

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0165309

(43) 공개일자 2023년12월05일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/53 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 401/14 (2013.01)
A61K 31/53 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7037693
- (22) 출원일자(국제) 2022년03월30일
심사청구일자 2023년11월01일
- (85) 번역문제출일자 2023년11월01일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2022/052982
- (87) 국제공개번호 WO 2022/208408
국제공개일자 2022년10월06일
- (30) 우선권주장
63/169,340 2021년04월01일 미국(US)
63/321,902 2022년03월21일 미국(US)

- (71) 출원인
어레이 바이오파마 인크.
미국 콜로라도 80301 볼더 월넛 스트리트 3200
- (72) 발명자
브라운, 케이티 키튼
미국 80503 콜로라도 니워드 스프링 크릭 서클 7221
굿윈, 애런 키쓰
미국 80301 콜로라도 볼더 월넛 스트리트 3200 어레이 바이오파마 인크. 내
- (74) 대리인
양영준, 김영

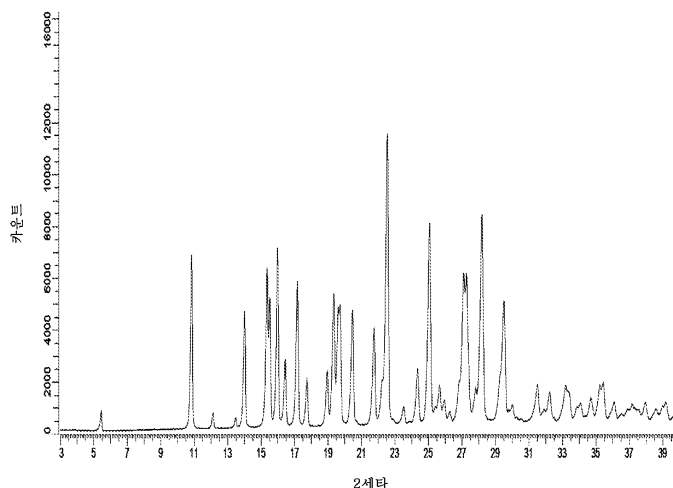
전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 SHP2 억제제의 결정질 형태

(57) 요약

본 발명은 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기의 반수화물 결정질 형태 (형태 1)에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이러한 결정질 형태를 포함하는 제약 조성물 및 포유동물에서 비정상적 세포 성장, 예컨대 암의 치료를 위해 결정질 형태 및 이러한 조성물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

C07B 2200/13 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

(1) 10.9 , 14.0 , 15.4 및 $16.0 \pm 0.2^\circ$ 2θ 의 2θ 값에서의 특징화 피크를 포함하는 PXRD 패턴; (2) 44.4 , 47.7 , 149.2 및 36.6 ± 0.2 ppm의 공명 (ppm) 값을 포함하는 ^{13}C ssNMR 스펙트럼; 또는 (3) 607 , 1462 , 1051 및 1573 ± 0.2 cm^{-1} 의 파수 (cm^{-1}) 값을 포함하는 FT-라만 스펙트럼을 특징으로 하는, (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기의 반수화물 결정질 형태.

청구항 2

제1항에 있어서, 10.9 , 14.0 , 15.4 및 $16.0 \pm 0.2^\circ$ 2θ 의 2θ 값에서의 피크를 포함하는 분말 X선 회절 패턴을 갖는 결정질 형태.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 44.4 , 47.7 , 149.2 및 36.6 ± 0.2 ppm의 공명 (ppm) 값을 포함하는 ^{13}C ssNMR 스펙트럼을 갖는 결정질 형태.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 607 , 1462 , 1051 및 1573 ± 0.2 cm^{-1} 의 파수 (cm^{-1}) 값을 포함하는 FT-라만 스펙트럼을 갖는 결정질 형태.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, $25.1 \pm 0.2^\circ$ 2θ 의 2θ 값에서의 피크를 추가로 포함하는 분말 X선 회절 패턴을 갖는 결정질 형태.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, $20.5 \pm 0.2^\circ$ 2θ 의 2θ 값에서의 피크를 추가로 포함하는 분말 X선 회절 패턴을 갖는 결정질 형태.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, $29.5 \pm 0.2^\circ$ 2θ 의 2θ 값에서의 피크를 추가로 포함하는 분말 X선 회절 패턴을 갖는 결정질 형태.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 26.9 ± 0.2 ppm의 공명 (ppm) 값을 추가로 포함하는 ^{13}C ssNMR 스펙트럼을 갖는 결정질 형태.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 순수한 결정질 형태.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기의 반수화물 결정질 형태 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조

성물.

청구항 11

포유동물에게 치료 유효량의 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기의 반수화물 결정질 형태를 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 비정상적 세포 성장을 치료하는 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 포유동물이 인간인 방법.

청구항 13

제11항 또는 제12항에 있어서, 비정상적 세포 성장이 암인 방법.

청구항 14

비정상적 세포 성장을 치료하는 방법에서의 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기의 반수화물 결정질 형태의 용도.

청구항 15

제14항에 있어서, 비정상적 세포 성장이 암인 용도.

청구항 16

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 비정상적 세포 성장을 치료하는 방법에 사용하기 위한 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기의 반수화물 결정질 형태.

청구항 17

제16항에 있어서, 비정상적 세포 성장이 암인 결정질 형태.

청구항 18

제13항, 제15항 및 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 ALK- 또는 ROS1-양성 비소세포 폐암, B-유형 Raf 원종양유전자 V600E 돌연변이 결장직장암 또는 RAS-돌연변이체, NF1-돌연변이체 또는 BRAF 클래스 3-돌연변이체 고형 종양으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법, 용도 또는 결정질 형태.

청구항 19

제11항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 결정질 형태가 1종 이상의 추가의 제약 화합물과 조합되어 사용되는 것인 방법, 용도 또는 결정질 형태.

청구항 20

제19항에 있어서, 추가의 제약 화합물이 로라티딘, 비니메티딘, 세록시맵 및 엔코라페넵으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법, 용도 또는 결정질 형태.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 발명의 배경

[0002] 발명의 분야

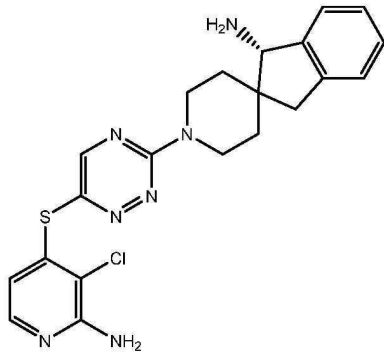
[0003] 본 발명은 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기의 반수화물 결정질 형태 (형태 1), 형태 1을 포함하는 제약 조성물, 및 포유

동물, 특히 인간에서 비정상적 세포 성장, 예컨대 암의 치료에 형태 1 및 이러한 조성물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0004] 최신 기술의 설명

[0005] 화합물 (S)-1'-((6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민은 화학식 (I)을 갖는 SHP2 억제제이다:



(I)

[0007] (S)-1'-((6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민의 제조는 국제 특허 공개 WO 2020/201991 (국제 출원 번호 PCT/IB2020/053019, 2020년 10월 8일에 공개)에 개시되어 있으며, 그의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0008] 본 발명은 바람직한 특성, 예컨대 높은 결정화도, 고순도 및 안정성을 갖는 (S)-1'-((6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기의 반수화물 결정질 형태 (형태 1)를 제공한다.

발명의 내용

[0009] 발명의 간단한 요약

[0010] 하기에 기재된 실시양태 각각은 그것이 조합되는 실시양태와 모순되지 않는 본원에 기재된 임의의 다른 실시양태와 조합될 수 있다.

[0011] 한 측면에서, 본 발명은 (S)-1'-((6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기의 반수화물 결정질 형태 (형태 1)를 제공한다. (S)-1'-((6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기의 반수화물 결정질 형태 (형태 1)는 분말 X선 회절 (PXRD) (2θ)을 특징으로 한다.

[0012] 또 다른 측면에서, 본 발명은 (a) $^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 로 나타낸 표 1에서의 피크로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5개 또는 5개 초과 피크; (b) $^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 로 나타낸 표 1에서의 피크로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 피크; (c) $^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 로 나타낸 표 2에서의 피크로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5개 또는 5개 초과 피크; (d) $^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 로 나타낸 표 2에서의 피크로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 피크; 또는 (e) 도 1에 도시된 바와 본질적으로 동일한 2θ 값에서의 피크를 포함하는 분말 X선 회절 (PXRD) 패턴 (2θ)을 갖는 것을 특징으로 하는, 반수화물 결정질 (S)-1'-((6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기 (형태 1)를 제공한다.

[0013] 또 다른 측면에서, 본 발명은 임의의 실시양태에 따른 (S)-1'-((6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기의 반수화물 결정질 형태 (형태 1) 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 2종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함한다.

[0014] 또 다른 측면에서, 본 발명은 포유동물에게 치료 유효량의 본원에 기재된 임의의 측면 또는 실시양태에 따른

(S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기의 반수화물 결정질 형태 (형태 1)를 투여하는 것을 포함하는, 인간을 포함한 포유동물에서 비정상적 세포 성장을 치료하는 방법을 제공한다.

[0015] 또 다른 측면에서, 본 발명은 포유동물에서 비정상적 세포 성장을 치료하는 방법에서의, 본원에 기재된 임의의 측면 또는 실시양태에 따른 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기의 반수화물 결정질 형태 (형태 1) 또는 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기의 반수화물 결정질 형태 (형태 1)를 포함하는 제약 조성물의 용도를 제공한다.

[0016] 또 다른 측면에서, 본 발명은 포유동물에서의 비정상적 세포 성장의 치료를 위한 의약의 제조에서의, 본원에 기재된 임의의 측면 또는 실시양태에 따른 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기의 반수화물 결정질 형태 (형태 1)의 용도를 제공한다.

[0017] 또 다른 측면에서, 본 발명은 포유동물에서 비정상적 세포 성장을 치료하는 방법에 사용하기 위한, 본원에 기재된 임의의 측면 또는 실시양태에 따른 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기의 반수화물 결정질 형태 (형태 1)를 제공한다.

[0018] 빈번한 실시양태에서, 비정상적 세포 성장은 암이다. 한 실시양태에서, 비정상적 세포 성장은 SHP2에 의해 매개되는 암이다.

도면의 간단한 설명

[0019] 도 1은 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기의 반수화물 결정질 형태 (형태 1)의 PXRD 패턴을 도시한다.

도 2는 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기의 반수화물 결정질 형태 (형태 1)의 ^{13}C ssNMR 스펙트럼을 도시한다.

도 3은 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기의 반수화물 결정질 형태 (형태 1)의 PXRD 패턴을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0020] 발명의 상세한 설명

[0021] 본 발명은 본 발명의 바람직한 실시양태의 하기 상세한 설명 및 본원에 포함된 실시예를 참조하여 보다 용이하게 이해될 수 있다. 본원에 사용된 용어는 구체적 실시양태의 기재 목적을 위해 사용되며, 이를 제한하는 것으로 의도되지 않는 것으로 이해되어야 한다. 추가로, 본원에 구체적으로 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 용어는 관련 기술분야에 공지된 바와 같은 그의 전통적인 의미로 주어질 것이라는 것이 이해되어야 한다. 정의된 용어, 용어 사용법, 기재된 기술 등을 포함하나 이에 제한되지 않는, 포함된 문헌 및 유사한 자료 중 하나 이상이 본 출원과 상이하거나 모순되는 경우에 본 출원이 우선한다.

[0022] 정의

[0023] 본원에 사용된 단수 형태는 달리 나타내지 않는 한 복수 지시대상을 포함한다. 예를 들어, 단수형 치환기는 1 개 이상의 치환기를 포함한다.

[0024] 용어 "약"은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 고려되는 경우에 평균의 허용 표준 오차 내에 속하는 값을 갖는 것을 의미한다.

[0025] 본원에 사용된 용어 "본질적으로 동일한"은 특정 방법에 대해 전형적인 가변성이 고려된다는 것을 의미한다. 예를 들어, X선 회절 피크 위치와 관련하여, 용어 "본질적으로 동일한"은 피크 위치 및 강도에서의 전형적인 가변성이 고려된다는 것을 의미한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 피크 위치 (2θ)가 전형적으로 많게는 $\pm 0.2^\circ$ 만큼의 일부 가변성을 나타낼 것임을 인지할 것이다. 추가로, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 상대 피크 강도가 장치간 가변성, 뿐만 아니라 결정화도, 바람직한 배향, 제조된 샘플 표면 및 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다른 인자로 인한 가변성을 나타낼 것이며, 단지 정성적 척도로서만 취해져야 한다는 것을

인지할 것이다.

- [0026] 본원에 사용된 용어 "결정질"은 분자 또는 외부 표면 평면의 규칙적으로 반복되는 배열을 갖는 것을 의미한다. 결정질 형태는 열역학적 안정성, 물리적 파라미터, X선 구조 및 제조 방법과 관련하여 상이할 수 있다.
- [0027] 용어 "반수화물"은 각각의 물 분자에 대해 2개의 화합물 분자, 이 경우에는 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기가 존재하는 수화물을 의미한다.
- [0028] 용어 "실질적으로 순수한"은 화합물의 임의의 다른 물리적 형태를 10 중량% 미만, 바람직하게는 5 중량% 미만, 바람직하게는 3 중량% 미만, 바람직하게는 1 중량% 미만으로 포함하는 특정 결정질 형태를 의미한다.
- [0029] 결정질 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기 (형태 1)
- [0030] 한 실시양태에서, 본 발명은 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기의 반수화물 결정질 형태 (형태 1)를 제공한다. (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기의 결정질 형태 (형태 1)는 반수화물이다. 본원에 기재된 방법은 반수화물 결정질 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기 (형태 1)를 제공하며, 이는 실질적으로 순수하고 대안적 형태가 없다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기의 반수화물 결정질 형태 (형태 1)를 제공하며, 이는 실질적으로 순수하고 대안적 형태가 없다. 한 실시양태에서, (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기의 반수화물 결정질 형태 (형태 1)는 실질적으로 95% 초과로 순수하다. 한 실시양태에서, (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기의 반수화물 결정질 형태 (형태 1)는 실질적으로 97% 초과로 순수하다. 한 실시양태에서, (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기의 반수화물 결정질 형태 (형태 1)는 실질적으로 99% 초과로 순수하다.
- [0031] 본 발명의 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기의 반수화물 결정질 형태 (형태 1)는 (1) 10.9, 14.0, 15.4 및 16.0° 2 θ $\pm$ 0.2° 2 θ 의 2 θ 값에서의 특징화 피크를 포함하는 PXRD 패턴; 또는 (2) 44.4, 47.7, 149.2 및 36.6 ppm $\pm$ 0.2 ppm의 공명 (ppm) 값을 포함하는 ^{13}C ssNMR 스펙트럼; 또는 (3) 607, 1462, 1051 및 1573 $\text{cm}^{-1} \pm 0.2 \text{ cm}^{-1}$ 의 파수 (cm^{-1}) 값을 포함하는 FT-라만 스펙트럼을 특징으로 한다. 또한 본 발명의 반수화물 결정질 형태는 (1) 10.9, 14.0, 15.4 및 16.0 $\pm 0.2^\circ$ 2 θ 의 2 θ 값에서의 특징화 피크를 포함하는 PXRD 패턴; (2) 44.4, 47.7, 149.2 및 36.6 ± 0.2 ppm의 공명 (ppm) 값을 포함하는 ^{13}C ssNMR 스펙트럼; 또는 (3) 607, 1462, 1051 및 1573 $\pm 0.2 \text{ cm}^{-1}$ 의 파수 (cm^{-1}) 값을 포함하는 FT-라만 스펙트럼 중 2개를 특징으로 하는, (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기의 반수화물 결정질 형태 (형태 1)를 제공할 수 있다. 본 발명의 반수화물 결정질 형태는 (1) 10.9, 14.0, 15.4 및 16.0 $\pm 0.2^\circ$ 2 θ 의 2 θ 값에서의 특징화 피크를 포함하는 PXRD 패턴; (2) 44.4, 47.7, 149.2 및 36.6 ± 0.2 ppm의 공명 (ppm) 값을 포함하는 ^{13}C ssNMR 스펙트럼; 및 (3) 607, 1462, 1051 및 1573 $\pm 0.2 \text{ cm}^{-1}$ 의 파수 (cm^{-1}) 값을 포함하는 FT-라만 스펙트럼을 특징으로 하는, (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기의 반수화물 결정질 형태 (형태 1)를 추가로 제공할 수 있다.
- [0032] 보다 추가의 실시양태에서, (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기의 반수화물 결정질 형태 (형태 1)는 10.9 $\pm 0.2^\circ$ 2 θ 의 2 θ 값에서의 피크를 포함하는 PXRD 패턴을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기의 반수화물 결정질 형태 (형태 1)는 16.0 $\pm 0.2^\circ$ 2 θ 의 2 θ 값에서의 피크를 포함하는 PXRD 패턴을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-

[illegible]

태 1)는 10.9, 16.0, 14.0, 15.4, 15.5, 25.1, 20.5 및 $29.5 \pm 0.2^\circ$ 2θ 의 2θ 값에서의 피크를 포함하는 PXRD 패턴을 갖는다.

[0033] 또 다른 실시양태에서, (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기의 반수화물 결정질 형태 (형태 1)는 (a) $^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 로 나타낸 표 1에서의 피크로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5개 또는 5개 초과 피크; (b) $^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 로 나타낸 표 1에서의 피크로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 피크; (c) $^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 로 나타낸 표 2에서의 피크로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5개 또는 5개 초과 피크; (d) $^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 로 나타낸 표 2에서의 피크로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 피크; 또는 (e) 도 1에 도시된 바와 본질적으로 동일한 2θ 값에서의 피크를 포함하는 PXRD 패턴 (2θ)을 갖는다.

[0034] 보다 추가의 실시양태에서, (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기의 반수화물 결정질 형태 (형태 1)는 44.4 ± 0.2 ppm의 공명 (ppm) 값을 포함하는 ^{13}C ssNMR 스펙트럼을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기의 반수화물 결정질 형태 (형태 1)는 47.7 ± 0.2 ppm의 공명 (ppm) 값을 포함하는 ^{13}C ssNMR 스펙트럼을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기의 반수화물 결정질 형태 (형태 1)는 149.2 ± 0.2 ppm의 공명 (ppm) 값을 포함하는 ^{13}C ssNMR 스펙트럼을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기의 반수화물 결정질 형태 (형태 1)는 36.6 ± 0.2 ppm의 공명 (ppm) 값을 포함하는 ^{13}C ssNMR 스펙트럼을 갖는다. 추가 실시양태에서, (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기의 반수화물 결정질 형태 (형태 1)는 26.9 ± 0.2 ppm의 공명 (ppm) 값을 포함하는 ^{13}C ssNMR 스펙트럼을 갖는다.

[0035] 또 다른 실시양태에서, (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기의 반수화물 결정질 형태 (형태 1)는 (a) ppm ± 0.2 ppm으로 나타낸 표 3에서의 값으로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5개 또는 5개 초과 공명 값; (b) ppm ± 0.2 ppm으로 나타낸 표 3에서의 값으로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 공명 값; (c) ppm ± 0.2 ppm으로 나타낸 표 3에서의 공명 값; 또는 (d) 도 2에 도시된 바와 본질적으로 동일한 값 (ppm)을 포함하는 ^{13}C ssNMR 스펙트럼 (ppm)을 갖는다.

[0036] 보다 추가의 실시양태에서, (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기의 반수화물 결정질 형태 (형태 1)는 607 ± 0.2 cm^{-1} 의 파수 (cm^{-1}) 값을 포함하는 FT-라만 스펙트럼을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기의 반수화물 결정질 형태 (형태 1)는 1462 ± 0.2 cm^{-1} 의 파수 (cm^{-1}) 값을 포함하는 FT-라만 스펙트럼을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기의 반수화물 결정질 형태 (형태 1)는 1051 ± 0.2 cm^{-1} 의 파수 (cm^{-1}) 값을 포함하는 FT-라만 스펙트럼을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기의 반수화물 결정질 형태 (형태 1)는 1573 ± 0.2 cm^{-1} 의 파수 (cm^{-1}) 값을 포함하는 FT-라만 스펙트럼을 갖는다.

[0037] 또 다른 실시양태에서, (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기의 반수화물 결정질 형태 (형태 1)는 (a) $\text{cm}^{-1} \pm 0.2$ cm^{-1} 로 나타낸 표 4에서의 값으로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5개 또는 5개 초과 파수 (cm^{-1}) 값; (b) $\text{cm}^{-1} \pm 0.2$ cm^{-1} 로 나타낸 표 4에서의 값으로 이루어진 군으로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 파수 (cm^{-1}) 값; (c) $\text{cm}^{-1} \pm 0.2$ cm^{-1} 로 나타낸 표 4에서의 파수 (cm^{-1}) 값; (d) $\text{cm}^{-1} \pm 0.2$ cm^{-1} 로 나타낸 표 5에서의 파수 값으로 이루

어진 군으로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 파수 (cm^{-1}) 값; 또는 (d) 도 3에 도시된 바와 본질적으로 동일한 파수 (cm^{-1}) 값을 포함하는 FT-라만 스펙트럼 (cm^{-1})을 갖는다.

- [0038] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 임의의 실시양태에 따른 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기의 반수화물 결정질 형태 (형태 1) 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0039] 전형적인 제제 또는 조성물은 본원에 기재된 화합물 및 부형제를 혼합함으로써 제조된다. 적합한 부형제는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있고, 예를 들어 문헌 [Ansel, Howard C., et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004]; [Gennaro, Alfonso R., et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000]; 및 [Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005]에 상세히 기재되어 있으며, 그의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0040] 본원에 사용된 "제약 조성물"은 활성 성분으로서의 본원에 기재된 임의의 실시양태에 따른 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기의 반수화물 결정질 형태 (형태 1) 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 의미한다.
- [0041] 본원에 사용된 "제약상 허용되는 담체"는 유기체에 유의한 자극을 유발하지 않고 투여된 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 저해하지 않는 담체 또는 희석제를 의미한다.
- [0042] 제약 조성물의 투여는 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기의 반수화물 결정질 형태 (형태 1)의 작용 부위로의 전달을 가능하게 하는 임의의 방법에 의해 영향을 받을 수 있다. 이들 방법은 경구 경로, 십이지장내 경로, 비경구 주사 (정맥내, 피하, 근육내, 혈관내 또는 주입 포함), 국소 및 직장 투여를 포함한다.
- [0043] 제약 조성물은, 예를 들어 정제, 캡슐, 환제, 분말, 지속 방출 제제, 용액 현탁액 같은 경구 투여에 적합한 형태, 멸균 용액, 현탁액 또는 에멀전 같은 비경구 주사에 적합한 형태, 연고 또는 크림 같은 국소 투여에 적합한 형태 또는 좌제 같은 직장 투여에 적합한 형태일 수 있다.
- [0044] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 포유동물에게 치료 유효량의 본원에 기재된 임의의 실시양태에 따른 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기의 반수화물 결정질 형태 (형태 1)를 투여하는 것을 포함하는, 포유동물, 바람직하게는 인간에서 비정상적 세포 성장을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0045] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 포유동물에게 치료 유효량의 본원에 기재된 임의의 실시양태에 따른 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기의 반수화물 결정질 형태 (형태 1)를 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 포유동물, 바람직하게는 인간에서 비정상적 세포 성장을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0046] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 포유동물, 바람직하게는 인간에서 비정상적 세포 성장을 치료하는 데 사용하기 위한 본원에 기재된 임의의 실시양태에 따른 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기의 반수화물 결정질 형태 (형태 1)를 제공한다.
- [0047] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 포유동물, 바람직하게는 인간에서 비정상적 세포 성장을 치료하는 데 있어서, 본원에 기재된 임의의 실시양태에 따른 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기의 반수화물 결정질 형태 (형태 1)의 용도를 제공한다.
- [0048] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 포유동물, 바람직하게는 인간에서 비정상적 세포 성장을 치료하는 데 사용하기 위한 의약의 제조에서의, 본원에 기재된 임의의 실시양태에 따른 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기의 반수화물 결정질 형태 (형태 1)의 용도를 제공한다.
- [0049] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 요법에 사용하기 위한, 본원에 기재된 임의의 측면 또는 실시양태에 따른

(S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기의 반수화물 결정질 형태 (형태 1)를 제공한다.

- [0050] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 포유동물에서 비정상적 세포 성장을 치료하는 방법에 사용하기 위한, 본원에 기재된 임의의 측면 또는 실시양태에 따른 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기의 반수화물 결정질 형태 (형태 1)를 제공한다.
- [0051] 본원에 제공된 방법의 빈번한 실시양태에서, 비정상적 세포 성장은 암이다. 본원에 사용된 "암"은 전형적으로 비정상적 또는 비조절된 세포 성장을 특징으로 하는 포유동물에서의 생리학적 상태를 의미한다. 암은 그를 형성하는 세포의 유형에 대해 명명된 고형 종양, 혈액, 골수 또는 림프계의 암을 포함한다. 고형 종양의 예는 육종 및 암종을 포함한다. 혈액의 암은 백혈병, 림프종 및 골수종을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 암은 또한 신체 내의 특정 부위에서 기원하는 원발성 암, 암이 시작된 위치로부터 신체의 다른 부분으로 확산된 전이성 암, 완화 후 원래의 원발성 암으로부터의 재발, 및 선행 암 병력을 갖는 사람에서의 선행 암과 상이한 유형의 새로운 원발성 암인 제2 원발성 암을 포함한다.
- [0052] 일부 실시양태에서, 제공된 방법은 (1) 암 세포 증식의 억제; (2) 암 세포 침습성의 억제; (3) 암 세포의 아포토시스의 유도; (4) 암 세포 전이의 억제; 또는 (5) 혈관신생의 억제 중 하나 이상의 효과를 가져온다.
- [0053] 본원에 사용된 "완화시키는"은 조합물을 투여하지 않는 것과 비교하여, 본원에 기재된 조합물로 치료 시 하나 이상의 증상이 감소 또는 개선됨을 의미한다. 개선은 또한 증상의 지속기간의 단축 또는 감소를 포함한다.
- [0054] 본원에 사용된 약물, 화합물 또는 제약 조성물의 "유효 투여량" 또는 "유효량"은 질환, 그의 합병증 및 질환의 발생 동안 나타나는 중간 병리학적 표현형의 생화학적, 조직학적 및/또는 행동 증상을 포함한 임의의 하나 이상의 유익하거나 목적하는 증상에 영향을 미치는 데 충분한 양이다. 치료 용도의 경우, "치료 유효량"은 치료되는 장애의 증상 중 하나 이상을 어느 정도까지 경감시키도록 투여되는 화합물의 양을 지칭한다. 암의 치료와 관련하여, 치료 유효량은 환자에서 (1) 종양의 크기를 감소시키고/거나, (2) 종양 전이를 억제하고/거나 (즉, 어느 정도 늦추거나, 바람직하게는 정지시킴), (3) 종양 성장 또는 종양 침습성을 어느 정도 억제하고/거나 (즉, 어느 정도 늦추거나, 바람직하게는 정지시킴), (4) 암과 연관된 1종 이상의 징후 또는 증상을 어느 정도까지 완화시키고/거나 (또는, 바람직하게는 제거함), (5) 질환을 치료하는 데 요구되는 다른 의학의 용량을 감소시키고/거나, (6) 또 다른 의학의 효과를 증진시키고/거나, (7) 질환의 진행을 지연시키는 효과를 갖는 양을 지칭한다.
- [0055] 본원에 사용된 "포유동물"은 본원에 기재된 질환을 갖거나 또는 그의 발생 위험성이 있는 온혈 동물을 의미하고, 기니 피그, 개, 고양이, 래트, 마우스, 햄스터 및 인간을 포함한 영장류를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0056] 본원에 사용된 "대상체"는 인간 또는 동물 대상체를 의미한다. 한 실시양태에서, 대상체는 포유동물이다. 바람직한 실시양태에서, 대상체는 인간이다.
- [0057] 본원에 사용된 "치료하다" 또는 "치료하는"은 화학식 (I)의 화합물을 치료될 상태를 갖는 대상체에게 투여하여 적어도 하나의 긍정적인 치료 효과를 달성하는 것을 의미한다. 예를 들어, 암을 치료하는 것은 암을 앓는 또는 암으로 진단된 대상체에게 화학식 (I)의 화합물을 투여하여 적어도 1종의 양성 치료 효과, 예컨대, 예를 들어 암 세포의 수 감소, 종양 크기 감소, 말초 기관 내로의 암 세포 침윤의 속도 감소, 또는 종양 전이 또는 종양 성장의 속도 감소를 달성하여, 이러한 용어가 적용되는 장애 또는 상태, 또는 이러한 장애 또는 상태의 1종 이상의 증상의 진행을 역전, 완화, 억제하거나 또는 예방하는 것을 의미한다. 본원에 사용된 용어 "치료"는, 달리 나타내지 않는 한, 바로 위에 정의된 "치료하는"과 같은 치료하는 행위를 의미한다. 용어 "치료하는"은 또한 한 대상체의 아주반트 및 네오-아주반트 치료를 포함한다.
- [0058] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물에 의해 달성되는 치료는 부분 반응 (PR), 완전 반응 (CR), 전체 반응 (OR), 무진행 생존 (PFS), 무질환 생존 (DFS) 및 전체 생존 (OS) 중 임의의 것을 참조하여 정의된다. "종양 진행까지의 시간"으로도 지칭되는 PFS는 치료 동안 및 치료 후에 암이 성장하지 않는 시간의 길이를 나타내고, 환자가 CR 또는 PR을 경험한 시간의 양, 뿐만 아니라 환자가 안정 질환 (SD)을 경험한 시간의 양을 포함한다. DFS는 치료 동안 및 치료 후에 환자가 질환이 없는 상태를 유지하는 시간의 길이를 지칭한다. OS는 나이브, 또는 비치료 대상체 또는 환자에 비해 기대 수명이 연장되는 것을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 조합물에 대한 반응은 고형 종양의 반응 평가 기준 (RECIST) 1.1 반응 기준을 사용하여 평가되는 PR, CR, PFS, DFS, OR 또는 OS 중 어느 것이다.

- [0059] 한 실시양태에서, 비정상적 세포 성장 질환은 암이다. 한 실시양태에서, 암은 흑색종, 소아 골수단핵구성 백혈병, 신경모세포종, 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성, 필라델피아 염색체 양성 급성 림프모구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 골수증식성 신생물 (예컨대 진성 다혈구혈증, 본태성 혈소판혈증 및 원발성 골수섬유증), 유방암, 폐암, 간암, 결장직장암, 식도암, 위암, 두경부의 편평-세포 암종, 교모세포종, 역형성 대세포 림프종, 갑상선 암종 및 스피츠양 신생물로부터 선택될 수 있다. 한 실시양태에서, 암은 흑색종이다. 한 실시양태에서, 암은 소아 골수단핵구성 백혈병이다. 한 실시양태에서, 암은 신경모세포종이다. 한 실시양태에서, 암은 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성이다. 한 실시양태에서, 암은 필라델피아 염색체 양성 급성 림프모구성 백혈병이다. 한 실시양태에서, 암은 급성 골수성 백혈병이다. 한 실시양태에서, 암은 골수증식성 신생물, 예컨대 진성 다혈구혈증, 본태성 혈소판혈증 및 원발성 골수섬유증이다. 한 실시양태에서, 암은 진성 다혈구혈증, 본태성 혈소판혈증 및 원발성 골수섬유증으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 암은 진성 다혈구혈증이다. 한 실시양태에서, 암은 본태성 혈소판혈증이다. 한 실시양태에서, 암은 원발성 골수섬유증이다. 한 실시양태에서, 암은 유방암이다. 한 실시양태에서, 암은 폐암이다. 한 실시양태에서, 암은 간암이다. 한 실시양태에서, 암은 결장직장암이다. 한 실시양태에서, 암은 식도암이다. 한 실시양태에서, 암은 위암이다. 한 실시양태에서, 암은 두경부의 편평 세포 암종이다. 한 실시양태에서, 암은 교모세포종이다. 한 실시양태에서, 암은 역형성 대세포 림프종이다. 한 실시양태에서, 암은 갑상선 암종이다. 한 실시양태에서, 암은 스피토이드 신생물이다. 한 실시양태에서, 암은 NSCLC, 결장암, 식도암, 직장암, 소아 골수단핵구성 백혈병 ("JMML"), 유방암, 흑색종 및 췌장암으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0060] 한 실시양태에서, 비정상적 세포 성장은 SHP2에 의해 매개되는 암이다.
- [0061] 한 실시양태에서, 비정상적 세포 성장은 SHP2 억제제에 의해 치료될 수 있는 암이다. 추가 실시양태에서, 비정상적 세포 성장은 SHP2 억제제로의 치료에 반응하는 암이다.
- [0062] 한 실시양태에서, 비정상적 세포 성장은 KRASG12C 변이체를 코딩하는 돌연변이를 함유하는 세포를 포함한다. WO 2019/051084를 참조한다.
- [0063] 한 실시양태에서, 비정상적 세포 성장은 NF1 기능 상실 ("NF1LOF") 변이체를 코딩하는 돌연변이를 갖는 세포를 포함하는 질환 또는 장애이다. 한 실시양태에서, NF1 돌연변이는 기능 상실 돌연변이이다. 한 실시양태에서, 질환 또는 장애는 NF1 기능 상실 돌연변이를 갖는 세포를 포함하는 종양이다. 한 실시양태에서, 종양은 NSCLC 또는 흑색종 종양이다. 한 실시양태에서, 질환은 제I형 신경섬유종증, 제II형 신경섬유종증, 슈반세포종증 및 왓슨 증후군으로부터 선택된다.
- [0064] 한 실시양태에서, 비정상적 세포 성장은 세포를 SHP2를 통한 신호전달 플럭스에 적어도 부분적으로 의존적이게 하는 대상체의 세포에서의 RAS 경로 돌연변이와 연관된다. 한 실시양태에서, RAS 경로 돌연변이는 KRAS 돌연변이, NRAS 돌연변이, SOS 돌연변이, BRAF 클래스 III 돌연변이, 클래스 I MEK1 돌연변이, 클래스 II MEK1 돌연변이 및 F1 돌연변이로부터 선택된 RAS 돌연변이이다. 한 실시양태에서, KRAS 돌연변이는 KRAS^{G12A} 돌연변이, KRAS^{G12C} 돌연변이, KRAS^{G12D} 돌연변이, KRAS^{G12F} 돌연변이, KRAS^{G12I} 돌연변이, KRAS^{G12L} 돌연변이, KRAS^{G12R} 돌연변이, KRAS^{G12S} 돌연변이, KRAS^{G12V} 돌연변이 및 KRAS^{G12Y} 돌연변이로부터 선택된다. 한 실시양태에서, KRAS 돌연변이는 KRAS^{G12A} 돌연변이이다. 한 실시양태에서, KRAS 돌연변이는 KRAS^{G12C} 돌연변이이다. 한 실시양태에서, KRAS 돌연변이는 KRAS^{G12D} 돌연변이이다. 한 실시양태에서, KRAS 돌연변이는 KRAS^{G12F} 돌연변이이다. 한 실시양태에서, KRAS 돌연변이는 KRAS^{G12I} 돌연변이이다. 한 실시양태에서, KRAS 돌연변이는 KRAS^{G12L} 돌연변이이다. 한 실시양태에서, KRAS 돌연변이는 KRAS^{G12R} 돌연변이이다. 한 실시양태에서, KRAS 돌연변이는 KRAS^{G12S} 돌연변이이다. 한 실시양태에서, KRAS 돌연변이는 KRAS^{G12V} 돌연변이이다. 한 실시양태에서, KRAS 돌연변이는 KRAS^{G12Y} 돌연변이이다. 한 실시양태에서, BRAF 클래스 III 돌연변이는 인간 BRAF에서의 D287H; P367R; V459L; G466V; G466E; G466A; S467L; G469E; N581S; N581I; D594N; D594G; D594A; D594H; F595L; G596D; G596R 및 A762E 아미노산 치환 중 하나 이상으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 클래스 I MEK1 돌연변이는 인간 MEK1에서의 D67N; P124L; P124S; 및 L177V 아미노산 치환 중 하나 이상으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 클래스 II MEK1 돌연변이는 인간 MEK1에서의 AE51-Q58; AF53-Q58; E203K; L177M; C121S; F53L; K57E; Q56P; 및 K57N 아미노산 치환 중 하나 이상으로부터 선택된다.
- [0065] 한 실시양태에서, 비정상적 세포 성장은 ALK- 또는 ROS1-양성 비소세포 폐암, B-유형 Raf 원종양유전자 V600E

돌연변이 결장직장암 또는 RAS-돌연변이체, NF1-돌연변이체 또는 BRAF 클래스 3-돌연변이체 고형 종양으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 비정상적 세포 성장은 ALK-양성 비소세포 폐암이다. 한 실시양태에서, 비정상적 세포 성장은 ROS1-양성 비소세포 폐암이다. 한 실시양태에서, 비정상적 세포 성장은 B-유형 Raf 원종양유전자 V600E 돌연변이 결장직장암이다. 한 실시양태에서, 비정상적 세포 성장은 RAS-돌연변이성 고형 종양이다. 한 실시양태에서, 비정상적 세포 성장은 NF1-돌연변이체 고형 종양이다. 한 실시양태에서, 비정상적 세포 성장은 BRAF 클래스 3-돌연변이체 고형 종양이다.

[0066] 한 실시양태에서, (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기의 반수화물 결정질 형태 (형태 1)는 1종 이상의 추가의 제약 화합물과 조합되어 사용된다. 한 실시양태에서, 추가의 제약 화합물(들)은 로라티딘, 비니메티딘, 세톡시맙 및 엔코라페닐로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 추가의 제약 화합물은 로라티딘이다. 한 실시양태에서, 추가의 제약 화합물은 엔코라페닐 및 세톡시맙이다. 한 실시양태에서, 추가의 제약 화합물은 비니메티딘이다.

[0067] 실시예

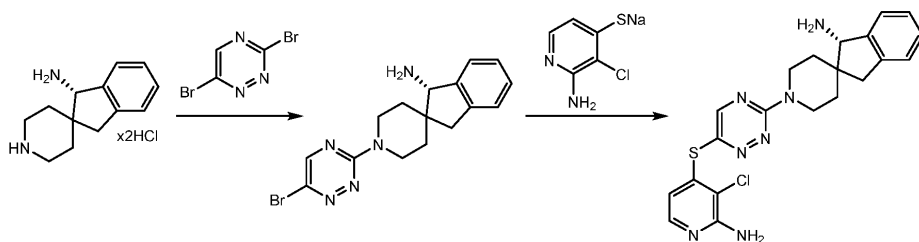
[0068] 하기 제공된 실시예 및 제조예는 추가로 본 발명의 특정한 측면 및 실시양태를 예시 및 예증한다. 본 발명의 범주는 하기 실시예의 범주에 의해 제한되지 않는 것으로 이해되어야 한다.

[0069] 실시예 1

[0070] 무정형 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민

[0071] (R)-N-((S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-일)-2-메틸프로판-2-술폰아미드 (20 mg, 0.037 mmol)를 디옥산 (1 mL)으로 희석하고, 이어서 HCl (92 μ L, 0.37 mmol)을 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, 반응물을 디클로로메탄 ("DCM") 및 포화 수성 중탄산나트륨으로 희석하였다. 혼합물을 10분 동안 교반한 후, 층을 분리하고, DCM을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 물질을 실리카 겔 상에서 20% 메탄올/에틸 아세테이트로 용리시키면서 정제하여 무정형 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 (15 mg, 0.034 mmol, 93% 수율)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.2 (s, 1H), 7.76 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 7.2-7.35 (m, 4H), 6.15 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 4.92 (br, 2H), 4.78 (br, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.14 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 2.78 (d, 1H, J = 15.6), 1.3-1.91 (m, 7H); m/z (esi/APCI) M⁺ = 440.1.

[0072] 실시예 2



[0073]

[0074] 결정질 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기 반수화물 (형태 1)

[0075] (S)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 디히드로클로라이드 (3.89 Kg) 및 3,6-디브로모-1,2,4-트리아진 (3.71 Kg)을 1,4-디옥산 (34.3 Kg) 중 트리에틸아민 (6.45 Kg)과 약 20-30℃에서 반응시켜 계내에서 (S)-1'-(6-브로모-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민을 수득하였다. (S)-1'-(6-브로모-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민을 소듐 2-아미노-3-클로로피리딘-4-티올레이트 (3.08 Kg)와 반응시키고, 혼합물을 약 70-75℃로 약 12.5시간 동안 가열하여 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민을 수득하였다. 혼합물을 약 15-30℃로 냉각시켰다. 셀라이트(Celite)® (1.95 Kg)를 약 15-30℃에서 반응물

에 첨가하고, 약 1시간 동안 교반하고, 슬러리를 여과하고, 1,4-디옥산으로 행구었다. 용매 교환을 수행하여 1,4-디옥산을 테트라히드로푸란으로 대체하였다. 조 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민을 디클로로메탄, 메탄올, 에탄올, n-헥산 및 트리에틸아민의 혼합물을 용리액으로서 사용하여 실리카 겔 상에서 크로마토그래피 (이소프로필 알콜로 전처리됨)에 의해 정제하였다. 크로마토그래피 후, 생성물을 메탄올 및 물로부터 결정화하여 정제된 결정질 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기 반수화물 (형태 1) (1.39 Kg)을 수득하였다.

[0076]

분말 X선 회절 분석을 구리 (Cu) 방사선원이 장착된 브루커(Bruker) AXS D8 엔데버(Endeavor) 회절계를 사용하여 수행하였다. 발산 슬릿은 15 mm 연속 조명으로 설정하였다. 회절된 방사선을 PSD-링스 아이(Lynx Eye) 검출기에 의해 검출하였고, 검출기 PSD 개방은 2.99도로 설정하였다. X선 튜브 전압 및 암페어수를 각각 40 kV 및 40 mA로 설정하였다. 데이터를 세타-세타 측각기에서 0.00998도의 스텝 크기, 및 1.0 초의 스텝 시간을 사용하여 3.0 내지 40.0도 2-세타까지 Cu 파장 ($\text{CuK}\alpha = 1.5418 \text{ \AA}$)으로 수집하였다. 산란방지 스크린을 3.0 mm의 고정 거리로 설정하였다. 샘플을 수집 동안 15/분으로 회전시켰다. 샘플을 건조 저 배경 샘플 홀더에 배치하여 제조하고, 수집 동안 회전시켰다. 데이터를 브루커 디프랙 플러스(Bruker DIFFRAC Plus) 소프트웨어를 사용하여 수집하고, 분석을 EVA 디프랙 플러스(diffraction plus) 소프트웨어로 수행하였다. 피크 검색 전에 PXRD 데이터 파일은 처리되지 않았다. EVA 소프트웨어에서 피크 검색 알고리즘을 사용하여, 한계값이 1로 선택된 피크를 사용하여 예비 피크 할당을 만들었다. 유효성을 보장하기 위해, 조정을 수동으로 수행하였으며; 자동화 할당의 결과를 시각적으로 체크하고, 피크 위치를 피크 최대치로 조정하였다. $\geq 3\%$ 의 상대 강도를 갖는 피크를 일반적으로 선택하였다. 전형적으로, 분해되지 않거나 노이즈와 일치하는 피크는 선택되지 않았다. PXRD로부터의 피크 위치와 연관된 전형적인 오차는 USP에서 최대 $\pm 0.2^\circ$ 2-세타로 언급된다 (USP-941).

[0077]

실시예 2, 유리 염기 반수화물 형태 1의 PXRD 패턴이 도 1에 도시된다. 실시예 2, 유리 염기 반수화물 형태 1의 화합물에 대한 PXRD 피크 (2-세타 $^\circ$) 목록 및 상대 강도 데이터는 하기 표 1에 제공된다:

[0078] 표 1

각도 (2 세타 °) ± 0.2 °2θ	상대 강도 (%)	각도 (2 세타 °) ± 0.2 °2θ	상대 강도 (%)
5.4	6.8	26.8	13.9
10.9	60.1	27.1	51.2
12.1	5.2	27.3	50.9
13.5	3.4	27.8	11.6
14.0	40.2	28.2	71.3
15.4	54.9	29.3	16.6
15.5	44.5	29.5	41.5
16.0	61.8	30.0	5.6
16.4	23.1	31.5	12.6
17.2	49.8	31.9	3.9
17.7	16.5	32.2	9.9
19.0	19.1	33.2	12.1
19.3	45.5	33.3	10.0
19.6	41.2	33.9	4.5
19.7	41.5	34.1	5.7
20.5	39.6	34.7	7.4
21.8	33.4	35.2	11.7
22.2	15.0	35.4	12.6
22.5	100.0	36.1	5.9
23.5	5.5	36.9	3.3
24.3	18.4	37.2	5.0
25.1	68.5	37.5	3.2
25.4	5.3	38.0	5.6
25.7	12.5	38.6	3.5
26.0	7.2	39.0	4.5

[0079]

[0080] 실시예 2, 유리 염기 반수화물 형태 1의 화합물에 대한 특징적인 PXRD 피크 (2-세타°) 목록 및 상대 강도 데이터는 하기 표 2에 제공된다:

[0081] 표 2

각도 (2-세타 °) ± 0.2 °2θ	상대 강도 (%)
10.9	60.1
16.0	61.8
14.0	40.2
15.4	54.9
15.5	44.5
25.1	68.5
20.5	39.6
29.5	41.5

[0082]

[0083] 브루커-바이스핀 아반스(Bruker-BioSpin Avance) III 500 MHz (^1H 주파수) NMR 분광계에 배치된 교차-편파 매직 각 스피닝 ("CPMAS") 프로브 상에서 고체상 NMR ("ssNMR") 분석을 수행하였다. 물질을 4 mm ZrO_2 로터에 패킹하였다. 14.0 kHz의 매직 각 스피닝 속도를 사용하였다. 스펙트럼을 주위 온도에서 수집하였다 (온도는 제어되지 않음).

[0084] ^{13}C ssNMR 스펙트럼을 양성자 탈커플링 CPMAS 실험을 사용하여 수집하였다. 스펙트럼 획득 동안 80-100 kHz의 상 조정 양성자 탈커플링 장을 적용하였다. 교차-편파 접촉 시간은 2 ms로, 재순환 지연은 11.4초로 설정하였다. 스캔의 수를 조정하여 적절한 신호 대 잡음 비를 얻었다. ^{13}C 화학적 이동 스케일은 결정질 아다만탄의 외부 표준에 대한 ^{13}C CPMAS 실험을 사용하여 그의 업필드 공명을 29.5 ppm으로 설정하여 참조로 하였다.

[0085] 브루커-바이스핀 탑스핀(Bruker-BioSpin TopSpin) 버전 3.6 소프트웨어를 사용하여 자동 피크 선별을 수행하였다. 일반적으로, 예비 피크 선택을 위해 5% 상대 강도의 한계값을 사용하였다. 자동화된 피크 선별의 결과를 시각적으로 검사하여 유효성을 보장하고, 필요한 경우 수동으로 조정하였다. 특정 고체상 NMR 피크 값이 본원에 보고되어 있지만, 기기, 샘플 및 샘플 제조의 차이로 인해 이들 피크 값에 대한 범위가 존재한다. 이는 피크 위치에 내재된 변동으로 인한 것으로 고체상 NMR 분야에서 통상적인 관례이다. ^{13}C 화학적 이동 x-축 값에 대한 전형적인 가변성은 결정질 고체에 대해 대략 플러스 또는 마이너스 0.2 ppm이다. 본원에 보고된 고체상 NMR 피크 높이는 상대 강도이다. 고체상 NMR 강도는 CPMAS 실험 파라미터의 실제 설정 및 샘플의 열 이력에 따라 달라질 수 있다.

[0086] 결정질 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기 반수화물 (형태 1)에 대해, 5개의 특징적인 피크가 확인되었다: 44.4, 47.7, 149.2, 36.6 및 26.9 ± 0.2 ppm에서의 ^{13}C 화학적 이동.

[0087] 실시예 2, 유리 염기 반수화물 형태 1의 ^{13}C ssNMR 스펙트럼은 도 2에 도시된다. 실시예 2, 유리 염기 반수화물 형태 1의 ^{13}C ssNMR 스펙트럼 (ppm)은 하기 표 3에 제공된다:

[0088] 표 3

¹³ C 화학적 이동 (ppm) ± 0.2 ppm	상대 강도 (%)
26.9	51
33.8	39
35.0	59
36.6	37
39.0	82
39.4	67
40.2	67
41.3	38
43.4	81
44.4	74
47.7	63
66.0	49
68.9	38
109.0	93
124.5	100
127.0	41
127.9	70
128.9	51
129.8	43
139.7	88
140.9	48
145.1	57
145.4	79
146.5	39
149.2	49
154.5	48
155.9	64
158.9	38

[0089]

[0090]

라만 스펙트럼은 FT-IR 벤치에 부착된 써모 사이언티픽(Thermo Scientific) iS50 FT-라만 부속품을 사용하여 수집하였다. CaF₂ 빔 스플리터를 FT-라만 구성에 사용하였다. 분광계에는 1064 nm 다이오드 레이저 및 실온 InGaAs 검출기가 장착되어 있다. 데이터 획득 전에, 폴리스티렌을 사용하여 기기 성능 및 보정 검증을 수행하였다. 샘플을 유리 NMR 튜브에서 정제로서, 또는 데이터 수집 동안 정적으로 유지된 적합한 샘플 홀더에서 분석하였다. 0.1 내지 0.5 W의 레이저 파워 및 512개의 동시-추가된 스캔을 사용하여 스펙트럼을 수집하였다. 수집 범위는 3700-100 cm⁻¹이었다. 2 cm⁻¹ 분해능을 사용하여 API 스펙트럼을 기록하고, 모든 스펙트럼에 대해 하프-젠젤 아포디제이션(Happ-Genzel apodization)을 이용하였다. 다중 스펙트럼이 기록되었고, 보고된 스펙트럼은 2개의 스캔을 나타낸다.

[0091]

피크 선별 전에 강도 스케일을 1로 정규화하였다. 써모 니콜렛 옴닉(Thermo Nicolet Omnic) 9.7.46 소프트웨어를 사용하여 피크를 수동으로 확인하였다. 피크 위치를 피크 최대치에서 선별하였고, 피크의 각 측면에 경사가 있는 경우에만 확인하였고; 피크 상의 솔더는 포함시키지 않았다. 순수한 유리 염기 반수화물 형태 1에 대해, 75의 감도와 0.006의 절대 한계값을 피크 선별 동안 이용하였다. 피크 위치를 표준 관례를 이용하여 가장 가까운 정수로 반올림하였다 (0.5 반올림, 0.4 내림). (1-0.75), (0.74-0.30), (0.29-0) 사이의 정규화된 피크 강도를 갖는 피크를 각각 강함, 중간 및 약함으로 표지하였다.

[0092]

실시에 2, 유리 염기 반수화물 형태 1의 FT-라만 스펙트럼은 도 3에 도시된다. 실시에 2, 유리 염기 반수화물 형태 1의 화합물에 대한 FT-라만 스펙트럼 파수 (cm⁻¹) 값 목록 및 정규화된 강도 데이터는 하기 표 4에 제공된

다:

표 4

피크 위치 (cm^{-1}) $\pm 0.2 \text{ cm}^{-1}$	정규화된 강도	분류	피크 위치 (cm^{-1}) $\pm 0.2 \text{ cm}^{-1}$	정규화된 강도	분류
210	0.33	m	1231	0.38	m
227	0.40	m	1260	0.37	m
246	0.25	w	1267	0.32	m
281	0.45	m	1286	0.15	w
320	0.26	w	1305	0.14	w
377	0.14	w	1322	0.32	m
402	0.25	w	1362	0.23	w
421	0.13	w	1379	0.10	w
432	0.13	w	1431	0.24	w
448	0.13	w	1435	0.24	w
486	0.32	m	1462	0.58	m
495	0.28	w	1529	1.00	s
512	0.19	w	1573	0.21	w

543	0.13	w	1587	0.23	w
555	0.21	w	1609	0.26	w
607	0.69	m	1904	0.02	w
649	0.22	w	2166	0.04	w
654	0.20	w	2379	0.02	w
719	0.27	w	2517	0.02	w
727	0.16	w	2701	0.02	w
747	0.15	w	2749	0.03	w
780	0.52	m	2843	0.26	w
803	0.29	w	2859	0.28	w
868	0.04	w	2881	0.19	w
896	0.06	w	2900	0.23	w
919	0.16	w	2925	0.45	m
931	0.19	w	2986	0.11	w
948	0.09	w	3016	0.41	m
967	0.13	w	3045	0.35	m
1022	0.62	m	3077	0.28	w
1051	0.52	m	3172	0.08	w
1084	0.36	m	3280	0.14	w
1109	0.18	w	3296	0.12	w
1134	0.75	s	3334	0.09	w
1156	0.43	m	3456	0.01	w
1202	0.23	w	3512	0.02	w
1210	0.30	m			

실시예 2, 유리 염기 반수화물 형태 1 (cm^{-1}) 의 화합물에 대한 특징적인 FT-라만 파수 (cm^{-1}) 값 목록 및 정규

화된 강도 데이터는 하기 표 5에 제공된다:

표 5

피크 위치 (cm ⁻¹)	정규화된 강도	분류
607	0.69	m
1462	0.58	m
1051	0.52	m
1573	0.21	w

실시예 3

결정질 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기 반수화물 형태 1 및 무정형 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-디히드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 사이의 비교 분석

HPLC를 사용한 화학적 안정성 데이터를 표 6에 열거된 바와 같은 여러 조건에서 저장된 샘플에 대해 유리 염기 반수화물 형태 1 및 무정형 형태 사이에서 평가하였다.

HPLC 방법

칼럼: LC\027 애질런트 포로셸(Agilent Poroshell) 120 EC-C18 150x4.6mm, 2.7 μm

칼럼 온도: 40℃

오토샘플러 온도: 주위

UV 파장: 220 nm

주입 부피: 4.00 μL

유량: 1.5 mL/분

이동상 A: H2O 중 0.02% TFA

이동상 B: MeCN 중 0.02% TFA

시간 (분) 용매 B [%]

0 20

3 20

15 70

15.1 95

16 95

16.1 20

20.0 20

[0119] 표 6

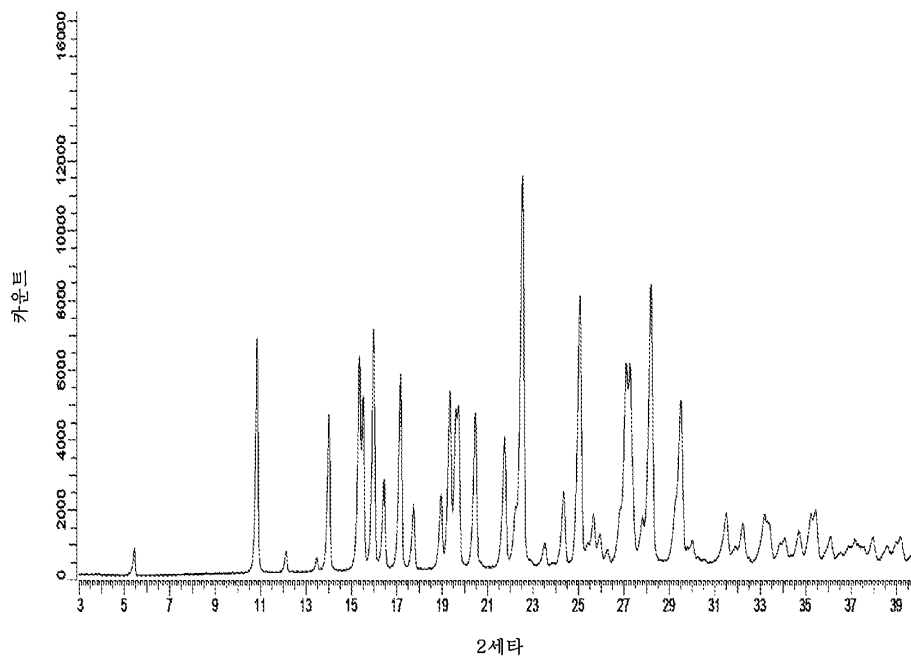
출발 물질	조건	7 일 후 관찰	7 일 후 PXRD	7 일 후 HPLC 순도 (%)
무정형	25 °C/60% RH	선명한 황색	무정형	82.8
무정형	40 °C/75% RH	선명한 황색	무정형	86.7
무정형	80 °C	갈색	무정형	54.7
무정형	주위	선명한 황색	무정형	71.7
형태 1	25 °C/60% RH	황색	형태 1	97.5
형태 1	40 °C/75% RH	황색	형태 1	97.6
형태 1	80 °C	황색	형태 1	97.1
형태 1	주위	황색	형태 1	97.1

[0120]

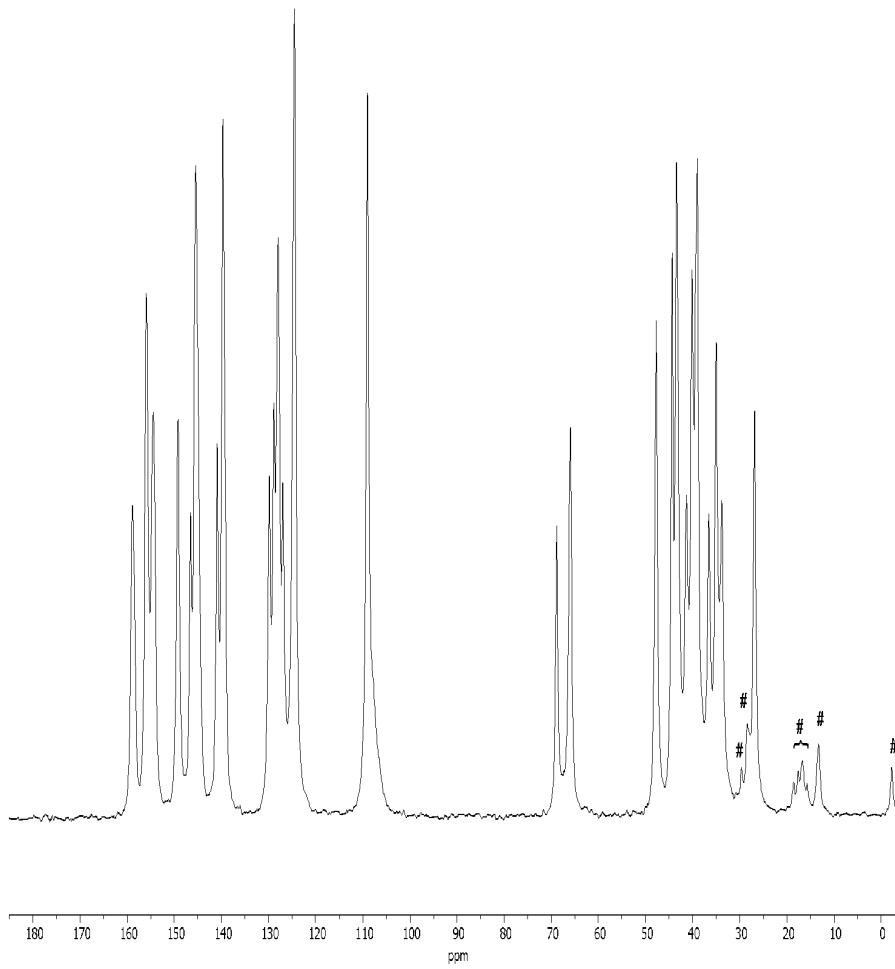
[0121] 본 명세서에 인용된 모든 공개 문헌 및 특허 출원은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 첨부된 청구범위의 취지 또는 범주로부터 벗어나지 않으면서 그에 대한 특정 변경 및 수정이 이루어질 수 있음이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다.

도면

도면1



도면2



#으로 표시된 피크는 회전 측파대이다

도면3

