(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0144579
(43) 공개일자 2020년12월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 403/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 403/04 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2020-7035669
(22) 출원일자(국제) 2019년05월13일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년12월10일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/032002
(87) 국제공개번호 WO 2019/222093
국제공개일자 2019년11월21일
(30) 우선권주장
62/671,166 2018년05월14일 미국(US)
62/671,182 2018년05월14일 미국(US)

(71) 출원인
어리어드 파마슈티칼스, 인코포레이티드
미국 매사추세츠 캠브리지 랜즈다운 스트리트 40 (우 : 02139)
(72) 발명자
두라크, 랜던, 제이.
미국 02139 매사추세츠 케임브리지 랜즈다운 스트리트 40 어리어드 파마슈티칼스 인코포레이티드 (내)
랭스턴, 마리안
미국 02139 매사추세츠 케임브리지 랜즈다운 스트리트 40 어리어드 파마슈티칼스 인코포레이티드 (내)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 남앤남

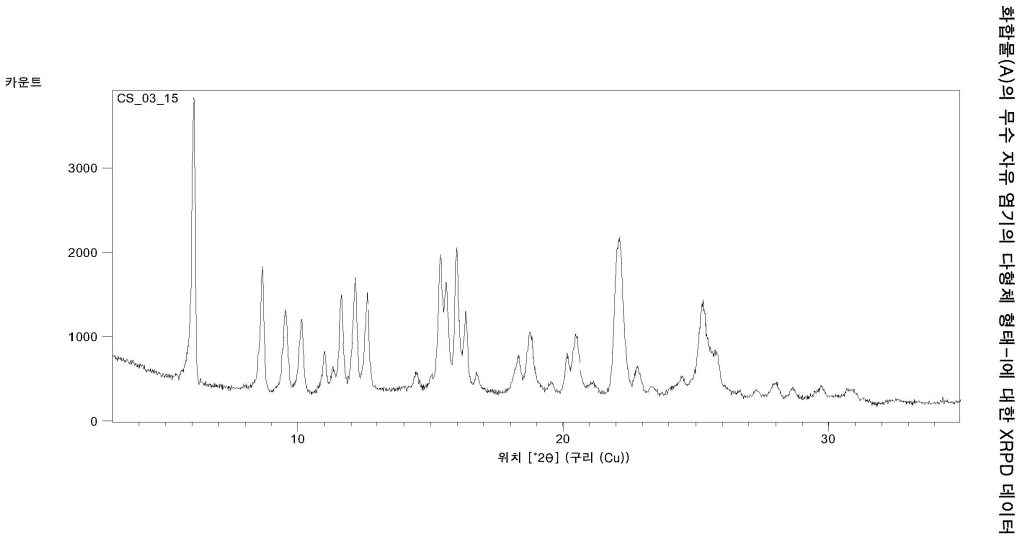
전체 청구항 수 : 총 98 항

(54) 발명의 명칭 **피리미딘 유도체의 약학 염 및 장애의 치료 방법**

(57) 요 약

본 개시는 돌연변이체 표피 성장 인자 수용체(EGFR)에 대한 억제 활성을 갖는 피리미딘 유도체의 약학 염 및 다형체 형태에 관한 것이다. 본 개시는 추가로 피리미딘 유도체의 제조 방법 및 피리미딘 유도체의 약학 염 및 다형체 형태에 관한 것이다.

대 표 도



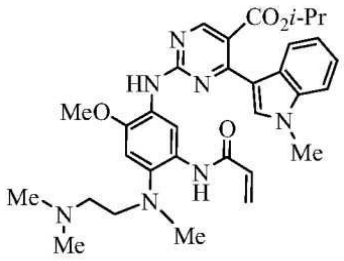
(52) CPC특허분류
C07B 2200/13 (2013.01)
(72) 발명자
샤르마, 프라딥, 쿠마르
미국 02139 매사추세츠 케임브리지 랜즈다운 스트리트 40 어리어드 파마슈티칼스 인코포레이티드 (내)
응우옌, 타이, 히엡
미국 02122 매사추세츠 도체스터 트레인 스트리트 26
리, 슈앙리안
미국 02139 매사추세츠 케임브리지 랜즈다운 스트리트 40 어리어드 파마슈티칼스 인코포레이티드 (내)
장, 샤오광
미국 02139 매사추세츠 케임브리지 랜즈다운 스트리트 40 어리어드 파마슈티칼스 인코포레이티드 (내)

명 세 서

청구범위

청구항 1

화합물(A)의 숙시네이트 염:



화합물 (A).

청구항 2

제1항에 있어서, 모노-숙시네이트인, 화합물(A)의 숙시네이트 염.

청구항 3

제1항에 있어서, 무수 모노-숙시네이트인, 화합물(A)의 숙시네이트 염.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 결정질 형태인, 화합물(A)의 숙시네이트 염.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 결정질 형태가 2-세타의 관점으로 표현되는, 대략 8.3 ± 0.20, 9.9 ± 0.20, 11.7 ± 0.20, 및 22.5 ± 0.20도에서 X-선 분말 회절 패턴을 포함하는, 화합물(A)의 숙시네이트 염.

청구항 6

제4항에 있어서, 상기 결정질 형태가 2-세타의 관점으로 표현되는, 대략 8.3 ± 0.20, 9.9 ± 0.20, 11.7 ± 0.20, 14.3 ± 0.20, 15.3 ± 0.20, 18.6 ± 0.20, 19.4 ± 0.20, 21.9 ± 0.20, 22.5 ± 0.20, 25.2 ± 0.20, 및 25.6 ± 0.20도에서 X-선 분말 회절 패턴을 포함하는, 화합물(A)의 숙시네이트 염.

청구항 7

제4항에 있어서, 상기 결정질 형태가 2-세타의 관점으로 표현되는, 대략 8.3 ± 0.20, 9.9 ± 0.20, 11.4 ± 0.20, 11.7 ± 0.20, 14.3 ± 0.20, 15.3 ± 0.20, 18.6 ± 0.20, 19.4 ± 0.20, 19.9 ± 0.20, 21.9 ± 0.20, 22.5 ± 0.20, 23.8 ± 0.20, 25.2 ± 0.20, 및 25.6 ± 0.20도에서 X-선 분말 회절 패턴을 포함하는, 화합물(A)의 숙시네이트 염.

청구항 8

제4항에 있어서, 상기 결정질 형태가 2-세타의 관점으로 표현되는, 대략 하기에서 X-선 분말 회절 패턴을 포함하는, 화합물(A)의 숙시네이트 염:

피크 번호	위치[°2θ]	상대 세기[%]
1	8.3	89.8
2	9.9	100.0
3	10.5	6.9
4	10.8	7.2
5	11.4	20.6
6	11.7	64.8
7	12.4	5.7
8	14.3	42.2
9	14.7	5.2
10	15.3	47.3
11	15.5	14.0
12	17.0	9.4
13	17.1	7.3
14	17.6	5.6
15	18.1	13.9
16	18.6	45.9
17	19.4	37.6
18	19.9	23.3
19	21.9	34.4
20	22.0	17.1
21	22.5	82.7
22	22.8	26.9
23	23.0	13.2
24	23.4	10.3
25	23.7	10.4
26	23.8	21.8
27	24.2	11.9
28	24.4	9.2
29	25.0	10.7
30	25.2	31.7
31	25.6	26.5
32	27.1	6.0
33	27.4	10.3
34	29.1	6.3
35	29.9	11.3
36	30.5	7.4
37	31.5	13.2
38	31.9	10.3
39	33.0	6.3

청구항 9

제4항에 있어서, 상기 결정질 형태가 실질적으로 도 4에 나타낸 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 다형체 형태-I인, 화합물(**A**)의 숙시네이트 염.

청구항 10

제5항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 형태가 약 176.1±3℃의 개시 온도를 갖는 흡열 전이를 특징으로 하는 DSC 프로필을 갖는, 화합물(**A**)의 숙시네이트 염.

청구항 11

제5항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 형태가 약 175.1℃ 내지 약 181.0℃의 온도에서의 흡열 전이를 특징으로 하는 DSC 프로필을 갖는, 화합물(**A**)의 숙시네이트 염.

청구항 12

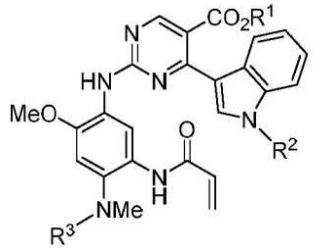
제5항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 형태가 실질적으로 도 6에 나타낸 바와 같은 TG/DTA 프로필을 갖는, 화합물(**A**)의 숙시네이트 염.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항의 화합물(**A**)의 숙시네이트 염, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 조성물.

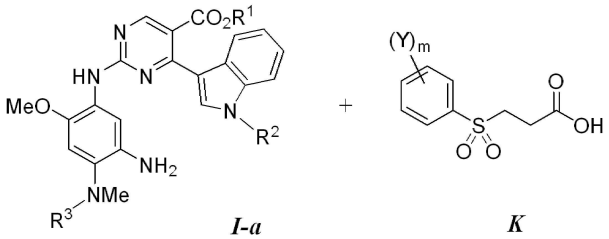
청구항 14

화학식 (*I*)의 화합물의 제조 방법으로서:



(*I*)

(i) 화학식 (*I-a*)의 화합물을 화학식 (*K*)의 화합물과 혼합하는 단계:



I-a *K*

상기에서,

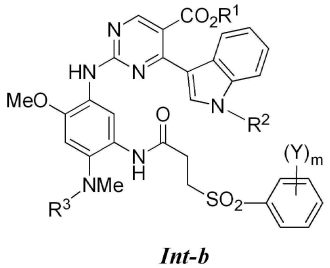
R^1은 알킬이고;

R^2는 H 또는 알킬이고;

R^3은 아미노 또는 헤테로사이클로알킬로 치환된 알킬이고;

Y는 CH_3, Cl, Br, F, 또는 OCH_3이고; m은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이다);

(ii) 커플링 시약을 단계 (i)의 혼합물에 첨가하여 화학식 (*Int-b*)의 화합물을 형성하는 단계;



Int-b

; 및

(iii) 상기 화학식 (*Int-b*)의 화합물을 염기로 처리하여 화학식 (*I*)의 화합물을 생성하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 15

제14항에 있어서,

R^1은 메틸, 에틸, 프로필, 또는 부틸이고;

R^2는 H, 메틸, 에틸, 프로필, 또는 부틸이고; 그리고

R^3은 메틸, 에틸, 프로필, 또는 부틸이고, 그 각각은 아미노 또는 헤테로사이클로알킬로 치환되고; 아미노는 NR^4R^5이고; R^4 및 R^5는 독립적으로 H 또는 알킬이고; 헤테로사이클로알킬은 피롤리딘-2-일 또는 1-메틸피롤리딘-2-일인, 방법.

청구항 16

제14항에 있어서,

R^1은 이소프로필이고;

R^2는 H 또는 메틸이고;

R^3은 NR^4R^5로 치환된 에틸이고; 여기서 R^4 및 R^5는 독립적으로 H 또는 메틸이거나; 또는

R^3은 피롤리딘-2-일 또는 1-메틸피롤리딘-2-일로 치환된 메틸이고; m은 0인, 방법.

청구항 17

제14항에 있어서,

R^1은 이소프로필이고;

R^2는 메틸이고;

R^3은 $-CH_2CH_2NR^4R^5$이고; 여기서 R^4 및 R^5는 메틸이고; m은 0인, 방법.

청구항 18

제14항에 있어서,

R^1은 이소프로필이고;

R^2는 메틸이고;

R^3은 NR^4R^5로 치환된 에틸이고; 여기서 R^4는 H이고; R^5는 메틸이고; m은 0인, 방법.

청구항 19

제14항에 있어서, 단계 (i)이 약 -10℃ 내지 약 50℃의 온도에서 용매의 존재 하에 수행되는, 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 단계 (i)이 약 2℃ 내지 약 10℃의 온도에서 용매의 존재 하에 수행되는, 방법.

청구항 21

제19항에 있어서, 상기 용매가 무수 디클로로메탄, 테트라하이드로푸란(THF), 2-메틸 테트라하이드로푸란(2-MeTHF), 이소프로필 아세테이트(IPAc), 사이클로펜틸 메틸 에테르(CPME), 및 디옥산으로부터 선택되는, 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 용매가 무수 디클로로메탄인, 방법.

청구항 23

제14항에 있어서, 단계 (i)의 혼합물이 염기로 처리되는, 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 염기가 아민인, 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 염기가 *N,N*-디이소프로필에틸아민, 트리에틸 아민(TEA), 1,8-디아자바이사이클로(5.4.0)운데스-7-엔(DBU), 1,5-디아자바이사이클로(4.3.0)논-5-엔(DBN) 및 N-메틸-2-피롤리돈(NMP)으로부터

선택되는, 방법.

청구항 26

제14항에 있어서, 상기 커플링 시약이 프로필포스폰산 무수물(T3P), 티오닐 클로라이드($SOCl_2$), N,N'-디이소프로필 카보디이미드(DIC), 카보닐디이미다졸(CDI), 포스겐(COCl2) 및 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드(EDC)로부터 선택되는, 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 커플링 시약이 50% w/w 프로필포스폰산 무수물 및 테트라하이드로푸란(THF) 또는 2-메틸테트라하이드로푸란(2-MeTHF), 이소프로필 아세테이트(IPAc), 사이클로펜틸 메틸 에테르(CPME), 및 디옥산으로부터 선택되는 용매를 포함하는 용액인, 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 커플링 시약이 2-메틸테트라하이드로푸란으로부터 선택되는, 방법.

청구항 29

제26항에 있어서, 상기 커플링 시약이 약 -10℃ 내지 약 10℃의 온도에서 첨가되는, 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 온도가 약 0℃ 내지 약 8℃인, 방법.

청구항 31

제14항에 있어서, 단계 (iii)에서의 염기가 칼륨 트리메틸실라놀레이트인, 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 단계 (iii)이 약 -10℃ 내지 약 10℃의 온도에서 용매의 존재 하에 수행되는, 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, 단계 (iii)이 약 -1℃ 내지 약 1℃의 온도에서 수행되는, 방법.

청구항 34

제14항에 있어서, 단계 (iii)에서의 염기가 NaOH, DBU, KOt-Bu, NaOt-Bu, LiOt-Bu, DBN, KOH, 및 LiOH로부터 선택되는, 방법.

청구항 35

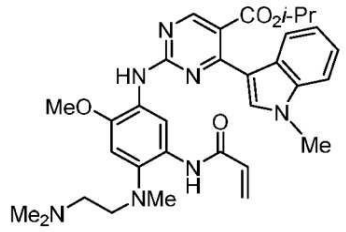
제34항에 있어서, 단계 (iii)이 약 40℃ 내지 약 90℃의 온도에서 용매의 존재 하에 수행되는, 방법.

청구항 36

제31항 또는 제34항에 있어서, 상기 용매가 테트라하이드로푸란, MeCN, 아세톤, 2-MeTHF, DMSO, DMF, 및 DMAc로부터 선택되는, 방법.

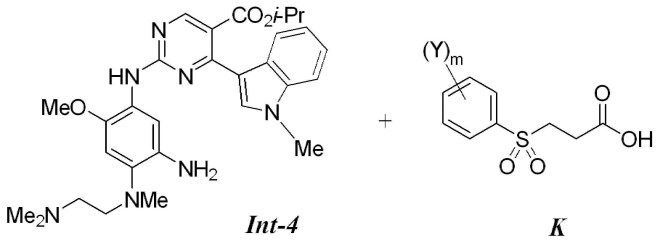
청구항 37

화합물(A)의 제조 방법으로서:



화합물 (A)

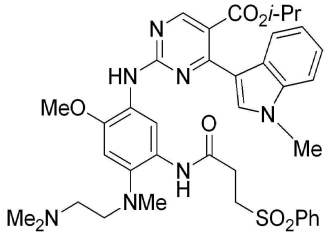
(i) 화학식 (*Int-4*)의 화합물을 화학식 (*K*)의 화합물과 혼합하는 단계;



Int-4 *K*

,

(ii) 커플링 시약을 단계 (i)의 혼합물에 첨가하여 화학식 (*Int-5*)의 화합물을 형성하는 단계;



Int-5

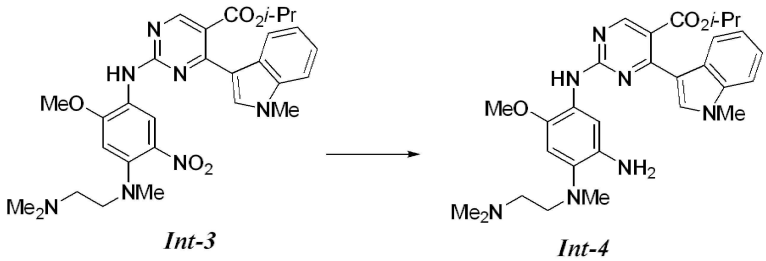
; 및

(iii) 상기 화학식 (*Int-5*)의 화합물을 염기로 처리하여 화합물(A)을 생성하는 단계;를 포함하고,

상기에서 Y는 CH_3, Cl, Br, F, 또는 OCH_3이고; m은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5인, 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, 화학식 (*Int-3*)의 화합물을 화학식 (*Int-4*)의 화합물로 전환하는 단계를 추가로 포함하는, 방법:

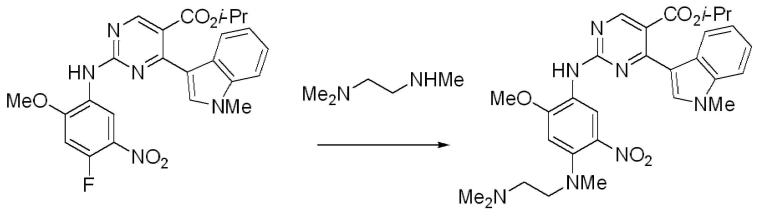


Int-3 *Int-4*

.

청구항 39

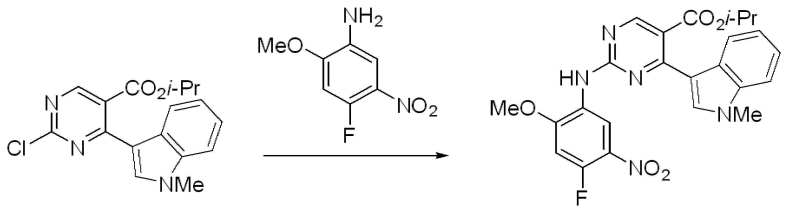
제37항에 있어서, 화학식 (*Int-2*)의 화합물을 *N,N,N'*-트리메틸에틸렌디아민과 반응시켜 화학식 (*Int-3*)의 화합물을 형성하는 단계를 추가로 포함하는, 방법:



Int-2 *Int-3*

청구항 40

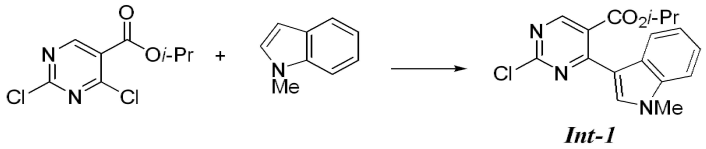
제39항에 있어서, 화학식 (*Int-1*)의 화합물을 4-플루오로-2-메톡시-5-니트로아닐린과 반응시켜 화학식 (*Int-2*)의 화합물을 형성하는 단계를 추가로 포함하는, 방법:



Int-1 *Int-2*

청구항 41

제40항에 있어서, 이소프로필 2,4-디클로로피리미딘-5-카복실레이트를 1-메틸인돌과 반응시켜 화학식 (*Int-1*)의 화합물을 형성하는 단계를 추가로 포함하는, 방법:



Int-1

청구항 42

제37항에 있어서, m이 0인, 방법.

청구항 43

제37항에 있어서, 단계 (i)이 약 -10℃ 내지 약 10℃의 온도에서 용매의 존재 하에 수행되는, 방법.

청구항 44

제43항에 있어서, 상기 온도가 약 2℃인, 방법.

청구항 45

제37항에 있어서, 단계 (i)에서의 용매가 디클로로메탄, 테트라하이드로푸란(THF), 2-메틸 테트라하이드로푸란(2-MeTHF), 이소프로필 아세테이트(IPAc), 사이클로펜틸 메틸 에테르(CPME), 및 디옥산으로부터 선택되는, 방법.

청구항 46

제37항에 있어서, 단계 (i)의 혼합물이 염기로 처리되는, 방법.

청구항 47

제46항에 있어서, 상기 염기가 아민인, 방법.

청구항 48

제47항에 있어서, 상기 아민이 아민 *N*,*N*-디이소프로필에틸아민, TEA, DBU, DBN, 및 NMP로부터 선택되는, 방법.

청구항 49

제37항에 있어서, 단계 (ii)에서의 커플링 시약이 프로필포스폰산 무수물, $SOCl_2$, DIC, CDI, $COCl_2$ 및 EDC로부터 선택되는, 방법.

청구항 50

제49항에 있어서, 상기 커플링 시약이 50% w/w 프로필포스폰산 무수물 및 THF, 2-MeTHF, IPAc, CPME, 및 디옥산으로부터 선택되는 용매를 포함하는 용액인, 방법.

청구항 51

제50항에 있어서, 상기 커플링 시약이 약 -10℃ 내지 약 10℃의 온도에서 첨가되는, 방법.

청구항 52

제51항에 있어서, 상기 온도가 약 0℃ 내지 약 8℃인, 방법.

청구항 53

제37항에 있어서, 단계 (iii)에서의 염기가 칼륨 트리메틸실라놀레이트인, 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, 단계 (iii)이 약 -10℃ 내지 약 10℃의 온도에서 용매의 존재 하에 수행되는, 방법.

청구항 55

제53항에 있어서, 단계 (iii)이 약 -1℃ 내지 약 1℃의 온도에서 수행되는, 방법.

청구항 56

제37항에 있어서, 단계 (iii)에서의 염기가 NaOH, DBU, KOt-Bu, NaOt-Bu, LiOt-Bu, DBN, KOH, 및 LiOH로부터 선택되는, 방법.

청구항 57

제56항에 있어서, 단계 (iii)이 약 40℃ 내지 약 90℃의 온도에서 용매의 존재 하에 수행되는, 방법.

청구항 58

제53항 또는 제56항에 있어서, 상기 용매가 테트라하이드로푸란, MeCN, 아세톤, 2-MeTHF, DMSO, DMF, 및 DMAc로부터 선택되는, 방법.

청구항 59

제58항에 있어서, **Int-3에서 Int-4로의** 전환이 용매 및 촉매의 존재 하에 수행되는, 방법.

청구항 60

제59항에 있어서, **Int-3에서 Int-4로의** 전환에 존재하는 용매가 메틸 테트라하이드로푸란인, 방법.

청구항 61

제59항에 있어서, 상기 촉매가 10% Pd/C인, 방법.

청구항 62

제59항에 있어서, **Int-3**을 형성하는 반응이 약 80℃의 온도에서 용매의 존재 하에 수행되는, 방법.

청구항 63

제62항에 있어서, **Int-3**을 형성하는 반응에 존재하는 용매가 아세토니트릴, *P*-톨루엔설폰산, 및 *tert*-부틸 알코올, 또는 이의 혼합물로부터 선택되며, 상기 온도가 약 70℃ 내지 약 85℃인, 방법.

청구항 64

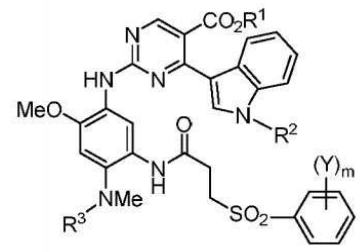
제41항에 있어서, **Int-1**을 형성하는 반응이 용매 및 루이스산의 존재 하에 수행되는, 방법.

청구항 65

제64항에 있어서, **Int-1**을 형성하는 반응에 존재하는 용매가 1,2-디메톡시에탄이고 상기 루이스산이 알루미늄 클로라이드인, 방법.

청구항 66

화학식 ***Int-b***의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:



Int-b

상기에서,

R^1은 알킬이고;

R^2는 H 또는 알킬이고;

R^3은 아미노 또는 헤테로사이클로알킬로 치환된 알킬이고;

Y는 CH_3, Cl, Br, F, 또는 OCH_3이고; 그리고

m은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이다.

청구항 67

제66항에 있어서,

R^1은 메틸, 에틸, 프로필, 또는 부틸이고;

R^2는 H, 메틸, 에틸, 프로필, 또는 부틸이고; R^3은 메틸, 에틸, 프로필, 또는 부틸이고, 그 각각은 아미노 또는 헤테로사이클로알킬로 치환되고;

아미노는 NR^4R^5이고; 여기서 R^4 및 R^5는 독립적으로 H 또는 알킬이고;

헤테로사이클로알킬은 피롤리딘-2-일 또는 1-메틸피롤리딘-2-일이고;

Y는 CH_3, Cl, Br, F, 또는 OCH_3이고; 그리고

m은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5인, 화합물.

청구항 68

제66항에 있어서,

R^1은 이소프로필이고;

R^2는 H 또는 메틸이고;

R^3은 NR^4R^5로 치환된 에틸이고; 그리고

R^4 및 R^5는 독립적으로 H 또는 메틸이거나; 또는 R^3은 피롤리딘-2-일 또는 1-메틸피롤리딘-2-일로 치환된 메틸이고; m은 0인, 화합물.

청구항 69

제66항에 있어서,

R^1은 이소프로필이고;

R^2는 메틸이고;

R^3은 NR^4R^5로 치환된 에틸이고; 그리고

R^4 및 R^5는 메틸이고; m은 0인, 화합물.

청구항 70

제66항에 있어서,

R^1은 이소프로필이고;

R^2는 메틸이고;

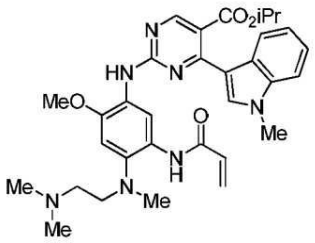
R^3은 NR^4R^5로 치환된 에틸이고;

R^4는 H이고; R^5는 메틸이고; 그리고

m은 0인, 화합물.

청구항 71

돌연변이체 EGFR 또는 돌연변이체 HER2와 연관된 장애의 치료 방법으로서, 상기 치료를 필요로 하는 환자에게 화합물(A) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 1일에 약 120 mg 또는 약 160 mg의 용량으로 투여하는 단계를 포함하는, 방법:



화합물 (A)

청구항 72

제71항에 있어서, 화합물(A) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 1일 2회 약 60 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 73

제71항에 있어서, 화합물(A) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 1일 2회 약 80 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 74

제71항에 있어서, 화합물(A) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 1일 1회 약 120 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 75

제71항에 있어서, 화합물(A) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 1일 1회 약 160 mg의 용량으로 투여되는, 방법.

청구항 76

제71항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물(A) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 경구 투여되는, 방법.

청구항 77

제76항에 있어서, 화합물(A) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 고체 투여형인, 방법.

청구항 78

제77항에 있어서, 상기 고체 투여형이 캡슐 또는 정제인, 방법.

청구항 79

제71항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물(A) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 28-일 사이클로 투여되는, 방법.

청구항 80

제71항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 장애가 엑손 20 도메인에 하나 이상의 돌연변이를 갖는 돌연변이체 EGFR과 연관되는, 방법.

청구항 81

제71항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 장애가 엑손 20 도메인에 하나 이상의 돌연변이를 갖는 돌연변이체 HER2와 연관되는, 방법.

청구항 82

제71항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 장애가 암인, 방법.

청구항 83

제82항에 있어서, 상기 암이 폐암, 결장직장암, 췌장암, 두부경부암, 유방암, 난소암, 자궁암, 또는 위암인, 방법.

청구항 84

제83항에 있어서, 상기 암이 비-소세포 폐암인, 방법.

청구항 85

제84항에 있어서, 상기 암이 유방암인, 방법.

청구항 86

제71항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물(A)이 화합물(A)의 숙시네이트 염으로 제공되는, 방법.

청구항 87

제86항에 있어서, 화합물(A)이 화합물(A)의 숙시네이트 염의 다형체 형태-I로 제공되는, 방법.

청구항 88

제71항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 환자에서 약 40 ng/mL 이상의 화합물(**A**)의 혈장 농도, C_1을 달성하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 89

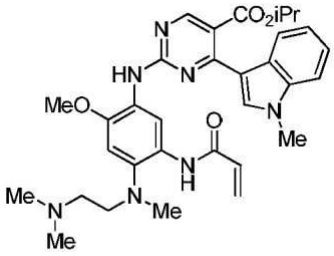
제88항에 있어서, 환자에서 약 50 ng/mL 이상의 화합물(**A**)의 혈장 농도, C_1을 달성하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 90

제88항 또는 제89항에 있어서, 상기 혈장 농도, C_1이 적어도 약 4시간 동안 유지되는, 방법.

청구항 91

약 20 mg 내지 약 200 mg의 화합물(**A**) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학 조성물:



화합물 (A)

청구항 92

제91항에 있어서, 약 20 mg, 약 40 mg, 약 80 mg, 약 120 mg, 또는 약 160 mg의 화합물(**A**) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 약학 조성물.

청구항 93

제92항에 있어서, 약 40 mg의 화합물(**A**) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 약학 조성물.

청구항 94

제91항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 캡슐 또는 정제를 포함하는, 약학 조성물.

청구항 95

제24항에 있어서, 하나 이상의 캡슐을 포함하고, 상기 하나 이상의 캡슐이 임의의 부형제 없이 화합물(**A**) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 함유하는, 약학 조성물.

청구항 96

제91항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물(**A**)의 숙시네이트 염을 포함하는, 약학 조성물.

청구항 97

제96항에 있어서, 화합물(**A**)의 숙시네이트 염의 다형체 형태-I을 포함하는, 약학 조성물.

청구항 98

제71항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 제91항 내지 제97항 중 어느 한 항의 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 교차 참조

[0002] 본 PCT 출원은 2018년 5월 14일에 출원된 U.S. 가출원 번호 62/671,166 및 2018년 5월 14일에 출원된 U.S. 가출원 번호 62/671,182의 이익을 청구한다. 이들 문서 각각은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 기술 분야

[0004] 본 개시는 돌연변이체 표피 성장 인자 수용체(EGFR)에 대한 억제 활성을 갖는 피리미딘 유도체의 약학 염 및 다형체 형태에 관한 것이다. 본 개시는 추가로 피리미딘 유도체의 제조 방법 및 피리미딘 유도체의 약학 염 및 다형체 형태에 관한 것이다.

[0005] 본 개시는 추가로 피리미딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물 및 피리미딘 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는 방법 또는 투약 요법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0006] 폐암은 비-소세포 폐암(NSCLC), 소세포 폐암(SCLC), 및 신경내분비 종양으로 이루어진다. 미국내 NSCLC 환자(10,000건/년)의 대략 10% 및 동아시아에서의 35%가 종양-연관 표피 성장 인자 수용체(EGFR) 돌연변이를 갖는 것으로 보고된다. New England J. Med. 2004; 350(21):2129-39.

[0007] EGFR(대안적으로 ErbB1 또는 HER1로 명명됨)은 증식 및 아폽토시스를 조절하는 신호 전달 경로에 관여되는 막통과 수용체 티로신 키나제의 ErbB 패밀리의 일부이다. EGFR의 억제제는 일부 환자에 있어서 효과적인 치료법으로 나타났으며 종양학에서 치료적 개입을 위해 중요한 표적을 나타낸다. EGFR을 표적화하는 억제제의 개발 및 임상 적용은 새로운 폐암 치료법뿐만 아니라 더 넓은 분야의 표적화된 암 치료법을 위한 중요한 식견을 제공한다. *Nature Review Cancer* 2007; 7, 169-181 (march 2007).

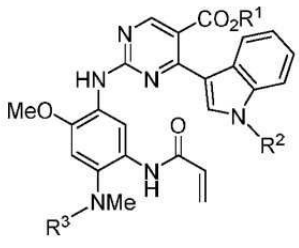
[0008] 약학 화합물의 제조에 있어서 주된 우려사항은 활성 성분의 안정성이다. 활성 성분은 이상적으로는 일관된 가공 파라미터 및 약학 품질을 보장하기 위해 안정한 결정질 형태를 갖는다. 불안정한 활성 성분은 제조 방법의 재현성에 영향을 미칠 수 있고 이에 따라 높은 품질 및 약학 조성물의 제형물에 부과되는 엄격한 요건을 충족하지 않는 최종 제형물로 이어질 수 있다.

[0009] 따라서 신규한 EGFR 억제제, EGFR 억제제의 추가적인 안정한 형태, 및 EGFR 억제제의 제조를 위한 개선된 제조 방법에 대한 지속적인 필요성이 존재한다.

[0010] 또한, 개발 중인 투여량 및 투약 요법을 포함하는, 약학 조성물 및 치료 방법의 추가 개발에 대한 필요성이 존재한다.

발명의 내용

[0011] 하나의 구현예에서, 본 개시는 화학식 (*I*)의 EGFR 억제제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 개선된 제조 방법을 제공한다:

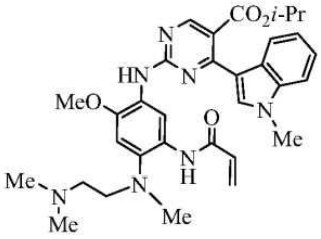


(*I*)

[0012]

[0013] 상기에서, R^1 은 알킬이고; R^2는 H 또는 알킬이고; 그리고 R^3은 아미노 또는 헤테로사이클로알킬로 치환된 알킬이다.

[0014] 또 다른 구현예에서, 본 개시는 화합물(**A**)의 EGFR 억제제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 제조 방법을 제공한다:



화합물 (A)

[0015]

[0016] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물(A)의 신규한 다형체 형태 및 이의 제조 방법을 제공한다.

[0017] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물(A)의 다양한 약학적으로 허용 가능한 염의 신규한 다형체 형태 및 이의 제조 방법을 제공한다.

[0018] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물(A)의 숙시네이트 염, 이의 신규한 다형체 형태, 및 이의 제조 방법을 제공한다.

[0019] 일부 구현예에서, 본 개시는 본원에서 기재되는 EGFR 억제제, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 다형체 형태, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0020] 일부 구현예에서, 본 개시는 돌연변이체 EGFR과 연관된 암을 치료하기 위해 이를 필요로 하는 대상체에 대한 치료 유효량의 본원에서 기재되는 EGFR 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 다형체 형태의 투여를 제공한다.

[0021] 일부 구현예에서, 본 개시는 비-소세포 폐암(NSCLC) 및 소세포 폐암(SCLC), 결장직장암, 췌장암, 두부경부암, 유방암, 난소암, 자궁암, 위암, 방광암, 교종, 또는 위암을 비제한적으로 포함하는, 암을 앓는 대상체에 대한 치료 유효량의 본원에서 기재되는 EGFR 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 다형체 형태의 투여를 제공한다.

[0022] 일부 구현예에서, 본 개시는 비제한적으로 폐암(NSCLC 및 SCLC 포함), 결장직장암, 췌장암, 두부경부암, 유방암, 난소암, 자궁암, 위암, 방광암, 교종, 또는 위암과 같은 암 치료용 약제의 제조를 위한 본원에서 기재되는 EGFR 억제제, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 다형체 형태의 사용을 제공한다.

[0023] 일부 구현예에서, EGFR 억제제는 화학식 (*I*)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0024] 일부 구현예에서, EGFR 억제제는 화합물(A)의 다형체 형태-I이다.

[0025] 일부 구현예에서, EGFR 억제제는 화합물(A), 또는 화합물(A)의 숙시네이트 염이다.

[0026] 일부 구현예에서, EGFR 억제제는 실질적으로 결정질 형태인 화합물(A)의 숙시네이트 염이다.

[0027] 일부 구현예에서, EGFR 억제제는 화합물(A)의 숙시네이트 염의 다형체 형태-I이다.

[0028] 일부 구현예에서, 본 개시는 돌연변이체 EGFR 또는 돌연변이체 HER2와 연관된 장애의 치료 방법으로서, 상기 장애를 필요로 하는 환자에게 화합물(A) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 1일 약 80 mg 내지 약 200 mg의 용량으로 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.

[0029] 일부 구현예에서, 화합물(A) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 1일 2회 약 40 mg 내지 약 100 mg 또는 1일 1회 약 80 mg 내지 약 200 mg의 용량으로 투여된다.

[0030] 일부 구현예에서, 화합물(A) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 1일 2회 약 60 mg 내지 약 80 mg 또는 1일 1회 약 120 mg 내지 약 160 mg의 용량으로 투여된다.

[0031] 일부 구현예에서, 화합물(A) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 1일 약 120 mg 또는 약 160 mg의 용량으로 투여된다.

[0032] 일부 구현예에서, 화합물(A) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 1일 2회 약 60 mg 또는 약 80 mg의 용량으로 투여된다.

[0033] 일부 구현예에서, 화합물(A) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 1일 2회 약 60 mg의 용량으로 투여된다.

[0034] 일부 구현예에서, 화합물(A) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 1일 2회 약 80 mg의 용량으로 투여된다.

[0035] 일부 구현예에서, 화합물(A) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회 약 120 mg의 용량으로 투여된다.

[0036] 일부 구현예에서, 화합물(A) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회 약 160 mg의 용량으로 투여된다.

[0037] 일부 구현예에서, 화합물(A) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 경구 투여된다.

[0038] 일부 구현예에서, 화합물(A) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 고체 투여형이다.

[0039] 일부 구현예에서, 고체 투여형은 캡슐 또는 정제이다.

[0040] 일부 구현예에서, 화합물(A) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 28-일 사이클로 투여된다.

[0041] 일부 구현예에서, 화합물(A) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 21-일 사이클로 투여된다.

[0042] 일부 구현예에서, 화합물(A) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 적어도 연속 7일 동안 1일 1회 이상(예컨대, 1일 1회 또는 1일 2회) 투여된다.

[0043] 일부 구현예에서, 화합물(A) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 적어도 연속 21 또는 28일 동안 1일 1회 이상(예컨대, 1일 1회 또는 1일 2회) 투여된다.

[0044] 일부 구현예에서, 장애는 엑손 20 도메인에 하나 이상의 삽입 돌연변이를 갖는 돌연변이체 EGFR과 연관된다.

[0045] 일부 구현예에서, 장애는 엑손 20 도메인에 하나 이상의 결실 돌연변이를 갖는 돌연변이체 EGFR과 연관된다.

[0046] 일부 구현예에서, 장애는 엑손 20 도메인에 하나 이상의 삽입 돌연변이를 갖는 돌연변이체 HER2와 연관된다.

[0047] 일부 구현예에서, 장애는 엑손 20 도메인에 하나 이상의 결실 돌연변이를 갖는 돌연변이체 HER2와 연관된다.

[0048] 일부 구현예에서, 장애는 돌연변이체 EGFR 또는 돌연변이체 HER2와 연관된 암이다.

[0049] 일부 구현예에서, 암은 폐암, 결장직장암, 췌장암, 두부경부암, 유방암, 난소암, 자궁암, 또는 위암이다.

[0050] 일부 구현예에서, 암은 비-소세포 폐암이다.

[0051] 일부 구현예에서, 암은 유방암이다.

[0052] 일부 구현예에서, 화합물(A)은 돌연변이체 EGFR 또는 돌연변이체 HER2와 연관된 장애의 치료를 위해 숙시네이트 염으로 제공된다.

[0053] 일부 구현예에서, 화합물(A)은 돌연변이체 EGFR 또는 돌연변이체 HER2와 연관된 장애의 치료를 위해 숙시네이트 염의 다형체 형태-I로 제공된다.

[0054] 일부 구현예에서, 돌연변이체 EGFR 또는 돌연변이체 HER2와 연관된 장애의 치료는 환자에서 돌연변이체 EGFR 또는 돌연변이체 HER2와 연관된 장애의 치료 동안 약 40 ng/mL 이상의 화합물(A)의 혈장 농도, C_1의 달성을 추가로 포함한다.

[0055] 일부 구현예에서, 혈장 농도, C_1은 돌연변이체 EGFR 또는 돌연변이체 HER2와 연관된 장애의 치료 동안 약 50 ng/mL 이상이다.

[0056] 일부 구현예에서, 혈장 농도, C_1은 돌연변이체 EGFR 또는 돌연변이체 HER2와 연관된 장애의 치료 동안 적어도 약 4시간 동안 유지된다.

[0057] 일부 구현예에서, 본 개시는 약 40 mg 내지 약 200 mg의 화합물(A) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

[0058] 일부 구현예에서, 약학 조성물은 약 20 mg 내지 약 160 mg의 화합물(A) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0059] 일부 구현예에서, 약학 조성물은 약 20 mg, 약 40 mg, 약 60 mg, 약 80 mg, 약 120 mg, 또는 약 160 mg의 화합물(A) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0060] 일부 구현예에서, 약학 조성물은 약 40 mg의 화합물(A) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0061] 일부 구현예에서, 약학 조성물은 하나 이상의 캡슐 또는 정제를 포함한다.

[0062] 일부 구현예에서, 약학 조성물은 하나 이상의 캡슐을 포함하며, 여기서 하나 이상의 캡슐은 임의의 부형제 없이 화합물(A) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 함유한다.

[0063] 일부 구현예에서, 약학 조성물은 화합물(A)의 숙시네이트 염을 포함한다.

[0064] 일부 구현예에서, 약학 조성물은 화합물(A)의 숙시네이트 염의 다형체 형태-I을 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0065] 도 1 은 화합물(A)의 무수 자유 염기의 다형체 형태-I에 대한 XRPD 데이터이다.

도 2는 화합물(A)의 무수 자유 염기의 다형체 형태-I에 대한 DSC 프로필이다.

도 3은 화합물(A)의 무수 자유 염기의 다형체 형태-I에 대한 TG/DTA 프로필이다.

도 4는 화합물(A)의 숙시네이트 염의 다형체 형태-I에 대한 XRPD 데이터이다.

도 5는 화합물(A)의 숙시네이트 염의 다형체 형태-I에 대한 DSC 프로필이다.

도 6은 화합물(A)의 숙시네이트 염의 다형체 형태-I에 대한 TG/DTA 프로필이다.

도 7은 화합물(A)의 숙시네이트 염의 다형체 형태-III에 대한 XRPD 데이터이다.

도 8은 화합물(A)의 하이드로브로마이드 염의 다형체 형태-I에 대한 XRPD 데이터이다.

도 9는 화합물(A)의 하이드로브로마이드 염의 다형체 형태-I에 대한 DSC 프로필이다.

도 10은 화합물(A)의 하이드로브로마이드 염의 다형체 형태-I에 대한 TG/DTA 프로필이다.

도 11은 화합물(A)의 하이드로클로라이드 염의 다형체 형태-I에 대한 XRPD 데이터이다.

도 12는 화합물(A)의 하이드로클로라이드 염의 다형체 형태-I에 대한 DSC 프로필이다.

도 13은 화합물(A)의 하이드로클로라이드 염의 다형체 형태-I에 대한 TG/DTA 프로필이다.

도 14는 화합물(A)의 설페이트 염의 다형체 형태-I에 대한 XRPD 데이터이다.

도 15a는 화합물(A)의 설페이트 염의 다형체 형태-I에 대한 1차 가열 사이클 동안의 DSC 프로필이다.

도 15b는 화합물(A)의 설페이트 염의 다형체 형태-I에 대한 2차 가열 사이클 동안의 DSC 프로필이다.

도 16은 화합물(A)의 설페이트 염의 다형체 형태-I에 대한 TG/DTA 프로필이다.

도 17은 화합물(A)의 토실레이트 염의 다형체 형태-I에 대한 XRPD 데이터이다.

도 18은 화합물(A)의 토실레이트 염의 다형체 형태-I에 대한 DSC 프로필이다.

도 19는 화합물(A)의 토실레이트 염의 다형체 형태-I에 대한 TG/DTA 프로필이다.

도 20은 화합물(A)의 메실레이트 염의 다형체 형태-III에 대한 XRPD 데이터이다.

도 21은 화합물(A)의 메실레이트 염의 다형체 형태-III에 대한 DSC 프로필이다.

도 22는 화합물(A)의 메실레이트 염의 다형체 형태-III에 대한 TG/DTA 프로필이다.

도 23은 화합물(A)의 옥살레이트 염의 다형체 형태-III에 대한 XRPD 데이터이다.

도 24는 화합물(A)의 옥살레이트 염의 다형체 형태-III에 대한 DSC 프로필이다.

도 25는 화합물(A)의 옥살레이트 염의 다형체 형태-III에 대한 TG/DTA 프로필이다.

도 26은 화합물(A)의 푸마레이트 염의 다형체 형태-II에 대한 XRPD 데이터이다.

도 27은 화합물(A)의 푸마레이트 염의 다형체 형태-II에 대한 DSC 프로필이다.

도 28은 화합물(A)의 푸마레이트 염의 다형체 형태-II에 대한 TG/DTA 프로필이다.

도 29는 화합물(A)의 푸마레이트 염의 다형체 형태-I에 대한 XRPD 데이터이다.

도 30은 화합물(**A**)의 히푸레이트 염의 다형체 형태-I에 대한 XRPD 데이터이다.

도 31은 화합물(**A**)의 히푸레이트 염의 다형체 형태-I에 대한 DSC 프로필이다.

도 32는 화합물(**A**)의 히푸레이트 염의 다형체 형태-I에 대한 TG/DTA 프로필이다.

도 33은 NSCLC 환자에서 1일 1회 화합물(A)의 경구 투여 후 화합물(**A**)의 평균 혈장 농도-시간 프로필이다.

도 34는 NSCLC 환자에서 1일 1회 화합물(A)의 경구 투여 후 화합물(**A**)의 평균 혈장 농도-시간 프로필이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0066] 정의

[0067] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명에 속하는 분야의 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 따라서, 하기 용어는 하기 의미를 갖는 것으로 의도된다:

[0068] 본 명세서 및 청구범위에서 사용되는 단수 형태 "a", "an" 및 "the"에는 문맥상 명확히 달리 나타내지 않는 한, 복수의 언급이 포함된다.

[0069] 본원에서 사용되는 "QD"는 1일 1회를 나타내며 "BID"는 1일 2회를 나타낸다.

[0070] 본원에서 사용되는 "제제" 또는 "생물학적 활성제" 또는 "제2 활성제"는 생물학적, 약학적, 또는 화학적 화합물 또는 다른 모이어티를 나타낸다. 비제한적 예에는 단순 또는 복합 유기 또는 무기 분자, 펩타이드, 단백질, 올리고뉴클레오타이드, 항체, 항체 유도체, 항체 단편, 비타민, 비타민 유도체, 탄수화물, 독소, 또는 화학치료 화합물, 및 이의 대사물질이 포함된다. 다양한 화합물, 예를 들어, 소분자 및 올리고머(예컨대, 올리고펩타이드 및 올리고뉴클레오타이드), 및 다양한 코어 구조에 기반한 합성 유기 화합물이 합성될 수 있다. 또한, 다양한 천연 원천이 식물 또는 동물 추출물 등과 같은 활성 화합물을 제공할 수 있다. 당업자는 본 개시의 제제의 구조적 성질에 관해 제한이 존재하지 않음을 쉽게 인식할 수 있다.

[0071] 본원에서 사용되는 "길항제" 및 "억제제"는 상호 교환적으로 사용되며, 이들은 표적 단백질 또는 폴리펩타이드의 활성 또는 발현을 억제하는 것과 같이, 표적 단백질 또는 폴리펩타이드의 생물학적 기능을 억제하는 능력을 갖는 화합물 또는 제제를 나타낸다. 따라서, 용어 "길항제" 및 "억제제"는 표적 단백질 또는 폴리펩타이드의 생물학적 역할의 맥락에서 정의된다. 본원에서 일부 길항체는 표적과 특이적으로 상호작용하지만(예컨대, 이에 결합하지만), 표적 단백질 또는 폴리펩타이드의 신호 전달 경로의 다른 구성원과 상호작용하여 그 표적 단백질 또는 폴리펩타이드의 생물학적 활성을 억제하는 화합물도 상기 정의 내에 구체적으로 포함된다. 길항제에 의해 억제되는 생물학적 활성의 비제한적 예에는 종양의 발생, 성장, 또는 확산, 또는 자가면역 질환에서 발현되는 바와 같은 요망되지 않는 면역 반응과 연관된 것들이 포함된다.

[0072] 본원에서 사용되는 "항암제", "항-종양제" 또는 "화학치료제"는 신생물 병태의 치료에서 유용한 임의의 제제를 나타낸다. 하나의 클래스의 항암제는 화학치료제를 포함한다. "화학치료법"은 정맥내, 경구, 근육내, 복강내, 방광내, 피하, 경피, 협측, 또는 흡입을 포함하는 다양한 방법에 의해 또는 좌약 형태로의 암 환자에 대한 하나 이상의 화학치료 약물 및/또는 다른 제제의 투여를 의미한다.

[0073] 본원에서 사용되는 "세포 증식"은 세포 분열 결과로서 세포수가 변화된 현상을 나타낸다. 상기 용어는 또한 세포 형태가 증식 신호와 일치하게 변화된(예컨대, 크기가 증가된) 세포 성장을 포괄한다.

[0074] 본원에서 사용되는 개시된 화합물의 "투여"는 본원에서 논의되는 임의의 적합한 제형 또는 투여 경로를 사용하는, 본원에서 기재되는 화합물 또는 이의 전구약물 또는 다른 약학적으로 허용 가능한 유도체의 대상체에 대한 전달을 포괄한다.

[0075] 본원에서 사용되는 "공동-투여", "와의 조합으로 투여되는", 및 이의 문법적 균등부는 제제 및/또는 이의 대사물질이 모두 동일한 시간에 대상체에 존재하도록 하는 대상체에 대한 2개 이상의 제제의 투여를 포괄한다. 공동-투여에는 별도 조성물로의 동시 투여, 별도 조성물로 상이한 시간에서의 투여, 또는 두 제제가 모두 존재하는 단일 고정 용량 조성물로의 투여가 포함된다.

[0076] 본원에서 사용되는 생물학적 활성제에 적용되는 "선택적 억제" 또는 "선택적으로 억제한다"는 표적과의 직접적 또는 간접적 상호작용을 통한, 표적을-벗어난 신호전달 활성 대비 표적 신호전달 활성을 선택적으로 감소시키는 제제의 능력을 나타낸다. 예를 들어, 야생형 EGFR 대비 엑손 20 돌연변이체 EGFR을 선택적으로 억제하는 화합물

은 야생형 EGFR 이소형에 대한 화합물의 활성 대비 돌연변이된 EGFR에 대해 적어도 약 2x(예컨대, 적어도 약 3x, 약 5x, 약 10x, 약 20x, 약 50x, 또는 약 100x)의 활성을 갖는다.

[0077] 본원에서 사용되는 "생체내"는 대상체의 체내에서 일어나는 이벤트를 나타낸다. 생체내에는 또한 래트, 마우스, 기니피그 등과 같은 설치류에서 발생하는 이벤트가 포함된다.

[0078] 본원에서 사용되는 "시험관내"는 대상체의 신체 외부에서 일어나는 이벤트를 나타낸다. 예를 들어, 시험관내 검정은 대상체 외부에서 수행되는 임의의 검정을 포괄한다. 시험관내 검정은 살아있는 또는 죽은 세포가 채택되는 세포-기반 검정을 포괄한다. 시험관내 검정은 또한 온전한 세포가 채택되지 않는 무세포 검정을 포괄한다.

[0079] 본원에서 사용되는 "돌연변이체 EGFR-매개 장애"는 임의의 그 엑손에 하나 이상의 돌연변이를 갖는 EGFR과 연관된 비정상 EGFR-매개 신호전달 경로가 관여되는 질환 또는 병태를 나타내며 엑손 20 도메인에 하나 이상의 돌연변이를 갖는 것이 포함된다. 하나의 구현예에서, 돌연변이체 EGFR은 엑손 20 도메인에 하나 이상의 돌연변이를 갖는다. 일부 구현예에서, 돌연변이체 EGFR-매개 장애는 엑손 20 도메인에 하나 이상의 돌연변이를 갖는 EGFR과 연관될 수 있다.

[0080] 본원에서 사용되는 "돌연변이체 HER2-매개 장애"는 임의의 그 엑손에 하나 이상의 돌연변이를 갖는 HER2와 연관된 비정상 HER2-매개 신호전달 경로가 관여되는 질환 또는 병태를 나타내며 엑손 20 도메인에 하나 이상의 돌연변이를 갖는 것이 포함된다. 하나의 구현예에서, 돌연변이체 HER2는 엑손 20 도메인에 하나 이상의 돌연변이를 갖는다. 일부 구현예에서, 돌연변이체 HER2-매개 장애는 엑손 20 도메인에 하나 이상의 돌연변이를 갖는 HER2와 연관될 수 있다.

[0081] 본원에서 사용되는 "치료 효과"는 상술된 바와 같은 치료적 이익을 포괄한다. "예방 효과"에는 질환 또는 병태의 출현 지연 또는 제거, 질환 또는 병태의 증상 개시 지연 또는 제거, 질환 또는 병태의 진행 완화, 정지, 또는 역전, 또는 이의 임의의 조합이 포함된다.

[0082] 본원에서 사용되는 "유효량" 또는 "치료 유효량"은 비제한적으로 아래에서 예시되는 바와 같은 질환 치료를 포함하는, 의도된 적용을 일으키기 충분한 본원에서 기재되는 화합물 또는 약학 조성물의 양을 나타낸다. 일부 구현예에서, 암 세포의 성장 또는 확산의 검출 가능한 사멸 또는 억제를 위해 효과적인 양; 종양의 크기 또는 수; 또는 암의 수준, 단계, 진행 또는 중증도의 다른 척도. 치료 유효량은 의도되는 적용(시험관내 또는 생체내), 또는 대상체의 체중 및 연령, 질환 병태의 중증도, 투여 방식 등과 같은 치료받는 대상체 및 질환 병태에 따라 변할 수 있고, 이는 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 이 용어는 세포 이동의 감소와 같은, 표적 세포에서의 특정 반응을 유도할 용량에도 적용된다. 구체 용량은, 예를 들어, 선택된 특정 화합물, 대상체의 종 및 이의 연령/기존 건강 상태 또는 건강 상태에 대한 위험, 추적될 투약 요법, 질환의 중증도, 다른 제제와의 조합으로 투여되는지 여부, 투여 시점, 투여되는 조직, 및 운반되는 물리적 전달 시스템에 따라 변할 것이다.

[0083] 용어 "치료", "치료하는", "경감시키는", "관리하는" 및 "완화하는"은 본원에서 상호 교환적으로 사용된다. 이들 용어는 비제한적으로 치료적 이익을 포함하는 유익한 또는 요망되는 결과를 수득하기 위한 접근을 나타낸다. 용어 "치료적 이익'은 치료받는 기저 장애의 박멸 또는 완화를 나타낸다. 또한, 치료적 이익은 환자가 여전히 기저 장애를 겪을 수 있음에도 불구하고, 환자에서 개선이 관찰되도록 하는 기저 장애와 연관된 하나 이상의 생리적 증상의 박멸 또는 완화로 달성된다. "예방적 이익"에 있어서, 약학 화합물 및/또는 조성물은 특정 질환의 발생 위험이 있는 환자에게, 또는 상기 질환의 진단이 수행될 수 없었더라도 질환의 하나 이상의 생리적 증상을 보고하는 환자에게 투여될 수 있다.

[0084] 투여가 고려되는 "대상체" 용어에는 비제한적으로 인간(즉, 모든 연령군의 남성 또는 여성, 예컨대 소아 대상체(예컨대, 영유아, 어린이, 청소년) 또는 성인 대상체(예컨대, 청년, 중년 또는 노년)) 및/또는 다른 영장류(예컨대, 게잡이 원숭이, 붉은털 원숭이); 소, 돼지, 말, 양, 염소, 고양이, 및/또는 개와 같은 상업적으로 관련된 포유류를 포함하는 포유류; 및/또는 닭, 오리, 거위, 메추라기, 및/또는 칠면조와 같은 상업적으로 관련된 조류를 포함하는 조류가 포함된다.

[0085] 용어 "약학적으로 허용 가능한 형태"에는 비제한적으로 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물, 입체이성질체, 및 다형체 형태가 포함된다.

[0086] 특정 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 형태는 약학적으로 허용 가능한 염이다. 본원에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"은 철저한 의학적 판단 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알러지 반응 등이 없이 대상체의 조직과 접촉하여 사용하기 위해 적합하며, 합리적인 이익/위험 비에 부합하는 염을 나타낸다. 약학적으로 허용 가능한 염은 당분야에 잘 알려져 있다. 예를 들어, Berge 등은 J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66:1-

19에서 약학적으로 허용 가능한 염을 상세히 기재한다. 본원에서 제공되는 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염에는 적합한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유도된 것들이 포함된다. 약학적으로 허용 가능한, 무독성 산 부가 염의 예는 염화수소산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산과 같은 무기 산 또는 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산 또는 말론산과 같은 유기산으로 또는 이온 교환과 같이 당분야에서 사용되는 다른 방법을 사용하여 형성된 아미노기의 염이다. 다른 약학적으로 허용 가능한 염에는 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠설포네이트, 베실레이트, 벤조에이트, 바이설페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르설포네이트, 시트레이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로요오다이드, 2-하이드록시-에탄설포네이트, 락토바이오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 설페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔설포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등이 포함된다. 일부 구현예에서, 염이 유도될 수 있는 유기 산에는, 예를 들어, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 락트산, 트리플루오르아세트산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산 등이 포함된다.

[0087] 특정 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 염은 숙시네이트 염, 푸마레이트 염, 히푸레이트 염, 옥살레이트 염, 메실레이트 염, 토실레이트 염, 설페이트 염, 하이드로클로라이드 염, 또는 하이드로브로마이드 염이다.

[0088] 특정 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 형태는 "용매화물"(예컨대, 수화물)이다. 본원에서 사용되는 용매 "용매화물"은 비-공유 분자간력에 의해 결합된 화학양론적 또는 비-화학양론적 양의 용매가 추가로 포함되는 화합물을 나타낸다. 용매화물은 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염일 수 있다. 용매가 물인 경우, 용매화물은 "수화물"이다. 약학적으로 허용 가능한 용매화물 및 수화물은, 예를 들어, 1 내지 약 100개, 또는 1 내지 약 10개, 또는 1 내지 약 2개, 약 3개 또는 약 4개의 용매 또는 물 분자가 포함될 수 있는 복합체이다. 본원에서 사용되는 용어 "화합물"은 화합물 및 화합물의 용매화물뿐만 아니라 이의 혼합물을 포괄하는 것으로 이해될 것이다.

[0089] 특정 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 형태는 전구약물이다. 본원에서 사용되는 용매 "전구약물"은 생체내 변환되어 개시된 화합물 또는 화합물의 약학적으로 허용 가능한 형태를 산출하는 화합물을 나타낸다. 전구약물은 대상체에 투여되는 경우 비활성일 수 있지만, 예를 들어, 가수분해(예컨대, 혈중 가수분해)에 의해, 생체내에서 활성 화합물로 전환된다. 특정 경우에서, 전구약물은 모체 화합물에 비해 개선된 물리적 및/또는 전달 특성을 갖는다. 전구약물은 대상체에 투여되는 경우(예컨대, 경구 투여 후 혈액 내로의 증강된 흡수를 허용하여) 또는 모체 화합물 대비 관심 생물학적 구획(예컨대, 뇌 또는 림프계)으로의 전달을 증강시켜 화합물의 생체이용률을 증가시킬 수 있다. 예시적인 전구약물에는 모체 화합물 대비, 장막을 통해 증강된 수용성 또는 능동 수송을 갖는 개시된 화합물의 유도체가 포함된다.

[0090] 용어 "약학적으로 허용 가능한 담체" 또는 "약학적으로 허용 가능한 부형제"에는 임의의 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 항균제 및 항진균제, 등장성 제제 및 흡수 지연제 등이 포함된다. 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제는 개시된 화합물의 약리학적 활성을 파괴하지 않으며 치료량의 화합물을 전달하기 충분한 용량으로 투여되는 경우 무독성이다. 약학 활성 성분에 대한 이러한 매질 및 제제의 사용은 당분야에 잘 알려져 있다. 임의의 통상적 매질 또는 제제가 활성 성분과 비상용성인 경우를 제외하고, 본원에서 개시되는 치료 조성물에서의 그 사용이 고려된다. 약학적으로 허용 가능한 담체 및 부형제의 비제한적 예에는 락토스, 글루코스 및 수크로스와 같은 당; 옥수수 전분 및 감자 전분과 같은 전분; 셀룰로스 및 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트와 같은 그 유도체; 분말화된 트래거캔스; 맥아; 젤라틴; 활석; 코코아 버터 및 좌약 왁스; 땅콩유, 면실유, 잇꽃유, 참기름, 올리브유, 옥수수유 및 대두유와 같은 오일; 폴리에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜과 같은 글리콜; 에틸 올레에이트 및 에틸 라우레이트와 같은 에스테르; 한천; 마그네슘 하이드록사이드 및 알루미늄 하이드록사이드와 같은 완충제; 알긴산; 등장성 식염수; 링거 용액; 에틸 알코올; 인산염 완충 용액; 나트륨 라우릴 설페이트 및 마그네슘 스테아레이트와 같은 무독성 상용성 윤활제; 착색제; 이형제; 코팅제; 감미제, 풍미제 및 방향제; 보존제; 항산화제; 이온 교환제; 알루미나; 알루미늄 스테아레이트; 레시틴; d-아토코페롤 폴리에틸렌글리콜 1000 숙시네이트와 같은 자가유화성 약물 전달 시스템(SEDDS); Tweens 또는 다른 유사한 중합체성 전달 매트릭스와 같은 약학 투여형에서 사용되는 계면활성제; 인간 혈청 알부민과 같은 혈청 단백질; 글리신; 소르브산; 칼륨 소르베이트; 포화 식물성 지방산의 부분 글리세리드 혼합물; 물, 염 또는 프로타민

설페이트, 2나트륨 하이드로겐 포스페이트, 칼륨 하이드로겐 포스페이트, 나트륨 클로라이드, 및 아연 염과 같은 전해질; 콜로이드성 실리카; 마그네슘 트리실리케이트; 폴리비닐 피롤리돈; 셀룰로스계 성분; 폴리아크릴레이트; 왁스; 및 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체가 포함된다. α-, β-, 및 ɣ-사이클로덱스트린과 같은 사이클로덱스트린, 또는 2- 및 3-하이드록시프로필-사이클로덱스트린을 포함하는 하이드록시알킬사이클로덱스트린과 같은 화학적으로 변형된 유도체, 또는 다른 가용화된 유도체가 또한 본원에서 기재되는 화합물의 전달을 증강시키기 위해 사용될 수 있다.

[0091] 용어 "다형체 형태" 또는 "결정질"은 구성 원자, 분자, 또는 이온이 고도로 규칙적인 화학적 구조를 갖는 정규 배열된, 반복 3차원 패턴으로 패킹되는 고체를 나타낸다. 특히, 결정질 화합물 또는 염은 하나 이상의 결정질 형태로서 제조될 수 있다. 상기 적용 목적을 위해, 용어 "다형체 형태", "다형체" 또는 "결정질 형태"는 동의어이다.

[0092] 용어 "용액"은 적어도 부분적으로 용해된 성분(들)을 함유하고; 용해되지 않은 성분(들)을 함유할 수 있는 용매를 나타낸다.

[0093] 용어 "XRPD"는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다. XRPD의 이론의 논의는 Stout & Jensen, X-Ray Structure Determination; A Practical Guide, MacMillan Co., New York, N.Y. (1968)에서 확인될 수 있다.

[0094] 용어 "실온" 및 "상온"은 본원에서 상호 교환적으로 사용된다. 이들 용어는 주변 환경의 온도를 나타낸다.

[0095] 용어 "수화물"은 용매 분자가 정의된 화학양론적 양으로 존재하는 H_2O인 용매화물을 나타내며, 예를 들어, 반수화물, 1수화물, 2수화물, 및 3수화물이 포함된다.

[0096] 용어 "씨드화(seeding)" 또는 "씨드화 물질"은 결정화를 개시하기 위한 용액 또는 혼합물로의 소량의 결정질 물질의 첨가를 나타낸다.

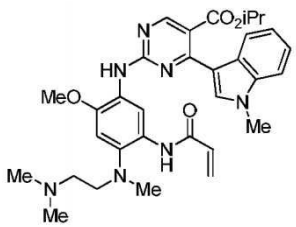
[0097] "알킬"은 탄소 및 수소 원자만으로 구성되는 직쇄 또는 분기쇄 포화 탄화수소쇄 라디칼을 나타낸다. 예에는 비제한적으로 메틸, 에틸, 프로필(n-프로필, 이소프로필), 부틸(n-부틸, sec-부틸, 이소부틸, tert-부틸) 등이 포함된다. 알킬기는 전형적으로 1 내지 6개 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 3개 또는 1 내지 4개 탄소 원자와 같이 1 내지 10개 탄소 원자를 함유하며, 치환 또는 비치환일 수 있다. 적합한 치환기에는 비제한적으로 아미노, 헤테로사이클로알킬, 하이드록시, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, t-부톡시, NO_2, CN, 옥소, 아실, F, Cl, Br 등이 포함된다.

[0098] "아미노"는 -NRR기를 나타내며, 여기서 각각의 R은 수소 및 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0099] "헤테로사이클로알킬"은 임의의 5 내지 6-원 비-방향족 고리를 나타내며, 이는 포화 또는 불포화일 수 있고, 치환 또는 비치환일 수 있고, 탄소 원자(들)에 부가하여, 질소, 산소, 인, 또는 황과 같은 적어도 하나의 헤테로원자를 함유한다. 예에는 비제한적으로 테트라하이드로푸라닐, 디하이드로푸라닐, 피롤리디닐, 1-메틸피롤리디닐, 테트라하이드로티오페닐, 디하이드로티오페닐, 디하이드로피롤릴 및 피롤릴-2,5-디온, 피라졸리닐, 피페리디닐, 또는 피페라지닐이 포함된다. 일부 구현예에서, 헤테로사이클로알킬은 탄소 원자(들)에 부가하여, 적어도 하나의 질소를 함유한다. 질소 함유 헤테로사이클로알킬은 선택적으로 산화되거나 사차화될 수 있다. 적합한 치환기에는 비제한적으로 아미노, 알킬, 하이드록시, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, t-부톡시, NO_2, CN, 옥소, 아실, F, Cl, Br 등이 포함된다.

[0100] 화합물(A)

[0101] 화합물(A)은 하기 구조를 갖는다:



화합물 (A).

[0102]

[0103] 화합물(A)에 대한 화학명은 프로판-2-일 2-[5-(아크릴로일아미노)-4-{[2-(디메틸아미노)에틸](메틸)아미노}-

2-메톡시아닐리노]-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트이다.

[0104] 일부 구현예에서, 화합물(A)은 자유 염기로 제공된다.

[0105] 일부 구현예에서, 화합물(A)은 자유 염기의 다형체 형태-I로 제공된다.

[0106] 일부 구현예에서, 화합물(A)은 화합물(A)의 숙시네이트 염으로 제공된다.

[0107] 일부 구현예에서, 화합물(A)은 화합물(A)의 숙시네이트 염의 다형체 형태로 제공된다.

[0108] 일부 구현예에서, 화합물(A)은 화합물(A)의 숙시네이트 염의 다형체 형태-I로 제공된다.

[0109] 일부 구현예에서, 화합물(A)은 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 또는 전구약물과 같은 약학적으로 허용 가능한 형태로 제공된다.

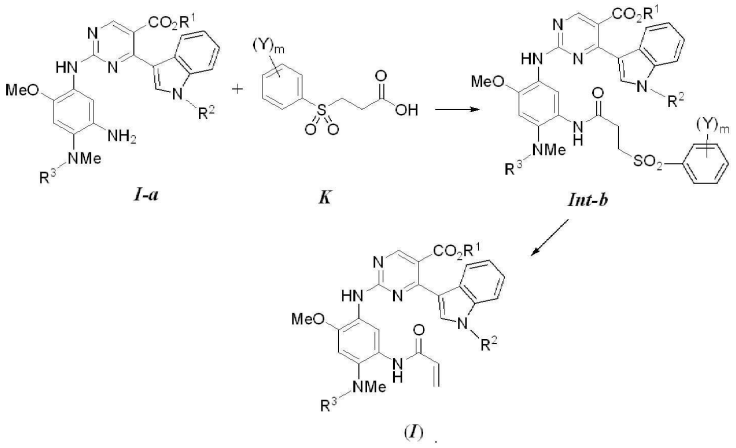
[0110] 화합물(A) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 또는 전구약물은 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 WO 2015/195228에 기재되는 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0111] 자유 염기, 숙시네이트 염, 또는 (자유 염기 또는 숙시네이트 염의) 다형체 형태-I로서의 화합물(A)은 실시예 1 및 2에 따라 제조될 수 있다.

[0112] EGFR 억제제의 제조 방법

[0113] 특정 구현예에서, 본 개시는 반응식 I에 개략된 화학식 (*I*)의 피리미딘 유도체의 제조 방법을 제공한다.

[0114] [반응식 I]

[0115] 

[0116] 반응식 I은 화학식 (*I*)의 화합물의 제조를 위한 일반 경로를 나타낸다. 방법은 하기를 포함한다:

[0117] (i) 약 -10℃ 내지 약 10℃의 온도에서 용매의 존재 하에 화학식 (*I-a*)의 화합물 및 화학식 (*K*)의 페닐설포닐 프로판산의 혼합물을 제조하는 단계;

[0118] (ii) 단계 (i)의 반응 혼합물에 커플링 시약을 첨가하여 화학식 *Int-b*의 화합물을 형성하는 단계;

[0119] (iii) 선택적으로 단계 (ii)의 산물을 에탄올과 같은 적합한 용매로 세척하고 여과에 의해 단리하는 단계; 및

[0120] (iv) 단계 (ii) 또는 (iii)의 산물을 염기로 처리하여 화학식 (*I*)의 화합물을 생성하는 단계.

[0121] 특정 구현예에서, 화학식 (*I*)의 화합물은 하기를 포함하는 방법에 따라 정제될 수 있다:

[0122] (a) 용매 중 화학식 (*I*)의 화합물을 용해시키거나 현탁하는 단계;

[0123] (b) 선택적으로 단계 (a)의 용액을 여과하는 단계;

[0124] (c) 약 50℃ 내지 80℃의 온도에서 단계 (a) 또는 (b)의 용액을 가열하는 단계;

[0125] (d) 선택적으로 단계 (c)의 용액을 여과하는 단계;

[0126] (e) 단계 (d)의 산물을 냉각하는 단계; 및

[0127] (f) 단계 (e)의 고체를 단리하는 단계.

[0128] 특정 구현예에서, 단계 a)에서의 용매는 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 테트라하이드로푸란, 메틸 테트라하이드로푸란, 디옥산, 디클로로메탄, 또는 아세토니트릴을 포함한다.

[0129] 반응식 I의 특정 구현예에서, R^1은 알킬이며; R^2는 H 또는 알킬이고; R^3은 아미노 또는 헤테로사이클로알킬로 치환된 알킬이고; Y는 CH_3, Cl, Br, F, 또는 OCH_3이고; m은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이다.

[0130] 반응식 I의 특정 구현예에서, R^1은 메틸, 에틸, 프로필, 또는 부틸이며; R^2는 H, 메틸, 에틸, 프로필, 또는 부틸이고; R^3은 메틸, 에틸, 프로필, 또는 부틸이고, 그 각각은 아미노 또는 헤테로사이클로알킬로 치환되고; 아미노는 NR^4R^5이고; R^4 및 R^5는 독립적으로 H 또는 알킬이고; 헤테로사이클로알킬은 피롤리딘-2-일 또는 1-메틸피롤리딘-2-일이고; Y는 CH_3, Cl, Br, F, 또는 OCH_3이고; m은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이다.

[0131] 반응식 I의 특정 구현예에서, R^1은 이소프로필이며; R^2는 H 또는 메틸이고; R^3은 NR^4R^5로 치환된 에틸이고; R^4 및 R^5는 독립적으로 H 또는 메틸이거나; R^3은 피롤리딘-2-일 또는 1-메틸피롤리딘-2-일로 치환된 메틸이고; m은 0이다.

[0132] 반응식 I에서 화학식 (***I***)의 특정 구현예에서, R^1은 이소프로필이며; R^2는 메틸이고; R^3은 NR^4R^5로 치환된 에틸이고; R^4 및 R^5는 메틸이다.

[0133] 반응식 I에서 화학식 (***I***)의 특정 구현예에서, R^1은 이소프로필이며; R^2는 H이고; R^3은 NR^4R^5로 치환된 에틸이고; R^4 및 R^5는 메틸이다.

[0134] 반응식 I에서 화학식 (***I***)의 특정 구현예에서, R^1은 이소프로필이며; R^2는 메틸이고; R^3은 NR^4R^5로 치환된 에틸이고; R^4는 H이고; R^5는 메틸이다.

[0135] 반응식 I에 나타낸 바와 같이, 화학식 (***I-a***)의 화합물은 화학식 (***K***)의 페닐설포닐 프로판산과 혼합된다. 화학식 (***K***)의 화합물은 상업적으로 이용 가능한 원천으로부터 수득되거나 당업자에게 알려진 방법에 따라 제조될 수 있다. 단계 (i)에서 적합한 용매는 디클로로메탄(DCM), 테트라하이드로푸란(THF), 2-메틸 테트라하이드로푸란(2-MeTHF), 이소프로필 아세테이트(IPAc), 사이클로펜틸 메틸 에테르(CPME), 및 디옥산일 수 있다. 하나의 구현예에서, 적합한 용매는 무수 디클로로메탄이다. 단계 (i)의 혼합물은 약 8℃, 약 5℃, 약 2℃, 약 0℃, 약 -5℃, 또는 약 -10℃와 같이 약 10℃ 미만의 온도로 냉각된다.

[0136] 단계 (ii)에서, 내부 온도를 약 10℃ 미만으로 유지하면서, 혼합물은 아민과 같은 염기로 처리된 후 커플링 시약이 혼합물에 첨가되어 화학식 *Int-b*의 화합물을 형성한다. 단계 (ii)에서의 염기는 *N,N*-디이소프로필에틸아민(DIEA), 트리에틸아민(TEA), 1,8-디아자바이사이클로(5.4.0)운데스-7-엔(DBU), 1,5-디아자바이사이클로(4.3.0)논-5-엔(DBN), 및 N-메틸-2-피롤리돈(NMP)을 포함한다.

[0137] 적합한 커플링 시약은 프로필포스폰산 무수물(T3P), 티오닐 클로라이드($SOCl_2$), N,N'-디이소프로필 카보디이미드(DIC), 카보닐디이미다졸(CDI), 포스겐($COCl_2$), 또는 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드(EDC)일 수 있다.

[0138] 특정 구현예에서, 커플링 시약은 프로필포스폰산 무수물이다.

[0139] 하나의 구현예에서, 커플링 시약은 50% w/w 프로필포스폰산 무수물 및 THF, 2-MeTHF, IPAc, CPME, 또는 디옥산과 같은 용매를 포함하는 용액이다.

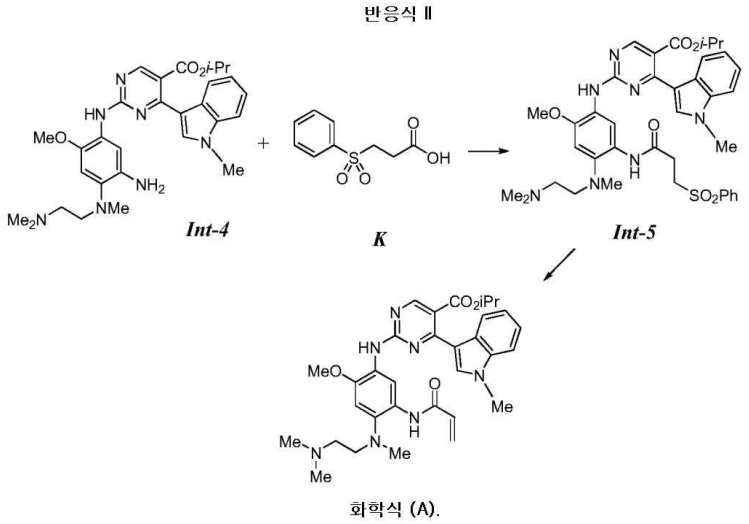
[0140] 단계 (iii)에서, 화학식 *Int-b*의 화합물은 염기로 처리된다. 사용되는 염기에 따라, 단계 (iii)에 대한 온도는 약 -10℃ 내지 약 90℃로 변할 수 있다.

[0141] 특정 구현예에서, 단계 (iii)에서의 염기는 화학식 (***I***)의 화합물을 제공하기 위해 칼륨 트리메틸실라놀레이트($KOSi(CH_3)_3$)이다. 반응은 테트라하이드로푸란, 아세토니트릴(MeCN), 아세톤, 2-MeTHF, 디메틸 설폭시드(DMSO), 디메틸 포름아미드(DMF), 또는 디메틸 아세트아미드(DMAc)와 같은 용매의 존재 하에, 약 -5℃ 내지 약 0℃, 약 0℃ 내지 약 2℃, 또는 약 2℃ 내지 약 5℃와 같은 약 -5℃ 내지 약 5℃의 온도에서 수행될 수 있다.

[0142] 특정 구현예에서, 단계 (iii)에서의 염기는 테트라하이드로푸란, MeCN, 아세톤, 2-MeTHF, DMSO, DMF, DMAc와 같은 용매의 존재 하에 약 50℃ 내지 약 60℃, 약 60℃ 내지 약 70℃, 약 70℃ 내지 약 80℃, 또는 약 80℃ 내지 약 90℃와 같은 약 40℃ 내지 약 90℃의 온도에서 NaOH, DBU, KOt-Bu, NaOt-Bu, LiOt-Bu, DBN, KOH, 및 LiOH로부터 선택된다.

[0143] 하나의 구현예에서, 본 개시는 반응식 II에 기재되는 바와 같은 화합물(**A**)의 피리미딘 유도체의 제조 방법을 제공한다.

반응식 II



화학식 (A).

[0144]

[0145] 반응식 II에서, 화합물(*Int-4*)은 화학식 (*K*)의 페닐설포닐 프로판산과 조합된다. 혼합물은 약 -10℃ 내지 약 -5℃, 약 -5℃ 내지 약 0℃, 약 0℃ 내지 약 5℃, 약 5℃ 내지 약 10℃, 약 10℃ 내지 약 20℃, 약 20℃ 내지 약 30℃, 약 30℃ 내지 약 40℃, 또는 약 40℃ 내지 약 50℃와 같은 약 -10℃ 내지 약 50℃의 온도에서 용매의 존재 하에 제조된다.

[0146] 온도를 약 10℃ 미만으로 유지하면서, 비제한적으로 *N,N*-디이소프로필에틸아민, TEA, DBU, DBN, 또는 NMP를 포함하는 아민과 같은 염기가 혼합물에 첨가된 후 프로필포스폰산 무수물(T3P), $SOCl_2$, DIC, CDI, $COCl_2$ 또는 EDC와 같은 커플링 시약을 첨가하여 화합물(*Int-5*)을 형성한다. 화합물(*Int-5*)은 $KOSi(CH_3)_3$과 같은 염기로 처리되어 화합물(**A**)을 제공한다. 반응은 테트라하이드로푸란, MeCN, 아세톤, 2-MeTHF, DMSO, DMF, DMAc와 같은 용매의 존재 하에, 약 -5℃ 내지 약 0℃, 약 0℃ 내지 약 2℃, 또는 약 2℃ 내지 약 5℃와 같은 약 -5℃ 내지 약 5℃의 온도에서 수행될 수 있다.

[0147] 특정 구현예에서, 화합물(**A**)은 테트라하이드로푸란, MeCN, 아세톤, 2-MeTHF, DMSO, DMF, DMAc와 같은 적합한 용매의 존재 하에 약 50℃ 내지 약 60℃, 약 60℃ 내지 약 70℃, 약 70℃ 내지 약 80℃, 또는 약 80℃ 내지 약 90℃와 같은 약 40℃ 내지 약 90℃의 온도에서 NaOH, DBU, KOt-Bu, NaOt-Bu, LiOt-Bu, DBN, KOH, 및/또는 LiOH로부터 선택되는 염기로 (*Int-5*)를 처리하여 제조된다.

[0148] 특정 구현예에서, 화합물(**A**)은 하기를 포함하는 방법에 따라 정제될 수 있다:

[0149] (a) 용매 중에 화학식 (*I*)의 화합물을 용해시키거나 현탁하는 단계;

[0150] (b) 선택적으로 단계 (a)의 용액을 여과하는 단계;

[0151] (c) 약 50℃ 내지 80℃의 온도에서 단계 (a) 또는 (b)의 용액을 가열하는 단계;

[0152] (d) 선택적으로 단계 (c)의 용액을 여과하는 단계;

[0153] (e) 단계 (d)의 산물을 냉각하는 단계; 및

[0154] (f) 단계 (e)의 고체를 단리하는 단계.

[0155] 특정 구현예에서, 정제된 화합물(**A**)은 실질적으로 결정질 형태이다.

[0156] 특정 구현예에서, 정제된 화합물(**A**)은 결정질 다형체 형태-I이다.

[0157] 특정 구현예에서, 단계 (a)에서의 용매는 에틸 아세테이트이다.

[0158] 특정 구현예에서, 단계 (a)에서의 용매는 이소프로필 아세테이트이다.

[0159] 특정 구현예에서, 단계 (a)에서의 용매는 테트라하이드로푸란 또는 메틸 테트라하이드로푸란이다.

[0160] 특정 구현예에서, 단계 (a)에서의 용매는 디옥산이다.

[0161] 특정 구현예에서, 단계 (a)에서의 용매는 디클로로메탄이다.

[0162] 특정 구현예에서, 단계 (a)에서의 용매는 아세토니트릴이다.

[0163] 특정 구현예에서, 단계 (a) 또는 (b)의 혼합물 용액은 약 60℃ 내지 75℃의 온도로 가열된다.

[0164] 특정 구현예에서, 단계 (d)의 여과 단계는 약 50℃ 내지 80℃의 온도에서 수행된다.

[0165] 특정 구현예에서, 단계 (d)의 여과 단계는 약 60℃ 내지 75℃의 온도에서 수행된다.

[0166] 특정 구현예에서, 단계 (e)의 산물은 약 10℃ 내지 0℃의 온도로 냉각된다.

[0167] 특정 구현예에서, 단계 (f)에서의 고체는 여과에 의해 단리되며, 선택적으로 EtOH와 같은 적합한 용매로 세척되고 진공 하에 건조되어 정제된 화합물(**A**)을 제공한다.

[0168] 화학식 (*I*)의 화합물 및 화합물(**A**)은 돌연변이체 EGFR 단백질을 억제할 수 있다. 이들은 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 WO 2015/195228에 기재되는 방법에 따라 제조될 수 있다. WO 2015/195228에서, 화학식 (*I*)의 피리미딘 유도체의 제조는 아크릴산을 이용한다. 아크릴산은 화학식 CH_2=CHCOOH를 갖는다. 아크릴산은 보관 시 쉽게 중화된다. 이와 같이, 상기 방법은 사용 전에 분별 증류를 필요로 한다. 또한, 산물은 크로마토그래피를 통해 정제되어야 한다. 따라서, 상기 정제 방법은 대규모 제조를 제한한다.

[0169] 약학 조성물의 제조는 화학자 및 화학공학자에게 여러 난제를 부여한다. 여러 이러한 난제 중 하나는 대량 시약의 취급 및 대규모 반응의 제어에 관한 것이며, 최종 산물의 취급은 최종 활성 산물 자체의 성질에 연관된 특별한 난제를 부여한다. 이상적인 방법은 산물이 고수율로 제조될 수 있고 용이한 단리가 가능한 것들이다.

[0170] 본 개시는 상업적으로 이용 가능한 설포닐프로피온산을 사용하는 2-단계 방법, 즉 아미드 형성 및 제거를 제공한다. 각각의 단계는 90% 초과의 단리 수율로 고체 화합물을 제공한다. 방법은 크로마토그래프 정제를 제거한다. 생성 산물은 결정화로부터 용이한 단리가 가능하여 안정한 결정질 형태를 산출하며, 이는 일관된 가공 파라미터 및 약학 품질을 보장한다.

[0171] 약학 염 및 제조

[0172] 화학식 (*I*)의 화합물 또는 화합물(**A**)의 자유 염기가 돌연변이체 EGFR 단백질을 억제하는 데 효과적이지만, 이는 약학 염 형태로 투여될 수 있다. 적합한 염은 우수한 용해도, 우수한 안정성, 및 비-흡습성을 제공하며, 이는 모두 약물 제조를 위해 고려되어야 하는 특성이다. 활성 성분의 안정성은 벌크 보관, 투여를 위한 설계 제형, 장기 보관 등을 포함하는 제조 방법의 각 단계 동안 결정적이다. 이들 단계는 각각 온도 및 습도의 다양한 환경 조건에 의해 영향받을 수 있다.

[0173] 특정 구현예에서, 본 개시는 화학식 (*I*)의 화합물 또는 화합물(**A**)의 약학 염을 제공한다. 이러한 염의 비제한적 예에는 염화수소산 염, 브롬화수소산 염, 설페이트, 토실레이트, 메실레이트, 옥살레이트, 푸마레이트, 히푸레이트, 숙시네이트, 벤젠설포네이트, 에탄설포네이트, 글루타레이트, 케토글루타네이트, L-타르타레이트, 시트레이트, 말레이트, 벤조에이트, 아디페이트, 프로피오네이트, 아세테이트, 포스페이트, 아스코르베이트, 글루코네이트, 락테이트, 및 말로네이트가 포함된다.

[0174] 특정 구현예에서, 이러한 염의 비제한적 예에는 염화수소산 염, 브롬화수소산 염, 설페이트, 토실레이트, 메실레이트, 옥살레이트, 푸마레이트, 히푸레이트, 및 숙시네이트가 포함된다.

[0175] 특정 구현예에서, 비제한적 예는 숙시네이트이다.

[0176] 특정 구현예에서, 비제한적 예는 푸마레이트이다.

[0177] 화학식 (*I*)의 화합물의 약학 염은 당업자에게 알려진 절차에 따라 제조될 수 있다. 대안적으로, 화학식 (*I*)의 화합물은 먼저 용매의 존재 하에 산과 조합될 수 있다. 혼합물은 약 25℃ 내지 약 50℃, 약 35℃ 내지 약 55℃, 약 45℃ 내지 약 55℃, 약 50℃ 내지 약 75℃, 약 50℃ 내지 약 100℃, 및 약 60℃ 내지 약 85℃와 같은 약 30

℃ 내지 약 100℃의 온도로 가열될 수 있다. 약 1시간 내지 약 5시간과 같은 충분한 시간 동안 혼합물을 교반한 후, 약 0℃ 내지 약 실온, 약 0℃ 내지 약 10℃, 및 약 15℃ 내지 약 실온과 같은 주변 환경의 온도 또는 10℃ 미만의 온도로 냉각될 수 있다.

[0178] 특정 구현예에서, 용매는 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알코올, 또는 부탄올과 같은 알코올일 수 있다. 다른 구현예에서, 용매는 비제한적으로 DCM, EtOAc, THF, 디에틸 에테르, 아세톤, 헵탄, 또는 아세토니트릴을 포함하는 비-알코올계 용매일 수 있다. 추가 구현예에서, 용매는 2개 이상의 임의의 상기 언급된 용매의 혼합물일 수 있다.

[0179] 특정 구현예에서, 화합물(**A**)은 염화수소산, 브롬화수소산, 황산, *p*-톨루엔설폰산, 메탄설폰산, 옥살산, 푸마르산, 히푸르산, 또는 숙신산과 조합되어 대응하는 염을 형성할 수 있다.

[0180] 특정 구현예에서, 화합물(**A**)의 염화수소산 염이 본원에 기재된다.

[0181] 특정 구현예에서, 화합물(**A**)의 브롬화수소산 염이 본원에 기재된다.

[0182] 특정 구현예에서, 화합물(**A**)의 설페이트 염이 본원에 기재된다.

[0183] 특정 구현예에서, 화합물(**A**)의 토실레이트 염이 본원에 기재된다.

[0184] 특정 구현예에서, 화합물(**A**)의 메실레이트 염이 본원에 기재된다.

[0185] 특정 구현예에서, 화합물(**A**)의 옥살레이트 염이 본원에 기재된다.

[0186] 특정 구현예에서, 화합물(**A**)의 푸마레이트 염이 본원에 기재된다.

[0187] 특정 구현예에서, 화합물(**A**)의 히푸레이트 염이 본원에 기재된다.

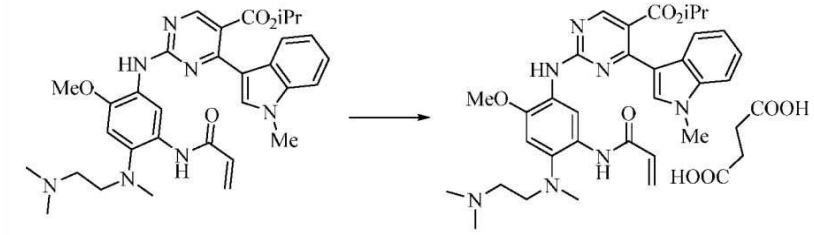
[0188] 특정 구현예에서, 화합물(**A**)의 숙시네이트 염이 본원에 기재된다.

[0189] 특정 구현예에서, 화합물(**A**)의 모노숙시네이트 염이 본원에 기재된다.

[0190] 특정 구현예에서, 화합물(**A**)의 무수 모노숙시네이트 염이 본원에 기재된다.

[0191] 반응식 III은 화합물(**A**)의 모노숙시네이트 염을 제조하는 방법을 개략한다.

반응식 III

[0192] 

[0193] 반응식 III은 하기 단계를 포함한다:

[0194] (a) 용매의 존재 하에 화합물(**A**)을 숙신산과 혼합하는 단계,

[0195] (b) 단계 (a)의 혼합물을 가열하는 단계,

[0196] (c) 선택적으로, 단계 (b)의 혼합물을 연마 여과하는 단계,

[0197] (d) 선택적으로, 단계 (b) 또는 (c)의 혼합물에 씨드화 물질을 첨가하는 단계,

[0198] (e) 선택적으로 혼합물을 열 싸이클링하는 단계,

[0199] (f) 혼합물을 냉각하는 단계,

[0200] (g) 고체를 수집하는 단계, 및

[0201] (h) 고체를 건조하는 단계.

[0202] 특정 구현예에서, 단계 (a)에서의 용매는 아세톤, 아세톤/물(3:1), 아세토니트릴, 아니솔, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 1-부탄올, 디메틸아세트아미드, 디메틸포름아미드, 디메틸설폭시드, 1,4-디옥산, 에틸 아세테이트, 메

탄올 및 물의 혼합물(3:1), 2-메톡시에탄올, 메틸테트라하이드로푸란, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로푸란 및 물의 혼합물(3:1), 메틸테트라하이드로푸란 및 물의 혼합물(96:4), 메틸 아세테이트, 메틸에틸 케톤, 메틸 이소부틸 케톤, N-메틸-2-피롤리돈, 또는 이의 혼합물이다.

[0203] 특정 구현예에서, 단계 (a)에서의 용매는 메탄올, 에탄올, 프로판올, 또는 1-부탄올과 같은 알코올이다.

[0204] 특정 구현예에서, 단계 (a)에서의 용매는 에탄올이다.

[0205] 특정 구현예에서, 단계 (a)에서의 용매는 아니솔이다.

[0206] 특정 구현예에서, 단계 (a)에서의 용매는 메틸에틸 케톤이다.

[0207] 특정 구현예에서, 단계 (a)에서의 용매는 에틸 아세테이트이다.

[0208] 특정 구현예에서, 단계 (a)에서의 용매는 테트라하이드로푸란 또는 메틸 테트라하이드로푸란이다.

[0209] 단계 (b)에서, 단계 (a)의 혼합물은 약 30℃ 내지 약 100℃의 온도로 가열된다.

[0210] 특정 구현예에서, 단계 (a)의 혼합물은 약 35℃ 내지 약 55℃의 온도로 가열된다.

[0211] 특정 구현예에서, 단계 (a)의 혼합물은 약 45℃ 내지 약 55℃의 온도로 가열된다.

[0212] 특정 구현예에서, 단계 (a)의 혼합물은 약 50℃ 내지 약 75℃의 온도로 가열된다.

[0213] 특정 구현예에서, 단계 (b)의 혼합물은 벌크 용액으로부터 원치않는 미립자를 제거하기 위해 선택적으로 연마 여과된다.

[0214] 특정 구현예에서, 소량의 씨드화 물질이 단계 (b)의 혼합물, 또는 단계 (c)가 이용되는 경우에는 단계 (c)의 혼합물에 첨가된다.

[0215] 이어서 생성 혼합물은 선택적으로 일정 시기 동안 "열 사이클링" 조건 하에 놓인다.

[0216] 용어 "열 사이클링"은 분당(per minute) 1℃, 분당 2℃, 분당 3℃, 분당 5℃, 분당 10℃ 등과 같은 소정 속도로의 혼합물의 교대 가열 및 냉각을 나타낸다.

[0217] 특정 구현예에서, 열 사이클링은 분당 약 0.1 내지 약 0.5℃의 속도이다.

[0218] 특정 구현예에서, 열 사이클링은 분당 약 0.1 내지 약 0.3℃의 속도이다.

[0219] 특정 구현예에서, 열 사이클링은 분당 약 0.2 내지 약 0.3℃의 속도이다.

[0220] 특정 구현예에서, 열 사이클링은 분당 약 0.2 내지 약 0.4℃의 속도이다.

[0221] 특정 구현예에서, 열 사이클링은 분당 약 0.3 내지 약 0.5℃의 속도이다.

[0222] 약 1시간 내지 약 5시간과 같은 시기 동안 혼합물의 열 사이클링 후, 혼합물은 주변 환경의 온도 또는 10℃ 미만의 온도로 냉각되며 고체 숙시네이트 염은 여과에 의해 수집된다.

[0223] 특정 구현예에서, 화합물(**A**)의 숙시네이트 염은 하기 단계를 포함하는 방법에 따라 제조될 수 있다:

[0224] (i) 용매의 존재 하에 화합물(**A**)을 숙신산과 혼합하는 단계,

[0225] (ii) 상온 내지 약 80℃, 또는 약 70℃, 또는 내지 약 40℃의 온도에서 단계 (i)의 혼합물을 가열하는 단계,

[0226] (iii) 선택적으로, 단계의 혼합물을 연마 여과하는 단계,

[0227] (iv) 선택적으로, 혼합물에 소량의 결정질 숙시네이트 염을 씨드화 물질로 첨가하는 단계,

[0228] (v) 선택적으로 혼합물을 40℃ 내지 80℃, 또는 40℃ 내지 80℃, 또는 상온 내지 40℃의 온도에서 열 사이클링하는 단계,

[0229] (vi) 단계 (v)의 반응 혼합물을 상온 이하로 냉각하는 단계; 및

[0230] (vii) 고체를 수집하여 화합물(**A**)의 숙시네이트 염을 제공하는 단계.

[0231] 특정 구현예에서, 화합물(**A**)의 숙시네이트 염은 반응식 III에 따라 제조되며 다형체 형태-I을 특징으로 하는 실질적으로 결정질 형태이다.

[0232] 특정 구현예에서, 단계 (i)의 용매는 아세톤, 아세톤/물(3:1), 아세토니트릴, 아니솔, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 1-부탄올, 디메틸아세트아미드, 디메틸포름아미드, 디메틸설폭시드, 1,4-디옥산, 에틸 아세테이트, 메탄올 및 물(3:1), 2-메톡시에탄올, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로푸란 및 물(3:1), 메틸테트라하이드로푸란, 메틸테트라하이드로푸란 및 물(96:4), 메틸 아세테이트, 메틸에틸 케톤, 메틸 이소부틸 케톤, N-메틸-2-피롤리돈, 또는 이의 혼합물이다.

[0233] 특정 구현예에서, 용매는 에탄올이다.

[0234] 특정 구현예에서, 용매는 메틸테트라하이드로푸란이다.

[0235] 특정 구현예에서, 용매는 아니솔이다.

[0236] 특정 구현예에서, 용매는 메틸에틸 케톤이다.

[0237] 다형체 형태 및 제조

[0238] 특정 구현예에서, 본 개시는 실질적으로 결정질 형태인 자유 염기 화합물(**A**)을 제공한다.

[0239] 특정 구현예에서, 본 개시는 실질적으로 결정질 형태인 화합물(**A**)의 염화수소산 염, 브롬화수소산 염, 설페이트 염, 토실레이트 염, 메실레이트 염, 옥살레이트 염, 푸마레이트 염, 히푸레이트 염 및 숙시네이트 염을 제공한다.

[0240] 특정 구현예에서, 본 개시는 실질적으로 결정질 형태인 화합물(**A**)의 숙시네이트 염을 제공한다.

[0241] 특정 구현예에서, 본 개시는 실질적으로 결정질 형태인 화합물(**A**)의 푸마레이트 염을 제공한다.

[0242] 용어 "실질적으로 결정질 형태"는 화합물(**A**) 또는 그 염의 적어도 특정 중량 백분율이 결정질임을 나타낸다. 특정 중량 백분율에는 적어도 약 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5% 및 99.9%가 포함된다.

[0243] 화합물의 결정질 형태는 각 2Θ로 주어지는 하나 이상의 XRPD 피크를 사용하여 확인되며, 각각의 2Θ 값은 달리 표현되지 않는 한, 예를 들어 주어진 값 ± 0.3으로 표현되지 않는 한, 주어진 값 ± 0.2도를 의미하는 것으로 이해된다.

[0244] 화합물의 결정질 형태가 DSC 프로필로부터의 하나 이상의 온도(예컨대, 흡열 전이의 개시, 용융 등)를 사용하여 확인되는 경우, 각각의 온도 값은 달리 표현되지 않는 한, 주어진 값 ± 2℃를 의미하는 것으로 이해된다.

[0245] 특정 구현예에서, 본 개시는 자유 염기 화합물(**A**)의 다형체 형태-I을 제공한다.

[0246] 일부 구현예에서, 자유 염기 화합물(**A**)의 다형체 형태-I은 대략 6.1 ± 0.20, 15.4 ± 0.20, 16.0 ± 0.20, 및 22.1 ± 0.20도에서의 2-세타 각도로 표현되는 특징적 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0247] 일부 구현예에서, 자유 염기 화합물(**A**)의 다형체 형태-I은 대략 6.1 ± 0.20, 8.7 ± 0.20, 12.2 ± 0.20, 12.6 ± 0.20, 15.4 ± 0.20, 15.6 ± 0.20, 16.0 ± 0.20, 22.1 ± 0.20, 및 25.3 ± 0.20,도에서의 2-세타 각도로 표현되는 특징적 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0248] 일부 구현예에서, 자유 염기 화합물(**A**)의 다형체 형태-I은 대략 6.1 ± 0.20, 8.7 ± 0.20, 9.5 ± 0.20, 10.1 ± 0.20, 11.6 ± 0.20, 12.2 ± 0.20, 12.6 ± 0.20, 15.4 ± 0.20, 15.6 ± 0.20, 16.0 ± 0.20, 16.3 ± 0.20, 18.7 ± 0.20, 20.5 ± 0.20, 22.1 ± 0.20, 및 25.3 ± 0.20,도에서의 2-세타 각도로 표현되는 특징적 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0249] 특정 구현예에서, 본 개시는 도 1에 나타낸 바와 같은 XRPD를 갖는 자유 염기 화합물(**A**)의 다형체 형태-I을 제공한다.

[0250] 일부 구현예에서, 자유 염기 화합물(**A**)의 다형체 형태-I은 비제한적으로 디클로로메탄을 포함하는 적합한 용매 중 자유 염기를 용해시켜 제조될 수 있다. 이어서 생성 용액은 여과되고 증발 건조되어 자유 염기 화합물(**A**)의 다형체 형태-I을 제공한다.

[0251] 특정 구현예에서, 본 개시는 화합물(**A**)의 숙시네이트 염의 다형체 형태-I을 제공한다.

[0252] 일부 구현예에서, 화합물(**A**)의 숙시네이트 염의 다형체 형태-I은 대략 8.3 ± 0.20, 9.9 ± 0.20, 11.7 ± 0.20, 및 22.5 ± 0.20도에서의 2-세타 각도로 표현되는 특징적 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0253] 일부 구현예에서, 화합물(A)의 숙시네이트 염의 다형체 형태-I은 대략 8.3 ± 0.20, 9.9 ± 0.20, 11.7 ± 0.20, 14.3 ± 0.20, 15.3 ± 0.20, 18.6 ± 0.20, 19.4 ± 0.20, 21.9 ± 0.20, 22.5 ± 0.20, 및 25.2 ± 0.20도에서의 2-세타 각도로 표현되는 특징적 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0254] 일부 구현예에서, 화합물(A)의 숙시네이트 염의 다형체 형태-I은 대략 8.3 ± 0.20, 9.9 ± 0.20, 11.4 ± 0.20, 11.7 ± 0.20, 14.3 ± 0.20, 15.3 ± 0.20, 18.6 ± 0.20, 19.4 ± 0.20, 19.9 ± 0.20, 21.9 ± 0.20, 22.5 ± 0.20, 22.8 ± 0.20, 23.8 ± 0.20, 25.2 ± 0.20, 및 25.6 ± 0.20도에서의 2-세타 각도로 표현되는 특징적 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0255] 일부 구현예에서, 화합물(A)의 숙시네이트 염의 다형체 형태-I은 도 4에 나타낸 바와 같은 2-세타 각도로 표현되는 특징적 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0256] 일부 구현예에서, 화합물(A)의 숙시네이트 염의 다형체 형태-I은 하기 방법에 따라 제조될 수 있다:

[0257] 1) 화합물(A)의 숙시네이트 염을 용매 또는 용매 혼합물과 혼합하는 단계,

[0258] 2) 혼합물을 가열하거나 열 사이클링하는 단계,

[0259] 3) 선택적으로, 소량의 화합물(A)의 숙시네이트 염의 다형체 형태-I을 씨드화 물질로 첨가하는 단계,

[0260] 4) 혼합물 용액을 교반하는 단계,

[0261] 5) 혼합물을 냉각하는 단계, 및

[0262] 6) 결정을 수집하는 단계.

[0263] 특정 구현예에서, 단계 (1)에서의 용매는 아세톤, 아세톤/물(3:1), 아세토니트릴, 아니솔, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 1-부탄올, 디메틸아세트아미드, 디메틸포름아미드, 디메틸설폭시드, 1,4-디옥산, 에틸 아세테이트, 메탄올 및 물(3:1), 2-메톡시에탄올, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로푸란 및 물(3:1), 메틸테트라하이드로푸란, 메틸테트라하이드로푸란 및 물(96:4), 메틸 아세테이트, 메틸에틸 케톤, 메틸에틸 케톤, 메틸 이소부틸 케톤, N-메틸-2-피롤리돈, 또는 이의 혼합물이다.

[0264] 특정 구현예에서, 용매는 에탄올이다.

[0265] 특정 구현예에서, 용매는 에틸 아세테이트이다.

[0266] 특정 구현예에서, 용매는 아세톤이다.

[0267] 특정 구현예에서, 용매는 아세토니트릴이다.

[0268] 특정 구현예에서, 용매는 테트라하이드로푸란 또는 메틸 테트라하이드로푸란이다.

[0269] 특정 구현예에서, 혼합물은 약 35℃ 내지 약 55℃, 약 45℃ 내지 약 55℃, 또는 약 50℃ 내지 약 75℃와 같은 약 30℃ 내지 약 100℃의 온도로 가열된다.

[0270] 대안적으로, 혼합물은 약 50℃ 내지 약 75℃와 같은 약 30℃ 내지 약 100℃의 온도에서 분당 약 1℃, 또는 분당 2℃, 또는 분당 3℃의 속도로 열 사이클링 조건 하에 배치된다. 약 1시간 내지 약 5시간과 같은 충분한 양의 시간 후, 반응 혼합물은 주변 환경의 온도 또는 10℃ 미만의 온도로 냉각되며 결정질 숙시네이트 염은 여과에 의해 수집된다.

[0271] 특정 구현예에서, 열 사이클링은 분당 약 0.1 내지 약 0.5℃, 분당 약 0.1 내지 약 0.3℃, 분당 약 0.2 내지 약 0.3℃, 분당 약 0.2 내지 약 0.4℃, 또는 분당 약 0.3 내지 약 0.5℃의 속도이다.

[0272] 일부 구현예에서, 방법에서 씨드화 물질로서 화합물(A)의 숙시네이트 염의 다형체 형태-I의 양은 비-결정질 고체의 약 0.1중량% 내지 약 5중량%이다. 일부 구현예에서, 씨드화 물질로서 다형체 형태-I의 양은 비-결정질 고체의 약 0.5중량% 내지 약 1중량%이다. 일부 구현예에서, 씨드화 물질로서 다형체 형태-I의 양은 비-결정질 고체의 약 1중량% 내지 약 3중량%이다. 일부 구현예에서, 씨드화 물질로서 결정질 패턴 B의 양은 비-결정질 고체의 약 0.1중량%, 0.5중량%, 1중량%, 1.5중량%, 2중량%, 2.5중량%, 3중량%, 3.5중량%, 4중량%, 4.5중량%, 5중량%, 5.5중량%, 6중량%, 6.5중량%, 7중량%, 7.5중량%, 8중량%, 8.5중량%, 9중량%, 9.5중량%, 10중량%, 10.5중량%, 11중량%, 11.5중량%, 12중량%, 12.5중량%, 13중량%, 13.5중량%, 14중량%, 14.5중량%, 15중량%, 15.5중량%, 16중량%, 16.5중량%, 17중량%, 17.5중량%, 18중량%, 18.5중량%, 19중량%, 19.5중량%, 또는 20중량%이다.

[0273] 일부 구현예에서, 결정을 수집하기 위한 단계 (6)은 여과에 의해, 선택적으로 이어서 감압 하의 건조에 의해 달성될 수 있다.

[0274] 일부 구현예에서, 방법에 대한 시간의 충분량은 1시간 내지 24시간이다. 다른 구현예에서, 시간의 충분량은 약 4, 6, 8, 10, 12, 14, 또는 16시간이다.

[0275] 약학 조성물

[0276] 특정 구현예에서, 화합물(A), 또는 숙시네이트 염을 포함하는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 다형체 형태는 하기를 위해 채택되는 것들을 포함하는, 고체 또는 액체 형태의 투여를 위한 약학 조성물로 제형화될 수 있다: 경구 투여, 예를 들어, 정제, 캡슐, 볼루스, 분말, 과립, 또는 페이스트; 정맥내, 동맥내, 피하, 근육내, 혈관내, 복강내 또는 주입, 예를 들어 멸균 용액 또는 현탁액, 또는 지속-방출 제형으로서의 주입을 포함하는 비경구 투여; 국소 적용, 예를 들어, 피부에 적용되는 크림, 연고, 또는 제어-방출 패치 또는 스프레이; 질내 또는 직장내, 예를 들어, 페사리, 크림, 스텐트 또는 폼; 설하; 안구; 폐; 카테터 또는 스텐트에 의한 국소 전달; 경막내, 또는 비강.

[0277] 일부 구현예에서, 약학 조성물은 화합물(A), 또는 숙시네이트 염을 포함하는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 다형체 형태, 및 선택적으로 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제, 불활성 고체 희석제 및 충전제를 포함하는 담체, 멸균 수용액 및 다양한 유기 용액을 포함하는 희석제, 침투 증강제, 가용화제 및 아주반트를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에서 기재되는 약학 조성물에는 추가적인 치료제(예컨대, 화학치료제)와 같은 제2 활성제가 포함된다.

[0278] 일부 구현예에서, 조성물은 본원에서 사용되는, 임의의 모든 용매, 희석제, 또는 다른 비히클, 분산 또는 현탁 보조제, 계면 활성제, 등장성 제제, 증점제 또는 유화제, 보존제, 고체 결합제, 윤활제 등이 포함되는, 요망되는 특정 투여형에 적합한 약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 화합물(A)을 포함한다.

[0279] 일부 구현예에서, 조성물은 임의의 부형제 없이 캡슐에 충전된 화합물(A)을 포함한다. 예를 들어, 화합물(A), 또는 화합물(A)의 숙시네이트 염, 또는 화합물(A)의 숙시네이트 염의 다형체 형태-I은 부형제 없이 경질 젤라틴 캡슐 내로 직접 충전될 수 있다.

[0280] 일부(come) 구현예에서, 조성물은 부형제 없이 캡슐-내-약물로 제형화될 수 있다.

[0281] 특정 구현예에서, 캡슐-내-약물 조성물은 20 mg의 화합물(A)의 자유염기와 동등한 화합물(A)의 숙시네이트 염을 포함한다.

[0282] 특정 구현예에서, 캡슐-내-약물 조성물은 20 mg의 화합물(A)의 자유염기와 동등한 화합물(A)의 숙시네이트 염의 다형체 형태-I을 포함한다.

[0283] 특정 구현예에서, 캡슐-내-약물 조성물은 40 mg의 화합물(A)의 자유염기와 동등한 화합물(A)의 숙시네이트 염을 포함한다.

[0284] 특정 구현예에서, 캡슐-내-약물 조성물은 40 mg의 화합물(A)의 자유염기와 동등한 화합물(A)의 숙시네이트 염의 다형체 형태-I을 포함한다.

[0285] 약학 조성물에서 채택될 수 있는 적합한 수성 및 비수성 담체의 예에는 물, 에탄올, 폴리올(예컨대 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 이의 적합한 혼합물, 올리브유와 같은 식물성 오일, 및 에틸 올레에이트와 같은 주사 가능한 유기 에스테르가 포함된다. 적절한 유동성은, 예를 들어, 레시틴과 같은 코팅 물질의 사용에 의해, 분산액의 경우 요구되는 입자 크기의 유지에 의해, 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다.

[0286] 이들 조성물은 또한 보존제, 수화제, 유화제, 분산제, 윤활제, 및/또는 항산화제와 같은 아주반트를 함유할 수 있다. 화합물(A)에 대한 미생물의 작용 방지는 다양한 항균제 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 소르브산 등의 포함에 의해 보장될 수 있다. 또한 당, 나트륨 클로라이드 등과 같은 등장성 제제를 조성물 내에 포함시키는 것이 바람직할 수 있다. 또한, 주사 가능한 약학 형태의 연장된 흡수는 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴과 같이 흡수를 지연하는 제제의 포함에 의해 일으킬 수 있다.

[0287] 이들 제형 또는 조성물의 제조 방법에는 화합물(A) 및/또는 화학치료제를 담체 및 선택적으로 하나 이상의 보조 성분과 연합시키는 단계가 포함된다. 일반적으로, 제형은 화합물(A)을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는

둘 다와 균일하게 친밀하게 연합시킨 후, 필요한 경우 산물을 형상화하여 제조된다.

[0288] 이러한 약학 조성물에 대한 제조가 당분야에 잘 알려져 있다. 예컨대, Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., Handbook of Clinical Drug Data, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2002; Pratt 및 Taylor, eds., Principles of Drug Action, Third Edition, Churchill Livingston, New York, 1990; Katzung, ed., Basic and Clinical Pharmacology, Ninth Edition, McGraw Hill, 2003; Goodman 및 Gilman, eds., The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Edition, McGraw Hill, 2001; Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Thirty-Second Edition (the Pharmaceutical Press, London, 1999)을 참고한다; 이는 모두 이의 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0289] 투여형

[0290] 화합물(A), 또는 숙시네이트 염을 포함하는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 다형체 형태는 선택적으로 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제와 함께 제형화되는, 치료 유효량의 화합물(A) 및 선택적으로 화학치료제와 같은 하나 이상의 추가적인 치료제를 포함하는 약학적으로 허용 가능한 조성물 형태로 전달될 수 있다. 일부 구현예에서, 추가적인 치료제가 없이 화합물(A)만 투여형에 포함될 수 있다. 일부 경우에서, 화합물(A) 및 추가적인 치료제는 별도 약학 조성물로 투여되며 (예컨대, 상이한 물리적 및/또는 화학적 특징으로 인해) 상이한 경로에 의해 투여될 수 있다(예컨대, 하나의 치료제는 경구 투여될 수 있는 반면, 다른 치료제는 정맥내 투여될 수 있음). 다른 경우에서, 화합물(A) 및 추가적인 치료제는 별도로, 그러나 동일한 경로를 통해 (예컨대, 둘 다 경구로 또는 둘 다 정맥내로) 투여될 수 있다. 또 다른 경우에서, 화합물(A) 및 추가적인 치료제는 동일한 약학 조성물(예컨대, 고정 용량 조합)로 투여될 수 있다.

[0291] 선택된 투여량 수준은, 예를 들어, 병태의 중증도, 투여 경로, 투여 시간, 치료 기간, 화합물(A)과의 조합으로 사용되는 다른 약물, 화합물 및/또는 물질의 투여, 치료받는 환자의 연령, 성별, 체중, 상태, 일반 건강 및 사전 병력 및 의학 분야에 잘 알려진 기타 요인을 포함하는 다양한 요인에 의존할 것이다.

[0292] 화합물(A) 또는 숙시네이트 염을 포함하는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 대한 용량 증량 연구가 아래의 실시예에 기재된다. 이들 연구는 화합물(A) 또는 숙시네이트 염을 포함하는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 적합한 용량을 결정하기 위해 사용되었다. 후술되는 바와 같이, 숙시네이트 염 형태의 화합물(A)로 치료받은 대상체에 대한 질환 안정화는 40 mg(자유염기) QD 코호트에서 보고되었다. 일부 구현예에서, 화합물(A)의 숙시네이트 염의 투여량은 1일 약 40 mg, 80 mg, 120 mg, 또는 160 mg의 화합물(A)의 자유염기와 동등하다. 환자에게는 또한 1일 최대 180 mg이 제공되었고, 상기 투여량에서 반응을 달성하였다. 따라서, 특정 구현예에서, 화합물(A)의 숙시네이트 염 형태로 투여되는 화합물(A)의 투여량은 1일 약 200 mg 미만이다. 하나의 구현예에서, 용량 범위는 1일 약 40 mg 내지 약 200 mg의 화합물(A)이다. 일부 구현예에서, 용량 범위는 1일 약 80 mg 내지 약 160 mg의 화합물(A)이다. 일부 구현예에서, 용량 범위는 1일 약 120 mg 내지 약 160 mg의 화합물(A)이다. 이들 범위 내의 구체 용량에는 1일 기준으로, 40 mg, 60 mg, 80 mg, 100 mg, 120 mg, 140 mg, 160 mg, 180 mg 및 200 mg의 화합물(A)이 포함된다. 일부 구현예에서, 본원에서 사용되는 투여량은 화합물(A)의 숙시네이트 염 형태 또는 화합물(A)의 숙시네이트 염의 다형체 형태-I의 형태로 투여된다.

[0293] 본원에서 사용되는 투약 요법에서 화합물(A) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 형태의 용량의 양(예컨대, 밀리그램(mg))은 자유 염기로서의 화합물(A)의 중량의 양을 나타낸다. 유사하게, 본원에서 기재되는 약학 조성물에서 화합물(A) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 형태의 중량의 양은 자유 염기로서의 화합물(A)의 중량의 양을 나타낸다. 투약 요법 또는 약학 조성물에서 화합물(A)의 약학적으로 허용 가능한 형태(예컨대, 염, 수화물 등)에 대한 대응하는 중량의 양이 이에 따라 계산될 수 있다.

[0294] 본원에서 기재되는 약학 조성물에서의 활성 성분의 실제 용량 수준은 환자에게 독성이 아니면서, 특정 환자, 조성물, 및 투여 방식에 대해 요망되는 치료 반응을 달성하기 위해 효과적인 활성 성분의 양을 수득하기 위해 변화될 수 있다. 일부 경우에서, 상기 범위의 하한 미만의 투여량 수준이 적절한 것보다 많을 수 있으나, 다른 경우에서는 임의의 유해한 부작용을 유도하지 않고 더 큰 용량이, 예컨대 더 큰 용량을 하루에 걸친 투여를 위한 몇몇 작은 용량으로 분할하여, 채택될 수 있다.

[0295] 일부 구현예에서, 화합물(A)은 매일, 2일마다, 주 3회, 주 2회, 주 1회, 2주 1회, 또는 또 다른 간헐적 일정으로 투여될 수 있다. 투약 일정에는 "휴약기"이 포함될 수 있다, 즉 약물은 2주 계속, 1주 휴식, 또는 3주 계속, 1주 계속, 또는 4주 계속, 1주 휴식 등으로, 또는 연속적으로 휴약기없이 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 화

합물(A)은 28-일 사이클로 매일 투여된다. 다른 구현예에서, 화합물(A)은 21-일 사이클로 매일 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물(A)은 적어도 연속 5일, 적어도 연속 7일, 적어도 연속 14일, 적어도 연속 21일, 적어도 연속 28일과 같은, 적어도 연속 3일 동안 매일(예컨대, 1일 1회 또는 1일 2회) 투여된다. 화합물(A)은 경구, 직장, 비경구, 정맥내, 복강내, 국소, 경피, 근육내, 피하, 수조내, 질내, 비강내, 설하, 협측, 또는 임의의 다른 경로에 의해 투여될 수 있다.

[0296] 일부 구현예에서, 화합물(A)은 다회 용량으로 투여될 수 있다. 투약은 1일 약 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 또는 6회 초과일 수 있다. 바람직한 구현예에서, 투약은 1일 1회 또는 1일 2회이다. 예를 들어, 화합물(A)의 투여량은 60 mg 1일 2회, 80 mg 1일 2회, 120 mg 1일 1회 또는 160 mg 1일 1회일 수 있다. 투약은 약 1개월 1회, 약 2주 1회, 약 1주 1회, 또는 약 2일 1회일 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물(A) 및 또 다른 제제는 약 1일 1회 내지 약 1일 6회 함께 투여된다. 예를 들어, 화합물(A)은 무한정으로 또는 4 내지 10주와 같은 수 주의 기간 동안 주간 기준으로(예컨대 매주 월요일에) 1일 1회 이상 투여될 수 있다. 대안적으로, 이는 무한정 반복되는 사이클 또는 주어진 반복 횟수, 예컨대 4 내지 10회 사이클로, 수 일의 기간(예컨대, 2 내지 10일) 동안 매일, 이어서 화합물의 투여 없이 수 일의 기간(예컨대, 1 내지 30일)이 뒤따르며 투여될 수 있다. 일례로서, 화합물(A)은 5일 동안 매일 투여된 후, 9일 동안 중단되고, 이어서 다시 5일 기간 동안 매일 투여된 후, 9일 동안 중단되는 등, 무한정 사이클을 반복하며, 또는 총 4 내지 10회 동안 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물(A) 및 제제의 투여는 약 7일 미만 동안 계속된다. 일부 구현예에서, 투여는 약 6, 약 10, 약 14, 약 28일, 약 2개월, 약 6개월, 또는 약 1년 동안 계속된다. 일부 경우에서, 필요한 만큼 오래 연속 투약이 달성되고 유지될 수 있다.

[0297] 본원에서 개시되는 약학 조성물의 투여는 필요한 만큼 오래 계속될 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물(A)은 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 14, 약 21, 또는 약 28일 초과 동안 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에서 개시되는 제제는 약 28, 약 21, 약 14, 약 7, 약 6, 약 5, 약 4, 약 3, 약 2, 또는 약 1일 미만 동안 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물(A)은 진행되는 기준으로, 예를 들어 만성 효과의 치료를 위해 만성적으로 투여될 수 있다.

[0298] 일부 구현예에서, 방법은 환자에서 화합물(A)의 혈장 농도, C_1을 달성하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, C_1은 30 ng/mL 이상, 약 40 ng/mL 이상, 또는 약 50 ng/mL 이상과 같이 약 20 ng/mL 이상이다. 일부 구현예에서, 혈장 농도는 적어도 약 4시간, 예컨대, 적어도 약 6시간, 적어도 약 8시간, 적어도 약 12시간, 적어도 약 18시간, 또는 적어도 약 24시간 동안 농도, C_1 이상으로 유지된다. 일부 구현예에서, 혈장 농도는 환자에서 화합물(A)의 혈장 농도, C_2를 초과해 상승하지 않는다. 일부 구현예에서, C_2는 약 80 ng/mL 이하, 또는 약 60 ng/mL 이하와 같은 약 100 ng/mL 이하이다. 일부 구현예에서, 화합물(A)의 혈장 농도는 약 20 내지 100 ng/mL, 약 20 내지 80 ng/mL, 약 20 내지 60 ng/mL, 약 40 내지 100 ng/mL, 약 40 내지 80 ng/mL, 약 40 내지 60 ng/mL, 약 50 내지 100 ng/mL, 약 50 내지 80 ng/mL, 또는 약 50 내지 60 ng/mL일 수 있고 적어도 약 4시간, 적어도 약 6시간, 적어도 약 8시간, 적어도 약 12시간, 적어도 약 18시간, 또는 적어도 약 24시간 동안 범위 내에서 유지될 수 있다. 실시예 4 및 도 2a 및 b는 화합물(A)의 숙시네이트 염의 다형체 형태-I로서 제공되는 화합물(A)의 약동학 연구를 예시한다.

[0299] 화합물(A)은 다른 치료(예컨대 추가적인 화학치료제, 방사선 또는 수술)와의 조합으로 투여될 수 있으므로, 각각의 제제 또는 치료법의 용량은 단일-제제 치료법에 있어서 해당하는 용량보다 낮을 수 있다.

[0300] 화합물(A)이 하나 이상의 제제를 포함하는 약학 조성물로 투여되고, 하나 이상의 제제가 화합물(A)보다 짧은 반감기를 갖는 경우, 제제(들) 및 화합물(A)의 단위 용량 형태는 이에 따라 조정될 수 있다.

[0301] 화합물(A)은 요망되는 투여량을 달성하기 위해, 캡슐 또는 정제에서와 같은 하나 이상의 단위 투여량으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 화합물(A)의 단위 투여량은 5 mg, 20 mg, 또는 40 mg일 수 있다. 일례로서, 160 mg의 1일 용량에 있어서, 환자는 8개의 20 mg 캡슐 또는 4개의 40 mg 캡슐을 투여받을 수 있다. 화합물(A)을 포함하는 약학 조성물은 단회 단위 투여량 또는 다회 단위 투여량일 수 있다. 예를 들어, 160 mg의 화합물(A)을 포함하는 약학 조성물은 160 mg의 화합물(A)을 포함하는 단회 단위 투여량(예컨대, 캡슐)일 수도 있고 또는 종합해서 160 mg의 화합물(A)을 포함하는 다회 단위 투여량(예컨대, 캡슐)(예컨대, 4개의 40 mg 캡슐)일 수도 있다.

[0302] 특정 구현예에서, 화합물(A), 숙시네이트 염을 포함하는 그 염, 및 이의 다형체 형태는 경구, 비경구, 흡입 분무에 의해, 국소, 직장, 비강, 협측, 질 또는 임플란트된 저장소를 통해 투여될 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "비경구"에는 피하, 정맥내, 근육내, 관절내, 활막내, 흉골내, 경막내, 간내, 병소내 및 두개내 주사 또는

주입 기법이 포함된다. 특정 구현예에서, 조성물은 경구로 투여된다. 특정 구현예에서, 조성물은 정맥내, 또는 피하 투여된다.

[0303] 치료 방법

[0304] 화합물(A), 또는 숙시네이트 염을 포함하는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 다형체 형태는 돌연변이체 EGFR 및/또는 HER2 단백질을 억제할 수 있다. 예를 들어, 화합물(A) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 돌연변이체 EGFR 단백질, 예컨대, 엑손 20 도메인에 하나 이상의 돌연변이를 갖는 EGFR을 억제할 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물(A) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 야생형 EGFR 대비 하나 이상의 엑손 20 돌연변이를 갖는 EGFR과 같은 돌연변이체 EGFR을 선택적으로 억제한다.

[0305] 일부 구현예에서, 화합물(A) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 엑손 19 또는 엑손 21 돌연변이와 함께 엑손 20 점 돌연변이를 갖는 EGFR과 같은 돌연변이체 EGFR을 선택적으로 억제한다. 따라서 화합물(A) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 돌연변이체 EGFR 활성과 연관된 질환 및 장애의 완화에서 효과적일 수 있다. 또 다른 예에서, 화합물(A) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 엑손 20 도메인에 하나 이상의 돌연변이를 갖는 HER2와 같은, 돌연변이체 HER2 단백질을 억제할 수 있다.

[0306] 일부 구현예에서, 다른 EGFR 억제제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 엑손 19 또는 엑손 21 돌연변이와 함께 엑손 20 점 돌연변이를 갖는 EGFR과 같은 돌연변이체 EGFR을 선택적으로 억제할 수 있다.

[0307] 일부 구현예에서, EGFR 억제제는 돌연변이체 EGFR 또는 돌연변이체 HER2와 연관된 질환 및 장애의 치료를 위해 이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트(화합물 B) 및 이소프로필 2-((5-아크릴아미도-2-메톡시-4-(메틸(2-(메틸아미노)에틸)-아미노)페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트(화합물 C), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택될 수 있다. 화합물(B) 및 (C) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 WO 2015/195228에 기재된 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0308] 일부 구현예에서, 화합물(A) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 야생형 EGFR 대비 하나 이상의 엑손 20 돌연변이를 갖는 HER2와 같은 돌연변이체 HER2를 선택적으로 억제한다. 따라서 화합물(A) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 돌연변이체 HER2 활성과 연관된 질환 및 장애의 완화에서 효과적일 수 있다.

[0309] 화합물(A) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물이 본원에서 기재된다. 일부 구현예에서, 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함한다.

[0310] 일부 구현예에서, 조성물은 부형제 없이 캡슐에 충전된 화합물(A) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0311] 일부 구현예는 치료 유효량의 화합물(A) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물(A) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학 조성물을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 본원에서 기재되는 질환 또는 장애의 치료 방법을 제공한다.

[0312] 일부 구현예는 치료 유효량의 화합물(A) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물(A) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학 조성물을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서의 엑손 20 돌연변이체 EGFR 매개 장애의 치료 방법을 제공한다.

[0313] 일부 구현예는 치료 유효량의 화합물(A) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물(A) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학 조성물을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서의 엑손 20 돌연변이체 HER2 매개 장애의 치료 방법을 제공한다.

[0314] 일부 구현예는 대상체에서 본원에서 기재되는 질환 또는 장애의 치료를 위한 화합물(A) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물(A) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학 조성물의 용도를 제공한다.

[0315] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 엑손 20 돌연변이체 EGFR과 연관된다.

[0316] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 대상체에서 엑손 20 돌연변이체 HER2 장애와 연관된다.

[0317] 일부 구현예는 대상체에서 본원에서 기재되는 질환 또는 장애의 치료용 약제의 제조에서의 화합물(A) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물(A) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학 조성물의 용

도를 제공한다.

[0318] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 암이며, 즉 암은 돌연변이체 EGFR 또는 돌연변이체 HER2와 연관된다. 일부 구현예에서, 암은 엑손 20 도메인에 하나 이상의 돌연변이를 갖는 돌연변이체 EGFR과 연관된다. 예를 들어, 암은 엑손 20 도메인에 하나 이상의 삽입 돌연변이를 갖는 돌연변이체 EGFR과 연관되거나; 암은 엑손 20 도메인에 하나 이상의 결실 돌연변이를 갖는 돌연변이체 EGFR과 연관되거나; 암은 하나 이상의 점 돌연변이를 갖는 돌연변이체 EGFR과 연관된다. 일부 구현예에서, 암은 돌연변이체 HER2와 연관된다. 일부 구현예에서, 암은 엑손 20 도메인에 하나 이상의 돌연변이를 갖는 돌연변이체 HER2와 연관된다. 예를 들어, 암은 엑손 20 도메인에 하나 이상의 결실 돌연변이를 갖는 돌연변이체 HER2와 연관되거나; 암은 하나 이상의 점 돌연변이를 갖는 돌연변이체 HER2와 연관된다.

[0319] 일부 구현예에서, 암은 비-소세포 폐암, 결장직장암, 췌장암, 두부경부암, 유방암, 난소암, 자궁암 및 위암으로부터 선택된다. 예를 들어, 암은 비-소세포 폐암이거나; 암은 유방암이다. 특정 구현예에서, 암은 비-소세포 폐암이다.

[0320] 일부 구현예에서, 약 20 mg 내지 약 200 mg(예컨대, 약 20, 40, 60, 80, 120, 160 또는 180 mg)의 화합물(**A**) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학 조성물이 본원에서 제공된다. 하나의 구체적 구현예에서, 약학 조성물은 약 40 mg의 화합물(**A**) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0321] 일부 구현예에서, 약학 투여량은 하나 이상의 캡슐 또는 정제로 투여된다.

[0322] 구체적 구현예는 60 mg, 80 mg, 120 mg, 또는 160 mg의 화합물(**A**) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학 투여량 요법이다. 일부 구현예에서, 투여량은 약 120 mg이다. 일부 구현예에서, 투여량은 약 160 mg이다.

[0323] 일부 구현예에서, 약학 투여량 요법은 경구 투여를 위한 고체 투여형, 예컨대, 캡슐 또는 정제(하나 이상의 캡슐 또는 정제를 포함함)이다. 일부 구현예에서, 약학 투여량은 1일 1회 투여된다; 대안적으로, 약학 투여량은 1일 2회 투여될 수 있다.

[0324] 일부 구현예에서, 화합물(A) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 액체 투여형이다.

[0325] 하나의 구체적인 구현예는 이를 필요로 하는 환자에게 화합물(**A**) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 60 mg의 용량으로 1일 2회 투여하는 단계를 포함하는, 엑손 20 도메인에 하나 이상의 삽입을 갖는 돌연변이체 EGFR과 연관된 비-소세포 폐암의 치료 방법이다.

[0326] 또 다른 구체적인 구현예는 이를 필요로 하는 환자에게 화합물(**A**) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 80 mg의 용량으로 1일 2회 투여하는 단계를 포함하는, 엑손 20 도메인에 하나 이상의 삽입을 갖는 돌연변이체 EGFR과 연관된 비-소세포 폐암의 치료 방법이다.

[0327] 또 다른 구체적인 구현예는 이를 필요로 하는 환자에게 화합물(**A**) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 120 mg의 용량으로 1일 1회 투여하는 단계를 포함하는, 엑손 20 도메인에 하나 이상의 삽입을 갖는 돌연변이체 EGFR과 연관된 비-소세포 폐암의 치료 방법이다.

[0328] 또 다른 구체적인 구현예는 이를 필요로 하는 환자에게 화합물(**A**) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 160 mg의 용량으로 1일 1회 투여하는 단계를 포함하는, 엑손 20 도메인에 하나 이상의 삽입을 갖는 돌연변이체 EGFR과 연관된 비-소세포 폐암의 치료 방법이다.

[0329] 특정 구현예에서, 화합물(**A**), 숙시네이트 염을 포함하는 그 염, 및 이의 다형체 형태는 돌연변이체 EGFR과 연관된 질환을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0330] 특정 구현예에서, 화합물(**A**)의 숙시네이트 염 또는 화합물(**A**)의 숙시네이트 염의 다형체 형태-I은 돌연변이체 EGFR과 연관된 질환을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0331] 특정 구현예에서, 화합물(**A**)의 숙시네이트 염 또는 화합물(**A**)의 숙시네이트 염의 다형체 형태-I은 경구 투여될 수 있다.

[0332] 특정 구현예에서, 화합물(**A**)의 숙시네이트 염 또는 화합물(**A**)의 숙시네이트 염의 다형체 형태-I은 부형제 없이 캡슐-내-약물로 제형화되고 경구 투여될 수 있다.

[0333] 특정 구현예에서, 화합물(**A**)의 숙시네이트 염은 1일 1회 160 mg 자유염기와 동등한 용량 또는 1일 2회 80 mg 자

유염기와 동등한 용량으로 경구 투여될 수 있고, 여기서 캡슐-내-약물은 40 mg의 화합물(**A**)의 숙시네이트 염을 포함한다.

[0334] 특정 구현예에서, 화합물(**A**)의 숙시네이트 염의 다형체 형태-I은 1일 1회 160 mg의 자유염기와 동등한 용량으로 또는 1일 2회 80 mg 자유염기와 동등한 용량으로 경구 투여될 수 있다.

[0335] 특정 구현예에서, 돌연변이체 EGFR과 연관된 질환은 비제한적으로 폐암(NSCLC 및 SCLC 포함), 결장직장암, 췌장암, 두부경부암, 유방암, 난소암, 자궁암, 위암, 방광암, 교종, 또는 위암을 포함하는 암이다. 특정 구현예에서, 돌연변이체 EGFR 암은 비-소세포 폐암이다.

[0336] 일부 구현예에서, 돌연변이체 EGFR을 발현하는 세포, 조직 또는 기관을 화합물(**A**)과 접촉시켜 돌연변이체 EGFR 활성을 억제하는 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 대상체 내로 대상체에서의 돌연변이체 EGFR의 활성을 억제하거나 감소시키기 위한 유효량의 화합물(**A**)을 투여하여 대상체(인간과 같은 포유류 포함)에서 돌연변이체 EGFR 활성을 억제하는 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 키나제 활성은 이러한 접촉이 없는 키나제 활성 대비 화합물(**A**)과 접촉되는 경우, 약 25%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 또는 약 90% 초과만큼 억제될(감소될) 수 있다. 일부 구현예에서, 키나제는 엑손 20 돌연변이체 EGFR일 수 있다. 예를 들어, 돌연변이체 EGFR은 엑손 20 돌연변이체 EGFR일 수 있다.

[0337] 또 다른 구현예에서, 화합물(**A**)은 엑손 20 돌연변이체 EGFR Val769_Asp770insAlaSerVal 및/또는 Asp770_Asn771insAsnProGly 삽입 돌연변이에 대한 억제 활성을 나타낸다. 일부 구현예에서, 화합물(**A**)은 하나 이상의 엑손 20 돌연변이체 EGFR Asp770_Asn771insSVD, His773_Val774insNPH, 및 Ala763_Tyr764insFQEA 삽입 돌연변이에 대한 억제 활성을 나타낸다. 본원에서 제공되는 돌연변이체 EGFR-매개 장애에 대한 치료 방법에는 표 1에 기재된 바와 같은 엑손 20 삽입 돌연변이를 갖는 대상체가 포함된다.

[0338] 표 1

EGFR 아미노산	삽입 돌연변이
767	Ala767_Ser768insThrLeuAla
768	Ser768_Val769insValAlaSer; Ser768_Val769insAlaTrpThr
769	Val769_Asp770insAlaSerVal; Val769_Asp770insGlyVal; Val769_Asp770insCysVal; Val769_Asp770insAspAsnVal; Val769_Asp770insGlySerVal; Val769_Asp770insGlyValVal; Val769_Asp770insMetAlaSerValAsp
770	Asp770_Asn771insSerValAsp; Asp770_Asn771insAsnProGly; Asp770_Asn771insAlaProTrp; Asp770_Asn771insAsp; Asp770_Asn771insAspGly; Asp770_Asn771insGly; Asp770_Asn771insGlyLeu; Asp770_Asn771insAsn; Asp770_Asn771insAsnProHis; Asp770_Asn771insSerValPro; Asp770_Asn771insSerValGln; Asp770_Asn771insMetAlaThrPro; delAsp770insGlyTyr;
771	Asn771_Pro772insHis; Asn771_Pro772insAsn; delAsn771insGlyTyr; delAsn771insGlyPhe
772	Pro772_His773insProArg; Pro772_His773insTyrAsnPro; Pro772_His773insX; Pro772_His773insAspProHis; Pro772_His773insAspAsnPro; Pro772_His773insGlnVal; Pro772_His773insThrProHis; Pro772_His773insAsn; Pro772_His773insVal
773	His773_Val774insAsnProHis; His773_Val774insHis; His773_Val774insProHis; His773_Val774insGlyAsnProHis; His773_Val774insGly; His773_Val774insGlyHis
774	Val774_Cys775insHisVal

[0339]

[0340] 다른 구현예에서, 엑손 20 삽입 돌연변이는 Val769_Asp770insAlaSerVal 및/또는 Asp770_Asn771 insAsnProGly으로부터 선택될 수 있다. 다른 구현예에서, 엑손 20 삽입 돌연변이는 Asp770_Asn771insSVD, His773_Val774insNPH, 및 Ala763_Tyr764insFQEA로부터 선택될 수 있다.

[0341] 일부 구현예에서, HER2를 HER2 활성을 억제하기 위한 유효량의 화합물(**A**), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 형태(예컨대, 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소 표지된 유도체), 또는 본원에서 제공되는 약학 조성물과 접촉시켜 돌연변이체 HER2 활성을 억제하는(예컨대, 선택적으로 조절하는) 방법이 개시된다. 일부 구현예에서, 돌연변이체 HER2는 하나 이상의 엑손 20 돌연변이를 갖는다. 일부

구현예에서, 키나제를 HER2를 억제하기 위한 유효량의 화합물을 함유하는 용액과 접촉시켜 키나제 활성을 억제하는 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 키나제를 발현하는 세포, 조직 또는 기관을 화합물(**A**)과 접촉시켜 HER2 키나제 활성을 억제하는 방법이 제공된다. 일부 구현예에서, 대상체 내로 유효량의 화합물(**A**)을 투여하여 대상체에서 키나제 활성을 억제하는 방법. 일부 구현예에서, 키나제 활성은 이러한 접촉이 없는 키나제 활성 대비 화합물(**A**)과 접촉되는 경우 약 25%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 또는 약 90% 초과만큼 억제(예컨대, 감소)될 수 있다. 일부 구현예에서, 키나제는 엑손 20 돌연변이체 HER2일 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 대상체를 상기 대상체에서의 돌연변이체 HER2 활성을 억제하거나 감소시키기 충분한 양의 화합물(**A**)과 접촉시켜 대상체(인간과 같은 포유류 포함)에서의 돌연변이체 HER2 활성을 억제하는 방법이 본원에서 제공된다. 예를 들어, 돌연변이체 HER2는 엑손 20 돌연변이체 HER2일 수 있다.

[0342] 일부 구현예에서, 엑손 20 돌연변이체 HER2는 적어도 HER2의 잔기 770 내지 831에 있어서 보고된 그 엑손 20 도메인에 삽입 돌연변이를 갖는다(Arcila 등 Clin Cancer Res 2012;18:4910-4918; Shigematsu et. al. Cancer Res 2005;65:1642-46). 하나의 구현예에서, 화합물(**A**)은 표 2에 나타낸 하나 이상의 HER2 엑손 20 삽입 돌연변이체에 대한 억제 활성을 갖는다.

[0343] 표 2

[0344]

HER2 아미노산	점 및 삽입 돌연변이
775	Ala775_Gly776insTyrValMetAla
776	Gly776>ValCys
780	Pro780_Tyr781insGlySerPro
776 및 777	Gly776Cys 및 Val777_Gly778insCysGly

[0345] 또 다른 구현예에서, 화합물(**A**)은 Ala775_Gly776insTyrValMetAla 엑손 20 돌연변이체 HER2 삽입 돌연변이에 대한 억제 활성을 나타낸다. 돌연변이체 HER2-매개 장애에 대한 개시된 치료 방법이 이들 대상체, 특히 엑손 20 삽입 돌연변이 Ala775_Gly776insTyrValMetAla 또는 표 2에 기재된 또 다른 엑손 20 삽입 돌연변이를 갖는 대상체에 적용 가능하다.

[0346] 일부 구현예에서, 화합물(**A**)은 EGFR/ERBB1, HER2/ERBB2/NEU, HER3/ERBB3, 및 HER4/ERBB4가 포함되는 야생형 수용체 티로신 키나제에 대한 억제 활성을 나타낸다.

[0347] 하나의 구현예에서, 본원에서 제공되는 치료 유효량의 화합물(**A**) 또는 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서의 돌연변이체 EGFR-매개 장애의 치료 방법이 본원에서 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에서 제공되는 치료 유효량의 화합물(**A**) 또는 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서의 돌연변이체 EGFR-매개 장애의 완화 방법이 본원에서 제공된다. 일부 구현예에서, 시험관내 또는 생체내 돌연변이체 EGFR을 발현하는 세포를 본원에서 제공되는 유효량의 화합물(**A**) 또는 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 돌연변이체 EGFR를 억제하는 방법이 본원에서 제공된다. 모든 이러한 구현예에서, 돌연변이체는, 예를 들어, 엑손 20 삽입 돌연변이체일 수 있다. 일부 구현예에서 돌연변이체는 선택적으로 엑손 19 D 및/또는 엑손 21 L과 같은 또 다른 돌연변이가 수반되는, 엑손 20 점 돌연변이일 수 있다.

[0348] 일부 구현예에서, 이를 필요로 하는 대상체에 치료 유효량의 화합물(**A**)을 투여하는 단계가 관여되는, 돌연변이가 또 다른 항암제(들)(예컨대, 에를로티닙, 게피티닙, 네라티닙, 아파티닙, 다코미티닙)에 내성인 엑손 20 삽입인 경우와 같은 돌연변이체 EGFR-매개 장애의 치료 방법이 본원에서 제공된다.

[0349] 특정 이론에 구애받지 않고, 하나 이상의 엑손 20 삽입 돌연변이를 갖는 EGFR은 폐암(예컨대, 비-소세포 폐암 NSCLC, SCLC, 폐 샘암종), 결장직장암, 췌장암, 및 두부경부암과 연관되었다. 엑손 20 삽입 돌연변이는 NSCLC에서 가장 우세하다: 서구 유럽인의 15%, 동아시아인의 30%, 및 비-흡연자의 50%(Yasuda 2012). 두부경부암에서, 돌연변이체 EGFR을 표적화하는 현재의 치료법에는 키메라 마우스-인간 IgG1 항체인 세툭시맙이 포함된다(Chong 등 Nature Med. 2013;19(11):1389-1400). 엑손 20 돌연변이체 EGFR 결장직장암은 완전 인간화 IgG2 항체인 파니투무맙 및 세툭시맙을 사용하여 치료받았다. 상동. 엑손 20 돌연변이체 EGFR 췌장암은 에를로티닙으로 치료받았다. 상동. 선택적으로 엑손 19 D 및/또는 엑손 21 L 돌연변이가 수반되는, T790M 점 돌연변이를 갖는 EGFR은 암에서 에를로티닙 및 게피티닙과 같은 하나 이상의 다른 TKI에 대한 내성이 발생한 경우 NSCLC와 연관되었다.

[0350] 특정 이론에 구애받지 않고, 하나 이상의 엑손 20 삽입 돌연변이를 갖는 HER2가 폐암(예컨대, NSCLC), 유방암, 난소암, 자궁암, 및 위암과 연관되었다(Santin 등 Int J Gynaecol Obstet 2008;102:128-31). 현재의 치료법에

는 허셉틴(Herceptin) 및 퍼투자맙이 포함된다. HER2 돌연변이는 NSCLC의 약 2 내지 4%에 존재한다; 이들 환자의 80 내지 84%는 YVMA 엑손 20 삽입 돌연변이를 갖는다(Arcila 2012).

[0351] 일부 구현예에서, 비제한적으로 하나 이상의 유형의 돌연변이체 EGFR 또는 돌연변이체 HER2와 연관된 질환을 포함하는 질환 병태를 치료하기 위해 본원에서 제공되는 화합물(**A**), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 형태(예컨대, 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소 표지된 유도체), 또는 약학 조성물의 사용 방법이 본원에서 제공된다. 일부 구현예에서, 본 개시는 대상체에서 과다증식성 장애의 치료 방법으로서, 상기 대상체에 본원에서 제공되는 치료 유효량의 화합물(**A**), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 형태(예컨대, 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소 표지된 유도체), 또는 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 본 개시는 대상체에서 암의 치료 방법으로서, 상기 대상체에 본원에서 제공되는 치료 유효량의 화합물(**A**), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 형태(예컨대, 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소 표지된 유도체), 또는 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.

[0352] 필요로 하는 대상체에서 돌연변이체 EGFR 또는 돌연변이체 HER2 장애의 치료용 약제의 제조를 위한 화합물(**A**) 및 약학 조성물이 본원에서 개시된다. 또한 이를 필요로 하는 대상체에서 돌연변이체 EGFR-매개 장애 또는 돌연변이체 HER2-매개 장애의 치료를 위한 화합물(**A**) 및 약학 조성물이 제공된다. 일부 구현예에서, 돌연변이체는 엑손 20 삽입 돌연변이일 수 있다. 일부 구현예에서, 돌연변이체는 선택적으로 엑손 19 D 및/또는 엑손 21 L과 같은 또 다른 돌연변이가 수반되는, 엑손 20 점 돌연변이일 수 있다.

[0353] 본원에서 제공되는 방법에 따라, 본원에서 제공되는 화합물(**A**), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 형태(예컨대, 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소 표지된 유도체), 또는 약학 조성물로 치료받을 수 있는 환자에는 비제한적으로 폐암(NSCLC 및 SCLC), 결장직장암, 췌장암 및 두부경부암을 갖는 것으로 진단받은 환자가 포함된다. 다른 구현예에서, 환자는 폐암, 유방암, 난소암, 자궁암, 및 위암으로 진단받을 수 있다. 다른 구현예에서, 환자는 위의 암, 방광암, 교종, 및 위암으로 진단받을 수 있다.

[0354] 일부 구현예에서, 화합물(**A**)로 치료받는 환자는 (1) 이전에 EGFR TKI에 반응한 환자를 제외하고, EGFR 엑손 20 활성화 삽입을 갖고 활성, 측정 가능한 CNS 전이를 갖지 않는 NSCLC 환자; (2) HER2 엑손 20 활성화 삽입 또는 점 돌연변이를 갖고 활성, 측정 가능한 CNS 전이를 갖지 않는 NSCLC 환자; (3) EGFR 엑손 20 활성화 삽입 또는 HER2 엑손 20 활성화 삽입 또는 점 돌연변이 및 활성, 측정 가능한 CNS 전이를 갖는 NSCLC 환자; (4) 활성, 측정 가능한 CNS 전이를 갖는 또는 갖지 않는, 화합물(**A**)이 활성인 다른 표적(예에는 EGFR 엑손 19 결실 또는 엑손 21 치환[T790M 돌연변이를 갖거나 갖지 않음] 및 다른 비일반적인 EGFR 활성화 돌연변이가 포함됨)을 갖는 NSCLC 환자; (5) 활성, 측정 가능한 CNS 전이를 갖는 또는 갖지 않는, 화합물(**A**)이 활성인 표적(예에는 EGFR/HER2 활성화 돌연변이가 포함됨)을 갖는 NSCLC 이외의 고형 종양을 갖는 환자; 및/또는 (6) 이전에 EGFR TKI에 반응한 환자를 포함하여, 활성, 측정 가능한 CNS 전이를 갖거나 갖지 않는, EGFR 엑손 20 활성화 삽입을 갖는 NSCLC 환자이다. 일부 구현예에서, 화합물(**A**)로 치료받는 환자는 EGFR 엑손 20 활성화 삽입을 갖는 NSCLC 환자이다.

[0355] 일부 구현예에서, 본원에서 제공되는 질환 또는 장애와 연관된 증상은 대조군 수준 대비 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 또는 적어도 약 95%만큼 감소될 수 있다. 대조군 수준에는 당분야에 알려진 바와 같은 임의의 적절한 대조군이 포함된다. 예를 들어, 대조군 수준은 샘플 또는 치료받는 대상체에서의 치료-전 수준일 수 있거나, 대조군 집단에서의 수준(예컨대, 질환 또는 장애를 갖지 않는 대상체에서의 수준 또는 질환 또는 장애를 갖지 않는 대상체로부터 유래된 샘플에서의 수준)일 수 있다. 일부 구현예에서, 감소는, 예를 들어, 적절한 파라미터 또는 비-파라미터 통계 비교를 사용하여 평가되는 바와 같이 통계적으로 유의미할 수 있다.

[0356] 일부 구현예에서, 돌연변이체 EGFR-매개 장애 또는 돌연변이체 HER2-매개 장애의 치료에는 대상체에서 고형 종양 또는 백혈병과 같은 다른 형태의 암을 포함하는 암의 성장, 발생 또는 확산을 억제하거나, 저하하거나, 역전시키기 위해, 이를 필요로 하는 인간 또는 동물에 치료 유효량의 화합물(**A**)을(단독치료법으로 또는 하나 이상의 다른 항암제, 부작용을 완화하기 위한 하나 이상의 제제, 방사선 등과의 조합으로) 투여하는 단계가 관여된다. 이러한 투여는 화합물(**A**) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 형태에 의해 억제되는 하나 이상의 키나제에 의해 매개되는 질환의 치료 또는 예방 방법을 구성한다. 하나의 구현예에서, 돌연변이체는 엑손 20 삽입 돌연변이일 수 있다.

[0357] 조합 치료

[0358] 일부 구현예에서, 다른 경로, 또는 동일한 경로의 다른 성분, 또는 심지어 표적 효소의 중복 세트를 조절한다고 알려져 있는 제제가 화합물(A), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 형태(예컨대, 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소 표지된 유도체)와의 조합으로 사용되는 조합 치료법 방법이 본원에서 제공된다. 하나의 구현예에서, 이러한 치료법에는 비제한적으로 상승적 또는 부가적 치료 효과를 제공하기 위한 화합물(A)과 화학치료제, 치료용 항체, 및 방사선 치료의 조합이 포함된다.

[0359] 조합으로 투여되는 경우, 치료제는 동일한 시간에 또는 상이한 시간에 순차적으로 투여되는 별도 조성물로 제형화될 수 있거나, 치료제는 단일 조성물로 제공될 수 있다. 또 다른 약학 제제와 함께 화합물(A)의 사용에 관한 어구 "조합 치료법"은 어느 경우에서든, 약물 조합의 유익한 효과를 제공할 요법에서의, 실질적으로 동시적 방식으로의 각각의 제제의 공동-투여뿐만 아니라 순차적 방식으로의 각각의 제제의 투여를 의미한다. 공동-투여에는 특히, 단일 정제, 캡슐, 주사 또는 고정된 비의 이들 활성제를 갖는 다른 투여형에서의 동시 전달뿐만 아니라 각각의 제제 각각에 대한 여러, 별도 투여형으로의 동시 전달이 포함된다. 따라서, 화합물(A)의 투여는 방사선 치료법 또는 세포증식억제제, 세포독성제, 다른 항암제 및 암의 증상 또는 임의의 약물 부작용을 완화하기 위한 다른 약물과 같은 암의 방지 또는 치료에서 당업자에게 알려져 있는 추가적인 치료법과 함께일 수 있다.

[0360] 고정 용량으로 제형화되는 경우, 이러한 조합 산물은 적합한 투여량 범위 내의 화합물(A)을 채택한다. 화합물(A)은 또한 조합 제형이 부적절한 경우 다른 항암제 또는 세포성장억제제와 순차적으로 투여될 수 있다. 본원에서 정의되는 바와 같이, 조합 치료법은 투여 순서가 제한되지 않는다; 화합물(A)은 다른 항암제 또는 세포독성제의 투여 전에, 이와 동시에, 또는 후에 투여될 수 있다.

[0361] 일부 구현예에서, 본원에서 개시되는 약학 조성물에는 화합물(A) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 키나제 억제 제제(소분자, 폴리펩타이드, 항체 등), 면역억제제, 항암제, 항바이러스제, 소염제, 항진균제, 항생제, 또는 항-혈관 과증식 화합물로부터 선택되는 추가적인 제제; 및 임의의 약학적으로 허용 가능한 담체, 아주반트 또는 비히클이 포함될 수 있다.

[0362] 본원에서 개시되는 대안적 약학 조성물에는 화합물(A) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 및 약학적으로 허용 가능한 담체, 아주반트 또는 비히클이 포함된다. 이러한 조성물은 선택적으로, 예를 들어, 키나제 억제 제제(소분자, 폴리펩타이드, 항체 등), 면역억제제, 항암제, 항바이러스제, 소염제, 항진균제, 항생제, 또는 항-혈관 과증식 화합물을 포함하는 하나 이상의 추가적인 치료제를 포함할 수 있다.

[0363] 하나의 구현예에서, 화합물(A) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 형태(예컨대, 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소 표지된 유도체), 또는 본원에서 제공되는 바와 같은 약학 조성물은 다른 키나제(들) 생산 또는 활성을 억제하는 제제와의 조합으로 투여되는 경우 상승적 또는 부가적 유효성을 나타낼 수 있다. 이러한 효과가 일어나는 경우, 이러한 조합은 본원에서 기재되는 화합물 및 조성물의 원치않는 부작용을 감소시킬 수 있다.

[0364] 일부 구현예에서, 치료는 하나 이상의 다른 암 치료법과의 조합으로 제공될 수 있고, 수술, 방사선치료법(예컨대, 감마-방사선, 중성자 빔 방사선치료법, 전자 빔 방사선치료법, 양성자 치료법, 근접치료법, 및 전신 방사활성 동위원소 등), 내분비 치료법, 생물학적 반응 변형제(예컨대, 인터페론, 인터류킨, 및 종양 괴사 인자(TNF)), 온열요법, 저온요법, 임의의 유해 효과를 약화시키는 제제(예컨대, 항구토제), 및 다른 암 화학치료 약물이 포함된다. 다른 제제(들)는 화합물(A)이 사용되는 것과 동일하거나 상이한 제형, 투여 경로 및 투약 일정을 사용하여 투여될 수 있다.

[0365] 돌연변이체 EGFR-매개 질환 및 돌연변이체 HER2-매개 질환의 치료를 위해, 화합물(A), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 형태(예컨대, 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소 표지된 유도체), 또는 본원에서 제공되는 약학 조성물은 비제한적으로 항암 약물(예컨대, 항-증식제, 항-혈관신생제 및 다른 화학치료제)이 포함되는 일반적으로 처방되는 약물과의 조합으로 사용될 수 있다.

[0366] 화합물(A), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 형태(예컨대, 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소 표지된 유도체), 또는 본원에서 제공되는 약학 조성물은 항-혈관신생제, 신호 전달 억제제, 및 항-증식제, 해당(glycolysis) 억제제, 또는 자가포식 억제제로부터 선택되는 하나 이상의 성분의 양과의 조합으로 사용될 수 있다.

[0367] 화합물(A)은 치료받는 병태에 따라, 본원에서 제공되는 제제 또는 다른 적합한 제제와의 조합으로 사용될 수 있

다. 따라서, 일부 구현예에서, 화합물(**A**)은 상술된 바와 같은 다른 제제와 공동-투여될 것이다. 조합 치료법에서 사용되는 경우, 화합물(**A**)은 제2 제제와 동시적으로 또는 별도로 투여될 수 있다. 상기 조합으로의 투여에는 동일한 투여형으로의 2개 제제의 동시 투여, 별도 투여형으로의 동시 투여, 및 별도 투여가 포함될 수 있다. 즉, 화합물(**A**) 및 상술된 임의의 제제는 동일한 투여형에서 함께 제형화되고 동시에 투여될 수 있다. 대안적으로, 화합물(**A**) 및 상술된 임의의 제제는 동시에 투여될 수 있고, 여기서 두 제제는 모두 별도 제형에 존재한다. 또 다른 대안에서, 화합물(**A**)에는 상술된 임의의 제제가 바로 뒤따를 수 있거나 반대일 수 있다. 별도 투여 프로토콜에서, 화합물(**A**) 및 상술된 임의의 제제는 수 분 간격으로, 또는 수 시간 간격으로, 또는 수 일 간격으로 투여될 수 있다.

[0368] 화합물(**A**)의 투여는 화합물(**A**)의 작용 부위로의 전달을 가능하게 하는 임의의 방법에 의해 시행될 수 있다. 유효량의 화합물(**A**)은 직장, 협측, 비강내 및 경피 경로, 동맥내 주사, 정맥내, 복강내, 비경구, 근육내, 피하, 경구, 국소, 흡입제로서, 또는 예를 들어 스텐트와 같은 함침되거나 코팅된 장치, 또는 동맥-삽입 실린더형 중합체를 통해서를 포함하는, 유사한 유용성을 갖는 임의의 승인된 제제 투여 방식에 의해 단회 또는 다회 용량으로 투여될 수 있다.

[0369] 화합물(**A**)이 하나 이상의 제제를 포함하는 약학 조성물로 투여되고, 제제가 화합물(**A**)보다 짧은 반감기를 갖는 경우, 제제 및 화합물(**A**)의 단위 용량 형태는 이에 따라 조정될 수 있다.

[0370] 실시예

[0371] 하기 약어는 아래에 나타낸 정의를 갖는다:

[0372] $AlCl_3$: 알루미늄 클로라이드

[0373] 2-BuOH: 2-부탄올(sec-부틸 알코올)

[0374] DCE: 1,2-디클로로에탄

[0375] DCM: 디클로로메탄

[0376] DIEA: 디이소프로필에틸아민

[0377] DMF: *N,N*-디메틸포름아미드

[0378] DMSO: 디메틸설폭시드

[0379] EtOAc: 에틸 아세테이트

[0380] EtOH: 에탄올

[0381] h: 시간(들)

[0382] IPA: 이소-프로판올

[0383] i-Pr 또는 iPr: 이소프로필

[0384] IPOAc: 이소프로필 아세테이트

[0385] IT: 내부 온도

[0386] KOTMS: 칼륨 트리메틸실라놀레이트

[0387] MeCN: 아세토니트릴

[0388] MeOH: 메탄올

[0389] MeTHF: 메틸테트라하이드로푸란

[0390] 2-MeTHF: 2-메틸테트라하이드로푸란

[0391] NMR: 핵 자기 공명

[0392] PTSA: *p*-톨루엔설폰산 1수화물

[0393] RT: 실온

[0394] THF: 테트라하이드로푸란

[0395] T3P: 프로필포스폰산 무수물

[0396] **^{1}H 핵 자기 공명 분광측정(^{1}H NMR)**

[0397] ^{1}H NMR 실험을 Bruker AVA500 또는 PRO500 분광측정계(^{1}H 주파수: 500 MHz) 상에서 수행하였다. 샘플은 유리 앰플로부터의 d_6-DMSO 또는 $CDCl_3$ 중에 제조하였다. 각각의 샘플은 약 10 mM 농도로 제조하였다.

[0398] **X-선 분말 회절(XRPD)**

[0399] 샘플을 3 내지 35 ° 2Θ로 스캐닝하였다. 물질을 Kapton 필름 상에 실장된 웰 내로 살짝 눌렀다. 이어서 샘플을 투과 모드로 작동하는 PANalytical X'Pert Pro 회절측정계 내로 로딩하고 하기 실험 조건을 사용하여 분석하였다:

[0400] 미가공 데이터원 XRD 측정

[0401] 시작 위치[° 2Th.] 3.0066

[0402] 종료 위치[° 2Th.] 34.9866

[0403] 단계 크기[° 2Th.] 0.0130

[0404] 스캔 단계 시간[s] 67.9377

[0405] 스캔 유형 연속

[0406] PSD 모드 스캐닝

[0407] PSD 길이[° 29] 3.35

[0408] 오프셋[° 29] 0.0000

[0409] 개산 슬릿 유형 고정됨

[0410] 개산 슬릿 크기[°] 1.0000

[0411] 시편 길이[mm] 10.00

[0412] 측정 온도[℃] 25.00

[0413] 애노드 물질 Cu

[0414] K-알파1[Å] 1.54060

[0415] K-알파2[Å] 1.54443

[0416] K-A2/K-A1 비 0.50000

[0417] 발생장치 설정 40 mA, 40 kV

[0418] 각도계 반지름[mm]: 240.00

[0419] 분포 초점-개산. 슬릿[mm] 91.00

[0420] 입사 빔 단색기 없음

[0421] 회전 없음

[0422] **열중량측정/시차 열 분석(TG/DTA)**

[0423] 대략 5 mg의 물질을 개방 알루미늄 팬 내에서 칭량하고 동시 열중량측정/시차 열 분석장치(TG/DTA) 내로 로딩하고 실온에서 평형화하였다. 이어서 샘플을 25℃ 내지 300℃에서 10℃/분의 속도로 가열하였고 이 시간 동안 샘플 중량에서의 변화를 임의의 시차 열 이벤트(DTA)와 함께 기록하였다. 질소를 300 cm^3/분의 유속으로 퍼지 기체로 사용하였다.

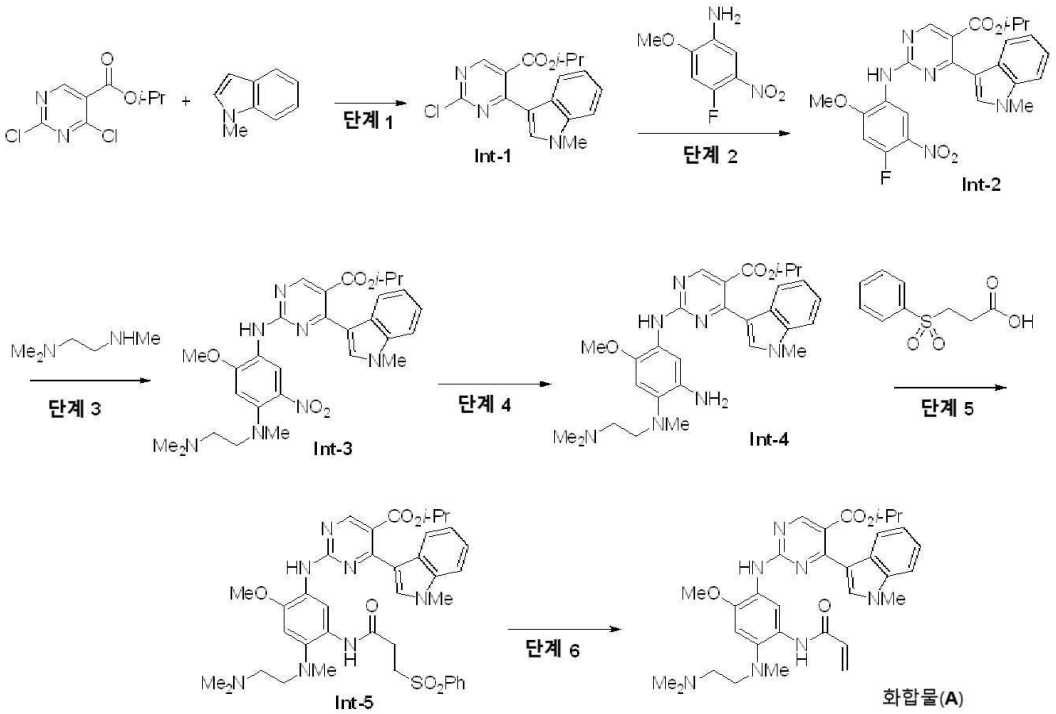
[0424] 불안정 용매화물의 경우, 습식 물질을 알루미늄 팬에 첨가하고 일정한 중량이 관찰될 때까지 300 cm^3/분으로 질소의 흐름 하에 건조하게 두었다.

[0425] **시차 주사 열량측정(DSC)**

[0426] 대략 5 mg의 물질을 알루미늄 DSC 팬 내에서 칭량하고 구멍을 낸 알루미늄 뚜껑으로 비-밀봉 폐쇄하였다. 이어서 샘플 팬을 Seiko DSC6200(쿨러가 장착됨) 내로 로딩하였다. 샘플 및 참조물을 10℃/분의 가열 속도로 (특정되지 않는 한) 220℃까지 가열하고 생성 열류 반응을 모니터링하였다. 이후 샘플을 10℃/분의 냉각 속도로 20℃까지 냉각하고, 임의의 열 이벤트를 기록하였다. 이어서 두 번째 가열 수행을 1차 가열 수행과 동일한 파라미터를 사용하여 수행하였다.

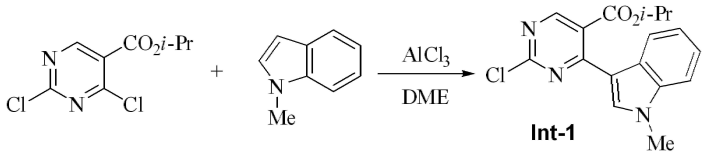
[0427] 불안정 용매화물의 경우, 습식 물질을 알루미늄 DSC 팬에 추가하고 물질이 가시적으로 건조되어 보일 때까지 질소 흐름 하에 건조하였다.

[0428] **실시예 1** 이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(디메틸아미노)에틸) (메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트(화합물(A))의 제조 절차.



[0429]

[0430] 단계 1: 이소프로필 2-클로로-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트의 제조.



[0431]

[0432] 기계적 교반기, 온도계, 및 환류 응축기가 장착된 2 L 래들리(Radley) 반응기에 실온에서 이소프로필 2,4-디클로로피리미딘-5-카복실레이트(100 g, 42.5 mmol, 1.00 당량) 및 1,2-디메톡시에탄(DME, 1.2 L, 12 부피)을 충전하였다. 혼합물을 3℃로 냉각하고, 과립 $AlCl_3$(65.5 g, 49.1 mmol, 1.15 당량)를 2번에 나누어 첨가하였다(IT 3 내지 12℃, 0℃로 설정된 재킷). 흰색 슬러리를 60분 동안 15 내지 25℃에서 교반하였다. 1-메틸인돌(59 g, 44.9 mmol, 1.06 당량)을 한 번에 첨가하였다(IT 20 내지 21℃). DME(100 mL)를 사용하여 1-메틸인돌 전달을 보조하였다. 반응 혼합물을 24 시간동안 35℃에서 숙성시켰다. HPLC 분석(TM1195)을 위해 5 h 및 24 시간에 샘플(1 mL)을 제거하였다.

[0433] 5 시간에, 반응은 70% 전환된 반면, 24 시간 후에는 요망되는 전환이 얻어졌다(98% 이하).

[0434] 반응 혼합물을 0℃ 내지 5℃로 냉각하고 1 시간동안 교반하였다. 고체를 여과를 통해 수집하고 DME(100 mL)로

세척하였다. 고체($AlCl_3$ 복합체), 이어서 2-MeTHF(1 L, 10 부피), 및 물(400 mL, 4 부피)을 반응기에 다시 충전하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 교반을 중단하여 층이 분리되도록 하였다. 유기상을 물(200 mL, 2 부피)로 세척하였다. 합쳐진 수성 상을 2-MeTHF(100 mL, 1 부피)로 재추출하였다.

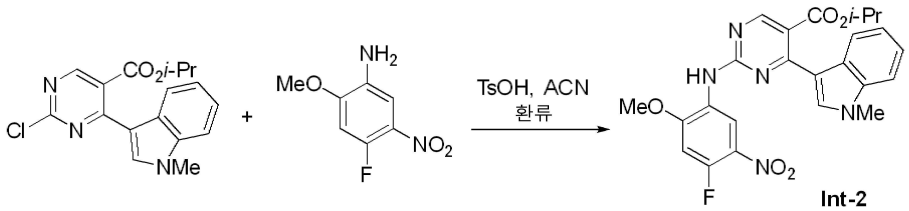
[0435] 후처리(workup) 동안 소량의 산물 표제 화합물이 결정화하기 시작했다. 후처리 동안의 온도는 약 25 내지 40℃여야 했다.

[0436] 합쳐진 유기상을 약한 진공 하에 300 내지 350 mL로 농축하였다(IT 40 내지 61℃). 내부 온도를 50℃ 내지 60℃로 유지하면서 헵탄(550 mL)을 충전하였다. 생성 슬러리를 15분에 걸쳐 25℃에서 냉각하고, 1 시간동안 숙성시키고(19 내지 25℃) 생성 고체를 여과에 의해 단리하였다.

[0437] 산물을 3일 동안 진공 하에 50℃에서 건조하여 108.1 g(77% 수율)의 표제 화합물을 100% 순도(AUC)로 노란색 고체로서 산출하였다.

[0438] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.24 (d, *J*=6.53 Hz, 6 H) 3.92 (s, 3 H) 5.19 (spt, *J*=6.27 Hz, 1 H) 7.25 - 7.35 (m, 2 H) 7.59 (d, *J*=8.03 Hz, 1 H) 8.07 (s, 1 H) 8.16 (d, *J*=7.53 Hz, 1 H) 8.82 (s, 1 H).

[0439] 단계 2: 이소프로필 2-((4-플루오로-2-메톡시-5-니트로페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트의 제조.

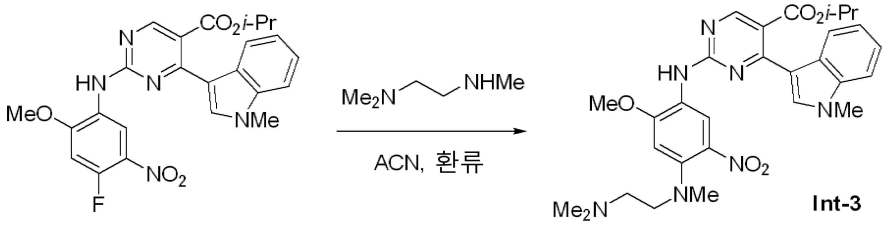
[0440] 

[0441] 아세토니트릴(1.4 L, 16.5 v) 중 단계 1의 산물(85.0 g, 258 mmol, 1.0 당량), 4-플루오로-2-메톡시-5니트로아닐린(57.0 g, 306 mmol, 1.2 당량) 및 PTSA 1수화물(13.3 g, 70.0 mmol, 0.27 당량) 혼합물을 2 L 래들리 반응기에서 질소 하에 76 내지 81℃로 가열하였다. 19 시간에서 IPC는 반응이 완료됨을 시사하였다.

[0442] 반응 혼합물을 25℃로 냉각하고 물(80 mL)을 한 번에 충전하였다(충전 동안의 IT는 25℃에서 19℃로 감소됨). 반응 혼합물을 21℃에서 1 시간동안 숙성시킨 후 생성 고체를 여과에 의해 단리하였다. 산물을 EtOAc(2 x 150 mL)로 세척하고 44 시간동안 50℃ 내지 60℃에서 고진공 하에 건조하여 121.5 g의 표제 화합물을 얻었다(98% 수율), HPLC 순도 100% a/a; NMR은 PTSA가 퍼징됨을 시사하였다.

[0443] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.21 (d, *J*=6.02 Hz, 6 H) 3.91 (s, 3 H) 4.02 (s, 3 H) 5.09 (spt, *J*=6.27 Hz, 1 H) 7.10 (t, *J*=7.53 Hz, 1 H) 7.26 (t, *J*=7.58 Hz, 1 H) 7.42 (d, *J*=13.05 Hz, 1 H) 7.55 (d, *J*=8.53 Hz, 1 H) 7.90 (br d, *J*=7.53 Hz, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 8.75 (s, 1 H) 8.88 (d, *J*=8.03 Hz, 1 H) 9.03 (s, 1 H).

[0444] 단계 3: 이소프로필 2-((4-((2-(디메틸아미노)에틸(메틸)아미노)-2-메톡시-5-니트로페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트의 제조.

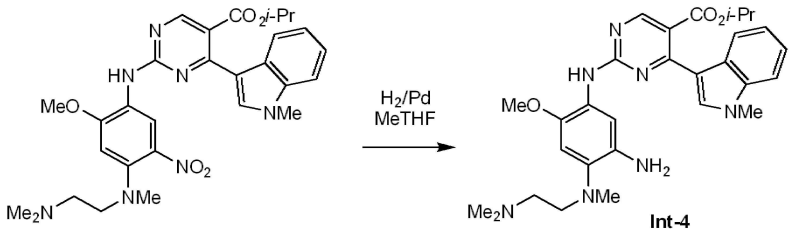
[0445] 

[0446] 50 L 플라스크에 1.500 kg의 단계 2의 산물(3.1 moles, 1.0 당량), 639.0 g *N,N,N'*-트리메틸에틸렌디아민(6.3 mol, 2 당량), 및 21 L MeCN을 충전하였다. 생성 슬러리를 환류 하에 7시간 동안 혼합하였다. 반응을 하룻밤 동안 냉각하였다. 물(16.5 L)을 첨가한 후 고체를 단리하였다. 고체의 단리 후, 2.25 L 물 중 2.25 L MeCN의 세척을 수행하여 표제 화합물을 제공하였다. 고체를 75℃에서 진공 하에 건조하였다. 건조 고체의 HPLC 순도 a/a%는

99.3%였다.

[0447] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.22 (d, *J*=6.02 Hz, 6 H) 2.09 - 2.13 (m, 1 H) 2.19 (s, 6 H) 2.49 - 2.52 (m, 1 H) 2.89 (s, 3 H) 3.29 - 3.35 (m, 2 H) 3.89 (s, 3 H) 3.94 (s, 3 H) 5.10 (spt, *J*=6.19 Hz, 1 H) 6.86 (s, 1 H) 7.07 (br t, *J*=7.53 Hz, 1 H) 7.24 (t, *J*=7.28 Hz, 1 H) 7.53 (d, *J*=8.53 Hz, 1 H) 7.86 - 8.02 (m, 2 H) 8.36 (s, 1 H) 8.69 (s, 1 H) 8.85 (s, 1 H).

[0448] 단계 4: 이소프로필 2-((5-아미노-4-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)-아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트의 제조.

[0449] 

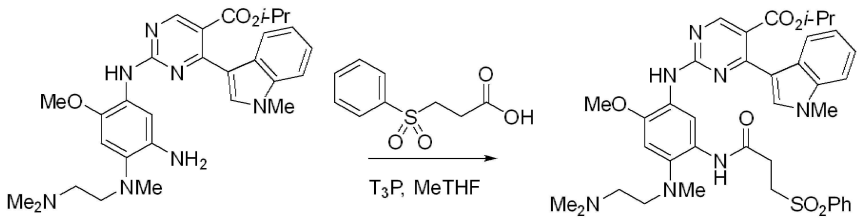
Int-4

[0450] 20 L 압력 반응기에서 단계 3의 산물(1.501 kg, 2.67 mol, 1.00 당량) 및 10% Pd/C(64% 습식, 125.0 g, 0.011 당량)의 혼합물에 2-MeTHF(17.7 L)를 첨가하였다. IPC가 완전 전환을 시사할 때까지(11 h, 반응 산물 99.0%) 혼합물을 6 내지 10 psi H_2 및 40℃에서 수소화하였다. 반응 혼합물을 여과하고(셀라이트(Celite)), 패드를 MeTHF로 헹궜다(총 2.5 L). 결정화 전까지 여액을 냉장고에서 N_2 하에 보관하였다.

[0451] IT를 23 내지 34℃로 유지하면서 대략 74%의 2-MeTHF를 감압 하에 증발시켰다(반응기 내 잔류 부피는 대략 4.8 L였음). 적하 깔때기를 통해 혼합물에 15분에 걸쳐 n-헵탄(6 L)을 첨가하였다. 생성 슬러리를 하룻밤 동안 실온에서 숙성시켰다. 다음 날, 벽 상의 고체를 긁어내어 슬러리 내에 포함시키고 고체를 여과에 의해 단리하였다. 단리된 고체를 5% MeTHF를 함유하는 n-헵탄으로 세척하고(2 x 750 mL) 건조하여(75℃, 30인치 Hg) 1287 g(91% 수율)의 표제 화합물을 노란색 고체로 산출하였다. HPLC 순도: 99.7% 순도.

[0452] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.20 (d, *J*=6.02 Hz, 6 H) 2.21 (s, 6 H) 2.37 - 2.44 (m, 2 H) 2.68 (s, 3 H) 2.93 (t, *J*=6.78 Hz, 2 H) 3.74 (s, 3 H) 3.90 (s, 3 H) 4.60 (s, 2 H) 5.08 (spt, *J*=6.19 Hz, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 7.08 - 7.15 (m, 1 H) 7.19 - 7.26 (m, 2 H) 7.52 (d, *J*=8.03 Hz, 1 H) 7.94 - 8.01 (m, 2 H) 8.56 (s, 1 H) 8.66 (s, 1 H).

[0453] 단계 5: 이소프로필 2-((4-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시-5-(3-(페닐설포닐)프로판아미도)페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트의 제조.

[0454] 

Int-5

[0455] 무수 DCM(8.5 L) 중 단계 4의 산물(1.284 kg, 2.415 mol, 1.0 당량) 및 3-(페닐설포닐)프로피온산(0.5528 kg, 2.580 mol, 1.07 당량)의 혼합물을 2℃로 냉각하고, DIEA(0.310 kg, 2.399 mol, 1.0 당량)로 처리하였다. 내부 온도를 0℃ 내지 8℃로 유지하면서 반응 혼합물에 40분에 걸쳐 MeTHF 중 50% w/w T_3P(1.756 kg, 2.759 mol, 1.14 당량)를 충전하였다. 혼합물을 15분 동안 0℃ 내지 5℃에서 교반한 후 15℃까지 30분에 걸쳐 가온하고 이어서 60분 동안 15℃ 내지 30℃에서 유지하였다.

[0456] 반응을 물(179 mL)로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 상온에서 교반한 후 DIEA(439 g)를 한 번에 충전하였다. 생성 혼합물을 15분 동안 숙성시킨 후 22 내지 25℃에서 5% 수성 K_2CO_3(7.3 L)로 처리하였다. 유기층을 분리하고 수성층을 DCM(6.142 L)으로 재추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 염수(2 x 5.5 L)로 세척하였다.

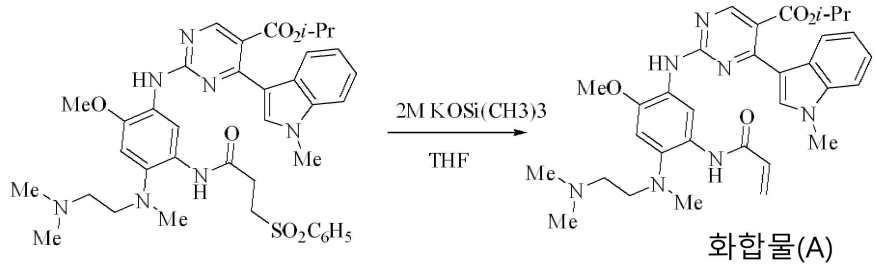
[0457] 유기 추출물을 6.5 L로 농축하고, EtOH, 200 Proof(14.3 kg)로 희석하고, 혼합물을 진공(23 내지 25인치 Hg/IT 40 내지 60℃) 하에 12.8 L의 잔류 부피로 농축하였다.

[0458] 잔류 슬러리를 EtOH, 200 Proof(28.8 Kg)로 처리하고, 69℃로 가열하여 묽은 슬러리를 수득하였다. 반응 혼합물을 2 시간에 걸쳐 15℃로 냉각하고, 질소 하에 15℃에서 하룻밤 동안 보관하였다.

[0459] 다음 날, 혼합물을 5℃로 냉각하고, 30분 동안 동안 숙성시켰다. 생성 고체를 여과에 의해 단리하고, EtOH(2 x 2.16 kg)로 세척하고 건조하여 1.769 kg(100% 수율)의 표제 화합물을 얻었다. HPLC 순도 99.85%.

[0460] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 - 1.19 (m, 8 H) 2.15 (s, 6 H) 2.32 (t, *J*=5.77 Hz, 2 H) 2.66 - 2.76 (m, 5 H) 2.88 (br t, *J*=5.52 Hz, 2 H) 3.48 (qd, *J*=7.03, 5.02 Hz, 1 H) 3.60 - 3.69 (m, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 3.89 (s, 3 H) 4.40 (t, *J*=5.02 Hz, 1 H) 5.04 (quin, *J*=6.27 Hz, 1 H) 7.01 - 7.09 (m, 2 H) 7.22 (t, *J*=7.53 Hz, 1 H) 7.52 (d, *J*=8.53 Hz, 1 H) 7.67 - 7.82 (m, 4 H) 7.97 (s, 1 H) 7.98 - 8.00 (m, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.61 - 8.70 (m, 3 H) 10.09 (s, 1 H).

[0461] 단계 6: 이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(디메틸아미노)에틸) (메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트(화합물(**A**))의 제조.

[0462] 

[0463] 단계 5의 산물(1.600 kg, 2.198 mol, 1.0 당량)을 무수 THF(19.5 kg) 중에 용해시키고 THF 중 2M $KOSi(CH_3)_3$(2.72 L, 5.44 mol, 2.47 당량)로 -1℃ 내지 1℃에서 처리하였다. $KOSi(CH_3)_3$를 5분에 걸쳐 첨가하고, 반응기 재킷을 -5℃ 내지 10℃로 설정하였다. 3.056 L의 무수 THF 중 871 g의 공업용 $KOSi(CH_3)_3$(90%)를 용해시켜 2 M $KOSi(CH_3)_3$ 용액을 제조하였다.

[0464] 반응 혼합물을 60분 동안 숙성시켰다. 온도를 2 내지 7℃에서 유지하면서 휴대용 물(22 L)을 110분에 걸쳐 반응 혼합물에 충전하였다. 생성 현탁액을 60분에 걸쳐 3 내지 7℃에서 숙성시켰다; 산물을 여과에 의해 단리하고(미정제 산물 단리 동안의 여과 속도는 (1.25 L/분)이었으며, 휴대용 물(2 x 1.6 L)로 세척하고 하룻밤 동안 대기 건조하고 이어서 45℃에서 12 시간동안 고진공으로 1.186 kg의 미정제 표제 화합물을 얻었다(92% 수율).

[0465] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.05 (t, *J*=7.09 Hz, 2 H) 1.11 (d, *J*=6.36 Hz, 6 H) 2.11 (s, 6 H) 2.28 (br t, *J*=5.38 Hz, 3 H) 2.55 - 2.67 (m, 3 H) 2.69 (s, 3 H) 2.83 (br t, *J*=5.38 Hz, 3 H) 3.31 (s, 3 H) 3.36 - 3.51 (m, 2 H) 3.54 - 3.70 (m, 3 H) 3.75 - 3.82 (m, 3 H) 4.33 (t, *J*=5.14 Hz, 1 H) 4.99 (dt, *J*=12.35, 6.30 Hz, 2 H) 5.75 (s, 1 H) 6.95 - 7.07 (m, 2 H) 7.17 (br t, *J*=7.58 Hz, 2 H) 7.48 (d, *J*=8.31 Hz, 2 H) 7.62 - 7.71 (m, 3 H) 7.71 - 7.83 (m, 2 H) 7.93 (d, *J*=7.83 Hz, 3 H) 8.09 (s, 2 H) 8.53 - 8.67 (m, 3 H) 10.03 (s, 2 H).

[0466] 단계 7: 이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(디메틸아미노)에틸) (메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트(자유 염기 화합물(**A**))의 다형체 형태-I의 제조.

[0467] 방법 1: 단계 6의 미정제 산물(1.130 kg)을 75℃에서 EtOAc(30.1 kg) 중에 용해시켜 재결정화하고, 연마 여과하고(1.2 μm 인-라인 필터), 이어서 여액을 14 L의 잔류물(농축 동안의 IT는 58 내지 70℃임)로 농축하였다. 잔류 슬러리를 70분에 걸쳐 0℃로 냉각한 후 30분 동안 0 내지 2℃에서 숙성시켰다. 단리 시 산물을 일정 중량까지 건조하여 1.007 kg(89% 회수)의 표제 화합물을 다형체 형태-I로 얻었다. 순도(HPLC, a/a%, 99.80%).

[0468] 대안적으로, 자유 염기 화합물(**A**)의 다형체 형태-I을 하기 단계로 제조하거나 정제한다.

[0469] 자유 염기 화합물(**A**)을 DCM 중에 슬러리화하였다. 현탁액을 여과하고 32 g의 고체 자유 염기를 단리하였다. 모액을 농축하여 현탁액을 얻고 이를 여과하여 제2 배치의 자유 염기 화합물(**A**)(25 g)을 얻었다. 그 후 모액을

DCM 중 5% 메탄올을 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 자유 염기 화합물(**A**)의 순수 칼럼 분획을 조합하고 농축하여 제3 배치의 자유 염기 화합물(**A**)(28 g)을 얻었다.

[0470] 3개 배치의 자유 염기 화합물(**A**)을 조합하고 DCM 중에 용해시켰다. 혼합물을 여과하고 증발 건조하여 자유 염기 화합물(**A**)의 다형체 형태-I을 연한 노란색 고체(82 g)로 얻었다.

[0471] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 1.05 (br d, *J*=5.75 Hz, 6 H) 1.28 (s, 1 H) 2.20 (s, 1 H) 2.28 (s, 8 H) 2.73 (s, 3 H) 2.90 (br s, 2 H) 3.90 (s, 3 H) 3.97 (s, 3 H) 5.02 (dt, *J*=12.45, 6.23 Hz, 1 H) 5.71 - 5.76 (m, 1 H) 6.36 (br dd, *J*=16.63, 10.09 Hz, 1 H) 6.50 (dd, *J*=16.95, 1.81 Hz, 1 H) 6.82 (s, 1 H) 7.13 - 7.18 (m, 1 H) 7.23 (t, *J*=7.62 Hz, 1 H) 7.29 (s, 1 H) 7.35 (d, *J*=8.20 Hz, 1 H) 7.59 (br s, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 8.91 (s, 1 H) 9.81 (s, 1 H) 10.17 (br s, 1 H)

[0472] 자유 염기 화합물(**A**)의 다형체 형태-I에 대한 XRPD 데이터를 도 1 및 아래의 표 3에 나타낸다.

[0473] 표 3

피크 번호	위치[°2θ]	d-간격[Å]	상대 세기[%]
1	6.1	14.6	100.0
2	8.7	10.2	43.2
3	9.5	9.3	28.5
4	10.1	8.7	25.8
5	11.0	8.0	14.0
6	11.3	7.8	9.2
7	11.6	7.6	34.2
8	12.2	7.3	40.0
9	12.6	7.0	34.7
10	14.5	6.1	6.5
11	15.0	5.9	6.4
12	15.4	5.8	47.1
13	15.6	5.7	38.4
14	16.0	5.5	50.0
15	16.3	5.4	28.2
16	16.7	5.3	6.3
17	18.3	4.8	12.6
18	18.7	4.7	21.2
19	20.1	4.4	13.4
20	20.5	4.3	20.2
21	22.1	4.0	54.1
22	22.8	3.9	9.5
23	24.5	3.6	6.4
24	25.3	3.5	32.6
25	25.7	3.5	15.5
26	28.0	3.2	5.2
27	29.7	3.0	5.1

[0474]

[0475] 자유 염기 화합물(**A**)의 다형체 형태-I에 대한 DSC 데이터를 도 2에 나타낸다. 프로필은 약 182.5℃의 개시 온도, 185.8℃의 용융, 95.5 mJ/mg의 연합 엔탈피를 갖는 흡열 전이를 나타낸다. DSC 실험을 240℃까지 수행하였다.

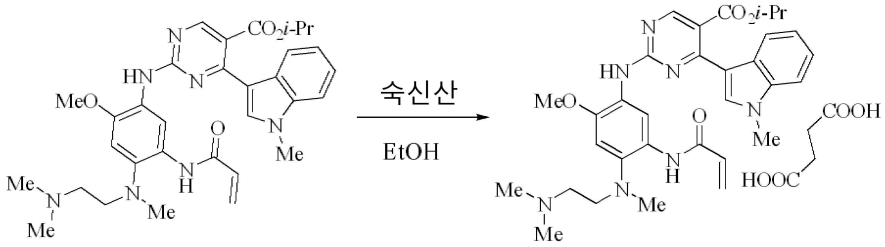
[0476] 자유 염기 화합물(**A**)의 다형체 형태-I에 대한 TG/DAT 데이터를 도 3에 나타낸다. 프로필은 약 250℃ 초과에서 유의미한 분해가 일어날 때까지 0.6%의 질량 손실이 수반되는, 약 181.9℃의 개시 온도를 갖는 흡열 전이를 나타낸다. 예리한 흡열반응의 엔탈피는 75.8 mJ/mg으로 측정되었다.

[0477] 방법 2: 용액이 포화될 때까지 화합물(**A**) 자유 염기를 용매 중에 용해시켰다. 용매는 아세톤, 아세토니트릴, 클로로포름, 디메틸포름아미드, 디메틸설폭시드, 에틸 아세테이트, 이소부틸 아세테이트, 메탄올, 2-메톡시에탄올, 2-MeTHF, 또는 메틸 이소부틸 케톤일 수 있다. 용액을 실온에서 방치해두고 용매가 천천히 증

발하게 두었다. 결정화가 일어난 후, 고체를 단리하였고 XRPD는 이것이 화합물(**A**) 자유 염기의 다형체 형태-I임을 나타내었다.

[0478] 방법 3: 대략 200 mg의 화합물(**A**) 자유 염기의 디옥산 용매화물에 물(6 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 1주 동안 실온에서 슬러리화하였다. 흰색 현탁액을 여과에 의해 수집하고 건조하였다. XRPD는 이것이 화합물(**A**) 자유 염기의 다형체 형태-I임을 나타내었다.

[0479] **실시예 2** 이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(디메틸아미노)에틸) (메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트 숙시네이트(화합물(**A**)의 숙시네이트 염)의 제조.

[0480] 

[0481] 방법 1: 이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트(95 g, 162 mmol, 1.00 당량)를 2 L 유리 반응기에 충전하고 에탄올 중 숙신산 용액(19.5 g, 165 mmol, 1.02 당량 EtOH, 200 Proof, 980 mL 중 37℃에서 용해됨)으로 처리하였다. 추가적인 EtOH를 사용하여 플라스크 및 필터를 헹구고(285 mL), 헹굼액을 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 75℃로 가열하고, 1 시간동안 숙성시킨 후 5 시간에 걸쳐 10℃로 냉각하였다. 산물을 여과에 의해 단리하고, EtOH(2 x 90 mL)로 세척하고, 15 시간동안 40℃에서 건조하여 109 g의 표제 화합물(96% 수율)을 얻었다. 순도(HPLC, a/a%, 99.64%).

[0482] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.11 (d, *J*=6.36 Hz, 6 H) 2.20 (s, 6 H) 2.30 (br t, *J*=5.62 Hz, 2 H) 2.72 (s, 3 H) 2.88 (br t, *J*=5.62 Hz, 2 H) 3.31 (s, 2 H) 3.77 - 3.85 (m, 3 H) 4.99 (dt, *J*=12.59, 6.17 Hz, 1 H) 5.77 (br d, *J*=10.76 Hz, 1 H) 6.27 (br d, *J*=16.63 Hz, 2 H) 6.42 (dd, *J*=16.87, 10.03 Hz, 1 H) 6.97 - 7.10 (m, 2 H) 7.18 (t, *J*=7.58 Hz, 2 H) 7.48 (d, *J*=8.31 Hz, 2 H) 7.61 - 7.83 (m, 2 H) 8.17 (br s, 1 H) 8.57 - 8.71 (m, 2 H) 8.84 (s, 1 H) 10.14 (s, 1 H).

[0483] 방법 2: 2-메틸 THF(200 mL) 중 이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(디메틸아미노)에틸) (메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트(10.1 g, 17.2 mmol) 및 숙신산(2.17 g, 18.4 mmol, 1.07 당량)의 혼합물을 72 시간동안 0.1℃/분의 속도로 상온 내지 40℃에서 열 사이클링하였다. 슬러리를 자기 교반 막대를 사용하여 교반하였다. 72 시간 후에, 슬러리를 상온으로 냉각하고 소결 깔때기를 통한 진공 여과에 의해 단리하였다. 여과를 약 2분 지속하였고 생성 고체를 2-메틸 THF(200 mL)로 세척하였다. 고체를 6 시간동안 40℃에서 진공 오븐에서 건조하여 이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트 숙시네이트 다형체 형태-I(11.2 g, 15.9 mmol, 92% 수율)을 회백색 고체로 제공하였다. 순도: 99.8%

[0484] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.13 (d, *J*=6.23 Hz, 6 H) 2.30 (s, 6 H) 2.41 (s, 4 H) 2.46 (br t, *J*=5.67 Hz, 2 H) 2.72 (s, 3 H) 2.96 (t, *J*=5.79 Hz, 2 H) 3.88 (s, 3 H) 5.01 (quin, *J*=6.27 Hz, 1 H) 5.76 - 5.81 (m, 1 H) 6.29 (dd, *J*=16.95, 1.89 Hz, 1 H) 6.48 (dd, *J*=16.91, 10.13 Hz, 1 H) 7.05 (s, 1 H) 7.06 (d, *J*=7.10 Hz, 2 H) 7.20 (t, *J*=7.67 Hz, 1 H) 7.50 (d, *J*=8.28 Hz, 1 H) 7.75 (br s, 1 H) 8.18 (s, 1 H) 8.65 (s, 1 H) 8.67 (s, 1 H) 8.82 (s, 1 H) 10.05 (s, 1 H).

[0485] 방법 3: 2-메틸 THF(3 mL)를 이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트(202.8 mg)에 첨가하여 이동성 슬러리를 얻었다. 별도의 바이알에, 숙신산(40.8 mg, 1.0 당량)을 2-메틸 THF(1.0 mL)에 첨가하였다. 슬러리를 5분에 걸쳐 숙신산 용액에 첨가하고 생성 혼합물을 48 시간에 걸쳐 4 시간의 사이클로 상온(약 22℃) 내지 40℃에서 열 사이클링하였다. 생성 고체 물질을 진공 여과에 의해 단리하고, 2-메틸 THF(3 mL)로 세척하고 72 시간동안 약 22℃에서 진공 하에 건조하여 이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(디메틸아미노)에틸) (메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트 숙시네이트 다형체 형태-I(177 mg, 73% 수율)을 얻었다.

[0486] 화합물(A)의 숙시네이트 염의 다형체 형태-I에 대한 XRPD 데이터를 도 4 및 아래의 표 4에 나타낸다.

[0487] 표 4

피크 번호	위치[°2θ]	d-간격[Å]	상대 세기[%]
1	8.3	10.6	89.8
2	9.9	9.0	100.0
3	10.5	8.4	6.9
4	10.8	8.2	7.2
5	11.4	7.7	20.6
6	11.7	7.5	64.8
7	12.4	7.2	5.7
8	14.3	6.2	42.2
9	14.7	6.0	5.2
10	15.3	5.8	47.3
11	15.5	5.7	14.0
12	17.0	5.2	9.4
13	17.1	5.2	7.3
14	17.6	5.0	5.6
15	18.1	4.9	13.9
16	18.6	4.8	45.9
17	19.4	4.6	37.6
18	19.9	4.4	23.3
19	21.9	4.1	34.4
20	22.0	4.0	17.1
21	22.5	4.0	82.7
22	22.8	3.9	26.9
23	23.0	3.9	13.2
24	23.4	3.8	10.3
25	23.7	3.8	10.4
26	23.8	3.7	21.8
27	24.2	3.7	11.9
28	24.4	3.6	9.2
29	25.0	3.6	10.7
30	25.2	3.5	31.7
31	25.6	3.5	26.5
32	27.1	3.3	6.0
33	27.4	3.2	10.3
34	29.1	3.1	6.3
35	29.9	3.0	11.3
36	30.5	2.9	7.4
37	31.5	2.8	13.2
38	31.9	2.8	10.3
39	33.0	2.7	6.3
40	37.3	2.4	6.0

[0488]

[0489] 표 5는 화합물(A)의 숙시네이트 염의 다형체 형태-I의 단위 셀 치수를 표시한다.

[0490] 표 5

a/Å	8.9138(4)
b/Å	12.4546(5)
c/Å	17.9647(5)
α/°	79.441(3)
β/°	88.061(3)
γ/°	71.127(4)
부피/Å^3	1854.52(13)

[0491]

[0492] 화합물(A)의 숙시네이트 염의 다형체 형태-I에 대한 DSC 프로필을 도 5에 나타낸다. 프로필은 약 176.1℃의 개시 온도, 178.5℃의 용융, 95.5 mJ/mg의 연합 엔탈피를 갖는 흡열 전이를 나타낸다.

[0493] 화합물(A) 숙시네이트의 숙시네이트 염의 다형체 형태-I에 대한 TG/DAT 프로필을 도 6에 나타낸다. 프로필은 25

℃ 내지 300℃에 분당 10℃의 온도 변화 속도로 150±2℃까지 0.1%의 질량 손실, 이어서 175℃까지 1.2%의 질량 손실 및 약 176.4℃ 내지 약 178.5℃에서의 분해가 수반되는, 약 176.4℃의 개시 온도를 갖는 흡열 전이를 나타낸다.

[0494] 방법 4: 이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(디메틸아미노)에틸) (메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트(400 mg)에 포화 에틸 아세테이트 수용액(6 mL)을 첨가하였다. 생성 현탁액에 메탄올(1 mL) 중 숙신산 용액(89 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 40℃로 가온하였다; 짙은 현탁액이 관찰되었다. 물(1 mL)을 첨가하여 고체가 용해되도록 유도하였다. 용액을 실온으로 냉각하고 바이알 뚜껑을 느슨하게 열어 용매의 느린 증발을 허용하였다. 18시간 후, 현탁액을 수득하여 여과한 후 진공 하에 건조하아 400 mg의 고체를 얻었고, 이는 화합물(**A**)의 숙시네이트 다형체 형태-III으로 확인된다.

[0495] 방법 5: 이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(디메틸아미노)에틸) (메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트(약 200 mg)를 상온에서 수 포화 EtOAc(3 mL) 중에 슬러리화하였다. 슬러리에 숙신산 용액(500 μL의 MeOH 중 41 mg, 1.0 당량)을 첨가하여, 용해를 유도하였다. 물(50 μL)을 첨가하여 물 함량을 증가시켰다. 생성 용액을 0.45 tm PTFE 시린지 필터를 사용하여 여과하고 투명 용액에 소량의 사전-제조된 형태 III 물질을 씨드접종하고 72 시간동안 약 2℃에서 보관하였다. 생성 고체를 XRPD에 의해 분석하여 숙시네이트 다형체 형태-III임을 나타내었다. 물질을 약 2℃에서 보관하고 적절한 것만 단리하였다.

[0496] 화합물(**A**)의 숙시네이트 염의 다형체 형태-III에 대한 XRPD 데이터를 도 7 및 아래의 표 6에 나타낸다.

[0497] 표 6

피크 번호	위치[°2θ]	d-간격[Å]	상대 세기[%]
1	5.1	17.3	10.2
2	8.0	11.0	56.1
3	10.2	8.6	49.0
4	11.1	8.0	11.4
5	12.0	7.4	5.3
6	12.5	7.1	43.0
7	13.8	6.4	17.8
8	14.8	6.0	9.3
9	15.3	5.8	40.8
10	18.2	4.9	7.1
11	19.1	4.6	37.3
12	19.6	4.5	9.6
13	20.0	4.4	32.1
14	20.5	4.3	6.3
15	21.2	4.2	5.9
16	21.9	4.1	100.0
17	22.1	4.0	15.8
18	22.7	3.9	28.4
19	23.6	3.8	35.0
20	24.7	3.6	13.9
21	24.9	3.6	23.2
22	25.2	3.5	5.4
23	25.7	3.5	21.3
24	26.4	3.4	6.8
25	27.3	3.3	7.8
26	27.5	3.2	7.1
27	28.1	3.2	8.2
28	29.9	3.0	8.1
29	30.9	2.9	12.3
30	31.5	2.8	13.3
31	36.5	2.5	5.8
32	37.2	2.4	5.4
33	39.9	2.3	5.3

[0498]

[0499] 표 7은 화합물(A)의 숙시네이트 염의 다형체 형태-III의 단위 셀 치수를 나타낸다.

[0500] 표 7

[0501]

a/Å	8.8701(6)
b/Å	12.6948(9)
c/Å	17.9192(13)
α/°	75.120(6)
β/°	87.650(6)
γ/°	70.439(6)
부피/Å^3	1835.3(2)

[0502] **실시예 3** 이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(디메틸아미노)에틸) (메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트 하이드로브로마이드(화합물(A)의 하이드로브로마이드 염)의 제조.

[0503] 2-메틸 THF(3 mL)를 이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(디메틸아미노)에틸) (메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트에 첨가하여 이동성 슬러리를 얻었다. 수성 HBr(200 μL, 1.66 M, 1.0 당량)을 2-메틸 THF 슬러리에 진탕하며 적가하여 빨간색 오일을 얻은 후, 담황색 오일로 용해되었다. 용액을 24 시간에 걸쳐 4 시간의 사이클로 상온(약 22℃) 내지 40℃에서 열 사이클링하였다. 생성 고체 물질을 진공 여과에 의해 단리하고, 2-메틸 THF(3 mL)로 세척하고, 6 시간동안 약 22℃에서 진공 하에 건조하여 이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(디메틸아미노)에틸) (메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트 하이드로브로마이드 형태-I(209 mg, 89% 수율)을 얻었다.

[0504] 화합물(A)의 하이드로브로마이드 염의 다형체 형태-I에 대한 XRPD 데이터를 도 8 및 아래의 표 8에 나타낸다.

[0505] 표 8

피크 번호	위치[°2θ]	d-간격[Å]	상대 세기[%]
1	5.5	16.0	100.0
2	8.9	10.0	11.5
3	11.6	7.6	10.0
4	12.4	7.2	19.4
5	13.0	6.8	10.2
6	13.5	6.5	45.1
7	14.1	6.3	39.4
8	15.2	5.8	14.8
9	15.5	5.7	13.8
10	15.6	5.7	11.1
11	17.4	5.1	5.2
12	17.8	5.0	9.7
13	18.4	4.8	6.2
14	19.8	4.5	31.4
15	20.4	4.4	28.3
16	20.7	4.3	23.2
17	20.9	4.3	16.0
18	21.9	4.1	8.6
19	22.2	4.0	7.1
20	22.4	4.0	11.2
21	22.7	3.9	7.5
22	23.3	3.8	7.2
23	23.8	3.7	8.4
24	25.1	3.5	34.4
25	25.4	3.5	8.7
26	26.1	3.4	15.1
27	26.3	3.4	39.8
28	26.7	3.3	10.0
29	27.2	3.3	7.1
30	28.2	3.2	5.6
31	29.5	3.0	5.2
32	31.6	2.8	5.9
33	33.1	2.7	5.3

[0506]

[0507] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.14 (d, *J*=6.23 Hz, 6 H) 2.64 (s, 3 H) 2.81 (s, 6 H) 3.26 - 3.37 (m, 5 H) 3.88 (d, *J*=1.42 Hz, 6 H) 5.02 (quin, *J*=6.27 Hz, 1 H) 5.77 - 5.84 (m, 1 H) 6.33 (dd, *J*=16.98, 1.77 Hz, 1 H) 6.81 (dd, *J*=16.91, 10.21 Hz, 1 H) 7.03 (s, 1 H) 7.09 (t, *J*=7.53 Hz, 1 H) 7.21 (t, *J*=7.59 Hz, 1 H) 7.51 (d, *J*=8.20 Hz, 1 H) 7.74 - 7.91 (m, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 8.56 (br s, 1 H) 8.65 (s, 1 H) 8.67 (s, 1 H) 9.37 (br s, 1 H) 9.51 (s, 1 H).

[0508] 화합물(**A**)의 하이드로브로마이드 염의 다형체 형태-I에 대한 DSC 프로필을 도 9에 나타낸다. 프로필은 개시 236.5℃에서 관찰되는 하나의 예리한 흡열반응을 나타낸다. 샘플의 과도한 분해를 배제하기 위해 DSC 분석은 260℃까지 수행하였다.

[0509] 화합물(**A**) 숙시네이트의 하이드로브로마이드 염의 다형체 형태-I에 대한 TG/DAT 프로필을 도 10에 나타낸다. 프로필은 99.6 mJ/mg의 연합 엔탈피를 가지며, 개시 236.0℃에서 관찰되는 하나의 예리한 흡열반응을 나타낸다.

[0510] **실시예 4** 이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(디메틸아미노)에틸) (메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트 하이드로클로라이드(화합물(**A**)의 하이드로클로라이드 염)의 제조.

[0511] 2-메틸 THF(3 mL)를 이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(디메틸아미노)에틸) (메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트(202.6 mg)에 첨가하여 이동성 슬러리를 얻었다. 수성 HCl(200 τL, 1.66 M, 1.0 당량)을 2-메틸 THF 슬러리에 진탕하며 적가하여 담황색 용액을 얻었다. 생성 용액을 PTFE 시린지 필터를 사용하여 여과하고 72 시간동안 주변 조건(약 22℃) 하에 증발하도록 둔 후 24 시간동안 진

공 건조하여 이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(디메틸아미노)에틸) (메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트 하이드로클로라이드 형태-I을 얻었다. 샘플의 완전 증발로 인해 회수는 100%로 추정되었다.

[0512] 화합물(**A**)의 하이드로클로라이드 염의 다형체 형태-I에 대한 XRPD 데이터를 도 11 및 아래의 표 9에 나타낸다.

[0513] 표 9

피크 번호	위치[°2θ]	d-간격[Å]	상대 세기[%]
1	7.1	12.5	42.4
2	7.4	12.0	93.4
3	9.5	9.3	34.7
4	10.8	8.2	29.4
5	13.9	6.4	28.1
6	14.2	6.2	25.6
7	14.9	6.0	16.9
8	15.2	5.8	7.2
9	15.7	5.7	7.5
10	17.9	4.9	10.4
11	18.5	4.8	11.5
12	18.9	4.7	15.4
13	19.2	4.6	25.2
14	20.2	4.4	100.0
15	20.5	4.3	17.8
16	21.0	4.2	16.1
17	21.4	4.1	20.7
18	21.7	4.1	30.6
19	22.2	4.0	25.3
20	23.5	3.8	14.9
21	24.0	3.7	15.0
22	24.8	3.6	6.1
23	25.7	3.5	10.0
24	26.1	3.4	15.8
25	26.4	3.4	15.4
26	27.5	3.2	11.4
27	28.4	3.1	17.2

[0514]

[0515] 1H NMR: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.14 (d, *J*=6.23 Hz, 6 H) 2.64 (s, 3 H) 2.81 (s, 6 H) 3.26 - 3.37 (m, 5 H) 3.88 (d, *J*=1.42 Hz, 6 H) 5.02 (quin, *J*=6.27 Hz, 1 H) 5.77 - 5.84 (m, 1 H) 6.33 (dd, *J*=16.98, 1.77 Hz, 1 H) 6.81 (dd, *J*=16.91, 10.21 Hz, 1 H) 7.03 (s, 1 H) 7.09 (t, *J*=7.53 Hz, 1 H) 7.21 (t, *J*=7.59 Hz, 1 H) 7.51 (d, *J*=8.20 Hz, 1 H) 7.74 - 7.91 (m, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 8.56 (br s, 1 H) 8.65 (s, 1 H) 8.67 (s, 1 H) 9.37 (br s, 1 H) 9.51 (s, 1 H).

[0516] 화합물(**A**)의 하이드로클로라이드 염의 다형체 형태-I에 대한 DSC 프로필을 도 12에 나타낸다. 프로필은 가열 개시부터 관찰되는 매우 넓은 흡열반응(포획된 용매의 손실)에 이어 곧바로 약 186℃ 개시에서의 예리한 흡열반응을 나타낸다.

[0517] 화합물(**A**) 숙시네이트의 하이드로클로라이드 염의 다형체 형태-I에 대한 TG/DAT 프로필을 도 13에 나타낸다. 프로필은 포획된 용매에 기인할 수 있는 가열 개시부터의 약 1.6질량%의 점진적 손실을 나타낸다. 예리한 증가/감소를 갖는 비일반적인 반응이 100 내지 150℃의 TGA 추적에서 주지되었고, 이는 반복 수행에서 존재한다. 상기 패턴에 대한 정확한 이유는 알려져 있지 않지만, 이는 잠재적으로 물질로부터 용매의 급속한 손실(버블링)에 기인할 수 있다. 199.5℃에서 최소인 마지막 소규모 흡열반응이 약 210℃에서의 분해 개시 전에 관찰되었다.

[0518] **실시예 5** 이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(디메틸아미노)에틸) (메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트 설페이트(화합물(**A**)의 설페이트 염)의 제조.

[0519] 2-메틸 THF(3 mL)를 이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(디메틸아미노)에틸) (메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트(199.2 mg)에 첨가하여 이동성 슬러리를 얻었다. 수성

H_2SO_4(200 μL, 1.77 M, 1.0 당량)를 2-메틸 THF 슬러리에 진탕하며 적가하여 담황색/혼탁 상부상 및 진홍색 유성 하부상을 갖는 2상 용액을 얻었다. 2상 용액에 소량의 설페이트 형태-I(약 1% w/w)을 씨드접종하고 1 시간동안 상온(약 22℃)에서 방치하며 두었다. 1 시간 후에, 씨드 물질은 빨간색 오일/검의 결정화를 유도하여 담황색 고체를 얻었다. 생성 고체를 4 시간의 사이클로 상온 내지 40℃에서 24 시간동안 수성 2-메틸 THF 매질 중에 열 사이클링하였다. 열 사이클링 후, 물질을 진공 여과에 의해 단리하고 헵탄(2 mL)으로 세척하였다. 이후 물질을 72 시간동안 $MgSO_4$의 존재 하에 약 22℃에서 진공 하에 건조하여 이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(디메틸아미노)에틸) (메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트 설페이트 형태-I(157 mg, 68% 수율)을 얻었다.

[0520] 화합물(**A**)의 설페이트 염의 다형체 형태-I에 대한 XRPD 데이터를 도 14 및 아래의 표 10에 나타낸다.

[0521] 표 10

피크 번호	위치[°2θ]	d-간격[Å]	상대 세기[%]
1	8.7	10.1	8.3
2	9.1	9.8	32.3
3	9.4	9.4	20.9
4	9.8	9.0	12.0
5	13.1	6.8	7.4
6	14.2	6.3	67.2
7	14.9	5.9	36.5
8	15.3	5.8	33.9
9	16.2	5.5	40.1
10	16.7	5.3	25.7
11	17.5	5.1	89.0
12	18.0	4.9	14.6
13	18.5	4.8	75.2
14	18.9	4.7	100.0
15	19.6	4.5	15.0
16	21.3	4.2	18.9
17	21.8	4.1	10.8
18	22.1	4.0	16.3
19	22.7	3.9	39.9
20	23.0	3.9	20.9
21	23.7	3.8	14.4
22	24.2	3.7	9.2
23	24.7	3.6	41.9
24	25.2	3.5	50.1
25	25.5	3.5	9.9
26	26.4	3.4	6.5
27	32.7	2.7	9.3
28	33.1	2.7	11.6

[0522]

[0523] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.12 - 1.16 (m, 7 H) 1.32 (dd, *J*=11.90, 8.99 Hz, 1 H) 1.75 - 1.87 (m, 1 H) 1.91 - 1.97 (m, 1 H) 2.64 (s, 3 H) 2.83 (d, *J*=3.78 Hz, 6 H) 3.25 - 3.36 (m, 4 H) 3.56 (td, *J*=7.98, 6.42 Hz, 1 H) 3.88 (d, *J*=1.42 Hz, 6 H) 5.03 (quin, *J*=6.25 Hz, 1 H) 5.78 - 5.85 (m, 1 H) 6.34 (dd, *J*=16.98, 1.77 Hz, 1 H) 6.69 (dd, *J*=16.91, 10.21 Hz, 1 H) 7.03 (s, 1 H) 7.08 (t, *J*=7.56 Hz, 1 H) 7.21 (t, *J*=7.67 Hz, 1 H) 7.51 (d, *J*=8.28 Hz, 1 H) 7.77 - 7.90 (m, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 8.55 (br s, 1 H) 8.66 (s, 1 H) 8.68 (s, 1 H) 9.21 (br s, 1 H) 9.47 (s, 1 H).

[0524] 화합물(**A**)의 설페이트 염의 다형체 형태-I에 대한 DSC 프로필을 도 15a 및 15b에 나타낸다. DSC 방법을 변형하여 100℃ 주변의 예리한 질량 손실의 성질을 조사하였다. 채택된 DSC 방법에는 하기 온도 프로필이 관여되었다: 20℃ 내지 180℃(1차 가열 사이클); 180℃ 내지 20℃(1차 냉각 사이클); 20℃ 내지 240℃(2차 가열 사이클);

240℃ 내지 20℃(2차 냉각 사이클), 20℃ 내지 240℃(3차 가열 사이클).

[0525] 1차 DSC 가열 사이클에서, 포획된/결합된 용매의 손실에 기인할 수 있는, 88.2℃에서 최소인 하나의 넓은 흡열 반응이 관찰되었다. 2차 가열 사이클은 121.9℃에서의 잠재적인 유리 전이에 이어 개시 197.6℃에서의 큰 흡열 반응을 36.5 mJ/mg의 연합 엔탈피와 함께 강조하였다.

[0526] 화합물(**A**)의 설페이트 염의 다형체 형태-I에 대한 TG/DAT 프로필을 도 16에 나타낸다. 프로필은 포획된 용매에 기인할 수 있는 가열 개시로부터의 약 1.0질량%의 점진적 손실을 나타낸다. 약 5.0질량%의 후속되는 예리한 손실이 개시 약 100℃에서 주지되었고, 2개의 연관된 넓은 흡열반응(118.0℃ 및 145.6℃에서 최소)을 나타내었다. 용융일 수 있는 마지막 큰 흡열반응은 개시 192.4℃에서, 40.4 mJ/mg의 연합 엔탈피와 함께 일어난다.

[0527] **실시예 6** 이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(디메틸아미노)에틸) (메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트 토실레이트(화합물(**A**)의 토실레이트 염)의 제조.

[0528] 2-메틸 THF(3 mL)를 이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(디메틸아미노)에틸) (메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트(198.8 mg)에 첨가하여 이동성 슬러리를 얻었다. 별도의 바이알에서, *p*-TsOH.H_2O(67.4 mg, 1.0 당량)를 2-메틸 THF(1 mL) 중에 용해시키고 생성 용액을 5분에 걸쳐 API 슬러리에 적가하였다. 빨간색 고무상 고체의 즉각적 침전이 관찰되었고, 이는 상온(약 22℃)에서의 진탕으로 천천히 재용해되었다. 용액을 24 시간에 걸쳐 4 시간의 사이클로 상온 내지 40℃에서 열 사이클링하였다. 생성 고체를 진공 여과에 의해 단리하고 헵탄(2 mL)으로 세척하였다. 이후 물질을 72 시간동안 $MgSO_4$의 존재 하에 약 22℃에서 진공 하에 건조하여 이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(디메틸아미노)에틸) (메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트 토실레이트 형태-I(129 mg, 50% 수율)을 얻었다.

[0529] 화합물(**A**)의 토실레이트 염의 다형체 형태-I에 대한 XRPD 데이터를 도 17 및 아래의 표 11에 나타낸다.

[0530] 표 11

피크 번호	위치[°2θ]	d-간격[Å]	상대 세기[%]
1	5.7	15.5	83.5
2	6.8	13.0	29.0
3	9.9	9.0	43.2
4	10.4	8.5	100.0
5	11.1	8.0	69.6
6	13.2	6.7	43.5
7	13.7	6.5	30.6
8	14.5	6.1	28.3
9	15.0	5.9	76.4
10	16.1	5.5	45.7
11	18.0	4.9	77.8
12	19.0	4.7	27.1
13	19.3	4.6	32.6
14	19.4	4.6	30.9
15	19.8	4.5	39.1
16	20.6	4.3	44.7
17	20.8	4.3	47.0
18	21.2	4.2	55.9
19	21.6	4.1	23.4
20	21.8	4.1	14.0
21	22.3	4.0	22.2
22	22.3	4.0	22.6
23	22.7	3.9	18.0
24	23.0	3.9	13.4
25	23.2	3.8	18.4
26	23.7	3.8	59.3
27	24.0	3.7	29.1
28	25.0	3.6	24.0
29	26.3	3.4	8.9
30	26.5	3.4	8.8
31	27.0	3.3	6.5
32	27.5	3.2	13.7
33	28.0	3.2	27.4
34	28.4	3.1	5.5
35	29.1	3.1	5.1
36	29.9	3.0	5.1
37	30.3	3.0	16.2
38	31.1	2.9	6.7
39	33.0	2.7	9.4

[0531]

[0532] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 1.06 (br d, *J*=6.15 Hz, 6 H) 1.25 (d, *J*=6.15 Hz, 1 H) 1.64 - 1.95 (m, 1 H) 2.00 (br dd, *J*=11.63, 6.27 Hz, 1 H) 2.34 (s, 3 H) 2.63 (s, 3 H) 2.79 (s, 6 H) 3.07 (br t, *J*=5.40 Hz, 2 H) 3.20 (t, *J*=5.60 Hz, 2 H) 3.86 - 3.98 (m, 6 H) 5.02 (dt, *J*=12.45, 6.23 Hz, 1 H) 5.59 - 5.64 (m, 1 H) 6.41 (dd, *J*=16.79, 1.97 Hz, 1 H) 6.65 (s, 1 H) 6.86 (dd, *J*=16.75, 10.21 Hz, 1 H) 7.13 - 7.25 (m, 4 H) 7.34 (d, *J*=8.20 Hz, 1 H) 7.49 - 7.67 (m, 1 H) 7.76 (d, *J*=8.20 Hz, 2 H) 7.91 (br s, 1 H) 8.42 - 8.64 (m, 1 H) 8.89 (s, 1 H) 9.05 (s, 1 H) 9.67 (s, 1 H) 10.58 - 10.80 (m, 1 H).

[0533] 화합물(**A**)의 토실레이트 염의 다형체 형태-I에 대한 DSC 프로필을 도 18에 나타낸다. 프로필은 개시 166.8℃에서 하나의 예리한 흡열반응을, 63.1 mJ/mg의 연합 엔탈피와 함께 나타낸다.

[0534] 화합물(**A**)의 토실레이트 염의 다형체 형태-I에 대한 TG/DAT 프로필을 도 19에 나타낸다. 프로필은 126.4℃에서 최소인 매우 얕은 흡열반응과 연관되는 약 100℃로부터의 약 0.4질량%의 점진적 손실을 나타낸다. 개시 165.5℃에서 연관된 넓은 흡열반응(용융) 및 54.8 mJ/mg의 관련 엔탈피와 함께, 약 0.4질량%의 후속적인 더 예리한 손실이 관찰되었다.

[0535] **실시예 7** 이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(디메틸아미노)에틸) (메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트 메실레이트(화합물(**A**)의 메실레이트 염)의 제조.

[0536] 아니솔(3 mL)을 이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(디메틸아미노)에틸)(메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트(200.4 mg)에 첨가하여 이동성 슬러리를 얻었다. 별도의 바이알에서, MsOH의 스톡 용액(아니솔 중 1.71 M)을 제조하고, 그 중 200 μ

L(1.0 당량)를 5분에 걸쳐 API 슬러리에 첨가하였다. 빨간색 고무상 고체의 즉각적 침전이 관찰되었고, 이는 상온(약 22℃)에서의 진탕으로 천천히 재용해되었다. 용액을 96 시간에 걸쳐 4 시간의 사이클로 상온 내지 40℃에서 열 사이클링하였다. 생성 고체를 진공 여과에 의해 단리하고 24 시간동안 $MgSO_4$의 존재 하에 약 22℃에서 진공 하에 건조하여 이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(디메틸아미노)에틸) (메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트 메실레이트 형태-III(176 mg, 75% 수율)을 얻었다.

[0537] 화합물(**A**)의 메실레이트 염의 다형체 형태-III에 대한 XRPD 데이터를 도 20 및 아래의 표 12에 나타낸다.

[0538] 표 12

피크 번호	위치[°2θ]	d-간격[Å]	상대 세기[%]
1	5.2	16.9	74.2
2	5.9	14.9	7.4
3	8.3	10.6	31.0
4	8.7	10.2	10.2
5	9.1	9.8	42.9
6	9.4	9.4	27.5
7	10.2	8.7	7.9
8	10.5	8.4	15.5
9	12.7	7.0	58.6
10	13.7	6.4	13.7
11	14.1	6.3	12.2
12	14.5	6.1	68.6
13	14.9	6.0	18.8
14	15.7	5.6	16.7
15	16.8	5.3	97.0
16	17.0	5.2	40.5
17	17.7	5.0	54.6
18	18.1	4.9	37.6
19	18.8	4.7	61.8
20	19.1	4.7	62.3
21	19.4	4.6	100.0
22	20.8	4.3	41.6
23	21.0	4.2	34.5
24	21.8	4.1	43.4
25	22.0	4.0	27.6
26	22.9	3.9	15.0
27	23.5	3.8	10.9
28	24.3	3.7	41.2
29	24.6	3.6	53.1
30	24.9	3.6	43.5
31	25.2	3.5	18.5
32	25.5	3.5	21.4
33	26.0	3.4	13.2
34	26.3	3.4	55.9
35	27.6	3.2	9.1
36	28.4	3.1	10.1
37	31.5	2.8	8.4
38	31.9	2.8	6.9
39	33.6	2.7	8.3

[0539]

[0540] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 1.06 (br d, *J*=6.07 Hz, 6 H) 2.77 (s, 3 H) 2.85 - 2.89 (m, 9 H) 3.13 (br s, 2 H) 3.31 (br t, *J*=5.56 Hz, 2 H) 3.83 (s, 2 H) 3.89 - 3.95 (m, 6 H) 5.03 (dt, *J*=12.45, 6.15 Hz, 1 H) 5.78 - 5.83 (m, 1 H) 6.53 (dd, *J*=16.79, 1.89 Hz, 1 H) 6.71 (s, 1 H) 6.91 - 7.05 (m, 3 H) 7.16 (t, *J*=7.56 Hz, 1 H) 7.22 - 7.37 (m, 4 H) 7.60 (br s, 1 H) 8.49 - 8.70 (m, 1 H) 8.88 (br s, 1 H) 9.08 (br s, 1 H) 9.73 (br s, 1 H) 11.09 - 11.27 (m, 1 H).

[0541] 화합물(**A**)의 메실레이트 염의 다형체 형태-III에 대한 DSC 프로필을 도 21에 나타낸다. 프로필은 개시 95.4℃에서 최초의 넓은 흡열반응에 이어 개시 165.0℃에서의 더 큰 흡열반응을 나타낸다.

[0542] 화합물(**A**)의 메실레이트 염의 다형체 형태-III에 대한 TG/DAT 프로필을 도 22에 나타낸다. 프로필은 포획된 용매에 기인할 수 있는, 가열 개시로부터의 약 1.4질량%의 점진적 손실을 나타낸다. 개시 92.4℃에서의 연관된 넓은 흡열반응과 함께, 약 8.5질량%의 후속적인 더 예리한 손실이 관찰되었다. 0.5당량의 아니솔이 7.4%의 질량 손실과 일치할 것임이 주지되어야 한다. 소규모 흡열반응(개시 165.4℃)에 이어 더 예리한 흡열반응(184.8℃에

서 최소)이 약 1.65%의 연관된 질량 손실과 함께 뒤따른다.

[0543] **실시예 8** 이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(디메틸아미노)에틸) (메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트 옥살레이트(화합물(**A**)의 옥살레이트 염)의 제조.

[0544] 2-메틸 THF(2.4 mL)를 이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(디메틸아미노)에틸) (메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트(160.9 mg)에 첨가하여 이동성 슬러리를 얻었다. 별도의 바이알에, 옥살산(25.2 mg, 1.0 당량)을 2-메틸 THF(0.8 mL) 중에 용해시키고 생성 용액을 5분에 걸쳐 API 슬러리에 적가하였다. 노란색 고무상 고체의 즉각적 침전이 관찰되었다. 혼합물을 24 시간에 걸쳐 4 시간의 사이클로 상온(약 22℃) 내지 40℃에서 열 사이클링하였다. 생성 고체 물질을 진공 여과에 의해 단리하고 헵탄(2 mL)으로 세척하였다. 물질을 72 시간동안 $MgSO_4$의 존재 하에 약 22℃에서 진공 하에 후속 건조하여 이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(디메틸아미노)에틸) (메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트 옥살레이트 형태-III(146 mg, 79% 수율)을 얻었다.

[0545] 화합물(**A**)의 옥살레이트 염의 다형체 형태-III에 대한 XRPD 데이터를 도 23 및 아래의 표 13에 나타낸다.

[0546] 표 13

피크 번호	위치[°2θ]	d-간격[Å]	상대 세기[%]
1	5.3	16.6	100.0
2	8.2	10.8	9.7
3	8.3	10.6	11.5
4	8.6	10.3	22.4
5	8.7	10.1	26.8
6	9.2	9.6	34.5
7	9.5	9.3	22.0
8	9.7	9.1	27.5
9	10.1	8.8	11.2
10	10.4	8.5	9.1
11	10.7	8.3	14.5
12	12.8	6.9	28.5
13	13.4	6.6	14.1
14	14.1	6.3	13.9
15	14.6	6.1	21.8
16	14.8	6.0	27.7
17	15.7	5.6	12.1
18	16.4	5.4	96.5
19	16.7	5.3	44.8
20	17.3	5.1	41.5
21	18.2	4.9	46.8
22	18.6	4.8	69.0
23	19.1	4.6	48.7
24	19.5	4.5	41.4
25	21.4	4.2	36.4
26	22.0	4.0	32.5
27	22.6	3.9	16.7
28	23.1	3.9	21.5
29	23.3	3.8	22.8
30	23.9	3.7	41.9
31	24.4	3.6	30.4
32	26.4	3.4	12.5
33	30.1	3.0	5.0

[0547]

[0548] ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ ppm 0.86 - 0.96 (m, 4 H) 1.05 (br d, *J*=5.91 Hz, 6 H) 1.23 - 1.36 (m, 7 H) 2.25 - 2.49 (m, 4 H) 2.65 (s, 4 H) 2.82 (s, 6 H) 3.16 (br t, *J*=5.87 Hz, 2 H) 3.31 (t, *J*=5.95 Hz,

2 H) 3.91 (s, 3 H) 3.94 (s, 3 H) 4.98 - 5.06 (m, 1 H) 5.83 (br d, *J*=11.03 Hz, 1 H) 6.53 (dd, *J*=16.75, 1.62 Hz, 1 H) 6.72 (s, 1 H) 6.98 - 7.09 (m, 1 H) 7.16 (t, *J*=7.52 Hz, 1 H) 7.21 - 7.28 (m, 1 H) 7.35 (d, *J*=8.20 Hz, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 8.91 (s, 1 H) 8.99 (br s, 1 H) 9.83 (s, 1 H).

[0549] 화합물(**A**)의 옥살레이트 염의 다형체 형태-III에 대한 DSC 프로필을 도 24에 나타낸다. 프로필은 80.6℃에서 최소이며, 가열 개시부터 최초의 넓은 흡열반응을 나타낸다. 후속적인 큰 흡열반응은 74.7 mJ/mg의 연합 엔탈피와 함께 개시 146.9℃에서 일어난다. DSC 분석은 샘플의 과도한 분해를 배제하기 위해 180℃까지 수행하였다.

[0550] 화합물(**A**)의 옥살레이트 염의 다형체 형태-III에 대한 TG/DAT 프로필을 도 25에 나타낸다. 프로필은 73.5 mJ/mg의 연합 엔탈피와 함께, 개시 144.8℃에서 일어나는, 연관된 큰 흡열반응과 함께 관찰되는 3.8%의 예리한 질량 손실을 나타낸다.

[0551] **실시예 9** 이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(디메틸아미노)에틸) (메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트 푸마레이트(화합물(**A**)의 푸마레이트 염)의 제조.

[0552] 방법 1: 2-메틸 THF(3 mL)를 이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(디메틸아미노)에틸) (메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트(208.0 mg)에 첨가하여 이동성 슬러리를 얻었다. 별도의 바이알에, 푸마르산(40.0 mg, 1.0 당량)을 2-메틸 THF(1.0 mL)에 첨가하였다. API 슬러리를 5분에 걸쳐 푸마르산 슬러리에 첨가하고 생성 혼합물을 24 시간에 걸쳐 4 시간의 사이클로 상온(약 22℃) 내지 40℃에서 열 사이클링하였다. 생성 고체 물질을 진공 여과에 의해 단리하고, 2-메틸 THF(3 mL)로 세척하고 24 시간동안 약 22℃에서 진공 하에 건조하여 이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(디메틸아미노)에틸) (메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트 푸마레이트 형태-II(233 mg, 94% 수율)를 얻었다.

[0553] 화합물(**A**)의 푸마레이트 염의 다형체 형태-II에 대한 XRPD 데이터를 도 26 및 아래의 표 14에 나타낸다. 특정 구현예에서, 화합물(**A**)의 푸마레이트 염의 다형체 형태-II는 대략 8.1 ± 0.20, 10.2 ± 0.20, 12.5 ± 0.20, 15.5 ± 0.20, 및 21.6 ± 0.20도에서, 2-세타 관점으로 표현되는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0554] 또 다른 구현예에서, 화합물(**A**)의 푸마레이트 염의 다형체 형태-II는 대략 8.1 ± 0.20, 10.2 ± 0.20, 12.5 ± 0.20, 15.5 ± 0.20, 18.9 ± 0.20, 19.7 ± 0.20, 21.6 ± 0.20, 및 15.5 ± 0.20,도에서, 2-세타 관점으로 표현되는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0555] 또 다른 구현예에서, 화합물(**A**)의 푸마레이트 염의 다형체 형태-II는 대략 8.1 ± 0.20, 10.2 ± 0.20, 10.9 ± 0.20, 12.5 ± 0.20, 13.8 ± 0.20, 15.1 ± 0.20, 15.5 ± 0.20, 18.9 ± 0.20, 19.7 ± 0.20, 21.6 ± 0.20, 22.2 ± 0.20, 23.2 ± 0.20, 및 24.7 ± 0.20,도에서, 2-세타 관점으로 표현되는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0556] 표 14

피크 번호	위치[°2θ]	d-간격[Å]	상대 세기[%]
1	5.0	17.8	8.2
2	8.1	10.9	72.9
3	10.2	8.7	100.0
4	10.9	8.1	21.9
5	11.0	8.0	8.4
6	11.4	7.8	8.3
7	12.0	7.4	6.0
8	12.5	7.1	66.6
9	13.8	6.4	18.1
10	15.1	5.9	17.8
11	15.5	5.7	83.5
12	17.4	5.1	9.2
13	18.9	4.7	32.4
14	19.2	4.6	5.3
15	19.7	4.5	37.4
16	20.2	4.4	8.6
17	21.6	4.1	59.4
18	22.2	4.0	28.7
19	22.7	3.9	6.4
20	23.2	3.8	33.0
21	23.9	3.7	11.1
22	24.7	3.6	12.5
23	25.1	3.5	17.2
24	25.7	3.5	5.1
25	27.1	3.3	6.1
26	27.5	3.2	6.8
27	30.5	2.9	7.3
28	31.7	2.8	9.4
29	33.0	2.7	5.9

[0557]

[0558] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.11 - 1.16 (m, 6 H) 2.44 (s, 6 H) 2.65 - 2.73 (m, 5 H) 3.06 (br t, *J*=5.79 Hz, 2 H) 3.81 - 3.87 (m, 3 H) 5.01 (quin, *J*=6.25 Hz, 1 H) 5.74 - 5.79 (m, 1 H) 6.29 (dd, *J*=16.95, 1.89 Hz, 1 H) 6.58 - 6.67 (m, 3 H) 7.02 - 7.07 (m, 2 H) 7.20 (t, *J*=7.64 Hz, 1 H) 7.49 (d, *J*=8.28 Hz, 1 H) 7.76 (br s, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 8.66 (s, 1 H) 8.67 (s, 1 H) 8.82 (s, 1 H) 9.93 (s, 1 H).

[0559] 화합물(**A**)의 푸마레이트 염의 다형체 형태-II에 대한 DSC 프로필을 도 27에 나타낸다. 프로필은 96.6 mJ/mg의 연합 엔탈피와 함께, 개시 210.8℃에서 하나의 큰 흡열반응을 나타낸다. DSC 분석은 샘플의 과도한 분해를 배제하기 위해 250℃까지 수행하였다.

[0560] 화합물(**A**)의 푸마레이트 염의 다형체 형태-II에 대한 TG/DAT 프로필을 도 28에 나타낸다. 프로필은 200℃ 초과의 분해 개시 전까지, 주지되는 질량 손실의 징후를 나타내지 않는다. 91.1 mJ/mg의 연합 엔탈피와 함께, 개시 211.3℃에서 하나의 예리한 흡열반응이 일어난다.

[0561] 방법 2: 아니솔을 이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(디메틸아미노)에틸) (메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트에 첨가하여 이동성 슬러리를 얻었다. 별도의 바이알에, 푸마르산을 아니솔에 첨가하였다. API 슬러리를 5분에 걸쳐 푸마르산 용액에 첨가하고 생성 혼합물을 24 시간에 걸쳐 4 시간의 사이클로 상온(약 22℃) 내지 40℃에서 열 사이클링하였다. 생성 고체 물질을 진공 여과에 의해 단리하고, 아니솔로 세척하고, 진공 하에 건조하여 이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(디메틸아미노)에틸) (메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트 푸마레이트 형태-I(233 mg, 94% 수율)을 얻었다.

[0562] 화합물(A)의 푸마레이트 염의 다형체 형태-II에 대한 XRPD 데이터를 도 29 및 아래의 표 15에 나타낸다.

[0563] 표 15

피크 번호	위치[°2θ]	d-간격[Å]	상대 세기[%]
1	8.2	10.8	39.6
2	10.2	8.7	7.4
3	11.6	7.6	54.2
4	11.9	7.4	9.5
5	12.4	7.1	5.2
6	13.4	6.6	10.6
7	14.0	6.3	7.8
8	14.2	6.3	6.0
9	14.4	6.1	6.8
10	15.5	5.7	22.9
11	16.4	5.4	19.2
12	16.5	5.4	28.6
13	18.2	4.9	12.2
14	18.8	4.7	28.5
15	19.0	4.7	17.0
16	19.2	4.6	18.4
17	20.1	4.4	7.5
18	20.5	4.3	100.0
19	20.9	4.3	17.4
20	21.0	4.2	15.6
21	21.1	4.2	8.2
22	21.5	4.1	15.0
23	21.9	4.1	12.3
24	22.0	4.0	10.1
25	22.2	4.0	15.3
26	22.3	4.0	9.6
27	22.9	3.9	16.3
28	23.3	3.8	5.0
29	24.9	3.6	29.2
30	25.0	3.6	30.76
31	25.2	3.5	12.79
32	25.6	3.5	9.41
33	26.2	3.4	9.16
34	27.0	3.3	6.75
35	28.8	3.1	14.18
36	28.9	3.1	20.4
37	30.4	2.9	5.28
38	32.3	2.8	6.76

[0564]

[0565] **실시예 10** 이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(디메틸아미노)에틸) (메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트 히푸레이트(화합물(A)의 히푸레이트 염)의 제조.

[0566] 2-메틸 THF(3 mL)를 이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(디메틸아미노)에틸) (메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트(210.4 mg)에 첨가하여 이동성 슬러리를 얻었다. 별도의 바이알에, 히푸르산(66.6 mg, 1.07 당량)을 2-메틸 THF(1.0 mL)에 첨가하였다. API 슬러리를 5분에 걸쳐 히푸르산 슬러리에 첨가하고 생성 혼합물을 24 시간에 걸쳐 4 시간의 사이클로 상온(약 22℃) 내지 40℃에서 열 사이클링하였다. 생성 고체 물질을 진공 여과에 의해 단리하고, 2-메틸 THF(3 mL)로 세척하고 4일 동안 약 22℃에서 진공 하에 건조하여 이소프로필 2-((5-아크릴아미도-4-((2-(디메틸아미노)에틸) (메틸)아미노)-2-메톡시페닐)아미노)-4-(1-메틸-1H-인돌-3-일)피리미딘-5-카복실레이트 히푸레이트 형태-I(196 mg, 71% 수율)을 얻었다.

[0567] 화합물(A)의 히푸레이트 염의 다형체 형태-I에 대한 XRPD 데이터를 도 30 및 아래의 표 16에 나타낸다.

[0568] 표 16

피크 번호	위치[°2θ]	d-간격[Å]	상대 세기[%]
1	5.4	16.3	66.0
2	8.3	10.7	13.4
3	8.6	10.3	22.4
4	9.3	9.6	100.0
5	9.4	9.4	23.1
6	11.0	8.0	73.5
7	12.2	7.2	7.2
8	12.7	7.0	54.3
9	14.9	6.0	79.5
10	15.1	5.9	18.0
11	15.5	5.7	31.2
12	16.1	5.5	24.4
13	16.6	5.4	96.1
14	16.7	5.3	64.0
15	17.5	5.1	23.0
16	17.7	5.0	59.9
17	18.1	4.9	25.9
18	18.5	4.8	89.5
19	18.9	4.7	47.7
20	19.5	4.5	12.0
21	19.9	4.5	25.2
22	21.1	4.2	49.6
23	21.4	4.1	18.8
24	21.9	4.1	13.7
25	22.2	4.0	43.1
26	23.0	3.9	14.0
27	23.5	3.8	27.8
28	23.9	3.7	16.1
29	24.5	3.6	56.5
30	24.9	3.6	16.5
31	25.2	3.5	30.9
32	25.5	3.5	81.5
33	26.0	3.4	7.7
34	26.6	3.4	44.2
35	27.7	3.2	6.4
36	28.2	3.2	12.4
37	30.2	3.0	6.3
38	31.3	2.9	13.3
39	32.5	2.8	7.3
40	32.8	2.7	5.2
41	34.4	2.6	5.3

[0569]

[0570] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.13 (d, *J*=6.31 Hz, 6 H) 2.30 (s, 6 H) 2.43 - 2.50 (m, 2 H) 2.69 - 2.73 (m, 3 H) 2.96 (t, *J*=5.75 Hz, 2 H) 3.73 (s, 1 H) 3.87 - 3.93 (m, 5 H) 5.01 (quin, *J*=6.27 Hz, 1 H) 5.75 - 5.80 (m, 1 H) 6.29 (dd, *J*=16.98, 1.93 Hz, 1 H) 6.50 (dd, *J*=16.91, 10.13 Hz, 1 H) 7.02 - 7.08 (m, 2 H) 7.20 (t, *J*=7.73 Hz, 1 H) 7.47 - 7.57 (m, 4 H) 7.75 (br s, 1 H) 7.88 (d, *J*=7.42 Hz, 2 H) 8.18 (s, 1 H) 8.65 (s, 1 H) 8.67 (s, 1 H) 8.76 (t, *J*=5.79 Hz, 1 H) 8.83 (s, 1 H) 10.07 (s, 1 H).

[0571] 화합물(**A**)의 히푸레이트 염의 다형체 형태-I에 대한 DSC 프로필을 도 31에 나타낸다. 프로필은 111 mJ/mg의 연합 엔탈피와 함께, 개시 201.2℃에서 하나의 큰 흡열반응을 나타낸다. 샘플의 과도한 분해를 배제하기 위해 DSC 분석을 240℃까지 수행하였다.

[0572] 화합물(**A**)의 히푸레이트 염의 다형체 형태-I에 대한 TG/DAT 프로필을 도 32에 나타낸다. 프로필은 약 200℃에서의 분해 개시 전까지 주지되는 질량 손실의 징후를 나타내지 않는다. 88.6 mJ/mg의 연합 엔탈피와 함께 개시 201.7℃에서 하나의 예리한 흡열반응이 일어난다.

[0573] **실시예 11** 샘플에 대한 특성 분석

[0574] 1. 증기 흡착 분석(GVS, 흡습성)

[0575] 대략 10 mg의 샘플을 메쉬 증기 흡착 저울 팬 내에 넣고 Hiden Analytical의 IGASorp Moisture Sorption Analyzer 저울 내로 로딩하였다. 안정한 중량이 달성될 때까지(98% 단계 완료) 각각의 단계에서 샘플을 유지하

면서, 샘플로 90% 상대 습도까지 10% 증분으로 40 내지 90% 상대 습도(RH)의 경사 프로필을 거쳤다. 흡착 사이클의 완료 후, 동일한 절차를 사용해서 샘플을 건조하였다(처음에 90% 상대 습도에서 0% 상대 습도로, 마지막으로 40% 상대 습도의 시작점으로 다시 돌아옴). 이어서 흡착/탈착 프로필을 반복하여 이중-사이클 그래프를 얻었다. 흡착/탈착 사이클 동안의 중량 변화를 도식화하여, 샘플의 흡습성 성질이 결정될 수 있도록 하였다. 표 17은 화합물(**A**)의 몇몇 염 및 화합물(**A**)의 자유 염기의 특정 특성을 나타낸다.

[0576] 표 17

염	XRPD 형태	DSC(용융)	GVS*(흡습성)	화학적 안정성
설페이트	I	197.6℃	11%	분해
메실레이트	III	165.0℃	건조 형태 전환	안정함
옥살레이트	III	146.9℃	2.0%	안정함
HCl	I	185.9℃	10.%	분해
숙시네이트	I	177.5℃	1.3%	안정함
토실레이트	I	166.8℃	1.4%	안정함
히푸레이트	I	201.7℃	0.2%	안정함
HBr	I	236.0℃	0.6%	안정함
푸마레이트	II	210.8℃	2.0%	안정함
자유 염기	I	182.5℃	0.3%	안정함

*GVS 백분율은 90% 상대 습도에서의 흡수%를 나타낸다.

[0577]

[0578] 2. 안정성 스트레스 평가

[0579] 대략 5 mg의 적절한 샘플을 2 mL 투명 유리 바이알 내에 넣고 바이알을 모두 7일 동안 주변광, 40℃/75% 상대 습도, 및 80℃의 조건 하에 각각 개방 보관하였다. 주변광 샘플은 실온에서 벤치 상에 개방 배치하였다. 80℃ 샘플은 80℃ 오븐 내에 개방 배치하였다. 샘플을 표 18에 나타낸 바와 같은 각각의 스트레스 조건 하에 순도에 대해 XRPD 및 HPLC에 의해 분석하였다.

[0580] 표 18

염	XRPD 형태	입력 순도	주변광	40℃/75% 상대습도	80℃	XRPD
설페이트	I	98.3	98.6	96.2	94.9	주변광에서 변화 없음; 다른 2 조건에서 작은 변화가 관찰됨
메실레이트	III	99.7	99.6	99.6	99.6	주변광에서 변화 없음; 40℃/75% 상대습도 및 80℃에서 형태 IV로 전환됨
옥살레이트	III	99.7	99.6	99.6	99.6	주변광에서 변화 없음; 다른 2 조건에서 소소한 변화가 관찰됨
HCl	I	99.0	95.1	74.5	91.3	주변광에서 변화 없음; 다른 2 조건에서 변화가 관찰됨
숙시네이트	I	99.7	99.6	99.6	99.6	모든 보관 조건 하에 변화 없음
토실레이트	I	99.7	99.5	99.4	99.4	모든 보관 조건 하에 변화 없음
히푸레이트	I	99.7	99.6	99.6	99.6	모든 보관 조건 하에 변화 없음
HBr	I	99.7	99.6	99.6	99.5	모든 보관 조건 하에 변화 없음
푸마레이트	II	99.7	99.5	99.5	99.5	모든 보관 조건 하에 변화 없음
자유 염기	I	99.7	99.5	99.5	99.5	모든 보관 조건 하에 변화 없음

[0581]

[0582] 3. 열역학적 수용성 연구

[0583] 증류수(500 μL, pH 6.97)를 약 30 mg의 적절한 샘플에 첨가하고 슬러리를 24 시간동안 상온에서 진탕하였다. 여액을 농도 결정을 위해 HPLC에 의해 분석하면서, 생성 고체 물질을 원심분리에 의해 단리하고 XRPD에 의해 분석하였다. 생성 여액의 pH를 또한 결정하였다.

[0584] 표 19는 각각 염 및 자유 염기 형태인 화합물(A)의 용해도를 제공한다.

[0585] 표 19

염	수용성(mg/ml)	포화 시 pH
설페이트	>240	2.19
메실레이트	>70	2.90
옥살레이트	6.8	3.00
HCl	5.8	6.47
숙시네이트	1.9	5.00
토실레이트	0.4	6.38
히푸레이트	0.1	5.61
HBr	0.1	6.30
푸마레이트	0.1	3.98
자유 염기	<<10 μg/mL	7.81

[0586]

[0587] **실시예 12** 1/2상 첫 번째 결과

[0588] 화합물(A)은 엑손 20 삽입을 포함하는, 활성화 EGFR 및 HER2 돌연변이에 대해 강력한, 선택적 전임상 활성을 갖는 연구 중인 티로신 키나제 억제제이다. 화합물(A)의 1/2상, 인간-내-최초, 공개-표지, 다기관 연구를 수행하였고 첫 번째 결과를 수득하였다. 표준 치료법에 불응성인 진행된 NSCLC를 갖는 환자는 용량-증량기에 화합물(A)의 1일 경구 용량(5 내지 120 mg)을 수여받았다. 화합물(A)은 화합물(A)의 숙시네이트 염의 다형체 형태-I로 제공하였다. 화합물(A)을 부형제 없이 캡슐-내-약물로 제형화하고 경구 투여하였다. 적어도 1개 용량을 수여받는 환자에 대해 전임상 항종양 활성(RECIST v1.1 기준), 안전성 및 약동학을 보고한다.

[0589] 결과: 최초 기간 동안, 34명의 환자(중앙값 연령, 60 y; 여성, 65%; 2개 이상의 사전 항암 치료법, 88%; 표 20 참고)를 치료하였고 10명이 데이터 컷오프 시 화합물(A)을 유지하고 있었다. $AUC_{0-24,ss}$는 약 16(6 내지 26 범위) h의 유효 $t_{1/2}$로 용량 범위에 걸쳐 용량-의존적 방식으로 증가하였다. 가장 일반적인 치료로-나타나는 유해 사례(TEAE; 환자의 20% 이상)는 설사(47%), 오심(26%), 및 피로(21%)였다. 2명 이상의 환자에서의 3등급 이상의 TEAE(질환 진행 제외): 호흡곤란 폐렴(각각 n=2, 6%). 둘 다 폐렴인, 2건의 용량 제한 독성이 보고되었다(80 mg, 3등급; 120 mg, 5등급). 평가 가능한 14명의 환자 중, 3명은 부분 반응(PR)을 가졌고(80 mg, n=2, 둘 다 확인됨; 120 mg 1명의 PR은 확인 대기 중임), 6명은 안정한 질환(SD)을 가졌고(40 mg, n=3; 80 mg, n=2; 120 mg, n=1), 5명은 최고 반응으로 진행성 질환(PD)을 가졌다(40 mg, n=3; 80 mg, n=1; 120 mg, n=1). PR 또는 SD를 가진 모든 환자는 EGFR 엑손 20 삽입을 가졌다.

[0590] 표 20

기준선 특징

	5 mg (n=4)	10 mg (n=5)	20 mg (n=5)	40 mg (n=6)	80 mg (n=7)	120 mg (n=7)	총 (n=34)
돌연변이 유형, [a][%]							
일반적인 EGFR 돌연변이(엑손 19 결실/L858R)	25	20	0	0	0	0	6
EGFR-T790M+	0	0	0	0	14	0	3
EGFR 엑손 20 삽입	50	40	60	83	71	57	62
HER2	0	20	40	17	14	29	21

[a]1 명의 pt(20 mg)는 EGFR 및 HER2 돌연변이를 둘 다 가졌음; 1 명의 pt(80 mg)는 EGFR 엑손 20 삽입 + T790M 을 가졌음.

[0591]

[0592] **실시예 13:** 1/2상 연구/용량 증량 연구

[0593] 실시예 12에 기재된 바와 동일한 1/2상 연구의 일환으로, 용량 증량 연구를 수행하였다. 2018년 1월 30일자로 52명의 환자가 등록하였다. 하기 수의 환자를 용량 증량에서 평가된 각각의 7개의 용량 수준으로 치료했다: 5

mg QD(n=4), 10 mg QD(n=5), 20 mg QD(n=5), 40 mg QD(n=6), 80 mg QD(n=7), 120 mg QD(n=11), 160 mg QD(n=6), 180 mg QD(n=4) 및 40 mg BID(n=4). 160 mg(QD)은 최대 관용 용량(MTD)으로 확인되었다. 유효성, 안전성, 및 PK 데이터에 기반하여, 160 mg QD가 권장 2상 용량(RP2D)으로 임시 확인되었고 RP2D의 최종 선택을 공지하기 위해 진행 중인 확장기에서 160 mg 및 120 mg QD 용량에서의 다회 안전성/관용성 및 임상 활성의 추가 평가가 계류 중이다. 160 mg QD을 선택하는 논리는 하기 고려사항에 기반하였다: (1) EGFR 엑손 20 삽입에는 EGFR 엑손 20 영역에서의 이종성 변이체가 포함되며, 160 mg QD는 전체는 아니라도, 대부분의 EGFR 엑손 20 삽입 돌연변이를 억제하기 위해 충분한 노출을 달성할 수 있을 것이며; (2) 더 큰 CNS 노출을 가질 수 있어서, 160 mg QD 용량은 또한 뇌 전이에 대한 활성을 나타낼 수 있다. 전신 활성을 최적화하고 CNS 질환을 제어하기 위해, 화합물(**A**)의 최고 안전 용량을 사용하는 데 있어서 강력한 논리가 존재한다.

[0594] 확장기

[0595] 용량 증량기는 확장기로 계속되었다. 현재 데이터 커트 일자에서, 38.4%의 환자(52명 중 20명)는 연구 치료를 유지하고 있었다. 중단의 일차 사유는 RECIST version 1.1에 따른 진행성 질환(PD)(26.9%) 및 유해 사례(AE)(15.4%)로 보고되었다.

[0596] 52명의 환자 중, 46명(88.5%)의 환자가 적어도 1건의 TEAE를 경험하였고; 41명(78.8%)의 환자가 적어도 1건의 치료-관련 유해 사례(TRAE)를 경험하였고; 20명(38.5%)의 환자가 적어도 1건의 치료로-나타나는 심각한 유해 사례(SAE)를 경험하였고; 5명(9.6%)의 환자가 적어도 1건의 치료-관련 SAE를 경험하였다. 3등급 TEAE가 전체 환자의 51.9%(52명 중 27명)에서 일어났다.

[0597] 40 mg QD 코호트에서 질환 안정화가 보고되기 시작하였다. 화합물(**A**)로의 치료 후 적어도 1건의 질환 평가를 가진 환자에 대한 질환 평가를 표 21에 나타낸다. 반응한 모든 환자는 EGFR 엑손 20 삽입 돌연변이를 가지며 이전에 백금-기반 화학치료법, EGFR TKI, 또는 PD-1 억제제로 치료받았다.

[0598] 표 21

질환 평가

코호트	SD	PR	CR
40 mg QD	3명의 환자	-	-
80 mg QD	2명의 환자	2명의 환자	-
120 mg QD	2명의 환자	-	1명의 환자
160 mg QD	1명의 환자	2명의 환자 [a]	-

약어: CR, 완전 반응; PR, 부분 반응; QD, 1일 1회; SD, 안정한 질환.[a] 확인되지 않음.

[0599]

[0600] 40 mg QD 코호트에서, 3명의 환자가 안정한 질환(SD)을 갖는 것으로 보고되었다. 80 mg QD 및 상기 코호트에서, 총 5명의 환자가 객관적 반응을 갖는 것으로 보고되었고(2명은 80 mg QD에서 부분 반응[PR]이 확인되었고, 1명은 120 mg QD에서 완전 반응이 확인되었고, 데이터 컷오프 시점에 160 mg QD에서의 2건의 PR이 확인 대기 중임), 6명의 추가적인 환자가 180 mg QD에서의 1건을 포함하는 SD를 가졌다.

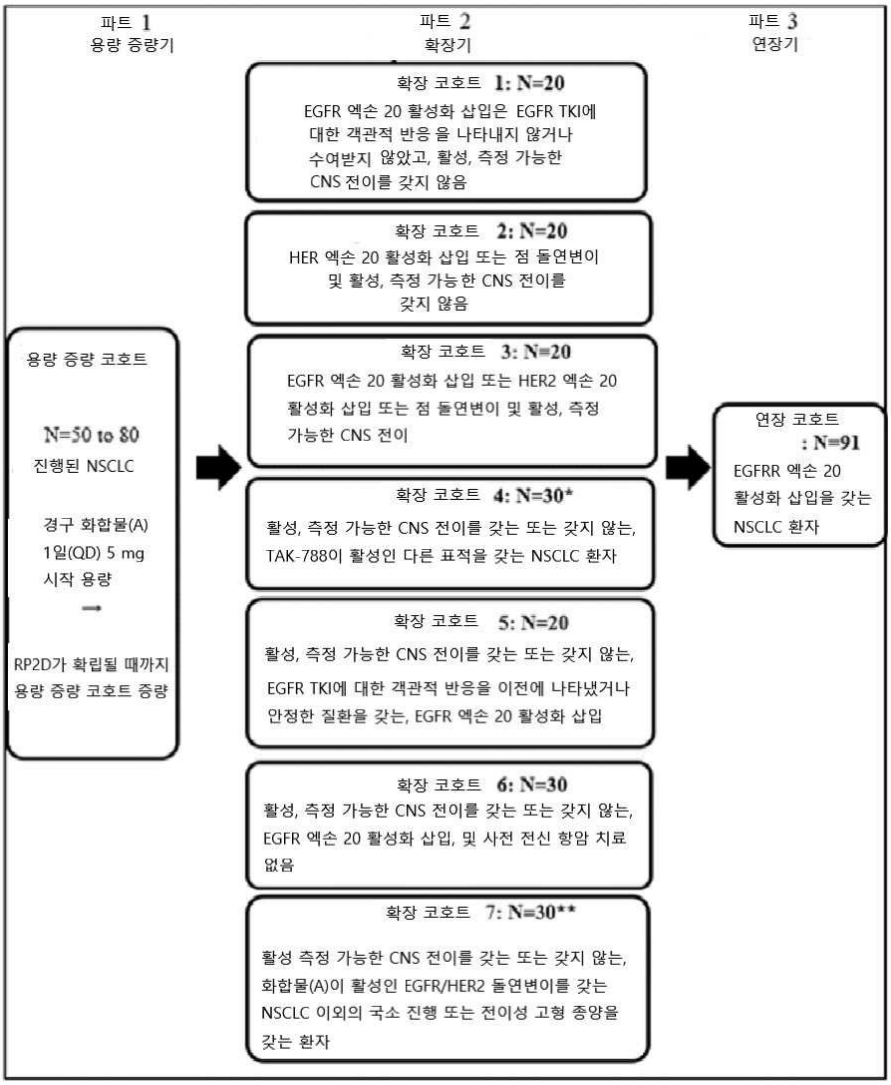
[0601] **실시예 14:** 확장기 및 연장기

[0602] 시험에서 총 101명의 환자가 화합물(**A**)의 숙시네이트 염에 노출되었다. 시험에서 모든 환자는 이전에 치료받았고 적어도 1건의 사전 전신 항암 요법을 수여받았다. 총 99명(98.0%)의 환자가 적어도 1건의 치료로-나타나는 유해 사례(TEAE)를 경험하였고, 59명(58.4%)이 적어도 1건의 3등급 이상의 TEAE를 경험하였고, 92명(91.1%)이 적어도 1건의 치료-관련 유해 사례(TRAE)를 경험하였고, 30명(29.7%)이 적어도 1건의 3등급 이상의 TRAE를 경험하였고, 36명(35.6%)이 적어도 1건의 치료로-나타나는 심각한 유해 사례(SAE)를 경험하였고, 11명(10.9%)이 적어도 1건의 치료-관련 SAE를 경험하였고, 19명(18.8%)이 치료 중단을 야기하는 임의의 TEAE를 경험하였다. 160 mg QD 용량으로 치료받은 46명의 환자(증량 및 확장 코호트 1 내지 4) 중, 45명(97.8%)이 적어도 1건의 TEAE를 경험하였고, 26명(56.5%)이 적어도 1건의 3등급 이상 TEAE를 경험하였고, 43명(93.5%)이 적어도 1건의 TRAE를 경험하였고, 19명(41.3%)이 적어도 1건의 3등급 이상 TRAE를 경험하였고, 9명(19.6%)이 적어도 1건의 SAE를 경험하였고, 6명(13.0%)이 적어도 1건의 치료-관련 SAE를 경험하였고, 5명(10.9%)이 치료 중단을 야기하는 임의의 TEAE를 경험하였다. 증량 및 확장 코호트 1에서의 28명의 환자는 160 mg QD로 치료받았고, 이들 모두 EGFR 엑손 20 삽입 돌연변이를 가졌다. 28명의 환자 중, 26명의 환자는 적어도 1건의 기준선-후 질환 평가를 가졌거나 이

것이 예정되어 있었고, 유효성 분석에 포함되었다. 전반적 반응율(ORR)(최고 반응) 및 질환 제어율(DCR)은 7건의 확인된 부분 반응(PR), 확인을 대기 중인 6건의 확인되지 않은 PR, 및 10건의 안정한 질환(SD)을 포함하여, 각각 53.8%(95% CI: 33.37%, 73.41%) 및 88.5%(95% CI: 69.85%, 97.55%)였다. EGFR TKI 및 면역-종양학 제제를 포함하는 사전 치료 치료법과 무관하게, 화합물(A)에 대한 반응(PR, CR)이 관찰되었다.

[0603] 본 연구는 화합물(A)의 무작위화, 이중-맹검, 위약-대조 단회 상승 용량 연구(파트 1)에 이어, 약동학(PK)에 대한 저지방 식사의 효과의 공개-표지, 교차 평가(파트 2), 및 건강한 대상체에서 화합물(A) 캡슐-내-약물(DiC)(평가) 대 DiC(참조)의 상대 생체이용률의 교차 평가(파트 3)이다. 화합물(A)은 160 mg의 단회 경구 용량까지 건강한 대상체에서 안전하였고 잘 관용되었다. 건강한 대상체에서 SAE는 보고되지 않았다. 표 22는 1/2상 시험 설계를 나타낸다.

표 22



[0604]

[0605] **실시예 15:** 임상 약물학 및 약동학

[0606] 실시예 13 및 14에서의 연구 용량 증량 부분을 EGFR 또는 HER20 엑손 20 돌연변이 또는 다른 EGFR 비일반적인 돌연변이를 갖는 NSCLC 환자에서 160 mg QD로 결정된 최대 관용 용량으로 완료하였다. 연구의 2상 부분을 개시하여 2개의 160 mg QD 코호트(뇌 전이를 갖는 및 갖지 않는 EGFR 엑손 20 돌연변이체 NSCLC 환자)로 연구를 확장하고 120 mg 코호트에 더 많은 환자를 계속 등록시켰다.

[0607] 임상 PK 데이터에는 연구의 용량 증량 부분으로부터의 데이터가 포함된다. 화합물(A)을 5, 10, 20, 40, 80, 120, 160 및 180 mg의 용량 수준으로 28-일 치료 사이클에서 1일 1회 경구 투여하였다. 상기 언급된 바와 같이,

화합물(**A**)은 화합물(**A**)의 숙시네이트 염의 다형체 형태-I로 제공하였다. 화합물(**A**)을 부형제 없이 캡슐-내-약물로 제형화하고 경구 투여하였다. 밀리그램(mg)으로 확인되는 투여량은 화합물(**A**)의 자유염기의 중량을 기준으로 한다. 도 33, 34는 NSCLC 환자에서 1일 1회 화합물(**A**)의 경구 투여 후 화합물(**A**)의 평균 혈장 농도-시간 프로필을 나타낸다.

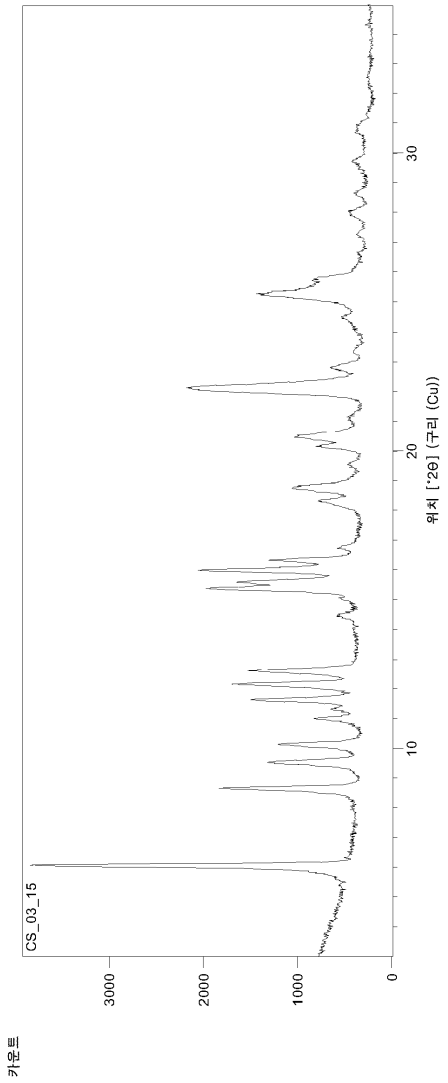
[0608] 도 33 및 34: NSCLC 환자에서 1일 1회 화합물(**A**)의 경구 투여 후 화합물(**A**)의 평균 혈장 농도-시간 프로필

[0609] 화합물(**A**)을 계속 1일 1회 공복 시 경구 투여한다. 화합물(**A**)은 경구 투여 후 전신 순환 내로 흡수되었으며 매일 투약 4 내지 6시간 후 화합물(**A**)의 C_{max}가 관찰되었다. 다회 용량 투여 후 사이클 2, 1일차의 화합물(**A**) AUC_{24}는 5 내지 180 mg QD의 용량 범위에 걸쳐 대략 용량-비례적 방식으로 증가하였다. 화합물(**A**) QD의 경구 투여는 AUC_{24}에서 대략 1.5-배 누적을 일으켰다. 누적에 기반한 유효 반감기의 기하 평균(범위)은 대략 15시간(6 내지 27시간)이었다. 화합물(**A**)의 누적, 화합물(**A**)의 피크/최저치 비, 및 화합물(**A**)의 2개 활성 대사물질의 몰 대사물질/모체 C_{av} 비는 5 내지 180 mg QD 범위에서 화합물(**A**) 용량과 무관하여, 시간-의존적 억제(TDI) 또는 자가-유도의 뚜렷한 경향성을 제시하지 않았다.

도면

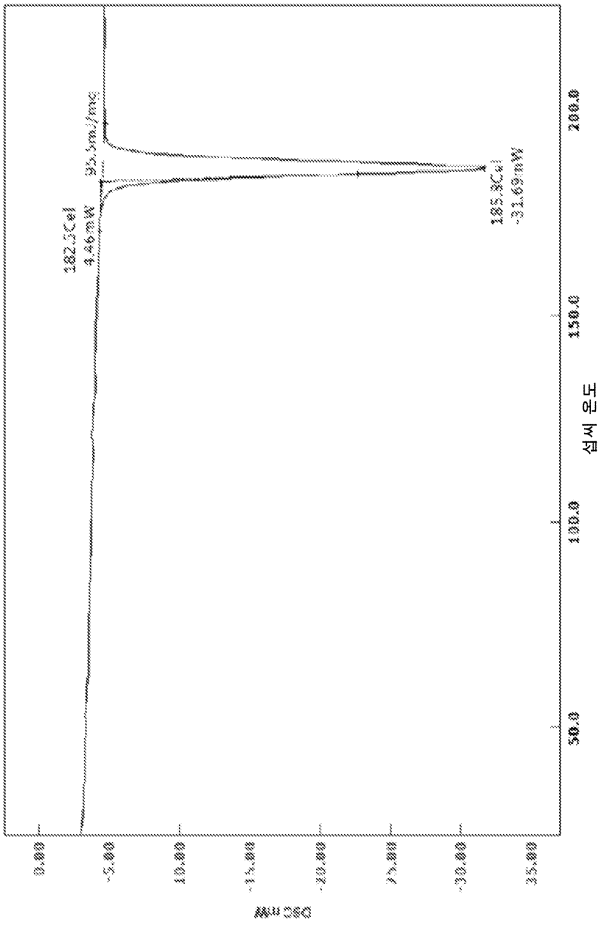
도면1

화합물(A)의 무수 자유 염기의 다형체 형태-I에 대한 XRPD 데이터



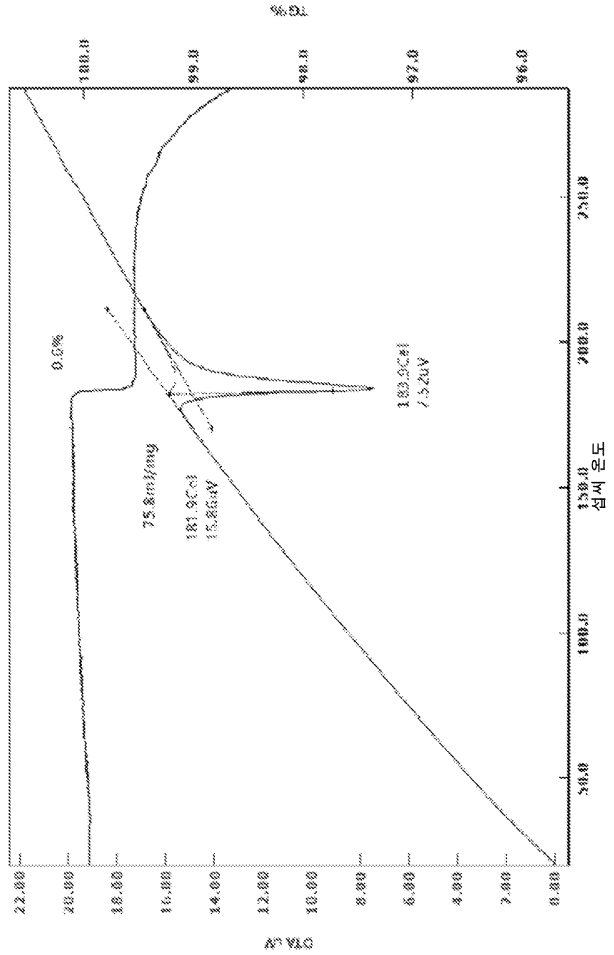
도면2

화합물(A)의 무수 자유 염기의 다형체 형태-I에 대한 DSC 프로필



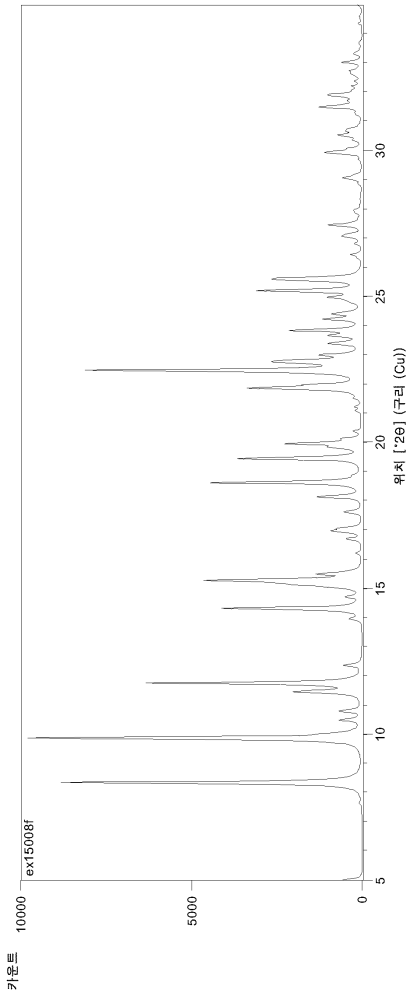
도면3

화합물(A)의 무수 자유 염기의 다형체 형태-I에 대한 TG/DTA 프로필

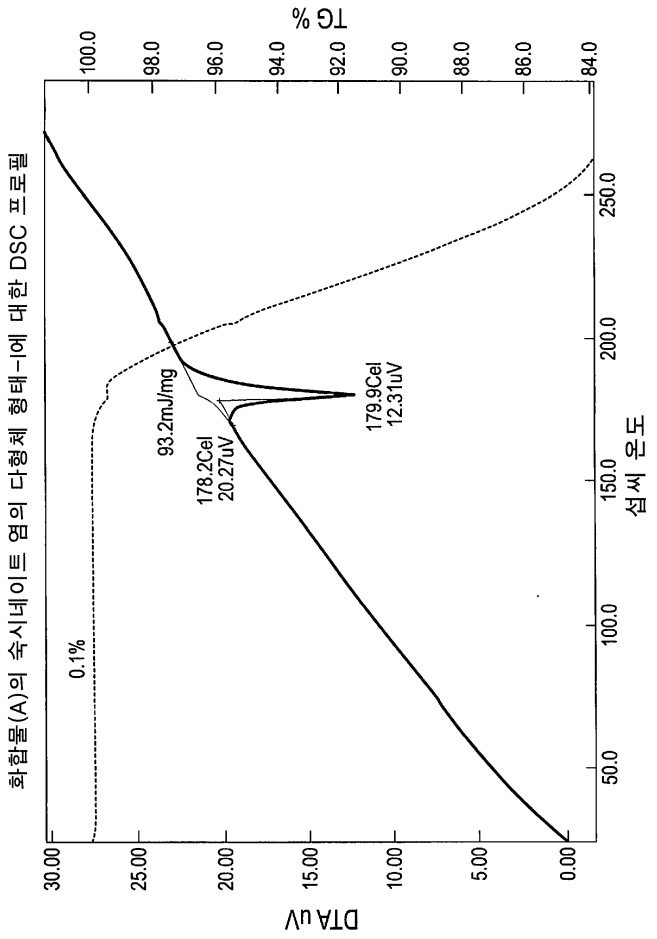


도면4

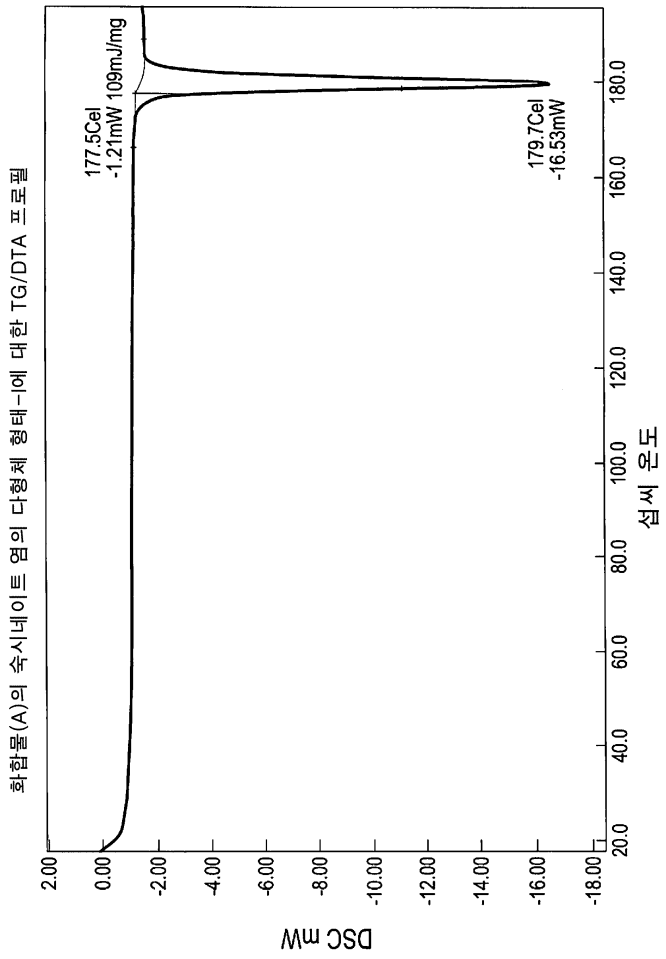
화합물(A)의 숙시네이트 염의 다형체 형태-I에 대한 XRPD 데이터



도면5

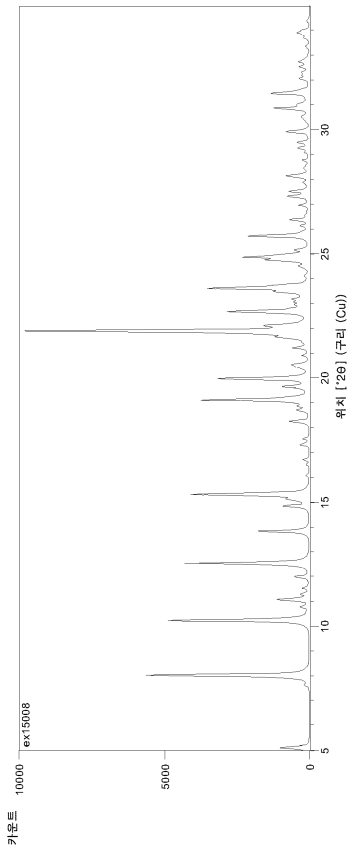

화합물(A)의 숙시네이트 염의 다형체 형태-I에 대한 DSC 프로필
0.1%
93.2mJ/mg
178.2Cel
20.27uV
179.9Cel
12.31uV
DTA uV
TG %
섭씨 온도
30.00
25.00
20.00
15.00
10.00
5.00
0.00
100.0
98.0
96.0
94.0
92.0
90.0
88.0
86.0
84.0
50.0
100.0
150.0
200.0
250.0

도면6


화합물(A)의 숙시네이트 염의 다형체 형태-I에 대한 TG/DTA 프로필
177.5Cel
-1.21mW 109mJ/mg
179.7Cel
-16.53mW
DSC mW
섭씨 온도
2.00
0.00
-2.00
-4.00
-6.00
-8.00
-10.00
-12.00
-14.00
-16.00
-18.00
20.0
40.0
60.0
80.0
100.0
120.0
140.0
160.0
180.0

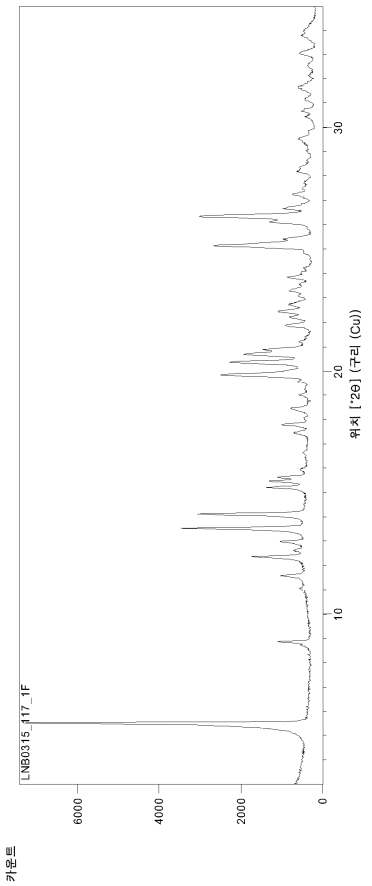
도면7

화합물(A)의 숙시네이트 염의 다형체 형태-III에 대한 XRPD 데이터



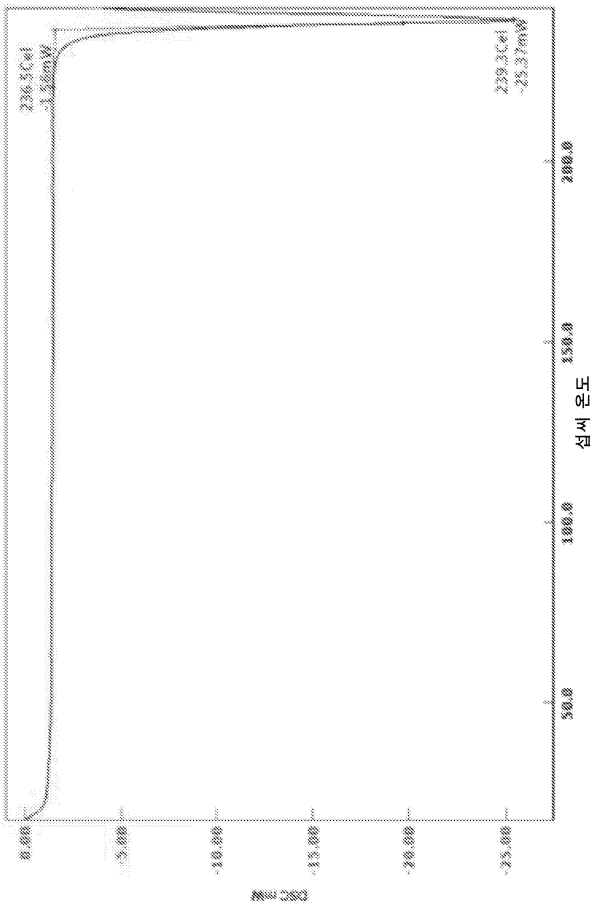
도면8

화합물(A)의 하이드로브로마이드 염의 다형체 형태-I에 대한 XRPD 데이터

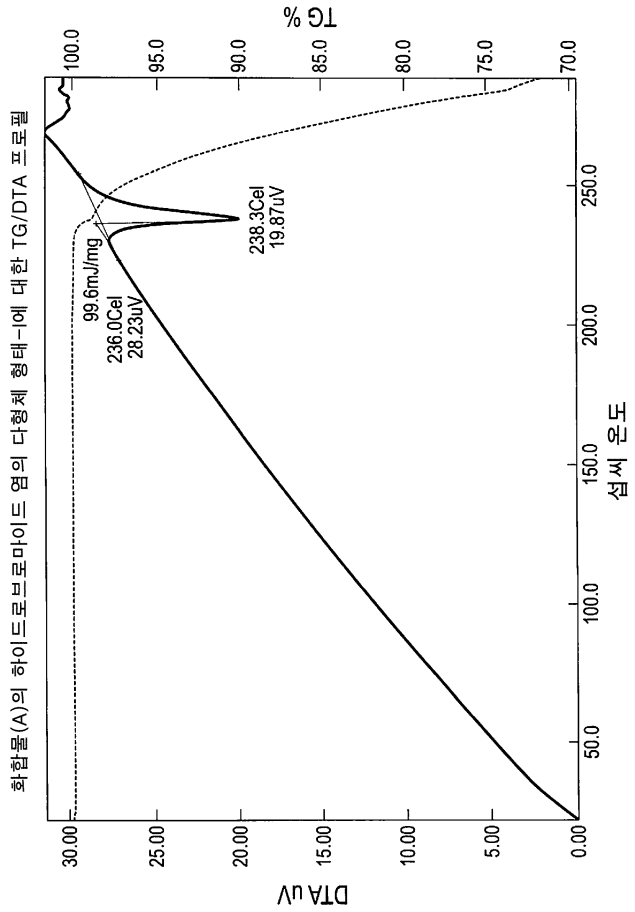


도면9

화합물(A)의 하이드로브로마이드 염의 다형체 형태-I에 대한 DSC 프로필

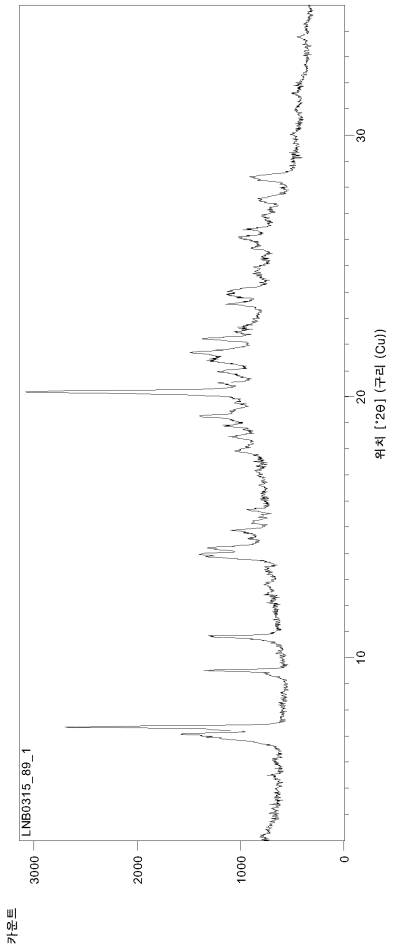


도면10


화합물(A)의 하이드로브로마이드 염의 다형체 형태-I에 대한 TG/DTA 프로필
TG %
DTA uV
섭씨 온도
238.3Cel
19.87uV
99.6mJ/mg
236.0Cel
28.23uV

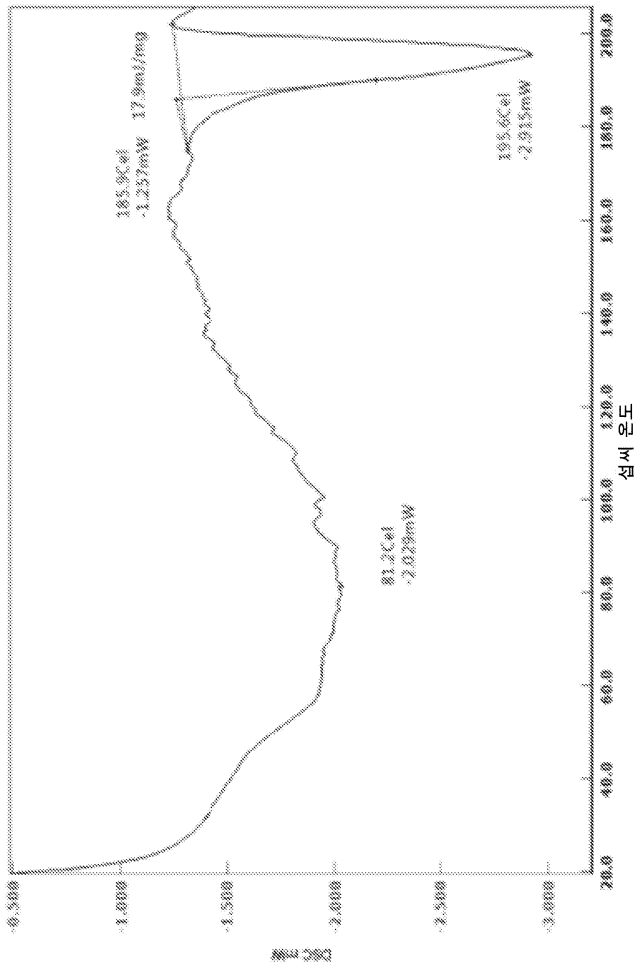
도면11

화합물(A)의 하이드로클로라이드 염의 다형체 형태-I에 대한 XRPD 데이터

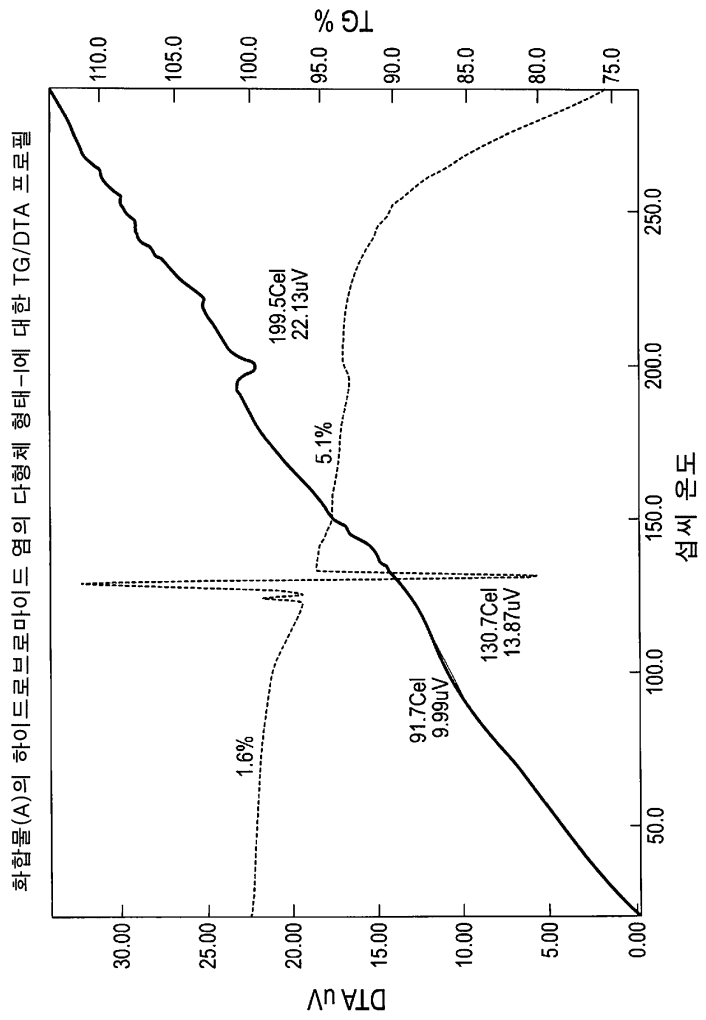


도면12

화합물(A)의 하이드로클로라이드 염의 다형체 형태-I에 대한 DSC 프로필

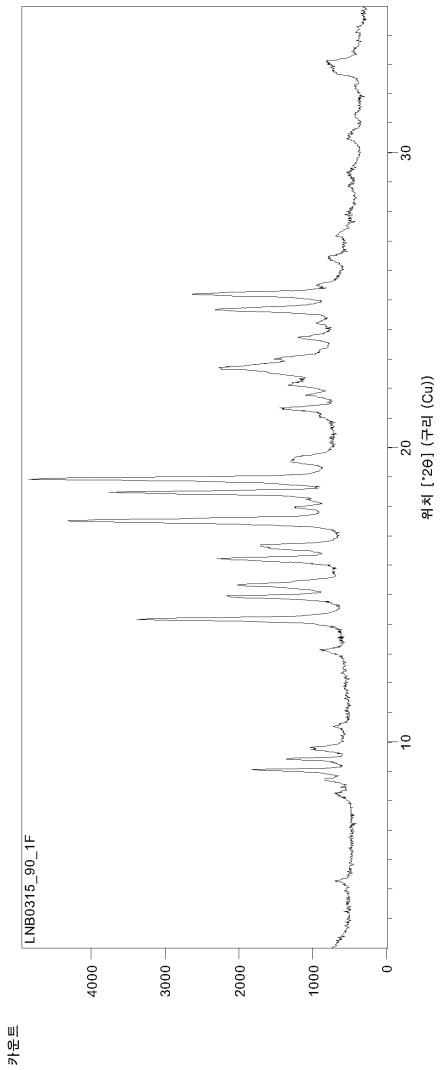


도면13


화합물(A)의 하이드로브로마이드 염의 다형체 형태-I에 대한 TG/DTA 프로필
DTA uV
TG %
섭씨 온도
199.5Cel
22.13uV
130.7Cel
13.87uV
91.7Cel
9.99uV
5.1%
1.6%

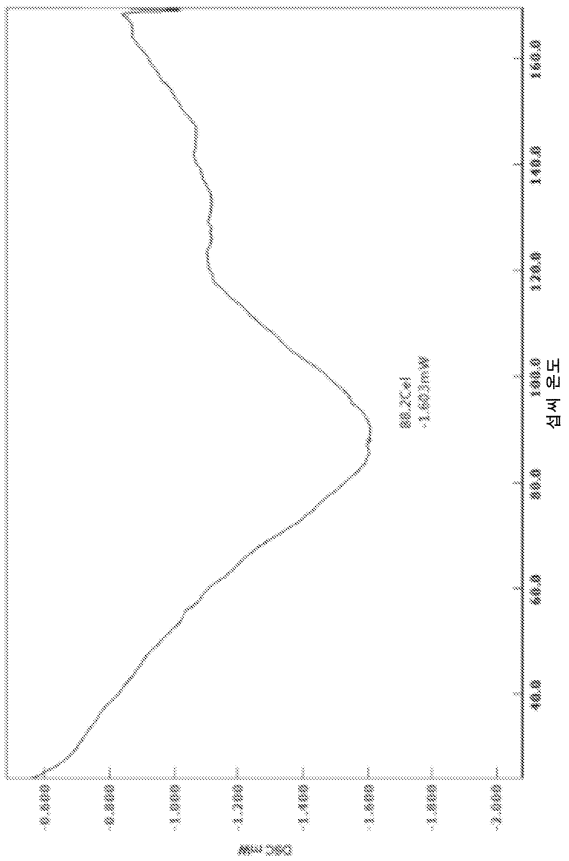
도면14

화합물(A)의 설페이트 염의 다형체 형태-I에 대한 XRPD 데이터

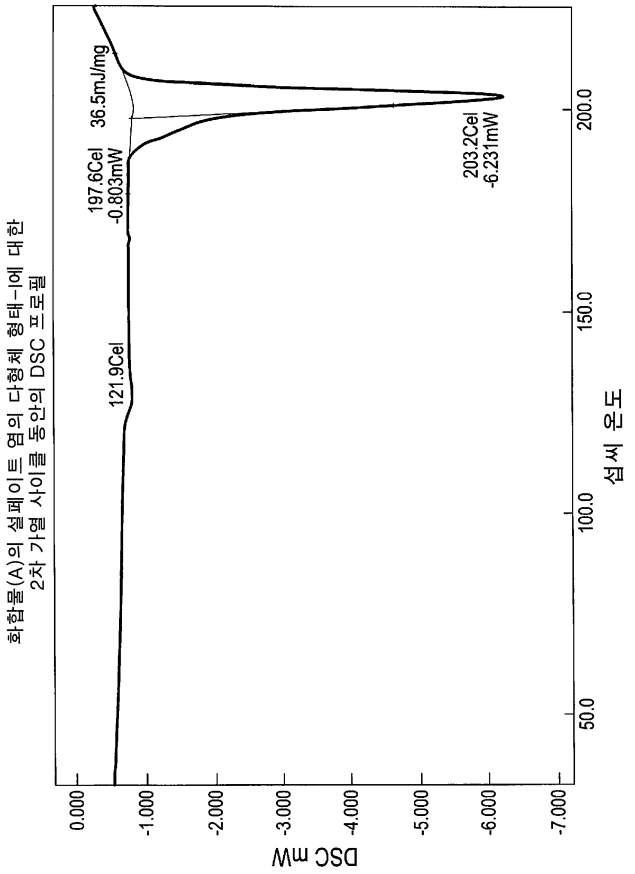


도면15a

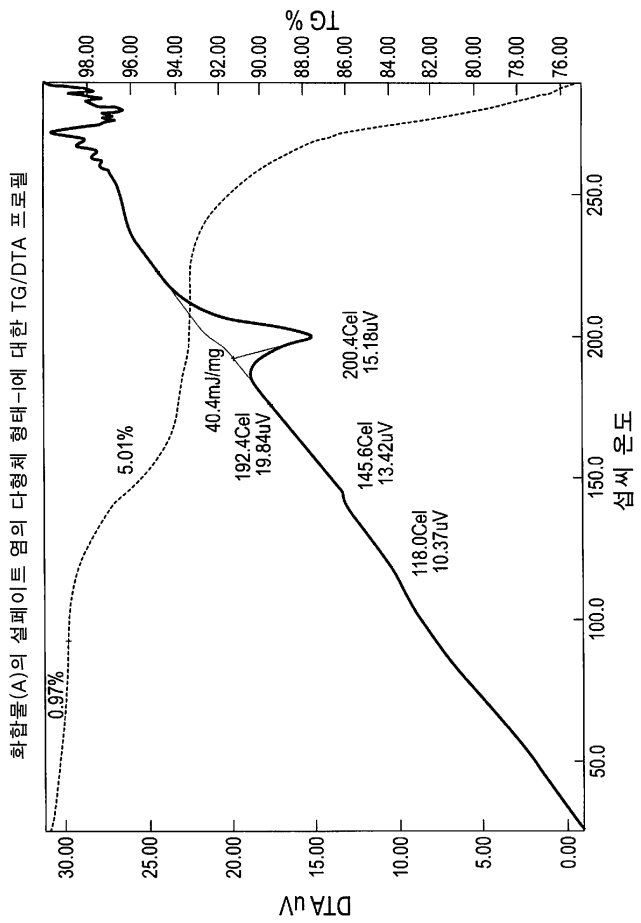
화합물(A)의 설페이트 염의 다형체 형태-I에 대한 1차 가열 사이클 동안의 DSC 프로필



도면15b

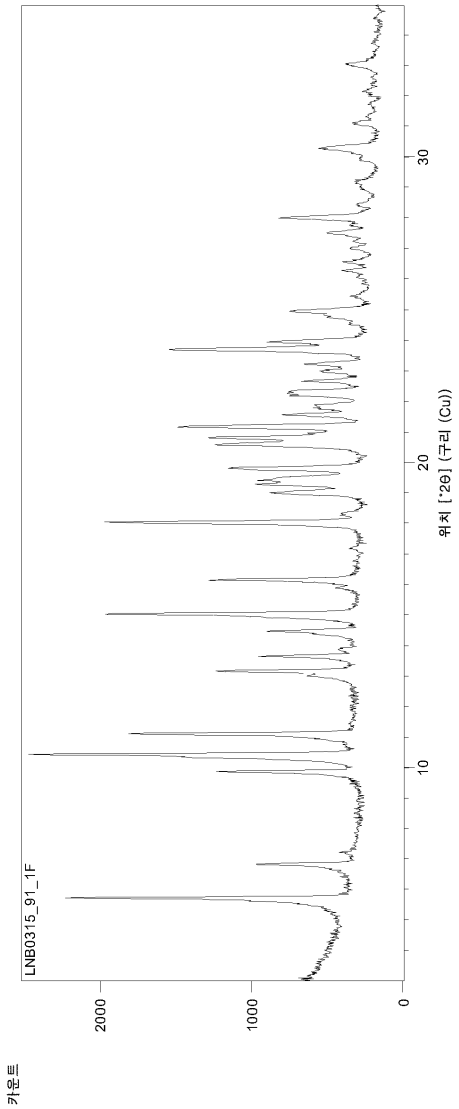

화합물(A)의 설페이트 염의 다형체 형태-I에 대한
2차 가열 사이클 동안의 DSC 프로필
197.6Cel
-0.803mW
36.5mJ/mg
121.9Cel
203.2Cel
-6.231mW
0.000
-1.000
-2.000
-3.000
-4.000
-5.000
-6.000
-7.000
DSC mW
50.0
100.0
150.0
200.0
섭씨 온도

도면16


화합물(A)의 설페이트 염의 다형체 형태-I에 대한 TG/DTA 프로필
DTA uV
TG %
섭씨 온도
0.97%
5.01%
40.4mJ/mg
192.4Cel
19.84uV
200.4Cel
15.18uV
145.6Cel
13.42uV
118.0Cel
10.37uV

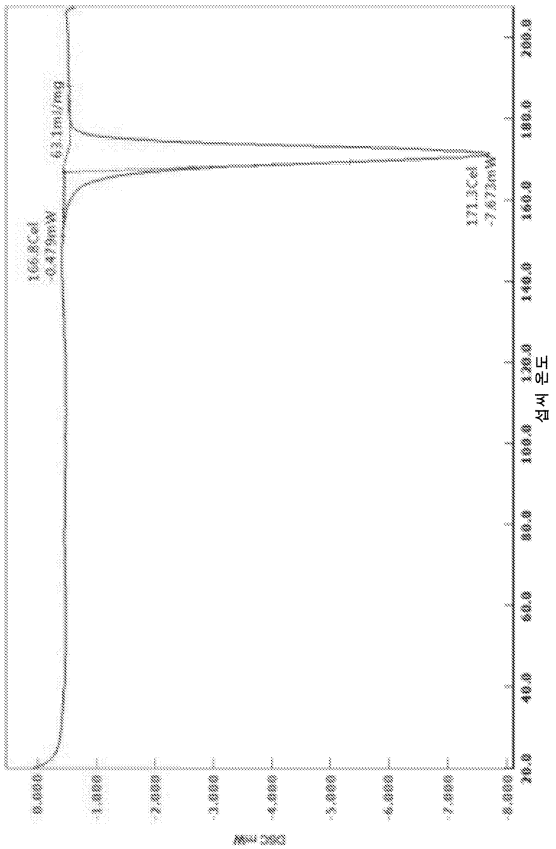
도면17

화합물(A)의 토실레이트 염의 다형체 형태-I에 대한 XRPD 데이터

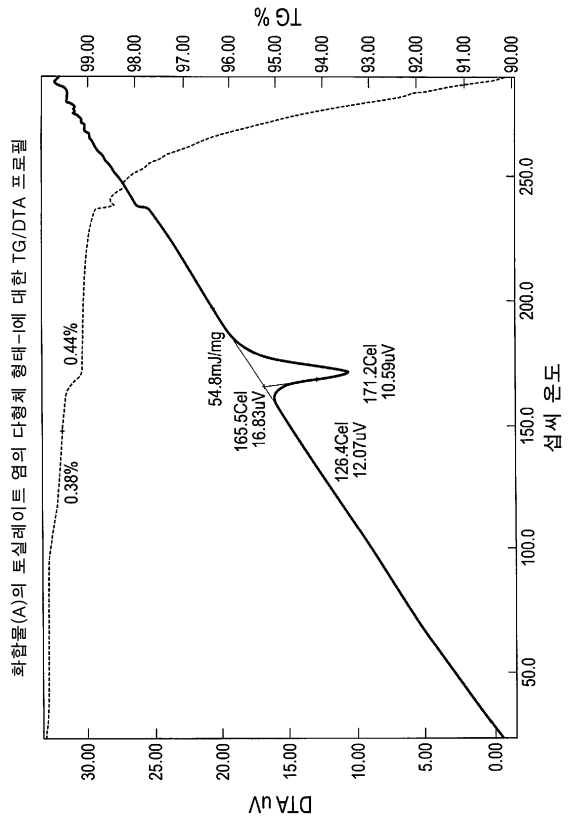


도면18

화합물(A)의 토실레이트 염의 다형체 형태-I에 대한 DSC 프로필

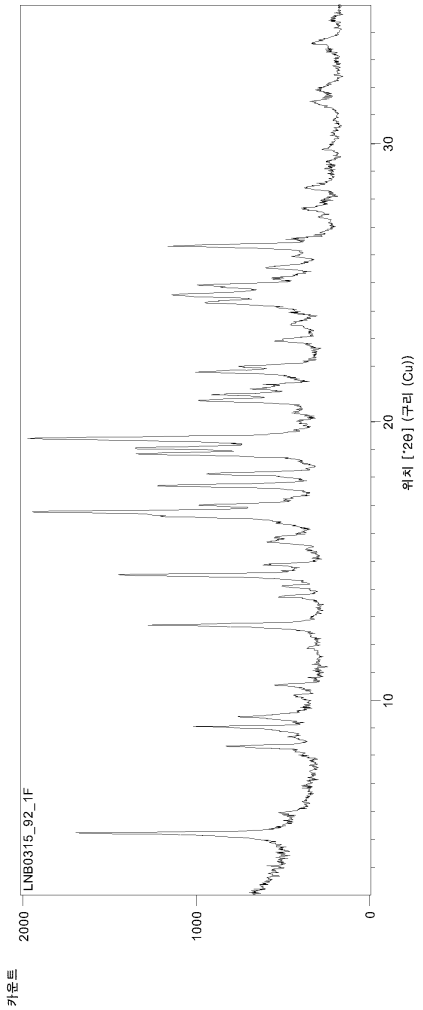


도면19

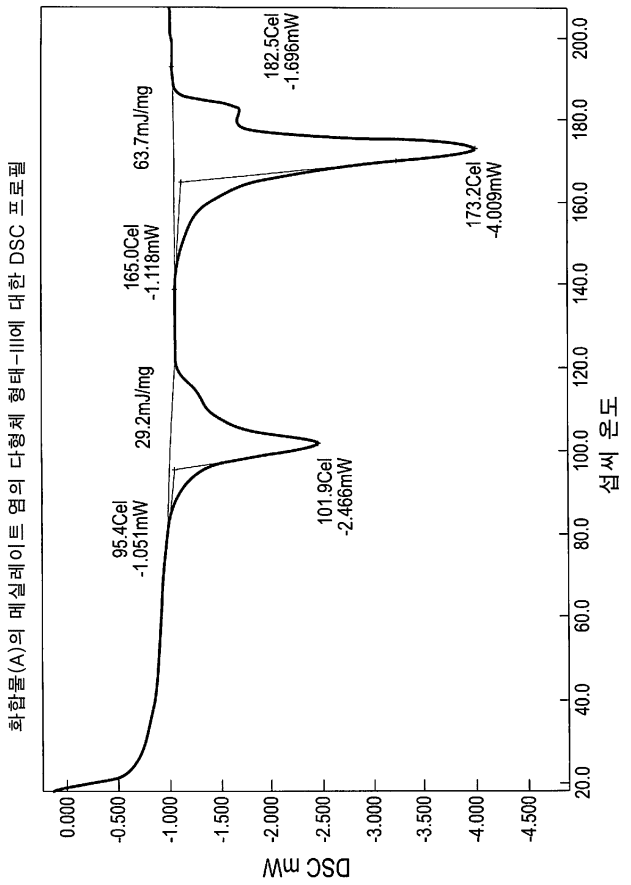

화합물(A)의 토실레이트 염의 다형체 형태-I에 대한 TG/DTA 프로필
TG %
DTA uV
섭씨 온도
99.00
98.00
97.00
96.00
95.00
94.00
93.00
92.00
91.00
90.00
30.00
25.00
20.00
15.00
10.00
5.00
0.00
50.0
100.0
150.0
200.0
250.0
0.44%
0.38%
54.8mJ/mg
165.5Cel
16.83uV
171.2Cel
10.59uV
126.4Cel
12.07uV

도면20

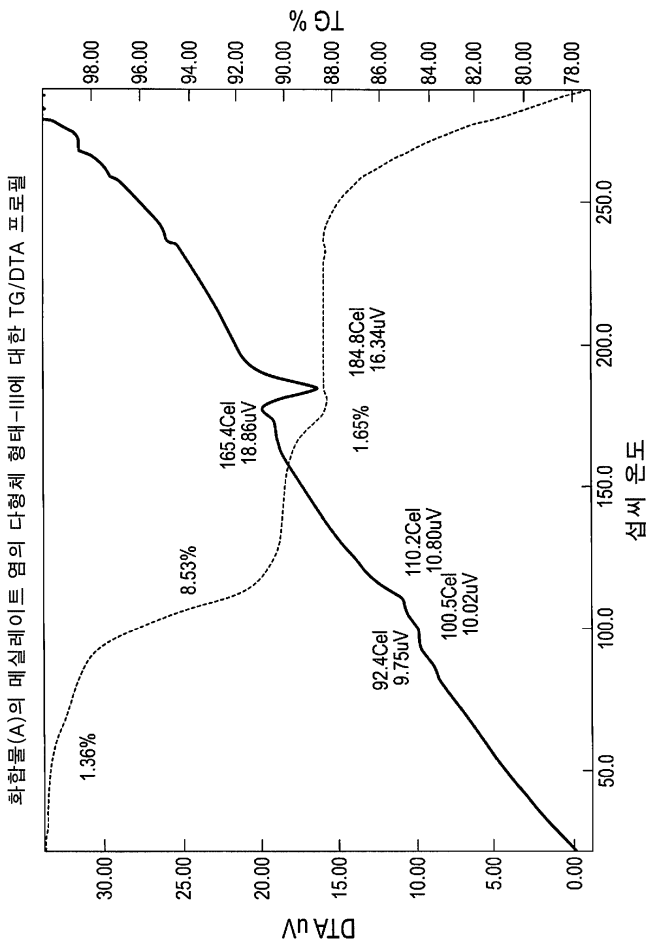
화합물(A)의 메실레이트 염의 다형체 형태-III에 대한 XRPD 데이터



도면21

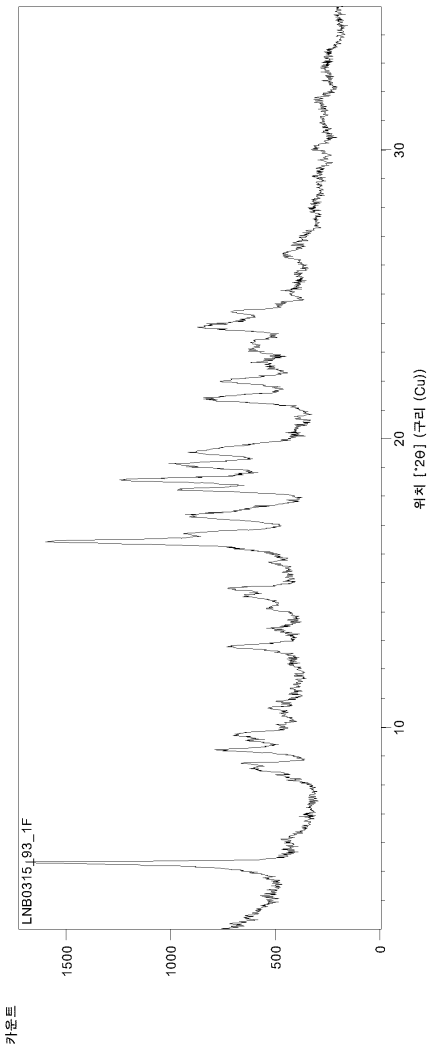

화합물(A)의 메실레이트 염의 다형체 형태-III에 대한 DSC 프로필
95.4Cel
-1.051mW
29.2mJ/mg
101.9Cel
-2.466mW
165.0Cel
-1.118mW
63.7mJ/mg
173.2Cel
-4.009mW
182.5Cel
-1.696mW
DSC mW
0.000
-0.500
-1.000
-1.500
-2.000
-2.500
-3.000
-3.500
-4.000
-4.500
20.0
40.0
60.0
80.0
100.0
120.0
140.0
160.0
180.0
200.0
섭씨 온도

도면22

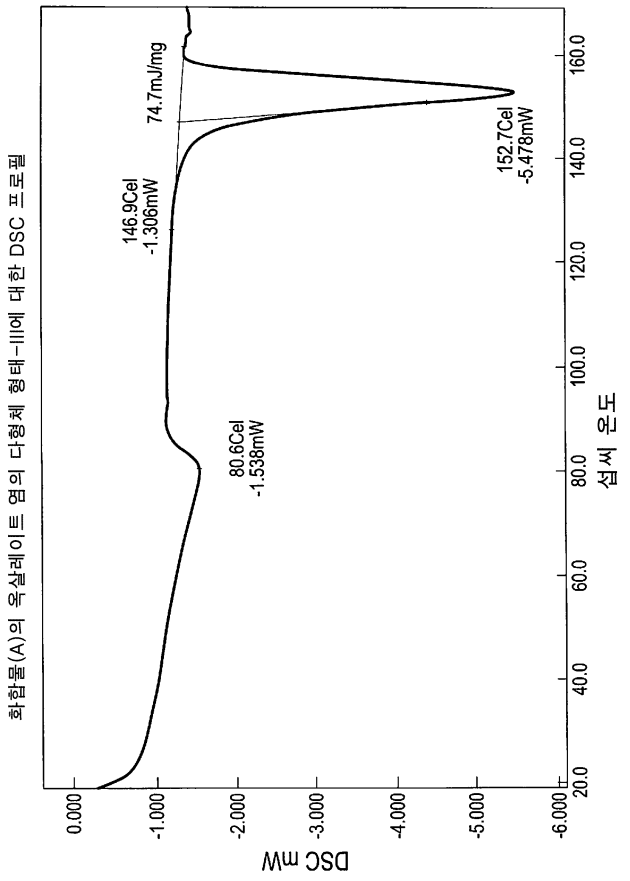

화합물(A)의 메실레이트 염의 다형체 형태-III에 대한 TG/DTA 프로필
DTA uV
TG %
섭씨 온도
1.36%
8.53%
1.65%
92.4Cel
9.75uV
100.5Cel
10.02uV
110.2Cel
10.80uV
165.4Cel
18.86uV
184.8Cel
16.34uV

도면23

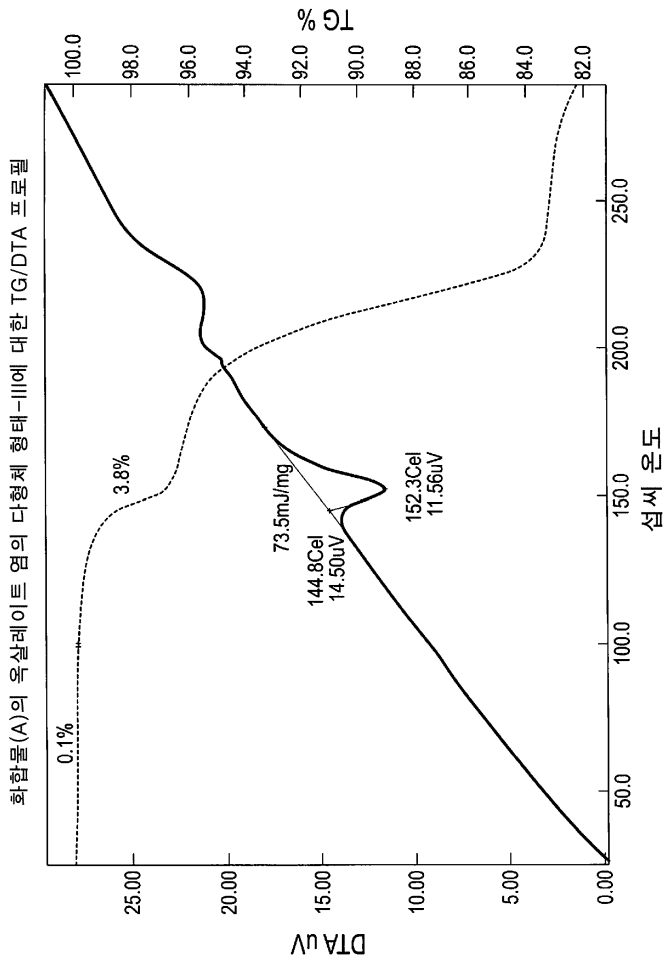
화합물(A)의 옥살레이트 염의 다형체 형태-III에 대한 XRPD 데이터



도면24

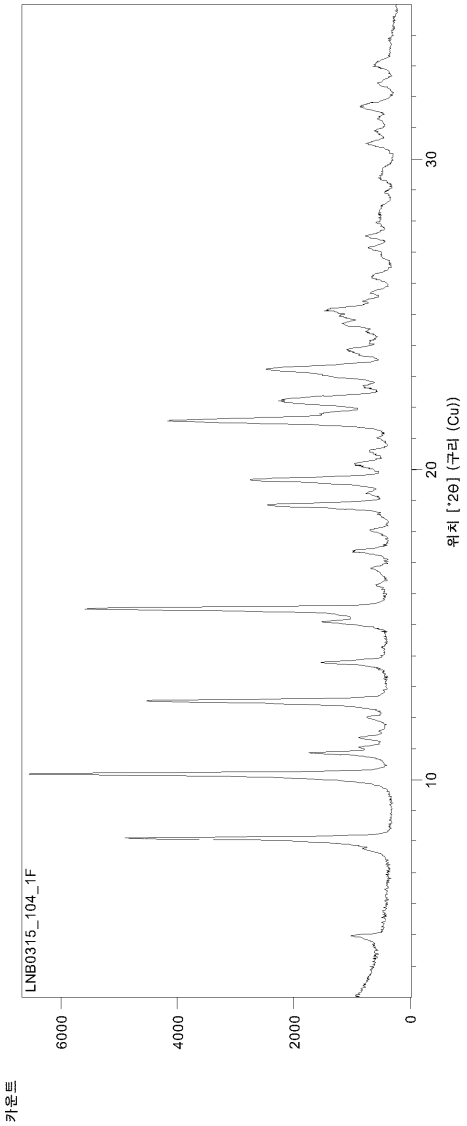

화합물(A)의 옥살레이트 염의 다형체 형태-III에 대한 DSC 프로필
146.9Cel
-1.306mW
74.7mJ/mg
80.6Cel
-1.538mW
152.7Cel
-5.478mW
DSC mW
0.000
-1.000
-2.000
-3.000
-4.000
-5.000
-6.000
20.0
40.0
60.0
80.0
100.0
120.0
140.0
160.0
섭씨 온도

도면25

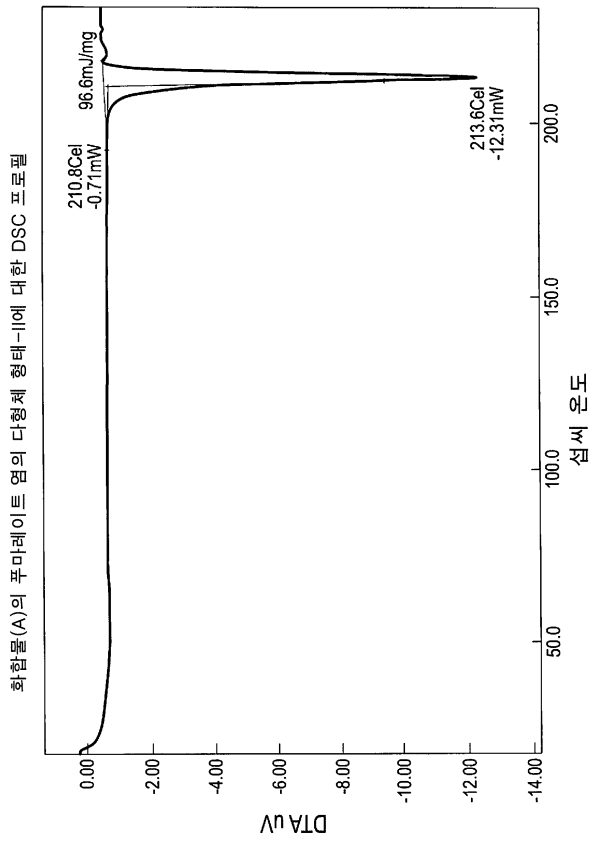

화합물(A)의 옥살레이트 염의 다형체 형태-III에 대한 TG/DTA 프로필
TG %
DTA uV
섭씨 온도
0.1%
3.8%
73.5mJ/mg
144.8Cel
14.50uV
152.3Cel
11.56uV

도면26

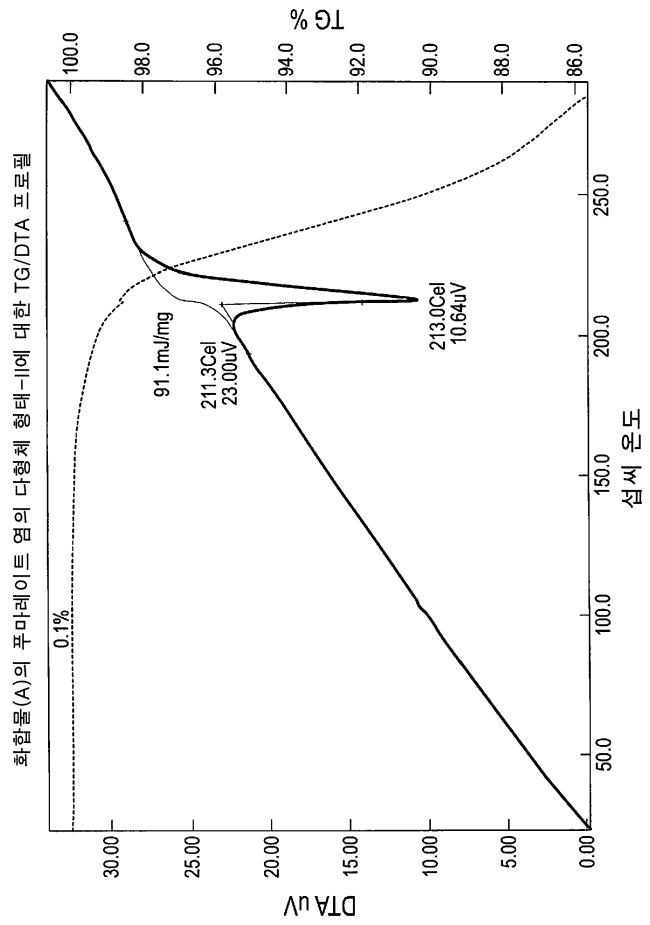
화합물(A)의 푸마레이트 염의 다형체 형태-II에 대한 XRPD 데이터



도면27

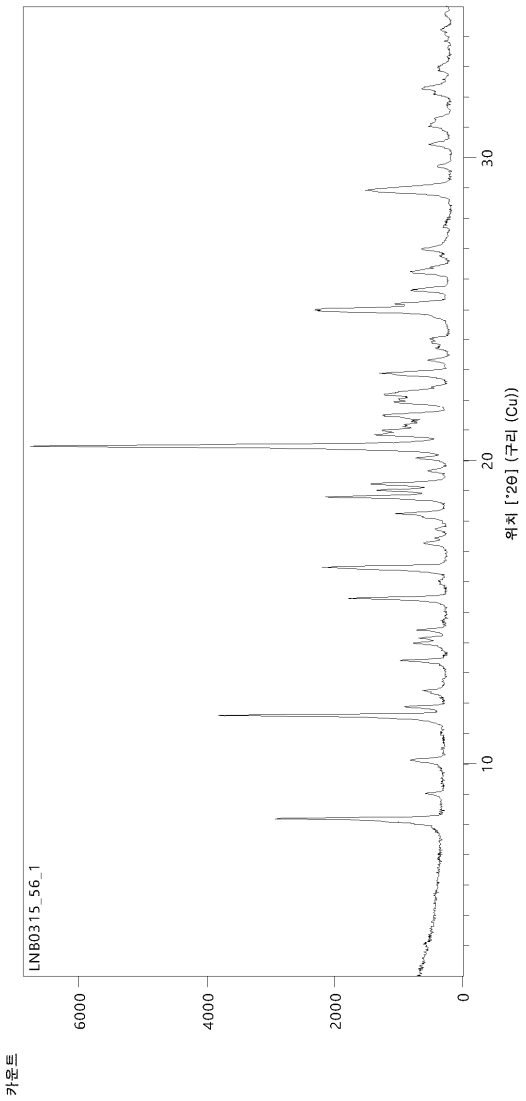

화합물(A)의 푸마레이트 염의 다형체 형태-II에 대한 DSC 프로필
210.8Cel
-0.71mW
96.6mJ/mg
213.6Cel
-12.31mW
DTA uV
0.00
-2.00
-4.00
-6.00
-8.00
-10.00
-12.00
-14.00
50.0
100.0
150.0
200.0
섭씨 온도

도면28


화합물(A)의 푸마레이트 염의 다형체 형태-II에 대한 TG/DTA 프로필
0.1%
91.1mJ/mg
211.3Cel
23.00uV
213.0Cel
10.64uV
DTA uV
TG %
섭씨 온도
30.00
25.00
20.00
15.00
10.00
5.00
0.00
100.0
98.0
96.0
94.0
92.0
90.0
88.0
86.0
50.0
100.0
150.0
200.0
250.0

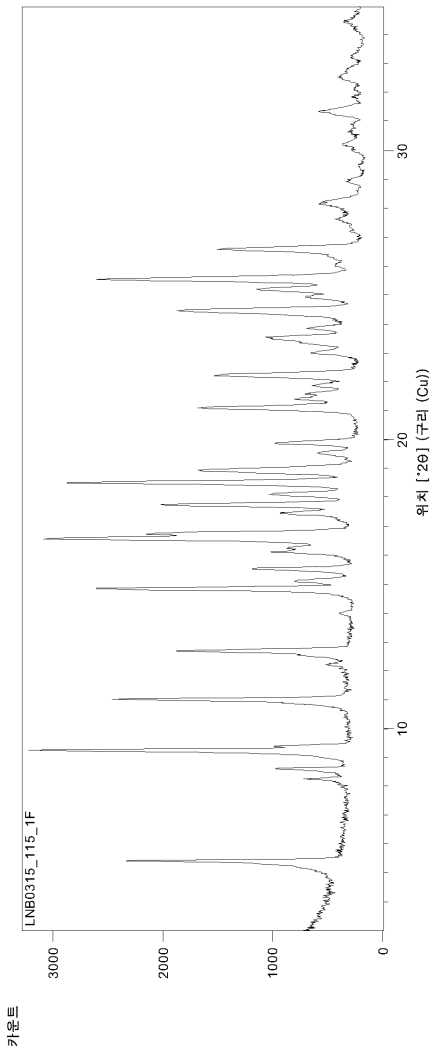
도면29

화합물(A)의 푸마레이트 염의 다형체 형태-I에 대한 XRPD 데이터

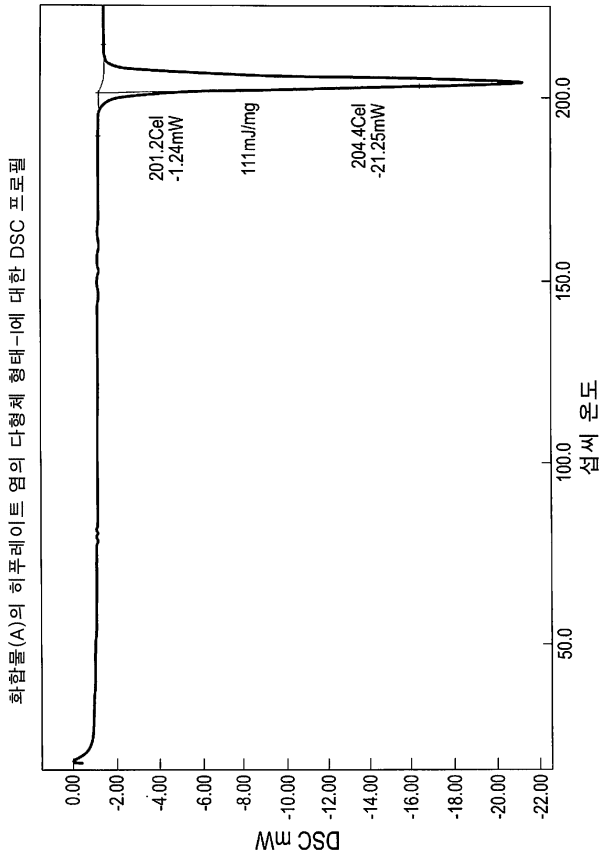


도면30

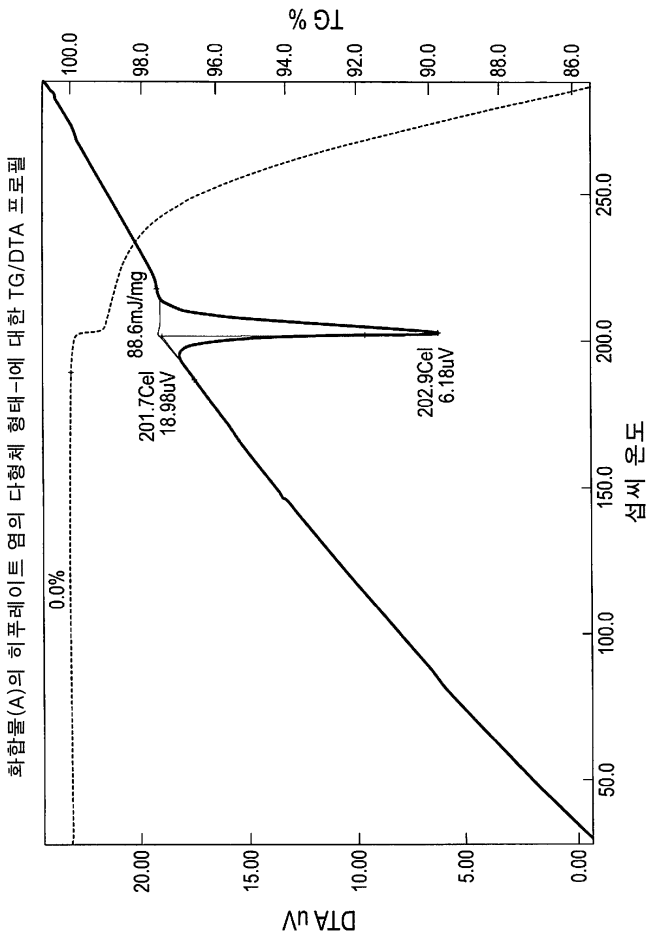
화합물(A)의 히푸레이트 염의 다형체 형태-I에 대한 XRPD 데이터



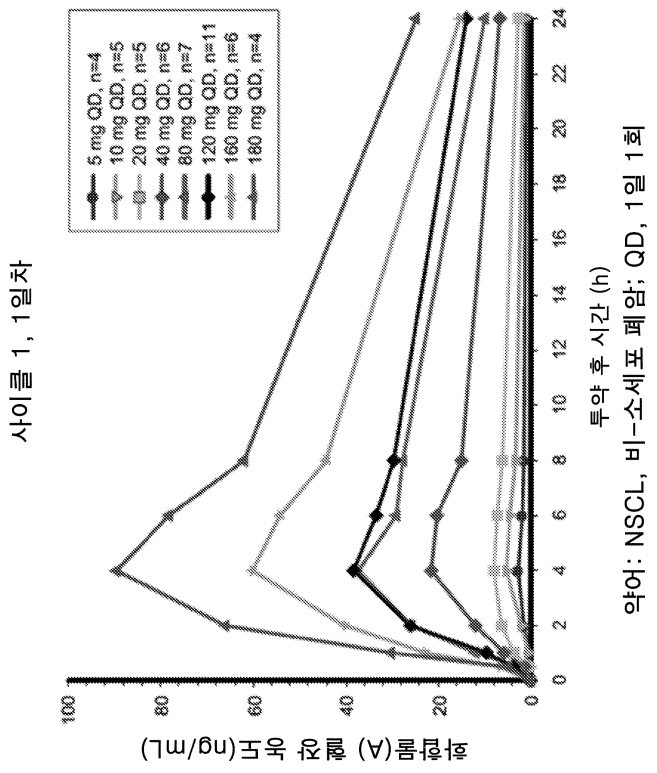
도면31


화합물(A)의 히푸레이트 염의 다형체 형태-I에 대한 DSC 프로필
201.2Cel
-1.24mW
111mJ/mg
204.4Cel
-21.25mW
DSC mW
0.00
-2.00
-4.00
-6.00
-8.00
-10.00
-12.00
-14.00
-16.00
-18.00
-20.00
-22.00
50.0
100.0
150.0
200.0
섭씨 온도

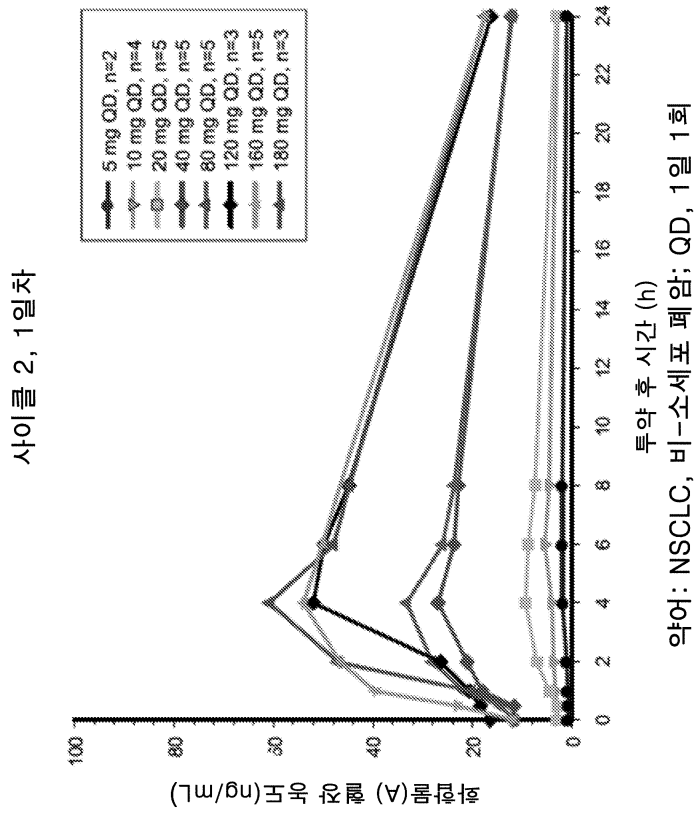
도면32


화합물(A)의 히푸레이트 염의 다형체 형태-I에 대한 TG/DTA 프로필
DTA uV
TG %
섭씨 온도
0.0%
201.7Cel
18.98uV
88.6mJ/mg
202.9Cel
6.18uV

도면33


사이클 1, 1일차
화합물(A) 혈장 농도(ng/mL)
투약 후 시간 (h)
약어: NSCL, 비-소세포 폐암; QD, 1일 1회
5 mg QD, n=4
10 mg QD, n=5
20 mg QD, n=5
40 mg QD, n=6
80 mg QD, n=7
120 mg QD, n=11
160 mg QD, n=6
180 mg QD, n=4

도면34


사이클 2, 1일차
5 mg QD, n=2
10 mg QD, n=4
20 mg QD, n=5
40 mg QD, n=5
80 mg QD, n=5
120 mg QD, n=3
160 mg QD, n=5
180 mg QD, n=3
화합물(A) 혈장 농도(ng/mL)
0
20
40
60
80
100
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
투약 후 시간 (h)
약어: NSCLC, 비-소세포 폐암; QD, 1일 1회