



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년09월30일

(11) 등록번호 10-2710941

(24) 등록일자 2024년09월24일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/438 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2022.08)
A61K 31/438 (2019.05)
- (21) 출원번호 10-2019-7038203
- (22) 출원일자(국제) 2019년05월25일
심사청구일자 2021년05월25일
- (85) 번역문제출일자 2019년12월24일
- (65) 공개번호 10-2020-0013700
- (43) 공개일자 2020년02월07일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/034559
- (87) 국제공개번호 WO 2018/218100
국제공개일자 2018년11월29일
- (30) 우선권주장
62/511,525 2017년05월26일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
W02016134314 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자
인사이트 코퍼레이션
미국 델라웨어주 19803 윌밍턴 어거스틴 컷-오프 1801
- (72) 발명자
판 용춘
미국 델라웨어주 19803 윌밍턴 어거스틴 컷-오프 1801
스 충성 에릭
미국 델라웨어주 19803 윌밍턴 어거스틴 컷-오프 1801
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 17 항

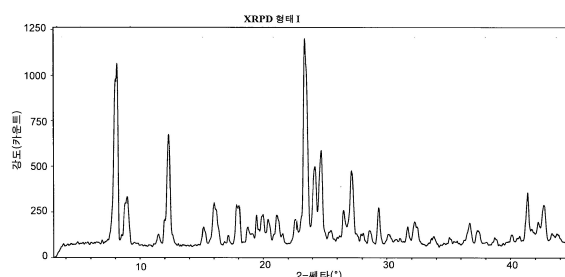
심사관 : 강신건

(54) 발명의 명칭 FGFR 저해제의 결정형 및 이의 제조 방법

(57) 요약

본 개시내용은 N-{[2' -(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3' -옥소-2' ,3' -디하이드로-1' H-스피로[사이클로프로판-1,4' -[2,7]나프티리딘]-6' -일]메틸}아크릴아미드의 고체 형태, 이의 제조 방법, 및 그것의 제조에서의 중간체에 관한 것이고, 이들은 FGFR-연관된 또는 매개된 질환 예컨대 암의 치료에서 유용하다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

C07B 2200/13 (2013.01)

(72) 발명자

타오 밍

미국 델라웨어주 19803 월밍턴 어거스틴 컷-오프
1801

한 웨인

미국 델라웨어주 19803 월밍턴 어거스틴 컷-오프
1801

샤 마이클

미국 델라웨어주 19803 월밍턴 어거스틴 컷-오프
1801

왕 덩진

미국 델라웨어주 19803 월밍턴 어거스틴 컷-오프
1801

자 중장

미국 델라웨어주 19803 월밍턴 어거스틴 컷-오프
1801

저우 자청

미국 델라웨어주 19803 월밍턴 어거스틴 컷-오프
1801

리 쉰

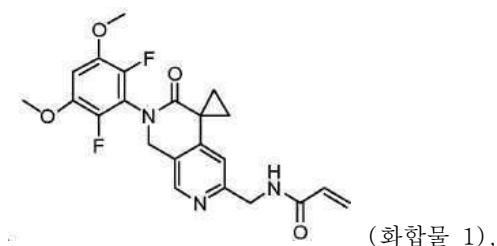
미국 델라웨어주 19803 월밍턴 어거스틴 컷-오프
1801

명세서

청구범위

청구항 1

하기 식을 갖는 화합물 1의 고체 형태로서:



상기 고체 형태가 결정질이고, 상기 고체 형태가 형태 I, 형태 II, 형태 III, 형태 IV, 형태 V, 형태 VI, 형태 VII, 형태 VIII, 형태 IX, 형태 IXa, 형태 X, 또는 형태 XI이며, 여기서:

형태 I은 약 8.1, 약 9.0, 약 11.5, 약 12.3, 약 15.1, 약 16.0, 약 18.0, 약 19.6, 약 20.0, 약 20.4, 약 21.0, 약 23.3, 약 24.2, 약 24.7, 및 약 27.1 도 2-췌타로부터 선택된 적어도 3개의 특징적인 XRPD 피크를 갖고;

형태 II는 약 11.4, 약 12.6, 약 14.5, 약 14.7, 약 16.1, 약 18.3, 약 21.2, 약 24.8, 약 27.9, 및 약 28.3 도 2-췌타로부터 선택된 적어도 3개의 특징적인 XRPD 피크를 갖고;

형태 III은 약 4.2, 약 7.6, 약 8.0, 약 12.5, 약 13.2, 약 15.2, 약 16.0, 약 19.3, 약 20.7, 및 약 25.6 도 2-췌타로부터 선택된 적어도 3개의 특징적인 XRPD 피크를 갖고;

형태 IV는 약 4.3, 약 11.9, 약 12.9, 약 14.3, 약 15.1, 약 15.5, 약 18.0, 약 23.3, 약 24.5, 약 25.1, 및 약 26.8 도 2-췌타로부터 선택된 적어도 3개의 특징적인 XRPD 피크를 갖고;

형태 V는 약 6.6, 약 8.2, 약 9.2, 약 11.5, 약 13.5, 약 15.6, 약 17.9, 약 19.4, 약 20.7, 약 23.5, 및 약 26.8 도 2-췌타로부터 선택된 적어도 3개의 특징적인 XRPD 피크를 갖고;

형태 VI은 약 4.4, 약 5.2, 약 6.8, 약 10.1, 약 10.5, 약 12.7, 약 13.2, 약 15.8, 약 18.4, 약 19.2, 약 19.6, 및 약 20.4 도 2-췌타로부터 선택된 적어도 3개의 특징적인 XRPD 피크를 갖고;

형태 VII은 약 5.1, 약 8.0, 약 10.2, 약 12.3, 약 13.0, 약 13.5, 약 15.6, 약 16.3, 약 18.2, 약 21.3, 약 24.7, 및 약 37.4 도 2-췌타로부터 선택된 적어도 3개의 특징적인 XRPD 피크를 갖고;

형태 VIII은 약 4.5, 약 8.0, 약 9.0, 약 12.7, 약 13.3, 약 14.3, 약 15.5, 약 16.4, 약 18.1, 약 19.6, 약 20.2, 약 20.7, 약 24.0, 약 25.4, 및 약 26.6 도 2-췌타로부터 선택된 적어도 3개의 특징적인 XRPD 피크를 갖고;

형태 IX는 약 6.4, 약 8.0, 약 9.6, 약 13.3, 약 15.3, 약 16.0, 약 17.9, 약 18.7, 약 19.7, 약 20.5, 약 22.4, 약 23.3, 및 약 24.2 도 2-췌타로부터 선택된 적어도 3개의 특징적인 XRPD 피크를 갖고;

형태 IXa는 약 6.4, 약 8.1, 약 11.3, 약 12.4, 약 13.2, 약 15.4, 약 17.8, 약 19.0, 약 20.5, 약 21.3, 약 22.8, 약 23.3, 약 23.9, 및 약 26.6 도 2-췌타로부터 선택된 적어도 3개의 특징적인 XRPD 피크를 갖고;

형태 X는 약 4.4, 약 6.6, 약 8.2, 약 8.8, 약 12.9, 약 16.3, 약 21.4, 약 22.4, 약 23.3, 및 약 25.8 도 2-췌타로부터 선택된 적어도 3개의 특징적인 XRPD 피크를 갖고;

형태 XI은 약 8.2, 약 9.8, 약 13.5, 약 16.1, 약 18.0, 약 18.9, 약 19.7, 약 20.5, 약 22.7, 및 약 23.6 도 2-췌타로부터 선택된 적어도 3개의 특징적인 XRPD 피크를 갖고;

여기서 용어 "약"은 ± 0.2 도 2-췌타를 지칭하는, 고체 형태.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 형태 I을 갖는, 고체 형태.

청구항 3

청구항 2에 있어서, 약 8.1, 약 9.0, 및 약 12.3 도 2-췌타로부터 선택된 하나 이상의 특징적인 XRPD 피크를 갖고, 여기서 용어 "약"은 ± 0.2 도 2-췌타를 지칭하는, 고체 형태.

청구항 4

청구항 2에 있어서, 약 8.1, 약 9.0, 약 12.3, 약 16.0, 약 18.0, 및 약 23.3 도 2-췌타로부터 선택된 적어도 하나의 특징적인 XRPD 피크를 갖고, 여기서 용어 "약"은 ± 0.2 도 2-췌타를 지칭하는, 고체 형태.

청구항 5

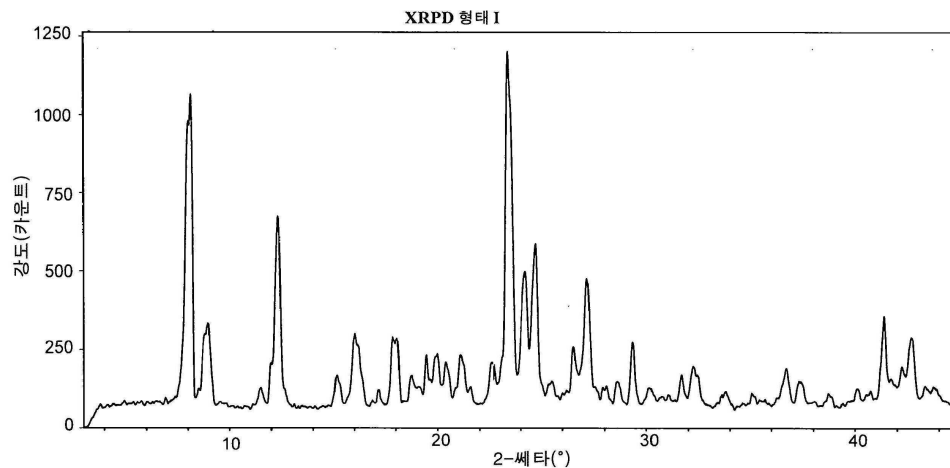
청구항 2에 있어서, 약 8.1, 약 9.0, 약 12.3, 약 16.0, 약 18.0, 및 약 23.3 도 2-췌타로부터 선택된 적어도 2개의 특징적인 XRPD 피크를 갖고, 여기서 용어 "약"은 ± 0.2 도 2-췌타를 지칭하는, 고체 형태.

청구항 6

청구항 2에 있어서, 약 8.1, 약 9.0, 약 12.3, 약 16.0, 약 18.0, 및 약 23.3 도 2-췌타로부터 선택된 적어도 3개의 특징적인 XRPD 피크를 갖고, 여기서 용어 "약"은 ± 0.2 도 2-췌타를 지칭하는, 고체 형태.

청구항 7

청구항 2에 있어서, 하기 도면에 도시된 특징적인 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는, 고체 형태:

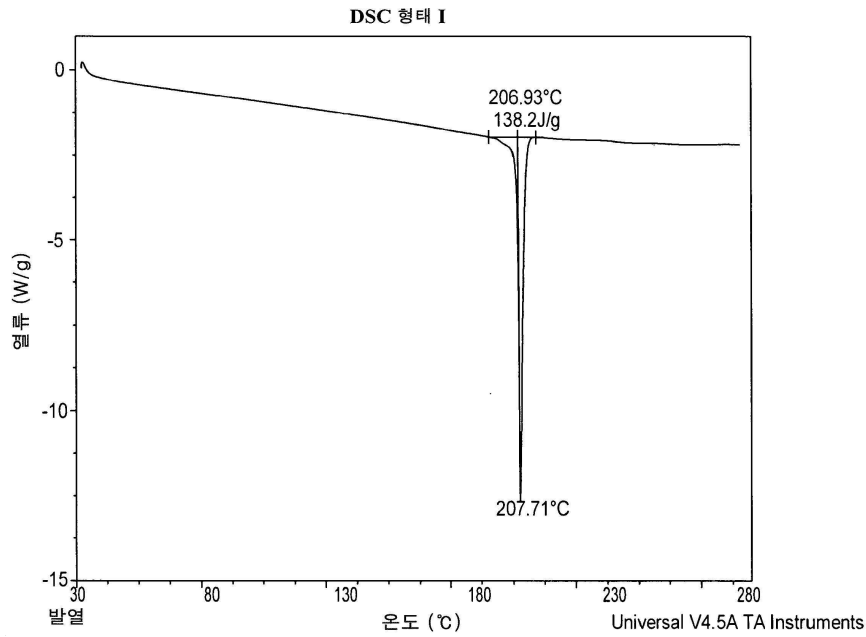


청구항 8

청구항 2에 있어서, 208 °C \pm 3 °C의 온도에서 흡열 피크를 갖는 DSC 온도기록도를 나타내는, 고체 형태.

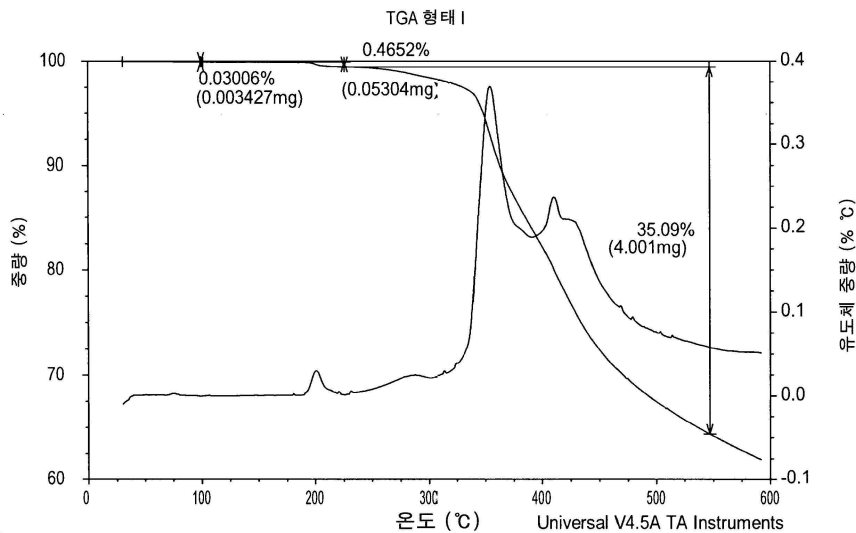
청구항 9

청구항 2에 있어서, 하기 도면에 묘사된 DSC 온도기록도를 갖는, 고체 형태:



청구항 10

청구항 2에 있어서, 하기 도면에 묘사된 TGA 온도기록도를 갖는, 고체 형태:



청구항 11

청구항 1에 있어서, 형태 II, 형태 III, 형태 IV, 형태 V, 형태 VI, 형태 VII, 형태 VIII, 형태 IX, 형태 IXa, 형태 X, 또는 형태 XI를 갖는, 고체 형태.

청구항 12

FGFR4 효소를 억제하는 시험관내(in vitro) 방법으로서, 상기 효소를 청구항 1 내지 11 중 어느 한 항의 고체 형태와 접촉시키는 것을 포함하는, 방법.

청구항 13

청구항 1 내지 11 중 어느 한 항의 고체 형태의 치료 유효량을 포함하는, 환자에서 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 14

청구항 1 내지 11 중 어느 한 항의 고체 형태의 치료 유효량을 포함하는, 환자에서 암을 치료하는 방법에 사용

하기 위한 약제학적 조성물로서, 또 다른 요법 또는 치료제와 병용하는, 약제학적 조성물.

청구항 15

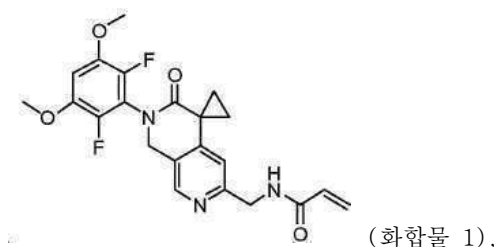
청구항 13에 있어서, 상기 암은 간세포 암, 방광암, 유방암, 자궁경부암, 결장직장암, 자궁내막 암, 위암, 두경부 암, 신장암, 간암, 폐암, 난소암, 전립선암, 식도암, 담낭암, 췌장 암, 갑상선암, 피부암, 백혈병, 다발성 골수종, 만성 림프구성 림프종, 성인 T 세포 백혈병, B-세포 림프종, 급성 골수성 백혈병, 호지킨 또는 비-호지킨 림프종, 발덴스트롬 거대글루불린혈증, 모발 세포 림프종, 버킷 림프종, 교모세포종, 흑색종, 및 횡문육종으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 16

청구항 13에 있어서, 상기 암은 간세포 암, 유방암, 방광 암, 결장직장암, 흑색종, 중피종, 폐암, 전립선암, 췌장 암, 고환 암, 갑상선암, 편평상피 세포 암종, 교모세포종, 신경교세포종, 자궁 암, 및 횡문육종으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 17

하기 화합물 1의 형태 I을 제조하는 방법으로서:



화합물 1을 용매에 용해시켜 용액을 형성하는 단계; 및 상기 용액으로부터 형태 I을 단리시키는 단계를 포함하고;

상기 용매는 아세톤, 물, 또는 이들의 혼합물을 포함하고,

상기 용해는 화합물 1의 용액을 40 °C 내지 60 °C의 온도로 가열하는 것을 포함하고;

상기 단리는 화합물 1의 용액의 용적을 감소시켜 감소된-용적의 화합물 1의 용액을 형성하는 단계; 및 상기 감소된-용적의 화합물 1의 용액을 냉각시켜 형태 I를 침전시키는 단계를 포함하고,

형태 I은 약 8.1, 약 9.0, 약 11.5, 약 12.3, 약 15.1, 약 16.0, 약 18.0, 약 19.6, 약 20.0, 약 20.4, 약 21.0, 약 23.3, 약 24.2, 약 24.7, 및 약 27.1 도 2-썸타로부터 선택된 적어도 3개의 특징적인 XRPD 피크를 갖고, 여기서 용어 "약"은 ± 0.2 도 2-썸타를 지칭하는, 방법.

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본원은 섬유모세포 성장 인자 수용체 (FGFR) 억제제의 결정형에 관한 것으로서, 상기 결정형의 제조 방법, 및 그것의 제조에서의 중간체를 포함하고, 상기는 FGFR 매개된 질환 예컨대 암의 치료에서 유용하다.

배경 기술

[0002] 섬유모세포 성장 인자 수용체 (FGFR)는 섬유모세포 성장 인자 (FGF) 리간드에 결합하는 수용체 티로신 키나제이다. 리간드를 결합할 수 있는 그리고 조직 발달, 혈관신생, 상처 치유, 및 대사 조절을 포함하는 많은 생리 과정의 조절에 관여되는 4개의 FGFR 단백질 (FGFR1-4)가 있다. 리간드 결합시, 수용체는 단백질 키나제 활성의 자극 및 많은 세포내 도킹 단백질의 동원으로 이어지는 이량체화 및 인산화를 겪는다. 이들 상호작용은 세포 성장, 증식 및 생존에 중요한 Ras-MAPK, AKT-PI3K, 및 포스포리파제 C를 포함하는 다수의 세포내 신호전달 경로의 활성화를 촉진시킨다 (Eswarakumar 등 Cytokine & Growth Factor Reviews, 2005에서 검토됨). FGFRs에서 활성화 돌연변이 또는 FGF 리간드 또는 FGFR의 과발현 어느 한쪽을 통해 이 경로의 비정상적인 활성화는 종래의 암 요법에 대한 종양 발달, 진행, 및 저항으로 이어질 수 있다. 인간 암에서, 리간드-독립적인 수용체 활성화로 이어지는 유전자 증폭, 염색체 전좌 및 체세포 돌연변이를 포함하는 유전적 변이는 기재되어 왔다. 수 천의 종양 샘플의 대규모 DNA 서열분석은 FGFR 경로의 성분이 인간 암에서 가장 빈번하게 돌연변이된 것 중에 있다는 것을 드러냈다. 많은 이들 활성화 돌연변이는 골격 이형성증 증후군으로 이어지는 생식계열 돌연변이와 동일하다. 인간 질환에서 비정상적인 리간드-의존적 신호전달로 이어지는 기전은 FGFs의 과발현 및 더욱 부정확한 리간드 결합 능력을 가진 수용체로 이어지는 FGFR 스플라이싱에서 변화를 포함한다 (Knights 및 Cook Pharmacology & Therapeutics, 2010; Turner 및 Grose, Nature Reviews Cancer, 2010에서 검토됨). 따라서, FGFR을 표적화하는 억제제의 개발은 상승된 FGF 또는 FGFR 활성을 갖는 질환의 임상 치료에서 유용할 수 있다.

[0003] FGF/FGFR가 연루된 암 유형은, 비제한적으로: 암종 (예를 들어, 방광, 유방, 자궁경부, 결장직장, 자궁내막, 위, 두경부, 신장, 간, 폐, 난소, 전립선); 조혈 악성종양 (예를 들어, 다발성 골수종, 만성 림프구성 림프종,

성인 T 세포 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 비-호지킨 림프종, 골수증식성 신생물, 및 발텐스트롬 거대글루불린 혈증); 및 다른 신생물 (예를 들어, 교모세포종, 흑색종, 및 횡문육종)을 포함한다. 종양발생 신생물에서 역할에 더하여, FGFR 활성화는 또한, 비제한적으로, 연골무형성증 및 두개유합증 증후군을 포함하는 골격 및 연골세포 장애에 연루되어 왔다.

[0004] FGFR4-FGF19 신호전달 축은, 구체적으로, 간세포 암종을 포함하는 수많은 암의 발병에서 연루되어 왔다 (Heinzle 등, Cur. Pharm. Des. 2014, 20:2881). 형질전환 마우스에서 FGF19의 이소성 발현은 간에서 종양 형성으로 이어지는 것으로 나타났고 FGF19에 대한 중화 항체는 마우스에서 종양 성장을 억제시키는 것으로 밝혀졌다. 또한, FGFR4의 과발현은 간세포 암종, 결장직장, 유방, 췌장, 전립선, 폐, 및 갑상선암을 포함하는 다중 종양 유형에서 관측되어 왔다. 게다가, FGFR4에서 활성화 돌연변이는 횡문근육종에서 보고되어 왔다 (Taylor 등 JCI 2009, 119:3395).

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] FGFR의 억제제는 현재 암의 치료를 위하여 개발 중이다. 예를 들어, FGFR의 분자 N-([2'-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3'-옥소-2',3'-디하이드로-1' H-스피로[사이클로프로판-1,4'-[2,7]나프티리딘]-6'-일]메틸)아크릴아미드 및 다른 소분자 억제제는 예를 들어, 하기 미국 공보 번호에서 보고된다: 2012/0165305; 2014-0045814; 2013-0338134; 2014/0171405; 2014/0315902; 2016/0115164; 2016/0244448; 2016/0244449; 및 2016-0244450. 따라서, 약제학적으로 유용한 제형 제조를 위한 FGFR-억제 분자의 신규한 형태 및, 예를 들어, 안전한, 효과적인, 및 높은 품질 의약품의 제조 용이화에 관련된 적합한 특성을 가진 투약 형태가 필요하다.

과제의 해결 수단

[0006] N-([2'-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3'-옥소-2',3'-디하이드로-1' H-스피로[사이클로프로판-1,4'-[2,7]나프티리딘]-6'-일]메틸)아크릴아미드, 또는 이의 염의 고체 형태가 본 명세서에 제공된다.

[0007] 본 명세서에서 기재된 바와 같은 고체 형태 (예를 들어, 결정형), 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이 또한 본 명세서에서 제공된다.

[0008] 본 개시내용은 또한, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 고체 형태 (예를 들어, 결정형)를 사용하는 FGFR4 효소를 억제하는 방법을 제공한다.

[0009] 본 개시내용은 또한, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 고체 형태 (예를 들어, 결정형)를 사용하는 치료 방법을 제공한다.

[0010] N-([2'-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3'-옥소-2',3'-디하이드로-1' H-스피로[사이클로프로판-1,4'-[2,7]나프티리딘]-6'-일]메틸)아크릴아미드 및 그것의 본 명세서에서 기재된 바와 같은 고체 형태 (예를 들어, 결정형)를 제조하는 방법이 본 명세서에 또한 제공된다.

[0011] N-([2'-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3'-옥소-2',3'-디하이드로-1' H-스피로[사이클로프로판-1,4'-[2,7]나프티리딘]-6'-일]메틸)아크릴아미드 및 그것의 본 명세서에 기재된 고체 형태 (예를 들어, 결정형)의 제조에 유용한 중간체가 또한 본 명세서에서 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0012] 도 1은 화합물 1, 형태 I의 X-선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 도시한다.

도 2는 화합물 1, 형태 I의 시차 주사 열량측정 (DSC) 온도기록도를 도시한다.

도 3은 화합물 1, 형태 I의 열중량측정 분석 (TGA) 온도기록도를 도시한다.

도 4은 화합물 1, 형태 II의 XRPD 패턴을 도시한다.

도 5는 화합물 1, 형태 II의 DSC 온도기록도를 도시한다.

도 6은 화합물 1, 형태 III의 XRPD 패턴을 도시한다.

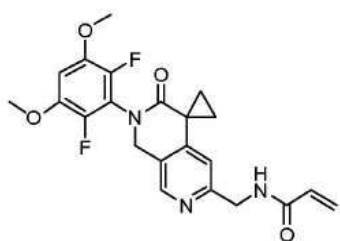
도 7는 화합물 1, 형태 III의 DSC 온도기록도를 도시한다.

- 도 8은 화합물 1, 형태 IV의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 9는 화합물 1, 형태 IV의 DSC 온도기록도를 도시한다.
- 도 10은 화합물 1, 형태 V의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 11는 화합물 1, 형태 V의 DSC 온도기록도를 도시한다.
- 도 12는 화합물 1, 형태 V의 TGA 온도기록도를 도시한다.
- 도 13은 화합물 1, 형태 VI의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 14은 화합물 1, 형태 VII의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 15는 화합물 1, 형태 VII의 DSC 온도기록도를 도시한다.
- 도 16는 화합물 1, 형태 VII의 TGA 온도기록도를 도시한다.
- 도 17은 화합물 1, 형태 VIII의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 18는 화합물 1, 형태 VIII의 DSC 온도기록도를 도시한다.
- 도 19는 화합물 1, 형태 VIII의 TGA 온도기록도를 도시한다.
- 도 20은 화합물 1, 형태 IX의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 21는 화합물 1, 형태 IX의 DSC 온도기록도를 도시한다.
- 도 22는 화합물 1, 형태 IX의 TGA 온도기록도를 도시한다.
- 도 23은 화합물 1, 형태 IXa의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 24는 화합물 1, 형태 IXa의 DSC 온도기록도를 도시한다.
- 도 25는 화합물 1, 형태 IXa의 TGA 온도기록도를 도시한다.
- 도 26은 화합물 1, 형태 X의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 27은 화합물 1, 형태 XI의 XRPD 패턴을 도시한다.
- 도 28는 화합물 1, 형태 XI의 DSC 온도기록도를 도시한다.
- 도 29는 화합물 1, 형태 XI의 TGA 온도기록도를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013]

본 개시내용은 특히, N-((2'-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3'-옥소-2',3'-디하이드로-1'H-스피로[사이클로프로판-1,4']-[2,7]나프티리딘]-6'-일)메틸)아크릴아미드의 고체 형태 (화합물 1), 또는 이의 염에 관한 것이고, 이의 구조는 아래에 도시되어 있다.



[0014]

[0015] 화합물 1

[0016]

화합물 1은 US 2016/0244448 (이의 전체는 본 명세서에 참고로 편입되어 있음)에 기재되어 있다.

[0017]

화합물 1은 하나 이상의 고체 형태로서 단리될 수 있다. 본 명세서에 기재된 고체 형태 (예를 들어, 결정형)은 많은 이점, 예를 들어 바람직한 특성, 예컨대 취급의 용이성, 가공 용이성, 저장 안정성, 및 정제 용이성을 가지고 있다. 또한, 결정형은 의약품의 성능 특성 예컨대 용해 프로파일, 저장수명 및 생체이용률 개선에 유용할 수 있다

- [0018] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 및 달리 구체화되지 않는 한, 용어 “약”은, 특정 고체 형태를 기재하기 위해 제공되는 숫자 값 또는 값의 범위 (예를 들어, 예컨대 용융, 탈수, 또는 유리전이를 기재하는, 특이적 온도 또는 온도 범위; 질량 변화, 예컨대 온도 또는 습도의 함수로서 질량 변화; 예를 들어, 질량 또는 백분율의 관점에서, 용매 또는 수분 함량; 또는 예컨대, 예를 들어, ^{13}C NMR, DSC, TGA 및 XRPD에 의한 분석에서, 피크 위치)에 관련하여 사용될 때, 값 또는 값의 범위가 특정한 고체 형태를 여전히 기재하면서 당해 분야의 숙련가에 합리적으로 간주된 정도로 벗어날 수 있다는 것을 나타낸다. 구체적으로, 용어 “약”은, 이 문맥에서 사용될 때, 숫자 값 또는 값의 범위가 특정한 고체 형태를 여전히 기재하면서 인용된 값 또는 값의 범위의 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.9%, 0.8%, 0.7%, 0.6%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2% 또는 0.1%만큼 변할 수 있다는 것을 나타낸다. 용어 “약”은, 도 2-세타 값에 관련하여 사용될 때 ± 0.3 도 2-세타 또는 ± 0.2 도 2-세타를 지칭한다.
- [0019] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 어구 “고체 형태”는 어느 한쪽 비정질 상태 또는 결정성 상태 (“결정형” 또는 “결정성 고체” 또는 “결정성 고체 형태”)로 본 명세서에서 제공된 화합물을 지칭하고, 그것에 의하여 결정성 상태로 본 명세서에서 제공된 화합물은 선택적으로는, 예를 들어, 용매화된 또는 수화된 결정형을 형성하기 위해 결정성 격자 내에서 용매 또는 물을 포함할 수 있다.
- [0020] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 “피크” 또는 “특징적인 피크”는 최대 피크 높이/강도의 적어도 약 3%의 상대 높이/강도를 갖는 반사를 지칭한다.
- [0021] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 “결정성” 또는 “결정형”은, 비제한적으로, 예를 들어, 용매화물, 수화물, 포접화합물, 및 공-결정을 포함하는 단일-성분 또는 다중-성분 결정 형태를 포함하여, 화합물의 결정성 고체 형태를 지칭한다. 예를 들어, 결정성은 분자의 규칙적으로 반복하는 및/또는 정렬된 배열을 갖는 것, 및 구별할 수 있는 결정 격자를 보유하는 것을 의미한다. 용어 “결정형”은 결정성 서브스틴스의 특정 격자 배치 형태를 지칭하기 위한 것이다. 동일한 서브스틴스의 상이한 결정형은 전형적으로 상이한 결정성 격자 (예를 들어, 단위 격자)를 갖고, 전형적으로 그것의 상이한 결정성 격자에 기인하는 상이한 물리적 특성을 갖고, 일부 사례에서, 상이한 물 또는 용매 함량을 갖는다. 상이한 결정성 격자는 고체 상태 특성규명 방법 예컨대 X-선 분말 회절 (XRPD)에 의해 확인될 수 있다. 다른 특성규명 방법 예컨대 시차 주사 열량측정 (DSC), 열중량측정 분석 (TGA), 동적 중기 수축 (DVS), 및 기타 동종의 것은 추가로 결정형 확인을 도울 수 있고 뿐만 아니라 안정성 및 용매/수분 함량 결정을 도울 수 있다.
- [0022] 특정 서브스틴스의 상이한 결정형, 예컨대 본 명세서에서 기재된 바와 같이 화합물 1은 그 서브스틴스의 무수 형태 및 그 서브스틴스의 용매화된/수화된 형태 둘 모두를 포함할 수 있고, 여기에서 각각의 무수 형태 및 용매화된/수화된 형태는 상이한 XRPD 패턴, 또는 다른 고체 상태 특성규명 방법으로 서로 식별되고, 그것에 의해 상이한 결정성 격자를 나타낸다. 일부 사례에서, (예를 들어, 독특한 XRPD 패턴에 의해 확인된) 단일 결정형은 가변성 물 또는 용매 함량을 가질 수 있고, 여기에서 격자는 물 및/또는 용매에 관하여 조성 변동에도 불구하고 (XRPD 패턴이 하는 것처럼) 실질적으로 변함없이 남아있다.
- [0023] 반사의 XRPD 패턴 (피크)는 전형적으로 특정 결정형의 지문으로 고려된다. XRPD 피크의 상대 강도가, 특히, 샘플 제조 기술, 결정 크기 분포, 필터 사용된, 샘플 탑재 절차, 및 이용된 특정한 기기에 따라 널리 다양할 수 있다는 것은 잘 알려진다. 일부 사례에서, 기계의 유형 또는 설정 (예를 들어, Ni 필터가 사용되는지 아닌지 여부)에 따라, 신규한 피크는 관측될 수 있거나 존재하는 피크는 사라질 수 있다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 “피크”는 최대 피크 높이/강도의 적어도 약 3% 또는 적어도 약 4%의 상대 높이/강도를 갖는 반사를 지칭한다. 나아가, 기기 변동 및 다른 인자는 2-세타 값에 영향을 줄 수 있다. 따라서, 피크 배치, 예컨대 본 명세서에서 보고된 것은 플러스 또는 마이너스 약 0.2° (2-세타) 또는 약 0.3° (2-세타)만큼 변할 수 있고, 본 명세서에서 XRPD의 맥락에서 사용된 바와 같이 용어 “실질적으로”는 상기-언급된 변동을 포괄하기 위한 것이다.
- [0024] 동일한 방식으로, DSC, TGA, 또는 다른 열 실험과 관련하여 온도 관독은 기기, 특정 설정, 샘플 제조, 등에 따라 약 $\pm 3^\circ\text{C}$ 변할 수 있다. 따라서, 임의의 도에서 나타난 바와 같이 “실질적으로” DSC 온도기록도를 갖는 본 명세서에서 보고된 결정형은 이와 같은 변동을 수용한다고 이해된다.
- [0025] 서브스틴스의 결정형은, 당해 분야에서 알려진 바와 같이, 수많은 방법으로 수득될 수 있다. 그와 같은 방법은, 비제한적으로, 용융 재결정화, 용융 냉각, 용매 재결정화, 국한된 공간에서 예컨대, 예를 들어, 나노포어 또는 모세관에서 재결정화, 표면 또는 템플레이트에서 예컨대, 예를 들어, 폴리머에서 재결정화, 첨가제, 예컨대, 예를 들어, 공-결정 카운터-분자의 존재 하에서 재결정화, 탈용매화, 탈수, 신속한 증발, 신속한 냉각, 느린

냉각, 증기 확산, 승화, 수분에의 노출, 연삭 및 용매-드롭 연삭을 포함한다.

- [0026] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 “비정질” 또는 “비정질 형태”는 문제의 서브스틴스, 성분, 또는 생성물이, 예를 들어, XRPD에 의해 결정된 경우 결정성이 아니라는 것 또는 문제의 서브스틴스, 성분, 또는 생성물이, 예를 들어 현미경적으로 보여진 경우 복굴절이 아니라는 것을 의미하기 위한 것이다. 예를 들어, 비정질은 본질적으로 분자의 규칙적으로 반복하는 배열이 없는 것을 의미하거나 결정의 장거리 규칙도가 부족하다, 즉, 비정질 형태가 비-결정성이다. 비정질 형태는 예리한 최대치를 가진 정의된 x-선 회절 패턴을 표시하지 않는다. 특정 구현예에서, 서브스틴스의 비정질 형태를 포함하는 샘플은 다른 비정질 형태 및/또는 결정형이 실질적으로 없을 수 있다. 예를 들어, 비정질 서브스틴스는 반사가 부재인 XRPD 스펙트럼에 의해 확인될 수 있다.
- [0027] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 “실질적으로 비정질”은 화합물 1의 샘플 또는 제제의 대다수의 중량이 비정질이고 샘플의 나머지가 동일한 화합물의 결정형인 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 실질적으로 비정질 샘플은 약 5% 미만 결정도 (예를 들어, 동일한 화합물의 비-결정형의 약 95%), 약 4% 미만 결정도 (예를 들어, 동일한 화합물의 비-결정형의 약 96%), 약 3% 미만 결정도 (예를 들어, 동일한 화합물의 비-결정형의 약 97%), 약 2% 미만 결정도 (예를 들어, 동일한 화합물의 비-결정형의 약 98%), 약 1% 미만 결정도 (예를 들어, 동일한 화합물의 비-결정형의 약 99%), 또는 약 0% 결정도 (예를 들어, 동일한 화합물의 비-결정형의 약 100%)를 갖는다. 일부 구현예에서, 용어 “완전하게 비정질”은 약 99% 미만 또는 약 0% 결정도를 의미한다.
- [0028] 화합물 1은 배치, 샘플, 또는 제제로 지칭된 배치에서 제조될 수 있다. 배치, 샘플, 또는 제제는, 수화된 및 비-수화된 형태, 및 이들의 혼합물을 포함하는, 본 명세서에서 기재된 임의의 결정성 또는 비-결정형으로 화합물 1을 포함할 수 있다.
- [0029] 본 명세서에서 제공된 화합물 (예를 들어, 화합물 1)은 또한 중간체 또는 최종 화합물에서 발생하는 원자의 모든 동위원소를 포함할 수 있다. 동위원소는 동일한 원자 번호 그러나 상이한 질량수를 갖는 그러한 원자를 포함한다. 예를 들어, 수소의 동위원소는 삼중수소 및 중수소를 포함한다. 본 명세서에서 제공된 화합물의 하나 이상의 구성성분 원자는 천연 또는 비-천연 존재비로 원자의 동위원소로 대체 또는 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물은 적어도 하나의 중수소 원자를 포함한다. 예를 들어, 본 개시내용의 화합물 중 하나 이상의 수소 원자는 중수소에 의해 대체 또는 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물은 2개 이상의 중수소 원자를 포함한다. 일부 구현예에서, 화합물은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 중수소 원자를 포함한다. 유기 화합물 속에 동위원소 포함을 위한 합성 방법은 당해 기술에 공지되어 있다.
- [0030] 일부 구현예에서, 화합물 1은 실질적으로 분리된다. 용어 “실질적으로 분리된”은 본 화합물이 형성된 또는 검출된 환경으로부터 적어도 부분적으로 또는 실질적으로 분리된 것을 의미한다. 부분적 분리는, 예를 들어, 본 명세서에서 제공된 화합물, 염, 수화물, 용매화물, 또는 고체 형태가 풍부한 조성물을 포함할 수 있다. 실질적인 분리는 본 명세서에서 제공된 화합물, 염, 수화물, 용매화물, 또는 고체 형태의 적어도 약 50 중량 %, 적어도 약 60 중량 %, 적어도 약 70 중량 %, 적어도 약 80 중량 %, 적어도 약 90 중량 %, 적어도 약 95 중량 %, 적어도 약 97 중량 %, 또는 적어도 약 99 중량 %를 함유하는 조성물을 포함할 수 있다.
- [0031] 용어 “수화물”은, 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 물을 포함하는 화합물 1의 고체 형태를 지칭하기 위한 것이다. 수화물에서 물은 고체내 염의 양에 대하여 화학양론적 양으로 존재할 수 있거나, 다양한 양으로 존재할 수 있어서, 예컨대 채널 수화물과 관련하여 발견될 수 있다.
- [0032] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 “실질적으로”는 결정 형태의 특징적인 도, 예컨대 XRPD 패턴, DSC 온도기록도, TGA 온도기록도, 등을 지칭하는 경우, 당해 분야의 숙련가에 의해 판단된 경우, 대상 도가 본 명세서에서 묘사된 참조와 비-동일할 수 있지만, 실험 오차의 한계 내에 하당하고 따라서 본 명세서에서 개시된 바와 같이 동일한 결정 형태로부터 유래된 것으로 간주될 수 있다는 것을 의미한다.
- [0033] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 “실질적으로 결정성”은 화합물 1의 샘플 또는 제제의 대다수의 중량이 결정성이고 샘플의 나머지가 동일한 화합물의 비-결정형 (예를 들어, 비정질 형태)인 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 실질적으로 결정성 샘플은 적어도 약 95% 결정도 (예를 들어, 동일한 화합물의 비-결정형의 약 5%), 적어도 약 96% 결정도 (예를 들어, 동일한 화합물의 비-결정형의 약 4%), 적어도 약 97% 결정도 (예를 들어, 동일한 화합물의 비-결정형의 약 3%), 적어도 약 98% 결정도 (예를 들어, 동일한 화합물의 비-결정형의 약 2%), 적어도 약 99% 결정도 (예를 들어, 동일한 화합물의 비-결정형의 약 1%), 또는 약 100% 결정도 (예를 들어, 동일한 화합물의 비-결정형의 약 0%)를 갖는다. 일부 구현예에서, 용어 “완전하게 결정성”은 적어도 약 99% 또는 약 100% 결정도를 의미한다.

- [0034] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 “% 결정도” 또는 “결정성 순도”는 다른 형태 예컨대 동일한 화합물의 비정질 형태, 또는 화합물의 적어도 하나의 다른 결정형, 또는 이들의 혼합물을 함유할 수 있는 제제 또는 샘플에서 결정형의 백분율을 의미한다. 일부 구현예에서, 결정형은 적어도 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99%의 순도로 단리될 수 있다. 일부 구현예에서, 결정형은 약 99% 초과 순도로 단리될 수 있다.
- [0035] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 “반응하는”은 당해 분야에서 알려진 바와 같이 사용되고 일반적으로 화학적 또는 물리적 전환을 달성하기 위한 분자 수준에서 그것의 상호작용을 허용하기 위한 그와 같은 방식으로 화학적 시약 결합을 지칭한다. 일부 구현예에서, 상기 반응은 적어도 2개의 시약을 포함하고, 여기서 제2 시약의 1 이상의 당량은 제1 시약에 대해 사용된다. 일부 구현예에서, 합성 과정의 반응 단계는 시약에 더하여 하나 이상의 서브스텐스 예컨대 용매 및/또는 촉매를 포함할 수 있다. 본 명세서에 기재된 방법의 반응 단계는 확인된 생성물 제조에 적합한 조건 하에서 및 시간 동안 수행될 수 있다.
- [0036] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 화학적 반응에서 중간 또는 출발 시약 또는 물질 변화에 대해 용어 “전환하는”은 중간 또는 출발 시약 또는 물질을 적합한 시약 및 조건 (예를 들어, 온도, 시간, 용매, 등)에 적용하여 특정 변화 (예를 들어, 화학 결합의 파괴 또는 형성)을 유효화시켜 원하는 생성물을 생성하는 것을 지칭한다.
- [0037] 화합물 1은 예를 들어, 형태 I, 형태 II, 형태 III, 형태 IV, 형태 V, 형태 VI, 형태 VII, 형태 VIII, 형태 IX, 형태 IXa, 형태 X, 및 형태 XI를 포함하는 다양한 고체 형태로 제조될 수 있다.
- [0038] *화합물 1 형태 I*
- [0039] 형태 I (이는 아래에 실시예에 기재되어 있음)를 갖는 화합물 1의 고체 형태가 본 명세서에 제공된다. 일부 구현예에서, 형태 I은 약 8.1, 약 9.0, 및 약 12.3 도 2-세타로부터 선택된 하나 이상의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다.
- [0040] 일부 구현예에서, 형태 I은 약 8.1, 약 9.0, 약 12.3, 약 16.0, 약 18.0, 및 약 23.3 도 2-세타로부터 선택된 적어도 하나의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다.
- [0041] 일부 구현예에서, 형태 I은 약 8.1, 약 9.0, 약 11.5, 약 12.3, 약 15.1, 약 16.0, 약 18.0, 약 19.6, 약 20.0, 약 20.4, 약 21.0, 약 23.3, 약 24.2, 약 24.7, 및 약 27.1 도 2-세타로부터 선택된 적어도 2개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다.
- [0042] 일부 구현예에서, 형태 I은 약 8.1, 약 9.0, 약 11.5, 약 12.3, 약 15.1, 약 16.0, 약 18.0, 약 19.6, 약 20.0, 약 20.4, 약 21.0, 약 23.3, 약 24.2, 약 24.7, 및 약 27.1 도 2-세타로부터 선택된 적어도 3개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다.
- [0043] 일부 구현예에서, 형태 I은 도 1에서 실질적으로 도시된 특징적인 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0044] 일부 구현예에서, 형태 I은 약 208 °C의 온도에서 흡열 피크를 갖는 DSC 온도기록도를 나타낸다. 일부 구현예에서, 형태 I은 도 2에서 실질적으로 묘사된 바와 같은 DSC 온도기록도를 갖는다. 일부 구현예에서, 형태 I은 도 3에서 실질적으로 묘사된 바와 같은 TGA 온도기록도를 갖는다.
- [0045] 일부 구현예에서, 형태 I은 약 8.1, 약 9.0, 및 약 12.3 도 2-세타로부터 선택된 하나 이상의 특징적인 XRPD 피크를 가지며; 그리고 약 208 °C의 온도에서 흡열 피크를 갖는 DSC 온도기록도를 나타낸다. 일부 구현예에서, 형태 I은 약 8.1, 약 9.0, 약 12.3, 약 16.0, 약 18.0, 및 약 23.3 도 2-세타로부터 선택된 적어도 하나의 특징적인 XRPD 피크를 가지며; 그리고 약 208 °C의 온도에서 흡열 피크를 갖는 DSC 온도기록도를 나타낸다.
- [0046] 일부 구현예에서, 형태 I은 도 1에서 실질적으로 묘사된 XRPD 패턴 및 도 2에서 실질적으로 묘사된 DSC 온도기록도를 갖는다.
- [0047] 화합물 1의 형태 I을 제조하는 방법이 본 명세서에 또한 제공되고, 상기 방법은 화합물 1을 용매에 용해시켜 용액을 형성하는 단계; 및 상기 용액으로부터 형태 I을 단리시키는 단계를 포함한다. 단리는 상기 용액으로부터 화합물 1을 침전시키거나 결정화하여 형태 I을 생성할 수 있다.
- [0048] 일부 구현예에서, 상기 단리는 (1) 화합물 1의 용액의 온도를 감소시키고, (2) 상기 화합물 1의 용액을 농축시키거나, 또는 (3) 이들의 조합에 의해 수행된다.
- [0049] 화합물 1의 형태 I을 제조하는 방법이 본 명세서에 또한 제공되고, 상기 방법은 화합물 1을 용매와 혼합하여 형

태 I을 생성하는 것을 포함한다. 상기 과정은 형태 I을 단리하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 혼합은 화합물 1 및 용매를 포함하는 혼합물을 교반하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 단리는 혼합물을 여과하여 형태 I을 얻는 것을 포함한다.

[0050] 일부 구현예에서, 용매는 아세톤, 물, 또는 이들의 혼합물을 포함한다.

[0051] 일부 구현예에서:

[0052] 상기 용해는 화합물 1의 용액을 40 °C 내지 약 60 °C의 온도로 가열하는 것을 포함하고; 그리고

[0053] 상기 단리는 화합물 1의 용액의 용적을 감소시켜 감소된-용적 화합물 1의 용액을 형성하는 단계; 및 상기 감소된-용적 화합물 1의 용액을 냉각시켜 형태 I를 침전시키는 단계를 포함한다. 예를 들어, 용액은 22 °C로 냉각될 수 있다.

[0054] 일부 구현예에서:

[0055] 상기 용해는 화합물 1의 용액을 40 °C 내지 약 60 °C의 온도로 가열시키는 단계로서, 상기 용액은 용매로서 아세톤 및 물을 포함하는 단계를 포함하고; 그리고

[0056] 상기 단리는 화합물 1의 용액의 용적을 감소시켜 감소된-용적 화합물 1의 용액을 형성하는 단계; 및 상기 감소된-용적 화합물 1의 용액을 냉각시켜 형태 I를 침전시키는 단계를 포함한다.

[0057] 일부 구현예에서, 형태 I은 적어도 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99%의 순도로 단리될 수 있다. 일부 구현예에서, 형태 I은 약 99% 초과 순도로 단리될 수 있다.

[0058] *화합물 1 형태 II*

[0059] 형태 II (이는 아래에 실시예에 기재되어 있음)를 갖는 화합물 1의 고체 형태가 본 명세서에 제공된다. 일부 구현예에서, 형태 II은 약 11.4, 약 12.6, 약 14.7, 및 약 16.1 도 2-췌타로부터 선택된 하나 이상의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다.

[0060] 일부 구현예에서, 형태 II은 약 11.4, 약 12.6, 약 14.7, 약 16.1, 약 18.3, 약 21.2, 및 약 24.8 도 2-췌타로부터 선택된 적어도 하나의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다.

[0061] 일부 구현예에서, 형태 II은 약 11.4, 약 12.6, 약 14.5, 약 14.7, 약 16.1, 약 18.3, 약 21.2, 약 24.8, 약 27.9, 및 약 28.3 도 2-췌타로부터 선택된 적어도 2개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다.

[0062] 일부 구현예에서, 형태 II은 약 11.4, 약 12.6, 약 14.5, 약 14.7, 약 16.1, 약 18.3, 약 21.2, 약 24.8, 약 27.9, 및 약 28.3 도 2-췌타로부터 선택된 적어도 3개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다.

[0063] 일부 구현예에서, 형태 II은 도 4에서 실질적으로 도시된 특징적인 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0064] 일부 구현예에서, 형태 II은 약 208 °C의 온도에서 흡열 피크를 갖는 DSC 온도기록도를 나타낸다. 일부 구현예에서, 형태 II은 도 5에서 실질적으로 묘사된 바와 같은 DSC 온도기록도를 갖는다. 일부 구현예에서, 형태 II은 도 6에서 실질적으로 묘사된 바와 같은 TGA 온도기록도를 갖는다.

[0065] 일부 구현예에서, 형태 II은 약 11.4, 약 12.6, 약 14.7, 및 약 16.1 도 2-췌타로부터 선택된 하나 이상의 특징적인 XRPD 피크를 가지며; 그리고 약 208 °C의 온도에서 흡열 피크를 갖는 DSC 온도기록도를 나타낸다.

[0066] 일부 구현예에서, 형태 II은 약 11.4, 약 12.6, 약 14.7, 약 16.1, 약 18.3, 약 21.2, 및 약 24.8 도 2-췌타로부터 선택된 적어도 하나의 특징적인 XRPD 피크를 가지며; 그리고 약 208 °C의 온도에서 흡열 피크를 갖는 DSC 온도기록도를 나타낸다.

[0067] 일부 구현예에서, 형태 II은 has 도 4에서 실질적으로 묘사된 XRPD 패턴 및 도 5에서 실질적으로 묘사된 DSC 온도기록도를 갖는다.

[0068] 일부 구현예에서, 형태 II은 적어도 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99%의 순도로 단리될 수 있다. 일부 구현예에서, 형태 II은 약 99% 초과 순도로 단리될 수 있다.

[0069] *화합물 1 형태 III*

[0070] 형태 III (이는 아래에 실시예에 기재되어 있음)를 갖는 화합물 1의 고체 형태가 본 명세서에 제공된다. 일부 구현예에서, 형태 III은 약 4.2, 약 7.6, 및 약 15.2 도 2-췌타로부터 선택된 하나 이상의 특징적인 XRPD 피크

를 갖는다.

- [0071] 일부 구현예에서, 형태 III은 약 4.2, 약 7.6, 약 13.2, 약 15.2, 약 19.3, 및 약 20.7 도 2-췈타로부터 선택된 적어도 하나의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다.
- [0072] 일부 구현예에서, 형태 III은 약 4.2, 약 7.6, 약 8.0, 약 12.5, 약 13.2, 약 15.2, 약 16.0, 약 19.3, 약 20.7, 및 약 25.6 도 2-췈타로부터 선택된 적어도 2개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다.
- [0073] 일부 구현예에서, 형태 III은 약 4.2, 약 7.6, 약 8.0, 약 12.5, 약 13.2, 약 15.2, 약 16.0, 약 19.3, 약 20.7, 및 약 25.6 도 2-췈타로부터 선택된 적어도 3개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다.
- [0074] 일부 구현예에서, 형태 III은 도 6에서 실질적으로 도시된 특징적인 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0075] 일부 구현예에서, 형태 III은 약 207 ℃의 온도에서 흡열 피크를 갖는 DSC 온도기록도를 나타낸다. 일부 구현예에서, 형태 III은 도 7에서 실질적으로 묘사된 바와 같은 DSC 온도기록도를 갖는다.
- [0076] 일부 구현예에서, 형태 III은 약 4.2, 약 7.6, 및 약 15.2 도 2-췈타로부터 선택된 하나 이상의 특징적인 XRPD 피크를 가지며; 그리고 약 207 ℃의 온도에서 흡열 피크를 갖는 DSC 온도기록도를 나타낸다.
- [0077] 일부 구현예에서, 형태 III은 약 4.2, 약 7.6, 약 13.2, 약 15.2, 약 19.3, 및 약 20.7 도 2-췈타로부터 선택된 적어도 하나의 특징적인 XRPD 피크를 가지며; 그리고 약 207 ℃의 온도에서 흡열 피크를 갖는 DSC 온도기록도를 나타낸다.
- [0078] 일부 구현예에서, 형태 III은 도 6에서 실질적으로 묘사된 XRPD 패턴 및 도 7에서 실질적으로 묘사된 DSC 온도기록도를 갖는다.
- [0079] 일부 구현예에서, 형태 III은 적어도 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99%의 순도로 단리될 수 있다. 일부 구현예에서, 형태 III은 약 99% 초과 순도로 단리될 수 있다.
- [0080] *화합물 1 형태 IV*
- [0081] 형태 IV (이는 아래의 실시예에 기재되어 있음)를 갖는 화합물 1의 고체 형태가 본 명세서에 제공된다. 일부 구현예에서, 형태 IV는 약 4.3, 약 11.9, 및 약 12.9 도 2-췈타로부터 선택된 하나 이상의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다.
- [0082] 일부 구현예에서, 형태 IV는 약 4.3, 약 11.9, 약 12.9, 약 14.3, 약 15.1, 및 약 18.0 도 2-췈타로부터 선택된 적어도 하나의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다.
- [0083] 일부 구현예에서, 형태 IV는 약 4.3, 약 11.9, 약 12.9, 약 14.3, 약 15.1, 약 15.5, 약 18.0, 약 23.3, 약 24.5, 약 25.1, 및 약 26.8 도 2-췈타로부터 선택된 적어도 2개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다.
- [0084] 일부 구현예에서, 형태 IV는 약 4.3, 약 11.9, 약 12.9, 약 14.3, 약 15.1, 약 15.5, 약 18.0, 약 23.3, 약 24.5, 약 25.1, 및 약 26.8 도 2-췈타로부터 선택된 적어도 3개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다.
- [0085] 일부 구현예에서, 형태 IV는 도 8에서 실질적으로 도시된 특징적인 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0086] 일부 구현예에서, 형태 IV는 약 208 ℃의 온도에서 흡열 피크를 갖는 DSC 온도기록도를 나타낸다. 일부 구현예에서, 형태 IV는 도 9에서 실질적으로 묘사된 바와 같은 DSC 온도기록도를 갖는다.
- [0087] 일부 구현예에서, 형태 IV는 약 4.3, 약 11.9, 및 약 12.9 도 2-췈타로부터 선택된 하나 이상의 특징적인 XRPD 피크를 가지며; 그리고 약 208 ℃의 온도에서 흡열 피크를 갖는 DSC 온도기록도를 나타낸다.
- [0088] 일부 구현예에서, 형태 IV는 약 4.3, 약 11.9, 약 12.9, 약 14.3, 약 15.1, 및 약 18.0 도 2-췈타로부터 선택된 적어도 하나의 특징적인 XRPD 피크를 가지며; 그리고 약 208 ℃의 온도에서 흡열 피크를 갖는 DSC 온도기록도를 나타낸다.
- [0089] 일부 구현예에서, 형태 IV는 도 8에서 실질적으로 묘사된 바와 같은 XRPD 패턴 및 도 9에서 실질적으로 묘사된 바와 같은 DSC 온도기록도를 갖는다.
- [0090] 일부 구현예에서, 형태 IV는 적어도 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99%의 순도로 단리될 수 있다. 일부 구현예에서, 형태 IV는 약 99% 초과 순도로 단리될 수 있다.
- [0091] *화합물 1 형태 V*

- [0092] 형태 V (이는 아래의 실시예에 기재되어 있음)를 갖는 화합물 1의 고체 형태가 본 명세서에 제공된다. 일부 구현예에서, 형태 V는 약 6.6, 약 8.2, 약 9.2, 및 약 17.9 도 2-췌타로부터 선택된 하나 이상의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다.
- [0093] 일부 구현예에서, 형태 V는 약 6.6, 약 8.2, 약 9.2, 약 11.5, 약 13.5, 약 15.6, 약 17.9, 약 19.4, 및 약 20.7 도 2-췌타로부터 선택된 적어도 하나의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다.
- [0094] 일부 구현예에서, 형태 V는 약 6.6, 약 8.2, 약 9.2, 약 11.5, 약 13.5, 약 15.6, 약 17.9, 약 19.4, 약 20.7, 약 23.5, 및 약 26.8 도 2-췌타로부터 선택된 적어도 2개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다.
- [0095] 일부 구현예에서, 형태 V는 약 6.6, 약 8.2, 약 9.2, 약 11.5, 약 13.5, 약 15.6, 약 17.9, 약 19.4, 약 20.7, 약 23.5, 및 약 26.8 도 2-췌타로부터 선택된 적어도 3개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다.
- [0096] 일부 구현예에서, 형태 V는 도 10에서 실질적으로 도시된 특징적인 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0097] 일부 구현예에서, 형태 V는 약 208 °C의 온도에서 흡열 피크를 갖는 DSC 온도기록도를 나타낸다. 일부 구현예에서, 형태 V는 도 11에서 실질적으로 묘사된 바와 같은 DSC 온도기록도를 갖는다. 일부 구현예에서, 형태 V는 도 12에서 실질적으로 묘사된 바와 같은 TGA 온도기록도를 갖는다.
- [0098] 일부 구현예에서, 형태 V는 약 6.6, 약 8.2, 약 9.2, 및 약 17.9 도 2-췌타로부터 선택된 하나 이상의 특징적인 XRPD 피크를 가지며; 그리고 약 208 °C의 온도에서 흡열 피크를 갖는 DSC 온도기록도를 나타낸다.
- [0099] 일부 구현예에서, 형태 V는 약 6.6, 약 8.2, 약 9.2, 약 11.5, 약 13.5, 약 15.6, 약 17.9, 약 19.4, 및 약 20.7 도 2-췌타로부터 선택된 적어도 하나의 특징적인 XRPD 피크를 가지며; 그리고 약 208 °C의 온도에서 흡열 피크를 갖는 DSC 온도기록도를 나타낸다.
- [0100] 일부 구현예에서, 형태 V는 도 10에서 실질적으로 묘사된 바와 같은 XRPD 패턴 및 도 11에서 실질적으로 묘사된 바와 같은 DSC 온도기록도를 갖는다.
- [0101] 일부 구현예에서, 형태 V는 적어도 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99%의 순도로 단리될 수 있다. 일부 구현예에서, 형태 V는 약 99% 초과 순도로 단리될 수 있다.
- [0102] *화합물 1 형태 VI*
- [0103] 형태 VI (이는 아래의 실시예에 기재되어 있음)를 갖는 화합물 1의 고체 형태가 본 명세서에 제공된다. 일부 구현예에서, 형태 VI는 약 4.4, 약 5.2, 및 약 6.8 도 2-췌타로부터 선택된 하나 이상의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다.
- [0104] 일부 구현예에서, 형태 VI는 약 4.4, 약 5.2, 약 6.8, 약 10.1, 약 10.5, 약 13.2, 및 약 15.8 도 2-췌타로부터 선택된 적어도 하나의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다.
- [0105] 일부 구현예에서, 형태 VI는 약 4.4, 약 5.2, 약 6.8, 약 10.1, 약 10.5, 약 12.7, 약 13.2, 약 15.8, 약 18.4, 약 19.2, 약 19.6, 및 약 20.4 도 2-췌타로부터 선택된 적어도 2개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다.
- [0106] 일부 구현예에서, 형태 VI는 약 4.4, 약 5.2, 약 6.8, 약 10.1, 약 10.5, 약 12.7, 약 13.2, 약 15.8, 약 18.4, 약 19.2, 약 19.6, 및 약 20.4 도 2-췌타로부터 선택된 적어도 3개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다.
- [0107] 일부 구현예에서, 형태 VI는 도 13에서 실질적으로 묘사된 바와 같은 특징적인 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0108] 일부 구현예에서, 형태 VI는 적어도 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99%의 순도로 단리될 수 있다. 일부 구현예에서, 형태 VI는 약 99% 초과 순도로 단리될 수 있다.
- [0109] *화합물 1 형태 VII*
- [0110] 형태 VII (이는 아래의 실시예에 기재되어 있음)를 갖는 화합물 1의 고체 형태가 본 명세서에 제공된다. 일부 구현예에서, 형태 VII은 약 5.1, 약 8.0, 및 약 10.2 도 2-췌타로부터 선택된 하나 이상의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다.
- [0111] 일부 구현예에서, 형태 VII은 약 5.1, 약 8.0, 약 10.2, 약 12.3, 약 13.0, 약 13.5, 및 약 16.3 도 2-췌타로부터 선택된 적어도 하나의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다.

- [0112] 일부 구현예에서, 형태 VII은 약 5.1, 약 8.0, 약 10.2, 약 12.3, 약 13.0, 약 13.5, 약 15.6, 약 16.3, 약 18.2, 약 21.3, 약 24.7, 및 약 37.4 도 2-췈타로부터 선택된 적어도 2개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다.
- [0113] 일부 구현예에서, 형태 VII은 약 5.1, 약 8.0, 약 10.2, 약 12.3, 약 13.0, 약 13.5, 약 15.6, 약 16.3, 약 18.2, 약 21.3, 약 24.7, 및 약 37.4 도 2-췈타 로부터 선택된 적어도 3개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다.
- [0114] 일부 구현예에서, 형태 VII은 도 14에서 실질적으로 묘사된 바와 같은 특징적인 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0115] 일부 구현예에서, 형태 VII은 약 205 ℃의 온도에서 흡열 피크를 갖는 DSC 온도기록도를 나타낸다. 일부 구현예에서, 형태 VII은 도 15에서 실질적으로 묘사된 바와 같은 DSC 온도기록도를 갖는다. 일부 구현예에서, 형태 VII은 도 16에서 실질적으로 묘사된 바와 같은 TGA 온도기록도를 갖는다.
- [0116] 일부 구현예에서, 형태 VII은 약 5.1, 약 8.0, 및 약 10.2 도 2-췈타로부터 선택된 하나 이상의 특징적인 XRPD 피크를 가지며; 그리고 약 205 ℃의 온도에서 흡열 피크를 갖는 DSC 온도기록도를 나타낸다.
- [0117] 일부 구현예에서, 형태 VII은 약 5.1, 약 8.0, 약 10.2, 약 12.3, 약 13.0, 약 13.5, 및 약 16.3 도 2-췈타로부터 선택된 적어도 하나의 특징적인 XRPD 피크를 가지며, 그리고 약 205 ℃의 온도에서 흡열 피크를 갖는 DSC 온도기록도를 나타낸다.
- [0118] 일부 구현예에서, 형태 VII은 도 14에서 실질적으로 묘사된 XRPD 패턴 및 도 15에서 실질적으로 묘사된 바와 같은 DSC 온도기록도를 갖는다.
- [0119] 일부 구현예에서, 형태 VII은 적어도 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99%의 순도로 단리될 수 있다. 일부 구현예에서, 형태 VII은 약 99% 초과 순도로 단리될 수 있다.
- [0120] *화합물 1 형태 VIII*
- [0121] 형태 VIII (이는 아래의 실시예에 기재되어 있음)를 갖는 화합물 1의 고체 형태가 본 명세서에 제공된다. 일부 구현예에서, 형태 VIII은 약 4.5, 약 8.0, 및 약 9.0 도 2-췈타로부터 선택된 하나 이상의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다.
- [0122] 일부 구현예에서, 형태 VIII은 약 4.5, 약 8.0, 약 9.0, 약 12.7, 약 13.3, 약 14.3, 약 15.5, 약 16.4, 및 약 18.1 도 2-췈타로부터 선택된 적어도 하나의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다.
- [0123] 일부 구현예에서, 형태 VIII은 약 4.5, 약 8.0, 약 9.0, 약 12.7, 약 13.3, 약 14.3, 약 15.5, 약 16.4, 약 18.1, 약 19.6, 약 20.2, 약 20.7, 약 24.0, 약 25.4, 및 약 26.6 도 2-췈타로부터 선택된 적어도 2개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다.
- [0124] 일부 구현예에서, 형태 VIII은 약 4.5, 약 8.0, 약 9.0, 약 12.7, 약 13.3, 약 14.3, 약 15.5, 약 16.4, 약 18.1, 약 19.6, 약 20.2, 약 20.7, 약 24.0, 약 25.4, 및 약 26.6 도 2-췈타로부터 선택된 적어도 3개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다.
- [0125] 일부 구현예에서, 형태 VIII은 도 17에서 실질적으로 묘사된 바와 같은 특징적인 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0126] 일부 구현예에서, 형태 VIII은 약 207 ℃의 온도에서 흡열 피크를 갖는 DSC 온도기록도를 나타낸다. 일부 구현예에서, 형태 VIII은 도 18에서 실질적으로 묘사된 바와 같은 DSC 온도기록도를 갖는다. 일부 구현예에서, 형태 VIII은 도 19에서 실질적으로 묘사된 바와 같은 TGA 온도기록도를 갖는다.
- [0127] 일부 구현예에서, 형태 VIII은 약 4.5, 약 8.0, 및 약 9.0 도 2-췈타로부터 선택된 하나 이상의 특징적인 XRPD 피크를 가지며; 그리고 약 207 ℃의 온도에서 흡열 피크를 갖는 DSC 온도기록도를 나타낸다.
- [0128] 일부 구현예에서, 형태 VIII은 약 4.5, 약 8.0, 약 9.0, 약 12.7, 약 13.3, 약 14.3, 약 15.5, 약 16.4, 및 약 18.1 도 2-췈타로부터 선택된 적어도 하나의 특징적인 XRPD 피크를 가지며; 그리고 약 207 ℃의 온도에서 흡열 피크를 갖는 DSC 온도기록도를 나타낸다.
- [0129] 일부 구현예에서, 형태 VIII은 도 17에서 실질적으로 묘사된 바와 같은 XRPD 패턴 및 도 18에서 실질적으로 묘사된 바와 같은 DSC 온도기록도를 갖는다.
- [0130] 일부 구현예에서, 형태 VIII은 적어도 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99%

의 순도로 분리될 수 있다. 일부 구현예에서, 형태 VIII은 약 99% 초과 순도로 분리될 수 있다.

- [0131] *화합물 1 형태 IX*
- [0132] 아래의 실시예에 기재된 형태 IX, 를 갖는 화합물 1의 고체 형태가 본 명세서에 제공된다. 일부 구현예에서, 형태 IX는 약 6.4, 약 8.0, 및 약 9.6 도 2-췈타로부터 선택된 하나 이상의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다.
- [0133]일부 구현예에서, 형태 IX는 약 6.4, 약 8.0, 약 9.6, 약 13.3, 약 15.3, 약 16.0, 및 약 17.9 도 2-췈타로부터 선택된 적어도 하나의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다.
- [0134]일부 구현예에서, 형태 IX는 약 6.4, 약 8.0, 약 9.6, 약 13.3, 약 15.3, 약 16.0, 약 17.9, 약 18.7, 약 19.7, 약 20.5, 약 22.4, 약 23.3, 약 24.2 도 2-췈타로부터 선택된 적어도 2개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다.
- [0135]일부 구현예에서, 형태 IX는 약 6.4, 약 8.0, 약 9.6, 약 13.3, 약 15.3, 약 16.0, 약 17.9, 약 18.7, 약 19.7, 약 20.5, 약 22.4, 약 23.3, 약 24.2 도 2-췈타 로부터 선택된 적어도 3개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다.
- [0136]일부 구현예에서, 형태 IX는 도 20에서 실질적으로 도시된 특징적인 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0137]일부 구현예에서, 형태 IX는 약 207 ℃의 온도에서 흡열 피크를 갖는 DSC 온도기록도를 나타낸다. 일부 구현예에서, 형태 IX는 도 21에서 실질적으로 묘사된 바와 같은 DSC 온도기록도를 갖는다. 일부 구현예에서, 형태 IX는 도 22에서 실질적으로 묘사된 바와 같은 TGA 온도기록도를 갖는다.
- [0138]일부 구현예에서, 형태 IX는 약 6.4, 약 8.0, 및 약 9.6 도 2-췈타로부터 선택된 하나 이상의 특징적인 XRPD 피크를 가지며; 그리고 약 207 ℃의 온도에서 흡열 피크를 갖는 DSC 온도기록도를 나타낸다.
- [0139]일부 구현예에서, 형태 IX는 약 6.4, 약 8.0, 약 9.6, 약 13.3, 약 15.3, 약 16.0, 및 약 17.9 도 2-췈타로부터 선택된 적어도 하나의 특징적인 XRPD 피크를 가지며; 그리고 약 207 ℃의 온도에서 흡열 피크를 갖는 DSC 온도기록도를 나타낸다.
- [0140]일부 구현예에서, 형태 IX는 도 20에서 실질적으로 묘사된 바와 같은 XRPD 패턴 및 도 21에서 실질적으로 묘사된 DSC 온도기록도를 갖는다.
- [0141]일부 구현예에서, 형태 IX은 적어도 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99%의 순도로 분리될 수 있다. 일부 구현예에서, 형태 IX은 약 99% 초과 순도로 분리될 수 있다.
- [0142] *화합물 1 형태 IXa*
- [0143]형태 IXa (이는 아래의 실시예에 기재되어 있음)를 갖는 화합물 1의 고체 형태가 본 명세서에 제공된다. 일부 구현예에서, 형태 IXa는 약 6.4, 약 8.1, 및 약 11.3 도 2-췈타로부터 선택된 하나 이상의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다.
- [0144]일부 구현예에서, 형태 IXa는 약 6.4, 약 8.1, 약 11.3, 약 12.4, 약 13.2, 약 15.4, 약 17.8, 및 약 19.0 도 2-췈타로부터 선택된 적어도 하나의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다.
- [0145]일부 구현예에서, 형태 IXa는 약 6.4, 약 8.1, 약 11.3, 약 12.4, 약 13.2, 약 15.4, 약 17.8, 약 19.0, 약 20.5, 약 21.3, 약 22.8, 약 23.3, 약 23.9, 및 약 26.6 도 2-췈타로부터 선택된 적어도 2개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다.
- [0146]일부 구현예에서, 형태 IXa는 약 6.4, 약 8.1, 약 11.3, 약 12.4, 약 13.2, 약 15.4, 약 17.8, 약 19.0, 약 20.5, 약 21.3, 약 22.8, 약 23.3, 약 23.9, 및 약 26.6 도 2-췈타 로부터 선택된 적어도 3개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다.
- [0147]일부 구현예에서, 형태 IXa는 도 23에서 실질적으로 도시된 특징적인 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0148]일부 구현예에서, 형태 IXa는 약 208 ℃의 온도에서 흡열 피크를 갖는 DSC 온도기록도를 나타낸다. 일부 구현예에서, 형태 IXa는 도 24에서 실질적으로 묘사된 바와 같은 DSC 온도기록도를 갖는다. 일부 구현예에서, 형태 IXa는 도 25에서 실질적으로 묘사된 바와 같은 TGA 온도기록도를 갖는다.
- [0149]일부 구현예에서, 형태 IXa는 약 6.4, 약 8.1, 및 약 11.3 도 2-췈타로부터 선택된 하나 이상의 특징적인 XRPD 피크를 가지며; 그리고 약 208 ℃의 온도에서 흡열 피크를 갖는 DSC 온도기록도를 나타낸다.

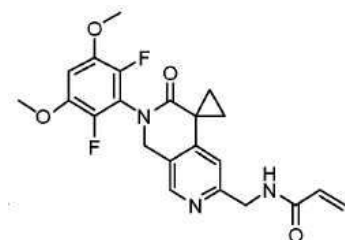
- [0150] 일부 구현예에서, 형태 IXa는 약 6.4, 약 8.1, 약 11.3, 약 12.4, 약 13.2, 약 15.4, 약 17.8, 및 약 19.0 도 2-췌타로부터 선택된 적어도 하나의 특징적인 XRPD 피크를 가지며; 그리고 약 208 °C의 온도에서 흡열 피크를 갖는 DSC 온도기록도를 나타낸다.
- [0151] 일부 구현예에서, 형태 IXa 도 23에서 실질적으로 묘사된 바와 같은 XRPD 패턴 및 도 24에서 실질적으로 묘사된 DSC 온도기록도를 갖는다.
- [0152] 일부 구현예에서, 형태 IXa는 적어도 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99%의 순도로 단리될 수 있다. 일부 구현예에서, 형태 IXa는 약 99% 초과 순도로 단리될 수 있다.
- [0153] *화합물 1 형태 X*
- [0154] 형태 X (이는 아래의 실시예에 기재되어 있음)를 갖는 화합물 1의 고체 형태가 본 명세서에 제공된다. 일부 구현예에서, 형태 X는 약 4.4, 약 6.6, 및 약 8.2 도 2-췌타로부터 선택된 하나 이상의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다.
- [0155] 일부 구현예에서, 형태 X는 약 4.4, 약 6.6, 약 8.2, 약 8.8, 약 12.9, 약 21.4, 약 22.4, 및 약 23.3 도 2-췌타로부터 선택된 적어도 하나의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다.
- [0156] 일부 구현예에서, 형태 X는 약 4.4, 약 6.6, 약 8.2, 약 8.8, 약 12.9, 약 16.3, 약 21.4, 약 22.4, 약 23.3, 및 약 25.8 도 2-췌타로부터 선택된 적어도 2개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다.
- [0157] 일부 구현예에서, 형태 X는 약 4.4, 약 6.6, 약 8.2, 약 8.8, 약 12.9, 약 16.3, 약 21.4, 약 22.4, 약 23.3, 및 약 25.8 도 2-췌타로부터 선택된 적어도 3개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다.
- [0158] 일부 구현예에서, 형태 X는 도 26에서 실질적으로 도시된 특징적인 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0159] 일부 구현예에서, 형태 X는 적어도 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99%의 순도로 단리될 수 있다. 일부 구현예에서, 형태 X는 약 99% 초과 순도로 단리될 수 있다.
- [0160] *화합물 1 형태 XI*
- [0161] 형태 XI (이는 아래의 실시예에 기재되어 있음)를 갖는 화합물 1의 고체 형태가 본 명세서에 제공된다. 일부 구현예에서, 형태 XI은 약 8.2, 약 9.8, 및 약 13.5 도 2-췌타로부터 선택된 하나 이상의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다.
- [0162] 일부 구현예에서, 형태 XI은 약 8.2, 약 9.8, 약 13.5, 약 16.1, 약 18.0, 및 약 22.7 도 2-췌타로부터 선택된 적어도 하나의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다.
- [0163] 일부 구현예에서, 형태 XI은 약 8.2, 약 9.8, 약 13.5, 약 16.1, 약 18.0, 약 18.9, 약 19.7, 약 20.5, 약 22.7, 및 약 23.6 도 2-췌타로부터 선택된 적어도 2개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다.
- [0164] 일부 구현예에서, 형태 XI은 약 8.2, 약 9.8, 약 13.5, 약 16.1, 약 18.0, 약 18.9, 약 19.7, 약 20.5, 약 22.7, 및 약 23.6 도 2-췌타로부터 선택된 적어도 3개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다.
- [0165] 일부 구현예에서, 형태 XI은 도 27에서 실질적으로 도시된 특징적인 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0166] 일부 구현예에서, 형태 XI는 약 208 °C의 온도에서 흡열 피크를 갖는 DSC 온도기록도를 나타낸다. 일부 구현예에서, 형태 XI은 도 28에서 실질적으로 묘사된 바와 같은 DSC 온도기록도를 갖는다. 일부 구현예에서, 형태 XI은 도 29에서 실질적으로 묘사된 바와 같은 TGA 온도기록도를 갖는다.
- [0167] 일부 구현예에서, 형태 XI은 약 8.2, 약 9.8, 및 약 13.5 도 2-췌타로부터 선택된 하나 이상의 특징적인 XRPD 피크를 가지며; 그리고 약 208 °C의 온도에서 흡열 피크를 갖는 DSC 온도기록도를 나타낸다.
- [0168] 일부 구현예에서, 형태 XI은 약 8.2, 약 9.8, 약 13.5, 약 16.1, 약 18.0, 및 약 22.7 도 2-췌타로부터 선택된 적어도 하나의 특징적인 XRPD 피크를 가지며; 그리고 약 208 °C의 온도에서 흡열 피크를 갖는 DSC 온도기록도를 나타낸다.
- [0169] 일부 구현예에서, 형태 XI은 도 27에서 실질적으로 묘사된 바와 같은 XRPD 패턴 및 도 28에서 실질적으로 묘사된 DSC 온도기록도를 갖는다.
- [0170] 일부 구현예에서, 형태 XI은 적어도 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99%의

순도로 분리될 수 있다. 일부 구현예에서, 형태 XI은 약 99% 초과 순도로 분리될 수 있다.

[0171] 화합물 1의 제조 방법

[0172] 본원은 화합물 1을 제조하는 방법을 추가로 제공하되, 상기 방법은 규모 확대에 적합할 수 있다. 화합물 1을 제조하는 방법은 US 2016/0244448 (이의 전체는 본 명세서에 참고로 편입되어 있음)에 기재되어 있다. US 2016/0244448에 기재된 방법과 비교하여, 본 명세서에 제공된 방법은 규모 확대에 적합한 특정 이점을 갖는다. 예를 들어, 본 명세서에 제공된 방법으로 고수율 및 양호한 품질 생성물을 얻는다.

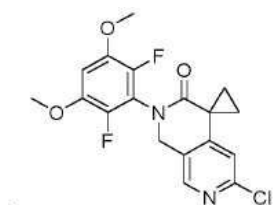
[0173] 일부 구현예에서, 화합물 1:



[0174] (화합물 1),

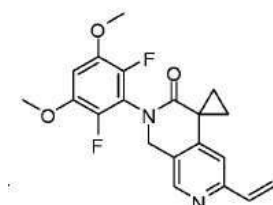
[0175] 또는 이의 염을 제조하는 방법은 하기를 포함한다:

[0176] (i) 하기 화합물 8:



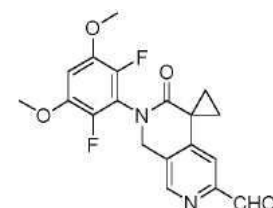
[0177] (화합물 8)

[0178] 을 화합물 9로 전환시키는 단계:



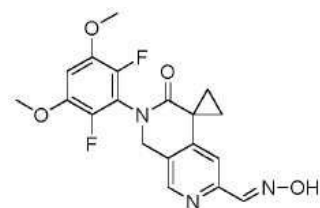
[0179] (화합물 9);

[0180] (ii) 화합물 9를 화합물 10으로 전환시키는 단계:



[0181] (화합물 10);

[0182] (iii) 화합물 10을 화합물 11로 전환시키는 단계:



[0183] (화합물 11);

[0184] (iv) 화합물 11을 화합물 12 디아세테이트로 전환시키는 단계:



[0185] (v) 화합물 12 디아세테이트를 화합물 12 하이드로클로라이드로 전환시키는 단계;

[0186] (vi) 화합물 12 하이드로클로라이드를 화합물 1로 전환시키는 단계.

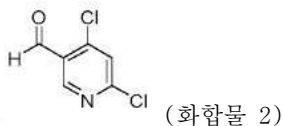


[0187] 일부 구현예에서, 화합물 8은 하기를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다:

[0188] (i) 화합물 2:

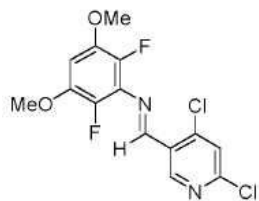
[0189] 화합물 2를 화합물 4A로 전환시키는 단계:

[0190] 화합물 2:



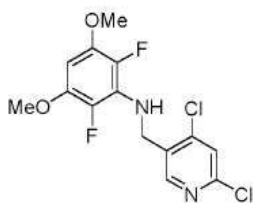
[0191] 화합물 2를 화합물 4A로 전환시키는 단계:

[0192] 화합물 4A를 화합물 4로 전환시키는 단계:



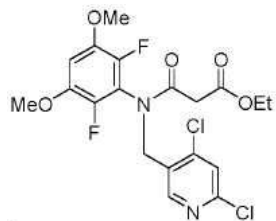
[0193] 화합물 4A를 화합물 4로 전환시키는 단계:

[0194] 화합물 4를 화합물 5로 전환시키는 단계:



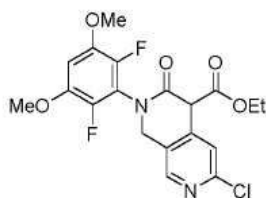
[0195] 화합물 4를 화합물 5로 전환시키는 단계:

[0196] 화합물 5를 화합물 6으로 전환시키는 단계:



[0197] 화합물 5를 화합물 6으로 전환시키는 단계:

[0198] 화합물 6을 화합물 7으로 전환시키는 단계:



[0199] (화합물 6);

[0200] (v) 화합물 6을 화합물 7로 전환시키는 단계:



[0201] (화합물 7);

[0202] (vi) 화합물 7을 화합물 8로 전환시키는 단계.

[0203] 화합물 1, 또는 이의 염을 제조하는 방법이 본 명세서에서 제공되고, 상기 방법은 화합물 12 또는 이의 염을 화합물 1로 전환시키는 단계를 포함한다.

[0204] 일부 구현예에서, 화합물 12의 화합물은 화합물 12 하이드로클로라이드이다:

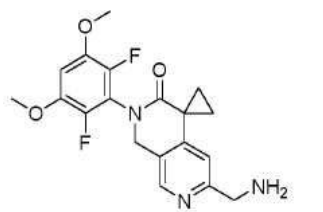


[0205] (화합물 12 하이드로클로라이드).

[0206] 화합물 12 하이드로클로라이드의 화합물 1로의 전환은 B1 및 S1의 존재에서 화합물 12 하이드로클로라이드를 아크릴로일 염화물과 반응시키는 것을 포함할 수 있되, B1은 염기이고, 그리고 S1은 용매이다. 예를 들어, B1은 알칼리 수산화금속 염기 (예를 들어, 수산화나트륨)이다. 일부 구현예에서, S1은 할로젠화된 용매 (예를 들어, 디클로로메탄)를 포함한다. 화합물 12 하이드로클로라이드의 화합물 1로의 전환은 약 30 °C에서 이하 (예를 들어, 약 -10 °C에서 내지 약 10 °C, 또는 약 0 °C에서 내지 약 10 °C)의 온도에서 수행될 수 있다. 일부 구현예에서, 약 2 내지 약 4 당량 (예를 들어, 약 3 당량)의 B1은 1 당량의 화합물 12 하이드로클로라이드를 기준으로 사용된다. 일부 구현예에서, 약 1 내지 약 1.5 당량 (예를 들어, 약 1 당량)의 아크릴로일 염화물은 1 당량의 화합물 12 하이드로클로라이드를 기준으로 사용된다.

[0207] 일부 구현예에서, 화합물 12 하이드로클로라이드는 하기를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다:

[0208] 화합물 12 디아세테이트



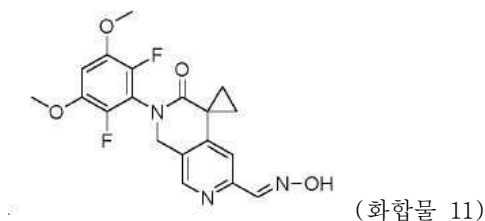
[0209] • 2 HOAc (화합물 12 디아세테이트)

[0210] 를 화합물 12 하이드로클로라이드로 전환시키는 단계.

[0211] 화합물 12 디아세테이트의 화합물 12 하이드로클로라이드로의 전환은 S2의 존재에서 화합물 12 디아세테이트를 B2 및 염산과 반응시키는 것을 포함할 수 있되, 상기 B2은 하이드록사이드 염기이고, 그리고 S2은 용매이다. 예를 들어, B2은 알칼리 수산화금속 염기 예컨대 수산화나트륨 및 수산화암모늄이다. 일부 구현예에서, S2은 할로젠화된 용매, 양성자성 용매, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 예를 들어, S2은 디클로로메탄, 물, 또는 이들의

혼합물을 포함한다.

[0212] 일부 구현예에서, 화합물 12 디아세테이트는 하기를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다:



[0213]

[0214] 를 화합물 12 디아세테이트로 전환시키는 단계.

[0215]

화합물 11의 화합물 12 디아세테이트로의 전환은 화합물 11을 아세트산 및 아연과 반응시키는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 화합물 11의 화합물 12 디아세테이트로의 전환은 약 10 °C에서 내지 약 30 °C에서 (예를 들어, 약 15 °C 내지 약 25 °C)의 온도에서 수행된다. 일부 구현예에서, 약 5 내지 약 7 당량 (예를 들어, 약 6 당량)의 아연은 1 당량의 화합물 11을 기준으로 사용된다.

[0216]

일부 구현예에서, 화합물 11은 하기를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다:



[0217]

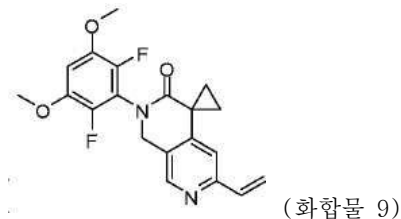
[0218] 를 화합물 11로 전환시키는 단계.

[0219]

일부 구현예에서, 화합물 10의 화합물 11로의 전환은 S3의 존재에서 화합물 11을 하이드록실아민 하이드로클로라이드와 반응시키는 것을 포함하고, 상기 S3은 용매이다. 예를 들어, S3은 양성자성 용매, 염기성 용매, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 일부 구현예에서, S3은 메탄올, 피리딘, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 화합물 10의 화합물 11로의 전환은 약 45 °C 이하 (예를 들어, 약 15 °C 내지 약 45 °C)의 온도에서 수행될 수 있다.

[0220]

일부 구현예에서, 화합물 10은 하기를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다:



[0221]

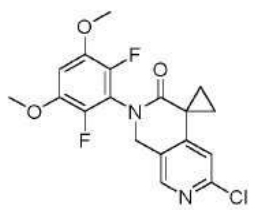
[0222] 를 화합물 10으로 전환시키는 단계.

[0223]

화합물 9의 화합물 10으로의 전환은 S4의 존재에서 화합물 10을 나트륨 퍼아यो데이트 및 오스뮴 테트록사이드와 반응시키는 단계를 포함할 수 있되, 상기 S4은 용매이다. 상기 전환은 추가로, B4를 포함할 수 있되, 상기 B4는 염기이다. 일부 구현예에서, B4은 알칼리 금속 바이카보네이트 염기 (예를 들어, 중탄산나트륨)이다. 일부 구현예에서, S4은 에테르 용매, 양성자성 용매, 비양성자성 용매, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 일부 구현예에서, S4은 테트라하이드로푸란, 물, 에틸 아세테이트, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 전환은 약 40 °C 이하 (예를 들어, 약 10 °C에서 내지 약 40 °C)의 온도에서 수행될 수 있다. 일부 구현예에서, 약 3 내지 약 4 당량 (예를 들어, 약 3.5 당량)의 나트륨 퍼아यो데이트는 1 당량의 화합물 9을 기준으로 사용된다. 일부 구현예에서, 약 0.05 내지 약 0.10 당량 (예를 들어, 약 0.07 당량의) 오스뮴 테트록사이드는 1 당량의 화합물 9을 기준으로 사용된다.

[0224]

일부 구현예에서, 화합물 9은 하기를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다:

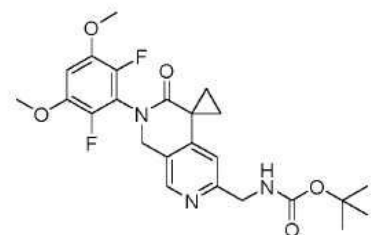


[0225] (화합물 8)

[0226] 을 화합물 9로 전환시키 단계.

[0227] 일부 구현예에서, 화합물 8의 화합물 9로의 전환은 S5의 존재에서 화합물 8을 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보롤란, P1, 및 B5과 반응시키는 것을 포함하되, 상기 P1은 전이 금속 촉매이고, B5는 염기이고, 그리고 S5은 용매이다. 일부 구현예에서, P1은 팔라듐 촉매 (예를 들어, [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐 (II) (Pd(dppf)Cl₂))이다. 일부 구현예에서, B5은 세슘 플루오라이드이다. 일부 구현예에서, S5은 양성자성 용매, 에테르 용매, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 일부 구현예에서, S5은 물, 1,4-디옥산, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 전환은 약 80 °C에서 내지 약 100 °C에서 (예를 들어, 약 85 °C내지 약 95 °C)의 온도에서 수행될 수 있다. 일부 구현예에서, 약 3 내지 약 5 당량 (예를 들어, 약 4 당량)의 B5은 1 당량의 화합물 8을 기준으로 사용된다. 일부 구현예에서, 약 0.01 내지 약 0.05 당량 (약 0.02 당량의) P1은 1 당량의 화합물 8을 기준으로 사용된다.

[0228] 화합물 12 하이드로클로라이드는 또한 다른 과정을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 화합물 12 하이드로클로라이드는 하기를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다:



[0229] (화합물 15)

[0230] 를 화합물 12 하이드로클로라이드로 전환시키는 단계.

[0231] 일부 구현예에서, 화합물 15의 화합물 12 하이드로클로라이드로의 전환은 S6의 존재에서 화합물 15를 염산과 반응시키는 것을 포함하되, S6은 용매이다. 일부 구현예에서, S6은 비양성자성 용매, 에테르 용매, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 일부 구현예에서, S6은 디클로로메탄, 1,4-디옥산, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 일부 구현예에서, 약 5 내지 약 10 당량 (약 8 당량)의 염산은 1 당량의 화합물 15을 기준으로 사용된다.

[0232] 일부 구현예에서, 화합물 15은 화합물 8를 화합물 15로 전환시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다.

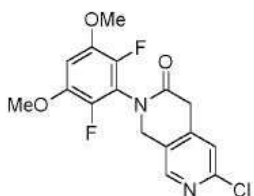
[0233] 일부 구현예에서, 화합물 8의 화합물 15로의 전환은 화합물 8을 칼륨 N-Boc-아미노메틸트리플루오로보레이트, P2, 및 B7과 반응시키는 것을 포함하되, P2은 전이 금속 촉매 및 B7은 염기이다. 일부 구현예에서, P2은 팔라듐 촉매 (예를 들어, cataCXium Pd G4)이다. 일부 구현예에서, B7은 카보네이트 염기 (예를 들어, 탄산세슘 염기)이다. 일부 구현예에서, 전환은 S7에서 수행되되, 상기 S7은 용매이다. S7은 양성자성 용매, 에테르 용매, 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, S7은 물, 디옥산, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 전환은 약 80 °C에서 내지 약 90 °C에서 (예를 들어, 약 85 °C)의 온도에서 수행될 수 있다. 일부 구현예에서, 약 2 내지 약 3 당량 (예를 들어, 약 2.5 당량)의 N-Boc-아미노메틸트리플루오로보레이트는 1 당량의 화합물 8을 기준으로 사용된다. 일부 구현예에서, 약 4 내지 약 5 당량 (약 4.5 당량)의 B7은 1 당량의 화합물 8을 기준으로 사용된다. 일부 구현예에서, 약 0.01 내지 약 0.05 당량 (0.03 당량의) P2은 1 당량의 화합물 8을 기준으로 사용된다.

[0234] 일부 구현예에서, 화합물 15은 화합물 12 디아세테이트를 화합물 15로 전환시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0235] 일부 구현예에서, 화합물 12 디아세테이트의 화합물 15로의 전환은 화합물 12 디아세테이트를 디-tert-부틸디카보네이트를 B8과 반응시키는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, B8은 알칼리 수산화금속 염기 예컨대 수산화나

트륨이다. 상기 전환은에서 수행될 수 있고 S8, 상기 S8은 용매이다. 일부 구현예에서, S8은 양성자성 용매, 에테르 용매, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 일부 구현예에서, S8은 물, 테트라하이드로푸란, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 일부 구현예에서, 약 2 당량의 디-tert-부틸디카보네이트는 1 당량의 화합물 12 디아세테이트를 기준으로 사용된다. 일부 구현예에서, 약 2 내지 약 4 당량 (예를 들어, 3 당량)의 B8은 1 당량의 화합물 12 디아세테이트를 기준으로 사용된다.

[0236] 일부 구현예에서, 화합물 8은 하기를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다:

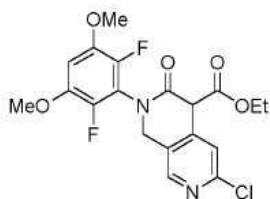


[0237] (화합물 7)

[0238] 을 화합물 8로 전환시키는 단계.

[0239] 일부 구현예에서, 화합물 7의 화합물 8로의 전환은 화합물 7을 1-브로모-2-클로로에탄 및 B9과 반응시키는 단계를 포함하되, B9은 염기이다. 일부 구현예에서, B9은 카보네이트 염기 (예를 들어, 탄산세슘)이다. 상기 전환은에서 수행될 수 있고 S9, 상기 S9은 용매이다. 일부 구현예에서, S9은 비양성자성 용매 예컨대 N,N-디메틸포름아미드를 포함한다. 일부 구현예에서, 약 2 당량 (예를 들어, 약 1.5, 약 1.6, 약 1.7, 약 1.8, 약 1.9, 또는 약 2.0 당량의) 1-브로모-2-클로로에탄은 1 당량의 화합물 7을 기준으로 사용된다. 일부 구현예에서, 약 1 내지 약 3 당량 (2 당량의) B9은 1 당량의 화합물 7을 기준으로 사용된다.

[0240] 일부 구현예에서, 화합물 7은 하기를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다:



[0241] (화합물 6)

[0242] 을 화합물 7로 전환시키는 단계.

[0243] 일부 구현예에서, 화합물 6의 화합물 7로의 전환은 화합물 6을 염화수소와 반응시키는 단계를 포함한다. 상기 전환은에서 수행될 수 있고 S10, 상기 S10은 용매이다. 일부 구현예에서, S10은 양성자성 용매, 에테르 용매, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 일부 구현예에서, S10은 물, 1,4-디옥산, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 전환은 약 70 °C에서 내지 약 90 °C에서 (예를 들어, 약 80 °C)의 온도에서 수행될 수 있다. 일부 구현예에서, 약 5 내지 약 15 당량 (예를 들어, 약 10 당량의) 염화수소는 1 당량의 화합물 6을 기준으로 사용된다. 화합물 6의 화합물 7로의 전환은 HPLC에 의해 나타낸 바와 같이 완료된 것으로 간주될 수 있다. 반응 혼합물의 pH은 물 중 수산화나트륨의 용액으로 8로 조정될 수 있다.

[0244] 일부 구현예에서, 화합물 6은 하기를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다:



[0245] (화합물 5)

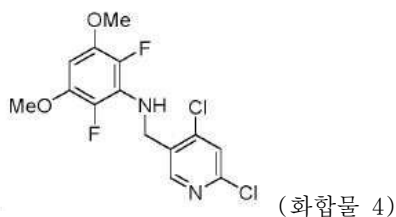
[0246] 를 화합물 6으로 전환시키는 단계.

[0247] 일부 구현예에서, 화합물 5의 화합물 6으로의 전환은 화합물 5를 CuI, B11, 및 2-피리딘카복실산과 반응시키는 단계를 포함하되, B11은 염기이다. 일부 구현예에서, B11은 카보네이트 염기 예컨대 탄산세슘이다. 상기 전환은에서 수행될 수 있고 S11, 상기 S11은 용매이다. 일부 구현예에서, S11은 비양성자성 용매 예컨대 디메틸설폭사

이드를 포함한다. 전환은 약 110 ℃에서 내지 약 130 ℃에서 (예를 들어, 약 120 ℃)의 온도에서 수행될 수 있다. 일부 구현예에서, 약 0.1 내지 약 0.3 당량 (예를 들어, 약 0.2 당량의) CuI은 1 당량의 화합물 5를 기준으로 사용된다. 일부 구현예에서, 약 2 내지 약 4 당량 (예를 들어, 약 3 당량의) B11은 1 당량의 화합물 5를 기준으로 사용된다. 일부 구현예에서, 약 0.5 내지 약 1 당량 (예를 들어, 약 0.8 당량의) 2-피리딘카복실산은 1 당량의 화합물 5를 기준으로 사용된다.

[0248] 대안적으로, 화합물 5의 화합물 6으로의 전환은 화합물 5과 B12와 반응시키는 단계를 포함하되, B12은 염기이다. 일부 구현예에서, B12은 포스페이트 염기 예컨대 인산칼륨이다. 일부 구현예에서, 전환은 S12에서 수행될 수 있되, 상기 S12은 용매이다. 일부 구현예에서, S12은 비양성자성 용매 (예를 들어, 디메틸설폭사이드)를 포함한다. 일부 구현예에서, 화합물 5의 화합물 6으로의 전환은 약 70 ℃에서 내지 약 100 ℃에서 (예를 들어, 약 80 ℃에서 내지 약 90 ℃)의 온도에서 수행된다. 일부 구현예에서, 약 3 내지 약 4 당량 (예를 들어, 약 3.5 당량의) B12은 1 당량의 화합물 5를 기준으로 사용된다.

[0249] 일부 구현예에서, 화합물 5은 하기를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다:



[0250] 를 화합물 5로 전환시키는 단계.

[0251] 를 화합물 5로 전환시키는 단계.

[0252] 일부 구현예에서, 화합물 4의 화합물 5로의 전환은 화합물 4를 에틸 말로닐 염화물 및 B13과 반응시키는 단계를 포함하되, B13은 염기이다. 일부 구현예에서, B13은 트리메틸아민 또는 중탄산나트륨이다. 상기 전환은 S13에서 수행될 수 있되, 상기 S13은 용매이다. 일부 구현예에서, S13은 비양성자성 용매 예컨대 디클로로메탄을 포함한다. 일부 구현예에서, 약 1 내지 약 1.5 당량 (예를 들어, 1 당량의) 에틸 말로닐 염화물은 1 당량의 화합물 4를 기준으로 사용된다. 일부 구현예에서, 약 1 내지 약 2 당량 (예를 들어, 1.5 당량의) 트리메틸아민은 1 당량의 화합물 4를 기준으로 사용된다. 일부 구현예에서, 약 2 내지 약 4 당량 (예를 들어, 3 당량의) 중탄산나트륨은 1 당량의 화합물 4를 기준으로 사용된다.

[0253] 일부 구현예에서, 화합물 4은 하기를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다:

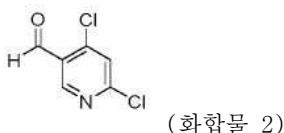


[0254] 를 화합물 4로 전환시키는 단계.

[0255] 를 화합물 4로 전환시키는 단계.

[0256] 일부 구현예에서, 화합물 4A의 화합물 4로의 전환은 화합물 4A를 나트륨 보로하이드라이드와 반응시키는 단계를 포함한다. 상기 전환은 S14에서 수행될 수 있되, 상기 S14은 용매이다. 일부 구현예에서, S14은 할로젠화된 용매, 양성자성 용매, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 일부 구현예에서, S14은 디클로로메탄, 메탄올, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 전환은 약 5 ℃내지 약 10 ℃에서 (예를 들어, 약 8 ℃)의 온도에서 수행될 수 있다. 일부 구현예에서, 약 1 내지 약 1.5 당량 (예를 들어, 약 1 당량의) 나트륨 보로하이드라이드는 1 당량의 화합물 4A를 기준으로 사용된다.

[0257] 일부 구현예에서, 화합물 4A은 하기를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다:



[0258] 를 화합물 2로 전환시키는 단계.

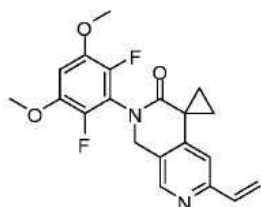
[0259] 를 화합물 4A로 전환시키는 단계.

[0260] 일부 구현예에서, 화합물 2의 화합물 4A로의 전환은 화합물 2를 2,6-디플루오로-3,5-디메톡시아닐린 및 아세트산과 반응시키는 단계를 포함한다. 상기 전환은 S15에서 수행될 수 있되, 상기 S15은 용매이다. 일부 구현예에서, S15은 양성자성 용매 예컨대 에탄올을 포함한다. 일부 구현예에서, 약 1 당량의 2,6-디플루오로-3,5-디메톡시아닐린은 1 당량의 화합물 2을 기준으로 사용된다. 일부 구현예에서, 약 3 당량의 아세트산은 1 당량의 화합물 2을 기준으로 사용된다.

[0261] 화합물 4는 또한 화합물 4A의 단리 없이 화합물 2로부터 개시하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 화합물 2의 화합물 4A로의 전환은 화합물 2를 2,6-디플루오로-3,5-디메톡시아닐린 및 디부틸주석 이염화물과 반응시키는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 화합물 2의 화합물 4로의 전환은 추가로 페닐실란을 포함한다. 상기 전환은 S16에서 수행될 수 있되, 상기 S16은 용매이다. 일부 구현예에서, S16은 에테르 용매 (예를 들어, 테트라하이드로푸란)을 포함한다. 일부 구현예에서, 약 1 당량의 2,6-디플루오로-3,5-디메톡시아닐린은 1 당량의 화합물 2을 기준으로 사용된다. 일부 구현예에서, 약 0.1 내지 약 0.3 당량 (예를 들어, 약 0.2 당량의) 디부틸주석 이염화물은 1 당량의 화합물 2을 기준으로 사용된다. 일부 구현예에서, 약 1 당량의 페닐실란은 1 당량의 화합물 2을 기준으로 사용된다.

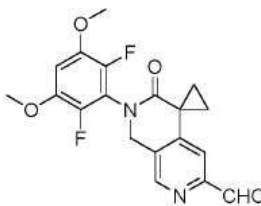
[0262] 대안적으로, 화합물 4은 아래에 기재된 바와 같이 화합물 4A의 단리 없이 화합물 2로부터 개시하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 화합물 2의 화합물 4A로의 전환은 화합물 2를 2,6-디플루오로-3,5-디메톡시아닐린, TMSCl 및 보란과 반응시키는 단계를 포함한다. 상기 전환은에서 수행될 수 있고 S17, 상기 S17은 용매이다. 일부 구현예에서, S17은 양성자성 용매, 에테르 용매, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 일부 구현예에서, S17은 물, 테트라하이드로푸란, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 일부 구현예에서, 약 1 당량의 2,6-디플루오로-3,5-디메톡시아닐린은 1 당량의 화합물 2을 기준으로 사용된다. 일부 구현예에서, 약 2 내지 약 3 당량 (예를 들어, 약 2.5 당량)의 TMSCl은 1 당량의 화합물 2을 기준으로 사용된다. 일부 구현예에서, 약 1 당량의 보란은 1 당량의 화합물 2을 기준으로 사용된다. 일부 구현예에서, 화합물 2의 화합물 4로의 전환은 추가로 화합물 2, 2,6-디플루오로-3,5-디메톡시아닐린, TMSCL, 및 보란의 혼합물을 수산화암모늄과 반응시키는 단계를 포함한다.

[0263] 일부 구현예에서 하기인 화합물이 본 명세서에서 제공된다:



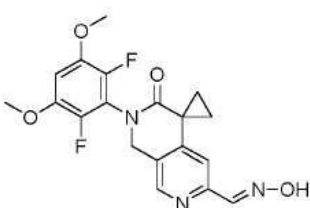
[0264] (화합물 9), 또는 이의 염.

[0265] 일부 구현예에서 하기인 화합물이 본 명세서에서 제공된다:



[0266] (화합물 10), 또는 이의 염.

[0267] 일부 구현예에서 하기인 화합물이 본 명세서에서 제공된다:



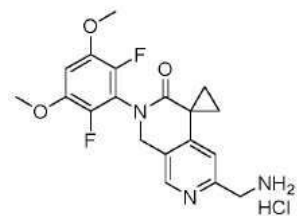
[0268] (화합물 11), 또는 이의 염.

[0269] 일부 구현예에서 하기인 화합물이 본 명세서에서 제공된다:



[0270] (화합물 12 디아세테이트).

[0271] 일부 구현예에서 하기인 화합물이 본 명세서에서 제공된다:



[0272] (화합물 12 하이드로클로라이드).

[0273] 본 명세서에 기재된 방법은 당업계에서 알려진 임의의 적합한 방법에 따라 모니터링될 수 있다. 예를 들어, 생성물 형성은 분광 수단, 예컨대 핵자기 공명 분광법 (예를 들어, ^1H 또는 ^{13}C), 적외선 분광법, 분광광도법 (예를 들어, UV-가시광), 또는 질량 분광분석법으로; 또는 크로마토그래피 예컨대 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC) 또는 박층 크로마토그래피로 모니터링될 수 있다. 반응으로 수득된 화합물은 당업계에서 알려진 임의의 적합한 방법으로 정제될 수 있다. 예를 들어, 적합한 흡착제 (예를 들어, 실리카겔, 알루미늄 및 기타 동종의 것)상의 크로마토그래피 (중간 압력), HPLC, 또는 분취 박층 크로마토그래피; 증류; 승화, 분쇄, 또는 재결정화. 화합물의 순도는, 일반적으로, 물리적 방법 예컨대 (고체의 경우) 용융점 측정, NMR 스펙트럼 수득, 또는 HPLC 분리 수행으로 결정된다. 용융점이 감소하면, NMR 스펙트럼에서 원치않는 신호가 감소하면, 또는 HPLC 미량에서 이질적인 피크가 제거되면, 화합물은 정제된 것으로 언급될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 화합물은 실질적으로 정제된다.

[0274] 화합물의 제조는 다양한 화학기의 보호 및 탈보호를 포함할 수 있다. 보호 및 탈보호에 대한 필요성, 및 적절한 보호기의 선택은 당해 분야의 숙련가에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 보호기의 화학은, 예를 들어, 하기에서 발견될 수 있다: Wuts 및 Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed., John Wiley & Sons: New York, 2006 (이는 본 명세서에 참고로 전체적으로 편입되어 있음).

[0275] 본 명세서에 기재된 방법의 반응은 숙련가에 의해 쉽게 결정될 수 있는 적절한 온도에서 수행될 수 있다. 반응 온도는, 예를 들어, 존재할 경우, 시약 및 용매의 용융점 및 비점; 반응의 열역학 (예를 들어, 격렬하게 발열 반응은 감소된 온도에서 수행될 필요가 있다); 및 반응의 동력학 (예를 들어, 높은 활성화 에너지 장벽은 고온을 필요로 할 수 있다)에 의존할 것이다.

[0276] 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 용액의 농축은 그것의 용적이 용매 증발에 의해, 용액 가열에 의해, 용액의 감압화에 의해, 또는 이들의 임의의 조합에 의해 감소되는 용액을 지칭한다.

[0277] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 다른 용어들과 조합하여 이용된 어구 “알칼리 금속 바이카보네이트 염기”는 식 $\text{M}(\text{HCO}_3)$ 를 갖는 염기를 지칭하되, 상기 M은 알칼리 금속 (예를 들어 리튬, 나트륨, 또는 칼륨)을 지칭한다. 알칼리 금속 바이카보네이트 염기의 예는, 비제한적으로, 리튬 바이카보네이트, 중탄산나트륨, 및 중탄산칼륨을 포함한다.

[0278] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 다른 용어들과 조합하여 이용된 어구 “알칼리 수산화금속 염기”는 식 MOH 를 갖는 염기를 지칭하되, 상기 M은 알칼리 금속 (예를 들어 리튬, 나트륨, 또는 칼륨)을 지칭한다. 알칼리 수산화금속 염기의 예는, 비제한적으로 수산화리튬, 수산화나트륨, 및 수산화칼륨을 포함한다.

[0279] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 어구 “전이 금속 촉매”는 탄소-탄소 커플링 반응을 촉진하는데 적합한 금속 촉매 (예를 들어, 팔라듐 또는 니켈 촉매)를 지칭한다. 전이 금속 촉매의 예는, 비제한적으로, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 디클로로(비스{di-*tert*-부틸[4-(디메틸아미노)페닐]-포스포라닐})팔라듐 (Pd-132), $\text{NiCl}_2(\text{dppf})$, 및 $\text{NiCl}_2(\text{dppp})$ 을 포함하되, (dppf)는 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센을 지칭하고, 그리고 (dppp)는 1,3-비스

(디페닐포스포노)프로판올 지칭한다.

- [0280] 팔라듐 촉매의 예는 비제한적으로 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 디클로로(비스{디-*tert*-부틸[4-(디메틸아미노)페닐]-포스포라닐})팔라듐 (Pd-132), 탄소상 팔라듐, PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$), 4-(디-*tert*-부틸포스포노)-*N,N*-디메틸아닐린-디클로로팔라듐 (2:1), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (예를 들어, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$), 및 테트라키스(트리(*o*-톨릴)포스핀)팔라듐(0)를 포함한다.
- [0281] 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 항-용매는, 화합물 1이 용액에서 또 다른 용매 또는 용매 혼합물보다 덜 가용성인 용매를 지칭한다. 예를 들어, 항-용매는 비제한적으로 벤젠, 사이클로헥산, 펜탄, 헥산, 헵탄 (예를 들어, *n*-헵탄), 톨루엔, 사이클로헵탄, 메틸사이클로헥산, 헵탄, 에틸벤젠, *m*-, *o*-, 또는 *p*-자일렌, 옥탄, 인단, 노난, 또는 나프탈렌을 포함 수 있다.
- [0282] 본 명세서에 기재된 방법의 반응은 유기 합성의 당해 분야의 숙련가에 의해 쉽게 선택될 수 있는 적합한 용매에서 수행될 수 있다. 적합한 용매는, 반응이 예를 들어, 용매의 냉동 온도 내지 용매의 비등 온도 범위일 수 있는 온도에서 수행되는 온도에서 개시 물질 (반응물), 중간체, 또는 생성물에 대해 실질적으로 비반응적일 수 있다. 주어진 반응은 하나의 용매 또는 1 초과 개의 용매의 혼합물에서 수행될 수 있다. 특정한 반응 단계에 따라, 특정 반응 단계에 대한 적합한 용매가 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, 반응은 용매의 부재에서, 예컨대 시약 중 적어도 하나가 액체 또는 가스일 때 수행될 수 있다.
- [0283] 적합한 용매는 할로젠화된 용매 예컨대 탄소 테트라염화물, 브로모디클로로메탄, 디브로모클로로메탄, 브로모포름, 클로로포름, 브로모클로로메탄, 디브로모메탄, 부틸 염화물, 디클로로메탄 (메틸렌 염화물), 테트라클로로에틸렌, 트리클로로에틸렌, 1,1,1-트리클로로에탄, 1,1,2-트리클로로에탄, 1,1-디클로로에탄, 2-클로로프로판, α, α, α -트리플루오로톨루엔, 1,2-디클로로에탄, 1,2-디브로모에탄, 헥사플루오로벤젠, 1,2,4-트리클로로벤젠, 1,2-디클로로벤젠, 클로로벤젠, 플루오로벤젠, 이들의 혼합물 및 기타 동종의 것을 포함할 수 있다.
- [0284] 적합한 에테르 용매는 하기를 포함한다: 디메톡시메탄, 테트라하이드로푸란, 1,3-디옥산, 1,4-디옥산, 푸란, 테트라하이드로푸란 (THF), 디에틸 에테르, 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르, 에틸렌 글리콜 디에틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 (디글라임), 디에틸렌 글리콜 디에틸 에테르, 트리에틸렌 글리콜 디메틸 에테르, 아니솔, *tert*-부틸 메틸 에테르, 이들의 혼합물 및 기타 동종의 것.
- [0285] 적합한 양성자성 용매는, 예로써 및 비제한적으로, 물, 메탄올, 에탄올, 2-니트로에탄올, 2-플루오로에탄올, 2,2,2-트리플루오로에탄올, 에틸렌 글리콜, 1-프로판올, 2-프로판올, 2-메톡시에탄올, 1-부탄올, 2-부탄올, *iso*-부틸 알코올, *tert*-부틸 알코올, 2-에톡시에탄올, 디에틸렌 글리콜, 1-, 2-, 또는 3- 펜타놀, 네오-펜틸 알코올, *tert*-펜틸 알코올, 디에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 사이클로헥산올, 벤질 알코올, 페놀, 또는 글리세롤을 포함할 수 있다.
- [0286] 적합한 비양성자성 용매는, 예로써 및 비제한적으로, *N,N*-디메틸포름아미드 (DMF), *N,N*-디메틸아세트아미드 (DMA), 1,3-디메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2(1H)-피리미딘 (DMPU), 1,3-디메틸-2-이미다졸리딘 (DMI), *N*-메틸피롤리딘 (NMP), 포름아미드, *N*-메틸아세트아미드, *N*-메틸포름아미드, 아세트니트릴, 디메틸 설폭사이드, 프로피오니트릴, 에틸 포르메이트, 메틸 아세테이트, 헥사클로로아세톤, 아세톤, 에틸 메틸 케톤, 에틸 아세테이트, 설펜, *N,N*-디메틸프로피온아미드, 테트라메틸우레아, 니트로메탄, 니트로벤젠, 또는 헥사메틸포스포라미드를 포함할 수 있다.
- [0287] 적합한 탄화수소 용매는 벤젠, 사이클로헥산, 펜탄, 헥산, 톨루엔, 사이클로헵탄, 메틸사이클로헥산, 헵탄, 에틸벤젠, *m*-, *o*-, 또는 *p*-자일렌, 옥탄, 인단, 노난, 또는 나프탈렌을 포함한다.
- [0288] 본 명세서에 기재된 방법의 반응은 공기 중에서 또는 불활성 분위기 하에서 수행될 수 있다. 전형적으로, 공기 와 실질적으로 반응하는 시약 또는 생성물을 함유하는 반응은 숙련가에게 잘 알려진 공기-감수성 합성 기술을 사용하여 수행될 수 있다.
- [0289] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 표현, "주위 온도" 및 "실온"은 당업계에서 이해되고, 그리고 온도, 예를 들어, 상기 반응이 수행되는 실내의 대략적인 온도인 반응 온도, 예를 들어, 온도 약 20 °C 내지 약 30 °C를 지칭한다.
- [0290] 사용 방법

- [0291] 본 명세서에서 기재된 바와 같은 화합물 1 또는 이의 고체 형태는 FGFR4 효소의 활성을 억제할 수 있다. 예를 들어, 화합물 1은 화합물 1의 양을 상기 세포, 개체, 또는 환자에게 투여함으로써 효소의 억제가 필요한 세포 또는 개체 또는 환자에서 FGFR4 효소의 활성을 억제하기 위해 사용될 수 있다.
- [0292] 일부 구현예에서, 화합물 1은 FGFR1, FGFR2, 및/또는 FGFR3 중 하나 이상 보다 효소 FGFR4에 대해 선택적이다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 FGFR1, FGFR2, 및 FGFR3 보다 효소 FGFR4에 대해 선택적이다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 VEGFR2 보다 효소 FGFR4에 대해 선택적이다. 일부 구현예에서, 선택도는 2-배 이상, 3-배 이상, 5-배 이상, 10-배 이상, 25-배 이상, 50-배 이상, 또는 100-배 또는 그 초과이다.
- [0293] FGFR4 억제제로서, 화합물 1은 FGFR4 효소 또는 FGFR 리간드의 비정상 발현 또는 활성화와 연관된 다양한 질환의 치료에 유용하다. FGFR를 억제하는 화합물은, 특히 혈관신생을 억제함으로써 성장을 예방하거나 또는 종양에서 세포자멸사를 유도하는 수단을 제공하는데 유용할 것이다. 따라서 화합물 1이 증식성 장애 예컨대 암을 치료 또는 예방하는데 유용한 것으로 증명될 것으로 기대된다. 특히 수용체 티로신 키나제의 활성화 돌연변이체 또는 수용체 티로신 키나제의 상향조절을 갖는 종양은 억제제에 특히 민감할 수 있다.
- [0294] 특정 구현예에서, FGFR4, 또는 이의 돌연변이체, 활성화는 비가역적으로 억제된다. 특정 구현예에서, FGFR4, 또는 이의 돌연변이체, 활성화는 FGFR4의 Cys 552를 공유적으로 변형시킴으로써 비가역적으로 억제된다.
- [0295] 특정 구현예에서, 본 개시내용은 치료가 필요한 환자에서 FGFR4-매개된 장애를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 상기 환자에게 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0296] 예를 들어, 화합물 1 또는 이의 고체 형태는 암의 치료에 유용하다. 암의 예는 방광암, 유방암, 자궁경부암, 결장직장암, 소장암, 결장암, 직장암, 항문의 암, 자궁내막 암, 위암, 두경부 암 (예를 들어, 후두, 하인두, 비인두, 구인두, 입술, 및 입의 암), 신장암, 간암 (예를 들어, 간세포 암종, 담관세포 암종), 폐암 (예를 들어, 선암종, 소세포 폐암 및 비-소세포 폐 암종, 소세포 및 비-소세포 암종, 기관지 암종, 기관지 선종, 흉막 폐 모세포종), 난소암, 전립선암, 고환암, 자궁암, 식도암, 담낭암, 췌장 암 (예를 들어 외분비 췌장 암종), 위암, 갑상선암, 부갑상선암, 피부암 (예를 들어, 편평상피 세포 암종, 카포시 육종, 머털 세포 피부암), 및 뇌암 (예를 들어, 별아교세포종, 수모세포종, 뇌실막세포종, 신경-외배엽 종양, 송과체 종양)을 포함한다.
- [0297] 암의 추가 예는 조혈 악성종양 예컨대 백혈병 또는 림프종, 다발성 골수종, 만성 림프구성 림프종, 성인 T 세포 백혈병, B-세포 림프종, 피부 T-세포 림프종, 급성 골수성 백혈병, 호지킨 또는 비-호지킨 림프종, 골수증식성 신생물 (예를 들어, 진성 적혈구증가증, 본태성 혈소판증가증, 및 일차 골수섬유증), 발덴스트롬 거대글루블린 혈증, 모발 세포 림프종, 만성 골수성 림프종, 급성 림프아구성 림프종, AIDS-관련된 림프종, 및 버킷 림프종을 포함한다.
- [0298] 화합물 1 또는 이의 고체 형태로 치료가 가능한 다른 암은 눈의 종양, 교모세포종, 흑색종, 횡문육종, 림프육종, 및 골육종을 포함한다.
- [0299] 화합물 1 또는 이의 고체 형태는 또한 종양 전이의 억제에 유용할 수 있다.
- [0300] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 치료가 필요한 환자에서 간세포 암종을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 상기 환자에게 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0301] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 치료가 필요한 환자에서 횡문근육종, 식도암, 유방암, 또는 두경부의 암을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 상기 환자에게 화합물 1, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0302] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 암을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 암은 간세포 암, 유방암, 방광 암, 결장직장암, 흑색종, 중피종, 폐암, 전립선암, 췌장 암, 고환 암, 갑상선암, 편평상피 세포 암종, 교모세포종, 신경교세포종, 자궁 암, 및 횡문육종으로부터 선택된다.
- [0303] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 “세포”는 시험관내, 생체외 또는 생체내에 있는 세포를 지칭하기 위한 것이다. 일부 구현예에서, 생체외 세포는 유기체 예컨대 포유동물로부터 절단된 조직 샘플의 일부일 수 있다. 일부 구현예에서, 시험관내 세포는 세포 배양에서의 세포일 수 있다. 일부 구현예에서, 생체내 세포는 유기체 예컨대 포유동물에서 살아있는 세포이다.
- [0304] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 “접촉하는”는 시험관내 시스템 또는 생체내 시스템에서 지시된 모이어티를 맺어주는 것을 지칭한다. 예를 들어, FGFR4 효소를 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화합물 1)과

“접촉시키는”은 본 명세서에 기재된 화합물을, FGFR을 가지고 있는 개체 또는 환자, 예컨대 인간에게 투여하고, 뿐만 아니라, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 화합물 (예를 들어, 화합물 1)을 세포를 함유하는 샘플 또는 FGFR4 효소를 함유하는 정제된 제제에 도입하는 것을 포함한다.

[0305] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 교환가능하게 사용된 용어 “개체” 또는 “환자”는 포유동물, 바람직하게는 마우스, 랫트, 다른 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말, 또는 영장류를 포함하는 임의의 동물, 및 가장 바람직하게는 인간을 지칭한다.

[0306] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 어구 “치료 유효량”은 활성 화합물 또는 약제학적 제제의 양 예컨대 연구자, 의사, 또는 다른 임상의로 의해 추구되고 있는 조직, 시스템, 동물, 개체 또는 인간에서 생물학적 또는 약효 반응을 유도하는 본 명세서에서 개시된 바와 같은 고체 형태 또는 이의 염 중 임의의 것의 양을 지칭한다. 임의의 개별 사례에서 적절한 “효과적인” 양은 당해 분야의 숙련자에게 알려진 기술을 사용하여 결정될 수 있다.

[0307] 어구 “약제학적으로 허용가능한”은 건전한 의료 판단의 범위 내에 있고, 과도한 독성, 자극, 알러지성 반응, 면역원성 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하는데 적합하고 합리적인 유익/유해 비율에 비례하는 화합물들, 물질, 조성물, 및/또는 투약 형태를 지칭하도록 본 명세서에서 사용된다.

[0308] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 어구 “약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제”는 약제학적으로-허용가능한 물질, 조성물, 또는 비히클, 예컨대 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 용매, 또는 캡슐화 물질을 지칭한다. 부형제 또는 담체는 일반적으로 안전하고, 무독성이며 및 생물학적으로도 달리 바람직하지 않은 것이 아니고, 수의적 용도 뿐만 아니라 인간 약제학적 용도에 허용가능한 부형제 또는 담체를 포함한다. 일 구현예에서, 각각의 성분은 본 명세서에서 정의된 바와 같이 “약제학적으로 허용가능하다”.참고, 예를 들어, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, Pa., 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th ed.; Rowe 등, 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, Fla., 2009.

[0309] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 “치료하는” 또는 “치료”는 지칭한다 질환을 억제하고; 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애의 병리 또는 징후를 경험하고 있거나 나타내고 있는 개체에서 질환, 병태 또는 장애를 억제하고 (즉, 병리학 및/또는 증상의 추가 발달을 정지시키고) 또는 질환을 개선하고; 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애의 병리 또는 징후를 경험하고 있거나 나타내고 있는 개체에서 질환, 병태 또는 장애를 개선하고 (즉, 병리학 및/또는 증상을 역전시키는 것) 예컨대 질환의 중증도를 감소시키는 것을 지칭한다.

[0310] 명백하게 하기 위해, 별도의 구현예의 맥락에서 기재된 본 발명의 특정 특징은 또한 단일 구현예와 함께 제공될 수 있음이 인정된다 (한편 상기 구현예는, 다중 의존적 형태로 쓰여지면 조합되는 것으로 의도된다). 반대로, 간결하게 하기 위해, 단일 구현예의 맥락에서 기재된 본 발명의 다양한 특징은 또한 별도로 또는 임의의 적합한 하위조합으로 제공될 수 있다.

[0311] **병용 요법**

[0312] 하나 이상의 추가의 약제학적 또는 치료 방법 예컨대, 예를 들어, 항-바이러스제, 화학치료제 또는 다른 항암제, 면역 항상제, 면역억제제, 방사선, 항종양 및 항-바이러스 백신, 사이토카인 요법 (*e.g.*, IL2, GM-CSF, *etc.*), 및/또는 티로신 키나제 억제제는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 FGFR-연관된 질환, 장애 또는 병태, 또는 질환 또는 병태의 치료를 위해 화합물 1과 함께 사용될 수 있다. 제제는 단일 투약 형태로 본 화합물과 조합될 수 있거나, 또는 제제는 별개 투약 형태로서 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다.

[0313] 화합물 1은 질환, 예컨대 다중 신호전달 경로에 의해 영향을 받은 암의 치료를 위해 하나 이상의 다른 키나제 억제제와 함께 사용될 수 있다. 예를 들어, 조합는 암의 치료를 위해 하기 키나제의 하나 이상의 억제제를 포함할 수 있다: Akt1, Akt2, Akt3, TGF- β R, Pim, PKA, PKG, PKC, CaM-키나제, 포스포릴라제 키나제, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGF α R, PDGF β R, CSFIR, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, fIt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK 및 B-Raf. 추가로, 화합물 1은 PIK3/Akt/mTOR 신호전달 경로와 연관된 키나제, 예컨대 PI3K, Akt (Akt1, Akt2 및 Akt3 포함) 및 mTOR 키나제의 억제제와 조합될 수 있다.

- [0314] 일부 구현예에서, 화합물 1은 질환 및 장애의 치료를 위해 효소 또는 단백질 수용체 예컨대 HPK1, SBLB, TUT4, A2A/A2B, CD47, CDK2, STING, ALK2, LIN28, ADAR1, MAT2a, RIOK1, HDAC8, WDR5, SMARCA2, 및 DCLK1 중 하나 이상의 억제제 와 함께 사용될 수 있다. 예시적인 질환 및 장애는 암, 감염, 염증 및 신경퇴행성 장애를 포함한다.
- [0315] 일부 구현예에서, 화합물 1 은 후성유전적 조절인자를 표적으로 하는 치료제 와 함께 사용될 수 있다. 후성유전적 조절인자의 예는 브로모도메인 억제제, 히스톤 라이신 메틸전달효소, 히스톤 아르기닌 메틸 전달효소, 히스톤 탈메틸효소, 히스톤 탈아세틸화효소, 히스톤 아세틸화효소, 및 DNA 메틸전달효소를 포함한다. 히스톤 탈아세틸화효소 억제제는, 예를 들어, 보리노스타트를 포함한다.
- [0316] 암 및 다른 증식성 질환을 치료하기 위해, 화합물 1 은 하기를 포함하는 표적화된 요법과 함께 사용될 수 있다: JAK 키나제 억제제 (록솔리티닙, 추가의 JAK1/2 및 JAK1-선택적, *바리시티닙* 또는 *INCB39110*), Pim 키나제 억제제 (예를 들어, INCB53914), PI3K-델타 선택적 및 광범위 스펙트럼 PI3K 억제제 (예를 들어, INCB50465 및 INCB54707)를 포함하는 PI3 키나제 억제제, PI3K-감마 억제제 예컨대 PI3K-감마 선택적 억제제, MEK 억제제, CSF1R 억제제, TAM 수용체 티로신 키나제 억제제 (Tyro-3, Axl, 및 Mer; 예를 들어, INCB81776), 혈관신생 억제제, 인터류킨 수용체 억제제, 사이클린 의존적 키나제 억제제, BRAF 억제제, mTOR 억제제, 프로테아솜 억제제 (보르테조미드, 카르필조미드), HDAC-억제제 (파노비노스타트, 보리노스타트), DNA 메틸 전달효소 억제제, 텍사메타손, 브로모 및 말단외 패밀리 일원 억제제 (예를 들어, 브로모도메인 억제제 또는 BET 억제제, 예컨대 INCB54329 또는 INCB57643), LSD1 억제제 (예를 들어, INCB59872 또는 INCB60003), 아르기나제 억제제 (예를 들어, INCB1158), 인돌아민 2,3-디옥시게나제 억제제 (예를 들어, 에파카도스타트, NLG919 또는 BMS-986205), 및 PARP 억제제 (예를 들어, 올라파립 또는 루카파립).
- [0317] 암 및 다른 증식성 질환을 치료하기 위해, 화합물 1 은 화학치료제, 핵 수용체의 효능제 또는 길항제, 또는 다른 항-증식성 제제 와 함께 사용될 수 있다. 화합물 1 또는 이의 고체 형태는 또한 의료 요법 예컨대 수술 또는 방사선요법, 예를 들어, 감마-방사선, 중성자 빔 방사선요법, 전자 빔 방사선요법, 양성자 요법, 근접요법, 및 진신 방사성 동위원소와 함께 사용될 수 있다. 적합한 화학치료제의 예는 하기 중 임의의 것을 포함한다: 아바렐릭스, 알데스류킨, 알렘투주맙, 알리트레티노인, 알로푸리놀, 알트레타민, 아나스트로졸, 삼산화 비소, 아스파라기나제, 아자시티딘, 바리시티닙, 벤다무스틴, 베바시주맙, 백사로텐, 블레오마이신, 보르테조미드, 보르테조미드, 부설판 정맥내, 부설판 경구, 칼루스테론, 카페시타빈, 카보플라틴, 카무스틴, 세특시맙, 클로르암부실, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로파라빈, 사이클로포스파마이드, 사이타라빈, 다카바진, 닥티노마이신, 달테파린 나트륨, 다사티닙, 다우노루비신, 데시타빈, 데닐류킨, 데닐류킨 디프티톡스, 텍스라족산, 도세탁셀, 독소루비신, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에쿨리주맙, 에피루비신, 에를로티닙, 에스트라무스틴, 에토포시드 포스페이트, 에토포시드, 엑세메스탄, 펜타닐 시트레이트, 필그라스티م, 플록수리딘, 플루다라빈, 플루오로우라실, 플베스트란트, 게피티닙, 젠시타빈, 젠투주맙 오조가마이신, 고세렐린 아세테이트, 히스트렐린 아세테이트, 이브리투모맙 티옥세탄, 이다루비신, 이포스파마이드, 이마티닙 메실레이트, 인터페론 알파 2a, 이리노테칸, 라파티닙 디토실레이트, 레날리도마이드, 레트로졸, 류코보린, 류프플라이드 아세테이트, 레바미솔, 로무스틴, 메클로레타민, 메게스트롤 아세테이트, 멜팔란, 머캅토피린, 메토크렉세이트, 메톡스살렌, 미토마이신 C, 미토탄, 미톡산트론, 난드롤론 펜프로피오네이트, 넬라라빈, 니라파립, 노페투모맙, 올라파립, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 팔미드로네이트, 파노비노스타트, 파니투무맙, 페가스파르가스, 페그필그라스티م, 페메트렉세드 디나트륨, 펜토스타틴, 피포브로만, 플리카마이신, 프로카바진, 퀴나크린, 라스부리카제, 리톡시맙, 루카파립, 록솔리티닙, 소라페닙, 스트렙토조신, 수니티닙, 수니티닙 말레이트, 타목시펜, 테모졸로마이드, 테니포시드, 테스토라톤, 탈리도마이드, 티오구아닌, 티오테파, 토포테칸, 토레미펜, 토시투모맙, 트라스투주맙, 트레티노인, 우라실 머스타드, 발루비신, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 비노렐빈, 보리노스타트, 벨리파립, 탈라조파립 및 졸레드로네이트.
- [0318] 일부 구현예에서, 화합물 1 은 면역 관문 억제제 와 함께 사용될 수 있다. 예시적인 면역 관문 억제제는 면역 관문 분자에 대항하는 억제제 예컨대 CD27, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, OX40, GITR, CSF1R, JAK, PI3K 델타, PI3K 감마, TAM, 아르기나제, CD137 (4-1BB 로도 알려져 있음), ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3 (예를 들어, INCAGN2385), TIM3 (예를 들어, INCB2390), VISTA, PD-1, PD-L1 및 PD-L2를 포함한다. 일부 구현예에서, 면역 관문 분자는 CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40 (예를 들어, INCAGN1949), GITR (예를 들어, INCAGN1876) 및 CD137로부터 선택된 자극 체크포인트 분자 이다. 일부 구현예에서, 면역 관문 분자는 A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, 및 VISTA로부터 선택된 억제성 체크포인트 분자 이다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 KIR 억제제, TIGIT 억제제, LAIR1 억제제, CD160 억제제, 2B4 억제제

및 TGF β 베타 억제제로부터 선택된 하나 이상의 제제와 함께 사용될 수 있다.

- [0319] 일부 구현예에서, 면역 관문 분자의 억제제는 항-PD1 항체, 항-PD-L1 항체, 또는 항-CTLA-4 항체이다.
- [0320] 일부 구현예에서, 면역 관문 분자의 억제제는 소분자 PD-L1 억제제이다. 일부 구현예에서, 소분자 PD-L1 억제제는 하기에 기재된 PD-L1 검정에서 1 μ M 미만, 100 nM 미만, 10 nM 미만 또는 1 nM 미만의 IC₅₀를 갖는다: US 특허 공보 번호 US 20170107216, US 20170145025, US 20170174671, US 20170174679, US 20170320875, US 20170342060, US 20170362253, 및 US 20180016260 (이들 각각은 모든 목적을 위해 참고로 전체적으로 편입되어 있음).
- [0321] 일부 구현예에서, 면역 관문 분자의 억제제는 PD-1의 억제제, 예를 들어, 항-PD-1 단클론성 항체이다. 일부 구현예에서, 항-PD-1 단클론성 항체는 MGA012, 니볼루맙, 펌브롤리주맙 (MK-3475 로도 알려져 있음), 피딜리주맙, SHR-1210, PDR001, 이필루미맙 또는 AMP-224이다. 일부 구현예에서, 항-PD-1 단클론성 항체는 니볼루맙 또는 펌브롤리주맙이다. 일부 구현예에서, 항-PD1 항체는 펌브롤리주맙이다. 일부 구현예에서, 항-PD1 항체는 펌브롤리주맙이다. 일부 구현예에서, 항-PD-1 단클론성 항체는 MGA012이다. 일부 구현예에서, 항-PD1 항체는 SHR-1210이다. 다른 항암제(들)는 항체 치료제 예컨대 4-1BB (예를 들어 우렐루맙, 유포틸루맙을 포함한다.
- [0322] 일부 구현예에서, 면역 관문 분자의 억제제는 PD-L1의 억제제, 예를 들어, 항-PD-L1 단클론성 항체이다. 일부 구현예에서, 항-PD-L1 단클론성 항체는 BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (로도 알려져 있음 RG7446), 또는 MSB0010718C이다. 일부 구현예에서, 항-PD-L1 단클론성 항체는 MPDL3280A 또는 MEDI4736이다.
- [0323] 일부 구현예에서, 면역 관문 분자의 억제제는 CTLA-4의 억제제, 예를 들어, 항-CTLA-4 항체이다. 일부 구현예에서, 항-CTLA-4 항체는 이필리무맙이다.
- [0324] 일부 구현예에서, 면역 관문 분자의 억제제는 LAG3의 억제제, 예를 들어, 항-LAG3 항체이다. 일부 구현예에서, 항-LAG3 항체는 BMS-986016 또는 LAG525이다.
- [0325] 일부 구현예에서, 면역 관문 분자의 억제제는 GITR의 억제제, 예를 들어, 항-GITR 항체이다. 일부 구현예에서, 항-GITR 항체는 TRX518 또는 MK-4166이다.
- [0326] 일부 구현예에서, 면역 관문 분자의 억제제는 OX40의 억제제, 예를 들어, 항-OX40 항체 또는 OX40L 융합 단백질. 일부 구현예에서, 항-OX40 항체는 MEDI0562이다. 일부 구현예에서, OX40L 융합 단백질은 MEDI6383이다.
- [0327] 일부 구현예에서, 화합물 1은 질환 예컨대 암의 치료를 위해 하나 이상의 제제와 함께 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 제제는 알킬화제, 프로테아솜 억제제, 코르티코스테로이드, 또는 면역조절 제제이다. 알킬화제의 예는 사이클로포스파마이드 (CY), 멜팔란 (MEL), 및 벤다무스틴을 포함한다. 일부 구현예에서, 프로테아솜 억제제는 카르필조맙이다. 일부 구현예에서, 코르티코스테로이드는 덱사메타손 (DEX)이다. 일부 구현예에서, 면역조절 제제는 레날리도마이드 (LEN) 또는 포말리도마이드 (POM)이다.
- [0328] 화합물 1과 함께 사용하기 위해 고려된 적합한 항바이러스제는 뉴클레오사이드 및 뉴클레오타이드 역전사효소 억제제 (NRTIs), 비-뉴클레오사이드 역전사효소 억제제 (NNRTI), 프로테아제 억제제 및 다른 항바이러스 약물으로 포함할 수 있다.
- [0329] 적합한 NRTI의 예는 지도부딘 (AZT); 디다노신 (ddI); 잘시타빈 (ddC); 스타부딘 (d4T); 라미부딘 (3TC); 아바카비르 (1592U89); 아데포비르 디피복실 [비스(POM)-PMEA]; 로부카비르 (BMS-180194); BCH-10652; 에미트리시타빈 [(-)-FTC]; 베타-L-FD4 (또한 소위 베타-L-D4C 및 명명된 베타-L-2', 3'-디클레옥시-5-플루오로-사이티딘); DAPD, ((-)-베타-D-2,6,-디아미노-퓨린 디옥솔란); 및 로데노신 (FddA)을 포함한다. 전형적인 적합한 NNRTI는 네비라핀 (BI-RG-587); 델라비라딘 (BHAP, U-90152); 에파비렌즈 (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; MKC-442 (1-(에톡시-메틸)-5-(1-메틸에틸)-6-(페닐메틸)-(2,4(1H,3H)-피리미딘디온); 및 (+)-칼라놀라이드 A (NSC-675451) 및 B를 포함한다. 전형적인 적합한 프로테아제 억제제는 사퀴나비르 (Ro 31-8959); 리토나비르 (ABT-538); 인디나비르 (MK-639); nelfinavir (AG-1343); 암프레나비르 (141W94); 라시나비르 (BMS-234475); DMP-450; BMS-2322623; ABT-378; 및 AG-1 549를 포함한다. 다른 항바이러스제는 하이드록시우레아, 리바비린, IL-2, IL-12, 펜타푸시드 및 이습 프로젝트 번호 11607을 포함한다.
- [0330] 암의 치료를 위해 화합물 1 와 함께 사용되는 적합한 제제는 화학치료제, 표적화된 암 요법, 면역요법 또는 방사선 요법을 포함한다. 화합물 1 은 유방암 및 다른 종양의 치료를 위해 항-호르몬제와 조합시 효과적일 수 있다. 적합한 예는 타목시펜 및 토레미펜을 비제한적으로 포함하는 항-에스트로겐 제제, 레트로졸, 아나스트로졸, 및 엑세메스탄을 비제한적으로 포함하는 방향화효소 억제제, 아드레노코르티코스테로이드 (예를 들어 프레드니

손), 프로게스틴 (예를 들어 메가스트롤 아세테이트), 및 에스트로겐 수용체 길항제 (예를 들어 풀베스트란트) 이다. 전립선 및 다른 암의 치료에 사용된 적합한 항-호르몬 제제는 또한, 화합물 1 과 조합될 수 있다. 이들은 플루타미드, 바이칼루타마이드, 및 닐루타마이드를 비제한적으로 포함하는 항-안드로겐, 류프롤라이드, 고세렐 린, 트립토렐린, 및 히스트렐린을 포함하는 황체형성 호르몬-방출 호르몬 (LHRH) 유사체, LHRH 길항제 (예를 들어 데가렐릭스), 안드로겐 수용체 차단제 (예를 들어 엔잘루타마이드) 및 안드로겐 생산을 억제하는 제제 (예를 들어 아비라테론)을 포함한다.

[0331] 화합물 1 은, 특히 표적 요법에 대해 일차 또는 후천적 내성을 발달시킨 환자에 대해 막 수용체 키나제에 대항하는 다른 제제와 조합되거나 순차적으로 조합될 수 있다. 이들 치료제는 억제제, 또는 EGFR, Her2, VEGFR, c-Met, Ret, IGFR1, 또는 Flt-3에 대항하는 항체 및 암-연관된 융합 단백질 키나제 예컨대 Bcr-Abl 및 EML4-A1k에 대항하는 항체를 포함한다. EGFR에 대항하는 억제제는 게피티닙 및 에를로티닙을 포함하고, EGFR에 대항하는 억제제/Her2는 비제한적으로 다코미티닙, 아파티닙, 라피티닙 및 네라티닙을 포함한다. EGFR에 대항하는 항체는 비제한적으로 세툽시맙, 파니투무맙 및 네시투무맙을 포함한다. c-Met의 억제제는 FGFR 억제제 와 함께 사용될 수 있다. 이들은 오나르툽주맙, 티반트닙, 및 INC-280을 포함한다. Abl (또는 Bcr-Abl)에 대한 항체는 이마티닙, 다사티닙, 닐로티닙, 및 포나티닙을 포함하고, A1k (또는 EML4-ALK)에 대항하는 것은 크리조티닙 을 포함한다.

[0332] 혈관신생 억제제는 FGFR 억제제와 조합하여 일부 종양에서 유효할 수 있다. 이들은 VEGF 또는 VEGFR 또는 VEGFR 의 키나제 억제제에 대항하는 항체를 포함한다. VEGF에 대항하는 항체 또는 다른 치료적 단백질은 베바시주맙 및 아플리베르셉트를 포함한다. VEGFR 키나제의 억제제 및 다른 항-혈관신생 억제제는 비제한적으로 수니티닙, 소라페닙, 악시티닙, 세디라닙, 파조파닙, 레고라페닙, 브리바닙, 및 반데타닙을 포함한다.

[0333] 세포내 신호전달 경로의 활성화는 암에서 빈번하고, 이들 경로의 제제 표적화 성분은 효능을 향상시키고 내성을 감소시키기 위해 수용체 표적 치료제와 조합되었다. 화합물 1 과 조합될 수 있는 제제의 예는 PI3K-AKT-mTOR 경로의 억제제, Raf-MAPK 경로의 억제제, JAK-STAT 경로의 억제제, 및 단백질 차폐론 및 세포 주기 진행의 억제제 를 포함한다.

[0334] PI3 키나제에 대항하는 제제는 비제한적으로 필라라리십, 이델라리십, 부파를리십을 포함한다. mTOR의 억제제 예컨대 라파마이신, 시롤리무스, 템시롤리무스, 및 에버롤리무스는 FGFR 억제제와 조합될 수 있다. 다른 적합한 예는 비제한적으로 베무라페닙 및 다브라페닙 (Raf 억제제) 및 트라메티닙, 셀루메티닙 및 GDC-0973 (MEK 억제제)를 포함한다. 하나 이상의 JAKs (예를 들어, 록솔리티닙, 바리시티닙, 토파시티닙), Hsp90 (예를 들어, 타네 스피마이신), 사이클린 의존적 키나제 (예를 들어, 팔보시클립), HDACs (예를 들어, 파노비노스타트), PARP (예를 들어, 올라파립), 및 프로테아솜 (예를 들어, 보르테조미프, 카르필조미프)의 억제제는 또한 화합물 1와 조합될 수 있다. 일부 구현예에서, JAK 억제제는 JAK2 및 JAK3보다 JAK1에 대해 선택적이다.

[0335] 화합물 1 와 함께 사용하기 위한 다른 적합한 제제는 화학요법 조합 예컨대 폐암 및 다른 고형 종양에서 사용된 백금계 이중항 (시스플라틴 또는 카보플라틴 플러스 젬시타빈; 시스플라틴 또는 카보플라틴 플러스 도세탁셀; 시스플라틴 또는 카보플라틴 플러스 파클리탁셀; 시스플라틴 또는 카보플라틴 플러스 페메트렉세드) 또는 젬시타빈 플러스 파클리탁셀 결합된 입자 (Abraxane®)을 포함한다.

[0336] 적합한 화학요법적 또는 다른 항암제는, 예를 들어, 알킬화제 (이는 질소 머스타드, 에틸렌이민 유도체, 알킬 설포네이트, 니트로소우레아 및 트리아젠을 비제한적으로 포함함) 예컨대 우라실 머스타드, 클로르메틴, 사이클로포스파마이드 (사이토산TM), 이포스포마이드, 멜팔란, 클로르암부실, 피포브로만, 트리에틸렌-멜라민, 트리에틸렌티오포스포아민, 부설판, 카무스틴, 로무스틴, 스트렙토조신, 다카바진, 및 테모졸로마이드를 포함한다.

[0337] 화합물 1과 함께 사용하기 위한 다른 적합한 제제는 하기를 포함한다: 다른 화학요법 약물 예컨대 카무스틴 (BCNU) 및 시스플라틴과 선택적으로 병용되는 다카바진 (DTIC); DTIC, BCNU, 시스플라틴 및 타목시펜로 구성된 “다트머스 레지멘”; 시스플라틴, 빈블라스틴, 및 DTIC의 조합; 또는 테모졸로마이드. 화합물 1은 또한, 사이토카인 예컨대 인터페론 알파, 인터류킨 2, 및 종양 괴사 인자 (TNF)을 포함하는 면역요법 약물 과 조합될 수 있다.

[0338] 적합한 화학요법적 또는 다른 항암제는, 예를 들어, 항대사물질 (엽산 길항제, 피리미딘 유사체, 퓨린 유사체 및 아데노신 데아미나제 억제제를 비제한적으로 포함함) 예컨대 메토트렉세이트, 5-플루오로우라실, 플록수리딘, 사이타라빈, 6-머캅토피린, 6-티오구아닌, 플루다라빈 포스페이트, 펜토스타틴, 및 젬시타빈을 포함한다.

- [0339] 적합한 화학요법적 또는 다른 항암제는 추가로, 예를 들어, 특정 천연 생성물 및 그것의 유도체 (예를 들어, 빈카 알칼로이드, 항종양 항생제, 효소, 림포카인 및 에피도도필로톡신) 예컨대 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈테신, 블레오마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, ara-C, 파클리탁셀 (탁솔TM), 미트라마이신, 데옥시코포르마이신, 미토마이신-C, L-아스파라기나제, 인터페론 (특히 IFN- α), 에토포시드, 및 테니포시드를 포함한다.
- [0340] 다른 세포독성 약물은 나벨벤, CPT-11, 아나스트라졸, 레트라졸, 카페시타빈, 텔록사핀, 사이클로포스파마이드, 이포사마이드, 및 드롤록사핀을 포함한다.
- [0341] 세포독성 약물 예컨대 에피도도필로톡신; 항신생물성 효소; 토포이소머라제 억제제; 프로카바진; 미톡산트론; 백금 배위 착물 예컨대 시스-플라틴 및 카보플라틴; 생물학적 반응 조절제; 성장 억제제; 항호르몬 치료제; 류코보린; 테가푸르; 및 조절 성장 인자가 또한 적합하다.
- [0342] 다른 항암제(들)는 항체 치료제 예컨대 트라스투주맙 (헤르셉틴), 공동자극 분자에 대한 항체 예컨대 CTLA-4, 4-1BB, PD-L1 및 PD-1 항체, 또는 사이토카인에 대한 항체 (IL-10, TGF- β , 등)을 포함한다.
- [0343] 다른 항암제는 또한 면역 세포 이동을 차단하는 것들 예컨대 CCR2 및 CCR4를 포함하는 케모카인 수용체 에 대한 길항제를 포함한다.
- [0344] 다른 항암제는 또한 면역계 예컨대 아췌반트 또는 입양 T 세포 전이를 확대하는 것을 포함한다.
- [0345] 항-암 백신은 수지상 세포, 합성 펩타이드, DNA 백신 및 재조합 바이러스를 포함한다.
- [0346] 대부분의 이들 화학치료제의 안전한 및 효과적인 투여에 대한 방법은 당해 분야의 숙련자에게 알려져 있다. 또한, 그것의 투여는 표준 문헌에 기재되어 있다. 예를 들어, 많은 화학치료제의 투여는 "Physicians' Desk Reference" (PDR, 예를 들어, 1996 edition, Medical Economics Company, Montvale, NJ)에 기재되어 있고, 그것의 개시내용은 전체적으로 제시된 바와 같이 본 명세서에 참고로 편입되어 있다.
- [0347] *약제학적 제형 및 투약 형태*
- [0348] 의약품으로서 이용된 경우, 본 명세서에서 기재된 바와 같이 화합물 1은 본 명세서에서 기재된 바와 같이 화합물 1, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 담체의 조합을 지칭하는 약제학적 조성물의 형태로 투여될 수 있다. 이들 조성물은 약제학적 기술에서 잘 알려진 방식으로 제조될 수 있고, 국소 또는 전신 치료가 요구되는지 여부 및 치료될 부분에 따라, 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여는 국소적 (안과 포함 및 비강내, 질 및 직장 전달을 포함한 점막에), 폐 (예를 들면, 분무기에 의한 것을 포함한, 분말 또는 에어로졸의 흡입 또는 취입에 의해; 기관내, 비강내, 표피로 및 경피로), 안구, 경구 또는 비경구일 수 있다. 안구 전달 방법은 결막낭에서 수술로 배치된 풍선 카테터 또는 안과 삽입물에 의한 국소 투여 (안약), 결막하, 눈주위 또는 유리체내 주사 또는 도입을 포함할 수 있다. 비경구 투여는 정맥내, 동맥내, 피하, 복강내, 또는 근육내 주사 또는 주입; 또는 두개내, 예를 들어, 척추강내 또는 심실내, 투여를 포함한다. 비경구 투여는 단일 볼러스 용량의 형태일 수 있거나, 예를 들어, 연속적 관류 펌프에 의할 수 있다. 국소 투여용 약제학적 조성물 및 제형은 경피 패치, 연고, 로션, 크림, 젤, 드롭스, 좌약, 스프레이, 액체 및 분말을 포함할 수 있다. 종래의 약제학적 담체, 수성, 분말 또는 오일성 베이스, 증점제 및 기타 동종의 것은 필요하거나 바람직할 수 있다.
- [0349] 본 개시내용은 또한, 활성 성분으로서, 화합물 1을, 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체와 함께 함유하는 약제학적 조성물을 포함한다. 본 명세서에 기재된 조성물 제조에서, 활성 성분은 전형적으로 부형제와 혼합되거나, 부형제로 희석되거나 또는, 예를 들어, 캡슐, 샤세트, 종이, 또는 다른 용기의 형태로 그와 같은 담체 내에서 봉입된다. 부형제가 희석제로서 작용하는 경우, 고체, 반-고체, 또는 액체 물질일 수 있고, 이는 활성 성분용 비히클, 담체 또는 배지로서 작용한다. 따라서, 조성물은 정제, 알약, 분말, 로젠지, 샤세트, 카세, 엘릭시르, 현탁액, 에멀션, 용액, 시럽, 에어로졸 (고체로서 또는 액체 배지에서), 예를 들어, 활성 화합물의 최대 10 중량 %를 함유하는 연고, 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 좌약, 멸균 주입가능 용액, 및 멸균 포장된 분말의 형태일 수 있다.
- [0350] 제형 제조에서, 활성 화합물은 다른 성분과 배합에 앞서 적절한 입자 크기를 제공하기 위해 밀링될 수 있다. 활성 화합물이 실질적으로 불용성이면, 200 메쉬 미만의 입자 크기로 밀링될 수 있다. 활성 화합물이 실질적으로 수용성이면, 입자 크기는 밀링에 의해 조정되어 제형에서 실질적으로 균일한 분포, 예를 들어 약 40 메쉬를 제공할 수 있다.

- [0351] 적합한 부형제의 일부 예는 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 아카시아검, 인산칼슘, 알기네이트, 트라가칸스, 젤라틴, 칼슘 실리케이트, 미세결정성 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 시럽, 및 메틸 셀룰로스를 포함한다. 제형은 추가로 하기를 포함할 수 있다: 윤활제 예컨대 탈크, 스테아르산마그네슘, 및 광유; 습윤제; 유화 및 현탁화 제제; 보존제 예컨대 메틸- 및 프로필하이드록시-벤조에이트; 감미제; 및 풍미제. 본 명세서에 기재된 조성물은 당업계에서 알려진 절차 사용으로 환자에 투여 후 활성 성분의 신속한, 지속된 또는 지연 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다.
- [0352] 조성물은 단위 투약 형태로 제형화될 수 있고, 각각의 투약량은 약 5 내지 약 100 mg, 더 일반적으로 약 10 내지 약 30 mg의 활성 성분을 함유한다. 용어 “단위 투약 형태”는 인간 대상체 및 다른 포유동물에 대하여 일원화된 투약량으로서 적합한 물리적으로 별개의 단위를 지칭하되, 각각의 단위는, 적합한 약제학적 부형제와 회합하여, 원하는 치료적 효과를 생산하기 위해 계산된 활성 물질의 사전결정된 양을 함유한다.
- [0353] 활성 화합물은 넓은 투약 범위에 걸쳐 효과적일 수 있고 일반적으로 약제학적 유효량으로 투여된다. 그러나, 실제로 투여된 화합물의 양이 일반적으로, 치료될 병태, 선택된 투여 경로, 실제 화합물 투여된, 연령, 체중, 및 개별 환자의 반응, 환자의 증상의 중증도, 및 기타 동종의 것을 포함하는, 관련된 상황에 따라, 의사에 의해 결정될 것이 이해될 것이다.
- [0354] 고체 조성물 예컨대 정제를 제조하기 위해, 주요한 활성 성분은 약제학적 부형제와 혼합되어 화합물 1의 균질한 혼합물을 함유하는 고체 사전-제형 조성물을 형성한다. 이들 사전-제형 조성물이 균질한 것으로 언급할 때, 활성 성분은 전형적으로 조성물 전반에 걸쳐 고르게 분산되어 이로써 본 조성물은 동등하게 효과적인 단위 투약 형태 예컨대 정제, 알약 및 캡슐로 쉽게 세분될 수 있다. 이러한 고체 사전-제형은 그 다음, 예를 들어, 0.1 내지 약 500 mg의 본 개시내용의 활성 성분을 함유하는 상기 유형의 단위 투약 형태로 세분된다.
- [0355] 본 개시내용의 정제 또는 알약은 코팅 또는 달리 배합되어 지속 작용의 이점을 주는 투약 형태를 제공할 수 있다. 예를 들어, 정제 또는 알약은 내부 투약량 및 외부 투약량 성분을 포함할 수 있고, 후자는 전자 위에서 외피의 형태이다. 2 성분은 위에서 봉해를 저장하는 그리고 내부 성분을 십이지장 속에 온전하게 통과시키거나 방출에서 지연되도록 작용하는 장용층에 의해 분리될 수 있다. 다양한 물질은 그와 같은 장용층 또는 코팅물에 대하여 사용될 수 있고, 그와 같은 물질은 수많은 폴리머산 그리고 셀락, 세틸 알코올, 및 셀룰로스 아세테이트와 같은 물질과 폴리머산의 혼합물을 포함한다.
- [0356] 화합물 1, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 조성물이 경구로 또는 주사로 투여를 위하여 편입될 수 있는 액체 형태는 수용액, 적합하게 풍미 시럽, 수성 또는 오일 서스펜션, 및 식용 오일 예컨대 목화씨 오일, 참깨 오일, 코코넛 오일, 또는 땅콩 오일을 가진 풍미 에멀션, 뿐만 아니라 엘릭시르 및 유사한 약제학적 비히클을 포함한다.
- [0357] 흡입 또는 취입용 조성물은 약제학적으로 허용가능한, 수성 또는 유기 용매에서 용액 및 현탁액, 또는 이들의 혼합물, 및 분말을 포함한다. 액체 또는 고체 조성물은 상기에 기재된 바와 같은 적합한 약제학적으로 허용가능한 부형제를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 조성물은 국소 또는 전신 효과를 위하여 경구 또는 비강 호흡 경로로 투여된다. 조성물은 불활성 가스의 사용으로 분무될 수 있다. 분무된 용액은 분무 장치로부터 직접적으로 호흡될 수 있거나 분무 장치는 안면 마스크 텐트, 또는 간헐적 양압 호흡기에 부착될 수 있다. 용액, 현탁액, 또는 분말 조성물은 제형을 적절한 방식으로 전달하는 디바이스로부터 경구로 또는 비강으로 투여될 수 있다.
- [0358] 환자에게 투여된 화합물 또는 조성물의 양은 투여되는 것, 투여 목적, 예컨대 예방 또는 치료, 환자의 상태, 투여의 방식, 및 기타 동종의 것에 따라 변할 것이다. 치료적 적용에서, 조성물은 질환 및 그것의 합병증의 증상을 치유 또는 적어도 부분적으로 정지시키기에 충분한 양으로 질환을 이미 앓고 있는 환자에 투여될 수 있다. 효과적인 용량은 인자 예컨대 질환의 중증도, 연령, 체중 및 환자의 전반적인 상태, 및 기타 동종의 것에 따라 주치 임상의의 판단에 의해 뿐만 아니라 치료받고 있는 질환 상태에 따를 것이다.
- [0359] 환자에 투여된 조성물은 상기 기재된 약제학적 조성물의 형태일 수 있다. 이들 조성물은 종래의 멸균 기술로 멸균될 수 있거나, 멸균 여과될 수 있다. 수용액은 있는 그대로 사용하기 위해 포장, 또는 동결건조될 수 있고, 동결건조된 제제는 투여에 앞서 멸균 수성 담체와 조합된다. 화합물 제제의 pH는 전형적으로 3 내지 11, 더 바람직하게는 5 내지 9 및 가장 바람직하게는 7 내지 8일 것이다. 특정 전술한 부형제, 담체, 또는 안정화제의 사용이 약제학적 염의 형성을 초래할 것이 이해될 것이다.
- [0360] 화합물 1의 치료적 투약량은, 예를 들어, 치료가 실시되는 특정 용도, 화합물의 투여의 방식, 환자의 건강 및

상태, 및 처방의의 판단에 따라 변할 수 있다. 약제학적 조성물 중 화합물 1의 비율 및 농도는 투약량, 화학적 특성 (예를 들어, 소수성), 및 투여 경로를 포함하는 수많은 인자에 따라 변할 수 있다. 예를 들어, 화합물 1은 비경구 투여를 위해 약 0.1 내지 약 10% w/v의 화합물을 함유하는 생리적 완충 수용액 내에 제공될 수 있다. 일부 전형적인 용량 범위는 약 1 µg/kg 내지 약 1 g/체중 kg/일이다. 일부 구현예에서, 용량 범위는 약 0.01 mg/kg 내지 약 100 mg/체중 kg/일이다. 투약량은 질환 또는 장애의 진행의 유형 및 정도, 특정한 환자의 전체적인 건강 상황, 선택된 화합물의 상대 생물학적 효능, 부형제의 제형, 및 그것의 투여 경로와 같은 변수에 따를 것 같다. 효과적인 용량은 시험관내 또는 동물 모델 시험 시스템에서 유래된 용량-반응 곡선으로부터 외삽될 수 있다.

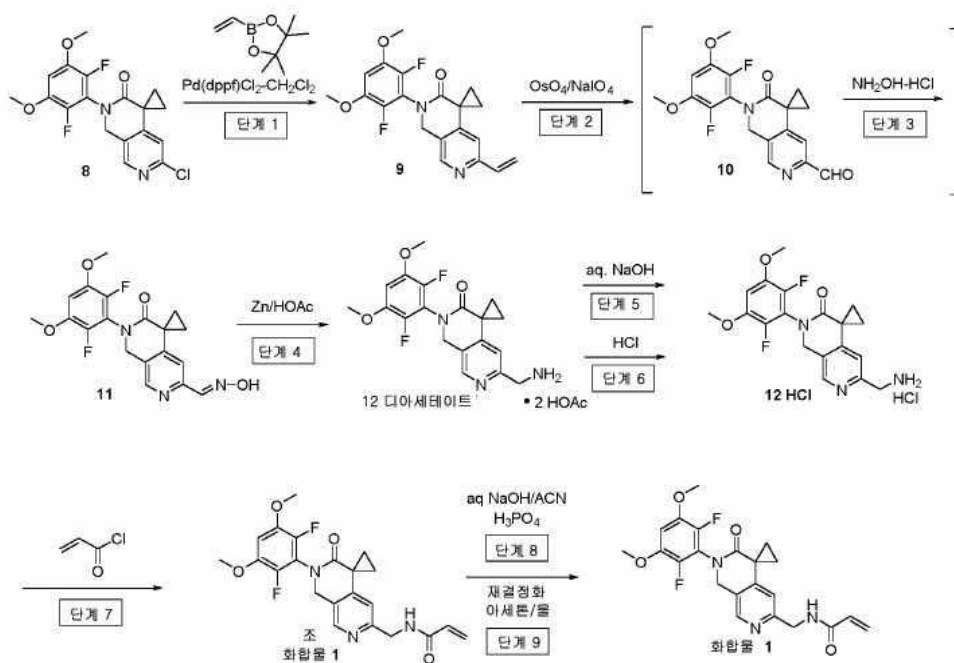
[0361] 화합물 1은 또한 임의의 약제학적 제제 예컨대 항-바이러스제, 백신, 항체, 면역 향상제, 면역 억제제, 항-염증제 및 기타 동종의 것을 포함할 수 있는 하나 이상의 추가의 활성 성분과 조합으로 제형화될 수 있다.

[0362] 실시예

[0363] 실시예 1

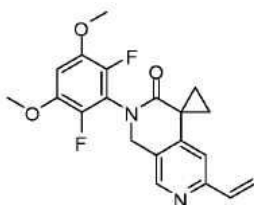
[0364] N-((2'-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3'-옥소-2',3'-디하이드로-1'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-[2,7]나프티리딘]-6'-일)메틸)아크릴아미드 (화합물 1)의 합성

[0365] 반응식 1



[0366]

[0367] 단계 1: 2'-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-6'-비닐-1',2'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로-프로판-1,4'-[2,7]나프티리딘]-3'-온 (9)



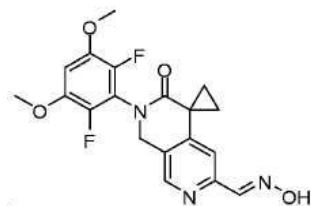
[0368]

[0369] 물 (9.5 L), 세슘 플루오라이드 (CsF, 3.0 kg, 19.75 mol), 1,4-디옥산 (8.0 L), 6'-클로로-2'-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1',2'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-[2,7]나프티리딘]-3'-온 (2000 g, 5.25 mol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-비닐-1,3,2-디옥사보롤란 (971 g, 6.30 mol)을 진탕하면서 반응기에 순차적으로 충전했다. 혼합물을 질소로 퍼지한 후, [1,1'-비스(디페닐포스포)페로센]디클로로팔라듐 (II), 디클로로메탄 (Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂) (64 g, 0.08 mol)과의 착체를 반응기에 충전했다. 반응 혼합물을 질소로 퍼지

한 후, 85-95 °C로 가열시키고 이 온도에서, 반응 완료를 HPLC로 나타낼 때까지 진탕했다. 반응 혼합물을 진공 증류로 농축하고, 그 다음 대략 40-50 °C로 냉각시켰다. 물 (8.0 L)을 반응 혼합물에 충전했다. 혼합물을 15-30 °C로 냉각시키고 1시간 이상 동안 교반했다. 고체를 여과하고, n-헵탄 (10.0 L)로 세정하고, 부분적으로 건조시켜 원하는 화합물 (2772 g)를 제공했다.

[0370] 조 생성물 (7692 g, 5.9 kg의 개시 염화물로 개시하는 2회분으로부터 조합됨)을 DCM (41.3 L)에 재용해시켰다. 수성상을 제거하고 원하는 생성물을 함유하는 DCM 용액을 칼럼의 최상부 상에서 실리카겔 칼럼 (17.7 kg)에 바다 모래 (5.9 kg)와 함께 장입했다. 칼럼을 DCM, 이어서 에틸 아세테이트 (EtOAc)와 DCM의 혼합물로 용출했다. 원하는 분획을 조합하고 감압 하에서 농축하여 원하는 화합물 (5386 g, 93.4% 수율)을 얻었다. LCMS $C_{20}H_{19}F_2N_2O_3$ $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 373.14; 실측치: 373.2; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (s, 1 H), 6.80-6.60 (m, 3 H), 6.18 (m, 1 H), 5.45 (m, 1 H), 4.95 (s, 2 H), 3.90 (s, 6 H), 2.0 (m, 2 H), 1.35 (m, 2 H).

[0371] 단계 2 및 3: (E)-2'-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3'-옥소-2',3'-디하이드로-1'H-스피로-[사이클로프로판-1,4'-[2,7]나프티리딘]-6'-카브알데하이드 옥심 (11)

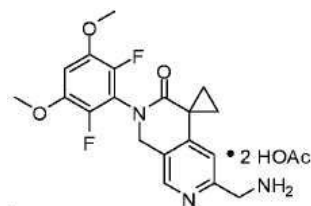


[0372]

[0373] 테트라하이드로푸란 (THF, 30.1 L) 중 2'-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-6'-비닐-1',2'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-[2,7]나프티리딘]-3'-온 (1700 g, 4.57 mol)의 용액에 나트륨 퍼아이오테이트 ($NaIO_4$, 3476 g, 16.25 mol) 및 물 (8.7 L)을 충전했다. THF (300 mL) 중 오스뮴 테트록사이드 (OsO_4 , 80 g, 0.32 mol)의 용액을, 반응 온도를 40 °C에서 미만으로 유지하면서 반응기에 나누어서 충전했다. 반응을, 반응 완료를 HPLC로 나타낼 때까지 대략 10-40 °C에서 진탕시켰다. 필요하면, THF 중 추가의 OsO_4 가 첨가될 수 있다. 에틸 아세테이트 (EtOAc, 8.5 L), 이어서 중탄산나트륨 ($NaHCO_3$, 1534 g, 18.26 mol)을 나누어서, 진탕시키면서 반응기에 충전하여 수득한 혼합물의 pH를 6-8로 조정했다. 반응 혼합물을 여과하여 고체를 제거했다. 반응기 및 필터 케이크를 추가의 EtOAc (17.0 L)로 린스했다. 원하는 생성물을 함유하는 여과물 및 린스물을 반응기에 역충전하고 상들을 분리했다. 유기상을 수성 $NaHCO_3$ (3.4 L 물 중 238 g) 및 물 (3.4 L)로 순차적으로 세정했다. 유기 용액에, 진탕하면서, 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (698 g, 10.04 mol)을 나누어서 첨가하고, 이어서 피리딘 (1.1 L) 및 메탄올 (0.9 L) 린스를 첨가하는데, 온도를 40 °C에서 미만으로 유지했다. 반응 혼합물을 반응 완료를 HPLC로 나타낼 때까지 대략 15-45 °C에서 진탕시켰다. 메틸 t-부틸 에테르 (MTBE, 8.2 L)을 반응기에 첨가하고 반응 혼합물을 대략 0-10 °C로 냉각시키고 이 온도에서 1시간 이상 동안 교반했다. 침전된 고체를 여과하고, MTBE (5.4 L)로 세정하고, 건조시켜 원하는 화합물 (1233.0 g)을 얻었다.

[0374] 여과물 및 MTBE 린스를 조합하고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 MeOH (6.1 L)를 사용하여 반응기로 이전시켰다. 혼합물을 냉각시키고 1시간 이상 동안 교반했다. 침전된 고체를 여과하고, MTBE (4.3 L)로 세정하고 건조시켜 추가의 원하는 화합물 (439.6 g)을 얻었다. 고체의 총량: 1672.6 g (94% 수율), 2개의 수확물에 대한 LCMS $C_{19}H_{18}F_2N_3O_4$ $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 390.13; 실측치: 390.1; 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.60 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.06 (m, 1 H), 4.96 (s, 2 H), 3.88 (s, 6 H), 1.75 (m, 2 H), 1.49 (m, 2 H).

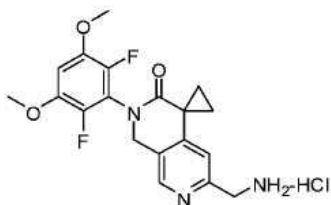
[0375] 단계 4: 6'-(아미노메틸)-2'-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-[2,7]나프티리딘]-3'(2'H)-온 디아세테이트 (12 디아세테이트)



[0376]

[0377] 대략 15-25 °C로 냉각된 (E)-2'-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3'-옥소-2',3'-디하이드로-1'H-스피로-[사이클로프로판-1,4'-[2,7]나프티리딘]-6'-카브알데하이드 옥심 (1700 g, 4.37 mol) 및 아세트산 (HOAc, 42.5 L)의 진탕된 혼합물에, 충전된 아연 (Zn, 1656 g, 25.32 mol) 분말을, 온도를 25 °C이하로 유지하면서 나누어서 충전했다. HPLC에 나타낸 바와 같이 반응의 완료 후, 혼합물을 셀라이트 (850 g)를 통해 여과했다. 필터 케이크를 HOAc (3.4 L)로 린스했다. 여과물 및 세정물을 조합하고 감압 하에서 농축하고, n-헵탄 (17.0 L)을 첨가하여 증류를 도왔고, 원하는 아민을 디아세테이트 염으로서 얻었고, 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다.

[0378] 단계 5 및 6: 6'-(아미노메틸)-2'-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-[2,7]나프티리딘]-3' (2' H)-온 하이드로클로라이드 (12 HCl)



[0379]

[0380] DCM (45.6 L) 중 6'-(아미노메틸)-2'-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-[2,7]나프티리딘]-3' (2' H)-온 디아세테이트 (4560 g, 10.47 mol)의 혼합물에, 반응 온도를 30 °C에서 이하로 유지하면서 수성 수산화나트륨 (NaOH, 물 22.8 L 중 1823 g) 용액을 충전했다. 반응 혼합물을 30분 이상 동안 진탕한 후, 상들을 분리했다. 필요하다면, 혼합물은 셀라이트를 통해 여과하고 상 분리를 촉진할 수 있다. 수성상을 추가의 DCM (36.5 L)로 추출했다. 유기상을 조합하고, 황산마그네슘 (MgSO₄, 4560 g) 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축하여 유리 염기 (1532.6 g).

[0381] 대안적으로, 디아세테이트를, 수성 수산화암모늄 용액을 사용하여 유리 염기화했다. 메틸렌 염화물 (150.0 ml) 중 조 6'-(아미노메틸)-2'-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1',2'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-[2,7]나프티리딘]-3'-온 (9.70 g, 25.8 mmol)의 탁한 혼합물에 물 (50 ml, 2775 mmol)을 첨가했다. 고체가 침전되었다. H₂O (28%) (16.0 mL, 237 mmol) 중 농축 암모니아를 첨가했다. 고체를 용해시켜 2개의 상 혼합물을 얻었다. 유기상을 분리하고 H₂O (28%) (16.0 mL, 846 mmol) 및 물 (50.0 mL) 중 암모니아의 사전혼합 용액으로 세정했다. 수성 상들을 조합하고 디클로로메탄 (50.0 ml)으로 역추출했다. 모든 유기상을 조합하고, 물 (75.0 ml x 2)로 세정하고 농축 건조시켜서 유리 염기를 얻었고, 이것으로, 염 형성 단계 후, 10.5 g의 염산 염을 얻었다.

[0382] 6'-(아미노메틸)-2'-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-[2,7]나프티리딘]-3' (2' H)-온 유리 염기 (3352 g, 8.93 mol)에 DCM (70.4 L)을 첨가했다. 수득한 용액을 대략 15-30 °C에서으로 냉각시켰다. 1,4-디옥산 (4 N, 2.46 L, 9.82 mol) 중 HCl의 용액을, 반응 온도를 30 °C에서 이하로 유지하면서 용액에 첨가했다. 1시간 이상 동안 교반한 후, 고체를 여과하고, DCM (25.1 L)로 세정하고 건조시켜 화합물 6'-(아미노메틸)-2'-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-[2,7]나프티리딘]-3' (2' H)-온의 원하는 HCl 염 (3552 g, 96.6% 수율, 97.55% 순도)를 얻었다.

[0383] 단계 7, 8 및 9: N-((2'-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3'-옥소-2',3'-디하이드로-1'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-[2,7]나프티리딘]-6'-일)메틸)아크릴아미드 (화합물 1)

[0384] DCM (15.0 L) 중 6'-(아미노메틸)-2'-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-[2,7]나프티리딘]-3' (2' H)-온 HCl 염 (1000 g, 2.43 mol)의 냉각 혼합물에, 반응 온도를 30 °C에서 이하로 유지하면서 수성 수산화나트륨 (NaOH, 291 g, 7.28 mol, 3.4 L의 물 중에서) 용액을 첨가했다. 수득한 혼합물을 진탕된 1시간 이상 동안 교반하고 -10-10 °C에서으로 냉각시켰다. 아크릴로일 염화물 (216 mL, 2.67 mol)을 첨가했다. 혼합물을, 반응 완료를 HPLC로 나타낼 때까지 대략 0-10 °C에서 진탕시켰다. 반응 혼합물을 rt로 가온시키고 상들을 분리했다. 수성상을 추가의 DCM (7.5 L)로 추출했다. 유기상을 조합하고, 물로 세정하고 칼럼의 최상부 상에서 실리카겔 (15 kg) 칼럼 상에 바다 모래 (5 kg)와 함께 장입했다. 칼럼을 아세톤 및 DCM의 혼합물로 용출했다. 원하는 분획을 조합하고 감압 하에서 농축하여 조 아마이드 (782.7 g, 75% 수율)를 얻었다.

[0385] 조 아크릴아미드 (2675 g, 6.23 mol), 아세토니트릴 (53.5 L), 및 물 (18.7 L)의 혼합물에 30-40 °C에서 수성

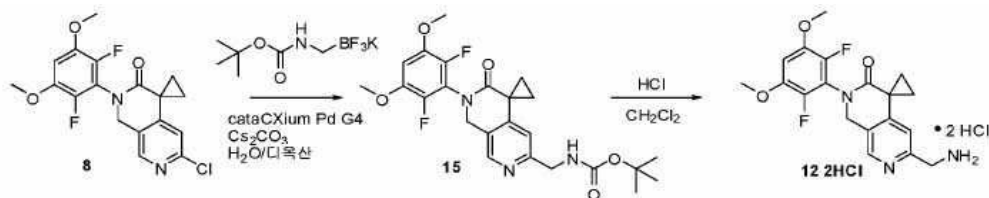
NaOH (234.2 g, 5.86 mol, 5.65 L의 물 중에서) 용액을 첨가했다. 혼합물을, 클로로 불순물의 적절한 제거가 HPLC에 의해 실증될 때까지 30-40 °C에서 교반했다. 반응 혼합물을 냉각시키고 수성 인산 (H₃PO₄, 85%, 321.5 g, 2.79 mol, 1.67 L의 물에서 희석하고) 용액을 느리게 충전하여 반응 혼합물의 pH를 8-10로 조정했다. 배치를 1시간 동안 진탕시키고 감압 하에서 농축했다. 물 (13.4 L)을 반응 잔류물에 충전하고 혼합물을 진탕시켰다. 고체를 회수하고 물 (2.7 L)로 세정했다. 습식 케이크를 반응기로 되돌리고 30분 이상 동안 진탕하면서 물 (13.4 L)에서 재슬러리화했다. 고체를 회수하고 물 (13.4 L)에서의 재슬러리화 조작을 추가 한번 더 반복했다. 고체를 회수하고 진공 하에서 건조시켜 정제된 아크릴아미드 (2962.9 g)를 얻었다.

[0386] 고체 (2950 g, 6.87 mol)을 40-60° C에서 1시간 이상 동안 아세톤 (17.7 L)에서 재슬러리화했다. 0-10 °C로 냉각시킨 후, 고체를 여과로 회수한 다음, 냉각된 아세톤 (3.0 L)으로 세정했다.

[0387] 회수된 고체를 아세톤 (59.0 L)/USP 등급 정제수 (17.7 L)에 40-60 °C에서 용해시키고 활성탄 (590 g)과 함께 0.5-2 시간 동안 교반했다. 뜨거운 동안, 셀라이트의 베드 (590 g)를 통해 여과했다. 셀라이트 베드를 아세톤 (6.64 L) 및 물 (2.21 L)의 뜨거운 혼합물로 린스했다. 여과물 및 세정물을 조합하고 깨끗한 반응기로 광택 여과했다. 혼합물을 감압 하에서 농축하고 실온으로 냉각시켰다. 고체를 여과하고, 여과된 USP 등급 정제수 (14.8 L)로 세정하고 40-50 °C에서 진공 하에서 건조시켜 최종 화합물 N-((2'-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3'-옥소-2',3'-디하이드로-1'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-[2,7]나프티리딘]-6'-일)메틸)아크릴아미드 (2301 g, 78% 수율)을 얻었다. 단리된 화합물은 형태 I인 것으로 결정되었다.

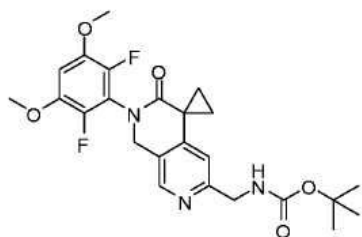
[0388] LC-MS C₂₂H₂₂F₂N₃O₄ [M+H]⁺ m/z에 대한 계산치: 430.15; 실측치 430.1; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.58 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.06 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.32 (dd, J = 17.1, 10.2 Hz, 1H), 6.11 (dd, J = 17.1, 2.1 Hz, 1H), 5.61 (dd, J = 10.2, 2.1 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.41 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.89 (s, 6H), 1.74 (dd, J = 3.9, 3.9 Hz, 2H), 1.43 (dd, J = 4.0, 4.0 Hz, 2H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-d₆) δ 168.7, 164.6, 157.6, 145.6, 145.1, 143.5, 141.3, 131.6, 125.4, 125.0, 119.7, 114.4, 100.0, 56.9, 49.2, 44.1, 23.6, 20.4; ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -150.9.

[0389] 6'-(아미노메틸)-2'-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-[2,7]나프티리딘]-3'-(2'H)-온 (12)의 대안적인 합성



[0390]

[0391] tert-부틸 (2'-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3'-옥소-2',3'-디하이드로-1'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-[2,7]나프티리딘]-6'-일)메틸카바메이트 (15)

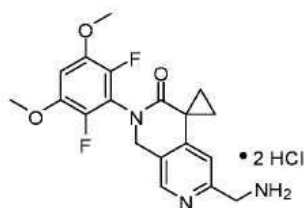


[0392]

[0393] 6'-클로로-2'-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1',2'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-[2,7]나프티리딘]-3'-온 (2000.0 mg, 5.25 mmol), 칼륨 N-Boc-아미노메틸트리플루오로보레이트 (3213 mg, 13.55 mmol), 탄산세슘 (7838 mg, 24.06 mmol), cataCXium Pd G4 (116 mg, 0.157 mmol), 물 (20.0 ml, 1110 mmol) 및 디옥산 (20.0 ml)의 탈기 혼합물을 85 °C에서 3시간 동안 가열시켰다. 반응을 실온으로 냉각되도록 했다. 유기상을 분리하고 헵탄 (10 mL), 이어서 MTBE (10 mL)을 첨가했다. 혼합물을 30분 동안 교반했다. 고체를 여과하고, 50 °C에서 밤새 진공 하에서 건조시켜 1.78 g의 원하는 생성물을 갈색 고체로서 얻었다. ¹H NMR (400

MHz, CDCl_3) δ 8.26 (s, 1H), 6.68 - 6.59 (m, 2H), 5.43 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.37 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.87 (s, 6H), 2.00 (m, $J = 3.6$ Hz, 2H), 1.64 (s, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.36 (q, $J = 4.2$ Hz, 2H).

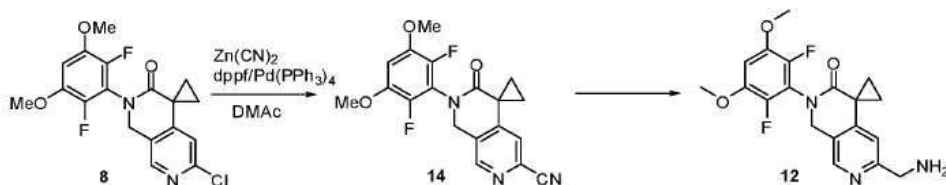
[0394] 6'-(아미노메틸)-2'-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1' H-스피로[사이클로프로판-1,4'-[2,7]나프티리딘]-3'-(2' H)-온 디하이드로클로라이드 (12 2HCl)



[0395]

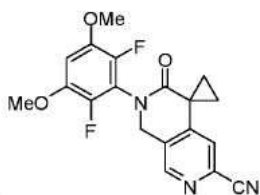
[0396] 교반 바가 구비된 500mL 둥근바닥에 tert-부틸 {[2'-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3'-옥소-2',3'-디하이드로-1' H-스피로[사이클로프로판-1,4'-[2,7]나프티리딘]-일]메틸}카바메이트 (14.7 g, 30.9 mmol) 및 메틸렌 염화물 (250.0 mL)을 실온에서 충전하여 묽은 슬러리를 얻었다. 디옥산 중 4.0 M 염화수소 (59.1 mL, 236 mmol)을 실온에서 첨가했다. 혼합물을 4시간 동안 교반했다. 고체를 여과하고, 넉넉한 용적의 DCM로 세정하고 필터 상에서 건조시키고 그 다음 밤새 진공 하에서 건조시켜 14.14 g의 원하는 비스-HCl 염 (102% 수율)을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.73 (s, 3H), 8.52 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.08 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.32 - 4.08 (m, 2H), 3.89 (s, 6H), 1.82 (q, $J = 3.9$ Hz, 2H), 1.59 (q, $J = 4.0$ Hz, 2H).

[0397] 6'-(아미노메틸)-2'-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1' H-스피로[사이클로프로판-1,4'-[2,7]나프티리딘]-3'-(2' H)-온 (12)의 대안적인 합성



[0398]

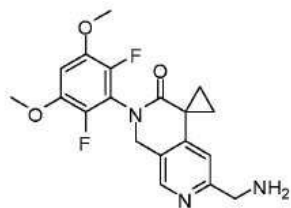
[0399] 2'-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3'-옥소-2',3'-디하이드로-1' H-스피로[사이클로프로판-1,4'-[2,7]나프티리딘]-6'-카보니트릴 (14)



[0400]

[0401] 6'-클로로-2'-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1',2'-디하이드로-3' H-스피로[사이클로프로판-1,4'-[2,7]나프티리딘]-3'-온 (2.25 g, 5.91 mmol), 아연 시아나이드 (1.39 g, 11.8 mmol), dppf (0.15 g, 0.26 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1 g, 0.089 mmol) 및 N,N-디메틸아세트아미드 (25 mL, 270 mmol)의 탈기 혼합물을 100 $^\circ\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반했다. 반응을 실온으로 냉각시키고 셀라이트의 패드를 통해 여과했다. 셀라이트 베드를 25 mL의 DMAc로 세정했다. 여과물 및 세정물을 조합하고 5 $^\circ\text{C}$ 로 냉각시키고 100 mL의 물을 첨가했다. 수득한 황색 슬러리를 1.5시간 동안 교반하고 여과했다. 고체를 물 (3 x 30 mL) 및 헵탄 (3 x 20 mL)로 세정하고 건조시켜 2.3 g의 원하는 조 생성물을 얻었다. LC-MS $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z에 대한 계산치: 372.11; 실측치 372.1. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.55 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.08 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.89 (s, 6H), 1.79 (q, $J = 4.0, 3.6$ Hz, 2H), 1.64 (q, $J = 4.1$ Hz, 2H).

[0402] 6'-(아미노메틸)-2'-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1' H-스피로[사이클로프로판-1,4'-[2,7]나프티리딘]-3'-(2' H)-온 (12)



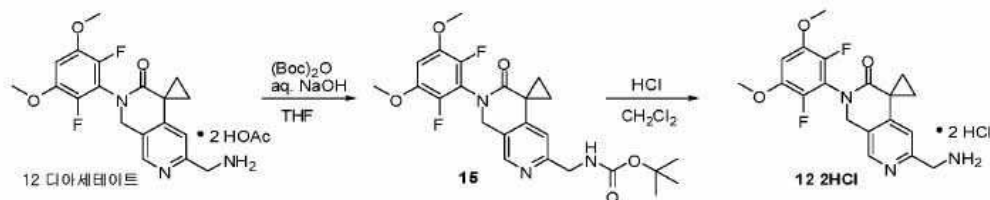
[0403]

[0404]

EtOH (2.0 ml) 중 2'-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3'-옥소-2',3'-디하이드로-1'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-[2,7]나프티리딘]-6'-카보니트릴 (37.1 mg, 0.100 mmol)을 N₂ 하에서 실온에서 교반했다. 칼륨 보로하이드라이드 (32.3 mg, 0.600 mmol) 및 라니 니켈 (11.7 mg, 0.200 mmol)을 첨가했다. 반응을 실온에서 15분 동안 및 그 다음 60 °C에서 4시간 동안 교반했다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 셀라이트의 패드를 통해 여과했다. 셀라이트를 DCM로 세정했다. 여과물 및 세정물을 조합하고 농축시켜 조 생성물을 얻었다. LC-MS C₁₉H₂₀F₂N₃O₃ [M+H]⁺ m/z에 대한 계산치: 376.1; 실측치: 376.1.

[0405]

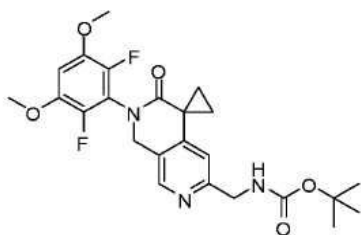
6'-(아미노메틸)-2'-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-[2,7]나프티리딘]-3'-(2'H)-온 (12)의 대안적인 정제



[0406]

[0407]

tert-부틸 (2'-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3'-옥소-2',3'-디하이드로-1'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-[2,7]나프티리딘]-6'-일)메틸카바메이트 (15)



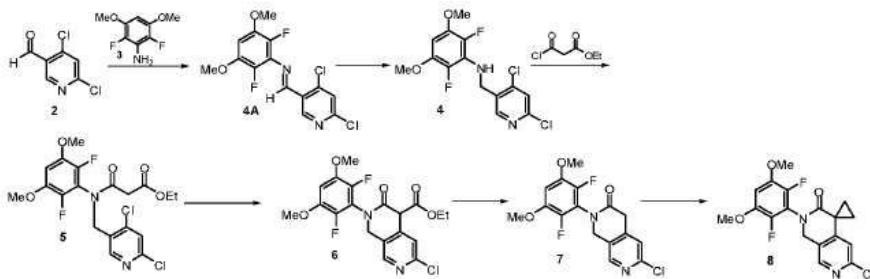
[0408]

[0409]

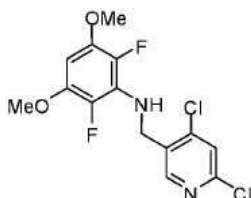
교반 바가 구비된 1L 둥근바닥에 [A] 6'-(아미노메틸)-2'-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1',2'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-[2,7]나프티리딘]-3'-온 아세테이트 (17.5 g, 40.2 mmol) 및 테트라하이드로퓨란 (350.0 mL)을 충전하여 슬러리를 얻었다. 물 중 2.0 M 수산화나트륨 (60.3 mL, 1.20E2 mmol)을 첨가하고 수득한 혼합물을 5분 동안 교반하여 균질한 용액을 얻었다. 디-tert-부틸디카보네이트 (17.5 g, 80.4 mmol)을 실온에서 한번에 첨가했다. 반응은 HPLC에 의해 나타낸 바와 같이 2시간 후에 완료되었다. 반응을 물 (350.0 mL) 및 에틸 아세테이트 (350.0 mL)로 희석했다. 상 분리 후, 수성 분획을 에틸 아세테이트 (100.0 mL)로 추출했다. 유기 추출물을 조합하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 탁한 슬러리를 얻었다. MTBE를 첨가하고 혼합물을 다시 농축하여 상당히 탁한 슬러리를 얻었다. 헵탄을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 고체를 여과하고, 신선한 헵탄으로 린스하고 진공 하에서 건조시켜 15.3 g의 황백색 고체 (80.1% 수율)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (s, 1H), 6.68 - 6.59 (m, 2H), 5.43 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.37 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.87 (s, 6H), 2.00 (m, J = 3.6 Hz, 2H), 1.64 (s, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.36 (q, J = 4.2 Hz, 2H).

[0410]

6'-클로로-2'-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1',2'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로프로판-1,4'-[2,7]나프티리딘]-3'-온 (8)의 합성



N-[(4,6-디클로로피리딘-3-일)메틸]-2,6-디플루오로-3,5-디메톡시아닐린



절차 1:

무수 THF (200 mL) 중 4,6-디클로로니코틴알데하이드 (105.7 g, 546.5 mmol)의 용액에 N_2 하에서 2,6-디플루오로-3,5-디메톡시아닐린 (109.6 g, 573.8 mmol) 및 디부틸주석 이염화물 (3.46 g, 10.9 mmol)을 첨가했다. rt에서 6분 동안 교반한 후, 페닐실란 (65.1 g, 601.2 mmol)을 나누어서 첨가하고, 혼합물을 rt에서 48시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 헥산 (1400 mL)로 희석하고, 2시간 동안 교반하고, 수득한 침전물을 여과시켜 조 생성물 (141 g)을 얻었다. 생성물을, EtOAc로 용출하는 일회용 깔때기 상에서 실리카겔의 팩을 통한 여과로 정제하여 원하는 생성물 (138.6 g, 72.6%)을 얻었다. LC-MS $C_{14}H_{13}Cl_2F_2N_2O_2$ m/z $[M+H]^+$ 에 대한 계산치; 349; 실측치 349.

절차 2:

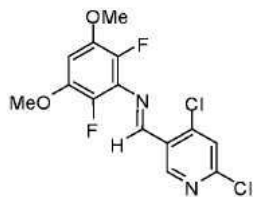
오븐-건조된 100 mL RBF 중 2,6-디플루오로-3,5-디메톡시아닐린 (10.09 g, 53.3 mmol) 및 4,6-디클로로니코틴알데하이드 (10.0 g, 52.3 mmol) 및 DMF (150 mL)의 교반 용액에 N_2 하에서 수조에서 TMSCl (16.70 mL, 131 mmol)을 rt에서 15분에 걸쳐 적가하여 용액을 얻었다. 혼합물을 2.5 시간 동안 교반하여 탁한 슬러리를 얻었다. THF 중 보란 (1.0 M, 52.3 mL, 52.3 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고 0 °C로 냉각시켰다. 물 (110 mL)을 첨가하고 혼합물을 20분 동안 교반했다. 물 (21.6 mL, 1197 mmol) 중 암모늄 하이드록사이드 (14.2 mL, 89 mmol)을 반응에 적가하고 혼합물을 추가 20분 동안 교반했다. 물 (184 mL)을 첨가하고 교반을 계속했다. 고체를 여과하고, 물 (3 x 15 mL) 및 헵탄 (2 x 15 mL)로 순차적으로 세정하고 50 °C에서 진공 하에서 건조시키고 조 생성물 (17.1 g, 94% 수율, 99.55A% 순도)를 얻었다.

절차 3:

메틸렌 염화물 (60 mL) /트리플루오로아세트산 (30 mL) 중 2,6-디플루오로-3,5-디메톡시아닐린 (9.03 g, 47.7 mmol) 및 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (38.0 g, 180 mmol)의 교반 용액에 4,6-디클로로니코틴알데하이드 (8.00 g, 45.5 mmol)을 소량씩 실온에서 첨가했다. 1 시간 후, 휘발성물질을 진공 하에서 제거하고 포화된 수성 $NaHCO_3$ (200 mL)을 첨가했다. 수득한 혼합물을 DCM (3 x 150 mL)로 추출했다. 유기층을 조합하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축했다. 잔류물을 (헥산 중 0 내지 0-40% EtOAc로 용출하는) 실리카겔 상에서 정제하여 원하는 생성물 (15.0 g)을 얻었다. LC-MS $C_{14}H_{13}Cl_2F_2N_2O_2$ $[M+H]^+$ m/z에 대한 계산치: 349.0; 실측치 349.1.

절차 4:

[0421] (E)-1-(4,6-디클로로피리딘-3-일)-N-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)메탄-이민 (4A).



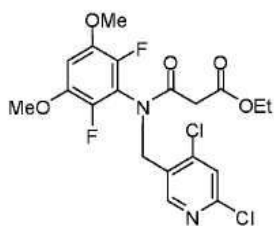
[0422]

[0423] 4,6-디클로로니코틴알데하이드 (1293 g, 7.347 mol, 1.00 equiv) 및 아세트산 (1300 mL, 22.86 mol, 3.1 equiv)을 실온에서 에탄올 (9 L) 중 2,6-디플루오로-3,5-디메톡시아닐린 (1409 g, 7.449 mol, 1.014 equiv)의 용액에 순차적으로 첨가했다. 18시간 동안 교반한 후, 고체를 여과로 수집하고 에탄올 (4 L)로 린스했다. 여과물을 감압 하에서 3L의 용적으로 농축했다. 고체를 여과로 수집하고 에탄올 (2 L)로 린스했다. 여과물을 감압 하에서 1.5 L의 용적으로 농축했다. 고체를 여과로 수집하고 에탄올 (1 L)로 린스했다. 3개의 배치의 고체를 진공 하에서 40 °C에서 밤새 별도로 건조시켜 원하는 화합물 (1509 g, 360 g 및 419 g 각각)을 얻었다. 3개의 배치를 조합하고 건조 블렌딩하여 원하는 화합물 (2287 g, 89.7% 수율, >97% 순도)를 얻었다. LCMS $C_{14}H_{11}Cl_2F_2N_2O_2$ (M+H)에 대한 계산치: 347.02; 실측치: 347.1. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.23 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 6.50 (m, 1H), 3.90 (s, 6H).

[0424] N-((4,6-디클로로피리딘-3-일)메틸)-2,6-디플루오로-3,5-디메톡시아닐린 (4)

[0425] 고체 나트륨 보로하이드라이드 (88 g, 2.33 mol, 1.1 equiv)을, 온도를 27-33 °C에서 유지하면서 디클로로메탄 (3.65 L) 및 메탄올 (1.8 L) 중 화합물 (E)-1-(4,6-디클로로피리딘-3-일)-N-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)메탄-이민 (732 g, 2.11 mol, 1.0 equiv)의 용액에 8 °C에서 나누어서 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 이 시점에서 LCMS 는 반응의 완료를 나타내었다. 반응을 디클로로메탄 (1.5 L) 및 물 (3.0 L)로 희석하고 1시간 동안 교반했다. 유기층을 분리하고 수성층을 디클로로-메탄 (2 x 1 L)로 다시 추출했다. 조합된 유기층을 감압 하에서 농축하여 조 생성물 (739.5 g, 이론 상으로)을 얻었고, 이것을 후속으로 사용했다. LCMS $C_{14}H_{13}Cl_2F_2N_2O_2$ (M+H)에 대한 계산치: 349.03; 실측치: 349.2. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (s, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 6.10 (m, 1 H), 4.62 (s, 2H), 4.25 (s, 1H), 3.85 (s, 6H).

[0426] 에틸 3-[[[(4,6-디클로로피리딘-3-일)메틸](2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)아미노]-3-옥소프로파노에이트 (5)



[0427]

[0428] 절차 1:

[0429] THF (500 mL) 중 N-[(4,6-디클로로피리딘-3-일)메틸]-2,6-디플루오로-3,5-디메톡시아닐린 (138.6 g, 397.0 mmol)의 교반 용액에 NaH (광유 중 60% w/w, 10.0 g, 417 mmol)을 rt에서 나누어서 첨가했다. rt에서 15분 동안 교반한 후, 용액을 0 °C로 냉각시키고, 에틸 말로닐 염화물 (92.5 g, 614.4 mmol)을 N_2 하에서 적가했다. 빙욕을 10분 후에 제거하고, 반응 혼합물을 rt에서 1.5시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 DCM로 희석하고 포화 수성 NH_4Cl 로 켄칭하고, DCM (3 x 1000 mL)로 추출했다. 유기층을 조합하고, 5% $NaHCO_3$ 용액으로 세정하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축했다. 조물질에 헥산 중 25% MTBE를 첨가하고, 무색 고체가 형성되었다. 여과로 생성물을 무색 결정성 고체 (177.5 g, 96.5%)로서 얻었다. LC-MS $C_{19}H_{19}Cl_2F_2N_2O_5$ m/z [M+H]⁺에 대한 계산치: 463; 실측치 463.

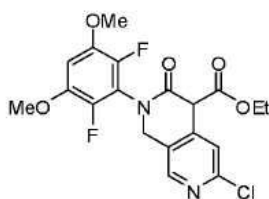
[0430] 절차 2:

[0431] DCM (500 mL) 중 N-[(4,6-디클로로피리딘-3-일)메틸]-2,6-디플루오로-3,5-디메톡시아닐린 (138.6 g, 397.0 mmol) 및 트리에틸아민 (44 g, 430 mmol)의 교반 용액에 에틸 말로닐 염화물 (65 g, 430 mmol)을 rt에서 적가했다. rt에서 10분 동안 교반한 후, LC-MS는 반응의 완료를 나타내었다. 반응 혼합물을 DCM과 1.0 N HCl 용액 사이에서 분할시켰다. 유기층을 포화 NaHCO_3 용액, 염수로 세정하고, 건조시키고 농축시켜 원유 생성물을 얻었다. 헥산 중 25% MTBE에 의한 처리로 생성물 (131 g, 98.7% 수율)을 다음 단계를 위해 얻었다.

[0432] 절차 3:

[0433] 에틸 말로닐 염화물 (477 g, 3.17 몰, 1.5 equiv)을 디클로로메탄 (3 L) 중 조 N-[(4,6-디클로로피리딘-3-일)메틸]-2,6-디플루오로-3,5-디메톡시아닐린 (739.5 g, 2.11 몰, 1 equiv) 및 중탄산나트륨 (550 g, 6.55 몰, 3.1 equiv)의 혼합물에 실온에서 첨가했다. 1시간 동안 교반한 후, 물 (3 L)을 첨가하고 층을 분리했다. 수성층을 디클로로메탄 (1 L)으로 역추출했다. 조합된 유기층을 감압 하에서 농축했다. 조 생성물을, 헵탄 중 20 내지 50% 에틸 아세테이트의 구배로 용출하는 실리카겔 (6.5 kg) 상에서 정제하여 원하는 생성물 (754.5 g, 77% 수율, >95% 순도)을 얻었다. LCMS $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 463.06; 실측치: 462.9. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 6.67 (m, 1 H), 5.02 (s, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.82 (s, 6H), 3.23, (s, 2H), 1.21 (m, 3H).

[0434] 6-클로로-2-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-2,7-나프티리딘-4-카복실레이트 (6)



[0435] 6

[0436] 절차 1:

[0437] DMSO (204 mL) 중 에틸 3-[[[(4,6-디클로로피리딘-3-일)메틸](2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)아미노]-3-옥소프로파노에이트 (36.0 g, 77.7 mmol), Cu(I)I (2.80 g, 14.7 mmol), Cs_2CO_3 (70.0 g, 215 mmol), 및 2-피리딘카복실산 (7.23 g, 58.7 mmol)의 혼합물을 교반하고 N_2 로 3회 탈기시키고, 그 다음 2시간 동안 120 $^\circ\text{C}$ 로 가열시키고, HPLC는 개시 물질이 남아 있지 않음을 나타내었다. 열을 제거하고, 반응을 rt로 냉각시키고, 그 다음 교반하면서 빙욕에서 반응 혼합물을 500 mL의 수성 2N HCl로 느리게 여과하고, 더 많은 2N HCl 용액으로 린스했다. 수성 HCl 용액 중 수득한 고체를 여과하고, 물 (3 x 300 mL)로 세정하고, 공기 중에서 건조시켜 조 생성물을 얻었다. 조물질을 교반하고 헥산 (400 mL) 중 60% EtOAc에서 슬러리화했다. 여과, 헥산 중 더 많은 60% EtOAc로 세정하여 생성물을 황백색 고체 (28.6 g, 86.2% 수율)로서 얻었다. LC-MS $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_5$ m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 427; 실측치 427.

[0438] 절차 2:

[0439] 교반 바, 열전쌍, 콘덴서 및 3-웨이 밸브가 장착된 2L, 4-구 둥근바닥 플라스크에 에틸 3-[[[(4,6-디클로로피리딘-3-일)메틸](2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)아미노]-3-옥소프로파노에이트 (107.9 g, 232.9 mmol), 디메틸 설펝사이드 (647 mL) 및 K_3PO_4 (173 g, 813 mmol)를 충전하여 슬러리를 얻었다. 질소로 매번 역충전을 4회 탈기한 후, 반응 혼합물을 80 $^\circ\text{C}$ 에서 밤새 그리고 90 $^\circ\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반하고, 어느 시점에 반응은 HPLC에 의해 나타낸 바와 같이 완료되었다. 반응을 실온으로 냉각되도록 하고 온도를 < 15 $^\circ\text{C}$ 로 유지하면서, 오버헤드 교반을 구비한 5L, 4-구 둥근바닥 플라스크에서 52분에 걸쳐 물 중 냉각된 1.0 M 염화수소 (1295 mL, 1295 mmol)에 나누어서 트리계 첨가했다. 첨가 다음에, 슬러리를 90분 동안 빙욕에서 교반했다. 고체를 여과하고, 물 (1000 mL)로 세정하고 진공 하에서 밤새 필터 상에서 건조시켜 141.2 g의 황갈색 고체를 얻었다. 고체를 메틸렌 염화물 (720 mL) 및 에틸 아세테이트 (500 mL)에 재용해시켰다. 수득한 용액을 물 (1000 mL x 2)로 세정하고 회전 증발기 상에서 온건한 진공 (~200mbar) 하에서 314 g로 농축시켰다. 헵탄 (3500 mL)을 35분에 걸쳐 적가했다.

슬러리를 밤새 실온에서 교반했다. 고체를 여과하고, 에틸 아세테이트 (135 mL) 및 헵탄 (180 mL)의 용액으로 세정하고 진공 하에서 깔때기 상에서 건조시켜 88 g (88.5% 수율)의 황색 고체를 얻었다.

[0440] 6-클로로-2-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,2-디하이드로-2,7-나프티리딘-3(4H)-온 (7)



[0441]

[0442] 오버헤드 교반, 열전쌍, 가열 맨틀, 콘덴서 및 질소 유입구가 장착된 5L, 4-구 둥근바닥 플라스크에 에틸 6-클로로-2-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-3-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-2,7-나프티리딘-4-카복실레이트 (227.1 g, 532.1 mmol) 및 1,4-디옥산 (900 mL) 이어서 물 중 12.0 M 염화수소 (448 mL, 5380 mmol) 및 물 (1695 mL)을 충전했다. 반응 혼합물을 80 °C에서 6시간 동안 교반하고 그 다음 실온으로 냉각되도록 하고 밤새 교반했다. 반응은, HPLC에 의해 나타낸 바와 같이 밤새 교반 후 완료되었다. 혼합물을 빙욕에서 내지 7.5 °C로 냉각시키고 pH를 물 중 6.0 M 수산화나트륨의 용액 (941 mL, 5646 mmol)으로 8로 조정하고, 내부 온도를 < 15° C로 유지하면서 75 분에 걸쳐 투입 깔때기를 통해 적가했다. pH 조정 후, 냉수욕을 제거하고 물 (1695 mL)을 17 분에 걸쳐 투입 깔때기를 통해 적가했다. 혼합물을 실온에서 3.5시간 동안 교반했다. 고체를 여과하고, 물 (1695 mL)로 세정하고, 필터 상에서 건조시키고 그 다음 50 °C에서 진공 오븐에서 밤새 건조시켜 180.5 g (85.1% 수율)의 황갈색/밝은 황색 고체를 얻었다. 순도는 99.2%였다.

[0443] 6'-클로로-2'-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1',2'-디하이드로-3'-H-스피로[사이클로프로판-1,4']-[2,7]나프티리딘]-3'-온 (8)

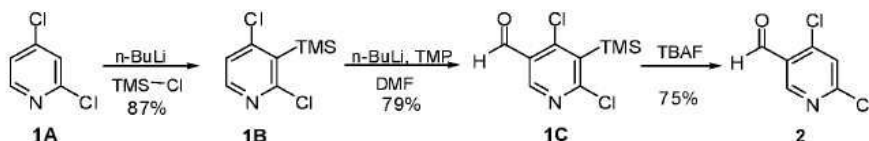


[0444]

[0445] 교반 바, 열전쌍, 투입 깔때기 및 질소 유입구가 장착된 5L, 3-구 둥근바닥 플라스크에 6-클로로-2-(2,6-디플루오로-3,5-디메톡시페닐)-1,4-디하이드로-2,7-나프티리딘-3(2H)-온 (189.8 g, 519.0 mmol), N,N-디메틸포름아미드 (570 mL) 및 탄산세슘 (377.3 g, 1157 mmol)을 질소 하에서 충전했다. 혼합물을 빙욕에서 12 °C로 냉각시켰다. 1-브로모-2-클로로에탄 (130.6 g, 892.1 mmol)을 12분에 걸쳐 투입 깔때기 적가를 통해 충전했다. 내부 온도는 첨가의 끝에 19.5 °C로 상승되었다. 첨가 후, 냉수욕을 제거하고 반응을 실온에서 3시간 동안 및 30 °C에서 1시간 동안 교반했다. 추가의 1-브로모-2-클로로에탄 (5.0 mL, 60.0 mmol)을 첨가하고 반응을 추가 5시간 동안 30 °C에서 및 밤새 실온에서 교반했다. 추가의 탄산세슘 (12.0 g, 36.8 mmol)을 충전하고 반응을 35 °C에서 2 시간 동안, 그 다음 40 °C에서 4시간 동안 교반했다. 반응은 HPLC에 의해 완료된 것으로 밝혀졌다.

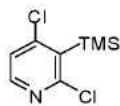
[0446] 반응 혼합물에 헵탄 (750 mL) 이어서 물 (2300 mL)을 첨가했다. 혼합물을 1시간 동안 교반했다. 고체를 여과하고, 물 (2300 mL)로 세정하고, 진공 하에서 필터 상에서 건조시켜 207 g (105%)의 원하는 생성물을 얻었고, 이것을 다음 반응에서 추가 정제없이 사용했다.

[0447] 4,6-디클로로니코틴알데하이드 (2)의 제조



[0448]

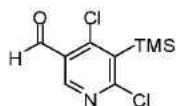
[0449] 2,4-디클로로-3-(트리메틸실릴)피리딘 (1B)



[0450]

[0451] THF (2 L) 중 2,4-디클로로피리딘 (650 g, 4.39 mol, 1 equiv)의 용액을, 1시간에 걸쳐, 내부 온도를 -65°C 에서 미만으로 유지하면서, THF (5.2 L) 중 헥산 (1.95 L, 4.875 mol, 1.1 equiv) 중 2.5 M *n*-부틸리튬의 용액에 -78°C 에서 적가했다. -78°C 에서 30분 동안 교반한 후, 트리메틸클로로실란 (580 g, 680 mL, 5.34 mol, 1.2 equiv)을 1분에 걸쳐 첨가했다. 내부 온도는 -50°C 로 증가되었다. 반응 혼합물을 10 분 동안 차가운 상태로 교반하고 20% 수성 염화암모늄 (4.3 L) 및 포화된 염수 (1.45 L)로 켄칭했다. 생성물을 MTBE (2 x 6 L)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수 (2x 0.9 L)로 세정하고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을, 헵탄 중 0 내지 20% 에틸 아세테이트의 구배로 용출하는 실리카겔 (4 kg) 상에서 정제하여, 원하는 화합물 (841 g, 수율 87%, 순도 97%)을 암오일로서 얻었다. LCMS $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{NSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 220.01; 실측치: 219.9. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (d, 5.27 Hz, 1 H), 7.20 (d, 5.27 Hz, 1 H), 0.52 (s, 9 H).

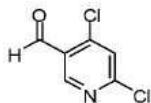
[0452] 4,6-디클로로-5-(트리메틸실릴)니코틴알데하이드 (1C)



[0453]

[0454] 헥산 (1540 mL, 3.85 mol, 1.4 equiv) 중 2.5 M *n*-부틸리튬을, 10 분에 걸쳐, 온도를 -10°C 미만으로 유지하면서, THF (5 L) 중 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘 (568 g, 4.02 mol, 1.46 equiv)의 용액에 -40°C 에서 첨가했다. 반응 혼합물에 대해 0°C 로 워밍업하고 이 온도에서 30분 동안 교반했다. 혼합물을 -78°C 에서 냉각시키고 THF (2.9 L) 중 2,4-디클로로-3-(트리메틸실릴)피리딘 (604 g, 2.74 mol, 1 equiv)의 용액을, 내부 온도를 -70°C 미만으로 유지하면서 30분에 걸쳐 첨가했다. 반응을 -78°C 에서 추가의 90 분 동안 교반했다. 4-포르밀모폴린 (552 g, 4.8 mol, 1.75 equiv)을, 내부 온도를 -70°C 에서 미만으로 유지하면서 30분에 걸쳐 첨가하고, 반응을 -78°C 에서 30분 동안 교반했다. 반응을 1N HCl로 켄칭하고 생성물을 MTBE (2 x 8 L)로 추출했다. 조합된 유기층을 포화 염수 (2 x 4 L)로 세정하고 용매를 감압 하에서 제거했다. 조 생성물을, 헵탄 중 0 내지 20% 에틸 아세테이트의 구배로 용출하는 실리카겔 (3 kg) 상에서 정제하여, 원하는 화합물 (538 g, 79% 수율, 95% 순도)을 밝은 황색 오일로서 얻었고, 이것은 정치시 부분적으로 고형화되었다. LCMS $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{NOSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 248.01; 실측치: 248.1. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.49 (s, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 0.57 (s, 9 H).

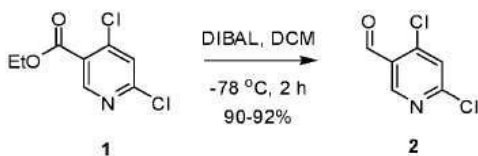
[0455] 4,6-디클로로니코틴알데하이드 (2)



[0456]

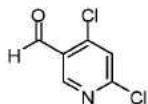
[0457] THF (8.8 L) 및 물 (4.4 L) 중 4,6-디클로로-5-(트리메틸실릴)니코틴알데하이드 (1112 g, 4.48 mol, 1 equiv)의 용액을 얼음/물 배스에서 5°C 로 냉각시켰다. 테트라부틸암모늄 플루오라이드 3수화물 (1556 g, 4.92 mol, 1.1 equiv)을 5분에 걸쳐 부분씩 첨가했다. THF (2 L)을 사용하여 시약을 플라스크로 린스했다. 온건한 발열 효과가 관측되었다 (온도는 15°C 로 상승되었다). 냉각육을 제거하고 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 이 시점에서 LCMS 는 반응의 완료를 나타내었다. 물 (11 L)을 첨가하고 생성물을 에틸 아세테이트 (3 x 12 L)로 추출했다. 조합된 유기층을 10% 중탄산나트륨 (10 L) 및 포화된 염수 (10 L)로 세정했다. 용매를 감압 하에서 증발시키고 잔류물을 헵탄 중 0 내지 6% 에틸 아세테이트의 구배로 용출하는 실리카겔 (3 kg) 상에서 정제했다. 생성물을 30°C 에서 1시간 동안 진공 하에서 건조시켜 원하는 화합물 (596 g, 75% 수율, 99% 순도)을 백색 고체로서 얻었다. LCMS $\text{C}_6\text{H}_6\text{Cl}_2\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ 에 대한 계산치: 193.98; 실측치: 194.1. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.44 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H).

[0458] 4,6-디클로로니코틴알데하이드 (2)의 대표적인 합성



[0459]

[0460] 4,6-디클로로니코틴알데하이드 (2)



[0461]

[0462] 메틸렌 염화물 (2000.0 mL) 중 2,4-디클로로-5-카브에톡시피리딘 (199.0 g, 904.3 mmol)의 교반 용액에 -78 °C 에서 N₂ 하에서 메틸렌 염화물 (994.8 mL, 1.0 M, 994.8 mmol) 중 다이소부틸수소화알루미늄의 용액을 85분에 걸쳐 적가했다. 2시간 후, LCMS 는 반응의 완료를 나타내었다. 반응을 수성 2 N HCl 용액 (600 mL)로 켄칭하고, 실온까지 가온시키고, 30분 동안 교반했다. 유기층을 분리하고, 수성층을 DCM (300 mL)로 추출했다. 조합된 유기층을 물 (500 mL)로 세정하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켜서 조 알데하이드 (161.5 g, 91.7% 순도로)를 얻었고, 이것을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용했다. LC-MS C₆H₄Cl₂NO m/z [M+H]⁺에 대한 계산치: 176; 실측치 176.

[0463] 실시예 2

[0464] 형태 I의 제조 및 특성규명

[0465] 하나의 실험에서, 형태 I을 실시예 1 에서의 절차에 따라 제조했다. 형태 I은 XRPD를 특징으로 했다. XRPD를 Rigaku MiniFlex X-선 분말 회절분석기 (XRPD)로부터 수득했다. XRPD에 대한 일반적인 실험 절차는 다음과 같았다: (1) K_α 필터에 의한 1.054056 Å에서 구리로부터의 X-선 방사선; (2) 30 KV, 15 mA의 X-선 파워; 및 (3) 샘플 분말을 제로-배경 샘플 홀더 상에서 분산시켰다. XRPD에 대한 일반적인 측정 조건은 다음과 같았다: 개사 각도 3 도; 멈추다 각도 45 도; 샘플링 0.02 도; 및 스캔 속도 2 도/min. XRPD 패턴은 도 1에서 도시되고 XRPD 데이터는 아래의 표에서 제공된다.

표 1

2-세타	높이	H%
8.1	974	92.5
9.0	235	22.3
11.5	54	5.1
12.3	602	57.2
15.2	94	8.9
16.0	226	21.5
17.2	48	4.6
18.0	202	19.2
18.8	66	6.3
19.5	118	11.2
20.0	130	12.3
20.4	85	8.1
21.1	142	13.5
21.6	49	4.7
22.6	83	7.9
23.3	1053	100
24.2	342	32.5
24.7	446	42.4
25.5	47	4.5
26.5	147	14
27.1	374	35.5
28.1	42	4
28.6	67	6.4
29.3	196	18.6
30.1	45	4.3
31.7	81	7.7
32.2	120	11.4
33.8	51	4.8
35.1	42	4
36.7	115	10.9
37.3	69	6.6
38.8	38	3.6
40.1	41	3.9
41.4	240	22.8
42.2	73	6.9
42.6	179	17
43.3	40	3.8
43.8	42	4

[0466]

[0467]

형태 I은 DSC를 특징으로 했다. DSC을, 자동시료주입기를 갖는 TA 기기 시차 주사 열량측정, 모델 Q200로부터 수득했다. DSC 기기 조건은 다음과 같았다: 10C/min에서 30 - 300 °C; 티제로 알루미늄 샘플 팬 및 리트; 및 50 mL/min의 질소 가스 유동. DSC 온도기록도는 도 2에서 도시된다. DSC 온도기록도는 207.7 °C의 피크 온도와 함께 206.9 °C의 개시 온도에서 흡열 사건을 나타내었다.

[0468]

형태 I은 TGA를 특징으로 했다. TGA을 TA 기기 열중량측정 분석기, 모델 Q500로부터 수득했다. TGA에 대한 일반적인 실험 조건은 다음과 같았다: 20°C/min에서 20°C 내지 600 °C의 램프; 질소 퍼지, 40 mL/min의 가스 유동 이어서 퍼지 유동의 밸런스; 60 mL/min의 샘플 퍼지 유동; 백금 샘플 팬.TGA 온도기록도는 도 3에서 도시된다.

[0469]

실시예 3

[0470]

형태 II의 제조 및 특성규명

[0471]

하나의 실험에서, 형태 II을, 약 30 mg의 형태 I을 클로로포름에서 제조된 형태 I의 약 3 mL의 포화된 또는 흐린 용액에 첨가하고 이어서 22 ± 1 °C에서 3일 동안 교반하고, 이것을 여과하여 제조했다. 형태 II을 본 명세서에 제공된 실시예, 예를 들어, 실시예 15 및 19 에 제시된 절차에 따라 또한 제조했다.

[0472]

형태 II은 XRPD를 특징으로 했다. XRPD를, 형태 I에 대한 것과 유사한 조건을 사용하여 수득했다. XRPD 패턴은 도 4에서 도시되고 XRPD 데이터는 아래의 표에서 제공된다.

표 2

2-세타	높이	H%
11.4	120	8.2
12.6	237	16.3
14.5	117	8.1
14.7	123	8.4
16.1	134	9.2
17.5	52	3.6
18.3	224	15.4
19.0	41	2.8
20.0	56	3.8
21.2	544	37.3
23.3	86	5.9
24.8	1457	100
26.2	110	7.5
26.7	146	10
27.9	167	11.5
28.3	256	17.6
29.7	157	10.8
31.3	53	3.7
32.1	130	8.9
32.4	198	13.6
33.6	39	2.7
34.9	106	7.3
36.6	71	4.9
39.3	56	3.8
40.0	54	3.7
41.0	51	3.5
44.3	137	9.4

[0473]

[0474]

형태 II은 DSC를 특징으로 했다. DSC를, 형태 I 에 대한 것과 유사한 조건을 사용하여 수득했다. DSC 온도기록도는 도 5에서 도시된다. DSC 온도기록도는 207.8 °C의 피크 온도와 함께 206.5 °C의 개시 온도에서 흡열 사건을 나타내었다.

[0475]

실시예 4

[0476]

형태 III의 제조 및 특성규명

[0477]

하나의 실험에서, 형태 III을 아래와 같이 제조했다. 1,4-디옥산에서 제조된 형태 I의 약 3 mL의 포화된 또는 흐린 용액을 약 30 mg의 형태 I을 첨가하고, 이어서 22 ± 1 °C에서 3일 동안 교반하고, 이것을 여과했다. 형태 III을 본 명세서에 제공된 실시예, 예를 들어, 실시예 15, 19, 및 20 에 제시된 절차에 따라 또한 제조했다.

[0478]

형태 III은 XRPD를 특징으로 했다. XRPD를, 형태 I에 대한 것과 유사한 조건을 사용하여 수득했다. XRPD 패턴은 도 6 및 XRPD 데이터는 아래의 표에서 제공된다.

표 3

2-세타	높이	H%
4.2	335	23.1
7.6	1448	100
8.0	180	12.5
12.5	83	5.8
13.2	946	65.4
15.2	299	20.6
16.0	117	8.1
18.2	45	3.1
19.3	166	11.5
20.7	1158	80
21.2	168	11.6
22.3	77	5.4
22.8	135	9.3
25.6	305	21.1
26.7	166	11.5
27.2	100	6.9
27.4	80	5.5
28.4	51	3.5
29.3	45	3.1
30.7	44	3
33.9	37	2.6
42.4	30	2.1

[0479]

[0480]

형태 III은 DSC를 특징으로 했다. DSC를, 형태 I 에 대한 것과 유사한 조건을 사용하여 수득했다. DSC 온도기록도는 도 7에서 도시된다. DSC 온도기록도는 206.9 °C의 피크 온도와 함께 205.5 °C의 개시 온도에서 흡열 사건을 나타내었다.

[0481]

실시예 5

[0482]

형태 IV의 제조 및 특성규명

[0483]

하나의 실험에서, 형태 IV을 아래와 같이 제조했다. 톨루엔에서 제조된 형태 I의 약 3 mL의 포화된 또는 흐린 용액을 약 30 mg의 형태 I을 첨가하고, 이어서 25 ± 1 °C에서 3일 동안 교반하고, 이것을 여과했다. 형태 IV을 본 명세서에 제공된 실시예, 예를 들어, 실시예 15 에 제시된 절차에 따라 또한 제조했다.

[0484]

형태 IV은 XRPD를 특징으로 했다. XRPD를, 형태 I에 대한 것과 유사한 조건을 사용하여 수득했다. XRPD 패턴은 도 8에서 도시되고 XRPD 데이터는 아래의 표에서 제공된다.

표 4

2-세타	높이	H%
4.3	251	33.4
11.9	689	91.9
12.9	353	47.1
14.3	270	36
15.1	198	26.5
15.5	109	14.5
16.6	61	8.1
16.8	39	5.3
18.0	322	42.9
19.6	57	7.7
19.7	69	9.2
18.0	55	7.3
21.1	113	15.1
21.4	91	12.2
22.1	48	6.5
22.9	555	74
23.3	750	100
24.5	149	19.9
25.1	160	21.4
26.8	337	44.9
28.6	68	9.1
29.6	100	13.3
32.6	77	10.3
33.6	47	6.3
33.8	42	5.6
36.7	48	6.4
41.0	38	5.1
41.4	34	4.5
42.2	42	5.6
43.6	72	9.5

[0485]

[0486]

형태 IV은 DSC를 특징으로 했다. DSC를, 형태 I 에 대한 것과 유사한 조건을 사용하여 수득했다. DSC 온도기록도는 도 9에서 도시된다. DSC 온도기록도는 208.2 °C의 피크 온도와 함께 206.7 °C의 개시 온도에서 흡열 사건을 나타내었다.

[0487]

실시예 6

[0488]

형태 V의 제조 및 특성규명

[0489]

하나의 실험에서, 형태 V을 아래의 절차에 따라 제조했다. 클로로포름 중 형태 I의 대략 3-4 mL의 포화 용액을 22 ± 1 °C에서 교반 없이 공기 하에서 증발시켰다. 형태 V을 본 명세서에 제공된 실시예, 예를 들어, 실시예 16 및 20에 제시된 절차에 따라 또한 제조했다.

[0490]

형태 V은 XRPD를 특징으로 했다. XRPD를, 형태 I에 대한 것과 유사한 조건을 사용하여 수득했다. XRPD 패턴은 도 10에서 도시되고 XRPD 데이터는 아래의 표에서 제공된다.

표 5

2-세타	높이	H%
6.6	121	4
8.2	94	3.1
9.2	128	4.2
11.5	1696	55.9
12.5	84	2.8
13.5	302	10
14.0	79	2.6
15.6	3031	100
17.9	307	10.1
19.0	207	6.8
19.4	336	11.1
20.7	1025	33.8
21.4	282	9.3
23.5	922	30.4
24.1	523	17.3
25.2	219	7.2
26.8	1010	33.3
27.5	149	4.9
28.5	194	6.4
30.8	146	4.8
32.0	172	5.7
33.9	143	4.7
34.5	66	2.2
36.3	47	1.5
38.6	42	1.4
41.1	68	2.2
42.2	90	3
42.7	64	2.1

[0491]

[0492]

형태 V은 DSC를 특징으로 했다. DSC를, 형태 I 에 대한 것과 유사한 조건을 사용하여 수득했다. DSC 온도기록도는 도 11에서 도시된다. DSC 온도기록도는 208.1 °C의 피크 온도와 함께 206.6 °C의 개시 온도에서 흡열 사건을 나타내었다.

[0493]

형태 V은 TGA를 특징으로 했다. TGA를, 형태 I 와 유사한 조건을 사용하여 수득했다. TGA 온도기록도는 도 12에서 도시된다.

[0494]

실시예 7

[0495]

형태 VI의 제조 및 특성규명

[0496]

하나의 실험에서, 형태 VI을 아래의 절차에 따라 제조했다. 1,4-디옥산 중 형태 I의 대략 3-4 mL의 포화 용액을 22 ± 1 °C에서 교반 없이 공기 하에서 증발시켰다. 형태 VI을 본 명세서에 제공된 실시예, 예를 들어, 실시예 16 에 제시된 절차에 따라 또한 제조했다.

[0497]

형태 VI은 XRPD를 특징으로 했다. XRPD를, 형태 I에 대한 것과 유사한 조건을 사용하여 수득했다. XRPD 패턴은 도 13에서 도시되고 XRPD 데이터는 아래의 표에서 제공된다.

표 6

2-세타	높이	H%
4.4	267	25.8
5.2	1034	100
6.9	148	14.3
8.0	51	4.9
8.8	36	3.5
10.1	178	17.2
10.5	90	8.7
12.7	58	5.6
13.2	146	14.1
15.8	206	20
18.4	67	6.5
19.2	73	7
19.6	68	6.6
20.4	76	7.4
21.3	66	6.4
21.9	52	5.1
22.5	33	3.2
23.4	92	8.9
23.6	44	4.3
24.2	50	4.9
24.5	47	4.5
24.7	34	3.3
25.5	75	7.2
26.0	34	3.3
26.7	58	5.6
27.6	53	5.2
28.9	31	3
29.6	50	4.8
31.2	39	3.7
32.1	34	3.3
35.4	30	2.9
42.5	36	3.5

[0498]

[0499]

실시예 8

[0500]

형태 VII의 제조 및 특성규명

[0501]

하나의 실험에서, 형태 VII을 아래의 절차에 따라 제조했다. THF 중 형태 I의 대략 3-4 mL의 포화 용액을 22 ± 1 °C에서 교반 없이 공기 하에서 증발시켰다. 형태 VII을 본 명세서에 제공된 실시예, 예를 들어, 실시예 16, 17, 및 18 에 제시된 절차에 따라 또한 제조했다.

[0502]

형태 VII은 XRPD를 특징으로 했다. XRPD를, 형태 I에 대한 것과 유사한 조건을 사용하여 수득했다. XRPD 패턴은 도 14에서 도시되고 XRPD 데이터는 아래의 표에서 제공된다.

표 7

2-세타	높이	H%
3.6	123	14.2
5.1	330	38.2
8.0	865	100
8.9	44	5
10.2	75	8.7
12.3	508	58.7
13.0	174	20.2
13.5	251	29.1
14.8	51	5.9
15.7	66	7.6
16.3	289	33.4
17.5	43	4.9
18.2	99	11.4
20.0	161	18.6
21.3	533	61.6
23.4	74	8.6
24.1	209	24.1
24.7	856	99
25.7	71	8.2
26.5	148	17.2
27.3	121	13.9
28.2	63	7.3
29.7	71	8.2
31.6	69	8
32.2	36	4.1
33.3	36	4.1
37.4	430	49.7
40.0	57	6.5
42.2	38	4.4
43.7	74	8.5

[0503]

[0504]

형태 VII은 DSC를 특징으로 했다. DSC를, 형태 I 에 대한 것과 유사한 조건을 사용하여 수득했다. DSC 온도기록도는 도 15에서 도시된다. DSC 온도기록도는 204.9 °C의 피크 온도와 함께 201.7 °C의 개시 온도에서 흡열 사건을 나타내었다.

[0505]

형태 VII은 TGA를 특징으로 했다. TGA를, 형태 I 와 유사한 조건을 사용하여 수득했다. TGA 온도기록도는 도 16에서 도시된다.

[0506]

실시예 9

[0507]

형태 VIII의 제조 및 특성규명

[0508]

하나의 실험에서, 형태 VIII을 아래의 절차에 따라 제조했다. 1,4-디옥산 중 형태 I의 대략 3-4 mL의 포화 용액을 50 ± 1 °C에서 교반 없이 공기 하에서 증발시켰다. 형태 VIII을 본 명세서에 제공된 실시예, 예를 들어, 실시예 18 에 제시된 절차에 따라 또한 제조했다.

[0509]

형태 VIII은 XRPD를 특징으로 했다. XRPD를, 형태 I에 대한 것과 유사한 조건을 사용하여 수득했다. XRPD 패턴은 도 17에서 도시되고 XRPD 데이터는 아래의 표에서 제공된다.

표 8

2-세타	높이	H%
4.5	188	18.2
8.0	181	17.5
9.0	477	46.1
12.7	202	19.5
13.3	230	22.2
14.3	987	95.5
15.5	198	19.1
16.4	573	55.4
16.9	104	10
18.1	902	87.3
19.6	664	64.2
20.2	281	27.2
20.7	157	15.2
21.7	135	13.1
23.1	191	18.5
24.0	1034	100
24.4	421	40.7
25.4	490	47.4
26.6	476	46.1
27.3	151	14.6
27.9	270	26.1
29.8	40	3.8
30.5	48	4.6
31.2	199	19.3
32.2	86	8.3
32.8	53	5.2
33.4	55	5.3
34.0	135	13
38.6	41	4
39.0	69	6.6
39.6	41	3.9
40.2	44	4.3
41.7	108	10.5

[0510]

[0511]

형태 VIII은 DSC를 특징으로 했다. DSC를, 형태 I 에 대한 것과 유사한 조건을 사용하여 수득했다. DSC 온도기록도는 도 18에서 도시된다. DSC 온도기록도는 207.3 °C의 피크 온도와 함께 205.6 °C의 개시 온도에서 흡열 사건을 나타내었다.

[0512]

형태 VIII은 TGA를 특징으로 했다. TGA를, 형태 I 와 유사한 조건을 사용하여 수득했다. TGA 온도기록도는 도 19에서 도시된다.

[0513]

실시예 10

[0514]

형태 IX의 제조 및 특성규명

[0515]

하나의 실험에서, 형태 IX을 아래의 절차에 따라 제조했다. 클로로포름에서 제조된 형태 I의 1 mL의 포화 용액에 5.0 mL 헥산을 첨가하여 슬러리를 얻었고, 이것을 여과했다. 형태 IX을 본 명세서에 제공된 실시예, 예를 들어, 실시예 17 에 제시된 절차에 따라 또한 제조했다.

[0516]

형태 IX은 XRPD를 특징으로 했다. XRPD를, 형태 I에 대한 것과 유사한 조건을 사용하여 수득했다. XRPD 패턴은 도 20에서 도시되고 XRPD 데이터는 아래의 표에서 제공된다.

표 9

2-세타	높이	H%
6.4	1533	75
8.0	1091	53.4
9.6	284	13.9
11.3	133	6.5
12.3	47	2.3
13.3	2043	100
15.3	479	23.4
16.0	228	11.1
17.9	303	14.8
18.7	181	8.9
19.0	191	9.4
19.7	180	8.8
20.5	251	12.3
21.2	176	8.6
22.4	838	41
23.3	214	10.5
24.2	333	16.3
26.6	177	8.7
27.2	130	6.4
28.2	109	5.3
28.5	73	3.6
29.3	41	2
30.8	50	2.4
31.9	224	11
35.3	43	2.1
41.3	52	2.5
42.3	46	2.3

[0517]

[0518]

형태 IX은 DSC를 특징으로 했다. DSC를, 형태 I 에 대한 것과 유사한 조건을 사용하여 수득했다. DSC 온도기록도는 도 21에서 도시된다. DSC 온도기록도는 207.2 °C의 피크 온도와 함께 205.5 °C의 개시 온도에서 흡열 사건을 나타내었다.

[0519]

형태 IX은 TGA를 특징으로 했다. TGA를, 형태 I 와 유사한 조건을 사용하여 수득했다. TGA 온도기록도는 도 22에서 도시된다.

[0520]

실시예 11

[0521]

형태 IXa의 제조 및 특성규명

[0522]

하나의 실험에서, 형태 IXa을 아래의 절차에 따라 제조했다. 클로로포름에서 제조된 형태 I의 1 mL의 포화 용액에 7.5 mL MTBE를 첨가하여 슬러리를 얻었고, 이것을 여과했다. 형태 IXa을 본 명세서에 제공된 실시예, 예를 들어, 실시예 17 에 제시된 절차에 따라 또한 제조했다.

[0523]

형태 IXa은 XRPD를 특징으로 했다. XRPD를, 형태 I에 대한 것과 유사한 조건을 사용하여 수득했다. XRPD 패턴은 도 23에서 도시되고 XRPD 데이터는 아래의 표에서 제공된다.

표 10

2-세타	높이	H%
6.4	88	8.7
8.1	1005	100
11.3	600	59.7
12.4	177	17.7
13.2	178	17.7
13.8	77	7.7
15.4	935	93.1
16.0	58	5.8
16.7	56	5.6
17.8	303	30.1
19.0	409	40.7
19.9	43	4.3
20.5	366	36.5
21.3	232	23.1
22.8	358	35.7
23.3	809	80.5
23.9	341	33.9
24.7	202	20.1
25.0	207	20.6
26.6	673	67
27.3	112	11.1
28.3	234	23.2
30.6	188	18.7
32.0	111	11
33.8	102	10.2
36.6	70	7
40.9	75	7.5
41.2	61	6.1
41.9	55	5.5
42.3	101	10

[0524]

[0525]

형태 IXa는 DSC를 특징으로 했다. DSC를, 형태 I 에 대한 것과 유사한 조건을 사용하여 수득했다. DSC 온도기록도는 도 24에서 도시된다. DSC 온도기록도는 208.0 °C의 피크 온도와 함께 206.7 °C의 개시 온도에서 흡열 사건을 나타내었다.

[0526]

형태 IXa는 TGA를 특징으로 했다. TGA를, 형태 I 와 유사한 조건을 사용하여 수득했다. TGA 온도기록도는 도 25에서 도시된다.

[0527]

실시예 12

[0528]

형태 X의 제조 및 특성규명

[0529]

하나의 실험에서, 형태 X을 아래의 절차에 따라 제조했다. 1,4-디옥산에서 제조된 형태 I의 1 mL의 포화 용액에 5.0 mL 헵탄을 첨가하여 슬러리를 얻었고, 이것을 여과했다. 형태 X을 본 명세서에 제공된 실시예, 예를 들어, 실시예 17 및 18 에 제시된 절차에 따라 또한 제조했다.

[0530]

형태 X은 XRPD를 특징으로 했다. XRPD를, 형태 I에 대한 것과 유사한 조건을 사용하여 수득했다. XRPD 패턴은 도 26에서 도시되고 XRPD 데이터는 아래의 표에서 제공된다.

표 11

2-세타	높이	H%
4.4	5308	100
6.6	293	5.5
8.2	779	14.7
8.7	164	3.1
9.5	51	1
10.1	56	1.1
12.5	77	1.4
12.9	409	7.7
16.3	158	3
16.5	141	2.6
17.2	58	1.1
18.3	127	2.4
19.8	74	1.4
21.4	494	9.3
22.4	502	9.5
23.3	324	6.1
25.8	767	14.5
29.8	61	1.2
30.8	206	3.9
32.5	54	1
33.0	56	1.1
35.1	81	1.5
38.1	49	0.9
39.0	88	1.7
39.5	60	1.1
42.4	139	2.6
43.6	94	1.8
43.8	76	1.4

[0531]

[0532]

실시예 13

[0533]

형태 XI의 제조 및 특성규명

[0534]

하나의 실험에서, 형태 XI을 아래의 절차에 따라 제조했다. 5.0 mL의 헵탄에, 디클로로메탄에서 제조된 형태 I의 1.5 mL의 포화 용액을 첨가하여 슬러리를 얻었고, 이것을 여과했다. 형태 XI을 본 명세서에 제공된 실시예, 예를 들어, 실시예 18에 제시된 절차에 따라 또한 제조했다.

[0535]

형태 XI은 XRPD를 특징으로 했다. XRPD를, 형태 I에 대한 것과 유사한 조건을 사용하여 수득했다. XRPD 패턴은 도 27에 도시되고 XRPD 데이터는 아래의 표에서 제공된다.

표 12

2-세타	높이	H%
4.6	104	1.9
6.5	91	1.6
8.2	5604	100
9.1	58	1
9.8	269	4.8
12.2	83	1.5
13.5	1859	33.2
14.5	45	0.8
15.4	66	1.2
15.6	58	1
16.1	731	13
18.0	362	6.5
18.9	186	3.3
19.7	185	3.3
20.5	134	2.4
21.3	104	1.9
22.7	1590	28.4
23.6	507	9
24.3	330	5.9
24.7	171	3
25.6	47	0.8
26.2	84	1.5
27.3	344	6.1
28.1	150	2.7
28.8	113	2
30.2	44	0.8
31.4	76	1.3
32.5	572	10.2
34.0	112	2
35.2	58	1
36.4	61	1.1
38.1	37	0.7
41.4	52	0.9
42.4	311	5.5

[0536]

[0537]

형태 XI은 DSC를 특징으로 했다. DSC를, 형태 I 에 대한 것과 유사한 조건을 사용하여 수득했다. DSC 온도기록도는 도 28에 도시되어 있다. DSC 온도기록도는 207.6 °C의 피크 온도와 함께 206.5 °C의 개시 온도에서 흡열 사건을 나타내었다.

[0538]

형태 XI은 TGA를 특징으로 했다. TGA를, 형태 I 와 유사한 조건을 사용하여 수득했다. TGA 온도기록도는 도 29에 도시된다.

[0539]

실시예 14

[0540]

용해도 측정

[0541]

화합물 1 형태 I의 용해도는 23 ± 1 °C에서 용해도에 대한 절차 1 (표 13) 및 50 ± 1 °C에서 절차 2 (표 14)에 따라 측정되었고, 그리고 결과는 표 15에서 요약된다.

[0542]

화합물 1 형태 I은 23 °C 및 50 °C에서 DMSO, DMF, DCM/MeOH (1:1), 및 THF/물 (4:1)에서, 및 50 °C에서 아세톤/물 (4:1) 및 클로로포름에서 완전한 가용성 (>50 mg/mL)이다. 23 °C 및 50 °C 헵탄, 헥산, 톨루엔, MTBE, 이소부틸 아세테이트, IPAc, 물, 및 아세톤 물 (1:4)에서, 및 23 °C에서 MIBK, EtOAc, IPA, 및 아세톤 물 (1:2)에서 불용성 (<1 mg/mL)이다. 23 °C 및 50 °C에서 MeCN, 1,4-디옥산, MeOH, 2-메톡시에탄올, THF, 아세톤, n-BuOH, EtOH, 에틸 포르메이트, 1-프로판올, MEK, 아세톤 물 (2:1), 및 아세톤 물 (1:1)에서, 및 23 °C에서 클로로포름 및 디클로로메탄에서, 및 50 °C에서 MIBK, EtOAc, IPA, 및 아세톤 물 (1:2)에서 약용성 (1-50 mg/mL)이다.

표 13. 23 ± 1 °C에서 다양한 용매 중 화합물 1 형태 I의 용해도 측정에 대한 절차 1

Op#	조작
1	표 15에 열거된 2 mL 용매를 개별 바이알에 첨가함
2	23 ± 1 °C에서 화합물 1 형태 I을 흐린 용액에 첨가함
3	또 다른 약 20 mg 화합물 1 형태 I을 첨가함
4	23 ± 1 °C에서 주말에 걸쳐 혼합물을 진탕시킴, 이는 IKA® ETS-D5 온도 조절기 및 IKA® RCT 기본 안정성 제어에 의해 제어됨
5	주사기 필터 (PTFE, 0.22 µm, 13 mm, Agela Technologies Inc.)을 사용하여 상청액을 여과함
6	포화 용액을 HPLC 바이알로 피펫팅함.
7	아세트니트릴을 가지고 있는 HPLC 바이알에서 포화 용액을 희석함.
8	HPLC 분석
9	표 15에서 나타낸 계산된 용해도

표 14. 50 ± 1 °C에서 다양한 용매 중 화합물 1 형태 I의 용해도 측정에 대한 절차 2

Op#	조작
1	표 15에 열거된 2 mL 용매를 개별 바이알에 첨가함
2	화합물 1 형태 I을 흐린 용액에 50 °C에서 첨가함
3	또 다른 약 30 - 40 mg 화합물 1 형태 I을 첨가함
4	50 ± 1 °C에서 24 시간 동안 혼합물을 진탕시킴, 이는 IKA® ETS-D5 온도 조절기 및 IKA® RCT 기본 안정성 제어에 의해 제어됨
5	50 ± 1 °C에서 가온된 주사기 필터를 사용하여 상청액을 빠르게 여과함 (PTFE, 0.22 µm, 13 mm, Agela Technologies Inc.)
6	포화 용액을 HPLC 바이알로 피펫팅함
7	아세트니트릴을 가지고 있는 HPLC 바이알에서 포화 용액을 희석함.
8	표 15에서 나타낸 HPLC 분석 및 계산된 용해도

표 15. 다양한 용매 중 화합물 1 형태 I의 용해도

용매	23 ± 1 °C에서의 용해도 (mg/mL)	50 ± 1 °C에서의 용해도 (mg/mL)
MeCN	4.59	11.57
클로로포름 ¹	26.66	>50
디클로로메탄	12.45	N/A
DMF	>50	>50
1,4-디옥산 ²	3.02	37.78
메탄올	5.35	17.86
2-메톡시에탄올	20.20	36.63
MIBK	0.91	2.95
톨루엔 ³	0.15	0.17
헥산	0.00	0.06
THF	3.77	11.31
아세톤	5.10	15.52
<i>n</i> -BuOH	1.18	6.20
MTBE	0.00	0.00
DMSO	>50	>50
EtOH	2.01	8.56
EtOAc	0.89	2.71
에틸 포르메이트	2.20	6.58
헵탄	0.00	0.00
이소부틸 아세테이트	0.28	0.75
IPAc	0.44	0.98
1-프로판올	1.72	2.89
IPA	0.90	2.22
물	0.01	0.01
MEK	3.58	3.73
DCM/MeOH (1:1)	>50	>50
THF/물 (4:1)	>50	>50
아세톤/ 물 (4:1)	19.41	>50
아세톤/ 물 (2:1)	12.47	46.97
아세톤/ 물 (1:1)	3.97	12.63
아세톤/ 물 (1:2)	0.86	3.53
아세톤/ 물 (1:4)	0.17	0.57

주석: 1. 클로로포름 중 형태 II의 용해도; 2. 1,4-디옥산 중 형태 III의 용해도; 3. 톨루엔 중 형태 IV의 용해도.

[0545]

[0546]

실시예 15

[0547]

23 ± 1 °C 및 50 ± 1 °C에서의 상 평형

[0548]

상 평형 연구는 상 확인을 위한 우세한 결정 형태에 대한 정보를 제공하도록 설계되었다. 실시예 14의 다양한 용매계에서 용해도를 기초로 하여, 화합물 1은 23 ± 1 °C (표 16) 및 50 ± 1 °C (표 17)에서 용매의 대표적인 그룹에서 평형을 이루었다. 표 16 (23 ± 1 °C) 및 표 17 (50 ± 1 °C)에서 열거된 용액에 흐린 용액이 수득될 때까지 화합물 1 형태 I을 첨가하고, 그 다음 약 20-40 mg의 화합물 1 형태 I을 흐린 용액에 첨가했다. 혼합물을 23 ± 1 °C에서 주말에 걸쳐 및 50 ± 1 °C에서 2 일 동안 교반했다. 고체를 여과하고 XRPD로 분석하여 표 16 및 표 17에서의 결과를 얻었다.

[0549]

3개의 신규한 다형 형태는 형태 II (클로로포름), 형태 III (1,4-디옥산), 및 형태 IV (톨루엔)을 포함하여 23 ± 1 °C의 상 평형에서 XRPD에 의해 밝혔다. 형태 III (1,4-디옥산)은 50 ± 1 °C의 상 평형에서 또한 확인되었다.

표 16: 23 ± 1 °C에서 상 평형에 대한 결정 형태

번호	용매	고체 상태 형태
1	아세토니트릴	I
2	클로로포름	II
3	DCM	I
4	1,4-디옥산	III
5	메탄올	I
6	2-메톡시에탄올	I
7	MIBK	I
8	톨루엔	IV
9	헥산	I
10	THF	I
11	아세톤	I
12	<i>n</i> -BuOH	I
13	MTBE	I
14	EtOH	I
15	EtOAc	I
16	에틸 포르메이트	I
17	헵탄	I
18	이소부틸 아세테이트	I
19	IPAc	I
20	1-프로판올	I
21	IPA	I
22	물	I
23	MEK	I
24	아세톤/ 물 (4:1)	I
25	아세톤/ 물 (2:1)	I
26	아세톤/ 물 (1:1)	I
27	아세톤/ 물 (1:2)	I
28	아세톤/ 물 (1:4)	I

[0550]

표 17: 50 ± 1 °C에서 상 평형에 대한 결정 형태

번호	용매	고체 상태 형태
1	아세트니트릴	I
2	클로로포름	I
3	1,4-디옥산	III
4	메탄올	I
5	2-메톡시에탄올	I
6	MIBK	I
7	톨루엔	I
8	헥산	I
9	THF	I
10	아세톤	I
11	<i>n</i> -BuOH	I
12	MTBE	I
13	EtOH	I
14	EtOAc	I
15	에틸 포르메이트	I
16	헵탄	I
17	이소부틸 아세테이트	I
18	IPAc	I
19	1-프로판올	I
20	IPA	I
21	물	I
22	MEK	I
23	DCM/MeOH (1:1)	I
24	아세톤/ 물 (4:1)	I
25	아세톤/ 물 (2:1)	I
26	아세톤/ 물 (1:1)	I
27	아세톤/ 물 (1:2)	I
28	아세톤/ 물 (1:4)	I

[0551]

[0552]

실시예 16

[0553]

23 ± 1 °C 및 50 ± 1 °C에서 증발

[0554]

증발 연구를 수행하여 조절되지 않는 침전 동안 우세한 결정 형태를 확인했다. 임의의 미립자 고체 (즉 깨끗한 박막 및 오일)을 초래하지 않는 실험은 추가로 연구되지 않았다. XRPD를 사용하여 23 ± 1 °C 및 50 ± 1 °C에서 증발 샘플의 결정형의 고체상 형태를 연구했다. 결과는 표 18 (23 ± 1 °C) 및 표 19 (50 ± 1 °C)에서 제시된다.

[0555]

23 ± 1 °C (표 18)에서의 증발로 신규한 다형 형태 V (클로로포름), 형태 VI (1,4-디옥산), 및 형태 VII (THF)를 수득했다. 50 ± 1 °C (표 19)에서의 증발로 신규한 다형 형태 VIII (1,4-디옥산)을 수득했다.

표 18: 23 ± 1 °C에서 증발로부터의 결정 형태 확인

번호	용매	고체 상태 형태
1	아세트니트릴	I
2	클로로포름	V
3	DCM	I
4	DMF	I
5	1,4-디옥산	VI
6	메탄올	I
7	2-메톡시에탄올	
8	MIBK	N/A
9	THF	VII
10	아세톤	I
11	<i>n</i> -BuOH	N/A
12	DMSO	I
13	EtOH	I
14	EtOAc	N/A
15	에틸 포르메이트	I
16	이소부틸 아세테이트	N/A
17	IPAc	I
18	1-프로판올	I
19	IPA	I
20	MEK	I
21	DCM/MeOH (1:1)	I
22	THF/물 (4:1)	I
23	아세톤/ 물 (4:1)	I
24	아세톤/ 물 (2:1)	I

[0556]

표 19: 50 ± 1 °C에서 증발로부터의 결정 형태 확인

번호	용매	고체 상태 형태
1	아세트니트릴	I
2	클로로포름	I
3	DCM	I
4	DMF	I
5	1,4-디옥산	VIII
6	메탄올	I
7	2-메톡시에탄올	I
8	MIBK	N/A
9	THF	I
10	아세톤	I
11	<i>n</i> -BuOH	I
12	EtOH	I
13	EtOAc	I
14	에틸 포르메이트	I
15	이소부틸 아세테이트	I
16	IPAc	N/A
17	1-프로판올	I
18	IPA	I
19	MEK	I
20	DCM/MeOH (1:1)	I
21	THF/물 (4:1)	I
22	아세톤/ 물 (4:1)	I
23	아세톤/ 물 (2:1)	I
24	아세톤/ 물 (1:1)	I
25	아세톤/ 물 (1:2)	I
26	아세톤/ 물 (1:4)	I

[0557]

[0558]

실시예 17

[0559]

항-용매 첨가

[0560]

화합물 1의 포화 용액을, 화합물 (화합물 1 형태 I)를 용매 각각에 첨가하여 제조했다. 항-용매를 첨가하여 침전을 유도했다. MTBE, 톨루엔, 물, 헵탄, 및 헥산을 항-용매로서 선택했다. 항-용매 첨가에 대한 임의의 미립자 고체를 생성하지 않는 실험은 추가로 연구되지 않았다. 결과는 표 20에서 제시된다. 항용매 첨가로 형태 IX (클로로포름-헥산), 형태 IXa (클로로포름-MTBE), 형태 X (1,4-디옥산-헵탄 및 1,4-디옥산-헥산), 및 형태 VII (THF-헥산)를 얻었다.

표 20. 다양한 용매 중 화합물 1 형태 I의 항용매 첨가

번호	용매 (mL)	항-용매 (mL)	형태
1	클로로포름 (1.0)	헵탄 (5.0)	I
2	클로로포름 (1.0)	헥산 (5.0)	IX
3	클로로포름 (1.0)	MTBE (7.5)	IXa
4	클로로포름 (1.0)	톨루엔 (5.0)	N/A
5	디클로로-메탄 (2.0)	헵탄 (5.0)	I
6	디클로로-메탄 (2.0)	헥산 (5.0)	I
7	디클로로-메탄 (2.0)	MTBE (5.0)	I
8	디클로로-메탄 (2.0)	톨루엔 (5.0)	N/A
9	1,4-디옥산 (1.0)*	헵탄 (5.0)	X
10	1,4-디옥산 (1.0)*	헥산 (5.0)	X
11	1,4-디옥산	MTBE	N/A
12	1,4-디옥산	톨루엔	N/A
13	메탄올 (1.0)	MTBE (5.0)	N/A
14	메탄올 (1.0)	톨루엔 (5.0)	N/A
15	2-메톡시-에탄올 (1.0)	MTBE (5.0)	N/A
16	THF (5.0)	헵탄 (2.0)	I
17	THF (5.0)	헥산 (2.0)	VII
18	THF (5.0)	MTBE (1.5)	N/A
19	아세톤 (5.0)	헵탄 (2.5)	I
20	아세톤 (5.0)	헥산 (2.5)	I
21	아세톤 (5.0)	MTBE (2.5)	N/A
22	아세톤 (5.0)	톨루엔 (2.5)	N/A
23	DCM/MeOH (1:1, 1.5 mL)	헵탄 (5.0)	I
24	DCM/MeOH (1:1, 1.5 mL)	헥산 (5.0)	I
25	DCM/MeOH (1:1, 1.5 mL)	MTBE (5.0)	I
26	DCM/MeOH (1:1, 1.5 mL)	톨루엔 (5.0)	N/A
27	THF/물 (4:1, 1.0 mL)	MTBE (5.0)	I
28	THF/물 (4:1, 1.0 mL)	톨루엔 (5.0)	I

* 포화 용액을 30 °C에서 제조했다

실시예 18

역첨가

화합물 1의 포화 용액 형태 I를 표 21에서 열거된 용매에서 제조하고, 더 큰 용적의 혼화성 항-용매에 첨가했다. 항-용매에의 첨가시 임의의 미립자 고체를 생성하지 않았던 실험은 추가로 연구되지 않았다. 역첨가로 형태 XI (디클로로메탄-헵탄), 형태 X (1,4-디옥산-헵탄 및 1,4-디옥산-헥산), 및 형태 VII (THF-헥산)를 수득했다.

표 21. 다양한 용매 중 INCB062079 의 역첨가

번호	용매 (mL)	항-용매 (mL)	형태
1	아세토니트릴 (1.0)	MTBE (5.0)	N/A
2	클로로포름 (1.0)	헵탄 (5.0)	I
3	클로로포름 (1.0)	헥산 (5.0)	I
4	클로로포름 (1.0)	MTBE (7.5)	I
5	클로로포름 (1.0)	톨루엔 (5.0)	N/A
6	디클로로메탄 (1.5)	헵탄 (5.0)	XI
7	디클로로메탄 (1.5)	헥산 (5.0)	XI (다수)+I
8	디클로로메탄 (2.0)	MTBE (5.0)	I
9	디클로로메탄 (1.5)	톨루엔 (5.0)	N/A
10	1,4-디옥산* (2.0)	헵탄 (5.0)	X
11	1,4-디옥산* (2.0)	헥산 (5.0)	X
12	1,4-디옥산* (2.0)	MTBE (5.0)	N/A
13	메탄올 (1.5)	MTBE (6.0)	N/A
14	THF (2.0)	헵탄 (5.0)	I
15	THF (2.0)	헥산 (5.0)	VII
16	THF (1.5)	MTBE (5.0)	N/A
17	아세톤 (2.0)	헵탄 (5.0)	I
18	아세톤 (2.5)	헥산 (5.0)	I
19	아세톤 (2.5)	MTBE (5.0)	N/A
20	아세톤 (2.5)	톨루엔 (5.0)	N/A
21	DCM/MeOH (1:1, 1.5)	헵탄 (5.0)	I
22	DCM/MeOH (1:1, 1.5)	헥산 (5.0)	I
23	DCM/MeOH (1:1, 1.5)	MTBE (5.0)	I
24	DCM/MeOH (1:1, 1.5)	톨루엔 (5.0)	N/A
25	THF/물 (4:1, 1.0)	헵탄 (5.0)	I
26	THF/물 (4:1, 1.0)	헥산 (5.0)	I
27	THF/물 (4:1, 1.0)	MTBE (5.0)	I
28	THF/물 (4:1, 1.0)	톨루엔 (5.0)	I
29	THF/물 (4:1, 1.0)	물 (5.0)	I

[0565]

실시예 19

[0566]

포화 용액의 급속 냉각

[0567]

약 35 °C에서 제조된 화합물 형태 I의 포화 용액을 급속 냉각시켜 더 높은 에너지 형태의 침전을 유도했다. 대표적인 용매를 23 °C 및 50 °C에서 측정된 용해도 데이터를 기초로 선택했다. 각각의 용매 중 연구된 용매 및 샘플의 결정 형태는 표 22에 나타나 있었다. 급속 냉각으로 형태 II (클로로포름) 및 형태 III (1,4-디옥산)를 얻었다.

[0568]

표 22. 급속 냉각으로부터 화합물 1 형태 I에 대한 결정 형태 확인

번호	용매	형태
1	MeCN (-15 °C으로 냉각시킴)	I
2	클로로포름 (-5 °C으로 냉각시킴)	II
3	1,4-디옥산 (13 °C으로 냉각시킴)	III
4	메탄올 (-15 °C으로 냉각시킴)	I
5	2-메톡시에탄올 (-15 °C으로 냉각시킴)	I
6	THF	
7	아세톤 (-15 °C으로 냉각시킴)	I
8	n-BuOH (-15 °C으로 냉각시킴)	
9	아세톤/ 물 (4:1) (5 °C으로 냉각시킴)	I
10	아세톤/ 물 (2:1) (5 °C으로 냉각시킴)	I
12	아세톤/ 물 (1:1) (5 °C으로 냉각시킴)	I

[0569]

[0570]

실시예 20

[0571]

가열 및 냉각 사이클에 의한 포화 용액의 결정화

[0572]

화합물 1의 포화 용액 형태 I를 50 °C에서 제조하고, 프로그래밍된 순환 배쓰를 사용하여 배쓰에서 느리게 냉각시켰다. 맑은 용액에 약 10 mg의 화합물 1 형태 I을 첨가하여 슬러리를 얻었다. 형성된 슬러리를 그 다음 2시간에 걸쳐 50 °C로 가열하고 그 다음 2시간에 걸쳐 5 °C로 냉각했다. 이러한 과정을 3일 동안 반복하고 고체를 추가 분석을 위해 여과했다. 결과는 표 23에서 제시된다. 가열 및 냉각 사이클로 형태 V (클로로포름) 및 형태 III (1,4-디옥산)을 수득했다.

표 23: 가열 및 냉각 재순환에 의한 화합물 1의 포화 용액의 결정화

번호	용매	형태
1	MeCN	I
2	클로로포름	V
3	1,4-디옥산	III
4	메탄올	I
5	2-메톡시에탄올	I
6	THF	I
7	아세톤	I
8	아세톤/ 물 (4:1)	I
9	아세톤/ 물 (2:1)	I
10	아세톤/ 물 (1:1)	I
11	아세톤/ 물 (1:2)	I
12	아세톤/ 물 (1:4)	I

[0573]

[0574]

실시예 21

[0575]

화합물 1 형태의 안정 관계의 연구

[0576]

화합물 1 고체 형태의 전환을 평가하기 위해, 23-25 °C에서 생산 결정화 용매에서의 경쟁적 슬러리 실험은 표 25 (아세톤/물 2:1) 및 표 26 (아세톤/물 1:1)에서의 절차에 따라 12개의 다형체 (형태 I 내지 형태 XI)의 혼합물로 수행되었다. 형태 (형태 I 내지 형태 XI)의 혼합물은 XRPD에 의해 도시된 바와 같이 3.5시간 동안 교반한 후 형태 I로 전환되었다 (데이터 도시되지 않음). 이들 결과는, 형태 I가 아세톤/ 물 (2:1) 및 아세톤/물 (1:

1)에서 가장 안정한 다형 형태임을 나타낸다.

표 24. 23-25 °C 의 상이한 용매 (경쟁적 슬러리)에서 샘플을 혼합함

번호	용매	고체 상태 형태 (3.5 시간 동안 교반한 후)	고체 상태 형태 (24 시간 동안 교반한 후)
1	아세톤/물 (2:1)	형태 I	형태 I
2	아세톤/물 (1:1)	형태 I	형태 I

[0577]

표 25. 23-25 °C 에서 아세톤/물 (2:1)에서 경쟁적 실험을 위한 절차

OP#	조작
1	아세톤/물 (2:1)에서 형태 I 의 포화 용액 (1.5 mL)을 첨가함
2	3 mg 의 형태 I 을 첨가하고, 교반하여 흐린 용액을 얻었음
3	3 mg 각각의 형태 II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, IXa, X 및 XI 의 혼합물을 첨가함
4	3.5 시간 동안 23-25 °C 에서 교반함: XRPD 는 형태 I 를 나타낸다
5	26 시간 동안 25.5-28.8 °C 에서 교반함: XRPD 는 형태 I 를 나타낸다

[0578]

표 26. 23-25 °C 에서 아세톤/물 (1:1) 중 경쟁적 실험의 절차

OP#	조작
1	아세톤/물 (1:1)에서 화합물 I 형태 I 의 포화 용액 (1.5 mL)을 첨가함
2	3 mg 의 형태 I 를 첨가하고 교반하여 흐린 용액을 얻었다,
3	3 mg 각각의 형태 II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, IXa, X 및 XI 의 혼합물을 첨가함
4	3.5 시간 동안 23-25 °C 에서 교반함: XRPD 는 형태 I 를 나타낸다
5	26 시간 동안 25.5-28.8 °C 에서 교반함: XRPD 는 형태 I 를 나타낸다

[0579]

실시예 A

[0580]

FGFR 효소적 검정

[0581]

예시된 화합물의 억제제 효력은 생성물 형성을 검출하기 위해 FRET 측정을 사용하여 펩타이드 인산화를 측정하는 효소 검정에서 측정된다. 억제제는 DMSO에서 연속으로 희석되고 0.5 μL의 용액은 384-웰 플레이트의 웰들에 이전된다. FGFR3을 위하여, 검정 완충액 (50 mM HEPES, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 0.01% Tween-20, 5 mM DTT, pH 7.5)에서 희석된 10 μL 용적의 FGFR3 효소 (Millipore)는 플레이트에 첨가되고 5-10 분 및 최대 4 시간 동안 사전-인큐베이션된다. 적절한 대조군 (효소 블랭크 및 억제제가 없는 효소)는 플레이트에 포함된다. 검정은 하기를 함유하는 10 μL 용액의 첨가로 개시된다: 바이오티닐화된 EQDEPEGDYFEWLE 펩타이드 기질 (서열번호:1) 및 ATP (500 nM 및 140 μM 각각의 최종 농도) (검정 완충액에서 웰들에). 플레이트는 25 °C에서 1시간 동안 인큐베이션되었다. 반응은 10 μL/웰의 켄치 용액 (50 mM Tris, 150 mM NaCl, 0.5 mg/mL BSA, pH 7.8; 3.75 nM Eu-항체 PY20에서 Perkin Elmer Lance Reagents를 가진 30 mM EDTA 및 180 nM APC-스트렙타비딘)의 첨가로 종료된다. 플레이트는 ~1 시간 동안 평형화되고 그 다음 웰들을 PheraStar 플레이트 리더 (BMG Labtech)에서 스캐닝한다.

[0583]

FGFR1, FGFR2, 및 FGFR4는 효소내 하기 변화 및 ATP 농도를 가진 동등 조건 하에서 측정된다: FGFR1, 0.02 nM 및 210 μM 각각, FGFR2, 0.01 nM 및 100 μM, 각각, 및 FGFR4, 0.04 nM 및 600 μM 각각. 효소는 Millipore 또는 Invitrogen으로부터 구매될 수 있다.

[0584]

GraphPad prism3은 데이터를 분석하기 위해 사용된다. IC₅₀ 값은 가변 경사를 가진 에스자형 용량-반응에 대하여 방정식에 데이터를 적합화함으로써 유래된다. $Y = \text{최하부} + (\text{최상부} - \text{최하부}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{HillSlope}))}$ (여기서 X는 농도의 로그이고 Y는 반응이다). 1 μM 이하의 IC₅₀을 갖는 화합물은 활성으로 고려된다.

[0585]

실시예 B

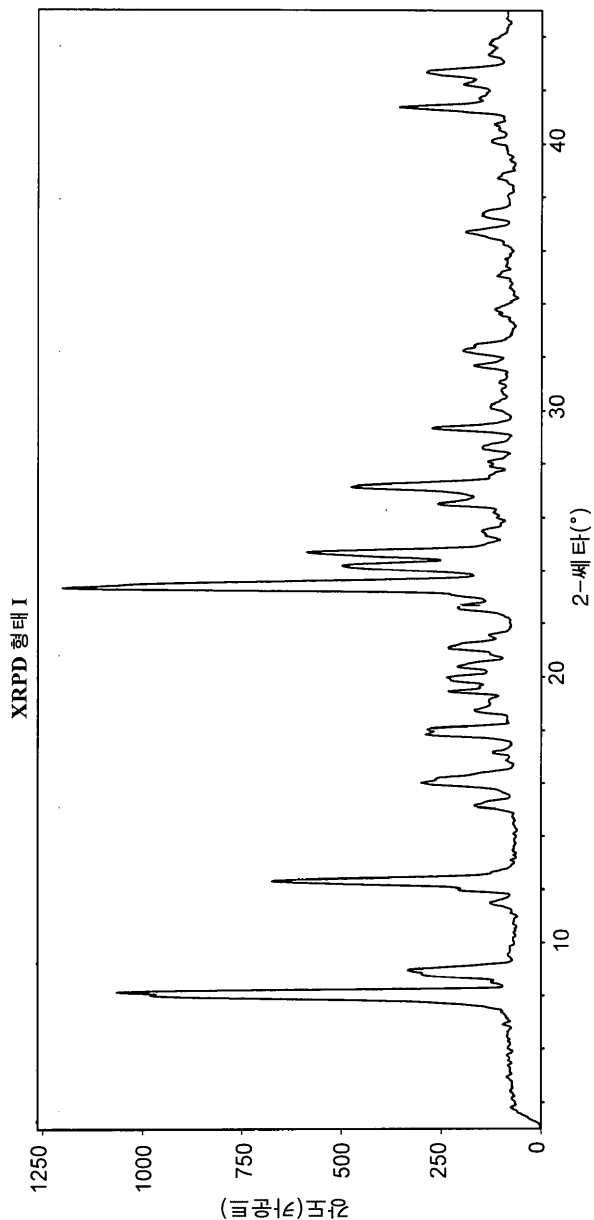
[0586]

FGFR4 세포 및 생체내 검정

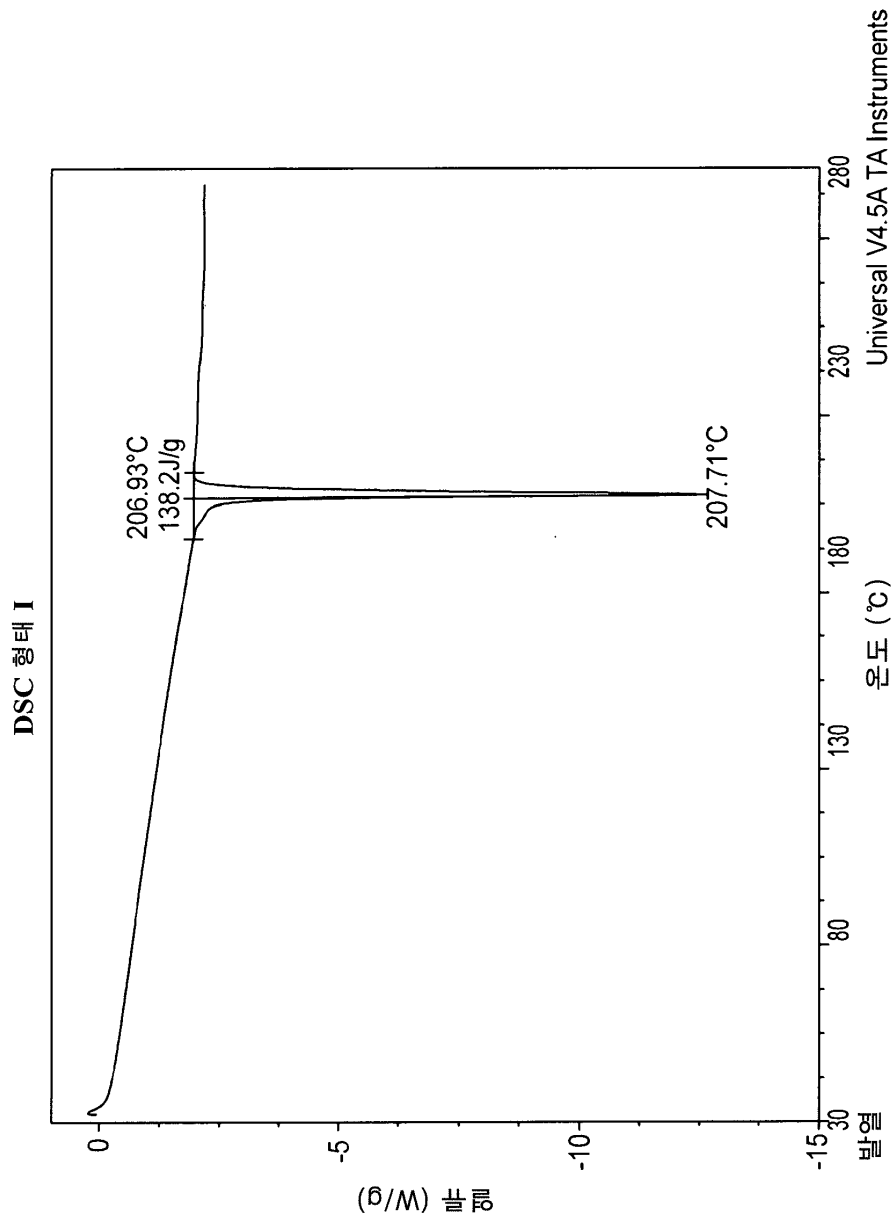
- [0587] 세포, 조직, 및/또는 동물내 실시예 화합물의 FGFR4 억제 활성은 당업계에서 예컨대, 예를 들어, 하기에서 기재된 하나 이상의 검정 또는 모델에 따라 실증될 수 있다: French 등 “Targeting FGFR4 Inhibits Hepatocellular Carcinoma in Preclinical Mouse Models,” PLoS ONE, 2012, Vol. 7, Issue 5, e36713 (이는 본 명세서에 참고로 전체적으로 편입되어 있음).
- [0588] 본 발명의 다양한 변형은, 본 명세서에서 기재된 것에 더하여, 전술한 설명으로부터 당해 분야의 숙련가에 명백할 것이다. 그와 같은 변형은 또한 첨부된 청구항들의 범위 내에 해당하도록 의도된다. 본원에서 인용된, 모든 특허, 특허 출원, 및 공개를 포함하는, 각각의 참조문헌은 본 명세서에 참고로 전체적으로 편입된다.

도면

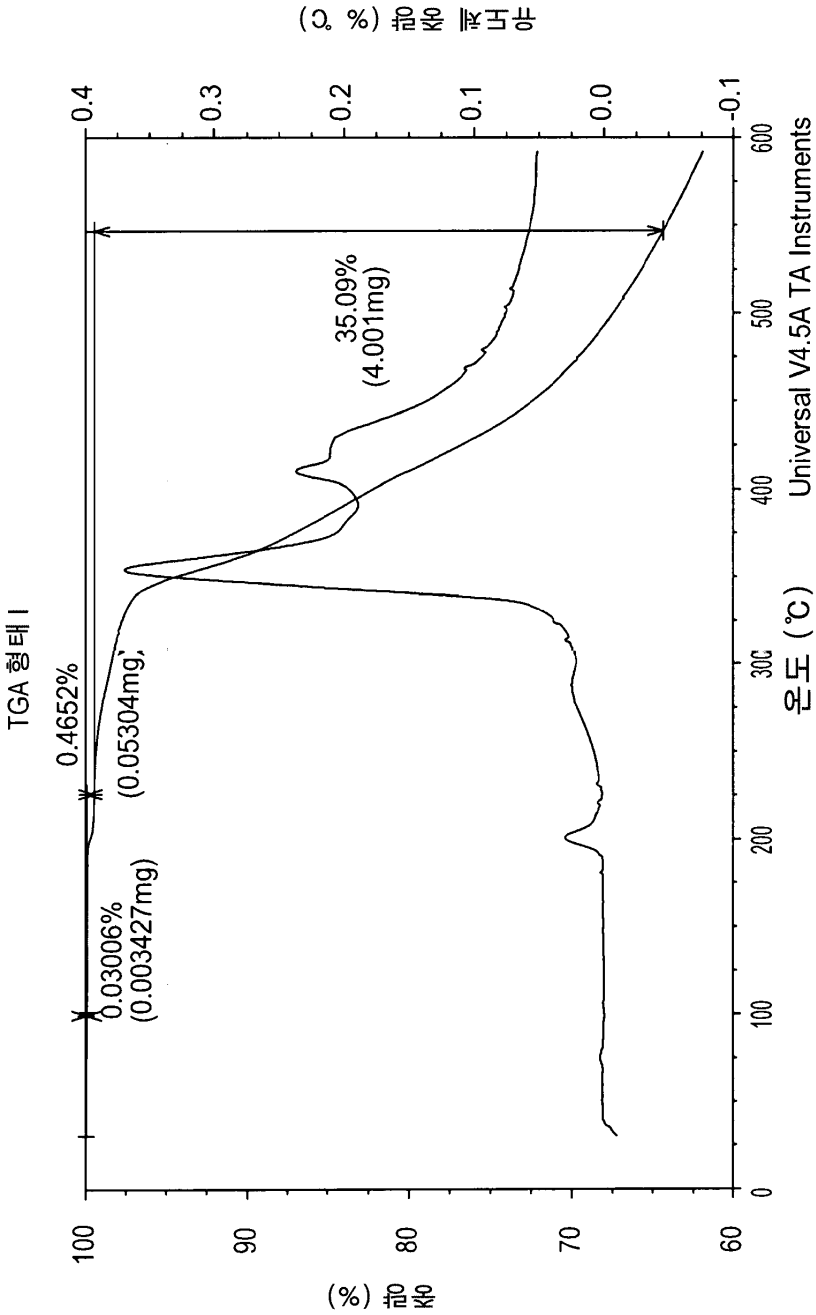
도면1



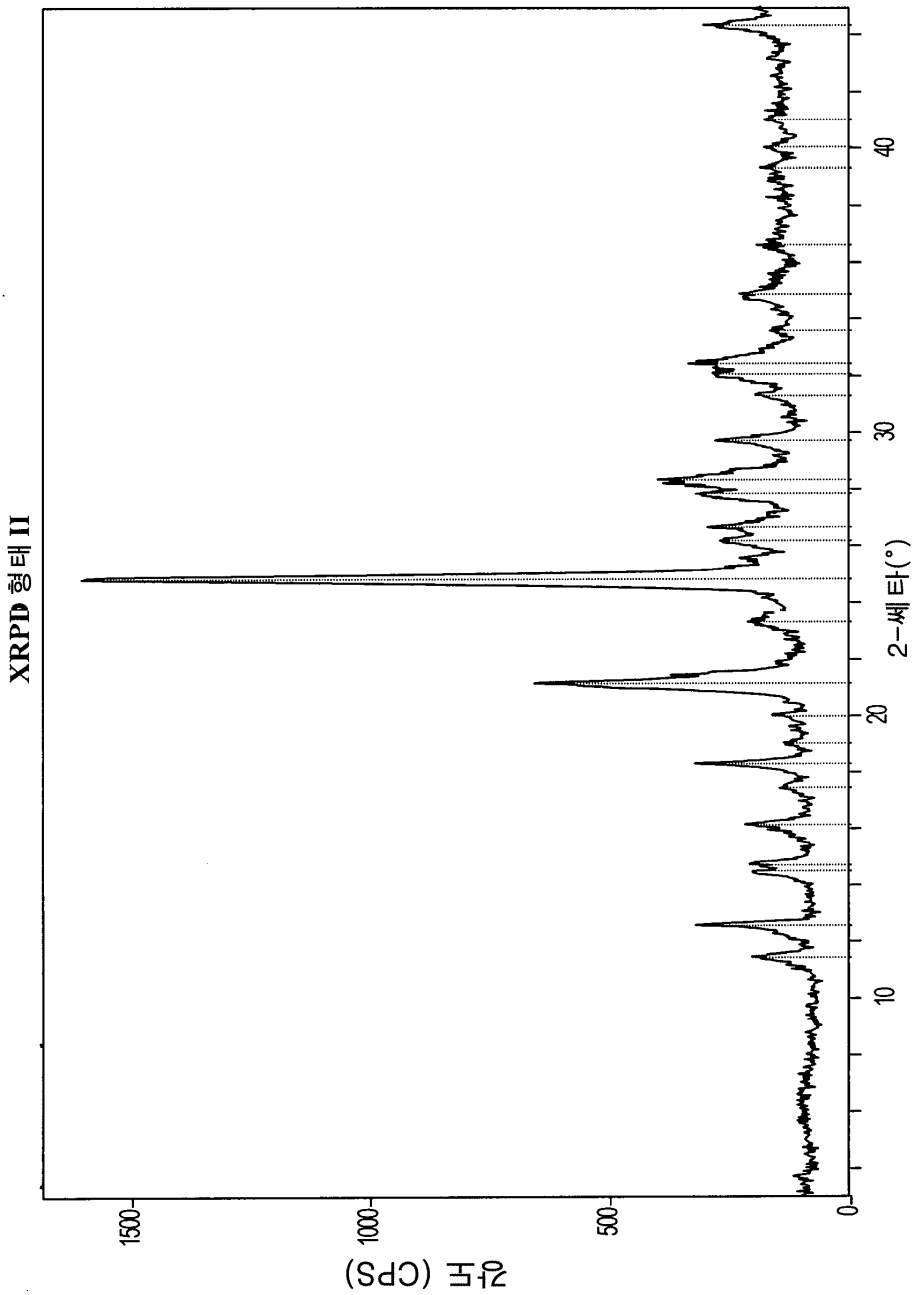
도면2



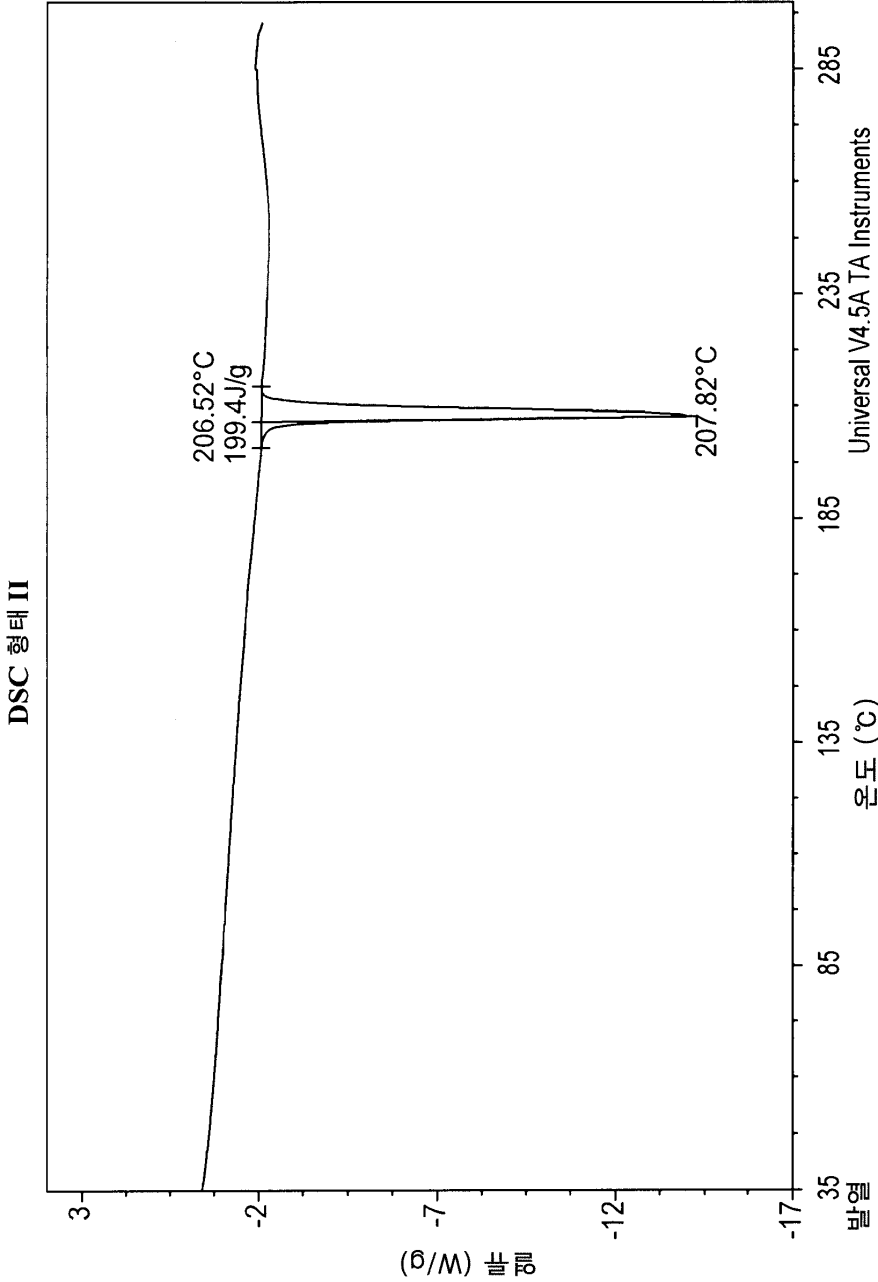
도면3



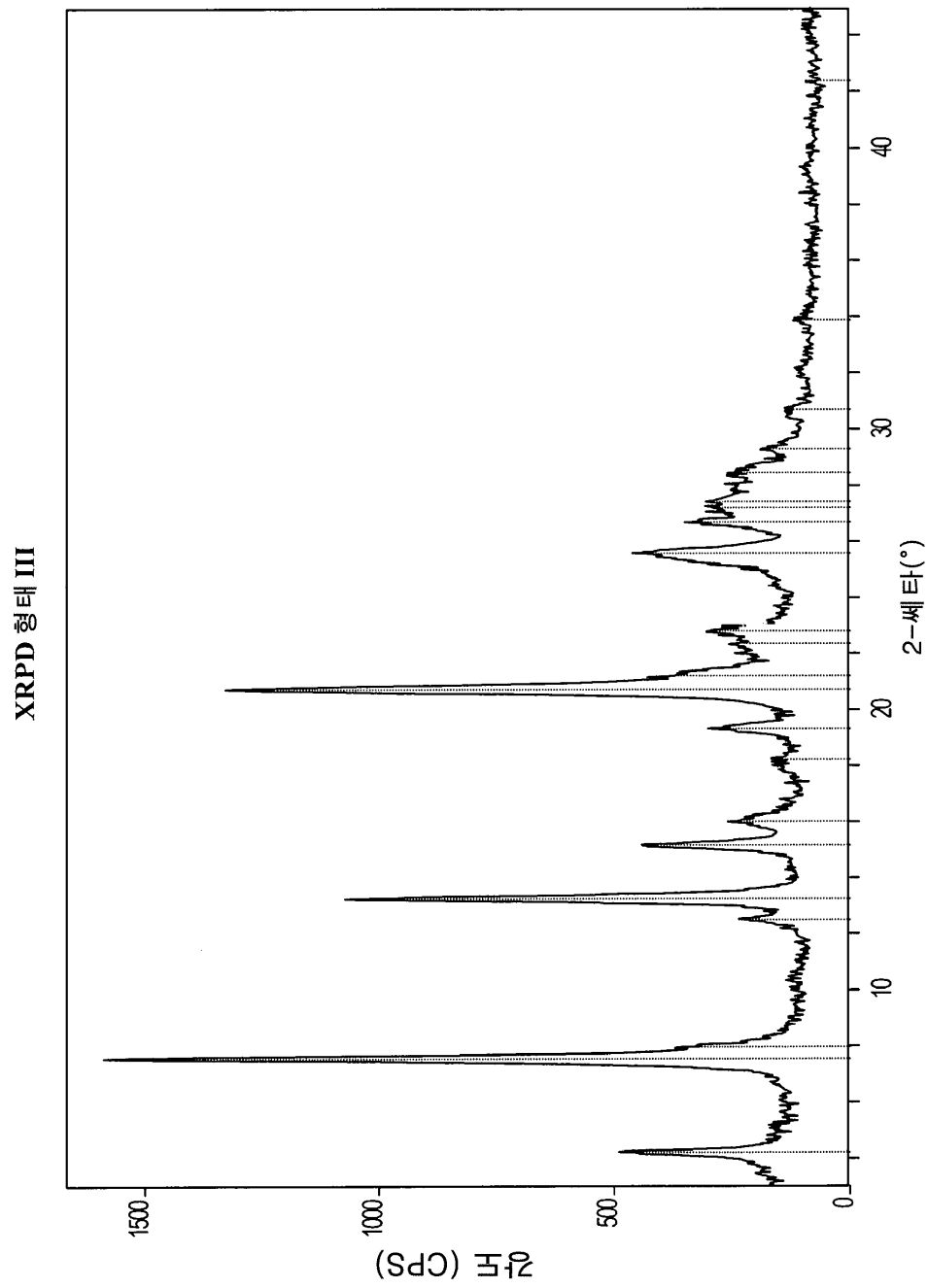
도면4



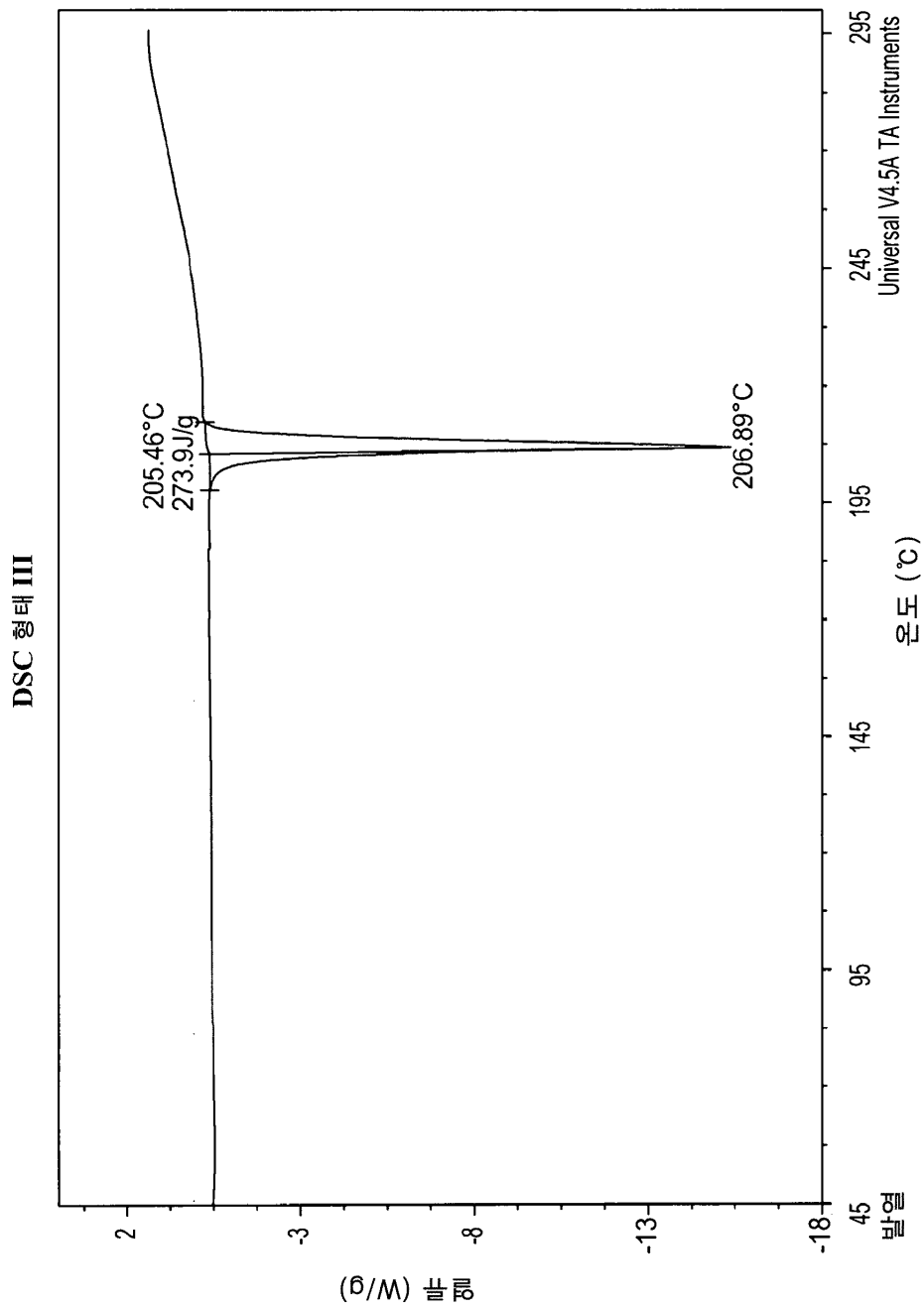
도면5



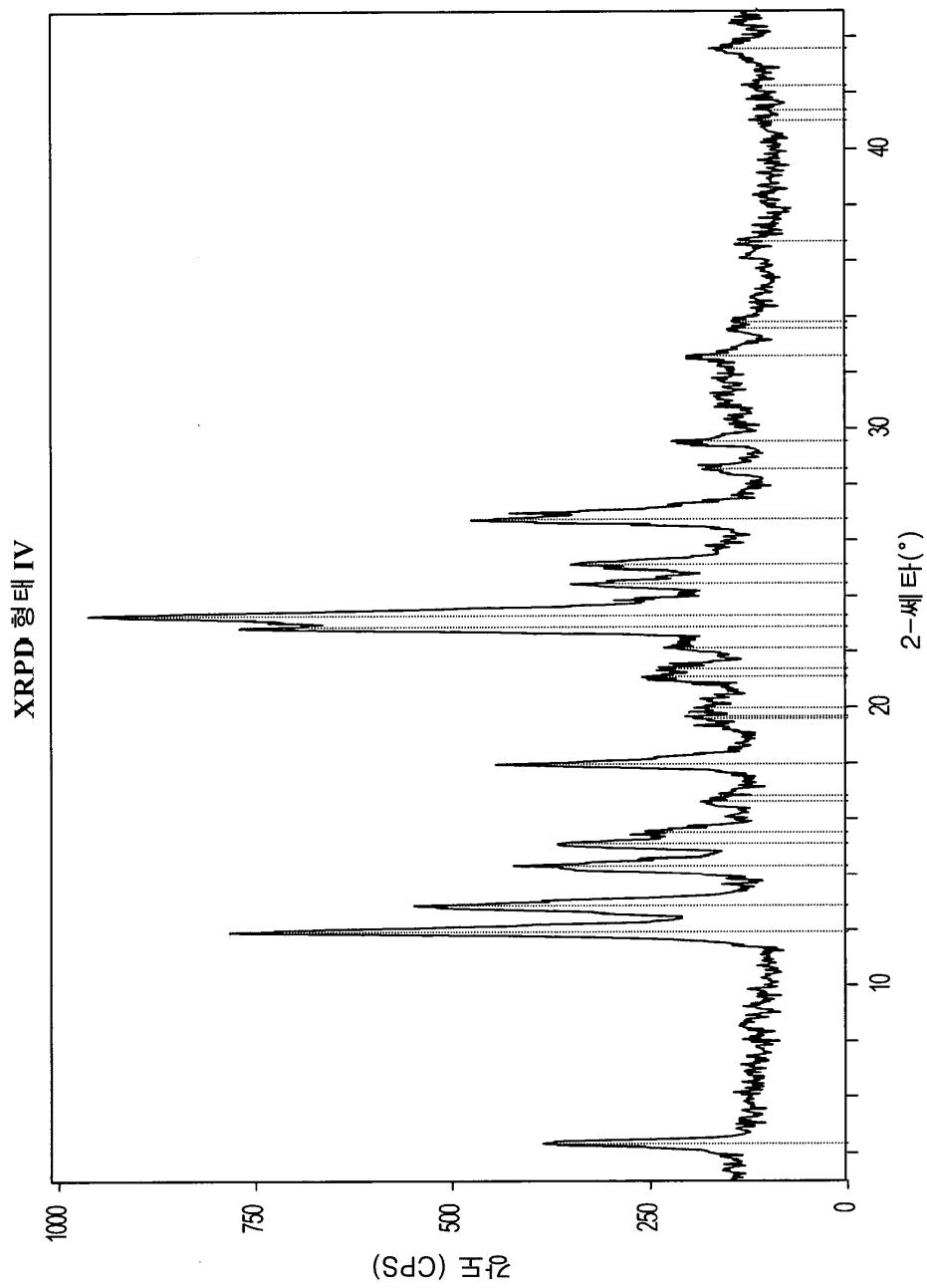
도면6



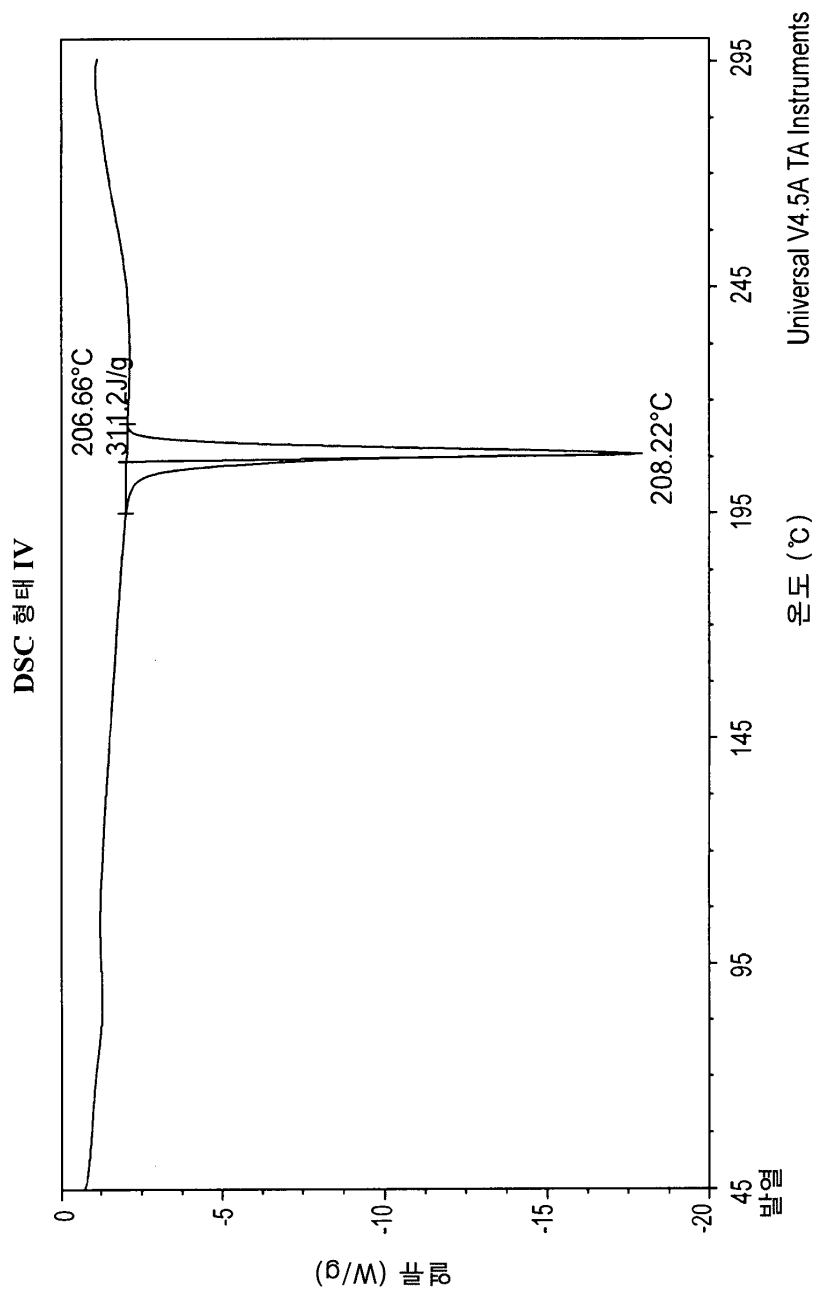
도면7



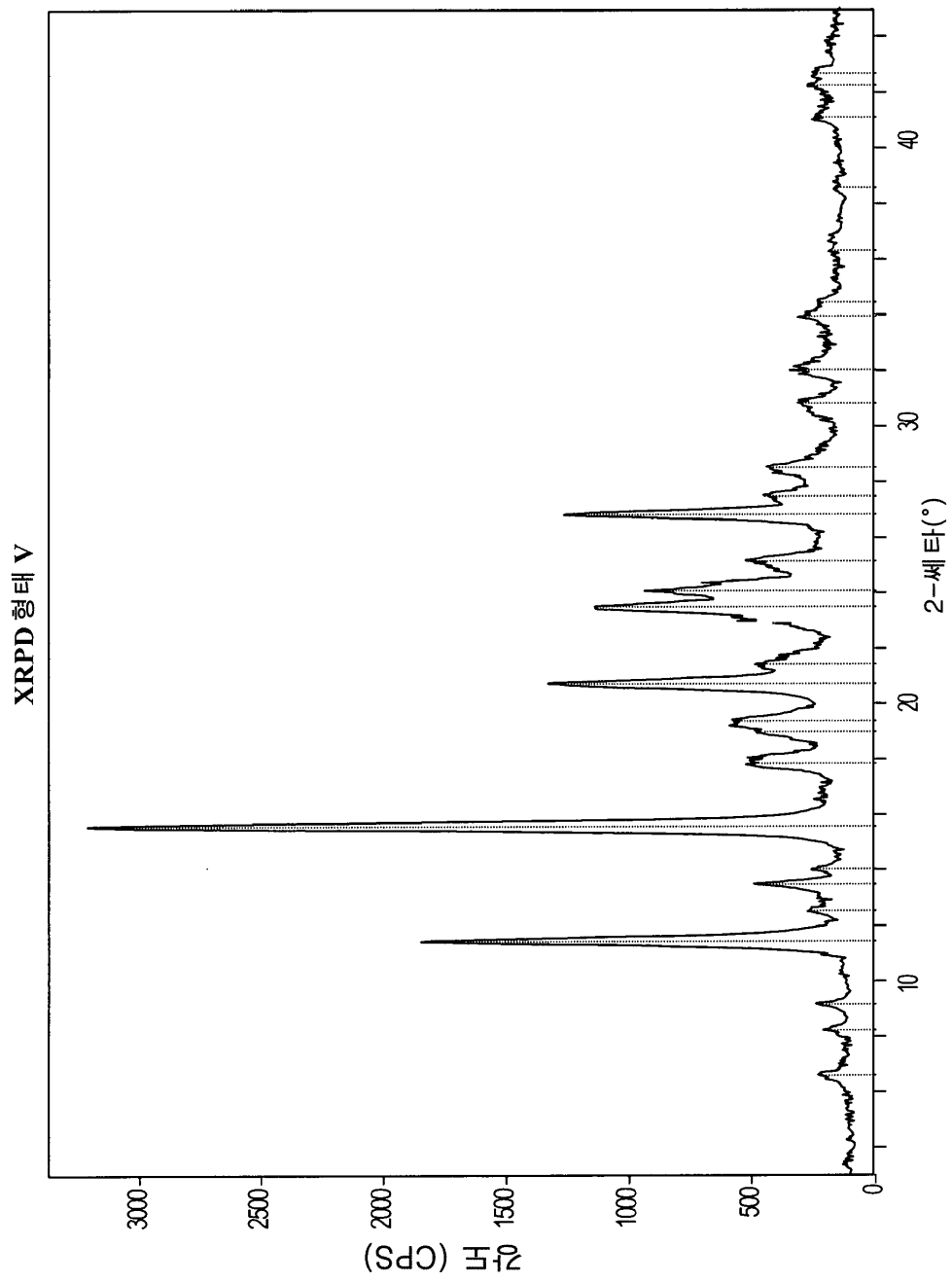
도면8



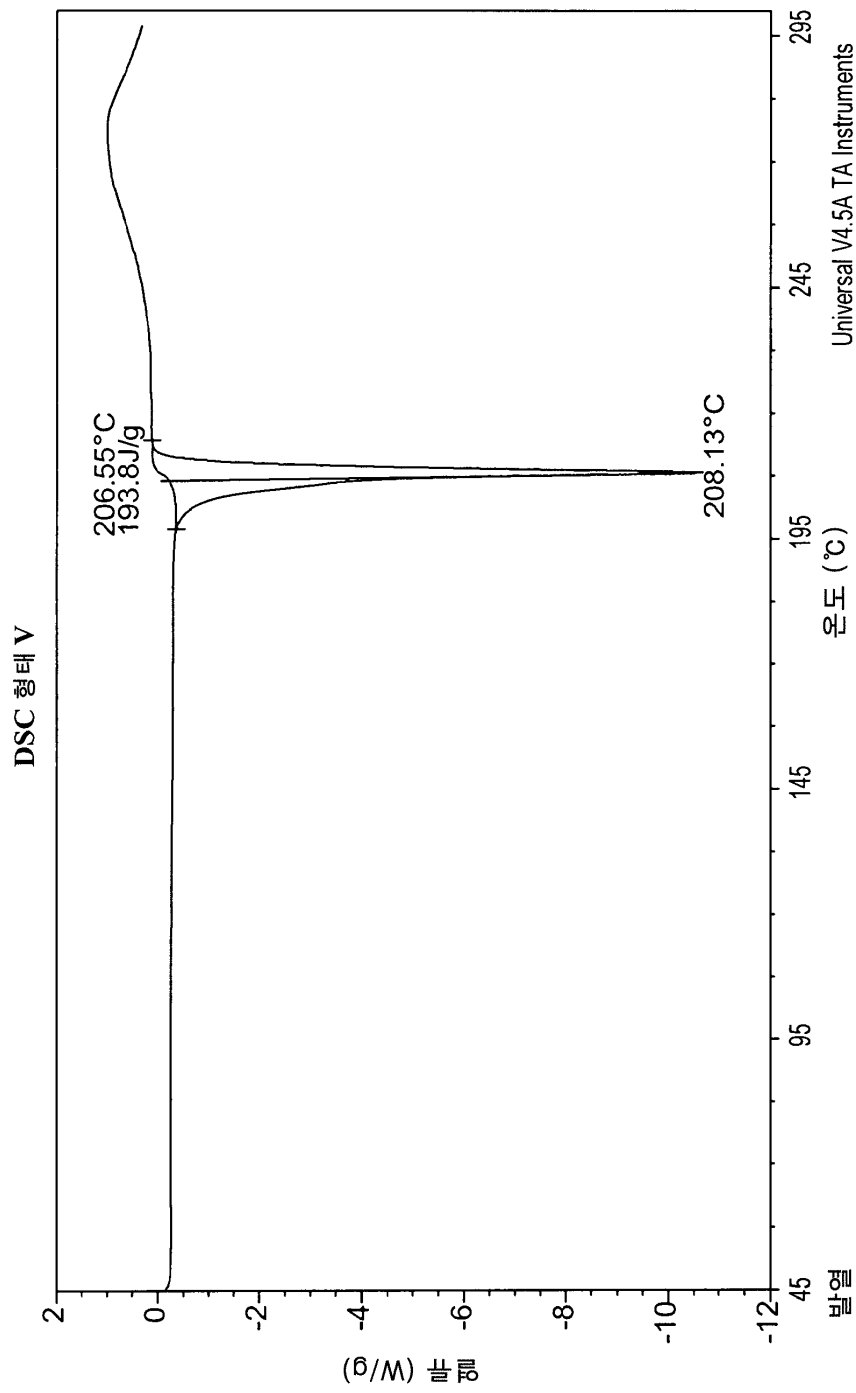
도면9



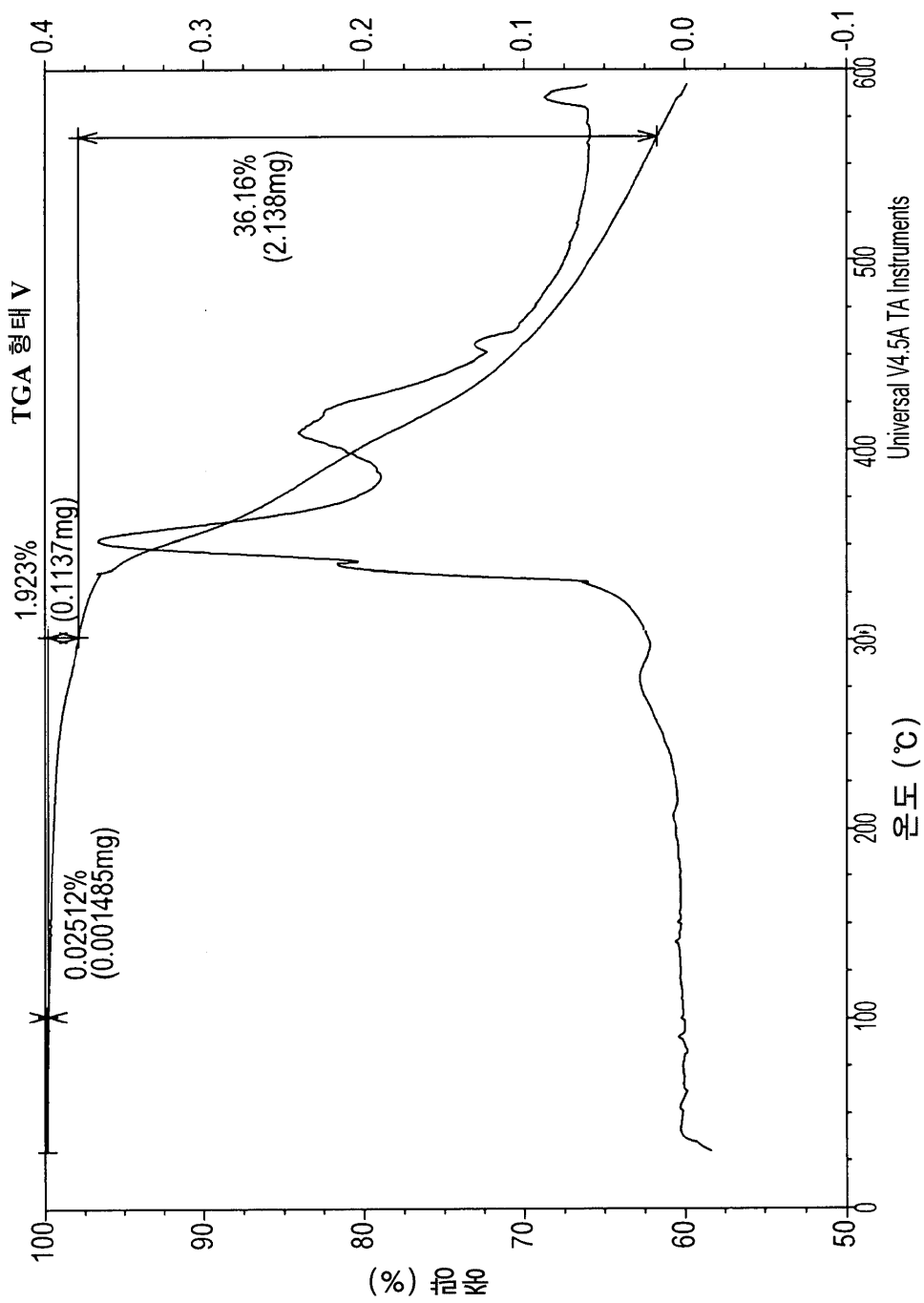
도면10



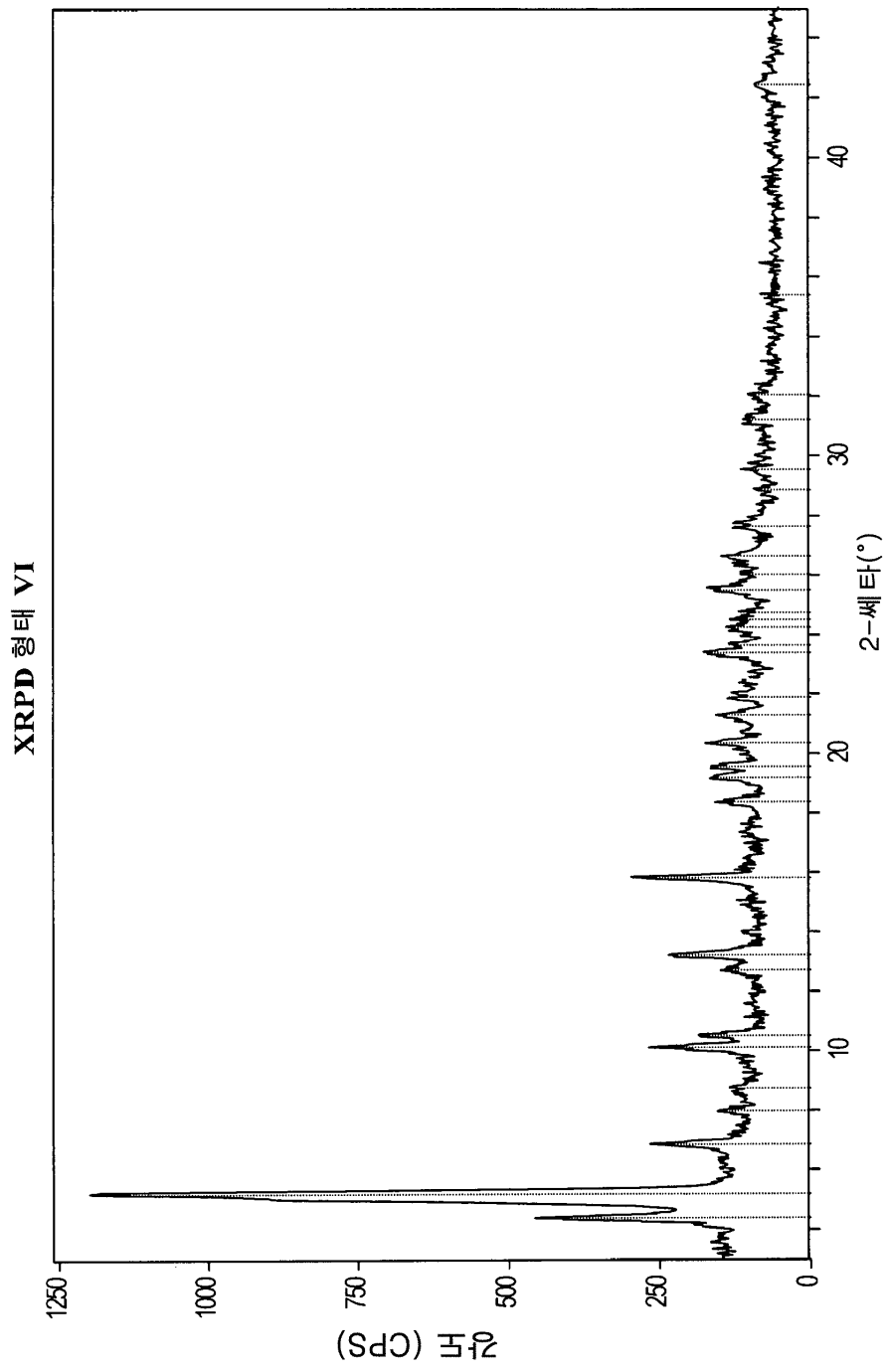
도면11



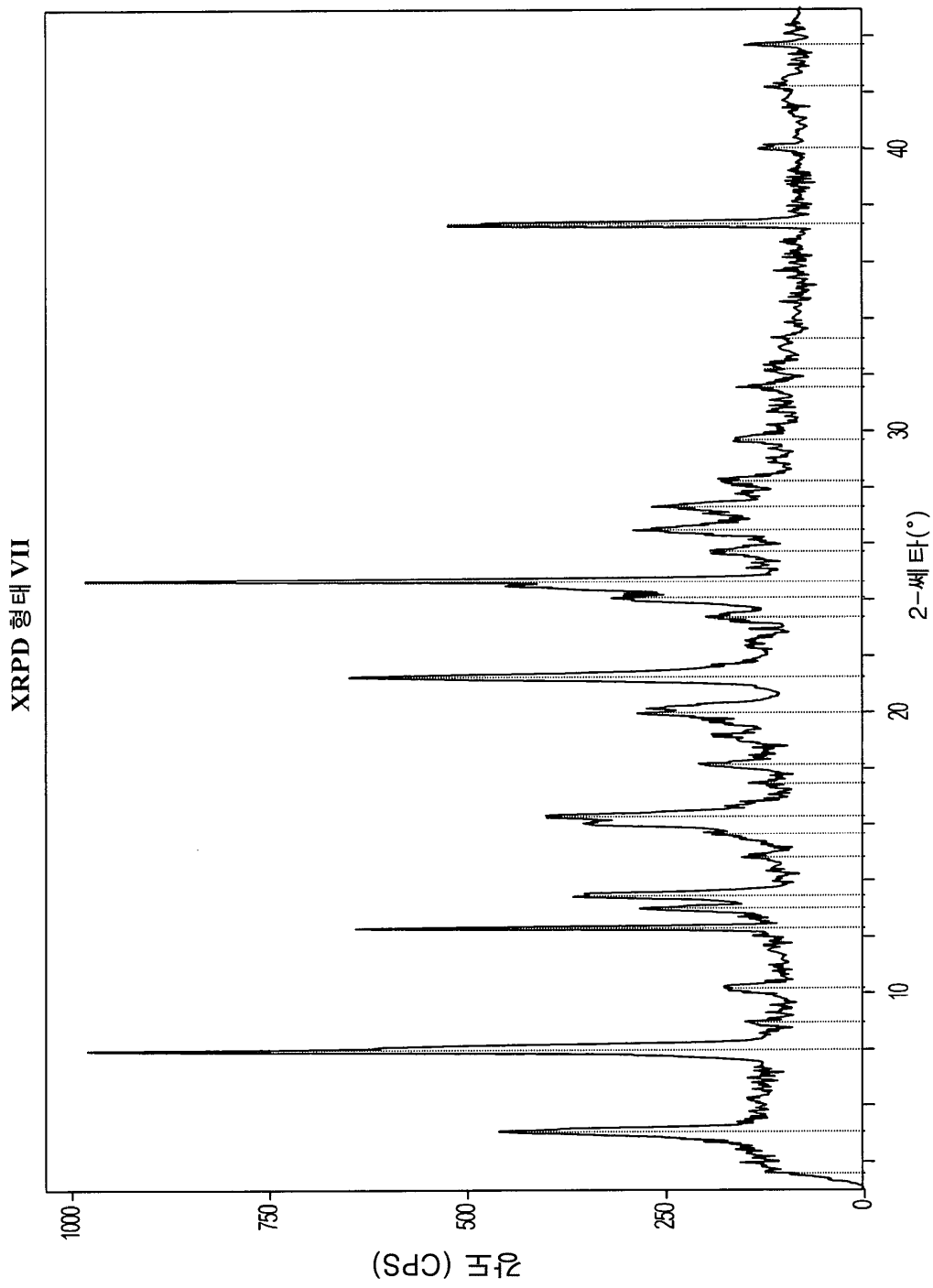
도면12



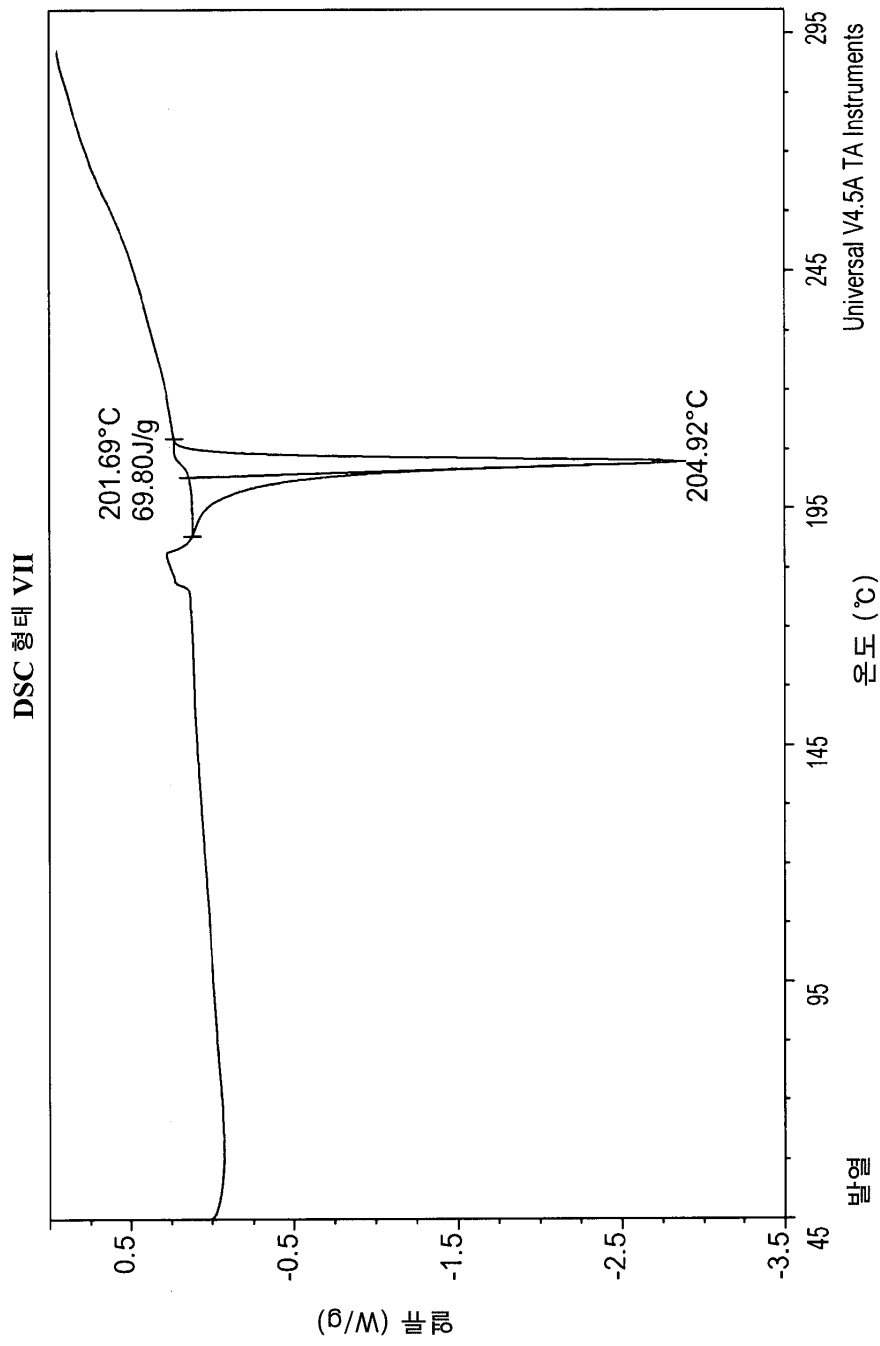
도면13



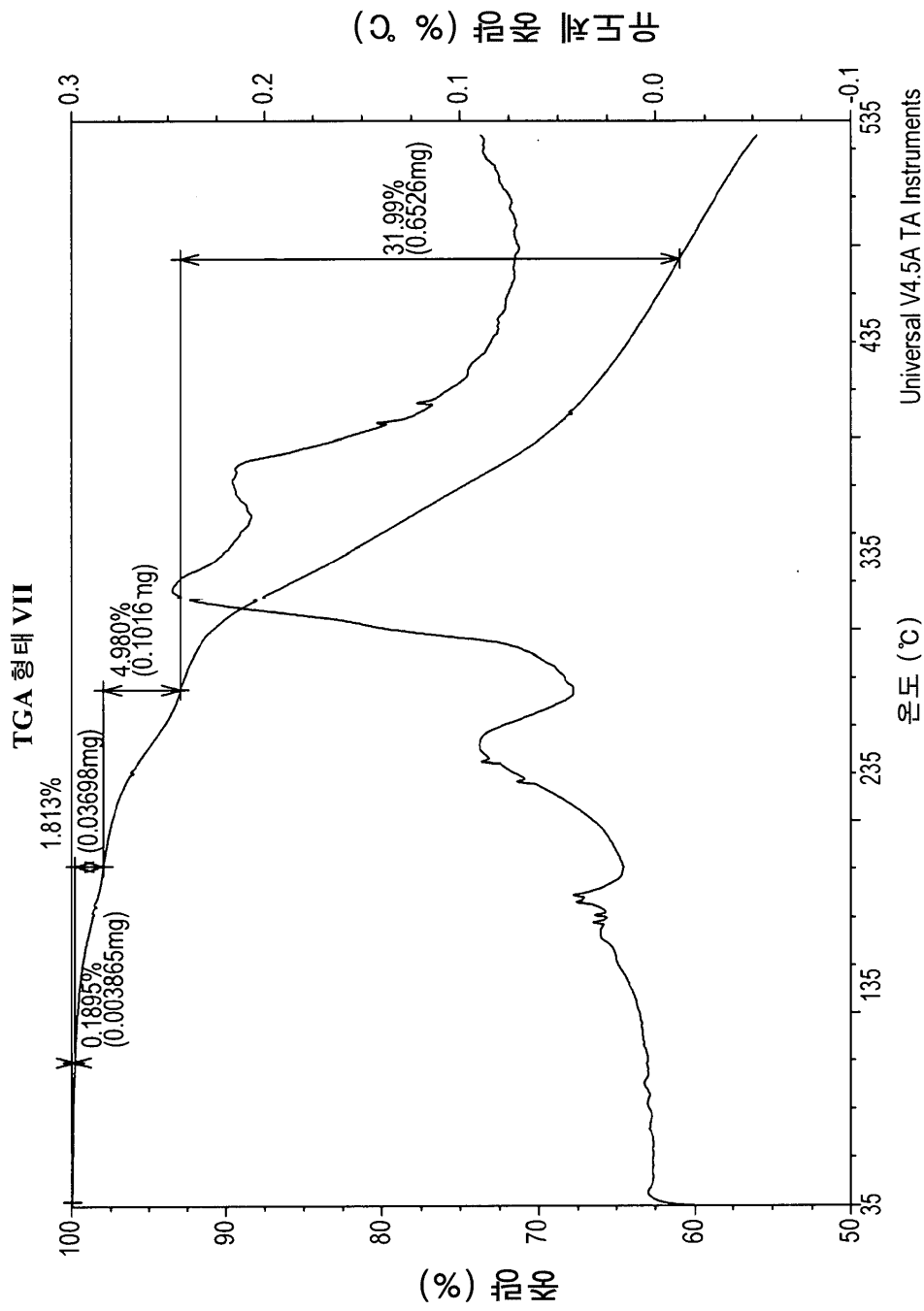
도면14



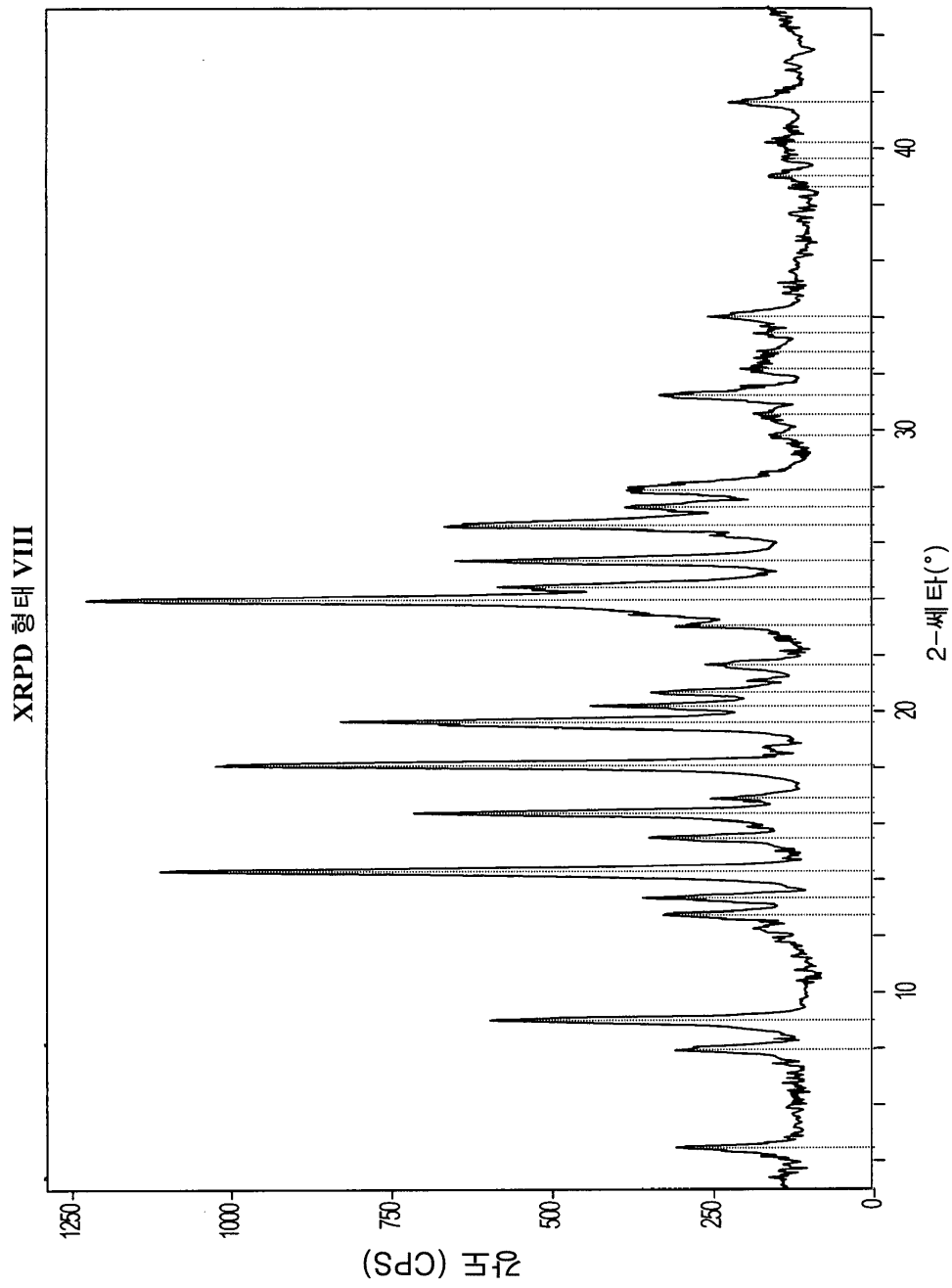
도면15



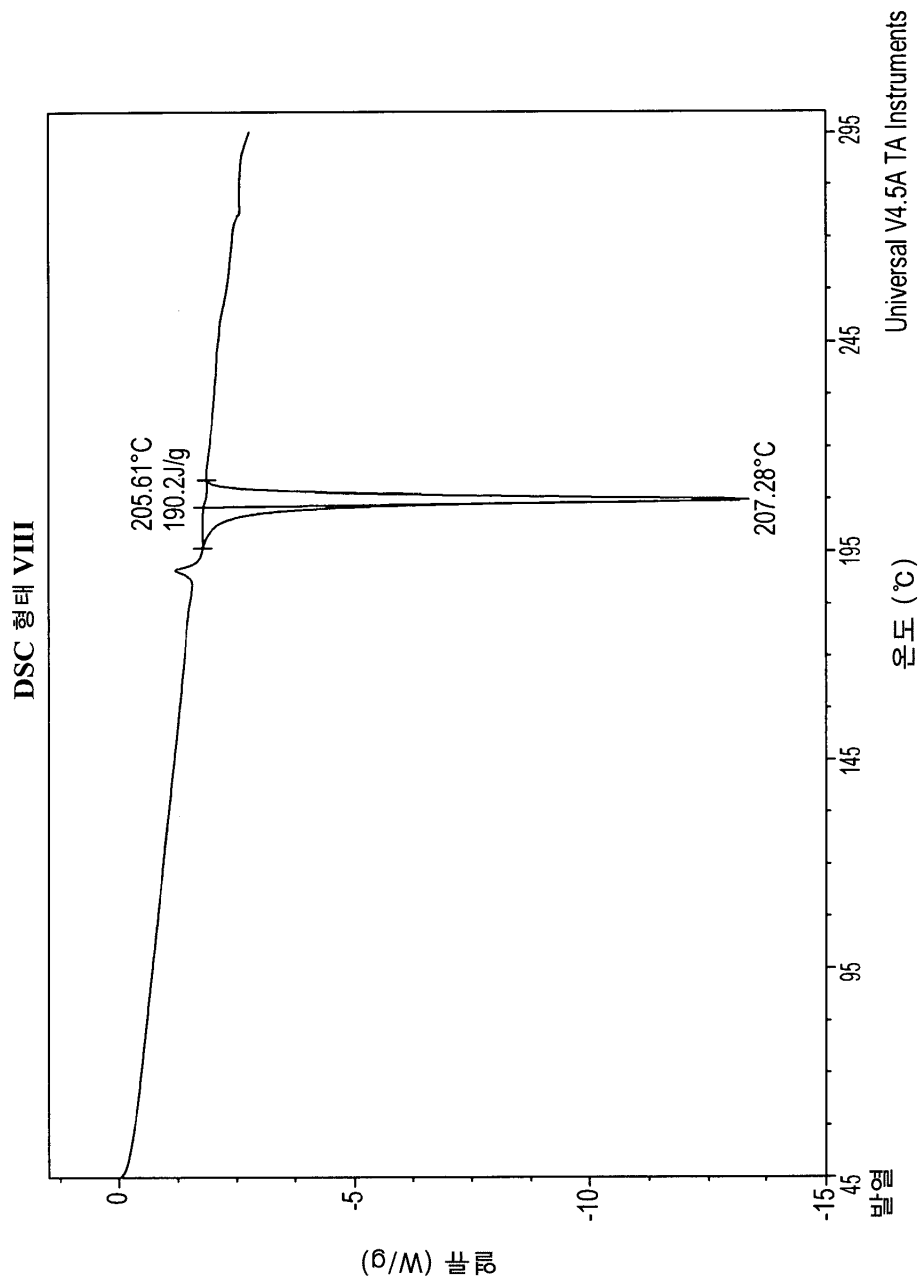
도면16



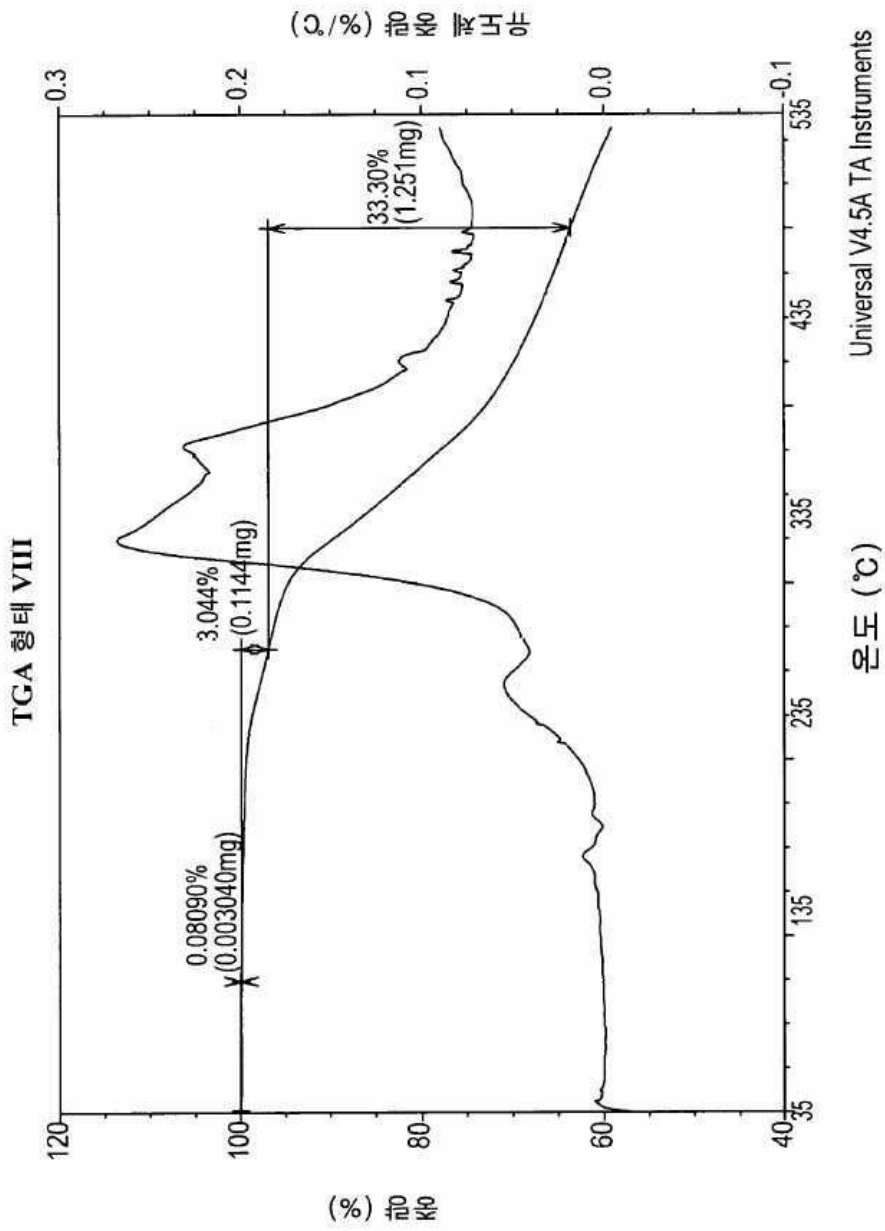
도면17



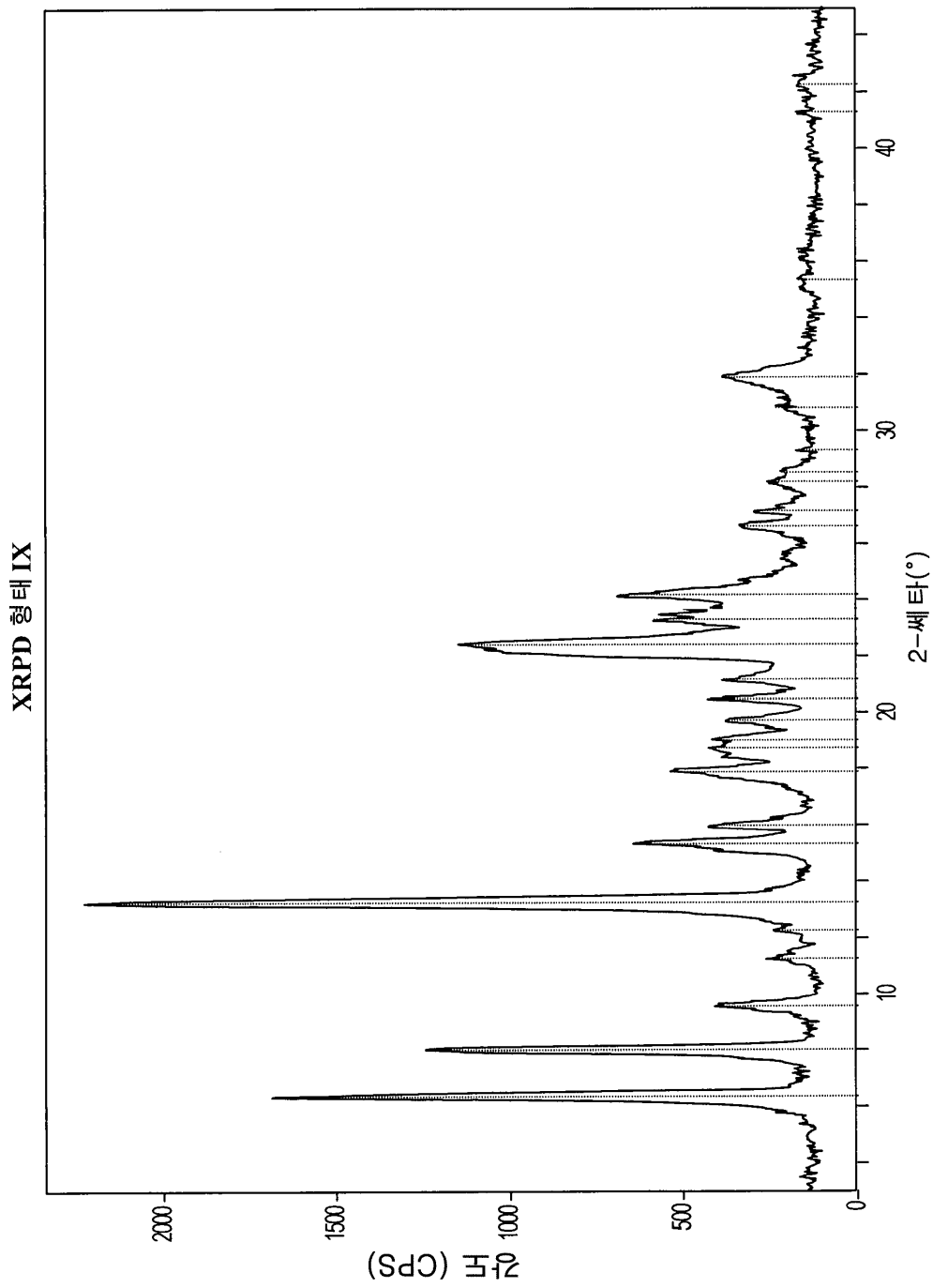
도면18



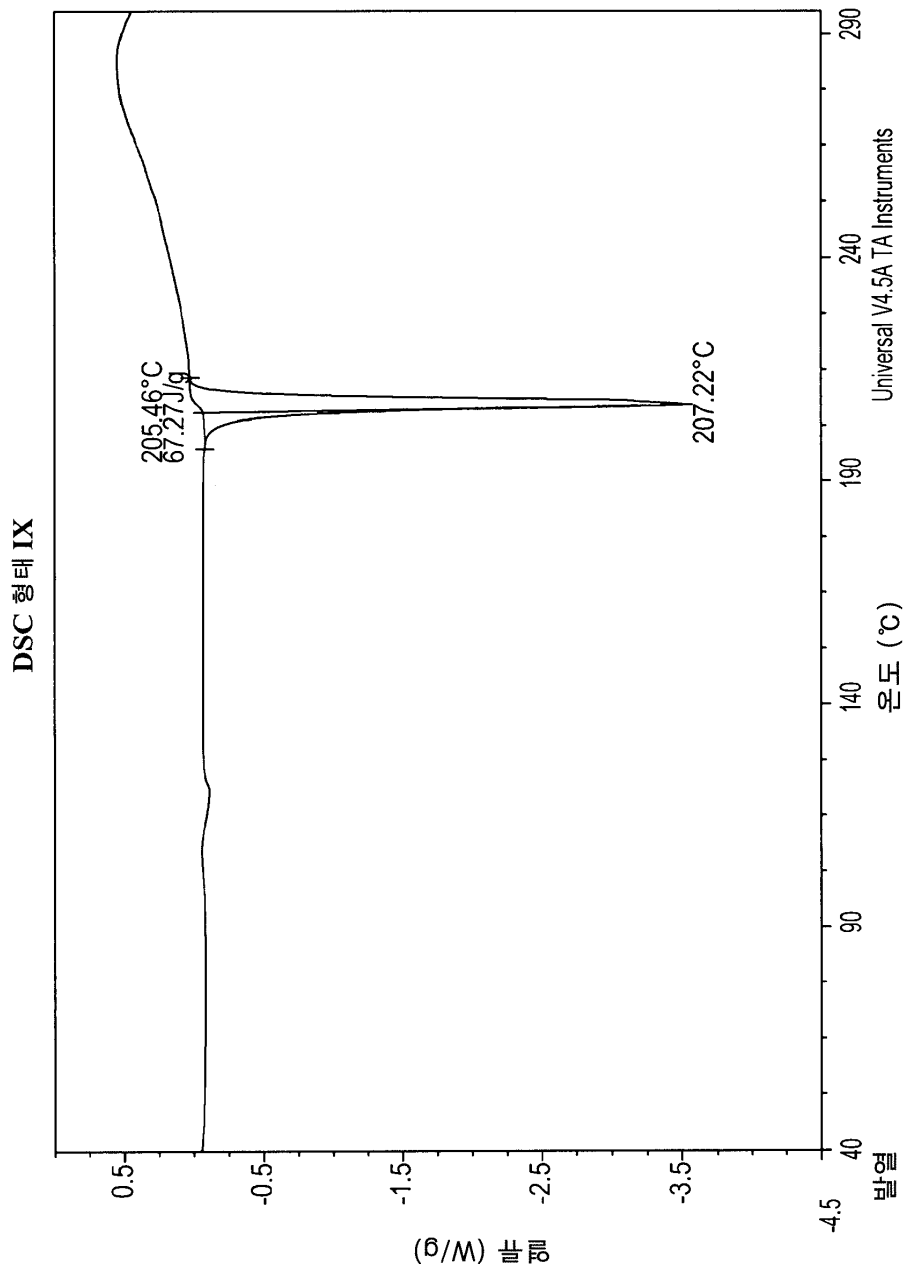
도면19



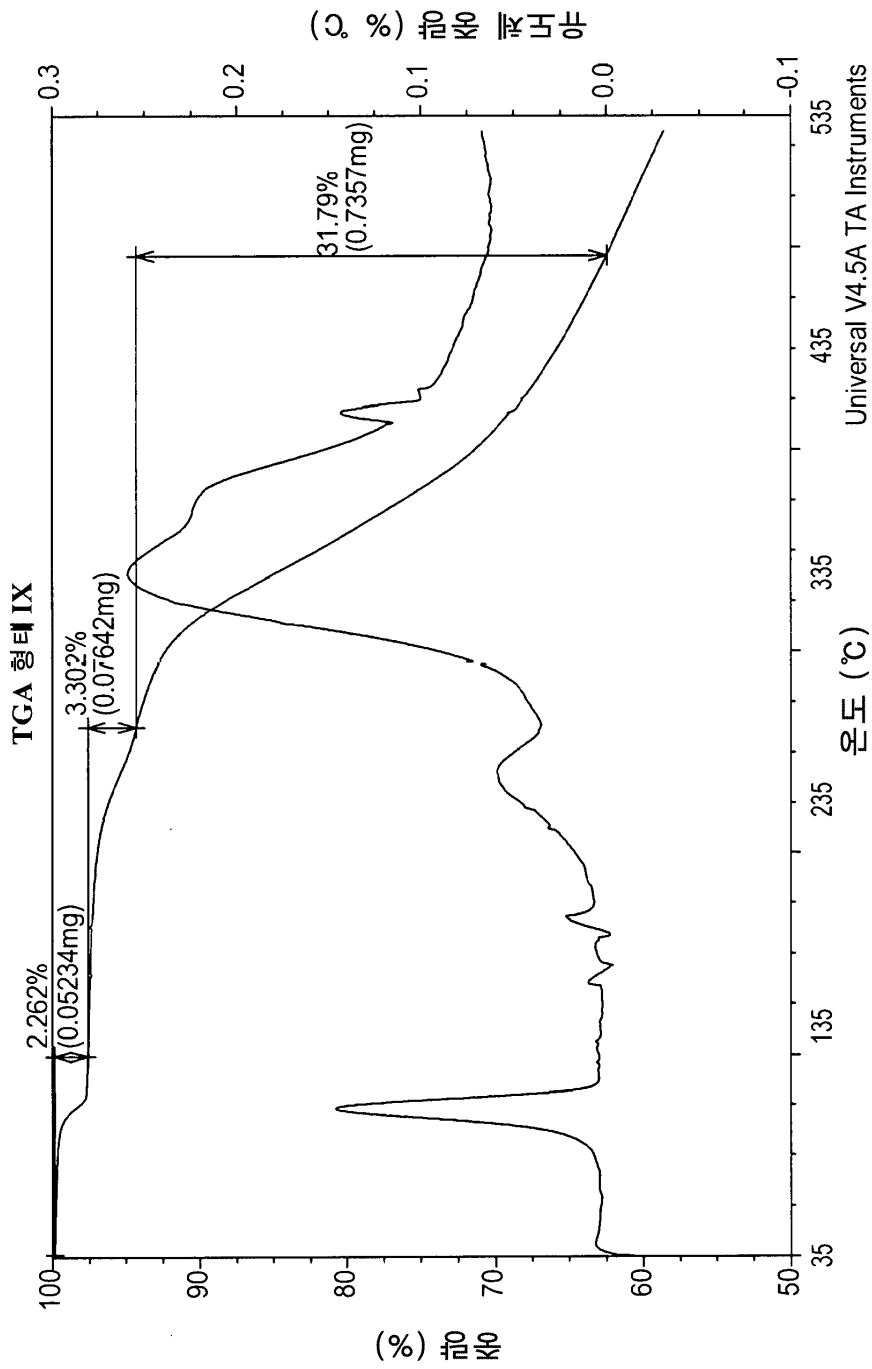
도면20



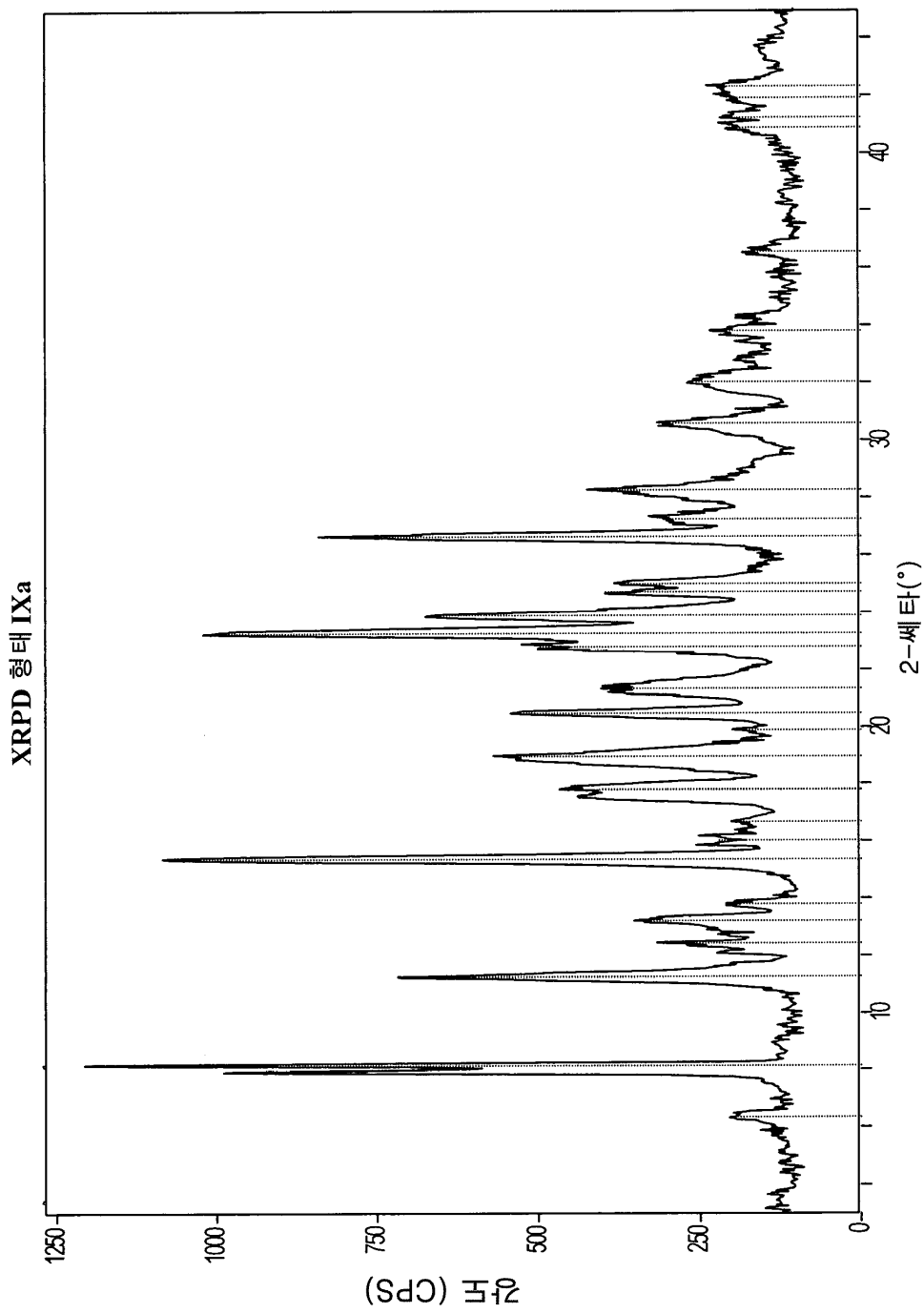
도면21



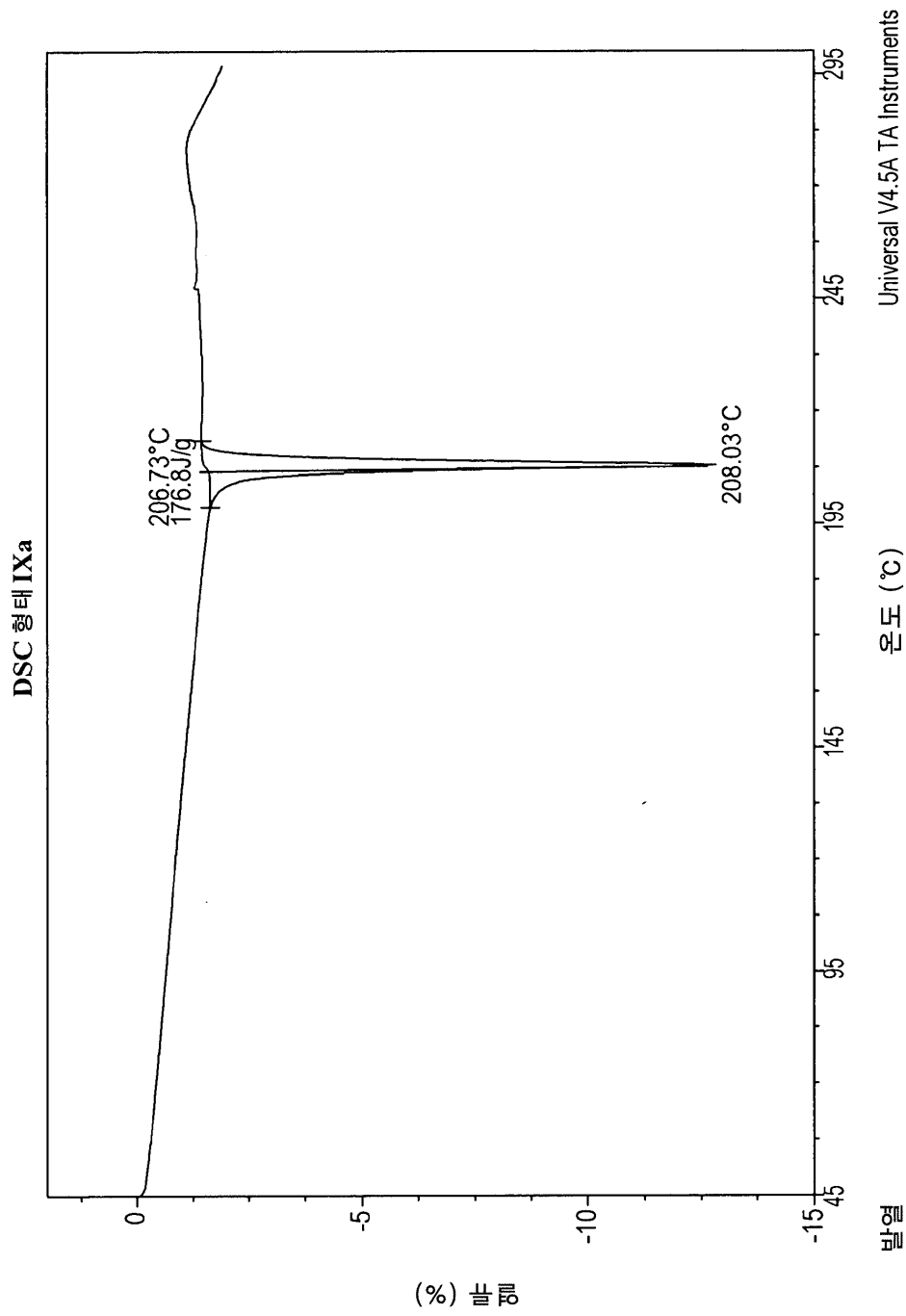
도면22



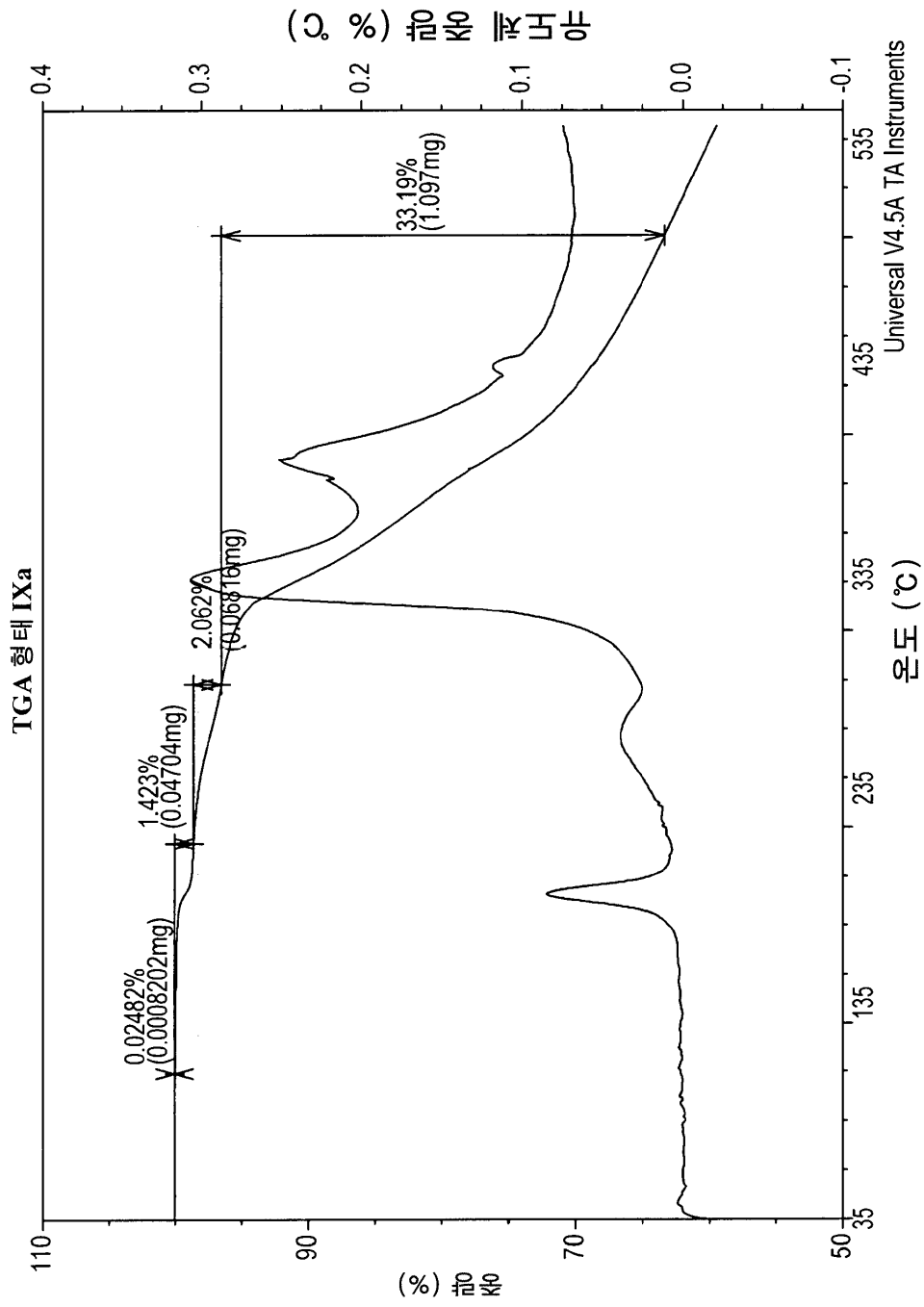
도면23



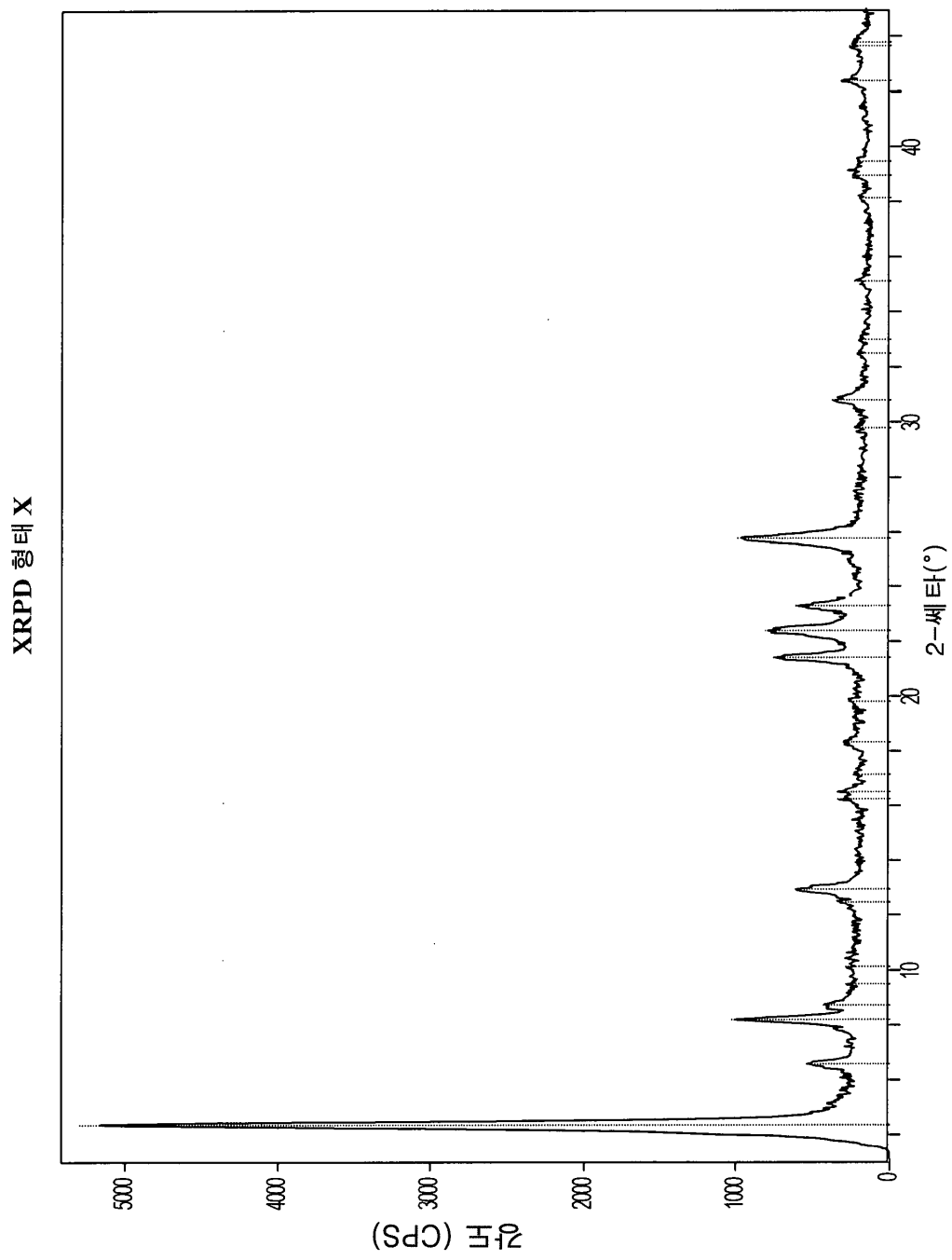
도면24



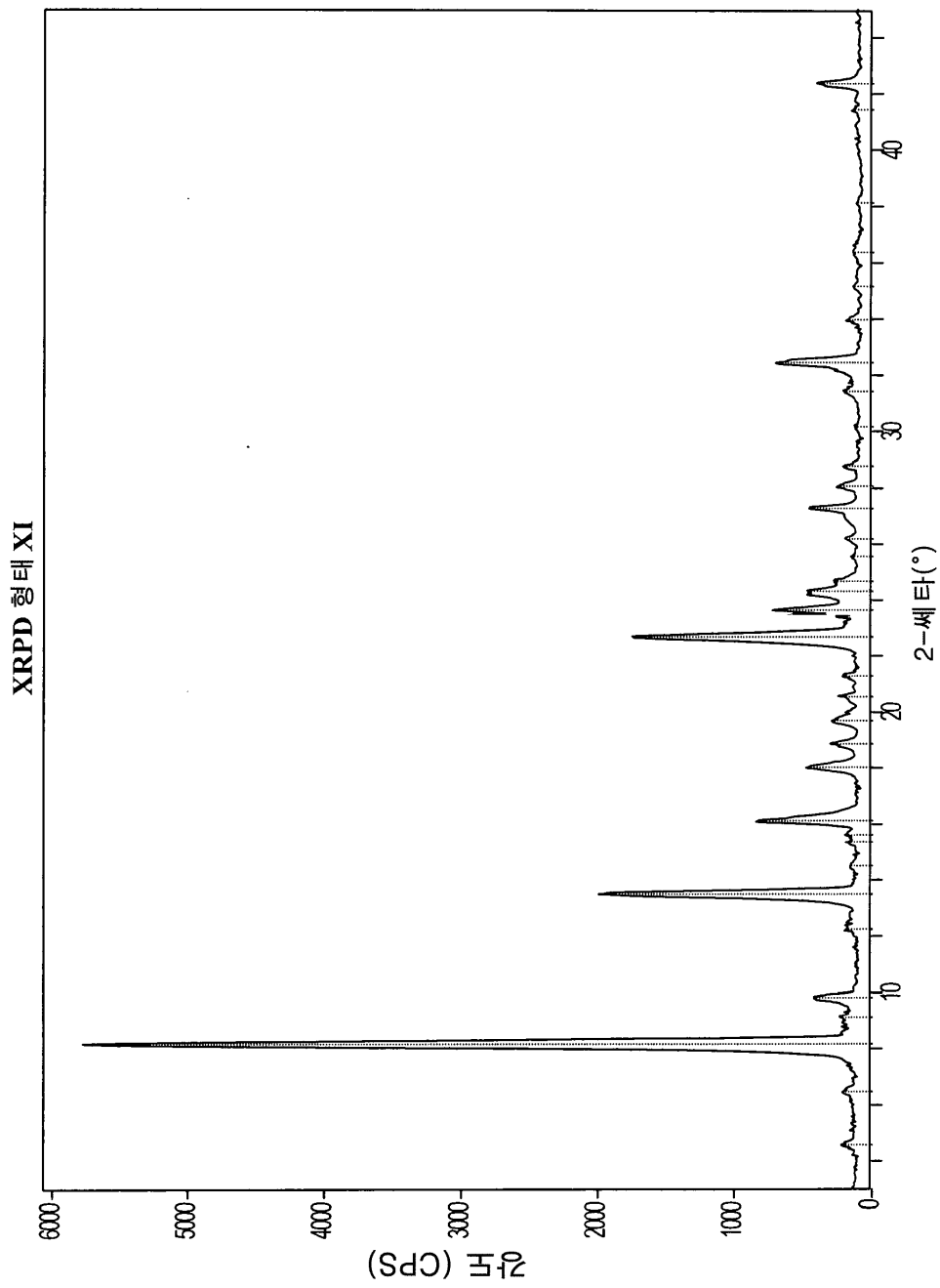
도면25



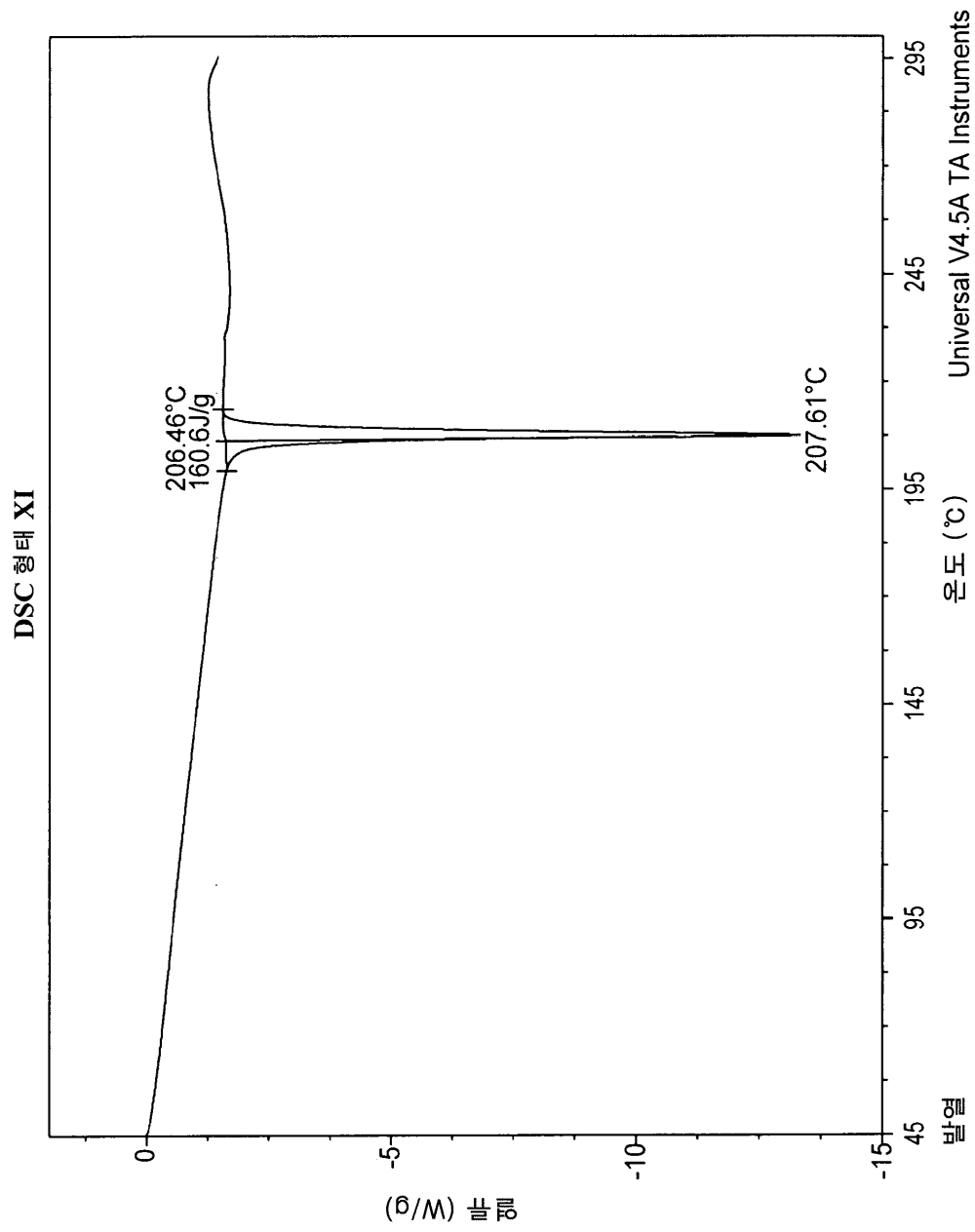
도면26



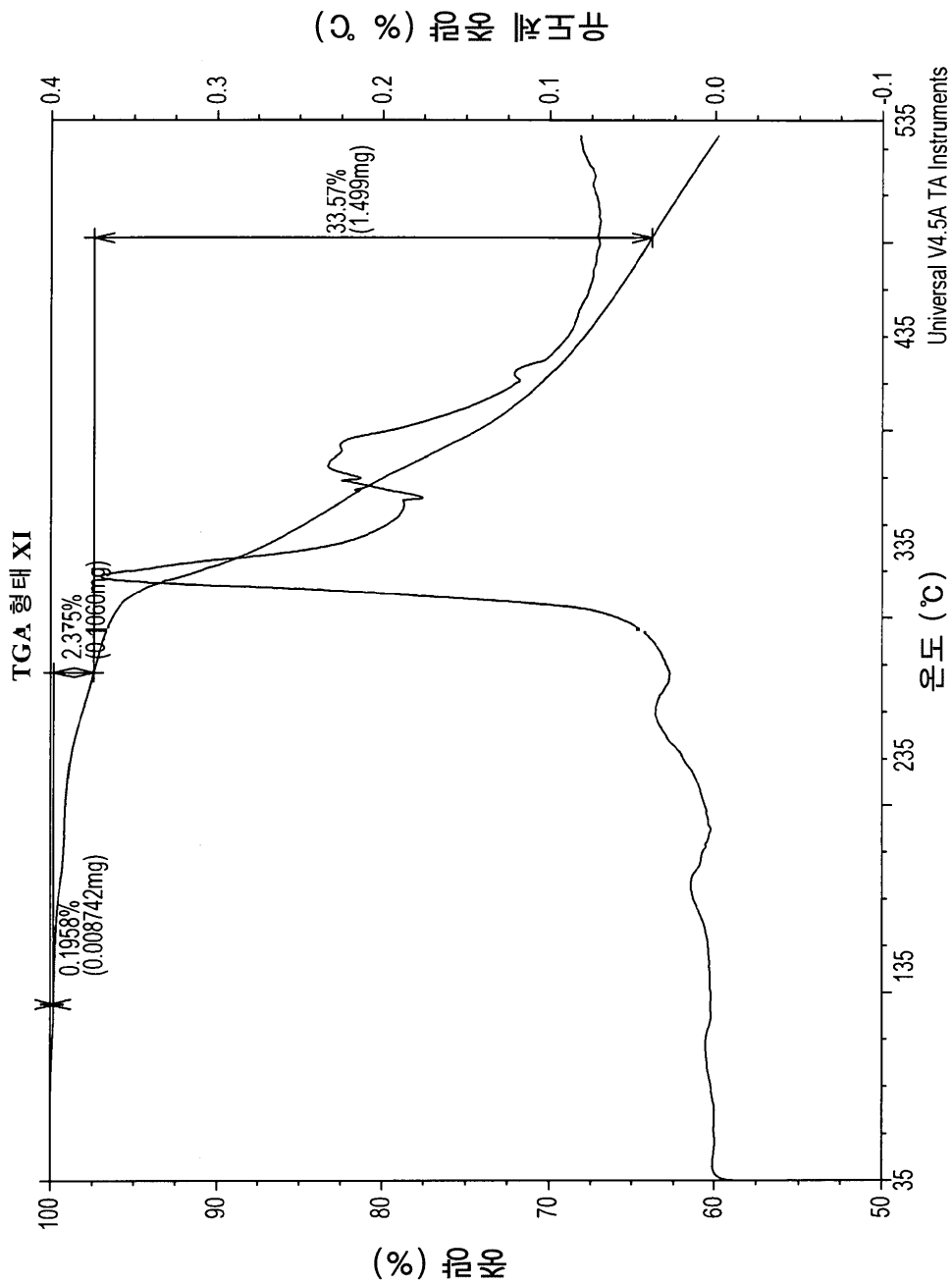
도면27



도면28



도면29



서열 목록

SEQUENCE LISTING

- <110> INCYTE CORPORATION
- <120> CRYSTALLINE FORMS OF A FGFR INHIBITOR AND PROCESSES FOR PREPARING THE SAME
- <130> 20443-0512W01
- <150> US 62/511,525
- <151> 2017-05-26
- <160> 1

<170> KoPatent In 3.0

<210> 1

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> synthetic peptide

<400> 1

Glu Gln Glu Asp Glu Pro Glu Gly Asp Tyr Phe Glu Trp Leu Glu

1

5

10

15