



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0095480
(43) 공개일자 2020년08월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/04 (2006.01) A61K 31/53 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01) A61K 9/14 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 401/04 (2013.01)
A61K 31/53 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7015661
(22) 출원일자(국제) 2018년11월02일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년06월01일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/058930
(87) 국제공개번호 WO 2019/090059
국제공개일자 2019년05월09일
(30) 우선권주장
62/580,501 2017년11월02일 미국(US)

(71) 출원인
아지오스 파마슈티컬스 아이엔씨.
미국, 매사추세츠주 02139, 캠프릿지, 시드니 스트리트 88
(72) 발명자
레인, 벤자민, 에스.
미국 01940 매사추세츠주 린필드 스톤웨이 2
구, 총-후이
미국 02468 매사추세츠주 와반 바릭 로드 217
(74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 50 항

(54) 발명의 명칭 공결정, 그의 제약 조성물, 및 그를 포함하는 치료 방법

(57) 요약

암 치료에 유용한 화합물의 고형분 형태, 이의 약학적 조성물, 및 암의 치료 방법이 제공되며, 상기 방법은 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 본원에서 기술된 고형분 형태를 투여하는 단계를 포함한다.

(52) CPC특허분류

A61K 47/12 (2013.01)

A61K 9/145 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

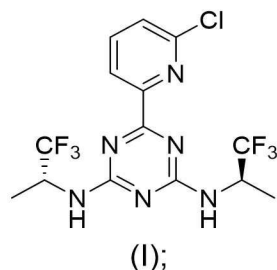
C07B 2200/13 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물



및 구연산을 포함하는 공결정.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 공결정은, 반사 모드에서 획득되고, 5.7, 8.4, 11.4, 15.8, 18.1, 19.2, 21.1, 22.5, 및 23.0으로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta$ ($2-\theta \pm 0.2^\circ$) 각도에서 적어도 하나의 피크 위치를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 공결정.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 X-선 분말 회절 패턴은 5.7, 8.4, 11.4, 15.8, 18.1, 19.2, 21.1, 22.5, 및 23.0으로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta$ ($2-\theta \pm 0.2^\circ$) 각도에서 적어도 2개의 피크 위치를 포함하는, 공결정.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 X-선 분말 회절 패턴은 5.7, 8.4, 11.4, 15.8, 18.1, 19.2, 21.1, 22.5, 및 23.0으로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta$ ($2-\theta \pm 0.2^\circ$) 각도에서 적어도 3개의 피크 위치를 포함하는, 공결정.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 X-선 분말 회절 패턴은 5.7, 8.4, 11.4, 15.8, 18.1, 19.2, 21.1, 22.5, 및 23.0으로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta$ ($2-\theta \pm 0.2^\circ$) 각도에서 적어도 4개의 피크 위치를 포함하는, 공결정.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 X-선 분말 회절 패턴은 5.7 및 8.4의 $2-\theta$ ($2-\theta \pm 0.2^\circ$) 각도에서 피크 위치를 포함하고, 11.4, 15.8, 18.1, 19.2, 21.1, 22.5, 및 23.0으로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta$ ($2-\theta \pm 0.2^\circ$) 각도에서 적어도 3개의 피크 위치를 포함하는, 공결정.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 공결정은 $170.6^\circ \text{C} (\pm 2.0^\circ \text{C})$ 의 개시 온도를 갖는 흡열 피크를 포함하는 시차주사 열량측정 온도 변화도를 특징으로 하는, 공결정.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 물을 추가로 포함하는, 공결정.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물, 구연산 및 물은 2:1:1의 몰비로 존재하는, 공결정.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 공결정은 단위정 당 화학식 (I)의 화합물의 4개의 분자, 2개의 구연산 분자, 및 2개의 물 분자를 포함하는, 공결정.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 공결정을 포함하는 약물 물질.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 약물 물질은 (R)-6-(6-클로로피리딘-2-일)-N²-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민; (R)-6-(6-클로로피리딘-2-일)-N²-에틸-N⁴-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민; (R)-6-(6-클로로프로판-2-일)-N²-이소프로필-N⁴-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민; 6-(6-클로로피리딘-2-일)-N²,N⁴-비스((S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민; 6-(6-클로로피리딘-2-일)-N²-((R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-N⁴-((S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민; (R)-4-(6-클로로피리딘-2-일)-6-((1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)아미노)-1,3,5-트리아진-2-올; (R)-4-클로로-6-(6-클로로피리딘-2-일)-N⁴-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2-아민; 및 6-(4,6-비스((R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-올 중 어느 하나를 1.0%(HPLC에 의한 면적(%)) 이하로 함유하는, 약물 물질.

청구항 13

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 공결정 또는 제11항 또는 제12항의 약물 물질의 치료 유효량 및 하나 이상의 약학적 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 1~10% w/w의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 15

제13항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 20~30% w/w의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 16

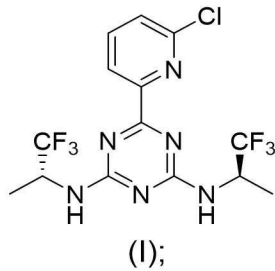
제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 경구 투여 가능한 투여 형태이고 약 10 mg, 약 25 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 200 mg, 또는 약 300 mg의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 약 10 mg 또는 약 50 mg의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 18

화학식 (I)의 화합물



및 구연산을 포함하는 공결정을 제조하는 방법으로서,
화학식 (I)의 화합물 및 구연산을 용매에 용해시켜 용액을 수득하는 단계; 및
공결정을 침전시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 용매는 아세토니트릴 또는 아세톤을 포함하는, 방법.

청구항 20

제18항 또는 제19항에 있어서, 상기 침전시키는 단계는 용액을 냉각하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 21

제18항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 침전시키는 단계는 용액으로부터 용매의 일부를 증발시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 22

제18항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 침전시키는 단계는 반응매(antisolvent)를 용액에 첨가하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 반응매는 C₅-C₁₂ 알칸 또는 시클로알칸을 포함하는, 방법.

청구항 24

제22항에 있어서, 반응매는 톨루엔 또는 MTBE를 포함하는, 방법.

청구항 25

제18항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 침전시키는 단계는 공결정의 결정으로 용액에 시딩(seeding)하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 26

제18항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 공결정을 분리하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 27

IDH1 또는 IDH2 돌연변이의 존재를 특징으로 하는 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 공결정, 제11항 또는 제12항의 약물 물질, 또는 제13항 내지 제17항 중 어느 한 항의 약학적 조성물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 암은 IDH1 돌연변이의 존재를 특징으로 하는, 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, IDH1 돌연변이는 R132X 돌연변이인, 방법.

청구항 30

제28항에 있어서, IDH1 돌연변이는 R132H 또는 R132C 돌연변이인, 방법.

청구항 31

제28항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, IDH1 돌연변이는 환자에서 *R(-)*-2-히드록시글루타레이트의 축적을 야기하는, 방법.

청구항 32

제27항에 있어서, 암은 IDH2 돌연변이의 존재를 특징으로 하는, 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, IDH2 돌연변이는 R140X 돌연변이인, 방법.

청구항 34

제32항에 있어서, IDH2 돌연변이는 R140Q, R140W, 또는 R140L 돌연변이인, 방법.

청구항 35

제32항에 있어서, IDH2 돌연변이는 R172X 돌연변이인, 방법.

청구항 36

제32항에 있어서, IDH2 돌연변이는 R172K 또는 R172G 돌연변이인, 방법.

청구항 37

제32항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, IDH2 돌연변이는 환자에서 *R(-)*-2-히드록시글루타레이트의 축적을 야기하는, 방법.

청구항 38

IDH1 돌연변이 및 IDH2 돌연변이의 존재를 특징으로 하는 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 공결정, 제11항 또는 제12항의 약물 물질, 또는 제13항 내지 제17항 중 어느 한 항의 약학적 조성물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 39

제27항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 신경교종, 급성 골수성 백혈병, 육종, 흑색종, 비소세포 폐암(NSCLC), 담관암종, 연골육종, 골수이형성 증후군(MDS), 골수 증식성 신생물(MPN), 대장암, 및 혈관-면역아구성 비호지킨 림프종(NHL)을 포함하는, 방법.

청구항 40

제27항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 신경교종인, 방법.

청구항 41

제40항에 있어서, 신경교종은 저등급 신경교종 또는 이차 고등급 신경교종인, 방법.

청구항 42

제40항 또는 제41항에 있어서, 신경교종은 이차 고등급 신경교종이고, 이차 고등급 신경교종은 교아종인, 방법.

청구항 43

제27항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 난치성이거나 재발성인, 방법.

청구항 44

제27항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 새롭게 진단된 것이거나 이전에 치료되지 않은 것인, 방법.

청구항 45

제27항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 추가 요법을 환자에게 공동 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 46

제27항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 암에 대한 암 요법을 이전에 투여받은, 방법.

청구항 47

제27항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 공결정, 약물 물질, 또는 약학적 조성물은 화학식 (I)의 화합물의 양을 기준으로, 1일 당 약 10 mg, 약 25 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 200 mg, 또는 약 300 mg의 양으로 투여되는, 방법.

청구항 48

제27항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 공결정, 약물 물질, 또는 약학적 조성물은 화학식 (I)의 화합물의 양을 기준으로, 1일 당 약 10 mg, 또는 약 50 mg의 양으로 투여되는, 방법.

청구항 49

제27항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 공결정, 약물 물질, 또는 약학적 조성물은 화학식 (I)의 화합물의 양을 기준으로, 1일 당 약 10 mg, 약 25 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 200 mg, 또는 약 300 mg의 양으로 2회 투여되는, 방법.

청구항 50

제27항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 공결정, 약물 물질, 또는 약학적 조성물은 화학식 (I)의 화합물의 양을 기준으로, 1일 당 약 10 mg, 또는 약 50 mg의 양으로 2회 투여되는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

배경 기술

[0001] 이소시트레이트 탈수소효소(IDH)는 이소시트레이트의 2-옥소글루타레이트(즉, α -케토글루타레이트)으로의 산화성 탈카르복실화를 촉매한다. 이들 효소는 2개의 별개의 하위부류에 속하며, 그 중 하나는 전자 수용자로서 NAD(+)를 활용하고, 다른 하나는 NADP(+)를 활용한다. 5가지의 이소시트레이트 탈수소효소가 보고되어 있다: 3가지 NAD(+)-의존성 이소시트레이트 탈수소효소(이들은 미토콘드리아 기질에 위치한다), 그리고 2가지 NADP(+)-의존성 이소시트레이트 탈수소효소(이들 중 하나는 미토콘드리아에 있고, 다른 하나는 대부분 시토솔에 있다). 각각의 NADP(+)-의존성 동질효소는 동종이량체이다.

[0002] IDH1(이소시트레이트 탈수소효소 1(NADP+), 시토솔)은 IDH; IDP; IDCD; IDPC 또는 PICD로도 알려져 있다. 이러한 유전자에 의해 암호화된 단백질은 세포질 및 퍼옥시좀(peroxisome)에서 발견되는 NADP(+)-의존성 이소시트레이트 탈수소효소이다. 이는 PTS-1 퍼옥시좀 표적화 신호 서열을 포함한다. 퍼옥시좀에서의 이러한 효소의 존재는 퍼옥시좀내 환원을 위한 NADPH의 재생, 예컨대 2,4-디에노일-CoAs의 3-에노일-CoAs로의 변환뿐만 아니라 2-

옥소글루타레이트를 소비하는 퍼옥시좀 반응, 즉, 피탄산의 알파-히드록실화에서 일정한 역할을 제시한다. 세포질 효소는 세포질 NADPH 생산에서 중요한 역할을 한다.

[0003] 인간 IDH1 유전자는 414개의 아미노산의 단백질을 암호화한다. 인간 IDH1에 대한 뉴클레오티드 및 아미노산 서열은 각각 GenBank 항목 NM_005896.2 및 NP_005887.2로 발견될 수 있다. IDH1에 대한 뉴클레오티드 및 아미노산 서열은, 예를 들어, 문헌[Nekrutenko 등의 Mol. Biol. Evol. 15:1674-1684(1998); Geisbrecht 등의 J. Biol. Chem. 274:30527-30533(1999); Wiemann 등의 Genome Res. 11:422-435(2001); The MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127(2004); Lubec 등의 UniProtKB에 제출된 문헌(2008년 12월); Kullmann 등의 EMBL/GenBank/DBJ 데이터베이스에 제출된 문헌(1996년 6월); 및 Sjoebloom 등의 Science 314:268-274(2006)]에도 기술되어 있다.

[0004] 비돌연변이체, 예컨대, 야생형, IDH1은 이소시트레이트의 α -케토글루타레이트로의 산화성 탈카르복실화를 촉매한다.

[0005] 특정 암세포 내에 존재하는 IDH1의 돌연변이는 α -케토글루타레이트의 R(-)-2-히드록시글루타레이트(2HG)로의 NADPH 의존성 환원을 촉매하는 효소의 새로운 활성을 유발한다는 것이 발견되었다. 2HG의 생산은 암의 형성 및 진행에 기여하는 것으로 여겨진다(문헌[Dang, L 등의 Nature 2009, 462:739-44] 참조).

[0006] IDH2(이소시트레이트 탈수소효소 2(NADP+), 미토콘드리아)는 IDH; IDP; IDHM; IDPM; ICD-M; 또는 mNADP-IDH로도 알려져 있다. 이러한 유전자에 의해 암호화된 단백질은 미토콘드리아에서 발견되는 NADP(+)-의존성 이소시트레이트 탈수소효소이다. 이는 중간 대사 및 에너지 생산에서 역할을 한다. 이 단백질은 피루브산염 탈수소효소 복합체와 강하게 결합하거나 상호작용할 수 있다. 인간 IDH2 유전자는 452개의 아미노산의 단백질을 암호화한다. 인간 IDH2에 대한 뉴클레오티드 및 아미노산 서열은 각각 GenBank 항목 NM_002168.2 및 NP_002159.2로 발견될 수 있다. 인간 IDH2에 대한 뉴클레오티드 및 아미노산 서열은 또한, 예컨대, 문헌[Huh 등의 EMBL/GenBank/DBJ 데이터베이스에 제출된 문헌(1992년 11월); 및 The MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127(2004)]에 기재되어 있다.

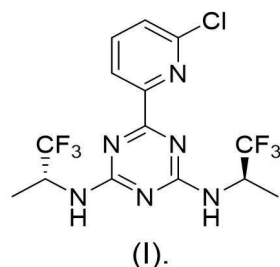
[0007] 비돌연변이체, 예컨대, 야생형, IDH2는 이소시트레이트의 α -케토글루타레이트(α -KG)로의 산화성 탈카르복실화를 촉매한다.

[0008] 특정 암세포 내에 존재하는 IDH2의 돌연변이는 α -케토글루타레이트의 R(-)-2-히드록시글루타레이트(2HG)로의 NADPH-의존성 환원을 촉매하는 효소의 새로운 활성을 유발한다는 것이 발견되었다. 2HG는 야생형 IDH2에 의해 형성되지 않는다. 2HG의 생산은 암의 형성 및 진행에 기여하는 것으로 여겨진다(문헌[Dang, L 등의 Nature 2009, 462:739-44] 참조).

[0009] 미국 공개 제2015/0018328 A1호는 화학명 6-(6-클로로피리딘-2-일)-N²,N⁴-비스((R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민으로 기술되고, 생화학적 분석 및 세포 분석에서 돌연변이체 IDH1 및 IDH2 단백질의 억제제로서 작용하는 것으로 나타난 화합물을 개시한다.

발명의 내용

[0010] 본 개시는 화학식 (I)의 화합물의 고형분 형태(예를 들어, 공결정 및 기타 결정질 형태)에 관한 것이다



[0011]

[0012] 일 양태에서, 본 개시는 화학식 (I)의 화합물 및 구연산을 포함하는 공결정에 관한 것이다.

[0013] 또 다른 양태에서, 본 개시는 화학식 (I)의 화합물 및 말레산을 포함하는 공결정에 관한 것이다.

[0014] 다른 양태에서, 본 개시는 화학식 (I)의 유리 화합물의 결정질 형태에 관한 것이다.

- [0015] 다른 양태에서, 본 개시는 화학식 (I)의 화합물의 고형분 형태를 포함하는 약물 물질에 관한 것이다.
- [0016] 다른 양태에서, 본 개시는 화학식 (I)의 화합물의 고형분 형태를 제조하는 방법에 관한 것이다.
- [0017] 또 다른 양태에서, 본 출원은 화학식 (I)의 화합물의 고형분 형태 및 하나 이상의 약학적 부형제를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.
- [0018] 또 다른 양태에서, 본 출원은, IDH1 또는 IDH2 돌연변이의 존재를 특징으로 하는 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물의 고형분 형태 또는 이의 약학적 조성물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

도면의 간단한 설명

- [0019] 도 1은 CD_3OD 중 화합물 1의 간략한 ^1H NMR 스펙트럼을 도시한 것으로, 25°C 내지 85°C 의 온도 범위에 걸쳐서 취한 것이다.
- 도 2는 CD_3OD 중 화합물 1의 간략한 ^1H NMR 스펙트럼의 일부분을 도시한 것으로, 25°C 내지 85°C 의 온도 범위에 걸쳐서 취한 것이다.
- 도 3은 DMSO-d_6 중 화합물 1의 간략한 ^1H NMR 스펙트럼을 도시한 것이다.
- 도 4는 DMSO-d_6 중 화합물 1의 간략한 ^{13}C NMR 스펙트럼을 도시한 것이다.
- 도 5는 DMSO-d_6 중 화합물 1의 NOE 강화된 ^{15}N NMR 스펙트럼을 간략하게 도시한 것이다.
- 도 6은 실시예 11에 기술된 바와 같이 제조한 화학식 (I)의 화합물의 구연산 공결정 유형 A의 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 도시한 것이다.
- 도 7은 실시예 11에 기술된 바와 같이 제조한 화학식 (I)의 화합물의 구연산 공결정 유형 A의 ^1H 핵 자기 공명(NMR) 스펙트럼을 도시한 것이다.
- 도 8은 실시예 11에 기술된 바와 같이 제조한 화학식 (I)의 화합물의 구연산 공결정 유형 A의 시차 주사 열량측정(DSC) 및 열중량 분석(TGA) 온도 변화도를 도시한 것이다.
- 도 9는 실시예 11에 기술된 바와 같이 제조한 화학식 (I)의 화합물의 구연산 공결정 유형 A의 동적 증기 흡착(DVS) 등온 플롯을 도시한 것이다.
- 도 10은 실시예 12에 기술된 바와 같이 제조한 화학식 (I)의 화합물의 구연산 공결정 유형 A의 단결정의 Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot(ORTEP)을 도시한 것이다.
- 도 11은 실시예 12에 기술된 바와 같이 제조한 화학식 (I)의 화합물의 구연산 공결정 유형 A의 단결정의 단위정(unit cell) 다이어그램을 도시한 것이다.
- 도 12는 실시예 13에 기술된 바와 같이 제조한 화학식 (I)의 화합물의 말레산 공결정 유형 A의 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 도시한 것이다.
- 도 13은 실시예 13에 기술된 바와 같이 제조한 화학식 (I)의 화합물의 말레산 공결정 유형 A의 ^1H 핵 자기 공명(NMR) 스펙트럼을 도시한 것이다.
- 도 14는 실시예 13에 기술된 바와 같이 제조한 화학식 (I)의 화합물의 말레산 공결정 유형 A의 시차 주사 열량측정(DSC) 및 열중량 분석(TGA) 온도 변화도를 도시한 것이다.
- 도 15는 실시예 13에 기술된 바와 같이 제조한 화학식 (I)의 화합물의 말레산 공결정 유형 A의 동적 증기 흡착(DVS) 등온 플롯을 도시한 것이다.
- 도 16은 실시예 14에 기술된 바와 같이 제조한 화학식 (I)의 화합물의 구연산 공결정 유형 A의 ^1H NMR 스펙트럼을 도시한 것이다.
- 도 17은 실시예 14에 기술된 바와 같이 제조한 화학식 (I)의 화합물의 구연산 공결정 유형 A의 ^{13}C NMR 스펙트럼

을 도시한 것이다.

도 18은 실시예 14에 기술된 바와 같이 제조한 화학식 (I)의 화합물의 구연산 공결정 유형 A의 푸리에 변환 적외선(FTIR) 스펙트럼을 도시한 것이다.

도 19는 실시예 14에 기술된 바와 같이 제조한 화학식 (I)의 화합물의 구연산 공결정 유형 A의 자외선(UV)/가시광선 스펙트럼을 도시한 것이다.

도 20은 실시예 14에 기술된 바와 같이 제조한 화학식 (I)의 화합물의 구연산 공결정 유형 A의 XRPD 패턴을 도시한 것이다.

도 21은 실시예 14에 기술된 바와 같이 제조한 화학식 (I)의 화합물의 구연산 공결정 유형 A의 DSC 온도 변화도를 도시한 것이다.

도 22는 실시예 14에 기술된 바와 같이 제조한 화학식 (I)의 화합물의 구연산 공결정 유형 A의 TGA 온도 변화도를 도시한 것이다.

도 23은 실시예 17에 기술된 바와 같이 제조한 화학식 (I)의 화합물의 유리 형태 유형 A의 XRPD 패턴을 도시한 것이다.

도 24는 실시예 17에 기술된 바와 같이 제조한 화학식 (I)의 화합물의 유리 형태 유형 A의 DSC 온도 변화도를 도시한 것이다.

도 25는 실시예 17에 기술된 바와 같이 제조한 화학식 (I)의 화합물의 유리 형태 유형 A의 TGA 온도 변화도를 도시한 것이다. 도 26은 실시예 18에 기술된 바와 같이 제조한 화학식 (I)의 화합물의 유리 형태 유형 A의 단결정의 Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot(ORTEP)을 도시한 것이다.

도 27은 실시예 18에 기술된 바와 같이 제조한 화학식 (I)의 화합물의 유리 형태 유형 A의 단결정의 단위정 다이어그램을 도시한 것이다.

도 28은 실시예 19에 기술된 바와 같이 제조한 화학식 (I)의 화합물의 유리 형태 유형 B의 XRPD 패턴을 도시한 것이다.

도 29는 실시예 19에 기술된 바와 같이 제조한 화학식 (I)의 화합물의 유리 형태 유형 B의 DSC 및 TGA 온도 변화도를 도시한 것이다.

도 30은 실시예 20에 기술된 바와 같이 제조한 화학식 (I)의 화합물의 유리 형태 유형 B의 단결정의 Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot(ORTEP)을 도시한 것이다.

도 31은 실시예 20에 기술된 바와 같이 제조한 화학식 (I)의 화합물의 유리 형태 유형 B의 단결정의 단위정 다이어그램을 도시한 것이다.

도 32는 실시예 21에 기술된 바와 같이 제조한 화학식 (I)의 화합물의 유리 형태 유형 C의 XRPD 패턴을 도시한 것이다.

도 33은 실시예 21에 기술된 바와 같이 제조한 화학식 (I)의 화합물의 유리 형태 유형 C의 DSC 및 TGA 온도 변화도를 도시한 것이다.

도 34는 실시예 22에 기술된 바와 같이 제조한 화학식 (I)의 화합물의 유리 형태 유형 C의 단결정의 Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot(ORTEP)을 도시한 것이다.

도 35는 실시예 22에 기술된 바와 같이 제조한 화학식 (I)의 화합물의 유리 형태 유형 C의 단결정의 단위정 다이어그램을 도시한 것이다.

도 36은 실시예 23에 기술된 바와 같이 제조한 화학식 (I)의 화합물의 유리 형태 유형 D의 XRPD 패턴을 도시한 것이다.

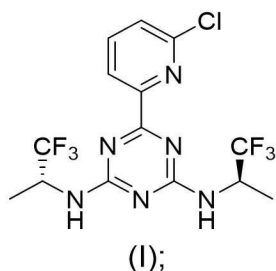
도 37은 실시예 23에 기술된 바와 같이 제조한 화학식 (I)의 화합물의 유리 형태 유형 D의 DSC 및 TGA 온도 변화도를 도시한 것이다.

도 38은 실시예 23에 기술된 바와 같이 제조한 화학식 (I)의 화합물의 유리 형태 유형 D의 ^1H NMR 스펙트럼을 도시한 것이다.

도 39는 실시예 25에 기술된 약동학 연구에서 측정된 화합물 1의 평균 혈장-농도 시간 프로파일을 도시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0020] 본 개시는, 본원에서 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물의 고형분 형태, 이를 포함하는 약물 물질, 이를 포함하는 약학적 조성물, 이의 제조 방법, 및 이를 포함하는 치료 방법에 관한 것이다.
- [0021] 본원에서 사용되는 바와 같이, 화학식 (I)의 화합물은 식별된 화학 구조를 갖는 화합물뿐만 아니라 이의 임의의 호변이성질체(tautomer) 또는 회전이성질체(rotamer)를 포함한다.
- [0022] 명세서 및 청구범위에서, 화학식 (I)의 화합물의 각 원자는 특정 요소의 임의의 안정한 동위원소를 나타낸다. 실시예에서, 화합물 1의 임의의 원자를 특정 동위원소로 농축하기 위한 노력은 없었으므로, 각각의 원자는 특정 요소의 대략적인 자연 존재비 동위원소 조성으로 존재했을 수 있다.
- [0023] 본원에서 사용되는 바와 같이, 동위원소를 지칭할 때의 용어 "안정한(stable)"은 동위원소가 자발성 방사성 붕괴를 겪는 것으로 알려져 있지 않음을 의미한다. 안정한 동위원소는, 문헌[V.S. Shirley & C.M. Lederer, Isotopes Project, Nuclear Science Division, Lawrence Berkeley Laboratory, Table of Nuclides (1980년 1월)]에서 붕괴 모형이 확인되지 않은 동위원소를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.
- [0024] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 각각의 구성 원자를 특정 요소의 대략적인 자연 존재비 동위원소 조성으로 포함한다.
- [0025] 고형분 형태
- [0026] 일 양태에서, 본 개시는 화학식 (I)의 화합물



- [0027] 및 구연산을 포함하는 공결정(이하 "구연산 공결정")에 관한 것이다.
- [0028] 본 명세서에서 사용되는 용어 "공결정"은 개별적으로 종과 비교할 때 구별되는 결정학적 특성 및 분광 특성을 갖는 정의된 화학량론적 비로 둘 이상의 중성 화학물질 종으로 구성된 결정형 고체를 지칭한다. "공결정"은 전하 균형을 이루는 하전된 종으로 구성되는 "염"과 구별된다. 공결정을 구성하는 종은 일반적으로 수소 결합 및 기타 비공유 및 비이온성 상호작용에 의해 결합된다. 따라서, 약물의 약학적 공결정은 통상적으로 약물 및 하나 이상의 공형성체(coformer)를 포함한다. 공결정을 형성할 약물과 공형성체(들)의 조합은 일반적으로 처음부터 예측될 수 없으며, 공결정 형성은 일반적으로 예측할 수 없는 방식으로 약물의 물리화학적 특성에 영향을 미친다.
- [0030] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "결정질(crystalline)"은 규칙적으로 반복되는 격자로 공간적으로 배열되는 성분 입자(예를 들어, 분자)를 갖는 고형분 물질을 지칭한다.
- [0031] 또 다른 양태에서, 구연산 공결정은 구연산 공결정 유형 A이다.
- [0032] 일부 구현예에서, 구연산 공결정 유형 A는, 반사 모드(때때로 반사를 모드로서 지칭됨)에서 획득되고, 아래의 표 7 및 11에 기재된 피크 위치들로부터 선택된 하나 이상의 피크 위치를 $2-\theta(2-\theta \pm 0.2^\circ)$ 각도에서 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 다른 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 5.7, 8.4, 11.4, 15.8, 18.1, 19.2, 21.1, 22.5, 및 23.0으로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta(2-\theta \pm 0.2^\circ)$ 각도에서 적어도 1개의 피크 위치를 포함한다. 다른 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 5.7, 8.4, 11.4, 15.8, 18.1, 19.2, 21.1, 22.5, 및 23.0으로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta(2-\theta \pm 0.2^\circ)$ 각도에서 적어도 2개의 피크 위치를 포함한다. 다른 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 5.7, 8.4, 11.4, 15.8, 18.1, 19.2, 21.1, 22.5, 및 23.0으로 이루어진 군

으로부터 선택된 $2-\theta(2-\theta \pm 0.2^\circ)$ 각도에서 적어도 3개의 피크 위치를 포함한다. 다른 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 5.7, 8.4, 11.4, 15.8, 18.1, 19.2, 21.1, 22.5, 및 23.0으로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta(2-\theta \pm 0.2^\circ)$ 각도에서 적어도 4개의 피크 위치를 포함한다. 다른 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 5.7 및 8.4의 $2-\theta(2-\theta \pm 0.2^\circ)$ 각도에서 피크 위치를 포함하고, 11.4, 15.8, 18.1, 19.2, 21.1, 22.5, 및 23.0으로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta(2-\theta \pm 0.2^\circ)$ 각도에서 적어도 3개의 피크 위치를 포함한다. 다른 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 5.7, 8.4, 11.4, 15.8, 18.1, 19.2, 21.1, 22.5, 및 23.0의 $2-\theta(2-\theta \pm 0.2^\circ)$ 각도에서 피크 위치를 포함한다. 다른 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 표 7에 기재된 도 $2-\theta(2-\theta \pm 0.2^\circ)$ 각도에서 피크 위치를 포함한다. 다른 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 표 11에 기재된 도 $2-\theta(2-\theta \pm 0.2^\circ)$ 각도에서 피크 위치를 포함한다. 다른 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 도 6에 도시된 X-선 분말 회절 패턴과 유사하다. 다른 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 도 20에 도시된 X-선 분말 회절 패턴과 유사하다.

[0033] 본원에서 사용되는 바와 같이, X-선 분말 회절 패턴이 " $2-\theta(2\theta \pm 0.2^\circ)$ 각도에서" 피크 위치의 특정 군으로부터 선택된 특정 수의 피크 위치를 갖는 것으로 기술되는 경우, 에러 마진($2\theta \pm 0.2^\circ$)은 군 내의 각 피크 위치에 적용되는 것으로 이해해야 한다.

[0034] 본원에서 사용되는 바와 같이, 2개 이상의 X-선 분말 회절 패턴을 지칭할 때의 용어 "유사한(similar)"은, 패턴이 동일한 결정질 형태를 나타내는 것으로 당업자가 이해하게 된다는 것을 의미하고, 사용된 계기, 하루 중 시간, 습도, 계절, 압력, 온도 등과 같은 실험 변수에 기인하는 것으로 당업자가 예상할 수 있는 유형의 변수를 제외하고는 동일하다는 것을 의미한다.

[0035] 일부 구현예에서, 구연산 공결정 유형 A는 $170.6^\circ \text{C} (\pm 5.0^\circ \text{C})$ 의 개시 온도를 갖는 흡열 피크를 포함하는 시차 주사 열량측정 온도 변화도를 특징으로 한다. 다른 구현예에서, 구연산 공결정 유형 A는 $170.6^\circ \text{C} (\pm 2.0^\circ \text{C})$ 의 개시 온도를 갖는 흡열 피크를 포함하는 시차 주사 열량측정 온도 변화도를 특징으로 한다.

[0036] 일부 구현예에서, 구연산 공결정 유형 A는 물을 더 포함한다.

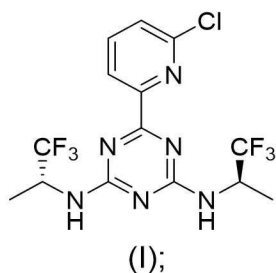
[0037] 일부 구현예에서, 구연산 공결정 유형 A는 화학식 (I)의 화합물, 구연산 및 물을 2:1:1의 몰비로 포함한다. 당업자가 이해할 수 있는 바와 같이, 이용 가능한 분석 방법과 관련된 실험 오차, 불순물(예: 결정 격자에 혼입되지 않은 물 또는 구연산)의 존재 등으로 인해 주어진 공결정 샘플 중 화학식 (I)의 화합물, 구연산 및 물의 측정된 몰비는 2:1:1과는 약간 다를 수 있다. 화학식 (I)의 화합물, 구연산 및 물의 측정된 비가 2:1:1과 약간 다르더라도, 2:1:1의 몰비를 갖는 공결정은 본 구현예에 포함된다는 것을 이해할 것이다.

[0038] 일부 구현예에서, 구연산 공결정 유형 A는 단위당 당 화학식 (I)의 화합물의 4개의 분자, 2개의 구연산 분자, 및 2개의 물 분자를 포함한다.

[0039] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "단위정(unit cell)"은 결정질 고형분의 반복 패턴을 구성하는, 결정질 고형분 내 입자(예: 분자)의 최소군을 지칭한다. 공결정에서의 용어 "단위정(unit cell)"은, 공결정의 반복 패턴을 구성하는, 2개 이상의 중성 화학물질 중의 최소군을 지칭한다.

[0040] 실시예에서 보다 상세히 논의되는 바와 같이, 구연산 공결정 유형 A는 고결정도, 가파른 용융 흡열곡선(sharp melting endotherm), 및 낮은 흡습성을 포함하는 다양한 유리한 물리화학적 특성 및 유리한 생체이용률을 갖는 것으로 밝혀졌다.

[0041] 또 다른 양태에서, 본 개시는 화학식 (I)의 화합물



[0042] 및 말레산을 포함하는 공결정(이하 "말레산 공결정")에 관한 것이다.

[0043]

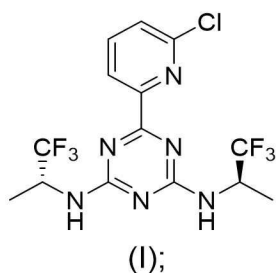
[0044] 또 다른 양태에서, 말레산 공결정형은 말레산 공결정 유형 A이다.

[0045] 일부 구현예에서, 말레산 공결정 유형 A는, 반사 모드(때때로 반사율 모드로서 지칭됨)에서 획득되고, 아래의 표 9에 기재된 피크 위치들로부터 선택된 하나 이상의 피크 위치를 $2-\theta(2-\theta \pm 0.2^\circ)$ 각도에서 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 다른 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 5.9, 8.1, 15.0, 15.2, 16.9, 17.8, 18.5, 21.1, 23.4, 26.9, 및 28.2로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta(2-\theta \pm 0.2^\circ)$ 각도에서 적어도 1개의 피크 위치를 포함한다. 다른 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 5.9, 8.1, 15.0, 15.2, 16.9, 17.8, 18.5, 21.1, 23.4, 26.9, 및 28.2로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta(2-\theta \pm 0.2^\circ)$ 각도에서 적어도 2개의 피크 위치를 포함한다. 다른 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 5.9, 8.1, 15.0, 15.2, 16.9, 17.8, 18.5, 21.1, 23.4, 26.9, 및 28.2로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta(2-\theta \pm 0.2^\circ)$ 각도에서 적어도 3개의 피크 위치를 포함한다. 다른 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 5.9, 8.1, 15.0, 15.2, 16.9, 17.8, 18.5, 21.1, 23.4, 26.9, 및 28.2로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta(2-\theta \pm 0.2^\circ)$ 각도에서 적어도 4개의 피크 위치를 포함한다. 다른 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 8.1, 17.8 및 18.5의 $2-\theta(2-\theta \pm 0.2^\circ)$ 각도에서 피크 위치를 포함하고, 5.9, 15.0, 15.2, 16.9, 21.1, 23.4, 26.9 및 28.2로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta(2-\theta \pm 0.2^\circ)$ 각도에서 적어도 3개의 피크 위치를 포함한다. 다른 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 5.9, 8.1, 15.0, 15.2, 16.9, 17.8, 18.5, 21.1, 23.4, 26.9 및 28.2의 $2-\theta(2-\theta \pm 0.2^\circ)$ 각도에서 피크 위치를 포함한다. 다른 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 표 9에 기재된 도 $2-\theta(2-\theta \pm 0.2^\circ)$ 각도에서 피크 위치를 포함한다. 다른 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 도 12에 도시된 X-선 분말 회절 패턴과 유사하다.

[0046] 일부 구현예에서, 말레산 공결정 유형 A는 91.2° C 및 $128.4^\circ \text{ C}(\pm 5.0^\circ \text{ C})$ 의 개시 온도를 갖는 흡열 피크를 포함하는 시차주사 열량측정 온도 변화도를 특징으로 한다. 다른 구현예에서, 말레산 공결정 유형 A는 91.2° C 및 $128.4^\circ \text{ C}(\pm 2.0^\circ \text{ C})$ 의 개시 온도를 갖는 흡열 피크를 포함하는 시차주사 열량측정 온도 변화도를 특징으로 한다.

[0047] 일부 구현예에서, 말레산 공결정 유형 A는 화학식 (I)의 화합물 및 말레산을 1:1의 몰비로 포함한다. 당업자가 이해할 수 있는 바와 같이, 이용 가능한 분석 방법과 관련된 실험 오차, 불순물(예: 결정 격자에 혼입되지 않은 물 또는 구연산)의 존재 등으로 인해 주어진 공결정 샘플 중 화학식 (I)의 화합물 및 말레산의 측정된 몰비는 1:1과는 약간 다를 수 있다. 화학식 (I)의 화합물 및 말레산의 측정된 비가 1:1과 약간 다르더라도, 1:1의 몰비를 갖는 공결정은 본 구현예에 포함된다는 것을 이해할 것이다.

[0048] 또 다른 양태에서, 본 개시는 화학식 (I)의 화합물의 결정질 형태(때로는 유리 형태 유형 A로 지칭됨)에 관한 것으로서



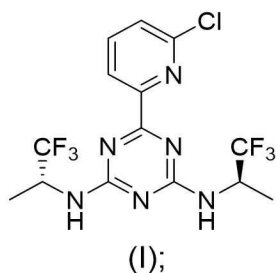
[0049]

[0050] 상기 결정질 형태는, 반사 모드(때때로 반사율 모드로서 지칭됨)에서 획득되고, 아래의 표 15에 기재된 피크 위치들로부터 선택된 하나 이상의 피크 위치를 $2-\theta(2-\theta \pm 0.2^\circ)$ 각도에서 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 다른 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 11.7, 12.8, 14.2, 17.8, 19.8, 20.7, 21.8, 22.2 및 25.0으로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta(2-\theta \pm 0.2^\circ)$ 각도에서 적어도 1개의 피크 위치를 포함한다. 일부 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 11.7, 12.8, 14.2, 17.8, 19.8, 20.7, 21.8, 22.2 및 25.0으로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta(2-\theta \pm 0.2^\circ)$ 각도에서 적어도 2개의 피크 위치를 포함한다. 다른 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 11.7, 12.8, 14.2, 17.8, 19.8, 20.7, 21.8, 22.2 및 25.0으로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta(2-\theta \pm 0.2^\circ)$ 각도에서 적어도 3개의 피크 위치를 포함한다. 다른 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 11.7, 12.8, 14.2, 17.8, 19.8, 20.7, 21.8, 22.2 및 25.0으로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta(2-\theta \pm 0.2^\circ)$ 각도에서 적어도 4개의 피크 위치를 포함한다. 다른 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 11.7, 17.8 및 21.8의 $2-\theta(2-\theta \pm 0.2^\circ)$ 각도

에서 피크 위치를 포함하고, 12.8, 14.2, 19.8, 20.7, 22.2 및 25.0으로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta$ ($2-\theta \pm 0.2^\circ$) 각도에서 적어도 3개의 피크 위치를 포함한다. 다른 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 11.7, 12.8, 14.2, 17.8, 19.8, 20.7, 21.8, 22.2 및 25.0의 $2-\theta$ ($2-\theta \pm 0.2^\circ$) 각도에서 피크 위치를 포함한다. 다른 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 표 15에 기재된 도 $2-\theta$ ($2-\theta \pm 0.2^\circ$) 각도에서 피크 위치를 포함한다. 다른 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 도 23에 도시된 X-선 분말 회절 패턴과 유사하다.

[0051] 일부 구현예에서, 결정질 형태는 221.9°C ($\pm 5.0^\circ \text{C}$)의 개시 온도를 갖는 흡열 피크를 포함하는 시차주사 열량 측정 온도 변화도를 특징으로 한다. 다른 구현예에서, 결정질 형태는 221.9°C ($\pm 2.0^\circ \text{C}$)의 개시 온도를 포함하는 시차주사 열량측정 온도 변화도를 특징으로 한다.

[0052] 또 다른 양태에서, 본 개시는 화학식 (I)의 화합물의 결정질 형태(때로는 유리 형태 유형 B로 지칭됨)에 관한 것으로서



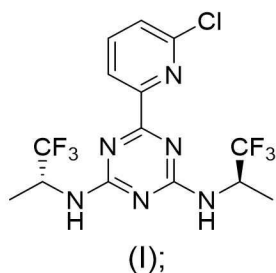
[0053]

[0054] 상기 결정질 형태는, 반사 모드(때때로 반사율 모드로서 지칭됨)에서 획득되고, 아래의 표 19에 기재된 피크 위치들로부터 선택된 하나 이상의 피크 위치를 $2-\theta$ ($2-\theta \pm 0.2^\circ$) 각도에서 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 다른 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 11.9, 13.2, 15.5, 17.8, 18.6, 20.8, 23.2, 23.9 및 26.5로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta$ ($2-\theta \pm 0.2^\circ$) 각도에서 적어도 1개의 피크 위치를 포함한다. 일부 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 11.9, 13.2, 15.5, 17.8, 18.6, 20.8, 23.2, 23.9 및 26.5로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta$ ($2-\theta \pm 0.2^\circ$) 각도에서 적어도 2개의 피크 위치를 포함한다. 다른 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 11.9, 13.2, 15.5, 17.8, 18.6, 20.8, 23.2, 23.9 및 26.5로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta$ ($2-\theta \pm 0.2^\circ$) 각도에서 적어도 3개의 피크 위치를 포함한다. 다른 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 11.9, 13.2, 15.5, 17.8, 18.6, 20.8, 23.2, 23.9 및 26.5로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta$ ($2-\theta \pm 0.2^\circ$) 각도에서 적어도 4개의 피크 위치를 포함한다. 다른 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 11.9, 17.8 및 23.9의 $2-\theta$ ($2-\theta \pm 0.2^\circ$) 각도에서 피크 위치를 포함하고, 13.2, 15.5, 18.6, 20.8, 23.2 및 26.5로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta$ ($2-\theta \pm 0.2^\circ$) 각도에서 적어도 3개의 피크 위치를 포함한다. 다른 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 11.9, 13.2, 15.5, 17.8, 18.6, 20.8, 23.2, 23.9 및 26.5의 $2-\theta$ ($2-\theta \pm 0.2^\circ$) 각도에서 피크 위치를 포함한다. 다른 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 표 19에 기재된 도 $2-\theta$ ($2-\theta \pm 0.2^\circ$) 각도에서 피크 위치를 포함한다. 다른 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 도 28에 도시된 X-선 분말 회절 패턴과 유사하다.

[0055] 일부 구현예에서, 결정질 형태는 221.5°C ($\pm 5.0^\circ \text{C}$)의 개시 온도를 갖는 흡열 피크를 포함하는 시차주사 열량 측정 온도 변화도를 특징으로 한다. 다른 구현예에서, 결정질 형태는 221.5°C ($\pm 2.0^\circ \text{C}$)의 개시 온도를 포함하는 시차주사 열량측정 온도 변화도를 특징으로 한다.

[0056] 일부 구현예에서, 결정질 형태는 무수이다.

[0057] 또 다른 양태에서, 본 개시는 화학식 (I)의 화합물의 결정질 형태(때로는 유리 형태 유형 C로 지칭됨)에 관한 것으로서



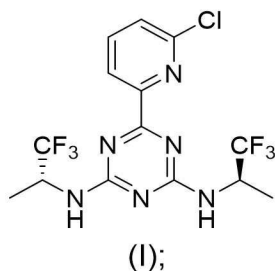
[0058]

[0059] 상기 결정질 형태는, 반사 모드(때때로 반사율 모드로서 지칭됨)에서 획득되고, 아래의 표 21에 기재된 피크 위치들로부터 선택된 하나 이상의 피크 위치를 $2-\theta(2-\theta \pm 0.2^\circ)$ 각도에서 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 다른 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 8.6, 10.5, 18.2, 20.2, 21.1 및 25.9로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta(2-\theta \pm 0.2^\circ)$ 각도에서 적어도 1개의 피크 위치를 포함한다. 일부 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 8.6, 10.5, 18.2, 20.2, 21.1 및 25.9로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta(2-\theta \pm 0.2^\circ)$ 각도에서 적어도 2개의 피크 위치를 포함한다. 다른 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 8.6, 10.5, 18.2, 20.2, 21.1 및 25.9로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta(2-\theta \pm 0.2^\circ)$ 각도에서 적어도 3개의 피크 위치를 포함한다. 다른 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 8.6, 10.5, 18.2, 20.2, 21.1 및 25.9로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta(2-\theta \pm 0.2^\circ)$ 각도에서 적어도 4개의 피크 위치를 포함한다. 다른 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 8.6 및 21.1의 $2-\theta(2-\theta \pm 0.2^\circ)$ 각도에서 피크 위치를 포함하고, 8.6, 10.5, 18.2, 20.2, 21.1 및 25.9로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta(2-\theta \pm 0.2^\circ)$ 각도에서 적어도 3개의 피크 위치를 포함한다. 다른 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 표 21에 기재된 도 $2-\theta(2-\theta \pm 0.2^\circ)$ 각도에서 피크 위치를 포함한다. 다른 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 도 32에 도시된 X-선 분말 회절 패턴과 유사하다.

[0060] 일부 구현예에서, 결정질 형태는 $221.3^\circ \text{ C} (\pm 5.0^\circ \text{ C})$ 의 개시 온도를 갖는 흡열 피크를 포함하는 시차주사 열량 측정 온도 변화도를 특징으로 한다. 다른 구현예에서, 결정질 형태는 $221.3^\circ \text{ C} (\pm 2.0^\circ \text{ C})$ 의 개시 온도를 포함하는 시차주사 열량측정 온도 변화도를 특징으로 한다.

[0061] 일부 구현예에서, 결정질 형태는 삼수화물이다.

[0062] 또 다른 양태에서, 본 개시는 화학식 (I)의 화합물의 결정질 형태(때로는 유리 형태 유형 D로 지칭됨)에 관한 것으로서



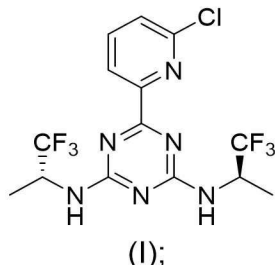
[0063]

[0064] 상기 결정질 형태는, 반사 모드(때때로 반사율 모드로서 지칭됨)에서 획득되고, 아래의 표 23에 기재된 피크 위치들로부터 선택된 하나 이상의 피크 위치를 $2-\theta(2-\theta \pm 0.2^\circ)$ 각도에서 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 다른 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 8.6, 9.7, 10.5, 15.6, 15.9, 16.7, 17.9, 20.3, 21.2, 24.9, 26.6 및 27.0으로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta(2-\theta \pm 0.2^\circ)$ 각도에서 적어도 1개의 피크 위치를 포함한다. 일부 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 8.6, 9.7, 10.5, 15.6, 15.9, 16.7, 17.9, 20.3, 21.2, 24.9, 26.6 및 27.0으로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta(2-\theta \pm 0.2^\circ)$ 각도에서 적어도 2개의 피크 위치를 포함한다. 다른 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 8.6, 9.7, 10.5, 15.6, 15.9, 16.7, 17.9, 20.3, 21.2, 24.9, 26.6 및 27.0으로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta(2-\theta \pm 0.2^\circ)$ 각도에서 적어도 2개의 피크 위치를 포함한다. 다른 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 8.6, 9.7, 10.5, 15.6, 15.9, 16.7, 17.9, 20.3, 21.2, 24.9, 26.6 및 27.0으로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta(2-\theta \pm 0.2^\circ)$ 각도에서 적어도 3개의 피크 위치를 포함한다. 다른 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 8.6, 9.7, 10.5, 15.6, 15.9, 16.7, 17.9, 20.3, 21.2, 24.9, 26.6 및 27.0으로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta(2-\theta \pm 0.2^\circ)$ 각도에서 적어도 4개의 피크 위치를 포함한다. 다른 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 15.9, 16.7 및 21.2의 $2-\theta(2-\theta \pm 0.2^\circ)$ 각도에서 피크 위치를 포함하고, 8.6, 9.7, 10.5, 15.6, 17.9, 20.3, 24.9, 26.6 및 27.0으로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta(2-\theta \pm 0.2^\circ)$ 각도에서 적어도 3개의 피크 위치를 포함한다. 다른 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 표 23에 기재된 도 $2-\theta(2-\theta \pm 0.2^\circ)$ 각도에서 피크 위치를 포함한다. 다른 구현예에서, X-선 분말 회절 패턴은 도 36에 도시된 X-선 분말 회절 패턴과 유사하다.

[0065] 일부 구현예에서, 결정질 형태는 221.3° C(±5.0° C)의 개시 온도를 갖는 흡열 피크를 포함하는 시차주사 열량 측정 온도 변화도를 특징으로 한다. 다른 구현예에서, 결정질 형태는 221.3° C(±2.0° C)의 개시 온도를 포함하는 시차주사 열량측정 온도 변화도를 특징으로 한다.

[0066] 일부 구현예에서, 결정질 형태는 디옥산 용매화물이다.

[0067] 또 다른 양태에서, 본 개시는 화학식 (I)의 화합물



[0068]

[0069] 및 중합체를 포함하는 비정질 고형 분산액에 관한 것이다.

[0070] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "분산액(dispersion)"은 하나의 물질(분산상)이 제2 물질(연속상 또는 비히클) 전체에 걸쳐 이산 단위로 분포하는 분산계(disperse system)를 지칭한다. 일반적으로, 분산상은 고형, 액체 또는 기체일 수 있다. 고형 분산액의 경우, 분산상과 연속상 모두가 고체이다.

[0071] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "비정질 고형 분산액(amorphous solid dispersion)"은 일반적으로 치료적 활성 화합물 및 중합체(또는 복수의 중합체)인 2가지 이상의 성분으로 이루어진 고형 분산액을 일반적으로 지칭하지만, 가능하게는 계면활성제 또는 다른 약학적 부형제와 같은 다른 성분을 함유하되, 치료적 활성 화합물은 비정질상이다. 일부 구현예에서, 비정질 고형 분산액은 분산상을 구성하는 중합체(들)(및 임의로 계면활성제)를 포함하고, 치료적 활성 화합물은 연속상을 구성한다. 일부 구현예에서, 비정질 고형 분산액은 연속상을 구성하는 중합체(들)(및 임의로 계면활성제)를 포함하고, 치료적 활성 화합물은 분산상을 구성한다.

[0072] 일부 구현예에서, 중합체는 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스(HPMC), 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙신네이트(HPMCAS), 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 프탈레이트(HPMCP), 히드록시프로필 셀룰로오스(HPC), 에틸셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 및 폴리비닐피롤리돈(PVP), 또는 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 구현예에서, 중합체는 HPMCAS이다.

[0073] 일부 구현예에서, 중합체는 약 10% w/w 내지 90% w/w(예를 들어, 약 20% w/w 내지 약 80% w/w; 약 30% w/w 내지 약 70% w/w; 약 40% w/w 내지 약 60% w/w; 또는 약 15% w/w 내지 약 35% w/w)의 양으로 비정질 고형 분산액 내에 존재한다. 일부 구현예에서, 중합체(또는 하나 이상의 중합체)는 약 10% w/w 내지 약 80% w/w, 예를 들어 약 30% w/w 내지 약 75% w/w, 또는 약 40% w/w 내지 약 65% w/w, 또는 약 45% w/w 내지 약 55% w/w, 예를 들어, 약 46% w/w, 약 47% w/w, 약 48% w/w, 약 49% w/w, 약 50% w/w, 약 51% w/w, 약 52% w/w, 약 53% w/w 또는 약 54% w/w의 양으로 비정질 고형 분산액 내에 존재한다. 일부 구현예에서, 중합체(또는 하나 이상의 중합체)는 약 48% w/w, 약 48.5% w/w, 약 49% w/w, 약 49.5% w/w, 약 50% w/w, 약 50.5% w/w, 약 51% w/w, 약 51.5% w/w, 약 52% w/w, 또는 약 52.5% w/w의 양으로 비정질 고형 분산액 내에 존재한다.

[0074] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 약 10% w/w 내지 90% w/w(예를 들어, 약 20% w/w 내지 약 80% w/w; 약 30% w/w 내지 약 70% w/w; 약 40% w/w 내지 약 60% w/w; 또는 약 15% w/w 내지 약 35% w/w)의 양으로 비정질 고형 분산액 내에 존재한다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 약 10% w/w 내지 약 80% w/w, 예를 들어 약 30% w/w 내지 약 75% w/w, 또는 약 40% w/w 내지 약 65% w/w, 또는 약 45% w/w 내지 약 55% w/w, 예를 들어, 약 46% w/w, 약 47% w/w, 약 48% w/w, 약 49% w/w, 약 50% w/w, 약 51% w/w, 약 52% w/w, 약 53% w/w 또는 약 54% w/w의 양으로 비정질 고형 분산액 내에 존재한다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 약 48% w/w, 약 48.5% w/w, 약 49% w/w, 약 49.5% w/w, 약 50% w/w, 약 50.5% w/w, 약 51% w/w, 약 51.5% w/w, 약 52% w/w, 또는 약 52.5% w/w의 양으로 비정질 고형 분산액 내에 존재한다.

[0075] 일부 구현예에서, 비정질 고형 분산액은 계면활성제를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 계면활성제는 라우릴 황산 나트륨(SLS), 비타민 E 또는 이의 유도체(예를 들어, 비타민 E TPMS), 도큐세이트 나트륨(docusate Sodium), 도데실 황산나트륨, 폴리소르베이트(예컨대, Tween 20 및 Tween 80), 폴록사머(예컨대, 폴록사머 335

및 폴록사머 407), 글리세릴 모노올레이트, Span 65, Span 25, Capryol 90, 플루로닉 공중합체(예를 들어, 플루로닉 F108, 플루로닉 P-123) 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 계면활성제는 SLS이다.

[0076] 일부 구현예에서, 계면활성제는 약 0.1% w/w 내지 약 10% w/w, 예를 들어, 약 0.5% w/w 내지 약 2% w/w, 또는 약 1% w/w 내지 약 3% w/w, 약 1% w/w 내지 약 4% w/w, 또는 약 1% w/w 내지 약 5% w/w의 양으로 비정질 고형 분산액 내에 존재한다. 일부 구현예에서, 계면활성제는 약 0.1% w/w, 약 0.2% w/w, 약 0.3% w/w, 약 0.4% w/w, 약 0.5% w/w, 약 0.6% w/w, 약 0.7% w/w, 약 0.8% w/w, 약 0.9% w/w, 또는 약 1% w/w의 양으로 고형 분산액 내에 존재한다. 일부 구현예에서, 계면활성제는 약 0.5% w/w, 약 1% w/w, 약 1.5% w/w, 약 2% w/w, 약 2.5% w/w, 약 3% w/w, 약 3.5% w/w, 약 4% w/w, 약 4.5% w/w, 또는 약 5% w/w의 양으로 고형 분산액 내에 존재한다.

[0077] 일부 구현예에서, 비정질 고형 분산액은 화학식 (I)의 화합물 및 HPMCAS를 포함한다. 일부 구현예에서, 비정질 고형 분산액은 화학식 (I)의 화합물 및 HPMCAS로 본질적으로 구성된다. 일부 구현예에서, 비정질 고형 분산액은 화학식 (I)의 화합물 및 HPMCAS로 구성된다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 및 HPMCAS는 약 3:1 내지 약 1:3, 또는 약 2:1 내지 약 1:2, 또는 약 1.5:1 내지 약 1:1.5의 중량비로 존재한다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 및 HPMCAS는 약 1:1의 중량비로 존재한다.

[0078] 일부 구현예에서, 비정질 고형 분산액은 적어도 약 80°C의 유리 전이 온도(T_g)를 갖는다. 다른 구현예에서, 비정질 고형 분산액은 약 80°C 내지 약 130°C, 약 80°C 내지 약 120°C, 약 80°C 내지 약 100°C, 또는 약 80°C 내지 약 90°C의 T_g 를 갖는다.

[0079] 약물 물질

[0080] 본 개시는 또한 본원에 기술된 화학식 (I)의 화합물의 고형분 형태를 포함하는 약물 물질에 관한 것이다.

[0081] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약물 물질(drug substance)"은 활성 약학적 성분을 지칭한다. 상기 용어는 하나 이상의 약학적 부형제와 함께 약학적 조성물에 혼합되는 활성 약학적 성분을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0082] 일부 구현예에서, 본 개시는 명시된 농도 이하의 특정 불순물을 갖는 약물 물질에 관한 것으로서, 불순물에는 (R)-4-(6-클로로피리딘-2-일)-N-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2-아민 (화합물 2), (R)-6-(6-클로로피리딘-2-일)-N²-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민 (화합물 3), (R)-4-(6-클로로피리딘-2-일)-6-((1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)아미노)-1,3,5-트리아진-2-올 (화합물 4), (R)-6-(6-클로로피리딘-2-일)-N²-이소프로필-N⁴-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민 (화합물 5), (R)-6-(6-클로로피리딘-2-일)-N²-에틸-N⁴-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민 (화합물 6), 6-(4,6-비스(((R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-올 (화합물 7), 6-(6-클로로피리딘-2-일)-N²-((R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-N⁴-((S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민 (화합물 8), 및 6-(6-클로로피리딘-2-일)-N²,N⁴-비스((S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민 (화합물 9)이 포함된다.

[0083] 이들 구현예의 목적을 위해, 화합물 2 내지 7 각각의 농도는, 실시예 14 및 16에 기술된 바와 같이, HPLC 방법 1에 의해 측정했을 때, 화학식 (I)의 화합물 및 임의의 유기 불순물(화합물 2 내지 9)에 기인하는 총 HPLC 피크 면적의 백분율로서, 이러한 화합물에 기인하는 HPLC 피크 면적(%)을 지칭한다. 화합물 8 및 9 각각의 농도는, 실시예 14 및 16에 기술된 바와 같이, HPLC 방법 2에 의해 측정했을 때, 화학식 (I)의 화합물 및 화합물 8 및 9에 기인하는 총 HPLC 피크 면적의 백분율로서, 이러한 화합물에 기인하는 HPLC 피크 면적(%)을 지칭한다.

[0084] 일 양태에서, 본 개시는 본원에 기술된 구현예 중 어느 하나에 기술된 바와 같이, 화학식 (I)의 화합물의 구현 산 공결정을 포함하는 약물 물질에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 약물 물질은 1.0%(HPLC에 의한 면적(%)) 이하의 (R)-6-(6-클로로피리딘-2-일)-N²-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민을 함유한다. 일부 구현예에서, 약물 물질은 1.0%(HPLC에 의한 면적(%)) 이하의 (R)-6-(6-클로로피리딘-2-일)-N²-에틸-N⁴-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민을 함유한다. 일부 구현예에서, 약물 물질은 1.0%(HPLC에 의한 면적(%)) 이하의 (R)-6-(6-클로로피리딘-2-일)-N²-이소프로필-N⁴-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민을 함유한다. 일부 구현예에서, 약물 물질은 1.0%(HPLC에 의한 면적

(%) 이하의 6-(6-클로로피리딘-2-일)- N^2, N^4 -비스((S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민을 함유한다. 일부 구현예에서, 약물 물질은 1.0%(HPLC에 의한 면적(%)) 이하의 6-(6-클로로피리딘-2-yl)- N^2 -((R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)- N^4 -((S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민을 함유한다. 일부 구현예에서, 약물 물질은 1.0%(HPLC에 의한 면적(%)) 이하의 (R)-4-(6-클로로피리딘-2-일)-6-((1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)아미노)-1,3,5-트리아진-2-올을 함유한다. 일부 구현예에서, 약물 물질은 1.0%(HPLC에 의한 면적(%)) 이하의 (R)-4-클로로-6-(6-클로로피리딘-2-일)- N -(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2-아민을 함유한다. 일부 구현예에서, 약물 물질은 1.0%(HPLC에 의한 면적(%)) 이하의 6-(4,6-비스((R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-올을 함유한다.

[0085]

또 다른 양태에서, 본 개시는 본원에 기술된 구현예 중 어느 하나에 기술된 바와 같이, 화학식 (I)의 화합물의 유리 형태 유형 A를 포함하는 약물 물질에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 약물 물질은 1.0%(HPLC에 의한 면적(%)) 이하의 (R)-6-(6-클로로피리딘-2-일)- N^2 -(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민을 함유한다. 일부 구현예에서, 약물 물질은 1.0%(HPLC에 의한 면적(%)) 이하의 (R)-6-(6-클로로피리딘-2-일)- N^2 -에틸- N^4 -(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민을 함유한다. 일부 구현예에서, 약물 물질은 1.0%(HPLC에 의한 면적(%)) 이하의 (R)-6-(6-클로로피리딘-2-일)- N^2 -이소프로필- N^4 -(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민을 함유한다. 일부 구현예에서, 약물 물질은 1.0%(HPLC에 의한 면적(%)) 이하의 6-(6-클로로피리딘-2-일)- N^2, N^4 -비스((S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민을 함유한다. 일부 구현예에서, 약물 물질은 1.0%(HPLC에 의한 면적(%)) 이하의 6-(6-클로로피리딘-2-yl)- N^2 -((R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)- N^4 -((S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민을 함유한다. 일부 구현예에서, 약물 물질은 1.0%(HPLC에 의한 면적(%)) 이하의 (R)-4-(6-클로로피리딘-2-일)-6-((1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)아미노)-1,3,5-트리아진-2-올을 함유한다. 일부 구현예에서, 약물 물질은 1.0%(HPLC에 의한 면적(%)) 이하의 (R)-4-클로로-6-(6-클로로피리딘-2-일)- N -(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2-아민을 함유한다. 일부 구현예에서, 약물 물질은 1.0%(HPLC에 의한 면적(%)) 이하의 6-(4,6-비스((R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-올을 함유한다.

[0086]

불순물

[0087]

본 발명은 또한 본원에 기술된 고형분 형태의 불순물로서 존재할 수 있는 화합물에 관한 것이다. 이러한 화합물은 본원에 기술된 고형분 형태(예를 들어, 공결정, 약물 물질, 결정질 형태, 비정질 고형 분산액)의 순도 결정을 위한 표준으로서 유용하다.

[0088]

일 양태에서, 본 개시는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물에 관한 것이다:

[0089]

(R)-6-(6-클로로피리딘-2-일)- N^2 -(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민;

[0090]

(R)-6-(6-클로로피리딘-2-일)- N^2 -에틸- N^4 -(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민;

[0091]

(R)-6-(6-클로로피리딘-2-일)- N^2 -이소프로필- N^4 -(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민;

[0092]

(R)-4-(6-클로로피리딘-2-일)-6-((1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)아미노)-1,3,5-트리아진-2-올;

[0093]

(R)-4-클로로-6-(6-클로로피리딘-2-일)- N -(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2-아민; 및

[0094]

6-(4,6-비스((R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-올.

[0095]

일 구현예에서, 화합물은 (R)-6-(6-클로로피리딘-2-일)- N^2 -(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민이다.

[0096]

일 구현예에서, 화합물은 (R)-6-(6-클로로피리딘-2-일)- N^2 -에틸- N^4 -(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민이다.

[0097]

일 구현예에서, 화합물은 (R)-6-(6-클로로피리딘-2-일)- N^2 -이소프로필- N^4 -(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민이다.

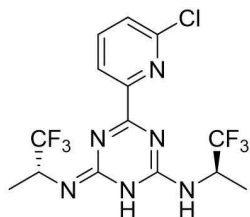
[0098] 일 구현예에서, 화합물은 (*R*)-4-(6-클로로피리딘-2-일)-6-((1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)아미노)-1,3,5-트리아진-2-올이다.

[0099] 일 구현예에서, 화합물은 (*R*)-4-클로로-6-(6-클로로피리딘-2-일)-*N*-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2-아민이다.

[0100] 일 구현예에서, 화합물은 6-(4,6-비스(((*R*)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-올이다.

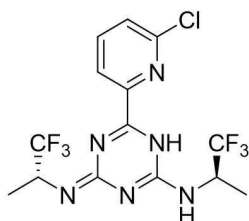
[0101] 호변이성질체(Tautomers)

[0102] 본 개시는 또한 화학식 (I)의 화합물로서 식별된 화학 구조의 호변이성질체에 관한 것이다. 이러한 호변이성질체는 다음을 포함한다:



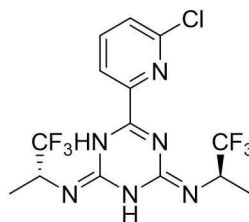
[0103]

[0104] 4-(6-클로로피리딘-2-일)-*N*-((*R*)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-6-((*R*)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)아미노)-1,6-디하이드로-1,3,5-트리아진-2-아민;



[0105]

[0106] 6-(6-클로로피리딘-2-일)-*N*-((*R*)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4-((*R*)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)아미노)-4,5-디하이드로-1,3,5-트리아진-2-아민; 및

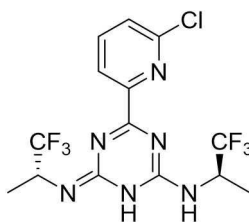


[0107]

[0108] 6-(6-클로로피리딘-2-일)-*N*2,*N*4-비스((*R*)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4(1*H*,3*H*)-다이민.

[0109] 본원에서 사용되는 바와 같이, 호변이성질체는 명시된 화합물뿐만 아니라 이의 임의의 이중 결합 이성질체를 포함한다.

[0110] 일 구현예에서, 본 개시는 화합물에 관한 것으로서, 상기 화합물은:



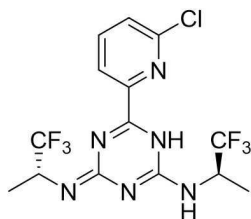
[0111]

[0112] 4-(6-클로로피리딘-2-일)-*N*-((*R*)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-6-((*R*)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)아미노)-1,6-디하이드로-1,3,5-트리아진-2-아민;

미노)-1,6-디하이드로-1,3,5-트리아진-2-아민;

[0113] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0114] 일 구현예에서, 본 개시는 화합물에 관한 것으로서, 상기 화합물은:

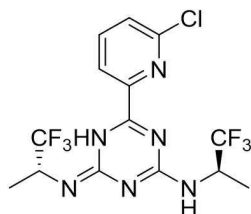


[0115]

[0116] 6-(6-클로로피리딘-2-일)-N-((R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4-(((R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)이 미노)-1,4-디하이드로-1,3,5-트리아진-2-아민;

[0117] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0118] 일 구현예에서, 본 개시는 화합물에 관한 것으로서, 상기 화합물은:

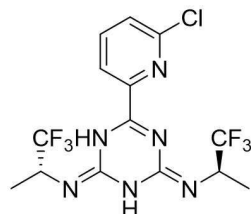


[0119]

[0120] 6-(6-클로로피리딘-2-일)-N-((R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4-(((R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)이 미노)-4,5-디하이드로-1,3,5-트리아진-2-아민;

[0121] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0122] 일 구현예에서, 본 개시는 화합물에 관한 것으로서, 상기 화합물은:



[0123]

[0124] 6-(6-클로로피리딘-2-일)-N2,N4-비스((R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4(1H,3H)-다이민;

[0125] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0126] 본원에서 사용되는, 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"은, 민을 만한 의학적 판단의 범주 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등이 없이 인체와 하등 동물의 조직과 접촉하여 사용하는 데 적합하고, 타당한 이익/위험 비율에 적합한 염을 의미한다. 화합물의 "약학적으로 허용 가능한 염(pharmaceutically acceptable salt)"은 피투여자에게 투여 시, 화합물을 직접 또는 간접적으로 제공할 수 있는 임의의 비독성 염을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 염은 문헌[S. M. Berge, 등의 *J. Pharmaceutical Sciences*, **1977**, 66, 1-19]에 상세히 기술되어 있고, 동 문헌은 본원에 참조로서 통합된다.

[0127] 화학식 (I)의 화합물의 고형분 형태를 제조하는 방법

[0128] 본 개시는 또한 화학식 (I)의 화합물의 고형분 형태를 제조하는 방법에 관한 것이다.

[0129] 일 양태에서, 본 개시는 구연산 공결정을 제조하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은

[0130] 화학식 (I)의 화합물 및 구연산을 용매에 용해시켜 용액을 수득하는 단계; 및

- [0131] 공결정을 침전시키는 단계를 포함한다.
- [0132] 일부 구현예에서, 상기 방법에서 침전된 공결정은 (본원의 구현예 중 어느 하나에 기술된 바와 같은) 구연산 공결정 유형 A이다.
- [0133] 일부 구현예에서, 본 개시는 본원에 개시된 구연산 공결정을 제조하는 방법 중 어느 하나에 의해 제조된 공결정에 관한 것이다.
- [0134] 상기 방법에 사용된 구연산은 결정질 또는 비결정질일 수 있고, 수화(hydration) 또는 용매화(solvation) 중 임의의 상태에 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 구연산은 무수 구연산 또는 구연산 일수화물이다. 다른 구현예에서, 구연산은 무수 구연산이다. 다른 구현예에서, 구연산은 구연산 일수화물이다.
- [0135] 상기 방법에 사용된 용매는 화학식 (I)의 화합물과 구연산을 용해시키기에 적합한 임의의 액체 또는 액체의 혼합물일 수 있다. 일부 구현예에서, 용매는 극성 유기 용매, 예컨대 메탄올, 아세트산에틸, 아세토니트릴, 아세톤, THF (예를 들어, THF/물 (9:1 v/v)), 또는 n-부탄올 (예를 들어, n-부탄올/헵탄 (1/3 v/v))을 포함한다. 일부 구현예에서, 용매는 아세토니트릴 또는 아세톤을 포함한다.
- [0136] 화학식 (I)의 화합물과 구연산은 임의의 물 비율로 용매에 용해될 수 있고 용액으로부터 공결정의 후속 침전을 가능하게 하는 임의의 농도로 용매에 용해될 수 있다. 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 및 구연산은 약 1:2 내지 4:1의 물 비, 또는 약 1:1 내지 3:1의 물 비, 또는 약 1.5:1 내지 2.5:1의 물 비, 또는 약 2:1의 물 비로 용매와 접촉된다. 일부 구현예에서, 용매와 접촉된 화학식 (I)의 화합물의 양은 화학식 (I)의 화합물의 양을 기준으로 약 0.01 M 내지 3 M 용액, 또는 약 1 M 내지 2 M 용액, 또는 약 1.5 M 용액을 형성하기에 충분하다. 그러나, 당업자는 화학식 (I)의 화합물 및/또는 구연산 중 일부가 용매에 용해되지 않는 경우, 용액 중 구연산 및 화학식 (I)의 화합물의 실제 몰비, 및 용액 중 화학식 (I)의 화합물의 실제 농도는 용액과 접촉되는 화학식 (I)의 화합물의 양으로부터 계산될 것과 다를 수 있다는 것을 이해할 것이다.
- [0137] 또 다른 양태에서, 본 개시는 말레산 공결정을 제조하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은
- [0138] 화학식 (I)의 화합물 및 말레산을 용매에 용해시켜 용액을 수득하는 단계; 및
- [0139] 공결정을 침전시키는 단계를 포함한다.
- [0140] 일부 구현예에서, 상기 방법에서 침전된 공결정은 (본원의 구현예 중 어느 하나에 기술된 바와 같은) 말레산 공결정 유형 A이다.
- [0141] 일부 구현예에서, 본 개시는 본원에 개시된 말레산 공결정을 제조하는 방법 중 어느 하나에 의해 제조된 공결정에 관한 것이다.
- [0142] 상기 방법에 사용된 용매는 화학식 (I)의 화합물과 말레산을 용해시키기에 적합한 임의의 액체 또는 액체의 혼합물일 수 있다. 일부 구현예에서, 용매는 아세토니트릴 또는 아세톤을 포함한다.
- [0143] 또 다른 양태에서, 본 개시는 화학식 (I)의 화합물의 결정질 형태를 제조하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은
- [0144] 화학식 (I)의 화합물을 아세트산에틸에 용해시켜 용액을 수득하는 단계; 및
- [0145] 결정질 형태를 침전시키는 단계를 포함한다.
- [0146] 일부 구현예에서, 상기 방법에서 침전된 결정질 형태는 (본원의 구현예 중 어느 하나에 기술된 바와 같은) 유리 형태 유형 A이다.
- [0147] 일부 구현예에서, 본 개시는 본원에 개시된 화학식 (I)의 화합물의 결정질 형태를 제조하는 방법 중 어느 하나에 의해 제조된 결정질 형태에 관한 것이다.
- [0148] 일부 구현예에서, 결정질 형태를 침전시키는 단계는 헵탄을 용액에 첨가하는 단계를 포함한다.
- [0149] 또 다른 양태에서, 본 개시는 화학식 (I)의 화합물의 결정질 형태를 제조하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은
- [0150] 화학식 (I)의 화합물을 메틸 이소부틸 케톤에 용해시켜 용액을 수득하는 단계; 및
- [0151] 결정질 형태를 침전시키는 단계를 포함한다.

- [0152] 일부 구현예에서, 상기 방법에서 침전된 결정질 형태는 (본원의 구현예 중 어느 하나에 기술된 바와 같은) 유리 형태 유형 B이다.
- [0153] 일부 구현예에서, 본 개시는 본원에 개시된 화학식 (I)의 화합물의 결정질 형태를 제조하는 방법 중 어느 하나에 의해 제조된 결정질 형태에 관한 것이다.
- [0154] 일부 구현예에서, 결정질 형태를 침전시키는 단계는 헵탄을 용액에 첨가하는 단계를 포함한다.
- [0155] 또 다른 양태에서, 본 개시는 화학식 (I)의 화합물의 결정질 형태를 제조하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은
- [0156] 화학식 (I)의 화합물을 디옥산에 용해시켜 용액을 수득하는 단계; 및
- [0157] 결정질 형태를 침전시키는 단계를 포함한다.
- [0158] 일부 구현예에서, 상기 방법에서 침전된 결정질 형태는 (본원의 구현예 중 어느 하나에 기술된 바와 같은) 유리 형태 유형 C이다.
- [0159] 일부 구현예에서, 본 개시는 본원에 개시된 화학식 (I)의 화합물의 결정질 형태를 제조하는 방법 중 어느 하나에 의해 제조된 결정질 형태에 관한 것이다.
- [0160] 일부 구현예에서, 결정질 형태를 침전시키는 단계는 물을 용액에 첨가하는 단계를 포함한다.
- [0161] 또 다른 양태에서, 본 개시는 화학식 (I)의 화합물을 비정질 고형 분산액을 제조하는 방법에 관한 것이다.
- [0162] 일부 구현예에서, 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물, 중합체 및 적절한 용매 또는 용매 혼합물을 포함하는 혼합물을 분무 건조시키는 단계를 포함한다.
- [0163] 일부 구현예에서, 용매는 휘발성 용매(예를 들어, 염화메틸렌, 아세톤, 메탄올, 에탄올, 클로로포름, 테트라하이드로퓨란(THF), 또는 이들의 혼합물)이다. 일부 구현예에서, 용매는 아세톤이다.
- [0164] 일부 구현예에서, 분무 건조 단계에 사용된 화학식 (I)의 화합물은 본원에 기술된 구현예 중 어느 하나에 따른 공결정 형태 또는 결정질 형태이다.
- [0165] 분무 건조하는 단계는, 예를 들어 고형분 및 용매 또는 용매 혼합물을 함유하는 액체 혼합물을 무화하는 단계(atomization), 및 용매 또는 용매 혼합물을 제거하는 단계(removal)를 포함한다. 무화하는 단계는, 예를 들어, 2-유체 노즐, 압력 노즐, 또는 일렉트로소닉(electrosonic) 노즐을 통하거나 회전 디스크를 이용해 이뤄질 수 있다. 용매 또는 용매 혼합물을 제거하는 단계는, 트레이 건조, 유동층 건조(예를 들어, 약 실온 내지 약 100℃ 진공 건조, 마이크로파 건조, 회전 드럼 건조 또는 쌍원추형 진공 건조(예를 들어, 약 실온 내지 약 200℃와 같은 후속 건조 단계를 필요로 할 수 있다. 분무-건조를 위한 기술 및 방법은 Perry's Chemical Engineering Handbook, 6th Ed., R. H. Perry, D. W. Green & J. O. Maloney, eds., McGraw-Hill Book Co. (1984); and Marshall "Atomization and Spray-Drying" 50, Chem. Eng. Prog. Monogr. Series 2 (1954)에서 찾아볼 수 있다.
- [0166] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용액을 얻기 위해 하나 이상의 물질을 용매에 용해시키는 것을 지칭할 때의 용어 "용해(dissolving)"는 물질(들) 각각의 적어도 일부를 용해시키는 데 충분한 양의 용매와 물질(들)을 접촉시키는 것을 의미한다. 물질(들)과 용매를 포함하는 혼합물은 물질(들)이 용매에 용해되는 것을 용이하게 하기 위해 교반되고/되거나 가해질 수 있다. 당업자가 이해할 수 있듯이, 일부 용해되지 않은 물질(물질(들)의 일부 및/또는 일부 다른 물질을 포함함)은 현탁된 채로 용액에 남아있을 수 있고, 이러한 현탁된 물질은 고형분 형태를 침전시키기 전에 용액으로부터 (예를 들어, 여과나 경사분리(decantation)에 의해) 분리될 수 있다. 일부 구현예에서, 고형분 형태를 침전시키기 전에 물이 용액에 첨가된다.
- [0167] 본원에서 사용되는 바와 같이, 몰비 또는 농도(예를 들어, 몰 농도)를 지칭할 때의 용어 "약(about)"은 몰비 또는 농도가 명시된 값 $\pm 10\%$ 를 갖는다는 것을 의미한다. 예를 들어, "약 2:1"의 몰비는 1.8:1 내지 2.2:1의 몰비를 포함할 것이다. 유사하게, "약 1.5 M"의 농도는 1.35 M 내지 1.65 M의 농도를 포함할 것이다.
- [0168] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용액으로부터 고형분 형태를 침전시키는 것을 지칭할 때의 용어 "침전(precipitating)"은 고형분 형태를 용액으로부터 침전시키는 것을 의미한다. 임의의 이론에 구속되고자 의도함이 없이, 침전은 고형분 형태가 포함된 용액을 포화시키는 것에 의해 (예를 들어, 용액 중 고형분 형태의 농도를 증가시키거나, 용액 중 고형분 형태의 용해도를 감소시키는 것에 의해) 일어날 수 있다.

- [0169] 일부 구현예에서, "침전"은 용액을 냉각시키는 것을 포함한다. 임의의 이론에 구속되고자 의도함이 없이, 용액을 냉각시키는 것은 고형분 형태가 그의 포화 농도에 도달하도록, 고형분 형태의 용해도를 감소시킴으로써 고형분 형태가 침전되게 할 수 있다.
- [0170] 일부 구현예에서, "침전"은 용액으로부터 용매의 일부를 증발시키는 것을 포함한다. 임의의 이론에 구속되고자 의도함이 없이, 용액으로부터 용매를 증발시키는 것은 용액 중 고형분 형태의 농도를 그의 포화 농도까지 증가시킴으로써 고형분 형태가 침전되게 할 수 있다.
- [0171] 일부 구현예에서, "침전"은 용액에 반응매를 첨가하는 것을 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "반용매(antisolvent)"는 용액을 형성하는 데 사용된 용매보다 고형분 형태가 덜 용해되는 액체를 지칭한다. 임의의 이론에 구속되고자 의도함이 없이, 용액에 반응매를 첨가하는 것은 고형분 형태가 그의 포화 농도에 도달하도록, 고형분 형태의 용해도를 감소시킴으로써 고형분 형태가 침전되게 할 수 있다. 일부 구현예에서, 반응매는 비극성 유기 용매를 포함한다. 일부 구현예에서, 반응매는 톨루엔을 포함한다. 일부 구현예에서, 반응매는 메틸 터트-부틸 에테르를 포함한다. 일부 구현예에서, 반응매는 C₅-C₁₂ 알칸 또는 시클로알칸을 포함한다.
- [0172] 일부 구현예에서, "침전"은 용액으로부터 침전될 고체 형태의 결정으로 용액에 시딩(seeding)하는 것을 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "시딩(seeding)"은 특정 결정질 물질을 용액에 첨가하여 해당 특정 결정질 물질의 재결정화 또는 결정화를 개시하는 것을 지칭한다.
- [0173] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "C₅-C₁₂ 알칸 또는 시클로알칸"은 5 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 포화 직쇄, 분지형, 또는 환형 탄화수소를 의미한다. 예로는 펜탄, 헥산, 헵탄, 옥탄, 시클로헥산 등이 있다.
- [0174] 일부 구현예에서, 상기 방법은 고형분 형태를 단리하는 단계를 추가로 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "단리(isolating)"는 침전된 고형분 형태를 용액으로부터 분리하는 것을 의미한다. 이러한 분리는 당업계에 알려진 임의의 수단에 의해 달성될 수 있고, 이에 는 침전된 고형분 형태를 여과하는 것, 및 침전된 고형분 형태로부터의 용액을 경사 분리하는 것을 포함되지만 이들로 한정되지는 않는다.
- [0175] 조성물 및 투여 경로
- [0176] 또 다른 양태에서, 본 개시는 본원의 구현예 중 어느 하나에서 기술된 바와 같은 고형분 형태, 약물 물질, 또는 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 및 하나 이상의 약학적 부형제를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.
- [0177] 또 다른 양태에서, 본 개시는 본원의 구현예 중 어느 하나에서 기술된 바와 같은 고형분 형태, 약물 물질, 또는 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염의 치료적 유효량, 및 하나 이상의 약학적 부형제를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.
- [0178] 본원에서 사용되는 바와 같이, 본원에 기술된 고형분 형태, 약물 물질, 또는 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 지칭할 때의 용어 "치료적 유효량(therapeutically effective amount)"은 환자에서 효소 또는 단백질 활성을 감소시키거나 억제하는 것, 특정 증상을 완화시키거나 개선하는 것, 질병을 치유하는 것, 질병의 중증도를 완화시키는 것, 질병의 진행을 늦추거나 지연시키는 것, 또는 질병을 예방하는 것과 같은 생물학적 또는 의학적인 반응을 유도하게 되는 양을 지칭한다. 일부 구현예에서, 용어 "치료적 유효량"은, 환자에게 투여되었을 때, 돌연변이체 IDH1 및/또는 돌연변이체 IDH2를 억제하는 데 효과적인 고형분 형태, 약물 물질, 또는 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염의 양을 지칭한다. 다른 구현예에서, 용어 "치료적 유효량"은, 환자에게 투여되었을 때, 환자에서 암을 치료하는 데 효과적인 고형분 형태, 약물 물질, 또는 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염의 양을 지칭한다.
- [0179] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약학적 부형제(pharmaceutical excipient)"는 고형분 형태, 약물 물질, 또는 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염과 함께 환자에게 투여될 수 있고, 화학식 (I)의 화합물의 약리학적인 활성을 저해하지 않으며, 화학식 (I)의 화합물의 치료량을 전달하기에 충분한 투여량으로 투여될 때 독성이 없는 담체, 보강제 또는 비히클을 지칭한다.
- [0180] 본원에 기술된 약학적 조성물에 사용될 수 있는 약학적 부형제는 이온 교환체, 알루미늄, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 자가 유화 약물 전달 시스템(self-emulsifying drug delivery system, SEDDS), 예컨대 d- α -토코페롤 폴리에틸렌글리콜 1000 숙신산염, 약학적 투여량 형태로 사용되는 계면활성제, 예컨대, 트윈(Tween) 또는 기타 유사한 중합체 전달 매트릭스, 혈청 단백질, 예컨대, 인간 혈청 알부민, 완충 물질, 예컨대 인산염, 글리

신, 소르브산, 소르브산 칼륨, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세리드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예컨대 황산프로타민, 제일인산나트륨, 제일인산칼륨, 염화나트륨, 아연염, 콜로이드 규산, 삼규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로오스계 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카복시메틸셀룰로오스, 폴리아크릴산, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모지(wool fat)를 포함한다. α -, β -, 및 γ -사이클로텍스트린과 같은 사이클로텍스트린, 또는 2- 및 3-히드록시프로필- β -사이클로텍스트린을 포함하는 히드록시알킬사이클로텍스트린과 같은 화학적으로 변형된 유도체, 또는 다른 용해된 유도체는 또한 화학식 (I)의 화합물의 전달을 향상시키기 위해 유리하게 사용될 수 있다.

- [0181] 일부 경우에, 약학적 조성물의 pH는 약학적으로 허용 가능한 산, 염기 또는 완충제를 사용해 조정할 수 있다.
- [0182] 본원에 기술된 약학적 조성물은 경구로, 비경구로, 흡입 분무에 의해, 국소적으로, 직장으로, 비강으로, 구강으로, 질로 또는 이식된 저장조를 통해 투여될 수 있고, 바람직하게는 경구 투여 또는 주사에 의한 투여로 투여될 수 있다. 약학적 조성물은 임의의 통상적인 비독성의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 함유할 수 있다.
- [0183] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "비경구(parenteral)" 투여는 피하, 피 내, 정맥 내, 근육 내, 관절 내, 동맥 내, 활액 내, 흉골 내, 척추강 내, 병변 내 및 두개 내 주사 또는 주입 기술을 포함한다.
- [0184] 약학적 조성물은 예를 들어 멸균 주사 가능한 수성 또는 유성 현탁액으로서 멸균 주사 가능한 제제의 형태일 수 있다. 이러한 현탁액은 적절한 분산제 또는 습윤제(예를 들어, 트윈 80) 및 현탁제를 사용하여 당업계에 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 멸균된 주사가능한 제제는 또한, 예를 들어, 1,3-부탄디올의 용액으로서, 비독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매에서 멸균된 주사가능한 용액 또는 현탁액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용 가능한 비히클과 용매 중에는 만니톨, 물, 링거 용액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균된 지방유(fixed oil)는 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용된다. 이를 위해, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함하는 임의의 완하성 지방유를 사용할 수 있다. 지방산, 예컨대 올레산 및 이의 글리세리드 유도체는, 약학적으로 허용 가능한 천연 오일, 예컨대 특히 이들의 폴리옥시에틸레이트화된 형태(polyoxyethylated version)의 올리브유 또는 피마자유인, 주사제의 제조에 유용하다. 이들 오일 용액 또는 현탁액은 또한 장쇄 알코올 희석액 또는 분산액, 또는 카르복시메틸 셀룰로오스를 함유할 수 있거나, 유화액 및/또는 현탁액과 같은 약학적으로 허용 가능한 투약 형태의 제형에 흔히 사용되는 유사한 분산제를 함유할 수 있다. 기타 흔히 사용되는 계면 활성제 예컨대 트윈 또는 스펠(Spans), 및/또는 약학적으로 허용 가능한 고체, 액체, 또는 기타 투약 형태의 제조에 흔히 사용되는 기타 유사한 유화제 또는 생체이용률 증강제가 또한 제형 목적으로 사용될 수 있다.
- [0185] 약학적 조성물은 캡슐, 정제, 유화액 및 수성 현탁액, 분산액 및 용액을 포함하지만 이에 한정되지 않는 임의의 경구로 허용 가능한 투약 형태로 경구 투여될 수 있다. 경구용으로 사용하기 위한 정제의 경우, 흔히 사용되는 부형제는 락토오스, 옥수수 전분, 미정질 셀룰로오스, 크로스카멜로오스 나트륨, 히드록시프로필 셀룰로오스, 콜로이드성 이산화규소 및 라우릴 황산나트륨을 포함한다. 스테아린산 마그네슘과 같은 윤활제 또한 일반적으로 첨가된다. 캡슐 형태의 경구 투여를 위해, 유용한 희석제는 락토오스 및 건조 옥수수 전분을 포함한다. 수성 현탁액 및/또는 유화액이 경구 투여되는 경우, 활성 성분은 유화제 및/또는 현탁제와 결합된 유성상(oily phase)에 현탁되거나 용해될 수 있다. 원하는 경우, 소정의 감미제 및/또는 향미제 및/또는 착색제를 첨가할 수 있다.
- [0186] 약학적 조성물은 또한 직장 투여용 좌제의 형태로 투여될 수 있다. 이들 조성물은, 실온에서는 고체이지만 직장 온도에서는 액체이므로 직장 내에서 용융되어 활성 성분을 방출하게 적절한 비자극성 부형제와 고형분 형태, 약물 물질, 또는 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 혼합하여 제조할 수 있다. 이러한 물질은 코코아 버터, 밀랍 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0187] 약학적 조성물은 피부에 국소적으로 투여될 수 있다. 약학적 조성물은 국소 투여에 적합한 약학적으로 허용 가능한 부형제에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 연고(ointment)와 함께 제형화되어야 하며, 이러한 연고는 광유, 액체 석유, 백색 석유, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화 왁스 및 물을 포함하지만 이들로 한정되지는 않는다. 대안적으로, 약학적 조성물은 적절한 유화제와 함께 담체에 현탁되거나 용해된 활성 화합물을 함유하는 적절한 로션 또는 크림과 함께 제형화될 수 있다. 적합한 담체는 광유, 모노스테아린산 소르비탄(sorbitan monostearate), 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알코올, 2-옥틸도데칸올, 벤질 알코올 및 물을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 본 발명의 일 양태의 약학적 조성물은 또한 직장 좌제 제형에 의해 또는 적절한 관장제 제형으로 하부 장관에 국소적으로 적용될 수 있다. 경피 패치는 또한 본 발명의 일 양태에 포함된다.

- [0188] 약학적 조성물은 비강 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 약학적 제형 분야에 공지된 기술에 따라 제조되고, 벤질 알코올 또는 기타 적합한 보존제, 생체이용률을 향상시키기 위한 흡수 프로모터, 플루오로카본, 및/또는 본 기술분야에 공지된 기타 용해제 또는 분산제를 이용하여 식염수 중 용액으로서 제조될 수 있다.
- [0189] 단일 투여 형태를 제조하기 위해 하나 이상의 약학적 부형제와 조합할 수 있는 활성 성분의 양은 치료 받는 환자 및 특정 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 통상적인 제제는 약 5% 내지 약 95%의 활성 화합물(w/w)을 함유할 것이다. 대안적으로, 이러한 제제는 약 20% 내지 약 80%의 활성 화합물을 함유한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 (임의의 공형성제, 염 형성제, 수화 수, 용매화 용매, 등의 중량 외에도, 화학식 (I)의 유리 화합물의 중량을 기준으로) 화학식 (I)의 화합물의 1~10% w/w를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 (임의의 공형성제, 염 형성제, 수화 수, 용매화 용매, 등의 중량 외에도, 화학식 (I)의 유리 화합물의 중량을 기준으로) 화학식 (I)의 화합물의 20~30% w/w를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 (임의의 공형성제, 염 형성제, 수화 수, 용매화 용매, 등의 중량 외에도, 화학식 (I)의 유리 화합물의 중량을 기준으로) 화학식 (I)의 화합물의 약 10 mg, 약 25 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 200 mg, 또는 약 300 mg을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 (임의의 공형성제, 염 형성제, 수화 수, 용매화 용매, 등의 중량 외에도, 화학식 (I)의 유리 화합물의 중량을 기준으로) 화학식 (I)의 화합물의 약 10 mg 또는 약 50 mg을 포함한다.
- [0190] 약학적 조성물은, 병용 치료에 유용한 것으로 하기 확인된 추가적인 치료제들 중 어느 하나를 포함하되 이에 한정되지 않는, 추가 치료제의 치료적 유효량을 추가로 포함할 수 있다.
- [0191] 본원에서 사용되는 바와 같이, 추가 치료제의 양을 지칭할 때의 용어 "치료적 유효량(therapeutically effective amount)"은 환자에서 효소 또는 단백질 활성을 감소시키거나 억제하는 것, 특정 증상을 완화시키거나 개선하는 것, 질병을 치유하는 것, 질병의 중증도를 완화시키는 것, 질병의 진행을 늦추거나 지연시키는 것, 또는 질병을 예방하는 것과 같은 생물학적 또는 의학적 반응을 유도하게 되는 양을 지칭한다.
- [0192] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본원의 구현예 중 어느 하나에서 기술된 바와 같은 고형분 형태, 약물 물질, 또는 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염의 치료적 유효량을 하나 이상의 약학적 부형제와 혼합하여 약학적 조성물을 수득하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조된 약학적 조성물에 관한 것이다.
- [0193] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "혼합(mixing)"은 약학적 조성물을 수득하기 위해 고형분 형태, 약물 물질, 또는 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염이 하나 이상의 약학적 부형제와 접촉되는 임의의 프로세스를 의미하고 포함하며, 그렇게 수득한 약학적 조성물이 고형분 형태, 약물 물질, 또는 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 함유하는지 여부는 상관하지 않는다. 따라서, 용어 "혼합"은 고형분 형태, 약물 물질 또는 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염이 동일한 고형분 형태로 잔류하는 프로세스뿐만 아니라, 고형분 형태, 약물 물질, 또는 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염이 용해되고/되거나 상이한 고형분 형태로 변환되는 프로세스도 포함한다. "혼합"의 예는 습식 또는 건식 배합(blending), 습식 또는 건식 과립화(granulation), 고형분 형태, 약물 물질, 또는 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 약학적 부형제에 현탁하는 것(suspension) 등을 포함한다.
- [0194] 고형분 형태, 약물 물질, 화합물과 염, 및 이들의 약학적 조성물의 용도
- [0195] 또 다른 양태에서, 본 발명은, IDH1 또는 IDH2 돌연변이의 존재를 특징으로 하는 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 본원의 구현예 중 어느 하나에서 기술된 바와 같은 고형분 형태, 약물 물질, 또는 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 약학적 조성물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0196] 또 다른 양태에서, 본 발명은, IDH1 또는 IDH2 돌연변이의 존재를 특징으로 하는 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 데 사용하기 위한 의약의 제조에 있어서, 본원의 구현예 중 어느 하나에서 기술된 바와 같은 고형분 형태, 약물 물질, 또는 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 약학적 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0197] 또 다른 양태에서, 본 발명은, IDH1 또는 IDH2 돌연변이의 존재를 특징으로 하는 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 데 사용하기 위한, 본원의 구현예 중 어느 하나에서 기술된 바와 같은 고형분 형태, 약물 물질, 또는 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 약학적 조성물에 관한 것이다.
- [0198] 본원에서 사용되는 바와 같이, 암을 지칭할 때의 용어 "치료(treat 및 treating)"는, 암의 하나 이상의 증상을

경감시키거나 완화시키는 것, 암의 진행을 변화시키는 것, 암을 근치하는 것, 암의 크기를 감소시키는 것, 암의 성장이나 진행을 늦추거나 억제하는 것, 암과 연관된 하나 이상의 증상을 지연시키거나 최소화시키는 것, 암의 악성 종양을 감소시키는 것, 또는 암의 정체(stasis)를 유도하는 것에 대해 치료 효과를 갖는 것을 의미한다. 암 이외의 질병을 지칭할 때의 용어 "치료(treat 및 treating)"는, 질병의 하나 이상의 증상을 경감시키거나 완화시키는 것, 질병의 진행을 변화시키는 것, 질병을 근치하는 것, 또는 질병과 연관된 하나 이상의 증상을 지연시키거나 최소화시키는 것에 대해 치료 효과를 갖는 것을 의미한다.

[0199] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "환자(patient)"는 IDH1 또는 IDH2 돌연변이의 존재를 특징으로 하는 암에 걸린 포유동물을 지칭하며, 마우스, 랫트, 개 및 인간을 포함한다. 일부 구현예에서, 환자는 인간이다. 일부 구현예에서, 환자는 인간 성인(즉, 적어도 18세인 인간)이다. 일부 구현예에서, 환자는 인간 소아(즉, 18세 미만인 인간)이다.

[0200] 일부 구현예에서, 암은 IDH1 돌연변이의 존재를 특징으로 한다. 다른 구현예에서, IDH1 돌연변이는 R132X 돌연변이이다. 다른 구현예에서, IDH1 돌연변이는 R132X 또는 R132C 돌연변이이다. 다른 구현예에서, IDH1 돌연변이는 R132H, R132C, R132L, R132V, R132S, 또는 R132G 돌연변이이다. 다른 구현예에서, IDH1 돌연변이는 R132H 돌연변이이다. 다른 구현예에서, IDH1 돌연변이는 R132C 돌연변이이다. 다른 구현예에서, IDH1 돌연변이는 환에서 *R(-)*-2-히드록시글루타레이트의 축적을 초래한다. 다른 구현예에서, IDH1 돌연변이는 α -케토글루타레이트의 *R(-)*-2-히드록시글루타레이트로의 NADPH-의존성 환원을 촉매하는 IDH1의 새로운 능력을 초래한다. 따라서, 일부 구현예에서, IDH1 돌연변이를 특징으로 하는 암을 치료하는 것은 돌연변이체 IDH1 활성을 억제하는 것을 포함한다.

[0201] 일부 구현예에서, 암은 진단 시점 또는 치료 시점에 종양 세포의 적어도 30, 40, 50, 60, 70, 80 또는 90%가 IDH1 돌연변이, 특히 IDH1 R132H 또는 R132C 돌연변이를 가진 종양이다.

[0202] 이론에 구속됨이 없이, 출원인은, IDH1 돌연변이가 α -케토글루타레이트의 *R(-)*-2-히드록시글루타레이트로의 NADPH-의존성 환원을 촉매하는 효소의 새로운 능력을 초래하고, 특히 IDH1의 R132H 및 R132C 돌연변이를 생성하는 IDH1의 돌연변이체 대립 유전자가 이들의 세포 성질이나 체내 위치에 상관없이 모든 암의 서브셋을 특징짓는 것으로 여긴다. 따라서, 본 발명의 화합물 및 방법은 이러한 활성을 부여하는 IDH1의 돌연변이 대립 유전자 및 특히 IDH1 R132H 및 R132C 돌연변이의 존재를 특징으로 하는 암의 유형의 암을 치료하는 데 유용하다.

[0203] 표 1에 보이는 바와 같이, IDH1 R132X 돌연변이는 다양한 암에서 발생하는 것으로 알려져 있다.

표 1

IDH1 R132X 돌연변이와 관련된 암

암 유형	IDH1 R132X 돌연변이	종양 유형
뇌 종양	R132H	원발성 종양
	R132C	원발성 종양
	R132S	원발성 종양
	R132G	원발성 종양
	R132L	원발성 종양
	R132V	원발성 종양
섬유육종	R132C	HT1080 섬유육종 세포주
급성 골수성 백혈병(AML)	R132H	원발성 종양
	R132G	원발성 종양
	R132C	원발성 종양
전립선암	R132H	원발성 종양
	R132C	원발성 종양
급성 림프구성 백혈병(ALL)	R132C	원발성 종양
부신경절종	R132C	원발성 종양

[0204]

[0205]

따라서, 일부 구현예에서, 암은 표 1에 열거된 암 유형으로부터 선택된 암이고, IDH1 돌연변이는 해당 특정 암 유형에 대해 표 1에 열거된 IDH1 R132X 돌연변이 중 하나 이상이다.

[0206]

IDH1 R132H 돌연변이는 신경교종, 급성 골수성 백혈병, 육종, 흑색종, 비소세포 폐암, 담관암종, 연골육종, 골수이형성 증후군(MDS), 골수 증식성 신생물(MPN), 대장암, 및 혈관-면역아구성 비호지킨 림프종(NHL)에서 확인된 적이 있다. 따라서, 일부 구현예에서, 암은 신경교종, 급성 골수성 백혈병, 육종, 흑색종, 비소세포 폐암(NSCLC), 담관암종, 연골육종, 골수이형성 증후군(MDS), 골수 증식성 신생물(MPN), 대장암, 또는 혈관-면역아구성 비호지킨 림프종(NHL)으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 암은 신경교종이고, 신경교종은 저등급 신경교종이거나 이차 고등급 신경교종이다. 다른 구현예에서, 암은 신경교종이고, 신경교종은 저등급 신경교종(등급 II), 역형성 신경교종(등급 III) 또는 교아세포종(GBM, 등급 IV)이다.

[0207]

일부 구현예에서, 암은 IDH2 돌연변이의 존재를 특징으로 한다. 다른 구현예에서, IDH2 돌연변이는 R140X 돌연변이이다. 다른 구현예에서, IDH2 돌연변이는 R140Q, R140W, 또는 R140L 돌연변이이다. 다른 구현예에서, IDH2 돌연변이는 R172X 돌연변이이다. 다른 구현예에서, IDH2 돌연변이는 R172K 또는 R172G 돌연변이이다. 다른 구현예에서, IDH2 돌연변이는 R140X 돌연변이이다. 다른 구현예에서, IDH2 돌연변이는 R140Q 돌연변이이다. 다른 구현예에서, IDH2 돌연변이는 R140W 돌연변이이다. 다른 구현예에서, IDH2 돌연변이는 R140L 돌연변이이다. 다른 구현예에서, IDH2 돌연변이는 R172X 돌연변이이다. 다른 구현예에서, IDH2 돌연변이는 R172K 돌연변이이다. 다른 구현예에서, IDH2 돌연변이는 R172G 돌연변이이다. 다른 구현예에서, IDH2 돌연변이는 환자에서 R(-)-2-히드록시글루타레이트의 축적을 초래한다. 다른 구현예에서, IDH2 돌연변이는 α-케토글루타레이트의 R(-)-2-히드록시글루타레이트로의 NADPH-의존성 환원을 촉매하는 IDH2의 새로운 능력을 초래한다. 따라서, 일부 구현예에서, IDH2 돌연변이를 특징으로 하는 암을 치료하는 것은 돌연변이체 IDH2 활성을 억제하는 것을 포함한다.

[0208]

이론에 구속됨이 없이, 출원인은, IDH2 돌연변이가 α-케토글루타레이트의 R(-)-2-히드록시글루타레이트로의 NADPH-의존성 환원을 촉매하는 효소의 새로운 능력을 초래하고, 특히 IDH2의 R140Q 및 R172K 돌연변이를 생성하는 IDH2의 돌연변이체 대립 유전자가 이들의 세포 성질이나 체내 위치에 상관없이 모든 암의 서브셋을 특징

짓는 것으로 여긴다. 따라서, 본 발명의 일 양태의 화합물 및 방법은 이러한 활성을 부여하는 IDH2의 돌연변이 체 대립유전자 및 특히 IDH2 R140Q 및/또는 R172K 돌연변이의 존재를 특징으로 하는 임의 유형의 암을 치료하는데 유용하다.

- [0209] 일부 구현예에서, 암은 진단 시점 또는 치료 시점에 종양 세포의 적어도 30, 40, 50, 60, 70, 80 또는 90%가 IDH2 돌연변이, 및 특히 IDH2 R140Q, R140W, 또는 R140L 및/또는 R172K 또는 R172G 돌연변이를 가진 종양이다.
- [0210] 암은 세포 샘플을 시퀀싱하여 암을 특징 짓는 임의의 돌연변이(들)의 존재 및 특이적인 성질의 결정함으로써 분석될 수 있다.
- [0211] 일부 구현예에서, 암은 신경교종, 급성 골수성 백혈병, 육종, 흑색종, 비소세포 폐암(NSCLC), 담관암종(예를 들어, 간내 담관 암종(IHCC)), 연골육종, 골수 이형성 증후군(MDS), 골수 증식성 신생물(MPN), 전립선암, 만성 골수단구성 백혈병(chronic myelomonocytic leukemia)(CMML), B-급성 림프구성 백혈병(B-ALL), B-급성 림프구성 백혈병(B-ALL), 골수성 육종, 다발성 골수종, 림프종 대장암, 또는 혈관-면역아구성 비호지킨 림프종(NHL)이다. 일부 구현예에서, 암은 신경교종이고, 신경교종은 저등급 신경교종이거나 이차 고등급 신경교종이다. 다른 구현예에서, 암은 신경교종이고, 신경교종은 저등급 신경교종(등급 II), 역형성 신경교종(등급 III) 또는 교아세포종(GBM, 등급 IV)이다.
- [0212] 일부 구현예에서, 암은 림프종(예를 들어, B-세포 림프종(예: 버킷 림프종, 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종(CLL/SLL), 미만성 거대 B-세포 림프종, 여포성 림프종, 면역아구성 거대 세포 림프종, 전구체 B-림프아구성 림프종, 또는 맨틀 세포 림프종) 또는 T-세포 림프종(예: 균상 식육종, 역형성 거대세포 림프종, 또는 전구체 T-림프아구성 림프종)과 같은 비-호지킨 림프종(NHL))이다.
- [0213] 일부 구현예에서, 암은 신경교종, 골수이형성 증후군(MDS), 골수 증식성 신생물(MPN), 급성 골수성 백혈병(AML), 육종, 흑색종, 비소세포 폐암, 연골육종, 담관암종 또는 혈관-면역아구성 림프종이다. 다른 구현예에서, 암은 신경교종, 골수이형성 증후군(MDS), 골수 증식성 신생물(MPN), 급성 골수성 백혈병(AML), 육종, 흑색종, 비소세포 폐암, 연골육종, 담관암종 또는 혈관-면역아구성 림프종이다. 일부 구현예에서, 암은 신경교종이고, 신경교종은 저등급 신경교종이거나 이차 고등급 신경교종이다. 다른 구현예에서, 암은 신경교종이고, 신경교종은 저등급 신경교종(등급 II), 역형성 신경교종(등급 III) 또는 교아세포종(GBM, 등급 IV)이다.
- [0214] 일부 구현예에서, 암은 난치성이거나 재발성이다. 다른 구현예에서, 암은 새롭게 진단된 것이거나 이전에 치료되지 않는 것이다.
- [0215] 본 구현예의 일 양태에서, 암 치료의 효능은 본원에 기술된 바와 같이 2HG 수준을 측정함으로써 모니터링된다.
- [0216] 일부 구현예에서, 암 치료의 효능은 환자에서 2HG 수준을 측정함으로써 모니터링된다. 통상적으로, 2HG의 수준은 치료 이전에 측정되며, 여기서, 암을 치료하기 위한, 본원에서의 구현예 중 어느 하나에 기술된 바와 같은 고형분 형태, 약물 물질, 또는 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학적 조성물의 형태를 포함하는 화학식 (I)의 화합물의 사용에 대한 상승된 수준이 표시된다. 일단 상승된 수준이 확립되면, 효능을 확립하기 위한 치료의 과정 동안 및/또는 치료의 종료 후 2HG 수준이 결정된다. 특정 구현예에서, 2HG의 수준은 치료의 과정 동안 및/또는 치료의 종료 후에만 결정된다. 치료의 과정 동안 및 치료 후 2HG 수준의 감소는 효능을 나타낸다. 유사하게, 치료 과정 동안 또는 치료 후 2HG 수준이 상승되지 않았다는 판단 또한 효능을 나타낸다. 전형적으로, 2HG 측정은 암 치료의 효능에 대한 잘 알려진 판단, 예컨대, 종양 및/또는 암 관련 병변의 수 및 크기의 감소, 환자의 전반적인 건강의 개선, 및 암 치료 효능과 연관된 다른 바이오마커의 변화 등과 함께 사용되게 된다.
- [0217] 2HG는 LC/MS에 의해 샘플에서 검출할 수 있다. 샘플을 메탄올과 80:20으로 혼합하고, 4°C에서 3,000 rpm으로 20 분 동안 원심분리한다. 생성된 상청액을 수집하고, 2-히드록시글루타레이트 수준을 평가하기 위한 LC-MS/MS 이전에 -80°C에서 저장할 수 있다. 다양한 상이한 액체 크로마토그래피(LC) 분리 방법이 사용될 수 있다. 각각의 방법은 음의 전기분무 이온화(ESI, -3.0 kV)에 의해 다중 반응 모니터링(MRM) 모드로 작동하는 삼중-사중극자(triple-quadrupole) 질량 분광계에 결합될 수 있고, MS 파라미터는 주입된 대사물질 표준 용액에 대해 최적화된다. 대사물질은 이전에 보고된 방법(Luo 등의 *J Chromatogr A* 1147, 153-64, 2007 참조)의 변형에 따라, 수성 이동상에서 이온쌍 형성제(ion pairing agent)로서 10 mM 트리부틸-아민을 사용하여 역상 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있다. 하나의 방법은 다음과 같은 TCA 대사물질의 해상도를 허용한다: t = 0, 50% B; t = 5, 95% B; t = 7, 95% B; t = 8, 0% B (B는 100% 메탄올의 유기 이동상을 지칭함). 다른 방법은 2-히드록시글루타레이트에 대해 특이적인데, 5분에 걸쳐 50%에서 95% B(상기에서 정의된 완충제)까지의 빠른 선행 구배로

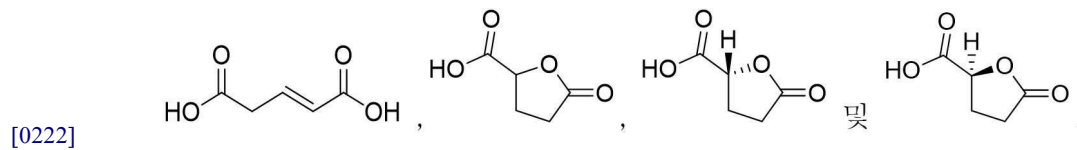
실행한다. 전술한 바와 같이, Synergi Hydro-RP, 100 mm X 2 mm, 2.1 μ m 입자 크기(Phenomenex)를 컬럼으로서 사용할 수 있다. 대사물질은 알려진 농도에서 순수 대사물질 표준과 피크 면적을 비교함으로써 정량화할 수 있다. ¹³C-글루타민의 대사물질 플릭스 연구는, 예를 들어, Munger 등의 문헌 [Nat Biotechnol 26, 1179-86, 2008]에 기술된 바와 같이 수행될 수 있다.

[0218] 일부 구현예에서, 2HG는 직접 평가된다.

[0219] 다른 구현예에서, 분석 방법을 수행하는 과정에서 형성된 2HG 유도체가 평가된다. 예로서, 이러한 유도체는 MS 분석에서 형성된 유도체일 수 있다. 유도체는 염 부가물(예: Na 부가물), 수화 변이체, 또는 MS 분석에서 형성될 때는 염 부가물(예: Na 부가물)이기도 한 수화 변이체를 포함한다.

[0220] 또 다른 구현예에서, 2HG의 대사 유도체가 평가된다. 예에는, 2HG가 존재함으로써 축적되거나, 상승되거나, 환원되는 종으로서, R-2HG와 같은 2HG와 상관될 글루타레이트 또는 글루타메이트와 같은 종이 포함된다.

[0221] 예시적인 2HG 유도체는 탈수된 유도체, 예컨대 아래에 제공된 화합물 또는 이의 염 부가물을 포함한다:



[0223] 일부 구현예에서, 고형분 형태, 약물 물질, 또는 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이들의 약학적 조성물로 암을 치료하기 전 및/또는 후에 다양한 평가 단계가 수행된다. 따라서, 일부 구현예에서, 본원에 기술된 방법은 고형분 형태, 약물 물질, 또는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 약학적 조성물로 치료하기 전 및/또는 후의 평가 단계를 추가로 포함한다.

[0224] 일부 구현예에서, 평가 단계는 암의 성장, 크기, 중량, 침윤, 병기 및/또는 다른 표현형을 평가하는 단계를 포함한다. 따라서, 일부 구현예에서, 본원에 기술된 방법은 고형분 형태, 약물 물질, 또는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 약학적 조성물로 치료하기 전 및/또는 후에 암의 성장, 크기, 중량, 침윤, 병기 및/또는 다른 표현형을 평가하는 단계를 추가로 포함한다.

[0225] 일부 구현예에서, 상기 방법은 고형분 형태, 약물 물질, 또는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 약학적 조성물로 치료하기 전 및/또는 후에 암의 IDH1 유전자형을 평가하는 단계를 추가로 포함한다. 이는 DNA 시퀀싱, 면역 분석, 및/또는 2HG의 존재, 분포 또는 수준 평가와 같은, 당업계의 통상적인 방법에 의해 달성될 수 있다.

[0226] 일부 구현예에서, 상기 방법은 고형분 형태, 약물 물질, 또는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 약학적 조성물로 치료하기 전 및/또는 후에 환자에서 2HG 수준을 결정하는 단계를 추가로 포함한다. 이는 분광 분석(예를 들어, MRI 및/또는 MRS 측정과 같은 자기 공명-기반 분석), 혈청과 같은 체액의 샘플 분석, 또는 척수액 분석에 의해 달성되거나, 수술 물질의 분석에 의해, 예를 들어, 질량분광법에 의해 달성될 수 있다.

[0227] 2HG는 유전성 대사 장애인 2-히드록시글루타르산노증에 축적되는 것으로 알려져 있다. 이러한 질환은 2HG를 α -KG로 변환시키는 효소인 2-히드록시글루타레이트 탈수소효소의 결핍에 의해 야기된다(Struys, E. A. 등의 문헌[Am J Hum Genet 76, 358-60 (2005)] 참조). 2-히드록시글루타레이트 탈수소효소 결핍증 환자는 MRI 및 CSF 분석에 의해 평가했을 때 뇌에 2HG가 축적되고, 백질뇌병증이 발생하고, 뇌 종양의 발병 위험이 높다(Aghili, M., Zahedi, F. & Rafiee, J Neurooncol 91, 233-6 (2009); Kolker, S., Mayatepek, E. & Hoffmann, G. F. Neuropediatrics 33, 225-31 (2002); Wajner, M., Latini, A., Wyse, A. T. & Dutra-Filho, C. S. J Inherit Metab Dis 27, 427-48 (2004) 참조). 또한, 2HG의 뇌 수치 상승은 ROS 수준을 증가시키며(Kolker, S. 등의 Eur J Neurosci 16, 21-8 (2002); Latini, A. 등의 Eur J Neurosci 17, 2017-22 (2003) 참조), 이는 암 위험을 증가시키는 데 잠재적으로 기여한다. NMDA 수용체 효능제로서 작용하는 2HG의 능력이 이러한 효과에 기여하는 것일 수 있다(Kolker, S. 등의 Eur J Neurosci 16, 21-8 (2002) 참조). 2HG는 글루타메이트 및/또는 α KG가 효소를 활용하는 것을 경쟁적으로 억제함으로써 세포에 독성일 수도 있다. 이들은 아미노산 및 핵산 생합성을 위한 글루타메이트 질소의 이용을 가능하게 하는 트랜스아미나제, 및 HIF1-알파 수준을 조절하는 것들과 같은 α KG-의존성 프롤릴 히드록실라제를 포함한다.

[0228] 따라서, 또 다른 구현예에 따르면, 본 발명의 일 양태는, 본원의 구현예 중 어느 하나에서 기술된 바와 같은 고형분 형태, 약물 물질, 또는 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이들의 약학적 조성물의 치료적 유효

량을 환자에게 투여함으로써, 환자에게서 2-히드록시글루타르산뇨증, 특히 D-2-히드록시글루타르산뇨증을 치료하는 방법을 제공한다.

- [0229] 또한, IDH1의 돌연변이체 대립유전자의 존재를 특징으로 하는 마푸치 증후군(Maffucci syndrome) 및 올리에병(Ollier disease)으로부터 선택된 질환을 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 본원의 구현예 중 어느 하나에서 기술된 바와 같은 고형분 형태, 약물 물질, 또는 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 약학적 조성물의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0230] 본원에 기술된 치료 방법은 고형분 형태, 약물 물질, 또는 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약제학적 조성물로 치료하기 전 및/또는 후에 다양한 평가 단계를 추가로 포함할 수 있다.
- [0231] 일 구현예에서, 상기 방법은 고형분 형태, 약물 물질, 또는 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이들의 약학적 조성물로 치료하기 전 및/또는 후에 암의 성장, 크기, 중량, 침윤, 병기 및/또는 다른 표현형을 평가하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0232] 일 구현예에서, 상기 방법은 고형분 형태, 약물 물질, 또는 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이들의 약학적 조성물로 치료하기 전 및/또는 후에 암의 IDH2 유전자형을 평가하는 단계를 추가로 포함한다. 이는 DNA 시퀀싱, 면역 분석, 및/또는 2HG의 존재, 분포 또는 수준 평가와 같은, 당업계의 통상적인 방법에 의해 달성될 수 있다.
- [0233] 본원의 구현예 중 어느 하나에 기술된 바와 같은 고형분 형태, 약물 물질, 또는 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 및 이들의 약학적 조성물은, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물의 양을 기준으로, 체중 1 kg당 약 0.5 내지 약 100 mg 범위의 투약량으로, 대안적으로는 투여 당 1 mg 내지 1000 mg의 투여량으로 4 내지 120시간마다 1회, 주사에 의해 정맥 내, 동맥 내, 진피하, 복강 내, 근육 내, 또는 피하 투여되거나; 경구, 구강, 비강, 점막 경유, 국소 투여되거나, 안과용 제제로서 투여되거나, 흡입에 의해 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 고형분 형태, 약물 물질, 또는 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이들의 약학적 조성물은 1일 1회, 2회 또는 3회 투여된다. 다른 구현예에서, 고형분 형태, 약물 물질, 또는 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이들의 약학적 조성물은 1일 1회 투여된다. 다른 구현예에서, 고형분 형태, 약물 물질, 또는 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이들의 약학적 조성물은 1일 2회 투여된다. 다른 구현예에서, 고형분 형태, 약물 물질, 또는 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이들의 약학적 조성물은 1일 3회 투여된다. 본원의 방법은 원하는 효과 또는 명시된 효과를 달성하기 위해 고형분 형태, 약물 물질, 또는 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 약학적 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 고려한다. 전형적으로, 본 발명의 일 양태의 약학적 조성물은 매일 약 1회 내지 약 6회 투여되거나, 대안적으로는 연속 주입으로서 투여되게 된다. 일부 구현예에서, 고형분 형태, 약물 물질, 또는 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이들의 약학적 조성물은 1일 1회 투여된다. 다른 구현예에서, 고형분 형태, 약물 물질, 또는 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이들의 약학적 조성물은 1일 2회 투여된다. 이러한 투여는 만성 또는 급성 요법으로서 사용될 수 있다.
- [0234] 일부 구현예에서, 본원의 구현예 중 어느 하나에 기술된 바와 같은 고형분 형태, 약물 물질 또는 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이들의 약학적 조성물은, 화학식 (I)의 화합물의 양을 기준으로 다음의 투여량으로 투여된다: (1) 1 내지 100 mg/일, 2 내지 50 mg/일, 3 내지 30 mg/일, 4 내지 20 mg/일, 5 내지 15 mg/일, 8 내지 12 mg/일, 또는 약 10 mg/일; (2) 1 내지 500 mg/일, 1 내지 250 mg/일, 5 내지 100 mg/일, 8 내지 75 mg/일, 10 내지 50 mg/일, 15 내지 40 mg/일, 20 내지 30 mg/일, 또는 약 25 mg/일; (3) 1 내지 500 mg/일, 10 내지 250 mg/일, 20 내지 100 mg/일, 30 내지 80 mg/일, 40 내지 60 mg/일, 45 내지 55 mg/일, 또는 약 50 mg/일; (4) 1 내지 500 mg/일, 20 내지 400 mg/일, 40 내지 200 mg/일, 50 내지 150 mg/일, 75 내지 125 mg/일, 85 내지 115 mg/일, 90 내지 110 mg/일, 또는 약 100 mg/일; (5) 1 내지 500 mg/일, 50 내지 400 mg/일, 100 내지 300 mg/일, 150 내지 250 mg/일, 175 내지 225 mg/일, 185 내지 215 mg/일, 190 내지 210 mg/일, 또는 약 200 mg/일; 또는 (6) 1 내지 500 mg/일, 100 내지 500 mg/일, 200 내지 400 mg/일, 250 내지 350 mg/일, 275 내지 375 mg/일, 285 내지 315 mg/일, 290 내지 310 mg/일, 또는 약 300 mg/일.
- [0235] 일부 구현예에서, 본원의 구현예 중 어느 하나에서 기술된 바와 같은 고형분 형태, 약물 물질 또는 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이들의 약학적 조성물은, 화학식 (I)의 화합물의 양을 기준으로, 체중 1 kg 당 1일 0.01 내지 10 mg, 체중 1 kg 당 1일 0.2 내지 8.0 mg, 체중 1 kg 당 1일 0.4 내지 6.0 mg, 체중 1 kg 당 1일 0.6 내지 4.0 mg, 체중 1 kg 당 1일 0.8 내지 2.0 mg, 체중 1 kg 당 1일 0.1 내지 1 mg, 체중 1 kg 당 1일 0.2 내지 1.0 mg, 체중 1 kg 당 1일 0.15 내지 1.5 mg, 또는 체중 1 kg 당 1일 0.1 내지 0.5 mg의 투여량으로

투여된다.

- [0236] 일부 구현예에서, 본원의 구현예 중 어느 하나에서 기술된 바와 같은 고형분 형태, 약물 물질, 또는 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이들의 약학적 조성물은 본원에 기술된 일일 투여량의 투여를 달성하기 위해 1일 1회 또는 1일 2회 이상(예를 들어, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회 등) 투여된다. 일부 구현예에서, 본원의 구현예 중 어느 하나에서 기술된 바와 같은 고형분 형태, 약물 물질, 또는 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이들의 약학적 조성물은 본원에 기술된 일일 투여량의 투여를 달성하기 위해 1일 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 본원의 구현예 중 어느 하나에서 기술된 바와 같은 고형분 형태, 약물 물질, 또는 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이들의 약학적 조성물은 본원에 기술된 일일 투여량의 투여를 달성하기 위해 1일 2회 투여된다. 일부 구현예에서, 본원의 구현예 중 어느 하나에서 기술된 바와 같은 고형분 형태, 약물 물질, 또는 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이들의 약학적 조성물은, 화학식 (I)의 화합물의 양을 기준으로 1일 1회, 다음의 투여량으로 투여된다: (1) 투여 당 약 10 mg, 약 25 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 200 mg, 또는 약 300mg; (2) 투여 당 30~70 mg, 35~65 mg, 40~60 mg, 45~55 mg, 또는 약 50 mg; 또는 (3) 투여 당 5~35 mg, 5~20 mg, 5~15 mg, 또는 약 10 mg. 일부 구현예에서, 본원의 구현예 중 어느 하나에서 기술된 바와 같은 고형분 형태, 약물 물질, 또는 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이들의 약학적 조성물은, 화학식 (I)의 화합물의 양을 기준으로 1일 2회, 다음의 투여량으로 투여된다: (1) 투여 당 30~70 mg, 35~65 mg, 40~60 mg, 45~55 mg, 또는 약 50 mg; 또는 (2) 투여 당 5~35 mg, 5~20 mg, 5~15 mg, 또는 약 10 mg. 본원에 기재된 고형분 형태, 약물 물질, 또는 화합물, 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 약학적 조성물의 양은 화학식 (I)의 화합물의 양을 기준으로 한다. 특정 대상체에 대한 특정 투여량 및 치료 요법은 사용되는 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적인 건강 상태, 성별, 식단, 투여 시간, 배설 속도, 약물 병용, 질병, 병태 또는 증상의 중증도 및 경과, 질병, 병태 또는 증상에 대한 대상체의 기질, 및 치료 의사의 판단력을 포함하는 다양한 요인에 따라 달라질 것이다.
- [0237] 본원에서 사용되는 바와 같이, 투여량을 지칭할 때의 용어 "약(about)"은, 투여량이 명시된 값 $\pm 10\%$ 를 갖는 것을 의미한다. 예를 들어, "약 100 mg/kg"의 투여량은 90 mg/kg과 110 mg/kg 사이의 투여량을 포함할 것이다.
- [0238] 위에서 언급된 것보다 더 낮거나 높은 투여량이 필요할 수 있다. 임의의 특정 환자에 대한 특정 투여량 및 치료 처방은 사용되는 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적인 건강 상태, 성별, 식단, 투여 시간, 배설 속도, 약물 병용, 질병, 병태 또는 증상의 중증도 및 경과, 질병, 병태 또는 증상에 대한 환자의 기질, 및 치료 의사의 판단력을 포함하는 다양한 요인에 따라 달라질 것이다.
- [0239] 환자의 병태가 호전되는 경우, 본원의 구현예 중 어느 하나 또는 본 발명의 일 양태의 조합에서 기술된 바와 같은 고형분 형태, 약물 물질, 또는 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 약학적 조성물로서 투여된, 화학식 (I)의 화합물의 투여량은 필요에 따라 유지될 수 있다. 후속하여, 증상의 함수로서 투여량 또는 투여 빈도, 또는 둘 다는, 증상이 원하는 수준까지 경감되었을 때 개선된 병태가 유지되는 수준까지 감소될 수 있다. 그러나, 질병 증상의 재발 시, 환자는 장기간에 걸쳐 간헐성 치료를 필요로 할 수 있다.
- [0240] 이전에 치료받은 환자
- [0241] 일부 구현예에서, IDH1 또는 IDH2 돌연변이의 존재를 특징으로 하는 암에 대한 치료를 필요로 하는 환자는 이전에 암 요법을 투여받았다. 일부 구현예에서, 환자는 암에 대한 암 요법을 이전에 투여받았다. 이전에 투여된 암 요법은 암을 치료하는 데 효과적이었거나 효과적이지 않았거나, 일정 기간 동안 암을 치료하는 데 효과적이었을 수 있다.
- [0242] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "암 요법(cancer therapy)"은 암 치료제 또는 암 치료를 지칭한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "암 치료제(cancer therapeutic agent)"는 (화학식 (I)의 화합물, 고형분 형태, 약물 물질, 또는 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 약학적 조성물 이외에) 암 치료용으로 표시된 치료제를 지칭한다. 암 치료제는, 예를 들어, 화학요법, 표적 치료제, 항체 요법, 면역 요법제, 호르몬 요법제, 및 면역 관문 억제제를 포함한다. 이들 부류의 암 치료제 각각의 예는 아래에 제공되어 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "암 치료(cancer treatment)"는 암 치료용으로 표시된 치료를 지칭한다. 암 치료는, 예를 들어, 수술 및 방사선 요법을 포함한다.
- [0243] 일부 구현예에서, 암 치료제는 화학요법제이다. 암 치료에 사용되는 화학요법제의 예는, 예를 들어, 항대사물질(예: 엽산, 퓨린, 및 피리미딘의 유도체), 알킬화제(예: 질소 머스타드, 니트로소우레아, 백금, 알킬 술포네이트, 하이드라진, 트리아진, 아지리딘, 방추체 저해제(spindle poison), 세포독성제, 토포이소머라아제 억제제

등), 및 메틸화 억제제(hypomethylating agent)(예: 데시타빈 (5-아자-데옥시시티딘), 제볼라린, 이소티오시아네이트, 아자시티딘 (5-아자시티딘), 5-플루오로-2'-데옥시시티딘, 5,6-디하이드로-5-아자시티딘 및 기타)를 포함한다. 예시적인 제제는, 아클라루비신(Aclarubicin), 액티노마이신(Actinomycin), 알리트레티노인(Alitretinoin), 알트레타민(Altretamine), 아미노프테린(Aminopterin), 아미노레불린산(Aminolevulinic acid), 암루비신(Amrubicin), 암사크린(Amsacrine), 아나그렐리드(Anagrelide), 삼산화비소(Arsenic trioxide), 아스파라기나아제(Asparaginase), 아트라센탄(Atrasentan), 벨로테칸(Belotecan), 벅사로텐(Bexarotene), 벤다무스틴(bendamustine), 블레오마이신(Bleomycin), 보르테조미브(Bortezomib), 부설판(Busulfan), 캄토테신(Camptothecin), 카페시타빈(Capecitabine), 카보플라틴(Carboplatin), 카보퀴논(Carboquone), 카모푸르(Carmofur), 카무스틴(Carmustine), 셀레코시브(Celecoxib), 클로람부실(Chlorambucil), 클로르메틴(Chlormethine), 시스플라틴(Cisplatin), 클라드리빈(Cladribine), 클로파라빈(Clofarabine), 크리스탄타스파제(Crisantaspase), 사이클로포스파미드(Cyclophosphamide), 시타라빈(Cytarabine), 다카바진(Dacarbazine), 닥티노마이신(Dactinomycin), 다우노루비신(Daunorubicin), 데시타빈(Decitabine), 데메콜신(Demecolcine), 도세탁셀(Docetaxel), 독소루비신(Doxorubicin), 에파프록시랄(Efaproxiral), 엘레스클로몰(Elesclomol), 엘사미트루신(Elsamitrucin), 에노시타빈(Enocitabine), 에피루비신(Epirubicin), 에스트라무스틴(Estramustine), 에토글루시드(Etoglucid), 에토포시드(Etoposide), 플록수리딘(Floxuridine), 플루다라빈(Fludarabine), 플루오로우라실(Fluorouracil(5FU)), 포테무스틴(Fotemustine), 겐시타빈(Gemcitabine), 글리아텔 임플란트(Gliadel implants), 히드록시카바마이드(Hydroxycarbamide), 히드록시우레아(Hydroxyurea), 이다루비신(Idarubicin), 이포스파마이드(Ifosfamide), 이리노테칸(Irinotecan), 이로풀벤(Irofulven), 익사베필론(Ixabepilone), 라로탁셀(Larotaxel), 류코보린(Leucovorin), 리포솜 독소루비신(Liposomal doxorubicin), 리포솜 다우노루비신(Liposomal daunorubicin), 로니다민(Lonidamine), 로무스틴(Lomustine), 루칸톤(Lucanthone), 만노설판(Mannosulfan), 메소프로콜(Masoprocol), 멜팔란(Melphalan), 메르캅토피린(Mercaptopurine), 메스나(Mesna), 메토티렉세이트(Methotrexate), 메틸 아미노레불리네이트(Methyl aminolevulinate), 미토브로니톨(Mitobronitol), 미토구아존(Mitoguazone), 미토탄(Mitotane), 미토마이신(Mitomycin), 미톡산트론(Mitoxantrone), 네다플라틴(Nedaplatin), 니무스틴(Nimustine), 오블리머센(Oblimersen), 오마세탁신(Omacetaxine), 오타탁셀(Ortaxel), 옥살리플라틴(Oxaliplatin), 파클리탁셀(Paclitaxel), 페가스파가제(Pegaspargase), 페메트렉시드(Pemetrexed), 펜토스타틴(Pentostatin), 피라루비신(Pirarubicin), 픽산트론(Pixantrone), 플리카마이신(Plicamycin), 포르피머나트륨(Porfimer sodium), 프레드니무스틴(Prednimustine), 프로카바진(Procarbazine), 랄티트렉시드(Raltitrexed), 라니무스틴(Ranimustine), 루비테칸(Rubitecan), 사파시타빈(Sapacitabine), 세무스틴(Semustine), 시티마진 세라데노벡(Sitimagene ceradenovec), 스트라타플라틴(Strataplatin), 스트렙토조신(Streptozocin), 탈라포르핀(Talaporfine), 테가푸르-우라실(Tegafur-uracil), 테모포르핀(Temoporfine), 테모졸로마이드(Temozolomide), 테니포시드(Teniposide), 테세탁셀(Tesetaxel), 테스트락톤(Testolactone), 테트라니트레이트(Tetranitrate), 티오테파(Thiotepa), 티아조푸린(Tiazofurin), 티오구안틴(Tioguanine), 티파파닙(Tipifarnib), 토포테칸(Topotecan), 트라벡테딘(Trabectedin), 트라이지쿠온(Triaziquone), 트리에틸렌멜라민(Triethylenemelamine), 트리플라틴(Triplatin), 트레티노인(Tretinoin), 트레오설판(Treosulfan), 트로포스파미드(Trofosfamide), 우라무스틴(Uramustine), 발루비신(Valrubicin), 베르테포르핀(Verteporfine), 빈블라스틴(Vinblastine), 빈크리스틴(Vincristine), 빈데신(Vindesine), 빈플루닌(Vinflunine), 비노렐빈(Vinorelbine), 보리노스타트(Vorinostat), 조루비신(Zorubicin), 및 기타 세포 분열 억제제 또는 본원에 기술된 세포독성제를 포함한다.

[0244] 일부 약물은 단독으로 사용할 때 보다는 같이 사용할 때 더 효과가 있기 때문에, 종종 2가지 이상의 약물이 동시에 주어진다. 종종, 2개 이상의 화학요법제가 병용 화학요법으로서 사용된다.

[0245] 일부 구현예에서, 암 치료제는 분화제(differentiation agent)이다. 분화제는 레티노이드(예컨대, 올-트랜스-레티노산(ATRA), 9-시스 레티노산, 13-시스-레티노산(13-cRA) 및 4-히드록시-펜레틴아미드(4-HPR)); 삼산화비소; 히스톤 탈아세틸효소 억제제 HDAC(예컨대, 아자시티딘(Vidaza) 및 부티레이트(예: 소듐 페닐부티레이트)); 혼화극성 화합물(예컨대, 핵사메틸렌 비스아세트아미드(HMBA)); 비타민 D; 및 사이토카인(예컨대 G-CSF 및 GM-CSF를 포함하는 콜로니 자극 인자, 및 인터페론)을 포함한다.

[0246] 일부 구현예에서, 암 치료제는 표적 요법제이다. 표적 요법은 암세포의 탈조절된 단백질에 특이적인 제제를 사용하는 것으로 이루어진다. 소분자 표적 요법 약물은 일반적으로 암 세포 내에서 돌연변이되거나, 과발현되거나, 달리 중요한 단백질 상의 효소 도메인의 억제제이다. 잘 알려진 예로는 티로신 키나제 억제제, 예컨대 엑시티닙(Axitinib), 보수티닙(Bosutinib), 세디라닙(Cediranib), 다사티닙(dasatinib), 엘로티닙(erlotinib), 이마티닙(imatinib), 게피티닙(gefitinib), 라파티닙(lapatinib), 레스타우르티닙

(Lestaurtinib), 닐로티닙(Nilotinib), 세막사닙(Semaxanib), 소라페닙(Sorafenib), 수니티닙(Sunitinib), 및 반데타닙(Vandetanib)이고, 또한 사이클린 의존성 키나제 억제제(cyclin-dependent kinase inhibitor), 예컨대 알보시딕(Alvociclib) 및 셀리시클립(Seliciclib)이다.

- [0247] 다른 표적 요법제는 메트포르민이나 펜포르민과 같은 비구아니드(biguanide)를 포함한다.
- [0248] 표적 요법은 또한 세포 표면 수용체에 결합할 수 있거나 종양을 둘러싸는 병에 걸린 세포외 기질에 결합할 수 있는 작은 펩티드를 "자동 유도 장치"로서 포함할 수 있다. 이들 펩티드에 부착되는 방사성 핵종(예컨대, RGD)은, 핵종이 세포 부근에서 붕괴되는 경우 결국 암 세포를 죽인다. 이러한 요법의 예는 BEXXAR®을 포함한다.
- [0249] 일부 구현예에서, 암 치료제는 항체이다. 단클론 항체 요법은 치료제가 암세포의 표면 상의 단백질에 특이적으로 결합하는 항체인 전략이다. 예로는 유방암에 일반적으로 사용되는 항-HER2/neu 항체인 트라스투주맙(*Herceptin*®), 및 다양한 B-세포 악성 종양에 사용되는 항-CD20 항체인 리툽시맙 및 토시투모맙이 포함된다. 다른 예시적인 항체는 세툽시맙, 파니투무맙, 트라스투주맙, 알렘투주맙, 베바시주맙, 에드레콜로맙 및 게무투즈맙을 포함한다. 예시적인 융합 단백질은 애플리버셉트(Aflibercept) 및 데니류킨 디프티톡스(Denileukin diftotox)를 포함한다.
- [0250] 일부 구현예에서, 암 치료제는 면역요법제이다. 암 면역 요법은 종양과 싸우도록 대상체 자체의 면역계를 유도하도록 설계된 다양한 치료 전략을 가리킨다. 종양에 대항하는 면역 반응을 생성하기 위한 현대적인 방법은, 상피 방광암에 대한 소포 내 BCG 면역요법, 및 신세포 암종 및 흑색종 환자에서 면역 반응을 유도하기 위해 인터페론 및 다른 사이토카인의 사용을 포함한다.
- [0251] 동종 조혈 줄기 세포 이식은 면역 요법의 형태로 간주될 수 있는데, 그 이유는 공여자의 면역 세포가 종종 이식된 대 종양 효과로 종양을 공격할 것이기 때문이다.
- [0252] 일부 구현예에서, 암 치료제는 호르몬 요법제이다. 일부 암의 성장은 특정 호르몬을 제공하거나 차단함으로써 억제될 수 있다. 호르몬 민감성 종양의 일반적인 예는 특정 유형의 유방 및 전립선 암을 포함한다. 에스트로겐 또는 테스토스테론을 제거하거나 차단하는 것은 종종 중요한 추가 치료이다. 특정 암에서, 프로게스토겐(progestogen)과 같은 호르몬 작용제를 투여하는 것으로 치료적으로 유익할 수 있다.
- [0253] 일부 구현예에서, 암 치료제는 면역 관문 억제제이다. 면역 관문 억제제 요법은 암 세포에 대항하는 면역계 기능을 복구하는 데 면역계 관문의 조작이 사용되는 암 치료의 형태이다. 면역 관문 억제제의 예는 이필리무맙(ipilimumab), 니볼루맙(nivolumab), 펌브롤리주맙(pembrolizumab), 아테졸리주맙(atezolizumab), 아벨루맙(avelumab), 더발루맙(durvalumab) 등을 포함한다.
- [0254] 다른 암 치료제는 이마티닙, 유전자 요법, 펩티드 및 수지상 세포 백신, 합성 클로로톡신, 방사성 표지된 약물 및 항체, 키메라 항원 수용체 또는 CAR-T(예: Kymriah® (티사젠렉류셀), Yescarta® (악시캅타진 실로류셀)), Gliadel® (카르무스틴 임플란트), 및 Avastin® (베바시주맙)를 포함한다.
- [0255] 일부 구현예에서, 암 치료는 방사선 요법이다. 방사선 요법은 암 세포를 손상시키고/시키거나 죽이기 위해 그리고 종양을 수축시키기 위해 고에너지 방사선(예컨대, x-선, 감마선, 또는 하전된 입자)을 사용하는 것을 포함한다. 본 발명의 방법들에서, 방사선은 신체 외부에 위치한 기계에 의해, 뇌 종양 근처의 신체에 위치한 방사성 물질에 의해(내부 방사선 요법, 또한 근접치료(brachytherapy)라고도 불림), 또는 혈류를 통해 뇌 종양으로 이동하는 전신으로 투여된 방사성 물질에 의해 뇌 종양(예컨대, 신경교종)에 전달될 수 있다. 대안으로, 이들 전달 방법은 병합하여 사용될 수 있다.
- [0256] 일부 구현예에서, 방사선 요법은 외부 방사선 요법(예컨대, 분할 외부 방사선 요법, Cyberknife® 또는 Gamma Knife® 등의 정위 방사선, 양성자 치료 등을 포함하는 외부 방사선 요법)을 포함하며, 여기서 방사선은 신체 외부의 기계에 의해 뇌 종양(예컨대, 신경교종)에 전달된다. 외부 방사선 요법은 수일 또는 수주 동안 여러 치료의 과정으로 제공될 수 있다. 이들 구현예의 일 양태에서, 방사선은 x-선 형태로 투여된다.
- [0257] 다른 구현예들에서, 방사선 요법은 내부 방사선 요법을 포함하고, 여기서 방사선은 신체 내부에 배치된 임플란트 또는 물질(액체, 고체, 반고체 또는 다른 물질)로부터 나온다. 이들 구현예의 일 양태에서, 내부 방사선 요법은 근접치료이고, 여기서 고정 방사성 공급원이 뇌 종양 근처의 몸체 내부에 배치된다. 이들 구현예의 또 다른 양태에서, 내부 방사선 요법은 방사선 공급원, 전형적으로 방사성핵종(방사성 동위원소 또는 밀봉되지 않은 공급원)의 전신 투여를 포함한다. 방사선 공급원은 경구 투여되거나 정맥 내로 주입될 수 있다.

- [0258] 병용 요법
- [0259] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 방법은 추가 요법을 필요로 하는 환자에게 이를 공동 투여하는 추가 단계를 포함한다.
- [0260] 일부 구현예에서, IDH1 또는 IDH2 돌연변이의 존재를 특징으로 하는 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 데 사용하기 위한 의약은 추가 요법의 공동 투여와 병용해서 사용하기 위한 것이다.
- [0261] 또 다른 양태에서, IDH1 또는 IDH2 돌연변이의 존재를 특징으로 하는 암을 치료하는 데 사용하기 위한 고형분 형태, 약물 물질, 또는 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이들의 약학적 조성물은 추가 요법의 공동 투여와 병용해서 사용하기 위한 것이다.
- [0262] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "추가 요법"은 전술한 바와 같은 암 요법(암 치료제 및 암 치료를 포함함) 뿐만 아니라, 암의 증상 및/또는 부작용(secondary effect)을 치료하기 위해 투여되는 비암 요법(비암 치료제 및 비암 치료를 포함함)을 포함한다. 즉, 용어 "추가 요법"은 추가 치료제(즉, 암 치료제 및 비암 치료제) 및 추가 치료(즉 암 치료 및 비암 치료)를 포함한다.
- [0263] 일부 구현예에서, 추가 요법은 위에서 기술된 바와 같은 암 요법(즉, 암 치료제 또는 암 치료)이다.
- [0264] 일부 구현예에서, 추가 요법은 위에서 기술된 바와 같은 비암 요법(즉, 비암 치료제 또는 비암 치료)이다.
- [0265] 일부 구현예에서, 하나 이상의 추가 치료제는 DNA-반응제, PARP 억제제, 항구토제, 항경련제 또는 항간질제, 면역 관문 억제제, PVC 화학요법, 베바시주맵, 및 잼시타빈 중 하나 이상을 포함한다.
- [0266] 일부 구현예에서, 추가 치료제는 DNA-반응제를 포함한다. 본원에서 사용되는 "DNA-반응제"는, 세포 DNA와 공유 또는 비공유 상호작용하는 알킬화제, 가교제, 및 DNA 삽입제와 같은 제제이다. 예를 들어, DNA-반응제는 아도젤레신(adozelesin), 알트레타민(al tretamine), 비제레신(bizelesin), 부설판(busulfan), 카르보플라틴(carboplatin), 카르보쿼온(carboquone), 카르무스틴(carmustine), 클로람부실(chlorambucil), 시스플라틴(cisplatin), 사이클로포스파미드(cyclophosphamide), 다카바진(dacarbazine), 에스트라머스틴(estramustine), 포테무스틴(fotemustine), 헵설판(hepsulfam), 이포스파마이드(ifosfamide), 임프로설판(improsulfan), 이로폴벤(irofulven), 로무스틴(lomustine), 메클로레타민(mechlorethamine), 멜팔란(melphalan), 미토졸로마이드(mitozolomide), 네다플라틴(nedaplatin), 옥살리플라틴(oxaliplatin), 피포설판(piposulfan), 프로카바진(procarbazine), 세무스틴(semustine), 스트렙토조신(streptozocin), 테모졸로마이드(temozolomide), 티오테파(thiotepa), 트레오설판(treosulfan), 디에틸니트로소아민(diethylnitrosoamine), 벤조(a)피렌(benzo(a)pyrene), 독소루비신(doxorubicin), 미토마이신-C(mitomycin-C) 등을 포함한다. 이러한 많은 DNA-반응제는 DNA-반응성 화학요법제로서 암 치료에 유용하다.
- [0267] 일부 구현예에서, 추가 치료제는 PARP 억제제를 포함한다. 본원에서 사용되는, "PARP 억제제"는 효소 폴리 ADP 리보오스 중합효소(PARP)의 억제제를 의미한다. PARP 억제제의 예는 파미파립(pamiparib), 올라파립(olaparib), 루카파립(rucaparib), 벨라파립(velaparib), 이니파립(iniparib), 탈라조파립(talazoparib), 니라파립(niraparib) 등을 포함한다.
- [0268] 일부 구현예에서, 추가 치료제는 면역 관문 억제제이다. 본원에서 사용되는, "관문 억제제"는 암 세포에 대한 면역계 공격을 방지할 수 있는 면역 관문(예컨대, CTLA-4, PD-1/PD-L1 등)을 억제함으로써 면역계가 암 세포를 공격하게 하는 치료제를 의미한다. 관문 억제제의 예는 이필리무맵(ipilimumab), 니볼루맵(nivolumab), 펌브롤리주맵(pembrolizumab), 아테졸리주맵(atezolizumab), 아벨루맵(avelumab), 더발루맵(durvalumab), BGB-A317, 스파탈리주맵(spartalizumab) 등을 포함한다.
- [0269] 일부 구현예에서, 추가 요법은 PVC 화학요법이다. 본원에서 사용되는, "PVC 화학요법"은 프로카바진(procarbazine), 로무스틴(lomustine)(상표명 CCNU®로 판매됨), 및 빈크리스틴(vincristine)(상표명 Lomcovin®으로 판매됨)의 병용투여를 포함하는 화학요법을 의미한다. 일반적으로, 빈크리스틴은 정맥내로 투여되는 반면, 프로카바진 및 로무스틴은 경구 투여된다. PVC 화학요법은 종종 주기적으로 투여되며, 여기서 각각의 주기는 빈크리스틴과 로무스틴의 단일 투여와 프로카바진을 사용한 10일간의 치료 과정을 포함한다.
- [0270] 일부 구현예에서, 추가 치료제는 베바시주맵이다. 상표명 Avastin®으로 판매되는 베바시주맵은 재조합 인간화 단클론 항체이다.
- [0271] 일부 구현예에서, 추가 치료제는 잼시타빈이다. 상표명 Gemzar®로 판매되는 잼시타빈은 피리미딘 뉴클레오시드

유사체이다.

[0272] 일부 구현예에서, 추가 치료제는 비암 치료제이다. 본원에서 사용되는 용어 "비암 치료제(non-cancer therapeutic agent)"는 암에 걸린 환자 및/또는 암 치료를 받고 있는 환자에게 고통을 주는 증상을 치료하는 데 사용되지만, 암 자체를 치료하기 위한 용도로 표시되지 않은 치료제를 지칭한다. "비암 치료제"의 예는 항발작 및 항간질제, 항구토제, 지사제 등을 포함한다.

[0273] 일부 구현예에서, 추가 요법은 항발작제 또는 항간질제이다. 본원에서 사용되는 "항발작제 또는 항간질제"는 간질 발작을 포함하여, 발작을 치료하거나 예방하기에 효과적인 약물을 지칭한다. 항발작제와 항간질제의 예는, 아세타졸아미드(acetazolamide), 바르벡사클론(barbexaclone), 베클라미드(beclamide), 브리바라세탐(brivaracetam), 칸나비디올(cannabidiol), 카르바마제핀(carbamazepine), 클로바잠(clobazam), 클로나제팜(clonazepam), 클로라제핀산(clorazepate), 디아제팜(diazepam), 디발프로엑스 나트륨(divalproex sodium), 에슬리카바제핀 아세테이트(eslicarbazepine acetate), 에타디온(ethadione), 에토숙시미드(ethosuximide), 에토토인(ethotoin), 에티라세탐(etiracetam), 펠바메이트(felbamate), 포스페니토인(fosphenytoin), 가바펜틴(gabapentin), 라코사미드(lacosamide), 라모트리진(lamotrigine), 레비티라세탐(levetiracetam), 로라제팜(lorazepam), 메페니토인(mephenytoin), 메숙시미드(mesuximide), 메타졸아미드(methazolamide), 메틸페노바르비탈(methylphenobarbital), 미다졸람(midazolam), 니메타제팜(nimetazepam), 니트라제팜(nitrazepam), 옥스카바제핀(oxcarbazepine), 파라알데하이드(paraldehyde), 파라메타디온(paramethadione), 페람파넬(perampanel), 피라세탐(piracetam), 페나세미드(phenacemide), 페네투리드(pheneturide), 페노바르비탈(phenobarbital), 펜숙시미드(phensuximide), 페니토인(phenytoin), 브롬화칼륨(potassium bromide), 프레가발린(pregabalin), 프리미돈(primidone), 프로가바이드(progabide), 피리독신(pyridoxine), 루핀아미드(rufinamide), 셀레트라세탐(seletracetam), 발프로산 나트륨(sodium valproate), 스티리펜톨(stiripentol), 설티암(sultiame), 테마제팜(temazepam), 티아가빈(tiagabine), 토피라메이트(topiramate), 트리메타디온(trimethadione), 발노트아미드(valnoctamide), 발프로산(valproic acid), 발프로미드(valpromide), 비가바트린(vigabatrin), 조니사미드(zonisamide), 등을 포함한다.

[0274] 일부 구현예에서, 추가 요법은 항구토제(anti-emesis agent)이다. 본원에서 사용되는, "항구토제"는 구토와 메스꺼움 증상을 감소시키기에 효과적인 약물을 의미한다. 항구토제의 예는 5-HT₃ 수용체 길항제(예컨대, 돌라세트론(dolasetron), 그라니세트론(granisetron), 온단세트론(ondansetron), 트로피세트론(tropisetron), 팔로노세트론(palonosetron), 미르타자핀(mirtazapine) 등), 도파민 길항제(예컨대, 돔페리돈(domperidone), 올란자핀(olanzapine), 드로페리돌(droperidol), 할로페리돌(haloperidol), 클로로프로마진(chlorpromazine), 프로클로르페라진(prochlorperazine), 알리자프리드(alizapride), 프로클로르페라진(prochlorperazine), 메토클로프라마이드(metoclopramide), 등), NK1 수용체 길항제(예컨대, 아프레피탄트(aprepitant), 카소피탄트(casopitant), 롤라피탄트(rolapitant), 등), 항히스타민제(예컨대, 신나리진(cinnarizine), 시클리진(cyclizine), 디펜히드라민(diphenhydramine), 디멘히드리네이트(dimenhydrinate), 독실아민(doxylamine), 메클리진(meclizine), 프로메타진(promethazine), 히드록시진(hydroxyzine), 등), 카나비노이드(예컨대, 대마초, 드라노비놀(dronabinol), 합성 카나비노이드 등), 벤조디아제핀(benzodiazepines)(예컨대, 미다졸람(midazolam), 로라제팜(lorazepam), 등), 항콜린제(예컨대, 스코폴라민(scopolamine) 등), 스테로이드(예컨대, 덱사메타손(dexamethasone) 등), 트리메토벤즈아미드(trimethobenzamide), 생강, 프로포폴, 글루코스/프룩토스/인산(상표명 Emetrol®으로 판매 중), 페퍼민트, 무시몰(muscimol), 아지웨인(ajwain), 차살리실산 비스무트(bismuth-subsalicylate) 등을 포함한다.

[0275] 일부 구현예에서, 추가 요법은 지사제(anti-diarrheal agent)이다. 지사제의 예는 차갈산 비스무트(bismuth subgallate), 사카로마이세스 보울라디 리오(saccharomyces boulardii lyo), 아트로핀(atropine), 디페녹실레이트(diphenoxylate), 디페녹신(difenoxin), 락토바실러스 아시도필러스(lactobacillus acidophilus), 차살리실산 비스무트(bismuth subsalicylate), 로페라마이드(loperamide), 락토바실러스 불가리쿠스(lactobacillus bulgaricus), 락토바실러스 람노수스 gg(lactobacillus rhamnosus gg), 아타풀자이트(attapulgit), 크로펠레머(crofelemer), 시메티콘(simethicone) 등을 포함한다.

[0276] 일부 구현예에서, 추가 요법은 비암 치료이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "비암 치료(non-cancer treatment)"는 암에 걸린 환자 및/또는 암 치료를 받고 있는 환자에게 고통을 주는 증상을 치료하는 데 사용되지만, 암 자체를 치료하기 위한 용도로 표시되지 않은 치료를 지칭한다. 비암 치료의 예는 침술, 생체피드백, 방산해, 감정적 지원 및 상담, 명구, 영상, 이완, 피부 자극 등을 포함한다.

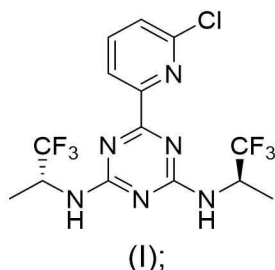
[0277] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "공동 투여(co-administering)"는 고형분 형태, 약물 물질, 또는 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염(또는 이들의 약학적 조성물)과 추가 요법의 조합된 작용으로부터 유의한 효과를 제공하기 위한 치료의 일환으로서, 추가 요법이 고형분 형태, 약물 물질, 또는 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이들의 약학적 조성물의 투여 전에, 동시에, 연이어서, 또는 그 이후에 투여되는 것을 의미한다. 추가 요법이 추가 치료제인 경우, 추가 치료제는 단일 투여 형태(예컨대, 공결정, 약물 물질, 결정질 형태, 또는 비정질 고형 분산액을 포함하는 본 발명의 일 양태의 조성물, 및 치료제)의 일부로서 또는 별도의 다중 투여 형태로서 고형분 형태, 약물 물질, 또는 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염과 함께 투여될 수 있다. 대안적으로, 치료제는 고형분 형태, 약물 물질, 또는 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염의 투여 전에, 연이어서, 또는 이후에 투여될 수 있다. 이러한 병용 요법 치료에서, 고형분 형태, 약물 물질, 또는 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염 및 추가 치료제(들) 둘 다는 종래의 방법에 의해 투여된다. 고형분 형태, 약물 물질 또는 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염 및 추가 치료제 둘 다를 포함하는, 본 발명의 일 양태의 조성물을 환자에게 투여하는 것은 치료 과정 동안 다른 시점에 동일한 치료제, 임의의 다른 추가 치료제 또는 고형분 형태, 약물 물질, 또는 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 상기 환자에게 별개로 투여하는 것을 배제하지는 않는다. 추가 요법이 추가 치료인 경우, 추가 치료는 고형분 형태, 약물 물질, 또는 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학적 조성물의 투여 이전에, 연이어서, 동시에, 또는 이후에 투여될 수 있다.

[0278] 일부 구현예에서, 추가 요법이 암 요법일 때, 고형분 형태, 약물 물질, 또는 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염 및 암 요법 둘 다는 단일 요법 처방으로 보통 투여되는 투여량의 약 1 내지 100%, 또는 약 5 내지 95%의 투여량 수준으로 투여된다.

[0279] 열거된 실시예

[0280] 일부 구현예에서, 본 개시는 다음과 관련된 것이다:

[0281] 1. 화학식 (I)의 화합물



[0282]

[0283] 및 구연산을 포함하는 공결정.

[0284] 2. 구현예 1에 있어서, 공결정은, 반사 모드에서 획득되고, 5.7, 8.4, 11.4, 15.8, 18.1, 19.2, 21.1, 22.5, 및 23.0으로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta$ ($2-\theta \pm 0.2^\circ$) 각도에서 적어도 하나의 피크 위치를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 공결정.

[0285] 3. 구현예 1 또는 2에 있어서, X-선 분말 회절 패턴은 5.7, 8.4, 11.4, 15.8, 18.1, 19.2, 21.1, 22.5, 및 23.0으로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta$ ($2-\theta \pm 0.2^\circ$) 각도에서 적어도 2개의 피크 위치를 포함하는, 공결정.

[0286] 4. 구현예 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, X-선 분말 회절 패턴은 5.7, 8.4, 11.4, 15.8, 18.1, 19.2, 21.1, 22.5, 및 23.0으로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta$ ($2-\theta \pm 0.2^\circ$) 각도에서 적어도 3개의 피크 위치를 포함하는, 공결정.

[0287] 5. 구현예 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, X-선 분말 회절 패턴은 5.7, 8.4, 11.4, 15.8, 18.1, 19.2, 21.1, 22.5, 및 23.0으로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta$ ($2-\theta \pm 0.2^\circ$) 각도에서 적어도 4개의 피크 위치를 포함하는, 공결정.

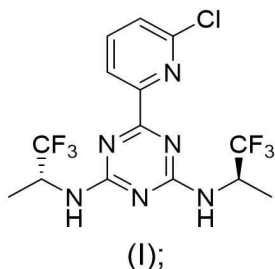
[0288] 6. 구현예 1 내지 5 중 어느 하나에 있어서, X-선 분말 회절 패턴은 5.7 및 8.4의 $2-\theta$ ($2-\theta \pm 0.2^\circ$) 각도에서 피크 위치를 포함하고, 11.4, 15.8, 18.1, 19.2, 21.1, 22.5, 및 23.0으로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta$ ($2-\theta \pm 0.2^\circ$) 각도에서 적어도 3개의 피크 위치를 포함하는, 공결정.

- [0289] 7. 구현예 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서, 공결정은 170.6° C(±2.0° C)의 개시 온도를 갖는 흡열 피크를 포함하는 시차주사 열량측정 온도 변화도를 특징으로 하는, 공결정.
- [0290] 8. 구현예 1 내지 7 중 어느 하나에 있어서, 물을 추가로 포함하는, 공결정.
- [0291] 9. 구현예 1 내지 8 중 어느 하나에 있어서, 화학식 (I)의 화합물, 구연산 및 물은 2:1:1의 몰비로 존재하는, 공결정.
- [0292] 10. 구현예 1 내지 9 중 어느 하나에 있어서, 공결정은 단위정 당 화학식 (I)의 화합물의 4개의 분자, 2개의 구연산 분자, 및 2개의 물 분자를 포함하는, 공결정.
- [0293] 11. 구현예 1 내지 10 중 어느 하나의 공결정을 포함하는 약물 물질.
- [0294] 12. 구현예 11에 있어서, 약물 물질은 1.0%(HPLC에 의한 면적(%)) 이하의 (R)-6-(6-클로로피리딘-2-일)-N²-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민을 함유하는, 약물 물질.
- [0295] 13. 구현예 11 또는 12에 있어서, 약물 물질은 1.0%(HPLC에 의한 면적(%)) 이하의 (R)-6-(6-클로로피리딘-2-일)-N²-에틸-N⁴-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민을 함유하는, 약물 물질.
- [0296] 14. 구현예 11 내지 13 중 어느 하나에 있어서, 약물 물질은 1.0%(HPLC에 의한 면적(%)) 이하의 (R)-6-(6-클로로피리딘-2-일)-N²-이소프로필-N⁴-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민을 함유하는, 약물 물질.
- [0297] 15. 구현예 11 내지 14 중 어느 하나에 있어서, 약물 물질은 1.0%(HPLC에 의한 면적(%)) 이하의 6-(6-클로로피리딘-2-일)-N²,N⁴-비스((S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민을 함유하는, 약물 물질.
- [0298] 16. 구현예 11 내지 15 중 어느 하나에 있어서, 약물 물질은 1.0%(HPLC에 의한 면적(%)) 이하의 6-(6-클로로피리딘-2-일)-N²-((R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-M-((S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민을 함유하는, 약물 물질.
- [0299] 17. 구현예 11 내지 16 중 어느 하나에 있어서, 약물 물질은 1.0%(HPLC에 의한 면적(%)) 이하의 (R)-4-(6-클로로피리딘-2-일)-6-((1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)아미노)-1,3,5-트리아진-2,4-올을 함유하는, 약물 물질.
- [0300] 18. 구현예 11 내지 17 중 어느 하나에 있어서, 약물 물질은 1.0%(HPLC에 의한 면적(%)) 이하의 (R)-4-클로로-6-(6-클로로피리딘-2-일)-N-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2-아민을 함유하는, 약물 물질.
- [0301] 19. 구현예 11 내지 18 중 어느 하나에 있어서, 약물 물질은 1.0%(HPLC에 의한 면적(%)) 이하의 6-(4,6-비스(((R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-올을 함유하는, 약물 물질.
- [0302] 20. 구현예 1 내지 10 중 어느 하나의 공결정 또는 구현예 11 내지 19 중 어느 하나의 약물 물질의 치료 유효량 및 하나 이상의 약학적 부형제를 포함하는 약학적 조성물.
- [0303] 21. 구현예 20에 있어서, 약학적 조성물은 1~10% w/w의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물.
- [0304] 22. 구현예 20 또는 21에 있어서, 약학적 조성물은 경구 투여 가능한 투여 형태이고 약 10 mg, 약 25 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 200 mg, 또는 약 300 mg의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0305] 23. 구현예 22에 있어서, 약학적 조성물은 약 10 mg 또는 약 50 mg의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물.
- [0306] 24. 구현예 20에 있어서, 약학적 조성물은 20~30% w/w의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물.
- [0307] 25. 구현예 24에 있어서, 약학적 조성물은 경구 투여 가능한 투여 형태이고 약 10 mg, 약 25 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 200 mg, 또는 약 300 mg의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0308] 26. 구현예 25에 있어서, 약학적 조성물은 약 10 mg 또는 약 50 mg의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물.

[0309] 27. 다음을 포함하는 프로세스에 의해 제조된 약학적 조성물:

[0310] 구현예 1 내지 10 중 어느 하나의 공결정 또는 구현예 11 내지 19 중 어느 하나의 약물 물질의 치료 유효량을 하나 이상의 약학적 부형제와 혼합하여 약학적 조성물을 수득하는 단계.

[0311] 28. 화학식 (I)의 화합물



[0312]

[0313] 및 구연산을 포함하는 공결정을 제조하는 방법으로서,

[0314] 화학식 (I)의 화합물 및 구연산을 용매에 용해시켜 용액을 수득하는 단계; 및

[0315] 공결정을 침전시키는 단계를 포함하는, 방법.

[0316] 29. 구현예 28에 있어서, 용매는 아세토니트릴 또는 아세톤을 포함하는, 방법.

[0317] 30. 구현예 28 또는 29에 있어서, 상기 침전시키는 단계는 용액을 냉각하는 단계를 포함하는, 방법.

[0318] 31. 구현예 28 내지 30 중 어느 하나에 있어서, 상기 침전시키는 단계는 용액으로부터 용매의 일부를 증발시키는 단계를 포함하는, 방법.

[0319] 32. 구현예 28 내지 31 중 어느 하나에 있어서, 상기 침전시키는 단계는 반응매(antisolvent)를 용액에 첨가하는 단계를 포함하는, 방법.

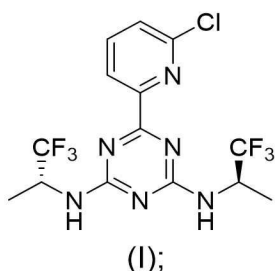
[0320] 33. 구현예 32에 있어서, 반응매는 C₅-C₁₂ 알칸 또는 시클로알칸을 포함하는, 방법.

[0321] 34. 구현예 32에 있어서, 반응매는 톨루엔 또는 MTBE를 포함하는, 방법.

[0322] 35. 구현예 28 내지 34 중 어느 하나에 있어서, 상기 침전시키는 단계는 공결정의 결정으로 용액에 시딩(seeding)하는 단계를 포함하는, 방법.

[0323] 36. 구현예 28 내지 35 중 어느 하나에 있어서, 공결정을 분리하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

[0324] 37. 화학식 (I)의 화합물



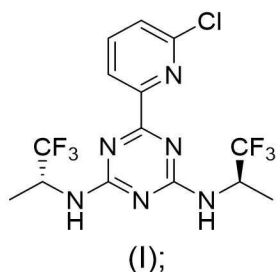
[0325]

[0326] 및 말레산을 포함하는 공결정.

[0327] 38. 구현예 37에 있어서, 공결정은, 반사 모드에서 획득되고, 5.9, 8.1, 15.0, 15.2, 16.9, 17.8, 18.5, 21.1, 23.4, 26.9 및 28.2로 이루어진 군으로부터 선택된 2-θ(2-θ±0.2도) 각도에서 적어도 하나의 피크 위치를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 공결정.

[0328] 39. 구현예 37 또는 38에 있어서, X-선 분말 회절 패턴은 5.9, 8.1, 15.0, 15.2, 16.9, 17.8, 18.5, 21.1, 23.4, 26.9 및 28.2로 이루어진 군으로부터 선택된 2-θ(2-θ±0.2도) 각도에서 적어도 2개의 피크 위치를 포함하는, 공결정.

- [0329] 40. 구현예 37 내지 39 중 어느 하나에 있어서, X-선 분말 회절 패턴은 5.9, 8.1, 15.0, 15.2, 16.9, 17.8, 18.5, 21.1, 23.4, 26.9 및 28.2로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta (2-\theta \pm 0.2^\circ)$ 각도에서 적어도 3개의 피크 위치를 포함하는, 공결정.
- [0330] 41. 구현예 37 내지 40 중 어느 하나에 있어서, X-선 분말 회절 패턴은 5.9, 8.1, 15.0, 15.2, 16.9, 17.8, 18.5, 21.1, 23.4, 26.9 및 28.2로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta (2-\theta \pm 0.2^\circ)$ 각도에서 적어도 4개의 피크 위치를 포함하는, 공결정.
- [0331] 42. 구현예 37 내지 41 중 어느 하나에 있어서, X-선 분말 회절 패턴은 8.1, 17.8 및 18.5의 $2-\theta (2-\theta \pm 0.2^\circ)$ 각도에서 피크 위치를 포함하고, 5.9, 15.0, 15.2, 16.9, 21.1, 23.4, 26.9 및 28.2로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta (2-\theta \pm 0.2^\circ)$ 각도에서 적어도 3개의 피크 위치를 포함하는, 공결정.
- [0332] 43. 구현예 37 내지 42 중 어느 하나에 있어서, 공결정은 91.2° C 및 $128.4^\circ \text{ C} (\pm 2.0^\circ \text{ C})$ 의 개시 온도를 갖는 흡열 피크를 포함하는 시차주사 열량측정 온도 변화도를 특징으로 하는, 공결정.
- [0333] 44. 구현예 37 내지 43 중 어느 하나에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 및 말레산은 1:1의 몰비로 존재하는, 공결정.
- [0334] 45. 구현예 37 내지 44 중 어느 하나의 공결정의 치료적 유효량 및 하나 이상의 약학적 부형제를 포함하는 약학적 조성물.
- [0335] 46. 구현예 45에 있어서, 약학적 조성물은 1~10% w/w의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물.
- [0336] 47. 구현예 45 또는 46에 있어서, 약학적 조성물은 경구 투여 가능한 투여 형태이고 약 10 mg, 약 25 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 200 mg, 또는 약 300 mg의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0337] 48. 구현예 47에 있어서, 약학적 조성물은 약 10 mg 또는 약 50 mg의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물.
- [0338] 49. 구현예 45에 있어서, 약학적 조성물은 20~30% w/w의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물.
- [0339] 50. 구현예 49에 있어서, 약학적 조성물은 경구 투여 가능한 투여 형태이고 약 10 mg, 약 25 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 200 mg, 또는 약 300 mg의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0340] 51. 구현예 50에 있어서, 약학적 조성물은 약 10 mg 또는 약 50 mg의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물.
- [0341] 52. 다음을 포함하는 프로세스에 의해 제조된 약학적 조성물:
- [0342] 구현예 37 내지 44 중 어느 하나의 공결정의 치료적 유효량을 하나 이상의 약학적 부형제와 혼합하여 약학적 조성물을 수득하는 단계.
- [0343] 53. 화학식 (I)의 화합물

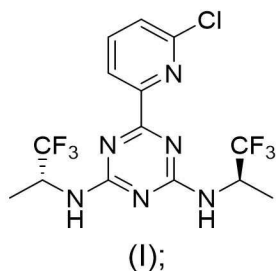


- [0344] 및 말레산을 포함하는 공결정을 제조하는 방법으로서,
- [0345] 화학식 (I)의 화합물 및 말레산을 용매에 용해시켜 용액을 수득하는 단계; 및
- [0346] 공결정을 침전시키는 단계를 포함하는, 방법.
- [0347] 54. 구현예 53에 있어서, 용매는 아세토니트릴 또는 아세톤을 포함하는, 방법.
- [0349] 55. 구현예 53 또는 54에 있어서, 상기 침전시키는 단계는 공결정의 결정으로 용액에 시딩(seeding)하는 단계를

포함하는, 방법.

[0350] 56. 구현예 53 내지 55 중 어느 하나에 있어서, 공결정을 단리하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

[0351] 57. 화학식 (I)의 화합물의 결정질 형태로서,



[0352]

[0353] 결정질 형태는, 반사 모드에서 획득되고, 11.7, 12.8, 14.2, 17.8, 19.8, 20.7, 21.8, 22.2 및 25.0으로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta$ ($2-\theta \pm 0.2^\circ$) 각도에서 적어도 하나의 피크 위치를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.

[0354] 58. 구현예 57에 있어서, X-선 분말 회절 패턴은 11.7, 12.8, 14.2, 17.8, 19.8, 20.7, 21.8, 22.2 및 25.0으로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta$ ($2-\theta \pm 0.2^\circ$) 각도에서 적어도 2개의 피크 위치를 포함하는, 결정질 형태.

[0355] 59. 구현예 57 또는 58에 있어서, X-선 분말 회절 패턴은 11.7, 12.8, 14.2, 17.8, 19.8, 20.7, 21.8, 22.2 및 25.0으로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta$ ($2-\theta \pm 0.2^\circ$) 각도에서 적어도 3개의 피크 위치를 포함하는, 결정질 형태.

[0356] 60. 구현예 57 내지 59 중 어느 하나에 있어서, X-선 분말 회절 패턴은 11.7, 12.8, 14.2, 17.8, 19.8, 20.7, 21.8, 22.2 및 25.0으로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta$ ($2-\theta \pm 0.2^\circ$) 각도에서 적어도 4개의 피크 위치를 포함하는, 결정질 형태.

[0357] 61. 구현예 57 내지 60 중 어느 하나에 있어서, X-선 분말 회절 패턴은 11.7, 17.8 및 21.8의 $2-\theta$ ($2-\theta \pm 0.2^\circ$) 각도에서 피크 위치를 포함하고, 12.8, 14.2, 19.8, 20.7, 22.2 및 25.0으로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta$ ($2-\theta \pm 0.2^\circ$) 각도에서 적어도 3개의 피크 위치를 포함하는, 결정질 형태.

[0358] 62. 구현예 57 내지 61 중 어느 하나에 있어서, 결정질 형태는 $221.9^\circ \text{ C} (\pm 2.0^\circ \text{ C})$ 의 개시 온도를 갖는 흡열 피크를 포함하는 시차주사 열량측정 온도 변화도를 특징으로 하는, 결정질 형태.

[0359] 63. 구현예 57 내지 62 중 어느 하나의 결정질 형태를 포함하는 약물 물질.

[0360] 64. 구현예 63에 있어서, 약물 물질은 1.0%(HPLC에 의한 면적(%)) 이하의 (*R*)-6-(6-클로로피리딘-2-일)-*N*²-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민을 함유하는, 약물 물질.

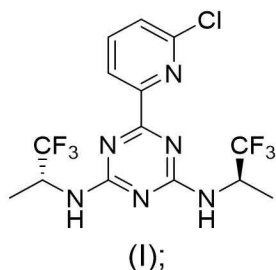
[0361] 65. 구현예 63 또는 64에 있어서, 약물 물질은 1.0%(HPLC에 의한 면적(%)) 이하의 (*R*)-6-(6-클로로피리딘-2-일)-*N*²-에틸-*N*⁴-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민을 함유하는, 약물 물질.

[0362] 66. 구현예 63 내지 65 중 어느 하나에 있어서, 약물 물질은 1.0%(HPLC에 의한 면적(%)) 이하의 (*R*)-6-(6-클로로피리딘-2-일)-*N*²-이소프로필-*N*⁴-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민을 함유하는, 약물 물질.

[0363] 67. 구현예 63 내지 66 중 어느 하나에 있어서, 약물 물질은 1.0%(HPLC에 의한 면적(%)) 이하의 6-(6-클로로피리딘-2-일)-*N*²,*N*⁴-비스((*S*)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민을 함유하는, 약물 물질.

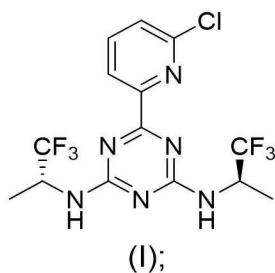
[0364] 68. 구현예 63 내지 67 중 어느 하나에 있어서, 약물 물질은 1.0%(HPLC에 의한 면적(%)) 이하의 6-(6-클로로피리딘-2-일)-*N*²-((*R*)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-*N*⁴-((*S*)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민을 함유하는, 약물 물질.

- [0365] 69. 구현예 63 내지 68 중 어느 하나에 있어서, 약물 물질은 1.0%(HPLC에 의한 면적(%)) 이하의 (*R*)-4-(6-클로로피리딘-2-일)-6-((1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)아미노)-1,3,5-트리아진-2,4-올을 함유하는, 약물 물질.
- [0366] 70. 구현예 63 내지 69 중 어느 하나에 있어서, 약물 물질은 1.0%(HPLC에 의한 면적(%)) 이하의 (*R*)-4-클로로-6-(6-클로로피리딘-2-일)-*N*-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2-아민을 함유하는, 약물 물질.
- [0367] 71. 구현예 63 내지 70 중 어느 하나에 있어서, 약물 물질은 1.0%(HPLC에 의한 면적(%)) 이하의 6-(4,6-비스((*R*)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-올을 함유하는, 약물 물질.
- [0368] 72. 구현예 57 내지 62 중 어느 하나의 결정질 형태 또는 구현예 63 내지 71 중 어느 하나의 약물 물질의 치료 유효량 및 하나 이상의 약학적 부형제를 포함하는 약학적 조성물.
- [0369] 73. 구현예 72에 있어서, 약학적 조성물은 1~10% w/w의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물.
- [0370] 74. 구현예 72 또는 73에 있어서, 약학적 조성물은 경구 투여 가능한 투여 형태이고 약 10 mg, 약 25 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 200 mg, 또는 약 300 mg의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0371] 75. 구현예 74에 있어서, 약학적 조성물은 약 10 mg 또는 약 50 mg의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물.
- [0372] 76. 구현예 72에 있어서, 약학적 조성물은 20~30% w/w의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물.
- [0373] 77. 구현예 76에 있어서, 약학적 조성물은 경구 투여 가능한 투여 형태이고 약 10 mg, 약 25 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 200 mg, 또는 약 300 mg의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0374] 78. 구현예 77에 있어서, 약학적 조성물은 약 10 mg 또는 약 50 mg의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물.
- [0375] 79. 다음을 포함하는 프로세스에 의해 제조된 약학적 조성물:
- [0376] 구현예 57 내지 62 중 어느 하나의 결정질 형태 또는 구현예 63 내지 71 중 어느 하나의 약물 물질의 치료 유효량을 하나 이상의 약학적 부형제와 혼합하여 약학적 조성물을 수득하는 단계.
- [0377] 80. 화학식 (I)의 화합물의 결정질 형태를 제조하는 방법으로서,



- [0378] 상기 방법은:
- [0379] 화학식 (I)의 화합물을 아세트산에틸에 용해시켜 용액을 수득하는 단계; 및
- [0380] 결정질 형태를 침전시키는 단계를 포함하는, 방법.
- [0381] 81. 구현예 80에 있어서, 결정질 형태를 침전시키는 단계는 헵탄을 용액에 첨가하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0382] 82. 구현예 80 또는 81에 있어서, 상기 침전시키는 단계는 결정질 형태의 결정으로 용액에 시딩(seeding)하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0383] 83. 구현예 80 내지 82 중 어느 하나에 있어서, 결정질 형태를 단리하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

[0385] 84. 화학식 (I)의 화합물의 결정질 형태로서,



[0386]

[0387] 결정질 형태는, 반사 모드에서 획득되고, 11.9, 13.2, 15.5, 17.8, 18.6, 20.8, 23.2, 23.9 및 26.5로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta$ ($2-\theta \pm 0.2^\circ$) 각도에서 적어도 하나의 피크 위치를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.

[0388] 85. 구현예 84에 있어서, X-선 분말 회절 패턴은 11.9, 13.2, 15.5, 17.8, 18.6, 20.8, 23.2, 23.9 및 26.5로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta$ ($2-\theta \pm 0.2^\circ$) 각도에서 적어도 2개의 피크 위치를 포함하는, 결정질 형태.

[0389] 86. 구현예 84 또는 85에 있어서, X-선 분말 회절 패턴은 11.9, 13.2, 15.5, 17.8, 18.6, 20.8, 23.2, 23.9 및 26.5로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta$ ($2-\theta \pm 0.2^\circ$) 각도에서 적어도 3개의 피크 위치를 포함하는, 결정질 형태.

[0390] 87. 구현예 84 내지 86 중 어느 하나에 있어서, X-선 분말 회절 패턴은 11.9, 13.2, 15.5, 17.8, 18.6, 20.8, 23.2, 23.9 및 26.5로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta$ ($2-\theta \pm 0.2^\circ$) 각도에서 적어도 4개의 피크 위치를 포함하는, 결정질 형태.

[0391] 88. 구현예 84 내지 87 중 어느 하나에 있어서, X-선 분말 회절 패턴은 11.9, 17.8 및 23.9의 $2-\theta$ ($2-\theta \pm 0.2^\circ$) 각도에서 피크 위치를 포함하고, 13.2, 15.5, 18.6, 20.8, 23.2 및 26.5로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta$ ($2-\theta \pm 0.2^\circ$) 각도에서 적어도 3개의 피크 위치를 포함하는, 결정질 형태.

[0392] 89. 구현예 84 내지 88 중 어느 하나에 있어서, 결정질 형태는 $221.5^\circ \text{C} (\pm 2.0^\circ \text{C})$ 의 개시 온도를 갖는 흡열 피크를 포함하는 시차주사 열량측정 온도 변화도를 특징으로 하는, 결정질 형태.

[0393] 90. 구현예 84 내지 89 중 어느 하나에서, 결정질 형태는 무수인, 결정질 형태.

[0394] 91. 구현예 84 내지 90 중 어느 하나의 결정질 형태의 치료적 유효량 및 하나 이상의 약학적 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

[0395] 92. 구현예 91에 있어서, 약학적 조성물은 1~10% w/w의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물.

[0396] 93. 구현예 91 또는 92에 있어서, 약학적 조성물은 경구 투여 가능한 투여 형태이고 약 10 mg, 약 25 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 200 mg, 또는 약 300 mg의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는, 약학적 조성물.

[0397] 94. 구현예 93에 있어서, 약학적 조성물은 약 10 mg 또는 약 50 mg의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물.

[0398] 95. 구현예 91에 있어서, 약학적 조성물은 20~30% w/w의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물.

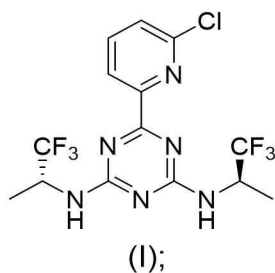
[0399] 96. 구현예 95에 있어서, 약학적 조성물은 경구 투여 가능한 투여 형태이고 약 10 mg, 약 25 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 200 mg, 또는 약 300 mg의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는, 약학적 조성물.

[0400] 97. 구현예 96에 있어서, 약학적 조성물은 약 10 mg 또는 약 50 mg의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물.

[0401] 98. 다음을 포함하는 프로세스에 의해 제조된 약학적 조성물:

[0402] 구현예 84 내지 90 중 어느 하나의 결정질 형태의 치료적 유효량을 하나 이상의 약학적 부형제와 혼합하여 약학적 조성물을 수득하는 단계.

[0403] 99. 화학식 (I)의 화합물의 결정질 형태를 제조하는 방법으로서,



[0404]

[0405] 상기 방법은:

[0406] 화학식 (I)의 화합물을 메틸 이소부틸 케톤에 용해시켜 용액을 수득하는 단계; 및

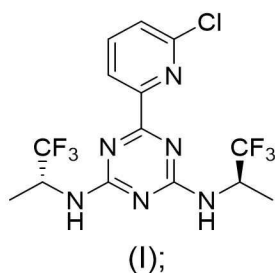
[0407] 결정질 형태를 침전시키는 단계를 포함하는, 방법.

[0408] 100. 구현예 99에 있어서, 결정질 형태를 침전시키는 단계는 헵탄을 용액에 첨가하는 단계를 포함하는, 방법.

[0409] 101. 구현예 99 또는 100에 있어서, 상기 침전시키는 단계는 결정질 형태의 결정으로 용액에 시딩(seeding)하는 단계를 포함하는, 방법.

[0410] 102. 구현예 99 내지 101 중 어느 하나에 있어서, 결정질 형태를 분리하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

[0411] 103. 화학식 (I)의 화합물의 결정질 형태로서,



[0412]

[0413] 결정질 형태는, 반사 모드에서 획득되고, 8.6, 10.5, 18.2, 20.2, 21.1 및 25.9로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta$ ($2-\theta \pm 0.2^\circ$) 각도에서 적어도 하나의 피크 위치를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.

[0414] 104. 구현예 103에 있어서, X-선 분말 회절 패턴은 8.6, 10.5, 18.2, 20.2, 21.1 및 25.9로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta$ ($2-\theta \pm 0.2^\circ$) 각도에서 적어도 2개의 피크 위치를 포함하는, 결정질 형태.

[0415] 105. 구현예 103 또는 104에 있어서, X-선 분말 회절 패턴은 8.6, 10.5, 18.2, 20.2, 21.1 및 25.9로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta$ ($2-\theta \pm 0.2^\circ$) 각도에서 적어도 3개의 피크 위치를 포함하는, 결정질 형태.

[0416] 106. 구현예 103 내지 105 중 어느 하나에 있어서, X-선 분말 회절 패턴은 8.6, 10.5, 18.2, 20.2, 21.1 및 25.9로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta$ ($2-\theta \pm 0.2^\circ$) 각도에서 적어도 4개의 피크 위치를 포함하는, 결정질 형태.

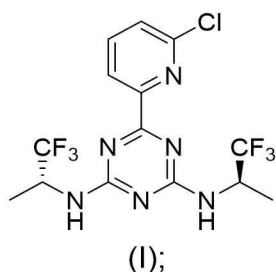
[0417] 107. 구현예 103 내지 106 중 어느 하나에 있어서, X-선 분말 회절 패턴은 8.6 및 21.1의 $2-\theta$ ($2-\theta \pm 0.2^\circ$) 각도에서 피크 위치를 포함하고, 8.6, 10.5, 18.2, 20.2, 21.1 및 25.9로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta$ ($2-\theta \pm 0.2^\circ$) 각도에서 적어도 3개의 피크 위치를 포함하는, 결정질 형태.

[0418] 108. 구현예 103 내지 107 중 어느 하나에 있어서, 결정질 형태는 $221.3^\circ \text{C} (\pm 2.0^\circ \text{C})$ 의 개시 온도를 갖는 흡열 피크를 포함하는 시차주사 열량측정 온도 변화도를 특징으로 하는, 결정질 형태.

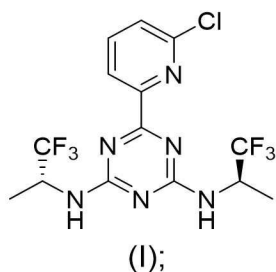
[0419] 109. 구현예 103 내지 108 중 어느 하나에서, 결정질 형태는 삼수화물인, 결정질 형태.

[0420] 110. 구현예 103 내지 109 중 어느 하나의 결정질 형태의 치료적 유효량 및 하나 이상의 약학적 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

- [0421] 111. 구현예 110에 있어서, 약학적 조성물은 1~10% w/w의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물.
- [0422] 112. 구현예 110 또는 111에 있어서, 약학적 조성물은 경구 투여 가능한 투여 형태이고 약 10 mg, 약 25 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 200 mg, 또는 약 300 mg의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0423] 113. 구현예 112에 있어서, 약학적 조성물은 약 10 mg 또는 약 50 mg의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물.
- [0424] 114. 구현예 110에 있어서, 약학적 조성물은 20~30% w/w의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물.
- [0425] 115. 구현예 114에 있어서, 약학적 조성물은 경구 투여 가능한 투여 형태이고 약 10 mg, 약 25 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 200 mg, 또는 약 300 mg의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0426] 116. 구현예 115에 있어서, 약학적 조성물은 약 10 mg 또는 약 50 mg의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물.
- [0427] 117. 다음을 포함하는 프로세스에 의해 제조된 약학적 조성물:
- [0428] 구현예 103 내지 109 중 어느 하나의 결정질 형태의 치료적 유효량을 하나 이상의 약학적 부형제와 혼합하여 약학적 조성물을 수득하는 단계.
- [0429] 118. 화학식 (I)의 화합물의 결정질 형태를 제조하는 방법으로서,



- [0430]
- [0431] 상기 방법은:
- [0432] 화학식 (I)의 화합물을 디옥산에 용해시켜 용액을 수득하는 단계; 및
- [0433] 결정질 형태를 침전시키는 단계를 포함하는, 방법.
- [0434] 119. 구현예 118에 있어서, 결정질 형태를 침전시키는 단계는 물을 용액에 첨가하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0435] 120. 구현예 118 또는 119에 있어서, 상기 침전시키는 단계는 결정질 형태의 결정으로 용액에 시딩(seeding)하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0436] 121. 구현예 118 내지 120 중 어느 하나에 있어서, 결정질 형태를 분리하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.
- [0437] 122. 화학식 (I)의 화합물의 결정질 형태로서,



- [0438]
- [0439] 결정질 형태는, 반사 모드에서 획득되고, 8.6, 9.7, 10.5, 15.6, 15.9, 16.7, 17.9, 20.3, 21.2, 24.9, 26.6 및 27.0으로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta$ ($2-\theta \pm 0.2^\circ$) 각도에서 적어도 하나의 피크 위치를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는, 결정질 형태.
- [0440] 123. 구현예 122에 있어서, X-선 분말 회절 패턴은 8.6, 9.7, 10.5, 15.6, 15.9, 16.7, 17.9, 20.3, 21.2,

24.9, 26.6 및 27.0으로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta$ ($2-\theta \pm 0.2^\circ$) 각도에서 적어도 2개의 피크 위치를 포함하는, 결정질 형태.

[0441] 124. 구현예 122 또는 123에 있어서, X-선 분말 회절 패턴은 8.6, 9.7, 10.5, 15.6, 15.9, 16.7, 17.9, 20.3, 21.2, 24.9, 26.6 및 27.0으로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta$ ($2-\theta \pm 0.2^\circ$) 각도에서 적어도 3개의 피크 위치를 포함하는, 결정질 형태.

[0442] 125. 구현예 122 내지 124 중 어느 하나에 있어서, X-선 분말 회절 패턴은 8.6, 9.7, 10.5, 15.6, 15.9, 16.7, 17.9, 20.3, 21.2, 24.9, 26.6 및 27.0으로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta$ ($2-\theta \pm 0.2^\circ$) 각도에서 적어도 4개의 피크 위치를 포함하는, 결정질 형태.

[0443] 126. 구현예 122 내지 125 중 어느 하나에 있어서, X-선 분말 회절 패턴은 15.9, 16.7 및 21.2의 $2-\theta$ ($2-\theta \pm 0.2^\circ$) 각도에서 피크 위치를 포함하고, 8.6, 9.7, 10.5, 15.6, 17.9, 20.3, 24.9, 26.6 및 27.0으로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta$ ($2-\theta \pm 0.2^\circ$) 각도에서 적어도 3개의 피크 위치를 포함하는, 결정질 형태.

[0444] 127. 구현예 122 내지 126 중 어느 하나에 있어서, 결정질 형태는 $221.3^\circ \text{ C} (\pm 2.0^\circ \text{ C})$ 의 개시 온도를 갖는 흡열 피크를 포함하는 시차주사 열량측정 온도 변화도를 특징으로 하는, 결정질 형태.

[0445] 128. 구현예 122 내지 127 중 어느 하나에서, 결정질 형태는 디옥산 용매화물인, 결정질 형태.

[0446] 129. 구현예 122 내지 128 중 어느 하나의 결정질 형태의 치료적 유효량 및 하나 이상의 약학적 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

[0447] 130. 구현예 129에 있어서, 약학적 조성물은 1~10% w/w의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물.

[0448] 131. 구현예 129 또는 130에 있어서, 약학적 조성물은 경구 투여 가능한 투여 형태이고 약 10 mg, 약 25 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 200 mg, 또는 약 300 mg의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는, 약학적 조성물.

[0449] 132. 구현예 131에 있어서, 약학적 조성물은 약 10 mg 또는 약 50 mg의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물.

[0450] 133. 구현예 29에 있어서, 약학적 조성물은 20~30% w/w의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물.

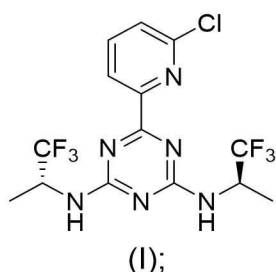
[0451] 134. 구현예 133에 있어서, 약학적 조성물은 경구 투여 가능한 투여 형태이고 약 10 mg, 약 25 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 200 mg, 또는 약 300 mg의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는, 약학적 조성물.

[0452] 135. 구현예 134에 있어서, 약학적 조성물은 약 10 mg 또는 약 50 mg의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물.

[0453] 136. 다음을 포함하는 프로세스에 의해 제조된 약학적 조성물:

[0454] 구현예 122 내지 128 중 어느 하나의 결정질 형태의 치료적 유효량을 하나 이상의 약학적 부형제와 혼합하여 약학적 조성물을 수득하는 단계.

[0455] 137. 화학식 (I)의 화합물



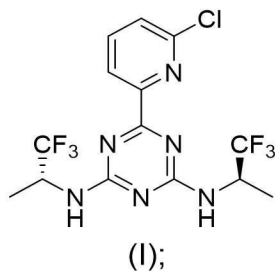
[0456]

[0457] 및 중합체를 포함하는 비정질 고형 분산액.

[0458] 138. 구현예 137에 있어서, 중합체는 HPMCAS인 비정질 고형 분산액.

[0459] 139. 구현예 138에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 및 HPMCAS는 약 1:1의 중량비로 존재하는, 비정질 고형 분산액.

[0460] 140. 화학식 (I)의 화합물의 비정질 고형 분산액을 제조하는 방법으로서,



[0461]

[0462] 상기 방법은:

[0463] 화학식 (I)의 화합물, 중합체, 및 용매를 혼합하여 혼합물을 수득하는 단계; 및

[0464] 혼합물을 분무 건조시켜 비정질 고형 분산액을 수득하는 단계를 포함하는, 방법.

[0465] 141. 구현예 140에 있어서, 상기 혼합 단계에 사용된 화합물 (I)의 화합물은, 반사 모드에서 획득되고, 5.7, 8.4, 11.4, 15.8, 18.1, 19.2, 21.1, 22.5, 및 23.0으로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta (2-\theta \pm 0.2^\circ)$ 각도에서 적어도 하나의 피크 위치를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 공결정의 형태인, 방법.

[0466] 142. 구현예 140에 있어서, 상기 혼합 단계에 사용된 화합물 (I)의 화합물은, 반사 모드에서 획득되고, 5.9, 8.1, 15.0, 15.2, 16.9, 17.8, 18.5, 21.1, 23.4, 26.9 및 28.2로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta (2-\theta \pm 0.2^\circ)$ 각도에서 적어도 하나의 피크 위치를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 공결정의 형태인, 방법.

[0467] 143. 구현예 140에 있어서, 상기 혼합 단계에 사용된 화합물 (I)의 화합물은, 반사 모드에서 획득되고, 11.7, 12.8, 14.2, 17.8, 19.8, 20.7, 21.8, 22.2 및 25.0으로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta (2-\theta \pm 0.2^\circ)$ 각도에서 적어도 하나의 피크 위치를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 공결정의 형태인, 방법.

[0468] 144. 구현예 140에 있어서, 상기 혼합 단계에 사용된 화합물 (I)의 화합물은, 반사 모드에서 획득되고, 11.9, 13.2, 15.5, 17.8, 18.6, 20.8, 23.2, 23.9 및 26.5로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta (2-\theta \pm 0.2^\circ)$ 각도에서 적어도 하나의 피크 위치를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 공결정의 형태인, 방법.

[0469] 145. 구현예 140에 있어서, 상기 혼합 단계에 사용된 화합물 (I)의 화합물은, 반사 모드에서 획득되고, 8.6, 10.5, 18.2, 20.2, 21.1 및 25.9로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta (2-\theta \pm 0.2^\circ)$ 각도에서 적어도 하나의 피크 위치를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 공결정의 형태인, 방법.

[0470] 146. 구현예 140에 있어서, 상기 혼합 단계에 사용된 화합물 (I)의 화합물은, 반사 모드에서 획득되고, 8.6, 9.7, 10.5, 15.6, 15.9, 16.7, 17.9, 20.3, 21.2, 24.9, 26.6 및 27.0으로 이루어진 군으로부터 선택된 $2-\theta (2-\theta \pm 0.2^\circ)$ 각도에서 적어도 하나의 피크 위치를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 공결정의 형태인, 방법.

[0471] 147. 구현예 137 내지 139 중 어느 하나의 비정질 고형 분산액의 치료적 유효량 및 하나 이상의 약학적 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

[0472] 148. 구현예 147에 있어서, 약학적 조성물은 1~10% w/w의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물.

[0473] 149. 구현예 147 또는 148에 있어서, 약학적 조성물은 경구 투여 가능한 투여 형태이고 약 10 mg, 약 25 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 200 mg, 또는 약 300 mg의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는, 약학적 조성물.

[0474] 150. 구현예 149에 있어서, 약학적 조성물은 약 10 mg 또는 약 50 mg의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물.

[0475] 151. 구현예 147에 있어서, 약학적 조성물은 20~30% w/w의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물.

[0476] 152. 구현예 151에 있어서, 약학적 조성물은 경구 투여 가능한 투여 형태이고 약 10 mg, 약 25 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 200 mg, 또는 약 300 mg의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는, 약학적 조성물.

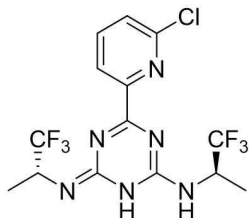
[0477] 153. 구현예 152에 있어서, 약학적 조성물은 약 10 mg 또는 약 50 mg의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약학적

조성물.

154. 다음을 포함하는 프로세스에 의해 제조된 약학적 조성물:

구현예 137 내지 139 중 어느 하나의 분무 건조된 분산액의 치료적 유효량을 하나 이상의 약학적 부형제와 혼합하여 약학적 조성물을 수득하는 단계.

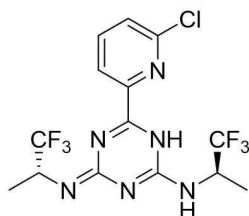
155. 화합물로서,



4-(6-클로로피리딘-2-일)-N-((R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-6-(((R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)아미노)-1,6-디하이드로-1,3,5-트리아진-2-아민;

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인, 화합물.

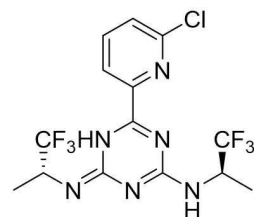
156. 화합물로서,



6-(6-클로로피리딘-2-일)-N-((R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4-(((R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)아미노)-1,4-디하이드로-1,3,5-트리아진-2-아민;

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인, 화합물.

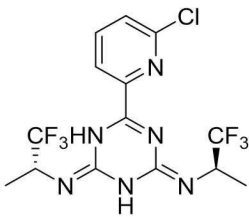
157. 화합물로서,



6-(6-클로로피리딘-2-일)-N-((R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-4-(((R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)아미노)-4,5-디하이드로-1,3,5-트리아진-2-아민;

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인, 화합물.

158. 화합물로서,



- [0494] 6-(6-클로로피리딘-2-일)-N2,N4-비스((R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4(1H,3H)-다이민;
- [0495] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인, 화합물.
- [0496] 159. 구현예 114 내지 117 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 치료적 유효량, 및 하나 이상의 약학적 부형제를 포함하는 약학적 조성물.
- [0497] 160. IDH1 또는 IDH2 돌연변이의 존재를 특징으로 하는 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법으로서, 구현예 1 내지 10 및 37 내지 44 중 어느 하나의 공결정, 구현예 57 내지 62, 84 내지 90, 103 내지 108, 및 122 내지 128 중 어느 하나의 결정질 형태, 구현예 11 내지 19 및 63 내지 71 중 어느 하나의 약물 물질, 구현예 155 내지 158 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 구현예 20 내지 27, 45 내지 52, 72 내지 79, 91 내지 98, 110 내지 117, 129 내지 136, 147 내지 154, 및 159 중 어느 하나의 약학적 조성물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0498] 161. 구현예 160에 있어서, 암은 IDH1 돌연변이의 존재를 특징으로 하는, 방법.
- [0499] 162. 구현예 161에 있어서, IDH1 돌연변이는 R132X 돌연변이인, 방법.
- [0500] 163. 구현예 161에 있어서, IDH1 돌연변이는 R132H 또는 R132C 돌연변이인, 방법.
- [0501] 164. 구현예 161 내지 163 중 어느 하나에 있어서, IDH1 돌연변이는 환자에서 R(-)-2-히드록시글루타레이트의 축적을 야기하는, 방법.
- [0502] 165. 구현예 160에 있어서, 암은 IDH2 돌연변이의 존재를 특징으로 하는, 방법.
- [0503] 166. 구현예 165에 있어서, IDH2 돌연변이는 R140X 돌연변이인, 방법.
- [0504] 167. 구현예 165에 있어서, IDH2 돌연변이는 R140Q, R140W, 또는 R140L 돌연변이인, 방법.
- [0505] 168. 구현예 165에 있어서, IDH2 돌연변이는 R172X 돌연변이인, 방법.
- [0506] 169. 구현예 165에 있어서, IDH2 돌연변이는 R172K 또는 R172G 돌연변이인, 방법.
- [0507] 170. 구현예 165 내지 169 중 어느 하나에 있어서, IDH2 돌연변이는 환자에서 R(-)-2-히드록시글루타레이트의 축적을 야기하는, 방법.
- [0508] 171. IDH1 돌연변이 및 IDH2 돌연변이의 존재를 특징으로 하는 암의 치료를 필요로 하는 환자에서 이를 치료하는 방법으로서, 구현예 1 내지 10 및 37 내지 44 중 어느 하나의 공결정, 구현예 57 내지 62, 84 내지 90, 103 내지 108, 및 122 내지 128 중 어느 하나의 결정질 형태, 구현예 11 내지 19 및 63 내지 71 중 어느 하나의 약물 물질, 구현예 155 내지 158 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 구현예 20 내지 27, 45 내지 52, 72 내지 79, 91 내지 98, 110 내지 117, 129 내지 136, 147 내지 154, 및 159 중 어느 하나의 약학적 조성물의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0509] 172. 구현예 160 내지 171 중 어느 하나에 있어서, 암은 신경교종, 급성 골수성 백혈병, 육종, 흑색종, 비소세포 폐암(NSCLC), 담관암종, 연골육종, 골수이형성 증후군(MDS), 골수 증식성 신생물(MPN), 대장암, 및 혈관-면역아구성 비호지킨 림프종(NHL)을 포함하는, 방법.
- [0510] 173. 구현예 160 내지 172 중 어느 하나에 있어서, 암은 신경교종인, 방법.
- [0511] 174. 구현예 173에 있어서, 신경교종은 저등급 신경교종 또는 이차 고등급 신경교종인, 방법.
- [0512] 175. 구현예 173 또는 174에 있어서, 신경교종은 이차 고등급 신경교종이고, 이차 고등급 신경교종은 교아종인, 방법.
- [0513] 176. 구현예 160 내지 174 중 어느 하나에 있어서, 암은 난치성이거나 재발성인, 방법.
- [0514] 177. 구현예 160 내지 175 중 어느 하나에서, 암은 새롭게 진단된 것이거나 이전에 치료되지 않은 것인, 방법.
- [0515] 178. 구현예 160 내지 177 중 어느 하나에 있어서, 추가 요법을 환자에게 공동 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.
- [0516] 179. 구현예 160 내지 178 중 어느 하나에 있어서, 환자는 암에 대한 암 요법을 이전에 투여받은, 방법.
- [0517] 180. 구현예 160 내지 179 중 어느 하나에 있어서, 공결정, 결정질 형태, 비정질 고형 분산액, 약물 물질, 화합

물 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 약학적 조성물은 화학식 (I)의 화합물의 양을 기준으로, 1일 당 약 10 mg, 약 25 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 200 mg, 또는 약 300 mg의 양으로 투여되는, 방법.

[0518] 181. 구현예 160 내지 179 중 어느 하나에 있어서, 공결정, 결정질 형태, 비정질 고형 분산액, 약물 물질, 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 약학적 조성물은 화학식 (I)의 화합물의 양을 기준으로, 1일 당 약 10 mg 또는 약 50 mg의 양으로 투여되는, 방법.

[0519] 182. 구현예 160 내지 179 중 어느 하나에 있어서, 공결정, 결정질 형태, 비정질 고형 분산액, 약물 물질, 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 약학적 조성물은 화학식 (I)의 화합물의 양을 기준으로, 1일 당 약 10 mg, 약 25 mg, 약 50 mg, 약 100 mg, 약 200 mg, 또는 약 300 mg의 양으로 2회 투여되는, 방법.

[0520] 183. 구현예 160 내지 179 중 어느 하나에 있어서, 공결정, 결정질 형태, 비정질 고형 분산액, 약물 물질, 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 약학적 조성물은 화학식 (I)의 화합물의 양을 기준으로, 1일 당 약 10 mg 또는 약 50 mg의 양으로 2회 투여되는, 방법.

[0521] 184. 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물:

[0522] (R)-6-(6-클로로피리딘-2-일)-N²-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민;

[0523] (R)-6-(6-클로로피리딘-2-일)-N²-에틸-N⁴-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민;

[0524] (R)-6-(6-클로로피리딘-2-일)-N²-이소프로필-N⁴-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민;

[0525] (R)-4-(6-클로로피리딘-2-일)-6-((1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)아미노)-1,3,5-트리아진-2-올;

[0526] (R)-4-클로로-6-(6-클로로피리딘-2-일)-N-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2-아민; 및

[0527] 6-(4,6-비스(((R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-올.

[0528] 실시예

[0529] 일반 실험 노트

[0530] 다음의 실시예들에서, 달리 표기된 경우를 제외하고는, 시약(화학 물질)은 상업적 공급원(예컨대, Alfa, Acros, Sigma Aldrich, TCI 및 Shanghai Chemical Reagent Company)으로부터 구입하여, 추가 정제 없이 사용하였다.

[0531] 기기 및 방법

[0532] X-선 분말 회절(XRPD) 분석. 12-자동 샘플 스테이지가 구비된 PANalytical Empyrean X-선 분말 회절계 또는 Bruker D8 Advance X-선 분말 회절계 중 하나를 이용해 XRPD 분석을 수행하였다.

[0533] PANalytical Empyrean 회절계를 이용한 XRPD 분석에 사용된 파라미터는 표 2에 제공되어 있다.

표 2

XRPD 파라미터(PANalytical Empyrean 회절분석기)

파라미터	값
X-선 파장	Cu, ka, Ka1(Å): 1.540598, Ka2 (Å): 1.544426 Ka2/Ka1 세기 비: 0.50
X-선 튜브 설정	45 kV, 40 mA
발산 슬릿	자동
스캔 모드	연속
스캔 범위 (2 θ(°))	3°~40°
스텝 크기 (2 θ(°))	0.0170
스캔 속도 (2 θ(°)/분)	약 10

[0534]

[0535] Bruker D8 Advance 회절계를 이용한 XRPD 분석에 사용된 파라미터는 표 3에 제공되어 있다.

표 3

XRPD 파라미터 (Bruker D8 Advance 회절계)

파라미터	값
X-선 발생기	Cu, k-알파1, ($\lambda = 1.54060 \text{ \AA}$)
튜브 전류 (mA)	40
일차 슬릿 슬릿 (도)	2.5
검출기 슬릿 (mm)	10.5
스캔 축	$2-\theta/\theta$
스캔 속도 (도/분)	10
튜브 전압 (kV)	40
발산 슬릿 (mm)	0.60
이차 슬릿 슬릿 (도)	2.5
산란방지 슬릿 (mm)	7.1
단계 크기 (도)	0.02
스캐닝 범위 (도)	4~40

[0536]

[0537] ^1H 및 ^{13}C NMR 분석. 달리 명시되지 않는 한, ^1H 및 ^{13}C 액체 NMR 스펙트럼은 Bruker 400 MHz NMR 분광기를 이용해 수집하였다.

[0538] 동적 증기 흡착(DVS) 분석. DVS는 SMS(표면 측정 시스템) DVS Intrinsic을 통해 측정하였다. 25℃에서의 상대 습도는 LiCl , $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$ 및 KCl 의 조해점(deliquescence point)에 대해 교정하였다. DVS 분석에 사용된 파라미터들은 표 4에 열거되어 있다.

표 4

DVS 분석 파라미터

파라미터	값
온도	25℃
샘플 크기	10~20 mg
가스 및 유속	N_2 , 200 mL/분
dm/dt	0.002%/분
최소 dm/dt 안정성 지속시간	10 분
최대 평형 시간	180 분
상대 습도 범위	95% ~ 0% ~ 95%

[0539]

[0540] 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 분석 - 방법 1. HPLC 방법 1로서 본원에서 식별된 구매 역상 HPLC 절차를 표 5에 기술된 조건 하에서 수행하였다.

표 5

HPLC 방법 1 의 조건

컬럼	Inertsil ODS-3, 4.6 mm X 250 mm, 5 μm
컬럼 온도	35℃
이동상 A	물 중 0.05% H ₃ PO ₄ 물 내 (v/v)
이동상 B	아세토니트릴/메탄올: 90/10, v/v, 0.05% H ₃ PO ₄ 포함
희석제	아세토니트릴/물 = 80/20 (v/v)
유속	1.0 mL/분
검출	220 nm
주입 부피	5 μL
실행 시간	40 분
구배 프로그램	이동상 A(5~60%)와 이동상 B(40~95%)를 사용하는 구배 용리 프로그램을 사용해 분석을 수행하였다.

[0541]

[0542]

고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 분석 - 방법 2. HPLC 방법 2로서 본원에서 식별된 등용매 정상(isocratic normal phase) HPLC 절차를 표 6에 기술된 조건 하에서 수행하였다.

표 6

HPLC 방법 2 의 조건

컬럼	Chiralpak AD-H, 250 x 4.6mm, 5 μm 컬럼
컬럼 온도	40℃
이동상	n-헥산:이소프로판올: 95:5 (v/v)
희석제	이소프로판올
유속	0.8 mL/분
검출	220 nm
주입 부피	4 μL
실행 시간	25 분

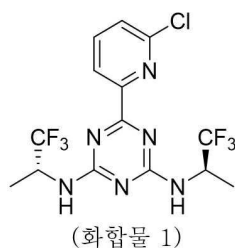
[0543]

[0544]

실시예 1

[0545]

6-(6-클로로피리딘-2-일)-N²,N⁴-비스((R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민(화합물 1)의 제조



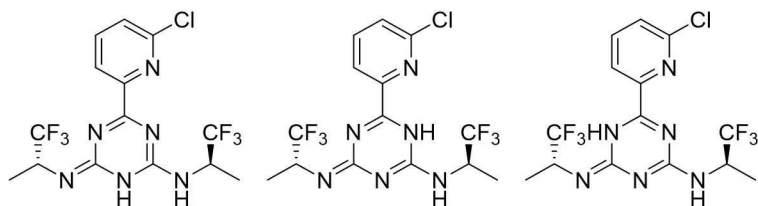
[0546]

[0547]

실시예에서 화합물 1로서 지칭되는 6-(6-클로로피리딘-2-일)-N²,N⁴-비스((R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-

1,3,5-트리아진-2,4-디아민의 합성은 미국 공개 제2015/0018328 A1호의 단락 [1032]~[1036]에 기술되어 있으며, 상기 단락들은 참조로서 본원에 통합된다.

[0548] 일부 조건 하에서, 화합물 1은 다음 중 하나 이상을 포함하되 이들로 한정되지 않는 하나 이상의 호변이성질체 형태로 적어도 부분적으로 존재한다:



[0549]

[0550] 실시예에서 사용된 바와 같이, 용어 "화합물 1"은 6-(6-클로로피리딘-2-일)-N²,N⁴-비스((R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민 또는 그의 임의의 호변이성질체(들)를 지칭하는 것으로 이해해야 한다. 전술한 호변이성질체의 이중 결합 기하 구조가 결정되지 않았으므로, 전술한 호변이성질체를 나타내는 화학 구조는 특정 이중 결합 기하 구조를 암시하려는 것이 아니다.

[0551] 하나 이상의 호변이성질체의 존재를 용액상 ¹H, ¹³C, 및 ¹⁵N NMR 분광법에 의해 결정하였다. NMR 스펙트럼은 펜타프로브 및 광대역 프로브가 장착된 Varian Unity Inova 500 MHz NMR 분광계를 이용해 수집하였다. 화합물 1의 샘플을 CD₃OD 또는 DMSO-d₆에 용해시키고, ¹H 및 ¹³C NMR 화학적 이동은 상응하는 용매 피크를 기준으로 하였다. ¹⁵N NMR 화학적 이동은 벤더의 "setref" 매크로를 사용해 설정하였다.

[0552] 25°C 내지 85°C의 온도 범위에 걸쳐서 취한, CD₃OD 중 화합물 1의 간략한 ¹H NMR 스펙트럼이 도1 및 2에 도시되어 있다. ¹H NMR 스펙트럼은 메틴 영역(4.90 내지 5.40 ppm)에서 다수의 공명을 포함하였는데, 이는 상승된 온도(예를 들어, 85° C)에서 합쳐졌고, 이는 호변이성(tautomerism)의 존재와 일치한다.

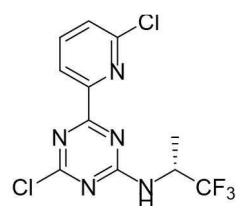
[0553] DMSO-d₆ 중 화합물 1의 개략적인 ¹H NMR 스펙트럼(도 3)은, 호변이성의 부재 시 단일 공명으로서 나타날 것으로 예상되었던 다수의 -NH 공명(8.21, 8.49, 및 8.60 ppm), 방향족 공명(8.25 및 8.35 ppm), 및 메틴 공명(4.94 및 5.11 ppm)을 또한 포함한다.

[0554] DMSO-d₆ 중 화합물 1의 개략적인 ¹³C NMR 스펙트럼(도 4)은, 호변이성의 부재 시 단일 공명으로서 나타날 것으로 예상되었던 다수의 공명을 또한 포함한다. 예를 들어, 스펙트럼은 메틴 카본에 상응하는 2개의 공명(46.8 및 47.1 ppm)을 포함한다.

[0555] DMSO-d₆ 중 화합물 1의 개략적인 ¹⁵N NMR 스펙트럼(도 5)은, 호변이성의 부재 시 단일 공명으로서 나타날 것으로 예상되었던 다수의 공명을 또한 포함한다. 예를 들어, 스펙트럼은 -NH기에 상응하는 3개의 공명(-285.0, -284.9, 및 -284.4 ppm)을 포함한다.

[0556] 실시예 2

[0557] (R)-4-클로로-6-(6-클로로피리딘-2-일)-N-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2-아민(화합물 2)의 제조



(화합물 2)

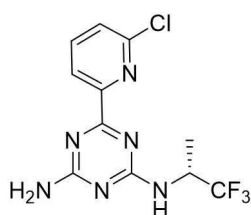
[0558]

[0559] 3 L의 3구 둥근 바닥 플라스크에 2,4-디클로로-6-(6-클로로피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진(120 g, 458.9 mmol)(이의 합성은 미국 공개 제2015/0018328 A1호의 단락 [1034]에 기술되어 있음), (R)-1,1,1-트리플루오로프로판-

2-아민 하이드로클로라이드(72 g, 481.5 mmol) 및 1,4-디옥산(960 mL)을 채웠다. 혼합물에 *N,N*-디이소프로필에틸아민(DIPEA)(303 mL, 1.735 mol)을 30℃미만의 온도에서 적가하고, 생성된 혼합물을 45℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물에 물(1 L) 및 아세트산에틸(1 L)을 첨가하였다. 층을 분리시켜 유기층을 물 (1 L x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류 물질을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (*R*)-4-클로로-6-(6-클로로피리딘-2-일)-*N*-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2-아민(화합물 2, 135 g)을 87% 이내의 수율로 수득하였다. LC-MS(5분에 걸쳐 물/CH₃CN으로 용리하는 Chromolith SpeedROD, RP-18e, 50*4.6 mm 컬럼) 측정치 (M+1) = 338. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.38-8.28 (m, 1H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.48-7.46 (m, 1H), 6.05-5.73 (m, 1H), 5.09-4.87 (m, 1H), 1.43-1.38 (m, 3H) ppm.

[0560] 실시예 3

[0561] (*R*)-6-(6-클로로피리딘-2-일)-*N*²-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민(화합물 3)의 제조



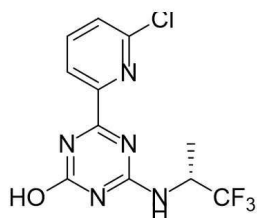
(화합물 3)

[0562]

[0563] 테트라하이드로푸란(THF)(100 mL) 중 (*R*)-4-클로로-6-(6-클로로피리딘-2-일)-*N*-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2-아민(화합물 2, 20 g, 59.2 mmol)의 혼합물에 수산화암모늄(NH₄OH)(40 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물에 물(100 mL) 및 아세트산에틸(100 mL)을 첨가하였다. 층을 분리시켜 유기층을 물(100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류 물질을 에탄올(36 mL) 및 *n*-헵탄(36 mL)로 재결정화시켜 (*R*)-6-(6-클로로피리딘-2-일)-*N*²-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민(화합물 3, 10.2 g)을 백색 고형분으로서 54% 이내의 수율로 수득하였다. LC-MS(5분에 걸쳐 물/CH₃CN으로 용리하는 Chromolith SpeedROD, RP-18e, 50*4.6mm 컬럼) 측정치 (M+1) = 319. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8.33-8.00 (m, 3H), 7.65 (d, 1H), 7.40-7.21 (m, 2H), 5.13-4.86 (m, 1H), 1.33 (d, 3H) ppm.

[0564] 실시예 4

[0565] (*R*)-4-(6-클로로피리딘-2-일)-6-((1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2-일)(화합물 4)의 제조



(화합물 4)

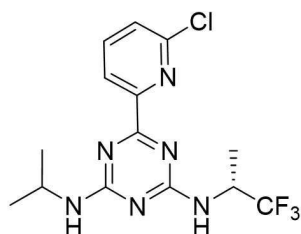
[0566]

[0567] 1 L의 3구 둥근 바닥 플라스크에 (*R*)-4-클로로-6-(6-클로로피리딘-2-일)-*N*-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2-아민(화합물 2, 20 g, 59.2 mmol), *N*-메틸-2-피롤리돈(NMP)(200 mL), 아세트산나트륨(24 g, 292.6 mmol) 및 아세트산(7.2 g, 119.9 mmol)을 25℃에서 채웠다. 반응 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 물(1 L) 및 디클로로메탄(DCM)(400 mL)을 첨가하였다. 층을 분리시켜 유기층을 물(200 mLx2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제한 다음 아세트산 에틸(30 mL) 중에서 분쇄하여 (*R*)-4-(6-클로로피리딘-2-일)-6-((1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일(화합물 4, 10.4 g)을 백색 고체로서 55% 수율

로 수득하였다. LC-MS(5분에 걸쳐 물/CH₃CN으로 용리하는 Chromolith SpeedROD, RP-18e, 50*4.6 mm 컬럼) 측정치 (M+1) = 320. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 11.85 (br. s, 1H), 8.78-8.13 (m, 3H), 7.84 (d, 1H), 5.16-4.86 (m, 1H), 1.34 (d, 3H) ppm.

[0568] 실시예 5

[0569] (*R*)-6-(6-클로로피리딘-2-일)-*N*²-이소프로필-*N*⁴-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민 (화합물 5)의 제조



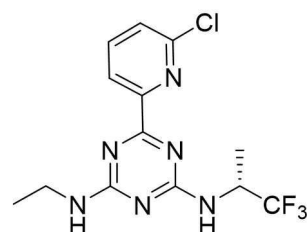
(화합물 5)

[0570]

[0571] 테트라하이드로푸란(THF)(100 mL) 중 (*R*)-4-클로로-6-(6-클로로피리딘-2-일)-*N*-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2-아민(화합물 2, 30 g, 88.7 mmol)의 혼합물에 이소프로필아민(15.3 mL, 186.4 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 15~20℃에서 교반한 다음 진공 하에 농축시켰다. 잔류 물질을 아세트산에틸(70 mL) 및 *n*-헵탄(140 mL)으로 재결정화시켜 (*R*)-6-(6-클로로피리딘-2-일)-*N*²-이소프로필-*N*⁴-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민(화합물 5, 20.4 g)을 백색 고형분으로서 64% 이내의 수율로 수득하였다. LC-MS(5분에 걸쳐 물/CH₃CN으로 용리하는 Chromolith SpeedROD, RP-18e, 50*4.6 mm 컬럼) 측정치 (M+1) = 361. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.25-8.19 (m, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 5.39-5.33 (m, 2H), 5.03-4.86 (m, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 1.35-1.29 (m, 3H), 1.19-1.17 (m, 6H) ppm.

[0572] 실시예 6

[0573] (*R*)-6-(6-클로로피리딘-2-일)-*N*²-에틸-*N*⁴-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민(화합물 6)의 제조



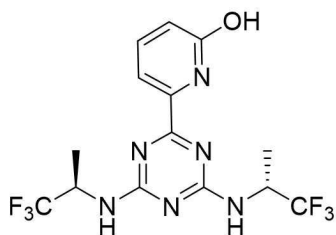
(화합물 6)

[0574]

[0575] 테트라하이드로푸란(THF)(100 mL) 중 (*R*)-4-클로로-6-(6-클로로피리딘-2-일)-*N*-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2-아민(화합물 2, 30 g, 88.7 mmol)의 혼합물에 에틸아민(12 g, 물 중 65~70%)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 15~20℃에서 교반한 다음 진공 하에 농축시켰다. 잔류 물질을 아세트산에틸(70 mL) 및 *n*-헵탄(140 mL)으로 재결정화시켜 (*R*)-6-(6-클로로피리딘-2-일)-*N*²-에틸-*N*⁴-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민(화합물 6, 20.2 g)을 백색 고형분으로서 65% 이내의 수율로 수득하였다. LC-MS(5분에 걸쳐 물/CH₃CN으로 용리하는 Chromolith SpeedROD, RP-18e, 50*4.6 mm 컬럼) 측정치 (M+1) = 347. ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.25-8.19 (m, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 5.52-5.16 (m, 2H), 4.94-4.88 (m, 1H), 3.54-3.35 (m, 2H), 1.35-1.29 (m, 3H), 1.20-1.14 (m, 3H) ppm.

[0576] 실시예 7

[0577] 6-(4,6-비스(((R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-올(화합물 7)의 제조



(화합물 7)

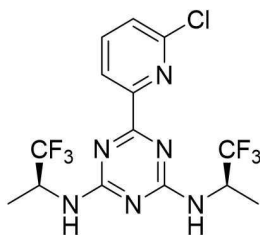
[0578]

[0579] 메톡사이드 나트륨 용액(CH_3ONa)(150 mL, 메탄올 중 30 wt%)에 6-(6-클로로피리딘-2-일)- N^2, N^4 -비스((R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민(화합물 1, 30 g, 72.3 mmol)을 15~20℃에서 여러 번에 나눠 첨가하였다. 반응 혼합물을 가열하여 환류시키고 4시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고 10℃미만의 얼음물(300 mL)에 부었다. 반응 혼합물에 디클로로메탄(DCM)(500 mL)을 첨가하였다. 층을 분리시키고, 유기층을 물(200 mLx2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 중에 농축시켜 6-(6-메톡시피리딘-2-일)- N^2, N^4 -비스((R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민(27 g)을 백색 고형분으로서 90% 수율로 수득하였다. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.31-8.12 (m, 2H), 7.92-7.83 (m, 2H), 6.99-6.97 (m, 1H), 5.10-4.93 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 1.35 (m, 6H) ppm.

[0580] 브롬화수소(HBr)(200 mL, 40 wt% 수용액) 중 6-(6-메톡시피리딘-2-일)- N^2, N^4 -비스((R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민(20 g, 48.7 mmol)의 용액을 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 물(1 L)과 수산화나트륨(1 N 수용액)을 첨가하여 pH를 7까지 조절하였다. 생성된 슬러리를 여과하고, 고형분을 아세트산에틸(200 mL)에 용해시켰다. 유기층을 물(200 mLx2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 하에 농축시켜 6-(4,6-비스(((R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)피리딘-2-올(화합물 7, 18 g)을 백색 고형분으로서 93% 이내의 수율로 수득하였다. LC-MS (5분에 걸쳐 물/ CH_3CN 으로 용리하는 Chromolith SpeedROD, RP-18e, 50*4.6 mm 컬럼) 측정치 ($M+1$) = 397. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11.32 (br. s, 1H), 8.48-8.00 (m, 2H), 7.63-7.56 (m, 1H), 7.33-7.18 (m, 1H), 6.62-6.58 (m, 1H), 5.66-5.45 (m, 1H), 5.00-4.87 (m, 1H), 1.30 (m, 6H) ppm.

[0581] 실시예 8

[0582] 6-(6-클로로피리딘-2-일)- N^2 -((R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)- N^4 -((S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민(화합물 8)의 제조



화합물 8

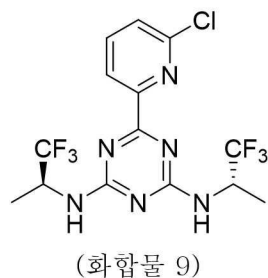
[0583]

[0584] 실시예에서는 화합물 8로서 지칭되는 6-(6-클로로피리딘-2-일)- N^2 -((R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)- N^4 -((S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민의 합성은 미국 특허 공개 제2015/0018328 A1 호의 단락 [1032]~[1034], [1037] 및 [1040]~[1041]에 기술되어 있으며, 이들 단락은 참조로서 본원에 통합된다.

[0585] 실시예 9

[0586] 6-(6-클로로피리딘-2-일)- N^2, N^4 -비스((S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민(화합물

9)의 제조

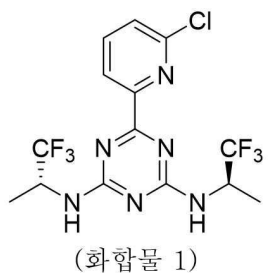


[0587]

[0588] 실시예에서 화합물 9로서 지칭되는 6-(6-클로로피리딘-2-일)- N^2, N^4 -비스((S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민의 합성은 미국 특허 공개 제2015/0018328 A1호의 단락 [1032]~[1034] 및 [1037]~[1039]에 기술되어 있으며, 이들 단락은 참조로서 본원에 통합된다.

[0589] 실시예 10

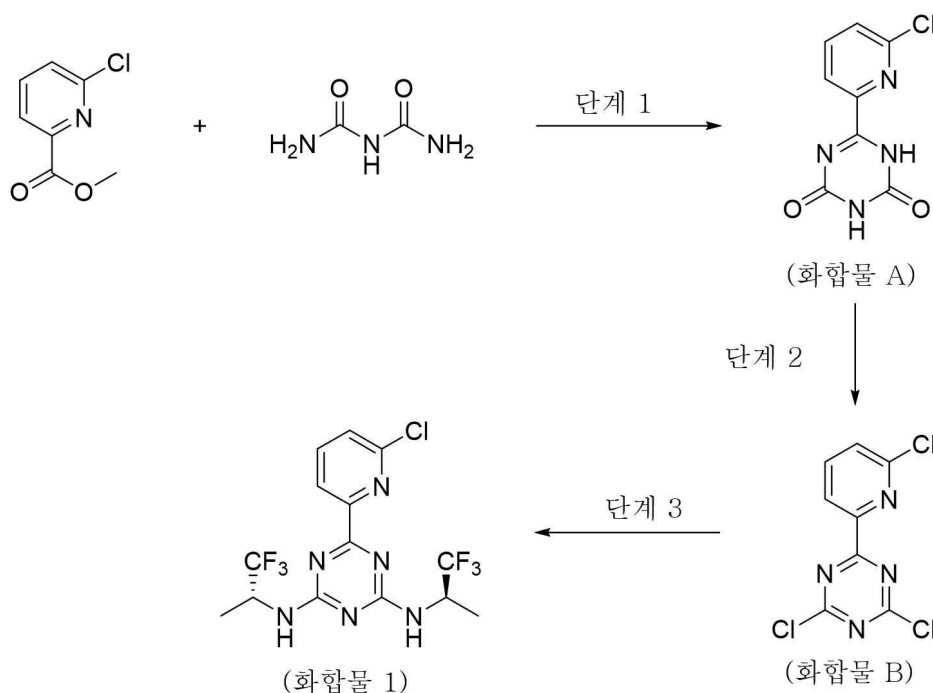
[0590] 6-(6-클로로피리딘-2-일)- N^2, N^4 -비스((R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민(화합물 1)의 대안적인 제조



[0591]

[0592] 화합물 1의 대안적인 제조는 반응식 1에 기술되어 있다.

[0593] 반응식 1 화합물 1의 대안적인 제조



[0594]

[0595] 단계 1: 6-(6-클로로피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4(1H,3H)-디온(화합물 A)의 제조.

[0596] 2000 L 반응기에 에탄올(344 kg), 메틸 6-클로로피리딘-2-카복릴레이트(20.1 kg, 117.1 mol), 및 뷰렛 (2-이미도디카보

닉 디아미드)(14.85 kg, 140.5 mol)을 채웠다. 생성된 혼합물을 30~35℃까지 가온시키고 이 온도에서 30~60분 동안 교반하고, 이 때 트리메틸 오르토포르메이트(15.4 kg, 140.5 mol) 및 트리플루오로아세트산(1.4 kg, 12.3 mol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50~55℃까지 가온하고, 이 온도에서 2시간 동안 교반한 다음, 25~30℃로 냉각시켰다. 물(200 kg)을 첨가하고 HCl(35% 수성)을 첨가하여 pH를 1 이하로 조절하였다. 혼합물을 30~35℃에서 2~4 시간 동안 교반한 다음 여과하였다. 습식 케이크를 60% 수성 에탄올(185 kg)로 세척하고, 반응기로 다시 옮겼다. 디클로로메탄(213 kg)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 25~30℃에서 2~3시간 동안 교반한 다음 여과하였다. 습식 케이크를 디클로로메탄(40 kg)으로 세척하고 진공 하에 45~50℃에서 40~80시간 동안 건조시켜 미정제 화합물 A(11.7 kg)를 수득하였다.

[0597] 미정제 화합물 A(11.5 kg) 및 DMSO(250 kg)를 2000 L 반응기에 첨가하고, 생성된 혼합물을 25~30℃에서 2~4시간 동안 교반한 다음 여과하였다. 습식 케이크를 물(38 kg)로 세척한 다음 케이크를 반응기로 다시 옮겼다. 물(227 kg)을 반응기에 첨가하고, 생성된 혼합물을 25~30℃에서 30~60분 동안 교반한 다음 여과하였다. 습식 케이크를 물(50 kg)로 세척하고 진공 하에 45~50℃에서 30~60시간 동안 건조시켜 미정제 화합물 A(9.05 kg)를 수득하였다.

[0598] 단계 2: 2,4-디클로로-6-(6-클로로피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진(화합물 A)의 제조.

[0599] 250 L 반응기에 화합물 A(8.9 kg, 39.7 mol), 벤질트라이에틸암모늄 클로라이드(19.0 kg, 79.4 mol), 및 POCl_3 (37.0 kg, 238.2 mol)을 채웠다. 생성된 혼합물을 95~105℃에서 18~24시간 동안 교반하고, 30~40℃까지 냉각시키고, 감압 하에 18~36 L까지 농축시켰다. 아세트산에틸(3 x 53.0 kg)을 첨가하고, 생성된 용액을 감압 하에 18~36 L까지 농축시켰다. 아세트산에틸(112.0 kg)을 추가로 첨가하고, 생성된 혼합물을 10~20℃까지 냉각시켰다.

[0600] 1000 L 반응기에 Na_2HPO_4 (6.6 kg), $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (20.0 kg), 및 공정수(98.0 kg)을 채우고, 혼합물을 0~15℃까지 냉각시켰다. 250 L 반응기 내의 용액을 1000 L 반응기로 옮겼다. 아세트산에틸(26 kg)을 250 L 반응기에 채우고 1000 L 반응기로 옮겼다. 생성된 용액을 15~25℃에서 2~4 시간 동안 교반한 다음, 30~60분 동안 방치하였다. 층을 분리하고, 유기층을 수성 염화나트륨으로 3회 세척하였다. 아세트산에틸(133.0 kg)을 유기층에 첨가하고, 생성된 용액을 카트리지 필터를 통해 별도의 반응기로 옮겼다. 용액을 감압 하에 1~2 부피로 농축시키고, 추가의 아세트산에틸(54.0 kg)을 첨가하고, 용액을 감압 하에 1~2 부피로 다시 농축시켰다. N-헵탄(2 x 50.0 kg)을 2~3 시간에 걸쳐 첨가하고, 생성된 혼합물을 1~2시간 동안 교반한 다음, 매번 n-헵탄을 첨가한 후 감압 하에 3~5 부피로 농축시켰다. 그런 다음, 혼합물을 여과하고, 습식 케이크를 반응기 내에 다시 첨가하고, n-헵탄(40.0 kg)으로 슬러리화하고 여과하였다. 습식 케이크를 필터 내에서 20~30℃에서 10~15시간 동안 건조시켜 화합물 B(9.4 kg)를 수득하였다.

[0601] 단계 3: 6-(6-클로로피리딘-2-일)-N²,N⁴-비스((R)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민(화합물 1)의 제조.

[0602] 300 L 반응기에 화합물 B(7.3 kg, 27.9 mol), R-1,1,1-트리플루오로프로판-2-아민 하이드로클로라이드(9.7 kg, 64.2 mol), 및 N-메틸-2-피롤리돈(44.4 kg)을 채웠다. 반응 혼합물을 10~25℃까지 냉각시키고, 디이소프로필에틸아민(17.0 kg, 128.4 mol)을 약 1시간에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 10~20℃에서 약 10분 동안, 45~55℃에서 약 1~2시간 동안, 및 95~105℃에서 약 20시간 동안 교반한 다음, 45~55℃까지 냉각시켰다. 공정수(4 kg)을 약 1시간에 걸쳐 적가하고, 생성된 용액을 500 L 반응기에 옮기고, N-메틸-2-피롤리돈(2 kg)으로 세척하였다. 추가의 공정수(34.0 kg)을 45~55℃에서 약 3시간에 걸쳐 적가하고, 생성된 혼합물을 20~30℃에서 약 3.5 시간 동안 교반하였다. 추가의 공정수(7.4 kg)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 원심 분리하고, 공정수(9 kg)로 세척하였다. 습식 케이크를 공정수(89 kg)로 슬러리화하고, 생성된 슬러리를 원심 분리하고, 공정수(21 kg)로 세척하였다. 습식 케이크를 500 L 반응기로 다시 옮기고, 아세트니트릴(2 x 133 kg)을 첨가하였다. 생성된 용액을 감압 하에 3~5 부피까지 농축시키고, 탄소(1.1 kg) 및 규조토(6.0kg)를 첨가하였다. 혼합물을 여과하고, 아세트니트릴(37 kg)로 세척하고, 여액을 카트리지 필터를 통해 100 L 반응기로 옮겼다. 용액을 감압 하에 5~5.5 부피까지 농축시키고, 정제수(55 kg)를 카트리지 필터를 통해 2~3 시간에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 20~30℃에서 2~5시간 동안 교반하고, 추가의 정제수(4 kg)를 카트리지 필터를 통해 1시간에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 여과하고, 아세트니트릴/물(15 kg, 1:1)로 세척하고, 습식 케이크를 50~60℃에서 20~80시간 동안 건조시켜 화합물 1(8.38 kg)을 수득하였다.

[0603] 실시예 11

[0604] 화합물 1의 구연산 공결정 유형 A의 제조 및 특성 분석

[0605] 20 mL 바이알에 1.02 g의 화합물 1 및 508.0 mg의 구연산 일수화물을 채우고, 아세토니트릴(20 mL)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온(20~25℃에서 24시간 동안 교반하였는데, 그 동안에 침전물이 형성되었다. 부흐너 깔때기(buchner funnel)를 통한 여과에 의해 침전물을 수집하고, 고형분을 실온에서 15.5시간 동안 건조시켜 화합물 1의 구연산 공결정 유형 A를 수득하였다. XRPD, ¹H NMR, DSC, TGA, 및 DVS 분석에 의해 공결정을 분석하였다.

[0606] 반사 모드에서 PANalytical Empyrean 회절계를 이용해 얻은 공결정의 XRPD 패턴을 도 6에 도시되어 있다. XRPD 패턴 내 피크 위치, 피크 높이, 및 상대 세기는 표 7에 열거되어 있다.

표 7

구연산 공결정 유형 A의 XRPD 피크

위치 [2 θ(°)]	높이 [계수]	상대 세기 [%]
3.3	320.80	5.09
5.8	6307.39	100.00
8.0	147.68	2.34
8.6	424.08	6.72
9.1	322.42	5.11
11.3	289.23	4.59
11.5	340.65	5.40
12.6	294.33	4.67
13.2	169.35	2.68
14.3	101.97	1.62
15.2	124.86	1.98
15.9	923.05	14.63
16.8	140.87	2.23
17.4	297.53	4.72
18.2	531.02	8.42
18.8	198.90	3.15
19.3	1544.98	24.49
20.2	80.24	1.27
21.2	609.69	9.67
22.6	1088.07	17.25
23.1	3138.13	49.75
23.9	86.31	1.37
25.3	86.80	1.38
25.5	95.20	1.51
27.5	38.04	0.60
28.2	320.14	5.08
29.0	248.48	3.94
30.7	45.88	0.73
32.0	19.96	0.32
34.0	72.44	1.15
34.9	123.55	1.96
36.2	42.49	0.67
38.3	75.74	1.20
39.1	49.74	0.79

[0607]

[0608] CD₃OD 중에서 취한, 공결정의 ¹H NMR 스펙트럼은 도 7에 도시되어 있다. ¹H NMR 스펙트럼을 통해 화합물 1과 구연산 간의 몰비가 1:0.5임을 확인하였다. 부분 ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.46-8.42 (m, 1H), 8.00-7.95 (m, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), 2.93 (d, J = 16 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 16 Hz, 1 H) ppm.

- [0609] 공결정의 DSC 및 TGA 온도 변화도는 도 8에 도시되어 있다. DSC 분석은 크립프(crimped) 알루미늄 팬 내에서 TA 기기 Q2000 DSC로 수행하였다. 온도 및 열 흐름은 인듐 용융에 대해 교정하였다. DSC 분석은 실온에서 원하는 온도까지의 온도 범위에 걸쳐 분당 10℃의 램프 속도로 수행하였으며, N₂를 퍼징 가스로 사용하였다. TGA는 개방 백금 팬 내에서 TA 기기 Q5000 TGA를 사용해 RT에서 원하는 온도까지 10° C/분씩 승온시켜 수행하였으며, N₂를 퍼징 가스로 사용하였다. DSC 온도 변화도는 171.5℃의 개시 온도를 갖는 흡열 피크를 포함한다. TGA 온도 변화도는 120℃까지 3.5%의 중량 손실을 나타낸다.
- [0610] 공결정의 흡습도는 25℃에서 0~95% 상대 습도의 범위에 걸쳐 DVS 분석에 의해 결정하였다. DVS 등은 플롯은 도 9에 도시되어 있으며, 이는 80% 상대 습도에서 0.5%의 수분 흡수를 나타내는데, 이는 구연산 공결정이 약간 흡습성이 있음을 나타낸다. DVS 분석 후 남은 물질의 XRPD 분석을 통해 형태의 변화가 발생하지 않았음을 확인하였다.
- [0611] 실시예 12
- [0612] 화합물 1의 구연산 공결정 유형 A의 단결정 X-선 회절 분석
- [0613] n-부탄올/헵탄 중 화합물 1과 무수 구연산의 용액(1/3, v/v)을 서서히 냉각시켜, 구조 측정에 적합한 구연산 공결정 유형 A의 단결정을 수득하였다. 실험 세부사항들은 다음과 같다: 12.5 mg의 화합물 1 및 6.1 mg의 무수 구연산을 칭량하여 1.2 mL 바이알에 넣었다. 1.2 mL의 용매(n-부탄올/헵탄, 1/3 v/v)를 바이알에 첨가하고, 혼합물을 45℃에서 평형화시켜 현탁액을 형성하였고, 이를 (0.45 μm PTFE 막을 통해) 여과하여 2개의 3 mL 바이알에 넣었다. 구연산 공결정 유형 A의 시드(seed)를 포화 용액에 첨가한 다음, 45℃에서 5℃까지 0.01℃분의 속도로 (4000분 동안) 냉각시켰다. 5일 후, 구연산 공결정 유형 A의 바늘 모양의 결정을 수득하였다.
- [0614] Bruker D8 ADVANCE 회절계를 사용해 290(2) K에서 X-선 세기 데이터를 수집하였다(Mo Kα 방사, λ = 0.71073 Å). SHELXTL(Sheldrick G M. A short history of SHELX. *Acta Crystallogr A*, **2008**, 64: 112–122) 및 OLEX2(O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard and H. Puschmann. "OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program". *J. Appl. Cryst.* **2009**, 42, 339–341)을 사용해, 직접법에 의한 구조 해석, 차등 푸리에 계산 및 F₂에 대한 전체 매트릭스 최소 자승 분석을 수행하였다. Diamond(Brandenburg, K. *DIAMOND*, **1999**, Crystal Impact GbR, Bonn, Germany) 및 Mercury(Macrae, C. F., Edgington, P. R., McCabe, P., Pidcock, E., Shields, G. P., Taylor, R., Towler, M. & van de Streek, J. *J. Appl. Cryst.* 2006, 39, 453–457)에 의해 분자 그래픽을 생성하였다.
- [0615] 구연산 공결정 유형 A의 단결정 구조는 성공적으로 해석하였다. 결정 데이터 및 구조 분석은 표 8에 열거되어 있다. 결정 구조의 ORTEP 드로잉이 도 10에 도시되어 있고, 단위정은 도 11에 도시되어 있다. 결정 구조에서, 화합물 1 : 구연산 : H₂O의 물비는 2:1:1이다. 단위정 당 화합물 1의 4개의 분자, 2개의 구연산 분자 및 2개의 물 분자가 존재한다.

표 8

구연산 공결정 유형 A 단결정을 위한 결정 데이터 및 구조 분석

식별 코드	CP8338A	
실험식	$C_{34}H_{36}Cl_2F_{12}N_{12}O_8$	
실험식량	1039.95	
온도	290(2) K	
파장	0.71073 Å	
결정계, 공간군	삼사정계	$P1$
단위정 치수	$a = 6.8548(10)$ Å $b = 16.148(2)$ Å $c = 21.388(3)$ Å	$\alpha = 76.223(4)$ 도 $\beta = 89.131(4)$ 도 $\gamma = 79.087(4)$ 도
부피	2256.7(6) Å ³	
Z, 계산된 밀도	2	1.53 Mg/m ³
흡수 계수	0.25 mm ⁻¹	
$I(000)$	1060	
결정 크기	0.23 x 0.1 x 0.1 mm ³	
데이터 수집을 위한 θ 범위	2.5- 25.06 도	
제한 지수	$-8 \leq h \leq 8$ $-19 \leq k \leq 19$ $-25 \leq l \leq 25$	
수집한 반사율/고유 반사율	46324 / 14971 [$R(int) = 0.044$]	
완성도	97.9%	
구조 분석법	F^2 에 대한 전체 매트릭스 최소	
데이터 / 제약 / 파라미터	14971 / 52 / 881	
R^2 에 대한 적합도	1.153	
최종 R 지수 [$I > 2$ 시그마(I)]	$R_1 = 0.1214$	$wR_2 = 0.2825$
최대 차이 피크 및 홈	0.845 및 -0.834 e·Å ⁻³	
절대 구조 파라미터	0.40(14)	

[0616]

[0617] 실시예 13

[0618] 화합물 1의 말레산 공결정 유형 A의 제조 및 특성 분석

[0619] 화합물 1(100.4 mg) 및 말레산(28.3 mg)을 아세톤(2.0 mL)에 용해시키고, 생성된 용액을 1일 동안 실온에서 교반하였고, 그 동안이 침전물이 형성되었다. 침전물을 단리하고 실온에서 공기 건조시켜 화합물 1의 말레산 공결정 유형 A를 수득하였다. XRPD, ¹H NMR, DSC, TGA, 및 DVS 분석에 의해 공결정을 분석하였다.

[0620] 반사 모드에서 PANalytical Empyrean 회절계를 이용해 얻은 공결정의 XRPD 패턴은 도 12에 도시되어 있다. XRPD 패턴 내 피크 위치, 피크 높이, 및 상대 세기는 표 9에 열거되어 있다.

표 9

말레산 공결정 유형 A의 XRPD 피크

위치 [2 θ (°)]	높이 [계수]	상대 세기 [%]
5.9	1016.70	96.62
8.1	1052.24	100.00
8.8	50.23	4.77
12.2	128.67	12.23
13.4	177.56	16.87
14.1	187.79	17.85
14.6	145.97	13.87
15.0	365.04	34.69
15.2	384.90	36.58
16.9	314.16	29.86
17.8	750.78	71.35
18.5	694.00	65.96
19.5	136.27	12.95
20.3	85.97	8.17
21.1	228.41	21.71
21.8	191.44	18.19
22.7	145.37	13.82
23.4	294.84	28.02
24.7	89.70	8.52
26.1	146.52	13.93
26.4	180.26	17.13
26.9	230.07	21.87
28.2	218.34	20.75
29.0	98.38	9.35
36.9	26.92	2.56

[0621]

[0622]

CD₃OD 중에서 취한, 공결정의 ¹H NMR 스펙트럼은 도 13에 도시되어 있다. ¹H NMR 스펙트럼의 피크 통합을 통해 화합물 1과 말레산 간의 물비가 약 1:1.1임을 확인하였으며, 이는 공결정 중 말레산에 대한 화합물 1의 비가 1:1임을 시사한다. 부분 ¹H NMR (CD₃OD) δ 8.45-8.41 (m, 1H), 8.01-7.96 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 6.31 (s, 2H).

[0623]

공결정의 DSC 및 TGA 온도 변화도는 도 14에 도시되어 있다. DSC 분석은 크립트(crimped) 알루미늄 팬 내에서 TA 기기 Q2000 DSC로 수행하였다. 온도 및 열 흐름은 인덱스 용융에 대해 교정하였다. DSC 분석은 실온에서 원하는 온도까지의 온도 범위에 걸쳐 분당 10℃의 램프 속도로 수행하였으며, N₂를 퍼징 가스로 사용하였다. TGA는 개방 백금 팬 내에서 TA 기기 Q5000 TGA를 사용해 RT에서 원하는 온도까지 10° C/분씩 승온시켜 수행하였으며, N₂를 퍼징 가스로 사용하였다. DSC 온도 변화도는 91.2℃ 및 128.4℃의 개시 온도를 갖는 흡열 피크를 포함한다. TGA 온도 변화도는 115℃까지 2.5%의 중량 손실을 나타낸다.

[0624]

공결정의 흡습도는 25℃에서 0~95% 상대 습도의 범위에 걸쳐 DVS 분석에 의해 결정하였다. DVS 등은 플롯은 도 15에 도시되어 있으며, 이는 80% 상대 습도에서 2.0%의 수분 흡수를 나타내는데, 이는 말레산 공결정이 약간 흡습성이 있음을 나타낸다. DVS 분석 후 남은 물질의 XRPD 분석을 통해 형태의 변화가 발생하지 않았음을 확인하였다.

[0625]

실시예 14

[0626]

화합물 1의 구연산 공결정 유형 A의 제조 및 특성 분석

[0627] 100 L 반응기에 1.5 kg(7.9 mol)의 무수 구연산 및 31.0 kg의 아세톤을 채웠다. 혼합물을 구연산이 완전히 용해될 때까지 (약 30~90분 동안) 20~30℃에서 진탕하고, 생성된 용액을 500 L 반응기로 옮겼다. 100 L 반응기를 5.0 kg의 아세톤으로 추가로 세척하고, 이어서 500 L 반응기에 첨가하였다. 실시예 10에 기술된 바와 같이 제조한 화합물 1(6.73 kg, 16.2 mol)을 반응기에 첨가하고, 화합물 1이 완전히 용해될 때까지 (약 1시간 동안) 20~30℃에서 혼합물을 교반하였다. 20~30℃에서 1~2시간 동안 추가로 교반한 후, 75.0 g의 정제수를 반응기에 첨가하였다. N-헵탄(13.0 kg)을 1시간에 걸쳐 반응기에 첨가한 다음, 구연산 공결정 유형 A(46 g)의 시드 결정을 첨가하였다. 혼합물을 20~30℃에서 1~2시간 동안 교반한 다음, 추가의 n-헵탄(104.0 kg)을 2~4시간에 걸쳐 첨가하였다.

[0628] 생성된 혼합물을 20~30° C에서 2~3시간 동안 추가로 교반한 다음, 반응기를 10~20℃까지 냉각시켰다. 혼합물을 10~20° C에서 습식 분쇄하였다(7900 rpm). 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 7 kg의 아세톤/n-헵탄 용액(7부피/25부피)로 세척한 다음, 30℃이하의 온도에서 10~20시간 동안 건조시켜 7.15 kg의 구연산 공결정 유형 A를 수득하였다. 원소 분석, ^1H NMR 분석, ^{13}C NMR 분석, FTIR 분석, UV/가시광 분광법, XRPD 분석, DSC 분석, TGA 분석 및 HPLC 분석에 의해 단리된 공결정의 특징을 분석하였다.

[0629] 공결정의 원소 분석 결과는 표 10에 보고되어 있다. 측정된 원소 조성은 화합물 1:구연산:H₂O 간의 2:1:1 몰비를 기준으로, 화학식 C₃₄H₃₆Cl₂F₁₂N₁₂O₈로부터 결정했을 때, 이론적 조성과 일치한다.

표 10

구연산 공결정 유형 A의 원소 분석

원소	이론적 조성	관찰된 조성
탄소	39.28%	39.10%
수소	3.49%	3.54%
질소	16.17%	15.64%

[0630]

[0631] CD₃OD 중에서 취한 ^1H 및 ^{13}C NMR 스펙트럼은 도 16 및 도 17에 각각 도시되어 있다. ^1H NMR 스펙트럼을 통해 화합물 1과 구연산 간의 몰비가 1:0.5임을 확인하였다. 부분 ^1H NMR (CD₃OD) δ 8.43~8.40 (m, 1H), 7.98~7.93 (m, 1H), 7.61~7.59 (m, 1H), 2.91 (d, J = 16 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 16 Hz, 1 H) ppm.

[0632] Nicolet IS10 FTIR 분광계를 이용해 얻어진, 공결정의 FTIR 스펙트럼은 도 18에 도시되어 있다. 약화시킨 총 반사 액세서리(attenuated total reflection accessory)를 사용해 고형분 물질에 대한 FTIR 스펙트럼을 얻었다. 스펙트럼에는 1653, 1590, 1549, 1271, 및 1143cm⁻¹에서의 밴드가 포함되어 있다.

[0633] Agilent 8453 분광광도계를 이용해 아세토니트릴에서 얻은 5.2 μg/mL 농도의 공결정에 대한 UV/가시광 스펙트럼은 도 19에 도시되어 있다. 스펙트럼은 204 nm, 216 nm 및 281 nm에서 최대치를 갖는 흡착 밴드를 갖는다.

[0634] 반사 모드에서 Bruker D8 Advance 회절계를 이용해 실온에서 얻은 공결정의 XRPD 패턴은 도 20에 도시되어 있다. XRPD 패턴 내 피크 위치, 피크 높이, 및 상대 세기는 표 11에 열거되어 있다.

표 11

구연산 공결정 유형 A의 XRPD 피크

위치 [2 θ (°)]	높이 [계수]	상대 세기 [%]
5.7	41917	100.0
6.1	355	0.8
7.8	323	0.8
8.4	1348	3.2
9.0	1084	2.6
11.3	1059	2.5
11.4	1144	2.7
12.5	983	2.3

13.1	477	1.1
13.6	249	0.6
13.8	173	0.4
14.2	579	1.4
15.1	317	0.8
15.8	3288	7.8
16.3	90.6	0.2
16.7	441	1.1
17.2	1104	2.6
18.1	1502	3.6
18.7	866	2.1
19.2	4667	11.1
20.1	300	0.7
21.1	1689	4.0
21.7	97.3	0.2
22.5	4164	9.9
23.0	12972	30.9
23.8	174	0.4
24.7	212	0.5
24.7	173	0.4
25.2	140	0.3
25.4	308	0.7
25.9	242	0.6
26.4	159	0.4
26.7	223	0.5
27.4	217	0.5
28.1	1306	3.1
28.8	777	1.9
29.9	164	0.4
30.6	190	0.5
30.9	74.2	0.2
31.5	66.7	0.2
32.0	89.3	0.2
33.8	250	0.6
34.2	203	0.5
34.8	423	1.0
35.3	96.6	0.2
36.2	216	0.5
36.6	107	0.3
37.2	53.6	0.1
38.0	145	0.3
38.1	212	0.5
39.0	242	0.6
39.6	89.9	0.2

- [0636] 공결정의 DSC 온도 변화도는 도 21에 도시되어 있다. DSC 분석은 TA Q20 DSC 기기를 이용해 10.0℃분의 램프 속도로 수행하였으며, N₂를 퍼징 가스로 사용했다. 온도 변화도는 170.6° C의 개시 온도 및 173.0° C의 피크 온도를 갖는 흡열 피크를 포함한다.
- [0637] 공결정의 TGA 곡선은 도 22에 도시되어 있다. TGA는 TA Q5000 IR TGA 시스템을 이용해 10℃분의 램프 속도로 수행하였으며, N₂를 퍼징 가스로 사용하였다. 공결정은 136.06℃까지 1.692%의 중량 손실을 나타냈다. 급속한 중량 손실은 약 165℃에서 관찰되었는데, 이는 분해에 의한 것으로 여겨진다.
- [0638] 공결정의 순도 프로파일은 HPLC 분석에 의해 결정하였다(방법 1). 화합물 2~7 및 총 불순물의 농도(w/w %)는 표 12에 보고되어 있다. 농도(w/w %)는, 화합물 1~7이 1의 상대 반응 인자를 가진다는 가정에 기초하여, HPLC 피크 면적에 의해 결정하였다. 표 12에 보고된 각 화합물의 농도(w/w %)는 화합물 1 및 임의의 유기 불순물에 기인하

는 총 피크 면적의 백분율로서 화합물에 기인하는 HPLC 피크 면적을 반영한다. 표 12에 보고된 총 불순물의 농도(w/w %)는 화합물 1 및 임의의 유기 불순물에 기인하는 총 피크 면적의 백분율로서 유기 불순물(화합물 2~7)에 기인하는 총 HPLC 피크 면적을 반영한다. 화합물 1(화합물 8 및 9)의 입체이성질체는 HPLC 방법 1의 조건 하에 화합물 1과 공동-용리되므로 총 불순물의 농도에는 포함되지 않는다.

표 12

HPLC 방법 1에 의한 구연산 공결정의 배치 분석

화합물	결과 (w/w %)
화합물 3	미검출
화합물 4	<0.05%
화합물 6	<0.05%
화합물 5	0.12%
화합물 7	<0.05%
화합물 2	<0.05%
총 불순물	0.12%

[0639]

[0640]

공결정의 입체이성질체 순도는 HPLC 분석에 의해 결정하였다(방법 2). 화합물 8 및 9의 농도(w/w %)는 표 13에 보고되어 있다. 농도(w/w %)는, 화합물 1, 8 및 9가 1의 상대 반응 인자를 가진다는 가정에 기초하여, HPLC 피크 면적에 의해 결정하였다. 표 13에 보고된 화합물 8 및 9의 농도(w/w %)는 화합물 1, 8 및 9에 기인하는 총 피크 면적의 백분율로서 화합물에 기인하는 HPLC 피크 면적을 반영한다.

표 13

HPLC 방법 2에 의한 구연산 공결정의 배치 분석

화합물	결과 (w/w %)
화합물 8	0.33%
화합물 9	<0.05%

[0641]

[0642]

실시예 15

[0643]

화합물 1의 구연산 공결정 유형 A의 제조

[0644]

30 L 반응기(반응기 1)에 1.2 kg의 화합물 1(2.9 mol) 및 1.87 kg의 아세톤을 채우고, 생성된 혼합물을 25~28℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 제2 반응기(반응기 2)에 297.9 g의 구연산 일수화물(1.42 mol) 및 674 g의 아세톤을 채우고, 생성된 혼합물을 25~28℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응기 2의 내용물 중 절반을 37~43℃에서 반응기 1로 옮긴 다음, 구연산 공결정 유형 A의 시드 결정(6 g)을 반응기 1에 첨가하였다. 반응기 1에서 생성된 혼합물을 37~43℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응기 2의 나머지 내용물을 37~43℃에서 0.5~1.5시간에 걸쳐 반응기 1로 옮긴 다음, n-헵탄(6690 g)을 37~43℃에서 2.5시간에 걸쳐 반응기 1에 첨가하였다. 반응기 1을 2.5시간에 걸쳐 8~12℃까지 냉각시키고, 8~12℃에서 1~3시간 동안 계속 교반하였다.

[0645]

그런 다음, 반응기 1 내의 반응 혼합물을 질소 가스 하에 여과하고, 필터 케이크를 2800 mL의 아세톤/n-헵탄 용액(1/3 v/v)으로 세척하였다. 필터 케이크를 25~30℃에서 진공 하에 16~48시간 동안 건조시켜 1430 g의 구연산 공결정 유형 A를 백색 고형분으로서 수득하였다.

[0646]

실시예 16

[0647]

화합물 1의 유리 형태 유형 A의 제조 및 특징 분석

[0648]

실시예 10에 기술된 바와 같이 제조한 화합물 1(450.0 g)을 70~80℃에서 1.0 L의 아세트산에틸에 용해시켰다. 4.0 L의 n-헵탄을 70~80℃에서 2시간에 걸쳐 용액에 적가하였다. 혼합물을 3시간에 걸쳐 0~10℃까지 냉각시킨 다음, 0~10℃에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 현탁액을 여과하고, 습식 케이크를 40~45℃에서 16시간 동안 건조시켜 결정질 유리 형태 유형 A의 400 g 건식 케이크를 수득하였다. 단리된 결정질 물질은 원소 분석, XRPD

분석, DSC 분석, TGA 분석, 및 HPLC 분석에 의해 특징을 분석하였다.

[0649] 원소 분석 결과는 표 14에 보고되어 있다. 측정된 원소 조성은 화학식 $C_{14}H_{13}ClF_6N_6$ 으로부터 결정했을 때, 이론적 조성과 일치한다.

표 14

유리 형태 유형 A의 원소 분석

원소	관찰된 조성
탄소	40.42
수소	3.322
질소	19.70

[0650]

[0651] 반사 모드에서 Bruker D8 Advance 회절계를 이용해 실온에서 얻은 유리 형태 유형 A의 XRPD 패턴은 도 23에 도시되어 있다. XRPD 패턴 내 피크 위치, 피크 높이, 및 상대 세기는 표 15에 열거되어 있다.

표 15

[0652] 유리 형태 유형 A의 XRPD 피크

위치 [$2\theta(^{\circ})$]	높이 [계수]	상대 세기 [%]
5.8	268	4.2
7.8	124	2.0
8.4	642	10.1
9.3	298	4.7
9.8	1213	19.1
11.0	247	3.9
11.7	3674	58.0
12.8	1736	27.4
14.2	2609	41.2
15.7	309	4.9
16.1	943	14.9
16.5	538	8.5
17.5	609	9.6
17.8	6336	100.0
18.2	379	6.0
18.8	1056	16.7
19.0	325	5.1
19.5	817	12.9
19.8	1553	24.5
20.0	926	14.6
20.7	2288	36.1
21.8	3273	51.7
22.2	1281	20.2
22.8	500	7.9
23.1	381	6.0
23.6	804	12.7
24.1	337	5.3
24.7	707	11.2
25.0	1517	23.9
25.6	209	3.3
26.0	282	4.4
26.2	243	3.8
26.8	592	9.3
27.4	305	4.8
27.8	290	4.6

27.9	383	6.0
28.2	249	3.9
28.5	455	7.2
28.9	373	5.9
29.9	137	2.2
30.5	106	1.7
31.0	408	6.4
31.1	518	8.2
32.1	105	1.7
32.3	158	2.5
33.0	186	2.9
33.5	66	1.0
33.9	118	1.9
34.0	275	4.3
34.4	78	1.2
35.1	54	0.9
36.3	122	1.9
36.8	103	1.6
37.3	56	0.9
38.8	58	0.9
39.4	86	1.4
39.4	76	1.2

[0653] 유리 형태 유형 A의 DSC 온도 변화도가 도 24에 도시되어 있다. DSC 분석은 TA Q20 DSC 기기를 이용해 10.0℃분의 램프 속도로 수행하였으며, N₂를 퍼징 가스로 사용했다. 온도 변화도는 221.9° C의 개시 온도 및 223.1° C의 피크 온도를 갖는 흡열 피크를 포함한다.

[0654] 유리 형태 유형 A의 TGA 곡선은 도 25에 도시되어 있다. TGA는 TA Q5000 IR TGA 시스템을 이용해 10℃분의 램프 속도로 수행하였으며, N₂를 퍼징 가스로 사용하였다. 곡선은 0.011%의 중량 손실을 반영한다.

[0655] 유리 형태 유형 A의 순도 프로파일은 HPLC 분석에 의해 결정하였다(방법 1). 화합물 2~7 및 총 불순물의 농도(w/w %)는 표 16에 보고되어 있다. 농도(w/w %)는, 화합물 1~7이 1의 상대 반응 인자를 가진다는 가정에 기초하여, HPLC 피크 면적에 의해 결정하였다. 표 16에 보고된 각 화합물의 농도(w/w %)는 화합물 1 및 임의의 유기 불순물에 기인하는 총 피크 면적의 백분율로서 화합물에 기인하는 HPLC 피크 면적을 반영한다. 표 16에 보고된 총 불순물의 농도(w/w %)는 화합물 1 및 임의의 유기 불순물에 기인하는 총 피크 면적의 백분율로서 유기 불순물(화합물 2~7)에 기인하는 총 HPLC 피크 면적을 반영한다. 화합물 1(화합물 8 및 9)의 입체이성질체는 HPLC 방법 1의 조건 하에 화합물 1과 공동-용리되므로 총 불순물의 농도에는 포함되지 않는다.

표 16

HPLC 방법 1에 의한 유리 형태 유형 A의 배치 분석

화합물	결과 (w/w %)
화합물 3	
(화합물 4)	
(화합물 6)	0.05%
(화합물 5)	0.12%
(화합물 7)	
(화합물 2)	0.10%
총 불순물	0.27%

[0656]

[0657] 유리 형태 유형 A의 입체이성질체 순도는 HPLC 분석에 의해 결정하였다(방법 2). 화합물 8 및 9의 농도(w/w %)는 표 17에 보고되어 있다. 농도(w/w %)는, 화합물 1, 8 및 9가 1의 상대 반응 인자를 가진다는 가정에 기초하여, HPLC 피크 면적에 의해 결정하였다. 표 17에 보고된 화합물 8 및 9의 농도는 화합물 1, 8 및 9에 기인하는

총 피크 면적의 백분율로서 화합물에 기인하는 HPLC 피크 면적을 반영한다.

표 17

HPLC 방법 2 에 의한 유리 형태 유형 A 의 배치 분석

화합물	결과 (w/w %)
화합물 8	0.33%
(화합물 9)	미검출

[0658]

[0659] 실시예 17

[0660] 화합물 1의 유리 형태 유형 A의 단결정 X-선 회절 분석

[0661] 디클로로메탄 및 톨루엔의 혼합물을 서서히 증발시켜, 무색의 바늘 모양인 화합물 1의 단결정을 재결정화하였다.

[0662] 적절한 결정(0.55 X 0.17 X 0.11 mm³)을 선택하여 파라톤 오일(paratone oil)로 나일론 루프 상에 고정시켰다. 데이터는 T=173(2) K에서 동작하는 Oxford Cryosystems 저온 장치가 장착된 Bruker APEX-II CCD 회절계를 사용해 수집하였다.

[0663] CuK α 방사선(밀봉 튜브, 40 kV, 30 mA)을 사용해, 30초 동안 프레임 당 1.00° 의 ω 및 ϕ 스캔을 사용해 데이터를 측정하였다. 실행 총 회수와 이미지의 총 수는 프로그램 COSMO(BRUKER, V1.61, 2009)의 전략 계산을 기준으로 하였다. 실제 달성 해상도는 $\Theta = 72.008$ 이었다.

[0664] 셀 파라미터는 SAINT(Bruker, V8.34A, 2013) 소프트웨어를 사용하여 검색하고, 9424개의 반사도에 대해 34개의 관찰된 반사도를 SAINT(Bruker, V8.34A, 2013)를 사용해 구조 분석하였다.

[0665] 로렌즈 분극(Lorentz polarisation)을 보정하는 SAINT(Bruker, V8.34A, 2013) 소프트웨어를 사용하여 데이터를 정리하였다. 최종 완성도는 72.008의 Θ 에서 100.00으로 산출된다. 본 물질의 흡착 계수(MU)는 2.490이며 최소 및 최대 투과도는 0.5542 및 0.7536이다.

[0666] ShelXS(Sheldrick G M. A short history of SHELX. *Acta Crystallogr A*, **2008**, 64: 112–122) 구조 해석 프로그램을 사용해 구조를 해석하고, XL(Sheldrick G M. A short history of SHELX. *Acta Crystallogr A*, **2008**, 64: 112–122)의 2014/6 버전을 사용해 최소 자승법으로 분석하였다.

[0667] 구조는 공간군 C2221 (# 20)에서 해석하였다. 모든 비-수소 원자를 이방성으로 구조 분석하였다. 수소 원자 위치는, 헤테로 원자 상에 상주하는 것들을 제외하고는, 라이딩 모델을 사용해 기하학적으로 계산하고 구조 분석하였다. 이들을 차등 푸리에 방법으로 발견하여 등방성으로 구조 분석하였다.

[0668] F2에 대한 최소 자승법, ShelXL-97에 의해 분석된 구조는 Olex2(O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard and H. Puschmann. "OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program". *J. Appl. Cryst.* **2009**, 42, 339–341)에 통합되어 있다. 모든 H 원자를 계산된 위치에 두고, 라이딩 모델을 사용해 구조 분석하였다.

[0669] 플랙 파라미터(Flack parameter)를 0.025(5)까지 분석하여, 절대 입체화학(absolute stereochemistry)을 확인하였다. PLATON(A.L. Spek, Single-crystal structure validation with the program PLATON, *J. Appl. Cryst.*, (2003), 36, 7–13) 내의 프로그램을 사용하여 비보에 차이(Bijvoet differences)에 대한 베이즈 통계학(Bayesian statistics)을 사용하는 절대 구조의 결정은 이러한 비교에 기초하여, 우리가 정확한 거울상이성질체를 가지고 있음을 또한 보고하고 있다.

[0670] 결정 데이터는 표 18에 열거되어 있다. 결정 구조의 ORTEP 드로잉이 도 26에 도시되어 있고, 단위정은 도 27에 도시되어 있다. 단결정 세기 데이터에 기초하여 시뮬레이션된 분말 회절 패턴은 실시예 17에 기술된 바와 같이, 유리 형태 유형 A의 XRPD 패턴과 일치하였다.

표 18

유리 형태 유형 A 단결정의 결정 데이터

화학식	C ₂₈ H ₂₆ Cl ₂ F ₁₂ N ₁₂
실험식량	829.51
결정계	사방정계
공간군	C222 ₁ (#20)
단위정 치수	$a = 13.6484(3) \text{ \AA}$ $b = 18.6176(4) \text{ \AA}$ $c = 29.1682(6) \text{ \AA}$ $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$
부피	7411.7(3) $\text{\AA}^3$
온도	173(2) K
Z	8
Z'	1
μ (CuK α)	2.490 mm ⁻¹
측정된 반사도	27896
독립 반사도	7202
wR_2 (모든 데이터)	0.0859
R_1	0.0334

[0671]

[0672] 실시예 18

[0673] 화합물 1의 유리 형태 유형 B의 제조 및 특징 분석

[0674] 20 mL 바이알에 100 mg의 화합물 1(유리 형태 유형 A)과 1 mL의 메틸 이소부틸 케톤을 채워 용액을 형성하였다. 헵탄(15 mL)을 적가하고, 혼합물을 실온에서 90분 동안 교반하였고, 그 동안 침전물이 형성되었다. 침전물을 단 리하고 건조시켜 화합물 1의 유리 형태 유형 B를 수득하였다. XRPD, DSC 및 TGA 분석에 의해 유리 형태 유형 B를 분석하였다.

[0675] 반사 모드에서 PANalytical Empyrean 회절계를 이용해 얻은 유리 형태 유형 B의 XRPD 패턴은 도 28에 도시되어 있다. XRPD 패턴 내 피크 위치, 피크 높이, 및 상대 세기는 표 19에 열거되어 있다.

표 19

[0676] 유리 형태 유형 B의 XRPD 피크

위치 [2 θ (°)]	높이 [계수]	상대 세기 [%]
6.0	852	4.3
9.3	140	0.7
11.9	19684	100.0
12.8	386	2.0
13.2	1609	8.2
14.4	437	2.2
15.5	1060	5.4
16.4	229	1.2
17.8	5904	30.0
18.6	1016	5.2
19.0	218	1.1
20.3	212	1.1
20.8	1684	8.6
21.8	601	3.1
22.1	686	3.5

22.4	498	2.5
22.8	408	2.1
23.2	2007	10.2
23.9	6622	33.6
25.2	966	4.9
25.8	257	1.3
26.2	392	2.0
26.5	2280	11.6
28.3	962	4.9
29.7	283	1.4
29.9	233	1.2
30.2	435	2.2
31.3	382	1.9
32.4	305	1.65
32.7	244	1.2

- [0677] 유리 형태 유형 B의 DSC 및 TGA 온도 변화도가 도 29에 도시되어 있다. DSC 분석은 크림프(crimped) 알루미늄 팬 내에서 TA 기기 Q2000 DSC로 수행하였다. DSC 분석은 실온에서 300℃까지의 온도 범위에 걸쳐 분당 10℃의 램프 속도로 수행하였으며, N₂를 퍼징 가스로 사용하였다. TGA는 개방 백금 팬 내에서 TA 기기 Q5000 TGA를 사용해 RT에서 350℃까지 10° C/분씩 승온시켜 수행하였으며, N₂를 퍼징 가스로 사용하였다. DSC 온도 변화도는 221.5℃의 개시 온도를 갖는 흡열 피크를 포함한다. TGA 온도 변화도는 150℃까지 2.3%의 중량 손실을 나타낸다.
- [0678] 실시예 19
- [0679] 화합물 1의 유리 형태 유형 B의 단결정 X-선 회절 분석
- [0680] THF/헵탄(1/3, v/v) 공용매계의 증기 확산에 의해 구조 결정에 적합한 단결정을 수득하였다. 화합물 1의 유리 형태 유형 A(21.0 mg)를 칭량하여 3 mL 바이알에 넣고 0.5 mL의 THF/헵탄(1/3, v/v) 공용매를 첨가하였다. 용액을 나일론 필터(0.45 μm)로 여과하고 3개의 4 mL 바이알에 수집하였다. 유리 형태 유형 B의 시드를 바이알에 첨가하였다. 바이알을 (반용매로서 4 mL 헵탄과 함께) 20 mL 바이알에 넣고, 20 mL 바이알에 덮개를 씌웠다. 바이알을 실온으로 유지시키고, 헵탄을 THF/헵탄 용액에 확산시켰다. 3일 후, 유리 형태 유형 B의 판형(plate-like) 결정을 수득하였다.
- [0681] Bruker D8 ADVANCE 회절기(Mo Kα 방사, λ = 0.71073 Å)를 사용해 290(2) K에서 프리즘형 결정으로부터 X-선 세기 데이터를 수집하였다. 유리 형태 유형 B의 기준 샘플(authentic sample)의 XRPD 패턴을 RT에서 XPERT-3 Empyrean 시스템으로 수집하였다.
- [0682] SHELXTL(Sheldrick G M. A short history of SHELX. *Acta Crystallogr A*, **2008**, 64: 112–122) 및 OLEX2(O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard and H. Puschmann. "OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program". *J. Appl. Cryst.* **2009**, 42, 339–341)을 사용해, 직접법에 의한 구조 해석, 차등 푸리에 계산 및 F2에 대한 전체 매트릭스 최소 자승 분석을 수행하였다. Diamond(Brandenburg, K. *DIAMOND*, **1999**, Crystal Impact GbR, Bonn, Germany) 및 Mercury(Macrae, C. F., Edgington, P. R., McCabe, P., Pidcock, E., Shields, G. P., Taylor, R., Towler, M. & van de Streek, J. *J. Appl. Cryst.* 2006, 39, 453–457)에 의해 분자 그래픽을 생성하였다. Mercury(Macrae, C. F., Edgington, P. R., McCabe, P., Pidcock, E., Shields, G. P., Taylor, R., Towler, M. & van de Streek, J. *J. Appl. Cryst.* 2006, 39, 453–457)에 의해 XRPD 다이어그램의 시뮬레이션을 수행하였다.
- [0683] 유리 형태 유형 B의 단결정 구조를 성공적으로 측정하였다. 유리 형태 유형 B는 무수물이고 단위정 당 화합물 1의 8개 분자를 갖는 것으로 확인되었다. 결정 데이터 및 구조 분석에 대한 세부 내역이 표 20에 열거되어 있다. 결정 구조의 ORTEP 드로잉이 도 30에 도시되어 있고, 단위정은 도 31에 도시되어 있다. 단결정 데이터에 기초하여 시뮬레이션된 XRPD 패턴과 유리 형태 유형 B의 기준 샘플로부터 얻은 실험적인 XRPD 패턴은 잘 일치하였다.

표 20

유리 형태 유형 B 형 단결정에 대한 결정 데이터 및 구조 분석

실험식	$C_{14}H_{13}ClF_6N_8$
실험식량	414.75
온도	295(2) K
파장	0.71073 Å
결정계, 공간군	단사정계, C2
단위정 치수	$a = 18.712(5)$ Å $b = 13.629(4)$ Å $c = 15.527(4)$ Å $\alpha = 90$ 도 $\beta = 106.006(7)$ 도 $\gamma = 90$ 도
부피	3806.3 (17) Å ³
Z, 계산된 밀도	8, 1.488 Mg/m ³
흡수 계수	0.268 mm ⁻¹
$F(000)$	1680
결정 크기	0.23x0.20x0.06 mm ³
데이터 수집을 위한 θ 범위	2.3 ~27.61 도.
제한 지수	$-24 \leq h \leq 24$ $-17 \leq k \leq 17$ $-20 \leq l \leq 20$
수집한 반사율/고유 반사율	29267 / 8664 [R(int)=0.0270]
완성도	98.8%
구조 분석법	F^2 에 대한 전체 매트릭스 최소 자승
데이터 / 제약 / 파라미터	8664 / 1 / 491
F^2 에 대한 적합도	1.045
최종 R 지수 [I>2 시그마(I)]	R ₁ =0.0798, R ₂ =0.2317
최대 차이 피크 및 홀	0.746 및 -0.365 e·Å ⁻³
절대 구조 파라미터	0.06(9)

[0684]

[0685] 실시예 20

[0686] 화합물 1의 유리 형태 유형 C의 제조 및 특징 분석

[0687] 20 mL 바이알에 150 mg의 화합물 1(유리 형태 유형 A)과 1.5 mL의 1,4-디옥산을 채워 용액을 형성하였다. 물 (2.25 mL)을 적가하고, 생성된 현탁액을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 고형분 물질을 분리하고 건조시켜 화합물 1의 유리 형태 유형 C를 수득하였다. XRPD, DSC 및 TGA 분석에 의해 유리 형태 유형 C를 분석하였다.

[0688] 반사 모드에서 PANalytical Empyrean 회절계를 이용해 얻은 유리 형태 유형 C의 XRPD 패턴은 도 32에 도시되어 있다. XRPD 패턴 내 피크 위치, 피크 높이, 및 상대 세기는 표 21에 열거되어 있다.

표 21

유리 형태 유형 C의 XRPD 피크

위치 [2 θ (°)]	높이 [계수]	상대 세기 [%]
8.6	7658	100.0
10.5	973	12.7
12.1	49	0.6
14.1	126	1.7
16.5	137	1.8
17.9	214	2.8
17.6	92	1.2
18.2	1444	18.9
19.6	158	2.1
20.2	782	10.2
21.1	5298	69.2
21.5	205	2.7
22.3	254	3.3
24.7	151	2.0
25.2	146	1.9
25.9	368	4.8
26.6	177	2.3
27.1	36	0.5
27.7	60	0.8
28.3	74	1.0
28.7	178	2.3
29.6	71	0.9
31.5	211	2.8
31.9	105	1.4
32.8	39	0.5
34.4	65	0.9
34.7	101	1.3
35.3	35	0.5
35.9	52	0.7
37.0	135	1.8
37.7	65	0.9
39.5	300	3.9

[0689]

[0690]

유리 형태 유형 C의 DSC 및 TGA 온도 변화도가 도 33에 도시되어 있다. DSC 분석은 크림프(crimped) 알루미늄 팬 내에서 TA 기기 Q2000 DSC로 수행하였다. DSC 분석은 실온에서 300℃까지의 온도 범위에 걸쳐 분당 10℃의 램프 속도로 수행하였으며, N₂를 퍼징 가스로 사용하였다. TGA는 개방 백금 팬 내에서 TA 기기 Q5000 TGA를 사용해 RT에서 350℃까지 10° C/분씩 승온시켜 수행하였으며, N₂를 퍼징 가스로 사용하였다. DSC 온도 변화도는 81.9° C(피크 온도) 및 221.3° C(개시 온도)에서의 흡열 피크를 포함한다. TGA 온도 변화도는 최대 150° C까지 14.1%의 중량 손실을 나타낸다.

[0691]

실시예 21

[0692]

화합물 1의 유리 형태 유형 C의 단결정 X-선 회절 분석

[0693]

구조 결정에 적합한 단결정은 ACN/H₂O(4/1, v/v)에서 서서히 증발시켜 수득하였다. 화합물 1의 유리 형태 유형 A(4.2 mg)와 구연산(2.1 mg)을 칭량하여 3-mL 바이알에 넣고, 0.5 mL의 ACN/H₂O(4/1, v/v)를 첨가하였다. 용액을 여과하여 단결정 바이알에 넣고, 용매를 증발시켰다. 7일 후, 유리 형태 유형 C의 라스 결정(lath crystal)을 수득하였다.

[0694]

Bruker D8 ADVANCE 회절기(Mo K α 방사, λ = 0.71073 Å)를 사용해 290(2) K에서 프리즘형 결정으로부터 X-선 세기 데이터를 수집하였다. 유리 형태 유형 C의 기준 샘플의 XRPD 패턴을 RT에서 XPERT-3 Empyrean 시스템으로 수집하였다.

[0695] SHELXTL(Sheldrick G M. A short history of SHELX. *Acta Crystallogr A*, **2008**, 64: 112–122) 및 OLEX2(O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard and H. Puschmann. "OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program". *J. Appl. Cryst.* **2009**, 42, 339–341)., 42, 339–341)을 사용해, 직접법에 의한 구조 해석, 차등 푸리에 계산 및 F2에 대한 전체 매트릭스 최소 자승 분석을 수행하였다. Diamond(Brandenburg, K. *DIAMOND*, **1999**, Crystal Impact GbR, Bonn, Germany) 및 Mercury(Macrae, C. F., Edgington, P. R., McCabe, P., Pidcock, E., Shields, G. P., Taylor, R., Towler, M. & van de Streek, J. *J. Appl. Cryst.* 2006, 39, 453–457)에 의해 분자 그래픽을 생성하였다. Mercury(Macrae, C. F., Edgington, P. R., McCabe, P., Pidcock, E., Shields, G. P., Taylor, R., Towler, M. & van de Streek, J. *J. Appl. Cryst.* 2006, 39, 453–457)에 의해 XRPD 다이어그램의 시뮬레이션을 수행하였다.

[0696] 유리 형태 유형 C의 단결정 구조를 성공적으로 측정하였다. 유리 형태 유형 C는 단위정 당 화합물 1의 2개 분자 및 6개의 물 분자를 갖는 3수화물인 것으로 확인되었다. 결정 데이터 및 구조 분석에 대한 세부 내역이 표 22에 열거되어 있다. 결정 구조의 ORTEP 드로잉이 도 34에 도시되어 있고, 단위정은 도 35에 도시되어 있다. 단결정 데이터에 기초하여 시뮬레이션된 XRPD 패턴과 유리 형태 유형 C의 기준 샘플로부터 얻은 실험적인 XRPD 패턴은 잘 일치하였다.

표 22

유리 형태 유형 C 단결정에 대한 결정 데이터 및 구조 분석

실험식	$C_{14}H_{19}ClF_6N_6O_3$	
실험식량	468.80	
온도	290(2) K	
파장	0.71073 Å	
결정계, 공간군	단사정계	$P2_1$
단위정 치수	$a = 10.407(7)$ Å $b = 6.961(5)$ Å $c = 14.575(10)$ Å	$\alpha = 90$ 도 $\beta = 90.089(17)$ 도 $\gamma = 90$ 도
부피	1055.9(12) Å ³	
Z, 계산된 밀도	2	1.474 Mg/m ³
흡수 계수	0.260 mm ⁻¹	
$F(000)$	480	
결정 크기	0.30x0.20x0.13 mm ³	
데이터 수집을 위한 θ 범위	2.40~24.04 도	
제한 지수	$-11 \leq h \leq 10$ $-7 \leq k \leq 7$ $-16 \leq l \leq 15$	
수집한 반사율/고유 반사율	5180 / 2117 [$R_{\text{int}} = 0.032$]	
완성도	70.8%	
구조 분석법	F^2 에 대한 전체 매트릭스 최소 자승	
데이터 / 제약 / 파라미터	2117 / 2 / 275	
R^2 에 대한 적합도	1.025	
최종 R 지수 [$I > 2$ 시그마(I)]	$R_1 = 0.0520$	$wR_2 = 0.1354$
최대 차이 피크 및 홀	0.665 및 -0.269 e·Å ⁻³	
절대 구조 파라미터	-0.03(19)	

[0697]

[0698] 실시예 22

[0699] 화합물 1의 유리 형태 유형 D의 제조 및 특징 분석

[0700] 화합물 1의 유리 형태 유형 A(135.0 mg)를 2.0 mL의 1,4-디옥산/헵탄(4:1, v/v)에 현탁시켰다. 현탁액을 실온에서 17일 동안 교반하고, 고형분 물질을 단리하고 공기 건조시켜 화합물 1의 유리 형태 유형 D를 수득하였다.

XRPD, ^1H NMR, DSC 및 TGA 분석에 의해 유리 형태 유형 D를 분석하였다.

[0701] 반사 모드에서 PANalytical Empyrean 회절계를 이용해 얻은 유리 형태 유형 D의 XRPD 패턴은 도 36에 도시되어 있다. XRPD 패턴 내 피크 위치, 피크 높이, 및 상대 세기는 표 23에 열거되어 있다.

표 23

유리 형태 유형 D의 XRPD 피크

위치 [$2\theta(^{\circ})$]	높이 [계수]	상대 세기 [%]
8.6	1993	25.8
9.7	836	10.8
10.5	1821	23.5
11.4	610	7.9
13.6	112	1.5
15.6	2085	26.9
15.9	3906	50.5
16.7	5647	72.9
17.3	193	2.5
17.9	1637	21.2
19.6	1050	13.6
20.3	4116	53.2
21.2	6939	89.6
24.9	1743	22.5
25.4	672	8.7
26.6	3977	51.4
27.0	7741	100.0
27.9	421	5.4
29.2	884	11.4
31.2	400	5.2
31.4	373	4.8
32.0	1087	14.0
32.9	875	11.3
33.4	1256	16.2
35.0	181	2.3
36.2	168	2.2
36.7	1232	15.9
38.4	438	5.7
38.7	205	2.7

[0702]

[0703] 유리 형태 유형 B의 DSC 및 TGA 온도 변화도가 도 37에 도시되어 있다. DSC 분석은 크림프(crimped) 알루미늄 팬 내에서 TA 기기 Q2000 DSC로 수행하였다. DSC 분석은 실온에서 300°C까지의 온도 범위에 걸쳐 분당 10°C의 램프 속도로 수행하였으며, N_2 를 퍼징 가스로 사용하였다. TGA는 개방 백금 팬 내에서 TA 기기 Q5000 TGA를 사용해 RT에서 350°C까지 10°C/분씩 승온시켜 수행하였으며, N_2 를 퍼징 가스로 사용하였다. DSC 온도 변화도는 79.7°C(피크 온도) 및 221.3°C(개시 온도)에서의 흡열 피크를 포함한다. TGA 온도 변화도는 최대 150°C까지 12.48%의 중량 손실을 나타낸다.

[0704] CD_3OD 중에서 취한 ^1H NMR 스펙트럼은 도 38에 도시되어 있다. ^1H NMR 스펙트럼의 피크 통합을 통해 유리 형태 유형 D가 디옥산 용매화물이고, 화합물 1과 디옥산이 약 1.0:0.4의 몰비로 존재함을 밝혀냈다. 부분 ^1H NMR (CD_3OD) δ 8.43-8.39 (m, 1H), 7.98-7.92 (m, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 3.66 (s, 0.4H).

[0705] 실시예 23

[0706] 화합물 1의 비정질 고형 분산액

[0707] 화합물 1과 HPMCAS(히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙신네이트)의 50:50 분무 건조된 분산액을 제조하였다. 아세톤 중 화합물 1과 HPMCAS의 용액을 Buchi B-290를 이용해 분무 건조하였다. 분무 건조 후, 고형 분

산액을 40° C에서 밤새 건조시켜 잔류 용매를 제거하였다. 수득된 물질의 XRPD 분석을 통해 회절 패턴이 비정질 형태와 일치함을 밝혀냈다. DSC 분석에 의해 상기 물질이 단일 유리 전이 온도($T_g = 84.6^\circ \text{C}$)를 갖는 단상 고형 분산액인 것으로 결정하였다. 모방된 장액에서의 용해 시험을 통해 상기 물질이 생체 내 노출을 달성하는 데 충분한 과포화 상태로 유지될 수 있음을 입증하였다.

[0708] 실시예 24

[0709] 수컷 스프래그 다울리 랫트에게 단일 PO 투여한 후 혈장 중 화합물 1 고형분 형태의 약동학

[0710] 연구 설계. 12마리의 수컷 스프래그 다울리 랫트(SLAC Laboratory Animal Co. LTD로부터 구입함)를 4개의 그룹으로 무작위 배정하였다(그룹 당 3마리). 동물은 밤새 굶기고, 표 24에 나타난 화합물 1의 형태를 경구 섭식에 의해 투여하고, 투여 후 4시간차에 먹이를 주었다. 화합물 1의 각 형태를, 0.5% 미정질 셀룰로오스 및 0.1% Tween 80이 포함된 물 중 현탁액으로서 투여하였다. 표 24에 나타난 투여량 수준 및 투여량 농도는 유리 화합물 1의 상응하는 양을 기준으로 한 것이다.

표 24

연구 설계

그룹	화합물 1의 형태	투여량 수준 (mg/kg)	투여량 농도 (mg/mL)	투여량 부피(mL/kg)
1	유리 형태 A	10	2	5
2	유리 형태 C	10	2	5
3	구연산염 공결정 유형 A	11.7	2.34	5
4	말레산염 공결정 유형 A	10	2	5

[0711]

[0712] 혈액 채취. 투여 후 0.083시간, 0.25시간, 0.5시간, 1시간, 2시간, 4시간, 8시간, 24시간, 48시간 및 72시간차에 각각의 동물로부터 연속적으로 혈액을 채취하였다. 채혈할 때마다, 동물을 손으로 붙잡았으며, 꼬리 정맥을 통해 약 150 μL 의 혈액 샘플을 K₂EDTA 튜브에 수집하였다. 혈액 샘플을 얼음 위에 두고 2000 g에서 5분 동안 원심분리하여 혈장을 수득하였다. 혈장 샘플은 분석 전까지 대략 -70°C에서 보관하였다.

[0713] 경구 생체이용률 계산을 가능하게 하기 위해, 10% N-메틸-2-피롤리돈(NMP), 10% Solutol HS 15, 및 80% 식염수가 포함된 비히클에 화합물 1을 용해시키고, 정맥 내(IV) 볼루스 투여로 개별 그룹의 수컷 스프래그 다울리 랫트에게 1 mg/kg으로 투여하고, 상기한 것들과 유사한 시점에 혈액 샘플을 채취하였다. 추가로, 채취한 혈액 샘플들로부터 혈장 샘플을 수득하여, 분석 전까지 대략 -70°C에서 보관하였다.

[0714] 추가로, 실시예 23에 기술된 바와 같이, 화합물 1의 비정질 고형 분산액을 0.5% 메틸 셀룰로오스(MC) 및 0.2 mg/mL 농도의 0.2% Tween80이 포함된 수성 비히클에 현탁시키고, 밤새 굶긴 별도 그룹의 수컷 스프래그 다울리 랫트에게 단일 경구 투여량으로서 1 mg/kg을 투여하였다. 혈액 샘플은 상기한 것들과 유사한 시점에 채취하였다. 추가로, 혈장을 채취하여 분석 전까지 약 -70°C에서 보관하였다.

[0715] 샘플의 제조 및 분석. 혈장 샘플 중 화합물 1의 농도를 LC-MS/MS 분석에 의해 결정하였다.

[0716] 내부 표준(40 ng/mL)으로서 텍사메타손이 포함된 200 μL 의 아세토니트릴로 각 샘플의 20 μL 분취량(aliquot)을 희석하였다. 생성된 혼합물을 2분 동안 와동시키고(vortexd) 5800 rpm에서 10분 동안 원심분리하였다. 2 μL 샘플을 LC-MS/MS 내에 주입하였다.

[0717] 표 25에 기재된 조건 하에 UPLC/MS-MS-018 (API-5500) 시스템을 이용해 LC-MS/MS 분석을 수행하였다.

표 25

혈장 중 화합물 1의 정량화를 위한 LC-MS/MS 조건

컬럼	Waters BEH C ₁₈ (2.1x50 mm, 1.7 μm)
이동상 A	H ₂ O - 0.025% 포름산 - 1 mM NH ₄ OAC
이동상 B	MeOH - 0.025% 포름산 - 1 mM NH ₄ OAC
유속	0.6 mL/분
구배 프로그램	이동상 A(10~90%)와 이동상 B(10~90%)를 사용하는 구배 용리 프로그램을 이용해 1.5 분에 걸쳐 분석을 수행하였다.

[0718]

[0719]

결과. 4개의 연구 그룹 각각에서 화합물 1의 평균 혈장 농도-시간 프로파일이 도 39에 도시되어 있다. 화합물 1의 각 형태의 AUC_{inf} 및 절대 생체이용률(%F)은 표 26에 보고되어 있다. 분무 건조된 분산액으로서 화합물 1의 투여 및 IV 투여에 대한 과거 데이터 또한 표 26에 제공되어 있다. 화합물 1의 각 형태의 절대 생체이용률은 해당 형태의 AUC_{inf}를 화합물 1의 IV 투여로 수득된 AUC_{inf}로 나누고, 이를 투여량 차이에 대해 보정함으로써 결정하였다. 표 26에 보고된 바와 같이, 구연산염 공결정 및 말레산염 공결정의 측정된 절대 생체이용률은 화합물 1의 다른 형태의 측정된 생체이용률보다 높았다.

표 26

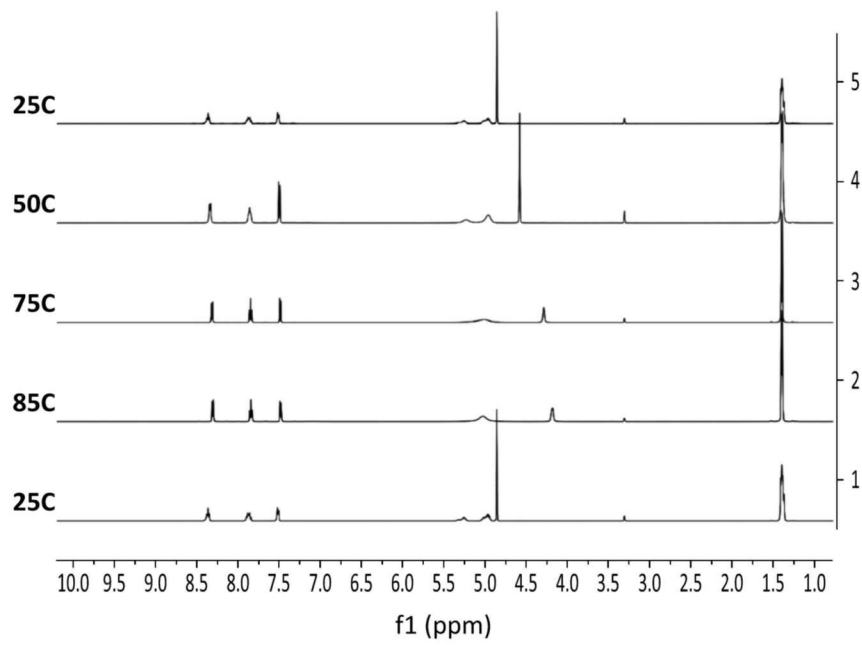
화합물 1 고체 형태의 절대 생체이용률

그룹	화합물 1의 형태	투여량 수준 (mg/kg)	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	절대 F(%)
	IV 투여 (과거)	1	4802	100
	분무 건조된 분산액(과거)	1	3436	71.6
1	유리 형태 A	10	30698	63.9
2	유리 형태 C	10	10846	22.6
3	구연산염 공결정 유형 A	11.7	58247	104
4	말레산염 공결정 유형 A	10	38625	80.4

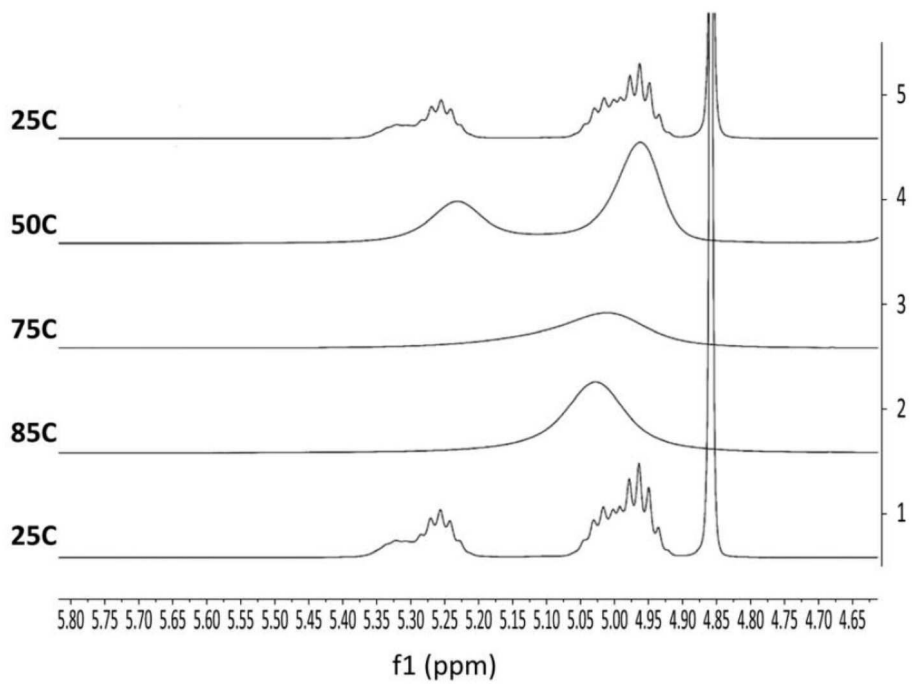
[0720]

도면

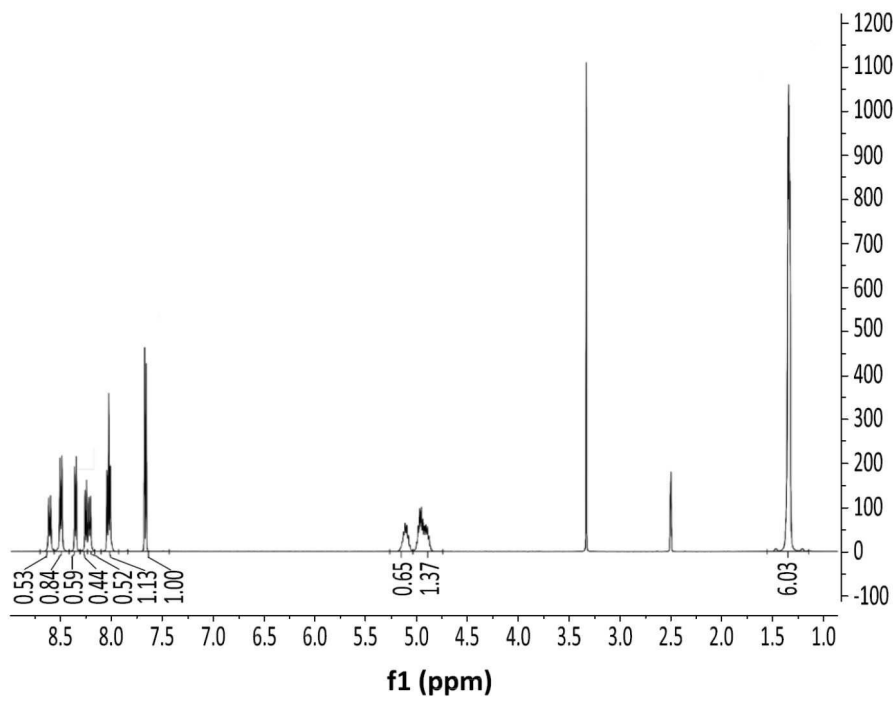
도면1



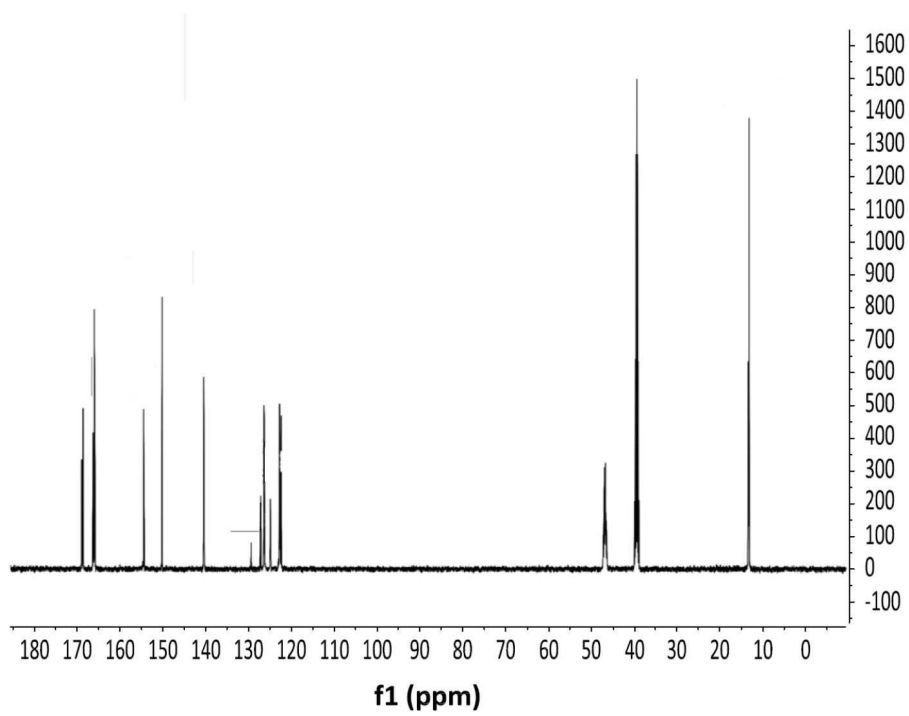
도면2



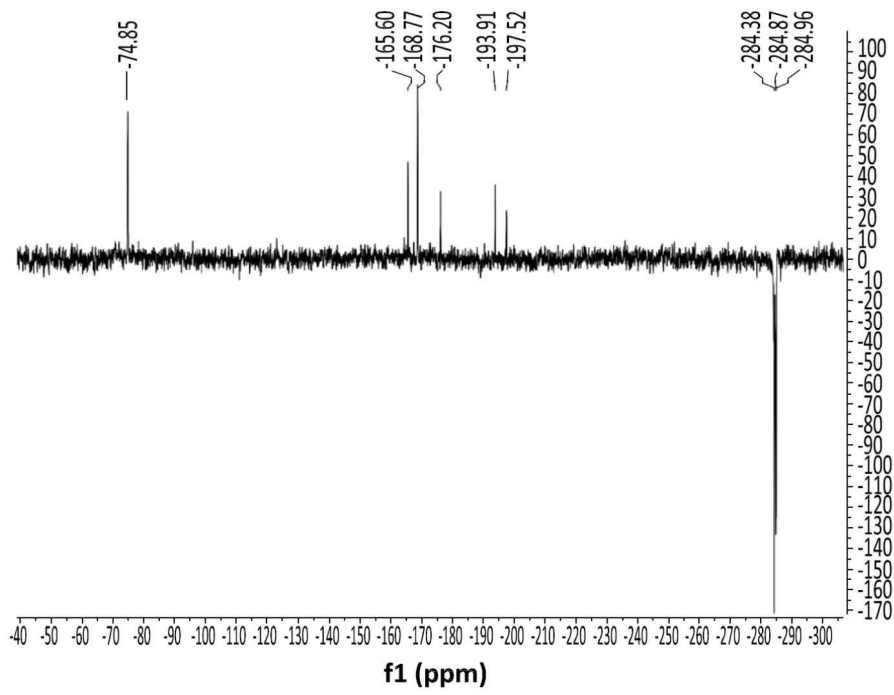
도면3



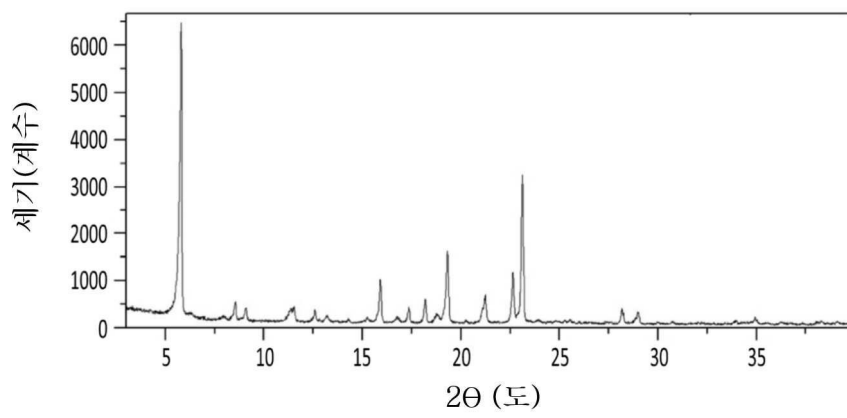
도면4



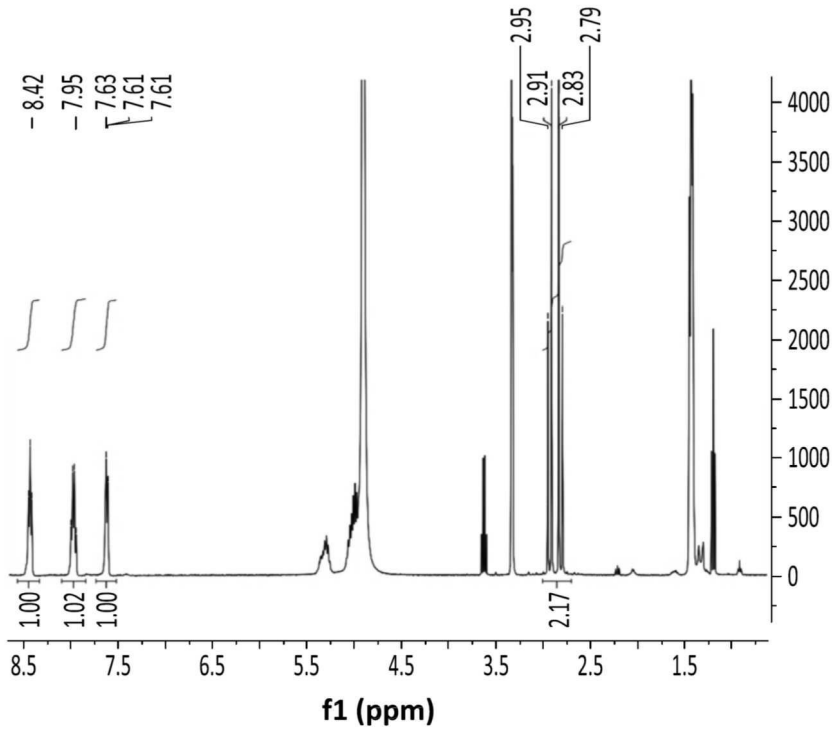
도면5



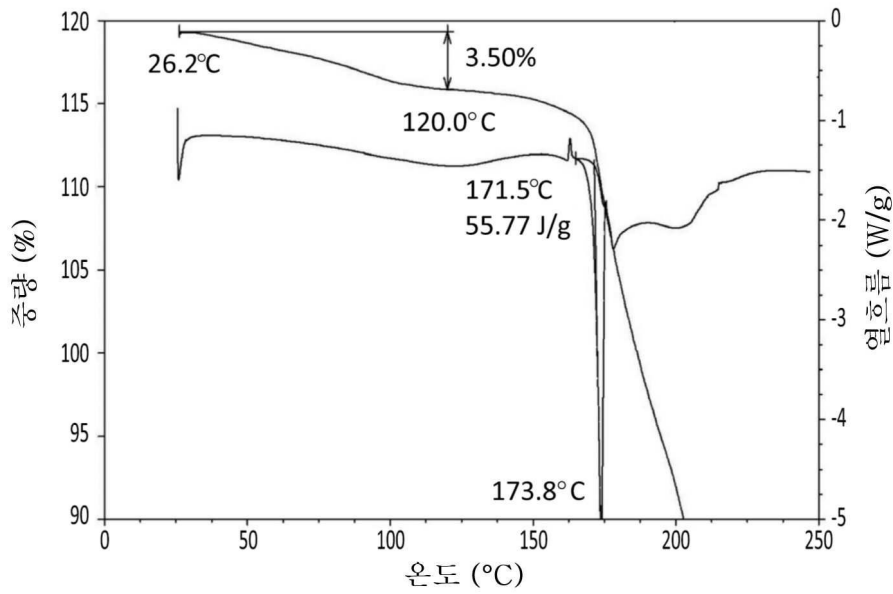
도면6



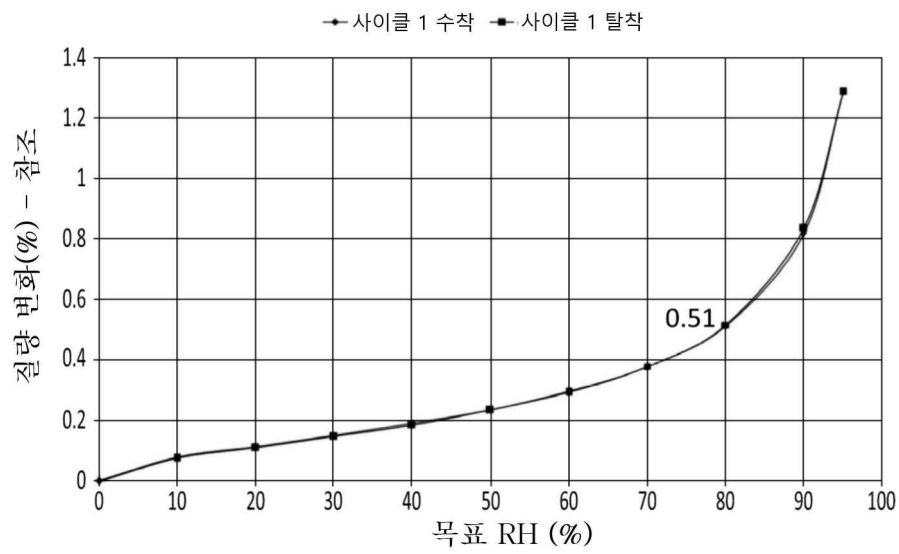
도면7



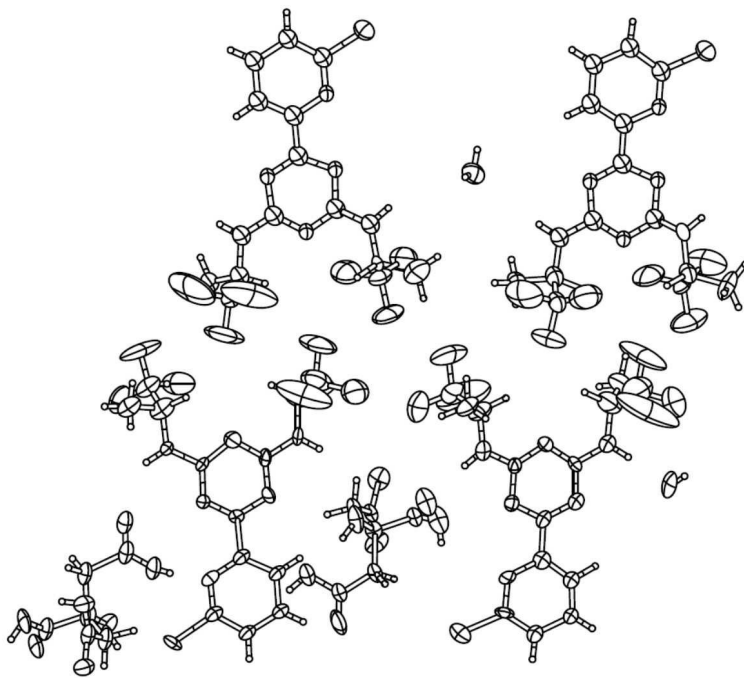
도면8



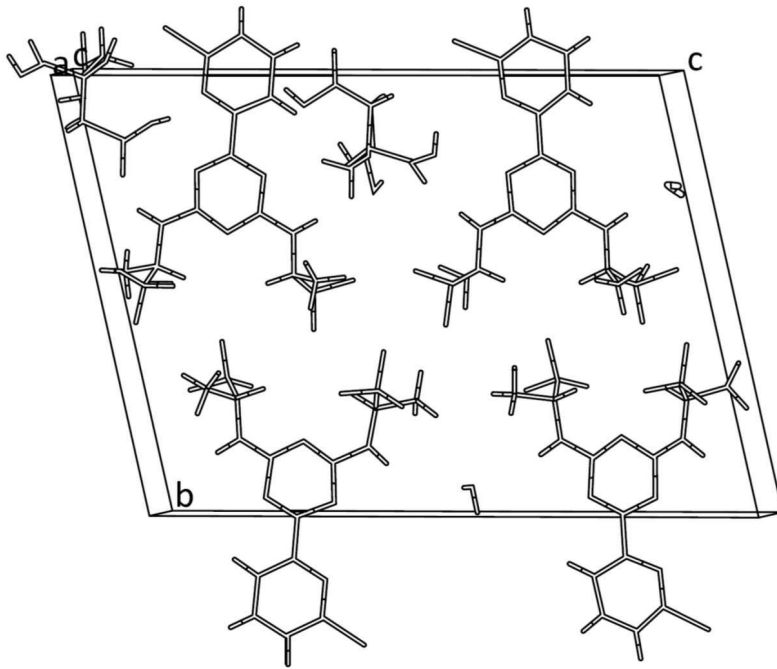
도면9



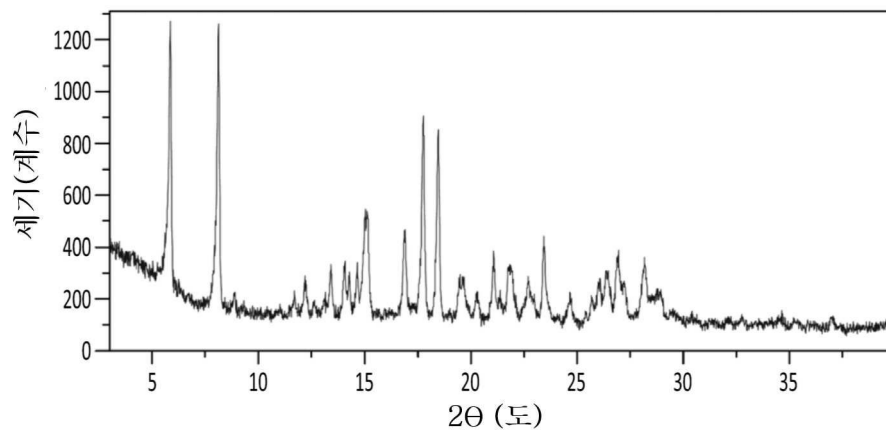
도면10



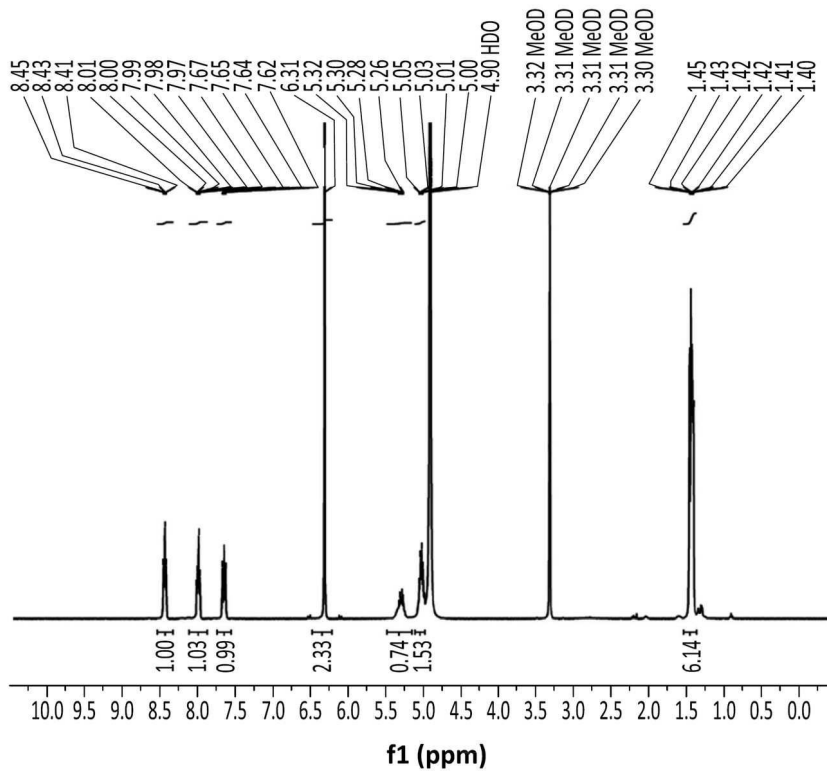
도면11



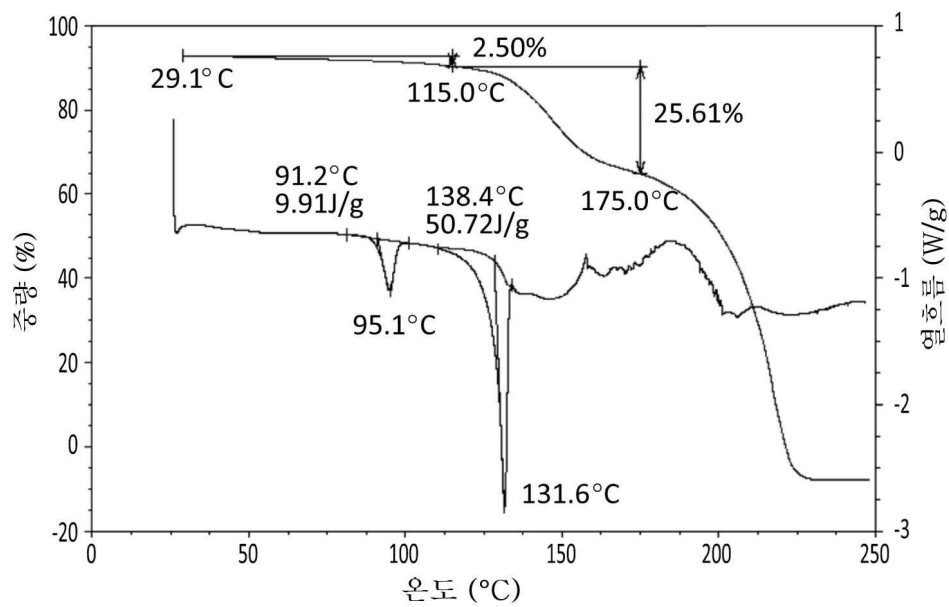
도면12



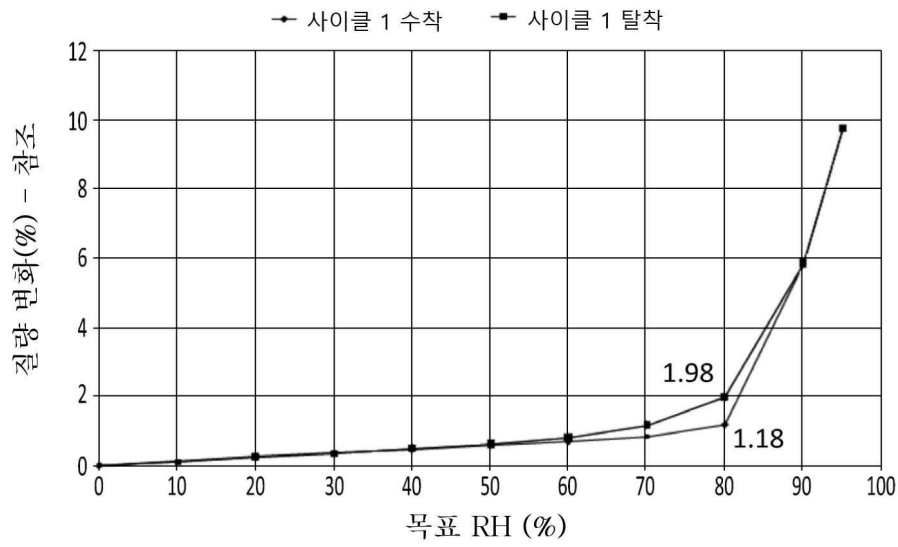
도면13



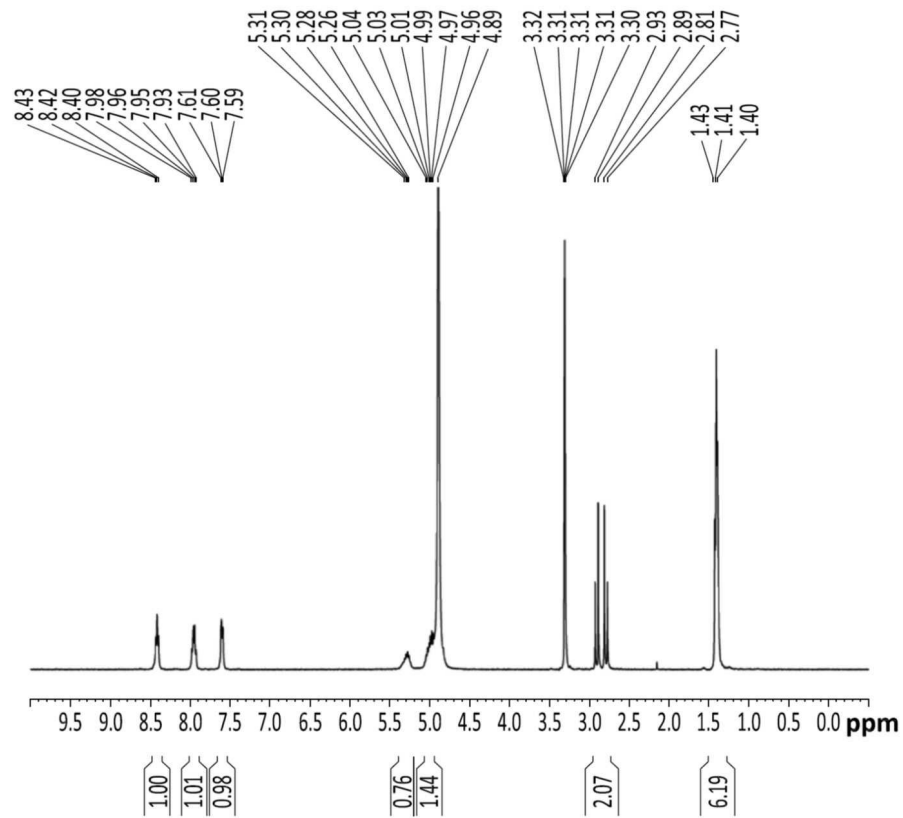
도면14



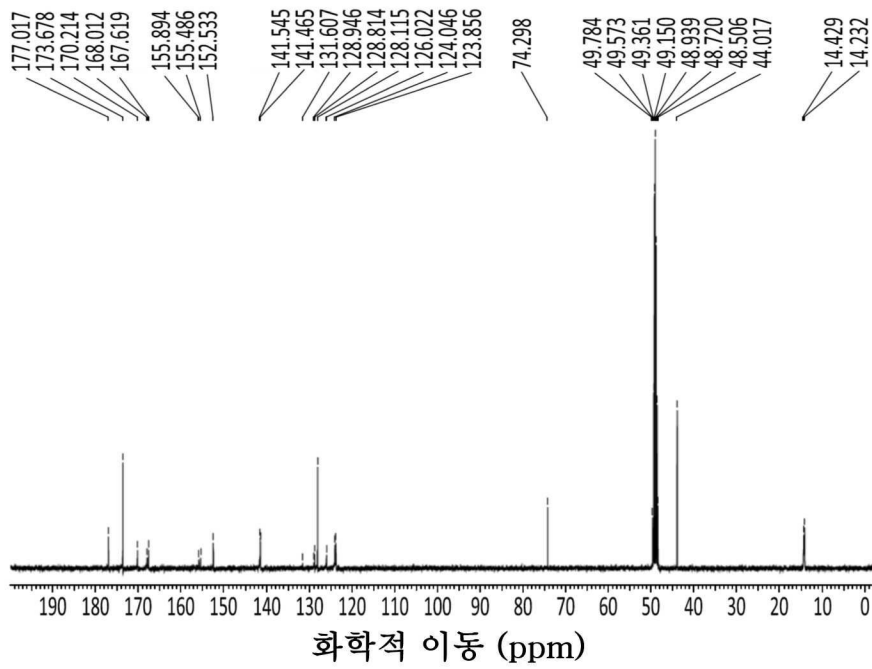
도면15



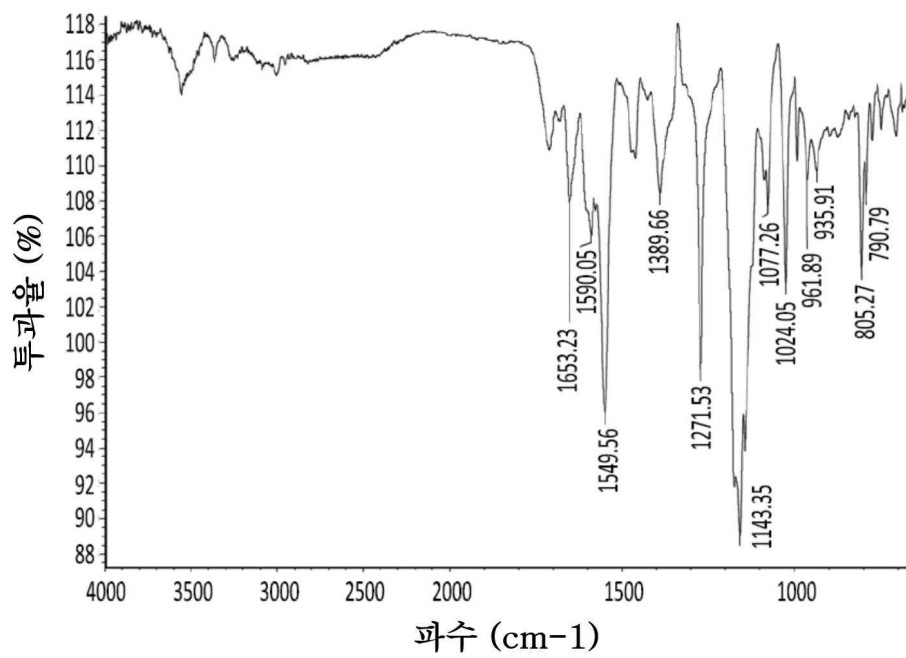
도면16



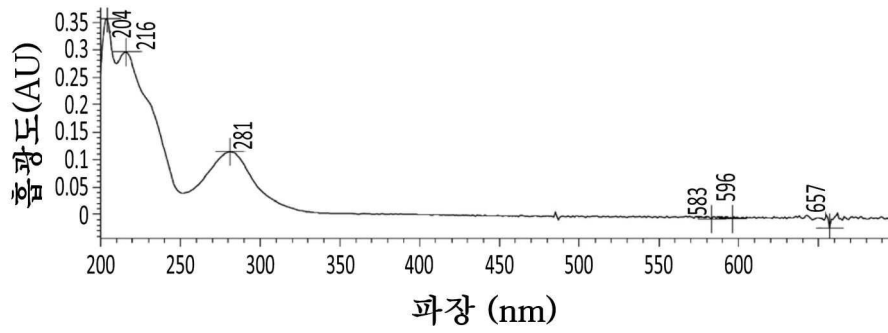
도면17



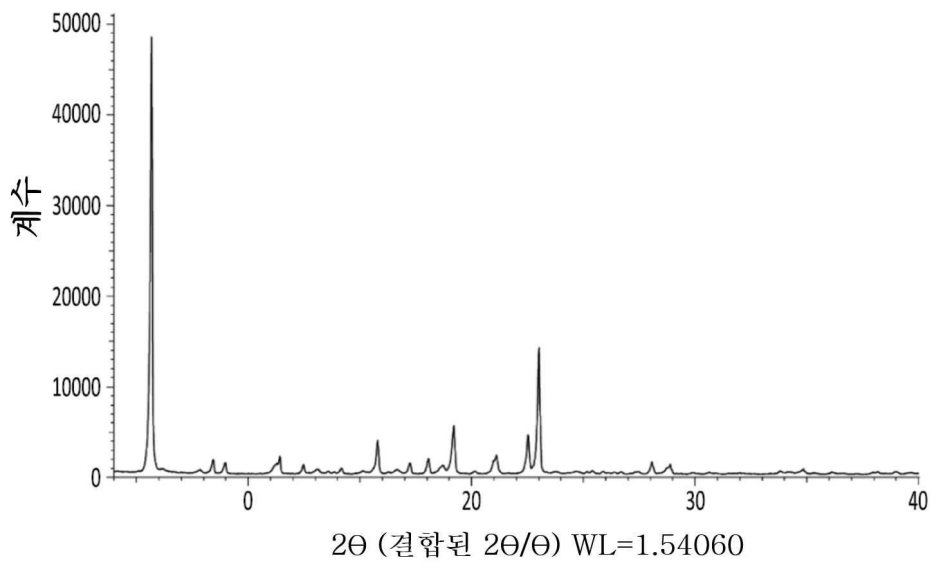
도면18



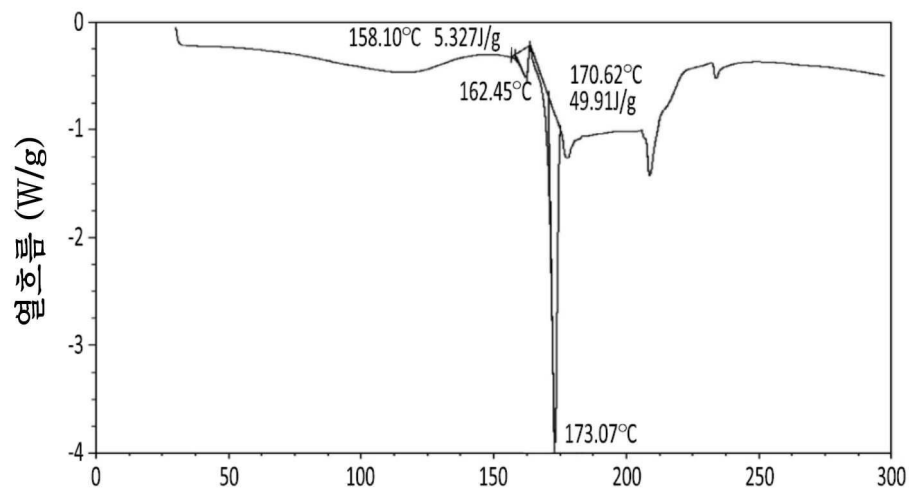
도면19



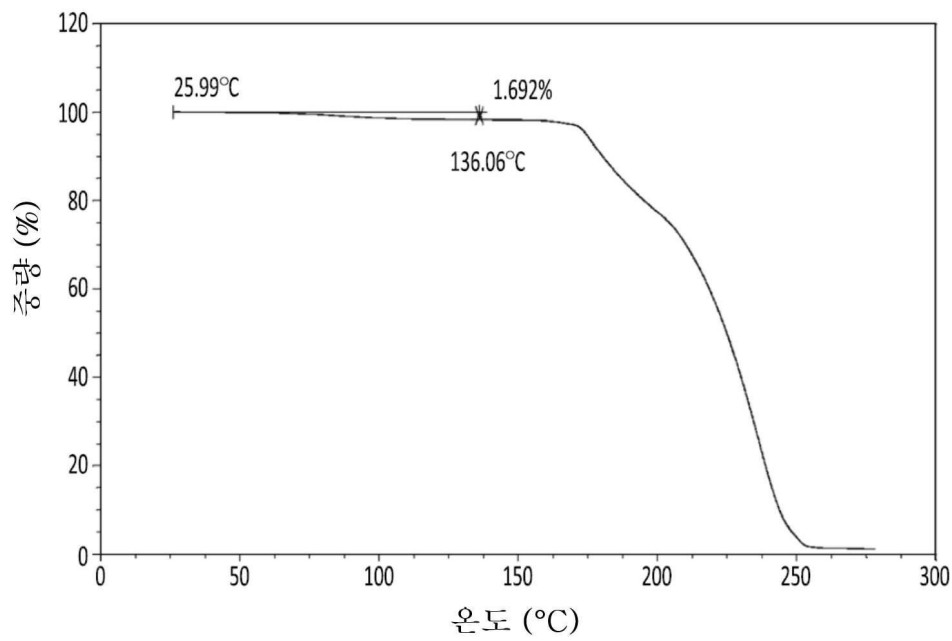
도면20



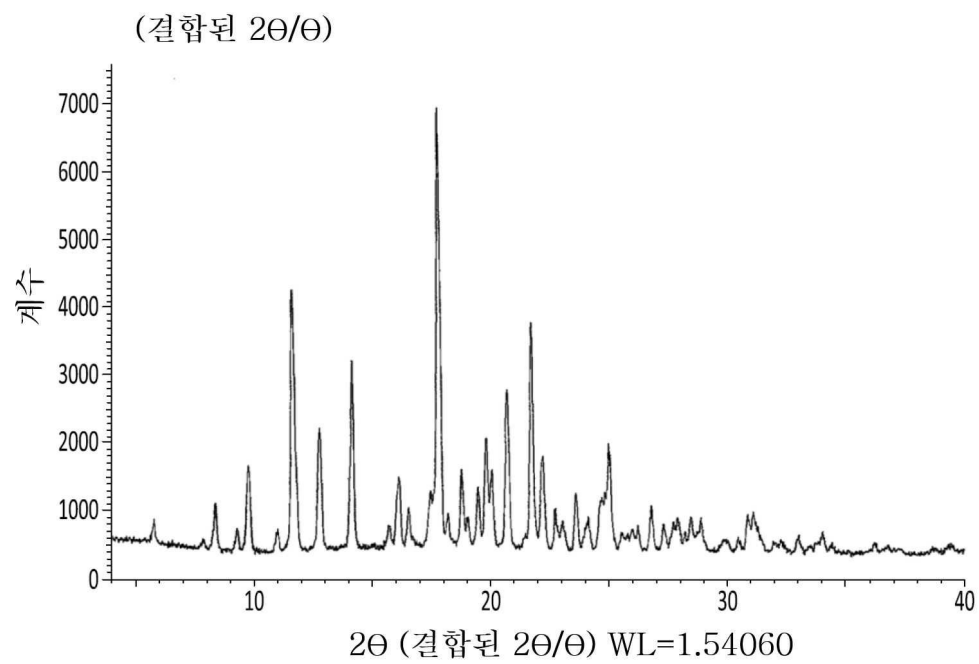
도면21



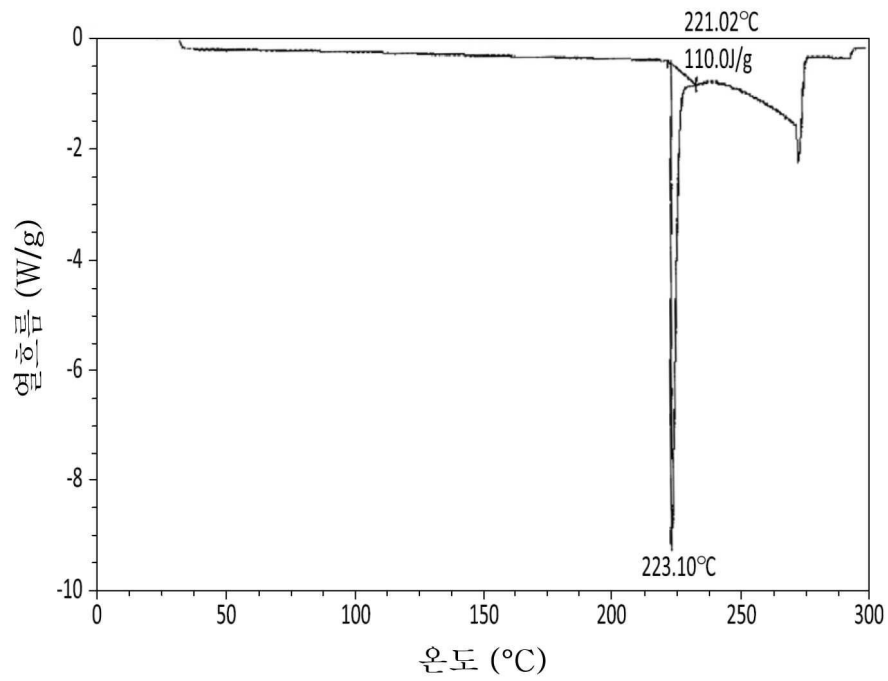
도면22



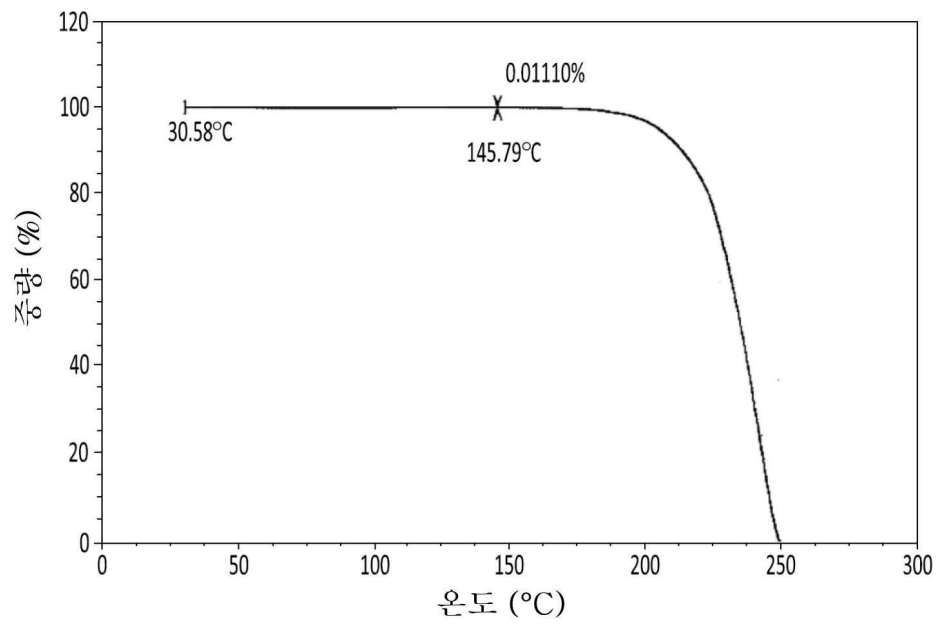
도면23



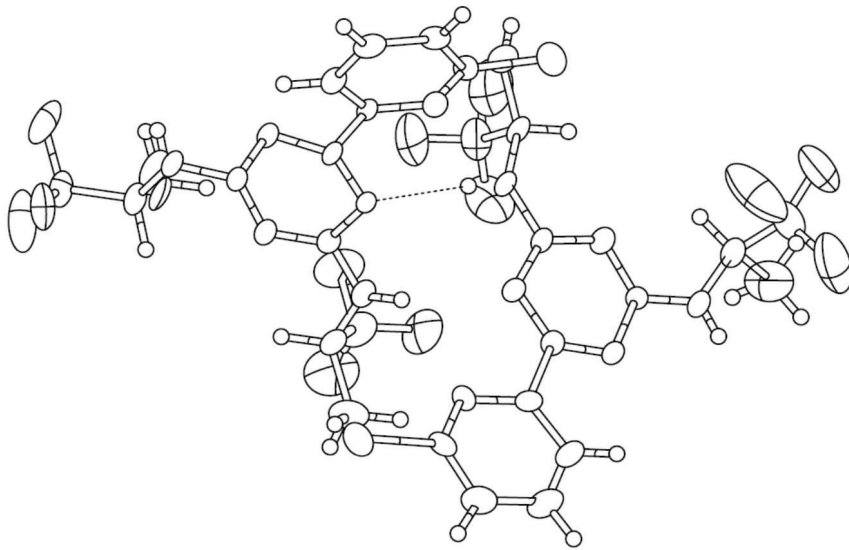
도면24



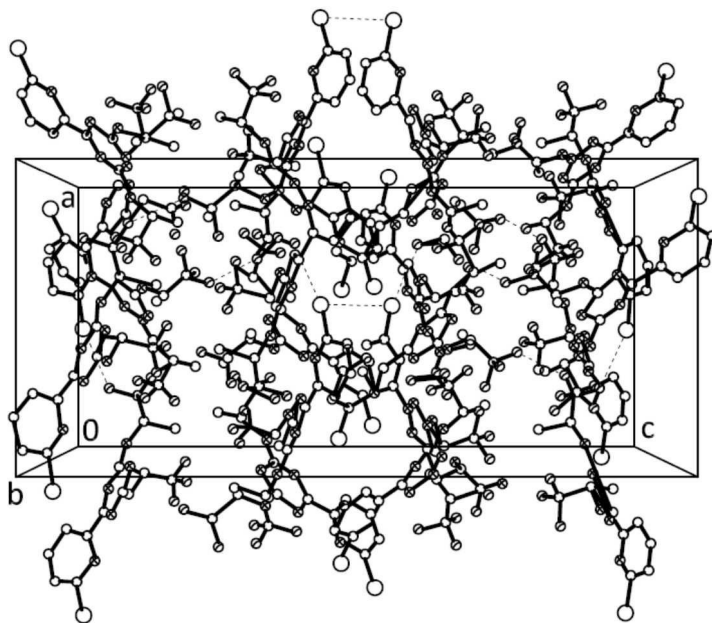
도면25



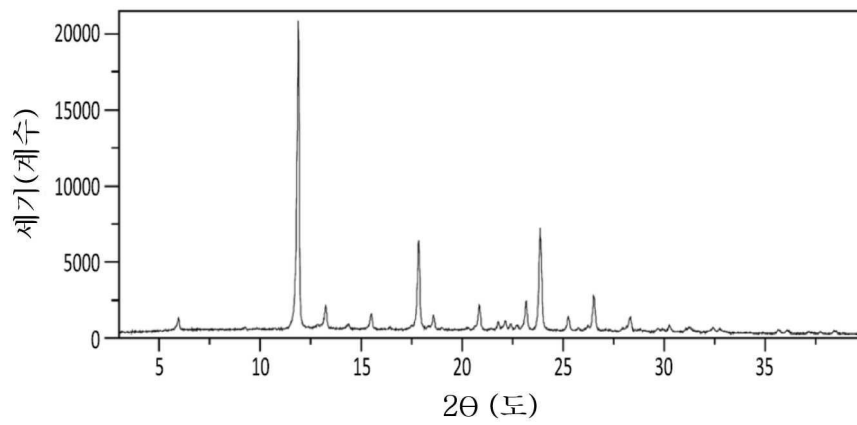
도면26



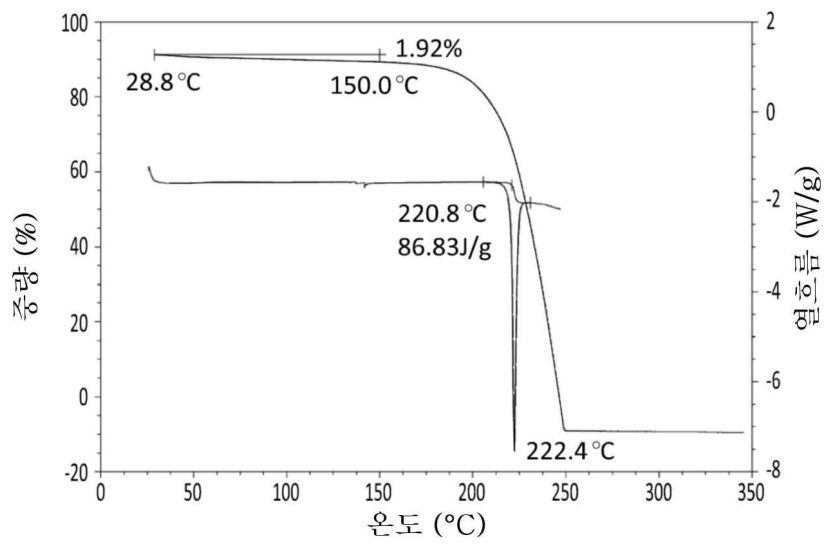
도면27



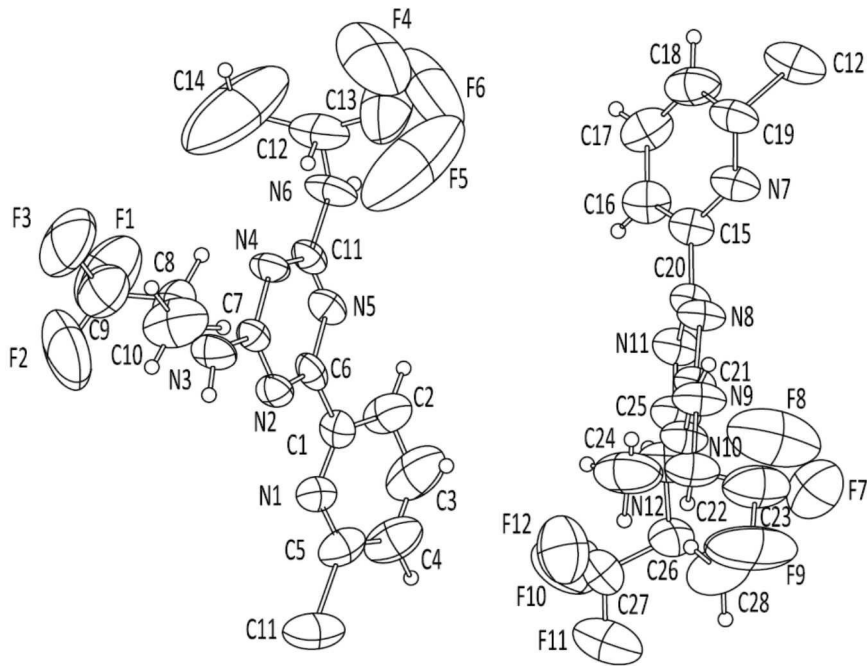
도면28



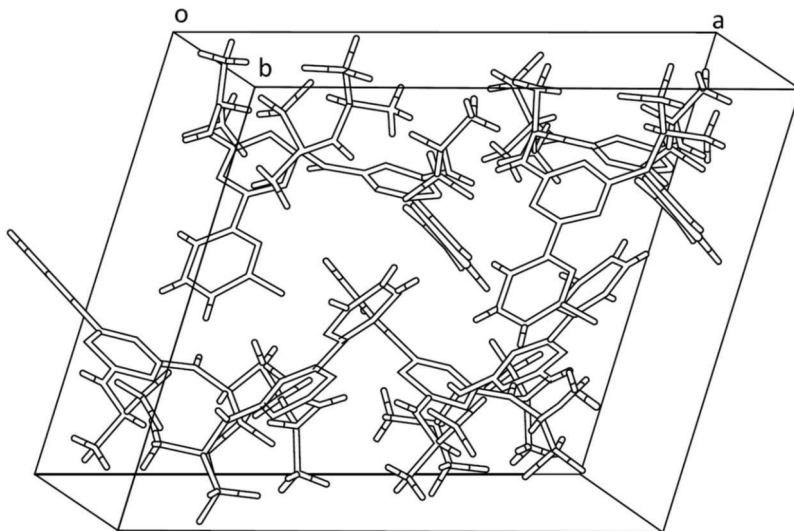
도면29



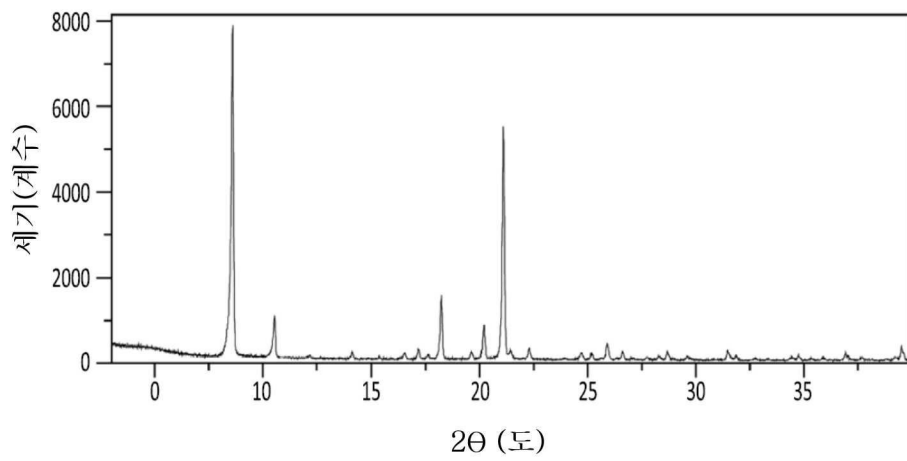
도면30



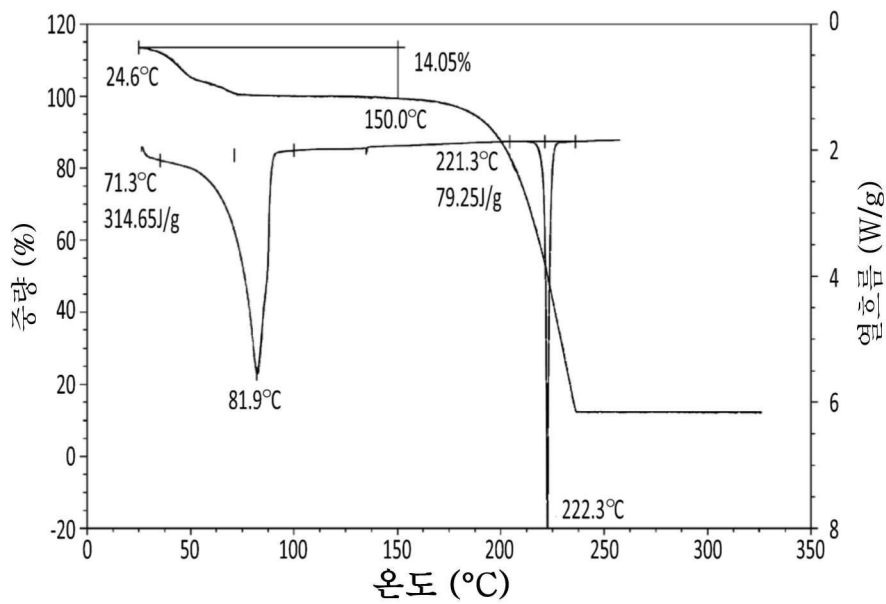
도면31



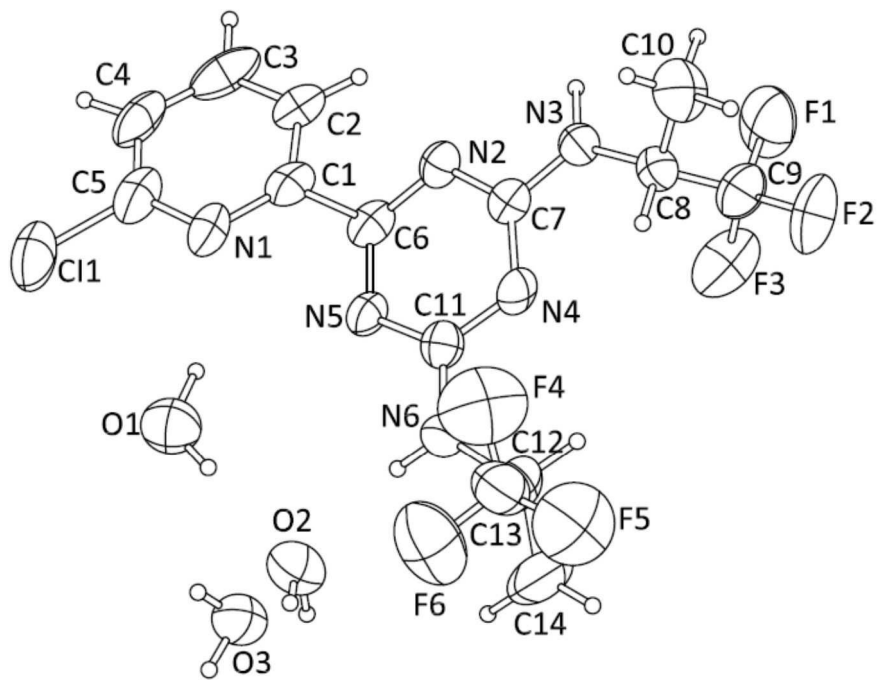
도면32



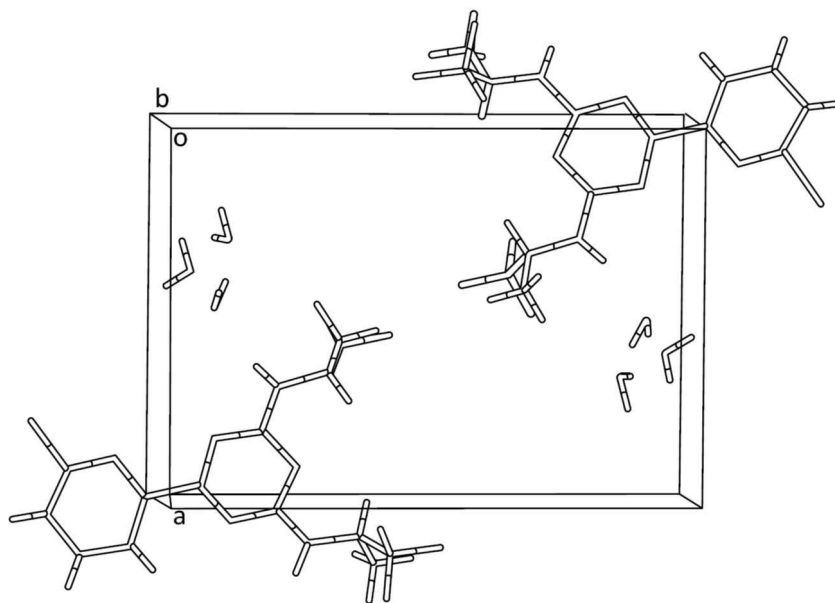
도면33



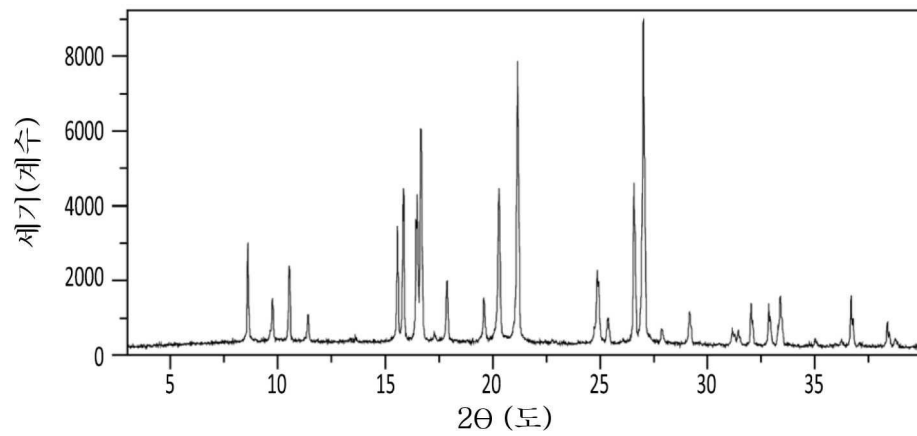
도면34



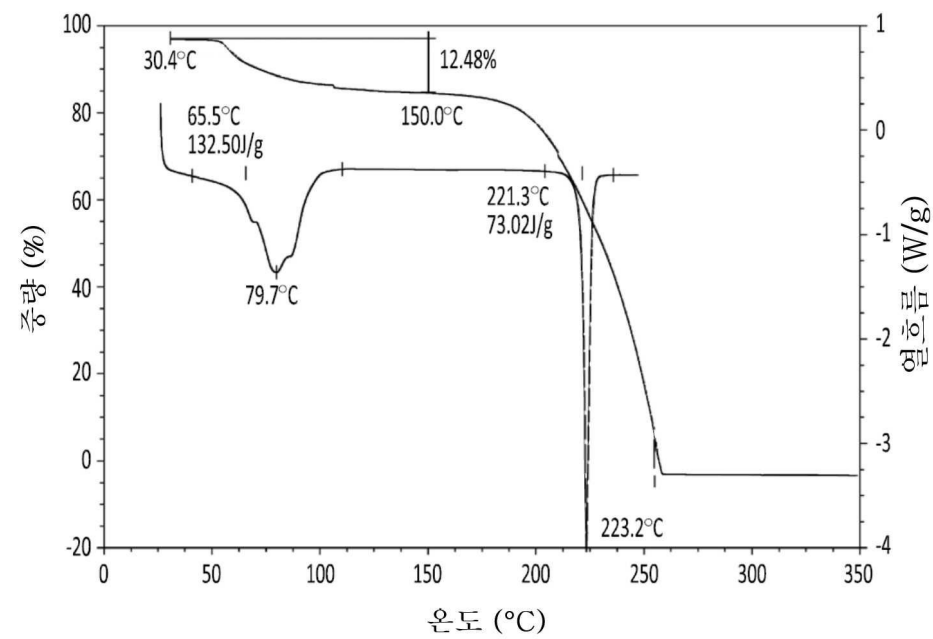
도면35



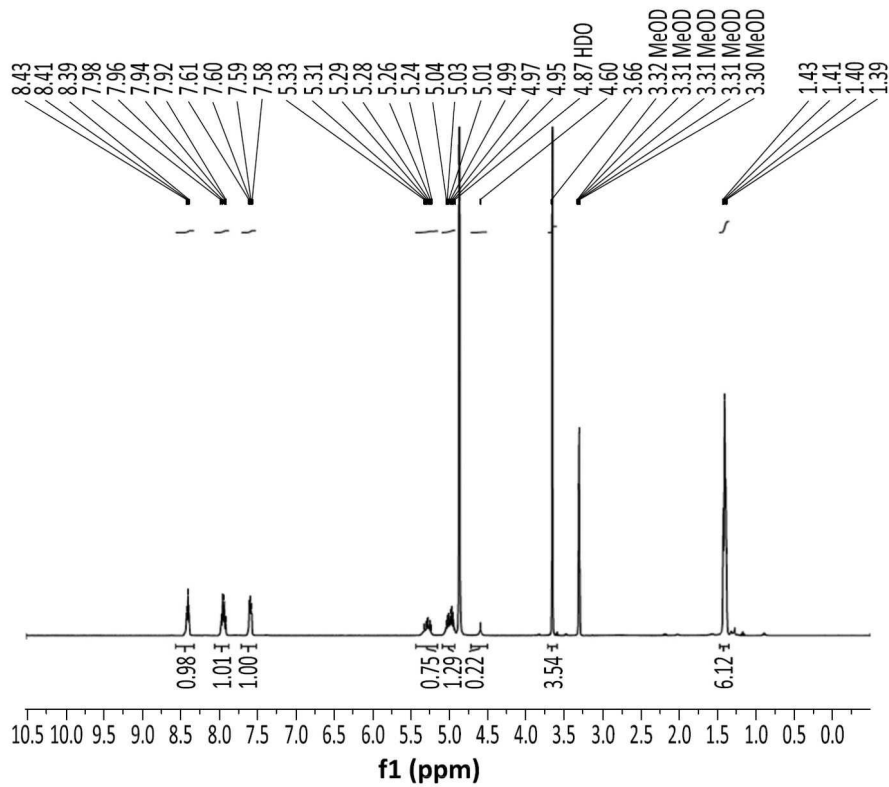
도면36



도면37



도면38



도면39

SD 랫트에게 화합물 1 을 4 가지 형태로 10 mg/kg 으로 PO 투여한 후 화합물 1 의 평균 혈장 농도-시간 프로파일

