

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0163705

(43) 공개일자 2024년11월19일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/53 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07C 55/10 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 401/14 (2013.01)
A61K 31/53 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7034661
- (22) 출원일자(국제) 2023년03월20일
심사청구일자 2024년10월17일
- (85) 번역문제출일자 2024년10월17일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2023/052709
- (87) 국제공개번호 WO 2023/180898
국제공개일자 2023년09월28일
- (30) 우선권주장
63/323,005 2022년03월23일 미국(US)

- (71) 출원인
어레이 바이오파마 인크.
미국 콜로라도 80301 볼더 월넛 스트리트 3200
- (72) 발명자
브라운 케이티 키튼
미국 콜로라도주 80503 니왓 스프링 크릭 서클 7221
카우드리 코너 제임스
미국 콜로라도주 80301 보울더 월넛 스트리트 3200 어레이 바이오파마 인크.
굿윈 아론 키스
미국 콜로라도주 80301 보울더 월넛 스트리트 3200 어레이 바이오파마 인크.
- (74) 대리인
제일특허법인(유)

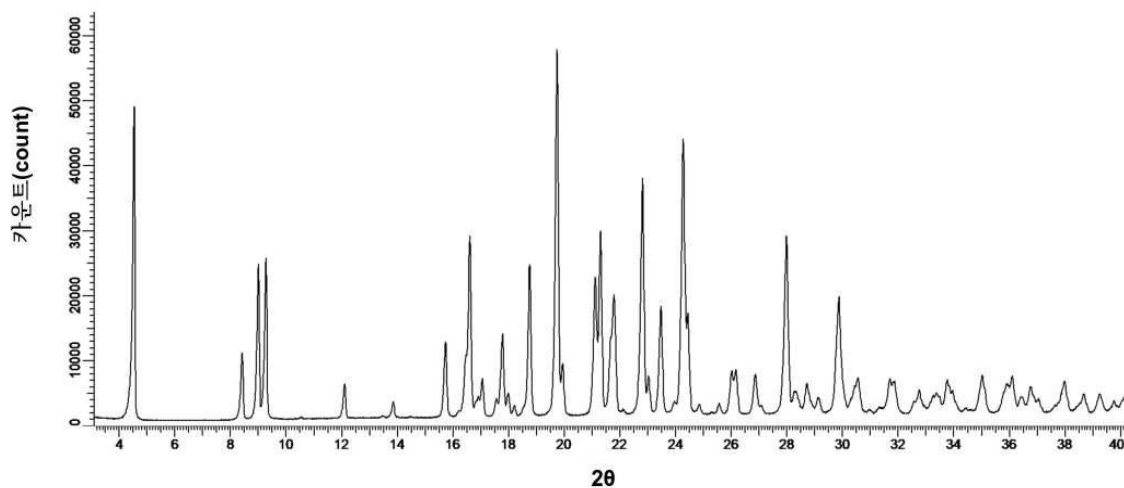
전체 청구항 수 : 총 51 항

(54) 발명의 명칭 SHP2 억제제의 결정질 염 형태

(57) 요약

본 발명은 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-아민 모노 숙시네이트 염 형태 1의 결정질 무수 형태에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 결정질 형태를 포함하는 약학 조성물, 및 포유동물에서 암과 같은 비정상적인 세포 성장을 치료하기 위해 결정질 형태 및 상기 조성물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

C07C 55/10 (2013.01)

C07B 2200/13 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

(S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스포로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-아민 모노 숙시네이트 염의 결정질 무수 형태.

청구항 2

제 1항에 있어서,

(1) 19.7, 24.3, 9.3 및 $16.6 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 의 2 θ 값에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴; (2) 1041 및 $1217 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 의 파수 값을 포함하는 라만 스펙트럼(Raman spectrum); 또는 (3) $179.0 \text{ ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 의 공명 값을 포함하는 ^{13}C 고체 상태 NMR 스펙트럼 중 하나를 특징으로 하는 결정질 무수 형태.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

(1) 19.7, 24.3, 9.3 및 $16.6 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 의 2 θ 값에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴; (2) 1041 및 $1217 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 의 파수 값을 포함하는 라만 스펙트럼; 또는 (3) $179.0 \text{ ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 의 공명 값을 포함하는 ^{13}C 고체 상태 NMR 스펙트럼 중 2개를 특징으로 하는 결정질 무수 형태.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

(1) 19.7, 24.3, 9.3 및 $16.6 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 의 2 θ 값에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴; (2) 1041 및 $1217 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 의 파수 값을 포함하는 라만 스펙트럼; 및 (3) $179.0 \text{ ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 의 공명 값을 포함하는 ^{13}C 고체 상태 NMR 스펙트럼을 특징으로 하는 결정질 무수 형태.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

19.7, 24.3, 9.3 및 $16.6 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 의 2 θ 값에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는 결정질 무수 형태.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

$9.0 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 의 2 θ 값에서의 피크를 추가로 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는 결정질 무수 형태.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

$28.0 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 의 2 θ 값에서의 피크를 추가로 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는 결정질 무수 형태.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

$18.8 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 의 2 θ 값에서의 피크를 추가로 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는 결정질 무수 형태.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,
 $15.7 \pm 0.2^\circ$ 2θ 의 2θ 값에서의 피크를 추가로 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는 결정질 무수 형태.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,
 $12.1 \pm 0.2^\circ$ 2θ 의 2θ 값에서의 피크를 추가로 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는 결정질 무수 형태.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,
 1041 및 $1217 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 의 파수(cm^{-1}) 값을 포함하는 라만 스펙트럼을 갖는 결정질 무수 형태.

청구항 12

제11항에 있어서,
 1026 및 $1555 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 의 파수(cm^{-1}) 값을 포함하는 라만 스펙트럼을 갖는 결정질 무수 형태.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,
 $179.0 \text{ ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 의 공명 값(ppm)을 포함하는 ^{13}C 고체 상태 NMR 스펙트럼을 갖는 결정질 무수 형태.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,
 $46.4 \text{ ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 의 공명 값(ppm)을 포함하는 ^{13}C 고체 상태 NMR 스펙트럼을 갖는 결정질 무수 형태.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,
 $38.0 \text{ ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 의 공명 값(ppm)을 포함하는 ^{13}C 고체 상태 NMR 스펙트럼을 갖는 결정질 무수 형태.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,
 $141.7 \text{ ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 의 공명 값(ppm)을 포함하는 ^{13}C 고체 상태 NMR 스펙트럼을 갖는 결정질 무수 형태.

청구항 17

제13 내지 16항 중 어느 한 항에 있어서,
 $27.1 \text{ ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 의 공명 값(ppm)을 포함하는 ^{13}C 고체 상태 NMR 스펙트럼을 갖는 결정질 무수 형태.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,
 실질적으로 순수하고 대체 형태(alternative form)가 없는 결정질 무수 형태.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 따른 (S)-1'-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트라이아진-

3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 모노 숙시네이트 염의 결정질 무수 형태; 및
하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제
를 포함하는 약학 조성물.

청구항 20

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,
약제로서 사용하기 위한 결정질 무수 형태.

청구항 21

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 따른 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 모노 숙시네이트 염의 결정질 무수 형태의 치료 효과량을 포유동물에 투여하는 단계를 포함하는, 포유동물에서 비정상적인 세포 성장을 치료하는 방법.

청구항 22

제21항에 있어서,
포유동물이 인간인, 방법.

청구항 23

비정상적인 세포 성장을 치료하는 방법에 사용하기 위한 제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 따른 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 모노 숙시네이트 염의 결정질 무수 형태.

청구항 24

약제 제조에 사용하기 위한 제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 따른 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 모노 숙시네이트 염의 결정질 무수 형태.

청구항 25

비정상적인 세포 성장의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 따른 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 모노 숙시네이트 염의 결정질 무수 형태의 용도.

청구항 26

제21항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,
비정상적인 세포 성장이 암인, 방법, 화합물 또는 용도.

청구항 27

제26항에 있어서,
암이 흑색종, 소아 골수단핵구 백혈병, 신경아세포종, 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병(Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia), 필라델피아 염색체 양성 급성 림프모구 백혈병(Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemias), 급성 골수성 백혈병, 골수증식성 신생물(예컨대, 진성적 적혈구 증가증(Polycythemia Vera), 필수적 혈소판 증가증 및 원발성 골수섬유증), 유방암, 폐암, 간암, 대장암, 식도암, 위암, 두경부의 편평세포 암종, 신경교종, 이형성 대세포 림프종, 갑상선 암종 및 스피조이드 신생물증(spitzoid neoplasm)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법, 화합물 또는 용도.

청구항 28

제26항에 있어서,

암이 비소세포 폐암, 결장암, 식도암, 직장암, 소아 골수단핵구 백혈병, 유방암, 흑색종 및 췌장암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법, 화합물 또는 용도.

청구항 29

제26항에 있어서,

암이 ALK-양성 비소세포 폐암, ROS1-양성 비소세포 폐암, BRAF V600E 돌연변이 대장암, RAS-돌연변이 고형 종양, NF1-돌연변이 고형 종양 및 BRAF 클래스 3-돌연변이 고형 종양으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법, 화합물 또는 용도.

청구항 30

제29항에 있어서,

암이 ALK-양성 비소세포 폐암인, 방법, 화합물 또는 용도.

청구항 31

제30항에 있어서,

치료되는 암이 사전의 로를라티닙 치료 및 플래티넘 기반(platinum-based) 화학 요법 치료를 받은, 방법, 화합물 또는 용도.

청구항 32

제30항에 있어서,

치료되는 암이 사전의 로를라티닙 치료를 받고, 사전의 플래티넘 기반 화학 요법 치료는 받지 않은, 방법, 화합물 또는 용도.

청구항 33

제30항에 있어서,

치료되는 암이 사전의 로를라티닙 치료를 받지 않은, 방법, 화합물 또는 용도.

청구항 34

제29항에 있어서,

암이 BRAF V600E 돌연변이 대장암인, 방법, 화합물 또는 용도.

청구항 35

제34항에 있어서,

치료되는 암이 BRAF 억제제 및 상피 성장 인자 수용체 억제제의 치료에 내성을 갖는, 방법, 화합물 또는 용도.

청구항 36

제34항에 있어서,

치료되는 암이 BRAFi 및 EGFRi의 치료에 난치성 암인, 방법, 화합물 또는 용도.

청구항 37

제34항에 있어서,

치료되는 암이 사전의 BRAFi 및 EGFRi의 치료를 받지 않은, 방법, 화합물 또는 용도.

청구항 38

제29항에 있어서,

암이 RAS-돌연변이 고형 종양인, 방법, 화합물 또는 용도.

청구항 39

제38항에 있어서,

치료되는 암이 사전의 표준 케어(standard of care)를 받은, 방법, 화합물 또는 용도.

청구항 40

제29항에 있어서,

암이 NF1-돌연변이 고형 종양인, 방법, 화합물 또는 용도.

청구항 41

제40항에 있어서,

치료되는 암이 사전의 표준 케어를 받은, 방법, 화합물 또는 용도.

청구항 42

제29항에 있어서,

암이 BRAF 클래스 3-돌연변이 고형 종양인, 방법, 화합물 또는 용도.

청구항 43

제42항에 있어서,

BRAF 클래스 3-돌연변이가 인간 BRAF에서 D287H; P367R; V459L; G466V; G466E; G466A; S467L; G469E; N581S; N581I; D594N; D594G; D594A; D594H; F595L; G596D; G596R 및 A762E의 아미노산 치환 중 하나 이상으로부터 선택되는, 방법, 화합물 또는 용도.

청구항 44

제42항 또는 제43항에 있어서,

치료되는 암이 사전의 표준 케어를 받은, 방법, 화합물 또는 용도.

청구항 45

제26항에 있어서,

암이 KRAS-돌연변이 암인, 방법, 화합물 또는 용도.

청구항 46

제45항에 있어서,

암이 KRAS^{G12A} 돌연변이, KRAS^{G12C} 돌연변이, KRAS^{G12D} 돌연변이, KRAS^{G12F} 돌연변이, KRAS^{G12I} 돌연변이, KRAS^{G12L} 돌연변이, KRAS^{G12R} 돌연변이, KRAS^{G12S} 돌연변이, KRAS^{G12V} 돌연변이 및 KRAS^{G12Y} 돌연변이로부터 선택되는, 방법, 화합물 또는 용도.

청구항 47

제21항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서,

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 따른 화합물이 추가적인 치료 화합물과 조합으로 사용되는, 방법, 화합물 또는 용도.

청구항 48

제47항에 있어서,

추가적인 치료제는 로를라티닙, 비니메티닙, 세특시맙 및 엔코라페닙으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법, 화합물 또는 용도.

청구항 49

제48항에 있어서,

추가적인 치료 화합물이 로를라티닙인, 방법, 화합물 또는 용도.

청구항 50

제48항에 있어서,

추가적인 치료 화합물이 비니메티닙인, 방법, 화합물 또는 용도.

청구항 51

제48항에 있어서,

추가적인 치료 화합물이 세특시맙 및 엔코라페닙인, 방법, 화합물 또는 용도.

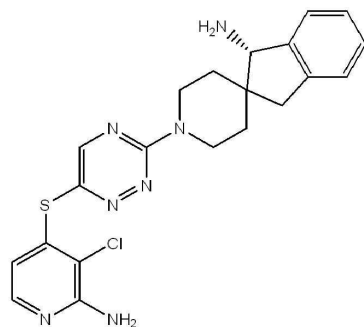
발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민의 결정질 염, 상기 결정질 염을 포함하는 약학 조성물, 및 포유동물, 특히 인간에서 비정상적인 세포 성장(예컨대, 암)의 치료에 결정질 염을 사용하는 방법에 관한 것이다. 한 결정질 염은 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 모노 숙시네이트 염("형태 1")의 결정질 무수 형태이고, 숙시네이트 염 형태 1을 포함하는 약학 조성물, 및 특히 인간인 포유동물에서 비정상적인 세포 성장(예컨대, 암)의 치료에 숙시네이트 염 형태 1 및 상기 조성물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 화합물 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민은 하기 화학식 (I)을 갖는 SHP2 억제제이다:



[0003]

[0004] (I)

[0005] (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민의 제조는 국제 특허 공개 WO 2020/201991(국제 출원 번호 PCT/IB2020/053019, 2020년 10월 8일 공개; 또한 실시예 1 참고)에 개시되어 있고, 이의 내용은 그 전체가 본원에 참고로 인용된다

[0006] (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 자유 염기 형태 1의 반수화물 결정질 형태의 제조는 미국 임시 특허 출원 63/169,340(또한 실시예 2 참고)에 개시되어 있다.

[0007] 따라서, 높은 결정성, 높은 순도, 안정성 및 용해도와 같은 바람직한 특성을 갖는 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민의 개선된 형

태에 대한 필요성이 여전히 존재한다.

발명의 내용

- [0008] 본 발명은 부분적으로 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민의 결정질 염 형태를 제공한다. 염 형태는 비정상적인 세포 성장의 치료에 유용할 수 있다. 또한, 염 형태를 단독으로 또는 추가적인 치료제와 조합으로 포함하는 약학 조성물이 제공된다. 부분적으로, 본 발명은 또한 이러한 화합물을 제조하는 방법 및 상기 화합물을 사용하는 방법을 제공한다. 본 요약은 자세한 설명에서 하기 추가로 기재되는 단순화된 형태로 선택된 개념을 소개하기 위해 제공된다. 본 요약은 청구되는 대상의 주요 특징 또는 필수 특징을 확인하려는 것이 아니고, 청구되는 대상의 범위를 결정하는 데 도움이 되는 단독으로 사용하려는 것도 아니다. 하기 기재된 각각의 양태는 조합되는 양태와 일치하지 않는 다른 양태와 조합될 수 있다.
- [0009] 부분적으로, 본 발명의 한 양태는 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 모노 숙시네이트 염 형태 1의 결정질 무수 형태를 제공한다. 숙시네이트 염 형태 1 화합물은 비정상적인 세포 성장의 치료에 유용할 수 있다. 또한, 숙시네이트 염 형태 1을 단독으로 또는 추가적인 치료제와 조합으로 포함하는 약학 조성물이 제공된다. 부분적으로, 본 발명은 또한 이러한 화합물을 제조하는 방법 및 상기 화합물을 사용하는 방법을 제공한다.
- [0010] 본 발명의 양태에 따라, (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 모노 숙시네이트 염 형태 1의 결정질 무수 형태가 제공된다. 숙시네이트 염 형태 1은 분말 X-선 회절("PXRD")(2θ), 라만 스펙트럼(Raman spectrum)(cm^{-1}), 및/또는 ^{13}C 고체 상태 핵자기 공명("NMR")(ppm)을 특징으로 할 수 있다.
- [0011] 본 발명의 또 다른 양태에 따라, (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 모노 숙시네이트 염 형태 1의 결정질 무수 형태를 포함하는 약학 조성물이 제공된다.
- [0012] 본 발명의 또 다른 양태에 따라, 약제로서 사용하기 위한 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 모노 숙시네이트 염 형태 1의 결정질 무수 형태가 제공된다.
- [0013] 본 발명의 또 다른 양태에 따라, (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 모노 숙시네이트 염 형태 1의 결정질 무수 형태의 효과량을 투여하는 단계를 포함하는 비정상적인 세포 성장을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0014] 본 발명의 또 다른 양태에 따라, 비정상적인 세포 성장을 치료하는 방법에 사용하기 위한 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 모노 숙시네이트 염 형태 1의 결정질 무수 형태가 제공된다.
- [0015] 본 발명의 또 다른 양태에 따라, (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 모노 숙시네이트 염 형태 1의 결정질 무수 형태를 약제 제조에 사용하는 것이 제공된다.
- [0016] 이하에서는 양태 1(E1)부터 시작하여 본 발명의 양태가 기재된다.
- [0017] 앞서 언급한 일반적인 설명 및 하기 상세한 설명은 모두 예시적이고 설명적인 것일 뿐, 청구되는 본 발명을 제한하는 것이 아님을 이해해야 한다.

도면의 간단한 설명

- [0018] 도 1은 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 모노 숙시네이트 염 형태 1의 결정질 무수 형태의 PXRD 패턴을 도시한다.
- 도 2는 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 모노 숙시네이트 염 형태 1의 결정질 무수 형태의 ^{13}C ssNMR 스펙트럼을 도시한다.
- 도 3은 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐

-2,4'-피페리딘]-1-아민 모노 숙시네이트 염 형태 1의 결정질 무수 형태의 라만 스펙트럼을 도시한다.

도 4는 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 포스페이트의 결정질 형태의 PXRD 패턴을 도시한다(패턴 1).

도 5는 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 포스페이트의 결정질 형태의 PXRD 패턴을 도시한다(패턴 2).

도 6은 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 푸마레이트 염의 결정질 형태의 PXRD 패턴을 도시한다.

도 7은 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 타르타레이트 염의 결정질 형태의 PXRD 패턴을 도시한다.

도 8은 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 하이드로클로라이드 염의 결정질 형태의 PXRD 패턴을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0019] 본 발명은 본 발명의 양태에 대한 하기 상세한 설명과 본원에 포함된 실시예를 참조함으로써 보다 쉽게 이해될 수 있다. 본 발명은 물론 다양할 수 있는 특정 합성 제조 방법에 제한되지 않음을 이해해야 한다. 또한, 본원에 사용된 용어는 특정 양태를 설명하는 목적을 위한 것일 뿐 제한하려는 것이 아님을 이해해야 한다.
- [0020] (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 모노 숙시네이트 염 형태 1의 결정질 무수 형태가 발견되었다. 도 1은 숙시네이트 염 형태 1의 PXRD 패턴을 도시한다. 도 2는 숙시네이트 염 형태 1의 ^{13}C ssNMR 스펙트럼을 도시한다. 도 3은 숙시네이트 염 형태 1의 라만 스펙트럼을 도시한다. 본원에서 설명하고 청구하는 바와 같이, 피크 위치($^{\circ} 2\theta$), 파수 값(cm^{-1}) 및 공명 값(ppm)은 발명의 화합물에 대해 본질적으로 동일해야 한다. 본원에서 사용된 용어 "본질적으로 동일"은 특정 방법에 대한 일반적인 가변성이 고려됨을 의미한다. 예를 들어, X-선 회절 피크 위치와 관련하여 용어 "본질적으로 동일"은 피크 위치 및 강도의 일반적인 가변성이 고려됨을 의미한다. 당업자는 피크 위치(2θ)가 일반적으로 $\pm 0.2^{\circ}$ 만큼의 일부 가변성을 보일 것임을 이해할 것이다. 또한, 당업자는 상대적 피크 강도가 결정성의 정도, 선호 배향, 제조된 샘플 표면 및 당업자에게 공지된 다른 요인으로 인한 가변성뿐만 아니라 장치 간 가변성을 보일 것이고, 정성적 측정으로만 간주되어야 함을 이해할 것이다. 파수 값의 경우, 당업자는 파수 값이 일반적으로 $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 만큼의 일부 가변성을 보일 것임을 이해할 것이다. 공명 값의 경우, 당업자는 공명 값이 일반적으로 $\pm 0.2 \text{ ppm}$ 만큼의 일부 가변성을 보일 것임을 알 것이다.
- [0021] E1: (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 모노 숙시네이트 염의 결정질 무수 형태.
- [0022] E2: 하기를 특징으로 하는 양태 E1의 화합물: (1) $19.7, 24.3, 9.3$ 및 $16.6 \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 의 2θ 값에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴; (2) 1041 및 $1217 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 의 파수(cm^{-1}) 값을 포함하는 라만 스펙트럼; 또는 (3) $179.0 \text{ ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 의 공명 값(ppm)을 포함하는 ^{13}C 고체 상태 NMR 스펙트럼.
- [0023] E3: (1) $19.7, 24.3, 9.3$ 및 $16.6 \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 의 2θ 값에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴; (2) 1041 및 $1217 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 의 파수 값을 포함하는 라만 스펙트럼; 또는 (3) $179.0 \text{ ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 의 공명 값을 포함하는 ^{13}C 고체 상태 NMR 스펙트럼 중 2개를 특징으로 하는 양태 E1 또는 E2의 화합물.
- [0024] E4: (1) $19.7, 24.3, 9.3$ 및 $16.6 \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 의 2θ 값에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴; (2) 1041 및 $1217 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 의 파수 값을 포함하는 라만 스펙트럼; 및 (3) $179.0 \text{ ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 의 공명 값을 포함하는 ^{13}C 고체 상태 NMR 스펙트럼을 특징으로 하는 양태 E1 내지 E3 중 어느 하나의 화합물.
- [0025] E5: $19.7, 24.3, 9.3$ 및 $16.6 \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 의 θ 값에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는 양태 E1 내지 E4 중 어느 하나의 화합물.
- [0026] E6: $9.0 \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 의 2θ 값에서의 피크를 추가로 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는 양태 E6의 화합물.

- [0027] E7: $28.0 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 의 2 θ 값에서의 피크를 추가로 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는 양태 E5 및 E6 중 어느 하나의 화합물.
- [0028] E8: $18.8 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 의 2 θ 값에서의 피크를 추가로 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는 양태 E5 내지 E7 중 어느 하나의 화합물.
- [0029] E9: $15.7 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 의 2 θ 값에서의 피크를 추가로 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는 양태 E5 내지 E8 중 어느 하나의 화합물.
- [0030] E10: $12.1 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 의 2 θ 값에서의 피크를 추가로 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는 양태 E5 내지 E9 중 어느 하나의 화합물.
- [0031] E11: 4.5, 8.4, 13.9, 16.5, 17.1, 17.6, 17.8, 18.0, 19.9, 21.1, 21.3, 21.7, 21.8, 22.8, 23.0, 23.5, 24.0, 24.4, 25.6, 26.0, 26.2, 26.9, 28.3, 28.7, 29.1, 29.9, 30.5, 31.7, 31.8, 32.8, 33.4, 33.8, 35.0, 35.9, 36.1, 36.4, 36.8인 분말 X-선 회절 패턴 37.1, 38.0, 38.7 및 $39.3 \pm 0.2^\circ$ 2 θ 의 2 θ 값에서의 피크를 추가로 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는 양태 E5 내지 E10 중 하나 어느 하나의 화합물.
- [0032] E12: 도 1과 본질적으로 동일한 PXRD를 갖는 양태 E5 내지 E11 중 어느 하나의 화합물.
- [0033] E13: 1041 및 $1217 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 의 파수(cm^{-1}) 값을 포함하는 라만 스펙트럼을 갖는 E1 내지 E12 양태 중 어느 하나의 화합물.
- [0034] E14: 1026 및 $1555 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 의 파수(cm^{-1}) 값을 추가로 포함하는 라만 스펙트럼을 갖는 양태 E13의 화합물.
- [0035] E15: 도 2와 본질적으로 동일한 라만 스펙트럼을 갖는 양태 E13 내지 E14 중 어느 하나의 화합물.
- [0036] E16: $179.0 \text{ ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 의 공명 값(ppm)을 포함하는 ^{13}C 고체 상태 NMR 스펙트럼을 갖는 양태 E1 내지 E15 중 어느 하나의 양태의 화합물.
- [0037] E17: $46.4 \text{ ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 의 공명 값(ppm)을 추가로 포함하는 ^{13}C 고체 상태 NMR 스펙트럼을 갖는 양태 E1 내지 E16 중 어느 하나의 양태의 화합물.
- [0038] E18: $38.0 \text{ ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 의 공명 값(ppm)을 추가로 포함하는 ^{13}C 고체 상태 NMR 스펙트럼을 갖는 양태 E1 내지 E17 중 어느 하나의 양태의 화합물.
- [0039] E19: $141.7 \text{ ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 의 공명 값(ppm)을 추가로 포함하는 ^{13}C 고체 상태 NMR 스펙트럼을 갖는 양태 E1 내지 E17 중 어느 하나의 양태의 화합물.
- [0040] E20: $27.1 \text{ ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 의 공명 값(ppm)을 추가로 포함하는 ^{13}C 고체 상태 NMR 스펙트럼을 갖는 양태 E1 내지 E17 중 어느 하나의 양태의 화합물.
- [0041] E21: 도 3과 본질적으로 동일한 ^{13}C 고체 상태 NMR 스펙트럼을 갖는 양태 E16 내지 E20 중 어느 하나의 화합물.
- [0042] E22: 실질적으로 순수하고 다른 형태가 없는 E1 내지 E21 중 어느 하나의 양태의 화합물.
- [0043] E23: 숙시네이트 염 형태 1이 95% 이상의 실질적으로 순수한, E1 내지 E22 중 어느 하나의 양태의 화합물.
- [0044] E24: 숙시네이트 염 형태 1이 97% 이상 실질적으로 순수한, E1 내지 E23 중 어느 하나의 양태의 화합물.
- [0045] E25: 숙시네이트 염 형태 1이 99% 이상 실질적으로 순수한, E1 내지 E24 중 어느 하나의 양태의 화합물.
- [0046] 또한 본 발명에 의해 숙시네이트 염 형태 1을 포함하는 약학 조성물이 고려된다. 전형적인 제형 또는 조성물은 본원에 기재된 화합물과 담체 또는 부형제를 혼합하여 제조된다. 적합한 담체 및 부형제는 당업자에게 잘 공지되어 있고, 예를 들어, 문헌[Ansel, Howard C., *et al.*, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004]; [Gennaro, Alfonso R., *et al.* Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000]; 및 [Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005]에 자세히 기재되어 있고, 이의 개시내용은 본원에 참고로 인용된다.

- [0047] E26: 양태 E1 내지 E25 중 어느 하나의 화합물 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물.
- [0048] 본 발명의 조성물은 다양한 형태일 수 있다. 예를 들어, 이는 액체, 반고체 및 고체 투여 형태, 예를 들어, 액체 용액(예컨대, 주사 및 주입 용액), 분산액 또는 현탁액, 정제, 캡슐, 알약, 분말, 리포솜 및 좌약을 포함한다. 형태는 의도되는 투여 모드 및 치료적 적용에 의존한다.
- [0049] 전형적인 조성물은 일반적으로 항체에 의한 인간의 수동 면역에 사용되는 것과 유사한 조성물과 같은 주사 또는 주입 용액의 형태이다. 투여 방법 중 하나는 비경구(예컨대, 정맥 내, 피하, 복강 내, 근육 내)이다. 또 다른 양태에서, 화합물은 정맥 주입 또는 주사로 투여된다. 또 다른 양태에서, 화합물은 근육 내 또는 피하 주사로 투여된다.
- [0050] 고체 투여 형태의 경구 투여는, 예를 들어, 각각 미리 정해진 양의 발명의 화합물을 함유하는 경질 또는 연질 캡슐, 알약, 카세트(cachet), 로젠지 또는 정제와 같은 개별 단위로 제공될 수 있다. 다른 양태에서, 경구 투여는 분말 또는 과립 형태일 수 있다. 또 다른 양태에서, 경구 투여 형태는, 예를 들어, 로젠지와 같이 설하 투여된다. 이러한 고체 투여 형태에서, 발명의 화합물은 일반적으로 하나 이상의 보조제와 조합된다. 이러한 캡슐 또는 정제는 지속 방출 제형을 포함할 수 있다. 캡슐, 정제 및 알약의 경우, 투여 형태는 또한 완충제를 포함하거나 장용 코팅으로 제조될 수 있다.
- [0051] 약학 분야에서 공지된 다른 부형제 및 투여 방식도 사용될 수 있다. 본 발명의 약학 조성물은 효과적인 제형 및 투여 절차와 같은 잘 공지된 약학 기술에 의해 제조될 수 있다. 효과적인 제형 및 투여 절차와 관련된 상기 고려 사항은 당업계에서 잘 공지되어 있고 표준서에 기재되어 있다. 약물의 제형은, 예를 들어, Ansel(상기) 및 Gennaro(상기)의 문헌에서 논의된다.
- [0052] 본 발명은 또한 약제로서 사용하기 위한 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스포로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-아민 모노 숙시네이트 염 형태 1의 결정질 무수 형태를 고려한다.
- [0053] E27: 약제로서 사용하기 위한 양태 E1 내지 E26 중 어느 하나의 화합물.
- [0054] 본 발명은 또한 본원에 기재된 양태 중 어느 하나에 따른 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스포로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-아민 모노 숙시네이트 염 형태 1의 결정질 무수 형태를 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법을 고려한다. 특히, 치료 방법은 이를 필요로 하는 대상에게 적용된다. 대부분의 양태에서, 대상은 포유동물이다. 일부 양태에서, 대상은 인간이다.
- [0055] E28: 비정상적인 세포 성장을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 대상에게 양태 E1 내지 E26 중 어느 하나의 화합물의 치료 효과량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0056] E29: 포유동물에서 비정상적인 세포 성장을 치료하는 방법으로서, 포유동물에게 양태 E1 내지 E26 중 어느 하나의 화합물의 치료 효과량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.
- [0057] E30: 포유동물이 인간인, 양태 E29의 방법.
- [0058] E31: 비정상적인 세포 성장이 암인, E28 내지 E30 양태 중 어느 하나의 방법.
- [0059] 본 발명은 또한 비정상적인 세포 성장의 치료에 사용하기 위한 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스포로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-아민 모노 숙시네이트 염 형태 1의 결정질 무수 형태를 고려한다.
- [0060] E32: 비정상적인 세포 성장의 치료에 사용하기 위한 양태 E1 내지 E26 중 어느 하나의 화합물.
- [0061] E33: 포유동물에서 비정상적인 세포 성장의 치료에 사용하기 위한 양태 E1 내지 E26 중 어느 하나의 화합물.
- [0062] E34: 인간에서 비정상적인 세포 성장의 치료에 사용하기 위한 양태 E1 내지 E26 중 어느 하나의 화합물.
- [0063] E35: 비정상적인 세포 성장이 암인, 양태 E32 내지 E34 중 어느 하나의 화합물.
- [0064] 본 발명은 또한 약제의 제조를 위한 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스포로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-아민 모노 숙시네이트 염 형태 1의 결정질 무수 형태의 용도를 고려한다.

- [0065] E36: 약제의 제조를 위한 E1 내지 E26 양태 중 어느 하나의 화합물의 용도.
- [0066] E37: 비정상적인 세포 성장을 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 양태 E1 내지 E26 중 어느 하나의 화합물의 용도.
- [0067] E38: 포유동물에서 비정상적인 세포 성장을 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 양태 E1 내지 E26 중 어느 하나의 화합물의 용도.
- [0068] E39: 인간에서 비정상적인 세포 성장을 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 양태 E1 내지 E26 중 어느 하나의 화합물의 용도.
- [0069] E40: 비정상적인 세포 성장이 암인, 양태 E36 내지 E39 중 어느 하나의 용도.
- [0070] 본원에 제공된 방법의 빈번한 양태에서, 비정상적인 세포 성장은 암이다. 본원에서 사용된 "암"은 일반적으로 비정상적이거나 조절되지 않는 세포 성장을 특징으로 하는 포유동물에서의 생리적 병태를 의미한다. 암에는 이를 형성하는 세포의 유형에 대해 명명되는 고형 종양, 혈액암, 골수암 또는 림프계암이 포함된다. 고형 종양의 예로는 육종과 암종이 포함된다. 혈액암에는 백혈병, 림프종 및 골수종이 포함되지만 이에 제한되지는 않다. 암에는 신체의 특정 부위에서 유래하는 원발성 암, 시작된 곳으로부터 신체의 다른 부위로 퍼지는 전이성 암, 관해(remission) 후 원래 원발성 암으로부터의 재발, 및 후자와는 상이한 유형의 이전 암 병력을 갖는 사람에게 발생하는 새로운 원발성 암인 2차 원발성 암도 포함된다.
- [0071] 제공되는 방법은 하기 효과 중 하나 이상을 야기한다: (1) 암세포 증식 억제; (2) 암세포 침습성 억제; (3) 암세포의 세포사멸 유도; (4) 암세포 전이 억제; 또는 (5) 혈관신생 억제.
- [0072] (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트라이아진-3-일)-1,3-다이하이드로스포로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-아민 모노 숙시네이트 염 형태 1의 결정질 무수 형태에 의해 성취되는 치료는 하기 중 하나를 참조하여 정의된다: 부분 반응(PR), 완전 반응(CR), 전반적 반응(OR), 무진행 생존 기간(PFS), 무병 생존 기간(DFS) 및 전반적 생존 기간(OS). "종양 진행 시간(Time to Tumor Progression)"으로도 지칭되는 PFS는 치료 동안 및 치료 후 암이 성장하지 않는 시간의 길이를 나타내고 환자가 CR 또는 PR을 경험한 시간의 양, 및 환자가 안정한 질환(SD)을 경험한 시간의 양을 포함한다. DFS는 환자가 질환이 없는 상태로 유지되는 치료 동안 및 치료 후 시간의 길이를 말한다. OS는 미접촉(naive) 또는 미치료 대상 또는 환자와 비교했을 때 기대 수명이 연장된 것을 말한다. 일부 양태에서, 본 발명의 조합에 대한 반응은 고형 종양의 반응 평가 기준(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) 1.1 반응 기준을 사용하여 평가되는 임의의 PR, CR, PFS, DFS, OR 또는 OS이다.
- [0073] E41: 암이 암이 흑색종, 소아 골수단핵구 백혈병, 신경아세포종, 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병(Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia), 필라델피아 염색체 양성 급성 림프모구 백혈병(Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemias), 급성 골수성 백혈병, 골수증식성 신생물(예컨대, 진성적 적혈구 증가증(Polycythemia Vera), 필수적 혈소판 증가증 및 원발성 골수섬유증), 유방암, 폐암, 간암, 대장암, 식도암, 위암, 두경부의 편평세포 암종, 신경교종, 이형성 대세포 림프종, 갑상선 암종 및 스피조이드 신생물증(spitzoid neoplasm)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 양태 E31, E35 및 E40 중 어느 하나의 방법, 화합물 또는 용도.
- [0074] E42: 암이 흑색종인, 양태 E41의 방법, 화합물 또는 용도.
- [0075] E43: 암이 소아 골수단핵구 백혈병인, 양태 E41의 방법, 화합물 또는 용도.
- [0076] E44: 암이 신경아세포종인, 양태 E41의 방법, 화합물 또는 용도.
- [0077] E45: 암이 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병인, 양태 E41의 방법, 화합물 또는 용도.
- [0078] E46: 암이 필라델피아 염색체 양성 급성 림프모구 백혈병인, 양태 E41의 방법, 화합물 또는 용도.
- [0079] E47: 암이 급성 골수성 백혈병인, 양태 E41의 방법, 화합물 또는 용도.
- [0080] E48: 암이 골수증식성 신생물증(예컨대, 진성적 적혈구 증가증, 필수적 혈소판 증가증 및 원발성 골수섬유증)인, 양태 E41의 방법, 화합물 또는 용도.
- [0081] E49: 암이 진성적 적혈구 증가증인, 양태 E48의 방법, 화합물 또는 용도.

- [0082] E50: 암이 필수적 혈소판 증가증인, 양태 E48의 방법, 화합물 또는 용도.
- [0083] E51: 암이 원발성 골수섬유증인, 양태 E48의 방법, 화합물 또는 용도.
- [0084] E52: 암이 유방암인, 양태 E41의 방법, 화합물 또는 용도.
- [0085] E53: 암이 폐암인, 양태 E41의 방법, 화합물 또는 용도.
- [0086] E54: 암이 간암인, 양태 E41의 방법, 화합물 또는 용도.
- [0087] E55: 암이 대장암인, 양태 E41의 방법, 화합물 또는 용도.
- [0088] E56: 암이 식도암인, 양태 E41의 방법, 화합물 또는 용도.
- [0089] E57: 암이 위암인, 양태 E41의 방법, 화합물 또는 용도.
- [0090] E58: 암이 두경부의 편평세포 암종인, 양태 E41의 방법, 화합물 또는 용도.
- [0091] E59: 암이 신경교종인, 양태 E41의 방법, 화합물 또는 용도.
- [0092] E60: 암이 이형성 대세포 림프종인, 양태 E41의 방법, 화합물 또는 용도.
- [0093] E61: 암이 갑상선 암종인, 양태 E41의 방법, 화합물 또는 용도.
- [0094] E62: 암이 스피조이드 신생물증인, 양태 E41의 방법, 화합물 또는 용도.
- [0095] E63: 암이 비소세포 폐암("NSCLC"), 결장암, 식도암, 직장암, 소아 골수단핵구 백혈병("JMML"), 유방암, 흑색종 및 췌장암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 양태 E31, E35 및 E40 중 어느 하나의 방법, 화합물 또는 용도.
- [0096] E64: 암이 비소세포 폐암인, 양태 E63의 방법, 화합물 또는 용도.
- [0097] E65: 암이 결장암인, 양태 E63의 방법, 화합물 또는 용도.
- [0098] E66: 암이 식도암인, 양태 E63의 방법, 화합물 또는 용도.
- [0099] E67: 암이 직장암인, 양태 E63의 방법, 화합물 또는 용도.
- [0100] E68: 암이 JMML인, 양태 E63의 방법, 화합물 또는 용도.
- [0101] E69: 암이 유방암인, 양태 E63의 방법, 화합물 또는 용도.
- [0102] E70: 암이 흑색종인, 양태 E63의 방법, 화합물 또는 용도.
- [0103] E71: 암이 췌장암인, 양태 E63의 방법, 화합물 또는 용도.
- [0104] E72: 암이 ALK-양성 비소세포 폐암, ROS1-양성 비소세포 폐암, BRAF V600E 돌연변이 대장암, RAS-돌연변이 고형 종양, NF1-돌연변이 고형 종양 및 BRAF 클래스 3-돌연변이 고형 종양으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 양태 E31, E35 및 E40 중 어느 하나의 방법, 화합물 또는 용도.
- [0105] E73: 암이 ALK-양성 비소세포 폐암인, 양태 E72의 방법, 화합물 또는 용도.
- [0106] E74: 치료되는 암이 사전의 로를라티닙 치료 및 플래티넘 기반(platinum-based) 화학 요법 치료를 받은, 양태 E73의 방법, 화합물 또는 용도.
- [0107] E75: 치료되는 암이 사전의 로를라티닙 치료를 받고, 사전의 플래티넘 기반 화학 요법 치료는 받지 않은, 양태 E73의 방법, 화합물 또는 용도.
- [0108] E76: 치료되는 암이 사전의 로를라티닙 치료를 받지 않은, 양태 E73의 방법, 화합물 또는 용도.
- [0109] E77: 암이 ROS1-양성 NSCLC인, 양태 E73의 방법, 화합물 또는 용도.
- [0110] E78: 암은 BRAF V600E 돌연변이 대장암인, 양태 E73의 방법, 화합물 또는 용도.
- [0111] E79: 치료되는 암이 BRAF 억제제("BRAFi") 및 상피 성장 인자 수용체 억제제("EGFRi") 치료에 내성을 갖는, 양태 E78의 방법, 화합물 또는 용도.
- [0112] E80: 치료되는 암이 BRAFi 및 EGFRi의 치료에 난치성인, 양태 E78의 방법, 화합물 또는 용도.

- [0113] E81: 치료되는 암이 사전의 BRAFi 및 EGFRi의 치료를 받지 않은, 양태 E78의 방법, 화합물 또는 용도.
- [0114] E82: 암이 RAS-돌연변이 고형 종양인 양태 E72의 방법, 화합물 또는 용도.
- [0115] E83: 치료되는 암이 사전의 표준 케어(standard of care)를 받은, 양태 E81의 방법, 화합물 또는 용도.
- [0116] E84: 암이 NF1-돌연변이 고형 종양인, 양태 E72의 방법, 화합물 또는 용도.
- [0117] E85: 치료되는 암이 사전의 표준 케어를 받은, 양태 E84의 방법, 화합물 또는 용도.
- [0118] E86: 암이 BRAF 클래스 3-돌연변이 고형 종양인, 양태 E86의 방법, 화합물 또는 용도.
- [0119] E87: BRAF 클래스 3-돌연변이가 인간 BRAF의 하기 아미노산 치환 중 하나 이상으로부터 선택되는, 양태 E86의 방법, 화합물 또는 용도: D287H; P367R; V459L; G466V; G466E; G466A; S467L; G469E; N581S; N581I; D594N; D594G; D594A; D594H; F595L; G596D; G596R 및 A762E.
- [0120] E88: 치료되는 암이 사전의 표준 케어를 받은, 양태 E86 또는 E87의 방법, 화합물 또는 용도.
- [0121] E89: 암이 KRAS-돌연변이 암인, 양태 E31, E35 및 E40 중 어느 하나의 방법, 화합물 또는 용도.
- [0122] E90: 암이 KRAS^{G12A} 돌연변이, KRAS^{G12C} 돌연변이, KRAS^{G12D} 돌연변이, KRAS^{G12F} 돌연변이, KRAS^{G12I} 돌연변이, KRAS^{G12L} 돌연변이, KRAS^{G12R} 돌연변이, KRAS^{G12S} 돌연변이, KRAS^{G12V} 돌연변이 및 KRAS^{G12Y} 돌연변이로부터 선택되는, 양태 E89의 방법, 화합물 또는 용도.
- [0123] 본 발명은 또한 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 모노 숙시네이트 염 형태 1의 결정질 무수 형태를 추가적인 치료 화합물과 조합으로 사용하는 것을 고려한다.
- [0124] 둘 이상의 화합물을 "조합으로" 투여하는 것은 모든 화합물을 대상의 치료에 영향을 줄 만큼 시간적으로 충분히 가깝게 투여한다는 것을 의미한다. 둘 이상의 화합물은 동일하거나 상이한 투여 경로를 통해 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있고, 동일하거나 상이한 투여 일정에 따라 투여될 수 있고, 치료 요법에 따라 특정 시간 제한이 있거나 없을 수 있다. 또한, 동시 투여는 투여 전에 화합물을 혼합하거나 동일한 시점에 동일하거나 상이한 투여 부위에 개별 투여 형태로 화합물을 투여하여 수행될 수 있다. "조합으로"의 예로는 "동시 투여", "동반-투여", "동시 투여", "순차 투여" 및 "동시에 투여되는 것"이 포함되지만 이에 제한되지 않는다.
- [0125] (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 모노 숙시네이트 염 형태 1의 결정질 무수 형태 및 하나 이상의 다른 치료제는 활성 성분의 고정 또는 비고정 조합으로 투여될 수 있다. 용어 "고정 조합"은 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 모노 숙시네이트 염 형태 1의 결정질 무수 형태 및 하나 이상의 치료제 둘 다가 단일 조성물 또는 용량으로 동시에 대상에게 투여되는 것을 의미한다. 용어 "비고정 조합"은 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 모노 숙시네이트 염 형태 1의 결정질 무수 형태 및 하나 이상의 치료제가 개별 조성물 또는 투여량으로 제형화되어 이를 필요로 하는 대상에게 동시에 또는 가변적인 중간 시간 제한을 두고 다른 시간에 투여될 수 있고, 이러한 투여는 대상의 신체에서 둘 이상의 화합물의 효과적인 수준을 제공하는 것을 의미한다.
- [0126] E91: 양태 E1 내지 E26 중 어느 하나의 화합물이 추가적인 치료 화합물과 조합으로 사용되는, 양태 E27 내지 E90 중 어느 하나의 방법, 화합물 또는 용도.
- [0127] E92: 추가적인 치료 화합물이 로를라티닙, 비니메티닙, 세특시맙 및 엔코라페닙으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 양태 E91의 방법, 화합물 또는 용도.
- [0128] E93: 추가적인 치료 화합물이 로를라티닙인, 양태 E91 또는 E92의 방법, 화합물 또는 용도.
- [0129] E94: 추가적인 치료 화합물이 비니메티닙인, 양태 E91 또는 E92의 방법, 화합물 또는 용도.
- [0130] E95: 추가적인 치료 화합물이 세특시맙과 엔코라페닙인, 양태 E91 또는 E92의 방법, 화합물 또는 용도.
- [0131] E96: 추가적인 치료 화합물이 세특시맙인, 양태 E91 또는 E92의 방법, 화합물 또는 용도.

- [0132] E97: 추가적인 치료 화합물이 엔코라페닙인, 양태 E91 또는 E92의 방법, 화합물 또는 용도.
- [0133] 정의
- [0134] 본원에서 사용된 단수형은 달리 명시되지 않는 한 복수형 참조를 포함한다. 예를 들어, 치환기는 하나 이상의 치환기들을 포함한다.
- [0135] 용어 "약"은 당업자가 고려할 때, 평균의 허용 오차 기준 내에 있는 값을 갖는 것을 의미한다.
- [0136] 본원에서 사용된 용어 "결정질"은 분자 또는 외부 면 평면의 규칙적으로 반복되는 배열을 갖는 것을 의미한다. 결정질 형태는 열역학적 안정성, 물리적 매개변수, X-선 구조 및 제조 공정과 관련하여 다를 수 있다.
- [0137] 본원에 기재된 발명은 본원에 구체적으로 공개되지 않은 요소가 없는 경우에도 적절하게 실행될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 본원에서 각각의 경우에서 "포함하는", "~로 본질적으로 이루어지는" 및 "~로 이루어지는"이라는 용어는 다른 두 용어 중 하나로 대체될 수 있다.
- [0138] "실질적으로 순수한"이란 용어는 특정 결정질 형태가 화합물의 다른 물리적 형태를 중량 기준으로 10% 미만, 바람직하게는 5% 미만, 바람직하게는 3% 미만, 바람직하게는 1% 미만으로 포함함을 의미한다.
- [0139] 본원에서 사용된 "약학 조성물"이란, 활성 성분으로서 본원에 기재된 양태 중 어느 하나에 따른 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 모노 숙시네이트 염 형태 1의 결정질 무수 형태, 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 의미한다.
- [0140] 본원에서 사용된 "약학적으로 허용되는 담체"란 생물체에 심각한 자극을 일으키지 않고 투여되는 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 손상시키지 않는 담체 또는 희석제를 의미한다.
- [0141] 용어 "보조제"는 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 모노 숙시네이트 염 형태 1의 결정질 무수 형태 이외의 모든 성분을 설명하는 데 본원에서 사용된다. 부형제의 선택은 투여 방식, 용해도 및 안정성에 대한 보조제의 효과, 투여 형태의 특성과 같은 요인에 크게 의존한다. 부형제에는 생리학적으로 호환되는 모든 용매, 분산 배지, 코팅, 향균 및 향진균제, 등장성 및 흡수 지연제, 담체, 희석제 등이 포함된다. 부형제의 예로는 물, 식염수, 포스페이트 완충 식염수, 텍스트로스, 글리세롤, 에탄올 등 중 하나 이상, 및 이들의 조합이 포함되고, 조성물에 등장성 작용제, 예를 들어, 당, 나트륨 클로라이드, 또는 만니톨 또는 소르비톨과 같은 폴리알코올이 포함될 수 있다. 부형제의 예로는 또한 다양한 유기 용매(예컨대, 수화물 및 용매화물)가 포함된다. 약학 조성물은 필요에 따라 향미료, 결합제/결합제, 윤활제, 봉해제, 감미제 또는 향미제, 착색제 또는 염료 등과 같은 추가적인 부형제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 경구 투여의 경우, 시트르산과 같은 다양한 부형제를 함유하는 정제는 전분, 알긴산 및 특정 복합 실리케이트와 같은 다양한 봉해제, 및 자당, 젤라틴 및 아카시아와 같은 결합제와 함께 사용될 수 있다. 부형제의 예는 비제한적으로 칼슘 카보네이트, 칼슘 포스페이트, 다양한 당 및 전분 유형, 셀룰로오스 유도체, 젤라틴, 식물성 오일 및 폴리에틸렌 글리콜이 있다. 또한, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 활석과 같은 윤활제는 종종 타정 목적에 유용하다. 유사한 유형의 고체 조성물도 연질 및 경질 충전 젤라틴 캡슐에 사용될 수 있다. 따라서, 부형제의 비제한적인 예로는 락토오스 또는 유당 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜도 포함된다. 경구 투여를 위해 수성 현탁액 또는 엘릭서가 필요한 경우, 이 중 활성 화합물은 다양한 감미제 또는 향미제, 착색제 또는 염료 및 필요에 따라 유화제 또는 현탁제와 함께 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세린 또는 이들의 조합과 같은 추가적인 부형제와 조합으로 조합될 수 있다.
- [0142] 부형제의 예로는 습윤제와 같은 약학적으로 허용되는 물질이나 습윤제나 유화제, 방부제 또는 완충액과 같은 소량의 보조 물질이 포함되고, 이는 화합물의 보관 수명이나 효과를 향상시킨다.
- [0143] 본원에서 사용된 바와 같이, 약물, 화합물 또는 약학 조성물의 "효과 용량" 또는 "효과량"은 질환, 이의 합병증 및 질환의 발병 동안 나타나는 중간 병리학적 표현형의 생화학적, 조직학적 및/또는 행동적 증상을 비롯한 임의의 하나 이상의 유익하거나 원하는 것에 영향을 미치는 데 충분한 양이다. 치료적 용도의 경우, "치료 효과량"은 치료되는 장애의 하나 이상의 증상을 어느 정도 완화하는 투여되는 화합물의 양을 말한다. 암 치료에 대한 언급에서, 치료 효과량은 (1) 종양의 크기를 줄이는 효과, (2) 종양 전이를 억제(즉, 어느 정도 늦추고, 바람직하게는 중단)하는 효과, (3) 종양 성장 또는 종양 침습성을 어느 정도 억제(즉, 어느 정도 늦추고, 바람직하게는 중단)하는 효과, (4) 암과 관련된 하나 이상의 징후 또는 증상을 어느 정도 완화(또는 바람직하게는 제거)하는 효과, (5) 질환의 치료에 필요한 다른 약물의 복용량을 줄이는 효과, 및/또는 (6) 다른 약물의 효과를 강화시키는 효과, 및/또는 (7) 환자의 질환 진행을 지연시키는 효과를 갖는 양을 말한다.

- [0144] 본원에서 사용된 "포유동물"은 본원에서 설명하는 질환을 앓고 있거나 발병할 위험이 있는 온혈 동물을 의미하고, 기니피그, 개, 고양이, 래트(rat), 마우스, 햄스터, 및 인간을 포함한 영장류를 포함하되 이에 제한되지 않는다.
- [0145] 본원에서 사용된 "대상"은 인간 또는 동물 대상을 의미한다. 특정 양태에서, 대상은 포유동물이다. 특정 바람직한 양태에서, 대상은 인간이다.
- [0146] 본원에서 사용된 "치료하다" 또는 "치료하는"은 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스포로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 모노 숙시네이트 염 형태 1의 결정질 무수 형태를 치료할 병태를 앓는 대상에게 투여하여 하나 이상의 긍정적인 치료 효과를 성취하는 것을 의미한다. 예를 들어, 암을 치료하는 것은 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스포로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 모노 숙시네이트 염 형태 1의 결정질 무수 형태를 암이 앓거나 암으로 진단받은 대상에게 투여하여 하나 이상의 긍정적인 치료 효과, 예를 들어, 암 세포 수 감소, 종양 크기 감소, 말초 기관으로의 암 세포 침투 속도 감소, 또는 종양 전이 속도 또는 종양 성장 감소, 이러한 용어가 적용되는 장애 또는 병태, 또는 이러한 장애 또는 병태의 하나 이상의 증상의 역전, 완화, 이의 진행 억제, 또는 예방을 성취하는 것을 의미한다. 본원에서 사용된 용어 "치료"는 달리 명시되지 않는 한, 바로 상기 정의된 "치료"로서 치료하는 행위를 의미한다. "치료"라는 용어에는 피험자의 보조제 치료 및 신보조제(neo-adjuvant) 치료도 포함한다.
- [0147] **실시예**
- [0148] 하기 제공되는 실시예 및 제조는 본 발명의 특정 양상 및 실시예를 추가로 설명하고 예시한다. 본 발명의 범위는 하기 실시예의 범주에 의해 제한되지 않음이 이해되어야 한다. 본원에 기재된 화합물 및 중간체는 ChemDraw Professional, Version 19.0.0.22(Perkin Elmer Informatics, Inc., Waltham, Mass.)에 의해 제공되는 명명 규칙을 사용하여 명명되었다.
- [0149] **실시예 1**
- [0150] 비정질 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스포로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기
- [0151] (R)-N-((S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스포로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-일)-2-메틸프로판-2-설피나미드(20 mg, 0.037 mmol)를 다이옥산(1 mL)으로 희석한 후, HCl(92 μ L, 0.37 mmol)을 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, 반응물을 다이클로로메탄("DCM")과 포화 수성 나트륨 바이카보네이트로 희석하였다. 혼합물을 10분 동안 교반한 후, 층을 분리하고, DCM을 $MgSO_4$ 로 건조하고, 여과하고 농축하였다. 물질을 20% 메탄올/에틸 아세테이트로 용리하는 실리카겔에서 정제하여 비정질 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스포로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 자유 염기(15 mg, 0.034 mmol, 수율 93%)를 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.2(s, 1H), 7.76(d, 1H, J = 5.2Hz), 7.2-7.35(m, 4H), 6.15(d, 1H, J = 5.2Hz), 4.92(br, 2H), 4.78(br, 1H), 4.01(s, 1H), 3.37(m, 2H), 3.14(d, 1H, J = 15.6Hz), 2.78(d, 1H, J = 15.6), 1.3-1.91(m, 7H); m/z(esi/APCI) M^+ = 440.1.
- [0152] **실시예 2**
- [0153] 결정질 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스포로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기 반수화물(형태 1)
- [0154] (S)-1,3-다이하이드로스포로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 다이하이드로클로라이드(3.89 Kg)와 3,6-다이브로모-1,2,4-트리아진(3.71 Kg)을 1,4-다이옥산(34.3 Kg)에서 트라이에틸아민(6.45 Kg)과 20 내지 30°C에서 반응시켜 (S)-1'-(6-브로모-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스포로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민을 동일반응계(in situ)에서 수득하였다. (S)-1'-(6-브로모-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스포로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민을 1,4-다이옥산(2.05 Kg)에서 20 내지 30°C에서 2-아미노-3-클로로피리딘-4-티올레이트 나트륨(3.08 Kg) 및 트라이에틸아민(6.45 Kg)과 반응시키고, 혼합물을 약 12.5시간 동안 70 내지 75°C로 가열하여 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스포로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민을 수득하였다. 혼합물을 약 15 내지 30°C로 냉각하였다. Celite®(1.95 Kg)를 15 내지 30°C에서 반응에 첨가하고 약 1시간 동안 교반한 후 슬러리를 여과하고 1,4-다이옥산으로 행구었다. 용매 스왑

(swap)을 수행하여 1,4-다이옥산을 테트라하이드로푸란으로 대체하였다. 미정제 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스포로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민을 다이클로로메탄, 메탄올, 에탄올, n-헥산 및 트라이에틸아민의 혼합물을 용리액으로 사용하여 실리카겔(이소프로필 알코올로 전처리)에서 크로마토그래피로 정제하였다. 크로마토그래피 후, 생성물(1.57 Kg)을 15 내지 30℃에서 메탄올(24.0 Kg) 및 물(1.6 Kg)과 합쳤다. 혼합물을 40℃로 가열하고 약 22 내지 25 L의 혼합물이 남을 때까지 감압을 적용하였다. 추가 메탄올(24.0 Kg) 및 물(1.6 Kg)을 15 내지 30℃에서 첨가하였다. 혼합물을 40℃로 가열하고 약 22 내지 25 L의 혼합물이 남을 때까지 감압을 적용하였다. 추가 물(15.70 Kg)을 15 내지 30℃에서 첨가하였다. 혼합물을 15 내지 25℃에서 12시간 동안 교반하여 결정화를 유도하였다. 생성물을 여과를 통해 수집하고, 여과 케이크를 메탄올(3.7kg)과 물(1.6kg) 혼합물로 헹구어 정제된 결정질 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스포로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기 반수화물(형태 1)(1.39kg)을 수득하였다.

[0155] 분말 X-선 회절 분석을 구리(Cu) 방사선원이 장착된 Bruker AXS D8 Endeavor 회절계를 사용하여 수행하였다. 발산 슬릿은 15 mm 연속 조명으로 설정하였다. 회절된 방사선은 PSD-Lynx Eye 검출기로 검출하였고, 검출기 PSD 개구부는 2.99도로 설정하였다. X-선 관 전압과 전류는 각각 40 kV와 40 mA로 설정하였다. 데이터는 0.00998도

의 단계 크기와 1.0초의 단계 시간을 사용하여 3.0 내지 40.0° 2θ의 Cu 파장($\text{CuK}\alpha = 1.5418 \text{ \AA}$)에서 θ - θ 고니오미터(goniometer)에서 수집하였다. 산란 방지 스크린은 3.0 mm의 고정 거리로 설정하였다. 샘플을 수집하는 동안 15/분의 속도로 회전시켰다. 샘플을 규소 저배경 샘플 홀더(silicon low background sample holder)에 넣고 수집하는 동안 회전시켜 제조하였다. Bruker DIFFRAC Plus 소프트웨어를 사용하여 데이터를 수집하였고 EVA diffract plus 소프트웨어로 분석을 수행하였다. PXRD 데이터 파일은 피크 검색 전에 처리되지 않았다. EVA 소프트웨어의 피크 검색 알고리즘을 사용하여 임계값 1로 선택된 피크를 사용하여 예비 피크 할당을 하였다. 유효성을 보장하기 위해, 수동으로 조정하였고, 자동 할당의 출력을 시각적으로 확인하고, 피크 위치를 피크 최대값으로 조정하였다. 일반적으로, 3% 이상의 상대 강도를 갖는 피크를 선택하였다. 일반적으로, 분해되지 않았거나 노이즈와 일치하는 피크는 선택하지 않았다. USP에 명시된 PXRD의 피크 위치와 관련된 일반적인 오류는 최대 $\pm 0.2^\circ$ 2θ(USP-941)이다.

[0156] 실시예 2의 화합물, 유리 염기 반수화물 형태 1(2θ°)에 대한 PXRD 피크 목록 및 상대 강도 데이터는 하기 표 1에 제공된다.

표 1

[0157]

각도(2θ°) ± 0.2° 2θ	상대 강도 (%)	각도(2θ°) ± 0.2° 2θ	상대 강도 (%)
5.4	6.8	26.8	13.9
10.9	60.1	27.1	51.2
12.1	5.2	27.3	50.9
13.5	3.4	27.8	11.6
14.0	40.2	28.2	71.3
15.4	54.9	29.3	16.6
15.5	44.5	29.5	41.5
16.0	61.8	30.0	5.6
16.4	23.1	31.5	12.6
17.2	49.8	31.9	3.9
17.7	16.5	32.2	9.9
19.0	19.1	33.2	12.1
19.3	45.5	33.3	10.0
19.6	41.2	33.9	4.5
19.7	41.5	34.1	5.7
20.5	39.6	34.7	7.4
21.8	33.4	35.2	11.7
22.2	15.0	35.4	12.6
22.5	100.0	36.1	5.9
23.5	5.5	36.9	3.3
24.3	18.4	37.2	5.0
25.1	68.5	37.5	3.2

25.4	5.3	38.0	5.6
25.7	12.5	38.6	3.5
26.0	7.2	39.0	4.5

[0158] 실시예 2의 화합물, 유리 염기 반수화물 형태 1($2\theta^\circ$)에 대한 특징적인 PXRD 피크 목록 및 상대 강도 데이터는 하기 표 2에 제공된다.

표 2

[0159]

각도($^\circ$ 2θ) $\pm 0.2^\circ$ 2θ	상대 강도(%)
10.9	60.1
16.0	61.8
14.0	40.2
15.4	54.9
15.5	44.5
25.1	68.5
20.5	39.6
29.5	41.5

[0160] 고체 상태 NMR("ssNMR") 분석을 Bruker-BioSpin Avance III 500 MHz(1H 주파수) NMR 스펙트럼계에 위치한 교차 편파 매직 앵글 스피닝(cross-polarization magic angle spinning, "CPMAS") 프로브(probe)에서 수행하였다. 물질을 4 mm ZrO₂ 로터(rotor)에 패킹하였다. 14.0 kHz의 매직 앵글 스피닝 속도(magic angle spinning rate)를 사용하였다. 스펙트럼을 주위 온도(제어되지 않은 온도)에서 수집하였다.

[0161] ¹³C ssNMR 스펙트럼을 양성자 분리 CPMAS 실험을 사용하여 수집하였다. 스펙트럼 수집 동안 80 내지 100 kHz의 위상 변조 양성자 분리 필드를 적용하였다. 교차 편파 접촉 시간은 2 ms로 설정하였고 재순환 지연은 11.4초로 설정하였다. 스캔 횟수는 적절한 신호 대 잡음비를 얻도록 조정하였다. ¹³C 화학적 이동 스케일(¹³C chemical shift scale)은 결정질 아다만탄의 외부 표준에 대한 ¹³C CPMAS 실험을 사용하여 참조하였고, 업-필드 공명(up-field resonance)을 29.5 ppm으로 설정하였다.

[0162] 자동 피크 선택은 Bruker-BioSpin TopSpin 버전 3.6 소프트웨어를 사용하여 수행하였다. 일반적으로, 5% 상대 강도의 임계값을 예비 피크 선택에 사용하였다. 자동 피크 선택의 출력을 시각적으로 확인하여 유효성을 확인하고 필요한 경우 수동으로 조정하였다. 특정 고체 상태 NMR 피크 값이 본원에 보고되었지만 계기, 샘플 및 샘플 제조의 차이로 인해 이러한 피크 값에 대한 범위가 존재한다. 피크 위치에 내재된 변화로 인해 고체 상태 NMR 분야에서는 이것이 일반적인 관행이다. ¹³C 화학적 이동 x-축 값의 일반적인 가변성은 결정질 고체의 경우 플러스 또는 마이너스 0.2 ppm 정도이다. 본원에 보고된 고체 상태 NMR 피크 높이는 상대 강도이다. 고체 상태 NMR 강도는 CPMAS 실험 매개변수의 실제 설정과 샘플의 열 이력에 따라 달라질 수 있다.

[0163] 결정질 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트라이아진-3-일)-1,3-다이하이드로스포로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기 반수화물(형태 1)의 경우, 5개의 특징적인 피크가 확인되었다: 44.4, 47.7, 149.2, 36.6, 및 26.9 ± 0.2 ppm에서의 ¹³C 화학적 이동. 특징적인 피크는 높은 강도의 좁은 피크 모양을 갖고, 고체 형태에 대해 고유하고, 약물 제품 스펙트럼에서 가려지지 않을 가능성이 높기 때문에 선택되었다.

[0164] 실시예 2, 자유 염기 반수화물 형태 1(ppm)의 ¹³C ssNMR 스펙트럼은 하기 표 3에 제시된다.

표 3

[0165]

¹³ C 화학적 이동(ppm) $\pm$ 0.2 ppm	상대 강도(%)
26.9	51
33.8	39
35.0	59

36.6	37
39.0	82
39.4	67
40.2	67
41.3	38
43.4	81
44.4	74
47.7	63
66.0	49
68.9	38
109.0	93
124.5	100
127.0	41
127.9	70
128.9	51
129.8	43
139.7	88
140.9	48
145.1	57
145.4	79
146.5	39
149.2	49
154.5	48
155.9	64
158.9	38

[0166] 라만 스펙트럼을 FT-IR 벤치에 부착된 Thermo Scientific iS50 FT-Raman 액세서리(accessory)를 사용하여 수집하였다. FT-Raman 구성에서는 CaF₂ 빔 스플리터(beam splitter)를 이용하였다. 스펙트럼계에는 1064 nm 다이오드 레이저와 실온 InGaAs 검출기가 장착되어 있다. 데이터 수집 전에, 폴리스티렌을 사용하여 계기 성능 및 교정 검증을 수행하였다. 샘플을 유리 NMR 튜브, 정제 또는 데이터 수집 동안 정적으로 유지된 적절한 샘플 홀더에서 분석하였다. 스펙트럼을 0.1 내지 0.5 W의 레이저 출력과 512개의 동반-첨가(co-added) 스캔을 사용하여 수집하였다. 수집 범위는 3700 내지 100 cm⁻¹이었다. API 스펙트럼을 2 cm⁻¹ 분해능을 사용하여 기록하였고, 모든 스펙트럼에 Happ-Genzel 아포다제이션(apodization)을 이용하였다. 다수의 스펙트럼이 기록되었고, 보고된 스펙트럼은 2개의 점을 나타낸다.

[0167] 강도 스케일을 피크 선택 전에 1로 정규화하였다. 피크를 Thermo Nicolet Omnic 9.7.46 소프트웨어를 사용하여 수동으로 확인하였다. 피크 위치는 피크 최대값에서 선택되었고, 각각의 양상에 경사가 있는 경우에만 피크 그 자체를 확인하였고, 피크의 숄더(shoulder)는 포함되지 않았다. 순수한 자유 염기 반수화물 형태 1의 경우 피크 선택 중에 75의 감도를 갖는 0.006의 절대 임계값을 사용하였다. 피크 위치를 표준 관행(0.5는 반올림, 0.4는 반내림)을 사용하여 가장 가까운 정수로 반올림하였다. (1-0.75), (0.74-0.30), (0.29-0) 사이의 정규화된 피크 강도를 갖는 피크를 각각 강함, 중간 및 약함으로 표시하였다.

[0168] 자유 염기 반수화물 형태 1의 특징적인 피크를 강도와 피크 위치를 기준으로 선택하였다. 자유 염기 반수화물 형태 1과 위약 및 활성 블렌드(6% 및 15% DL)를 비교하여 유리 염기 반수화물 형태 1의 고유성을 확인하였다.

[0169] 실시예 2의 화합물, 유리 염기 반수화물 형태 1(cm⁻¹)에 대한 FT-라만 스펙트럼 피크 목록 및 정규화된 강도 데이터는 하기 표 4에 제공된다.

표 4

피크 위치(cm ⁻¹) ± 0.2 cm ⁻¹	정규화된 강도	분류	피크 위치(cm ⁻¹) ± 0.2 cm ⁻¹	정규화된 강도	분류
210	0.33	m	1231	0.38	m
227	0.40	m	1260	0.37	m

246	0.25	w	1267	0.32	m
281	0.45	m	1286	0.15	w
320	0.26	w	1305	0.14	w
377	0.14	w	1322	0.32	m
402	0.25	w	1362	0.23	w
421	0.13	w	1379	0.10	w
432	0.13	w	1431	0.24	w
448	0.13	w	1435	0.24	w
486	0.32	m	1462	0.58	m
495	0.28	w	1529	1.00	s
512	0.19	w	1573	0.21	w
543	0.13	w	1587	0.23	w
555	0.21	w	1609	0.26	w
607	0.69	m	1904	0.02	w
649	0.22	w	2166	0.04	w
654	0.20	w	2379	0.02	w
719	0.27	w	2517	0.02	w
727	0.16	w	2701	0.02	w
747	0.15	w	2749	0.03	w
780	0.52	m	2843	0.26	w
803	0.29	w	2859	0.28	w
868	0.04	w	2881	0.19	w
896	0.06	w	2900	0.23	w
919	0.16	w	2925	0.45	m
931	0.19	w	2986	0.11	w
948	0.09	w	3016	0.41	m
967	0.13	w	3045	0.35	m
1022	0.62	m	3077	0.28	w
1051	0.52	m	3172	0.08	w
1084	0.36	m	3280	0.14	w
1109	0.18	w	3296	0.12	w
1134	0.75	s	3334	0.09	w
1156	0.43	m	3456	0.01	w
1202	0.23	w	3512	0.02	w
1210	0.30	m			

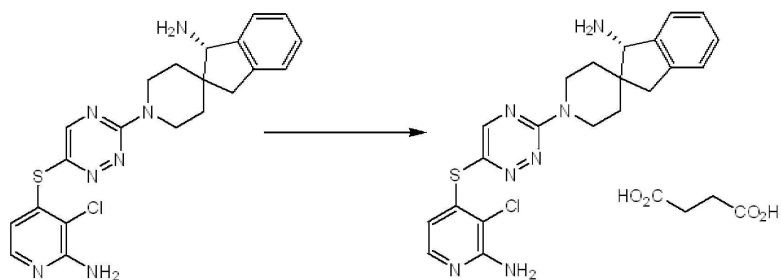
[0171] 실시예 2의 화합물, 유리 염기 반수화물 형태 $1(\text{cm}^{-1})$ 에 대한 특성 FT-라만 피크 목록 및 정규화된 강도 데이터는 하기 표 5에 제공된다.

표 5

[0172]

피크 위치(cm^{-1})	정규화된 강도	분류
607	0.69	m
1462	0.58	m
1051	0.52	m
1573	0.21	w

[0173] 실시예 3



[0174]

[0175]

결정성 무수 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 모노 숙시네이트 염 형태 1

[0176]

결정질 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기 반수화물(형태 1)(실시예 2; 8.99 Kg)을 약 55 내지 65℃에서 MeOH(500 L)에 현탁시켰다. MeOH(17.8 Kg)에 용해된 숙시네이트(2.52 Kg)를 현탁액에 첨가하였다. 용액을 약 55 내지 65℃에서 약 2 내지 10시간 동안 교반하였고, 용액에 고체가 나타났다. 용액을 약 40 내지 50℃로 냉각하였다. 메틸 tert-부틸 에터("MTBE", 33.3 Kg)를 약 40 내지 50℃에서 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 약 2 내지 15℃로 냉각하고 약 2 내지 15℃에서 2시간 동안 더 교반하였다. 슬러리를 약 2 내지 15℃에서 약 25 내지 90분 동안 습식 밀링하였다. 슬러리를 여과하고 MTBE(40 Kg)로 세척하고 건조하여 결정질 무수 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 모노 숙시네이트 염 형태 1(9.4 Kg, 수율 81%, 순도 99.6%)을 수득하였다.

[0177]

분말 X-선 회절 분석을 구리(Cu) 방사선원이 장착된 Bruker AXS D8 Endeavor 회절계를 사용하여 수행하였다. 발산 슬릿은 15 mm 연속 조명으로 설정하였다. 회절된 방사선은 PSD-Lynx Eye 검출기로 검출하였고, 검출기 PSD 개구부는 2.99도로 설정하였다. X-선 관 전압과 전류는 각각 40 kV와 40 mA로 설정하였다. 데이터는 0.00998도

의 단계 크기와 1.0초의 단계 시간을 사용하여 3.0 내지 40.0° 2θ의 Cu 파장($\text{CuK}\alpha = 1.5418 \text{ \AA}$)에서 $\theta-\theta$ 고니오미터에서 수집하였다. 산란 방지 스크린은 3.0 mm의 고정 거리로 설정하였다. 샘플을 수집하는 동안 15/분의 속도로 회전시켰다. 샘플을 건조 저배경 샘플 홀더에 놓고 수집하는 동안 회전시켜 제조하였다. Bruker DIFFRAC Plus 소프트웨어를 사용하여 데이터를 수집하고 EVA diffract plus 소프트웨어로 분석을 수행하였다. PXRD 데이터 파일은 피크 검색 전에 처리되지 않았다. EVA 소프트웨어의 피크 검색 알고리즘을 사용하여 임계값 1로 선택된 피크를 사용하여 예비 피크 할당을 하였다. 유효성을 보장하기 위해, 수동으로 조정하였고, 자동 할당의 출력을 시각적으로 확인하고, 피크 위치를 피크 최대값으로 조정하였다. 일반적으로, 3% 이상의 상대 강도를 갖는 피크를 선택하였다. 일반적으로, 분해되지 않았거나 노이즈와 일치하는 피크는 선택하지 않았다. USP에 명시된 PXRD의 피크 위치와 관련된 일반적인 오류는 최대 $\pm 0.2^\circ$ 2θ(USP-941)이다.

[0178]

실시예 3, 형태 1 무수 숙시네이트 염의 PXRD 패턴은 도 1에 도시되어 있다. 실시예 3, 형태 1 무수 숙시네이트 염(2θ°)의 화합물에 대한 PXRD 피크 목록 및 상대 강도 데이터는 하기 표 6에 제공된다.

표 6

[0179]

각도(2θ°) ± 0.2° 2θ	상대 강도 (%)	각도(2θ°) ± 0.2° 2θ	상대 강도 (%)
4.5	85.5	24.4	27.4
8.4	18.3	25.6	3.0
9.0	42.3	26.0	12.1
9.3	44.1	26.2	12.1
12.1	9.3	26.9	10.7
13.9	4.2	28.0	48.4
15.7	20.6	28.3	5.7
16.5	16.9	28.7	7.6
16.6	49.4	29.1	4.1
17.1	10.4	29.9	31.7
17.6	4.8	30.5	9.0
17.8	22.3	31.7	9.2
18.0	6.2	31.8	8.3

18.8	41.2	32.8	6.3
19.7	100.0	33.4	5.3
19.9	14.1	33.8	8.9
21.1	37.5	35.0	10.2
21.3	50.3	35.9	7.6
21.7	21.4	36.1	9.5
21.8	32.6	36.4	4.2
22.8	64.5	36.8	7.0
23.0	10.3	37.1	3.7
23.5	29.4	38.0	8.5
24.0	3.4	38.7	4.9
24.3	75.0	39.3	4.7

[0180] 실시예 3, 형태 1 무수 숙시네이트 염($2\theta^\circ$) 화합물에 대한 특징적인 PXRD 피크 목록 및 상대 강도 데이터는 하기 표 7에 제시된다.

표 7

[0181]

각도($^\circ$ 2θ)	상대 강도(%)
19.7	100.0
24.3	75.0
9.3	44.1
16.6	49.4
9.0	42.3
28.0	48.4
18.8	41.2
15.7	20.6
12.1	9.3

[0182] 고체 상태 NMR(ssNMR) 분석을 Bruker-BioSpin Avance III 500 MHz(1H 주파수) NMR 스펙트럼계에 위치한 CPMAS 프로브에서 수행하였다. 물질을 4 mm ZrO₂ 로터에 패키징하였다. 14.0 kHz의 매직 앵글 회전 속도를 사용하였다. 스펙트럼을 주위 온도(제어되지 않은 온도)에서 수집하였다.

[0183] ¹³C ssNMR 스펙트럼을 양성자 분리 교차 편파 매직 앵글 스피닝(CPMAS) 실험을 사용하여 수집하였다. 스펙트럼 수집 동안 80 내지 100 kHz의 위상 변조 양성자 분리 필드가 적용되었다. 교차 편파 접촉 시간은 2 ms로 설정하였고, 재순환 지연은 11.4초((S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-아민 자유 염기(형태 1)의 반수화물 결정질 형태) 또는 10.5초(결정성 무수 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-아민 모노 숙시네이트 염 형태 1))로 설정하였다. 스캔 횟수는 적절한 신호 대 잡음 비율을 얻도록 조정하였다. ¹³C 화학적 이동 스케일을 결정질 아다만탄의 외부 표준에 대한 ¹³C CPMAS 실험을 사용하여 참조되었고, 업-필드 공명을 29.5 ppm으로 설정하였다.

[0184] 자동 피크 선택은 Bruker-BioSpin TopSpin 버전 3.6 소프트웨어를 사용하여 수행하였다. 일반적으로, 5% 상대 강도의 임계값을 예비 피크 선택에 사용하였다. 자동 피크 선택의 출력을 시각적으로 확인하여 유효성을 확인하고 필요한 경우 수동으로 조정하였다. 특정 고체 상태 NMR 피크 값이 본원에 보고되었지만 계기, 샘플 및 샘플 제조의 차이로 인해 이러한 피크 값에 대한 범위가 존재한다. 피크 위치에 내재된 변화로 인해 고체 상태 NMR 분야에서는 일반적인 관행이다. ¹³C 화학적 이동 x-축 값의 일반적인 가변성은 결정질 고체의 경우 플러스 또는 마이너스 0.2 ppm 정도이다. 본원에 보고된 고체 상태 NMR 피크 높이는 상대 강도이다. 고체 상태 NMR 강도는 CPMAS 실험 매개변수의 실제 설정과 샘플의 열 이력에 따라 달라질 수 있다.

[0185] 실시예 3, 형태 1 무수 숙시네이트 염의 ¹³C ssNMR 스펙트럼을 도 2에 도시되어 있다. 해시 마크로 표시된 피크는 스피닝 사이드밴드(spinning sideband)이다. 실시예 3, 형태 1 무수 숙시네이트 염의 화합물에 대한 ssNMR 피크 목록과 상대 강도 데이터는 하기 표 8에 제공된다.

표 8

¹³ C 화학적 이동(ppm)	상대 강도 (%)	¹³ C 화학적 이동(ppm)	상대 강도 (%)
27.1	52	127.5	55
32.7	49	128.7	61
33.3	63	139.7	49
34.7	54	141.7	54
38.0	62	146.5	36
40.5	91	148.0	42
46.4	66	155.1	37
63.2	45	156.6	32
114.8	32	158.7	31
124.5	37	179.0	100
126.5	49		

실시예 3, 형태 1 무수 숙시네이트 염 화합물에 대한 특징적인 ssNMR 피크 목록 데이터는 하기 표 9에 제공된다.

표 9

¹³ C 화학적 이동(ppm)	우선순위
179.0	1
46.4	2
38.0	3
141.7	4
27.1	5

라만 스펙트럼을 FT-IR 벤치에 부착된 Thermo Scientific iS50 FT-Raman 액세서리를 사용하여 수집하였다. FT-Raman 구성에서는 CaF2 빔 스플리터를 이용하였다. 스펙트럼계에는 1064 nm 다이오드 레이저와 실온 InGaAs 검출기가 장착되어 있다. 데이터 수집 전에, 폴리스티렌을 사용하여 기기 성능 및 교정 검증을 수행하였다. 샘플을 유리 NMR 튜브, 정제 또는 데이터 수집 동안 정적으로 유지된 적절한 샘플 홀더에서 분석하였다. 스펙트럼을 0.1 내지 0.5 W의 레이저 출력과 512개의 동반-첨가 스캔을 사용하여 수집하였다. 수집 범위는 3700 내지 100 cm⁻¹이었다. API 스펙트럼을 2 cm⁻¹ 분해능을 사용하여 기록하였고, 모든 스펙트럼에 Happ-Genzel 아포다제이션을 이용하였다. 다수의 스펙트럼이 기록되었고, 보고된 스펙트럼은 2개의 점을 나타낸다.

강도 스케일을 피크 선택 전에 1로 정규화하였다. 피크를 Thermo Nicolet Omnic 9.7.46 소프트웨어를 사용하여 수동으로 확인하였다. 피크 위치는 피크 최대값에서 선택되었고, 각각의 양상에 경사가 있는 경우에만 피크 그 자체를 확인하였고, 피크의 솔더는 포함되지 않았다. 순수한 결정질 무수 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스포로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 모노 숙시네이트 염 형태 1의 경우 피크 선택 중에 감도 75인 절대 임계값 0.06이 사용하였다. 피크 위치를 표준 관행(0.5는 반올림, 0.4는 반내림)을 사용하여 가장 가까운 정수로 반올림하였다. (1-0.75), (0.74-0.30), (0.29-0) 사이의 정규화된 피크 강도를 갖는 피크를 각각 강함, 중간 및 약함으로 표지하였다. 상대 피크 강도 값도 본 보고서에 기재되어 있다.

결정질 무수 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스포로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 모노 숙시네이트 염 형태 1의 특성 피크를 강도와 피크 위치를 기준으로 선택하였다. 결정질 무수 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스포로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 모노 숙시네이트 염 형태 1과 위약 및 활성 혼합물(6% 및 15% DL)을 비교하여 결정질 무수 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스포로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 모노 숙시네이트 염 형태 1의 고유성을 확인하였다.

실시예 3, 형태 1 무수 숙시네이트 염의 전체 라만 스펙트럼을 도 3에 도시되어 있다. 실시예 3, 형태 1 무수

숙시네이트 염의 전체 라만 피크 목록은 하기 표 10에 제공된다.

표 10

[0193]

피크 위치(cm^{-1})	정규화된 강도	분류	피크 위치(cm^{-1})	정규화된 강도	분류
213	0.57	m	1217	0.64	m
229	0.38	m	1230	0.50	m
242	0.34	m	1256	0.41	m
268	0.36	m	1270	0.50	m
284	0.58	m	1297	0.20	w
315	0.36	m	1305	0.23	w
323	0.33	m	1316	0.25	w
374	0.20	w	1334	0.55	m
411	0.38	m	1353	0.22	w
448	0.18	w	1374	0.53	m
478	0.37	m	1385	0.21	w
494	0.37	m	1421	0.22	w
500	0.43	m	1436	0.57	m
521	0.30	w	1448	0.22	w
552	0.13	w	1468	0.80	s
600	0.37	m	1493	0.12	w
615	0.55	m	1530	0.83	s
621	0.54	m	1555	0.54	m
642	0.23	w	1589	0.41	m
652	0.34	m	1607	0.21	w
664	0.14	w	1690	0.12	w
717	0.33	m	1938	0.05	w
726	0.43	m	2158	0.06	w
752	0.17	w	2204	0.05	w
762	0.34	m	2373	0.06	w
782	0.68	m	2459	0.06	w
800	0.74	m	2529	0.07	w
817	0.16	w	2667	0.07	w
847	0.12	w	2739	0.08	w
873	0.10	w	2848	0.31	m
903	0.21	w	2902	0.75	s
916	0.29	w	2920	0.72	m
930	0.40	m	2943	1.00	s
941	0.26	w	2964	0.41	m
965	0.16	w	2986	0.18	w
1026	0.83	s	3018	0.45	m
1041	0.90	s	3047	0.49	m
1080	0.48	m	3059	0.58	m
1106	0.34	m	3079	0.53	m
1143	0.59	m	3175	0.06	w
1157	0.34	m	3299	0.04	w
1169	0.63	m	3460	0.03	w
1189	0.25	w	3513	0.02	w
1208	0.46	m			

w = 약함, 피크 강도 > 0.30; m = 중간, 피크 강도 0.31 내지 0.74; s = 강도, 피크 강도 < 0.74

[0194]

실시예 3, 형태 1 무수 숙시네이트 염 화합물에 대한 특성 라만 피크 목록 데이터는 하기 표 11에 제공된다.

표 11

[0195]

피크 위치(cm^{-1})	정규화된 강도	분류
1041	0.90	s
1217	0.64	m
1555	0.54	m
1026	0.83	s

[0196]

실시예 4

[0197]

결정질 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 포스페이트(패턴 1)

[0198]

(S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기(200 mg)를 20 mL 유리 설팅 바이알에 칭량하여 넣었다. 90% 에탄올/10% 물(5 mL; %v/v)을 설팅 바이알에 첨가하여 슬러리를 형성하였다. 인산(65.2 μL ; 2.1 당량)을 슬러리에 그대로 첨가하였다. 이어서, 슬러리를 18시간 동안 교반하면서 주위 온도 내지 40°C에서 온도를 순환시켰다(4시간 순환). 하부 샘플을 원심 분리 여과를 통해 분리하였다. XPRD 분석 결과 포스페이트 패턴 1이 나타났다. 남은 슬러리는 Whatmann 등급 1 여과지를 함유하는 Buchner 깔때기를 사용하여 분리하였다. 이어서, 분리된 고체를 진공하에 40°C에서 약 24시간 동안 건조하였다.

[0199]

실시예 5

[0200]

결정질 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 포스페이트(패턴 2)

[0201]

(S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기(200 mg)를 20 mL 유리 설팅 바이알에 칭량하여 넣었다. 90% 에탄올/10% 물(5 mL; %v/v)을 설팅 바이알에 첨가하여 슬러리를 형성하였다. 인산(32.6 μL ; 1.05 당량)을 슬러리에 그대로 첨가하였다. 이어서, 슬러리를 18시간 동안 교반하면서 주위 온도 내지 40°C에서 온도를 순환시켰다(4시간 순환). 회전 증발기를 사용하여 용매를 제거하였다. 건조된 고체에 90% 메틸에틸 케톤/10% 물(%v/v)을 첨가하여 슬러리를 형성하였다. Whatmann grade 1 여과지를 함유하는 Buchner 깔때기를 사용하여 물질을 분리하였다. 분리된 고체를 진공하에 40°C에서 약 24시간 동안 건조하였다. 이 절차는 패턴 1과 패턴 2 포스페이트 염의 혼합물을 생성한다.

[0202]

실시예 6

[0203]

결정질 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 푸마레이트

[0204]

(S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기(200 mg)를 20 mL 유리 설팅 바이알에 칭량하여 넣었다. 설팅 바이알에 아세톤(5 mL)을 첨가하여 슬러리를 형성하였다. 푸마르산(55.96 mg; 1.05 당량)을 슬러리에 그대로 첨가하였다. 이어서, 슬러리를 18시간 동안 교반하면서 주위 온도 내지 40°C에서 온도를 순환시켰다(4시간 순환). 단리를 위해 원심분리 여과를 사용하였다.

[0205]

실시예 7

[0206]

결정질 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 타르타레이트

[0207]

(S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기(200 mg)를 20 mL 유리 설팅 바이알에 칭량하여 넣었다. 90% 에탄올/10% 물(5 mL; %v/v)을 설팅 바이알에 첨가하여 슬러리를 형성하였다. L-타르타르산(72.36 mg; 1.05 당량)을 슬러리에 그대로 첨가하였다. 이어서, 슬러리를 18시간 동안 교반하면서 주위 온도 내지 40°C에서 온도를 순환시켰다(4시간 순환). 단리를 위해 원심 분리 여과를 사용하였다.

- [0208] **실시예 8**
- [0209] 결정질 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 하이드로클로라이드 염
- [0210] (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기(40 mg)를 HPLC 바이알에 칭량하여 넣었다. 90% 2-프로판올/10% 물(1 mL; %v/v)을 바이알에 첨가하여 슬러리를 형성하였다. 하이드로클로라이드(16.0 μ L; 2.1 당량)를 슬러리에 그대로 첨가하였다. 이어서, 슬러리를 교반하면서 주위 온도 내지 40°C(4시간 순환) 사이에서 96시간 동안 온도를 순환시켰다. 단리를 위해 원심분리 여과를 사용하였다.
- [0211] **실시예 9**
- [0212] (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민의 염 형태 간 비교 분석
- [0213] 용해도
- [0214] 용해도(표 12 및 13)는 3 mg의 화합물(실시예 2 또는 3)을 각각 적절한 완충액(pH 2 HCl, pH 4 아세트산 염 및 pH 6 포스페이트) 500 μ L에 첨가하여 측정하였다. 완충액 용액을 첨가한 후 샘플을 와류시켰다. 샘플을 Envirogenie 열 혼합기(thermomixer)에서 40°C에서 8시간, 15°C에서 5시간, 및 25°C에서 12시간 동안 회전시켰다. 열 혼합 순환 후 슬러리를 원심 분리 여과로 단리하고 단리된 모액을 HPLC로 분석하였다.
- [0215] HPLC 방법(표 12 및 13): Agilent 1290 UPLC 계기를 Waters XSelect HSS T3 컬럼(100 옹스트롬, 4.6 x 150 mm, 5 μ m)과 함께 사용하였다. 컬럼 온도를 20°C로 설정하였고, UV 파장은 254 nm로 설정하였고, 주입량은 10 μ L, 유속은 1.0 mL/분이었다. pH 4.8로 조정된 10 mM 암모늄 아세테이트를 이동상 A로서 사용하였고, 아세트오니트릴을 이동상 B로서 사용하였다. 구배 방법은 0분에 15% 이동상 B, 17분에 95% 이동상 B를 성취하도록 설정하고(22분까지 유지), 22.1분에 15% 이동상 B를 성취하도록 설정하였다(28분까지 유지).
- [0216] 용해도(표 14)는 20 mg의 염(실시예 3 내지 8)을 3개의 HPLC 바이알에 첨가하고, 각각의 바이알에 자석 교반 막대와 1 mL의 절한 완충액 시스템(pH 1.2 HCl, pH 4.5 아세트산 나트륨 또는 pH 6.8 포스페이트)을 첨가하여 측정하였다. 샘플을 37°C에서 18시간 동안 교반하였다. 24시간 후, 슬러리를 원심분리 여과로 단리하고, 단리된 모액을 HPLC로 분석하였다.
- [0217] HPLC 방법(표 14): Dionex Ultimate 3000 HPLC 계기를 Waters XSelect HSS T3 컬럼(100 옹스트롬, 4.6 x 150 mm, 5 μ m)과 함께 사용하였다. 컬럼 온도를 20°C로 설정하였고, UV 파장은 254 nm로 설정하였고, 주입량은 10 μ L, 유속은 1.0 mL/분이었다. pH 4.8로 조정된 10 mM 암모늄 아세테이트를 이동상 A로서 사용하였고, 아세트오니트릴을 이동상 B로서 사용하였다. 구배 방법은 0분에 15% 이동상 B, 17분에 95% 이동상 B를 성취하도록 설정하였고(22분까지 유지), 22.1분에 15% 이동상 B를 성취하도록 설정하였다(28분까지 유지).
- [0218] 결정성
- [0219] 편광광 현미경("PLM")(표 12)은 Leitz Orthoplan 광학 현미경으로 수행하였다. 샘플을 유리 커버 플레이트를 갖는 평평한 유리 기판에 침지 오일(유형 A)에 분산시켰다. 샘플을 530 nm 파장판으로 교차 편광된 광하에 관찰하였다.
- [0220] 분말 X-선 회절("PXRD")(표 12) 분석을 Cu 방사선원이 장착된 Bruker AXS D8 Endeavor 회절계를 사용하여 수행하였다. 발산 슬릿은 10 mm 연속 조명으로 설정하였다. 회절된 방사선은 PSD-Lynx Eye 검출기로 검출하였고, 검출기 PSD 개구부는 2.99도로 설정하였다. X-선 관 전압과 전류는 각각 40 kV와 40 mA로 설정하였다. 데이터는 0.02도의 단계 크기와 0.3초의 단계 시간을 사용하여 3.0도에서 40.0° 2 θ 의 Cu 파장에서 θ - θ 고니오미터에서 수집하였다. 산란 방지 스크린은 1.5 mm의 고정 거리로 설정하였다. 샘플을 수집하는 동안 15/분의 속도로 회전시켰다. 샘플을 구소 저배경 샘플 홀더에 놓고 수집하는 동안 회전시켜 제조하였다. Bruker DIFFRAC Plus 소프트웨어를 사용하여 데이터를 수집하고 EVA diffract plus 소프트웨어로 분석을 수행하였다. 소형 디봇 샘플 홀더(divot sample holder)를 사용하였다.
- [0221] PLM(표 13)은 현미경 슬라이드에 1 mg 미만의 API 물질을 첨가하고, 고정도 침지 오일 한 방울을 사용하고, 커버 슬립을 적용하여 수행하였다. 이어서, 슬라이드를 Olympus BX53 편광광 현미경에서 530 nm 파장판으로 교차 편광된 광하에 관찰하였다. 샘플 이미지는 통합 Olympus 카메라로 수집하였고, 사진은 Olympus Stream 소프트웨어

어를 사용하여 촬영하였다.

[0222] PXRD(표 13): 측정 매개변수: 사용된 Rigaku MiniFlex 6G 회절계에는 Cu 방사선원이 장착되어 있다. 회절된 방사선은 D/teX Ultra2 검출기로 검출하였다. X-선 관 전압과 전류는 각각 40 kV와 15 mA로 설정하였다. 데이터는 0.01°의 단계 크기와 3.00°/분의 단계 속도를 사용하여 3.0 내지 45.0° 2θ의 Cu 파장에서 Miniflex 고니오미터로 수집하였다. 입사 슬릿 박스(incident slit box)는 1.25°로 설정하였고 길이 제한 슬릿은 10 mm로 설정하였다. 샘플을 수집하는 동안 10 RPM으로 회전시켰다. 데이터는 Rigaku 소프트웨어 SmartLab Studio II를 사용하여 분석하였다. 샘플 제조: 샘플을 규소 저배경 샘플 홀더(2 mm x 0.5 mm 웰)에 넣어 제조하였다. 샘플이 수평인지 확인하고 측정 전에 패킹하였다. 샘플을 상기 계기 매개변수를 사용하여 분석하였다.

[0223] PLM(표 14): 결정성의 존재는 교차 편광 렌즈와 Motic 카메라가 장착된 Olympus BX50 현미경을 사용하여 확인하였다. 이미지는 Motic Images Plus 2.0을 사용하여 캡처하였다. 모든 이미지는 20배율 대물렌즈를 사용하여 기록되었다.

[0224] PXRD(표 14) 분석을 PIXcel 검출기(128채널)를 갖는 PANalytical X'pert pro에서 수행하였고, 샘플을 3 내지 35° 2θ 사이에서 스캐닝하였다. 물질을 조심스럽게 갈아서 응집물을 제거하고 Kapton 또는 Mylar 중합체 필름을 갖는 멀티-웰 플레이트(multi-well plate)에 로딩하여 샘플을 지지하였다. 이어서, 멀티-웰 플레이트를 회절계에 넣고 40 kV/50 mA 생성기 설정을 사용하여 투과 모드(단계 크기 0.0130° 2θ, 단계 시간 18.87초)에서 실행되는 Cu K 방사선($\alpha 1 \lambda = 1.54060 \text{ \AA}$; $\alpha 2 = 1.54443 \text{ \AA}$; $\beta = 1.39225 \text{ \AA}$; $\alpha 1 : \alpha 2$ 비율 = 0.5)을 사용하여 분석하였다. 데이터는 HighScore Plus 4.7 데스크탑 응용프로그램(PANalytical, 2017)을 사용하여 시각화하고 이미지를 생성하였다.

[0225] 안정성

[0226] 샘플 제조(표 12): 결정질 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스포로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기 반수화물(형태 1) - 대조군: 화합물(15.46 mg)을 50 mL 앰버(amber) 부피 플라스크에 칭량하여 넣었다. 메탄올(약 35 mL)을 플라스크에 넣고 간헐적으로 흔들면서 4분 동안 초음파 처리한 후 실온으로 평형화시키고 메탄올로 부피를 맞추고 플라스크를 반복해서 뒤집어서 잘 혼합하였다. 결정질 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스포로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기 반수화물(형태 1) - 70°C/5% 상대 습도("RH")/1주: 화합물(14.83 mg)을 50 mL 앰버 부피 플라스크에 칭량하여 넣었다. 메탄올(약 35 mL)을 플라스크에 넣고 간헐적으로 흔들면서 4분 동안 초음파 처리한 후 실온으로 평형화시키고 메탄올로 부피를 맞추고 플라스크를 반복해서 뒤집어서 잘 혼합하였다. 결정질 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스포로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-아민 유리 염기 반수화물(형태 1) - 70°C/75% RH/1주: 화합물(14.99 mg)을 50 mL 앰버 부피 플라스크에 칭량하여 넣었다. 메탄올(약 35 mL)을 플라스크에 넣고 간헐적으로 흔들면서 4분 동안 초음파 처리한 후 실온으로 평형화시키고 메탄올로 부피를 맞추고 플라스크를 반복해서 뒤집어서 잘 혼합하였다.

[0227] 화학적 안정성(HPLC)(표 12): Waters Acquity H-Class 계기를 Waters XSelect HSS T3 컬럼(100 옴스트롬, 4.6 x 150 mm, 5 μm)과 함께 사용하였다. 컬럼 온도를 20°C로 설정하였고, UV 파장은 254 nm로 설정하였고, 주입량은 10 μL, 유속은 1.0 mL/분이었다. pH 4.8로 조정된 10 mM 암모늄 아세테이트를 이동상 A로서 사용하였고, 아세트니트릴을 이동상 B로서 사용하였다. 구배 방법은 0분에 15% 이동상 B, 17분에 95% 이동상 B(22분까지 유지), 15% 이동상을 성취하도록 설정하였다.

[0228] 물리적 안정성(PXRD)(표 12): 분말 X-선 회절 분석을 Cu 방사선원이 장착된 Bruker AXS D8 Endeavor 회절계를 사용하여 수행하였다. 발산 슬릿은 10 mm 연속 조명으로 설정하였다. 회절된 방사선은 PSD-Lynx Eye 검출기로 검출하였고, 검출기 PSD 개구부는 2.99도로 설정하였다. X-선 관 전압과 전류는 각각 40 kV와 40 mA로 설정하였다. 데이터는 0.02도의 단계 크기와 0.3초의 단계 시간을 사용하여 3.0 내지 40.0° 2θ의 Cu 파장에서 θ-θ 고니오미터에서 수집하였다. 산란 방지 스크린은 1.5 mm의 고정 거리로 설정하였다. 샘플을 수집하는 동안 15/분의 속도로 회전시켰다. 샘플을 규소 저배경 샘플 홀더에 넣고 수집하는 동안 회전시켜 제조하였다. Bruker DIFFRAC Plus 소프트웨어를 사용하여 데이터를 수집하고 EVA diffract plus 소프트웨어로 분석을 수행하였다. 소형 디봇 샘플 홀더를 사용하였다.

[0229] 광안정성(표 12): 샘플 제조: 대조군 - 약 1g의 샘플을 칭량용 병에 옮기고 유리 덮개로 덮었다. 샘플을 알루미늄 호일에 싸서 광으로부터 보호하고 광안정성 챔버에 넣었다. 광안정성 샘플: 약 1g의 샘플을 칭량용 병에 옮

긴 다음 광안정성 챔버에 넣었다. 보관 조건: 광안정성 샘플을 ICH 광안정성 옵션 2(ICH Photostability Option 2)에 따라 보관하였다: ISO 10977(1993)에 명시된 것과 유사한 출력을 생성하도록 설계된 냉백색 형광등(cool white fluorescent lamp), 320 nm 내지 400 nm의 스펙트럼 분포를 갖고 350 nm 내지 370 nm 사이에서 최대 에너지 방출을 갖는 근자외선 형광등; 상당 부분의 UV는 320 내지 360 nm와 360 내지 400 nm 둘 다의 밴드에 있어야 한다. 광 안정성 및 어둠 대조군 샘플을 5000 ± 500 Lx(근자외선 에너지 $0.84 \text{ W/m}^2 \pm 10\%$)의 광 강도를 제공하는 조명 장비에 노출시키고 12일 동안 조사하였다(샘플을 120만 렉스 시(lux hour) 이상의 전체 조도 및 200와트 시/제곱미터 이상의 통합 근자외선 에너지를 제공하는 광에 노출시킴).

[0230] 광안정성(HPLC)(표 12): Agilent 1100 HPLC를 Waters XSelect HSS T3 컬럼(100 옴스트롬, 4.6 x 150 mm, 5 μ m)과 함께 사용하였다. 컬럼 온도를 20°C로 설정하였고, UV 파장은 254 nm로 설정하였고, 주입량은 10 μ L, 유속은 1.0 mL/분이었다. pH 4.8로 조정한 10 mM 암모늄 아세테이트를 이동상 A로서 사용하였고, 아세트오니트릴을 이동상 B로서 사용하였다. 구배 방법은 0분에 15% 이동상 B, 17분에 95% 이동상 B(22분까지 유지), 15% 이동상을 성취하도록 설정하였다.

[0231] 샘플 제조(표 13):

[0232] 70°C/75% RH 샘플: 약 20 mg의 결정질 무수 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스포로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 모노 숙시네이트 염 형태 1을 70°C/75% RH 챔버 내의 개방된 앰버 바이알에 넣었다.

[0233] 70°C/5% RH 샘플: 약 20 mg의 결정질 무수 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스포로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 모노 숙시네이트 염 형태 1을 습도가 제어되지 않는 70°C 챔버 내의 테이핑된 마개를 갖는 폐쇄된 앰버 바이알에 넣었다.

[0234] 대조군 샘플: 약 20 mg의 결정질 무수 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스포로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 모노 숙시네이트 염 형태 1을 냉장고의 폐쇄된 앰버 바이알에 넣었다.

[0235] 각각의 숙시네이트 염 형태 1 샘플을 1 mg의 물질을 앰버 바이알에 옮기고, 3 mL의 MeOH를 첨가하고, 용해될 때까지 혼합하여 약 0.3 mg/mL의 농도로 제조하였다.

[0236] 화학적 안정성(HPLC)(표 13): Waters Acquity UPLC I-Class 계기를 Waters XSelect HSS T3 컬럼(100 옴스트롬, 4.6 x 150 mm, 5 μ m)과 함께 사용하였다. 컬럼 온도를 20°C로 설정하였고, UV 파장은 254 nm로 설정하였고, 주입량은 10 μ L, 유속은 1.0 mL/분이었다. pH 4.8로 조정한 암모늄 아세테이트(10 mM)를 이동상 A로서 사용하였고, 아세트오니트릴을 이동상 B로서 사용하였다. 구배 방법은 0분에 15% 이동상 B, 17분에 95% 이동상 B(22분까지 유지), 15% 이동상을 성취하도록 설정하였다.

[0237] 물리적 안정성(PXRD)(표 13): 사용된 Rigaku MiniFlex 6G 회절계에는 Cu 방사선원이 장착되어 있다. 회절된 방사선은 D/tex Ultra2 검출기로 검출하였다. X-선 관 전압과 전류는 각각 40 kV와 15 mA로 설정하였다. 데이터는 0.02°의 단계 폭과 2.00°/분의 단계 속도를 사용하여 3.0 내지 45.0° 2 θ 의 Cu 파장에서 Miniflex 고니오미터로 수집하였다. 입사 슬릿 박스는 1.25°로 설정하였고 길이 제한 슬릿은 10 mm로 설정하였다. 샘플을 수집하는 동안 10 RPM으로 회전시켰다. 데이터는 Rigaku 소프트웨어 SmartLab Studio II를 사용하여 분석하였다.

[0238] 샘플을 규소 저배경 샘플 홀더(0.2 압입 플레이트)에 넣어 제조하였다. 샘플이 수평인지 확인하고 측정 전에 패킹하였다. 샘플 홀더에 넣기 전에 샘플을 (막자사발과 막자 또는 임의의 다른 수단으로) 분쇄하지 않았다.

[0239] 광안정성(표 13): 결정질 무수 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스포로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 모노 숙시네이트 염 형태 1 - Photo-Deg Contro(호일로 래핑된(wrapped))1: 1.716 mg을 5 mL 부피 플라스크에 칭량하여 넣고, 약 3 mL의 메탄올을 플라스크에 넣고, 간헐적으로 와류시커 3분 동안 초음파 처리하고, 실온으로 평형화시키고, 메탄올로 부피를 맞추고 플라스크를 반복해서 뒤집어서 잘 혼합하였다.

[0240] 2X ICH 광분해: 1.569 mg을 5 mL 부피 플라스크에 넣고, 약 3 mL의 메탄올을 플라스크에 넣고, 간헐적으로 흔들면서 3분 동안 초음파 처리한 후, 실온으로 평형화시키고, 메탄올로 부피를 맞추고 플라스크를 반복해서 뒤집어서 잘 혼합하였다.

[0241] 화학적 안정성(HPLC)(표 13): Waters Acquity H-Class 계기를 Waters XSelect HSS T3 컬럼(100 옴스트롬, 4.6

x 150 mm, 5 μ m)과 함께 사용하였다. 컬럼 온도를 20℃로 설정하였고, UV 파장은 254 nm로 설정하였고, 주입량은 10 μ L, 유속은 1.0 mL/분이었다. pH 4.8로 조정된 암모늄 아세테이트(10 mM)를 이동상 A로서 사용하였고, 아세토니트릴을 이동상 B로서 사용하였다. 구배 방법은 0분에 15% 이동상 B, 17분에 95% 이동상 B(22분까지 유지), 15% 이동상을 성취하도록 설정하였다.

[0242] 물리적(PXRD)(표 13): 분말 X-선 회절 분석을 Cu 방사선원이 장착된 Bruker AXS D8 Endeavor 회절계를 사용하여 수행하였다. 발산 슬릿은 10 mm 연속 조명으로 설정하였다. 회절된 방사선은 PSD-Lynx Eye 검출기로 검출하였고, 검출기 PSD 개구부는 2.99도로 설정하였다. X-선 관 전압과 전류는 각각 40 kV와 40 mA로 설정하였다. 데이터는 0.02도의 단계 크기와 0.3초의 단계 시간을 사용하여 3.0 내지 40.0° 2 θ 의 Cu 파장에서 θ - θ 고니오미터에서 수집하였다. 산란 방지 스크린은 1.5 mm의 고정 거리로 설정하였다. 샘플을 수집하는 동안 15/분의 속도로 회전시켰다. 샘플을 건조 낮은 배경 샘플 홀더에 넣고 Bruker DIFFRAC Plus 소프트웨어를 사용하여 수집하는 동안 회전시켜 제조하였고, EVA diffract plus 소프트웨어로 분석을 수행하였다.

[0243] 열중량 분석("TGA")(표 12): 열중량 분석을 Discovery TGA(TA instruments) 열중량 분석기를 사용하여 수행하였다. 약 10 mg의 샘플을 알루미늄 팬(pan)에 칭량하여 넣고 질소 퍼지(purge)(샘플 챔버와 저울 둘 다에 대해 10 mL/분)하에 10℃/분 가열 속도로 주위 온도에서 300℃까지 가열하였다.

[0244] 시차 주사 열량측정법("DSC")(표 12): DSC 측정은 냉장 냉각 액세서리가 장착된 Discovery DSC(TA 계기)로 수행하였다. 모든 실험은 표준/Tzero 알루미늄 팬에서 수행하였다. 셀 상수는 인듐을 사용하여 결정하였고 온도 교정은 인듐과 주석을 표준으로 사용하여 수행하였다. 모든 측정은 연속 건조 질소 퍼지(50 mL/분)하에 수행하였다. 약 1 내지 5 mg의 고체 샘플을 Tzero 알루미늄 팬에 칭량하여 넣고 비-밀폐식으로(non-hermetically) 봉하고 10℃/분의 가열 속도로 0℃에서 250℃까지 가열하였다. 실험 데이터는 시판되는 소프트웨어(TA Universal Analysis 2000/Trios 소프트웨어, TA 계기)를 사용하여 분석하였다.

[0245] 동적 증기 수착("DVS")(표 12): 마이크로 저울은 100 mg 표준 중량을 사용하여 교정하였다. 상대 습도 센서는 포화 염 용액을 사용하여 5.0, 11.3, 32.8, 52.8, 75.3, 84.3% RH(25℃)에서 교정하였고, 폴리비닐피롤리돈을 사용하여 80% RH(25℃)에서 교정하였다. 분말 샘플(8 내지 10 mg)을 플래티넘 샘플 팬에 넣었다. 상기 방법에는 건조 단계가 없다. RH는 먼저 30% RH에서 유지한 후 10% RH로 감소시키고, 5분 이내에 샘플의 중량 변화가 0.001 중량% 미만일 때, 또는 60분의 최대 평형 시간에 도달한 후에 이동하는 기준을 사용하여 3% RH로 감소시킨다. 이어서, RH를 10% 증분으로 증가시켜 90%까지 점진적으로 증가시킨 다음 10% RH 증분으로 최종 RH 10%까지 감소시켰다. 다시 말해서, 샘플의 중량 변화가 5분 동안 <0.001 중량%일 때, 또는 120분의 최대 평형 시간에 의해 평형에 도달한 것으로 가정하였다.

[0246] DVS(표 13): DVS-Resolution으로 수분 수착 및 탈착을 분석하였다. 마이크로저울은 매일 100 mg 표준 중량으로 교정한다. 약 5 mg의 API를 반투명 샘플 팬에 넣고 DVS-Resolution의 챔버 A에 넣었다. 상대 습도 백분율은 1시간 동안 0%로 유지한 후 10% 증분으로 90%까지 증가시킨 다음 10% 증분으로 0%로 다시 증가시켰다. 30분의 최소 또는 120분의 최대 단계 시간에 도달하여 dm/dt 변화가 <0.001%로 관찰될 때 단계가 완료된 것으로 간주하였다.

[0247] TGA/DSC(표 13): 열 분석에는 동시 DSC/TGA 계기를 사용하였다. 약 3.2 mg의 API를 알루미늄 Tzero DSC 팬에 넣고 자동 샘플러를 통해 계기에 로드하였다. 분석 전에 계기에서 샘플을 35℃로 평형화하고 10℃/분의 증가 속도로 400℃까지 증가시켰다. 사내 공급으로부터의 건조 질소 기체를 사용하였다.

[0248] TGA/DSC(표 14): 약 5 내지 10 mg의 물질을 미리 중량을 맞춘 개방된 알루미늄 팬에 넣고 TA Instruments Discovery SDT 650 Auto - Simultaneous DSC에 넣고 실온에서 보관하였다. 이어서, 샘플을 20℃(주위 온도)에서 400℃까지 10℃/분의 속도로 가열하였고, 이 시간 동안 샘플 중량의 변화와 열류 반응(DSC)을 기록하였다. 질소를 샘플 퍼지 기체로 사용하였고, 유속은 200 cm³/분이었다.

[0249] DSC(표 14): 약 1 내지 5 mg의 물질을 알루미늄 DSC 팬에 칭량하여 넣고 알루미늄 뚜껑으로 비-밀폐적으로 봉하였다. 이어서, 샘플 팬을 RC90 쿨러가 장착된 TA Instruments Discovery DSC 2500 시차 주사 열량계에 로딩하였다. 샘플과 참조물을 10℃/분의 주사 속도로 310℃까지 가열하고 그 결과 열류 반응을 모니터링하였다. 샘플을 20℃로 재냉각한 후 10℃/분의 속도로 205℃까지 다시 가열하였다. 질소를 퍼지 기체로 사용하였고 유속은 50 cm³/분이었다.

[0250] DVS(표 14): 약 10 내지 20 mg의 샘플을 메시 증기 수착 저울 팬(mesh vapor sorption balance pan)에 넣고 표면 측정 시스템의 DVS Intrinsic 동적 증기 수착 저울에 로딩하였다. 샘플을 25℃에서 안정적인 중량이 성취될

때까지(dm/dt 0.004%, 최소 단계 길이 30분, 최대 단계 길이 500분) 각각의 단계에서 샘플을 유지하면서 40 내지 90% 상대 습도(RH)에서 10% 간격으로 증가 프로파일을 적용하였다. 수착 순환이 완료된 후 샘플을 동일한 절차를 사용하여 0% RH로 건조한 후 2차 수착 순환을 통해 40% RH로 다시 건조하였다. 2개의 순환을 수행하였다. 수착/탈착 사이클 동안의 중량 변화를 그래프로 표시하여 샘플의 흡습성을 확인할 수 있었다. 이어서, 잔류한 모든 고체에 대해 XRPD 분석을 수행하였다. 약 10 내지 20 mg의 샘플을 메시 증기 수착 저울 팬에 넣고 Surface Measurement Systems의 DVS Advantage 동적 증기 수착 저울에 로딩하였다. 샘플을 25℃에서 안정적인 중량이 성취될 때까지(dm/dt 0.004%, 최소 단계 길이 30분, 최대 단계 길이 500분) 각각의 단계에서 샘플을 유지하면서 40 내지 90% 상대 습도(RH)에서 10% 간격으로 증가 프로파일에 적용하였다. 수착 순환이 완료된 후, 샘플을 동일한 절차를 사용하여 0% RH로 건조한 후 2차 수착 순환을 통해 40% RH로 다시 건조시켰다. 2개의 순환을 수행하였다. 수착/탈착 사이클 동안의 중량 변화를 표시하여 샘플의 흡습성을 확인할 수 있었다. 이어서, 유지된 모든 고체에 대해 XRPD 분석을 수행하였다.

[0251] NMR(표 14): NMR 실험은 양성자에 대해 500.12 MHz에서 작동하는 DCH 크라이오프로브가 장착된 Bruker AVIIIHD 스펙트럼계에서 수행하였다. 실험은 중수소화된 디메틸설폭사이드((CD₃)₂SO)와 메탄올(CD₃OD)에서 수행하였고 각각의 샘플을 약 10 mM 농도로 제조하였다.

[0252] 표 12는 실시예 2의 결정질 유리 염기 반수화물 형태 1의 특성을 나타낸다. 표 13은 실시예 3의 결정질 모노 숙시네이트 염 형태 1의 특성을 나타낸다.

표 12

[0253]

결정질 유리 염기 반수화물 형태 1(실시예 2)				
용해도	농도(μg/ mL)	최종 pH	% 순도	최종 XRD
pH3	2044.85	4.51	98.34	유리 염기 형태 1
pH4	301.79	5.12	90.87	유리 염기 형태 1
pH5	58.53	6.06	82.5	유리 염기 형태 1
pH 6	32.25	6.95	89.75	유리 염기 형태 1
pH7	10.05	8.19	91.26	유리 염기 형태 1
pH 8	0.56	9.13	36.92	불충분한 고체
pH 9	0.26	10.2	16.42	불충분한 고체
pH 10	0.45	3.94	32.48	불충분한 고체
물	0.24	9.19	15.04	8° 에서 추가 피크
결정성				
결정성 XRD/PLM	고도로 결정화됨			
연삭 평가	형태나 결정성 변화 없음			
안정성				
화학적 안정성 (70℃/75 % 상대 습도)		순도 0.09% 감소		
화학적 안정성(70℃/5 % 상대 습도)		순도 0.25% 감소		
물리적 안정성(70℃/75 % 상대 습도)		변화 없음		
물리적 안정성(70℃/75 % 상대 습도)		변화 없음		
광안정성(2xICH)		2개의 광도: RRT 1.16 내지 0.36%, RRT 1.62 내지 0.32%		
열 분석 및 흡습성				
용융 시작(℃)		약 147		
탈수 시작(℃)		약 72		
분해 시작(℃)		약 240		
체중 감량		150℃에서 약 2.4%		
흡습성		25℃에서 비흡습성이고 상대 습도 90%에 노출되면 중량 증가율이 약 0.3% 미만임		

표 13

[0254]

결정질 모노 숙시네이트 염 형태 1 (실시예 3)				
용해도	농도(μg/ mL)	최종 pH	% 순도	최종 XRD
pH3	4215.04	4.5	97.76	숙시네이트 형태 1
pH4	6398.51	4.16	99.29	불충분한 고체

pH5	4439.44	5.08	99.11	숙시네이트 형태 1
pH 6	597.17	5.37	97.34	유리 염기 형태 1
pH7	17.11	6.81	90.52	불충분한 고체
pH 8	2.66	7.78	64.4	유리 염기 형태 1
pH 9	0.18	9.01	13.1	유리 염기 형태 1
pH 10	0.17	9.82	10.16	유리 염기 형태 1
물	8177.63	5.01	98.66	숙시네이트 형태 1
결정성				
결정성 XRD/PLM	고도로 결정화됨			
연삭 평가	결정성 감소			
안정성				
화학적 안정성 (70℃/75 % 상대 습도)		순도 0.19% 감소		
화학적 안정성(70℃/5 % 상대 습도)		순도 0.13% 감소		
물리적 안정성(70℃/75 % 상대 습도)		변화 없음		
물리적 안정성(70℃/75 % 상대 습도)		변화 없음		
광안정성(2xICH)		순도 0.53% 감소		
열 분석 및 흡습성				
용융 시작(℃)		약 194		
탈수 시작(℃)		없음		
분해 시작(℃)		약 180		
체중 감량		2%		
흡습성		0.9% 중량 증가, 흡습성 없음		

[0255] 표 14는 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트라이아진-3-일)-1,3-다이하이드로스포로[인덴-2,4'-피페리딘]-1-아민 염의 비교 데이터를 나타낸다.

표 14

특성규명		숙시네이트 (실시예 3)	포스페이트 (실시예 4)	포스페이트 (실시예 5)
PXRD		높은 결정성	낮은 결정성	높은 결정성
TGA/DSC		용융/분해 @ 197.3℃	용융/분해 @ 100℃	용융/분해 @ 174℃
PLM		복굴절 막대	명확한 형태가 없는 복굴 절성	복굴절 막대
NMR		모노 숙시네이트 염	모노 포스페이트 염	모노 포스페이트 염
용해도	pH 1.2 HCl(mg/ mL)	> 20	> 20	> 20
	pH 4.5 나트륨 아세 테이트	0.2	0.3	0.4
	Ph 6.8 포스페이트 (mg/ mL)	1.3	9.3	1.9
DVS		약간 흡습성 0.7 중량* 최대 70% RH. 70% RH 이 상에서 수화 가능	흡습성 6.3%*	흡습성 7.6%*
특성규명		푸마레이트 (실시예 6)	타르타레이트 (실시예 7)	하이드로클로라이드 (실시예 8)
PXRD		높은 결정성	높은 결정성	낮은 결정성
TGA/DSC		용융/분해 @ 225.7℃	용융/분해 @ 187℃	분석에 불충분한 고체
PLM		형태적인 복굴절 혼합물	복굴절 플레이트	보고되지 않음
NMR		모노 푸마레이트 염	모노 타르타레이트 염	확장 및 이동이 관찰됨
용해도	pH 1.2 HCl(mg/ mL)	> 20	> 20	분석에 불충분한 고체
	pH 4.5 나트륨 아세 테이트	0.2	0.4	분석에 불충분한 고체
	Ph 6.8 포스페이트 (mg/ mL)	0.4	1.2	분석에 불충분한 고체
DVS		흡습성 2.1%*	흡습성 5.8%	분석에 불충분한 고체
*PXRD 분석 DVS 이후 다형성 형태 변화가 나타나지 않음				

[0257] 실시예 10

[0258] 결정성 무수 (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 모노 숙시네이트 염 형태 1의 약학적 제형

[0259] (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 모노 숙시네이트 염 형태 1을 제형화하여 10 mg, 25 mg(10 mg 및 25 mg 정제에 사용되는 일반적인 블렌드 50 mg/g) 및 100 mg 즉시 방출 정제를 제조한다. 표 15 및 16에 제공된 제형은 미세결정질 셀룰로오스 및 무수 이염기성 칼슘 포스페이트(희석제), 크로스포비돈(붕해제) 및 나트륨 스테아릴 푸마레이트(윤회제)으로 구성된다. (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 모노 숙시네이트 염 형태 1 정제 코어(core)를 건식 과립화 제조를 사용하여 제조한다.

[0260] 50 mg/g 활성 성분의 일반적인 블렌드를 사용하여 제조된 10 mg 및 25 mg 정제의 정제 조성은 표 15에 나타나 있고, 100 mg 정제의 정제 조성은 표 16에 나타나 있다.

표 15

[0261]

성분	% 조성	표준에 대한 참조	기능	정제 강도	
				10 mg	25 mg
				단위 제형(mg/정제)	
				정제 코어 구성	
숙시네이트 염 형태 1 ¹	6.34	Pfizer	활성 성분	12,674	31,686
미세결정질 셀룰로오스 ²	59.11	NF/Ph Eur/JP	희석제	118.226	295.564
이염기성 칼슘 포스페이트	29.55	NF/Ph Eur/JP	희석제	59.100	147.750
크로스포비돈	3.00	NF/Ph Eur/JP	붕해제	6.000	15.000
나트륨 스테아릴 푸마레이트(비-소(non-bovine))	2.00	NF/Ph Eur/JP	윤회제	4.000	10.000
정제 코어 중량	100.00			200.000	500.000
¹ 0.789의 이론적 효능을 기준으로 함. 실제 약물 물질 효능에 따라 양을 조정할 수 있음.					
² 약물 물질의 약간의 효능 변화에 따라 미세결정질 셀룰로오스의 양을 조절하여 일정한 테이블 중량(table weight)을 보장할 수 있음.					
NF = 국가 약전(National Formulary); Ph Eur = 유럽 약전; JP = 일본 약전.					

표 16

[0262]

성분	% 조성	표준에 대한 참조	기능	정제 강도	
				100 mg	
				단위 제형(mg/정제)	
				정제 코어 구성	
숙시네이트 염 형태 1 ¹	14.92	Pfizer	활성 성분	126.743	
미세결정질 셀룰로오스 ²	53.38	NF/Ph Eur/JP	희석제	453.807	
이염기성 칼슘 포스페이트	26.70	NF/Ph Eur/JP	희석제	226.950	
크로스포비돈	3.00	NF/Ph Eur/JP	붕해제	25.500	

나트륨 스테아릴 푸마레이트(비-소)	2.00	NF/Ph Eur/JP	유효제	17,000
정제 코어 중량	100.00			850.000
¹ 0.789의 이론적 효능을 기준으로 한다. 실제 약물 물질 효능에 따라 양을 조정할 수 있음.				
² 약물 물질의 약간의 효능 변화에 따라 미세결정질 셀룰로오스의 양을 조절하여 일정한 테이블 중량을 보장할 수 있음.				

[0263] (S)-1'-(6-((2-아미노-3-클로로피리딘-4-일)티오)-1,2,4-트리아진-3-일)-1,3-다이하이드로스포로[인텐-2,4'-피페리딘]-1-아민 모노 숙시네이트 염 형태 1 즉시 방출 10, 25 및 100 mg 정제 코어는 고체형의 경구 즉시 방출 정제의 배취(batch) 건식 과립화를 위해 설계 및 개발된 플랫폼을 사용하여 제조된다.

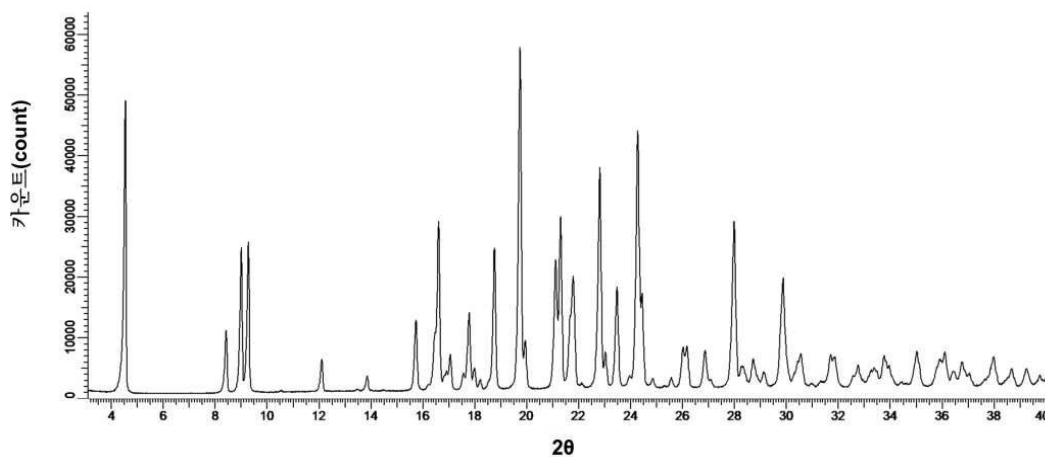
[0264] 희석제(미세결정질 셀룰로오스 1/2 부)와 붕해제를 먼저 블렌딩한 후, 활성 성분을 첨가하고 블렌딩한다. 나머지 미세결정질 셀룰로오스(2/2 부)와 활성 블렌드(이전 단계)를 동반-분쇄기(co-mill)에 통과시켜 응집물을 탈응집한다. 이어서, 분쇄 후 균일성을 위해 블렌딩한다. 나트륨 스테아릴 푸마레이트로 윤활하여 균일한 블렌드를 제조한다. 상기 블렌드를 건식 과립화(롤러 압축 또는 슬러깅 사용)하고 수득한 슬러그를 분쇄한다(인라인 밀 또는 동반-분쇄기 사용). 분쇄된 과립을 블렌딩하여 과립 입자의 균일한 분포를 수득한다. 과립의 윤활을 수행하여 균일한 윤활된 과립을 수득한다. 마지막으로 균일한 블렌드를 정제 프레스에 전달하여 정제 코어를 압축한다.

[0265] 본원에 인용된 모든 공개 및 특허 출원은 본원에 전체적으로 참고로 인용된다.

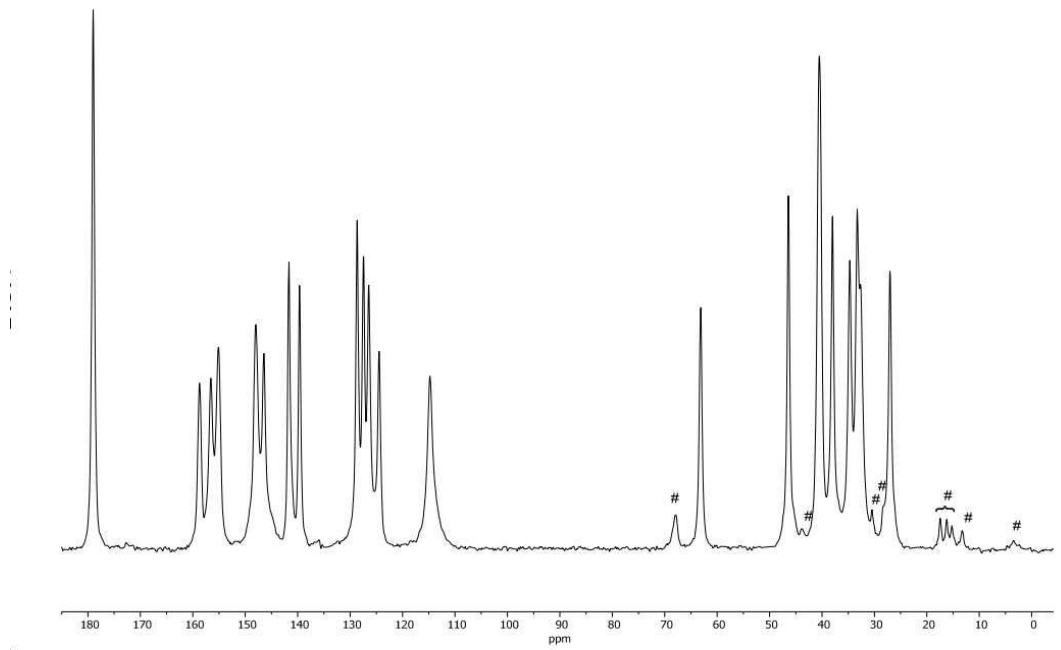
[0266] 본원에 인용된 모든 공개 및 특허 출원은 본원에 전체적으로 참고로 인용된다. 첨부된 청구범위의 사상 또는 범주를 벗어남 없이 특정 변경 및 수정이 이루어질 수 있음이 당업자에게 명백할 것이다.

도면

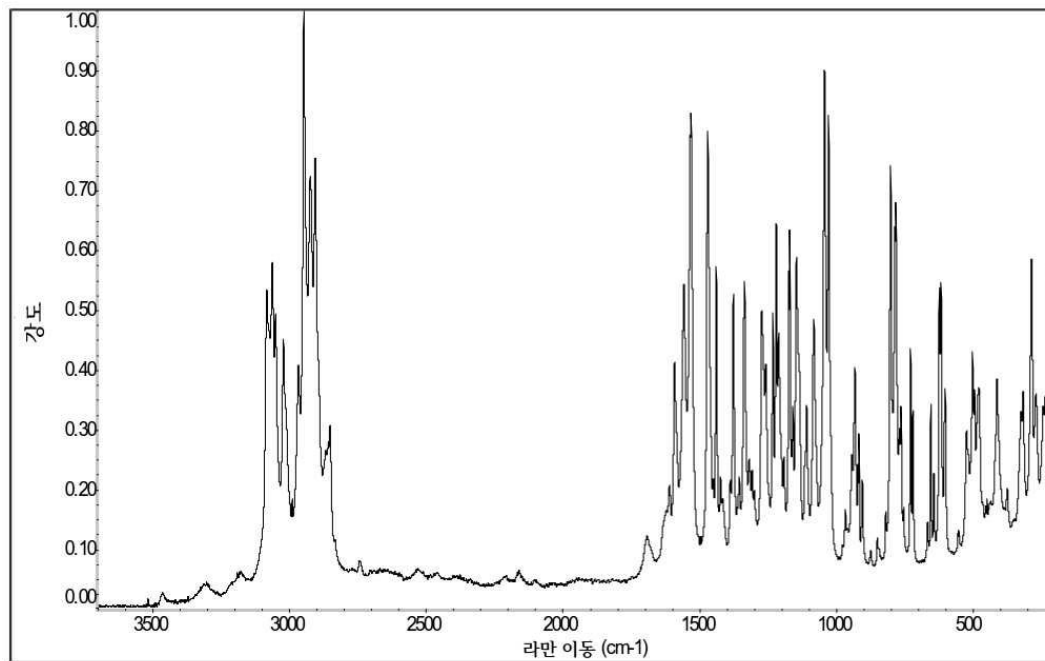
도면1



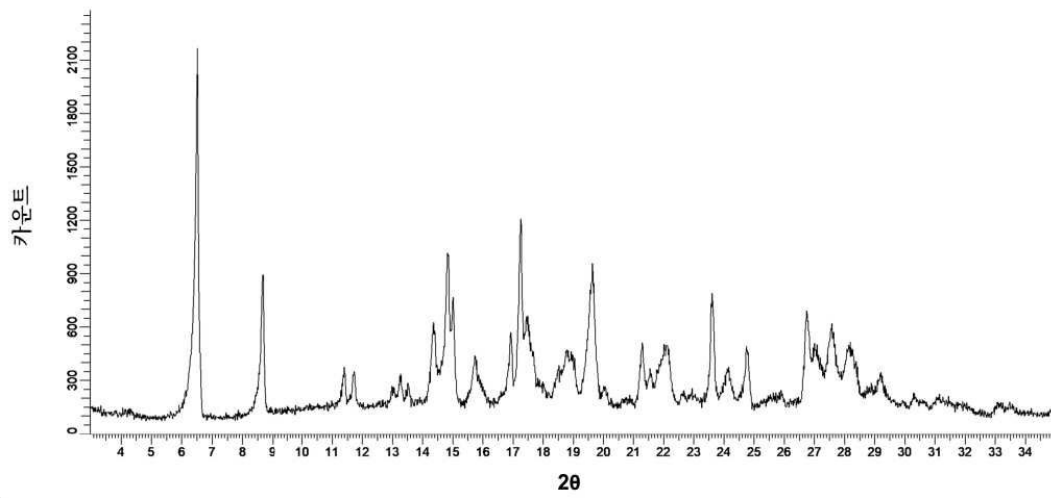
도면2



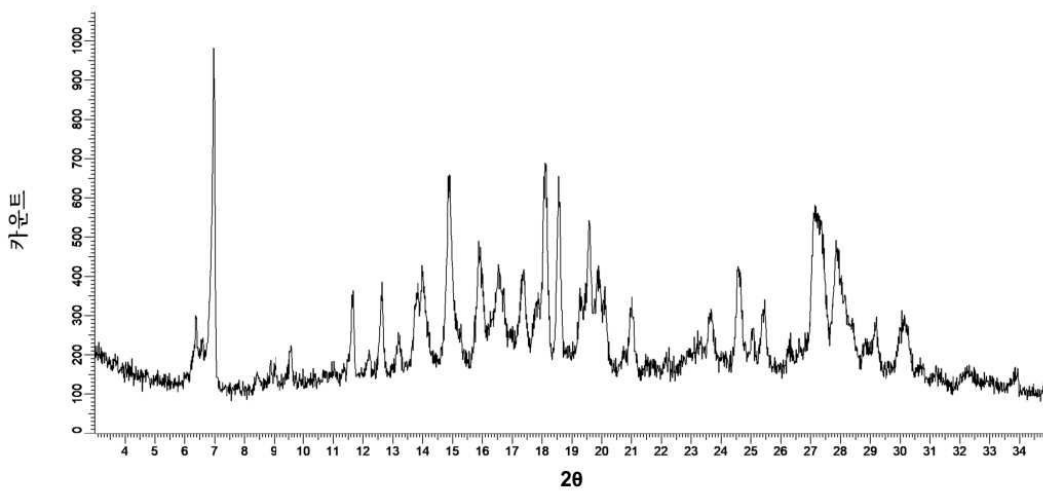
도면3



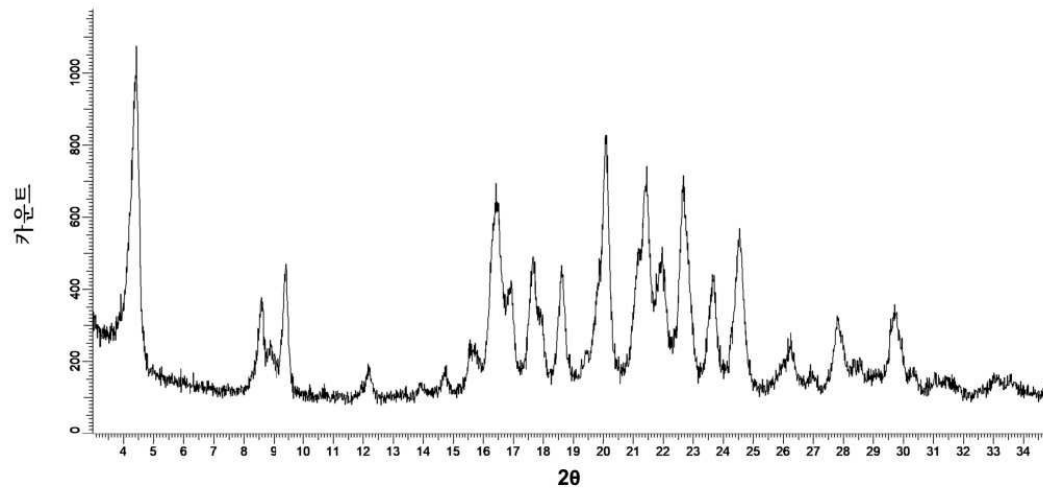
도면4



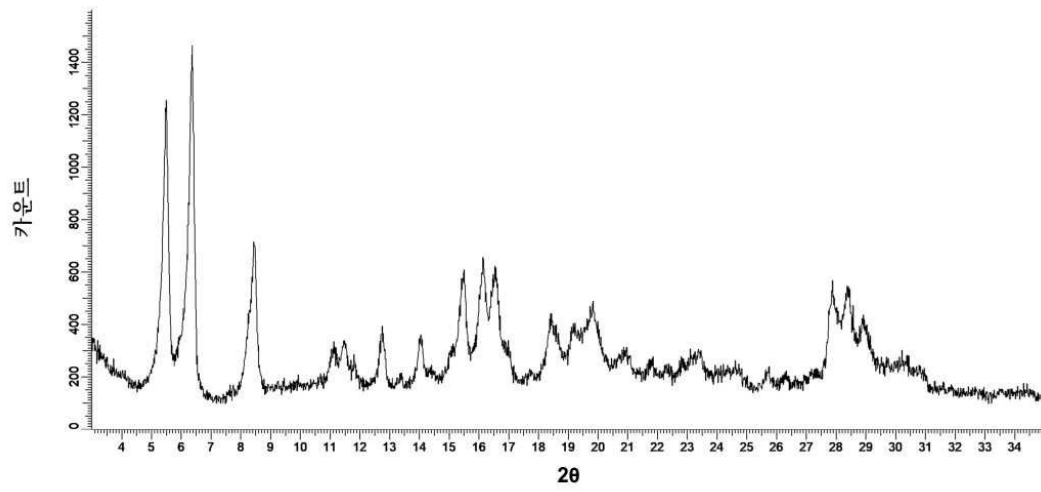
도면5



도면6



도면7



도면8

