



등록특허 10-2460046



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년10월31일
(11) 등록번호 10-2460046
(24) 등록일자 2022년10월25일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/538* (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07F 5/02 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2022.08)
A61K 31/538 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7001805
- (22) 출원일자(국제) 2017년06월19일
심사청구일자 2020년06월18일
- (85) 번역문제출일자 2019년01월18일
- (65) 공개번호 10-2019-0039086
- (43) 공개일자 2019년04월10일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/038121
- (87) 국제공개번호 WO 2017/222977
국제공개일자 2017년12월28일
- (30) 우선권주장
62/352,220 2016년06월20일 미국(US)
62/397,575 2016년09월21일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
WO2015164480 A1*
US20150307493 A1
WO2015095445 A1
WO2016077378 A1

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

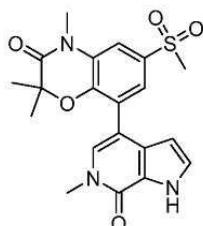
전체 청구항 수 : 총 43 항

심사관 : 강신건

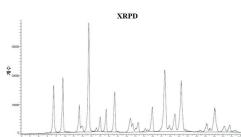
(54) 발명의 명칭 BET 저해제의 결정질 고체 형태

(57) 요 약

본 출원은 BET 단백질, 예컨대, BRD2, BRD3, BRD4 및 BRD-t의 저해제의 결정질 고체 형태(이들의 제조 방법을 포함), 및 이들의 제조에서의 중간체에 관한 것이며, 이러한 화합물은 암과 같은 질환의 치료에서 유용하다:



화합물 I

대 표 도

(52) CPC특허분류

A61P 31/12 (2018.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07F 5/025 (2013.01)

C07B 2200/13 (2013.01)

(72) 발명자

류 평리

미국 19803 멜라웨어주 월밍튼 어거스틴 컷-오프

1801 인사이트 코포레이션

차오 레이

미국 19803 멜라웨어주 월밍튼 어거스틴 컷-오프

1801 인사이트 코포레이션

우 용중

미국 19803 멜라웨어주 월밍튼 어거스틴 컷-오프

1801 인사이트 코포레이션

저우 지아청

미국 19803 멜라웨어주 월밍튼 어거스틴 컷-오프
1801 인사이트 코포레이션

리 천

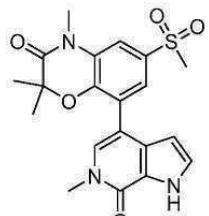
미국 19803 멜라웨어주 월밍튼 어거스틴 컷-오프
1801 인사이트 코포레이션

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식을 갖는 화합물 1:



화합물 I

의 고체 형태로서, 상기 고체 형태는 결정질이고; 상기 고체 형태는:

- a) $8.7^\circ \pm 0.2^\circ$, $9.8^\circ \pm 0.2^\circ$, $11.6^\circ \pm 0.2^\circ$, $12.7^\circ \pm 0.2^\circ$, $14.7^\circ \pm 0.2^\circ$, $15.7^\circ \pm 0.2^\circ$, $20.0^\circ \pm 0.2^\circ$, $21.4^\circ \pm 0.2^\circ$, $23.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $27.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 로부터 선택되는 2개 이상의 2- Θ 에서의 특징적 XRPD 피크들을 갖는, 형태 I; 또는
- b) $6.7^\circ \pm 0.2^\circ$, $9.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $10.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $14.8^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.2^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.0^\circ \pm 0.2^\circ$, $18.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $19.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 로부터 선택되는 2개 이상의 2- Θ 에서의 특징적 XRPD 피크들을 갖는, 형태 II인, 고체 형태.

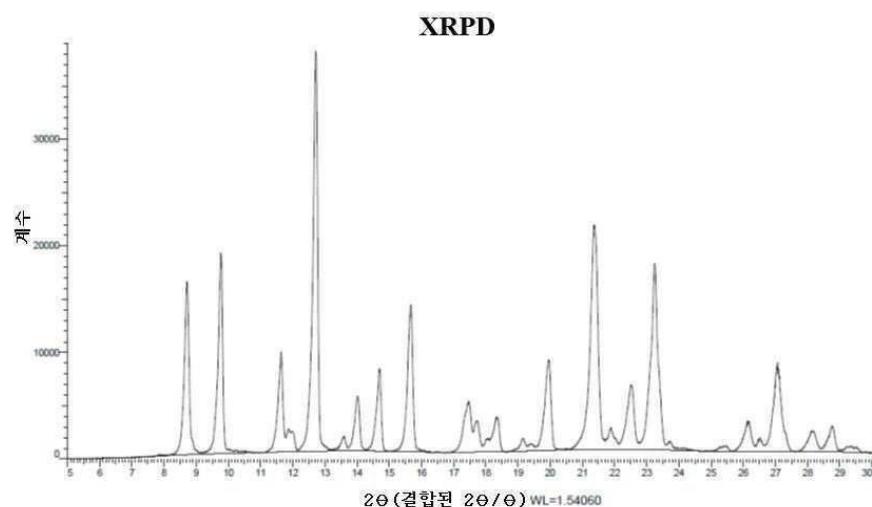
청구항 2

제1항에 있어서, 무수물(anhydride)인 고체 형태.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 고체 형태는 실질적으로 하기 도 1에 나타낸 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는 형태 I인, 고체 형태:

도 1



청구항 4

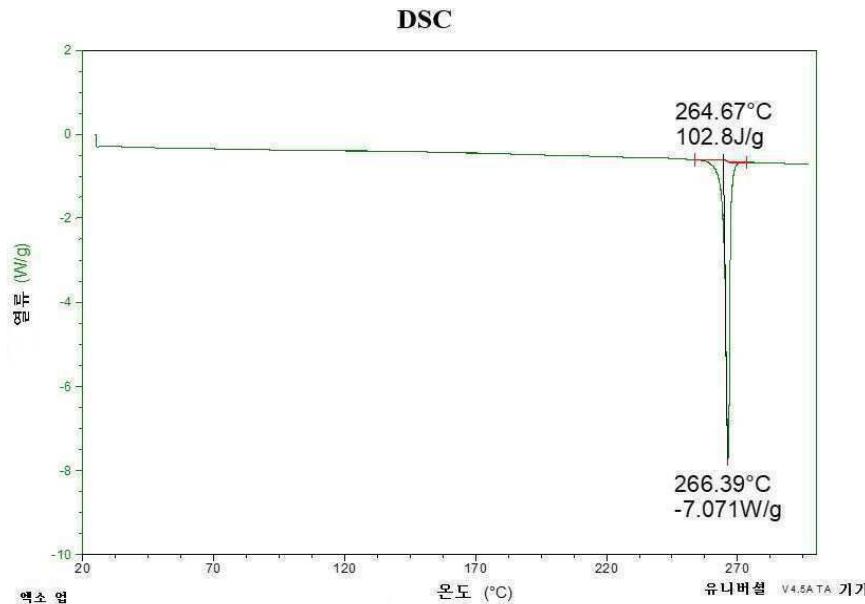
제3항에 있어서, 상기 고체 형태는 $266^\circ C \pm 3^\circ C$ 의 온도에서의 흡열 피크를 특징으로 하는 DSC 써모그램

(thermogram)을 갖는 형태 I인, 고체 형태.

청구항 5

제3항에 있어서, 상기 고체 형태는 실질적으로 하기 도 2에 나타낸 바와 같은 DSC 써모그램을 갖는 형태 I인, 고체 형태:

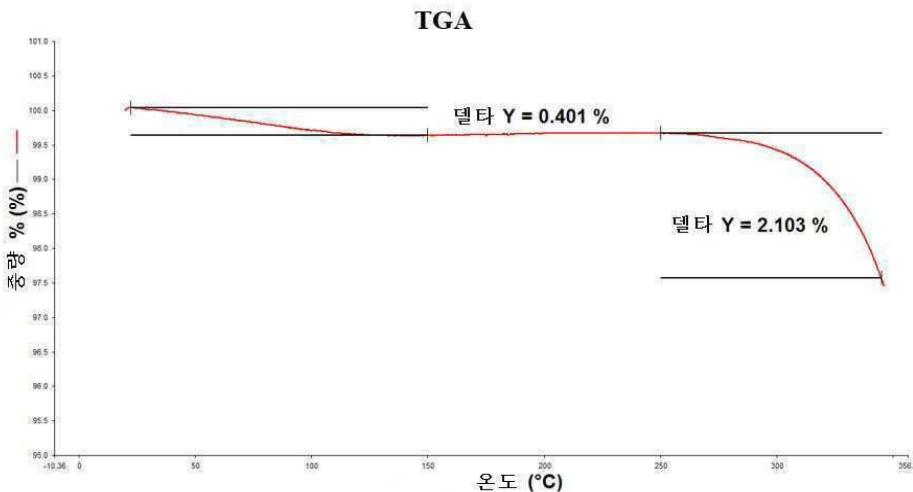
도 2



청구항 6

제3항에 있어서, 상기 고체 형태는 실질적으로 하기 도 3에 나타낸 바와 같은 TGA 써모그램을 갖는 형태 I인, 고체 형태:

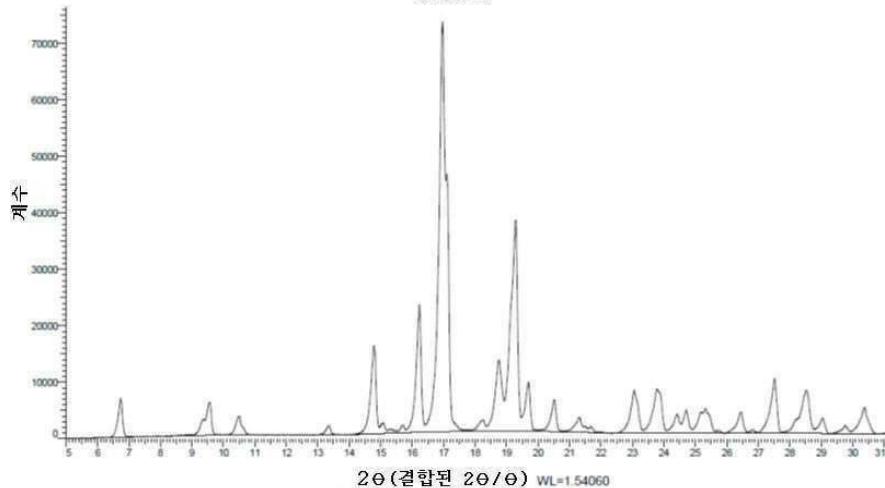
도 3



청구항 7

제1항에 있어서, 상기 고체 형태는 실질적으로 하기 도 4에 나타낸 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는 형태 II인, 고체 형태:

도 4

XRPD

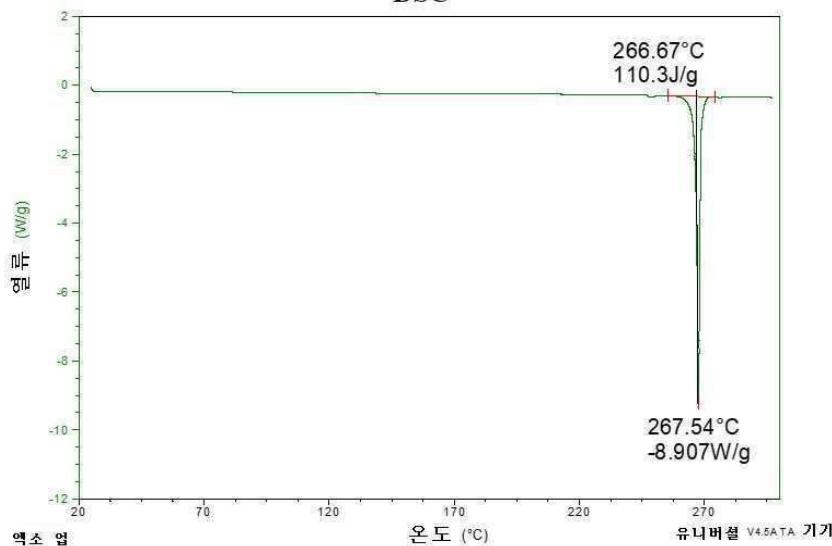
청구항 8

제7항에 있어서, 상기 고체 형태는 $268^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ 의 온도에서의 흡열 피크를 특징으로 하는 DSC 써모그램을 갖는 형태 II인, 고체 형태.

청구항 9

제7항에 있어서, 상기 고체 형태는 실질적으로 하기 도 5에 나타낸 바와 같은 DSC 써모그램을 갖는 형태 II인, 고체 형태:

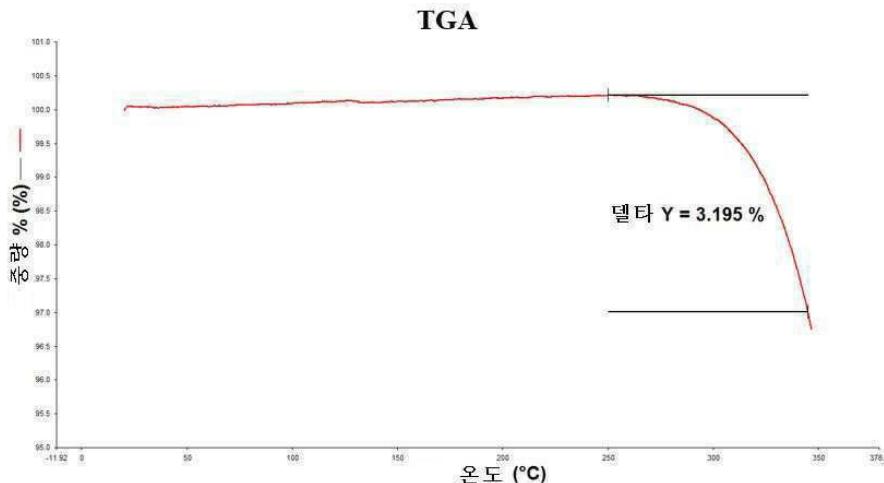
도 5

DSC

청구항 10

제7항에 있어서, 상기 고체 형태는 실질적으로 하기 도 6에 나타낸 바와 같은 TGA 써모그램을 갖는 형태 II인, 고체 형태:

도 6



청구항 11

BET 단백질의 저해 방법으로서, 제1항 내지 제3항 및 제7항 중 어느 한 항의 고체 형태를 시험관 내(*in vitro*)에서 상기 BET 단백질과 접촉시키는 단계를 포함하는, BET 단백질의 저해 방법.

청구항 12

암 또는 비암성 증식성 장애를 치료하기 위한 약제학적 조성물로서, 치료적 유효량의 제1항 내지 제3항 및 제7항 중 어느 한 항의 고체 및 적어도 1종의 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 증식성 장애는 암인, 약제학적 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 암은 혈액암인, 약제학적 조성물.

청구항 15

제13항에 있어서, 상기 암은 선암종, 방광암, 아세포종, 골암, 유방암, 뇌암, 암종, 골수성 육종, 자궁경부암, 결장직장암, 식도암, 위장암, 다형성 교아세포종, 신경교종, 담낭암, 위암(gastric cancer), 두경부암, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 장암, 신장암, 후두암, 백혈병, 폐암, 림프종, 간암, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 중피종, 다발성 골수종, AML, DLBCL, 안구암, 시신경 종양, 구강암, 난소암, 뇌하수체 종양, 원발성 중추신경계 림프종, 전립선암, 췌장암, 인두암, 신세포암종, 직장암, 육종, 피부암, 척추 종양, 소장암, 위암(stomach cancer), T-세포 백혈병, T-세포 림프종, 고환암, 갑상선암, 인후암, 비뇨생식기암, 요로상피 암종, 자궁암, 질암 또는 월류 종양인, 약제학적 조성물.

청구항 16

제13항에 있어서, 상기 암은 다발성 골수종, AML 또는 DLBCL인, 약제학적 조성물.

청구항 17

제12항에 있어서, 상기 증식성 장애는 비암성 증식성 장애인, 약제학적 조성물.

청구항 18

자가면역 질환 또는 염증성 질환을 치료하기 위한 약제학적 조성물로서, 치료적 유효량의 제1항 내지 제3항 및 제7항 중 어느 한 항의 고체 형태 및 적어도 1종의 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하고, 상기 자가면역 질환 또는 염증성 질환은 알레르기, 알레르기 비염, 관절염, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환, 퇴행성 관절염, 피부염, 기관 거부, 습진, 간염, 염증성 장질환, 다발성 경화증, 중증근무력증, 건선, 패혈증, 패혈증 증후군,

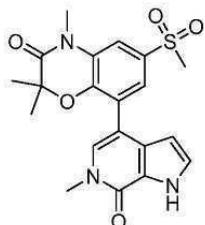
폐혈성 쇼크, 전신 홍반 루푸스, 조직 이식 거부, 및 I형 당뇨병으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 19

바이러스 감염을 치료하기 위한 약제학적 조성물로서, 치료적 유효량의 제1항 내지 제3항 및 제7항 중 어느 한 항의 고체 형태 및 적어도 1종의 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하고, 상기 바이러스 감염은 아데노바이러스, 웹스타인-바르 바이러스, B형 간염 바이러스, C형 간염 바이러스, 헤르페스 바이러스, 인간 면역결핍 바이러스, 인간 유두종 바이러스 또는 폭스 바이러스에 의한 감염인, 약제학적 조성물.

청구항 20

하기 화학식을 갖는 화합물 1:



화합물 1

의 형태 I의 제조 방법으로서, 화합물 1 및 용매를 포함하는 용액으로부터 형태 I을 침전시키는 단계를 포함하고,

상기 화합물 1의 형태 I은 $8.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $9.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $11.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $12.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $14.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $15.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $20.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $21.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $23.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $27.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 로부터 선택되는 2개 이상의 2-Theta에서의 특징적 XRPD 피크들을 갖고, 상기 형태 I의 제조는,

- (ia) 상기 화합물 1의 용액을 $50^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 내지 $60^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 의 온도로 가열하는 단계;
- (ii) $50^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 내지 $60^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 의 온도에서 상기 화합물 1의 용액의 용적을 감소시켜 화합물 1의 감소된-용적 용액을 형성하는 단계;
- (iii) $55^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 내지 $65^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 의 온도를 유지하면서 상기 화합물 1의 감소된 용적 용액에 항-용매를 첨가하여 화합물 1의 가온 용액(warm solution)을 형성하는 단계 및
- (iva) 상기 화합물 1의 가온 용액을 $15^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 내지 $30^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 의 온도로 냉각시켜 형태 I을 침전시키는 단계를 포함하는, 제조 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 용매는 메탄올, 아세톤, n-헵탄 또는 이들의 혼합물을 포함하는, 제조 방법.

청구항 22

제20항에 있어서, 상기 침전시키는 단계는, (1) 상기 화합물 1의 용액의 온도를 감소시키는 단계, (2) 상기 화합물 1의 용액을 농축시키는 단계, (3) 상기 화합물 1의 용액에 항-용매(anti-solvent)를 첨가하는 단계 또는 (4) 이들의 임의의 조합에 의해 수행되는, 제조 방법.

청구항 23

제20항에 있어서, 상기 형태 I의 제조는,

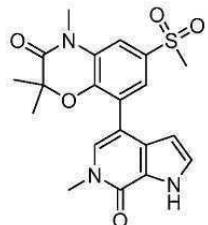
- (ib) 용매로서 메탄올 및 아세톤을 포함하는 화합물 1의 용액을 $50^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 내지 $60^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 의 온도로 가열하는 단계;
- (iib) $50^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 내지 $60^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 의 온도에서 상기 화합물 1의 용액의 용적을 감소시켜 화합물 1의 감소된 용적 용액을 형성하는 단계;
- (iiib) $55^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 내지 $65^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 의 온도를 유지하면서 상기 화합물 1의 감소된 용적 용액에 n-헵탄을 첨가하여

화합물 1의 가온 용액을 형성하는 단계 및

(ivb) 상기 화합물 1의 가온 용액을 $15^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 내지 $30^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 의 온도로 냉각시켜 형태 I을 침전시키는 단계를 포함하는, 제조 방법.

청구항 24

하기 화학식을 갖는 화합물 1:



화합물 1

의 형태 II의 제조 방법으로서, 화합물 I 및 용매를 포함하는 용액으로부터 형태 II를 침전시키는 단계를 포함하고,

상기 화합물 1의 형태 II는 $6.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $9.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $10.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $14.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $16.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $17.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $18.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $19.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 로부터 선택되는 2개 이상의 2- Θ 에서의 특징적 XRPD 피크들을 갖고, 상기 형태 II의 제조는,

(ic) 상기 화합물 1의 용액을 $50^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 내지 $60^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 의 온도로 가열하는 단계;

(iic) $50^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 내지 $60^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 의 온도에서 상기 화합물 1의 용액의 용적을 감소시켜 화합물 1의 감소된 용적 용액을 형성하는 단계;

(iiic) $55^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 내지 $65^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 의 온도를 유지하면서 상기 화합물 1의 감소된 용적 용액에 항-용매를 첨가하여 화합물 1의 가온 용액을 형성하는 단계 및

(ivc) 상기 화합물 1의 가온 용액을 $15^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 내지 $30^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ 의 온도로 냉각시켜 형태 II를 침전시키는 단계를 포함하는, 제조 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 용매는 테트라하이드로퓨란(THF), 아세톤, n-헵탄 또는 이들의 혼합물을 포함하는, 제조 방법.

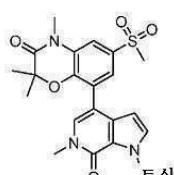
청구항 26

제24항에 있어서, 상기 침전시키는 단계는, (1) 상기 화합물 1의 용액의 온도를 감소시키는 단계, (2) 상기 화합물 1의 용액을 농축시키는 단계, (3) 상기 화합물 1의 용액에 항-용매를 첨가하는 단계 또는 (4) 이들의 임의의 조합에 의해 수행되는, 제조 방법.

청구항 27

제20항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서,

화합물 8:



화합물 8
과

염기인 B1을 반응시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 화합물 1 또는 이의 염을 제조하는 단계를 추가로 포함하는, 제조 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, B1은 알칼리금속 수산화를 염기인, 제조 방법.

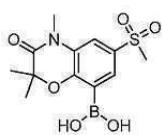
청구항 29

제27항에 있어서, 상기 화합물 8과 B1을 반응시키는 단계가 제1 용매 중에서 수행되는, 제조 방법.

청구항 30

제27항에 있어서,

화합물 7:



화합물 7 과

화합물 9:

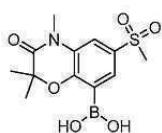


화합물 9 를

전이 금속 촉매인 P2 및 염기인 B2의 존재 하에 반응시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 화합물 8을 제조하는 단계를 추가로 포함하는, 제조 방법.

청구항 31

화합물 7:



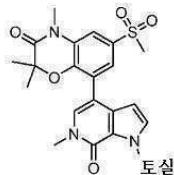
화합물 7 과

화합물 9:



화합물 9 를

전이 금속 촉매인 P2 및 염기인 B2의 존재 하에 반응시키는 단계를 포함하는, 화합물 8의 제조 방법.



화합물 8

청구항 32

제30항에 있어서, P2는 팔라듐 촉매인, 제조 방법.

청구항 33

제30항에 있어서, B2는 알칼리 금속 중탄산염 염기인, 제조 방법.

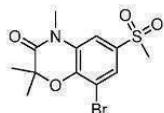
청구항 34

제30항에 있어서, 상기 화합물 7을 화합물 9와 반응시키는 단계는 제2 용매 중에서 수행되는, 제조 방법.

청구항 35

제30항에 있어서,

화합물 6:



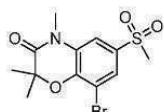
화합물 6 과

4,4',4'',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-다이옥사보롤란)을

전이 금속 촉매인 P3 및 염기인 B3의 존재 하에 반응시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 화합물 7을 제조하는 단계를 추가로 포함하는, 제조 방법.

청구항 36

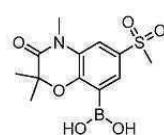
화합물 6:



화합물 6 과

4,4',4'',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-다이옥사보롤란)을

전이 금속 촉매인 P3 및 염기인 B3의 존재 하에 반응시키는 단계를 포함하는, 화합물 7의 제조 방법.



화합물 7

청구항 37

제35항에 있어서, B3은 알칼리 금속 아세테이트 염기인, 제조 방법.

청구항 38

제35항에 있어서, 상기 화합물 6과 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-다이옥사보롤란)을 반응시키는 단계가 제3 용매 중에서 수행되는, 제조 방법.

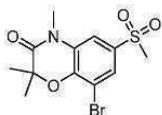
청구항 39

제35항에 있어서, 상기 화합물 6과 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-다이옥사보롤란)을 반응시키는 단계가 70°C±3°C 내지 90°C±3°C의 온도에서 수행되는, 제조 방법.

청구항 40

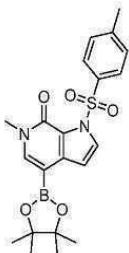
제27항에 있어서,

화합물 6:



화합물 6 과

화합물 15:



화합물 15 를

전이 금속 촉매인 P4 및 염기인 B4의 존재 하에 반응시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 화합물 8을 제조하는 단계를 추가로 포함하는, 제조 방법.

청구항 41

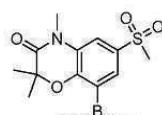
제40항에 있어서, P4는 팔라듐 촉매인, 제조 방법.

청구항 42

제40항에 있어서, 상기 화합물 6과 화합물 15를 반응시키는 단계가 제4 용매 중에서 수행되는, 제조 방법.

청구항 43

화합물 7:



화합물 7

인 화합물 또는 이의 염.

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 BRD2, BRD3, BRD4 및 BRD-t와 같은 BET 단백질의 저해제인 2,2,4-트라이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]파리딘-4-일)-6-(메틸설폰일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온의 결정질 고체 형태(이의 제조 방법을 포함), 및 이의 제조에서의 중간체에 관한 것이며, 여기서 화합물은 암과 같은 질환의 치료에서 유용하다.

배경 기술

[0002] 진핵생물 유기체의 게놈은 세포 핵 내에서 고도로 조직화된다. DNA는 히스톤 단백질 코어 주변을 둘러쌈으로써 염색질 내로 패키징되어 뉴클레오솜을 형성한다. 이를 뉴클레오솜은 응집에 의해 추가로 압축되고, 폴딩되어 고도로 응집된 염색질 구조를 형성한다. 다양한 상이한 상태의 응집이 가능하며, 이 구조의 팽팽함은 세포 주기 동안 변화고, 세포 분할 과정 동안에 가장 압축된다. 염색질 구조는 DNA에 대한 단백질 접근을 조절함으로써 유전자 전사를 조절하는 데 중요한 역할을 한다. 염색질 구조는 코어 뉴클레오솜 구조를 지나서 연장되는, 주로 히스톤 H3 및 H4의 꼬리 내에서 히스톤 단백질에 대한 일련의 번역후 변형에 의해 제어된다. 이를 가역적 변형은 아세틸화, 메틸화, 인산화, 유비퀴틴화 및 수모일화(SUMOylation)를 포함한다. 이를 후성적 마크는 히스톤 꼬리 내에서 특정 잔기를 변형시키는 특정 효소에 의해 기록되고 지워짐으로써, 후성적 암호를 형성한다. 다른 핵 단백질은 이를 마크에 결합하고, 염색질 구조 및 유전자 전사의 조절을 통해 이 정보에 의해 구체화되는 결과를 달성한다. 신경퇴행성 장애, 대사 질환, 염증 및 암과 같은 질환에서 비정상 히스톤 마크를 야기하는 후성적 변형자 및 조절자를 암호화하는 유전자에 대한 유전자 변화와 관련된 증가된 증거가 있다.

[0003] 변형이 DNA와 히스톤 단백질 사이의 상호작용을 약화시켜서, 전사 기작에 의해 DNA에 대한 더 큰 접근을 허용하기 때문에 히스톤 아세틸화는 전형적으로 유전자 전사의 활성화와 관련된다. 특정 단백질은 후성적 암호를 "판독하기 위해" 히스톤 내에서 아세틸화된 라이신 잔기에 결합한다. 브로모도메인으로 불리는 고도로 보존된 단백질 모듈은 히스톤 및 다른 단백질 상에서 아세틸화된 라이신 잔기에 결합한다. 인간 게놈에서 60개 초과의 브로모도메인-함유 단백질이 있다.

[0004] 단백질을 함유하는 브로모도메인의 BET(브로모도메인 및 말단 외부) 패밀리는 히스톤 및 다른 단백질의 아세틸화된 라이신 잔기에 결합할 수 있는 텐덤(tandem) N-말단의 브로모도메인을 함유하는 보존된 구조적 조직체를 공유하는 4가지 단백질(BRD2, BRD3, BRD4 및 BRD-t)을 포함한다. BRD2, BRD3 및 BRD4는 편재하여 발현되는 반면, BRDt는 생식 세포로 제한된다. BRD 단백질은 유전자 전사를 조절하고 세포 성장을 제어함에 있어서 필수적이지만, 중복되지 않는 역할을 한다. BET 단백질은 매개체, PAFc 및 유전자 전사의 다수 양상을 조절하는 우수한 신장 복합체를 포함하는 거대 단백질 복합체와 관련된다. BRD2 및 BRD4 단백질은 유사분열 동안 염색체와의 복합체로 남아있는 것으로 나타났고, 세포 주기를 개시하는 사이클린 D 및 c-Myc를 포함하는 중요한 유전자의 전사를 촉진시키는 데 필요하다(Mochizuki J Biol. Chem. 2008 283:9040-9048). BRD4는 RNA 중합효소 II의 인산화를 초래하고 생산적 유전자 전사 및 신장을 자극하는 유도성 유전자의 프로모터에 대한 단백질 전사 신장 인자 B 복합체를 동원하는 데 필수적이다(Jang et al. Mol. Cell 2005 19:523-534). 일부 예에서, BRD4의 키나제 활성은 RNA 중합효소 II를 직접적으로 인산화시키고 활성화시킬 수 있다(Devaiah et al. PNAS 2012 109:6927-6932). BRD4가 없는 세포는 세포 주기를 통해 손상된 진행을 나타낸다. BRD2 및 BRD3은 활동성으로 전사된 유전자를 따라서 히스톤과 결합하는 것으로 보고되며, 전사 신장을 용이하게 하는 데 연루될 수 있다(Leroy et al. Mol. Cell. 2008 30:51-60). 아세틸화된 히스톤에 추가로, BET 단백질은 NF-kB 및 GATA1의 RelA 서브유닛을 포함하는 아세틸화된 전사 인자에 선택적으로 결합함으로써 이들 단백질의 전사 활성을 직접적으로 조절하여 염증 및 조혈 분화에 연루된 유전자 발현을 제어하는 것으로 나타났다(Huang et al. Mol. Cell. Biol. 2009 29:1375-1387; Lamonica Proc. Natl. Acad. Sci. 2011 108:E159-168).

[0005] 신규한 융합 종양유전자는 BRD-NUT를 아데노 BRD3 또는 BRD4와 함께 NUT(고환 내 핵 단백질(nuclear protein in testes))를 수반하는 반복 전좌는 상피 신생물의 고도로 악성인 형태에서 발견된다(French et al, Cancer Research 2003 63:304-307; French et al, Journal of Clinical Oncology 2004 22:4135-4139). 이 종양유전자의 선택적 절제는 정상 세포 분화를 회복시키며, 종양형성 표현형을 반전시킨다(Filippakopoulos et al, Nature 2010 468:1068-1073). BRD2, BRD3 및 BRD4의 유전자 넉다운은 매우 다수의 혈액학적 그리고 고형 종양 세포의 성장 및 생존능력을 손상시키는 것으로 나타났다(Zuber et al, Nature 2011 478:524-528; Delmore et al, Cell 2011 146:904-917). 암에서의 역할 이외에, BET 단백질은 박테리아 시험감염에 대한 염증 반응을 조절하며, 그리고 BRD2 저차형태(hypomorph) 마우스 모델은 극적으로 더 낮은 수준의 염증 사이토카인 및 비만 유도 당뇨병으로부터의 보호를 나타내었다(Wang et al Biochem J. 2009 425:71-83; Belkina et al. J. Immunol 2013). 추가로, 일부 바이러스는 바이러스 복제 과정의 부분으로서 숙주 세포 염색질에 그들의 게놈을 테더링하기 위한 BET 단백질의 용도 또는 바이러스 유전자 전사 및 억제를 용이하게 하기 위한 BET 단백질의 용도를 생성한다(You et al, Cell 2004 117:349-60; Zhu et al, Cell Reports 2012 2:807-816).

[0006] BET 단백질의 저해제는 현재 개발 중이다. 예시적인 BET 단백질 저해제는, 예를 들어, 미국 특허 출원 공개 제2014/0275030호; 제2015/0011540호; 제2015/0148375호; 제2015/0148342호; 제2015/0148372호; 제2015/0175604호; 및 제2016/007572호에 개시되어 있다. 특히, BET-저해 화합물 2,2,4-트라이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-페롤로[2,3-c]페리딘-4-일)-6-(메틸설폰일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온은 제2015/0307493호에 기재되어 있다. 약물의 개발을 위해, 이는 전형적으로 그의 제조, 정제, 재현성, 안정성, 생물학적 이용 가능성 및 다른 특징에 대해 바람직한 특성을 갖는 약물의 형태를 사용하는 것이 유리하다. 따라서, 본 명세서에 제공된 화합물의 고체 결정질 형태는 질환 치료를 위한 BET 저해제의 개발에 대한 진행 중인 필요를 충족시키게 한다.

발명의 내용

[0007] 본 출원은 특히, BET 단백질의 저해제의 결정질 고체 형태를 제공하되, 저해제는 2,2,4-트라이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-페롤로[2,3-c]페리딘-4-일)-6-(메틸설폰일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온이다.

[0008] 본 출원은 또한 2,2,4-트라이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-페롤로[2,3-c]페리딘-4-일)-6-(메틸설폰일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온의 결정질 고체 형태 및 적어도 1종의 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

- [0009] 본 출원은 또한 BET 단백질의 활성과 관련된 질환 및 장애의 치료에서 2,2,4-트라이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-페롤로[2,3-c]페리딘-4-일)-6-(메틸설폰일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온의 결정질 고체 형태를 이용하는 방법을 제공한다.
- [0010] 추가로, 본 출원은 2,2,4-트라이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-페롤로[2,3-c]페리딘-4-일)-6-(메틸설폰일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온 및 이의 결정질 고체 형태의 제조 방법을 제공한다.
- [0011] 더 나아가, 본 출원은 2,2,4-트라이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-페롤로[2,3-c]페리딘-4-일)-6-(메틸설폰일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온의 합성에서 유용한 중간체 화합물 및 이들의 제조 방법을 제공한다.
- [0012] 하나 이상의 실시형태의 상세한 설명을 이하의 설명에 제시한다. 다른 특징, 목적 및 이점은 설명으로부터 그리고 청구범위로부터 명백할 것이다.

도면의 간단한 설명

[0013] 도 1은 화학식 I의 형태 I의 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 도시한 도면.

도 2는 화학식 I의 형태 I의 시차주사 열량측정법(DSC) 써모그램을 도시한 도면.

도 3은 화학식 I의 형태 I의 열중량 분석(TGA) 써모그램을 도시한 도면.

도 4는 화합물 1의 형태 II의 XRPD 패턴을 도시한 도면.

도 5는 화합물 1의 형태 II의 DSC 써모그램을 도시한 도면.

도 6은 화합물 1의 형태 II의 TGA 써모그램을 도시한 도면.

도 7은 화합물 1의 형태 Ia의 XRPD 패턴을 도시한 도면.

도 8은 화합물 1의 형태 III의 XRPD 패턴을 도시한 도면.

도 9는 화합물 1의 형태 IV의 XRPD 패턴을 도시한 도면.

도 10은 화합물 1의 형태 V의 XRPD 패턴을 도시한 도면.

도 11은 화합물 1의 형태 Va의 XRPD 패턴을 도시한 도면.

도 12는 화합물 1의 형태 VI의 XRPD 패턴을 도시한 도면.

도 13은 화합물 1의 형태 VII의 XRPD 패턴을 도시한 도면.

도 14는 화합물 1의 형태 VIII의 XRPD 패턴을 도시한 도면.

도 15는 화합물 1의 형태 IX의 XRPD 패턴을 도시한 도면.

도 16은 화합물 1의 형태 X의 XRPD 패턴을 도시한 도면.

도 17은 화합물 1의 형태 XI의 XRPD 패턴을 도시한 도면.

도 18은 화합물 1의 형태 XII의 XRPD 패턴을 도시한 도면.

도 19는 화합물 1의 형태 XIII의 XRPD 패턴을 도시한 도면.

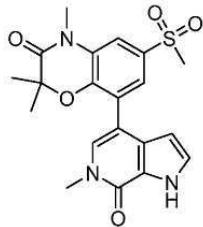
도 20은 화합물 1의 형태 XIV의 XRPD 패턴을 도시한 도면.

도 21은 화합물 1의 형태 XV의 XRPD 패턴을 도시한 도면.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014] 결정질 형태 및 이들의 제조 방법

[0015] 본 출원은 특히 BET 단백질의 저해제의 결정질 고체 형태를 제공하되, 저해제는 본 명세서에서 "화합물 1"로서 지칭되는 2,2,4-트라이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-페롤로[2,3-c]페리딘-4-일)-6-(메틸설폰일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(이하 참조)이다:



화합물 1

[0016]

전형적으로, 동일한 물질의 상이한 결정질 형태는, 예를 들어, 흡습성, 용해도, 안정성 등에 관해 상이한 벌크 특성을 가진다. 고용점을 갖는 형태는 종종 고체 형태를 함유하는 장기간 보관 수명의 약물 제형에서 유리한 양호한 열역학적 안정성을 가진다. 더 낮은 용점을 갖는 형태는 종종 열역학적으로 덜 안정하지만, 그들이 증가된 수 용해도를 갖고, 증가된 약물 생물학적 이용 가능성으로 전환되는 점에서 유리하다. 약하게 흡습성인 형태는 그들의 안정성이 열 및 습도에 대해 바람직하고, 긴 저장 동안의 분해에 대해 저항성이다. 무수 형태가 종종 바람직한데, 그들이 용매 또는 물 함량을 달리하는 것에 기인하는 중량 또는 조성의 변화에 대한 우려 없이 지속적으로 제조될 수 있기 때문이다. 반면에, 수화된 또는 용매화된 형태는 그들이 흡성성이 될 가능성이 적기 때문에 그리고 저장 조건 하에서 습도에 대해 개선된 안정성을 나타낼 수 있다는 점에서 유리할 수 있다.

[0018]

본 발명의 결정질 고체 형태는 용매, 예컨대, 물(예를 들어, 수화된 형태)을 포함할 수 있거나 또는 물 및 용매가 실질적으로 없을 수 있다(예를 들어, 무수물을 형성). 일부 실시형태에서, 결정질 고체 형태는 무수물이다. 추가 실시형태에서, 결정질 고체 형태는 수화된다.

[0019]

화합물 1은 이하에 그리고 실시예에서 기재하는 형태 I로서 지칭하는 고체 결정질 형태에서 얻을 수 있다. 실험 데이터는 형태 I이 무수물이라는 것을 나타낸다. 형태 I은 그의 XRPD 패턴 및 다른 고체 상태 특징에 의해 특성 규명된다. 일부 실시형태에서, 형태 I은 약 12.7°에서 2-θ에서의 특징적 XRPD 피크를 가진다. 일부 실시형태에서, 형태 I은 약 8.7, 약 9.8 및 약 12.7°로부터 선택되는 1개 이상의 2-θ에서의 특징적 XRPD 피크를 가진다. 일부 실시형태에서, 형태 I은 약 8.7, 약 9.8, 약 12.7, 약 21.4, 및 약 23.3°로부터 선택되는 1개 이상의 2-θ에서의 특징적 XRPD 피크를 가진다.

[0020]

일부 실시형태에서, 형태 I은 약 8.7, 약 9.8, 약 12.7, 약 21.4, 및 약 23.3°로부터 선택되는 2개 이상의 2-θ에서의 특징적 XRPD 피크를 가진다.

[0021]

일부 실시형태에서, 형태 I은 약 8.7, 약 9.8, 약 11.6, 약 12.7, 약 14.7, 약 15.7, 약 20.0, 약 21.4, 약 23.3, 및 약 27.1°로부터 선택되는 2개 이상의 2-θ에서의 특징적 XRPD 피크를 가진다.

[0022]

일부 실시형태에서, 형태 I은 약 8.7, 약 9.8, 약 11.6, 약 12.7, 약 14.7, 약 15.7, 약 20.0, 약 21.4, 약 23.3, 및 약 27.1°로부터 선택되는 3개 이상의 2-θ에서의 특징적 XRPD 피크를 가진다.

[0023]

일부 실시형태에서, 형태 I은 약 8.7, 약 9.8, 약 11.6, 약 12.7, 약 14.7, 약 15.7, 약 20.0, 약 21.4, 약 23.3, 및 약 27.1°로부터 선택되는 4개 이상의 2-θ에서의 특징적 XRPD 피크를 가진다.

[0024]

일부 실시형태에서, 형태 I은 도 1에 나타낸 바와 같은 XRPD 패턴을 실질적으로 가진다.

[0025]

일부 실시형태에서, 형태 I은 약 266°C의 온도에서 흡열 피크에 의해 특성규명되는 DSC 써모그램을 가진다. 일부 실시형태에서, 형태 I은 도 2에 나타내는 바와 같은 DSC 써모그램을 실질적으로 가진다.

[0026]

일부 실시형태에서, 형태 I은 도 3에 나타내는 바와 같은 TGA 써모그램을 실질적으로 가진다.

[0027]

형태 I은 일반적으로 화합물 1 및 용매를 포함하는 용액으로부터 형태 I을 침전시킴으로써 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 용매는 메탄올, 아세톤, n-헵탄, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 예를 들어, 형태 I은 화합물 1 및 아세톤을 포함하는 용액으로부터 형태 I을 침전시킴으로써 제조될 수 있다. 형태 I의 제조는 아세톤 중에서 화합물 1의 포화 용액에 화합물 1을 첨가하는 단계 및 얻어진 용액을 약 3일 동안 약 25°C에서 교반시키는 단계를 포함할 수 있다.

[0028]

일부 실시형태에서, 형태 I을 침전시키는 것은 (1) 화합물 1의 용액(예를 들어, 승온에서 화합물 1의 용액) 온도를 감소시키는 것, (2) 화합물 1 용액을 농축시키는 것, (3) 화합물 1 용액에 항-용매를 첨가하는 것, 또는 이들의 임의의 조합에 의해 수행된다. 일부 실시형태에서, 침전시키는 것은 화합물 1의 용액에 항-용매를 첨가함으로써 수행되며, 상기 화합물 1의 용액은 양성자성 용매 및 비양성자성 용매를 포함한다. 일부

실시형태에서, 양성자성 용매는 메탄올이고, 비양성자성 용매는 아세톤이고, 항-용매는 n-헵탄이다. 일부 실시 형태에서, 형태 I의 침전은 화합물 1의 용액에 n-헵탄을 첨가함으로써 수행되되, 상기 화합물 1의 용액은 메탄올 및 아세톤을 포함한다.

- [0029] 일부 실시형태에서, 형태 I의 제조는 하기 단계들을 포함한다:
- [0030] (ia) 화합물 1의 용액을 약 50°C 내지 약 60°C의 온도로 가열하는 단계;
- [0031] (iia) 약 50°C 내지 약 60°C의 온도에서 화합물 1 용액의 용적을 감소시켜 화합물 1의 감소된-용적 용액을 형성하는 단계;
- [0032] (iiia) 약 55°C 내지 약 65°C의 온도를 유지하면서 화합물 1의 감소된 용적 용액에 항-용매를 첨가하여 화합물 1의 가온 용액을 형성하는 단계; 및
- [0033] (iva) 화합물 1의 가온 용액을 약 15°C 내지 약 30°C의 온도로 냉각시켜 형태 I을 침전시키는 단계.
- [0034] 일부 실시형태에서, 형태 I의 제조는 하기 단계들을 포함한다:
- [0035] (ib) 화합물 1의 용액을 약 50°C 내지 약 60°C의 온도로 가열하는 단계로서, 상기 용액은 용매로서 메탄올 및 아세톤을 포함하는, 상기 가열하는 단계;
- [0036] (iib) 약 50°C 내지 약 60°C의 온도에서 화합물 1의 용액의 용적을 감소시켜 화합물 1의 감소된 용적 용액을 형성하는 단계;
- [0037] (iiib) 약 55°C 내지 약 65°C의 온도를 유지하면서 화합물 1의 감소된 용적 용액에 n-헵탄을 첨가하여 화합물 1의 가온 용액을 형성하는 단계; 및
- [0038] (ivb) 화합물 1의 가온 용액을 약 15°C 내지 약 30°C의 온도로 냉각시켜 형태 I을 침전시키는 단계.
- [0039] 화합물 1은 또한 이하에 그리고 실시예에서 기재하는 형태 II로서 지칭되는 결정질 형태로서 얻을 수 있다. 실험 데이터는 형태 II가 무수물이라는 것을 나타낸다. 형태 II는 그의 XRPD 패턴 및 다른 고체 상태 특징에 의해 특성규명된다. 일부 실시형태에서, 형태 II는 약 17.0°에서 2-θ에서의 특징적 XRPD 피크를 가진다. 일부 실시 형태에서, 형태 II는 약 17.0 내지 약 19.3°로부터 선택되는 1개 이상의 2-θ에서의 특징적 XRPD 피크를 가진다. 일부 실시형태에서, 형태 II는 약 16.2, 약 17.0, 내지 약 19.3°로부터 선택되는 1개 이상의 2-θ에서의 특징적 XRPD 피크를 가진다.
- [0040] 일부 실시형태에서, 형태 II는 약 6.7, 약 9.5, 약 10.5, 약 14.8, 약 16.2, 약 17.0, 약 18.8, 내지 약 19.3°로부터 선택되는 2개 이상의 2-θ에서의 특징적 XRPD 피크를 가진다.
- [0041] 일부 실시형태에서, 형태 II는 약 6.7, 약 9.5, 약 10.5, 약 14.8, 약 16.2, 약 17.0, 약 18.8, 내지 약 19.3°로부터 선택되는 3개 이상의 2-θ에서의 특징적 XRPD 피크를 가진다.
- [0042] 일부 실시형태에서, 형태 II는 약 6.7, 약 9.5, 약 10.5, 약 14.8, 약 16.2, 약 17.0, 약 18.8, 내지 약 19.3°로부터 선택되는 2-θ에 대해 4 이상의 특징적 XRPD 피크를 가진다.
- [0043] 일부 실시형태에서, 형태 II는 도 4에 나타내는 바와 같은 XRPD 패턴을 실질적으로 가진다.
- [0044] 일부 실시형태에서, 형태 II는 약 268°C의 온도에서의 흡열 피크를 특징으로 하는 DSC 썬모그램을 가진다. 일부 실시형태에서, 형태 II는 도 5에 나타내는 바와 같은 DSC 썬모그램을 실질적으로 가진다.
- [0045] 일부 실시형태에서, 형태 II는 도 6에 나타내는 바와 같은 TGA 썬모그램을 실질적으로 가진다.
- [0046] 형태 II는 일반적으로 화합물 I 및 용매를 포함하는 용액으로부터 형태 II를 침전시킴으로써 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 용매는 테트라하이드로퓨란(THF), 아세톤, n-헵탄, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 형태 II를 침전시키는 단계는 (1) 화합물 1 용액의 온도를 감소시키는 것, (2) 화합물 1의 용액을 농축시키는 것, (3) 화합물 1의 용액에 항-용매를 첨가하는 것, 또는 이들의 임의의 조합에 의해 수행된다. 일부 실시형태에서, 형태 II를 침전시키는 것은 화합물 1의 용액에 항-용매를 첨가함으로써 수행되되, 상기 용액은 에터 용매 및 비양성자성 용매를 포함한다. 일부 실시형태에서, 에터 용매는 THF이고, 비양성자성 용매는 아세톤이며, 항-용매는 n-헵탄이다. 일부 실시형태에서, 형태 II를 침전시키는 것은 화합물 1의 용액에 n-헵탄을 첨가함으로써 수행되되, 화합물 1의 상기 용액은 THF 및 아세톤을 포함한다.
- [0047] 일부 실시형태에서, 형태 II의 제조는 하기 단계들을 포함한다:

- [0048] (ic) 화합물 1의 용액을 약 50°C 내지 약 60°C의 온도로 가열하는 단계;
- [0049] (iic) 약 50°C 내지 약 60°C의 온도에서 화합물 1의 용액의 용적을 감소시켜 화합물 1의 감소된 용적 용액을 형성하는 단계;
- [0050] (iiic) 약 55°C 내지 약 65°C의 온도를 유지하면서 화합물 1의 감소된 용적 용액에 항-용매를 첨가하여 화합물 1의 가온 용액을 형성하는 단계; 및
- [0051] (ivc) 화합물 1의 가온 용액을 약 15°C 내지 약 30°C의 온도로 냉각시켜 형태 II를 침전시키는 단계.
- [0052] 일부 실시형태에서, 형태 II의 제조는 하기 단계들을 포함한다:
- [0053] (id) 화합물 1의 용액을 약 50°C 내지 약 60°C의 온도로 가열하는 단계로서, 상기 용액은 용매로서 THF 및 아세톤을 포함하는, 상기 가열하는 단계;
- [0054] (iid) 약 50°C 내지 약 60°C의 온도에서 화합물 1의 용액의 용적을 감소시켜 화합물 1의 감소된 용적 용액을 형성하는 단계;
- [0055] (ieid) 온도를 약 55°C 내지 약 65°C로 유지하면서 n-헵탄을 화합물 1의 감소된 용적 용액에 첨가하는 하여 화합물 1의 가온 용액을 형성하는 단계; 및
- [0056] (ived) 화합물 1의 가온 용액을 약 15°C 내지 약 30°C의 온도로 냉각시켜 형태 II를 침전시키는 단계.
- [0057] 화합물 1은 또한 이하에 그리고 실시예에 기재하는 형태 Ia, III, IV, V, Va, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV 및 XV로서 지칭되는 고체 결정질 형태에서 얻을 수 있다. 형태 Ia, III, IV, V, Va, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV 및 XV는 그들의 XRPD 패턴 및 다른 고체 상태 특징에 의해 특성규명된다.
- [0058] 일부 실시형태에서, 형태 Ia은 약 8.8, 약 10.0, 약 11.7, 약 12.8, 내지 약 13.5°로부터 선택되는 1개 이상의 2-θ에서의 특징적 XRPD 피크를 가진다. 일부 실시형태에서, 형태 Ia는 약 8.8, 약 10.0, 약 11.7, 약 12.8, 약 13.5, 약 20.0, 약 21.5, 약 22.6, 및 약 23.3°로부터 선택되는 1개 이상의 2-θ에서의 특징적 XRPD 피크를 가진다. 일부 실시형태에서, 형태 Ia는 도 7에 나타내는 바와 같은 XRPD 패턴을 실질적으로 가진다.
- [0059] 일부 실시형태에서, 형태 III은 약 7.8, 약 12.4, 약 13.1, 약 15.2, 내지 약 15.5°로부터 선택되는 1개 이상의 2-θ에서의 특징적 XRPD 피크를 가진다. 일부 실시형태에서, 형태 III은 약 7.8, 약 12.4, 약 13.1, 약 15.2, 약 15.5, 약 16.9, 약 17.5, 및 약 20.3°로부터 선택되는 1개 이상의 2-θ에서의 특징적 XRPD 피크를 가진다. 일부 실시형태에서, 형태 III은 도 8에 나타내는 바와 같은 XRPD 패턴을 실질적으로 가진다.
- [0060] 일부 실시형태에서, 형태 IV는 약 11.2, 약 16.3, 약 18.7, 및 약 22.1°로부터 선택되는 1개 이상의 2-θ에서의 특징적 XRPD 피크를 가진다. 일부 실시형태에서, 형태 IV는 도 9에 나타내는 바와 같은 XRPD 패턴을 실질적으로 가진다.
- [0061] 일부 실시형태에서, 형태 V는 약 8.2, 약 8.5, 약 14.1, 약 16.3, 내지 약 17.1°로부터 선택되는 1개 이상의 2-θ에서의 특징적 XRPD 피크를 가진다. 일부 실시형태에서, 형태 V는 약 8.2, 약 8.5, 약 14.1, 약 16.3, 약 17.1, 약 18.9, 약 19.8, 약 21.8, 및 약 22.7°로부터 선택되는 1개 이상의 2-θ에서의 특징적 XRPD 피크를 가진다. 일부 실시형태에서, 형태 V는 도 10에 나타내는 바와 같은 XRPD 패턴을 실질적으로 가진다.
- [0062] 일부 실시형태에서, 형태 Va는 약 8.7, 약 16.5, 약 17.3, 약 19.9, 및 약 21.6°로부터 선택되는 1개 이상의 2-θ에서의 특징적 XRPD 피크를 가진다. 일부 실시형태에서, 형태 Va는 도 11에 나타내는 바와 같은 XRPD 패턴을 실질적으로 가진다. 일부 실시형태에서, 형태 Va는 약 133°C 온도에서의 흡열 피크, 약 267°C 온도에서의 흡열 피크, 또는 이들의 조합을 특징으로 하는 DSC 써모그램을 가진다.
- [0063] 일부 실시형태에서, 형태 VI은 약 8.5, 약 9.6, 약 11.4, 및 약 12.1°로부터 선택되는 1개 이상의 2-θ에서의 특징적 XRPD 피크를 가진다. 일부 실시형태에서, 형태 VI은 약 8.5, 약 9.6, 약 11.4, 약 12.1, 약 13.5, 약 14.5, 약 15.2, 약 17.1, 약 17.7, 약 18.1, 약 19.2, 및 약 20.7°로부터 선택되는 1개 이상의 2-θ에서의 특징적 XRPD 피크를 가진다. 일부 실시형태에서, 형태 VI은 도 12에 나타내는 바와 같은 XRPD 패턴을 실질적으로 가진다.
- [0064] 일부 실시형태에서, 형태 VII은 약 9.9, 약 12.2, 약 14.8, 내지 약 15.7°로부터 선택되는 1개 이상의 2-θ에서의 특징적 XRPD 피크를 가진다. 일부 실시형태에서, 형태 VII은 약 9.9, 약 12.2, 약 14.8, 약 15.7, 약 17.0, 약 17.5, 내지 약 18.8°로부터 선택되는 1개 이상의 2-θ에서의 특징적 XRPD 피크를 가진다. 일부 실시

형태에서, 형태 VII은 도 13에 나타내는 바와 같은 XRPD 패턴을 실질적으로 가진다. 일부 실시형태에서, 형태 VII은 약 126°C 온도에서의 흡열 피크, 약 256°C 온도에서의 흡열 피크, 약 260°C 온도에서의 발열 피크, 약 267°C 온도에서의 흡열 피크, 또는 이들의 조합을 특징으로 하는 DSC 써모그램을 가진다.

[0065] 일부 실시형태에서, 형태 VIII은 약 8.1, 약 8.5, 약 16.2, 내지 약 17.0°로부터 선택되는 1개 이상의 2-θ에서의 특징적 XRPD 피크를 가진다. 일부 실시형태에서, 형태 VIII은 약 8.1, 약 8.5, 약 16.2, 약 16.6, 약 17.0, 약 17.5, 약 18.0, 약 18.9, 약 19.6, 및 약 20.1°로부터 선택되는 1개 이상의 2-θ에서의 특징적 XRPD 피크를 가진다. 일부 실시형태에서, 형태 VIII은 도 14에 나타내는 바와 같은 XRPD 패턴을 실질적으로 가진다. 일부 실시형태에서, 형태 VIII은 약 145°C 온도에서의 흡열 피크, 약 265°C 온도에서의 흡열 피크, 또는 이들의 조합을 특징으로 하는 DSC 써모그램을 가진다.

[0066] 일부 실시형태에서, 형태 IX는 약 8.6, 약 9.1, 약 11.4, 약 13.4, 내지 약 15.2°로부터 선택되는 1개 이상의 2-θ에서의 특징적 XRPD 피크를 가진다. 일부 실시형태에서, 형태 IX는 약 8.6, 약 9.1, 약 11.4, 약 13.4, 약 15.2, 약 18.2, 약 22.1, 약 22.8, 및 약 23.9°로부터 선택되는 1개 이상의 2-θ에서의 특징적 XRPD 피크를 가진다. 일부 실시형태에서, 형태 IX는 도 15에 나타내는 바와 같은 XRPD 패턴을 실질적으로 가진다.

[0067] 일부 실시형태에서, 형태 X은 약 14.9, 약 15.3, 약 15.8, 내지 약 17.0°로부터 선택되는 1개 이상의 2-θ에서의 특징적 XRPD 피크를 가진다. 일부 실시형태에서, 형태 X은 약 14.9, 약 15.3, 약 15.8, 약 17.0, 약 17.7, 약 18.3, 내지 약 19.7°로부터 선택되는 1개 이상의 2-θ에서의 특징적 XRPD 피크를 가진다. 일부 실시형태에서, 형태 X은 도 16에 나타내는 바와 같은 XRPD 패턴을 실질적으로 가진다. 일부 실시형태에서, 형태 X은 약 121°C 온도에서의 흡열 피크, 약 267°C 온도에서의 흡열 피크, 또는 이들의 조합을 특징으로 하는 DSC 써모그램을 가진다.

[0068] 일부 실시형태에서, 형태 XI은 약 8.9, 약 12.8, 약 18.0, 약 21.5, 약 22.6, 및 약 23.3°로부터 선택되는 1개 이상의 2-θ에서의 특징적 XRPD 피크를 가진다. 일부 실시형태에서, 형태 XI은 도 17에 나타내는 바와 같은 XRPD 패턴을 실질적으로 가진다.

[0069] 일부 실시형태에서, 형태 XII은 약 5.6, 약 11.7, 약 13.8, 내지 약 14.5°로부터 선택되는 1개 이상의 2-θ에서의 특징적 XRPD 피크를 가진다. 일부 실시형태에서, 형태 XII은 약 5.6, 약 11.7, 약 13.8, 약 14.5, 약 16.9, 약 17.7, 내지 약 18.7°로부터 선택되는 1개 이상의 2-θ에서의 특징적 XRPD 피크를 가진다. 일부 실시형태에서, 형태 XII은 약 5.6, 약 11.7, 약 13.8, 약 14.5, 약 16.9, 약 17.7, 약 18.7, 약 23.5, 약 24.6, 약 34.3, 약 44.2 및 44.6°로부터 선택되는 1개 이상의 2-θ에서의 특징적 XRPD 피크를 가진다. 일부 실시형태에서, 형태 XII은 도 18에 나타내는 바와 같은 XRPD 패턴을 실질적으로 가진다. 일부 실시형태에서, 형태 XII은 약 264°C 온도에서의 흡열 피크를 특징으로 하는 DSC 써모그램을 가진다.

[0070] 일부 실시형태에서, 형태 XIII은 약 5.7, 약 8.6, 약 9.8, 내지 약 11.8°로부터 선택되는 1개 이상의 2-θ에서의 특징적 XRPD 피크를 가진다. 일부 실시형태에서, 형태 XIII은 약 5.7, 약 8.6, 약 9.8, 약 11.8, 약 12.6, 약 13.4, 약 14.1, 약 14.8, 약 16.6, 내지 약 19.1°로부터 선택되는 1개 이상의 2-θ에서의 특징적 XRPD 피크를 가진다. 일부 실시형태에서, 형태 XIII은 도 19에 나타내는 바와 같은 XRPD 패턴을 실질적으로 가진다. 일부 실시형태에서, 형태 XIII은 267°C 온도에서의 흡열 피크를 특징으로 하는 DSC 써모그램을 가진다.

[0071] 일부 실시형태에서, 형태 XIV는 약 4.0, 약 11.2, 약 11.9, 약 14.1, 약 14.8, 내지 약 15.9°로부터 선택되는 1개 이상의 2-θ에서의 특징적 XRPD 피크를 가진다. 일부 실시형태에서, 형태 XIV는 도 20에 나타내는 바와 같은 XRPD 패턴을 실질적으로 가진다. 일부 실시형태에서, 형태 XIV는 267°C 온도에서의 흡열 피크를 특징으로 하는 DSC 써모그램을 가진다.

[0072] 일부 실시형태에서, 형태 XV는 약 7.4, 약 9.6, 약 12.4, 약 13.4, 내지 약 15.5°로부터 선택되는 1개 이상의 2-θ에서의 특징적 XRPD 피크를 가진다. 일부 실시형태에서, 형태 XV는 약 7.4, 약 9.6, 약 12.4, 약 13.4, 약 15.5, 약 16.9, 약 17.7, 약 19.0, 약 19.5, 약 20.6, 및 약 22.5°로부터 선택되는 1개 이상의 2-θ에서의 특징적 XRPD 피크를 가진다. 일부 실시형태에서, 형태 XV는 도 21에 나타내는 바와 같은 XRPD 패턴을 실질적으로 가진다. 일부 실시형태에서, 형태 XV는 약 85°C 온도에서의 흡열 피크, 약 172°C 온도에서의 흡열 피크, 약 192°C 온도에서의 발열 피크, 약 268°C 온도에서의 흡열 피크, 또는 이들의 조합을 특징으로 하는 DSC 써모그램을 가진다.

[0073] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 어구 "고체 형태"는 비정질 상태 또는 결정질 상태("결정질 형태" 또는 "결정 질 고체" 또는 "결정질 고체 형태") 중 하나인 본 명세서에 제공된 화합물을 지칭하며, 이에 의해 결정질 상태

의 본 명세서에 제공된 화합물은 선택적으로 결정질 격자, 예를 들어, 용매화된 또는 수화된 결정질 형태를 형성하기 위한, 결정질 격자 내의 용매 또는 물을 포함할 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "수화된"은 결정질 격자에서 물 분자를 포함하는 결정질 형태를 지칭하는 것을 의미한다. "수화된" 결정질 형태의 예는 반수화물, 일수화물, 이수화물 등을 포함한다. 다른 수화된 형태, 예컨대, 채널 수화물 등이 또한 상기 용어의 의미 내에 포함된다.

[0074] 본 명세서에 제공되는 화합물(예를 들어, 화합물 1)의 상이한 결정질 형태는 X-선 분말 회절(XRPD), 시차주사 열량측정법(DSC), 및/또는 열중량 분석(TGA)에 의해 특성규명된다. 반사(피크)의 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴은 전형적으로 특정 결정질 형태의 지문을 고려한다. XRPD 피크의 상대적 강도는 특히 샘플 제조 기법, 결정 크기 분포, 사용되는 다양한 필터, 샘플 장착 절차 및 사용되는 특정 기기에 따라서 크게 다를 수 있다는 것은 잘 공지되어 있다. 일부 예에서, 새로운 피크가 관찰될 수 있거나 또는 존재하는 피크는 기기 또는 설정 유형(예를 들어, Ni 필터가 사용되는지 아닌지의 여부)에 따라서 사라질 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "피크" 또는 "특징적 피크"는 최대 피크 높이/강도의 적어도 약 3%의 상대적 높이/강도를 갖는 반사를 지칭한다. 게다가, 기기 변화 및 기타 인자는 2Θ 값에 영향을 미칠 수 있다. 따라서, 피크 배치, 예컨대, 본 명세서에 보고된 것은 + 또는 - 약 0.2° (2Θ)만큼 다를 수 있고, 본 명세서의 XRPD와 관련하여 사용되는 용어 "실질적으로" 또는 "약"은 상기 언급한 변화를 지칭하는 것을 의미한다.

[0075] 동일한 방법으로, DSC, TGA 또는 다른 열 실험과 관련한 온도 판독은 기기, 특정 상황, 샘플 제조 등에 따라서 약 $\pm 3^\circ\text{C}$ 만큼 다를 수 있다. 따라서, 임의의 도면에서 나타내는 바와 같은 "실질적으로" DSC 써모그램을 갖는 본 명세서에 보고되는 결정질 형태는 이러한 변형을 수용하는 것으로 이해된다.

[0076] 용어 "결정질 형태"는 결정질 물질의 특정 격자 배치를 지칭하는 것을 의미한다. 동일한 물질의 상이한 결정질 형태는 전형적으로 상이한 결정질 격자(예를 들어, 단위 셀)을 가지며, 전형적으로 그들의 상이한 결정질 격자에 기여하는 상이한 물리적 특성을 가지고, 일부 예에서, 상이한 물 또는 용매 함량을 가진다. 상이한 결정질 격자는 고체 상태 특성규명 방법, 예컨대, X-선 분말 회절(XRPD)에 의해 동정될 수 있다. 다른 특성규명 방법, 예컨대, 시차주사 열량측정법(DSC), 열중량 분석(TGA), 동적 수착(dynamic vapor sorption: DVS) 등은 추가로 결정질 형태를 동정하게 할 뿐만 아니라 안정성 및 용매/물 함량을 결정하게 한다.

[0077] 특정 물질, 예컨대, 화합물 1의 상이한 결정질 형태는 해당 물질의 무수 형태와 해당 물질의 용매화된/수화된 형태를 둘 다 포함할 수 있으며, 각각의 무수 형태 및 용매화된/수화된 형태는 상이한 XRPD 패턴, 또는 다른 고체 상태 특성규명 방법에 의해 서로 구별됨으로써, 상이한 결정질 격자를 나타낼 수 있다. 일부 예에서, 단일 결정질 형태(예를 들어, 독특한 XRPD 패턴에 의해 동정됨)는 가변적 물 또는 용매 함량을 가질 수 있으며, 격자는 물 및/또는 용매에 대한 조성 변화에도 불구하고 실질적으로 변화되지 않고(XRPD 패턴과 같이) 남아있다.

[0078] 일부 실시형태에서, 본 출원의 화합물(또는 이의 수화물 및 용매화물)은 배취, 샘플 또는 제제로 지칭되는 배취에서 제조된다. 배취, 샘플 또는 제제는 수화 및 비수화 형태, 및 이들의 혼합물을 포함하는 임의의 결정질 또는 비결정질 형태로 본 명세서에서 제공되는 화합물을 포함할 수 있다.

[0079] 본 명세서에 개시되는 화합물은 그들 내에서 생기는 원자의 동위원소를 포함할 수 있다. 동위원소는 동일한 원자 수를 갖지만, 상이한 질량 수를 갖는 해당 원자를 포함한다. 예를 들어, 수소의 동위원소는 삼중수소 및 중수소를 포함한다.

[0080] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 제공된 화합물(예를 들어, 화합물 1), 또는 이의 염, 또는 이의 결정질 형태는 실질적으로 단리된다. 용어 "실질적으로 단리된"은 화합물 또는 염이 그것이 형성되거나 또는 검출된 환경으로부터 적어도 부분적으로 또는 실질적으로 분리된다는 것을 의미한다. 부분적 분리는, 예를 들어, 본 명세서에 제공된 화합물, 염 또는 결정질 형태가 풍부한 조성물을 포함할 수 있다. 실질적인 분리는 본 명세서에 제공된 화합물, 염 또는 결정질 형태의 적어도 약 50중량%, 적어도 약 60중량%, 적어도 약 70중량%, 적어도 약 80중량%, 적어도 약 90중량%, 적어도 약 95중량%, 적어도 약 97중량%, 또는 적어도 약 99중량%를 함유하는 조성물을 포함할 수 있다.

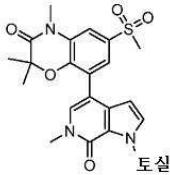
[0081] 어구 "약제학적으로 허용 가능한"은 타당한 의학적 판단 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 합리적 유해/유익비에 비례하여 인간 및 동물의 조작과 접촉하여 사용하기에 적합한 해당 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투약 형태를 지칭하기 위해 본 명세서에서 사용된다.

화합물 1의 제조 방법

[0083] 본 출원은 화합물 1의 제조 방법을 추가로 제공하며, 여기서 상기 방법은 규모 확대에 적합할 수 있다. 화합물

1의 제조 방법은 미국 특허 제2015/0307493호에 기재되어 있으며, 이의 전문은 본 명세서에 참고로 포함된다. 미국 특허 제2015/0307493호에 기재된 방법에 비해, 본 명세서에 제공된 방법은 규모 확대에 적합하게 하는 특정 이점을 가진다. 예를 들어, 본 명세서에 제공된 방법은 덜 위험한 시약을 사용하는 한편, 고수율 및 양호한 품질의 제품을 얻는다. 추가로, 본 명세서에 제공된 방법은 화합물 7을 단리시키는 일 없이 인시추로 화합물 7을 생성할 수 있는데(이하 참조), 이는 대규모로 더 양호한 효율을 제공한다.

[0084] 일부 실시형태에서, 화합물 1의 제조 방법은 하기 화합물 8을 B1과 반응시키는 단계를 포함하되, B1은 염기이다:

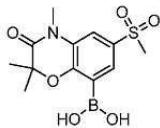


화합물 8

[0085]

[0086] 일부 실시형태에서, B1은 알칼리금속 수산화물 염기, 예컨대, 수산화나트륨이다. 화합물 8을 B1과 반응시키는 단계는 용매 중에서 수행될 수 있다. 일부 실시형태에서, 용매는 에터 용매, 예컨대, 1,4-다이옥산을 포함한다. 에터 용매, 예컨대, 1,4-다이옥산은 고수율 및 양호한 품질로 화합물 1을 얻을 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물 8을 B1과 반응시키는 단계는 승온에서, 예를 들어, 약 50°C 내지 약 85°C(예를 들어, 약 60°C 내지 약 80°C 또는 약 65°C 내지 약 75°C)의 온도에서 수행된다. 일부 실시형태에서, 온도는 약 70°C이다. 일부 실시형태에서, B1은 화합물 8의 양에 대해 몰 과량으로 제공된다. 일부 실시형태에서, 1 당량의 화합물 8을 기준으로 약 3 내지 약 4 또는 약 3.5 당량의 B1이 사용된다.

[0087] 일부 실시형태에서, 상기 방법은 P2 및 B2의 존재 하에 하기 화합물 7을 하기 화합물 9와 반응시켜 화합물 8을 형성하는 단계를 추가로 포함한다:



화합물 7

[0088]



화합물 9

[0089]

[0090] P2는 전이 금속 촉매이고, B2는 염기이다.

[0091] 일부 실시형태에서, P2는 전이 금속 촉매, 예컨대, 팔라듐 촉매이다. 팔라듐 촉매의 예는 [1,1'-비스(다이페닐 포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) ($Pd(dppf)Cl_2$, 예를 들어, $Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2$), 다이클로로(비스{다이-*tert*-부틸[4-(다이메틸아미노)페닐]-포스포란일})팔라듐($Pd-132$), $Pd(PPh_3)_4$, 및 테트라카이스(트라이(*o*-톨릴)포스핀)팔라듐(0)을 포함한다. 일부 실시형태에서, P2는 $Pd(dppf)Cl_2$ 이다. 일부 실시형태에서, B2는 알칼리 금속 중탄산염 염기, 예컨대, 중탄산나트륨이다. 일부 실시형태에서, B2는 알칼리 금속 탄산염 염기, 예컨대, K_2CO_3 이다. 화합물 7을 화합물 9와 반응시키는 단계는 용매 중에서 수행될 수 있다. 일부 실시형태에서, 용매는 양성자성 용매, 에터 용매, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 용매는 물, 1,4-다이옥산, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 화합물 7을 화합물 9와 반응시키는 단계는 승온에서, 예를 들어, 약 80°C 내지 약 100°C(예를 들어, 약 85°C 내지 약 95°C)의 온도에서 수행된다. 일부 실시형태에서, 온도는 약 90°C이다. 일부 실시형태에서, 약 1 당량의 화합물 9는 1 당량의 화합물 7 또는 화합물 6(이하에 나타내는 구조를 가짐)에 기반하여 사용된다. 일부 실시형태에서, P2는 충분하게 촉매적 양으로 제공된다. 예를 들어, 약 0.01

내지 약 0.05 또는 약 0.03 당량의 P2는 1 당량의 화합물 7에 기반하여 사용된다. 일부 실시형태에서, B2는 화합물 9의 양에 대해 몰 과량으로 제공된다. 일부 실시형태에서, 1 당량의 화합물 9를 기준으로 약 2 내지 약 3 또는 약 2.5 당량의 B2가 사용된다.

[0092] 일부 실시형태에서, 상기 방법은 P3 및 B3의 존재 하에서 하기 화합물 6을 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-다이옥사보롤란)과 반응시켜 화합물 7을 형성하는 단계를 추가로 포함한다:



화합물 6

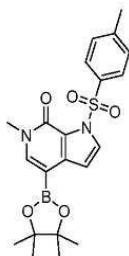
[0093]

P3은 전이 금속 촉매이고 B3은 염기이다.

[0095] 일부 실시형태에서, P3은 전이 금속 촉매, 예컨대, 팔라듐 촉매이다. 팔라듐 촉매의 예는 [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$), 예를 들어, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$, 다이클로로(비스{다이-tert-뷰틸[4-(다이메틸아미노)페닐]-포스포란일})팔라듐($\text{Pd}-132$), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 및 테트라카리스(트라이(σ -톨릴)포스핀)팔라듐(0)을 포함한다. 일부 실시형태에서, P3은 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 이다. 일부 실시형태에서, B3은 알칼리 금속 아세테이트 염기, 예컨대, 아세트산칼륨이다. 화합물 6을 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-다이옥사보롤란)과 반응시키는 단계는 용매 중에서 수행될 수 있다. 일부 실시형태에서, 용매는 에터 용매, 예컨대, 1,4-다이옥산을 포함한다. 일부 실시형태에서, 화합물 6을 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-다이옥사보롤란)과 반응시키는 단계는 승온에서, 예를 들어, 약 70°C 내지 약 90°C(예를 들어, 75°C 내지 약 85°C)의 온도에서 수행된다. 일부 실시형태에서, 온도는 약 80°C이다. 일부 실시형태에서, 시약 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-다이옥사보롤란)은 화합물 6의 양에 대해 몰 과량으로 제공된다. 일부 실시형태에서, 1 당량의 화합물 6을 기준으로 약 2 내지 약 2.5 당량의 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-다이옥사보롤란)이 사용된다. 일부 실시형태에서, B3은 화합물 6의 양에 대해 몰 과량으로 제공된다. 일부 실시형태에서, 1 당량의 화합물 6을 기준으로 약 3 내지 약 3.5 당량의 B3이 사용된다. 일부 실시형태에서, P3 충분하게 촉매적 양으로 제공된다. 일부 실시형태에서, 1 당량의 화합물 6을 기준으로 약 0.01 내지 약 0.05 또는 약 0.03 당량의 P3이 사용된다.

[0096] 일부 실시형태에서, 화합물 7을 형성하도록 그리고 이어서 후속적으로 화합물 8을 형성하도록 반응시키는 단계는 화합물 7의 단리 없이 동일한 반응 용기에서 수행된다. 화합물 7 그리고 이어서 화합물 8을 형성하도록 반응시키는 단계가 (화합물 7의 단리 없이) 동일한 반응 용기에서 수행될 때, 화합물 8은 P2의 첨가 없이, 예를 들어, 화합물 7을 형성하는 동일한 반응 용기에서 P3(전이 금속 촉매)를 이용함으로써 화합물 7 및 9로부터 형성될 수 있다. 대안적으로, 화합물 6으로부터 화합물 8을 생성하기 위한 결합 반응은 2개의 별개의 단계에서 수행될 수 있으며, 화합물 7은 단리되고, P2는 화합물 7로부터 화합물 8을 생성하기 위한 반응에서 사용된다.

[0097] 대안적으로, 화합물 8은 P4 및 B4의 존재 하에서 화합물 6을 하기 화합물 15와 반응시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다:



화합물 15

[0098]

P4는 전이 금속 촉매이고, B4는 염기이다.

[0100] 일부 실시형태에서, P4는 전이 금속 촉매, 예컨대, 팔라듐 촉매이다. 팔라듐 촉매의 예는 4-(다이-tert-뷰틸포스피노)- N,N -다이메틸아닐린-다이클로로팔라듐 (2:1), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (예를 들어, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$), 다이클로

로(비스{다이-*tert*-뷰틸[4-(다이메틸아미노)페닐]-포스포란일})팔라듐(Pd-132), Pd(PPh_3)₄, 및 테트라카스(트라이(*o*-톨릴)포스핀)팔라듐(0)을 포함한다. 일부 실시형태에서, P4는 4-(다이-*tert*-뷰틸포스피노)-*N,N*-다이메틸아닐린-다이클로로팔라듐(2:1)이다. 일부 실시형태에서, P4는 Pd(dppf) Cl_2 (예를 들어, Pd(dppf) $\text{Cl}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$)이다. 일부 실시형태에서, B4는 염기, 예컨대, 풀루오르화세슘이다. 다른 실시형태에서, B4는 알칼리 금속 탄산염, 예컨대, K_2CO_3 이다. 화합물 6을 화합물 15와 반응시키는 단계는 용매 중에서 수행될 수 있다. 일부 실시형태에서, 용매는 양성자성 용매, 에터 용매, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 반응시키는 단계는 1,4-다이옥산, 물, 또는 이들의 혼합물을 포함하는 용매 중에서 수행된다. 일부 실시형태에서, 화합물 6을 화합물 15와 반응시키는 단계는 승온에서(예를 들어, 실온보다 더 높음), 예컨대, 약 환류 온도에서 수행된다. 일부 실시형태에서, 1 당량의 화합물 6을 기준으로 약 1 당량의 화합물 15가 사용된다. 일부 실시형태에서, B4는 화합물 6에 대해 몰 과량으로 제공된다. 일부 실시형태에서, 1 당량의 화합물 6을 기준으로 약 3 내지 약 4 또는 약 3.5 당량의 B4가 사용된다. P4는 전형적으로 충분히 촉매적 양으로 제공된다. 일부 실시형태에서, 1 당량의 화합물 6을 기준으로 약 0.01 내지 약 0.1 또는 약 0.05 당량의 P4가 사용된다.

[0101] 일부 실시형태에서, 화합물 15는 P8 및 B8의 존재 하에서 화합물 9를 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-다이옥사보롤란)과 반응시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있되, P8은 전이 금속 촉매이고, B8은 염기이다.

[0102] 일부 실시형태에서, P8은 전이 금속 촉매, 예컨대, 팔라듐 촉매이다. 팔라듐 촉매의 예는 트리스(다이벤질리텐아세톤)다이팔라듐(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$), 4-(다이-*tert*-뷰틸포스피노)-*N,N*-다이메틸아닐린-다이클로로팔라듐 (2:1), Pd(dppf) Cl_2 (예를 들어, Pd(dppf) $\text{Cl}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$), 다이클로로(비스{다이-*tert*-뷰틸[4-(다이메틸아미노)페닐]-포스포란일})팔라듐 (Pd-132), Pd(PPh_3)₄, 및 테트라카스(트라이(*o*-톨릴)포스핀)팔라듐(0)을 포함한다. 일부 실시형태에서, P8은 트리스(다이벤질리텐아세톤)다이팔라듐(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$)이다(예를 들어, 여기서, 다이사이클로헥실(2',4',6'-트라이아이소프로필바이페닐-2-일)포스핀 (Xphos)은 리간드로서 첨가될 수 있음). 일부 실시형태에서, B8은 알칼리 금속 아세테이트 염기, 예컨대, 아세트산칼륨이다. 화합물 9를 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-다이옥사보롤란)과 반응시키는 단계는 용매 중에서 수행될 수 있다. 일부 실시형태에서, 용매는 에터 용매, 예컨대, 1,4-다이옥산을 포함한다. 일부 실시형태에서, 화합물 9를 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-다이옥사보롤란)과 반응시키는 단계는 약 75°C 내지 약 95°C의 온도에서 수행된다. 일부 실시형태에서, 온도는 약 80°C 내지 약 90°C 또는 약 80°C 내지 약 85°C이다. 일부 실시형태에서, 1 당량의 화합물 9를 기준으로 약 2 당량의 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-다이옥사보롤란)이 사용된다. 일부 실시형태에서, B8은 화합물 9에 대해 몰 과량으로 제공된다. 일부 실시형태에서, 1 당량의 화합물 9를 기준으로 약 2 내지 약 3의 B8이 사용된다. P8은 전형적으로 충분히 촉매적 양으로 제공된다. 일부 실시형태에서, 1 당량의 화합물 9를 기준으로 약 0.01 내지 약 0.1 또는 약 0.025 당량의 P8이 사용된다.

[0103] 일부 실시형태에서, 화합물 6은 미국 특허 제2015/0307493호의 절차에 따라 제조될 수 있는데, 이는 본 명세서에서 그의 전문이 참고로 포함된다.

[0104] 일부 실시형태에서, 화합물 6은 하기 화합물 5를 메틸화제 및 B5와 반응시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조된다:



화합물 5

[0105]

[0106] B5는 염기이다. 일부 실시형태에서, 메틸화제는 요오드화메틸(MeI), 황산다이메틸, 다이메틸 탄산염, 또는 염화테트라메틸암모늄이다. 일부 실시형태에서, 메틸화제는 요오드화메틸이다. 일부 실시형태에서, B5는 알칼리 금속 탄산염 염기, 예컨대, 탄산칼륨(K_2CO_3)이다. 일부 실시형태에서, 화합물 5를 메틸화제와 반응시키는 단계는, 예를 들어, 비양성자성 용매, 예컨대, N'N-다이메틸폼아마이드(DMF)를 포함하는 용매 중에서 수행된다. 일부 실시형태에서, 화합물 5를 메틸화제와 반응시키는 단계는 약 10°C 내지 약 20°C 또는 약 15°C 내지 약 20°C의 온도에서 수행된다.

[0107] 일부 실시형태에서, 화합물 5는 하기 화합물 4를 2-브로모-2-메틸프로판오일 브로마이드 및 B6과 반응시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조된다:



화합물 4

[0108]

[0109] B6은 염기이다. 일부 실시형태에서, B6은 알칼리 금속 탄산염, 예컨대, 탄산칼륨(K_2CO_3)이다. 화합물 4를 2-브로모-2-메틸프로판오일 브로마이드와 반응시키는 단계는 용매의 존재 하에 수행될 수 있다. 예를 들어, 용매는 아세토나이트릴, 물, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 화합물 4를 2-브로모-2-메틸프로판오일 브로마이드와 반응시키는 단계는 승온에서, 예를 들어, 약 60°C 내지 약 90°C의 온도에서 수행될 수 있다. 일부 실시형태에서, 온도는 약 75°C이다.

[0110]

일부 실시형태에서, 화합물 4는 하기 화합물 3을 환원제와 반응시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조된다:



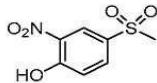
화합물 3

[0111]

[0112] 일부 실시형태에서, 환원제는 하이드로아황산나트륨 또는 H_2 /레이니(Raney) Ni이다. 화합물 3을 환원제와 반응시키는 것은 용매의 존재 하에 수행될 수 있다. 일부 실시형태에서, 용매는 양성자성 용매(예를 들어, 물 및 메탄올), 에터 용매(테트라하이드로퓨란), 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 화합물 3을 하이드로아황산나트륨과 반응시키는 단계는 물, 테트라하이드로퓨란, 또는 이들의 혼합물 중에서 수행된다. 일부 실시형태에서, 화합물 3을 H_2 /레이니 Ni과 반응시키는 단계는 메탄올 중에서 수행된다. 일부 실시형태에서, 화합물 3을 환원제와 반응시키는 단계는 실온에서 수행된다. 일부 실시형태에서, 하이드로아황산나트륨은 중탄산나트륨과 조합하여 사용된다. 화합물 3을 하이드로아황산나트륨 및 중탄산나트륨과 반응시키는 단계는 대규모일 때 위험할 수 있는 H_2 /레이니 Ni에 비해 온화한 공정 조건 하에서 화합물 4를 생성할 수 있다.

[0113]

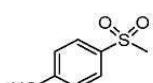
일부 실시형태에서, 화합물 3은 하기 화합물 2를 *N*-브로모숙신이미드(NBS)와 반응시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조된다. NBS의 사용은 대규모에서, 예를 들어 킬로 그램 규모에서 고수율 및 양호한 품질의 생성물을 제공할 수 있다. 일부 실시형태에서, 반응시키는 단계는 비양성자성 용매, 예컨대, N,N-다이메틸폼아마이드(DMF)를 포함하는 용매 중에서 수행된다. 일부 실시형태에서, 반응시키는 단계를 실온에서 수행된다:



화합물 2

[0114]

[0115] 일부 실시형태에서, 화합물 2는 하기 화합물 1a을 질산 및 아세트산과 반응시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조된다:



화합물 1a

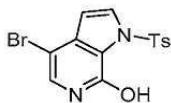
[0116]

[0117] 일부 실시형태에서, 반응시키는 단계는 약 60°C 내지 약 90°C 또는 약 75°C 내지 약 80°C의 온도에서 수행된다.

[0118]

일부 실시형태에서, 화합물 9는 미국 특허 제2015/0307493호 및 WO2013/097601에서의 절차에 따라 제조될 수 있으며, 이들 각각은 본 명세서에 그들의 전문이 참고로 포함된다.

[0119] 일부 실시형태에서, 화합물 9는 하기 화합물 14를 요오드화메틸 및 수소화나트륨과 반응시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조된다:

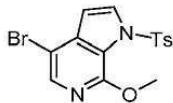


[0120]

[0121] 일부 실시형태에서, 반응시키는 단계는 비양성자성 용매, 예컨대, N,N-다이메틸폼아마이드(DMF)를 포함하는 용매 중에서 수행된다.

[0122]

일부 실시형태에서, 화합물 14는 하기 화합물 13을 산과 반응시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조된다:

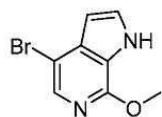


[0123]

[0124] 일부 실시형태에서, 산은 강한 수성산, 예컨대, HCl이다. 일부 실시형태에서, 반응시키는 단계는 에터 용매, 예컨대, 1,4-다이옥산을 포함하는 용매 중에서 수행된다.

[0125]

일부 실시형태에서, 화합물 13은 하기 화합물 12를 p-톨루엔설폰일 클로라이드(p-TsCl) 및 수소화나트륨(NaH)과 반응시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조된다:

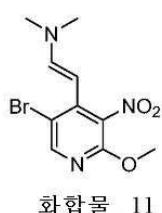


[0126]

[0127] 일부 실시형태에서, 반응 시키는 단계는 비양성자성 용매, 예컨대, N,N-다이메틸폼아마이드(DMF)를 포함하는 용매 중에서 수행된다.

[0128]

일부 실시형태에서, 화합물 12는 하기 화합물 11을 철(Fe) 및 아세트산(HOAc)과 반응시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조된다:

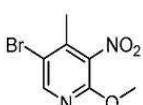


[0129]

[0130] 일부 실시형태에서, 반응시키는 단계는 에터 용매, 예컨대, 테트라하이드로퓨란(THF)을 포함하는 용매 중에서 수행된다. 철과 아세트산의 조합은 환원제로서 사용될 수 있고, 대규모에서 위험할 수 있는 환원제, 예컨대, H₂/레이니 Ni에 대한 더 안전한 대안일 수 있다.

[0131]

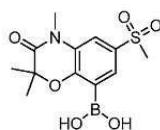
일부 실시형태에서, 화합물 11은 화합물 10을 1,1-다이에톡시-N,N-다이메틸메탄아민을 B7과 반응시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조된다:



[0132]

- [0133] B7은 염기이다. 일부 실시형태에서, B7은 알칼리 금속 알콕사이드, 예컨대, 리튬 메탄올레이트이다. 일부 실시 형태에서, 반응시키는 단계는 비양성자성 용매, 예컨대, N'N-다이메틸폼아마이드(DMF)를 포함하는 용매 중에서 수행된다.
- [0134] 일부 실시형태에서, 화합물 6의 제조 방법은 하기 단계들을 포함한다:
- [0135] (i) 화합물 1a를 질산 및 아세트산과 반응시켜 화합물 2를 형성하는 단계;
 - [0136] (ii) 화합물 2를 N-브로모숙신이미드(NBS)와 반응시켜 화합물 3을 형성하는 단계;
 - [0137] (iii) 화합물 3을 환원제와 반응시켜 화합물 4를 형성하는 단계;
 - [0138] (iv) 화합물 4를 2-브로모-2-메틸프로판오일 브로마이드 및 B6과 반응시켜 화합물 5를 형성하는 단계; 및
 - [0139] (v) 화합물 5를 메틸화제 및 B5와 반응시켜 화합물 6을 형성하는 단계.
- [0140] 일부 실시형태에서, 화합물 9의 제조 방법은 하기 단계들을 포함한다:
- [0141] (i) 화합물 10을 B7과 함께 1,1-다이에톡시-N,N-다이메틸메탄아민과 반응시켜 화합물 11을 형성하는 단계;
 - [0142] (ii) 화합물 11을 철(Fe) 및 아세트산(HOAc)과 반응시켜 화합물 12를 형성하는 단계;
 - [0143] (iii) 화합물 12를 p-톨루엔설폰일 클로라이드(p-TsCl) 및 수소화나트륨(NaH)과 반응시켜 화합물 13을 형성하는 단계;
 - [0144] (iv) 화합물 13을 산과 반응시켜 화합물 14를 형성하는 단계; 및
 - [0145] (v) 화합물 14를 요오드화메틸 및 수소화나트륨과 반응시켜 화합물 9를 형성하는 단계.
- [0146] 일부 실시형태에서, 화합물 1, 또는 이의 염의 제조 방법은 하기 단계들을 포함한다:
- [0147] (i) P3 및 B3의 존재 하에 화합물 6을 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-다이옥사보롤란)과 반응시켜 화합물 7을 형성하는 단계;
 - [0148] (ii) P2 및 B2의 존재 하에 화합물 7을 화합물 9과 반응시켜 화합물 8을 형성하는 단계; 및
 - [0149] (iii) 화합물 8을 B1과 반응시켜 화합물 1, 또는 이의 염을 형성하는 단계.
- [0150] 일부 실시형태에서, 화합물 1, 또는 이의 염의 제조 방법은 하기 단계들을 포함한다:
- [0151] (i) P4 및 B4의 존재 하에 화합물 6을 화합물 15와 반응시켜 화합물 8을 형성하는 단계; 및
 - [0152] (ii) 화합물 8을 B1과 반응시켜 화합물 1, 또는 이의 염을 형성하는 단계.
- [0153] 일부 실시형태에서, 화합물 1, 또는 이의 염의 제조 방법은 하기 단계들을 포함한다:
- [0154] (i) P8 및 B8의 존재 하에 화합물 9를 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-다이옥사보롤란)과 반응시켜 화합물 15를 형성하는 단계;
 - [0155] (ii) P4 및 B4의 존재 하에 화합물 6을 화합물 15과 반응시켜 화합물 8을 형성하는 단계; 및
 - [0156] (iii) 화합물 8을 B1과 반응시켜 화합물 1, 또는 이의 염을 형성하는 단계.
- [0157] 일부 실시형태에서, 화합물 1의 제조 방법은 하기 단계들을 포함한다:
- [0158] (i) 화합물 1a를 질산 및 아세트산과 반응시켜 화합물 2를 형성하는 단계;
 - [0159] (ii) 화합물 2를 N-브로모숙신이미드(NBS)와 반응시켜 화합물 3을 형성하는 단계;
 - [0160] (iii) 화합물 3을 환원제와 반응시켜 화합물 4를 형성하는 단계;
 - [0161] (iv) 화합물 4를 2-브로모-2-메틸프로판오일 브로마이드 및 B6과 반응시켜 화합물 5를 형성하는 단계;
 - [0162] (v) 화합물 5를 메틸화제 및 B5와 반응시켜 화합물 6을 형성하는 단계;
 - [0163] (vi) P3 및 B3의 존재 하에 화합물 6을 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-다이옥사보롤란)과 반응시켜 화합물 7을 형성하는 단계;

- [0164] (vii) P2 및 B2의 존재 하에 화합물 7을 화합물 9와 반응시켜 화합물 8을 형성하는 단계; 및
- [0165] (viii) 화합물 8을 B1과 반응시켜 화합물 1을 형성하는 단계.
- [0166] 일부 실시형태에서, 화합물 1의 제조 방법은 하기 단계들을 포함한다:
- [0167] (i) 화합물 1a을 질산 및 아세트산과 반응시켜 화합물 2를 형성하는 단계;
- [0168] (ii) 화합물 2를 N-브로모모숙신이미드(NBS)와 반응시켜 화합물 3을 형성하는 단계;
- [0169] (iii) 화합물 3을 환원제와 반응시켜 화합물 4를 형성하는 단계;
- [0170] (iv) 화합물 4를 2-브로모-2-메틸프로판오일 브로마이드 및 B6과 반응시켜 화합물 5를 형성하는 단계;
- [0171] (v) 화합물 5를 메틸화제 및 B5와 반응시켜 화합물 6을 형성하는 단계;
- [0172] (vi) P4 및 B4의 존재 하에 화합물 6을 화합물 15와 반응시켜 화합물 8을 형성하는 단계; 및
- [0173] (vii) 화합물 8을 B1과 반응시켜 화합물 1을 형성하는 단계.
- [0174] 일부 실시형태에서, 화합물 1의 제조 방법은 하기 단계들을 포함한다:
- [0175] (i) 화합물 10을 B7과 함께 1,1-다이에톡시-N,N-다이메틸메탄아민과 반응시켜 화합물 11을 형성하는 단계;
- [0176] (ii) 화합물 11을 철(Fe) 및 아세트산(HOAc)과 반응시켜 화합물 12를 형성하는 단계;
- [0177] (iii) 화합물 12를 p-톨루엔설폰일 클로라이드(p-TsCl) 및 수소화나트륨(NaH)과 반응시켜 화합물 13을 형성하는 단계;
- [0178] (iv) 화합물 13을 산과 반응시켜 화합물 14를 형성하는 단계;
- [0179] (v) 화합물 14를 요오드화메틸 및 수소화나트륨과 반응시켜 화합물 9를 형성하는 단계;
- [0180] (vi) P2 및 B2의 존재 하에 화합물 7을 화합물 9와 반응시켜 화합물 8을 형성하는 단계; 및
- [0181] (vii) 화합물 8을 B1과 반응시켜 화합물 1을 형성하는 단계.
- [0182] 일부 실시형태에서, 화합물 1의 제조 방법은 하기 단계들을 포함한다:
- [0183] (i) 화합물 10을 B7과 함께 1,1-다이에톡시-N,N-다이메틸메탄아민과 반응시켜 화합물 11을 형성하는 단계;
- [0184] (ii) 화합물 11을 철(Fe) 및 아세트산(HOAc)과 반응시켜 화합물 12를 형성하는 단계;
- [0185] (iii) 화합물 12를 p-톨루엔설폰일 클로라이드(p-TsCl) 및 수소화나트륨(NaH)과 반응시켜 화합물 13을 형성하는 단계;
- [0186] (iv) 화합물 13을 산과 반응시켜 화합물 14를 형성하는 단계;
- [0187] (v) 화합물 14를 요오드화메틸 및 수소화나트륨과 반응시켜 화합물 9를 형성하는 단계;
- [0188] (vi) P8 및 B8의 존재 하에 화합물 9를 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-다이옥사보롤란)과 반응시켜 화합물 15를 형성하는 단계;
- [0189] (vii) P4 및 B4의 존재 하에 화합물 6을 화합물 15와 반응시켜 화합물 8을 형성하는 단계; 및
- [0190] (viii) 화합물 8을 B1과 반응시켜 화합물 1을 형성하는 단계.
- [0191] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 하기의 화합물 또는 이의 염이 제공된다.



화합물 7

[0192]

일부 실시형태에서, 본 명세서에서 P3 및 B3의 존재 하에 화합물 6을 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-다이옥사보롤란)과 반응시켜 화합물 7을 형성하는 방법이 제공된다.

- [0194] 명확성을 위해 별개의 실시형태와 관련하여 기재된 본 발명의 특정 특징은 또한 단일 실시형태와 조합하여 제공될 수 있다(한편으로 실시형태는 다양한 의존적 형태로 기재한 것과 같이 조합되는 것으로 의도된다)는 것이 인식된다. 대조적으로, 간결함을 위해 단일 실시형태와 관련하여 기재된 본 발명의 다양한 특징은 또한 별개로 또는 임의의 적합한 부분조합으로 제공될 수 있다.
- [0195] 일부 실시형태에서, 승온에서 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물 1의 용액은 실온 초과의 온도에서 용액을 지칭한다. 예를 들어, 승온에서 화합물 1의 용액은 약 실온 초과, 예를 들어, 약 20°C 초과, 약 30°C 초과, 약 40°C 초과, 약 50°C 초과, 약 60°C 초과, 약 70°C 초과, 약 80°C 초과, 약 90°C 초과 또는 약 100°C 초과의 온도를 가질 것이다.
- [0196] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 용액을 농축시키는 것은 용매를 증발시킴으로써, 용액을 가열함으로써, 용액을 감압 처리함으로써, 또는 이들의 임의의 조합에 의해 용적을 감소시킨 용액을 지칭한다.
- [0197] 단독으로 또는 다른 용어와 조합하여 사용되는 본 명세서에 사용되는 바와 같은 어구 "알칼리 금속 중탄산염 염기"는 화학식 $M(HCO_3)$ 를 갖는 염기를 지칭하며, M은 알칼리 금속(예를 들어, 리튬, 나트륨 또는 칼륨)을 지칭한다. 알칼리 금속 중탄산염 염기의 예는 중탄산리튬, 중탄산나트륨, 및 중탄산칼륨을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0198] 단독으로 또는 다른 용어와 조합하여 사용되는 본 명세서에 사용되는 바와 같은 어구 "알칼리 금속 탄산염 염기"는 화학식 M_2CO_3 을 갖는 염기를 지칭하되, M은 알칼리 금속(예를 들어, 리튬, 나트륨 또는 칼륨)을 지칭한다. 알칼리 금속 탄산염 염기의 예는 탄산리튬, 탄산나트륨 및 탄산칼륨을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0199] 단독으로 또는 다른 용어와 조합하여 사용되는 본 명세서에 사용되는 바와 같은 어구 "알칼리금속 수산화물 염기"는 화학식 $M(OH)$ 를 갖는 염기를 지칭하되, M은 알칼리 금속(예를 들어, 리튬, 나트륨 또는 칼륨)을 지칭한다. 예시적 알칼리금속 수산화물 염기는 수산화리튬, 수산화나트륨, 및 수산화칼륨을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0200] 단독으로 또는 다른 용어와 조합하여 사용되는 본 명세서에 사용되는 바와 같은 어구 "알칼리 금속 아세트산염 염기"는 화학식 $M(OC(O)CH_3)$ 을 갖는 염기를 지칭하되, M은 알칼리 금속(예를 들어, 리튬, 나트륨 또는 칼륨)을 지칭한다. 알칼리 금속 아세트산염 염기의 예는 아세트산리튬, 아세트산나트륨 및 아세트산칼륨을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0201] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 어구 "전이 금속 촉매"는 탄소-탄소 결합 반응을 촉매하기에 적합한 금속 촉매(예를 들어, 팔라듐 또는 니켈 촉매)를 지칭한다. 예시적 전이 금속 촉매는 $PdCl_2(PPh_3)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, 디아클로로(비스{다이-tert-뷰틸[4-(다이메틸아미노)페닐]-포스포란일})팔라듐 (Pd-132), $NiCl_2(dppf)$ 및 $NiCl_2(dppp)$ 를 포함하지만, 이들로 제한되지 않으며, 여기서 (dppf)는 1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센을 지칭하고, (dppp)는 1,3-비스(다이페닐포스피노)프로판을 지칭한다.
- [0202] 예시적 팔라듐 촉매는 $PdCl_2(PPh_3)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, 디아클로로(비스{다이-tert-뷰틸[4-(다이메틸아미노)페닐]-포스포란일})팔라듐 (Pd-132), 탄소상 팔라듐, $PdCl_2$, $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2(MeCN)_2$, 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0) ($Pd_2(dbu)_3$), 4-(다이-tert-뷰틸포스피노)- N,N -다이메틸아닐린-다이클로로팔라듐 (2:1), $Pd(dppf)Cl_2$ (예를 들어, $Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2$) 및 테트라카이스(트라이(o-톨릴)포스핀)팔라듐(0)을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.
- [0203] 본 명세서에서 사용되는 용어 "반응시키는"은 당업계에 공지된 바와 같이 사용되며, 일반적으로 화학적 또는 물리적 전환을 달성하기 위한 문자 수준에서 상호 작용을 허용하기 위한 방식으로 화학적 시약을 함께 합치는 것을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 반응시키는 단계는 2종의 시약을 수반하되, 1 당량 이상의 제2 시약이 제1 시약에 대해 사용된다. 본 명세서에 기재된 방법의 반응시키는 단계는 동정된 생성물을 제조하기에 적합한 시간 동안 그리고 조건 하에서 수행될 수 있다.
- [0204] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 항-용매는 용액 중에서 화합물 1이 다른 용매 또는 용매 혼합물에 비해 덜 가용성인 용매를 지칭한다. 예를 들어, 항-용매는 벤젠, 사이클로헥산, 펜탄, 헥산, 헵탄(예를 들어, n-헵탄), 툴루엔, 사이클로헵탄, 메틸사이클로헥산, 헵탄, 에틸벤젠, m-, o- 또는 p-자일렌, 옥탄, 인단,

노난 또는 나프탈렌을 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0205] 본 명세서에 기재된 방법의 반응은 유기 합성의 당업자에 의해 용이하게 선택될 수 있는 적합한 용매 중에서 수행될 수 있다. 적합한 용매는 반응이 수행되는 온도, 예를 들어 용매의 냉동 온도로부터 용매의 비등 온도까지의 범위일 수 있는 온도에서 출발 물질(반응물), 중간체, 또는 생성물과 실질적으로 비반응성일 수 있다. 주어진 반응은 1종 초파의 용매의 1종의 용매 또는 혼합물 중에서 수행될 수 있다. 특정 반응 단계에 따라서, 특정 반응 단계에 적합한 용매가 선택될 수 있다. 일부 실시형태에서, 반응은 용매의 부재 하에, 예컨대, 적어도 1종의 시약이 액체 또는 기체일 때에 수행될 수 있다.

[0206] 적합한 용매는 할로겐화된 용매, 예컨대, 사염화탄소, 브로모다이클로로메탄, 다이브로모클로로메탄, 브로모폼, 클로로폼, 브로모클로로메탄, 다이브로모메탄, 염화뷰틸, 다이클로로메탄(염화메틸렌), 테트라클로로에틸렌, 트라이클로로에틸렌, 1,1,1-트라이클로로에탄, 1,1,2-트라이클로로에탄, 1,1-다이클로로에탄, 2-클로로프로판, α, α, α-트라이플루오로톨루엔, 1,2-다이클로로에탄, 1,2-다이브로모에탄, 헥사플루오로벤젠, 1,2,4-트라이클로로벤젠, 1,2-다이클로로벤젠, 플루오로벤젠, 이의 혼합물 등을 포함할 수 있다.

[0207] 적합한 에터 용매는 다이메톡시메탄, 테트라하이드로퓨란, 1,3-다이옥산, 1,4-다이옥산, 퓨란, 테트라하이드로퓨란(THF), 다이에틸 에터, 에틸렌 글리콜 다이메틸 에터, 에틸렌 글리콜 다이에틸 에터, 다이에틸렌 글리콜 다이메틸 에터(다이글리ム), 다이에틸렌 글리콜 다이에틸 에터, 트라이에틸렌 글리콜 다이메틸 에터, 아니솔, *tert*-뷰틸 메틸 에터, 이들의 혼합물 등을 포함한다.

[0208] 적합한 양성자성 용매는 예로서 그리고 제한 없이, 물, 메탄올, 에탄올, 2-나이트로에탄올, 2-플루오로에탄올, 2,2,2-트라이플루오로에탄올, 에틸렌 글리콜, 1-프로판올, 2-프로판올, 2-메톡시에탄올, 1-뷰탄올, 2-뷰탄올, 아이소-뷰틸 알코올, *tert*-뷰틸 알코올, 2-에톡시에탄올, 다이에틸렌 글리콜, 1-, 2- 또는 3- 펜탄올, 네오-펜틸 알코올, *tert*-펜틸 알코올, 다이에틸렌 글리콜 모노메틸 에터, 다이에틸렌 글리콜 모노에틸 에터, 사이클로헥산올, 벤질 알코올, 폐놀 또는 글리세롤을 포함할 수 있다.

[0209] 적합한 비양성자성 용매는 예로서 그리고 제한 없이, N,N-다이메틸폼아마이드(DMF), N,N-다이메틸아세트아마이드(DMA), 1,3-다이메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2(1H)-피리미딘온(DMPU), 1,3-다이메틸-2-이미다졸리딘온(DMI), N-메틸파리딘온(NMP), 폼아마이드, N-메틸아세트아마이드, N-메틸폼아마이드, 아세토나이트릴, 다이메틸 살포사이드, 프로파오나이트릴, 에틸 포메이트, 메틸 아세테이트, 헥사클로로아세톤, 아세톤, 에틸 메틸 케톤, 에틸 아세테이트, 살풀란, N,N-다이메틸프로파온아마이드, 테트라메틸유레아, 나이트로메탄, 나이트로벤젠 또는 헥사메틸포스포르아마이드를 포함할 수 있다.

[0210] 적합한 탄화수소 용매는 벤젠, 사이클로헥산, 펜탄, 헥산, 톨루엔, 사이클로헵탄, 메틸사이클로헥산, 헵탄, 에틸벤젠, m-, o- 또는 p-자일렌, 옥탄, 인단, 노난, 또는 나프탈렌을 포함한다.

[0211] 본 명세서에 기재된 방법의 반응은 공기 중에서 또는 비활성 분위기 하에 수행될 수 있다. 전형적으로, 실질적으로 공기와 반응성이 있는 시약 또는 생성물을 함유하는 반응은 당업자에게 잘 공지된 공기-민감성 합성 기법을 이용하여 수행될 수 있다.

[0212] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 표현 "주위 온도" 및 "실온"은 당업계에서 이해되며, 예를 들어, 일반적으로 대략 반응이 수행되는 방의 온도인 반응 온도, 예를 들어, 약 20°C 내지 약 30°C를 지칭한다.

사용 방법

[0214] 화합물 1, 또는 이의 염은 BET 단백질 저해제이며, 따라서, BET 단백질의 활성과 관련된 질환 및 장애를 치료하는 데 유용하다. 본 명세서에 기재된 용도를 위해, 본 명세서에 기재된 임의의 실시형태를 포함하는 화합물 1의 임의의 형태가 사용될 수 있다.

[0215] 화합물 1은 BET 단백질 BRD2, BRD3, BRD4 및 BRD-t 중 1가지 이상을 저해할 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물 1은 서로에 대해 1가지 이상의 BET 단백질을 선택적으로 저해한다. "선택적"은 화합물이 기준, 예컨대, 다른 BET 단백질에 비해 더 큰 활성 또는 효능을 각각 갖는 BET 단백질에 결합하거나 또는 이를 저해하는 것을 의미한다. 예를 들어, 화합물은 BRD3, BRD4 및 BRD-t 이상으로 BRD2에 대해 선택적이거나, BRD2, BRD4 및 BRD-t 이상으로 BRD3에 대해 선택적이거나, BRD2, BRD3 및 BRD-t 이상으로 BRD4에 대해 선택적이거나, 또는 BRD2, BRD3 및 BRD4 이상으로 BRD-t에 대해 선택적일 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물은 BET 단백질 중 2종 이상, 또는 BET 단백질의 모두를 저해한다. 일반적으로, 선택성은 적어도 약 5배, 적어도 약 10배, 적어도 약 20배, 적어도 약 50배, 적어도 약 100배, 적어도 약 200배, 적어도 약 500배 또는 적어도 약 1000배일 수 있다.

[0216]

따라서 화합물 1은 BET 단백질 매개 장애를 치료하는 데 유용하다. 용어 "BET 단백질 매개 장애" 또는 "BET-매개 장애"는 BET 단백질, 예컨대, BRD2, BRD3, BRD4 및/또는 BRD-t, 또는 이들의 돌연변이체 중 1종 이상이 어떤 역할을 하거나, 또는 질환 또는 병태가 1가지 이상의 BET 단백질의 발현 또는 활성과 관련되는 임의의 장애, 질환 또는 병태를 지칭한다. 따라서 BET 단백질의 저해제로서 화합물 1은 질환 및 병태의 중증도를 치료하거나 또는 줄이기 위해 사용될 수 있으며, 여기서 BET 단백질, 예컨대, BRD2, BRD3, BRD4, 및/또는 BRD-t, 또는 이들의 돌연변이체는 어떤 역할을 하는 것으로 알려져 있다.

[0217]

화합물 1을 이용하여 치료 가능한 질환 및 병태는 암 및 다른 종식성 장애, 자가면역 질환, 만성 염증성 질환, 급성 염증성 질환, 폐혈증, 및 바이러스 감염을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 질환은 치료가 필요한 개체(예를 들어, 환자)에게 치료적 유효량 또는 용량의 화합물 1, 또는 이들의 임의의 실시형태, 또는 이의 약제학적 조성물을 투여함으로써 치료될 수 있다. 본 개시내용은 또한 BET-매개 질환 또는 장애를 치료함에 있어서 사용하기 위한 화합물 1의 고체 형태, 또는 이의 임의의 실시형태, 또는 고체 형태를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 또한 BET-매개 질환 또는 장애를 치료하기 위한 의약의 제조에서 화합물 1의 고체 형태, 또는 이의 임의의 실시형태, 또는 고체 형태를 포함하는 약제학적 조성물의 용도가 제공된다.

[0218]

화합물 1로 치료될 수 있는 질환은 암을 포함한다. 암은 부신암, 선방세포암종, 청신경종양, 말단 흑색점 흑색종, 선단한선종, 급성 호산성 백혈병, 급성 적백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 거핵아구 백혈병, 급성 단핵구 백혈병, 급성 전골수구 백혈병, 선암종, 선낭 암종, 선종, 선종모양 치원성 종양, 선편평세포 암종, 지방조직 신생물, 부신피질암종, 성인 T-세포 백혈병/림프종, 공격성 NK-세포 백혈병, 에이즈-관련 림프종, 폐포 횡문근육종, 폐포 연부 육종, 사기질모세포성 섬유상아종, 역형성 대세포 림프종, 역형성 갑상선암, 혈관면역모세포 T-세포 림프종, 혈관근지방종, 혈관육종, 성상세포종, 비정형 유기형 간상소체 종양, B-세포 만성 림프성 백혈병, B-세포 전림프구성 백혈병, B-세포 림프종, 기저 세포 암종, 담관암, 방광암, 아세포종, 골암, 브레너종양, 브라운 종양, 베킷 림프종, 유방암, 뇌암, 암종, 상피내 암종, 암육종, 연골 종양, 시멘트종, 골수성 육종, 연골종, 척색종, 용모암, 맥락막 열기 유두종, 신장의 투명-세포 육종, 두개인두종, 피부 T-세포 림프종, 자궁경부암, 결장직장암, 디고스병, 결합조직성 소원형 세포 종양, 미만성 거대 B-세포 림프종, 배아형성장애신경상피종양, 미분화세포종, 배아 암종, 내분비선 신생물, 내배엽동종양, 장질환 조합 T-세포 림프종, 식도암, 태아내태아, 섬유종, 섬유육종, 여포성 림프종, 여포성 갑상선암, 신경절세포종, 위장암, 배세포종양, 임신성 용모암, 거대세포 섬유아세포종, 뼈의 거대세포 종양, 교세포 종양, 다형성 교아세포종, 신경교종, 대뇌신경아교종증, 글루카곤종, 생식아세포종, 과립막 세포 종양, 음양모세포종, 담낭암, 위암(gastric cancer), 모발세포 백혈병, 혈관모세포종, 두경부암, 혈관주위세포종, 혈액학상의 악성종양, 간모세포종, 간비장 T-세포 림프종, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 침윤성 소엽 암종, 창자암, 신장암, 후두암, 흑색암전구증, 치사 중간 암종, 백혈병, 라이디히 세포 종양, 지방육종, 폐암, 림프관종, 림프혈관육종, 림프상피종, 림프종, 급성 림프성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 간암, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, MALT 림프종, 악성 섬유성 조직구증, 악성 말초 신경초 종양, 악성 트리톤 종양, 맨틀세포 림프종, 변연대 B-세포 림프종, 비만세포 백혈병, 종격동기형종 배세포종양, 유방의 수질 암종, 수질 갑상선암, 수모세포종, 흑색종, 뇌수막종, 메르켈 세포 암, 중피종, 전이성 요로상피 암종, 혼합 물리관 종양, 점액성 종양, 다발성 골수종, 근조직 신생물, 균산식육종, 점액성 지방육종, 점액종, 점액육종, 비인두 암종, 신경초종, 신경아세포종, 신경섬유종, 신경종, 결절성 흑색종, 안구암, 펫지교성상세포종, 펫지교종, 호산성파립세포종, 시신경초 뇌수막종, 시신경 종양, 구강암, 골육종, 난소 암, 판코스트 종양, 유두상 갑상선암, 부신결정종, 송파체아세포종, 송파체종, 과립세포종, 뇌하수체 선종, 하수체 종양, 형질세포종, 다배아종, 전구체 T-림프아구성 림프종, 원발성 중추신경계 림프종, 원발성 삼출액 림프종, 원발성 복막암, 전립선암, 췌장암, 인두암, 복막의 가성점액종, 신세포암종, 신장 수질암종, 망막모세포종, 횡문근육종, 척수 종양, 인환세포 암종, 피부암, 작은 원형 세포로 구성된 청색 종양, 소세포 암종, 연조직 육종, 소마토스타틴종양, 매연성 사마귀, 척추 종양, 비장 변연대 림프종, 편평 세포 암종, 활액 육종, 시자리 질환, 소장암, 편평암종, 위암(stomach cancer), T-세포 림프종, 고환암, 협막세포종, 갑상선암, 이행세포 암종, 인후암, 요관막 암, 비뇨생식기암, 요로상피 암종, 포도막 흑색종, 자궁암, 사마귀 암종, 시각 경로 신경교종, 외음부암, 질암, 밸텐스트롬의 마크로글로불린혈증, 와르틴 종양 및 월름 종양을 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 암은 선암종, 성인 T-세포 백혈병/림프종, 방광암, 아세포종, 골암, 유방암, 뇌암, 암종, 골수성 육종, 자궁경부암, 결장직장암, 식도암, 위장암, 다형성 교아세포종, 신경교종, 담낭암, 위암(gastric cancer), 두경부암, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 장암, 신장암, 후두암, 백혈병, 폐암, 림프종, 간암, 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, 중피종, 다발성 골수종, 급성 골수성 백혈병(AML), 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 안구암, 시신경 종양, 구강암, 난소암, 뇌하수체 종양, 원발성 중추신경계 림프종,

전립선암, 췌장암, 인두암, 신세포암종, 직장암, 육종, 피부암, 척추 종양, 소장암, 위암(stomach cancer), T-세포 림프종, 고환암, 갑상선암, 인후암, 비뇨생식기암, 요로상피 암종, 자궁암, 질암, 또는 월경 종양일 수 있다.

[0219] 일부 실시형태에서, 암은 혈액암이다.

[0220] 일부 실시형태에서, 암은 다발성 골수종, 급성 골수성 백혈병(AML) 또는 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL)이다.

[0221] 화합물 1을 이용하는 치료 가능한 질환은 또한 MYC 의존적 암을 포함하되, 암은 myc RNA 발현 또는 MYC 단백질 발현 중 적어도 하나와 관련된다. 환자는 암 조직 또는 세포에서 myc RNA 발현 또는 MYC 단백질 발현을 결정함으로써 이러한 치료에 대해 동정될 수 있다.

[0222] 화합물 1로 치료될 수 있는 질환은 또한 비-암성 증식성 장애를 포함한다. 치료될 수 있는 증식성 장애의 예는, 양성 연조직 종양, 골종양, 뇌 및 척추 종양, 눈꺼풀 및 안와종양, 육아종, 지방종, 뇌수막종, 다발성 내분비 종양증, 비용종, 하수체 종양, 프로라틴종, 가성종양 뇌증, 지루성 각화증, 위 폴립, 갑상선 결절, 췌장의 낭성 신생물, 혈관종, 성대결절, 폴립, 및 낭포, 캐슬맨 질환, 만성 털덩이 질환, 피부섬유종, 모낭포, 화농성 육아종 및 소아폴립증 증후군을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0223] 화합물 1로 치료될 수 있는 질환 및 병태는 또한 만성 자가면역 및 염증 병태를 포함한다. 치료될 수 있는 자가면역 및 염증성 병태의 예는 이식된 기관의 급성, 초급성 또는 만성 거부, 급성 통풍, 급성 염증반응(예컨대, 급성 호흡곤란 증후군 및 허혈/재판류 손상), 애디슨병, 무감마글로불린혈증, 알레르기 비염, 알레르기, 탈모, 알츠하이머병, 충수염, 죽상동맥경화증, 천식, 골관절염, 청소년 관절염, 건선 관절염, 류마티스 관절염, 아토피 피부염, 자가면역 탈모, 자가면역 용혈성 및 혈소판감소자색반 상태, 자가면역 하수체 저하, 자가면역 다선성 질환, 베체트병, 수포성 피부 질환, 담낭염, 만성 특발성 혈소판 감소성 자반증, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 간경변, 퇴행성 관절염, 우울증, 피부염, 피부근염, 습진, 장염, 뇌염, 의학위염, 거대세포 동맥염, 궂파스쳐 증후군, 길랑-바레 증후군, 치은염, 그레이브스병, 하시모토 갑상선염, 간염, 뇌하수체염, 염증성 장질환(크론 병 및 케양성 대장염), 염증성 골반염 질환, 과민성 대장 증후군, 카와사키 질병, LPS-유도 내독소쇼크, 뇌수막염, 다발성 경화증, 심근염, 중증근무력증, 균산식육종, 근염, 신장염, 골수염, 췌장염, 파킨슨병, 심막염, 악성 빈혈, 폐렴, 원발성 경화성 담관염, 결절다발동맥염, 건선, 망막염, 공막염, 경피증, 피부경화증, 축농증, 쇼그렌 질환, 폐혈증, 폐혈성 쇼크, 일괄화상, 전신 홍반 루푸스, 조직 이식 거부, 갑상선염, I형 당뇨병, 다카야수 동맥염, 요도염, 포도막염, 혈관염, 거대세포 동맥염을 포함하는 혈관염, 기관 침범이 있는 혈관염, 예컨대, 사구체신염, 백반증, 발텐스트롬 마크로글로불린혈증 및 베게너 육아종증을 포함한다.

[0224] 화합물 1로 치료될 수 있는 질환 및 병태는 또한 박테리아, 바이러스, 진균, 기생충 또는 그들의 독소, 예컨대, 폐혈증, 폐혈증 증후군, 폐혈성 쇼크, 내독소혈증, 전신성 염증성 반응 증후군(SIRS), 다기관 기능장애 증후군, 독소쇼크 증후군, 급성 폐손상, ARDS(성인 호흡곤란 증후군), 급성 신부전, 전격성 간염, 화상, 급성 췌장염, 수술후 증후군, 사르코이드증, 헤르페스하이머 반응, 뇌염, 척수염, 뇌수막염, 말라리아, 바이러스 감염과 관련된 SIRS, 예컨대, 인플루엔자, 대상포진, 단순포진 및 코로나바이러스에 의한 감염에 대한 염증반응을 수반하는 질환 및 병태를 포함한다.

[0225] 화합물 1로 치료될 수 있는 다른 질환은 바이러스 감염을 포함한다. 치료될 수 있는 바이러스 감염의 예는 엡스타인-바르 바이러스, B형 간염 바이러스, C형 간염 바이러스, 헤르페스 바이러스, 인간 면역결핍 바이러스, 인간 유두종 바이러스, 아데노바이러스, 폭스바이러스 및 다른 에피솜-기반 DNA 바이러스를 포함한다. 따라서 화합물 1은 단순포진 감염 및 재활성화, 구순 포진, 대상포진 감염 및 재활성화, 수두, 대상포진, 인간 유두종 바이러스, 자궁경부 신생물, 아데노바이러스 감염(급성 호흡기 질환, 및 폭스바이러스 감염을 포함), 예컨대, 우두 및 두창 및 아프리카 돼지 콜레라 바이러스를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물 1은 피부 또는 자궁경부 상피의 인유두종 바이러스 감염의 치료에서 사용될 수 있다.

[0226] 화합물 1로 치료될 수 있는 질환 및 병태는 또한 허혈-재판류 손상과 관련된 병태를 포함한다. 이러한 병태의 예는 심근경색증, 뇌혈관 허혈(뇌졸중), 급성 관상동맥 증후군, 신장 재판류 손상, 장기 이식, 관상동맥 관상동맥 우회술, 심폐 우회술 및 폐, 신장, 간, 위장 또는 말초 사지 색전증과 같은 병태를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0227] 화합물 1은 또한 APO-A1의 조절을 통한 지질 대사 장애, 예컨대, 고콜레스테롤혈증, 죽상동맥경화증 및 알츠하이머병의 치료에서 유용하다.

- [0228] 화합물 1은 또한 특발성 폐섬유화증, 신장 섬유증, 수술후 협착, 켈로이드 형성, 피부경화증 및 심장 섬유증과 같은 섬유증 병태의 치료에서 유용하다.
- [0229] 화합물 1은 또한 안과학적 적응증, 예컨대, 안구건조증을 치료하기 위해 사용될 수 있다.
- [0230] 화합물 1은 또한 심부전과 같은 심장 질환을 치료하기 위해 사용될 수 있다.
- [0231] 본 명세서에 사용되는 용어 "접촉시키는"은 시험관내 시스템 또는 생체내 시스템에서 표시된 모이어티를 합치는 것을 지칭한다. 예를 들어, BET 단백질을 화합물 1(예를 들어, 화합물 1의 고체 형태, 예컨대, 결정질 고체 형태)과 "접촉시키는"은 BET 단백질을 갖는 개체 또는 환자, 예컨대, 인간에게 화합물 1의 투여뿐만 아니라 본 명세서에 제공된 화합물의 고체 형태를 BET 단백질을 함유하는 세포 또는 정제된 제제를 함유하는 샘플 내로 도입하는 것을 포함한다.
- [0232] 본 명세서에서 상호 호환적으로 사용되는 용어 "개체" 또는 "환자"는 임의의 동물(포유류를 포함), 바람직하게는 마우스, 래트, 다른 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말 또는 영장류, 및 가장 바람직하게는 인간을 지칭한다.
- [0233] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 어구 "치료적 유효량"은 연구자, 수의사, 의사 또는 다른 임상의에 의해 조직, 시스템, 동물, 개체 또는 인간에서 추구 중인 생물학적 또는 의학적 반응을 유발하는 활성 화합물 또는 약제학적 제제의 양을 지칭한다.
- [0234] 본 명세서에 사용되는 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 질환을 저해하는 것; 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애의 병리 또는 증상을 경험하거나 또는 나타내는 개체에서 질환, 병태 또는 장애를 저해하는 것(즉, 병리 및/또는 증상의 추가적인 발생을 저지하는 것) 또는 질환을 개선시키는 것; 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애의 병리 또는 증상을 경험하거나 또는 나타내는 개체에서 질환, 병태 또는 장애를 개선시키는 것(즉, 병리 및/또는 증상을 반전시키는 것), 예컨대, 질환의 중증도를 감소시키는 것을 지칭한다.
- [0235] 본 명세서에서 사용되는 용어 "예방하는" 또는 "예방"은 질환을 예방하는 것; 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애의 성향이 있을 수 있지만, 아직 질환의 병리 또는 증상을 경험하거나 또는 나타내지 않은 개체에서 질환, 병태 또는 장애를 예방하는 것을 지칭한다.
- [0236] **병용 요법**
- [0237] 화합물 1은 화합물 1이 1종 이상의 추가적인 치료제의 투여와 같은 다른 치료와 함께 투여되는 병용 치료에서 사용될 수 있다. 추가적인 치료제는 전형적으로 치료될 특정 병태를 치료하기 위해 정상적으로 사용되는 것이다. 추가적인 치료제는, 예를 들어, BET 단백질-관련 질환, 장애 또는 병태의 치료를 위한 화학치료제, 항염증제, 스테로이드, 면역억제제뿐만 아니라 Bcr-Abl, Flt-3, RAF, FAK 및 JAK 키나제 저해제를 포함할 수 있다. 1종 이상의 추가적인 약제학적 제제는 동시에 또는 순차적으로 환자에게 투여될 수 있다.
- [0238] 일부 실시형태에서, 화합물 1은 후성적 조절제를 표적화하는 치료제와 병용하여 사용될 수 있다. 후성적 조절제의 예는 히스톤 라이신 메틸트랜스퍼라제, 히스톤 알기닌 메틸 트랜스퍼라제, 히스톤 데메틸라제, 히스톤 데아세틸라제, 히스톤 아세틸라제, 및 DNA 메틸트랜스퍼라제를 포함한다. 히스톤 데아세틸라제 저해제는, 예를 들어, 보리노스탯을 포함한다.
- [0239] 암 및 기타 증식성 질환을 치료하기 위해, 화합물 1은 화학치료제, 또는 다른 항-증식성 제제와 병용하여 사용될 수 있다. 화합물 1은 또한 의학적 요법, 예컨대, 수술 또는 방사선 요법, 예를 들어, 감마-방사선, 중성자빔 방사선 요법, 전자빔 방사선 요법, 양성자 요법, 근접 방사선 치료, 및 전신성 방사성 동위원소와 병용하여 사용될 수 있다. 적합한 화학치료제의 예는 임의의 아바렐릭스, 알데스류킨, 알렘투주맙, 알리트래티노인, 알로퓨린올, 알트레타민, 아나스트로졸, 삼산화비소, 아스파라기나제, 아자시티딘, 베바시주맙, 벡사로텐, 블레오마이신, 보르테 Zambia, 보르테조맙, 부설판 정맥주사, 부설판 경구, 칼루스테론, 카페시타빈, 카보플라틴, 카무스틴, 세톡시맙, 클로람부실, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로파라빈, 사이클로포스파마이드, 사이타라빈, 다카르바진, 닥티노마이신, 달테파린 나트륨, 다사티닙, 다우노루비신, 테시타빈, 데니류킨, 데니류킨 디프티톡스, 엑스라조산, 도세탁셀, 독소루비신, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에콜리주맙, 에피루비신, 에를로티닙, 에스트라무스틴, 에토포사이드 포스페이트, 에토포사이드, 엑세메스탄, 펜타닐 시트레이트, 필그라스팀, 플록수리딘, 플루다라빈, 플루오로유라실, 풀베스트란트, 게피티닙, 켐시타빈, 켐투주맙 오조가미신, 고세렐린 아세테이트, 히스트렐린 아세테이트, 이브리튜모맙 티옥세탄, 이다루비신, 이포스파마이드, 이마티닙 메실레이트, 인터페론 알파 2a, 이리노테칸, 라파티닙 다이토실레이트, 레날리도마이드, 레트로졸, 류코보린, 류프롤라이드 아세테이트, 레

바미졸, 로무스틴, 메클로르에타민, 메게스트롤 아세테이트, 멜팔란, 머캅토퓨린, 메토트렉세이트, 메톡스살렌, 미토마이신 C, 미토탄, 미톡산트론, 난드롤론 펜프로피오네이트, 넬라라빈, 노페투모맙, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 파미드로네이트, 파니투무맙, 폐가스파르가제, 폐그필그라스팀, 폐메트렉세드 이나트륨, 웬토스타틴, 피포브로만, 플리카마이신, 프로카바진, 쿠나크린, 라스부리카제, 리툭시맙, 룩솔리티닙, 소라페닙, 스트렙토조신, 수니티닙, 수니티닙 말레에이트, 타목시펜, 테모졸로마이드, 테니포사이드, 테스툴락톤, 탈리도마이드, 티오구아닌, 티오템파, 토포테칸, 토레미펜, 토시투모맙, 트라수투주맙, 트레티노인, 유라실 머스터드, 발루비신, 빈블라스틴, 빙크리스틴, 비노렐빈, 보리노스택, 및 콜레드로네이트를 포함한다.

[0240] 암 및 다른 증식성 질환을 치료하기 위해, 화합물 1은 룩솔리티닙과 병용하여 사용될 수 있다.

[0241] 화합물 1은 1종 이상의 면역 관문 저해제와 병용하여 사용될 수 있다. 예시적인 면역 관문 저해제는 면역 관문 분자, 예컨대, CD27, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, OX40, GITR, CSF1R, JAK, PI3K 델타, PI3K 감마, TAM, 아르기나제, CD137(또한 4-1BB로 공지됨), ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, PD-1, PD-L1 및 PD-L2에 대한 저해제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 면역 관문 분자는 CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR 및 CD137로부터 선택되는 자극 관문 분자이다. 일부 실시형태에서, 면역 관문 분자는 A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3 및 VISTA로부터 선택되는 저해 관문 분자이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 화합물은 KIR 저해제, TIGIT 저해제, LAIR1 저해제, CD160 저해제, 2B4 저해제 및 TGFR 베타 저해제로부터 선택되는 1종 이상의 제제와 병용하여 사용될 수 있다.

[0242] 일부 실시형태에서, 면역 관문 분자의 저해제는 항-PD1 항체, 항-PD-L1 항체 또는 항-CTLA-4 항체이다.

[0243] 일부 실시형태에서, 면역 관문 분자의 저해제는 PD-1의 저해제, 예를 들어, 항-PD-1 단클론성 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-1 단클론성 항체는 니볼루맙, 펜브롤리주맙(또한 MK-3475로서 알려짐), 피딜리주맙, SHR-1210, PDR001, 또는 AMP-224이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-1 단클론성 항체는 니볼루맙 또는 펜브롤리주맙이다. 일부 실시형태에서, 항-PD1 항체는 펜브롤리주맙이다.

[0244] 일부 실시형태에서, 면역 관문 분자의 저해제는 PD-L1의 저해제, 예를 들어, 항-PD-L1 단클론성 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단클론성 항체는 BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A(또한 RG7446으로서 알려짐) 또는 MSB0010718C이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 단클론성 항체는 MPDL3280A 또는 MEDI4736이다.

[0245] 일부 실시형태에서, 면역 관문 분자의 저해제는 CTLA-4의 저해제, 예를 들어, 항-CTLA-4 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-CTLA-4 항체는 이필리무맙이다.

[0246] 일부 실시형태에서, 면역 관문 분자의 저해제는 LAG3의 저해제, 예를 들어, 항-LAG3 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-LAG3 항체는 BMS-986016 또는 LAG525이다.

[0247] 일부 실시형태에서, 면역 관문 분자의 저해제는 GITR의 저해제, 예를 들어, 항-GITR 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-GITR 항체는 TRX518 또는 MK-4166이다.

[0248] 일부 실시형태에서, 면역 관문 분자의 저해제는 OX40의 저해제, 예를 들어, 항-OX40 항체 또는 OX40L 융합 단백질이다. 일부 실시형태에서, 항-OX40 항체는 MEDI0562이다. 일부 실시형태에서, OX40L 융합 단백질은 MEDI6383이다.

[0249] 화합물 1은 암과 같은 질환을 치료를 위해 1종 이상의 제제와 병용하여 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 제제는 알킬화제, 프로테아좀 저해제, 코르티코스테로이드, 또는 면역조절제이다. 알킬화제의 예는 사이클로포스파마이드(CY), 멜팔란(MEL) 및 벤다무스틴을 포함한다. 일부 실시형태에서, 프로테아좀 저해제는 카르필조닙이다. 일부 실시형태에서, 코르티코스테로이드는 텍사메타손(DEX)이다. 일부 실시형태에서, 면역조절제는 레날리도마이드(LEN) 또는 포말리도마이드(POM)이다.

[0250] 자가면역 또는 염증성 병태를 치료하기 위해, 화합물 1은 코르티코스테로이드, 예컨대, 트라이암시놀론, 텍사메타손, 플루오시놀론, 코티손, 프레드니솔론 또는 플루메톨론과 병용하여 투여될 수 있다.

[0251] 자가면역 또는 염증성 병태를 치료하기 위해, 화합물 1은 면역 억제제, 예컨대, 플루오시놀론 아세토나이드(레티서트(Retisert)(등록상표)), 리멕솔론(AL-2178, 벡솔(Vexol), 알콘) 또는 사이클로스포린(레스타시스(Restasis)(등록상표))과 병용하여 투여될 수 있다.

[0252] 자가면역 또는 염증성 병태를 치료하기 위해, 화합물 1은 테하이드렉스(Dehydrex)(상표명)(홀레 랩스(Holles Labs)), 시바마이드(Civamide)(옵코(Opko)), 하이알루론산나트륨(비스메드(Vismed), 란티바이오(Lantibio)/TRB

케메디아(TRB Chemedia)), 사이클로스포린(ST-603, 시리온 쎄라퓨틱스(Sirion Therapeutics)), ARG101(T)(테스토스테론, 아르젠티스(Argentis)), AGR1012(P)(아르젠티스), 에카벳 나트륨(센주-이스타(Senju-Ista)), 게파르네이트(산텐(Santen)), 15-(S)-하이드록시에이코사테트라엔산(15(S)-HETE), 세빌민, 독시사이클린(ALTY-0501, 알라크리티(Alacrity)), 미노사이클린, 이데스트린(iDestrin)(상표명)(NP50301, 네이센트 파마슈티칼스(Nascent Pharmaceuticals)), 사이클로스포린 A(Nova22007, 노바갈리(Novagali)), 옥시테트라사이클린(듀라마이신, MOLI1901, 란티바이오(Lantibio)), CF101(2S, 3S, 4R, 5R)-3, 4-다이하이드록시-5-[6-[(3-요오도페닐)메틸아미노]퓨린-9-일]-N-메틸-옥솔란-2-카바밀, 칸-파이트 바이오파마(Can-Fite Biopharma)), 보클로스포린(LX212 또는 LX214, 룩스 바이오사이언시즈(Lux Biosciences)), ARG103(아젠티스), RX-10045 (합성 레졸빈 유사체, 레졸빅스(Resolvix)), DYN15(다이안미스 쎄라퓨틱스(Dyanmis Therapeutics)), 리보글리타존(DE011, 다이이치 산코(Daiichi Sanko)), TB4(레젠알엑스(RegeneRx)), OPH-01(옵탈미스 모나코(Opthalmis Monaco)), PCS101(페리코르 사이언스(Pericor Science)), REV1-31(에볼루테크(Evolutec)), 라크리틴(Lacritin) (센주(Senju)), 레바미파이드(오츠카-노바티스(Otsuka-Novartis)), OT-551(오테라(Othera)), PAI-2(펜실베이니아 유니버시티 및 텁풀 유니버시티), 필로카핀, 타크롤리무스, 피메크롤리무스(AMS981, 노바티스(Novartis)), 로테프레드놀 에타보네이트, 리툭시맙, 다이쿠아포솔 사나트륨(INS365, 인스파이어(Inspire)), KLS-0611(키세이 파마슈티칼스(Kissei Pharmaceuticals)), 데하이드로에피안드로스테론, 아나킨라, 에팔리주맙, 마이코페놀레이트 나트륨, 에타너셉트(엠브렐(Embrel)(등록상표), 하이드록시클로로퀸, NGX267(토레이핀 쎄라퓨틱스(TorreyPines Therapeutics)) 또는 탈리도마이드로부터 선택되는 1종 이상의 추가적인 제제와 병용하여 투여될 수 있다.

[0253] 일부 실시형태에서, 화합물 1은 항생제, 항바이러스, 항진균, 마취제, 항염증제(스테로이드 및 비스테로이드 항-염증제를 포함) 및 항-알레르기제로부터 선택되는 1종 이상의 제제와 병용하여 투여될 수 있다. 적합한 의약의 예는 아미노글리코사이드, 예컨대, 아미카신, 젠타마이신, 토브라마이신, 아미카신, 젠타마이신, 토브라마이신, 스트렙토마이신, 네틸마이신 및 카나마이신; 플루오로퀴놀론, 예컨대, 시프로플록사신, 노르플록사신, 오플록사신, 트로바플록사신, 로메플록사신, 레보플록사신, 및 에녹사신; 나프티리딘; 셀폰아마이드; 폴리믹신; 클로람페니콜; 네오마이신; 파라모마이신; 콜리스티메이트; 바시트라신; 반코마이신; 테트라사이클린; 리팜핀 및 그의 유도체("리팜핀"); 사이클로세린; 베타-락탐; 세팔로스포린; 암포테리신; 플루코나졸; 플루사이토신; 나타마이신; 미코나졸; 케토코나졸; 코르티코스테로이드; 디클로페낙; 플루르비프로펜; 케토롤락; 수프로펜; 크로몰린; 로독사마이드; 레보카바스틴; 나프파졸린; 안타졸린; 페니라민; 또는 아잘라이드 항생제를 포함한다.

[0254] 제공되는 화합물이 1종 이상의 제제와 또한 조합될 수 있는 제제의 다른 예는 알츠하이머병에 대한 치료제, 예컨대, 도네페질 및 리바스티그민; 파킨슨병에 대한 치료제, 예컨대, L-DOPA/카르비도파, 엔타카폰, 로피니롤, 프라미펙솔, 브로모크립틴, 페르골라이드, 트라이헥시페니딜 및 아만타딘; 다발성 경화증(MS)의 치료를 위한 제제, 예컨대, 베타 인터페론(예를 들어, 아보넥스(Avonex)(등록상표) 및 레비프(Rebif)(등록상표)), 글라티라미아세테이트 및 미톡산트론; 천식에 대한 치료, 예컨대, 알부테롤 및 몬테류카스트; 조현병의 치료를 위한 제제, 예컨대, 자이프렉사, 리스페르달, 세로쿠엘 및 할로페리돌; 항-염증제, 예컨대, 코르티코스테로이드, 예컨대, 텍사메타손 또는 프레드니손, TNF 차단제, IL-1 RA, 아자티오프린, 사이클로포스파마이드, 및 설파살라진; 면역억제제를 포함하는 면역조절제, 예컨대, 사이클로스포린, 타크롤리무스, 라파마이신, 마이코페놀레이트 모페틸, 인터페론, 코르티코스테로이드, 사이클로포스파마이드, 아자티오프린, 및 설파살라진; 신경영양인자, 예컨대, 아세틸콜린에스터라제 저해제, MAO 저해제, 인터페론, 항-경련유발제, 이온 통로차단제, 텔루졸, 또는 항-파킨슨제; 심혈관 질환을 치료하기 위한 제제, 예컨대, 베타-차단제, ACE 저해제, 이뇨제, 질산염, 칼슘 통로 차단제, 또는 스타틴; 간 질환을 치료하기 위한 제제, 예컨대, 코르티코스테로이드, 콜레스티라민, 인터페론, 및 항바이러스제; 혈액 장애를 치료하기 위한 제제, 예컨대, 코르티코스테로이드, 항-백혈병제, 또는 성장 인자; 또는 면역결핍 장애를 치료하기 위한 제제, 예컨대, 감마 글로불린을 포함한다.

[0255] 일부 실시형태에서, 화합물 1은 JAK 키나제 저해제(예를 들어, 룩솔리티닙, 토파시티닙, 바리시티닙, CYT387, GLPG0634, 레스타우르티닙, 파크리티닙, TG101348, 또는 JAK1-선택적 저해제), Pim 키나제 저해제(PIM1, PIM2 및 PIM3 중 1종 이상의 저해제를 포함), PI3 키나제 저해제(PI3K-엘타 선택적 그리고 광범위 PI3K 저해제를 포함), MEK 저해제, 사이클린 의존적 키나제 저해제, b-RAF 저해제, mTOR 저해제, 프로테아좀 저해제(예를 들어, 보르테조닙, 카르필조닙), HDAC-저해제(예를 들어, 파노비노스탯, 보리노스탯), DNA 메틸 트랜스페라제 저해제, 텍사메타손, 멜팔란, 또는 면역조절제(예를 들어, 레놀리도마이드, 포말리도마이드)와 병용하여 투여된다.

[0256] 제형, 투약 형태 및 투여

- [0257] 약제로서 사용될 때, 화합물 1(예를 들어, 화합물 1의 고체 형태, 예컨대, 결정질 고체 형태)은 약제학적 조성물로서 투여될 수 있다. 이를 조성물은 약제학적 분야에 잘 공지된 방식으로 제조될 수 있고, 국소 또는 전신성 치료가 요망되는지 여부 그리고 치료될 부위에 따라서 다양한 경로에 의해 투여될 수 있다.
- [0258] 투여는 국소(경피, 상피, 안과 및 점막(비강내, 질 및 직장 전달을 포함)을 포함), 폐(예를 들어, 네뷸라이저를 포함하는 분말 또는 에어로졸의 흡입 또는 통기에 의해; 기관내 또는 비강내), 경구 또는 비경구일 수 있다. 비경구 투여는 정맥내, 동맥내, 피하, 복강내 근육내 또는 주사 또는 주입; 또는 두개내, 예를 들어, 척추강내 또는 심실내, 투여를 포함한다. 비경구 투여는 단일 볼루스 용랭의 형태일 수 있거나, 또는, 예를 들어, 연속 관류 펌프에 의할 수 있다. 국소 투여를 위한 약제학적 조성물 및 제형은 경피 폐치, 연고, 로션, 크림, 젤, 점액, 좌약, 스프레이, 액체 및 분말을 포함할 수 있다. 통상적인 약제학적 담체, 수성, 분말 또는 유성 베이스, 증점제 등이 필수적이거나 또는 바람직할 수 있다.
- [0259] 본 출원은 또한 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체(부형제)와 조합하여 활성 성분으로서 화합물 1 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 함유하는 약제학적 조성물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 조성물은 국소 투여에 적합하다. 본 명세서에 기재된 조성물을 제조함에 있어서, 활성 성분은 전형적으로 부형제와 혼합되거나, 부형제에 의해 회석되거나 또는, 예를 들어, 캡슐, 사쉐, 종이 또는 다른 용기의 형태로 이러한 담체 내에 동봉된다. 부형제가 회석제로서 작용할 때, 활성 성분을 위한 비히클, 담체 또는 배지로서 작용하는 고체, 반-고체, 또는 액체 물질일 수 있다. 따라서, 조성물은 정제, 알약, 분말, 로젠지, 사쉐, 카세, 엘리시르, 혼탁액, 에멀전, 용액, 시럽, 에어로졸(고체로서 또는 액체 매질 중에서), 예를 들어, 10중량%까지의 활성 화합물을 함유하는 연고, 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 좌약, 멸균 주사용 용액, 및 멸균 폐키징 분말의 형태일 수 있다.
- [0260] 제형을 제조함에 있어서, 화합물 1은 다른 성분과 조합하기 전에 적절한 입자 크기를 제공하도록 분쇄될 수 있다. 화합물 1이 실질적으로 불용성이라면, 이는 200 메쉬 미만의 입자 크기로 분쇄될 수 있다. 화합물 1이 실질적으로 수용성이라면, 제형 내에서 실질적으로 균일한 분포, 예를 들어, 약 40 메쉬를 제공하도록 분쇄함으로써 입자 크기가 조절될 수 있다.
- [0261] 화합물 1은 정제 제형에 그리고 다른 제형 유형에 적절한 입자 크기를 얻기 위해 습식 분쇄와 같은 공지된 분쇄 절차를 이용하여 분쇄될 수 있다. 화합물 1의 미세하게 나누어진(나노미립자) 제제는 당업계에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있으며, 예를 들어, 국제 특허 출원 WO 2002/000196을 참조한다.
- [0262] 적합한 부형제의 일부 예는 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아카시아검, 인산칼슘, 알긴 산염, 트래거캔스, 젤라틴, 규산칼슘, 미결정 셀룰로스, 폴리비닐피클리돈, 셀룰로스, 물, 시럽 및 메틸 셀룰로스를 포함한다. 제형은 추가적으로 윤활제, 예컨대, 탈크, 스테아르산마그네슘, 및 광유; 습윤제; 유화제 및 혼탁제; 보존제, 예컨대, 메틸- 및 프로필하이드록시-벤조에이트; 감미제; 및 향미제를 포함할 수 있다. 본 명세서에 제공되는 조성물은 당업계에 공지된 절차를 사용함으로써 환자에 대한 투여 후에 활성 성분의 빠르거나, 지속되거나 또는 지연된 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다.
- [0263] 조성물은 목적으로 하는 양의 활성 성분을 함유하는 단위 투약 형태로 제형화될 수 있다. 용어 "단위 투약 형태"는 인간 대상체 및 다른 포유류에 대한 단위 투약량으로서 적합한 물리적으로 별개인 단위를 지칭하며, 각각의 단위는 적합한 약제학적 부형제와 함께 목적으로 하는 치료적 효과를 생성하도록 계산된 활성 물질의 사전 결정된 양을 함유한다.
- [0264] 활성 화합물은 넓은 투약 범위에 걸쳐 효과적일 수 있으며, 일반적으로 약제학적 유효량으로 투여된다. 그러나, 실제로 투여되는 화합물의 양은 보통 치료될 병태, 선택된 투여 경로, 투여되는 실제 화합물, 개개 환자의 연령, 체중 및 반응, 환자 증상의 중증도 등에 따라 의사에 의해 결정될 것임이 이해될 것이다.
- [0265] 고체 조성물, 예컨대, 정제를 제조하기 위해, 원칙적 활성 성분은 본 명세서에 제공된 화합물의 균질한 혼합물을 함유하는 고체 사전제형 조성물을 형성하도록 약제학적 부형제와 혼합된다. 이를 사전제형이 균질한 것으로 언급될 때, 활성 성분은 전형적으로 조성물이 동일하게 효과적인 단위 투약 형태, 알약 및 캡슐로 용이하게 다시 분할될 수 있도록 조성물 전체적으로 균일하게 분산된다. 이어서, 이 고체 사전제형은 상기 기재한 유형의 단위 투약 형태로 다시 분할된다.
- [0266] 본 명세서에 기재된 정제 또는 알약은 연장된 작용의 이점을 얻는 투약 형태를 제공하도록 코팅되거나 또는 달리 조제될 수 있다. 예를 들어, 정제 또는 알약은 내부 투약 및 외부 투약 성분을 포함할 수 있으며, 후자는 전자 이상으로 외피 형태이다. 두 성분은 위에서의 붕괴에 저항하는 역할을 하고 내부 성분이 십이지장으로 완전

하게 통과하도록 또는 방출이 지연되도록 허용하는 장용층에 의해 분리된다. 다양한 물질은 이러한 장용층 또는 코팅에 대해 사용될 수 있으며, 이러한 물질은 셀락, 세틸 알코올 및 셀룰로스 아세테이트로서 이러한 물질과 함께 다수의 중합체 산 및 중합체 산의 혼합물을 포함한다.

[0267] 화합물 1 및 본 명세서에 제공된 조성물이 경구로 투여를 위해 또는 주사에 의해 흡입될 수 있는 액체 제형은 면실유, 참깨유, 코코넛유 또는 땅콩유와 같은 오일뿐만 아니라 엘릭시르 및 유사한 약제학적 비히클과 함께 수성 용액, 적합하게 가향된 시럽, 수성 또는 오일 혼탁액, 및 가향된 에멀션을 포함한다.

[0268] 흡입 또는 통기를 위한 조성물은 약제학적으로 허용 가능한, 수성 또는 유기 용매, 또는 이의 혼합물 중의 용액 및 혼탁액, 및 분말을 포함한다. 액체 또는 고체 조성물은 상기 기재한 바와 같은 적합한 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 함유할 수 있다. 일부 실시형태에서, 조성물은 국소 또는 전신 효과를 위한 경구 또는 비경 호흡 경로에 의해 투여된다. 조성물은 비활성 기체의 사용에 의해 분무될 수 있다. 분무된 용액은 네뷸라이징 장치로부터 직접적으로 호흡될 수 있거나, 또는 네뷸라이징 장치는 페이스 마스크 텐트 또는 간헐 양압 호흡 기계에 부착될 수 있다. 용액, 혼탁액 또는 분말 조성물은 적절한 방식으로 제형을 전달하는 장치로부터 경구로 또는 비강내로 투여될 수 있다.

[0269] 국소 제형은 1종 이상의 통상적인 담체를 함유할 수 있다. 일부 실시형태에서, 예를 들어, 액체 파라핀, 폴리옥시에틸렌 알킬 에터, 프로필렌 글리콜, 흰색 바세린 등으로부터 선택되는 1종 이상의 소수성 담체 및 물을 함유할 수 있다. 크림의 담체 조성물은 글리세롤 및 1종 이상의 다른 성분, 예를 들어, 글리세린모노스테아레이트, PEG-글리세린모노스테아레이트 및 세틸스테아릴 알코올과 조합한 물에 기반할 수 있다. 젤은 아이소프로필 알코올 및 물을 이용하여, 적합하게는 다른 성분, 예를 들어, 글리세롤, 하이드록시에틸 셀룰로스 등과 조합하여 제형화될 수 있다. 국소 제형은 선택 적응증, 예를 들어, 건선 또는 다른 피부 병태의 치료를 위한 지침과 선택적으로 관련되는, 예를 들어 100g의 관 내에 적합하게 패키징될 수 있다.

[0270] 환자에게 투여되는 화합물 또는 조성물의 양은 투여 중인 것, 투여의 목적, 예컨대, 예방 또는 치료, 환자의 상태, 투여 방식 등에 따라 다를 것이다. 치료적 용도에서, 조성물은 질환 및 그의 합병증의 증상을 치유하거나 또는 적어도 부분적으로 저지하기에 충분한 양으로 질환으로 이미 고통받고 있는 환자에게 투여될 수 있다. 유효 용량은 치료 중인 질환 병태뿐만 아니라 질환의 중증도, 환자의 연령, 체중 및 일반적 건강상태 등과 같은 인자에 따라서 담당 의사의 판단에 의존할 것이다.

[0271] 환자에게 투여되는 조성물은 상기 기재되는 약제학적 조성물의 형태일 수 있다. 이들 조성물은 통상적인 멸균 기법에 의해 멸균될 수 있거나, 또는 멸균 여과될 수 있다. 수용액은 있는 사용을 위해 그대로 또는 동결건조되어 패키징될 수 있고, 동결건조 제제는 투여 전에 멸균 수성 담체와 합쳐진다. 화합물 제제의 pH는 전형적으로 3 내지 11, 더 바람직하게는 5 내지 9 및 가장 바람직하게는 7 내지 8일 것이다. 특정의 앞서 언급한 부형제, 담체, 또는 안정제의 사용은 약제학적 염의 형성을 초래할 것임이 이해될 것이다.

[0272] 치료적 투약량 화합물 1은, 예를 들어, 치료가 이루어지는 특정 용도, 화합물의 투여 방식, 환자의 건강상태 및 병태 및 처방하는 의사의 판단에 따라 다를 수 있다. 약제학적 조성물에서 본 명세서에 제공된 화합물의 비율 또는 농도는 투약량, 화학적 특징(예를 들어, 소수성), 및 투여 경로를 포함하는 다수의 인자에 따라서 다를 수 있다. 투약량은 질환 또는 장애의 유형 및 진행 정도, 특정 환자의 전반적 건강 상태, 선택되는 화합물의 상대적인 생물학적 효능, 부형제의 제형 및 그의 투여 경로와 같은 변수에 의존할 가능성이 있다. 유효 용량은 시험 판내 또는 동물 모델 시험 시스템으로부터 유래된 용량-반응 곡선으로부터 추론될 수 있다.

[0273] 본 명세서에 제공되는 조성물은 1종 이상의 추가적인 약제학적 제제, 예컨대, 화학치료제, 스테로이드, 항-염증 화합물 또는 면역억제제를 추가로 포함할 수 있으며, 이들의 예는 본 명세서에서 상기 열거되어 있다.

[0274] 본 발명은 구체적인 실시예에 의해 더 상세하게 기재할 것이다. 다음의 실시예는 예시적 목적을 위해 제공되며, 임의의 방식으로 본 발명을 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 당업자는 본질적으로 동일한 결과를 수득하도록 변화 또는 변형될 수 있는 다양한 중요하지 않은 매개변수를 용이하게 인식할 것이다. 실시예의 화합물은 이하에 기재하는 바와 같은 1종 이상의 BET 단백질의 저해제가 되는 것을 발견하였다.

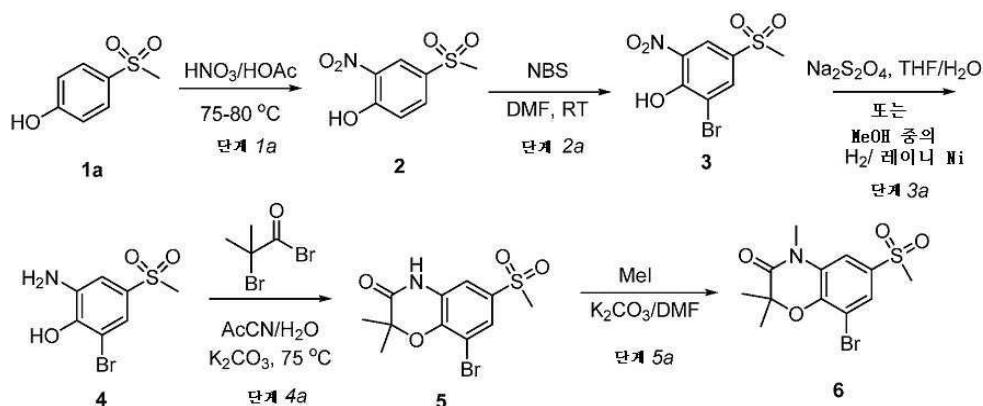
실시예

[0276] 실시예 1. 2,2,4-트라이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-페롤로[2,3-c]파리딘-4-일)-6-(메틸셀론일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 1)의 합성

[0277] 중간체 화합물 5의 합성을 반응식 1에 따라 수행하였다.

[0278]

반응식 1



[0279]

[0280] 단계 1a. 4-(메틸설�onium일)-2-나이트로페놀(화합물 2)

[0281]

질산(69%, 4.2mℓ, 70 mmol, 1.2 당량)을 실온에서 아세트산(HOAc, 91mℓ) 중의 4-(메틸설�onium일)-페놀(화합물 1a, 10g, 58.1 mmol) 교반 용액에 1분에 걸쳐 첨가하였다. 발열이 관찰되었을 때 반응물을 70°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 75 내지 80°C에서 3시간 동안 교반시켰다. 질산(69%, 0.3mℓ, 5.0 mmol, 0.086 당량)을 첨가하고 나서, 혼합물을 추가 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 15°C로 냉각시키고 나서 물(230mℓ)을 첨가하였다. 30분 동안 교반시킨 후에, 얻어진 고체를 여과에 의해 수집하고 나서, 물(2 x 45mℓ)로 린스하고, 진공 하에 45°C에서 5시간 동안 건조시켜 조질의 목적으로 하는 생성물, 4-(메틸설�onium일)-2-나이트로페놀(화합물 2, 11.0 g)을 제공하였다. 이어서, 조질 화합물 2를 테트라하이드로퓨란(THF, 110mℓ) 중에서 55°C에서 용해시키고, 따뜻한 물(45 °C, 275mℓ)을 서서히 첨가하였다. 용액을 실온으로 점진적으로 냉각시키고 나서 실온에서 밤새 교반시킨 후에 추가로 9°C로 냉각시키고 9°C에서 1시간 동안 교반시켰다. 고체를 여과에 의해 수집하고 나서 진공 하에 50°C에서 밤새 건조시켜 4-(메틸설�onium일)-2-나이트로페놀(화합물 2, 10.15g, 12.6g 이론치, 80.6% 수율)을 황색 분말로서 제공하였다. 화합물 2: $C_7H_8NO_4S(M + H)^+$ 에 대한 LCMS 계산치: 218.0, 실측치: 218.1; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12.20 (br s, 1H), 8.34 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.8 Hz, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H) ppm.

[0282]

단계 2a. 2-브로모-4-(메틸설�onium일)-6-나이트로페놀(화합물 3)

[0283]

N -브로모су신이미드(NBS, 680g, 3.82mol, 1.0 당량)을 0°C에서 DMF(5.9 ℥) 중의 4-(메틸설�onium일)-2-나이트로-페놀(화합물 2, 825g, 3.8mol) 용액에 첨가하였다. 10분 후에 빙욕을 제거하고 나서, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. LCMS가 반응이 완료되었음을 나타내었을 때, 물(5.9 ℥)을 첨가하고 나서, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 고체를 여과시키고 나서, 물(3 x 2.5 ℥)로 세척하고 나서, 진공 하에 45°C에서 밤새 건조시켜 2-브로모-4-(메틸설�onium일)-6-나이트로페놀(화합물 3, 1085g, 1131.1g 이론치, 95.9% 수율)을 황색 분말로서 제공하였고, 이를 추가 정제 없이 후속 반응에서 사용하였다. 화합물 3: $C_7H_6BrNO_3S (M - H)^-$ 에 대한 LCMS 계산치: 293.9, 실측치: 294.0; 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.33 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H) ppm.

[0284]

단계 3a. 2-아미노-6-브로모-4-(메틸설�onium일)페놀(화합물 4)

[0285]

중탄산나트륨(NaHCO₃, 2.6kg, 30.95mol, 8.8 당량)을 테트라하이드로퓨란(THF, 10 ℥) 및 물(10 ℥)의 1 대 1 혼합물에서 2-브로모-4-(메틸설�onium일)-6-나이트로페놀(화합물 3, 1037g, 3.5mol) 및 하이드로아황산나트륨(Na₂S₂O₄, 85% 기술적 등급, 3.15kg, 15.4mol, 4.4 당량)의 용액에 1시간에 걸쳐 소량 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. LCMS가 반응이 완료되었음을 나타내었을 때, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(EtOAc, 2 x 10 ℥)로 추출하였다. 합한 유기층을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트(EtOAc, 13 ℥) 중에 용해시키고, 불용성 물질을 여과에 의해 제거하였다. 여과액을 감압 하에 증발시켜 베이지색 분말로서 조질 2-아미노-6-브로모-4-(메틸설�onium일)페놀(화합물 4, 736.5g, 931.4g 이론치, 79% 수율)을 얻었고, 이를 추가 정제 없이 후속 반응에서 사용하였다. 화합물 4: $C_7H_8BrNO_3S(M + H)^+$ 에 대한 LCMS 계산치: 265.9, 실측치:

266.1; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.15 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.8 (br s, 2H), 3.4 (br s, 1H), 3.09 (s, 3H) ppm.

[0286] 단계 4a. 8-브로모-2,2-다이메틸-6-(메틸설폰일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 5)

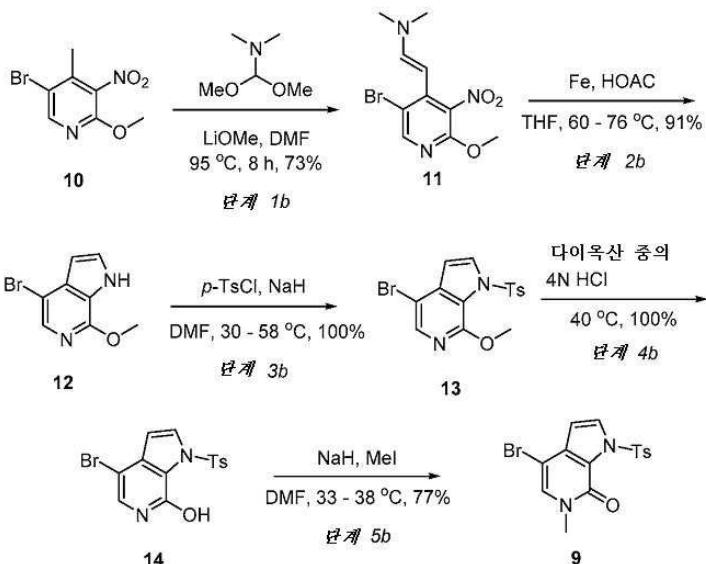
[0287] 물(2.8 l) 중의 탄산칼륨 (K_2CO_3 , 842g, 6.1mol, 4.15 당량) 용액을 실온에서 아세토나이트릴(8 l) 중의 2-아미노-6-브로모-4-(메틸설폰일)페놀(화합물 4, 391g, 1.47mol) 용액에 첨가하였다. 이어서, 2-브로모-2-메틸프로판오일 브로마이드(466ml, 864g, 3.76mol, 2.56 당량)를 20분에 걸쳐 실온에서 반응 혼합물에 첨가하고 나서, 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. LCMS가 대응하는 고리-개방 중간체가 형성되었음을 나타내었을 때, 반응 혼합물을 75°C로 6시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 절반의 용적으로 농축시켰다. 물(4 l) 및 1 N 수성 염산(HCl, 2.24 l)을 첨가하고 나서 혼합물을 15분 동안 교반시켰다. 고체를 여과에 의해 수집하고 나서, 물(1.2 l)로 세척하고, 진공 하에 50°C에서 밤새 건조시켜 조질의 목적으로 하는 생성물(화합물 5, 404 g)을 제공하였다. 이어서, 조질의 생성물을 실온에서 3시간 동안 햅탄 및 MTBE(1.2 l)의 5 내지 1 혼합물과 함께 분쇄시켰다. 고체를 여과에 의해 수집하고 나서, 햅탄(1 l)으로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 황색 내지 갈색 분말로서 8-브로모-2,2-다이메틸-6-(메틸설폰일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 5, 401g, 491.3g 이론치, 81.6% 수율, 98% 순도)을 얻었다. 화합물 5: $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrNO}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺에 대한 LCMS 계산치: 334.0, 실측치: 333.9; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.10 (s, 1H), 7.74 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 1.46 (s, 6 H) ppm.

[0288] 단계 5a. 8-브로모-2,2,4-트라이메틸-6-(메틸설폰일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 6)

[0289] 오버헤드 교반, 열전대, 투입 깔때기 및 질소 주입구를 갖는 200 l 유리 반응기를 조립하고 나서, 장치를 질소로 펴지하였다. DMF(30.0 l) 및 8-브로모-2,2-다이메틸-6-(메틸설폰일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 5, 3000g, 8.98mol)을 반응기에 채우고 나서, 용액이 얻어질 때까지 혼합물을 주위 온도에서 교반시켰다. 이어서, 탄산칼륨 (K_2CO_3 , 1371g, 9.92mol, 1.11 당량) 및 요오드화메틸(MeI, 1536g, 0.67 l, 10.83mol, 1.21 당량)을 반응기에 채운 한편, 내부 온도를 약 17°C에서 유지하였다. HPLC에 의해 메틸화 반응 완료가 나타날 때까지 얻어진 반응 혼합물을 약 4시간 동안 교반시켰다. 음용수(60.0 l)를 반응기에 채운 한편 내부 온도를 약 19°C에서 유지하고, 혼합물을 주위 온도에서 약 2.5시간 동안 교반시켰다. 고체를 여과에 의해 수집하고 나서 습식 케이크를 음용수(30.0 l)로 세척하고, 약 15.5시간 동안 공기 건조시킨 후에 진공 하에 약 45°C에서 건조시켜 회백색 내지 황색 분말로서 조질 8-브로모-2,2,4-트라이메틸-6-(메틸설폰일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 6, 2834g, 3127g 이론치, 90.6% 수율)을 얻었고, 이를 추가 정제 없이 후속 반응에서 사용하였다. 화합물 6: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.83 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.31 (d, J = 3.4 Hz, 3H), 1.49 (s, 6H) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 167.47 (s), 144.14 (s), 136.03 (s), 131.46 (s), 126.07 (s), 113.71 (s), 111.25 (s), 79.80 (s), 43.98 (s), 29.42 (s), 24.28 (s) ppm.

[0290] 반응식 2에 따라 중간체 화합물 9의 합성을 수행하였다.

[0291] 반응식 2



[0292]

단계 1b. (E)-2-(5-브로모-2-메톡시-3-나이트로파리딘-4-일)-N,N-다이메틸에텐아민(화합물 11)

[0294]

메탄올(300mL) 중의 리튬 메탄올레이트(11.5g, 0.303mol, 0.147 당량)를 DMF (5.0 L) 중의 5-브로모-2-메톡시-4-메틸-3-나이트로파리딘(화합물 10, 508g, 2.057mol) 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 90°C로 가열하고 나서, 1,1-다이메톡시-N,N-다이메틸에텐아민(2180mL, 8.0 당량)을 10분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 90 내지 95 °C에서 밤새 교반시켰다. LCMS가 반응이 완료되었음을 나타내었을 때, 반응 혼합물을 5°C로 냉각시키고 빙랭시킨 물(12.2 L)을 투입 깔때기로부터 첨가하였다. 혼합물을 빙욕에서 1시간 동안 교반시키고 나서, 침전된 고체를 여과에 의해 수집하였다. 고체를 빙랭시킨 물(2 L)로 세척하고 나서, 2시간 동안 흡입건조시키고, 이어서, 진공 하에 40°C에서 밤새 건조시켜 적색 고체로서 조질 (E)-2-(5-브로모-2-메톡시-3-나이트로파리딘-4-일)-N,N-다이메틸에텐아민(화합물 11, 506g, 619.2g 이론치, 81.7% 수율)을 얻었고, 이를 추가 정제 없이 후속 반응에서 사용하였다. 화합물 11: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.22 (s, 1H), 7.03 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 4.79 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.89 (s, 6H) ppm.

[0295] 단계 2b. 4-브로모-7-메톡시-1H-페롤로[2,3-c]파리딘(화합물 12)

[0296]

철 분말(Fe, 1085g, 19.5mol, 10 당량) 및 아세트산(HOAc, 4380mL, 4595g, 76.5mol, 39.3 당량)을 후속적으로 테트라하이드로퓨란(THF, 5.25 L) 중의 (E)-2-(5-브로모-2-메톡시-3-나이트로파리딘-4-일)-N,N-다이메틸에텐아민(화합물 11, 587g, 1.95mol) 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 40°C로 가열하여, 1시간에 걸쳐 77°C로 느리고 정적인 발열을 야기하였다. 75°C에서 추가적인 2시간 동안 교반시킨 후에, LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 50°C로 냉각시키고 나서, 에틸 아세테이트(EtOAc, 4 L)로 희석시키고, 실온에서 밤새 교반시켰다. 셀라이트를 통한 여과에 의해 고체를 제거하고, 이를 에틸 아세테이트(EtOAc, 6 L)로 린스하였다. 합한 여과액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트(EtOAc, 16 L) 중에 용해시키고 나서, 용액을 물(12 L) 중의 탄산나트륨(Na₂CO₃, 900 g) 용액으로 그리고 포화 염수(2 L)로 세척하였다. 합한 수층을 에틸 아세테이트(EtOAc, 4 L)로 추출하였다. 합한 유기층을 감압 하에 증발시켰다. 헵탄(4 L)을 첨가하고 나서 용매를 감압 하에 제거하여 어두운 고체로서 조질 4-브로모-7-메톡시-1H-페롤로[2,3-c]파리딘(화합물 12, 450 g)을 정량적으로 얻었고, 이를 추가 정제 없이 후속 반응에서 사용하였다. 화합물 12: C₈H₇BrN₂O ($M + H$)⁺에 대한 LCMS 계산치: 227.0, 실측치: 227.1; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.73 (s, 1H), 7.53 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 6.40 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H) ppm.

[0297] 단계 3b. 4-브로모-7-메톡시-1-토실-1H-페롤로[2,3-c]파리딘(화합물 13)

[0298]

광유(NaH, 120g, 3mol, 1.5 당량) 중의 수소화나트륨의 60% 분산물을 DMF(4.5 L) 중의 조질 4-브로모-7-메톡시-1H-페롤로[2,3-c]파리딘(화합물 12, 450g, 1.95mol) 용액에 15분에 걸쳐 소량 첨가하였다. 반응 혼합물의 온도는 38°C에 도달되었다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반시킨 후에 20°C로 냉각시켰다. *p*-톨루엔설휠일 클로라이드(*p*-TsCl, 562g, 2.95mol, 1.5 당량)를 모두 한번에 첨가하고 나서, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. LCMS

가 반응이 완료되었음을 나타내었을 때, 물(9 ℓ)을 첨가하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고 나서, 물(2.5 ℓ)로 린스하고, 이어서, 에틸 아세테이트(EtOAc, 5 ℓ) 중에 용해시켰다. 용액을 물(3 ℓ)로 세척하였다. 수축을 에틸 아세테이트(EtOAc, 3 ℓ)로 다시 추출하였다. 합한 유기층을 감압 하에 농축시켜 어두운 고체로서 조질 4-브로모-7-메톡시-1-토실-1H-페롤로[2,3-c]페리딘(화합물 13, 801 g)을 정량적으로 제공하였고, 이를 추가 정제 없이 후속 반응에서 사용하였다. 화합물 13: C₁₅H₁₃BrN₂O₃S (M + H)⁺에 대한 LCMS 계산치: 381.0; 실측치: 381.0; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.15 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.36 (s, 3H) ppm.

[0299] 단계 4b. 4-브로모-1-토실-1H-페롤로[2,3-c]페리딘-7-올(화합물 14)

[0300] 조질의 4-브로모-7-메톡시-1-토실-1H-페롤로[2,3-c]페리딘(화합물 13, 801g, 1.95mol)을 1,4-다이옥산(5.6 ℓ, 22.4mol, 11.5 당량) 중의 4 M HCl 용액 중에 용해시키고 나서, 40 내지 45°C에서 12시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔사를 에틸 에터(Et₂O, 1.5 ℓ) 중에서 현탁시켰다. 고체를 여과시키고 나서, 에틸 에터(Et₂O, 0.5 ℓ) 및 햅탄(1 ℓ)으로 순차적으로 세척한 후에 진공 하에 40°C에서 밤새 건조시켜 황색 분말로서 조질 4-브로모-1-토실-1H-페롤로[2,3-c]페리딘-7-올(화합물 14, 648g, 716g 이론치, 3단계에 걸쳐 90.5% 수율)을 제공하였고, 이를 추가 정제 없이 후속 반응에서 사용하였다. 화합물 14: C₁₄H₁₁BrN₂O₃S (M + H)⁺에 대한 LCMS 계산치: 367.0, 실측치: 366.9; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.46 (s, 1H), 8.01 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 6.57 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H) ppm.

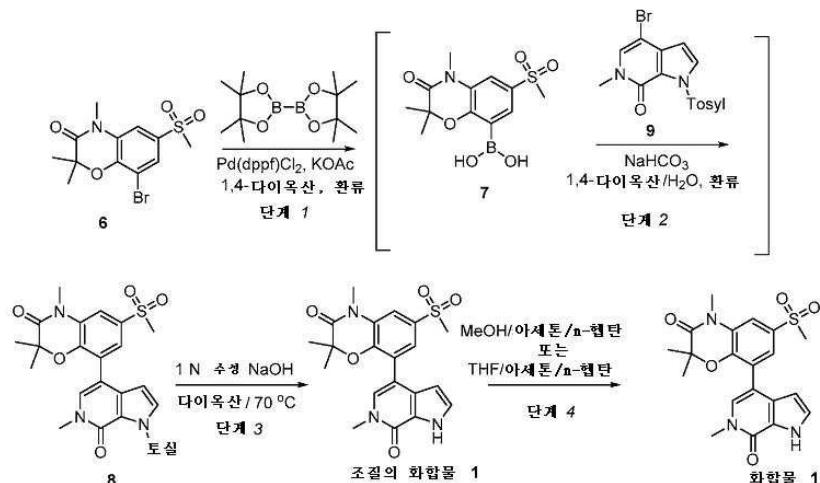
[0301] 단계 5b. 4-브로모-6-메틸-1-토실-1,6-다이하이드로-7H-페롤로[2,3-c]페리딘-7-온(화합물 9)

[0302] 광유(NaH, 132g, 3.3mol, 1.2 당량) 중의 수소화나트륨의 60% 분산물을 15분에 걸쳐 DMF(5 ℓ) 중의 4-브로모-1-토실-1H-페롤로-[2,3-c]페리딘-7-올(화합물 14, 1000g, 2.72mol) 용액에 소량 첨가하였다. 반응 혼합물의 온도는 39°C에 도달되었다. 30분 동안 교반시킨 후에, 반응 혼합물을 20°C로 냉각시켰다. 요오도메탄(MeI, 205mℓ, 467g, 3.3mol, 1.2 당량)을 첨가하고 나서, 반응 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반시켰다. LCMS가 반응이 완료되었음을 나타내었을 때, 물(13 ℓ)을 첨가하고 나서, 반응 혼합물을 30분 동안 교반시켰다. 고체를 여과시킨 후에, 물(2.5 ℓ) 및 햅탄(4 ℓ)으로 순차적으로 세척하였다. 이어서, 고체를 다이클로로메탄(DCM, 9 ℓ) 중에 용해시키고 나서 용액을 별개의 깔때기에 옮겼다. 잔여 물(~200mℓ)을 제거하였다. 다이클로로메탄 용액을 황산나트륨(Na₂SO₄, 200 g), 실리카겔(SiO₂, 170 g) 및 활성탄(20 g)의 혼합물로 1시간 동안 처리하였다. 고체를 셀라이트(750 g) 패드를 통한 여과에 의해 제거하였고, 셀라이트 패드를 다이클로로메탄(DCM, 3 ℓ)으로 세척하였다. 톨루엔(1.2 ℓ)을 합한 여과액에 첨가하였다. 다이클로로메탄을 감압 하에 제거하였다. 톨루엔 중의 얹어진 고체를 여과에 의해 수집하고 나서, 톨루엔(1.2 ℓ) 및 햅탄(1.2 ℓ)으로 순차적으로 세척하고, 40°C에서 2시간 동안 진공 하에 건조시켜 조질 4-브로모-6-메틸-1-토실-1,6-다이하이드로-7H-페롤로[2,3-c]페리딘-7-온(화합물 9, 728g, 1036.9g 이론치, 70.2% 수율, 99.3% 순도)을 제공하였으며, 이를 추가 정제 없이 후속 반응에서 사용하였다. 화합물 9: C₁₅H₁₃BrN₂O₃S (M + H)⁺에 대한 LCMS 계산치: 381.0, 실측치: 381.0; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.03 (m, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.41 (m, 2H), 6.58 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.36 (s, 3H) ppm.

[0303] 화합물 1의 합성을 반응식 3에 따라 수행하였다.

[0304]

반응식 3



[0305]

[0306]

단계 1 및 2. 2,2,4-트라이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-1-토실-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]페리딘-4-일)-6-(메틸설폰일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 8)

[0307]

오버헤드 교반, 열전대, 투입 깔때기, 및 질소 주입구를 갖는 100ℓ 유리 반응기를 조립하고 나서, 오버헤드 교반, 컨텐서, 열전대, 투입 깔때기 및 질소 주입구를 갖는 22ℓ 유리 반응기를 조립하고, 각각의 장치를 질소로 페지하였다. 1,4-다이옥산(15.8ℓ), 8-브로모-2,2,4-트라이메틸-6-(메틸설폰일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 6, 1008g, 2.90mol, 1.05 당량), 비스(페나콜라토)다이보론(1472g, 5.80mol, 2.11 당량) 및 아세트산 칼륨(KOAc, 854g, 8.70mol, 3.16 당량)을 100ℓ 반응기에 채웠다. 반응 혼합물을 통해 22분 동안 질소를 베블링하고, Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂(60.08g, 0.07mol, 0.03 당량)를 채우고 나서, 1,4-다이옥산(0.5ℓ)를 이용하여 100ℓ 반응기 내로 린스하였다. 다시 반응 혼합물을 통해 22분 동안 질소를 베블링시켰다. 얻어진 반응 혼합물을 약한 환류로 가열하고 나서(약 81℃) HPLC에 의해 제1 결합 반응 완료가 나타날 때까지 약 19시간 동안 환류에서 교반시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 약 28℃로 냉각시켰다. 별개로, 용액이 얻어질 때까지 중탄산나트륨(NaHCO₃, 578g, 6.89mol, 2.50 당량) 및 음용수(8.3ℓ)를 철저히 혼합함으로써 탈기시킨 수성 중탄산나트륨 용액을 제조하였고, 이어서, 약 34분 동안 용액을 통해 질소 베블링시켰다. 탈기시킨 수성 중탄산나트륨 용액 및 4-브로모-6-메틸-1-토실-1H-피롤로[2,3-c]페리딘-7(6H)-온(화합물 9, 1050g, 2.75mol)을 주위 온도에서 100ℓ 반응기에 순차적으로 채웠다. 100ℓ 반응기 내의 얻어진 반응 혼합물을 약한 환류(약 89℃)로 가열시키고, HPLC에 의해 제2 결합 반응 완료가 나타날 때까지 환류에서 약 2.5시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 내지 약 29℃로 냉각시킨 후에 음용수(26.3ℓ) 및 에틸 아세테이트(EtOAc, 39.4ℓ)를 채웠다. 혼합물을 주위 온도에서 약 19분 동안 교반시킨 후에 셀라이트(1050 g) 층을 통해 여과시켰다. 필터 케이크를 에틸 아세테이트(EtOAc, 4.2ℓ)로 세척하였다. 여과액 및 세척 용액을 100ℓ 반응기에 다시 채우고 나서, 상을 분리시키고, 유기상을 반응기에서 유지시켰다. 별개로, 중아황산나트륨(17,052 g) 및 음용수(41.0ℓ)를 철저히 혼합함으로써 수성 중아황산나트륨 용액을 제조하였다. 수성 중아황산나트륨 용액(15.6ℓ)의 약 1/3을 100ℓ 반응기 내 유기 용액에 채우고 나서, 얻어진 혼합물을 약 50℃로 가열하고 나서, 약 54℃에서 약 1시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 약 39℃로 냉각시키고 나서, 이전과 동일한 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, 에틸 아세테이트(4.2ℓ)로 필터 케이크를 세척하였다. 합한 여과액 및 세척 용액을 100ℓ 반응기에 다시 채우고 나서, 상을 분리시키고, 유기상을 반응기에서 유지하였다. 수성 중아황산나트륨 용액(15.6ℓ)의 약 1/3을 100ℓ 반응기 내 유기 용액에 채우고 나서, 얻어진 혼합물을 약 50℃로 가열하였고, 약 52℃에서 약 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 약 40℃로 냉각시키고 나서, 상을 분리시키고, 유기상을 반응기에서 유지하였다. 수성 중아황산나트륨 용액(15.6ℓ)의 나머지를 100ℓ 반응기의 유기 용액에 채우고 나서, 얻어진 혼합물을 약 50℃로 가열하였고, 약 50℃에서 약 1시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 약 40℃로 냉각시키고 나서, 상을 분리시키고, 유기상을 반응기에서 유지하였다. 유기상을 2100g의 염화나트륨 및 10.5ℓ의 음용수와 별개로 제조한 수성 염화나트륨 용액 및 음용수(10.5ℓ)로 순차적으로 세척하였다. 유기상을 약 42℃에서 감압 하에 남아있는 11ℓ의 표적 용적(10 내지 12ℓ / 채운 화합물 9의 kg)까지 농축시켰다. 잔사를 22ℓ 반응기에 옮겼다. 유기상을 추가로 5ℓ 남아있는 표적 용적(5 내지 6ℓ / 채운 화합물 9의 kg)까지 약 52℃에서 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 약 24℃로 냉각시키고 나서, 약 19℃에서 약 11.5시간 동안 교반시켰다. 고체를 여과에 의해 수집하고 나서 필터 케이크를 n-헵탄(4.2ℓ)으로 세척하고, 약 4시간 동

안 공기 건조시킨 후에, 약 15 내지 17°C에서 진공 하에 추가로 건조시켜 황색 내지 갈색 분말로서 조질 2,2,4-트라이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-1-토실-6,7-다이하이드로-1H-페롤로[2,3-c]페리딘-4-일)-6-(메틸설폰일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 8, 1232g, 1566.5g 이론치, 78.6% 수율)을 얻었고, 이를 이하에 기재하는 추가 정제를 위한 동일한 절차에 의해 생성하는 조질 화합물 8의 다른 배취와 합하였다.

[0308]

오버헤드 교반, 응축기, 열전대, 투입 깔때기, 및 질소 주입구를 갖는 100ℓ 유리 반응기를 조립하고 나서, 장치를 질소로 퍼지하였다. 염화메틸렌(34ℓ) 및 조질 2,2,4-트라이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-1-토실-6,7-다이하이드로-1H-페롤로[2,3-c]페리딘-4-일)-6-(메틸설폰일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 8, 3400 g)을 반응기에 채우고 나서, 용액이 얹어질 때까지 혼합물을 약 17°C에서 교반시켰다. Si-티올(850 g)을 얹어진 용액에 채우고 나서, 혼합물을 약 31°C로 가열하고, 31°C에서 약 2.5시간 동안 교반시켰다. 이어서, 혼합물을 약 20°C로 냉각시킨 후에 여과시켰다. 필터 케이크를 염화메틸렌(14ℓ)으로 세척하고 나서, 합한 여과액 및 세척 용액을 진공 하에 약 32°C에서 농축시켜 황색 내지 갈색 분말로서 정제된 2,2,4-트라이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-1-토실-6,7-다이하이드로-1H-페롤로[2,3-c]페리딘-4-일)-6-(메틸설폰일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 8, 3728 g)을 얻었고, 이는 일부 유기 용매를 함께 있으며 추가 건조 없이 후속 반응에서 직접 사용하였다. 화합물 8: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.99 (dd, J = 5.9, 2.3 Hz, 3H), 7.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.46 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.38 (s, 6H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 167.50 (s), 152.60 (s), 145.55 (s), 144.64 (s), 136.22 (s), 135.96 (s), 134.83 (s), 131.27 (s), 130.86 (s), 130.07 (s), 128.88 (s), 125.37 (s), 124.56 (s), 121.93 (s), 113.72 (s), 108.32 (s), 106.83 (s), 79.01 (s), 60.21 (s), 44.17 (s), 36.95 (s), 29.46 (s), 24.28 (s), 21.59 (s), 21.22 (s), 14.55 (s) ppm.

[0309]

단계 3. 2,2,4-트라이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-페롤로[2,3-c]페리딘-4-일)-6-(메틸설폰일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 1)

[0310]

오버헤드 교반, 증류 장치, 열전대, 투입 깔때기 및 질소 주입구를 갖는 50ℓ 유리 반응기를 조립하였고, 장치를 질소로 채웠다. 1,4-다이옥산(10.2ℓ) 및 2,2,4-트라이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-1-토실-6,7-다이하이드로-1H-페롤로[2,3-c]페리딘-4-일)-6-(메틸설폰일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 8, 이전의 단계로부터 얻으며 용매를 갖는 3724g, 전조물 기준으로 3400g, 5.97mol) 반응기에 교반시키면서 채우고 나서, 반응 혼합물을 약 62°C까지 가열하였다. 별개로, 수산화나트륨(NaOH, 860g, 21.49mol, 3.60 당량) 및 음용수(21.5ℓ)를 철저히 혼합함으로써 수성 수산화나트륨 용액을 제조하였다. 수성 수산화나트륨 용액을 약 26분에 걸쳐 반응기에 채운 한편 내부 온도를 70°C 미만에서 유지하였다. 반응 혼합물을 약 84°C로 가열하였고, HPLC에 의해 탈보호 반응 완료가 나타날 때까지 약 84°C에서 약 2.5시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 약 70°C에서 17ℓ의 표적 용적이 남도록(5ℓ / 채운 화합물 8의 kg) 증류시켰다. 음용수(13.6ℓ)를 채우고 나서, 추가적인 7ℓ(2ℓ / 채운 화합물 8의 kg)가 수집될 때까지 감압 하에 약 76°C에서 증류를 지속하였다. 남아있는 혼합물을 약 25°C까지 냉각시키고 약 18°C에서 약 11시간 동안 교반시켰다. 고체를 여과에 의해 수집하고 나서 필터 케이크를 물(34ℓ)로 세척하고 나서, 필터 상에서 약 1시간 동안 건조시킨 후 약 5일 동안 공기 건조시켜 조질 2,2,4-트라이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-페롤로[2,3-c]페리딘-4-일)-6-(메틸설폰일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 1, 1728g, 2480g 이론치, 69.7% 수율)을 얻고, 이를 이하에 기재하는 절차에 따라 정제하였다.

[0311]

오버헤드 교반, 열전대, 및 질소 주입구를 갖는 50ℓ 유리 반응기를 조립하고 나서, 장치를 질소로 퍼지하였다. 아세토나이트릴(17.2ℓ) 및 조질 2,2,4-트라이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-페롤로[2,3-c]페리딘-4-일)-6-(메틸설폰일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(조질의 화합물 1, 1726g, 4.25mol)을 교반시키면서 반응기에 채웠다. 얻어진 혼합물을 약 72°C로 가열하고 나서, 70 내지 75°C에서 약 1.5시간 동안 교반시켰다. 이어서, 혼합물을 약 25°C로 냉각시키고 나서, 주위 온도에서 약 1시간 동안 교반시켰다. 고체를 여과에 의해 수집하고 나서 필터 케이크를 아세토나이트릴(9ℓ)로 세척한 후에, 아세토나이트릴(17ℓ)을 이용하여 반응기에 다시 채웠다. 혼합물을 약 39°C로 가열하고 나서, 약 39°C에서 약 1.5시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 약 17°C로 냉각시키고 나서, 17°C에서 약 15시간 동안 교반시켰다. 고체를 여과에 의해 수집하고 나서 필터 케이크를 염화메틸렌(9ℓ)으로 세척하였다. 생성물을 약 2시간 동안 필터 상에서 건조시킨 후에, 1일 동안 건조시켜 정제된 2,2,4-트라이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-페롤로[2,3-c]페리딘-4-일)-6-(메틸설폰일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 1, 1458g, 1726g 이론치, 84.5% 수율)을 얻었고, 이를 재결정화시켜 이하에 기재하는 절차 후에 목적으로 하는 결정질 형태를 얻었다.

[0312] 단계 4. 2,2,4-트라이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-페롤로[2,3-c]페리딘-4-일)-6-(메틸설폰일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 1)의 재결정화

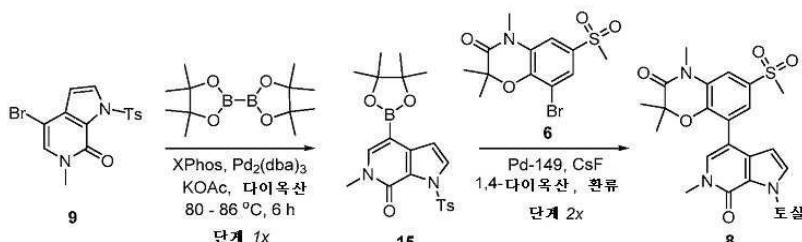
[0313] 오버헤드 교반, 열전대, 투입 깔때기, 및 질소 주입구를 갖는 100ℓ 유리 반응기를 조립하고 나서, 오버헤드 교반, 응축기, 열전대, 투입 깔때기, 및 질소 주입구를 갖는 50ℓ 유리 반응기를 조립하였고, 각각의 장치를 질소로 끄지하였다. 메탄올(18.9ℓ), 화합물 1(1454 g), 및 아세톤(18.9ℓ)을 교반시키면서 100ℓ 반응기에 순차적으로 채웠다. 얻어진 혼합물을 약 57°C로 가열하고 나서, 맑은 용액이 얻어질 때까지 약 57°C에서 약 1.25시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 깨끗한 50ℓ 반응기 내로 인라인 필터를 통해 옮겼다. 100ℓ 반응기 및 필터를 메탄올(2.9ℓ)을 이용하여 50ℓ 반응기 내로 필터를 통해 린스하였다. 50ℓ 반응기 내 혼합물을 약 52°C로 가열하고 나서, 맑은 용액이 얻어질 때까지 약 56°C에서 약 7분 동안 교반시켰다. 이어서, 반응기 내 용액을 38ℓ의 표적 용적이 남도록 약 58°C에서 감압하여 농축시켰다. 여과된 n-헵탄(37.7ℓ)을 소량 반응기에 첨가하는 한편, 내부 온도를 60°C 미만에서 유지시켰다. 22ℓ의 표적 용적이 남도록 감압 하에 증류를 약 59°C에서 계속하였다. 남아 있는 혼합물을 약 24°C로 냉각시키고 나서, 약 17°C에서 약 6.75시간 동안 교반시켰다. 고체를 여과에 의해 수집하고 나서, 필터 케이크를 여과시킨 n-헵탄(7.3ℓ)으로 세척하고 나서, 약 1시간 동안 필터 상에서 건조시킨 후 진공 하에 60 내지 65°C에서 건조시켜 백색 내지 회백색 결정질(형태 I) 분말로서 2,2,4-트라이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-6,7-다이하이드로-1H-페롤로[2,3-c]페리딘-4-일)-6-(메틸설폰일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 1, 1404g, 1454g 이론치, 96.6%)을 얻었다. 화합물 1: mp 266.4°C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.13 (s, 1H), 7.67 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.33 (s, 2H), 6.19 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 1.41 (s, 6H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 167.66 (s), 154.57 (s), 144.55 (s), 134.74 (s), 130.96 (s), 130.33 (s), 129.68 (s), 127.40 (s), 126.96 (s), 124.39 (s), 123.53 (s), 113.15 (s), 109.35 (s), 103.07 (s), 78.80 (s), 44.22 (s), 36.15 (s), 29.46 (s), 24.26 (s) ppm.

[0314] 상기와 유사한 절차를 이용하여 테트라하이드로퓨란(THF), 아세톤, 및 n-헵탄의 혼합물 중에서 수행한 재결정화로 결정질 화합물 1 약물 물질의 형태 II를 얻었다. 형태 I과 형태 II는 둘 다 DSC 상에서 매우 뾰족한 용융 흡열 피크를 가지며, 2개의 형태는 피크 용점이 약 1도 차이이다: 형태 I에 대해 266.4°C 및 형태 II에 대해 267.5°C. 그러나, 형태 I 및 형태 II는 매우 상이한 XRD 패턴을 갖지만, 둘 다 수성 혼탁액 중에서 안정하다. 연구는 형태 I이 MeOH 및 아세톤 중에서 가장 안정한 반면, 형태 II는 IPA에서 더 안정하다는 것을 나타내었다. 메탄올, 아세톤, 및 n-헵탄의 혼합물에서, 형태 I 및 형태 II는 용매비, 온도 및 시간과 같은 조건에 따라서 서로 상호 전환될 수 있었다. 결정질 화합물 1의 형태 I 및 형태 II는 유기 용매 및 물 중에서 유사한 용해도를 가진다.

[0315] 형태 I은 또한 약 30mg의 화합물 1 내지 약 2mℓ의 포화 또는 혼탁한 화합물 1 용액을 아세톤 중에 첨가한 다음 25 ± 1°C에서 3일 동안 교반시킴으로써 얻을 수 있다.

[0316] 반응식 4에 따라 화합물 8의 대안의 합성을 수행하였다.

[0317] 반응식 4



[0318]

[0319] 단계 1x. 6-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보를란-2-일)-1-토실-1H-페롤로[2,3-c]페리딘-7(6H)-온(화합물 15)

[0320] 500-mL 3목 등근-바닥 플라스크는 응축기, 및 광유 베블러에 연결된 T-관 어셈블리로 이루어진 질소 주입구를 구비하였다. 4-브로모-6-메틸-1-[4-(4-메틸페닐)설폰일]-1,6-다이하이드로-7H-페롤로[2,3-c]페리딘-7-온(화합물 9, 10.0g, 26.2 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-바이(1,3,2-다이옥사보를란)(13g, 52 mmol, 2.0 당량), 다이사이클로헥실(2',4',6'-트라이아이소프로필바이페닐-2-일)포스핀(Xphos, 1.2g, 2.6 mmol, 0.1 당량),

아세트산칼륨(5.66g, 57.7 mmol, 2.2 당량), 및 1,4-다이옥산(110mℓ)을 플라스크 내에 채웠다. 혼합물을 질소를 이용하여 5분 동안 탈기시킨 후에 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(0)(Pd₂(dba)₃, 600mg, 0.656 mmol, 0.025 당량)를 혼합물에 첨가하고 나서, 질소 탈기를 1 내지 2분 동안 계속하였다. 이어서, 반응 혼합물을 80°C로 가열하고 나서, 80 내지 86°C에서 19시간 동안 교반시켰다. HPLC가 반응이 완료되었음을 나타내었을 때, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 2-메톡시-2-메틸프로판(MTBE, 50mℓ) 및 실리카겔(SiO₂, 8 g)을 첨가하고 나서 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반시켰다. 혼합물을 실리카겔 패드를 통해 여과시키고 나서, MTBE를 이용하여 실리카겔 패드를 세척하였다. 합한 여과액을 감압 하에 농축시켜 잔사를 플래시 칼럼(실리카겔, 헥산 중의 0 내지 80% EtOAc 구배)에 의해 정제하여 갈색 내지 적색 오일로서 6-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-토실-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-7(6H)-온(화합물 15, 9.5g, 11.22g 이론치, 84.7%)을 얻었고, 이를 실온에서 진공 하에 방치시켜 고형화시켰다. 화합물 15: C₂₁H₂₅BN₂O₅S (M + H)⁺, (2M + Na)⁺에 대한 LCMS 계산치: m/z 429.3, 879.3; 실측치: 429.1, 879.3.

[0321] 단계 2x. 2,2,4-트라이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-1-토실-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-6-(메틸설폰일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 8)

[0322] 1,4-다이옥산(350mℓ) 및 물(80mℓ) 중의 8-브로모-2,2,4-트라이메틸-6-(메틸설폰일)-2H-1,4-벤족사진-3(4H)-온(화합물 6, 22.4g, 64.5 mmol) 및 6-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-1-토실-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-7(6H)-온(화합물 15, 29.0g, 67.7 mmol, 1.05 당량) 용액을 주위 온도에서 플루오르화세슘(CsF, 33.9g, 223 mmol, 3.46 당량) 및 4-(다이-tert-뷰틸포스피노)-N,N-다이메틸아닐린-다이클로로팔라듐(2:1)(2.0g, 2.8mmol, 0.043 당량)으로 처리하였다. 이어서, 얻어진 반응 혼합물을 3회 탈기시키고, 각각의 시점은 질소 가스의 정적 스트림으로 채웠다. 이어서, 반응 혼합물을 환류로 2 내지 3시간 동안 가열하였다. 일단 HPLC가 결합반응이 완료되었다는 것을 나타내면, 반응 혼합물을 30°C로 점진적으로 냉각시킨 후에 물(300mℓ) 및 2-메톡시-2-메틸프로판(MTBE, 300mℓ)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 주위 온도에서 15분 동안 교반시킨 후에, 2개의 층을 분리시켰다. 수층을 메톡시-2-메틸프로판(MTBE, 100mℓ)으로 추출하였다. 합한 추출물을 물(200mℓ) 중의 중아황산나트륨(40 g) 용액으로 처리하고 나서, 얻어진 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반시켰다. 고체를 여과에 의해 수집하고 나서, 물로 세척하였고, 진공 오븐에서 밤새 건조시켜 회백색 내지 황색 분말로서 목적으로 하는 생성물, 2,2,4-트라이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-1-토실-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-6-(메틸설폰일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 8, 20.0g, 36.74g 이론치, 54.4% 수율)의 첫 번째 수확물을 제공하였고, 이를 추가 정제 없이 후속 반응에서 직접적으로 사용하였다.

[0323] 여과액의 2개 층을 분리시키고 나서, 유기층을 MgSO₄로 건조시키고 나서, 감압 하에 농축시켰다. 이어서, 잔사를 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, 헥산 중의 40 내지 100% EtOAc를 이용하는 구배 용리)에 의해 정제하여 풍크색 오일로서 목적으로 하는 화합물, 2,2,4-트라이메틸-8-(6-메틸-7-옥소-1-토실-6,7-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-c]피리딘-4-일)-6-(메틸설폰일)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-온(화합물 8, 13.8g, 36.74g 이론치, 37.5 수율; 총 33.8g, 91.9 수율)의 두 번째 수확물을 제공하였고, 이를 실온에서 진공 하에 고형화시키고, 추가 정제 없이 후속 반응에서 직접적으로 사용하였다.

[0324] 본 대안의 합성 공정에 의해 생성된 화합물 8의 배취는 반응식 3에 기재한 바와 같은 본래의 합성에 의해 생성된 물질과 동일한 것을 발견하였다. 이 물질을 반응식 3에 기재한 것과 동일한 절차에 따름으로써 후속적으로 화합물 1로 전환시켰다.

실시예 2. 형태 I 및 형태 II에 대한 X-선 분말 회절(XRPD) 연구

[0325] 형태 I 및 화합물 1의 형태 II를 XRPD에 의해 특성규명하였다. XRPD는 브루커(Bruker) D2 PHASER X-선 분말 회절계 기기로부터 얻었다. XRPD에 대한 일반적 실험 절차는 다음과 같다: (1) K_B 필터 및 LYNXEYE(상표명) 검출기를 이용하여 1.054056 Å에서 구리로부터의 X-선 방사선; (2) 30 kV, 10mA에서 X선 분말; 및 (3) 0-배경 샘플홀더 상에서 샘플 분말을 분산시켰다. XRPD에 대한 일반적 측정 조건은 다음과 같다: 시작 각도 5°; 중단 각도 30°; 샘플링 0.015°; 및 스캔 속도 2°/분.

[0327] 형태 I의 XRPD 패턴을 도 1에 나타내고 나서, XRPD 데이터를 표 1에 제공한다.

표 1

형태 I		
2- Θ (°)	높이	H%
7.9	103	0.3
8.7	16238	43.3
9.8	18668	49.8
10.0	367	1.0
10.2	214	0.6
10.5	137	0.4
11.6	9126	24.3
11.9	2024	5.4
12.0	1846	4.9
12.7	37515	100
13.6	1284	3.4
14.0	5077	13.5
14.7	7636	20.4
15.7	13471	35.9
17.5	4552	12.1
17.7	2920	7.8
18.1	1194	3.2
18.3	3113	8.3
19.2	1170	3.1
19.4	657	1.8
20.0	8378	22.3
21.4	20976	55.9
21.9	2044	5.4
22.5	6047	16.1
23.3	17466	46.6
23.7	724	1.9
24.2	171	0.5
25.3	394	1.0
25.4	469	1.3
26.2	2777	7.4
26.5	1191	3.2
27.1	8100	21.6
28.2	1893	5.0
28.8	2412	6.4
29.2	460	1.2
29.3	533	1.4
29.5	373	1.0

[0328]

화합물 1의 형태 II의 XRPD 패턴을 도 4에 나타내며, XRPD 데이터를 표 2에 제공한다.

표 2

형태 II		
2- Θ (°)	높이	H%
6.7	6755	9.3
9.4	2759	3.8
9.5	5697	7.9
10.5	3305	4.6
13.3	1509	2.1
14.8	15378	21.3
15.1	1751	2.4
15.3	630	0.9
15.7	1367	1.9
16.2	22052	30.5

[0330]

17.0	72319	100
17.1	46591	64.4
18.2	1945	2.7
18.8	12556	17.4
19.3	36093	49.9
19.7	8478	11.7
20.5	5565	7.7
21.3	2569	3.6
21.4	995	1.4
21.6	740	1.0
22.0	135	0.2
23.1	7421	10.3
23.8	7448	10.3
24.4	3308	4.6
24.7	3946	5.5
25.2	3538	4.9
25.3	4287	5.9
25.7	436	0.6
26.4	3710	5.1
26.8	548	0.8
27.5	9253	12.8
28.3	2614	3.6
28.5	7520	10.4
29.0	2591	3.6
29.8	1322	1.8
30.4	4664	6.4

[0331] 실시예 3. 형태 I 및 형태 II에 대한 시차 주사 열량 측정법(Differential Scanning Calorimetry: DSC)

형태 I 및 화합물 1의 형태 II를 DSC에 의해 특성규명하였다. DSC를 TA 기기 시차 주사 열량 측정법, 오토샘플러를 이용하는 모델 Q2000으로부터 얻었다. DSC 기기 조건은 다음과 같았다: 10°C/분에서 25 내지 300°C; T0 알루미늄 샘플 팬 및 뚜껑; 그리고 50mL/분에서의 질소 가스 유동.

형태 I의 DSC 써모그램을 도 2에 나타낸다. 형태 I의 DSC 써모그램은 264.7°C의 개시 온도에서 주요 흡열 사건과 266.4°C의 피크 온도를 나타내었는데, 이는 화합물의 용융/분해인 것으로 여겨진다.

형태 II의 DSC 써모그램을 도 5에 나타낸다. 형태 II의 DSC 써모그램은 266.7°C의 개시 온도에서 주요 흡열 사건과 함께 267.5°C의 피크 온도를 나타내었는데, 이는 화합물의 용융/분해인 것으로 여겨진다.

[0335] 실시예 4. 형태 I 및 II에 대한 열중량 분석(TGA) 연구

형태 I 및 화합물 1의 형태 II를 TGA에 의해 특성규명하였다. TGA를 퍼킨엘머 열중량 분석기(PerkinElmer Thermogravimetric Analyzer), 모델 파리스 1(Model Pyris 1)로부터 얻었다. TGA에 대한 일반적 실험 조건은 다음과 같다: 10°C/분에 25°C 내지 350°C의 경사로; 60mL/분에 질소 퍼지 가스 유동; 세라믹 도가니 샘플 홀더.

형태 I의 TGA 써모그램을 도 3에 나타낸다. 150°C까지 약 0.4%의 중량 감소를 관찰하였고, 이는 수분 또는 잔여 용매의 손실과 관련되는 것으로 여겨진다. 250°C 초과에서 상당한 중량 감소가 관찰되었고, 이는 화합물의 분해와 관련되는 것으로 여겨진다.

형태 II의 TGA 써모그램을 도 6에 나타낸다. 250°C 초과에서 상당한 중량 감소가 관찰되었고, 이는 화합물의 분해와 관련되는 것으로 여겨진다.

[0339] 실시예 5. 형태 Ia, III, IV, V, Va, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV 및 XV 및 비정질 화합물 1의 제조

화합물 1의 형태 Ia, III, IV, V, Va, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV 및 XV 및 비정질을 이하의 표 3의 절차에 따라 제조하였다. 이들 형태를 XRPD(실시예 6 참조), DSC(실시예 7 참조) 및 TGA(실시예 8 참조)에 의해 분석하였다.

표 3

[0341] 건조 전 고체 상태	절차
형태 Ia	16ml의 헵탄에 아세톤 중의 화합물 1의 4ml의 포화 용액을 첨가한 다음에 교반시켜 고체를 제공하였다.
형태 III	아세토나이트릴 중의 화합물 1의 약 2ml의 포화 또는 혼탁한 용액에 약 30mg의 화합물 1을 첨가한 후에 25 ± 1°C에서 3일 동안 교반시켰다.
형태 IV	DCM 중의 화합물 1의 약 2ml의 포화 또는 혼탁한 용액에 약 30mg의 화합물 1을 첨가한 후에 25 ± 1°C에서 3일 동안 교반시켰다.
형태 V	1,4-다이옥산 중의 화합물 1의 약 2ml의 포화 또는 혼탁한 용액에 약 30mg의 화합물 1을 첨가한 후에 25 ± 1°C에서 3일 동안 교반시켰다.
형태 Va	1,4-다이옥산 중의 화합물 1의 약 4.0ml의 포화 용액에 16ml의 헥산을 첨가한 후에 교반시켜 고체를 제공하였다.
형태 VI	메탄올 중의 화합물 1의 약 2ml의 포화 또는 혼탁한 용액에 약 30mg의 화합물 1을 첨가한 후에 25 ± 1°C에서 3일 동안 교반시켰다.
형태 VII	2-메톡시에탄올 중의 화합물 1의 약 2ml의 포화 또는 혼탁한 용액에 약 30mg의 화합물 1을 첨가한 후에 25 ± 1°C에서 3일 동안 교반시켰다.
형태 VIII	THF 중의 화합물 1의 대략 6ml의 포화 용액을 교반 없이 50 ± 1°C에서 공기 중에서 증발시켰다.
형태 IX	에틸 아세테이트 중의 화합물 1의 약 2ml의 포화 또는 혼탁한 용액에 약 30mg의 화합물 1을 첨가한 다음에 25 ± 1°C 3일 동안 교반시켰다.
형태 X	2-메톡시에탄올 중의 화합물 1의 약 2ml의 포화 또는 혼탁한 용액에 약 30mg의 화합물 1을 첨가한 다음에 50 ± 1°C 2일 동안 교반시켰다.
형태 XI	클로로포름 중의 화합물 1의 대략 3 내지 4ml의 포화 용액을 교반시키는 일 없이 25 ± 1°C에서 공기 중에 증발시켰다.
형태 XII	1-프로판올 중의 화합물 1의 대략 10ml의 포화 용액을 교반시키는 일 없이 50 ± 1°C에서 공기 중에 증발시켰다.
형태 XIII	아세톤 중의 화합물 1의 약 4ml의 포화 또는 혼탁한 용액에 16ml의 헵탄을 첨가한 후에 교반시켜 고체를 제공하였다.
형태 XIV	아세톤 중의 화합물 1의 4ml의 포화 용액에 16ml의 헥산을 첨가한 후에 교반시켜 고체를 제공하였다.
형태 XV	형태 III으로부터의 샘플을 진공 하에 45 내지 50°C에서 28시간 동안 건조시켰다.
비정질	1,4-다이옥산 중의 대략 3.5ml의 화합물 1의 포화 용액을 25 ± 1°C에서 교반 없이 공기 중에 증발시켜 고체를 제공하였다.

[0342] 실시예 6. 형태 Ia, III, IV, V, Va, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV 및 XV 및 비정질의 XRPD

[0343] 실시예 5로부터의 다양한 형태 상에서 XRPD 연구를 수행하였다. X-선 분말 회절(XRPD)을 리가쿠 미니플렉스 X-선 분말 회절계(XRPD)로부터 얻었다. XRPD에 대한 일반적 실험 절차는 다음과 같다: (1) K_{β} 필터를 이용하는 1.054056 Å에서 구리로부터의 X-선 방사선; (2) 30 KV, 15 mA에서 X-선 분말; 및 (3) 샘플 분말을 0-배경 샘플 홀더 상에서 분산시켰다. XRPD에 대한 일반적 측정 조건은 다음과 같았다: 시작 각도 3°; 중단 각도 45°; 샘플링 0.02°; 및 스캔 속도 2°/분.

[0344] 도 7 내지 도 21은 각각 형태 Ia, III, IV, V, Va, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV 및 XV의 XRPD 패턴이다. 표 4 내지 표 18은 각각 형태 Ia, III, IV, V, Va, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, XIV 및 XV의 피크 목록이다. 실시예 6으로부터의 비정질 고체를 XRPD를 이용하여 분석하고 나서 비정질이 되는지를 결정하였다.

표 4

형태 Ia		
2-θ (°)	높이	H%
7.8	55	9.9
8.8	325	58.5
10.0	361	64.9

11.7	140	25.2
12.8	556	100
13.5	513	92.3
14.1	99	17.8
15.8	89	16.0
16.8	65	11.7
17.7	116	20.9
20.0	329	59.2
20.9	98	17.6
21.5	271	48.7
22.3	417	75.0
22.6	556	100
23.3	227	40.8
27.2	187	33.6
28.3	36	6.5
28.9	93	16.7
31.8	52	9.4
35.6	58	10.4

표 5

형태 III		
2- Θ (°)	높이	H%
7.8	201	26.0
12.4	403	52.2
13.1	181	23.4
15.2	297	38.5
15.5	435	56.3
16.9	688	89.1
17.5	772	100
19.1	53	6.9
20.3	551	71.4
21.0	67	8.7
21.9	70	9.1
22.8	170	22.0
23.5	64	8.3
24.1	143	18.5
24.5	218	28.2
25.0	167	21.6
26.9	327	42.4
28.7	74	9.6
29.4	121	15.7
30.5	94	12.2
31.1	53	6.9
31.9	45	5.8
32.6	43	5.6
33.4	70	9.1
37.3	77	10.0
42.8	85	11.0
43.2	45	5.8

표 6

형태 IV		
2- Θ (°)	높이	H%
7.0	80	9.4
9.4	97	11.4

[0346]

10.0	71	8.4
11.2	167	19.6
16.3	246	28.9
17.5	125	14.7
18.7	196	23.1
20.7	107	12.6
22.1	850	100
23.8	85	10.0
25.6	92	10.8
26.2	133	15.6
26.8	232	27.3
29.0	75	8.8
30.0	78	9.2
35.5	75	8.8
41.9	51	6.0

표 7

[0348]

형태 V		
2- Θ (°)	높이	H%
8.2	452	31.9
8.5	510	36.0
14.1	225	15.9
16.3	764	54.0
17.1	1416	100
17.8	127	9.0
18.9	293	20.7
19.8	895	63.2
21.4	114	8.1
21.8	337	23.8
22.7	218	15.4
23.8	70	4.9
24.6	127	9.0
25.8	369	26.1
27.0	41	2.9
27.6	327	23.1
28.5	49	3.5
29.4	131	9.3
29.9	290	20.5
32.6	257	18.1
33.1	71	5.0
33.6	38	2.7
34.6	60	4.2
37.8	35	2.5
38.2	56	4.0
38.6	61	4.3
39.9	57	4.0
40.9	39	2.8
41.7	66	4.7
43.2	78	5.5
43.6	73	5.2
44.2	44	3.1

표 8

[0349]

형태 Va		
2- Θ (°)	높이	H%

8.7	328	38.2
9.8	55	6.4
12.8	63	7.3
14.1	51	5.9
16.5	307	35.7
17.3	859	100
19.1	61	7.1
19.9	222	25.8
20.4	123	14.3
21.6	115	13.4
23.4	48	5.6
24.8	37	4.3
25.9	122	14.2
27.6	93	10.8
29.9	65	7.6
32.7	68	7.9
43.8	38	4.4

표 9

[0350]

형태 VI		
2-Θ (°)	높이	H%
4.0	156	9.3
8.5	828	49.4
9.6	485	29.0
11.4	379	22.6
12.1	1553	92.7
13.5	548	32.7
14.5	460	27.5
15.2	696	41.6
17.1	643	38.4
17.7	804	48.0
18.1	242	14.4
19.2	587	35.0
20.7	1675	100
21.8	467	27.9
22.6	1467	87.6
23.2	684	40.8
23.9	178	10.6
25.1	322	19.2
26.1	878	52.4
28.1	163	9.7
29.3	181	10.8
30.7	450	26.9
32.1	79	4.7
33.3	190	11.3
35.7	140	8.4
36.5	81	4.8
38.1	147	8.8
41.4	148	8.8
42.6	122	7.3

표 10

[0351]

형태 VII		
2-Θ (°)	높이	H%
9.9	678	12.5

12.2	1889	34.8
14.8	1009	18.6
15.7	666	12.3
16.6	298	5.5
17.0	2239	41.3
17.5	1807	33.3
17.9	236	4.4
18.2	84	1.5
18.8	5422	100
19.2	538	9.9
19.5	377	7.0
20.2	1103	20.3
20.8	1072	19.8
21.9	1920	35.4
22.5	207	3.8
22.9	752	13.9
23.3	503	9.3
23.7	254	4.7
24.3	131	2.4
24.6	1330	24.5
25.6	2990	55.1
26.6	632	11.7
27.9	612	11.3
28.4	491	9.1
28.8	54	1.0
29.3	111	2.0
30.0	342	6.3
30.9	130	2.4
31.5	240	4.4
32.0	385	7.1
32.4	373	6.9
32.9	198	3.7
33.3	222	4.1
33.8	478	8.8
34.5	480	8.9
35.7	236	4.4
37.0	217	4.0
37.7	91	1.7
38.2	287	5.3
39.0	109	2.0
39.6	124	2.3
40.6	333	6.1
42.4	343	6.3
43.0	144	2.7
44.2	544	10.0

표 11

형태 VIII		
2-Θ (°)	높이	H%
4.3	148	16.6
8.1	892	100
8.5	686	76.9
13.9	43	4.8
16.2	713	79.9
16.6	143	16.0
17.0	891	99.9

17.5	97	10.9
18.0	158	17.7
18.9	111	12.4
19.6	664	74.4
20.1	226	25.3
20.5	80	9.0
21.5	89	10.0
21.8	249	27.9
22.8	47	5.3
23.7	82	9.2
24.4	117	13.1
25.6	194	21.7
26.3	41	4.6
27.4	101	11.3
29.3	84	9.4
29.7	92	10.3
30.3	36	4.0
32.4	138	15.5
32.7	71	8.0
33.4	27	3.0
33.8	29	3.3
34.1	37	4.1
36.2	45	5.0
37.5	30	3.4
38.3	33	3.7
40.7	30	3.4
41.0	30	3.4
42.5	31	3.5
43.3	48	5.4

표 12

형태 IX		
2-θ (°)	높이	H%
8.6	182	20.8
9.1	194	22.1
11.4	301	34.4
13.4	192	21.9
15.2	212	24.2
16.1	38	4.3
17.1	74	8.4
18.2	827	94.4
19.1	89	10.2
20.6	57	6.5
22.1	681	77.7
22.8	378	43.2
23.9	876	100
24.3	329	37.6
25.0	89	10.2
26.9	156	17.8
27.3	54	6.2
28.2	43	4.9
28.9	60	6.8
29.5	75	8.6
30.8	117	13.4
31.3	44	5.0
32.0	85	9.7

[0353]

35.3	114	13.0
35.9	31	3.5
36.6	63	7.2
40.0	59	6.7
40.7	44	5.0

표 13

[0354]

형태 X		
2-θ (°)	높이	H%
4.6	133	0.7
9.8	70	0.4
12.2	144	0.7
12.4	235	1.2
14.9	441	2.2
15.3	611	3.1
15.8	554	2.8
17.0	19729	100
17.7	1273	6.5
18.3	1632	8.3
18.9	299	1.5
19.7	2260	11.5
20.3	488	2.5
20.7	352	1.8
20.9	612	3.1
21.5	104	0.5
22.1	126	0.6
22.5	111	0.6
22.9	270	1.4
23.5	602	3.1
24.6	141	0.7
24.8	412	2.1
25.4	1339	6.8
26.1	198	1.0
26.8	195	1.0
27.5	160	0.8
27.9	210	1.1
29.0	133	0.7
30.0	67	0.3
30.4	217	1.1
30.7	194	1.0
31.0	127	0.6
31.7	83	0.4
32.3	3996	20.3
34.0	4210	21.3
34.8	279	1.4
37.0	1123	5.7
37.5	270	1.4
37.8	76	0.4
38.4	336	1.7
39.4	684	3.5
39.8	275	1.4
40.6	279	1.4
40.9	1191	6.0
41.7	2101	10.6
42.5	173	0.9
43.2	71	0.4

43.9	258	1.3
44.3	475	2.4
44.6	134	0.7

표 14

[0355]

형태 XI		
2-Θ (°)	높이	H%
7.7	95	18.0
8.8	193	36.5
9.6	86	16.3
10.8	80	15.1
12.8	265	50.1
14.7	73	13.8
15.8	127	24.0
18.0	376	71.1
20.6	288	54.4
21.5	442	83.6
22.6	268	50.7
23.3	529	100
26.4	181	34.2
27.3	168	31.8
31.6	105	19.8

표 15

[0356]

형태 XII		
2-Θ (°)	높이	H%
3.9	215	11.7
5.6	1112	60.3
8.5	52	2.8
11.2	93	5.0
11.7	448	24.3
12.5	45	2.4
13.8	553	30.0
14.5	591	32.0
16.3	58	3.1
16.9	299	16.2
17.7	304	16.5
18.7	966	52.4
19.9	52	2.8
21.4	87	4.7
21.8	99	5.4
23.5	202	10.9
24.6	476	25.8
25.7	79	4.3
27.0	37	2.0
27.7	55	3.0
29.3	70	3.8
30.1	68	3.7
31.6	41	2.2
34.3	294	15.9
39.8	68	3.7
42.9	38	2.1
44.2	1845	100
44.6	1468	79.6

표 16

[0357]

형태 XIII		
2-Θ (°)	높이	H%
5.7	87	15.9
8.6	103	18.9
9.8	71	13.0
11.8	359	65.8
12.6	163	29.9
13.4	142	26.0
14.1	506	92.7
14.8	546	100
16.6	182	33.3
17.9	54	9.9
19.1	489	89.6
19.4	169	31.0
19.9	67	12.3
20.9	82	15.0
21.4	147	26.9
22.4	362	66.3
23.2	81	14.8
24.0	128	23.4
24.9	386	70.7
26.3	245	44.9
28.4	44	8.1
28.8	78	14.3
29.8	47	8.6
30.8	216	39.6
33.2	36	6.6
34.9	36	6.6

표 17

[0358]

형태 XIV		
2-Θ (°)	높이	H%
4.0	1030	100
5.7	80	7.8
8.0	76	7.4
8.7	33	3.2
9.8	38	3.7
11.2	932	90.5
11.9	335	32.5
12.7	38	3.7
13.4	37	3.6
14.1	350	34
14.8	277	26.9
15.9	623	60.5
16.6	166	16.1
17.0	107	10.4
17.9	56	5.4
19.1	308	29.9
19.5	147	14.3
19.8	147	14.3
21.0	194	18.8
21.4	70	6.8
21.9	38	3.7

22.4	173	16.8
23.3	61	5.9
24.0	111	10.8
24.4	115	11.2
24.9	349	33.9
26.3	129	12.5
27.2	35	3.4
28.1	109	10.6
28.5	64	6.2
28.9	94	9.1
29.9	65	6.3
30.9	100	9.7
32.1	38	3.7
33.2	59	5.7
35.6	34	3.3
43.5	31	3.0

표 18

[0359]

형태 XV		
2-Θ (°)	높이	H%
7.4	192	6.3
7.9	113	3.7
9.6	203	6.6
12.4	283	9.2
13.4	923	30.2
15.5	3060	100
16.9	230	7.5
17.7	1713	56.0
19.0	628	20.5
19.5	881	28.8
20.6	1070	35.0
21.9	554	18.1
22.5	2295	75.0
23.8	401	13.1
24.3	444	14.5
24.7	382	12.5
25.4	707	23.1
26.2	79	2.6
26.8	1049	34.3
28.1	655	21.4
29.0	578	18.9
30.0	144	4.7
30.5	331	10.8
31.1	328	10.7
31.5	483	15.8
32.3	66	2.2
33.8	217	7.1
34.1	159	5.2
35.4	172	5.6
36.0	205	6.7
37.0	66	2.2
38.1	188	6.1
39.8	145	4.7
40.7	143	4.7
42.3	268	8.8
42.7	183	6.0

43.4	81	2.6
43.8	90	2.9

[0360] 실시예 7. 다형체 형태의 DSC 및 TGA 연구

[0361] 형태 Va, VII, VIII, X, XIII, XIV 및 XV에 대해 DSC 연구를 수행하였다. TA 기기 회절 주사 열량측정법, 오토샘플러가 있는 모델 Q200으로부터 DSC를 얻었다. DSC 기기 조건은 다음과 같다: 10°C/분에서 30 내지 300°C; T0 알루미늄 샘플 팬 및 뚜껑; 그리고 50ml/분에서 질소 가스 유동.

[0362] 형태 Va, VII, VIII, X, XIII 및 XV 상에서 TGA 연구를 수행하였다. TA 기기 열중량 분석기, 모델 Q500으로부터 TGA를 얻었다. TGA에 대한 일반적 실험 조건은 다음과 같다: 20°C/분으로 20°C 내지 600°C의 기울기; 질소 퍼지, 40ml/분으로 가스 유동 다음에 퍼지 유동의 균형; 60ml/분으로 샘플 퍼지; 백금 샘플 팬.

[0363] 이하의 표 19는 DSC 및 TGA에 대한 결과를 나타낸다.

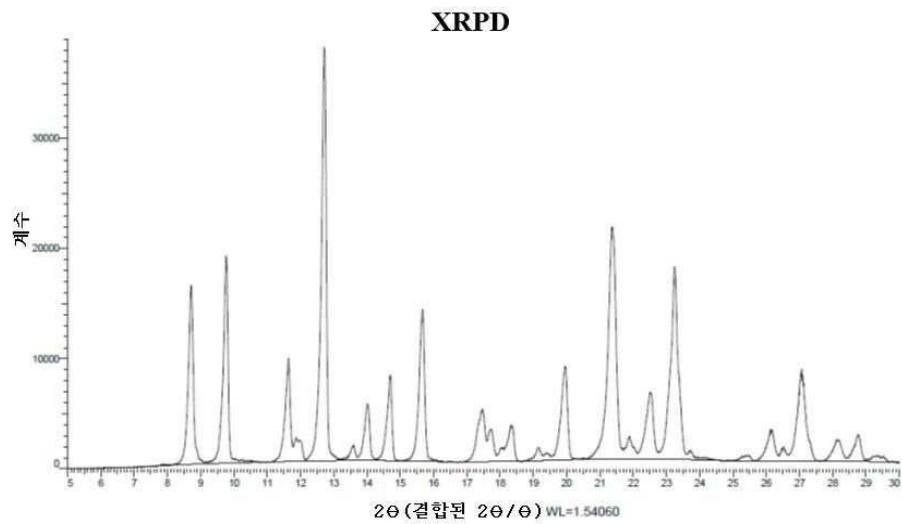
표 19

형태	DSC	TGA
Va	133°C 온도의 피크와 함께 130°C의 개시 온도에서 부수적 흡열 사건; 267°C의 피크 온도와 함께 266°C 개시 온도에서 주요 흡열 사건	100°C까지 약 0.3%의 중량 감소; 300°C초과에서 상당한 중량 감소
VII	개시 온도에서 흡열 사건 및 126°C의 피크 온도; 256°C의 피크 온도와 함께 255°C의 개시 온도에서 흡열 사건; 260°C의 피크 온도에서 발열 사건; 267°C의 피크 온도와 함께 266°C의 개시 온도에서 흡열 사건	120°C까지 약 8%의 중량 감소; 300°C초과에서 상당한 중량 감소
VIII	145°C의 피크 온도 128°C의 개시 온도에서 부수적 흡열 사건; 265°C의 피크 온도와 함께 262°C의 개시 온도에서 부수적 흡열 사건	140°C까지 약 14%의 중량 감소; 300°C초과에서 상당한 중량 감소
X	121°C의 피크 온도와 함께 117°C의 개시 온도에서 부수적 흡열 사건; 267°C의 피크 온도와 함께 266°C의 개시 온도에서 흡열 사건	120°C까지 약 8%의 중량 감소; 300°C초과에서 상당한 중량 감소
XII	264°C의 피크 온도와 함께 261°C의 개시 온도에서 흡열 사건	NA
XIII	267°C의 피크 온도와 함께 266°C의 개시 온도에서 흡열 사건	140°C까지 약 2%의 중량 감소; 300°C초과에서 상당한 중량 감소
XIV	267°C의 피크 온도와 함께 266°C의 개시 온도에서 흡열 사건	NA
XV	85°C의 피크 온도와 함께 57°C의 개시 온도에서 흡열 사건; 172°C의 피크 온도와 함께 164°C의 개시 온도에서 흡열 사건; 192°C의 피크 온도와 함께 183°C의 개시 온도에서 흡열 사건; 268°C의 피크 온도와 함께 267°C의 개시 온도에서 주요 흡열 사건	150°C까지 약 0.4%의 중량 감소; 300°C초과에서 상당한 중량 감소
NA: 이용 가능하지 않음		

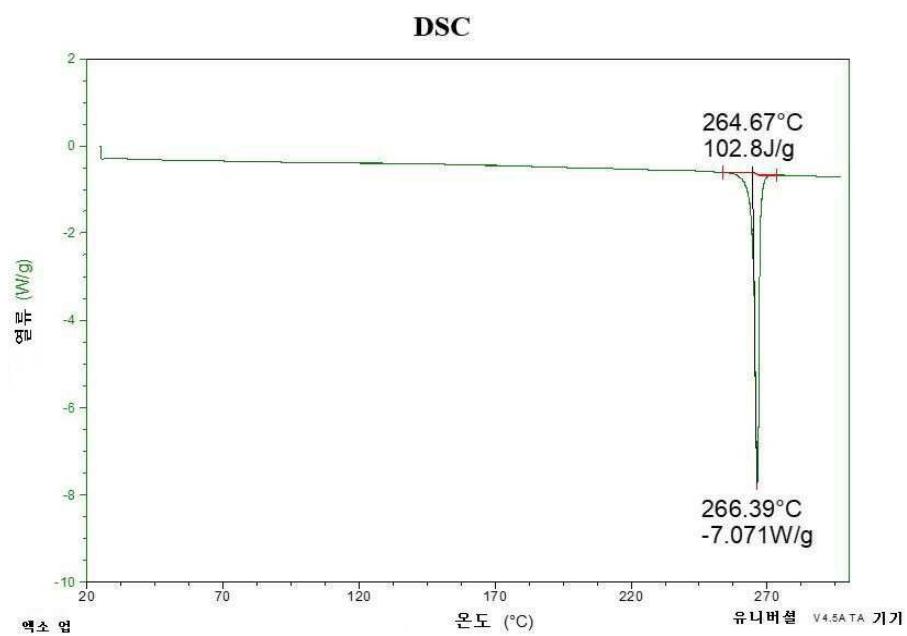
[0365] 본 명세서에 기재된 것에 추가로 본 발명의 다양한 변형은 앞서 언급한 설명으로부터 당업자에게 명백하게 될 것이다. 이러한 변형은 또한 첨부하는 청구범위의 범주 내에 속하는 것으로 의도된다. 본 출원에 인용되는 모든 특허, 특히 출원 및 간행물을 포함하는 각각의 참고문헌은 본 명세서에 그의 전문이 참고로 포함된다.

도면

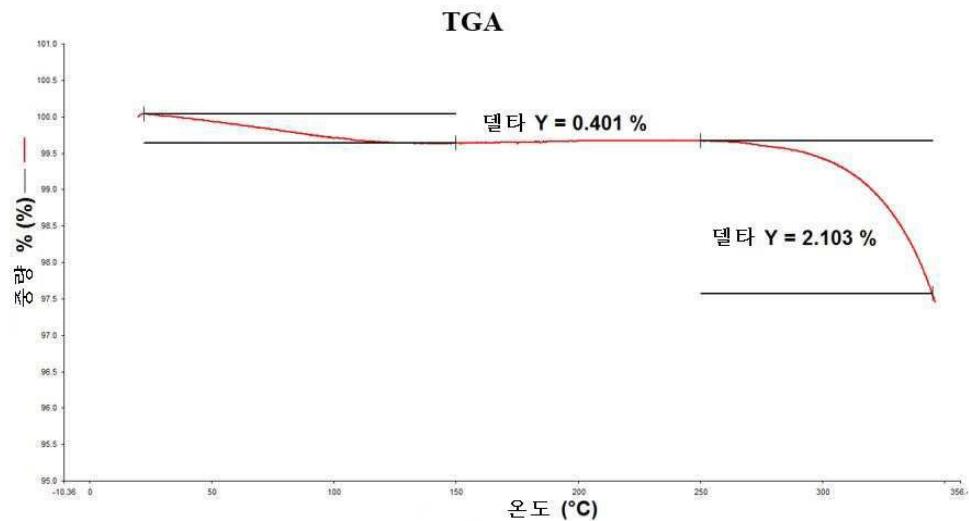
도면1



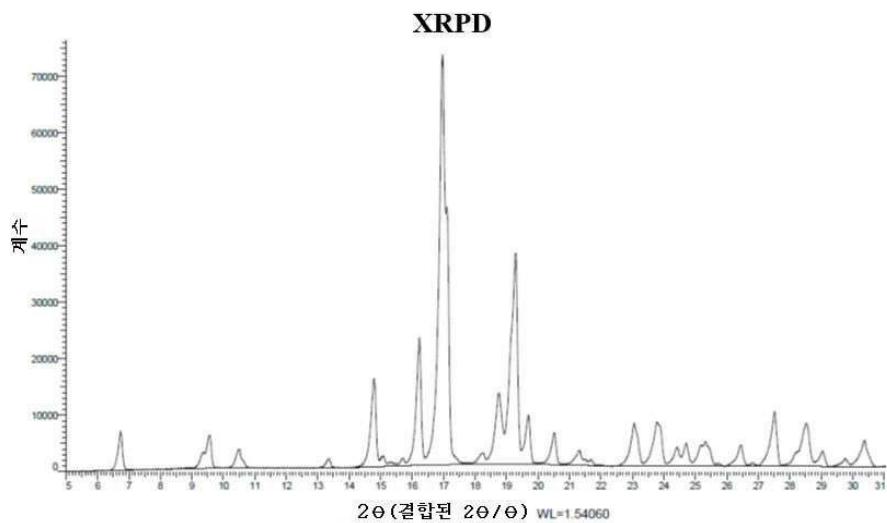
도면2



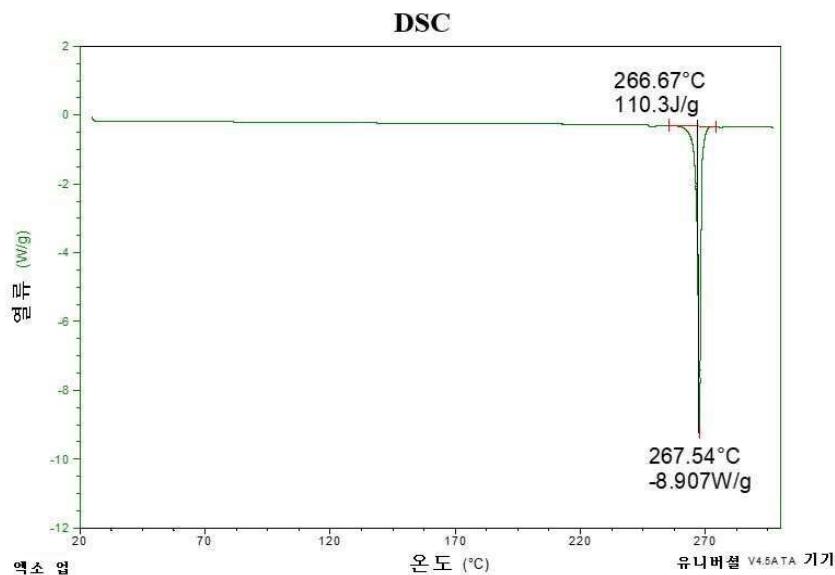
도면3



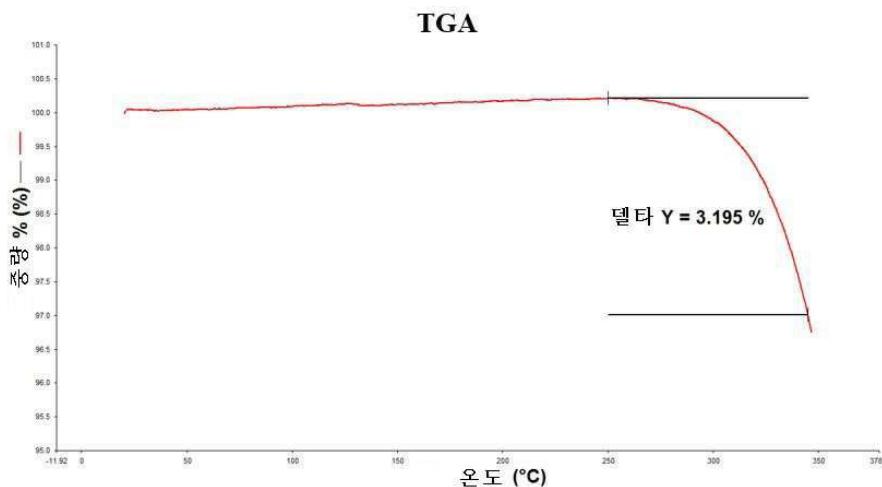
도면4



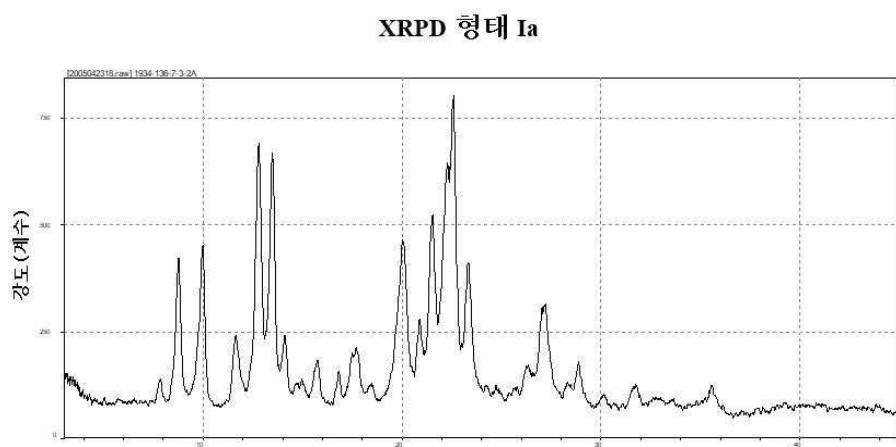
도면5



도면6

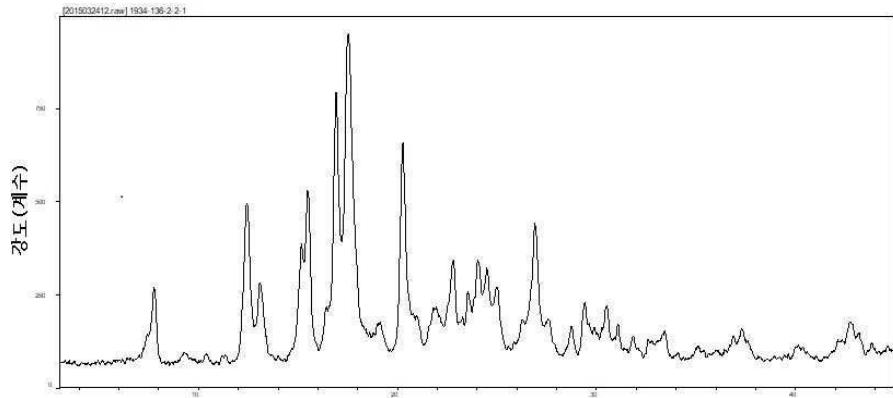


도면7



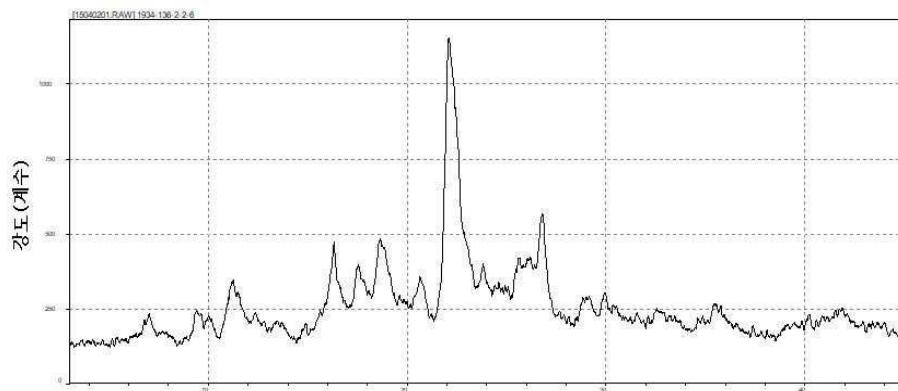
도면8

XRPD 형태 III



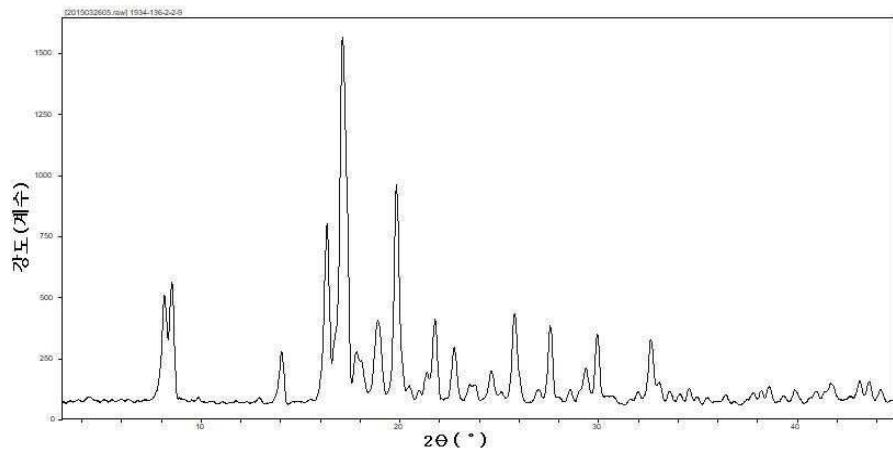
도면9

XRPD 형태 IV



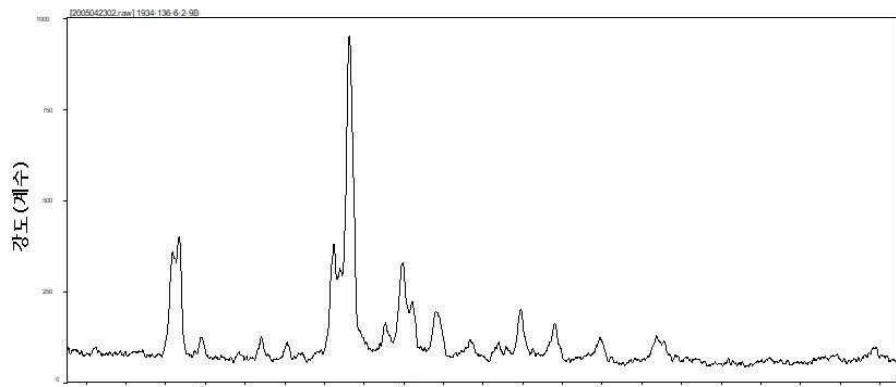
도면10

XRPD 형태 V



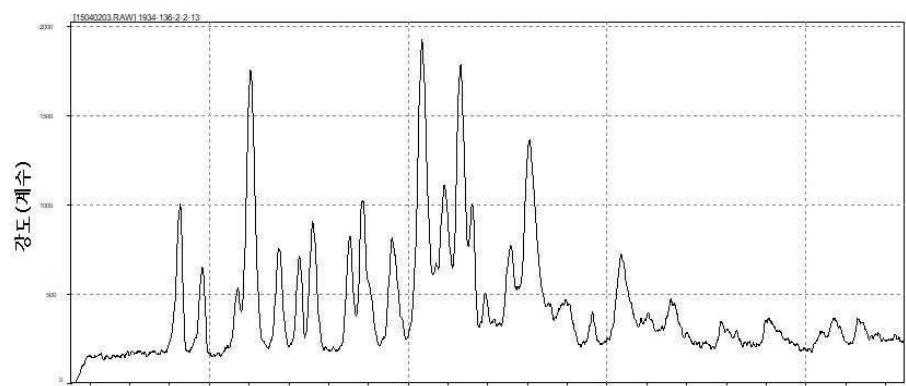
도면11

XRPD 형태 Va



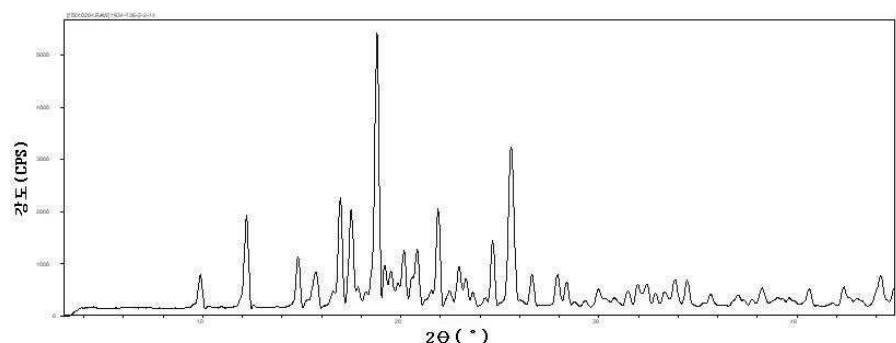
도면12

XRPD 형태 VI



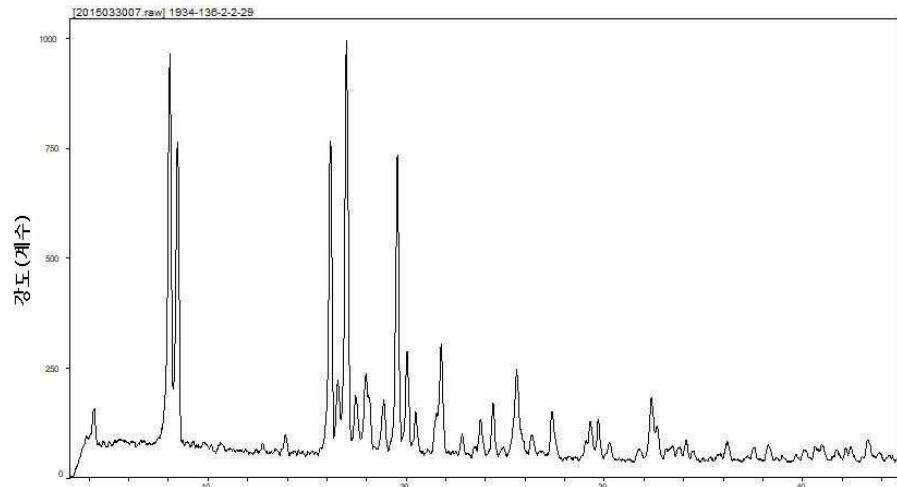
도면13

XRPD 형태 VII



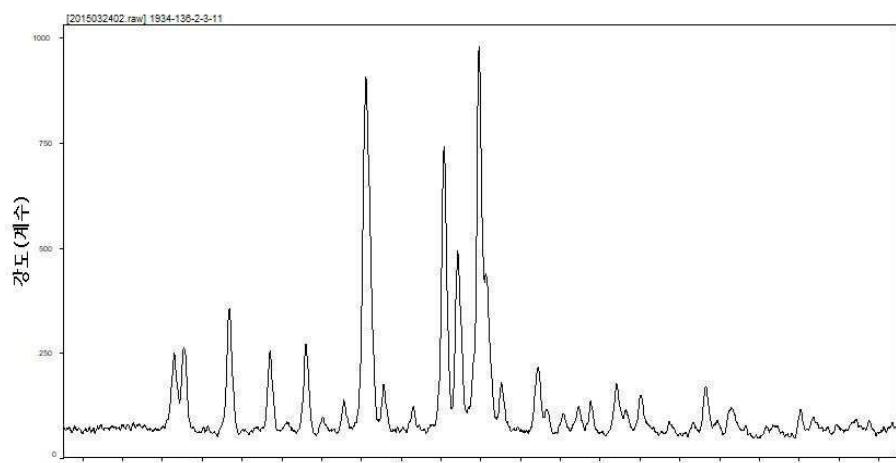
도면14

XRPD 형태 VIII



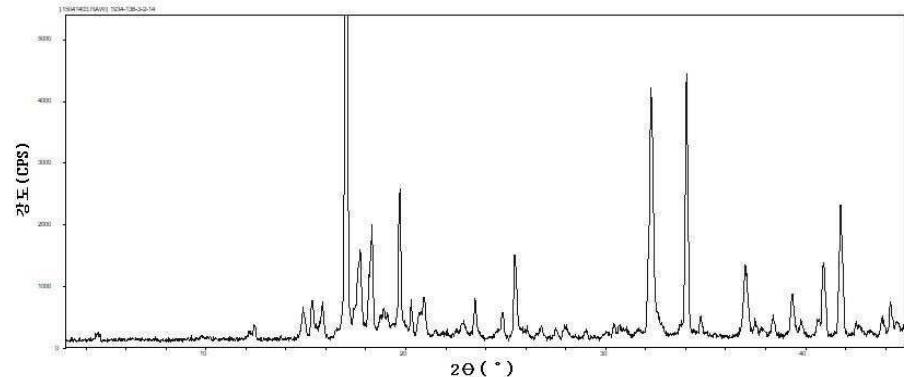
도면15

XRPD 형태 IX



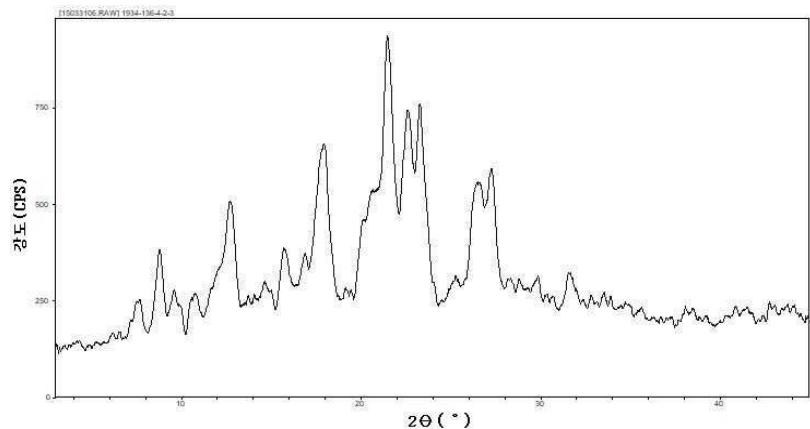
도면16

XRPD 형태 X



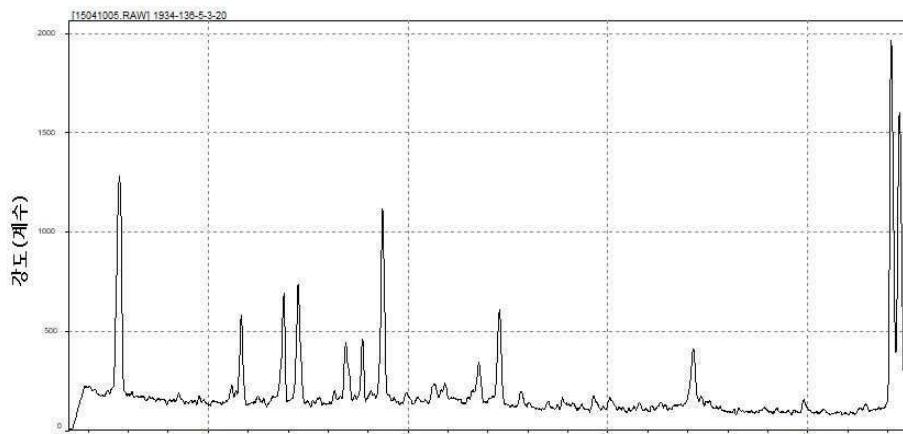
도면17

XRPD 형태 XI



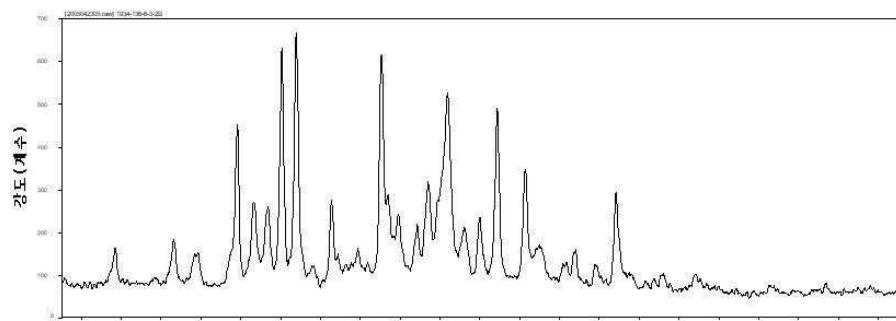
도면18

XRPD 형태 XII



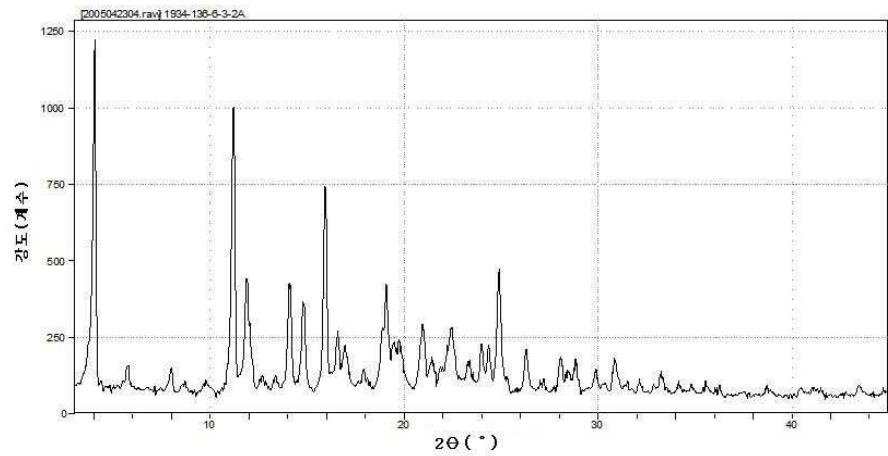
도면19

XRPD 형태 XIII



도면20

XRPD 형태 XIV



도면21

XRPD 형태 XV

