(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0041090
(43) 공개일자 2022년03월31일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/495* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 401/14 (2013.01)
A61K 31/495 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7002390
(22) 출원일자(국제) 2020년06월22일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년01월21일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2020/097482
(87) 국제공개번호 WO 2020/253875
국제공개일자 2020년12월24일
(30) 우선권주장
201910542355.6 2019년06월21일 중국(CN)

(71) 출원인
간 앤 리 파마슈티칼스 컴퍼니, 리미티드
중국 101109 베이징, 통저우 디스트릭트, 휴오씨안, 넘버 8 난펭 웨스트 1 스트리트
(72) 발명자
인 레이
중국 101109 베이징 통저우 디스트릭트 휴오씨안 넘버 8 난펭 웨스트 1 스트리트
야오 정린
중국 101109 베이징 통저우 디스트릭트 휴오씨안 넘버 8 난펭 웨스트 1 스트리트
(74) 대리인
유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 22 항

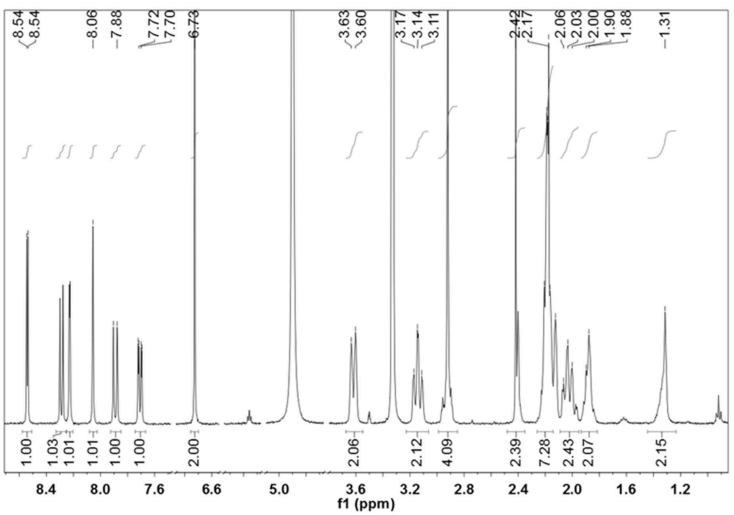
(54) 발명의 명칭 **화합물의 염, 그 염의 결정형 및 그의 제조 방법 및 용도**

(57) 요 약

본 발명은 화합물 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 푸마르산염, 말레산염, 아디핀산염, 및 숙신산염, 및 상기 염들의 복수 결정형 및 그의 제조 방법 및 용도에 관한 것이다.

상기 염 또는 그 결정형은 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 용해도, 높은 식효 위험, 안정성 등에 있어서의 단점을 극복하도록 이를 잘 대체할 수 있으면서, 상기 염 또는 그 결정형은 상대적으로 낮은 흡습성 및 높은 적용 가치를 가진다.

대 표 도 - 도1



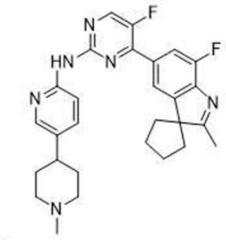
(52) CPC특허분류
A61K 31/506 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61K 2300/00 (2013.01)
C07B 2200/13 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

푸마르산염, 말레산염, 아디핀산염 또는 숙신산염으로부터 선택되는, 식 I으로 표시되는 화합물의 염:



식 I

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 염 내 푸마레이트 이온, 말레이트 이온, 아디페이트 이온 또는 숙시네이트 이온 대 자유 염기의 몰비는 각각 독립적으로 n:1이고, n ≥ 5, 바람직하게 n은 0.5, 1 또는 2, 더 바람직하게 n은 1이고; 및/또는

상기 염은 하나 이상의 결정형을 포함하고, 바람직하게 상기 염은 하나의 결정형 또는 복수의 결정형들의 혼합물로 존재하고, 특히 바람직하게 상기 염은 하나의 결정형으로 존재하고; 및/또는 상기 염은 용매 분자를 함유하고, 바람직하게 상기 염은 가변 함량의 용매 분자를 함유하고, 더 바람직하게 상기 염은 물 분자, 바람직하게 가변 함량의 물 분자를 함유하는, 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 푸마르산염은 다음 푸마르산염 결정형 중 하나 이상을 포함하고, 바람직하게 상기 푸마르산염는 다음 푸마르산염 결정형 중 하나 또는 복수의 푸마르산염 결정형들의 혼합물로 존재하고, 특히 바람직하게 상기 푸마르산염는 다음 푸마르산염 결정형 중 하나이고:

2Θ ± 0.2° 의 회절각으로 표시되는 푸마르산염 결정형의 X-선 분말 회절 패턴은 적어도:

(1) 7.0° , 13.9° , 18.4° , 21.8° 및 24.1° 에서 나타나는 특징 회절 피크; 또는

(2) 4.5° , 10.5° , 18.3° , 20.6° 및 23.9° 에서 나타나는 특징 회절 피크; 또는

(3) 5.9° , 14.4° , 18.6° , 23.6° 및 23.9° 에서 나타나는 특징 회절 피크

를 포함하고;

바람직하게, 2Θ ± 0.2° 의 회절각으로 표시되는 푸마르산염 결정형의 X-선 분말 회절 패턴은 적어도:

(1) 5.5° , 7.0° , 9.2° , 10.6° , 13.9° , 18.4° , 21.8° 및 24.1° 에서 나타나는 특징 회절 피크; 또는

(2) 4.5° , 8.9° , 10.5° , 17.9° , 18.3° , 20.6° , 22.5° , 및 23.9° 에서 나타나는 특징 회절 피크; 또는

(3) 5.9° , 14.4° , 17.6° , 18.6° , 21.6° , 23.6° , 23.9° 및 28.4° 에서 나타나는 특징 회절 피크

를 포함하고;

더 바람직하게, 2Θ ± 0.2° 의 회절각으로 표시되는 푸마르산염 결정형의 X-선 분말 회절 패턴은 적어도:

(1) 5.5° , 7.0° , 9.2° , 10.6° , 13.9° , 15.7° , 17.2° , 18.4° , 21.8° 및 24.1° 에서 나타나는 특징 회절 피크; 또는

(2) 4.5° , 8.9° , 10.5° , 17.1° , 17.9° , 18.3° , 20.6° , 22.5° , 23.9° , 및 27.5° 에서 나타나는 특징

회절 피크; 또는

(3) 5.9° , 11.7° , 14.4° , 17.6° , 18.6° , 21.6° , 23.6° , 23.9° , 25.0° 및 28.4° 에서 나타나는 특징 회절 피크

를 포함하고; 및

특히 바람직하게, 상기 푸마르산염 결정형은 다음 (1) 내지 (3) 중 하나로부터 선택되는 XRPD 데이터 및/또는 XRPD 패턴을 가지는, 염:

(1) 실질적으로 표 1에 나타내는 XRPD 데이터; 및/또는 실질적으로 도 2에 도시되는 XRPD 패턴;

(2) 실질적으로 표 2에 나타내는 XRPD 데이터; 및/또는 실질적으로 도 5에 도시되는 XRPD 패턴; 및

(3) 실질적으로 표 3에 나타내는 XRPD 데이터; 및/또는 실질적으로 도 8에 도시되는 XRPD 패턴.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 말레산염은 다음 말레산염 결정형 중 하나 이상을 포함하고, 바람직하게 상기 말레산염는 다음 말레산염 결정형 중 하나 또는 복수의 말레산염 결정형들의 혼합물로 존재하고, 특히 바람직하게 상기 말레산염는 다음 말레산염 결정형 중 하나이고:

2Θ ± 0.2° 의 회절각으로 표시되는 말레산염 결정형의 X-선 분말 회절 패턴은 적어도:

(1) 7.8° , 9.0° , 15.7° , 18.4° 및 22.7° 에서 나타나는 특징 회절 피크; 또는

(2) 5.7° , 13.7° , 17.9° , 18.9° 및 23.6° 에서 나타나는 특징 회절 피크; 또는

를 포함하고;

바람직하게, 2Θ ± 0.2° 의 회절각으로 표시되는 말레산염 결정형의 X-선 분말 회절 패턴은 적어도:

(1) 7.3° , 7.8° , 9.0° , 15.7° , 17.9° , 18.4° , 20.7° 및 22.7° 에서 나타나는 특징 회절 피크; 또는

(2) 5.7° , 13.7° , 17.6° , 17.9° , 18.9° , 21.9° , 23.6° 및 24.8° 에서 나타나는 특징 회절 피크

를 포함하고;

더 바람직하게, 2Θ ± 0.2° 의 회절각으로 표시되는 말레산염 결정형의 X-선 분말 회절 패턴은 적어도:

(1) 7.3° , 7.8° , 9.0° , 13.6° , 15.7° , 17.9° , 18.4° , 20.7° , 22.7° , 및 24.1° 에서 나타나는 특징 회절 피크; 또는

(2) 5.7° , 13.7° , 14.1° , 17.2° , 17.6° , 17.9° , 18.9° , 21.9° , 23.6° 및 24.8° 에서 나타나는 특징 회절 피크

를 포함하고; 및

특히 바람직하게, 상기 말레산염 결정형은 다음 (1) 내지 (2) 중 하나로부터 선택되는 XRPD 데이터 및/또는 XRPD 패턴을 가지는, 염:

(1) 실질적으로 표 4에 나타내는 XRPD 데이터; 및/또는 실질적으로 도 11에 도시되는 XRPD 패턴; 및

(2) 실질적으로 표 5에 나타내는 XRPD 데이터; 및/또는 실질적으로 도 14에 도시되는 XRPD 패턴.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 아디핀산염은 다음 아디핀산염 결정형을 포함하거나 다음 아디핀산염 결정형으로 존재하고,

2Θ ± 0.2° 의 회절각으로 표시되는 아디핀산염 결정형의 X-선 분말 회절 패턴은 적어도: 4.3° , 8.5° , 15.7° , 21.7° 및 28.2° 에서 나타나는 특징 회절 피크를 포함하고;

바람직하게, 2Θ ± 0.2° 의 회절각으로 표시되는 말레산염 결정형의 X-선 분말 회절 패턴은 적어도: 4.3° ,

8.5°, 13.0°, 15.7°, 18.2°, 19.9°, 21.7° 및 28.2°에서 나타나는 특징 회절 피크를 포함하고;

더 바람직하게, 2Θ ± 0.2°의 회절각으로 표시되는 아디핀산염 결정형의 X-선 분말 회절 패턴은 적어도: 4.3°, 8.5°, 13.0°, 15.3°, 15.7°, 18.2°, 19.4°, 19.9°, 21.7° 및 28.2°에서 나타나는 특징 회절 피크를 포함하고;

특히 바람직하게, 상기 아디핀산염 결정형은 실질적으로 표 6에 나타내는 XRPD 데이터, 및/또는 실질적으로 도 17에 도시되는 XRPD 패턴을 가지는, 염.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 숙신산염은 다음 숙신산염 결정형을 포함하거나 다음 숙신산염 결정형으로 존재하고,

2Θ ± 0.2°의 회절각으로 표시되는 숙신산염 결정형의 X-선 분말 회절 패턴은 적어도: 5.4°, 13.9°, 16.0°, 21.1° 및 24.3°에서 나타나는 특징 회절 피크를 포함하고;

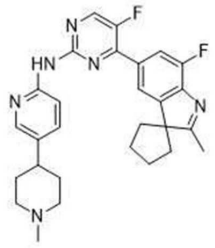
바람직하게, 2Θ ± 0.2°의 회절각으로 표시되는 숙신산염 결정형의 X-선 분말 회절 패턴은 적어도: 5.4°, 9.5°, 10.1°, 13.9°, 16.0°, 18.6°, 21.1° 및 24.3°에서 나타나는 특징 회절 피크를 포함하고;

더 바람직하게, 2Θ ± 0.2°의 회절각으로 표시되는 숙신산염 결정형의 X-선 분말 회절 패턴은 적어도: 5.4°, 9.5°, 10.1°, 13.4°, 13.9°, 16.0°, 17.7°, 18.6°, 21.1° 및 24.3°에서 나타나는 특징 회절 피크를 포함하고;

특히 바람직하게, 상기 숙신산염 결정형은 실질적으로 표 8에 나타내는 XRPD 데이터, 및/또는 실질적으로 도 22에 도시되는 XRPD 패턴을 가지는, 염.

청구항 7

식 I으로 표시되는 화합물의 푸마르산염 결정형으로서:



식 I

2Θ ± 0.2°의 회절각으로 표시되는 푸마르산염 결정형의 X-선 분말 회절 패턴은 적어도:

(1) 7.0°, 13.9°, 18.4°, 21.8° 및 24.1°에서 나타나는 특징 회절 피크; 또는

(2) 4.5°, 10.5°, 18.3°, 20.6° 및 23.9°에서 나타나는 특징 회절 피크; 또는

(3) 5.9°, 14.4°, 18.6°, 23.6° 및 28.4°에서 나타나는 특징 회절 피크

를 포함하고;

바람직하게, 2Θ ± 0.2°의 회절각으로 표시되는 푸마르산염 결정형의 X-선 분말 회절 패턴은 적어도:

(1) 5.5°, 7.0°, 9.2°, 10.6°, 13.9°, 18.4°, 21.8° 및 24.1°에서 나타나는 특징 회절 피크; 또는

(2) 4.5°, 8.9°, 10.5°, 17.9°, 18.3°, 20.6°, 22.5°, 및 23.9°에서 나타나는 특징 회절 피크; 또는

(3) 5.9°, 14.4°, 17.6°, 18.6°, 21.6°, 23.6°, 23.9° 및 28.4°에서 나타나는 특징 회절 피크

를 포함하고;

더 바람직하게, 2Θ ± 0.2°의 회절각으로 표시되는 푸마르산염 결정형의 X-선 분말 회절 패턴은 적어도:

(1) 5.5°, 7.0°, 9.2°, 10.6°, 13.9°, 15.7°, 17.2°, 18.4°, 21.8° 및 24.1°에서 나타나는 특징 회

절 피크; 또는

(2) 4.5°, 8.9°, 10.5°, 17.1°, 17.9°, 18.3°, 20.6°, 22.5°, 23.9°, 및 27.5°에서 나타나는 특징 회절 피크; 또는

(3) 5.9°, 11.7°, 14.4°, 17.6°, 18.6°, 21.6°, 23.6°, 23.9°, 25.0° 및 28.4°에서 나타나는 특징 회절 피크

를 포함하고; 및

특히 바람직하게, 상기 푸마르산염 결정형은 다음 (1) 내지 (3) 중 하나로부터 선택되는 XRPD 데이터 및/또는 XRPD 패턴을 가지는, 푸마르산염 결정형:

(1) 실질적으로 표 1에 나타내는 XRPD 데이터; 및/또는 실질적으로 도 2에 도시되는 XRPD 패턴;

(2) 실질적으로 표 2에 나타내는 XRPD 데이터; 및/또는 실질적으로 도 5에 도시되는 XRPD 패턴; 및

(3) 실질적으로 표 3에 나타내는 XRPD 데이터; 및/또는 실질적으로 도 8에 도시되는 XRPD 패턴.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 2Θ ± 0.2°의 회절각으로 표시되는 푸마르산염 결정형의 X-선 분말 회절 패턴은 적어도: 7.0°, 13.9°, 18.4°, 21.8° 및 24.1°에서 나타나는 특징 회절 피크를 포함하고;

바람직하게, 상기 2Θ ± 0.2°의 회절각으로 표시되는 푸마르산염 결정형의 X-선 분말 회절 패턴은 적어도: 5.5°, 7.0°, 9.2°, 10.6°, 13.9°, 18.4°, 21.8° 및 24.1°에서 나타나는 특징 회절 피크를 포함하고,

더 바람직하게, 상기 2Θ ± 0.2°의 회절각으로 표시되는 푸마르산염 결정형의 X-선 분말 회절 패턴은 적어도: 5.5°, 7.0°, 9.2°, 10.6°, 13.9°, 15.7°, 17.2°, 18.4°, 21.8° 및 24.1°에서 나타나는 특징 회절 피크를 포함하고;

특히 바람직하게, 상기 푸마르산염 결정형은 실질적으로 표 1에 나타내는 XRPD 데이터; 및/또는 실질적으로 도 2에 도시되는 XRPD 패턴을 가지는, 푸마르산염 결정형.

청구항 9

제8항에 따른 푸마르산염 결정형의 제조 방법으로서, 상기 방법은

5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민을 반응 용매 내에서 푸마르산과 반응시키는 단계를 포함하고, 상기 반응 용매는 유기 용매 또는 유기 용매의 수용액이고;

바람직하게, 상기 유기 용매는 극성 유기 용매이고;

더 바람직하게, 상기 유기 용매는 알코올, 케톤, 할로겐화 알칸, 에테르 및 에스테르 중 하나 이상으로부터 선택되고;

더 바람직하게, 상기 유기 용매는 C1-C5 선형 또는 분지형 알카놀, 아세톤, THF, 에틸 아세테이트, 디클로로메탄, 및 클로로포름 중 하나 이상으로부터 선택되고; 특히 바람직하게, 상기 유기 용매는 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 아세톤, 디클로로메탄 및 클로로포름 중 하나 이상으로부터 선택되고; 더 바람직하게, 상기 유기 용매는 메탄올, 에탄올, 디클로로메탄 및 클로로포름 중 하나 이상으로부터 선택되고; 가장 바람직하게, 상기 유기 용매는 에탄올, 디클로로메탄, 또는 이의 조합인, 방법.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 방법은:

푸마르산을 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민에 서서히 적가하여 혼합하는 단계; 및/또는

20℃ 내지 상기 반응 용매가 환류되는 온도 범위의 온도에서, 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민을 푸마르산과 반응시키는 단계

를 더 포함하고; 및/또는

상기 방법은: 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민을 푸마르산과 반응 전에 용해하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 11

제10항에 있어서,

상기 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민을 용해하는데 사용되는 용매는 제1 용매 및 제2 용매를 포함하고, 상기 제1 용매는 케톤, 에테르, 에스테르 및 알코올 중 하나 이상으로부터 선택되고, 바람직하게 하나 이상의 알코올로부터 선택되고, 더 바람직하게 상기 제1 용매는 C1-C5 선형 및 분지형 알카놀 중 하나 이상으로부터 선택되고, 특히 바람직하게 메탄올, 에탄올, 프로판올 및 이소프로판올 중 하나 이상으로부터 선택되고; 상기 제2 용매는 디클로로메탄, 클로로포름 또는 이의 조합이고;

바람직하게, 상기 제1 용매 대 제2 용매의 혼합 부피비는 1:(0.1-10), 바람직하게 1:(1-3), 및 가장 바람직하게 1:1인, 방법.

청구항 12

제9항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 방법은: 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민을 용해한 후, 결과 용액을 여과하는 단계를 더 포함하고; 및/또는

상기 방법은: 상기 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민을 용해하는데 사용되는 용매를, 푸마르산과 반응 전에, 증발시키는 단계를 더 포함하고; 및/또는

상기 방법은: 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민과 푸마르산의 반응 완료 후, 반응 시스템을 10 내지 35℃의 온도로 냉각, 바람직하게 20 내지 30℃의 온도로 냉각하는 단계를 더 포함하는, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 염 또는 제7항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 푸마르산염 결정형을 치료 효과적인 양으로 포함하는 약학적 조성물로서; 바람직하게, 상기 약학적 조성물은 약학적으로 허용 가능한 보조제를 또한 포함하고; 더 바람직하게, 상기 약학적으로 허용 가능한 보조제는 담체, 희석제 및 부형제 중 적어도 하나를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서,

상기 약학적 조성물은 하나 이상의 기타 생물학적 활성 물질을 포함하고;

바람직하게, 상기 기타 생물학적 활성 물질은 항암제, 면역억제제 및 항바이러스제 중 하나 이상으로부터 선택되고;

더 바람직하게, 상기 기타 생물학적 활성 물질은 알킬화제, 항신생물(antineoplastic) 항대사(antimetabolite) 약물, 백금 착화제, 항생(antibiotic) 항신생물 약물, 천연 유래 항신생물 약물, 호르몬 항신생물 약물, VEGFR 또는 EGFR 억제제, 항신생물 항체 약물, mTOR 억제제, 및 뇌종양 치료 약물 중 하나 이상으로부터 선택되고;

특히 바람직하게,

상기 알킬화제는 시클로포스파미드(cyclophosphamide), 이포스파미드(ifosfamide), 티오테파(thiotepa), 세무

스틴(semustine), 메클로르에타민 하이드로클로라이드(mechlorethamine hydrochloride), 부설판(busulfan), 클로람부실(chlorambucil), 멜팔란(melphalan), 니트로카파네(nitrocaphane), 포르밀멜팔란(formylmelphalan), 카르무스틴(carmustine), 로무스틴(lomustine), 알트레타민(altretamine), 디브로모만니톨(dibromomannitol) 및 테모졸로마이드(temozolomide) 중 하나 이상으로부터 선택되고;

상기 항신생물 항대사 약물은 시타라빈(cytarabine), 플루오로우라실(fluorouracil), 메토트렉세이트(methotrexate), 히드록시우레아(hydroxyurea), 테가푸르(tegafur), 메이소인디고(Meisoindigo)alc 메르캅토퓨린(mercaptopurine) 중 하나 이상으로부터 선택되고;

상기 백금 착화제는 시스플라틴(cisplatin), 카보플라틴(carboplatin) 및 옥살리플라틴(oxaliplatin) 중 하나 이상으로부터 선택되고;

상기 항생 항신생물 약물은 악티노마이신(actinomycin) D, 미토마이신(mitomycin), 독소루비신(doxorubicin), 핑양마이신(pingyangmycin), 에피루비신(epirubicin), 피라루비신(pirarubicin), 다우노루비신(daunorubicin) 및 블레오마이신(bleomycin) 중 하나 이상으로부터 선택되고;

상기 천연 유래 항신생물 약물은 호모해링토닌(homoharringtonine) 및 그 유도체, 빈크리스틴(vincristine) 및 그 유도체, 하이드록시캄포토테신(hydroxycamptothecin) 및 그 유도체, 에토포사이드(etoposide) 및 그 유도체, 빈데신(vindesine) 및 그 유도체, 빈블라스틴(vinblastine) 및 그 유도체, 비노렐빈 타르트레이트(vinorelbine tartrate), 탁솔(taxol) 및 그 유도체, 콜히친(colchicine) 및 그 유도체, 및 엘레멘(elemene) 및 그 유도체 중 하나 이상으로부터 선택되고;

상기 호르몬 항신생물 약물은 아미노글루테티미드(aminoglutethimide), 타목시펜(tamoxifen), 덱사메타손(dexamethasone), 두타스테리드(dutasteride), 플루타마이드(flutamide), 고나도렐린(gonadorelin), 류프로라이드 아세테이트(leuprolide acetate) 및 레트로졸(letrozole) 중 하나 이상으로부터 선택되고;

상기 VEGFR 또는 EGFR 억제제는 수니티닙(sunitinib), 소라페닙(sorafenib), 이마티닙(imatinib), 게피티닙(gefitinib), 엘로티닙(erlotinib), 반데타닙(vandetanib), 파조파닙(pazopanib), 라파티닙(lapatinib), 카네르티닙(canertinib), 아파티닙(afatinib), 무브리티닙(mubritinib), 다사티닙(dasatinib) 및 네라티닙(neratinib) 중 하나 이상으로부터 선택되고;

상기 항신생 항체 약물은 트라스투주맙(trastuzumab), 퍼투주맙(pertuzumab), 리툭시맙(rituximab), 파니투무맙(panitumumab), 베바시주맙(bevacizumab), 이필리무맙(ipilimumab), 오파투무맙(ofatumumab) 및 라무시루맙(ramucirumab) 중 하나 이상으로부터 선택되고; 상기 mTOR 억제제는 에버롤리무스(everolimus), 시롤리무스(sirolimus) 및 조타롤리무스(zotarolimus)를 포함하고;

상기 뇌종양 치료 약물은 테모졸로마이드(temozolomide)를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 염 또는 제7항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 푸마르산염 결정형, 및 하나 이상의 기타 생물학적 활성 물질을 포함하는 키트로서; 바람직하게, 상기 키트는 약학적으로 허용 가능한 보조제를 더 포함하고; 더 바람직하게, 상기 약학적으로 허용 가능한 보조제는 담체, 희석제 및 부형제 중 적어도 하나를 포함하고;

바람직하게, 상기 기타 생물학적 활성 물질은 항암제, 면역 억제제 및 항바이러스제 중 하나 이상으로부터 선택되고;

더 바람직하게, 상기 기타 생물학적 활성 물질은 알킬화제, 항신생물 항대사 약물, 백금 착화제, 항생 항신생물 약물, 천연 유래 항신생물 약물, 호르몬 항신생물 약물, VEGFR 또는 EGFR 억제제, 항신생물 항체 약물, mTOR 억제제, 및 뇌종양 치료 약물 중 하나 이상으로부터 선택되고;

특히 바람직하게,

상기 알킬화제는 시클로포스파미드, 이포스파미드, 티오테파, 세무스틴, 메클로르에타민 하이드로클로라이드, 부설판, 클로람부실, 멜팔란, 니트로카파네, 포르밀멜팔란, 카르무스틴, 로무스틴, 알트레타민, 디브로모만니톨 및 테모졸로마이드 중 하나 이상으로부터 선택되고;

상기 항신생물 항대사 약물은 시타라빈, 플루오로우라실, 메토트렉세이트, 히드록시우레아, 테가푸르, 메이소인

디고 및 메르캅토퓨린 중 하나 이상으로부터 선택되고;

상기 백금 착화제는 시스플라틴, 카보플라틴 및 옥살리플라틴 중 하나 이상으로부터 선택되고;

상기 항생 항신생물 약물은 악티노마이신 D, 미토마이신, 독소루비신, 핑양마이신, 에피루비신, 피라루비신, 다우노루비신 및 블레오마이신 중 하나 이상으로부터 선택되고;

상기 천연 유래 항신생물 약물은 호모해링토닌 및 그 유도체, 빈크리스틴 및 그 유도체, 하이드록시캄포토테신 및 그 유도체, 에토포사이드 및 그 유도체, 빈데신 및 그 유도체, 빈블라스틴 및 그 유도체, 비노렐빈 타르트레이트, 탁솔 및 그 유도체, 콜히친 및 그 유도체, 및 엘레멘 및 그 유도체 중 하나 이상으로부터 선택되고;

상기 호르몬 항신생물 약물은 아미노글루테티미드, 타목시펜, 덱사메타손, 두타스테리드, 플루타마이드, 고나도렐린, 류프로라이드 아세테이트 및 레트로졸 중 하나 이상으로부터 선택되고;

상기 VEGFR 또는 EGFR 억제제는 수니티닙, 소라페닙, 이마티닙, 게피티닙, 엘로티닙, 반데타닙, 파조파닙, 라파티닙, 카네르티닙, 아파티닙, 무브리티닙, 다사티닙 및 네라티닙 중 하나 이상으로부터 선택되고;

상기 항신생물 항체 약물은 트라스투주맙, 퍼투주맙, 리툭시맙, 파니투무맙, 베바시주맙, 이필리무맙, 오파투무맙 및 라무시루맙 중 하나 이상으로부터 선택되고; 상기 mTOR 억제제는 에버롤리무스, 시롤리무스 및 조타롤리무스를 포함하고;

상기 뇌종양 치료 약물은 테모졸로마이드를 포함하는, 키트.

청구항 16

제15항에 있어서,

상기 기타 생물학적 활성 물질은 테모졸로마이드인, 키트.

청구항 17

사이클린 의존성 키나아제의 억제에 반응하는 질환의 치료를 위한 약제의 제조에서, 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 염, 제7항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 푸마르산염 결정형, 제13항 내지 제14 항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물, 또는 제15항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른 키트의 용도.

청구항 18

제17항에 있어서,

상기 질환은 뇌종양(brain tumor), 유방암(breast cancer), 비뇨생식기암(urogenital cancer), 폐암(lung cancer), 위장관암(gastrointestinal cancer), 표피모양암(epidermoid cancer), 흑색종(melanoma), 난소암(ovarian cancer), 췌장암(pancreatic cancer), 신경아세포종(neuroblastoma), 두경부암(head and neck cancer) 또는 방광암(bladder cancer); 백혈병(leukemia), 이상증식(hyperplasia), 위암(gastric cancer), 결장암(colon cancer), 후두암(laryngeal cancer), 림프계암(lymphatic system cancer), 비뇨생식관암(genitourinary tract cancer), 뼈암(bone cancer), 전립선암(prostate cancer), 소세포폐암(small cell lung cancer), 신경교종암(glioma cancer), 대장암(colorectal cancer), 신장암(kidney cancer), 상피암(epithelial cancer), 간암(liver cancer), 식도암(esophageal cancer), 조혈계암(hematopoietic system cancer), 림프종(lymphoma), 골수종(myeloma), 갑상선 여포암(follicular thyroid cancer); 중간엽 기원의 종양(tumor of mesenchymal origin); 중추 또는 말초신경계 종양(tumor of the central or peripheral nervous system); 정상피종(seminoma); 기형암종(teratocarcinoma); 골육종(osteosarcoma); 색소성건피증(xeroderma pigmentosum); 각질가시세포종(keratoacanthoma); 갑상선 여포암(follicular thyroid cancer); 카포시 육종(Kaposi's sarcoma), 만성림프구백혈병(chronic lymphocytic leukemia), 외투세포림프종(mantle cell lymphoma), 또는 거대 B세포 림프종(large B-cell lymphoma)으로부터 선택되고,

바람직하게, 상기 중간엽 종양은 섬유육종(fibrosarcoma) 또는 횡문근육종(rhabdomyosarcoma)이고; 상기 중추 또는 말초 신경계 종양은 성상세포종(astrocytoma), 신경아세포종(neuroblastoma), 신경교종(glioma), 또는 신경초종(schwannomas)인, 용도.

청구항 19

제1항 내지 제6항, 제7항 내지 제8항, 제13항 내지 제14항, 또는 제15항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

사이클린 의존성 키나아제의 억제에 반응하는 질환의 치료에 사용하기 위한, 염, 푸마르산염 결정형, 약학적 조성물, 또는 키트.

청구항 20

제19항에 있어서,

상기 질환은 뇌종양, 유방암, 비뇨생식기암, 폐암, 위장관암, 표피모양암, 흑색종, 난소암, 췌장암, 신경아세포종, 두경부암 또는 방광암; 백혈병, 이상증식, 위암, 결장암, 후두암, 림프계암, 비뇨생식관암, 뼈암, 전립선암, 소세포폐암, 신경교종암, 대장암, 신장암), 상피암, 간암, 식도암, 조혈계암, 림프종, 골수종, 갑상선 여포암; 중간엽 기원의 종양; 중추 또는 말초신경계 종양; 정상피종; 기형암종; 골육종; 색소성건피증; 각질가시세포종; 갑상선 여포암; 카포시 육종, 만성림프구백혈병, 외투세포림프종, 또는 거대 B세포 림프종으로부터 선택되고,

바람직하게, 상기 중간엽 종양은 섬유육종 또는 횡문근육종이고; 상기 중추 또는 말초 신경계 종양은 성상세포종, 신경아세포종, 신경교종, 또는 신경초종인,

인, 염, 푸마르산염 결정형, 약학적 조성물 또는 키트.

청구항 21

사이클린 의존성 키나아제의 억제에 반응하는 질환의 치료 방법으로서, 상기 방법은 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 염, 제7항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 푸마르산염 결정형, 제13항 내지 제14 항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물, 또는 제15항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른 키트를 치료 효과적인 양으로 상기 질환을 겪는 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 22

제21항에 있어서,

상기 질환은 뇌종양, 유방암, 비뇨생식기암, 폐암, 위장관암, 표피모양암, 흑색종, 난소암, 췌장암, 신경아세포종, 두경부암 또는 방광암; 백혈병, 이상증식, 위암, 결장암, 후두암, 림프계암, 비뇨생식관암, 뼈암, 전립선암, 소세포폐암, 신경교종암, 대장암, 신장암), 상피암, 간암, 식도암, 조혈계암, 림프종, 골수종, 갑상선 여포암; 중간엽 기원의 종양; 중추 또는 말초신경계 종양; 정상피종; 기형암종; 골육종; 색소성건피증; 각질가시세포종; 갑상선 여포암; 카포시 육종, 만성림프구백혈병, 외투세포림프종, 또는 거대 B세포 림프종을 포함하고,

바람직하게, 상기 중간엽 종양은 섬유육종 또는 횡문근육종이고; 상기 중추 또는 말초 신경계 종양은 성상세포종, 신경아세포종, 신경교종, 또는 신경초종인, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본원은 2019, 6, 21자로 출원된 중국 특허 출원 제 CN201910542355.6호에 대한 우선권을 주장하며, 상기 문헌은 본원에 참고로 그 전체로서 포함된다.

[0003] 본 발명은 의약 분야, 특히 일련의 CDK4/6 억제제의 염, 상기 염의 결정형 및 그 제조 방법 및 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0004] 세포 주기는 세포 생명 활동의 중요한 부분이다. 정상적인 세포 성장 과정에서, 세포 주기 과정의 실현은 다양한 수준의 조절 인자에 의한 세포 주기의 정확하고 엄격한 조절에 달려 있다. 이러한 조절 인자들의 핵심은 사이클린 의존성 키나아제(CKD: cyclin dependent kinase) 및 그의 양성 및 음성 조절자, 즉 사이클린 및 사이클린 의존성 키아나제 억제제(CDI: cyclin dependent kinase inhibitor)를 포함한다. 상기 사이클린 의존성 키나

아제 및 사이클린에 의하여 형성되는 CDK-사이클린 복합체는 세포 성장, 증식, 휴면(dormancy) 또는 세포자연사(apoptosis)에 참여한다. 세포 주기 동안, 사이클린이 연속적으로 발현되고 주기적으로 분해되고, 그들에 의하여 일시적으로 활성화되는 CDK에 각각 결합한다. CDK 활성을 통하여, 상이한 기질의 인산화가 촉매화되어 세포 주기의 다양한 단계(phase)에 대하여 촉진 및 변형을 달성한다.

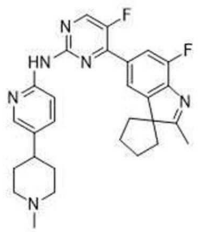
[0005] 현재, CDK 패밀리의 13 멤버가 발견되었다, 즉 CDK1 내지 CDK13; 여기서 CDK1, CDK2, CDK3, CDK4 및 CDK6은 세포 증식 조절에 수반되고, CDK7, CDK8, CDK9, CDK11, CDK12 및 CDK13은 전사 조절에 수반된다.

[0006] 사이클린은 A 내지 L로 나뉘고, 상이한 CDKs가 상이한 서브타입의 사이클린에 결합된다. 이들 중, 사이클린 D 패밀리(사이클린 D1, D2, D3)는 G1기에서 발현되기 시작하고, CDK4 및 CDK6에 결합하고 활성화하여 CDK4/6-사이클린 D 복합체를 형성하여, 망막모세포종(retinoblastoma) 단백질(Rb)을 포함하는 일련의 기질이 인산화된다. 인산화 후, Rb는 그에 결합하고 그에 의하여 억제되는 단백질, 주로 E2F와 같은 전사 인자를 방출하고, E2F는 S기로 진입을 위하여 필요한 일부 유전자를 활성화 및 전사한다 (MA Ke, Research progress in antitumor effect of a CDK4/6 inhibitor, *World Notes on Antibiotics*, 2013, 34 (5): 197-202). 다양한 요인으로 인하여 균형이 깨지면, 세포 증식을 촉진하는 신호가 증가되거나 세포 증식을 억제하는 신호가 일정한 정도로 감소되어도, 세포 증식은 통제 불능일 것이며, 종양이 나타날 것이다. 상기 연구에서, 인간 종양의 약 80%가 사이클린 D-CDK4/6-INK4-Rb 경로 이상을 가지는 것으로 발견되었다 ((1. Malumbres M, Barbacid M., To cycle or not to cycle: a critical decision in cancer [J]. *Nature Reviews Cancer*, 2001, 1 (3): 222; and 2. Shapiro GI., Cyclin-dependent kinase pathways as targets for cancer treatment [J]. *J Clinical Oncology*, 2006, 24 (11): 1770). 이러한 경로의 변화는 G1기의 진행을 가속화하여, 종양 세포 증식이 가속화되고 생존 이점이 얻어지도록 한다. 따라서, 이러한 경로 개입이 치료 전략이 되었으며, CDK4/6은 항종양 치료를 위한 잠재적인 타겟 중 하나가 되었다.

[0007] 항종양 치료를 위한 타겟으로서 CDK4/6의 이점은, (1) 대부분의 증식 세포가 증식을 위하여 CDK2 또는 CDK4/6에 의존하나, CDK4/6 억제제는 골수 억제(bone marrow suppression) 및 장 반응(intestinal reactions)과 같은, "pan-CDK 억제제"의 세포독성을 나타내지 않으며; (2) 임상전 실험이, 세포 사이클린 D 수준이 증가되거나 p16INK4a가 불활성화되면 세포의 약물 민감성이 증가할 수 있고, 정상 세포에 비하여 종양 세포 내 상기 현상으로 인하여 약물 표적화가 어느 정도 증가됨을 보였다는 것에 있다.

[0008] 종양 성장 억제 외에도, CDK 억제제는 기타 질환 치료를 위하여, 예를 들어, 죽상동맥경화증, 혈관 스텐트 삽입 후 재협착증, 및 비정상적 세포 증식에 의하여 야기되는 기타 심혈관 장애를 포함하는 심혈관 장애 치료를 위하여, 또 다른 예를 들어, 말라리아, AIDS 등을 포함하는, 진균(fungi), 원생 기생충(protozoan parasite) (플라스모디움 팔시파룸(Plasmodium falciparum)과 같은) 및 DNA 및 RNA 바이러스 감염에 의하여 야기되는 질환의 치료를 위하여 사용된다. 또한, CDK 억제제는 자가면역계 질환 (건선, 류마티스 관절염, 사구체신염 및 홍반성 낭창과 같은)을 위하여, 및 염증 세포 증식 억제를 위하여 사용될 수 있는 것으로 연구에서 발견되었다.

[0009] 중국 출원 제 CN 106810536호에 효과적인 CDK4/6 억제제인, 식 I로 표시되는 5-플루오로-4-(7'-플루오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민이 개시된다:



[0010] 식 I

[0011] 이 화합물은 효과적인 CDK4/6 억제제이지만, 약학적 제품 내 상기 화합물의 적용에는 여전히 문제점들이 있다, 예를 들어 1) 상기 화합물의 자유 염기(자유 아민으로도 언급됨)는 물 내 낮은 용해도를 가진다. 상기 화합물의 최적의 결정형 A(즉, 후술하는 비교예 1)가 선택되어도, 그의 물 내 용해도는 단지 75 μg/ml이고, 인공 장액 내 비교적 높은 식효(food effect)가 나타난다, 즉 공복 상태 인공 장액(FaSSIF: fasted state simulated intestinal fluid) 내 용해도와 급식 상태 인공 장액(FeSSIF: fed state simulated intestinal fluid) 내 용해도 간의 차이가 크고, 식효 위험이 높다. 상기 화합물이 환자에 적용될 때, 이는 높은 식효 위험 및 좋지 않은 안정성을 가진다. 약간 고온 또는 광 조명(예를 들어, 4500 lux) 조건, 및 고온 및 고습 (예를 들어, 40℃/75% RH) 조건 하에, 상기 화합물의 순도가 감소되며, 이는 상기 화합물의 적용 및 저장에 불리하다. 따라서, 이러한

문제점을 해결하기 위한 적합한 대안을 제시하는 것이 절실히 요구된다.

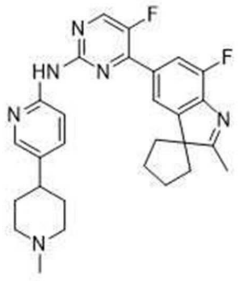
발명의 내용

해결하려는 과제

[0012] 본 발명의 첫번째 목적은 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민을 잘 대체하여 그의 용해도, 높은 식효 위험, 안정성 등의 단점을 극복하면서, 비교적 낮은 흡습성을 가지는, CDK4/6 억제제의 염을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0013] 구체적으로, 본 발명은 식 I로 표시되는 화합물의 염을 제공한다:



[0014] 식 I

[0015] 상기 염은 푸마르산염(fumarate), 말레산염(maleate), 아디핀산염(adipate) 또는 숙신산염(succinate), 즉 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 네 가지 염들: 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 푸마르산염, 말레산염, 아디핀산염 및 숙신산염으로부터 선택된다.

[0016] 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민은 효과적인 CDK4/6 억제제인 것으로 입증되었으나, 그 후의 연구들은 약학적 제품 내 상기 화합물의 적용에 여전히 문제점이 있음을 보였다. 적합한 대안을 찾기 위하여, 본 발명자들은 다수의 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민 염들을 연구하였으며, 추가적인 연구에서, 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 염들은 용해도, 식효, 흡습성 및 안정성이 크게 다르고, 많은 염들이 자유 염기보다 더 좋지 않은 안정성 및 더 높은 흡습성을 가짐을 발견하였다. 더 나은 대안을 얻기 위하여, 수많은 실험을 수행하여, 이에 제한되지 않으나 염산염(hydrochloride), 인산염(phosphate), 락트산염(lactate), 말레산염(maleate), 푸마르산염(fumarate), 숙신산염(succinate), 말린산염(malate), 아디핀산염(adipate), 타르타르산염(tartrate), 히푸르산염(hippurate), 시트르산염(citrate), 글리콜산염(glycolate), 말론산염(malonate), 벤조산염(benzoate), 겐티신산염(gentisate), 세바스산염(sebacate), 1-히드록시-2-나프토에이트(1-hydroxy-2-naphthoate), 옥살산염(oxalate), 메탄술폰산염(methanesulfonate), 에탄술폰산염(ethanedisulfonate), 벤젠술폰산염(benzenesulfonate), p-톨루엔술폰산염(p-toluenesulfonate), 및 브롬산염(hydrobromide)을 포함하는 다수의 염들, 및 다양한 반응 조건 하에 얻어진 상기 염들의 다수의 결정형들을 연구하였으며, 본 발명에서 예기치 않게, 네 개의 특정 염, 즉 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 푸마르산염, 말레산염, 숙신산염 및 아디프산염이 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 및 이의 다른 염 및 결정형에 비하여 다음과 같은 우수한 특징들 중 하나 이상을 가짐을 발견하였다:

[0017] 1) 물 및 공복 상태 인공 장액(FaSSIF) 내 더 높은 용해도;

[0018] 2) 공복 상태 인공 장액(FaSSIF) 및 급식 상태 인공 장액(FeSSIF) 내 유사한 용해도, 및 비교적 낮은 식효 위험;

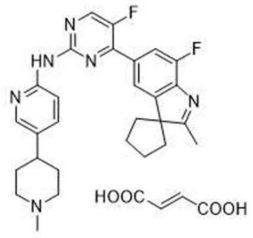
[0019] 3) 우수한 안정성; 및

[0020] 4) 자유 염기의 최적의 결정형 A와 유사한 비교적 낮은 흡습성.

[0021] 본원의 병행하는 해결책들 중 하나로서, 본 발명은 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 푸마르산염을 제공한다.

[0022] 상기 푸마르산염은 자유 염기보다 물 및 FaSSIF 내 더 높은 용해도를 가지고, FaSSIF 및 FeSSIF 내 유사한 용해도, 즉 더 낮은 식효 위험을 가진다. 또한, 물, FaSSIF 및 FeSSIF 내 분산된 푸마르산염의 결정형은 용해도 시험 중 변화 없이 매우 안정한 반면, 메탄술폰산염과 같은 상기 자유 염기의 다른 염들은 결정형이 변화할 것이다. 이와 동시에, 예기치 않게, 상기 푸마르산염은 자유 염기와 유사한 낮은 흡습성을 가지며, 그 결정형은 수분 흡수 후 변화 없이 안정하다. 일반적으로, 의약 분야에서, 화합물이 염기 형태에서 염으로 전환될 때, 그 염은 자유 염기보다 더 높은 흡습성을 가질 것이다. 예를 들어, 본 발명의 자유 염기의 메탄술폰산염 및 염산염의 각각의 결정형은 강한 흡습성을 가지고, 수분 흡수 후 결정형이 변화될 것이다. 나아가, 상기 푸마르산염은 고습 및 광 조명(light illumination) 조건 하에 자유 염기 및 다른 염들보다 더 나은 물리적 및 화학적 안정성을 가진다.

[0023] 일 구현예에서, 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 푸마르산염 내 푸마레이트 이온 대 자유 염기의 비(본원에서 몰비로 언급)는 n:1이고, 여기서 n≥0.5, 바람직하게 n은 0.5, 1 또는 2, 더 바람직하게 n은 1이고, 예를 들어, 다음 식 II로 표시되는 모노-푸마르산염이다:



II.

[0024]

[0025] 일 구현예에서, 본 발명의 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 푸마르산염은 하나 이상의 결정형을 포함하고, 바람직하게 상기 푸마르산염은 하나의 결정형 또는 복수의 결정형들의 혼합물로 존재하고, 특히 바람직하게 상기 푸마르산염은 하나의 결정형이다.

[0026] 일 구현예에서, 본 발명의 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 푸마르산염은 용매 분자 (바람직하게, 가변 함량)을 함유하고, 바람직하게 상기 염은 물 분자 (바람직하게, 가변 함량)를 함유한다.

[0027] 용어 "가변 함량의 용매 분자" 내 "가변 함량(variable content)"은 본원에서 다양한 염들(푸마르산염, 아디핀산염, 말레산염, 숙신산염 등) 내 용매 분자의 수가 변할 수 있음을 의미하고, 이상적으로, 예를 들어, 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 푸마르산염 대 용매의 몰비는 1:m이고, 여기서 m≥0.5, 바람직하게 m은 0.5, 1, 2, 3, 4 또는 5이고, 더 바람직하게 m은 0.5 또는 1이다.

[0028] 바람직하게, 상기 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 푸마르산염은 다음 결정형 중 하나 이상을 포함하고, 바람직하게 상기 푸마르산염은 다음 푸마르산염 결정형 중 하나 또는 복수의 푸마르산염 결정형들의 혼합물로 존재하고, 더 바람직하게 다음 결정형 중 하나로 존재하고, 2Θ ± 0.2° 의 회절각으로 표시되는 결정형의 X-선 분말 회절 패턴은 적어도:

[0029] (1) 7.0° , 13.9° , 18.4° , 21.8° 및 24.1° 에서 나타나는 특징 회절 피크; 또는

[0030] (2) 4.5° , 10.5° , 18.3° , 20.6° 및 23.9° 에서 나타나는 특징 회절 피크; 또는

[0031] (3) 5.9° , 14.4° , 18.6° , 23.6° 및 23.9° 에서 나타나는 특징 회절 피크

[0032] 를 포함하고;

[0033] 바람직하게, 2Θ ± 0.2° 의 회절각으로 표시되는 푸마르산염 결정형의 X-선 분말 회절 패턴은 적어도:

[0034] (1) 5.5° , 7.0° , 9.2° , 10.6° , 13.9° , 18.4° , 21.8° 및 24.1° 에서 나타나는 특징 회절 피크; 또는

[0035] (2) 4.5° , 8.9° , 10.5° , 17.9° , 18.3° , 20.6° , 22.5° , 및 23.9° 에서 나타나는 특징 회절 피크; 또는

[0036] (3) 5.9° , 14.4° , 17.6° , 18.6° , 21.6° , 23.6° , 23.9° 및 28.4° 에서 나타나는 특징 회절 피크

[0037] 를 포함하고;

[0038] 더 바람직하게, 2Θ ± 0.2° 의 회절각으로 표시되는 푸마르산염 결정형의 X-선 분말 회절 패턴은 적어도:

[0039] (1) 5.5° , 7.0° , 9.2° , 10.6° , 13.9° , 15.7° , 17.2° , 18.4° , 21.8° 및 24.1° 에서 나타나는 특징 회절 피크; 또는

[0040] (2) 4.5° , 8.9° , 10.5° , 17.1° , 17.9° , 18.3° , 20.6° , 22.5° , 23.9° , 및 27.5° 에서 나타나는 특징 회절 피크; 또는

[0041] (3) 5.9° , 11.7° , 14.4° , 17.6° , 18.6° , 21.6° , 23.6° , 23.9° , 25.0° 및 28.4° 에서 나타나는 특징 회절 피크

[0042] 를 포함한다.

[0043] 상기 푸마르산염 결정형은, 특히 바람직하게, 다음 (1) 내지 (3) 중 하나로부터 선택되는 XRPD 데이터 및/또는 XRPD 패턴을 가진다:

[0044] (1) 실질적으로 표 1에 나타내는 XRPD 데이터; 및/또는 실질적으로 도 2에 도시되는 XRPD 패턴;

[0045] (2) 실질적으로 표 2에 나타내는 XRPD 데이터; 및/또는 실질적으로 도 5에 도시되는 XRPD 패턴; 및

[0046] (3) 실질적으로 표 3에 나타내는 XRPD 데이터; 및/또는 실질적으로 도 8에 도시되는 XRPD 패턴.

[0047] 상기 (1), (2), (3) 각각은 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 푸마르산염의 결정형 A(이하 푸마르산염 결정형 A로 언급), 결정형 B(이하, 푸마르산염 결정형 B로 언급) 및 결정형 C(이하 푸마르산염 결정형 C로 언급)의 XRPD 정보에 해당한다.

[0048] 상기 결정형은 X-선 분말 회절(XRPD), 시차 주사 열량 측정법(differential scanning calorimetry(DSC)), 열중량 분석법(thermogravimetric analysis(TGA)) 또는 핵자기공명법에 의하여 구분될 수 있다.

[0049] 푸마르산염 결정형 A에 대하여:

[0050] 추가로, 상기 푸마르산염 결정형 A의 DSC 곡선은 254.6℃에서 흡열 피크를 나타내고;

[0051] 추가로, 상기 푸마르산염 결정형 A는 실온에서 180℃로 가열시 2.50%의 중량 손실을 가지고;

[0052] 바람직하게, 상기 푸마르산염 결정형 A는 실질적으로 도 3에 도시하는 바와 같은 DSC 및 TGA 곡선을 가진다.

[0053] 본 발명에서 기재하는 푸마르산염 결정형 A는 비교적 높은 결정화도 및 비교적 높은 융점, 자유 염기보다 높은 물 및 FaSSIF 내 용해도, 및 FaSSIF 및 FeSSIF 내 유사한 용해도, 즉 낮은 식효 위험을 가진다. 나아가, 예기치 않게, 상기 푸마르산염 결정형 A는 자유 염기와 유사한 낮은 흡습성을 가지고, 상기 결정형은 수분 흡수 후 변화 없이 안정하다. 이와 동시에, 이는 고습 및 광 조명 조건 하에 자유 염기보다 더 나은 물리적 및 화학적 안정성을 가진다.

[0054] 푸마르산염 결정형 B에 대하여:

[0055] 추가로, 상기 푸마르산염 결정형 B의 DSC 곡선은 254.4℃에서 흡열 피크를 나타내고;

[0056] 추가로, 상기 푸마르산염 결정형 B는 실온에서 130℃로 가열시 2.71%의 중량 손실을 가지고;

[0057] 바람직하게, 상기 푸마르산염 결정형 B는 실질적으로 도 6에 도시하는 바와 같은 DSC 및 TGA 곡선을 가진다.

[0058] 본 발명에서 기재하는 푸마르산염 결정형 B는 비교적 높은 결정화도 및 비교적 높은 융점, 자유 염기보다 높은 물 및 FaSSIF 내 용해도, 및 FaSSIF 및 FeSSIF 내 유사한 용해도, 즉 낮은 식효 위험을 가진다. 나아가, 예기치 않게, 상기 푸마르산염 결정형 B는 자유 염기와 유사한 낮은 흡습성을 가지고, 상기 결정형은 수분 흡수 후 변

화 없이 안정하다. 이와 동시에, 이는 고습 및 광 조명 조건 하에 자유 염기보다 더 나은 물리적 및 화학적 안정성을 가진다.

[0059] 푸마르산염 결정형 C에 대하여:

[0060] 추가로, 상기 푸마르산염 결정형 C의 DSC 곡선은 240.2℃에서 흡열 피크를 나타내고;

[0061] 추가로, 상기 푸마르산염 결정형 C는 실온에서 130℃로 가열시 1.95%의 중량 손실을 가지고;

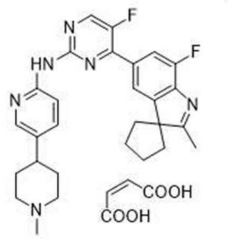
[0062] 바람직하게, 상기 푸마르산염 결정형 C는 실질적으로 도 9에 도시하는 바와 같은 DSC 및 TGA 곡선을 가진다.

[0063] 본 발명에서 기재하는 푸마르산염 결정형 C는 비교적 높은 결정화도 및 비교적 높은 융점, 비교적 높은 FeSSIF 내 용해도를 가진다. 나아가, 예기치 않게, 상기 푸마르산염 결정형 C는 자유 염기와 유사한 낮은 흡습성을 가지고, 상기 결정형은 수분 흡수 후 변화 없이 안정하다. 이와 동시에, 이는 고습 및 광 조명 조건 하에 자유 염기보다 더 나은 물리적 및 화학적 안정성을 가진다.

[0064] 본 발명의 두 번째 병행하는 해결책으로서, 본 발명은 CDK4/6 억제제의 말레산염, 즉 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 말레산염을 제공한다.

[0065] 상기 말레산염은 자유 염기보다 높은 물 및 FaSSIF 내 용해도를 가지고, FaSSIF 및 FeSSIF 내 유사한 용해도, 즉 더 낮은 식효 위험을 가진다. 나아가, 예기치 않게, 상기 말레산염은 자유 염기와 유사한 흡습성을 가지고, 상기 결정형은 수분 흡수 후 변화 없이 안정하다. 이와 동시에, 상기 말레산염은 고습 및 광 조명 조건 하에 더 나은 물리적 및 화학적 안정성을 가진다.

[0066] 일 구현예에서, 상기 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 말레산염 내 말레이트 이온 대 자유 염기의 비는 n:1이고, 여기서 n≥0.5, 바람직하게 n은 0.5, 1 또는 2이고, 더 바람직하게 n은 1이고, 예를 들어, 다음 식 III으로 표시되는 모노말레산염이다.



III

[0067]

[0068] 일 구현예에서, 본 발명의 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 말레산염은 하나의 결정형 또는 복수의 결정형을 포함하고, 바람직하게 상기 말레산염은 하나의 결정형 또는 복수의 결정형들의 혼합물로 존재하고, 특히 바람직하게 상기 말레산염은 하나의 결정형으로 존재한다.

[0069] 일 구현예에서, 본 발명의 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 말레산염은 용매 분자(바람직하게, 가변 함량)를 함유하고, 바람직하게 상기 염은 물 분자(바람직하게, 가변 함량)를 함유한다.

[0070] 바람직하게, 상기 말레산염은 다음 말레산염 결정형 중 하나 이상을 포함하고, 바람직하게 상기 말레산염는 다음 말레산염 결정형 중 하나 또는 복수의 말레산염 결정형들의 혼합물로 존재하고, 특히 바람직하게 상기 말레산염는 다음 말레산염 결정형 중 하나이고:

[0071] 2Θ ± 0.2° 의 회절각으로 표시되는 말레산염 결정형의 X-선 분말 회절 패턴은 적어도:

[0072] (1) 7.8° , 9.0° , 15.7° , 18.4° 및 22.7° 에서 나타나는 특징 회절 피크; 또는

[0073] (2) 5.7° , 13.7° , 17.9° , 18.9° 및 23.6° 에서 나타나는 특징 회절 피크

[0074] 를 포함한다.

[0075] 바람직하게, 2Θ ± 0.2° 의 회절각으로 표시되는 말레산염 결정형의 X-선 분말 회절 패턴은 적어도:

[0076] (1) 7.3° , 7.8° , 9.0° , 15.7° , 17.9° , 18.4° , 20.7° 및 22.7° 에서 나타나는 특징 회절 피크; 또는

[0077] (2) 5.7° , 13.7° , 17.6° , 17.9° , 18.9° , 21.9° , 23.6° 및 24.8° 에서 나타나는 특징 회절 피크

[0078] 를 포함한다.

[0079] 더 바람직하게, 2Θ ± 0.2° 의 회절각으로 표시되는 말레산염 결정형의 X-선 분말 회절 패턴은 적어도:

[0080] (1) 7.3° , 7.8° , 9.0° , 13.6° , 15.7° , 17.9° , 18.4° , 20.7° , 22.7° , 및 24.1° 에서 나타나는 특징 회절 피크; 또는

[0081] (2) 5.7° , 13.7° , 14.1° , 17.2° , 17.6° , 17.9° , 18.9° , 21.9° , 23.6° 및 24.8° 에서 나타나는 특징 회절 피크

[0082] 를 포함한다.

[0083] 특히 바람직하게, 상기 말레산염 결정형은 다음 (1) 내지 (2) 중 하나로부터 선택되는 XRPD 데이터 및/또는 XRPD 패턴을 가진다:

[0084] (1) 실질적으로 표 4에 나타내는 XRPD 데이터; 및/또는 실질적으로 도 11에 도시되는 XRPD 패턴; 및

[0085] (2) 실질적으로 표 5에 나타내는 XRPD 데이터; 및/또는 실질적으로 도 14에 도시되는 XRPD 패턴.

[0086] 상기 (1), (2) 각각은 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 말레산염의 결정형 A(이하 말레산염 결정형 A로 언급) 및 결정형 B(이하, 말레산염 결정형 B로 언급)의 XRPD 정보에 해당한다.

[0087] 상기 결정형은 X-선 분말 회절(XRPD), 시차 주사 열량 측정법(DSC), 열 중량 분석법(TGA) 또는 핵자기공명법에 의하여 구분될 수 있다.

[0088] 말레산염 결정형 A에 대하여:

[0089] 추가로, 상기 말레산염 결정형 A의 DSC 곡선은 188.3℃에서 흡열 피크를 나타내고;

[0090] 추가로, 상기 말레산염 결정형 A는 실온에서 130℃로 가열시 3.48%의 중량 손실을 가지고;

[0091] 바람직하게, 상기 말레산염 결정형 A는 실질적으로 도 12에 도시하는 바와 같은 DSC 및 TGA 곡선을 가진다.

[0092] 본 발명에서 기재하는 말레산염 결정형 A는 비교적 높은 결정화도 및 비교적 높은 융점, 자유 염기보다 높은 물 및 FaSSIF 내 용해도, 및 FaSSIF 및 FeSSIF 내 유사한 용해도, 즉 낮은 식효 위험을 가진다. 나아가, 예기치 않게, 상기 말레산염 결정형 A는 자유 염기와 유사한 낮은 흡습성을 가지고, 상기 결정형은 수분 흡수 후 변화 없이 안정하다. 이와 동시에, 이는 고습 및 광 조명 조건 하에 자유 염기보다 더 나은 물리적 및 화학적 안정성을 가진다.

[0093] 말레산염 결정형 B에 대하여:

[0094] 추가로, 상기 말레산염 결정형 B의 DSC 곡선은 216.6℃에서 흡열 피크를 나타내고;

[0095] 추가로, 상기 말레산염 결정형 B는 실온에서 130℃로 가열시 3.61%의 중량 손실을 지고;

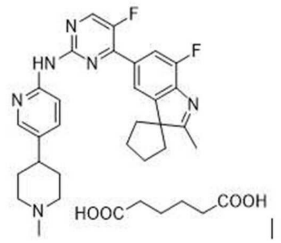
[0096] 바람직하게, 상기 말레산염 결정형 B는 실질적으로 도 15에 도시하는 바와 같은 DSC 및 TGA 곡선을 가진다.

[0097] 본 발명에서 기재하는 말레산염 결정형 B는 비교적 높은 결정화도 및 비교적 높은 융점, 자유 염기보다 높은 물 및 FaSSIF 내 용해도, 및 FaSSIF 및 FeSSIF 내 유사한 용해도, 즉 낮은 식효 위험을 가진다. 나아가, 예기치 않게, 상기 말레산염 결정형 B는 자유 염기와 유사한 낮은 흡습성을 가지고, 상기 결정형은 수분 흡수 후 변화 없이 안정하다. 이와 동시에, 이는 고습 및 광 조명 조건 하에 자유 염기보다 더 나은 물리적 및 화학적 안정성을 가진다.

[0098] 본 발명의 세번째 병행하는 해결책으로서, 본 발명은 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 아디핀산염을 제공한다. 상기 아디핀산염은 자유 염기보다 높은 물 및 FaSSIF 내 용해도를 가지고, FaSSIF 및 FeSSIF 내 유사한 용해도, 즉 더 낮은 식효 위험을 가진다. 나아가, 예기치 않게, 상기 아디핀산염은 자유 염기와 유사한 흡습성을 가지고, 상기

결정형은 수분 흡수 후 변화 없이 안정하다. 이와 동시에, 상기 아디핀산염은 고습 및 광 조명 조건 하에 더 나은 물리적 및 화학적 안정성을 가진다.

[0099] 일 구현예에서, 상기 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 아디핀산염 내 아디페이트 이온 대 자유 염기의 비는 n:1이고, 여기서 n≥0.5, 바람직하게 n은 0.5, 1 또는 2이고, 더 바람직하게 n은 1이고, 예를 들어, 다음 식 IV로 표시되는 모노아디핀산염이다.



[0100] 식 IV

[0101] 일 구현예에서, 본 발명의 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 아디핀산염은 하나의 결정형 또는 복수의 결정형을 포함할 수 있거나, 하나의 결정형 또는 복수의 결정형들의 혼합물로 존재할 수 있고, 바람직하게 상기 아디핀산염은 하나의 결정형으로 존재한다.

[0102] 일 구현예에서, 본 발명의 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 아디핀산염은 용매 분자(바람직하게, 가변 함량)를 함유하고, 바람직하게 상기 아디핀산염은 물 분자(바람직하게, 가변 함량)를 함유한다.

[0103] 바람직하게, 상기 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 아디핀산염은 다음 결정형(이하 아디핀산염 결정형 A로 언급)을 포함하거나 다음 아디핀산염 결정형으로 존재하고, 2Θ ± 0.2° 의 회절각으로 표시되는 아디핀산염 결정형의 X-선 분말 회절 패턴은 적어도: 4.3° , 8.5° , 15.7° , 21.7° 및 28.2° 에서 나타나는 특징 회절 피크를 포함한다.

[0104] 바람직하게, 2Θ ± 0.2° 의 회절각으로 표시되는 말레산염 결정형의 X-선 분말 회절 패턴은 적어도: 4.3° , 8.5° , 13.0° , 15.7° , 18.2° , 19.9° , 21.7° 및 28.2° 에서 나타나는 특징 회절 피크를 포함한다.

[0105] 더 바람직하게, 2Θ ± 0.2° 의 회절각으로 표시되는 아디핀산염 결정형의 X-선 분말 회절 패턴은 적어도: 4.3° , 8.5° , 13.0° , 15.3° , 15.7° , 18.2° , 19.4° , 19.9° , 21.7° 및 28.2° 에서 나타나는 특징 회절 피크를 포함한다.

[0106] 특히 바람직하게, 상기 아디핀산염 결정형은 실질적으로 표 6에 나타내는 XRPD 데이터, 및/또는 실질적으로 도 17에 도시되는 XRPD 패턴을 가진다.

[0107] 상기 결정형은 X-선 분말 회절(XRPD), 시차 주사 열량 측정법(DSC), 열 중량 분석법(TGA) 또는 핵자기공명법에 의하여 확인될 수 있다.

[0108] 추가로, 상기 아디핀산염 결정형 A의 DSC 곡선은 171.8℃에서 흡열 피크를 나낸다.

[0109] 추가로, 상기 아디핀산염 결정형 A는 실온에서 130℃로 가열시 0.95%의 중량 손실을 가진다.

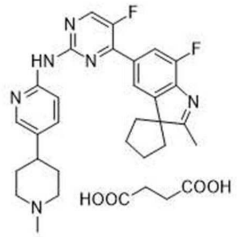
[0110] 바람직하게, 상기 아디핀산염 결정형 A는 실질적으로 도 18에 도시하는 바와 같은 DSC 및 TGA 곡선을 가진다.

[0111] 본 발명의 네번째 병행하는 해결책으로서, 본 발명은 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 숙신산염을 제공한다.

[0112] 상기 숙신산염은 자유 염기보다 높은 물 및 FaSSIF 내 용해도를 가지고, FaSSIF 및 FeSSIF 내 유사한 용해도, 즉 더 낮은 식효 위험을 가진다. 나아가, 예기치 않게, 상기 숙신산염은 자유 염기와 유사한 흡습성을 가지고, 상기 결정형은 수분 흡수 후 변화 없이 안정하다. 이와 동시에, 상기 숙신산염은 고습 및 광 조명 조건 하에 더 나은 물리적 및 화학적 안정성을 가진다.

[0113] 일 구현예에서, 상기 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 숙신산염 내 숙시네이트 이온 대 자유 염기의 비는 n:1이고, 여기

서 n≥0.5, 바람직하게 n은 0.5, 1 또는 2이고, 더 바람직하게 n은 1이고, 예를 들어, 다음 식 V로 표시되는 모노숙신산염이다.



[0114] 식 V

[0115] 일 구현예에서, 본 발명의 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 숙신산염은 하나 이상의 결정형을 포함하거나, 하나의 결정형 또는 복수의 결정형들의 혼합물로 존재할 수 있고, 바람직하게 상기 숙신산염은 하나의 결정형으로 존재한다.

[0116] 일 구현예에서, 본 발명의 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 숙신산염은 용매 분자(바람직하게, 가변 함량)를 함유하고, 바람직하게 상기 아디핀산염은 물 분자(바람직하게, 가변 함량)를 함유한다.

[0117] 바람직하게, 상기 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 숙신산염은 다음 결정형(이하 숙신산염 결정형 A로 언급)을 포함하거나 다음 숙신산염 결정형으로 존재하고, 2Θ ± 0.2° 의 회절각으로 표시되는 숙신산염 결정형의 X-선 분말 회절 패턴은 적어도:

[0118] 5.4° , 13.9° , 16.0° , 21.1° 및 24.3° 에서 나타나는 특징 회절 피크를 포함한다. 바람직하게, 2Θ ± 0.2° 의 회절각으로 표시되는 숙신산염 결정형의 X-선 분말 회절 패턴은 적어도:

[0119] 5.4° , 9.5° , 10.1° , 13.9° , 16.0° , 18.6° , 21.1° 및 24.3° 에서 나타나는 특징 회절 피크를 포함한다. 더 바람직하게, 2Θ ± 0.2° 의 회절각으로 표시되는 숙신산염 결정형의 X-선 분말 회절 패턴은 적어도:

[0120] 5.4° , 9.5° , 10.1° , 13.4° , 13.9° , 16.0° , 17.7° , 18.6° , 21.1° 및 24.3° 에서 나타나는 특징 회절 피크를 포함한다.

[0121] 특히 바람직하게, 상기 숙신산염 결정형 A는 실질적으로 표 8에 나타내는 XRPD 데이터, 및/또는 실질적으로 도 22에 도시되는 XRPD 패턴을 가진다.

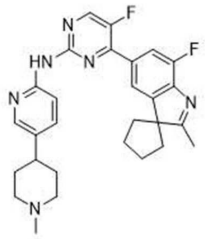
[0122] 상기 숙신산염 결정형 A에 대하여:

[0123] 추가로, 상기 숙신산염 결정형 A의 DSC 곡선은 192.3℃ 및 235.9℃에서 흡열 피크를 나낸다.

[0124] 추가로, 상기 숙신산염 결정형 A는 실온에서 130℃로 가열시 2.43%의 중량 손실을 가진다.

[0125] 바람직하게, 상기 숙신산염 결정형 A는 실질적으로 도 23에 도시하는 바와 같은 DSC 및 TGA 곡선을 가진다.

[0126] 특히 바람직한 기술적 해결책으로서, 본 발명은 식 I으로 표시되는 화합물의 푸마르산염 결정형을 제공한다:



[0127] 식 I

[0128] 2Θ ± 0.2° 의 회절각으로 표시되는 푸마르산염 결정형의 X-선 분말 회절 패턴은 적어도:

[0129] (1) 7.0° , 13.9° , 18.4° , 21.8° 및 24.1° 에서 나타나는 특징 회절 피크; 또는

[0130] (2) 4.5° , 10.5° , 18.3° , 20.6° 및 23.9° 에서 나타나는 특징 회절 피크; 또는

[0131] (3) 5.9° , 14.4° , 18.6° , 23.6° 및 28.4° 에서 나타나는 특징 회절 피크

[0132] 를 포함한다.

[0133] 바람직하게, 2Θ ± 0.2° 의 회절각으로 표시되는 푸마르산염 결정형의 X-선 분말 회절 패턴은 적어도:

[0134] (1) 5.5° , 7.0° , 9.2° , 10.6° , 13.9° , 18.4° , 21.8° 및 24.1° 에서 나타나는 특징 회절 피크; 또는

[0135] (2) 4.5° , 8.9° , 10.5° , 17.9° , 18.3° , 20.6° , 22.5° , 및 23.9° 에서 나타나는 특징 회절 피크; 또는

[0136] (3) 5.9° , 14.4° , 17.6° , 18.6° , 21.6° , 23.6° , 23.9° 및 28.4° 에서 나타나는 특징 회절 피크

[0137] 를 포함한다.

[0138] 더 바람직하게, 2Θ ± 0.2° 의 회절각으로 표시되는 푸마르산염 결정형의 X-선 분말 회절 패턴은 적어도:

[0139] (1) 5.5° , 7.0° , 9.2° , 10.6° , 13.9° , 15.7° , 17.2° , 18.4° , 21.8° 및 24.1° 에서 나타나는 특징 회절 피크; 또는

[0140] (2) 4.5° , 8.9° , 10.5° , 17.1° , 17.9° , 18.3° , 20.6° , 22.5° , 23.9° , 및 27.5° 에서 나타나는 특징 회절 피크; 또는

[0141] (3) 5.9° , 11.7° , 14.4° , 17.6° , 18.6° , 21.6° , 23.6° , 23.9° , 25.0° 및 28.4° 에서 나타나는 특징 회절 피크

[0142] 를 포함한다.

[0143] 바람직하게, 상기 푸마르산염 결정형은 다음 (1) 내지 (3) 중 하나로부터 선택되는 XRPD 데이터 및/또는 XRPD 패턴을 가진다:

[0144] (1) 실질적으로 표 1에 나타내는 XRPD 데이터; 및/또는 실질적으로 도 2에 도시되는 XRPD 패턴;

[0145] (2) 실질적으로 표 2에 나타내는 XRPD 데이터; 및/또는 실질적으로 도 5에 도시되는 XRPD 패턴; 및

[0146] (3) 실질적으로 표 3에 나타내는 XRPD 데이터; 및/또는 실질적으로 도 8에 도시되는 XRPD 패턴.

[0147] 특히, 2Θ ± 0.2° 의 회절각으로 표시되는 푸마르산염 결정형의 X-선 분말 회절 패턴은 적어도:

[0148] 7.0° , 13.9° , 18.4° , 21.8° 및 24.1° 에서 나타나는 특징 회절 피크; 또는

[0149] 5.5° , 7.0° , 9.2° , 10.6° , 13.9° , 18.4° , 21.8° 및 24.1° 에서 나타나는 특징 회절 피크; 또는

[0150] 5.5° , 7.0° , 9.2° , 10.6° , 13.9° , 15.7° , 17.2° , 18.4° , 21.8° 및 24.1° 에서 나타나는 특징 회절 피크를 포함한다.

[0151] 특히 바람직하게, 상기 푸마르산염 결정형은 실질적으로 표 1에 나타내는 XRPD 데이터; 및/또는 실질적으로 도 2에 도시되는 XRPD 패턴을 가진다.

[0152] 나아가, 상기 푸마르산염 결정형의 DSC 곡선은 254.6℃에서 흡열 피크를 나타낸다.

[0153] 나아가, 상기 푸마르산염 결정형 A는 실온에서 180℃로 가열시 2.50%의 중량 손실을 가진다.

[0154] 바람직하게, 상기 푸마르산염 결정형 A는 실질적으로 도 3에 도시하는 바와 같은 DSC 및 TGA 곡선을 가진다.

[0155] 본 발명에서 기재하는 푸마르산염 결정형 A는 비교적 높은 결정화도 및 비교적 높은 융점, 자유 염기보다 높은 물 및 FaSSIF 내 용해도, 및 FaSSIF 및 FeSSIF 내 유사한 용해도, 즉 더 낮은 식효 위험을 가진다. 나아가, 예기치 않게, 상기 푸마르산염 결정형 A는 자유 염기와 유사한 낮은 흡습성을 가지고, 상기 결정형은 수분 흡수 후 변화 없이 안정하다. 이와 동시에, 상기 푸마르산염 결정형 A는 고습 및 광 조명 조건 하에 자유 염기보다 더 나은 물리적 및 화학적 안정성을 가진다.

[0156] 본 발명은 또한, 상기 푸마르산염 결정형 A의 제조 방법을 제공하며, 상기 제조 방법은: 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민을 반응 용매 내에서 푸마르산과 반응시키는 단계를 포함하고, 상기 반응 용매는 유기 용매 또는 유기 용매의 수용액이다.

[0157] 본 발명의 제조 방법에 따르면, 원료로서 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민은 상업적으로 이용 가능한 조 생성물이거나, 또는

특히 바람직하게, 상기 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민은 CN 106810536의 실시예 17의 방법에 따라 제조될 수 있다. 본 발명에 기재되는 유기 용매는, 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민과 푸마르산의 반응이 달성되어 푸마르산염 결정형 A를 얻을 수 있는 한, 특히 제한되지 않는다. 바람직하게, 상기 유기 용매는 극성 유기 용매이다. 더 바람직하게, 상기 유기 용매는 알코올, 케톤, 할로겐화 알칸, 에테르 및 에스테르 중 하나 이상이다. 더 바람직하게, 상기 유기 용매는 C1-C5 선형 또는 분지형 알카놀, 아세톤, THF, 에틸 아세테이트, 디클로로메탄, 및 클로로포름 중 하나 이상이고; 여기서 C1-C5 선형 또는 분지형 알카놀은 바람직하게 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올이다. 더 바람직하게, 상기 유기 용매는 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 아세톤, 디클로로메탄 및 클로로포름 중 하나 이상이다.

[0158] 바람직하게, 상기 방법은 푸마르산을 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민에 서서히 적가하여 혼합하는 단계를 더 포함한다.

[0159] 바람직하게, 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민을 20℃ 내지 상기 반응 용매가 환류되는 온도 범위의 온도에서, 푸마르산과 반응시킨다.

[0160] 바람직하게, 상기 방법은: 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민을 푸마르산과 반응 전에 용해하는 단계를 더 포함한다.

[0161] 바람직하게, 상기 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민을 용해하는데 사용되는 용매는 제1 용매 및 제2 용매를 포함하고, 상기 제1 용매는 케톤, 에테르, 에스테르 및 알코올 중 하나 이상이고, 바람직하게 하나 이상의 알코올이고, 더 바람직하게 상기 제1 용매는 C1-C5 선형 및 분지형 알카놀 중 하나 이상이고, 특히 바람직하게 메탄올, 에탄올, 프로판올 및 이소프로판올 중 하나 이상이고; 상기 제2 용매는 디클로로메탄, 클로로포름 또는 이의 조합이다.

[0162] 상기 제1 용매 대 제2 용매의 혼합 부피비는, 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민을 용해할 수 있는 한, 특히 제한되지 않는다.

[0163] 바람직하게, 상기 제1 용매 대 제2 용매의 혼합 부피비는 1:(0.1-10), 바람직하게 1:(1-3), 및 가장 바람직하게 1:1이고, 한편, 특히 이상적인 조합은 제1 용매로서 사용되는 메탄올, 에탄올, 프로판올 및 이소프로판올 중 하나 이상, 및 제2 용매로서 사용되는 디클로로메탄, 클로로포름 또는 이의 조합을 포함한다.

[0164] 추가적으로 바람직하게, 상기 방법은: 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민을 용해한 후, 결과 용액을 여과하여 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민 내 불순물을 제거하여, 고품질 고순도로 푸마르산염 결정형 A의 형성을 보증하는 단계를 더 포함한다.

[0165] 추가적으로 바람직하게, 상기 방법은: 상기 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민을 용해하는데 사용되는 용매를, 푸마르산과 반응 전에, 증발시키는 단계를 더 포함한다.

[0166] 추가적으로 바람직하게, 상기 방법은: 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민과 푸마르산의 반응 완료 후, 반응 시스템을 10 내지 35℃의 온도로 냉각, 바람직하게 20 내지 30℃의 온도로 냉각하여, 푸마르산염 결정형 A가 완전히 침전될 수 있도록 하는 단계를 더 포함한다.

[0167] 특히 바람직한 본 발명의 방식으로서, 상기 방법은: 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민을 용매 내에 용해하는 단계를 포함하고, 상기 용매는 제1 용매 및 제2 용매의 혼합물이고, 상기 제1 용매는 메탄올, 에탄올, 프로판올 또는 이소프로판올이고; 상기 제2 용매는 디클로로메탄 또는 클로로포름이고, 상기 제1 용매 대 제2 용매의 부피비는 1:(1-3)이다.

[0168] 상기 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민을 용해하는데 사용되는 용매를 증발시켜, 푸마르산염 결정형 A가 안정하게 형성될 수

있음을 보증한다.

[0169] 상기 용매를 증발시킨 후, 푸마르산을 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민에 서서히 적가하여, 20℃ 내지 상기 용매가 환류되는 온도의 반응 온도에서, 메탄올, 에탄올, 프로판올 또는 이소프로판올인 용매 내에서 반응할 수 있게 한다.

[0170] 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민과 푸마르산의 반응 완료 후, 반응 시스템은 20 내지 30℃로 냉각시켜, 푸마르산염 결정형 A가 완전히 침전될 수 있도록 한다.

[0171] 상기 제조 방법을 이용하면, 푸마르산염 결정형 A가 반복적으로, 안정하게, 효율적으로 제조되어 본 발명에서 결정 품질을 보증할 수 있다.

[0172] 본 발명의 다른 목적은 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 푸마르산염, 말레산염, 숙신산염 또는 아디핀산염 중 적어도 하나를 치료 효과적인 양으로 함유하는, 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0173] 바람직하게, 상기 약학적 조성물은 약학적으로 허용 가능한 보조제(adjuvant)를 더 포함하고, 상기 약학적으로 허용 가능한 보조제는 담체, 희석제 및 부형제 중 하나 이상을 포함한다.

[0174] "적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제"는 당업자에 의하여 용이하게 선택될 수 있고, 원하는 투여 방식에 따라 결정될 수 있다. 적합한 투여 방식의 예는 경구(ora), 비(nasal), 비경구(parenteral), 국소(topical), 경피(transdermal) 및 경직장(transrectal) 방식을 포함한다.

[0175] 본 발명의 약학적 조성물은 당업자에 의하여 적합한 것으로 간주되는 임의의 약학적 형태일 수 있다. 적합한 약학적 형태는 정제(tablets), 산제(powders), 캡슐제(capsules), 좌제(suppositories), 현탁제(suspensions), 리포솜(liposomes) 및 분무제(sprays)와 같은, 고체, 반-고체, 액체 또는 동결건조 제제를 포함한다.

[0176] 본 발명의 다른 목적은 키트를 제공하는 것이다. 상기 키트는 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 푸마르산염, 말레산염, 숙신산염 또는 아디핀산염 중 적어도 하나, 및 하나 이상의 기타 생물학적 활성 물질을 포함한다. 바람직하게, 상기 키트는 약학적으로 허용 가능한 보조제를 더 포함한다. 더 바람직하게, 상기 약학적으로 허용 가능한 보조제는 담체, 희석제 및 부형제 중 적어도 하나를 포함한다.

[0177] 바람직하게, 상기 기타 생물학적 활성 물질은 이에 제한되지 않으나, 항암제, 면역억제제, 항바이러스제 등을 포함한다.

[0178] 바람직하게, 상기 기타 생물학적 활성 물질은 알킬화제, 항신생물(antineoplastic) 항대사(antimetabolite) 약물, 백금 착화제, 항생(antibiotic) 항신생물 약물, 천연 유래 항신생물 약물, 호르몬 항신생물 약물, VEGFR 또는 EGFR 억제제, 항신생물 항체 약물, mTOR 억제제, 또는 뇌종양 치료 약물을 포함한다.

[0179] 바람직하게, 상기 알킬화제는 시클로포스파미드(cyclophosphamide), 이포스파미드(ifosfamide), 티오테파(thiotepa), 세무스틴(semustine), 메클로르에타민 하이드로클로라이드(mechlorethamine hydrochloride), 부설판(busulfan), 클로람부실(chlorambucil), 멜팔란(melphalan), 니트로카파네(nitrocaphane), 포르밀멜팔란(formylmelphalan), 카르무스틴(carmustine), 로무스틴(lomustine), 알트레타민(altretamine), 디브로모만니톨(dibromomannitol), 테모졸로마이드(temozolomide) 등을 포함한다. 상기 항신생물 항대사 약물은 시타라빈(cytarabine), 플루오로우라실(fluorouracil), 메토트렉세이트(methotrexate), 히드록시우레아(hydroxyurea), 테가푸르(tegafur), 메이소인디고(Meisoindigo), 메르캅토퓨린(mercaptopurine) 등을 포함한다. 상기 백금 착화제는 시스플라틴(cisplatin), 카보플라틴(carboplatin), 옥살리플라틴(oxaliplatin)과 같다. 상기 항생 항신생물 약물은 악티노마이신(actinomycin) D, 미토마이신(mitomycin), 독소루비신(doxorubicin), 핑양마이신(pingyangmycin), 에피루비신(epirubicin), 피라루비신(pirarubicin), 다우노루비신(daunorubicin), 블레오마이신(bleomycin) 등을 포함한다. 상기 천연 유래 항신생물 약물은 호모해링토닌(homoharringtonine) 및 그 유도체, 빈크리스틴(vincristine) 및 그 유도체, 하이드록시캄포토테신(hydroxycamptothecin) 및 그 유도체, 에토포사이드(etoposide) 및 그 유도체, 빈데신(vindesine) 및 그 유도체, 빈블라스틴(vinblastine) 및 그 유도체, 비노렐빈 타르트레이트(vinorelbine tartrate), 탁솔(taxol) 및 그 유도체, 콜히친(colchicine) 및 그 유도체, 엘레멘(elemene) 및 그 유도체 등을 포함한다. 상기 호르몬 항신생물 약물은 아미노글루테티미드(aminoglutethimide), 타목시펜(tamoxifen), 덱사메타손(dexamethasone), 두타스테리드(dutasteride), 플루타

마이드(flutamide), 고나도렐린(gonadorelin), 류프로라이드 아세테이트(leuprolide acetate), 레트로졸(letrozole) 등을 포함한다. 상기 VEGFR 또는 EGFR 억제제는 수니티닙(sunitinib), 소라페닙(sorafenib), 이마티닙(imatinib), 게피티닙(gefitinib), 엘로티닙(erlotinib), 반데타닙(vandetanib), 파조파닙(pazopanib), 라파티닙(lapatinib), 카네르티닙(canertinib), 아파티닙(afatinib), 무브리티닙(mubritinib), 다사티닙(dasatinib), 네라티닙(neratinib) 등을 포함한다. 상기 항신생물 항체 약물은 트라스투주맙(trastuzumab), 퍼투주맙(pertuzumab), 리툭시맙(rituximab), 파니투무맙(panitumumab), 베바시주맙(bevacizumab), 이필리무맙(ipilimumab), 오파투무맙(ofatumumab), 라무시루맙(ramucirumab) 등을 포함한다. 상기 mTOR 억제제는 에버롤리무스(everolimus), 시롤리무스(sirolimus), 조타롤리무스(zotarolimus) 등을 포함한다. 상기 뇌종양 치료 약물은 테모졸로마이드(temozolomide) 등을 포함한다.

[0180] 추가적으로 바람직하게, 상기 CDK4/6 억제제 염은 뇌종양 치료에서 이상적인 효과를 얻기 위하여 테모졸로마이드와 조합 사용된다.

[0181] 본 발명은 또한, 사이클린 의존성 키나아제의 억제에 반응하는 질환의 치료를 위한 약제 제조에서, 상기 화합물(소위 CDK4/6 억제제)의 염, 그 약학적 조성물 또는 키트의 용도; 및 상기 CDK4/6 억제제의 염 형태 또는 그 약학적 조성물을 사용하여 사이클린 의존성 키나아제의 억제에 반응하는 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0182] 바람직하게, 상기 질환은 이에 제한되지 않으나, 뇌종양(brain tumor), 유방암(breast cancer), 비뇨생식기암(urogenital cancer), 폐암(lung cancer), 위장관암(gastrointestinal cancer), 표피모양암(epidermoid cancer), 흑색종(melanoma), 난소암(ovarian cancer), 췌장암(pancreatic cancer), 신경아세포종(neuroblastoma), 두경부암(head and neck cancer) 또는 방광암(bladder cancer); 백혈병(leukemia), 이상증식(hyperplasia), 위암(gastric cancer), 결장암(colon cancer), 후두암(laryngeal cancer), 림프계암(lymphatic system cancer), 비뇨생식관암(genitourinary tract cancer), 뼈암(bone cancer), 전립선암(prostate cancer), 소세포폐암(small cell lung cancer), 신경교종암(glioma cancer), 대장암(colorectal cancer), 신장암(kidney cancer), 상피암(epithelial cancer), 간암(liver cancer), 식도암(esophageal cancer), 조혈계암(hematopoietic system cancer), 림프종(lymphoma), 골수종(myeloma), 갑상선 여포암(follicular thyroid cancer); 중간엽 기원의 종양(tumor of mesenchymal origin); 중추 또는 말초신경계 종양(tumor of the central or peripheral nervous system); 정상피종(seminoma); 기형암종(teratocarcinoma); 골육종(osteosarcoma); 색소성건피증(xeroderma pigmentosum); 각질가시세포종(keratoacanthoma); 갑상선 여포암(follicular thyroid cancer); 카포시 육종(Kaposi's sarcoma), 만성림프구백혈병(chronic lymphocytic leukemia), 외투세포림프종(mantle cell lymphoma), 및 거대 B세포 림프종(large B-cell lymphoma)을 포함한다.

[0183] 바람직하게, 상기 중간엽 종양은 섬유육종(fibrosarcoma) 또는 횡문근육종(rhabdomyosarcoma)이다. 상기 중추 또는 말초 신경계 종양은 성상세포종(astrocytoma), 신경아세포종(neuroblastoma), 신경교종(glioma), 또는 신경초종(schwannomas)이다.

[0184] 적용시, 상기 질환을 치료, 완화 또는 예방하기 위하여, 효과적인 양의 상기 CDK4/6 억제제의 염을 환자에게 투여한다. 특정 제형에 대하여 다양한 공지된 방법들을 채택할 수 있으나, 본 발명에서 특히 제한되지 않는다.

[0185] 본원에서 "치료(treatment)" 또는 "완화(alleviation)"는 본원에 개시된 CDK4/6 억제제의 염들 중 적어도 하나 또는 기타 상용 가능한 활성 성분을 이를 필요로 하는 대상, 예를 들어 폐암을 겪고 있는 대상에 투여하는 것을 말한다.

[0186] 본원에서 "효과적인 양"은 본원에 개시되는 CDK4/6 억제제의 염의 그러한 양을 말하고, 상기 양은 대상에서 질환 또는 장애를 효과적으로 "치료" (상기 정의한 바와 같은)할 수 있다.

[0187] 본 발명에서, "결합 제품(combined product)" (또는 "키트")은 모든 성분들을 함유하는 제형(소위 고정된 결합 제품), 및 서로 분리된 성분들을 함유하는 결합된 제품 패키지뿐 아니라, 그 성분들이 동일한 질환을 예방 및/또는 치료하기 위하여 사용되는 한, 동시에 또는 연속적으로 적용되는 별개의 성분들을 또한 의미한다.

발명의 효과

[0188] 본 발명에 따르면, 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민을 잘 대체하여 그의 용해도, 높은 식효 위험, 안정성 등의 단점을 극복하면서, 비교적 낮은 흡습성을 가지는, CDK4/6 억제제의 염이 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0189] 도 1은 CD_3OD 내 푸마르산염 결정형 A의 ^{1}H-NMR 스펙트럼을 도시한다.

도 2는 푸마르산염 결정형 A의 XRPD 패턴을 도시하며, 여기서 가로 좌표의 "Position [° 2theta] (Copper(Cu)"은 "포지션 (2Θ)(°), 즉 (°)로 표시되는 2Θ 각을 의미하고; "Counts"는 회절 피크의 강도를 의미한다 (이하 동일).

도 3은 푸마르산염 결정형 A의 DSC 및 TGA 곡선을 도시하며, 여기서 가로 좌표는 "온도(℃)를 나타내고; 좌측 세로 좌표는 "중량(%)"을 나타내고; 우측 세로 좌표는 "열류(Heat Flow)(W/g)"를 나타낸다 (이하 동일).

도 4는 CD_3OD 내 푸마르산염 결정형 B의 ^{1}H-NMR 스펙트럼을 도시한다.

도 5는 푸마르산염 결정형 B의 XRPD 패턴을 도시한다.

도 6은 푸마르산염 결정형 B의 DSC 및 TGA 곡선을 도시한다.

도 7은 CD_3OD 내 푸마르산염 결정형 C의 ^{1}H-NMR 스펙트럼을 도시한다.

도 8은 푸마르산염 결정형 C의 XRPD 패턴을 도시한다.

도 9는 푸마르산염 결정형 C의 DSC 및 TGA 곡선을 도시한다.

도 10은 CD_3OD 내 말레산염 결정형 A의 ^{1}H-NMR 스펙트럼을 도시한다.

도 11은 말레산염 결정형 A의 XRPD 패턴을 도시한다.

도 12는 말레산염 결정형 A의 DSC 및 TGA 곡선을 도시한다.

도 13은 CD_3OD 내 말레산염 결정형 B의 ^{1}H-NMR 스펙트럼을 도시한다.

도 14는 말레산염 결정형 B의 XRPD 패턴을 도시한다.

도 15는 말레산염 결정형 B의 DSC 및 TGA 곡선을 도시한다.

도 16은 CD_3OD 내 아디핀산염 결정형 A의 ^{1}H-NMR 스펙트럼을 도시한다.

도 17은 아디핀산염 결정형 A의 XRPD 패턴을 도시한다.

도 18은 아디핀산염 결정형 A의 DSC 및 TGA 곡선을 도시한다.

도 19는 자유 아민 결정형 A의 XRPD 패턴을 도시한다.

도 20은 자유 아민 결정형 A의 DSC 및 TGA 곡선을 도시한다.

도 21은 CD_3OD 내 숙신산염 결정형 A의 ^{1}H-NMR 스펙트럼을 도시한다.

도 22는 숙신산염 결정형 A의 XRPD 패턴을 도시한다.

도 23은 숙신산염 결정형 A의 DSC 및 TGA 곡선을 도시한다.

도 24는 CD_3OD 내 메탄술폰산염 결정형 A의 ^{1}H-NMR 스펙트럼을 도시한다.

도 25는 메탄술폰산염 결정형 A의 XRPD 패턴을 도시한다.

도 26은 메탄술폰산염 결정형 A의 DSC 및 TGA 곡선을 도시한다.

도 27은 염산염 결정형 B의 XRPD 패턴을 도시한다.

도 28은 염산염 결정형 B의 DSC 및 TGA 곡선을 도시한다.

도 29는 DVS 시험 전후 말레산염 결정형 B의 XRPD 비교 패턴을 도시한다.

도 30은 DVS 시험 전후 푸마르산염 결정형 A의 XRPD 비교 패턴을 도시한다.

도 31은 DVS 시험 전후 숙신산염 결정형 A의 XRPD 비교 패턴을 도시한다.

도 32는 DVS 시험 전후 아디핀산염 결정형 A의 XRPD 비교 패턴을 도시한다.

도 33은 DVS 시험 전후 염산염 결정형 A의 XRPD 비교 패턴을 도시한다.

도 34는 DVS 시험 전후 메탄술폰산염 결정형 A의 XRPD 비교 패턴을 도시한다.

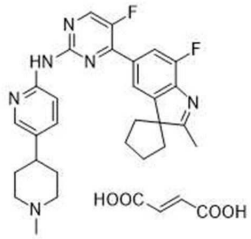
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0190] 구현예를 실행하기 위한 구체적인 방식

[0191] 본 발명을 구체적인 실시예에 대하여 이하 추가로 기재한다. 이들 실시예들은 본 발명을 예시하기 위해서만 사용되며 본 발명의 범위를 제한하지 않는 것으로 이해하여야 한다. 명백히, 기재되는 실시예들은 본 발명의 실시예의 일부일 뿐, 모든 실시예는 아니다. 본 발명의 실시예에 근거하여 창조적 노력 없이 당업자에 의하여 얻어지는 다른 모든 실시예들은 본 발명의 범위 내에 속한다.

[0192] **실시예 1**

[0193] 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 푸마르산염 (결정형 A)의 제조

[0194] 

[0195] 디클로로메탄(22.0 부피) 및 에탄올(22.0 부피)을 실온에서 질소 기체의 보호 하에 반응 케틀 내에 첨가하고, 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민(2.070 kg)을 교반하면서 첨가하고, 30 내지 40℃로 승온하고, 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민이 완전히 용해될 때까지 교반하고, 실온으로 냉각하고, 용액을 사용을 위하여 용매 탱크로 옮겼다. 질소 기체의 보호하에, 상기 용액을 미세다공성 필터를 통하여 여과하고, 교반을 위하여 반응 케틀로 옮기고, 디클로로메탄 및 에탄올을 정상 압력에서 증발시킨 다음, 상기 반응 케틀의 온도를 80±5℃로 유지하고, 푸마르산(1.0 eq)의 에탄올 용액(12 부피)을 미세 다공성 필터를 통하여 상기 반응 케틀 내로 서서히 적가하고, 교반 하에 밤새 온도를 유지하였다. 온도를 20 내지 30℃로 낮추고, 혼합물을 적어도 1시간 동안 계속하여 교반한 다음 원심분리하고, 필터 케이크를 수집하였다. 상기 필터 케이크를 진공 오븐 내에 놓고 밤새 건조하여, 1.605 kg의 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 푸마르산염 결정형 A를 63.6%의 수율로 수득하였다.

[0196] ^{1}H-NMR은 결정형이 모노푸마르산염임을 보인다(도 1). 그 XRPD 패턴을 도 2에 도시하고, XRPD 데이터를 표 1에 나타낸다. DSC 데이터는 254.6℃로 가열시 흡열 피크가 나타남을 보인다. TGA 데이터는 실온에서 180℃로 가열시 2.50%의 중량 손실이 있음을 보인다(도 3).

[0197] 푸마르산염 결정형 A의 X-선 분말 회절 데이터

표 1

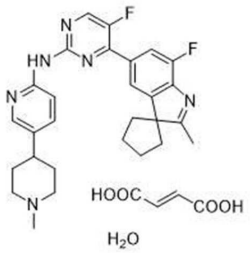
[0198]

2θ (°)	높이[cts]	Rel. Int. [%]
5.5	507.2	20.3
5.9	344.0	13.8
7.0	617.6	24.8
9.2	593.5	23.8

10.6	571.7	22.9
10.9	422.6	16.9
13.0	241.5	9.7
13.9	2056.4	82.4
14.6	417.5	16.7
15.7	501.5	20.1
16.0	321.9	12.9
16.4	297.2	11.9
17.2	433.7	17.4
17.6	319.6	12.8
18.4	661.7	26.5
18.6	579.3	23.2
19.1	379.9	15.2
20.9	319.0	12.8
21.8	1299.5	52.1
24.1	2494.3	100.0
24.9	263.3	10.6
25.9	342.6	13.7
26.6	454.3	18.2
27.0	288.5	11.6
30.8	236.4	9.5

[0199] **실시예 2**

[0200] 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 푸마르산염 (결정형 B)의 제조

[0201] 

[0202] 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민 349.7 mg을 칭량하고 20 ml 유리 플라스크 내에 첨가하고, THF 5 ml를 첨가한 다음, 푸마르산 83.4 mg을 함유하는 THF(3.75 ml) 용액을 상기 유리 플라스크 내로 적가하고, 결과 혼합물을 실온에서 4일 동안 교반하고, 원심 분리하여 고체를 분리시키고, 수득되는 고체를 50℃에서 1.5시간 동안 건조하여, 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 푸마르산염을 결정형 B로 수득하였다.

[0203] ^{1}H-NMR은 결정형이 모노푸마르산염임을 보인다(도 4). 그 XRPD 패턴을 도 5에 도시하고, XRPD 데이터를 표 2에 나타낸다. DSC 데이터는 254.4℃에서 흡열 피크가 나타남을 보인다. TGA 데이터는 실온에서 130℃로 가열시 2.71%의 중량 손실이 있음을 보인다(도 6).

[0204] 푸마르산염 결정형 B의 X-선 분말 회절 데이터

표 2

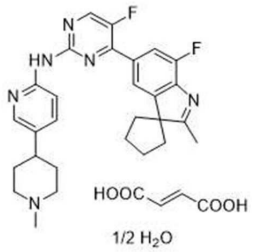
[0205]

2Θ (°)	높이 [cts]	Rel. Int. [%]
4.5	885.8	100.0
8.9	229.0	25.9
10.5	272.8	30.8
14.5	181.2	20.5
15.9	192.7	21.8

17.1	205.0	23.1
17.9	213.0	24.1
18.3	389.3	44.0
20.6	541.1	61.1
21.7	106.6	12.0
22.5	295.6	33.4
23.9	421.0	47.5
24.8	159.9	18.1
25.9	119.9	13.5
27.5	267.5	30.2
31.4	118.6	13.4

[0206] **실시예 3**

[0207] 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 푸마르산염 (결정형 C)의 제조



[0208]

[0209] 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민 349.7 mg을 칭량하고 20 ml 유리 플라스크 내에 첨가하고, 이소프로판올/물(19:1) 5 ml를 첨가한 다음, 푸마르산 83.4 mg을 함유하는 이소프로판올/물(19:1; 3.75ml) 용액을 상기 유리 플라스크 내로 적가하고, 결과 혼합물을 실온에서 4일 동안 교반하고, 원심 분리하여 고체를 분리시키고, 수득되는 고체를 50℃에서 1.5시간 동안 건조하여, 푸마르산염을 결정형 C를 수득하였다.

[0210] ^{1}H-NMR은 결정형이 모노푸마르산염임을 보인다(도 7). 그 XRPD 패턴을 도 8에 도시하고, XRPD 데이터를 표 3에 나타낸다. DSC 데이터는 240.2℃에서 흡열 피크가 나타나기 시작함을 보인다. TGA 데이터는 실온에서 130℃로 가열시 1.95%의 중량 손실이 있음을 보인다(도 9).

[0211] 푸마르산염 결정형 C의 X-선 분말 회절 데이터

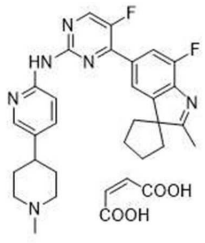
표 3

[0212]

2Θ (°)	높이[cts]	Rel. Int. [%]
5.9	1000.9	100.0
11.7	121.2	12.1
14.4	286.6	28.6
17.6	195.8	19.6
18.6	634.9	63.4
21.6	152.0	15.2
23.6	287.7	28.8
23.9	267.4	26.7
25.0	147.9	14.8
28.4	138.3	13.8

[0213] **실시예 4**

[0214] 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 말레산염 (결정형 A)의 제조



[0215]

[0216] 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민 3.5 mg 및 말레산 8.4 mg을 칭량하고 5 ml 유리 플라스크 내에 첨가하고, THF 1 ml를 첨가하고, 결과 혼합물을 실온에서 4일 동안 교반하고, 원심 분리하고, 수득되는 고체를 50℃에서 5시간 동안 건조하여, 4.0 mg의 말레산염 결정형 A를 92.5%의 수율로 수득하였다.

[0217] ^{1}H-NMR은 결정형이 모노말레산염임을 보인다(도 10). 그 XRPD 패턴을 도 11에 도시하고, XRPD 데이터를 표 4에 나타낸다. DSC 데이터는 188.3℃로 가열시 흡열 피크가 나타남을 보인다. TGA 데이터는 실온에서 130℃로 가열시 3.48%의 중량 손실이 있음을 보인다(도 12).

[0218] 말레산염 결정형 A의 X-선 분말 회절 데이터

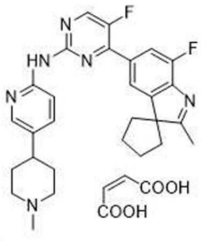
표 4

[0219]

2Θ (°)	높이[cts]	Rel. Int. [%]
7.3	187.3	38.1
7.8	469.9	95.6
9.0	491.6	100.0
13.6	101.6	20.7
15.7	268.9	54.7
17.9	165.1	33.6
18.5	181.3	36.9
20.7	106.3	21.6
22.7	272.7	55.5
24.1	111.2	22.6
26.8	82.2	16.7

[0220] **실시예 5**

[0221] 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 말레산염 (결정형 B)의 제조



[0222]

[0223] 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민 353.5 mg을 칭량하고 20 ml 유리 플라스크 내에 첨가하고, IPA/H_2O (19:1, v/v) 5 ml를 첨가하고, 말레산 83.7 mg을 함유하는 IPA/H_2O (19:1, v/v; 3.75 ml) 용액을 상기 유리 플라스크 내로 적가하고, 결과 혼합물을 실온에서 4일 동안 교반하여 고체를 분리시키고, 수득되는 고체를 50℃에서 5시간 동안 건조하여, 405.1 mg의 말레산염 결정형 B를 92.7%의 수율로 수득하였다.

[0224] ^{1}H-NMR은 결정형이 모노말레산염임을 보인다(도 13). 그 XRPD 패턴을 도 14에 도시하고, XRPD 데이터를 표 5에 나타낸다. DSC 데이터는 216.6℃로 가열시 흡열 피크가 나타남을 보인다. TGA 데이터는 실온에서 130℃로 가열

시 3.61%의 중량 손실이 있음을 보인다(도 15).

[0225] 말레산염 결정형 B의 X-선 분말 회절 데이터

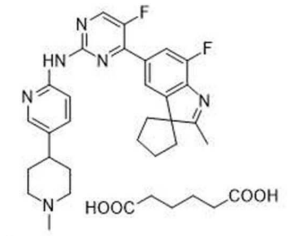
표 5

[0226]

2θ (°)	높이[cts]	Rel. Int. [%]
5.7	2475.2	100.0
8.5	322.4	13.0
11.4	253.9	10.3
13.7	677.5	27.4
14.1	425.5	17.2
17.2	465.2	18.8
17.6	802.0	32.4
17.9	1711.9	69.2
18.9	1124.1	45.4
20.5	326.0	13.2
21.9	465.5	18.8
22.4	324.3	13.1
22.9	298.8	12.1
23.6	1240.8	50.1
23.8	797.8	32.2
24.8	647.1	26.1
26.1	247.5	10.0
26.5	387.8	15.7
26.8	407.5	16.5

[0227] **실시예 6**

[0228] 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 아디핀염 (결정형 A)의 제조

[0229] 

[0230] 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민 350.6 mg을 칭량하고 20 ml 유리 플라스크 내에 첨가하고, THF 5 ml를 첨가하고, 아디핀산염 105.4 mg을 함유하는 테트라하이드로퓨란 용액(3.75 ml)을 상기 유리 플라스크 내에 적가하고, 결과 혼합물을 실온에서 4일 동안 교반한 다음, 원심 분리하여 고체를 분리하고, 수득되는 고체를 50℃에서 5시간 동안 건조하여, 362.4 mg의 아디핀산염 결정형 A를 79.5%의 수율로 수득하였다.

[0231] ^{1}H-NMR은 결정형이 모노아디핀산염임을 보인다(도 16). 그 XRPD 패턴을 도 17에 도시하고, XRPD 데이터를 표 6에 나타낸다. DSC 데이터는 171.8℃로 가열시 흡열 피크가 나타남을 보인다. TGA 데이터는 실온에서 130℃로 가열시 0.95%의 중량 손실이 있음을 보인다(도 18).

[0232] 아디핀산염 결정형 A의 X-선 분말 회절 데이터

표 6

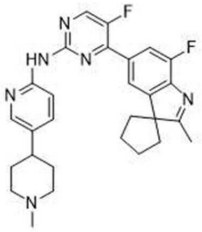
[0233]

2θ (°)	높이[cts]	Rel. Int. [%]
4.3	1310.5	47.0
8.5	283.3	10.2
13.0	226.3	8.1

15.3	282.7	10.1
15.7	436.1	15.6
15.9	391.6	14.0
18.2	327.3	11.7
19.4	275.9	9.9
19.9	357.1	12.8
20.5	269.9	9.7
21.7	2790.8	100.0
28.2	913.2	32.7

[0234] **비교예 1**

[0235] 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민 (결정형 A)의 제조

[0236] 

[0237] CN 106810536의 실시예 17의 방법에 따라 제조한 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민 300 g 및 테트라하이드로퓨란 3 L를 반응 케틀 내로 첨가하고, 고체가 완전히 용해될 때까지 상기 반응 케틀을 70℃로 가열하고, 환류 하에 반응을 1 시간 동안 수행한 다음, 서서히 냉각하여 온도를 낮추어 고체를 침전시키고, 결과물을 여과하고, 필터 케이크를 n-헥산으로 세척하고, 적외선 램프로 건조하여 260 g의 연노란색 고체, 즉 결정형 A의 자유 아민을 86.66%의 수율로 수득하였다.

[0238] 그 XRPD 패턴을 도 19에 도시하고, XRPD 데이터를 표 7에 나타낸다. DSC 데이터는 222.0℃로 가열시 흡열 피크가 나타남을 보인다. TGA 데이터는 실온에서 150℃로 가열시 1.71%의 중량 손실이 있음을 보인다(도 20).

[0239] 결정형 A의 자유 아민의 X-선 분말 회절 데이터

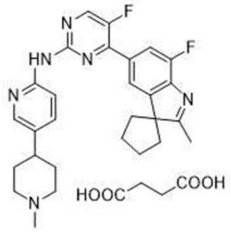
표 7

[0240)

2Θ (°)	높이[cts]	Rel. Int. [%]
5.5	649.9	88.9
10.9	187.5	25.7
12.7	249.1	34.1
14.8	125.1	17.1
15.3	407.6	55.8
16.3	730.9	100.0
17.2	138.2	18.9
17.8	172.2	23.6
18.7	83.9	11.5
21.8	103.2	14.1
22.8	351.8	48.1
23.5	217.0	29.7
26.0	229.5	31.4
27.3	105.4	14.4
28.4	42.9	5.9
30.0	77.9	10.7
32.7	58.1	7.9
35.4	30.1	4.1
37.1	27.0	3.7

[0241] **실시예 7**

[0242] 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 숙신산염 (결정형 A)의 제조



[0243]

[0244] 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민 351.6 mg 및 아세톤 5 ml를 반응 플라스크 내에 첨가하고, 자석 교반한 다음, 숙신산 85.1 mg을 함유하는 아세톤 용액 3.75 ml를 적가하고, 실온에서 4일 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 원심분리하여 고체를 분리하고, 상기 고체를 50℃에서 5시간 동안 건조하여, 377.7 mg의 고체, 즉 숙신산염 결정형 A를 86.5%의 수율로 수득하였다.

[0245] ^{1}H-NMR은 결정형이 모노숙신산염임을 보인다(도 21). 그 XRPD 패턴을 도 22에 도시하고, XRPD 데이터를 표 8에 나타낸다. DSC 데이터는 192.3℃ 및 235.9℃에서 흡열 피크가 나타남을 보인다. TGA 데이터는 실온에서 130℃로 가열시 2.4%의 중량 손실이 있음을 보인다(도 23).

[0246] 숙신산염 결정형 A의 X-선 분말 회절 데이터

표 8

[0247]

2Θ (°)	높이[cts]	Rel. Int. [%]
5.4	964.3	87.7
8.0	72.4	6.6
9.5	451.7	41.1
10.1	432.1	39.3
12.3	219.2	19.9
13.4	417.6	38.0
13.9	460.9	41.9
14.8	258.0	23.5
15.5	120.9	11.0
16.0	487.2	44.3
17.7	281.0	25.6
18.6	420.7	38.2
19.0	231.8	21.1
19.4	167.6	15.2
20.3	249.4	22.7
21.1	676.5	61.5
22.1	229.1	20.8
23.8	155.3	14.1
24.3	1100.1	100.0
25.3	328.3	29.9
26.1	178.0	16.2
27.0	90.7	8.2
27.9	90.4	8.2
29.4	142.3	12.9
30.2	122.4	11.1

[0248] **비교예 2**

[0249] 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 메탄술폰산염 (결정형 A)의 제조

[0250] 메탄술폰산 61.1 mg 및 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민 305.3 mg을 반응 플라스크 내에 첨가하고, 에틸 아세테이트 10 ml을 첨가하고, 결과 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하고, 원심 분리하여 고체를 여과하고, 상기 고체를 50℃에서 3시간 동안 건조하여, 370.2 mg의 고체, 즉 메탄술폰산염 결정형 A를 101.0%의 수율로 수득하였다.

[0251] ^{1}H-NMR은 결정형이 모노메탄술폰산염임을 보인다(도 24). 그 XRPD 패턴을 도 25에 도시하고, XRPD 데이터를 표 9에 나타낸다. DSC 데이터는 102.9℃로 가열시 넓은 흡열 피크가 나타남을 보인다. TGA 데이터는 실온에서 150℃로 가열시 11.07%의 중량 손실이 있음을 보인다(도 26).

[0252] 메탄술폰산염 결정형 A의 X-선 분말 회절 데이터

표 9

[0253]

2Θ (°)	높이[cts]	Rel. Int. [%]
6.1	79.1	12.8
8.3	342.7	55.5
12.3	133.6	21.6
13.3	193.9	31.4
15.3	67.6	11.0
16.6	222.3	36.0
18.4	617.1	100.0
18.9	201.9	32.7
20.8	259.9	42.1
25.4	212.8	34.5
28.0	240.3	38.9

[0254] **비교예 3**

[0255] 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민의 염산염 (결정형 B)의 제조

[0256] 5-플루오로-4-(7'-플로오로-2'-메틸스피로[시클로펜탄-1,3'-인돌]-5'-일)-N-(5-(1-메틸피페리딘-4-일)피리딘-2-일)피리미딘-2-아민 352.2 mg을 칭량하고 20 ml 유리 플라스크 내에 첨가하고, THF 5 ml을 첨가하였다. 염산 60 ㎕를 칭량하고 3.75 ml의 THF로 희석한 다음, 수득되는 산 용액을 자유 염기 현탁액 내로 서서히 첨가하고, 결과 혼합물을 실온에서 4일 동안 교반하고, 원심 분리하여 고체를 여과하고, 상기 고체를 50℃에서 5시간 동안 건조하였다. 361.4 mg의 고체를 수집하여 염산염 결정형 B를 수득하였다 (수율: 83.3%).

[0257] XRPD 패턴을 도 27에 도시한다. DSC 데이터는 281.9℃(출발 온도)에서 용융 전에 세 개의 흡열 피크가 있음을 보인다. TGA 데이터는 200℃ 전에 5.5%의 중량 손실이 있음을 보인다(도 28).

[0258] **실험예 1**

[0259] 본 실험의 목적은 본 발명에서 수득된 다양한 형태의 염들(염 형태로도 언급)의 용해도를 비교예에서 제조된 결정형/염 형태의 용해도와 비교하는 것이다.

[0260] 실험 방법: 물, 공복 상태 인공 장액(FaSSIF) 및 급식 상태 인공 장액(FeSSIF)을 포함하는 세 가지 용매 내에서 용해도 시험을 수행하여, 본 발명의 염들의 용해도를 평가하였다.

[0261] 이 실험에서, 샘플 및 용매를 원심 분리관 내에서 혼합한 다음 (초기 공급량은 10 mg/ml였다), 상기 원심 분리관을 밀봉하고 25 rpm의 회전 속도로 회전하는 디스크 상에 고정하고, 37℃에서 24시간 동안 회전 및 혼합 후 샘플링하였다. 탁한 샘플을 원심 분리하고, 여과된 상청액을 HPLC 농도에 대하여 측정하였다. 샘플 용액이 맑으면, 얻어진 용액의 농도를 측정하였다.

[0262] 실험 대상: 자유 염기 결정형 A, 말레산염 결정형 B, 푸마르산염 결정형 A, 푸마르산염 결정형 C, 아디핀산염 결정형 A, 및 숙신산염 결정형 A.

[0263] 실험 결과: 표 10 내지 12, 상이한 염 형태 및 결정형의 물, FaSSIF 및 FeSSIF 내 용해도 참조.

[0264] 물 내 상이한 염 형태 및 결정형의 용해도

표 10

[0265]

샘플 명칭	용해도 (mg/ml)
자유 염기 결정형 A	0.075
말레산염 결정형 B	12.9
푸마르산염 결정형 A	6.3
푸마르산염 결정형 C	0.48
아디핀산염 결정형 A	6.5
숙신산염 결정형 A	7.5

[0266] 표 10에서 보는 바와 같이, 말레산염 결정형 B, 푸마르산염 결정형 A, 푸마르산염 결정형 C, 아디핀산염 결정형 A 및 숙신산염 결정형 A의 물 내 용해도는 각각 12.9 mg/ml, 6.3 mg/ml, 0.48 mg/ml, 6.5 mg/ml, 및 7.5 mg/ml 이며, 이는 자유 염기 결정형 A의 물 내 용해도(0.075 mg/ml)보다 훨씬 더 높다.

[0267] FaSSIF 내 상이한 염 형태 및 결정형의 용해도

표 11

[0268]

샘플 명칭	용해도 (mg/ml)
자유 염기 결정형 A	0.19
말레산염 결정형 B	7.1
푸마르산염 결정형 A	7.6
푸마르산염 결정형 C	5.9
아디핀산염 결정형 A	6.8
숙신산염 결정형 A	6.4

[0269] FeSSIF 내 상이한 염 형태 및 결정형의 용해도

표 12

[0270]

샘플 명칭	용해도 (mg/ml)
자유 염기 결정형 A	10.2
말레산염 결정형 B	7.8
푸마르산염 결정형 A	8.0
푸마르산염 결정형 C	13.6
아디핀산염 결정형 A	11.6
숙신산염 결정형 A	10.7

[0271] 표 11에서 보는 바와 같이, 말레산염 결정형 B, 푸마르산염 결정형 A, 푸마르산염 결정형 C, 아디핀산염 결정형 A 및 숙신산염 결정형 A의 FaSSIF 내 용해도는 각각, 자유 염기 결정형 A의 FaSSIF 내 용해도(0.19 mg/ml)보다 훨씬 높다.표 12에서 보는 바와 같이, 말레산염 결정형 B, 푸마르산염 결정형 A, 푸마르산염 결정형 C, 아디핀산염 결정형 A 및 숙신산염 결정형 A의 FeSSIF 내 용해도는 자유 염기 결정형 A의 FeSSIF 내 용해도(10.2 mg/ml)와 유사하고, 공복 상태 인공 장액(FaSSIF) 내 상기 염들의 용해도는 급식 상태 인공 장액(FeSSIF) 내 용해도와 비슷하여, 자유 염기 결정형 A와 비교하여 더 낮은 식효 위험을 시사한다.

[0272] **실험예 2**

[0273] 본 실험예에서, 본 발명에서 제공되는 다양한 염 형태들의 흡습성을 비교예에서 제조한 결정형/염 형태들의 흡습성과 비교하였다.

[0274] 25℃에서 동적 수분 흡착(DVS) 시험을 통하여 습도가 80%에 도달하였을 때, 실시예 및 비교예의 대표적인 염 및 자유 염기의 수분 흡착 성능을 시험하여, 흡습성을 비교하였다.

[0275] 실험 대상: 자유 염기 결정형 A, 말레산염 결정형 B, 푸마르산염 결정형 A, 아디핀산염 결정형 A, 숙신산염 결

정형 A, 메탄술폰산염 결정형 A, 및 염산염 결정형 B.

[0276] 실험 결과: 시험 결과를 표 13에 나타내며, 여기서 >15%는 매우 흡습성, 2 내지 15%는 흡습성, 0.2 내지 2%는 약간 흡습성, 및 <0.2%는 거의 비-흡습성임을 의미한다.

[0277] 상이한 염 형태 및 결정형의 흡습성

표 13

[0278]

샘플 명칭	흡습성 (%)	결정형 변화 여부
자유 염기 결정형 A	0.10	변화 없음
말레산염 결정형 B	2.00	변화 없음
푸마르산염 결정형 A	0.35	변화 없음
아디핀산염 결정형 A	0.22	변화 없음
숙신산염 결정형 A	0.33	변화 없음
메탄술폰산염 결정형 A	12.02	변화
염산염 결정형 B	9.12	변화

[0279] 상기 결과는 (도 29 내지 34 참조): 25℃/80% RH 조건 하에, 말레산 염 결정형 B, 푸마르산염 결정형 A, 숙신산염 결정형 A 및 아디핀산염 결정형 A의 수분 흡착 성능은 0.10% 내지 2.00%로, 이는 약간 흡습성이고 자유 염기의 수분 흡착 성능과 거의 동등하며, 이들 샘플들의 결정형은 DVS 시험 전후에 변하지 않았으므로 해당 시험 조건 하에 우수한 물리적 안정성을 나타내는 반면; 25℃/80% RH 조건 하에, 염산염 결정형 B 및 메탄술폰산염 결정형 A의 수분 흡착 성능은 각각 9.12% 및 12.02%로, 이는 흡습성이 비교적 높음을 의미하고, 이들 샘플들은 DVS 시험 후 비정질로 변하였음을 보인다.

[0280] **실험예 3**

[0281] 본 실험예에서, 본 발명에서 제공되는 다양한 염 형태들의 안정성을 비교예에서 제조한 결정형/염 형태들의 안정성과 비교하였다.

[0282] 실험 방법: 적절한 양의 샘플을 각각 칭량하고 4500 lux의 광 조명, 25℃/60% RH 및 40℃/75% RH의 조건 하에 개방 용기 내에 놓아, 1주일 동안 고체 상태 안정성 시험 평가를 수행하였다. 1주일 후, 시험 샘플의 순도를 HPLC에 의하여 시험하여 순도 변화를 발견하였다. 병행 시험의 세 군을 각각 시험 조건에 대하여 설정하였다.

[0283] 실험 대상: 자유 염기 결정형 A, 말레산염 결정형 B, 푸마르산염 결정형 A, 푸마르산염 결정형 C, 아디핀산염 결정형 A, 숙신산염 결정형 A, 및 메탄술폰산염 결정형 A.

[0284] 실험 결과: 시험 결과를 표 14에 나타낸다.

[0285] 상이한 염 형태 및 결정형의 안정성

표 14

[0286]

결정형	최초 순도 (면적%)	시험 조건	HPLC 순도 1 주	
			면적%	최초 순도에 대한%
자유 염기 결정형 A	100.00	광 조명 4500 lux	99.28	99.3
		25℃/60%RH	100.0	100.0
		40℃/75%RH	99.92	99.9
말레산염 결정형 B	99.91	광 조명 4500 lux	99.83	99.9
		25℃/60%RH	99.88	100.0
		40℃/75%RH	99.89	100.0
푸마르산염 결정형 A	99.92	광 조명 4500 lux	99.89	100.0
		25℃/60%RH	99.89	100.0
		40℃/75%RH	99.88	100.0
푸마르산염 결정형 C	99.48	광 조명 4500 lux	99.46	100.0
		25℃/60%RH	99.48	100.0
		40℃/75%RH	99.48	100.0

아디핀산염 결정형 A	99.90	광 조명 4500 lux	99.88	100.0
		25℃/60%RH	99.88	100.0
		40℃/75%RH	99.89	100.0
숙신산염 결정형 A	99.94	광 조명 4500 lux	99.90	100.0
		25℃/60%RH	99.90	100.0
		40℃/75%RH	99.90	100.00
메탄술폰산염 결정형 A	99.81	광 조명 4500 lux	98.28	98.5
		25℃/60%RH	99.73	99.9
		40℃/75%RH	99.16	99.4

[0287] 표 14에서 보는 바와 같이, 자유 염기 결정형 A, 말레산염 결정형 B, 푸마르산염 결정형 A, 푸마르산염 결정형 C, 아디프산염 결정형 A, 숙신산염 결정형 A 및 메탄술폰산염 결정형 A를 4500 lux의 광 조명 하에 1주일 동안 놓은 후, 최초 순도에 대한 HPLC 순도는 각각 99.3%, 99.9%, 100%, 100%, 100%, 100%, 및 98.5%이며, 따라서, 말레산염 결정형 B, 푸마르산염 결정형 A, 아디핀산염 결정형 A, 숙신산염 결정형 A는 자유 아민 결정형 A보다 안정하나, 메탄술폰산염 결정형 A는 자유 아민 결정형 A보다 불안정하다. 한편, 말레산염 결정형 B, 푸마르산염 결정형 A, 푸마르산염 결정형 C, 아디핀산염 결정형 A 및 숙신산염 결정형 A는 또한 40℃/75% RH에서 높은 안정성을 가지고, 모두 1주일 후 최초 순도에 대하여 100%의 HPLC 순도를 나타내는 반면, 메탄술폰산 결정형 A의 최초 순도에 대한 HPLC 순도는 99.4%이므로, 40℃/75% RH 조건 하에, 말레산염 결정형 B, 푸마르산염 결정형 A, 푸마르산염 결정형 C, 아디핀산염 결정형 A 및 숙신산염 결정형 A의 안정성은 자유 염기의 안정성보다 좋거나 유사하나, 메탄술폰산염 결정형 A는 자유 염기 결정형 A보다 불안정하다.

[0288] 본 발명에 사용된 장치 정보 및 방법

[0289] (1) X-선 분말 회절(XRPD)

[0290] XRPD 패턴을 PANalytacal Empyrean 및 Bruker X-선 분말 회절 분석 장치 상에서 반사 모드를 통하여 수집하였다. XRPD 시험 변수를 표 15에 기재하였다.

[0291] XRPD 시험 변수

표 15

[0292]

변수	PANalytical	PANalytical	Bruker
모드	Empyrean	X' Pert^3	D2 PHASER
X-선	Cu, kα,Kα1 (Å): 1.540598,Kα2 (Å): 1.544426 Kα2/Kα1 강도 비: 0.50	Cu, kα, Kα1 (Å): 1.540598, Kα2 (Å): 1.544426 Kα2/Kα1 강도 비: 0.50	Cu, kα, Kα1 (Å): 1.5406, Kα2 (Å): 1.54439 Kα2/Kα1 강도 비: 0.50
X-선 튜브 세팅	45 kV, 40 mA	45 kV, 40 mA	30 kV, 10 mA
발산슬릿(Divergence slit)	자동	1/8º	0.6 mm
스캐닝 모드	연속	연속	연속
스캐닝 범위(° 2Theta)	3° 내지 40°	3° 내지 40°	3° 내지 40°
스캐닝의 단계 길이 시간	17.8	46.7	0.1
스캐닝의 단계 길이 (° 2Theta)	0.0167	0.0263	0.0201
스캐닝 시간	5분 30초	5분 4초	3분 27초

[0293] (2) 열중량 분석(TGA) 및 시차 주사 열량 측정법(DSC)

[0294] TGA 및 DSC 곡선을 각각 TA Q500/5000 열중량 분석 장치 및 TA Q200/2000 시차 주사 열량계 상에서 수집하였다. 시험 변수를 표 16에 열거하였다.

[0295] DSC 및 TGA 시험 변수

표 16

[0296]

변수	TGA	DSC
방법	선형 가열	선형 가열
샘플 트레이	백금 트레이, 개방	알루미늄 트레이, 닫힘
온도 범위	실온 내지 타겟 온도	25℃ 내지 타겟 온도
스캐닝 속도 (℃/min)	10	
보호 기체	질소 기체	

[0297] (3) 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)고성능 액체 크로마토그램을 Agilent 1100 HPLC 상에서 수집하였다. 구체적인 장치 변수 및 시험 변수를 표 17에 기재하였다.

[0298] HPLC 순도 시험 변수

표 17

[0299]

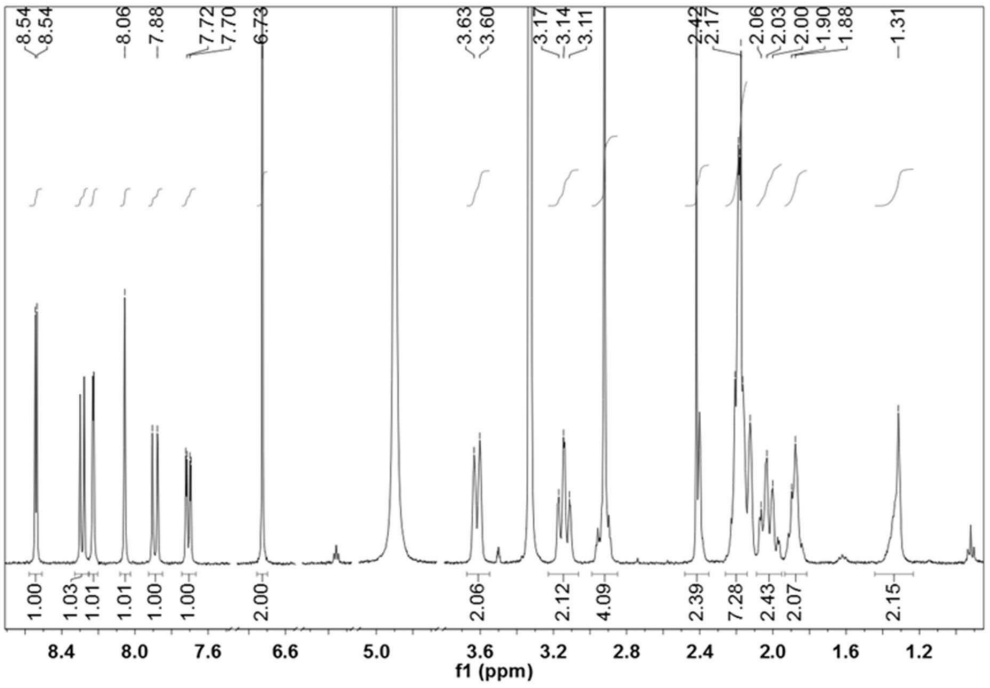
변수	설정값	
크로마토그래피 컬럼	Phenomenex Gemini C18 110A (4.6 X 150 mm, 3 μm)	
이동상	A: 20 mmol NH_4Ac 수용액 (pH 9.0)	
	B: 아세토니트릴	
구배	시간(분)	% B
	0.0	35
	15.0	40
	25.0	100
	28.0	100
	28.1	35
	30.0	35
시간	30.0 min	
실행후 시간(Post running time)	3.0 min	
유속	1.0 ml/min	
주입 부피	5 μl	
검출 파장	272 nm	
컬럼 온도	40 °C	
샘플 체임버 온도	실온	
희석 용액	아세토니트릴: 물 = 1:1	

[0300] (4) 용액 NMR용액 핵 자기 스펙트럼을 Bruker 400M 핵자기 공명 장치 상에서 수집하였다.

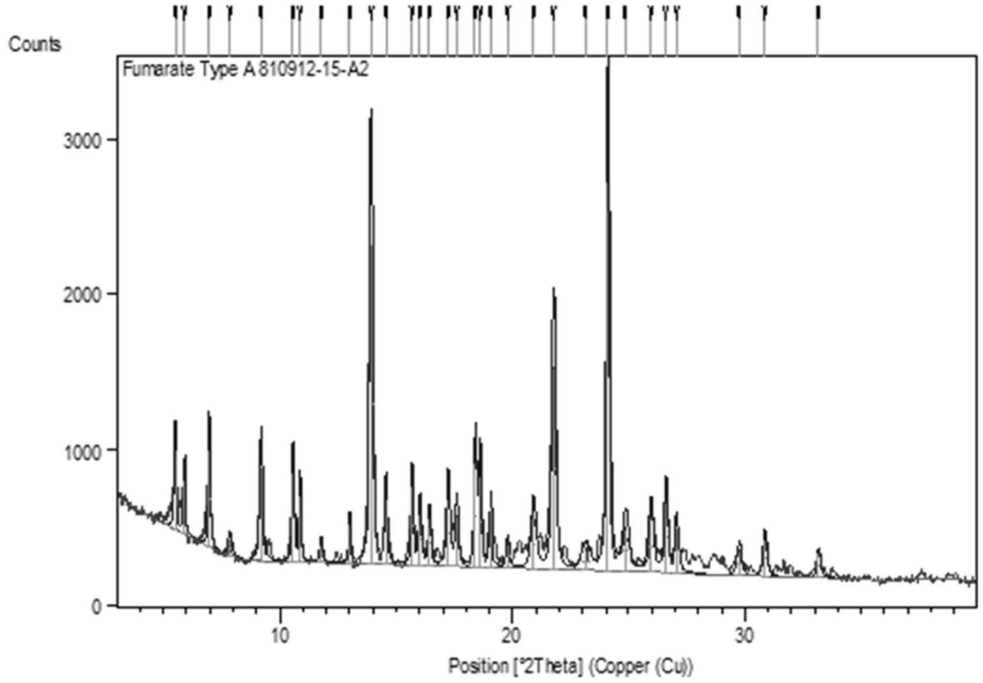
[0301] 본 발명을 일반적 기재 및 구체적인 구현예로 상세히 기재하였으나, 일부 변형 및 개선이 본 발명을 기초로 하여 행하여질 수 있음이 당업자에게 분명하다. 따라서, 본 발명의 사상으로부터 이탈됨이 없이 본 발명을 기초로 하여 행하여지는 변형 또는 개선은 본 발명에 의하여 청구되는 범위 내에 속한다.

도면

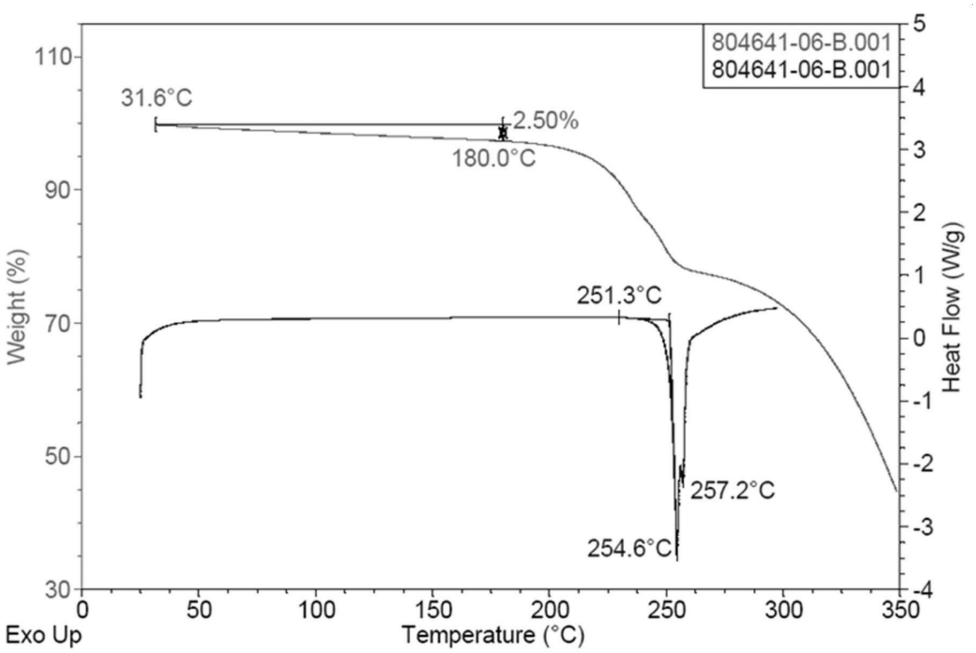
도면1


8.54
8.54
8.06
7.88
7.72
7.70
6.73
3.63
3.60
3.17
3.14
3.11
2.42
2.17
2.06
2.03
2.00
1.90
1.88
1.31
1.00
1.03
1.01
1.01
1.00
1.00
2.00
2.06
2.12
4.09
2.39
7.28
2.43
2.07
2.15
8.4
8.0
7.6
6.6
5.0
3.6
3.2
2.8
2.4
2.0
1.6
1.2
f1 (ppm)

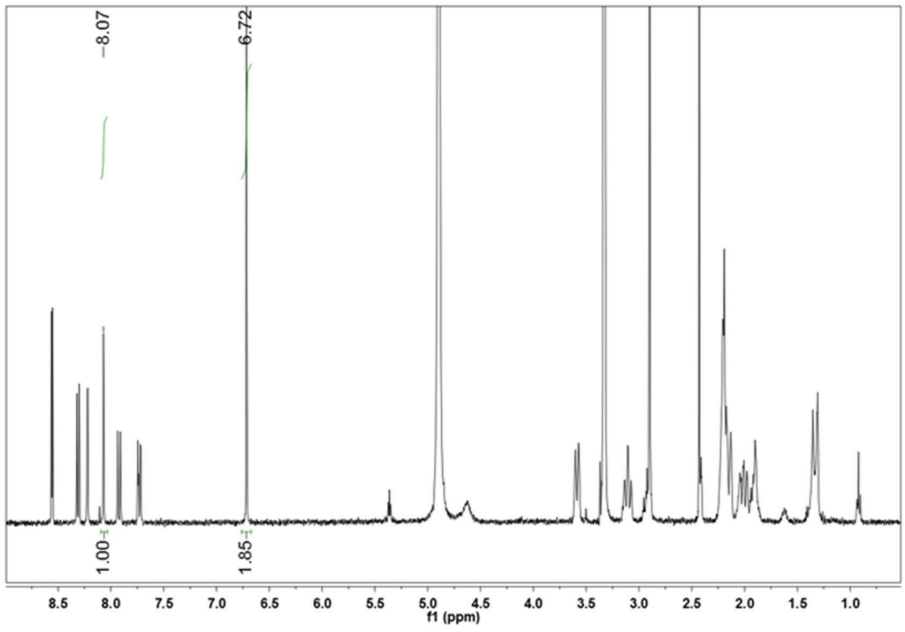
도면2


Counts
Fumarate Type A 810912-15-A2
3000
2000
1000
0
10
20
30
Position [°2Theta] (Copper (Cu))

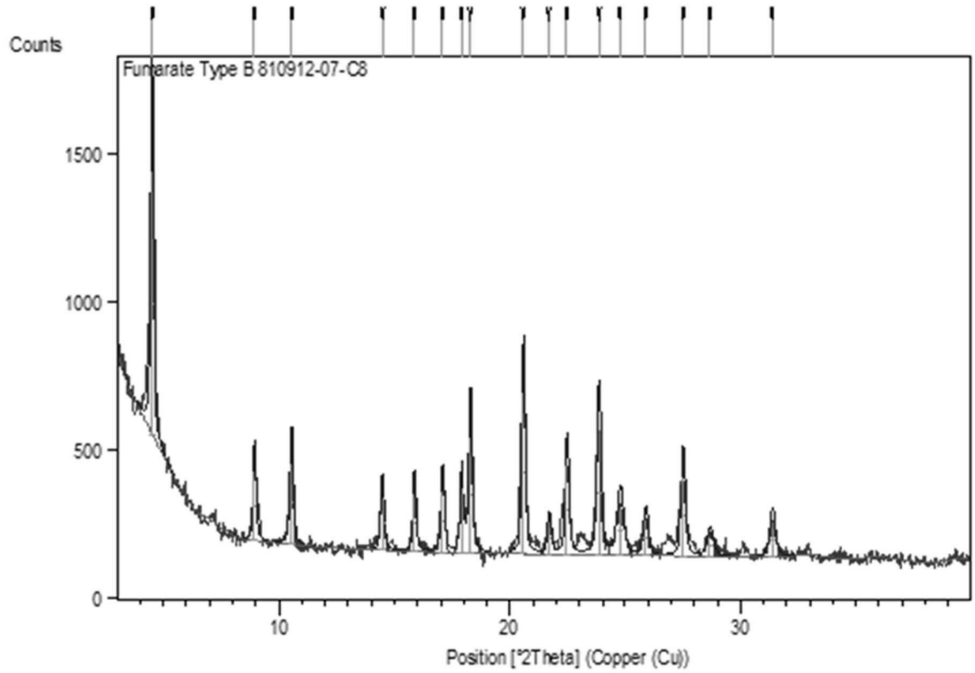
도면3


804641-06-B.001
804641-06-B.001
31.6°C
2.50%
180.0°C
251.3°C
257.2°C
254.6°C
Weight (%)
Heat Flow (W/g)
Exo Up
Temperature (°C)

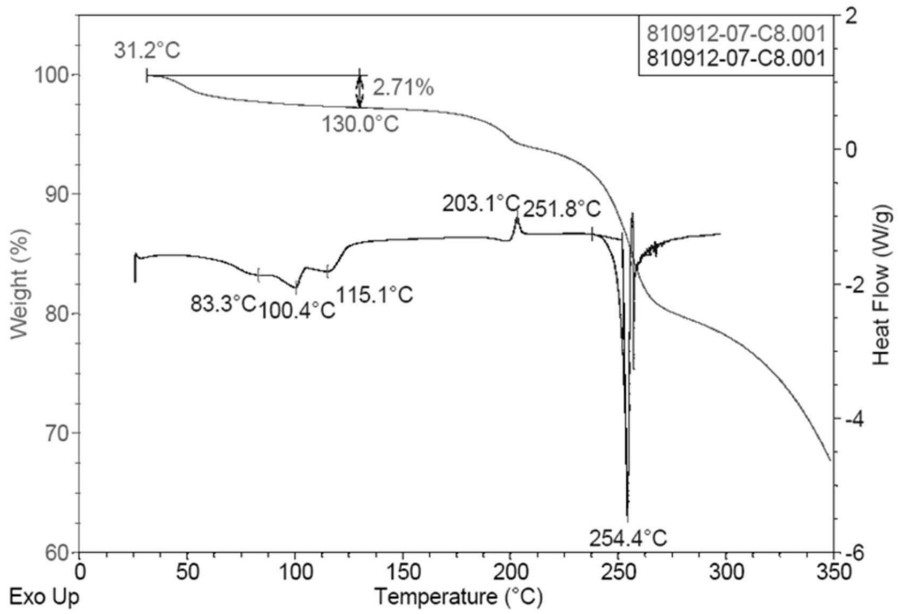
도면4


8.07
6.72
1.00
1.85
f1 (ppm)

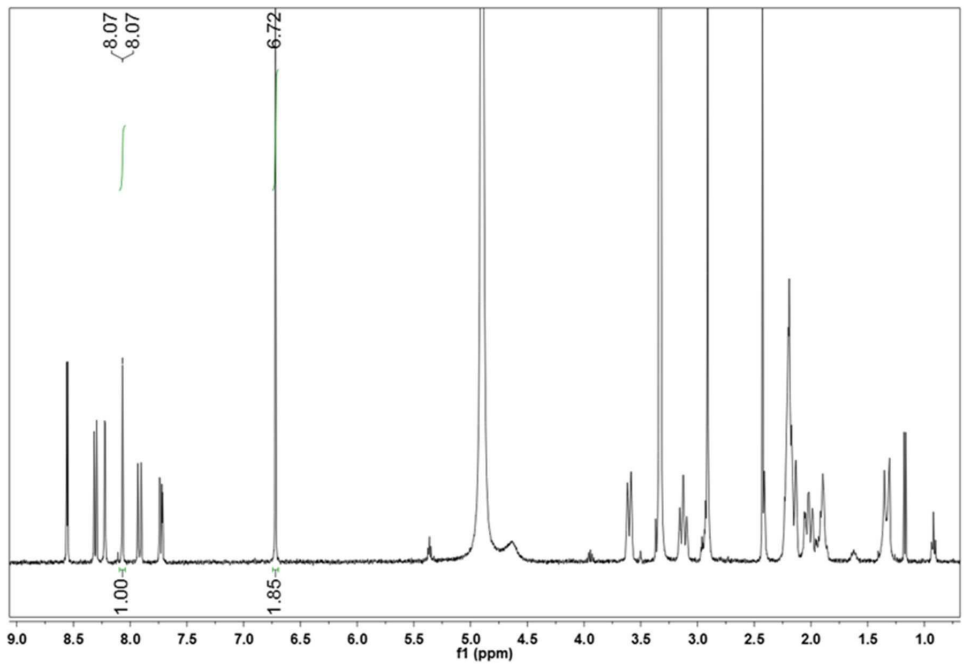
도면5


Counts
Fumarate Type B 810912-07-C8
1500
1000
500
0
10
20
30
Position [°2Theta] (Copper (Cu))

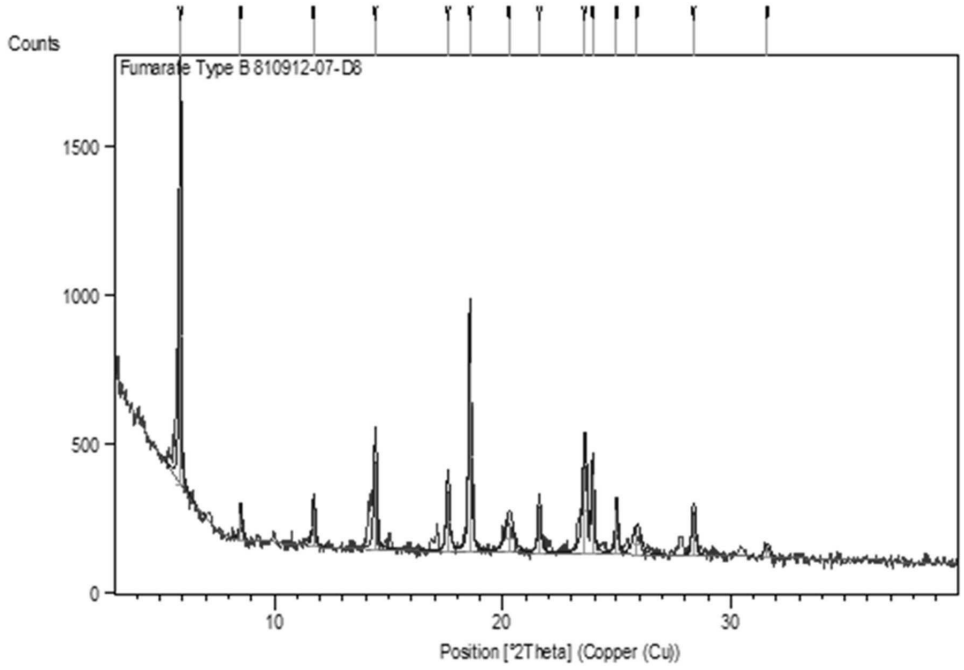
도면6


810912-07-C8.001
810912-07-C8.001
31.2°C
2.71%
130.0°C
203.1°C
251.8°C
83.3°C
100.4°C
115.1°C
254.4°C
Weight (%)
Heat Flow (W/g)
Exo Up
Temperature (°C)

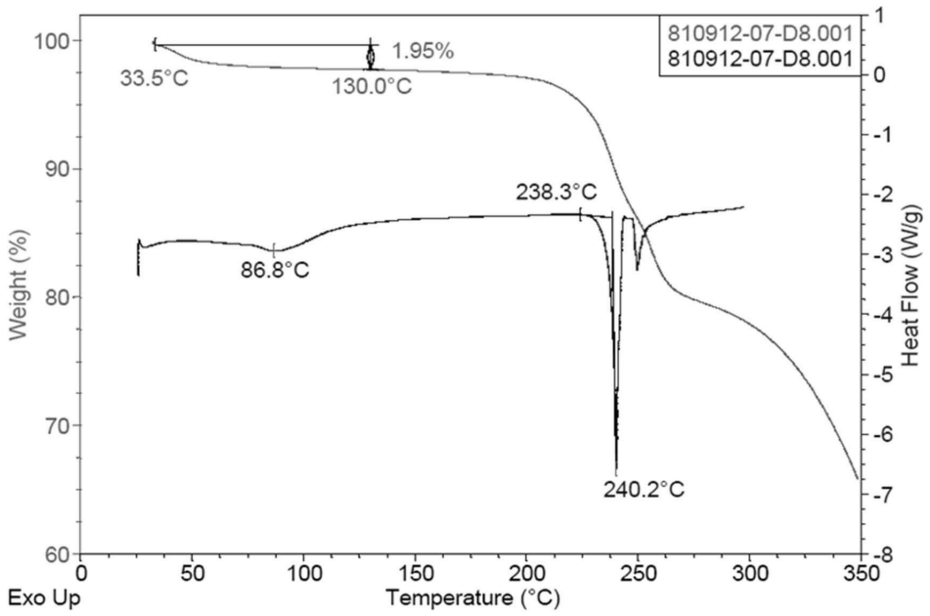
도면7


8.07
8.07
6.72
1.00
1.85
9.0
8.5
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
f1 (ppm)

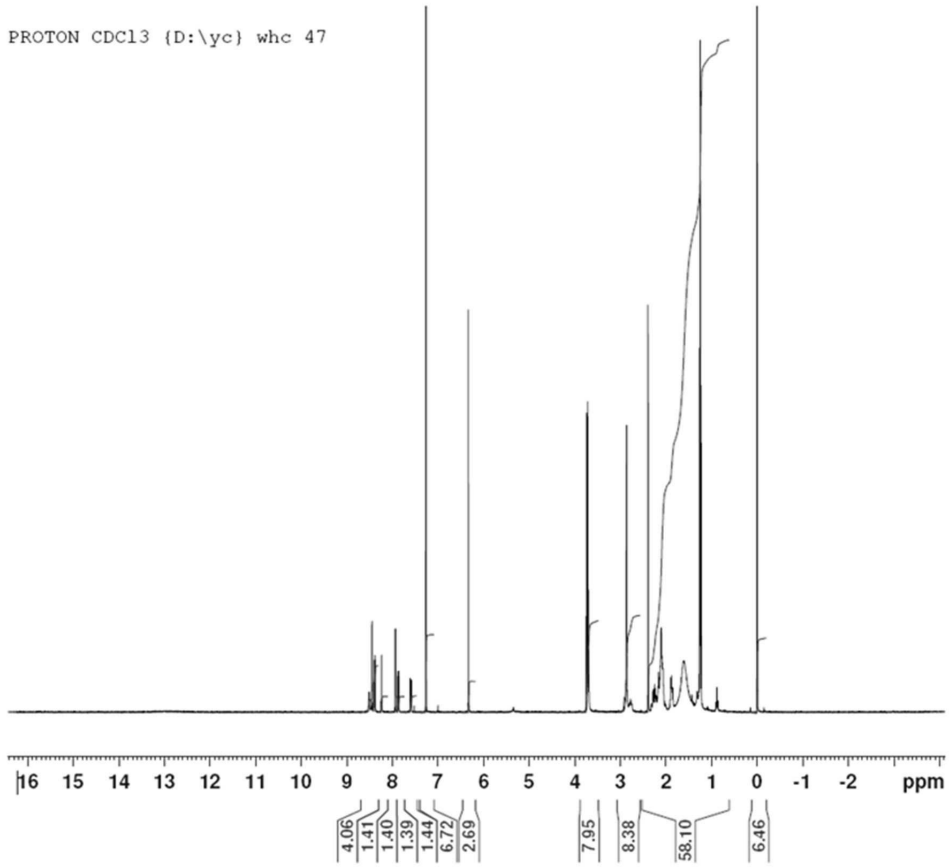
도면8


Counts
Fumarate Type B 810912-07-D8
1500
1000
500
0
10
20
30
Position [°2Theta] (Copper (Cu))

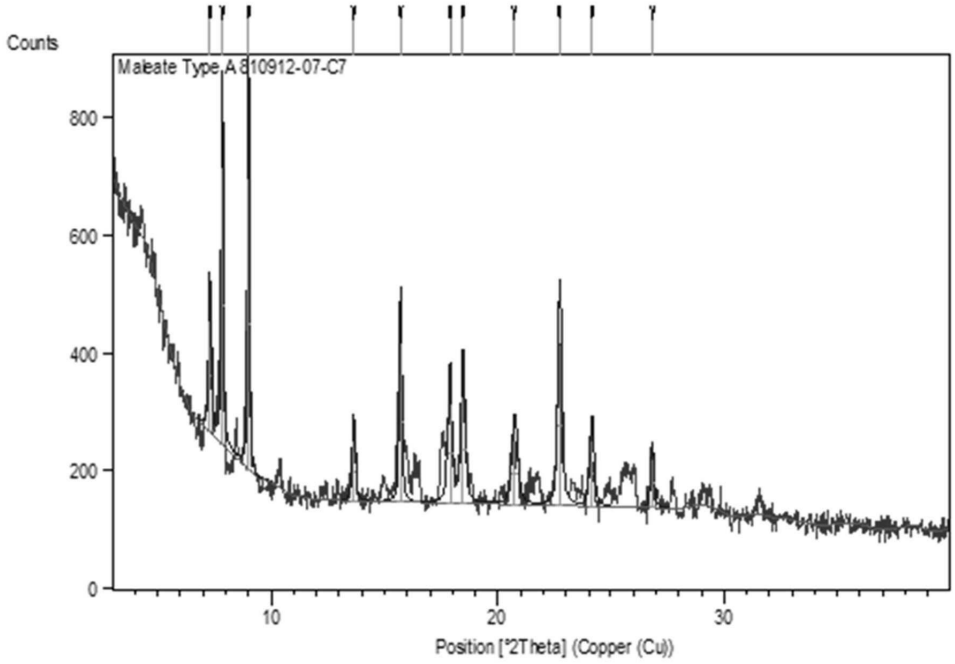
도면9


810912-07-D8.001
810912-07-D8.001
1.95%
33.5°C
130.0°C
238.3°C
86.8°C
240.2°C
Weight (%)
Heat Flow (W/g)
Exo Up
Temperature (°C)

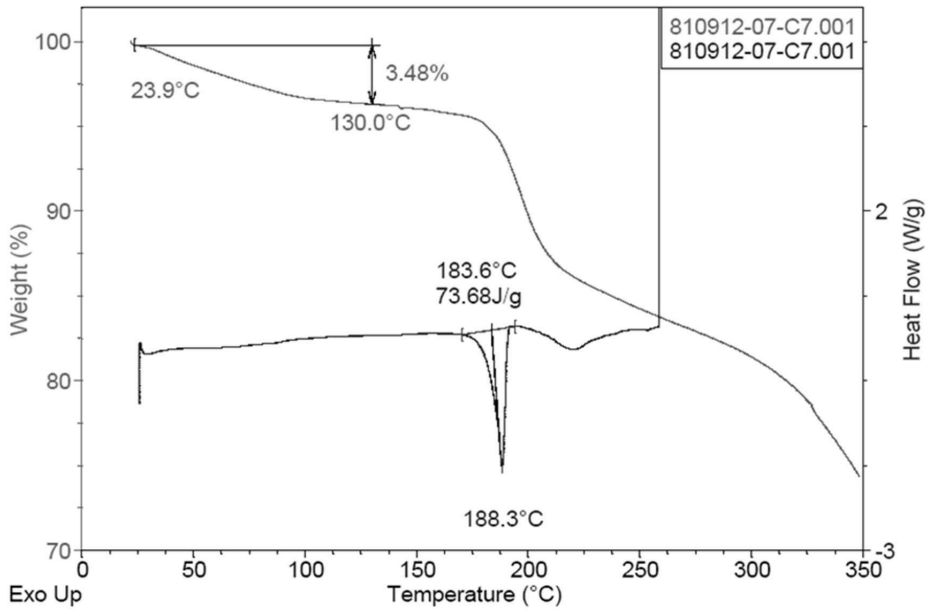
도면10


PROTON CDCl3 {D:\yc} whc 47
ppm
4.06
1.41
1.40
1.39
1.44
6.72
2.69
7.95
8.38
58.10
6.46

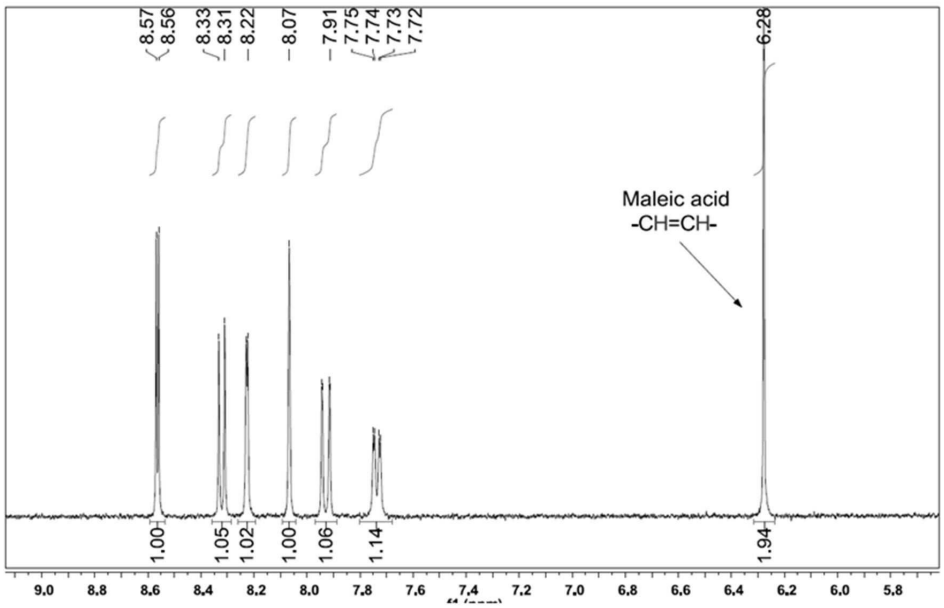
도면11


Counts
Maleate Type A 810912-07-C7
800
600
400
200
0
10
20
30
Position [°2Theta] (Copper (Cu))

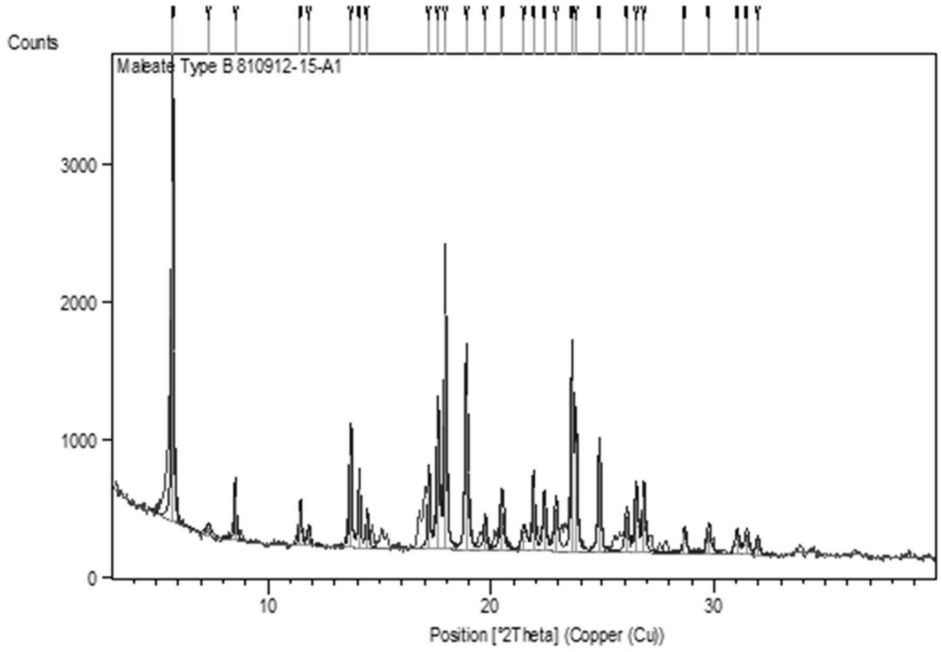
도면12


810912-07-C7.001
810912-07-C7.001
100
90
80
70
3.48%
23.9°C
130.0°C
183.6°C
73.68J/g
188.3°C
Weight (%)
Heat Flow (W/g)
2
-3
0
50
100
150
200
250
300
350
Exo Up
Temperature (°C)

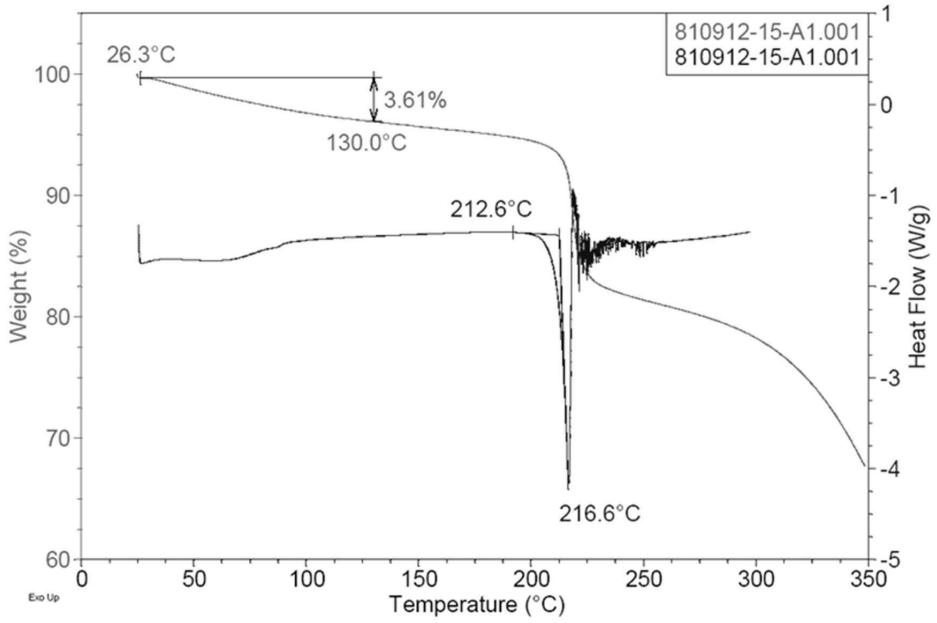
도면13


8.57
8.56
8.33
8.31
8.22
8.07
7.91
7.75
7.74
7.73
7.72
6.28
Maleic acid
-CH=CH-
1.00
1.05
1.02
1.00
1.06
1.14
1.94
9.0
8.8
8.6
8.4
8.2
8.0
7.8
7.6
7.4
7.2
7.0
6.8
6.6
6.4
6.2
6.0
5.8

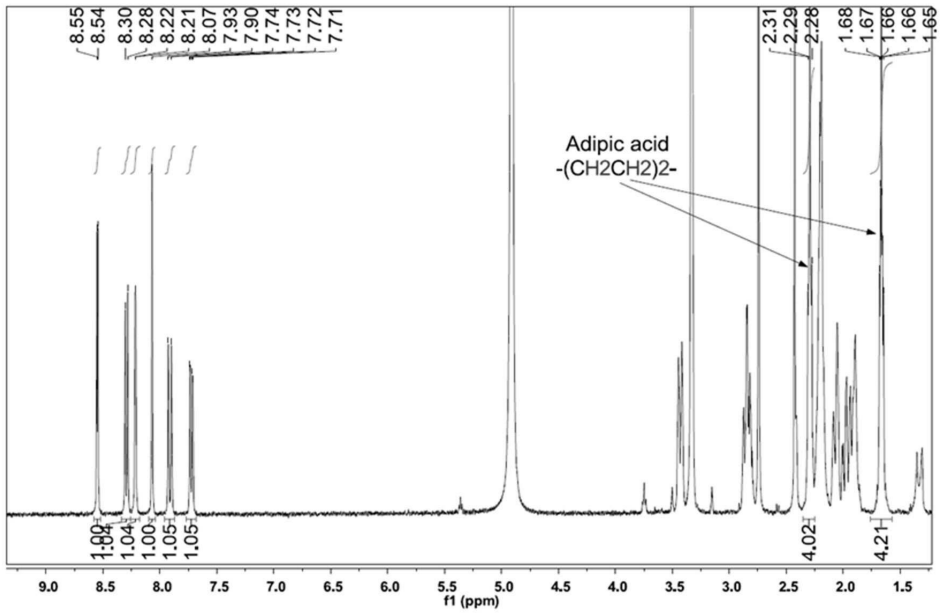
도면14


Counts
Maleate Type B 810912-15-A1
3000
2000
1000
0
10
20
30
Position [°2Theta] (Copper (Cu))

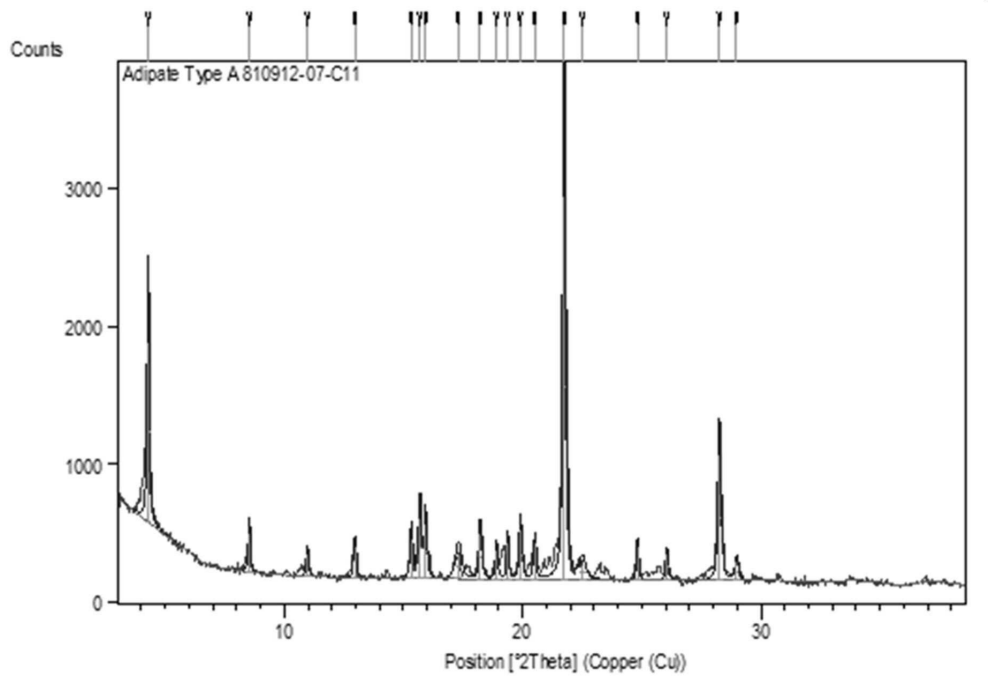
도면15


810912-15-A1.001
810912-15-A1.001
26.3°C
3.61%
130.0°C
212.6°C
216.6°C
Weight (%)
Heat Flow (W/g)
Temperature (°C)
Exo Up

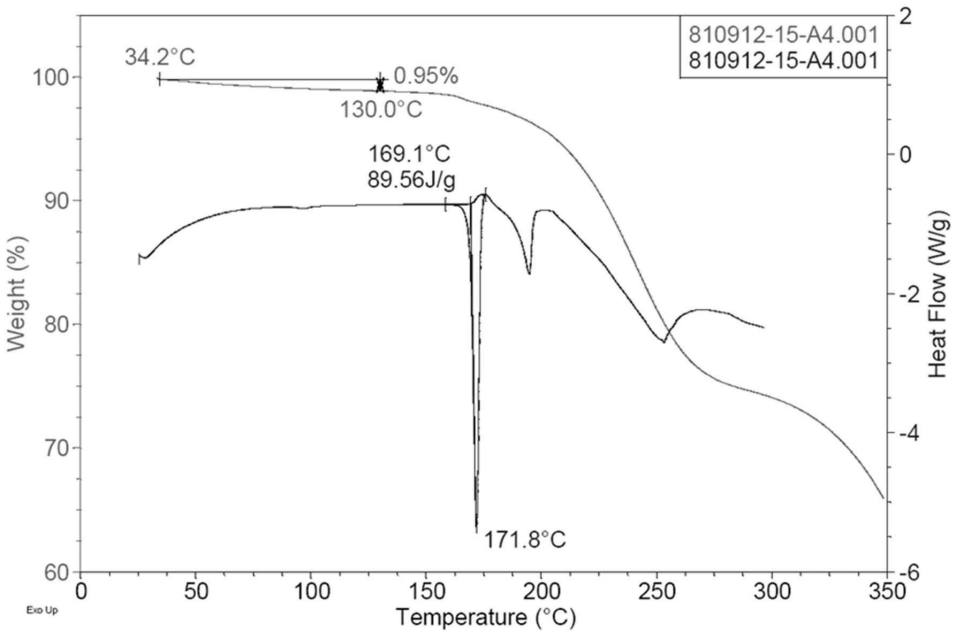
도면16


Adipic acid
-(CH2CH2)2-
f1 (ppm)

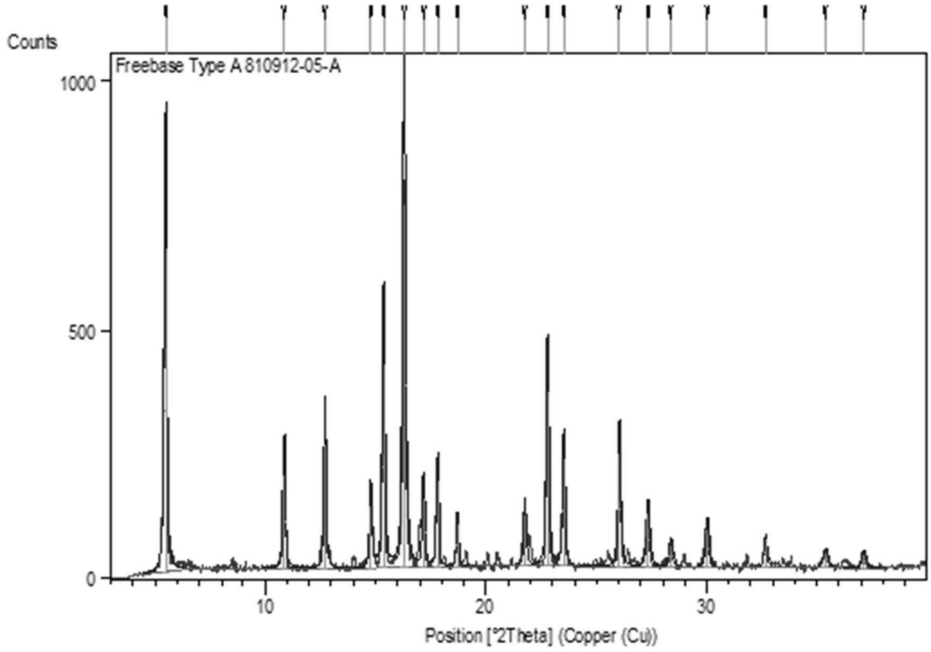
도면17


Counts
Adipate Type A 810912-07-C11
3000
2000
1000
0
10
20
30
Position [°2Theta] (Copper (Cu))

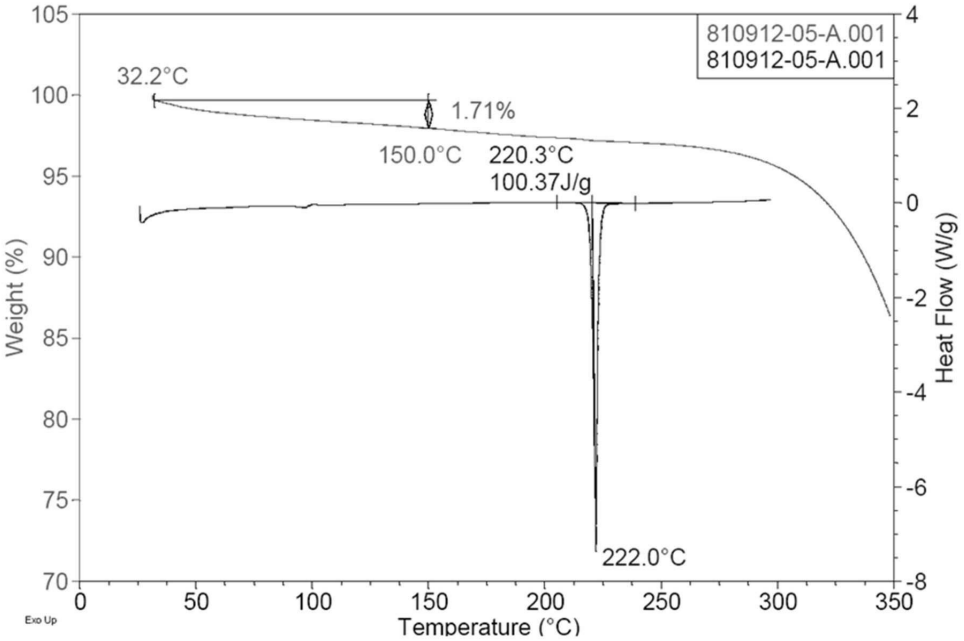
도면18


810912-15-A4.001
810912-15-A4.001
34.2°C
0.95%
130.0°C
169.1°C
89.56J/g
171.8°C
Weight (%)
Heat Flow (W/g)
Temperature (°C)
Exo Up

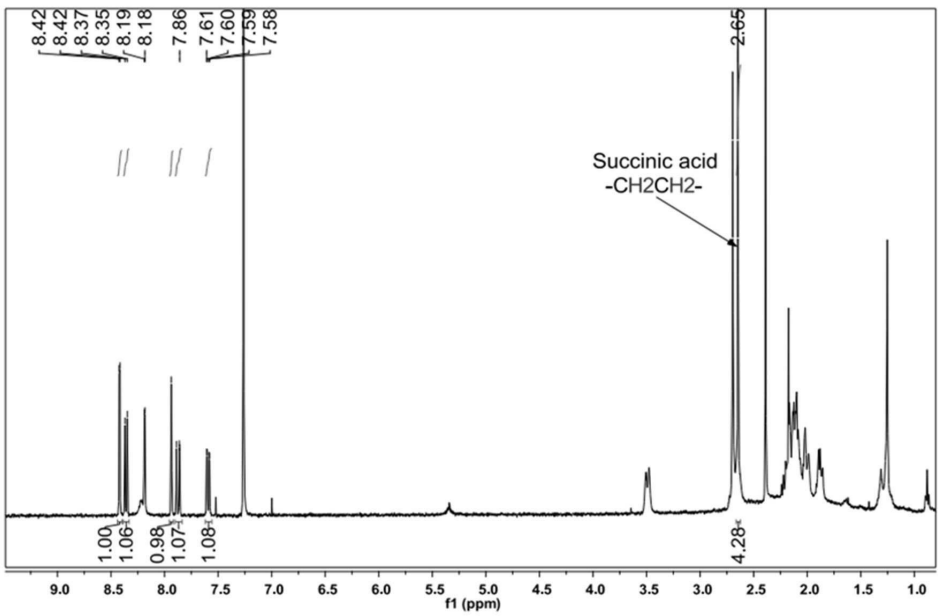
도면19


Counts
Freebase Type A 810912-05-A
1000
500
0
10
20
30
Position [°2Theta] (Copper (Cu))

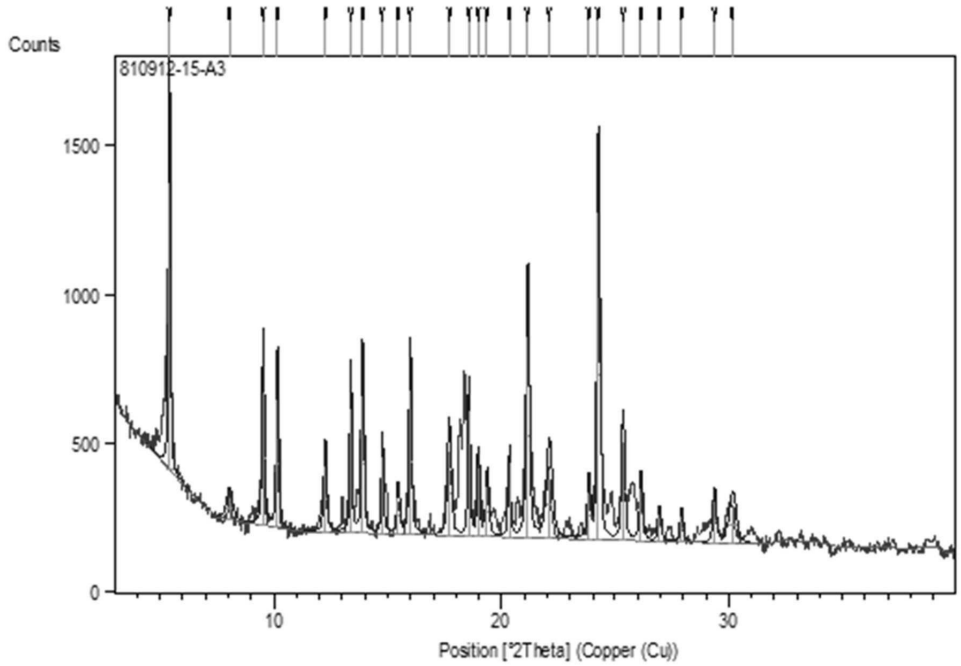
도면20


810912-05-A.001
810912-05-A.001
32.2°C
1.71%
150.0°C
220.3°C
100.37J/g
222.0°C
Weight (%)
Heat Flow (W/g)
Exo Up
Temperature (°C)
105
100
95
90
85
80
75
70
4
2
0
-2
-4
-6
-8
0
50
100
150
200
250
300
350

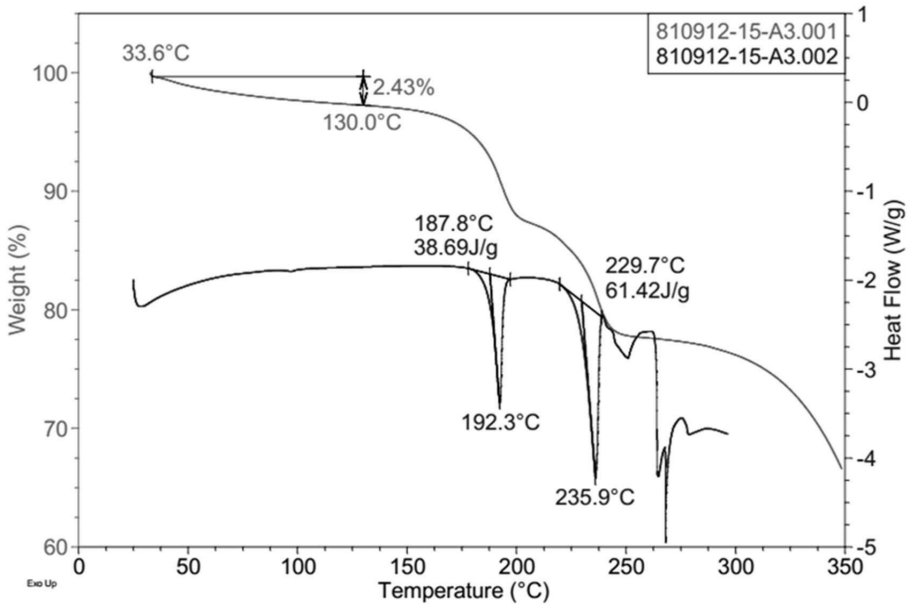
도면21


8.42
8.42
8.37
8.35
8.19
8.18
7.86
7.61
7.60
7.59
7.58
2.65
Succinic acid
-CH2CH2-
1.00
1.06
0.98
1.07
1.08
4.28
9.0
8.5
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
f1 (ppm)

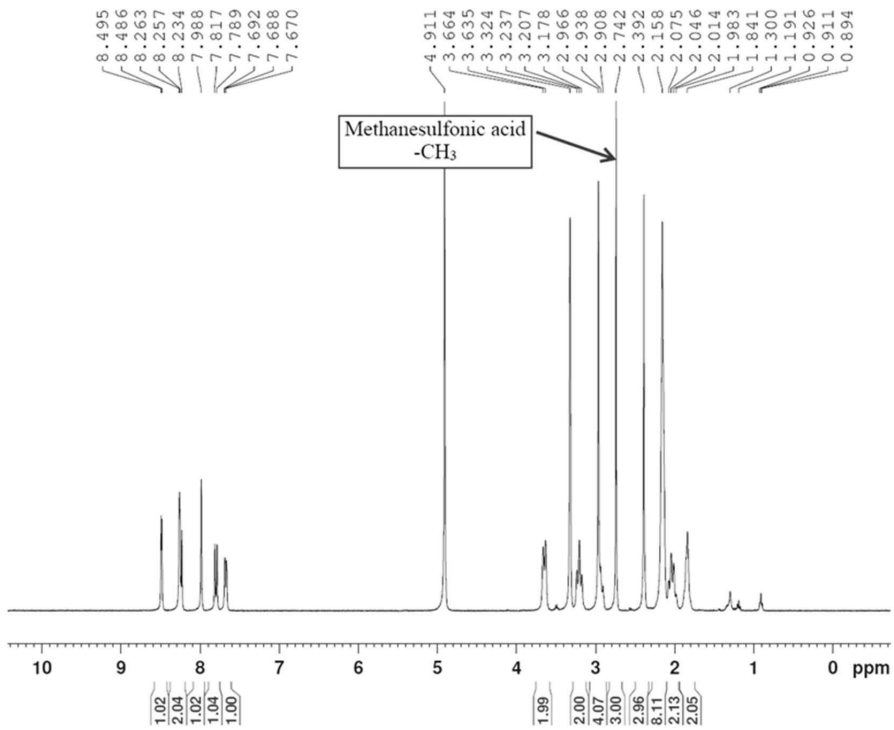
도면22


Counts
810912-15-A3
1500
1000
500
0
10
20
30
Position [°2Theta] (Copper (Cu))

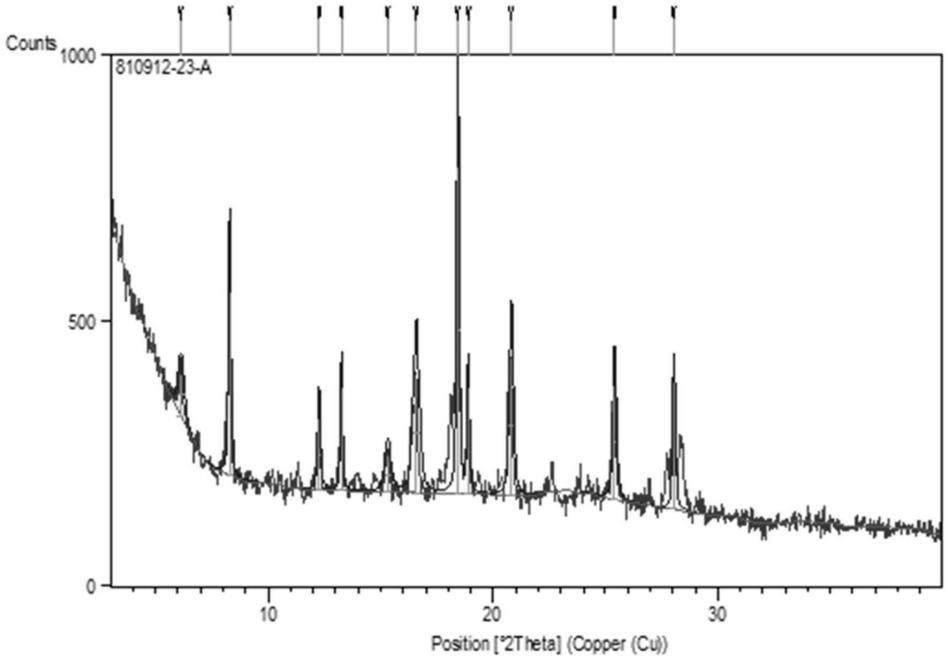
도면23


810912-15-A3.001
810912-15-A3.002
33.6°C
2.43%
130.0°C
187.8°C
38.69J/g
229.7°C
61.42J/g
192.3°C
235.9°C
Weight (%)
Heat Flow (W/g)
Temperature (°C)
Exo Up

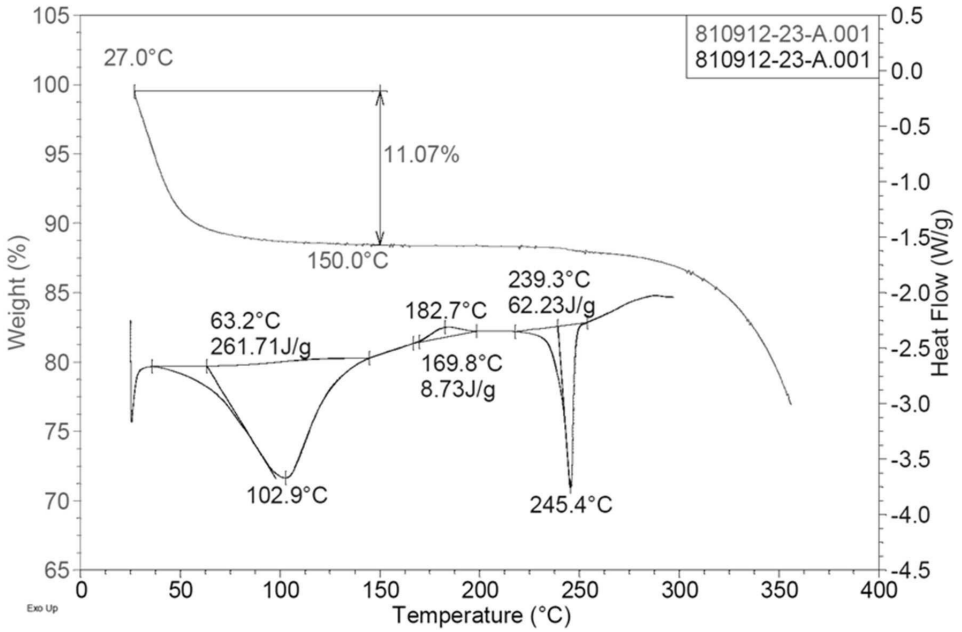
도면24


Methanesulfonic acid
-CH3
ppm

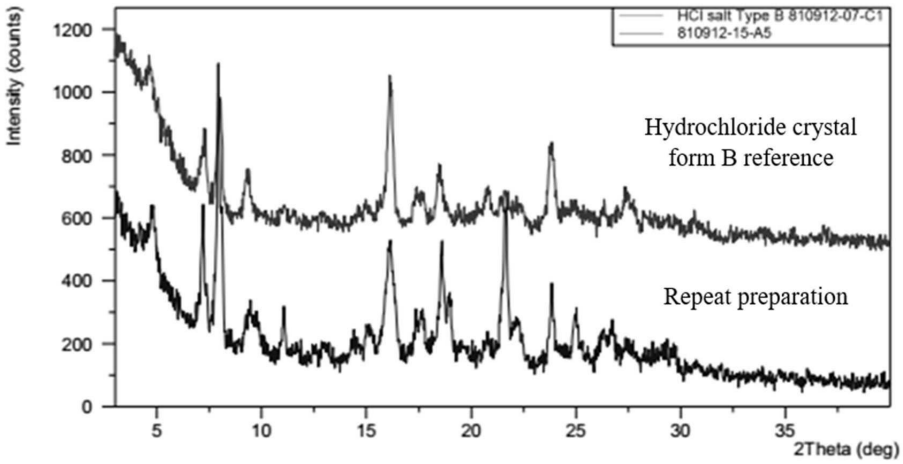
도면25


Counts
1000
500
0
810912-23-A
10
20
30
Position [°2Theta] (Copper (Cu))

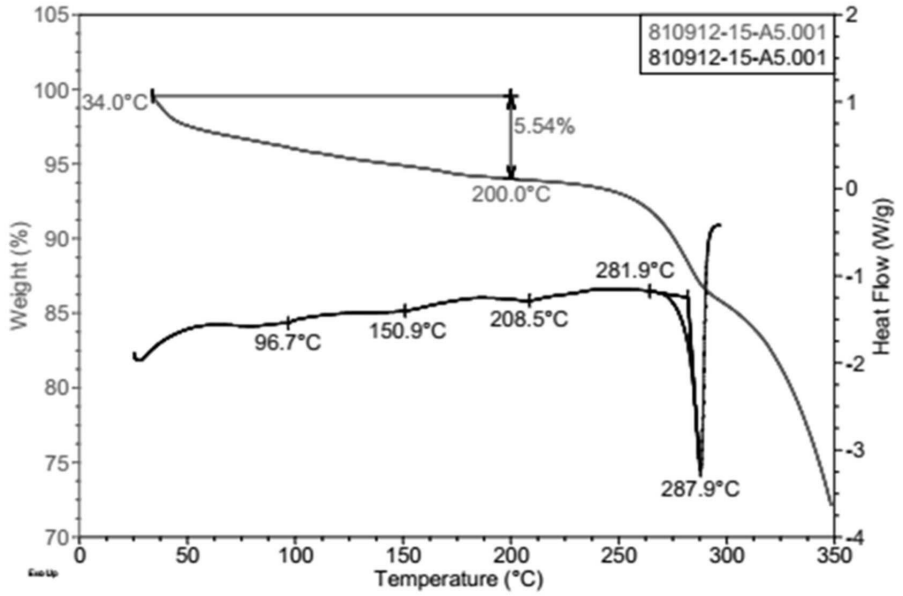
도면26


810912-23-A.001
810912-23-A.001
27.0°C
11.07%
150.0°C
63.2°C
261.71J/g
102.9°C
182.7°C
169.8°C
8.73J/g
239.3°C
62.23J/g
245.4°C
Weight (%)
Heat Flow (W/g)
Temperature (°C)
Exo Up

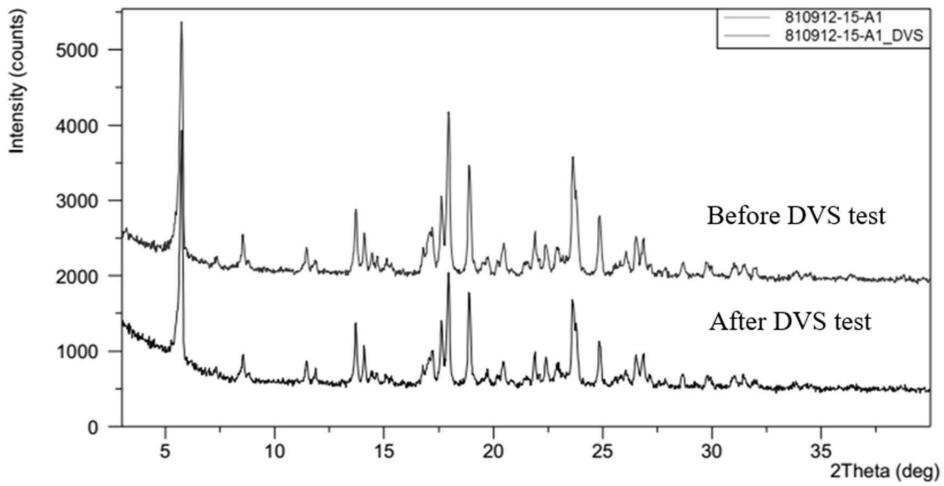
도면27


HCl salt Type B 810912-07-C1
810912-15-A5
Intensity (counts)
Hydrochloride crystal
form B reference
Repeat preparation
2Theta (deg)

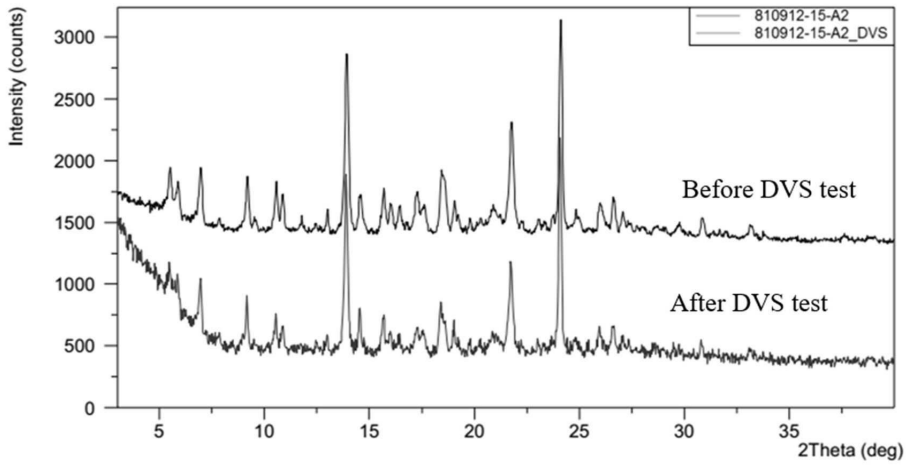
도면28


810912-15-A5.001
810912-15-A5.001
34.0°C
5.54%
200.0°C
281.9°C
96.7°C
150.9°C
208.5°C
287.9°C
Weight (%)
Heat Flow (W/g)
Temperature (°C)

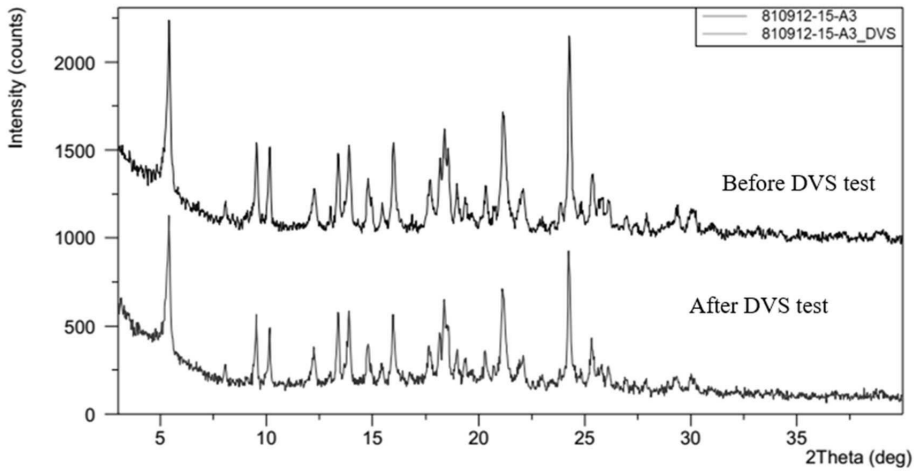
도면29



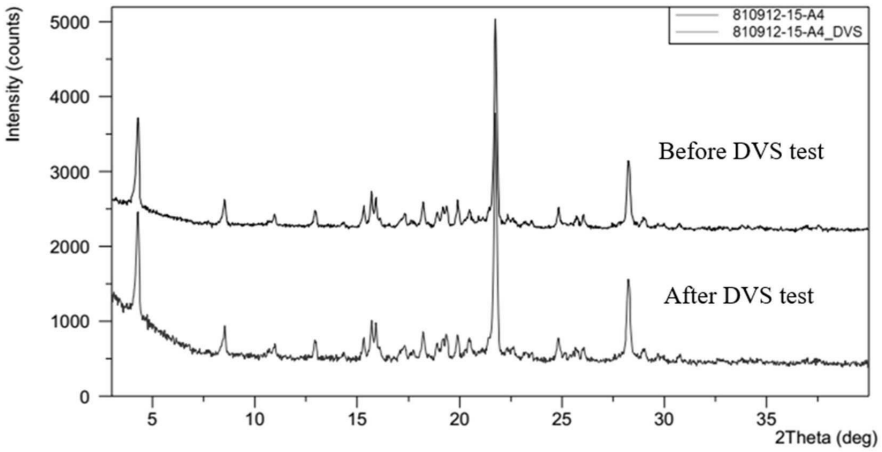
도면30



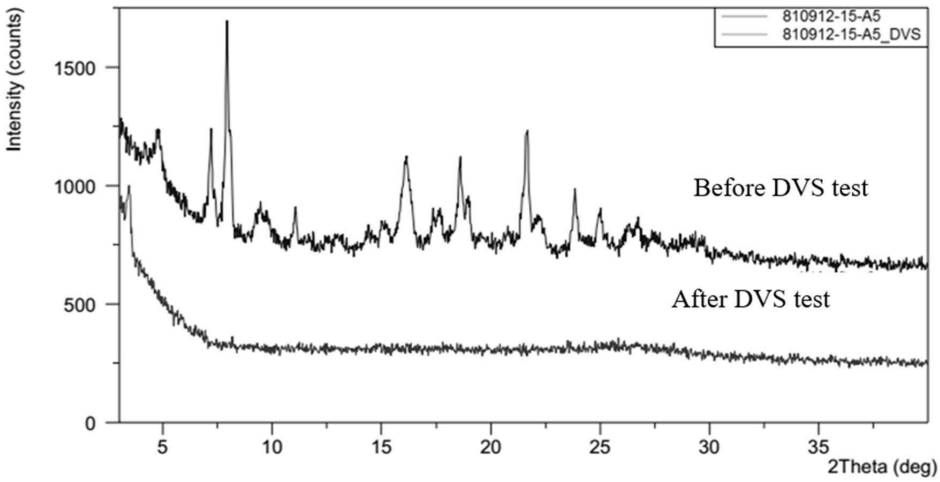
도면31



도면32



도면33



도면34

