS1 돌연변이는 CD74-ROS1 F2004V이다. 일 실시양태에서, ROS1 돌연변이는 CD74-ROS1 G2101A이다. 일 실시양태에서, ROS1 돌연변이는 CD74-ROS1 G2032R이다. 일 실시양태에서, ROS1 돌연변이는 CD74-ROS1 S1986F이다. 일 실시양태에서, ROS1 돌연변이는 CD74-ROS1 L2026M이다. 일 실시양태에서, ROS1 돌연변이는 CD74-ROS1 D2033N이다. 일 실시양태에서, ROS1 돌연변이는 EZR-ROS1 F2004C이다. 일 실시양태에서, ROS1 돌연변이는 EZR-ROS1 F2004V이다. 일 실시양태에서, ROS1 돌연변이는 EZR-ROS1 G2101A이다. 일 실시양태에서, ROS1 돌연변이는 EZR-ROS1 G2032R이다. 일 실시양태에서, ROS1 돌연변이는 SLC34A2-ROS1 F2004C이다. 일 실시양태에서, ROS1 돌연변이는 SLC34A2-ROS1 F2004V이다. 일 실시양태에서, ROS1 돌연변이는 SLC34A2-ROS1 G2101A이다. 일 실시양태에서, ROS1 돌연변이는 SLC34A2-ROS1 G2032R이다. 일 실시양태에서, ROS1 돌연변이는 GOPC-ROS1 F2004C (예컨대, GOPC-ROS1-S F2004C, GOPC-ROS1-L F2004C)이다. 일 실시양태에서, ROS1 돌연변이는 GOPC-ROS1 F2004V (예컨대, GOPC-ROS1-S F2004V, GOPC-ROS1-L F2004V)이다. 일 실시양태에서, ROS1 돌연변이는 GOPC-ROS1 G2032R (예컨대, GOPC-ROS1-S G2032R, GOPC-ROS1-L G2032R)이다. 일 실시양태에서, ROS1 돌연변이는 CEP85L-ROS1 F2004C이다. 일 실시양태에서, ROS1 돌연변이는 CEP85L-ROS1 F2004V이다. 일 실시양태에서, ROS1 돌연변이는 CEP85L-ROS1 G2032R이다. 일 실시양태에서, ROS1 돌연변이는 GOPC-ROS1 L1982F (예컨대, GOPC-ROS1-S L1982F, GOPC-ROS1-L L1982F)이다. 일 실시양태에서, ROS1 돌연변이는 CD74-ROS1 L1982F이다.

[0524] 일 실시양태에서, ROS1+ 암은 FDA-승인된 테스트 또는 당업계에 알려진 다른 테스트에 의해 결정된다. 사용될 수 있는 테스트는 예컨대, Thermo Fisher Scientific의 온코마인(Oncomine)TM Dx 표적 테스트 (Ion PGM Dx 시스템을 사용하는, 비-소세포 폐암 (NSCLC)을 갖는 환자로부터의 포르말린-고정된, 파라핀-임베딩된 종양 (FFPE) 조직 샘플로부터 단리된 DNA 및 RNA에서의 23 개의 유전자의 서열 변이를 검출하기 위해 표적화된 고-처리량, 병렬-시퀀싱 기술을 사용하는 정성적 생체 외 진단적 테스트); Vysis ROS1 Break Apart FISH 프로브 키트 (포르말린-고정된, 파라핀-임베딩된 (FFPE) 비-소세포 폐암 (NSCLC) 조직 표본에서 형광 인 시츄 하이브리드화 (FISH)를 통해 6q22에서 ROS1 유전자 재배열과 관련된 재배열을 검출하기 위한 정성적 테스트) 또는 역전사-중합효소 연쇄 반응 (RT-PCR) 또는 국소 진단적 테스트를 통한 차세대 시퀀싱 (NGS)을 포함한다.

[0525] 또한, 다음을 포함하는 암 (예컨대, ROS1 양성 암)을 갖는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다: 암을 갖고 사전에 제1 ROS1 억제제가 투여된 대상체로부터 수득된 샘플 중 암세포가 하나 이상의 ROS1 억제제 저항성 돌연변이를 갖는지 여부를 결정하는 단계; 및 대상체가 하나 이상의 ROS1 억제제 저항성 돌연변이를 갖는 암세포를 갖는 경우 대상체에 단독요법으로서 또는 다른 항암제와 함께 본원에 제공된 고체 형태 또는 약학 조성물을 투여하는 단계. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 ROS1 억제제 저항성 돌연변이는 제1 ROS1 억제제를 이용한 치료에 대해 암세포 또는 종양에 대한 증가된 저항성을 부여한다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 ROS1 억제제 저항성 돌연변이는 하나 이상의 ROS1 억제제 저항성 돌연변이를 포함한다. 예를 들어, 하나 이상의 ROS1 억제제 저항성 돌연변이는 아미노산 위치 2032, 2033, 1986, 2026, 1951, 1935, 1947, 1971, 1974, 1982, 2004, 2020, 2060, 2075, 2089, 2098, 2101, 2113, 2155, 2032, 및 2086 중 하나 이상에서의 치환, 예컨대, G2032R, D2033N, S1986F, S1986Y, L2026M, L1951R, E1935G, L1947R, G1971E, E1974K, L1982F, F2004C, F2004V, E2020K, C2060G, F2075V, V2089M, V2098I, G2101A, D2113N, D2113G, L2155S, L2032K, 및 L2086F를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 다른 항암제는 당업계에 알려진 임의의 항암제이다. 예를 들어, 다른 항암제는 다른 ROS1 억제제 (예컨대, 제2 ROS1 억제제)일 수 있다.

[0526] 일 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 CNS-침투 화합물이다. 일 실시양태에서, 유효량의 본원에 제공된 고체 형태 또는 약학 조성물의 투여 후 (예컨대, 경구 또는 정맥내), 화합물은 CNS (예컨대, 혈액-뇌 장벽)를 침투하고, ROS1을 억제 (예컨대, 선택적으로 억제)하기에 여전히 충분한 CNS (예컨대, 뇌)에서의 농도를 달성할 수 있다.

[0527] 일 실시양태에서, 본원은 유효량의 본원에 제공된 고체 형태 또는 약학 조성물, 예컨대, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 형태 1을 암의 CNS 전이의 치료를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 암의 CNS 전이를 치료하는 방법을 제공한다. 일 실시양태에서, CNS 전이는 뇌 전이이다. 일 실시양태에서, 암은 ROS1+ 암이다.

- [0528] 일부 실시양태에서, 화합물은 인간 트로포미오신 수용체 키나제 A, B 또는 C의 억제제이다. 특정 실시양태에서, 돌연변이체 또는 비-돌연변이체 ROS1 또는 ALK의 억제를 위한 화합물의 IC₅₀은 야생형 트로포미오신 수용체 키나제 A, B 또는 C의 억제를 위한 화합물의 IC₅₀의 1/5 이하이다. 특히 중추신경계 (CNS)에서의 TRK 억제는 어지럼증/운동실조/보행 장애, 지각이상, 체중 증가 및 인지 변화를 포함한 이상 반응과 연관되어 있다.
- [0529] 일부 실시양태에서, 암 (예컨대, ROS1 양성 암)에 대한 치료를 필요로 하는 대상체에서 이상 사례를 최소화하는 방법을 제공하며, 방법은 대상체에 치료적 유효량의 본원에 제공된 고체 형태 또는 약학 조성물, 예컨대, 화학식 (I)의 화합물, 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 형태 1을 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 방법은 TRK 억제제와 연관된 이상 사례를 최소화한다. 일부 실시양태에서, 암은 ROS1-연관된 암이다. 일부 실시양태에서, 이상 사례는 TRK-관련 CNS 이상 사례 중 하나 이상이다.
- [0530] 본원에 사용된 바와 같이 이상 사례를 "최소화하는 것"은 TRK 억제제 (예컨대, 엔트렉티닙, 레포트렉티닙 또는 로라티닙)로 치료된 대상체 또는 환자 집단에서의 이상 사례의 전형적인 발생률과 비교하여 대상체 또는 환자 집단에서의 이상 사례의 발생률의 감소를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 이상 사례의 발생률은 대상체 또는 환자 집단에 대한 특이적 이상 사례의 빈도 또는 백분율을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 이상 사례의 발생률은 개별 대상체가 경험하는 이상 사례의 총 수를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 이상 사례를 최소화하는 것은 TRK-관련 CNS 이상 사례를 최소화하는 것을 지칭한다. 일부 실시양태에서, TRK-관련 CNS 이상 사례를 최소화하는 것은 환자 집단의 40% 미만이 TRK-관련 CNS 이상 사례를 가짐을 의미한다. 일부 실시양태에서, TRK-관련 CNS 이상 사례를 최소화하는 것은 환자 집단의 35% 미만, 30% 미만, 25% 미만, 20% 미만, 15% 미만, 10% 미만 또는 5% 미만이 TRK-관련 CNS 이상 사례를 가짐을 의미한다. 일부 실시양태에서, TRK-관련 CNS 이상 사례를 최소화하는 것은 환자 집단의 12% 미만이 하나 초과 TRK-관련 CNS 이상 사례를 가짐을 의미한다. 일부 실시양태에서, TRK-관련 CNS 이상 사례를 최소화하는 것은 환자 집단의 11% 미만, 10% 미만, 9% 미만, 8% 미만, 7% 미만, 6% 미만, 5% 미만, 4% 미만, 또는 3% 미만이 하나 초과 TRK-관련 CNS 이상 사례를 가짐을 의미한다.
- [0531] 일부 실시양태에서, TRK-관련 CNS 이상 사례는 다음 중 하나 이상을 지칭한다: 어지럼증, 운동실조, 보행 장애, 지각이상, 체중 증가, 과식증, 감각이상, 비정상적 움직임, 인지 변화, 언어 효과 (예컨대, 구음장애, 느린 언어 또는 언어 장애), 기분 장애 (예컨대, 이노성, 불안, 우울증, 불안정한 정동, 인격 변화, 감정 기복, 정동 장애, 공격성, 동요, 기분 변화, 우울한 기분, 유쾌한 기분 또는 조증), 및 인지 장애 (예컨대, 기억 장애, 인지 장애, 기억상실증, 착란상태, 주의력 장애, 섬망, 정신 장애, 주의력 결핍/과잉행동 장애, 치매, 수면 장애 또는 읽기 장애).
- [0532] 일 실시양태에서, 본원은 TRK-관련 CNS 부작용 또는 이상 사례의 예방 또는 제한을 필요로 하는 대상체에 유효량의 본원에 제공된 고체 형태 또는 약학 조성물, 예컨대, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 형태 1을 투여하는 단계를 포함하는, 암 치료에서 TRK-관련 CNS 부작용 또는 이상 사례를 예방하거나 제한하는 방법을 제공한다. 일 실시양태에서, 방법은 TRK-관련 CNS 이상 사례의 발생을 예방한다. 일 실시양태에서, 방법은 TRK-관련 CNS 이상 사례의 발생의 빈도를 제한한다. 일 실시양태에서, 방법은 TRK-관련 부작용의 중증도를 제한한다. 일 실시양태에서, 본원은 TRK-관련 부작용이 감소된 암의 CNS 전이의 치료를 필요로 하는 대상체에 유효량의 본원에 제공된 고체 형태 또는 약학 조성물, 예컨대, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 형태 1을 투여하는 단계를 포함하는, TRK-관련 부작용이 감소된 암의 CNS 전이를 치료하는 방법을 제공한다. 일 실시양태에서, CNS 부작용 또는 이상 사례에서의 감소/제한/예방은 ROS1+ 및/또는 ALK+ 암에 대한 표준 치료, 예컨대, 승인된 ROS1 및/또는 ALK 억제제 (예컨대, 크리조티닙, 엔트렉티닙, 로라티닙 또는 레포트렉티닙)와 비교하여, 통계학적 샘플에서 결정된다. 일 실시양태에서, TRK-관련 부작용은 TRKB-관련 CNS 부작용이다. 일 실시양태에서, TRK-관련 CNS 부작용 또는 이상 사례는 어지럼증, 운동실조, 보행 장애, 지각이상, 체중 증가, 인지 장애, 기분 장애 또는 수면 장애이다.
- [0533] 일 실시양태에서, 본원은 암의 치료를 필요로 하는 대상체에 치료적 유효량의 본원에 제공된 고체 형태 또는 약학 조성물, 예컨대, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 형태 1을 투여하는 단계를 포함하는, 암을 치료하기 위한 방법을 제공한다. 일 실시양태에서, 암은 ROS1-연관 암이다. 일 실시양태에서, 암은 ROS1+ 암이다. 일 실시양태에서, 암은 ROS1인 것으로 식별된다.
- [0534] 일 실시양태에서, 본원은 ROS1+ 암의 치료를 필요로 하는 대상체에 치료적 유효량의 본원에 제공된 고체 형태 또는 약학 조성물, 예컨대, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는

이의 약학적으로 허용가능한 염의 형태 1을 투여하는 단계를 포함하는, ROS1+ 암을 치료하기 위한 방법을 제공한다.

- [0535] 일 실시양태에서, 본원은 다음을 포함하는, 대상체에서 암을 치료하기 위한 방법을 제공한다: (i) 대상체에서의 암이 ROS1+인지 식별하는 단계, 및 (ii) 대상체에 치료적 유효량의 본원에 제공된 고체 형태 또는 약학 조성물, 예컨대, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 형태 1을 투여하는 단계.
- [0536] 일 실시양태에서, 암 (또는 ROS1+ 암)은 고형 종양이다. 일 실시양태에서, 암 (또는 ROS1+ 암)은 진행성 고형 종양이다. 일 실시양태에서, 암 (또는 ROS1+ 암)은 국소 진행성 고형 종양이다. 일 실시양태에서, 암 (또는 ROS1+ 암)은 폐암, 예컨대, 비-소세포 폐암 (NSCLC), 교모세포종, 염증성 근섬유모세포 종양 (IMT), 담관암, 예컨대, 담관암종, 난소암, 예컨대, 장액성 난소 암종, 위암, 결장직장암, 혈관육종, 흑색종, 예컨대, 스피트조이드 흑색종, 상피모양 혈관내피종, 식도암, 예컨대, 식도 편평 세포 암종 (ESCC), 신장암, 예컨대, 신수질 암종 또는 신세포 암종, 유방암, 예컨대, 삼중 음성 유방암, 결장암, 갑상선암, 예컨대, 유두상 갑상선암, 스피트조이드 종양, 췌장암, 염증성 간세포 선종 또는 신경아세포종이다.
- [0537] 일 실시양태에서, 암은 폐암이다. 일 실시양태에서, 암은 비-소세포 폐암이다. 일 실시양태에서, 암은 ROS1+ 비-소세포 폐암이다. 일 실시양태에서, 암은 재발성 또는 불응성 비-소세포 폐암이다. 일 실시양태에서, 암은 재발성 또는 불응성 ROS1+ 비-소세포 폐암이다. 일 실시양태에서, 암은 새로 진단된 비-소세포 폐암이다. 일 실시양태에서, 암은 새로 진단된 ROS1+ 비-소세포 폐암이다. 일 실시양태에서, 암은 기관지암이다. 일 실시양태에서, 암은 ROS1+ 기관지암이다. 일 실시양태에서, 암은 재발성 또는 불응성 기관지암이다. 일 실시양태에서, 암은 재발성 또는 불응성 ROS1+ 기관지암이다. 일 실시양태에서, 암은 새로 진단된 기관지암이다. 일 실시양태에서, 암은 새로 진단된 ROS1+ 기관지암이다.
- [0538] 일 실시양태에서, 암은 교모세포종이다. 일 실시양태에서, 암은 재발성 또는 불응성 교모세포종이다. 일 실시양태에서, 암은 재발성 또는 불응성 ROS1+ 교모세포종이다. 일 실시양태에서, 암은 새로 진단된 교모세포종이다. 일 실시양태에서, 암은 새로 진단된 ROS1+ 교모세포종이다.
- [0539] 일 실시양태에서, 암은 IMT이다. 일 실시양태에서, 암은 ROS1+ IMT이다. 일 실시양태에서, 암은 재발성 또는 불응성 IMT이다. 일 실시양태에서, 암은 재발성 또는 불응성 ROS1+ IMT이다. 일 실시양태에서, 암은 새로 진단된 IMT이다. 일 실시양태에서, 암은 새로 진단된 ROS1+ IMT이다.
- [0540] 일 실시양태에서, 암은 담관암이다. 일 실시양태에서, 암은 담관암종이다. 일 실시양태에서, 암은 ROS1+ 담관암종이다. 일 실시양태에서, 암은 재발성 또는 불응성 담관암종이다. 일 실시양태에서, 암은 재발성 또는 불응성 ROS1+ 담관암종이다. 일 실시양태에서, 암은 새로 진단된 담관암종이다. 일 실시양태에서, 암은 새로 진단된 ROS1+ 담관암종이다.
- [0541] 일 실시양태에서, 암은 난소암이다. 일 실시양태에서, 암은 ROS1+ 난소암이다. 일 실시양태에서, 암은 재발성 또는 불응성 난소암이다. 일 실시양태에서, 암은 재발성 또는 불응성 ROS1+ 난소암이다. 일 실시양태에서, 암은 새로 진단된 난소암이다. 일 실시양태에서, 암은 새로 진단된 ROS1+ 난소암이다. 일 실시양태에서, 난소암은 장액성 난소 암종이다. 일 실시양태에서, 난소암은 고등급 장액성 난소 암종이다.
- [0542] 일 실시양태에서, 암은 위암이다. 일 실시양태에서, 암은 ROS1+ 위암이다. 일 실시양태에서, 암은 재발성 또는 불응성 위암이다. 일 실시양태에서, 암은 재발성 또는 불응성 ROS1+ 위암이다. 일 실시양태에서, 암은 새로 진단된 위암이다. 일 실시양태에서, 암은 새로 진단된 ROS1+ 위암이다.
- [0543] 일 실시양태에서, 암은 결장직장암이다. 일 실시양태에서, 암은 ROS1+ 결장직장암이다. 일 실시양태에서, 암은 재발성 또는 불응성 결장직장암이다. 일 실시양태에서, 암은 재발성 또는 불응성 ROS1+ 결장직장암이다. 일 실시양태에서, 암은 새로 진단된 결장직장암이다. 일 실시양태에서, 암은 새로 진단된 ROS1+ 결장직장암이다.
- [0544] 일 실시양태에서, 암은 혈관육종이다. 일 실시양태에서, 암은 ROS1+ 혈관육종이다. 일 실시양태에서, 암은 재발성 또는 불응성 혈관육종이다. 일 실시양태에서, 암은 재발성 또는 불응성 ROS1+ 혈관육종이다. 일 실시양태에서, 암은 새로 진단된 혈관육종이다. 일 실시양태에서, 암은 새로 진단된 ROS1+ 혈관육종이다.
- [0545] 일 실시양태에서, 암은 흑색종이다. 일 실시양태에서, 암은 스피트조이드 종양이다. 일 실시양태에서, 암은 스피트조이드 흑색종이다. 일 실시양태에서, 암은 ROS1+ 스피트조이드 흑색종이다. 일 실시양태에서, 암은 재발성 또는 불응성 스피트조이드 흑색종이다. 일 실시양태에서, 암은 재발성 또는 불응성 ROS1+ 스피트조이드 흑색종

이다. 일 실시양태에서, 암은 새로 진단된 스피트조이드 흑색종이다. 일 실시양태에서, 암은 새로 진단된 ROS1+ 스피트조이드 흑색종이다.

[0546] 일 실시양태에서, 암은 상피모양 혈관내피종이다. 일 실시양태에서, 암은 ROS1+ 상피모양 혈관내피종이다. 일 실시양태에서, 암은 재발성 또는 불응성 상피모양 혈관내피종이다. 일 실시양태에서, 암은 재발성 또는 불응성 ROS1+ 상피모양 혈관내피종이다. 일 실시양태에서, 암은 새로 진단된 상피모양 혈관내피종이다. 일 실시양태에서, 암은 새로 진단된 ROS1+ 상피모양 혈관내피종이다.

[0547] 일 실시양태에서, 암은 식도암이다. 일 실시양태에서, 암은 ESCC이다. 일 실시양태에서, 암은 ROS1+ ESCC이다. 일 실시양태에서, 암은 재발성 또는 불응성 ESCC이다. 일 실시양태에서, 암은 재발성 또는 불응성 ROS1+ ESCC이다. 일 실시양태에서, 암은 새로 진단된 ESCC이다. 일 실시양태에서, 암은 새로 진단된 ROS1+ ESCC이다.

[0548] 일 실시양태에서, 암은 신장암이다. 일 실시양태에서, 암은 신수질 암종이다. 일 실시양태에서, 암은 ROS1+ 신수질 암종이다. 일 실시양태에서, 암은 재발성 또는 불응성 신수질 암종이다. 일 실시양태에서, 암은 재발성 또는 불응성 ROS1+ 신수질 암종이다. 일 실시양태에서, 암은 새로 진단된 신수질 암종이다. 일 실시양태에서, 암은 새로 진단된 ROS1+ 신수질 암종이다. 일 실시양태에서, 암은 신세포 암종이다. 일 실시양태에서, 암은 ROS1+ 신세포 암종이다. 일 실시양태에서, 암은 재발성 또는 불응성 신세포 암종이다. 일 실시양태에서, 암은 재발성 또는 불응성 ROS1+ 신세포 암종이다. 일 실시양태에서, 암은 새로 진단된 신세포 암종이다. 일 실시양태에서, 암은 새로 진단된 ROS1+ 신세포 암종이다.

[0549] 일 실시양태에서, 암은 유방암이다. 일 실시양태에서, 암은 ROS1+ 유방암이다. 일 실시양태에서, 암은 재발성 또는 불응성 유방암이다. 일 실시양태에서, 암은 재발성 또는 불응성 ROS1+ 유방암이다. 일 실시양태에서, 암은 새로 진단된 유방암이다. 일 실시양태에서, 암은 새로 진단된 ROS1+ 유방암이다. 일 실시양태에서, 유방암은 삼중 음성 유방암이다.

[0550] 일 실시양태에서, 암은 결장암이다. 일 실시양태에서, 암은 ROS1+ 결장암이다. 일 실시양태에서, 암은 재발성 또는 불응성 결장암이다. 일 실시양태에서, 암은 재발성 또는 불응성 ROS1+ 결장암이다. 일 실시양태에서, 암은 새로 진단된 결장암이다. 일 실시양태에서, 암은 새로 진단된 ROS1+ 결장암이다.

[0551] 일 실시양태에서, 암은 갑상선암이다. 일 실시양태에서, 암은 유두상 갑상선암이다. 일 실시양태에서, 암은 ROS1+ 유두상 갑상선암이다. 일 실시양태에서, 암은 재발성 또는 불응성 유두상 갑상선암이다. 일 실시양태에서, 암은 새로 진단된 유두상 갑상선암이다. 일 실시양태에서, 암은 새로 진단된 ROS1+ 유두상 갑상선암이다.

[0552] 일 실시양태에서, 암은 ROS1+ 신경교종 (예컨대, 등급 1, 등급 2, 등급 3 또는 등급 4)이다. 일 실시양태에서, 암은 재발성 또는 불응성 신경교종이다. 일 실시양태에서, 암은 재발성 또는 불응성 ROS1+ 신경교종이다. 일 실시양태에서, 암은 새로 진단된 ROS1+ 신경교종이다. 일 실시양태에서, 암은 ROS1+ 교모세포종이다. 일 실시양태에서, 암은 새로 진단된 ROS1+ 교모세포종이다. 일 실시양태에서, 암은 재발성 또는 불응성 교모세포종이다. 일 실시양태에서, 암은 재발성 또는 불응성 ROS1+ 교모세포종이다. 일 실시양태에서, 암은 신경아세포종이다. 일 실시양태에서, 암은 ROS1+ 신경아세포종이다. 일 실시양태에서, 암은 재발성 또는 불응성 신경아세포종이다. 일 실시양태에서, 암은 재발성 또는 불응성 ROS1+ 신경아세포종이다. 일 실시양태에서, 암은 새로 진단된 신경아세포종이다. 일 실시양태에서, 암은 새로 진단된 ROS1+ 신경아세포종이다.

[0553] 일 실시양태에서, 암은 ROS1+ 췌장암이다. 일 실시양태에서, 암은 재발성 또는 불응성 췌장암이다. 일 실시양태에서, 암은 재발성 또는 불응성 ROS1+ 췌장암이다. 일 실시양태에서, 암은 새로 진단된 신경아세포종이다. 일 실시양태에서, 암은 새로 진단된 ROS1+ 췌장암이다.

[0554] 일 실시양태에서, 암은 ROS1+ 염증성 간세포 선종이다. 일 실시양태에서, 암은 재발성 또는 불응성 염증성 간세포 선종이다. 일 실시양태에서, 암은 재발성 또는 불응성 ROS1+ 염증성 간세포 선종이다. 일 실시양태에서, 암은 새로 진단된 신경아세포종이다. 일 실시양태에서, 암은 새로 진단된 ROS1+ 염증성 간세포 선종이다.

[0555] 일 실시양태에서, 암 (또는 ROS1+ 암, 또는 ALK+ 암)은 혈액학적 암이다. 일 실시양태에서, 암 (또는 ROS1+ 암, 또는 ALK+ 암)은 림프종이다. 일 실시양태에서, 림프종은 비-호지킨 림프종이다. 일 실시양태에서, 림프종은 역형성 거대 세포 림프종 (ALCL), 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL), 또는 거대 B-세포 림프종이다. 혈액학적 암에 더하여, ROS1+ 또는 ALK+인 다른 혈액 장애 또는 혈액학적 악성종양을 치료하기 위한 방법이 또한 본원에 제공된다.

- [0556] 일 실시양태에서, 암은 ALCL이다. 일 실시양태에서, 암은 ROS1+ ALCL이다. 일 실시양태에서, 암은 ALK+ ALCL이다. 일 실시양태에서, 암은 재발성 또는 불응성 ALCL이다. 일 실시양태에서, 암은 재발성 또는 불응성 ROS1+ ALCL이다. 일 실시양태에서, 암은 재발성 또는 불응성 ALK+ ALCL이다. 일 실시양태에서, 암은 새로 진단된 ALCL이다. 일 실시양태에서, 암은 새로 진단된 ROS1+ ALCL이다. 일 실시양태에서, 암은 새로 진단된 ALK+ ALCL이다.
- [0557] 일 실시양태에서, 암은 DLBCL이다. 일 실시양태에서, 암은 ROS1+ DLBCL이다. 일 실시양태에서, 암은 ALK+ DLBCL이다. 일 실시양태에서, 암은 재발성 또는 불응성 DLBCL이다. 일 실시양태에서, 암은 재발성 또는 불응성 ROS1+ DLBCL이다. 일 실시양태에서, 암은 재발성 또는 불응성 ALK+ DLBCL이다. 일 실시양태에서, 암은 새로 진단된 DLBCL이다. 일 실시양태에서, 암은 새로 진단된 ROS1+ DLBCL이다. 일 실시양태에서, 암은 새로 진단된 ALK+ DLBCL이다.
- [0558] 일 실시양태에서, 암은 거대 B-세포 림프종이다. 일 실시양태에서, 암은 ROS1+ 거대 B-세포 림프종이다. 일 실시양태에서, 암은 ALK+ 거대 B-세포 림프종이다. 일 실시양태에서, 암은 재발성 또는 불응성 거대 B-세포 림프종이다. 일 실시양태에서, 암은 재발성 또는 불응성 ROS1+ 거대 B-세포 림프종이다. 일 실시양태에서, 암은 재발성 또는 불응성 ALK+ 거대 B-세포 림프종이다. 일 실시양태에서, 암은 새로 진단된 거대 B-세포 림프종이다. 일 실시양태에서, 암은 새로 진단된 ROS1+ 거대 B-세포 림프종이다. 일 실시양태에서, 암은 새로 진단된 ALK+ 거대 B-세포 림프종이다. 일 실시양태에서, 암 (또는 ROS1+ 암)은 새로 진단되었다. 일 실시양태에서, 암 (또는 ROS1+ 암)은 사전에 치료되지 않았다.
- [0559] 일 실시양태에서, 암 (또는 ROS1+ 암)은 재발성 또는 불응성이다. 일 실시양태에서, 암은 재발성이다. 일 실시양태에서, 암 (또는 ROS1+ 암)은 불응성이다.
- [0560] 일 실시양태에서, 대상체는 사전에 치료되지 않았다. 일 실시양태에서, 대상체는 티로신 키나제 억제제 (TKI) 요법에 대해 치료 나이브이다. 일 실시양태에서, 대상체는 하나 이상의 이전 요법 라인을 받았다. 일 실시양태에서, 대상체는 2 회 이상의 이전 요법 라인을 받았다. 일 실시양태에서, 대상체는 이전 요법 라인 중 하나 이상에 대해 저항성이 발달하였다. 일 실시양태에서, 이전 요법은 티로신 키나제 억제제 (TKI)를 포함한다. 일 실시양태에서, 이전 TKI 요법은 크리조티닙, 세리티닙, 알렉티닙, 브리가티닙, 로라티닙, 엔트렉티닙, 레포트렉티닙, 카보잔티닙, 포레티닙, 탈레트렉티닙, 메레스티닙, 마시티닙 및 엔사르티닙 중 하나 이상을 이용한 치료를 포함한다. 일 실시양태에서, 이전 요법은 하나 이상의 화학요법을 포함한다. 일 실시양태에서, 하나 이상의 화학요법은 TKI 요법에 추가된다.
- [0561] 일 실시양태에서, 암은 진행성 암, 예컨대, TKI에 의한 이전 치료 후 재발되거나, 이에 불응성이거나, 이에 저항성인 암이다.
- [0562] 일 실시양태에서, 암 (또는 ROS1+ 암)은 티로신 키나제 억제제 (TKI)에 대해 저항성이다.
- [0563] 일 실시양태에서, 암은 저항성 폐암이다. 일 실시양태에서, 암은 저항성 비-소세포 폐암이다. 일 실시양태에서, 암은 TKI에 저항성인 비-소세포 폐암이다. 일 실시양태에서, 암은 TKI에 저항성인 ROS1+ 비-소세포 폐암이다.
- [0564] 일 실시양태에서, 암은 폐암 (예컨대, NSCLC)이다. 일 실시양태에서, 암은 예컨대, TKI에 의한 이전 치료 후 재발되거나, 이에 불응성인 진행성 폐암이다.
- [0565] 일 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 제1-라인 치료로서 투여된다. 일 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 제2-라인 치료로서 투여된다. 일 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 제3 또는 제4-라인 치료로서 투여된다.
- [0566] 일 실시양태에서, 암 (또는 ROS1+ 암)은 전이성이다. 일 실시양태에서, 암은 CNS 전이를 갖는다. 일 실시양태에서, 암은 뇌 전이를 갖는다. 일 실시양태에서, 암은 전이성 비-소세포 폐암 (NSCLC)이다. 일 실시양태에서, 암은 전이성 ROS1+ NSCLC이다.
- [0567] 일 실시양태에서, 본원은 환자에 치료적 유효량의 본원에 제공된 고체 형태 또는 약학 조성물, 예컨대, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 형태 1을 투여하는 단계를 포함하는, 전이성 ROS1+ 비-소세포 폐암 (NSCLC)을 갖는 환자를 치료하기 위한 방법을 제공한다.
- [0568] 일 실시양태에서, 환자는 성인 환자이다. 일 실시양태에서, 환자는 소아 환자이다.
- [0569] 일 실시양태에서, 본원은 환자에 치료적 유효량의 본원에 제공된 고체 형태 또는 약학 조성물, 예컨대, 화학식

(I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 형태 1을 투여하는 단계를 포함하는, 전이성 ROS1+ NSCLC를 갖는 성인 환자를 치료하기 위한 방법을 제공한다.

[0570] 일 실시양태에서, 본원은 환자에 치료적 유효량의 본원에 제공된 고체 형태 또는 약학 조성물, 예컨대, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 형태 1을 투여하는 단계를 포함하는, 전이성 ROS1+ NSCLC를 갖는 성인 환자를 치료하기 위한 방법을 제공하며, 여기서 환자는 적어도 1 회의 이전 TKI 요법을 진행하였거나, 이를 불내성이다.

[0571] 일 실시양태에서, 본원은 환자에 치료적 유효량의 본원에 제공된 고체 형태 또는 약학 조성물, 예컨대, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체, 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 형태 1을 투여하는 단계를 포함하는, 용매 전면 돌연변이 G2032R을 갖는 ROS1+인 전이성 NSCLC를 갖는 성인 환자를 치료하기 위한 방법을 제공하며, 여기서 환자는 적어도 1 회의 이전 TKI 요법을 진행하였거나, 이에 불내성이 있다.

[0572] 일 실시양태에서, 본원은 ROS1-연관된 (또는 ROS1+) 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 ROS1-연관된 (또는 ROS1+) 암을 치료하기 위한 방법을 제공하며, 여기서 암은 티로신 키나제 억제제 (TKI)에 대한 저항성이 발달하였고, 이 방법은 대상체에 치료적 유효량의 본원에 제공된 고체 형태 또는 약학 조성물, 예컨대, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 형태 1을 투여하는 단계를 포함한다.

[0573] 일 실시양태에서, 본원은 ROS1-연관된 (또는 ROS1+) 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 ROS1-연관된 (또는 ROS1+) 암을 치료하기 위한 방법을 제공하며, 여기서 암은 티로신 키나제 억제제 (TKI)에 대한 저항성이 발달하였고, 암은 하나 이상의 ROS1 억제제 저항성 돌연변이를 갖는 것으로서 식별되었으며, 이 방법은 대상체에 치료적 유효량의 본원에 제공된 고체 형태 또는 약학 조성물, 예컨대, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 형태 1을 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시양태에서, 하나 이상의 ROS1 억제제 저항성 돌연변이는 1986, 2004, 2026, 2032 및 2033으로부터 선택된 아미노산 위치에서의 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 일 실시양태에서, 하나 이상의 ROS1 억제제 저항성 돌연변이는 S1986F, S1986Y, F2004C, F2004V, L2026M, G2032R, D2033N, L2086F 및 G2101A로부터 선택된 하나 이상의 아미노산 치환을 포함한다. 일 실시양태에서, 하나 이상의 ROS1 억제제 저항성 돌연변이는 G2032R이다. 일 실시양태에서, 하나 이상의 ROS1 억제제 저항성 돌연변이는 G2032R, 및 S1986F, S1986Y, F2004C, F2004V, L2026M, D2033N 또는 G2101A 중 하나 이상을 포함한다. 일 실시양태에서, ROS1 억제제 저항성 돌연변이는 L2086F이다.

[0574] 일 실시양태에서, TKI는 ROS1 억제제이다. 일 실시양태에서, TKI는 ALK 억제제이다. 일 실시양태에서, TKI는 크리조티닙, 세리티닙, 알렉티닙, 브리가티닙, 로라티닙, 엔트렉티닙, 레포트렉티닙, 카보잔티닙, 포레티닙, 메레스티닙, 탈레트렉티닙, 마시티닙 또는 엔사르티닙이다. 일 실시양태에서, TKI는 크리조티닙이다. 일 실시양태에서, TKI는 엔트렉티닙이다.

[0575] 특정 실시양태에서, 대상체는 암의 제1-라인 치료 후에 재발하였다. 다른 실시양태에서, 대상체는 암의 제2-라인 치료 후에 재발하였다.

[0576] 특정 실시양태에서, 암을 치료 또는 예방하기 위한 방법은 하나 이상의 반응, 예컨대, 증가된 아폽토시스, 종양 성장의 억제, 중앙 전이의 감소, 중앙 전이의 억제, 미세혈관 밀도의 감소, 감소된 신생혈관증식, 중앙 이동의 억제, 중앙 퇴행, 및 대상체의 증가된 생존에 의해 입증될 수 있다.

[0577] 5.6. 병용 요법

[0578] 일부 실시양태에서, 암을 치료 또는 예방하는 방법은 본원에 제공된 고체 형태 또는 약학 조성물, 예컨대, 화학식 (I)의 화합물의 형태 1을 하나 이상의 다른 화학요법제(들)와 공동으로 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

[0579] 본원에 사용된 바와 같이 그리고 달리 명시되지 않는 한, "공동으로" 또는 "병용하여"는 다른 약제, 및 본원에 제공된 고체 형태 또는 약학 조성물이 동시에 투여되어야 하고/하거나, 함께 전달을 위해 제형화되어야 한다는 것을 나타내는 것으로 의도되지는 않지만, 이들 전달의 방법은 본 개시내용의 범주 내에 있다. 본원에 제공된 화합물은 하나 이상의 다른 약제 (예컨대, 하나 이상의 다른 추가적인 약제) 전 (예컨대, 5 분, 15 분, 30 분, 45 분, 1 시간, 2 시간, 4 시간, 6 시간, 12 시간, 24 시간, 48 시간, 72 시간, 96 시간, 1 주, 2 주, 3 주, 4 주, 5 주, 6 주, 8 주, 12 주 또는 16 주 전), 또는 후속하여 (예컨대, 5 분, 15 분, 30 분, 45 분, 1 시간, 2 시간, 4 시간, 6 시간, 12 시간, 24 시간, 48 시간, 72 시간, 96 시간, 1 주, 2 주, 3 주, 4 주, 5 주, 6 주,

8 주, 12 주 또는 16 주 후에) 병행 투여될 수 있다. 일반적으로, 각각의 치료제는 해당 특정 약제에 대해 결정된 용량 및/또는 시간 스케줄로 투여된다. 다른 치료제는 단일 조성물로 또는 별도로 상이한 조성물로 본원에 제공된 화합물과 함께 투여될 수 있다. 삼중 요법이 또한 본원에 고려된다.

[0580]

본원에 제공된 고체 형태 또는 약학 조성물과 함께 공동으로 투여될 수 있는 화학치료제는 다음을 포함한다: 1-아미노-4-페닐아미노-9,10-디옥소-9,10-디하이드로안트라센-2-설포네이트 (에시드 블루 25), 1-아미노-4-[4-하이드록시페닐-아미노]-9,10-디옥소-9,10-디하이드로안트라센-2-설포네이트, 1-아미노-4-[4-아미노페닐아미노]-9,10-디옥소-9,10-디하이드로안트라센-2-설포네이트, 1-아미노-4-[1-나프틸아미노]-9,10-디옥소-9,10-디하이드로안트라센-2-설포네이트, 1-아미노-4-[4-플루오로-2-카복시페닐아미노]-9,10-디옥소-9,10-디하이드로안트라센-2-설포네이트, 1-아미노-4-[2-안트라세닐아미노]-9,10-디옥소-9,10-디하이드로안트라센-2-설포네이트, ABT-263, 아파티닙 디말레이트, 약시타닙, 아미노글루테티미드, 암사크린, 아나스트로졸, APCP, 아스파라기나제, AZD5363, 바실러스 칼메테-게랭 백신 (bcg), 비칼루타미드, 블레오마이신, 보르테조미드, β-메틸렌-ADP (AOPCP), 부세렐린, 부셀판, 카바지탁셀, 카보잔티닙, 캄포테신, 카넥시타빈, 카보플라틴, 카필조미드, 카르무스틴, 세리티닙, 클로람부실, 클로로퀸, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로드로네이트, 코비메티닙, 콜히친, 크리조티닙, 사이클로포스파미드, 사이프로테론, 사이타라빈, 다카르바진, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데메톡시비리딘, 텍사메타손, 디클로로아세테이트, 디에네스트롤, 디에틸스틸베스트롤, 도세탁셀, 독소루비신, 에피루비신, 에리블린, 에를로티닙, 에스트라디올, 에스트라무스틴, 에토포시드, 에베롤리무스, 엑세메스탄, 필그라스티프, 플루다라빈, 플루드로코르티손, 플루오로우라실, 플루옥시메스테론, 플루타미드, 게피티닙, 겐시타빈, 게니스테인, 고세렐린, GSK1120212, 하이드록시우레아, 이다루비신, 이포스파미드, 이마티닙, 인터페론, 이리노테칸, 익사베필론, 레날리도미드, 레트조졸, 류코보린, 류프롤리드, 레바미솔, 로무스틴, 로니다민, 메클로르에타민, 메드록시프로게스테론, 메게스트롤, 멜팔란, 머캅토포린, 메스나, 메트포르민, 메토트렉세이트, 밀테포신, 미토마이신, 미토탄, 미톡산트론, MK-2206, 무타마이신, N-(4-설포아일페닐카바모티오일) 피발아미드, NF279, NF449, 닐루타미드, 노코다졸, 옥트레오티드, 올라파립, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 파미드로네이트, 파조파립, 페멕세트레드, 펜토스타틴, 페리포신, PF-04691502, 플리카마이신, 포말리도미드, 포르피머, PPADS, 프로카바진, 퀘르세틴, 랄티트렉세드, 라무시루맵, 반응성 블루 2, 리톡시맵, 롤로필린, 로미렙신, 루카파립, 셀루메티닙, 시롤리무스, 소듐 2,4-디니트로벤젠설포네이트, 소라페닙, 스트렙토조신, 수니티닙, 수라민, 탈라조파립, 타목시펜, 테모졸로미드, 템시롤리무스, 테니포시드, 테스토스테론, 탈리도미드, 티오구아닌, 티오테파, 티타노센 디클로라이드, 토나포필린, 토포테칸, 트라메티닙, 트라스투주맵, 트레티노인, 벨리파립, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 비노렐빈 및 보리노스타트 (SAHA). 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물과 함께 공동으로 투여될 수 있는 화학치료제는 다음을 포함한다: ABT-263, 텍사메타손, 5-플루오로우라실, PF-04691502, 로미렙신 및 보리노스타트 (SAHA). 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물과 함께 공동으로 투여될 수 있는 화학치료제는 다음을 포함한다: 1-아미노-4-페닐아미노-9,10-디옥소-9,10-디하이드로안트라센-2-설포네이트 (에시드 블루 25), 1-아미노-4-[4-하이드록시페닐-아미노]-9,10-디옥소-9,10-디하이드로안트라센-2-설포네이트, 1-아미노-4-[4-아미노페닐아미노]-9,10-디옥소-9,10-디하이드로안트라센-2-설포네이트, 1-아미노-4-[1-나프틸아미노]-9,10-디옥소-9,10-디하이드로안트라센-2-설포네이트, 1-아미노-4-[4-플루오로-2-카복시페닐아미노]-9,10-디옥소-9,10-디하이드로안트라센-2-설포네이트, 1-아미노-4-[2-안트라세닐아미노]-9,10-디옥소-9,10-디하이드로안트라센-2-설포네이트, APCP, β-메틸렌-ADP (AOPCP), 카넥시타빈, 클라드리빈, 사이타라빈, 플루다라빈, 독소루비신, 겐시타빈, N-(4-설포아일페닐카바모티오일) 피발아미드, NF279, NF449, PPADS, 퀘르세틴, 반응성 블루 2, 롤로필린 소듐 2,4-디니트로벤젠설포네이트, 수마린 및 토나포필린. 일부 실시양태에서, 화학요법제는 생물체제, 예컨대, ADC 또는 MET 항체이다. 일부 실시양태에서, 화학요법제는 MET 억제제, MEK 억제제, RET 억제제, 다른 ALK 억제제 또는 ROS1 억제제이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물은 하나 이상의 백금 기반 화학요법 및/또는 면역요법 (예컨대, 체크포인트 억제제)과 함께 사용된다.

[0581]

암의 치료를 위해 다수의 병용 요법이 개발되었다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 고체 형태 또는 약학 조성물 (예컨대, 화학식 (I)의 화합물의 형태 1)은 하나 이상의 병용 요법과 함께 공동으로 투여될 수 있다. 본원에 제공된 화합물이 공동으로 투여될 수 있는 병용 요법의 예는 표 1에 포함되어 있다.

[0582] 표 1: 암의 치료를 위한 예시적인 병용 요법

명칭	치료제
ABV	독소루비신, 블레오마이신, 빈블라스틴
ABVD	독소루비신, 블레오마이신, 빈블라스틴, 다카르바진
AC (유방)	독소루비신, 사이클로포스파미드
AC (육종)	독소루비신, 시스플라틴
AC (신경아세포종)	사이클로포스파미드, 독소루비신
ACE	사이클로포스파미드, 독소루비신, 에토포시드
ACe	사이클로포스파미드, 독소루비신
AD	독소루비신, 다카르바진
AP	독소루비신, 시스플라틴
ARAC-DNR	사이타라빈, 다우노루비신
B-CAVe	블레오마이신, 로루스틴, 독소루비신, 빈블라스틴
BCVPP	카르무스틴, 사이클로포스파미드, 빈블라스틴, 프로카바진, 프레드니손
BEACOPP	블레오마이신, 에토포시드, 독소루비신, 사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 프로카바진, 프레드니손, 필그라스티
BEP	블레오마이신, 에토포시드, 시스플라틴
BIP	블레오마이신, 시스플라틴, 이포스파미드, 메스나
BOMP	블레오마이신, 빈크리스틴, 시스플라틴, 미토마이신
CA	사이타라빈, 아스파라기나제
CABO	시스플라틴, 메토틱세이트, 블레오마이신, 빈크리스틴
CAF	사이클로포스파미드, 독소루비신, 플두오로우라실
CAL-G	사이클로포스파미드, 다우노루비신, 빈크리스틴, 프레드니손, 아스파라기나제
CAMP	사이클로포스파미드, 독소루비신, 메토틱세이트, 프로카바진
CAP	사이클로포스파미드, 독소루비신, 시스플라틴
CAV	사이클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴

[0583]

명칭	치료제
CAVE ADD	CAV 및 에토포시드
CA-VP16	사이클로포스파미드, 독소루비신, 에토포시드
CC	사이클로포스파미드, 카보플라틴
CDDP/VP-16	시스플라틴, 에토포시드
CEF	사이클로포스파미드, 에피루비신, 플루오로우라실
CEPP(B)	블레오마이신 유무에 관계없이, 사이클로포스파미드, 에토포시드, 프레드니손,
CEV	사이클로포스파미드, 에토포시드, 빈크리스틴
CF	시스플라틴, 플루오로우라실 또는 카보플라틴 플루오로우라실
CHAP	사이클로포스파미드 또는 사이클로포스파미드, 알트레타민, 독소루비신, 시스플라틴
ChIVPP	클로탐부실, 빈블라스틴, 프로카바진, 프레드니손
CHOP	사이클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니손
CHOP-BLEO	블레오마이신을 CHOP에 첨가
CISCA	사이클로포스파미드, 독소루비신, 시스플라틴
CLD-BOMP	블레오마이신, 시스플라틴, 빈크리스틴, 미토마이신
CMF	메토트렉세이트, 플루오로우라실, 사이클로포스파미드
CMFP	사이클로포스파미드, 메토트렉세이트, 플루오로우라실, 프레드니손
CMFVP	사이클로포스파미드, 메토트렉세이트, 플루오로우라실, 빈크리스틴, 프레드니손
CMV	시스플라틴, 메토트렉세이트, 빈블라스틴
CNF	사이클로포스파미드, 미톡산트론, 플루오로우라실
CNOP	사이클로포스파미드, 미톡산트론, 빈크리스틴, 프레드니손
COB	시스플라틴, 빈크리스틴, 블레오마이신
CODE	시스플라틴, 빈크리스틴, 독소루비신, 에토포시드
COMLA	사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 메토트렉세이트, 듀코보린, 사이타라빈

[0584]

명칭	치료제
COMP	사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 메트트렉세이트, 프레드니손
쿠퍼 양생법 (Cooper Regimen)	사이클로포스파미드, 메트트렉세이트, 플루오로우라실, 빈크리스틴, 프레드니손
COP	사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 프레드니손
COPE	사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 시스플라틴, 에토포시드
COPP	사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 프로카바진, 프레드니손
CP(만성 림프구성 백혈병)	클로탐부실, 프레드니손
CP (난소암)	사이클로포스파미드, 시스플라틴
CVD	시스플라틴, 빈블라스틴, 다카르바진
CVI	카보플라틴, 에토포시드, 이포스파미드, 메스나
CVP	사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 프레드니손(Prednisone)
CVPP	로무스틴, 프로카바진, 프레드니손
CYVADIC	사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 독소루비신, 다카르바진
DA	다우노루비신, 사이타라빈
DAT	다우노루비신, 사이타라빈, 티오구아닌
DAV	다우노루비신, 사이타라빈, 에토포시드
DCT	다우노루비신, 사이타라빈, 티오구아닌
DHAP	시스플라틴, 사이타라빈, 텍사메타손
DI	독소루비신, 이포스파미드
DTIC/타목시펜	다카르바진, 타목시펜
DVP	다우노루비신, 빈크리스틴, 프레드니손
EAP	에토포시드, 독소루비신, 시스플라틴
EC	에토포시드, 카보플라틴
EFP	에토포시드(Etoposide), 플루오로우라실, 시스플라틴
ELF	에토포시드, 류코보린, 플루오로우라실
EMA 86	미록산트론, 에토포시드, 사이타라빈
EP	에토포시드, 시스플라틴

[0585]

명칭	치료제
EVA	에토포시드, 빈블라스틴
FAC	플루오로우라실, 독소루비신, 사이클로포스파미드
FAM	플루오로우라실, 독소루비신, 미토마이신
FAMTX	메토트렉세이트, 류코보린, 독소루비신
FAP	플루오로우라실, 독소루비신, 시스플라틴
F-CL	플루오로우라실, 류코보린
FEC	플루오로우라실, 사이클로포스파미드, 에피루비신
FED	플루오로우라실, 에토포시드, 시스플라틴
FL	플루타미드, 류프롤리드
FZ	플루타미드, 고세렐린 아세테이트 이식물
HDMTX	메토트렉세이트, 류코보린
헥사-CAF	알트레타민, 사이클로포스파미드, 메토트렉세이트, 플루오로우라실
IDMTX/6-MP	메토트렉세이트, 머캅토피린, 류코보린
IE	이포스파미드, 에토포시드, 메스나
IfoVP	이포스파미드, 에토포시드, 메스나
IPA	이포스파미드, 시스플라틴, 독소루비신
M-2	빈크리스틴, 카르무스틴, 사이클로포스파미드, 프레드니손, 멜팔란
MAC-III	메토트렉세이트, 류코보린, 닥티노마이신, 사이클로포스파미드
MACC	메토트렉세이트, 독소루비신, 사이클로포스파미드, 로무스틴
MACOP-B	메토트렉세이트, 류코보린, 독소루비신, 사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 블레오마이신, 프레드니손
MAID	메스나, 독소루비신, 이포스파미드, 다카르바진
m-BACOD	블레오마이신, 독소루비신, 사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 텍사메타손, 메토트렉세이트, 류코보린

[0586]

명칭	치료제
MBC	메트트렉세이트, 블레오마이신, 시스플라틴
MC	미톡산트론, 사이타라빈
MF	메트트렉세이트, 플루오로우라실, 류코보린
MICE	이포스파미드, 카보플라틴, 에토포시드, 메스나
MINE	메스나, 이포스파미드, 미톡산트론, 에토포시드
미니-BEAM	카르무스틴, 에토포시드, 사이타라빈, 멜팔란
MOBP	블레오마이신, 빈크리스틴, 시스플라틴, 미토마이신
MOP	메클로레타민, 빈크리스틴, 프로카바진
MOPP	메클로레타민, 빈크리스틴, 프로카바진, 프레드니손
MOPP/ABV	메클로레타민, 빈크리스틴, 프로카바진, 프레드니손, 독소루비신, 블레오마이신, 빈블라스틴
MP (다발성 골수종)	멜팔란, 프레드니손
MP (전립선암)	미톡산트론, 프레드니손
MTX/6-MO	메트트렉세이트, 머캅토피린
MTX/6-MP/VP	메트트렉세이트, 머캅토피린, 빈크리스틴, 프레드니손
MTX-CDDPA ^{dr}	메트트렉세이트, 류코보린, 시스플라틴, 독소루비신
MV (유방암)	미토마이신, 빈블라스틴
MV (급성 골수구성 백혈병)	미톡산트론, 에토포시드
M-VAC 메트트렉세이트	빈블라스틴, 독소루비신, 시스플라틴
MVP 미토마이신	빈블라스틴, 시스플라틴
MVPP	메클로레타민, 빈블라스틴, 프로카바진, 프레드니손
NFL	미톡산트론, 플루오로우라실, 류코보린
NOVP	미톡산트론, 빈블라스틴, 빈크리스틴
OPA	빈크리스틴, 프레드니손, 독소루비신
OPPA	프로카바진을 OPA 에 첨가.
PAC	시스플라틴, 독소루비신
PAC-I	시스플라틴, 독소루비신, 사이클로포스파미드

[0587]

명칭	치료제
PA-CI	시스플라틴, 독소루비신
PCV	로무스틴, 프로카바진, 빈크리스틴
PFL	시스플라틴, 플루오로우라실, 류코보린
POC	프레드니손, 빈크리스틴, 로무스틴
ProMACE	프레드니손, 메트렉세이트, 류코보린, 독소루비신, 사이클로포스파미드, 에토포시드
ProMACE/cytaBOM	프레드니손, 독소루비신, 사이클로포스파미드, 에토포시드, 사이타라빈, 블레오마이신, 빈크리스틴, 메트렉세이트, 류코보린, 코트리목사졸
PRoMACE/MOPP	프레드니손, 독소루비신, 사이클로포스파미드, 에토포시드, 메칼로레타민, 빈크리스틴, 프로카바진, 메트렉세이트, 류코보린
Pt/VM	시스플라틴, 테니스포시드
PVA	프레드니손, 빈크리스틴, 아스파라기나제
PVB	시스플라틴, 빈블라스틴, 블레오마이신
PVDA	프레드니손, 빈크리스틴, 다우노루비신, 아스파라기나제
SMF	스트렙토조신, 미토마이신, 플루오로우라실
TAD	메칼로레타민, 독소루비신, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 블레오마이신, 에토포시드, 프레드니손
TTT	메트렉세이트, 사이타라빈, 하이드로코르티손
Topo/CTX	사이클로포스파미드, 토포테칸, 메스나
VAB-6	사이클로포스파미드, 닥티노마이신, 빈블라스틴, 시스플라틴, 블레오마이신
VAC	빈크리스틴, 닥티노마이신, 사이클로포스파미드
VACAdr	빈크리스틴, 사이클로포스파미드, 독소루비신, 닥티노마이신, 빈크리스틴
VAD	빈크리스틴, 독소루비신, 텍사메타손
VATH	빈블라스틴, 독소루비신, 티오테파, 플로옥시메스테론(Flouxymesterone)

[0588]

명칭	치료제
VBAP	빈크리스틴, 카르무스틴, 독소루비신, 프레드니손
VBCMP	빈크리스틴, 카르무스틴, 멜팔란, 사이클로포스파미드, 프레드니손
VC	비노렐빈, 시스플라틴
VCAP	빈크리스틴, 사이클로포스파미드, 독소루비신, 프레드니손
VD	비노렐빈, 독소루비신
VelP	빈블라스틴, 시스플라틴, 이포스파미드, 메스나
VIP	에토포시드, 시스플라틴, 이포스파미드, 메스나
VM	미토마이신, 빈블라스틴
VMCP	빈크리스틴, 멜팔란, 사이클로포스파미드, 프레드니손
VP	에토포시드, 시스플라틴
V-TAD	에토포시드, 티오구아닌, 다우노루비신, 사이타라빈
5+2	사이타라빈, 다우노루비신, 미톡산트론
7+3	다우노루비신 또는 이다루비신 또는 미톡산트론과 함께 사이타라빈
"8 in 1(8 in 1)"	메틸프레드니솔론, 빈크리스틴, 로무스틴, 프로카바진, 하이드록시우레아, 시스플라틴, 사이타라빈, 다카르바진

[0589]

[0590]

특정 실시양태에서, 본원에 제공된 공동 요법은 다른 유형의 화학요법제, 예컨대, 면역-종양학 약제와의 공동 투여를 포함한다. 암세포는 종종 면역계에 의해 인식될 수 있는 특이적 세포 표면 항원을 가지고 있다. 따라서, 면역-종양학 약제, 예컨대, 단클론 항체는 암세포 항원에 선택적으로 결합하고 세포 사멸에 영향을 줄 수 있다. 다른 면역-종양학 약제는 천연 면역 반응의 종양-매개 억제를 억압할 수 있거나, 그렇지 않으면 면역 반응을 활성화시키고, 따라서 면역계에 의한 종양의 인식을 용이하게 할 수 있다. 예시적인 항체 면역-종양학 약제는 아바고보맙, 아데카투무맙, 아푸투주맙, 알렘투주맙, 아나투모맙 마페나톡스, 아폴리주맙, 블리나투모맙, BMS-936559, 카투막소맙, 두발루맙, 에파카도스타트, 에프라투주맙, 인독시모드, 이노투주맙 오조가미신, 인텔루무맙, 이필리무맙, 이사특시맙, 람브롤리주맙, MED14736, MPDL3280A, 니볼루맙, 오비누투주맙, 오카라투주맙, 오파투무맙, 올라타투맙, 펠브롤리주맙, 피딜리주맙, 리특시맙, 티실리무맙, 사말리주맙 및 트레멜리무맙을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 항체 면역-종양학 약제는 항-CD73 단클론 항체 (mAb), 항-CD39 mAb, 항-PD-1 mAb 및 항-CTLA4 mAb로부터 선택된다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 하나 이상의 면역-종양학 약제, 예컨대, 위에 언급된 약제의 공동 투여를 포함한다.

[0591]

일부 실시양태에서, 병용 요법은 본원에 제공된 고체 형태 또는 약학 조성물, 예컨대, 화학식 (I)의 화합물의 형태 1과 SH2 억제제, 예컨대, CGP78850, CPG85793, C90, C126, G7-18NATE, G7-B1 및 NSC642056의 공동 투여를 포함한다.

[0592]

일부 실시양태에서, 병용 요법은 본원에 제공된 고체 형태 또는 약학 조성물, 예컨대, 화학식 (I)의 화합물의 형태 1과 ERK1/2 억제제, 예컨대, ASN007, GDC-0994, KO-947, LTT462, LY3214996, MK-8353, 울릭세르티닙의 공동 투여를 포함한다. 일부 실시양태에서, 병용 요법은 본원에 제공된 고체 형태 또는 약학 조성물, 예컨대, 화학식 (I)의 화합물의 형태 1과 MEK 억제제, 예컨대, 트라메티닙, 코비메티닙, 비니메티닙, 셀루메티닙, PD-325901, CI-1040 및 TAK-733의 공동 투여를 포함한다.

[0593]

일부 실시양태에서, 병용 요법은 본원에 제공된 고체 형태 또는 약학 조성물, 예컨대, 화학식 (I)의 화합물의 형태 1과 JNJ-38877605, PF-04217903, 포레티닙, AMG 458, 티반티닙, 카보잔티닙, 크리조티닙, 카프마티닙 하이드로클로라이드, 테포티닙 하이드로클로라이드 및 사볼리티닙으로부터 선택된 MET 억제제의 공동 투여를 포함한다.

[0594]

일부 실시양태에서, 병용 요법은 본원에 제공된 고체 형태 또는 약학 조성물, 예컨대, 화학식 (I)의 화합물의 형태 1과 TNO-155, RMC-4630, JAB-3068 또는 RLY-1971로부터 선택된 SHP2 억제제의 공동 투여를 포함한다.

[0595]

일부 실시양태에서, 병용 요법은 본원에 제공된 고체 형태 또는 약학 조성물, 예컨대, 화학식 (I)의 화합물의 형태 1과 알리스키렌, 캅토프릴, 로사르탄, 이르베사르탄, 올메사르탄, 칸테사르탄, 발사르탄, 피마사르탄, 아

질사르탄, 텔미사르탄, 에프로사르탄, 베나제프릴, 에날라프릴, 리시노프릴, 페린도프릴, 퀴나프릴, 라미프릴 및 트란돌라프릴로부터 선택된 RAS 억제제의 공동 투여를 포함한다.

[0596] 일부 실시양태에서, 병용 요법은 TKI와 병용하여 본원에 제공된 고체 형태 또는 약학 조성물, 예컨대, 화학식 (I)의 화합물의 형태 1의 투여를 포함한다. 일 실시양태에서, TKI는 ROS1 억제제이다. 일 실시양태에서, TKI는 ALK 억제제이다. 일 실시양태에서, TKI는 크리조티닙, 세리티닙, 알렉티닙, 브리가티닙, 로라티닙, 엔트렉티닙, 레포트렉티닙, 카보잔티닙, 포레티닙, 메레스티닙, 탈레트렉티닙, 마시티닙 또는 엔사르티닙이다. 일 실시양태에서, TKI는 크리조티닙이다. 일 실시양태에서, TKI는 엔트렉티닙이다. 일 실시양태에서, TKI는 알렉티닙이다. 일 실시양태에서, TKI는 브리가티닙이다.

[0597] 일부 실시양태에서, 병용 요법은 본원에 제공된 고체 형태 또는 약학 조성물, 예컨대, 화학식 (I)의 화합물의 형태 1과 항-PD-1 요법의 공동 투여를 포함한다. 특정 실시양태에서, 병용 요법은 본원에 제공된 화합물, 예컨대, 화학식 (I)의 화합물과 옥살리플라틴의 공동 투여를 포함한다. 다른 실시양태에서, 병용 요법은 본원에 제공된 화합물, 예컨대, 화학식 (I)의 화합물과 독소루비신의 공동 투여를 포함한다.

[0598] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 고체 형태 또는 약학 조성물, 예컨대, 화학식 (I)의 화합물의 형태 1은 암 치료의 비-화학적 방법과 공동으로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 고체 형태 또는 약학 조성물, 예컨대, 화학식 (I)의 화합물의 형태 1은 방사선 요법과 공동으로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 고체 형태 또는 약학 조성물, 예컨대, 화학식 (I)의 화합물의 형태 1은 수술과 함께, 열절제 (thermoablation)와 함께, 집중 초음파 요법과 함께, 냉동요법과 함께 또는 이들의 임의의 조합과 함께 공동으로 투여될 수 있다.

[0599] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 고체 형태 또는 약학 조성물, 예컨대, 화학식 (I)의 화합물의 형태 1은 하나 이상의 본원에 제공된 다른 화합물과 공동으로 투여될 수 있다. 게다가, 이러한 조합물은 다른 치료제, 예컨대, 암, 면역학적 또는 신경학적 질환의 치료에 적합한 다른 약제, 예컨대, 위에 식별된 약제와 공동으로 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 하나 이상의 추가적인 화학치료제를 본원에 제공된 화합물과 공동 투여하는 것은 상승작용적 효과를 제공한다. 특정 실시양태에서, 하나 이상의 추가적인 화학치료제를 공동으로 투여하는 것은 상승적 효과를 제공한다.

[0600] 6. 실시예

[0601] 아래에 제공된 실시예 및 제조는 본원에 제공된 바와 같은 화합물 및 이러한 화합물을 제조하는 방법을 추가로 예시하고(illustrate) 예시한다(exemplify). 본 개시내용의 범주는 다음의 실시예 및 제조의 범주에 의해 임의의 방식으로든 제한되지 않는 것으로 이해되어야 한다. 다음의 실시예에서 단일 키랄 중심을 갖는 분자는 달리 언급되지 않는 한, 라세미 혼합물로서 존재한다. 2 개 이상의 키랄 중심을 갖는 분자는 달리 언급되지 않는 한, 부분입체이성질체의 라세미 혼합물로서 존재한다. 단일 거울상이성질체/부분입체이성질체는 당업자에게 알려진 방법에 의해 수득될 수 있다.

약어/두문자어	전체 명칭/설명
ACN 또는 MeCN	아세토니트릴
DCM	디클로로메탄
DMF	디메틸포름아미드
EtOAc	에틸 아세테이트
IPA	이소프로필 알콜
IPAc	이소프로필 아세테이트
MEK	메틸 에틸 케톤
2-MeTHF	2-메틸테트라하이드로퓨란
MIBK	메틸 이소-부틸 케톤
MTBE 또는 TBME	tert-부틸 메틸 에테르
THF	테트라하이드로퓨란
DIPEA	디이소프로필에틸아민
DIPA	디이소프로판올아민
DMA	디메틸아세트아미드
MeOH	메탄올
EtOH	에탄올
XRPD	x-선 분말 회절

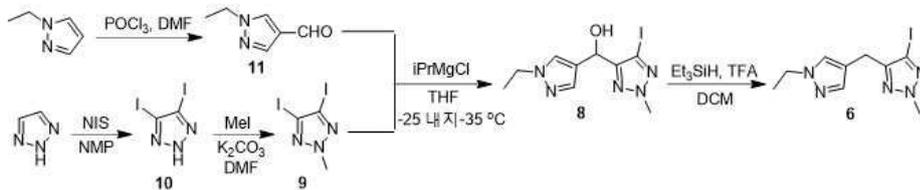
[0602]

실시예 1. 화합물 1의 제조

[0603]

[0604]

도식 1. 화합물 6의 합성.



[0605]

[0606]

화합물 11의 합성. 반응기를 1-에틸-1H-피라졸 (1.50 kg, 15.6 mol) 및 DMF (4.5 L, 3 vol.)를 20~30°C에서 질소 하에서 충전하였다. 반응기를 50~60°C까지 가열한 다음, POCl₃ (4.78 kg, 31.2 mol, 2 equiv.)를 50~60°C에서 1-1.5 시간에 걸쳐 적가하였다. 첨가를 완료한 후, 혼합물을 16 시간 동안 70~80°C에서 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 15~20°C까지 냉각시키고, 물 (7.5 L, 5V)에 15~35°C에서 천천히 적하 방식으로 (drop-wise) 충전하였다. 첨가를 완료한 후, 혼합물을 1 시간 동안 25~35°C에서 교반하였다. 그런 다음, 수성 NaOH (9 L, 50 w%)를 적가하여, pH를 35°C 미만에서 6~8로 조정하였다. 혼합물을 EtOAc (5 V×3)로 추출하고, Na₂SO₄ (1.0 kg) 위에서 건조시키고, 40~50°C에서 농축시켜, 조질의 화합물 11을 제공하였다. 조질의 화합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (3X 실리카 겔, 100~200 메쉬, EtOAc/n-헵탄=1:10~1:2)에 의해 정제하여, 화합물 10을, 실제 (authentic) 샘플과 매칭하는 ¹H NMR 특징을 갖는 담황색 오일 (1.52 kg, 98.3%/220 nm, 78.6% 수율)로서 제공하였다.

[0607]

화합물 10의 합성. 50 L 반응기를 NMP (12 L, 8 V) 및 NIS (12.2 kg, 2.5 eq.)로 20~30°C에서 충전하였다. 혼합물을 80~85°C까지 가열하고, 이 지점에서 NMP (3 L, 2 V) 중 2H-1,2,3-트리아졸 (1.5 kg, 1.0 eq.)의 용액을 1-1.5 시간에 걸쳐 80~85°C에서 첨가하였다. 첨가를 완료한 후, 혼합물을 1-2 시간 동안 80~85°C에서 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 20~25°C까지 냉각시키고, 0~10°C에서 교반하면서 물 (90 L)에 부었다. 그런 다음, 혼합물을 1 시간 동안 0~10°C에서 교반하고, 여과하였다. 습식 필터 케이크를 물 (15 L)에 1-2 시간 동안 20~25°C에서 배수시키고(triturated), 다시 여과하였다. 필터 케이크를 물 (5 L)로 세척하고, 60°C에서 건조시켜, 화합

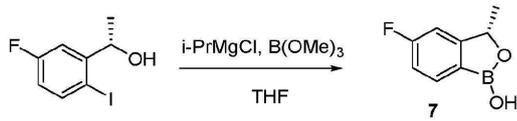
물 9를, 실제 샘플과 매칭하는 ¹H NMR 특징을 갖는 황색 고체 (4.66 kg, 98% / 210 nm, 0.2% KF, 67% 수율)로서 제공하였다.

[0608] **화합물 9의 합성.** 100 L 반응기를 4,5-디아이오도-2H-1,2,3-트리아졸 (4.6 kg, 1.0 eq.) 및 DMF (23 L, 5 V)로 20~25℃에서 충전하였다. 반응 혼합물을 N₂ 하에서 -10~0℃까지 냉각시켰다. 메틸 아이오다이드 (2.45 kg, 1.2 eq.)를 반응기에 1.0 시간에 걸쳐 -10~0℃에서 첨가하였다. 첨가를 완료한 후, 반응 혼합물을 2-3 시간 동안 -10~0℃에서 교반하였다. 그런 다음, 물 (23 L) 및 EtOAc (23 L)를 반응기에 첨가하고, 혼합물을 1.0 시간 동안 5~15℃에서 교반하였다. 그 시간 이후, 혼합물을 여과한 후, 수성상을 분리하고, EtOAc (23 L)로 추출하였다. 조합된 유기상을 염수 (15 L×2)로 세척하고, 농축시켜, ~12 L의 부피가 남을 때까지 용매를 제거하였다. 혼합물을 55~60℃까지 가열하고, n-헵탄 (4 L)을 천천히 첨가한 후, 1.0 시간 동안 55~60℃에서 교반하였다. 이 지점에서, 혼합물을 15~20℃까지 냉각시키고, 여과하였다. 필터 케이크를 n-헵탄 (2 L)으로 세척하였다. 고체를 추가로 실리카 겔 크로마토그래피 컬럼 (n-헵탄/EtOAc=10/1)에 의해 정제하여, 화합물 8을, 실제 샘플과 매칭하는 ¹H NMR 특징을 갖는 회백색 고체 (2.15 kg, 99.9%/240 nm, 45% 수율)로서 제공하였다.

[0609] **화합물 8의 합성.** 100 L 반응기를 화합물 9 (2.1 kg, 6.27 mol, 1.05 equiv.) 및 THF (17 L)로 충전하고, 10~20 분 동안 10~20℃에서 N₂ 하에서 교반하였다. 혼합물을 교반하면서 -35~-25℃까지 냉각시킨 다음, i-PrMgCl (2.99 L, THF 중 2 M, 5.98 mol)로 -35~-25℃에서 1 시간에 걸쳐 천천히 충전하였다. 혼합물을 추가 1 시간 동안 -10~0℃에서 교반하였다. 그런 다음, THF (4 L) 중 화합물 11 (742 g, 5.98 mol)의 용액을 반응기 내에 1-2 시간에 걸쳐 -15~0℃에서 천천히 충전한 다음, 혼합물을 추가 16 시간 동안 0~20℃에서 교반하였다. 이 지점에서, 혼합물을 0~5℃까지 냉각시키고, NH₄Cl 수용액 (15 kg/15 L 물)으로 5~20℃에서 충전하였다. 에틸 아세테이트 (20 L)를 첨가하고, 혼합물을 0.5 시간 동안 교반하고, 분리하였다. 수성층을 추가적인 EtOAc (10 L)로 추출하였다. 조합된 유기상을 염수 (5 w%, 20 L)로 세척하였다. 유기상을 용매가 증류되지 않을 때까지 40~45℃에서 감압 하에서 농축하였다. 헵탄 (4.2 L×2)을 첨가하고, 용매를 40~45℃에서 약 2 V까지 감압 하에서 다시 농축하였다. 에틸 아세테이트 (2.1 L)를 40~45℃에서 첨가한 후, 헵탄 (6.3 L)을 1 시간에 걸쳐 40~45℃에서 첨가하였다. 혼합물을 교반하면서 20~25℃까지 1-2 시간에 걸쳐 냉각시키고, 여과하였다. 고체를 55~60℃의 오븐에서 일정 중량이 될 때까지 20 시간에 걸쳐 건조시켜, 화합물 8을 회백색 고체 (1.57 kg, 99.4%/220 nm, 98.8 w%, 79% 수율)로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.58 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.74 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.68 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.07 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.3 Hz, 3H). MS (ESI, m/z): 334 (M + H)⁺.

[0610] **화합물 6의 합성.** 화합물 8 (1.50 kg, 4.5 mol) 및 DCM (15 L, 10 vol.)을 50 L 반응기 내에 충전하고, 10~20 분 동안 15~20℃에서 교반하였다. 그런 다음, 용액을 N₂ 하에서 교반하면서 -5~0℃까지 냉각시키고, Et₃SiH (1.57 kg, 13.5 mol, 3.0 equiv.)를 -5~5℃에서 15 분에 걸쳐 천천히 충전하였다. 첨가를 완료한 후, 혼합물을 TFA (2.0 kg, 17.54 mol, 3.9 equiv.)로 1-1.5 시간에 걸쳐 -5~5℃에서 천천히 충전하였다. 첨가가 완료되면, 혼합물을 추가 2 시간 동안 -5~0℃에서 교반한 다음, 16 시간 0~25℃에서 교반하였다. 그 시간 이후, 반응 혼합물을 NaHCO₃ 수용액 (2.4 kg, 20 kg 물)으로 10~20℃에서 세척하였다. 수성상을 DCM (7.5 L)으로 추출하였다. 조합된 유기상을 물 (12 L)로 세척하였다. 그런 다음, 유기물을 용매가 증류되지 않을 때까지 40~45℃에서 감압 하에서 농축하였다. MeCN (7.5 L)을 첨가하여, 화합물 6의 용액을 얻고, 이에 n-헵탄 (7.5 L)을 0.5 시간에 걸쳐 15~25℃에서 교반하면서 첨가하였다. 상부 n-헵탄 층을 제거하고, 아세토니트릴 층을 n-헵탄 (7.5 L)으로 15~25℃에서 0.5시간 동안 교반하면서 다시 추출하였다. 상부 헵탄 층을 제거하고, 화합물 6의 남은 아세토니트릴 용액을 용매가 증류되지 않을 때까지 40~45℃에서 농축하였다. 조질의 생성물을 실리카 겔 컬럼 (3 kg 실리카 겔, 100~200 메쉬, EtOAc/헵탄)에 의해 추가로 정제하여, 화합물 6을 연갈색 오일로서 제공하였다. 20 시간 동안 -10℃까지 냉각 시, 화합물 6은 담황색 고체 (1.16 kg, 98.6%/220 nm, 98.6 w%, 81% 수율)의 형태를 가정하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.16 (s, 3H), 4.12 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 1.46 (t, J = 7.3 Hz, 3H). MS (ESI, m/z): 318 (M + H)⁺.

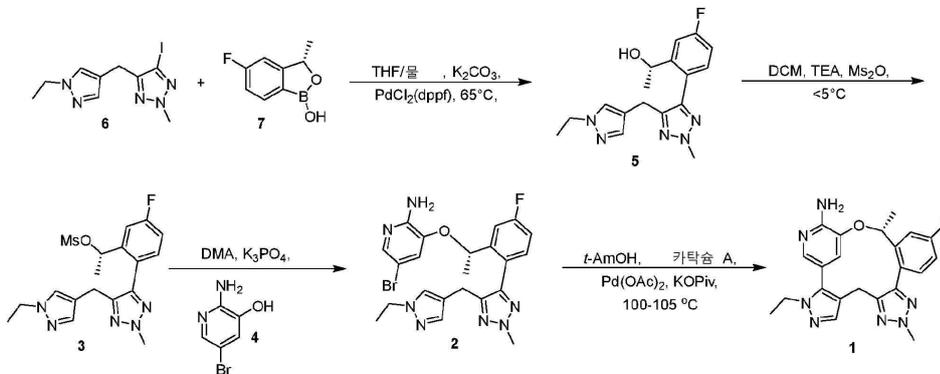
[0611] 도식 2. 화합물 7의 합성.



[0612]

[0613] **화합물 7의 합성.** 100 L 반응기를 THF (33.6 L, 8 vol.) 및 (S)-1-(5-플루오로-2-아이오도페닐)에탄-1-올 (4.2 kg, 1.0 eq.)로 충전하고, N₂로 다시 채웠다. 반응기를 -30 내지 -20°C까지 냉각시키고, i-PrMgCl (17.4 L, 2.2 eq., THF 중 2 M)을 1.5 시간에 걸쳐 -30 내지 -20°C에서 N₂ 하에서 적가하였다. 혼합물을 2 시간 동안 -30 내지 -20°C에서 교반하였다. B(OMe)₃ (4.10 kg, 2.5 eq.)를 1 시간에 걸쳐 -30 내지 -20°C에서 N₂ 하에서 반응기에 적가하였다. 혼합물을 -10 내지 0°C까지 가온시키고, 추가 2 시간 동안 -10 내지 0°C에서 N₂ 하에서 교반하였다. 혼합물을 N₂ 하에서 10°C 미만의 20 w% aq. NH₄Cl 용액 (10 vol.)으로 켄칭하였다. EtOAc (10 vol.)를 첨가하고 분리하였고, 수성상을 EtOAc (10 vol.)로 다시 추출하고, 분리하였다. 유기층을 조합하고, 물 (5 vol.) 및 염수 (5 vol.)로 별도로 세척하였다. 유기물을 40-45°C에서 약 2-3 vol.까지 농축하고, n-헥탄 (3 vol. × 2)으로 2 회 스위칭하고, 40-45°C에서 농축하여, 조질의 생성물을 오일로서 얻었다. n-헥탄 (조질의 생성물에 대해 2 vol.)을 첨가한 다음, 40°C까지 가열하고, 1-2 시간 동안 35-40°C에서 교반하여, 투명한 용액을 얻었다. 용액을 15-20°C까지 1 시간에 걸쳐 천천히 냉각시키고, 1-2 시간 동안 15-20°C에서 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 0°C까지 2 시간에 걸쳐 천천히 냉각시키고, 0-5°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 냉각된 n-헥탄 (0.5 vol., 조질의 생성물에 대해)으로 행구고, 수집된 고체를 40-45°C의 오븐에서 건조시켜, 화합물 7을 희백색 고체 (1.45 kg, 99.8%/220 nm, 55.3% 수율)로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.18 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 8.1, 5.9 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 9.5, 2.1 Hz, 1H), 7.17 (td, J = 8.1, 4.1 Hz, 1H), 5.19 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 6.6 Hz, 3H). MS (ESI, m/z): 167 (M + H)⁺.

[0614] 도식 3. 화합물 1의 합성.



[0615]

[0616] **화합물 5의 합성.** 반응기에 THF (10 vol.), 물 (1 vol.)에 이어, 화합물 6 (850.0 g, 2.68 mol, 1 equiv.) 및 화합물 7 (534.0 g, 3.22 mol, 1.2 equiv.)을 20-30°C에서 충전하였다. 고체를 15 분 동안 교반하면서 20-30°C에서 완전히 용해시키고, K₂CO₃ (1.11 kg, 3 equiv.)를 부분적으로 10-15 분에 걸쳐 20-30°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 완전히 다시 채우고, Pd(dppf)Cl₂ (78.5 g, 0.04 equiv.)를 일 부분으로 질소 하에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 다시 질소로 완전히 다시 채운 다음, 60-65°C까지 가열하고, 60-65°C에서 16 시간 동안 질소 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 20-30°C까지 냉각시키고, 10 cm 셀라이트 패드 (2X, 2.4 kg 셀라이트)를 통해 여과하였다. 조합된 여과물을 EtOAc (10 vol., 21 L)로 세척하고, 분리하였다. 유기상을 물 (5 vol., 10.5 L)로 세척하고, 분리하였다. 유기상을 1 시간 동안 40-45°C에서 5 w% 수성 L-시스테인 (2.0 eq., 30.6 kg 물 중 1.61 kg) 중에서 교반하고, 분리하였다. 유기상을 물 (5 vol., 10.5 L)로 세척하고, 분리하였다. 생성된 유기상을 진공 하에 45-50°C에서 농축하여, 조질의 생성물을 연갈색 오일 (2.28 kg)로서 제공하였다. 조질의 생성물에 MTBE (228 mL, 조질의 생성물에 대해 0.1 vol.)를 충전하고, 50°C까지 15 분에 걸쳐 가열한 후, 이소프로필 에테르 (2.28 L, 1 vol.)를 1 시간에 걸쳐 45-50°C까지 적가한 다음, 10°C까지 2 시간에 걸쳐 냉각시켰다. 다량의 고체가 나오고, 생성된 슬러리를 2 시간 동안 10-15°C에서 교반하였다. 고체를 여과에

의해 수집하고, 45°C의 오븐에서 16 시간 동안 건조시켜, 조질의 화합물 5를 담황색 고체 (1.67 kg, 96.3%/220 nm, >99.9%/220 nm 키랄 순도)로서 얻었다. 1.67 kg의 조질의 화합물 5를 실리카 겔 크로마토그래피 (EtOAc/n-헵탄=1:1, 2.5X 실리카 겔, 100-200 메쉬)에 의해 정제하여, 화합물 5를 회백색 고체 (1.58 kg, 99.6%/220 nm, >99.9%/220 nm 키랄 순도, 97.9 w%, 72% 수율)로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.44 (dd, J = 10.5, 2.5 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.22 (dd, J = 8.3, 6.0 Hz, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 2H), 5.25 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.86 - 4.68 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.00 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 1.27 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.11 (d, J = 6.3 Hz, 3H). MS (ESI, m/z): 330.20 (M + H)⁺.

[0617] 다른 실시예에서, 유사한 절차를 촉매량 (예컨대, 0.002 mol equiv.)의, 촉매로서 사용된 Pd(Amphos)Cl₂ (0.04 mol equiv.의 Pd(dppf)₂Cl₂ 대신)와 함께 톨루엔 및 물의 0.5:2 이상 혼합물 (2.5 vol.)에서 실행하였다. 염기로서의 포타슘 포스페이트 (K₃PO₄ 3 H₂O) 치환된 포타슘 카보네이트 (K₂CO₃) 3.0 mol equiv., 및 사용된 화합물 7의 양은 1.02 mol equiv이었다. 개선된 공정을 50°C에서 실시하였다. 반응의 종료 시, 유기층을 여과하고, 활성탄으로 처리하고, 농축하였고, 최종 재료를 톨루엔/헵탄/물로부터 결정화하여, 화합물 5를 92% 수율 및 99.9% 순도로 제공하였다.

[0618] **화합물 3의 합성.** 50 L 반응기에 디클로로메탄 (11.25 L), 화합물 5 (750 g, >99.9%/220 nm 키랄 순도) 및 트리에틸아민 (920.0 g)을 r.t. (20~30°C)에서 충전하였다. 생성된 혼합물을 질소로 다시 채우고, 0°C까지 냉각시켰다. 이에 0~5°C의 온도로 유지하면서 디클로로메탄 (3.75 L) 중 Ms₂O (793.0 g)의 용액을 45 분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 0~5°C에서 1 시간 동안 질소 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각수 (7.5 L)로 5~15°C에서 켄칭하고, 분리하였다. 유기상을 냉각수 (3.75 L)로 세척하고, 분리하였다. 유기상을 무수 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 25~30°C에서 약 2 vol.로 농축시킨 다음, n-헵탄 (2.25 L)으로 스위칭하고, 25~30°C에서 진공 하에 약 2 vol.의 n-헵탄 중 화합물 3으로 농축시켰다. n-헵탄/EtOAc (3.0 L, 10 v/1 v)를 위의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 1 시간 동안 0~10°C에서 질소 하에서 슬러리화하고, 여과하였다. 필터 케이크를 n-헵탄 (1.5 L)으로 세척하고, 진공 하에 25~30°C에서 5 시간 동안 건조시켜, 화합물 3을 회백색 고체 (845 g, 98.9 w%, 99.98%/220 nm 키랄 순도, 91% 수율)로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (dd, J = 9.6, 2.5 Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.08 (td, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.21 (s, 3H), 4.05 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.90 - 3.76 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.58 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.40 (t, J = 7.3 Hz, 3H). MS (ESI, m/z): 408.20 (M + H)⁺.

[0619] 다른 실시예에서, 트리에틸아민 염기 (1.3 mol equiv.), Ms₂O (1.2 mol equiv.), 및 디클로로메탄 용매 (10 vol)를 사용하였다. 반응 혼합물을 수성 소듐 바이카보네이트로 켄칭하여, 과량의 Ms₂O를 제거하고, 디클로로메탄(dichloromethane)/헥산으로부터의 결정화하여 100% 순도로 98% 수율의 화합물 3을 생성하였다.

[0620] **화합물 2의 합성.** 20 L 반응기를 질소로 다시 채운다음, DMA (12.6 L)를 r.t. (20~25°C)에서 충전하였다. 반응기에 화합물 4 (390.0 g) 및 화합물 3 (840.0 g, 99.98%/220 nm 키랄 순도)을 일 부분으로 20~25°C에서 건조 질소 유동을 통해 충전하였다. 반응 혼합물을 35°C까지 15 분에 걸쳐 가열하고, 5-10 분 동안 35~40°C에서 교반하여, 투명한 용액을 얻었다. 반응 혼합물에 분말 K₃PO₄ (875.0 g)를 일 부분으로 35~45°C에서 충전하였다. 완전 첨가 후, 생성된 혼합물을 60°C까지 20 분에 걸쳐 가열하고, 58~63°C에서 1.5 시간 동안 건조 질소 유동을 통해 교반하였다. 반응 혼합물을 25~30°C까지 냉각시키고, 셀라이트 패드 (5 cm, 1.5 kg)를 통해 여과하고, 필터 케이크를 EtOAc (2 L, 2-3 vol.)로 헹구었다. 여과물을 0~10°C에서 물 (16.8 L, 20 vol.)에 붓고, EtOAc (10 L, 12 vol.)로 추출하고, 분리하였다. 수성상을 EtOAc (5 L, 6 vol.)로 추출하였다. 조합된 유기상을 물 (5 L×3, 6 vol.×3)로 세척하고, 50°C에서 진공 하에 농축시켜, 조질의 생성물을 회색 고체 (956 g)로서 제공하였다. 조질의 생성물을 35~40°C에서 EtOAc (950 mL, 조질의 생성물에 대해 1 vol.)에 용해시킨 다음, n-헵탄 (950 mL, 조질의 생성물에 대해 1 vol.)을 30~40°C에서 20 분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 20~25°C까지 30 분에 걸쳐 냉각시키고, 1 시간 동안 30~40°C에서 교반하였다. 일부 고체가 천천히 나오고, n-헵탄 (1.9 L, 조질의 생성물에 대해 2 vol.)을 20~25°C에서 30 분에 걸쳐 슬러리 혼합물에 적가하였다. 침전물을 15~20°C에서 3 시간 동안 교반하고, 여과하였다. 필터 케이크를 n-헵탄 (1.5 L)으로 세척하고, 45~50°C의 오븐에서 16 시간 동안 건조시켜, 화합물 2를 담황색 고체 (743 g, 98.6%/220 nm, 96.9 w%, 99.98%/220 nm 키랄 순도, 0.48%KF, 72% 수율)로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.54 (dd, J = 10.2, 2.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.9 Hz,

1H), 7.42 (s, 1H), 7.31 (dd, J = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 7.22 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.92 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.14 (s, 2H), 5.47 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 4.02 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.78 (q, J = 16.1 Hz, 2H), 1.40 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.29 (t, J = 7.3 Hz, 3H). MS (ESI, m/z): 500.30 (M + H)⁺.

[0621] 다른 실시예에서, 화합물 4 (화합물 3에 대해 1.1 mol equiv.)를 사용하는 공정을 개발하였다. 포타슘 포스페이트 염기 (K₂PO₄, 4.1 mol equiv.) 및 DMA (16 vol.)를 세슘 카보네이트 (Cs₂CO₃, 2.2 mol equiv.) 및 NMP (5.6 vol.)로 대체하였다. 반응을 20~30°C에서 수행하였다. 반응의 완료 후, 조질의 생성물을 물로 침전시켰다. 그런 다음, 재료를 에틸 아세테이트에 용해시키고, 물로 세척하고, 활성탄으로 처리하였다. 후속적으로, 생성물을 톨루엔/에틸 아세테이트/헵탄으로부터 결정화하여, 화합물 2를 80% 수율 및 99.9% 순도로 제공하였다.

[0622] **화합물 1의 합성.** 반응기에 t-AmOH (20 vol.), 화합물 2 (700.0 g, 99.99% 키랄 순도) 및 포타슘 피발레이트 (588.0 g)를 충전하였다. 반응 혼합물을 질소로 완전히 다시 채웠다. 반응 혼합물에 카탁슘 A (120.4 g) 및 Pd(OAc)₂ (37.8 g)를 r.t.에서 첨가하였다. 질소 하에서, 생성 혼합물을 100°C까지 가열하고, 18 시간 동안 질소 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 30°C까지 냉각시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, EtOAc (3 vol.)로 필터 케이크를 세척하였다. 여과물을 물 (5 vol.×2)로 세척하고, 분리하였다. 상부 유기상을 진공 하에 농축시켜, 갈색 오일을 제공하였다. 오일을 EtOAc (27 L)에 용해시킨 다음, 5w% 수성 L-시스테인 (18.6 kg의 물 중 0.98 kg)을 첨가하고, 1 시간 동안 40~45°C에서 교반하고, 분리하였다. 유기상을 물 (6.75 L)로 세척하고, 분리하였다. 5 w% 수성 L-시스테인 (18.6 kg 물 중 0.98 kg)을 위의 유기상에 충전하고, 1 시간 동안 40~45°C에서 교반하고, 분리하였다. 유기상을 물 (6.75 L)로 세척하고, 분리하였다. 유기상을 진공 하에 45~50°C에서 농축시켜, 갈색 고체 (1.12 kg)를 제공하였다. 조질의 고체 (1.12 kg)를 EtOAc/DCM (건식 로딩, 3X, 100-200 메쉬, EtOAc:DCM=1:1)로 용리시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 추가로 정제하여, 담황색 고체 (1.02 kg)를 제공하였다. 고체를 50~60°C에서 EtOAc (600 mL, 2 vol.)에 용해시킨 다음, n-헵탄 (1.8 L, 6 vol.)을 50~60°C에서 50분에 걸쳐 적가하였다. 첨가 동안 다량의 고체가 나왔다. 생성된 슬러리를 15~20°C까지 50 분에 걸쳐 냉각시키고, 30 분 동안 15~20°C에서 교반하였다. 슬러리를 진공 하에 45~50°C에서 2-3 vol.의 혼합물로 농축시켰다. n-헵탄 (1.2 L, 4 vol.)을 위의 혼합물 (2-3 vol.)에 첨가하고, 진공 하에 45~50°C에서 2-3 vol.의 혼합물로 농축시켰다. 혼합물을 10~15°C까지 2 시간에 걸쳐 냉각시키고, 10~15°C에서 1 시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여과된 케이크를 n-헵탄 (600 mL)으로 행구고, 진공 하에 50°C에서 20 시간 동안 건조시켜, 화합물 1의 형태 1을 회백색 고체 (280 g, 99.0%)로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.79 (dd, J = 10.3, 2.2 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.43 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 6.13 (s, 2H), 6.08 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.31 - 5.23 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 4.05 - 3.94 (m, 2H), 3.78 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI, m/z): 420.30 (M + H)⁺. 형태 1의 샘플에 대한 XRPD (도 1), TG/DTA (도 2), DSC (도 3), DVS (도 4), 및 FT-IR (도 5) 결과를 수득하였다.

[0623] 다른 실시예에서, 공정을 약 0.02 equiv.의 팔라듐 아세테이트, 0.04 equiv.의 카탁슘A, 3.0 equiv.의 포타슘 피발레이트, 및 8 vol.의 t-아밀 알코올의 존재 하에 위에 기재된 것과 유사한 방식으로 실시하였다. 결정화는 에틸 아세테이트/헵탄, 및 톨루엔/헵탄에서의 슬러리화 공정에서 수행된다.

[0624] 위치이성질체(SP-7)를 포함하는 여러 불순물이 이 고리화 단계에서 식별 및/또는 분리될 수 있다. ¹H NMR. (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.86 (s, 1H), 7.71 (dd, J=2.5, 10.3 Hz, 1H), 7.62 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.16 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.86 (s, 2H), 5.14 - 5.07 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.11 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.89 (d, J=15.8 Hz, 1H), 3.61 (t, J=6.5 Hz, 2H), 3.11 (d, J=15.6 Hz, 1H), 1.77 (d, J=3.3 Hz, 1H), 1.76 - 1.69 (m, 4H), 1.40 (t, J=7.3 Hz, 3H).

[0625] **실시예 2. 고체 형태 제조**

[0626] A. 무정형 재료의 제조

[0627] 1. 대략 700 mg의 화합물 1의 형태 1을 칭량함.

[0628] 2. 10 ml의 1,4-디옥산을 첨가하여, 고체를 용해시킴.

- [0629] 3. 약(*ca.*) -50℃에서 2 시간 동안 동결한 후, 약 12 시간 동안 동결-건조함.
- [0630] 4. XRPD에 의해 분석하여 무정형 함량을 확인함.
- [0631] B. 형태 2 제조
- [0632] 1. 700 mg의 제조된 무정형 재료를 사용함.
- [0633] 2. 10 ml의 MTBE를 첨가하여, 슬러리를 형성함.
- [0634] 3. 항온처리기 진탕기에서 슬러리를 24 시간 동안 4-시간 사이클로 주변 온도 내지 40℃에서 온도 순환시켰음.
- [0635] 4. 24 시간 후, XRPD 분석을 위해 작은 샘플을 채취함.
- [0636] 5. 형태 2의 샘플에 대해 XRPD (도 7) 및 TG/DTA (도 8) 결과를 획득하였음.
- [0637] C. 형태 3 제조
- [0638] 1. 700 mg의 제조된 무정형 재료를 사용함.
- [0639] 2. 16 ml의 물을 첨가하여, 슬러리를 형성함.
- [0640] 3. 샘플을 캡핑된 채로 적어도 24 시간 동안 방치함.
- [0641] 4. 항온처리기 진탕기에서 슬러리를 24 시간 동안 4-시간 사이클로 주변 온도 내지 40℃에서 온도 순환시켰음.
- [0642] 5. 24 시간 후, XRPD 분석을 위해 작은 샘플을 채취함.
- [0643] 6. 형태 3의 샘플에 대한 XRPD (도 12) 및 TG/DTA (도 13).
- [0644] D. 형태 4 제조
- [0645] 1. 700 mg의 제조된 무정형 재료를 사용함
- [0646] 2. 10 ml의 아세토니트릴을 첨가하여, 슬러리를 형성함.
- [0647] 3. 항온처리기 진탕기에서 슬러리를 72 시간 동안 4-시간 사이클로 주변 온도 내지 40℃에서 순환시켰음.
- [0648] 4. 72 시간 후, XRPD 분석을 위해 작은 샘플을 채취함.
- [0649] 5. 형태 4의 샘플에 대한 XRPD (도 14) 및 TG/DTA (도 15).
- [0650] E. 형태 5 제조
- [0651] 1. 700 mg의 제조된 무정형 재료를 사용함.
- [0652] 2. 3.5 ml의 아세토니트릴을 고체에 첨가함.
- [0653] 3. 90 초 밀링의 10 주기의 사이클로 5500 rpm에서 비드 밀링함. 이 사이클은 2 시간의 총 밀링 시간 동안 8 회 반복되었음.
- [0654] 4. 반환된 고체를 XRPD에 의해 분석함.
- [0655] 5. 형태 5의 샘플에 대해 XRPD (도 16) 결과를 획득하였음.
- [0656] F. 형태 6 제조
- [0657] 1. 700 mg의 제조된 무정형 재료를 사용함.
- [0658] 2. 10 ml의 1,4-디옥산을 고체에 첨가함.
- [0659] 3. 항온처리기 진탕기에서 슬러리를 72 시간 동안 4-시간 사이클로 주변 온도 내지 40℃에서 온도 순환시켰음.
- [0660] 4. 72 시간 후, XRPD 분석을 위해 작은 샘플을 채취함.
- [0661] 5. 형태 6의 샘플에 대해 XRPD (도 17) 및 TG/DTA (도 18) 결과를 획득하였음.
- [0662] G. 패턴 7 제조
- [0663] 1. 700 mg의 형태 2 제조 재료를 사용하고, 유리 바이알을 사용하여, 바이알 벽 중 하나 위에 고체를 분산시켜,

큰 표면적을 갖도록 하여, 고체 위에서 균일하게 빠른 탈용매화를 촉진시킴.

[0664]

2. 바이알을 유리 오븐 (Buchi) 내부에 넣음.

[0665]

3. 진공 (~10 mbar) 하에서 ~20°C/분의 가열 속도로 샘플을 250°C까지 가열함.

[0666]

4. 오븐이 250°C에 도달하면, 샘플을 해당 온도에서 그리고 진공 하에서 6 분 동안 유지시킴.

[0667]

5. 냉각시키는 데 도움이 되도록 습윤 종이 타월을 사용하여 가능한 빨리 냉각시킴 (대략 15-20 분 동안).

[0668]

6. XRPD 분석을 위해 작은 샘플을 채취함.

[0669]

7. 형태 7의 샘플에 대해 XRPD (도 19), DSC (도 20), DVS (도 21) 및 FT-IR (도 22) 결과를 획득하였음.

[0670]

고체 형태 스크리닝 동안, 증발 실험의 샘플 중 대부분에서 높은 용해도로 인한 오일 형성이 관찰되었다. 고체가 존재하는 경우, 형태 2 및 형태 1이 식별되었다. 형태 2는 용매 용해도 스크리닝의 MTBE 및 온도 순환 실험에서 처음으로 관찰되었다. 그러나, 이 일련의 실험에서, 상이한 용매인 1-부탄올로부터의 형태 2가 관찰되었으며, 이는 형태 2가 등구조 용매화물일 수 있음을 나타낸다.

[0671]

급냉 실험의 경우, 모든 샘플은 오일을 형성하였으며, 고체가 형태 2로서 반환된 MTBE로부터의 샘플 (첨가된 부피: 200 μ L)을 제외하고, 2-8°C에서 7 일 후에 고체가 관찰되지 않았다.

[0672]

반-용매 첨가 실험의 경우, 헵탄 반-용매와 함께 아세토니트릴로부터 형태 4를 획득하였다. 형태 1은 또한 반용매 첨가 실험에서 식별되었다.

[0673]

용매 적하 분쇄 실험에서 하기 4 개의 고체 형태가 식별되었다: 형태 1, 형태 2, 형태 3, 및 형태 5로서 정의된 새로운 형태. 용매 적하 분쇄 공정 후 13 개의 샘플이 오일인 것으로 밝혀졌다. 이들 샘플을 XRPD 분석 이전과 마찬가지로 진공 하에서 건조하였다. 용매 적하 분쇄 공정 후 고체를 함유하는 11 개의 샘플을 XRPD에 의해 분석하였다.

[0674]

실시예 3: 형태 1의 단결정 X-선 회절 특성화

[0675]

형태 1의 전체 결정 구조를 수집하고, 해석하였다. 형태 1의 단-결정 X-선 회절 연구로부터 결정된 구조의 대표적인 묘사에 대해서는 도 6을 참고한다. 화합물 1 형태 1에 대한 구조적 데이터의 요약이 아래 표에 제공되어 있다. 형태 1은 단사정계, 공간군 $P2_1$ 에서 최종 R1 [$I > 2\sigma(I)$] = 2.85%로 결정화된다.

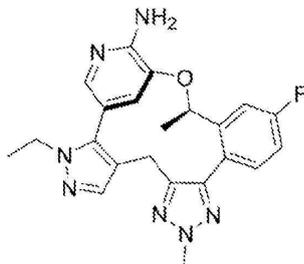
[0676] 표 2. 화합물 1 형태 1에 대한 결정학적 매개변수 및 정제 지표

매개변수	값	
실험식	C ₂₂ H ₂₂ FN ₇ O	
화학식량	419.46	
온도/K	100.00	
결정계	단사정계	
공간군	P2 ₁	
유닛 셀 치수	<i>a</i> = 8.4315(10) Å	<i>α</i> = 90°
	<i>b</i> = 8.4413(10) Å	<i>β</i> = 105.5522(7)°
	<i>c</i> = 14.9146(2) Å	<i>γ</i> = 90°
부피	1022.65(2) Å ³	
Z	2	
밀도 (계산된)	1.362 g/cm ³	
흡수 계수	0.783 mm ⁻¹	
F(000)	440	
결정 크기/mm ³	0.1 × 0.02 × 0.01	
복사선	CuKα (λ = 1.54178)	
데이터 수집을 위한 2θ 범위/°	6.15 내지 149.008	
지수 범위	-10 ≤ <i>h</i> ≤ 10, -10 ≤ <i>k</i> ≤ 10, -18 ≤ <i>l</i> ≤ 18	
수집된 반사	38630	
독립적인 반사	4160 [R _{int} = 0.0446, R _{sigma} = 0.0221]	
데이터/제약사항/매개변수	4160/1/289	
F ² 에 대한 적합도	1.074	
최종 R 지수 [I ≥ 2σ(I)]	R ₁ = 0.0285, wR ₂ = 0.0672	
최종 R 지수 [모든 데이터]	R ₁ = 0.0314, wR ₂ = 0.0687	
가장 큰 차이 피크/홀 / e Å ⁻³	0.13/-0.19	
플랙 매개변수	0.04(6)	
R1 = (Σ Fo - Fc) / Σ Fo ; wR2 = {Σ [w(Fo ² - Fc ²) ²] / Σ [w(Fo ²) ²]} ^{1/2} ; S = {Σ [w(Fo ² - Fc ²) ²] / (n-p)} ^{1/2} .		

[0677]

[0678] 형태 1의 비대칭 유닛은 하나의 화합물 1의 완전히 정렬된 분자를 함유한다. 비-수소 원자에 대한 이방성 원자 변위 타원체는 50% 확률 수준으로 나타난다. 수소 원자는 임의로 작은 반경으로 표시된다.

[0679] 화합물 1의 절대적 입체배열은 플랙 매개변수 = -0.04(6)을 이용하여 아래 묘사된 바와 같이 결정되었다. Parsons, S and Flack, H., *Acta Cryst.* 2004, A60, s61 참고. 키랄 중심에는 R 입체배열을 갖는다.



[0680]

[0681] 실시예 4. 화합물 1의 형태 7의 단결정 X-선 회절 특성화

[0682] 먼저 MTBE에 500 mg의 무정형 화합물 1을 슬러리화함으로써 형태 7의 단결정을 수득하였다. 샘플을 항온처리기 진탕기에서 약 20 시간 동안 4 시간 사이클에 걸쳐 주변온도 내지 40°C에서 온도 순환시켰으며, 이 지점에서 XRPD에서 재료가 형태 2로 전환되었음을 확인하였다. 약 100 mg의 형태 2 재료를 Büchi 유리 오븐의 5 ml 설팅

바이알에 넣었다. 샘플을 20℃/분의 가열 속도로 최대 250℃까지 가열하였다. 샘플을 250℃에서 6 분 동안 유지시킨 다음, 냉각을 돕기 위해 습윤 종이 타월 및 아세톤을 사용하여 가능한 한 빨리 실온까지 냉각시켰다. 분취량을 XRPD에 의해 분석하고, 형태 7의 형성을 확인하였다.

[0683] 형태 7의 전체 결정 구조를 수집하고, 해석하였다. 형태 1의 단-결정 X-선 회절 연구로부터 결정된 구조의 대표적인 묘사에 대해서는 도 23을 참고한다. 화합물 1 형태 7에 대한 구조적 데이터의 요약이 아래 표에 제공되어 있다. 형태 7은 사방정계, 공간군 $P2_12_12_1$ 에서 최종 R1 [$I > 2\sigma(I)$] = 2.61%로 결정화된다.

[0684] 표 3. 화합물 1 형태 7에 대한 결정학적 매개변수 및 정제 지표

매개변수	값	
실험식	C ₂₂ H ₂₂ FN ₇ O	
화학식량	419.47	
온도/K	100.00	
결정계	Orthorhombic	
공간군	$P2_12_12_1$	
유닛 셀 치수	$a = 7.9541(10) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 14.8228(2) \text{ \AA}$	$\beta = 90^\circ$
	$c = 18.0158(3) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
부피	2124.10(5) \AA^3	
Z	4	
밀도 (계산된)	1.312 g/m^3	
흡수 계수	0.754 mm^{-1}	
F(000)	880	
결정 크기/ mm^3	0.16 × 0.12 × 0.08	
복사선	CuK α ($\lambda = 1.54178$)	
데이터 수집을 위한 2θ 범위/ $^\circ$	7.724 내지 144.218	
지수 범위	$-9 \leq h \leq 9, -18 \leq k \leq 17, -22 \leq l \leq 22$	
수집된 반사	64015	
독립적인 반사	4177 [$R_{int} = 0.0325, R_{sigma} = 0.0118$]	
데이터/제약사항/매개변수	4177/0/291	
F^2 에 대한 적합도	1.053	
최종 R 지수 [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0261, wR_2 = 0.0677$	
최종 R 지수 [모든 데이터]	$R_1 = 0.0266, wR_2 = 0.0684$	
가장 큰 차이 퍼크/홀 / $e \text{ \AA}^{-3}$	0.27/-0.19	
플랙 매개변수	0.01(3)	
$R1 = (\sum F_o - F_c) / \sum F_o $; $wR2 = \{ \sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \sum [w(F_o^2)] \}^{1/2}$; $S = \{ \sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / (n-p) \}^{1/2}$.		

[0685] 형태 7의 비대칭 유닛은 하나의 화합물 1의 완전히 정렬된 분자를 함유한다. 비-수소 원자에 대한 이방성 원자 변위 타원체는 50% 확률 수준으로 나타난다. 수소 원자는 임의로 작은 반경으로 표시된다.

[0687] 화합물 1의 절대적 입체배열은 플랙 매개변수 = -0.01(3)을 이용하여 아래 묘사된 바와 같이 결정되었다. Parsons, S and Flack, H., *Acta Cryst.* 2004, A60, s61 참고. 키랄 중심에는 R 입체배열을 갖는다.

[0688] 실시예 5. 안정성 연구

[0689] 화합물 1의 형태 1: 방법. 약 10 mg의 화합물 1의 형태 1을 2 ml 바이알에 넣고, 다음의 조건 하에서 7 일 동안 보관하였다: A) 40℃/75%RH (개방 바이알); B) 25℃/60%RH (개방 바이알); C) 80℃ (밀봉된 바이알). 고체를 XRPD에 의해 분석하고, HPLC를 위해 추출하였다.

[0690] 화합물 1의 형태 1: 결과. 1 주일 동안 40℃/75%RH (개방 바이알), 25℃/60%RH (개방 바이알) 및 80℃ (밀봉된

바이알)에서 보관한 후 화합물 1 패턴 1의 3 개의 샘플의 HPLC 분석에 대해, 모든 샘플에서 높은 순도 (>99.5 %)를 나타냈다. 화합물 1의 형태 1에 대해 수행된 7-일 안정성 연구의 HPLC 분석 결과는 아래 표에서 찾아볼 수 있다. 형태 1은 모든 테스트 조건 하에서 안정적이다.

[0691] **표 4.** 화합물 1의 형태 1에 대해 수행된 7-일 안정성 연구의 HPLC 분석 결과

조건 (7 일)	HPLC에 의한 순도 %
40°C/75 %RH (개방 바이알)	99.66
25 °C/60 %RH (개방 바이알)	99.58
80 °C (밀봉된 바이알)	99.58

[0692]

[0693] *화합물 1의 형태 2: 방법.* 화합물 1의 형태 1의 일부분 (10 mg)을 1.5 ml 바이알에 넣었다. 하나의 바이알을 다음의 조건 각각 하에서 7 일 동안 보관하였다: A) 40°C/75%RH (개방 바이알); B) 25°C/60%RH (개방 바이알); C) 80°C (밀봉된 바이알). 고체를 XRPD에 의해 분석하고, HPLC를 위해 추출하였다.

[0694] *화합물 1의 형태 2: 결과.* XRPD 패턴이 형태 2의 패턴과 상응하는 것으로 관찰되었으므로 스케일업된 형태 2는 40°C/75%RH 및 25°C/60%RH에서 7 일 동안 안정한 것으로 결정되었다. 그러나, 80°C에 보관된 샘플 C의 경우, XRPD 패턴은 형태 7의 패턴과 상응하는 것으로 관찰되었다.

[0695] **실시예 6. 100 및 250 MPa에서의 압축 테스트**

[0696] 대략 100 mg의 화합물 1의 형태 1을 FT-IR 압착기 내부에 넣고, 100 MPa의 압력을 가하고, 60 초 동안 유지하였다. 생성된 재료를 XRPD에 의해 분석하였다.

[0697] 대략 100 mg의 화합물 1의 형태 1을 압축 클램프의 기기 내부에 넣었다. 이 기기를 압축 클램프 내부에 넣고, 250 MPa의 압력을 가하고, 60 초 동안 유지하였다. 생성된 재료를 XRPD에 의해 분석하였다.

[0698] 압축 테스트 후 두 샘플 모두의 XRPD 회절도는 결정 격자 왜곡으로 인해 더 넓은 피크를 보여주었다. 결정질 형태의 변화는 관찰되지 않았다. 형태 1은 100 MPa 및 250 MPa 하에서 60 초 동안 안정적이다.

[0699] 각각 100 및 250 MPa 샘플에서의 압축 테스트 후 형태 1의 DSC 온도기록도는 용융 전 약 255-260°C의 개시로 원할한 발열 현상을 보여주었으며, 격자 파괴에 의해 향상된 발열 열화와 관련된 약 275°C의 개시로 흡열 열화가 뒤따랐다. 이는 형태 1의 존재와 일치한다.

[0700] 100 MPa 압축 테스트 샘플 후 형태 1의 조정된 DSC 온도기록도는 약 265°C의 개시 온도를 갖는 비-역전 열 유동 추적에서 흡열 현상을 보여주었고, 약 268°C의 개시 온도를 갖는 역전 열 유동 추적에서 흡열 현상을 보여주었다. 이 샘플에 대한 추적 중 임의의 것에서도 발열 현상이 관찰되지 않았다. 재료에 무정형 함량의 증거가 없었다.

[0701] 250 MPa 압축 테스트 샘플 후 형태 1의 조정된 DSC 온도기록도는 약 266°C의 개시 온도를 갖는 비-역전 열 유동 추적에서 흡열 현상을 보여주었고, 약 266°C의 개시 온도를 갖는 역전 열 유동 추적에서 흡열 현상을 보여주었다. 이 샘플에 대한 추적 중 임의의 것에서도 발열 현상이 관찰되지 않았다. 재료에 무정형 함량의 증거가 없었다.

[0702] **실시예 7. 형태 1 및 7을 이용한 경쟁적 슬러리**

[0703] A. 실온 및 80°C에서의 경쟁적 슬러리화

[0704] 형태 1 및 형태 7의 경쟁적 슬러리 실험을 실온 및 상승된 온도 (80°C)에서 4 개의 용매에서 수행하였다. 대략 25 mg의 1:1 wt./wt. 혼합물의 각각의 형태를 선택된 용매에 슬러리화하고, 총 약 5 일 동안 교반하였다. 생성된 재료를 XRPD에 의해 재-분석하여, 형태를 확인하였다. 용매 조건에 대해 아래 표를 참고한다.

[0705] 표 5. 실온 및 80°C에서의 경쟁적 슬러리 연구에 사용된 용매.

온도 (°C)	반용매 (500 µl)	용매 1	용매 2	용매 3	용매 4
25 (r.t)	n-헵탄	에탄올 (40 µl)	아세톤 (40 µl)	에틸 아세테이트 (40 µl)	테트라하이드로퓨란 (40 µl)
80	n-옥탄	2-부탄올 (40 µl) + (40 µl)	메틸이소부틸 케톤 (40 µl) + (40 µl)	이소프로필 아세테이트 (40 µl) + (40 µl)	1,2-디메톡시 에탄 (40 µl) + (40 µl)

[0706]

[0707] 실온에서의 경쟁적 슬러리화는 XRPD에 따라 스크리닝된 모든 용매에 대해 실온에서 48 시간의 교반 후 형태 1로의 완전한 전환을 보여주었다.

[0708] 80°C에서의 경쟁적 슬러리화는 XRPD에 따라 스크리닝된 모든 용매에 대해 80°C에서 가열된 지 5 일 후에 형태 7로의 완전한 전환을 보여주었다.

[0709] B. 40°C 및 60°C에서의 경쟁적 슬러리화

[0710] 형태 1 및 형태 7의 경쟁적 슬러리 실험을, 전이 온도 범위를 좁히는 것을 목표로, 40 및 60°C에서 4 개의 용매에서 수행하였다. 대략 25 mg의 1:1 wt./wt. 혼합물의 각각의 형태를 선택된 용매에 슬러리화하고, 약 10 일 동안 교반하였다. 생성된 재료를 XRPD에 의해 재-분석하여, 형태를 확인하였다. 용매 조건에 대해 아래 표를 참고한다.

[0711] 표 6. 40 및 60°C에서의 경쟁적 슬러리 연구에 사용된 용매.

온도 (°C)	반용매 (500 µl)	용매 1 (100 µl)	용매 2 (100 µl)	용매 3 (100 µl)	용매 4 (100 µl)
40	n-옥탄	2-부탄올	메틸이소부틸 케톤	이소프로필 아세테이트	1,2-디메톡시 에탄
60	n-옥탄	2-부탄올	메틸이소부틸 케톤	이소프로필 아세테이트	1,2-디메톡시 에탄

[0712]

[0713] 40°C에서의 경쟁적 슬러리화는 XRPD에 따라 스크리닝된 모든 용매에 대해 40°C에서 10 일 후 형태 1 및 7의 혼합물인 것으로 나타났다.

[0714] 60°C에서의 경쟁적 슬러리화는 XRPD에 따라 스크리닝된 모든 용매에 대해 60°C에서 10 일 후 형태 1 및 7의 혼합물인 것으로 나타났다.

[0715] C. 사전-분쇄를 이용한 40°C 및 60°C에서의 경쟁적 슬러리화

[0716] 형태 1 및 형태 7의 경쟁적 슬러리 실험을, 사전-분쇄와 함께 40 및 60°C에서 2 개의 용매에서 수행하였다. 대략 120 mg의 1:1 wt./wt. 혼합물의 각각의 형태를 막자사발 및 막자를 사용하여 1 분 동안 분쇄하여, 고체 혼합물을 형성하였다. 이 혼합물의 작은 일부분을 XRPD에 의해 분석하여, 고체 혼합물을 확인하였다. 약 30 mg의 이 혼합물을 4 개의 별도의 4 ml 바이알에 칭량하고, 각각 40°C 또는 60°C까지 사전-가온하였고, 적절한 용매를 혼합물에 첨가하여, 슬러리를 형성하였다. 이들 실험에서는 반응매를 사용하지 않았다. 슬러리를 최대 5 일 동안 각각 최대 40 또는 60°C까지 가열하였다. 생성된 재료를 XRPD에 의해 재-분석하여, 형태를 확인하였다. 용매 조건에 대해 아래 표를 참고한다.

[0717] 표 7. 40 및 60°C에서의 경쟁적 슬러리 연구에 사용된 용매.

온도 (°C)	용매 1 (1200 µl)	용매 2 (800 µl)
40	2-부탄올	메틸이소부틸 케톤
60	2-부탄올	메틸이소부틸 케톤

[0718]

[0719] XRPD 분석에서는 1 분의 분쇄 후 형태 1 및 형태 7의 고체 혼합물 형성을 확인하였다.

[0720] 40°C에서의 경쟁적 슬러리화는 XRPD에 따라 스크리닝된 모든 용매에 대해 40°C에서 5 일 후 형태 1로의 완전한 전환을 보여주었다.

[0721] 60°C에서의 경쟁적 슬러리화는 2-부탄올에서 수행된 실험의 경우 60°C에서 가열된 지 5 일 후에 형태 1로의 완전한 전환을 나타냈지만, 메틸 이소부틸 케톤 실험에서는 5 일 후 생성된 고체의 회절도는 XRPD에 따르면 형태 1 및 형태 7 둘 모두의 혼합물이 여전히 존재함을 나타냈다.

[0722] 실시예 8. 화합물 1의 베실레이트 염의 형태 A의 제조 및 특성화

- [0723] 대략 60 mg의 화합물 1의 유리 염기의 형태 1을 20 mL 바이알에 칭량하였다. 600 μ l의 일부분의 2-메틸-THF를 첨가하여, 재료를 완전히 용해시킨 후, 1.1 당량의 1 M 벤젠설포산 수용액을 첨가하였다. 그런 다음, 혼합물을 수동으로 교반하고, 캡핑되지 않은 채 방치하여, 용매가 주변 온도에서 증발되도록 하였다. 증발 후 수득된 고체를 회수하고, 아래 본원에 기재된 바와 같이 분석하였다.
- [0724] 샘플의 XRPD 분석 (도 24)은 베실레이트 염이 성공적으로 재생산되었음을 나타냈다. 화합물 1의 베실레이트 염의 형태 A의 ^1H NMR 및 ^{19}F NMR 스펙트럼은 염 형성 (예컨대, 약 -111 ppm에서 관찰된 ^{19}F 신호) 및 화합물 1의 결합 연결성의 잔류를 확인하였다. HPLC를 통해, 화합물 1의 베실레이트 염의 형태 A의 순도는 99.9%인 것으로 관찰되었다.
- [0725] TG 분석 (도 25)에서, 두 가지 중량 손실이 관찰되었다. 첫 번째는 약 25°C로부터 약 125°C까지의 가열 시 2.8%로, 이는 아마도 1 eq의 물의 손실로 인한 것이고, 두 번째는 약 125°C로부터 약 275°C까지의 가열 시 1.2%로, 분해로 기인한 것이다. 이 결과는 해당 재료가 일수화물임을 시사한다. DSC 추적 (도 25)에서, 119.2°C의 개시와 함께 용융 흡열 현상이 관찰되었다. DSC 분석의 제1 가열 사이클 (도 26)에서, 약 128°C (18.6 J/g)의 개시 온도 및/또는 약 136°C의 피크 온도에서 용융 흡열 현상이 관찰되었다.
- [0726] DVS 분석 (도 27)에서, 건조 및 90% RH 사이에서 2% 중량 변화가 관찰되었으며, 이는 재료가 흡습성임을 나타낸다. 그러나, 이 실험 동안, 일수화물 물은 완전히 손실되지 않았다. XRPD 회절도에서는 화합물 1의 베실레이트 염의 형태 A가 DVS 분석 동안 동일한 결정질 형태로 유지되었음을 보여주었다.
- [0727] 안정성 연구에서는 화합물 1의 베실레이트 염의 형태 A가 40°C 및 75% RH에서 7 일 동안 물리적으로 안정한 것으로 나타났다. XRPD에 의해 형태의 변화가 관찰되지 않았다.
- [0728] **실시예 9. 화합물 1의 포스페이트 염의 형태 A의 특성화**
- [0729] 일차 염 스크리닝으로부터 식별된 화합물 1의 포스페이트 염의 형태 A를 XRPD에 의해 분석하였다 (도 28). 화합물 1의 포스페이트 염의 형태 A의 ^1H NMR 및 ^{31}P NMR 스펙트럼은 염 형성 (예컨대, 약 0.9 ppm에서 관찰된 ^{31}P 신호) 및 화합물 1의 결합 연결성의 잔류를 확인하였다.
- [0730] 포스페이트 염의 TG 분석 (도 29)에서, 약 25°C로부터 약 175°C까지의 가열 시 5.8% 중량 손실 (약 0.4 eq의 2-메틸-THF 또는 약 1.8 eq의 물과 등가임)이 관찰되었다. DSC 추적 (도 29)에서, 200°C 초과에서 분해가 관찰되었다.
- [0731] **실시예 10. 고체 형태 특성화**
- [0732] *X-선 분말 회절 (XRPD)*
- [0733] **표준 조건:** XRPD 분석을 PIXcel 검출기 (128 개의 채널)를 갖춘 PANalytical X'pert pro에서 수행하였으며, 3 내지 35° 2 θ 에서 샘플을 스캔하였다. 재료를 부드럽게 분쇄하여, 임의의 응집체를 방출하고, 샘플을 지지하기 위해 Mylar 중합체 필름을 포함하는 다중-웰 플레이트에 로딩하였다. 그런 다음, 다중-웰 플레이트를 회절계에 넣고, 40 kV/40 mA 발생기 설정을 사용하는 전송 모드 (단계 크기 0.0130° 2 θ , 단계 시간 18.87 초)에서 실행되는 Cu K 복사선 ($a_1 \lambda = 1.54060 \text{ \AA}$; $a_2 = 1.54443 \text{ \AA}$; $\beta = 1.39225 \text{ \AA}$; $a_1:a_2$ 비 = 0.5)을 사용하여 분석하였다. HighScore Plus 4.7 데스크톱 애플리케이션 (PANalytical, 2017)을 사용하여 데이터를 시각화하고, 이미지를 생성하였다.
- [0734] **가변-온도 실험:** VT-XRPD 분석을 온도 챔버가 장착된 Philips X'Pert Pro 다목적 회절계에서 수행하였다. 샘플을 40 kV/40 mA 발생기 설정을 사용하는 Bragg-Brentano 기하학 (단계 크기 0.008° 2 θ)에서 실행되는 Cu K 복사선 ($a_1 \lambda = 1.54060 \text{ \AA}$; $a_2 = 1.54443 \text{ \AA}$; $\beta = 1.39225 \text{ \AA}$; $a_1:a_2$ 비 = 0.5)을 사용하여 4 내지 35.99° 2 θ 에서 스캔하였다. 측정은 다음과 같이 수행되었다: 1) 30°C에서 초기 스캔; 2) 10°C/분으로 30°C까지 가열하고, 5-분간 유지하고, 스캔; 3) 10°C/분으로 150°C까지 가열하고, 5-분간 유지하고, 스캔; 4) 5°C/분으로 225°C까지 가열하고, 5-분간 유지하고, 스캔; 5) 5°C/분으로 300°C까지 가열하고, 5-분간 유지하고, 스캔; 6) -10°C/분으로 30°C까지 냉각시키고, 스캔.
- [0735] *단결정 X-선 회절 (SCXRD)*
- [0736] Oxford Cryosystems Cobra 냉각 장치가 장착된 Oxford Diffraction Supernova Dual Source, Cu at Zero, Atlas CCD 회절계에서 데이터를 수집하였다. CuK α 복사선을 사용하여 데이터를 수집하였다. 전형적으로 SHELXS

또는 SHELXD 프로그램을 사용하여 구조를 해석하였으며, Bruker AXS SHELXTL 제품군 (V6.10)의 일부로서 SHELXL 프로그램을 이용하여 개량하였다. 달리 언급되지 않는 한, 탄소에 부착된 수소 원자는 기하학적으로 배치되었고, 라이딩(riding) 등방성 변위 매개변수를 이용하여 개량될 수 있도록 하였다. 헤테로원자에 부착된 수소 원자는 차이 푸리에 합성에 위치하였고, 등방성 변위 매개변수를 이용하여 자유롭게 개량될 수 있도록 하였다.

[0737] 핵 자기 공명 (NMR)

[0738] NMR 실험을, 양성자에 대해 500.23 MHz에서 작동하는 PRODIGY 냉동탐침이 장착된 Bruker AVIIIHD 분광계에서 수행하였다. 실험을 중수소화된 디메틸 설펝시드에서 수행하였으며, 각각의 샘플을 약 10 mM 농도로 제조하였다.

[0739] 적외선 분광학 (ATR-FTIR)

[0740] Bruker ALPHA P 분광계에서 적외선 분광학을 수행하였다. 분광계의 플레이트의 중앙에 충분한 재료를 넣고, 다음의 매개변수를 사용하여 스펙트럼을 취득하였다: 분해능: 4 cm^{-1} ; 백그라운드 스캔 시간: 16 스캔; 샘플 스캔 시간: 16 스캔; 데이터 수집: 4000 내지 400 cm^{-1} ; 결과 스펙트럼: 투과율; 소프트웨어: OPUS 버전 6.

[0741] 시차 주사 열량측정법 (DSC)

[0742] 대략적으로, 1-5 mg의 재료를 알루미늄 DSC 팬에 칭량하고, 알루미늄 뚜껑으로 비밀폐형으로 밀봉하였다. 그런 다음, 샘플 팬을 RC90 냉각기가 장착된 TA Instruments Discovery DSC 2500 시차 주사 열량계에 로딩하였다. 샘플 및 참조물질(reference)을 $10^\circ\text{C}/\text{분}$ 의 스캔 속도로 300°C 까지 가열하고, 생성된 열 유동 반응을 모니터링하였다. 샘플을 20°C 까지 재-냉각시킨 다음, $10^\circ\text{C}/\text{분}$ 으로 300°C 까지 다시 재가열하였다. 질소를 퍼지 가스로서 $50\text{ cm}^3/\text{분}$ 의 유량으로 사용하였다.

[0743] 열중량/시차 열 분석 (TG/DTA)

[0744] 대략적으로, 5-10 mg의 재료를 개방 알루미늄 팬에 칭량하고, 동시 열중량/시차 열 분석기 (TG/DTA)에 로딩하고, 실온에서 유지하였다. 그런 다음, 샘플을 20°C 로부터 400°C 까지 $10^\circ\text{C}/\text{분}$ 의 속도로 가열하였고, 이 시간 동안 샘플 중량의 변화를 임의의 시차 열 현상 (DTA)과 함께 기록하였다. 질소를 퍼지 가스로서 $300\text{ cm}^3/\text{분}$ 의 유량으로 사용하였다.

[0745] 열중량 분석/시차 주사 열량측정법 (TGA/DSC)

[0746] 대략적으로, 5-10 mg의 재료를 사전-무게를 측정된(pre-tared) 개방 알루미늄 팬에 첨가하고, TA Instruments Discovery SDT 650 Auto - 동시 DSC에 로딩하고, 실온에서 유지하였다. 그런 다음, 샘플을 30°C 로부터 400°C 까지 $10^\circ\text{C}/\text{분}$ 의 속도로 가열하였고, 이 시간 동안 샘플 중량의 변화를 열 유동 반응 (DSC)과 함께 기록하였다. 질소를 샘플 퍼지 가스로서 $200\text{ cm}^3/\text{분}$ 의 유량으로 사용하였다.

[0747] 동적 증기 수착 (DVS)

[0748] 대략적으로, 10-20 mg의 샘플을 메쉬 증기 수착 저울 팬에 넣고, 표면 측정 시스템에 의한 DVS Advantage 동적 증기 수착 저울에 로딩하였다. 샘플에 10% 증분으로 40 - 90% 상대 습도 (RH)로부터 램핑 프로파일을 적용하여, 안정적인 중량이 25°C 에서 달성될 때까지 각각의 단계에서 샘플을 유지하였다 ($dm/dt\ 0.004\%$, 최소 단계 길이 30 분, 최대 단계 길이 500 분). 수착 사이클의 완료 후, 동일한 절차를 사용하여 샘플을 0% RH로 건조시킨 다음, 제2 수착 사이클로 40% RH로 다시 건조시켰다. 2 사이클을 수행하였다. 수착/탈착 사이클 동안의 중량 변화를 플롯팅하여, 샘플의 흡습성 성질을 결정할 수 있게 하였다. 그런 다음, 잔류된 임의의 고체에 대해 XRPD 분석을 수행하였다.

[0749] 실시예 11. 화합물 1의 정제의 제조

[0750] 화합물 1 정제에 대한 제조 공정에서의 단계의 일반적인 설명이 아래에 제공되어 있다.

[0751] 화합물 1 약물 물질 및 각각의 부형제를 배치 조성(batch formula)에 따라 칭량하고 분배한다. 과립내 부형제 (만니톨, 규화 미세결정질 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스 및 소듐 전분 글리콜레이트)를 화합물 1 약물 물질로 스크리닝하여, 디럼핑(delump)하고, 후속적으로 블렌딩하여, 초기 사전-과립화 블렌드를 달성한다. 마그네슘 스테아레이트를 스크리닝하고, 사전-과립화 블렌드와 조합하고, 블렌딩한다. 그런 다음, 생성된 최종 사전

-과립화 블렌드를 롤러 압축기 및 코밀을 통해 공급하여, 화합물 1 과립을 생성한다.

[0752] 화합물 1 과립을 과립의 부형제 (만니톨 및 소듐 전분 글리콜레이트)로 스크리닝하고, 블렌딩한다. 마그네슘 스테아레이트를 스크리닝하고, 과립의 블렌드와 조합하고, 블렌딩하여, 화합물 1 최종 블렌드를 달성한다.

[0753] 화합물 1 최종 블렌드를, 적절한 모양, 크기 및 중량의 화합물 1 정제를 제조하도록 설정된 자동화 정제 압착기로 옮긴다. 압축 실행 전반에 걸쳐 정제를 샘플링하고, 중량, 외관, 두께, 경도 및 마손도(friability)에 대해 테스트한다. 생성된 정제를 필름 코팅 전에 탈진기 및 금속 검사기를 통과시킨다.

[0754] 오파드라이® 핑크 II의 수성 현탁액을 제조하고, 표적 중량 증가가 달성될 때까지 팬-코터에서 정제에 분무한다. 적절한 중량 제어를 보장하고 코팅 엔드포인트를 달성하기 위해 코팅 공정 전반에 걸쳐 평균 정제 중량을 모니터링한다.

[0755] 화합물 1의 롤러 압축된 배치를 다음의 표의 조성 및 조건으로 제조하였다.

[0756] 표 8: 화합물 1 과립 조성

재료	%w/w
배치 크기, g	300.1
화합물 1	30.03 ¹
만니톨 (필리볼 200SD)	43.22
규화 미세결정질 셀룰로스	22.00
소듐 전분 글리콜레이트	2.50
HPC (클루셀(Klucel) EXF)	2.00
마그네슘 스테아레이트	0.25
총계	100.00

[0757]

[0758] ¹99.9% 검정에 기반하여 조정된 효능

[0759] 2 개의 화합물 1 최종 블렌드 배치를 다음의 표의 조성 및 조건으로 제조하여, 각각 5 mg 및 25 mg의 화합물 1 정제를 제조하였다.

[0760] 표 9: 화합물 1 정제 조성

용량	5 mg		25 mg	
	%w/w	mg/tab	%w/w	mg/tab
배치 크기, g	300.0		144.0	
재료	%w/w	mg/tab	%w/w	mg/tab
화합물 1 과립, 30%	16.67	16.67	55.55	83.33
만니톨 (필리볼 200SD)	79.83	79.83	40.95	61.43
소듐 전분 글리콜레이트	2.50	2.50	2.50	3.75
마그네슘 스테아레이트	1.00	1.00	1.00	1.50
총계	100.00	100.00	100.00	150.00

[0761]

[0762] 5 mg 및 25 mg 화합물 1 정제의 정량적 조성은 다음의 표에 제공되어 있다.

[0763] 표 10: 화합물 1 정제, 5 mg 및 25 mg의 조성

구성요소	표적 수량 (mg/정제)	
	5 mg	25 mg
화합물 1 약물 물질 ^a	5.00	25.00
만니톨 ^a	87.04	97.47
규화 미세결정질 셀룰로스	3.67	18.33
하이드록시프로필 셀룰로스	0.33	1.67
소듐 전분 글리콜레이트	2.92	5.83
마그네슘 스테아레이트	1.04	1.71
오파드라이 II 핑크	4.00	6.00
정제수 ^b	qs	qs
총계	104.00	156.01

[0764] a 약물 물질 및 만니톨의 양은 약물 물질의 효능에 따라 조정될 수 있음
 [0765] b 가공 동안 제거됨.

[0766] qs: 충분한 수량

[0767] qs: 충분한 수량

[0768] 실시예 12. 화합물 1의 안정성 연구

[0769] 하기 3 개의 보관 조건에서 화합물 1 (형태 1)에 대해 안정성 연구를 실시하였다: (1) 5°C ± 3°C, 주변 상대 습도 (RH), 0 및 1 개월째에 데이터 수집; (2) 25°C ± 2°C, 60% ± 5% RH, 0, 1, 3, 6, 9 및 12 개월째에 데이터 수집; 및 (3) 40°C ± 2°C, 75% ± 5% RH, 0, 1, 3 및 6 개월째에 데이터 수집.

[0770] 안정성 결과는 25°C ± 2°C/60% ± 5% RH의 제한된 장기간 조건에서 12 개월 동안 보관하고 40°C ± 2°C/75% ± 5% RH의 가속 조건에서 6 개월 동안 보관한 화합물 1의 화학적 및 물리적 안정성을 입증하였다. 설명, 검정, 관련 물질, 수분 함량, 다형성 형태 및 키랄 순도에서는 의미 있는 변화가 관찰되지 않았다. 모든 결과는 모든 시점에서 허용 기준을 준수하였다 (예컨대, 약물 물질 순도: 적어도 97%, 개별 불순물: 면적 대비 각각 0.2% 이하, 불순물의 총량: 2.0% 이하, 거울상 이성질체 순도: 적어도 99.5%, 고체 형태: 형태 1).

[0771] 실시예 13. 화합물 1의 정제의 제조

[0772] 화합물 1 정제에 대한 다른 제조 공정의 단계의 일반적인 설명이 아래에 제공되어 있다.

[0773] 화합물 1 및 각각의 부형제를 배치 조성에 따라 칭량하고 분배한다. 만니톨, 규화 미세결정질 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스 및 소듐 전분 글리콜레이트를 20-메쉬 스크리닝을 통해 화합물 1과 함께 스크리닝하여, 디립핑하고, 후속적으로 블렌딩하여, 초기 블렌드를 형성한다. 마그네슘 스테아레이트를 스크리닝하고, 초기 블렌드와 조합하고, 블렌딩하여, 최종 블렌드를 달성한다.

[0774] 최종 블렌드를 적절한 모양, 크기 및 중량의 정제를 제조하도록 설정된 자동화 정제 압착기로 옮긴다. 압축 실행 전반에 걸쳐 정제를 샘플링하고, 중량, 외관, 두께, 경도 및 마손도에 대해 테스트한다. 생성된 정제를 필름 코팅 전에 탈진기 금속 검사기를 통과시킨다.

[0775] 오파드라이® 핑크 II의 수성 현탁액을 제조하고, 표적 중량 증가 (4%)가 달성될 때까지 팬-코터에서 정제에 분무한다. 적절한 중량 제어를 보장하고 코팅 엔드포인트를 달성하기 위해 코팅 공정 전반에 걸쳐 평균 정제 중량을 모니터링한다.

[0776] 제형은 용량 비례적으로 설계된다. 통상적인 블렌드는 상이한 강도 (예컨대, 25 mg, 50 mg, 75 mg 및 100 mg)를 갖는 정제로 압축된다. 화합물 1의 정제의 대표적인 조성 및 제형은 다음의 표에 나열되어 있다.

[0777] 표 11. 화합물 1의 정제의 제형 (다중 강도)

구성요소	수량 (%)	정제 당 수량 (mg)			
	w/w %	25 mg	50 mg	75 mg	100 mg
		mg/정제	mg/정제	mg/정제	mg/정제
화합물 1 ^a	16.67	25.0	50.0	75.0	100.0
분무 건조된 만니톨 (필리톨 SD200) ^b	64.97	97.5	194.9	292.4	389.9
규화 미세결정질 셀룰로스 (프로솔브(PROSOLV) SMCC 90)	12.22	18.3	36.7	55.0	73.3
하이드록시프로필 셀룰로스 (클두셀 EXF PHARM)	1.11	1.7	3.3	5.0	6.7
소듐 전분 글리콜레이트 (익스플로탭(EXPLOTAB))	3.89	5.8	11.7	17.5	23.3
마그네슘 스테아레이트 (하이퀄(HYQUAL) 2257)	1.14	1.7	3.4	5.1	6.8
코어 정제 중량	100	150.0	300.0	450.0	600.0
오파드라이 컴플리트 필름 코팅 시스템 03K140041 핑크 ^c	4.0	6.0	12.0	18.0	24.0
정제수 ^d	qs	qs	qs	qs	qs
총 정제 중량	104	156.0	312.0	468.0	624.0

[0778] ^a 제조 동안 적용되는 약물 물질 효능 인자를 포함하지 않음

[0779] ^b 화합물 1 약물 물질 및 만니톨의 함량은 활성 성분의 효능에 따라 조정됨

[0780] ^c 비-기능적, 화장료 필름 코팅, 코팅 현탁액용 고체 함량15%, 4%의 표적 이론적 중량 증가에 첨가됨

[0781] ^d 제조 동안 제거됨

[0782] qs: 충분한 수량

[0783] **실시예 14. 화합물 1의 정제의 안정성 연구**

[0784] 다양한 보관 조건 하에서 화합물 1의 정제에 대해 안정성 연구를 실시하였다.

[0785] 실시예 11에 기재된 바와 같이 제조된 표(table)에 대한 결과: 결과는 25°C ± 2°C/60% ± 5% RH의 장기간 ICH 조건 하에서 그리고 30°C ± 2°C/65% ± 5% RH의 ICH 중간 조건 하에서 최대 12 개월 동안 뿐만 아니라 40°C ± 2°C/75% ± 5% RH의 ICH 가속 조건 하에서 최대 6 개월 동안 보관 시 화합물 1의 정제의 화학적 및 물리적 안정성을 입증한다. 설명, 검정 및 분해 생성물, 키랄 순도, 수분 함량 및 용해에서는 의미 있는 변화가 관찰되지 않았다.

[0786] 결과는 30°C ± 2°C/65% ± 5% RH의 장기간 ICH 조건 하에서 12 개월 동안 뿐만 아니라 40°C ± 2°C/75% ± 5% RH의 ICH 가속 조건 하에서 6 개월 동안 보관 시 화합물 1의 정제의 화학적 및 물리적 안정성을 입증한다. 설명, 검정 및 분해 생성물, 수분 함량 및 용해에서는 의미 있는 변화가 관찰되지 않았다.

[0787] 모든 결과는 모든 시점에서 허용 기준을 준수하였다 (예컨대, 약물 제품 순도: 적어도 90%, 개별 분해 산물: 면적 대비 각각 0.3% 이하, 분해 산물의 총량: 3.0% 이하, 거울상이성질체 순도: 적어도 99.5%).

[0788] 실시예 13에 기재된 바와 같이 제조된 표(table)에 대한 결과: 결과는 30°C ± 2°C/65% ± 5% RH의 장기간 ICH 조건 뿐만 아니라 40°C ± 2°C/75% ± 5% RH의 ICH 가속 조건 하에서 최대 6 개월 동안 보관 시 화합물 1의 정

제의 화학적 및 물리적 안정성을 입증한다. 설명, 검정 및 분해 산물, 키랄 순도, 수분 함량 및 용해에서는 의미 있는 변화가 관찰되지 않았다.

[0790] 결과는 30°C ± 2°C/65% ± 5% RH의 장기간 ICH 조건 뿐만 아니라 40°C ± 2°C/75% ± 5% RH의 ICH 가속 조건 하에서 3 개월 동안 보관 시 화합물 1의 정제의 화학적 및 물리적 안정성을 입증한다. 설명, 검정 및 분해 산물, 수분 함량 및 용해에서는 의미 있는 변화가 관찰되지 않았다.

[0791] 모든 결과는 모든 시점에서 허용 기준을 준수하였다 (예컨대, 약물 제품 순도: 적어도 90%, 개별 분해 산물: 면적 대비 각각 0.3% 이하, 분해 산물의 총량: 3.0% 이하, 거울상이성질체 순도: 적어도 99.5%).

[0792] **실시예 15. 화합물 1의 입자 크기**

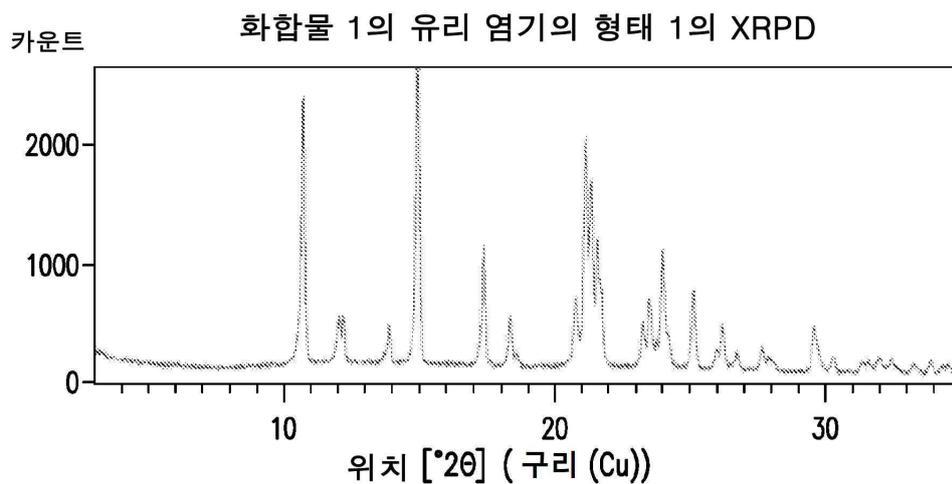
[0793] 습식 밀링: 형성된 재료의 입자 크기 분포를 제어하기 위해 화합물 1의 결정화 동안 습식 밀링을 사용할 수 있다. 일반적으로, 2P/4M 회전자 고정자 스택이 구비된 IKA Works 습식 밀(mill)은 공정 탱크에 일직선으로 연결된다. 습식 밀은 습식 밀을 대략 25 회 통과한 후에 원하는 입자 크기 (예컨대, D50 ~ 50-100 미크론, D10 >10 미크론, D90 <150 미크론)가 달성될 수 있는 속도로 실행된다. 밀링 시간의 양은 밀이 작동하는 rpm을 변화시킴으로써 더 짧게 또는 더 길게 만들 수 있다. 재료는 본질적으로 부서지기 쉽고(friable), 잘못된 설정을 선택하는 경우 과도하게 밀링될 수 있다는 점에 유의하는 것이 중요하다. 일단 밀링이 완료되면, 재료를 여과하고, 필터 건조기에서 부드럽게 교반하면서 건조시킨다.

[0794] 입자 크기 결정: 반응 혼합물로부터 샘플을 여과하고, 샘플을 적절한 분산제에 현탁시킴으로써 밀링된 샘플에 대한 입자 크기를 결정한다. 화합물 1에 대해 적절한 분산제는 Triton X와 같은 소량의 추가적인 계면활성제가 포함된 물이다. 그런 다음, Malvern Mastersizer 3000과 같은 장비 또는 이와 유사한 것을 사용하여 입자 크기 분포에 대해 이 재료를 측정할 수 있다.

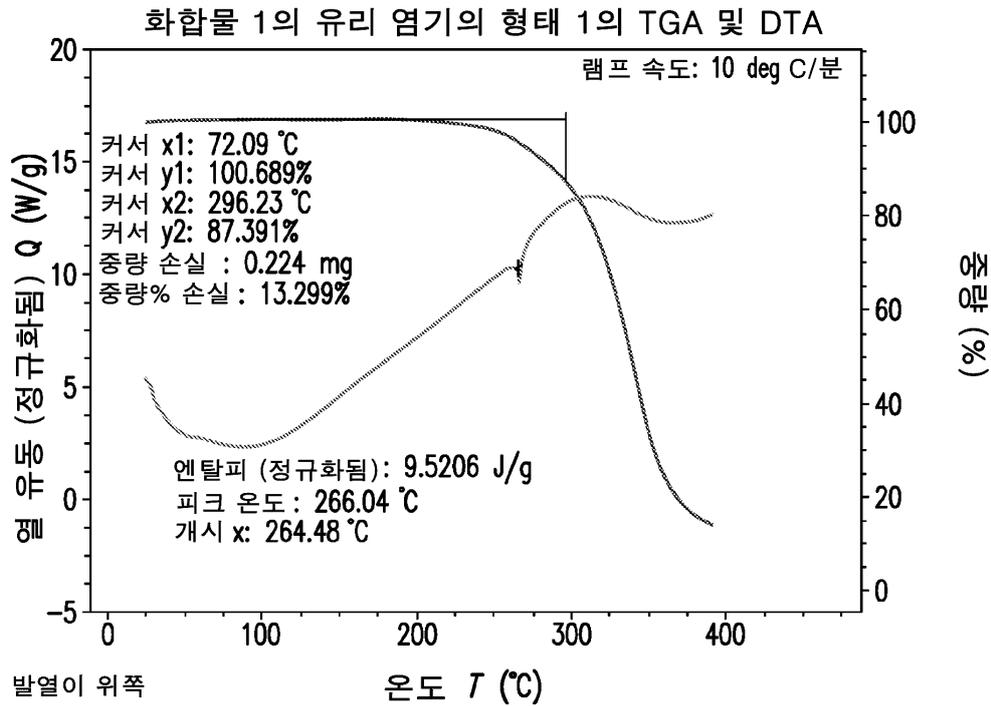
[0795] 본 개시내용의 예시적인 실시양태가 본원에 도시되고 기재되었지만, 이러한 실시양태는 단지 예로서 제공된다는 것이 당업자에게 명백할 것이다. 이제 당업자에게는 개시내용을 벗어나지 않으면서 다수의 변동, 변화 및 대체가 일어날 것이다. 본원에 기재된 실시양태에 대한 다양한 대안이 본원에 제공된 주제를 실시하는 데 사용될 수 있다는 것을 이해해야 한다. 이러한 모든 등가물은 청구된 주제의 범주 내에 있는 것으로 간주되며, 첨부된 청구범위에 포함된다.

도면

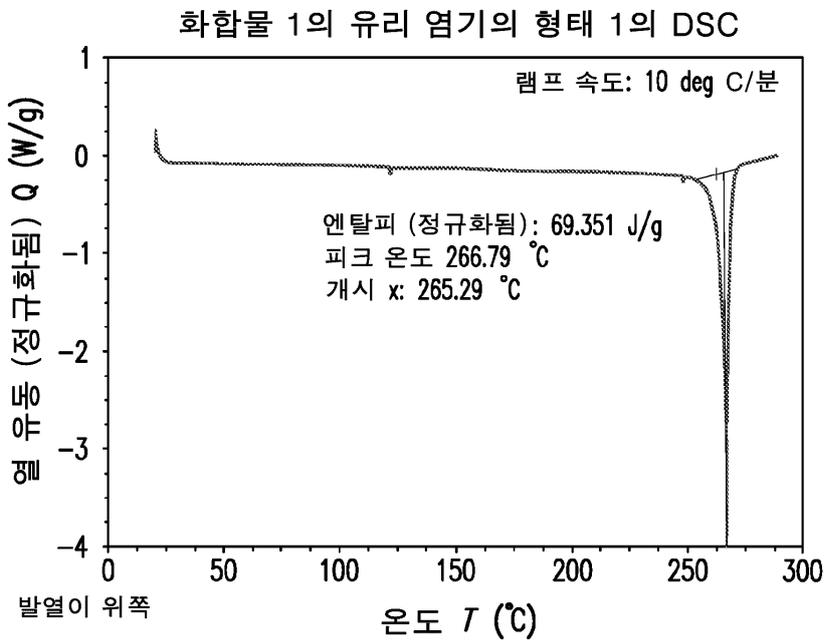
도면1



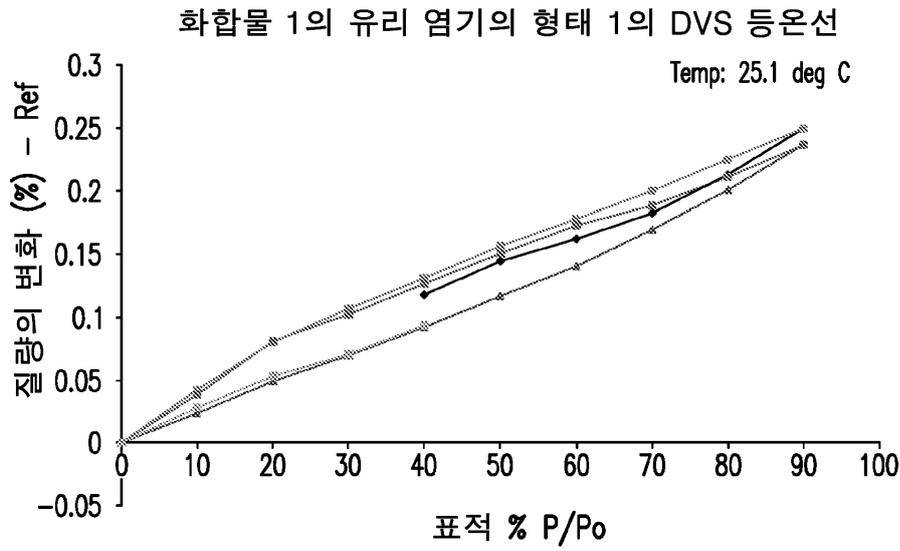
도면2



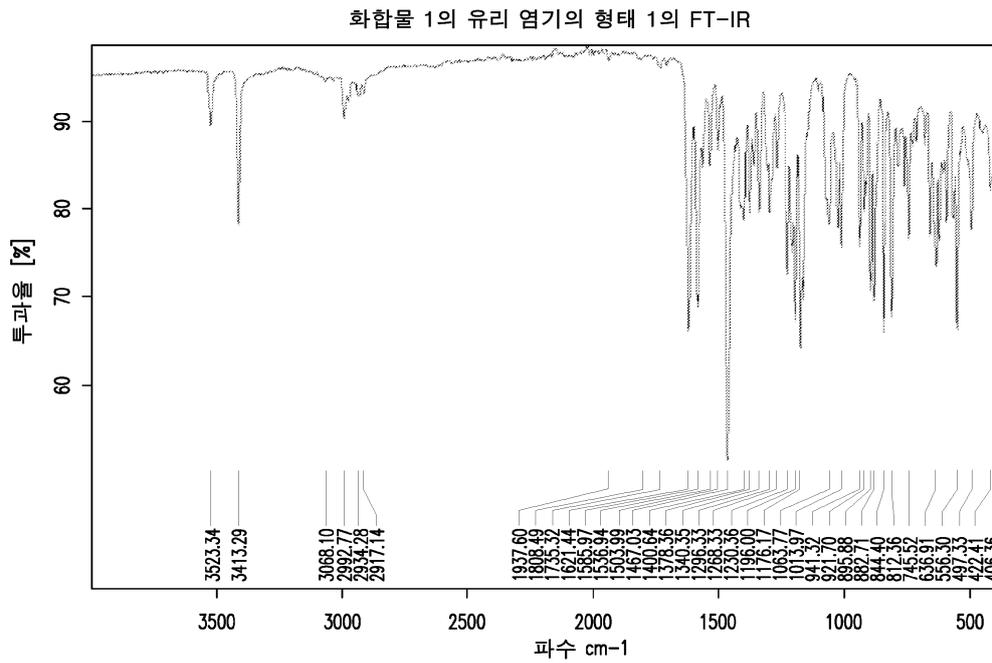
도면3



도면4

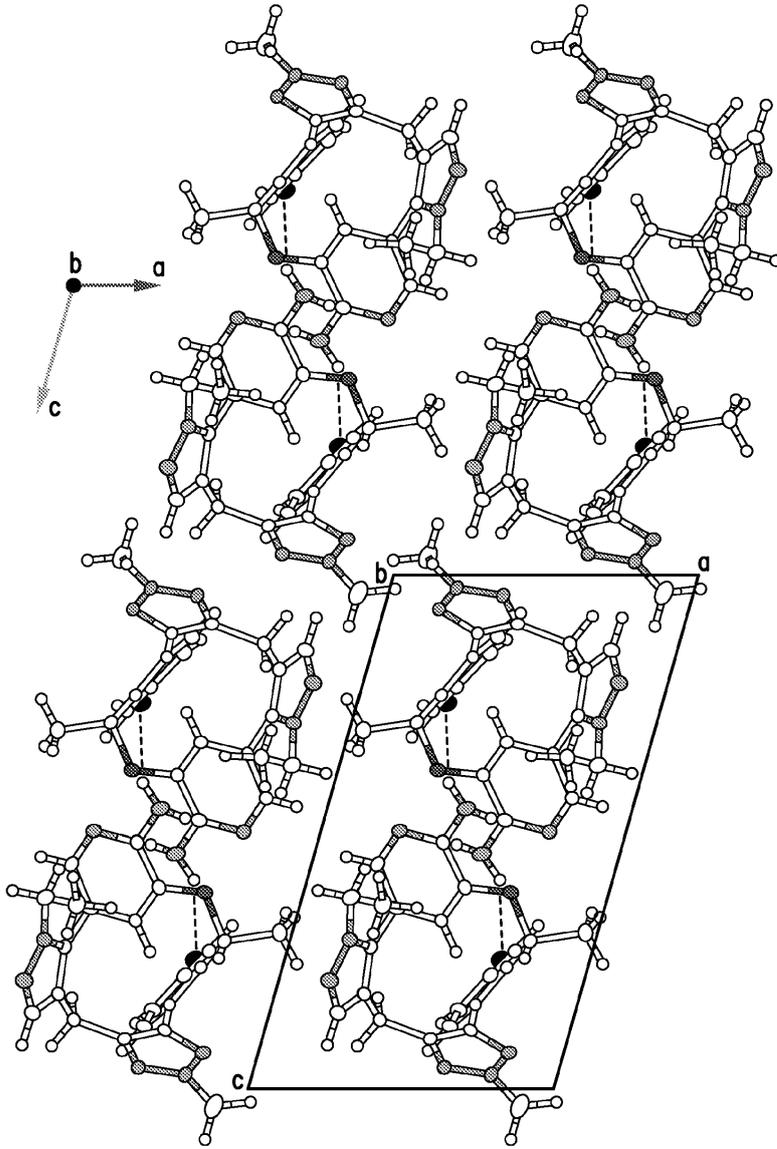


도면5

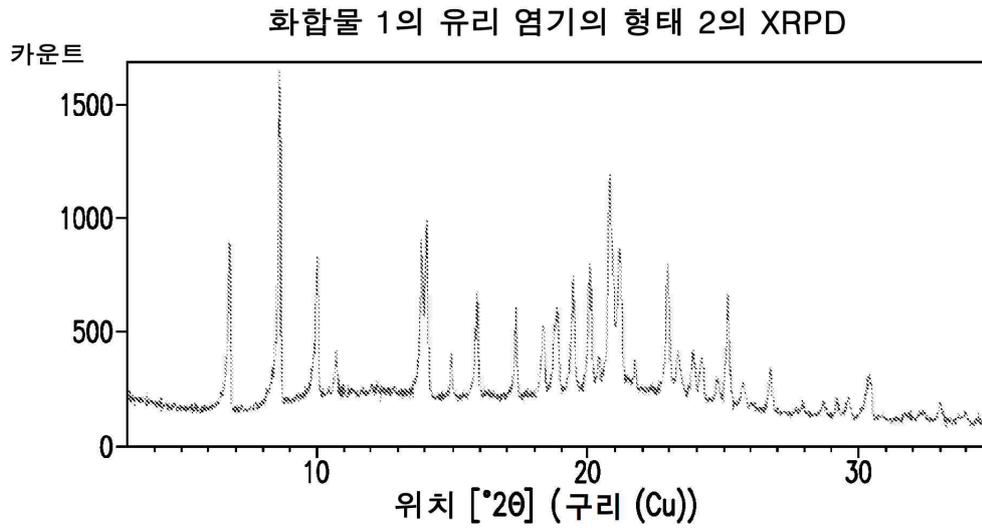


도면6

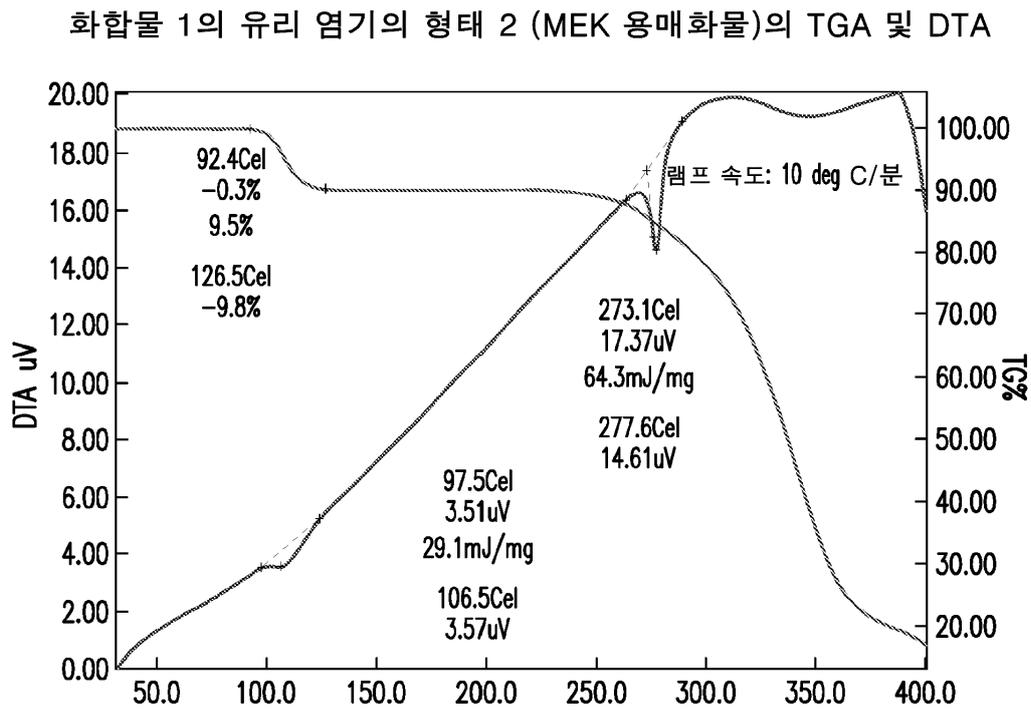
화합물 1의 유리 염기의 형태 1의 단결정 XRD의 유닛 셀 b축



도면7

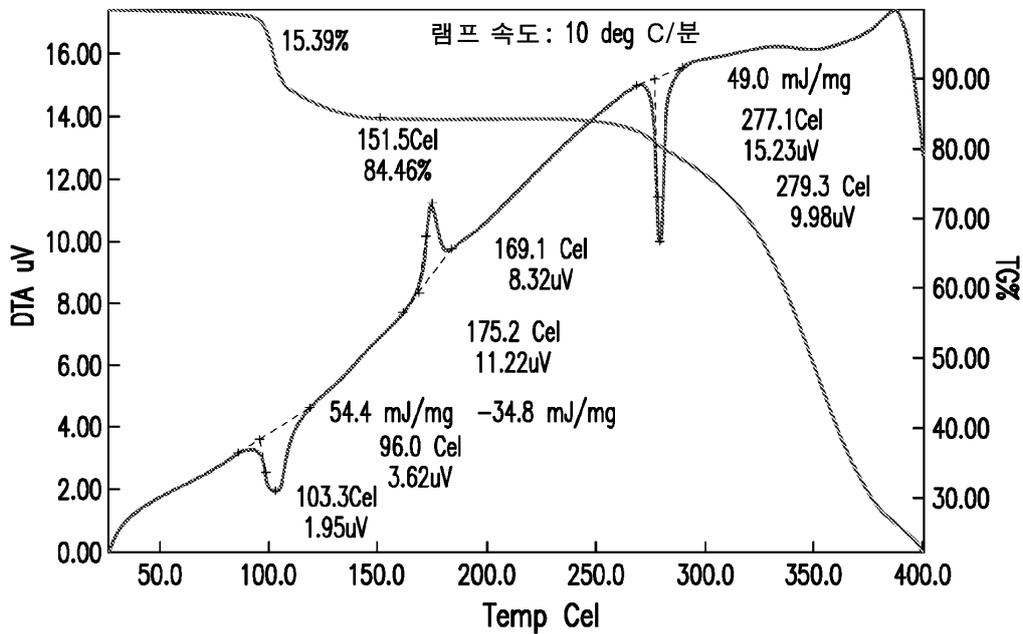


도면8



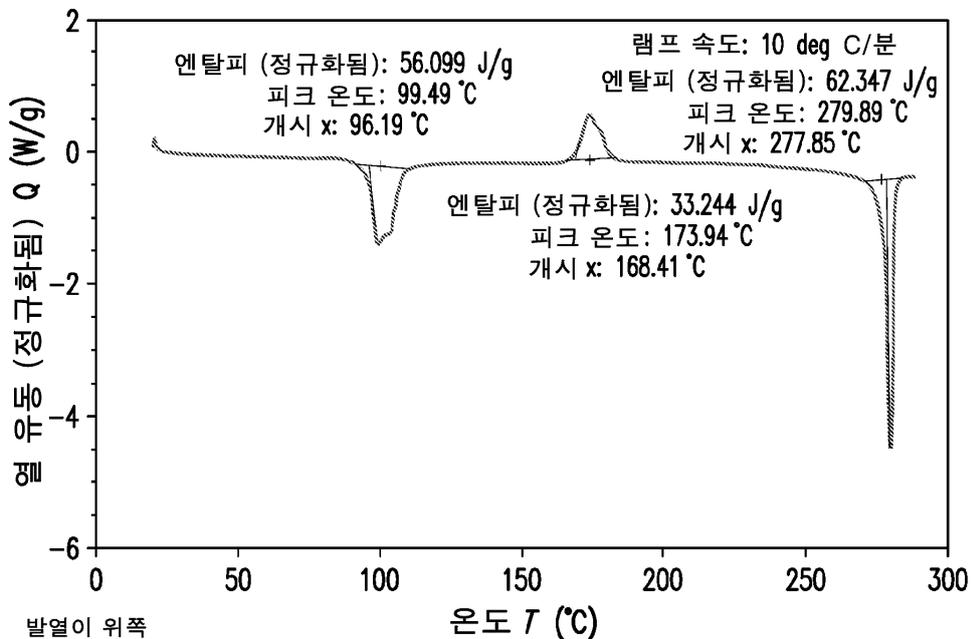
도면9

화합물 1의 유리 염기의 형태 2 (MTBE 용매화물)의 TGA 및 DTA

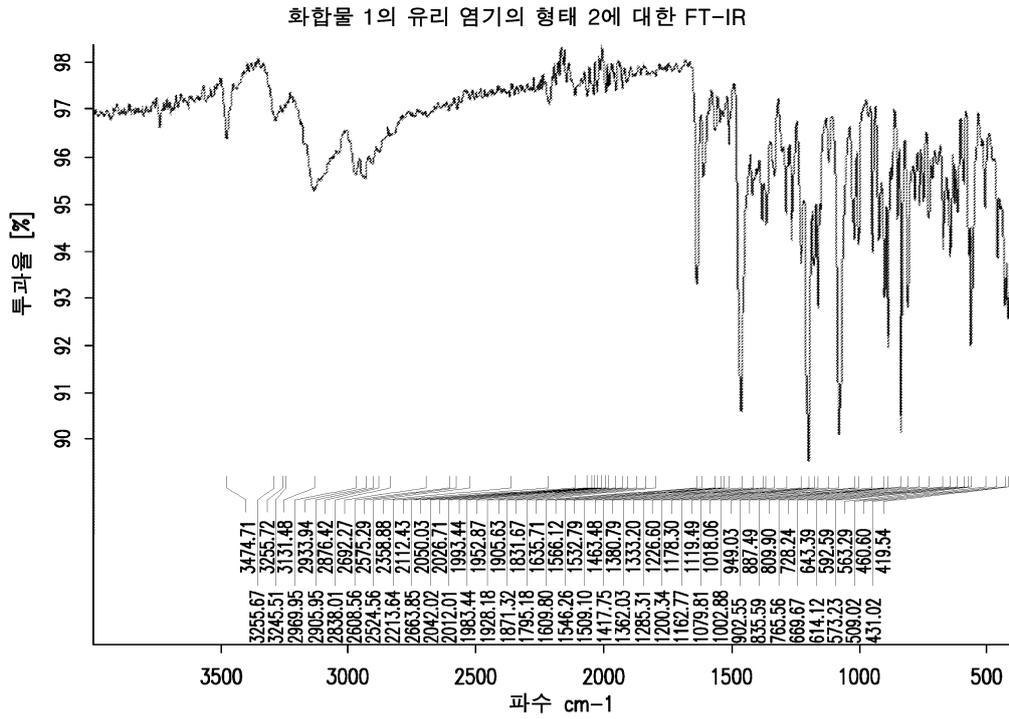


도면10

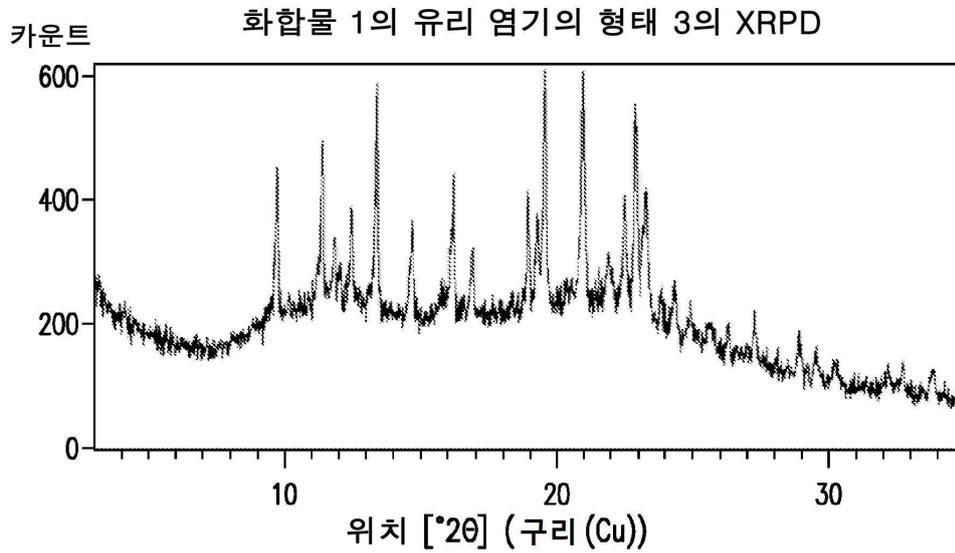
화합물 1의 유리 염기의 형태 2 (MTBE 용매화물)의 DSC



도면11

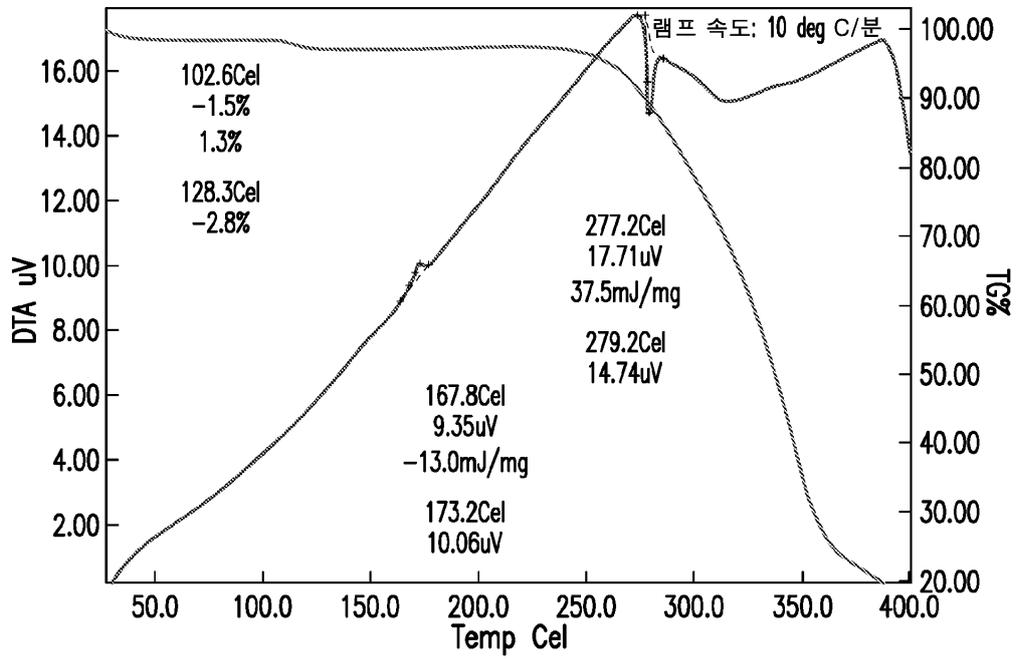


도면12



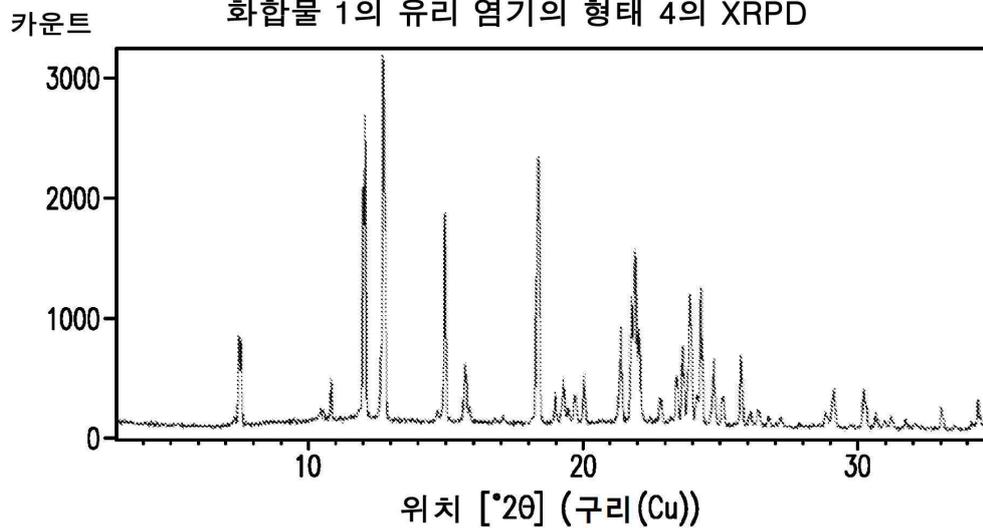
도면13

화합물 1의 유리 염기의 형태 3의 TGA 및 DTA



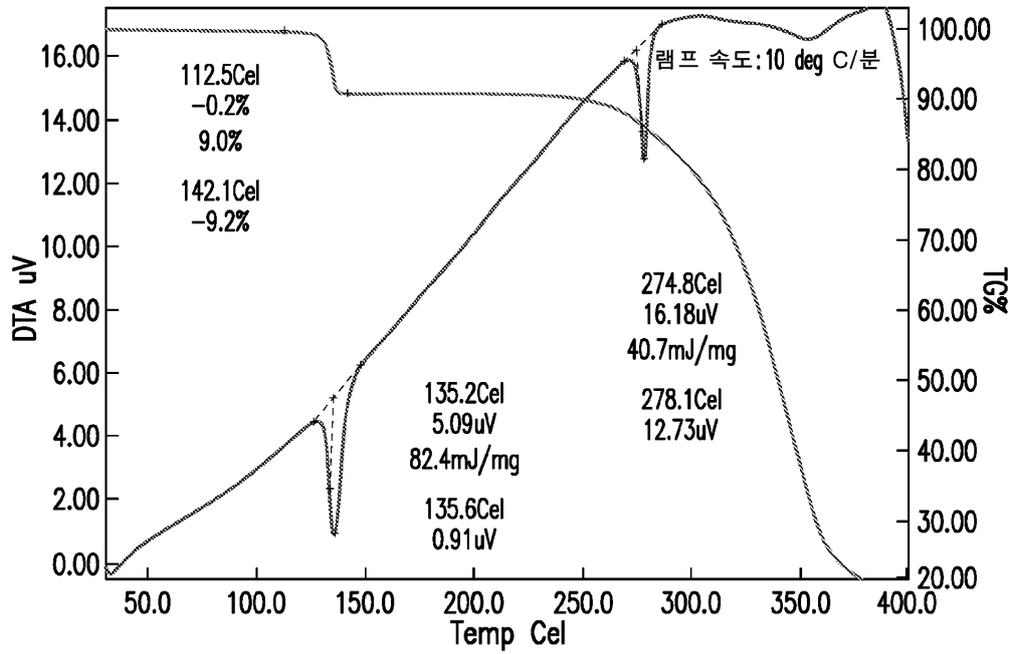
도면14

화합물 1의 유리 염기의 형태 4의 XRPD



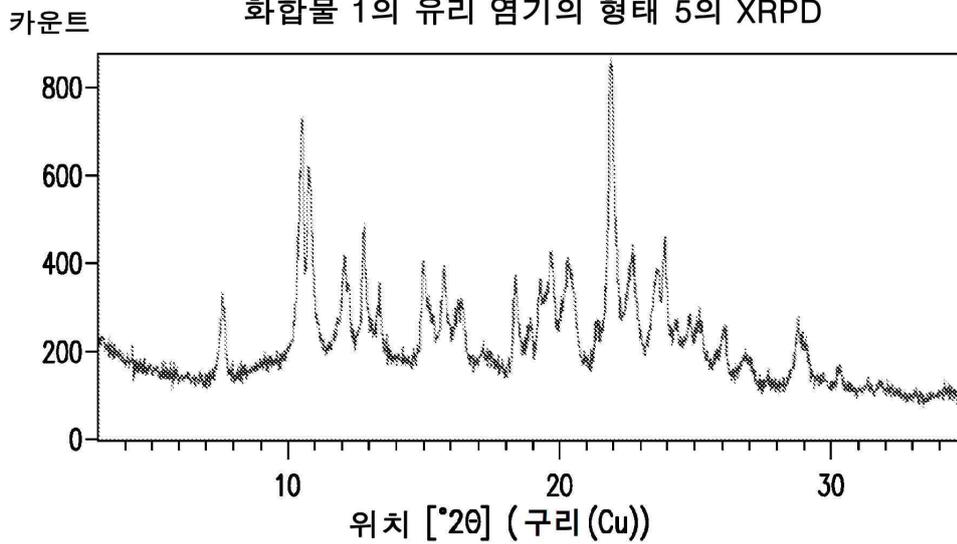
도면15

화합물 1의 유리 염기의 형태 4의 TGA 및 DTA

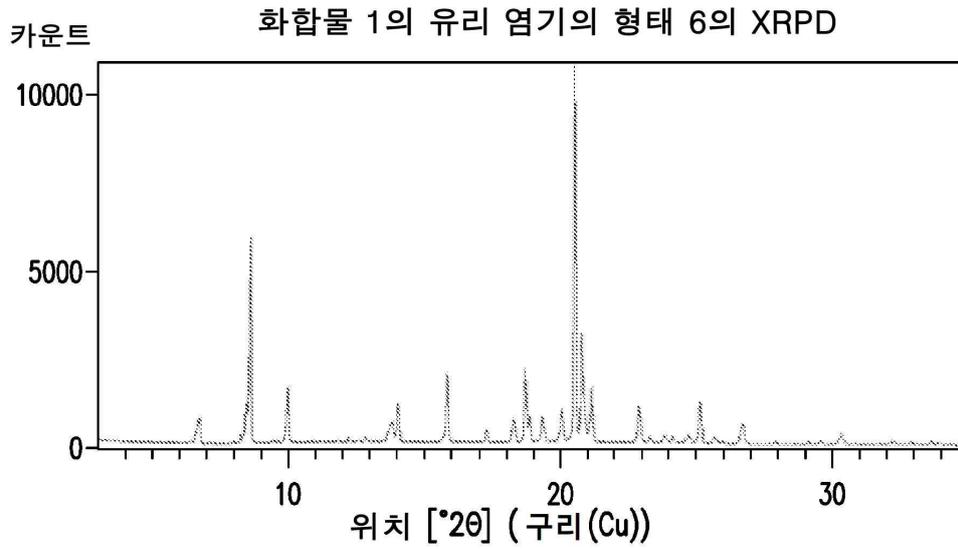


도면16

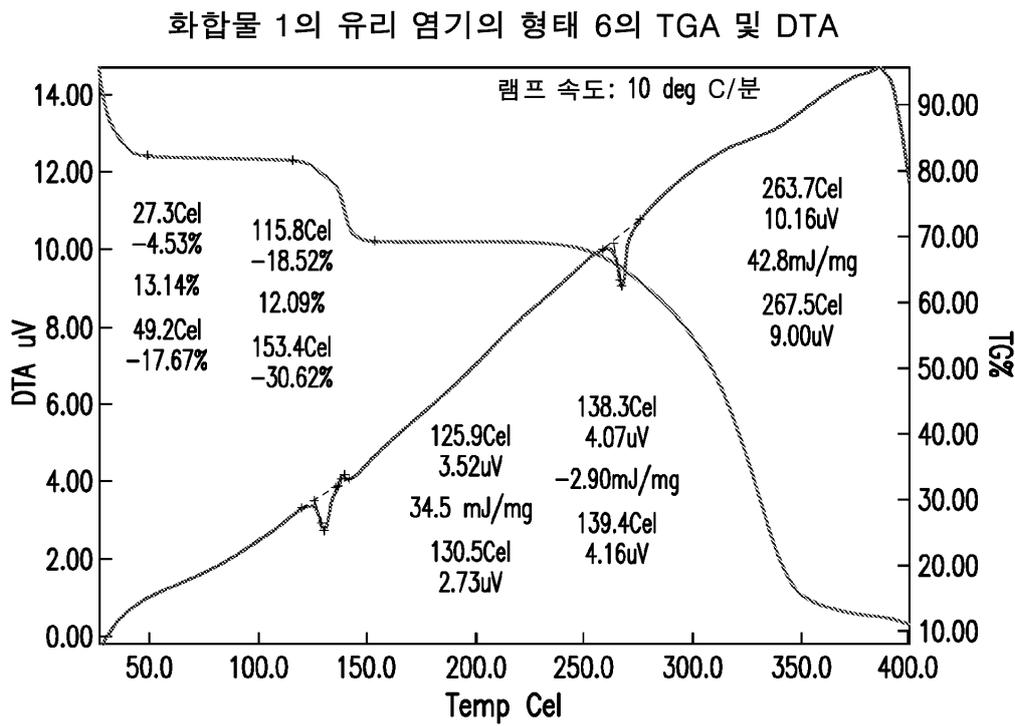
화합물 1의 유리 염기의 형태 5의 XRPD



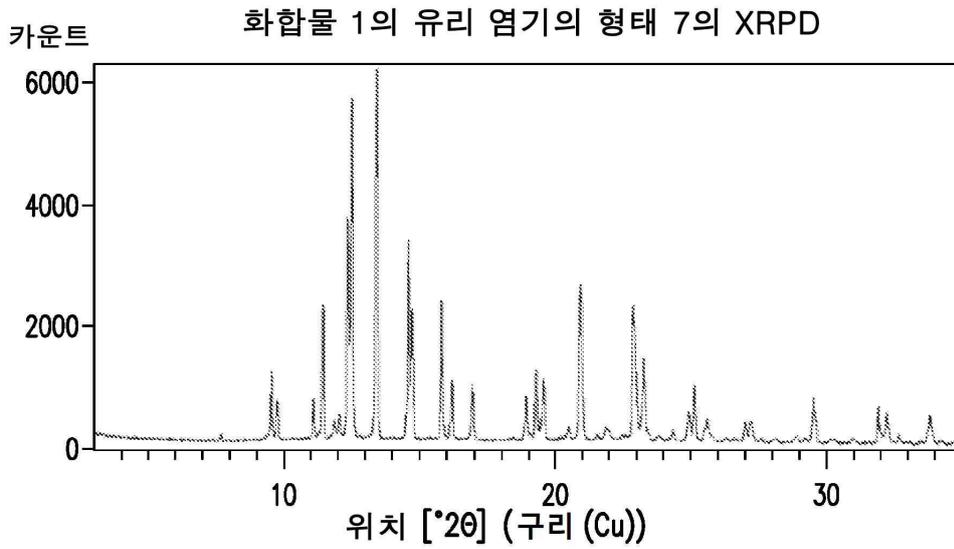
도면17



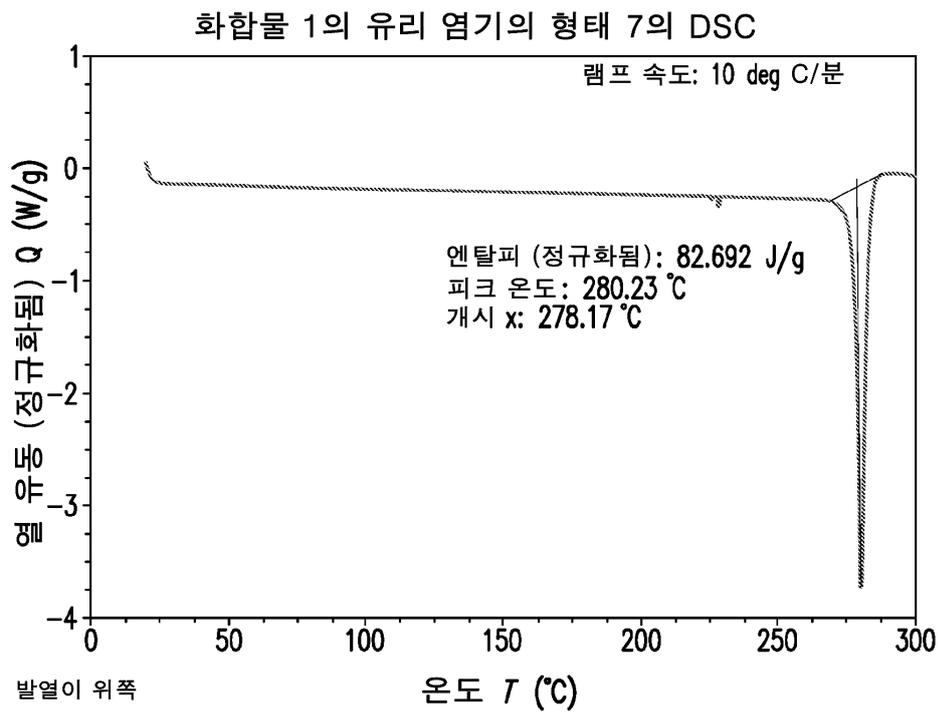
도면18



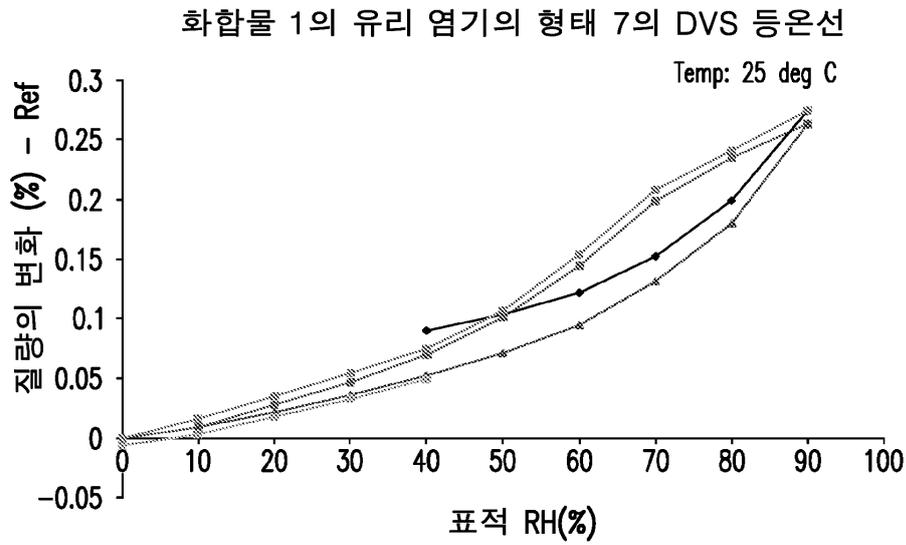
도면19



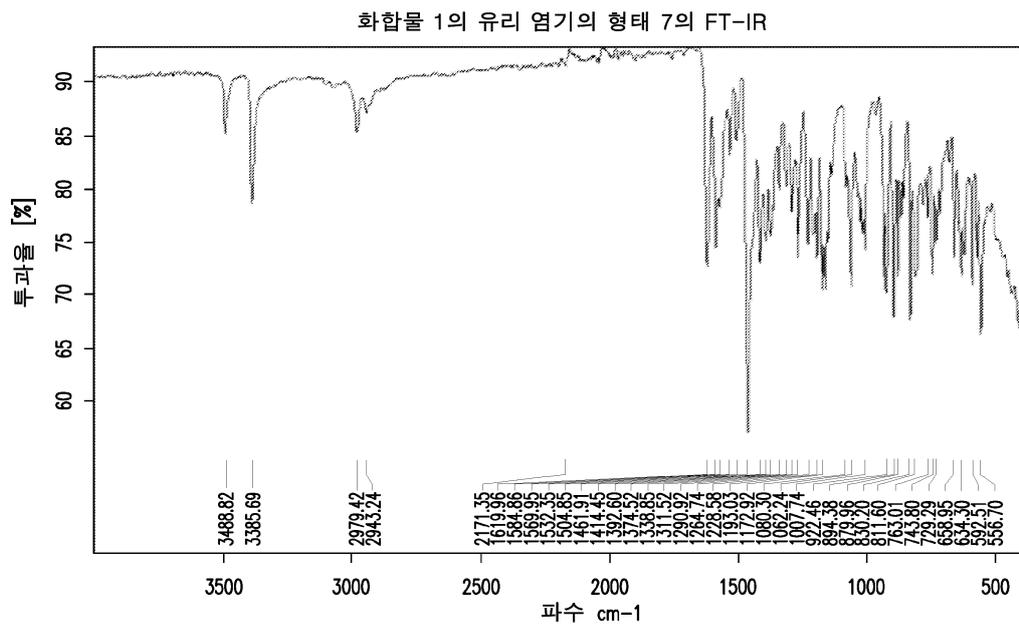
도면20



도면21

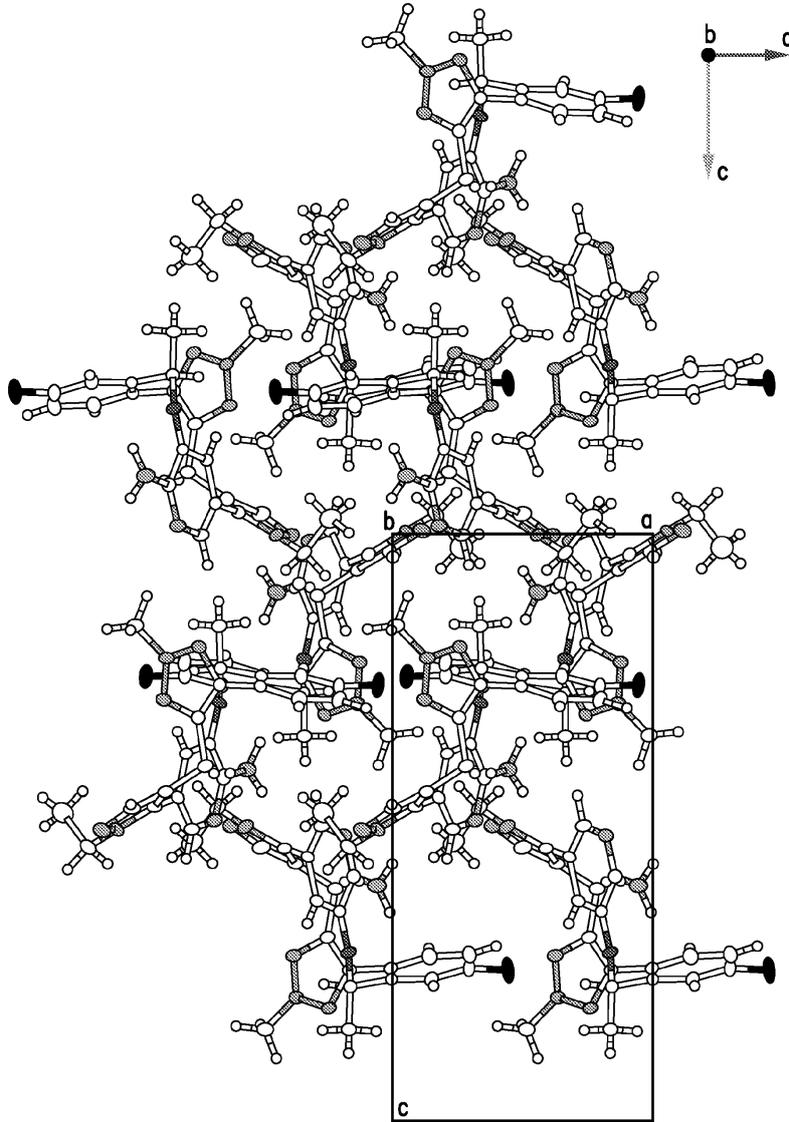


도면22

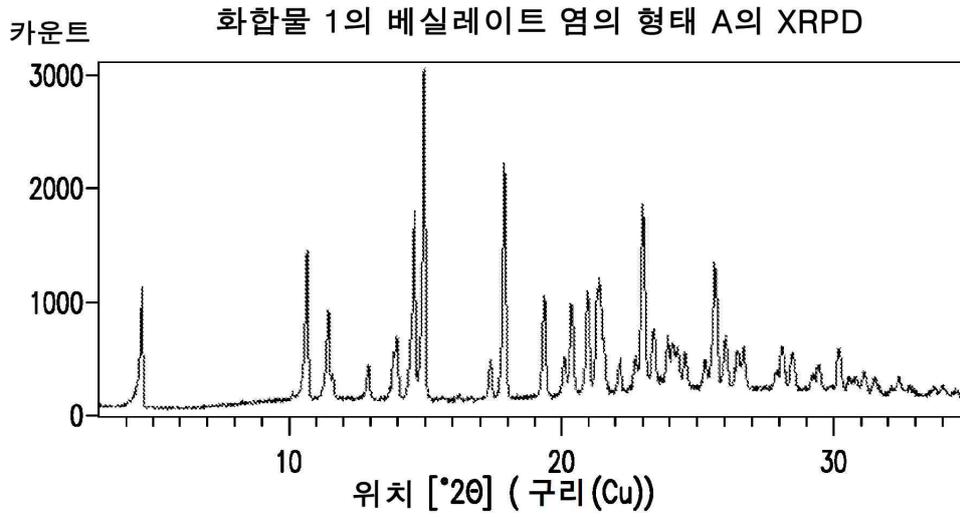


도면23

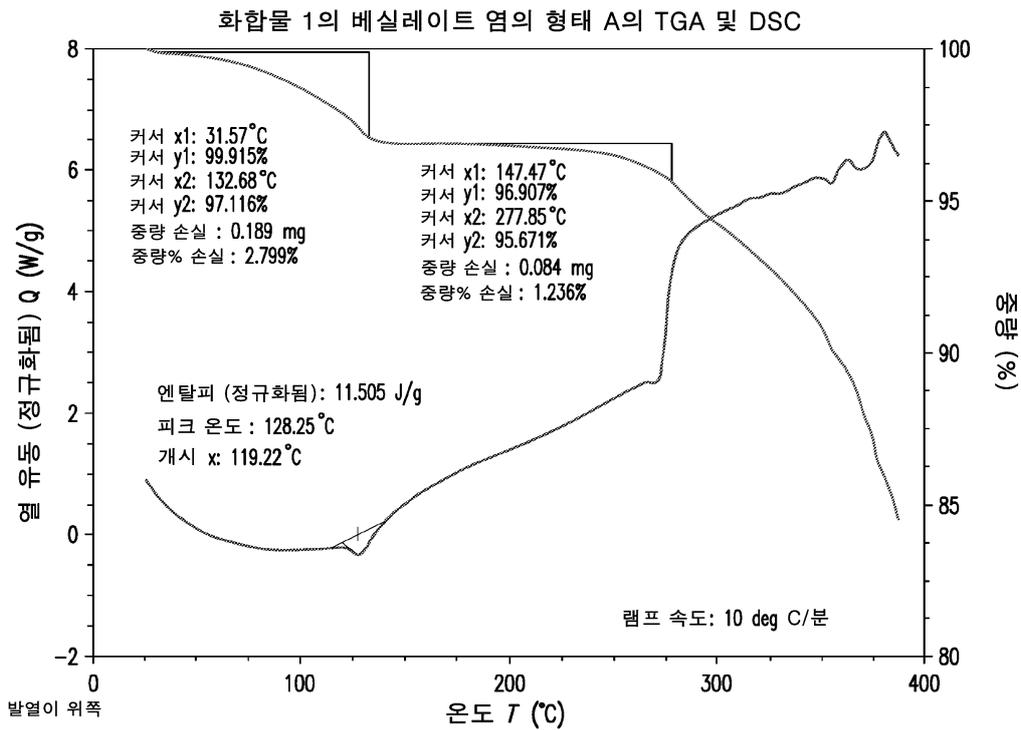
화합물 1의 유리 염기의 형태 7의 단결정 XRD로부터의 유닛 셀



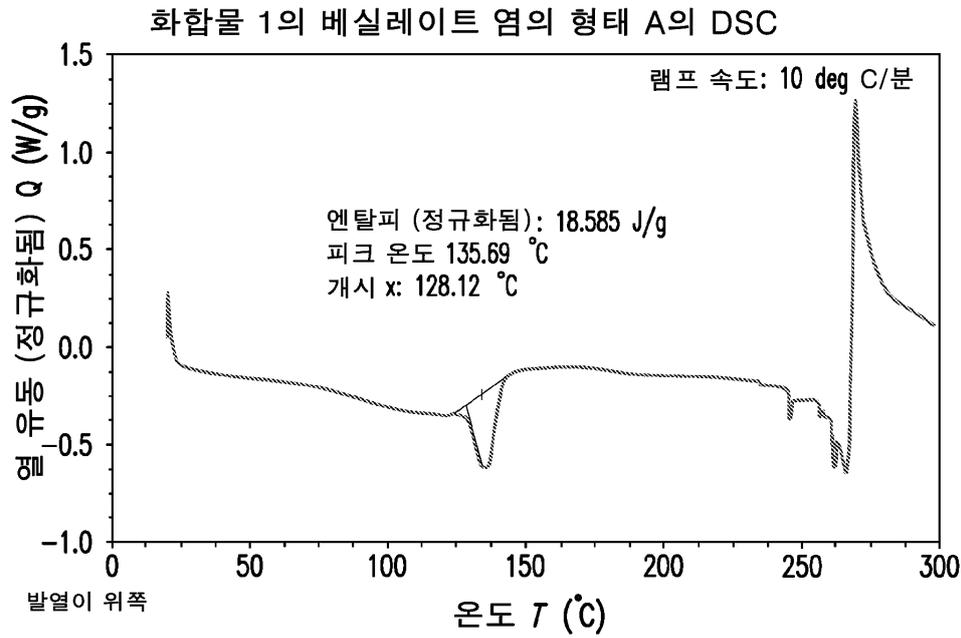
도면24



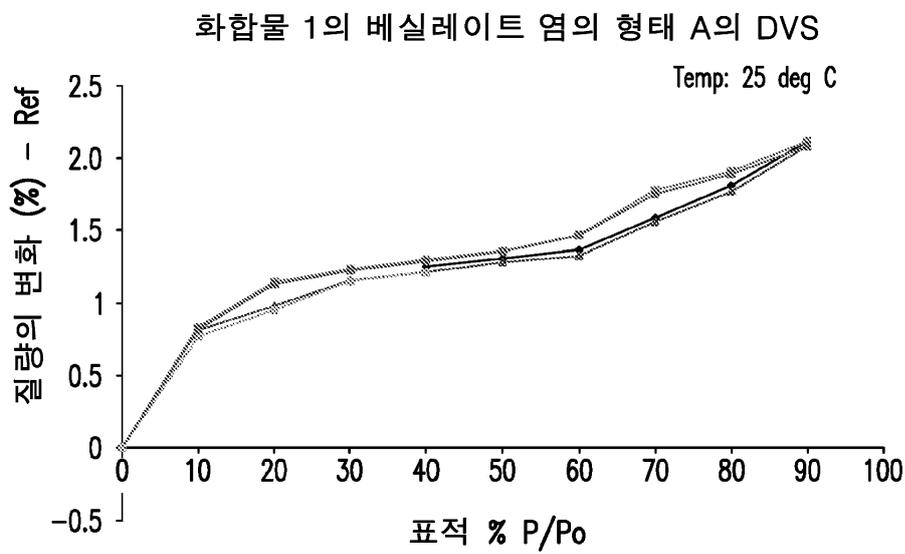
도면25



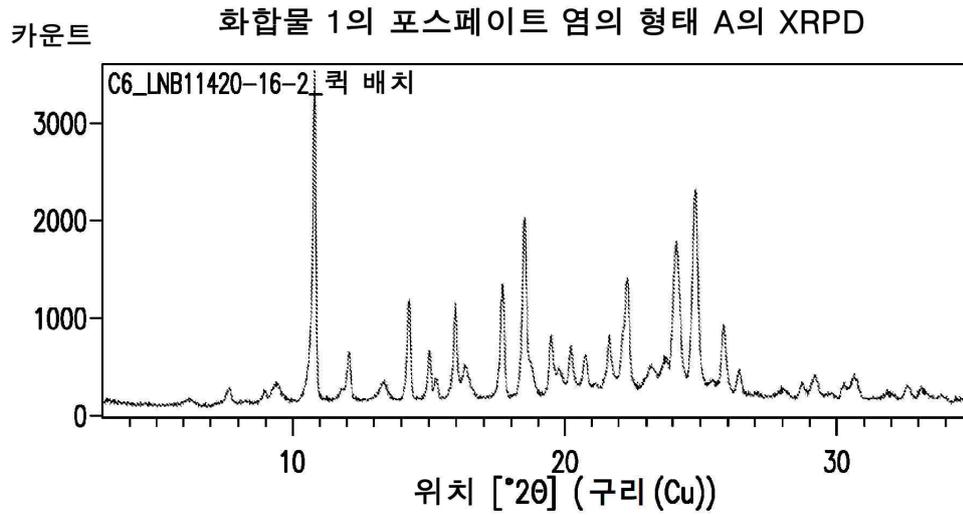
도면26



도면27



도면28



도면29

