



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0009181
(43) 공개일자 2014년01월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/06 (2006.01) A61K 31/5025 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-7012297
(22) 출원일자(국제) 2011년10월20일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2013년05월13일
(86) 국제출원번호 PCT/US2011/057039
(87) 국제공개번호 WO 2012/054698
국제공개일자 2012년04월26일
(30) 우선권주장
61/405,476 2010년10월21일 미국(US)

(71) 출원인
바이오마린 파머수티컬 인크.
미합중국, 캘리포니아 94949, 노바토, 디지털 드
라이브 105
(72) 발명자
왕 빙
미국 95138 캘리포니아주 산 호세 만텔레이 플레
이스 2041
추 다니엘
미국 95051 캘리포니아주 산타 클라라 벤턴 스트
리트 3767
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 36 항

(54) 발명의 명칭 결정질의 (8S,9R)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2H-피리도[4,3,2-DE]프탈라진-3(7H)-온 토실레이트 염

(57) 요약

본 발명은, 결정질 형태를 비롯하여, (8S,9R)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2H-피리도[4,3,2-de]프탈라진-3(7H)-온 토실레이트 염 형태들, 및 이의 제조 방법을 제공한다. 또한, (8S,9R)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2H-피리도[4,3,2-de]프탈라진-3(7H)-온 토실레이트 염을 포함하는 약학 조성물과, 암과 같은 질환 또는 병태를 치료하기 위해 (8S,9R)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2H-피리도[4,3,2-de]프탈라진-3(7H)-온 토실레이트 염을 사용하는 방법을 제공한다.

(72) 발명자

리우 용보

중국 201203 상하이 푸동 할레이 로드 998 빌딩 6

펑 시춘

중국 200125 상하이 푸동 웨스트 가오케 로드 2111
144-102

특허청구의 범위

청구항 1

(8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온 토실레이트 염.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 염이 실질적으로 순수한 결정질 형태인 것을 특징으로 하는, (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온 토실레이트 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 염이,

143.2, 136.0, 131.8, 123.9, 112.2, 105.2, 및 100.3 ppm \pm 0.2 ppm에서 피크들을 가지고 있는 고상 ¹³C NMR 스펙트럼;

약 320°C 내지 약 335°C에서 최고점을 보이는 흡열 피크를 가진 시차 주사 열량 측정 서모그램(differential scanning calorimetry thermogram);

비용매화된 물질임을 의미하는 열중량 분석 서모그램(thermogravimetric analysis thermogram);

상대 습도 0 - 95%에서 유의적인 중량 변화를 보이지 않는 동적 등온 기상 흡습선 (dynamic vapor sorption isotherm plot);

d-값 (Å) 약 11.9, 5.9, 4.9, 4.4, 4.3, 3.9 및 3.7에서 특징적인 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴; 및

2θ 각도 \pm 0.2 2θ 각도 7.4, 15.1, 18.1, 20.1, 20.4, 22.6 및 24.0에서 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴

중 한가지 이상을 나타내는 결정질 형태인 것을 특징으로 하는, (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온 토실레이트 염.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 염이

143.2, 136.0, 131.8, 123.9, 112.2, 105.2, 및 100.3 ppm \pm 0.2 ppm에서 피크들을 가지고 있는 고상 ¹³C NMR 스펙트럼;

d-값 (Å) 약 11.9, 5.9, 4.9, 4.4, 4.3, 3.9 및 3.7에서 특징적인 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴; 및

2θ 각도 \pm 0.2 2θ 각도 7.4, 15.1, 18.1, 20.1, 20.4, 22.6 및 24.0에서 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴

중 한가지 이상을 나타내는 결정질 형태인 것을 특징으로 하는, (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온 토실레이트 염.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 염이 d-값 (Å) 약 11.9, 5.9, 4.9, 4.4, 4.3, 3.9 및 3.7에서 특징적인 피크들을 포함하는 X-선 분말 회

결 패턴을 나타내는 결정질 형태인 것을 특징으로 하는, (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온 토실레이트 염.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 염이 2θ 각도 ± 0.2 2θ 각도 7.4, 15.1, 18.1, 20.1, 20.4, 22.6 및 24.0에서 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는 결정질 형태인 것을 특징으로 하는, (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온 토실레이트 염.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 염이 143.2, 136.0, 131.8, 123.9, 112.2, 105.2 및 100.3 ppm ± 0.2 ppm에서 피크들을 가지고 있는 고상 ¹³C NMR 스펙트럼을 나타내는 결정질 형태인 것을 특징으로 하는, (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온 토실레이트 염.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한항에 있어서,

상기 결정질 형태가 순도 약 99.5% 이상인 것을 특징으로 하는, (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온 토실레이트 염.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한항에 있어서,

상기 결정질 형태에는 (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온의 비정질 형태, 이의 염 또는 이의 용매화물이 실질적으로 없는 것을 특징으로 하는, (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온 토실레이트 염.

청구항 10

(8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온 토실레이트 염의 제조 방법으로서,

단계 (1): THF, 아세톤, 메탄올, 아세토니트릴 및 DCM으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 단계 1의 용매(들)의 존재 하에, (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온을 p-톨루엔설폰산과 상승된 온도에서 접촉시키는 단계;

단계 (2): 결정질 형태를 석출시키기에 충분한 조건 하에 정치시키는 단계; 및

단계 (3): 결정질 형태를 분리하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는, 제조 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 상승된 온도가 약 30°C 내지 약 70°C인 것을 특징으로 하는, 제조 방법.

청구항 12

제10항 또는 제11항에 있어서, 상기 하나 이상의 단계 1의 용매(들)가 독립적으로 메탄올 및 아세토니트릴로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 제조 방법.

청구항 13

제10항 또는 제11항에 있어서, 상기 하나 이상의 단계 1의 용매(들)가 독립적으로 DCM 및 아세토니트릴로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 제조 방법.

청구항 14

제10항 또는 제11항에 있어서, 상기 하나 이상의 단계 1의 용매(들)가 독립적으로 아세톤 및 THF로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 제조 방법.

청구항 15

제10항, 제11항 또는 제14항 중 어느 한항에 있어서, 상기 단계 1의 용매가 아세톤인 것을 특징으로 하는, 제조 방법.

청구항 16

제10항, 제11항 또는 제14항 중 어느 한항에 있어서, 상기 단계 1의 용매가 THF인 것을 특징으로 하는, 제조 방법.

청구항 17

제10항 내지 제15항 중 어느 한항에 있어서, 상기 결정질 형태를 석출시키기에 충분한 조건이 냉각(cooling)인 것을 특징으로 하는, 제조 방법.

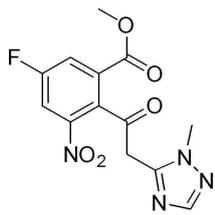
청구항 18

제17항에 있어서, 상기 결정질 형태를 석출시키기에 충분한 조건이 25℃ 이하로의 냉각을 포함하는 것으로 하는, 제조 방법.

청구항 19

제10항 내지 제18항 중 어느 한항에 있어서,

단계 (a): 하나 이상의 단계 (a)의 용매(들) 및 티타늄(III) 클로라이드를 포함하는 혼합물 중에서,



을 4-플루오로벤즈알데하이드와 접촉시켜, 제1 중간산물을 제조하는 단계;

단계 (b): 상기 제1 중간산물의 거울상이성질체를 키랄 분리(chiral separation)함으로써 분리하는 단계; 및

단계 (c): 제1 중간산물의 분리된 거울상이성질체를 하이드라진 일수화물과 하나 이상의 단계 (c)의 용매(들) 중에서 접촉시켜, (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온을 제조하는 단계

를 더 포함하는 것을 특징으로 하는, 제조 방법.

청구항 20

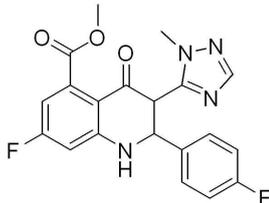
제19항에 있어서, 상기 제1 중간산물의 분리된 거울상이성질체가 메탄올, 에탄올 및 아세토니트릴로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 단계 (c)의 용매(들) 중에서 하이드라진 일수화물과 접촉되는 것을 특징으로 하는, 제조 방법.

청구항 21

제19항 또는 제20항 중 어느 한항에 있어서, 상기 하나 이상의 단계 (a)의 용매(들)가 독립적으로 THF 및 메탄올로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 제조 방법.

청구항 22

제10항 내지 제18항 중 어느 한항에 있어서,



단계 (x): 5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온을 제조하는 단계; 및

단계 (y): 키랄 분리에 의해 (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온을 분리하는 단계

를 더 포함하는 것을 특징으로 하는, 제조 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 하나 이상의 단계 (x)의 용매(들)가 독립적으로 메탄올, 에탄올 및 아세토니트릴로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 제조 방법.

청구항 24

제10항 내지 제23항 중 어느 한항에 따라 제조되는, (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온 토실레이트 염.

청구항 25

제24항에 있어서,

상기 염이 d-값 (Å) 약 7.4, 15.1, 18.1, 20.1, 20.4, 22.6 및 24.0에서 특징적인 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는 결정질 형태인 것을 특징으로 하는, 토실레이트 염.

청구항 26

제24항 또는 제25항에 있어서,

상기 염이 실온 - 약 350°C에서의 시차 주사 열량 측정에서 하나의 흡열 피크를 나타내며, 상기 하나의 흡열 피크의 최고점이 약 320°C 내지 약 335°C에 위치하는 것을 특징으로 하는, 토실레이트 염.

청구항 27

제24항 내지 제26항 중 어느 한항에 있어서,

상기 염이 열중량 분석에서 약 280°C의 온도 이하에서 2% 미만의 열 중량 소실을 나타내는 것을 특징으로 하는, 토실레이트 염.

청구항 28

제24항 내지 제27항 중 어느 한항에 있어서,

상기 염이 약 25°C 및 상대 습도 0 - 95%에서의 동적 기상 흡습 분석에서 약 1% 미만의 히스테리시스 (hysteresis) 값을 나타내는 것을 특징으로 하는, 토실레이트 염.

청구항 29

제1항 내지 제8항 또는 제24항 내지 제28항 중 어느 한항에 따른 토실레이트 염과, 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는, 약학 조성물.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 조성물이 개체에 경구 투여하도록 제형화된 것인 것을 특징으로 하는, 약학 조성물.

청구항 31

암 환자에게 (8S,9R)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2H-피리도[4,3,2-de]프탈라진-3(7H)-온 토실레이트 염을 치료학적으로 허용가능한 양으로 투여하는 단계를 포함하는, 암 또는 암 증상의 치료 방법.

청구항 32

제31항에 있어서,

상기 암이 방광 암, 유방 암, 경부 암, 대장 암, 결장직장 암, 버킷 림프종, 비인강암, EBV+ 위 암, 자궁내막 암, 위장관 기질 종양, 교모세포종, 두경부 암, 간세포 암, 콩팥 암(kidney cancer), 백혈병, 폐 암, 림프종, 수모세포종(medulloblastoma), 수막종, 난소 암, 췌장 암, 전립선 암, 신장 암(renal cancer), 소세포 폐암, 갑상선 암 또는 자궁 암인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 33

제31항 또는 제32항에 있어서, 상기 (8S,9R)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2H-피리도[4,3,2-de]프탈라진-3(7H)-온 토실레이트 염이 1일 당 약 0.3 µg/kg 체중 내지 약 3.0 µg/kg 체중의 양으로 환자에게 투여되는 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 34

제31항 내지 제33항 중 어느 한항에 있어서, 상기 (8S,9R)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2H-피리도[4,3,2-de]프탈라진-3(7H)-온 토실레이트 염이 제3항 내지 제9항 중 어느 한항에 따른 결정질 형태인 것을 특징으로 하는, 방법.

청구항 35

개체에서 질환 또는 병태를 치료하기 위한, 결정질의 (8S,9R)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2H-피리도[4,3,2-de]프탈라진-3(7H)-온 토실레이트 염의 용도.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 질환 또는 병태가 암인 것을 특징으로 하는, 용도.

명세서

기술분야

[0001] **관련 출원에 대한 교차 참조**

[0002] 본 출원은 2010년 10월 21일자 미국 가출원 제 61/405,476호에 대하여 우선권을 주장하며, 상기 문헌의 전체 내용은 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0003] 본 발명은, 결정질 형태를 비롯한, (8S,9R)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2H-피리도[4,3,2-de]프탈라진-3(7H)-온의 토실레이트 염 형태; (8S,9R)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2H-피리도[4,3,2-de]프탈라진-3(7H)-온 및 이의 토실레이트 염 형태의 제조 방법; 및 (8S,9R)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2H-피리도[4,3,2-de]프탈라진-3(7H)-온 토실레이트 염 형태의 결정을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0004] 폴리(ADP-리보스)중합효소 (PARP) 단백질 패밀리에 속하는 효소들은 DNA 손상의 복원을 지원하는 등의 여러가지 세포 기능에 참여한다. PARP 활성의 저해는 특정 암을 치료하기 위한 유망한 치료학적 접근 방식이다. 다수의 PARP 저해제들이 난소암, 유방암, 결장직장암, 전립선암 및 그의 암의 치료제를 위한 후보 약물로서 임상 및 전 임상 과정 중에 있다. 미국 공개공보 제2010/0035883에 개시된 PARP 저해제 클래스로 (8S,9R)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2H-피리도[4,3,2-de]프탈라진-3(7H)-온

이 있다. 이 화합물은 전임상 실험에서 일부 암 환자들에게 유용한 치료제일 수 있는 것으로 확인되고 있다.

[0005] 미국 공개공보 제 2010/0035883호는 5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온의 합성 및 이의 (8*S*,9*R*) 거울상이성질체의 키랄 분리(chiral resolution) 방법을 제시한다. 예로, U.S. 2010/0035883의 실시예 94 및 155를 참조할 수 있으며, 이 문헌의 전체 내용은 사실상 원용에 의해 본 명세서에 포함된다. 이러한 화합물을 제조하는 추가적인 방법들은 WO 2011/097602에 기술되어 있다. (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온과 같은 후보 약물을 실현가능한 약학 제품으로 진행시키기 위해서는, 후보 약물이 다형체 형태를 가지는 지 뿐만 아니라, 대량 제조, 수송, 보관 및 사용전 준비(pre-usage preparation)시 당면할 수 있는 조건에서의 상대적인 안정성과 상기한 형태들 간의 상호 변환 여부를 파악하는 것이 중요할 수 있다. 확실한 제조 공정으로 안정적인 다형체를 통제 및 제조하는 능력은 감독 기관으로부터의 승인과 시판에 결정적일 수 있다. 이들 화합물의 안정성에 영향을 미치는 파라미터들이 파악되지 않았고, 이 화합물의 다형체 형태들의 입수불가능성으로 인해 진척되지 못하고 있는, 5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온에 대한 고순도 대규모 생산 공정이 요구되고 있다.

발명의 내용

[0006] 일 측면에서, 본 발명은 (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온의 토실레이트 염을 제공한다. 일부 구현예들에서, 상기 토실레이트 염은 결정질 형태이다. 일부 구현예들에서, 본 발명은 (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온의 결정질 형태, 비정질 형태, 또는 이들의 혼합물을 비롯한, 고체 형태를 제공한다.

[0007] 다른 측면에서, 본 발명은 (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온을 유리 염기 형태 ("유리 염기")로 합성하는 방법을 제공한다.

[0008] 다른 측면에서, (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온의 토실레이트 염의 제조 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, 상기 토실레이트 염은 테트라하이드로퓨란 (THF)의 현탁물로부터 제조된다.

[0009] 다른 측면에서, 본 발명은 본원에 기술된 (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온의 토실레이트 염, 또는 이의 고체 형태를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0010] 다른 측면에서, 본 발명은 (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온의 토실레이트 염, 다른 예로 이의 결정질 형태, 또는 이의 조성물을 이용하여 암을 치료하는 방법을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0011] 도 1은 결정질의 (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온 토실레이트 염에 대한 예시적인 분말 X선 회절 (XRPD) 패턴 5개를 중첩시킨 것이다.

도 2a는 아세톤-THF 조제물로부터 유래된 (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온 토실레이트 염의 결정질 다형체 8에 대한 시차 주사 열량측정 (DSC) 그래프이다.

도 2b는 아세톤-THF 조제물로부터 유래된 (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온 토실레이트 염의 결정질 다형체 8에 대한 열중량 분석 (TGA: thermogravimetric analysis)이다.

도 3a는 DCM-ACN 조제물로부터 유래된 (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온 토실레이트 염의 결정질 다형체 5에 대한 DSC 그래프이다.

도 3b는 DCM-ACN 조제물로부터 유래된 (8S,9R)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2H-피리도[4,3,2-de]프탈라진-3(7H)-온 토실레이트 염의 결정질 다형체 5에 대한 TGA 그래프이다.

도 4a는 아세톤 조제물로부터 유래된 (8S,9R)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2H-피리도[4,3,2-de]프탈라진-3(7H)-온 토실레이트 염의 결정질 다형체 6의 DSC 그래프이다.

도 4b는 아세톤 조제물로부터 유래된 (8S,9R)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2H-피리도[4,3,2-de]프탈라진-3(7H)-온 토실레이트 염의 결정질 다형체 6에 대한 TGA 그래프이다.

도 5a는 THF 조제물로부터 유래된 (8S,9R)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2H-피리도[4,3,2-de]프탈라진-3(7H)-온 토실레이트 염의 결정질 다형체 7에 대한 DSC 그래프이다.

도 5b는 THF 조제물로부터 유래된 (8S,9R)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2H-피리도[4,3,2-de]프탈라진-3(7H)-온 토실레이트 염의 결정질 다형체 7에 대한 TGA 그래프이다.

도 6은 (8S,9R)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2H-피리도[4,3,2-de]프탈라진-3(7H)-온 토실레이트 염의 결정질 다형체의 X선 분말 회절 (XRPD) 스펙트로그램이다.

도 7a는 (8S,9R)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2H-피리도[4,3,2-de]프탈라진-3(7H)-온 토실레이트 염의 결정질 다형체의 DSC 그래프이다.

도 8은 아세톤-THF 조제물로부터 유래된 (8S,9R)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2H-피리도[4,3,2-de]프탈라진-3(7H)-온 토실레이트 염의 결정질 다형체 8의 X선 분말 회절 (XRPD) 스펙트로그램이다.

도 9는 아세톤-THF 조제물로부터 유래된 (8S,9R)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2H-피리도[4,3,2-de]프탈라진-3(7H)-온 토실레이트 염의 결정질 다형체 8의 동적 등온 기상 흡수선(dynamic vapor sorption isotherm plot)이다.

도 10a는 3종의 맨틀 세포 림프종 세포주 1000 주/웰에서 유리 염기에 대한 단일-체제 세포독성 분석 결과를 나타낸 것이다.

도 10b는 3종의 맨틀 세포 림프종 세포주 5000 주/웰에서 유리 염기에 대한 단일-체제 세포독성 분석 결과를 나타낸 것이다.

도 11a는 2종의 두경부암 세포주에서 유리 염기에 대한 단일-체제 세포독성 분석 결과를 나타낸 것이다.

도 11b는 PE/CA-PJ34 두경부암 세포주에서 유리 염기에 대한 단일-체제 세포독성 분석 결과를 나타낸 것이다.

도 12는 (8S,9R)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2H-피리도[4,3,2-de]프탈라진-3(7H)-온 토실레이트 염의 다형체에 대한 고상 ¹³C NMR 스펙트럼이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0012]

(8S,9R)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2H-피리도[4,3,2-de]프탈라진-3(7H)-온은, 예컨대, 백혈병 (급성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병 포함), 골수형성이상 증후군, 대장암, EBV-관련 종양 (버킷 림프종, 비인두암, AIDS 환자에서의 림프종, AIDS 환자에서의 평활근 종양, 호킨스 질환, 비-호킨스 질환, 면역억제 환자에서의 림프증식성 질환, 면역억제 환자에서의 평활근육종, EBV+ 위암, EBV+ 유방암, T-세포 림프종 포함), 자궁내막암 (암종 및 육종 포함), 위장관 간질 종양(위장관 기질 종양), 신경교종, 유방암 (전이성, BRCA-양성 및 BRCA-음성 포함), 난소암 (진행성, 고등급의 중증, 플래티넘-민감성, 플래티넘-내성, 플래티넘-난치성(refractory) 및 플래티넘-음성 포함), 경부암, 췌장암 (BRCA-음성 포함), 복막암, 전립선암 (BRCA-음성, 전이성, 및 거세-저항성 포함), 유전성 비용종증 대장암(HNPCC: nonpolyposis colon cancer), 폐암 (비-소세포 폐암, 소세포 폐암 포함), 결장직장암, 자궁 암육종, 고형암 (예, 방광, 장, 뇌, 유방, 자궁내막, 심장, 콩팥(kidney) 및 폐의 고형암, 비-췌장성 내분비 장기 (갑상선)의

암, 및 두경부암) 및 혈액 종양 등의, 암의 치료에 기대되는 후보 약물이다.

[0013] 본 발명은 상기 화합물의 토실레이트 염 형태를 비롯한 상기 화합물의 제조 방법을 제공한다. 본원에 제공되는 방법은, 예컨대 (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온을 유리 염기 형태로 합성하는 이전에 보고된 방법과 비교하여, 화합물의 대량 생산에 적합한, 제품의 회수율 개선 및/또는 가공 단계의 단축을 제공한다 (예로, US 2010/0035883을 참조함). 일 구현예에서, 아래 첨부된 실시예에서 입증되는 바와 같이, (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온의 토실레이트 염은 화합물의 유리 염기 및 기타 염과 조합된 다른 고체 형태에 비해, 안정성이 우수하거나, 또는 기타 유익한 특성을 구비한 결정질 형태로 제조된다. 본원에 제공되는 실시예들은, 특정한 여러 용매를 사용하여, (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온의 토실레이트 염의 다형체를 제조할 수 있음을, 입증해준다.

[0014] 용어

[0015] 본원에 기술된 내용에 대한 이해를 돕기 위해, 여러가지 용어들을 아래에서 정의한다. 통상적으로, 본원에서 사용되는 명칭, 및 본원에 기술된 유기 화학, 의학 화학 및 약학에서의 실험 절차는 당해 기술 분야에 잘 알려져 있으며, 통상적으로 적용된다. 다르게 정의되지 않은 한, 본원에 사용되는 모든 기술적 용어와 과학적 용어는 본 발명이 속하는 당해 기술 분야의 당업자가 통상적으로 이해하는 바와 통상 동일한 의미를 가진다.

[0016] 약어

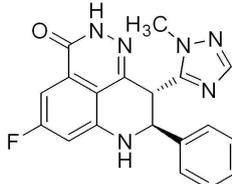
표 1

[0017]

약어	의미
ACN 또는 CH ₃ CN	아세토니트릴
DCM	디클로로메탄
DSC	시차 주사 열량 측정법
DVS	동적 기상 흡수
equiv.	당량
ESI	전자 분무 이온화
EtOAc	에틸 아세테이트
g	그램
GMP	양호한 제조 실무
h	시간
HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
IR	적외선
kg	킬로그램
LC-MS	액체 크로마토그래피 - 질량 분광측정기
m	분
MeOH	메탄올
mg	밀리그램
min	분
mL	밀리리터
mmol	밀리몰
MHz	메가헤르츠
MPa	메가파스칼
MS	질량 분광측정기
MTBE	메틸 <i>tert</i> -부틸 에테르
NMR	핵 자기 공명
PARP	폴리(ADP-리보스)중합효소
ppm	백만분의 일
PSA	입자 크기 분석
PTEN	포스파타제 및 텐신 호모로그
RH	상대 습도
SEM	전자 주사 현미경
TGA	열중량 측정 분석
THF	테트라하이드로퓨란

TsOH	p-톨루엔설펜산
UV	자외선
XRPD	X선 분말 회절

[0018] 본원에서, "(8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온" 또는 이의 식:



[0019] 에 대한 언급은, 원용된 내용에서 다르게 언급되거나 명확하게 언급되지 않은 한, 화합물의 유리 염기 형태를 지칭하는 것일 것이다.

[0020] (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온의 토실레이트 염은, (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온의 양이온 (예, 일 구현예에서, 하나의 원자 위치에서 양성자화됨, 또는 다른 구현예에서, 2 이상의 원자 위치에서 양성자화됨)과 p-톨루엔설펜산의 음이온을 포함하며, 여기서 음이온은 본원에서 "토실레이트"로서 언급되는 것으로 이해될 것이다. 특정 구현예에서, (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온 토실레이트 염의 고체 형태는, 양이온 : 음이온을 약 1:1 몰비로 포함할 것이다. 특정 구현예에서, 상기 고체 염에서 양이온 : 음이온의 몰비는 약 1:1.33, 약 1:1.5 또는 약 1:2일 것이다.

[0021] 본원에서, 달리 언급되지 않은 한, 용어 "약" 및 "대략"은, 조성물 또는 제형(dosage form)의 구성 성분들의 투여량, 함량 또는 중량%와 함께 사용되는 경우, 명시된 투여량, 함량 또는 중량%에서 수득되는 바와 등가의 약리학적 효과를 제공하는 것으로 당해 기술 분야의 당업자에 의해 인지되는 투여량, 함량 또는 중량%를 의미한다. 구체적으로, 용어 "약" 및 "대략"이 이러한 내용에 사용되는 경우, 명시된 투여량, 함량 또는 중량%의 15% 이내, 10% 이내, 5% 이내, 4% 이내, 3% 이내, 2% 이내, 1% 이내 또는 0.5% 이내의 투여량, 함량 또는 중량%를 의미한다.

[0022] 본원에서, 달리 언급되지 않은 한, 용어 "약" 및 "대략"은, 특정 고체 형태를 기술하기 위해 제공되는 수치 값 또는 값의 범위, 예컨대, 용융, 탈수, 탈용매화(desolvation) 또는 유리 전이와 같은 특정 온도 또는 온도 범위; 예컨대 온도나 습도에 대한 함수로서의 중량 변화와 같은 중량 변화; 예컨대 중량 또는 퍼센트로서의 용매 또는 물의 함량; 또는 예컨대 ¹³C NMR, DSC, TGA 및 XRPD에 의한 분석에서의 피크 위치와 함께 사용되는 경우, 값 또는 값의 범위가 당해 기술 분야의 당업자에게 합리적으로 간주되며 여전히 특정 고체의 형태를 나타내는 수준까지 편차를 보일 수 있다는 것을 의미한다. 구체적으로, 용어 "약" 및 "대략"은 이러한 문맥에 사용되는 경우, 수치 값 또는 값의 범위가 언급된 값 또는 값의 범위에서 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.9%, 0.8%, 0.7%, 0.6%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2% 또는 0.1% 까지 변할 수 있으며 여전히 특정 고체의 형태를 나타내는 것을 의미한다.

[0023] 용어 "비정질" 또는 "비정질 형태"는, 대상 물질, 구성 성분 또는 산물이 실질적으로 XRPD에 의해 결정되는 바와 같은 결정질이 아니거나, 또는 대상 물질, 구성 성분 또는 산물이 예컨대 현미경 검경시 복굴절이 아닌 것을 의미한다. 특정 구현예에 있어서, 비정질 형태의 물질을 포함하는 샘플은 실질적으로 다른 비정질 형태 및/또는 결정질 형태를 포함하지 않는다.

[0024] 용어 "결정질 형태 (crystalline form)" 또는 "결정 형태(crystal form)"는 비제한적인 예로서 단일-컴포넌트 또는 다중-컴포넌트 결정 형태, 예컨대 화합물의 다형체를 비롯한 화학 화합물; 또는 화합물 또는 이의 다형체의 용매화물, 수화물, 클라트레이트(clathrate), 공결정(cocrystal) 또는 염의 고체 결정 형태를 지칭한다. 용어 "결정 형태" 및 본원에서 이와 관련된 용어들은 해당 물질의 다양한 결정의 변화를 지칭하며, 비제한적으로, 다형체, 용매화물, 수화물, 공결정 및 기타 분자 착물 뿐만 아니라 염의 용매화물, 염의 수화물, 염의 기타 분자 착물 및 이의 다형체를 지칭한다. 물질의 결정 형태는 당해 기술 분야에 공지된 다양한 방법을 통해 수득할 수 있다. 이러한 방법으로는, 비제한적으로, 재결정화, 용융 냉각, 용매 재결정화, 예컨대 나노포어 또는 모세관과 같이 한정된 공간에서의 재결정화, 표면 또는 주형, 예컨대 폴리머 상에서의 재결정화, 첨가제, 예컨대 공

결정 카운터 분자의 존재 하에 재결정화, 탈용매화, 탈수, 신속 증발, 급속 냉각, 서행 냉각, 기상 확산, 승화, 제분화 및 용매-적하 제분화(solvent-drop grinding)를 포함한다.

- [0025] 결정 형태 및 비정질 형태를 특징화하는 기법으로는 TGA, DSC, XRPD, 단결정 X선 회절측정, 진동 분광측정, 예컨대 IR 및 라만 분광측정, 고상 NMR, 광학 현미경, 핫 스테이지 광학 현미경(hot stage optical microscopy), SEM, 전자 결정학 및 정량 분석, PSA, 표면적 분석, 용해성 실험 및 분해 실험이 있으나, 이들로 한정되지 않는다.
- [0026] 본원에서, 달리 언급되지 않은 한, 용어 "수화물"은 비공유적인 분자간 힘에 의해 결합된 물을 화학량론적 또는 비-화학량론적 양으로 추가로 포함하는, 화합물 또는 이의 염을 의미한다. 본원에서, 달리 언급되지 않은 한, 용어 "용매화물"은 본원에 제공되는 화합물 또는 이의 염에 하나 이상의 용매 분자가 조합되어 생성된 용매화물을 의미한다. 용어 "용매화물"은 수화물 (예, 반수화물, 일수화물, 이수화물, 삼수화물, 사수화물 등)을 포함한다. (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온의 용매화물은 결정질 또는 비-결정질일 수 있다.
- [0027] 용어 "약제학적으로 허용가능한 부형제"는 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 용매 또는 캡슐화 물질(encapsulating material)과 같은, 약제학적으로 허용가능한 물질, 조성물 또는 비히클을 지칭한다. 일 구현예에서, 각 성분은 약제학적 제형의 다른 성분들과 혼용가능하며, 합리적인 효능/위험 비율에 부합되게, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 면역원성 또는 기타 문제나 합병증 없이 인간과 동물의 조직이나 장기에 접촉하는 방식으로 사용하는데 적합하다는 의미에서, "약제학적으로 허용가능하다". 예로, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed.*; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed.*; Rowe *et al.*, Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; *Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd ed.*; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd ed.*; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009를 참조한다.
- [0028] 용어 "다형체" 또는 "다형체 형태"는 동일 분자, 분자들 또는 이온을 포함하는 2 이상의 결정 형태들 중 한가지를 지칭한다. 다른 다형체들은, 결정 격자내 분자 또는 이온의 정렬 또는 배열의 결과로서, 예컨대, 용융 온도, 융합열, 용해성, 분해율 및/또는 진동 스펙트럼과 같은, 상이한 물리적 특성을 가질 수 있다. 다형체에서 구현되는 물성 차이는 저장 안정성, 압축성, 밀도 (제형 및 제품 제조에서 중요함) 및 분해 속도 (생체이용성 측면에서 중요한 요소임)와 같은 약학적 파라미터에 영향을 미칠 수 있다. 안정성 차이는 화학적 반응성 (예, 제형이 한가지 다형체로 구성되는 경우, 다른 다형체로 구성된 경우에 비해 훨씬 신속하게 변색되는, 차별적인 산화), 기계적 변화 (예, 동역학적으로 우호적인 다형체는 열역학적으로 보다 안정적인 다형체로 변환되므로, 저장시 타블렛 크럼블(tablets crumble)), 또는 이들 모두 (예, 한가지 다형체의 정제는 고습 조건에서 쉽게 분해될 수 있음)에 변화를 야기할 수 있다. 용해성/분해성 차이의 결과로서, 극단적인 경우, 일부 다형체의 전이는 효과를 없앨 수 있으며, 다른 극단적인 경우에는 독성을 야기할 수 있다. 아울러, 결정질 형태의 물성이 가공에 중요할 수 있으며; 예컨대, 어떤 다형체는 용매화물이 될 가능성이 더 높을 수 있거나, 또는 불순물을 여과 및 세척하여 제거하기 어려울 수 있다 (입자 형태와 크기 분포가 다형체들 간에 상이할 수 있음).
- [0029] 본원에서, 달리 언급되지 않은 한, 용어 "입체이성질체적으로 순수한(stereomerically pure)"은, 조성물이 한가지 입체이성질체 화합물로만 구성되며, 실질적으로 화합물의 다른 입체이성질체가 없는 것을 의미한다. 특정 구현예에 있어서, 본원에서는 예컨대 (8*R*,9*S*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온 등의, 다른 입체이성질체가 실질적으로 결핍된, 입체이성질체적으로 순수한 (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온을 제공한다. 특정 구현예에서, 입체이성질체적으로 순수한 화합물은, 화합물의 한가지 입체이성질체는 약 80 중량% 이상으로, 화합물의 다른 입체 이성질체는 약 20 중량% 미만으로 포함하거나, 화합물의 한가지 입체이성질체는 약 90 중량% 이상으로, 화합물의 다른 입체 이성질체는 약 10 중량% 미만으로 포함하거나, 화합물의 한가지 입체이성질체는 약 95 중량% 이상으로, 화합물의 다른 입체 이성질체는 약 5 중량% 미만으로 포함하거나, 화합물의 한가지 입체이성질체는 약 97 중량% 이상으로, 화합물의 다른 입체 이성질체는 약 3 중량% 미만으로 포함하거나, 또는 화합물의 한가지 입체이성질체는 약 99 중량% 이상으로, 화합물의 다른 입체 이성질체는 약 1 중량% 미만으로 포함한다. 특정 구현예에서, 용어 "입체이성질체적으로 순수한" (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온은, 화합물이 이러한 특정한 입체이성질체 약 100 중량%로 구성되는 것을

의미한다. 상기 퍼센트는 화합물의 입체이성질체들을 모두 합한 총 양을 기준으로 한다.

[0030] 본원에서, "순수한", 즉, 다른 결정질 형태 또는 비정질 형태가 실질적으로 결핍된 결정질 형태 또는 비정질 형태는, 다른 하나 이상의 결정질 형태 또는 비정질 형태를 약 10 중량% 미만으로, 다른 하나 이상의 결정질 형태 또는 비정질 형태를 약 5 중량% 미만으로, 다른 하나 이상의 결정질 형태 또는 비정질 형태를 약 3 중량% 미만으로, 다른 하나 이상의 결정질 형태 또는 비정질 형태를 약 1 중량% 미만으로, 또는 다른 하나 이상의 결정질 형태 또는 비정질 형태를 약 0.5 중량% 미만으로 포함한다. 특정 문맥에서, 본원에서, "실질적으로 순수한" (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온 또는 이의 염 또는 용매화물은, (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온 제조 공정에서 존재할 수 있는, 다른 화학적 화합물, 예컨대 무반응 전구체 및 부산물이 없는 것을 의미할 수 있다. 다른 문맥에서, 본원에서, (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온의 "실질적으로 순수한" 고체 형태 (예, 결정질 형태 또는 비정질형) 또는 이의 염 또는 용매화물은 (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온 또는 이의 염 또는 용매화물의 다른 고체 형태가 없는 것을 의미할 수 있다. 이와 같이, "실질적으로 순수한" (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온은, 특정 구현예에서, 화합물 및/또는 다른 화학적 화합물의 한가지 이상의 다른 결정질 형태 및 비정질 형태를 약 10%, 5%, 3%, 2%, 1%, 0.75%, 0.5%, 0.25% 또는 0.1 중량% 미만으로 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 실질적으로 순수한 고체 형태는 한가지 이상의 다른 특정 결정질 형태, 비정질 형태 및/또는 기타 화학적 화합물을 실질적으로 포함하지 않는다.

[0031] 용어 "개체"는, 비제한적인 예로서, 영장류 (예, 인간), 원숭이, 소, 돼지, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 랫 또는 마우스 등의 동물을 지칭한다. 용어 "개체" 및 "환자"는 본원에서 예컨대 인간 등의 포유류 개체를 언급하는 경우 상호 호환적으로 사용된다.

[0032] 용어 "치료한다", "치료하는" 및 "치료"는 장애, 질환 또는 병태와 관련된 한가지 이상의 증상, 장애, 질환 또는 병태의 완화 또는 관해를 포괄하며; 또는 질환, 장애 또는 병태, 또는 이의 한가지 이상의 증상의 진행, 진과 또는 악화의 서행을 의미한다. 대개, 치료제로부터 개체가 수득하는 유용한 효과들이 질환, 장애 또는 병태의 완전한 관해를 달성하는 것은 아니다.

[0033] 용어 "치료학적 유효량"은, 투여하였을 때, 치료 중인 장애, 질환 또는 병태의 한가지 이상의 증상을 발병 예방 또는 어느 정도로 완화시키는데 충분한 화합물의 양을 포괄하는 것을 의미한다. 용어 "치료학적 유효량"은 또한 연구자, 수의학자, 의사 또는 임상학자에 의해 확인되는 생물학적 또는 의학적 반응을 도출하는데, 예컨대 생체내 PARP 활성을 저해하는데, 암 세포 성장 및/또는 증식을 저해하는데, 및/또는 암 세포의 수를 줄이는데, 충분한 화합물의 양이다.

[0034] 본원에서, 용어 "vol" 또는 "vols"는 고체 반응물 : 액체 용매의 중량:부피 비율이다. 예컨대, 용매 10 vol 내 고체 물질 250 g은, 물질이 용매에 10 x 250 mL로 또는 용매 2.5 L에 용해되는 것을 의미한다.

[0035] **구현예들**

[0036] 일 측면에서, 본 발명은 (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온의 토실레이트 염을 제공한다.

[0037] 일부 구현예들에서, 본원에 제공되는 (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온 토실레이트 염은 결정질 형태이다. 일부 구현예에서, 결정질 형태는 비-용매화물(unsolvate)이다. 다른 구현예에서, 결정질 형태는 용매화물이다. 예를 들어, 결정질 형태의 용매화물은 수화물일 수 있다. 다른 구현예에서, 본원에서 제공되는 (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온 토실레이트 염은 비정질 형태이다. 다른 구현예에서, 본 발명은 (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온, 이의 염 또는 용매화물 (예, 본원의 도처에서 제공되는 염)의 고체 형태 (예, 결정질 형태, 비정질 형태 또는 이들 형태의 혼합형)를 제공한다. 일 구현예에서, 본 발명은, (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온, 이의 염 또는 이의 용매화물의 결정질 형태를 제공한다. 일 구현예에서, 본 발명은 (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아

졸-5-일)-8,9-디하이드로-2H-피리도[4,3,2-de]프탈라진-3(7H)-온, 이의 염 또는 이의 용매화물의 비정질 형태를 제공한다.

[0038] 특정 구현예에서, 본 발명에서 제공되는 (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-de]프탈라진-3(7*H*)-온 토실레이트 염의 결정질 형태는 실질적으로 순수하다. 예를 들어, 다양한 구현예들에서, 결정질 토실레이트 염의 순도는 단일 결정 형태가 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%, 적어도 약 99.2%, 적어도 약 99.5%, 적어도 약 99.6%, 적어도 약 99.7% 또는 적어도 약 99.8 중량%이고, 총 중량의 나머지는 다른 결정질 형태, 비정질 형태 및/또는 다른 화합물일 수 있다. 일 구현예에서, 토실레이트 염의 결정질은 필연적으로 단일-컴포넌트 형태 또는 한가지 다형체이다. 다른 구현예에서, 결정질 토실레이트 염은, (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-de]프탈라진-3(7*H*)-온에 대한 제1 결정질 형태와 하나 이상의 다른 결정질 형태 및/또는 비정질 형태를 포함하는 다중-컴포넌트 결정질 형태이다. 일부 또는 임의의 구현예들에서, 결정질 형태에는 (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-de]프탈라진-3(7*H*)-온의 비정질 형태가 실질적으로 존재하지 않는다.

[0039] 달리 언급되지 않은 한, XRPD 피크를 2θ의 각도(angel degree)로 표시하는 경우, 구리 Kα1 방사선이 사용되는 것으로 이해되어야 한다. 일부 구현예들에서, 본원에 제공되는 2θ의 각도 값은 약 ± 0.2° θ의 수준에서 편차가 있을 수 있지만 여전히 동일한 XRPD 피크를 가르킨다.

[0040] ¹³C 고상 NMR에서, 피크의 위치는 신호/노이즈 비율, 피크의 폭, 온도, 스피닝 속도, 디커플링 효율, 매직 앵글 세팅, 데이터 가공 절차 및 파라미터 등의 인자와 소프트웨어 피크 피킹 알고리즘에 따라 달라질 수 있다. 아울러, 피크의 위치는 화학적 이동에 대한 주석을 다는 순서에 따라 상대적이다. 수종의 여러가지 화학적 쉬프트 참조 표준물질이 사용될 수 있으며, 반드시 동일한 결과를 제공하진 않을 것이다. 이는, 수 ppm의 차이를 보이는 피크 위치를 나타낼 수 있다. 그러나, 전형적으로, 다른 참조 표준물질을 사용하거나 또는 분석자가 동일 표준물질의 참조 피크 위치에 대해 다른 값을 사용한다면, 동일한 방향으로 조직적인 위치 변화가 나타날 것이다. 일부 구현예들에서, 본원에 제공되는 ¹³C 고상 NMR에서 ppm 값은 약 ± 0.2 ppm 수준에서 변동될 수 있지만, 여전히 동일한 피크를 나타낸다.

[0041] 특정 구현예에서, 표 9, 11, 13, 15, 17 및 25 중 어느 하나에 따른 d-값 (Å)에서 표시되는 피크들로부터 선택되는 하나 이상 (예, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 10개 이상; 또는 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)의 특징적인 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 나타내는, (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-de]프탈라진-3(7*H*)-온의 결정질 염을 제공한다. 다른 구현예에서, 상기 결정질 염은, 표 9, 11, 13, 15, 17 및 25 중 어느 하나에 따른 2θ 각도의 피크들로부터 선택되는 하나 이상 (예, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 10개 이상; 또는 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)의 XRPD 피크를 가지는, 토실레이트 염이다. 특정 구현예에서, 상기 토실레이트 염의 결정질은 실질적으로 도 1, 6 또는 8에 제공되는 XRPD 패턴을 나타낸다.

[0042] 특정 구현예에서, 본원에 제공되는 토실레이트 염의 결정질은 표 15에 제시된 d-값 (Å) 또는 2θ 각도를 가진 피크들로부터 선택되는 하나 이상 (예, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 10개 이상; 또는 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)의 XRPD 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 일부 구현예들에서, 상기 토실레이트 염의 결정질은 약 11.79, 5.86, 4.90, 4.42, 4.35, 3.93 및 3.70의 d 값(Å)을 가진 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 일부 구현예들에서, 상기 토실레이트 염의 결정질은 약 11.79; 5.86; 4.90; 4.65; 4.42; 4.35; 4.13; 3.93; 및 3.70의 d 값(Å)을 가진 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함한다. 특정 구현예에서, 결정질 토실레이트 염의 XRPD 패턴은 약 11.79; 5.86; 4.98; 4.90; 4.79; 4.65; 4.42; 4.35; 4.13; 3.93; 3.70; 및 3.58의 d 값(Å)을 가진 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함한다. 특정 구현예에서, 결정질 토실레이트 염의 XRPD 패턴은 11.79; 7.07; 6.13; 5.86; 5.10; 4.98; 4.90; 4.79; 4.65; 4.42; 4.35; 4.13; 4.08; 3.93; 3.85; 3.70; 3.58; 3.31; 및 2.99의 d 값(Å)을 가진 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함한다. 일부 구현예들에서, 토실레이트 염의 결정질은 2θ 각도 약 7.49, 15.10, 18.10, 20.06, 20.40, 22.61, 및 24.01에서의 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3,

적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 일부 구현예들에서, 토실레이트 염의 결정질은 2θ 각도 약 7.49, 15.10, 18.10, 19.08, 20.06, 20.40, 21.49, 22.61 및 24.01에서의 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 일부 구현예들에서, 토실레이트 염의 결정질은 2θ 각도 약 7.49, 15.10, 17.78, 18.10, 18.49, 19.08, 20.06, 20.40, 21.49, 22.61, 24.01 및 24.84에서의 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 일부 구현예들에서, 토실레이트 염의 결정질은 2θ 각도 약 7.49, 12.50, 14.44, 15.10, 17.38, 17.78, 18.10, 18.49, 19.08, 20.06, 20.40, 21.49, 21.76, 22.61, 23.05, 24.01, 24.84, 26.93 및 29.82에서의 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다.

[0043] 특정 구현예에서, 토실레이트 염의 결정질은 표 15에 제시된 2θ 각도 또는 d 값 (Å)을 가진 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 일부 구현예들에서, 토실레이트 염의 결정질은 약 11.8, 5.9, 4.9, 4.42, 4.35, 3.9 및 3.7의 d 값(Å)을 가진 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 일부 구현예들에서, 토실레이트 염의 결정질은 약 11.8; 5.9; 4.9; 4.7; 4.42; 4.35; 4.1; 3.9; 및 3.7의 d 값(Å)을 가진 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 특정 구현예에서, XRPD 패턴은 약 11.8; 5.9; 5.0; 4.9; 4.8; 4.7; 4.42; 4.35; 4.1; 3.9; 3.70; 및 3.58의 d 값(Å)을 가진 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함한다. 특정 구현예에서, XRPD 패턴은 약 11.8; 7.1; 6.1; 5.9; 5.1; 5.0; 4.9; 4.8; 4.7; 4.42; 4.35; 4.1; 4.1; 3.9; 3.9; 3.7; 3.6; 3.3; 및 3.0의 d 값(Å)을 가진 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함한다. 일부 구현예들에서, 토실레이트 염의 결정질은 2θ 각도 약 7.5, 15.1, 18.1, 20.1, 20.4, 22.6 및 24.0에서의 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 일부 구현예들에서, 토실레이트 염의 결정질은 2θ 각도 약 7.5, 15.1, 18.1, 19.1, 20.1, 20.4, 21.5, 22.6 및 24.0에서의 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 일부 구현예들에서, 토실레이트 염의 결정질은 2θ 각도 약 7.5, 15.1, 17.8, 18.1, 18.5, 19.1, 20.1, 20.4, 21.5, 22.6, 24.0 및 24.8에서의 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 일부 구현예들에서, 토실레이트 염의 결정질은 2θ 각도 약 7.5, 12.5, 14.4, 15.1, 17.4, 17.8, 18.1, 18.5, 19.1, 20.1, 20.4, 21.5, 21.8, 22.6, 23.1, 24.0, 24.8, 26.9 및 29.8에서의 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다.

[0044] 특정 구현예에서, 토실레이트 염의 결정질은 표 9에 제시된 2θ 각도 또는 d 값 (Å)을 가진 XRPD 피크들을 포함한다. 일부 구현예들에서, 토실레이트 염의 결정질은 2θ 각도 약 7.42, 15.01, 17.70, 18.01, 18.47, 18.98, 19.98, 20.33, 21.41, 22.58, 23.95 및 24.76에서의 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 일부 구현예들에서, 토실레이트 염의 결정질은 2θ 각도 약 7.42, 15.01, 18.01, 19.98, 20.33, 22.58 및 23.95에서의 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 일부 구현예들에서, 토실레이트 염의 결정질은 2θ 각도 약 7.42, 15.01, 17.70, 18.01, 19.98, 20.33, 21.41, 22.58, 23.95 및 24.76에서의 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 일부 구현예들에서, 토실레이트 염의 결정질은 약 11.90, 5.90, 5.01, 4.92, 4.44, 4.37, 4.15, 3.93, 3.71 및 3.59의 d 값 (Å)을 가진 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 일부 구현예들에서, 토실레이트 염의 결정질은 약 11.90, 5.90, 5.01, 4.92, 4.80, 4.67, 4.44, 4.37, 4.15, 3.93, 3.71 및 3.59의 d 값 (Å)을 가진 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 일부 구현예들에서, 토실레이트 염의 결정질은 약 11.90, 5.90, 4.92, 4.44, 4.37, 3.93 및 3.71의 d 값 (Å)을 가진 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다.

[0045] 특정 구현예에서, 토실레이트 염의 결정질은 표 9에 제시된 2θ 각도 또는 d 값 (Å)을 가진 피크들로부터 선택

되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 일부 구현예들에서, 토실레이트 염의 결정질은 2 θ 각도 약 7.4, 15.0, 17.7, 18.0, 18.5, 19.0, 20.0, 20.3, 21.4, 22.6, 24.0 및 24.8에서의 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 일부 구현예들에서, 토실레이트 염의 결정질은 2 θ 각도 약 7.4, 15.0, 18.0, 20.0, 20.3, 22.6 및 24.0에서의 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 일부 구현예들에서, 토실레이트 염의 결정질은 약 11.9, 5.9, 5.0, 4.9, 4.44, 4.37, 4.1, 3.9, 3.7 및 3.6의 d 값 (Å)을 가진 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 일부 구현예들에서, 토실레이트 염의 결정질은 약 11.9, 5.9, 5.0, 4.9, 4.8, 4.7, 4.44, 4.37, 4.1, 3.9, 3.7 및 3.6의 d 값 (Å)을 가진 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 일부 구현예들에서, 토실레이트 염의 결정질은 약 11.9, 5.9, 4.9, 4.44, 4.37, 3.9 및 3.7의 d 값 (Å)에서 표시되는 XRPD 피크들을 포함한다.

[0046]

다른 구현예에서, 토실레이트 염의 결정질은 표 11에 제시된 2 θ 각도 또는 d 값 (Å)을 가진 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 다른 구현예에서, 토실레이트 염의 결정질은 2 θ 각도 약 7.42, 15.02, 17.38, 17.74, 18.03, 18.54, 19.02, 20.08, 20.39, 21.44, 22.63, 24.00 및 24.83에서의 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 다른 구현예에서, 토실레이트 염의 결정질은 2 θ 각도 약 7.42, 15.02, 18.03, 20.08, 20.39, 22.63 및 24.00에서의 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 다른 구현예에서, 토실레이트 염의 결정질은 약 11.91, 5.89, 5.10, 5.00, 4.92, 4.78, 4.66, 4.42, 4.35, 4.14, 3.93, 3.71 및 3.58의 d 값 (Å)을 가진 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 다른 구현예에서, 토실레이트 염의 결정질은 약 11.91, 5.89, 4.92, 4.42, 4.35, 3.93 및 3.71의 d 값 (Å)을 가진 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다.

[0047]

다른 구현예에서, 토실레이트 염의 결정질은 표 11에 제시된 2 θ 각도 또는 d 값 (Å)을 가진 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 다른 구현예에서, 토실레이트 염의 결정질은 2 θ 각도 약 7.4, 15.0, 17.3, 17.7, 18.0, 18.5, 19.0, 20.1, 20.4, 21.4, 22.6, 24.0 및 24.8에서의 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 다른 구현예에서, 토실레이트 염의 결정질은 2 θ 각도 약 7.4, 15.0, 18.0, 20.1, 20.4, 22.6 및 24.0에서의 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 다른 구현예에서, 토실레이트 염의 결정질은 약 11.9, 5.9, 5.1, 5.0, 4.9, 4.8, 4.7, 4.42, 4.35, 4.1, 3.9, 3.7 및 3.6의 d 값 (Å)을 가진 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 다른 구현예에서, 토실레이트 염의 결정질은 약 11.9, 5.9, 4.9, 4.42, 4.35, 3.9 및 3.7의 d 값 (Å)을 가진 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다.

[0048]

일부 구현예들에서, 토실레이트 염의 결정질은 표 13에 제시된 2 θ 각도 또는 d 값 (Å)을 가진 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 다른 구현예에서, 토실레이트 염의 결정질은 2 θ 각도 약 7.46, 12.47, 14.45, 15.09, 17.40, 17.74, 18.11, 18.53, 19.05, 20.09, 20.43, 21.46, 22.63, 23.10, 24.03, 24.85 및 26.96에서의 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 다른 구현예에서, 토실레이트 염의 결정질은 2 θ 각도 약 7.46, 14.45, 15.09, 17.74, 18.11, 18.53, 19.05, 20.09, 20.43, 21.46, 22.63, 24.03, 24.85 및 26.96에서의 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 다른 구현예에서, 토실레이트 염의 결정질은 2 θ 각도 약 7.46, 15.09, 18.11, 20.09, 20.43, 22.63 및 24.03에서의 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7

개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 다른 구현예에서, 토실레이트 염의 결정질은 약 11.84, 7.09, 6.13, 5.87, 5.09, 5.00, 4.89, 4.78, 4.66, 4.42, 4.34, 4.13, 4.08, 3.93, 3.85, 3.70, 3.58, 3.30, 2.99 및 2.86의 d 값 (Å)을 가진 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 다른 구현예에서, 토실레이트 염의 결정질은 약 11.84, 6.13, 5.87, 5.09, 5.00, 4.89, 4.78, 4.42, 4.34, 4.13, 3.93, 3.70, 3.58 및 3.30의 d 값 (Å)을 가진 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 다른 구현예에서, 토실레이트 염의 결정질은 약 11.84, 5.87, 4.89, 4.42, 4.34, 3.93 및 3.70의 d 값 (Å)을 가진 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다.

[0049] 일부 구현예들에서, 토실레이트 염의 결정질은 **표 13**에 제시된 2θ 각도 또는 d 값 (Å)을 가진 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 다른 구현예에서, 토실레이트 염의 결정질은 2θ 각도 약 7.5, 12.5, 14.5, 15.1, 17.4, 17.7, 18.1, 18.5, 19.0, 20.1, 20.4, 21.5, 22.6, 23.1, 24.0, 24.9 및 27.0에서의 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 다른 구현예에서, 토실레이트 염의 결정질은 2θ 각도 약 7.5, 14.5, 15.1, 17.7, 18.1, 18.5, 19.0, 20.1, 20.4, 21.5, 22.6, 24.0, 24.9 및 27.0에서의 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 다른 구현예에서, 토실레이트 염의 결정질은 2θ 각도 약 7.5, 15.1, 18.1, 20.1, 20.4, 22.6 및 24.0에서의 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 다른 구현예에서, 토실레이트 염의 결정질은 약 11.8, 7.1, 6.1, 5.9, 5.1, 5.0, 4.9, 4.8, 4.7, 4.4, 4.3, 4.13, 4.08, 3.9, 3.8, 3.7, 3.6, 3.3, 3.0 및 2.9의 d 값 (Å)을 가진 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 다른 구현예에서, 토실레이트 염의 결정질은 약 11.8, 6.1, 5.9, 5.0, 4.9, 4.8, 4.7, 4.4, 4.3, 4.1, 3.9, 3.7, 3.6 및 3.3의 d 값 (Å)을 가진 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 다른 구현예에서, 토실레이트 염의 결정질은 약 11.8, 5.9, 4.9, 4.4, 4.3, 3.9 및 3.7의 d 값 (Å)을 가진 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다.

[0050] 일부 구현예들에서, 토실레이트 염의 결정질은 **표 17**에 제시된 2θ 각도 또는 d 값 (Å)을 가진 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 다른 구현예에서, 토실레이트 염의 결정질은 2θ 각도 약 7.50, 12.51, 14.48, 15.12, 17.38, 17.78, 18.17, 18.58, 19.11, 20.09, 20.54, 21.54, 21.86, 22.65, 23.19, 24.08, 24.86, 26.98, 29.97, 30.44, 30.84, 32.07, 32.49 및 37.56에서의 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 다른 구현예에서, 토실레이트 염의 결정질은 2θ 각도 약 7.50, 15.12, 17.38, 17.78, 18.17, 18.58, 19.11, 20.09, 20.54, 21.54, 21.86, 22.65, 23.19, 24.08, 24.86 및 26.98에서의 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 다른 구현예에서, 토실레이트 염의 결정질은 2θ 각도 약 7.50, 15.12, 18.17, 20.09, 20.54, 22.65 및 24.08에서의 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 다른 구현예에서, 토실레이트 염의 결정질은 약 11.78, 7.07, 6.11, 5.85, 5.10, 4.98, 4.88, 4.77, 4.64, 4.42, 4.32, 4.12, 4.06, 3.92, 3.83, 3.69, 3.57, 3.30, 2.98, 2.93, 2.78, 2.75, 2.39의 d 값 (Å)을 가진 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 다른 구현예에서, 토실레이트 염의 결정질은 약 11.78, 5.85, 5.10, 4.98, 4.88, 4.77, 4.64, 4.42, 4.32, 4.12, 4.06, 3.92, 3.83, 3.69, 3.57 및 3.30의 d 값 (Å)을 가진 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 다른 구현예에서, 토실레이트 염의 결정질은 약 11.78, 5.85, 4.88, 4.42, 4.32, 3.92 및 3.69의 d 값 (Å)을 가진 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다.

[0051] 일부 구현예들에서, 토실레이트 염의 결정질은 **표 17**에 제시된 2θ 각도 또는 d 값 (Å)을 가진 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 다른 구현예에서, 토실레이트 염의 결정질은 2θ 각도 약 7.5, 12.5, 14.5, 15.1, 17.4,

17.8, 18.2, 18.6, 19.1, 20.1, 20.5, 21.5, 21.9, 22.6, 23.2, 24.1, 24.9, 27.0, 30.0, 30.4, 30.8, 32.1, 32.5 및 37.6에서의 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 다른 구현예에서, 토실레이트 염의 결정질은 2 θ 각도 약 7.5, 15.1, 17.4, 17.8, 18.2, 18.6, 19.1, 20.1, 20.5, 21.5, 21.9, 22.6, 23.2, 24.1, 24.9 및 27.0에서의 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 다른 구현예에서, 토실레이트 염의 결정질은 2 θ 각도 약 7.5, 15.1, 18.2, 20.1, 20.5, 22.6 및 24.1에서의 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 다른 구현예에서, 토실레이트 염의 결정질은 약 11.8, 7.1, 6.1, 5.9, 5.1, 5.0, 4.9, 4.8, 4.6, 4.4, 4.3, 4.12, 4.06, 3.9, 3.8, 3.7, 3.6, 3.3, 3.0, 2.9, 2.78, 2.75, 2.4의 d 값 (Å)을 가진 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 다른 구현예에서, 토실레이트 염의 결정질은 약 11.8, 5.9, 5.1, 5.0, 4.9, 4.8, 4.6, 4.4, 4.3, 4.12, 4.06, 3.9, 3.8, 3.7, 3.6 및 3.3의 d 값 (Å)을 가진 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 다른 구현예에서, 토실레이트 염의 결정질은 약 11.8, 5.9, 4.9, 4.4, 4.3, 3.9 및 3.7의 d 값 (Å)을 가진 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다.

[0052] 일부 구현예들에서, 토실레이트 염의 결정질은 실질적으로 도 6에 제시된 XRPD 패턴을 가진다. 일부 구현예들에서, 토실레이트 염의 결정질은 표 25에 제시된 2 θ 각도에서의 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 일부 구현예들에서, 토실레이트 염의 결정질은 \pm 약 0.2 2 θ 각도 약 7.51, 14.47, 15.14, 17.41, 18.12, 18.53, 19.07, 20.09, 20.46, 21.48, 21.81, 24.05, 24.83 및 29.81에서의 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 일부 구현예들에서, 토실레이트 염의 결정질은 \pm 약 0.2 2 θ 각도 약 7.51, 14.47, 15.14, 20.09, 21.48 및 24.05에서의 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 일부 구현예들에서, 토실레이트 염의 결정질은 \pm 약 0.2 2 θ 각도 약 7.51, 15.14, 18.12, 20.09, 20.46, 22.65 및 24.05에서의 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 일부 구현예들에서, 토실레이트 염의 결정질은 \pm 약 0.2 2 θ 각도 약 7.51, 20.09 및 24.05에서의 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 일부 구현예들에서, 토실레이트 염의 결정질은 \pm 약 0.2 2 θ 각도 약 7.5, 14.5, 15.1, 17.4, 18.1, 18.5, 19.1, 20.1, 20.46, 21.48, 21.8, 24.1, 24.8 및 29.8에서의 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 일부 구현예들에서, 토실레이트 염의 결정질은 \pm 약 0.2 2 θ 각도 약 7.5, 14.5, 15.1, 20.1, 21.5 및 24.1에서의 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 일부 구현예들에서, 토실레이트 염의 결정질은 표 25에 제시된 d 값 (Å)을 가진 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 다른 구현예에서, 토실레이트 염의 결정질은 약 11.8, 6.1, 5.9, 5.1, 4.9, 4.8, 4.6, 4.4, 4.3, 4.1, 4.1, 3.7, 3.6 및 3.0의 d 값 (Å)을 가진 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 다른 구현예에서, 토실레이트 염의 결정질은 약 11.8, 6.1, 5.9, 4.4, 4.1 및 3.7의 d 값 (Å)을 가진 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 다른 구현예에서, 토실레이트 염의 결정질은 약 11.8, 5.9, 4.9, 4.4, 4.3, 3.9 및 3.7의 d 값 (Å)을 가진 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 다른 구현예에서, 토실레이트 염의 결정질은 약 11.8, 4.4 및 3.7의 d 값 (Å)을 가진 피크들로부터 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 포함하는 XRPD 패턴을 가진다.

턴을 가진다.

- [0053] 일부 또는 임의의 구현예에서, 토실레이트 염의 결정질은 실질적으로 도 12의 스펙트럼과 일치되는 ¹³C NMR 스펙트럼을 나타내거나, 또는 실질적으로 표 28에 나타난 피크와 일치되는 피크를 포함하는 스펙트럼을 나타낸다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 토실레이트 염의 결정질은 약 ± 0.2 ppm 약 166.9, 164.3, 162.2, 160.6, 151.8, 149.4, 143.2, 140.2, 139.1, 136.0, 131.8, 129.4, 128.6, 127.7, 123.9, 116.8, 115.1, 112.2, 105.2, 100.3, 58.5, 45.3, 37.4 및 23.9에서의 피크들에서 선택되는 하나 이상의 피크 (예, 적어도 3, 적어도 4, 적어도 5, 적어도 6, 또는 적어도 7개)를 가지고 있는 ¹³C NMR 스펙트럼을 나타낸다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 토실레이트 염의 결정질은 약 ± 0.2 ppm 약 151.8, 149.4, 143.2, 136.0, 131.8, 123.9, 116.8, 115.1, 112.2, 105.2, 100.3, 58.5, 45.3, 37.4 및 23.9에서 피크들을 가지고 있는 ¹³C NMR 스펙트럼을 나타낸다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 토실레이트 염의 결정질은 약 ± 0.2 ppm 약 143.2, 136.0, 131.8, 123.9, 112.2, 105.2, 100.3, 58.5, 45.3, 37.4 및 23.9에서 피크들을 가지고 있는 ¹³C NMR 스펙트럼을 나타낸다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 토실레이트 염의 결정질은 약 ± 0.2 ppm 약 143.2, 136.0, 131.8, 123.9, 112.2, 105.2 및 100.3에서 피크들을 가지고 있는 ¹³C NMR 스펙트럼을 나타낸다.
- [0054] 일부 또는 임의의 구현예에서, 결정질 염은 2θ 각도 약 7.4, 15.1, 17.4, 17.8, 18.1, 18.5, 19.1, 20.1, 20.4, 21.5, 22.6, 24.0, 24.8 및 27.0에서 XRPD 피크들을 가진다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 결정질 염은 2θ 각도 약 7.4, 15.1, 18.1, 19.1, 20.1, 20.4, 21.5, 22.6 및 24.0에서 XRPD 피크들을 가진다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 결정질 염은 2θ 각도 약 7.4, 15.1, 20.1, 20.4, 22.6, 24.0 및 24.8에서 XRPD 피크들을 가진다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 결정질 염은 2θ 각도 약 7.4, 15.1, 18.1, 20.1, 20.4, 22.6 및 24.0에서 XRPD 피크들을 가진다.
- [0055] 일부 또는 임의의 구현예에서, 결정질 염은 d 값 (Å) 약 11.9, 5.9, 5.1, 5.0, 4.9, 4.8, 4.6, 4.4, 4.3, 4.1, 3.9, 3.7, 3.6 및 3.3에서 피크들을 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 결정질 염은 d 값 (Å) 약 11.9, 5.9, 4.9, 4.6, 4.4, 4.3, 4.1, 3.9 및 3.7에서 피크들을 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 결정질 염은 d 값 (Å) 약 11.9, 5.9, 4.4, 4.3, 3.9, 3.7 및 3.6에서 피크들을 포함하는 XRPD 패턴을 가진다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 결정질 염은 d 값 (Å) 약 11.9, 5.9, 4.9, 4.4, 4.3, 3.9 및 3.7에서 표시되는 XRPD 피크들을 가진다.
- [0056] 일부 또는 임의의 구현예에서, (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온 토실레이트의 결정질은,
- [0057] 143.2, 136.0, 131.8, 123.9, 112.2, 105.2, 및 100.3 ppm ± 0.2 ppm에서 피크들을 가지고 있는 고상 ¹³C NMR 스펙트럼;
- [0058] d-값 (Å) 11.9, 5.9, 4.9, 4.4, 4.3, 3.9 및 3.7에서 특징적인 피크들을 포함하는 X선 회절 패턴; 및
- [0059] 2θ 각도 ± 0.2 2θ 각도 7.4, 15.1, 18.1, 20.1, 20.4, 22.6 및 24.0에서 반사 피크를 포함하는 X선 회절 패턴 중 하나 이상을 나타내는 결정질 다형체이다.
- [0060] 일부 구현예들에서, 토실레이트 염의 결정질은 시차 주사 열량측정에서 실온 내지 약 350°C에서 단일 흡열 피크를 나타내며, 단일 흡열 피크의 최고점은 약 320°C 내지 약 335°C에서 나타난다. 특정 구현예에서, 단일 흡열 피크 최고점은 약 330°C 내지 약 335°C에서 나타난다. 일부 구현예들에서, 단일 흡열 피크 최고점은 약 333°C 내지 약 334°C에서 나타난다.
- [0061] 특정 구현예에서, 본원에 제공되는 (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온 토실레이트 염의 결정질은, DSC로 측정시 약 25°C 내지 약 250°C에서 흡열 피크가 관찰되지 않는다. 특정 구현예에서, 본원에 제공되는 (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온 토실레이트 염의 결정질은, 약 320°C 내지 약 335°C, 330°C 내지 약 335°C, 또는 약 333°C 내지 약 334°C에서 최고점을 보이는 흡열 피크를 가진 DSC 서머그램을 가진다. 특정 구현예에서, 본원에 제공되는 (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온 토실레이트 염의 결정질은 도 2a, 3a, 4a, 5a 또는 7a의 DSC 서머그램과 실질적으로 일치되는 DSC 서머그램을 가진다.

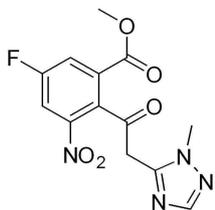
[0062] 특정 구현예에서, 본원에 제공되는 (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온의 토실레이트 염의 결정질은 도 9의 DVS 등온선과 실질적으로 일치되는 DVS 등온선을 가진다. 특정 구현예에서, 본원에 제공되는 (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온의 토실레이트 염의 결정질은 상대 습도 약 0% 내지 약 95%에서 유의적인 중량 변화를 일으키지 않는다 (예, < 약 0.05 wt %, < 약 0.1 wt %, < 약 0.15 wt %, < 약 0.2 wt %).

[0063] 특정 구현예에서, 본원에 제공되는 (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온의 토실레이트 염의 결정질은 도 2*b*, 3*b*, 4*b*, 5*b* 또는 7*b*의 TGA 서모그램과 실질적으로 일치되는 TGA 서모그램을 가진다. 특정 구현예에서, 본원에 제공되는 (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온 토실레이트 염의 결정질은, 실온에서 약 200°C, 약 210°C, 약 220°C, 약 230°C, 약 240°C, 약 250°C, 약 260°C, 약 270°C, 약 280°C, 약 290°C, 약 300°C, 약 310°C, 약 320°C, 또는 > 약 320°C로 가열하였을 때, 유의적인 중량 감소가 발생되지 않는 (예, < 약 0.05 wt %, < 약 0.1 wt %, < 약 0.5 wt %, < 약 1 wt %, < 약 5 wt %, < 약 10 wt %, < 약 15 wt %, < 약 20 wt %, < 약 25 wt %) TGA 서모그램을 나타낸다. 다양한 구현예들에서, 본원에 제공되는 토실레이트 염의 결정질은, 약 25°C 내지 약 200°C에서의 열중량 서모그램에서 중량 감소 수준이 약 1% 이하, 약 0.5% 이하, 또는 약 0.1% 이하이다.

[0064] 특정 구현예에서, 본원에 제공되는 (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온의 토실레이트 염의 결정질은 비-용매화물이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공되는 (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온의 토실레이트 염의 결정질은 무수물이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공되는 (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온의 토실레이트 염의 결정질은 내열성(thermally stable)이다. 특정 구현예에서, 본원에 제공되는 (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온의 토실레이트 염의 결정질은 비-흡습성이다.

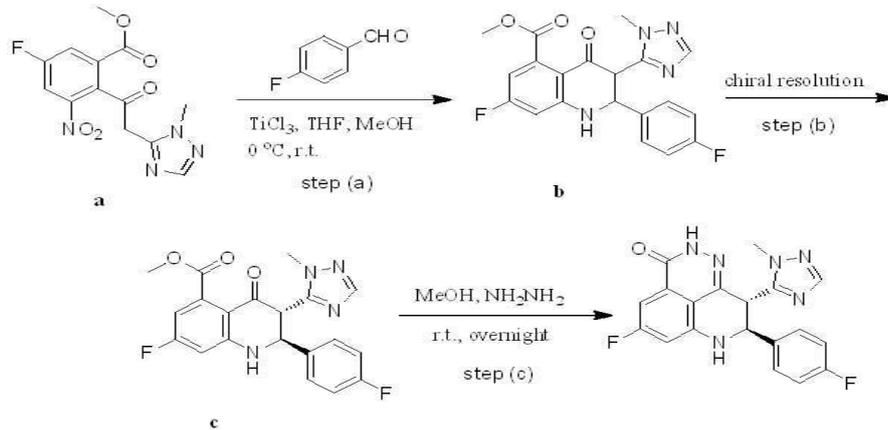
[0065] 특정 구현예에서, 본원에 제공되는 (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온의 토실레이트 염의 결정질은, (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온 토실레이트 염의 결정질을 포함하는 약학 조성물 또는 약물 제품을 제조, 가공 및/또는 저장함에 있어 바람직한 특징들을 가진다.

[0066] 다른 측면에서, (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온의 합성 방법을 제공한다. 반응식 A는 예시적인 합성 방법의 개략도를 제공한다. 다양한 구현예들에서, 본 방법은, 3 단계로 이루어지며, 제1 단계는 메틸 5-플루오로-2-(2-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)아세틸)-3-니트로벤조에이트, 즉



[0067] 을, 4-플루오로벤즈알데하이드와, 하나 이상의 단계 (a)의 용매(들) 및 티타늄(III) 클로라이드를 포함하는 혼합물 중에서 접촉시켜, 제1 중간 산물 (반응식 A에서 b)을 제조하는 단계이다. 특정 구현예에서, 하나 이상의 단계 (a)의 용매(들)은 THF 및 MeOH로, 예컨대 THF : MeOH가 부피 비 6:1로 선택된다. 티타늄(III) 클로라이드는 제1 반응 혼합물에 0°C 내지 실온에서 첨가할 수 있다.

[0068] 반응식 A



[0069]

[0070] 일부 구현예들에서, 메틸 5-플루오로-2-(2-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)아세틸)-3-니트로벤조에이트, 하나 이상의 단계 (a)의 용매(들), 및 티타늄 (III) 클로라이드를 포함하는 반응 혼합물을 약 30°C 내지 약 50°C의 온도에서 교반한다.

[0071] 제시된 합성 방법의 제2 단계 (단계 (b))는 제1 중간산물 (b)의 거울상이성질체 (c)를 키랄 분리함으로써 수행된다. 제1 중간산물 (b)을 이의 거울상이성질체로 키랄 분리하는 과정은 당해 기술 분야의 당업자에게 공지된 임의의 방법에 의해, 예컨대 고성능 액체 크로마토그래피 및 초임계 유체 크로마토그래피와 같은 크로마토그래피 방법에 의해 수행될 수 있다. 반응식 A의 c에서 확인되는 거울상이성질체는 합성 방법의 제2 단계에서 분리할 수 있다.

[0072] 합성 방법의 제3 단계 (단계 (c))는, 제1 중간산물 (b)의 분리한 거울상이성질체 (c)를 한 단계 이상의 (c) 용매(들) 및 하이드라진 일수화물과 접촉시켜, (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온을 제조하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 하나 이상의 단계 (c)의 용매(들)은 메탄올, 에탄올 및 아세토니트릴로부터 독립적으로 선택된다. 특정 구현예에서, 단계 (c)의 용매는 메탄올이다. 특정 구현예에서, 단계 (c)의 용매는 에탄올이다. 다른 구현예에서, 단계 (c)의 용매는 아세토니트릴이다. 전형적으로, 제3 단계는 실온에서 수행되어, 반응이 밤새 이루어질 수 있다.

[0073] 다른 구현예에서, 중간산물 b에 메탄올, 에탄올 또는 아세토니트릴과 같은 용매, 및 하이드라진 일수화물을 처리하여, 5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온을 제조하고, 그 후 (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온으로 키랄 분리함으로써 분리한다. 키랄 분리는 당해 기술 분야의 당업자에게 공지된 임의의 방법에 의해, 예컨대 고성능 액체 크로마토그래피, 초임계 유체 크로마토그래피 및 시뮬레이팅 무빙 베드 크로마토그래피(simulating moving bed chromatography) 등의 크로마토그래피 방법에 의해 수행할 수 있다.

[0074] 다른 측면에서, (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온 토실레이트 염의 제조 방법을 제공한다. 본원에 제공되는 토실레이트 염의 제조 방법은 토실레이트 염을 대량 생산하는데 적합하며, GMP 요건을 충족시킬 수 있다.

[0075] 특정 구현예에서, 제조 방법은, 한가지 이상의 용매(들) 중에서 (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온의 유리 염기를 p-톨루엔설포산과 접촉시켜, (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온 토실레이트 염을 제조하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 유리 염기는 (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온을 합성하기 위한 본원에 기술된 방법에 따라 수득된다.

[0076] 토실레이트 염 형태의 제조 방법에 대한 일부 또는 임의의 구현예에서, 유리 염기는 독립적으로 THF, 아세톤, 메탄올, 아세토니트릴 및 DCM으로부터 선택되는 하나 이상의 용매에 현탁 또는 용해된다. 토실레이트 염 형태의 제조 방법에 대한 특정 구현예에서, 유리 염기는 메탄올과 아세토니트릴의 혼합물에 현탁 또는 용해된다.

토실레이트 염 형태의 제조 방법에 대한 특정 구현예에서, 유리 염기는 DCM 및 아세토니틸의 혼합물에 현탁 또는 용해된다. 토실레이트 염 형태의 제조 방법에 대한 특정 구현예에서, 유리 염기는 아세톤과 THF의 혼합물에 현탁 또는 용해된다. 토실레이트 염 형태의 제조 방법에 대한 특정 구현예에서, 유리 염기는 아세톤에 현탁 또는 용해된다. 토실레이트 염 형태의 제조 방법에 대한 특정 구현예에서, 유리 염기는 THF에 현탁 또는 용해된다. 토실레이트 염 형태의 제조 방법에 대한 특정 구현예에서, 유리 염기는 THF, 아세톤, 메탄올, 아세토니틸 및 DCM으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 용매에 현탁 또는 용해되며, TsOH를 첨가하기 전에 가열된다. 토실레이트 염 형태의 제조 방법에 대한 특정 구현예에서, 유리 염기는 아세톤과 THF의 혼합물에 현탁 또는 용해되며, TsOH를 첨가하기 전에 가열된다. 일부 구현예들에서, 유리 염기는 필수적으로 THF로 구성된 용매에 현탁된다. 토실레이트 염 형태의 제조 방법에 대한 특정 구현예에서, 유리 염기는 THF에 현탁 또는 용해되며, TsOH를 첨가하기 전에 가열된다.

[0077] 일부 또는 임의의 구현예에서, p-톨루엔설폰산은 하나 이상의 용매에 용해 또는 현탁되며, 이후 하나 이상의 용매로 이루어진 제2 세트에 현탁 또는 용해되는 유리 염기에 첨가된다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 유리 염기는 하나 이상의 용매에 용해 또는 현탁되며, 이후 하나 이상의 용매로 이루어진 제2 세트에 현탁 또는 용해되는 p-톨루엔설폰산에 첨가된다.

[0078] 일부 또는 임의의 구현예에서, (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-de]프탈라진-3(7*H*)-온을 상승된 온도에서 p-톨루엔설폰산과 접촉시킨다. 일부 또는 임의의 구현예에서, TsOH 및 유리 염기를 약 0°C 내지 약 70°C의 온도에서 접촉시킬 수 있다. 전형적으로, 유리 염기는 TsOH와 접촉시, 약 20°C - 55°C의 온도이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 유리 염기가 온도가 약 30°C 내지 약 70°C, 약 25°C 내지 약 30°C, 약 30°C 내지 약 40°C, 약 40°C 내지 약 50°C, 약 50°C 내지 약 60°C, 약 60°C 내지 약 70°C, 또는 약 48°C 내지 약 58°C일 때, TsOH와 접촉시킨다. 당해 기술 분야의 당업자에게 공지된 방법에 따라 용매를 제거하고 염을 건조시킬 수 있다.

[0079] 일부 또는 임의의 구현예에서, 유리 염기를 TsOH와 접촉시킨 후, 제조되는 용액/현탁액을 결정질 형태를 석출시키기에 충분한 조건 하에 정치시키고, 결정질 형태를 분리한다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 결정질 형태를 석출시키기에 충분한 조건은 냉각을 포함한다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 결정질 형태를 석출시키기에 충분한 조건은 25°C 이하로의 냉각을 포함한다.

[0080] 본원에 제시된 방법 외에도, 본원에 제공되는 (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-de]프탈라진-3(7*H*)-온의 고체 형태는, 비제한적인 예로서, 용융 냉각, 급속 용융 냉각, 냉동 건조, 분무 건조, 물리 건조, 동결건조, 용융물 급냉, 급속 용매 증발, 서행 용매 증발, 용매 재결정화, 슬러리 재결정화, 용융 결정화, 탈용매화, 승화, 한정된 공간 (예, 나노포어 또는 모세관)에서의 재결정화, 표면 또는 주형 (예, 폴리머) 상에서의 재결정화, 첨가제 (예, 공결정 카운터-분자) 존재 하의 재결정화, 탈수, 급속 냉각, 서행 냉각, 기상 분산, 마쇄(grinding), 동결마쇄(cryo-grinding), 용매-점적 마쇄, 마이크로웨이브-유도성 석출, 초음파-유도성 석출, 레이저-유도성 석출 및 초임계 유체로부터의 석출 등의, 당해 기술 분야에 공지된 기법을 이용하여 제조할 수 있다.

[0081] 다른 측면은,

[0082] 단계 (1): THF, 아세톤, 메탄올, 아세토니틸 및 DCM으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 단계 1의 용매(들)의 존재 하에, (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-de]프탈라진-3(7*H*)-온을 p-톨루엔설폰산과 상승된 온도에서 접촉시키는 단계;

[0083] 단계 (2): 결정질 형태를 석출시키기에 충분한 조건 하에 정치시키는 단계; 및

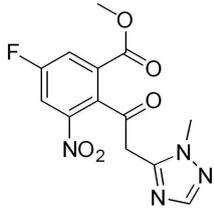
[0084] 단계 (3): 결정질 형태를 분리하는 단계

[0085] 를 포함하는, (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-de]프탈라진-3(7*H*)-온 토실레이트 염의 제조 방법에 관한 것이다.

[0086] 일부 또는 임의의 구현예에서, 상기 상승된 온도는 약 30°C 내지 약 70°C이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 상기 하나 이상의 단계 1의 용매(들)는 독립적으로 메탄올 및 아세토니틸로부터 선택된다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 상기 하나 이상의 단계 1의 용매(들)는 독립적으로 DCM 및 아세토니틸로부터 선택된다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 상기 하나 이상의 단계 1의 용매(들)는 독립적으로 아세톤 및 THF로부터 선택된다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 단계 1의 용매는 아세톤이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 단계 1의 용매는 THF이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 결정질 형태를 석출시키는데 충분한 조건은 냉각을 포함한다. 일부 또는

임의의 구현예에서, 결정질 형태를 석출시키는데 충분한 조건은 25℃ 이하로의 냉각을 포함한다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 상기 방법은,

[0087] 단계 (a):

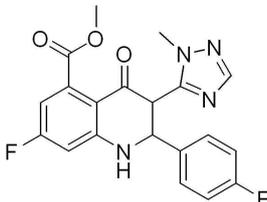


[0088] 을 4-플루오로벤즈알데하이드와 하나 이상의 단계 (a)의 용매(들) 및 티타늄(III) 클로라이드를 포함하는 혼합물 중에서 접촉시켜, 제1 중간산물을 제조하는 단계;

[0089] 단계 (b): 상기 제1 중간산물의 거울상이성질체를 키랄 분리함으로써 분리하는 단계; 및

[0090] 단계 (c): 제1 중간산물의 분리된 거울상이성질체를 하이드라진 일수화물과 하나 이상의 단계 (c)의 용매(들) 중에서 접촉시켜, (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온을 제조하는 단계를, 더 포함한다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 상기 제1 중간산물의 분리된 거울상이성질체는 메탄올, 에탄올 및 아세토니트릴로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 단계 (c)의 용매(들) 중에서 하이드라진 일수화물과 접촉시킨다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 하나 이상의 단계 (a)의 용매(들)는 독립적으로 THF 및 메탄올로부터 선택된다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 본 방법은,

[0091] 단계 (x):



[0092] 를, 하이드라진 일수화물과 하나 이상의 단계 x의 용매 중에서 접촉시켜, 5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온을 제조하는 단계; 및

[0093] 단계 (y): 키랄 분리에 의해 (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온을 분리하는 단계를 더 포함한다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 하나 이상의 단계 (x)의 용매(들)은 독립적으로 메탄올, 에탄올 및 아세토니트릴로부터 선택된다.

[0094] 특정 구현예에서, 상기 단계에 기술된 방법에 따라 제조되거나 또는 아래 실시예에 실질적으로 기술된 방법에 따라 제조되는 (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온 토실레이트 염을 제공한다. 예를 들어, 일부 구현예들에서, 필수적으로 테트라하이드로퓨란 (THF)으로 이루어진 용매로부터 결정화된, (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온의 토실레이트 염을 제공한다.

[0095] 일부 또는 임의의 구현예에서, 상기 토실레이트 염은 약 280℃에서 또는 그 보다 낮은 온도에서 TGA에 따른 열중량 감소율이 2% 미만이다.

[0096] 일부 또는 임의의 구현예에서, 상기 토실레이트 염은 25℃, RH0% 내지 RH95%에서 DVS에 따른 히스테리시스(hysteresis) 수치가 약 1% 미만이다.

[0097] 약학 조성물을 비롯한 조성물

[0098] 또 다른 측면에서, 실질적으로 순수한 (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온 토실레이트 염, 다른 구현예에서, 본원에 제공되는 임의의 결정질 형태를 포함하거나, 이로 필수적으로 구성되는, 조성물을 제공한다.

[0099] 일부 구현예들에서, 본원에 기술된 결정질 형태를 비롯하여, (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸

-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온의 토실레이트 염과 약제학적으로 허용가능한 부형제 및/또는 담체를 포함하는, 약학 조성물을 제공한다. 부형제의 선택은, 대부분, 구체적인 투여 방식, 활성 성분의 용해성 및 안정성에 대한 부형제의 효과 및 투약 형태의 특성 등의 인자들에 따라 결정된다.

[0100] 본원에 제공되는 약학 조성물은 단위-제형(unit-dosage form) 또는 다중-제형(multiple-dosage form)으로 제공될 수 있다. 단위-제형은, 본원에서, 당해 기술 분야에 공지된 바와 같이 인간 및 동물 개체에 투여하기 적합하며 각각 포장된 물리적인 개별 단위를 지칭한다. 각 단위-용량(unit-dose)은, 필수 약제학적 담체 또는 부형제와 함께, 바람직한 치료학적 효과를 발현하기에 충분한, 미리 정해진 함량의 (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온 토실레이트 염을 포함한다. 단위-제형의 예로는 앰플, 시린지 및 개별 포장된 정제 및 캡슐제가 있다. 단위-제형은 일부를 또는 배수로 투여할 수 있다. 다중-제형은 분리된 단위-제형으로 투여되도록 단일 용기에 동일한 단위-제형이 복수개로 포장된 것이다. 다중-제형의 예로는 바이알, 정제 또는 캡슐의 병, 또는 파인트 또는 겔런의 병이 있다.

[0101] 단위-제형내 (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온 토실레이트 염의 양은, 예컨대, 약 5 μg 내지 약 1500 μg , 약 20 μg 내지 약 1250 μg , 약 25 μg 내지 약 1000 μg , 또는 약 25 μg 내지 약 250 μg 일 수 있다. 일부 구현예들에서, 단위-제형내 (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온 토실레이트 염의 양은 (하기에서 염의 토실레이트 부분에 의해 기여되는 질량은 포함되지 않는 경우), (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온을 약 5 μg 내지 약 30 μg , 약 20 μg 내지 약 60 μg , 약 50 μg 내지 약 100 μg , 약 120 μg 내지 약 250 μg , 약 20 μg 내지 약 112 μg , 또는 약 25 μg 내지 약 250 μg 으로 포함한다. 특정 구현예에서, (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온의 함량은 약 10 μg , 약 20 μg , 약 25 μg , 약 30 μg , 약 50 μg , 약 75 μg , 약 100 μg , 약 150 μg , 약 200 μg , 약 250 μg 또는 약 1000 μg 이다.

[0102] 경구 제형. 특정 구현예에서, 본원에 제공되는, 약학 조성물은 개체에 경구 투여하도록 제형화된다. 경구 투여에 적합한 약학 조성물은 비제한적으로 정제, 츄잉 정제, 캐플릿, 캡슐제 및 액체 (예, 맛이 가미된 시럽제) 등의 개별 제형으로 제시될 수 있다. 이러한 제형은 활성 성분을 사전 정해진 양으로 포함하며, 당해 기술 분야의 당업자에게 잘 알려져 있는 조제 방법에 따라 조제할 수 있다. 일반적으로, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1990)를 참조한다.

[0103] 예를 들어, 본원에 제공되는 경구 제형은 (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온 토실레이트 염을, 일 구현예에서, 본원에 제공되는 이의 결정질 형태 (이후 "활성 성분"이라 함)를, 통상적인 약학 컴파운딩 기법에 따른 하나 이상의 부형제와 친밀한 혼합물(intimate admixture)로 조합함으로써 조제할 수 있다. 부형제는 투여하기 원하는 조제물의 형태에 따라 매우 다양한 형태를 취할 수 있다. 투여 용이성으로 인해, 정제 및 캡슐제가 가장 유리한 경구 투약 단위 형태이며, 이 경우에는 고체 부형제가 사용된다. 원하는 경우, 정제는 표준 수계 또는 비수계 기법에 의해 코팅될 수 있다. 이러한 제형들은 임의의 조제 방법에 따라 제조할 수 있다. 일반적으로, 약학 조성물 및 제형은 활성 성분을 액체 담체, 미분화된 고체 담체 또는 이 둘다와 균일하고 친밀하게 혼합한 다음, 산물을 필요에 따라 원하는 제시 형태로 형상화함으로써 제조된다. 본 발명의 약학 조성물 및 제형에 봉해제 또는 운할제가 사용될 수 있다. 본 발명에 따른 약학 조성물 또는 제형의 제조에는, 치료학적 약물 성분들 외에도, 비제한적으로 희석제, 결합제, 운할제, 봉해제, 착색제, 향제, 감미제 등 또는 이들의 혼합물을 비롯한 부형제나 첨가제가 필요할 수도 있다. 이러한 첨가제와 기타 첨가제를 혼합함으로써, 다양한 제형 (예, 정제, 캡슐제, 캐플릿제, 트로키제 등)을 만들 수 있다. 이러한 것으로는, 예컨대, 경질 젤라틴 캡슐제, 캐플릿, 당의정, 장 코팅 정제 (예, 지연 작동을 위해), 다중 압착 정제, 장기-작용 정제, 용제용 정제, 발포 정제, 불 및 설하 정제, 트로키제 등을 포함한다. 투여 형태 또는 투약 제형은 당해 기술 분야에 잘 알려진 방법으로 제조할 수 있다. 예로, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16th and 18th eds., Mack Publishing Co., Easton, Pa. (1980 및 1990)를 참조한다. 또한, *U.S. Pharmacopeia XXI*, U.S. Pharmacopeia Convention, Inc., Rockville, Md. (1985)를 참조한다.

[0104] 기타 제형. 특정 구현예에서, 본원에 제공되는 약학 조성물은 비경구 제형으로 제형화할 수 있다. 비경구 제형은, 비제한적으로, 피하, 정맥내 (볼루스 주입 포함), 근육내 및 동맥내 등의 다양한 경로로 환자에게 투여될

수 있다. 이러한 투여는 전형적으로 환자의 오염원에 대한 자연 방어를 우회하기 때문에, 비경구 제형은 일부 구현예들에서 무균성이거나 환자에게 투여하기 전에 무균화될 수 있다. 비경구 제형의 예로는 주사용으로 준비된 용액, 주사하기 위한 약제학적으로 허용가능한 비히클내로의 용해 또는 현탁용으로 준비된 건조 제품, 주사용으로 준비된 현탁물, 및 에멀전이 있으나, 이들로 한정되지 않는다. 본원에 제공되는 비경구 제형 제조에 사용될 수 있는 적정 비히클들은 당해 기술 분야의 당업자들에게 잘 알려져 있다.

[0105] 또 다른 구현예에서, 본원에 제공되는 약학 조성물은 경피, 국소 또는 점막 제형으로 제형화될 수 있다. 본원에 제공되는 경피, 국소 및 점막 제형으로는 안 용액제, 스프레이제, 에어로졸제, 크림제, 로션제, 연고제, 젤제, 용액제, 에멀전제, 현탁제 또는 당해 기술 분야에 공지된 기타 형태를 포함하지만, 이들로 한정되지 않는다. 예를 들어, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16th and 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990); and *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985)를 참조한다. 본원에 포괄되는 경피, 국소 및 점막 제형을 제공하기 위해 사용될 수 있는, 적정 부형제 (예, 담체 및 희석제) 및 기타 물질들은 약학 분야의 당업자들에게 잘 알려져 있으며, 해당 약학 조성물 또는 제형이 적용될 특정 조직에 따라 결정된다.

[0106] 치료 방법

[0107] 본 발명은 후술되는 바와 같이 질환 또는 병태, 또는 이들의 증상의 치료 방법을 제공한다.

[0108] 일부 또는 임의의 구현예에서, 본 발명은 개체에게서 질환 또는 병태 또는 이들의 증상을 치료하기 위한 (8S,9R)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2H-피리도[4,3,2-de]프탈라진-3(7H)-온 토실레이트 염의 용도를 제공한다.

[0109] 일부 또는 임의의 구현예에서, 암 환자에게 (8S,9R)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2H-피리도[4,3,2-de]프탈라진-3(7H)-온 토실레이트 염을 치료학적 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는, 암 또는 암 증상의 치료 방법을 제공한다.

[0110] 일부 또는 임의의 구현예들은 개체에게 (8S,9R)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2H-피리도[4,3,2-de]프탈라진-3(7H)-온 토실레이트 염을 치료학적으로 허용가능한 양으로 투여하는 단계를 포함하는, 이러한 치료가 필요한 것으로 인지된 개체에서 세포독성 암 치료법의 효능을 강화하는 방법을 제공한다.

[0111] 일부 또는 임의의 구현예에서, 본 발명은, 치료가 필요한 개체에게 치료학적 유효량의 (8S,9R)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2H-피리도[4,3,2-de]프탈라진-3(7H)-온 토실레이트 염을 이온 방사선(ionizing radiation) 및/또는 하나 이상의 화학치료제와 조합하여 투여하는 단계를 포함하는, 암 치료 방법을 제공한다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 이온 방사선 및/또는 하나 이상의 화학치료제와 동시에 투여된다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 이온 방사선 및/또는 하나 이상의 화학치료제와 순차적으로 투여된다. 이온 방사선 및 화학치료제는 당해 기술 분야의 당업자들에게 공지되어 있다.

[0112] 일부 또는 임의의 구현예에서, 치료제(들)는 알킬화제, 예컨대 메틸 메탄설포네이트 (MMS), 테모졸로마이드 및 다카르바진 (DTIC); 토포이소머라제-1 저해제, 예컨대, 토포테칸(Topotecan), 이리노테칸(Irinotecan), 루비테칸(Rubitecan), 엑사테칸(Exatecan), 루르토테칸(Lurtotecan), 기메테칸(Gimetecan), 디플로모테칸(Diflomotecan) (호모캄프토테신(homocamptothecins)), 7-치환된 비-실라테칸 (7-substituted non-silatecans), 7-실릴 캄프토테신 (BNP 1350), SN38, NK012 (SN-38을 블럭 공중합체 PEG-PGlu에 공유 결합함으로써 부착시킨 후, 수성 매질 중에서 양쪽성 블럭 공중합체의 자가-조합에 의해 구축된, SN-38-방출성 나노디바이드), 및 XR 11576/MLN 576; 알렘투주맵(alemtuzumab); 삼산화비소; 아스파라기나제 (페길화되거나 비-페길화됨); 베바시주맵(bevacizumab); 세투시맵(cetuximab); 플라티넘-기반의 화합물, 예컨대 시스플라틴, 카르보플라틴, 옥살리플라틴 및 트리플라틴 테트라니트레이트; 클라드리빈(cladribine); 다우노루비신(daunorubicin); 독소루비신(doxorubicin); 이다루비신(idarubicin); 플루다라빈(fludarabine); 5-플루오로우라실; 겐투주맵(gemtuzumab); 메토티렉세이트(methotrexate); 파클리탁셀TM; 탁솔(taxol); 테모졸로미드(temozolomide); 티오구아닌; 호르몬 요법, 예컨대 항에스트로젠, 항안드로젠 및 고나도트로핀 방출 호르몬 유사체; 인터페론, 예컨대 알파 인터페론; 질소 무스타드, 예컨대 부술폴란(busulfan), 멜팔란(melphalan) 및 메클로레타민(mechlorethamine); 레티노이드, 예컨대, 트레티노인(tretinoin); 티로신 키나제 저해제, 예컨대, 게피니티닙

(gefinitinib) 및 이마티닙(imatinib); 프로테아좀 저해제(proteasome inhibitor), 예컨대, 보르테조미브(bortezomib); 또는 알로푸리놀(allopurinol), 필그라스티움(filgrastim), 그라니세트론(granisetrone)/온단세트론(ondansetron)/팔로노세트론(palonosetron) 및 드로나비놀(dronabinol) 등의 상기한 치료법에 의해 야기되는 신호 또는 증상을 치료하기 위한 제제이다.

[0113] 일부 또는 임의의 구현예에서, 치료가 필요한 개체에 치료학적 유효량의 (8S,9R)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-de]프탈라진-3(7*H*)-온 토실레이트 염을 토포이소머라제 저해제와 조합하여 투여하는 단계를 포함하는, 암 치료 방법을 제공한다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 토포이소머라제 저해제는 SN38, 이리노테칸 또는 NK012이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 토포이소머라제 저해제는 이리노테칸이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 암은 유방암이다.

[0114] 일부 또는 임의의 구현예에서, 치료가 필요한 개체에 치료학적 유효량의 (8S,9R)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-de]프탈라진-3(7*H*)-온 토실레이트 염을, 플라틴과 조합하여 투여하는 단계를 포함하는, 암 치료 방법을 제공한다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 플라틴은 시스플라틴, 카르보플라틴, 옥살리플라틴 또는 트리플라틴 테트라니트레이트이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 토포이소머라제 저해제는 시스플라틴이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 암은 유방암이다.

[0115] 일부 또는 임의의 구현예에서, 치료가 필요한 개체에 치료학적 유효량의 (8S,9R)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-de]프탈라진-3(7*H*)-온 토실레이트 염을 테모졸로미드와 조합하여 투여하는 단계를 포함하는, 암 치료 방법을 제공한다. 일부 또는 임의의 구현예에서, 암은 결장직장암이다.

[0116] 일부 구현예들에서, 본 발명은, 치료가 필요한 개체에 치료학적 유효량의 (8S,9R)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-de]프탈라진-3(7*H*)-온 토실레이트 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상동 재조합 (HR) 의존적인 DNA 이중 가닥 브레이크 (DSB) 복구 경로에 결함이 있는 암의 치료 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, 암은 정상 세포에 비해 HR에 의한 DNA DSB 복구력이 감소되거나 없어진 하나 이상의 암 세포를 포함한다. 일부 구현예들에서, 암 세포는 BRCA1 또는 BRCA2 결함성 표현형을 가진다. 일부 구현예들에서, 암 세포는 BRCA1 또는 BRCA2에 결함이 있다. 일부 구현예들에서, 본원에서 제공되는 방법은 HR 의존적인 DNA DSB 복구 경로의 구성 요소를 코딩하는 유전자에 대한 이형접합체 돌연변이를 가진 개체의 치료에 관여한다. 특정 구현예에서, 개체는 BRCA1 및/또는 BRCA2 돌연변이에 대해 이형접합성이다.

[0117] 특정 구현예에서, 치료할 암은 포스파타제 및 텐신 호모로그 (PTEN) 결핍성 세포 (예, PTEN이 돌연변이되거나 그 발현이 최소한이거나 없는 세포)를 포함한다. 특정 구현예에서, 치료할 암은 PTEN 유전자 돌연변이를 가진 세포를 포함한다. PTEN 결핍과 관련된 예시적인 암으로는, 예컨대, 교모세포종, 자궁내막 암, 전립선 암, 폐암 및 유방 암을 포함한다.

[0118] 특정 구현예에서, 치료할 암은 Wnt 신호전달 경로의 활성화 돌연변이에 기인한 암 ("Wnt 매개 암")이다. "Wnt 신호전달 경로의 활성화 돌연변이"는, 예컨대 암 세포에 베타-카테닌의 축적, (베타-카테닌을 코딩하는) CTNNB1 유전자에서의 기능-획득 돌연변이, APC 종양 억제인자 유전자에서의 돌연변이, 또는 AXIN2 유전자에서의 돌연변이를 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 임의의 이론이나 기전으로 한정시키고자 하는 의도는 아니나, Wnt 매개 암에 대한 유용한 치료는 폴리(ADP-리보스) 중합효소 활성을 가진 효소인 탄키라제(tankyrase)를 저해하는 방식에 의해 행해질 수 있는 것으로 간주된다. 본 발명의 방법에 따라 치료할 수 있는 예시적인 Wnt 매개 암은, 예를 들어, 방광 암, 유방 섬유종증, 경부 암, 결장직장 암, 대장 암종, 데스모이드 종양, 식도 선암종, 가족성 선종성 용종증, 위저선 용종 (fundic gland polyps), 위 암 (gastric carcinoma), 위 선종 (gastric adenoma), 위장 유암종, 간모세포종, 간세포 암, 유년기성 비인강 혈관 섬유종 (juvenile nasopharyngeal angiofibroma), 비-호지킨 림프종, 예 선암, 수모세포종(medulloblastoma), 흑색종, 난소암, 췌장암 (예, 비-도관성 고형 가유두상(non-ductal solid pseudopapillary) 및 비-도관성 소엽성 세포암(acinal cell carcinoma) 포함), 췌모세포종, 모기질종(pilomatricomas), 전립선 암, 소장 선암, 활막 육종(synovial sarcoma), 갑상선 암, 자궁 경부암, 자궁 내막암 및 율름 종양을 포함한다.

[0119] 본원에서 제공되는 암 또는 이의 증상의 치료 방법에 대한 일부 구현예들에서, 암은 방광 암, 유방 암 (전이성, BRCA-양성, 및 BRCA-음성 포함), 경부 암, 대장 암, 결장직장 암, EBV-관련 종양 (버킷 림프종, 비인강암, AIDS 환자에서의 림프종, AIDS 환자에서의 평활근 종양, 호지킨 질환, 비-호지킨 림프종, 면역억제된 환자에서의 림프증식성 질환, 면역억제된 환자에서의 평활근육종, EBV+ 위 암, EBV+ 유방 암, T-세포 림프종 포함), 자궁내막

암 (암종 및 육종 포함), 위장관 기질 종양, 신경교종, 교모세포종 (예, 다형 교모세포종 및 역형성 성상세포종), 두경부 암, 간세포 암, 유전성 비용종증 대장암 (HNPCC), 콩팥 암, 백혈병 (급성 골수성 백혈병, 만성 림프성 백혈병 포함), 폐 암 (비-소 세포 폐 암, 소 세포 폐 암 포함), 림프종 (맨틀 세포 림프종), 수모세포종, 흑색종, 수막종, 골수이형성 증후군, 난소암 (진행형, 고등급의 증종, 플라티넘-민감성, 플라티넘-내성, 플라티넘-난치성 및 BRCA-음성), 췌장암 (BRCA-음성), 복막 암, 전립선 암 (BRCA-음성, 전이성, 및 거세 내성 포함), 신장 암, 갑상선 암, 자궁 암육종 또는 자궁 암이다.

[0120] 특정 구현예에서, 본 발명은 PTEN 결핍증과 관련된 질환 또는 병태를 가진 개체에 치료학적 유효량의 (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온 토실레이트 염을 투여하는 단계를 포함하는, PTEN 결핍증과 관련된 질환 또는 병태, 또는 이의 증상을 치료하는 방법을 제공한다. PTEN 결핍증과 관련된 질환 및 병태로는, 예컨대, 코우덴 증후군 (Cowden syndrome), 바나얀-릴리-루발카바증후군(Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome), 레미트-두크로스 질환 (Lhermitte-Duclos disease), 프로테우스 증후군 (Proteus syndrome), 프로테우스-유사 증후군 또는 과오종 증양 증후군(hamartome tumor syndrome)을 포함한다.

[0121] 특정 구현예는, 개체에, (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온 토실레이트 염을 치료학적으로 허용가능한 함량으로 투여하는 단계를 포함하는, 치료 필요성이 인지된 개체에서, 비제한적인 예로서, 관절염, 통풍, 염증성 장 질환, CNS 염증, 다발성 경화증, 알레르기성 뇌염, 패혈증, 패혈성 쇼크, 출혈성 쇼크, 폐 섬유증 및 포도막염 등의, 염증성 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0122] 특정 구현예는, 개체에, (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온 토실레이트 염을 치료학적으로 허용가능한 함량으로 투여하는 단계를 포함하는, 치료 필요성이 인지된 개체에서, 류마티스 관절염 및 패혈성 쇼크 등의 면역 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0123] 특정 구현예는, 개체에, (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온 토실레이트 염을 치료학적으로 허용가능한 함량으로 투여하는 단계를 포함하는, 치료 필요성이 인지된 개체에서, 비제한적으로, 당뇨병 및 파킨슨 질환 등의, 퇴행성 질환의 치료 방법을 제공한다.

[0124] 이러한 용도에 대한 특정 구현예에서, 투여되는 (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온 토실레이트 염의 정확한 양은 환자의 건강 상태, 체중 등에 따라 결정된다. 일부 구현예들에서, 관리자에게는 일반적인 실험 (예, 용량 상승 임상 실험)을 통해 치료학적 유효량을 결정하는 것이 적절한 것으로 간주된다. 특정 구현예에서, 환자에게 사용하는 경우, 이러한 용도의 유효량은 질환, 장애 또는 병태의 중증도 및 코스, 이전 치료법, 환자의 건강 상태 및 약물에 대한 반응성, 및 치료 의사의 판단에 따라 결정될 것이다.

[0125] 진술한 방법을 비롯하여 본원에 제공된 치료 방법들에 대한 특정 구현예에서, (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온 토실레이트 염은 고체 형태로 투여될 수 있다. 일부 구현예들에서, 상기 염은 결정질 형태로 투여된다.

[0126] 본원에 제공된 치료 방법에 대한 특정 구현예에서, (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온 토실레이트 염은 약 1주, 약 2주, 약 3주, 약 1개월, 약 2개월 또는 약 6개월의 용법으로 개체에 투여된다. 일부 구현예들에서, 토실레이트 염은 매일 용법으로 투여된다. 다른 구현예에서, 토실레이트 염은, 토실레이트 염을 주 당 수일간 투여하지 않는 용법이 배치되거나 후행되는, 주 당 2, 3 또는 4일간 투여된다.

[0127] 특정 예에서, 환자의 상태는, 결정질 형태를 비롯하여, (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온 토실레이트 염을 투여한 후, 개선되거나 현저하게 개선되지 않으며, 의사의 판단에 따라, 환자의 질환 또는 병태의 증상을 완화시키기 위해 또는 통제 또는 제한하기 위해, 화합물의 투여는, 선택적으로 장기적으로, 즉, 환자의 일생을 비롯하여, 장기간 이루어진다.

[0128] 환자의 상태가 개선되거나 실질적으로 개선되지 않은 특수한 경우에, 의사의 결정에 따라, 활성 성분은 선택적으로 연속적으로 제공되며; 다른 구현예에서, 투여 중인 약물의 함량은 선택적으로 일시적으로 낮추거나 특정

기간 동안 일시적으로 중지시킨다 (즉, "약물 홀리데이"). 특정 구현예에서, 약물 홀리데이의 기간은 2일 - 1년으로 다양하며, 그 예로는 단지 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 10일, 12일, 15일, 20일, 28일, 35일, 50일, 70일, 100일, 120일, 150일, 180일, 200일, 250일, 280일, 300일, 320일, 350일 또는 365일을 포함한다.

[0129] 특정 구현예에서, 유효량에 해당되는 (8S,9R)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2H-피리도[4,3,2-de]프탈라진-3(7H)-온 토실레이트 염의 양은, 개별 화합물, 질환 또는 병태 및 이의 중증도, 치료가 필요한 숙주 또는 개체의 특성 (예, 체중) 등의 인자에 따라 달라진다. 일부 구현예들에서, 유효량은, 어쨌거나, 예컨대 투여되는 특정 제제, 투여 경로, 치료 중인 병태 및 치료 중인 개체 또는 숙주를 비롯하여, 사례를 둘러싼 특수 환경에 따라 결정된다. 그러나, 특정 구현예에서, 성인 인간 치료에 사용되는 함량은 1일 당 약 5 내지 약 8000 μg 의 범위이며, 특정 구현예에서는 1일 당 약 10 내지 약 5000 μg 이다. 특정 구현예에서, 투여할 (8S,9R)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2H-피리도[4,3,2-de]프탈라진-3(7H)-온 토실레이트 염의 양은, 약 50 μg 내지 약 5000 μg , 약 50 μg 내지 약 1500 μg , 약 50 μg 내지 약 1000 μg , 약 50 μg 내지 약 500 μg , 약 50 μg 내지 약 250 μg , 약 50 μg 내지 약 200 μg , 약 50 μg 내지 약 150 μg , 약 50 μg 내지 약 100 μg , 약 25 μg 내지 약 2500 μg , 약 25 μg 내지 약 1000 μg , 약 25 μg 내지 약 250 μg , 약 25 μg 내지 약 150 μg , 또는 약 25 μg 내지 약 75 μg 이다. 다양한 구현예들에서, 바람직한 용량은 편리하게는 단일 투약(single dose)으로 제공되거나, 또는 동시에 (또는 단기간 동안) 또는 적정 간격으로 투여되는 분할 투약으로서, 예컨대 1일 당 2, 3, 4회 이상 분할-투약(divided dose)으로 제공된다.

[0130] 특정 구현예에서, 본원에 기술된 (8S,9R)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2H-피리도[4,3,2-de]프탈라진-3(7H)-온 토실레이트 염의 적정한 1일 투여량(daily dosage)은 약 0.1 내지 약 200 μg /체중 kg이다. 특정 구현예에서, 1일 투여량은 약 0.3 내지 약 3.0 μg /체중 kg이다. 일부 구현예들에서, 비제한적으로 인간을 비롯한 큰 개체에 처방되는 1일 투여량은, 비제한적인 예로서, 1일 최대 4회 또는 장기 방출 형태 등의, 분할 투약으로 편리하게 투여되는, 약 25 내지 약 8000 μg 의 범위이다. 특정 구현예에서, 경구 투여를 위한 적정 단위 제형(unit dosage form)은 전술한 것을 포함한다. 전술한 범위는 개별 치료 요법에 대한 변수의 수가 많기 때문에 주로 제안으로서 제시되며, 권고치에서의 상당한 차이가 드문 일은 아니다. 특정 구현예에서, 투여량은 다수의 변수에 따라 달라지며, 상기 변수로는 사용 화합물의 활성, 치료할 질환 또는 병태, 투여 방식, 개개 개체의 요구 사항, 치료 중인 질환 또는 병태의 중증도 및 실무자의 판단이 있으나, 이들로 한정되지 않는다.

[0131] **실시예들**

[0132] 재료 및 절차. 아래에서 사용되는 시약들과 용매들은 Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis., USA) 등의 상업적인 공급처들로부터 구입할 수 있다. 일반적인 화학적 분석은 NMR, MS 및 HPLC를 이용하여 수행하였다. 유의한 NMR 피크들을 화학적 쉬프트에 의해 일람표를 작성하고, 다중성(multiplicity) (s, 단일선; d, 이중선; t, 삼중선; q, 사중선; m, 다중선; br s, 넓은 단일선)과 프로톤의 수를 표시하였다. 중량 분광측정 데이터는 모이온의 중량, M에 대하여 제공된다. HPLC 데이터는 순도 %로서 제공된다.

[0133] 달리 언급되지 않은 한, XRPD 패턴은 Bruker D8 어드밴스 회절측정기 (Bruker AXS Inc., Madison, WI, USA)로 획득하였다. 샘플을 제로-백그라운드 실리콘 인서트 샘플 홀더 위에 부드럽게 납작하게 만들었다. Cu K α (람다 1.54056 Å) 방사선 소스와 40 kV 및 40 mA의 발전기 전력으로, 4° - 40° 의 연속적인 2 θ 스캔 범위를 사용하였다. 스텝 시간 1초/단계로 2 θ 스텝 크기 0.05° /단계를 사용하였다. 실험들은 실온 및 주변 습도에서 수행하였다. 표준 오차는 약 0.2° 2 θ 였다. XRPD 패턴에서 확인되는 전체 피크 리스트와 이의 서브세트들은 수득되는 다형체(들)를 특정화하는데 충분할 수 있다.

[0134] 달리 언급되지 않은 한, DSC 서모그램은 TA Instruments Q2000 시차 주사 열량 측정기 (New Castle, DE, USA) 로 획득하였다. 샘플을 직접 알루미늄 DSC 팬에 칭량하여 넣었다. 팬을 손으로 압박하고 팬의 각 부분을 함께 눌러, 팬을 밀봉하였다 (느슨하게 닫힌 형태(loose lid configuration)라 함). 후술되는 바를 제외하고는, 온도를 25.00°C에서 400,000°C로 10.00°C/분으로 경사지게 하였다. DSC 도면들에서, 발열 현상은 상향 표시로 표시한다.

[0135] 달리 언급되지 않은 한, TGA 서모그램은 TA Instruments Q500 열중량 분석기(New Castle, DE, USA)를 이용하여 입수하였다. 샘플을 팬에 칭량하여 넣었다. 후술되는 바를 제외하고는, 온도를 25.00°C에서 400,000°C로 10.00°C/분의 속도로 승온하였다.

- [0136] 달리 언급되지 않은 한, DVS는 Surface Measurement Systems Ltd. (Alperton, Middlesex, UK) 사의 DVS ADVANTAGE 1 모델에서 표준 절차에 따라 입수하였다. 등은 흡습 및 탈습 곡선(moisture adsorption desorption isotherm)은 하기에 기술된 바와 같이 수행하였다. 표준 등은 운영은 5% 간격으로 RH 0%에서 시작하여 RH 95%에 도달한 다음 5% RH 간격으로 RH 0%까지 건조시키는 주기이다.
- [0137] 합성 예: (8S,9R)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2H-피리도[4,3,2-de]프탈라진-3(7H)-온
- [0138] 본 실시예는 본원의 일 측면에 따른 (8S,9R)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2H-피리도[4,3,2-de]프탈라진-3(7H)-온의 예시적인 제조 방법을 제공한다. 본 합성은 반응식 A로 개괄하여 나타낸다.
- [0139] **b의 제조.** 용매 THF (30 mL) 및 MeOH (5 mL) 혼합물 중의 **a** (5 g, 15.5 mmol, 1 당량) 및 4-플루오로벤즈알데하이드 2 (3.6 g, 29 mmol, 1.87 당량)의 현탁물에, 티타늄(III) 클로라이드 (2N 염산 중의 20% w/w 용액) (80 mL, 6 당량)을 실온에서 교반하면서 점적 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 30-50°C에서 교반시켰다. 그 후, 혼합물을 물 (160 mL)로 희석하고, 수득되는 용액을 EtOAc (100 mL x 4)로 추출하였다. 조합한 유기 층을 포화 NaHCO₃ (50 mL x 3)와 NaHSO₃ 수용액 (100 mL x 3)으로 세척한 다음, Na₂SO₄으로 건조 및 농축시켜, 노란색 고형물을 수득하였고, 이 조산물 고체를 페트롤 에테르 (120 mL)로 세척하였다. 진공에서 건조한 후, 표제 화합물을 노란색 고형물을 수득하였다 (5.9 g, 수율: 95%, 순도: 97%). LC-MS (ESI) m/z: 399 (M+1)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃-d) δ (ppm): 3.58 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.16-4.19 (d, J²=13.2 Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 5.37-5.40 (d, J²=13.2 Hz, 1H), 6.47-6.53 (m, 2H), 6.97-7.01 (m, 2H), 7.37-7.41 (m, 2H), 7.80 (s, 1H).
- [0140] 화합물 **b**는 또한 세척한 조합 유기 층을 1-2 vol로 농축시킨 다음 6 vol의 헵탄을 첨가하고, 세척 및 농축한 후, 헵탄 첨가를 반복하는, 상기 방법에 대한 변형된 버전에 따라 제조하였다. 그런 다음, 용액을 1-2 vol로 농축시키고 MTBE를 6 부피배로 첨가하였다. 이 혼합물을 1시간 교반하고, 여과하여, 연노란색 고형물을 수득하였다 (92% 수율, 98% 순도).
- [0141] **c의 제조.** **c**를 수득하기 위한 **b**의 키랄 분리는 초임계 유체 크로마토그래피 (SFC)를 이용하여 달성하였다. 샘플은 용매로서 메탄올을 이용하여 제조하고 (**b**: 45 mg/mL), 40-50°C로 가열하고, 주입하기 전에 여과하였다. ChiralPaK IC, 250*30 mm (I.D.), 컬럼 및 CO₂/메탄올 (80/20) 이동상을 유속 65 g/분으로 사용하였다. 컬럼 온도는 35°C로 유지시켰다. 원하는 분획을 체류 시간 2.3분의 제1 피크로서, 그리고 체류 시간 4.3분의 다른 거울상이성질체로서 분리하였다. 254 nm에서 UV 검출하였다. **c**의 회수율은 약 92%이며, ee는 >98%이었다.
- [0142] (8S,9R)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2H-피리도[4,3,2-de]프탈라진-3(7H)-온. 메탄올 중의 **c** 용액에 하이드라진 일수화물을 첨가하고, 혼합물을 10시간 동안 25°C에서 교반하였다. 그 후, 혼합물을 여과 및 건조하여, 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다. 메탄올을 사용하지 않고, 하이드라진 일수화물 3 당량을 사용하는 일부 경우들에서, 반응은 35°C에서 5시간내에 마칠 수 있었다. 이들 공정 이후의 수율은 약 77% 내지 80%였다.
- [0143] (8S,9R)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2H-피리도[4,3,2-de]프탈라진-3(7H)-온 염 및 유리 염기 형태들의 제조 및 비교
- [0144] 하기 실시예는 (8S,9R)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2H-피리도[4,3,2-de]프탈라진-3(7H)-온 염 및 유리 염기 다형체들의 제조 및 특정화를 제공한다. 토실레이트 염의 특성이, (8S,9R)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2H-피리도[4,3,2-de]프탈라진-3(7H)-온의 다른 염 및 유리 염기 형태들에 비해, 우수한 것으로 확인된다. 이러한 개선된 특성으로는 단결정의 존재, 비용매화, 고용용점, 비-흡습성 및/또는 열 안정성이 있으나, 이로 한정되지 않는다.
- [0145] 지정된 조건 하에 화합물에 산을 처리함으로써, (8S,9R)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2H-피리도[4,3,2-de]프탈라진-3(7H)-온의 염 형태를 제조하였다. 염 형태들, 번호 1-18을 하기 표 1에 나타내며, "산" 칸에 (8S,9R)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2H-피리도[4,3,2-de]프탈라진-3(7H)-온에 처리한 사용된 산을 표시하고, "조건" 칸에는 처리 중의 사용 조건을 나타낸다.

[0146] 유리 염기 (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온의 다형체들을 여러가지 용매들을 사용하여 제조한 용액으로부터 제조하였다. 유리 염기 형태들, 번호 19-24의 특징들을 표 2와 표 3를 참조한 단락에 요약 개시한다.

[0147] 현미경과 기타 표준 실험 측정법을 적용하여 염 형태 및 유리 염기 다형체들의 고체 형태, 용점, 용매화 및/또는 수화, 및 그의 물리화학적 특성 (비제한적인 예로서, 용해성, PKa 및 Log P)을 특정화하였다.

[0148] 표 1: (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온의 염 형태들

표 2

번호	산	조건	산물	수율, %
1	2 N HCl/H ₂ O.	MeOH, 2 h, CH ₃ CN으로부터 석출시킴	백색 분말	64
2	3.3 N HCl/THF	THF, 60°C에서 용해, HCl을 5°C에서 첨가함	페일 노란색 고형물	73
3	메탄설포산 ("MsOH")	MeOH-CH ₃ CN, 50°C->25°C, 1 h	Yellow solid	53
4	p-톨루엔설포산 ("TsOH")	MeOH-CH ₃ CN, 50°C->25°C, 2 h	오프 백색 분말	56
5	TsOH	DCM-CH ₃ CN, 40°C->25°C, 1 h	오프 백색 분말	95
6	TsOH	아세톤, 60°C->45°C->25°C, 1 h	오프 백색 분말	62
7	TsOH	THF, 60°C->45°C->25°C, 30 min	오프 백색 분말	69
8	TsOH	아세톤-THF, 60°C->25°C, 0.5 h	백색 분말	93
9	이세티온산 / 이소프로판올	MeOH-이소프로판올, 35°C, 물을 첨가하면서 석출시킴	염 형성 안됨	- -
10	이세티온산 / 에탄올 (0.62 M)	MeOH, 35°C, 물을 첨가하면서 석출시킴	염 형성 안됨	- -
11	이세티온산 / 에탄올 (0.62 M)	THF, 40°C, 10 min	백색 고형물	25
12	이세티온산 / 에탄올 (0.62 M)	THF, 40°C, 10 min, 밤새 정치시킴	백색 고형물	98
13	이세티온산 / 에탄올 (0.62 M)	THF (희석액), 60°C, 10 min, 신속하게 석출됨, 밤새 정치	백색 고형물	80
14	푸마르산	MeOH, 30°C, 1.5 h	염 형성 안됨	- -
15	푸마르산	THF, 40°C, 40 min	염 형성 안됨	- -
16	83% H ₃ PO ₄	MeOH, 32°C, 0.5 h, 물을 첨가하면서 석출시킴	백색 분말	40
17	83% H ₃ PO ₄	아세톤, 30-40°C, 1.5 h, 물을 첨가하면서 석출시킴	백색 분말	40
18	83% H ₃ PO ₄	아세톤-MeOH, 52°C, 20 min, 실온에서 밤새 정치, 아세톤-MeOH로부터 석출시킴		64

[0150] 표 2: (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온의 다형체들의 제조시 사용된 용매

표 3

번호	용매	형태
19	아세톤	백색 분말
20	메탄올/에틸 아세테이트	백색 분말
21	아세토니트릴	백색 분말
22	메탄올	백색 분말
23	이소프로판올	오프 백색 분말
24	DMSO/에탄올	오프 백색 분말

[0152] HCl Salt, 1: 현미경: 큰 결정. 현미경 검경에 따른 결과, XRPD (표 3), DSC (표 4) 및 TGA (표 5)에서, HCl 염은 결정질과 비정질이 혼성된 형태이며, 어쩌면 용매화물인 것으로 확인된다.

[0153] **표 3:** X-선 분말 회절: 1*의 선택 피크들

[0154] * 상대 밀도가 20% 미만에서 표시되는 피크들은 표시하지 않음

표 4

각도, ° 2θ	d 값, Å	상대적인 밀도, %
6.083	14.5174	76
12.259	7.21408	40.8
18.471	4.79966	22.1
21.609	4.10925	29.1
22.068	4.02473	24.6
22.392	3.96718	23.4
22.952	3.87167	100
25.765	3.45499	29.8
26.389	3.37471	27.9

[0156] **표 4:** 1의 시차 주사 열량 측정 결과

[0157] 10.00°C/분의 기율기로 300.00°C까지

표 5

개시, °C	최대, °C	정지, °C	면적, J/g
40.28	79.83	120	43.97
195.43	216.86	225.21	105.1
248.11	253.55	256.2	35.39

[0159] **표 5:** 1의 열중량 분석 결과

[0160] 10.00°C/분의 기율기로 300.00°C까지

[0161] 출발 온도 = 25.7°C

표 6

온도, °C	중량 변화, %
120	1.45
164	4.068
225	9.125
238	9.214
252	9.265

[0163] 메실레이트 염, 3: 현미경: 결정질과 비결정질의 혼재. 융점: 융점 장치에 따르면 179~184°C. 현미경 검경에 따른 결과, XRPD (표 6), DSC (표 7) 및 TGA (표 8)에서, 이 메실레이트 염은 혼성 형태이며, 어쩌면 용매화된 형태인 것으로 보인다.

[0164] **표 6:** X-선 분말 회절: 3*의 선택 피크들

[0165] * 상대 밀도가 20% 미만에서 표시되는 피크들은 표시하지 않음

표 7

각도, ° 2θ	d 값, Å	상대 밀도, %
5.418	16.299	100
10.212	8.65532	20
16.526	5.35996	24
18.641	4.7561	40
19.176	4.62469	25.9

22.486	3.95078	26.9
27.956	3.18897	30.7

[0167] **표 7:** 3의 시차 주사 열량 측정의 결과

[0168] 10.00°C/분의 기울기로 300.00°C까지

표 8

[0169]

개시, °C	최대, °C	정지, °C	면적, J/g
25.9	66.91	152.71	167
173.02	178.7	186.83	32.12
193.88	205.29	234.02	47.6
240.14	250.24	255.91	34.84

[0170] **표 8:** 3의 열중량 분석 결과

[0171] 10.00°C/분의 기울기로 300.00°C까지

[0172] 출발 온도 = 25.64°C

표 9

[0173]

온도, °C	중량 변화, %
120	2.33
152	2.584
178	2.829
205	3.42
250	5.193

[0174] 메탄올-아세트니트릴로부터, 토실레이트 염, 4: (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프1탈라진-3(7*H*)-온 (190 mg, 0.5 mmol)을 MeOH (2 mL) 및 CH₃CN (2 mL)에 50°C에서 용해하였다. 그런 후, MeOH (2 mL) 및 CH₃CN (2 mL)의 혼합물에 용해한 TsOH (190 mg, 1 mmol)를 첨가하였다. 30초 후, 용액으로부터 백색 고형물이 석출되었고, 용액을 25°C로 냉각시켰다. 약 2시간 동안 25°C에서 연속 교반하였다. 여과에 의해 백색 고형물을 수집하고, 이를 CH₃CN (2 mL)으로 세척한 다음, 45°C에서 3일간 진공 하 건조하였다. 수율 47%, 56% 및 56%로 3개의 조제물을 수득하였으며, 이들은 현미경, XRPD, DSC 및 TGA (10.00°C/분의 기울기로 300.00°C까지)로 측정시 비슷한 결과들이 수득되었다. 본원에 제공되는 결과들은 이들 조제물들 중 한가지의 결과이다. 현미경: 결정. 현미경 검경을 토대로 한 결과, XRPD (표 9) 및 DSC (표 10)에서, 이러한 토실레이트 염이 실질적으로 단일 결정 형태인 것으로 확인된다.

[0175] **표 9:** X-선 분말 회절: 4*의 선택 피크들

[0176] * 상대 밀도가 8% 미만에서 표시되는 피크들은 표시하지 않음

표 10

[0177]

각도, ° 2θ	d 값, Å	상대 밀도, %
7.420	11.90485	100.0
15.007	5.89882	12.1
17.702	5.00619	10.4
18.011	4.92105	16.8
18.466	4.80095	8.2
18.980	4.67196	9.3
19.981	4.44018	37.8
20.328	4.36515	20.8
21.408	4.14726	10.6

22.580	3.93464	18.0
23.952	3.71229	23.2
24.755	3.59370	13.0

[0178] **표 10:** 4의 시차 주사 열량 측정의 결과

[0179] 10.00℃/분의 기율기로 400.00℃까지

표 11

[0180]

흡열 개시, ℃	최대, ℃	정지, ℃	면적, J/g
332.22	333.93	340.84	155.2

[0181] 디클로로메탄-아세토니트릴로부터, 토실레이트 염, 5: (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온 (120 mg, 0.316 mmol)을 40℃에서 CH₂Cl₂ (5 mL) 및 CH₃CN (5 mL)에 현탁한 다음, TsOH (66 mg, 0.348 mmol)을 첨가하고, 첨가 후 용액이 투명해졌다. 5초 후, 이 용액으로부터 백색 고형물이 석출되었고, 이를 2시간 동안 25℃에서 계속 교반하고, 이를 여과하여 백색 결정 고형물을 수득한 후, 이 고형물을 CH₃CN (2 mL)으로 세척한 다음 3일간 45℃에서 진공 건조하였다. 현미경: 복굴절성(복굴절), 결정. 현미경 검경을 토대로 한 결과, XRPD (**표 11**), DSC (**표 12a** and **도 3a**), 및 TGA (**표 12b** 및 **도 3b**)에서, 이 토실레이트 염은 실질적으로 단일 결정 형태인 것으로 확인된다.

[0182] **표 11:** X-선 회절: 5*의 선택 피크들

[0183] * 상대 밀도가 10% 미만인 피크는 표시하지 않음

표 12

[0184]

각도, ° 2θ	d 값, Å	상대 밀도, %
7.417	11.90865	100
15.021	5.89335	13.8
17.375	5.09992	10.3
17.739	4.99597	13.4
18.034	4.91502	23.1
18.54	4.78195	10.4
19.021	4.66202	11.8
20.075	4.41956	65.7
20.394	4.35116	28.4
21.436	4.14198	17.5
22.629	3.92624	20.6
23.999	3.70513	30.6
24.826	3.58348	15.4

[0185] **표 12a:** 5의 시차 주사 열량 측정의 결과

[0186] 10.00℃/분의 기율기로 400.00℃까지

표 13

[0187]

흡열 개시, ℃	최대, ℃	정지, ℃	면적, J/g
331.72	333.5	340.46	134.6

[0188] **표 12b:** 5의 TGA 결과

[0189] 10.00℃/분의 기율기로 400.00℃까지

표 14

[0190]

개시, ℃	개시, %	정지, ℃	정지, %	증량 변화, %
25.13	100.2	120	100.2	0.1231
25.13	100.2	250	100.2	0.2894
25.13	100.2	340.46	100.2	43.54

[0191]

아세톤으로부터, 토실레이트 염, 6: (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온 (120 mg, 0.316 mmol)을 25℃에서 아세톤 (15 mL)에 현탁하였다. 60℃로 가열한 후, 혼합물이 투명해졌으며, 온도를 45℃로 냉각시켰다. 그런 후, TsOH (70 mg, 0.35 mmol)를 첨가하고, 30초 후, 25℃로 냉각시킨 용액으로부터 백색 고형물이 석출되었다. 1시간 동안 25℃에서 계속 교반하였다. 여과를 통해 백색 결정 고형물을 수집하고, 아세톤 (8 mL)으로 세척한 다음, 3일간 45℃에서 진공 건조하였다. 현미경: 복굴절, 결정. 현미경 검경을 토대로 한 결과, XRPD (표 13), DSC (표 14a 및 도 4a), 및 TGA (표 14b 및 도 4b)에서, 이 토실레이트 염은 실질적으로 단일 결정 형태인 것으로 확인된다.

[0192]

표 13: X-선 분말 회절: 6*의 선택 피크들

[0193]

* 상대 밀도가 10% 미만인 피크는 표시하지 않음

표 15

[0194]

각도, ° 2θ	d 값, Å	상대 밀도, %
7.461	11.83921	100
12.474	7.09046	10.2
14.447	6.12594	23.7
15.092	5.86557	27.3
17.4	5.09252	19.6
17.741	4.99533	17.9
18.11	4.89433	29.4
18.529	4.78464	15.8
19.045	4.65619	22.1
20.092	4.41595	100
20.425	4.34457	38.1
21.464	4.13667	22.7
21.772	4.0787	22.4
22.626	3.92672	22.4
23.101	3.84709	12.9
24.03	3.70042	78.7
24.851	3.5799	17.2
26.96	3.30456	12
29.82	2.99375	13.6
31.304	2.85511	10.5

[0195]

표 14a: 6의 시차 주사 열량 측정의 결과

[0196]

10.00℃/분의 기율기로 400.00℃까지

표 16

[0197]

흡열 개시, ℃	최대, ℃	정지, ℃	면적, J/g
327.04	329.59	338.56	141.6

[0198] 표 14b: 6의 TGA 결과

[0199] 10.00℃/분의 기울기로 400.00℃까지

표 17

개시, ℃	개시, %	정지, ℃	정지, %	증량 변화, %
25.2	100.1	120	100.1	0.0388
25.2	100.1	250	100.1	0.5425
25.2	100.1	338.56	100.1	24.56

[0201] THF로부터, 토실레이트 염, 7: (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온 (120 mg, 0.316 mmol)을 25℃에서 THF (6 mL)에 현탁하였다. 환류 가열한 후, 혼합물은 투명해졌으며, 온도를 45℃로 냉각시켰다. 그런 후, TsOH (66 mg, 0.35 mmol)를 첨가하고, 1.5분 후, 25℃로 냉각되게 둔 용액으로부터 백색 고형물이 석출되었다. 이를 30분간 25℃에서 연속 교반하였다. 백색 결정 고형물을 여과를 통해 수집하고, CH₂Cl₂ (10 mL)로 세척한 다음, 45℃에서 3일간 진공 건조하였다. 현미경: 복굴절, 결정. 현미경 검경을 토대로 한 결과, XRPD (표 15), DSC (표 16a 및 도 5a), 및 TGA (표 16b 및 도 5b)에서, 이 토실레이트 염은 실질적으로 단일 결정 형태인 것으로 확인된다.

[0202] 표 15: X-선 분말 회절: 7*의 선택 피크들

[0203] * 상대 밀도가 10% 미만인 피크는 표시하지 않음

표 18

각도, ° 2θ	d 값, Å	상대 밀도, %
7.49	11.79319	77.3
12.501	7.07487	10.2
14.435	6.13139	23
15.097	5.86364	22.7
17.375	5.09982	19.4
17.782	4.98388	15.7
18.095	4.89857	24.6
18.493	4.79388	13.6
19.079	4.64788	20.2
20.059	4.42307	100
20.397	4.35056	33.4
21.491	4.13147	21.8
21.763	4.08054	20.5
22.61	3.92944	20.3
23.054	3.85486	12.1
24.005	3.7041	71
24.839	3.5816	15.3
26.934	3.30766	10.7
29.822	2.99352	11.6

[0205] 표 16a: 7의 시차 주사 열량 측정의 결과

[0206] 10.00℃/분의 기울기로 400.00℃까지

표 19

흡열 개시, ℃	최대, ℃	정지, ℃	면적, J/g
319.51	321.73	334.02	131.2

[0208] 표 16b: 7의 TGA 결과

[0209] 10.00℃/분의 기율기로 400.00℃까지

표 20

[0210]

개시, ℃	개시, %	정지, ℃	정지, %	증량 변화, %
25.5	100	120	100	0.2109
25.5	100	250	100	2.552
25.5	100	334	100	26.55

[0211]

아세톤-THF로부터 토실레이트 염, 8: (8*S*,9*R*)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2*H*-피리도[4,3,2-*de*]프탈라진-3(7*H*)-온 (400 mg, 1.05 mmol)을 25℃에서 아세톤 (27 mL)와 THF (13 mL)의 혼합물에 현탁하고, 환류 가열한 후, 반응 혼합물이 투명해졌다. 그런 후, TsOH (220 mg, 1.16 mmol)를 첨가하고, 30초 후, 용액으로부터 백색 고형물이 석출되었고, 30분간 25℃에서 계속 교반하였고, 이를 여과하여, 백색 결정 고형물을 수득하였고, 이를 아세톤 (10 mL)과 1,4-디옥산 (4 mL)의 혼합물로 세척한 다음 3일간 45℃에서 진공 건조하였다. 현미경: 복굴절, 결정. 현미경 검경을 토대로 한 결과, XRPD (표 17 및 도 8), DSC (표 18a 및 도 2a), 및 TGA (표 18b 및 도 2b)에서, 이 토실레이트 염은 실질적으로 단일 결정 형태인 것으로 확인된다. 이 다형체를 대상으로 DVA를 수행하였고, 0%-95% RH에서 0.1574%의 증량 증가가 확인되었다 (도 8).

[0212]

표 17: X-선 분말 회절: 8*의 선택 피크들

[0213]

* 상대 밀도가 2% 미만인 피크는 표시하지 않음

표 21

[0214]

각도, ° 2θ	d 값, Å	상대 밀도, %
		100
12.509	7.07056	2.7
14.478	6.11288	2.5
15.119	5.85526	6.9
17.381	5.09812	3
17.782	4.98407	7.3
18.172	4.87778	11.5
18.584	4.77078	4.2
19.114	4.63967	4.6
20.087	4.41697	15.5
20.538	4.32097	12.3
21.538	4.12263	4.8
21.862	4.06217	2.7
22.649	3.92287	16.3
23.194	3.83181	2.4
24.077	3.69326	8.7
24.864	3.57812	7.6
26.984	3.30157	5
29.974	2.97873	3.4
30.443	2.93386	2.2
30.844	2.89668	2.3
32.065	2.7891	3.5
32.49	2.75357	2.2
37.563	2.39253	2.2

[0215]

표 18a: 8의 시차 주사 열량 측정의 결과

[0216]

10.00℃/분의 기율기로 400.00℃까지

표 22

[0217]

흡열 개시, °C	최대, °C	정지, °C	면적, J/g
330.73	333.43	334.1	252.6

[0218]

표 18b: 8의 TGA 결과

[0219]

10.00°C/분의 기율기로 400.00°C까지

표 23

[0220]

개시, °C	개시, %	정지, °C	정지, °C	중량 변화, %
24.9	99.81	120	99.81	0.06696
24.9	99.81	274.33	99.81	2.071
24.9	99.81	320	99.81	19.97
24.9	99.81	335	99.81	34.56
24.9	99.81	363.03	99.81	50.39
24.9	99.81	394.92	99.81	54.39

[0221]

토실레이트 염의 결정질 형태들 4, 5, 6, 7 및 8의 조제물에 대한 XRPD 피크들은 비슷하다. 도 1에 5, 6, 7 및 8의 XRPD 그래프들을 겹쳐 나타낸다. 4, 5, 6, 7 및 8의 각 토실레이트 염은 DSC에 의해 측정시 300°C 이상에서 하나의 흡열 피크를 나타내며, 다른 염 및 유리 염기 형태들은 모두 300°C 미만에서 흡열 피크들을 충분히 나타내었다. 이러한 결과들은, (8S,9R)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2H-피리도[4,3,2-de]프탈라진-3(7H)-온의 토실레이트 염에 대해 상대적으로 안정적인 단일 다형체가 존재한다는 것을 의미한다.

[0222]

THF 유래, 이세티온 염, 11, 12 및 13: 현미경: 결정. 11, 12 및 13 모두 150°C 미만에서 넓은 흡열 피크와 272°C 내지 282°C에서의 날카로운 흡열 피크를 포함하여, 2 이상, 때로는 3개의 흡열 피크들을 나타내었지만, DSC 결과들은 11, 12 및 13에서 일치되지 않았다. TGA에서 200°C 미만에서 어떠한 중량 변화를 보이지 않았던 상기에서 언급한 토실레이트 염과는 달리, 이세티온 염 11은 134.8°C에서 5.72%의 중량 감소가 나타났고, 이세티온 염 12는 139.06°C에서 7.034%의 중량 감소가 발생되었다. 이세티온 염에서 수득되는 결과들에서, 이들 염은 2가지 이상의 형태로 존재하는 것으로 확인된다.

[0223]

포스페이트 염, 16, 17 염 18: 현미경, XRPD 및 DSC 결과들은 3종의 포스페이트 염 조제물들 각각에 존재하는 결정질과 비정질이 혼성된 형태와 일치되었다.

[0224]

아세톤으로부터, 유리 염기, 19: 현미경, XRPD 및 DSC 결과는 혼성 형태와 일치하였다.

[0225]

표 19: X-선 분말 회절: 유리 염기 19*의 선택 피크들

[0226]

* 상대 밀도가 30% 미만인 피크는 표시하지 않음

표 24

[0227]

각도, ° 2θ	d 값, Å	상대 밀도, %
5.128	17.21795	62.4
8.987	9.83224	100
10.383	8.5132	39.2
20.388	4.3525	30
22.851	3.88849	48.2

[0228]

표 20: 유리 염기 19의 시차 주사 열량 측정의 결과

[0229]

10.00°C/분의 기율기로 300.00°C까지

표 25

개시, °C	최대, °C	정지, °C	면적, J/g
26.5	67.29	120	71.07
164.92	171.21	174.32	4.897
176.16	180.39*	185.4	20.58
251.82	255.36	258.76	50.61
* 발열			

[0230]

[0231]

표 21: 유리 염기 19의 열중량 분석 결과

[0232]

10.00°C/분의 기율기로 300.00°C까지

[0233]

개시 온도 = 25.64°C

표 26

온도, °C	중량 변화, %
120	1.054
161	4.256
174	5.977
185	7.82
238	8.874

[0234]

[0235]

MeOH/EtOAc로부터, 유리 염기, 20: 현미경을 통해 복굴절 결정질 형태가 확인되었으며; XRPD 및 DSC 결과는 혼성 형태와 일치하였다.

[0236]

표 22: X-선 분말 회절: 유리 염기 20*의 선택 피크들

[0237]

* 상대 밀도가 14% 미만인 피크는 표시하지 않음

표 27

각도, ° 2θ	d 값, Å	상대 밀도, %
5.181	17.04465	83.7
9.021	9.79532	100
10.427	8.47684	23.3
18.855	4.70265	43.9
22.836	3.89114	43.3

[0238]

[0239]

표 23: 유리 염기 20의 시차 주사 열량 측정의 결과

[0240]

10.00°C/분의 기율기로 300.00°C까지

표 28

개시, °C	최대, °C	정지, °C	면적, J/g
37.21	76.28	111.48	104.2
163.49	170.11	174.03	2.886
177.94	181.36*	189.67	23.47
249.57	253.69	256.48	52.94
* 발열			

[0241]

[0242]

표 24: 유리 염기 20의 열중량 분석 결과

[0243]

10.00°C/분의 기율기로 300.00°C까지

[0244] 개시 온도 = 25.64℃

표 29

[0245]

온도, ℃	중량 변화, %
120	1.926
174.03	3.167
189.67	3.234
256.48	3.448

[0246]

아세토니트릴로부터, 유리 염기 형태 21: 결정질과 비정질 형태의 혼합물이 관찰되었다. DSC: 133.05℃ 근처에서의 넓은 흡열 피크, 209.21℃ 부근에서의 최고 발열 피크 및 최고점 253.85℃에서의 흡열 피크. TGA: 중량 소실, 142.46℃에서는 3.7%이고, 256.48℃에서는 4.259%이었음. XRPD에서 분리되는 상대 밀도가 18 % 이상에서 표시되는 피크들에 대한 d 값, 옹스트롬 (Å)은 다음과 같다: 16.58486; 11.49904; 6.33021; 및 6.01178.

[0247]

메탄올 유래, 유리 염기 형태 22: 유리 염기 형태 20과 특성이 비슷한, 결정질과 비정질의 혼합 형태가 관찰되었다.

[0248]

이소프로판올 유래, 유리 염기 형태 23: 제조되는 물질은 비정질이었다.

[0249]

DMS/에탄올 유래, 유리 염기 형태 24: 결정질과 비정질의 혼합 형태가 관찰되었다. DSC: 흡열 피크: 52.20℃_{max} (12.54 J/g); 202.63℃_{max} (120.9 J/g); 249.34℃_{max} (40.65 J/g). TGA: 주위 → 120℃, 0.9388%의 중량 소실; 223.8℃에서, 17.47%의 중량 감소.

[0250]

이들 결과는, (8S,9R)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2H-피리도[4,3,2-de]프탈라진-3(7H)-온 유리 염기의 결정질 형태가 특정 용매로부터 제조될 수 있지만, 이들 조제물이 본원에 제공되는 토실레이트 염의 결정질 형태와 부합되는 안정성을 가지는 단일 결정 형태는 아님을 입증해준다.

[0251]

제조 예: (8S,9R)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2H-피리도[4,3,2-de]프탈라진-3(7H)-온 토실레이트 염

[0252]

아래에 (8S,9R)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2H-피리도[4,3,2-de]프탈라진-3(7H)-온 모노-토실레이트 염을 단일 결정 형태로서 GMP 대량 생산하는데 적합한 공정을 예시한다.

[0253]

변형 1: (8S,9R)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2H-피리도[4,3,2-de]프탈라진-3(7H)-온 (12.4 g)의 THF (40 vols) 용액에, THF (5 vols) 중의 TsOH (1.05 당량) 용액을 50℃~54℃에서 서서히 첨가하였다. 이 혼합물을 이 온도에서 다시 30분간 교반하였다. 그 후, 혼합물을 감압 (진공: -0.07MPa~-0.08MPa) 하 30℃~40℃에서 증발시켜, 3~5 vol로 농축시켰다. 아세톤 (20 vols)을 첨가하여, THF 용매를 추가로 제거한 다음, 감압 하에 3~5 vol로 증발 농축하였고, 이 과정을 3번 반복하였다. 혼합물을 5℃로 냉각시키고, 질소 보호 하에 여과하였다. 고형물을 17시간 동안 60℃에서 건조시켰다. 이로서 표제 화합물을 백색 결정 고형물로서 수득하였다 (16.0 g, 89%의 수율). LC-MS (ESI) m/z: 381 (M+1)⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.29 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 4.97-5.06 (m, 2H), 6.91-6.94 (dd, J¹=2, J²=10.8 Hz, 1H), 7.06-7.19 (m, 5H), 7.19-7.51 (m, 4H), 7.74 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 10.32 (brs, 1H), 12.36 (s, 1H).

[0254]

변형 2: (8S,9R)-5-플루오로-8-(4-플루오로페닐)-9-(1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)-8,9-디하이드로-2H-피리도[4,3,2-de]프탈라진-3(7H)-온 (0.24 kg)의 THF (40 vols) 용액에, THF (5 vols) 중의 TsOH (1.05 당량) 용액을 50℃~54℃에서 서서히 첨가하였다. 이 혼합물을 이 온도에서 다시 30분간 교반하였다. 그 후, 혼합물을 감압 (진공: -0.07MPa~-0.08MPa) 하 30℃~40℃에서 증발시켜, 3~5 vol로 농축시켰다. 아세톤 (20 vols)을 첨가하여, THF 용매를 추가로 제거한 다음, 감압 하에 3~5 vol로 증발 농축하였고, 이 과정을 3번 반복하였다. THF 용매를 제거 및 증발한 후, 혼합물을 12 부피배의 아세톤으로 14-15시간 동안 50℃~54℃에서 재슬러리화하였다. 그 후, 이 혼합물을 5℃로 냉각시키고, 질소 보호 하에 여과하였다. 고형물을 17시간 동안 60℃에서 건조시켰다.

다. 이로서 표제 화합물을 백색 결정 고형물로서 수득하였다 (0.31 kg, 91.7%의 수율, 순도 99.65%).

- [0255] $^1\text{H-NMR}$ 로 분석하였을 때, 유리 염기 유래 3.67 ppm에서의 N-메틸과 툴루엔 설폰산 유래 2.29 ppm에서의 메틸기의 1 대 1 적분율(integration ratio)에서, 모노-토실레이트 염 형성이 시사된다.
- [0256] 25°C에서 DVS 수행시, 변형 2에 기술된 단계들을 이용하여 제조한 토실레이트 염에서는, 습도를 0%에서 95%까지 증가시킴에 따라 토실레이트 염의 중량 증가는 미미(1% 미만)한 것으로 확인되었으며, 이는 흡습성이 없음을 의미한다 (표 29).
- [0257] 도 6의 XRPD 패턴은 Optix 긴, 미세-포커스 소스를 이용하여 발생시킨 Cu 방사선 입사빔을 이용하여 PANalytical X'Pert PRO MPD PW3040 회절측정기로 수집하였다. 타원형의 경사 다층(graded multilayer) 거울을 사용하여 Cu K α X-선(1.54059 Å)을 검체에 투사하여 검출기로 집중시켰다. 분석하기 전에, 실리콘 표본(NIST SRM 640d)을 분석하여, Si 111 피크의 관찰 위치를 NIST-공인된 위치와 일치하는지를 검증하였다. 샘플 검체를 3 μm 두께의 막 사이에 끼워 넣고, 투과 기하학적 배열을 분석하였다. 빔-정지, 단기 항-산란 연장(short antiscatter extension), 항-산란 나이프 엣지(antiscatter knife edge)를 사용하여, 공기에 의해 발생되는 백그라운드를 최소화하였다. 입사빔과 회절선에 대해 수광 슬릿(Soller slit) (0.02 x 0.02 radians)을 사용하여, 축 발산(axial divergence)으로부터의 확장을 최소화하였다. 회절 패턴들을 검체로부터 240 mm에 위치한 스캔 위치-민감성 검출기와 데이터 콜렉터 소프트웨어 v. 2.2b를 사용하여 수집하였다. XRPD 데이터 수집 파라미터는 다음과 같다: 투과 모드(transmission mode), X-선 튜브 세팅: 45 kV 및 40 mA, 1.00-39.99° 2 θ 스캔 범위, 0.017° 2 θ 스텝 크기, 수집 시간: 1939초, 스캔 속도: 1.2°/분, 발산 슬릿(divergence slit): 1/2°, 및 샘플 회전 시간(revolution time): 1.0초. XRPD 패턴에서 확인되는 전체 피크 리스트와 이의 서브세트들은 수득되는 다형체(들)를 특정화하는데 충분할 수 있다. XRPD (표 25)에 제공되는 결과들은 변형 2에 기술된 단계들을 이용하여 제조된 토실레이트 염에 대한 것이다. 표 25의 데이터는 도 6에 나타난 XRPD 스펙트로그램의 데이터이다.
- [0258] 진술한 변형 1 및 변형 2를 이용하여 제조한 토실레이트 염을 대상으로 DSC 분석을 수행하였으며, 유사한 결과들이 관찰되었다.
- [0259] 변형 2에 기술된 단계들을 이용하여 제조한 토실레이트 염에 대한 DSC 서모그램을 Mettler Toledo 시차 주사 열량 측정기 1을 이용하여 획득하였다. 온도를 10°C/분의 경사로 25°C에서 400°C로 높였다. DSC 그래프에서, 발열 현상은 아래에 표시한다. 표 26의 데이터는 도 7a에 제시한 DSC 그래프의 결과이다. 서모그램에서 매우 가파른 용융 개시와, 용융 완료 후 발열이 보이는데, 이는 용융이 분해와 함께 이루어짐을 의미한다. 용융 개시에 도달하기 전 편평한 베이스라인은 용융하기 전에는 열 전이가 없다는 것을 의미하며, 이는 용매화물 형성이 없으며, 한가지 결정질 형태에서 다른 형태로의 변환이 이루어지지 않는다는 것을 의미한다.
- [0260] 변형 2에 기술된 단계들을 이용하여 제조한 토실레이트 염에 대한 TGA 서모그램을 Mettler Toledo 열중량 분석기/시차 주사 열량 측정기 1을 이용하여 획득하였다. 온도를 10°C/분의 경사로 25°C에서 400°C로 높였다. TGA 그래프는 도 7b에 나타난다. 트레이스(trace)는 용융 및 분해가 개시되기 까지 안정적인 베이스라인을 나타낸다. 이는, 어떠한 잔류 용매나 흡수된 물이 결정 산물에 거의 존재하지 않으며, 융점에서 분해가 개시되기 전까지 산물이 열에 안정적이라는 것을 의미한다.
- [0261] 변형 2에 기술된 단계들을 이용하여 제조한 토실레이트 염에 대한 고상 ^{13}C 교차 편파 매직 앵글 스피닝(CP/MAS) NMR 스펙트럼을 Varian ^{UNITY} INOVA-400 분광측정기 (Larmor frequencies: ^{13}C = 100.543 MHz, ^1H = 399.787 MHz)에서 25°C에서 획득하였다. 샘플을 4 mm 펜슬형 지르코니아 로터에 팩킹하여, 매직 각도에서 12 kHz로 회전시켰다. 스펙트럼은 ^1H 펄스 폭 2.6 μs (90°), 경사형 진폭 교차 편파 접촉 시간 (ramped amplitude cross polarization contact time) 5 ms, 획득 시간 30 ms, 스캔 간 지연 20초, 스펙트럼 너비 ~45 kHz, 2799 데이터 포인트 및 공동-부가 스캔수 400에서, 획득 시간 동안, 위상 변조 SPINAL-64 하이 파워 ^1H 디커플링을 이용하여 획득하였다. 자유 유도 감쇠 (free induction decay, FID)를 Varian/Agilent VNMR 6.1C 소프트웨어를 이용하여 65536 포인트 및 지수 선 폭 증가 팩터 10 Hz로 가공하여, 신호 대 노이즈 비율을 향상시켰다. 첫번째 FID 데이터 3 포인트들은 편평한 베이스라인을 산출하기 위해 VNMR 선형 예측 알고리즘을 이용하여 역산하였다. 스펙트럼 피크들의 화학적 쉬프트는 176.5 ppm에서 글리신의 카르보닐 탄소 공명을 외부적으로 참조하였다. ^{13}C NMR 스펙트럼에서 확인되는 피크들의 전체 리스트와 이의 서브세트는 수득되는

다형체(들)를 특정화하는데 충분할 수 있다. 표 28의 데이터는 도 12에 나타낸 스펙트럼의 결과이다.

[0262] **표 25:** XRPD: 대규모 공정을 통해 제조된 토실레이트 염의 선택 피크들*

[0263] * 상대 밀도가 2% 미만인 피크는 표시하지 않음

표 30

[0264]

각도, ° 2θ (±0.2 2θ)	d 값, Å	상대 밀도, %
7.22	12.242 ± 0.348	6
7.51	11.780 ± 0.322	46
9.49	9.316 ± 0.200	2
11.27	7.855 ± 0.142	2
12.35	7.166 ± 0.117	8
12.52	7.071 ± 0.114	7
13.82	6.407 ± 0.094	1
14.47	6.120 ± 0.085	18
15.14	5.851 ± 0.078	15
17.41	5.092 ± 0.059	9
17.62	5.035 ± 0.057	3
17.78	4.988 ± 0.056	5
18.12	4.897 ± 0.054	10
18.53	4.787 ± 0.052	6
19.07	4.654 ± 0.049	9
20.09	4.420 ± 0.044	100
20.46	4.342 ± 0.042	13
21.48	4.138 ± 0.038	17
21.81	4.075 ± 0.037	12
22.26	3.994 ± 0.036	6
22.65	3.927 ± 0.035	5
23.10	3.851 ± 0.033	8
24.05	3.701 ± 0.031	53
24.25	3.670 ± 0.030	6
24.83	3.585 ± 0.029	6
25.25	3.527 ± 0.028	5
26.37	3.380 ± 0.025	2
26.77	3.330 ± 0.025	2
26.96	3.308 ± 0.024	3
27.84	3.204 ± 0.023	3
28.64	3.116 ± 0.021	1
28.78	3.102 ± 0.021	2
29.18	3.061 ± 0.021	1
29.81	2.997 ± 0.020	8

[0265] **표 26:** 대규모 공정을 통해 제조된 토실레이트 염의 DSC 결과

[0266] 10.00°C/min 기율기로 25.00에서 400.00°C까지 승온

표 31

[0267]

흡열 개시, °C	최대, °C	정지, °C	면적, J/g
331.41	334.54	337.78	-184.73

[0268] **표 28:** 대규모 공정을 통해 제조된 토실레이트 염의 고상 ¹³C NMR 결과

표 32

[0269]

PPM	높이
166.911	32.9
164.316	60.5
162.171	30.3
160.573	76.8
151.804	81.5
149.359	71.3
143.198	54.1
140.166	143.0
139.142	122.0
135.959	110.3
131.752	85.5
129.361	83.6
128.597	93.3
127.736	140.3
123.857	128.3
116.822	56.8
115.142	62.6
112.219	80.5
105.212	68.7
100.335	61.4
58.483	68.6
45.288	90.8
37.379	102.1
23.911	123.0

[0270]

표 29: 대규모 공정을 통해 제조된 토실레이트 염의 등온 DVS 결과

표 33

[0271]

타겟 % P/Po	중량 변화 (%)		
	흡습	탈습	히스테리시스
0.0	0.0002	-0.0015	
5.0	0.0214	0.0203	-0.0011
10.0	0.0301	0.0326	0.0025
15.0	0.0375	0.0421	0.0045
20.0	0.0529	0.0513	-0.0016
25.0	0.0617	0.0649	0.0033
30.0	0.0698	0.0791	0.0092
35.0	0.0812	0.0947	0.0134
40.0	0.1043	0.1084	0.0042
45.0	0.1233	0.1266	0.0033
50.0	0.1451	0.1456	0.0005
55.0	0.1641	0.1668	0.0027
60.0	0.1842	0.1895	0.0053
65.0	0.2127	0.2192	0.0065
70.0	0.2450	0.2535	0.0085
75.0	0.2798	0.2919	0.0121
80.0	0.3253	0.3402	0.0149
85.0	0.3922	0.4113	0.0190
90.0	0.4983	0.5230	0.0247
95.0	0.7473	0.7473	

[0272]

생물학적 실시예

[0273] 실시예 1: 단일-제제의 맨틀 세포 림프종 세포주에 대한 세포독성 분석

[0274] 맨틀 세포 림프종 세포주 Granta-519는 10% FBS, 2 mM L-글루타민, 100 U/mL 페니실린 및 100 µg/mL 스트렙토마이신이 포함된 둘베코의 MEM (4.5 g/L 글루코스)에서 배양하였다. 맨틀 세포 림프종 세포주 Jeko-1은 10% FBS, 100 U/mL 페니실린 및 100 µg/mL 스트렙토마이신이 함유된 RPMI1640에서 배양하였다. 맨틀 세포 림프종 세포주 Z138은 10% 말 혈청, 100 U/mL 페니실린 및 100 µg/mL 스트렙토마이신이 함유된 IMDM에서 배양하였다. 모든 세포주들은 분석을 위한 준비 전까지 37°C 인큐베이터에서 5% CO₂ 조건에서 유지시켰다. Granta-519, Jeko-1 및 Z138 세포들은 96웰 플레이트에 1000 또는 5000개의 세포/웰로 접종하였다. 세포는 1000 nM - 0.32 nM의 다양한 농도 범위로 0.1% DMSO 중에 유리 염기를 함유하는 해당 배양 배지로 처리하기 전, 37°C에서 밤새 배양하였다. 0.1% DMSO는 모의 처리군 또는 대조군으로 사용하였다. 4일간 인큐베이션한 후, 세포 생존율을 CellTiter Glo (Promega)로 측정하고, 세포 생존 비율을 대조군에 대비하여 계산하였다. GraphPad Prism5 소프트웨어를 사용하여 데이터를 플롯팅하고, IC₅₀ 값을 계산하였다. 도 10a와 10b를 참조한다.

[0275] 표 28: 4일 분석시 IC₅₀ (nM)

표 34

세포 밀도	Jeko-1	Granta-519	Z-138
5000/well	356.96	8.83	59.40
1000/well	64.20	1.70	10.43

[0277] 실시예 2: 두경부 종양 세포주에 대한 단일-제제 세포독성 분석

[0278] 경구 편평 암종 HSC-3와 HSC-4 세포는 MEM + 10% FBS에서 배양하였다. 경구 편평 암종 CAL 27은 DMEM +10% FBS에서 배양하였다. 기저양 편평 세포주 PE/CA-PJ34 (클론 12)는 IMDM +10% FBS에서 배양하였다. 모든 세포주들은 분석을 위한 준비 전까지 37°C 인큐베이터에서 5% CO₂ 조건 하에 100 U/mL 페니실린 및 100 µg/mL 스트렙토마이신이 함유된 해당 배양 배지내에 유지시켰다. 각 세포주의 증식 속도에 따라, 분석 시기에 96웰 플레이트에 각 그래프에 표시한 여러가지 밀도로 세포를 접종하였다. 세포는 5000 nM - 0.064 nM의 다양한 농도 범위로 0.1% DMSO 중에 유리 염기를 함유하는 해당 배양 배지로 처리하기 전, 37°C에서 밤새 배양하였다. 0.1% DMSO는 모의 처리군 또는 대조군으로 사용하였다. 배지와 화합물은 5일마다 보충하였다. (각 그래프에 표시된 바와 같이) 7, 10, 11 또는 13일간 인큐베이션한 후, 세포 생존율을 CellTiter Glo (Promega)로 측정하고, 세포 생존 비율을 대조군에 대비하여 계산하였다. GraphPad Prism5 소프트웨어를 사용하여 데이터를 플롯팅하고, IC₅₀ 값을 계산하였다. 도 11a와 11b를 참조한다.

[0279] 표 29: IC₅₀ (nM)

표 35

세포주	배양 일	세포 밀도	IC ₅₀
HSC-4	7	100/well	58
	11	200/well	48.8
CAL27	7	800/well	23
	11	400/well	15.3
PE/CA-PJ34 C12	13	1000/well	18.1
	10	2000/well	13.6
HSC-3	7	1500/well	972
	11	750/well	931

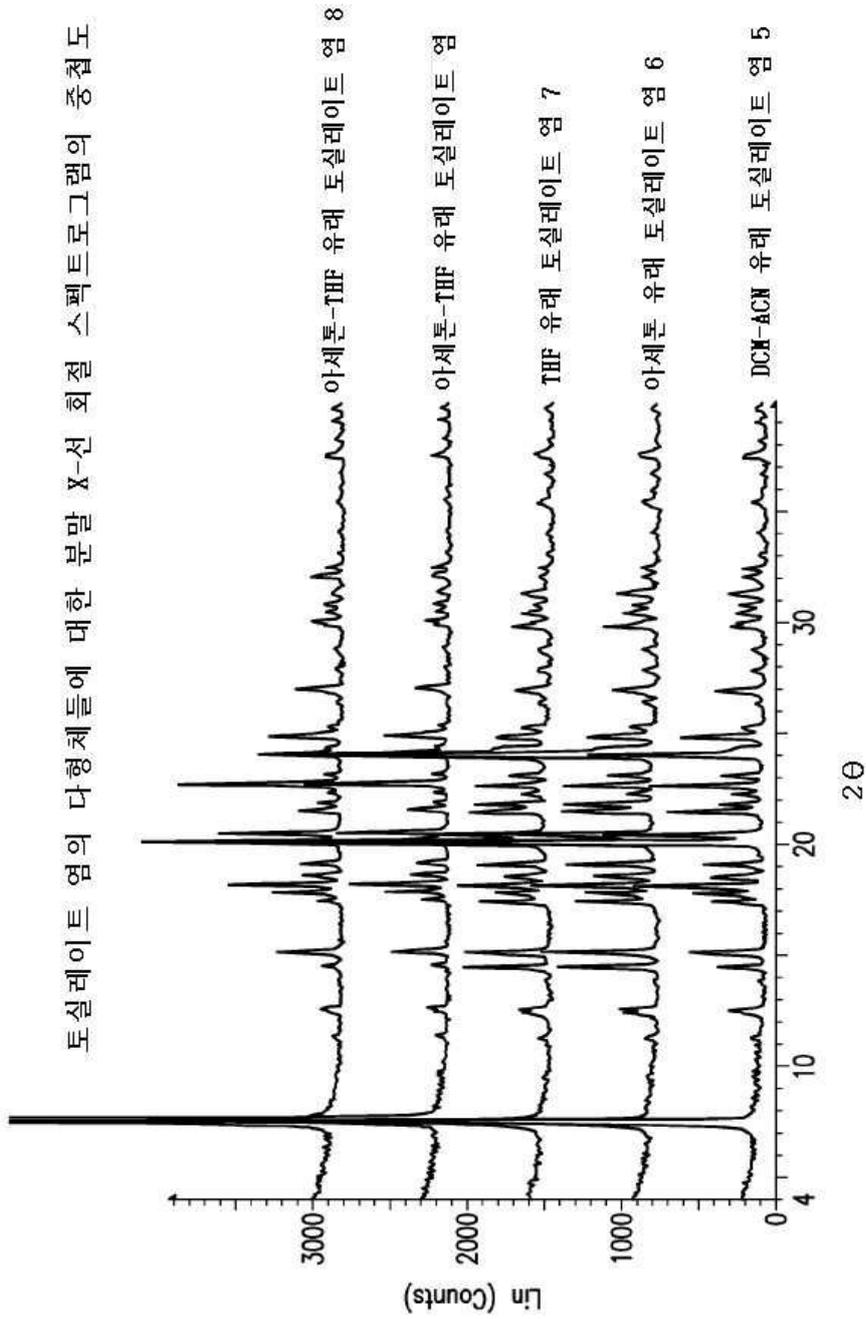
[0281] 당해 기술 분야의 당업자라면 상기에서 예시된 실시예에 기재된 내용에 대해 변형과 수정을 가할 수 있을 것으로 생각된다. 청구하고 있는 임의의 발명에는 첨부된 청구항에 나타난 한정들만 적용되어야 한다.

[0282] 본원에 인용되는 특허, 특허 출원 및 특허 출원 공개 공보들을 비롯한 모든 간행물들은 사실상 원용에 의해 본 명세서에 포함된다.

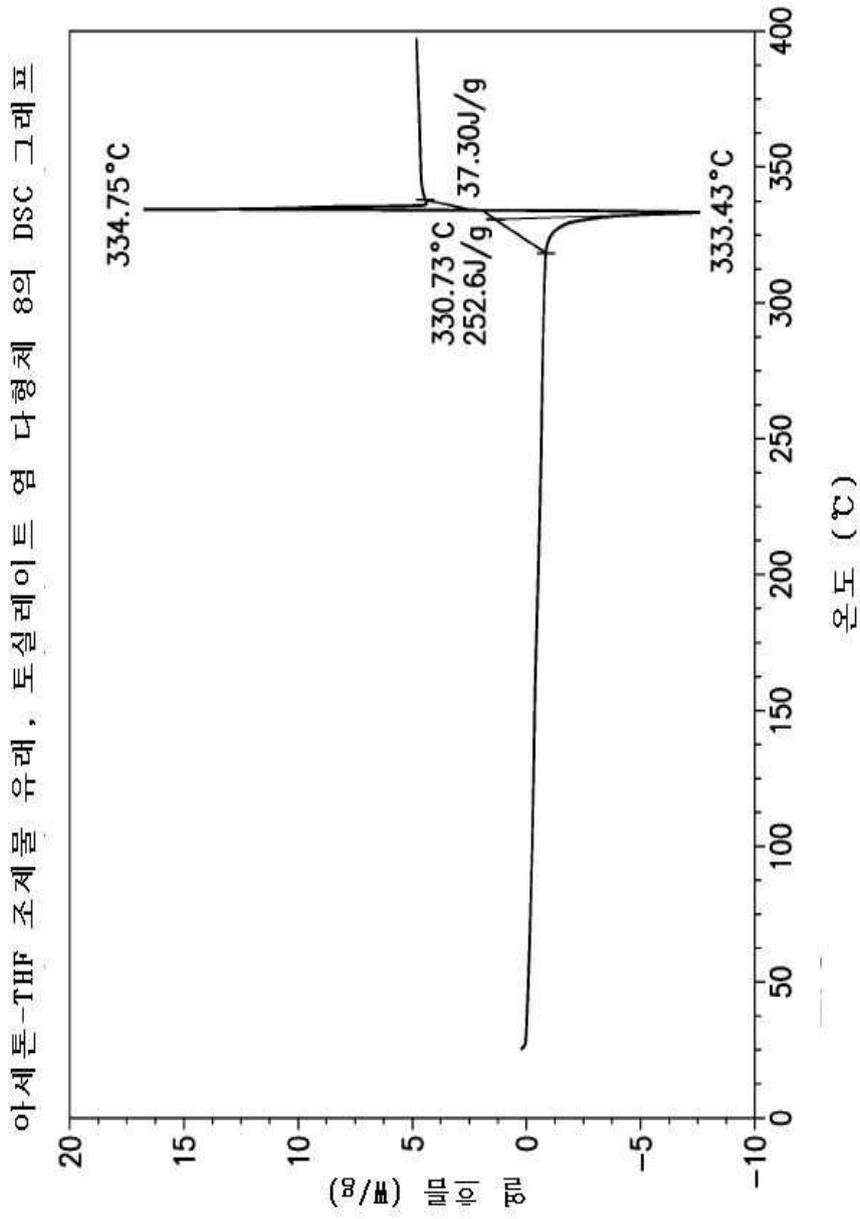
도면

도면1

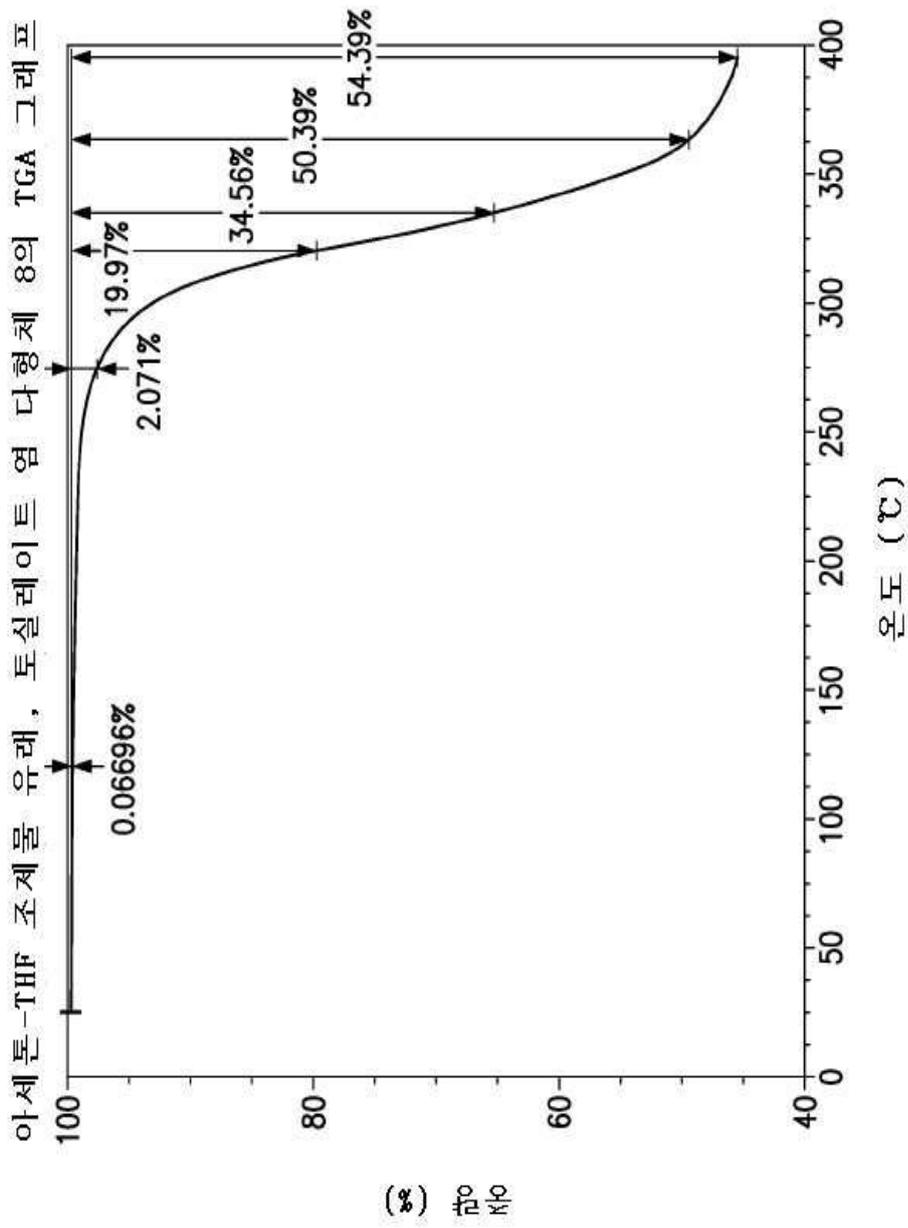
토실레이트 염의 다형체들에 대한 분말 X-선 회절 스펙트로그램의 중첩도



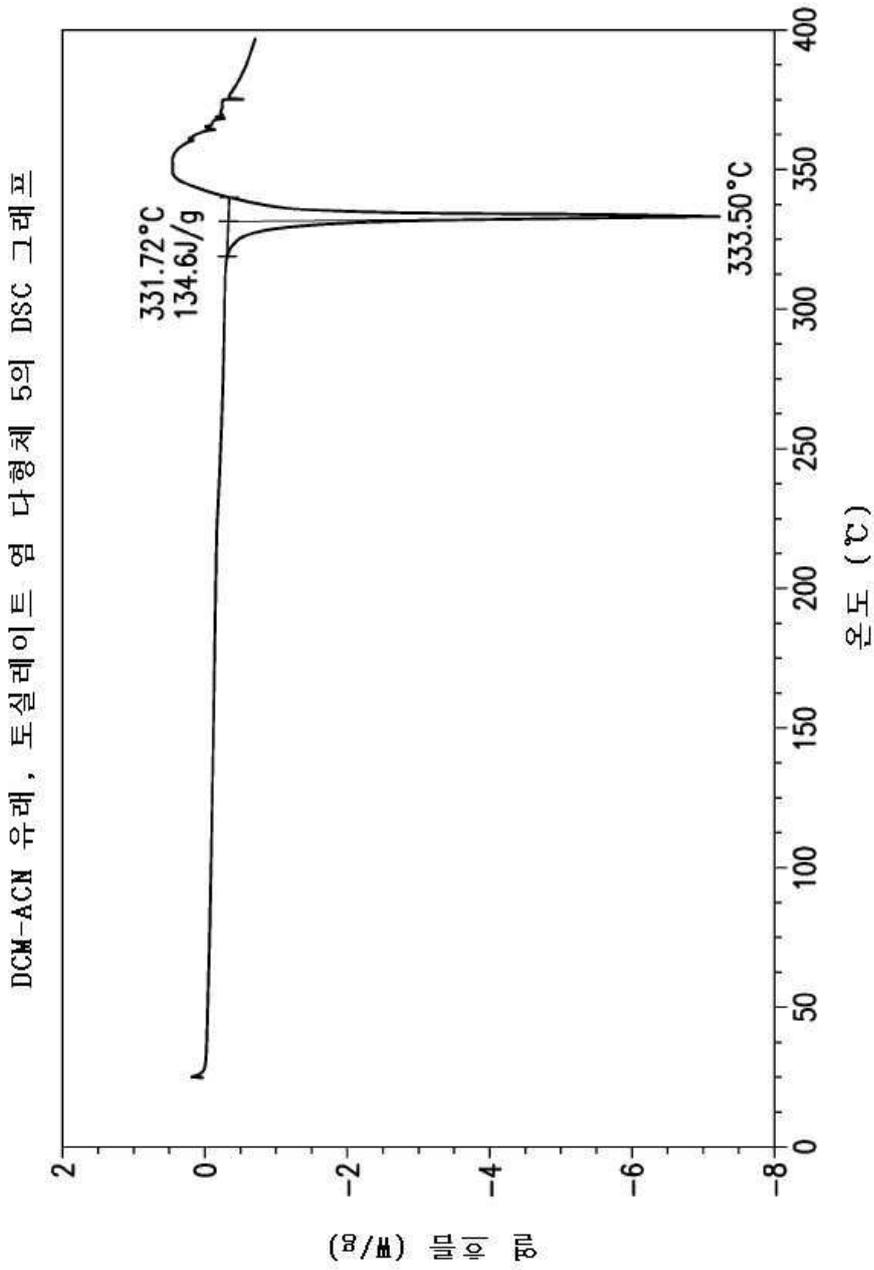
도면2a



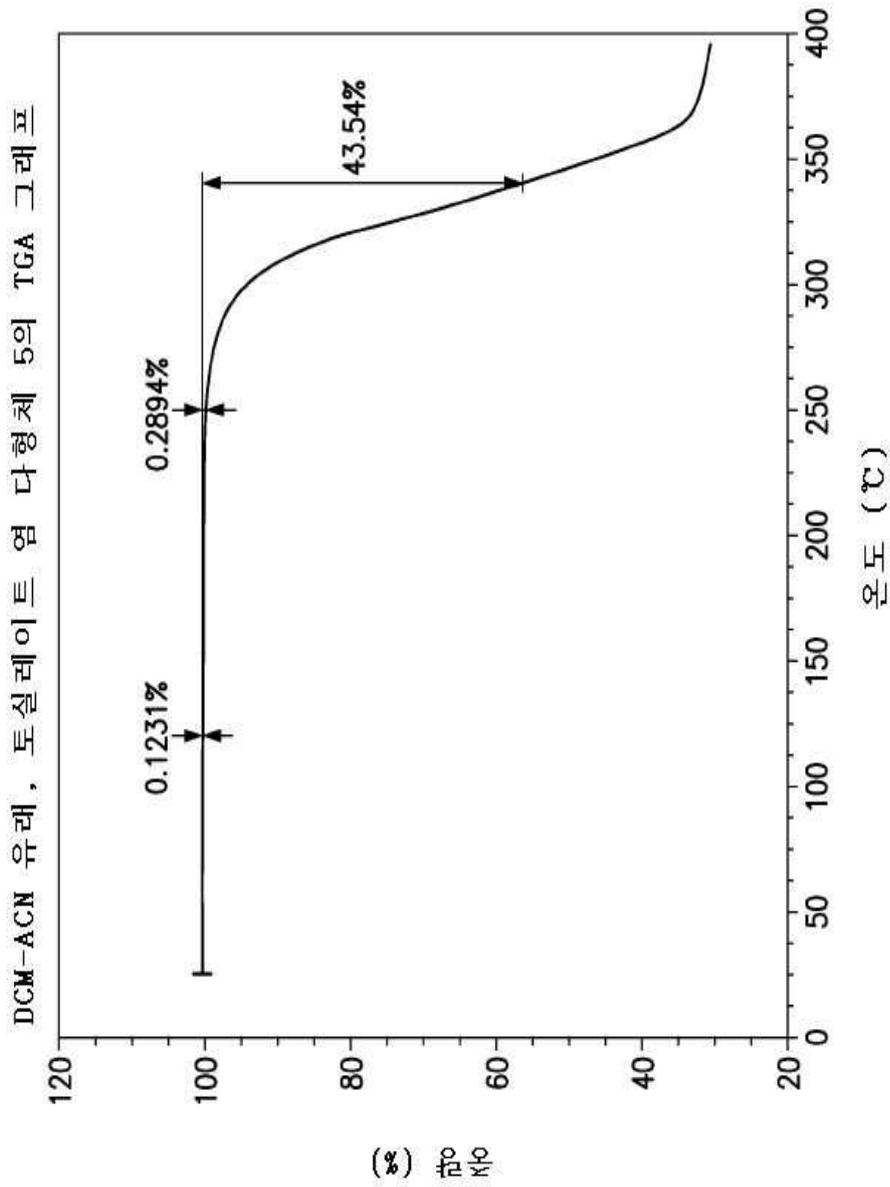
도면2b



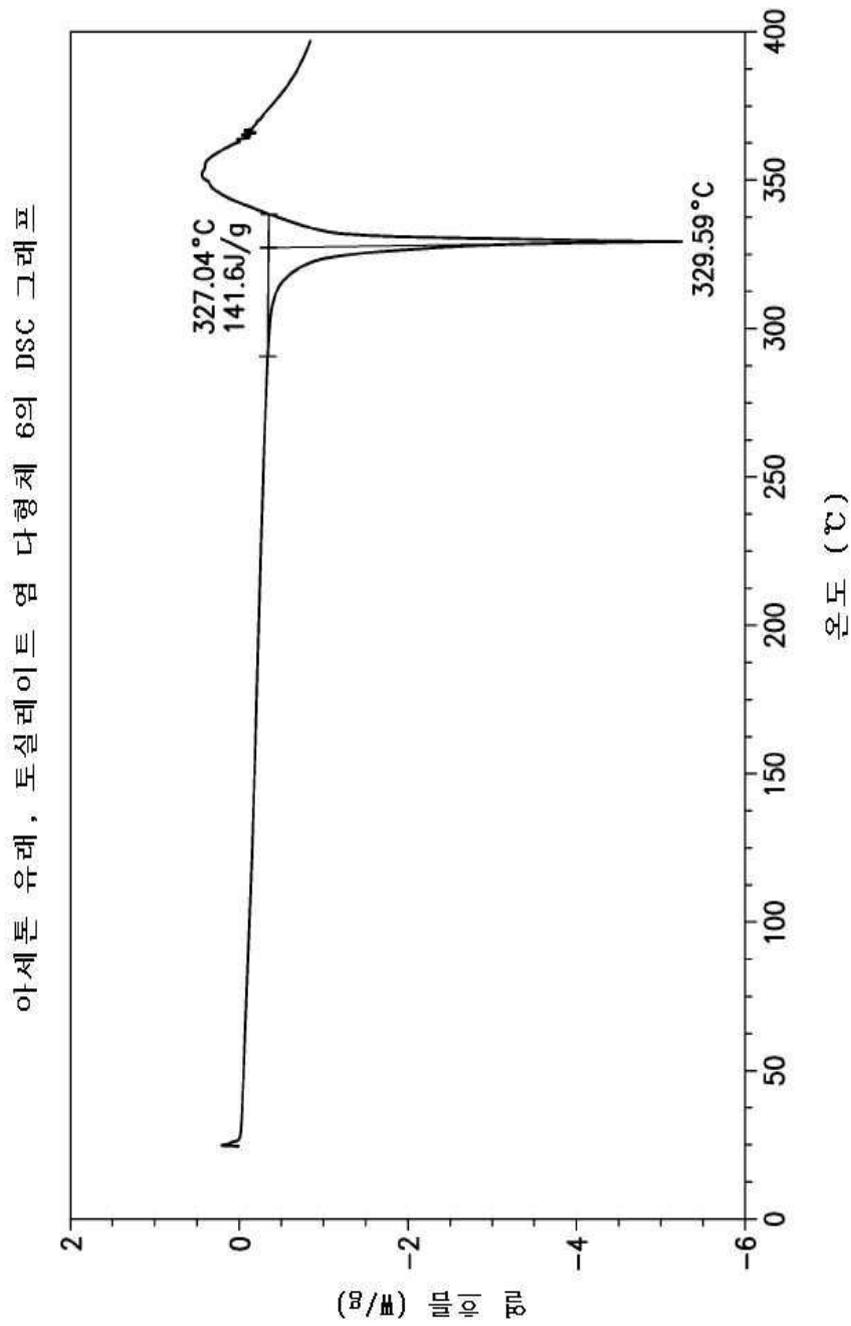
도면3a



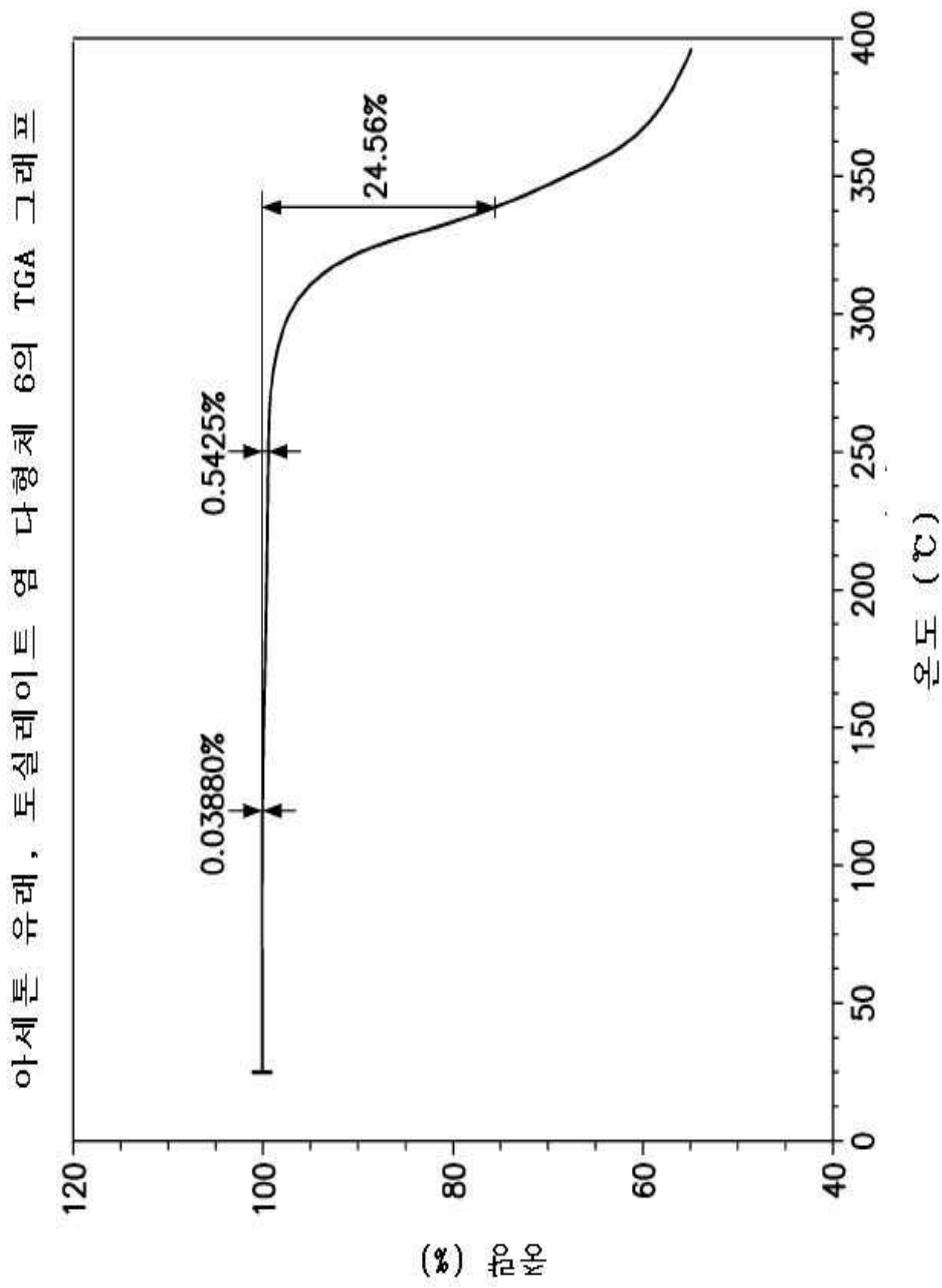
도면3b



도면4a

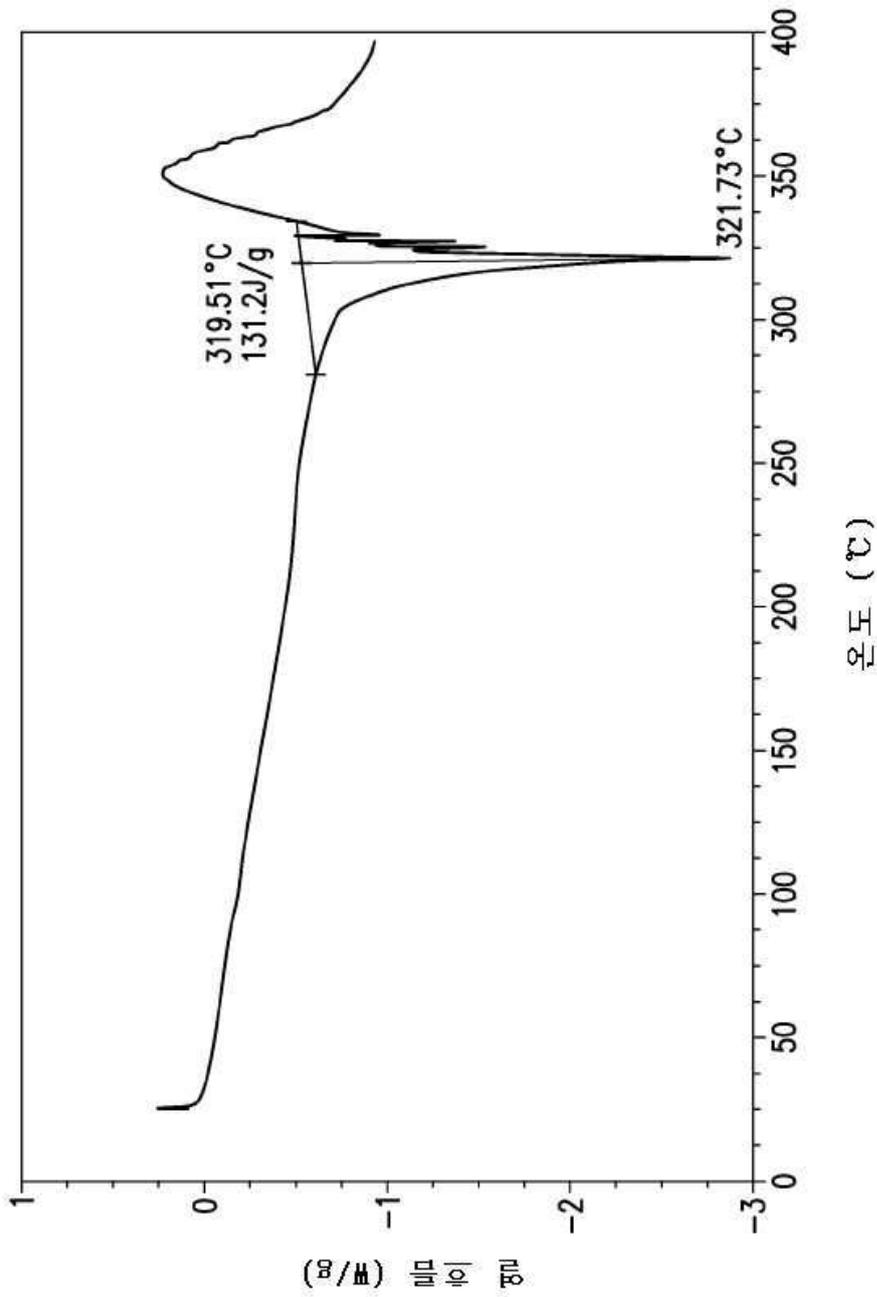


도면4b

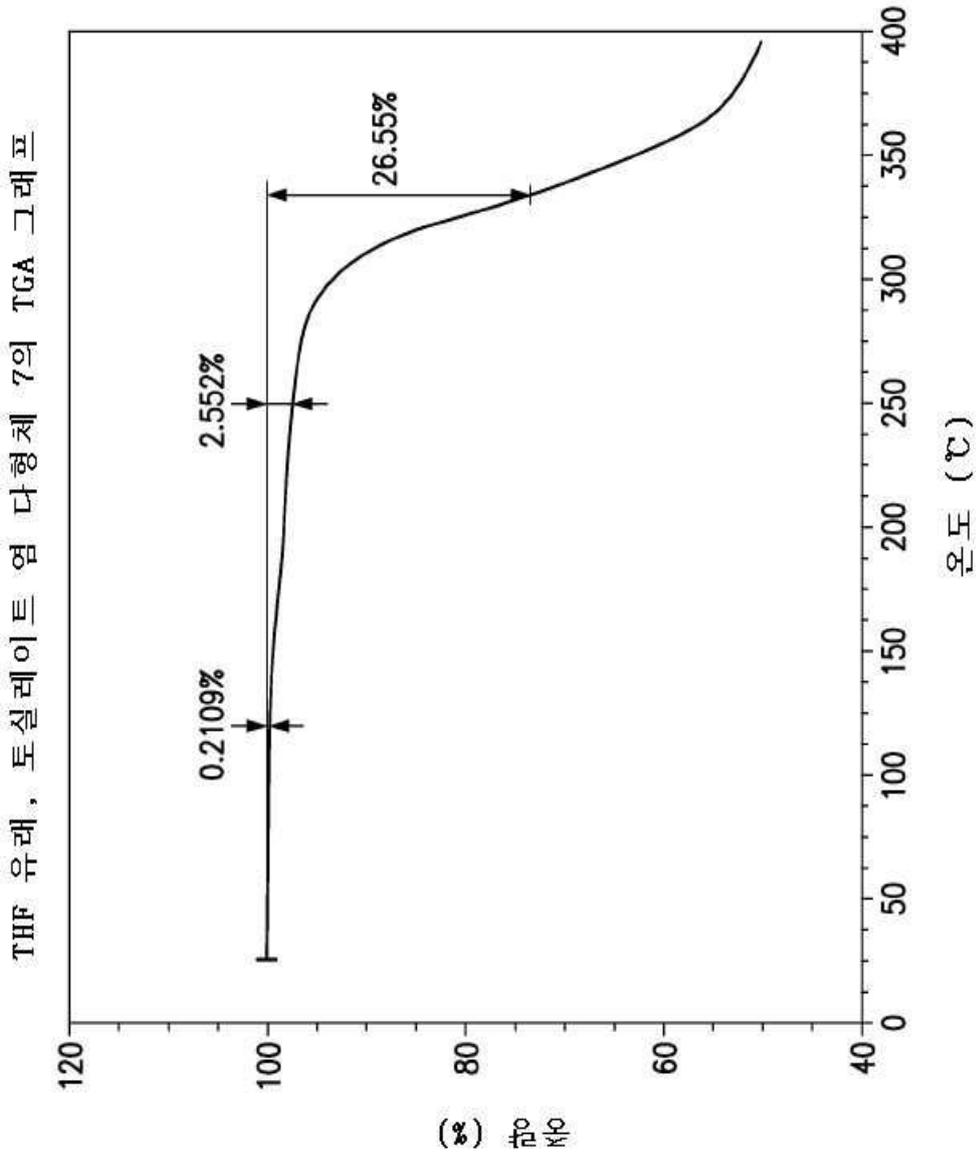


도면5a

THF 유래, 토실레이트 염 다형체 7의 DSC 그래프



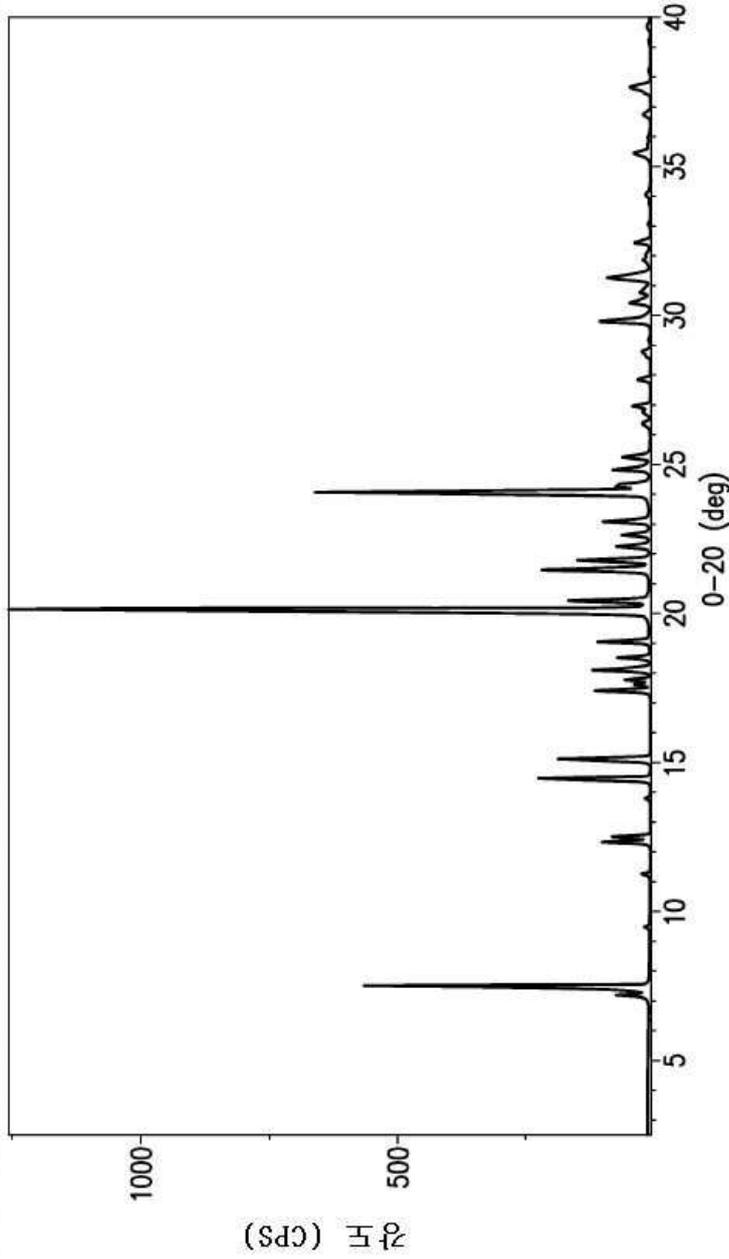
도면5b



도면6

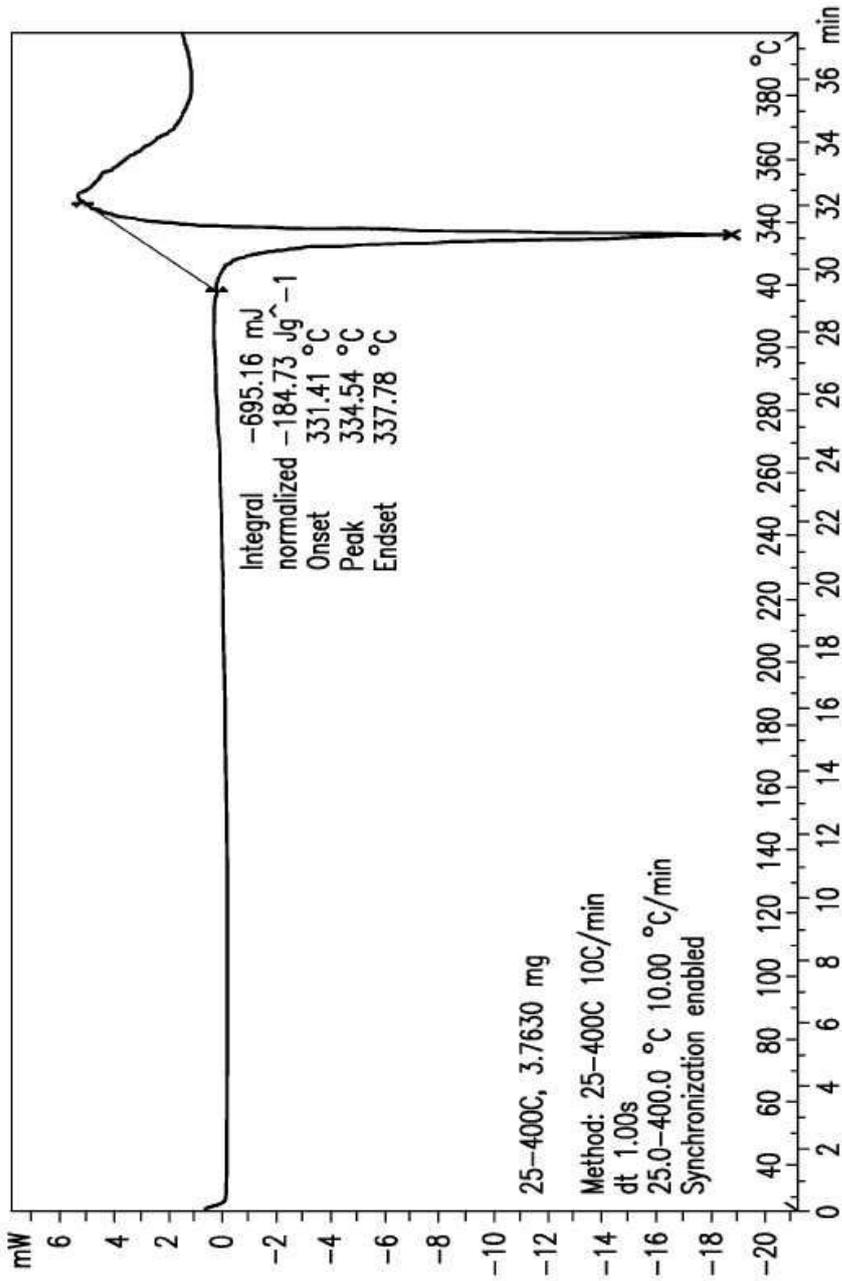
토실레이트 염 다형체의 분말 X-선 회절 스펙트로그램

Panalytical X-Pert MPD PW3040 Pro
X-ray Tube: Cu(1.54059 Å) Voltage: 45 kV Amperage: 40mA Scan Range: 1.00 - 39.99 °2θ Step Size: 0.017 °2θ
Collection Time: 1939 s Scan Speed: 1.2°/min Slit DS: 1/2° SS: null Revolution Time: 1.0 s Mode: Transmission



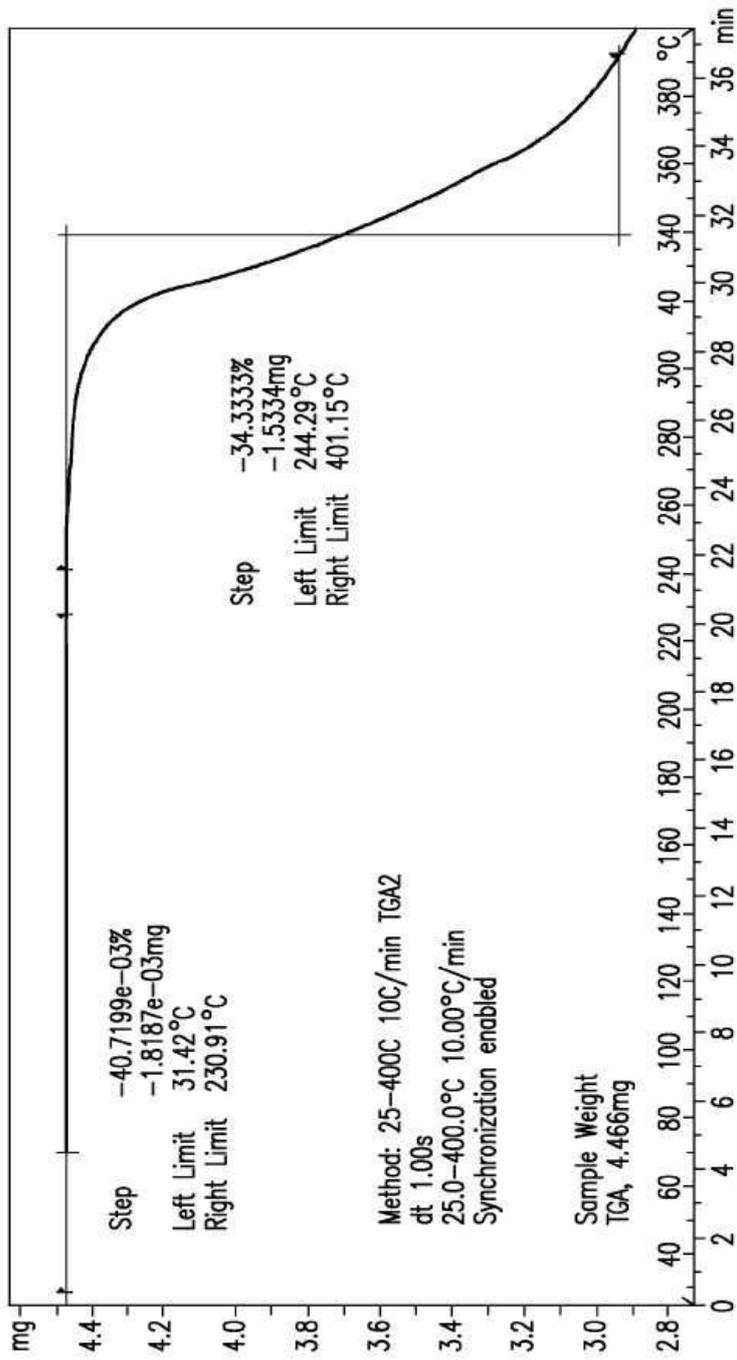
도면7a

토실레이트 염 다형체의 DSC 그래프

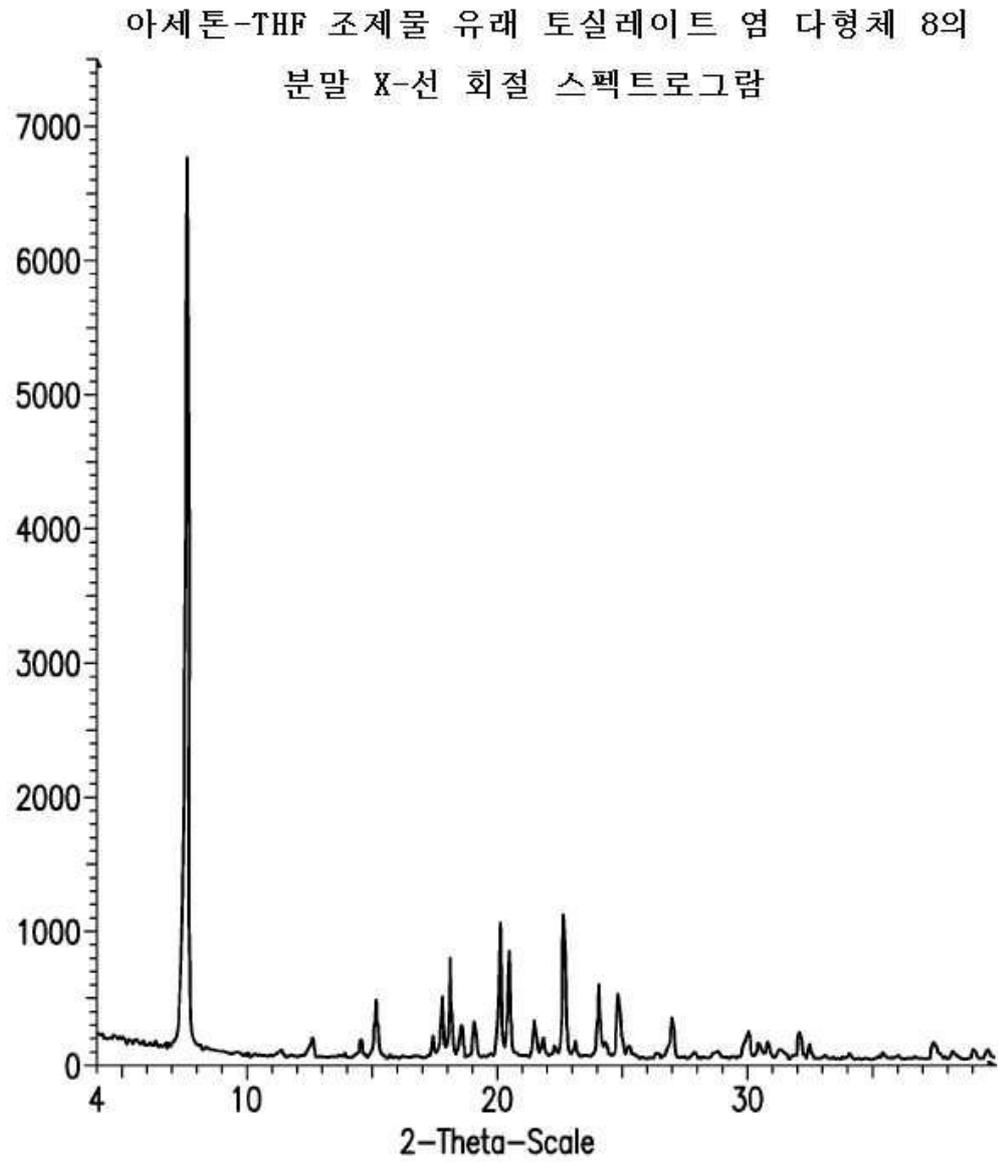


도면7b

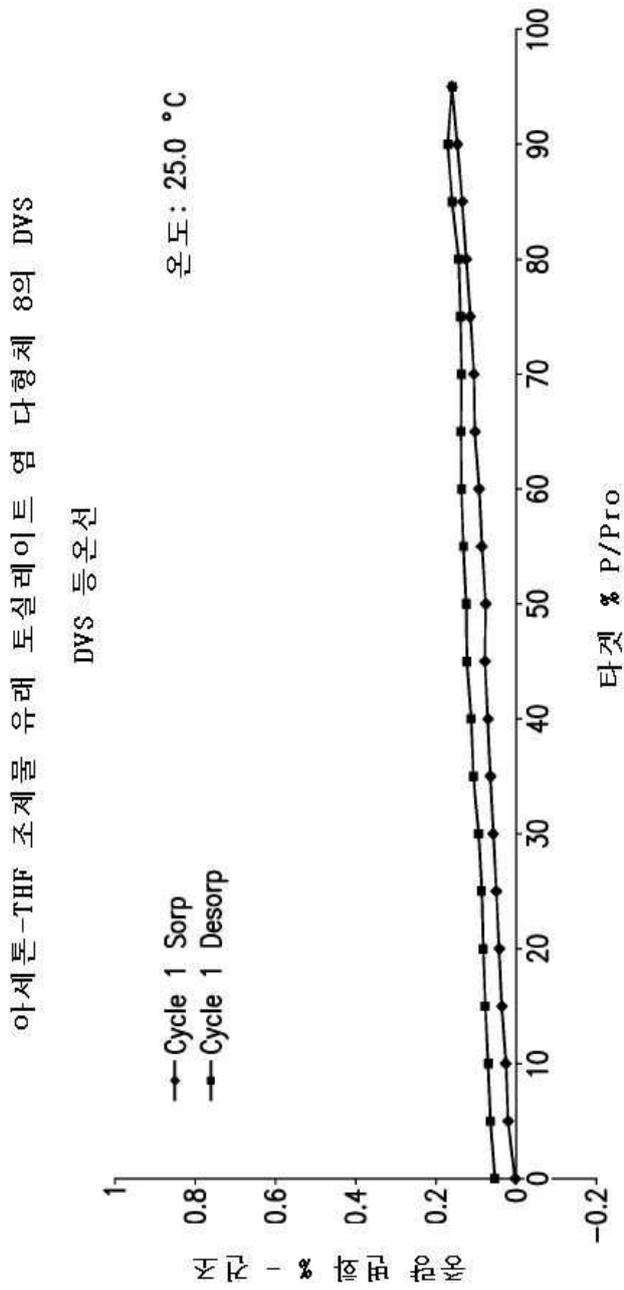
토실레이트 염 다형체의 TGA 그래프



도면8



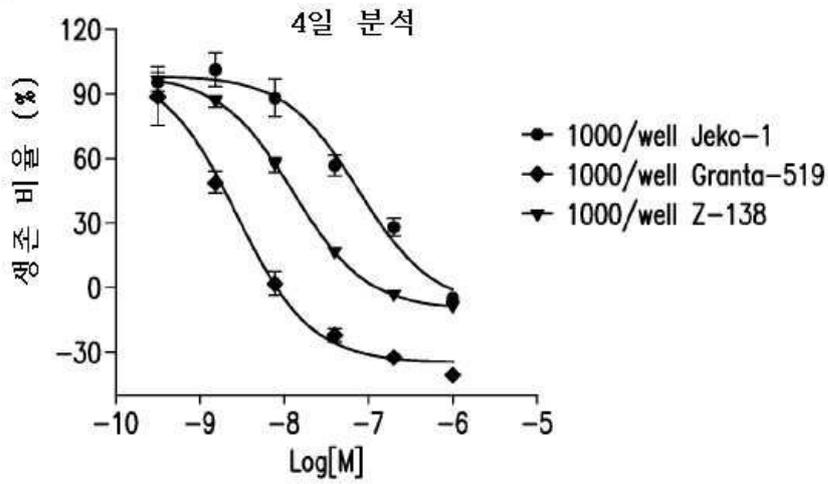
도면9



도면10

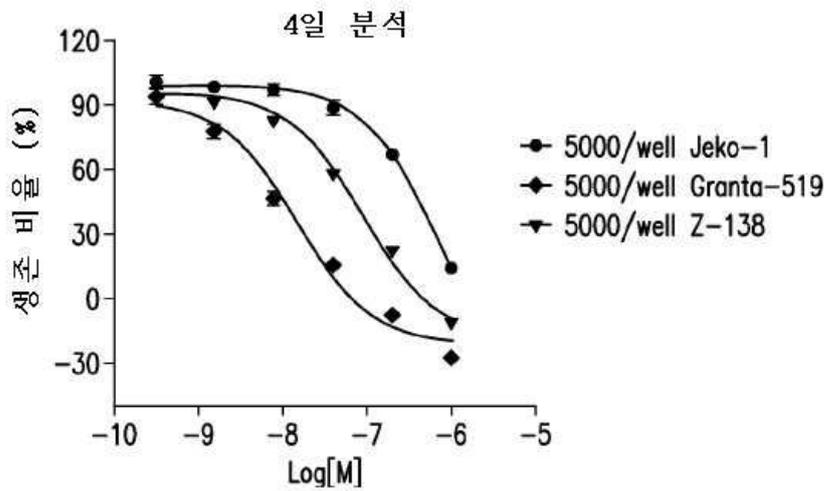
3종의 맨틀 세포 림프종 세포주 1000 주/웰에서
유리 염기에 대한 단일-제제 세포독성 분석

a.



3종의 맨틀 세포 림프종 세포주 5000 주/웰에서
유리 염기에 대한 단일-제제 세포독성 분석

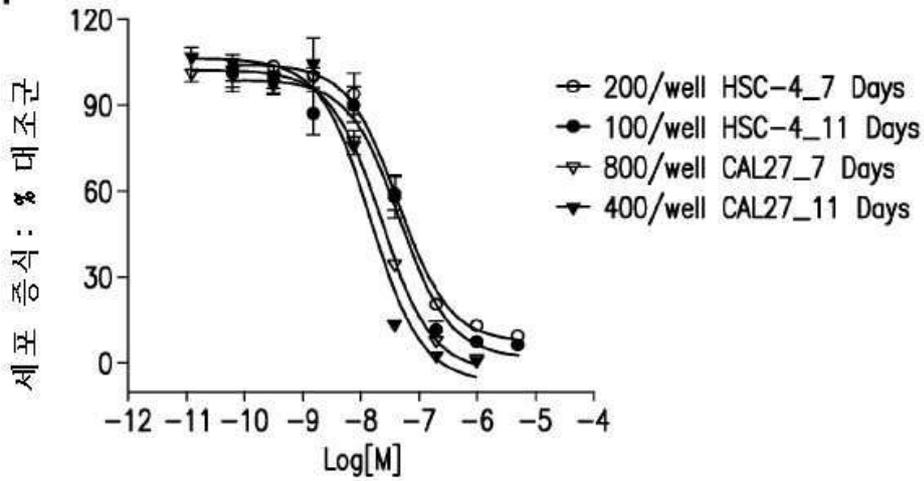
b.



도면11

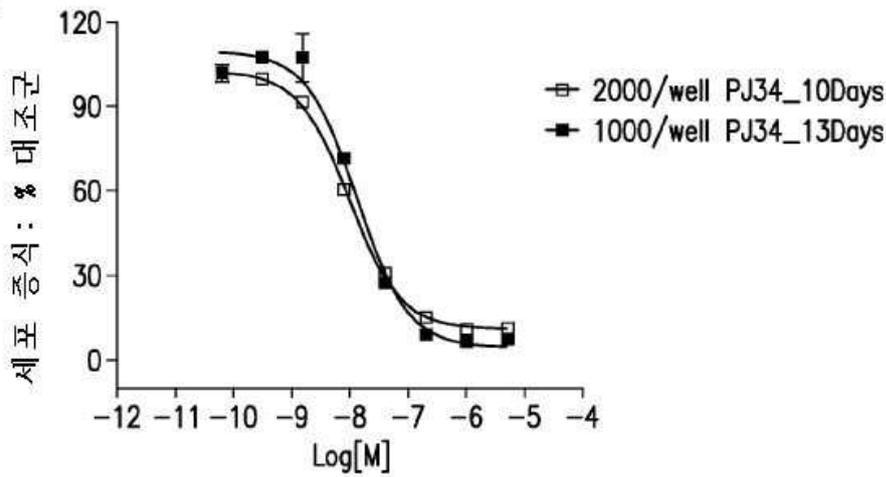
2종의 두경부암 세포주에서 유리 염기에 대한
단일-제제 세포독성 분석

a.



PE/CA-PJ34 두경부암 세포주에서 유리 염기에 대한
단일-제제 세포독성 분석

b.



도면12

