



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년01월24일

(11) 등록번호 10-2628370

(24) 등록일자 2024년01월18일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/53 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 401/14 (2013.01)
A61K 31/53 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7024658
- (22) 출원일자(국제) 2016년02월03일
심사청구일자 2021년02월01일
- (85) 번역문제출일자 2017년09월01일
- (65) 공개번호 10-2017-0113628
- (43) 공개일자 2017년10월12일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2016/016335
- (87) 국제공개번호 WO 2016/126798
국제공개일자 2016년08월11일
- (30) 우선권주장
62/112,127 2015년02월04일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
KR1020140113712 A*
JP2015503571 A
W02015018060 A1
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자
르 라보레토레 셰르비에르
프랑스 수레즈네스 세텍스 뒤 카노트 50 (우:
92284)
- (72) 발명자
클루게, 스테판
스위스 4125 리헨 로르셔스트라세 119
- (74) 대리인
특허법인 광장리앤코

전체 청구항 수 : 총 20 항

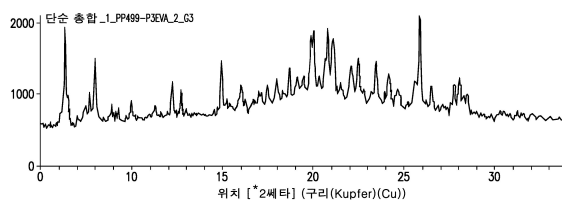
심사관 : 박지영

(54) 발명의 명칭 치료적 활성 화합물 및 이들의 사용 방법

(57) 요약

암을 치료하는데 유용한 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸) 피리딘-2-일]-6-[[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노]-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메실레이트의 결정질 형태, 및 상기 화합물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 암을 치료하는 방법이 제공된다.

대표도



형태 20의 중첩된 XRPD 패턴

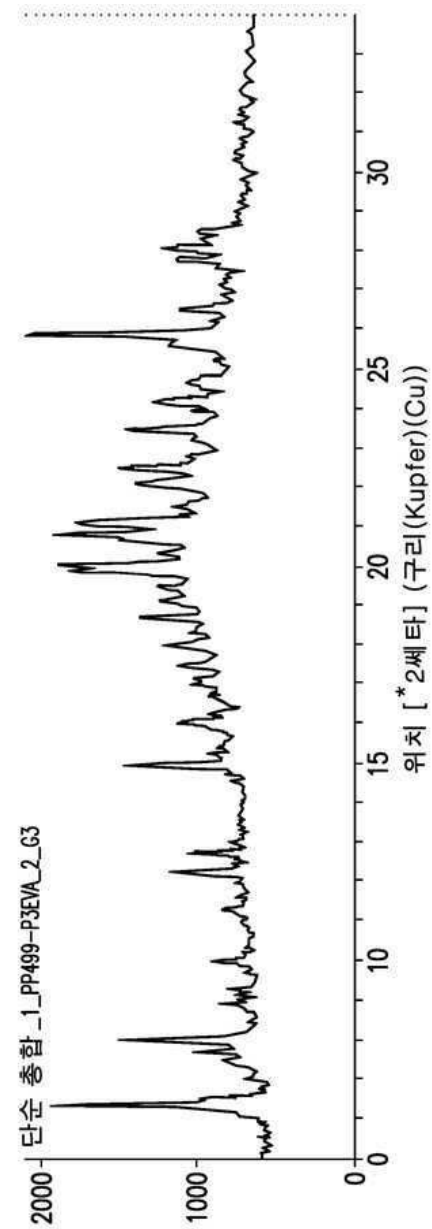
(52) CPC특허분류
C07B 2200/13 (2013.01)

명세서

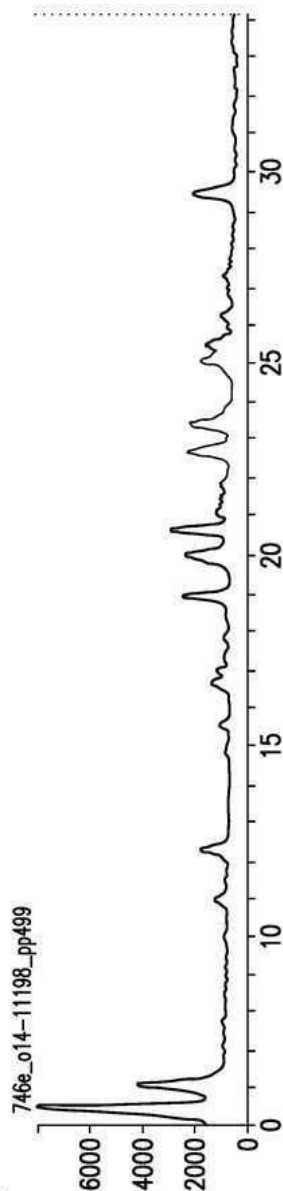
청구범위

청구항 1

다음의 X선 분말 회절 패턴(X-ray powder diffraction pattern)에 의해 특성화된, 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{[2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노}-1,3,5-트리아진-2-일)아미노]프로판-2-올 메실레이트인 화합물 1의 단리된 결정질 형태(crystalline form):



또는



청구항 2

청구항 1에 있어서, 각각 이소시트르산 탈수소효소 2(IDH2)의 변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된, 급성 골수성 백혈병(AML), 골수이형성 증후군(MDS), 만성 골수단구 백혈병(CMML), 골수 육종, 다발성 골수종, 및 림프종으로부터 선택된 진행성 혈액 악성종양을 치료하기 위한, 청구항 1에 따른 화합물 1의 단리된 결정질 형태.

청구항 3

치료적 유효 용량의 청구항 1에 따른 화합물 1의 결정질 형태 및 하나 이상 약제학적으로 허용가능한 담체(들)을 포함하는,

각각 이소시트르산 탈수소효소 2(IDH2)의 변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된, 급성 골수성 백혈병(AML), 골수이형성 증후군(MDS), 만성 골수단구 백혈병(CMML), 골수 육종, 다발성 골수종, 및 림프종으로부터 선택된 진행성 혈액 악성종양을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 4

청구항 3에 있어서, 화합물 1의 결정질 형태가, 30 mg 내지 300 mg 유리 염기 등가 강도(free-base equivalent strength)의 용량으로 1일 1회 또는 1일 2회 투여되는 약제학적 조성물.

청구항 5

청구항 4에 있어서, 상기 투여가 75 mg으로 1일 1회 또는 1일 2회인 약제학적 조성물.

청구항 6

청구항 4에 있어서, 상기 투여가 100 mg으로 1일 1회 또는 1일 2회인 약제학적 조성물.

청구항 7

청구항 4에 있어서, 상기 투여가 150 mg으로 1일 1회 또는 1일 2회인 약제학적 조성물.

청구항 8

청구항 4에 있어서, 상기 투여가 200 mg으로 1일 1회 또는 1일 2회인 약제학적 조성물.

청구항 9

청구항 4에 있어서, 상기 투여가 경구 투여 형태인 약제학적 조성물.

청구항 10

청구항 9에 있어서, 상기 경구 투여 형태가 정제인 약제학적 조성물.

청구항 11

청구항 4에 있어서, 상기 투여가 1일 1회 투여되는 약제학적 조성물.

청구항 12

청구항 4에 있어서, 상기 투여가 1일 2회 투여되는 약제학적 조성물.

청구항 13

청구항 4에 있어서, 상기 화합물 1의 결정질 형태가 1일 2회 또는 1일 1회로, 5, 10, 50 또는 200 mg 유리 염기 등가 강도 정제의 임의의 조합물로서 경구로 투여되는 약제학적 조성물.

청구항 14

청구항 3에 있어서, 상기 진행성 혈액 악성종양은 급성 골수성 백혈병(AML), 골수이형성 증후군(MDS), 만성 골수단구 백혈병(CMML), 및 림프종(T-세포 림프종)으로부터 선택되는 약제학적 조성물.

청구항 15

청구항 14에 있어서, 상기 진행성 혈액 악성종양은 급성 골수성 백혈병 (AML)인 약제학적 조성물.

청구항 16

청구항 14에 있어서, 상기 진행성 혈액 악성종양은 골수이형성 증후군 (MDS)인 약제학적 조성물.

청구항 17

청구항 14에 있어서, 상기 진행성 혈액 악성종양은 만성 골수단구 백혈병 (CMML)인 약제학적 조성물.

청구항 18

청구항 14에 있어서, 상기 진행성 혈액 악성종양은 림프종인 약제학적 조성물.

청구항 19

적어도 1일 2회로 30 mg 유리 염기 등가 강도의 용량으로 투여되는, 청구항 1에 따른 화합물 1의 결정질 형태를 포함하는,

각각 이소시트르산 탈수소효소 2(IDH2)의 변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된, 급성 골수성 백혈병 (AML), 골수이형성 증후군(MDS), 만성 골수단구 백혈병(CMML), 골수 육종, 다발성 골수종, 및 림프종으로부터

선택된 진행성 혈액 악성종양을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 20

청구항 19에 있어서, 상기 투여는 경구 투여 형태이고, 상기 경구 투여 형태가 정제인 약제학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 이소시트르산 탈수소효소(IDH)는 이소시트레이트의 2-옥소글루타레이트(즉, α -케토글루타레이트)로의 산화적 탈카르복실화를 촉매한다. 이들 효소는 2가지 별개의 하위부류에 속하며, 이중 하나는 전자 받게로서 NAD(+)를 이용하고, 다른 하나는 NADP(+)를 이용한다. 5종의 이소시트르산 탈수소효소가 보고되었다: 미토콘드리아 기질로 국소화하는 3종의 NAD(+)-의존적 이소시트르산 탈수소효소, 및 2종의 NADP(+)-의존적 이소시트르산 탈수소효소(이 중 하나는 미토콘드리아이고, 다른 하나는 대부분 사이토졸임). 각각의 NADP(+)-의존적 동질효소는 동형 이합체이다.

배경 기술

[0002] IDH2(이소시트르산 탈수소효소 2(NADP+), 미토콘드리아)는 또한 IDH; IDP; IDHM; IDPM; ICDM; 또는 mNADPIDH로서 알려져 있다. 이 유전자에 의해 암호화된 단백질은 미토콘드리아에서 발견되는 NADP(+)-의존적 이소시트르산 탈수소효소이다. 이는 중간대사 및 에너지 생성에서 어떤 역할을 한다. 이 단백질은 피루브산 탈수소효소 복합체와 단단히 결합하거나 또는 상호작용할 수 있다. 인간 IDH2 유전자는 452개의 아미노산의 단백질을 암호화한다. IDH2의 뉴클레오티드 및 아미노산 서열은 각각 유전자은행 등록 NM_002168.2 및 NP_002159.2로서 찾을 수 있다. 인간 IDH2에 대한 뉴클레오티드 및 아미노산 서열은 또한, 예를 들어, 문헌[Huh *et al.*, (EMBL/GenBank/DDBJ 데이터베이스에 제출됨 (NOV1992)); 및 MGC 프로젝트 팀, Genome Res. 14:21212127(2004)]에 기재되어 있다.

[0003] 비-돌연변이체, 예를 들어, 야생형, IDH2는 이소시트레이트의 α -케토글루타레이트(α -KG)로의 산화적 탈카르복실화를 촉매함으로써, 예를 들어, 앞의 반응에서 NAD^+ (NADP^+)를 NADH(NADPH)로 환원시킨다:

[0004] 이소시트레이트 + NAD^+ (NADP^+) \rightarrow α -KG + CO_2 + NADH (NADPH) + H^+ .

[0005] 특정 암 세포에 존재하는 IDH2의 돌연변이는 α -케토글루타레이트의 R(-)-2-하이드록시글루타레이트(2-HG)로의 NADPH의존적 환원을 촉매하는 효소의 새로운 능력을 초래한다는 것이 발견되었다. 2-HG는 야생형 IDH2에 의해 형성되지 않는다. 2-HG의 생성은 암의 형성 및 진행에 기여하는 것으로 여겨진다(Dang, L *et al.*, Nature 2009, 462:73944).

[0006] 따라서 돌연변이체 IDH2 및 그의 신생물 활성화는 암에 대한 잠재적 치료용 처치이다. 따라서, 알파 하이드록실 신생물 활성을 갖는 IDH2 돌연변이체의 억제제에 대한 지속적인 필요가 존재한다.

[0007] 대규모 약제학적 조성물의 제조에 대한 1차 관심사는 활성 성분이 안정적인 결정성 형태학을 가져 일관된 가공 파라미터 및 약제학적 품질을 확실히 하는 것이다. 활성 성분은 반드시 흡습성, 용해도 및 안정성과 관련하여 허용가능한 특성을 가져, 온도 및 습도와 같은 다양한 환경적인 조건의 영향에도 불구하고 일관되게 재생될 수 있다. 만일 불안정적인 결정질 형태가 사용되면, 결정질 형태학은 제조 및/또는 보관 도중에 변화될 수 있어 품질관리 문제 및 제형 불규칙성을 초래한다. 그와 같은 변화는 제조 공정의 재현성에 영향을 미칠 수 있고 따라서 약제학적 조성물의 제형에 부과된 고품질 및 엄격한 요건을 충족하지 못하는 약제학적 제형으로 이어진다.

[0008] 화합물이 용액 또는 슬러리로부터 용액 또는 슬러리로부터 결정화될 때, 이것은 "다형성"으로 지칭되는 특이한 상이한 공간적 격자 배열로 결정화될 수 있다. 각각의 결정질 형태는 "다형체"이다. 주어진 물질의 다형체는 동일한 화학 조성을 가지지만, 이들은 하나 이상의 물리적 특성, 예컨대 용해도 및 해리, 진밀도, 용융점, 결정 형상, 압축 거동, 유동 특성, 및/또는 고체 상태 안정성에 대해 서로 다를 수 있다.

[0009] 약제학적으로 활성 물질의 다형성 거동은 조제 및 약리학에서 아주 중요한 것이다. 다형체에 의해 나타나는 물리적 특성에서의 차이는 실제적인 파라미터 예컨대 보관 안정성, (약제학적 조성물 제조에서 중요한) 압축성 및 밀도, 및 용해 속도(활성 성분의 생체-이용가능성을 결정하는데 중요한 인자)에 영향을 미친다. 안정성에서의 차이는 화학적 반응성에서의 변화(예를 들면, 투여 형태가 또 다른 다형체일때보다 하나의 다형체일때 더 빨리

변색되도록 되는 차별적인 산화) 또는 기계적 변화(예를 들면, 동력학적으로 양호한 다형체로 보관상 정제 부스러기가 열역학적으로 보다 안정적인 다형체로 전환됨) 또는 둘 모두(예를 들면, 하나의 다형체의 정제는 또 다른 다형체보다 고습도에서 파손에 보다 민감함)로부터 기인할 수 있다. 또한, 결정의 물리적 특성은 가공에서 중요할 수 있다: 예를 들면, 하나의 다형체는 고체 형태를 응집시키고 고형 취급의 어려움을 증가시키거나 또는 불순물이 없는 여과 및 세정이 어려울 수 있는 용매화물을 형성하는 것이 보다 쉽게 될 수 있다(즉, 입자 형상 및 크기 분포는 다른 것에 대해 하나의 다형체 사이에서 상이할 수 있다).

[0010] 비록 개선된 화학적 및 물리적 특성을 갖는 약제학적 제형이 요망되지만, 이러한 제형에 대한 현존하는 분자의 신규한 결정질 형태(예를 들면, 다형체)를 제조하기 위한 예측가능한 수단은 없다. 약제학적 제형 제조 및 보관 동안 부딪칠 수 있는 환경 범위에 걸쳐 일관된 물리적 특성을 갖는 돌연변이체 IDH2의 억제제의 결정질 형태가 필요하다. 상기 결정질 형태는 각각 IDH2의 변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된, 뿐만 아니라, 대규모 제조 및 제형에 적합한 특성을 갖는, 진행성 혈액 악성종양, 예컨대 급성 골수성 백혈병(AML), 골수이형성 증후군(MDS), 만성 골수단구 백혈병(CMML), 골수 육종, 다발성 골수종, 또는 림프종(예를 들면, T-세포 림프종)을 치료하는데 유용성을 가질 것이다.

[0011] 본 명세서에 전문이 참고로 포함된 PCT 특허 출원 WO 2013/102431 및 미국 특허 공개 제2013/0190287호는 IDH2 돌연변이체(예를 들어, IDH2R140Q 및 IDH2R172K)를 억제하는 화합물을 개시한다. 이들 출원은 추가적으로 돌연변이체 IDH2의 억제제의 제조 방법, 이들 화합물을 함유하는 약제학적 조성물, 및 돌연변이체 IDH2의 과발현 및/또는 증폭과 관련된 질환, 장애 또는 병태(예를 들어, 암)의 치료 방법을 개시한다.

발명의 내용

[0012] **발명의 요약**

[0013] 각각 IDH2의 변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된, 진행성 혈액 악성종양, 예컨대 급성 골수성 백혈병(AML), 골수이형성 증후군(MDS), 만성 골수단구 백혈병(CMML), 골수 육종, 다발성 골수종, 또는 림프종(예를 들면, T-세포 림프종 또는 B-세포 림프종)을 치료하는 방법이 본 명세서에서 개시된다.

도면의 간단한 설명

[0014] 도 1은 화합물 3 형태 1의 X-선 분말 회절(XRPD)을 도시한 도면이다.
 도 2는 화합물 3 형태 2의 X-선 분말 회절(XRPD)을 도시한 도면이다.
 도 3은 화합물 3 형태 2의 시차주사 열량측정법(DSC) 프로파일을 도시한 도면이다.
 도 4는 화합물 3 형태 2의 열 중량 분석(TGA) 프로파일을 도시한 도면이다.
 도 5는 화합물 1 형태 3의 X-선 분말 회절(XRPD)을 도시한 도면이다.
 도 6은 화합물 1 형태 3의 시차주사 열량측정법(DSC) 프로파일을 도시한 도면이다.
 도 7은 화합물 1 형태 3의 열 중량 분석(TGA) 프로파일을 도시한 도면이다.
 도 8은 화합물 1 형태 3의 역학적 증기 흡착(DVS) 프로파일을 도시한 도면이다.
 도 9는 화합물 1 형태 4의 X-선 분말 회절(XRPD)을 도시한 도면이다.
 도 10은 화합물 1 형태 4의 시차 주사 열량측정법(DSC) 및 열 중량 분석(TGA) 프로파일을 도시한 도면이다.
 도 11은 화합물 1 형태 5의 X-선 분말 회절(XRPD)을 도시한 도면이다.
 도 12는 화합물 1 형태 5의 시차 주사 열량측정법(DSC) 및 열 중량 분석(TGA) 프로파일을 도시한 도면이다.
 도 13은 화합물 1 형태 6의 X-선 분말 회절(XRPD)을 도시한 도면이다.
 도 14는 화합물 1 형태 6의 시차 주사 열량측정법(DSC) 및 열 중량 분석(TGA) 프로파일을 도시한 도면이다.
 도 15는 화합물 1 형태 7의 X-선 분말 회절(XRPD)을 도시한 도면이다.
 도 16은 화합물 1 형태 7의 시차 주사 열량측정법(DSC) 및 열 중량 분석(TGA) 프로파일을 도시한 도면이다.
 도 17은 화합물 1 형태 8의 X-선 분말 회절(XRPD)을 도시한 도면.

도 18은 화합물 1 형태 8의 시차 주사 열량측정법(DSC) 및 열 중량 분석(TGA) 프로파일을 도시한 도면이다.

도 19는 화합물 1 형태 9의 X-선 분말 회절(XRPD)을 도시한 도면이다.

도 20은 화합물 1 형태 9의 시차 주사 열량측정법(DSC) 및 열 중량 분석(TGA) 프로파일을 도시한 도면이다.

도 21은 화합물 1 형태 10의 X-선 분말 회절(XRPD)을 도시한 도면이다.

도 22는 화합물 1 형태 10의 시차 주사 열량측정법(DSC) 및 열 중량 분석(TGA) 프로파일을 도시한 도면이다.

도 23은 화합물 1 형태 11의 X-선 분말 회절(XRPD)을 도시한 도면이다.

도 24는 화합물 1 형태 11의 시차주사 열량측정법(DSC) 프로파일을 도시한 도면이다.

도 25는 화합물 1 형태 11의 열 중량 분석(TGA) 프로파일을 도시한 도면이다.

도 26은 화합물 1 형태 12의 X-선 분말 회절(XRPD)을 도시한 도면이다.

도 27은 화합물 1 형태 12의 시차 주사 열량측정법(DSC) 및 열 중량 분석(TGA) 프로파일을 도시한 도면이다.

도 28은 화합물 1 형태 13의 X-선 분말 회절(XRPD)을 도시한 도면.

도 29는 화합물 1 형태 13의 시차 주사 열량측정법(DSC) 및 열 중량 분석(TGA) 프로파일을 도시한 도면이다.

도 30은 화합물 1 형태 14의 X-선 분말 회절(XRPD)을 도시한 도면이다.

도 31은 화합물 1 형태 14의 시차 주사 열량측정법(DSC) 및 열 중량 분석(TGA) 프로파일을 도시한 도면이다.

도 32는 화합물 1 형태 15의 X-선 분말 회절(XRPD)을 도시한 도면이다.

도 33은 화합물 1 형태 15의 시차 주사 열량측정법(DSC) 및 열 중량 분석(TGA) 프로파일을 도시한 도면이다.

도 34는 화합물 3 형태 16의 X-선 분말 회절(XRPD)을 도시한 도면이다.

도 35는 화합물 3 형태 16의 시차주사 열량측정법(DSC) 프로파일을 도시한 도면이다.

도 36은 화합물 3 형태 16의 열 중량 분석(TGA) 프로파일을 도시한 도면이다.

도 37은 화합물 3 형태 17의 X-선 분말 회절(XRPD)을 도시한 도면이다.

도 38은 화합물 3 형태 18의 X-선 분말 회절(XRPD)을 도시한 도면이다.

도 39는 화합물 3 형태 19의 X-선 분말 회절(XRPD)을 도시한 도면이다.

도 40은 화합물 1 형태 20의 X-선 분말 회절(XRPD)을 도시한 도면이다.

도 41은 화합물 1 형태 20의 열 중량 분석(TGA)을 도시한 도면이다.

도 42는 화합물 1 형태 20의 역학적 증기 흡착(DVS) 프로파일을 도시한 도면.

도 43은 화합물 1 형태 21의 X-선 분말 회절(XRPD)을 도시한 도면이다.

도 44는 화합물 1 형태 21의 열 중량 분석(TGA) 프로파일을 도시한 도면이다.

도 45는 화합물 1 형태 21의 시차주사 열량측정법(DSC) 프로파일을 도시한 도면이다.

도 46은 화합물 1 형태 21의 역학적 증기 흡착(DVS) 프로파일을 도시한 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015] 다음의 설명에서 제시되거나 또는 도면에서 예시된 성분의 구성 및 배열의 상세한 설명은 제한하는 것을 의미하지 않는다. 본 발명을 실행하기 위한 다른 구현예 및 상이한 방법이 명확하게 포함된다. 또한, 본 명세서에서 사용되는 어구 및 용어는 설명의 목적을 위한 것이며, 제한하는 것으로 간주되어서는 안된다. 본 명세서에서 "포함하는(including)", "포함하는(comprising)" 또는 "갖는(having)" "함유하는(containing)", "수반하는(involving)" 및 본 명세서에서의 이들의 변형은 이후에 열거되는 항목 및 동등물뿐만 아니라 추가적인 항목을 포함하는 것을 의미한다.

[0016] 정의:

- [0017] 상기 사용한 바와 같이 그리고 본 발명의 설명 전체적으로, 다음의 용어는, 달리 표시되지 않는 한, 다음의 의미를 갖는 것으로 이해될 것이다.
- [0018] 본 명세서에서 사용되는 용어 "상승된 수준의 2-HG"는 10%, 20%, 30%, 50%, 75%, 100%, 200%, 500% 이상의 2-HG를 의미하고, 그 다음에, 돌연변이체 IDH 대립유전자(예를 들어, 돌연변이체 IDH2 대립유전자)를 운반하지 않는 대상체에서 존재한다. 용어 "상승된 수준의 2-HG"는 세포 내에서, 종양 내에서, 종양을 포함하는 기관 내에서 또는 체액 내에서 2-HG의 양을 지칭할 수 있다.
- [0019] 용어 "체액"은 태아를 둘러싸는 양수, 수양액, 혈액(예를 들어, 혈장), 혈청, 뇌척수액, 귀지, 미즙, 쿠파액, 여성 사출물, 세포간질액, 림프액, 모유, 점액(예를 들어, 비강 배출액 또는 가래), 가슴막삼출액, 고름, 타액, 피지, 정액, 혈청, 땀, 눈물, 소변, 질 분비액 또는 토사물 중 한 가지 이상을 포함한다.
- [0020] 본 명세서에서 사용되는 용어 "억제하다" 또는 "예방하다"는 완전하고 부분적인 억제와 예방을 둘 다 포함한다. 억제제는 의도된 표적을 완전하게 또는 부분적으로 억제할 수 있다.
- [0021] 용어 "돌연변이체 IDH2 억제제" 또는 "IDH2 돌연변이체(들)의 억제제"는 IDH2 돌연변이체 서브유닛에 결합하고, 예를 들어, 이합체, 예를 들어, 돌연변이체 IDH2 서브유닛의 동형이합체 또는 돌연변이체 및 야생형 서브유닛의 이형이합체의 형성을 억제함으로써, 신생물 활성을 억제하는 분자, 예를 들어, 폴리펩티드, 펩티드 또는 소분자(예를 들어, 1,000 달톤 미만의 분자) 또는 앵타머를 의미한다. 일부 구현예에서, 신생물 활성 억제는 적어도 약 60%, 70%, 80%, 90%, 95% 또는 99%이다.
- [0022] 용어 "치료하다"는 질환/장애(예컨대, 진행성 혈액 악성종양, 예컨대 급성 골수성 백혈병(AML), 골수이형성 증후군(MDS), 만성 골수단구 백혈병(CML), 골수 육종, 다발성 골수종, 또는 림프종(예컨대, T-세포 림프종)(각각은 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화됨))의 발생 또는 진행을 감소시키거나, 억제하거나, 약화시키거나, 줄이거나, 저지하거나 또는 안정화시키거나, 질환/장애의 중증도를 줄이거나 또는 질환/장애와 관련된 증상을 개선시키는 것을 의미한다.
- [0023] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은, 장애를 치료하는 데 효과적인 화합물(이의 결정질 형태를 포함)의 양, 또는 "치료적 유효량" 또는 "치료적 유효 용량"은 이러한 치료가 없을 때에 예상되는 것 이상으로 세포를 치료하거나, 또는 장애를 지니는 대상체를 치유하거나, 완화하거나, 경감하거나 또는 개선시킴에 있어서 대상체에 대한 단일 또는 다회 용량 투여 시 효과적인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염(이들의 결정질 형태를 포함)의 양을 지칭한다.
- [0024] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "대상체"는 인간을 의미하는 것으로 의도된다. 예시적인 인간 대상체는 장애, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 장애를 갖는 인간 환자(환자로서 지칭됨) 또는 정상 인간을 포함한다.
- [0025] "유리 염기 당량" 또는 "유리 염기 당량 강도"는 유리 염기 화합물 3 용량에 등가인 화합물 1 또는 화합물 3의 또 다른 약제학적으로 허용가능한 염의 양이다. 예를 들어 30 mg(유리 염기 등가 강도)은 화합물 1의 36 mg이고, 50 mg(유리 염기 등가 강도)은 화합물 1의 60 mg가 동일하며, 75 mg(유리 염기 등가 강도)은 90 mg과 동일하고, 100 mg(유리 염기 등가 강도)은 120 mg과 동일하며, 125 mg(유리 염기 등가 강도)은 150 mg과 동일할 것이다.
- [0026] "형태 1" 또는 "화합물 3 형태 1"은 상호교환가능하게 사용되고, 이하의 실시예 부문의 실시예 3A에서 합성하는 바와 같이, 그리고 이하에 기재하는 바와 같이 화합물 1의 형태 3을 설명하고, 도 1에 나타내는 데이터로 나타낸다.
- [0027] "형태 2" 또는 "화합물 3 형태 2"는 상호교환가능하게 사용되고, 이하의 실시예 부문의 실시예 4A에서 합성하는 바와 같이, 그리고 이하에 기재하는 바와 같이 화합물 2의 형태 3을 설명하고, 도 2, 3, 및 4에 나타내는 데이터로 나타낸다.
- [0028] "형태 3" 또는 "화합물 1 형태 3"은 상호교환가능하게 사용되고, 이하의 실시예 부문의 실시예 6A에서 합성하는 바와 같이, 그리고 이하에 기재하는 바와 같이 화합물 3의 형태 1을 설명하고, 도 5, 6, 7, 및 8에 나타내는 데이터로 나타낸다.
- [0029] "형태 4" 또는 "화합물 1 형태 4"는 상호교환가능하게 사용되고, 이하의 실시예 부문의 실시예 7A에서 합성하는 바와 같이, 그리고 이하에 기재하는 바와 같이 화합물 4의 형태 1을 설명하고, 도 9 및 10에 나타내는 데이터로 나타낸다.

- [0030] "형태 5" 또는 "화합물 1 형태 5"는 상호교환가능하게 사용되고, 이하의 실시예 부문의 실시예 8A에서 합성하는 바와 같이, 그리고 이하에 기재하는 바와 같이 화합물 5의 형태 1을 설명하고, 도 11 및 12에 나타내는 데이터로 나타낸다.
- [0031] "형태 6" 또는 "화합물 1 형태 6"은 상호교환가능하게 사용되고, 이하의 실시예 부문의 실시예 9A에서 합성하는 바와 같이, 그리고 이하에 기재하는 바와 같이 화합물 6의 형태 1을 설명하고, 도 13 및 14에 나타내는 데이터로 나타낸다.
- [0032] "형태 7" 또는 "화합물 1 형태 7"은 상호교환가능하게 사용되고, 이하의 실시예 부문의 실시예 10A에서 합성하는 바와 같이, 그리고 이하에 기재하는 바와 같이 화합물 7의 형태 1을 설명하고, 도 15 및 16에 나타내는 데이터로 나타낸다.
- [0033] "형태 8" 또는 "화합물 1 형태 8"은 상호교환가능하게 사용되고, 이하의 실시예 부문의 실시예 11A에서 합성하는 바와 같이, 그리고 이하에 기재하는 바와 같이 화합물 8의 형태 1을 설명하고, 도 17 및 18에 나타내는 데이터로 나타낸다.
- [0034] "형태 9" 또는 "화합물 1 형태 9"는 상호교환가능하게 사용되고, 이하의 실시예 부문의 실시예 12A에서 합성하는 바와 같이, 그리고 이하에 기재하는 바와 같이 화합물 9의 형태 1을 설명하고, 도 19 및 20에 나타내는 데이터로 나타낸다.
- [0035] "형태 10" 또는 "화합물 1 형태 10"은 상호교환가능하게 사용되고, 이하의 실시예 부문의 실시예 13A에서 합성하는 바와 같이, 그리고 이하에 기재하는 바와 같이 화합물 10의 형태 1을 설명하고, 도 21 및 22에 나타내는 데이터로 나타낸다.
- [0036] "형태 11" 또는 "화합물 1 형태 11"은 상호교환가능하게 사용되고, 이하의 실시예 부문의 실시예 14A에서 합성하는 바와 같이, 그리고 이하에 기재하는 바와 같이 화합물 11의 형태 1을 설명하고, 도 23, 24 및 25에 나타내는 데이터로 나타낸다.
- [0037] "형태 12" 또는 "화합물 1 형태 12"는 상호교환가능하게 사용되고, 이하의 실시예 부문의 실시예 15A에서 합성하는 바와 같이, 그리고 이하에 기재하는 바와 같이 화합물 12의 형태 1을 설명하고, 도 26 및 27에 나타내는 데이터로 나타낸다.
- [0038] "형태 13" 또는 "화합물 1 형태 13"은 상호교환가능하게 사용되고, 이하의 실시예 부문의 실시예 16A에서 합성하는 바와 같이, 그리고 이하에 기재하는 바와 같이 화합물 13의 형태 1을 설명하고, 도 28 및 29에 나타내는 데이터로 나타낸다.
- [0039] "형태 14" 또는 "화합물 1 형태 14"는 상호교환가능하게 사용되고, 이하의 실시예 부문의 실시예 17A에서 합성하는 바와 같이, 그리고 이하에 기재하는 바와 같이 화합물 14의 형태 1을 설명하고, 도 30 및 31에 나타내는 데이터로 나타낸다.
- [0040] "형태 15" 또는 "화합물 1 형태 15"는 상호교환가능하게 사용되고, 이하의 실시예 부문의 실시예 18A에서 합성하는 바와 같이, 그리고 이하에 기재하는 바와 같이 화합물 15의 형태 1을 설명하고, 도 32 및 33에 나타내는 데이터로 나타낸다.
- [0041] "형태 16" 또는 "화합물 3 형태 16"은 상호교환가능하게 사용되고, 이하의 실시예 부문의 실시예 2A에서 합성하는 바와 같이, 그리고 이하에 기재하는 바와 같이 화합물 16의 형태 3을 설명하고, 도 34, 35 및 36에 나타내는 데이터로 나타낸다.
- [0042] "형태 17" 또는 "화합물 3 형태 16"은 상호교환가능하게 사용되고, 이하의 실시예 부문의 실시예 20A에서 합성하는 바와 같이, 그리고 이하에 기재하는 바와 같이 화합물 16의 형태 3을 설명하고, 도 37에 나타내는 데이터로 나타낸다.
- [0043] "형태 18" 또는 "화합물 3 형태 16"은 상호교환가능하게 사용되고, 이하의 실시예 부문의 실시예 21A에서 합성하는 바와 같이, 그리고 이하에 기재하는 바와 같이 화합물 16의 형태 3을 설명하고, 도 38에 나타내는 데이터로 나타낸다.
- [0044] "형태 19" 또는 "화합물 3 형태 16"은 상호교환가능하게 사용되고, 이하의 실시예 부문의 실시예 22A에서 합성하는 바와 같이, 그리고 이하에 기재하는 바와 같이 화합물 16의 형태 3을 설명하고, 도 39에 나타내는 데이터

로 나타낸다.

- [0045] "형태 20" 또는 "화합물 1 형태 20"은 상호교환가능하게 사용되고, 이하의 실시예 부문의 실시예 23A에서 합성하는 바와 같이, 그리고 이하에 기재하는 바와 같이 화합물 20의 형태 1을 설명하고, 도 40에 나타내는 데이터로 나타낸다.
- [0046] "형태 21" 또는 "화합물 1 형태 21"은 상호교환가능하게 사용되고, 이하의 실시예 부문의 실시예 24A에서 합성하는 바와 같이, 그리고 이하에 기재하는 바와 같이 화합물 21의 형태 1을 설명하고, 도 43에 나타내는 데이터로 나타낸다.
- [0047] 본 명세서에 나타내는 바와 같은 "결정질"은 고도로 규칙적인 화학 구조를 갖는 고체를 지칭한다. 특히, 결정질 화합물 3 또는 화합물 1은 화합물 3 또는 화합물 1의 하나 이상의 단일 결정질 형태로서 생성될 수 있다. 본 출원의 목적을 위해, 용어 "결정질 형태", "단일 결정질 형태" 및 "다형체"는 동의어이며, 상기 용어는 상이한 특성(예를 들어, 상이한 XRPD 패턴 및/또는 상이한 DSC 스캔 결과)을 갖는 결정을 구별한다. 용어 "다형체"는 전형적으로 물질의 상이한 용매화물인 유사다형체(pseudopolymorph)를 포함하며, 따라서 그들의 특성은 서로 상이하다. 따라서, 화합물 3 또는 화합물 1의 각각의 별도의 다형체 및 유사다형체는 본 명세서에서 별도의 단일 결정질 형태가 되는 것으로 고려된다.
- [0048] "실질적으로 결정질"은 적어도 특정 중량% 결정질일 수 있는 형태를 지칭한다. 특정 중량 백분율은 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.9% 또는 10% 내지 100%의 임의의 백분율이다. 일부 구현예에서, 실질적으로 결정질은 적어도 70% 결정질인 화합물 3 또는 화합물 1을 지칭한다. 다른 구현예에서, 실질적으로 결정질은 적어도 90% 결정질인 화합물 3 또는 화합물 1을 지칭한다.
- [0049] 본 명세서에서 사용되는 용어 "단리된"은 화합물 1 또는 화합물 3의 특정 결정질 형태의 적어도 특정 중량%일 수 있는 형태를 지칭한다. 특정 중량 백분율은 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.9%, 또는 90% 내지 100%의 임의의 백분율이다.
- [0050] 용어 "용매화물 또는 용매화된"은 본 발명의 화합물(이의 결정질 형태를 포함함)의 하나 이상의 용매 분자와의 물리적 회합을 의미한다. 이 물리적 회합은 수소 결합을 포함한다. 특정 예에서, 용매화물은, 예를 들어 하나 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자 내에 혼입될 때에 단리될 수 있을 것이다. "용매화물 또는 용매화된"은 용액상과 단리 가능한 용매화물을 둘 다 포함한다. 대표적인 용매화물은, 예를 들어, 수소화물, 에탄올화물 또는 메탄올화물을 포함한다.
- [0051] 용매 "수소화물"은 용매화물이되, 용매 분자는 정해진 화학량론적 양으로 존재하는 H_2O 이며, 예를 들어, 반수화물, 일수화물, 이수화물 또는 삼수화물을 포함한다.
- [0052] 용어 "혼합물"은 조합물(예를 들어, 액체 또는 액체/결정질)의 상-상태와 상관없이 혼합물의 조합된 성분을 지칭하기 위해 사용된다.
- [0053] 용어 "씨딩(seeding)"은 재결정화 또는 결정화를 개시하기 위한 결정질 물질의 첨가를 지칭하기 위해 사용된다.
- [0054] 용어 "반용매"는 화합물(이의 결정질 형태를 포함)이 불량하게 가용성인 용매를 지칭하기 위해 사용된다.
- [0055] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "약"은 대략, 약, 거의 또는 근처를 의미한다. 용어 "약"이 수치 범위와 함께 사용되는 경우, 제시된 수치 값 초과 및 미만에서 경계를 확대함으로써 그 범위를 변경한다. 일반적으로, 용어 "약"은 언급된 값 이상 및 이하의 수치값을 10% 변화까지 변경하여 사용된다.
- [0056] **약제학적 조성물 및 치료 방법**
- [0057] 치료적 유효량의 돌연변이체 IDH2 억제제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 각각 IDH2의 변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된, 진행성 혈액 악성종양, 예컨대 급성 골수성 백혈병(AML), 골수이형성 증후군(MDS), 만성 골수단구 백혈병(CML), 골수 육종, 다발성 골수종, 또는 림프종(예를 들면, T-세포 림프종 또는 B-세포 림프종)을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0058] 또한, 치료적 유효량의 돌연변이체 IDH2 억제제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 각각 IDH2의 변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된, 진행성 혈액 악성종양, 예컨대 급성 골수성 백혈병(AML), 골수이형성 증후군(MDS), 만성 골수단구 백혈병(CML), 또는 림프종(예컨대, T-세포 림프종)을 치료

하는 방법이 제공된다.

- [0059] 또한, 치료적 유효량의 화합물 3, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 각각 IDH2의 변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된, 예컨대 급성 골수성 백혈병(AML), 골수이형성 증후군(MDS), 만성 골수단구 백혈병(CMML), 골수 육종, 다발성 골수종, 및 림프종(예를 들면, T-세포 림프종 또는 B-세포 림프종)으로부터 선택된, 진행성 혈액 악성종양을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0060] 또한, 치료적 유효량의 화합물 1을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 각각 IDH2의 변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된, 진행성 혈액 악성종양, 예컨대 급성 골수성 백혈병(AML), 골수이형성 증후군(MDS), 만성 골수단구 백혈병(CMML), 골수 육종, 다발성 골수종, 또는 림프종(예를 들면, T-세포 림프종 또는 B-세포 림프종)을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0061] 또한, 치료적 유효량의 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일}아미노)-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]프로판-2-올 메실레이트 (화합물 1)을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 각각 IDH2의 변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된, 진행성 혈액 악성종양, 예컨대 급성 골수성 백혈병(AML), 골수이형성 증후군(MDS), 만성 골수단구 백혈병(CMML), 골수 육종, 다발성 골수종, 또는 림프종(예를 들면, T-세포 림프종)을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0062] 또한, 치료적 유효량의 돌연변이체 IDH2 억제제, 및 하나 이상 약제학적으로 허용가능한 담체(들)을 포함하는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 각각 IDH2의 변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된, 진행성 혈액 악성종양, 예컨대 급성 골수성 백혈병(AML), 골수이형성 증후군(MDS), 만성 골수단구 백혈병(CMML), 골수 육종, 다발성 골수종, 또는 림프종(예를 들면, T-세포 림프종 또는 B-세포 림프종)을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0063] 또한, 치료적 유효량의 화합물 3, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 하나 이상 약제학적으로 허용가능한 담체(들)을 포함하는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 각각 IDH2의 변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된, 예컨대 급성 골수성 백혈병(AML), 골수이형성 증후군(MDS), 만성 골수단구 백혈병(CMML), 골수 육종, 다발성 골수종, 및 림프종(예를 들면, T-세포 림프종 또는 B-세포 림프종)으로부터 선택된, 진행성 혈액 악성종양을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0064] 또한, 치료적 유효량의 화합물 1, 및 하나 이상 약제학적으로 허용가능한 담체(들)을 포함하는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 각각 IDH2의 변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된, 진행성 혈액 악성종양, 예컨대 급성 골수성 백혈병(AML), 골수이형성 증후군(MDS), 만성 골수단구 백혈병(CMML), 골수 육종, 다발성 골수종, 또는 림프종(예를 들면, T-세포 림프종 또는 B-세포 림프종)을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0065] 또한, 치료적 유효량의 화합물 1, 및 하나 이상 약제학적으로 허용가능한 담체(들)을 포함하는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 각각 IDH2의 변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된, 진행성 혈액 악성종양, 예컨대 급성 골수성 백혈병(AML), 골수이형성 증후군(MDS), 만성 골수단구 백혈병(CMML), 골수 육종, 다발성 골수종, 또는 림프종(예를 들면, T-세포 림프종)을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0066] 또한, 치료적 유효량의 화합물 1, 및 하나 이상 약제학적으로 허용가능한 담체(들)을 포함하는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 각각 IDH2의 변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된, 진행성 혈액 악성종양, 예컨대 급성 골수성 백혈병(AML), 골수이형성 증후군(MDS), 만성 골수단구 백혈병(CMML), 또는 림프종(예를 들면, T-세포 림프종)을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0067] 또한, 치료적 유효량의 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 치료적 유효 용량의 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 각각 IDH2의 변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된, 진행성 혈액 악성종양, 예컨대 급성 골수성 백혈병(AML), 골수이형성 증후군(MDS), 만성 골수단구 백혈병(CMML), 골수 육종, 다발성 골수종, 또는 림프종(예를 들면, T-세포 림프종 또는 B-세포 림프종)을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0068] 또한, 치료적 유효량의 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 치료적 유효 용량의 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체(들)을 포함하는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 각각 IDH2의 변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된, 진행성 혈액 악성종양, 예컨대 급성 골수성 백혈병(AML), 골수이형성 증후군(MDS), 만성 골수단구 백혈병(CMML), 골수 육종,

다발성 골수종, 또는 림프종(예를 들면, T-세포 림프종 또는 B-세포 림프종)을 치료하는 방법이 제공된다.

[0069] 또한, 치료적 유효량의 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 치료적 유효 용량의 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체(들)을 포함하는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 각각 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된, 진행성 혈액 악성종양, 예컨대 급성 골수성 백혈병(AML), 골수이형성 증후군(MDS), 만성 골수단구 백혈병(CMML), 또는 림프종(예를 들면, T-세포 림프종)을 치료하는 방법이 제공된다.

[0070] 또한 치료가 필요한 대상체에게 치료적 유효 용량의 화합물 3의 약제학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 각각 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된 급성 골수성 백혈병 (AML), 골수이형성 증후군 (MDS), 만성 골수단구 백혈병 (CMML), 골수 육종, 다발성 골수종, 및 림프종 (예컨대, T-세포 림프종 또는 B-세포 림프종)로부터 선택된 진행성 혈액 악성종양을 치료하는 방법이 제공되되, 치료적 유효 용량은 약 30 mg 내지 약 300 mg(유리 염기 등가 강도), 1일 1회 또는 1일 2회, 예를 들어, 1일 1회(예를 들어, 약 30 mg 내지 약 200 mg 1일 1회 또는 1일 2회; 또는 약 30 mg 내지 약 150 mg 1일 1회 또는 1일 2회)이다. 일 구현예에서, 치료적 유효 용량은 1일 1회 또는 1일 2회로 유리 염기 등가 강도 30 mg이다. 또 다른 구현예에서, 치료적 유효 용량은 1일 1회 또는 1일 2회로 유리 염기 등가 강도 50 mg이다. 또 다른 구현예에서, 치료적 유효 용량은 1일 1회 또는 1일 2회로 유리 염기 등가 강도 75 mg이다. 또 다른 구현예에서, 치료적 유효 용량은 1일 1회 또는 1일 2회로 유리 염기 등가 강도 100 mg이다. 또 다른 구현예에서, 치료적 유효 용량은 1일 1회 또는 1일 2회로 유리 염기 등가 강도 125 mg이다. 또 다른 구현예에서, 치료적 유효 용량은 1일 1회 또는 1일 2회로 유리 염기 등가 강도 150 mg이다. 또 다른 구현예에서, 치료적 유효 용량은 1일 1회 또는 1일 2회로 유리 염기 등가 강도 175 mg이다. 또 다른 구현예에서, 치료적 유효 용량은 1일 1회 또는 1일 2회로 유리 염기 등가 강도 200 mg이다. 또 다른 구현예에서, 치료적 유효 용량은 1일 1회 또는 1일 2회로 유리 염기 등가 강도 225 mg이다. 또 다른 구현예에서, 치료적 유효 용량은 1일 1회 또는 1일 2회로 유리 염기 등가 강도 250 mg이다. 또 다른 구현예에서, 치료적 유효 용량은 1일 1회 또는 1일 2회로 유리 염기 등가 강도 275 mg이다. 또 다른 구현예에서, 치료적 유효 용량은 1일 1회 또는 1일 2회로 유리 염기 등가 강도 300 mg이다.

[0071] 일부 구현예에서, 본 발명의 방법에서, 화합물 3의 약제학적으로 허용가능한 염은 1일 2회 또는 1일 1회로 5, 10, 50 또는 200 mg 유리 염기 등가 강도 정제의 임의의 조합물로서 경구로 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 1일 2회 또는 1일 1회로 5, 10, 50 또는 200 mg 유리 염기 등가 강도 정제의 임의의 조합물로서 경구로 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 결정질 형태는 1일 2회 또는 1일 1회로 5, 10, 50 또는 200 mg 유리 염기 등가 강도 정제의 임의의 조합물로서 경구로 투여된다.

[0072] 일부 구현예에서, 본 발명의 방법에서, 화합물 3의 약제학적으로 허용가능한 염은 1일 2회 또는 1일 1회로 5, 10, 50, 100, 150 또는 200 mg 유리 염기 등가 강도 정제의 임의의 조합물로서 경구로 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 1일 2회 또는 1일 1회로 5, 10, 50, 100, 150 또는 200 mg 유리 염기 등가 강도 정제의 임의의 조합물로서 경구로 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 결정질 형태는 1일 2회 또는 1일 1회로 5, 10, 50, 100, 150 또는 200 mg 유리 염기 등가 강도 정제의 임의의 조합물로서 경구로 투여된다.

[0073] 또한 치료가 필요한 대상체에게 적어도 약 30 mg(유리 염기 등가 강도)의 용량으로(예를 들어, 약 30 mg 내지 약 300 mg; 약 30 mg 내지 약 200 mg; 또는 약 30 mg 내지 약 150 mg(유리 염기 등가 강도)의 양으로) 1일 2회 화합물 1을 투여하는 단계를 포함하는, 각각 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된 진행성 혈액 악성종양, 예컨대 급성 골수성 백혈병 (AML), 골수이형성 증후군 (MDS), 만성 골수단구 백혈병 (CMML), 골수 육종, 다발성 골수종, 또는 림프종 (예컨대, T-세포 림프종 또는 B-세포 림프종)을 치료하는 방법이 제공된다.

[0074] 또한 치료가 필요한 대상체에게 적어도 약 30 mg(유리 염기 등가 강도)의 용량으로(예를 들어, 약 30 mg 내지 약 300 mg; 약 30 mg 내지 약 200 mg; 또는 약 30 mg 내지 약 150 mg(유리 염기 등가 강도)의 양으로) 1일 2회 화합물 1을 투여하는 단계를 포함하는, 각각 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된 진행성 혈액 악성종양, 예컨대 급성 골수성 백혈병 (AML), 골수이형성 증후군 (MDS), 만성 골수단구 백혈병 (CMML), 골수 육종, 다발성 골수종, 또는 림프종 (예컨대, T-세포 림프종)을 치료하는 방법이 제공된다.

[0075] 일부 구현예에서, 치료가 필요한 대상체에게 적어도 약 30 mg(유리 염기 등가 강도)의 용량으로(예를 들어, 약 30 mg 내지 약 300 mg; 약 30 mg 내지 약 200 mg; 또는 약 30 mg 내지 약 150 mg(유리 염기 등가 강도)의 양으로) 1일 2회 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태를 투여하는 단계를 포함하는, 각각 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된 진행성 혈액 악성종양, 예컨대 급성 골수성 백혈병 (AML), 골수이형성 증후군 (MDS), 만성 골수단구 백혈병 (CMML), 골수 육종, 다발성 골수종, 또는 림프

중 (예컨대, T-세포 림프종 또는 B-세포 림프종)을 치료하는 방법이 제공된다.

- [0076] 일부 구현예에서, 각각 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된 진행성 혈액 악성종양, 예컨대 급성 골수성 백혈병 (AML), 골수이형성 증후군 (MDS), 만성 골수단구 백혈병 (CMML), 또는 림프종 (예컨대, T-세포 림프종)을 치료하는 방법은 치료가 필요한 대상체에게 약 30mg 내지 약 300 mg(유리 염기 등가 강도)의 용량으로(예를 들어, 약 30 mg 내지 약 300 mg; 약 30 mg 내지 약 200 mg; 또는 약 30 mg 내지 약 150 mg(유리 염기 등가 강도)의 양으로) 1일 2회 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태를 투여하는 단계를 포함한다.
- [0077] 일부 구현예에서, 제2의 1일 투여는 제1 투여 후 약 8시간 내지 약 16시간에 제공된다.
- [0078] 일 구현예에서, 상기 용량은 1일 2회로 30 mg(유리 염기 등가 강도)이다. 또 다른 구현예에서, 상기 용량은 1일 2회로 50 mg(유리 염기 등가 강도)이다. 또 다른 구현예에서, 상기 용량은 1일 2회로 75 mg(유리 염기 등가 강도)이다. 또 다른 구현예에서, 상기 용량은 1일 2회로 100 mg(유리 염기 등가 강도)이다. 또 다른 구현예에서, 상기 용량은 1일 2회로 125 mg(유리 염기 등가 강도)이다. 또 다른 구현예에서, 상기 용량은 1일 2회로 150 mg(유리 염기 등가 강도)이다. 또 다른 구현예에서, 상기 용량은 1일 2회로 175 mg(유리 염기 등가 강도)이다. 또 다른 구현예에서, 상기 용량은 1일 2회로 200 mg(유리 염기 등가 강도)이다. 또 다른 구현예에서, 상기 용량은 1일 2회로 225 mg(유리 염기 등가 강도)이다. 또 다른 구현예에서, 상기 용량은 1일 2회로 250 mg(유리 염기 등가 강도)이다.
- [0079] 일부 구현예에서, 각각 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된, 진행성 혈액 악성종양, 예컨대 급성 골수성 백혈병 (AML), 골수이형성 증후군 (MDS), 또는 만성 골수단구 백혈병 (CMML)를 치료하는 방법은, 치료가 필요한 대상체에게 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태를 약 75 mg 내지 약 150 mg(유리 염기 등가 강도)의 용량으로 1일 2회 투여하는 단계를 포함한다.
- [0080] 일 구현예에서, 상기 방법은 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된 AML의 치료 방법이며, 치료가 필요한 대상체에게 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태를 약 75 mg 내지 약 150 mg(유리 염기 등가 강도)의 용량으로 1일 2회 투여하는 단계를 포함한다.
- [0081] 일 구현예에서, 상기 방법은 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된 AML의 치료 방법이며, 치료가 필요한 대상체에게 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태를 정제의 경구 제형으로 약 75 mg 내지 약 150 mg(유리 염기 등가 강도)의 용량으로 1일 2회 투여하는 단계를 포함한다.
- [0082] 일 구현예에서, 상기 방법은 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된 MDS의 치료 방법이며, 치료가 필요한 대상체에게 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태를 약 75 mg 내지 약 150 mg(유리 염기 등가 강도)의 용량으로 1일 2회 투여하는 단계를 포함한다.
- [0083] 일 구현예에서, 상기 방법은 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된 MDS의 치료 방법이며, 치료가 필요한 대상체에게 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태를, 정제의 경구 제형으로 약 75 mg 내지 약 150 mg(유리 염기 등가 강도)의 용량으로 1일 2회 투여하는 단계를 포함한다.
- [0084] 일 구현예에서, 상기 방법은 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된 CMML의 치료 방법이며, 치료가 필요한 대상체에게 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태를 약 75 mg 내지 약 150 mg(유리 염기 등가 강도)의 용량으로 1일 2회 투여하는 단계를 포함한다.
- [0085] 일 구현예에서, 상기 방법은 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된 CMML의 치료 방법이며, 치료가 필요한 대상체에게 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태를, 정제의 경구 제형으로 약 75 mg 내지 약 150 mg(유리 염기 등가 강도)의 용량으로 1일 2회 투여하는 단계를 포함한다.
- [0086] 일 구현예에서, 상기 방법은 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된 골수 육종의 치료 방법이며, 치료가 필요한 대상체에게 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태를 약 75 mg 내지 약 150 mg(유리 염기 등가 강도)의 용량으로 1일 2회 투여하는 단계를 포함한다.
- [0087] 일 구현예에서, 상기 방법은 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된 골수 육종의 치료 방법이며, 치료가 필요한 대상체에게 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태를, 정제의 경구 제형으로 약 75 mg 내지 약 150 mg(유리 염기 등가 강도)의 용량으로 1일 2회 투여하는 단계를 포함한다.

- [0088] 일 구현예에서, 상기 방법은 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된 다발성 골수종의 치료 방법이며, 치료가 필요한 대상체에게 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태를 약 75 mg 내지 약 150 mg(유리 염기 등가 강도)의 용량으로 1일 2회 투여하는 단계를 포함한다.
- [0089] 일 구현예에서, 상기 방법은 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된 다발성 골수종의 치료 방법이며, 치료가 필요한 대상체에게 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태를, 정제의 경구 제형으로 약 75 mg 내지 약 150 mg(유리 염기 등가 강도)의 용량으로 1일 2회 투여하는 단계를 포함한다.
- [0090] 일 구현예에서, 상기 방법은 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된 림프종의 치료 방법이며, 치료가 필요한 대상체에게 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태를 약 75 mg 내지 약 150 mg(유리 염기 등가 강도)의 용량으로 1일 2회 투여하는 단계를 포함한다.
- [0091] 일 구현예에서, 상기 방법은 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된 림프종의 치료 방법이며, 치료가 필요한 대상체에게 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태를, 정제의 경구 제형으로 약 75 mg 내지 약 150 mg(유리 염기 등가 강도)의 용량으로 1일 2회 투여하는 단계를 포함한다.
- [0092] 일 구현예에서, 상기 방법은 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된 T-세포 림프종의 치료 방법이며, 치료가 필요한 대상체에게 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태를 약 75 mg 내지 약 150 mg(유리 염기 등가 강도)의 용량으로 1일 2회 투여하는 단계를 포함한다.
- [0093] 일 구현예에서, 상기 방법은 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된 T-세포 림프종의 치료 방법이며, 치료가 필요한 대상체에게 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태를, 정제의 경구 제형으로 약 75 mg 내지 약 150 mg(유리 염기 등가 강도)의 용량으로 1일 2회 투여하는 단계를 포함한다.
- [0094] 일 구현예에서, 상기 방법은 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된 B-세포 림프종의 치료 방법이며, 치료가 필요한 대상체에게 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태를 약 75 mg 내지 약 150 mg(유리 염기 등가 강도)의 용량으로 1일 2회 투여하는 단계를 포함한다.
- [0095] 일 구현예에서, 상기 방법은 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된 B-세포 림프종의 치료 방법이며, 치료가 필요한 대상체에게 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태를, 정제의 경구 제형으로 약 75 mg 내지 약 150 mg(유리 염기 등가 강도)의 용량으로 1일 2회 투여하는 단계를 포함한다.
- [0096] 일부 구현예에서, 제2의 1일 투여는 제1 1일 투여 후 약 10시간 내지 약 14시간에 제공된다.
- [0097] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 방법은 대상체에 대해 약 30 mg, 약 50 mg, 약 75 mg, 약 100 mg, 125 mg, 약 150 mg, 약 175 mg, 약 200 mg, 약 225 mg, 또는 약 250 mg(이들 각각은 유리 염기 등가 강도임)의 용량으로 1일 2회 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태의 경구 투여를 포함한다. 일 구현예에서, 제2 1일 투여는 초기 1일 투여로부터 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 시간 후 실시된다.
- [0098] 일부 구현예에서, 각각 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된 진행성 혈액 악성종양, 예컨대 급성 골수성 백혈병 (AML), 골수이형성 증후군 (MDS), 만성 골수단구 백혈병 (CMML), 골수 육종, 다발성 골수종, 또는 림프종 (예컨대, T-세포 림프종 또는 B-세포 림프종)을 치료하는 방법은, 치료가 필요한 대상체에게 화합물 1을 약 75 mg 내지 약 300 mg (유리 염기 등가 강도)의 용량으로, 1일 1회 (예컨대, 약 75 mg 내지 약 200 mg (유리-염기 등가물 강도), 1일 1회) 투여하는 단계를 포함한다.
- [0099] 일부 구현예에서, 각각 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된 진행성 혈액 악성종양, 예컨대 급성 골수성 백혈병 (AML), 골수이형성 증후군 (MDS), 만성 골수단구 백혈병 (CMML), 골수 육종, 다발성 골수종, 또는 림프종 (예컨대, T-세포 림프종)을 치료하는 방법은, 치료가 필요한 대상체에게 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태를 약 75 mg 내지 약 3000 mg (유리 염기 등가 강도)의 용량으로, 1일 1회 (예컨대, 약 75 mg 내지 약 200 mg (유리-염기 등가물 강도), 1일 1회) 투여하는 단계를 포함한다.
- [0100] 일부 구현예에서, 각각 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된 진행성 혈액 악성종양, 예컨대 급성 골수성 백혈병 (AML), 골수이형성 증후군 (MDS), 만성 골수단구 백혈병 (CMML), 또는 림프종 (예컨대, T-

세포 림프종)을 치료하는 방법은, 치료가 필요한 대상체에게 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태를 약 75 mg 내지 약 300 mg (유리 염기 등가 강도)의 용량으로, 1일 1회 (예컨대, 약 75 mg 내지 약 200 mg (유리-염기 등가물 강도), 1일 1회) 투여하는 단계를 포함한다.

[0101] 일 구현예에서, 상기 용량은 1일 1회로 100 mg(유리 염기 등가 강도)이다. 일 구현예에서, 상기 용량은 1일 1회로 150 mg(유리 염기 등가 강도)이다. 일 구현예에서, 상기 용량은 1일 1회로 175 mg(유리 염기 등가 강도)이다. 일 구현예에서, 상기 용량은 1일 1회로 200 mg(유리 염기 등가 강도)이다. 일 구현예에서, 상기 용량은 1일 1회로 225 mg(유리 염기 등가 강도)이다. 일 구현예에서, 상기 용량은 1일 1회로 250 mg(유리 염기 등가 강도)이다. 일 구현예에서, 상기 용량은 1일 1회로 275 mg(유리 염기 등가 강도)이다.

[0102] 일부 구현예에서, 각각 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된 진행성 혈액 악성종양, 예컨대 급성 골수성 백혈병 (AML), 골수이형성 증후군 (MDS), 또는 만성 골수단구 백혈병 (CMML)을 치료하는 방법은, 치료가 필요한 대상체에게 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태를 약 150 mg 내지 약 300 mg (유리 염기 등가 강도)의 용량으로, 1일 1회 (예컨대, 약 150 mg 내지 약 200 mg (유리-염기 등가물 강도), 1일 1회) 투여하는 단계를 포함한다.

[0103] 일 구현예에서, 상기 방법은 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된 AML을 치료하는 방법이며, 치료가 필요한 대상체에게 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태를 약 100 mg 내지 약 300 mg(유리 염기 등가 강도)의 용량으로, 1일 1회(예를 들어, 약 150 mg 내지 약 200 mg (유리 염기 등가 강도), 1일 1회) 투여하는 단계를 포함한다.

[0104] 일 구현예에서, 상기 방법은 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된 AML의 치료 방법이며, 치료가 필요한 대상체에게 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태를 정제의 경구 제형으로 약 150 mg 내지 약 300 mg(유리 염기 등가 강도)의 용량으로 1일 1회 투여하는 단계를 포함한다.

[0105] 일 구현예에서, 상기 방법은 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된 MDS의 치료 방법이며, 치료가 필요한 대상체에게 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태를 약 100 mg 내지 약 300 mg(유리 염기 등가 강도)의 용량으로 1일 1회 투여하는 단계를 포함한다.

[0106] 일 구현예에서, 상기 방법은 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된 MDS의 치료 방법이며, 치료가 필요한 대상체에게 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태를, 정제의 경구 제형으로 약 150 mg 내지 약 300 mg(유리 염기 등가 강도)의 용량으로 1일 1회 투여하는 단계를 포함한다.

[0107] 일 구현예에서, 상기 방법은 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된 CMML의 치료 방법이며, 치료가 필요한 대상체에게 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태를 약 100 mg 내지 약 300 mg(유리 염기 등가 강도)의 용량으로 1일 1회 투여하는 단계를 포함한다.

[0108] 일 구현예에서, 상기 방법은 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된 CMML의 치료 방법이며, 치료가 필요한 대상체에게 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태를, 정제의 경구 제형으로 약 150 mg 내지 약 300 mg(유리 염기 등가 강도)의 용량으로 1일 1회 투여하는 단계를 포함한다.

[0109] 일 구현예에서, 상기 방법은 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된 골수 육종의 치료 방법이며, 치료가 필요한 대상체에게 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태를 약 100 mg 내지 약 300 mg(유리 염기 등가 강도)의 용량으로 1일 1회 투여하는 단계를 포함한다.

[0110] 일 구현예에서, 상기 방법은 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된 골수 육종의 치료 방법이며, 치료가 필요한 대상체에게 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태를, 정제의 경구 제형으로 약 150 mg 내지 약 300 mg(유리 염기 등가 강도)의 용량으로 1일 1회 투여하는 단계를 포함한다.

[0111] 일 구현예에서, 상기 방법은 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된 다발성 골수종의 치료 방법이며, 치료가 필요한 대상체에게 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태를 약 100 mg 내지 약 300 mg(유리 염기 등가 강도)의 용량으로 1일 1회 투여하는 단계를 포함한다.

[0112] 일 구현예에서, 상기 방법은 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된 다발성 골수종의 치료 방법이며, 치료가 필요한 대상체에게 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태를, 정제의 경구 제형으로 약 150 mg 내지 약 300 mg(유리 염기 등가 강도)의 용량으로 1일 1회 투여하는 단계를 포

함한다.

- [0113] 일 구현예에서, 상기 방법은 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된 림프종의 치료 방법이며, 치료가 필요한 대상체에게 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태를 약 100 mg 내지 약 300 mg(유리 염기 등가 강도)의 용량으로 1일 1회 투여하는 단계를 포함한다.
- [0114] 일 구현예에서, 상기 방법은 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된 림프종의 치료 방법이며, 치료가 필요한 대상체에게 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태를, 정제의 경구 제형으로 약 150 mg 내지 약 300 mg(유리 염기 등가 강도)의 용량으로 1일 1회 투여하는 단계를 포함한다.
- [0115] 일 구현예에서, 상기 방법은 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된 T-세포 림프종의 치료 방법이며, 치료가 필요한 대상체에게 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태를 약 100 mg 내지 약 300 mg(유리 염기 등가 강도)의 용량으로 1일 1회 투여하는 단계를 포함한다.
- [0116] 일 구현예에서, 상기 방법은 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된 T-세포 림프종의 치료 방법이며, 치료가 필요한 대상체에게 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태를, 정제의 경구 제형으로 약 150 mg 내지 약 300 mg(유리 염기 등가 강도)의 용량으로 1일 1회 투여하는 단계를 포함한다.
- [0117] 일 구현예에서, 상기 방법은 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된 B-세포 림프종의 치료 방법이며, 치료가 필요한 대상체에게 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태를 약 100 mg 내지 약 300 mg(유리 염기 등가 강도)의 용량으로 1일 1회 투여하는 단계를 포함한다.
- [0118] 일 구현예에서, 상기 방법은 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된 B-세포 림프종의 치료 방법이며, 치료가 필요한 대상체에게 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태를, 정제의 경구 제형으로 약 150 mg 내지 약 300 mg(유리 염기 등가 강도)의 용량으로 1일 1회 투여하는 단계를 포함한다.
- [0119] 일부 구현예에서, 상기 방법은 대상체에게 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태의 경구 투여를 약 75, 약 100 mg, 약 125 mg, 약 150 mg, 약 175 mg, 약 200 mg, 약 225 mg, 약 250 mg, 약 275 mg 또는 약 300 mg(이들 각각은 유리 염기 등가 강도임)의 용량으로 1일 1회 포함한다.
- [0120] 치료적 유효 용량의 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 치료적 유효 용량의 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태는 밤이든 낮이든 언제든지 취할 수 있다는 것이 이해될 것이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효 용량의 화합물 1은 아침에 취해진다. 다른 구현예에서, 치료적 유효 용량의 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 치료적 유효 용량의 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태는 저녁에 취해진다. 치료적 유효 용량의 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 치료적 유효 용량의 화합물 3 또는 이의 결정질 형태는 식품과 함께 또는 식품 없이 취해질 수 있다는 것이 이해될 것이다. 일부 구현예에서, 치료적 유효 용량의 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 치료적 유효 용량의 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태는 식사와 함께 취해진다(예를 들어, 고지방식[고기 지방 식품 의약국 표준식: 예를 들어, 버터로 조리한 2개 과량의 달걀, 2조각의 염지, 조리된 베이컨, 버터 농축된 2조각의 흰빵, 4 온스의 해쉬 브라운 포테이토, 및 8온스의 전유(3.3%)]의 시작 30분 후에 단일 경구 용량의 투여). 일부 구현예에서, 대상체는 치료적 유효 용량의 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 치료적 유효 용량의 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태 후 적어도 4시간 동안 단식이 필요하다. 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태의 투여 후 1시간까지, 1시간 전을 제외하고 물을 자유롭게 허용한다 (투여와 함께 제공되는 240 mL의 물은 예외로 함).
- [0121] 일부 구현예에서, 치료적 유효 용량의 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 치료적 유효 용량의 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태는 단식 동안 취해진다(예를 들어, 적어도 10시간 밤새 단식 후 단일 경구 용량의 투여).
- [0122] 일 구현예에서, 본 발명은 치료적 유효 용량의 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 치료적 유효 용량의 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태를 포함하는 경구 제형을 포함한다. 다른 구현예에서, 본 발명은 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태를 포함하는, 5 mg, 10 mg, 25mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg 또는 200 mg(이들 각각은 유리 염기 등가 강도) 경구 제형을 포함한다. 일 구현예에서, 경구 제형은 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체(들)를 추가로 포함한다.
- [0123] 일 구현예에서, 본 발명은 치료가 필요한 대상체에서 각각 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된 진행성 혈액 악성종양, 예컨대 급성 골수성 백혈병 (AML), 골수이형성 증후군 (MDS), 만성 골수단구 백혈병

(CMML), 골수 육종, 다발성 골수종, 또는 림프종 (예컨대, T-세포 림프종 또는 B-세포 림프종)을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태를 포함한다. 일 구현예에서, 본 발명은 치료가 필요한 대상체에서 각각 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된 진행성 혈액 악성종양, 예컨대 급성 골수성 백혈병 (AML), 골수이형성 증후군 (MDS), 만성 골수단구 백혈병 (CMML), 골수 육종, 다발성 골수종, 또는 림프종 (예컨대, T-세포 림프종 또는 B-세포 림프종)을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 치료적 유효 용량의 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 치료적 유효 용량의 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태, 및 하나 이상 약제학적으로 허용가능한 담체(들)을 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다.

[0124] 또한, 진행성 혈액 악성종양, 예컨대 급성 골수성 백혈병 (AML), 골수이형성 증후군 (MDS), 만성 골수단구 백혈병 (CMML), 골수 육종, 다발성 골수종, 또는 림프종 (예컨대, T-세포 림프종 또는 B-세포 림프종)을 갖는 대상체에서, 하기 단계를 포함하는, 각각 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된, 2-HG의 전처리 또는 기준 수준(예를 들어, 환자에서 제-3일 전처리, 또는 IDH-2 유전자 돌연변이 질환이 없는 대상체에서 측정된 수준)을 감소시키는 방법; 골수 및/또는 말초 혈액 아세포 세포의 전처리 또는 기준 수준 (예를 들어, 환자에서 제-3일 전처리, 또는 IDH-2 유전자 돌연변이 질환이 없는 대상체에서 측정된 수준)을 감소시키는 방법; 및/또는 호중구 계수의 전처리 또는 기준 수준 (예를 들어, 환자에서 제-3일 전처리, 또는 IDH-2 유전자 돌연변이 질환이 없는 대상체에서 측정된 수준)을 증가시키는 방법이 제공된다: (a) 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태, 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태를, 적어도 약 30 mg(유리 염기 등가 강도)의 용량으로, 1일 1회 또는 1일 2회 (예를 들어, 유리 염기 화합물 3과 등가인 약 30 mg 내지 약 300 mg의 양으로 (예를 들어, 약 30 mg 내지 약 200 mg 1일 1회 또는 1일 2회; 또는 약 30 mg 내지 약 150 mg 1일 1회 또는 1일 2회), 또는 (b) 적어도 약 30 mg(유리 염기 등가 강도)의 용량으로 (예를 들어, 유리 염기 화합물 3과 등가인 약 30 mg 내지 약 300 mg의 양으로 (예를 들어, 약 30 mg 내지 약 200 mg 1일 1회 또는 1일 2회; 또는 약 30 mg 내지 약 150 mg 1일 1회 또는 1일 2회)로, 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체(들)를 포함하는 약제학적 조성물을, 투여하는 단계.

[0125] 또한, 하기를 포함하는, 각각 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된, 진행성 혈액 악성종양, 예컨대 급성 골수성 백혈병 (AML), 골수이형성 증후군 (MDS), 만성 골수단구 백혈병 (CMML), 골수 육종, 다발성 골수종, 또는 림프종 (예컨대, T-세포 림프종 또는 B-세포 림프종)을 갖는 대상체에서, 전-처리 또는 기준 수준 (예를 들어, 환자에서 제-3일 전처리, 또는 IDH-2 유전자 돌연변이 질환이 없는 대상체에서 측정된 수준)에 비해 골수 및/또는 말초 혈액 아세포 세포를 감소시키는 (예컨대, 적어도 50% 만큼) 방법이 제공된다:

[0126] 대상체에서 골수 및/또는 말초 혈액 아세포 세포의 전처리 또는 기준 수준의 지식을 획득하는 단계(예를 들어, 전처리 또는 기준 수준을 측정하는 단계);

[0127] 대상체에게 (a) 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태를 적어도 약 30 mg (유리 염기 등가 강도)의 용량으로(예를 들어, 유리 염기 화합물 3과 등가인 약 30 mg 내지 약 300 mg의 양으로 (예를 들어, 약 30 mg 내지 약 200 mg 1일 1회 또는 1일 2회; 또는 약 30 mg 내지 약 150 mg 1일 1회 또는 1일 2회), 또는 (b) 적어도 약 30 mg의 용량으로(유리 염기 등가 강도)(예를 들어, 유리 염기 화합물 3과 등가인 약 30 mg 내지 약 300 mg의 양으로(예를 들어, 약 30 mg 내지 약 200 mg 1일 1회 또는 1일 2회; 또는 약 30 mg 내지 약 150 mg 1일 1회 또는 1일 2회) 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체(들)를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계;

[0128] 대상체에서 골수 및/또는 말초 혈액 아세포 세포의 처리 후 수준의 지식을 획득하는 단계(예를 들어, 처리 후 수준을 측정하는 단계);

[0129] 대상체에서 골수 및/또는 말초 혈액 아세포의 치료 후 수준을 전처리 또는 기준 수준과 비교하는 단계; 및

[0130] 골수 및/또는 말초 혈액 아세포의 수준이 (예를 들면, 적어도 50% 만큼) 감소되는 것을 계측하는 단계.

[0131] 일부 구현예에서, 상기 방법은 전처리 또는 기준 수준(예를 들어, 환자에서 제-3일 전처리 또는 IDH-2 유전자 돌연변이 질환이 없는 대상체에서 계측된 수준)에 비해 적어도 50%(예를 들어, 50%, 50.5%, 51%, 51.5%, 52%, 52.5%, 53%, 53.5%, 54%, 또는 54.5%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 또는 95%)만큼 골수 및/또는 말초 혈액 아세포 세포의 수준을 감소시키는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 골수 및/또는 말초 혈액 아세포의 수준을 전처리 또는 기준치 수준에 비교하여 총 골수 세포의 5% 미만(예를 들면, 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6%, 0.7%, 0.8%, 0.9%, 1%, 1.1%, 1.2%, 1.3%, 1.4%, 1.5%, 1.6%, 1.7%, 1.8%, 1.9%,

2%, 2.25%, 2.5%, 2.75%, 3%, 3.25%, 3.5%, 3.75%, 4%, 4.25%, 4.5%, 4.75%, 또는 5%)으로 감소시키는 단계를 포함한다.

- [0132] 또한, 하기를 포함하는, 각각 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된, 진행성 혈액 악성종양, 예컨대 급성 골수성 백혈병 (AML), 골수이형성 증후군 (MDS), 만성 골수단구 백혈병 (CMML), 골수 육종, 다발성 골수종, 또는 림프종 (예컨대, T-세포 림프종)을 갖는 대상체에서, 전-처리 또는 기준 수준 (예를 들어, 환자에서 제-3일 전처리, 또는 IDH-2 유전자 돌연변이 질환이 없는 대상체에서 측정된 수준)에 비해 호중구 계수 (예컨대, 적어도 $1.0 \times 10^9/L$ 까지)를 증가시키는 방법이 제공된다:
- [0133] 대상체에서 호중구 계수의 전처리 또는 기준 수준의 지식을 획득하는 단계(예를 들어, 전처리 또는 기준 수준을 측정하는 단계);
- [0134] 대상체에게 (a) 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태를 적어도 약 30 mg (유리 염기 등가 강도)의 용량으로(예를 들어, 유리 염기 화합물 3과 등가인 약 30 mg 내지 약 300 mg의 양으로 (예를 들어, 약 30 mg 내지 약 200 mg 1일 1회 또는 1일 2회; 또는 약 30 mg 내지 약 150 mg 1일 1회 또는 1일 2회), 또는 (b) 적어도 약 30 mg의 용량으로(유리 염기 등가 강도)(예를 들어, 유리 염기 화합물 3과 등가인 약 30 mg 내지 약 300 mg의 양으로(예를 들어, 약 30 mg 내지 약 200 mg 1일 1회 또는 1일 2회; 또는 약 30 mg 내지 약 150 mg 1일 1회 또는 1일 2회)로 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체(들)를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계;
- [0135] 대상체에서 호중구 계수의 치료 후 수준의 지식을 획득하는 단계(예를 들어, 치료 후 수준을 측정하는 단계);
- [0136] 대상체에서 호중구 계수의 치료 후 수준을 전처리 또는 기준 수준과 비교하는 단계; 및
- [0137] 호중구 계수의 수준을 (예를 들면, 적어도 $1.0 \times 10^9/L$ 만큼) 증가되는 것을 예측하는 단계.
- [0138] 일부 구현예에서, 상기 방법은 대상체 내 호중구 계수를 적어도 $1.0 \times 10^9/L$, (예컨대, $1.0 \times 10^9/L$, $1.5 \times 10^9/L$, $2.0 \times 10^9/L$, $2.5 \times 10^9/L$, $3.0 \times 10^9/L$, $3.5 \times 10^9/L$, $4.0 \times 10^9/L$, $4.5 \times 10^9/L$, $5.0 \times 10^9/L$, $5.5 \times 10^9/L$, $6.0 \times 10^9/L$, $6.5 \times 10^9/L$, $7.0 \times 10^9/L$, 또는 $7.5 \times 10^9/L$) 만큼 증가시키는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 대상체 내 호중구 계수를 적어도 $0.5 \times 10^9/L$, (예컨대, $0.5 \times 10^9/L$, $0.6 \times 10^9/L$, $0.7 \times 10^9/L$, $0.8 \times 10^9/L$, $0.9 \times 10^9/L$, 또는 $1.0 \times 10^9/L$) 만큼 증가시키는 단계를 포함한다.
- [0139] 일 구현예에서, 돌연변이체 IDH2 억제제는 폴리펩티드이다. 구현예에서, 폴리펩티드는 돌연변이체 효소의 신생물 활성화에 대해 우세 음성으로서 작용한다. 폴리펩티드는 전장 IDH2 또는 이의 단편에 대응할 수 있다. 폴리펩티드가 야생형 IDH2의 대응하는 잔기와 동일할 필요는 없지만, 구현예에서, 야생형 IDH2와 적어도 60, 70, 80, 90 또는 95% 상동성을 가진다.
- [0140] 일 구현예에서 돌연변이체 IDH2 억제제는 NADH, NADPH 또는 2가 금속 이온, 예를 들어, Mg^{2+} 또는 Mn^{2+} 에 대한 IDH2 신생물활성 돌연변이체 단백질의 친화도를 감소시키거나 또는, 예를 들어, 돌연변이체 효소에 대한 결합을 경쟁시킴으로써 NADH, NADPH 또는 2가 금속 이온, 예를 들어, Mg^{2+} 또는 Mn^{2+} 의 수준 또는 이용 가능성을 감소시킨다. 일 구현예에서 효소는 Mg^{2+} 또는 Mn^{2+} 를 Ca^{2+} 로 대체함에 의해 억제된다.
- [0141] 일 구현예에서, 돌연변이체 IDH2 억제제는 IDH2의 신생물 활성화, 예를 들어, 2-HG 신생물 활성화 수준을 감소시킨다.
- [0142] 일 구현예에서, 돌연변이체 IDH2 억제제는 IDH2 돌연변이체의 신생물 활성을 갖는 돌연변이체의 생성물 수준을 감소시키고, 예를 들어, 2-HG, 예를 들어, R-2-HG의 수준을 감소시킨다.
- [0143] 일 구현예에서, 돌연변이체 IDH2 억제제는 돌연변이체 IDH2 단백질과 직접적으로 상호작용, 예를 들어 결합하거나, 또는 돌연변이체 IDH2 mRNA와 직접적으로 상호작용, 예를 들어, 결합한다.
- [0144] 일 구현예에서, 돌연변이체 IDH2 억제제는, 예를 들어, 돌연변이체 IDH2 단백질과 직접적으로 상호작용하며, 예를 들어, 이에 결합한다.

- [0145] 일 구현예에서, 돌연변이체 IDH2 억제제는, 예를 들어, 돌연변이체 IDH2 mRNA와 직접적으로 상호작용하며, 예를 들어, 이에 결합한다.
- [0146] 일 구현예에서, 돌연변이체 IDH2 억제제는, 예를 들어, 돌연변이체 IDH2 단백질과, 예를 들어, 상호작용, 예를 들어 이에 결합함으로써 신생물 효소 활성의 양을 감소시킨다.
- [0147] 일 구현예에서, 돌연변이체 IDH2 억제제는 소분자, 예를 들어, 화합물 1이고, 돌연변이체 RNA, 예를 들어, 돌연변이체 IDH2 mRNA와 상호작용, 예를 들어 결합한다.
- [0148] 일부 구현예에서, 돌연변이체 IDH2 억제제는 또한 하나 이상의 동위원소 치환을 포함할 수 있다. 예를 들면, H는 ^1H , ^2H (D 또는 중수소), 및 ^3H (T 또는 삼중수소)를 포함하는 임의의 동위원소 형태로 될 수 있으며; C는 ^{11}C , ^{12}C , ^{13}C , 및 ^{14}C 를 포함하는 임의의 동위원소 형태로 될 수 있으며; N은 ^{13}N , ^{14}N 및 ^{15}N 를 포함하는 임의의 동위원소 형태로 될 수 있으며; O는 ^{15}O , ^{16}O 및 ^{18}O 를 포함하는 임의의 동위원소 형태로 될 수 있으며; F는 ^{18}F 를 포함하는 임의의 동위원소 형태로 될 수 있다; 그리고 등등. 예를 들어, 상기 화합물은 적어도 약 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99%만큼 H, C, N, O 및/또는 F의 특정 동위원소 형태가 농축된다. 예를 들어, 화합물 1 또는 화합물 3에 대한 동위원소 치환은 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-([2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노)-1,3,5-트리아진-2-일-4- ^{14}C)아미노]프로판-2-올; 1-((4-(6-(디플루오로(플루오로- ^{18}F)메틸)피리딘-2-일)-6-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)아미노)-2-메틸프로판-2-올, 1-((4-((2-(디플루오로(플루오로- ^{18}F)메틸)피리딘-4-일)아미노)-6-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2-일)아미노)-2-메틸프로판-2-올, 2-(((4-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)아미노)메틸)프로판-1,1,1,3,3,3-d6-2-올; 2-메틸-1-((4-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)아미노)프로판-1,1-d2-2-올 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염(예를 들어, 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-([2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]아미노)-1,3,5-트리아진-2-일-4- ^{14}C)아미노]프로판-2-올 메탄설포네이트; 1-((4-(6-(디플루오로(플루오로- ^{18}F)메틸)피리딘-2-일)-6-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)아미노)-2-메틸프로판-2-올 메탄설포네이트, 1-((4-((2-(디플루오로(플루오로- ^{18}F)메틸)피리딘-4-일)아미노)-6-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1,3,5-트리아진-2-일)아미노)-2-메틸프로판-2-올) 메탄설포네이트, 2-(((4-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)아미노)메틸)프로판-1,1,1,3,3,3-d6-2-올 메탄설포네이트; 2-메틸-1-((4-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-((2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)아미노)프로판-1,1-d2-2-올 메탄설포네이트)를 포함할 수 있다.
- [0149] 이들 치료 방법 및 약제학적 조성물은 상세한 설명 및 이하에 제공하는 예시적 실시예에 의해 추가로 예시된다.
- [0150] **조성물 및 투여 경로**
- [0151] 본 명세서에 기재된 방법에서 이용되는 돌연변이체 IDH2 억제제, 예를 들어, 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태는 대상체에 투여되기 전에 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체(들) 또는 아쥘란트(들)와 함께 약제학적으로 허용가능한 조성물로 제형화될 수 있다.
- [0152] 용어 “약제학적으로 허용가능한 담체 또는 아쥘란트”는 본 명세서에 기재된 화합물과 함께 대상체에게 투여될 수 있고, 이의 약학적 활성을 파괴하지 않으며, 치료적 양의 화합물을 전달하기에 충분한 용량으로 투여될 때 비독성인 담체 또는 아쥘란트를 지칭한다.
- [0153] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물에서 사용될 수 있는 약제학적으로 허용가능한 담체, 아쥘란트 및 비히클은, 이온 교환체, 알루미늄, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 자기-에멀전화 약물 전달 시스템(SEDs), 예컨대 d-α-토코페롤 폴리메틸렌글리콜 1000 석시네이트, 약제학적 투여 형태로 사용되는 계면활성제, 예컨대 트윈(Tween) 또는 기타 유사한 폴리머 전달 기질, 혈청 단백질, 예컨대 인간 혈청 알부민, 완충 물질, 예컨대 인산염, 글리신, 소르브산, 소르브산칼륨, 포화 식물성 지방산의 부분적 글리세라이드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예컨대 황산프로타민, 인산수소이온아트륨, 인산수소나트륨, 염화나트륨, 아연염, 콜로이드 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로오스계 물질, 폴리메틸렌 글리콜, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 폴리아크릴레

이트, 왁스, 폴리에틸렌폴리옥시프로필렌블록 폴리머, 폴리에틸렌 글리콜 및 우지를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 본 명세서에 기재된 화학식의 화합물의 전달을 증강시키기 위해 사이클로덱스트린, 예컨대 α -, β - 및 γ -사이클로덱스트린 또는 화학적으로 변형된 유도체, 예컨대 하이드록시알킬사이클로덱스트린(2- 및 3-하이드록시프로필- β -사이클로덱스트린을 포함), 또는 다른 가용화된 유도체가 또한 유리하게 사용될 수 있다.

[0154] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 경구로, 비경구로, 흡입 스프레이에 의해, 국소, 직장, 협측, 질 또는 이식된 저장소를 통해, 바람직하게는 경구 투여 또는 주사에 의한 투여에 의해 투여될 수 있다. 본 발명의 일 양태의 약제학적 조성물은 임의의 통상적인 무독성 약제학적으로-허용 가능한 담체, 아췌반트 또는 비히클을 함유할 수 있다. 몇몇 경우에, 제형의 pH는 제형화된 화합물 또는 이의 전달 형태의 안정성을 향상시키기 위해 약제학적으로 허용가능한 산, 염기 또는 완충제로 조정될 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 비경구는 피하, 피내, 정맥내, 근육내, 관절내, 동맥내, 활액내, 흉골내, 경막내, 병소내 및 두개내 주사 또는 주입 기법을 포함한다.

[0155] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 멸균 주사용 제제의 형태, 예를 들어 주사용 수성 또는 유성 현탁제일 수 있다. 이 현탁제를 적합한 분산제 또는 습윤제(예컨대, 트윈 80) 및 현탁제를 이용하여 당업계에 공지된 기법에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사가 가능한 제제는 또한 무-독성의 비경구적으로-허용가능한 희석제 또는 용매 속의 멸균 주사가 가능한 액제 또는 현탁제, 예를 들어, 1,3-부탄디올 중의 액제일 수 있다. 사용될 수 있는 허용 가능한 비히클 및 용매 중에서, 만니톨, 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이다. 또한, 멸균 비휘발성 오일은 용매 또는 현탁화 매질로서 통상적으로 사용된다. 이 목적을 위하여, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함하는, 임의의 자극없는 고정유가 이용될 수 있다. 지방산, 예컨대 올레산 및 이의 글리세라이드 유도체는 주사제, 천연 약제학적으로 허용가능한 오일, 예컨대 올리브 오일 또는 피마자유, 특히 이의 폴리옥시에틸화된 버전의 제조에서 유용하다. 이들 오일 용액 또는 현탁제는 또한 약제학적으로 허용가능한 투여 형태, 예컨대 에멀전 및 또는 현탁제 중에서 통상적으로 사용되는 장쇄 알코올 희석제 또는 분산제, 또는 카르복시메틸 셀룰로스 또는 유사한 분산제를 함유할 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 고체, 액체 또는 기타 제형의 제조에서 통상적으로 사용되는 다른 통상적으로 사용되는 계면활성제, 예컨대 트윈 또는 스펠 및/또는 다른 유사한 에멀전화제 또는 생체 이용가능한 증강제가 제형화의 목적을 위해 사용될 수 있다.

[0156] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 캡슐, 정제, 에멀전 및 수성 현탁제, 분산물 및 용액을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 임의의 경구로 허용 가능한 제형으로 경구로 투여될 수 있다. 경구 용도를 위한 정제의 경우에, 통상적으로 사용되는 담체는 락토스 및 옥수수 전분을 포함한다. 운환제, 예컨대 스테아르산마그네슘이 또한 전형적으로 첨가된다. 캡슐 형태로 경구 투여를 위해, 유용한 희석제는 락토스 및 건조된 옥수수 전분을 포함한다. 수성 현탁제 및/또는 에멀전이 경구로 투여될 때, 활성 성분은 현탁되거나 유성상 중에 용해될 수 있고 에멀전화제 및/또는 현탁제와 조합된다. 원한다면, 특정 감미 및/또는 향미 및/또는 착색제가 첨가될 수 있다.

[0157] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 직장 투여를 위한 좌약의 형태로 투여될 수 있다. 이들 조성물은 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태를 실온(RT)에서 고체이지만 직장 온도에서 액체인 적합한 비자극 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있고, 따라서 직장에서 용융되어 활성 성분을 방출할 것이다. 이러한 물질은 코코아 버터, 밀납 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0158] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물의 국소 투여는 목적으로 하는 치료가 국소 적용에 의해 용이하게 접근 가능한 면적 또는 기관과 관련될 때 유용하다. 피부에의 국소적 적용을 위해, 약제학적 조성물은 담체 중에서 현탁되거나 또는 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 연고와 함께 제형화되어야 한다. 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태의 국소 투여를 위한 담체는 광유, 액화 석유, 백색 원유, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌 폴리옥시프로필렌 화합물, 에멀전화 왁스 및 에멀전화 왁스 및 물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 대안적으로, 약제학적 조성물은 적합한 에멀전화제와 함께 담체 중에 현탁 또는 용해된 활성 화합물을 함유하는 적합한 로션 또는 크림으로 제형화될 수 있다. 적합한 담체는 광유, 솔비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알코올, 2옥틸도데칸올, 벤질 알코올 및 물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 본 발명의 일 양태의 약제학적 조성물은 또한 직장 좌약 제형에 의해 또는 적합한 관장 제형으로 하부 장관에 국소로 적용될 수 있다. 국소적으로 경피 패치는 또한 본 발명의 양태에 포함된다.

[0159] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 비강 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 약제학적 제제의 분야에 널리 공지된 기법에 따라 제조되고, 벤질 알코올 또는 다른 적합한 보존제, 생체이용률을 증대시키는 흡수 프로모터, 불화탄소, 및/또는 당해 분야에 공지된 다른 가용화 또는 분산 물질을 사용하여 식염

수 중의 용액으로서 제조될 수 있다.

- [0160] 본 명세서에 기재된 방법에서 이용되는, 돌연변이체 IDH2 억제제, 예를 들어, 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태는, 예를 들어, 주사에 의해, 정맥내, 동맥내, 피내, 복강내, 근육내, 또는 피하로; 또는 경구, 협측, 비강내, 경점막, 국소로, 안과 제제로, 또는 흡입에 의해 투여되고, 투여 범위는 약 0.5 내지 약 100 mg/kg 체중이고, 대안적으로 투여량은 4 내지 120시간 마다 또는 특정 약물의 필요에 따라 1 mg 내지 1000 mg/용량일 수 있다. 본 명세서의 방법은 목적으로 하는 또는 언급된 효과를 달성하기 위한 유효량의 화합물 또는 화합물 조성물의 투여를 상정한다. 전형적으로, 약제학적 조성물은 1일 약 1 내지 약 6회 또는 대안적으로 연속적 주입으로서 투여될 수 있다. 이러한 투여는 만성 또는 급성 요법으로서 사용될 수 있다. 단일 투여 형태를 생산하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료될 숙주 및 특정 투여 방식에 따라 다를 것이다. 전형적인 제제는 약 5% 내지 약 95% 활성 화합물(w/w)을 함유할 것이다. 대안적으로, 이러한 제제는 약 20% 내지 약 80% 활성 화합물을 함유한다.
- [0161] 대상체는 실시예 5에 기재한 바와 같이 돌연변이체 IDH2 억제제, 예를 들어, 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태의 용량이 투여될 수 있다. 상기 열거한 것보다 더 낮은 또는 더 높은 용량이 필요할 수 있다. 임의의 특정 대상체에 대한 특정 투여량 및 레지멘은 사용되는 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적 건강 상태, 성별, 식이요법, 투여 시간, 배설 속도, 약물 조합물, 질환, 병태 또는 증상의 중증도 및 과정, 질환에 대한 대상체의 기질 및 치료하는 의사의 판단을 포함하는 다수의 인자에 의존할 것이다.
- [0162] 대상체의 병태의 개선 시, 필요하다면, 본 발명의 일 양태의 화합물, 조성물, 결정질 형태 또는 조합물의 유지 용량이 투여될 수 있다. 후속적으로, 투여량 또는 투여 빈도 또는 둘 다는 증상의 함수로서, 증상이 목적으로 하는 수준까지 완화되었을 때 개선된 병태가 유지되는 수준으로 감소될 수 있다. 그러나, 대상체는 질환 증상의 임의의 재발에 기반하여 장기간 기준으로 간헐적 치료를 필요로 할 수 있다.
- [0163] 본 발명의 일부 구현에는 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 담체 및 돌연변이체 IDH2 억제제를 포함하는 정제에 관한 것이다.
- [0164] 본 발명의 일부 구현에는 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 담체 및 화합물 1을 포함하는 정제에 관한 것이다. 본 발명의 일부 구현에는 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 담체; 및 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태를 포함하는 정제에 관한 것이다.
- [0165] 본 발명의 일부 구현에는 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제; 및 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태를 포함하는 정제에 관한 것이다. 다른 구현예에서, 화합물 1 또는 화합물 3의 결정질 형태는 특정 결정질 형태의 적어도 90중량%이며; 특정 결정질 형태는 본 명세서에 기재된 형태이다. 다른 구현예에서, 화합물 1 또는 화합물 3의 결정질 형태는 특정 결정질 형태의 적어도 95중량%이며; 특정 결정질 형태는 본 명세서에 기재된 형태이다.
- [0166] **사용 방법**
- [0167] IDH2 돌연변이체(예를 들어, IDH2R140Q 및 IDH2R172K)에 대한 화합물 1 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태의 억제 활성은 본 명세서에 전문이 참고로 포함된 국제 특허 출원 공개 WO 2013/102431 및 미국 특허 공개 제2013/0190287호의 실시예 12에 기재된 방법 또는 유사한 방법에 의해 시험될 수 있다.
- [0168] 치료가 필요한 대상체를 돌연변이체 IDH2 억제제와 접촉시키는 단계를 포함하는 돌연변이체 IDH2 활성을 억제하는 방법이 제공된다. 일 구현예에서, 돌연변이체 IDH2 활성을 억제하는 방법은 치료가 필요한 대상체를 화합물 1과 접촉시키는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 치료될 본원에 기술된 진행성 혈액 악성종양, 예컨대 급성 골수성 백혈병 (AML), 골수이형성 증후군 (MDS), 만성 골수단구 백혈병 (CMML), 골수 육종, 다발성 골수종, 또는 림프종 (예컨대, T-세포 림프종)은, IDH2의 돌연변이체 대립유전자를 특징으로 하며, 여기서 상기 IDH2 돌연변이는 환자에서 α -케토글루타레이트의 R(-)-2-하이드록시글루타레이트로의 NAPH-의존적 환원을 촉매하는 효소의 새로운 능력을 야기한다. 본 구현예의 일 양태에서, 돌연변이체 IDH2는 R140X 돌연변이를 가진다. 본 구현예의 다른 양태에서, R140X 돌연변이는 R140Q 돌연변이이다. 본 구현예의 또 다른 양태에서, R140X 돌연변이는 R140W 돌연변이이다. 본 구현예의 또 다른 양태에서, R140X 돌연변이는 R140L 돌연변이이다. 본 구현예의 또 다른 양태에서, 돌연변이체 IDH2는 R172X 돌연변이를 가진다. 본 구현예의 또 다른 양태에서, R172X 돌연변이는 R172K 돌연변이이다. 본 구현예의 또 다른 양태에서, R172X 돌연변이는 R172G 돌연변이이다.
- [0169] 다른 구현예에서, 돌연변이체 IDH2 활성을 억제하는 방법은 치료가 필요한 대상체를 화합물 1, 또는 이의 결정

질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태와 접촉시키는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 치료될 본원에 기술된 진행성 혈액 악성종양, 예컨대 급성 골수성 백혈병 (AML), 골수이형성 증후군 (MDS), 만성 골수단구 백혈병 (CMML), 골수 육종, 다발성 골수종, 또는 림프종 (예컨대, T-세포 림프종)은, IDH2의 돌연변이체 대립유전자를 특징으로 하며, 여기서 상기 IDH2 돌연변이는 환자에서 α -케토글루타레이트의 R(-)-2-하이드록시글루타레이트로의 NAPH-의존적 환원을 촉매하는 효소의 새로운 능력을 야기한다. 본 구현예의 일 양태에서, 돌연변이체 IDH2는 R140X 돌연변이를 가진다. 본 구현예의 또 다른 양태에서, R140X 돌연변이는 R140Q 돌연변이이다. 본 구현예의 또 다른 양태에서, R140X 돌연변이는 R140W 돌연변이이다. 본 구현예의 또 다른 양태에서, R140X 돌연변이는 R140L 돌연변이이다. 본 구현예의 또 다른 양태에서, 돌연변이체 IDH2는 R172X 돌연변이를 가진다. 본 구현예의 또 다른 양태에서, R172X 돌연변이는 R172K 돌연변이이다. 본 구현예의 또 다른 양태에서, R172X 돌연변이는 R172G 돌연변이이다. IDH2의 아미노산 140 및/또는 172에서 돌연변이(에 존재하는 변화된 아미노산)의 존재 및 특정 특성을 측정하기 위해 세포 샘플을 서열분석함으로써 각각 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된 진행성 혈액 악성종양, 예컨대 급성 골수성 백혈병 (AML), 골수이형성 증후군 (MDS), 만성 골수단구 백혈병 (CMML), 골수 육종, 다발성 골수종, 또는 림프종 (예컨대, T-세포 림프종 또는 B-세포 림프종)이 분석될 수 있다.

[0170] 일 구현예에서, 각각 IDH2의 변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된, 진행성 혈액 악성종양, 예컨대 급성 골수성 백혈병(AML), 골수이형성 증후군(MDS), 만성 골수단구 백혈병(CMML), 골수 육종, 다발성 골수종, 또는 림프종(예를 들면, T-세포 림프종)의 치료의 효능이 상기 대상체 내 2HG의 수준을 측정함으로써 모니터링된다. 전형적으로, 2HG의 수준이 치료 이전에 측정되며, 여기서 상승된 수준이, 각각 IDH2의 변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된, 진행성 혈액 악성종양, 예컨대 급성 골수성 백혈병(AML), 골수이형성 증후군(MDS), 만성 골수단구 백혈병(CMML), 골수 육종, 다발성 골수종, 또는 림프종(예를 들면, T-세포 림프종)을 치료하기 위한 화합물 1의 사용에 대해 표시된다.

[0171] 일 구현예에서, 각각 IDH2의 변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된, 진행성 혈액 악성종양, 예컨대 급성 골수성 백혈병(AML), 골수이형성 증후군(MDS), 만성 골수단구 백혈병(CMML), 골수 육종, 다발성 골수종, 또는 림프종(예를 들면, T-세포 림프종 또는 B-세포 림프종)의 치료의 효능이 상기 대상체 내 2-HG의 수준을 측정함으로써 모니터링된다. 전형적으로, 2-HG의 수준이 치료 이전에 측정되며, 여기서 상승된 수준이, 각각 IDH2의 변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된, 진행성 혈액 악성종양, 예컨대 급성 골수성 백혈병(AML), 골수이형성 증후군(MDS), 만성 골수단구 백혈병(CMML), 골수 육종, 다발성 골수종, 또는 림프종(예를 들면, T-세포 림프종 또는 B-세포 림프종)을 치료하기 위한 화합물 1 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3 또는 이의 결정질 형태의 사용에 대해 표시된다. 일단, 상승된 수준이 확립되면, 2-HG의 수준은 효능을 확립하기 위한 치료 과정 동안 및/또는 치료 과정 종결 후에 측정된다. 특정 양태에서, 2-HG의 수준은 단지 치료 과정 동안 및/또는 치료의 종결 후에 측정된다. 치료 과정 동안 및 치료 과정 후에 2-HG 수준의 감소는 효능을 나타낸다. 유사하게, 2-HG 수준이 치료 과정 동안 또는 치료 과정 후에 상승되지 않는다는 결정은 효능을 나타낸다. 전형적으로, 이들 2-HG 측정은 암치료의 다른 잘 공지된 효능 결정, 예컨대 종양 및/또는 다른 암 관련 병변의 수 및 크기의 감소, 골수 생검 및/또는 천자액의 평가, 온혈구 계수, 말초 혈액 도말 표본의 검사, 대상체의 일반적 건강상태의 개선, 및 암 치료 효능과 관련된 다른 바이오마커의 변경과 함께 이용될 것이다.

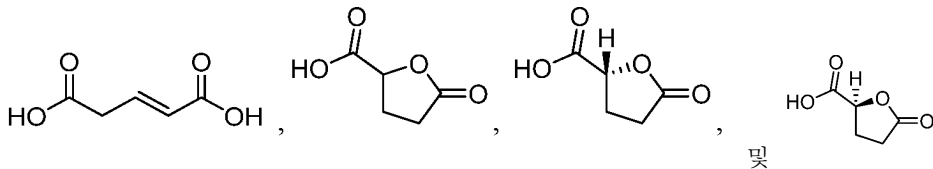
[0172] 또한, 하기를 포함하는, 각각 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된, 진행성 혈액 악성종양, 예컨대 급성 골수성 백혈병 (AML), 골수이형성 증후군 (MDS), 만성 골수단구 백혈병 (CMML), 골수 육종, 다발성 골수종, 또는 림프종 (예컨대, T-세포 림프종 또는 B-세포 림프종)을 갖는 대상체에서, 전-처리 또는 기준 수준 (예를 들어, 환자에서 제-3일 전처리, 또는 IDH-2 유전자 돌연변이 질환이 없는 대상체에서 측정된 수준) 2-HG에 비해 2-HG를 억제시키는 (예컨대, 적어도 50% 만큼) 방법이 제공된다:

[0173] 대상체에서 2-HG의 전처리 또는 기준 수준의 지식을 획득하는 단계(예를 들어, 전처리 또는 기준 수준을 측정하는 단계);

[0174] 대상체에 (a) 적어도 약 30 mg (유리 염기 등가 강도)의 용량으로 (예를 들어, 유리 염기 화합물 1과 등가인 약 30 mg 내지 약 300 mg의 양으로) 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태, 또는 (b) 적어도 약 30 mg(유리 염기 등가 강도)의 용량으로 (예를 들어, 유리 염기 화합물 1과 등가인 약 30 mg 내지 약 300 mg의 양으로) 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체(들)를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계;

[0175] 대상체에서 2-HG의 치료 후 수준의 지식을 획득하는 단계(예를 들어, 치료 후 수준을 측정하는 단계);

- [0176] 대상체에서 2-HG의 치료 후 수준을 전처리 또는 기준 수준과 비교하는 단계; 및
- [0177] 2-HG의 수준이 (예를 들어, 적어도 50%만큼) 억제되는지를 측정하는 단계.
- [0178] 일부 구현예에서, 상기 방법은 전처리 또는 기준 수준(예를 들어, 환자에서 제-3일 전처리 또는 IDH-2 유전자 돌연변이 질환이 없는 대상체에서 측정된 수준)에 비해 적어도 50%(예를 들어, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100%)만큼 IDH2 R140Q 돌연변이를 갖거나 또는 갖는 것으로 결정된 환자에서의 2-HG를 억제하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 전처리 또는 기준 수준(예를 들어, 환자에서 제-3일 전처리, 또는 IDH-2 유전자 돌연변이 질환이 없는 대상체에서 측정된 수준)에 비해 IDH2 R172K 돌연변이를 갖거나 또는 갖는 것으로 결정된 환자에서 2-HG를 60%까지만큼(예를 들어, 2-HG의 수준을 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59% 또는 60%까지만큼 감소시킴) 억제하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체에서 2-HG 수준을 측정하는 것은 분광 분석에 의해, 예를 들어, 자기 공명 기반 분석, 예를 들어, MRI 및/또는 MRS 측정, 체액의 샘플 분석, 예컨대 혈액, 혈장, 소변, 골수, 또는 척수액 분석, 또는 수술 물질의 분석에 의해, 예를 들어, 질량 분석(예를 들어 LC-MS, GC-MS)에 의해 달성될 수 있다.
- [0179] 2-HG는 본 명세서에 전문이 참고로 포함된 국제 특허 출원 공개WO 2013/102431 및 미국 특허 공개 제 2013/0190287호의 방법에 의해, 또는 유사한 방법에 의해 샘플에서 검출될 수 있다.
- [0180] 일 구현예에서 2-HG는 직접적으로 평가된다.
- [0181] 다른 구현예에서, 분석 방법을 수행하는 과정에서 형성된 2-HG의 유도체가 평가된다. 예로서, 이러한 유도체는 MS 분석에서 형성된 유도체일 수 있다. 유도체는, 예를 들어, MS 분석에서 형성된 바와 같이 염 부가물, 예를 들어, Na 부가물, 수화 변형물, 또는 또한 염 부가물, 예를 들어, Na 부가물인 수화 변형물을 포함할 수 있다.
- [0182] 다른 구현예에서 2-HG의 대사 유도체가 평가된다. 예는 2-HG, 예를 들어, R-2-HG와 상호 관련될 글루타르산염 또는 글루탐산염과 같은 2-HG의 존재의 결과로서 구성되거나 상승되거나 또는 감소되는 종을 포함한다.
- [0183] 예시적인 2-HG 유도체는 탈수 유도체, 예컨대 이하에 제공되는 화합물 또는 이의 염 부가물을 포함한다:



- [0184] 및
- [0185] 일 구현예에서, 각각 IDH2의 돌연변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된 진행성 혈액 악성종양, 예컨대 급성 골수성 백혈병 (AML), 골수이형성 증후군 (MDS), 만성 골수단구 백혈병 (CMML), 골수 육종, 다발성 골수종, 또는 림프종 (예컨대, T-세포 림프종 또는 B-세포 림프종)은 종양이되, 종양세포의 적어도 30, 40, 50, 60, 70, 80 또는 90%는 진단 또는 치료 시, IDH2 돌연변이, 특히 IDH2 R140Q, R140W 또는 R140L 및/또는 R172K 또는 R172G 돌연변이를 운반한다.
- [0186] 일부 구현예에서, 대상체는 진단 또는 치료 시에 IDH2 유전자-돌연변이 질환(예를 들어, R140Q 돌연변이 또는 R172K 돌연변이)을 갖거나 또는 갖는 것으로 측정된다. 일부 구현예에서, 대상체는 또한 진단 또는 치료 시 FLT3-ITD(Fms-관련 티로신 키나제 3(FLT3) 내부 직렬 중복(internal tandem duplication: ITD)), CEPBA(CCAAT/인헨서 결합 단백질 알파), NPM1(뉴클레오포스민(뉴클레오 인단백질 B23)) 및 DNMT3A(DNA(사이토신-5-)메틸전달 효소 3 알파, ASXL1: 추가적인 성줄(sex comb) 유사 1)로부터 선택된 돌연변이를 갖거나 또는 갖는 것으로 측정된다.
- [0187] 일부 구현예에서, 대상체는 치료 전에 정상 세포 유전을 가진다. 일부 다른 구현예에서, 대상체는, 예를 들어 다음 중 하나 이상의 비정상적 또는 바람직하지 않은 세포 유전학을 가진다: 치료 전에 일염색체성 7(또는 염색체 7(7q-)의 긴 아암(arm)의 부분적 결실), 3염색체성 8, 3염색체성 11, 전좌 t(17;18) 또는 전좌 t(1;13). 표 8은 세포유전적 분류(IPSS 및 신규한 5-그룹 분류)를 기술한다.
- [0188] 일 구현예에서, 치료되는 진행성 혈액 악성종양은 AML이다. 일부 구현예에서, AML은 재발성 및/또는 원발성 난치성(primary refractory)이다. 다른 구현예에서, AML은 치료되지 않는다. 일부 구현예에서, AML은 60세 이상의 환자에서 재발성이고/이거나 원발성 난치성이다. 일부 구현예에서, AML은 60세 이상의 환자에서 치료되지 않는다.

다. 일부 구현예에서, AML은 60세 미만의 환자에서 재발성이고/이거나 원발성 난치성이다. 일 구현예에서, 화합물 1은 AML에 대한 1차 치료로서 투여된다. 일 구현예에서, 화합물 1은 AML에 대한 2차, 3차 또는 4차 치료로서 투여된다. 일 구현예에서, 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태는 AML에 대한 1차 치료로서 투여된다. 일 구현예에서, 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태는 AML에 대한 2차, 3차 또는 4차 치료로서 투여된다. 일 구현예에서, 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태는 제1 재발 후에 투여된다. 일 구현예에서, 화합물 1은 1차 유도 실패 후에 투여된다. 일 구현예에서, 화합물 1은 재유도 실패 후에 투여된다. 일 구현예에서, 화합물 1의 투여는 이식 전, 동안 또는 후에 발생할 수 있다. 일 구현예에서, 화합물 1은 이식-후 재발 후 투여된다. 일 구현예에서, AML 발현은 MPD에 후속한다. 일 구현예에서, AML 제시는 MDS 및 CMML에 후속한다. 일 구현예에서, 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태는 1차 유도 실패 후에 투여된다. 일 구현예에서, 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태는 재유도 실패 후에 투여된다. 일 구현예에서, 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태의 투여는 이식 전에, 이식 동안 또는 이식 후에 생길 수 있다. 일 구현예에서, 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태는 이식 후인 재발 후에 투여된다. 일 구현예에서, 재발 및 후속적 재유도 실패 후에, 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태가 투여된다. 일 구현예에서, 재발 (이식 후) 및 후속적 재유도 실패 후에, 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태가 투여된다. 일 구현예에서, AML 제시는 MPD에 후속하며, 그리고 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태는 1차 유도 실패 후에 투여된다. 일 구현예에서, 1차 유도 실패 및 후속적인 재발 (이식 후) 후에, 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태가 투여된다. 일 구현예에서, AML 제시는 MDS 및 CMML에 후속하며, 그리고 1차 유도 실패 및 후속적인 재-유도 실패 후에, 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태가 투여된다.

[0189] 또 다른 구현예에서, 치료될 진행성 혈액 악성종양은, 과량의 아세포 (하위유형 RAEB-1 또는 RAEB-2)를 갖는 난치성 빈혈을 갖는 MDS이다. 다른 구현예에서, MDS는 치료되지 않는다. 일 구현예에서, 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태는 MDS에 대한 1차 치료로서 투여된다. 일 구현예에서, 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태는 MDS에 대한 2차, 3차 또는 4차 치료로서 투여된다. 일 구현예에서, 화합물 1은 MDS에 대한 1차 치료로서 투여된다. 일 구현예에서, 화합물 1은 MDS에 대한 2차, 3차 또는 4차 치료로서 투여된다. 일 구현예에서, MDS 제시는 AML에 후속한다. 일 구현예에서, MDS 제시는 AML에 후속하며, 그리고 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태는 MDS에 대한 1차 치료로서 투여된다.

[0190] 또 다른 구현예에서, 치료될 진행성 혈액 악성종양은, 재발성 및/또는 원발성 난치성 CMML이다. 일 구현예에서, 화합물 1은 CMML에 대한 1차 치료로서 투여된다. 일 구현예에서, 화합물 1은 CMML에 대한 2차, 3차 또는 4차 치료로서 투여된다. 일 구현예에서, 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태는 CMML에 대한 1차 치료로서 투여된다. 일 구현예에서, 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태는 CMML에 대한 2차, 3차 또는 4차 치료로서 투여된다. 일 구현예에서, 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태는 제2 재발 후에 투여된다.

[0191] 또 다른 구현예에서, 치료되는 진행성 혈액 악성종양은 림프종(예를 들면, 비-호지킨 림프종(NHL) 예컨대 B-세포 림프종(예를 들면, 버킷 림프종, 만성적 림프구성 백혈병/작은 림프구 림프종(CLL/SLL), 미만성 큰 B-세포 림프종, 여포성 림프종, 면역아세포성 대세포 림프종, 전구체 B-림프아구성 림프종, 및 외투 세포 림프종) 및 T-세포 림프종(예를 들면, 균상식육종, 역형성 대세포 림프종, 및 전구체 T-림프아구성 림프종)이다.

[0192] 또 다른 구현예에서, 치료될 진행성 혈액 악성종양은, 재발성 및/또는 원발성 난치성 골수 육종이다. 다른 구현예에서, 골수 육종은 비치료된다. 일 구현예에서, 화합물 1은 골수 육종에 대한 1차 치료로서 투여된다. 일 구현예에서, 화합물 1은 골수 육종에 대한 2차, 3차 또는 4차 치료로서 투여된다. 일 구현예에서, 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태는 골수 육종에 대한 1차 치료로서 투여된다. 일 구현예에서, 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태는 골수 육종에 대한 2차, 3차 또는 4차 치료로서 투여된다. 일 구현예에서, 골수 육종은 AML과 동반하여 나타난다. 일 구현예에서, 골수 육종은 AML 재발 시에 제시된다.

[0193] 또 다른 구현예에서, 치료될 진행성 혈액 악성종양은, 재발성 및/또는 원발성 난치성 다발성 골수종이다. 다른 구현예에서, 다발성 골수종은 비치료된다. 일 구현예에서, 화합물 1은 다발성 골수종에 대한 1차 치료로서 투여된다. 일 구현예에서, 화합물 1은 다발성 골수종에 대한 2차, 3차 또는 4차 치료로서 투여된다. 다른 구현예에

서, 다발성 골수종은 비치료된다. 일 구현예에서, 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태는 다발성 골수종에 대한 1차 치료로서 투여된다. 일 구현예에서, 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태는 다발성 골수종에 대한 2차, 3차 또는 4차 치료로서 투여된다.

[0194] 본 명세서에 기재된 치료 방법은 추가적으로 돌연변이체 IDH2 억제제, 예를 들어, 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태에 의한 치료 전에 및/또는 후에 다양한 평가 단계를 포함할 수 있다.

[0195] 일 구현예에서, 돌연변이체 IDH2 억제제, 예를 들어, 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태에 의한 치료 전에 및/또는 후에, 상기 방법은 진행성 혈액 악성종양의 성장, 크기, 중량, 침습성, 단계 및/또는 기타 표현형을 평가하는 단계를 추가로 포함한다.

[0196] 일 구현예에서, 돌연변이체 IDH2 억제제, 예를 들어, 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태에 의한 치료 전에 및/또는 후에, 상기 방법은 암의 IDH2 유전자형을 평가하는 단계를 추가로 포함한다. 이는 DNA 서열분석, 면역 분석 및/또는 2-HG의 존재, 분포 또는 수준의 평가와 같은 당업계의 보통의 방법에 의해 달성될 수 있다.

[0197] 일 구현예에서, 돌연변이체 IDH2 억제제, 예를 들어, 화합물 1, 또는 이의 결정질 형태; 또는 화합물 3, 또는 이의 결정질 형태에 의한 치료 전에 및/또는 후에, 상기 방법은 대상체에서의 2-HG 수준을 측정하는 단계를 추가로 포함한다. 이는 분광 분석에 의해, 예를 들어, 자기 공명 기반 분석, 예를 들어, MRI 및/또는 MRS 측정, 체액의 샘플 분석, 예컨대 혈액, 혈장, 소변, 골수 또는 척수액 분석에 의해, 또는 수술 물질의 분석에 의해, 예를 들어, 질량 분광학(예를 들어 LC-MS, GC-MS)에 의해 달성될 수 있다.

[0198] 결정질 형태

[0199] 화합물 1의 결정질 형태가 제공된다. 또한 2-메틸-1-[(4-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-6-{2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일}아미노)-1,3,5-트리아진-2-일]아미노]프로판-2-올 (화합물 3)의 결정질 형태가 제공된다.

[0200] 일 구현예에서, 화합물 1은 단일 결정질 형태, 또는 본 명세서에 기재된 단일 결정질 형태 중 임의의 하나이다. 또한 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제; 및 화합물 1을 포함하는 약제학적 조성물이 제공되며, 화합물 1은 단일 결정질 형태, 또는 본 명세서에 기재되는 결정질 형태 중 임의의 하나이다. 또한 약제학적 조성물을 제조하기 위한 화합물 1의 용도가 제공되며, 화합물 1은 단일 결정질 형태, 또는 단일 결정질 형태 중 임의의 하나이다.

[0201] 일 구현예에서, 화합물 3은 단일 결정질 형태, 또는 본 명세서에 기재된 단일 결정질 형태 중 임의의 하나이다. 또한 적어도 3종의 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제; 및 화합물 3을 포함하는 약제학적 조성물이 제공되며, 화합물 1은 단일 결정질 형태, 또는 본 명세서에 기재되는 결정질 형태 중 임의의 하나이다. 또한 약제학적 조성물을 제조하기 위한 화합물 3의 용도가 제공되며, 화합물 3은 단일 결정질 형태, 또는 단일 결정질 형태 중 임의의 하나이다.

[0202] 또한, (a) 화합물 1 또는 화합물 3의 단일 결정질 형태, 또는 (b) (a) 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 각각 IDH2의 변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된, 진행성 혈액 악성종양, 예컨대 급성 골수성 백혈병(AML), 골수이형성 증후군(MDS), 만성 골수단구 백혈병(CML), 골수 육종, 다발성 골수종, 또는 림프종(예를 들면, T-세포 림프종 또는 B-세포 림프종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일 구현예에서, (a)에서 단일 결정질 형태는 90% 내지 100% 순도의 임의의 백분율이다.

[0203] 또한, (a) 화합물 1 또는 화합물 3의 단일 결정질 형태, 또는 (b) (a) 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 각각 IDH2의 변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된, 진행성 혈액 악성종양, 예컨대 급성 골수성 백혈병(AML), 골수이형성 증후군(MDS), 만성 골수단구 백혈병(CML), 또는 림프종(예를 들면, T-세포 림프종)을 치료하는 방법이 제공된다. 일 구현예에서, (a)에서 단일 결정질 형태는 90% 내지 100% 순도의 임의의 백분율이다.

[0204] 본 명세서에서 화합물 1 및 화합물 3의 결정질 형태를 설명하기 위한 특성 정보의 분류가 제공된다. 그러나, 모든 이러한 정보가 이러한 특정 형태가 주어진 조성물 중에 존재하지만, 당업자가 특정 형태의 존재를 확인하기에 충분한 것으로 인식하는 특성 정보의 임의의 부분을 이용하여 특정 형태의 결정이 달성될 수 있다는 것을 결정하기 위해 모든 이러한 정보가 당업자에게 요구되는 것은 아니라는 것, 예를 들어, 당업자가 이러한 특정 형

태가 존재한다는 것을 인식하는 데 심지어 단일의 특징적 피크로 충분할 수 있다는 것이 이해되어야 한다.

- [0205] 화합물 1의 결정질 형태는 대규모 약제학적 제형 제조에 적합한 물리적 특성을 가진다. 본 명세서에 기재된 화합물 1의 다수의 결정질 형태는 고결정도, 고융점 및 제한된 폐색 또는 용매화된 용매를 나타낸다. 화합물 1의 결정질 형태는 화합물 1의 비결정질 형태에 비해 개선된 생체 이용가능성을 가진다. 특히, 형태 3은 비-흡습성이고, 실온에서 적어도 3개월 동안 40%까지의 상대습도에서 안정성 이점(예를 들어, 열역학적, 화학적 또는 물리적 안정성)을 나타낸다.
- [0206] 일 구현예에서, 화합물 3의 적어도 특정 중량%는 결정질이다. 특정 중량 백분율은 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.9% 또는 10% 내지 100%의 임의의 백분율일 수 있다. 화합물 3의 특정 중량%가 결정질일 때, 화합물 3의 나머지는 화합물 3의 비결정질 형태가다. 결정질 화합물 3의 비제한적 예는 화합물 3의 단일 결정질 형태 또는 상이한 단일 결정질 형태의 혼합물을 포함한다. 일부 구현예에서, 화합물 3은 적어도 90중량% 결정질이다. 일부 다른 구현예에서, 화합물 3은 적어도 95중량% 결정질이다.
- [0207] 다른 구현예에서, 결정질 화합물 3의 특정 중량%는 특정 단일 결정질 형태 또는 단일 결정질 형태의 조합물이다. 특정 중량 백분율은 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.9% 또는 10% 내지 100%의 임의의 백분율일 수 있다. 다른 구현예에서, 화합물 3은 단일 결정질 형태의 적어도 90중량%이다. 다른 구현예에서, 화합물 3은 단일 결정질 형태의 적어도 95중량%이다.
- [0208] 일 구현예에서, 화합물 1의 적어도 특정 중량%는 결정질이다. 특정 중량 백분율은 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.9% 또는 10% 내지 100%의 임의의 백분율일 수 있다. 화합물 1의 특정 중량%가 결정질일 때, 화합물 1의 나머지는 화합물 1의 비결정질 형태가다. 결정질 화합물 1의 비제한적 예는 화합물 1의 단일 결정질 형태 또는 상이한 단일 결정질 형태의 혼합물을 포함한다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 적어도 90중량% 결정질이다. 일부 다른 구현예에서, 화합물 1은 적어도 95중량% 결정질이다.
- [0209] 다른 구현예에서, 결정질 화합물 1의 특정 중량%는 특정 단일 결정질 형태 또는 단일 결정질 형태의 조합물이다. 특정 중량 백분율은 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.9% 또는 10% 내지 100%의 임의의 백분율일 수 있다. 다른 구현예에서, 화합물 1은 단일 결정질 형태의 적어도 90중량%이다. 다른 구현예에서, 화합물 1은 단일 결정질 형태의 적어도 95중량%이다.
- [0210] 화합물 3의 다음의 설명에서, 본 발명의 구현예는 본 명세서에 논의된 바와 같은 하나 이상의 특성을 특징으로 하는 화합물 3의 특정 결정질 형태에 대해 기재될 수 있다. 결정질 형태를 특성하는 설명은 또한 결정질 화합물 3에 존재할 수 있는 상이한 결정질 형태의 혼합물을 기재하기 위해 사용될 수 있다. 그러나, 화합물 3의 특정 결정질 형태는 또한 특정 결정질 형태를 참조하여 또는 참조하는 일 없이, 본 명세서에 기재된 바와 같은 결정질 형태의 특징 중 하나 이상을 특징으로 할 수 있다.
- [0211] 화합물 1의 다음의 설명에서, 본 발명의 구현예는 본 명세서에 논의된 바와 같은 하나 이상의 특성을 특징으로 하는 화합물 1의 특정 결정질 형태에 대해 기재될 수 있다. 결정질 형태를 특성하는 설명은 또한 결정질 화합물 1에 존재할 수 있는 상이한 결정질 형태의 혼합물을 기재하기 위해 사용될 수 있다. 그러나, 화합물 1의 특정 결정질 형태는 또한 특정 결정질 형태를 참조하여 또는 참조하는 일 없이, 본 명세서에 기재된 바와 같은 결정질 형태의 특징 중 하나 이상을 특징으로 할 수 있다.
- [0212] 결정질 형태는 상세한 설명 및 이하에 제공하는 예시적 실시예에 의해 추가로 예시된다. 표 1A 및 표 19A에 기재된 XRPD 피크는 데이터를 얻기 위해 사용한 기기에 따라 $\pm 0.2^\circ$ 만큼 다를 수 있다. 표 1A 내지 표 19A에 기재된 XRPD 피크의 강도는 10%만큼 다를 수 있다.
- [0213] **형태 1**
- [0214] 일 구현예에서, 화합물 3의 단일 결정질 형태인 형태 1은 도 1에 나타내는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴, 및 CuK α 방사선을 이용하여 얻은 표 1에 나타난 데이터에 의해 특성화된다. 특정 구현예에서, 다형체는 도 1로부터 취하고, 표 1A에 나타난 바와 같은 피크 중 하나 이상에 의해 특성화될 수 있다. 예를 들어, 다형체는 표 1A에 나타난 피크 중 1 또는 2 또는 3 또는 4 또는 5 또는 6 또는 7 또는 8 또는 9개로 특성화될 수 있다.

[0215] 표 1A

각도 2-세타°	강도 %
6.7	42.2
8.9	61.8
9.1	41.9
13.0	46.7
16.4	33.2
18.9	100.0
21.4	27.3
23.8	49.2
28.1	47.5

[0216]

[0217] 또 다른 구현예에서, 형태 1은 2 θ 각도 8.9, 13.0, 18.9, 23.8 및 28.1° 에서 확인된 피크에 의해 특성화될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 형태 1은 2 θ 각도 8.9, 18.9, 및 24.8° 에서 확인된 피크로 특성화될 수 있다.

[0218] 형태 2

[0219] 일 구현예에서, 화합물 3의 단일 결정질 형태인 형태 2는 도 2에 나타내는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴, 및 CuK α 방사선을 이용하여 얻은 표 2A에 나타낸 데이터에 의해 특성화된다. 특정 구현예에서, 다형체는 도 2로부터 취하고, 표 2A에 나타낸 바와 같은 피크 중 하나 이상에 의해 특성화될 수 있다. 예를 들어, 다형체는 표 2A에 나타낸 피크 중 1 또는 2 또는 3 또는 4 또는 5 또는 6 또는 7 또는 8 또는 9개로 특성화될 수 있다.

[0220] 표 2A

각도 2-세타°	강도 %
8.4	65.2
12.7	75.5
16.9	57.9
17.1	69.4
17.7	48.6
19.2	100.0
23.0	69.7
23.3	61.1
24.2	87.3

[0221]

[0222] 또 다른 구현예에서, 형태 2는 2 θ 각도 12.7, 17.1, 19.2, 23.0 및 24.2° 에서 확인된 피크에 의해 특성화될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 형태 2는 2 θ 각도 12.7, 19.2, 및 24.2° 에서 확인된 피크로 특성화될 수 있다.

[0223] 또 다른 구현예에서, 형태 2는 도 3에 나타낸 시차 주사 열량측정법 프로파일(DSC)에 의해 특성화될 수 있다. DSC 그래프는 샘플로부터 온도의 함수로서 열류를 나타내며, 온도 비 변화는 약 10°C/min이다. 본 프로파일은 약 91.0°C에서 용융을 갖는 약 88.2°C의 개시 온도로 강한 흡열 전이에 의해 특성화된다.

[0224] 또 다른 구현예에서, 형태 2는 도 4에 나타낸 열 중량 분석(TGA)을 특징으로 할 수 있다. TGA 프로파일은 온도의 함수로 샘플의 중량 퍼센트 손실을 그래프로 나타내며, 온도 비 변화는 약 10°C/min이다. 중량 감소는 온도가 약 26.6°C로부터 150.0°C로 변화될 때 샘플 중량의 약 9.9%의 손실을 나타낸다.

[0225] 형태 3

[0226] 일 구현예에서, 화합물 1의 단일 결정질 형태인 형태 3은 도 5에 나타내는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴, 및 CuK α 방사선을 이용하여 얻은 표 3A에 나타낸 데이터에 의해 특성화된다. 특정 구현예에서, 다형체는 도 5로부터 취하고, 표 3A에 나타낸 바와 같은 피크 중 하나 이상에 의해 특성화될 수 있다. 예를 들어, 다형체는 표 3A에 나타낸 피크 중 1 또는 2 또는 3 또는 4 또는 5 또는 6 또는 7 또는 8 또는 9 또는 10개로 특성화될 수 있다.

[0227] 표 3A

각도 2-세타°	강도 %
7.5	100.0
9.0	16.5
9.3	27.2
14.5	48.5
15.2	17.2
18.0	17.0
18.8	32.6
19.9	18.7
21.3	19.3
24.8	33.8

[0228]

[0229] 또 다른 구현예에서, 형태 3은 2θ 각도 7.5, 9.3, 14.5, 18.8, 21.3 및 24.8° 에서 확인된 피크에 의해 특성화될 수 있다. 추가 구현예에서, 형태 3은 2θ 각도 7.5, 14.5, 18.8, 및 24.8° 에서 확인된 피크로 특성화될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 형태 3은 2θ 각도 7.5, 14.5, 및 24.8° 에서 확인된 피크로 특성화될 수 있다.

[0230] 또 다른 구현예에서, 형태 3은 도 6에 나타난 시차 주사 열량측정법 프로파일(DSC)에 의해 특성화될 수 있다. DSC 그래프는 샘플로부터 온도의 함수로서 열류를 나타내며, 온도 비 변화는 약 10°C/min이다. 본 프로파일은 약 213.4 °C에서 용융을 갖는 약 210.7 °C의 개시 온도로 강한 흡열 전이에 의해 특성화된다.

[0231] 또 다른 구현예에서, 형태 3은 도 7에 나타난 열 중량 분석(TGA)을 특징으로 할 수 있다. TGA 프로파일은 온도의 함수로 샘플의 중량 퍼센트 손실을 그래프로 나타내며, 온도 비 변화는 약 10°C/min이다. 온도가 약 21°C로부터 196°C로 변함에 따라 중량 손실은 샘플 중량의 약 0.03% 손실을 나타내고, 온도가 196°C로부터 241°C로 변함에 따라 샘플 중량의 7.5%의 손실을 나타낸다.

[0232] 또 다른 구현예에서, 형태 3은 도 5와 실질적으로 유사한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 구현예에서, 형태 3은 도 6과 실질적으로 유사한 시차 주사 열량측정법 (DSC) 프로파일을 특징으로 한다. 또 다른 구현예에서, 형태 3은 도 7과 실질적으로 유사한 열 중량 분석(TGA) 프로파일을 특징으로 한다. 추가 구현예에서, 형태 3의 단일 결정질 형태는 본 단락에 열거된 특징 중 하나 이상을 특징으로 한다. 또 다른 구현예에서, 형태 3은 도 8과 실질적으로 유사한 DVS 프로파일을 특징으로 한다.

[0233] **형태 4**

[0234] 일 구현예에서, 화합물 1의 단일 결정질 형태인 형태 4는 도 9에 나타내는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴, 및 CuKα 방사선을 이용하여 얻은 표 4A에 나타난 데이터에 의해 특성화된다. 특정 구현예에서, 다형체는 도 9로부터 취하고, 표 4A에 나타난 바와 같은 피크 중 하나 이상에 의해 특성화될 수 있다. 예를 들어, 다형체는 표 4A에 나타난 피크 중 1 또는 2 또는 3 또는 4 또는 5 또는 6 또는 7 또는 8 또는 9개로 특성화될 수 있다.

[0235] 표 4A

각도 2-세타°	강도 %
6.2	28.9
6.5	38.0
7.5	29.5
18.6	25.0
19.0	34.8
19.4	58.8
19.9	100.0
22.9	31.0
24.7	36.9

[0236]

[0237] 또 다른 구현예에서, 형태 4는 2θ 각도 6.5, 19.0, 19.4, 19.9 및 24.7° 에서 확인된 피크로 특성화될 수 있다. 추가 구현예에서, 형태 4는 2θ 각도 6.5, 19.4 및 19.9° 에서 확인된 피크로 특성화될 수 있다.

[0238] 또 다른 구현예에서, 형태 4는 도 10에 나타난 시차 주사 열량측정법 프로파일(DSC)에 의해 특성화될 수 있다. DSC 그래프는 샘플로부터 온도의 함수로서 열류를 나타내며, 온도 비 변화는 약 10℃/min이다. 프로파일은 개시 온도 약 59.2℃로 약 85.5℃에서의 용융에 의한 약한 흡열 전이 및 개시 온도 약 205.2 ℃로 약 209.1 ℃에서의 용융에 의한 강한 흡열 전이를 특징으로 한다.

[0239] 또 다른 구현예에서, 형태 4는 도 10에 나타난 열 중량 분석(TGA)을 특징으로 할 수 있다. TGA 프로파일은 온도의 함수로 샘플의 중량 퍼센트 손실을 그래프로 나타내며, 온도 비 변화는 약 10℃/min이다. 중량 감소는 온도가 약 44.8℃로부터 140.0℃로 변화될 때 샘플 중량의 약 1.8 %의 손실을 나타낸다.

[0240] 형태 5

[0241] 일 구현예에서, 화합물 1의 단일 결정질 형태인 형태 5는 도 1에 나타내는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴, 11, 및 표 5에 나타난 데이터 (CuKα 방사선을 사용하여 획득). 특정 구현예에서, 다형체는 도 11로부터 취하고, 표 5A에 나타난 바와 같은 피크 중 하나 이상에 의해 특성화될 수 있다. 예를 들어, 다형체는 표 5A에 나타난 피크 중 1 또는 2 또는 3 또는 4 또는 5 또는 6 또는 7 또는 8 또는 9개로 특성화될 수 있다.

[0242] 표 5A

각도 2-세타°	강도 %
7.1	100.0
14.5	40.0
17.1	29.8
19.2	6.1
21.8	47.8
22.7	7.7
23.4	6.5
28.5	2.1
29.4	17.6

[0243]

[0244] 일 구현예에서, 형태 5는 2θ 각도 7.1, 14.5, 17.1 및 21.8° 에서 확인된 피크로 특성화될 수 있다. 추가 구현예에서, 형태 5는 2θ 각도 7.1 및 21.8° 에서 확인된 피크로 특성화될 수 있다.

[0245] 또 다른 구현예에서, 형태 5는 도 12에 나타난 시차 주사 열량측정법 프로파일(DSC)에 의해 특성화될 수 있다. DSC 그래프는 샘플로부터 온도의 함수로서 열류를 나타내며, 온도 비 변화는 약 10℃/min이다. 프로파일은 개시 온도 약 50.1 ℃로 약 77.5 ℃에서의 용융에 의한 약한 흡열 전이 및 개시 온도 약 203.1 ℃로 약 208.2 ℃에서의 용융에 의한 강한 흡열 전이를 특징으로 한다.

[0246] 또 다른 구현예에서, 형태 5는 도 12에 나타난 열 중량 분석(TGA)을 특징으로 할 수 있다. TGA 프로파일은 온도의 함수로 샘플의 중량 퍼센트 손실을 그래프로 나타내며, 온도 비 변화는 약 10℃/min이다. 중량 감소는 온도가 약 36.0℃로부터 120.0℃로 변화될 때 샘플 중량의 약 0.3 %의 손실을 나타낸다.

[0247] **형태 6**

[0248] 일 구현예에서, 화합물 1의 단일 결정질 형태인 형태 6은 도 13에 나타내는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴, 및 CuKα 방사선을 이용하여 얻은 표 6A에 나타난 데이터에 의해 특성화된다. 특정 구현예에서, 다형체는 도 13으로부터 취하고, 표 6A에 나타난 바와 같은 피크 중 하나 이상에 의해 특성화될 수 있다. 예를 들어, 다형체는 표 6A에 나타난 피크 중 1 또는 2 또는 3 또는 4 또는 5 또는 6 또는 7 또는 8 또는 9개로 특성화될 수 있다.

[0249] **표 6A**

각도 2-세타°	강도 %
6.3	53.7
7.2	100.0
8.1	71.5
12.2	19.2
12.7	34.0
14.9	37.2
17.9	21.4
18.4	31.0
26.4	20.2

[0250]

[0251] 또 다른 구현예에서, 형태 6은 2θ 각도 6.3, 7.2, 8.1, 12.7 및 14.9° 에서 확인된 피크로 특성화될 수 있다. 추가 구현예에서, 형태 6은 2θ 각도 6.3, 7.2 및 8.1° 에서 확인된 피크로 특성화될 수 있다.

[0252] 또 다른 구현예에서, 형태 6은 도 14에 나타난 시차 주사 열량측정법 프로파일(DSC)에 의해 특성화될 수 있다. DSC 그래프는 샘플로부터 온도의 함수로서 열류를 나타내며, 온도 비 변화는 약 10℃/min이다. 프로파일은 하기의 3개의 약한 흡열 전이를 특징으로 한다: 약 61.7 °C의 개시 온도로 약 86.75 °C의 용융에 의하여, 약 140.0 °C의 개시 온도로 약 149.0 °C의 용융에 의하여, 그리고 약 175.3 °C의 개시 온도로 약 192.1 °C의 용융에 의하여.

[0253] 또 다른 구현예에서, 형태 6은 도 14에 나타난 열 중량 분석(TGA)을 특징으로 할 수 있다. TGA 프로파일은 온도의 함수로 샘플의 중량 퍼센트 손실을 그래프로 나타내며, 온도 비 변화는 약 10℃/min이다. 중량 감소는 온도가 약 31.8℃로부터 150.0℃로 변화될 때 샘플 중량의 약 5.4%의 손실을 나타낸다.

[0254] **형태 7**

[0255] 일 구현예에서, 화합물 1의 단일 결정질 형태인 형태 7은 도 15에 나타내는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴, 및 CuKα 방사선을 이용하여 얻은 표 7A에 나타난 데이터에 의해 특성화된다. 특정 구현예에서, 다형체는 도 15로부터 취하고, 표 7A에 나타난 바와 같은 피크 중 하나 이상에 의해 특성화될 수 있다. 예를 들어, 다형체는 표 7A에 나타난 피크 중 1 또는 2 또는 3 또는 4 또는 5 또는 6 또는 7 또는 8 또는 9개로 특성화될 수 있다.

표 7A

각도 2-세타°	강도 %
9.7	32.5
14.1	59.0
18.6	35.7
19.1	100.0
20.2	50.6
21.8	65.9
23.5	72.4
25.7	57.7
28.9	27.7

또 다른 구현예에서, 형태 7은 2 θ 각도 14.1, 19.1, 21.8, 23.5 및 25.7° 에서 확인된 피크로 특성화될 수 있다. 추가 구현예에서, 형태 7은 2 θ 각도 19.1, 21.8, 및 23.5° 에서 확인된 피크로 특성화될 수 있다.

또 다른 구현예에서, 형태 7은 도 16에 나타난 시차 주사 열량측정법 프로파일(DSC)에 의해 특성화될 수 있다. DSC 그래프는 샘플로부터 온도의 함수로서 열류를 나타내며, 온도 비 변화는 약 10°C/min이다. 본 프로파일은 약 213.6 °C의 개시 온도로 약 214.7 °C의 용융에 의한 강한 흡열 전이에 의해 특성화된다.

또 다른 구현예에서, 형태 7은 도 16에 나타난 열 중량 분석(TGA)을 특징으로 할 수 있다. TGA 프로파일은 온도의 함수로 샘플의 중량 퍼센트 손실을 그래프로 나타내며, 온도 비 변화는 약 10°C/min이다. 중량 감소는 온도가 약 32.2°C로부터 150.0°C로 변화될 때 샘플 중량의 약 0.01 %의 손실을 나타낸다.

형태 8

일 구현예에서, 화합물 1의 단일 결정질 형태인 형태 8은 도 17에 나타내는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴, 및 CuK α 방사선을 이용하여 얻은 표 8A에 나타난 데이터에 의해 특성화된다. 특정 구현예에서, 다형체는 도 17로부터 취하고, 표 8A에 나타난 바와 같은 피크 중 하나 이상에 의해 특성화될 수 있다. 예를 들어, 다형체는 표 8A에 나타난 피크 중 1 또는 2 또는 3 또는 4 또는 5 또는 6 또는 7 또는 8 또는 9개로 특성화될 수 있다.

표 8A

각도 2-세타°	강도 %
9.0	38.7
9.2	39.6
14.1	12.0
16.8	21.9
19.9	53.4
21.9	100.0
22.1	65.9
24.2	56.6
24.6	66.7

또 다른 구현예에서, 형태 8은 2 θ 각도 9.0, 9.2, 21.9, 22.1, 24.2 및 24.6° 에서 확인된 피크에 의해 특성화될 수 있다. 추가 구현예에서, 형태 8은 2 θ 각도 21.9, 22.1, 24.2, 및 24.6° 에서 확인된 피크로 특성화될 수 있다.

또 다른 구현예에서, 형태 8은 도 18에 나타난 시차 주사 열량측정법 프로파일(DSC)에 의해 특성화될 수 있다. DSC 그래프는 샘플로부터 온도의 함수로서 열류를 나타내며, 온도 비 변화는 약 10°C/min이다. 본 프로파일은 약 211.5 °C의 개시 온도로 약 212.8 °C의 용융에 의한 강한 흡열 전이에 의해 특성화된다.

또 다른 구현예에서, 형태 8은 도 18에 나타난 열 중량 분석(TGA)을 특징으로 할 수 있다. TGA 프로파일은 온도

의 함수로 샘플의 중량 퍼센트 손실을 그래프로 나타내며, 온도 비 변화는 약 10℃/min이다. 중량 감소는 온도가 약 31.2℃로부터 150.0℃로 변화될 때 샘플 중량의 약 0.2 %의 손실을 나타낸다.

[0268] **형태 9**

[0269] 일 구현예에서, 화합물 1의 단일 결정질 형태인 형태 9는 도 19에 나타내는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴, 및 CuKα 방사선을 이용하여 얻은 표 9A에 나타낸 데이터에 의해 특성화된다. 특정 구현예에서, 다형체는 도 19로부터 취하고, 표 9A에 나타낸 바와 같은 피크 중 하나 이상에 의해 특성화될 수 있다. 예를 들어, 다형체는 표 9A에 나타낸 피크 중 1 또는 2 또는 3 또는 4 또는 5 또는 6 또는 7 또는 8 또는 9개로 특성화될 수 있다.

[0270] **표 9A**

각도 2-세타°	강도 %
6.5	33.8
10.7	21.8
17.7	8.6
18.4	23.7
19.0	13.6
19.6	40.1
20.1	100.0
21.6	26.9
29.9	9.9

[0271]

[0272] 또 다른 구현예에서, 형태 9는 2θ 각도 6.5, 19.6, 20.1 및 21.6° 에서 확인된 피크로 특성화될 수 있다. 추가 구현예에서, 형태 9는 2θ 각도 19.6 및 20.1° 에서 확인된 피크로 특성화될 수 있다.

[0273] 또 다른 구현예에서, 형태 9는 도 20에 나타낸 시차 주사 열량측정법 프로파일(DSC)에 의해 특성화될 수 있다. DSC 그래프는 샘플로부터 온도의 함수로서 열류를 나타내며, 온도 비 변화는 약 10℃/min이다. 프로파일은 개시 온도 약 172.3 ℃로 약 175.95 ℃에서의 용융에 의한 강한 흡열 전이 및 개시 온도 약 192.3 ℃로 약 202.1 ℃에서의 용융에 의한 흡열 전이를 특징으로 한다.

[0274] 또 다른 구현예에서, 형태 9는 도 20에 나타낸 열 중량 분석(TGA)을 특징으로 할 수 있다. TGA 프로파일은 온도의 함수로 샘플의 중량 퍼센트 손실을 그래프로 나타내며, 온도 비 변화는 약 10℃/min이다. 중량 감소는 온도가 약 24.7℃로부터 150.0℃로 변화될 때 샘플 중량의 약 0.7 %의 손실을 나타낸다.

[0275] **형태 10**

[0276] 일 구현예에서, 화합물 1의 단일 결정질 형태인 형태 10은 도 21에 나타내는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴, 및 CuKα 방사선을 이용하여 얻은 표 10A에 나타낸 데이터에 의해 특성화된다. 특정 구현예에서, 다형체는 도 21로부터 취하고, 표 10A에 나타낸 바와 같은 피크 중 하나 이상에 의해 특성화될 수 있다. 예를 들어, 다형체는 표 10A에 나타낸 피크 중 1 또는 2 또는 3 또는 4 또는 5 또는 6 또는 7 또는 8 또는 9개로 특성화될 수 있다.

[0277] 표 10A

각도 2-세타°	강도 %
6.7	46.8
7.7	31.0
9.1	100.0
10.8	76.9
13.3	11.6
16.0	15.6
19.9	84.6
21.9	52.3
25.8	15.2

[0278]

[0279] 또 다른 구현예에서, 형태 10은 2θ 각도 6.7, 9.1, 10.8, 19.9 및 21.9° 에서 확인된 피크로 특성화될 수 있다. 추가 구현예에서, 형태 10은 2θ 각도 9.1, 10.8 및 19.9° 에서 확인된 피크로 특성화될 수 있다.

[0280] 또 다른 구현예에서, 형태 10은 도 22에 나타낸 시차 주사 열량측정법 프로파일(DSC)에 의해 특성화될 수 있다. DSC 그래프는 샘플로부터 온도의 함수로서 열류를 나타내며, 온도 비 변화는 약 10℃/min이다. 프로파일은 개시 온도 약 139.9 ℃로 약 150.9 ℃에서의 용융에 의한 흡열 전이 및 개시 온도 약 197.3 ℃로 약 201.3 ℃에서의 용융에 의한 흡열 전이를 특징으로 한다.

[0281] 또 다른 구현예에서, 형태 10은 도 22에 나타낸 열 중량 분석(TGA)을 특징으로 할 수 있다. TGA 프로파일은 온도의 함수로 샘플의 중량 퍼센트 손실을 그래프로 나타내며, 온도 비 변화는 약 10℃/min이다. 중량 감소는 온도가 약 31.0℃로부터 120.0℃로 변화될 때 샘플 중량의 약 0.5 %의 손실을 나타낸다.

[0282] 형태 11

[0283] 일 구현예에서, 화합물 1의 단일 결정질 형태인 형태 11은 도 23에 나타내는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴, 및 CuKα 방사선을 이용하여 얻은 표 11A에 나타낸 데이터에 의해 특성화된다. 특정 구현예에서, 다형체는 도 23로부터 취하고, 표 11A에 나타낸 바와 같은 피크 중 하나 이상에 의해 특성화될 수 있다. 예를 들어, 다형체는 표 11A에 나타낸 피크 중 1 또는 2 또는 3 또는 4 또는 5 또는 6 또는 7 또는 8 또는 9 또는 10 또는 11개로 특성화될 수 있다.

[0284] 표 11A

각도 2-세타°	강도 %
6.3	53.1
7.7	32.8
16.3	40.2
17.2	16.8
20.0	74.6
20.2	100.0
20.5	79.2
21.2	89.4
23.2	21.4
26.5	56.0
28.1	17.2

[0285]

[0286] 또 다른 구현예에서, 형태 11은 2θ 각도 6.3, 20.0, 20.2, 20.5, 21.2 및 26.5° 에서 확인된 피크에 의해 특성화될 수 있다. 추가 구현예에서, 형태 11은 2θ 각도 20.0, 20.2, 20.5, 및 21.2° 에서 확인된 피크로 특성화될 수 있다.

[0287] 또 다른 구현예에서, 형태 11은 도 24에 나타난 시차 주사 열량측정법 프로파일(DSC)에 의해 특성화될 수 있다. DSC 그래프는 샘플로부터 온도의 함수로서 열류를 나타내며, 온도 비 변화는 약 10℃/min이다. 프로파일은 개시 온도 약 144.3 ℃로 약 154.5 ℃에서의 용융에 의한 흡열 전이 및 개시 온도 약 193.4 ℃로 약 201.6 ℃에서의 용융에 의한 흡열 전이를 특징으로 한다.

[0288] 또 다른 구현예에서, 형태 11은 도 25에 나타난 열 중량 분석(TGA)을 특징으로 할 수 있다. TGA 프로파일은 온도의 함수로 샘플의 중량 퍼센트 손실을 그래프로 나타내며, 온도 비 변화는 약 10℃/min이다. 중량 감소는 온도가 약 25.7℃로부터 98.4℃로 변화될 때 샘플 중량의 약 3.0 %의 손실을 나타낸다.

[0289] 형태 12

[0290] 일 구현예에서, 화합물 1의 단일 결정질 형태인 형태 12는 도 26에 나타내는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴, 및 CuKα 방사선을 이용하여 얻은 표 12A에 나타난 데이터에 의해 특성화된다. 특정 구현예에서, 다형체는 도 26로부터 취하고, 표 12A에 나타난 바와 같은 피크 중 하나 이상에 의해 특성화될 수 있다. 예를 들어, 다형체는 표 12A에 나타난 피크 중 1 또는 2 또는 3 또는 4 또는 5 또는 6 또는 7 또는 8 또는 9개로 특성화될 수 있다.

[0291] 표 12A

각도 2-세타°	강도 %
7.2	75.7
7.4	100.0
8.0	61.3
8.2	52.4
13.2	9.4
16.5	27.2
18.6	32.7
20.2	23.6
20.8	18.7

[0292] 또 다른 구현예에서, 형태 12는 2θ 각도 7.2, 7.4, 8.0, 8.2, 16.5 및 18.6° 에서 확인된 피크에 의해 특성화될 수 있다. 추가 구현예에서, 형태 12는 2θ 각도 7.2, 7.4, 8.0, 및 8.2° 에서 확인된 피크로 특성화될 수 있다.

[0294] 또 다른 구현예에서, 형태 12는 도 27에 나타난 시차 주사 열량측정법 프로파일(DSC)에 의해 특성화될 수 있다. DSC 그래프는 샘플로부터 온도의 함수로서 열류를 나타내며, 온도 비 변화는 약 10℃/min이다. 프로파일은 하기를 특징으로 한다: 약 80.9 ℃의 개시 온도로 약 106.3 ℃에서의 용융에 의한 흡열 전이, 약 136.32 ℃의 개시 온도로 약 150.3 ℃에서의 용융에 의한 흡열 전이, 및 약 199.0 ℃의 개시 온도로 약 203.1 ℃에서의 용융에 의한 강한 흡열 전이.

[0295] 또 다른 구현예에서, 형태 12는 도 27에 나타난 열 중량 분석(TGA)을 특징으로 할 수 있다. TGA 프로파일은 온도의 함수로 샘플의 중량 퍼센트 손실을 그래프로 나타내며, 온도 비 변화는 약 10℃/min이다. 온도가 약 25.9 ℃로부터 80.0℃로 변함에 따라 중량 손실은 샘플 중량의 약 6.4% 손실을 나타내고, 온도가 25.9℃로부터 150.0 ℃로 변함에 따라 샘플 중량의 7.2%의 손실을 나타낸다.

[0296] 형태 13

[0297] 일 구현예에서, 화합물 1의 단일 결정질 형태인 형태 13은 도 28에 나타내는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴, 및 CuKα 방사선을 이용하여 얻은 표 13A에 나타난 데이터에 의해 특성화된다. 특정 구현예에서, 다형체는 도 28로부터 취하고, 표 13A에 나타난 바와 같은 피크 중 하나 이상에 의해 특성화될 수 있다. 예를 들어, 다형체는 표 13A에 나타난 피크 중 1 또는 2 또는 3 또는 4 또는 5 또는 6 또는 7 또는 8 또는 9개로 특성화될 수 있다.

[0298] 표 13A

각도 2-세타°	강도 %
6.3	100.0
12.7	30.1
14.9	14.1
18.0	8.4
19.1	10.8
20.3	24.3
20.8	15.2
22.0	7.2
26.5	18.2

[0299]

[0300] 또 다른 구현예에서, 형태 13은 2 θ 각도 6.3, 12.7, 20.3, 20.8 및 26.5° 에서 확인된 피크로 특성화될 수 있다. 추가 구현예에서, 형태 13은 2 θ 각도 6.3, 12.7, 및 20.3° 에서 확인된 피크로 특성화될 수 있다.

[0301] 또 다른 구현예에서, 형태 13은 도 29에 나타낸 시차 주사 열량측정법 프로파일(DSC)에 의해 특성화될 수 있다. DSC 그래프는 샘플로부터 온도의 함수로서 열류를 나타내며, 온도 비 변화는 약 10°C/min이다. 프로파일은 개시 온도 약 144.1°C로 약 152.4°C에서의 용융에 의한 약한 흡열 전이 및 개시 온도 약 198.1 °C로 약 204.8 °C에서의 용융에 의한 강한 흡열 전이를 특징으로 한다.

[0302] 또 다른 구현예에서, 형태 13은 도 29에 나타낸 열 중량 분석(TGA)을 특징으로 할 수 있다. TGA 프로파일은 온도의 함수로 샘플의 중량 퍼센트 손실을 그래프로 나타내며, 온도 비 변화는 약 10°C/min이다. 중량 감소는 온도가 약 24.9°C로부터 150.0°C로 변화될 때 샘플 중량의 약 4.1 %의 손실을 나타낸다.

[0303] 형태 14

[0304] 일 구현예에서, 화합물 1의 단일 결정질 형태인 형태 14는 도 30에 나타내는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴, 및 CuK α 방사선을 이용하여 얻은 표 14A에 나타낸 데이터에 의해 특성화된다. 특정 구현예에서, 다형체는 도 30으로부터 취하고, 표 14A에 나타낸 바와 같은 피크 중 하나 이상에 의해 특성화될 수 있다. 예를 들어, 다형체는 표 14A에 나타낸 피크 중 1 또는 2 또는 3 또는 4 또는 5 또는 6 또는 7 또는 8 또는 9개로 특성화될 수 있다.

[0305] 표 14A

각도 2-세타°	강도 %
6.6	100.0
8.7	26.9
10.3	6.7
13.3	30.8
15.1	26.5
17.5	49.6
20.8	54.8
23.3	49.1
26.8	33.4

[0306]

[0307] 또 다른 구현예에서, 형태 14는 2 θ 각도 6.6, 17.5, 20.8 및 23.3° 에서 확인된 피크로 특성화될 수 있다. 추가 구현예에서, 형태 14는 2 θ 각도 6.6 및 20.8° 에서 확인된 피크로 특성화될 수 있다.

[0308] 또 다른 구현예에서, 형태 14는 도 31에 나타낸 시차 주사 열량측정법 프로파일(DSC)에 의해 특성화될 수 있다. DSC 그래프는 샘플로부터 온도의 함수로서 열류를 나타내며, 온도 비 변화는 약 10°C/min이다. 프로파일은 개시 온도 약 122.3°C로 약 134.5°C에서의 용융에 의한 약한 흡열 전이 및 개시 온도 약 207.6 °C로 약 211.8 °C에서의 용융에 의한 강한 흡열 전이를 특징으로 한다.

[0309] 또 다른 구현예에서, 형태 14는 도 31에 나타낸 열 중량 분석(TGA)을 특징으로 할 수 있다. TGA 프로파일은 온도의 함수로 샘플의 중량 퍼센트 손실을 그래프로 나타내며, 온도 비 변화는 약 10°C/min이다. 중량 감소는 온도가 약 28.1°C로부터 150.0°C로 변화될 때 샘플 중량의 약 5.71 %의 손실을 나타낸다.

[0310] **형태 15**

[0311] 일 구현예에서, 화합물 1의 단일 결정질 형태인 형태 15는 도 32에 나타내는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴, 및 CuK α 방사선을 이용하여 얻은 표 15A에 나타낸 데이터에 의해 특성화된다. 특정 구현예에서, 다형체는 도 32로부터 취하고, 표 15A에 나타낸 바와 같은 피크 중 하나 이상에 의해 특성화될 수 있다. 예를 들어, 다형체는 표 15A에 나타낸 피크 중 1 또는 2 또는 3 또는 4 또는 5 또는 6 또는 7 또는 8 또는 9개로 특성화될 수 있다.

[0312] **표 15A**

각도 2-세타°	강도 %
6.4	100.0
11.5	9.2
12.9	18.0
19.5	8.0
20.2	12.4
21.6	5.0
23.2	10.2
26.1	19.0
29.4	3.2

[0313]

[0314] 또 다른 구현예에서, 형태 15는 2 θ 각도 6.4, 12.9, 20.2 및 26.1° 에서 확인된 피크로 특성화될 수 있다. 추가 구현예에서, 형태 15는 2 θ 각도 6.4, 12.9 및 26.1° 에서 확인된 피크로 특성화될 수 있다.

[0315] 또 다른 구현예에서, 형태 15는 도 33에 나타낸 시차 주사 열량측정법 프로파일(DSC)에 의해 특성화될 수 있다. DSC 그래프는 샘플로부터 온도의 함수로서 열류를 나타내며, 온도 비 변화는 약 10°C/min이다. 프로파일은 개시 온도 약 136.5°C로 약 140.1°C에서의 용융에 의한 약한 흡열 전이 및 개시 온도 약 213.1 °C로 약 215.2 °C에서의 용융에 의한 강한 흡열 전이를 특징으로 한다.

[0316] 또 다른 구현예에서, 형태 15는 도 33에 나타낸 열 중량 분석(TGA)을 특징으로 할 수 있다. 33. TGA 프로파일은 온도의 함수로 샘플의 중량 퍼센트 손실을 그래프로 나타내며, 온도 비 변화는 약 10°C/min이다. 중량 감소는 온도가 약 28.7°C로부터 150.0°C로 변화될 때 샘플 중량의 약 7.6 %의 손실을 나타낸다.

[0317] **형태 16**

[0318] 일 구현예에서, 화합물 3의 단일 결정질 형태인 형태 16은 도 34에 나타내는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴, 및 CuK α 방사선을 이용하여 얻은 표 16A에 나타낸 데이터에 의해 특성화된다. 특정 구현예에서, 다형체는 도 34로부터 취하고, 표 16A에 나타낸 바와 같은 피크 중 하나 이상에 의해 특성화될 수 있다. 예를 들어, 다형체는 표 16A에 나타낸 피크 중 1 또는 2 또는 3 또는 4 또는 5 또는 6 또는 7 또는 8 또는 9개로 특성화될 수 있다.

[0319] 표 16A

각도 2-세타°	강도 %
6.8	35.5
10.1	30.7
10.6	53.1
13.6	46.0
14.2	63.8
17.2	26.4
18.4	34.0
19.2	100.0
23.5	3.8

[0320]

[0321] 또 다른 구현예에서, 형태 16은 2θ 각도 6.8, 10.6, 13.6, 14.2 및 19.2° 에서 확인된 피크로 특성화될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 형태 16은 2θ 각도 10.6, 14.2, 및 19.2° 에서 확인된 피크로 특성화될 수 있다.

[0322] 또 다른 구현예에서, 형태 16은 도 35에 나타낸 시차 주사 열량측정법 프로파일(DSC)에 의해 특성화될 수 있다. DSC 그래프는 샘플로부터 온도의 함수로서 열류를 나타내며, 온도 비 변화는 약 10°C/min이다. 프로파일은 개시 온도 약 169.7°C로 약 172.1°C에서의 용융에 의한 강한 흡열 전이를 특징으로 한다.

[0323] 또 다른 구현예에서, 형태 16은 도 36에 나타낸 열 중량 분석(TGA)을 특징으로 할 수 있다. TGA 프로파일은 온도의 함수로 샘플의 중량 퍼센트 손실을 그래프로 나타내며, 온도 비 변화는 약 10°C/min이다. 중량 감소는 온도가 약 23.9°C로부터 150.0°C로 변화될 때 샘플 중량의 약 0.1 %의 손실을 나타낸다.

[0324] 형태 17

[0325] 일 구현예에서, 화합물 3의 단일 결정질 형태인 형태 17은 도 37에 나타내는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴, 및 CuKα 방사선을 이용하여 얻은 표 17A에 나타낸 데이터에 의해 특성화된다. 특정 구현예에서, 다형체는 도 37로부터 취하고, 표 17A에 나타낸 바와 같은 피크 중 하나 이상에 의해 특성화될 수 있다. 예를 들어, 다형체는 표 17A에 나타낸 피크 중 1 또는 2 또는 3 또는 4 또는 5 또는 6 또는 7 또는 8 또는 9개로 특성화될 수 있다.

[0326] 표 17A

각도 2-세타°	강도 %
7.2	53.3
10.1	26.7
11.5	20.5
13.6	100.0
18.5	72.0
19.3	46.9
20.3	39.4
21.9	55.4
23.5	77.5

[0327]

[0328] 또 다른 구현예에서, 형태 17은 2θ 각도 7.2, 13.6, 18.5, 19.3, 21.9 및 23.5° 에서 확인된 피크에 의해 특성화될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 형태 17은 2θ 각도 13.6, 18.5, 및 23.5° 에서 확인된 피크로 특성화될 수 있다.

[0329] 형태 18

[0330] 일 구현예에서, 화합물 3의 단일 결정질 형태인 형태 18은 도 38에 나타내는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴, 및 CuKα 방사선을 이용하여 얻은 표 18A에 나타낸 데이터에 의해 특성화된다. 특정 구현예에서, 다형체는 도 38로부터 취하고, 표 18A에 나타낸 바와 같은 피크 중 하나 이상에 의해 특성화될 수 있다. 예를 들어, 다형체는 표

18A에 나타난 피크 중 1 또는 2 또는 3 또는 4 또는 5 또는 6 또는 7 또는 8 또는 9개로 특성화될 수 있다.

표 18A

각도 2-세타°	강도 %
6.4	45.4
8.4	84.0
9.8	100.0
16.1	26.0
16.9	22.7
17.8	43.6
19.7	40.4
21.1	20.5
26.1	15.9

또 다른 구현예에서, 형태 18은 2 θ 각도 6.4, 8.4, 9.8, 17.8 및 19.7° 에서 확인된 피크로 특성화될 수 있다.
또 다른 구현예에서, 형태 18은 2 θ 각도 18.4 및 9.8° 에서 확인된 피크로 특성화될 수 있다.

형태 19

일 구현예에서, 화합물 3의 단일 결정질 형태인 형태 19는 도 39에 나타내는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴, 및 CuK α 방사선을 이용하여 얻은 표 19A에 나타난 데이터에 의해 특성화된다. 특정 구현예에서, 다형체는 도 39로부터 취하고, 표 19A에 나타난 바와 같은 피크 중 하나 이상에 의해 특성화될 수 있다. 예를 들어, 다형체는 표 19A에 나타난 피크 중 1 또는 2 또는 3 또는 4 또는 5 또는 6 또는 7 또는 8개로 특성화될 수 있다.

표 19A

각도 2-세타°	강도 %
8.1	97.9
11.4	24.9
14.1	51.5
15.2	28.4
16.4	85.0
17.3	100.0
20.5	54.7
24.1	88.7

또 다른 구현예에서, 형태 19는 2 θ 각도 8.1, 14.1, 16.4, 17.3, 20.5 및 24.1° 에서 확인된 피크에 의해 특성화될 수 있다. 다른 구현예에서, 형태 19는 2 θ 각도 8.1, 16.4, 17.3 및 24.1° 에서 확인된 피크로 특성화될 수 있다.

형태 20

일 구현예에서, 화합물 1의 단일 결정질 형태인 형태 20은 도 1에 나타내는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴, 40, (CuK α 방사선을 사용하여 수득)이다. 특정 구현예에서, 다형체는 도 40로부터 취한 바와 같은 피크 중 하나 이상에 의해 특성화될 수 있다.

또 다른 구현예에서, 형태 20은 도 41에 나타난 열 중량 분석(TGA)을 특징으로 할 수 있다. TGA 프로파일은 온도의 함수로 샘플의 중량 퍼센트 손실을 그래프로 나타내며, 온도 비 변화는 약 10°C/min이다.

또 다른 구현예에서, 형태 20은 도 42와 실질적으로 유사한 DVS 프로파일을 특징으로 한다.

형태 21

일 구현예에서, 화합물 1의 단일 결정질 형태인 형태 21은 도 1에 나타내는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴, 43,

(CuK α 방사선을 사용하여 수득)이다. 특정 구현예에서, 다형체는 도 43으로부터 취한 피크 중 하나 이상에 의해 특성화될 수 있다. 예를 들어, 다형체는 피크 중 1 또는 2 또는 3 또는 4 또는 5 또는 6 또는 7 또는 8 또는 9 개로 특성화될 수 있다.

[0345] 또 다른 구현예에서, 형태 21은 도 45에 나타난 시차 주사 열량측정법 프로파일(DSC)에 의해 특성화될 수 있다. DSC 그래프는 샘플로부터 온도의 함수로서 열류를 나타내며, 온도 비 변화는 약 10°C/min이다.

[0346] 또 다른 구현예에서, 형태 21은 도 44에 나타난 열 중량 분석(TGA)을 특징으로 할 수 있다. TGA 프로파일은 온도의 함수로 샘플의 중량 퍼센트 손실을 그래프로 나타내며, 온도 비 변화는 약 10°C/min이다.

[0347] 또 다른 구현예에서, 형태 21은 도 46과 실질적으로 유사한 DVS 프로파일을 특징으로 한다.

[0348] 다른 구현예는 본 명세서에 논의된 임의의 단일 결정질 형태의 앞서 언급한 특징의 조합을 특징으로 하는 화합물 1 또는 화합물 3의 단일 결정질 형태에 관한 것이다. 특성은 특정 다형체에 대해 기재한 XRPD, TGA, DSC 및 DVS 중 하나 이상의 임의의 조합물에 의할 수 있다. 예를 들어, 화합물 1 또는 화합물 3의 단일 결정질 형태는 XRPD 스캔에서 주요 피크 위치에 관한 XRPD 결과의 임의의 조합; 및/또는 XRPD 스캔으로부터 얻은 데이터로부터 유래된 파라미터 중 하나 이상의 임의의 조합을 특징으로 할 수 있다. 화합물 1 또는 화합물 3의 단일 결정질 형태는 또한 표시된 온도 범위; 및/또는 특정 중량 손실 전이가 시작되는 온도에 걸쳐 샘플과 관련된 중량 손실의 TGA 결정을 특징으로 할 수 있다. 열 유동 전이 동안 최대 열 유동과 관련된 온도 및/또는 샘플이 열 유동 전이를 겪기 시작하는 온도의 DSC 결정은 또한 결정질 형태를 특성할 수 있다. 샘플 내 중량 변화 및/또는 상대 습도의 범위(예를 들어, 0% 내지 90%)에 걸쳐 물 흡착/탈착 측정에 의해 측정되는 바와 같은 화합물 1 또는 화합물 3의 분자 당 물의 흡착/탈착의 변화는 또한 화합물 1 또는 화합물 3의 단일 결정질 형태를 특성할 수 있다.

[0349] 상기 논의된 특징의 조합은 본 명세서에 논의된 화합물 1 또는 화합물 3의 임의의 다형체 또는 이들 다형체의 임의의 조합을 기재하기 위해 사용될 수 있다.

[0350] 실시예

[0351] 약어

[0352] ca 대략

[0353] CHCl₃ - 클로로포름

[0354] DCM - 디클로로메탄

[0355] DMF - 디메틸포름아미드

[0356] Et₂O - 디에틸 에테르

[0357] EtOH 에틸 알코올

[0358] EtOAc 에틸 아세테이트

[0359] MeOH 메틸 알코올

[0360] MeCN 아세토니트릴

[0361] PE 석유 에테르

[0362] THF - 테트라하이드로푸란

[0363] AcOH 아세트산

[0364] HCl - 염산

[0365] H₂SO₄ - 황산

[0366] NH₄Cl - 염화암모늄

[0367] KOH 수산화칼륨

- [0368] NaOH 수산화나트륨
- [0369] Na_2CO_3 - 탄산나트륨
- [0370] TFA - 트리플루오로아세트산
- [0371] NaHCO_3 - 중탄산나트륨
- [0372] DMSO 디메틸설폭사이드
- [0373] DSC 시차 주사 열량측정법
- [0374] DVS 역학적 증기 흡착기
- [0375] GC 기체 크로마토그래피
- [0376] h 시간
- [0377] HPLC 고성능 액체 크로마토그래피
- [0378] min 분
- [0379] m/z 질량 대 전하
- [0380] MS 질량 스펙트럼
- [0381] NMR 핵 자기 공명
- [0382] RT 실온
- [0383] TGA 열 중량 분석
- [0384] XRPD X선 분말 회절 / X-선 분말 회절 / X-선 분말 회절계

[0385] **일반적 방법**

[0386] 다음의 예에서, 시약은 상업적 공급원(알파(Alfa), 아크로스(Acros), 시그마 알드리치(Sigma Aldrich), TCI 및 상하이 케미칼 리에이전트 컴퍼니(Shanghai Chemical Reagent Company)를 포함)로부터 구입할 수 있고, 추가 정제 없이 사용하였다. 핵 자기 공명(NMR) 스펙트럼을 브루커(Bruker) AMX400 NMR(스위스에 소재한 브루커) 상에서 얻을 수 있다. 화학적 이동을 테트라메틸실란으로부터 다운필드로 백만분율(ppm, δ)로 보고한다. 질량 스펙트럼을 워터스(Waters) LCT TOF 질량 분석계(미국에 소재한 워터스)로부터 전기분무 이온화(ESI)에 의해 실행할 수 있다.

[0387] 본 부분에 개시된 예시적인 화합물(이의 결정질 형태를 포함)에 대해, 입체이성질체의 세부사항(예를 들어, (R) 또는 (S) 입체이성질체)은, 화합물이 적어도 약 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, or 99% 만큼 특정 입체중심이 농축되도록, 해당 화합물의 제조를 나타낸다.

[0388] 이하에 기재하는 각각의 예시적인 화합물의 화학명을 캠드로우(ChemDraw) 소프트웨어에 의해 생성한다.

[0389] **X-선 분말 회절(XRPD) 파라미터:** 12-오토 샘플 스테이지를 지니는 PANalytical 엠피리언(Empyrean) X-선 분말 회절계(XRPD)를 이용하여 XRPD 분석을 수행하였다. 사용한 XRPD 파라미터를 표 20에 열거한다.

표 20

[0390]	반사 모드에 대한 파라미터
X-선 파장	Cu, $k\alpha$, $K\alpha 1$ (Å): 1.540598, $K\alpha 2$ (Å): 1.544426 $K\alpha 2/K\alpha 1$ 강도 비: 0.50
X-선 관 세팅	45 kV, 40 mA
발산 슬릿	자동
스캔 모드	연속적
스캔 범위($^{\circ}$ 2TH)	3 $^{\circ}$ 내지 40 $^{\circ}$
단계 크기($^{\circ}$ 2TH)	0.0170
스캔 속도($^{\circ}$ /분)	약 10

[0391] 형태 3으로부터, XRPD 분석을 LYNXEYE XE 검출기(브루커)를 이용하여 수행하였다. 사용한 XRPD 파라미터를 표 21에 열거한다.

표 21

[0392]

	반사 모드에 대한 파라미터
X-선 파장	Cu, $k\alpha$, $K\alpha 1$ (Å): 1.54060, $K\alpha 2$ (Å): 1.54439 $K\alpha 2/K\alpha 1$ 강도 비: 0.50
스캔 범위(° 2TH)	3° 내지 40°
단계 크기(° 2TH)	0.012

[0393] 시차주사 열량측정법 (DSC) 파라미터: TA 인스트루먼트사(TA Instruments)로부터의 TA Q100, 또는 Q200/Q2000 DSC를 이용하여 DSC 분석을 수행하였다. 팬을 권축시키면서, 퍼지 가스로서 N_2 를 이용하여 10 °C/분의 가열 속도로 실온으로부터 목적으로 하는 온도로 온도를 증가시켰다.

[0394] 열중량 분석(TGA) 파라미터: TA 인스트루먼트사(TA Instruments)로부터의 TA Q500/Q5000 TGA를 이용하여 TGA 분석을 수행하였다. 퍼지 가스로서 N_2 를 이용하여 10 °C/분 또는 20 °C/분의 가열 속도로 실온으로부터 목적으로 하는 온도로 온도를 증가시켰다.

[0395] 역학적 증기 흡착기(DVS) 파라미터: SMS(표면 측정 시스템) DVS 인트린직(Intrinsic)을 통해 DVS를 측정하였다. 25°C에서 상대 습도를 LiCl, $Mg(NO_3)_2$ 및 KCl의 조해점에 대해 교정하였다. 사용한 DVS 파라미터를 표 22에 열거한다.

표 22

[0396]

	DVS
온도	25 °C
샘플 크기	10 내지 20 mg
기체 및 유동 속도	N_2 , 200 mL/min
dm/dt	0.002%/분
최소 dm/dt 안정성 지속기간	10분
최대 평형 시간	180분
RH 범위	60%RH-95%RH-0%RH-95%RH
RH 단계 크기	10%(0%RH-90%RH, 90%RH-0%RH) 5%(90%RH-95%RH-90%RH)

[0397] 실시예 1: 화합물 3의 합성

[0398] 실시예 1, 단계 1: 6-트리플루오로메틸-피리딘-2-카복실산의 제조

[0399] 디에틸 에테르(4.32 L) 및 hexan(5.40 L)을 N_2 분위기 하에 반응 용기에 첨가하고 나서, -75°C 내지 -65°C로 냉각시켰다. N_2 분위기 하에 -65°C 미만에서 n-부틸 리튬(1.6 M hexan 중의 3.78 L)의 적가한 후에, 디메틸 아미노 에탄올(327.45 g, 3.67 mol)을 적가하고, 10분 후에, 2-트리플루오로메틸 피리딘(360 g, 2.45 mol)을 적가한다. 반응물을 N_2 하에 교반시키는 한편, -65 °C 미만의 온도에서 약 2.0 내지 2.5시간 동안 유지시킨다. 반응 혼합물을 N_2 하에서 분쇄된 드라이아이스 위로 붓고 그런 다음 (대략 1.0 내지 1.5시간) 교반하면서 0 내지 5°C의 온도로 되도록 하고, 그 다음 물을 첨가한다(1.8 L). 반응 혼합물을 5 내지 10분 동안 교반시키고 나서, 5 내지 10°C로 가온시킨다. 혼합물이 pH 1.0 내지 2.0에 도달될 때까지 6N HCl(900 mL)을 적가하고, 이어서, 혼합물을 10 내지 20분 동안 5 내지 10°C에서 교반시킨다. 반응 혼합물을 25 내지 35°C에서 에틸 아세테이트로 희석시키고, 이어서, 염수 용액으로 세정한다. 반응물을 농축시키고 나서, n-헵탄으로 행구고,

이어서, 건조시켜 6-트리플루오로메틸-피리딘-2-카르복실산을 수득한다.

[0400] **실시예 1, 단계 2: 6-트리플루오로메틸-피리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르의 제조**

[0401] 메탄올을 질소 분위기 하에 반응 용기에 첨가한다. 6-트리플루오로메틸-피리딘-2-카르복실산(150 g, 0.785 mol)을 첨가하고 나서, 주위 온도에서 용해시킨다. 염화아세트(67.78 g, 0.863 mol)을 45℃ 미만의 온도에서 적가한다. 반응 혼합물을 65 내지 70℃에서 약 2 내지 2.5시간 동안 유지시키고, 이어서, 35 내지 45℃에서 진공 하에 농축시키고 나서, 25 내지 35℃로 냉각시킨다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고 나서, 포화 NaHCO₃ 용액으로 행구고, 이어서, 염수 용액으로 행군다. 혼합물을 35 내지 45℃의 온도에서 진공 하에 농축시키고 나서, 25 내지 35℃로 냉각시키고, 이어서 n-헥탄으로 행구고 나서, 온도 35 내지 45℃에서 진공 하에 농축시키고, 이어서, 탈기시켜 갈색 고체를 얻었고, 이를 n-헥탄으로 행구고 나서, 10 내지 15분 동안 25 내지 35℃에서 교반시킨다. 현탁제를 교반시키면서 -40 내지 -30℃로 냉각시키고 나서, 여과시키고, 건조시켜 6-트리플루오로메틸-피리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르를 제공한다.

[0402] **실시예 1, 단계 3: 6-(6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-1H-1,3,5-트리아진-2,4-다이온의 제조**

[0403] 1 L 무수 에탄올을 N₂ 분위기 하에 반응 용기에 채우고 나서, 금속 나트륨(11.2 g, 0.488 mol)을 N₂ 분위기 하에 50℃ 미만에서 일부분 첨가한다. 반응물을 5 내지 10분 동안 교반시키고, 이어서, 50 내지 55℃로 가열한다. 건조시킨 뷰렛(12.5 g, 0.122 mol)을 N₂ 분위기 하에 50 내지 55℃ 온도에서 반응 용기에 첨가하고 나서, 10 내지 15분 교반시켰다. 50 내지 55℃를 유지시키면서, 6-트리플루오로메틸-피리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르(50.0 g, 0.244 mol)를 첨가한다. 반응 혼합물을 환류로 가열하고 나서(75 내지 80℃), 1.5 내지 2시간 동안 유지한다. 이어서, 35 내지 40℃로 냉각시키고 나서, 45 내지 50℃에서 진공 하에 농축시킨다. 물을 첨가하고 혼합물을 진공 하에서 농축시키고 그런 다음 35-40℃로 냉각하고, 보다 많은 물을 첨가하고 혼합물을 0 - 5℃로 냉각시켰다. pH를 6N HCl의 느린 첨가에 의해 7-8로 조정하고, 그리고 고형물을 침전시키고 그리고 원심분리하고 물로 행구고 그리고 다시 원심분리하였다. 회백색 내지 밝은 갈색의 6-(6-Tri플루오로메틸-피리딘-2-일)-1H-1,3,5-트리아진-2,4-다이온을 진공 하에 8 내지 10시간 동안 50℃ 내지 60℃로 600mm/Hg 압력 하에 건조시켜 6-(6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-1H-1,3,5-트리아진-2,4-다이온을 제공한다.

[0404] **실시예 1, 단계 4: 2, 4-디클로로-6-(6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-1, 3, 5-트리아진의 제조**

[0405] POCl₃ (175.0 mL)을 20 내지 35 °C에서 반응 용기에 채우고 나서, 6-(6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-1H-1,3,5-트리아진-2,4-다이온(35.0 g, 0.1355 mol)을 50 °C 미만에서 일부분 첨가한다. 반응 혼합물을 N₂ 기체를 퍼지함으로써 5 내지 20분 탈기시킨다. 오염화인(112.86 g, 0.542 mol)을 50 °C 미만에서 교반시키면서 첨가하고, 얻어진 슬러리를 환류(105 내지 110℃)로 가열하고, 3 내지 4시간 동안 유지한다. 반응 혼합물을 50 내지 55℃로 냉각시키고 나서, 55℃ 미만으로 농축시키고, 이어서, 20 내지 30℃로 냉각시킨다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 행구고 나서, 에틸 아세테이트 층을 교반시키면서 냉수(온도 ~5 °C)에 서서히 첨가하고, 온도를 10℃ 미만으로 유지한다. 혼합물을 10 내지 20℃의 온도에서 3 내지 5분 교반시키고, 에틸 아세테이트층을 수집한다. 반응 혼합물을 중탄산나트륨 용액을 행구고 나서, 무수 황산나트륨으로 건조시킨다. 물질을 45 °C 미만에서 2 내지 3시간 동안 진공 하에 건조시켜 2, 4-디클로로-6-(6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-1, 3, 5-트리아진을 제공한다.

[0406] **실시예 1, 단계 5: 4-클로로-6-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-N-(2-(트리플루오로-메틸)- 피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2-아민의 제조**

[0407] THF(135 mL) 및 2, 4-디클로로-6-(6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-1, 3, 5-트리아진(27.0 g, 0.0915 mol)의 혼합물을 20 내지 35℃에서 반응 용기에 첨가하고, 이어서, 4-아미노-2-(트리플루오로메틸)피리딘(16.31 g, 0.1006 mol) 및 중탄산나트륨(11.52 g, 0.1372 mol)을 첨가한다. 수득한 슬러리는 20-24시간 동안 가열 환류되었다(75-80℃). 상기 반응은 30-40℃로 냉각되고 그리고 THF가 감압 하에서 45℃ 미만에서 증발되었다. 반응 혼합물을 20 내지 35℃로 냉각시키고 나서, 에틸 아세테이트 및 물로 행구고, 에틸 아세테이트 층을 수집하고 0.5 N HCl 및 염수 용액으로 행군다. 유기층을 45℃ 미만에서 진공하에 농축시키고, 이어서, 디클로로메탄 및 헥산으로 행구고, 여과 후, 헥산으로 세정하여, 5 내지 6시간 동안 45 내지 50℃ 에서 진공 하에 건조시켜 4-클로로-6-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-N-(2-(트리플루오로-메틸)- 피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2-아민을 제공한다.

[0408] **실시예 1, 단계 6: 2-메틸-1-(4-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-(2-(트리플루오로메틸)- 피리딘-4-일)아미**

노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노)프로판-2-올의 제조

[0409] THF(290 mL), 4-클로로-6-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-N-(2-(트리플루오로-메틸)- 피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2-아민 (29.0 g, 0.06893 mol), 중탄산나트륨 (8.68 g, 0.1033 mol), 및 1,1-디메틸아미노에탄올 (7.37 g, 0.08271 mol)을 20 내지 35 °C에서 반응 용기에 첨가한다. 얻어진 슬러리를 환류(75 내지 80°C)로 16 내지 20시간 동안 가열한다. 반응물을 30 내지 40°C로 냉각시키고 나서, THF를 감압 하에 45°C 미만으로 증발시킨다. 반응 혼합물을 20 내지 35°C로 냉각시키고 나서, 에틸 아세테이트 및 물로 행구고, 에틸 아세테이트 층을 수집한다. 유기층을 45°C 미만에서 진공 하에 농축시키고, 이어서, 디클로로메탄 및 헥산으로 행구고 나서, 여과 후, 헥산으로 세정하여, 8 내지 10시간 동안 45 내지 50°C에서 진공 하에 건조시켜 2-메틸-1-(4-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-(2-(트리플루오로메틸)- 피리딘-4-일아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노)프로판-2-올을 제공한다.

[0410] 실시예 2: 화합물 1의 합성

[0411] 아세톤(435.0 mL) 및 화합물 3(87.0 g, 0.184 mol)을 20 내지 35°C에서 반응 용기에 첨가한다. 별도의 용기에서, 메탄설폰산을 10분에 걸쳐 차가운(0 내지 4°C) 아세톤(191.4 mL)에 교반시키면서 첨가하여 메탄 설폰산 용액을 제조하였다. 마이크로 필터를 통과시키는 한편, 새로 제조한 메탄설폰산 용액을 반응 혼합물에 적가한다. 얻어진 슬러리를 누체(nutsche) 필터를 이용하여 여과시키고 나서, 아세톤으로 세정한다. 여과 물질을 진공을 이용하여 30 내지 40분 동안 건조시켜 화합물 1을 제공한다.

[0412] 실시예 2A: 화합물 3 형태 16의 합성

[0413] 실시예 2A, 단계 1: 6-트리플루오로메틸-피리딘-2-카르복실산의 제조

[0414] 디에틸 에테르(4.32 L) 및 헥산(5.40 L)을 N₂ 분위기 하에 반응 용기에 첨가하고 나서, -75°C 내지 -65°C로 냉각시켰다. N₂ 분위기 하에 -65°C 미만에서 n-부틸 리튬(1.6 M 헥산 중의 3.78 L)의 적가한 후에, 디메틸 아미노에탄올(327.45 g, 3.67 mol)을 적가하고, 10분 후에, 2-트리플루오로메틸 피리딘(360 g, 2.45 mol)을 적가한다. 반응물을 N₂ 하에 교반시키는 한편, -65 °C 미만의 온도에서 약 2.0 내지 2.5시간 동안 유지시킨다. 반응 혼합물을 N₂ 하에서 분쇄된 드라이아이스 위로 붓고 그런 다음 (대략 1.0 내지 1.5시간) 교반하면서 0 내지 5°C의 온도로 되도록 하고 그 다음 물을 첨가한다(1.8 L). 반응 혼합물을 5 내지 10분 동안 교반시키고 나서, 5 내지 10°C로 가온시킨다. 혼합물이 pH 1.0 내지 2.0에 도달될 때까지 6N HCl(900 mL)을 적가하고, 이어서, 혼합물을 10 내지 20분 동안 5 내지 10°C에서 교반시킨다. 반응 혼합물을 25 내지 35°C에서 에틸 아세테이트로 희석시키고, 이어서, 염수 용액으로 세정한다. 반응물을 농축시키고 나서, n-헵탄으로 행구고, 이어서, 건조시켜 6-트리플루오로메틸-피리딘-2-카르복실산을 수득한다.

[0415] 실시예 2A, 단계 2: 6-트리플루오로메틸-피리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르의 제조

[0416] 메탄올을 질소 분위기 하에 반응 용기에 첨가한다. 6-트리플루오로메틸-피리딘-2-카르복실산(150 g, 0.785 mol)을 첨가하고 나서, 주위 온도에서 용해시킨다. 염화아세틸(67.78 g, 0.863 mol)을 45°C 미만의 온도에서 적가한다. 반응 혼합물을 65 내지 70°C에서 약 2 내지 2.5시간 동안 유지시키고, 이어서, 35 내지 45°C에서 진공 하에 농축시키고 나서, 25 내지 35°C로 냉각시킨다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고 나서, 포화 NaHCO₃ 용액으로 행구고, 이어서, 염수 용액으로 행군다. 혼합물을 35 내지 45°C의 온도에서 진공 하에 농축시키고 나서, 25 내지 35°C로 냉각시키고, 이어서 n-헵탄으로 행구고 나서, 온도 35 내지 45°C에서 진공 하에 농축시키고, 이어서, 탈기시켜 갈색 고체를 얻었고, 이를 n-헵탄으로 행구고 나서, 10 내지 15분 동안 25 내지 35°C에서 교반시킨다. 현탁제를 교반시키면서 -40 내지 -30°C로 냉각시키고 나서, 여과시키고, 건조시켜 6-트리플루오로메틸-피리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르를 제공한다.

[0417] 실시예 2A, 단계 3: 6-(6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-1H-1,3,5-트리아진-2,4-다이온의 제조

[0418] 1 L 무수 에탄올을 N₂ 분위기 하에 반응 용기에 채우고 나서, 금속 나트륨(11.2 g, 0.488 mol)을 N₂ 분위기 하에 50°C 미만에서 일부분 첨가한다. 반응물을 5 내지 10분 동안 교반시키고, 이어서, 50 내지 55°C로 가열한다. 건조시킨 뷰렛(12.5 g, 0.122 mol)을 N₂ 분위기 하에 50 내지 55°C 온도에서 반응 용기에 첨가하고 나서, 10 내지 15분 교반시켰다. 50 내지 55°C를 유지시키면서, 6-트리플루오로메틸-피리딘-2-카르복실산 메틸 에스테르(50.0 g, 0.244 mol)를 첨가한다. 반응 혼합물을 환류로 가열하고 나서(75 내지 80°C), 1.5 내지 2시간 동안 유지한다. 이어서, 35 내지 40°C로 냉각시키고 나서, 45 내지 50°C에서 진공 하에 농축시킨다. 물을 첨가하고 혼

합물을 진공 하에서 농축시키고 그런 다음 35-40℃로 냉각하고, 보다 많은 물을 첨가하고 혼합물을 0 - 5℃로 냉각시켰다. pH를 6N HCl의 느린 첨가에 의해 7-8로 조정하고, 그리고 고형물을 침전시키고 그리고 원심분리하고 물로 행구고 그리고 다시 원심분리하였다. 회백색 내지 밝은 갈색의 6-(6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-1H-1,3,5-트리아진-2,4-다이온을 진공 하에 8 내지 10시간 동안 50℃ 내지 60℃로 600mm/Hg 압력 하에 건조시켜 6-(6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-1H-1,3,5-트리아진-2,4-다이온을 제공한다.

[0419] **실시예 2A, 단계 4: 2, 4-디클로로-6-(6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-1, 3, 5-트리아진의 제조**

[0420] POCl₃ (175.0 mL)을 20 내지 35 °C에서 반응 용기에 채우고 나서, 6-(6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-1H-1,3,5-트리아진-2,4-다이온(35.0 g, 0.1355 mol)을 50 °C 미만에서 일부분 첨가한다. 반응 혼합물을 N₂ 기체를 퍼지함으로써 5 내지 20분 탈기시킨다. 오염화인(112.86 g, 0.542 mol)을 50 °C 미만에서 교반시키면서 첨가하고, 얻어진 슬러리를 환류(105 내지 110℃)로 가열하고, 3 내지 4시간 동안 유지한다. 반응 혼합물을 50 내지 55℃로 냉각시키고 나서, 55℃ 미만으로 농축시키고, 이어서, 20 내지 30℃로 냉각시킨다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 행구고 나서, 에틸 아세테이트 층을 교반시키면서 냉수(온도 ~5 °C)에 서서히 첨가하고, 온도를 10℃ 미만으로 유지한다. 혼합물을 10 내지 20℃의 온도에서 3 내지 5분 교반시키고, 에틸 아세테이트층을 수집한다. 반응 혼합물을 중탄산나트륨 용액을 행구고 나서, 무수 황산나트륨으로 건조시킨다. 물질을 45 °C 미만에서 2 내지 3시간 동안 진공 하에 건조시켜 2, 4-디클로로-6-(6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-1, 3, 5-트리아진을 제공한다.

[0421] **실시예 2A, 단계 5: 4-클로로-6-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-N-(2-(트리플루오로-메틸)- 피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2-아민의 제조**

[0422] THF(135 mL) 및 2, 4-디클로로-6-(6-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-1, 3, 5-트리아진(27.0 g, 0.0915 mol)의 혼합물을 20 내지 35℃에서 반응 용기에 첨가하고, 이어서, 4-아미노-2-(트리플루오로메틸)피리딘(16.31 g, 0.1006 mol) 및 중탄산나트륨(11.52 g, 0.1372 mol)을 첨가한다. 수득한 슬러리는 20-24시간 동안 가열 환류되었다(75-80℃). 상기 반응은 30-40℃로 냉각되고 그리고 THF가 감압 하에서 45℃ 미만에서 증발되었다. 반응 혼합물을 20 내지 35℃로 냉각시키고 나서, 에틸 아세테이트 및 물로 행구고, 에틸 아세테이트 층을 수집하고 0.5 N HCl 및 염수 용액으로 행군다. 유기층을 45℃ 미만에서 진공하에 농축시키고, 이어서, 디클로로메탄 및 헥산으로 행구고, 여과 후, 헥산으로 세정하여, 5 내지 6시간 동안 45 내지 50℃ 에서 진공 하에 건조시켜 4-클로로-6-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-N-(2-(트리플루오로-메틸)- 피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2-아민을 제공한다.

[0423] **실시예 2A, 단계 6: 2-메틸-1-(4-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-(2-(트리플루오로메틸)- 피리딘-4-일아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노)프로판-2-올 화합물 3의 제조**

[0424] THF(290 mL), 4-클로로-6-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-N-(2-(트리플루오로-메틸)- 피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2-아민 (29.0 g, 0.06893 mol), 중탄산나트륨 (8.68 g, 0.1033 mol), 및 1,1-디메틸아미노에탄올 (7.37 g, 0.08271 mol)을 20 내지 35 °C에서 반응 용기에 첨가한다. 얻어진 슬러리를 환류(75 내지 80C)로 16 내지 20시간 동안 가열한다. 반응물을 30 내지 40℃로 냉각시키고 나서, THF를 감압 하에 45℃ 미만으로 증발시킨다. 반응 혼합물을 20 내지 35℃로 냉각시키고 나서, 에틸 아세테이트 및 물로 행구고, 에틸 아세테이트 층을 수집한다. 유기층을 45℃ 미만에서 진공 하에 농축시키고, 이어서, 디클로로메탄 및 헥산으로 행구고 나서, 여과 후, 헥산으로 세정하여, 8 내지 10시간 동안 45 내지 50℃에서 진공 하에 건조시켜 2-메틸-1-(4-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-6-(2-(트리플루오로메틸)- 피리딘-4-일아미노)-1,3,5-트리아진-2-일아미노)프로판-2-올을 제공한다.

[0425] **실시예 3A: 화합물 3 형태 1의 합성**

[0426] **방법 A:**

[0427] 0.5 내지 1.0 mL의 물 중에서 대략 10mg의 형태 3을 현탁시킴으로써 슬러리 전환을 수행한다. 현탁제를 50℃에서 48시간 동안 교반시킨 후에, 남아있는 고체를 원심분리시켜 형태 1을 제공한다.

[0428] **방법 B:**

[0429] 9.61 mg의 형태 3을 0.2 mL의 에탄올 중에 용해시킨다. 용액을 주위 조건에 두고, 에탄올을 증발시켜 형태 1을 얻는다.

- [0430] **방법 C:**
- [0431] 6.93 mg의 형태 3을 0.2 mL의 아이소프로필 아세테이트 중에 용해시킨다. 용액을 주위 온도에 두고, 아이소프로필 아세테이트를 증발시켜 형태 1을 얻는다.
- [0432] **실시예 4A: 화합물 3 형태 2의 합성**
- [0433] **방법 A:**
- [0434] 0.5 내지 1.0 mL의 물 중에서 대략 10mg의 형태 3을 현탁시킴으로써 슬러리 전환을 수행한다. 현탁제를 실온(RT)에서 48시간 동안 교반시킨 후에, 남아있는 고체를 원심분리시켜 형태 2를 제공한다.
- [0435] **방법 B:**
- [0436] 6.07 mg의 형태 3을 1.0 mL의 물 중에서 현탁시킨다. 현탁제를 실온(RT)에서 약 24 시간 동안 교반시킨다. 고체를 단리시켜 형태 2를 얻는다.
- [0437] **실시예 6A: 화합물 1 형태 3의 합성**
- [0438] 교반시키면서, 아세톤(961.1 mL)을 반응 용기에 첨가한다. 반응물을 교반시키고 나서, 15℃로 냉각시키고, 이어서 메탄설폰산(28.3 g)을 첨가하고 나서, 반응물을 적어도 10분 동안 숙성시킨다. 형태 3에 대한 결정화를 다음의 염 형성을 통해 수행한다: 1) 아세톤(500 mL, 4.17 vol)을 결정기에 채우고, 이어서, 혼합물을 10분 동안 교반시키고(550 rpm), 2) 화합물 3(120.0 g, 253.5 mmol)을 45분에 걸쳐 고체 충전기를 통해 결정기에 채우고, 3) 고체 충전기를 아세톤(100 mL, 0.83 vol)으로 행구고 나서, 4) 반응물을 교반시키고(550 rpm), 35 ℃로 가열하여 (10분에) 맑은 용액을 얻고, 5) MSA/아세톤 용액(0.3 mol/L, 18.1 mL, 3.8 mL/분)의 제1 부분(2%)을 피스톤 펌프를 통해 5분에 걸쳐 첨가하고, 이어서, 펌프 파이프라인을 아세톤(5 mL, 0.04 vol)으로 세정하고 나서, 6) 혼합물을 35℃에서 10 내지 15분 동안 숙성시키는 한편, 용액이 맑게 남아있는 것을 확인하며, 7) 화합물 1 종자(실시예 5에서 생성된 바와 같이 2.4 g, 2중량%)를 맑은 용액에 첨가하고 나서, 8) MSA/아세톤 용액(0.3 mol/L, 444 mL, 3.7 mL/분)의 제2 부분(49%)을 2시간에 걸쳐 첨가하고, 9) 혼합물을 35℃에서 30분 동안 숙성시키고 나서, 10) MSA/아세톤 용액(0.3 mol/L, 444 mL, 7.4 mL/분)의 제3 부분(49%)을 1시간에 걸쳐 첨가하고, 11) 혼합물을 35 ℃에서 2시간 동안 숙성시키고 나서, 12) 혼합물을 20℃로 1시간 동안 냉각시키고, 13) 혼합물을 여과시키고 나서, 케이크를 아세톤(240 mL 2회)으로 세정하고, 17) 그리고 진공 하에 30 ℃에서 건조시켜; 형태 3 결정을 제공한다.
- [0439] **실시예 7A: 화합물 1 형태 4의 합성**
- [0440] MeCN 중에서 화합물 3(0.1 mol/L) 및 메탄설폰산(0.1 mol/L)을 혼합함으로써 반응성 결정화를 수행하여 형태 4를 제공한다.
- [0441] **실시예 8A: 화합물 1 형태 5의 합성**
- [0442] 아이소프로필 알코올 중에서 화합물 3 (0.1 mol/L) 및 메탄설폰산(0.1 mol/L)을 혼합함으로써 반응성 결정화를 수행하여 형태 5를 제공한다.
- [0443] **실시예 9A: 화합물 1 형태 6의 합성**
- [0444] 3mL 유리 바이알 내에 0.4 내지 3.0 mL의 용매 중에서 대략 10mg의 형태 3을 용해시킴으로써 느린 증발을 수행한다. 바이알을 약 6 내지 8개의 구멍이 있는 호일로 덮고 나서, 시각적으로 맑은 용액에 실온(RT)에서 느린 증발을 실시하여 침전을 유도한다. 이어서, 고체를 단리시킨다. 용매 또는 용매 혼합물이 MeOH, EtOH, IPA, THF, MeOH/톨루엔=3:1, MeOH/CAN=3:1, MeOH/IPAc=3:1, MeOH/H₂O=3:1, EtOH/아세톤=5:1, EtOH/DCM=5:1, MeOH/디옥산=3:1, MeOH/MTBE=3:1, EtOH/아세톤=1:1 및 THF/H₂O=3:1일 때 형태 6을 제공한다.
- [0445] **실시예 10A: 화합물 1 형태 7의 합성**
- [0446] 아세톤 또는 MeCN 중에서 메탄설폰산(0.1 mol/L)을 화합물 3(0.1 mol/L)에 빠르게 첨가함으로써 반응성 결정화를 수행하여 형태 7를 제공한다.
- [0447] **실시예 11A: 화합물 1 형태 8의 합성**
- [0448] **방법 A**

- [0449] 메탄설폰산(0.1 mol/L)을 아세톤 중의 화합물 3(0.1 mol/L)에 빠르게 첨가하여 형태 8을 제공한다.
- [0450] **방법 B**
- [0451] 형태 12를 TGA 중에서 155℃로 가열하고 나서, RT로 냉각시켜 형태 8을 제공한다.
- [0452] **실시예 12A: 화합물 1 형태 9의 합성**
- [0453] 화합물 3(0.1 mol/L) 및 메탄설폰산(0.1 mol/L)을 아세톤 중에서 혼합하고 나서, 형태 9를 용액 밖으로 즉시 침전시킨다.
- [0454] **실시예 13A: 화합물 1 형태 10의 합성**
- [0455] 형태 10을 80℃로 10℃/분으로 가열함으로써 또는 형태 12를 1시간 동안 TGA 중에서 N₂ 스위핑 조건하에 유지함으로써 형태 12를 생성한다.
- [0456] **실시예 14A: 화합물 1 형태 11의 합성**
- [0457] XRPD에서 형태 6을 80℃로 가열함으로써 또는 형태 13을 100℃로 가열함으로써 형태 11을 얻는다.
- [0458] **실시예 15A: 화합물 1 형태 12의 합성**
- [0459] **방법 A**
- [0460] 60℃에서 0.3 내지 1.0 mL 용매 또는 용매 혼합물 중에서 대략(ca) 10 mg의 형태 3을 용해시킴으로써 느린 냉각을 수행한다. 현탁제를 60℃에서 여과시키고 나서, 여과액을 수집한다. 포화된 용액은 0.05℃/min의 속도로 인큐베이터 내에서 60℃부터 5℃로 냉각되었다. 만일 침전이 관측되지 않았으면, 용액은 침전을 유도하기 위해 RT에서 증발되었다. 용매 또는 용매 혼합물이 MeOH/H₂O=3:1, n-PrOH/H₂O=3:1 또는 THF/MTBE=3:1일 때, 고체를 분리시켜 형태 12를 제공한다.
- [0461] **방법 B**
- [0462] 대략 10 mg의 형태 3을 MeOH 중에서 용해시킴으로써 실온(RT)에서 용매 중에서의 용액 증기 확산을 수행하여 3-mL 바이알에서 맑은 용액을 얻는다. 대략 3 mL 물로 채운 20-mL 바이알로 바이알을 밀봉시키고 나서, 실온(RT)에서 5 내지 7일 동안 유지하여, 침전되기에 충분한 시간을 허용한다. 고체를 분리시켜 형태 12를 제공한다.
- [0463] **실시예 16A: 화합물 1 형태 13의 합성**
- [0464] **방법 A:**
- [0465] 형태 6을 80℃로 가열하고, 실온으로 냉각시킴으로써 형태 13을 얻는다.
- [0466] **방법 B:**
- [0467] 물 활성 0.31으로 실온(RT)에서 형태 6과 형태 12의 혼합물로부터 개시하여 슬러리 전환을 수행한다.
- [0468] **실시예 17A: 화합물 1 형태 14의 합성**
- [0469] 대략 10 mg의 형태 3을 MeOH 중에서 용해시킴으로써 실온(RT)에서 용매 중에서의 용액 증기 확산을 수행하여 3-mL 바이알에서 맑은 용액을 얻는다. 대략 3 mL 헵탄으로 채운 20-mL 바이알로 바이알을 밀봉시키고 나서, 실온(RT)에서 5 내지 7일 동안 유지하여, 침전되기에 충분한 시간을 허용한다. 고체를 분리시켜 형태 14를 제공한다.
- [0470] **실시예 18A: 화합물 1 형태 15의 합성**
- [0471] 대략 10 mg의 형태 3을 EtOH 중에서 용해시킴으로써 실온(RT)에서 용매 중에서의 용액 증기 확산을 수행하여 3-mL 바이알에서 맑은 용액을 얻는다. 대략 3 mL IPAc 또는 MTBE으로 채운 20-mL 바이알로 바이알을 밀봉시키고 나서, 실온(RT)에서 5 내지 7일 동안 유지하여, 침전되기에 충분한 시간을 허용한다. 고체를 분리시켜 형태 15를 제공한다.
- [0472] **실시예 20A: 화합물 3 형태 17의 합성**
- [0473] **방법 A:**
- [0474] 10.26 mg의 형태 16을 0.4 mL 헵탄 중에서 현탁시킨다. 현탁제를 실온(RT)에서 약 24 시간 동안 교반시킨다. 고

체를 단리시켜 형태 17를 얻는다.

방법 B:

10.10 mg의 형태 16을 0.2 mL 메틸 tert-부틸 에테르 중에서 현탁시킨다. 현탁제를 실온(RT)에서 약 24 시간 동안 교반시킨다. 고체를 단리시켜 형태 17를 얻는다.

실시예 21A: 화합물 3 형태 18의 합성

8.17 mg의 형태 16을 0.2 mL MeOH 중에서 용해시킨다. 용액을 주위 실온(RT)에서 유지하고, MeOH를 증발시켜 형태 18을 제공한다.

실시예 22A: 화합물 3 형태 19의 합성

905.61 mg의 형태 16을 5.0 mL의 물 중에서 현탁시킨다. 현탁제를 실온(RT)에서 약 4 시간 동안 교반시키고 나서, 고체를 단리시켜 형태 19를 제공한다.

이하의 실시예 3, 4 및 5에서, 화합물 1은 비정질, 또는 결정질 형태의 혼합물, 또는 단일 결정질 형태일 수 있다.

실시예 23A: 화합물 1 형태 20의 합성

100mg의 화합물 1이 3mL의 EtOH/1PrOH 1:1에서 현탁되었고 그리고 60°C에서 교반되었다. 뜨거운 현탁제는 여과되었고 그리고 15mL의 n-헵탄(5°C)에 부어졌다. 수득한 현탁제는 2분 동안 교반되었고 그리고 그 다음 침전물은 여과 제거되고 그리고 공기 중에서 건조되었다(5분). NMR은 메탄설폰산 및 미량의 용매가 함유된 생성물을 확인했다. 건조는 형태에서 임의의 변화를 유도하지 않았다. 형태 20은 결정 구조에 영향을 미침이 없이 쉽게 다양한 용매를 동결할 수 있다.

실시예 24A: 화합물 1 형태 21의 합성

100mg의 화합물 1이 2.5mL의 AcOH에 용해되었다. 용매는 온화한 N₂ 흐름(흐름 제어 없음) 하에서 실온(RT)에서 증발되었다. NMR은 형태 21인 생성물이 화합물 1이었다는 것을 확인했다. TG-FTIR는 형태 21이 AcOH 용매화물로 되는 공산이 크다는 것이 나타났다. (TG-FTIR: 질량 손실 7.6%). DSC는 142°C에서 제1 용융 피크, 149°C에서 재결정화 및 188° 에서 넓은 제2 용융 피크를 보였다.

실시예 3: 시험관내 실험

이 실시예 3에서, 화합물 1의 용량 강도는 유리 염기 당량 강도를 반영하도록 의도된다.

화합물 1 또는 화합물 3은 용량-의존 방식으로 2-HG의 세포내 및 세포외 수준을 감소한다.

TF-1/IDH2(R140Q) 돌연변이체 세포는 비히클(디메틸설폭사이드; DMSO) 또는 증가하는 수준의 화합물 1 또는 화합물 3(1.6 내지 5000 nM의 농도로)으로 7일 동안 시험관내에서 처리된다. 2-HG의 세포내 수준은 (DMSO로 15.5mM로부터 5 μM 화합물 1 또는 화합물 3로 0.08mM까지) 돌연변이체 세포주에서 감소되었고 그리고 본 감소는 농도-의존적이다. 이 용량 적정으로, 2-HG 억제에 대한 세포내 IC₅₀ 은 16nM로 산출되고 그리고 억제 농도 90%(IC₉₀)는 160nM이다.

화합물 1 또는 화합물 3은 2-HG의 상승된 수준과 관련된 비멘틴 수준을 감소시킨다 (미성숙 (미분화) 세포주에서의 감소를 나타냄)

화합물 1 또는 화합물 3으로 처리의 7일 후, TF-1 세포 내 IDH2(R140Q)에 의해 유도된 줄기세포 마커인, 비멘틴 발현은 1mM 아래의 2-HG 수준인 기준치 수준으로 감소되었다(즉, 화합물 1 또는 화합물 3 용량 >200nM).

IDH2를 억제하고 이로써 세포내 2-HG 수준을 감소하는 기능적 결과는 또한 TF-1 IDH2(R140Q) 돌연변이체 세포 모델에서 평가된다.

화합물 1 또는 화합물 3은 TF-1 세포 내 IDH2(R140Q)-유도된 GM-CSF-독립적인 성장을 감소한다.

7일 동안 화합물 1 또는 화합물 3(1 μM)으로 TF-1 IDH2(R140Q) 세포의 처리에 의해, 2-HG 생산이 >99%로 억제되고 그리고 TF-1 IDH2(R140Q)의 발현에 의해 부여된 GM-CSF 독립적인 성장이 역전된다.

화합물 1 또는 화합물 3은 2-HG의 상승된 수준과 관련된 히스톤 하이퍼메틸화를 감소한다.

- [0496] 화합물 1 또는 화합물 3으로 처리에 따라, TF-1 세포 내에서 IDH2(R140Q)에 의해 유도된 히스톤 하이퍼메틸화는 웨스턴 블롯 분석에 기반하여 역전된다. 히스톤 메틸화에서 농도-의존적 감소는 모든 4가지 히스톤 마크(H3K4me3, H3K9me3, H3K27me3, 및 H3K36me3)에서 관측된다. 이 효과는 TF-1 IDH2(R140Q) 돌연변이체 세포 계에서 1mM 아래로 세포내 2-HG 수준을 감소하는 것으로 공지된 화합물 1 또는 화합물 3 농도(즉, 화합물 1 또는 화합물 3 용량 >200nM)에서 가장 분명하다. 처리 7일 후 H3K4me3에서 히스톤 데메틸화에 대한 IC₅₀은 236nM로 산출된다. 이 결과는 히스톤 하이퍼메틸화를 변형하기 위해 화합물 1 또는 화합물 3에 대한 >IC₉₀에서 용량에 대한 조건과 일관되고 그리고 처음 7일 내에 히스톤 메틸화에서 변화를 유도하기 위해 필요한 화합물 3의 200nM 용량과 일관된다.
- [0497] 화합물 1 또는 화합물 3은 TF-1 적백혈병 세포주에서 IDH2(R140Q) 돌연변이에 의해 유도된 분화 블록을 역전한다
- [0498] 화합물 1 또는 화합물 3으로의 처리는 2-HG 수준이 1mM 아래로 떨어질 때 TF-1 IDH2(R140Q) 돌연변이체 세포에서 적혈구생성을 조절하는 전사 인자인 헤모글로빈 감마 1/2 및 크뤼켈-유사 인자 1(KLF-1) 양자의 EPO-유도된 발현을 복원한다.
- [0499] 화합물 1 또는 화합물 3으로 원발성 인간 AML 아세포의 처리는 세포성 분화에서의 증가로 이어진다
- [0500] IDH2(R140Q) 돌연변이체 환자 샘플은 생체의 검정에서 화합물 1 또는 화합물 3으로 처리되었다. 살아 있는 세포가 분류되고 그리고 화합물 1 또는 화합물 3의 부재 또는 존재(500, 1000, 및 5000nM)에서 배양된다. 세포는 3, 6, 9, 및 13일에 계수되고 그리고 DMSO 대조군에 정규화된다. 화합물 처리에 의해, 증식성 파열은 세포성 분화의 개시와 일치하는 6일째부터 시작되는 것이 관찰되었다. 생체외에서 처리의 9일 후, 골수 아세포는 화합물 1 또는 화합물 3의 존재 또는 부재에서 형태학 및 분화 상태에 대해 분석된다; 세포학적 분석은 치료와 관련하여 블라인딩된다. 세포학은 아세포의 백분율이 6일째 90%에서 55%로 감소하였고 그리고 화합물 1 또는 화합물 3으로 치료의 9일째 40%로 추가로 감소되었다. 더욱이, 후골수세포의 증가로 나타난 바와 같이 보다 많은 분화된 세포의 코호트에서 명백한 증가가 있다.
- [0501] 요약하면, 화합물 1 또는 화합물 3으로 원발성 인간 IDH2(R140Q) 돌연변이체 AML 세포의 생체외 처리는 대식세포 및 과립구성 계통을 통한 세포 내 2-HG 및 AML 아세포의 분화에서 감소를 초래한다. 이들 데이터는 돌연변이체 IDH2의 억제제인 이 백혈병성 서브셋에 존재하는 분화의 블록을 완화할 수 있다는 것을 입증한다.
- [0502] **실시예 4: 생체내 실험**
- [0503] 이 실시예 4에서, 화합물 1의 용량 강도는 유리 염기 당량 강도를 반영하도록 의도된다.
- [0504] 마우스 이중익식 모델에서 화합물 1 또는 화합물 3으로 생체내 처리는 종양 2-HG 농도에서의 감소를 이끌었다.
- [0505] 약동학적/약동학적(PK/PD) 연구가 U87MG IDH2(R140Q) 종양으로 피하로 접종된 암컷 누드 마우스에서 수행되었다. 동물은 비히클 또는 단일 또는 다중 경구 용량의 화합물 1 또는 화합물 3을 10 내지 150mg/kg의 범위로 되는 용량으로 섭취했다.
- [0506] 종양 2-HG 농도는 화합물 1 또는 화합물 3의 단일 경구 용량에 따라 빠르게 감소한다. 종양 2-HG 농도는 화합물 1 또는 화합물 3의 혈장 농도가 1000ng/mL 아래로 감소될 때 증가한다.
- [0507] 이 모델에서, 종양 2-HG 수준은 25mg/kg 또는 초과 3 연속적인 화합물 1 또는 화합물 3 투여량(1일 2회, 12 시간 투여 간격)에 따라, 야생형 조직에서 발견된 바와 같이, 기준치로 감소한다. 지속된 90% 종양 2-HG 억제(EAUC_{90[0-12hr]}) 및 지속된 97% 종양 2-HG 억제(EAUC_{97[12h]})를 초래하는 0 내지 12 시간(AUC_{0-12hr})으로부터 화합물 1 또는 화합물 3 농도 × 시간 곡선 아래의 추정된 영역은 각각 대략 5000 및 15200 hr · ng/mL이다.
- [0508] 종양을 가지는 마우스 및 미접촉 마우스에서 생존, 종양 부담, 및 종양 분화에 대한 화합물 1 또는 화합물 3 또는 사이타라빈으로 치료의 효과
- [0509] 40 NOD/SCID 마우스는 액체 N₂로부터 해동될 수 있는 AMM7577-P2(HuKemia®) 모델, 크라운 바이오사이언스 인코포레이션) 냉동된 세포의 2×10⁶/마우스로 1일에 주입되었다. 말초 혈액 샘플은 세포 접종 후 3주에서 시작하여 인간 백혈병 세포의 FACS 분석을 위해 매주 수집된다. 혈장 및 소변 샘플은 종료 시점까지 3주에서 시작하여 매주 수집된다. 종양 성장이 말초 혈액 샘플에서 인간 CD45+ 세포의 약 10%일 때, 주입된 마우스는 표 1에 나타난

처리 계획을 사용하여 무작위로 5 그룹으로 할당될 수 있다.

표 1

[0510]

그룹#	치료*	n	경로	치료 스케줄	연구 종료 시 생존
1	비히클	9	PO/BID 8/16 간격	제48일-제84일	0/9
2	화합물 1 또는 화합물 3 5mg/kg	9	PO/BID 8/16 간격	제48일-제84일	4/9
3	화합물 1 또는 화합물 3 15mg/kg	9	PO/BID 8/16 간격	제48일-제84일	6/9
4	화합물 1 또는 화합물 3 45mg/kg	9	PO/BID 8/16 간격	제48일-제84일	9/9
5	사이타라빈, 2mg/kg	4	5일	제48일-제52일	0/4
6	연령-매칭된 비처리	5	-	비처리	5/5

* 화합물 1은 유리 염기 당량 강도 용량으로 제공된다

표 1에 나타난 바와 같이, 돌연변이체 양성 AML 마우스 모델에서 화합물 3으로 처리는 사이타라빈에 비교하여 용량 의존적 생존 이점을 초래했다. 최고 용량의 화합물 3을 수용한 마우스의 그룹(그룹 4, 45mg/kg)에서 9마리 마우스 모두가 연구가 완료되었을 때까지 생존했다. 백혈병에서 용량 의존적 감소 및 정상 분화의 증거가 화합물 3 처리된 동물 모두에서 관찰되었다.

실시예 5:

임상 연구는 IDH2 돌연변이를 품는 진행성 혈액 악성종양, 예컨대 급성 골수성 백혈병(AML), 골수이형성 증후군(MDS), 만성 골수단구 백혈병(CMML), 골수 육종, 다발성 골수종, 또는 림프종(예를 들면, T-세포 림프종)을 갖는 대상체에 경구로 투여된 화합물 1의 1상, 다중중심, 개방-표지, 용량- 단계적 확대, 안전성, PK/PD, 및 임상 활성 평가이다. 이 실시예 5 에서, 화합물 1의 용량 강도는 유리 염기 등가 강도를 반영하는 것으로 의도된다(예를 들어, 화합물 1의 용량 강도를 30 mg으로서 열거할 때, 이 용량은 36 mg의 화합물 1와 동일한 30 mg의 유리 염기 화합물 3을 반영한다).

1차 연구 목적은 1) 진행성 혈액 악성종양을 갖는 대상체에 28-일 주기 중 1 내지 28 일에 1일 2회(대략 매 12 시간) 경구로 투여된 단일 제제로서 계속해서 투여된 화합물 1로의 처리의 안전성과 내성의 평가, 및 2) 진행성 혈액 악성종양을 갖는 대상체에 화합물 1의 최대 내성 용량(MTD) 및/또는 권고된 2상 용량의 결정을 포함한다. 2차 연구 목적은 하기를 포함한다: 1) 진행성 혈액 악성종양을 지니는 대상체에서 화합물 1의 용량-제한 독성(DLT)의 기술, 2) 진행성 혈액 악성종양을 지니는 대상체에서 화합물 1 및 이의 대사물질 6-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-N2-(2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일)-1,3,5-트리아진-2,4-디아민(화합물 2)의 약동학적(PK) 특성화, 3) 화합물 1 및 2-하이드록시글루투레이트(2-HG)의 PK/약동학적(PD) 관계 평가; 및 4) 진행성 혈액 악성종양을 지니는 대상체에서 화합물 1과 관련된 임상 활성의 특성화.

탐구의 연구 목적은 1) 이소시트레이트 탈수소효소-2(IDH2)-돌연변이된 종양 세포의 세포성 분화의 패턴에서의 변화와 IDH2-돌연변이된 종양 세포에서 히스톤 및 테옥시리보핵산(DNA) 메틸화에서의 변화의 평가에 의해 진행성 혈액 악성종양을 갖는 대상체에서 화합물 1의 PD 효과의 특성화, 및 2) 항종양 활성 및/또는 내성의 예측변수를 탐구하기 위해 IDH2-돌연변이된 종양 세포뿐만 아니라 비-IDH2 돌연변이된 종양 세포의 서브클론의 코호트에서 유전자 돌연변이 상태, 전면적인 유전자 발현 프로파일, 및 다른 잠재적인 예후 마커(세포질유전학)의 평가, 및 3) IDH2-돌연변이된 종양 세포 내 대사 프로파일에서의 변화의 평가를 포함한다.

상기 연구는 MTD를 예측하기 위해 용량 상승 단계를 포함하고, 그 다음에, MTD의 안전성 및 내약성을 추가로 평가하기 위해 증식 코호트를 포함한다. 용량 상승기는 표준 “3 + 3” 설계를 이용한다. 용량 상승기 동안, 동의 를 얻은 자격있는 대상체를 화합물 1의 용량을 증가시킨 순차적 코호트에 등록한다. 각각의 용량 코호트를 최소 3명 대상체에 등록할 것이다. 연구의 용량 단계적 확대 부분 동안 각 투여 코호트에 등록된 처음 3명의 대상체는 제-3일(즉, 1일 2회 투여의 시작 전 3일)에 단위 용량의 연구 약물을 투여받을 것이고 그리고 약물 농도 및 2-HG 수준을 평가하기 위해 72시간에 걸쳐 안전성 및 PK/PD 평가를 받을 것이다. 연구 약물의 다음 용량은 1일 2회 투여가 시작되는 시점에서 1일 1주기(C1D1)로 된다. 코호트 내의 제3명의 대상체가 치료를 시작하는 때에

선별 과정 중인 다수의 대상체가 있다면, 의료용 모니터의 승인과 함께 최대 2명의 추가적인 대상체를 등록할 수 있다. 이들 추가 대상체에 대해, 의료용 모니터에 의한 논의 후에 제-3일 PK/PD 평가는 최적의 상태에 있다.

[0518] 용량 제한 독성은 치료의 1주기 동안 평가된다. 국립 암 연구소 이상 반응에 대한 공통 용어 기준(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events: NCI CTCAE) 버전 4.03에 따라 독성 중증도를 등급화한다. DLT는 아래와 같이 정의된다. 비-혈액성은 모든 임상적으로 유의미한 비-혈액성 독성 CTCAE ≥등급 3을 포함한다. (예를 들면, 탈모증은 임상적으로 유의미한 사건으로 고려되지 않는다). 혈액성은 사이클 1 요법의 개시 후 적어도 42일 (백혈병의 증거 없는 연구 약물의 시작으로부터 28일 또는 그 후에 NCI CTCAE, 버전 4.03, 백혈병-특이적 기준, 즉, 골수 세포총침성 <5%에 의해) ≥3 등급 호중구감소증 또는 혈소판감소증의 지속으로 정의된 바와 같이, 장기적인 골수억제를 포함한다. 백혈병-특이적 등급화는 혈구감소증에 사용될 것이다 (기준선으로부터의 백분율 감소 기준: 50 내지 75% = 등급 3, >75% = 등급 4). 연구 하에서 코호트 내 빈번한 동반질환 및 동시 발생 의약에 기인하여, 특정 약물에 대한 부정적 사건(AE)의 속성은 난점으로 남아있다. 따라서, 화합물 1과 관련 없을 것으로 분명하게 예측할 수 없는 모든 AE를 DLT를 예측하는 데 적절한 것으로 고려한다.

[0519] 제3명의 대상체가 28일 DLT 평가 기간(즉, 1주기)을 완료한 후에, DLT가 관찰되지 않는다면, 연구는 안전성 검토 후 다음 코호트에 대한 용량 상승에 따라 진행할 것이다. 제1 주기 동안 3명의 대상체 중 1명이 DLT를 경험한다면, 3명의 추가적인 대상체를 해당 코호트에 등록한다. 추가 3명의 대상체 중에서 DLT를 경험한 대상체가 없다면, 용량 상승은 안전성 검토 후에 다음 코호트로 계속될 수 있다. 코호트에서 2명 이상의 대상체가 제1 주기 동안 DLT를 경험한다면, 용량 상승은 중단되고, 다음의 더 낮은 용량 수준은 MTD로 선언된다. MTD 코호트가 단지 3명의 대상체를 포함하였다면, 추가 3명의 대상체를 해당 용량 수준에 등록하여 6명의 대상체 중 2명 미만 이 해당 용량에서 DLT를 경험한다는 것을 확인한다.

[0520] 각 투여 코호트에 대해 화합물 1의 용량에서의 증가는, 화합물 1-관련된 NCI CTCAE 등급 2 또는 더 큰 독성이 코호트 내에서 임의의 대상체에서 관측될 때까지 하나의 코호트에서 다음 코호트까지 용량이 두 배로 되는(100% 증가율) 가속화된 적정 디자인에 의해 유도된다. 용량에서 후속의 증가는 MTD가 예측될 때까지 50% 이하이다. 용량의 절대적인 퍼센트 증가는 임상 연구팀에 의하여 예측되며, 이전 투여 코호트에서 관찰된 임의의 독성의 유형 및 중증도에 근거한다. 만일 신생 데이터를 기초로 하여 보증된다면, 대안적인 투여 계획(예를 들면, 1일 1회 또는 매일 3회)이 탐구될 수 있다. MTD는 6명의 대상체 중 2명 미만에서 DLT를 야기하는 가장 높은 용량이다.

[0521] 용량 상승기 동안 DLT가 확인되지 않는다면, 권장 2상 용량을 결정하기 위해 용량 상승은 PK/PD 및 임의의 관찰된 임상 활성의 진행 중인 평가에 의해 결정하여 예상된 최대 생물학적 유효 투여 초과 2회 용량 수준에 대해 계속될 수 있다.

[0522] 잠재적으로 임상적으로 적절한 용량으로 치료된 대상체 수를 최적화하기 위해, 대상체 내 용량 상승은 허용된다. 권장되는 2상 용량의 예측 후에, 대략 12명의 대상체의 3개의 증식 코호트(특히, 혈액 악성종양 적응증)는 각각 해당 용량에서 처리된다. 증식 코호트의 목적은 특정 질환 적응증에서 권장 2상 용량의 안전성 및 내약성을 평가하고 확인하는 것이다. 이들 코호트에 등록된 대상체는 이들이 1일 PK/PD 평가를 통해 제3일에는 받을 필요가 없다는 점을 제외하고는 용량 단계적 확대 코호트에서의 대상체와 동일한 절차를 당할 것이다.

[0523] 화합물 1의 계획 연구 투여를 표 2에 요약한다. 이 연구를 위한 개시 용량은 대략 매 12시간마다 투여된 30 mg(유리 염기 당량 강도)이다. 이전의 용량 수준의 안전성, 내약성 및 PK/PD 데이터의 평가에 기반하여, 또한 상승은 표 2에서 구체화되지 않은 중간 용량 수준에서 일어날 것임을 결정할 수 있다.

[0524] 투여량 증가 도식

표 2

코호트 수준	화합물 1 용량 ^{1*}	대상체의 수
-1	15 mg ²	3 내지 6
1	30 mg	3 내지 6
2	60 mg	3 내지 6
3	120 mg	3 내지 6
4	240 mg	3 내지 6

5 등	480 mg ³	3 내지 6
증식 코호트 ³	MTD ⁴	36 ⁵

- [0526] * 화합물 1은 15, 30, 60, 120, 240 또는 480 mg 유리 염기 당량 강도 용량으로 제공된다(예를 들면, 코호트 수준 1에서, 36mg의 화합물 1은 30mg의 염기 없는 화합물 3에 동등하다)
- [0527] ¹28일 주기의 제1일 내지 제28일에서의 경우 1일 2회 경구로 (대략 12시간 마다) 투여되는 단일 제제로서 투여된 만일 신생 데이터를 기초로 하여 보증된다면, 대안적인 투여 계획(예를 들면, 1일 1회 또는 매일 3회)이 탐구될 수 있다.
- [0528] ²용량 수준 1(30 mg)에서 DLT를 관찰한다면, 제2 코호트에 대한 용량은 15 mg(용량 수준 1)으로 감소된다.
- [0529] ³화합물 1-관련된 NCI CTCAE ≥등급 2 독성이 관측될 때까지 용량의 3 계속된 배가. 사건의 평가 후, MTD가 예측될 때까지 용량 ≤50%로 후속의 증가. 용량의 절대적인 퍼센트 증가는 이전 투여 코호트에서 관찰된 임의의 독성의 유형 및 중증도에 근거한다. 용량 상승은 결코 100%를 초과하지 않을 것이다.
- [0530] ⁴6명의 대상체 중 2명 미만에서 DLT를 야기하는 가장 높은 용량으로서 정의됨. DLT가 확인되지 않는다면, 권장 2상 용량을 결정하기 위해 투여는 PK/PD 및 임의의 관찰된 임상 활성의 진행중인 평가에 의해 결정하여 예상된 최대 생물학적 유효 투여 초과 2회 용량 수준에 대해 계속될 수 있다.
- [0531] ⁵특이적 혈액 악성종양 적응증에서 각각 12 대상체 중 3 코호트를 포함하는 것.
- [0532] 만일 신생 데이터를 기초로 하여 보증된다면, 대안적인 투여 계획(예를 들면, 1일 1회 또는 매일 3회)이 표 3에 나타난 바와 같이 탐구될 수 있다.

표 3

투여량 증가 도식

[0533]

코호트 수준	화합물 1 용량*	대상체의 수
1	30 mg ¹	3 내지 6
2	50 mg ¹	3 내지 6
3	75 mg ¹	3 내지 6
4	100 mg ²	3 내지 6
5	100 mg ¹	3 내지 6
6	150 mg ²	3 내지 6

- [0534] ¹28일 주기의 제1일 내지 제28일에 1일 2회 경구로 (대략 12시간 마다) 단일 제제로서 투여됨.
- [0535] ²28일 주기의 제1일 내지 제28일에 1일 1회 경구로 투여된 단일 제제로 투여됨. 양호한 PK 프로파일인, 40시간보다 더 큰 평균 혈장 반감기는 1일 1회 투여의 가능성을 유도했다.
- [0536] * 화합물 1은 30, 50, 75, 100 또는 150mg 유리 염기 당량 강도 용량으로 제공된다(예를 들면, 코호트 수준 1에서, 36mg의 화합물 1은 30mg의 염기 없는 화합물 3에 동등하다)
- [0537] 대상체는 적격성을 결정하기 위해 연구 약물 치료 전 28일 이내에 선별 절차를 겪을 것이다. 선별 절차는 의료, 외과용, 및 약물 이력, (만일 이전에 문서로 기록되지 않았다면) 백혈병성 아세포 내 IDH2 돌연변이의 확인, 물리적 시험, 활력 징후, 이스턴 협력 중앙학 그룹(ECOG) 성능 상태(PS), 12-납 심전도(ECG), 좌심실 박출물(LVEF)의 평가, 임상 실험실 평가(혈액학, 화학, 응고, 요검사, 및 혈청 임신 시험), 골수 생검 및/또는 흡인물, 및 2-HG 측정용 혈액 및 소변 샘플을 포함한다.
- [0538] 화합물 1의 1일 2회 투여를 시작하기 전 3일(제-3일)에, 용량 상승기에서 각각의 코호트 내 등록된 처음 3명의

대상체는 화합물 1의 단일 용량을 받고, 화합물 1, 그의 대사물질 및 2HG의 혈액 및 소변 농도의 측정을 위해 얻은 일련의 혈액 및 소변 샘플을 가진다. 전체 72시간 PK/PD 프로파일이 수행된다: 대상체는 제-3일에 10시간 동안 연구 위치에 남아있도록 요구되며, 24-, 48- 및 72-시간 샘플 각각에 대해 제-2일, 제-1일 및 제1일에 복귀한다. 제-3일에 임상 기간 동안, 임상 관찰 및 일련의 12-납 ECG 및 활력 징후 평가가 수행된다.

[0539] 화합물 1로 1일 2회 치료는 C1D1으로 시작될 것이다; 제-3일 PK/PD 평가를 격지 않은 대상체에 대해, 임상 관찰 및 시리즈 12-납 ECG 및 활력 징후 평가가 C1D1에서 화합물 1의 그것의 첫 번째 투여에 따른 8시간에 걸쳐 수행된다. 치료 기간 동안 수행한 안전성 평가는 신체 검사, 활력 징후, ECOG PS, 12리드 ECG, LVEF의 평가 및 임상 실험 평가(혈액학, 화학, 응고 및 요검사)를 포함한다.

[0540] 모든 대상체는 C1D15 및 C2D1 둘 모두에 대해 10시간 기간에 걸쳐 PK/PD 평가를 겪을 것이다. 또한, 대상체는 2-HG 수준의 결정을 위해 아침 투여 전에 (C1D8에 시작하여) 격주에 1회씩 집에서 소변 샘플을 수집할 것이다.

[0541] 대상체는 투여 지연 및/또는 투여 중단과 독립적으로, 15일, 29일 및 57일에 그리고 연구 약물 처리하면서 그 후 매 56일에, 및/또는 질환의 진행이 의심될 때 임의의 시간에, 스크리닝 방식으로 골수 생검 및/또는 흡인물 및 말초 혈액을 포함하여 그것의 질환의 정도가 평가될 것이다. 치료에 대한 반응은 급성 골수성 백혈병(AML)에 대한 변형된 국제 위그 그룹 (IWG) 반응 기준이 기반하여 조사자에 의해 측정된다.

[0542] 다른 허용 가능하지 않은 독성의 질환 진행, DLT의 발생, 또는 발병까지 대상체는 화합물 1에 의한 치료를 계속할 수 있다. 모든 대상체는 치료 평가 결과를 받을 것이고(연구 약물의 마지막 용량의 대략 5일 이내); 추가로, 후속 평가는 마지막 용량 후 28일에 계획될 것이다.

[0543] 대략 57명의 대상체가 본 연구에 등록될 것으로 추정된다. 이는 증식기에 코호트 당 12명의 대상체가 등록된($n = 36$), 6명의 대상체($n = 21$)가 필요한 MTD를 제외하고, MTD의 식별은 용량 수준 당 단지 3명의 대상체에 의해 화합물 6의 1회 용량 수준 평가가 필요하다는 것을 추정한다. 권장된 2상 투여를 최적화하기 위해 투여량 상승 동안 코호트 증식을 위해, 평가 가능하지 않은 대상체의 대체를 위해, 또는 MTD의 계획된 상승 계획 이외의 대안의 레지멘의 평가를 위해 추가적인 대상체가 필요할 수 있다.

[0544] 환자는 임상 연구에 등록될 다음의 포함 기준을 모두 충족시켜야 한다. 1) 대상체는 반드시 ≥ 18 세이다; 2) 대상체는: a) 세계보건기구(WHO) 기준에 의해 정의된 바와 같은 재발한 및/또는 원발성 난치성의 AML, b) ≥ 60 세이고 치료 의사에 따라 및 의료 모니터의 승인으로, 연령, 성능 상태, 및/또는 부정적인 위험 인자에 기인하여 표준 요법에 대해 후보자가 아닌, 비치료된 AML, c) 과다 모세포(하위유형 RAEB-1 또는 RAEB-2)를 갖는 난치의 빈혈이 있거나, 또는 재발성 또는 난치인 수정된 국제 예후 평점 체계(IPSS-R)(문헌 [Greenberg et al. *Blood*. 2012;120(12):2454-65])에 의해 고-위험으로 고려되거나, 또는 환자가 치료 의사에 따라 및 의료 모니터의 승인으로, 그것의 증상에 대한 임상 이득을 제공하는 것으로 공지된 확립된 요법에 불내성(즉, 환자는 반드시 임상 이득을 제공하는 것으로 공지된 레지멘에 대한 후보군이 아니어야 함)인, 골수이형성 증후군, 및 d) 사건별로 고려될 수 있는 포함/배제를 충족하는, 다른 재발한 및/또는 원발성 난치성의 혈액성 암, 예를 들면 CMML을 갖는 대상체를 포함하는 진행성 혈액 악성종양을 가져야 한다; 3) 대상체는 반드시 국부 평가에 기반하여 문서로 기록된 IDH2 유전자-돌연변이된 질환을 가져야 한다. IDH2 유전자 돌연변이에 대한 백혈병성 아세토의 분석은 연구에 대한 대상 적격성을 결정하기 위한 부위의 국부 실험실에 의해 (만일 이전에 평가되지 않았다면) 스크리닝 방식으로 평가되도록 된다. 만일 부위가 IDH2 유전자 돌연변이 분석을 위한 국부 실험실 접근을 가지지 않으면, 중심 실험실 평가가 허용가능하다. (혈액 및/또는 골수로부터) 전처리 종양 샘플은 중심 실험실 바이오마커 분석을 위해 모든 스크리닝된 대상체에 대해 요구된다. (혈액 또는 골수로부터) 종양 샘플의 유전자 돌연변이 분석은 방문 치료의 중단에서 반복되도록 되고 바이오마커 분석을 위해 중심 실험실에 제출된다; 4) 대상체는 연구 동안에 일련의 골수 생검, 말초 혈액 샘플링, 및 소변 샘플링을 잘 받아들이야 한다(AML 또는 MDS의 진단 및 평가는 공동재생검이 얻어질 수 없거나 및/또는 표준 치료의 일부가 아닌 때 골수 흡인에 의해 진행될 수 있다. 골수 생검은 흡인으로 건성 탭 또는 실패(주로 회석)의 경우에 요구된다); 5) 대상체 또는 그것의 법적 대표자는 고지에 의한 동의를 이해하고 사인할 수 있어야 한다; 6) 대상체는 0 내지 2의 ECOG PS를 가져야 한다; 7) 혈소판 수 $\geq 20,000/\mu\text{L}$ (이 수준을 달성하는 주입은 허용된다.) 기저 악성종양에 기인한 $<20,000/\mu\text{L}$ 의 기준치 혈소판 수를 갖는 대상체는 의료 모니터 승인으로 자격이 있다; 8) 대상체는: a) 길버트의 질환 또는 백혈병성 장기 침범에 기인한 것으로 고려되지 않는 한, 혈청 총 빌리루빈 $\leq 1.5 \times$ 정상인 상한치(ULN), 및 b) 백혈병성 장기 침범에 기인한 것으로 고려되지 않는 한, 아스파르테이트 아미노기전달효소, 알라닌 아미노기전달효소 (ALT), 및 알칼리성 포스파타제 (ALP) $\leq 3.0 \times$ ULN에 의해 입증된 바와 같은 적절한 간 기능을 가져야 한다; 9) 대상체는 Cockcroft-Gault 사구체 여과율 (GFR) 추정에 기반하여 혈청 크레아티닌 $\leq 2.0 \times$ ULN 또는 크

레아티닌 청소능 >40 mL/min에 의해 입증된 바와 같은 적절한 신장 기능을 가져야 한다: $(140 - \text{Age}) \times (\text{중량 (kg)}) \times (0.85 (\text{여성일 경우})) / 72 \times \text{혈청 크레아티닌}$; 10) 대상체는 임의의 사전 수술, 방사선 요법 또는 암 치료를 위해 의도된 다른 치료의 임의의 임상적으로 적절한 독성 효과로부터 회복되어야 한다. (간류 등급 1 독성, 예를 들면 등급 1 말초 신경병증 또는 간류 탈모증을 갖는 대상체는 의료 모니터의 승인으로 허용된다.); 및 11) 생식 잠재력이 있는 암컷 대상체는 반드시 요법의 시작 전 7일 이내에 음성 혈청 임신 시험을 받아야 한다. 임신 가능성이 있는 대상체는 생물학적으로 임신할 수 있는 사람으로 정의된다. 임신가능성의 여성뿐만 아니라 생식력 있는 남성 및 그들의 상대는 연구 동안 그리고 화합물 1의 마지막 용량 후 90일 동안(여성 및 남성) 성교를 자제하거나 또는 효과적인 형태의 피임법을 사용하는 데 동의하여야 한다.

[0545] 화합물 1은 1일 2회 또는 1일 1회로 경구로 투여되는 5, 10, 50, 및 200mg 유리 염기 당량 강도 정제로 제공된다. 정제는 각각 6, 12, 60, 및 240mg의 화합물 1을 함유한다.

[0546] 대안적으로, 화합물 1은 25, 50, 100 및/또는 150mg 유리 염기 당량 강도 정제로서 제공될 수 있다. 이들 정제는 각각 30, 60, 120 및/또는 180mg의 화합물 1을 함유한다.

[0547] 연구의 용량 상승 부분에서 각각의 코호트 내 처음 3명의 대상체는 제-3일에 연구 약물의 단일 용량을 받을 것이고; 연구 약물의 그들의 다음 용량은 28일 주기에서 제1일 내지 제28일에 대상체가 1일 2회 투여를 시작하는 시간에(대략 12시간마다) C1D1으로 투여한다. C1D1로 시작해서, 투여는 연속적이며; 주기 내 휴지기는 없다. 제-3일 PK/PD 평가를 받는 것이 필요하지 않은 대상체는 C1D1에 화합물 1에 의한 1일 2회 투여(대략 12시간마다)를 시작할 것이다.

[0548] 대상체는 연구 약물 투여 전 2시간 동안 및 연구 약물 투여 후 1시간 동안 절식이 요구된다(물은 허용된다).

[0549] 대상체에게 투여되는 화합물 1의 용량은 대상체가 연구의 자격을 얻을 때 등록을 위해 용량 코호트를 개방하는 것에 의존한다. 대상체의 제1 코호트에 투여될 화합물 1의 시작 용량은 1일 1회 경구로 투여되는 30 mg (유리 염기 등가 강도)이다.

[0550] 다른 허용 가능하지 않은 독성의 질환 진행, DLT의 발생, 또는 발병까지 대상체는 화합물 1에 의한 치료를 계속할 수 있다.

[0551] 평가 기준

[0552] 안전성

[0553] 주기 1의 제8일, 제15일 및 제22일에, 주기 2의 제1일 및 제15일에, 이후의 각각의 치료 주기의 제1일에, 치료 방문의 마지막에 그리고 후속 방문 시 12-납 심전도(ECG)를 얻을 것이다. 추가적으로, 일련의 12-납 ECG는 다음의 시간에 연구 치료의 첫 번째 용량 후 얻을 것이다(즉, 72시간 PK/PD 프로파일을 받은 대상체에 대해 제-3일 또는 제-3일 평가에 참여하지 않은 대상체에 대해 C1D1): 사전용량, 및 용량 후 30 ± 10분 및 2, 4, 6 및 8시간(± 15분). 일련의 ECG는 활력 징후 평가 후 얻어야 한다. 대상체는 이들 일에 클리닉에서 화합물 1의 이들의 용량을 취하도록 지시되어야 한다. 12-납 ECG는 와형 3분 후에 얻어야 한다.

[0554] 대상체는 C1D1의 28일 이내에 심전도(ECHO) 또는 다중 게이트 획득 스캔 (MUGA)에 의해 측정되는 좌심실 박출분율 (LVEF)을 가질 것이고; 반복 평가는 C3D1에, 이후의 다른 치료 주기마다 제1일에(예를 들어, C5D1, D7D1 등), 치료 종료 방문 시, 그리고 후속 방문 시 수행할 것이다. LVEF를 평가하기 위해 동일한 절차를 연구 전체적으로 수행하여야 한다.

[0555] 다음의 요법은 연구 동안 허용되지 않는다: (1) 다른 항신생물성 요법(하이드록시우레아는 등록 전에 그리고 WBC >30,000/μL를 갖는 대상체에서 말초 백혈병성 아세포의 초기 조절을 위해 화합물 1 투여의 시작 후 최대 28일 동안 허용된다). 대안적인 요법이 대상체의 치료에 대해 요구되면, 상기 대상체는 화합물 1 치료로부터 중단되어야 한다; (2) 국소 피부, 안과, 비강, 및 흡입 스테로이드의 예외로 코르티코스테로이드. (짧은 코스의 스테로이드 요법이 동반-병태 예컨대 예를 들어, 분화 증후군을 치료하기 위하여 허용됨); (3) QT 간격을 연장시키는 것으로 알려진 의약: 아미오다론, 삼산화비스소, 아스테미졸, 아지트로마이신, 베프리딜, 클로로퀸, 클로르프로마진, 시사프라이드, 시탈로프람, 클라리트로마이신, 다이소피라미드, 도페틸라이드, 돔페리돈, 드로페리돌, 에리트로마이신, 에스시탈로프람, 플레카이ना이드, 할로판트린, 할로페리돌, 이부틸라이드, 레보메타딜, 메소리다진, 메타돈, 목시플록사신, 펜타미딘, 피모자이드, 프로부콜, 프로카인아마이드, 퀴니딘, 세보플루란, 소탈롤, 스파르플록사신, 테르페나딘, 티오리다진 또는 반테타딘; (4) 좁은 치료 범위를 가진 민감성 CYP 기질 투여: 파클리탁셀(CYP2C8) 와파린, 페나이트인(CYP2C9), S-메페나이트인(CYP2C19), 티오리다진(CYP2D6), 테오

필린 및 티자니딘(CYP1A2). 다른 CYP2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 및 1A2 기질의 공-투여는 단지 의료적으로 필요한 경우만 사용되어야 한다; 및 (5) P-gp 및 BCRP 수송체-감수성 기질 디곡신 및 로수바스타틴. 다른 P-gp 또는 BCRP 기질의 동반투여는 의학적으로 필수적인 경우에만 사용되어야 한다.

- [0556] 하기 소비품은 날자 1에서 투여 전 7일 이내에 또는 연구 도중에 허용되지 않는다: (1) 일반의약품(OTC) 약물 (일상적인 비타민은 배제함), (2) 과일 주스, (3) 숯불로 구운 고기, 및 (4) 머스타드 그린 계열로부터의 채소류(예를 들면, 케일, 브로콜리, 물냉이, 콜라드 그린, 콜라비, 브루셀 스프라우트, 머스타드).
- [0557] 하기 소비품은 날자 1에서 투여 전 14일 이내에 또는 연구 도중에 허용되지 않는다: (1) 사이트루스 과일 예컨대 세비야 오렌지, 자몽 또는 자몽 주스 및/또는 포멜로, 이국적인 사이트루스 과일, 또는 자몽 잡종, 및 (2) 레드 와인.
- [0558] 세인트 존스 워트의 섭취는 날자 1에서 투여 전 28일 이내에 또는 연구 도중에 허용되지 않는다. 카페인- 또는 크산텐-함유 음식 또는 음료의 섭취는 투여 후 6일까지 투여 전 48시간 동안 허용되지 않는다.
- [0559] 상기 구체화한 것 이외의 의약 및 치료가 연구 동안 허용된다. 근본적인 악성종양의 모든 병발성 의학적 병태 및 합병증은 의료의 표준에 따라 치료된다. 대상체는 필요하다면 진통제, 제토제, 항감염제, 해열제 및 혈액 생성물을 받아야 한다. 추가의 허용된 투여는 (1) 발열 및/또는 감염을 지니는 용량 제한 등급 4 백혈구 감소증 또는 등급 3 백혈구 감소증이 발생된 대상체를 지원하기 위해 성장인자(과립구 집락 자극인자[G-CSF], 과립구 대식구 집락 자극 인자[GM-CSF])를 포함하며, 이를 사용할 수 있다. 에리스로포이에틴의 사용은 미국 임상 종양 학회 가이드라인(American Society of Clinical Oncology Guidelines)(Rizzo, et al. *Blood*. 2010;116(20):4045-59)에 따라 허용되며; (2) 하이드록시우레아는 등록 전에 그리고 WBC >30,000/ μ L를 갖는 대상체에서 말초 백혈병성 아세포의 초기 조절을 위해 화합물 1 투여의 시작 후 최대 28일 동안 허용됨; 및 (3) 돌봄 표준으로서의, 분화 증후군의 치료를 위한 스테로이드 (인증될 경우).
- [0560] 화합물 1은 직접적 및 간접적 태양광에 대해 민감성을 야기할 수 있다. 환자에게 직접적 태양 노출을 피하도록 경고하여야 한다. 태양광에 대한 노출이 15분 초과 동안 예상된다면, 환자는 노출될 면적에 인자 30 이상의 자외선 차단제를 도포하고, 보호 의류 및 선글라스를 착용하도록 지시하여야 한다.
- [0561] DLT의 결정, 심각한 부정적 사건(SAE), 및 불연속을 초래하는 AE를 포함하는 AE; 안전성 실험실 파라미터; 물리적 시험 발견; 활력 징후; 12-납 ECG; LVEF; 및 ECOG PS가 임상 연구 동안에 모니터링된다. 선별시, 제-3일에 (72시간 PK/PD 프로파일을 겪은 대상체에 대해), 주기 1의 제1일 및 제15일, 이후의 각각의 치료 주기의 제1일에, 치료 종료 방문 시 및 후속 방문 시 ECOG PS의 측정이 수행된다. AE의 중증도는 NCI CTCAE, 버전 4.03에 의해 평가된다.
- [0562] 연구 내내 부정적 사건 (AE)의 모니터링이 수행된다. 부정적 사건 및 중증 부정적 사건 (SAE)은 전자적 사건 보고서 형태 (eCRF)로 기록된다 (사전동의 서명으로부터 마지막 연구 약물 용량 후 28일까지). 추가로, 치료 후 28일 초과에 생긴 연구 치료와 가능하게 또는 개연성있게 관련된 것으로 평가된 SAE가 또한 보고될 것이다. 모든 AE는, 그들이 해결되거나 또는 대상체의 안정한 또는 만성 병태 또는 병발성 질병(들)에 기인하는 것으로 분명하게 예측될 때까지, 모니터링하여야 한다.
- [0563] 이상 반응(AE)은 관련된 약물로 고려되든 아니든, 인간에서 약물의 사용과 관련된 임의의 뜻밖의 의학적 발생이다. AE(또한 이상 경험으로서 지칭됨)는 임의의 바람직하지 않은 그리고 의도되지 않은 징후(예를 들어, 비정상적 검사소견), 인과관계에 관한 임의의 판단 없이 약물의 사용과 일시적으로 관련된 증상 또는 질환일 수 있다. AE는 약물의 임의의 사용(예를 들어, 허가 범위 외 사용, 다른 약물과 병용한 사용)으로부터 그리고 임의의 투여 경로, 제형 또는 과용량을 포함하는 용량으로부터 생길 수 있다.
- [0564] 의심되는 이상반응은 해당 약물이 AE를 야기할 합리적인 가능성이 있는 임의의 AE이다. 촉진된 안전성 보고의 목적을 위해, '합리적인 가능성'은 약물과 AE 사이의 인과 관계를 시사하는 증거가 있다는 것을 의미한다. 예상된 AE는 사건의 특성 또는 중증도가 적용 가능한 제품 정보, 예를 들어 연구자의 브로셔와 일치되지 않는 것이다. AE 또는 의심되는 이상 반응은 연구자 또는 스폰서의 관점에서, 그것이 임의의 다음의 결과를 초래한다면, 심각(SAE)으로 고려된다: (a) 사망; (b) 생명 위협(대상체는 이것이 발생함에 따라 반응으로부터 사망의 즉각적인 위험에 있다, 즉, 이것은 보다 중증 형태로 발생하는 사망을 가설로 야기할 수 있는 반응을 포함하지 않는다), (c) 입원-환자; 입원 또는 현존하는 입원의 연장(연구 기간 동안 일어날 것으로 계획되었지만, 연구 진입 전에 계획된 입원 승인 및/또는 외과 수술은 만일 대상체가 연구에 등록 전에 본 병 또는 질환이 존재하면 AE로 간주되지 않지만, 단, 이것은 연구 동안 예기치 못한 방식으로 악화되지 않는다(예를 들면, 계획보

다 조기에 수행된 수술)); (d) 정상적인 생명 기능을 수행하는 지속적 또는 유의미한 불능 또는 능력의 실질적인 파괴; (e) 선천성 기형/타고난 기형; 또는 (f) 중요한 의료 사고(사망을 초래할 수 없고, 생명 위협일 수 있거나, 또는 입원을 요하지만, 적절한 의료 판단에 기반하여, 이것이 환자 또는 대상체를 위험하게 할 수 있을 때 SAE로 간주될 수 있고, 그리고 SAE의 정의에서 열거된 결과 중 하나를 방지하기 위해 의료 또는 수술 개입을 요할 수 있는 사고. 이러한 의학적 사건의 예는 응급실 또는 가정에서의 집중 치료가 필요한 기관지 경련, 환자 입원을 초래하지 않는 혈액병 또는 경기, 또는 약물 의존도 또는 약물 남용의 발생을 포함한다.

[0565] 임상적으로 유의미한 치료-응급 실험실 비정상을 포함하여, 모든 AE의 강도는 NCI CTCAE 버전 4.03에 따라 등급이 매겨 진다. CTCAE에 의해 열거되지 않은 부정적 사건은 아래와 같이 등급이 매겨 진다: (a) 경증: 본 사건은 대상체에게 현저하지만 그러나 일상적인 활동을 방해하지는 않는다; (b) 중간 정도: 본 사건은 일상적인 활동을 방해하지만 그러나 증상 요법 또는 휴식에 반응한다; (c) 중증: 본 사건은 증상 요법에도 불구하고 일상적인 활동을 수행하는 대상체의 능력을 유의미하게 제한한다; (d) 생명 위협: 대상체가 본 사건의 시점에 사망의 위험에 있는 사건; 또는 (e) 치명적: 대상체의 사망을 초래한 사건.

[0566] 연구 약물 투여에 대한 관계는 하기 기준에 따라 조사자에 의해 계측된다: (a) 관련되지 않음: 연구 치료에 대한 노출이 일어나지 않거나 또는 AE의 발생이 제때에 상당히 관련되지 않거나, 또는 AE는 연구 치료에 관련될 것 같지 않다고 간주된다; (b) 가능하게는 관련됨: 본 연구 치료 및 AE는 제때에 상당히 관련되었고 그리고 AE는 연구 치료에 대한 노출 이외의 원인에 의해 아주 동등하게 설명될 수 있다.; 또는 (c) 아마도 관련됨: 본 연구 치료 및 AE는 제때에 상당히 관련되었고 그리고 AE는 다른 원인에 의해서 보다 연구 치료에 대한 노출에 의해 보다 가능성 있게 설명되거나, 또는 본 연구 치료는 아마도 AE의 원인이었다. 안전성 분석의 목적 상, 가능한 또는 정향적으로 분류된 모든 AE는 치료-관련된 AE로 고려된다.

[0567] 발생할 수 있는 부정적 사건의 예는 백혈구증가증(예를 들면, 등급 2 초백혈구증가증, 등급 3 백혈구증가증), 질환-관련된 분화 증후군, 혼란(예를 들면, 등급 3 혼란), 및 호흡 부전(폐혈증)(예를 들면, 등급 5 호흡 부전), 식욕부진(예를 들면, 등급 3 식욕부진), 메스꺼움(예를 들면 등급 1 메스꺼움), 열증, 설사(예를 들면, 등급 3 설사), 혈소판감소증, 빈혈, 현기증, 호중구감소증(예를 들면, 열병 호중구감소증), 말초 부종, 폐혈증, 기침, 피로, 점상 출혈, 및 발진이다.

[0568] 약동학 및 약력학.

[0569] 일련의 혈액 샘플은 화합물 1 및 그것의 대사물 화합물 2의 농도-시간 프로파일의 계측을 위하여 평가된다. 소변 샘플은 화합물 1 및 그것의 대사물 화합물 2의 비뇨기 배출의 결정을 위해 평가된다. 혈액, 골수, 및 소변 샘플은 2-HG 수준의 결정을 위해 평가된다.

[0570] 약동학적 평가:

[0571] 화합물 1(그리고, 기술적으로 실현 가능하다면, 대사물질 화합물 2)의 순환 혈장 농도를 계측하기 위해 화합물 1의 투여 전 및 투여 후에 일련의 혈액 샘플을 취한다. 혈액 샘플은 또한 2-HG 농도의 결정을 위해 사용될 것이다.

[0572] 용량 상승기 동안 코호트에 등록한 처음 3명의 대상체에 대해, 화합물 1을 단일 투여로 제-3일(즉, 그들의 계획된 C1D1 용량 전 3일)에 투여한다. 혈액 샘플은 화합물 1의 단일-용량 투여 전에 그리고 투여 후 하기 시점에 취해진다: 30분, 및 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 24, 48, 및 72 시간. 혈액 샘플 수집의 72시간 후에, 대상체는 경구로 화합물 1의 경우 1일 2회 투여를 시작한다(즉, C1D1). 제-3일 내지 제1일의 PK/PD 프로파일은 용량 상승기에 등록된 추가 대상체에 대해(즉, 코호트에 등록된 3명의 초기 대상체 이상의 임의의 대상체에 대해) 선택적이고, 그리고 증식 코호트에 등록된 대상체에 대해 요구되지 않는다.

[0573] 모든 대상체에 C1D15 및 C2D1에 (즉, 1일 2회 투여의 날자 15 및 29에) 10-시간 PK/PD 샘플링을 수행한다. 이 프로파일에 대해, 하나의 혈액 샘플을 화합물 1의 해당일의 제1 용량 직전에 취하며(즉, 화합물 1에 의한 투여는 임상 부위에서 발생한다); 후속적 혈액 샘플을 투여 후 다음의 시점에 취한다: 30분, 및 1, 2, 3, 4, 6, 8, 및 10시간. 추가로, 일 혈액 샘플은 방문 치료의 종단에 취해진다.

[0574] 화합물 1의 PK 프로파일을 더 잘 특성하기 위해 샘플링 계획의 변화가 필요하다는 것을 생성된 데이터가 나타낸다면, 화합물 1 농도 결정을 위해 뽑은 혈액 샘플의 시간을 변경할 수 있다.

[0575] 표 4의 코호트 1 및 2 및 표 7의 코호트 1 내지 6에 대한 2-HG의 순환 혈장 농도는 본원에서 기재된 바와 같이 측정된다.

- [0576] 평균 억제는, 예를 들면, (a) C1D15 및 C2D1에 10-시간 샘플링 동안 2-HG의 평균 수준 및 (b) 기준치(전처리 제-3일)에서의 2-HG의 수준 사이의 차이를 계속하고, 그리고 그 다음 2-HG의 수득한 수준을 (a) 기준치(전처리 제-3일)에서의 2-HG의 수준과 (c) IDH-2 유전자 돌연변이된 질환이 없는 대상체에서의 2-HG의 수준 사이의 차이로 나누고, 이로써 IDH-2 유전자 돌연변이된 질환이 없는 대상체에서의 2-HG의 기준치 수준에 대해 조정함에 의해 산출될 수 있다.
- [0577] IDH-2 유전자 돌연변이 질환이 없는 대상체에서의 2-HG의 기준 수준에 대해 조정할 경우, C1D15 및 C2D1에서 10-시간 샘플링은 IDH2 R140Q 돌연변이를 갖는 환자에서 기준치(제-3일 전처리)의 최대 약 90% 초과 내지 100%에서 2-HG의 평균 억제를 나타낸다. 예를 들면, 표 4의 코호트 1에서, 2-HG의 평균 억제는 C1D15(3명의 환자)에 대해 86%이고 C2D1(1명의 환자)에 대해 95%이다. 표 7의 코호트 1에서, 2-HG의 평균 억제는 C1D15(4명의 환자)에 대해 88%이고 C2D1(2명의 환자)에 대해 97%이다. 표 4의 코호트 2에서, 2-HG의 평균 억제는 C1D15(2명의 환자)에 대해 98%이고 C2D1(4명의 환자)에 대해 100%이다. 표 7의 코호트 2에서, 2-HG의 평균 억제는 C1D15(3명의 환자)에 대해 99%이고 C2D1(4명의 환자)에 대해 100%이다. 표 7의 코호트 3에서, 2-HG의 평균 억제는 C1D15(3명의 환자)에 대해 103%이고 C2D1(3명의 환자)에 대해 81%이다. 표 7의 코호트 4에서, 2-HG의 평균 억제는 C1D15(3명의 환자)에 대해 102%이고 C2D1(2명의 환자)에 대해 101%이다. IDH-2 유전자 돌연변이 질환이 없는 대상체에서의 2-HG의 기준 수준에 대해 조정할 경우, C1D15 및 C2D1에서 10-시간 샘플링은 IDH2 R172K 돌연변이를 갖는 2명의 환자에서 기준치(제-3일 전처리)의 최대 60%에서 2-HG의 평균 억제를 나타낸다 (표 7). 예를 들면, 2-HG의 약 50% 억제율은 표 4의 환자 수 5로 나타났다.
- [0578] 대안적으로, 평균 억제율은, 하기에 의하여, IDH-2 유전자 돌연변이화 질환이 없는 대상체에서 2-HG의 기준 수준에 대한 조정 없이 산출될 수 있다: (a) C1D15 및 C2D1 상의 10-시간 샘플링 동안의 2-HG의 평균 수준; 및 (b) 기준선 (제-3일 전처리)에서의 2-HG의 수준 간의 차이를 계속함에 의하여, 그리고 이후 기준선 (제-3일 전처리)에서의 2-HG의 수준으로 2-HG의 생성된 수준을 나눗셈함에 의하여. IDH-2 유전자 돌연변이 질환이 없는 대상체에 대해 조정 없이 산출할 경우, C1D15 및 C2D1에서 10-시간 샘플링은 IDH2 R140Q 돌연변이를 갖는 18명의 환자에서 기준치(제-3일 전처리)의 최대 97%에서 2HG의 평균 억제율을 나타낸다. C1D15 및 C2D1에서 10-시간 샘플링은 IDH2 R172K 돌연변이를 갖는 2 환자에서 기준치(전처리 제-3일)의 최대 50%에서 2HG의 평균 억제를 보였다.
- [0579] 표 4의 코호트 1 및 2 및 표 7의 코호트 1 내지 6에 대한 화합물 1의 순환 혈장 농도는 본원에서 기재된 바와 같이 측정된다. 표 4의 코호트 1에 대해, 제-3일(화합물 1의 단일 투여 후), C1D15 및 C2D1에 10-시간 샘플링은 제-3일 (4명의 환자)에 대한 4.7 $AUC_{0-10hr}(h * \mu g/mL)$ 으로부터 C1D15 (3명의 환자)에 대해 37.7 $AUC_{0-10hr}(h * \mu g/mL)$ 그리고 C2D1 (1명의 환자)에 대해 22.6 $AUC_{0-10hr}(h * \mu g/mL)$ 으로 증가된 화합물 1 평균 혈장 노출을 보인다. 표 7의 코호트 1에 대해, 제-3일(화합물 1의 단일 투여 후), C1D15 및 C2D1에 10-시간 샘플링은 제-3일 (5명의 환자)에 대한 4.5 $AUC_{0-10hr}(h * \mu g/mL)$ 으로부터 C1D15 (4명의 환자)에 대해 41.0 $AUC_{0-10hr}(h * \mu g/mL)$ 그리고 C2D1 (2명의 환자)에 대해 47.2 $AUC_{0-10hr}(h * \mu g/mL)$ 으로 증가된 화합물 1 평균 혈장 노출을 보인다. 표 4의 코호트 2에 대해, 제-3일(화합물 1의 단일 투여 후), C1D15 및 C2D1에 10-시간 샘플링은 제-3일 (4명의 환자)에 대한 5.4 $AUC_{0-10hr}(h * \mu g/mL)$ 으로부터 C1D15 (3명의 환자)에 대해 58.1 $AUC_{0-10hr}(h * \mu g/mL)$ 그리고 C2D1 (4명의 환자)에 대해 93.8 $AUC_{0-10hr}(h * \mu g/mL)$ 으로 증가된 화합물 1 평균 혈장 노출을 보인다. 표 7의 코호트 2에 대해, 제-3일(화합물 1의 단일 투여 후), C1D15 및 C2D1에 10-시간 샘플링은 제-3일 (4명의 환자)에 대한 5.4 $AUC_{0-10hr}(h * \mu g/mL)$ 으로부터 C1D15 (3명의 환자)에 대해 64.1 $AUC_{0-10hr}(h * \mu g/mL)$ 그리고 C2D1 (4명의 환자)에 대해 97.0 $AUC_{0-10hr}(h * \mu g/mL)$ 으로 증가된 화합물 1 평균 혈장 노출을 보인다. 표 7의 코호트 3에 대해, 제-3일(화합물 1의 단일 투여 후), C1D15 및 C2D1에 10-시간 샘플링은 제-3일 (4명의 환자)에 대한 9.0 $AUC_{0-10hr}(h * \mu g/mL)$ 으로부터 C1D15 (3명의 환자)에 대해 120 $AUC_{0-10hr}(h * \mu g/mL)$ 그리고 C2D1 (3명의 환자)에 대해 146 $AUC_{0-10hr}(h * \mu g/mL)$ 으로 증가된 화합물 1 평균 혈장 노출을 보인다. 표 7의 코호트 4에 대해, 제-3일(화합물 1의 단일 투여 후), C1D15 및 C2D1에 10-시간 샘플링은 제-3일 (4명의 환자)에 대한 8.2 $AUC_{0-10hr}(h * \mu g/mL)$ 으로부터 C1D15 (3명의 환자)에 대해 72.6 $AUC_{0-10hr}(h * \mu g/mL)$ 그리고 C2D1 (2명의 환자)에 대해 87.1 $AUC_{0-10hr}(h * \mu g/mL)$ 으로 증가된 화합물 1 평균 혈장 노출을 보인다.
- [0580] 용량 단계적 확대 단계 동안 코호트에 등록된 처음 3명의 대상체에 대해, 화합물 1 (그리고, 만일 기술적으로

실행가능하다면, 대사물 화합물 2)이 소변에서 변함없이 제거된 정도의 예비 측정을 제공하기 위해 화합물 1의 단일 투여 전 제-3일에 그리고 투여 후 처음 72시간에 걸쳐 소변이 수집된다. 샘플은 또한 2-HG 농도 및 비뇨기 크레아티닌 농도에 대해 분석된다.

[0581] 다섯 소변 수집이 이 72-시간 기간 동안 수득된다. 초기 소변 수집은 화합물 1 투여 전에 이루어 졌다(적어도 20mL). 2차 소변 수집은 화합물 1 투여 후 대략 10시간 지나 수득되었고 그리고 후속의 8-시간 소변 수집은 클리닉에서 퇴원과 다음 날 (24-시간 혈액 채취를 위해) 돌아 오는 방문 사이에 수득된다. 4차 및 5차 소변 수집은 대략 48-시간 및 72-시간 혈액 채취로 수득된다. 추가로, 소변 수집(적어도 20mL)은 방문 치료의 종단에 일어난다.

[0582] 제-3일 내지 제1일의 소변 샘플링은 용량 상승기에 등록된 추가 대상체에 대해(즉, 코호트에 등록된 3명의 초기 대상체 이상의 임의의 대상체에 대해) 선택적이고, 그리고 증식 코호트에 등록된 대상체에 대해 요구되지 않는다.

[0583] 각각의 수집물의 용적을 측정하고 나서, 기록하고, 소변 화합물 1 농도의 계측을 위해 중앙 연구실에 송부한다.

[0584] **약동학적 약물 상호작용:**

[0585] 인간 효소 표현형검사는 화합물 1에 대한 대사의 경로가 다중 사이토크롬 P450 및 우리딘 디포스페이트 (UDP)-글루쿠로노실전달효소(UGT)를 통한다는 것을 나타낸다. 사이토크롬 P450(CYP) 1A2, 2C8, 2C9 및 3A4 및 UGT 1A1, 1A3, 2B7, 2B15 모두는, 비록 낮은 수준에서는 모든 대사물로서 피크가 정량화의 한계에 있거나 또는 그 아래이지만, 화합물 1의 대사에 기여하는 것으로 나타났다.

[0586] 화합물 1 및 화합물 2는 인간 CYP3A4의 약한 유발제이다. CYP1A2 또는 CYP2B6의 유도는 두 화합물 모두에 대해 관측되지 않았다. 마커 기질로서 사용될 때, 어느 화합물도 리팜피신과 같은 강한 CYP3A4 유발제의 희생물로 나타나지 않았다. 이것은 효소 표현형검사 실험에서 보여진 낮은 턴오버와 일관된다.

[0587] 화합물 1은 CYP2C8(IC₅₀= 3.9 내지 4.4 μM), CYP2C9(IC₅₀ = 3.7 μM), CYP2C19(IC₅₀ = 6.3 μM) 및 CYP 2D6(IC₅₀ = 21 μM)의 중간 정도의 직접적인 억제제인 반면 화합물 2는 CYP1A2(IC₅₀ = 0.43 μM), 2C8(IC₅₀ = 5.3 μM) 및 CYP 2C9(IC₅₀ = 30 μM)의 중간 정도의 직접적인 억제제이다. 어느 화합물도 CYP 효소의 시간-의존적 또는 대사-의존적 억제를 보이지 않았다.

[0588] 화합물 1은 UGT1A1의 억제제로 특성화된다. UGT1A1 *1/*28 및 *28/*28 길버트의 증후군 유전자형의 그것의 억제가 평가된다. 유전자형에 의한 UGT1A1에 대한 IC₅₀ 은 각각 *1/*1, *1/*28 및 *28/*28 유전자형에 대해 1.9, 3.5 및 10 μM이다.

[0589] Caco-2 세포 검정에서, 화합물 1은 탁월한 투과도(Papp >17.9 x10⁻⁶ cm/sec)를 보였다. B→A/A→B의 유출 비는 < 3으로, Caco-2 세포를 가로지르는 화합물 1의 활성 수송은 쉽지 않고 그리고 따라서 *시험관내*에서 인간 P-당단백질(P-gp) 또는 유방암 내성 단백질(BCRP)에 대한 기질인 것으로 나타나지 않는다는 것을 시사한다. 그러나, 화합물 1은 P-gp(5 및 100 μM에서 각각 87% 및 99%) 및 BCRP(5 및 100 μM에서 100%) 양자에서 강한 억제제이다.

[0590] **약동학적 평가:**

[0591] 2-HG의 순환 혈장 농도를 계측하기 위해 화합물 1의 투여 전 및 투여 후에 일련의 혈액 샘플을 회수한다. PK 평가를 위해 수집된 샘플은 또한 2-HG 수준을 평가하기 위해 사용된다. 추가로, 대상체에서 선별 평가 시 2-HG 수준의 계측을 위해 혈액을 취하였다.

[0592] 화합물 1 치료에 대한 2-HG 반응을 더 양호하게 특성하기 위해샘플링 계획의 변화가 필요하다는 것을 생성된 데이터가 나타낸다면 2-HG 농도 결정을 위해 뽑은 혈액 샘플의 시간을 변경할 수 있다.

[0593] 골수는 또한 2-HG 수준에 대해 평가된다.

[0594] 소변은 2-HG의 농도의 결정을 위해 화합물 1 투여 전 및 후에 수집된다. 제-3일에 PK 평가를 위해 수집된 샘플은 또한 2-HG 수준을 평가하기 위해 사용된다. 또한, 대상체는 선별 평가 및 방문 치료의 종단에서의 2-HG 수준의 결정을 위해 소변 샘플이 수집된다.

[0595] 또한, 1일 2회 화합물 1 치료 시작 후, 모든 대상체는 아침 투여 전에 (C1D8에 시작하여) 매 2주 마다 1회 집에

서 소변 샘플을 수집한다. 각각의 샘플에 대해 적어도 20 mL의 소변을 수집한다. 대상체는 어떻게 소변을 보관하는지 그리고 다음 방문시 클리닉으로 수집된 모든 샘플을 가져오는지에 대해 교육된다.

[0596] 각각의 수집물의 용적을 측정하고 나서, 기록하고, 소변 2-HG 농도의 결정을 위해 중앙 연구실에 송부한다. 각각의 수집물로부터의 분취액을 소변 크레아티닌 농도에 대해 분석한다.

[0597] 임상 활성

[0598] 일련의 혈액 및 골수 샘플링은 AML에서 변형된 IWG 반응 기준에 기반하여 치료에 대한 반응을 계측하기 위해 임상 연구 동안 평가된다. 화합물 1의 임상 활성은 MDS, MDS/골수증식성 신생물(MPN) 또는 AML에 대해 2006 변형된 IWG 기준에 따른 치료에 대한 반응을 분석함에 의해 평가된다(문헌 [Cheson BD, et al.] *J Clin Oncol*. 2003;21(24):4642-9, Cheson BD, et al. *Blood*. 2006;108(2):419-25).

[0599] 치료에 대한 질환 반응은 일반 혈액 검사 및 말초 혈액 막의 시험과 함께, 골수 천자 및 생검의 평가를 통해 평가된다. 대상체는 투여 지연 및/또는 투여 중단과 독립적으로, 제15일, 제29일 및 제57일에 그리고 연구 약물 처리하면서 그 후 매 56일에, 및/또는 질환의 진행이 의심될 때 임의의 시간에, 스크리닝 방식으로 그것의 질환의 정도가 평가되고 기록된다. 평가는 또한 질환 진행 이외의 이유 때문에 연구가 중단된 대상체에 대한 치료 종료 방문 시 수행된다.

[0600] 골수 천자 및 생검은 날자 15, 날자 29, 날자 57, 용량 지연 및/또는 중단과 독립적으로 그 후 매 56일에, 질환의 진행이 의심되는 임의의 시간에 그리고 방문 치료의 중단에 선별로 수득되어야 한다. 골수 흡입물 및 코어 샘플링은 표준 치료에 따라 수행하여야 하고, 국제 혈액학 표준화 위원회 (ICSH) 가이드라인에 따라 현지 실험실에서 분석하여야 한다 (Lee SH, et al. *Int J Lab Hematol*. 2008;30(5):349-64). 골수 코어 생검 및 천자는 형태학, 유세포측정에 대해 그리고 잠재적인 임상 활성을 평가하기 위해 핵형에 대해 평가되어야 한다. 골수 및/또는 말초 혈액 아세포의 분취액은 또한 2-HG 수준, 유전자 발현 프로파일, 히스톤 및 DNA 메틸화 패턴, 및 대사적 프로파일링에 대해 중심 실험실에서 평가된다. 백혈병 아세포 세포의 평가를 위한 말초 혈액은 제15일, 제29일, 제57일, 용량 지연 및/또는 중단과 독립적으로 그 후 매 56일에, 질환의 진행이 의심되는 임의의 시간에 그리고 방문 치료의 중단에 스크리닝 방식으로 수득될 것이다. 세포수 및 유세포측정은 골수 및 말초 혈액으로부터 수집된 아세포의 분화의 상태를 평가하기 위해 사용된다. 측면 산란은 또한 화합물 1에 대한 반응에서 아세포의 복잡도를 계측하기 위해 분석된다.

[0601] 성별, 생년월일, 연령, 인종 및 민족을 포함한 대상체 인구통계 데이터는 선별 도중에 수득된다. 표 4는 등급 0 또는 등급 1의 ECOG 수행성 상태를 갖는 나이 53 내지 74 사이(중위 연령 62.5)의 AML 환자에 대한 임상 활성을 예시한다.

[0602] 임상 활성

표 4

[0603]

코호트 ¹ (투여*)	환자 번호	종양 유전학 ²	이전 요법의 특성	반응 ³ (주기)
1 (30 mg)	1	R140Q, FLT3-ITD, CEPBA	유도 → CR → 강화 → 재발 → 재유도 → FLT-3 억제제 → 지속적 질환	NE
	2	R140Q	1차 유도 실패	NE
	3	R140Q	유도 → CR → 강화 → 재발 → 재유도 → 지속적 질환	NE
	4	R140Q, NPM1	1차 유도 실패	CR (4)
	5	R172K, DNMT3A, CEBPA, ASXL1	유도 → CR → 강화 → 이식 → 재발 → 데시타빈 → 지속적 질환 → MEC → 지속적 질환	CRp (5)

2 (50 mg)	6	R140Q	유도 → CR → 강화 → 재발 → 5-아자 → 클로파라빈	PD
	7	R140Q, NPM1	유도 → CR → 강화 → 재발 → 5-아자	CR (3)
	8	R140Q, NPM1	유도 → CR → 강화 → 재발	CR (2)
	9	R172K	1차 유도 실패	PR (2)
	10	R140Q, NPM1	유도 → CR → 강화 → 재발	CRp (2)

[0604] * 화합물 1은 30 mg 또는 50 mg 유리 염기 당량 강도 용량으로 제공된다(예를 들면, 코호트 수준 1에서, 36mg의 화합물 1은 30mg의 염기 없는 화합물 3에 동등하다)

[0605] ¹ 화합물 1은 28일 주기의 제1일 내지 제28일에 1일 2회 경구로 (대략 12시간 마다) 단일 제제로서 투여됨.

[0606] ² IDH2 내 R140Q 돌연변이, IDH2, FLT3-ITD 내 R172K 돌연변이: Fms-관련 티로신 키나아제 3 (FLT3) 내부 병렬 중복 (ITD), CEPBA: CCAAT/인핸서 결합 단백질 알파, NPM1: 뉴클레오포스민 (핵성(neucleolar) 인단백질 B23), DNMT3A: DNA (시토신-5-)메틸전달효소 3 알파, ASXL1: 추가 성별 콤비(combs) 유사 1

[0607] ³ 반응 기준은 표 5에 정의된 바와 같이 평가됨. CR : 완전 관해, CRp : 완전 관해, 불완전 혈소판 회복, PR: 부분적 관해, PD: 질환 진행, NE: 평가가능하지 않음.

[0608] AML 치료는 전형적으로, (1) 모든 가시적인 백혈병을 제거할 목적인 관해 유도, 및 (2) 임의의 잔존하는 백혈병 세포를 치료하고 재발을 방지할 목적인 강화(후-관해 요법)인 두 가지 화학요법 단계로 분할된다. 재유도는 환자 재발에 따라 추후될 수 있다.

[0609] 유도 치료의 강도는 환자의 나이 및 건강에 의존한다. 젊은 환자, 예컨대 60 이하의 이들에게서, 유도는 종종 2가지 화학 약물, 사이타라빈(ara-C) 및 안트라사이클린 약물 예컨대 다우노루비신(다우노마이신) 또는 이다루비신으로의 치료를 포함한다. 때때로 제3 약물인 클라드리빈(류스타틴, 2-CdA)이 역시 주어진다. 좋지 못한 심장 기능이 있는 환자는 안트라사이클린으로 치료될 수 없고, 그래서 또 다른 화학 약물, 예컨대 플루다라빈(플루다라) 또는 토포테칸으로 치료될 수 있다. 백혈병이 뇌 또는 척수로 퍼진 드문 사건에서, 화학 약물은 역시 뇌척수액(CSF) 안으로 주어질 수 있다.

[0610] 유도는 백혈병 세포뿐만 아니라 대부분의 정상 골수 세포를 파괴한다. 대부분 환자는 위험하게 낮은 혈액 수치를 전개하고, 그리고 환자는 매우 아플 수 있다. 대부분 환자는 항생제 및 혈액 제제 주입을 필요로 한다. 백혈구 수를 증가하기 위한 약물이 또한 사용될 수 있다. 혈액 수치는 몇 주 동안 계속 떨어지는 경향이 있다. 보통, 환자는 이 시간 동안 병원에 머물러 있다.

[0611] 화학요법 치료 후 1 내지 2주에 골수 생검이 취해지고 그리고 골수 세포의 감소된 수를 보여야 했고, 그리고 보다 많은 화학요법과 달리, 10% 미만의 아세포가 제공될 수 있다. 때때로 줄기세포 이식이 이 시점에서 권고된다.

[0612] 만일 골수 생검이 골수 세포의 감소된 수 및 10% 미만의 아세포를 보인다면 몇 주 내에 정상 골수 세포가 돌아오고 새로운 혈구를 만들기 시작한다. 혈구 수치가 회복될 때, 골수 샘플은 백혈병이 관해가 있는지를 알기 위해 취해진다. 관해 유도는 보통 모든 백혈병 세포를 파괴하지 않아 소수는 종종 남아있다. 강화 치료 없이는, 백혈병은 몇 개월 내에 복원될 공산이 있다.

[0613] 유도는 관해가 달성되면 성공적인 것으로 간주된다. 추가 치료인 강화는 그런 다음 임의의 잔존하는 백혈병 세포를 파괴하고 그리고 재발을 방지하는 것을 돕기 위해 주어진다. 젊은 환자에 대해, AML 강화 요법을 위한 주요 선택은 몇 개의 사이클의 고-용량 사이타라빈(ara-C)(때때로 HiDAC로 공지됨), 동중이제(공여체) 줄기세포 이식, 또는 자가조직(환자의 자신) 줄기세포 이식이다. 줄기세포 이식 전에, 환자는 매우 고용량의 화학요법을 투여받아 모든 골수 세포를 파괴하고, 그 다음 줄기세포 이식에 의해 혈액 세포 생산을 회복한다. 줄기 세포 이식편은 표준 화학요법보다 많이 재발하는 백혈병의 위험을 감소하는 것으로 밝혀졌지만, 이들은 또한 치료로부터 사망의 증가된 위험을 포함하여 심각한 합병증을 보다 가지기 쉽다

[0614] 나이트 환자 또는 건강이 좋지 못한 이들은 이러한 집중적인 강화 치료를 견딜 수 없을 수 있다. 때로는, 이들에게 보다 집중적인 요법을 제공하는 것은 보다 많은 이점을 제공함이 없이 (치료-관련된 사망을 포함하여) 심각한 부작용의 위험을 일으킨다. 이들 환자는 1 또는 2 사이클의 보다 고용량 사이타라빈(보통 젊은 환자에서와 같이 아주 높지는 않음), 또는 중간-용량 Ara-C(MEC), 데시타빈, 5-아자시티딘, 클로파라빈, 1 또는 2 사이클의 표준 용량 사이타라빈, 가능하게는 이다루비신 또는 다우노루비신과 함께, 또는 비-골수절제 줄기세포 이식(미니-이식)으로 처리될 수 있다.

[0615] 표 5 및 표 6에 약술하는 다음의 기준을 사용하여 치료에 대한 반응을 평가한다.

[0616] MDS의 천연 이력의 변경에 대한, 제안된 변형된 국제 연구 그룹 반응 기준

표 5

범주	반응 기준(반응은 반드시 적어도 4주 지속한다)
완전한 관해	골수: $\leq 5\%$ 모든 세포주의 정상 성숙을 갖는 골수아세포* 지속적 이형성증이 인지된다*† 말초 혈액‡ Hgb ≥ 11 g/dL 혈소판 $\geq 100 \times 10^9/L$ 호중구 $\geq 1.0 \times 10^9/L$ † 아세포 = 0%
부분적인 관해	만일 치료 전 비정상이면 모든 CR 기준은 제외: 골수 아세포는 전처리에 걸쳐 $\geq 50\%$ 로 감소하였지만 여전히 $>5\%$ 임 세포질 및 형태학은 관련되지 않음
골수 CR†	골수: $\leq 5\%$ 골수아세포 및 전처리에 걸쳐 $\geq 50\%$ 감소† 말초 혈액: 만일 HI 반응이면, 이들은 골수 CR에 부가하여 인지된다†
무변 질환	적어도 PR을 달성하는 것을 실패지만 그러나 >8 wks 동안 진행의 증거 없음
장애	치료 동안 사망 또는 혈구감소증을 악화함에 의해 특성화된 질환 진행, 골수 아세포의 백분율에서의 증가, 또는 전처리보다 더욱 진행성 MDS FAB 하위유형으로 진행
CR 또는 PR 후 재발	하기 중 적어도 1: 전처리 골수 아세포 백분율로 복귀 과립구 또는 혈소판에서 최대 관해/반응 수준으로부터 $\geq 50\%$ 의 점감 ≥ 1.5 g/dL로 Hgb 농도 또는 주입 의존도의 감소
세포유전적 반응	완전: 신규한 것이 나타남이 없이 염색체 비정상의 사라짐 부분적: 염색체 비정상의 적어도 50%의 감소
질환 진행	다음에 갖는 환자에 대해: 5% 미만 아세포: $>5\%$ 아세포에 대해 $\geq 50\%$ 의 아세포 증가 5%-10% 아세포: $>10\%$ 아세포에 대해 $\geq 50\%$ 증가 10%-20% 아세포: $>20\%$ 아세포에 대해 $\geq 50\%$ 증가 20%-30% 아세포: $>30\%$ 아세포에 대해 $\geq 50\%$ 증가 하기 중 임의의 것: 과립구 또는 혈소판에서 최대 관해/반응으로부터 적어도 50% 점감 ≥ 2 g/dL로 Hgb에서의 감소 주입 의존
생존율	종점: 전체: 임의의 원인으로 사망 무-사건: 임의의 원인으로 실패 또는 사망 PFS: MDS로부터 질환 진행 또는 사망 DFS: 재발에 대한 시간 원인-특이적 사망: MDS에 관련된 사망

[0618] 공급원: Cheson, et al. *Blood*. 2006;108(2):419-25

[0619] 약어: MDS = 골수이형성 증후군; CR = 완전한 관해; Hgb = 헤모글로빈; HI = 혈액성 개선; PR = 부분적인 관해; FAB = 프랑스계-미국계-영국계; AML = 급성 골수 백혈병; PFS = 무진행 생존; DFS = 질환-없이 생존.

- [0620] 주석: IWG 반응 기준에 대한 결실은 도시되지 않았다.
- [0621] 주석: 헤모글로빈을 g/L로부터 g/dL로 전환하기 위해, g/L을 10으로 나눈다.
- [0622] *형성이상 변화는 형성이상 변화(변형)의 정상 범위를 고려하여야 한다.
- [0623] †IWG 반응 기준에 대한 변형(문헌 [Cheson, et al.] *J Clin Oncol*. 2003;21(24):4642-9).
- [0624] ‡일부 상황에서, 프로토콜 요법은 4-주 기간 전에 추가의 치료(예를 들면, 강화, 유지)의 개시를 요할 수 있다. 이러한 대상체는 요법이 시작될 때에 이들이 적합하게 되는 반응 카테고리에 포함될 수 있다. 반복된 화학요법 과정 동안 일시적 혈구감소증은 이들이 이전의 과정의 개선된 수치로 회복하는 한 반응의 차단 내구성으로 간주되지 않아야 한다.
- [0625] **혈액성 개선에 대한 제안된 변형된 국제 연구 그룹 반응 기준**

표 6

혈액성 개선*	반응 기준(반응은 반드시 적어도 8주 지속한다)
적혈구 반응(전처리, < 11g/dL)	≥1.5g/dL로 Hgb 증가 이전의 8 wk에서 전처리 주입 수와 비교된 적어도 4 RBC 주입/8 wk의 절대 수로 RBC 주입 단위의 관련된 감소 RBC 주입 반응 평가에서 ≤9.0g/dL 전처리 수치의 Hgb에 대해 단지 주어진 RBC 주입†
혈소판 반응 (전처리, < 100 × 10 ⁹ /L)	>20 × 10 ⁹ /L 혈소판으로 시작한 환자에 대해 ≥30 × 10 ⁹ /L의 절대적인 증가 <20 × 10 ⁹ /L로부터 >20 × 10 ⁹ /L로 그리고 적어도 100% 만큼 증가‡
호중구 반응(전처리, < 1.0 × 10 ⁹ /L)	적어도 100% 증가 및 절대적인 증가 >0.5 × 10 ⁹ /L†
HI 후 진행 또는 재발‡	하기 중 적어도 1: 과립구 또는 혈소판에서 최대 반응 수준으로부터 적어도 50% 점감 > 1.5 g/dL로 Hgb의 감소 주입 의존

- [0627] 공급원: Cheson, et al. *Blood*. 2006;108(2):419-25
- [0628] 약어: Hgb는 헤모글로빈; RBC: 적혈구; HI: 혈액성 개선을 나타냄.
- [0629] 주석: IWG 반응 기준에 대한 결실은 도시되지 않았다.
- [0630] 주석: 헤모글로빈을 g/L로부터 g/dL로 전환하기 위해, g/L을 10으로 나눈다.
- [0631] *≥1 주 떨어져 (주입에 의해 영향을 받지 않은) 적어도 2번 측정의 전처리 수치 평균 (변형).
- [0632] †IWG 반응 기준에 대한 변형(문헌 [Cheson, et al.] *J Clin Oncol*. 2003;21(24):4642-9)
- [0633] ‡또 다른 설명, 예컨대 급성 감염, 화학요법의 반복된 과정(변형), 위장 출혈, 용혈, 등이 없는 경우. 2 종류의 적혈구 및 혈소판 반응이 개별적인 반응 패턴에 의해서뿐만 아니라 전체로 보고되는 것이 권고된다.
- [0634] **IPSS에 따른 세포유전적 분류 및 신규한 5-그룹 분류**

표 8

분류/ 예후 그룹	상세불명의 선천 기형		
	단일	이중 실선	복합체
IPSS			
양호	정상; Y; del(5q); del(20q)	—	—
중간정도	기타	임의	—
불량	7*	—	≥ 3 [†]
5-그룹			
매우 양호	Y; del(11q)	—	—

양호	정상; del(5q); del (20q); del(12p)	del(5q) 포함	—
중간정도	del(7q); +8; i(17q); +19; 기타 임의의 것	기타 임의의 것	—
불량	7; Inv(3)/t(3q)/del(3q)	7/ del(7q) 포함	3 ⁺
매우 불량	—	—	> 3 ⁺

[0636] Greenberg P, et al. 골수이형성 증후군에서 예후를 평가하기 위한 국제 평점 체계[오식은 혈액에서 나타난다. 1998;91(3):1100]. Blood 1997;89(6):2079-2088.

[0637] Schanz J, et al. 골수이형성 증후군이 있는 환자 2351 명의 연합된 다중중심 분석은 국제 예후 평점 체계에서 골수이형성 증후군의 좋지 못한-위험의 세포유전학의 과소평가를 나타낸다. J Clin Oncol 2011;29(15):1963-1970.

[0638] —는 해당 없음을 나타낸다

[0639] * 임의의 염색체 7 비정상

[0640] † 클론 비정상 수

[0641] 표 7은 등급 0, 1, 또는 2의 ECOG 수행성 상태(무변 질환을 갖는 5명, 진행성 질환을 갖는 6명, 평가가능하지 않은 10명 환자는 표 7에 포함되지 않음)를 갖는 나이 48 내지 81 사이(중위 연령 68)의 IDH2의 변이체 대립유전자의 존재에 의해 특성화된 진행성 혈액 악성종양이 있는 총 35명 환자 중 14명 환자에 대한 임상 활성을 예시한다. 호중구 수치는 15일 1주기로 증가한다. 백혈구 수치 및 호중구 수치는 반응이 있는 환자에서 15일 2주기로 정상 범위 내에 있다.

[0642] 임상 활성

표 7

[0643]

코호트 (투여†)	환자 질병 (세포유전학)	종양 유전학 ³	이전 요법의 특성	반응 ⁴ (주기) ⁵
1 (30mg) ¹	AML (정상)	R140Q, FLT3	재발 1 → 재-유도 실패	CR (4)
	AML (정상)	R172K, DNMT3A, ASXL1, FLT3	재발 1 (동종-이식 후) → 재-유도 실패	CRp (5)
	MDS, 이전 AML (정상)	R140Q, FLT3	MDS에 대한 이전 요법 무	CR (1)
	AML, 이전 MPD (단염색체성 7)	R140Q	1차 유도 실패	PR (2)
2 (50mg) ¹	AML (3염색체성 8, t(17;18))	R140Q	재발 1 → 재-유도 실패	CR* (3)
	AML (세염색체증 8)	R140Q	재발 1	CR (2)
	AML (정상)	R172K	1차 유도 실패	PR (2)
	AML (정상)	R140Q, NPM1	재발 1	Cr i (2)
	AML (t(1;13))	R140Q	1차 유도 실패 → 재발 (동종이식 후)	CR** (1)
3 (75mg) ¹	CMMML (정상)	R140Q	재발 1 → 재발 2	PR (2)

4 (100 mg) ²	AML, 이전 MDS/ CMML (정상)	R140Q, NPM1, FLT3	1차 유도 실패 → 재-유도 실패	CR (1)
5 (100 mg) ¹	MDS (세염색체증 11)	R140Q, DNMT3A, ASXL1	난치성 1	CRp (2)
	MDS (정상)	R140Q	난치성 1	PR (2)
6 (150 mg) ²	MDS (정상)	R140Q	MDS에 대한 이전 요법 무	PR (1)

[0644] † 화합물 1은 30, 50, 75, 100 또는 150mg 유리 염기 당량 강도 용량으로 제공됨(예를 들면, 코호트 수준 1에서, 36mg의 화합물 1은 30mg의 염기 없는 화합물 3에 동등하다)

[0645] * 1일 5주기에서 골수 아세포 7%. 용량은 1일 2회(대략 매 12시간) 경구로 투여된 단일 제제로서 75mg(유리 염기 당량)으로 확대됨

[0646] ** 골수 아세포는 1일 3주기에서 11% 증가함. 용량은 1일 2회(대략 매 12시간) 경구로 투여된 단일 제제로서 75mg(유리 염기 당량)으로 확대됨

[0647] ¹ 화합물 1은 28일 주기의 제1일 내지 제28일에 1일 2회 경구로 (대략 12시간 마다) 단일 제제로서 투여됨.

[0648] ² 화합물 1은 28일 주기의 제1일 내지 제28일에 1일 1회 경구로 투여된 단일 제제로 투여됨.

[0649] ³ 국부 평가에 기반된 종양 유전학. IDH2 내 R140Q 돌연변이, IDH2, FLT3-ITD 내 R172K 돌연변이: Fms-관련 티로신 키나아제 3 (FLT3) 내부 병렬 중복 (ITD), CEPBA: CCAAT/인헨서 결합 단백질 알파, NPM1: 뉴클레오포스민 (핵성(neucleolar) 인단백질 B23), DNMT3A: DNA (시토신-5-)메틸전달효소 3 알파, ASXL1: 추가 성별 콤브(combs) 유사 1

[0650] ⁴ 반응 기준은 표 5 및 6에 정의된 바와 같이 평가됨. CR : 완전 관해, CRp : 완전 관해, 불완전 혈소판 회복, CRi: 완전한 관해, 불완전한 혈액성 회복, PR: 부분적 관해, PD: 질환 진행, NE: 평가가능하지 않음.

[0651] ⁵ 완전한 관해가 있는 다섯 환자는 1 내지 4개월의 범위로, 2.5개월보다 더 큰 지속시간을 가진다.

[0652] 통계 분석

[0653] 연구의 목적은 화합물 1의 MTD를 예측하는 것이기 때문에 통계학적 분석은 사실상 주로 설명적이다. 적절한 성향, 인구통계학, 기준치, 안전성, PK, PD 및 임상 활성 파라미터에 대한 도표작성이 생성되며 용량 수준 및 전체로 표시된다. 범주적 변수를 빈도 분포(대상체의 수 및 백분율)에 의해 요약되고, 연속 변수를 설명적 통계(평균, 표준 편차, 중앙값, 최소값 및 최대값)에 의해 요약된다.

[0654] 이상반응을 약물 규제업무용 의학사전(Medical Dictionary for Regulatory Activities: MedDRA) 시스템 기관 분류 및 바람직한 용어에 의해 요약된다. 모든 치료 후 생기는 AE(TEAE), 치료 관련 AE(적어도 가능하게는 약물이 관련된 것으로 연구자들에 의해 고려되는 것), SAE, AE에 기인하는 중단 및 적어도 등급 3 중증도의 AE에 대해 별개의 도표를 만든다. 대상체에 따른 목록은 치료의 중단을 야기하는 사망, SAE, DLT 및 AE를 제공한다.

[0655] 설명적 통계학은 각각의 연구 중인 평가에 대한 그리고 연구에 대한 마지막 평가에 대한 기준으로부터의 실제 값과 변화로서 제시하는 임상 실험, ECG 간격, LVEF 및 활력 징후 데이터를 제공한다. 시프트 분석은 실험실 파라미터 및 ECOG PS에 대해 수행된다.

[0656] 설명적 통계학(즉, 대상체의 수, 평균, 표준 편차, 기하평균 및 변동계수, 중앙값, 최소값 및 최대값)을 사용하여 각각의 투여 그룹에 대해, 그리고 적절하다면, 전체 코호트에 대해 PK 파라미터를 요약한다. 이러한 파라미터는 (비제한적으로) C_{max}, 시간 대 최대 농도(T_{max}), AUC, 제거 반감기, 및 소변 내 무변화 배출된 약물의 분율을 포함한다. C_{max}와 AUC 둘 다와 용량 사이의 관계를 용량 비례적으로 그래프로 연구한다.

[0657] 해당 장소의 연구자에 의해 평가되는 치료에 대한 반응을 변형된 IWG를 사용하여 도표화한다. 각각의 용량 수준

및 전체에 대해 반응물에 대한 양측 90% 신뢰구간을 산출한다. 데이터는 코호트 팽창 단계에서 대상체에 대한 약성중량의 유형에 의해 요약된다.

실시예 6:

표 A에 기재한 건조 배합 공정을 이용하여 5 mg 및 10 mg 용량 강도 정제(유리 염기 당량)을 제조할 수 있다.

표 A

성분	중량 조성물	5 mg 정제* 양 정제 당(mg)	10 mg 정제* 양 정제 당 (mg)
화합물 1	6%	6.0	12.0
미세결정성 셀룰로오스	80%	80.0	160.0
하이드록시프로필 셀룰로오스	2%	2.0	4.0
전분 글리콜산 나트륨	8%	8.0	16.0
나트륨 라우릴 설페이트	1%	1.0	2.0
하이프로멜로스 아세테이트 석시네이트 (하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 석시네이트)	1%	1.0	2.0
콜로이드 이산화규소	1%	1.0	2.0
마그네슘 스테아레이트	1%	1.0	2.0
총합	100%	100.0	200.0

*유리-염기 당량

표 B에 기재한 건조 과립화 공정을 이용하여 50 mg 및 200 mg 용량 강도 정제(유리 염기 당량)을 제조할 수 있다.

표 B

성분		중량 조성물	50 mg 정제* 정제 당 양(mg)	200 mg 정제* 양 정제 당(mg)
과립내	화합물 1	40%	60.0	240.0
	미세결정성 셀룰로오스	35%	52.5	210.0
	하이드록시프로필 셀룰로오스	2%	3.0	12.0
	전분 글리콜산 나트륨	6%	9.0	36.0
	나트륨 라우릴 설페이트	1%	1.5	6.0
	하이프로멜로스 아세테이트 석시네이트	1%	1.5	6.0
	콜로이드 이산화규소	1.50%	2.25	9.0
	마그네슘 스테아레이트	0.75%	1.125	4.5
과립밖	미세결정성 셀룰로오스	9.50%	14.25	57.0
	전분 글리콜산 나트륨	2%	3.0	12.0
	콜로이드 이산화규소	0.50%	0.75	3.0
	마그네슘 스테아레이트	0.75%	1.125	4.5
	총합	100%	150.0	600.0

*유리-염기 당량

표 C에 기재하는 바와 같은 건조 과립화 통상적인 배합 공정을 이용하여 25 mg, 50 mg, 100 mg 및 150 mg 용량 강도 정제(유리 염기 당량)를 제조할 수 있다.

[0668] 표 C

성분	중량 조성물	100 mg 정제* 정제 당 양(mg)	150 mg 정제* 정제 당 양(mg)
화합물 1	30%	120.0	180.0
미세결정성 셀룰로오스	45%	180.0	270.0
하이드록시프로필 셀룰로오스	2%	8.0	12.0
전분 글리콜산 나트륨	6%	24.0	36.0
나트륨 라우릴 설페이트	1%	4.0	6.0
하이프로멜로스 아세테이트 석시네이트	1%	4.0	6.0
콜로이드 이산화규소	1.50%	6.0	9.0
마그네슘 스테아레이트	0.75%	3.0	4.5
미세결정성 셀룰로오스	9.50%	38.0	57.0
전분 글리콜산 나트륨	2%	8.0	12.0
콜로이드 이산화규소	0.50%	2.0	3.0
마그네슘 스테아레이트	0.75%	3.0	4.5
총합	100%	400.0	600.0

[0669]

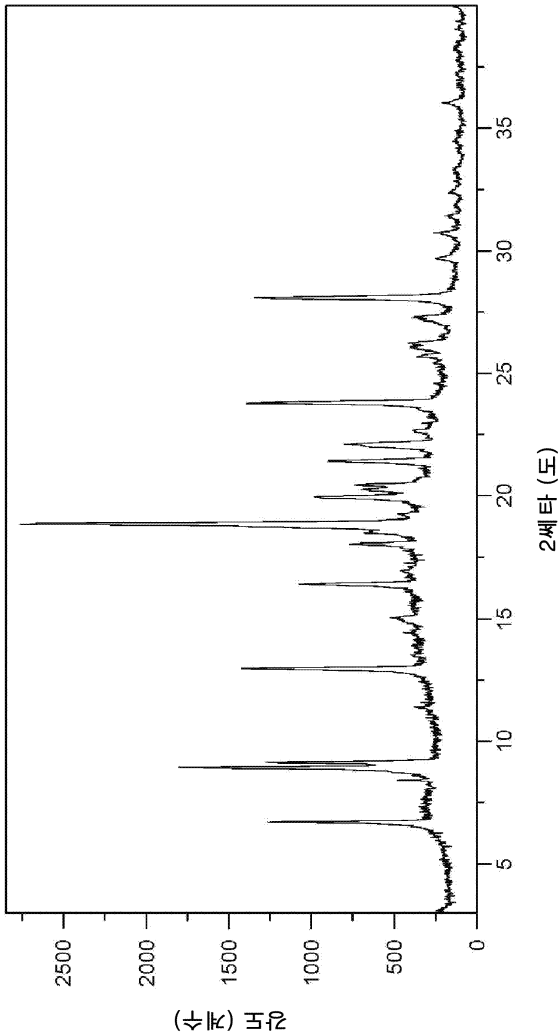
[0670] *유리-염기 당량

[0671] 본 발명을 명확함 및 이해의 목적을 위해 일부 상세하게 기재하였지만, 이들 특정 구현예는 예시적인 것이며 제한하지 않는 것으로 고려되어야 한다. 특정 구현예에 의해서보다 첨부하는 청구범위에 의해 나타날 수 있는 본 발명의 진정한 범주로부터 벗어나는 일 없이 형태 및 상세한 설명의 다양한 변형이 이루어질 수 있다는 것이 본 개시내용을 읽는 당업자에 의해 인식될 것이다.

[0672] 본 명세서에서 언급되는 특허 및 과학적 문헌은 당업자에 대해 이용 가능한 지식을 확립한다. 다르게 정의되지 않는다면, 사용된 본 명세서에서 모든 기술적 및 과학 용어는 본발명이 속하는 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다. 본 명세서에서 인용되는 발행된 특허, 출원 및 참고 문헌은 각각이 구체적이고 개별적으로 참고로 포함되는 것과 동일한 정도로 본 명세서에 참고로 포함된다. 불일치되는 경우에, 정의를 포함하는 본 개시내용으로 조절할 것이다.

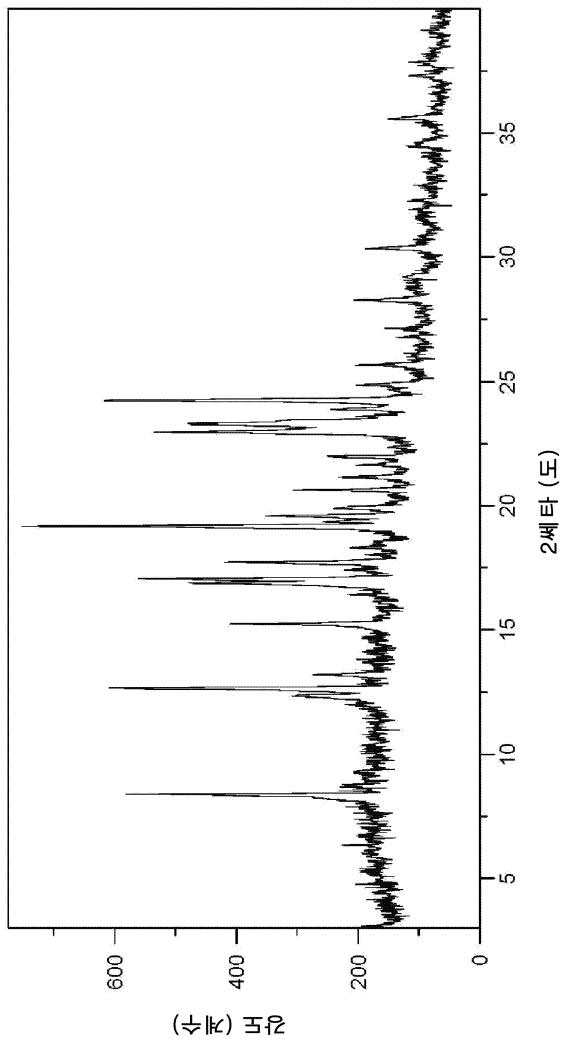
도면

도면1



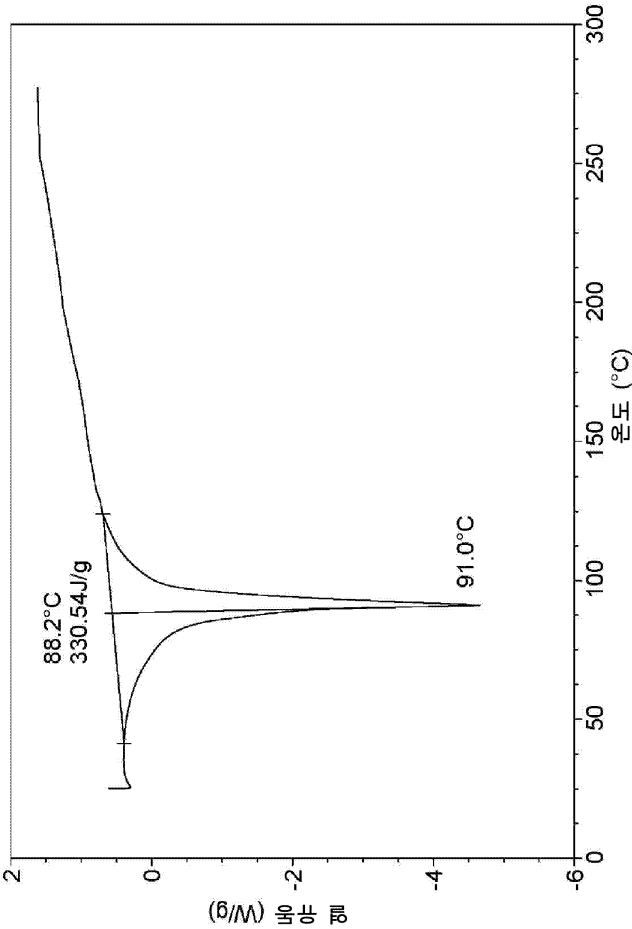
형태 1의 XRPD 패턴

도면2



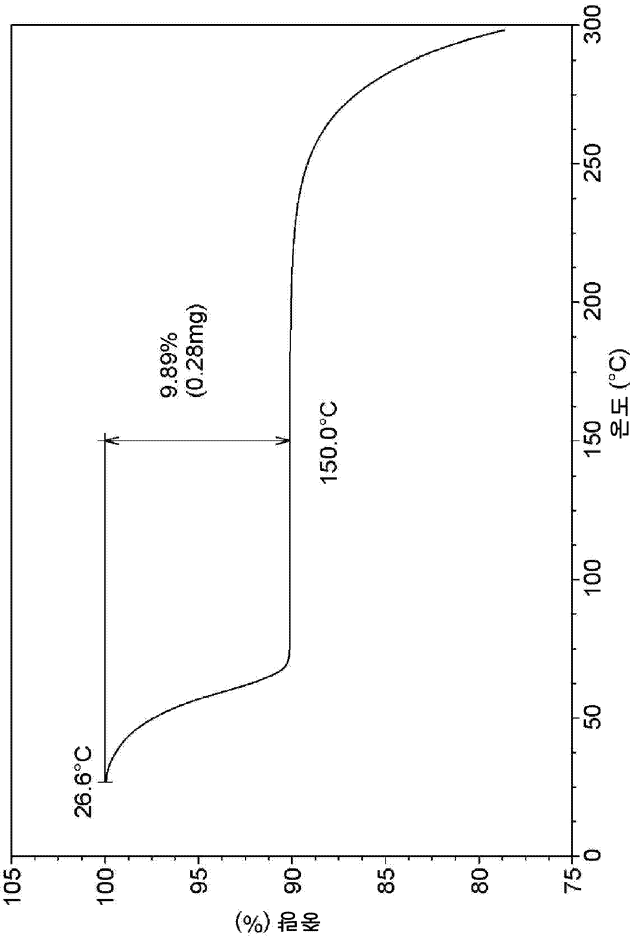
형태 2의 XRPD 패턴

도면3



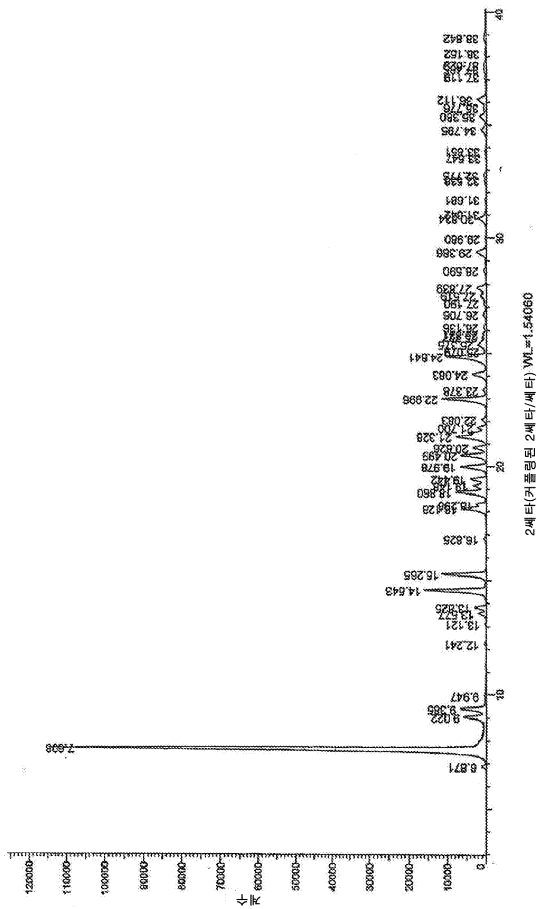
형태 2의 DSC 프로파일

도면4



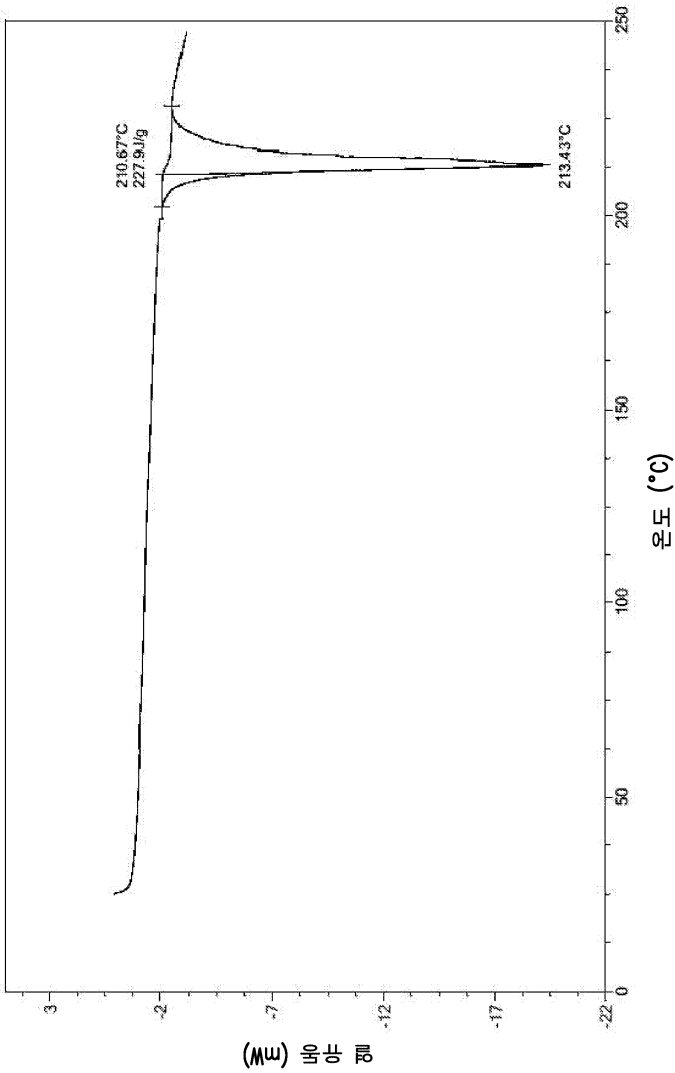
형태 2의 TGA 프로파일

도면5



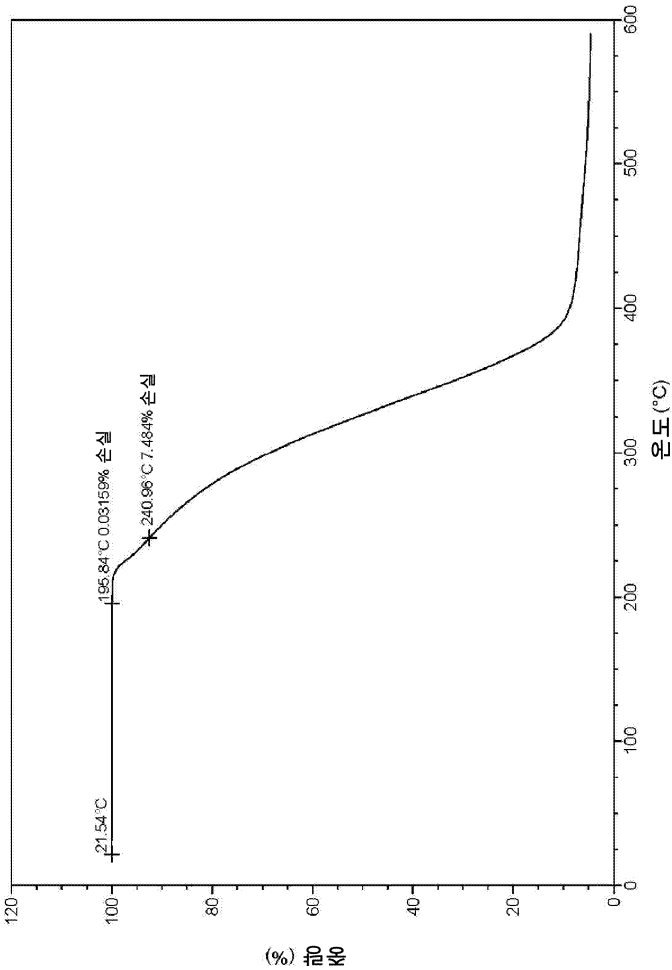
형태 3의 XRPD 패턴

도면6



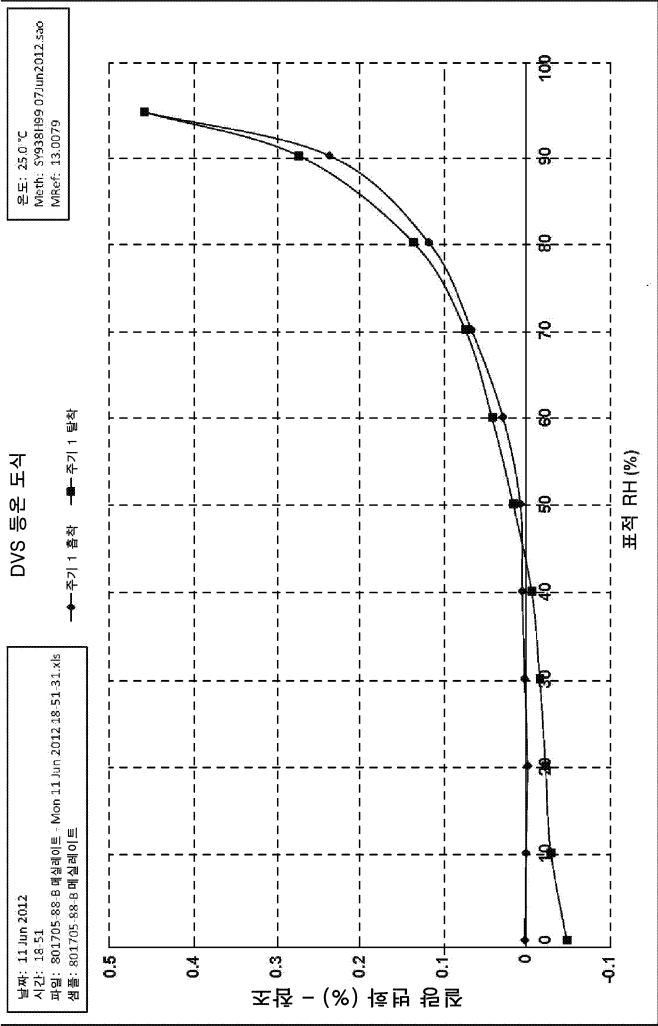
형태 3의 DSC 프로파일

도면7



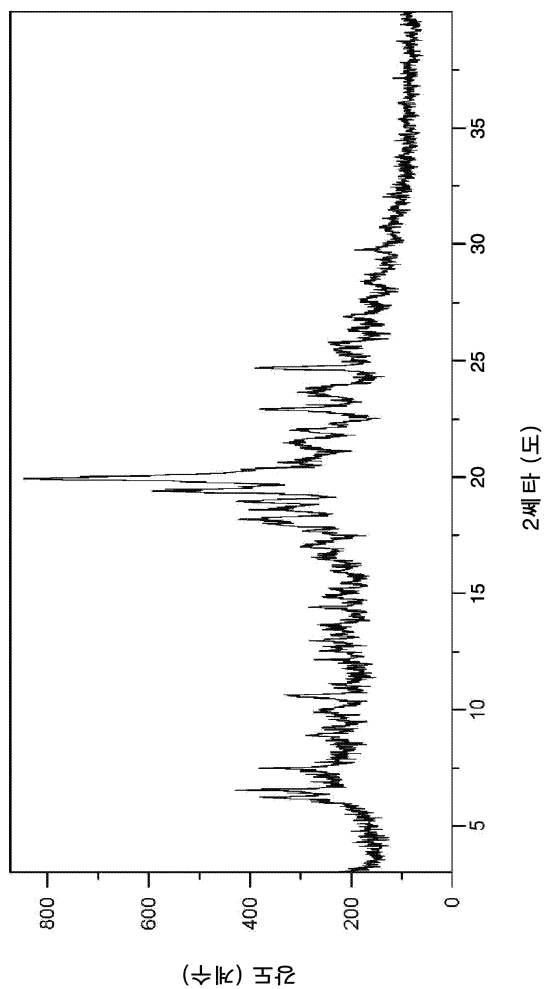
형태 3의 TGA 프로파일

도면8



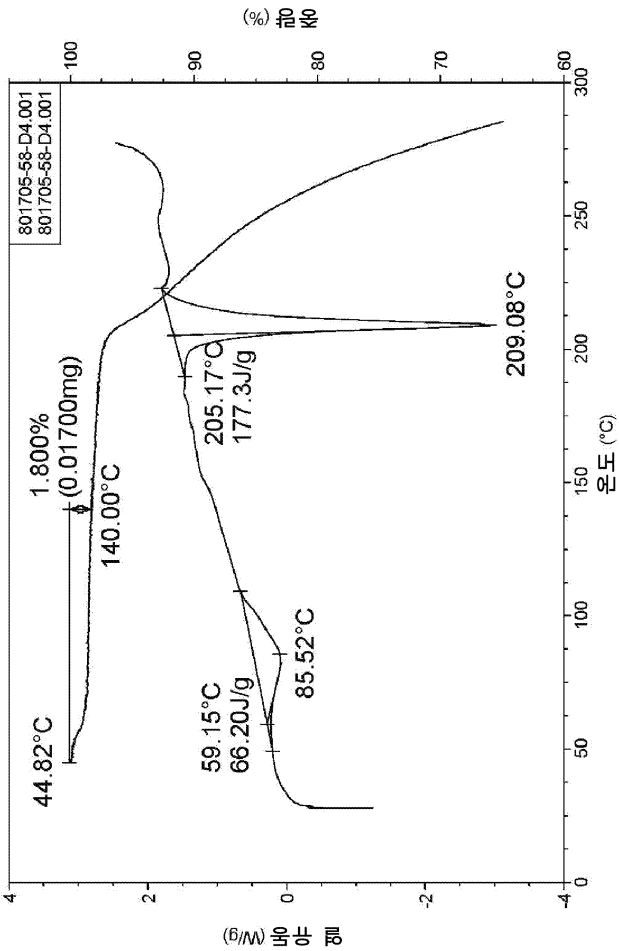
형태 3의 DVS 프로파일

도면9



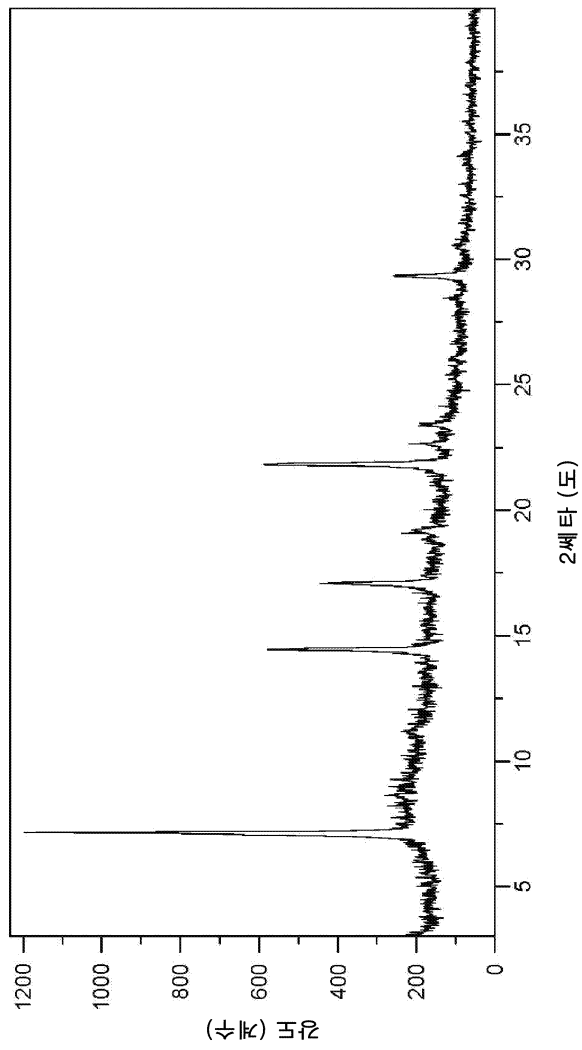
형태 4의 XRPD 패턴

도면10



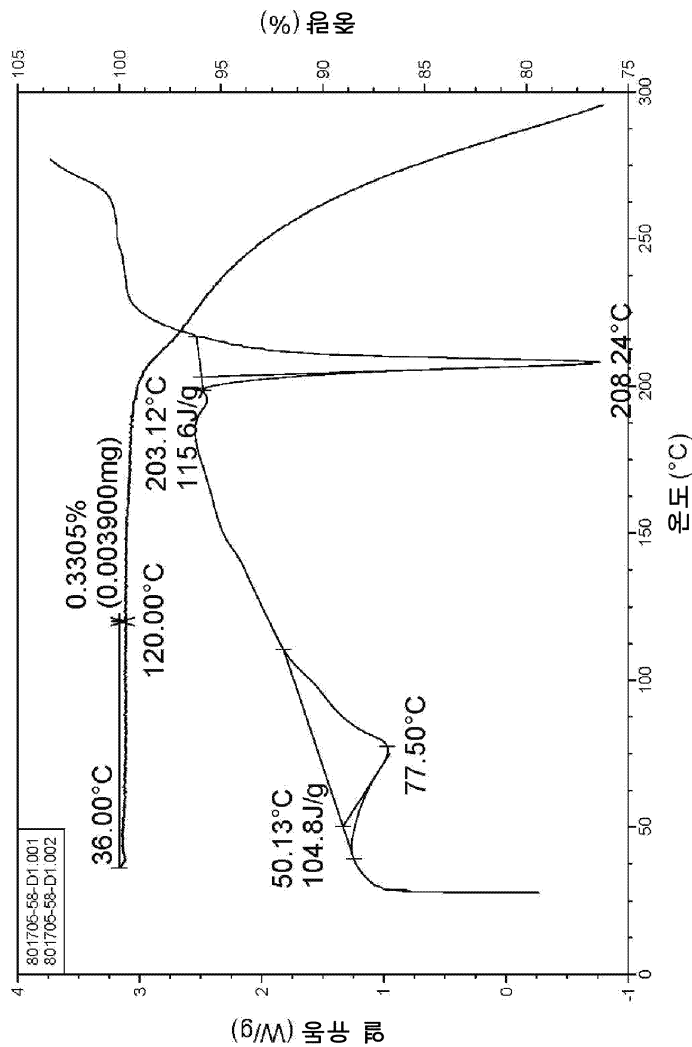
형태 4의 DSC 및 TGA 프로파일

도면11



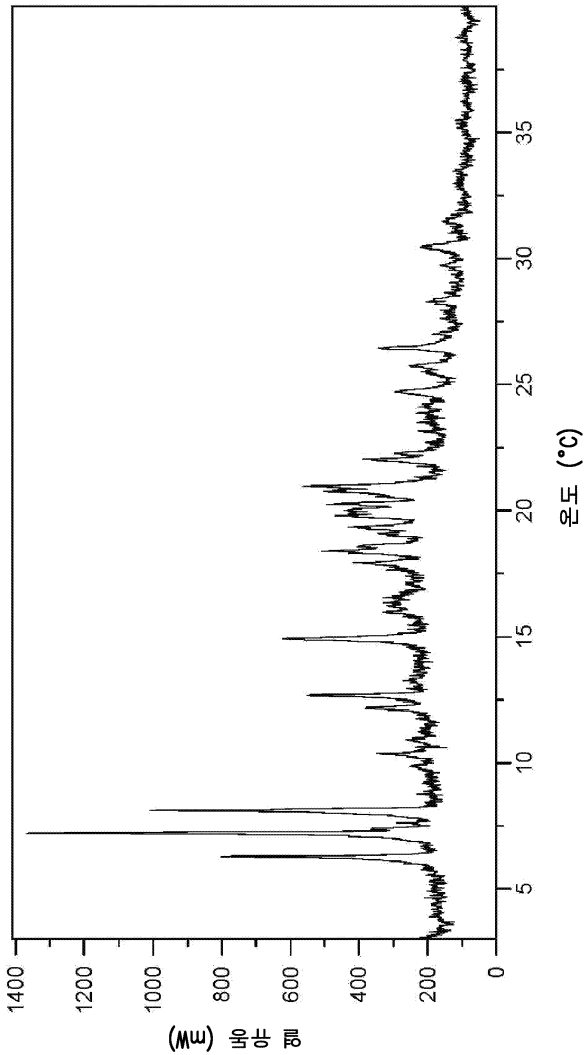
형태 5의 XRPD 패턴

도면12



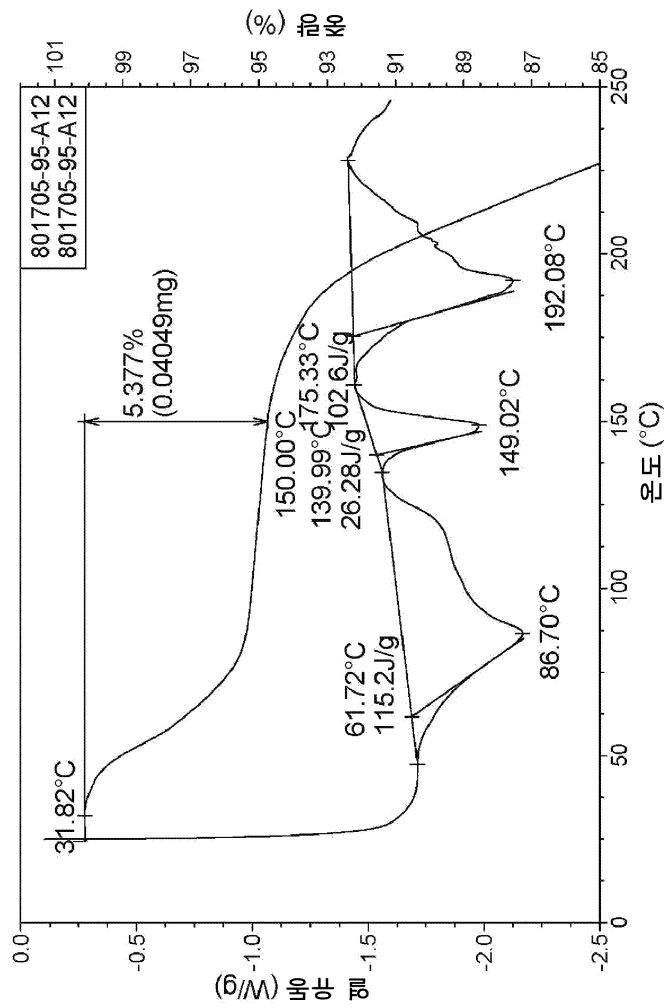
형태 5의 DSC 및 TGA 프로파일

도면13



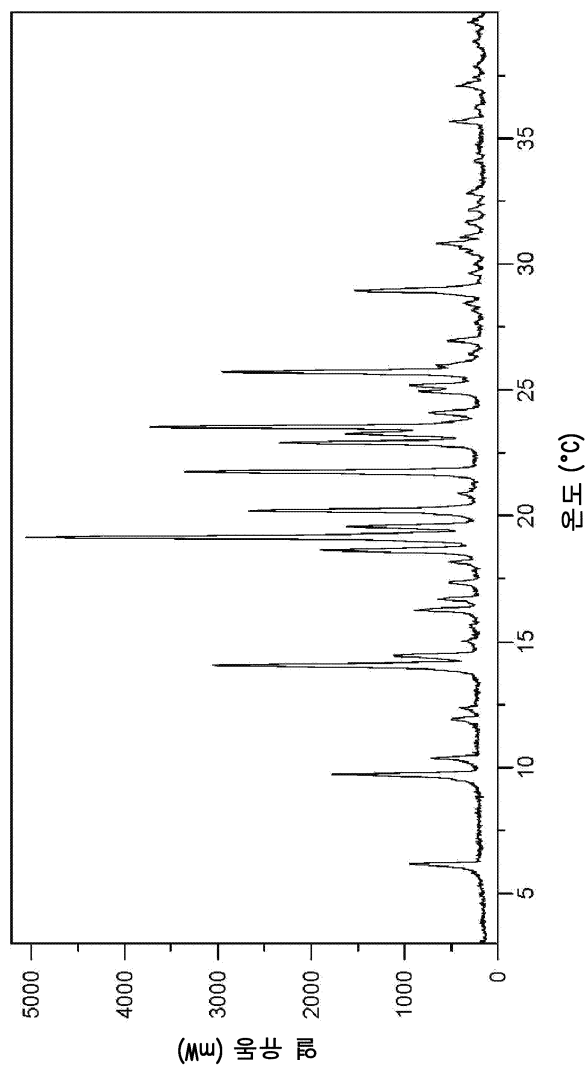
형태 6의 XRPD 패턴

도면14



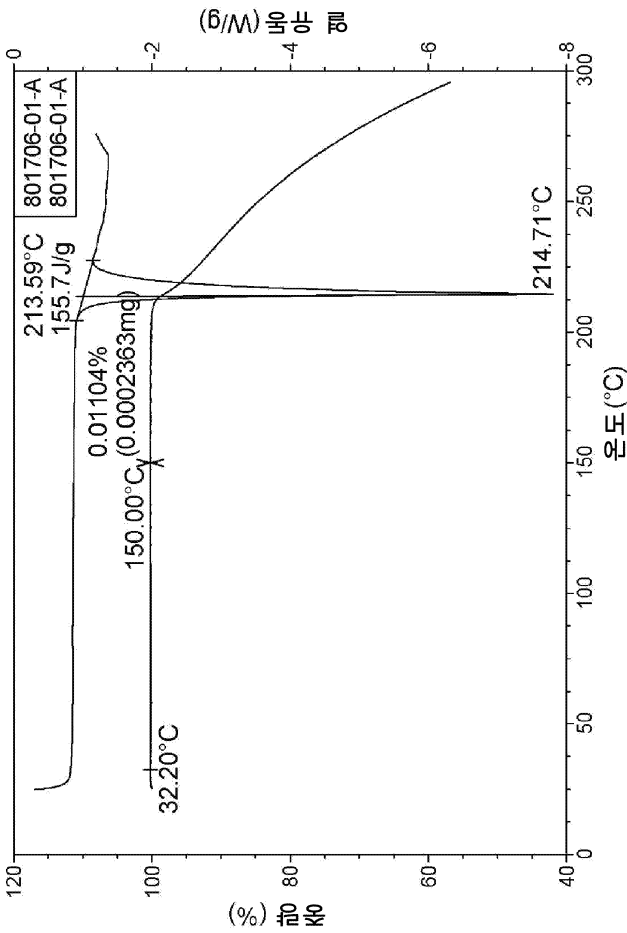
형태 14의 DSC 및 TGA 프로파일

도면15



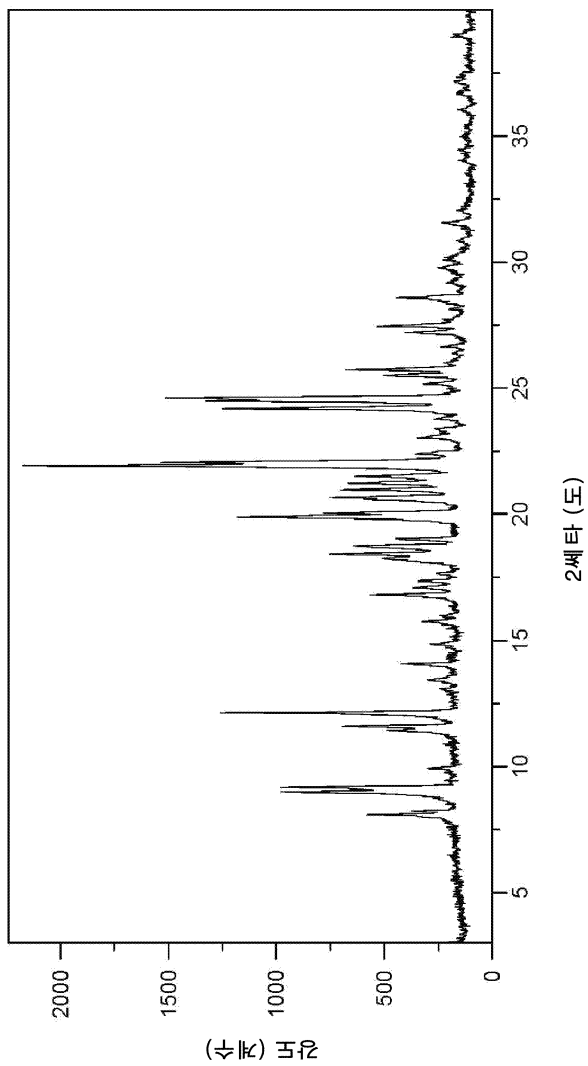
형태 7의 XRPD 패턴

도면16



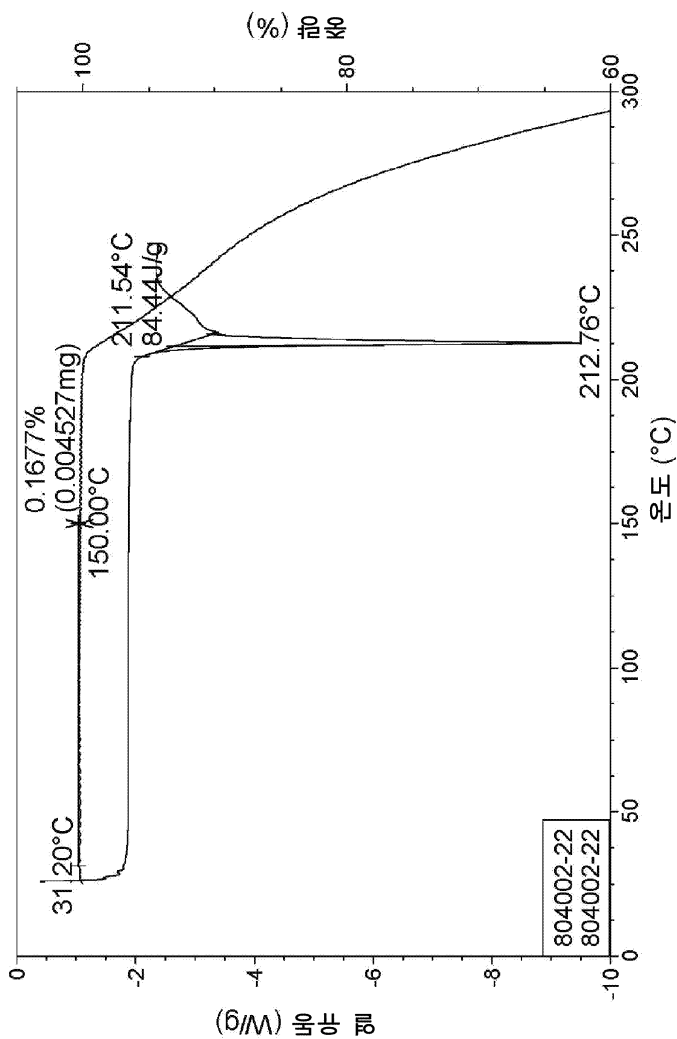
형태 7의 DSC 및 TGA 프로파일

도면17



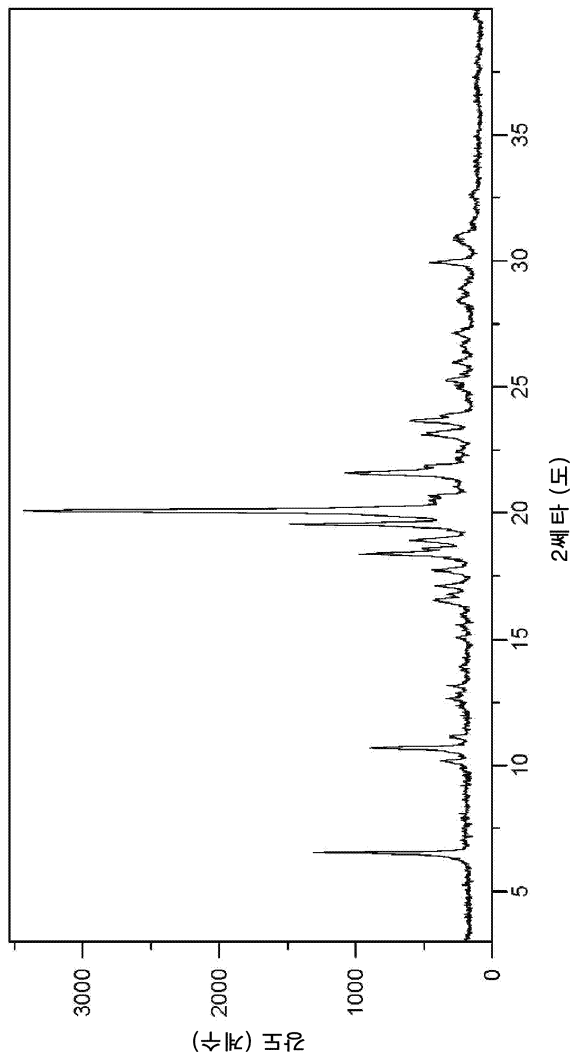
형태 8의 XRPD 패턴

도면18



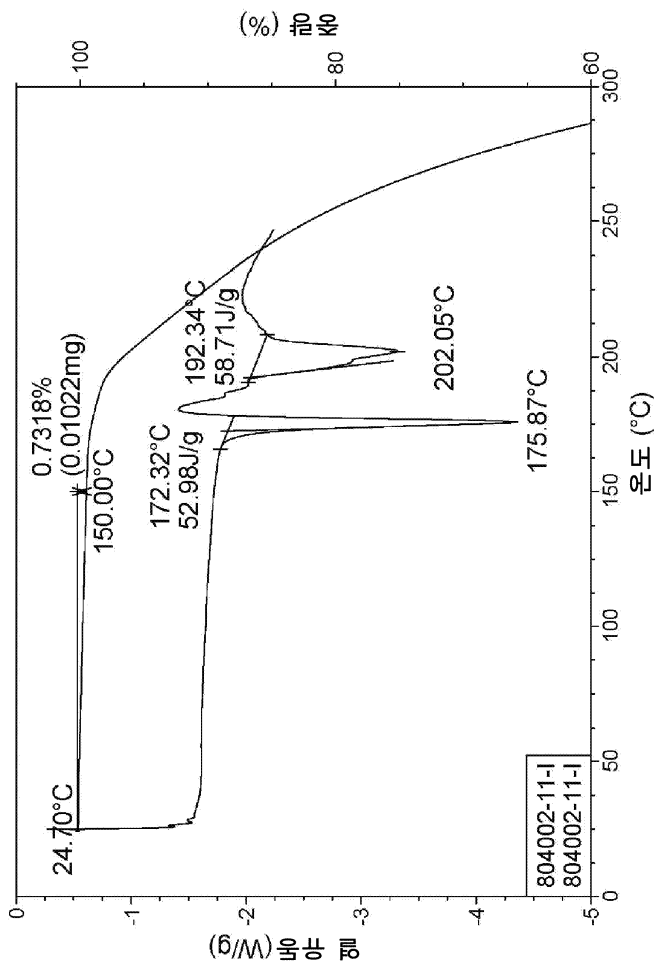
형태 8의 DSC 및 TGA 프로파일

도면19



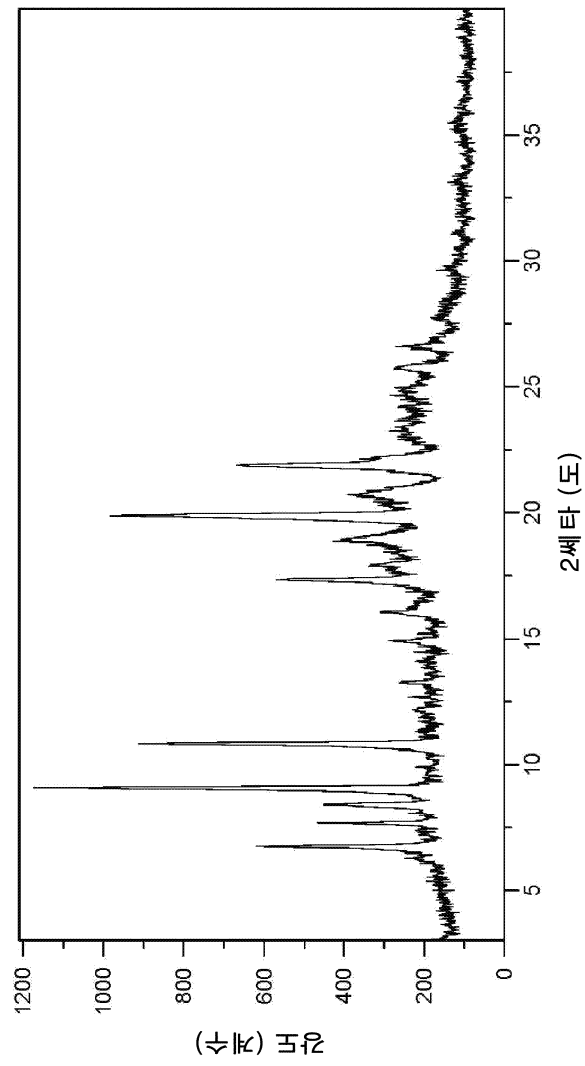
형태 9의 XRPD 패턴

도면20



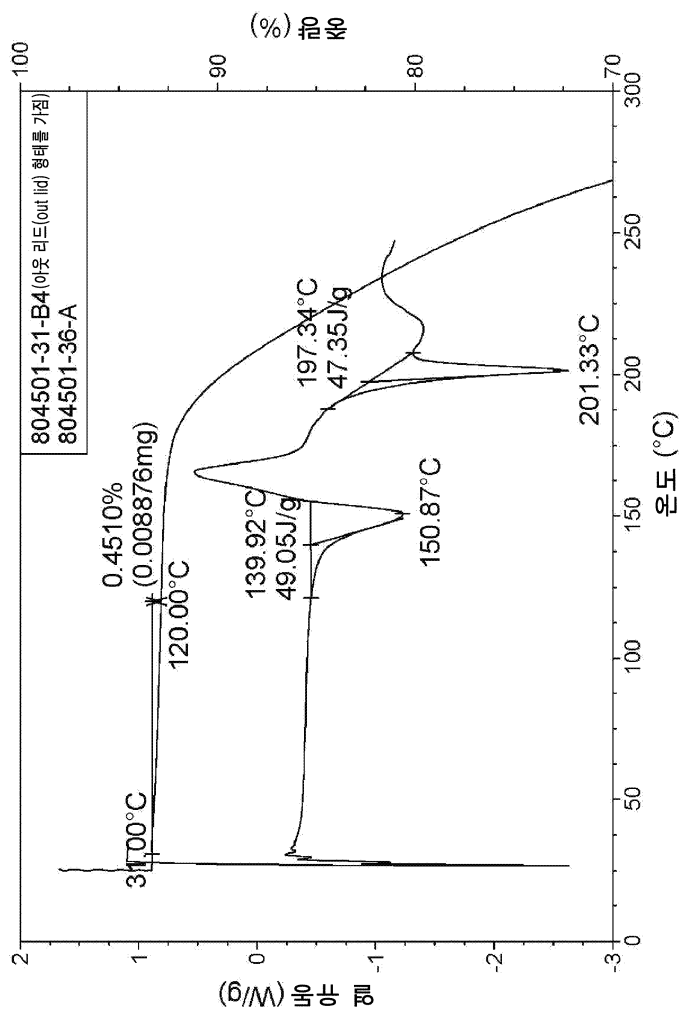
형태 9의 DSC 및 TGA 프로파일

도면21



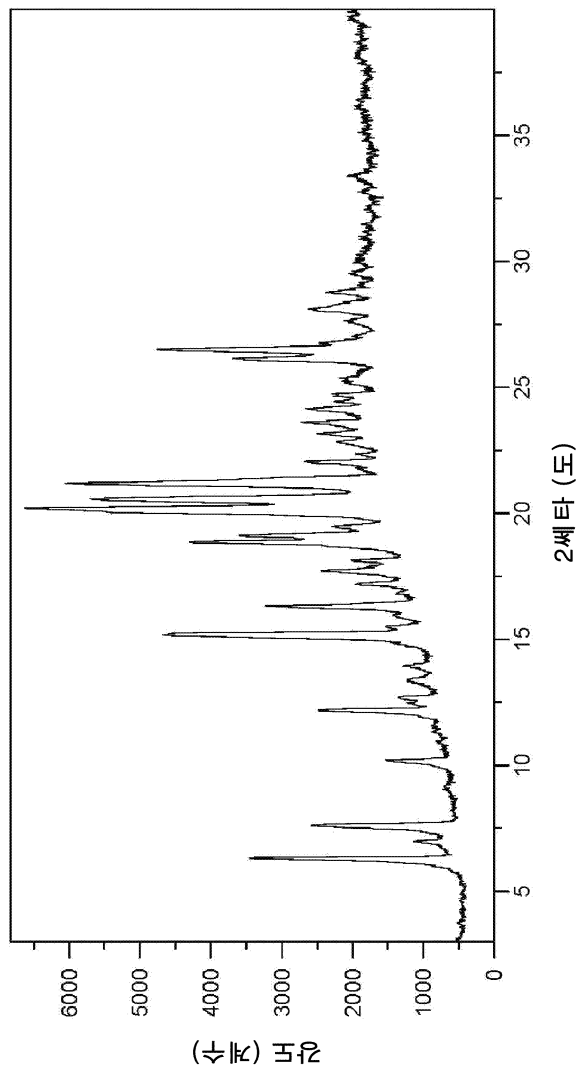
형태 10의 XRPD 패턴

도면22



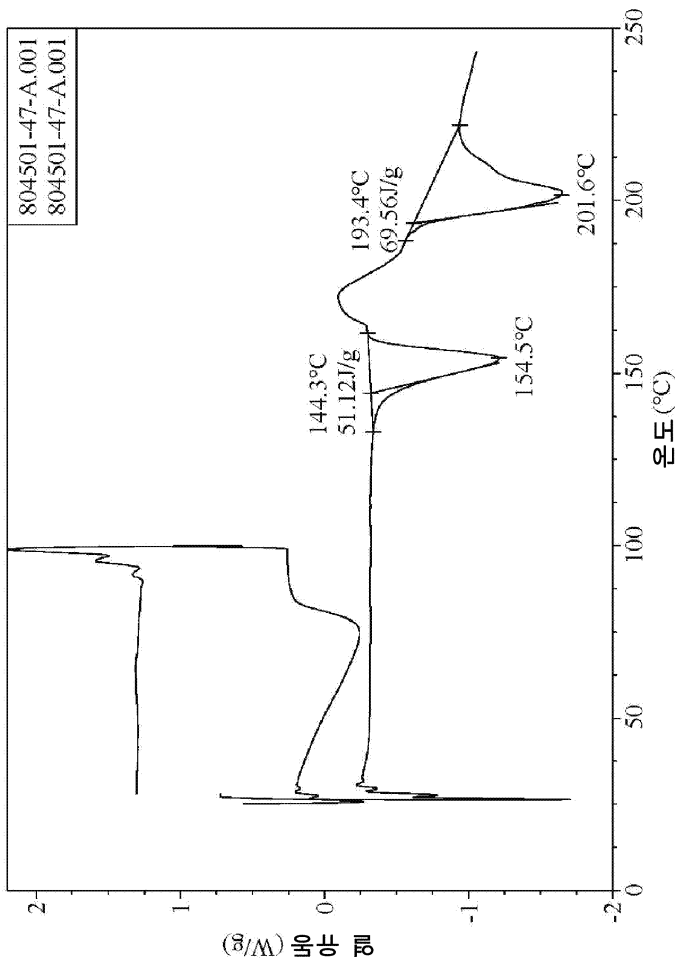
형태 10의 DSC 및 TGA 프로파일

도면23



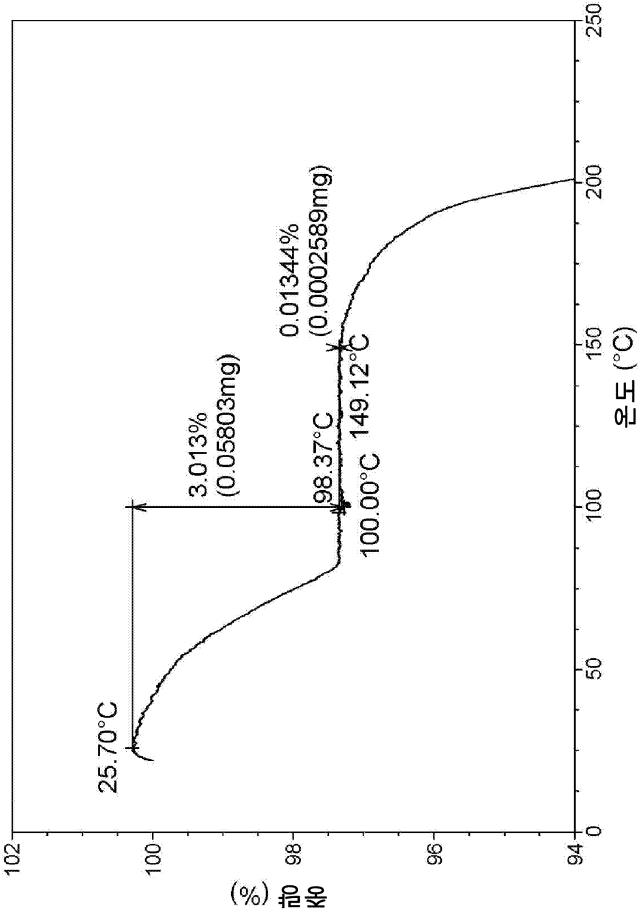
형태 11의 XRPD 패턴

도면24



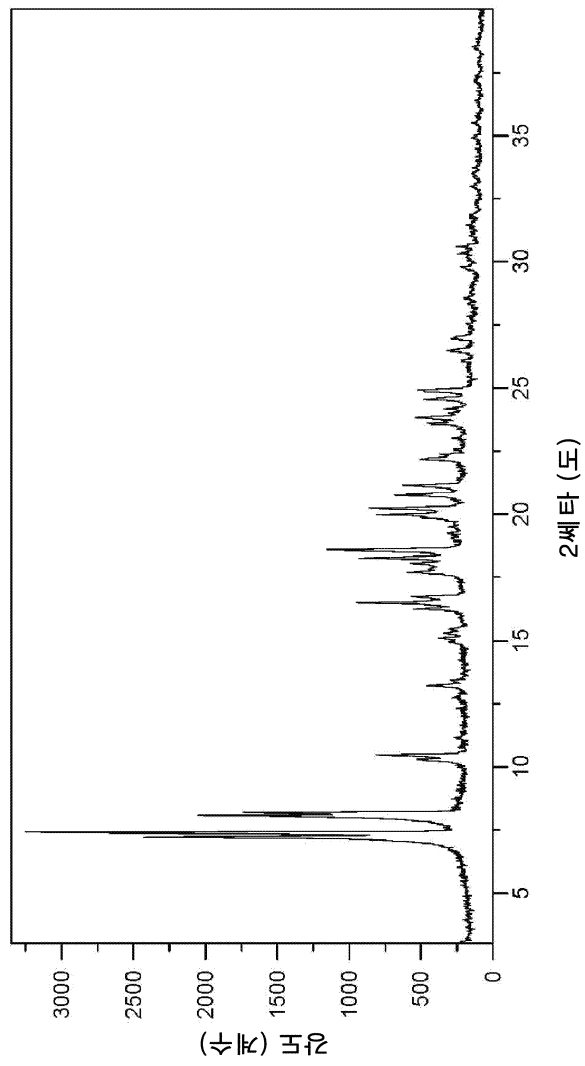
형태 11의 DSC 프로파일

도면25



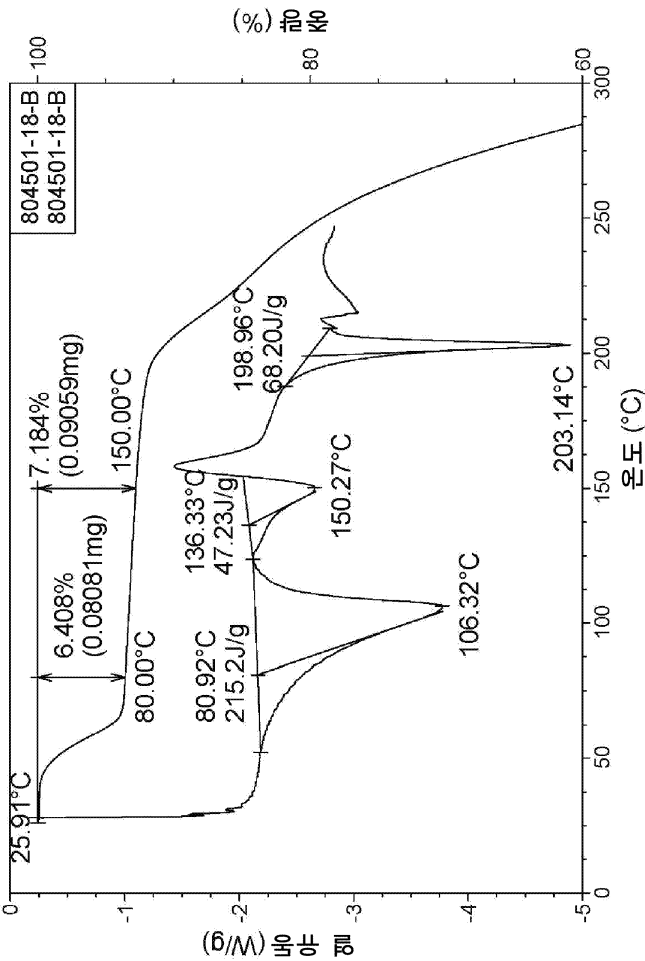
형태 11의 TGA 프로파일

도면26



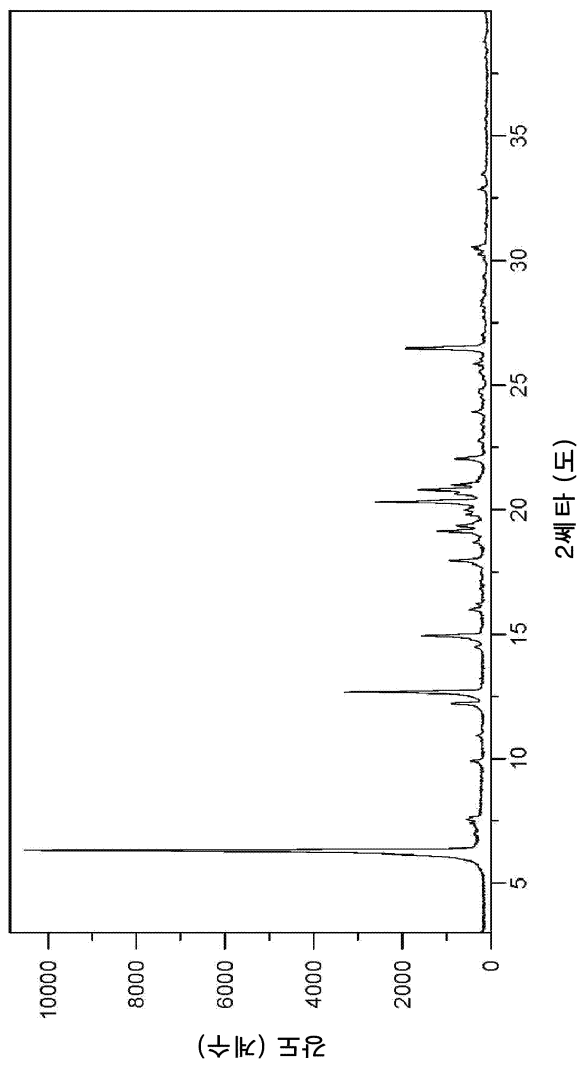
형태 12의 XRPD

도면27



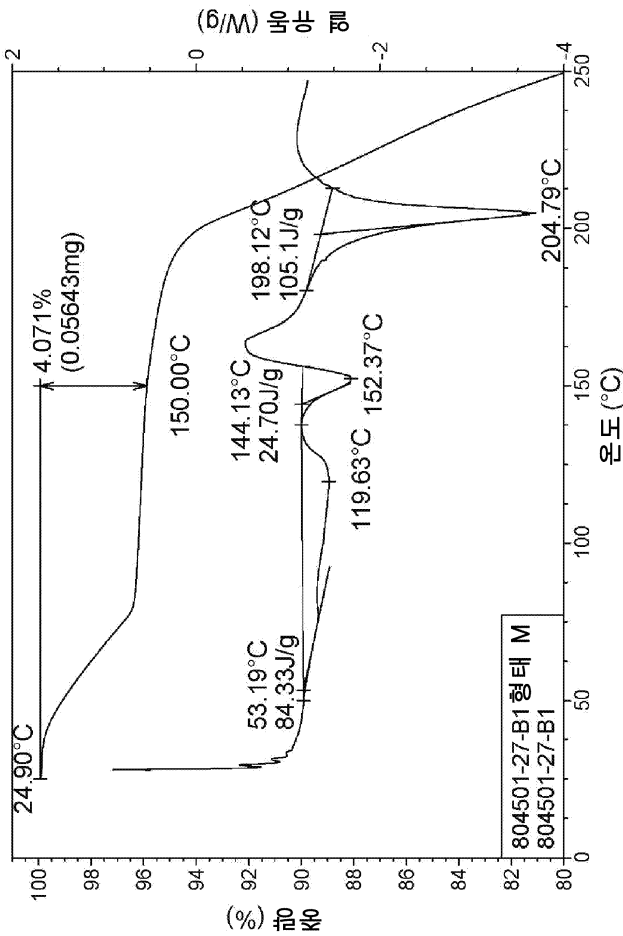
형태 12의 DSC 및 TGA 프로파일

도면28



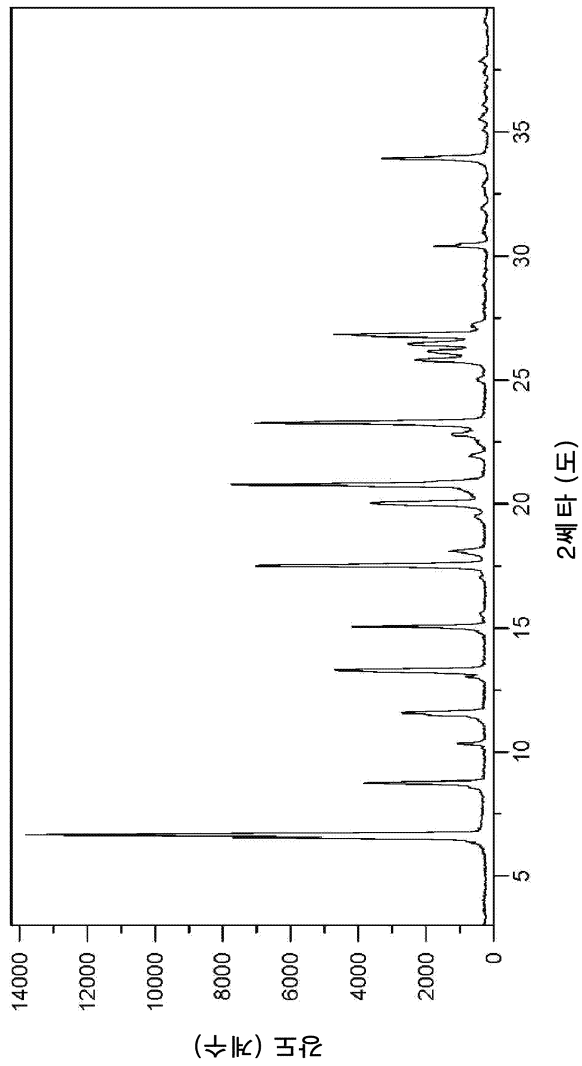
형태 13의 XRPD

도면29



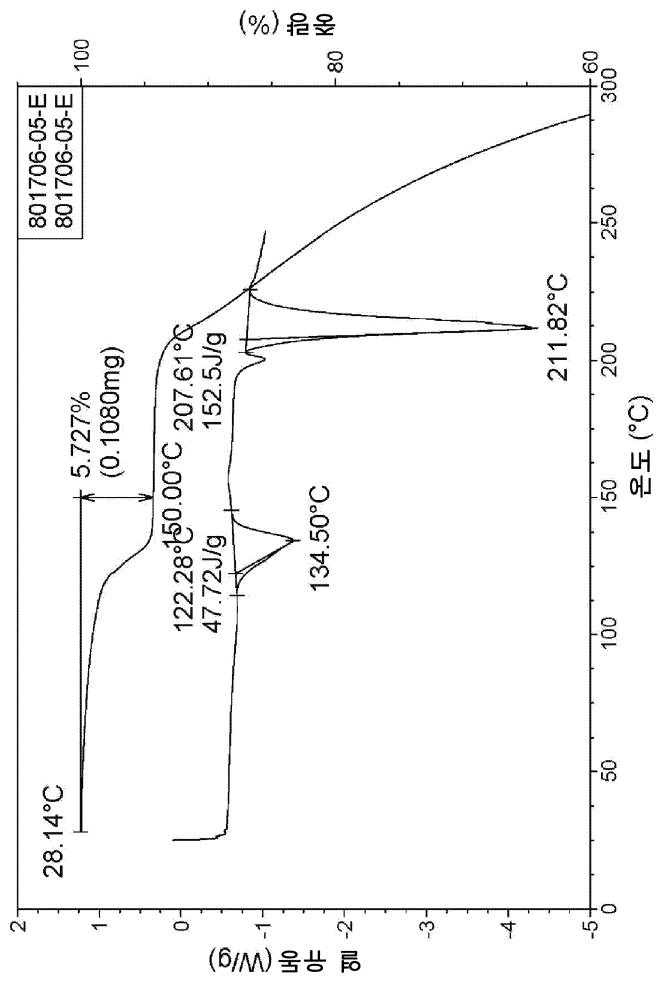
형태 13의 DSC 및 TGA 프로파일

도면30



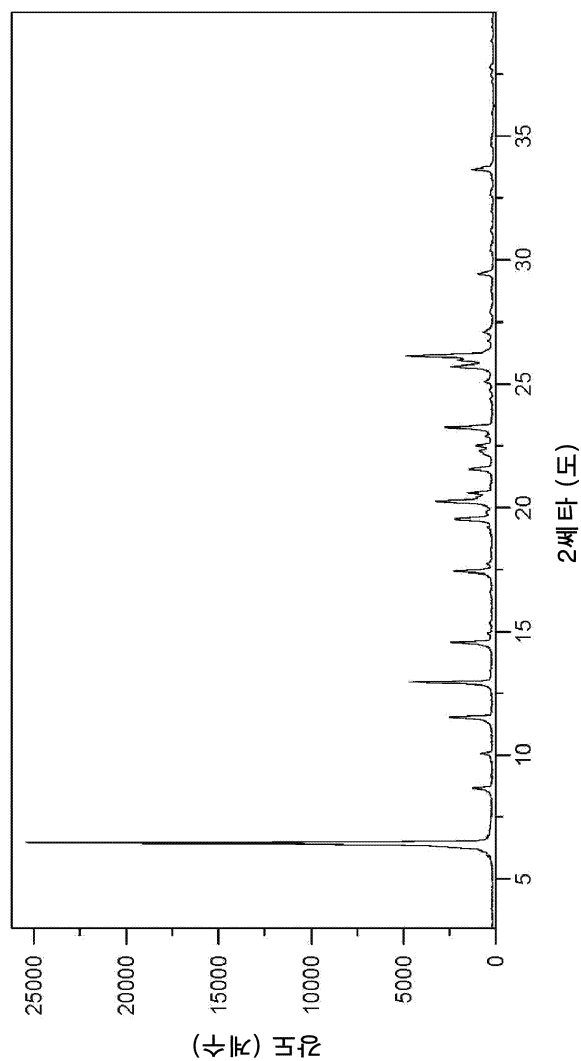
형태 14의 XRPD 패턴

도면31



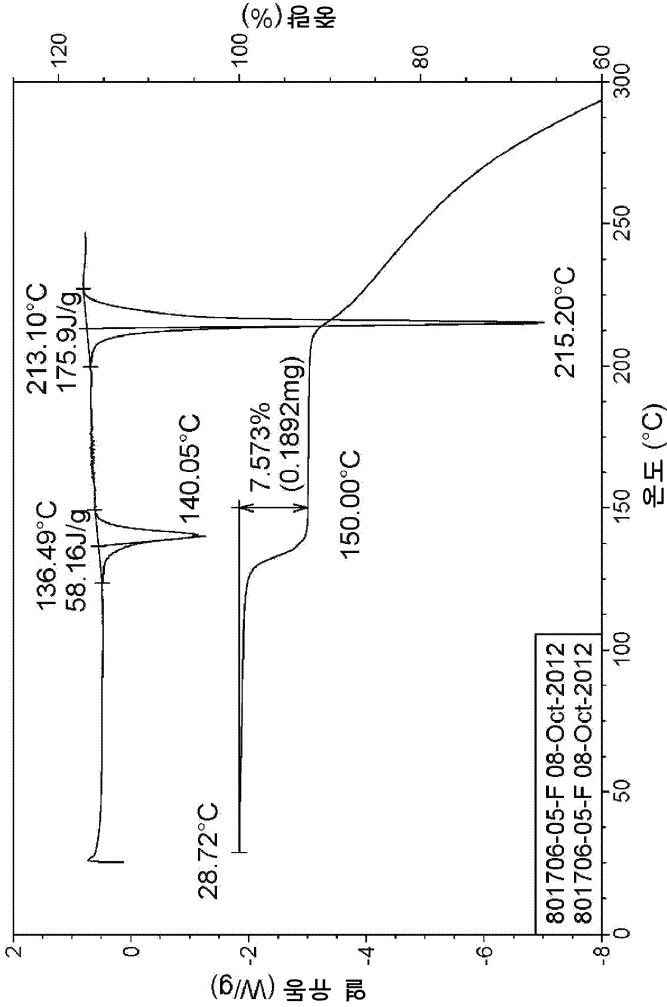
형태 14의 DSC 및 TGA 프로파일

도면32



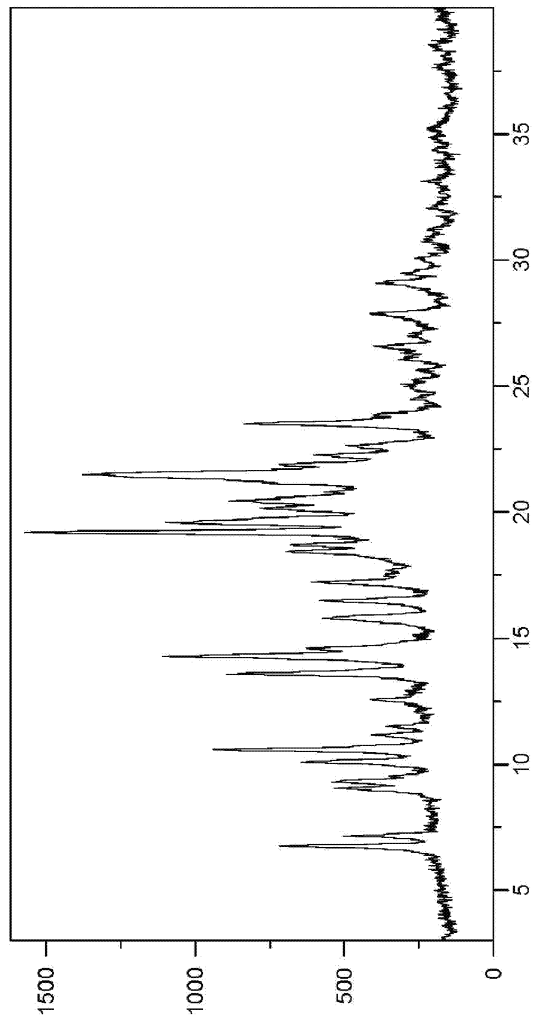
형태 15의 XRPD 패턴

도면33



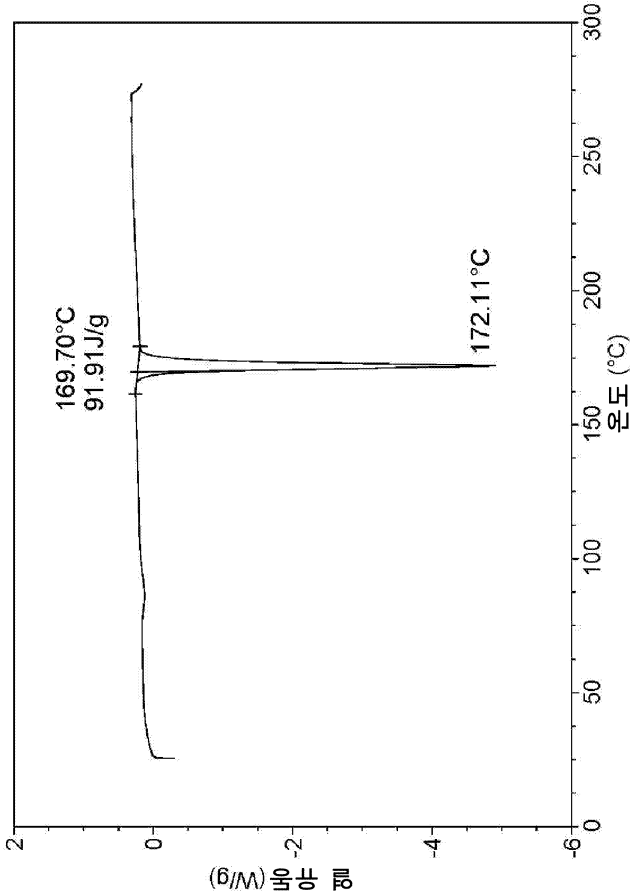
형태 15의 DSC 및 TGA 프로파일

도면34



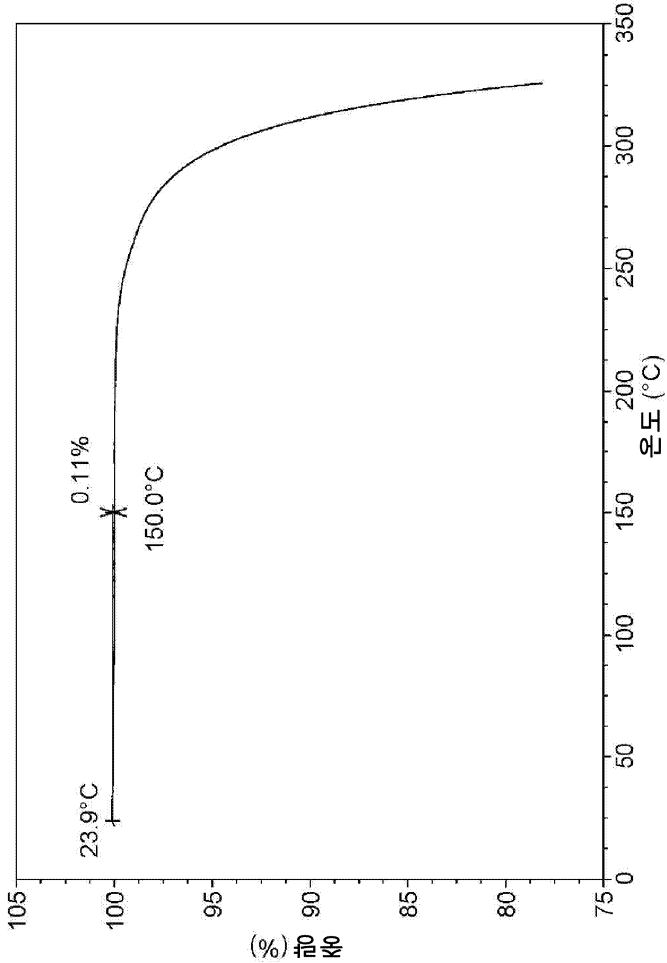
형태 16의 XRPD 패턴

도면35



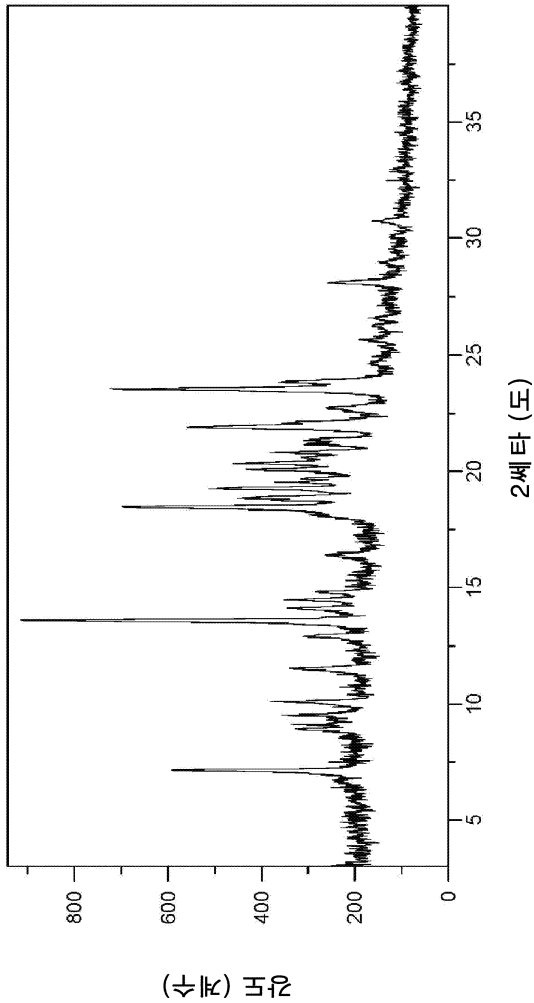
형태 16의 DSC 프로파일

도면36



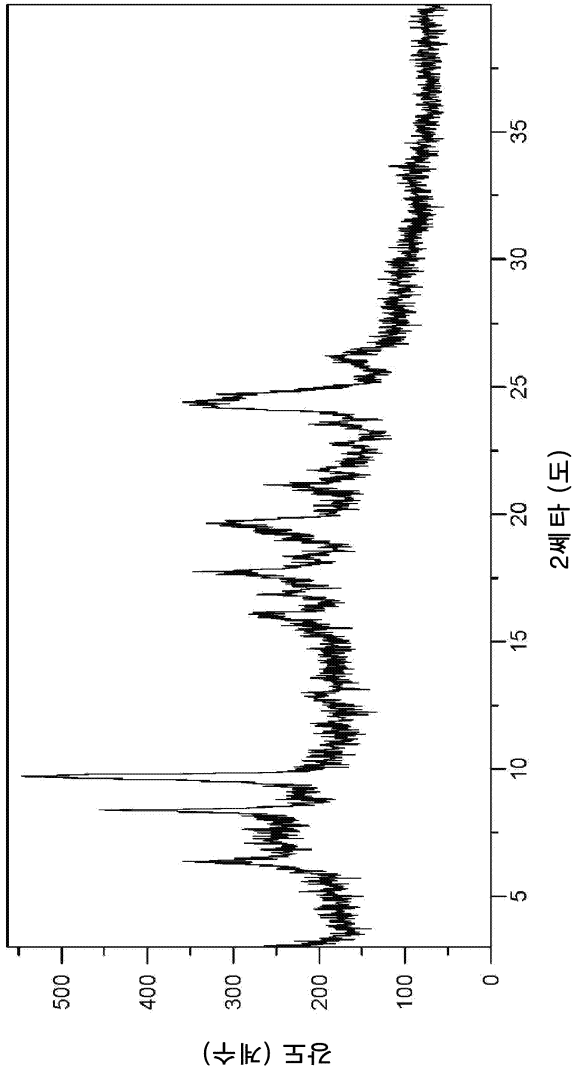
형태 16의 TGA 프로파일

도면37



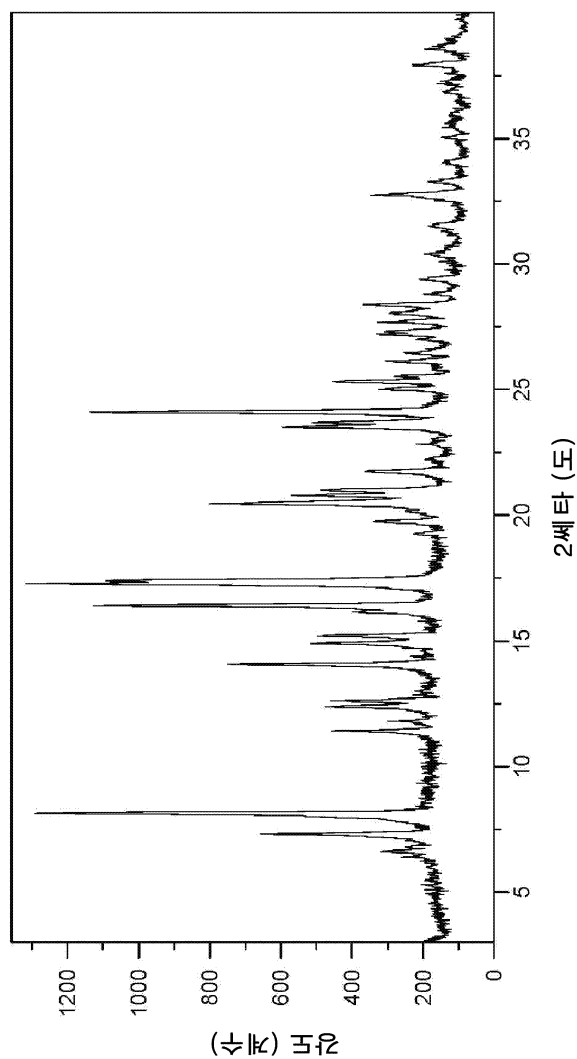
형태 17의 XRPD 패턴

도면38



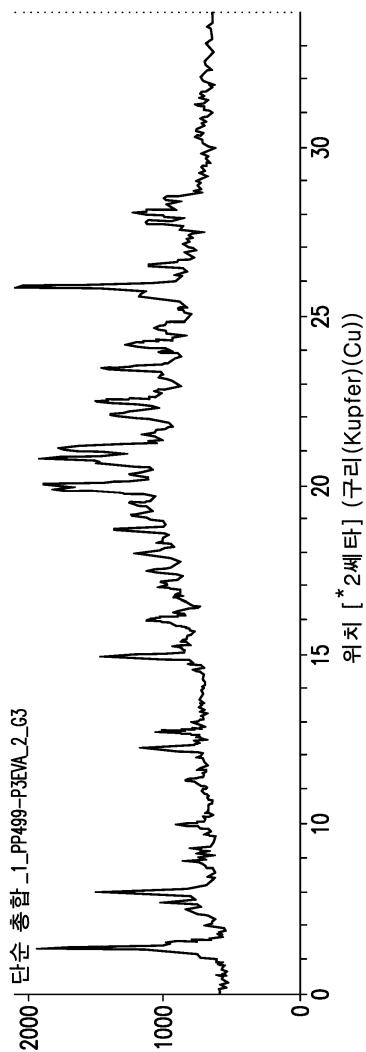
형태 18의 XRPD 패턴

도면39



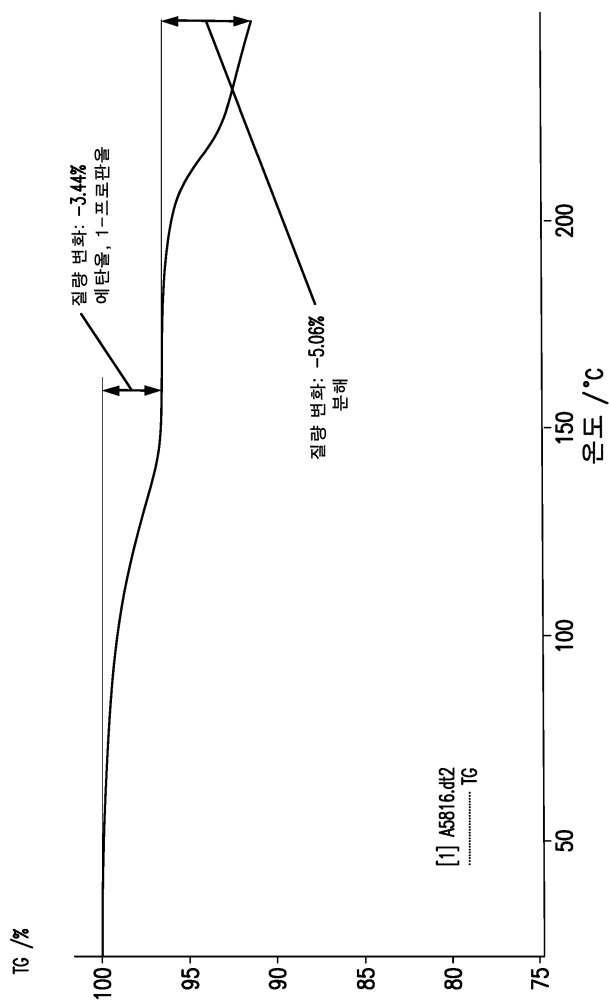
형태 19의 XRPD 패턴

도면40



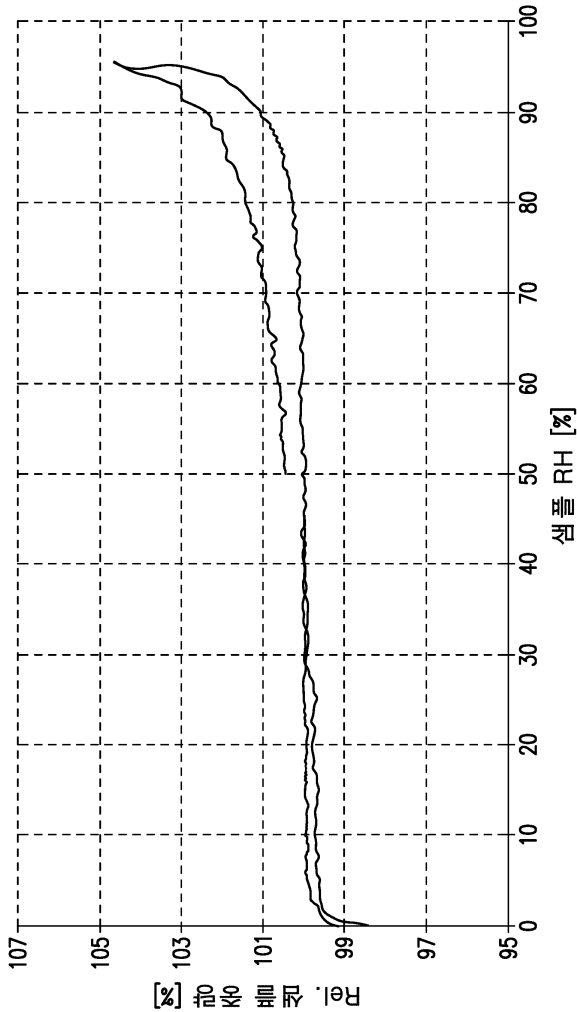
형태 20의 중첩된 XRPD 패턴

도면41



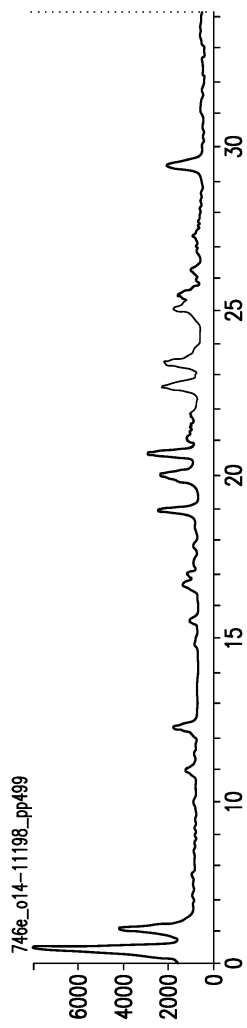
형태 20의 TGA 프로파일

도면42



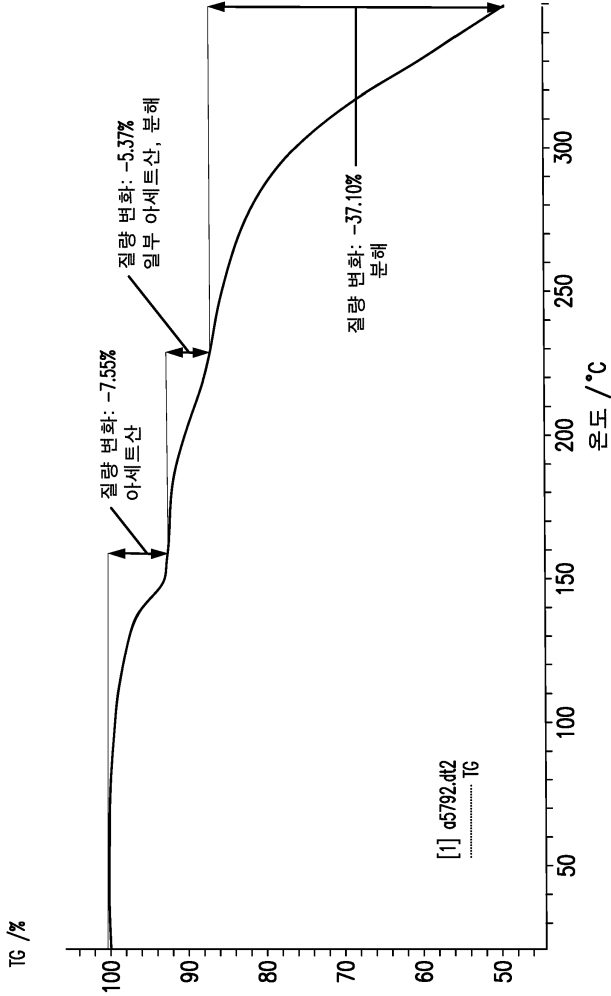
형태 20의 DVS 프로파라일

도면43



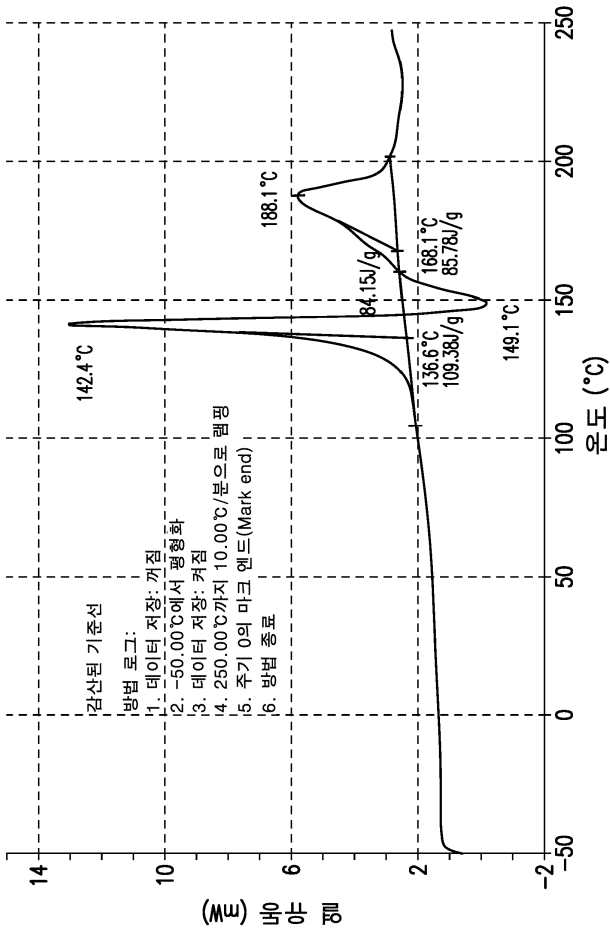
형태 21의 XRPD 패턴

도면44



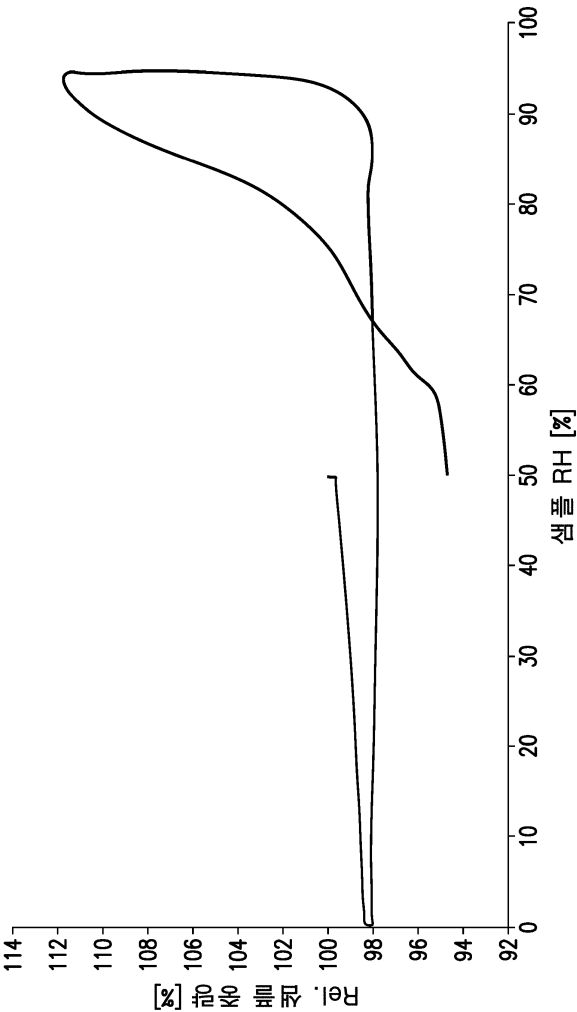
형태 21의 TGA 프로파일

도면45



형태 21의 DSC 프로파일

도면46



형태 21의 DVS 프로파일