



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년10월22일
(11) 등록번호 10-2720267
(24) 등록일자 2024년10월17일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/4545 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07F 7/18 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 401/14 (2013.01)
A61K 31/4545 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7009984
- (22) 출원일자(국제) 2016년09월09일
심사청구일자 2021년09월07일
- (85) 번역문제출일자 2018년04월09일
- (65) 공개번호 10-2018-0067531
- (43) 공개일자 2018년06월20일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2016/050925
- (87) 국제공개번호 WO 2017/044730
국제공개일자 2017년03월16일
- (30) 우선권주장
62/216,045 2015년09월09일 미국(US)
62/244,933 2015년10월22일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
US20140200216 A1*
W02014113388 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
인사이트 코포레이션
미국 델라웨어주 19803 윌밍톤 어거스틴 컷-오프 1801
- (72) 발명자
지아 중지앙
미국 델라웨어주 19803 윌밍톤 어거스틴 컷-오프 1801 인사이트 코포레이션
- 차오 간평
미국 델라웨어주 19803 윌밍톤 어거스틴 컷-오프 1801 인사이트 코포레이션
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 70 항

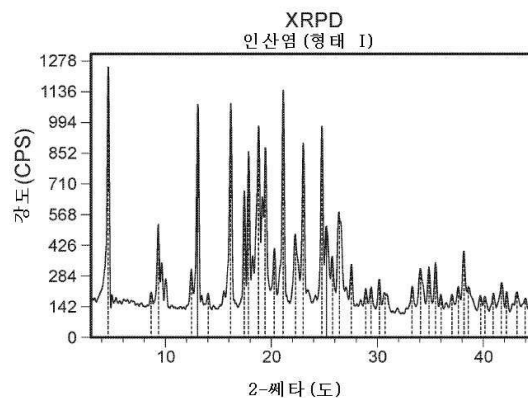
심사관 : 박지영

(54) 발명의 명칭 PIM 카이나제 저해제의 염

(57) 요약

본 발명은 Pim 카이나제 저해제 N-((7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-3-일)-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-카복스 아마이드의 염 형태, 이의 제조 방법 및 이의 제조에서의 중간체에 관한 것이며, 여기서 상기 화합물은 Pim 카이나제-관련 질환, 예컨대 암의 치료에 유용하다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

C07F 7/1804 (2018.08)

C07B 2200/13 (2013.01)

(72) 발명자

린 치옌

미국 델라웨어주 19803 월밍톤 어거스틴 컷-오프

1801 인사이트 코포레이션

관 용춘

미국 델라웨어주 19803 월밍톤 어거스틴 컷-오프

1801 인사이트 코포레이션

차오 레이

미국 델라웨어주 19803 월밍톤 어거스틴 컷-오프

1801 인사이트 코포레이션

샤리프 바카르

미국 델라웨어주 19803 월밍톤 어거스틴 컷-오프

1801 인사이트 코포레이션

스 충성 에릭

미국 델라웨어주 19803 월밍톤 어거스틴 컷-오프

1801 인사이트 코포레이션

샤 마이클

미국 델라웨어주 19803 월밍톤 어거스틴 컷-오프

1801 인사이트 코포레이션

정 창성

미국 델라웨어주 19803 월밍톤 어거스틴 컷-오프

1801 인사이트 코포레이션

저우 지아칭

미국 델라웨어주 19803 월밍톤 어거스틴 컷-오프

1801 인사이트 코포레이션

리 천

미국 델라웨어주 19803 월밍톤 어거스틴 컷-오프

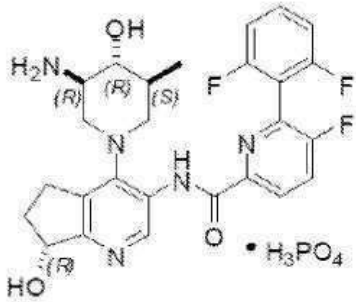
1801 인사이트 코포레이션

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식을 갖는 염의 고체 형태로서, 상기 고체 형태는 형태 I의 결정질이고, 2-췌타에 대해서, 4.6, 9.4, 13.1, 16.2, 17.4, 17.9, 18.8, 19.4, 21.1, 23.0, 24.8, 및 25.2도로부터 선택된 3개 이상의 특징적인 XRPD 피크를 가지며, 이때 상기 피크는 $\pm 0.2^\circ$ (2-췌타)만큼 달라질 수 있는 것인, 염의 고체 형태:



청구항 2

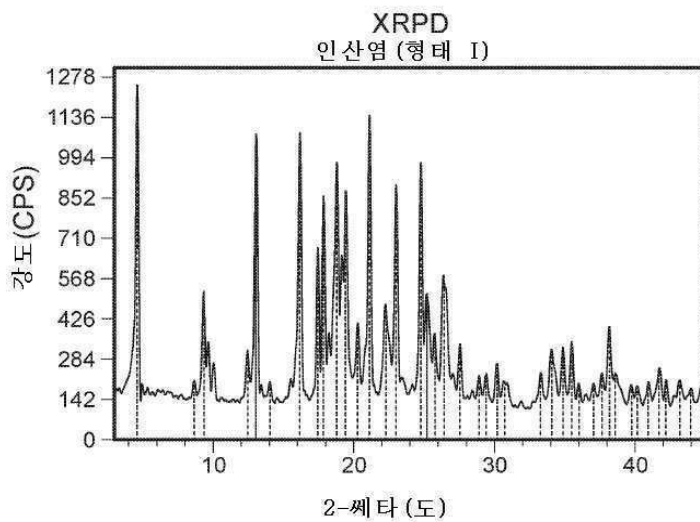
제1항에 있어서, 수화된, 염의 고체 형태.

청구항 3

제2항에 있어서, 반수화물인, 염의 고체 형태.

청구항 4

제1항에 있어서, 하기 도 1에 도시된 XRPD 패턴을 갖는, 염의 고체 형태:



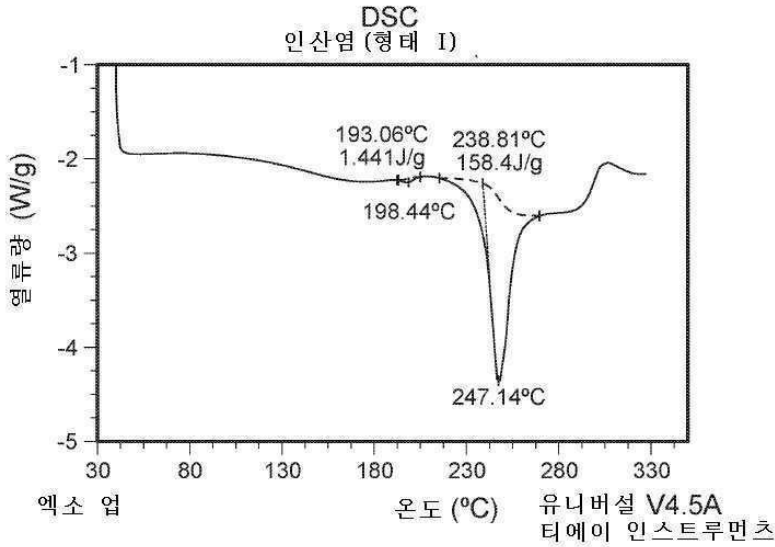
도 1

청구항 5

제1항에 있어서, $250^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 의 용융점을 갖는, 염의 고체 형태.

청구항 6

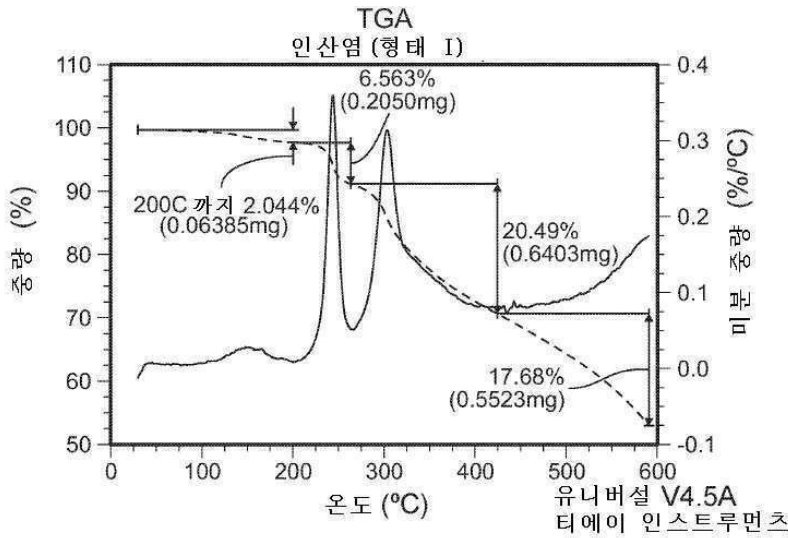
제1항에 있어서, 하기 도 2에 도시된 DSC 온도기록도를 갖는, 염의 고체 형태:



도 2

청구항 7

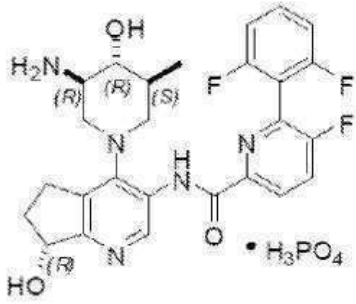
제1항에 있어서, 하기 도 3에 도시된 TGA 온도기록도를 갖는, 염의 고체 형태:



도 3

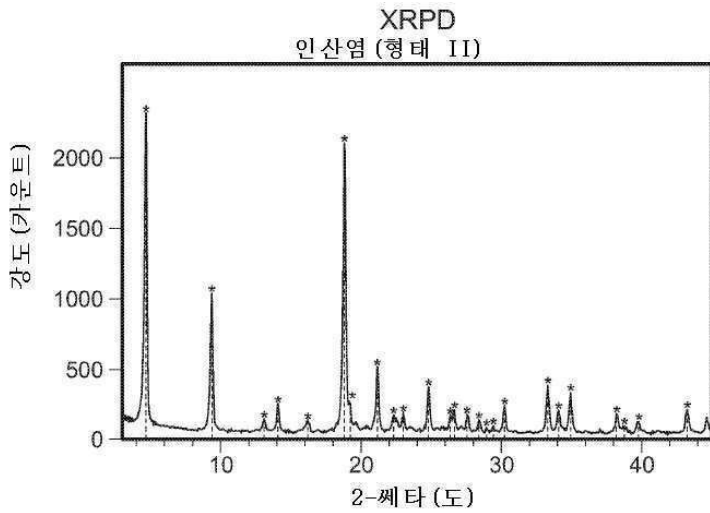
청구항 8

하기 화학식을 갖는 염의 고체 형태로서, 상기 고체 형태는 형태 II의 결정질이고, 2-세타에 대해서, 4.7, 9.4, 18.8, 21.7, 24.8, 및 33.3도로부터 선택된 적어도 3개의 특징적인 XRPD 피크를 가지며, 이때 상기 피크는 ± 0.2° (2-세타)만큼 달라질 수 있는 것인, 염의 고체 형태:



청구항 9

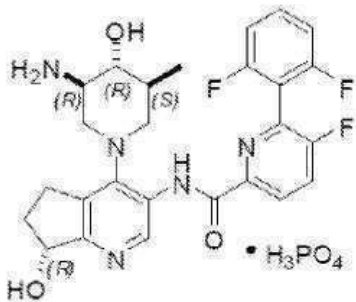
제8항에 있어서, 하기 도 7에 도시된 XRPD 패턴을 갖는, 염의 고체 형태:



도 7

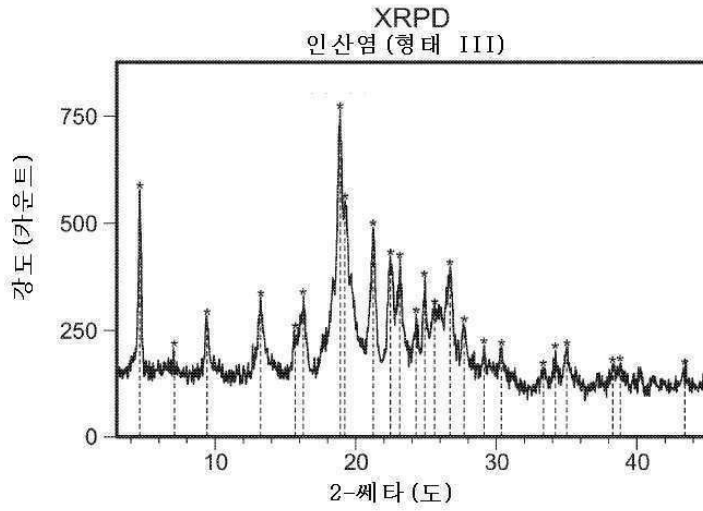
청구항 10

하기 화학식을 갖는 염의 고체 형태로서, 상기 고체 형태는 형태 III의 결정질이고, 2-세타에 대해서, 4.6, 9.4, 13.3, 16.3, 18.9, 19.2, 21.2, 22.5, 23.1, 24.9, 및 26.7도로부터 선택된 적어도 3개의 특징적인 XRPD 피크를 가지며, 이때 상기 피크는 $\pm 0.2^\circ$ (2-세타)만큼 달라질 수 있는 것인, 염의 고체 형태:



청구항 11

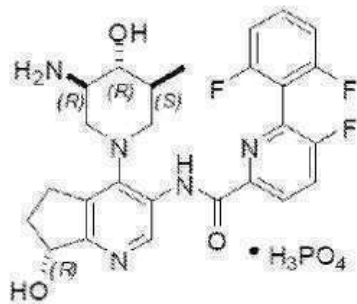
제10항에 있어서, 하기 도 10에 도시된 XRPD 패턴을 갖는, 염의 고체 형태:



도 10

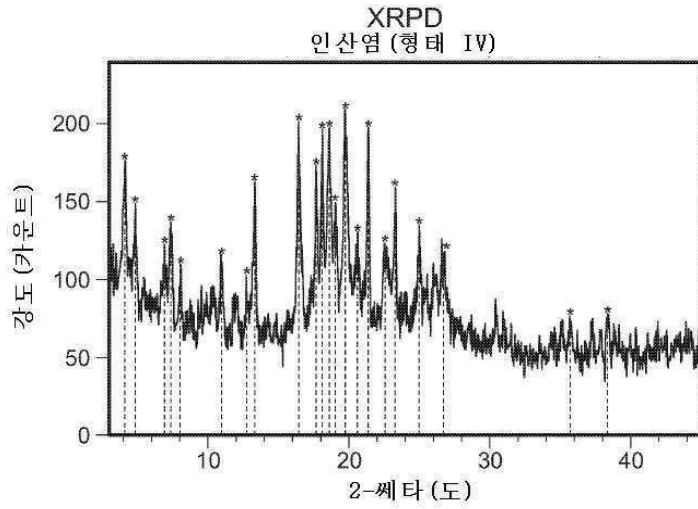
청구항 12

하기 화학식을 갖는 염의 고체 형태로서, 상기 고체 형태는 형태 IV의 결정질이고, 2-썸타에 대해서, 4.1, 13.3, 16.4, 17.7, 18.6, 19.8, 21.4, 및 23.3도로부터 선택된 적어도 3개의 특징적인 XRPD 피크를 가지며, 이때 상기 피크는 $\pm 0.2^\circ$ (2-썸타)만큼 달라질 수 있는 것인, 염의 고체 형태:



청구항 13

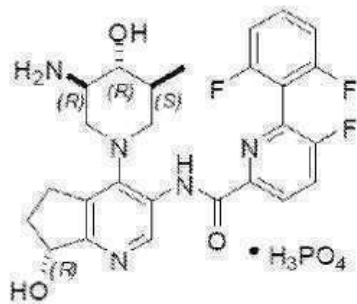
제12항에 있어서, 하기 도 13에 도시된 XRPD 패턴을 갖는, 염의 고체 형태:



도 13

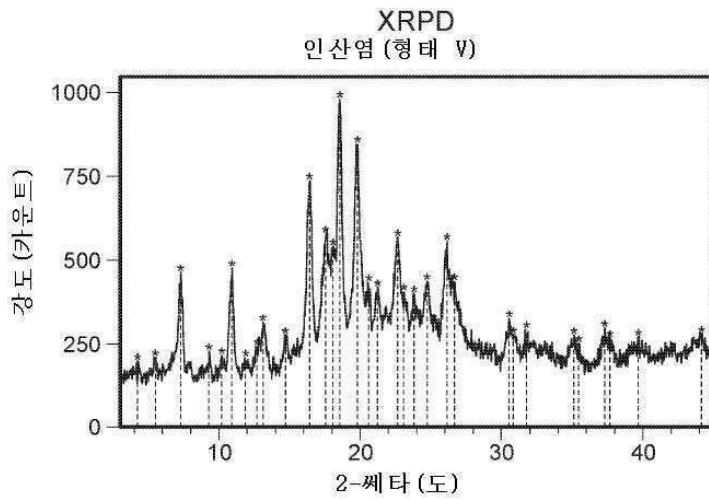
청구항 14

하기 화학식을 갖는 염의 고체 형태로서, 상기 고체 형태는 형태 V의 결정질이고, 2-췌타에 대해서, 7.3, 10.9, 16.4, 18.5, 19.8, 22.6, 및 26.1도로부터 선택된 적어도 3개의 특징적인 XRPD 피크를 가지며, 이때 상기 피크는 $\pm 0.2^\circ$ (2-췌타)만큼 달라질 수 있는 것인, 염의 고체 형태:



청구항 15

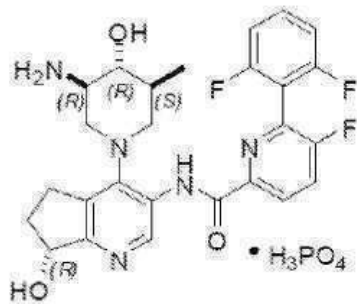
제14항에 있어서, 하기 도 16에 나타낸 XRPD 패턴을 갖는, 염의 고체 형태:



도 16

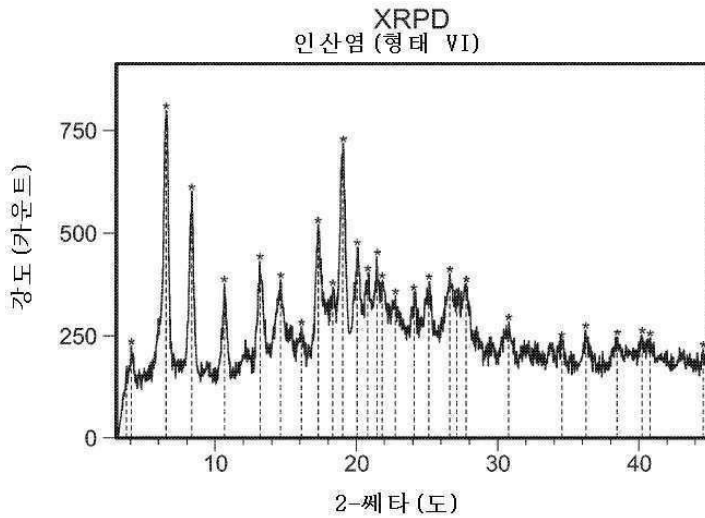
청구항 16

하기 화학식을 갖는 염의 고체 형태로서, 상기 고체 형태는 형태 VI의 결정질이고, 2-세타에 대해서, 6.5, 8.3, 10.7, 13.2, 17.3, 및 19.1도로부터 선택된 적어도 3개의 특징적인 XRPD 피크를 가지며, 이때 상기 피크는 $\pm 0.2^\circ$ (2-세타)만큼 달라질 수 있는 것인, 염의 고체 형태:



청구항 17

제16항에 있어서, 도 19에 나타낸 XRPD 패턴을 갖는, 염의 고체 형태:



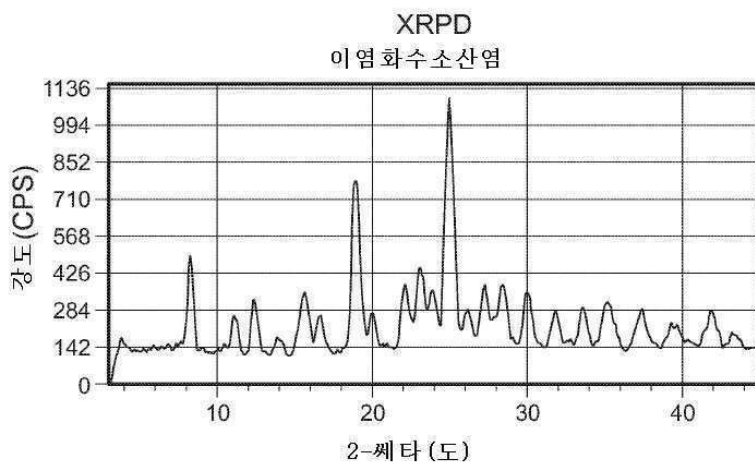
도 19

청구항 18

N-{(7*R*)-4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로헥타[b]피리딘-3-일}-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-카복사아미드의 이염화수소산염 (dihydrochloric acid salt)인 염의 고체 형태로서, 상기 고체 형태는 결정질이고, 2-세타에 대해서, 8.3, 18.9 및 25.0도로부터 선택된 적어도 2개의 특징적인 XRPD 피크를 가지며, 이때 상기 피크는 $\pm 0.2^\circ$ (2-세타) 만큼 달라질 수 있는 것인, 염의 고체 형태.

청구항 19

제18항에 있어서, 도 4에 나타낸 XRPD 패턴을 갖는, 염의 고체 형태:



도 4

청구항 20

제19항에 있어서, 213°C \pm 3°C의 용융점을 갖는, 염의 고체 형태.

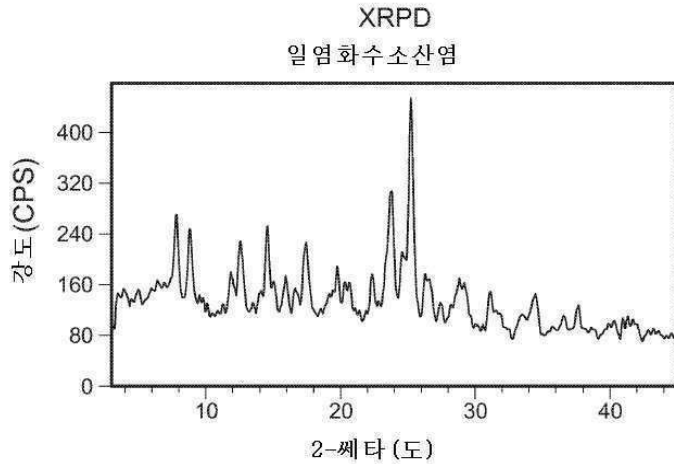
청구항 21

N-{(7*R*)-4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5*H*-사이

클로펜타[*b*]피리딘-3-일}-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-카복스아마이드의 일염화수소산염인 염의 고체 형태로서, 상기 고체 형태는 결정질이고, 2-췌타에 대해서, 7.8, 8.8, 12.6, 14.5, 17.4, 23.8 및 25.2도로부터 선택된 적어도 3개의 특징적인 XRPD 피크를 가지며, 이때 상기 피크는 $\pm 0.2^\circ$ (2-췌타)만큼 달라질 수 있는 것인, 염의 고체 형태.

청구항 22

제21항에 있어서, 하기 도 22에 나타낸 XRPD 패턴을 갖는, 염의 고체 형태:



도 22

청구항 23

제21항에 있어서, 209°C \pm 3°C의 용융점을 갖는, 염의 고체 형태.

청구항 24

Pim 카이나제를 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 고체 형태와 접촉시키는 단계를 포함하는, Pim 카이나제를 저해하는 시험관내 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 Pim은 Pim1 카이나제인, Pim 카이나제를 저해하는 시험관내 방법.

청구항 26

제24항에 있어서, 상기 Pim은 Pim2 카이나제인, Pim 카이나제를 저해하는 시험관내 방법.

청구항 27

제24항에 있어서, 상기 Pim은 Pim3 카이나제인, Pim 카이나제를 저해하는 시험관내 방법.

청구항 28

치료적 유효량의 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 고체 형태를 포함하는, 암을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 29

제28항에 있어서, Pim 카이나제의 활성이 상기 암에서 상향조절되는 것으로서, 상기 Pim 카이나제는 Pim1, Pim2 및 Pim3 중 적어도 하나인, 약제학적 조성물.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 암은 전립선암, 결장암, 식도암, 자궁내막암, 난소암, 자궁암, 직장암, 간암, 췌장암, 위암, 유방암, 폐암, 두경부암, 갑상선암, 교아세포종, 육종, 방광암, 림프종, 백혈병, 급성 림프구성 백혈병,

급성 골수성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 미만성 거대 B-세포 림프종, 외투 세포 림프종, 비-호지킨 림프종, 호지킨 림프종 또는 다발성 골수종인, 약제학적 조성물.

청구항 31

치료적 유효량의 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 고체 형태를 포함하는, 골수증식성 장애를 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 32

치료적 유효량의 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 고체 형태를 포함하는, 면역 장애를 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 33

제32항에 있어서, 상기 면역 장애는 자가면역 질환인, 약제학적 조성물.

청구항 34

치료적 유효량의 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 고체 형태를 포함하는, 아테롬성 동맥 경화증을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 35

치료적 유효량의 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항의 고체 형태를 포함하는, 혈관형성 또는 중앙 전이를 감소시키기 위한 약제학적 조성물.

청구항 36

$N\text{-}\{(7R)\text{-}4\text{-}[(3R,4R,5S)\text{-}3\text{-아미노-}4\text{-하이드록시-}5\text{-메틸피페리딘-1-일}]\text{-}7\text{-하이드록시-}6,7\text{-다이하이드로-}5H\text{-사이클로헥사[b]피리딘-3-일}\}\text{-}6\text{-}(2,6\text{-다이플루오로페닐})\text{-}5\text{-플루오로피리딘-2-카복스아마이드(화합물 1 유리 염기)를$ 인산과 배합하는 단계를 포함하고,

$N\text{-}\{(7R)\text{-}4\text{-}[(3R,4R,5S)\text{-}3\text{-아미노-}4\text{-하이드록시-}5\text{-메틸피페리딘-1-일}]\text{-}7\text{-하이드록시-}6,7\text{-다이하이드로-}5H\text{-사이클로헥사[b]피리딘-3-일}\}\text{-}6\text{-}(2,6\text{-다이플루오로페닐})\text{-}5\text{-플루오로피리딘-2-카복스아마이드}$ 이염화수소산염(화합물 1 이염화수소산염)을 탄산나트륨과 배합함으로써, $N\text{-}\{(7R)\text{-}4\text{-}[(3R,4R,5S)\text{-}3\text{-아미노-}4\text{-하이드록시-}5\text{-메틸피페리딘-1-일}]\text{-}7\text{-하이드록시-}6,7\text{-다이하이드로-}5H\text{-사이클로헥사[b]피리딘-3-일}\}\text{-}6\text{-}(2,6\text{-다이플루오로페닐})\text{-}5\text{-플루오로피리딘-2-카복스아마이드(화합물 1 유리 염기)를$ 제조하는 단계를 더 포함하는,

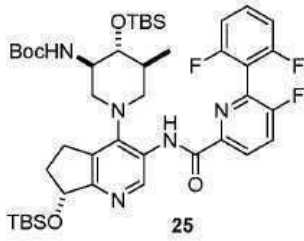
$N\text{-}\{(7R)\text{-}4\text{-}[(3R,4R,5S)\text{-}3\text{-아미노-}4\text{-하이드록시-}5\text{-메틸피페리딘-1-일}]\text{-}7\text{-하이드록시-}6,7\text{-다이하이드로-}5H\text{-사이클로헥사[b]피리딘-3-일}\}\text{-}6\text{-}(2,6\text{-다이플루오로페닐})\text{-}5\text{-플루오로피리딘-2-카복스아마이드}$ 인산염의 제조 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 상기 배합은 메탄올 및 2-프로판올의 존재 하에서 수행되는, 방법.

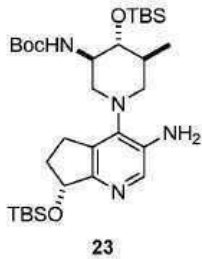
청구항 38

제36항에 있어서, $tert\text{-부틸}\{(3R,4R,5S)\text{-}4\text{-}[\text{tert-부틸(다이메틸)실릴옥시}]\text{-}1\text{-}[(7R)\text{-}7\text{-}\{\text{tert-부틸(다이메틸)실릴옥시}\}\text{-}3\text{-}\{(6\text{-}(2,6\text{-다이플루오로페닐})\text{-}5\text{-플루오로피리딘-2-일})\text{-}카보닐}\}\text{-아미노}\}\text{-}6,7\text{-다이하이드로-}5H\text{-사이클로헥사[b]피리딘-4-일}\}\text{-}5\text{-메틸피페리딘-3-일}\}\text{-카바메이트(25)를}$ 염화수소와 반응시킴으로써 $N\text{-}\{(7R)\text{-}4\text{-}[(3R,4R,5S)\text{-}3\text{-아미노-}4\text{-하이드록시-}5\text{-메틸피페리딘-1-일}]\text{-}7\text{-하이드록시-}6,7\text{-다이하이드로-}5H\text{-사이클로헥사[b]피리딘-3-일}\}\text{-}6\text{-}(2,6\text{-다이플루오로페닐})\text{-}5\text{-플루오로피리딘-2-카복스아마이드}$ 이염화수소산염(화합물 1 이염화수소산염)을 제조하는 단계를 더 포함하는, 방법:



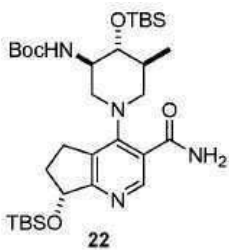
청구항 39

제38항에 있어서, *tert*-부틸 ((3*R*,4*R*,5*S*)-1-(3-아미노-7-{{*tert*-부틸(다이메틸)실릴}옥시}-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로펜타[*b*]피리딘-4-일)-4-{{*tert*-부틸(다이메틸)실릴}옥시}-5-메틸피페리딘-3-일)카바메이트(23)를 6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-카복실산(24)과 커플링시킴으로써 *tert*-부틸 ((3*R*,4*R*,5*S*)-4-{{*tert*-부틸(다이메틸)실릴}옥시}-1-[(7*R*)-7-{{*tert*-부틸(다이메틸)실릴}옥시}-3-({[6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-일]카보닐}아미노)-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로펜타[*b*]피리딘-4-일]-5-메틸피페리딘-3-일)카바메이트(25)를 제조하는 단계를 더 포함하는, 방법:



청구항 40

제39항에 있어서, *tert*-부틸 ((3*R*,4*R*,5*S*)-1-((7*R*)-3-(아미노카보닐)-7-{{*tert*-부틸(다이메틸)실릴}옥시}-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로펜타[*b*]피리딘-4-일)-4-{{*tert*-부틸(다이메틸)실릴}옥시}-5-메틸피페리딘-3-일)카바메이트(22)를 수산화나트륨의 존재 하에서 테트라-*N*-부틸암모늄 브로마이드(TBAB)와 혼합함으로써 *tert*-부틸 ((3*R*,4*R*,5*S*)-1-(3-아미노-7-{{*tert*-부틸(다이메틸)실릴}옥시}-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로펜타[*b*]피리딘-4-일)-4-{{*tert*-부틸(다이메틸)실릴}옥시}-5-메틸피페리딘-3-일)카바메이트(23)를 제조하는 단계를 더 포함하는, 방법:

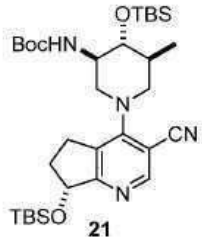


청구항 41

제40항에 있어서, 상기 혼합은 1,3-다이브로모-5,5-다이메틸히단토인의 존재 하에서 수행되는, 방법.

청구항 42

제40항에 있어서, *tert*-부틸 [(3*R*,4*R*,5*S*)-4-{{*tert*-부틸(다이메틸)실릴}옥시}-1-((7*R*)-7-{{*tert*-부틸(다이메틸)실릴}옥시}-3-시아노-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로펜타[*b*]피리딘-4-일)-5-메틸피페리딘-3-일}카바메이트(21)를 아세트알데히드와 반응시킴으로써 *tert*-부틸 ((3*R*,4*R*,5*S*)-1-((7*R*)-3-(아미노카보닐)-7-{{*tert*-부틸(다이메틸)실릴}옥시}-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로펜타[*b*]피리딘-4-일)-4-{{*tert*-부틸(다이메틸)실릴}옥시}-5-메틸피페리딘-3-일}카바메이트(2)를 제조하는 단계를 더 포함하는, 방법:

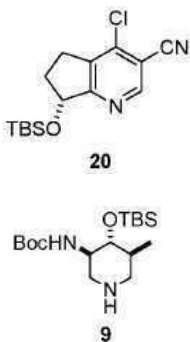


청구항 43

제42항에 있어서, 아세트알데히드와의 상기 반응은 다이클로로메탄과 착물화된 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)(Pd(dppf)₂Cl₂)의 존재 하에서 수행되는, 방법.

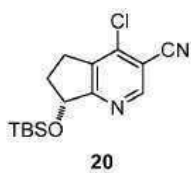
청구항 44

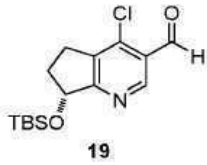
제42항에 있어서, (7*R*)-7-{{*tert*-부틸(다이메틸)실릴}옥시}-4-클로로-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로펜타[*b*]피리딘-3-카보나이트릴(20)을 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(DIEA)의 존재 하에서 *tert*-부틸 ((3*R*,4*R*,5*S*)-4-{{*tert*-부틸(다이메틸)실릴}옥시}-5-메틸피페리딘-3-일}카바메이트(9), 또는 이의 염화수소산염과 반응시킴으로써 *tert*-부틸 [(3*R*,4*R*,5*S*)-4-{{*tert*-부틸(다이메틸)실릴}옥시}-1-((7*R*)-7-{{*tert*-부틸(다이메틸)실릴}옥시}-3-시아노-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로펜타[*b*]피리딘-4-일)-5-메틸피페리딘-3-일}카바메이트(21)를 제조하는 단계를 더 포함하는, 방법:



청구항 45

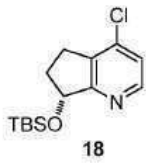
(*R*)-7-(*tert*-부틸다이메틸실릴옥시)-4-클로로-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로펜타[*b*]피리딘-3-카보알데하이드(19)를 암모니아 및 아이오딘과 반응시키는 단계를 포함하는, (*R*)-7-(*tert*-부틸다이메틸실릴옥시)-4-클로로-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로펜타[*b*]피리딘-3-카보나이트릴(20)의 제조 방법:





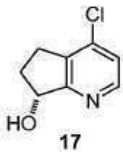
청구항 46

제45항에 있어서, (R)-7-(tert-부틸다이메틸실릴옥시)-4-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘 (18)을 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘의 존재 하에서 n-부틸 리튬과 배합하고, 그 다음 N,N-다이메틸폼아마이드 (DMF)를 첨가함으로써 (R)-7-(tert-부틸다이메틸실릴옥시)-4-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-3-카르보알데하이드(19)를 제조하는 단계를 더 포함하는, 방법:



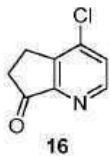
청구항 47

제46항에 있어서, (R)-4-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7-올(17)을 tert-부틸다이메틸실릴 클로라이드 및 1H-이미다졸과 반응시킴으로써 (R)-7-(tert-부틸다이메틸실릴옥시)-4-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘(18)을 제조하는 단계를 더 포함하는, 방법:



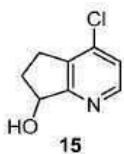
청구항 48

제47항에 있어서, 4-클로로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7(6H)-온(16)을 RuCl(p-시멘)[(R,R)-Ts-DPEN] 및 트라이 에틸아민(TEA)의 존재 하에서 폼산과 반응시킴으로써 (R)-4-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7-올(17)을 제조하는 단계를 더 포함하는, 방법:



청구항 49

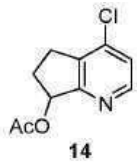
제48항에 있어서, 4-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7-올(15)을 N,N-다이아이소프로필에틸 아민의 존재 하에서 피리딘-삼산화황과 반응시킴으로써 4-클로로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7(6H)-온(16)을 제조하는 단계를 더 포함하는, 방법:



청구항 50

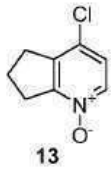
제49항에 있어서, 4-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7-일 아세테이트(14)(식 중, Ac는 아세

틸임)를 탄산칼륨과 반응시킴으로써 4-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7-올(15)을 제조하는 단계를 더 포함하는, 방법:



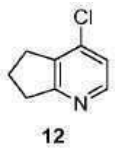
청구항 51

제50항에 있어서, 4-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘 1-옥사이드(13)를 아세트산 무수물과 반응시킴으로써 4-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7-일 아세테이트(14)를 제조하는 단계를 더 포함하는, 방법:



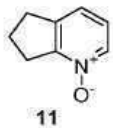
청구항 52

제51항에 있어서, 4-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘(12)을 우레아 하이드로젠 퍼옥사이드 및 메틸트라이옥소레늄(VII)과 반응시킴으로써 4-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘 1-옥사이드(13)를 제조하는 단계를 더 포함하는, 방법:



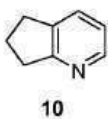
청구항 53

제52항에 있어서, 6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘 1-옥사이드(11)를 포스포릴 클로라이드와 반응시킴으로써 4-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘(12)을 제조하는 단계를 더 포함하는, 방법:



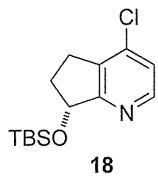
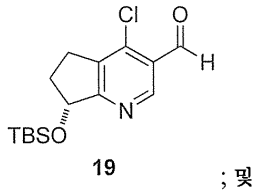
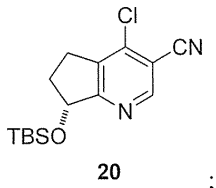
청구항 54

제53항에 있어서, 6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘(10)을 우레아 하이드로젠 퍼옥사이드 및 메틸트라이옥소레늄(VII)과 반응시킴으로써 6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘 1-옥사이드(11)를 제조하는 단계를 더 포함하는, 방법:



청구항 55

하기로부터 선택된 중간체 화합물:



식 중, TBS는 tert-부틸(다이메틸)실릴이다.

청구항 56

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 고체 형태의 제조 방법으로서, *N*-{(7*R*)-4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로펜타[*b*]피리딘-3-일}-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-카복스아마이드 인산염을 포함하는 용액으로부터 상기 고체 형태를 침전시키는 단계를 포함하는, 고체 형태의 제조 방법.

청구항 57

제56항에 있어서, 상기 용액은 2-프로판올을 포함하는 용매를 포함하는, 고체 형태의 제조 방법.

청구항 58

제56항에 있어서, 상기 용액은 아세트나이트릴, 에탄올, 또는 둘 다를 포함하는 용매를 포함하는, 고체 형태의 제조 방법.

청구항 59

제8항 또는 제9항의 고체 형태의 제조 방법으로서, 다이메틸폼아마이드(DMF)를 포함하는 용매 중의 *N*-{(7*R*)-4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로펜타[*b*]피리딘-3-일}-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-카복스아마이드 인산염의 용액으로부터 상기 고체 형태를 침전시키는 단계를 포함하는, 고체 형태의 제조 방법.

청구항 60

제59항에 있어서, 상기 침전은 실온에서 수행되는, 고체 형태의 제조 방법.

청구항 61

제10항 또는 제11항의 고체 형태의 제조 방법으로서, 다이메틸폼아마이드(DMF)를 포함하는 용매 중의 *N*-{(7*R*)-4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로펜타[*b*]피리딘-3-일}-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-카복스아마이드 인산염으로부터 상기 고체 형태를 침전시키는 단계를 포함하되, 상기 침전은 승온에서 수행되는, 고체 형태의 제조 방법.

청구항 62

제12항 또는 제13항의 고체 형태의 제조 방법으로서, N-((7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-3-일)-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-카복사마이드 인산염의 수성 용액으로부터 상기 고체 형태를 침전시키는 단계를 포함하는, 고체 형태의 제조 방법.

청구항 63

제62항에 있어서, 상기 침전은 승온에서 수행되는, 고체 형태의 제조 방법.

청구항 64

제14항 또는 제15항의 고체 형태의 제조 방법으로서, 용액을 냉각시킴으로서 N-((7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-3-일)-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-카복사마이드 인산염의 수용액으로부터 상기 고체 형태를 침전시키는 단계를 포함하는, 고체 형태의 제조 방법.

청구항 65

제64항에 있어서, 상기 용액은 30 내지 40℃±3℃의 온도로부터 4 내지 5℃±3℃의 온도로 냉각되는, 고체 형태의 제조 방법.

청구항 66

제16항 또는 제17항의 고체 형태의 제조 방법으로서, 물 중의 N-((7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-3-일)-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-카복사마이드 인산염의 슬러리를 여과하여 여과액을 수득하고, 이어서 여과액을 냉각시키는 단계를 포함하는, 고체 형태의 제조 방법.

청구항 67

제18항 또는 제21항의 고체 형태의 제조 방법으로서, N-((7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-3-일)-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-카복사마이드(화합물 1 유리 염기)를 염화수소산과 배합하는 단계를 포함하는, 고체 형태의 제조 방법.

청구항 68

제67항에 있어서, 상기 염화수소산은 화합물 1 유리 염기에 대해서 물 과량으로 제공되는, 고체 형태의 제조 방법.

청구항 69

제67항에 있어서, 화합물 1 유리 염기 대 염화수소산의 몰비는 1:2 내지 1:2.5인, 고체 형태의 제조 방법.

청구항 70

제67항에 있어서, 화합물 1 유리 염기 대 염화수소산의 몰비는 1:1 내지 1:1.5인, 고체 형태의 제조 방법.

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 Pim 카이나제 저해제 N-((7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-3-일}-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-카복스 아마이드의 염 형태, 이의 제조 방법 및 이의 제조에서의 중간체에 관한 것이며, 여기서 이 화합물은 Pim 카이나제-관련 질환, 예컨대 암의 치료에 유용하다.

배경 기술

[0002] Pim 카이나제의 과발현은 매우 다양한 혈액 및 고형 암에서 검출된다. 다양한 패밀리 구성원의 과발현은 다발성 골수종, AML, 췌장암 및 간세포암에서 인지되어 왔다(문헌[Claudio *et al.*, *Blood* **2002**, *100*, 2175-86];

[Amson *et al.*, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **1989**, *86*, 8857-61]; [Mizuki *et al.*, *Blood*, **2003**, *101*, 3164-73]; [Li *et al.*, *Canc. Res.*, **2006**, *66*, 6741-7]; [Fujii *et al.*, *Int. J. Canc.*, **2005**, *114*, 209-18]]. Pim1 과발현은 외투 세포 림프종, 식도암 및 두경부암에서 불량한 예후와 연관된다(문헌[Hsi *et al.*, *Leuk. Lymph.*, **2008**, *49*, 2081-90; Liu *et al.*, *J. Surg. Oncol.*, **2010**, *102*, 683-88]; [Peltola *et al.*, *Neoplasia*, **2009**, *11*, 629-36]). Pim2 과발현은 DLBCL 환자의 하위세트의 공격적 임상 경과와 연관된다(문헌[Gomez-Abad *et al.*, *Blood*, **2011**, *118*, 5517-27]). 과발현은 종종 Myc가 과발현되는 곳에서 관찰되며, Pim 카이나제는 전통적인 화학치료제 및 방사선에 대해서 내성을 전달할 수 있다(문헌[Chen *et al.*, *Blood*, **2009**, *114*, 4150-57]; [Isaac *et al.*, *Drug Resis. Updates*, **2011**, *14*, 203-11]; [Hsu *et al.*, *Cancer Lett.*, **2012**, *319*, 214]; [Peltola *et al.*, *Neoplasia*, **2009**, *11*, 629-36]). 이와 같이, 이러한 데이터는 Pim 카이나제의 저해가 암 환자에서 치료적 이익을 제공하는 데 유용할 것이라는 것을 나타낸다.

[0003] Pim 카이나제 저해제는 예를 들어, 미국 특허 공개 제2014/0200216호, 제2014/0200227호, 및 제2015/0057265호에 기술되어 있다. 특히, Pim-저해 화합물 N-{4-[(3R,4R,5S)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-3-일}-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-카복사아마이드(7R 및 7S 부분입체이성질체 둘 모두 포함)는 미국 특허 공개 제2014/0200227호에 기술되어 있다. 따라서, 예를 들어, 안전하고, 효과적인 고품질의 약물 제품의 제조를 가능하게 하는 것과 관련된 적합한 특성을 갖는 약제학적으로 유용한 제형 및 투여형을 제조하는 데 도움을 주기 위해서 Pim-저해 분자의 새로운 형태가 요구된다. 본 명세서에 기술된 본 발명은 이러한 목적에 관한 것이다.

발명의 내용

[0004] 본 발명은 N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-3-일}-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-카복사아마이드의 염에 관한 것이다.

[0005] 본 발명은 추가로 N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-3-일}-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-카복사아마이드의 인산염에 관한 것이다.

[0006] 본 발명은 추가로 N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-3-일}-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-카복사아마이드의 인산염의 결정형에 관한 것이다.

[0007] 본 발명은 추가로 N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-3-일}-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-카복사아마이드의 이염화수소산염(dihydrochloric acid salt)에 관한 것이다.

[0008] 본 발명은 추가로 N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-3-일}-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-카복사아마이드의 일염화수소산염에 관한 것이다.

[0009] 본 발명은 추가로 N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-3-일}-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-카복사아마이드의 말레산염, 아디프산염, 브로민화수소산염, (R)-(-)-만델산염, 살리실산염, 벤조산염, 피로글루탐산염, 메탄설폰산염, (1S)-(+)-10-캄포설폰산염, 푸마르산염, 황산염, L-타타르산염, 및 D-타타르산염에 관한 것이다.

[0010] 본 발명은 추가로 본 명세서에 기술된 염의 결정형에 관한 것이다.

[0011] 본 발명은 추가로 본 명세서에 기술된 염 또는 결정형, 및 적어도 1종의 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0012] 본 발명은 추가로 본 명세서에 기술된 염 및 결정형을 사용하는 치료 방법에 관한 것이다.

[0013] 본 발명은 추가로 본 명세서에 기술된 염 및 결정형의 제조 방법에 관한 것이다.

[0014] 본 발명은 추가로 본 명세서에 기술된 염 및 결정형의 제조에 유용한 중간체에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0015]

- 도 1은 화합물 1 인산염 형태 I의 XRPD 패턴.
- 도 2는 화합물 1 인산염 형태 I의 DSC 온도기록도.
- 도 3은 화합물 1 인산염 형태 I의 TGA 온도기록도.
- 도 4는 화합물 1 이염화수소산염의 고체 형태의 XRPD 패턴.
- 도 5는 화합물 1 이염화수소산염의 고체 형태의 DSC 온도기록도.
- 도 6은 화합물 1 이염화수소산염의 고체 형태의 TGA온도기록도.
- 도 7은 화합물 1 인산염 형태 II의 XRPD 패턴.
- 도 8은 화합물 1 인산염 형태 II의 DSC 온도기록도.
- 도 9는 화합물 1 인산염 형태 II의 TGA 온도기록도.
- 도 10은 화합물 1 인산염 형태 III의 XRPD 패턴.
- 도 11은 화합물 1 인산염 형태 III의 DSC 온도기록도.
- 도 12는 화합물 1 인산염 형태 III의 TGA 온도기록도.
- 도 13은 화합물 1 인산염 형태 IV의 XRPD 패턴.
- 도 14는 화합물 1 인산염 형태 IV의 DSC 온도기록도.
- 도 15는 화합물 1 인산염 형태 IV의 TGA 온도기록도.
- 도 16는 화합물 1 인산염 형태 V의 XRPD 패턴.
- 도 17는 화합물 1 인산염 형태 V의 DSC 온도기록도.
- 도 18은 화합물 1 인산염 형태 V의 TGA 온도기록도.
- 도 19는 화합물 1 인산염 형태 VI의 XRPD 패턴.
- 도 20은 화합물 1 인산염 형태 VI의 DSC 온도기록도.
- 도 21은 화합물 1 인산염 형태 VI의 TGA 온도기록도.
- 도 22는 화합물 1 일-염화수소산염의 고체 형태의 XRPD 패턴.
- 도 23는 화합물 1 일-염화수소산염의 고체 형태의 DSC 온도기록도.
- 도 24는 화합물 1 말레산염의 고체 형태의 XRPD 패턴.
- 도 25는 화합물 1 말레산염의 고체 형태의 DSC 온도기록도.
- 도 26은 화합물 1 말레산염의 고체 형태의 TGA 온도기록도.
- 도 27은 화합물 1 아디프산염의 고체 형태의 XRPD 패턴.
- 도 28은 화합물 1 아디프산염의 고체 형태의 DSC 온도기록도.
- 도 29는 화합물 1 아디프산염의 고체 형태의 TGA 온도기록도.
- 도 30은 화합물 1 브로민화수소산염의 고체 형태의 XRPD 패턴.
- 도 31은 화합물 1 브로민화수소산염의 고체 형태의 DSC 온도기록도.
- 도 32는 화합물 1 브로민화수소산염의 고체 형태의 TGA 온도기록도.
- 도 33은 화합물 1 R(-)-만텔산염의 고체 형태의 XRPD 패턴.
- 도 34는 화합물 1 R(-)-만텔산염의 고체 형태의 DSC 온도기록도.
- 도 35는 화합물 1 R(-)-만텔산염의 고체 형태의 TGA 온도기록도.
- 도 36은 화합물 1 살리실산염의 고체 형태의 XRPD 패턴.

- 도 37은 화합물 1 살리실산염의 고체 형태의 DSC 온도기록도.
- 도 38은 화합물 1 벤조산염의 고체 형태의 XRPD 패턴.
- 도 39는 화합물 1 벤젠설포산염의 고체 형태의 XRPD 패턴.
- 도 40은 화합물 1 L-피로글루탐산염의 고체 형태의 XRPD 패턴.
- 도 41는 화합물 1 메탄설포산염의 고체 형태의 XRPD 패턴.
- 도 42는 화합물 1 (1S)-(+)-10-캄포설포산염의 고체 형태의 XRPD 패턴.
- 도 43은 화합물 1 푸마르산염의 고체 형태의 XRPD 패턴.
- 도 44는 화합물 1 황산염의 고체 형태의 XRPD 패턴.
- 도 45는 화합물 1 L-타타르산염의 고체 형태의 XRPD 패턴.
- 도 46은 화합물 1 D-타타르산염의 고체 형태의 XRPD 패턴.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0016] 본 발명은 특히 *N*-{(7*R*)-4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로펜타[*b*]피리딘-3-일}-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피롤린-2-카복사아마이드(화합물 1)의 염에 관한 것이며, 이의 구조는 하기에 도시되어 있다.



화합물 1

- [0017]
- [0018] 화합물 1 및 이의 염은 예를 들어, 1종 이상의 Pim 카이나제(예를 들어, Pim 1, Pim2, 및/또는 Pim 3)가 상향조절되는 질환의 치료에 유용한 Pim 카이나제 저해제이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물 1의 염은 고체 형태이다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 본 명세서에 제공된 염을 포함하는 고체 형태에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 고체 형태는 결정질이다.
- [0019] 일부 실시형태에서, 본 발명의 염은 화합물 1의 인산염, 예컨대 모노인산염 형태이다. 화합물 1의 모노인산염 형태를 본 명세서에서 "화합물 1 인산염", "화합물 1 인산", 또는 "화합물 1 포스페이트"라 칭한다. 이 염에 대한 대안적인 명칭은 *N*-{(*R*)-4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로펜타[*b*]피리딘-3-일}-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피롤린아마이드 포스페이트이다.
- [0020] 일부 실시형태에서, 본 발명의 염은 화합물 1의 염화수소산염, 예컨대 이염화수소산염 형태이다. 화합물 1의 이염화수소산염 형태를 본 명세서에서 "화합물 1 이염화수소산염", "화합물 1 이염화수소산", 또는 "화합물 1 다이하이드로클로라이드"라 칭한다. 이 염에 대한 대안적인 명칭은 *N*-{(*R*)-4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로펜타[*b*]피리딘-3-일}-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피롤린아마이드 다이하이드로클로라이드이다.
- [0021] 일부 실시형태에서, 화합물 1의 염화수소산염은 화합물 1의 일염화수소산염이다. 화합물 1의 일염화수소산염 형태를 본 명세서에서 "화합물 1 일염화수소산염", "화합물 1 일염화수소산", 또는 "화합물 1 모노하이드로클로라이드"라 칭한다. 이 염에 대한 대안적인 명칭은 *N*-{(*R*)-4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로펜타[*b*]피리딘-3-일}-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피롤린아마이드 모노-하이드로클로라이드이다.
- [0022] 일부 실시형태에서, 본 발명의 염은 화합물 1의 말레(*cis*-부탄다이오)산염이다. 화합물 1의 말레산염 형태를 본 명세서에서 "화합물 1 말레산염", "화합물 1 말레산", 또는 "화합물 1 말레에이트"라 칭한다. 이 염에 대한 대

안적인 명칭은 N-{(R)-4-[(3R,4R,5S)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로헥타[b]피리딘-3-일}-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피콜린아마이드 말레레이트이다.

[0023] 일부 실시형태에서, 본 발명의 염은 화합물 1의 아디프산염이다. 화합물 1의 아디프산염 형태를 본 명세서에서 "화합물 1 아디프산", "화합물 1 아디프산", 또는 "화합물 1 아디페이트"라 칭한다. 이 염에 대한 대안적인 명칭은 N-{(R)-4-[(3R,4R,5S)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로헥타[b]피리딘-3-일}-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피콜린아마이드 아디페이트이다.

[0024] 일부 실시형태에서, 본 발명의 염은 화합물 1의 브로민화수소산염이다. 일부 실시형태에서, 화합물 1의 브로민화수소산염은 다이하이드로브로프산염 형태이다. 일부 실시형태에서, 화합물 1의 브로민화수소산염은 모노하이드로브로프산염 형태이다. 화합물 1의 브로민화수소산염 형태를 본 명세서에서 "화합물 1 브로민화수소산염", "화합물 1 브로민화수소산", 또는 "화합물 1 하이드로브로마이드"라 칭한다. 이 염에 대한 대안적인 명칭은 N-{(R)-4-[(3R,4R,5S)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로헥타[b]피리딘-3-일}-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피콜린아마이드 하이드로브로마이드이다.

[0025] 일부 실시형태에서, 본 발명의 염은 화합물 1의 (R)-(-)-만델산염이다. 일부 실시형태에서, 화합물 1의 (R)-(-)-만델산염은 모노-(R)-(-)-만델산염이다. 일부 실시형태에서, 화합물 1의 (R)-(-)-만델산염은 다이-(R)-(-)-만델산염이다. 화합물 1의 (R)-(-)-만델산염 형태를 본 명세서에서 "화합물 1 만델산염", "화합물 1 만델산", 또는 "화합물 1 만델레이트"라 칭한다. 이 염에 대한 대안적인 명칭은 N-{(R)-4-[(3R,4R,5S)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로헥타[b]피리딘-3-일}-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피콜린아마이드 만델레이트이다.

[0026] 일부 실시형태에서, 본 발명의 염은 화합물 1의 살리실산염이다. 일부 실시형태에서, 화합물 1의 살리실산염은 모노-살리실산염이다. 일부 실시형태에서, 화합물 1의 살리실산염은 다이-살리실산염이다. 화합물 1의 살리실산염 형태를 본 명세서에서 "화합물 1 살리실산염", "화합물 1 살리실산", 또는 "화합물 1 살리실레이트"라 칭한다. 이 염에 대한 대안적인 명칭은 N-{(R)-4-[(3R,4R,5S)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로헥타[b]피리딘-3-일}-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피콜린아마이드 살리실레이트이다.

[0027] 일부 실시형태에서, 본 발명의 염은 화합물 1의 벤조산염이다. 일부 실시형태에서, 화합물 1의 벤조산염은 모노-벤조산염이다. 일부 실시형태에서, 화합물 1의 벤조산염은 다이-벤조산염이다. 화합물 1의 벤조산염 형태를 본 명세서에서 "화합물 1 벤조산염", "화합물 1 벤조산", 또는 "화합물 1 벤조에이트"라 칭한다. 이 염에 대한 대안적인 명칭은 N-{(R)-4-[(3R,4R,5S)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로헥타[b]피리딘-3-일}-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피콜린아마이드 벤조에이트이다.

[0028] 일부 실시형태에서, 본 발명의 염은 화합물 1의 벤젠설포산염이다. 일부 실시형태에서, 화합물 1의 벤젠설포산염은 모노-벤젠설포산염이다. 일부 실시형태에서, 화합물 1의 벤젠설포산염은 다이-벤젠설포산염이다. 화합물 1의 벤젠설포산염 형태를 본 명세서에서 "화합물 1 벤젠설포산염", "화합물 1 벤젠설포산", 또는 "화합물 1 베실레이트"라 칭한다. 이 염에 대한 대안적인 명칭은 N-{(R)-4-[(3R,4R,5S)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로헥타[b]피리딘-3-일}-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피콜린아마이드 베실레이트이다.

[0029] 일부 실시형태에서, 본 발명의 염은 화합물 1의 L-피로글루탐산염이다. 일부 실시형태에서, 화합물 1의 L-피로글루탐산염은 모노-L-피로글루탐산염이다. 일부 실시형태에서, 화합물 1의 L-피로글루탐산염은 다이-L-피로글루탐산염이다. 화합물 1의 L-피로글루탐산염 형태를 본 명세서에서 "화합물 1 L-피로글루탐산염", "화합물 1 L-피로글루탐산", 또는 "화합물 1 L-피로글루타메이트"라 칭한다. 이 염에 대한 대안적인 명칭은 N-{(R)-4-[(3R,4R,5S)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로헥타[b]피리딘-3-일}-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피콜린아마이드 L-피로글루타메이트이다.

[0030] 일부 실시형태에서, 본 발명의 염은 화합물 1의 메탄설포산염이다. 일부 실시형태에서, 화합물 1의 메탄설포산염은 모노-메탄설포산염 형태이다. 일부 실시형태에서, 화합물 1의 메탄설포산염은 다이-메탄설포산염 형태이다. 화합물 1의 메탄설포산염 형태를 본 명세서에서 "화합물 1 메탄설포산염", "화합물 1 메탄설포산", 또는 "화합물 1 메실레이트"라 칭한다. 이 염에 대한 대안적인 명칭은 N-{(R)-4-[(3R,4R,5S)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로헥타[b]피리딘-3-일}-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피콜린아마이드 메실레이트이다.

- [0031] 일부 실시형태에서, 본 발명의 염은 화합물 1의 (1S)-(+)-10-캄포설포산염이다. 일부 실시형태에서, 화합물 1의 (1S)-(+)-10-캄포설포산염은 모노-(1S)-(+)-10-캄포설포산염이다. 일부 실시형태에서, 화합물 1의 (1S)-(+)-10-캄포설포산염은 (1S)-(+)-10-다이-캄포설포산염이다. 화합물 1의 (1S)-(+)-10-캄포설포산염 형태를 본 명세서에서 "화합물 1 (1S)-(+)-10-캄포설포산염", "화합물 1 (1S)-(+)-10-캄포설포산", 또는 "화합물 1 캄실레이트"라 칭한다. 이 염에 대한 대안적인 명칭은 N-{(R)-4-[(3R,4R,5S)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-3-일}-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피콜린아마이드 캄실레이트이다.
- [0032] 일부 실시형태에서, 본 발명의 염은 화합물 1의 푸마르(*trans*-부텐다이오)산염이다. 화합물 1의 푸마르산염 형태를 본 명세서에서 "화합물 1 푸마르산염", "화합물 1 푸마르산", 또는 "화합물 1 푸마레이트"라 칭한다. 이 염에 대한 대안적인 명칭은 N-{(R)-4-[(3R,4R,5S)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-3-일}-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피콜린아마이드 푸마레이트이다.
- [0033] 일부 실시형태에서, 본 발명의 염은 화합물 1의 황산염이다. 일부 실시형태에서, 화합물 1의 황산염은 모노-황산염 형태이다. 화합물 1의 황산염 형태를 본 명세서에서 "화합물 1 황산염", "화합물 1 황산", 또는 "화합물 1 설페이트"라 칭한다. 이 염에 대한 대안적인 명칭은 N-{(R)-4-[(3R,4R,5S)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-3-일}-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피콜린아마이드 설페이트이다.
- [0034] 일부 실시형태에서, 본 발명의 염은 화합물 1의 타타르산염, 예컨대 *L*-타타르산염 형태이다. 화합물 1의 *L*-타타르산염 형태를 본 명세서에서 "화합물 1 *L*-타타르산염", "화합물 1 *L*-타타르산", 또는 "화합물 1 *L*-타트레이트"라 칭한다. 이 염에 대한 대안적인 명칭은 N-{(R)-4-[(3R,4R,5S)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-3-일}-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피콜린아마이드 *L*-타트레이트이다.
- [0035] 일부 실시형태에서, 화합물 1의 타타르산염은 화합물 1의 *D*-타타르산염이다. 화합물 1의 *D*-타타르산염 형태를 본 명세서에서 "화합물 1 *D*-타타르산염", "화합물 1 *D*-타타르산", 또는 "화합물 1 *D*-타트레이트"라 칭한다. 이 염에 대한 대안적인 명칭은 N-{(R)-4-[(3R,4R,5S)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-3-일}-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피콜린아마이드 *D*-타트레이트이다.
- [0036] 본 발명의 염은 1종 이상의 고체 형태로부터 단리될 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 구 "고체 형태"는 무정형(amorphous) 상태 또는 결정질 상태("결정형" 또는 "결정질 고체")의 본 발명의 염을 지칭하며, 이에 의해서 결정질 상태의 본 발명의 염은 예를 들어, 결정 격자 내에 용매 또는 물을 임의로 포함하여 용매화 또는 수화된 결정형을 형성할 수 있다. 용어 "수화된"은, 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 결정 격자 내에 물 분자를 포함하는 결정형을 지칭하는 것을 의미한다. 예시적인 "수화된" 결정형은 반수화물(hemihydrate), 일수화물, 이수화물 등을 포함한다. 다른 수화된 형태, 예컨대 채널 수화물(channel hydrate) 등이 또한 이 용어의 의미에 포함된다.
- [0037] 본 발명의 염의 상이한 결정형은 X-선 분말 회절(XRPD), 시차 주사 열시차 주사 열량측정법(DSC), 및/또는 열중량 분석법(TGA)에 의해서 특징규명된다. 반사의 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴(피크)은 전형적으로 특정 결정형의 지문이라고 고려된다. XRPD 피크의 상대적인 강도는 특히 샘플 제조 기술, 결정 크기 분포, 사용되는 다양한 필터, 샘플 적재 절차, 및 사용된 특정 장비에 따라서 상당히 달라질 수 있다고 널리 공지되어 있다. 일부 예에서, 장비의 유형 및 설정(예를 들어, Ni 필터의 사용 유무)에 따라서, 새로운 피크가 관찰될 수 있거나, 기존의 피크가 사라질 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "피크" 또는 "특징적인 피크"는 최대 피크 높이/강도의 적어도 약 3%의 상대적인 높이/강도를 갖는 반사를 지칭한다. 더욱이, 장비 변형 및 다른 인자가 2-세타 값에 영향을 줄 수 있다. 따라서, 피크 할당, 예컨대 본 명세서에 보고된 것은 플러스 또는 마이너스 약 0.2° (2-세타)만큼 달라질 수 있고, 본 명세서에서 XRPD와 관련하여 사용되는 바와 같이 용어 "실질적으로" 또는 "약"은 상기에 정의된 변동을 지칭하는 것을 의미한다.
- [0038] 동일한 방식에서, DSC, TGA, 또는 다른 열 실험과 관련하여 온도 판독치는 장비, 특정 설정, 샘플 제조 등에 따라서 약 ±3°C 달라질 수 있다. 따라서, 도면 중 임의의 것에 도시된 바와 같이 DSC 온도기록도를 갖는 본 명세서에 보고된 결정형은 "실질적으로" 이러한 변동을 수용하는 것으로 이해된다.

[0039] 본 명세서에 개시된 염 및 화합물은 이들 내에 존재하는 원자의 모든 동위원소를 포함할 수 있다. 동위원소는 동일한 원자번호를 갖지만, 상이한 질량수를 갖는 원자를 포함한다. 예를 들어, 수소의 동위원소는 트라이튬 및 듀테륨을 포함한다. 본 발명의 염 및 화합물은 또한 중간체 또는 최종 화합물 내에 존재하는 원자의 모든 동위원소를 포함할 수 있다. 동위원소는 동일한 원자번호를 갖지만, 상이한 질량수를 갖는 원자를 포함한다. 예를 들어, 수소의 동위원소는 트라이튬 및 듀테륨을 포함한다. 본 발명의 화합물의 하나 이상의 구성 원자는 자연 또는 비-자연 존재비의 원자의 동위원소로 대체되거나 치환될 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물은 적어도 하나의 듀테륨 원자를 포함한다. 예를 들어, 본 개시내용의 화합물 중의 하나 이상의 수소 원자는 듀테륨에 의해서 대체되거나 치환될 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물은 2개 이상의 듀테륨 원자를 포함한다. 일부 실시형태에서, 화합물은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 듀테륨 원자를 포함한다. 유기 화합물 중에 동위원소를 포함시키는 합성 방법은 관련 기술 분야에 공지되어 있다.

[0040] 일부 실시형태에서, 본 발명의 화합물, 또는 이의 염은 실질적으로 단리된다. "실질적으로 단리된"은 화합물 또는 염이 적어도 부분적으로 또는 실질적으로 그것이 형성되거나 검출된 환경으로부터 분리되는 것을 의미한다. 부분적인 분리는 예를 들어, 본 발명의 화합물이 풍부한 조성물을 포함할 수 있다. 실질적인 분리는 적어도 약 50중량%, 적어도 약 60중량%, 적어도 약 70중량%, 적어도 약 80중량%, 적어도 약 90중량%, 적어도 약 95중량%, 적어도 약 97중량%, 또는 적어도 약 99중량%의 본 발명의 화합물 또는 염을 함유하는 조성물을 포함할 수 있다.

[0041] 구 "약제학적으로 허용 가능한"은 본 명세서에서 타당한 의학적 판단 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 다른 문제 또는 합병증 없이, 합리적인 이익/위험 비율에 상응하게 인간 및 동물과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여형을 지칭하도록 사용된다.

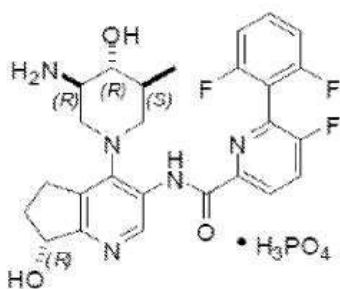
[0042] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "용융점"은 예를 들어, DSC 실험에서 관찰되는 흡열 이벤트 또는 흡열성 이벤트를 지칭한다. 흡열 이벤트는 샘플이 예를 들어, DSC 실험에서와 같이 열의 형태로 이의 주변으로부터 에너지를 흡수하는 과정 또는 반응이다. 발열 이벤트는 샘플이 열을 방출하는 과정 또는 반응이다. 열 흡수 및 방출 과정은 DSC에 의해서 검출될 수 있다. 일부 실시형태에서, 용어 "용융점"은 특정 DSC 온도기록도 상에서 나타나는 주요 흡열 이벤트를 기술하는 데 사용된다.

[0043] 용어 "실온"은 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 관련 기술 분야에서 이해되며, 일반적으로 반응이 수행되는 실내의 대략적인 온도, 예를 들어, 약 20°C 내지 약 30°C의 온도인, 온도, 예를 들어, 반응 온도를 지칭한다.

[0044] 용어 "승온"은 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 관련 기술 분야에서 이해되며, 일반적으로 실온을 초과하는, 예를 들어 30°C 초과 온도, 예를 들어 반응 온도를 지칭한다.

[0045] 인산염

[0046] 본 발명은 특히 N-((7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-3-일)-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-카복사아마이드의 인산염, 예컨대 하기에 도시된 염에 관한 것이다.



화합물 1 인산염

[0047]

[0048] 화합물 1 인산염은 무정형 고체로서, 결정질 고체로서, 또는 이들의 혼합물로서 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 결정질 고체는 실시예에서 하기에 기술된 형태 I을 갖는다. 일부 실시형태에서, 형태 I을 갖는 결정질 고체는 2-췌타에 대해서, 약 4.6도에서 특징적인 XRPD 피크를 갖는다. 일부 실시형태에서, 형태 I을 갖는 결정질 고체는 2-췌타에 대해서, 약 4.6 또는 약 9.4도에서 적어도 하나의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다. 일부 실시형태에서, 형태 I을 갖는 결정질 고체는 2-췌타에 대해서, 약 4.6, 약 9.4, 또는 약 13.1도에서 적어도 하나의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다. 일부 실시형태에서, 형태 I의 결정질 고체는 2-췌타에 대해서, 약 4.6, 약 9.4, 약

13.1, 약 16.2, 약 17.4, 약 17.9, 약 18.8, 약 19.4, 약 21.1, 약 23.0, 및 약 24.8로부터 선택된 2개 이상의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다. 일부 실시형태에서, 형태 I의 결정질 고체는 2-췌타에 대해서, 약 4.6, 약 9.4, 약 13.1, 약 16.2, 약 17.4, 약 17.9, 약 18.8, 약 19.4, 약 21.1, 약 23.0, 약 24.8, 및 약 25.2도로부터 선택된 3개 이상의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다. 일부 실시형태에서, 형태 I의 결정질 고체는 2-췌타에 대해서, 약 4.6, 약 9.4, 약 13.1, 약 16.2, 약 17.4, 약 17.9, 약 18.8, 약 19.4, 약 21.1, 약 23.0, 약 24.8, 및 약 25.2도로부터 선택된 4개 이상의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다. 일부 실시형태에서, 형태 I의 결정질 고체는 실질적으로 도 1에 도시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 형태 I의 결정질 고체는 약 250°C의 용융점을 갖는다. 일부 실시형태에서, 형태 I의 결정질 고체는 약 198°C 또는 약 250°C에서 흡열 이벤트를 갖는다. 일부 실시형태에서, 형태 I의 결정질 고체는 실질적으로 도 2에 도시된 바와 같은 DSC 온도기록도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 형태 I의 결정질 고체는 실질적으로 도 3에 도시된 바와 같은 TGA 온도기록도를 갖는다.

[0049] 인산염의 이점은 각각 약물 화합물의 정제, 재현성, 대규모화, 제조 및 형성을 용이하게 하는, 높은 결정화도, 높은 용융점, 안정한 결정형(예를 들어, 형태 I), 및 비-흡습성 특성(non-hygroscopic property)을 포함한다.

[0050] 일부 실시형태에서, 화합물 1 인산염은 형태 II를 갖는 결정질 고체이다. 일부 실시형태에서, 형태 II를 갖는 결정질 고체는 2-췌타에 대해서, 약 4.7, 약 9.4, 약 18.8, 약 21.7, 약 24.8, 및 약 33.3도로부터 선택된 적어도 하나의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다. 일부 실시형태에서, 형태 II를 갖는 결정질 고체는 2-췌타에 대해서, 약 4.7, 약 9.4, 약 18.8, 약 21.7, 약 24.8, 및 약 33.3도로부터 선택된 적어도 2개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다. 일부 실시형태에서, 형태 II를 갖는 결정질 고체는 2-췌타에 대해서, 약 4.7, 약 9.4, 약 18.8, 약 21.7, 약 24.8, 및 약 33.3도로부터 선택된 적어도 3개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다. 일부 실시형태에서, 형태 II를 갖는 결정질 고체는 2-췌타에 대해서, 약 4.7, 약 9.4, 약 18.8도로부터 선택된 적어도 하나의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다. 일부 실시형태에서, 형태 II를 갖는 결정질 고체는 2-췌타에 대해서, 약 4.7, 약 9.4, 약 18.8도로부터 선택된 적어도 2개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다. 일부 실시형태에서, 형태 II를 갖는 결정질 고체는 도 7에 도시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 형태 II를 갖는 결정질 고체는 약 249°C의 용융점을 갖는다. 일부 실시형태에서, 형태 II를 갖는 결정질 고체는 약 249°C에서 흡열 이벤트를 갖는다. 일부 실시형태에서, 형태 II를 갖는 결정질 고체는 실질적으로 도 8에 도시된 바와 같은 DSC 온도기록도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 형태 II를 갖는 결정질 고체는 실질적으로 도 9에 도시된 바와 같은 TGA 온도기록도를 갖는다.

[0051] 일부 실시형태에서, 화합물 1 인산염은 형태 III을 갖는 결정질 고체이다. 일부 실시형태에서, 형태 III을 갖는 결정질 고체는 2-췌타에 대해서, 약 4.6, 약 9.4, 약 13.3, 약 16.3, 약 18.9, 약 19.2, 약 21.2, 약 22.5, 약 23.1, 약 24.9, 및 약 26.7도로부터 선택된 적어도 하나의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다. 일부 실시형태에서, 형태 III을 갖는 결정질 고체는 2-췌타에 대해서, 약 4.6, 약 9.4, 약 13.3, 약 16.3, 약 18.9, 약 19.2, 약 21.2, 약 22.5, 약 23.1, 약 24.9, 및 약 26.7도로부터 선택된 적어도 2개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다. 일부 실시형태에서, 형태 III을 갖는 결정질 고체는 2-췌타에 대해서, 약 4.6, 약 9.4, 약 13.3, 약 16.3, 약 18.9, 약 19.2, 약 21.2, 약 22.5, 약 23.1, 약 24.9, 및 약 26.7도로부터 선택된 적어도 3개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다. 일부 실시형태에서, 형태 III을 갖는 결정질 고체는 2-췌타에 대해서, 약 4.6, 약 18.9, 약 19.2, 약 22.5, 및 약 23.1도로부터 선택된 적어도 2개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다. 일부 실시형태에서, 형태 III을 갖는 결정질 고체는 2-췌타에 대해서, 약 4.6, 약 18.9, 약 19.2, 약 22.5, 및 약 23.1도로부터 선택된 적어도 3개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다. 일부 실시형태에서, 형태 III을 갖는 결정질 고체는 도 10에 도시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 형태 III을 갖는 결정질 고체는 약 250°C의 용융점을 갖는다. 일부 실시형태에서, 형태 III을 갖는 결정질 고체는 약 250°C에서 흡열 이벤트를 갖는다. 일부 실시형태에서, 형태 III을 갖는 결정질 고체는 실질적으로 도 11에 도시된 바와 같은 DSC 온도기록도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 형태 III을 갖는 결정질 고체는 실질적으로 도 12에 도시된 바와 같은 TGA 온도기록도를 갖는다.

[0052] 일부 실시형태에서, 화합물 1 인산염은 형태 IV를 갖는 결정질 고체이다. 일부 실시형태에서, 형태 IV를 갖는 결정질 고체는 2-췌타에 대해서, 약 4.1, 약 13.3, 약 16.4, 약 17.7, 약 18.6, 약 19.8, 약 21.4, 및 약 23.3도로부터 선택된 적어도 하나의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다. 일부 실시형태에서, 형태 IV를 갖는 결정질 고체는 2-췌타에 대해서, 약 4.1, 약 13.3, 약 16.4, 약 17.7, 약 18.6, 약 19.8, 약 21.4, 및 약 23.3도로부터 선택된 적어도 2개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다. 일부 실시형태에서, 형태 IV를 갖는 결정질 고체는 2-췌타에

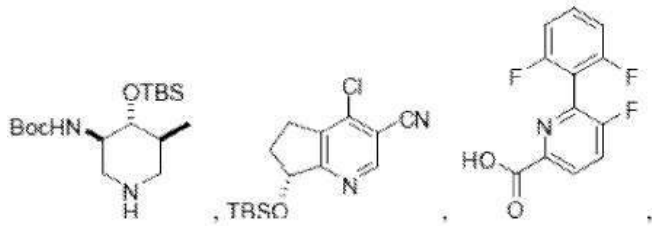
대해서, 약 4.1, 약 13.3, 약 16.4, 약 17.7, 약 18.6, 약 19.8, 약 21.4, 및 약 23.3도로부터 선택된 적어도 3개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다. 일부 실시형태에서, 형태 IV를 갖는 결정질 고체는 2-세타에 대해서, 약 4.1, 약 13.3, 약 16.4, 약 18.6, 약 19.8, 및 약 21.4도로부터 선택된 적어도 하나의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다. 일부 실시형태에서, 형태 IV를 갖는 결정질 고체는 2-세타에 대해서, 약 4.1, 약 13.3, 약 16.4, 약 18.6, 약 19.8, 및 약 21.4도로부터 선택된 적어도 2개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다. 일부 실시형태에서, 형태 IV를 갖는 결정질 고체는 2-세타에 대해서, 약 4.1, 약 13.3, 약 16.4, 약 18.6, 약 19.8, 및 약 21.4도로부터 선택된 적어도 3개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다. 일부 실시형태에서, 형태 IV를 갖는 결정질 고체는 도 13에 도시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 형태 IV를 갖는 결정질 고체는 약 245°C의 용융점을 갖는다. 일부 실시형태에서, 형태 IV를 갖는 결정질 고체는 약 245°C의 용융점을 갖는다. 일부 실시형태에서, 형태 IV를 갖는 결정질 고체는 실질적으로 도 14에 도시된 바와 같은 DSC 온도기록도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 형태 IV를 갖는 결정질 고체는 실질적으로 도 15에 도시된 바와 같은 TGA 온도기록도를 갖는다.

[0053] 일부 실시형태에서, 화합물 1 인산염은 형태 V를 갖는 결정질 고체이다. 일부 실시형태에서, 형태 V를 갖는 결정질 고체는 2-세타에 대해서, 약 7.3, 약 10.9, 약 16.4, 약 18.5, 약 19.8, 약 22.6, 및 약 26.1도로부터 선택된 적어도 하나의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다. 일부 실시형태에서, 형태 V를 갖는 결정질 고체는 2-세타에 대해서, 약 7.3, 약 10.9, 약 16.4, 약 18.5, 약 19.8, 약 22.6, 및 약 26.1도로부터 선택된 적어도 2개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다. 일부 실시형태에서, 형태 V를 갖는 결정질 고체는 2-세타에 대해서, 약 7.3, 약 10.9, 약 16.4, 약 18.5, 약 19.8, 약 22.6, 및 약 26.1도로부터 선택된 적어도 3개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다. 일부 실시형태에서, 형태 V를 갖는 결정질 고체는 2-세타에 대해서, 약 7.3, 약 10.9, 약 16.4, 약 18.5, 및 약 19.8도로부터 선택된 적어도 하나의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다. 일부 실시형태에서, 형태 V를 갖는 결정질 고체는 2-세타에 대해서, 약 7.3, 약 10.9, 약 16.4, 약 18.5, 및 약 19.8도로부터 선택된 적어도 2개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다. 일부 실시형태에서, 형태 V를 갖는 결정질 고체는 2-세타에 대해서, 약 7.3, 약 10.9, 약 16.4, 약 18.5, 및 약 19.8도로부터 선택된 적어도 3개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다. 일부 실시형태에서, 형태 V를 갖는 결정질 고체 도 16에 나타난 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 형태 V를 갖는 결정질 고체는 약 95°C 또는 약 245°C에서 흡열 이벤트를 갖는다. 일부 실시형태에서, 형태 V를 갖는 결정질 고체는 실질적으로 도 17에 도시된 바와 같은 DSC 온도기록도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 형태 V를 갖는 결정질 고체는 실질적으로 도 18에 도시된 바와 같은 TGA 온도기록도를 갖는다.

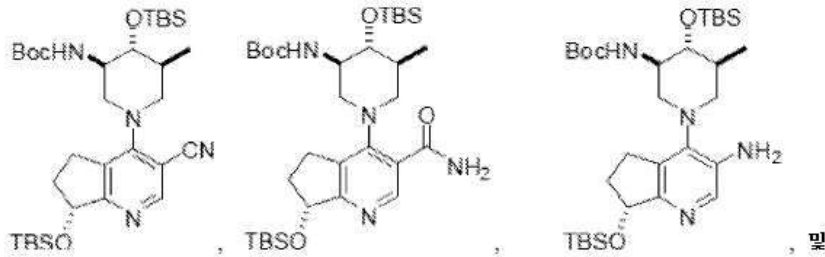
[0054] 일부 실시형태에서, 화합물 1 인산염은 형태 VI을 갖는 결정질 고체이다. 일부 실시형태에서, 형태 VI을 갖는 결정질 고체는 2-세타에 대해서, 약 6.5, 약 8.3, 약 10.7, 약 13.2, 약 17.3, 및 약 19.1도로부터 선택된 적어도 하나의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다. 일부 실시형태에서, 형태 VI을 갖는 결정질 고체는 2-세타에 대해서, 약 6.5, 약 8.3, 약 10.7, 약 13.2, 약 17.3, 및 약 19.1도로부터 선택된 적어도 2개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다. 일부 실시형태에서, 형태 VI을 갖는 결정질 고체는 2-세타에 대해서, 약 6.5, 약 8.3, 약 10.7, 약 13.2, 약 17.3, 및 약 19.1도로부터 선택된 적어도 3개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다. 일부 실시형태에서, 형태 VI을 갖는 결정질 고체는 2-세타에 대해서, 약 6.5, 약 8.3, 및 약 10.7도로부터 선택된 적어도 2개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다. 일부 실시형태에서, 형태 VI을 갖는 결정질 고체 도 19에 나타난 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 형태 VI을 갖는 결정질 고체는 약 86°C의 용융점을 갖는다. 일부 실시형태에서, 형태 VI을 갖는 결정질 고체는 약 86°C 또는 약 221°C에서 흡열 이벤트를 갖는다. 일부 실시형태에서, 형태 VI을 갖는 결정질 고체는 실질적으로 도 20에 도시된 바와 같은 DSC 온도기록도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 형태 VI을 갖는 결정질 고체는 실질적으로 도 21에 도시된 바와 같은 TGA 온도기록도를 갖는다.

[0055] 일부 실시형태에서, 본 발명은 결정질 고체 형태 I과 무정형, 형태 II, 형태 III, 형태 IV, 및 형태 V로부터 선택된 1종 이상의 고체 형태의 혼합물을 제공한다. 일부 실시형태에서, 결정질 고체 형태 I의 혼합물은 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 95%, 약 98%, 또는 약 99%를 초과하는 형태 I을 갖는다.

[0056] 일부 실시형태에서, 결정질 고체 형태 I은 높은 순도로 제조된다. 순도 값은 형태 I인 샘플의 양의 백분율을 나타낸다. 순도 값은 예를 들어, HPLC/UV 방법에 의해서 결정될 수 있다. 일부 실시형태에서, 형태 I은 약 90% 초과, 약 95% 초과, 약 97% 초과, 약 98% 초과, 또는 약 99% 초과 순도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 형태 I은 불순물, 예컨대 유기 불순물, 무기 불순물 및/또는 잔류 용매가 실질적으로 존재하지 않는다. 유기 불순물의 예는 예를 들어, 출발 물질 및 공정 중간체, 예컨대



[0057]



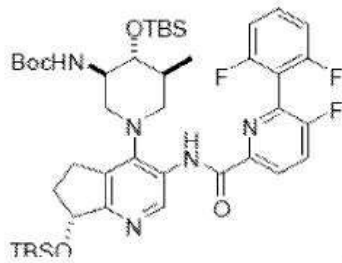
[0058]

[0059]

을 포함한다.

[0060]

유기 불순물의 예는 예를 들어, 공정 불순물, 예컨대



[0061]

[0062]

을 포함한다.

[0063]

무기 불순물의 예는 예를 들어, 중금속, 팔라듐, 및 루테튬을 포함한다. 잔류 용매의 예는 예를 들어, 아세트나이트릴, 다이클로로메탄, N,N-다이메틸폼아마이드, 1,4-다이옥산, n-헵탄, 메탄올, 및 2-프로판올을 포함한다.

[0064]

염화수소산염

[0065]

본 발명은 화합물 1의 이염화수소산염을 추가로 제공한다. 일부 실시형태에서, 이염화수소산염의 고체 형태는 도 4에 나타낸 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 이염화수소산염의 고체 형태는 약 213°C의 용융점을 갖는다. 일부 실시형태에서, 이염화수소산염의 고체 형태는 약 213°C에서 흡열 이벤트를 갖는다. 일부 실시형태에서, 이염화수소산염의 고체 형태는 실질적으로 도 5에 도시된 바와 같은 DSC 온도기록도를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 이염화수소산염의 고체 형태는 실질적으로 도 6에 도시된 바와 같은 TGA 온도기록도를 특징으로 한다.

[0066]

일부 실시형태에서, 화합물 1의 이염화수소산염은 결정질 고체이다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 이염화수소산염의 결정질 고체는 2-세타에 대해서, 약 8.3, 약 18.9, 및 약 25.0도로부터 선택된 적어도 하나의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 이염화수소산염의 결정질 고체는 2-세타에 대해서, 약 8.3, 약 18.9, 및 약 25.0도로부터 선택된 2개 이상의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다.

- [0067] 본 발명은 추가로 화합물 1의 일염화수소산염을 제공한다. 일부 실시형태에서, 일염화수소산염의 고체 형태는 도 22에 나타낸 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 일염화수소산염의 고체 형태는 약 209℃의 용융점을 갖는다. 일부 실시형태에서, 일염화수소산염의 고체 형태는 약 209℃에서 흡열 이벤트를 갖는다. 일부 실시형태에서, 일염화수소산염의 고체 형태는 실질적으로 도 23에 도시된 바와 같은 DSC 온도기록도를 특징으로 한다.
- [0068] 일부 실시형태에서, 화합물 1의 일염화수소산염은 결정질 고체이다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 일염화수소산염의 결정질 고체는 2-췌타에 대해서, 약 7.8, 약 8.8, 약 12.6, 약 14.5, 약 17.4, 약 23.8, 및 약 25.2도로부터 선택된 적어도 하나의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 일염화수소산염의 결정질 고체는 2-췌타에 대해서, 약 7.8, 약 8.8, 약 12.6, 약 14.5, 약 17.4, 약 23.8, 및 약 25.2도로부터 선택된 2개 이상의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 일염화수소산염의 결정질 고체는 2-췌타에 대해서, 약 7.8, 약 8.8, 약 12.6, 약 14.5, 약 17.4, 약 23.8, 및 약 25.2도로부터 선택된 3개 이상의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다.
- [0069] *말레산염*
- [0070] 본 발명은 화합물 1의 말레산염을 추가로 제공한다. 일부 실시형태에서, 말레산염의 고체 형태는 도 24에 나타낸 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 말레산염의 고체 형태는 약 202℃의 용융점을 갖는다. 일부 실시형태에서, 말레산염의 고체 형태는 약 202℃에서 흡열 이벤트를 갖는다. 일부 실시형태에서, 말레산염의 고체 형태는 실질적으로 도 25에 도시된 바와 같은 DSC 온도기록도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 말레산염은 실질적으로 도 26에 도시된 바와 같은 TGA 온도기록도를 갖는다.
- [0071] 일부 실시형태에서, 화합물 1의 말레산염은 결정질 고체이다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 말레산염의 결정질 고체는 2-췌타에 대해서, 약 9.0, 약 9.5, 약 11.2, 약 14.8, 약 15.9, 약 18.5, 약 19.5, 약 19.9, 약 21.3, 약 22.9, 약 24.8, 약 25.8, 약 27.6, 및 약 30.9도로부터 선택된 적어도 하나의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 말레산염의 결정질 고체는 2-췌타에 대해서, 약 9.0, 약 9.5, 약 11.2, 약 14.8, 약 15.9, 약 18.5, 약 19.5, 약 19.9, 약 21.3, 약 22.9, 약 24.8, 약 25.8, 약 27.6, 및 약 30.9도로부터 선택된 적어도 2개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 말레산염의 결정질 고체는 2-췌타에 대해서, 약 9.0, 약 9.5, 약 11.2, 약 14.8, 약 15.9, 약 18.5, 약 19.5, 약 19.9, 약 21.3, 약 22.9, 약 24.8, 약 25.8, 약 27.6, 및 약 30.9도로부터 선택된 적어도 3개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다.
- [0072] *아디프산염*
- [0073] 본 발명은 추가로 화합물 1의 아디프산염을 제공한다. 일부 실시형태에서, 아디프산염의 고체 형태는 도 27에 나타낸 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 아디프산염의 고체 형태는 약 182℃의 용융점을 갖는다. 일부 실시형태에서, 아디프산염의 고체 형태는 약 150℃ 또는 약 182℃에서 흡열 이벤트를 갖는다. 일부 실시형태에서, 아디프산염의 고체 형태는 실질적으로 도 28에 도시된 바와 같은 DSC 온도기록도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 아디프산염은 실질적으로 도 29에 도시된 바와 같은 TGA 온도기록도를 갖는다.
- [0074] 일부 실시형태에서, 화합물 1의 아디프산염은 결정질 고체이다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 아디프산의 결정질 고체는 2-췌타에 대해서, 약 9.3, 약 15.0, 약 16.2, 약 17.6, 약 18.7, 약 20.0, 약 22.1, 약 22.7, 약 24.3, 약 24.9, 약 27.1, 및 약 28.7도로부터 선택된 적어도 하나의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 아디프산의 결정질 고체는 2-췌타에 대해서, 약 9.3, 약 15.0, 약 16.2, 약 17.6, 약 18.7, 약 20.0, 약 22.1, 약 22.7, 약 24.3, 약 24.9, 약 27.1, 및 약 28.7도로부터 선택된 적어도 2개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 아디프산의 결정질 고체는 2-췌타에 대해서, 약 9.3, 약 15.0, 약 16.2, 약 17.6, 약 18.7, 약 20.0, 약 22.1, 약 22.7, 약 24.3, 약 24.9, 약 27.1, 및 약 28.7도로부터 선택된 적어도 3개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다.
- [0075] *브로민화수소산염*
- [0076] 본 발명은 추가로 화합물 1의 브로민화수소산염을 제공한다. 일부 실시형태에서, 브로민화수소산염의 고체 형태는 도 30에 나타낸 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 브로민화수소산염의 고체 형태는 약 247℃의 용융점을 갖는다. 일부 실시형태에서, 브로민화수소산염의 고체 형태는 실질적으로 도 31에 도시된 바와 같은 DSC 온도기록도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 브로민화수소산염의 고체 형태는 실질적으로 도 32에 도시된 바와 같은 TGA 온도기록도를 갖는다.

- [0077] 일부 실시형태에서, 화합물 1의 브로민화수소산염은 결정질 고체이다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 브로민화수소산염의 결정질 고체는 2-췌타에 대해서, 약 6.5, 약 9.5, 약 12.9, 약 16.6, 약 17.9, 약 19.5, 약 21.7, 약 22.5, 약 23.7, 약 24.3, 약 26.5, 약 27.5, 및 약 28.3도로부터 선택된 적어도 하나의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 브로민화수소산염의 결정질 고체는 2-췌타에 대해서, 약 6.5, 약 9.5, 약 12.9, 약 16.6, 약 17.9, 약 19.5, 약 21.7, 약 22.5, 약 23.7, 약 24.3, 약 26.5, 약 27.5, 및 약 28.3도로부터 선택된 적어도 2개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 브로민화수소산염의 결정질 고체는 2-췌타에 대해서, 약 6.5, 약 9.5, 약 12.9, 약 16.6, 약 17.9, 약 19.5, 약 21.7, 약 22.5, 약 23.7, 약 24.3, 약 26.5, 약 27.5, 및 약 28.3도로부터 선택된 적어도 3개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다.
- [0078] (R)-(-)-만델산염
- [0079] 본 발명은 추가로 화합물 1의 (R)-(-)-만델산염 제공한다. 일부 실시형태에서, (R)-(-)-만델산염의 고체 형태는 도 33에 나타낸 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, (R)-(-)-만델산염의 고체 형태는 약 224°C의 용융점을 갖는다. 일부 실시형태에서, (R)-(-)-만델산염의 고체 형태는 약 223°C 또는 약 225°C에서 흡열 이벤트를 갖는다. 일부 실시형태에서, (R)-(-)-만델산염의 고체 형태는 실질적으로 도 34에 도시된 바와 같은 DSC 온도기록도를 갖는다. 일부 실시형태에서, (R)-(-)-만델산염의 고체 형태는 실질적으로 도 35에 도시된 바와 같은 TGA 온도기록도를 갖는다.
- [0080] 일부 실시형태에서, 화합물 1의 (R)-(-)-만델산염은 결정질 고체이다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 (R)-(-)-만델산염의 결정질 고체는 2-췌타에 대해서, 약 11.2, 약 13.8, 약 18.6, 약 20.6, 약 22.5, 및 약 24.1도로부터 선택된 적어도 하나의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 (R)-(-)-만델산염의 결정질 고체는 2-췌타에 대해서, 약 11.2, 약 13.8, 약 18.6, 약 20.6, 약 22.5, 및 약 24.1도로부터 선택된 적어도 2개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 (R)-(-)-만델산염의 결정질 고체는 2-췌타에 대해서, 약 11.2, 약 13.8, 약 18.6, 약 20.6, 약 22.5, 및 약 24.1도로부터 선택된 적어도 3개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다.
- [0081] 살리실산염
- [0082] 일부 실시형태에서, 화합물 1의 염은 살리실산염을 갖는다. 일부 실시형태에서, 살리실산염의 고체 형태는 도 36에 나타낸 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 살리실산염의 고체 형태는 약 180°C 또는 약 208°C에서 흡열 이벤트를 갖는다. 일부 실시형태에서, 살리실산염의 고체 형태는 실질적으로 도 37에 도시된 바와 같은 DSC 온도기록도를 갖는다.
- [0083] 일부 실시형태에서, 화합물 1의 살리실산염은 결정질 고체이다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 살리실산염의 결정질 고체는 2-췌타에 대해서, 약 21.2 및 약 23.5도로부터 선택된 적어도 하나의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 살리실산염의 결정질 고체는 2-췌타에 대해서, 약 11.8, 약 16.7, 약 18.7, 약 21.2, 약 21.9, 약 23.0, 약 23.5, 및 약 24.1도로부터 선택된 적어도 하나의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 살리실산염의 결정질 고체는 2-췌타에 대해서, 약 11.8, 약 16.7, 약 18.7, 약 21.2, 약 21.9, 약 23.0, 약 23.5, 및 약 24.1도로부터 선택된 적어도 2개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 살리실산염의 결정질 고체는 2-췌타에 대해서, 약 11.8, 약 16.7, 약 18.7, 약 21.2, 약 21.9, 약 23.0, 약 23.5, 및 약 24.1도로부터 선택된 적어도 3개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다.
- [0084] 다른 염
- [0085] 본 발명은 추가로 화합물 1의 벤조산염을 제공한다. 일부 실시형태에서, 벤조산염의 고체 형태는 도 38에 나타낸 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화합물 1의 벤조산염은 결정질 고체이다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 벤조산염의 결정질 고체는 2-췌타에 대해서, 약 11.6, 약 14.9, 약 16.9, 약 18.8, 약 21.5, 약 23.2, 약 23.7, 및 약 24.9도로부터 선택된 적어도 하나의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 벤조산염의 결정질 고체 2-췌타에 대해서, 약 11.6, 약 14.9, 약 16.9, 약 18.8, 약 21.5, 약 23.2, 약 23.7, 및 약 24.9도로부터 선택된 적어도 2개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 벤조산염의 결정질 고체 2-췌타에 대해서, 약 11.6, 약 14.9, 약 16.9, 약 18.8, 약 21.5, 약 23.2, 약 23.7, 및 약 24.9도로부터 선택된 적어도 3개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다.
- [0086] 본 발명은 추가로 화합물 1의 벤젠설폰산염을 제공한다. 일부 실시형태에서, 벤젠설폰산염의 고체 형태는 도 39에 나타낸 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화합물 1의 벤젠설폰산염은 결정질 고체이다. 일

부 실시형태에서, 화합물 1 벤젠설포산염의 결정질 고체는 2-췌타에 대해서, 약 6.6, 약 9.1, 약 12.9, 약 13.3, 약 14.5, 약 18.0, 약 23.5, 및 약 23.9도로부터 선택된 적어도 하나의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 벤젠설포산염의 결정질 고체는 2-췌타에 대해서, 약 6.6, 약 9.1, 약 12.9, 약 13.3, 약 14.5, 약 18.0, 약 23.5, 및 약 23.9도로부터 선택된 적어도 2개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 벤젠설포산염의 결정질 고체는 2-췌타에 대해서, 약 6.6, 약 9.1, 약 12.9, 약 13.3, 약 14.5, 약 18.0, 약 23.5, 및 약 23.9도로부터 선택된 적어도 3개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다.

[0087] 본 발명은 추가로 화합물 1의 L-피로글루탐산염을 제공한다. 일부 실시형태에서, L-피로글루탐산염의 고체 형태는 도 40에 나타낸 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화합물 1의 L-피로글루탐산염은 결정질 고체이다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 L-피로글루탐산염의 결정질 고체는 2-췌타에 대해서, 약 4.4, 약 10.7, 약 11.5, 약 18.0, 약 20.7, 약 21.2, 및 약 22.9도로부터 선택된 적어도 하나의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 L-피로글루탐산염의 결정질 고체 2-췌타에 대해서, 약 4.4, 약 10.7, 약 11.5, 약 18.0, 약 20.7, 약 21.2, 및 약 22.9도로부터 선택된 적어도 2개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 L-피로글루탐산염의 결정질 고체 2-췌타에 대해서, 약 4.4, 약 10.7, 약 11.5, 약 18.0, 약 20.7, 약 21.2, 및 약 22.9도로부터 선택된 적어도 3개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다.

[0088] 본 발명은 추가로 화합물 1의 메탄설포산염을 제공한다. 일부 실시형태에서, 메탄설포산염의 고체 형태는 도 41에 나타낸 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화합물 1의 메탄설포산염은 결정질 고체이다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 메탄설포산염의 결정질 고체는 2-췌타에 대해서, 약 13.5, 약 14.7, 약 16.7, 약 18.6, 약 19.3, 약 20.0, 약 20.7, 약 22.4, 약 25.7, 약 26.8, 약 27.2, 및 약 28.1도로부터 선택된 적어도 하나의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 메탄설포산염의 결정질 고체는 2-췌타에 대해서, 약 13.5, 약 14.7, 약 16.7, 약 18.6, 약 19.3, 약 20.0, 약 20.7, 약 22.4, 약 25.7, 약 26.8, 약 27.2, 및 약 28.1도로부터 선택된 적어도 2개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 메탄설포산염의 결정질 고체는 2-췌타에 대해서, 약 13.5, 약 14.7, 약 16.7, 약 18.6, 약 19.3, 약 20.0, 약 20.7, 약 22.4, 약 25.7, 약 26.8, 약 27.2, 및 약 28.1도로부터 선택된 적어도 3개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다.

[0089] 본 발명은 추가로 화합물 1의 (1S)-(+)-10-캄포설포산염을 제공한다. 일부 실시형태에서, (1S)-(+)-10-캄포설포산염의 고체 형태는 도 42에 나타낸 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 화합물 1의 (1S)-(+)-10-캄포설포산염은 결정질 고체이다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 (1S)-(+)-10-캄포설포산염의 결정질 고체는 2-췌타에 대해서, 약 7.1, 약 10.9, 약 13.6, 약 16.1, 약 17.7, 약 18.8, 약 19.9, 및 약 23.2도로부터 선택된 적어도 하나의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 (1S)-(+)-10-캄포설포산염의 결정질 고체 2-췌타에 대해서, 약 7.1, 약 10.9, 약 13.6, 약 16.1, 약 17.7, 약 18.8, 약 19.9, 및 약 23.2도로부터 선택된 적어도 2개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 (1S)-(+)-10-캄포설포산염의 결정질 고체 2-췌타에 대해서, 약 7.1, 약 10.9, 약 13.6, 약 16.1, 약 17.7, 약 18.8, 약 19.9, 및 약 23.2도로부터 선택된 적어도 3개의 특징적인 XRPD 피크를 갖는다.

[0090] 본 발명은 추가로 푸마르산염을 제공한다. 일부 실시형태에서, 푸마르산염의 고체 형태는 도 43에 나타낸 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 푸마르산염은 무정형이다.

[0091] 본 발명은 추가로 화합물 1의 황산염을 제공한다. 일부 실시형태에서, 황산염의 고체 형태는 도 44에 나타낸 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시형태에서, 황산염은 무정형이다.

[0092] 본 발명은 추가로 화합물 1의 L-타타르산염을 제공한다. 일부 실시형태에서, L-타타르산염은 무정형이다. L-타타르산염의 고체 형태는 도 45에 나타낸 XRPD 패턴을 갖는다.

[0093] 본 발명은 추가로 화합물 1의 D-타타르산염을 제공한다. 일부 실시형태에서, D-타타르산염은 무정형이다. L-타타르산염의 고체 형태는 도 46에 나타낸 XRPD 패턴을 갖는다.

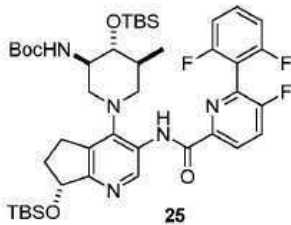
[0094] *인산염의 합성 제법*

[0095] 일반적으로, 본 발명의 인산염은 $N\text{-}\{(7R)\text{-}4\text{-}[(3R,4R,5S)\text{-}3\text{-아미노-}4\text{-하이드록시-}5\text{-메틸피페리딘-1-일}]\text{-}7\text{-하이드록시-}6,7\text{-다이하이드로-}5H\text{-사이클로헥센}[b]\text{피리딘-3-일}\}\text{-}6\text{-}(2,6\text{-다이플루오로페닐})\text{-}5\text{-플루오로피리딘-2-카복스아마이드}$ (본 명세서에서 "화합물 1" 또는 "화합물 1 유리 염기" 라 지칭함)를 인산과 배합함으로써 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 인산은 화합물 1 유리 염기에 대해서 물 과량으로 제공된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 유리 염기와 인산의 배합은 용매의 존재 하에서 수행된다. 일부 실시형태에서, 용매는 물, 메탄올, 2-프

로관올, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 배합은 승온, 예컨대, 예를 들어, 약 40 내지 약 80, 약 50 내지 약 70, 또는 약 55 내지 약 65°C에서 수행될 수 있다. 일부 실시형태에서, 배합으로부터 수득된 화합물 1 인산염 생성물은 실질적으로 결정질이다. 일부 실시형태에서, 결정질 생성물은 형태 I, II, III, IV, V, 및 VI 중 하나 이상을 포함한다. 일부 실시형태에서, 결정질 생성물은 형태 I을 포함한다. 일부 실시형태에서, 결정질 생성물은 실질적으로 형태 I을 포함한다. 일부 실시형태에서, 인산과 화합물 1의 배합으로부터 수득된 화합물 1 인산염 생성물은 실질적으로 무정형이거나 또는 무정형 고체를 함유한다.

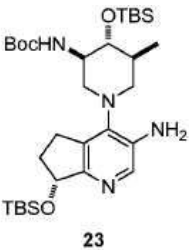
[0096] 화합물 1 유리 염기, 즉, 포스페이트염에 대한 전구체는 *N*-{(7*R*)-4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로펜타[*b*]피리딘-3-일}-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-카복시아마이드 이염화수소산염(본 명세서에서 "화합물 1 이염화수소산염" 또는 "화합물 1 다이하이드로클로라이드"라 지칭함)과 탄산나트륨을 배합함으로써 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 탄산나트륨은 화합물 1 다이하이드로클로라이드에 대해서 물 과량으로 제공된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 이염화수소산과 탄산나트륨의 조합은 용매의 존재 하에서 수행된다. 일부 실시형태에서, 용매는 물, 메틸렌 클로라이드, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 배합은 실온 또는 승온에서 수행된다. 예시적인 반응 온도는 약 20 내지 약 40, 약 20 내지 약 30, 및 약 23 내지 약 27°C를 포함한다.

[0097] 화합물 1 이염화수소산염은 *tert*-부틸 {(3*R*,4*R*,5*S*)-4-{{*tert*-부틸(다이메틸)실릴}옥시}-1-[(7*R*)-7-{{*tert*-부틸(다이메틸)실릴}옥시}-3-({[6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-일]카보닐}아미노)-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로펜타[*b*]피리딘-4-일]-5-메틸피페리딘-3-일}카바메이트(25):



[0098] 를 염화수소와 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 염화수소는 (25)에 대해서 물 과량, 예컨대, 예를 들어, 약 2 내지 약 30, 약 5 내지 약 25, 약 10 내지 약 20, 또는 약 15당량으로 제공된다. 일부 실시형태에서, 염화수소와의 반응은 용매의 존재 하에서 수행된다. 일부 실시형태에서, 용매는 1,4-다이옥산, 메탄올, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 염화수소와의 반응은 실온에서 수행된다.

[0100] 중간체(25)는 *tert*-부틸 ((3*R*,4*R*,5*S*)-1-(3-아미노-7-{{*tert*-부틸(다이메틸)실릴}옥시}-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로펜타[*b*]피리딘-4-일)-4-{{*tert*-부틸(다이메틸)실릴}옥시}-5-메틸피페리딘-3-일)카바메이트:



[0101] 를 6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-카복실산:

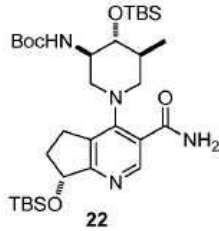


[0103] 과 커플링시킴으로써 제조될 수 있다.

[0104] 일부 실시형태에서, (24)는 (23)에 대해서 약간 물 과량(예를 들어, 약 1.1 내지 약 1.5eq, 또는 약 1.2eq)으로 제공된다. 일부 실시형태에서, 커플링은 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(DIEA) 및 *N,N,N',N'*-테트라메틸-0-(7-아자벤조트리아아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU)의 존재 하에서 수행된다. 일부 실시형태에서,

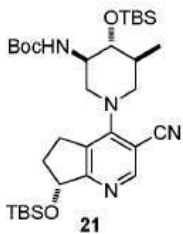
DIEA는 (23)에 대해서 몰 과량(예를 들어, 약 3 내지 6eq, 또는 약 5eq)으로 제공된다. 일부 실시형태에서, HATU는 (23)에 대해서 몰 과량(예를 들어, 약 1.5 내지 3.5eq, 또는 약 2.4eq)으로 제공된다. 추가 실시형태에서, 커플링은 용매의 존재 하에서 수행된다. 일부 실시형태에서, 용매는 다이메틸폼아마이드(DMF)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 커플링은 약 10 내지 약 40, 또는 약 15 내지 약 30°C에서 수행된다.

[0105] 중간체 (23)는 *tert*-부틸 ((3*R*,4*R*,5*S*)-1-((7*R*)-3-(아미노카보닐)-7-[[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시]-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로펜타[*b*]피리딘-4-일)-4-[[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시]-5-메틸피페리딘-3-일)카바메이트:



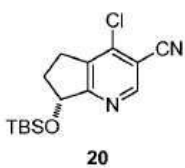
[0106] 를 수산화나트륨의 존재 하에서 테트라-*N*-부틸암모늄 브로마이드(TBAB)와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, TBAB는 (22)에 대해서 약 1eq의 양으로 제공된다. 일부 실시형태에서, 수산화나트륨은 (22)에 대해서 몰 과량(예를 들어, 약 1.1 내지 약 7eq, 또는 약 2 내지 약 4eq, 또는 약 4.5 eq)으로 제공된다. 일부 실시형태에서, 혼합은 1,3-다이브로모-5,5-다이메틸히단토인의 존재 하에서 수행된다. 일부 실시형태에서, 제공된 1,3-다이브로모-5,5-다이메틸히단토인의 양은 에 대해서 (22) 1eq 미만(예를 들어, 약 0.1 내지 약 0.9eq, 또는 약 0.3 내지 약 0.8eq, 또는 약 0.7eq)이다. 일부 실시형태에서, 혼합은 용매의 존재 하에서 수행된다. 일부 실시형태에서, 용매는 테트라하이드로퓨란(THF)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 혼합은 실온 미만의 온도, 예컨대 약 0 내지 약 20, 약 0 내지 약 15, 또는 약 5 내지 약 10°C에서 수행된다.

[0108] 중간체(22)는 *tert*-부틸 [(3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시]-1-((7*R*)-7-[[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시]-3-사이아노-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로펜타[*b*]피리딘-4-일)-5-메틸피페리딘-3-일)카바메이트:



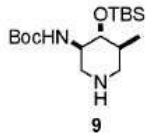
[0109] 를 아세트알데히드와 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 아세트알데히드와의 반응은 팔라듐 촉매, 예컨대 다이클로로메탄과 착물화된 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]-다이클로로팔라듐(II)(Pd(dppf)₂Cl₂)의 존재 하에서 수행된다. 일부 실시형태에서, 아세트알데히드는 몰 과량(예를 들어, 약 2 내지 약 20eq, 약 5 내지 약 15eq, 또는 약 10eq)으로 제공된다. 일부 실시형태에서, 아세트알데히드의 총량은 분획으로 반응 혼합물에 전달된다. 일부 실시형태에서, 아세트알데히드와의 반응은 용매의 존재 하에서 수행된다. 일부 실시형태에서, 용매는 물, 에탄올, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 반응은 승온(예를 들어, 약 50 내지 약 150, 약 70 내지 약 100, 또는 약 90°C)에서 수행된다.

[0111] 중간체(21)는 (7*R*)-7-[[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥시]-4-클로로-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로펜타[*b*]피리딘-3-카보나이트릴:



[0112] 을 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(DIEA)의 존재 하에서 *tert*-부틸 ((3*R*,4*R*,5*S*)-4-[[*tert*-부틸(다이메틸)실릴]옥

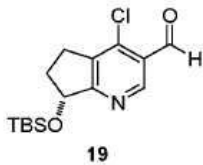
시}-5-메틸피페리딘-3-일)카바메이트(9), 또는 이의 염화수소산염(9 HCl):



[0114]

[0115] 과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 중간체(9)는 (20)에 대해서 약간 물 과량(예를 들어, 1.05eq)으로 제공된다. 일부 실시형태에서, DIEA는 (20)에 대해서 물 과량(예를 들어, 약 2 내지 약 6eq, 또는 약 4eq)으로 제공된다. 일부 실시형태에서, (20)과 (9)의 반응은 용매의 존재 하에서 수행된다. 일부 실시형태에서, 용매는 다이메틸설폭사이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 반응은 실온 또는 승온에서 (예를 들어, 약 30 내지 약 150, 또는 약 100°C에서) 수행된다.

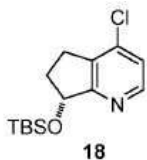
[0116] 중간체 (R)-7-(tert-부틸다이메틸실릴옥시)-4-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-3-카보나이트릴(20)은 (R)-7-(tert-부틸다이메틸실릴옥시)-4-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-3-카브알데하이드(19):



[0117]

[0118] 를 암모니아 및 아이오딘과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 반응은 용매의 존재 하에서 수행된다. 일부 실시형태에서 용매는 물, THF, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 일부 실시형태에서 반응은 실온 미만, 예를 들어 약 10 내지 22°C의 온도에서 수행된다. 일부 실시형태에서, 암모니아 및 아이오딘은 물 과량으로 제공된다.

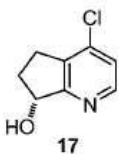
[0119] 중간체 (R)-7-(tert-부틸다이메틸실릴옥시)-4-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-3-카브알데하이드(19)는 (R)-7-(tert-부틸다이메틸실릴옥시)-4-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘(18):



[0120]

[0121] 을 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘의 존재 하에서 n-부틸 리튬과 배합하고, 그 다음 N,N-다이메틸폼아마이드(DMF)를 첨가함으로써 함으로써 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 배합은 실온 미만, 예컨대, 예를 들어, -100 내지 -10°C에서 수행된다. 일부 실시형태에서, 배합은 용매 중에서 수행된다. 일부 실시형태에서, 용매는 THF, 헥산, 또는 이들의 혼합물을 포함한다.

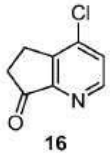
[0122] 중간체 (R)-7-(tert-부틸다이메틸실릴옥시)-4-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘(18)은 (R)-4-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7-올(17):



[0123]

[0124] 을 tert-부틸다이메틸실릴 클로라이드 및 1H-이미다졸과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 반응은 실온 미만의 온도, 예컨대 약 -15 내지 15 또는 약 -15 내지 0°C에서 수행된다. 일부 실시형태에서, 반응은 용매, 예컨대 메틸렌 클로라이드 또는 다른 유기 용매의 존재 하에서 수행된다. 일부 실시형태에서, tert-부틸다이메틸실릴 클로라이드는 (17)에 대해서 약 1당량의 양으로 제공된다. 일부 실시형태에서, 1H-이미다졸은 (17)에 대해서 물 과량으로 제공된다.

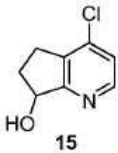
[0125] 중간체 (R)-4-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7-올(17)은 4-클로로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7(6H)-온(16):



[0126]

[0127] 을 RuCl(p-시텐)[(R,R)-Ts-DPEN] 및 트라이에틸아민(TEA)의 존재 하에서 폼산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 반응은 용매, 예컨대 메틸렌 클로라이드 또는 다른 유기 용매의 존재 하에서 수행된다. 일부 실시형태에서, 반응은 실온 미만의 온도에서 수행된다. 일부 실시형태에서, RuCl(p-시텐)[(R,R)-Ts-DPEN]는 촉매량으로 제공된다. 일부 실시형태에서, TEA는 (16)에 대해서 물 과량으로 제공된다. 일부 실시형태에서, 폼산은 (16)에 대해서 물 과량으로 제공된다.

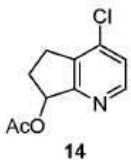
[0128] 중간체 4-클로로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7(6H)-온(16)은 4-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7-올(15):



[0129]

[0130] 을 N,N-다이아이소프로필에틸아민의 존재 하에서 피리딘-삼산화황과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, (15) 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민은 피리딘-삼산화황을 첨가하기 전에 배합된다. 일부 실시형태에서, 반응은 용매의 존재 하에서 수행된다. 일부 실시형태에서, 용매는 메틸렌 클로라이드 또는 다른 유기 용매를 포함한다. 일부 실시형태에서, 반응은 실온 미만, 예컨대 약 0°C에서 수행된다. 일부 실시형태에서, N,N-다이아이소프로필에틸아민은 (15)에 대해서 물 과량으로 제공된다. 일부 실시형태에서, 피리딘-삼산화황은 (15)에 대해서 물 과량으로 제공된다.

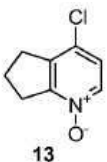
[0131] 중간체 4-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7-올(15)은 4-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7-일 아세테이트(14):



[0132]

[0133] (식 중, Ac는 아세틸임)를 탄산칼륨 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 반응은 용매, 예컨대 메탄올, 물, 다른 극성 용매, 또는 이들의 혼합물의 존재 하에서 수행된다. 일부 실시형태에서, 반응은 실온 미만, 예컨대 약 0°C에서 수행된다. 일부 실시형태에서, 탄산칼륨은 (14)에 대해서 물 과량으로 제공된다.

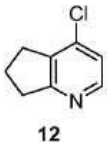
[0134] 중간체 4-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7-일 아세테이트(14)는 4-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘 1-옥사이드(13):



[0135]

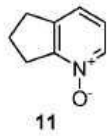
[0136] 를 아세트산 무수물과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 반응은 유기 용매의 존재 하에서 수행되며, 여기서 유기 용매는 톨루엔 또는 다른 비-극성 용매를 포함한다. 일부 실시형태에서, 반응은 승온, 예컨대 약 50 내지 약 150, 또는 약 70 내지 약 90, 또는 약 80 내지 약 85°C에서 수행된다. 일부 실시형태에서, 아세트산 무수물은 (13)에 대해서 물 과량으로 제공된다.

[0137] 중간체 4-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘 1-옥사이드(13)는 4-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘(12):



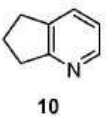
[0138] 을 촉매의 존재 하에서 우레아 하이드로겐 퍼옥사이드(UHP)와 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 촉매는 전이 금속 촉매, 예컨대 메틸트라이옥소레늄(VII)이다. 일부 실시형태에서, 촉매는 촉매량(예를 들어, (12)에 대해서 0.1eq 미만)으로 제공된다. 일부 실시형태에서, 반응은 용매의 존재 하에서 수행된다. 일부 실시형태에서, 용매는 메탄올 또는 다른 극성 용매를 포함한다. 일부 실시형태에서, 반응은 실온에서 수행된다. 일부 실시형태에서, UHP는 (12)에 대해서 약 1 내지 약 2 당량의 양으로, 또는 약 1.5 당량의 양으로 제공된다.

[0140] 중간체 4-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘 1-옥사이드(11):

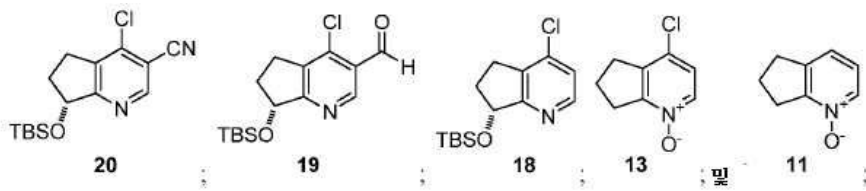


[0141] 를 포스포릴 클로라이드와 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 포스포릴 클로라이드는 (11)에 대해서 약 2 내지 4당량, 또는 약 3당량의 양으로 제공된다. 일부 실시형태에서, 반응은 유기 용매의 존재 하에서 수행되며, 여기서 유기 용매는 예를 들어, 톨루엔을 포함한다. 일부 실시형태에서, 반응은 승온, 예컨대 약 50 내지 약 100, 또는 약 70 내지 약 90, 또는 약 80 내지 약 85°C에서 수행된다.

[0143] 중간체 6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘 1-옥사이드(11)는 6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘(10):

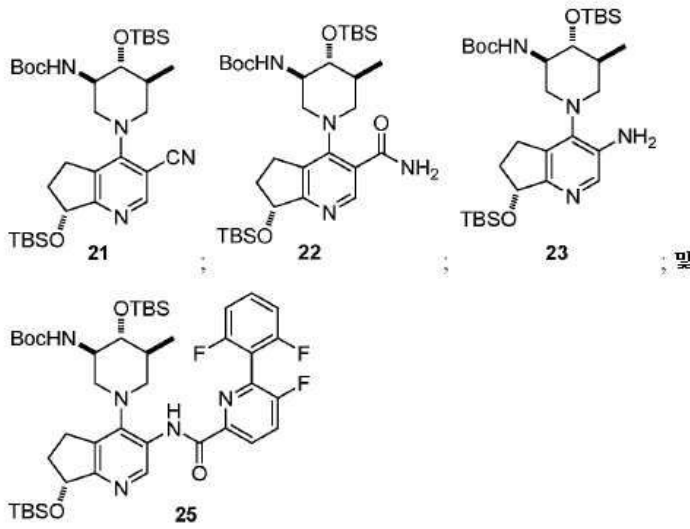


[0144] 을 촉매의 존재 하에서 우레아 하이드로겐 퍼옥사이드 UHP와 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 촉매는 전이 금속 촉매, 예컨대 메틸트라이옥소레늄(VII)이다. 일부 실시형태에서, 촉매는 촉매량(예를 들어, (10)에 대해서 0.1eq 미만)으로 제공된다. 일부 실시형태에서, 반응은 대략 실온에서 수행된다. 일부 실시형태에서 UHP는 (10)에 대해서 약 2 내지 4eq 또는 약 3eq의 양으로 제공된다. 일부 실시형태에서, 반응은 용매, 예컨대 메탄올 또는 다른 극성 유기 용매를 포함하는 용매의 존재 하에서 수행된다. 일부 실시형태에서, 본 발명은 하기로부터 선택된 중간체 화합물에 관한 것이며:



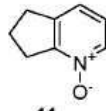
[0146] 식 중, TBS는 tert-부틸(다이메틸)실릴이다.

[0148] 일부 실시형태에서, 본 발명은 하기로부터 선택된 중간체 화합물에 관한 것이며:

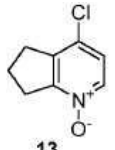


[0149]
 [0150] 식 중, TBS는 tert-부틸(다이메틸)실릴이고, Boc은 tert-부틸옥시카보닐이다.

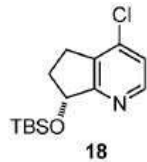
[0151] 일부 실시형태에서, 중간체 화합물은 **11** 이다.



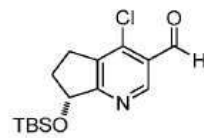
[0152] 일부 실시형태에서, 중간체 화합물은 **13** 이다.



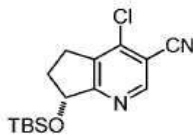
[0153] 일부 실시형태에서, 중간체 화합물은 **18** 이고, 식 중, TBS는 tert-부틸(다이메틸)실릴이다.

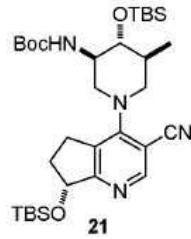


[0154] 일부 실시형태에서, 중간체 화합물은 **19** 이고, 식 중, TBS는 tert-부틸(다이메틸)실릴이다.



[0155] 일부 실시형태에서, 중간체 화합물은 **20** 이고, 식 중, TBS는 tert-부틸(다이메틸)실릴이다.





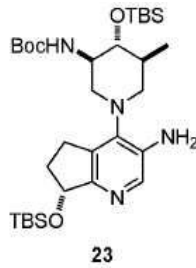
[0156] 일부 실시형태에서, 중간체 화합물은 tert-부틸옥시카보닐이다.

이고, 식 중, TBS는 tert-부틸(다이메틸)실릴이고, Boc



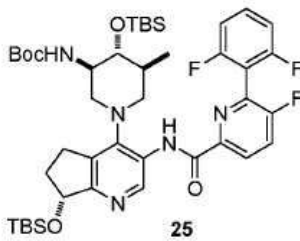
[0157] 일부 실시형태에서, 중간체 화합물은 tert-부틸옥시카보닐이다.

이고, 식 중, TBS는 tert-부틸(다이메틸)실릴이고, Boc



[0158] 일부 실시형태에서, 중간체 화합물은 tert-부틸옥시카보닐이다.

이고, 식 중, TBS는 tert-부틸(다이메틸)실릴이고, Boc



[0159] 일부 실시형태에서, 중간체 화합물은 tert-부틸옥시카보닐이다.

이고, 식 중, TBS는 tert-부틸(다이메틸)실릴이고, Boc

[0160] 일부 실시형태에서, 본 발명은 화합물 1 인산염의 제조 방법을 제공하며, 이 방법은

[0161] 화합물 10을 우레아 하이드로젠 퍼옥사이드 및 메틸트라이옥소레늄(VII)과 반응시켜 화합물 11을 형성하는 단계;

[0162] 화합물 11을 포스포릴 클로라이드와 반응시켜 화합물 12를 형성하는 단계;

[0163] 화합물 12를 우레아 하이드로젠 퍼옥사이드 및 메틸트라이옥소레늄(VII)과 반응시켜 화합물 13을 형성하는 단계;

[0164] 화합물 13을 아세트산 무수물과 반응시켜 화합물 14를 형성하는 단계;

[0165] 화합물 14를 탄산칼륨과 반응시켜 화합물 15를 형성하는 단계;

[0166] 화합물 15를 N,N-다이아이소프로필에틸아민의 존재 하에서 피리딘-삼산화황과 반응시켜 화합물 16을 형성하는 단계;

[0167] 화합물 16을 RuCl(p-시멘)[(R,R)-Ts-DPEN] 및 트라이에틸아민(TEA)의 존재 하에서 폼산과 반응시켜 화합물 17을 형성하는 단계;

- [0168] 화합물 17을 tert-부틸다이메틸실릴 클로라이드 및 1H-이미다졸과 반응시켜 화합물 18을 형성하는 단계;
- [0169] 화합물 18을 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘의 존재 하에서 n-부틸 리튬과 배합하고, 그 다음 N,N-다이메틸폼아마이드(DMF)를 첨가하여 화합물 19를 형성하는 단계;
- [0170] 화합물 19를 암모니아 및 아이오딘과 반응시켜 화합물 20을 형성하는 단계;
- [0171] 화합물 20을 N,N-다이아이소프로필에틸아민(DIEA)의 존재 하에서 화합물 9, 또는 이의 염화수소산염과 반응시켜 화합물 21을 형성하는 단계;
- [0172] 화합물 21을 아세트알데히드와 반응시켜 화합물 22를 형성하는 단계;
- [0173] 화합물 22를 수산화나트륨의 존재 하에서 테트라-N-부틸암모늄 브로마이드(TBAB)과 혼합하여 화합물 23을 형성하는 단계;
- [0174] 화합물 23을 화합물 24와 커플링시켜 화합물 25를 형성하는 단계;
- [0175] 화합물 25를 염화수소와 반응시켜 화합물 1 이염화수소산염을 형성하는 단계;
- [0176] 화합물 1 이염화수소산염을 탄산나트륨과 배합하여 화합물 1 유리 염기를 형성하는 단계; 및
- [0177] 화합물 1 유리 염기를 인산과 배합하여 화합물 1 인산염을 형성하는 단계를 포함한다.
- [0178] 일부 실시형태에서, 본 발명은 화합물 1 인산염의 제조 방법을 제공하며, 이 방법은
- [0179] 화합물 19를 암모니아 및 아이오딘과 반응시켜 화합물 20을 형성하는 단계;
- [0180] 화합물 20을 N,N-다이아이소프로필에틸아민(DIEA)의 존재 하에서 화합물 9, 또는 이의 염화수소산염과 반응시켜 화합물 21을 형성하는 단계;
- [0181] 화합물 21을 아세트알데히드와 반응시켜 화합물 22를 형성하는 단계;
- [0182] 화합물 22를 수산화나트륨의 존재 하에서 테트라-N-부틸암모늄 브로마이드(TBAB)과 혼합하여 화합물 23을 형성하는 단계;
- [0183] 화합물 23을 화합물 24와 커플링시켜 화합물 25를 형성하는 단계;
- [0184] 화합물 25를 염화수소와 반응시켜 화합물 1 이염화수소산염을 형성하는 단계;
- [0185] 화합물 1 이염화수소산염을 탄산나트륨과 배합하여 화합물 1 유리 염기를 형성하는 단계; 및
- [0186] 화합물 1 유리 염기를 인산과 배합하여 화합물 1 인산염을 형성하는 단계를 포함한다.
- [0187] 일부 실시형태에서, 본 발명은 화합물 20의 제조 방법을 제공하며, 이 방법은
- [0188] 화합물 10을 우레아 하이드로젠 퍼옥사이드 및 메틸트라이옥소레늄(VII)과 반응시켜 화합물 11을 형성하는 단계;
- [0189] 화합물 11을 포스포릴 클로라이드와 반응시켜 화합물 12를 형성하는 단계;
- [0190] 화합물 12를 우레아 하이드로젠 퍼옥사이드 및 메틸트라이옥소레늄(VII)과 반응시켜 화합물 13을 형성하는 단계;
- [0191] 화합물 13을 아세트산 무수물과 반응시켜 화합물 14를 형성하는 단계;
- [0192] 화합물 14를 탄산칼륨과 반응시켜 화합물 15를 형성하는 단계;
- [0193] 화합물 15를 N,N-다이아이소프로필에틸아민의 존재 하에서 피리딘-삼산화황과 반응시켜 화합물 16을 형성하는 단계;
- [0194] 화합물 16을 RuCl(p-시멘)[(R,R)-Ts-DPEN] 및 트라이에틸아민(TEA)의 존재 하에서 폼산과 반응시켜 화합물 17을 형성하는 단계;
- [0195] 화합물 17을 tert-부틸다이메틸실릴 클로라이드 및 1H-이미다졸과 반응시켜 화합물 18을 형성하는 단계;
- [0196] 화합물 18을 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘의 존재 하에서 n-부틸 리튬과 배합하고, 그 다음 N,N-다이메틸폼아마이드(DMF)를 첨가하여 화합물 19를 형성하는 단계; 및

- [0197] 화합물 19를 암모니아 및 아이오딘과 반응시켜 화합물 20을 형성하는 단계를 포함한다.
- [0198] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "반응시키는"은 관련 기술 분야에 공지된 바와 같이 사용되고, 일반적으로 분자 수준에서 이들의 상호 작용을 허용하여 화학적 또는 물리적 변형을 달성하도록 하는 방식으로 화학 시약을 접촉하게 하는 것을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 반응은 적어도 2종의 시약을 포함한다. 일부 실시형태에서, 합성 방법의 반응 단계는 시약, 예컨대 용매 및/또는 촉매에 더하여 1종 이상의 물질을 포함할 수 있다. 본 명세서에 기술된 방법의 단계는 식별된 생성물의 제조에 적합한 시간 동안 그러한 조건 하에서 수행될 수 있다. 화학 반응의 시약에 대해서 용어 "배합하는" 및 "혼합하는"은 본 명세서에서 용어 "반응시키는"과 상호 교환 가능하게 사용된다. 용어 "커플링시키는"은 또한 "반응시키는"과 상호 교환 가능한 것으로 간주될 수 있지만, 2개의 유기 단편을 연결시키는 것을 포함하는 반응 단계와 함께 사용될 수 있다.
- [0199] 본 명세서에 기술된 방법은 관련 기술 분야에 공지된 임의의 적합한 방법에 따라서 모니터링될 수 있다. 예를 들어, 생성물 형성은 분광분석적 수단, 예컨대 핵 자기 공명 분광학(예를 들어, ^1H 또는 ^{13}C), 적외선 분광학, 분광광도법(예를 들어, 가시광(UV-visible)), 또는 질량 분광분석법에 의해서; 또는 크로마토그래피, 예컨대 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 또는 박층 크로마토그래피에 의해서 모니터링될 수 있다. 반응에 의해서 수득된 화합물은 관련 기술 분야에 공지된 임의의 적합한 방법에 의해서 정제될 수 있다. 예를 들어, 적합한 흡착제(예를 들어, 실리카겔, 알루미늄 등) 상의 크로마토그래피(중간 압력), HPLC, 또는 분취용(preparative) 박층 크로마토그래피; 증류; 승화, 트리투레이션(trituration), 또는 재결정화. 화합물의 순도는, 일반적으로, 물리적 방법에 의해서, 예컨대 용융점(고체의 경우)을 측정하거나, NMR 스펙트럼을 얻거나, HPLC 분리를 수행함으로써 결정된다. 용융점이 낮아진 경우, NMR에서 원치 않는 신호가 작아진 경우, 또는 HPLC 트레이스에서 관련 없는 피크가 제거된 경우, 화합물은 정제되었다고 언급될 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물은 실질적으로 정제된다.
- [0200] 화합물의 제조는 다양한 화학기의 보호 및 탈보호를 포함할 수 있다. 보호 및 탈보호에 대한 요구 및 적절한 보호기의 선택은 관련 기술 분야의 통상의 기술자에 의해서 쉽게 결정될 수 있다. 보호기의 화학은 예를 들어, 전문이 참고로 본 명세서에 포함된 문헌[Wuts and Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed., John Wiley & Sons: New York, 2006]에서 찾아볼 수 있다.
- [0201] 본 명세서에 기술된 방법의 반응은 통상의 기술자에 의해서 쉽게 결정될 수 있는 적절한 온도에서 수행될 수 있다. 반응 온도는 예를 들어, 시약 및 존재하는 경우 용매의 용융점 및 비등점; 반응의 열역학(예를 들어, 격렬한 발열 반응은 감소된 온도에서 수행될 필요가 있을 수 있음); 및 반응의 동역학(예를 들어, 높은 활성화 에너지 장벽은 승온을 필요로 할 수 있음)에 좌우될 것이다. "승온"은 실온(약 22°C)을 초과한 온도를 지칭한다.
- [0202] 본 명세서에 기술된 방법의 반응은 유기 합성 분야의 통상의 기술자에 의해서 쉽게 선택될 수 있는 적합한 용매 중에서 수행될 수 있다. 적합한 용매는 반응이 수행되는 온도, 즉 용매의 동결 온도 내지 용매의 비등 온도일 수 있는 온도에서 출발 물질(반응물), 중간체, 또는 생성물과 실질적으로 비-반응성일 수 있다. 주어진 반응은 1종의 용매 또는 1종을 초과하는 용매의 혼합물 중에서 수행될 수 있다. 반응 단계에 따라서, 특정 반응 단계에 적합한 용매(들)가 선택될 수 있다. 적절한 용매는 물, 알칸(예컨대 펜탄, 헥산, 헵탄, 사이클로헥산 등, 또는 이들의 혼합물), 방향족 용매(예컨대 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등), 알코올(예컨대 메탄올, 에탄올, 아이소프로판올 등), 에터(예컨대 다이알킬에터, 메틸 *tert*-부틸 에터(MTBE), 테트라하이드로퓨란(THF), 다이옥산 등), 에스터(예컨대 에틸 아세테이트, 부틸 아세테이트 등), 할로젠화된 탄화수소 용매(예컨대 다이클로로메탄(DCM), 클로로폼, 다이클로로에탄, 테트라클로로에탄), 다이메틸포름아이드(DMF), 다이메틸설폭사이드(DMSO), 아세톤, 아세토나이트릴(ACN), 헥사메틸포스포르아마이드(HMPA) 및 N-메틸 피롤리돈(NMP)을 포함한다. 이러한 용매는 이의 습윤 또는 무수 형태로 사용될 수 있다.
- [0203] 화합물의 라세믹 화합물의 분할(resolution)은 관련 기술 분야에 공지된 다수의 방법 중 임의의 것에 의해서 수행될 수 있다. 예시적인 방법은 광학 활성 염-형성 유기산인 "카이랄 분할 산(chiral resolving acid)"을 이용한 분별 재결정화(fractional recrystallization)를 포함한다. 분별 재결정화 방법에 적합한 분할제는 예를 들어, 광학 활성 산, 예컨대 타르산, 다이아세틸타르산, 다이벤조일타르산, 만델산, 말산, 락트산 또는 다양한 광학 활성 캄포실폰산의 D 형태 및 L 형태이다. 라세믹 혼합물의 분할은 또한 광학 활성 분할제(예를 들어, 다이나이트로벤조일페닐글리신)로 충전된 칼럼 상에서의 용리에 의해서 수행될 수 있다. 적합한 용리 용매 조성물은 관련 기술 분야의 통상의 기술자에 의해서 결정될 수 있다.
- [0204] 포스페이트염 결정형 I-VI의 제조

- [0205] 형태 I은 예를 들어, N-((7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-3-일)-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-카복스아마이드 인산염을 포함하는 용액으로부터 고체 형태를 침전시킴으로써 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 용액은 2-프로판올을 포함하는 용매를 포함한다. 다른 실시형태에서, 용액은 아세트나이트릴 및/또는 에탄올을 포함하는 용매를 포함한다. 침전은 임의의 적합한 온도, 예컨대 대략 실온 또는 승온에서 수행될 수 있다. 침전은 예컨대 증발, 역-용매(anti-solvent)의 첨가 또는 냉각에 의해서 용액을 농축시키는 임의의 수단에 의해서 수행될 수 있다.
- [0206] 형태 II는 예를 들어, 디메틸폼아마이드(DMF)를 포함하는 용매 중의 N-((7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-3-일)-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-카복스아마이드 인산염의 용액으로부터 고체 형태를 침전시킴으로써 제조될 수 있다. 침전은 예컨대 증발, 역-용매(항-solvent)의 첨가 또는 냉각에 의해서 용액을 농축시키는 임의의 수단에 의해서 수행될 수 있다. 일부 실시형태에서, 침전은 대략 실온(예를 들어, 약 25°C)에서 공기 하에서의 증발에 의해서 수행된다.
- [0207] 형태 III은 디메틸폼아마이드(DMF)를 포함하는 용매 중의 N-((7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-3-일)-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-카복스아마이드 인산염의 용액으로부터 고체 형태를 침전시킴으로써 제조될 수 있고, 여기서 침전은 승온, 예컨대 약 30°C 내지 약 70°C, 약 40°C 내지 약 60°C, 또는 약 50°C에서 수행될 수 있다.
- [0208] 형태 IV는 N-((7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-3-일)-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-카복스아마이드 인산염의 수성 용액으로부터 고체 형태를 침전시킴으로써 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 침전은 공기 하에서 승온, 예컨대, 예를 들어, 약 30°C 내지 약 70°C, 약 40°C 내지 약 60°C, 또는 약 45°C 및 약 55°C에서 증발에 의해서 수행된다.
- [0209] 형태 V는 용액을 냉각시킴으로써 N-((7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-3-일)-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-카복스아마이드 인산염의 수성 용액으로부터 고체 형태를 침전시킴으로써 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 수성 용액은 냉각 전에 약 30 내지 약 40°C, 또는 약 35°C의 온도이다. 일부 실시형태에서, 용액은 약 4 내지 5°C로 냉각된다. 일부 실시형태에서, 냉각은 급냉(quench-cooling)에 의해서 수행된다.
- [0210] 형태 VI은 물 중의 N-((7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-3-일)-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-카복스아마이드 인산염의 슬러리를 여과하여 여과액을 수득하고, 이어서 여과물을 (예를 들어, 약 10°C 미만, 또는 약 4 내지 5°C로) 냉각시킴으로써 제조될 수 있다.
- [0211] 다른 염 형태의 합성 제조
- [0212] 이염화수소산염은 예를 들어, N-((7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-3-일)-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-카복스아마이드(화합물 1 유리 염기)를 염화수소산과 배합함으로써 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 배합은 용매, 예컨대 2-프로판올 및/또는 2-프로필 아세테이트를 포함하는 용매의 존재 하에서 수행된다. 일부 실시형태에서, 염화수소산은 화합물 1 유리 염기에 대해서 물 과량으로 제공된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 유리 염기 대 염화수소산의 몰비는 약 1:2 내지 약 1:2.5이다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 유리 염기 대 염화수소산의 비는 약 1:2.34이다.
- [0213] 일염화수소산염은 예를 들어, N-((7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-3-일)-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-카복스아마이드(화합물 1 유리 염기)를 염화수소산과 배합함으로써 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 배합은 용매, 예컨대 2-프로판올 및/또는 2-프로필 아세테이트를 포함하는 용매의 존재 하에서 수행된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 유리 염기 대 염화수소산의 몰비는 약 1:1 내지 약 1:1.5이다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 유리 염기 대 염화수소산의 몰비는 약 1:1.12이다.
- [0214] 말레산염은 예를 들어, N-((7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-3-일)-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-카복스아마

이드(화합물 1 유리 염기)를 말레산과 배합함으로써 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 배합은 용매, 예컨대 2-프로판올을 포함하는 용매의 존재 하에서 수행된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 유리 염기 대 말레산의 몰비는 약 1:1 내지 약 1:1.5이다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 유리 염기 대 말레산의 몰비는 약 1:1.21이다. 일부 실시형태에서, 방법은 시드 결정을 첨가하여 침전을 유도시키는 단계를 포함한다.

[0215] 아디프산염은 예를 들어, N-((7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로헥타[b]피리딘-3-일)-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-카복사아마이드(화합물 1 유리 염기)를 아디프산과 배합함으로써 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 배합은 용매, 예컨대 2-프로판올을 포함하는 용매의 존재 하에서 수행된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 유리 염기 대 아디프산의 몰비는 약 1:2 내지 약 1:3이다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 유리 염기 대 아디프산의 몰비는 약 1:2.49이다.

[0216] 브로민화수소산염은 예를 들어, N-((7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로헥타[b]피리딘-3-일)-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-카복사아마이드(화합물 1 유리 염기)를 브로민화수소산과 배합함으로써 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 배합은 용매, 예컨대 2-프로판올 및/또는 물을 포함하는 용매의 존재 하에서 수행된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 유리 염기 대 브로민화수소산의 몰비는 배합 동안 약 1:2 내지 약 1:3이다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 유리 염기 대 브로민화수소산의 몰비는 약 1:2.4이다. 일부 실시형태에서, 브로민화수소산염은 다이하이드로브로민산염이다. 추가 실시형태에서, 브로민화수소산염은 모노하이드로브로민산염이다.

[0217] 만델산염은 예를 들어, N-((7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로헥타[b]피리딘-3-일)-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-카복사아마이드(화합물 1 유리 염기)를 (R)-(-)-만델산과 배합함으로써 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 배합은 용매, 예컨대 2-프로판올을 포함하는 용매의 존재 하에서 수행된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 유리 염기 대 (R)-(-)-만델산의 몰비는 배합 동안 약 1:1 내지 약 1:1.5이다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 유리 염기 대 (R)-(-)-만델산의 몰비는 약 1:1.06이다.

[0218] 브로민화수소산염은 예를 들어, 임의로 용매의 존재 하에서, N-((7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로헥타[b]피리딘-3-일)-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-카복사아마이드(화합물 1 유리 염기)를 살리실산과 배합함으로써 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 용매는 아이소프로필 알코올을 포함한다. 일부 실시형태에서, 산은 화합물 1 유리 염기에 대해서 물 과량으로 제공된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 유리 염기 대 살리실산의 몰비는 약 1:1 내지 약 1:1.5 또는 약 1:1 내지 약 1:1.2이다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 유리 염기 대 살리실산의 몰비는 약 1:1.16이다. 일부 실시형태에서, 배합은 대략 실온에서 수행된다.

[0219] 벤조산염은 예를 들어, 임의로 용매의 존재 하에서, N-((7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로헥타[b]피리딘-3-일)-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-카복사아마이드(화합물 1 유리 염기)를 벤조산과 배합함으로써 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 용매는 아이소프로필 알코올을 포함한다. 일부 실시형태에서, 산은 화합물 1 유리 염기에 대해서 물 과량으로 제공된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 유리 염기 대 벤조산의 몰비는 약 1:1 내지 약 1:1.5 또는 약 1:1 내지 약 1:1.2이다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 유리 염기 대 벤조산의 몰비는 약 1:1.16이다. 일부 실시형태에서, 배합은 대략 실온에서 수행된다.

[0220] 벤젠설포산염은 예를 들어, 임의로 용매의 존재 하에서, N-((7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로헥타[b]피리딘-3-일)-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-카복사아마이드(화합물 1 유리 염기)를 벤젠설포산과 배합함으로써 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 용매는 아이소프로필 알코올을 포함한다. 일부 실시형태에서, 산은 화합물 1 유리 염기에 대해서 물 과량으로 제공된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 유리 염기 대 벤젠설포산의 몰비는 약 1:1 내지 약 1:1.5 또는 약 1:1 내지 약 1:1.2이다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 유리 염기 대 벤젠설포산의 몰비는 약 1:1.1이다. 일부 실시형태에서, 배합은 대략 실온에서 수행된다.

[0221] L-피로글루탐산염은 예를 들어, 임의로 용매의 존재 하에서, N-((7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로헥타[b]피리딘-3-일)-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-카복사아마이드(화합물 1 유리 염기)를 L-피로글루탐산과 배합함으로써 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 용매는 아이소프로필 알코올을 포함한다. 일부 실시형태에서, 용매는 아이소프로필

알코올 및 헵탄을 포함한다. 일부 실시형태에서, 산은 화합물 1 유리 염기에 대해서 몰 과량으로 제공된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 유리 염기 대 L-피로글루탐산의 몰비는 약 1:1 내지 약 1:1.5 또는 약 1:1 내지 약 1:1.2이다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 유리 염기 대 L-피로글루탐산의 몰비는 약 1:1.12이다. 일부 실시형태에서, 배합은 대략 실온에서 수행된다.

[0222] 메탄설폰산염은 예를 들어, 임의로 용매의 존재 하에서, N-((7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로헥타[b]피리딘-3-일)-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-카복사아마이드(화합물 1 유리 염기)를 메탄설폰산과 배합함으로써 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 용매는 아이소프로필 알코올을 포함한다. 일부 실시형태에서, 용매는 아이소프로필 알코올 및 에탄올을 포함한다. 일부 실시형태에서, 용매는 아이소프로필 알코올, 에탄올, 및 헵탄을 포함한다. 일부 실시형태에서, 산은 화합물 1 유리 염기에 대해서 몰 과량으로 제공된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 유리 염기 대 메탄설폰산의 몰비는 약 1:1 내지 약 1:1.5 또는 약 1:1 내지 약 1:1.2이다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 유리 염기 대 메탄설폰산의 몰비는 약 1:1.1이다. 일부 실시형태에서, 배합은 대략 실온에서 수행된다.

[0223] (1S)-(+)-10-캄포설폰산염은 예를 들어, 임의로 용매의 존재 하에서, N-((7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로헥타[b]피리딘-3-일)-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-카복사아마이드(화합물 1 유리 염기)를 (1S)-(+)-10-캄포설폰산과 배합함으로써 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 용매는 아이소프로필 알코올을 포함한다. 일부 실시형태에서, 용매는 아이소프로필 알코올 및 헵탄을 포함한다. 일부 실시형태에서, 산은 화합물 1 유리 염기에 대해서 몰 과량으로 제공된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 유리 염기 대 (1S)-(+)-10-캄포설폰산의 몰비는 약 1:1 내지 약 1:1.5 또는 약 1:1 내지 약 1:1.2이다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 유리 염기 대 (1S)-(+)-10-캄포설폰산의 몰비는 약 1:1.1이다. 일부 실시형태에서, 배합은 대략 실온에서 수행된다.

[0224] 푸마르산염은 예를 들어, 임의로 용매의 존재 하에서, N-((7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로헥타[b]피리딘-3-일)-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-카복사아마이드(화합물 1 유리 염기)를 푸마르산과 배합함으로써 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 용매는 아이소프로필 알코올을 포함한다. 일부 실시형태에서, 용매는 아이소프로필 알코올 및 헵탄을 포함한다. 일부 실시형태에서, 산은 화합물 1 유리 염기에 대해서 몰 과량으로 제공된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 유리 염기 대 푸마르산의 몰비는 약 1:1.16이다. 일부 실시형태에서, 배합은 대략 실온에서 수행된다.

[0225] 황산염은 예를 들어, 임의로 용매의 존재 하에서, N-((7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로헥타[b]피리딘-3-일)-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-카복사아마이드(화합물 1 유리 염기)를 황산과 배합함으로써 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 용매는 아이소프로필 알코올을 포함한다. 일부 실시형태에서, 산은 화합물 1 유리 염기에 대해서 몰 과량으로 제공된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 유리 염기 대 황산의 몰비는 약 1:1 내지 약 1:1.5 또는 약 1:1 내지 약 1:1.2이다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 유리 염기 대 황산의 몰비는 약 1:1.1이다. 일부 실시형태에서, 배합은 대략 실온에서 수행된다.

[0226] L-타타르산염은 예를 들어, 임의로 용매의 존재 하에서, N-((7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로헥타[b]피리딘-3-일)-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-카복사아마이드(화합물 1 유리 염기)를 L-타타르산과 배합함으로써 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 용매는 아이소프로필 알코올을 포함한다. 일부 실시형태에서, 용매는 아이소프로필 알코올 및 헵탄을 포함한다. 일부 실시형태에서, 산은 화합물 1 유리 염기에 대해서 몰 과량으로 제공된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 유리 염기 대 L-타타르산의 몰비는 약 1:1 내지 약 1:1.5 또는 약 1:1 내지 약 1:1.2이다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 유리 염기 대 L-타타르산의 몰비는 약 1:1.16이다. 일부 실시형태에서, 배합은 대략 실온에서 수행된다.

[0227] D-타타르산염은 예를 들어, 임의로 용매의 존재 하에서, N-((7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로헥타[b]피리딘-3-일)-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-카복사아마이드(화합물 1 유리 염기)를 D-타타르산과 배합함으로써 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 용매는 아이소프로필 알코올을 포함한다. 일부 실시형태에서, 용매는 아이소프로필 알코올 및 헵탄을 포함한다. 일부 실시형태에서, 산은 화합물 1 유리 염기에 대해서 몰 과량으로 제공된다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 유리 염기 대 D-타타르산의 몰비는 약 1:1 내지 약 1:1.5 또는 약 1:1 내지 약 1:1.2이다. 일부 실시형태에서, 화합물 1 유리 염기 대 D-타타르산의 몰비는 약 1:1.16이다. 일부 실시형태에서, 배합은 대략 실

온에서 수행된다.

[0228] 사용 방법

[0229] 본 명세서에 기술된 화합물 1 및 염은 Pim 카이나제 패밀리의 하나 이상의 구성원의 활성을 저해할 수 있고, 따라서 Pim 카이나제의 활성과 연관된 질환 및 장애의 치료에 유용하다. 예를 들어, 화합물 1 및 이의 염은 Pim1, Pim2 및 Pim3 중 하나 이상을 저해할 수 있다. 따라서, 본 개시내용은 Pim 카이나제-연관된 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료적 유효량 또는 용량의 화합물 1 염산염, 또는 이의 실시형태 중 임의의 것, 또는 이의 약제학적 조성물을 투여함으로써, 개체(예를 들어, 환자)에서 Pim 카이나제-연관된 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 본 개시내용은 또한 Pim 카이나제-연관된 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한, 화합물 1 인산염, 또는 이의 실시형태 중 임의의 것, 또는 이의 약제학적 조성물을 제공한다. 또한 Pim 카이나제-연관된 질환 또는 장애를 치료하기 위한 의학의 제조에서의, 화합물 1 인산염, 또는 이의 실시형태 중 임의의 것, 또는 이의 약제학적 조성물의 용도가 제공된다.

[0230] Pim 카이나제-연관된 질환은 과발현 및/또는 비정상 활성 수준을 포함하는, Pim 카이나제의 발현 또는 활성에 직접 또는 간접적으로 연결된 임의의 질환, 장애 또는 병태를 포함할 수 있다. 비정상 활성 수준은 정상의 건강한 조직 또는 세포에서의 활성 수준을 질환에 걸린 세포에서의 활성 수준과 비교함으로써 결정될 수 있다. Pim 카이나제-연관된 질환은 또한, Pim 카이나제 활성을 조절함으로써 예방되거나, 개선되거나, 저해되거나, 치유될 수 있는 임의의 질환, 장애 또는 병태를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 질환은 하나 이상의 Pim1, Pim2 및 Pim3의 비정상 활성 또는 발현(예를 들어, 과발현)을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 질환은 돌연변이 Pim1, Pim2 또는 Pim3을 특징으로 한다. Pim 카이나제 연관된 질환은 또한 하나 이상의 Pim 카이나제의 발현 또는 활성을 조절하는 것이 유익한 임의의 질환, 장애 또는 병태를 지칭할 수 있다.

[0231] 본 발명에 따라서 치료될 수 있는 Pim 카이나제 연관된 질환은 특히 Pim 카이나제가 상향조절되거나 종양 유전자, 예를 들어 Myc 또는 BCL2가 활성화되는 암을 비롯한, 암을 포함한다. Pim 카이나제 연관된 질환은 고형 종양, 예를 들어, 전립선암, 결장암, 식도암, 자궁내막암, 난소암, 자궁암, 직장암, 간암, 췌장암, 위암, 유방암, 폐암, 두경부암, 갑상선암, 교아세포종, 육종, 방광암 등을 포함한다. Pim 카이나제 연관된 질환은 또한, 혈액암, 예를 들어, 림프종, 백혈병, 예컨대, 급성 림프구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 림프성 백혈병(CLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 외부 세포 림프종, 비-호지킨 림프종(재발된 비-호지킨 림프종, 난치성 비-호지킨 림프종 및 재발 여포성 비-호지킨 림프종을 포함함), 호지킨 림프종 및 다발성 골수종을 포함한다.

[0232] 본 발명에 따라서 치료될 수 있는 Pim 카이나제 연관된 질환은 또한, 골수증식성 장애, 예를 들어 진성 다혈구증(PV), 본태성 혈소판증가증(ET), 만성 골수성 백혈병(CML) 등을 포함한다. 골수증식성 장애는 골수 섬유증, 예를 들어 1차 골수섬유증(PMF), 포스트-진성 다혈구증/본태성 혈소판혈증 골수섬유증(Post-PV/ET MF), 포스트-본태성 혈소판혈증 골수섬유증(Post-ET MF) 또는 포스트-진성 다혈구증 골수섬유증(Post-PV MF)일 수 있다.

[0233] 본 발명에 따라서 치료될 수 있는 Pim 카이나제-연관된 질환은 또한, 면역 장애, 예컨대 자가면역 질환을 포함한다. 면역 장애는 다발성 경화증, 류마티스성 관절염, 알레르기, 식품 알레르기, 천식, 루푸스, 염증성 장 질환 및 케양성 대장염을 포함한다.

[0234] 본 발명에 따라서 치료될 수 있는 Pim 카이나제-연관된 질환은 또한 아테롬성 동맥 경화증을 포함한다.

[0235] 본 발명의 염은 또한 혈관형성 및 종양 전이를 비롯한 Pim-카이나제가 관여된 질환 과정을 저해하기 위해서 사용될 수 있다.

[0236] Pim 카이나제가 JAK/STAT 경로에 의해 조절된다는 사실로 인해서, 본 발명의 염은 JAK/STAT 신호전달을 조절하는 것이 유익한 질환을 치료하는 데 유용하다. 따라서, 치료될 수 있는 다른 질환은 크론병(Crohn's disease), 과민성 장 증후군, 췌장염, 계실증, 그레이브병(Grave's disease), 소아 류마티스성 관절염, 골관절염, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 중증 근무력증, 맥관염, 자가면역 갑상선염, 피부염, 건선, 경피증, 전신성 경화증, 백반, 이식편대숙주 질환, 쇼그렌 증후군(Sjogren's syndrome), 사구체 신염 및 당뇨병(제I형)을 포함한다.

[0237] 상호 교환 가능하게 사용되는 용어 "개체" 또는 "환자"는 포유동물, 바람직하게, 마우스, 래트, 다른 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말, 또는 영장류, 및 가장 바람직하게 인간을 비롯한 임의의 동물을 지칭한다.

[0238] 구 "치료적 유효량"은 연구자, 의사, 의료인 또는 다른 임상가에 의해 연구될 조직, 시스템, 동물, 개체 또는

인간에서 생물학적 또는 의학적 반응을 도출하는 활성 화합물 또는 약제학적 작용제의 양을 지칭한다.

- [0239] 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 (1) 질환을 저해하는 것; 예를 들어 질환의 병리 또는 동반 증상을 경험하거나 나타내는 개체에서 질환, 병태 또는 장애를 저해하는 것(즉, 병리 및/또는 동반 증상의 추가 발달을 저지하는 것); 및 (2) 질환을 개선시키는 것; 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애의 병리 또는 동반 증상을 경험하거나 나타내는 개체에서 질환, 병태, 또는 질환을 개선시키는 것(즉, 병리 및/또는 동반 증상을 역전시키는 것), 예컨대 질환의 증증도를 감소시키는 것 중 하나 이상을 지칭한다.
- [0240] 일부 실시형태에서, 본 발명의 염은 질환을 발달시킬 위험을 예방하거나 감소시키는 것; 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애의 성향이 있지만 질환의 병리 또는 동반 증상을 아직 경험하지 않거나 나타내지 않는 개체에서 질환, 병태 또는 장애를 발달시킬 위험을 예방하거나 감소시키는 것을 포함한다.
- [0241] 조합 요법
- [0242] 암 세포 성장 및 생존은 다수의 신호전달 경로에 의해 영향을 받을 수 있다. 따라서, 이러한 병태를 치료하기 위해서, 활성을 조절하는 카이나제에서 상이한 신호를 나타내는, 상이한 카이나제 저해제를 조합하는 것이 유용하다. 하나를 초과하는 신호전달 경로(또는 주어진 신호전달 경로에 관련된 하나를 초과하는 생물학적 분자)를 표적화하는 것은 세포 집단에서 일어나는 약물-내성의 가능성을 감소시키고/감소시키거나 치료의 독성을 감소시킬 수 있다.
- [0243] 따라서, 본 발명의 Pim 저해제는 다수의 신호전달 경로에 의해 영향을 받는, 암과 같은 질환의 치료를 위한 1종 이상의 다른 카이나제 저해제와 조합하여 사용될 수 있다. 예를 들어, 조합물은 암의 치료를 위한 하기 카이나제의 1종 이상의 저해제를 포함할 수 있다: Akt1, Akt2, Akt3, TGF-βR, PKA, PKG, PKC, CaM-카이나제, 포스포릴라제 카이나제, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGF αR, PDGF βR, CSF1R, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK 및 B-Raf. 암과 같은 질환의 치료를 위해서 본 명세서에 제공된 Pim 저해제와 조합될 수 있는 저해제의 비제한적인 예는 FGFR 저해제(FGFR1, FGFR2, FGFR3 또는 FGFR4), JAK 저해제(JAK1 및/또는 JAK2, 예를 들어, 록솔리티닙, 바리시티닙 또는 INCB39110), IDO 저해제(예를 들어, 에파카도스타트 및 NLG919), TDO 저해제, PI3K-델타 저해제, PI3K-감마 저해제, CSF1R 저해제, TAM 수용체 타이로신 카이나제(Tyro-3, Ax1, 및 Mer), 혈관신생 저해제, 인터류킨 수용체 저해제 및 아데노신 수용체 길항제 또는 이들의 조합물을 포함한다. 추가로, 본 발명의 Pim 저해제는 PIK3/Akt/mTOR 신호전달 경로와 연관된 카이나제, 예컨대 PI3K, Akt(Akt1, Akt2 및 Akt3 포함) 및 mTOR 카이나제의 저해제와 조합될 수 있다.
- [0244] 일부 실시형태에서 본 발명의 Pim 저해제는 JAK1 및/또는 JAK2에 대해서 선택적인 저해제(예를 들어, 록솔리티닙, 바리시티닙, 모렐로티닙, 필고티닙, 파크리티닙, INCB039110, INCB052793, INCB054707, CYT387, ABT494, AZD1480, XL019, CEP-33779, AZ 960, TG101209, 및 간도티닙)와 조합될 수 있다. 일부 실시형태에서 본 발명의 Pim 저해제는 JAK1에 대해서 선택적인 저해제(예를 들어, INCB039110, INCB052793, INCB054707, 및 ABT494), 예컨대 예를 들어 국제 특허 공개 제WO 2010/135650호, 제WO 2011/028685호, 제WO 2011/112662호, 제WO 2012/068450호, 제WO 2012/068440호, 제WO 2012/177606호, 제WO 2013/036611호, 제WO 2013/026025호, 제WO 2014/138168호, 제WO 2013/173720호, 제WO 2015/021153호, 제WO 2014/071031호, 제WO 2014/106706호, 제WO 2015/131031호, 제WO 2015/168246호, 및 제WO 2015/184305호에 공개된 것과 조합될 수 있다. 일부 실시형태에서 본 발명의 Pim 저해제는 JAK2에 대해서 선택적인 저해제(예를 들어, 파크리티닙, AZD1480, XL019, CEP-33779, AZ 960, TG101209, 및 간도티닙)와 조합될 수 있다.
- [0245] 일부 실시형태에서 본 발명의 Pim 저해제는 PI3K 델타에 대해서 선택적인 저해제(예를 들어, 이델라리십, INCB040093, INCB050465, 및 TGR 1202), 예컨대 예를 들어, 국제 특허 공개 제WO 2011/0008487호, 제WO 2011/075643호, 제WO 2011/075630호, 제WO 2011/163195호, 제WO 2011/130342호, 제WO 2012/087881호, 제WO 2012/125629호, 제WO 2012/135009호, 제WO 2013/033569호, 제WO2013/151930호, 제WO 2014/134426호, 제WO 2015/191677호, 및 제WO 2015/157257호에 개시된 것과 조합될 수 있다.
- [0246] 본 발명의 Pim 저해제는 예를 들어, 화학요법, 방사선 요법, 종양-표적화 요법, 보조 요법, 면역요법 또는 수술에 의해서 암을 치료하는 다른 방법과 조합하여 추가로 사용될 수 있다. 면역요법의 예는 사이토카인 치료(예를 들어, 인터페론, GM-CSF, G-CSF, IL-2), CRS-207 면역요법, 암 백신, 단클론성 항체, 입양 T 세포 전달, 종양 세포붕괴성 바이로테라피(oncolytic virotherapy) 및 탈리도마이드를 비롯한 면역조절 소분자 또는 JAK1/2 저해

제 등을 포함한다. 예를 들어, 본 발명의 염은 1종 이상의 항암 약물, 예컨대 화학치료제와 조합하여 투여될 수 있다. 화학치료제의 예는 하기 중 임의의 것을 포함한다: 아바렐릭스, 알데스류킨, 알렘투주맙, 알리트레티노인, 알로푸리놀, 알트레타민, 아나스트로졸, 비소 트라이옥사이드, 아스파라기나제, 아자시티딘, 베바시주맙, 백사로텐, 블레오마이신, 보르테오미비, 보르테오미브, 정맥내 부술판, 경구 부술판, 칼루스테론, 카페시타빈, 카르보플라틴, 카르무스틴, 세특시맙, 클로람부실, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로파라빈, 사이클로포스파미드, 시타라빈, 다카르바진, 다크티노마이신, 달테파린 소듐, 다사티닙, 다우노루비신, 데시타빈, 데닐루킨, 데닐루킨 디프티톡스, 텍스라족산, 도세탁셀, 독소루비신, 드로모스타놀론, 프로피오네이트, 에컬리주맙, 에피루비신, 에르로티닙, 에스트라무스틴, 에토포시드 포스페이트, 에토포시드, 엑세메스탄, 펜타닐 시트레이트, 필그라스티م, 플록수리딘, 플루다라빈, 플루로우 라실, 플베스트란트, 게피티닙, 겐시타빈, 겐투주맙 오조가미신, 고세렐린 아세테이트, 히스트렐린 아세테이트, 이브리투모맙 티옥세탄, 이다루비신, 이포스파미드, 이마티닙 메실레이트, 인터페론 알파 2a, 이리노테칸, 라파티닙 디토실레이트, 레날리도미드, 레트로졸, 루코보린, 루프롤리드 아세테이트, 레바미솔, 로무스틴, 메클로레타민, 메게스트롤 아세테이트, 멜팔란, 머캅토프린, 메토타렉세이트, 메톡살렌, 미토마이신 C, 미토탄, 미톡산트론, 난드롤론 펜프로피오네이트, 벨라라빈, 노페투모맙, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 파미드로네이트, 파니투무맙, 페가스파르가스, 페그필그라스티م, 페메트렉세드 디소듐, 펜토스타틴, 피포브로만, 플리 카마이신, 프로카르바진, 퀴나크린, 라스부리카제, 리톡시맙, 룩솔리티닙, 소라페닙, 스트렘토조신, 수니티닙, 수니티닙 말레에이트, 타목시펜, 테모졸로미드, 테니포시드, 테스톨락톤, 탈리도마이드, 티오구아닌, 티오테파, 토포테칸, 토레미펜, 토시투모맙, 트라스투주맙, 트레티노인, 우라실 머스타드, 발루비신, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 비노렐빈, 보리노스타트, 및 졸레드로네이트.

- [0247] 일부 실시형태에서 본 발명의 Pim 저해제는 시타라빈과 조합될 수 있다.
- [0248] 다른 항암제(들)는 항체 치료제, 예컨대 트라스투주맙(허셉틴), 공자극 분자, 예컨대 CTLA-4, 4-1BB, PD-1 및 PD-L1에 대한 항체, 또는 사이토카인(IL-10, TGF-β 등)에 대한 항체를 포함한다. 본 명세서에 제공된 Pim 저해제는 추가로 1종 이상의 관문 저해제(checkpoint inhibitor)(예를 들어, 면역 관문 분자의 저해제)와 조합하여 사용될 수 있다. 예시적인 면역 관문 저해제는 면역 관문 분자, 예컨대 CD27, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, OX40, GITR, CSF1R, JAK(예를 들어, JAK1 및/또는 JAK2), PI3K 델타, PI3K 감마, TAM, 아르기나제, CD137(4-1BB라고도 공지됨), ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, PD-1, PD-L1 및 PD-L2에 대한 저해제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 면역 관문 분자는 CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR 및 CD137로부터 선택된 저해성 관문 분자이다. 일부 실시형태에서, 면역 관문 분자는 A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, 및 VISTA로부터 선택된 저해성 관문 분자이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물은 KIR 저해제, TIGIT 저해제, LAIR1 저해제, CD160 저해제, 2B4 저해제 및 TGFR 베타 저해제로부터 선택된 1종 이상의 작용제와 조합하여 사용될 수 있다.
- [0249] 일부 실시형태에서, 면역 관문 저해제는 면역 관문 분자, 예컨대 JAK1 및/또는 JAK2에 대한 저해제를 포함한다.
- [0250] 일부 실시형태에서, 면역 관문 저해제는 면역 관문 분자, 예컨대 CD96에 대한 저해제를 포함한다.
- [0251] 일부 실시형태에서, 면역 관문 분자의 저해제는 항-PD1 항체, 항-PD-L1 항체, 또는 항-CTLA-4 항체이다.
- [0252] 일부 실시형태에서, 면역 관문 분자의 저해제는 PD-1의 저해제, 예를 들어, 항-PD-1 단클론성 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-1 단클론성 항체는 니볼루맙, 켈브롤리주맙(MK-3475라고도 공지됨), 피달리주맙, SHR-1210, 또는 AMP-224이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-1 단클론성 항체는 니볼루맙 또는 켈브롤리주맙이다. 일부 실시형태에서, 항-PD1 항체는 켈브롤리주맙이다.
- [0253] 일부 실시형태에서, 면역 관문 분자의 저해제는 PD-L1의 저해제, 예를 들어, 항-PD-L1 단클론성 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단클론성 항체는 BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A(RG7446이라고도 공지됨), 또는 MSB0010718C이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단클론성 항체는 MPDL3280A 또는 MEDI4736이다.
- [0254] 일부 실시형태에서, 면역 관문 분자의 저해제는 CTLA-4의 저해제, 예를 들어, 항-CTLA-4 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-CTLA-4 항체는 이필리무맙이다.
- [0255] 일부 실시형태에서, 면역 관문 분자의 저해제는 LAG3의 저해제, 예를 들어, 항-LAG3 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-LAG3 항체는 BMS-986016 또는 LAG525이다.
- [0256] 일부 실시형태에서, 면역 관문 분자의 저해제는 GITR의 저해제, 예를 들어, 항-GITR 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-GITR 항체는 TRX518 또는 MK-4166이다. 일부 실시형태에서, 항-GITR 항체는 INCAGN01876이다.

- [0257] 일부 실시형태에서, 면역 관문 분자의 저해제는 OX40의 저해제, 예를 들어, 항-OX40 항체 또는 OX40L 융합 단백질이다. 일부 실시형태에서, 항-OX40 항체는 MEDI0562이다. 일부 실시형태에서, OX40L 융합 단백질은 MEDI6383이다. 일부 실시형태에서, 항-OX40 항체는 INCAGN01949이다.
- [0258] 일부 실시형태에서, 면역 관문 분자의 저해제는 TIM3의 저해제, 예를 들어, 항-TIM3 항체이다.
- [0259] 일부 실시형태에서 본 발명의 Pim 저해제는 TIGIT 저해제와 조합될 수 있다.
- [0260] 본 발명의 Pim 저해제는 BET 저해제(예를 들어, INCB054329, OTX015, 및 CPI-0610), LSD1 저해제(예를 들어, GSK2979552 및 INCB059872), HDAC 저해제(예를 들어, 파노비노스타트, 보리노스타트, 및 엔티노스타트), DNA 메틸 트랜스퍼라제 저해제(예를 들어, 아자시티딘 및 데시타빈), 및 다른 후생적 조절제를 비롯한, 1종 이상의 다른 항암제와 조합될 수 있다.
- [0261] 일부 실시형태에서 본 발명의 Pim 저해제는 BET 저해제와 조합될 수 있다. 일부 실시형태에서 본 발명의 Pim 저해제는 LSD1 저해제와 조합될 수 있다. 일부 실시형태에서 본 발명의 Pim 저해제는 HDAC 저해제와 조합될 수 있다. 일부 실시형태에서 본 발명의 Pim 저해제는 DNA 메틸 트랜스퍼라제 저해제와 조합될 수 있다.
- [0262] 본 발명의 Pim 저해제는 암과 같은 질환의 치료를 위한 1종 이상의 작용제와 조합하여 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 작용제는 알킬화제, 프로테아좀 저해제, 코르티코스테로이드, 또는 면역조절제이다. 알킬화제의 예는 사이클로포스파미드(CY), 멜팔란(MEL), 및 벤다무스틴을 포함한다. 일부 실시형태에서, 프로테아좀 저해제는 카필조립이다. 일부 실시형태에서, 코르티코스테로이드는 덱사메타손(DEX)이다. 일부 실시형태에서, 면역조절제는 레날리도마이드(LEN) 또는 포말리도마이드(POM)이다.
- [0263] 1종 이상의 항-염증제, 스테로이드, 면역억제제 또는 치료 항체가 또한 본 발명의 염과 조합될 수 있다.
- [0264] 1종을 초과하는 약제학적 작용제가 환자에게 투여되는 경우, 이것은 동시에, 순차적으로, 또는 조합(예를 들어, 2종을 초과하는 작용제의 경우)으로 투여될 수 있다.
- [0265] 제형, 투여형 및 투여
- [0266] 본 발명의 염은 약제학적 조성물의 형태로 투여될 수 있다. 따라서 본 개시내용은 본 발명의 염, 또는 이의 실시형태 중 임의의 것, 및 적어도 1종의 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 조성물을 제공한다. 이러한 조성물은 약제학적 분야에서 널리 공지된 방식으로 제조될 수 있고, 국소 또는 전신 치료가 지시되는 지의 여부 및 치료될 면적에 따라서, 다양한 경로에 의해 투여될 수 있다. 투여는 국소(경피, 상피, 안구 및 비내, 질 및 직장 전달을 비롯한 점막으로 포함함), 폐(예를 들어, 네블라이저에 의한 것을 비롯한, 분말 또는 에어로졸의 흡입 또는 통기(insufflation)에 의해서; 기관내 또는 비내), 경구 또는 비경구일 수 있다. 비경구 투여는 정맥내, 동맥내, 피하, 복강내, 근육내 또는 주사 또는 주입; 또는 두개내, 예를 들어, 척추강내 또는 심실내 투여를 포함한다. 비경구 투여는 단일 볼러스(bolus) 용량의 형태일 수 있거나, 예를 들어, 연속 살포 펌프에 의한 것일 수 있다. 국소 투여를 위한 약제학적 조성물 및 제형은 경피 패치, 연고, 로션, 크림, 젤, 점적액, 좌제, 스프레이, 액체 또는 분말을 포함할 수 있다. 종래의 약제학적 담체, 수성, 분말 또는 오일성 베이스, 증점제 등이 필수적이거나 바람직할 수 있다.
- [0267] 본 발명은 또한, 활성 성분으로서, 본 발명의 염을 1종 이상의 약제 학적으로 허용 가능한 담체(부형제)와 조합하여 함유하는 약제학적 조성물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 국소 투여에 적합하다. 본 발명의 조성물의 제조 시에, 활성 성분은 전형적으로 부형제와 혼합되고, 부형제에 의해 희석되거나 이러한 담체 내에, 예를 들어, 캡슐, 사세(sachet), 페이퍼 또는 다른 용기의 형태로 둘러 싸여진다. 부형제가 희석제로서 제공될 때, 이것은 고체, 반고체, 또는 액체 물질일 수 있는데, 이는 활성 성분에 대한 비히 클, 담체 또는 매질로서 작용한다. 따라서, 조성물은 정제, 환제, 분말, 로젠지, 사세, 카세트(cachet), 엘릭시르, 현탁액, 에멀전, 용액, 시럽, 에어로졸(고체로서 또는 액체 매질), 예를 들어 최대 10 중량%의 활성 화합물을 함유한 연고, 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 좌제, 멸균 주사 가능한 용액, 및 멸균 패키징된 분말의 형태일 수 있다.
- [0268] 제형의 제조 시에, 활성 화합물은 다른 성분과 조합하기 전에 적절한 입자 크기를 제공하기 위해서 밀링될 수 있다. 활성 화합물이 실질적으로 불용성인 경우, 이것은 200메시 미만의 입자 크기로 밀링될 수 있다. 활성 화합물이 실질적으로 수용성인 경우, 입자 크기, 예를 들어, 약 40메시는 제형에 실질적으로 균일한 분포를 제공하기 위해서 밀링에 의해서 조정될 수 있다.
- [0269] 본 발명의 염은 정제 형성을 위해서 그리고 다른 제형 유형을 위해서 적절한 입자 크기를 얻기 위해서 공지된 밀링 절차, 예를 들어 습식 밀링을 이용하여 밀링될 수 있다. 본 발명의 화합물의 미분된(나노미립자) 제제는

관련 기술 분야, 예를 들어 국제 특허 공개 제WO 2002/000196호에 공지된 방법에 의해서 제조될 수 있다.

- [0270] 적합한 부형제의 일부 예는 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 검 아카시아, 칼슘 포스페이트, 알기네이트, 트라가칸트, 젤라틴, 칼슘 실리케이트, 미정질 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 시럽 및 메틸 셀룰로스를 포함한다. 제형은 추가로, 윤활제, 예를 들어, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 미네랄 오일; 습윤제; 에멀전 및 현탁화 제제; 보존제, 예를 들어 메틸- 및 프로필하이드록시-벤조에이트; 감미제; 및 풍미제를 포함한다. 본 발명의 조성물은 관련 기술 분야에 공지된 절차를 이용함으로써 환자에게 투여 후에 활성 성분의 급속, 지속 또는 지연 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다.
- [0271] 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 규화된 미정질 셀룰로스(SMCC) 및 본원에 기술된 적어도 1종의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 일부 실시형태에서, 규화된 미정질 셀룰로스는 약 98%의 미정질 셀룰로스 및 약 2%의 이산화규소(w/w)를 포함한다
- [0272] 일부 실시형태에서, 조성물은 본 명세서에 기술된 적어도 1종의 염, 및 적어도 1종의 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 지속 방출 조성물이다. 일부 실시형태에서, 조성물은 본 명세서에 기술된 염, 및 미정질 셀룰로스, 락토스 일수화물, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 및 폴리에틸렌 옥사이드로부터 선택된 적어도 1종의 성분을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 본 명세서에 기술된 적어도 1종의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 미정질 셀룰로스, 락토스 일수화물 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 본 명세서에 기술된 염 및 미정질 셀룰로스, 락토스 일수화물 및 폴리에틸렌 옥사이드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 마그네슘 스테아레이트 또는 이산화규소를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 미정질 셀룰로스는 아비셀(Avicel) PH102(상표명)이다. 일부 실시형태에서, 락토스 일수화물은 패스트-플로(Fast-flow) 316(상표명)이다. 일부 실시형태에서, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 2208 K4M(예를 들어, 메토셀 K4 M 프리미어(Methocel K4 M Premier)(상표명) 및/또는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 2208 K100LV(예를 들어, 메토셀 K00LV(상표명))이다. 일부 실시형태에서, 폴리에틸렌 옥사이드는 폴리에틸렌 옥사이드 WSR 1105(예를 들어, 폴리옥스(Polyox) WSR 1105(상표명))이다.
- [0273] 일부 실시형태에서, 습식 과립화 방법을 사용하여 조성물을 생성시킨다. 일부 실시형태에서, 건식 과립화 방법을 사용하여 조성물을 생성시킨다.
- [0274] 조성물은 단위 투여형으로 제형화될 수 있으며, 각각의 투여량은 약 5 내지 약 1,000mg(1g), 보다 통상적으로는 약 100mg 내지 약 500mg의 활성 성분을 함유한다. 일부 실시형태에서, 각각의 투여량은 약 10mg의 활성 성분을 함유한다. 일부 실시형태에서, 각각의 투여량은 약 50mg의 활성 성분을 함유한다. 일부 실시형태에서, 각각의 투여량은 약 25mg의 활성 성분을 함유한다. 용어 "단위 투여형"은 인간 대상체 및 다른 포유동물을 위해서 단일 투여량에 적합한 물리적으로 별개의 단위를 지칭하며, 각각의 단위는 적합한 약제학적 부형제와 회합하여, 목적하는 치료 효과를 생성하는 것으로 계산된 활성 물질의 미리 결정된 양을 함유한다. 고체 경구 투여형은 예를 들어, 정제, 캡슐 및 환제를 포함한다.
- [0275] 약제학적 조성물을 제형화하기 위해 사용되는 성분은 고순도를 갖고, 잠재적으로 유해한 오염물이 실질적으로 존재하지 않는다(예를 들어, 적어도 국내 식품 등급, 일반적으로 적어도 분석 등급, 및 보다 전형적으로 적어도 약제학적 등급). 특히, 인간 소비를 위해, 조성물은 바람직하게 미국 식품의약국의 적용 가능한 규제에 규정된 바와 같이 우수 제조 실무 표준 하에서 제조되거나 제형화된다. 예를 들어, 적합한 제형은 멸균 및/또는 실질적으로 등장성이고/이거나 미국 식품의약국의 모든 우수 제조 실무 규제를 완전히 준수할 수 있다.
- [0276] 활성 화합물은 넓은 투여량 범위에 걸쳐 효과적일 수 있고, 일반적으로 치료적 유효량으로 투여된다. 그러나, 실제로 투여되는 화합물의 양은 통상적으로 치료하고자 하는 병태, 선택된 투여 경로, 투여되는 실제 화합물, 개별 환자의 연령, 체중 및 반응, 환자의 증상의 중증도 등을 비롯한 관련 상황에 따라서, 의료진에 의해 결정될 것이라는 것이 이해될 것이다.
- [0277] 본 발명의 화합물의 치료적 투여량은 예를 들어, 치료가 이루어지기 위한 특정 사용, 화합물의 투여 방식, 환자의 건강 및 병태, 및 처방하는 의료진의 판단에 따라 달라질 수 있다. 약제학적 조성물에서 본 발명의 화합물의 비율 또는 농도는 투여량, 화학적 특징(예를 들어, 소수성), 및 투여 경로를 비롯한 다수의 인자에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 비경구 투여를 위해서 약 0.1 내지 약 10%w/v의 화합물을 함유한 생리 완충제 수용액으로 제공될 수 있다. 일부 전형적인 용량 범위는 1일 당 약 1 μ g/kg 내지 약 1g/kg 체중이다. 일부 실시형태에서, 용량 범위는 1일 당 약 0.01mg/kg 내지 약 100mg/kg 체중이다 투여량은 질환 또는 장애의 유형 및 진행 정도, 특정 환자의 전체 건강 상태, 선택된 화합물의 상대적인 생물학적 효능, 부형제의 제형, 및

이의 투여 경로와 같은 변수에 좌우될 것이다. 유효 용량은 시험관내 또는 동물 모델 시험 시스템으로부터 유래된 용량-반응 곡선으로부터 추정될 수 있다.

- [0278] 예컨대 정제, 캡슐, 환제 또는 다른 경구 투여형을 위한 고체 조성물을 제조하기 위해서, 주요 활성 성분을 약제학적 부형제와 혼합하여 본 발명의 화합물의 균질한 혼합물을 함유한 고체 예비제형 조성물을 형성한다. 이러한 예비제형 조성물을 균질하다고 지칭하는 경우, 활성 성분은 전형적으로 그 조성물이 정제, 환제 및 캡슐과 같은 동일하게 효과적인 단위 투여형으로 용이하게 세분될 수 있도록 조성물 전반에 걸쳐 균일하게 분산된다. 이러한 고체 예비제형은 이후에 예를 들어 약 0.1 내지 약 1000mg의 본 발명의 활성 성분을 함유한 상기에 기술된 유형의 단위 투여형으로 세분된다.
- [0279] 본 발명의 정제 또는 환제는 장기적인 작용의 장점을 제공하는 투여형을 제공하기 위해 코팅되거나 달리 컴파운딩될 수 있다. 예를 들어, 정제 또는 환제는 내부 투여 및 외부 투여 성분을 포함할 수 있으며, 후자는 전자 상의 엔벨로프(envelope)의 형태를 갖는다. 두 성분은 위에서의 분해를 방지하는 역할을 하고 내부 성분을 십이지장으로 온전히 통과하거나 지연 방출되도록 장용층(enteric layer)에 의해 분리될 수 있다. 다양한 물질이 이러한 장용층 또는 코팅을 위해서 사용될 수 있으며, 이러한 물질은 다수의 중합체 산 및 중합체 산과 셀락(shellac), 세틸 알코올 및 셀룰로스 아세테이트와 같은 물질의 혼합물을 포함한다.
- [0280] 본 발명의 화합물 및 조성물이 경구로 또는 주사에 의한 투여를 위해서 혼입될 수 있는 액체 형태는 수용액, 적합하게 가향된 시럽, 수성 또는 오일 현탁액, 식용 오일, 예컨대 면실유, 참기름, 코코넛유, 또는 땅콩유를 갖는 가향된 에멀전, 뿐만 아니라, 엘릭시르 및 유사한 약제학적 비히클을 포함한다.
- [0281] 흡입 또는 통기를 위한 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 수성 또는 유기 용매 중의 용액 및 현탁액, 또는 이들의 혼합물, 및 분말을 포함한다. 액체 또는 고체 조성물은 상기에 기술된 바와 같은 적합한 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 함유할 수 있다. 일부 실시형태에서, 조성물은 국소 또는 전신 효과를 위해서 경구 또는 코 호흡 경로에 의해 투여된다. 조성물은 불활성 기체의 사용에 의해 분무될 수 있다. 분무된 용액은 네블라이징 디바이스로부터 직접적으로 호흡될 수 있거나, 네블라이징 디바이스는 안면 마스크, 텐트, 또는 간헐적 양압 호흡 기계에 부착될 수 있다. 용액, 현탁액 또는 분말 조성물은 적절한 방식으로 제형을 전달하는 디바이스로부터 경구 또는 비강으로 투여될 수 있다.
- [0282] 국소 제형은 1종의 이상의 통상적인 담체를 함유할 수 있다. 일부 실시형태에서, 연고는 예를 들어, 액체 파라핀, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 프로필렌 글리콜, 화이트 바세린(등록상표) 등으로부터 선택된 1종 이상의 소수성 담체 및 물을 함유할 수 있다. 크림의 담체 조성물은 글리세롤 및 1종 이상의 다른 성분, 예를 들어, 글리세린모노스테아레이트, PEG-글리세린모노스테아레이트 및 세틸스테아릴 알코올과 조합하여 물을 기반으로 할 수 있다. 젤은 예를 들어, 글리세롤, 하이드록시에틸 셀룰로스 등과 같은 다른 성분과 적합하게 조합하여, 아이소프로필 알코올 및 물을 사용하여 제형화될 수 있다. 일부 실시형태에서, 국소 제형은 적어도 약 0.1, 적어도 약 0.25, 적어도 약 0.5, 적어도 약 1, 적어도 약 2, 또는 적어도 약 5중량%의 본 발명의 화합물을 함유한다. 국소 제형은 선택된 적응증, 예를 들어 건선 또는 다른 피부 병태의 치료를 위한 설명서와 임의로 연관된, 예를 들어 100g의 튜브에 적합하게 패키징될 수 있다.
- [0283] 환자에게 투여되는 화합물 또는 조성물의 양은 투여되는 것, 투여 목적, 예컨대 예방 또는 치료, 환자의 상태, 투여 방식 등에 따라 달라질 것이다. 치료 응용에서, 조성물은 질환을 이미 앓고 있는 환자에게 질환의 증상 및 이의 합병증을 치유하거나 적어도 일부 저지시키기에 충분한 양으로 투여될 수 있다. 유효 용량은 치료하고자 하는 질환 병태뿐만 아니라 질환의 중증도, 환자의 연령, 체중, 및 일반적인 상태 등과 같은 인자에 따라 참여하는 임상주의 판단에 좌우될 것이다.
- [0284] 환자에 투여되는 조성물은 상기에 기술된 약제학적 조성물의 형태를 가질 수 있다. 이러한 조성물은 통상적인 멸균화 기술에 의해서 멸균될 수 있거나, 또는 멸균 여과될 수 있다. 수성 용액은 그대로 사용하기 위해서 패키징될 수 있거나, 동결건조될 수 있고, 동결건조된 제제는 투여 이전에 멸균 수성 담체와 조합된다. 화합물 제제의 pH는 전형적으로 3 내지 11, 보다 바람직하게는 5 내지 9, 및 가장 바람직하게는 7 내지 8일 것이다. 특정 상기 부형제, 담체 또는 안정화제의 사용이 약제학적 염의 형성을 유발할 것으로 이해될 것이다.
- [0285] 본 발명의 화합물의 치료적 투여량은 예를 들어, 치료가 이루어지기 위한 특정 사용, 화합물의 투여 방식, 환자의 건강 및 병태, 및 처방하는 의료진의 판단에 따라 달라질 수 있다. 약제학적 조성물에서 본 발명의 화합물의 비율 또는 농도는 투여량, 화학적 특징(예를 들어, 소수성), 및 투여 경로를 비롯한 다수의 인자에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 비경구 투여를 위해서 약 0.1 내지 약 10%w/v의 화합물을 함유한 생리

완충제 수용액으로 제공될 수 있다. 일부 전형적인 용량 범위는 1일 당 약 1 μ g/kg 내지 약 1g/kg 체중이다. 일부 실시형태에서, 용량 범위는 1일 당 약 0.01mg/kg 내지 약 100mg/kg 체중이다 투여량은 질환 또는 장애의 유형 및 진행 정도, 특정 환자의 전체 건강 상태, 선택된 화합물의 상대적인 생물학적 효능, 부형제의 제형, 및 이의 투여 경로와 같은 변수에 좌우될 것이다. 유효 용량은 시험관내 또는 동물 모델 시험 시스템으로부터 유래된 용량-반응 곡선으로부터 추정될 수 있다.

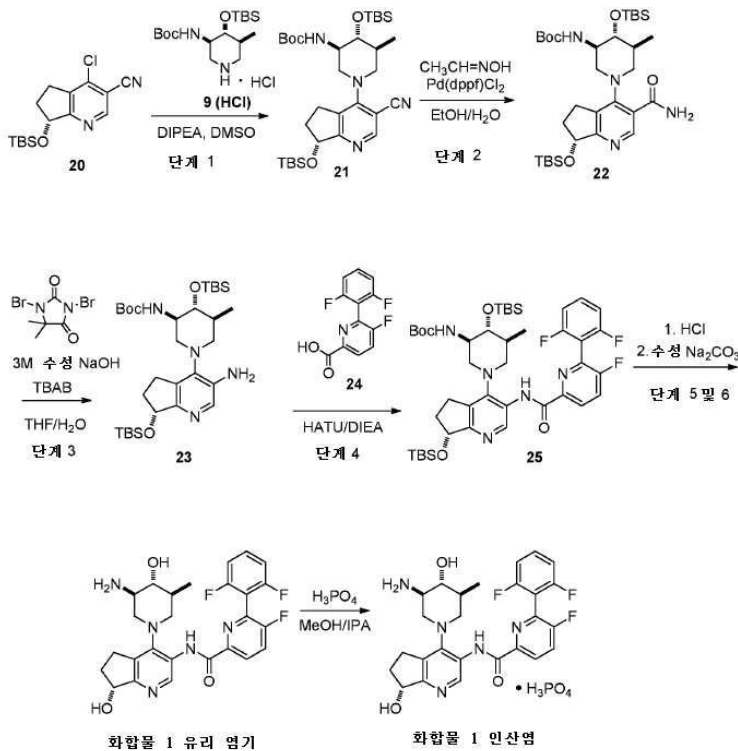
[0286] 명확성을 위해서, 개별 실시형태의 맥락에서 기술된, 본 발명의 특정 특징부는 또한 단일 실시형태와 조합하여 제공될 수 있다는 것이 인지된다(그 실시형태는 다수의 의존적 형태로 쓰여진 경우와 같이 조합되도록 의도된다). 역으로, 간략화를 위해서, 단일 실시형태의 맥락에서 기술된, 본 발명의 다양한 특징부는 또한 별개로 또는 임의의 적합한 하위조합으로 제공될 수 있다.

[0287] 본 발명은 구체적인 실시예의 방식으로 보다 상세하게 기술될 것이다. 하기 실시예는 설명의 목적을 위해서 제공되며, 어떤 방식으로든 본 발명을 제한하도록 의도되지 않는다. 관련 기술 분야의 통상의 기술자는 다양한 비-임계 파라미터를 쉽게 인식할 것이고, 이것은 본질적으로 동일한 결과를 산출하도록 변화 또는 개질될 수 있다.

[0288] 실시예

[0289] 실시예 1

[0290] *N*-{[(7*R*)-4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로펜타[*b*]피리딘-3-일]-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-카복사아마이드 인산염의 비대칭 합성



[0291]

[0292] 단계 1. *tert*-부틸 [(3*R*,4*R*,5*S*)-4-{{*tert*-부틸(다이메틸)실릴}옥시}-1-((7*R*)-7-{{*tert*-부틸(다이메틸)실릴}옥시}-3-사이아노-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로펜타[*b*]피리딘-4-일)-5-메틸피페리딘-3-일]카바메이트(21)의 합성

[0293] 실온에서 1-L RBF 내의 무수 다이메틸 설폭사이드(DMSO, 162ml) 중의 (7*R*)-7-{{*tert*-부틸(다이메틸)실릴}옥시}-4-클로로-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로펜타[*b*]피리딘-3-카보나이트릴(20)(실시예 5 참고, 54.0g, 173mmol) (99.2% HPLC에 의한 순도)의 교반되는 용액에 *tert*-부틸 ((3*R*,4*R*,5*S*)-4-{{*tert*-부틸(다이메틸)실릴}옥시}-5-메틸피페리딘-3-일)카바메이트 하이드로클로라이드(9(HCl))(미국 특허 공개 제2014/0200227호, 단락 [0769] 참고, 70.0g, 182.0mmol, 1.05당량) 및 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(DIEA, 121ml, 694mmol, 4당량)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 100°C(오일욕)에서 6시간 동안 가열하였다. LCMS 및 HPLC가 반응이 완결되었음을 나타낼 때 (98.5% 이상의 전환), 반응 혼합물을 수욕을 사용하여 실온으로 냉각시키고, 물(400ml)로 희석시키고, *t*-부틸메

틸에터(TBME)로 2회(700 및 400ml) 추출하였다. 유기 층을 염수(500ml)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거하고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을 여과 크로마토그래피(330g 실리카겔 칼럼; 5% EtOAc/헥산을 사용하여 4분 동안, 그 다음 25% EtOAc/헥산을 사용하여 6분에 걸쳐서 용리)에 의해서 정제하여 목적하는
 생성물, *tert*-부틸 [(3*R*,4*R*,5*S*)-4-{{*tert*-부틸(다이메틸)실릴}옥시}-1-((7*R*)-7-{{*tert*-부틸(다이메틸)실릴}옥시}-3-사이아노-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로펜타[b]피리딘-4-일)-5-메틸피페리딘-3-일]카바메이트(**21**)(100.6g, 98.1% HPLC에 의한 순도, 92% 수율)를 회백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.48 (s, 1H), 6.75 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.01 (dd, *J* = 6.9, 5.2 Hz, 1H), 3.61 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.52 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.48 - 3.36 (m, 1H), 3.23 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.02 (t, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.84 (t, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.74 (dt, *J* = 15.2, 7.6 Hz, 1H), 2.32 (td, *J* = 12.9, 8.0 Hz, 1H), 1.82 (ddd, *J* = 13.3, 8.1, 4.3 Hz, 1H), 1.75 - 1.60 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 0.94 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.08 (s, 6H), 0.06 (s, 3H) ppm; LCMS (EI) *m/z* 617.4 (C₃₂H₅₇N₄O₄Si₂, (M + H)⁺).

[0294] 단계 2. *tert*-부틸 ((3*R*,4*R*,5*S*)-1-((7*R*)-3-(아미노카보닐)-7-{{*tert*-부틸(다이메틸)실릴}옥시}-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로펜타[b]피리딘-4-일)-4-{{*tert*-부틸(다이메틸)실릴}옥시}-5-메틸피페리딘-3-일)카바메이트(**22**)의 합성

[0295] 실온에서 2-L RBF 내의 에탄올(195ml) 중의 *tert*-부틸 [(3*R*,4*R*,5*S*)-4-{{*tert*-부틸(다이메틸)실릴}옥시}-1-((7*R*)-7-{{*tert*-부틸(다이메틸)실릴}옥시}-3-사이아노-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로펜타[b]피리딘-4-일)-5-메틸피페리딘-3-일]카바메이트(**21**)(65.0g, 105mmol)의 교반되는 용액에 다이클로로메탄과 착물화된 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II)(Pd(dppf)₂Cl₂(1:1)(1.721g, 2.107mmol, 0.02당량), 아세트알데히드(32.8ml, 527mmol, 5.0당량), 및 물(65ml)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 탈기시키고, N₂를 3회 재충전시킨 후, 6시간 동안 환류가열(오일욕; 대략 90°C에서의 온도)하였다. 추가량의 아세트알데히드(32.8ml, 527mmol, 5.0당량)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 또 다른 16시간 동안 환류가열(오일욕; 대략 90°C에서의 온도)하였다. LCMS 및 HPLC가 반응이 완결되었음을 나타낼 때(96.5% 이상의 전환), 뜨거운 반응 혼합물을 물(390ml)로 처리한 후, 실온으로 서서히 냉각시켰다. 생성된 슬러리를 실온에서 추가 30분 동안 교반한 후 여과에 의해서 수집하였다. 젖은 케이크를 물(3 x 100ml)로 세척한 후 아세트나이트릴과 물의 혼합물(400ml; 아세트나이트릴 대 물: 1 대 3(부피 기준)) 중에 재-슬러리시켰다. 고체를 여과에 의해서 수집하고, 물(3 x 100ml)로 세척하고, 하우스 배큘(house vacuum) 하에서 실온에서 밤새 건조시켜 목적하는 생성물, *tert*-부틸 ((3*R*,4*R*,5*S*)-1-((7*R*)-3-(아미노카보닐)-7-{{*tert*-부틸(다이메틸)실릴}옥시}-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로펜타[b]피리딘-4-일)-4-{{*tert*-부틸(다이메틸)실릴}옥시}-5-메틸피페리딘-3-일)카바메이트(**22**)를 밝은 갈색 분말로서 얻었고, 이것을 추가로 정제하지 않고 후속 반응에서 직접 사용하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.16 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.66 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.01 (dd, *J* = 6.8, 4.7 Hz, 1H), 3.48 - 3.36 (m, 1H), 3.23 - 3.07 (m, 3H), 3.01 - 2.88 (m, 1H), 2.82 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.74 - 2.58 (m, 2H), 2.35 (dt, *J* = 12.3, 6.0 Hz, 1H), 1.84 (dt, *J* = 13.1, 6.6 Hz, 1H), 1.72 - 1.56 (m, 1H), 1.35 (s, 9H), 0.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H); LCMS (EI) *m/z* 635.4 (C₃₂H₅₉N₄O₅Si₂, (M + H)⁺).

[0296] 단계 3. *tert*-부틸 ((3*R*,4*R*,5*S*)-1-(3-아미노-7-{{*tert*-부틸(다이메틸)실릴}옥시}-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로펜타[b]피리딘-4-일)-4-{{*tert*-부틸(다이메틸)실릴}옥시}-5-메틸피페리딘-3-일)카바메이트(**23**)의 합성

[0297] 0°C에서 2-L 3구 RBF 내의 테트라하이드로퓨란(THF, 470.0ml) 중의 *tert*-부틸 ((3*R*,4*R*,5*S*)-1-((7*R*)-3-(아미노카보닐)-7-{{*tert*-부틸(다이메틸)실릴}옥시}-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로펜타[b]피리딘-4-일)-4-{{*tert*-부틸(다이메틸)실릴}옥시}-5-메틸피페리딘-3-일)카바메이트(**22**)(66.9g, 105mmol)의 교반되는 용액에 테트라-*N*-부틸암모늄 브로마이드(34.30g, 105.4mmol, 1.0당량) 및 물 중의 3.0M 수산화나트륨의 용액(158.0ml, 474.1mmol, 4.5당량)을 첨가하였다. 이어서, 1,3-다이브로모-5,5-다이메틸히단토인(21.52g, 73.75mmol, 0.7당량)을 44분에 걸쳐서 나누어 첨가하여 반응 온도를 5 내지 10°C로 조정하였다. 생성된 암갈색 용액을 5 내지 10°C에서 추가 20분 동안 교반하였다. LCMS가 반응이 완결되었음을 나타내었을 때, 반응 혼합물을 MTBE(100ml)로 희석시키고, Na₂S₂O₃의 10% 수성 용액(300ml) 및 물(200ml)로 반응정지시켰다. 두 상을 분리하고, 수성 상을 MTBE(2 x 600ml)로 추

출하였다. 합한 유기 층을 물(500ml)로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하여 건조제를 제거하고, 진공 하에서 농축시켜 조 생성물을 갈색 거품같은 고체(63.7 g)로서 얻었다. 조 생성물 여과 크로마토그래피(330g 실리카겔 칼럼; 20% EtOAc/헥산을 사용하여 6분 동안, 그 다음 45% EtOAc/헥산을 사용하여 8분 동안, 그 다음 헵탄(180ml)으로부터의 재결정화)에 의해서 정제하여 목적하는 생성물, *tert*-부틸 ((3*R*,4*R*,5*S*)-1-(3-아미노-7-{{*tert*-부틸(다이메틸)실릴}옥시}-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로헵타[*b*]피리딘-4-일)-4-{{*tert*-부틸(다이메틸)실릴}옥시}-5-메틸피페리딘-3-일)카바메이트(**23**))(46.2g, 100.0% HPLC에 의한 순도, 72% 2단계에 대한 수율)을 회백색 고체로서 얻었다.

[0298] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.80 (s, 1H), 6.61 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 4.88 (dd, *J* = 6.8, 3.6 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.52 (td, *J* = 9.8, 4.6 Hz, 1H), 3.14 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.04 - 2.84 (m, 3H), 2.85 - 2.68 (m, 2H), 2.48 - 2.42 (m, 1H), 2.23 (dq, *J* = 13.2, 6.9 Hz, 1H), 1.79 (dq, *J* = 12.6, 4.4 Hz, 2H), 1.35 (s, 9H), 0.89 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.85 (s, 18H), 0.10 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), -0.00 (s, 3H); LCMS (EI) *m/z* 607.4 (C₃₁H₅₉N₄O₄Si₂, (M + H)⁺).

[0299] 단계 4. *tert*-부틸 ((3*R*,4*R*,5*S*)-4-{{*tert*-부틸(다이메틸)실릴}옥시}-1-[(7*R*)-7-{{*tert*-부틸(다이메틸)실릴}옥시}-3-({[6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-일]카보닐}아미노)-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로헵타[*b*]피리딘-4-일]-5-메틸피페리딘-3-일)카바메이트(**25**)의 합성

[0300] 실온에서 무수 *N,N*-다이메틸폼아마이드(DMF, 320.0ml) 중의 *tert*-부틸 ((3*R*,4*R*,5*S*)-1-(3-아미노-7-{{*tert*-부틸(다이메틸)실릴}옥시}-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로헵타[*b*]피리딘-4-일)-4-{{*tert*-부틸(다이메틸)실릴}옥시}-5-메틸피페리딘-3-일)카바메이트(**23**))(100.0g, 164.8mmol) 및 6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-카복실산(**24**)(미국 특허 공개 제2014/0200227호, 단락 [0625] 참고, 50.05g, 197.7mmol, 1.2당량)의 교반되는 용액에 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(DIEA, 137.8ml, 790.8mmol, 4.8당량)을 첨가하였다. 실온에서 10분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 *N,N,N',N'*-테트라메틸-*O*-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU, 150.3g, 395.4mmol, 2.4당량)로 나누어 처리하여 온도를 15 내지 30°C로 제어하였다. 이어서 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. LCMS 및 HPLC가 반응이 완결되었음을 나타내었을 때, 교반하면서 반응 혼합물을 물(1300ml) 중에 여과하였다. 생성된 슬러리를 실온에서 추가 30분 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해서 수집하고, 50% 아세토나이트릴과 물의 혼합물(50부피%; 2 x 200ml)로 세척하였다. 이어서 젖은 고체를 아세토나이트릴(420ml)로 처리하고, 투명한 용액이 생성될 때까지 생성된 슬러리를 70°C에서 가열하였다. 물(320ml)을 70°C에서 용액에 천천히 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온으로 서서히 냉각시키고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해서 수집하고, 아세토나이트릴과 물의 혼합물(50부피%; 320ml)로 세척하고, 진공 오븐 내에서 50°C에서 밤새 건조시켜 목적하는 생성물, *tert*-부틸 ((3*R*,4*R*,5*S*)-4-{{*tert*-부틸(다이메틸)실릴}옥시}-1-[(7*R*)-7-{{*tert*-부틸(다이메틸)실릴}옥시}-3-({[6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-일]카보닐}아미노)-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로헵타[*b*]피리딘-4-일]-5-메틸피페리딘-3-일)카바메이트(**25**))(131.8g, 99.7% HPLC에 의한 순도, 95% 수율)를 백색 분말로서 얻었다.

[0301] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.39 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.36 (dd, *J* = 8.7, 4.0 Hz, 1H), 8.19 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.67 - 7.55 (m, 1H), 7.27 (t, *J* = 8.5 Hz, 3H), 6.46 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.00 (dd, *J* = 6.8, 4.2 Hz, 1H), 3.40 (dd, *J* = 9.3, 5.9 Hz, 1H), 3.05 (t, *J* = 9.4 Hz, 2H), 2.93 (t, *J* = 10.8 Hz, 4H), 2.82 (dt, *J* = 15.8, 8.1 Hz, 1H), 2.56 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.40 - 2.26 (m, 1H), 1.92 - 1.79 (m, 1H), 1.54 (s, 9H), 1.32 (s, 9H), 0.87 (s, 11H), 0.84 (s, 9H), 0.71 (d, *J* = 6.5 Hz, 4H), 0.14 (s, 4H), 0.07 (s, 3H), 0.04 (s, 4H), 0.01 (s, 3H); LCMS (EI) *m/z* 842.4 (C₄₃H₆₃F₃N₅O₅Si₂, (M + H)⁺).

[0302] 단계 5. *N*-[(7*R*)-4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로헵타[*b*]피리딘-3-일]-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-카복시아마이드 이염화수소산(화합물 1 이염화수소산염)의 합성

[0303] 실온에서 1,4-다이옥산 중의 4.0M 염화수소의 용액(13.9L, 55600mmol, 15.0당량)을 메탄올(19.5L) 중의 *tert*-부틸 ((3*R*,4*R*,5*S*)-4-{{*tert*-부틸(다이메틸)실릴}옥시}-1-[(7*R*)-7-{{*tert*-부틸(다이메틸)실릴}옥시}-3-({[6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-일]카보닐}아미노)-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로헵타[*b*]피리딘-4-일]-5-메틸피페리딘-3-일)카바메이트(**25**))(3121.0g, 3706.0mmol)의 슬러리 중에 첨가하였다. 내부 온도가 1,4-다이옥

산 중의 HCL 용액의 첨가 동안 17.3에서 36.8°C로 상승하였다. 생성된 밝은 황색 용액을 실온에서 22시간 동안 교반하였고, 고체(2 HCl 염)가 2시간 이내에 용액으로부터 침전되기 시작하였다. LCMS 및 HPLC가 반응이 완결되었음을 나타내었을 때, 고체를 여과에 의해서 수집하고, 헵탄(5L)으로 세척하고, 진공 하에서 필터 상에서 건조시켜 목적하는 생성물, *N*-{(7*R*)-4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로펜타[b]피리딘-3-일}-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-카복스아마이드 다이하이드로클로라이드(**화합물 1 이염화수소산염**)(2150.0g, 99.1% HPLC에 의한 순도, 98% 수율)를 백색 분말로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.57 (s, 1H), 8.57 (s, 3H), 8.36 (dd, *J* = 8.7, 4.1 Hz, 1H), 8.22 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (ddd, *J* = 15.1, 8.5, 6.7 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.27 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.29 (t, *J* = 12.2 Hz, 1H), 3.13 (q, *J* = 8.5, 7.4 Hz, 2H), 3.09 - 2.97 (m, 2H), 2.77 (t, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.56 - 2.50 (m, 1H), 1.95 (dq, *J* = 14.9, 7.7, 7.2 Hz, 1H), 1.66 - 1.50 (m, 1H), 0.70 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); LCMS (EI) *m/z* 514.2 (C₂₆H₂₇F₃N₅O₃, (M + H)⁺).

[0304] 단계 6. *N*-{(7*R*)-4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로펜타[b]피리딘-3-일}-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-카복스아마이드(**화합물 1 유리 염기**)의 합성

[0305] 200L 유리 반응기에 오버헤드 교반기, 응축기, 열전쌍, 첨가 깔때기, 및 질소 유입구를 장치하고, 장치를 질소로 퍼징하였다. 탄산나트륨(18,264g) 및 시수(potable water)(86.2L)를 반응기에 충전시키고, 용액이 수득될 때까지 약 50분 동안 교반하였다. 메틸렌 클로라이드(107.8L)를 반응기에 충전시켰다. 온도를 약 27°C로 유지시키면서 *N*-{(7*R*)-4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로펜타[b]피리딘-3-일}-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-카복스아마이드 다이하이드로클로라이드(**화합물 1 이염화수소산염**)(4300g)를 약 27분에 걸쳐서 반응기에 충전시키고, 투명한 용액이 수득될 때까지 반응 혼합물을 약 23°C에서 약 22시간 동안 교반하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 메틸렌 클로라이드(26.9L)로 추출하였다. 합한 유기 상을 시수(세척당 26.9L)로 2회 세척하고, 감압 하에서 약 54°C에서 농축시켜 목적하는 생성물, *N*-{(7*R*)-4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로펜타[b]피리딘-3-일}-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-카복스아마이드(**화합물 1 유리 염기**, 3838 g)을 밝은 황색 고체로서 얻었고, 이것을 추가로 정제하지 않고 후속 반응에서 직접 사용하였다. LCMS (EI) *m/z* 514.2 (C₂₆H₂₇F₃N₅O₃, (M + H)⁺).

[0306] 단계 7. *N*-{(7*R*)-4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로펜타[b]피리딘-3-일}-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-카복스아마이드 인산(**화합물 1 인산염**)의 합성

[0307] 100L 유리 반응기에 오버헤드 교반기, 응축기, 열전쌍, 첨가 깔때기, 및 질소 유입구를 장치하고, 장치를 질소로 퍼징하였다. 별도로, 실온에서 85% H₃PO₄(980g)의 수성 용액 및 2-프로판올(IPA, 5.7L)을 철저히 혼합함으로써 인산 용액을 제조하였다. 인산 용액을 인-라인 필터를 통해서 폴리시 여과(polish filtering)하였다. 별도로, 메탄올(19.0L), USP 정제수(1.9L), 및 2-프로판올을 인-라인 필터를 통해서 폴리시 여과하였다. 여과된 메탄올(19.0L), *N*-{(7*R*)-4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로펜타[b]피리딘-3-일}-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-카복스아마이드(**화합물 1 유리 염기**)(3800g), 여과된 USP 정제수(1.9L), 및 여과된 2-프로판올(15.2L)을 순차적으로 반응기에 충전시켰다. 반응 혼합물을 약 56°C로 가열하였다. 온도를 약 59°C로 유지시키면서, 여과된 인산 용액(5.8L)을 반응기에 약 45분에 걸쳐서 충전시켰다. 온도를 약 62°C로 유지시키면서, 용기를 여과된 2-프로판올(5.8L)을 사용하여 반응 혼합물 중에 행겼다. 온도를 약 58°C로 유지시키면서, 여과된 2-프로판올(15.2L)을 충전시키고, 반응 혼합물을 약 57°C에서 약 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 약 26°C로 냉각시키고, 약 17°C에서 약 3.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 여과된 2-프로판올(22.8L) 및 여과된 헵탄(22.8L)의 헵탄을 인-라인 필터를 통해서 폴리시 여과함으로써 별도로 제조됨)으로 순차적으로 세척하였다. 생성물을 필터 상에서 건조시키고, 이어서 20 내지 54°C에서 감압 하에서 건조시켜 목적하는 생성물, *N*-{(7*R*)-4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-

3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-3-일]-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-카복스아마이드 인산염(**화합물 1 인산염**)(3952g, 99.0% 초과 HPLC에 의한 순도, 87.3% 수율)을 백색 내지 회백색 결정질 고체로서 얻었다.

[0308] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.43 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.38 (dd, $J = 8.7, 4.1$ Hz, 1H), 8.20 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.66 (ddd, $J = 15.2, 8.4, 6.7$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.19 (s, 2H), 4.82 (dd, $J = 6.9, 4.5$ Hz, 1H), 3.22 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.18 - 2.99 (m, 3H), 2.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.79 - 2.67 (m, 1H), 2.59 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.27 (dt, $J = 13.5, 6.6$ Hz, 1H), 1.92 - 1.74 (m, 1H), 1.58 - 1.39 (m, 1H), 0.70 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 163.1, 160.5, 159.5 (dd, $J_{\text{CF}} = 249.4, 6.6$ Hz), 159.0 (d, $J_{\text{CF}} = 261.8$ Hz), 146.0 (d, $J_{\text{CF}} = 4.2$), 144.6, 136.1 ($J_{\text{CF}} = 18.6$), 140.8, 132.8 (t, $J_{\text{CF}} = 10.6$ Hz), 130.6, 128.5, 126.2 (d, $J_{\text{CF}} = 20.5$), 125.4 (d, $J_{\text{CF}} = 6.4$), 112.4 (d, $J_{\text{CF}} = 20.8$ Hz), 110.7 (td, $J_{\text{CF}} = 19.5, 3.6$ Hz), 74.9, 72.8, 55.7, 54.0, 52.4, 37.7, 33.1, 26.9, 14.4 ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -117.26 (m, 1F), -113.77 (m, 2F) ppm; LCMS (EI) m/z 514.2 ($\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$, (M + H) $^+$).

[0309] 화합물 1 인산염에 대한 탄소, 수소, 및 질소의 정량 원소 분석(quantitative elemental microanalysis)의 결과는 제안된 실험식($\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_7\text{P}$)과 일치한다. $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_7\text{P}$ 에 대한 분석 계산치: C, 51.07; H, 4.78; N, 11.45. 실측치: C, 51.16; H, 4.70; N, 11.56.

[0310] 실시예 2

[0311] 화합물 1 인산염 형태 I의 X-선 분말 회절(XRPD)

[0312] 결정질 N-((7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-3-일]-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-카복스아마이드 인산염의 형태 I, (실시예 1, 단계 7 참고)을 XRPD에 의해서 특징구명하였다. X-선 분말 회절(XRPD)을 리가쿠 미니플렉스(Rigaku MiniFlex) X-선 분말 회절계(XRPD)로부터 얻었다. XRPD에 대한 일반적인 실험 절차는 다음과 같았다: (1) K_β 필터를 사용한 1.054056Å에서 구리로부터의 X-선 방사선; (2) 30KV, 15mA에서의 X-선 파워; 및 (3) 샘플 분말을 제로-배경 샘플 홀더 상에서 분산시킴. XRPD에 대한 일반적인 측정 조건은 다음과 같았다: 시작 각도 3도; 중단 각도 45도; 샘플링 0.02도; 및 스캔 속도 2도/분. XRPD 패턴을 도 1에 나타내고, XRPD 데이터를 표 1에 제공한다.

표 1

형태 I의 XRPD 데이터

2-세타 (°)	높이	H%
4.6	1078	100
8.7	52	4.8
9.4	377	35
12.5	160	14.8
13.1	926	85.9
14.0	62	5.8
16.2	937	86.9
17.4	534	49.6
17.9	717	66.5
18.8	708	65.7
19.4	616	57.1
20.3	199	18.5
21.1	960	89.1
22.3	294	27.3
23.0	700	65
24.8	746	69.3

[0313]

25.2	315	29.2
25.8	109	10.1
26.4	364	33.8
27.6	165	15.3
28.9	84	7.8
29.4	92	8.6
30.2	136	12.6
30.7	77	7.2
33.3	99	9.2
34.1	165	15.3
34.9	168	15.5
35.5	199	18.5
36.0	56	5.2
37.0	49	4.5
37.6	64	5.9
38.2	246	22.8
38.6	80	7.4
39.8	67	6.3
40.1	64	5.9
40.9	66	6.2
41.7	119	11
42.1	84	7.8
43.7	82	7.6
43.9	43	4

[0314]

[0315] 실시예 3

[0316] 화합물 1 인산염(형태 I)의 시차 주사 열량측정법(DSC)

[0317] 결정질 고체, *N*-{(7*R*)-4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로펜타[*b*]피리딘-3-일}-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-카복사아마이드 인산염, (실시예 1, 단계 7 참고)을 DSC에 의해서 특징규명하였다. DSC를 오토 샘플러가 구비된 티에이 인스트루먼트 시차 주사 열량측정법(TA Instruments Differential Scanning Calorimetry), 모델 Q200으로부터 얻었다. DSC 장비 조건은 다음과 같았다: 10°C/분으로 30 내지 350°C; T제로 알루미늄나 샘플 팬 및 뚜껑; 및 50ml/분에서의 질소 기체 유동. DSC 온도기록도를 도 2에 나타낸다. DSC 온도기록도는 시작 온도가 238.8°C이고, 247.1°C의 피크 온도를 갖는 주요 흡열 이벤트(용융/분해인 것으로 여겨짐) 및 시작 온도가 193.1°C이고, 198.4°C의 피크 온도를 갖는 작은 흡열 이벤트를 나타내었다. 다수의 많은 형태 I을 DSC에 의해서 특징규명하였고, 각각은 249.7 내지 254.7°C의 범위 내에서 발생한 주요 흡열 피크를 갖는 온도기록도를 갖는다.

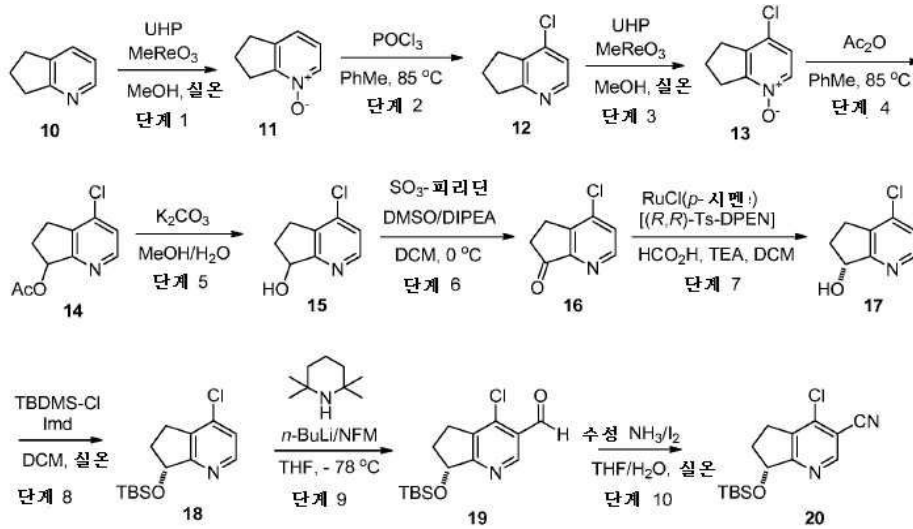
[0318] 실시예 4

[0319] 화합물 1 인산염(형태 I)의 열중량 분석법(TGA)

[0320] 결정질 고체, *N*-{(7*R*)-4-[(3*R*,4*R*,5*S*)-3-아미노-4-하이드록시-5-메틸피페리딘-1-일]-7-하이드록시-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로펜타[*b*]피리딘-3-일}-6-(2,6-다이플루오로페닐)-5-플루오로피리딘-2-카복사아마이드 인산염, (실시예 1, 단계 7 참고)을 TGA에 의해서 특징규명하였다. TGA를 티에이 인스트루먼트 열중량 분석기(TA Instrument Thermogravimetric Analyzer), 모델 Q500로부터 얻었다. TGA에 대한 일반적인 실험 조건은 다음과 같았다: 20°C/분으로 20°C로부터 600°C로의 상승; 질소 퍼지, 40ml/분에서의 기체 유동 그 다음 퍼지 유동의 균형; 60ml/분에서의 샘플 퍼지 유동; 백금 샘플 팬. TGA 온도기록도를 도 3에 나타낸다. 200°C 미만에서 약 2%의 중량 손실이 관찰되었으며, 이는 수분 및 잔류 용매의 손실과 연관된다고 여겨졌다. 다양하게 합성된 다수의 형태 I의 칼-피셔(Karl-Fischer) 분석을 수행하였고, 각각의 실험은 1.40 내지 1.50%의 범위 이내의 물 함량을 나타내었고, 이는 형태 I이 수화물, 예컨대 반수화물일 수 있음을 나타내었다.

[0321] 실시예 5

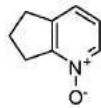
[0322] (7*R*)-7-[(*tert*-부틸(다이메틸)실릴)옥시]-4-클로로-6,7-다이하이드로-5*H*-사이클로펜타[*b*]피리딘-3-카보나이트릴 (20)의 비대칭 합성



[0323]

[0324]

단계 1. 6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘 1-옥사이드(11)



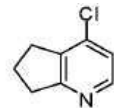
[0325]

[0326]

메탄올(50ml) 중의 6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘(10)(10.0g, 83.9mmol)의 혼합물에 우레아 하이드로젠 퍼옥사이드 부가물(UHP, 24g, 250mmol, 3.0당량) 및 메틸트라이옥소레늄(VII)(80mg, 0.3mmol, 0.0036당량)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후 감압 하에서 농축시켜 메탄올을 제거하였다. 더 이상의 증류물이 관찰되지 않게된 후, 메틸렌 클로라이드(100ml)를 첨가하고, 농축을 계속하였다. 생성된 잔류물을 메틸렌 클로라이드(100ml)로 처리하고, 실온에서 10분 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 메틸렌 클로라이드로 3회(3 x 50ml) 동안 추출하였다. 합한 여과액을 무수 황산나트륨(Na₂SO₄) 및 아황산수소 나트륨(NaHSO₃)으로 건조시킨 후, 실리카겔 패드(SiO₂) 상에서 여과하였다. 패드를 CH₂CH₂ 중의 10% MeOH(100ml)로 3회 동안 행겼다. 합한 여과액을 농축시켜 목적하는 생성물, 6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘 1-옥사이드(11, 11.5g, 99% 수율)를 희백색 고체로서 제공하였고, 이것을 추가로 정제하지 않고 후속 반응에서 사용하였다. 11의 경우: ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.08 (m, 2H), 3.15. (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.00. (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.16 (m, 2H) ppm; LCMS (EI) m/z 136 (C₈H₉NO, (M + H)⁺).

[0327]

단계 2. 4-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘(12)



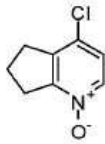
[0328]

[0329]

80 내지 85°C(내부 온도)에서 6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘 1-옥사이드(11, 12.0g, 84.3mmol)를 포스포릴 클로라이드(POCl₃, 24ml, 250mmol, 3.0당량) 및 톨루엔(48ml) 중에 2시간에 걸쳐서 분획당 약 0.2g으로 천천히 첨가하였다. 첨가의 완결 후에, 반응 혼합물을 계속 80 내지 85°C(내부 온도)에서 3시간 동안 교반하였다. 과량의 POCl₃ 및 톨루엔을 감압 하에서 60°C에서 제거하였다. 이어서 생성된 잔류물을 얼음(50g)과 포화 탄산나트륨 수용액(Na₂CO₃, 50ml)의 냉각된 혼합물에 부었다. 혼합물의 pH를 25% 수산화나트륨 수용액(NaOH, 약 30ml)을 사용하여 8로 조정하였다. 이어서, 혼합물을 메틸렌 클로라이드(3 x 100ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 실리카겔 패드(SiO₂, 36g) 및 차콜(6g, 실리카겔의 상부 상에 존재)을 통해서 여과하였다. 목적하는 생성물이 실리카겔 패드로부터 빠져나오지 않을 때까지 패드를 에틸 아세테이트(4 x 100ml)로 행구었다. 이어서, 합한 여과액을 감압 하에서 농축시켜 목적하는 생성물(12, 10.93g)을 제공하였다. 실온에서 THF(50ml) 중의 조 4-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘(12, 10.7g, 69.6m

mol)의 혼합물에 3-클로로벤조산(11g, 73mmol)을 첨가하였다. 이어서, 3-클로로벤조산이 용해될 때까지 혼합물을 실온에서 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 조 염을 고체로서 생성하였고, 이를 헥산(32ml)으로 처리하였다. 생성된 현탁액을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해서 수집하고, 헥산(2 x 32ml)으로 세척하였다. 더 많은 고체가 여과액으로부터 수집되었다. 합한 습윤 고체(약 18g)를 메틸렌 클로라이드(100 ml) 중에 용해시키고, 포화 Na₂CO₃ 수용액(2 x 20ml)으로 처리하였다. 수 층을 다시 메틸렌 클로라이드(50ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 및 농축시켜 정제된 목적하는 생성물, 4-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘(**12**, 7.1g)을 어두운 오일로서 제공하였다. **12**의 경우: ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.06. (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.98. (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.12 (m, 2H) ppm; LCMS (EI) m/z 154/156 (C₈H₈ClN, (M + H)⁺).

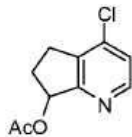
[0330] 단계 3. 4-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘 1-옥사이드(**13**)



[0331]

[0332] 메탄올(500ml) 중의 4-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘(**12**, 100.0g, 618.4mmol)의 혼합물에 우레아 하이드로젠 퍼옥사이드 부가물(UHP, 1.5eq, 87.3g, 928mmol, 1.5당량) 및 메틸트라이옥소레늄(VII)(925mg, 3.71mmol, 0.006당량)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 메탄올을 제거하였다. 메틸렌 클로라이드(500ml)를 첨가하고, 농축을 계속하였다. 생성된 잔류물을 메틸렌 클로라이드(500ml)로 처리하고, 생성된 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 메틸렌 클로라이드로 추출하였다(4 x 500ml). 합한 여과액을 무수 황산나트륨(Na₂SO₄) 및 아황산수소 나트륨(NaHSO₃)으로 건조시켰다. 이어서 혼합물을 실리카겔(SiO₂, 180g) 및 활성 차콜(10g)의 패드를 통해서 여과하였다. 패드를 CH₂CH₂ 중의 10% MeOH(500ml)로 3회 행겼다. 합한 여과액을 감압 하에서 농축시켜 목적하는 생성물, 4-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘 1-옥사이드 (**13**, 104g)을, 회백색 고체로서 제공하였다. **13**의 경우: ¹HNMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.04 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.98. (m, 4H), 2.08 (m, 2H) ppm; LCMS (EI) m/z 170/172 (C₈H₈ClNO, (M + H)⁺).

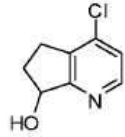
[0333] 단계 4. 4-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7-일 아세테이트(**14**)



[0334]

[0335] 80 내지 85°C에서 4-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘 1-옥사이드(**13**) (65.0g, 340mmol)를 아세트산 무수물(Ac₂O, 98ml, 1000mmol)과 톨루엔(325ml)의 혼합물에 1시간에 걸쳐서 나누어(분획당 6g) 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 생성된 혼합물을 80 내지 85°C에서 3시간 동안 교반하였다. LCMS 및/또는 HPLC가 반응 완결을 나타낼 때, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 아세트산 무수물 및 톨루엔을 제거하였다. 수득된, 목적하는 조 생성물 4-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7-일 아세테이트(**14**)를 추가로 정제하지 않고 후속 반응에서 직접 사용하였다. **14**의 경우: ¹HNMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.38 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.14. (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.07 (m, 1H) ppm; LCMS (EI) m/z 212/214 (C₁₀H₁₀ClNO₂, (M + H)⁺).

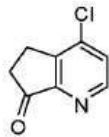
[0336] 단계 5. 4-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7-올(**15**)



[0337]

[0338] 0℃에서 MeOH(130ml) 및 물(130ml) 중의 4-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7-일 아세테이트 (14, 73g, 340mmol, 마지막 단계로부터의 텔레스코핑(telescoping)의 혼합물에 탄산칼륨(K₂CO₃, 130g, 920mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 서서히 가온시키고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 메탄올을 제거하였다. 침전된 고체를 여과에 의해서 수집하고, 물(3 x 100ml)로 세척하고, 건조시켜 조 생성물(15)의 제1 분획을 제공하였다. 수성 층을 DCM(3 x 300ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과 및 농축시켜 조 생성물(15)의 제2 분획을 제공하였다. 두 분획으로부터 암갈색 오일로서 수득된 목적하는 조 생성물, 4-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7-올(15, 61.9g, 93% 2 단계에 대한 수율)을 추가로 정제하지 않고 후속 단계에서 직접 사용하였다. 15의 경우: ¹HNMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.34 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.26. (t, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.09 (m, 1H) ppm; LCMS (EI) *m/z* 170/172 (C₈H₈ClNO, (M + H)⁺).

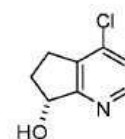
[0339] 단계 6. 4-클로로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7(6H)-온(16)



[0340]

[0341] 실온에서 메틸렌 클로라이드(800ml) 중의 4-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7-올(15, 110.3g, 650.32mmol)의 용액에 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(339.5g, 2627.0mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시킨 후, 다이메틸 설펝사이드(DMSO, 800g) 중의 피리딘-삼산화황(1:1)(200.0g, 1256.6mmol)을 35분에 걸쳐서 적가하고, 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 HPLC에 의해서 모니터링하였고, 약 30%의 출발 물질 15이 남아있었다. 추가량의 피리딘-삼산화황(1:1)(138g, 866.8mmol) 및 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(79.8g, 617mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 빙옥 하에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. 물(1000ml)을 반응 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 메틸렌 클로라이드를 제거하였다. 생성된 잔류물을 주위 깊게 포화 수성 NaHCO₃(2000ml) 중에 부었다. 고체를 여과에 의해서 수집하고, 물(2 x 200ml)로 세척하고, 건조시켜 목적하는 조 생성물(16)의 제1 분획을 제공하였다. 수성 여과액을 메틸렌 클로라이드(2 x 200ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과 및 농축시켜 목적하는 조 생성물(16)의 제2 분획을 제공하였다. 합한 목적하는 조 생성물을 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피(SiO₂, 0에서 50% 에틸 아세테이트/헥산으로의 용리)에 의해서 정제하여 목적하는 생성물, 4-클로로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7(6H)-온(16, 87g, 80% 수율)을, 황색에서 갈색 오일로서 제공하였고, 이것은 진공 하에서 방치 시에 고화되었다. 16의 경우: ¹HNMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.68 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.18 (m, 2H), 2.81 (m, 2H) ppm; LCMS (EI) *m/z* 168/170 (C₈H₆ClNO, (M + H)⁺).

[0342] 단계 7. (R)-4-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7-올(17)

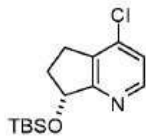


[0343]

[0344] 메틸렌 클로라이드(1100ml) 중의 4-클로로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7(6H)-온(16, 138.0g, 823.4mmol) 및 트라이에틸아민(TEA, 573.8ml, 4117mmol)의 용액에 RuCl(p-시덴)[(R,R)-Ts-DPEN](1.31g, 2.06mmol)을 실온에서 첨가

하였다. 생성된 혼합물을 탈기시키고, 5 내지 10°C로 냉각시키고, 질소 하에서 5 내지 10°C에서 교반하였다. 이어서 폼산(155.3ml, 4117mmol)을 7 내지 14°C(내부 온도)에서 반응 혼합물에 천천히 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 실온으로 서서히 가온시키고, 실온에서 22시간 동안 교반하였다. LC/MS 및 HPLC가 반응이 완결되었음을 나타냈을 때, 반응 혼합물을 포화 수성 중탄산나트륨(NaHCO₃) 용액(1000ml) 및 물(1500ml)로 반응정지시켰다. 두 층을 분리하고, 수성 층을 메틸렌 클로라이드(3 x 500ml)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과 및 농축시켜 목적하는 조 생성물, (R)-4-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7-올(**17**, 100% 수율로 추정됨)을 황색에서 갈색 오일로서 제공하였고, 이를 추가로 정제하지 않고 후속 반응을 위해서 직접 사용하였다. **17**의 경우: ¹HNMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.33 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.27 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.10 (m, 1H) ppm; LCMS (EI) *m/z* 170/172 (C₈H₈ClNO, (M + H)⁺).

[0345] 단계 8. (R)-7-(tert-부틸다이메틸실릴옥시)-4-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘(**18**)



[0346]

[0347] 무수 메틸렌 클로라이드(2500ml) 중의 (R)-4-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-7-올(**17**, 172.25g, 1015.6mmol)의 교반되는 용액에 *tert*-부틸다이메틸실릴 클로라이드(172.25g, 1015.6mmol) 및 1*H*-이미다졸(101.3g, 1472mmol)을 0 내지 5°C에서 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. LC/MS 및 HPLC가 반응이 완결되었음을 나타냈을 때, 반응 혼합물을 물(1000ml)로 반응정지시켰다. 두 층을 분리하고, 수성 층을 메틸렌 클로라이드(3 x 500ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과 및 농축시켜 목적하는 조 생성물(**18**)을 제공하였다. 실리카겔 크로마토그래피(SiO₂, 헥산 0에서 10% 에틸 아세테이트로의 용리) 상에서의 조 생성물의 정제는 목적하는 생성물, (R)-7-(*tert*-부틸다이메틸실릴옥시)-4-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘(**18**, 253.0g, 87.8% 2 단계에 대한 수율)을 황색에서 갈색 오일로서 제공하였다. **18**의 경우: ¹HNMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.36 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 5.21 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 0.93 (s, 9H), 0.22 (s, 3H), 0.16 (s, 3H) ppm; LCMS (EI) *m/z* 284/286 (C₁₄H₂₂ClNOSi, (M + H)⁺).

[0348] 단계 9. (R)-7-(tert-부틸다이메틸실릴옥시)-4-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-3-카르보알데하이드(**19**)

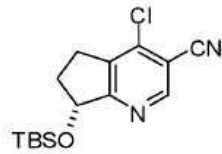


[0349]

[0350] -24°C 내지 -50°C에서 무수 테트라하이드로퓨란(THF, 680ml) 중의 2,2,6,6-테트라메틸-피페리딘(63.0g, 446mmol)의 교반되는 용액에 헥산 중의 2.5M *n*-부틸 리튬(180ml, 450mmol)의 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 -32°C를 초과까지 가온시키고, -32°C 내지 0°C에서 30분 동안 교반하고, 이어서 -78°C(외부 욕)로 냉각시켰다. 무수 테트라하이드로퓨란(380ml) 중의 (R)-7-(*tert*-부틸다이메틸실릴옥시)-4-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘(**18**, 106.0g, 373mmol)을 -74°C 내지 -76°C(내부 온도)에서 상기 냉각된 혼합물에 적가하였다. 생성된 암갈색 용액을 -74°C(내부 온도)에서 90분 동안 교반한 후, 무수 *N,N*-다이메틸포름아이드(DMF, 130g, 1129mmol)를 첨가하고, 내부 온도를 첨가 동안 -76°C 내지 -70°C로 유지시켰다. 생성된 반응 혼합물을 -74°C 내지 -72°C에서 2시간 동안 계속 교반하고, 그 후 1N HCl 수용액(500ml) 및 물(500ml)로 반응정지시켰다. 두 상을 분리하고, 수성 상을 MTBE(2 x 250ml)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(2 x 250ml)로 세척하고, 감압 하에서 농축시켜 조 생성물(**19**)을 제공하였다. 실리카겔 크로마토그래피(SiO₂, 헥산 중의 0에서 8% 에틸 아세테이트로

의 용리) 상에서의 조 생성물의 정제는 목적하는 생성물, (R)-7-(tert-부틸다이메틸실릴옥시)-4-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-3-카르보알데하이드(**19**, 110.7g, 94% 수율)을, 황색에서 갈색 오일로서 제공하였다. **19**의 경우: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.4 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 5.22 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 0.92 (s, 9H), 0.21 (s, 3H), 0.16 (s, 3H) ppm; LCMS (EI) m/z 312/314 (C₁₅H₂₂ClNO₂Si, (M + H)⁺).

[0351] 단계 10. (R)-7-(tert-부틸다이메틸실릴옥시)-4-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-3-카보나이트릴(**20**)



[0352] 실온에서 테트라하이드로퓨란(THF, 700ml) 중의 (R)-7-(tert-부틸다이메틸실릴옥시)-4-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-3-카르보알데하이드(**19**, 91.3g, 292mmol)의 교반되는 용액에 물 중의 14.8M 암모니아의 용액(350ml, 5950mmol) 및 아이오딘(I₂, 80.0g, 315mmol)을 빙수욕 하에서 첨가하였다(내부 온도를 16°C 내지 22°C로 제어함). 생성된 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후 10% Na₂S₂O₃ 수성 용액(200ml)으로 반응정지시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트(2 500ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(100ml)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에서 여과 및 농축시켜 목적하는 생성물, (R)-7-(tert-부틸다이메틸실릴옥시)-4-클로로-6,7-다이하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘-3-카보나이트릴(**20**, 89.9g, 98% 수율)을 황색에서 갈색 오일로서 제공하였다. **20**의 경우: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.68 (s, 1H), 5.22 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 0.92 (s, 9H), 0.20 (s, 3H), 0.18 (s, 3H) ppm; LCMS (EI) m/z 309/311 (C₁₅H₂₁ClN₂O₂Si, (M + H)⁺).

[0354] 실시예 6

[0355] 화합물 1 인산염 형태 I의 안정성 시험

[0356] 화합물 1 인산염 형태 I을 다양한 상이한 환경 조건에 적용하여 안정성을 평가하였다. 결과를 하기 표 2에 나타낸다. 데이터로부터 인지될 수 있는 바와 같이, 형태 I은 열 및 수분의 존재 하에서도 높은 안정성을 갖는다. 단지 210°C에서의 가열이 또 다른 고체 형태로의 가능한 전환을 나타내었지만, 그 전환은 40°C/75% RH에 4일 동안 노출 시에 가역적이었다.

표 2

조건	결정형 (XRPD)
물 중의 0.5% 메틸 셀룰로스 중의 현탁액	형태 I
1 주 동안 40 °C / 75%	형태 I
1 일 동안 50 °C 진공 건조	형태 I
1 일 동안 100 °C 진공 건조	형태 I
20 분 동안 210 °C 진공 건조	형태 I 아님
210 °C 진공 건조 그 다음 4 주 동안 40 °C/75% RH	형태 I

[0357]

[0358] 실시예 8

[0359] 화합물 1 인산염 형태 I의 제조

[0360] 절차 A-아이소프로판올:

- [0361] 아이소프로판올(0.5ml) 중의 화합물 1(25.68mg, 0.05mmol)의 용액에 아이소프로판올 중의 인산의 0.1M 용액 0.056ml(0.12mmol, 1.12eq.)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해서 수집하고, 필터 케이크를 공기-건조시켜 형태 I을 수득하였다.
- [0362] *절차 B-아세트나이트릴:*
- [0363] 화합물 1(50.35mg, 0.216mmol, 1eq.)을 0.1ml의 아세트나이트릴과 합하고, 혼합물을 2분 동안 교반하여 투명한 용액을 제공하였다. 생성된 용액에 아이소프로판올 중의 인산의 1M 용액 0.108ml(0.108mmol, 1.1eq.)를 첨가하여 끈적끈적한 슬러리를 제공하였다. 반응 혼합물을 78°C로 가열하고, 2시간 동안 교반(주석: 슬러리)하였고, 그 후 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 밤새 교반하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해서 수집하고, 필터 케이크를 건조시켜 형태 I을 제공하였다.
- [0364] 칼 피서 적정은 아세트나이트릴로부터의 화합물 1의 염은 약 1.419%의 물을 함유하였음을 나타내었다.
- [0365] *절차 C-에탄올:*
- [0366] 화합물 1(50.30mg, 0.216mmol, 1eq.)을 1.2ml의 에탄올과 합하고, 혼합물을 교반하여 투명한 용액을 제공하였다. 생성된 용액에 아이소프로판올 중의 인산의 1M 용액 0.108ml(0.108mmol, 1.1eq.)를 첨가하여 슬러리를 제공하였다. 생성된 반응 혼합물을 79°C로 가열하고, 2시간 동안 교반하였고, 그 시간 후 반응 혼합물을 81 내지 83°C에서 2시간 동안 교반하였다(주석: 슬러리). 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 2시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해서 분리하고, 필터 케이크를 건조시켜 형태 I(55mg, 91.8%)을 제공하였다.
- [0367] *절차 D-메탄올:*
- [0368] 화합물 1(50mg, 0.216mmol, 1eq.)을 0.5ml의 메탄올과 합하여 투명한 용액을 제공하였다. 생성된 용액에 아이소프로판올 중의 인산의 1M 용액 0.95ml(0.95mmol, 1.25 eq.)를 첨가하여 끈적끈적한 슬러리를 제공하였다. 메탄올(0.5ml)를 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였고, 그 시간 후 반응 혼합물을 78°C로 가열하고, 그 온도에서 2시간 동안 교반하였다(주석: 슬러리). 생성된 침전물을 여과에 의해서 수집하고, 필터 케이크를 건조시켜 형태 I(42.6mg, 91.7%)을 제공하였다.
- [0369] 화합물 1 유리 염기와 인산 사이에서의 화학량론적 비율은 원소 분석에 의해서 1:1인 것으로 결정되었다. 원소 분석: C₂₆H₂₉F₃N₅O₇P에 대한 계산치: C, 51.07; H, 4.78; N, 11.45; P, 5.07. 실측치: C, 49.23; H, 4.57; N, 10.85; P, 5.28.
- [0370] **실시예 9**
- [0371] **25°C 및 50°C에서 상 평형 조건 하에서 화합물 1 인산염 형태 I안정성 시험.**
- [0372] 상 식별을 위해서 우세한 결정 형태에 대한 정보를 제공하도록 상 평형 연구를 설계하였다. 화합물 1 인산염(형태 I)을 IKA(등록상표) ETS-D5 온도 제어기 및 IKA(등록상표) RCT 기본 안전성 제어에 의해서 제어된 25 ± 1°C (클로로폼, DMF, 1,4-다이옥산, 메탄올 및 메탄올/20% 물, 2-메톡시에탄올 및 2-메톡시에탄올/20% 물, MIBK, THF 및 THF/20% 물, 아세톤, n-BuOH 및 n-BuOH/20% 물, EtOH 및 EtOH/20% 물, 아이소부틸 아세테이트, 1-프로판올 및 1-프로판올/20% 물, 아이소프로판올, 물, 및 MEK) 및 50 ± 1°C(클로로폼, DMF, 1,4-다이옥산, 메탄올 및 메탄올/20% 물, 2-메톡시에탄올 및 2-메톡시에탄올/20% 물, MIBK, THF 및 THF/20% 물, 아세톤, n-BuOH 및 n-BuOH/20% 물, EtOH 및 EtOH/20% 물, EtOAc, 에틸 폼에이트, 1-프로판올 및 1-프로판올/20% 물, 아이소프로판올, IPA/MeOH/물(1.73/0.79/0.08), IPA/물 (3/2), 물)에서 용매의 대표적인 군에서 평형화시켰다.
- [0373] 탁한 용액이 수득될 때까지 용매 또는 용매의 혼합물(각각의 온도에 대한 목록으로부터 선택됨) 3ml에 화합물 1 포스페이트(형태 I)를 첨가하고, 이어서 화합물 1 포스페이트(형태 I) 약 30mg를 탁한 용액에 첨가하였다. 혼합물을 25 ± 1°C 또는 50 ± 1°C에서 각각 2 내지 3일 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, XRPD에 의해서 분석하였다. 물질은 시험된 용매 및 용매 혼합물 모두에서 25 ± 1°C 및 50 ± 1°C에서 상 평형 동안 형태 I이었고, 이것은 출발 물질 화합물 1 포스페이트(형태 I)와 동일하다.
- [0374] **실시예 10**
- [0375] **화합물 1 인산염 형태 II의 제조 및 특징규명.**
- [0376] DMF 중의 화합물 1 포스페이트 형태 I의 포화 용액(실시예 1에서 제조됨, 20ml)을 교반하지 않고 25 ± 1°C에서 공기 하에서 증발시켜 고체를 제공하였고, 이것은 XRPD, DSC 및 TGA에 의해서 형태 II로서 특징규명되었다.

[0377] XRPD 데이터를 획득하기 위한 실험 파라미터는 실시예 2에 기술된 바와 같다. XRPD 패턴을 도 7에 나타내고, XRPD 데이터를 표 3에 제공한다.

표 3

XRPD 데이터 형태 II

2- 세타(°)	높이	H%
4.7	2194	100
9.4	970	44.2
13.1	82	3.7
14.1	188	8.6
16.2	83	3.8
18.8	2026	92.4
19.2	171	7.8
21.2	446	20.3
22.3	107	4.9
23.0	123	5.6
24.8	305	13.9
26.4	99	4.5
26.7	139	6.3
27.6	113	5.1
28.4	83	3.8
29.0	29	1.3
29.4	40	1.8
30.2	184	8.4
33.3	322	14.7
34.1	135	6.2
34.9	264	12
38.2	136	6.2
38.8	48	2.2
39.8	85	3.9
43.3	166	7.6

[0378]

[0379] DSC 데이터를 획득하기 위한 실험 파라미터는 실시예 3에 기술된 바와 같다. DSC 온도기록도를 도 8에 나타내고, 이것은 약 249℃에서 흡열 이벤트를 나타낸다.

[0380] TGA 데이터를 획득하기 위한 실험 파라미터는 실시예 4에 기술된 바와 같다. TGA 온도기록도를 도 9에 나타낸다.

[0381] 실시예 11

[0382] 화합물 1 인산염 형태 III의 제조 및 특징규명.

[0383] DMF 중의 화합물 1 포스페이트(형태 I)의 포화 용액 20ml를 교반하지 않고 50 ±1℃에서 공기 하에서 증발시켜 고체를 제공하였고, 이것은 XRPD, DSC 및 TGA에 의해서 형태 III으로서 특징규명되었다.

[0384] XRPD 데이터를 획득하기 위한 실험 파라미터는 실시예 2에 기술된 바와 같다. XRPD 패턴을 도 10에 나타내고, XRPD 데이터를 표 4에 제공한다.

표 4

XRPD 데이터 형태 III

2- 세타(°)	높이	H%
4.6	425	85.1
7.1	50	9.9
9.4	129	25.9
13.3	166	33.3
15.7	89	17.8
16.3	173	34.7
18.9	500	100
19.2	289	57.9
21.2	290	58
22.5	220	44.1
23.1	216	43.2
24.3	88	17.7
24.9	142	28.4
25.6	65	13.1
26.7	165	33.1
27.7	89	17.7
29.1	61	12.1
30.4	62	12.4
33.4	41	8.2
34.2	66	13.2
35.0	72	14.3
38.3	46	9.3
38.8	57	11.5
43.4	43	8.7

[0385]

[0386] DSC 데이터를 획득하기 위한 실험 파라미터는 실시예 3에 기술된 바와 같다. DSC 온도기록도를 도 11에 나타내고, 이것은 약 250℃에서 흡열 이벤트를 나타낸다.

[0387] TGA 데이터를 획득하기 위한 실험 파라미터는 실시예 4에 기술된 바와 같다. TGA 온도기록도를 도 12에 나타낸다.

[0388] 실시예 12

[0389] 화합물 1 인산염 형태 IV의 제조 및 특징규명.

[0390] 물 중의 화합물 1 포스페이트 형태 I의 포화 용액 20mℓ를 교반하지 않고 50 ±1℃에서 공기 하에서 증발시켜 고체를 제공하였고, 이것은 XRPD, DSC 및 TGA에 의해서 형태 IV로서 특징규명되었다.

[0391] XRPD 데이터를 획득하기 위한 실험 파라미터는 실시예 2에 기술된 바와 같다. XRPD 패턴을 도 13에 나타내고, XRPD 데이터를 표 5에 제공한다.

표 5

XRPD 데이터 형태 IV

2-세타(°)	높이	H%
4.1	81	62.1
4.9	52	39.9
6.9	45	34.7
7.4	63	48.3
8.0	37	28.6
11.0	44	34
12.8	38	29
13.3	96	73.9
16.4	130	100
17.7	78	59.4
18.1	88	67.1
18.6	102	77.8
19.0	55	42
19.8	118	90.1
20.6	42	32.3
21.4	114	87
22.6	46	35.5
23.3	81	62
25.0	61	46.8
26.7	46	35.5
35.7	26	20.2
38.4	27	20.3

[0392]

[0393]

DSC 데이터를 획득하기 위한 실험 파라미터는 실시예 3에 기술된 바와 같다. DSC 온도기록도를 도 14에 나타내고, 이것은 약 245℃에서 흡열 이벤트를 나타낸다.

[0394]

TGA 데이터를 획득하기 위한 실험 파라미터는 실시예 4에 기술된 바와 같다. TGA 온도기록도를 도 15에 나타낸다.

[0395]

실시예 13

[0396]

화합물 1 인산염 형태 V의 제조 및 특징규명.

[0397]

35℃에서 제조된, 물 중의 화합물 1 포스페이트의 포화 용액 100ml를 4 내지 5℃로 급냉시키고, 그 온도에서 1 시간 동안 유지시켜 묽은 슬러리를 제공하였고, 이것을 여과하고, 1시간 동안 공기-건조시켰다. 고체는 화합물 1 포스페이트 형태 V로서 배정되었고, XRPD, DSC 및 TGA에 의해서 특징규명되었다.

[0398]

XRPD 데이터를 획득하기 위한 실험 파라미터는 실시예 2에 기술된 바와 같다. XRPD 패턴을 도 16에 나타내고, XRPD 데이터를 표 6에 제공한다.

표 6

XRPD 데이터 형태 V

2-세타(°)	높이	H%
4.2	50	8.5
5.5	53	9
7.3	301	51.4
9.3	75	12.8
10.2	46	7.8
10.9	316	53.9
11.9	50	8.5
12.7	72	12.4
13.1	148	25.2
14.7	84	14.4
16.4	479	81.8
17.5	159	27.2
18.1	232	39.6
18.5	586	100
19.8	531	90.6
20.6	88	15
21.2	102	17.3
22.6	244	41.6
23.1	91	15.5
23.8	81	13.9
24.7	120	20.6
26.1	252	43.1
26.7	161	27.5
30.5	116	19.7
30.8	61	10.5
31.8	69	11.8
35.1	86	14.6
35.5	65	11.2
37.3	104	17.7
37.7	65	11.1
39.7	53	9.1
44.2	51	8.7

[0399]

[0400] DSC 데이터를 획득하기 위한 실험 파라미터는 실시예 3에 기술된 바와 같다. DSC 온도기록도를 도 17에 나타낸다.

[0401] TGA 데이터를 획득하기 위한 실험 파라미터는 실시예 4에 기술된 바와 같다. TGA 온도기록도를 도 18에 나타낸다.

[0402] 실시예 14

[0403] 화합물 1 인산염 형태 VI의 제조 및 특징규명.

[0404] 물 150ml에 화합물 1 포스페이트를 첨가하여 슬러리를 제공하였고, 이것을 2시간 동안 교반하여 현탁액을 제공하였다. 현탁액을 여과하고, 여과액을 4 내지 5°C로 냉각시키고, 4내지 5°C에서 3일 동안 유지시켰다. 현탁액을 여과하여 결정 고체를 단리하고, 이것은 XRPD, DSC 및 TGA에 의해서 형태 VI라 특징규명되었다.

[0405] XRPD 데이터를 획득하기 위한 실험 파라미터는 실시예 2에 기술된 바와 같다. XRPD 패턴을 도 19에 나타내고, XRPD 데이터를 표 7에 제공한다.

표 7

XRPD 데이터 형태 VI

2- 세타(°)	높이	H%
3.7	133	21.2
4.1	222	35.4
6.5	629	100
8.3	437	69.5
10.7	216	34.4
13.2	230	36.6
14.6	171	27.3
16.1	61	9.7
17.3	263	41.8
18.3	59	9.4
19.1	444	70.7
20.1	171	27.2
20.8	77	12.2
21.5	130	20.7
21.8	74	11.7
22.8	59	9.4
24.1	85	13.5
25.1	114	18.1
26.6	108	17.2
27.1	74	11.7
27.8	83	13.2
30.8	93	14.8
34.5	47	7.5
36.2	80	12.7
38.5	60	9.5
40.2	54	8.7
40.8	49	7.8
44.6	45	7.2

[0406]

[0407] DSC 데이터를 획득하기 위한 실험 파라미터는 실시예 3에 기술된 바와 같다. DSC 온도기록도를 도 20에 나타낸다.

[0408] TGA 데이터를 획득하기 위한 실험 파라미터는 실시예 4에 기술된 바와 같다. TGA 온도기록도를 도 21에 나타낸다.

[0409] 실시예 15

[0410] 역-용매 첨가를 사용한 화합물 1 포스페이트의 다형성(polymorphism)의 연구

[0411] 화합물 1 포스페이트(형태 I)를 DMF, MeOH, MeOH/20% 물 및 DMSO에 각각 첨가함으로써 화합물 1 포스페이트의 포화 용액을 제조하였다. 역-용매를 첨가하여 침전을 유도하였다. MTBE, IPAc, EtOAc, MeCN, MIBK, MEK 및 톨루엔을 역-용매로서 선택하였다. 역-용매 첨가 시에 임의의 미립자 고체를 생성하지 않은 실험은 추가로 연구하지 않았다.

[0412] 역용매 첨가(표 8 참고) 시에, 형태 I은 MeOH/IPAc, MeOH/EtOAc, MeOH/MEK, 수성 MeOH/MTBE, DMSO/MeCN, DMSO/IPAc, 및 DMSO/MEK로부터 식별되었다. 형태 II는 MeOH/MeCN, 수성 MeOH/MeCN, 및 수성 MeOH/IPAc로부터 식별되었다. 무정형은 MeOH/TBME 및 MeOH/MIBK로부터 발견되었다.

[0413] 무정형 화합물 1 포스페이트에 대한 XRPD 패턴을 도 23에 나타낸다.

표 8

용매 (mL)	역-용매 (mL)	고체 상태 형태
DMF (2mL)	IPAc (8mL)	해당 없음
DMF (2mL)	MTBE (8mL)	해당 없음
MeOH (2mL)	MTBE (8mL)	무정형
MeOH (2mL)	IPAc (8mL)	형태 I
MeOH (2mL)	EtOAc (8mL)	형태 I
MeOH (2mL)	CH ₂ Cl ₂ (8mL)	투명한 용액
MeOH (2mL)	MeCN (8mL)	형태 II
MeOH (2mL)	MIBK (8mL)	무정형
MeOH (2mL)	MEK (8mL)	형태 I
MeOH/20% 물 (2mL)	MeCN (8mL)	형태 II
MeOH/20% 물 (2mL)	MTBE (8mL)	형태 I
MeOH/20% 물 (2mL)	IPAc (8mL)	형태 II
DMSO (0.5mL)	MeCN (5mL)	형태 I
DMSO (0.5mL)	IPAc (5mL)	형태 I
DMSO (0.5mL)	MEK (5.5mL)	형태 I
DMSO (0.5mL)	아세톤 (8mL)	해당 없음
DMSO (0.5mL)	톨루엔 (6mL)	해당 없음

[0414]

[0415] 실시예 16

[0416] 역 첨가를 사용한 화합물 1 포스페이트의 다형성의 연구

[0417] 화합물 1 포스페이트의 표화 용액을 표 9에 열거된 DMF, MeOH, MeOH/20% 물 및 DMSO 중에서 제조하고, 더 많은 부피의 혼화성 역-용매(즉, MTBE, IPAc, EtOAc, MeCN)에 첨가하였다. 역-용매에 첨가할 때 임의의 미립자 고체를 생성하지 않은 실험은 추가로 연구하지 않았다. 형태 II가 MeOH/MeCN, 수성 MeOH/MeCN, 및 수성 MeOH/IPAc로부터 식별된 것을 제외하고는, 대부분의 용매로부터 형태 I이 식별되었다. 무정형 고체는 MeOH/MTBE, MeOH/EtOAc 및 MeOH/MIBK로부터 식별되었다.

표 9

용매 (mL)	역-용매 (mL)	고체 상태 형태
DMF (2mL)	IPAc (8mL)	해당 없음
DMF (2mL)	MTBE (8mL)	해당 없음
MeOH (2mL)	MTBE (8mL)	무정형
MeOH (2mL)	IPAc (8mL)	형태 I
MeOH (2mL)	EtOAc (8mL)	무정형
MeOH (2mL)	CH ₂ Cl ₂ (8mL)	해당 없음
MeOH (2mL)	MeCN (8mL)	형태 II
MeOH (2mL)	MIBK (8mL)	무정형
MeOH (2mL)	MEK (8mL)	형태 I
MeOH/20% 물 (2mL)	MeCN (8mL)	형태 II
MeOH/20% 물 (2mL)	MTBE (8mL)	형태 I
MeOH/20% 물 (2mL)	IPAc (8mL)	형태 II
DMSO (0.5mL)	IPAc (5mL)	형태 I
DMSO (0.5mL)	MeCN (5mL)	형태 I
DMSO (0.5mL)	MEK (5.5mL)	형태 I
DMSO (0.5mL)	아세톤 (8mL)	해당 없음
DMSO (0.5mL)	톨루엔 (6mL)	해당 없음

[0418]

[0419] 실시예 17

[0420] 급냉을 사용한 화합물 1 포스페이트 연구

[0421] 35℃에서 제조된 화합물 1 포스페이트의 포화 용액을 약 -20℃ 내지 -25℃로 급냉시켜 더 높은 에너지의 결정형의 침전을 유도하였다. 25℃ 및 50℃에서 측정된 용해도 데이터(실시예 7 참고)를 기초로 대표적인 용매를 선택하였다. 연구된 용매 및 실험으로부터 생성된 결정형을 표 10에 나타낸다. 수성 THF 및 수성 EtOH로부터 형태 I이 식별되었다. 물로부터 형태 V 및 형태 VI이 식별되었다.

표 10

용매(mL)	고체 상태 형태
DMF	투명한 용액
MeOH	투명한 용액
MeOH/20% 물	투명한 용액
2-메톡시에탄올	투명한 용액
2-메톡시에탄올/20% 물	투명한 용액
THF/20% 물	형태 I
EtOH/20% 물	형태 I
1-PrOH/20% 물	투명한 용액
2-PrOH/20% 물	투명한 용액
물 (4 내지 5° C로 냉각됨)	형태 V
물 (4 내지 5° C로 냉각됨)	형태 VI

[0422]

[0423] 실시예 18

[0424] 가열 및 냉각 사이클을 사용한 화합물 1 포스페이트의 다형성의 연구

[0425] 본 실험은 안정한 결정형을 찾기 위해서 설계되었다. 포화 용액을 50℃에서 제조하고, 프로그래밍된 순환하는 욕을 사용함으로써 욕 중에서 냉각시켜 모든 용매에 대해서 투명한 용액을 제공하였다. 투명한 용액에 약 10mg의 화합물 1 포스페이트 형태 I을 첨가하여 슬러리를 제공하였다. 이어서, 생성된 슬러리를 2시간에 걸쳐서 50℃로 가열하고, 이어서 2시간에 걸쳐서 5℃로 냉각시켰다. 이 과정을 3일 동안 반복하였고, 추가 분석을 위해서 고체를 여과하였다. 결과를 표 11에 나타낸다. 샘플 전부에 대해서 형태 I이 식별되었다.

표 11

용매(mL)	고체 상태 형태
DMF	형태 I
메탄올	형태 I
메탄올/20% 물	형태 I
2-메톡시에탄올	형태 I
2-메톡시에탄올/20% 물	형태 I
THF/20% 물	형태 I
n-BuOH/10% 물	형태 I
EtOH/20% 물	형태 I
n-프로판올/20% 물	형태 I
IPA/30% 물	형태 I
물	형태 I

[0426]

[0427] 실시예 19

[0428] 증발을 사용한 화합물 1 포스페이트의 다형성의 연구

[0429] 증발 연구를 수행하여 비제어된 침전 동안 우세한 결정 형태를 식별하였다. 어떤 미립자 고체(즉, 투명한 얇은 막 및 오일)도 생성되지 않은 실험은 추가로 연구하지 않았다(해당 없음). XRPD를 사용하여 IKA(등록상표) ETS-D5 온도 제어기 및 IKA(등록상표) RCT 기본 안전성 제어에 의해서 제어된 25 ± 1℃ 및 50 ± 1℃에서 증발 샘플의 결정형의 고체-상태 모폴로지를 특징규명하였다.

[0430] 결과를 표 12(25 ± 1℃) 및 표 13(50 ± 1℃)에 제공한다. 25 ± 1℃(표 12)에서의 증발은 다형성 형태

II(DMF)를 생성하였다. 50 ± 1°C(표 13)에서의 증발은 형태 III(DMF) 및 형태 IV(물)를 포함하는 2종의 다형성 형태를 생성하였다.

표 12

25 ± 1° C에서의 증발

용매(mL)	고체 상태 형태
MeCN	해당 없음
클로로폼	해당 없음
다이클로로메탄	해당 없음
DMF	형태 II
1,4-다이옥산/5%물	해당 없음
1,4-다이옥산	해당 없음
메탄올	해당 없음
메탄올/20%물	형태 I
2-메톡시에탄올	형태 I
MIBK	해당 없음
톨루엔	해당 없음
헥산	해당 없음
THF	해당 없음
아세톤	해당 없음
n-BuOH	해당 없음
MTBE	해당 없음
DMSO	형태 I
EtOH	해당 없음
EtOAc	해당 없음
에틸 폼에이트	해당 없음
헵탄	해당 없음
아이소부틸 아세테이트	해당 없음
IPAc	해당 없음
1-프로판올	해당 없음
IPA	해당 없음
물	해당 없음
MEK	해당 없음

[0431]

표 13

증발 50 ± 1° C

용매(mL)	고체 상태 형태
MeCN	해당 없음
클로로폼	해당 없음
DMF	형태 III
1,4-다이옥산	해당 없음
메탄올	형태 I
MeOH/20% 물	형태 I
2-메톡시에탄올	형태 I
MIBK	해당 없음
톨루엔	해당 없음
헥산	해당 없음
THF	해당 없음
아세톤	해당 없음
n-BuOH	해당 없음
MTBE	해당 없음
DMSO	형태 I
EtOH	해당 없음
EtOAc	해당 없음
에틸 폼에이트	해당 없음
헵탄	해당 없음
아이소부틸 아세테이트	해당 없음
IPAc	해당 없음
1-프로판올	해당 없음
IPA	해당 없음
물	형태 IV
MEK	해당 없음

[0432]

[0433] 실시예 20

[0434] IPA/MeOH/물/DMSO 중에서 화합물 1 포스페이트 결정질 고체의 경쟁적인 안정성 연구

[0435] 화합물 1 포스페이트 고체 형태의 변형을 평가하기 위해서, 경쟁적인 슬러리 실험을 하기와 같이 수행하였다: 표 14에 열거된 바와 같은 용매 중의 화합물 1 포스페이트 형태 I의 포화 용액(1.5ml)에 형태I(6mg)을 첨가하고, 그 다음 교반하여 탁한 용액을 제공하였고, 이어서 형태 II 내지 형태 VI 각각 6mg을 혼합물에 첨가하였다. 슬러리를 2일 동안 실온에서 교반하고, XRPD에 의해서 분석하였다. 표 14에서의 결과는 화합물 1 포스페이트 형태 I이 IPA/메탄올/물/DMSO 혼합물 중 하나에서 가장 안정한 형태일 것이라는 것을 나타내었다.

표 14

용매(mL)	고체 상태 형태
IPA/MeOH/물/DMSO (61.8 / 28.2 / 2.9 / 7.1)	형태 I
IPA/MeOH/물/DMSO (56.6 / 28.3 / 3.0 / 12.1)	형태 I

[0436]

[0437] 실시예 22

[0438] 화합물 1 포스페이트 결정질 고체 형태의 갈 피서 적정

[0439] 화합물 1 포스페이트 다형체 형태 I 내지 VI을 표 15에 제공한다.

표 15

고체 상태 형태	물 %	주석
형태 I	1.5	GMP 건조됨
형태 II	1.4	바이알 중에 밀봉된 샘플
형태 III	1.4	바이알 중에 밀봉된 샘플
형태 IV	3.0	바이알 중에 밀봉된 샘플
형태 V	2.4	바이알 중에 밀봉된 샘플
형태 VI	15.9	거의 새로운 샘플

[0440]

[0441]

화합물 1 포스페이트 형태 I 내지 VI의 칼-피셔 분석을 수행하였다. 각각의 실험은 1.40 내지 15.9% 내의 물 함량을 나타내었으며, 이는 형태 I 내지 VI 각각이 수화되어 있을 수 있음을 나타낸다.

[0442]

실시예 23

[0443]

화합물 1 이염화수소산염의 제조 및 특징규명

[0444]

화합물 1(55.2mg, 0.107mmol)을 0.7ml의 아이소프로필 알코올(IPA)과 합하고, 2분 동안 교반하여 투명한 용액을 제공하였다. 염화수소산 용액(0.25ml, 0.25mmol, 2.34eq; IPAc 중의 3.7M HCl로부터의 IPA/IPAc 중의 1M HCl)을 첨가하여 슬러리를 제공하였고, 이것을 50℃로 가열하고, 15분 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 RT로 냉각시키고, 밤새 교반하고, 진공 하에서 여과 및 건조시켜(6시간) 최종 생성물(61.8mg, 98%)을 제공하였다.

[0445]

화합물 1과 염화수소산 사이의 화학량론적 비율은 원소 분석에 의해서 1:2인 것으로 결정되었다. ¹H NMR은 염이 7.8%의 아이소프로판올을 함유한 것을 나타내었고, 칼-피셔 적정은 약 0.586%의 물 함량을 나타내었다. 원소 분석: C₂₉H₃₅Cl₂F₃N₅O₄에 대한 계산치: C, 53.67; H, 5.35; N, 10.80; Cl, 10.95. 실측치: C, 53.26; H, 5.21; N, 10.57; Cl, 10.83.

[0446]

화합물 1 이염화수소산염을 XRPD, DSC 및 TGA에 의해서 특징규명하였다. XRPD 데이터를 획득하기 위한 실험 파라미터는 실시예 2에 기술된 바와 같다. XRPD 패턴을 도 4에 나타낸다. DSC 데이터를 획득하기 위한 실험 파라미터는 실시예 3에 기술된 바와 같다. DSC 온도기록도를 도 5에 나타낸다. DSC 온도기록도는 약 213℃에서 주요 흡열 피크를 나타내었다. TGA 데이터를 획득하기 위한 실험 파라미터는 실시예 4에 기술된 바와 같다. TGA 온도 기록도를 도 6에 나타낸다.

[0447]

XRPD 데이터를 표 17에 제공한다.

표 17

2- 세타(°)	높이	H%
3.8	176	19.5
8.3	376	41.8
11.2	152	16.9
12.4	231	25.7
13.9	79	8.8
15.6	218	24.2
16.6	129	14.3
18.9	632	70.3
20.0	103	11.4
22.1	186	20.6
23.1	194	21.5
23.9	108	12.1
25.0	899	100
26.2	95	10.6
27.2	167	18.6
28.4	197	21.9
30.0	228	25.3
31.8	150	16.7
33.6	163	18.2
35.2	184	20.5
37.3	150	16.7
39.6	69	7.6
41.9	148	16.5
43.3	63	7

[0448]

[0449] 실시예 24

[0450] 화합물 1 일염화수소산염의 제조 및 특징규명

[0451] 아이소프로판올(0.5ml, 0.1M) 중의 화합물 1 유리 염기(실시예 1 참고, 단계 6; 0.05mmol, 25.68mg)의 용액에 0.056ml의 염화수소산(0.056mmol, 1.12eq., IPAc(아이소프로필 아세테이트) 중의 3.7M HCl로부터 제조된 IPA/IPAc 중의 1.0M 용액)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해서 제거하고, 필터 케이크를 MTBE로 세척하고, 고체를 진공 하에서 밤새 건조시켜 표제 염을 얻었다.

[0452] 화합물 1 일염화수소산염을 XRPD 및 DSC에 의해서 특징규명하였다. XRPD 패턴을 도 22에 제공한다. DSC 데이터를 획득하기 위한 실험 파라미터는 실시예 3에 기술된 바와 같다. DSC 온도기록도를 도 23에 나타낸다.

[0453] XRPD 데이터를 표 18에 제공한다.

표 18

2-세타(°)	높이	H%
3.5	102	27.3
4.0	105	28
7.8	126	33.6
8.8	134	35.7
11.9	57	15.3
12.6	121	32.2
14.5	138	36.8
15.0	47	12.5
15.9	70	18.8
16.6	44	11.6
17.4	113	30.2
19.7	74	19.8
20.4	59	15.8
20.6	54	14.4
22.3	74	19.9
23.8	186	49.6
24.6	84	22.3
25.2	375	100
26.3	80	21.4
26.5	82	21.8
27.4	38	10.2
28.8	90	24
29.2	72	19.2
31.1	75	19.9
31.5	44	11.7
31.7	42	11.3
34.5	69	18.3
37.6	46	12.4
40.9	43	11.4
41.3	32	8.6
41.8	34	8.9

[0454]

[0455] 실시예 25

[0456] 화합물 1 말레산염의 제조 및 특징규명

[0457] 1.0ml 부피의 아이소프로판올을 화합물 1 유리 염기(50.30mg, 0.216mmol, 1eq.)에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 교반하여 투명한 용액을 제공하였다. 말레산 (14.2mg, 0.122mmol, 1.21eq.)을 이 용액에 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 교반하여 투명한 용액을 제공하였다. 교반을 1시간 동안 계속하였다. 이 용액에, IPA/헵탄으로부터 수득된 1mg의 결정(시드)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 교반하여 슬러리를 제공하였다. 슬러리를 3시간 동안 연속적으로 교반하였다. 침전물을 여과에 의해서 제거하고, 필터 케이크를 MTBE로 세척하고, 진공 하에서 밤새 건조시켜 표제 염(56.8mg, 89.2%)을 얻었다.

[0458] 화합물 1 유리 염기와 말레산 사이에서의 염의 화학량론적 비율은 ¹H NMR에 의해서 1:1인 것으로 결정되었다, 화합물 1 말레이트의 결정화도를 XRPD, DSC, 및 TGA에 의해서 확인하였다.

[0459] XRPD 데이터를 획득하기 위한 실험 파라미터는 실시예 2에 기술된 바와 같다. XRPD 패턴을 도 24에 나타낸다. DSC 데이터를 획득하기 위한 실험 파라미터는 실시예 3에 기술된 바와 같다. DSC 온도기록도를 도 25에 나타낸다. TGA 데이터를 획득하기 위한 실험 파라미터는 실시예 4에 기술된 바와 같다. TGA 온도기록도를 도 26에 나타낸다.

[0460] XRPD 데이터를 표 19에 제공한다.

표 19

2-세타(°)	높이	H%
5.2	108	3.9
9.0	762	27.4
9.5	851	30.6
10.4	504	18.1
11.2	1255	45.1
12.8	204	7.3
14.8	632	22.7
15.9	748	26.9
17.0	323	11.6
17.8	460	16.5
18.5	2781	100
19.5	687	24.7
19.9	1036	37.2
20.9	1007	36.2
21.3	1421	51.1
22.9	2122	76.3
23.6	538	19.3
24.4	575	20.7
24.8	1904	68.5
25.8	1638	58.9
27.6	1166	41.9
29.2	492	17.7
30.9	1025	36.9
32.5	268	9.7
33.4	97	3.5
34.2	429	15.4
35.6	252	9
36.0	152	5.5
36.7	200	7.2
37.6	115	4.2
38.2	61	2.2
38.6	77	2.8
39.9	123	4.4
40.7	220	7.9
41.6	251	9
42.3	471	16.9
43.2	328	11.8
43.6	161	5.8

[0461]

[0462] 실시예 26

[0463] 화합물 1 아디프산염의 제조 및 특징규명

[0464] 0.6ml 부피의 아이소프로판올을 화합물 1 유리 염기(37.8mg, 0.216mmol, 1eq)에 첨가하고, 생성된 혼합물을 1분 동안 교반하여 투명한 용액을 제공하였다. 아디프산(26.8mg, 0.183mmol, 2.49eq.)을 용액에 첨가하고, 생성된 슬러리를 실온에서 5분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 50℃로 가열하고, 그 온도에서 15분 동안 교반하였다. (주석: 투명한 용액). 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 3시간 동안 교반하였다. 헵탄(0.2ml)을 첨가하고, 반응 혼합물을 교반하여 슬러리를 제공하였고, 이것을 연속적으로 밤새 교반하였다. 침전물을 여과에 의해서 제거하고, 필터 케이크를 MTBE로 세척하고, 수집하고, 진공 하에서 밤새 건조시켜 표제 염(36.5mg, 84.5% 수율)을 얻었다.

[0465] 화합물 1 유리 염기와 아디프산 사이의 염의 화학량론적 비율은 ¹H NMR에 의해서 1:1인 것으로 결정되었다. 화합물 1 아디페이트의 결정화도를 XRPD, DSC, 및 TGA에 의해서 확인하였다. XRPD 데이터를 획득하기 위한 실험 파라미터는 실시예 2에 기술된 바와 같다. XRPD 패턴을 도 27에 나타낸다. DSC 데이터를 획득하기 위한 실험 파라미터는 실시예 3에 기술된 바와 같다. DSC 온도기록도를 도 28에 나타낸다. TGA 데이터를 획득하기 위한 실험 파라미터는 실시예 4에 기술된 바와 같다. TGA 온도기록도를 도 29에 나타낸다.

[0466] XRPD 데이터를 표 20에 제공한다.

표 20

2- 세타(°)	높이	H%
3.8	169	10
9.0	443	26.3
9.3	1025	60.8
10.1	235	14
12.0	267	15.8
12.5	62	3.7
13.3	110	6.5
15.0	754	44.7
16.2	464	27.5
17.6	368	21.8
18.7	792	46.9
20.0	1687	100
21.2	147	8.7
22.1	708	42
22.7	415	24.6
24.3	1154	68.4
24.9	766	45.4
26.9	254	15.1
27.1	425	25.2
28.7	337	20
30.2	75	4.5
31.7	124	7.3
33.7	140	8.3
35.0	95	5.6
35.6	58	3.4
36.3	71	4.2
36.7	77	4.6
38.2	119	7
40.5	62	3.7
41.8	168	9.9
43.2	100	5.9

[0467]

[0468] 실시예 27

[0469] 화합물 1 브로민화수소산염의 제조 및 특징규명

[0470] 아이소프로판올(0.5ml) 중의 화합물 1 유리 염기(0.05mmol, 25.68mg)의 0.1M 용액에 0.12ml의 브로민화수소산(0.12mmol, 2.4eq., 아이소프로판올/물 중의 1.0M 용액)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 교반하여 슬러리를 제공하였다. 침전물을 여과에 의해서 제거하고, 필터 케이크를 MTBE로 세척하고, 진공 하에서 밤새 건조시켜 목적하는 생성물을 제공하였다.

[0471] XRPD 데이터를 획득하기 위한 실험 파라미터는 실시예 2에 기술된 바와 같다. XRPD 패턴을 도 30에 나타낸다. DSC 데이터를 획득하기 위한 실험 파라미터는 실시예 3에 기술된 바와 같다. DSC 온도기록도를 도 31에 나타낸다. TGA 데이터를 획득하기 위한 실험 파라미터는 실시예 4에 기술된 바와 같다. TGA 온도기록도를 도 32에 나타낸다.

[0472] XRPD 데이터를 표 21에 제공한다.

표 21

2- 세타(°)	높이	H%
3.8	171	55.4
4.2	142	46.2
6.5	99	32.3
9.5	93	30.3
10.1	41	13.2
10.9	47	15.1
12.9	189	61.3
13.2	102	33.2
13.9	64	20.6
15.6	69	22.4
16.6	263	85.3
17.9	143	46.6
18.9	48	15.6
19.5	201	65.2
19.9	77	24.9
21.7	101	33
22.5	308	100
23.0	111	35.9
23.7	179	58.2
24.3	188	61
26.5	256	83.1
27.5	239	77.5
28.3	135	43.8
30.6	48	15.5
32.5	49	15.9
33.6	77	25.1
33.9	86	27.8
35.3	50	16.3

[0473]

[0474] 실시예 28

[0475] 화합물 1 만델산염의 제조 및 특징규명

[0476] IPA(0.5ml) 중의 화합물 1 유리 염기(0.05mmol, 25.68mg)의 0.1M 용액에 만델산(8.1mg, 0.053mmol, 1.06eq.)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반하였다. 슬러리를 여과하고, MTBE로 세척하여 화합물 1 만델레이트염을 제공하였고, 이것을 XRPD, DSC 및 TGA에 의해서 분석하였다.

[0477] XRPD 데이터를 획득하기 위한 실험 파라미터는 실시예 2에 기술된 바와 같다. XRPD 패턴을 도 33에 나타낸다. DSC 데이터를 획득하기 위한 실험 파라미터는 실시예 3에 기술된 바와 같다. DSC 온도기록도를 도 34에 나타낸다. TGA 데이터를 획득하기 위한 실험 파라미터는 실시예 4에 기술된 바와 같다. TGA 온도기록도를 도 35에 나타낸다.

[0478] XRPD 데이터를 표 22에 제공한다.

표 22

2-세타(°)	높이	H%
4.0	190	9.7
4.8	54	2.7
8.7	89	4.5
11.2	753	38.3
12.0	286	14.5
13.8	207	10.6
14.9	359	18.3
15.7	142	7.2
16.7	206	10.5
17.3	222	11.3
18.6	788	40.1
20.2	107	5.4
20.6	379	19.3
22.5	537	27.3
24.1	1965	100
25.3	338	17.2
26.6	221	11.3
27.9	118	6
28.6	162	8.2
29.4	124	6.3
30.2	60	3
31.0	138	7
31.5	59	3
32.7	91	4.6
33.5	110	5.6
35.7	125	6.4
37.5	103	5.2
38.6	129	6.6
39.3	126	6.4
40.9	112	5.7
42.3	85	4.4
44.0	113	5.7

[0479]

[0480] 실시예 29

[0481] 화합물 1 살리실산염

[0482] 아이소프로필 알코올(IPA)(0.5ml) 중의 화합물 1 유리 염기(0.05mmol, 25.68mg)의 0.1M 용액에 살리실산(0.058mmol, 8.01mg, 1.16eq.)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 밤새 교반하여 슬러리를 형성하였다. 침전물을 여과에 의해서 제거하고, 필터 케이크를 메틸 tert-부틸 에터(MTBE)로 세척하여 화합물 1 살리실산염을 제공하였고, 이것을 XRPD 및 DSC에 의해서 특징규명하였다.

[0483] XRPD 데이터를 획득하기 위한 실험 파라미터는 실시예 2에 기술된 바와 같다. XRPD 패턴을 도 36에 나타낸다. DSC 데이터를 획득하기 위한 실험 파라미터는 실시예 3에 기술된 바와 같다. DSC 온도기록도를 도 37에 나타낸다.

[0484] XRPD 데이터를 표 23에 제공한다.

표 23

2- 세타(°)	높이	H%
8.7	58	2.7
9.7	77	3.5
10.9	234	10.7
11.3	406	18.7
11.8	609	28
13.2	80	3.7
13.6	48	2.2
14.5	163	7.5
14.8	366	16.8
15.6	231	10.6
16.7	288	13.2
18.3	143	6.6
18.7	422	19.4
19.9	161	7.4
20.6	58	2.7
21.2	735	33.8
21.9	1536	70.6
23.0	1123	51.6
23.4	2176	100
24.1	716	32.9
25.1	501	23
25.8	93	4.3
26.3	410	18.8
27.1	57	2.6
27.7	151	6.9
28.1	142	6.5
29.4	243	11.1
29.9	63	2.9
31.3	131	6
32.9	110	5
35.7	84	3.9
36.5	120	5.5
36.8	231	10.6
37.9	170	7.8
39.4	57	2.6
42.0	185	8.5
42.6	139	6.4
44.0	66	3
44.4	62	2.9

[0485]

[0486] 실시예 30

[0487] 화합물 1 벤조산염

[0488] 아이소프로필 알코올(IPA)(0.5ml) 중의 화합물 1 유리 염기(0.05mmol, 25.68mg)의 0.1M 용액에 벤조산(7.05mg, 0.0577mmol, 1.16eq.)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 밤새 교반하여 슬러리를 형성하였다. 침전물을 여과에 의해서 제거하고, 필터 케이크를 메틸 *tert*-부틸 에터(MTBE)로 세척하여 화합물 1 벤조산염을 제공하였고, 이것을 XRPD에 의해서 분석하였다.

[0489] XRPD 데이터를 획득하기 위한 실험 파라미터는 실시예 2에 기술된 바와 같다. XRPD 패턴을 도 38에 나타낸다.

[0490] XRPD 데이터를 표 24에 제공한다.

표 24

2- 세타(°)	높이	I%
4.9	156	15.9
8.7	83	8.5
9.8	180	18.3
10.7	129	13.1
11.6	566	57.8
13.1	74	7.5
14.9	225	22.9
15.9	66	6.7
16.9	389	39.7
18.8	346	35.4
21.5	692	70.7
23.2	862	88
23.7	980	100
24.9	566	57.8
26.2	243	24.9
27.2	168	17.2
27.5	139	14.1
29.2	78	8
31.2	113	11.5
32.7	145	14.8
35.3	128	13.1
36.4	62	6.3
37.3	120	12.3
38.3	85	8.7
39.9	130	13.3
42.5	187	19

[0491]

[0492] 실시예 31

[0493] 화합물 1 벤젠설포산염

[0494] 아이소프로필 알코올(IPA)(0.5ml) 중의 화합물 1 유리 염기(0.05mmol, 25.68mg)의 0.1M 용액에 벤젠설포산(아이소프로필 알코올 중의 0.5M 0.11ml, 0.055mmol, 1.1 eq.)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 밤새 교반하여 슬러리를 제공하였다. 침전물을 여과에 의해서 제거하여 화합물 1 베실레이트염을 제공하였고, 이것을 XRPD에 의해서 특징규명하였다.

[0495] XRPD 데이터를 획득하기 위한 실험 파라미터는 실시예 2에 기술된 바와 같다. XRPD 패턴을 도 39에 나타낸다.

[0496] XRPD 데이터를 표 25에 제공한다.

표 25

2-세타(°)	높이	H%
3.9	156	20
6.6	406	52.1
9.1	188	24.1
12.0	109	14
12.9	306	39.2
13.3	267	34.3
14.5	237	30.4
15.7	56	7.1
16.2	162	20.7
18.0	780	100
19.2	197	25.2
19.8	109	14
20.5	94	12
21.2	125	16.1
21.8	182	23.3
23.5	356	45.7
23.9	522	66.9
25.2	56	7.1
26.1	79	10.1
28.4	89	11.4
29.7	148	18.9
31.6	65	8.4
32.9	46	5.8
35.9	45	5.7
36.4	69	8.8
39.8	47	6
42.8	71	9.1
43.7	52	6.6

[0497]

[0498] 실시예 32

[0499] 화합물 1 L-피로글루탐산염

[0500] 아이소프로필 알코올(IPA)(0.5ml) 중의 화합물 1 유리 염기(0.05mmol, 25.68mg)의 0.1M 용액에 L-피로글루탐산(7.25mg, 0.056mmol, 1.12eq.)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 5시간 동안 교반하였고, 그 시간 후 헵탄(0.3ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 연속적으로 밤새 교반하여 슬러리를 형성하였다. 침전물을 여과에 의해서 제거하고, 필터 케이크를 메틸 tert-부틸 에터(MTBE)로 세척하여 화합물 1 L-피로글루탐산염을 제공하였고, 이것을 XRPD에 의해서 특징규명하였다.

[0501] XRPD 데이터를 획득하기 위한 실험 파라미터는 실시예 2에 기술된 바와 같다. XRPD 패턴을 도 40에 나타낸다.

[0502] XRPD 데이터를 표 26에 제공한다.

표 26

2- 세타(°)	높이	H%
4.4	344	32.7
8.3	49	4.6
9.2	86	8.2
10.7	343	32.6
11.5	1052	100
12.5	74	7.1
13.5	176	16.7
15.0	102	9.7
15.4	202	19.2
16.1	100	9.5
17.5	73	6.9
18.0	365	34.7
19.0	145	13.8
19.8	72	6.8
20.7	576	54.7
21.2	706	67.1
22.9	539	51.2
23.7	66	6.3
24.5	139	13.2
25.2	98	9.3
26.4	124	11.8
29.2	158	15
32.4	85	8.1
33.0	47	4.4
34.0	49	4.6
41.3	51	4.9
41.9	46	4.4

[0503]

[0504] 실시예 33

[0505] 화합물 1 메탄설폰산염

[0506] 아이소프로필 알코올(IPA)(0.5ml) 중의 화합물 1 유리 염기(0.05mmol, 25.68mg)의 0.1M 용액에 메탄설폰산(0.055mmol, 1.1eq., EtOH 중의 1.0M 용액 0.055ml)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 5시간 동안 교반하였고, 그 시간 후 헵탄(0.3ml)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 연속적으로 24시간 동안 교반하여 슬러리를 제공하였다. 침전물을 여과에 의해서 제거하여 화합물 1 메실레이트염을 제공하였고, 이것을 XRPD에 의해서 분석하였다.

[0507] XRPD 데이터를 획득하기 위한 실험 파라미터는 실시예 2에 기술된 바와 같다. XRPD 패턴을 도 41에 나타낸다.

[0508] XRPD 데이터를 표 27에 제공한다.

표 27

2- 셋타(°)	높이	H%
3.6	143	18.6
6.4	60	7.8
9.6	55	7.1
10.4	44	5.7
12.7	222	28.9
13.5	650	84.6
14.7	528	68.7
15.1	135	17.6
16.7	598	77.8
18.6	425	55.3
19.3	697	90.7
20.0	697	90.8
20.7	434	56.5
21.6	81	10.6
22.1	214	27.9
22.4	146	19
23.0	295	38.5
24.1	447	58.2
24.4	768	100
24.8	234	30.4
25.7	354	46.1
26.8	434	56.5
27.2	715	93.1
28.1	364	47.3
29.4	240	31.3
30.1	236	30.7
31.5	138	17.9
32.1	140	18.2
34.1	236	30.8
35.0	94	12.2
35.4	71	9.2
36.2	120	15.6
37.4	196	25.5
38.0	73	9.5
38.8	183	23.8
39.8	90	11.7
40.1	61	8
40.4	59	7.7

[0509]

41.0	76	9.9
41.4	54	7
41.9	70	9.1
42.1	49	6.4
42.9	67	8.7
43.4	108	14

[0510]

[0511] 실시예 34

[0512] 화합물 1 (1S)-(+)-10-캄포설포산염

[0513] 아이소프로필 알코올(IPA)(0.5ml) 중의 화합물 1 유리 염기(0.05mmol, 25.68mg)의 0.1M 용액에 (1S)-(+)-10-캄포설포산(0.055mmol, 1.1eq., IPA 중의 0.5M 용액 0.11ml)(CAS 등록 번호 3144-16-9; 알드리치(Aldrich) 카탈로그 번호 C2107-500G)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 5시간 동안 교반하였고, 그 시간 후 헵탄(0.3ml)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 연속적으로 밤새 교반하여 슬러리를 제공하였다. 침전물을 여과에 의해서 제거하여 화합물 1 캄실레이트염을 제공하였고, 이것을 XRPD에 의해서 분석하였다.

[0514] XRPD 데이터를 획득하기 위한 실험 파라미터는 실시예 2에 기술된 바와 같다. XRPD 패턴을 도 42에 나타낸다.

[0515] XRPD 데이터를 표 28에 제공한다.

표 28

2- 세타(°)	높이	H%
3.7	140	25.9
6.6	232	43
7.1	539	100
10.9	249	46.1
13.6	249	46.2
16.1	292	54.1
17.7	372	69
18.8	188	34.8
19.9	500	92.7
21.3	70	12.9
23.2	321	59.6
25.6	90	16.7
28.4	124	22.9
29.6	62	11.5
31.7	60	11.1
35.1	99	18.4
43.5	64	11.8

[0516]

[0517] 실시예 35

[0518] 화합물 1 푸마르산염

[0519] 아이소프로필 알코올(IPA)(0.5ml) 중의 화합물 1 유리 염기(0.05mmol, 25.68mg)의 0.1M 용액에 말레산(6.69mg, 0.058mmol, 1.16eq.)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 5시간 동안 교반하였고, 그 시간 후 헵탄(0.3ml)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 연속적으로 밤새 교반하여 슬러리를 제공하였다. 침전물을 여과에 의해서 제거하여 화합물 1 푸마레이트염을 제공하였고, 이것을 XRPD에 의해서 분석하였다.

[0520] 화합물 1 푸마르산염을 XRPD에 의해서 특징규명하였다. XRPD 데이터를 획득하기 위한 실험 파라미터는 실시예 2에 기술된 바와 같다. XRPD 패턴을 도 43에 나타낸다.

[0521] XRPD 데이터를 표 29에 제공한다.

표 29

2- 세타(°)	높이	H%
3.8	397	77.6
5.2	120	23.4
7.3	511	100
10.4	89	17.4
11.6	74	14.5
13.2	145	28.4
16.2	68	13.3
17.1	126	24.6
20.8	239	46.7
24.3	216	42.2
25.6	81	15.9
27.8	78	15.3
31.1	71	13.9
41.9	52	10.1

[0522]

[0523] 실시예 36

[0524] **화합물 1 황산염**

[0525] IPA(0.5ml) 중의 화합물 1 유리 염기(0.05mmol, 25.68mg)의 0.1M 용액에 황산(0.055mmol, 1.1eq., IPA 중의 1.0M 용액 0.055ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하여 슬러리를 제공하였다. 침전물을 여과에 의해서 제거하여 화합물 1 설페이트염을 제공하였고, 이것을 XRPD에 의해서 특징규명하였다.

[0526] 화합물 1 황산염을 XRPD에 의해서 특징규명하였다. XRPD 데이터를 획득하기 위한 실험 파라미터는 실시예 2에 기술된 바와 같다. XRPD 패턴을 도 44에 나타낸다.

[0527] XRPD 데이터를 표 30에 제공한다.

표 30

2- 세타(°)	높이	H%
3.6	185	100
6.3	169	91.8
8.7	89	48.3
10.8	54	29.1
12.8	51	27.6
13.7	57	31.1
15.4	132	71.7
19.0	152	82.1
20.2	114	62
21.2	85	46
21.6	114	61.9
23.1	76	40.9
24.0	62	33.4
24.8	68	36.6
25.4	59	31.8
27.1	110	59.6
27.2	111	60.4

[0528]

[0529] **실시예 37**

[0530] **화합물 1 L-타타르산염**

[0531] 아이소프로필 알코올(IPA)(0.5ml) 중의 화합물 1 유리 염기(0.05mmol, 25.68mg)의 0.1M 용액에 L-타타르산(8.71 mg, 0.058mmol, 1.16eq.)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 5시간 동안 교반하였고, 그 시간 후 헵탄(0.3ml)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 연속적으로 밤새 교반하여 슬러리를 제공하였다. 침전물을 여과에 의해서 제거하여 화합물 1 L-타트레이트염을 제공하였고, 이것을 XRPD에 의해서 분석하였다.

[0532] 화합물 1 L-타타르산염을 무정형 고체로서 얻었다. XRPD 데이터를 획득하기 위한 실험 파라미터는 실시예 2에 기술된 바와 같다. XRPD 패턴을 도 45에 나타낸다.

[0533] **실시예 38**

[0534] **화합물 1 D-타타르산염**

[0535] 아이소프로필 알코올(IPA)(0.5ml) 중의 화합물 1 유리 염기(0.05mmol, 25.68mg)의 0.1M 용액에 D-타타르산(8.64 mg, 0.058mmol, 1.16eq.)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 5시간 동안 교반하였고, 그 시간 후 헵탄(0.3ml)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 연속적으로 밤새 교반하여 슬러리를 제공하였다. 침전물을 여과에 의해서 제거하여 화합물 1 D-타트레이트염을 제공하였고, 이것을 XRPD에 의해서 분석하였다.

[0536] 화합물 1 D-타타르산염을 무정형 고체로서 얻었다(XRPD 패턴은 도 46에 나타냄).

[0537] **실시예 A**

[0538] **Pim 효소 검정**

[0539] Pim-1 및 Pim-3 카이나제 검정 - 20µl 반응을 25°C에서 1시간 동안 0.05 µM 바이오틴-표지된 BAD 펩타이드 기질

(아나스펙(AnaSpec) 62269), 1mM ATP, 및 2.5pM(Pim-1, 인비트로젠(Invitrogen) PV3503) 또는 1.25pM(Pim-3, 밀리포어(Millipore) 14-738) 효소를 함유한 검정 완충제(50mM 트리스(Tris), pH 7.5, 0.01% 트윈(Tween)-20, 5mM MgCl₂, 0.01% BSA, 5mM DTT) 중의 0.8 μ l 화합물/DMSO로 도팅된(dotted) 백색의 384웰 폴리스타이렌 플레이트에서 수행할 수 있다. 각각 15 μ g/ml의 단백질-A 역셉터 비드(퍼킨엘머(PerkinElmer) 6760137)와 함께 666배 희석된 포스포-배드(Phospho-Bad)(Ser112) 항체(셀 시그널링(Cell Signaling) 9291) 및 스트렙타비딘 도너 비드(퍼킨엘머 6760002)가 보충된 10 μ l 스탑(STOP) 완충제(150mM 트리스, pH=7.5, 150mM NaCl, 75mM EDTA, 0.01% 트윈-20, 0.3% BSA)를 첨가함으로써 반응을 정지시켰다. 비드와 함께 스탑 완충제의 보충 및 반응의 정지를 감소된 광 하에서 수행하였다. 정지 반응 전에 비드와 함께 스탑 완충제를 실온의 암실에서 1시간 동안 사전-인큐베이션시켰다. 반응을 정지시킨 후에, 플레이트를 감소된 광 하에서 페라스타(PHERAstar) FS 플레이트 판독기(비엠펙 랩테크(BMG Labtech)) 상에서 판독하기 전에 실온의 암실에서 1시간 동안 인큐베이션시켰다.

[0540] Pim-2 카이나제 검정 - 20 μ l 반응을 25 $^{\circ}$ C에서 2시간 동안 0.05 μ M 플루오레세인(Fluorescein)-표지된 크렙타이드(CREBtide) 펩타이드기질(인비트로젠 PV3508), 1mM ATP, 및 1nM 효소(인비트로젠 PV3649)을 함유한 검정 완충제(50mM 트리스, pH 7.5, 0.01% 트윈-20, 5mM MgCl₂, 0.01% BSA, 5mM DTT) 중의 0.8 μ l 화합물/DMSO로 도팅된 백색의 384웰 폴리스타이렌 플레이트에서 수행한다. 30mM EDTA 및 1.5nM 란타스크린(LanthaScreen) Tb-CREB pSer133 항체(인비트로젠 PV3566)와 함께 10 μ l TR-FRET 용해 완충제(인비트로젠 PV3574)를 첨가하여 반응을 정지시켰다. 실온에서 30분 인큐베이션 후, 플레이트를 페라스타 FS 플레이트 판독기(비엠펙 랩테크) 상에서 판독한다.

[0541] 상기에 개시된 검정 조건 하에서 PIM 카이나제 활성화에 대해서 시험하는 경우 2 μ M 이하의 IC₅₀을 갖는 본 발명의 화합물 또는 염을 활성인 것으로 간주한다. 화합물 1을 본 검정법에 따라서 시험하였고, 100nM 미만의 IC₅₀을 갖는 것을 발견하였다. 화합물 1 포스페이트염 및 화합물 1 이염화수소산염을 본 검정법에 따라서 시험하였고, 데이터를 표 16에 하기에 제공한다.

[0542] 상기 시험관내 검정법을 1mM ATP에서 수행하지만, 화합물을 또한 K_m 조건을 사용하여 PIM 표적에 대한 효력 및 시험관내 활성화에 대해서 평가할 수 있고, 여기서 ATP의 농도는 K_m 값으로 설정되고, 검정법은 PIM 저해 활성화에 대해서 더 민감하다.

[0543] **실시예 B**

[0544] **Pim 세포 및 전혈 검정**

[0545] *Pim* 세포 증식 검정

[0546] KMS12BM 및 MOLM16 세포를 DSMZ(독일)로부터 구입하였고, 공급원의 제안에 따라서 유지시켰다. 시험 화합물의 항-증식 활성을 측정하기 위해서, 세포를 시험 화합물(들)의 존재 또는 부재 하에서, 96-웰 초저 결합 플레이트(코닝(Corning)) 중의 이들의 각각의 배양 배지 중에 플레이팅하였다(2 X 10³개 세포/200 μ l/웰). 3 내지 4일 후에, 이어서, PBS(10 μ l) 중의 [3H]-티미딘(1 μ Ci/웰)(퍼킨엘머(PerkinElmer))을 추가 12시간 동안 세포 배양물에 첨가한 후 GF/B 필터(패커드 바이오사이언스(Packard Bioscience))를 통해서 물을 사용하여 여과함으로써 혼입된 방사능을 분리하고, 탑카운트(TopCount)(패커드 바이오사이언스)로의 액체 신틸레이션 카운팅에 의해서 측정하였다.

[0547] *Pim* pBAD 신호전달 검정

[0548] 세포에서 pBAD의 수준에 대한 시험 화합물의 효과를 측정하기 위해서, KMS12BM 세포(DSMZ, 독일)를 5 μ l의 농도 범위의 시험 화합물(들)의 존재 또는 부재 하에서 RPMI 및 10% FBS(4 X 10⁵개 세포/웰/100 μ l)와 함께 96-웰 v-바닥 폴리프로필렌 플레이트(그레이너(Greiner)) 내에 플레이팅하였다. 37 $^{\circ}$ C 및 5% CO₂에서 2.5시간 후, 세포를 PMSF, HALT, 및 프로테아제 저해제(쓰모, 이엠펙 칼바이오펜(EMD Calbiochem))을 함유하는 세포 추출 완충제(셀 시그널링 테크놀로지(Cell Signaling Technology)) 100 μ l 중에서 용해시켰다. 세포 용해물 중의 pBAD 단백질을 인간 pBAD S112 ELISA 키트(셀 시그널링 테크놀로지)로 정량분석하였다. 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism) 5.0 소프트웨어를 사용하여 저해 백분율 대 저해제 농도의 log의 곡선을 피팅함으로써 IC₅₀ 결정을 수행하였다.

[0549] 인간 전혈의 존재 하에서 세포 중의 pBAD의 수준에 대한 시험 화합물의 효과를 측정하기 위해서, 인간 헤파린 첨가된 전혈(바이올로지컬 스페셜티 코프(Biological Specialty Corp), 미국 펜실베이니아주 콜머 소재)을 입수하

였고, 20 μ l의 농도 범위의 시험 화합물(들)의 존재 또는 부재 하에서 350 μ l/웰을 96-웰 2ml 블록 플레이트(코스타 3961)에 첨가하였다. 25 μ l의 RPMI 및 10% FBS(길코(GIBCO)) 중의 KMS12BM 세포(1×10^6) 또는 MOLM-16 세포(5×10^5)(DSMZ, 독일)를 각각의 웰에 첨가하였다. 37 $^{\circ}$ C 및 5% CO₂에서 2.5시간 후, 적혈구를 적혈구 용해 완충제(퀴아젠(Qiagen))로 용해시키고, 남아있는 세포를 1200RPM으로 원심분리하였다. 생성된 펠렛을 할트(Halt), PMSF, 및 프로테아제 저해제(써모, 칼바이오켄(Calbiochem), 시그마(Sigma))를 함유하는 추출 완충제(셀 시그널링 테크놀로지) 100 μ l로 용해시켰다. 이어서 세포 용리물 중의 pBAD 단백질의 수준을 시판 인간 pBAD S112 ELISA 키트(셀 시그널링 테크놀로지)에서 정량분석하였다. 그래프패드 프리즘 5.0 소프트웨어를 사용하여 저해 백분율 대 저해제 농도의 log의 곡선을 피팅함으로써 IC₅₀ 결정을 수행하였다.

[0550] 실시예 C

[0551] 검정 데이터

[0552] 화합물 1 인산염 및 화합물 1 이염화수소산염 둘 모두를 상기에 기술된 실시예 A 및 실시예 B의 검정법으로 시험하였다. 데이터를 하기 표 16에 제공한다.

[0553] [표 16]

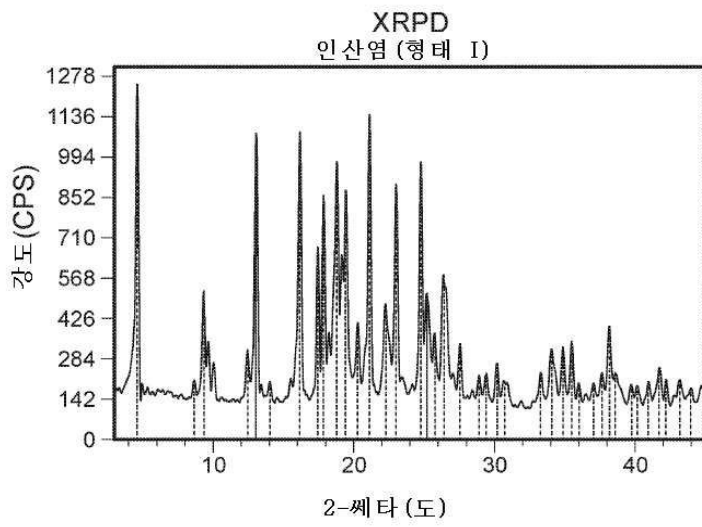
검정 유형(실시예 번호, 세포 유형)	IC ₅₀ (nM) 화합물 1 다이-HCl 염	IC ₅₀ (nM) 화합물 1 H3PO4 염
PIM1 효소(실시예 A)	< 35	< 35
PIM2 효소(실시예 A)	< 35	< 35
PIM3 효소(실시예 A)	< 35	< 35
종양 세포 증식(실시예 B, KMS12BM 세포)	< 100	< 100
종양 세포 증식(실시예 B, MOLM16 세포)	< 35	< 35
pBAD KMS12BM 세포(실시예 B)	< 35	< 35
pBAD 전혈(실시예 B, KMS12BM 세포)	< 200	< 200
pBAD 전혈(실시예 B, MOLM16 세포)	< 100	< 100

[0554]

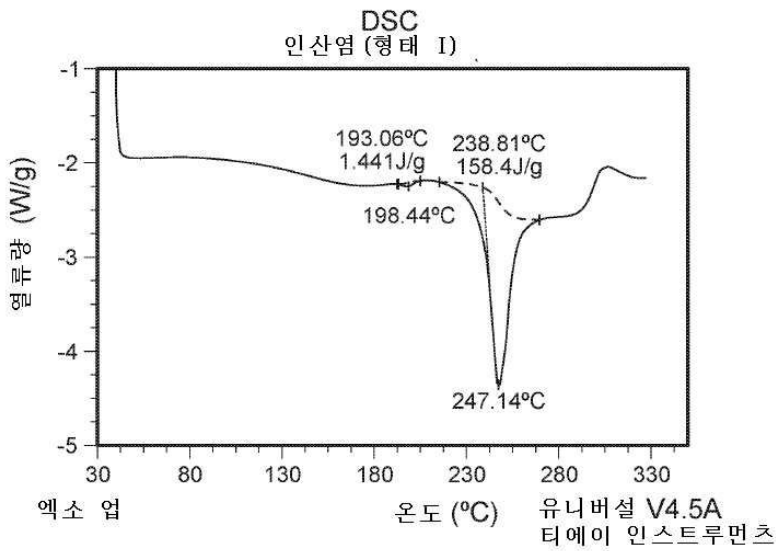
[0555] 본 명세서에 기술된 것에 더하여, 본 발명의 각종 변형은 상기 설명으로부터 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 자명할 것이다. 이러한 변형은 또한 첨부된 청구범위의 범주 내에 포함되도록 의도된다. 본 출원에 인용된, 모든 특허, 특허 출원 및 간행물을 포함하는(이에 제한되지 않음) 각각의 참고 문헌은 이의 전문이 참고로 본 명세서에 포함된다.

도면

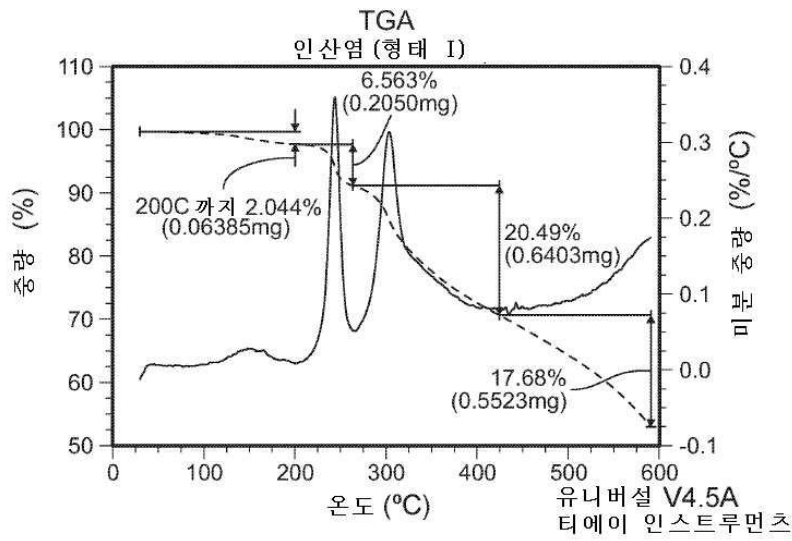
도면1



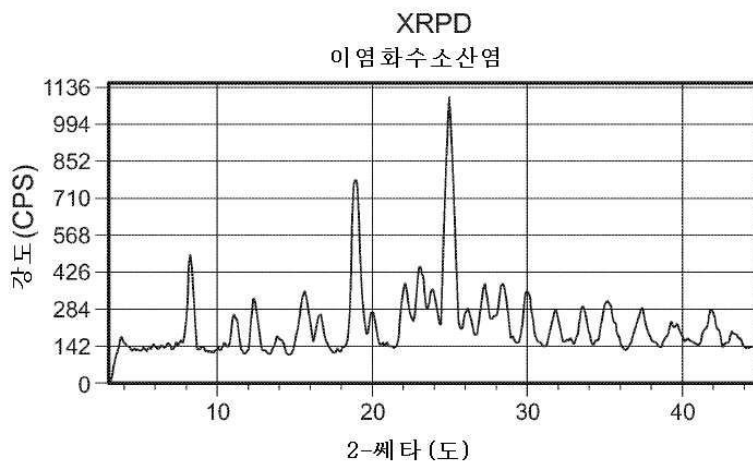
도면2



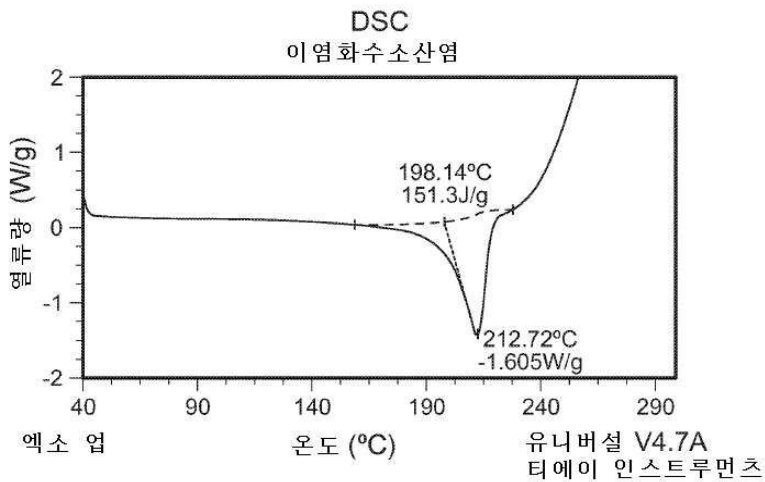
도면3



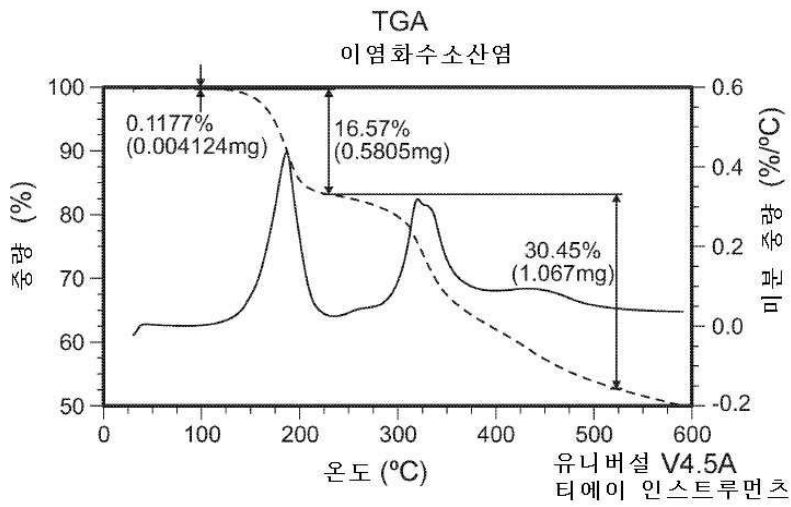
도면4



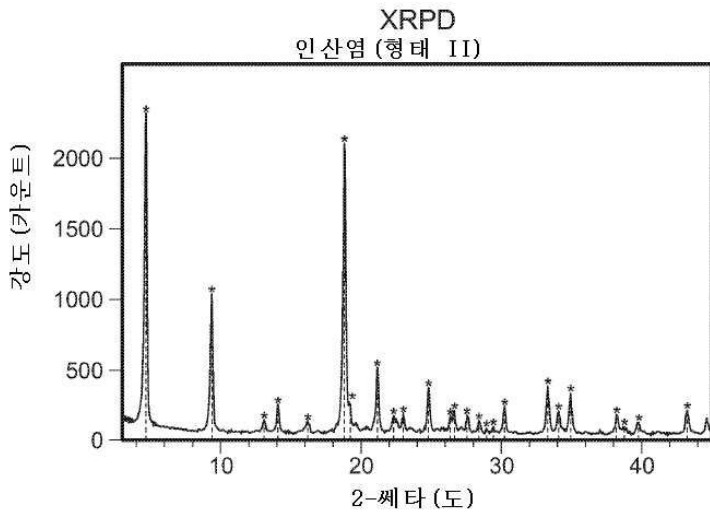
도면5



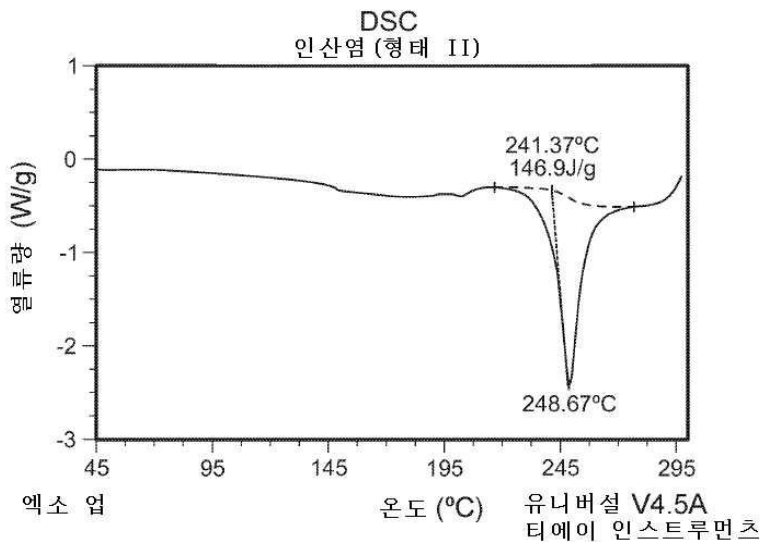
도면6



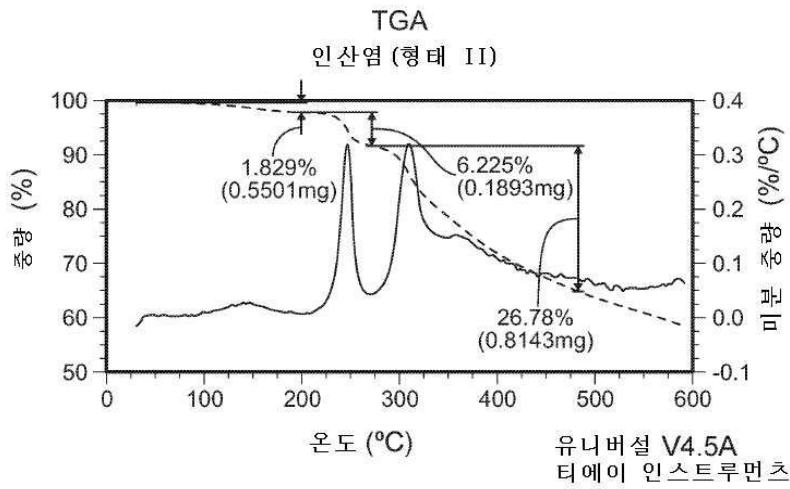
도면7



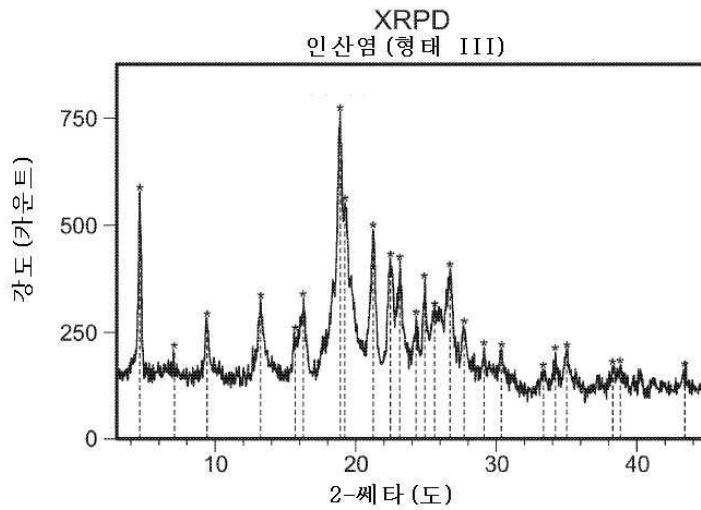
도면8



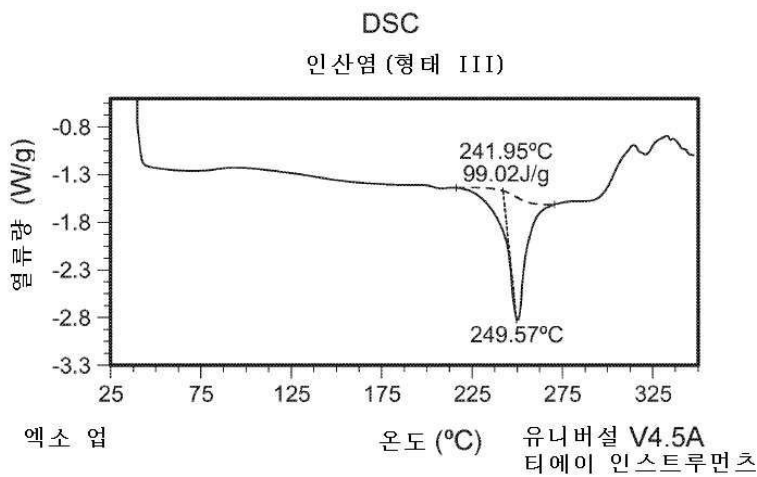
도면9



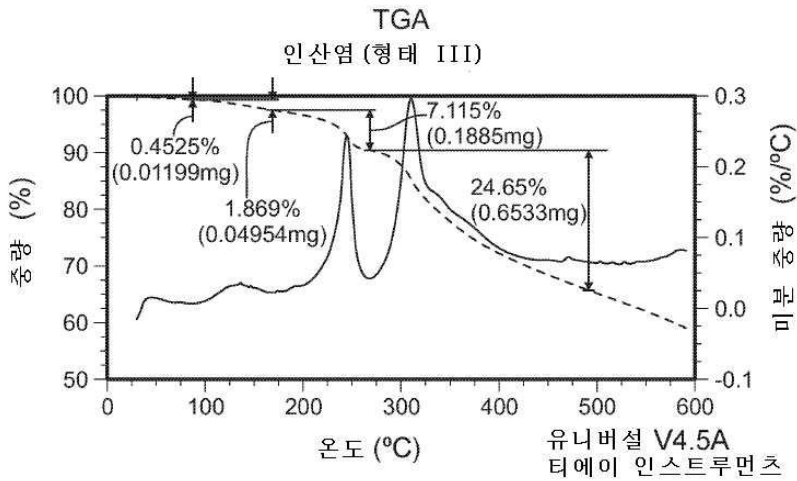
도면10



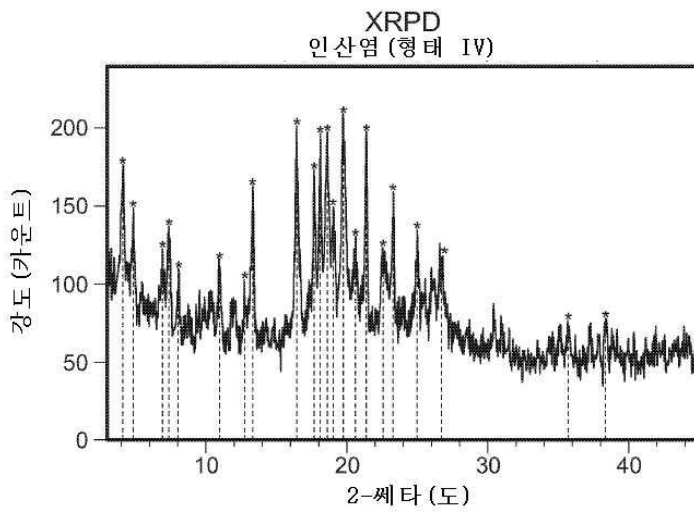
도면11



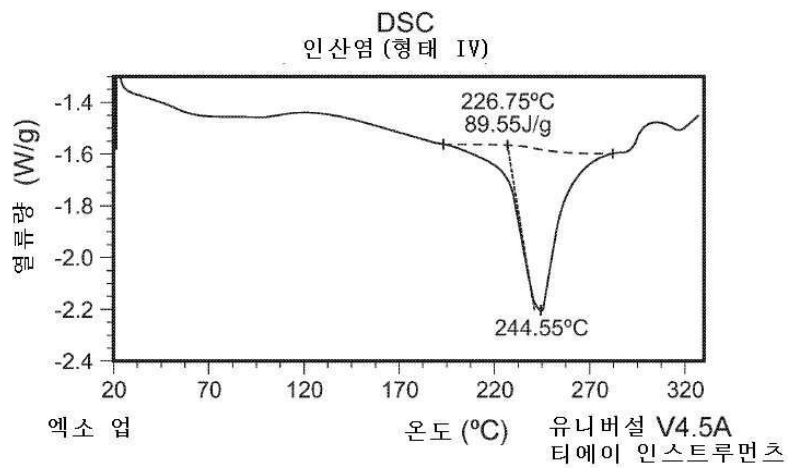
도면12



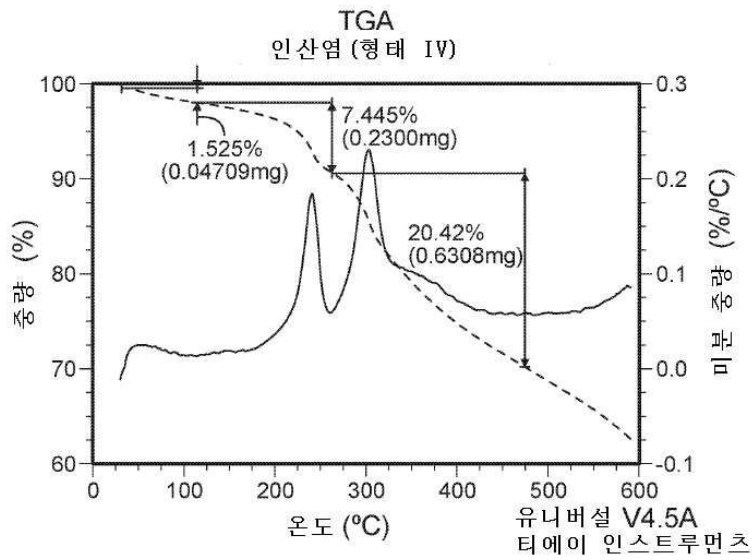
도면13



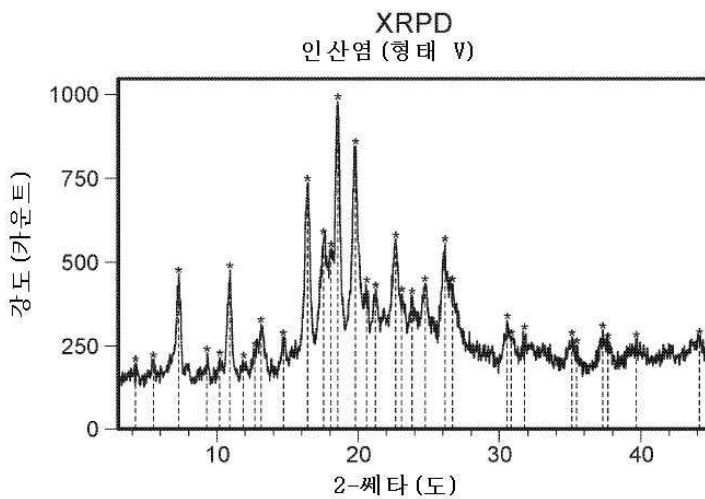
도면14



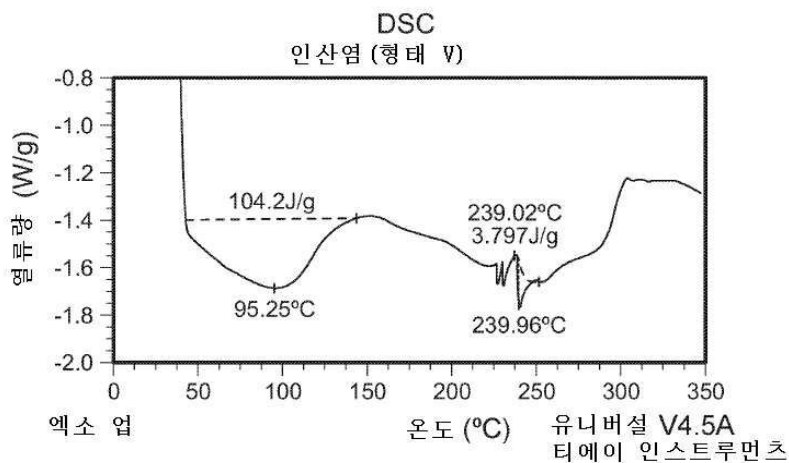
도면15



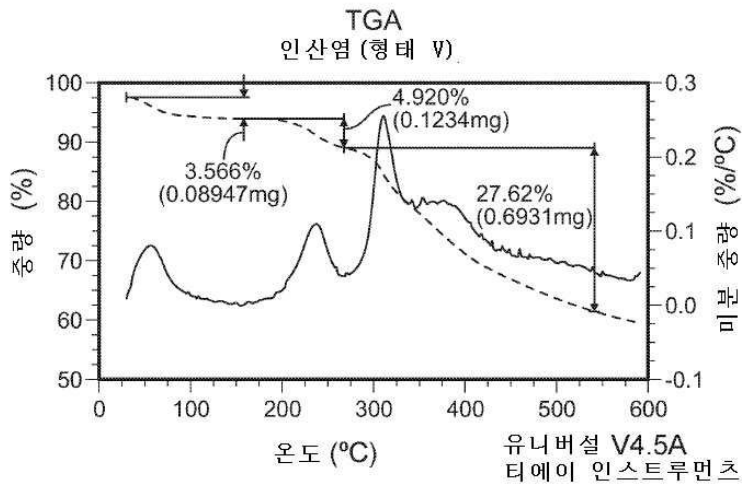
도면16



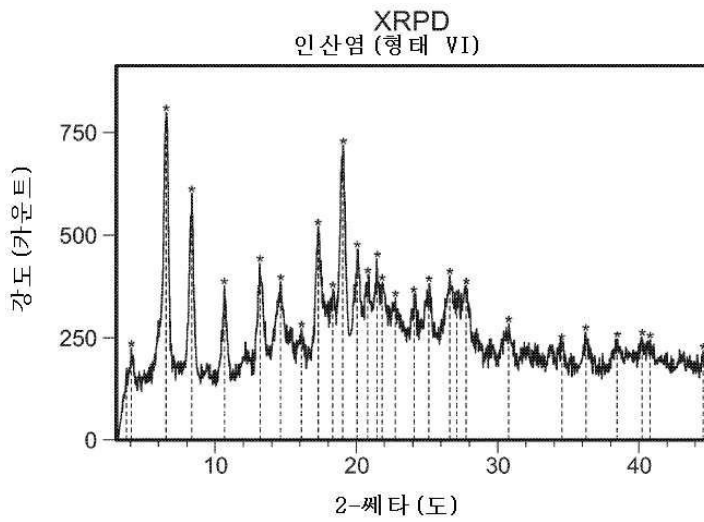
도면17



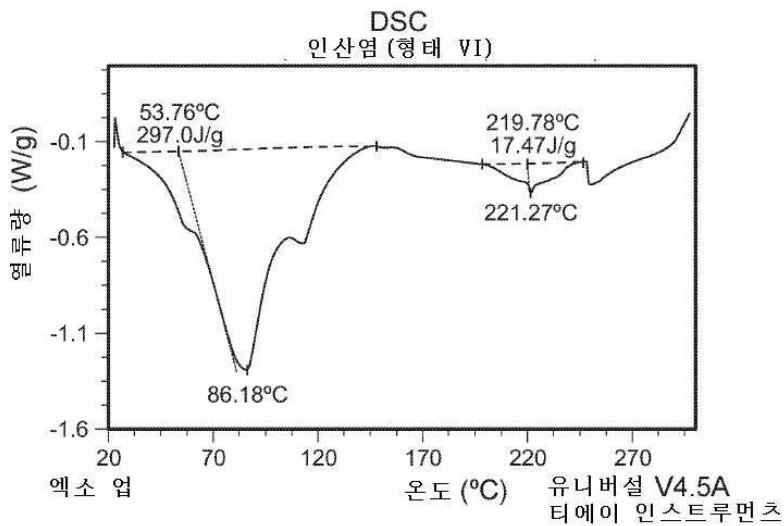
도면18



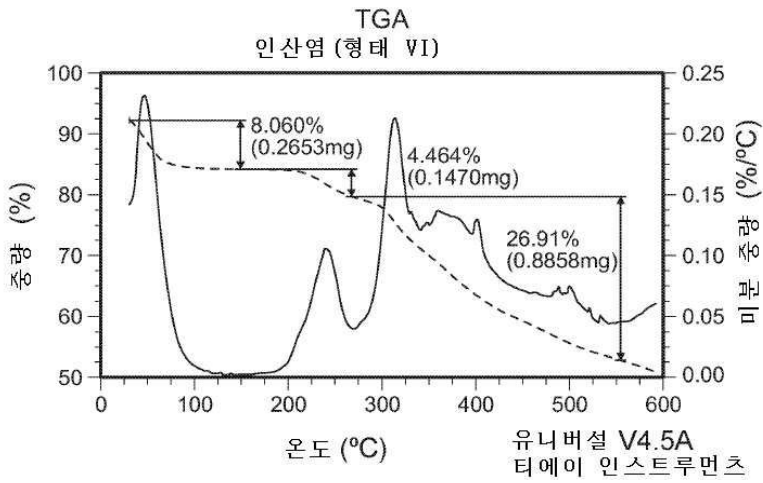
도면19



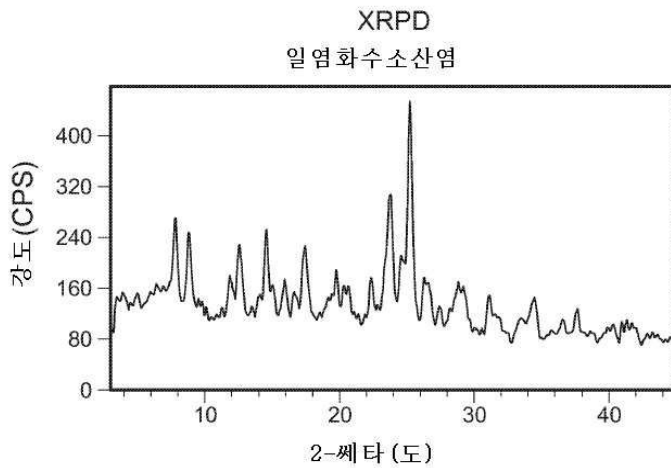
도면20



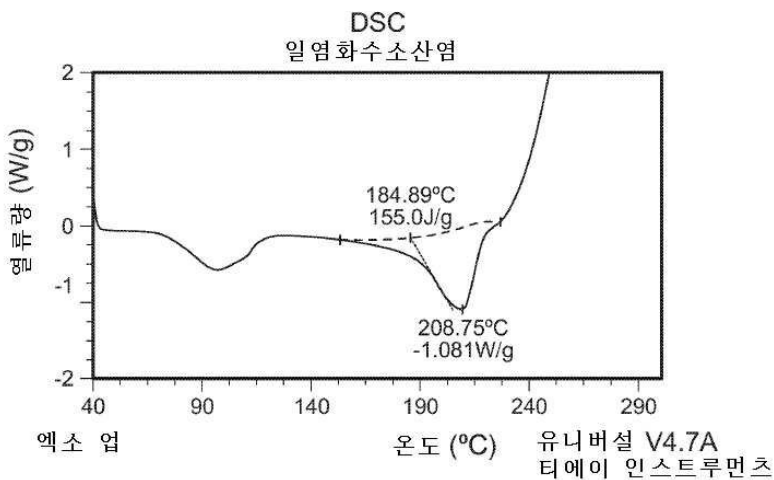
도면21



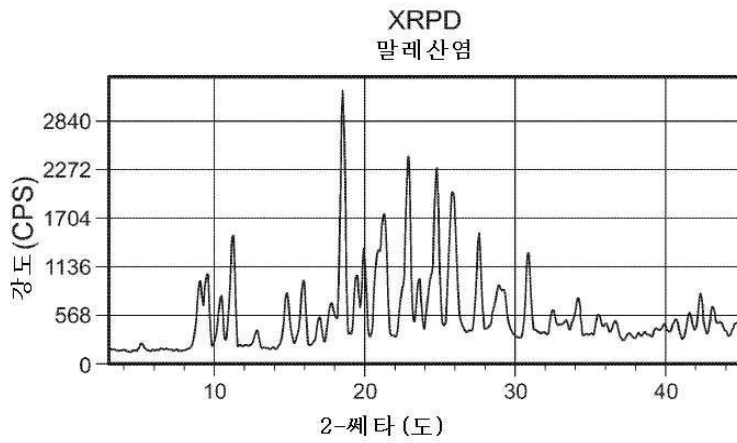
도면22



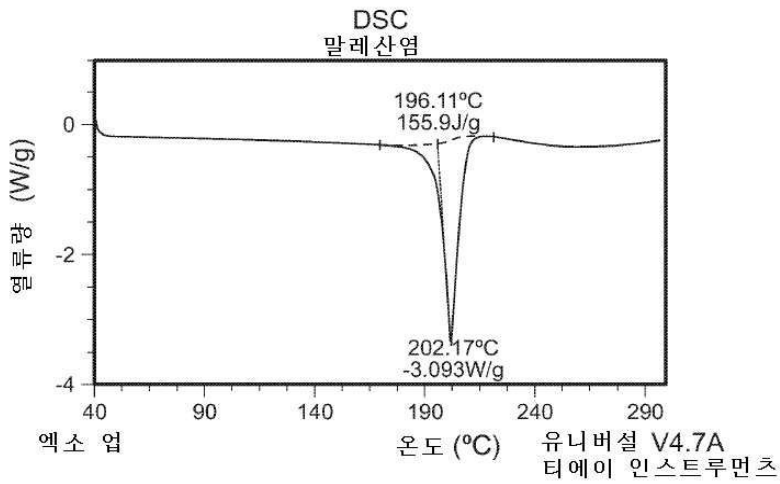
도면23



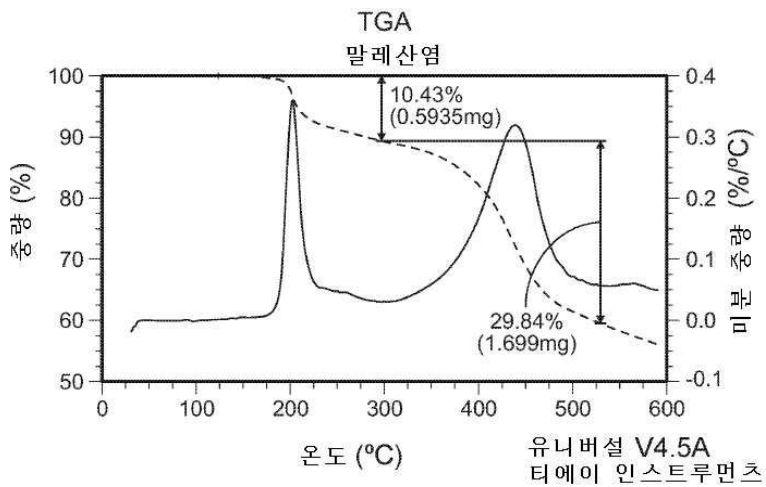
도면24



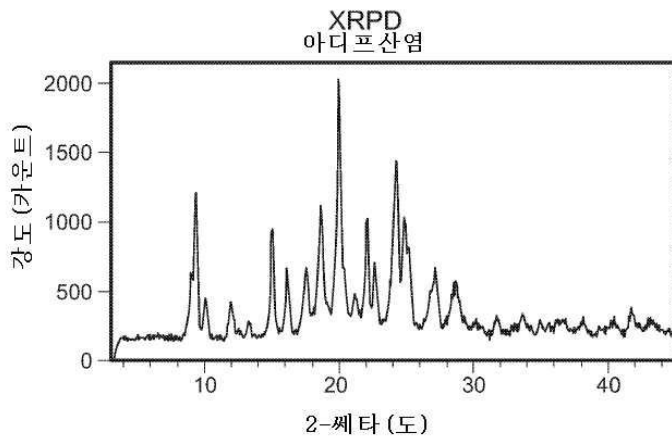
도면25



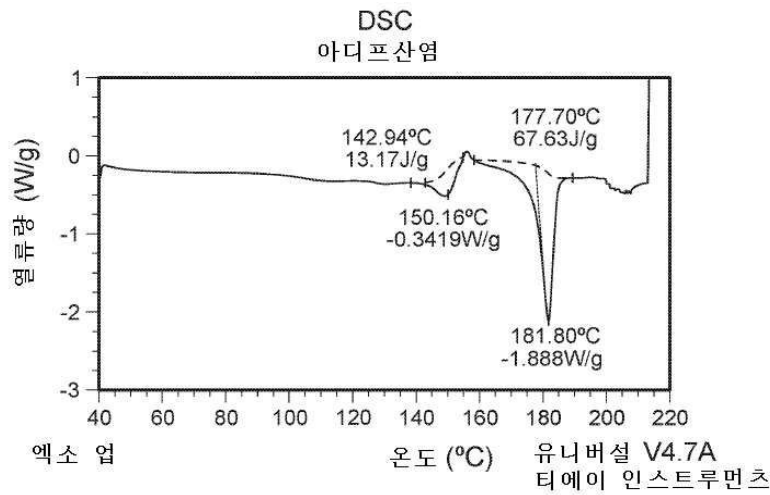
도면26



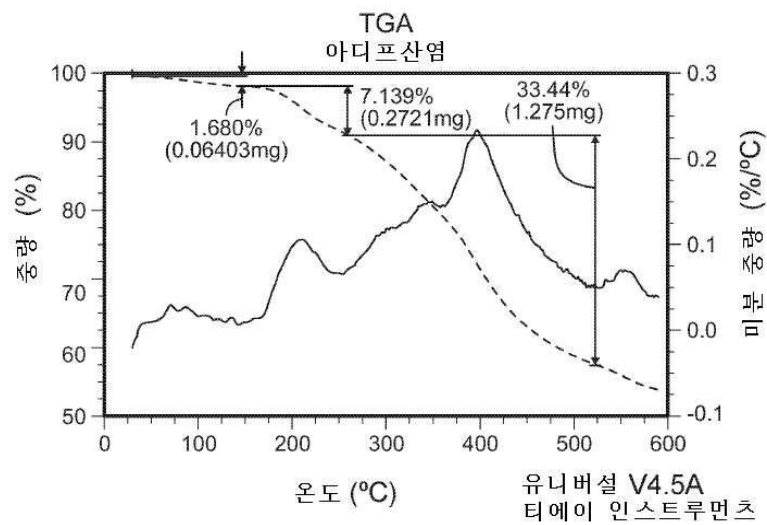
도면27



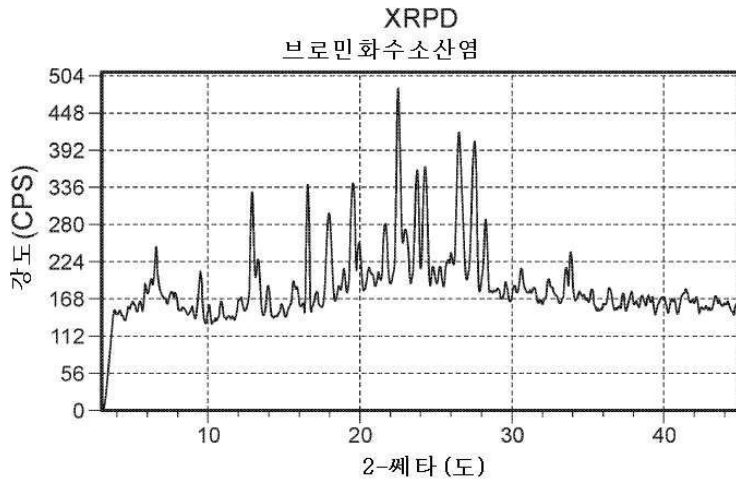
도면28



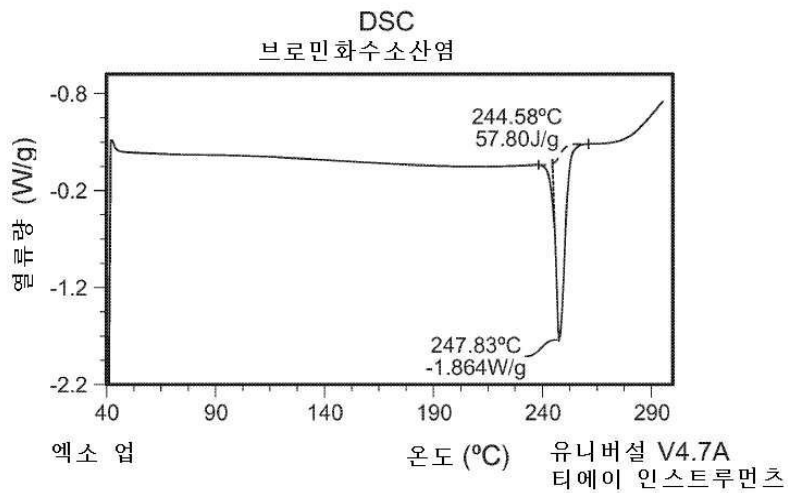
도면29



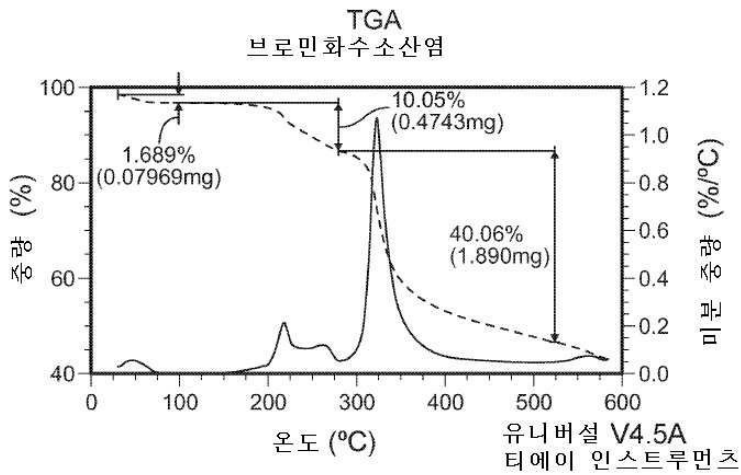
도면30



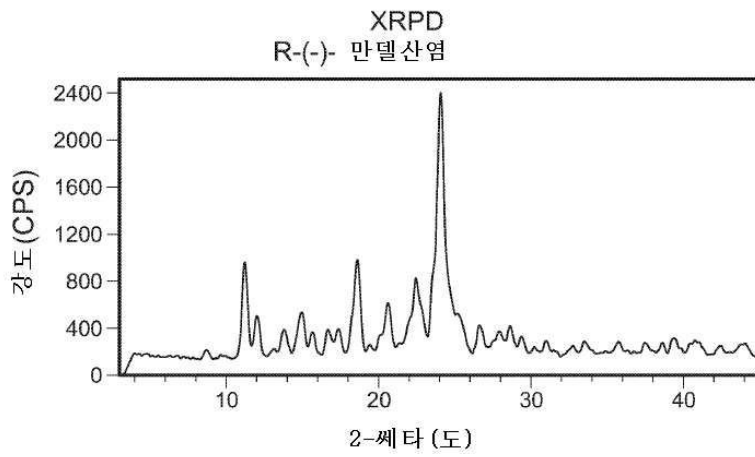
도면31



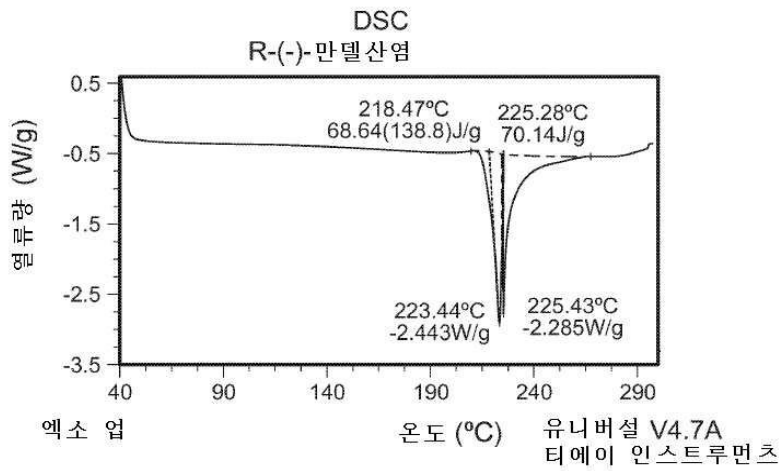
도면32



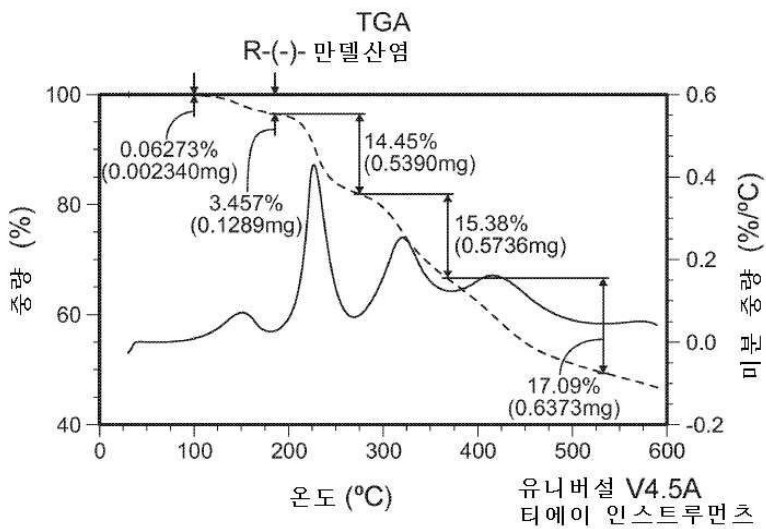
도면33



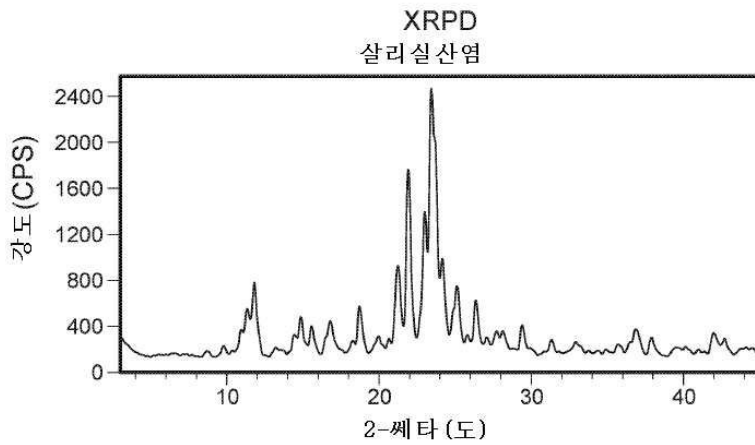
도면34



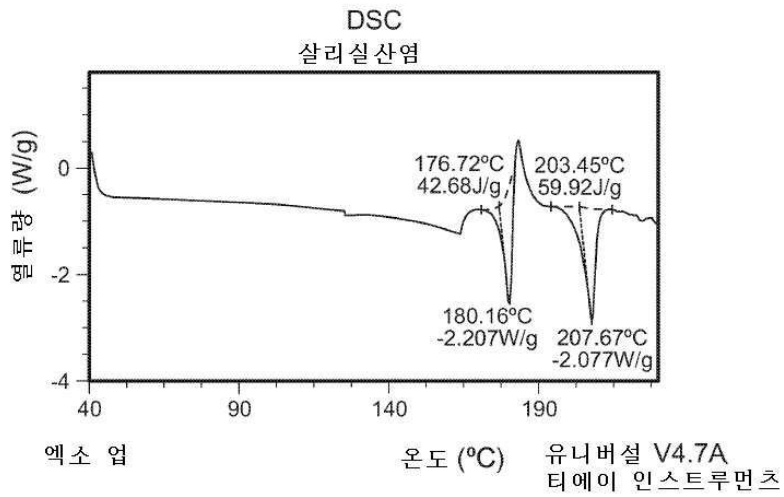
도면35



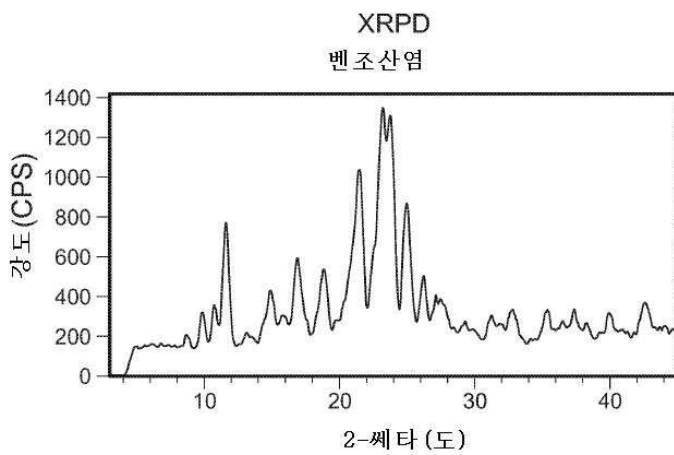
도면36



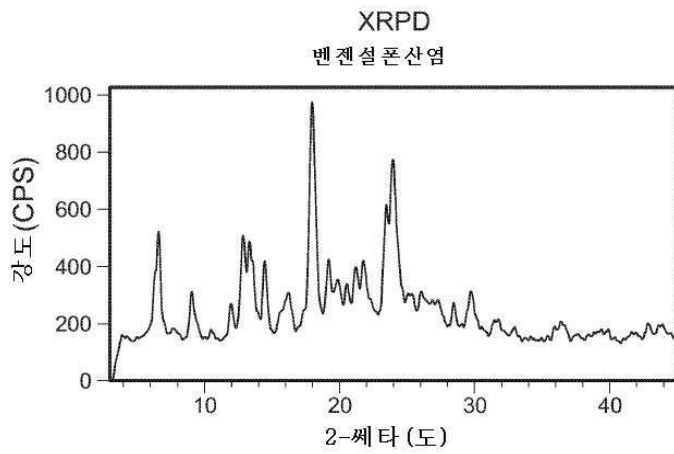
도면37



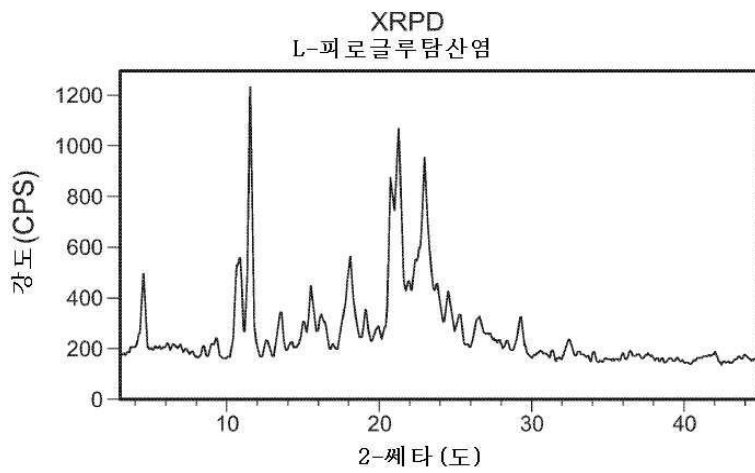
도면38



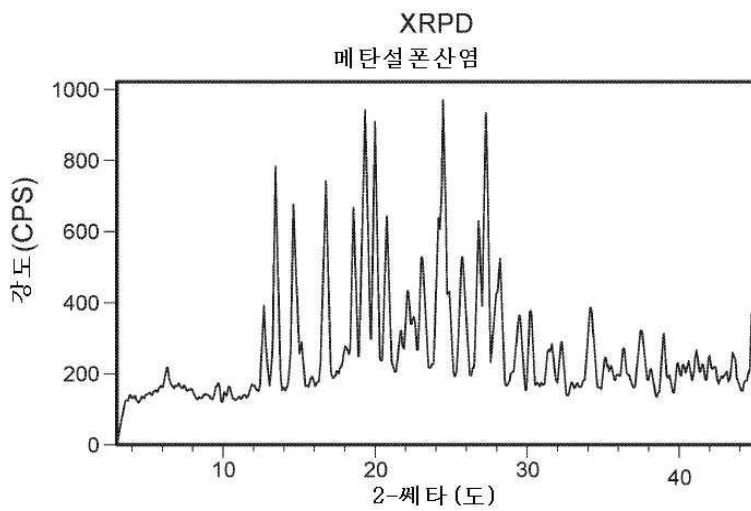
도면39



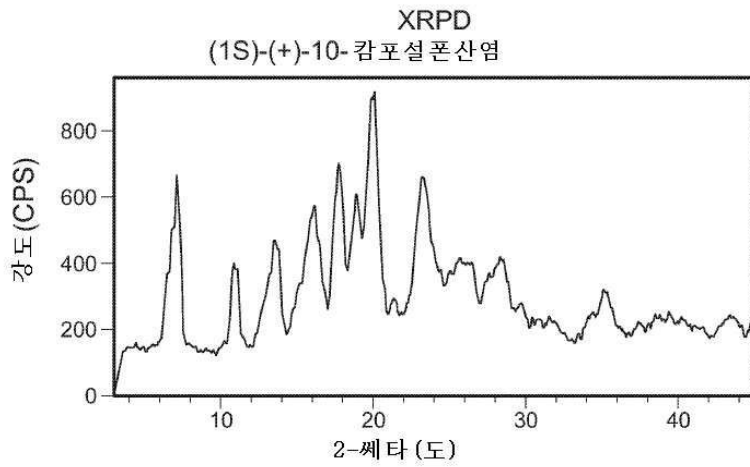
도면40



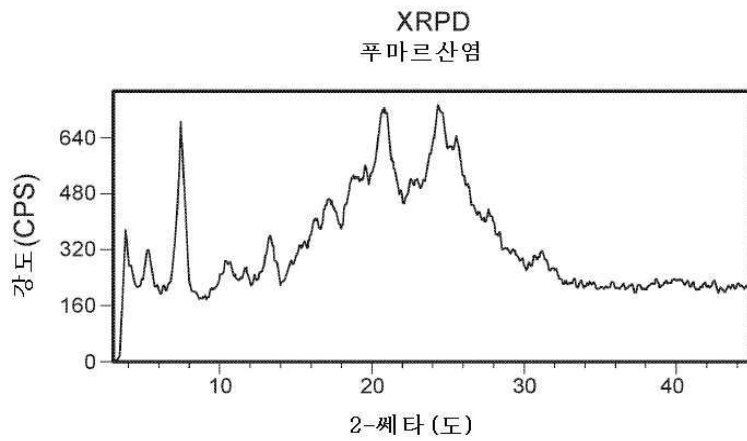
도면41



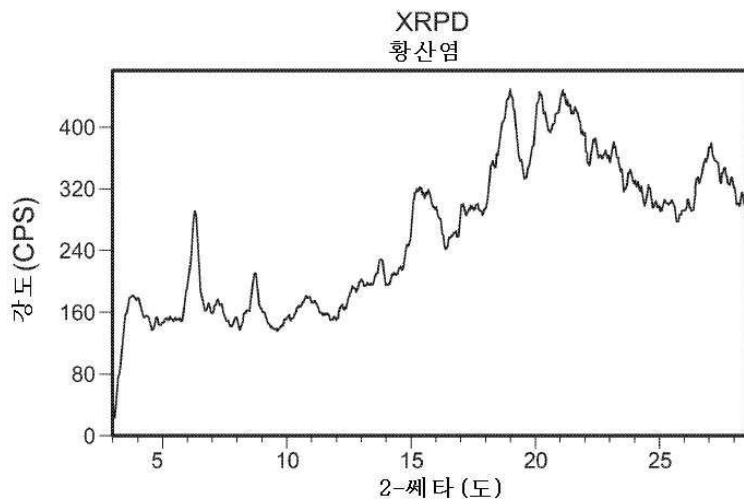
도면42



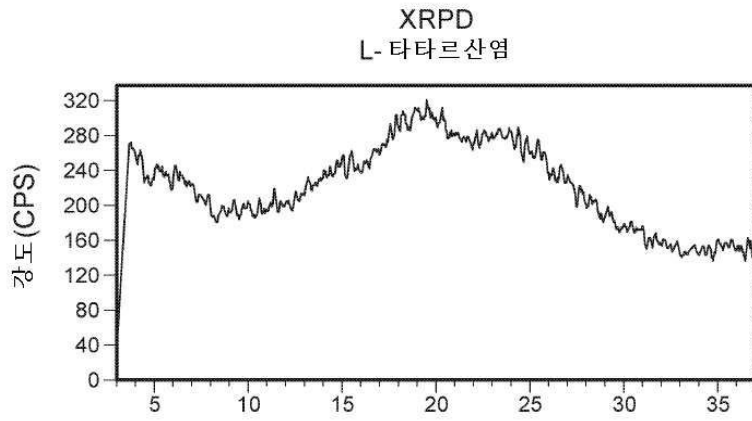
도면43



도면44



도면45



도면46

