



등록특허 10-2630889



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년01월30일
(11) 등록번호 10-2630889
(24) 등록일자 2024년01월25일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/337* (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01) *A61K 31/4188* (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) *A61K 31/444* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2022.08)
A61K 31/337 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7034519
- (22) 출원일자(국제) 2016년05월05일
심사청구일자 2021년04월29일
- (85) 번역문제출일자 2017년11월29일
- (65) 공개번호 10-2018-0002741
- (43) 공개일자 2018년01월08일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2016/031027
- (87) 국제공개번호 WO 2016/179415
국제공개일자 2016년11월10일
- (30) 우선권주장
62/157,902 2015년05월06일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문현
KR1020090083469 A
WO2008064265 A2
- (73) 특허권자
다이이치 산쿄 인코포레이티드
미국 07920 뉴저지 배스킹 럿지 마운트 에어리 로드 211
- (72) 발명자
이브라힘, 프라바, 엔.
미국 94710 캘리포니아주 버클리 볼리바 드라이브 91 스위트 에이 플렉시콘 인코퍼레이티드 내
바이저, 개리, 콘래드
미국 94710 캘리포니아주 버클리 볼리바 드라이브 91 스위트 에이 플렉시콘 인코퍼레이티드 내
- (74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 40 항

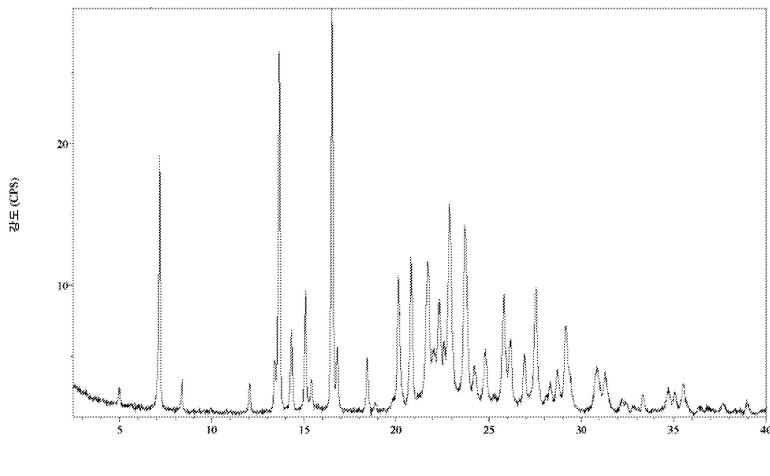
심사관 : 강신건

(54) 발명의 명칭 키나제를 조절하는 화합물의 고형 형태

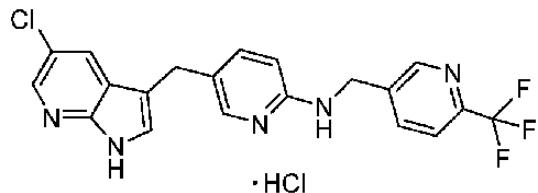
(57) 요약

수용체 단백질 키나제 c-Kit 및/또는 c-Fms 및/또는 Flt3에 대해 활성인 화합물인 [5-(5-클로로-1H-피롤로[2,3-(뒷면에 계속)]

대 표 도



b] 피리딘-3-일메틸)-피리딘-2-일]-**(6-트리플루오로메틸-피리딘-3-일메틸)-아민 HCl** 염(화합물 I) 및 이의 유리 염기의 고형 형태가 제조되었고, 특성규명되었다:



I.

상기 고형 형태를 사용하는 방법이 또한 제공된다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/352 (2023.05)

A61K 31/4188 (2013.01)

A61K 31/437 (2013.01)

A61K 31/444 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

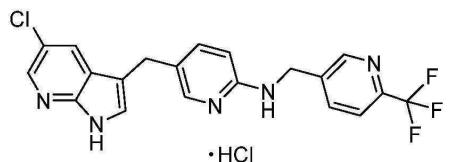
C07B 2200/13 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

화합물 I의 결정형으로서:



I

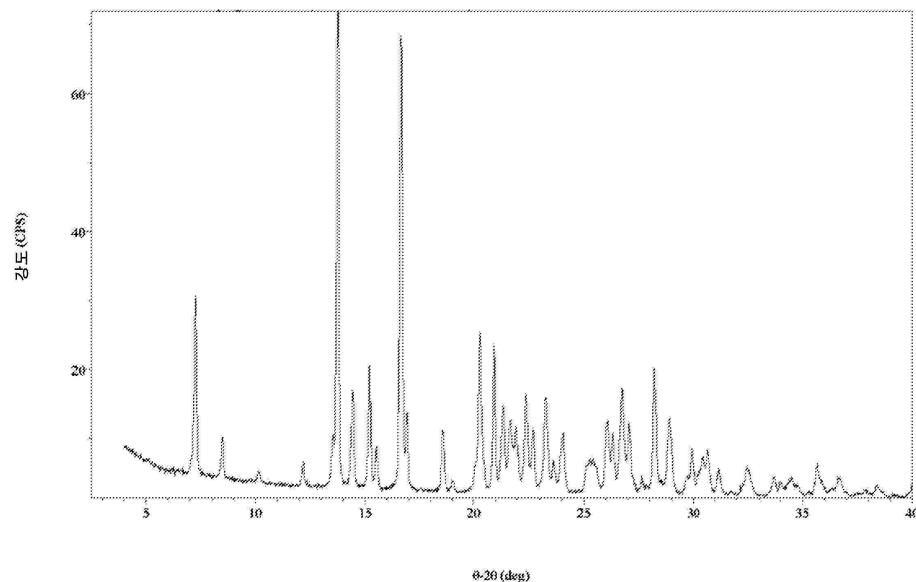
Cu-K α 방사선을 사용하는 회절분석기에서 측정시, 7.3, 16.6, 20.9, 23.3 및 28.2 $^{\circ}2\theta$ 피크 ($\pm 0.2^{\circ}$)를 포함하는 X-선 분말 회절분석도를 특징으로 하는, 화합물 I 형태 C인 화합물 I의 결정형.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 하기로 추가로 특징으로 하는, 화합물 I 형태 C인 화합물 I의 결정형:

i) 하기 도 10에서 나타낸 회절분석도:

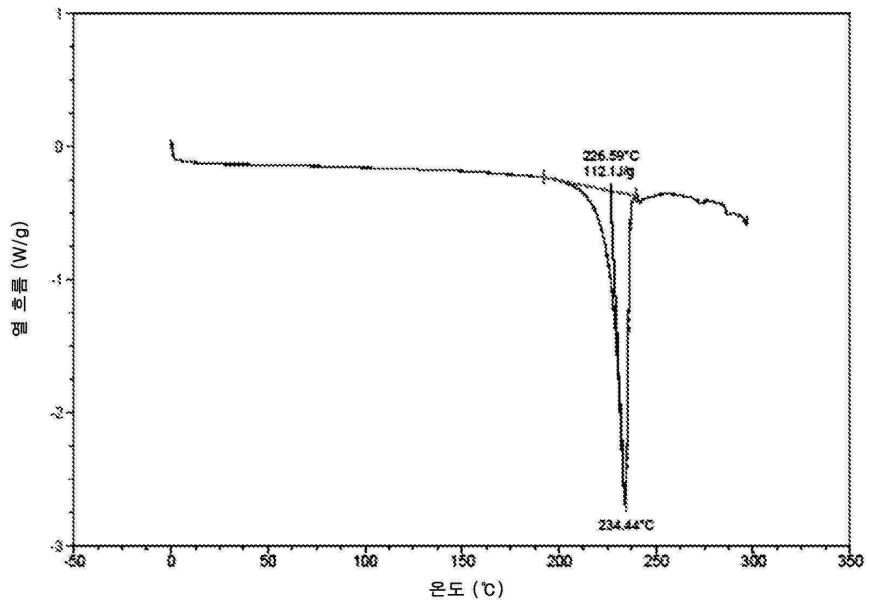
[도 10]



ii) 234 °C에서 흡열을 포함하는 시차 주사 열량측정 (DSC) 온도기록도;

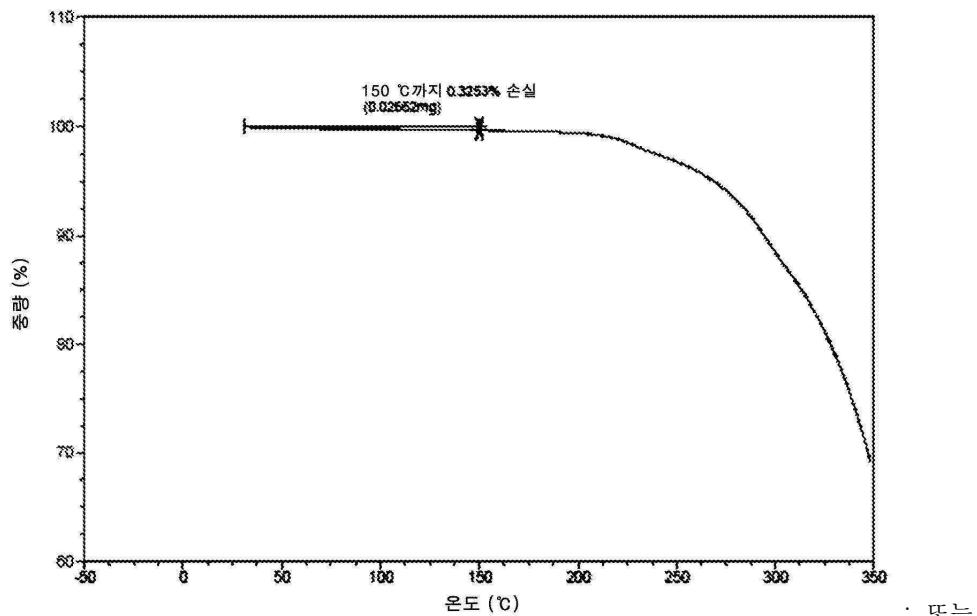
iii) 하기 도 11에서 나타낸 DSC 온도기록도:

[도 11]



iv) 하기 도 12 에서 도시된 온도기록도를 포함하는 열중량측정 분석 (TGA):

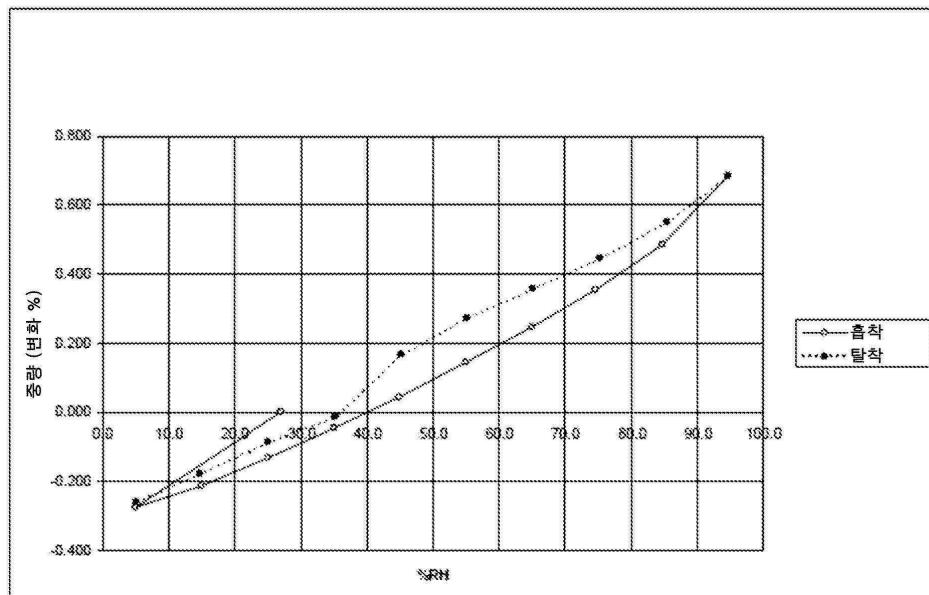
[도 12]



; 또는

v) 하기 도 13 에서 도시된 동적 증기 수차 (DVS) 곡선:

[도 13]



청구항 3

청구항 1에 따른 화합물 I 형태 C, 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물로서, 교모세포종, 유방암, 급성 골수성 백혈병, 비-질제성 또는 전이성 흑색종, 탈모증, 대머리, 상처 치유, 남성형 탈모증(AGA), 간질, 외상성 뇌 손상, 타우병증, 에드하임 체스터 질환, 랑게르란스 세포 조직구증, 모발 세포 백혈병, 비-소세포 폐암, 경피증, 전측 안구 질환, 후측 안구 질환, 리소좀 축적 질환, 줄기세포 제거 및 줄기세포 이식을 위한 골수준비, 1차 진행성 다발성 경화증, 복합 부위 통증 증후군, 반사성 교감신경 이상증, 근육 이상증, 뒤센 근육 이상증, 작열통, 신경-염증, 신경염증성 장애, 양성 건망증, HIV, 빈스완거 유형 치매, 루이스체를 갖는 치매, 완전전뇌증, 소두증, 뇌성 마비, 선천성 수두증, 복부 수증, 진행성 혁상 마비, 녹내장, 중독 장애, 의존, 알코올중독, 멸림, 월슨병, 혈관 치매, 다발 경색 치매, 전두 측두 치매, 가성-치매, 방광암, 요관암, 요도 암, 요막관 암, 기저 세포 암종, 담관암종, 결장암, 자궁내막 암, 식도암, 유잉 육종, 위암, 신경아교종, 간세포 암종, 호지킨 림프종, 후두 암종, 백혈병, 간암, 폐암, 흑색종, 중피종, 췌장암, 직장암, 신장암, 편평상피 세포 암종, T 세포 림프종, 갑상선암, 단구성 백혈병, 크롬친화세포종, 악성 말초 신경 세포 종양, 악성 주변 신경집 종양(MPNST), 피부 및 망상 신경섬유종, 평활근샘종 종양, 유섬유종, 자궁 유섬유종, 평활근육종, 유두상 갑상선암, 역형성 갑상선암, 수질 갑상선암, 여포성 갑상선암, 회를 세포 암종, 갑상선암, 맥관육종, 지방육종, 복수, 악성 복수, 중피종, 타액샘 종양, 타액샘의 점액표피양 암종, 타액샘의 선방 세포 암종, 위장 기질 종양(GIST), 신체의 잠재적인 공간의 삼출을 야기하는 종양, 늑막 삼출, 심장주위 삼출, 복막 삼출 일명 복수, 거대세포 종양(GCT), 골의 GCT, 색소성 용모결절성 유흘근육염(PVNS), 건활막 거대세포 종양(TGCT), 힘줄집의 TCGT(TGCT-TS), 종양 혈관신생, 비정상적으로 또는 달리 Fms, CSF1R, CSF1 또는 IL-34를 발현시키는 주변분비 종양 성장 또는 종양, 전술한 것 중 임의의 것의 활성화 돌연변이 또는 전좌, 난소암, 전립선암, 결장직장 암종, 신경섬유종, 알츠하이머병, 골용해 및 골 통증으로 이루어진 군에서 선택되는 질환 또는 병태를 앓고 있거나 이의 위험이 있는 대상체를 치료하는데 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 4

청구항 1에 있어서, c-fms, c-kit, Flt3 또는 이들의 조합으로부터 선택된 단백질 키나제 및/또는 대식세포 또는 미세아교에 의해 매개된 질환 또는 병태를 앓고 있거나 이의 위험이 있는 대상체를 치료하는데 사용하기 위한, 화합물 I 형태 C인 화합물 I의 결정형.

청구항 5

삭제

청구항 6

청구항 4에 있어서, 상기 질환 또는 병태는 교모세포종, 유방암, 급성 골수성 백혈병, 비-질제성 또는 전이성 흑색종, 탈모증, 대머리, 상처 치유, 남성형 탈모증(AGA), 간질, 외상성 뇌 손상, 타우병증, 에드하임 체스터

질환, 랑게르한스 세포 조직구증, 모발 세포 백혈병, 비-소세포 폐암, 경피증, 전측 안구 질환, 후측 안구 질환, 리소좀 축적 질환, 줄기세포 제거 및 줄기세포 이식을 위한 골수준비, 1차 진행성 다발성 경화증, 복합 부위 통증 증후군, 반사성 교감신경 이상증, 근육 이상증, 뒤판 근육 이상증, 좌열통, 신경-염증, 신경염증성 장애, 양성 건망증, HIV, 빈스완거 유형 치매, 루이스체를 갖는 치매, 완전전뇌증, 소두증, 뇌성 마비, 선천성 수두증, 복부 수종, 진행성 핵상 마비, 녹내장, 중독 장애, 의존, 알코올중독, 멜리م, 월슨병, 혈관 치매, 다발 경색 치매, 전두 측두 치매, 가성-치매, 방광암, 요관 암, 요도 암, 요막관 암, 기저 세포 암종, 담관암종, 결장암, 자궁내막 암, 식도암, 유잉 육종, 위암, 신경아교종, 간세포 암종, 호지킨 림프종, 후두 암종, 백혈병, 간암, 폐암, 흑색종, 중피종, 췌장암, 직장암, 신장암, 편평상피 세포 암종, T 세포 림프종, 갑상선암, 단구성 백혈병, 크롬친화세포종, 악성 말초 신경 세포 종양, 악성 주변 신경집 종양(MPNST), 피부 및 망상 신경섬유종, 평활근샘종 종양, 유섬유종, 자궁 유섬유종, 평활근육종, 유두상 갑상선암, 역형성 갑상선암, 수질 갑상선암, 여포성 갑상선암, 휘틀 세포 암종, 갑상선암, 맥관육종, 지방육종, 복수, 악성 복수, 중피종, 타액샘 종양, 타액샘의 점액표피양 암종, 타액샘의 선방 세포 암종, 위장 기질 종양(GIST), 신체의 잠재적인 공간의 삼출을 야기하는 종양, 늑막 삼출, 심장주위 삼출, 복막 삼출 일명 복수, 거대세포 종양(GCT), 골의 GCT, 색소성 용모결절성 윤활막염(PVNS), 건활막 거대세포 종양(TGCT), 힘줄집의 TCGT(TGCT-TS), 종양 혈관신생, 비정상적으로 또는 달리 Fms, CSF1R, CSF1 또는 IL-34를 발현시키는 주변분비 종양 성장 또는 종양, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 활성화 돌연변이 또는 전좌로부터 선택된, 화합물 I 형태 C인 화합물 I의 결정형.

청구항 7

청구항 4 또는 6에 있어서, 다른 치료제와 함께 사용되고, 상기 다른 치료제는 i) 알킬화제; ii) 항생제; iii) 항대사물질; iv) 항체 요법 제제; v) 호르몬 또는 호르몬 길항제; vi) 탁산; vii) 래티노이드; viii) 알칼로이드; ix) 항혈관형성제; x) 토포이소미라제 억제제; xi) PI3K 억제제, Cdk4 억제제; Akt 억제제; Mek 억제제, 또는 EGFR 억제제로부터 선택된 키나제 억제제; xii) 표적화된 신호 전달 억제제; xiii) 생물학적 반응 조절제; xiv) 화학치료제; xv) Hsp90 억제제; xvi) 파르네실전달효소 억제제; xvii) 방향화효소 억제제; xviii) IDO 억제제; xix) 히스톤 아세틸전달효소(HAT) 억제제; xx) 히스톤 탈아세틸화효소(HDAC) 억제제; xxi) 시르투인(SIRT) 억제제; xxii) BET 억제제; 또는 xxiii) 항혈관형성제인, 화합물 I 형태 C인 화합물 I의 결정형.

청구항 8

청구항 1에 있어서, 건활막 거대세포 종양(TGCT)을 앓고 있거나 이의 위험이 있는 대상체를 치료하는데 사용하기 위한, 화합물 I 형태 C인 화합물 I의 결정형.

청구항 9

청구항 1에 있어서, 색소성 용모결절성 윤활막염(PVNS)을 앓고 있거나 이의 위험이 있는 대상체를 치료하는데 사용하기 위한, 화합물 I 형태 C인 화합물 I의 결정형.

청구항 10

청구항 1에 있어서, 악성 주변 신경집 종양(MPNST)을 앓고 있거나 이의 위험이 있는 대상체를 치료하는데 사용하기 위한, 화합물 I 형태 C인 화합물 I의 결정형.

청구항 11

청구항 8 내지 10 중 어느 한 항에 있어서, 치료적 유효량의 시롤리무스와 함께 사용되는, 화합물 I 형태 C인 화합물 I의 결정형.

청구항 12

청구항 1에 있어서, 망상 신경섬유종을 앓고 있거나 이의 위험이 있는 대상체를 치료하는데 사용하기 위한, 화합물 I 형태 C인 화합물 I의 결정형.

청구항 13

청구항 1에 있어서, 난소암을 앓고 있거나 이의 위험이 있는 대상체를 치료하는데 사용하기 위한, 화합물 I 형태 C인 화합물 I의 결정형.

청구항 14

청구항 13에 있어서, 치료적 유효량의 파클리탁셀과 함께 사용되는, 화합물 I 형태 C인 화합물 I의 결정형.

청구항 15

청구항 1에 있어서, 전립선암을 앓고 있거나 이의 위험이 있는 대상체를 치료하는데 사용하기 위한, 화합물 I 형태 C인 화합물 I의 결정형.

청구항 16

청구항 1에 있어서, 췌장암을 앓고 있거나 이의 위험이 있는 대상체를 치료하는데 사용하기 위한, 화합물 I 형태 C인 화합물 I의 결정형.

청구항 17

청구항 1에 있어서, 결장직장 암종을 앓고 있거나 이의 위험이 있는 대상체를 치료하는데 사용하기 위한, 화합물 I 형태 C인 화합물 I의 결정형.

청구항 18

청구항 16 또는 17에 있어서, 치료적 유효량의 더발루맙과 함께 사용되는, 화합물 I 형태 C인 화합물 I의 결정형.

청구항 19

청구항 1에 있어서, 신경섬유종을 앓고 있거나 이의 위험이 있는 대상체를 치료하는데 사용하기 위한, 화합물 I 형태 C인 화합물 I의 결정형.

청구항 20

청구항 1에 있어서, 위장 기질 종양을 앓고 있거나 이의 위험이 있는 대상체를 치료하는데 사용하기 위한, 화합물 I 형태 C인 화합물 I의 결정형.

청구항 21

청구항 1에 있어서, 알츠하이머병을 앓고 있거나 이의 위험이 있는 대상체를 치료하는데 사용하기 위한, 화합물 I 형태 C인 화합물 I의 결정형.

청구항 22

청구항 1에 있어서, 골용해 및/또는 골 통증을 앓고 있거나 이의 위험이 있는 대상체를 치료하는데 사용하기 위한, 화합물 I 형태 C인 화합물 I의 결정형.

청구항 23

청구항 3에 있어서, 적어도 50% w/w의 화합물 I 형태 C를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 24

화합물 I 형태 C를 포함하는 캡슐을 제조하는 방법으로서, 청구항 1에 따른 화합물 I 형태 C를 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제와 배합시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 25

화합물 I 형태 C를 포함하는 정제를 제조하는 방법으로서, 청구항 1에 따른 화합물 I 형태 C를 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제와 배합시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 26

청구항 3에 있어서, 상기 질환 또는 병태는 교모세포종, 유방암, 급성 골수성 백혈병, 비-질제성 또는 전이성

흑색종, 탈모증, 대머리, 상처 치유, 남성형 탈모증(AGA), 간질, 외상성 뇌 손상, 타우병증, 에드하임 체스터 질환, 랑게르ハン스 세포 조직구증, 모발 세포 백혈병, 비-소세포 폐암, 경피증, 전측 안구 질환, 후측 안구 질환, 리소좀 축적 질환, 줄기세포 제거 및 줄기세포 이식을 위한 골수준비, 1차 진행성 다발성 경화증, 복합 부위 통증 증후군, 반사성 교감신경 이상증, 근육 이상증, 뒤센 근육 이상증, 작열통, 신경-염증, 신경염증성 장애, 양성 건망증, HIV, 빈스완거 유형 치매, 루이스체를 갖는 치매, 완전전뇌증, 소두증, 뇌성 마비, 선천성 수두증, 복부 수종, 진행성 핵상 마비, 녹내장, 중독 장애, 의존, 알코올중독, 떨림, 월슨병, 혈관 치매, 다발 경색 치매, 전두 측두 치매, 가성-치매, 방광암, 요관 암, 요도 암, 요막관 암, 기저 세포 암종, 담관암종, 결장암, 자궁내막 암, 식도암, 유잉 육종, 위암, 신경아교종, 간세포 암종, 호지킨 림프종, 후두 암종, 백혈병, 간암, 폐암, 흑색종, 중피종, 췌장암, 직장암, 신장암, 편평상피 세포 암종, T 세포 림프종, 갑상선암, 단구성 백혈병, 크롬친화세포종, 악성 말초 신경 세포 종양, 악성 주변 신경집 종양(MPNST), 피부 및 망상 신경섬유종, 평활근샘종 종양, 유섬유종, 자궁 유섬유종, 평활근육종, 유두상 갑상선암, 역형성 갑상선암, 수질 갑상선암, 여포성 갑상선암, 휘틀 세포 암종, 갑상선암, 맥관육종, 지방육종, 복수, 악성 복수, 중피종, 타액샘 종양, 타액샘의 점액표피양 암종, 타액샘의 선방 세포 암종, 위장 기질 종양(GIST), 신체의 잠재적인 공간의 삼출을 야기하는 종양, 늑막 삼출, 심장주위 삼출, 복막 삼출 일명 복수, 거대세포 종양(GCT), 골의 GCT, 색소성 용모결절성 유후막염(PVNS), 건활막 거대세포 종양(TGCT), 힘줄집의 TCGT(TGCT-TS), 종양 혈관신생, 비정상적으로 또는 달리 Fms, CSF1R, CSF1 또는 IL-34를 발현시키는 주변분비 종양 성장 또는 종양, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 활성화 돌연변이 또는 전좌로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 27

청구항 26에 있어서, 대상체에게 치료적 유효량의 또 다른 치료제를 투여하는 단계를 추가로 포함하되, 상기 다른 치료제는 i) 알킬화제; ii) 항생제; iii) 항대사물질; iv) 항체 요법 제제; v) 호르몬 또는 호르몬 길항제; vi) 탁산; vii) 레티노이드; viii) 알칼로이드; ix) 항혈관형성제; x) 토포이소머라제 억제제; xi) PI3K 억제제, Cdk4 억제제; Akt 억제제; Mek 억제제, 또는 EGFR 억제제로부터 선택된 키나제 억제제; xii) 표적화된 신호 전달 억제제; xiii) 생물학적 반응 조절제; xiv) 화학치료제; xv) Hsp90 억제제; xvi) 파르네실전달효소 억제제; xvii) 방향화효소 억제제; xviii) IDO 억제제; xix) 히스톤 아세틸전달효소(HAT) 억제제; xx) 히스톤 탈아세틸화효소(HDAC) 억제제; xxi) 시르투인(SIRT) 억제제; xxii) BET 억제제; 또는 xxiii) 항혈관형성제인, 약제학적 조성물.

청구항 28

청구항 3에 있어서, 건활막 거대세포 종양(TGCT)을 앓고 있거나 이의 위험이 있는 대상체를 치료하는데 사용하기 위한, 약제학적 조성물.

청구항 29

청구항 3에 있어서, 색소성 용모결절성 유후막염(PVNS)을 앓고 있거나 이의 위험이 있는 대상체를 치료하는데 사용하기 위한, 약제학적 조성물.

청구항 30

청구항 3에 있어서, 악성 주변 신경집 종양(MPNST)을 앓고 있거나 이의 위험이 있는 대상체를 치료하는데 사용하기 위한, 약제학적 조성물.

청구항 31

청구항 3에 있어서, 망상 신경섬유종을 앓고 있거나 이의 위험이 있는 대상체를 치료하는데 사용하기 위한, 약제학적 조성물.

청구항 32

청구항 3에 있어서, 난소암을 앓고 있거나 이의 위험이 있는 대상체를 치료하는데 사용하기 위한, 약제학적 조성물.

청구항 33

청구항 32에 있어서, 대상체에게 치료적 유효량의 파클리탁셀을 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 약제학적 조

성물.

청구항 34

청구항 3에 있어서, 전립선암을 앓고 있거나 이의 위험이 있는 대상체를 치료하는데 사용하기 위한, 약제학적 조성물.

청구항 35

청구항 3에 있어서, 췌장암을 앓고 있거나 이의 위험이 있는 대상체를 치료하는데 사용하기 위한, 약제학적 조성물.

청구항 36

청구항 3에 있어서, 결장직장 암종을 앓고 있거나 이의 위험이 있는 대상체를 치료하는데 사용하기 위한, 약제학적 조성물.

청구항 37

청구항 35 또는 36에 있어서, 치료적 유효량의 더발루맙을 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 38

청구항 3에 있어서, 신경섬유종을 앓고 있거나 이의 위험이 있는 대상체를 치료하는데 사용하기 위한, 약제학적 조성물.

청구항 39

청구항 3에 있어서, 위장 기질 종양을 앓고 있거나 이의 위험이 있는 대상체를 치료하는데 사용하기 위한, 약제학적 조성물.

청구항 40

청구항 3에 있어서, 알츠하이머병을 앓고 있거나 이의 위험이 있는 대상체를 치료하는데 사용하기 위한, 약제학적 조성물.

청구항 41

청구항 3에 있어서, 골용해 및/또는 골 통증을 앓고 있거나 이의 위험이 있는 대상체를 치료하는데 사용하기 위한, 약제학적 조성물.

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원들에 대한 교차참조

[0002] 본원은 2015년 5월 6일 출원된 미국 가출원 일련번호 62/157,902에 대해 35 U.S.C. § 119(e) 하에서 우선권을 주장하고, 이것은 그 전문이 참고로 본 명세서에 편입되어 있다.

[0003] 본 개시내용은 일반적으로 [5-(5-클로로-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일메틸)-페리딘-2-일]-(6-트리플루오로메틸-

페리딘-3-일메틸)-아민 HCl 염으로 불리는 화합물 I의 고형 형태, 그것의 유리 염기인 화합물 II의 고형 형태, 상기 고형 형태를 제조하는 공정, 및 그것의 치료적 사용 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0004] c-Kit 및/또는 c-Fms 및/또는 Flt3 매개된 질환 또는 병태로부터 고통받고 있거나 그 위험에 있는 대상체에 대한 효과적인 치료를 개발할 필요가 있다. 이러한 질환 및 병태의 치료를 위한 화합물 I 및 화합물 II를 포함한 적합한 화합물이 미국 특허 7,893,075, 미국 특허 공개번호 2014-0037617 및 미국 특허 공개번호 2013-0274259에 개시되어 있고, 이들의 개시내용 모두는 그 전문이 참고로 본 명세서에 편입되어 진다.

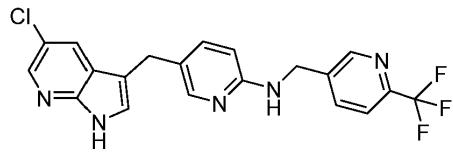
[0005] 그러나, 화합물 I은 본원에서 기재된 바와 같은 임의의 특정한 결정형태 A-D로는 지금까지는 공지되지 않았다. 또한, 화합물 II는 본원에서 기재된 특정한 결정형태로는 지금까지는 공지되지 않았다.

요약

[0007] 본 개시내용은 화합물 I 또는 화합물 II의 고형 형태를 제공하여 이를 필요성 및 다른 것을 수행한다. 본 개시 내용은 또한 화합물 I 또는 화합물 II의 결정형을 제공한다.



화합물 I



화합물 II

[0008]

[0009] 본 개시내용은 또한 화합물 I 또는 화합물 II의 고형 형태를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 개시내용은 또한 상기 고형 형태를 제조하는 공정 및 c-Kit 및/또는 c-Fms 및/또는 Flt3 매개된 질환 또는 병태의 치료에서 상기 고형 형태를 사용하는 공정을 제공한다.

[0010]

따라서, 하나의 구현예는 화합물 I의 고형 형태를 지향한다. 또 다른 구현예는 다형 형태의 화합물 I를 지향한다. 또 다른 구현예는 화합물 I의 결정형 지향한다. 일 구현예에서, 화합물 I의 결정형은 화합물 I 형태 A이다. 또 다른 구현예에서, 화합물 I의 결정형은 화합물 I 형태 B이다. 또 다른 구현예에서, 화합물 I의 결정형은 화합물 I 형태 C이다. 또 다른 구현예에서, 화합물 I의 결정형은 화합물 I 형태 D이다. 본 개시내용은 또한 화합물 II의 고형 형태를 제공한다. 또 다른 구현예는 화합물 II의 결정형을 지향한다.

[0011]

따라서, 하나의 구현예는 결정성 [5-(5-클로로-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일메틸)-페리딘-2-일]-(6-트리플루오로메틸-페리딘-3-일메틸)-아민 HCl 염 (화합물 I 형태 A)를 지향한다. 화합물 I 형태 A는 하기 피크 ($\pm 0.2^\circ$)를 포함하는 X-선 분말 회절분석도를 특징으로 한다: 7.1, 22.9 및 27.6 $^\circ 2\Theta$ 에서, Cu-K α 방사선을 사용하는 회절분석기에서 측정시.

[0012]

또 다른 구현예는 결정성 [5-(5-클로로-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일메틸)-페리딘-2-일]-(6-트리플루오로메틸-페리딘-3-일메틸)-아민 HCl 염 (화합물 I 형태 B)를 지향한다. 화합물 I 형태 B는 하기 피크 ($\pm 0.2^\circ$)를 포함하는 X-선 분말 회절분석도를 특징으로 한다: 6.6, 23.2 및 28.1 $^\circ 2\Theta$ 에서, Cu-K α 방사선을 사용하는 회절분석기에서 측정시.

[0013]

또 다른 구현예는 결정성 [5-(5-클로로-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일메틸)-페리딘-2-일]-(6-트리플루오로메틸-페리딘-3-일메틸)-아민 HCl 염 (화합물 I 형태 C)를 지향한다. 화합물 I 형태 C는 하기 피크 ($\pm 0.2^\circ$)를 포함하는 X-선 분말 회절분석도를 특징으로 한다: 7.3, 23.3 및 28.2 $^\circ 2\Theta$ 에서, Cu-K α 방사선을 사용하는 회절분석기에서 측정시.

[0014]

또 다른 구현예는 결정성 [5-(5-클로로-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일메틸)-페리딘-2-일]-(6-트리플루오로메틸-페리딘-3-일메틸)-아민 HCl 염 메탄올 용매화물 (화합물 I 형태 D)를 지향한다. 화합물 I 형태 D는 하기 피크 ($\pm 0.2^\circ$)를 포함하는 X-선 분말 회절분석도를 특징으로 한다: 6.9, 20.9 및 26.7 $^\circ 2\Theta$ 에서, Cu-K α 방사선을 사용하는 회절분석기에서 측정시.

[0015]

또 다른 구현예는 결정성 [5-(5-클로로-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일메틸)-페리딘-2-일]-(6-트리플루오로메틸-페리딘-3-일메틸)-아민 (화합물 II)를 지향한다. 화합물 II는 하기 피크 ($\pm 0.2^\circ$)를 포함하는 X-선 분말 회절

분석도를 특징으로 한다: 10.9, 19.7 및 26.4 ° 2θ에서, Cu-Kα 방사선을 사용하는 회절분석기에서 측정시.

- [0016] 하나의 구현에는 화합물 I 형태 A, 화합물 I 형태 B, 화합물 I 형태 C 및 화합물 I 형태 D로 구성된 군으로부터 선택된 화합물, 결정성 화합물 II 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이다.
- [0017] 또 다른 구현에는 c-Fms, c-Kit, Flt3 또는 이들의 조합으로부터 선택된 단백질 키나제 및/또는 대식세포 또는 미세아교에 의해 매개된 질환 또는 병태로 고통받고 있거나 그 위험에 있는 대상체를 치료하는 방법을 지향하고, 상기 방법은 상기 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 I 형태 A, 화합물 I 형태 B, 화합물 I 형태 C, 화합물 I 형태 D 또는 결정성 화합물 II를 투여하는 것을 포함한다.
- [0018] 또 다른 구현에는 c-Fms, c-Kit, Flt3 또는 이들의 조합으로부터 선택된 단백질 키나제 및/또는 대식세포 또는 미세아교에 의해 매개된 질환 또는 병태로 고통받고 있거나 그 위험에 있는 대상체를 치료하는 방법을 지향하고, 상기 방법은 상기 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 I 형태 A, 화합물 I 형태 B, 화합물 I 형태 C, 화합물 I 형태 D 또는 결정성 화합물 II 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0019] 또 다른 구현에는 건활막 거대세포 종양 (TGCT)로 고통받고 있거나 그 위험에 있는 대상체를 치료하는 방법을 지향하고, 상기 방법은 상기 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 I 형태 A, 화합물 I 형태 B, 화합물 I 형태 C, 화합물 I 형태 D 또는 결정성 화합물 II를 투여하는 것을 포함한다.
- [0020] 또 다른 구현에는 색소성 융모결절성 윤활막염 (PVNS)로 고통받고 있거나 그 위험에 있는 대상체를 치료하는 방법을 지향하고, 상기 방법은 상기 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 I 형태 A, 화합물 I 형태 B, 화합물 I 형태 C, 화합물 I 형태 D, 결정성 화합물 II 또는 그것의 조성물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0021] 또 다른 구현에는 악성 주변 신경집 종양 (MPNST)로 고통받고 있거나 그 위험에 있는 대상체를 치료하는 방법을 지향하고, 상기 방법은 상기 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 I 형태 A, 화합물 I 형태 B, 화합물 I 형태 C, 화합물 I 형태 D, 결정성 화합물 II 또는 그것의 조성물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0022] 또 다른 구현에는 유방암으로 고통받고 있거나 그 위험에 있는 대상체를 치료하는 방법을 지향하고, 상기 방법은 상기 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 I 형태 A, 화합물 I 형태 B, 화합물 I 형태 C, 화합물 I 형태 D, 결정성 화합물 II 또는 그것의 조성물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0023] 또 다른 구현에는 망상 신경섬유종으로 고통받고 있거나 그 위험에 있는 대상체를 치료하는 방법을 지향하고, 상기 방법은 상기 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 I 형태 A, 화합물 I 형태 B, 화합물 I 형태 C, 화합물 I 형태 D, 결정성 화합물 II 또는 그것의 조성물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0024] 또 다른 구현에는 KIT 돌연변이를 가지고 있는 흑색종, 또는 절제 불가능한 또는 전이성 흑색종으로 고통받고 있거나 그 위험에 있는 대상체를 치료하는 방법을 지향하고, 상기 방법은 상기 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 I 형태 A, 화합물 I 형태 B, 화합물 I 형태 C, 화합물 I 형태 D, 결정성 화합물 II 또는 그것의 조성물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0025] 또 다른 구현에는 교모세포종으로 고통받고 있거나 그 위험에 있는 대상체를 치료하는 방법을 지향하고, 상기 방법은 상기 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 I 형태 A, 화합물 I 형태 B, 화합물 I 형태 C, 화합물 I 형태 D, 결정성 화합물 II 또는 그것의 조성물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0026] 또 다른 구현에는 급성 골수 백혈병으로 고통받고 있거나 그 위험에 있는 대상체를 치료하는 방법을 지향하고, 상기 방법은 상기 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 I 형태 A, 화합물 I 형태 B, 화합물 I 형태 C, 화합물 I 형태 D, 결정성 화합물 II 또는 그것의 조성물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0027] 또 다른 구현에는 난소암으로 고통받고 있거나 그 위험에 있는 대상체를 치료하는 방법을 지향하고, 상기 방법은 상기 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 I 형태 A, 화합물 I 형태 B, 화합물 I 형태 C, 화합물 I 형태 D, 결정성 화합물 II 또는 그것의 조성물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0028] 또 다른 구현에는 화합물 I 형태 C를 포함하는 캡슐의 제조를 지향하고, 상기 캡슐은 화합물 I 형태 C를 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제와 배합시키는 것을 포함한다.
- [0029] 또 다른 구현에는 화합물 I 형태 C를 포함하는 정제의 제조를 지향하고, 상기 정제는 화합물 I 형태 C를 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제와 배합시키는 것을 포함한다.

[0030] 또 추가 구현예는, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 임의의 다른 구현예와 함께, c-Fms, c-Kit, Flt3 또는 이들의 조합으로부터 선택된 단백질 키나제 및/또는 대식세포 또는 미세아교에 의해 매개된 질환 또는 병태로 고통받고 있거나 그 위험에 있는 대상체를 치료하는 약제의 제조에서의, 화합물 I 형태 A-D 또는 결정성 화합물 II 중 임의의 하나의 용도를 포함한다.

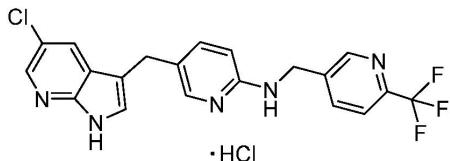
도면의 간단한 설명

- [0032] 도 1은 화합물 I 형태 A의 X-선 분말 회절 패턴이다.
- [0033] 도 2는 화합물 I 형태 A의 시차 주사 열량측정 (DSC) 곡선이다.
- [0034] 도 3은 화합물 I 형태 A의 열중량측정 분석 (TGA)이다.
- [0035] 도 4는 화합물 I 형태 A의 열중량측정 분석 (TGA)이다.
- [0036] 도 5는 화합물 I 형태 A의 라만 스펙트럼이다.
- [0037] 도 6는 화합물 I 형태 B의 X-선 분말 회절 패턴이다.
- [0038] 도 7는 화합물 I 형태 B의 시차 주사 열량측정 (DSC) 곡선이다.
- [0039] 도 8는 화합물 I 형태 B의 열중량측정 분석 (TGA)이다.
- [0040] 도 9는 화합물 I 형태 B의 라만 스펙트럼이다.
- [0041] 도 10는 화합물 I 형태 C의 X-선 분말 회절 패턴이다.
- [0042] 도 11는 화합물 I 형태 C의 시차 주사 열량측정 (DSC) 곡선이다.
- [0043] 도 12는 화합물 I 형태 C의 열중량측정 분석 (TGA)이다.
- [0044] 도 13는 화합물 I 형태 C의 동적 증기 수착 (DVS) 곡선이다.
- [0045] 도 14는 화합물 I 형태 A-C의 핵자기 공명 스펙트럼 ($^1\text{H NMR}$)이다 (최상부로부터 바닥면까지).
- [0046] 도 15는 화합물 I 형태 A의 IR 스펙트럼이다.
- [0047] 도 16는 화합물 I 형태 B의 IR 스펙트럼이다.
- [0048] 도 17는 화합물 I 형태 D의 X-선 분말 회절 패턴이다.
- [0049] 도 18는 화합물 I 형태 B 및 화합물 I 형태 C의 X-선 분말 회절 패턴 비교이다(최상부로부터 바닥면까지).
- [0050] 도 19는 화합물 I 비정질의 X-선 분말 회절 패턴이다.
- [0051] 도 20는 결정성 화합물 II의 X-선 분말 회절 패턴이다.
- [0052] 도 21는 결정성 화합물 II의 시차 주사 열량측정 (DSC) 곡선이다.
- [0053] 도 22는 결정성 화합물 II의 동적 증기 수착 (DVS) 곡선이다.
- [0054] 도 23는 화합물 I 형태 D의 열중량측정 분석 (TGA)이다.

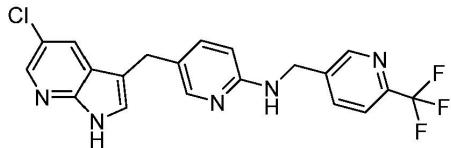
상세한 설명

화합물명d

[5-(5-클로로-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일메틸)-페리딘-2-일]-(6-트리플루오로메틸-페리딘-3-일메틸)-아민 HCl 염 (화합물 I), 또는 그것의 유리 염기 (화합물 II)는 c-Kit 및/또는 c-Fms 매개된 질환 또는 병태로부터 고통받고 있거나 그 위험에 있는 대상체의 치료에 유용하고 하기 구조를 갖는다:



화합물 I



화합물 II

[0057]

본 개시내용은 화합물 I 및 II의 고형 형태에 관한 것이다. 본 개시내용은 또한 화합물 I 및 II의 다형 형태에 관한 것이다. 본 개시내용은 또한 화합물 I의 다양한 결정형 또는 화합물 II의 결정형을 제조하는 공정에 관한 것이다. 화합물 I의 결정형은 "화합물 I 형태 A," "화합물 I 형태 B," "화합물 I 형태 C," 및 "화합물 I 형태 D"로서 본 명세서에 기재되어 있다. 일부 구현예에서, 화합물 I의 그와 같은 형태는 용매화물일 수 있다.

[0059]

정의

[0060]

달리 명확하게 나타내지 않는 한, 본원에서 사용되는 하기 정의가 적용된다.

[0061]

본원에 기재된 화학식, 제공된 구조, 또는 구조와 관련된 변수의 정의 내의 표시된 모든 원자는, 반대로 명확하게 나타내지 않는 한, 이의 임의의 동위원소를 포함하는 것으로 의도된다. 임의의 주어진 원자에 대해, 동위원소는 이의 자연 발생에 따른 비로 본질적으로 존재할 수 있거나, 또는 하나 이상의 특정 원자는 본 기술분야의 당업자에게 알려진 합성 방법을 사용하여 하나 이상의 동위원소와 관련하여 증강될 수 있다. 따라서, 수소는 예를 들면 ^1H , ^2H , ^3H 를 포함하고; 탄소 원자는 예를 들면, ^{11}C , ^{12}C , ^{13}C , ^{14}C 를 포함하고; 산소 원자는 예를 들면 ^{16}O , ^{17}O , ^{18}O 를 포함하고; 질소 원자는 예를 들면 ^{13}N , ^{14}N , ^{15}N 를 포함하고; 황은 예를 들면 ^{32}S , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{37}S , ^{38}S 를 포함하고; 불소는 예를 들면 ^{17}F , ^{18}F , ^{19}F 를 포함하고; 염소는 예를 들면 ^{35}Cl , ^{36}Cl , ^{37}Cl , ^{38}Cl , ^{39}Cl ; 및 기타를 포함한다.

[0062]

본 개시내용에 따라 사용하기 위해 고려된 특정 화합물은 미용매화된 형태뿐만 아니라 수화된 형태를 포함하는 용매화된 형태로 존재할 수 있다. "수화물"은 용질의 분자 또는 이온과 수분자의 조합에 의해 형성되는 착물을 지칭한다. "용매화물"은 용매 분자와 용질의 분자 또는 이온과의 조합에 의해 형성된 착물을 지칭한다. 용매는 유기 화합물, 무기 화합물, 또는 이 둘의 혼합물일 수 있다. 용매화물은 수화물, 반수화물, 채널 수화물 등을 포함하는 것을 의미한다. 용매의 일부 예는 비제한적으로, 메탄올, *N,N*-디메틸포름아미드, 테트라하이드로푸란, 디메틸실록사이드, 및 물을 포함한다. 일반적으로, 용매화된 형태는 불용매화된 형태와 동등하고, 본 개시내용의 범위 내에 포함된다. 본 개시내용에 따라 사용하기 위해 고려되는 특정 화합물은 복수개의 결정성 또는 비결정성 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 모든 물리적 형태는 본 개시내용에 고려되는 용도와 동일하고, 본 개시내용의 범위 내에 포함된다.

[0063]

용어 "탈용매화된"은 본 명세서에서 기재된 용매화물이고 용매 분자가 부분적으로 또는 완전히 제거된 화합물 I 형태를 지칭한다. 탈용매화된 형태를 생성하기 위한 탈용매화 기술은, 비제한적으로, 화합물 I 형태(용매화물)를 진공에 노출시키고, 용매화물에 대해 고온을 적용하고, 상기 용매화물을 가스, 예컨대 공기 또는 질소, 또는 이들의 임의의 조합의 스트림에 노출시키는 것을 포함한다. 따라서, 탈용매화된 화합물 I 형태는 무수일 수 있고, 즉, 용매 분자가 완전히 없거나, 또는 부분적으로 용매화되고, 상기 용매 분자는 화학양론적 또는 비화학양론적 양으로 존재한다.

[0064]

본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "고형 형태"은 비정질 뿐만 아니라 결정형을 포함하는 고체상 물질의 유형을 지칭한다. 용어 "결정형"은 다형체 뿐만 아니라 용매화물, 수화물, 등을 지칭한다. 용어 "다형체"은 특정한 물리적 특성 예컨대 X-선 회절, 용융점, 및 기타 동종의 것을 갖는 특정한 결정 구조를 지칭한다.

[0065]

용어 "콘디스 결정"은 중간상 또는 액정을 지칭하고, 결정과 액체 사이에 있는 물질의 상태이다. 거대분자 배열된 병렬적으로 배열된 거대분자의 팩킹에서 위치적 및 형태적 순서가 어느 정도까지 손실된 결정이다. 콘디스 결정 입자는 고형 결정으로 보일 수 있지만, 이를 결정이 프레싱될 때 액체처럼 흐를 수 있다.

[0066]

본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어들 "치료한다", "치료하는", "요법", "요법", 및 유사한 용어는 물질, 예를 들면, 본 명세서에서 기재된 임의의 1종 이상의 화합물(들)을 질환 또는 병태, 즉, 정후 중1종 이상의 증상을 예방, 경감 또는 완화시키거나 치료될 대상체의 생존을 지속시키는데 효과적인 양으로 투여하는 것을 지

칭한다.

[0067] 화합물 I 및 화합물 II는 Fms, Kit 및 Flt3 단백질 키나제의 억제제이다. 이들 표적에 대한 IC₅₀ 값을 측정할 수 있는 키나제 검정은 US 공보 번호 US 2007/0032519, US 2009/0076046 및 US 2011/0112127에 기재되어 있다. 화합물 I 및 II는 각각의 이들 3종의 키나제 표적에 대한 0.05 μM 미만의 IC₅₀ 값을 갖는다.

[0068] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "Fms 및/또는 Kit 및/또는 Flt3 단백질 키나제 매개된 질환 또는 병태"는, Fms 단백질 키나제(그것의 임의의 돌연변이 포함), Kit 단백질 키나제(그것의 임의의 돌연변이 포함), Flt3 단백질 키나제(그것의 임의의 돌연변이 포함) 또는 Fms 및 Kit 단백질 키나제 둘 모두(그것의 임의의 돌연변이 포함)의 생물학적 기능이 질환 또는 병태의 발달, 과정, 및/또는 증상에 영향을 주고/거나 Fms 및/또는 Kit 및/r Flt3 단백질 키나제의 조절이 질환 또는 병태의 발달, 과정, 및/또는 증상을 변경시키는 질환 또는 병태를 지칭한다. Fms 및/또는 Kit 및/또는 Flt3 단백질 키나제 매개된 질환 또는 병태는, 상기 조절이 치료 이점을 제공하는 질환 또는 병태를 포함하고, 예를 들면 여기서 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그것의 조성물을 포함하는, Fms 및/또는 Kit 및/또는 Flt3 단백질 키나제 억제제(들)에 의한 치료는, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께 질환 또는 병태로부터 고통받고 있거나 그 위험에 있는 상기 대상체에 대한 치료 이점을 제공한다.

[0069] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어들 "Fms 단백질 키나제 매개된 질환 또는 병태," "c-Fms 매개된 질환 또는 병태," 및 기타 동종의 것은, Fms 단백질 키나제(그것의 임의의 돌연변이 포함)의 생물학적 기능이 질환 또는 병태의 발달, 과정, 및/또는 증상에 영향을 주고/거나 Fms 단백질 키나제의 조절이 질환 또는 병태의 발달, 과정, 및/또는 증상을 변경시키는 질환 또는 병태를 지칭한다. Fms 단백질 키나제 매개된 질환 또는 병태는, Fms 억제가 치료 이점을 제공하는 질환 또는 병태를 포함하고, 예를 들면 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그것의 조성물을 포함하는 Fms 억제제(들)에 의한 치료는, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께 질환 또는 병태로부터 고통받고 있거나 그 위험에 있는 상기 대상체에 대한 치료 이점을 제공한다.

[0070] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어들 "Kit 단백질 키나제 매개된 질환 또는 병태," "c-Kit 매개된 질환 또는 병태," 및 기타 동종의 것은, Kit 단백질 키나제(그것의 임의의 돌연변이 포함)의 생물학적 기능이, 질환 또는 병태의 발달, 과정, 및/또는 증상에 영향을 주고/거나 Kit 단백질 키나제의 조절이 질환 또는 병태의 발달, 과정, 및/또는 증상을 변경시키는 질환 또는 병태를 지칭한다. Kit 단백질 키나제 매개된 질환 또는 병태는, 억제가 치료 이점을 제공하는 질환 또는 병태를 포함하고, 예를 들면 여기서 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그것의 조성물을 포함하는 Kit 억제제(들)에 의한, 그리고 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께 한 치료는 질환 또는 병태로부터 고통받고 있거나 그 위험에 있는 상기 대상체에 대한 치료 이점을 제공한다.

[0071] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "조성물"은 임의의 고형 형태를 포함하는 적어도 1종의 약제학적으로 활성 화합물을 함유하는 치료 목적을 위해 의도된 대상체에게 투여하기에 적합한 약제학적 제제를 지칭한다. 본 조성물은 화합물의 개선된 제형, 예컨대 적합한 담체 또는 부형제를 제공하기 위해 적어도 1종의 약제학적으로 허용가능한 성분을 포함할 수 있다.

[0072] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "대상체"는 본원에서 기재된 바와 같은 화합물로 처리된 살아 있는 유기체를 지칭하고, 비제한적으로, 임의의 포유동물, 예컨대 인간, 다른 영장류, 스포츠 동물, 상업적 관심 동물 예컨대 소, 농장 동물 예컨대 말, 또는 애완 동물 예컨대 개 및 고양이를 포함한다.

[0073] 용어 "약제학적으로 허용가능한"은 표시된 물질이 상당히 신중한 의사가 치료할 질환 또는 병태 및 각각의 투여 경로를 고려하여 환자에게 물질의 투여를 회피하게 하는 특성을 갖지 않는 것을 나타낸다. 예를 들면, 그와 같은 물질은, 예를 들면, 주사가능하기 위해 본질적으로 멸균이라는 것이 통상적으로 요구된다.

[0074] 본 맥락에서, 용어 "치료적으로 효과적인" 또는 "효과적인 양"은 물질 또는 물질의 양이 질환 또는 의료 병태의 1종 이상의 증상을 예방, 완화 또는 개선하는데, 및/또는 치료될 대상체의 생존을 연장하는데 효과적인 것을 나타낸다. 치료적으로 효과적인 양은 화합물, 장애 또는 병태와 그것의 중증도 및 치료되는 포유동물의 연령, 체중, 등에 의존하여 다변할 것이다. 예를 들면, 효과적인 양은 유익한 또는 요망된 임상 결과를 실현하기에 충분

한 양이다. 효과적인 양은 단일 투여로 한번에 또는 몇 번의 투여에서 효과적인 양을 제공하는 단편적인 양으로 모두 제공될 수 있다. 효과적인 양으로 간주될 수 있는 것이 무엇인지에 대한 정확한 결정은 대상체의 크기, 연령, 손상 및/또는 치료되는 질환 또는 손상, 손상이 발생되거나 질환이 시작된 이후의 시간의 양을 포함하여 각각의 대상체에게 개별적인 인자에 기초할 수 있다. 당해 분야의 숙련가는 당해 기술 분야에서 일상적인 이들 고려사항들에 기초하여 소정의 대상체에 대한 효과적인 양을 결정할 수 있을 것이다.

[0075] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "조절하는" 또는 "조절하다"는 생물학적 활성, 특히 단백질 키나아제와 같은 특정한 생체 분자와 관련된 생물학적 활성을 변화시키는 효과를 지칭한다. 예를 들면, 특정한 생체 분자의 억제제는 효소와 같은 생체 분자의 활성을 감소시킴으로써 생체 분자, 예를 들면 효소의 활성을 조절한다. 이러한 활성은 전형적으로, 예를 들면 효소에 대하여 억제제에 대한 화합물의 억제 농도(IC_{50})에 관하여 표시된다.

[0076] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, DSC 온도기록도에 적용된 바와 같은 어구 "실질적으로 도면에 나타낸 바와 같이"는 ±3의 변화를 포함하는 것으로 의도되고 그리고 열중량측정 분석(TGA)에 적용될 때 체중감소에서 ±2%의 변화를 포함하는 것으로 의도된다.

[0077] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, XRPD 패턴에서 어구 "주요 피크"는 전체 관측된 피크 목록 중 서브셋을 지칭한다. 주요 피크는 강한 강도로, 바람직하게는 중첩하지 않은 저-각도의 피크를 식별함에 의해 관측된 피크로부터 선택된다.

[0078] 조절물질이거나 일 수 있는 화합물의 사용, 시험, 또는 선별의 맥락에서, 용어 "접촉하는"은 화합물(들)이 화합물과 다른 지정된 물질 사이에 잠재적인 결합 상호 작용 및/또는 화학 반응이 발생할 수 있는 특정한 분자, 복합체, 세포, 조직, 유기체, 또는 다른 지정된 물질에 충분히 근접하게 되게 하는 것을 의미한다.

[0079] 또한, 본 명세서에서 사용된 바와 같은 약어는 아래와 같이 각각의 의미를 갖는다:

D	일
DMSO	디메틸설폐사이드
DSC	시차 주사 열량측정
DVS	동적 증기 수축
EtOAc	아세트산에틸
EtOH	에탄올
HPLC	고압 액체 크로마토그래피
IPA	이소프로판올
IR	적외선 스펙트럼
kV	킬로볼트
mA	밀리암페어
MeOH	메탄올
Pks	피크
RH	상대 습도
RT	실온
TGA	열중량측정 분석
μL	마이크로리터
μm	마이크로미터
μM	마이크로몰
v/v	용적 대 용적
XRPD	X-선 분말 회절

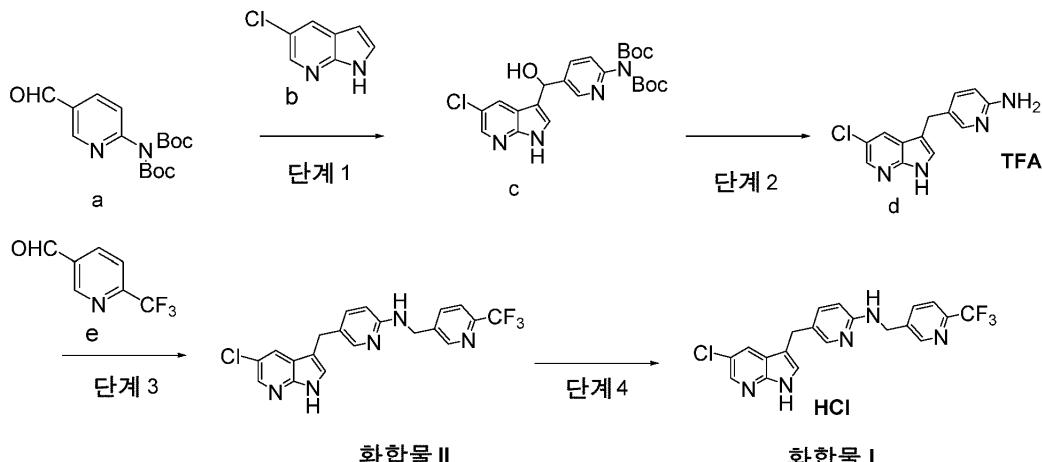
[0080]

[0081] 화합물 I 및 II

[0082] 화합물 I 및 II는의 반응식 I 하기 합성 절차에 따라 합성되었다:

[0083]

반응식 I



[0084]

화합물 II

화합물 I

단계 1: (a)에서 (c)로의 전환

[0086]

반응기에 이소프로필 알코올을 채우고, 챔버를 질소로 씻어내었다. tert-부틸[(tert-부톡시)-N-(5-포르밀-(2-페리딜))카보닐아미노]포르메이트 (a)을 교반하면서 이소프로필 알코올에 용해시키고, 반응 혼합물을 약 0-5°C으로 냉각시켰다. 5-클로로-7-아자인돌 (b), 탄산칼륨, 및 테트라부틸암모늄 바이설페이트를 반응기에 하나씩 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 약 24 시간 동안 교반된. 반응 진행을, HPLC로 반응 혼합물을 분석하여 모니터링했다. (a)의 함량이 2% 이하일 때, 반응을 약 5-10 °C으로 냉각시키고, 정제수를 첨가하여 조물질 tert-부틸[(tert-부톡시)-N-{5-[5-(5-클로로페롤로[2,3-b]페리딘-3-일)하이드록시메틸]-2-페리딜)}카보닐아미노]포르메이트 (c)를 침전시켰다. 침전물을 여과하고, 정제수로 세정하고, 건조시키고, 순도에 대해 시험했다. 순도가 ≥ 90%이면, 추가의 워크업을 수행하지 않았다. 순도가 <90%이면, 조 생성물을 뜨거운 아세트산에틸과 함께 약 1시간 동안 교반하고, 약 0-5 °C으로 냉각시키고, 여과했다. 여과된 고형물을 아세트산에틸로 세정하고 건조시켰다.

[0087]

답례 2: (c)에서 (d)로의 전환

[0088]

반응기에 아세토니트릴을 채우고, 챔버를 질소로 씻어내었다. 화합물 (c)을 교반하면서 아세토니트릴에 용해시키고, 반응 혼합물을 약 0-5°C으로 냉각시켰다. 트리에틸실란 및 트리플루오로아세트산을 반응기에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 약 24 시간 동안 교반하고 그 다음 약 8 시간 동안 환류시켰다. 반응 진행을, HPLC로 반응 혼합물을 분석하여 모니터링했다. (c) 함량이 ≤1.0%일 때, 조물질 5-(5-클로로-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일메틸)-페리딘-2-일아민 트리플루오로아세트산 염 (d)을, 용적을 농축시키고, 물을 첨가후, 다시 농축시켜 침전시켰다. 혼탁액을 1 내지 1.5 시간 동안 약 60-65 °C에서 교반하고, 약 0-5 °C으로 냉각시키고, 여과하고, 결과적인 고형물을 정제수로 세정했다. 그 다음 고형물을 아세트산에틸과 함께 약 3 시간 교반하고, 여과하고, 아세트산에틸로 세정하고 건조시켰다.

[0089]

단계 3: (d)에서 화합물 II (유리 염기)로의 전환

[0090]

반응기에 아세토니트릴을 채우고, 챔버를 질소로 씻어내었다. 화합물 (d) 및 6-트리플루오로메틸-피리딘-3-카복스알데하이드 (e)을 교반하면서 아세토니트릴에 용해시키고, 반응 혼합물을 약 0-5 °C으로 냉각시켰다. 트리플루오로아세트산을 반응기에 첨가하고, 반응 혼합물을 약 6 시간 동안 약 10 °C에서 교반했다. 그 다음 트리에틸실란을 반응기에 첨가하고, 반응 혼합물을 약 24 시간 동안 환류시켰다. 반응 진행을, HPLC로 반응 혼합물을 분석하여 모니터링했다. 화합물 II 함량이 ≤1.0%일 때, 반응을 용적을 농축하고, 물을 첨가하고, 다시 농축하여 워크업했다. 그 다음 수산화암모늄을 첨가하여 액체의 pH를 8 내지 9로 상승시키고 조 화합물 II를 침전시켰다. 고형물을 여과하고, 정제수로 세정하고 건조시켰다.

[0091]

단계 4: 화합물 II에서 화합물 I로의 전환.

[0092]

반응기에 아세트산에틸을 채우고, 챔버를 질소로 씻어내었다. 화합물 II를 약 55 °C에서 7 내지 8 시간 동안 아세트산에틸과 함께 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 약 16 시간 동안 교반하고, 여과하고, 건조시켰다. 화합물 II를 메탄올 <30°C에서 메탄올 중 1.25 당량의 염산과 반응시키고, 그 다음 환류에서 약 1 시간 동안 가열하고, 그 다음 여과시키고, 실온으로 냉각시켰다. 슬러리를 여과시키고 고형물을 메틸 tert-부틸 에테르에서 환류시킨

고, 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 건조시켜 화합물 I을 단리했다.

[0093] **화합물 I의 결정형**

[0094] 상기에서 일반적으로 기재된 바와 같이, 본 개시내용은 본 명세서에서 개시되어 있는 화합물 I의 결정형, 및 그 것의 유리 염기의 결정형, 화합물 II를 제공한다.

[0095] 일 구현예에서, 본 개시내용은 메탄올과 물의 혼합물로부터 재결정화 화합물 I를 포함하는 화합물 I 형태 A를 제조하는 공정을 제공한다.

[0096] 화합물 I 형태 A는, Cu-K α 방사선을 사용하는 회절분석기에서 측정시 7.1, 22.9 및 27.6 ° 2 θ 피크 (± 0.2 °)를 포함하는 X-선 분말 회절분석도를 특징으로 한다. 회절분석도는 21.7 및 23.7 ° 2 θ 에서 추가 피크 (± 0.2 °)를 포함한다. 형태 A는 또한, 도 1에서 실질적으로 도시된 바와 같이 그것의 전체 X-선 분말 회절분석도를 특징으로 한다. XRPD 패턴에서의 주요 피크는 아래의 표 1에서 나타낸다. 일 구현예에서, 본 개시내용은 Cu-K α 방사선을 사용하는 회절분석기에서 측정시, 아래의 표 1에서 열거된 2개 이상의 피크 (± 0.2 °)을 포함하는 화합물 I 형태 A를 제공한다.

표 1. 화합물 I 형태 A에 대한 XRPD 패턴에서의 주요 피크

°2 θ (± 0.2 °)	d-공간 [Å]
7.14	12.368 ± 0.346
13.65	6.482 ± 0.095
14.32	6.179 ± 0.086
15.08	5.870 ± 0.077
16.52	5.363 ± 0.064
16.78	5.278 ± 0.062
20.16	4.402 ± 0.043
20.81	4.265 ± 0.041
21.72	4.089 ± 0.037
22.04	4.030 ± 0.036
22.34	3.977 ± 0.035
22.59	3.933 ± 0.034
22.89	3.882 ± 0.033
23.74	3.745 ± 0.031
24.80	3.587 ± 0.028
25.81	3.450 ± 0.026
26.16	3.404 ± 0.026
27.55	3.235 ± 0.023
29.17	3.059 ± 0.021

[0098]

[0099] 일부 구현예에서, 형태 A는 또한, 약 222 °C에서 개시 온도와 함께 약 231 °C에서 신호 최대를 포함하는 흡열을 포함하는 그것의 시차 주사 열량측정 (DSC) 곡선에 의해 특성규명된다. 또 다른 구현예에서, DSC 곡선은 도 2에서 실질적으로 도시된다.

[0100] 일부 구현예에서, 형태 A는 또한, 도 3에서 실질적으로 도시된 온도기록도를 포함하는 열중량측정 분석 (TGA)에 의해 특성규명된다.

[0101] 일부 구현예에서, 형태 A는 또한, 도 4에서 실질적으로 도시된 동적 증기 수착 (DVS) 곡선에 의해

특성규명된다.

[0102] 일부 구현예에서, 형태 A는 또한, 도 5에서 실질적으로 도시된 라만 스펙트럼에 의해 특성규명된다.

[0103] 일부 구현예에서, 화합물 I 형태 A는 또한, 도 15에서 도시된 바와 같이 그것의 IR 스펙트럼에 의해 특성규명된다.

[0104] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 provide 화합물 I 형태 B를 제조하는 공정을 제공하고, 상기 공정은 화합물 II (유리 염기)를 염산과 접촉시키는 것을 포함한다. 화합물 I 형태 B는, Cu-K α 방사선을 사용하는 회절분석기에서 측정시 6.6, 23.2 및 28.1 $^{\circ}2\theta$ 에서 피크 ($\pm 0.2^{\circ}$)를 포함하는 X-선 분말 회절분석도를 특징으로 한다. 회절분석도는 22.3 및 26.7 $^{\circ}2\theta$ 에서 추가 피크 ($\pm 0.2^{\circ}$)를 포함한다. 형태 B는 또한, 도 6에서 실질적으로 도 6에서 도시된 바와 같이 그것의 전체 X-선 분말 회절분석도를 특징으로 한다. XRPD 패턴에서의 주요 피크는 아래의 표 2에서 나타낸다. 일 구현예에서, 본 개시내용은 Cu-K α 방사선을 사용하는 회절분석기에서 측정시, 아래의 표 2에서 열거된 2개 이상의 피크 ($\pm 0.2^{\circ}$)를 포함하는 화합물 I 형태 B를 제공한다.

표 2. 화합물 I 형태 B에 대한 XRPD 패턴에서의 주요 피크

$^{\circ}2\theta(\pm 0.2^{\circ})$	d-공간 [\AA]
6.63	13.320 ± 0.401
7.15	12.360 ± 0.345
8.37	10.560 ± 0.252
13.66	6.477 ± 0.094
14.34	6.170 ± 0.086
15.10	5.862 ± 0.077
16.54	5.356 ± 0.064
17.45	5.078 ± 0.058
20.19	4.395 ± 0.043
20.83	4.261 ± 0.040
21.27	4.175 ± 0.039
21.59	4.113 ± 0.038
21.86	4.063 ± 0.037
22.34	3.975 ± 0.035
22.59	3.934 ± 0.034
23.17	3.836 ± 0.033
23.76	3.741 ± 0.031
23.96	3.712 ± 0.031
25.98	3.427 ± 0.026
26.22	3.397 ± 0.025
26.46	3.365 ± 0.025
26.67	3.340 ± 0.025
28.14	3.168 ± 0.022
28.72	3.106 ± 0.021
29.92	2.984 ± 0.019

[0106]

[0107] 일부 구현예에서, 형태 B는 또한, 약 226 $^{\circ}\text{C}$ 에서의 개시 온도와 함께) 약 127 $^{\circ}\text{C}$ 및 233 $^{\circ}\text{C}$ 에서 신호 최대를 포함하는 흡열을 포함하는 그것의 시차 주사 열량측정 (DSC) 곡선에 의해 특성규명된다. 또 다른 구현예에서, DSC 곡선은 도 7에서 실질적으로 도시된다.

[0108] 일부 구현예에서, 형태 B는 또한, 도 8에서 실질적으로 도시된 온도기록도를 포함하는 열중량측정 분석 (TGA)에

의해 특성규명된다.

[0109] 일부 구현예에서, 형태 B는 또한, 도 9에서 실질적으로 도시된 라만 스펙트럼에 의해 특성규명된다.

[0110] 일부 구현예에서, 화합물 I 형태 B는 또한, 도 16에서 도시된 바와 같이 그것의 IR 스펙트럼에 의해 특성규명된다.

[0111] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 아세톤, 1,4-디옥산, 에탄올, 메탄올, 및 이소프로판올과 물의 혼합물로부터 선택된 용매로부터 재결정화 화합물 I 형태 A를 포함하는 화합물 I 형태 C를 제조하는 공정을 제공한다. 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 에탄올로부터 재결정화 화합물 I 형태 A를 포함하는 화합물 I 형태 C를 제조하는 공정을 제공한다.

[0112] 화합물 I 형태 C는, Cu-K α 방사선을 사용하는 회절분석기에서 측정시 7.3, 23.3 및 28.2 ° 2θ 피크 ($\pm 0.2^\circ$)를 포함하는 X-선 분말 회절분석도를 특징으로 한다. 회절분석도는 16.6 및 20.9 ° 2θ에서 추가 피크 ($\pm 0.2^\circ$)를 포함한다. 형태 C는 또한도 10에서 실질적으로 도시된 그것의 전체 X-선 분말 회절분석도를 특징으로 한다. XRPD 패턴에서의 주요 피크는 아래의 표 3에서 나타낸다. 일 구현예에서, 본 개시내용은, Cu-K α 방사선을 사용하는 회절분석기에서 측정시 아래의 표 3에서 열거된 2개 이상의 피크 ($\pm 0.2^\circ$)를 포함하는 화합물 I 형태 C를 제공한다.

표 3. 화합물 I 형태 C에 대한 XRPD 패턴에서의 주요 피크

$^{\circ}2\theta(\pm 0.2^\circ)$	d-공간 [Å]
7.3	12.176 ± 0.335
8.5	10.422 ± 0.245
13.8	6.427 ± 0.093
14.4	6.127 ± 0.084
15.2	5.820 ± 0.076
16.6	5.321 ± 0.063
16.9	5.240 ± 0.062
20.3	4.372 ± 0.043
20.9	4.239 ± 0.040
21.3	4.159 ± 0.039
22.4	3.968 ± 0.035
23.3	3.816 ± 0.032
26.7	3.331 ± 0.024
28.2	3.160 ± 0.022

[0114]

[0115] 일부 구현예에서, 형태 C는 또한, 약 227 °C의 개시 온도와 함께 약 234 °C에서 신호 최대를 포함하는 흡열을 포함하는 그것의 시차 주사 열량측정 (DSC) 곡선에 의해 특성규명된다. 또 다른 구현예에서, DSC 곡선은 도 11에서 실질적으로 도시된다.

[0116] 일부 구현예에서, 형태 C는 또한, 도 12에서 실질적으로 도시된 온도기록도를 포함하는 열중량측정 분석 (TGA)에 의해 특성규명된다.

[0117] 일부 구현예에서, 형태 C는 또한, 도 13에서 실질적으로 도시된 동적 증기 수착 (DVS) 곡선에 의해 특성규명된다.

[0118] 일부 구현예에서, 화합물 I 형태 A-C (최상부로부터 바닥면까지)는 또한, 도 14에서 도시된 바와 같이 그것의 핵자기 공명 스펙트럼 (1H NMR)에 의해 특성규명된다.

[0119] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 아세톤과 메탄올의 혼합물로부터 재결정화 화합물 I 형태 A를 포함하는 화

합물 I 형태 D를 제조하는 공정을 제공한다.

[0120] 화합물 I 형태 D는, Cu-K α 방사선을 사용하는 회절분석기에서 측정시 6.9, 20.9 및 26.7 ° 2θ에서 피크 ($\pm 0.2^\circ$)를 포함하는 X-선 분말 회절분석도를 특징으로 한다. 회절분석도는 12.9 및 24.0 ° 2θ에서 추가 피크 ($\pm 0.2^\circ$)를 포함한다. 형태 D는 또한 실질적으로 도 17에서 도시된다 그것의 전체 X-선 분말 회절분석도를 특징으로 한다. XRPD 패턴에서의 주요 피크는 아래의 표 4에서 나타낸다. 일 구현예에서, 본 개시내용은, Cu-K α 방사선을 사용하는 회절분석기에서 측정시 아래의 표 4에서 열거된 2종 이상의 피크 ($\pm 0.2^\circ$)를 포함하는 화합물 I 형태 D를 제공한다.

[0121] 일부 구현예에서, 형태 D는 또한 도 23에서 실질적으로 나타낸 온도기록도를 포함하는 열중량측정 분석 (TGA)에 의해 특성규명된다.

표 4. 화합물 I 형태 D에 대한 XRPD 패턴에서 주요 피크

$^{\circ}2\theta(\pm 0.2^\circ)$	d-공간 [Å]
6.90	12.809 ± 0.371
12.91	6.854 ± 0.106
16.21	5.463 ± 0.067
19.52	4.545 ± 0.046
20.91	4.245 ± 0.040
22.07	4.024 ± 0.036
23.96	3.710 ± 0.031
25.22	3.529 ± 0.028
26.73	3.332 ± 0.024
28.62	3.117 ± 0.021

[0123]

화합물 II의 결정형

[0124] 화합물 II는, Cu-K α 방사선을 사용하는 회절분석기에서 측정시 10.9, 19.7 및 26.4 ° 2θ에서 피크 ($\pm 0.2^\circ$)를 포함하는 X-선 분말 회절분석도를 특징으로 한다. 회절분석도는 20.8 및 25.3 ° 2θ에서 추가 피크 ($\pm 0.2^\circ$)를 포함한다. 유리 염기는 또한, 도 20에서 실질적으로 도시된 바와 같이 그것의 전체 X-선 분말 회절분석도를 특징으로 한다. XRPD 패턴에서의 주요 피크는 아래의 표 5에서 나타낸다. 일 구현예에서, 본 개시내용은 Cu-K α 방사선을 사용하는 회절분석기에서 측정시, 아래의 표 5에서 열거된 2종 이상의 피크 ($\pm 0.2^\circ$)를 포함하는 결정성 화합물 II를 제공한다.

[0126]

표 5. 화합물 II에 대한 XRPD 패턴에서의 주요 피크

$^{\circ}2\theta(\pm 0.2^{\circ})$	d-공간 [Å]
10.9	8.128 ± 0.149
13.6	6.500 ± 0.095
15.1	5.854 ± 0.077
17.6	5.043 ± 0.057
19.7	4.499 ± 0.045
20.2	4.391 ± 0.043
20.4	4.354 ± 0.042
20.8	4.259 ± 0.040
21.8	4.066 ± 0.037
22.7	3.912 ± 0.034
23.3	3.816 ± 0.032
23.9	3.719 ± 0.031
24.3	3.667 ± 0.030
25.3	3.515 ± 0.027
26.4	3.374 ± 0.025
27.5	3.243 ± 0.023
27.7	3.214 ± 0.023
28.1	3.178 ± 0.022
28.5	3.133 ± 0.022

[0127]

화합물 I 및 결정성 화합물 II의 결정형 A-D의 특성규명

[0129]

화합물 I 형태 A

[0130]

형태 A는 불용매화된다. 형태 A는 실시예 1에 기재된 바와 같이 수득되었고 그리고 다형체 스크린을 위한 원료 물질로 이용되었다. 형태 A는 또한 온화한 가열 조건 하에서 메탄올 용매화물인 형태 D의 탈용매화로부터 수득되었다.

[0131]

형태 A의 근사 용해도는 실시예에서 논의된 용매 첨가 방법을 사용하여 다양한 용매에서 계산되었으며 그리고 결과는 이하에 나타낸 바와 같다.

[0132]

화합물 I 형태 A의 근사 용해도.

용매	용해도 (mg/mL) ¹
아세톤	<2
아세토니트릴 (ACN)	<2
디클로로메탄 (DCM)	<2
1,4-디옥산	<2
디메틸 포름아미드 (DMF)	>145
디메틸 셀록사이드 (DMSO)	>153
에탄올 (EtOH)	5
아세트산에틸 (EtOAc)	<2
헵탄	<2
이소프로필 알코올 (IPA)	2
메탄올 (MeOH)	31
메틸 tert-부틸 에테르 (MTBE)	<2
테트라하이드로푸란 (THF)	<2
톨루엔	<2
물	<2

[0133]

[0134] ¹용해도는 용액을 제공하기 위해 사용된 총 용매에 기초하여 계산된다; 실제의 용해도는 이용된 용매 부분의 용적 또는 느린 용해 속도로 인해 더 클 수 있다. 용해도는 가장 가까운 mg/mL로 반올림된다.

[0135]

형태 A의 온도기록도는 도 2 및 도 3에 표시된다. DSC 곡선은 222(231°C에서 최대 신호)에서 개시 온도로 용융 및 동반 분해 흡열을 나타낸다. 약한 흡열은 또한 약 76에서 관찰된다. 이 결과는 물리적 안정성 및 고온 현미경검사 데이터에 기초한 상전이와 관련이 있을 것으로 보인다. TG 곡선은 150까지 무시할 수 있는 중량 감소를 보여주어, 그것이 용매화되지 않았음을 시사한다. 이 온도 이상에서 중량 감소는 분해로 인한 것이다.

[0136]

이들 열 결과는 고온 현미경검사에 의해 조사되었다. 물질은 결정성 물질에 전형적인 복굴절 및 소멸을 나타낸다. 복굴절에서의 변화는 (상기 DSC에서 약한 흡열과 일치되게) 65 근처에서 그 다음 두 상이한 용융 개시(184 및 196)에서 관측되었다. 이들 결과는 부분적인 상 전환이 가열에 의해 발생하여, 상이한 용융으로 각각 두 형태의 혼합물을 초래했다는 것을 시사한다.

[0137]

형태 A의 물리적 안정성은 고온 현미경검사 관찰을 지지하기 위해 조사되었고 그리고 결과는 아래 표에 도시되었다.

조건	설명	XRPD 결과
80 °C/7d (<< 100 mg)	백색 고형물	C
80 °C/4d (>100 mg)	황백색 고형물	A
80 °C/4d (8d 연속, >100 mg)	황백색 고형물	A
RT/85% RH/14d	백색 고형물	A+ 소량 C
40 °C/75% RH/14d	백색 고형물	A+C

[0138]

[0139] 작은 샘플의 형태 A(<<100 mg)가 7일 동안 80에 노출함에 의해 형태 C(불용매화된 형태)로 전환되었다. 형태 C로 부분적인 전환은 형태 A가 상승된 습도에 노출될 때 수득되었다. 또한, 형태 C로 완전한 전환은 형태 A가 21일 동안 에탄올에서 슬러리화될 때 수득되었다. 이것은 형태 A가 (조사된 조건에서) 물리적으로 준안정하고 형태 C로 상 전이될 것이다는 것을 나타낸다.

[0140]

DVS 등온은 형태 A가 흡습성이라는 것을 시사한다(도 4). 수축 단계 동안, 물질은 5%에서 75% RH로 0.6%의 중량 증가와 75% RH 이상에 추가의 1.7% 중량을 나타낸다. 사소한 이력현상이 탈착에 의해 관측되었다. 결과적인 샘플은 XRPD에 의해 형태 A였다.

[0141]

¹H NMR 스펙트럼은 화합물 I의 구조와 일치된다(도 14, 최상부 것). 대략 2.5 및 3.6 ppm에서의 피크는 (NMR 용매에서 잔류 부분에 기인하여) 중수소화된 DMSO 및 물에 각각 배정된다.

- [0142] 형태 A의 라만 및 IR 스펙트럼(각각 도 5 및 도 15)이 형태 B의 것과 비교를 위해 수득되었다. 각각에 대한 스펙트럼은 일반적으로 잘 분해되고 예리한 밴드로 평평한 기준선을 나타낸다. 형태들 사이의 라만 스펙트럼 내의 차이는 무시할만하였다. 그러나, IR 스펙트럼 사이의 강도 및 밴드 위치에는 차이가 있어, 형태들 사이의 화학적 및/또는 물리적 차이가 있음을 나타낸다. 강도와 밴드 위치에서 몇 가지 명백한 IR 차이가 대략 $3500 - 2600\text{cm}^{-1}$, 1645cm^{-1} , 및 1110cm^{-1} 에서 인지되었다.
- [0143] 따라서, 형태 A는 불용매화된다. 이것은 75% RH 이상에서 흡습성이다. 형태 A는 (조사된 조건에서) 물리적으로 준안정하고 형태 C로 전환될 수 있다.
- [0144] **화합물 I 형태 B**
- [0145] 형태 B는 실시예 2에 기재된 바와 같이 수득되었고 다른 형태와 분석적 비교를 위해 이용되었다.
- [0146] 형태 B의 XRPD는 형태 C의 패턴에서 관측된 X-선 반사 뿐만아니라 추가 반사 모두를 함유한다. 양 패턴의 비교는 도 18에 도시되어 있다. 이것은 형태 B가 아래에 기재된 특성규명에 기초한 형태 C(불용매화된 형태) 및 수화된 형태로 구성된 2개의 상 혼합물이다는 것을 시사한다.
- [0147] 형태 B의 온도기록도는 도 7 및 도 8에 표시되어 있다. DSC 곡선은 127에서 신호 최대로(어깨로) 넓은 탈용매화 흡열을 나타낸다. 이 결과는 대략 6.0%(최대 150)의 TG 중량 감소와 관련된다. 이것이 물의 휘발에 기인한다고 가정하면(NMR로 다른 용매는 확인되지 않음), 중량 감소는 화합물 I의 물당 1.5몰의 물에 해당한다. 칼 피셔 분석은 물질이 3.45 중량%의 물을 함유하고 있음을 나타낸다. (기술들 사이에서 수분 함량 차이는 주위에 저장에 의한 손실에 기인할 수 있다. 이 설명은 확인되지 않았지만, KF 분석은 TG 분석 후 14일에 수행되었다). DSC 곡선에서, 사소한 발열 및 흡열이 또한 187 및 203에서 각각 관측되었다. 이들 결과는 물리적 안정성 및 고온 현미경검사 데이터에 기초한 상전이와 관련이 있을 것으로 보인다(아래 참조). 226(233°C에서 신호 최대)의 개시 온도를 갖는 예리한 흡열은 용융 및 동반 분해에 기인한다. 상당한 분해 중량 감소가 TG에 의해 이 온도에서 관찰된다.
- [0148] 이들 열 결과는 고온 현미경검사에 의해 조사되었다. 물질은 복굴절 및 소멸을 나타낸다. 복굴절의 손실 및 고형에서 액체로 전이는 상기 TG 및 DSC 온도기록도에 의해 기재된 탈용매화 결과와 일치되게, 약 70 내지 약 130 사이에서 관측되었다. 재결정화는 142 근처에서 관측되었고 그 다음 약 192 내지 약 200 사이에서 용융되었다.
- [0149] 고온 현미경검사 관찰을 지지하기 위해 형태 B의 물리적 안정성이 조사되었다. 형태 C(불용매화된 형태)로 탈용매화/전환은 형태 B를 약 5분 동안 약 150에 노출함에 의해 수득되었다.
- [0150] ¹H NMR 스펙트럼은 화합물 I의 구조와 일치된다(도 14, 중간 것). 대략 7.1, 7.25, 및 7.38 ppm 에서의 소수 피크는 확인되지 않았다. 대략 2.5 및 4.1 ppm 에서의 피크는 (NMR 용매에서 잔류 부분에 기인하여) 중수소화된 DMSO 및 물에 각각 배정된다.
- [0151] 형태 B의 라만 및 IR 스펙트럼(각각 도 9 및 도 16)이 (불용매화된) 형태 A의 것과 비교를 위해 수득되었다. 각각에 대한 스펙트럼은 일반적으로 잘 분해되고 예리한 밴드로 평평한 기준선을 나타낸다. 형태들 사이의 라만 스펙트럼 내의 차이는 무시할만하였다. 그러나, IR 스펙트럼 사이의 강도 및 밴드 위치에는 차이가 있어, 형태들 사이의 화학적 및/또는 물리적 차이가 있음을 나타낸다. 강도와 밴드 위치에서 몇 가지 명백한 IR 차이가 대략 $3500 - 2600\text{cm}^{-1}$, 1645cm^{-1} , 및 1110cm^{-1} 에서 인지되었다.
- [0152] 따라서, XRPD에 기초하여, 형태 B는 형태 C 및 미확인된 수화된 형태로 구성된 2개의 상 혼합물이다. 형태 B에서 형태 C로의 탈용매화/전환은 물질을 약 5분 동안 약 150에 노출함에 의해 수득되었다.
- [0153] **화합물 I 형태 C**
- [0154] 형태 C는 불용매화된다. 형태 C는 실시예 3에서 논의된 바와 같은 다양한 실험으로부터 수득되었고 그리고, 결과적으로, 가장 빈번하게 관측된 형태였다. 이것은 급속 냉각 실험에 의해 에탄올에서 직접적으로 결정화되어, 형태 A의 열 전환으로부터, 그리고 형태 B 또는 형태 D의 탈용매화를 통해 수득된다.
- [0155] 형태 C의 온도기록도는 도 11 및 도 12에 표시된다. DSC 곡선은 약 227(234°C에서 신호 최대)에서 개시 온도로 용융을 나타내는 급격한 흡열을 나타낸다. TG 곡선은 최대 용융 흡열까지 무시할만한 중량 감소를 나타내어, 물질은 용매화되지 않았다는 것을 시사한다. 이 온도와 그 이상에서 상당한 중량 감소는 분해가 용융과 동반하여 발생한다는 것을 나타낸다.

- [0156] DVS 등온은 형태 C가 형태 A보다 덜 흡습성이라는 것을 시사한다(도 13). 수착 단계 동안, 물질은 5%부터 95% RH까지 단지 0.96%의 중량 증가를 나타낸다. 사소한 이력현상은 탈착에 의해 관측되었다. 얻어진 샘플은 XRPD에 의해 불변으로 남았다.
- [0157] 형태 C는 형태A 보다 더욱 물리적으로 안정적이다. 상기에 논의된 바와 같이, 형태 C는 상승된 온도 또는 습도에 노출에 의해 형태 A의 전환을 통해 수득되었다. 또한, 형태 A가 21일 동안 에탄올에서 슬러리화될 때 형태 C로의 완전한 전환이 수득되었다(실시예 3). 이것은 형태 A는 물리적으로 준안정하고 그리고 형태 C로 고체 상태상 전이를 겪을 것이다는 것을 나타낸다.
- [0158] $^1\text{HNMR}$ 스펙트럼은 화합물 I의 구조와 일치된다(도 14, 최하부 것). 대략 2.5 및 3.6 ppm에서의 피크는 (NMR 용매에서 잔류 부분에 기인하여) 중수소화된 DMSO 및 물에 각각 배정된다.
- [0159] 따라서, 형태 C는 약 227에서 분해와 동반하여 용융하는 불용매화된 형태이다. 이것은 형태 A보다 덜 흡습성이다. 형태 C는 물리적으로 안정적인 불용매화된 형태이다.
- [0160] **화합물 I 형태 D**
- [0161] 형태 D는 메탄올 용매화물인 것으로 나타난다. 이것은 느린 냉각 실험(실시예 3)에 의해 (88:12) 아세톤/MeOH에서 직접적으로 결정화된다. 이것은 또한 형태 A를 메탄올 중기에 노출함에 의해 수득되었다.
- [0162] 형태 D의 DSC 스캔은 휘발성 성분의 손실을 시사하는 대략 70에서 피크 최대를 갖는 넓은 흡열을 나타낸다. 형태 D는 또한 5% RH에서 평형 시 대략 5.3% 중량 감소를 나타내어, 적어도 그 양의 휘발성을 함유한 물질이 낮은 RH 조건에서 쉽게 제거됨을 확인했다. 실험의 수착/탈착 단계 동안, 샘플은 형태 C에서 관측된 등온과 유사한 무시할만한 중량 증가(0.9%)/손실(0.9%)을 나타냈다. TG 곡선은 최대 73까지 약 6% 중량 감소를 나타낸다.
- [0163] 형태 D의 물리적 안정성이 조사되었다. 본 형태는 80에 15분 동안 노출에 의해 형태 A로 탈용매화했다. 물질은 그런 다음 80에 2일 동안 계속된 노출에 의해 형태 C로 전환되었다.
- [0164] 따라서, 제조 방법 및 이전의 특성 규명 데이터에 기초하여, 형태 D는 메탄올 용매화물인 것으로 보인다. 본 형태는 고온에 노출함에 의해 형태 A 또는 C로 탈용매화한다.
- [0165] **화합물 I 비정질**
- [0166] 화합물 I 비정질은 트리플루오로에탄올로부터 회전식 증발을 통해 단리되었다. 이것은 20mg의 화합물 I 형태 A를 100 μL 의 트리플루오로에탄올에 용해시키고 60에서 7분 동안 회전식 증발시켜 백색 고형물로서 비정질 형태로 수득되었다. XRPD는 비정질 물질을 나타낸다(도 19).
- [0167] **화합물 II**
- [0168] 화합물 II는 상기 합성 방법에 의해 제조되었고 얻어진 결정은 특성규명되었다.
- [0169] 유리 염기의 DSC 온도기록도는 도 21에 표시된다. DSC 곡선은 샘플 용융률과 일치되는 대략 192에서 더 큰 흡열로 대략 124에서 작은 흡열을 나타낸다.
- [0170] DVS 결과는 5% RH에서 평형 시 0.3-0.4% 중량 감소를 나타낸다(도 22). 유리 염기에 대한 결과는 대부분의 증가된 중량(~21.6%)은 45%에서부터 95% RH까지 이다는 것을 보여준다. 샘플은 그 뒤에 탈착 단계 동안 증가된 모든 중량을 손실한다. 유리 염기는 흡습성인 것으로 나타난다.
- [0171] 광학현미경검사 관찰을 하였다. 유리 염기는 현미경 스테이지가 회전될 때 흡광으로 복굴절을 나타낸다. 또한, 압력이 커버 글라스에 가해질 때 유동을 나타내어, 물질이 중간상 또는 조건 결정인 것을 시사한다. 유리 염기의 이미지는 엽편상-운모 입자를 보여준다.
- [0172] **화합물 II의 염**
- [0173] 하이드로클로라이드 염 (화합물 I) 외에, 몇 개의 다른 염은 유리 염기 (화합물 II)을 위해 제조될 수 있다. 일부 구현예에서, 염은 하기으로부터 선택된다: 아세테이트, 베실레이트, 브로마이드, 칼슘, 시트레이트, 테카노에이트/카프레이트, 디메글루민, 디프로피오네이트, 푸마레이트, 락테이트, 말레이트, 메글루민, 메실레이트, 니트레이트, 파모에이트, 포스페이트, 칼륨, 나트륨, 석시네이트, 셀페이트, 타르트레이트 및 트로메타몰. 다른 구현예에서, 염은 하기로으로부터 선택된다: 아세토나이트, 아스파르테이트, 악세틸, 벤조에이트, 부톡시드, 부티레이트, 캄실레이트, 카보네이트, 사이피오네이트, 디메틸 셀록사이드, 디소프록실, 에디실레이트, 에난테이

트, 에폴아민, 에르부민, 에스톨레이트, 에타보네이트, 에텍실레이트, 에탄올레이트, 에틸석시네이트, 페노파이브레이트, 포사밀, 푸로에이트, 글루코네이트, 헥스아세토나이드, 히푸레이트, 브로마이드/하이드로브로마이드, 아이오다이드, 이세티오네이트, 라이신, 마그네슘, 말레이트, 메독소밀, 메틸브로마이드, 나프실레이트, 올아민, 올레이트, 옥살레이트, 옥시퀴놀린, 팔미테이트, 펜타노에이트, 과산화물, 피복실, 폴라크릴렉스, 폴리스티렉스, 폴리라이신, 폴리스티레이트, 프로부테이트, 프록세틸, 사카레이트, 스테아레이트, 서브시트레이트, 서브살리실레이트, 설파디아진, 설포네이트, 토실레이트, 트리플레이트, 밸레이트, 크시나포에이트, 및 아연. 각각의 상기-언급된 염은 당해 분야의 숙련가에게 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0174] 조성물

일 구현예에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 조성물을 제공한다. 또 다른 구현예에서, 본 화합물은 화합물 I 형태 A, 화합물 I 형태 B, 화합물 I 형태 C 화합물 I 형태 D 및 결정성 화합물 II로부터 선택된다.

일 구현예에서, 본 개시내용은 본 명세서에서 기재된 바와 같은 화합물 I 형태 A, 화합물 I 형태 B, 화합물 I 형태 C 및 화합물 I 형태 D로 구성된 군으로부터 선택된 2종 이상의 화합물을 포함하는 조성물을 제공한다.

또 다른 구현예에서, 본 조성물은 화합물 I 형태 A 및 화합물 I 형태 C를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 조성물은 화합물 I 형태 A 및 적어도 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95% w/w의 화합물 I 형태 C를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 조성물은 화합물 I 형태 A 및 적어도 50% w/w의 화합물 I 형태 C를 포함한다.

또 다른 구현예에서, 본 조성물은 화합물 I 형태 B 및 화합물 I 형태 C를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 조성물은 화합물 I 형태 B 및 적어도 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95% w/w의 화합물 I 형태 C를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 조성물은 화합물 I 형태 B 및 적어도 50% w/w의 화합물 I 형태 C를 포함한다.

[0179] 제형 및 투여

본 방법 및 화합물은 전형적으로 인간 대상체에 대한 요법에서 사용될 것이다. 그러나, 또한, 다른 동물 대상체에서 유사한 또는 동일한 징후를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 본 명세서에서 기재된 화합물은 주사 (즉 비경구, 정맥내, 복강내, 피하, 및 근육내 포함), 경구, 경피, 경점막, 직장, 또는 흡입제를 포함하는 상이한 경로에 의해 투여될 수 있다. 그와 같은 복용 형태는, 화합물이 표적 세포에 도달하도록 해야 한다. 다른 인자는 당해 기술에서 잘 알려져 있고, 화합물 또는 조성물이 그것의 효과를 발휘하는 것을 지연시키는 고려사항들 예컨대 독성 및 복용 형태를 포함한다. 기술 및 제형 일반적으로 하기에서 발견될 수 있다: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 2005 (이것은 본 명세서에 참고로 펴입됨).

일부 구현예에서, 본 개시내용의 방법에서 사용된 조성물은 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제, 예컨대 충전제, 결합제, 봉해제, 활윤제, 윤활제, 착화제, 가용화제, 및 계면활성제를 포함할 것이고, 이들은, 특정한 경로에 의한 화합물의 투여를 용이하게 하기 위해 선택될 수 있다. 담체의 예는 탈산칼슘, 인산칼슘, 다양한 당류 예컨대 락토오스, 글루코오스, 또는 수크로오스, 전분의 유형, 셀룰로오스 유도체, 젤라틴, 지질, 리포좀, 나노입자, 및 기타 동종의 것을 포함한다. 담체는 또한 예를 들면, 주사용 물 (WFI)의 멸균된 용액, 염수 용액, 텍스트로오스 용액, 한스 용액, 링거액, 식물성 오일, 광유, 동물 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 유동 파라핀, 및 기타 동종의 것을 포함하여 용매로서 또는 혼탁액을 위한 생리적으로 양립가능한 액체를 포함한다. 부형제는 또한, 하기를 포함할 수 있다: 예를 들면, 콜로이드성 실리콘 디옥사이드, 실리카겔, 탈크, 규산마그네슘, 칼슘 실리케이트, 나트륨 알루미노실리케이트, 마그네슘 트리실리케이트, 분말화된 셀룰로오스, 거대결정성 셀룰로오스, 카복시메틸 셀룰로오스, 가교결합된 나트륨 카복시메틸셀룰로오스, 나트륨 벤조에이트, 탈산칼슘, 탄산마그네슘, 스테아르산, 알루미늄 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산아연, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 사일로이드, 스테아로웨트 C, 산화마그네슘, 전분, 나트륨 전분 글라이콜레이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 디베헤네이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 수소화된 식물성 오일, 수소화된 면 종자유, 캐스터 종자유 광유, 폴리에틸렌 글리콜 (예를 들면 PEG 4000-8000), 폴리옥시에틸렌 글리콜, 폴록사며, 포비돈, 크로스포비돈, 크로스카르멜로오스 나트륨, 알진산, 카세인, 메타크릴산 디비닐벤젠 코폴리머, 나트륨 도쿠세이트, 사이클로덱스트린 (예를 들면 2-하이드록시프로필-엘타-사이클로덱스트린), 폴리소르베이트 (예를 들면 폴리소르베이트 80), 세트리마이드, TPGS (d-알파-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 석시네이트),

마그네슘 라우릴 설페이트, 나트륨 라우릴 설페이트, 폴리에틸렌 글라이콜 에테르, 폴리에틸렌 글리콜의 디-지방산 에스테르, 또는 폴리옥시알킬렌 소르비탄 지방산 에스테르 (예를 들면, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르 Tween[®]), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 소르비탄 지방산 에스테르, 예를 들면 지방산 예컨대 올레산, 스테아르산 또는 팔미트산으로부터의 소르비탄 지방산 에스테르, 만니톨, 자일리톨, 소르비톨, 말토오스, 락토오스, 락토오스 일수화물 또는 락토오스 (분무 건조됨), 수크로오스, 푸룩토오스, 인산칼슘, 이염기성 인산칼슘, 삼염기성 인산칼슘, 황산칼슘, 엑스트레이트, 엑스트란, 엑스트린, 엑스트로오스, 셀룰로오스 아세테이트, 말토덱스트린, 시메티콘, 폴리덱스트로셈, 키토산, 젤라틴, HPMC (하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스), HPC (하이드록시프로필 셀룰로오스), 하이드록시에틸 셀룰로오스, 및 기타 동종의 것.

[0182] 일부 구현예에서, 경구 투여가 사용될 수 있다. 경구용 약제학적 제제는 종래의 경구 복용 형태 예컨대 캡슐, 정제, 및 액상 제제 예컨대 시럽, 엘릭시르, 및 농축된 드롭스로 제형화될 수 있다. 본 명세서에서 기재된 화합물은 고형 부형제와 조합되고, 선택적으로 수득한 혼합물을 연삭시키고, 과립의 혼합물을 가공하고, 적합한 보조물을 첨가한 후에, 요망하는 경우, 예를 들면, 정제, 코팅된 정제, 경질 캡슐, 연질 캡슐, 용액 (예를 들면 수성, 알코올성, 또는 유성 용액) 및 기타 동종의 것을 얻을 수 있다. 적합한 부형제는, 특히, 충전제 예컨대 당(락토오스, 글루코오스, 수크로오스, 만니톨, 또는 소르비톨 포함); 셀룰로오스 제제, 예를 들면, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트라가칸쓰검, 메틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸-셀룰로오스, 나트륨 카복시메틸셀룰로오스 (CMC), 및/또는 폴리비닐피롤리돈 (PVP: 포비돈); 유성 부형제(야채 및 동물오일, 예컨대 해바라기 오일, 올리브 오일, 또는 대구 오일 포함)이다. 경구 복용량 제형은 또한, 하기를 함유할 수 있다: 봉해제, 예컨대 가교결합된 폴리비닐피롤리돈, 한천, 또는 알긴산, 또는 그것의 염 예컨대 나트륨 알기네이트; 윤활제, 예컨대 탈크 또는 마그네슘 스테아레이트; 가소제, 예컨대 글리세롤 또는 소르비톨; 감미제 예컨대 수크로오스, 푸룩토오스, 락토오스, 또는 아스파르탐; 천연 또는 인공 풍미제, 예컨대 박하, 원터그린의 오일, 또는 체리 풍미제; 또는 염료 또는 안료(이것은 상이한 용량의 확인 또는 특성규명을 위해 사용될 수 있음) 또는 조합. 적합한 코팅물을 갖는 당의정 코어가 또한 제공된다. 이러한 목적을 위해, 농축된 당 용액이 사용될 수 있고, 예를 들면, 아라비아검, 탈크, 폴리-비닐피롤리돈, 카보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜, 및/또는 이산화티타늄, 래커 용액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 선택적으로 함유할 수 있다.

[0183] 일부 구현예에서, 제형은 정제 또는 캡슐을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 정제를 제공한다. 또 다른 구현예에서, 본 화합물은 화합물 I 형태 A, 화합물 I 형태 B, 화합물 I 형태 C, 화합물 I 형태 D 및 결정성 화합물 II로부터 선택된다. 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 캡슐을 제공한다. 추가 구현예에서, 본 화합물은 화합물 I 형태 A, 화합물 I 형태 B, 화합물 I 형태 C, 화합물 I 형태 D 및 결정성 화합물 II로부터 선택된다.

[0184] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 화합물 I 형태 C 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 정제를 제공한다. 일부 구현예에서, 정제는 적어도 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95% w/w의 화합물 I 형태 C를 포함한다.

[0185] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 화합물 I 형태 C를 포함하는 캡슐 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 제공한다. 일부 구현예에서, 캡슐 적어도 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95% w/w의 화합물 I 형태 C를 포함한다.

[0186] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 정제 또는 캡슐을 제조하는 공정을 제공하고, 상기 공정은 본 개시내용의 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 배합시키는 것을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 화합물 I 형태 C를 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제와 배합시켜 화합물 I 형태 C를 포함하는 정제를 제조하는 공정을 제공한다. 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 화합물 I 형태 C를 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제와 배합시켜 화합물 I 형태 C를 포함하는 캡슐을 제조하는 공정을 제공한다.

[0187] 경구로 사용될 수 있는 약제학적 제제는 젤라틴으로 만들어진 압입형 캡슐 ("젤라틴캡슐"), 뿐만 아니라 젤라틴, 및 가소제 예컨대 글리세롤 또는 소르비톨로 만들어진 연질의, 밀봉 캡슐을 포함한다. 압입형 캡슐은 충전제 예컨대 락토오스, 결합제 예컨대 전분, 및/또는 윤활제 예컨대 탈크 또는 마그네슘 스테아레이트 및, 선택적으로, 안정제와 혼합하여 활성 성분을 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 적합한 액체, 예컨대 지방 오일, 유동 파라핀, 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜에서 용해되고 혼탁될 수 있다.

[0188] 일부 구현예에서, 주사 (비경구 투여)는, 예를 들면, 근육내, 정맥내, 복강내, 및/또는 피하로 사용될 수 있다. 주사용 본 명세서에서 기재된 화합물은 멸균된 액체 용액, 바람직하게는 생리적으로 양립가능한 완충액 또는 용

액, 예컨대 염수 용액, 한스 용액, 또는 링거액에서 제형화될 수 있다. 분산물은 또한, 비-수용액, 예컨대 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 에탄올, 액체 폴리에틸렌 글리콜, 트리아세틴, 및 식물성 오일에서 제조될 수 있다. 용액은 또한, 보존제, 예컨대 메틸파라벤, 프로필파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산, 티메로살, 및 기타 동종의 것을 함유할 수 있다. 또한, 화합물은 예를 들면, 동결건조된 형태를 포함하는 고형 형태로 제형화되고, 사용 전에 재용해되거나 혼탁될 수 있다.

[0189] 일부 구현예에서, 경점막, 국소 또는 경피 투여가 사용될 수 있다. 본 명세서에서 기재된 화합물의 그와 같은 제형에서, 침투될 장벽에 적합한 침투제가 사용된다. 그와 같은 침투제는 일반적으로 당해 기술에서 공지되어 있고, 예를 들면, 경점막 투여를 위해, 담즙산염 및 후시딘산 유도체를 포함한다. 또한, 세제는 침투를 용이하게 하기 위해 사용될 수 있다. 경점막 투여는, 예를 들면, 비강 스프레이 또는 좌약 (직장 또는 질)을 통해서 일 수 있다. 국소 투여를 위한 본 명세서에서 기재된 화합물의 조성물은 당해 기술에서 공지된 적절한 담체의 선택에 의해 오일, 크림, 로션, 연고, 기타 동종의 것으로서 제형화될 수 있다. 적합한 담체는 야채 또는 광유, 백색 바셀린 (백색 연질 파라핀), 분지쇄 지방 또는 오일, 동물성 지방 및 고분자량 알코올 (C12 초과)를 포함한다. 일부 구현예에서, 담체는, 활성 성분이 가용성이도록 선택된다. 유화제, 안정제, 휴액턴트 및 항산화제는 또한, 요망하는 경우 색상 또는 방향을 부여하는 제제로서 또한 포함될 수 있다. 국소 적용용 크림은 바람직하게는, 소량의 용매 (예를 들면, 오일)에 용해된 활성 성분의 혼합물이 혼합된, 광유, 자가에멀전화 밀랍 및 물의 혼합물로부터 제형화된다. 추가로, 경피 수단에 의한 투여는 경피 패치 또는 드레싱 예컨대 활성 성분 및 선택적으로 당해기술에서 공지된 1종 이상의 담체 또는 희석제가 함침된 붕채를 포함할 수 있다. 경피 전달 시스템의 형태로 투여되기 위해, 투약은 복용 요법 전체에 걸쳐 간헐적이기보다는 연속적일 것이다.

[0190] 일부 구현예에서, 화합물은 흡입제로서 투여된다. 본 명세서에서 기재된 화합물은 건조 분말 또는 적합한 용액, 혼탁액, 또는 에어로졸로서 제형화될 수 있다. 분말 및 용액은 당해 기술에서 공지된 적합한 첨가제와 함께 제형화될 수 있다. 예를 들면, 분말은 적합한 분말 베이스 예컨대 락토오스 또는 전분을 포함할 수 있고, 용액은 프로필렌 글리콜, 멸균수, 에탄올, 염화나트륨 및 다른 첨가제, 예컨대 산, 알칼리 및 완충액 염을 포함할 수 있다. 그와 같은 용액 또는 혼탁액은 스프레이, 펌프, 아토마이저, 또는 분무기, 및 기타 동종의 것을 통해 흡입으로 투여될 수 있다. 본 명세서에서 기재된 화합물은 또한, 하기와 함께 사용될 수 있다: 다른 흡입된 요법, 예를 들면 코르티코스테로이드 예컨대 플루티카손 프로페오네이트, 베클로메타손 디프로페오네이트, 트리암시놀론 아세토나이드, 부데소니드, 및 모메타손 푸로에이트; 베타 효능제 예컨대 알부테롤, 살메테롤, 및 포르모테롤; 항콜린성 제제 예컨대 이프라트로프리움 브로마이드 또는 티오토로피움; 혈관확장제 예컨대 트레프로스티날 및 일로프로스트; 효소 예컨대 DNAase; 치료 단백질; 면역글로불린 항체; 올리고뉴클레오타이드, 예컨대 단일 또는 이중가닥 DNA 또는 RNA, siRNA; 항생제 예컨대 토브라마이신; 무스카린성 수용체 길항제; 류코트리엔 길항제; 사이토카인 길항제; 프로테아제 억제제; 크로몰린 나트륨; 네도크릴 나트륨; 및 나트륨 크로모글리케이트.

[0191] 투여될 다양한 화합물의 양은 인자 예컨대 화합물 활성 (시험관내, 예를 들면 화합물 IC₅₀ 대 표적, 또는 동물 효능 모델에서 생체내 활성), 동물 모델에서 약력학적 결과 (예를 들면 생물학적 반감기 또는 생체이용률), 대상체의 연령, 크기, 및 체중, 및 대상체와 관련된 장애를 고려하여 표준 절차에 의해 결정될 수 있다. 이를 및 다른 인자의 중요성은 당해 분야의 숙련가에게 잘 알려져 있다. 일반적으로, 용량은 약 0.01 내지 50 mg/kg, 또한 약 0.1 내지 20 mg/ 치료될 대상체의 kg의 범위이다. 전형적으로, 약 600 내지 1200 mg/1일의 용량이 사용된다. 다중 용량이 사용될 수 있다.

[0192] 본 명세서에서 기재된 화합물은 또한, 동일한 질환을 치료하기 위해 다른 요법과 함께 사용될 수 있다. 그와 같은 병용 사용은 상이한 시간에 화합물 및 1종 이상의 다른 치료제의 투여, 또는 화합물 및 1종 이상의 다른 요법의 공-투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 복용량은 개시내용의 1종 이상의 화합물 또는 함께 사용된 다른 치료제, 예를 들면, 당해 분야의 숙련가에게 잘 알려진 방법에 의해 단독으로 사용된 화합물 또는 요법에 대해 복용된 양의 감소에 대해 변형될 수 있다.

[0193] 본 명세서에서 기재된 화합물은 동일한 질환을 표적으로 하는 또 다른 화학치료제 또는 약물 또는 키나제 억제제와 함께 사용될 수 있다. 그와 같은 조합은 고정 용량 조성물일 수 있거나 상이한 시간에 투여되거나, 동시에 또는 개별적으로 화합물 및 또 다른 제제, 약물 또는 키나제 억제제와 공-투여된다. 일부 구현예에서, 복용량은 개시내용의 1종 이상의 화합물 또는 또 다른 제제, 함께 사용된 약물 또는 키나제 억제제, 예를 들면, 당해 분야의 숙련가에게 잘 알려진 방법에 의해 안전성 및/또는 효능을 개선하기 위해 단독으로 사용된 화합물에 대해 복용된 양의 감소 또는 증가에 대해 변형될 수 있다.

[0194] 병용 사용은 다른 요법, 약물, 의료 절차 등과 함께 사용하는 것을 포함하는 것으로 이해되고, 상기 다른 요법

또는 절차는 상이한 시간에 본 명세서에서 기재된 화합물보다 (예를 들면 단시간 내에, 예컨대 1 시간 (예를 들면 1, 2, 3, 4-24 시간) 내에, 또는 더 긴 시간 (예를 들면 1-2 일, 2-4 일, 4-7 일, 1-4 주) 내에), 또는 본 명세서에서 기재된 화합물과 동시에 투여될 수 있다. 병용 사용은 또한, 다른 요법 또는 절차 전 또는 후에 단시간 또는 더 긴 시간 애에 투여된 본 명세서에서 기재된 화합물과 함께 요법 또는 1회 또는 드물게 투여된 의료 전자, 예컨대 수술과 함께 사용하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 상이한 투여 경로 또는 동일한 투여 경로에 의해 전달된 본 명세서에서 기재된 화합물 및 1종 이상의 다른 약물 치료제의 전달을 제공한다. 임의의 투여 경로에 대한 병용 사용은 임의의 제형에서 공동 투여의 동일한 투여 경로에 의해 전달된 본 명세서에서 기재된 화합물 및 1종 이상의 다른 약물 치료제의 전달을 포함하고, 상기 제형은, 2종의 화합물이 투여될 때 그것의 치료 활성을 유지하는 방식으로 화학적으로 연결된 제형을 포함하는. 일 측면에서, 다른 약물 요법은 본 명세서에서 기재된 화합물과 함께 투여될 수 있다. 공-투여에 의한 병용 사용은 화학적으로 연결된 화합물의 공-제형 또는 제형의 투여, 또는 동일 또는 상이한 경로에 의해 투여된, 서로 단시간 내에 (예를 들면 1 시간, 2 시간, 3 시간, 최대 24 시간 내에) 별개의 제형에서 2종 이상의 화합물의 투여를 포함한다. 별개의 제형의 공-투여는 하나의 디바이스, 예를 들면 동일한 흡입제 디바이스, 동일한 주사기, 등을 통한 전달에 의한 공-투여, 또는 서로 단시간 내에 별개의 디바이스로부터의 투여를 포함한다. 동일한 경로에 의해 전달된 본 명세서에서 기재된 화합물 및 1종 이상의 추가 약물 요법의 공-제형은, 하나의 제형 내에 조합된 별개의 화합물, 또는 화학적으로 연결되지만, 그것의 생물학적 활성을 여전히 유지하도록 변형된 화합물을 포함하는 하나의 디바이스에 의해 투여될 수 있도록 물질의 제제를 함께 포함한다. 그와 같은 화학적으로 연결된 화합물은 생체내에서 실질적으로 유지된 연결을 가질 수 있거나, 상기 연결은 생체내에서 분쇄될 수 있고, 이로써 2종의 활성 성분을 분리한다.

치료 방법

[0195] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 상기 대상체에게 치료적으로 효과적인 양의, 본 명세서에서 기재된 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 그것의 조성물을 투여하여 그것을 필요로 하는 대상체에서 질환 또는 병태를 치료하는 방법을 제공한다. 본 명세서에서 기재된 방법에서 사용될 수 있는 결정형의 예는 화합물 I 형태 A, 화합물 I 형태 B, 화합물 I 형태 C, 화합물 I 형태 D, 및 결정성 화합물 II를 포함한다.

[0196] 일부 구현예에서, 본 개시내용은, 질환 또는 병태에 대해 상기 대상체에게 치료적 유효량의 본 명세서에서 기재된 바와 같은 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 결정성 화합물 II, 그와 같은 화합물의 전구약물, 그와 같은 화합물 또는 전구약물의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 그와 같은 화합물 또는 전구약물의 약제학적으로 허용가능한 제형을 1종 이상의 다른 적합한 요법과 함께 투여하여 그것을 필요로 하는 대상체에서 질환 또는 병태를 치료하는 방법을 제공한다.

[0197] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 c-Fms, c-Kit, Flt3, 대식세포 및/또는 미세아교의 침윤 또는 활성화 또는 이들의 조합에 의해 매개된 질환 또는 병태로 고통받고 있거나 그 위험에 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 본 명세서에서 기재된 바와 같은 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 결정성 화합물 II, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 상기 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 I 형태 A, 화합물 I 형태 B, 화합물 I 형태 C, 화합물 I 형태 D 또는 결정성 화합물 II를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 상기 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 I 형태 A, 화합물 I 형태 B, 화합물 I 형태 C, 화합물 I 형태 D 또는 결정성 화합물 II 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0198] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 질환 또는 병태에 대해 상기 대상체에게 유효량의 본 명세서에서 기재된 바와 같은 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 결정성 화합물 II를 1종 이상의 다른 적합한 요법과 함께 투여하는 것을 수반한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 종양-관련된 대식세포 (TAM)에 의해 매개된 질환 또는 병태로 고통받고 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, 본 개시내용은 질환 또는 병태, 예컨대 종양로 고통받고 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 종양-관련된 대식세포는 종양 증식, 생존, 및 전이에서 역할을 한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 질환 또는 병태로 고통받고 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 대식세포 또는 미세아교의 감소/고갈은 이점을 제공한다. 특정 사례에서, 질환 또는 병태는 본 명세서에서 기재된 바와 같다. 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 본 명세서에서 기재된 바와 같은 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 결정성 화합물 II 및 본 명세서에서 기재된 바와 같은 제제 또는 약물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용

은 비정상적으로 또는 달리 Fms, CSF1R, CSF1 또는 IL-34, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 활성화 돌연변이 또는 전좌를 발현시키는 종양으로 고통받고 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다.

[0200]

일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 본 명세서에서 기재된 바와 같은 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 결정성 화합물 II 또는 조성물로 치료가능한 질환은 하기로 구성된 군으로부터 선택된 c-Fms 매개된 질환이다: 면역 장애(비제한적으로, 류마티스성 관절염, 전신 홍반성 낭창(SLE), 및 이식 거부; 줄기세포 제거 및 줄기세포 이식용 골수준비; 염증성 질환(비제한적으로, 골관절염, 염증성 창자 증후군, 궤양성 대장염, 크론병, 만성적 폐쇄성 폐 질환(COPD), 폐공기증, 가와사키병, 혈구포식세포 증후군(대식세포 활성화 증후군), 다중심 망내조직구증, 및 죽상경화증 포함); 대사 장애(비제한적으로, 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 인슐린 내성, 고혈당증, 비만, 및 지방분해 포함); 골 구조, 무기화 및 골 형성 및 재흡수의 장애(비제한적으로, 골다공증, 골절의 증가된 위험, 파제트병, 고칼슘혈증, 감염-매개된 골용해(예를 들면 골수염), 인골관절주위 또는 마모편 매개 골용해, 및 암의 골로의 전이 포함); 신장 및 비뇨생식 질환(비제한적으로, 자궁내막증, 신염(예를 들면 사구체신염, 사이질 신염, 낭창성 신염), 세뇨관 괴사, 당뇨병-관련된 신장 합병증(예를 들면 당뇨병성 신병증), 및 신장 비대 포함); 중추신경계의 장애(비제한적으로, 다발성 경화증, 뇌졸중, 알츠하이머병 및 파킨슨병 포함); 염증성 및 만성 통증(비제한적으로, 골 통증 포함); 및 암(비제한적으로, 다발성 골수종, 급성 골수 백혈병(AML), 만성적 골수성 백혈병(CML), 단구성 백혈병, 전립선암, 유방암, 난소암, 흑색종, 교모세포종 다형성, 타우병증, 종양의 다른 조직으로의 전이, 및 다른 만성 골수증식 성 질환 예컨대 골수섬유증 포함). 일부 구현예에서, AML는 내부 일렬 증복(ITD) 돌연변이인 Fms-유사 티로신 키나제 3(F1t3) 돌연변이와 관련된다. 일부 구현예에서, c-Fms 매개된 질환은 비정상적으로 또는 달리 Fms, CSF1R, CSF1 또는 IL-34, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 활성화 돌연변이 또는 전좌를 발현시키는 종양을 포함한다.

[0201]

다른 구현예에서, 질환 또는 병태는 c-Fms 및 c-Kit에 의해 매개되고 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 비만 세포 종양, 소세포 폐암, 고환암, 위장 기질 종양, 교모세포종, 별아교세포종, 신경교세포종, 여성 생식관의 암 종, 신경외배엽성 기원의 육종, 결장직장 암종, 제자리 암종, 슈반 세포 신조직형성, 악성 말초 신경 세포 종양, 악성 주변 신경집 종양, 크롬친화세포종 피부 및 망상 신경섬유종, 신경섬유종증, 신경섬유종증-1(NF1), 평활근-샘종 종양, 평활근 육종, 급성 골수 백혈병, 급성 림프구 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 다발성 골수종, 비만세포종, 흑색종, 유방암, 난소암, 전립선암, 갯과 비만 세포 종양, 암의 골 또는 다른 조직으로의 전이, 만성 골수증식성 질환 예컨대 골수섬유증, 신장 비대, 천식, 류마티스성 관절염, 알러지성 비염, 다발성 경화증, 골관절염, 염증성 창자 증후군, 이식 거부, 전신 홍반성 낭창, 궤양성 대장염, 크론병, 만성적 폐쇄성 폐 질환, 폐공기증, 가와사키병, 혈구포식세포 증후군(대식세포 활성화 증후군), 다중심 망내조직구증, 죽상경화증, 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 인슐린 내성, 고혈당증, 비만, 지방분해, 파다호산구증가증, 골다공증, 골절의 증가된 위험, 파제트병, 고칼슘혈증, 감염-매개된 골용해(예를 들면 골수염), 인골관절주위 또는 마모편 매개 골용해, 자궁내막증, 사구체신염, 사이질 신염, 낭창성 신염, 세뇨관 괴사, 당뇨병성 신병증, 뇌졸중, 알츠하이머병, 파킨슨병, 염증성 통증, 만성 통증, 및 골 통증.

[0202]

일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 결정성 화합물 II 또는 조성물로 치료가능한 질환 또는 병태는 하기로부터 선택된다: 탈모증, 대머리, 상처 치유, 남성형 탈모증(AGA), 간질, 외상성 뇌 손상, 타우병증, 에드하임 체스터 질환, 랑게르ハン스 세포 조직 구증, 모발 세포 백혈병, 비-소세포 폐암, 경피증, 전측 안구 질환, 후측 안구 질환, 리소좀 축적 질환, 줄기세포 제거 및 줄기세포 이식을 위한 골수준비, 1차 진행성 다발성 경화증, 복합 부위 통증 증후군, 반사성 교감신경 이상증, 근육 이상증, 뒤편 근육 이상증, 작열통, 신경-염증, 신경염증성 장애, 양성 건망증, HIV, 빈스완거 유형 치매, 루이스체를 갖는 치매, 완전전뇌증, 소두증, 뇌성 마비, 선천성 수두증, 복부 수종, 진행성 핵상 마비, 녹내장, 중독 장애, 의존, 알코올중독, 떨림, 월슨병, 혈관 치매, 다발 경색 치매, 전두측두 치매, 가성-치매, 방광암, 요관 암, 요도 암, 요막관 암, 기저 세포 암종, 담관암종, 결장암, 자궁내막 암, 식도암, 유잉 육종, 위암, 신경아교종, 간세포 암종, 호지킨 림프종, 후두 암종, 백혈병, 간암, 폐암, 흑색종, 중피종, 췌장암, 직장암, 신장암, 편평상피 세포 암종, t 세포 림프종, 갑상선암, 단구성 백혈병, 크롬친화세포종, 악성 말초 신경 세포 종양, 악성 주변 신경집 종양(MPNST), 피부 및 망상 신경섬유종, 평활근샘종 종양, 유섬유종, 자궁 유섬유종, 평활근육종, 유두상 갑상선암, 역형성 갑상선암, 수질 갑상선암, 여포성 갑상선암, 휘틀 세포 암종, 갑상선암, 맥관육종, 지방육종, 복수, 악성 복수, 중피종, 타액샘 종양, 타액샘의 점액표피양 암종, 타액샘의 선방 세포 암종, 위장 기질 종양(GIST - 이것은, 비제한적으로, 제1 계, 제2 계 및 네오아쥬반트 GIST를 포함한다), 신체의 잠재적인 공간의 삼출을 야기하는 종양, 늑막 삼출, 심장주위 삼출, 복막 삼출 일명 복수, 거대세포 종양(GCT), 골의 GCT, 색소성 용모결절성 윤활막염(PVNS), 건활막 거대세포 종양(TGCT), 힘줄집의 TCGT

(TGCT-TS), 다른 육종; 종양 혈관신생 및 주변분비 종양 성장; 및 비정상적으로 또는 달리 Fms, CSF1R, CSF1 또는 IL-34, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 활성화 돌연변이 또는 전좌를 발현시키는 종양.

[0203] 본 개시내용에서 기재된 구현예 및 측면에서, 결정성 또는 다형체의 화합물 I는 화합물 I 형태 A, 화합물 I 형태 B, 화합물 I 형태 C, 및 화합물 I 형태 D를 비제한적으로 포함하는 것으로 의도된다.

[0204] 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 결정성 화합물 II 또는 조성물로 치료가능한 질환 또는 병태는 하기으로부터 선택된다: 1차 진행성 다발성 경화증, 악성 주변 신경집 종양 (MPNST), 망상 신경섬유종, 중피종, 다발 경색 치매, 전두 측두 치매, 타액샘의 점액표피양 암종, 위장 기질 종양 (GIST(이것은, 비제한적으로, 제1 계, 제2 계 및 네오아쥬반트 GIST를 포함함)), 색소성 용모결절성 윤활막염 (PVNS) 또는 건활막 거대세포 종양 (TGCT).

[0205] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 건활막 거대세포 종양 (TGCT)로 고통받고 있거나 그 위험에 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 상기 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 I 형태 A, 화합물 I 형태 B, 화합물 I 형태 C, 화합물 I 형태 D 또는 결정성 화합물 II 또는 화합물 I 형태 A, 화합물 I 형태 B, 화합물 I 형태 C, 화합물 I 형태 D, 또는 결정성 화합물 II 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 색소성 용모결절성 윤활막염 (PVNS)로 고통받고 있거나 그 위험에 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 상기 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 I 형태 A, 화합물 I 형태 B, 화합물 I 형태 C, 화합물 I 형태 D 또는 결정성 화합물 II 또는 화합물 I 형태 A, 화합물 I 형태 B, 화합물 I 형태 C, 화합물 I 형태 D 또는 결정성 화합물 II 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 악성 주변 신경집 종양 (MPNST)로 고통받고 있거나 그 위험에 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 상기 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 I 형태 A, 화합물 I 형태 B, 화합물 I 형태 C, 화합물 I 형태 D 또는 결정성 화합물 II 또는 화합물 I 형태 A, 화합물 I 형태 B, 화합물 I 형태 C, 화합물 I 형태 D 또는 결정성 화합물 II 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 망상 신경섬유종으로 고통받고 있거나 그 위험에 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 상기 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 I 형태 A, 화합물 I 형태 B, 화합물 I 형태 C, 화합물 I 형태 D 또는 결정성 화합물 II 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 고형 종양으로 고통받고 있거나 그 위험에 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 상기 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 I 형태 A, 화합물 I 형태 B, 화합물 I 형태 C, 화합물 I 형태 D 또는 결정성 화합물 II 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 암으로 고통받고 있거나 그 위험에 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 상기 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 I 형태 A, 화합물 I 형태 B, 화합물 I 형태 C, 화합물 I 형태 D 또는 결정성 화합물 II 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0206] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 고형 종양으로 고통받고 있거나 그 위험에 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 상기 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 I 형태 A, 화합물 I 형태 B, 화합물 I 형태 C, 화합물 I 형태 D 또는 결정성 화합물 II 또는 화합물 I 형태 A, 화합물 I 형태 B, 화합물 I 형태 C, 화합물 I 형태 D, 또는 결정성 화합물 II 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하고, 그리고 선택적으로 치료적 유효량의 파클리타셀을 추가로 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 고형 종양은 진전된, 전이성 또는 비-절제성 상피성 난소암, 1차 복막 암, 또는 나팔관 암이다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 provide 진전된, 전이성 또는 비-절제성 상피성 난소암, 1차 복막 암, 또는 나팔관 암으로 고통받고 있거나 그 위험에 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 상기 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 I 형태 C, 또는 화합물 I 형태 C, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0207] 본 명세서에서 기재된 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 결정성 화합물 II에 의한 질환 또는 병체의 치료를 수반하는 측면 및 구현예에서, 본 개시내용은 그것을 필요로 하는 대상체(예를 들면 포유동물 예컨대 인간, 다른 영장류, 스포츠 동물, 상업적 관심 동물 예컨대 소, 농장 동물 예컨대 말, 또는 애완동물 예컨대 개 및 고양이)에서 Kit-매개된 질환 또는 병태, 예를 들면, 비정상 키트 활성 (예를 들면 키나제 활성)에 의해 특성규명된 질환 또는 병태를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 방법은 상기 c-Kit-매개된 질환 또는 병태로 고통받고 있거나 그 위험이 있는 대상체에게 유효량의, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 1종 이상의 화합물(들)을 투여하는 것을 수반할 수 있다. 일 구현예에서, Kit 매개된 질환은 하기로 구

성된 군으로부터 선택된다: 악성종양(비제한적으로, 비만 세포 종양, 소세포 폐암, 비-소세포 폐암 (NSCLC), 고환암, 췌장암, 유방암, 머켈 세포 암종, 여성 생식관의 암종, 신경외배엽성 기원의 육종, 결장직장 암종, 제자리 암종, 위장 기질 종양 (GISTs- 이것은, 비제한적으로, 제1 계, 제2 계 및 네오아쥬반트 GIST를 포함한다), 종양 혈관신생, 교모세포종, 별아교세포종, 신경교세포종, 신경섬유종증 (신경섬유종증과 관련된 슈반 세포 신조직형성 포함), 급성 골수 백혈병, 급성 램프구 백혈병, 만성적 골수성 백혈병, 비만세포종, 흑색종, 및 갯파비만 세포 종양 포함); 심혈관 질환(비제한적으로 죽상경화증, 심근병증, 심부전, 폐 동맥 고혈압 및 폐 섬유증 포함); 염증성 및 자가면역 정후(비제한적으로, 알러지, 과민증, 천식, 류마티스성 관절염, 알러지성 비염, 다발성 경화증, 염증성 장 질환, 이식 거부, 과다호산구증증증, 두드러기 및 피부염 포함); 위장 정후(비제한적으로 위식도 역류 질환 (GERD), 식도염, 및 위장관 궤양 포함); 안과 정후(비제한적으로 포도막염 및 망막염 포함); 및 신경 정후(비제한적으로 편두통 포함) 및 비정상적으로 또는 달리 Kit, SCFR, SCF, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 활성화 돌연변이 또는 전좌를 발현시키는 종양.

[0208] 본 명세서에서 기재된 바와 같은 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 결정성 화합물 II에 의한 질환 또는 병태의 치료를 수반하는 측면 및 구현예에서, 본 개시내용은 그것을 필요로 하는 대상체(예를 들면 포유동물 예컨대 인간, 다른 영장류, 스포츠 동물, 상업적 관심 동물 예컨대 소, 농장 동물 예컨대 말, 또는 애완동물 예컨대 개 및 고양이)에서 Fms-매개된 질환 또는 병태, 예를 들면, 비정상 Fms 활성(예를 들면 키나제 활성)에 의해 특성규명된 질환 또는 병태를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 방법은 Fms-매개된 질환 또는 병태로부터 고통받고 있거나 그 위험에 있는 상기 대상체에게 유효량의, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 1종 이상의 화합물(들)을 투여하는 것을 수반할 수 있다. 일 구현예에서, Fms 매개된 질환은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 염증성 및 자가면역 정후(비제한적으로, 류마티스성 관절염, 골관절염, 건선성 관절염, 건선, 피부염, 강직 척추염, 다발성근염, 피부근염, 전신 경화증, 유년성 특발성 관절염, 류마티스성 다발근육통, 쇼그렌 질환, 랑게르란스 세포 조직구증 (LCH), 스틸 질환, 염증성 장 질환, 궤양성 대장염, 크론병, 전신 홍반성 낭창 (SLE), 면역 혈소판감소성 자반병 (ITP), 자가조직 이식용 골수준비, 이식 거부, 만성적 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 폐공기증, 가와사키병, 혈구포식세포 증후군 (대식세포 활성화 증후군), 다중심 망내조직구증, 및 죽상경화증 포함); 대사 장애(비제한적으로, 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 인슐린 내성, 고혈당증, 비만, 및 지방분해 포함); 골 구조, 무기화 및 골 형성 및 재흡수의 장애(비제한적으로, 골다공증, 골 이상증, 골절의 증가된 위험, 파제트병, 고칼슘혈증, 감염-매개된 골용해 (예를 들면 골수염), 및 인골관절주위 또는 마모편 매개 골용해 포함); 신장 및 비뇨생식 질환(비제한적으로, 자궁내막증, 신염 (예를 들면 사구체신염, 사이질 신염, 낭창성 신염), 세뇨관 폐사, 당뇨병-관련된 신장 합병증 (예를 들면 당뇨병성 신병증), 및 신장 비대 포함); 신경계의 장애(비제한적으로, 탈수초 장애 (예를 들면 다발성 경화증, 샤르코 마리 투스 증후군), 근위축 축삭 경화증 (ALS), 중증 근무력증, 만성 탈수초 다발성신경병증, 다른 탈수초 장애, 뇌졸중, 알츠하이머병 및 파킨슨병 포함); 통증(비제한적으로, 만성 통증, 급성 통증, 염증성 통증, 신경병성 통증, 골 통증 포함); 악성종양(비제한적으로, 다발성 골수종, 급성 골수 백혈병 (AML), 만성적 골수성 백혈병 (CML), 폐암, 췌장암, 전립선암, 유방암, 난소암, 신경교세포종, 육종, 골육종, 거대세포 종양, (예를 들면 골의 거대세포 종양, 힘줄 덮개의 거대세포 종양 (TGCT)), 색소성 융모결절성 윤활막염 (PVNS), 종양 혈관신생, 흑색종, 교모세포종 다형성, 교모세포종의 서브셋, 교모세포종의 전신경 서브셋, 신경아교종, 중추신경계의 다른 종양, 종양의 다른 조직으로의 전이, 골용해 골 전이, 및 다른 만성 골수증식성 질환 예컨대 골수섬유증 포함); 혈관염(비제한적으로 콜라겐 혈관 질환, 결절성 다발동맥염, 베체트병, 유육종증, 가족성 지중해 열병, 쳐그-스트라우스 혈관염, 일시적 동맥염, 거대세포 동맥염, 다튠야수 동맥염 포함); 안과 정후(비제한적으로 포도막염, 공막염, 망막염, 연령 관련 황반 변성, 맥락막 신생혈관형성, 당뇨 망막병증 포함); 선천적 장애(비제한적으로 천사얼굴증, 신경섬유종증 포함); 감염성 질환 정후(비제한적으로 인간 면역결핍 바이러스, B형 간염 바이러스, C형 간염 바이러스와 관련된 감염, 인간 과립구성 아나플라즈마증 포함); 리소좀 축적 장애(비제한적으로 고오셔 질환, 파브리 질환, 니만-페크병 포함); 위장 정후(비제한적으로 간경변증 포함); 폐 정후(비제한적으로 폐 섬유증, 급성 폐 손상 (예를 들면 환기장치-유도된, 연기- 또는 독소-유도된) 포함); 외과용 정후(비제한적으로 (심폐) 바이패스 수술, 혈관 수술, 및 혈관 이식편 포함); 및 비정상적으로 또는 달리 Fms, CSF1R, CSF1 또는 IL-34, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 활성화 돌연변이 또는 전좌를 발현시키는 종양.

[0209] 본 개시내용의 또 다른 구현예에서, 본 개시내용의 화합물을 중 임의의 것에 의해 치료될 수 있는 CSF1R (Fms) 매개된 질환은 간질이다.

[0210] 본 개시내용의 또 다른 구현예에서, 본 개시내용의 화합물을 중 임의의 것에 의해 치료될 수 있는 CSF1R (Fms) 매개된 질환은 외상성 뇌 손상이다.

- [0211] 본 개시내용의 또 다른 구현예에서, 도비티닙 또는 바탈라닙과 함께 본 개시내용의 화합물 중 임의의 것에 의해 치료될 수 있는 CSF1R (Fms) 매개된 질환은 교모세포종 (GBM)이다.
- [0212] 본 개시내용의 또 다른 구현예에서, 본 개시내용의 화합물 중 임의의 것에 의해 치료될 수 있는 CSF1R (Fms) 매개된 질환은 타우병증을 포함한다.
- [0213] 본 개시내용의 또 다른 구현예에서, 본 개시내용의 화합물 중 임의의 것에 의해 치료될 수 있는 CSF1R (Fms) 매개된 질환은 환자에서 바이러스 저장소를 감소시키는 것을 포함한다.
- [0214] 본 개시내용의 또 다른 구현예에서, 본 개시내용의 화합물 중 임의의 것에 의해 치료될 수 있는 CSF1R (Fms) 매개된 질환은 에드하임 체스터 질환/랑게르한스 세포 조직구증, 모발 세포 백혈병, 및 비-소세포 폐암 (NSCLC)를 포함한다.
- [0215] 본 개시내용의 또 다른 구현예에서, 본 개시내용의 화합물 중 임의의 것에 의해 치료될 수 있는 질환은 경피증이다. 이 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 국소로 투여되고, 비-제한적인 예로서 국소 제형 예컨대 젤, 크림 또는 분무로 투여될 수 있다.
- [0216] 본 개시내용의 또 다른 구현예에서, 본 개시내용의 화합물 중 임의의 것에 의해 치료될 수 있는 CSF1R (Fms) 매개된 질환은 전측 안구 질환 또는 후측 안구 질환이다. 이들 안구 질환의 예는 각막, 결막, 공막, 및 눈물샘의 질환을 포함한다.
- [0217] 본 명세서에서 기재된 바와 같은 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 결정성 화합물 II에 의한 질환 또는 병태의 치료를 수반하는 측면 및 구현예에서, 본 개시내용은 그것을 필요로 하는 대상체(예를 들면 포유동물 예컨대 인간, 다른 영장류, 스포츠 동물, 상업적 관심 동물 예컨대 소, 농장 동물 예컨대 말, 또는 애완동물 예컨대 개 및 고양이)에서 Fms 및 Kit에 의해 매개된 질환 또는 병태, 예를 들면, 비정상 Fms 활성 및 키트 활성 (예를 들면 키나제 활성)에 의해 특성규명된 질환 또는 병태를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 방법은 Fms 및 Kit에 의해 매개된 질환 또는 병태로부터 고통받고 있거나 그 위험에 있는 상기 대상체에게 유효량의, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 1종 이상의 화합물(들)을 투여하는 것을 수반 할 수 있다. 일 구현예에서, Fms 및 Kit에 의해 매개된 병태는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 류마티스성 관절염, 골관절염, 건선성 관절염, 건선, 피부염, 알러지, 과민증, 천식, 알러지성 비염, 강직 척추염, 다발성 근염, 피부근염, 전신 경화증, 유년성 특발성 관절염, 류마티스성 다발근육통, 쇼그렌 질환, 랑게르한스 세포 조직구증, 스틸 질환, 염증성 장 질환, 궤양성 대장염, 크론병, 전신 홍반성 낭창, 면역 혈소판감소성 자반병, 자가조직 이식용 골수준비, 이식 거부, 만성적 폐쇄성 폐 질환, 폐공기증, 가와사키병, 혈구포식세포 증후군, 다중심 망내조직구증, 과다호산구증가증, 및 두드러기 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 인슐린 내성, 고혈당증, 비만, 및 지방분해, 골다공증, 골이상증, 골절의 증가된 위험, 파제트병, 고칼슘혈증, 감염-매개된 골용해, 및 인골관절주위 또는 마모편 매개 골용해, 자궁내막증, 신염, 세뇨관 괴사, 당뇨병-관련된 신장 합병증, 및 신장 비대, 다발성 경화증, 샤르코 마리 투스 증후군, 근위축 측삭 경화증, 중증 근무력증, 만성 탈수초 다발성신경병증, 다른 탈수초 장애, 뇌졸증, 알츠하이머병 및 파킨슨병, 급성 통증, 신경병성 통증, 염증성 통증, 만성 통증, 편두통, 다발성 골수종, 급성 림프구 백혈병, 급성 골수 백혈병, 만성적 골수성 백혈병, 비만 세포 종양, 갯과 비만 세포 종양, 폐암, 고환암, 췌장암, 전립선암, 유방암, 난소암, 머켈 세포 암종, 여성 생식관의 암종, 결장직장 암종, 제자리 암종, 위장 기질 종양, 종양 혈관신생, 별아교세포종, 신경교세포종, 육종, 골육종, 신경외배엽성 기원의 육종, 골의 거대세포 종양, 힘줄 덮개의 거대세포 종양, 색소성 융모결절성 윤활막염, 흑색종, 교모세포종, 교모세포종 다형성, 신경아교종, 중추신경계의 다른 종양, 신경섬유종증 (신경섬유종증과 관련된 슈반 세포 신조직형성 포함), 비만세포종, 종양의 다른 조직으로의 전이, 골용해 골 전이, 및 다른 만성 골수증식성 질환 예컨대 골수섬유증, 콜라겐 혈관 질환, 결절성 다발동맥염, 베체트병, 유육종증, 가족성 지중해 열병, 처그-스트라우스 혈관염, 일시적 동맥염, 거대세포 동맥염, 다카야수 동맥염, 포도막염, 공막염, 망막염, 연령 관련 황반 변성, 맥락막 신생혈관형성, 당뇨 망막병증, 천사얼굴증, 신경섬유종증, 인간 면역결핍 바이러스, B형 간염 바이러스, C형 간염 바이러스와 관련된 감염, 인간 과립구성 아나플라즈마증, 고오셔 질환, 파브리 질환, 니만-페크병, 간경변증, 위식도 역류 질환, 식도염, 및 위장관 궤양, 폐 섬유증, 급성 폐 손상, 바이패스 수술, 혈관 수술, 및 혈관 이식편, 죽상경화증, 심근병증, 심부전, 및 폐 동맥 고혈압.
- [0218] 본 명세서에서 기재된 바와 같은 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 결정성 화합물 II에 의한 질환 또는 병태의 치료를 수반하는 측면 및 구현예에서, 본 개시내용은 그것을 필요로 하는 대상체(예를 들면 포유동물 예컨대 인간, 다른 영장류, 스포츠 동물, 상업적 관심 동물 예컨대 소, 농장 동물 예컨대 말, 또는 애완동물 예컨대 개 및 고양이)에서 Fms 및 Flt-3에 의해 매개된 질환 또는 병태, 예를 들면, 비정

상 Fms 활성 및 Flt-3 활성 (예를 들면 키나제 활성)에 의해 특성규명된 질환 또는 병태를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 방법은 Fms 및 Flt-3에 의해 매개된 질환 또는 병태로부터 고통받고 있거나 그 위험에 있는 상기 대상체에게 유효량의, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 1종 이상의 화합물(들)을 투여하는 것을 수반할 수 있다. 일 구현예에서, Fms 및 Flt-3에 의해 매개된 병태는 급성 골수 백혈병이다.

[0219] 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형에 의한 질환 또는 병태를 수반하는 측면 및 구현예에서, 본 방법은 유효량의, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 1종 이상의 화합물(들) 또는 1종 이상의 조성물(들)을 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께, 하기로 구성된 군으로부터 선택된 질환 또는 병태로 고통받고 있거나 그 위험에 있는, 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 수반할 수 있다: 류마티스성 관절염, 골관절염, 골다공증, 인골관절주위 골용해, 전신 경화증, 탈수초 장애, 다발성 경화증, 샤르코 마리 투스 증후군, 근위축 측삭 경화증, 알츠하이머병, 파킨슨병, 궤양성 대장염, 크론병, 면역 혈소판감소성 자반병, 죽상경화증, 전신 홍반성 낭창, 자가조직 이식용 골수준비, 이식 거부, 사구체신염, 사이질 신염, 낭창성 신염, 세뇨관 괴사, 당뇨병성 신병증, 신장 비대, 1형 당뇨병, 급성 통증, 염증성 통증, 신경병성 통증, 급성 골수 백혈병, 흑색종, 다발성 골수종, 전이성 유방암, 전립선암, 췌장암, 폐암, 난소암, 신경아교종, 교모세포종, 신경섬유종증, 골용해 골전이, 뇌 전이, 위장 기질 종양, 및 거대세포 종양.

[0220] 특정 측면에서, 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그것의 조성물은, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께, 리소좀 축적 장애의 치료를 위해 사용될 수 있다. 리소좀 축적 장애의 비-제한적인 예는 하기를 포함한다: 뮤코지질증, 알파-만노시도시스, 아스파르테글루코사민뇨증, 바텐병, 베타-만노시도시스, 시스틴증, 다논병, 파브리병, 파버병, 푸코시드축적증, 갈락토시알리다제결핍증, 고셔병, 강글리오시드증 (예를 들면, GM1 강글리오시드증 및 GM2-강글리오시드증 AB 변이체), 크라베병, 이염성 백질이상증, 뮤코다당체침착증 장애 (예를 들면, MPS 1 - 혈려 증후군, MPS II - 헌터 증후군, MPS III - 산필립포 (A,B,C,D), MPS IVA - 모르키오, MPS IX - 하이알로니다제, 결핍, MPS VI - 마로토-라미, 또는 MPS VII - 슬라이 증후군), 뮤코지질증 1형 (시알리다제결핍증), 뮤코지질증 2형 (I-세포 질환); 뮤코지질증 유형 III (가성-혈려 다발이상증), 뮤코지질증 유형 IV, 다중 설파타제 결핍, 니만-핀 유형 A, B, C, 품페병 (글리코겐 축적 질환), 피크노디소토시스, 샌드호프병, 천들러 질환, 살라병/시알산 축적 질환, 테이-삭스, 및 울만 질환.

[0221] 본 명세서에서 언급된 측면 및 구현예 중 임의의 것에 추가하여, 본 명세서에서 기재된 화합물은 또한, 질환 상태, 예컨대 암과 관련된 돌연변이를 비제한적으로 포함하는 키나제의 돌연변이 (예를 들면 Fms 돌연변이체, KIT 돌연변이체, Flt-3 돌연변이체, 예를 들면, 내부 일렬 중복 (ITD))의 영향을 억제한다.

[0222] 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형에 의한 질환 또는 병태의 치료를 수반하는 측면 및 구현예에서, 상기 방법은 유효량의, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 1종 이상의 화합물(들) 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그것의 조성물을, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께, 줄기세포 제거 및 줄기세포 이식을 위한 골수준비, 단구성 백혈병, 1차 진행성 다발성 경화증, 복합 부위 통증 증후군, 반사성 교감신경 이상증, 근육 이상증, 뒤센 근육 이상증, 작열통, 악성 말초 신경 세포 종양, 악성 주변 신경집 종양, 크롬친화세포종 괴부 및 망상 신경섬유종, 신경-염증, 양성 건망증, HIV, 빈스완거 유형 치매, 루이스체를 갖는 치매, 완전전뇌증, 소두증, 뇌성 마비, 선천성 수두증, 떨림, 월슨병, 혈관 치매/다발 경색 치매, 전두 측두 유형, 가성-치매, 유두상 갑상선암, 역형성 갑상선암, 수질 갑상선암, 여포성 갑상선암, 휘틀 세포 암종, 갑상선암, 복수, 악성 복수, 복부 수종, 진행성 혼상 마비, 녹내장, 중피종, 타액샘 종양, 타액샘의 점액표피양 암종, 타액샘의 선방 세포 암종, 및 다른 것), 위장 기질 종양 (GIST(이것은, 비제한적으로, 제1 계, 제2 계 및 네오아쥬반트 GIST를 포함함)), 신체의 잠재적인 공간의 삼출을 야기하는 종양, 늑막 삼출, 심장주위 삼출, 복막 삼출 일명 복수, 거대세포 종양 (GCT), 골의 GCT, 색소성 융모결절성 윤활막염 (PVNS), 건활막 거대세포 종양 (TGCT), 힘줄집의 TCGT (TGCT-TS), 다른 육종, 종양 혈관신생 및 주변분비 종양 성장; 및 비정상적으로 또는 달리 Fms, CSF1R, CSF1 또는 IL-34, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 활성화 돌연변이 또는 전위를 발현시키는 종양으로 구성된 군으로부터 선택된 질환 또는 병태로 고통받고 있거나 그 위험에 있는, 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 수반하고, 상기 화합물은 Kit의 억제제이다.

[0223] 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형에 의한 질환 또는 병태의 치료를 수반하는 측면 및 구현예에서, 본 방법은 유효량의 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형 또

는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그것의 조성물을, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께, 하기로 구성된 군으로부터 선택된 질환 또는 병태로 고통받고 있거나 그 위험에 있는, 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 수반할 수 있다: 탈모증, 대머리, 상처 치유, 남성형 탈모증 (AGA), 간질, 외상성 뇌 손상, 타우병증, 에드하임 체스터 질환, 랑게르한스 세포 조직구증, 모발 세포 백혈병, 비-소세포 폐암, 경피증, 전측 안구 질환, 후측 안구 질환, 리소좀 축적 질환, 줄기세포 제거 및 줄기세포 이식을 위한 골수준비, 1차 진행성 다발성 경화증, 복합 부위 통증 증후군, 반사성 교감신경 이상증, 근육 이상증, 뒤센 근육 이상증, 작열통, 신경-염증, 신경염증성 장애, 양성 건망증, HIV, 빈스완거 유형 치매, 루이스체를 갖는 치매, 완전전뇌증, 소두증, 뇌성 마비, 선천성 수두증, 복부 수종, 진행성 핵상 마비, 녹내장, 중독 장애, 의존, 알코올중독, 떨림, 월슨병, 혈관 치매, 다발 경색 치매, 전두 측두 치매, 가성-치매, 방광암, 요관 암, 요도 암, 요막관 암, 기저 세포 암종, 담관암종, 결장암, 자궁내막 암, 식도암, 유잉 육종, 위암, 신경아교종, 간세포 암종, 호지킨 림프종, 후두 암종, 백혈병, 간암, 폐암, 흑색종, 중피종, 췌장암, 직장암, 신장암, 편평상피 세포 암종, t 세포 림프종, 갑상선암, 단구성 백혈병, 크롬친화세포종, 악성 말초 신경 세포 종양, 악성 주변 신경집 종양 (MPNST), 피부 및 망상 신경섬유종, 평활근샘종 종양, 유섬유종, 자궁 유섬유종, 평활근육종, 유두상 갑상선암, 역형성 갑상선암, 수질 갑상선암, 여포성 갑상선암, 휘틀 세포 암종, 갑상선암, 맥관육종, 지방육종, 복수, 악성 복수, 중피종, 타액샘 종양, 타액샘의 점액표피양 암종, 타액샘의 선방 세포 암종, 위장 기질 종양 (GIST(이것은, 비제한적으로, 제1 계, 제2 계 및 네오아쥬반트 GIST를 포함함)), 신체의 잠재적인 공간의 삼출을 야기하는 종양, 늑막 삼출, 심장주위 삼출, 복막 삼출 일명 복수, 거대세포 종양 (GCT), 골의 GCT, 색소성 용모결절성 윤활막염 (PVNS), 건활막 거대세포 종양 (TGCT), 힘줄집의 TCGT (TGCT-TS), 및 다른 육종; 종양 혈관신생 및 주변분비 종양 성장 및 비정상적으로 또는 달리 Fms, CSF1R, CSF1 또는 IL-34, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 활성화 돌연변이 또는 전좌를 발현시키는 종양.

[0224]

본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형에 의한 질환 또는 병태의 치료를 수반하는 측면 및 구현예에서, 본 방법은 유효량의 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그것의 조성물을, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께, 탈모증, 대머리, 상처 치유, 남성형 탈모증 (AGA), 간질, 외상성 뇌 손상, 타우병증, 에드하임 체스터 질환, 랑게르한스 세포 조직구증, 모발 세포 백혈병, 비-소세포 폐암, 경피증, 전측 안구 질환, 후측 안구 질환, 리소좀 축적 질환, 줄기세포 제거 및 줄기세포 이식을 위한 골수준비, 1차 진행성 다발성 경화증, 복합 부위 통증 증후군, 반사성 교감신경 이상증, 근육 이상증, 뒤센 근육 이상증, 작열통, 신경-염증, 신경염증성 장애, 양성 건망증, HIV, 빈스완거 유형 치매, 루이스체를 갖는 치매, 완전전뇌증, 소두증, 뇌성 마비, 선천성 수두증, 복부 수종, 진행성 핵상 마비, 녹내장, 중독 장애, 의존, 알코올중독, 떨림, 월슨병, 혈관 치매, 다발 경색 치매, 전두 측두 치매, 가성-치매, 방광암, 요관 암, 요도 암, 요막관 암, 기저 세포 암종, 담관암종, 결장암, 자궁내막 암, 식도암, 유잉 육종, 위암, 신경아교종, 간세포 암종, 호지킨 림프종, 후두 암종, 백혈병, 간암, 폐암, 흑색종, 중피종, 췌장암, 직장암, 신장암, 편평상피 세포 암종, t 세포 림프종, 갑상선암, 단구성 백혈병, 크롬친화세포종, 악성 말초 신경 세포 종양, 악성 주변 신경집 종양 (MPNST), 피부 및 망상 신경섬유종, 평활근샘종 종양, 유섬유종, 자궁 유섬유종, 평활근육종, 유두상 갑상선암, 역형성 갑상선암, 수질 갑상선암, 여포성 갑상선암, 휘틀 세포 암종, 갑상선암, 맥관육종, 지방육종, 복수, 악성 복수, 중피종, 타액샘 종양, 타액샘의 점액표피양 암종, 타액샘의 선방 세포 암종, 위장 기질 종양 (GIST(이것은, 비제한적으로, 제1 계, 제2 계 및 네오아쥬반트 GIST를 포함함)), 신체의 잠재적인 공간의 삼출을 야기하는 종양, 늑막 삼출, 심장주위 삼출, 복막 삼출 일명 복수, 거대세포 종양 (GCT), 골의 GCT, 색소성 용모결절성 윤활막염 (PVNS), 건활막 거대세포 종양 (TGCT), 힘줄집의 TCGT (TGCT-TS), 다른 육종; 종양 혈관신생 및 주변분비 종양 성장 및 비정상적으로 또는 달리 Fms, CSF1R, CSF1 또는 IL-34, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 활성화 돌연변이 또는 전위를 발현시키는 종양으로 구성된 군으로부터 선택된 질환 또는 병태로 고통받고 있거나 그 위험에 있는, 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 수반할 수 있고, 상기 화합물은 이중 Fms/Kit 억제제이다.

[0225]

본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형에 의한 질환 또는 병태의 치료를 수반하는 측면 및 구현예에서, 본 방법은 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 유효량의 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그것의 조성물을 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께, 급성 골수 백혈병으로 고통받고 있거나 그 위험에 있는, 그것을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 수반할 수 있고, 상기 화합물은 이중 Fms/F1t-3 억제제이다.

[0226]

또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본 명세서에서 기재된 바와 같은 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화

합물 I 또는 고형 또는 결정성 화합물 II 또는 그것의 조성물을 포함하는 키트를 제공한다. 일부 구현예에서, 화합물 또는 조성물은 예를 들면, 박스, 엔비로프, 또는 백 내에 추가로 포장될 수 있는 바이알, 병, 플라스크에서 포장될 수 있고; 화합물 또는 조성물은 포유동물, 예를 들면, 인간에게 투여하기 위해 U.S. 식품의약품안전청 또는 유사한 관리 기관에 의해 승인되고; 화합물 또는 조성물은 Fms 및/또는 Kit 단백질 키나제 매개된 질환 또는 병태에 대해 포유동물, 예를 들면, 인간에게 투여하도록 승인되고; 상기 개시내용 키트는 Fms 및/또는 Kit 단백질 키나제-매개된 질환 또는 병태에 대해 쓰여진 사용 지침 및/또는 화합물 또는 조성물이 포유동물, 예를 들면, 인간에게 투여하기에 적합하거나 승인된 다른 징후를 포함하고; 그리고 화합물 또는 조성물은 단위 용량 또는 단일 용량 형태, 예를 들면, 단일 용량 알약, 캡슐, 등으로 포장된다.

[0227] 또 다른 측면에서, 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그것의 조성물은, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 Kit-매개된 질환 또는 병태, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 Fms-매개된 질환 또는 병태, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 Fms-매개된 및 Kit-매개된 질환 또는 병태, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 Flt3-매개된 질환 또는 병태 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 Fms-매개된 및 Flt3-매개된 질환 또는 병태의 치료용 약제의 제조에서 사용될 수 있고, 여기서 상기 Kit, Fms 또는 Flt3 키나제는 그것의 임의의 돌연변이를 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 본 개시내용은 본 명세서에서 기재된 바와 같은 Fms-매개된 및 Kit-매개된 질환 또는 병태를 치료하는데 사용하기 위해 1종 이상의 본 명세서에서 기재된 화합물 또는 조성물을 제공한다. 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 본 명세서에서 기재된 바와 같은 Fms-매개된 질환 또는 병태를 치료하는데 사용하기 위해 1종 이상의 본 명세서에서 기재된 화합물 또는 조성물을 제공한다.

[0228] 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그것의 조성물은, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께, 하기로 구성된 군으로부터 선택된 질환 또는 병태의 치료용 약제의 제조에서 사용될 수 있다: 탈모증, 대머리, 상처 치유, 남성형 탈모증 (AGA), 간질, 외상성 뇌 손상, 타우병증, 에드하임 체스터 질환, 랑게르란스 세포 조직구증, 모발 세포 백혈병, 비-소세포 폐암, 경피증, 전측 안구 질환, 후측 안구 질환, 리소좀 축적 질환, 줄기세포 제거 및 줄기세포 이식을 위한 골수준비, 1차 진행성 다발성 경화증, 복합 부위 통증 증후군, 반사성 교감신경 이상증, 근육 이상증, 뒤텐 근육 이상증, 작열통, 신경-염증, 신경염증성 장애, 양성 건망증, HIV, 빈스완거 유형 치매, 루이스체를 갖는 치매, 완전전뇌증, 소두증, 뇌성 마비, 선천성 수두증, 복부 수종, 진행성 혁상 마비, 녹내장, 중독 장애, 의존, 알코올중독, 멀림, 월슨병, 혈관 치매, 다발 경색 치매, 전두 측두 치매, 가성-치매, 방광암, 요관 암, 요도 암, 요막관 암, 기저 세포 암종, 담관암종, 결장암, 자궁내막 암, 식도암, 유잉 육종, 위암, 신경아교종, 간세포 암종, 호지킨 림프종, 후두 암종, 백혈병, 간암, 폐암, 흑색종, 중피종, 췌장암, 직장암, 신장암, 편평상피 세포 암종, t 세포 림프종, 갑상선암, 단구성 백혈병, 크롬친화세포종, 악성 말초 신경 세포 종양, 악성 주변 신경집 종양 (MPNST), 피부 및 망상 신경섬유종, 평활근샘종 종양, 유섬유종, 자궁 유섬유종, 평활근육종, 유두상 갑상선암, 역형성 갑상선암, 수질 갑상선암, 여포성 갑상선암, 휘틀 세포 암종, 갑상선암, 맥관육종, 지방육종, 복수, 악성 복수, 중피종, 타액샘 종양, 타액샘의 점액표피양 암종, 타액샘의 선방 세포 암종, 위장 기질 종양 (GIST(이 것은, 비제한적으로, 제1 계, 제2 계 및 네오아쥬반트 GIST를 포함함)), 신체의 잠재적인 공간의 삼출을 야기하는 종양, 늑막 삼출, 심장주위 삼출, 복막 삼출 일명 복수, 거대세포 종양 (GCT), 골의 GCT, 색소성 융모결절성 윤활막염 (PVNS), 건활막 거대세포 종양 (TGCT), 힘줄집의 TCGT (TGCT-TS), 다른 육종; 종양 혈관신생 및 주변 분비 종양 성장; 및 비정상적으로 또는 달리 Fms, CSF1R, CSF1 또는 IL-34, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 활성화 돌연변이 또는 전좌를 발현시키는 종양.

[0229] 일부 구현예에서, Kit 억제제인, 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그것의 조성물은, 하기의 치료용 약제의 제조에서, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께 선택적으로 사용될 수 있다: 신경-염증, 양성 건망증, HIV, 빈스완거 유형 치매, 루이스체를 갖는 치매, 완전전뇌증, 소두증, 뇌성 마비, 선천성 수두증, 멀림, 월슨병, 혈관 치매/다발 경색 치매, 전두 측두 유형, 가성-치매, 유두상 갑상선암, 역형성 갑상선암, 수질 갑상선암, 여포성 갑상선암, 휘틀 세포 암종, 갑상선암, 복수 및 악성 복수.

[0230] 일부 구현예에서, Fms 억제제인, 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화

합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그것의 조성물은, 하기의 치료용 약제의 제조에서, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께 선택적으로 사용될 수 있다: 신경-염증, 양성 건망증, HIV, 빈스완거 유형 치매, 루이스체를 갖는 치매, 완전전뇌증, 소두증, 뇌성 마비, 선천성 수두증, 멸림, 월슨병, 혈관 치매/다발 경색 치매, 전두 측두 유형, 가성-치매, 유두상 갑상선암, 역형성 갑상선암, 수질 갑상선암, 여포성 갑상선암, 휘틀 세포 암종, 갑상선암, 복수, 및 악성 복수.

[0231] 일부 구현예에서, 혈액 뇌 장벽을 효과적으로 가로지르는 Fms 억제제인, 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그것의 조성물은, 다발성 경화증, 교모세포종, 알츠하이머병, 또는 파킨슨병의 치료용 약제의 제조에서 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께 선택적으로 사용될 수 있다.

[0232] 일부 구현예에서, 혈액 뇌 장벽을 효과적으로 가로지르지 못하는 Fms 억제제인, 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그것의 조성물은, 하기의 치료용 약제의 제조에서 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께 선택적으로 사용될 수 있다: 류마티스성 관절염, 골관절염, 죽상경화증, 전신 흉반성 낭창, 사구체신염, 사이질 신염, 낭창성 신염, 세뇨관 괴사, 당뇨병성 신병증, 또는 신장 비대.

[0233] 일부 구현예에서, 이중 Fms/Kit 억제제인, 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그것의 조성물은, 하기의 치료용 약제의 제조에서 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께 선택적으로 사용될 수 있다: 전이성 유방암, 전립선암, 다발성 골수종, 흑색종, 급성 골수 백혈병, 뇌 전이, 신경섬유종증, 위장 기질 종양, 류마티스성 관절염, 또는 다발성 경화증.

[0234] 일부 구현예에서, 이중 Fms/Kit 억제제인, 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그것의 조성물은, 하기의 치료용 약제의 제조에서 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께 선택적으로 사용될 수 있다: 신경-염증, 양성 건망증, HIV, 빈스완거 유형 치매, 루이스체를 갖는 치매, 완전전뇌증, 소두증, 뇌성 마비, 선천성 수두증, 1차 진행성 다발성 경화증, 복합 부위 통증 증후군, 반사성 교감신경 이상증, 근육 이상증, 뒤편 근육 이상증, 작열통, 멸림, 월슨병, 혈관 치매/다발 경색 치매, 전두 측두 유형, 가성-치매, 유두상 갑상선암, 역형성 갑상선암, 수질 갑상선암, 여포성 갑상선암, 휘틀 세포 암종, 갑상선암, 복수, 및 악성 복수.

[0235] 일부 구현예에서, 이중 Fms/F1t-3 억제제인, 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그것의 조성물은, 급성 골수 백혈병의 치료용 약제의 제조에서, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께 선택적으로 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 급성 골수 백혈병으로 고통받고 있거나 그 위험에 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 상기 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 I 형태 A, 화합물 I 형태 B, 화합물 I 형태 C, 화합물 I 형태 D 또는 결정성 화합물 II 또는 화합물 I 형태 A, 화합물 I 형태 B, 화합물 I 형태 C, 화합물 I 형태 D 또는 결정성 화합물 II 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0236] 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 그것의 조성물은, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 Fms-매개된 질환 또는 병태, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 Fms-매개된 질환 또는 병태, 본 명세서에서 기재된 바와 같이 F1t3-매개된 질환 또는 병태 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 Fms-매개된 및 F1t3-매개된 질환 또는 병태의 치료를 위해 사용될 수 있고, 여기서 상기 Kit, Fms 또는 F1t3 키나제는 그것의 임의의 돌연변이를 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 본 개시내용은 본 명세서에서 기재된 바와 같은 Fms-매개된 및 Kit-매개된 질환 또는 병태를 치료하는데 사용하기 위해 1종 이상의 본 명세서에서 기재된 화합물 또는 조성물을, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께 제공한다. 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 본 명세서에서 기재된 바와 같은 Kit-매개된 질환 또는 병태를 치료하는데 사용하기 위해 1종 이상의 본 명세서에서 기재된 화합물 또는 조성물을, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께 제공한다. 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 본 명세서에서 기재된 바와 같은 Fms-매개된 질환 또는 병태를 치료하는데 사용하기 위해 1종 이상의 본 명세서에서 기재된 화합물 또는 조성물

을, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께 제공한다.

[0237] 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그것의 조성물은, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께 하기로 구성된 군으로부터 선택된 질환 또는 병태의 치료를 위해 사용될 수 있다: 탈모증, 대머리, 상처 치유, 남성형 탈모증 (AGA), 간질, 외상성 뇌 손상, 타우병증, 에드하임 체스터 질환, 랑게르ハン스 세포 조직구증, 모발 세포 백혈병, 비-소세포 폐암, 경피증, 전측 안구 질환, 후측 안구 질환, 리소좀 축적 질환, 줄기세포 제거 및 줄기세포 이식을 위한 골수준비, 1차 진행성 다발성 경화증, 복합 부위 통증 중후군, 반사성 교감신경 이상증, 근육 이상증, 뒤판 근육 이상증, 작열통, 신경-염증, 신경염증성 장애, 양성 건망증, HIV, 빈스완거 유형 치매, 루이스체를 갖는 치매, 완전전뇌증, 소두증, 뇌성 마비, 선천성 수두증, 복부 수종, 진행성 혁상 마비, 녹내장, 중독 장애, 의존, 알코올중독, 멀립, 월슨병, 혈관 치매, 다발 경색 치매, 전두 측두 치매, 가성-치매, 방광암, 요관 암, 요도 암, 요막관 암, 기저 세포 암종, 담관암종, 결장암, 자궁내막 암, 식도암, 유인 육종, 위암, 신경아교종, 간세포 암종, 호지킨 림프종, 후두 암종, 백혈병, 간암, 폐암, 흑색종, 중피종, 췌장암, 직장암, 신장암, 편평상피 세포 암종, t 세포 림프종, 갑상선암, 단구성 백혈병, 크롬친화세포종, 악성 말초 신경 세포 종양, 악성 주변 신경집 종양 (MPNST), 피부 및 망상 신경섬유종, 평활근샘종 종양, 유섬유종, 자궁 유섬유종, 평활근육종, 유두상 갑상선암, 역형성 갑상선암, 수질 갑상선암, 여포성 갑상선암, 휘틀 세포 암종, 갑상선암, 맥관육종, 지방육종, 복수, 악성 복수, 중피종, 타액샘 종양, 타액샘의 점액표피양 암종, 타액샘의 선방 세포 암종, 위장 기질 종양 (GIST(이 것은, 비제한적으로, 제1 계, 제2 계 및 네오아쥬반트 GIST를 포함함)), 신체의 잠재적인 공간의 삼출을 야기하는 종양, 늑막 삼출, 심장주위 삼출, 복막 삼출 일명 복수, 거대세포 종양 (GCT), 골의 GCT, 색소성 용모결절성 윤활막염 (PVNS), 건활막 거대세포 종양 (TGCT), 힘줄집의 TCGT (TGCT-TS), 다른 육종, 종양 혈관신생 및 주변 분비 종양 성장. 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그것의 조성물은, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께 비정상적으로 또는 달리 Fms, CSF1R, CSF1 또는 IL-34, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 활성화 돌연변이 또는 전좌를 발현시키는 종양의 치료를 위해 사용될 수 있다. 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그것의 조성물은, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께, 비정상적으로 또는 달리 Kit, SCFR, SCF, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 활성화 돌연변이 또는 전좌를 발현시키는 종양의 치료를 위해 사용될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그것의 조성물은, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께 비정상적으로 또는 달리 Flt3, Flt3 리간드, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 활성화 돌연변이 또는 전좌를 발현시키는 종양의 치료를 위해 사용될 수 있다.

[0238] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 예를 들면, 대상체에서 TAM을 결실, 억제 또는 감소시키거나 TAM의 증식, 이동 또는 활성화를 차단시켜 종양 관련된 대식세포 (TAM)를 조절(regulating/modulating)하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그것의 조성물을, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께 투여하는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 개시내용은 TAM에 의해 매개되거나 조절된 암을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 상기 대상체에게 효과적인 양 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그것의 조성물을, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께 투여하는 것을 포함한다. 다른 구현예에서, 본 개시내용은 침투하는 대식세포를 억제하는 방법을 제공한다. 본 방법은 상기 대상체에게 유효량의 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그것의 조성물을, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께 비정상적으로 또는 달리 투여하는 것을 포함한다.

[0239] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 대상체에서 미세아교의 증식, 이동 또는 활성화를 억제, 감소 또는 차단하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그것의 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일 구현예에서, 본 개시내용은 대상체에서 미세아교를 결실 및/또는 제거하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고

형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그것의 조성물을, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께 투여하는 것을 포함한다.

[0240] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 대상체에서 단핵구의 증식, 이동 또는 활성화를 억제, 감소 또는 차단하는 방법을 제공한다. 특정 사례에서, 단핵구는 CD14+CD16++ 단핵구이다. 또 다른 사례에서, 단핵구는 CD11b+ 단핵구이다. 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 조성물을, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께 투여하는 것을 포함한다.

[0241] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 대상체에서 비만 세포의 증식, 이동 또는 활성화를 억제, 감소 또는 차단하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그 것의 조성물을, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께 투여하는 것을 포함한다.

[0242] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 대상체에서 파골세포의 증식, 이동 또는 활성화를 억제, 감소 또는 차단하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그 것의 조성물을, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께 투여하는 것을 포함한다.

[0243] 특정 구현예에서, 본 개시내용은 골 골용해 및/또는 골 통증을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 그것을 필요로 하는 대상체에게 유효량의, 본 명세서에서 기재된 화합물, 또는 조성물을, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께 투여하는 것을 포함한다.

[0244] 특정 구현예에서, 본 개시내용은 골 및 관절 파괴를 예방하고/거나 종양 세포로부터 골 손상을 보호하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 그것을 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그 것의 조성물을, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께 투여하는 것을 포함한다.

[0245] 특정 측면에서, 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그 것의 조성물을, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께, 줄기세포 제거 및 줄기세포 이식용 골수준비의 치료를 위해 사용될 수 있다.

[0246] 특정 측면에서, 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그 것의 조성물을, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께, 단구성 백혈병의 치료를 위해 사용될 수 있다.

[0247] 특정 측면에서, 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그 것의 조성물을, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께, 급성 골수 백혈병의 치료를 위해 사용될 수 있다.

[0248] 특정 측면에서, 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그 것의 조성물을, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께, 흑색종의 치료를 위해 사용될 수 있다.

[0249] 특정 측면에서, 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그 것의 조성물을, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께, 악성 말초 신경 세포 종양의 치료를 위해 사용될 수 있다.

[0250] 또 다른 측면에서, 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그 것의 조성물을, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께, 악성 주변 신경집 종양 (MPNST)의 치료를 위해 사용될 수 있다.

- [0251] 특정 측면에서, 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그것의 조성물은, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께, 크롬친화세포종 피부 및 망상 신경섬유종의 치료를 위해 사용될 수 있다. 특정 측면에서, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형은 망상 신경섬유종의 치료를 위해 사용될 수 있다.
- [0252] 특정 측면에서, 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그것의 조성물은, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께, 신경-염증의 치료를 위해 사용될 수 있다.
- [0253] 특정 측면에서, 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그것의 조성물은, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께, 양성 건망증의 치료를 위해 사용될 수 있다.
- [0254] 특정 측면에서, 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그것의 조성물은, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께, 빈스완거 유형 치매의 치료를 위해 사용될 수 있다.
- [0255] 특정 측면에서, 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그것의 조성물은, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께, 루이스체를 갖는 치매의 치료를 위해 사용될 수 있다.
- [0256] 특정 측면에서, 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그것의 조성물은, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께, 완전전뇌증의 치료를 위해 사용될 수 있다.
- [0257] 특정 측면에서, 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그것의 조성물은, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께, 소두증의 치료를 위해 사용될 수 있다.
- [0258] 특정 측면에서, 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그것의 조성물은, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께, 뇌성 마비의 치료를 위해 사용될 수 있다.
- [0259] 특정 측면에서, 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그것의 조성물은, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께, 선천성 수두증의 치료를 위해 사용될 수 있다.
- [0260] 특정 측면에서, 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그것의 조성물은, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께, 떨림의 치료를 위해 사용될 수 있다.
- [0261] 특정 측면에서, 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그것의 조성물은, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께, 월슨병의 치료를 위해 사용될 수 있다.
- [0262] 특정 측면에서, 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그것의 조성물은, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께, 혈관 치매/다발 경색 치매의 치료를 위해 사용될 수 있다.
- [0263] 특정 측면에서, 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그것의 조성물은, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께, 전두 측두 유형, 가성-치매의 치료를 위해 사용될 수 있다.
- [0264] 특정 측면에서, 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그것의 조성물은, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께, 갑상선암의 치료를 위해 사용될 수 있다.

기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께, 위장 기질 종양 (GIST(이것은, 비제한적으로, 제1 계, 제2 계 및 네오아쥬반트 GIST를 포함함))의 치료를 위해 사용될 수 있다.

[0280] 특정 측면에서, 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그것의 조성물은, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께, 신체의 잠재적인 공간의 삼출을 야기하는 종양의 치료를 위해 사용될 수 있다.

[0281] 특정 측면에서, 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그것의 조성물은, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께, 늑막 삼출의 치료를 위해 사용될 수 있다.

[0282] 특정 측면에서, 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그것의 조성물은, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께, 심장주위 삼출의 치료를 위해 사용될 수 있다.

[0283] 특정 측면에서, 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그것의 조성물은, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께, 복막 삼출 일명 복수의 치료를 위해 사용될 수 있다.

[0284] 특정 측면에서, 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그것의 조성물은, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께, 거대세포 종양 (GCT)의 치료를 위해 사용될 수 있다.

[0285] 특정 측면에서, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의, 본 명세서에서 기재된 바와 같은 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형은, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께, 골의 GCT의 치료를 위해 사용될 수 있다.

[0286] 특정 측면에서, 1종 이상의 본 명세서에서 기재된 화합물 또는 조성물, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께, 융모결절성 유후막염 (PVNS)의 치료를 위해 사용될 수 있다 색소성.

[0287] 특정 측면에서, 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그것의 조성물은, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께, 전활막 거대세포 종양 (TGCT)의 치료를 위해 사용될 수 있다.

[0288] 특정 측면에서, 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그것의 조성물은, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께, 힘줄집의 TCGT (TGCT-TS)의 치료를 위해 사용될 수 있다.

[0289] 특정 측면에서, 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그것의 조성물은, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께, 육종의 치료를 위해 사용될 수 있다.

[0290] 특정 측면에서, 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그것의 조성물은, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께, 교모세포종의 치료를 위해 사용될 수 있다.

[0291] 특정 측면에서, 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그것의 조성물은, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께, 유방암의 치료를 위해 사용될 수 있다. 특정 측면에서, 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그것의 조성물은, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께, 전이성 유방암의 치료를 위해 사용될 수 있다.

[0292] 특정 측면에서, 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그것의 조성물은, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께, 난소암의 치료를 위해 사용될 수 있다. 특정 구현예에서,

화합물 I 형태 C는 난소암의 치료를 위해 사용될 수 있다.

[0293] 특정 측면에서, 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그것의 조성물은, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께, 프리온병의 치료를 위해 사용될 수 있다. 프리온병의 비-제한적인 예는 단백질 접힘 및 응집 장애를 포함하고, 단백질 축적/대사 장애를 포함한다. 단백질 접힘 장애는 아밀로이드증 뿐만 아니라 비정상 단백질 접침과 관련된 다른 장애로서 분류된다. 축적/대사 장애는 고셔, 니만-핀 및 리소좀 축적 장애를 포함한다. 특정 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그것의 조성물은, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께, 프리온병의 치료를 위해 사용될 수 있다. 특정 구현예에서 화합물 I 형태 C, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그것의 조성물은, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께, 프리온병의 치료를 위해 사용될 수 있다.

[0294] 특정 측면에서, 본 명세서에서 기재된 바와 같은, 1종 이상의 고형, 결정성 또는 다형체의 화합물 I 또는 고형 또는 화합물 II의 결정형, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그것의 조성물은, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께, 리소좀 축적 장애의 치료를 위해 사용될 수 있다. 리소좀 축적 장애의 비-제한적인 예는 뮤코지질증, 알파-만노시도시스, 아스파르테글루코사민뇨증, 바텐병, 베타-만노시도시스, 시스틴증, 다논병, 파브리병, 파버병, 푸코시드축적증, 갈락토시알리다제결핍증, 고셔병, 강글리오시드증 (예를 들면, GM1 강글리오시드증 및 GM2-강글리오시드증 AB 변이체), 크라베병, 이염성 백질이상증, 뮤코다당체침착증 장애 (예를 들면, MPS 1 - 헬러 증후군, MPS II - 헌터 증후군, MPS III - 산필립포 (A,B,C,D), MPS IVA - 모르키오, MPS IX - 하이알로니다제, 결핍, MPS VI - 마로토-라미, 또는 MPS VII - 슬라이 증후군), 뮤코지질증 1형 (시알리다제결핍증), 뮤코지질증 2형 (I-세포 질환); 뮤코지질증 유형 III (가성-헬러 다발이상증), 뮤코지질증 유형 IV, 다중 설파타제 결핍, 니만-핀 유형 A, B, C, 품페병 (글리코겐 축적 질환), 피크노디소토시스, 샌드호프병, 쉰들러 질환, 살라병/시알산 축적 질환, 테이-삭스, 및 울만 질환을 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물 I 형태 C, 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 그것의 조성물은, 선택적으로 본 명세서에서 기재된 바와 같은 또 다른 치료제 또는 요법과 함께, 리소좀 축적 장애의 치료를 위해 사용될 수 있다.

조합

[0295] 일 측면에서, 본 개시내용은 그것을 필요로 하는 동물 대상체에서 Fms 단백질 키나제 매개된 질환 또는 병태를 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의, 본 명세서에서 기재된 임의의 1종 이상의 화합물(들)을 투여하는 것을 수반한다. 일부 구현예에서, 본 방법은 상기 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 I 형태 A, 화합물 I 형태 B, 화합물 I 형태 C, 화합물 I 형태 D 또는 결정성 화합물 II를 투여하는 것을 수반한다. 일 구현예에서, 본 방법은 질환 또는 병태에 대해 상기 대상체에게 유효량의, 본 명세서에서 기재된, 치료적 유효량의 화합물 I 형태 A, 화합물 I 형태 B, 화합물 I 형태 C, 화합물 I 형태 D 또는 결정성 화합물 II를 1종 이상의 다른 요법과 함께 투여하는 것을 수반한다.

[0296] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 그것을 필요로 하는 동물 대상체에서 Kit 단백질 키나제 매개된 질환 또는 병태를 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의, 본 명세서에서 기재된 임의의 1종 이상의 화합물(들)을 투여하는 것을 수반한다. 일부 구현예에서, 본 방법은 상기 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 I 형태 A, 화합물 I 형태 B, 화합물 I 형태 C, 화합물 I 형태 D 또는 결정성 화합물 II를 투여하는 것을 수반한다. 일 구현예에서, 본 방법은 질환 또는 병태에 대해 상기 대상체에게 본 명세서에서 기재된, 치료적 유효량의 화합물 I 형태 A, 화합물 I 형태 B, 화합물 I 형태 C, 화합물 I 형태 D 또는 결정성 화합물 II를 1종 이상의 다른 요법과 함께 투여하는 것을 수반한다.

[0297] 또 다른 측면에서, 본 명세서에서 기재된 임의의 2종 이상의 화합물의 조합물을 포함하여 치료적 유효량의, 본 명세서에서 기재된 임의의 1종 이상의 화합물(들) 및 적어도 1종의 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제, 및/ 또는 희석제를 포함하는 조성물이 제공된다. 상기 조성물은 추가로, 본 명세서에서 기재된 복소의 화합물을 포함할 수 있는 복수의 상이한 약리적 활성 화합물을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 본 조성물은 본 명세서에서 기재된 임의의 1종 이상의 화합물(들)을, 동일한 질환 징후에 대해 치료적으로 효과적인 1종 이상의 화합물과 함께 포함할 수 있다. 일 측면에서, 본 조성물은 본 명세서에서 기재된 임의의 1종 이상의 화합물(들)을 동일한 질환 징후에 대해 치료적으로 효과적인 1종 이상의 화합물과 함께 포함하고, 여기서 상기 화합물은 질환 징후에 대한 상승작용 효과를 갖는다. 일 구현예에서, 본 조성물은 암을 치료하는데 효과적인, 본 명세서에서

기재된 임의의 1종 이상의 화합물(들) 및 동일한 암을 치료하는데 효과적인 1종 이상의 다른 화합물을 포함하고, 추가로, 상기 화합물은 암을 치료하는데 상승작용으로 효과적이다. 화합물은 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다.

[0299] 또 다른 측면에서, 단백질 키나제를 유효량의, 본 명세서에서 기재된 임의의 1종 이상의 화합물(들)과 접촉시켜 그것의 임의의 돌연변이를 포함하는 Fms 및/또는 Kit 및/또는 Flt-3 단백질 키나제의 활성을 조절하는 방법이 제공된다.

[0300] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 상기 대상체에게 유효량의 본 명세서에서 기재된 화합물 또는 본 명세서에서 기재된 임의의 1종 이상의 화합물(들)을 포함하는 조성물을 투여하여 그것을 필요로 하는 대상체에서 그것의 임의의 돌연변이를 포함하는 Fms 및/또는 Kit 및/또는 Flt-3에 의해 매개된 질환 또는 병태를 치료하는 방법을 제공한다. 일 구현예에서, 본 개시내용은 질환을 치료하기 위해 상기 대상체에게 유효량의 본 명세서에서 기재된 화합물 또는 본 명세서에서 기재된 임의의 1종 이상의 화합물(들)을 포함하는 조성물을, 1종 이상의 다른 적합한 요법과 함께 투여하여 그것을 필요로 하는 대상체에서 그것의 임의의 돌연변이를 포함하는 Fms 및/또는 Kit에 의해 매개된 질환 또는 병태를 치료하는 방법을 제공한다.

[0301] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 상기 대상체에게 유효량의 본 명세서에서 기재된 화합물 또는 본 명세서에서 기재된 임의의 1종 이상의 화합물(들)을 포함하는 조성물을 투여하여 그것을 필요로 하는 대상체에서 그것의 임의의 돌연변이를 포함하는 Fms에 의해 매개된 질환 또는 병태를 치료하는 방법을 제공한다. 일 구현예에서, 본 개시내용은 질환을 치료하기 위해 상기 대상체에게 유효량의 본 명세서에서 기재된 화합물 또는 본 명세서에서 기재된 임의의 1종 이상의 화합물(들)을 포함하는 조성물을, 1종 이상의 다른 적합한 요법과 함께 투여하여 그것을 필요로 하는 대상체에서 그것의 임의의 돌연변이를 포함하는 Fms에 의해 매개된 질환 또는 병태를 치료하는 방법을 제공한다.

[0302] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 상기 대상체에게 유효량의 본 명세서에서 기재된 화합물 또는 본 명세서에서 기재된 임의의 1종 이상의 화합물(들)을 포함하는 조성물을 투여하여 그것을 필요로 하는 대상체에서 그것의 임의의 돌연변이를 포함하는 Kit에 의해 매개된 질환 또는 병태를 치료하는 방법을 제공한다. 일 구현예에서, 본 개시내용은 질환을 치료하기 위해 상기 대상체에게 유효량의 본 명세서에서 기재된 화합물 또는 본 명세서에서 기재된 임의의 1종 이상의 화합물(들)을 포함하는 조성물을, 1종 이상의 다른 적합한 요법과 함께 투여하여 그것을 필요로 하는 대상체에서 그것의 임의의 돌연변이를 포함하는 Kit에 의해 매개된 질환 또는 병태를 치료하는 방법을 제공한다.

[0303] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 상기 대상체에게 유효량의 본 명세서에서 기재된 화합물 또는 본 명세서에서 기재된 임의의 1종 이상의 화합물(들)을 포함하는 조성물을 투여하여 그것을 필요로 하는 대상체에서 그것의 임의의 돌연변이를 포함하는 Flt-3에 의해 매개된 질환 또는 병태를 치료하는 방법을 제공한다. 일 구현예에서, 본 개시내용은 질환을 치료하기 위해 상기 대상체에게 유효량의 본 명세서에서 기재된 임의의 1종 이상의 화합물(들)을 포함하는 조성물을, 1종 이상의 다른 적합한 요법과 함께 투여하여 그것을 필요로 하는 대상체에서 임의의 돌연변이, 예컨대 그것의 내부 일렬 중복 (ITD) 돌연변이를 포함하는 Flt-3에 의해 매개된 질환 또는 병태를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, ITD 돌연변이를 갖는 Flt3 유전자에 의해 인코딩된 Flt3 돌연변이체는 잔기 F691, D835, Y842 또는 이들의 조합에서 1종 이상의 돌연변이를 갖는다. 일부 구현예에서, Flt3 돌연변이체는 F691L, D835V/Y, Y842C/H 또는 이들의 조합으로부터 선택된 1종 이상의 돌연변이를 갖는다.

[0304] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 상기 대상체에게 유효량의 본 명세서에서 기재된 화합물 또는 본 명세서에서 기재된 임의의 1종 이상의 화합물(들)을 포함하는 조성물을 투여하여, 그것을 필요로 하는 대상체에서, 그것의 임의의 돌연변이를 포함하는 Fms 및 Flt-3에 의해 매개된 질환 또는 병태를 치료하는 방법을 제공한다. 일 구현예에서, 본 개시내용은 질환을 치료하기 위해, 상기 대상체에게 유효량의 본 명세서에서 기재된 임의의 1종 이상의 화합물(들)을 포함하는 조성물을, 1종 이상의 다른 적합한 요법과 함께 투여하여 그것을 필요로 하는 대상체에서 그것의 임의의 돌연변이를 포함하는 Fms 및 Flt-3에 의해 매개된 질환 또는 병태를 치료하는 방법을 제공한다.

[0305] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 상기 대상체에게 유효량의 본 명세서에서 기재된 화합물 또는 본 명세서에서 기재된 임의의 1종 이상의 화합물(들)을 포함하는 조성물을 투여하여 그것을 필요로 하는 대상체에서 그것의 임의의 돌연변이를 포함하는 Fms 및 Kit에 의해 매개된 질환 또는 병태를 치료하는 방법을 제공한다. 일 구현예에서, 본 개시내용은 질환을 치료하기 위해, 상기 대상체에게 유효량의 본 명세서에서 기재된 임의의 1종 이상의 화합물(들)을 포함하는 조성물을, 1종 이상의 다른 적합한 요법과 함께 투여하여 그것을 필요로 하는 대상체에

서 그것의 임의의 돌연변이를 포함하는 Fms 및 Kit에 의해 매개된 질환 또는 병태를 치료하는 방법을 제공한다.

[0306] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 본 개시내용에서 기재된 질환 또는 병태로 고통받고 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 화합물 I 형태 A, 화합물 I 형태 B, 화합물 I 형태 C, 화합물 I 형태 D 또는 결정성 화합물 II 또는 본 명세서에서 기재된 임의의 1종 이상의 화합물(들)을 포함하는 조성물을, 면역요법 예컨대 i) PD-L1 억제제 (예컨대 더발루맙, 니볼루맙, 파니투무맙, 페르투주맙, 리툭시맙, 토시투모맙, 트라스투주맙, 및 90 Y 이브리투모맙 티옥세탄, ii) PD-1 억제제 또는 iii) IDO 억제제 (예컨대 인독시모드)와 함께 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용에서 기재된 질환 또는 병태로 고통받고 있는 대상체를 치료하는 방법은 감염성 질환을 치료하기 위해, 상기 대상체에게 유효량의 화합물 I 형태 C, 또는 그것의 조성물을, 치료적 유효량의 IDO 억제제 (예컨대 인독시모드)와 함께 투여하는 것을 포함한다. 감염성 질환의 비-제한적인 예는 바이러스성 감염 예컨대 인플루엔자, C형 간염 바이러스 (HCV), 인간 유두종 바이러스 (HPV), 사이토메갈로바이러스 (CMV), 엽슈타인-바르 바이러스 (EBV), 폴리오바이러스, 수두 대상포진 바이러스, 콜라키 바이러스, 및 인간 면역결핍 바이러스 (HIV)를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용에서 기재된 질환 또는 병태로 고통받고 있는 대상체를 치료하는 방법은 본 개시내용에서 기재된 c-Kit 또는 c-Fms 관련된 질환을 치료하기 위해 상기 대상체에게 유효량의 화합물 I 형태 C, 또는 그것의 조성물을, 치료적 유효량의 PD-L1 억제제 (예컨대 더발루맙, 니볼루맙, 파니투무맙, 페르투주맙, 리툭시맙, 토시투모맙, 트라스투주맙, 및 90 Y 이브리투모맙 티옥세탄과 함께 투여하는 것을 포함한다.

[0307] 화합물 I 및 II는 tau 변식을 억제할 수 있는 미세아교를 결실시킬 수 있다. 엑소좀 억제제는 tau 변식을 정지시킨다. 일부 구현예에서, 본 개시내용에서 기재된 질환 또는 병태로 고통받고 있는 대상체를 치료하는 방법은 상기 대상체에게 유효량의 화합물 I 형태 C, 또는 그것의 조성물을, 치료적 유효량의 엑소좀 억제제와 함께 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 질환 또는 병태는 Tau 변식에 의해 조절된다. Tau 변식에 의해 조절되는 질환 또는 병태의 비-제한적인 예는 알츠하이머 질환, 파킨슨병 및 치매를 포함한다.

[0308] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 본 개시내용에서 기재된 질환 또는 병태로 고통받고 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 화합물 I 형태 A, 화합물 I 형태 B, 화합물 I 형태 C, 화합물 I 형태 D 또는 결정성 화합물 II 또는 본 명세서에서 기재된 임의의 1종 이상의 화합물(들)을 포함하는 조성물을, c-Kit 단백질 키나제 억제제 또는 돌연변이체 c-Kit 단백질 키나제 억제제와 함께 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 돌연변이체 c-Kit 단백질 키나제 억제제는 하기로부터 선택된다: (2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-(3-피리딜)메탄올, (2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-(3-피리딜)메탄온, N-(3-카바모일페닐)-2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카복사마이드, 2-페닐-N-(1H-피라졸-3-일)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-카복사마이드, 4-브로모-N-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1H-피라졸-5-카복사마이드, 에틸 3-[(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)카바모일아미노]프로파노에이트, 3,4-디메틸-N-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1H-피라졸-5-카복사마이드, 4-메틸-3-페닐-N-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1H-피라졸-5-카복사마이드, 3-사이클로프로필-N-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1H-피라졸-5-카복사마이드, 5-플루오로-N-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1H-인다졸-3-카복사마이드, N-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리미딘-4-카복사마이드, 3-플루오로-N-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카복사마이드, 3,5-디메틸-N-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)이속사졸-4-카복사마이드, N-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리다진-3-카복사마이드, N-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-2H-트리아졸-4-카복사마이드, 3-메틸-N-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)피리딘-2-카복사마이드, 4,5-디메틸-N-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)이속사졸-3-카복사마이드 또는 N-(2-페닐-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1H-피라졸-4-설폰아미드. 또 다른 구현예에서, 화합물 I, 형태 C는, GIST(이것은, 비제한적으로, 제1 계, 제2 계 및 네오아쥬반트 GIST를 포함함)를 치료하기 위해 본 명세서에서 기재된 돌연변이체 c-KIT 돌연변이체 억제제 중 임의의 것과 조합된다.

[0309] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 상기 대상체에게 유효량의 화합물 또는 본 명세서에서 기재된 임의의 1종 이상의 화합물(들)을 포함하는 조성물을, 암을 치료하는데 효과적인 1종 이상의 다른 요법 또는 의료 절차와 함께 투여하여 그것을 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 다른 요법 또는 의료 절차는 적합한 항암 요법 (예를 들면 약물 요법, 백신 요법, 유전자 요법, 광역학적 요법) 또는 의료 절차 (예를 들면 수술, 방사선 치료, 이상고열 가열, 골수 또는 줄기세포 이식)을 포함한다. 일 구현예에서, 1종 이상의 적합한 항암 요법 또는 의료 절차는 하기에 의한 치료로부터 선택된다: 화학치료제 (예를 들면 화학치료 약물), 방사선 치료 (예를 들면 X-선, γ-선, 또는 전자, 양성자, 중성자, 또는 α 입자 빔), 이상고열 가열 (예를 들면 마이크로파, 초음파, 고주파 절제), 백신 요법 (예를 들면 AFP 유전자 간세포 암종 백신, AFP 아데노바이러스

벡터 백신, AG-858, 동종이계 GM-CSF-분비 유방암 백신, 수지상 세포 펩타이드 백신), 유전자 요법 (예를 들면 Ad5CMV-p53 벡터, MDA7을 인코딩하는 아데노벡터, 아데노바이러스 5-종양 괴사 인자 알파), 광역학적 요법 (예를 들면 아미노레벨린산, 모텍사핀 루테튬), 종양용해 바이러스성 또는 박테리아 요법, 수술, 또는 골수 및 줄기 세포 이식. 특정 구현예에서, 본 개시내용은 상기 대상체에게 유효량의 본 명세서에서 기재된 화합물을 투여하고 본 명세서에서 기재된 바와 같은 방사선 치료를 개별적으로 또는 동시에 적용하여 그것을 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 일 구현예에서, 본 개시내용은 유효량의 본 명세서에서 기재된 화합물을 상기 대상체에게 투여하고, 그 다음 방사선 치료 (예를 들면 X-선, γ-선, 또는 전자, 양성자, 중성자, 또는 α 입자 빔)를 투여하여 그것을 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 방사선 치료 (예를 들면 X-선, γ-선, 또는 전자, 양성자, 중성자, 또는 α 입자 빔)를 상기 대상체에게 적용하고 그 다음 유효량의 본 명세서에서 기재된 화합물을 상기 대상체에게 투여하여 그것을 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 본 명세서에서 기재된 화합물 및 방사선 요법 (예를 들면 X-선, γ-선, 또는 전자, 양성자, 중성자, 또는 α 입자 빔)을 상기 대상체에게 동시에 투여하여 그것을 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0310]

일부 구현예에서, 본 개시내용은 대상체에서 교모세포종을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 대상체에서 교모세포종을 치료하는 방법은 상기 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 I 형태 A, 화합물 I 형태 B, 화합물 I 형태 C, 화합물 I 형태 D 또는 결정성 화합물 II 또는 화합물 I 형태 A, 화합물 I 형태 B, 화합물 I 형태 C, 화합물 I 형태 D 또는 결정성 화합물 II 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체에서 교모세포종을 치료하는 방법은 추가로, 치료적 유효량의 PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제를 상기 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체에서 교모세포종을 치료하는 방법은 상기 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 I 형태 C, 또는 화합물 I 형태 C를 포함하는 조성물, 및 치료적 유효량의 PD-1 억제제 또는 PD-L1 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체에서 교모세포종을 치료하는 방법은 추가로, 방사선 요법을 상기 대상체에게 적용하는 것을 포함하고, 이것은 상기 대상체에게 본 명세서에서 기재된 화합물 또는 조성물을 투여하기 전 또는 후에 일어날 수 있다. 일사례에서, 치료는 12 Gy 이온화 방사선의 단일 용량을 갖는다. 또 다른 사례에서, 본 명세서에서 기재된 화합물 또는 조성물은 약 600 내지 1200 mg/1일의 용량으로 상기 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 그와 같은 방법은 추가로, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 테모졸로마이드를 투여하는 것을 포함한다. 다른 사례에서, 상기 방법은 이온화 방사선 치료를 상기 대상체에게 적용하고, 그 다음 상기 대상체에게 테모졸로마이드 (Temodar®로 시판됨) 및 화합물을 포함하는 유효량의 조성물 또는 본 명세서에서 기재된 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체에서 교모세포종을 치료하는 방법은 상기 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 I 형태 C, 또는 화합물 I 형태 C를 포함하는 조성물, 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를, 방사선 요법을 적용하는 (1)과 함께 투여하고, 그리고 (2) 치료적 유효량의 테모졸라마이드를 투여하는 것을 포함한다.

[0311]

또 다른 측면에서, 본 개시내용은 상기 대상체에게 유효량의 화합물 또는 본 명세서에서 기재된 임의의 1종 이상의 화합물(들)을 포함하는 조성물을, 1종 이상의 적합한 화학치료제와 함께 투여하여 그것을 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공한다. 화합물을 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 암은 c-Fms, c-Kit, Flt3 또는 이들의 조합으로부터 선택된 단백질 키나제 및/또는 대식세포 또는 미세아교에 의해 매개된 임의의 암 또는 본 명세서에서 기재된 바와 같은 암이다. 일 구현예에서, 1종 이상의 적합한 화학치료제는 하기로부터 선택된다: 아도젤레신, 알트레타민, 벤다무스틴, 바이겔레신, 부설판, 카보플라틴, 카보쿠온, 카모푸르, 카무스틴, 클로르암부실, 시스플라틴, 사이클로포스파마이드, 다티바진, 에스트라무스틴, 에토글루시드, 포테무스틴, 헵실팜, 이포스파마이드, 임프로설판, 이로풀벤, 로무스틴, 만노설판, 메클로르에타민, 멜팔란, 미토브로니톨, 네다플라틴, 니무스틴, 옥살리플라틴, 피포설판, 프레드니무스틴, 프로카바진, 라니무스틴, 사트라플라틴, 세무스틴, 스트렙토조신, 테모졸로마이드, 티오텐파, 트레오설판, 트리아지쿠온, 트리에틸렌멜라민, 트라이플라틴 테트라니트레이트, 트로포스파마이드, 및 우라무스틴을 비제한적으로 포함하는 알킬화제; 비제한적으로, 아클라루비신, 암루비신, 블레오마이신, 닉티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 엘사미트루신, 에피루비신, 이다루비신, 메노가렐, 미토마이신, 네오카르지노스타틴, 펜토스타틴, 피라루비신, 플리카마이신, 빌루비신, 및 조루비신을 비제한적으로 포함하는 항생체; 아미노프테린, 아자시티딘, 아자티오프린, 카페시타빈, 클라드리빈, 클로파라빈, 사이타라빈, 데시타빈, 플록수리딘, 플루다라빈, 5-플루오로우라실, 켙시타빈, 하이드록시우레아, 머캅토퓨린, 메토트렉세이트, 멜라라빈, 페메트렉세드, 랄티트렉세드, 테가푸르-우라실, 티오헤아닌, 트리메토프림, 트리메트렉세이트, 및 비다라빈을 비제한적으로 포함하는 항대사물질; 면역요법, 알렘투주맙, 베바시주맙, 세툭시맙, 갈릭시맙, 쟁투주맙, 파니투무맙, 페르투주맙, 리툭시맙, 브렌툭시맙, 토시투모맙, 트라스투주맙, 90 Y 이브리투모맙 티옥세탄, 이필리무맙, 트레멜리무맙 및 항-CTLA-4 항체를

비제한적으로 포함하는 항체 요법; 아나스트로졸, 안드로겐, 부세렐린, 디에틸스틸베스트롤, 엑세메스탄, 플루타미드, 폴베스트란트, 고세렐린, 이독시펜, 레트로졸, 류프롤라이드, 마게스트롤, 랄록시펜, 타목시펜, 및 토레미펜을 비제한적으로 포함하는 호르몬 또는 호르몬 길항제; DJ-927, 도세탁셀, TPI 287, 라로탁셀, 오르타탁셀, 파클리탁셀, DHA-파클리탁셀, 및 테세탁셀을 비제한적으로 포함하는 탁산; 알리트레티노인, 벡사로텐, 펜레티나이드, 이소트레티노인, 및 트레티노인을 비제한적으로 포함하는 레티노이드; 데메콜신, 호모하링토닌, 빈블라스틴, 빙크리스틴, 빈데신, 빈플루닌, 및 비노렐빈을 비제한적으로 포함하는 알칼로이드; AE-941 (GW786034, 네오바스타트), 엔잘루타마이드, ABT-510, 2-메톡시에스트라디올, 레날리도마이드, 및 탈리도마이드을 비제한적으로 포함하는 항혈관형성제; 암사크린, 벨로테칸, 에도테카린, 에토포시드, 에토포시드 포스페이트, 엑사테칸, 이리노테칸 (또한 활성 대사물 SN-38 (7-에틸-10-하이드록시-캄프토테신)), luc안톤, 미톡산트론, 광산트론, 루비테칸, 테니포시드, 토포테칸, 및 9-아미노캄프토테신을 비제한적으로 포함하는 토포이소머라제 억제제; 악시티닙 (AG 013736), 다사티닙 (BMS 354825), 에를로티닙, 게피티닙, 플라보피리돌, 이마티닙 메실레이트, 라파티닙, 모테사닙 디포스페이트 (AMG 706), 닐로티닙 (AMN107), 셀리시클립, 소라페닙, 수니티닙 말레이트, AEE-788, BMS-599626, UCN-01 (7-하이드록시스타우로스포린), 베무라페닙, 다브라페닙, 셀루메티닙, 및 바탈라닙을 비제한적으로 포함하는 키나제 억제제; 보르테조닙, 젤다나마이신, 및 라파마이신을 비제한적으로 포함하는 표적화된 신호 전달 억제제; 이미퀴모드, 인터페론-α, 및 인터류킨-2를 비제한적으로 포함하는 생물학적 반응 조절제; 및, 3-AP (3-아미노-2-카복시알데하이드 티오세미카바존), 알트라센탄, 아미노글루테티미드, 아나그렐라이드, 아스파라기나제, 브리오스타틴-1, 실렌지타이드, 엘레스클로몰, 에리불린 메실레이트 (E7389), 익사벤플론, 로니다민, 마소프로콜, 미토구아나존, 오블리메르센, 설린타, 테스토락톤, 티아조퓨린, mTOR 억제제 (예를 들면 시辱리무스, 템시辱리무스, 에버辱리무스, 데포로리무스), PI3K 억제제 (예를 들면 BEZ235, GDC-0941, XL147, XL765), Cdk4 억제제 (예를 들면 PD-332991), Akt 억제제, Hsp90 억제제 (예를 들면 젤다나마이신, 라디시콜, 타네스피마이신), 파르네실전달효소 억제제 (예를 들면 티피파르닙), 및 방향화효소 억제제 (아나스트로졸 레트로졸 엑세메스탄)를 비제한적으로 포함하는 다른 화학치료제. 일부 구현예에서, 암을 치료하는 방법은 상기 대상체에게, 본 명세서에서 기재된 임의의 화합물을 포함하는 유효량의 조성물을 카페시타빈, 5-플루오로우라실, 카보플라틴, 다튠바진, 게피티닙, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, SN-38, 테모졸로마이드, 빈블라스틴, 베바시주맙, 세툭시맙, 인터페론-α, 인터류킨-2, 또는 에를로티닙으로부터 선택된 화학치료제와 함께 투여하는 것을 수반한다. 또 다른 구현예에서, 화학치료제는 Mek 억제제다. 예시적인 Mek 억제제는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: AS703026, AZD6244 (셀루메티닙), AZD8330, BIX 02188, CI-1040 (PD184352), GSK1120212 (JTP-74057), PD0325901, PD318088, 비니메티닙, PD98059, RDEA119(BAY 869766), TAK-733 및 U0126-EtOH. 또 다른 구현예에서, 화학치료제는 티로신 키나제 억제제다. 예시적인 티로신 키나제 억제제는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: AEE788, AG-1478 (타이르포스틴 AG-1478), AG-490, 아파티닙 (YN968D1), AV-412, AV-951(티보자닙), 악시티닙, AZD8931, BIBF1120 (바가테프), BIBW2992 (아파티닙), BMS794833, BMS-599626, 브리바닙 (BMS-540215), 브리바닙 알라니네이트(BMS-582664), 세디라닙 (AZD2171), 크리소판산 (크리소파놀), 크레놀라닙 (CP-868569), CUDC-101, CYC116, 도비티닙 중점산 (TKI258 중점산), E7080, 에를로티닙 하이드로클로라이드 (타르세바, CP-358774, OSI-774, NSC-718781), 포레티닙 (GSK1363089, XL880), 게피티닙 (ZD-1839 또는 이레싸), 이마티닙 (글리벡), 이마티닙 메실레이트, Ki8751, KRN 633, 라파티닙 (타이커브), 리니파닙 (ABT-869), 마시티닙 (마시베트, AB1010), MGCD-265, 모테사닙 (AMG-706), MP-470, 무브리티닙(TAK 165), 네라티닙 (HKI-272), NVP-BHG712, OSI-420 (데스메틸 에를로티닙,CP-473420), OSI-930, 파조파닙 HC1, PD-153035 HC1, PD173074, 웰리티닙 (EKB-569), PF299804, 포나티닙 (AP24534), PP121, RAF265 (CHIR-265), Raf265 유도체, 레고라페닙 (BAY 73-4506), 소라페닙 토실레이트 (넥사바르), 수니티닙 말레이트 (수텐트), 텔라티닙 (BAY 57-9352), TSU-68 (SU6668), 반테타닙 (작티마), 바탈라닙 디하이드로클로라이드 (PTK787), WZ3146, WZ4002, WZ8040, XL-184 (카보잔티닙), XL647, EGFR siRNA, FLT4 siRNA, KDR siRNA, 항당뇨제 예컨대 메트포르민, PPAR 효능제 (로시글리타존, 피오글리타존, 베자피브레이트, 시프로피브레이트, 클로파이브레이트, 쟈피브로질, 페노파이브레이트, 인데글리타자르), 및 DPP4 억제제 (시타글립핀, 빌다글립틴, 삭사글립틴, 듀토글립틴, 제미글립틴, 알로글립틴). 또 다른 구현예에서, 제제는 EGFR 억제제다. 예시적인 EGFR 억제제는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: AEE-788, AP-26113, BIBW-2992 (Tovok), CI-1033, GW-572016, 이레싸, LY2874455, RO-5323441, 타르세바 (에를로티닙, OSI-774), CUDC-101 및 WZ4002.

[0312] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 본 개시내용에서 기재된 질환 또는 병태로 고통받고 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 상기 대상체에게 유효량의 화합물 I 형태 A, 화합물 I 형태 B, 화합물 I 형태 C, 화합물 I 형태 D 또는 결정성 화합물 II 또는 본 명세서에서 기재된 임의의 1종 이상의 화합물(들)을 포함하는 조성물을, 치료적 유효량의 또 다른 치료제와 함께 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 다른 치료제는 하기이

다: i) 알킬화제 (예컨대 아도젤레신, 알트레타민, 바이겔레신, 부설판, 카보플라틴, 카보쿠온, 카무스틴, 클로르암부실, 시스플라틴, 사이클로포스파마이드, 다카바진, 에스트라무스틴, 포테무스틴, 헵설팜, 이포스파마이드, 임프로설판, 이로풀벤, 로무스틴, 메클로르에타민, 멜팔란, 옥살리플라틴, 피포설판, 세무스틴, 스트렙토조신, 테모졸로마이드, 티오텐파, 또는 트레오설판); ii) 항생제 (예컨대 블레오마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, 메노가렐, 미토마이신, 미톡산트론, 네오카르지노스타틴, 펜토스타틴, 또는 플리카마이신); iii) 항대사물질 (예컨대 아자시티딘, 카페시타빈, 클라드리빈, 클로파라빈, 사이타라빈, 데시타빈, 플록수리딘, 플루다라빈, 5-플루오로우라실, 프토라푸르, 쟈시타빈, 하이드록시우레아, 머캡토퓨린, 메토트렉세이트, 넬라라빈, 폐메트렉세드, 랄티드렉세드, 티오구아닌, 또는 트리메트렉세이트); iv) 알렘투주맙, 베바시주맙, 세툭시맙, 갈릭시맙, 쟈투주맙, 펜브롤리주맙, 니볼루맙, 더발루맙, 파니투무맙, 페르투주맙, 리툭시맙, 토크루모맙, 트라스투주맙, 및 90 Y 이브리투모맙 티옥세탄로부터 선택된 항체 요법 제제; v) 호르몬 또는 호르몬 길항제 (예컨대 아나스트로졸, 안드로겐, 부세렐린, 디에틸스틸베스트롤, 엑세메스탄, 플루타미드, 폴베스트란트, 고세렐린, 이독시펜, 레트로졸, 류프롤라이드, 마게스트롤, 랄록시펜, 타목시펜, 또는 토레미펜); vi) 탁산 (예컨대 DJ-927, 도세탁센, TPI 287, 파클리탁센 또는 DHA-파클리탁센); vii) 레티노이드 (예컨대 알리트레티노인, 베사로텐, 펜레티나이드, 이소트레티노인, 또는 트레티노인); viii) 일칼로이드 (예컨대 에토포시드, 호모하링토닌, 테니포시드, 빙블라스틴, 빙크리스틴, 빙데신, 또는 비노렐빈); ix) 항혈관형성제 (예컨대 AE-941 (GW786034, 네오바스타트), ABT-510, 2-메톡시에스트라디올, 레날리도마이드, 또는 탈리도마이드); x) 토포이소머라제 억제제 (예컨대 암사크린, 에도테카린, 엑사테칸, 이리노테칸 (또한 활성 대사물 SN-38 (7-에틸-10-하이드록시-캄프토태신)), 루비테칸, 토포테칸, 또는 9-아미노캄프토태신); xi) 키나제 억제제 [예컨대 PI3K 억제제 (예를 들면 BEZ235, GDC-0941, XL147, XL765), Cdk4 억제제 (예를 들면 PD-332991), Akt 억제제, Mek 억제제 (예컨대 AS703026, AZD6244 (셀루메티닙), AZD8330, BIX 02188, CI-1040 (PD184352), GSK1120212 (JTP-74057), PD0325901, PD318088, 비니메티닙, PD98059, RDEA119(BAY 869766), TAK-733 또는 U0126-EtOH), EGFR 억제제, 예를로티닙, 계피티닙, 플라보피리돌, 이마티닙 메실레이트, 라파티닙, 소라페닙, 수니티닙 말레이트, AEE-788, AG-013736, AMG 706, AMN107, BMS-354825, BMS-599626, UCN-01 (7-하이드록시스타우로스포린), 베무라페닙, 다브라페닙, 트라메티닙, 코비메티닙, 카보잔티닙, 셀루메티닙, 도비티닙, 또는 바탈라닙]; xii) 표적화된 신호 전달 억제제 (예컨대 보르테조닙, 젤다나마이신, 또는 라파마이신); xiii) 생물학적 반응 조절제 (예컨대 이미퀴모드, 인터페론-알파, 또는 인터류킨-2); xiv) 화학치료제 (예컨대 3-아미노-2-카복시알데하이드 티오세미카바존, mTOR 억제제 (예컨대 시룰리무스, 템시룰리무스, 에버룰리무스, 데포로리무스), 알트라센탄, 아미노글루테티미드, 아나그렐라이드, 아스파라기나제, 브리오스타틴-1, 실렌지티아이드, 엘레스클로몰, 예리볼린 메실레이트 (E7389), 익사베필론, 로니다민, 마소프로콜, 미토구아나존, 오블리메르센, 설린타, 테스토락톤, 또는 티아조퓨린); xv) Hsp90 억제제 (예를 들면 젤다나마이신, 라디시콜, 타네스피마이신); xvi) 파르네실전달효소 억제제 (예를 들면 티피파르닙); xvii) 방향화효소 억제제 (예컨대 아나스트로졸, 레트로졸 또는 엑세메스탄); xviii) IDO 억제제; xix) 히스톤 아세틸전달효소 (HAT) 억제제; xx) 히스톤 탈아세틸화효소 (HDAC) 억제제;xxi) 시르투인 (SIRT) 억제제; xxii) BET 억제제 (예컨대 BRD2, BRD3, BRD4 및/또는 BRDT); 또는 xxiii) 항혈관형성제,(예컨대 AE-941 (GW786034, 네오바스타트), 엔잘루타마이드, ABT-510, 2-메톡시에스트라디올, 레날리도마이드 또는 탈리도마이드.

[0313] 브로모도메인 (예를 들면, BET 단백질, 예컨대 BRD2, BRD3, BRD4, 및/또는 BRDT), 및 예를 들면, 다른 것 중에서 세포 증식성 장애, 암, 만성 자가면역, 염증성 병태를 포함하는, 브로모도메인의 비정상 발현과 관련된 질환. BET 억제제의 비-제한적인 예는 GSK1210151A 및 GSK525762를 포함한다.

[0314] 히스톤 탈아세틸화효소 억제제 (HDAC 억제제)는 세포 주기 정지, 분화 및/또는 세포자멸사를 유도하여 배양에서 또는 생체내에서 종양 세포의 증식을 억제하는 세포증식억제제이다. HDAC 억제제는 히스톤 및/또는 비-히스톤 단백질 예컨대 전사 인자의 아세틸화/탈아세틸화의 조절을 통해 종양유전자 또는 종양 억제제의 발현 변화의 유도를 통한 그것의 항종양 효과를 발휘한다. 히스톤 아세틸화 및 탈아세틸화는 염색질 위상기하학의 조절 및 유전자 전사의 조절에서 중요한 역할을 한다. HDAC 억제제의 비-제한적인 예는 보리노스타트, 로미텝신, 차이다마이드, 파노비노스타트, 벨리노스타트, 발프로산, 모세티노스타트, 아ベ시노스타트, 엔티노스타트, 레스미노스타트, 기비노스타트, 및 퀴시노스타트를 포함한다. HDAC 억제제는 기분 안정제 및 항-간질약으로서 정신의학 및 신경학에서 광범위하게 사용되어 왔다. 이것의 하나의 예는 상표명 데파肯, 데파코트, 및 디발프로엑스 하에서 약물로서 시판되는 발프로산 이다. HDAC 억제제는 또한 신경퇴행성 질환 예컨대 알츠하이머병 및 헌팅턴병의 완화제로서 사용되고 있다.

[0315] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 (i) 본 명세서에서 기재된 화합물 및 (ii) 본 명세서에서 기재된 화학치료제를

포함하는 조성물을 제공한다. 본 조성물은 c-Fms, c-Kit, Flt3 또는 이들의 조합으로부터 선택된 단백질 키나제 및/또는 대식세포 또는 미세아교에 의해 매개된 질환 또는 병태를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 예시적인 질환 또는 병태는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 탈모증, 대머리, 상처 치유, 남성형 탈모증 (AGA), 간질, 외상성 뇌 손상, 타우병증, 에드하임 체스터 질환, 랑게르한스 세포 조직구증, 모발 세포 백혈병, 비-소세포 폐암, 경피증, 전측 안구 질환, 후측 안구 질환, 리소좀 축적 질환, 줄기세포 제거 및 줄기세포 이식을 위한 골 수준비, 1차 진행성 다발성 경화증, 복합 부위 통증 증후군, 반사성 교감신경 이상증, 근육 이상증, 뒤센 근육 이상증, 작열통, 신경-염증, 신경염증성 장애, 양성 건망증, HIV, 빈스완거 유형 치매, 루이스체를 갖는 치매, 완전전뇌증, 소두증, 뇌성 마비, 선천성 수두증, 복부 수종, 진행성 혁상 마비, 녹내장, 중독 장애, 의존, 알코올중독, 떨림, 월슨병, 혈관 치매, 다발 경색 치매, 전두 측두 치매, 가성-치매, 방광암, 요관 암, 요도 암, 요막관 암, 기저 세포 암종, 담관암종, 결장암, 자궁내막 암, 식도암, 유인 육종, 위암, 신경아교종, 간세포 암종, 호지킨 림프종, 후두 암종, 백혈병, 간암, 폐암, 흑색종, 중피종, 혀암, 직장암, 신장암, 편평상피 세포 암종, t 세포 림프종, 갑상선암, 단구성 백혈병, 크롬친화세포종, 악성 말초 신경 세포 종양, 악성 주변 신경집 종양 (MPNST), 피부 및 망상 신경섬유종, 평활근샘종 종양, 유섬유종, 자궁 유섬유종, 평활근육종, 유두상 갑상선암, 역형성 갑상선암, 수질 갑상선암, 여포성 갑상선암, 휘틀 세포 암종, 갑상선암, 맥관육종, 지방육종, 복수, 악성 복수, 중피종, 타액샘 종양, 타액샘의 점액표피양 암종, 타액샘의 선방 세포 암종, 위장 기질 종양 (GIST(이것은, 비제한적으로, 제1 계, 제2 계 및 네오아쥬반트 GIST를 포함함)), 신체의 잠재적인 공간의 삼출을 야기하는 종양, 늑막 삼출, 심장주위 삼출, 복막 삼출 일명 복수, 거대세포 종양 (GCT), 골의 GCT, 색소성 용모결절성 유후막염 (PVNS), 건활막 거대세포 종양 (TGCT), 힘줄집의 TCGT (TGCT-TS), 다른 육종, 종양 혈관신생, 또는 주변분비 종양 성장. 일부 구현예에서, 상기 조성물은 비정상적으로 또는 달리 Fms, CSF1R, CSF1 또는 IL-34, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 활성화 돌연변이 또는 전위를 발현시키는 종양; 또는 비정상적으로 또는 달리 Kit, SCFR, SCF, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 활성화 돌연변이 또는 전위를 발현시키는 종양; 또는 및 비정상적으로 또는 달리 Flt3, Flt3 리간드, 또는 전술한 것 중 임의의 것의 활성화 돌연변이 또는 전좌를 발현시키는 종양을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0316]

일부 구현예에서, 본 개시내용은 Raf 억제제 및 본 명세서에서 기재된 화합물을 포함하는 조성물을 제공한다. 특정 구현예에서, 본 개시내용은 베무라페닙 및 화합물을 포함하는 유효량의 조성물 또는 본 명세서에서 기재된 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 개시내용은 다브라페닙 및 본 명세서에서 기재된 화합물을 포함하는 조성물을 제공한다. 특정 구현예에서, Raf 억제제는 하기에서 개시된 B-raf 억제제다: US 특허 번호 7,863,288(이것은 본 명세서에 참고로 그 전문이 편입되어 있음).

[0317]

일부 구현예에서, 본 개시내용은 탁솔 및 본 명세서에서 기재된 화합물을 포함하는 조성물을 제공한다.

[0318]

일부 구현예에서, 본 개시내용은 대상체에서 중피종을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 탁솔 및 본 명세서에서 기재된 화합물을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 상기 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 I 형태 A, 화합물 I 형태 B, 화합물 I 형태 C 또는 화합물 I 형태 D, 결정성 화합물 II 또는 화합물 I 형태 A, 화합물 I 형태 B, 화합물 I 형태 C, 화합물 I 형태 D 또는 결정성 화합물 II 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 그와 같은 구현예에서, 본 방법은 추가로, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 탁솔을 투여하는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 방법은 그것을 필요로 하는 대상체에게 탁솔 및 치료적 유효량의 화합물 I 형태 A, 화합물 I 형태 B, 화합물 I 형태 C, 화합물 I 형태 D 또는 결정성 화합물 II 또는 화합물 I 형태 A, 화합물 I 형태 B, 화합물 I 형태 C, 화합물 I 형태 D 또는 결정성 화합물 II 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 방법은 그것을 필요로 하는 대상체에게 탁솔 및 화합물을 포함하는 유효량의 조성물 또는 본 명세서에서 기재된 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 탁솔 및 본 명세서에서 기재된 화합물을 동시에 또는 개별적으로 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 본 개시내용은 대상체에서 중피종을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 그것을 필요로 하는 대상체에게 탁솔 그 다음 상기 대상체에게 화합물 또는 본 명세서에서 기재된 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, 본 개시내용은 대상체에서 중피종을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 그것을 필요로 하는 대상체에게 본 명세서에서 기재된 화합물 또는 조성물 그 다음 탁솔을 상기 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0319]

일부 구현예에서, 본 개시내용은 대상체에서 흑색종 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, 본 개시내용은 대상체에서 KIT 돌연변이를 가지고 있는 흑색종을 치료하는 방법을 제공한다. 특정 구현예에서, 본 개시내용은 대상체에서 BRAF 돌연변이를 가지고 있는 흑색종을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 대상체에서 KIT 돌연변이를 가지고 있는 절제 불가능한 또는 전이성 흑색종, 또는 대상체에서 BRAF

돌연변이를 가지고 있는 절제 불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법은, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 I 형태 A, 화합물 I 형태 B, 화합물 I 형태 C 또는 화합물 I 형태 D, 결정성 화합물 II 또는 화합물 I 형태 A, 화합물 I 형태 B, 화합물 I 형태 C, 화합물 I 형태 D 또는 결정성 화합물 II 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체에서 KIT 돌연변이를 가지고 있는 절제 불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법은 상기 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 I 형태 C, 또는 화합물 I 형태 C 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함한다. BRAF 돌연변이를 가지고 있는 절제 불가능한 또는 전이성 흑색종을 치료하는 방법은 상기 대상체에게 치료적 유효량의 베무라페닙을 투여하는 것을 추가로 할 수 있다. 일부 구현예에서, 베무라페닙 및 본 명세서에서 기재된 화합물은 동시에 또는 개별적으로 투여될 수 있다. 특정 사례에서, 흑색종은 돌연변이체 B-raf 단백질 키나제에 의해 매개된다. 다른 사례에서, 흑색종은 V600 돌연변이체 B-raf에 의해 매개된다. 또 다른 사례에서, 흑색종은 V600A, V600M, V600R, V600E, V600K 또는 V600G B-raf 돌연변이체에 의해 매개된다. 다른 사례에서, 흑색종은 V600E 돌연변이체 B-raf에 의해 매개된다.

[0320]

일부 구현예에서, 본 개시내용은 악성 주변 신경집 종양 (MPNST)로 고통받고 있거나 그 위험에 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, MPNST로 고통받고 있거나 그 위험에 있는 대상체를 치료하는 방법은 상기 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 I 형태 A, 화합물 I 형태 B, 화합물 I 형태 C, 화합물 I 형태 D 또는 결정성 화합물 II 또는 화합물 I 형태 A, 화합물 I 형태 B, 화합물 I 형태 C, 화합물 I 형태 D 또는 결정성 화합물 II 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 그와 같은 구현예에서, MPNST로 고통받고 있거나 그 위험에 있는 대상체를 치료하는 방법은 상기 대상체에게 치료적 유효량의 시롤리무스을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, MPNST로 고통받고 있거나 그 위험에 있는 대상체를 치료하는 방법은 그것을 필요로 하는 대상체에게 시롤리무스 및 화합물을 포함하는 유효량의 조성물 또는 본 명세서에서 기재된 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, MPNST로 고통받고 있거나 그 위험에 있는 대상체를 치료하는 방법은 그것을 필요로 하는 대상체에게 시롤리무스 및 본 명세서에서 기재된 화합물 I 형태 C을 포함하는 유효량의 조성물, 또는 그것의 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 시롤리무스 및 본 명세서에서 기재된 화합물 또는 조성물은 동시에 또는 개별적으로 투여될 수 있다.

[0321]

일부 구현예에서, 본 개시내용은 유방암으로 고통받고 있거나 그 위험에 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 유방암은 전이성 유방암이다. 일부 구현예에서, 유방암으로 고통받고 있거나 그 위험에 있는 대상체를 치료하는 방법은 상기 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 I 형태 A, 화합물 I 형태 B, 화합물 I 형태 C, 화합물 I 형태 D 또는 결정성 화합물 II 또는 화합물 I 형태 A, 화합물 I 형태 B, 화합물 I 형태 C, 화합물 I 형태 D 또는 결정성 화합물 II 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 유방암으로 고통받고 있거나 그 위험에 있는 대상체를 치료하는 방법은 상기 대상체에게 치료적 유효량의 에리불린을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 유방암으로 고통받고 있거나 그 위험에 있는 대상체를 치료하는 방법은 상기 대상체에게 치료적 유효량의 파클리탁셀을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 유방암으로 고통받고 있거나 그 위험에 있는 대상체를 치료하는 방법은 그것을 필요로 하는 대상체에게 포함하는 에리불린 및 화합물을 포함하는 유효량의 조성물 또는 본 명세서에서 기재된 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, 유방암으로 고통받고 있거나 그 위험에 있는 대상체를 치료하는 방법은 그것을 필요로 하는 대상체에게 파클리탁셀 및 화합물을 포함하는 유효량의 화합물 또는 본 명세서에서 기재된 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, 유방암으로 고통받고 있거나 그 위험에 있는 대상체를 치료하는 방법은 그것을 필요로 하는 대상체에게 에리불린 및 본 명세서에서 기재된 화합물 I 형태 C을 포함하는 유효량의 조성물, 또는 그것의 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, 전이성 유방암으로 고통받고 있거나 그 위험에 있는 대상체를 치료하는 방법은 그것을 필요로 하는 대상체에게 에리불린 및 본 명세서에서 기재된 화합물 I 형태 C을 포함하는 유효량의 조성물, 또는 그것의 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, 전이성 유방암으로 고통받고 있거나 그 위험에 있는 대상체를 치료하는 방법은 그것을 필요로 하는 대상체에게 파클리탁셀 및 화합물 I 형태 C를 포함하는 유효량의 조성물, 또는 본 명세서에서 기재된 그것의 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 에리불린 및 화합물 또는 조성물은 동시에 또는 개별적으로 투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 상기 방법은 그것을 필요로 하는 대상체에게 파클리탁셀 및 화합물을 포함하는 유효량의 화합물 또는 본 명세서에서 기재된 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 파클리탁셀 및 화합물 또는 조성물은 동시에 또는 개별적으로 투여될 수 있다.

[0322]

일부 구현예에서, 본 개시내용은 난소암으로 고통받고 있거나 그 위험에 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 난소암으로 고통받고 있거나 그 위험에 있는 대상체를 치료하는 방법은 상기 대상체에게

치료적 유효량의 화합물 I 형태 A, 화합물 I 형태 B, 화합물 I 형태 C, 화합물 I 형태 D 또는 결정성 화합물 II 또는 화합물 I 형태 A, 화합물 I 형태 B, 화합물 I 형태 C, 화합물 I 형태 D 또는 결정성 화합물 II 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 난소암으로 고통받고 있거나 그 위험에 있는 대상체를 치료하는 방법은 상기 대상체에게 치료적 유효량의 파클리탁셀을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 난소암으로 고통받고 있거나 그 위험에 있는 대상체를 치료하는 방법은 그것을 필요로 하는 대상체에게 파클리탁셀 및 화합물을 포함하는 유효량의 화합물 또는 본 명세서에서 기재된 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, 난소암으로 고통받고 있거나 그 위험에 있는 대상체를 치료하는 방법은 그것을 필요로 하는 대상체에게 파클리탁셀 및 화합물 I 형태 C를 포함하는 유효량의 조성물, 또는 본 명세서에서 기재된 그것의 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 파클리탁셀 및 화합물 또는 조성물은 그것을 필요로 하는 대상체에게 동시에 또는 개별적으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 파클리탁셀 및 화합물 I 형태 C는 그것을 필요로 하는 대상체에게 동시에 또는 개별적으로 투여될 수 있다.

[0323] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 고형 종양으로부터 고통받고 있거나 그 위험에 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 상기 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 I 형태 A, 화합물 I 형태 B, 화합물 I 형태 C, 화합물 I 형태 D 또는 결정성 화합물 II 또는 화합물 I 형태 A, 화합물 I 형태 B, 화합물 I 형태 C, 화합물 I 형태 D 또는 결정성 화합물 II 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 흑색종으로 고통받고 있거나 그 위험에 있는 대상체를 치료하는 방법은 상기 대상체에게 치료적 유효량의 펩브롤리주맙을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 흑색종으로 고통받고 있거나 그 위험에 있는 대상체를 치료하는 방법은 그것을 필요로 하는 대상체에게 본 명세서에서 기재된 펩브롤리주맙 및 화합물 또는 조성물을 포함하는 유효량의 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 특정 구현예에서, 흑색종으로 고통받고 있거나 그 위험에 있는 대상체를 치료하는 방법은 그것을 필요로 하는 대상체에게 본 명세서에서 기재된 펩브롤리주맙 및 화합물 I 형태 C, 또는 그것의 조성물을 포함하는 유효량의 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 명세서에서 기재된 펩브롤리주맙 및 화합물 또는 조성물은 동시에 또는 개별적으로 투여될 수 있다.

키나제 활성 검정

[0324] 키나제 활성에 대한 수많은 상이한 검정이 활성 조절물질을 분석 및/또는 특정한 키나제 또는 키나제 그룹, 예컨대 미국 특허공개번호 2014/0037617(이것은 본 명세서에 참고로 그 전문이 편입되어 있음)에 기재된 것들에 대한 조절물질의 특이성을 결정하기 위해 이용될 수 있다. 당해 분야의 숙련가는 이용될 수 있는 다른 검정을 쉽게 식별할 수 있고 특정한 적용을 위해 검정을 변형시킬 수 있다. 예를 들면, 키나제에 관한 수많은 논문이 사용될 수 있는 검정을 기술한다.

[0325] 추가의 대안적인 검정은 결합 결정을 사용할 수 있다. 예를 들면, 이 종류의 검정은 형광 공명 에너지 전달(FRET) 형식으로, 또는 스트렙타비딘이나 포스포르-특이적 항체에 부착된 공여체 및 수용체 시약을 변화시킴으로써 AlphaScreen(증폭된 발광성 근접 균질한 검정) 형식을 사용하여 형식화될 수 있다.

실시예

A. 실험 방법

근사 용해도 - 용매 첨가 방법

[0326] 계량된 샘플은 실온에서 분취액의 시험 용매로 처리되었다. 혼합물은 용해를 용이하게 하기 위해 첨가 사이에 초음파처리되었다. 시험 물질의 완전한 용해는 시력 검사에 의해 결정되었다. 용해도는 완전한 용해를 제공하기 위해 사용된 총 용매에 기초하여 추정되었다. 실제 용해도는 너무 크거나 또는 느린 용해 속도에 기인한 용매 분취액의 사용 때문에 계산된 값보다 더 클 수 있다. 만일 완전한 용해가 단 하나의 분취액 첨가로서 달성된다면, 용해도는 "보다 더 큼"으로 표현된다.

결정화 스크린

[0327] 열역학적 및 동력학 결정화 기술 모두가 이용되었다. 이를 기술은 아래에 더 상세히 기재된다. 일단 고형 샘플이 결정화 시도로부터 수확되면, 이들은 복굴절 및 형태에 대한 현미경 하에서 조사되거나 육안으로 관찰된다. 고형 샘플은 그런 다음 XRPD로 분석되고, 결정성 패턴이 서로 비교되어 신규한 결정형을 확인하였다.

주위 용액(AS)

- [0334] 용액은 주위 온도에서 다양한 용매 중에서 제조되었다. 용액은 $0.2\text{-}\mu\text{m}$ 필터를 통해 여과되었다. 탁도가 달성되거나 최대 용적이 얻어질 때까지 항용매가 첨가되었다. 용액은 뚜껑이 덮혀지고 그런 다음 주위에 놓아 두었다.
- [0335] **급속 냉각(CC)**
- [0336] 포화된 용액이 고온에서 다양한 용매 중에서 제조되었다. 용액은 사전-가온된 $0.2\text{-}\mu\text{m}$ 필터를 통해 여과되었고 그 다음 냉동고 안에 바로 위치되었다.
- [0337] **빠른 증발(FE)**
- [0338] 용액은 다양한 용매 중에서 제조되었고 그리고 용해를 돋기 위해 분취액 첨가 사이에 초음파처리되었다. 시각적 관찰에 의한 판단으로, 일단 혼합물이 완전한 용해에 도달되면, 용액은 $0.2\text{-}\mu\text{m}$ 필터를 통해 여과되었다. 여과된 용액은 뚜껑이 닫히지 않은 바이알에서 주위에서 증발되도록 되었다.
- [0339] **연삭(혼합기 밀)**
- [0340] 고형 샘플을 연삭 볼이 있는 세라믹 연삭 병에 넣었다. 소량의 용매가 또한 첨가될 수 있다. 샘플은 그런 다음 20분 동안 Retesh 유형 MM220 혼합기 밀에서 30 Hz에서 분쇄되었다. 고형물이 분리되고 분석되었다.
- [0341] **회전식 증발(RE)**
- [0342] 다양한 용매에 제조된 용액이 회전식 증발기에 위치되고 그리고 건조될 때 제거되었다. 일부 샘플은 고온에서 진공 오븐 내에서 추가로 건조되었다.
- [0343] **느린 냉각(SC)**
- [0344] 포화된 용액이 고온에서 다양한 용매에 제조되고 그리고 여전히 따뜻한 바이알 안으로 $0.2\text{-}\mu\text{m}$ 필터를 통해 여과되었다. 바이알은 밀봉되고 그리고 실온으로 서서히 냉각되도록 하였다(일부 샘플은 주위 온도로 바로 개시됨). 고형물의 존재 또는 부재가 인지되었다. 만일 고형물이 존재하지 않거나, 또는 고형물의 양이 XRPD 분석을 위해 너무 작다고 판단되면, 바이알은 냉장고 안에 위치되어 진다. 다시 고형물의 존재 또는 부재가 인지되었고, 만일 아무것도 없다면, 바이알은 냉동고 안에 위치되어 진다. 형성된 고형물은 여과로 단리되고 그리고 분석 전에 건조되도록 된다.
- [0345] **느린 증발(SE)**
- [0346] 용액이 다양한 용매에 제조되었고 그리고 용해를 돋기 위해 분취액 첨가 사이에 초음파처리되었다. 시각적 관찰에 의한 판단으로, 일단 혼합물이 완전한 용해에 도달되면, 용액은 $0.2\text{-}\mu\text{m}$ 필터를 통해 여과되었다. 용액은 달리 지적되지 않는 한 핀홀로 천공된 알루미늄 포일로 덮어진 바이알 내에서 주위에서 증발되도록 되었다.
- [0347] **슬러리 실험**
- [0348] 용액은 소정의 용매에 충분한 고형물을 부가함에 의해 제조되어 과잉의 고형물이 존재하였다. 혼합물은 그런 다음 주위 또는 설정된 온도에서 밀봉된 바이알 내에서 진탕되었다.
- [0349] **고형 증기 응력(VS)**
- [0350] 고형 샘플은 작은 유리 바이알 내에 위치되고, 그리고 그 다음 용매를 함유한 큰 캡핑된 바이알 내에 위치되었다. 바이알은 수직으로 놓여 지고 주위에서 방해되지 않았다.
- [0351] **스트레스 실험**
- [0352] 고형물을 측정된 기간 동안 상이한 온도 및/또는 상대 습도(RH) 환경에서 스트레스가 가해졌다. 특정한 RH 값은 샘플을 포화된 염 용액을 함유하는 밀봉된 챔버에 넣음으로써 달성되었다. 염 용액은 ASTM 표준 절차에 따라 선택되고 제조되었다.
- [0353] **B. 기기의 기술**
- [0354] **시차 주사 열량측정(DSC)**
- [0355] 데이터 수집 파라미터는 이 보고서의 데이터 부문에 있는 각각의 온도기록도에 표시된다. 각각의 샘플을 알루미늄 DSC 팬에 넣고 중량을 정확하게 기록했다. 인듐 금속이 보정 표준으로 사용되었다.
- [0356] **동적 증기 수착/탈착(DVS)**

[0357] 수분 수착/탈착 데이터가 질소 폐지하에 VTI SGA-100 증기 수착 분석기상에서 수집되었다. 분석에 사용된 평형 기준 및 상대 습도(RH) 범위는 이 보고서의 데이터 부문에 있는 각각의 스프레드시트 기록에 표시된다. 샘플의 초기 수분 함량에 대한 데이터는 정정되지 않았다. 염화나트륨 및 폴리비니피롤리딘이 보정 표준으로 사용되었다.

고온 현미경검사

[0359] 고온 현미경검사는 SPOT Insight™ 컬러 디지털 카메라가 구비된 Leica DM LP 현미경에 실장된 Linkam 고온(모델 FTIR 600)을 사용하여 수행되었다. 온도 보정은 USP 용융점 표준을 사용하여 수행되었다. 샘플은 커버 글래스에 위치되고 제2 커버 글래스를 샘플의 최상부에 위치되었다. 스테이지가 가열됨에 따라, 교차된 편광자 및 1차 적색 보정기를 갖는 $20 \times$ 대물렌즈를 사용하여 각각의 샘플이 시각적으로 관찰되었다. 이미지는 SPOT 소프트웨어(v. 4.5.9)를 사용하여 캡쳐되었다.

전기량법의 칼-피셔분석(KF)

[0361] 수분 측정을 위한 전기량법의 칼 피셔(KF) 분석이 메틀러 틀레도 DL39 칼 피셔 적정기를 사용하여 수행되었다. 샘플은 Hydralan-Coulomat AD가 들어있는 KF 적정 용기에 위치되었고 용해를 확실히 하기 위해 60초 동안 혼합되었다. 샘플은 그런 다음 전기화학적 산화에 의해 요오드를 생성하는 발생제 전극에 의해 적정되었다: $2I^- \Rightarrow I_2 + 2e^-$. 샘플 크기는 대처 실험을 수행함에 의해 최적화되었다. 재현성을 보장하기 위해 두 개의 복제물이 수득되었다. 보고된 값은 두 개의 복제물의 평균이다.

적외선 분광법(IR)

[0363] IR 스펙트럼은 Ever-Glo 중/원 IR 공급원, 확장된 범위의 브롬화칼륨(KBr) 빔스플리터, 및 중수소화된 트리글리신 설레이트(DTGS) 검출기가 구비된 Magna-IR 860® 푸리에 변환 적외선(FT-IR) 분광 측정기(Thermo Nicolet)에서 획득되었다. 게르마늄(Ge) 결정이 있는 약화된 총 반사율(ATR) 액세서리(Thunderdome™, Thermo Spectra-Tech)가 데이터 수집을 위해 사용되었다. 각각의 스펙트럼에 대한 데이터 수집 파라미터는 이 보고서의 데이터 부문에 있는 이미지 위에 표시되어 있다. 배경 데이터 세트는 깨끗한 Ge 결정으로 획득되었다. 로그 $1/R$ (R = 반사율) 스펙트럼은 서로에 대해 이를 2개의 데이터 세트의 비를 취함으로써 획득되었다. 과장 입증은 NIST SRM 1921b(폴리스티렌)를 사용하여 수행되었다.

핵자기공명(NMR)

[0365] 용액 상 ^1H NMR 스펙트럼이 Spectra Data Services, Inc.에서 수집되었다. 스펙트럼 취득 파라미터는 이 보고서의 데이터 부문에서 각각의 스펙트럼에 인쇄되었다. 스펙트럼은 0.0 ppm에서 내부 테트라메틸실란에 참조되었다.

라만 분광법

[0367] 라만 스펙트럼은 인듐 갈륨 비소(InGaAs) 검출기가 구비된 Magna-IR 860® 푸리에 변환 적외선(FT-IR) 분광측정기(Thermo Nicolet)에 접속된 라만 부속 모듈에서 획득되었다. 과장 입증은 황과 사이클로헥산을 사용하여 수행되었다. 각각의 샘플은 펠렛으로 눌러 펠렛 홀더에 넣음으로써 분석을 위해 준비되었다. 각각의 스펙트럼에 대해 데이터 수집 파라미터는 이 보고서의 데이터 부문에 이미지 위에 표시된다.

열중량분석(TG)

[0369] 데이터 수집 파라미터는 이 보고서의 데이터 부문에 각각의 온도기록도 상에 표시된다. 샘플은 알루미늄 샘플 웨이퍼 내에 위치되고 그리고 TG 노 안으로 삽입되었다. 니켈 및 Alumel™이 보정 표준으로 사용되었다.

X-선 분말 회절(XRPD)

[0371] 화합물 I의 일부 형태의 XRPD 패턴은 하기 실험적 설정을 사용하여 PANalytical X'Pert PRO MPD 회절분석기로 수집되었다: 45kV, 40mA, $K\alpha 1=1.5406$, 스캔 범위 $1.01\text{--}39.98^\circ$ 2θ , 수집 시간: 1936초. 화합물 I의 일부 다른 형태의 XRPD 패턴은 하기 실험적 설정을 사용하여 Intel XRG-3000 회절분석기로 수집되었다: 40kV, 30mA, 단계 크기 0.03° 2θ , 수집 시간: 300초.

[0372] 도 1, 6 및 10에 도시된 XRPD 데이터는 PANalytical X'Pert Pro 회절분석기를 사용하여 수집되었고, 그리고 도 17에 도시된 XRPD 데이터는 Intel XRG-3000 회절분석기를 사용하여 수집되었다.

- [0373] 제시된 데이터는 피크 리스트를 갖는 표로 X-선 회절 패턴을 함유한다. 수집된 데이터의 범위는 기기 의존적이다. 대부분의 상황 하에서, 최대 약 $30^\circ - 2\theta$ 의 범위 내의 피크가 선택되었다. 데이터 및/또는 고유한 피크 해상도를 수집하기 위해 사용된 기기에 의존하여, 각각의 피크를 가장 가까운 0.1° 또는 $0.01^\circ - 2\theta$ 로 반올림하기 위해 반올림 알고리즘이 사용되었다. 도면과 표 모두에서 x-축을 따른 피크(2θ) 위치는 전매 소프트웨어 (TRIADS, 버전 2)를 사용하여 결정되었고 그리고 상기 기준에 기초하여 소수점 이하 1 또는 2자리 소수로 반올림되었다. X-선 분말 회절에서 가변성의 USP 논의(미국약전, USP 37, NF 32, 내지 S2 <941>, 503, 12/1/2014)에서 개발된 권고에 기초하여 피크 위치 변동이 $\pm 0.2^\circ - 2\theta$ 이내로 제공된다. 본원에서 보고된 임의의 특정한 측정과 관련된 정확도 및 정확성은 결정되지 않았다. 또한, 상이한 기기에서 독립적으로 제조된 샘플에 대한 제3자 측정은 $\pm 0.2^\circ - 2\theta$ 보다 더 큰 변동성을 초래할 수 있다. d-공간 목록의 경우, d-간격을 계산하기 위해 사용된 파장은 Cu-K_{α1} 파장인 1.5405929 Å이었다(*Phys. Rev. A* 56(6) 4554-4568(1997)). d-간격 측정과 관련된 가변성은, 각각의 d-간격에서 USP 권고로부터 계산되었고 그리고 각각의 데이터 표에 제공되었다.
- [0374] USP 지침에 따르면, 가변 수화물 및 용매화물은 $0.2^\circ - 2\theta$ 보다 큰 피크 분산을 나타낼 수 있고 따라서 $0.2^\circ - 2\theta$ 의 피크 분산은 이들 물질에 적용할 수 없다.
- [0375] 다중 회절 패턴이 이용 가능하다면, 입자 통계(PS) 및/또는 바람직한 배향(PO)의 평가가 가능하다. 단일 회절분석기 상에서 분석된 다중 샘플의 XRPD 패턴 중 재현성은 입자 통계가 적절하다는 것을 나타낸다. 다중 회절분석기로부터 XRPD 패턴 중의 상대 강도의 일관성은 양호한 배향 통계를 나타낸다. 대안적으로, 관측된 XRPD 패턴은, 이용 가능한 경우 단일 결정 구조에 기초한 계산된 XRPD 패턴과 비교될 수 있다. 영역 검출기를 사용한 2-차원 산란 패턴이 또한 PS/PO를 평가하기 위해 사용될 수 있다. PS와 PO 양자의 효과가 무시할 만한 것으로 결정되면, XRPD 패턴은 샘플에 대한 대표적인 분말 평균 강도이고 그리고 두드러진 피크는 "대표적인 피크"로 확인될 수 있다. 일반적으로, 대표적인 피크를 결정하기 위해 수집되는 데이터가 많을수록, 이들 피크의 분류는 보다 확실하게 될 수 있다.
- [0376] 이들이 존재하는 한, "특징적인 피크"는 대표적인 피크의 서브셋이며, 하나의 결정성 다형체를 또 다른 결정성 다형체(다형체는 동일한 화학 조성물을 갖는 결정형태임)와 구별하기 위해 사용된다. 특징적인 피크는, 만약 있다면, 대표적인 피크가 $\pm 0.2^\circ - 2\theta$ 이내로 그 화합물의 모든 다른 공지된 결정성 다형체에 대해 화합물의 하나의 결정성 다형체에 존재하는지를 평가함에 의해 결정된다. 화합물의 모든 결정성 다형체가 적어도 하나의 특징적인 피크를 반드시 가지는 것은 아니다.
- [0377] Intel XRG-3000 회절분석기
- [0378] XRPD 패턴은 120° 의 2θ 범위를 갖는 곡선 위치 감수성 검출기가 구비된 Intel XRG-3000 회절분석기를 사용하여 수집되었다. 분석에 앞서 실리콘 표준(NIST SRM 640c)이 분석되어 Si 111 피크 위치를 확인했다. 샘플은 얇은 박막 유리 모세관에 이들을 포장함에 의해 분석을 위해 준비되었다. 각각의 모세관은 측각기 머리에 실장되었고 데이터 수집 도중에 회전되었다.
- [0379] PANalytical X'Pert Pro 회절분석기
- [0380] 시료는 Optix 미세장-초점 공급원을 사용하여 생산된 Cu 방사선을 사용하여 분석되었다. 타원형으로 단계적인 다층 거울이 시료를 통해 그리고 검출기 상에서 공급원의 Cu K_αX-선을 초점을 맞추기 위해 사용되었다. 시료는 3-마이크론 두께 필름 사이에 끼워지고, 투과 기하학으로 분석되고, 그리고 배향 통계를 최적화하기 위해 회전되었다. 빔-스톱은 공기 산란에 의해 생성된 배경을 최소화하기 위해 사용되었다. 솔러 슬릿이 축 발산을 최소화하기 위한 입사 및 회절된 빔을 위해 사용되었다. 회절 패턴은 시료로부터 240mm 떨어져 위치된 스캐닝 위치-민감형 검출기(X'Celerator)를 사용하여 수집되었다. 분석에 앞서 실리콘 시료(NIST SRM 640c)가 분석되어 실리콘 111 피크의 위치가 확인되었다.
- [0381] 광학 현미경검사
- [0382] 광학 현미경검사는 Spot Insight 컬러 카메라(모델 3.2.0)가 구비된 Leica DM LP 현미경을 사용하여 수행되었다. $10\times$, $20\times$, $40\times$ 의 대물 렌즈가 교차 편광자와 1차 적색 보정기와 함께 원위치에서 사용되어 샘플이 관찰되었다. 샘플은 유리 슬라이드 상에 위치되었고 그런 다음 커버 글라스가 각각의 샘플 위에 위치되었다. 샘플은 건조 마운트로 분석되었고 광유에 혼탁되었다. 이미지는 Spot 소프트웨어(윈도우에 대해 v.4.5.9)를 사용하여 주위 온도에서 획득되었다. 마이크론 막대는 입자 크기에 대한 참조로 이미지에 삽입되었다.
- [0383] 실시예

[5-(5-클로로-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일메틸)-페리딘-2-일]-
-(6-트리플루오로메틸-페리딘-3-일메틸)-아민 HCl
염 (화합물 I 형태 A)의 제조

[0384] 화합물 I 형태 A를 메탄올 및 물로부터의 화합물 I의 재결정화를 통해 수득되었다. 화합물 I (100 gm)을 플라스크에 충전하고 800 mL 메탄올을 첨가했다. 반응 혼합물을 65 °C로 가열시키고 600 mL 물을, 온도를 60 °C에서 유지하는 정상 증기로서 첨가했다. 용액을 뜨거운 (60 °C) 채로 여과하여 불용성물질을 제거했다. 가열을 중단하고 여과물을 적어도 4 시간 동안 교반하면서 실온으로 냉각시켰다. 백색 고형물이 침전되었고, 이것을 여과하고, 물 (2 X 200 mL)로 세정하고 60 °C에서 고진공 하에서 건조시켜 78 gm의 화합물 I 형태 A를 HPLC에 의한 99.8%의 순도로 제공했다.

[0385] 화합물 I 형태 A는 온화한 가열 조건 하에서 형태 D의 탈용매화로부터 또한 수득되었다.

[0386] 화합물 I 형태 A에 대한 XRPD 패턴은 도 1에서 도시된다. 형태 A의 시차 주사 열량측정 (DSC) 곡선은 도 2에서 도시된다. 온도기록도를 포함하는 형태 A의 열중량측정 분석 (TGA)은 도 3에서 도시된다. 형태 A의 동적 증기 수착 (DVS)는 도 4에서 도시된다. 형태 A의 라만 스펙트럼은 도 5에서 도시된다. 형태 A의 핵자기 공명 스펙트럼 (¹H NMR)는 도 14에서 도시된다. 형태 A의 IR 스펙트럼은 도 15에서 도시된다.

[0387] 2:
실시예

[5-(5-클로로-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일메틸)-페리딘-2-일]-
-(6-트리플루오로메틸-페리딘-3-일메틸)-아민 HCl
염 (화합물 I 형태 B)의 제조

[0388] 화합물 I 형태 B는 화합물 I 유리 염기를 하이드로클로라이드 염으로 전환시킴으로써 수득되었다.

[0389] 화합물 I 형태 B에 대한 XRPD 패턴은 도 6에서 도시된다. 형태 B의 시차 주사 열량측정 (DSC) 곡선은 도 7에서 도시된다. 온도기록도를 포함하는 형태 B의 열중량측정 분석 (TGA)은 도 8에서 도시된다. 형태 B의 라만 스펙트럼은 도 9에서 도시된다. 형태 B의 핵자기 공명 스펙트럼 (¹H NMR)는 도 14에서 도시된다. 형태 B의 IR 스펙트럼은 도 16에서 도시된다.

[0390] 3:
실시예

[5-(5-클로로-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일메틸)-페리딘-2-일]-
-(6-트리플루오로메틸-페리딘-3-일메틸)-아민 HCl
염 (화합물 I 형태 C 및 D)의 제조

[0391] 화합물 I 형태 C 및 D는 다양한 조건 하에서 다양한 용매로부터 화합물 I 형태 A의 재결정화를 통해 수득되었다. 하기 표는 화합물 I 형태 A의 결정화 실험을 요약한다.

표 1. 화합물 I 형태 A의 결정화 시험

용매 (v/v)	조건 ¹	설명 ²	XRPD 결과 ³
아세톤	VS	백색 고형물	C
	슬리리 (55 °C/1d)	백색 고형물	Amorph +pks
EtOH	VS	백색 고형물	C
	SE	백색 고형물, B, UM	C
	VS	백색 고형물	C
	CC (60 °C 내지 fzr)	백색 고형물	C
	SC (60 °C 내지 RT)	백색 고형물	C
MeOH	슬리리 (RT/21d)	백색 고형물	C
	SE	백색 고형물, B/E 없음, UM	A
	VS	백색 고형물	D
아세톤/MeOH (88:12)	슬리리 (RT/21d)	백색 고형물	C
	SC (60 °C 내지 rfg)	백색 고형물, B, 니들	D
IPA/물 (88:12)	FE	백색 고형물	C
	SC (60 °C 내지 rfg)	백색 고형물, B, 니들	C
MeOH/물 (10:90)	슬리리 (RT/21d)	백색 고형물	Amorph +pks
MeOH/물 (57:43)	슬리리 (60 °C/1d)	백색 고형물	무질서한
물	VS	백색 고형물	A+C

¹ CC = 급속 냉각, SC = 느린 냉각, SE = 느린 증발, FE = 빠른 증발,

VS = 증기 응력, d = 일, RT = 실온, fzr = 냉동고, rfg = 냉장고, 시간 및 온도는 근사치이다.

² B = 복굴절, B/E = 소광을 가지고 있는 복굴절, UM = 미공지된 형태.³ Amorph = X-선 비정질.

[0392]

표 2. 화합물 I 형태 A의 주위 용액 결정화

용매	항용매	설명	XRPD 결과
EtOH	EtOAc	백색 고형물	A+C
EtOH	EtOAc ¹	백색 고형물, 복굴절 아님, 니들.	C
MeOH	EtOAc	백색 고형물	C

¹ 약 20 분 동안 냉동고에서 사전냉각됨.

표 3. 화합물 I 형태 A의 용매 연삭

용매	설명	XRPD 결과
EtOH	백색 고형물	C
MeOH	백색 고형물	A+C+D
IPA	백색 고형물	C
물	백색 고형물	A+C

[0393]

화합물 I 형태 C에 대한 XRPD 패턴은 도 10에서 도시된다. 형태 C의 시차 주사 열량측정 (DSC) 곡선은 도 11에서 도시된다. 온도기록도를 포함하는 형태 C의 열중량측정 분석 (TGA)은 도 12에서 도시된다. 형태 C의 동적 증기 수착 (DVS)는 도 13에서 도시된다. 형태 C의 핵자기 공명 스펙트럼 (¹H NMR)은 도 14에서 도시된다.

[0395]

화합물 I 형태 D에 대한 XRPD 패턴은 도 17에서 도시된다. 온도기록도를 포함하는 형태 B의 열중량측정 분석

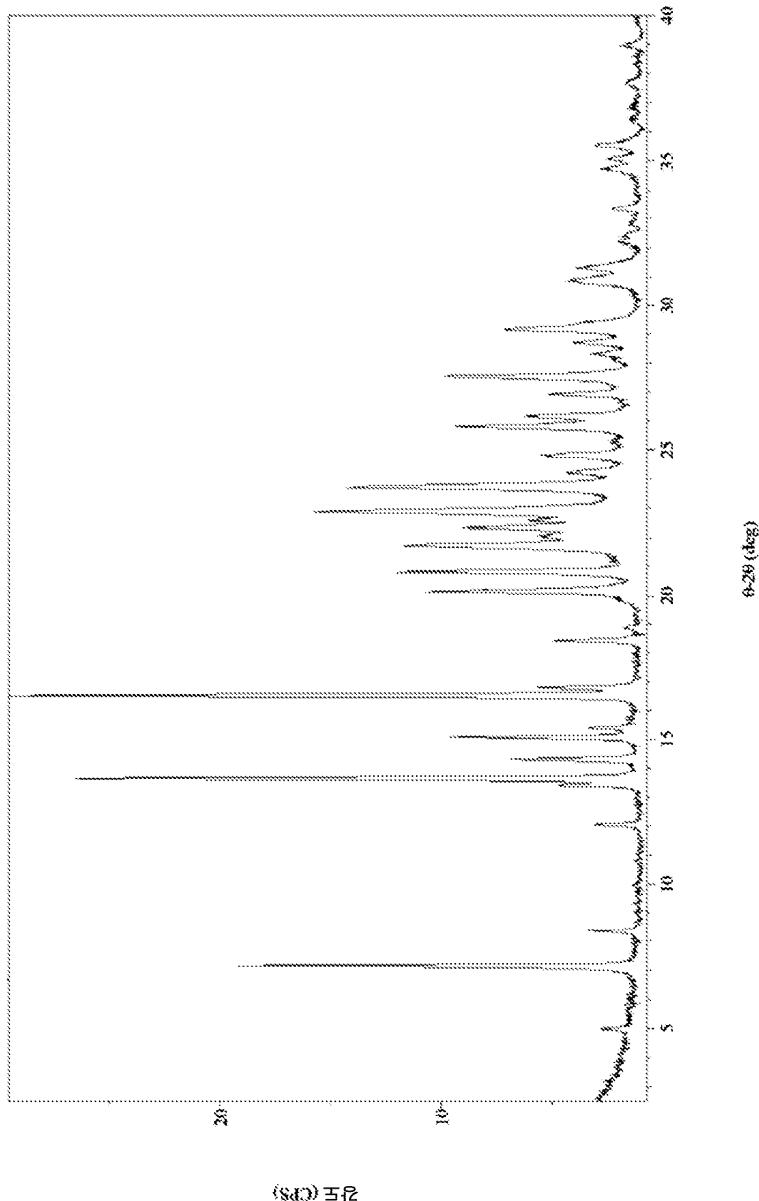
(TGA)는 도 23에서 도시된다.

[0396] 실시예 4: 결정성 [5-(5-클로로-1H-페롤로[2,3-b]페리딘-3-일메틸)-페리딘-2-일]-[6-트리플루오로메틸-페리딘-3-일메틸]-아민 (화합물 I의 유리 염기)의 제조

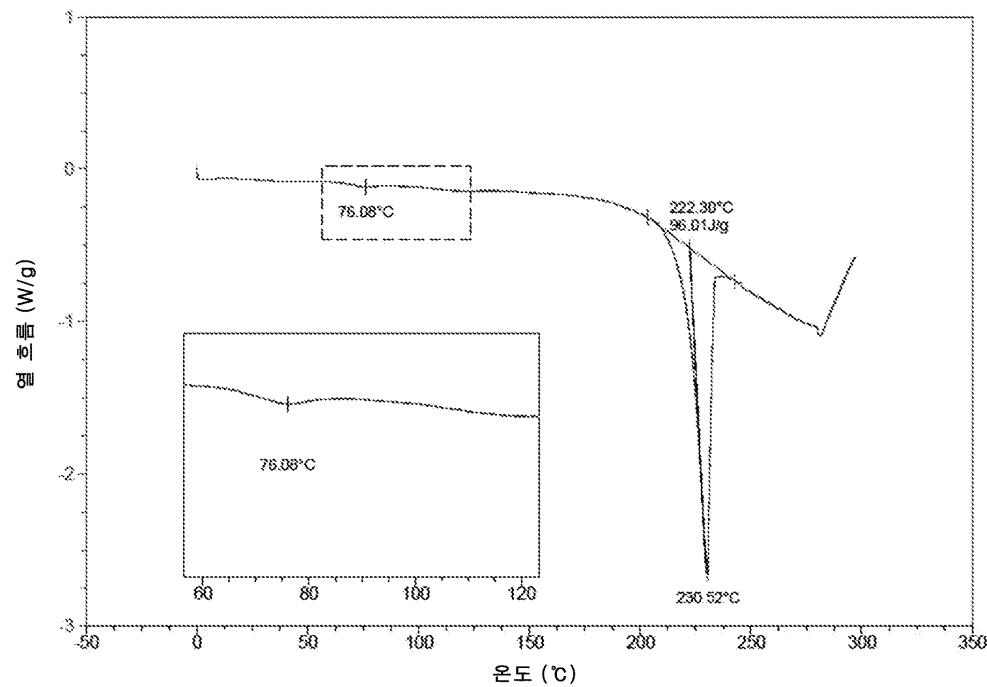
[0397] 화합물 II는 반응식 I에서 상기에서 개시된 바와 같이 제조되었다.

도면

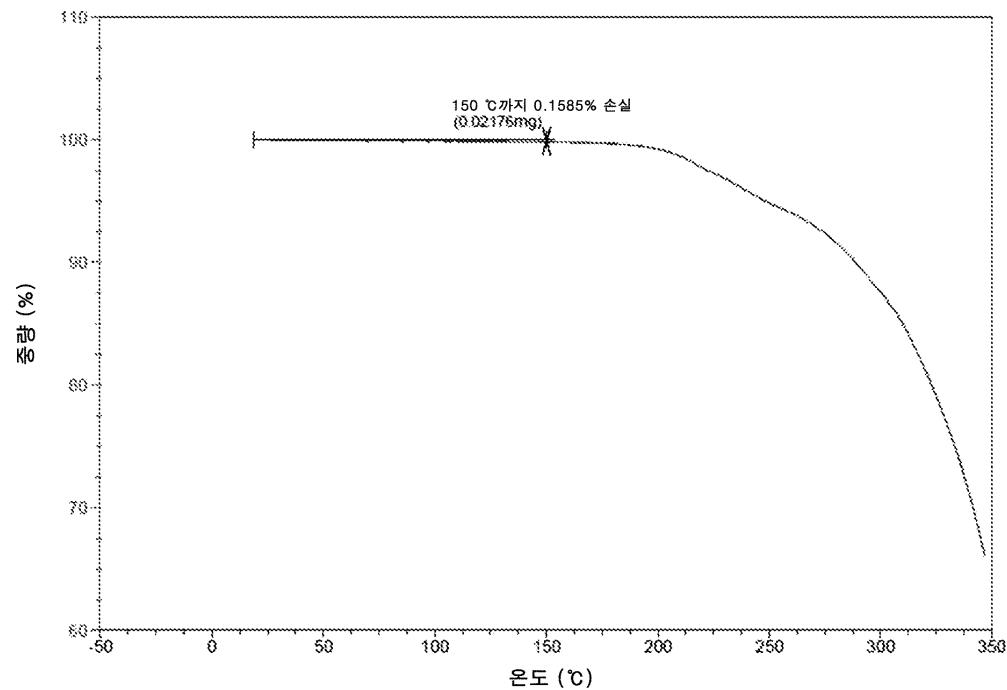
도면1



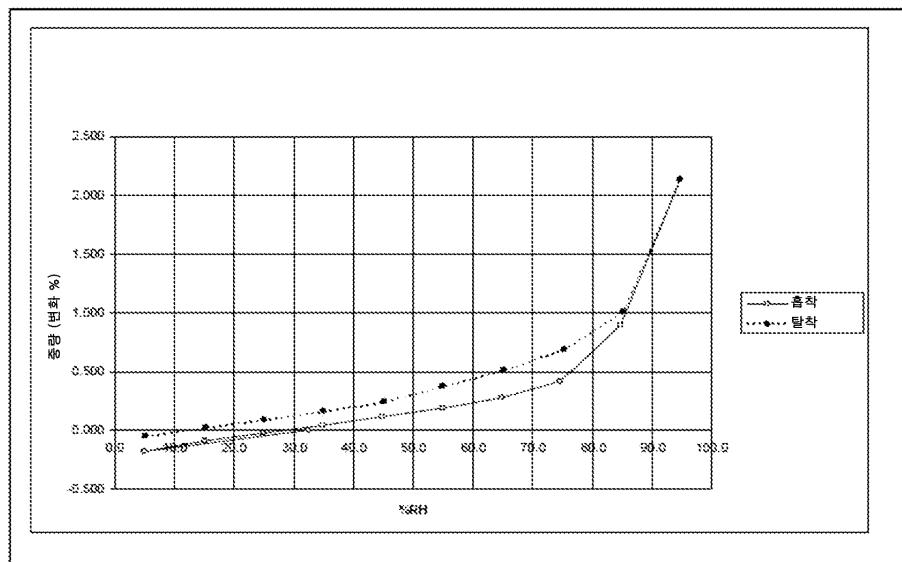
도면2



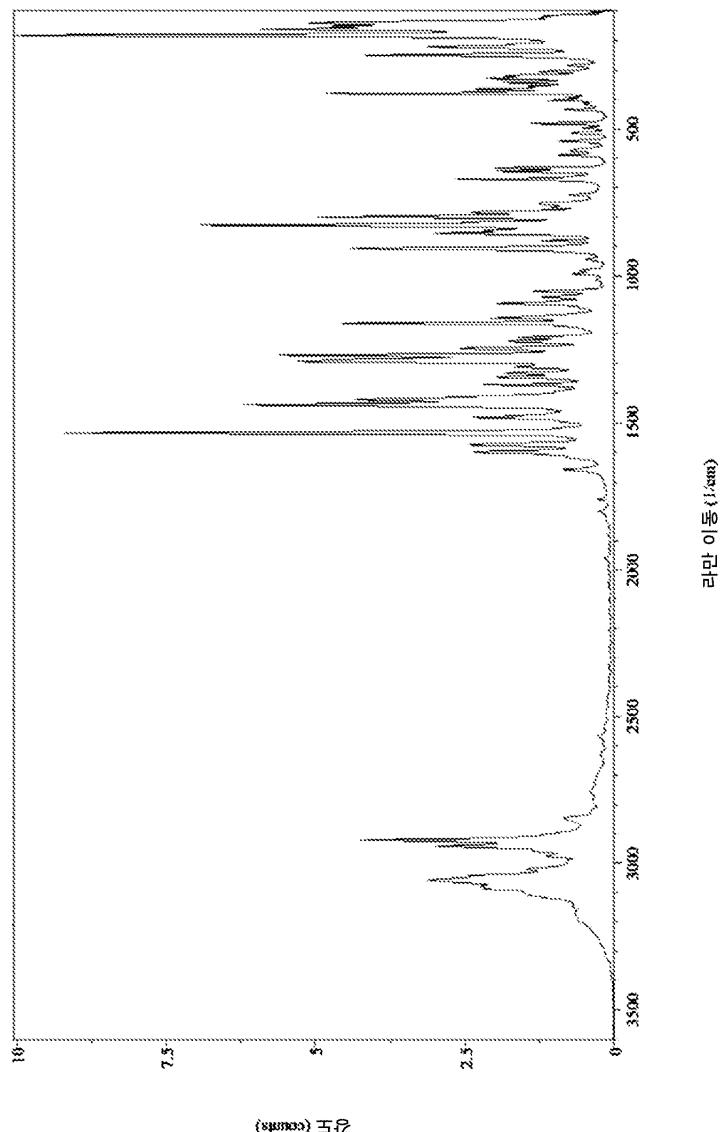
도면3



도면4

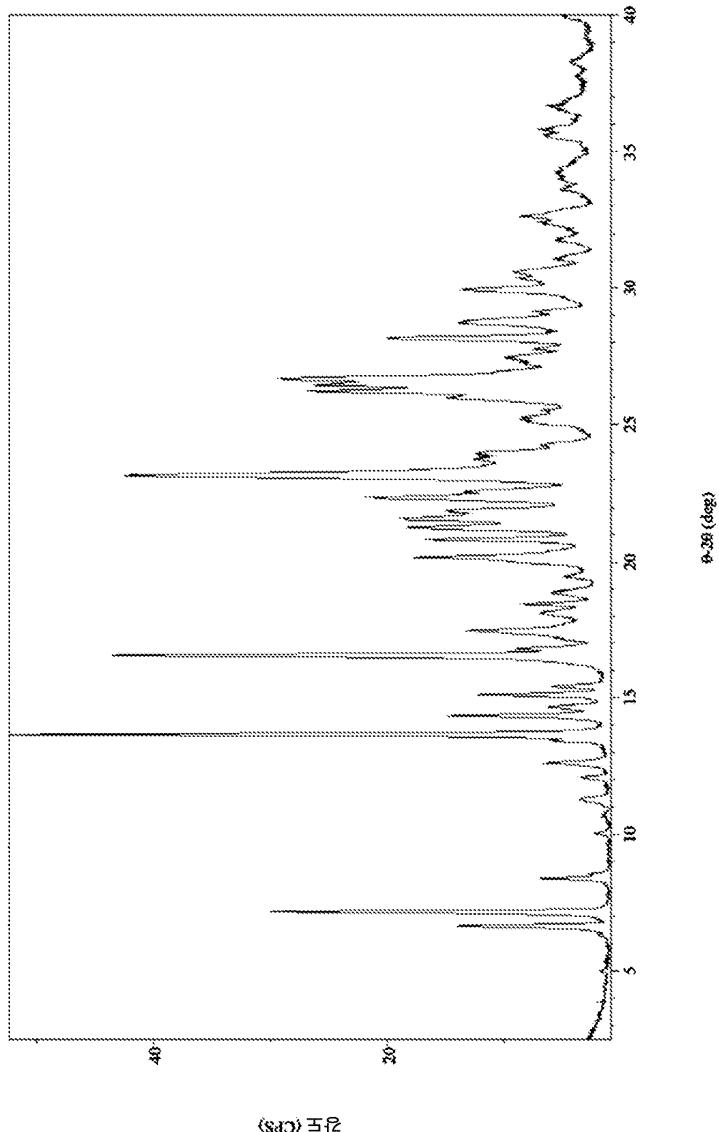


도면5

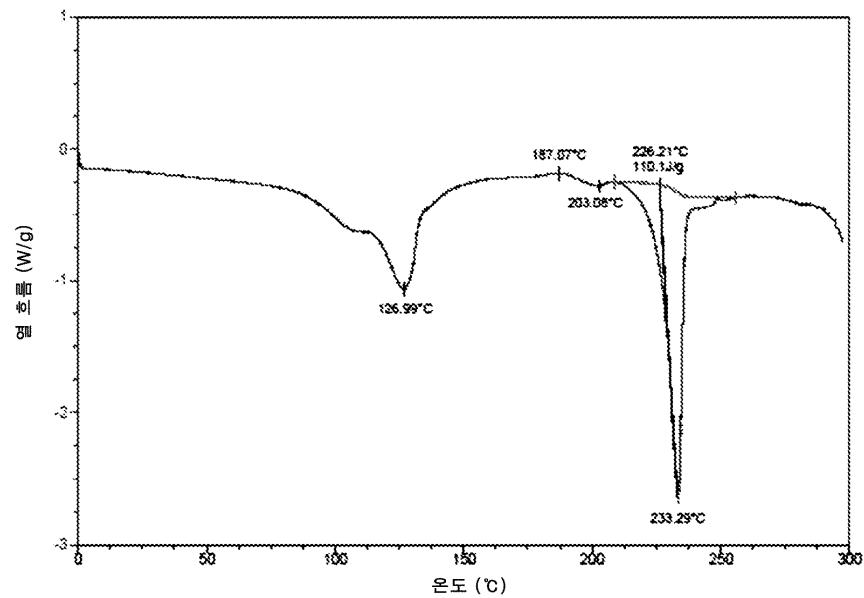


라만 이동 (cm^{-1})

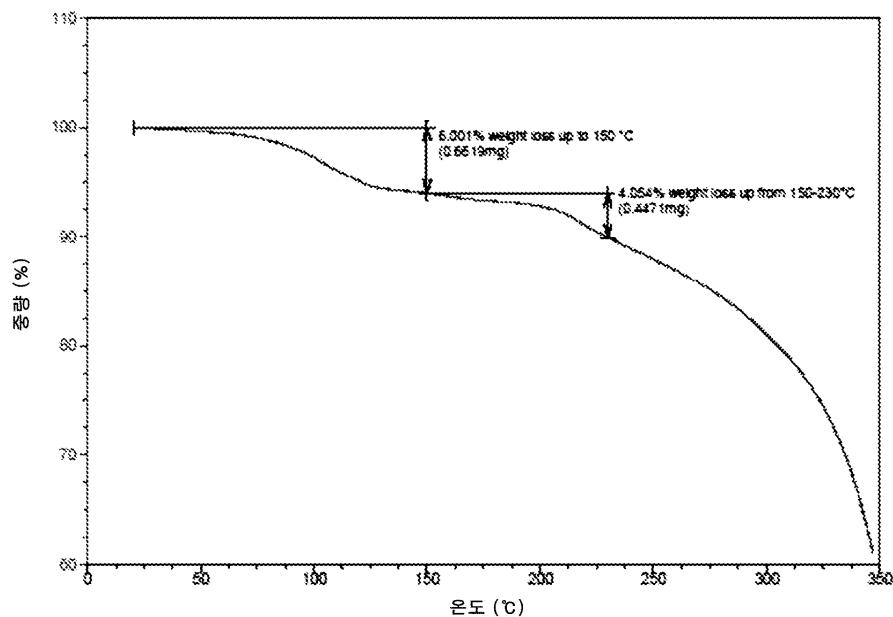
도면6



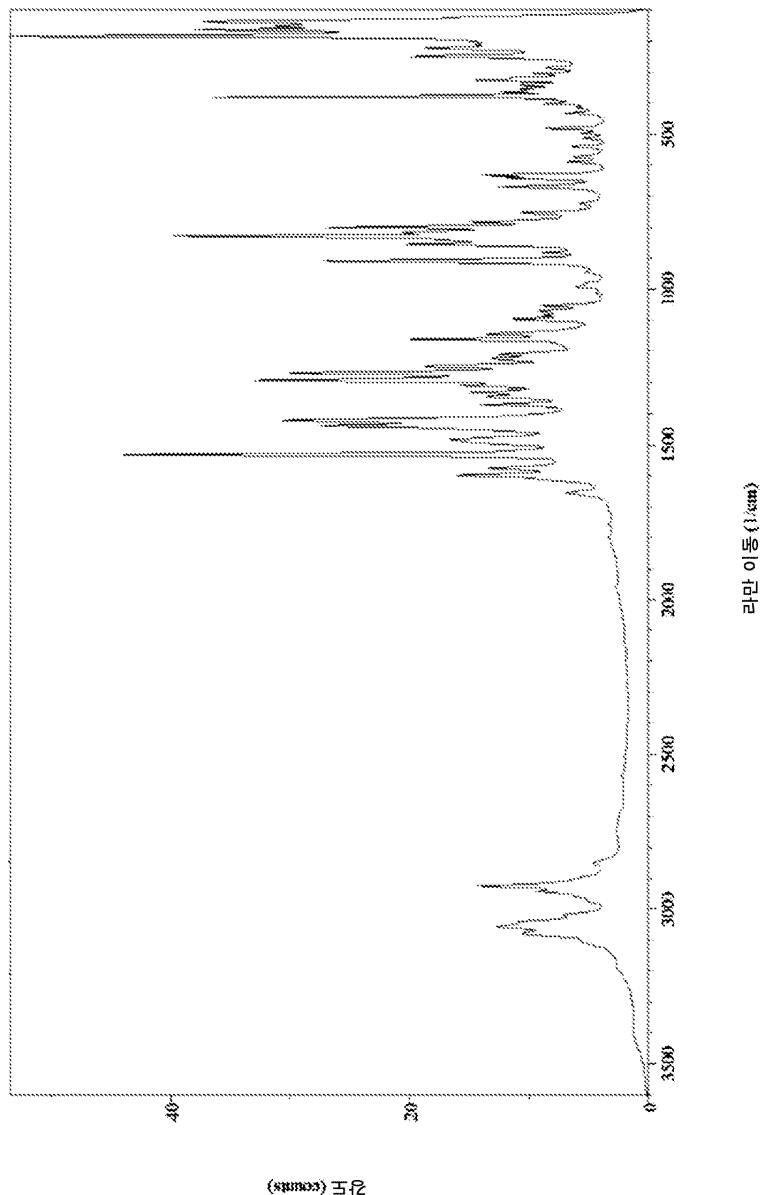
도면7



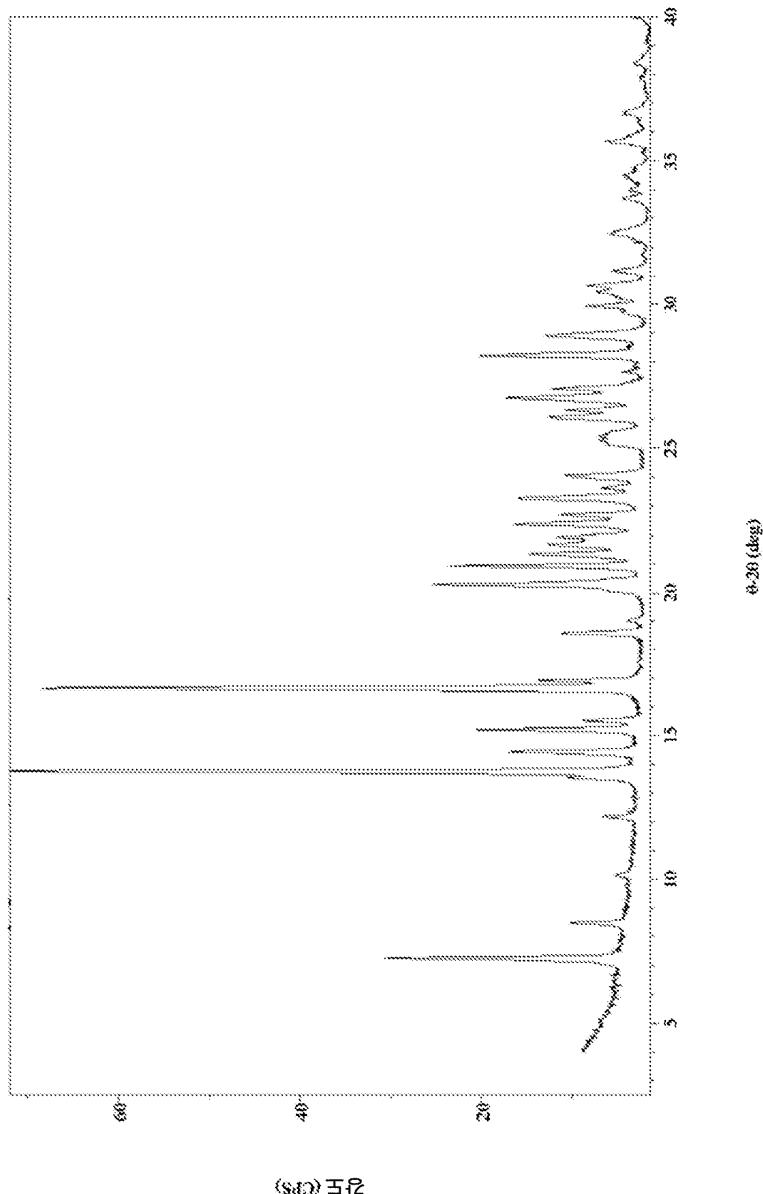
도면8



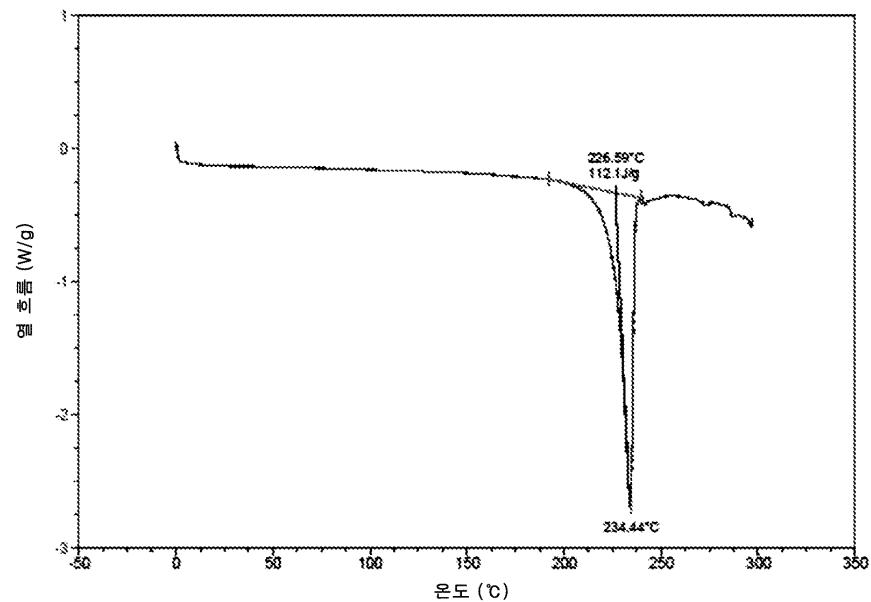
도면9



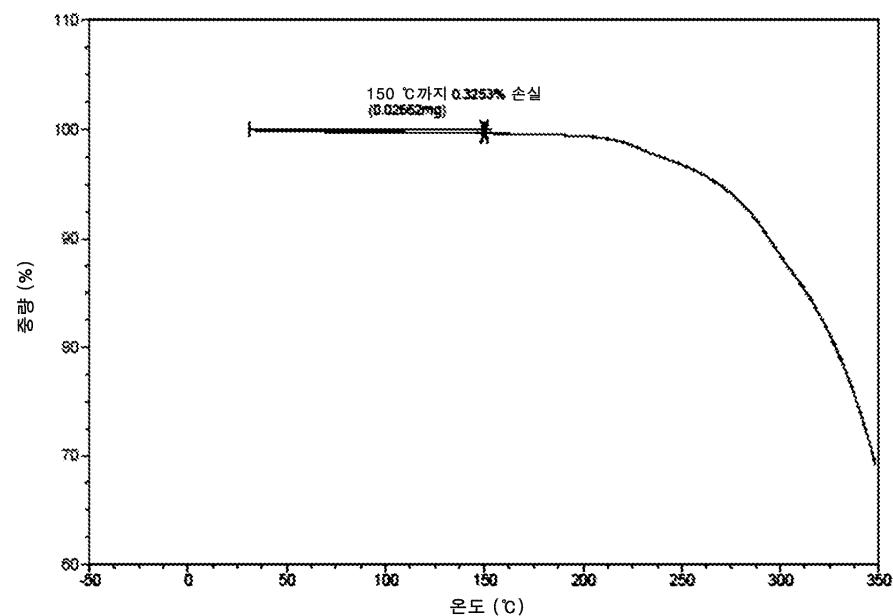
도면10



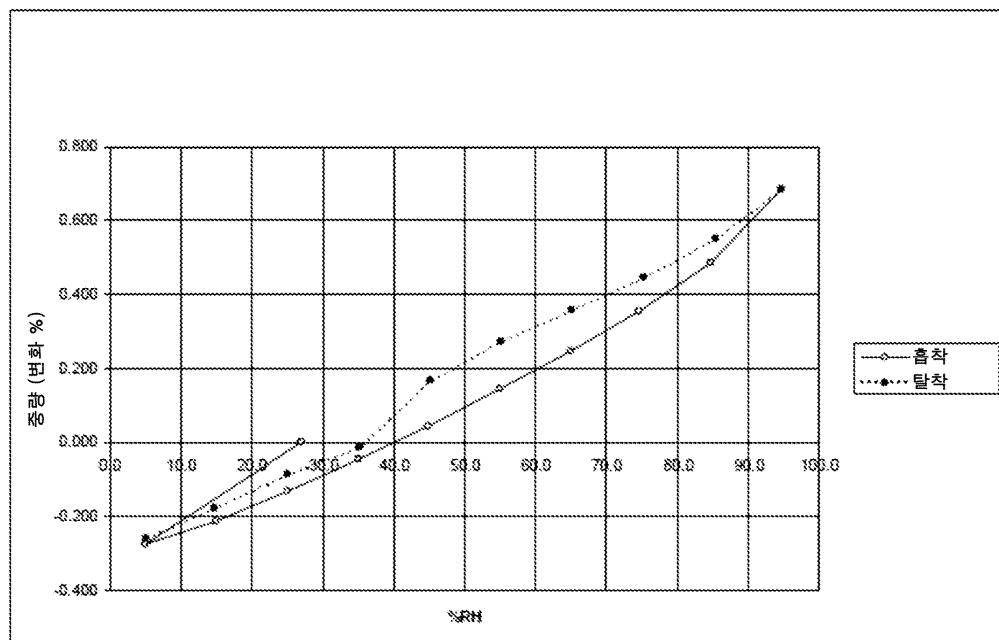
도면11



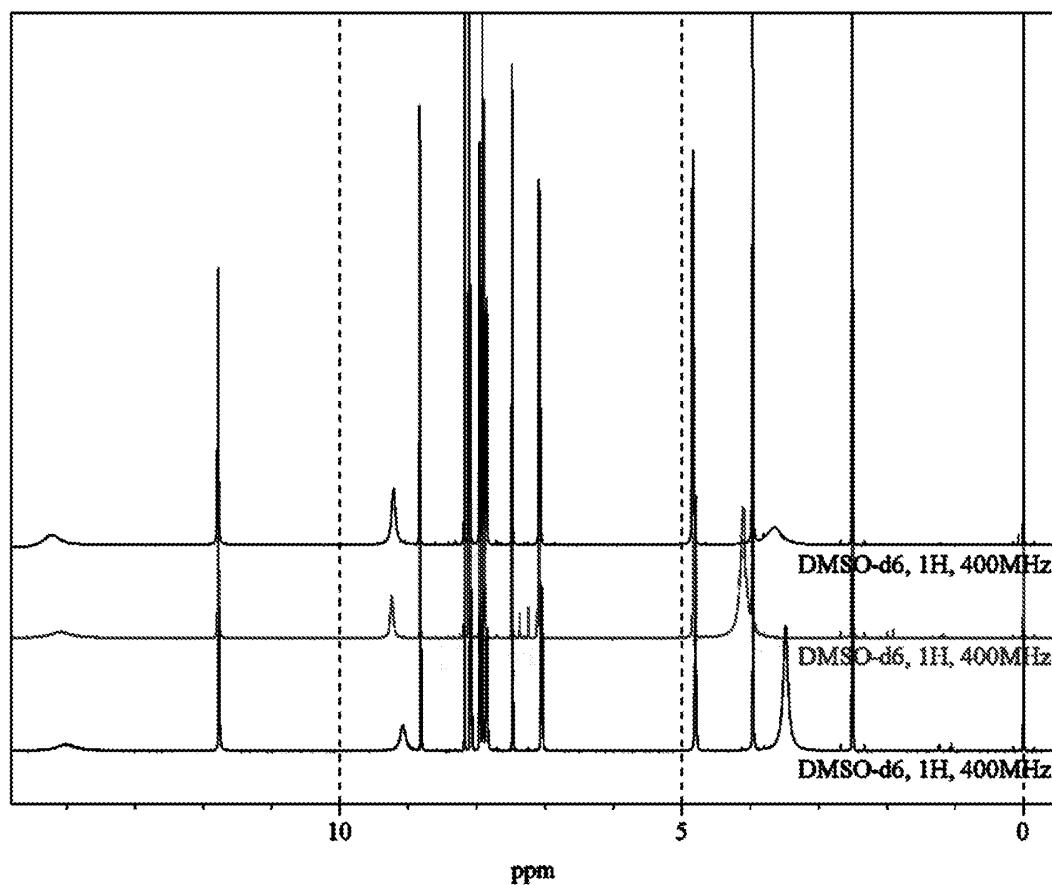
도면12



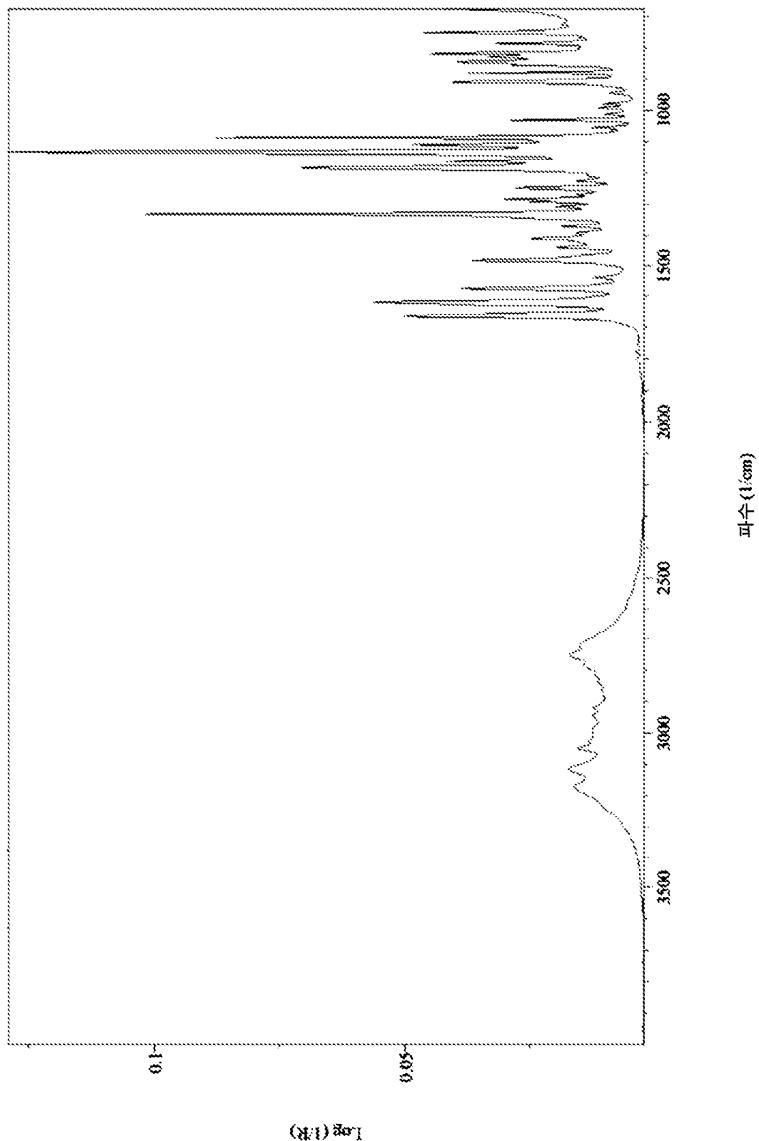
도면13



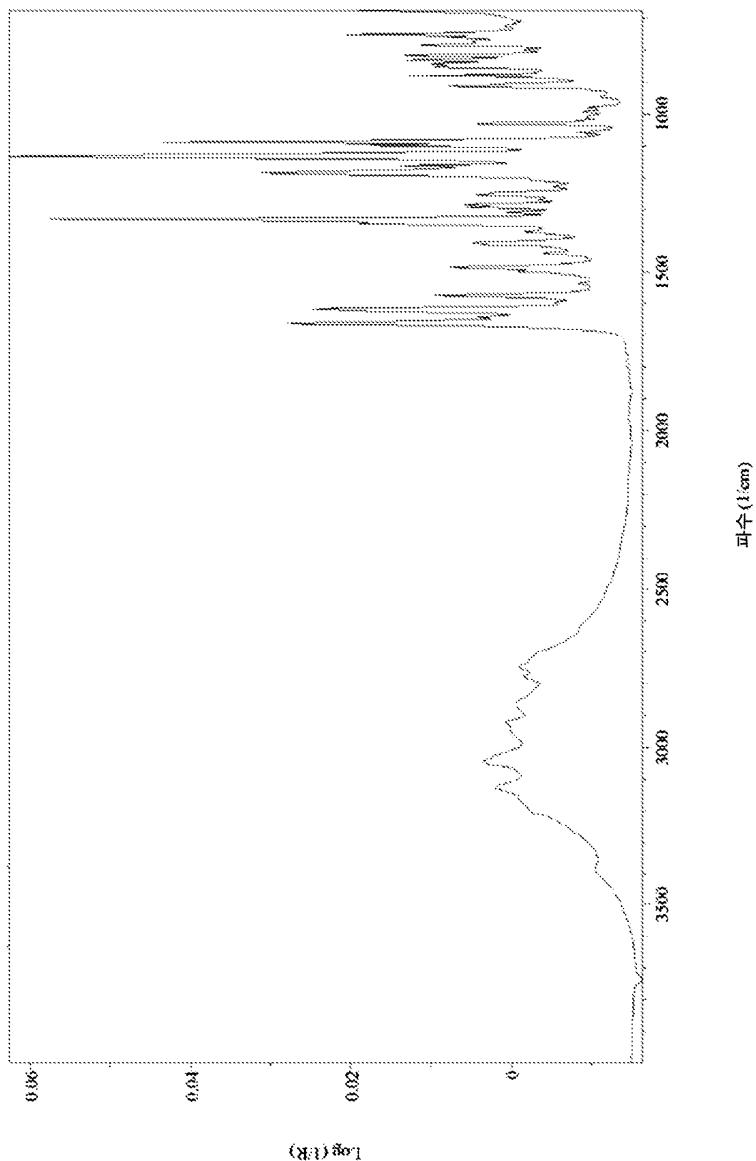
도면14



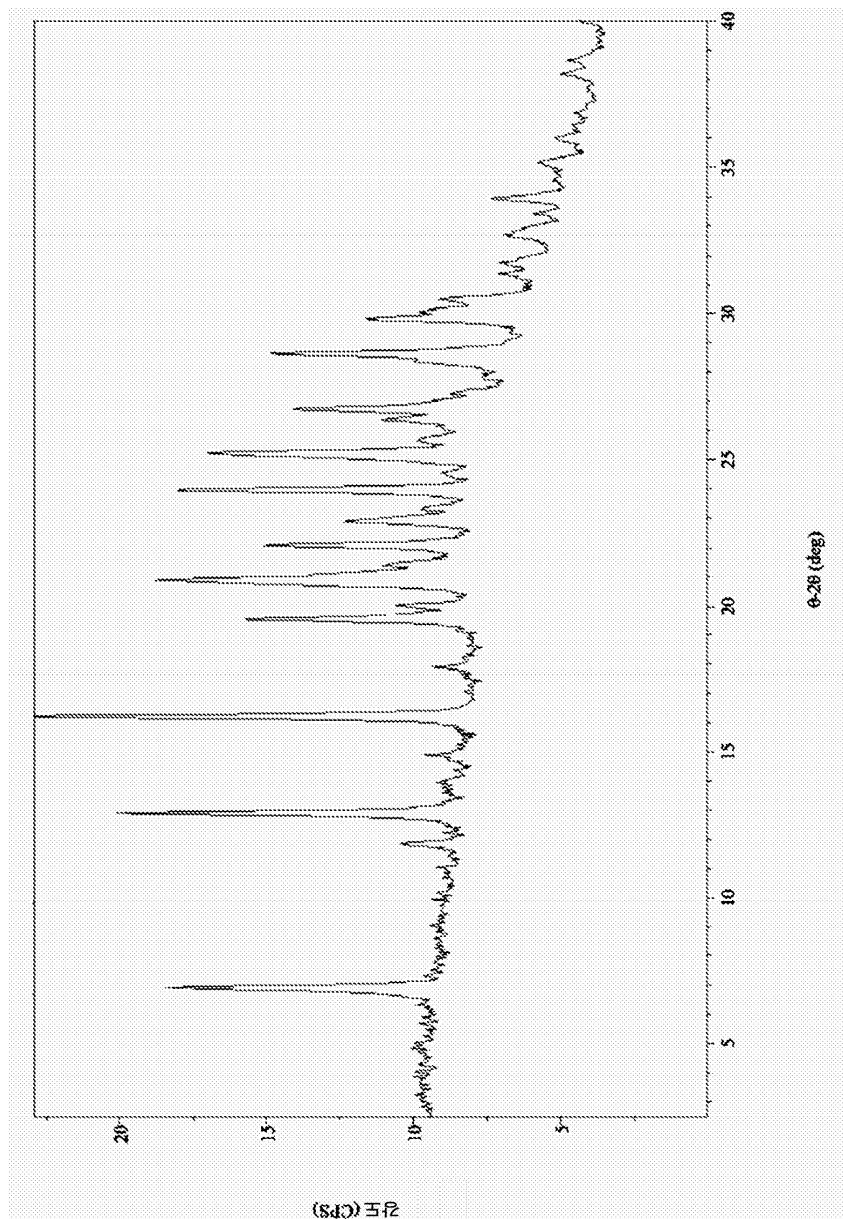
도면15



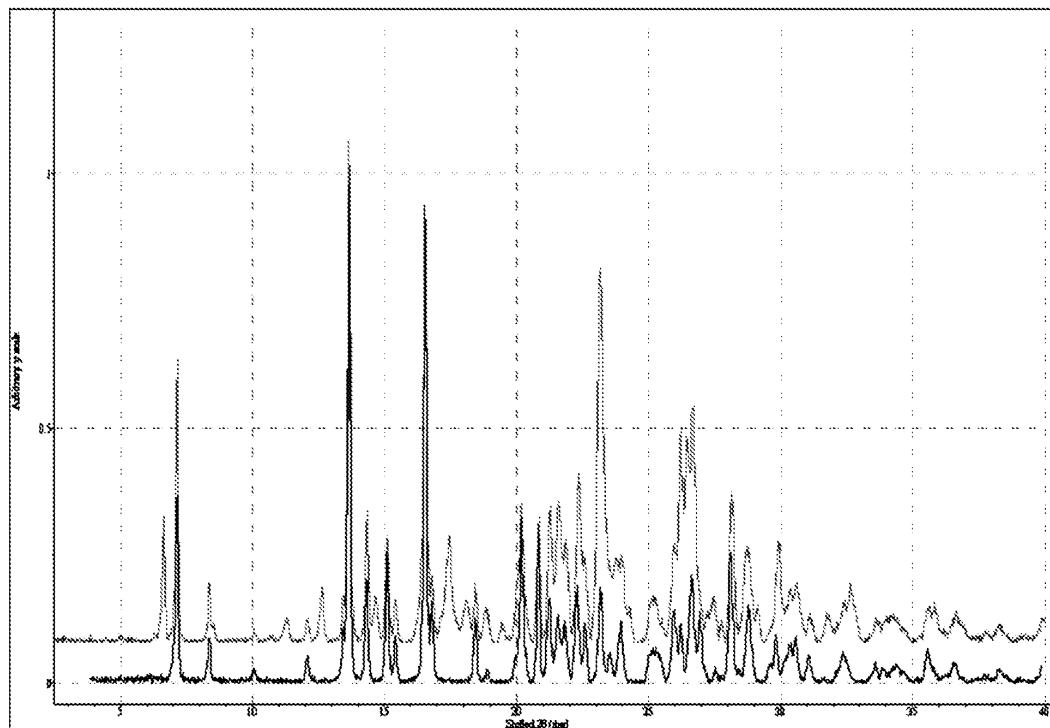
도면 16



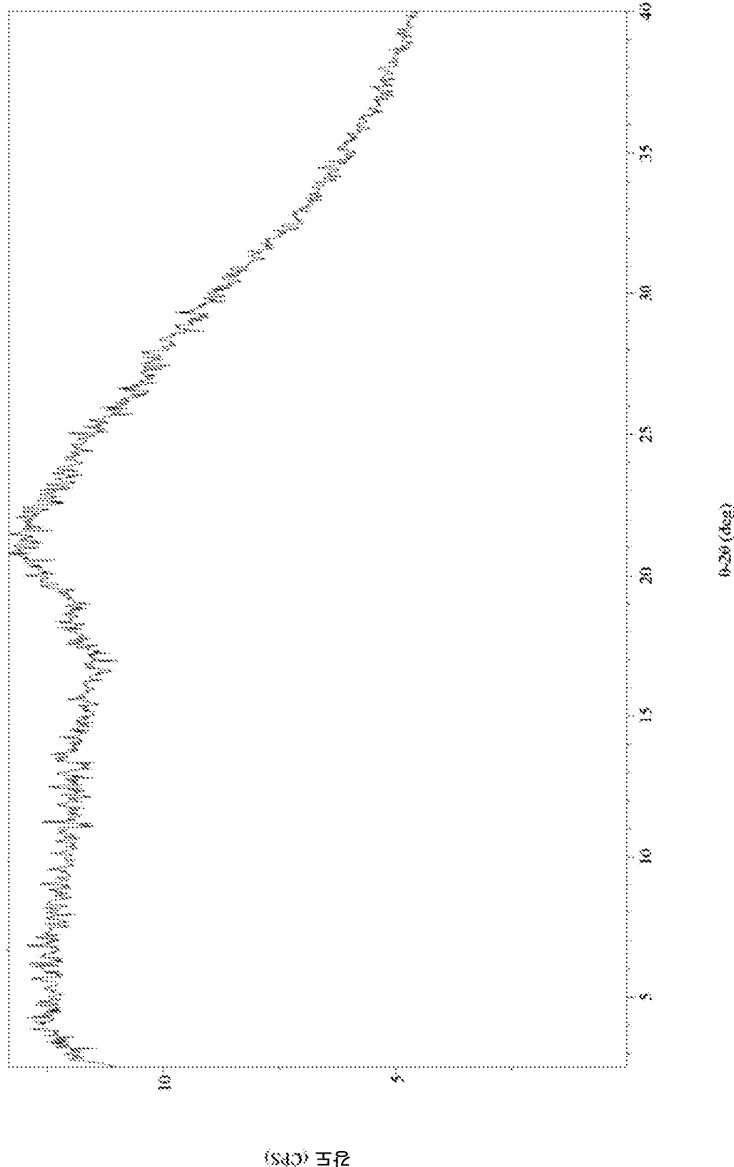
도면17



도면18

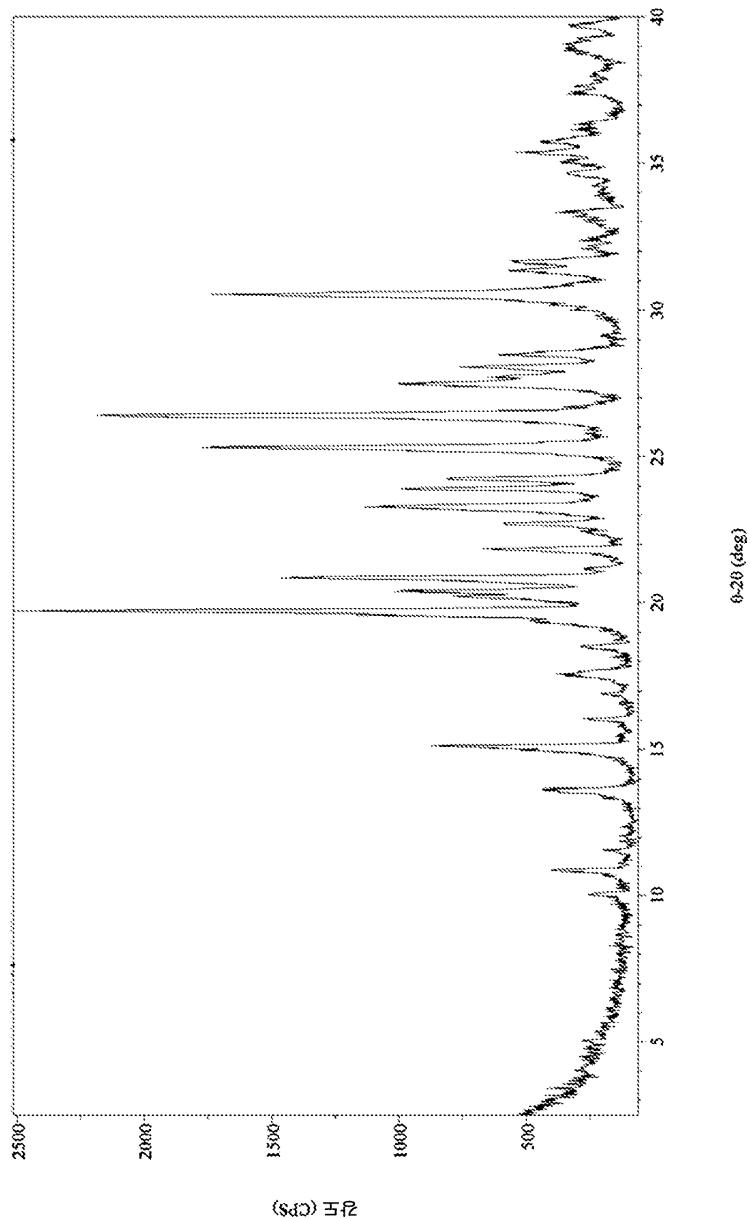


도면19

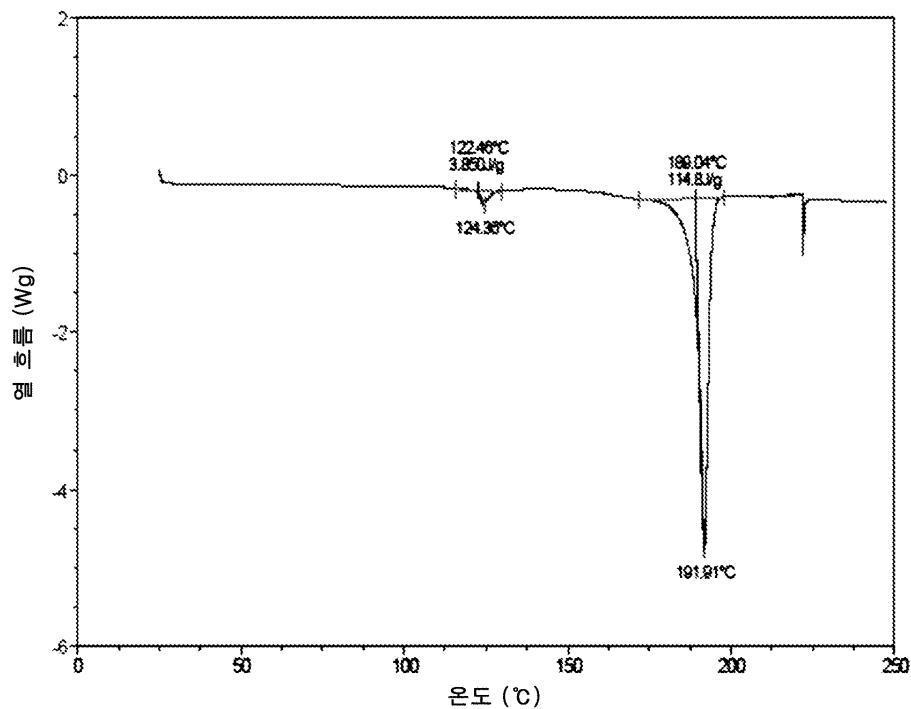


25 (GSS)

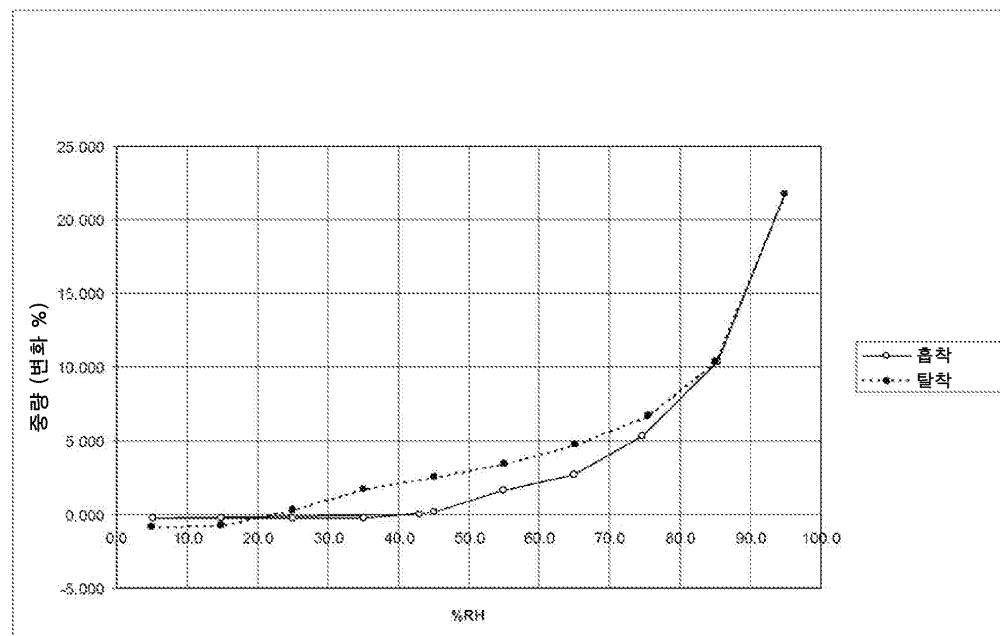
도면20



도면21



도면22



도면23

