(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0099066
(43) 공개일자 2021년08월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07F 9/09 (2006.01) *A61K 31/675* (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) *A61K 9/48* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *A61P 35/02* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07F 9/096 (2013.01)
A61K 31/675 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7020451
(22) 출원일자(국제) 2019년12월04일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2021년06월30일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/064549
(87) 국제공개번호 WO 2020/117988
국제공개일자 2020년06월11일
(30) 우선권주장
62/775,303 2018년12월04일 미국(US)

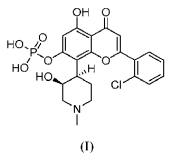
(71) 출원인
스미토모 다이니폰 파마 온콜로지, 인크.
미국 02139 메사추세츠주 캠브리지 메모리얼 드라이브 640
(72) 발명자
시디퀴-자인, 애덤
미국 84043 유타주 레히 엔 트래버스 마운틴 불러바드 3900
플린, 폴
미국 84043 유타주 레히 엔 트래버스 마운틴 불러바드 3900
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 106 항

(54) 발명의 명칭 **암의 치료를 위한 작용제로서 사용하기 위한 CDK9 억제제 및 그의 다형체**

(57) 요 약

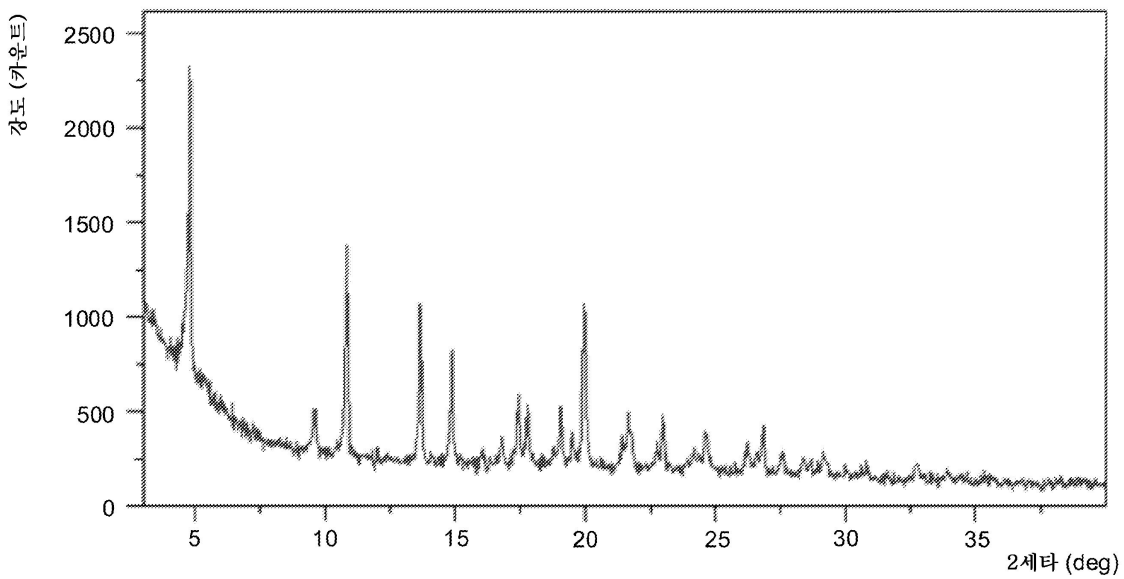
호변이성질체 및 쯔비터이온 형태를 포함하여 하기 구조 (I)을 갖는 화합물의 결정질 형태 및/또는 다형체가 제공된다:



(I)

상기 다형체의 제조 및 사용과 연관된 방법, 및 이를 포함하는 제약 조성물이 또한 제공된다. 화학식 (I)을 갖는 화합물 또는 그의 염, 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태를 제조하는 방법이 또한 제공된다.

대 표 도



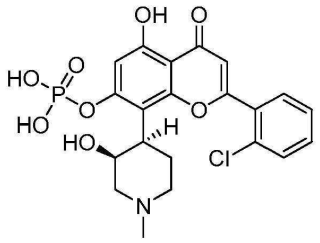
(52) CPC특허분류
A61K 9/2018 (2013.01)
A61K 9/2054 (2013.01)
A61K 9/2059 (2013.01)
A61K 9/4858 (2013.01)
A61K 9/4866 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 35/02 (2018.01)
A61K 2300/00 (2013.01)
C07B 2200/13 (2013.01)
(72) 발명자
후지와라, 유지
미국 84043 유타주 레히 엔 트래버스 마운틴 불러바드 3900
마수모토, 슈지
일본 541-0045 오사카후 오사카시 추오쿠 도쇼-마치 2-초메 6-8 스미토모 다이니폰 파마 컴퍼니, 리미티드 내
다나카, 히로아키
일본 541-0045 오사카후 오사카시 추오쿠 도쇼-마치 2-초메 6-8 스미토모 다이니폰 파마 컴퍼니, 리미티드 내
쿠레바야시, 히로타카
일본 541-0045 오사카후 오사카시 추오쿠 도쇼-마치 2-초메 6-8 스미토모 다이니폰 파마 컴퍼니, 리미티드 내
하시주카, 다카히코
일본 541-0045 오사카후 오사카시 추오쿠 도쇼-마치 2-초메 6-8 스미토모 다이니폰 파마 컴퍼니, 리미티드 내
아리카와, 유카
일본 541-0045 오사카후 오사카시 추오쿠 도쇼-마치 2-초메 6-8 스미토모 다이니폰 파마 컴퍼니, 리미티드 내

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 구조 (I)을 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태의 결정질 형태:



(I)

.

청구항 2

제1항에 있어서, 형태 B를 포함하는 결정질 형태.

청구항 3

제1항에 있어서, 형태 B로 본질적으로 이루어진 결정질 형태.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 순수한 결정질 형태.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 4.8 ± 0.2° , 10.8 ± 0.2° , 13.7 ± 0.2° , 14.9 ± 0.2° , 20.0 ± 0.2° 및 24.6 ± 0.2° 로 이루어진 군으로부터 선택된 2-세타 각도에서의 적어도 3개의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 6

제5항에 있어서, 4.8 ± 0.2° , 10.8 ± 0.2° , 13.7 ± 0.2° , 14.9 ± 0.2° , 20.0 ± 0.2° 및 24.6 ± 0.2° 로 이루어진 군으로부터 선택된 2-세타 각도에서의 적어도 4개의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 7

제6항에 있어서, 4.8 ± 0.2° , 10.8 ± 0.2° , 13.7 ± 0.2° , 14.9 ± 0.2° , 20.0 ± 0.2° 및 24.6 ± 0.2° 로 이루어진 군으로부터 선택된 2-세타 각도에서의 적어도 5개의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 8

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 2-세타 각도: 10.8 ± 0.2° , 14.9 ± 0.2° 및 20.0 ± 0.2° 에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 9

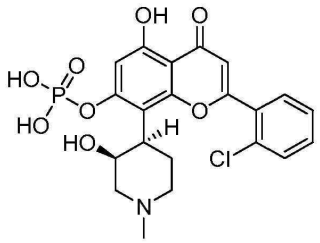
제8항에 있어서, 하기 2-세타 각도: 4.8 ± 0.2° , 10.8 ± 0.2° , 14.9 ± 0.2° 및 20.0 ± 0.2° 에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 10

제9항에 있어서, 하기 2-세타 각도: 4.8 ± 0.2° , 10.8 ± 0.2° , 13.7 ± 0.2° , 14.9 ± 0.2° 및 20.0 ± 0.2° 에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 11

도 1에 도시된 것과 실질적으로 일치하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는, 하기 구조 (I)을 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태의 결정질 형태:



(I)

.

청구항 12

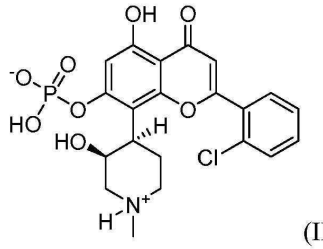
제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 약 264℃에서의 흡열 피크를 포함하는 시차 주사 열량측정 온도기록도를 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 도 8에 도시된 것과 실질적으로 일치하는 시차 주사 열량측정 온도기록도를 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 구조 (II)를 갖는 화합물인 결정질 형태:



(II)

.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항의 결정질 형태 및 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서, 경구 투여용으로 제제화된 제약 조성물.

청구항 17

제15항 또는 제16항에 있어서, 캡슐 형태인 제약 조성물.

청구항 18

제15항 또는 제16항에 있어서, 정제 형태인 제약 조성물.

청구항 19

제15항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 1종 이상의 추가의 치료제를 추가로 포함하는 제약 조성물.

청구항 20

제15항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 급속 방출 제제의 형태로 제공되는 제약 조성물.

청구항 21

제15항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 제약상 허용되는 담체 또는 부형제가 무수 락토스 또는 옥수수 전분인 제약 조성물.

청구항 22

제15항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 활택제를 추가로 포함하는 제약 조성물.

청구항 23

제22항에 있어서, 활택제가 콜로이드성 이산화규소인 제약 조성물.

청구항 24

제15항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 윤활제를 추가로 포함하는 제약 조성물.

청구항 25

제24항에 있어서, 윤활제가 스테아르산마그네슘인 제약 조성물.

청구항 26

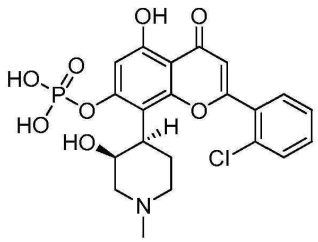
제15항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 붕해제를 추가로 포함하는 제약 조성물.

청구항 27

제26항에 있어서, 붕해제가 부분적으로 예비젤라틴화된 전분, 저치환된 히드록실 프로필 셀룰로스 또는 카르멜로스 칼슘인 제약 조성물.

청구항 28

약 0.5 중량% 내지 약 11.25 중량%의 하기 구조 (I)을 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태:



(I)

; 및

약 85 중량% 내지 약 99.5 중량%의 제약상 허용되는 담체 또는 부형제

를 포함하는 제약 조성물.

청구항 29

제28항에 있어서, 약 0.5 중량% 내지 약 1 중량%의 구조 (I)을 갖는 화합물, 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태를 포함하는 제약 조성물.

청구항 30

제29항에 있어서, 약 1 ㎎의 구조 (I)을 갖는 화합물, 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태를 포함하는 제약 조성물.

청구항 31

제28항에 있어서, 약 10.5 중량% 내지 약 11.25 중량%의 구조 (I)을 갖는 화합물, 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태를 포함하는 제약 조성물.

청구항 32

제31항에 있어서, 약 16 ㎎의 구조 (I)을 갖는 화합물, 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태를 포함하는 제약 조성물.

청구항 33

제28항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 약 95 중량% 내지 약 99.5 중량%의 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 34

제28항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 약 85 중량% 내지 약 90 중량%의 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 35

제28항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 제약상 허용되는 담체 또는 부형제가 무수 락토스 또는 옥수수 전분인 제약 조성물.

청구항 36

제28항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 활택제를 추가로 포함하는 제약 조성물.

청구항 37

제36항에 있어서, 약 1 중량%의 활택제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 38

제36항 또는 제37항에 있어서, 활택제가 콜로이드성 이산화규소인 제약 조성물.

청구항 39

제28항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 윤활제를 추가로 포함하는 제약 조성물.

청구항 40

제39항에 있어서, 약 1%의 윤활제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 41

제40항에 있어서, 윤활제가 스테아르산마그네슘인 제약 조성물.

청구항 42

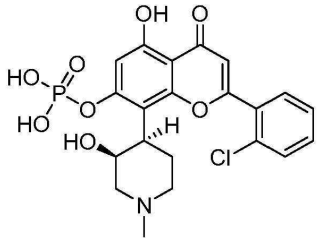
제28항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 붕해제를 추가로 포함하는 제약 조성물.

청구항 43

제42항에 있어서, 붕해제가 부분적으로 예비젤라틴화된 전분, 저치환된 히드록실 프로필 셀룰로스 또는 카르멜로스 칼슘인 제약 조성물.

청구항 44

약 0.6 중량%의 하기 구조 (I)을 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태:



(I) ;

약 97.4 중량%의 무수 락토스;

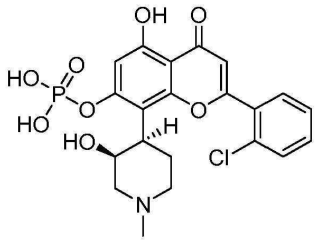
약 1 중량%의 콜로이드성 이산화규소; 및

약 1 중량%의 스테아르산마그네슘

을 포함하는 제약 조성물.

청구항 45

약 11 중량%의 하기 구조 (I)을 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태:



(I) ;

약 87 중량%의 무수 락토스;

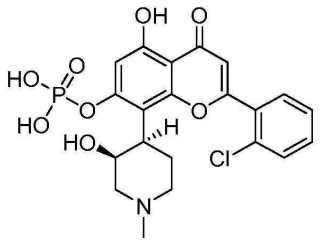
약 1 중량%의 콜로이드성 이산화규소; 및

약 1 중량%의 스테아르산마그네슘

을 포함하는 제약 조성물.

청구항 46

약 0.6 중량%의 하기 구조 (I)을 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태:



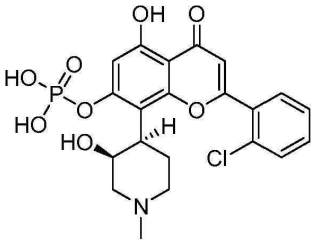
(I) ; 및

약 98 중량% 내지 약 99.5 중량%의 옥수수 전분

을 포함하는 제약 조성물.

청구항 47

약 11 중량%의 하기 구조 (I)을 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태:



(I)

; 및

약 88 중량%의 옥수수 전분

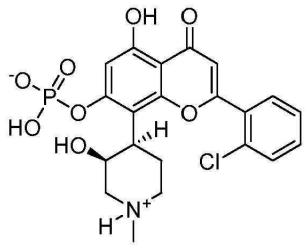
을 포함하는 제약 조성물.

청구항 48

제46항 또는 제47항에 있어서, 약 1 중량%의 스테아르산마그네슘을 추가로 포함하는 제약 조성물.

청구항 49

제28항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 구조 (I)을 갖는 화합물의 쯔비터이온 형태를 포함하며, 쯔비터이온 형태는 하기 구조 (II)를 갖는 것인 제약 조성물:



(II)

.

청구항 50

제49항에 있어서, 형태 B를 포함하는 제약 조성물.

청구항 51

제15항 내지 제50항 중 어느 한 항의 제약 조성물을 포함하는 단위 투여 형태.

청구항 52

시클린-의존성 키나제 (CDK)의 과다발현과 연관된 질환의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 치료 유효량의 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항의 결정질 형태, 또는 제15항 내지 제50항 중 어느 한 항의 제약 조성물, 또는 제51항의 단위 투여 형태를 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 시클린-의존성 키나제 (CDK)의 과다발현과 연관된 질환을 치료하는 방법.

청구항 53

제52항에 있어서, 질환이 암인 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, 암이 혈액암인 방법.

청구항 55

제54항에 있어서, 혈액암이 급성 골수 백혈병 (AML), 여포성 림프종, 급성 림프모구성 백혈병 (ALL), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 다발성 골수종 (MM) 및 비-호지킨 림프종으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 56

제54항에 있어서, 혈액암이 골수이형성 증후군 (MDS)인 방법.

청구항 57

제53항에 있어서, 암이 고형 종양인 방법.

청구항 58

제53항 또는 제57항에 있어서, 암이 방광암인 방법.

청구항 59

제53항 또는 제57항에 있어서, 암이 폐암인 방법.

청구항 60

제53항 또는 제57항에 있어서, 암이 간암인 방법.

청구항 61

제53항 또는 제57항에 있어서, 암이 전립선암인 방법.

청구항 62

제53항 또는 제57항에 있어서, 암이 육종인 방법.

청구항 63

제53항 또는 제57항에 있어서, 암이 신세포 암종인 방법.

청구항 64

제53항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 c-Myc-변경된 것인 방법.

청구항 65

제64항에 있어서, 암이 림프종인 방법.

청구항 66

제65항에 있어서, 림프종이 버킷(Burkitt) 림프종인 방법.

청구항 67

제65항에 있어서, 림프종이 B-세포 림프종 또는 T-세포 림프종인 방법.

청구항 68

제64항에 있어서, 암이 자궁경부암, 결장암, 난소암, 유방암, 폐암, 전립선암, 결장직장암, 췌장암, 위암 또는 자궁암인 방법.

청구항 69

제53항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 원발성 암인 방법.

청구항 70

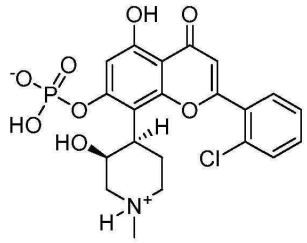
제53항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 전이성 암인 방법.

청구항 71

제52항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 형태, 제약 조성물 또는 단위 투여 형태가 경구로 투여되는 것인 방법.

청구항 72

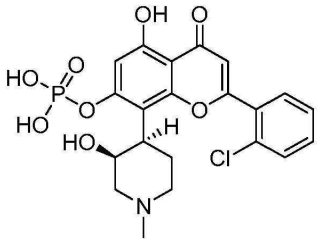
하기 구조 (II)를 갖는 화합물의 결정질 형태 B를 제조하는 방법이며:



(II)

,

하기 구조 (I)을 갖는 무정형 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태:



(I)

를 용매 중에서 산과 접촉시켜 구조 (II)를 갖는 화합물의 결정질 형태 B를 제조하는 단계

를 포함하는 방법.

청구항 73

제72항에 있어서, 산이 적어도 하나의 약 5 미만의 pK_a 값을 갖는 것인 방법.

청구항 74

제72항 또는 제73항에 있어서, 산이 약 1 초과의 pK_a 값을 갖는 것인 방법.

청구항 75

제72항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 산이 유기 산인 방법.

청구항 76

제75항에 있어서, 산이 말레산, 아세트산, 시트르산 또는 프로피온산으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 77

제76항에 있어서, 산이 말레산인 방법.

청구항 78

제72항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 용매가 테트라히드로푸란, 메탄올, 에탄올, 부탄올, 메틸 에틸 케톤, 아세톤, 디이소프로필에테르, 에틸 아세테이트 또는 물, 또는 상기 중 임의의 것의 조합인 방법.

청구항 79

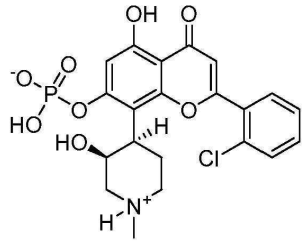
제72항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 용매가 유기 용매인 방법.

청구항 80

제72항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, 용매가 테트라히드로푸란을 포함하는 것인 방법.

청구항 81

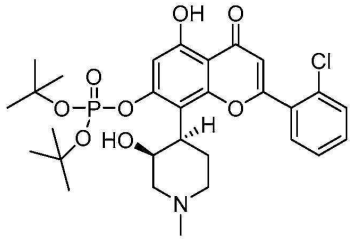
하기 구조 (II)를 갖는 화합물의 결정질 형태 B를 제조하는 방법이며:



(II)

,

하기 구조 (V)를 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체, 염 또는 쯔비터이온 형태:



(V)

를 용매 중에서 산과 접촉시켜 구조 (II)를 갖는 화합물의 결정질 형태 B를 제조하는 단계

를 포함하는 방법.

청구항 82

제81항에 있어서, 산이 하나 이상의 약 5 미만의 pK_a 값을 갖는 것인 방법.

청구항 83

제81항 또는 제82항에 있어서, 산이 약 1 초과의 pK_a 값을 갖는 것인 방법.

청구항 84

제81항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 산이 유기 산인 방법.

청구항 85

제84항에 있어서, 산이 말레산인 방법.

청구항 86

제81항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 용매가 테트라히드로푸란, 메탄올, 에탄올, 부탄올, 메틸 에틸 케톤, 아세톤, 디이소프로필에테르, 에틸 아세테이트 또는 물, 또는 상기 중 임의의 것의 조합인 방법.

청구항 87

제81항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 용매가 유기 용매인 방법.

청구항 88

제81항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 용매가 메탄올 및 아세톤의 혼합물인 방법.

청구항 89

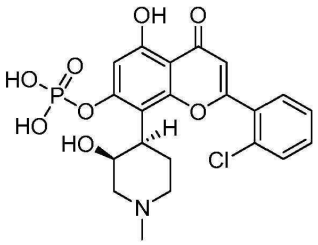
제81항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, 산 : 구조 (V)를 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태의 몰비가 약 0.4:1 내지 약 1.1:1인 방법.

청구항 90

제89항에 있어서, 산 : 구조 (V)를 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태의 몰비가 약 0.5:1인 방법.

청구항 91

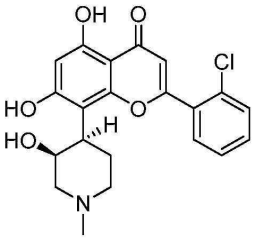
하기 구조 (I)을 갖는 화합물 또는 그의 염 또는 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태를 제조하는 방법이며:



(I)

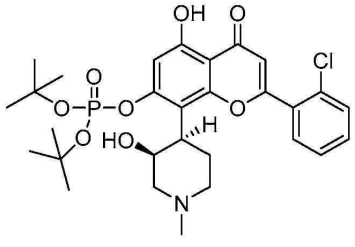
,

(a) 하기 구조 (IV)를 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 염:



(IV)

을 아민 염기의 존재 하에 디-tert-부틸할로포스포네이트와 반응시켜 하기 구조 (V)를 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 염:



(V)

을 형성하는 단계; 및

(b) 구조 (V)를 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 염을 산과 접촉시켜 구조 (I)을 갖는 화합물 또는 그의 염, 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태를 제조하는 단계

를 포함하는 방법.

청구항 92

제91항에 있어서, 아민 염기가 유기 아민 염기인 방법.

청구항 93

제92항에 있어서, 유기 아민 염기가 디이소프로필에틸아민인 방법.

청구항 94

제91항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, 디-tert-부틸포스포네이트를 사할로겐화탄소와 접촉시켜 디-tert-부틸할로포스포네이트를 제조하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 95

제94항에 있어서, 디-tert-부틸할로포스포네이트가, 디-tert-부틸포스포네이트를 사할로겐화탄소와 접촉시킴으로써, 구조 (IV)를 갖는 화합물과 함께 계내 제조되는 것인 방법.

청구항 96

제91항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, 산이 염산 또는 아세트산, 또는 그의 조합인 방법.

청구항 97

제91항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (b)에서 형성된 화합물이 구조 (I)을 갖는 화합물의 염인 방법.

청구항 98

제97항에 있어서, 단계 (b)에서 형성된 구조 (I)을 갖는 화합물의 염을 염기와 접촉시켜 구조 (I)을 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태를 형성하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 99

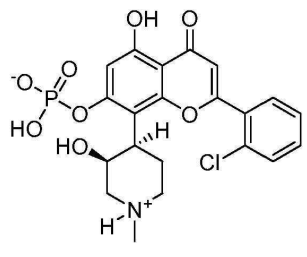
제98항에 있어서, 염기가 중탄산암모늄인 방법.

청구항 100

제91항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, 산이 말레산인 방법.

청구항 101

제91항 내지 제100항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (b)에서 형성된 화합물이 하기 구조 (II)를 갖는 화합물인 방법:

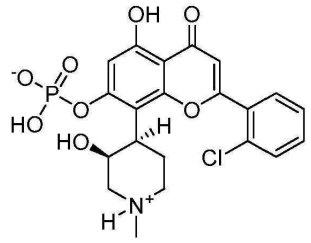


(II)

.

청구항 102

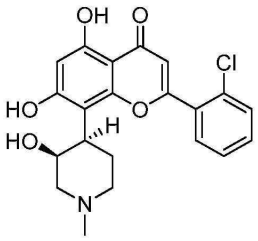
하기 구조 (II)를 갖는 화합물의 결정질 형태 B를 제조하는 방법이며:



(II)

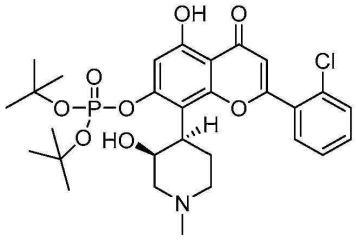
,

(a) 하기 구조 (IV)를 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 염:



(IV)

을 아민 염기의 존재 하에 디-tert-부틸할로포스포네이트와 반응시켜 하기 구조 (V)를 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 염:



(V)

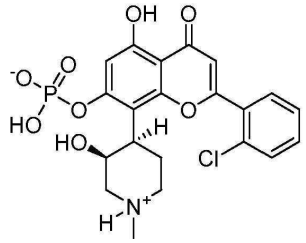
을 형성하는 단계; 및

(b) 유기 용매 중에서 구조 (V)를 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 염을, 유기 용매 중에서 적어도 하나의 약 5 미만의 pK_a 값 및 약 1 초과의 pK_a 값을 갖는 산과 접촉시켜 구조 (II)를 갖는 화합물의 결정질 형태 B를 제조하는 단계

를 포함하는 방법.

청구항 103

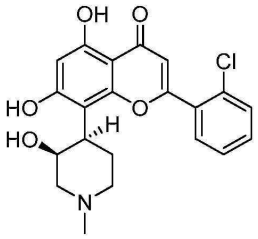
하기 구조 (II)를 갖는 화합물의 결정질 형태 B를 제조하는 방법이며:



(II)

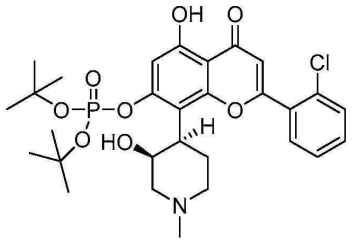
,

(a) 하기 구조 (IV)를 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 염:



(IV)

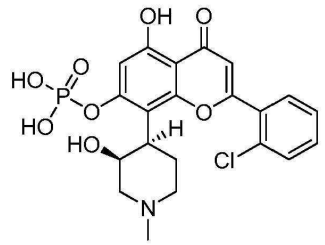
을 아민 염기의 존재 하에 디-tert-부틸할로포스포네이트와 반응시켜 하기 구조 (V)를 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 염:



(V)

을 형성하는 단계;

(b) 구조 (V)를 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 염을 약 1 미만의 pK_a 값을 갖는 산과 접촉시켜 하기 구조 (I)을 갖는 화합물의 염:



(I)

을 형성하는 단계;

(c) 구조 (I)을 갖는 화합물의 염을 염기와 접촉시켜 구조 (I)을 갖는 무정형 화합물을 형성하는 단계; 및

(d) 구조 (I)을 갖는 무정형 화합물을, 유기 용매 중에서, 적어도 하나의 약 5 미만의 pK_a 값 및 약 1 초과의 pK_a 값을 갖는 산과 접촉시켜 구조 (II)를 갖는 화합물의 결정질 형태 B를 제조하는 단계

를 포함하는 방법.

청구항 104

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항의 결정질 형태 및 추가의 치료제를 포함하는 조합물.

청구항 105

제104항에 있어서, 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 추가로 포함하는 조합물.

청구항 106

제52항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 포유동물에게 추가 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 출원은 2018년 12월 4일에 출원된 미국 가출원 번호 62/775,303의 이익을 주장한다. 상기 출원의 전체 교시 내용이 본원에서 참조로 포함된다.

배 경 기 술

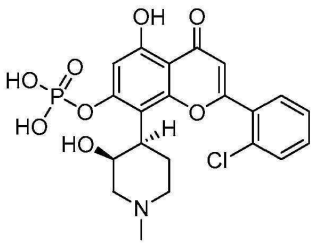
[0002] 알보시딥 (플라보피리돌)은 시클린-의존성 키나제 (CDK) 9, 1, 2, 4 및 7에 대한 선택성을 갖는 강력한 CDK 억제제이다. 국제 공개 번호 WO 2016/187316에 개시된 2-(2-클로로페닐)-5-히드록시-8-((3S,4R)-3-히드록시-1-메틸피페리딘-4-일)-4-옥소-4H-크로멘-7-일 디히드로겐 포스페이트는 경구로 생체이용가능한 알보시딥의 전구약물이다.

[0003] CDK의 과다발현과 연관된 질환을 치료하기 위한 제약 조성물 및 방법에 사용하기에 적합한 2-(2-클로로페닐)-5-히드록시-8-((3S,4R)-3-히드록시-1-메틸피페리딘-4-일)-4-옥소-4H-크로멘-7-일 디히드로겐 포스페이트의 결정질 형태 및/또는 다형체에 대한 필요가 존재한다. CDK의 과다발현과 연관된 질환을 치료하기 위한 제약 조성물 및 방법에 사용하기 위한 2-(2-클로로페닐)-5-히드록시-8-((3S,4R)-3-히드록시-1-메틸피페리딘-4-일)-4-옥소-4H-크로멘-7-일 디히드로겐 포스페이트의 제조를 가능하게 하는 2-(2-클로로페닐)-5-히드록시-8-((3S,4R)-3-히드록시-1-메틸피페리딘-4-일)-4-옥소-4H-크로멘-7-일 디히드로겐 포스페이트의 제조 방법에 대한 추가의 필요가 존재한다.

발명의 내용

[0004] 본 발명의 실시양태는 일반적으로, 치료제 또는 예방제로서 사용하기 위한, 예를 들어 암 (예를 들어, 혈액암) 및 다른 상태의 치료를 위한 CDK (예를 들어, CDK9) 억제제 및 그의 다형체 뿐만 아니라 그를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

[0005] 일부 실시양태는 하기 구조 (I)을 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태의 결정질 형태를 제공한다:



(I)

[0006] .

[0007] 보다 구체적으로, 본 개시내용의 측면은 구조 (I)을 갖는 화합물, 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태의 다형체에 관한 것이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 다형체는 하기 D 간격 (Å): 18.3 ± 0.09, 8.1 ± 0.06, 6.4 ± 0.08, 5.9 ± 0.06, 4.4 ± 0.05 ("D" 간격의 관점에서 표현됨)를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0008] 또 다른 실시양태는 a = 6.46(1) Å, b = 9.07(2) Å, c = 18.25(4) Å, β = 95.457(2)° 의 격자 파라미터 및 1066.11(4) $Å^3$의 부피를 갖는 단사정계 공간군 $P2_1$을 갖는 결정화된 형태인 구조 (I)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태의 다형체를 제공한다.

[0009] 한 실시양태는 도 1에 도시된 것과 실질적으로 일치하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 구조 (I)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태의 결정질 형태를 제공한다.

[0010] 또 다른 실시양태는 본원에 기재된 바와 같은 형태 B인 구조 (I)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태의 다형체를 제공한다.

[0011] 또 다른 실시양태는 (a) 구조 (I)의 무정형 화합물을 격자 형성 시약과 접촉시키는 단계; 및 (b) 단계 (a)의 생성물을 약 0.05% v/v 미만의 물 함량을 갖는 용매로 처리하고 용매를 제거함으로써 다형체를 형성하는 단계를 포함하는 방법에 의해 형성되는 구조 (I)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태의 다형체를 제공한다.

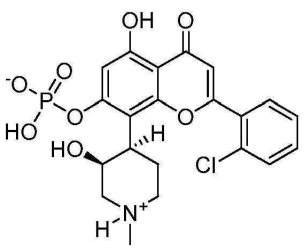
[0012] 한 실시양태는 적어도 99.5%의 초기 순도 및 약 25℃ ± 2℃ 및 60%의 상대 습도에서 약 12시간 내지 최대 약 7일 동안 저장 후 적어도 99.5%의 후속 순도를 갖는 구조 (I)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태의 다형체를 제공한다.

[0013] 한 실시양태는 시차 주사 열량측정에 의해 측정 시 약 256℃ - 268℃에서의 흡열 피크 값을 갖는 구조 (I)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태의 다형체를 제공한다.

[0014] 구조 (I)을 갖는 화합물 (예를 들어, 구조 (I)을 갖는 화합물의 다형체 또는 결정질 형태), 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태, 및 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물이 또한 다양한 다른 실시양태에서 제공된다. 한 실시양태는 약 0.5 중량% 내지 약 11.25 중량%의 구조 (I)을 갖는 화합물, 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태; 및 약 85 중량% 내지 약 99.5 중량%의 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 한 실시양태는 약 0.6 중량%의 구조 (I)을 갖는 화합물, 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태; 약 97.4 중량%의 무수 락토스; 약 1 중량%의 콜로이드성 이산화규소; 및 약 1 중량%의 스테아르산마그네슘을 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 약 11 중량%의 구조 (I)을 갖는 화합물, 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태; 약 87 중량%의 무수 락토스; 약 1 중량%의 콜로이드성 이산화규소; 및 약 1 중량%의 스테아르산마그네슘을 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 약 0.6 중량%의 구조 (I)을 갖는 화합물, 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태; 및 약 98 중량% 내지 약 99.5 중량%의 옥수수 전분을 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 또 다른 실시양태는 약 11 중량%의 구조 (I)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태; 및 약 88 중량%의 옥수수 전분을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0015] 다른 실시양태는, 예를 들어 시클린-의존성 키나제 (CDK)의 과다발현과 연관된 질환, 예컨대 암 (예를 들어, 혈액암)의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 치료 유효량의 구조 (I)을 갖는 화합물의 결정질 형태 또는 다형체, 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태를 투여함으로써, 상기 포유동물에서 시클린-의존성 키나제 (CDK)의 과다발현과 연관된 질환, 예컨대 암 (예를 들어, 혈액암)을 치료하는 방법을 포함하는 방법을 제공한다.

[0016] 다른 실시양태에서, 본 개시내용은 구조 (I)의 화합물의 다형체 또는 결정질 형태를 제조하는 방법을 제공한다. 한 실시양태는 하기 구조 (II)를 갖는 화합물의 결정질 형태 B를 제조하는 방법을 제공하며:

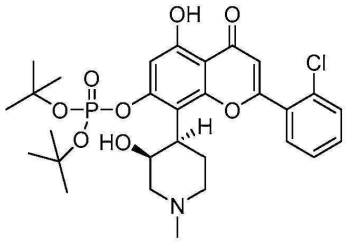


(II)

[0017] ,

[0018] 상기 방법은 구조 (I)을 갖는 무정형 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태를 용매 중에서 산과 접촉시켜 구조 (II)를 갖는 화합물의 결정질 형태 B를 제조하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시양태는 구조

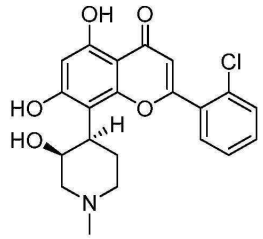
(II)를 갖는 화합물의 결정질 형태 B를 제조하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 하기 구조 (V)를 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태:



(V)

[0019]

[0020] 를 용매 중에서 산과 접촉시켜 구조 (II)를 갖는 화합물의 결정질 형태 B를 제조하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시양태는 구조 (II)를 갖는 화합물의 결정질 형태 B를 제조하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 하기 구조 (IV)를 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 염:



(IV)

[0021]

[0022] 을 아민 염기의 존재 하에 디-tert-부틸할로포스포네이트 (예를 들어, 디-tert-부틸클로로포스포네이트, 디-tert-부틸브로모포스포네이트)와 접촉시켜 구조 (V)를 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 염을 형성하는 단계; 구조 (V)를 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 염을 유기 용매 중에서 약 1 초과의 pK_a 값을 갖는 산 (예를 들어, 적어도 하나의 약 5 미만의 pK_a 값 및 약 1 초과의 pK_a 값을 갖는 산)과 접촉시켜 구조 (II)를 갖는 화합물의 결정질 형태 B를 제조하는 단계를 포함한다. 또 다른 실시양태는 구조 (II)를 갖는 화합물의 결정질 형태 B를 제조하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 구조 (IV)를 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 염을 아민 염기의 존재 하에 디-tert-부틸할로포스포네이트 (예를 들어, 디-tert-부틸클로로포스포네이트, 디-tert-부틸브로모포스포네이트)와 접촉시켜 구조 (V)를 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 염을 형성하는 단계; 구조 (V)를 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 염을 약 1 미만의 pK_a 값을 갖는 산과 접촉시켜 구조 (I)을 갖는 화합물의 염을 형성하는 단계; 구조 (I)을 갖는 화합물의 염을 염기와 접촉시켜 구조 (I)을 갖는 무정형 화합물을 형성하는 단계; 구조 (I)을 갖는 화합물의 무정형 형태를 유기 용매 중에서 약 1 초과의 pK_a 값을 갖는 산 (예를 들어, 적어도 하나의 약 5 미만의 pK_a 값 및 약 1 초과의 pK_a 값을 갖는 산)과 접촉시켜 구조 (II)를 갖는 화합물의 결정질 형태 B를 제조하는 단계를 포함한다.

[0023] 본 개시내용은 또한 구조 (I)을 갖는 화합물 또는 그의 염, 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태를 제조하는 방법을 제공한다. 방법은 구조 (IV)를 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 염을 아민 염기의 존재 하에 디-tert-부틸할로포스포네이트 (예를 들어, 디-tert-부틸클로로포스포네이트, 디-tert-부틸브로모포스포네이트)와 접촉시켜 구조 (V)를 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 염을 형성하는 단계; 구조 (V)를 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 염을 산과 접촉시켜 구조 (I)을 갖는 화합물 또는 그의 염, 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태를 제조하는 단계를 포함한다.

[0024] 본 개시내용의 이들 측면 및 다른 측면은 하기 상세한 설명의 참고 시 명백할 것이다.

도면의 간단한 설명

[0025] 도면에서, 동일한 참조 번호는 유사한 요소를 나타낸다. 도면에서 요소의 크기 및 상대적 위치는 반드시 일정한 비율로 그려진 것은 아니며, 이들 요소 중 일부는 도면 가독성을 개선시키기 위해 확대되고 위치되었다. 또한, 도시된 바와 같은 요소의 특정 형상은 특정 요소의 실제 형상에 관한 임의의 정보를 전달하고자 의도한 것

은 아니며, 단지 도면에서의 인지 용이성을 위해 선택되었다.

도 1은 다형체 형태 B에 대한 XRPD 분석으로부터 수득된 X선 회절도를 나타낸다.

도 2는 구조 (I)의 무정형 형태 (즉, 형태 A)에 대한 TG-FTIR 온도기록도 및 DSC 스펙트럼의 형태 안정성 프로파일을 나타낸다.

도 3은 격자 형성 시약 및 다형체 형태 B에 대한 XRPD에 의해 측정된 바와 같은 회절도 패턴의 유사성의 비교를 나타낸다.

도 4는 다형체 형태 B에 대해 수득된 단결정 구조의 오크 리지 열적 타원 플롯 (Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot: ORTEP) 다이어그램을 도시한다.

도 5는 다형체 형태 C의 3개의 샘플의 XRPD 분석으로부터의 회절도를 나타낸다.

도 6a-6b는 건조 전 (도 6a) 및 건조 후 (도 6b)의 다형체 형태 C의 TG-FTIR 온도기록도를 나타낸다.

도 7은 형태 A (무정형), 형태 B (다형체) 및 형태 C에 대해 얻어진 ^{1}H NMR 스펙트럼의 비교를 나타낸다.

도 8은 다형체 형태 B에 대해 온도의 함수로서 플롯팅된 열 유량의 시차 주사 열량측정 결과를 나타낸다.

도 9a는 방출된 약물의 백분율 대 시간의 그래프이고, 실시예 13에 기재된 부형제 상용성 연구에서 API 및 충전제의 다양한 제제로부터 방출된 API의 양을 나타낸다.

도 9b는 방출된 약물의 백분율 대 시간의 그래프이고, 실시예 13에 기재된 부형제 상용성 연구에서 API 및 윤활제의 다양한 제제로부터 방출된 API의 양을 나타낸다.

도 9c는 방출된 약물의 백분율 대 시간의 그래프이고, 실시예 13에 기재된 부형제 상용성 연구에서 API 및 붕해제의 다양한 제제로부터 방출된 API의 양을 나타낸다.

도 9d는 방출된 약물의 백분율 대 시간의 그래프이고, 실시예 13에 기재된 부형제 상용성 연구에서 API 및 유동화제/기타 부형제의 다양한 제제로부터 방출된 API의 양을 나타낸다.

도 10a는 용해 (%) 대 시간의 그래프이고, 5℃에서 저장된 실시예 14의 제제 번호 401-01로부터 방출된 구조 (I)의 화합물의 양을 나타낸다.

도 10b는 용해 (%) 대 시간의 그래프이고, 25℃ 및 60% 상대 습도 (RH)에서 저장된 실시예 14의 제제 번호 401-01로부터 방출된 구조 (I)의 화합물의 양을 제시한다.

도 10c는 용해 (%) 대 시간의 그래프이고, 40℃ 및 75% RH에서 저장된 실시예 14의 제제 번호 401-01로부터 방출된 구조 (I)의 화합물의 양을 제시한다.

도 10d는 용해 (%) 대 시간의 그래프이고, 5℃에서 저장된 실시예 14의 제제 번호 401-02로부터 방출된 구조 (I)의 화합물의 양을 나타낸다.

도 10e는 용해 (%) 대 시간의 그래프이고, 25℃ 및 60% RH에서 저장된 실시예 14의 제제 번호 401-02로부터 방출된 구조 (I)의 화합물의 양을 제시한다.

도 10f는 용해 (%) 대 시간의 그래프이고, 40℃ 및 75% RH에서 저장된 실시예 14의 제제 번호 401-02로부터 방출된 구조 (I)의 화합물의 양을 제시한다.

도 10g는 용해 (%) 대 시간의 그래프이고, 5℃에서 저장된 실시예 14의 제제 번호 401-03으로부터 방출된 구조 (I)의 화합물의 양을 제시한다.

도 10h는 용해 (%) 대 시간의 그래프이고, 25℃ 및 60% RH에서 저장된 실시예 14의 제제 번호 401-03으로부터 방출된 구조 (I)의 화합물의 양을 제시한다.

도 10i는 용해 (%) 대 시간의 그래프이고, 40℃ 및 75% RH에서 저장된 실시예 14의 제제 번호 401-03으로부터 방출된 구조 (I)의 화합물의 양을 제시한다.

도 10j는 용해 (%) 대 시간의 그래프이고, 5℃에서 저장된 실시예 14의 제제 번호 401-04로부터 방출된 구조 (I)의 화합물의 양을 나타낸다.

도 10k는 용해 (%) 대 시간의 그래프이고, 25℃ 및 60% RH에서 저장된 실시예 14의 제제 번호 401-04로부터 방

출된 구조 (I)의 화합물의 양을 제시한다.

도 10l은 용해 (%) 대 시간의 그래프이고, 40℃ 및 75% RH에서 저장된 실시예 14의 제제 번호 401-04로부터 방출된 구조 (I)의 화합물의 양을 보여준다.

도 10m은 용해 (%) 대 시간의 그래프이고, 5℃에서 저장된 실시예 14의 제제 번호 401-05로부터 방출된 구조 (I)의 화합물의 양을 제시한다.

도 10n은 용해 (%) 대 시간의 그래프이고, 25℃ 및 60% RH에서 저장된 실시예 14의 제제 번호 401-05로부터 방출된 구조 (I)의 화합물의 양을 제시한다.

도 10o는 용해 (%) 대 시간의 그래프이고, 40℃ 및 75% RH에서 저장된 실시예 14의 제제 번호 401-05로부터 방출된 구조 (I)의 화합물의 양을 제시한다.

도 10p는 용해 (%) 대 시간의 그래프이고, 5℃에서 저장된 실시예 14의 제제 번호 401-06으로부터 방출된 구조 (I)의 화합물의 양을 보여준다.

도 10q는 용해 (%) 대 시간의 그래프이고, 25℃ 및 60% RH에서 저장된 실시예 14의 제제 번호 401-06으로부터 방출된 구조 (I)의 화합물의 양을 제시한다.

도 10r은 용해 (%) 대 시간의 그래프이고, 40℃ 및 75% RH에서 저장된 실시예 14의 제제 번호 401-06으로부터 방출된 구조 (I)의 화합물의 양을 보여준다.

도 10s는 용해 (%) 대 시간의 그래프이고, 5℃에서 저장된 실시예 14의 제제 번호 401-08로부터 방출된 구조 (I)의 화합물의 양을 나타낸다.

도 10t는 용해 (%) 대 시간의 그래프이고, 25℃ 및 60% RH에서 저장된 실시예 14의 제제 번호 401-08로부터 방출된 구조 (I)의 화합물의 양을 제시한다.

도 10u는 용해 (%) 대 시간의 그래프이고, 40℃ 및 75% RH에서 저장된 실시예 14의 제제 번호 401-08로부터 방출된 구조 (I)의 화합물의 양을 제시한다.

도 10v는 용해 (%) 대 시간의 그래프이고, 5℃에서 저장된 실시예 14의 제제 번호 401-09로부터 방출된 구조 (I)의 화합물의 양을 제시한다.

도 10w는 용해 (%) 대 시간의 그래프이고, 25℃ 및 60% RH에서 저장된 실시예 14의 제제 번호 401-09로부터 방출된 구조 (I)의 화합물의 양을 제시한다.

도 10x는 용해 (%) 대 시간의 그래프이고, 40℃ 및 75% RH에서 저장된 실시예 14의 제제 번호 401-09로부터 방출된 구조 (I)의 화합물의 양을 보여준다.

도 11a는 혈장 알보시딥 농도 (ng/mL) 대 시간의 그래프이고, 제제 번호 401-01을 함유하는 1-mg 농도 캡슐을 매일 경구 QD 투여한 후 제1일에 코호트 1의 환자의 혈장 중 알보시딥의 농도를 나타낸다.

도 11b는 혈장 알보시딥 농도 (ng/mL) 대 시간의 그래프이고, 제제 번호 401-01을 함유하는 1-mg 농도 캡슐을 매일 경구 QD 투여한 후 제14일에 코호트 1의 환자의 혈장 중 알보시딥의 농도를 나타낸다.

도 11c는 혈장 알보시딥 농도 (ng/mL) 대 시간의 그래프이고, 제제 번호 401-01을 함유하는 1-mg 농도 캡슐을 매일 경구 BID 투여한 후 제1일에 코호트 2의 환자의 혈장 중 알보시딥의 농도를 나타낸다.

도 11d는 혈장 알보시딥 농도 (ng/mL) 대 시간의 그래프이고, 제제 번호 401-01을 함유하는 1-mg 농도 캡슐을 매일 경구 BID 투여한 후 제14일에 코호트 2의 환자의 혈장 중 알보시딥의 농도를 나타낸다.

도 11e는 혈장 알보시딥 농도 (ng/mL) 대 시간의 그래프이고, 6 mg의 제제 번호 401-01을 매일 경구 BID 투여한 후 제1일에 코호트 5의 환자의 혈장 중 알보시딥의 농도를 나타낸다.

도 11f는 혈장 알보시딥 농도 (ng/mL) 대 시간의 그래프이고, 6 mg의 제제 번호 401-01을 매일 경구 BID 투여한 후 제14일에 코호트 5의 환자의 혈장 중 알보시딥의 농도를 나타낸다.

도 11g는 알보시딥 (ng/mL) 대 코호트의 그래프이고, 제제 번호 401-01을 함유하는 1-mg 농도 캡슐을 매일 경구 QD 투여한 후 제1일 및 제14일에 알보시딥의 평균 C_{max}을 나타낸다.

도 11h는 알보시딥 (ng*hr/mL) 대 코호트의 그래프이고, 제제 번호 401-01을 함유하는 1-mg 농도 캡슐을 매일

경구 BID 투여한 후 제1일 (AUC_{0-8}) 및 제14일 (AUC_{0-8} 및 AUC_{0-24})에 알보시딥의 곡선하 면적 (AUC)을 나타낸다.

도 11i는 알보시딥의 평균 농도 (nM) 대 시간의 그래프이고, 24시간에 걸친 코호트 5 환자의 혈장 중 알보시딥의 평균 농도를 나타낸다.

도 12는 실시예 15에 기재된 연구에 대해 코호트 5를 통해 완료된 사이클을 나타내는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0026] 하기 설명에는 본 개시내용의 다양한 실시양태의 충분한 이해를 제공하기 위한 특정의 구체적 세부사항이 기재되어 있다. 그러나, 통상의 기술자는 본 개시내용이 이들 세부사항 없이 실시될 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0027] 문맥상 달리 요구되지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위의 전반에 걸쳐, 용어 "포함하다" 및 그의 변형, 예컨대 "포함한다" 및 "포함하는"은 개방된 포괄적인 의미 (즉, "포함하나 이에 제한되지는 않는")로 해석되어야 한다.

[0028] 본 명세서 전반에 걸쳐 "한 실시양태" 또는 "하나의 실시양태"에 대한 언급은 그 실시양태와 관련하여 기재된 특정한 특색, 구조 또는 특징이 본 발명의 적어도 하나의 실시양태에 포함된다는 것을 의미한다. 따라서, 본 명세서 전반에 걸쳐 다양한 위치에서 어구 "한 실시양태에서" 또는 "하나의 실시양태에서"의 출현은 반드시 동일한 실시양태를 모두 지칭하는 것은 아니다. 또한, 특정한 특색, 구조 또는 특징은 하나 이상의 실시양태에서 임의의 적합한 방식으로 조합될 수 있다.

[0029] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 본 발명이 속한 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 명세서 및 청구범위에 사용된 단수 형태는 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 복수 지시대상을 포함한다.

[0030] 본원에 사용된 "결정질"은 구성 성분 부분들 사이에 고정된 거리를 갖는 원자, 이온 또는 분자의 반복되는 3차원 패턴에 의해 형성된 균질한 고체를 지칭한다. 단위 셀은 이러한 패턴에서 가장 단순한 반복 단위이다. 이상적인 결정의 균질한 성질에도 불구하고, 완벽한 결정은 거의 존재하지 않는다. 본원에 사용된 "결정질"은 결정질 결함, 예를 들어 본원에 기재된 결정질 형태를 조작 (예를 들어, 제조, 정제)함으로써 통상적으로 형성되는 결정질 결함을 포함하는 결정질 형태를 포괄한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 화합물의 샘플이 이러한 결함의 존재에도 불구하고 결정질인지 여부를 결정할 수 있다.

[0031] 본원에 사용된 "다형체"는 결정 격자에서의 그의 분자의 특유의 배열을 특징으로 하는 화합물의 결정질 형태를 지칭한다. 다형체는 X선 분말 회절 (XRPD), 시차 주사 열량측정 (DSC) 및 열중량측정 분석과 같은 분석 방법에 의해 특징화될 수 있다.

[0032] 본원에 기재된 결정질 형태 및/또는 다형체는 실질적으로 순수할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은, 추가의 한정 없이 사용된 "실질적으로 순수한"은 지시된 화합물이 화합물의 중량을 기준으로 하여 90 중량% 초과, 예를 들어 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 또는 99 중량% 초과의 순도를 갖고, 또한 약 100 중량%와 동등한 순도를 포함함을 의미한다. 나머지 물질은 화합물의 다른 형태(들), 및/또는 그의 제조로부터 발생하는 반응 불순물 및/또는 가공 불순물 (예를 들어, 알보시딥)을 포함한다. 순도는 관련 기술분야에 공지된 기술을 사용하여, 예를 들어 본원에 기재된 HPLC 검정을 사용하여 평가될 수 있다. "실질적으로 순수한"은 또한 "구조 (I)을 갖는 화합물, 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태의 다른 물리적 형태에 대해 실질적으로 순수한" 또는 "알보시딥에 대해 실질적으로 순수한"과 같이 정의될 수 있다. 이와 같이 정의된 경우에, "실질적으로 순수한"은 지시된 화합물이 10 중량% 미만, 바람직하게는 5 중량% 미만, 보다 바람직하게는 3 중량% 미만, 가장 바람직하게는 1 중량% 미만의 지시된 불순물 (예를 들어, 화합물의 지시된 결정질 형태의 임의의 다른 물리적 형태; 알보시딥)을 함유함을 의미한다.

[0033] 본원에 사용된 용어 "알보시딥"은 2-(2-클로로페닐)-5,7-디히드록시-8-[(3S,4R)-3-히드록시-1-메틸피페리딘-4-일]크로멘-4-온 또는 그의 염 (예를 들어, 제약상 허용되는 염) (예를 들어, 2-(2-클로로페닐)-5,7-디히드록시-8-[(3S,4R)-3-히드록시-1-메틸피페리딘-4-일]크로멘-4-온 히드로클로라이드)을 의미한다.

[0034] 관련 기술분야의 통상의 기술자는, 각각 XRPD 패턴 또는 회절도 또는 DSC 온도기록도를 나타내는 본원의 하나 이상의 도면과 "실질적으로 일치하는" XRPD 패턴 또는 DSC 온도기록도가, 본원에 제공된 하나 이상의 도면의 패턴 또는 회절도 또는 온도기록도를 제공하는 구조 (I)을 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태의 샘플과 동일한 구조 (I)을 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태의 단일 결정질 형

태를 나타내는 것으로 간주할 것이다. 따라서, 실질적으로 일치하는 XRPD 패턴 또는 DSC 온도기록도는 도면 중 하나와 동일할 수 있거나, 또는 도면 중 하나 이상과 다소 상이할 가능성이 크다. 예를 들어, 하나 이상의 도면과 다소 상이한 XRPD 패턴은 본원에 제시된 회절 패턴의 각각의 선을 반드시 나타내지는 않을 수 있고/거나, 선의 외관 또는 강도의 약간의 변화 또는 선의 위치의 이동을 나타낼 수 있다. 이들 차이는 전형적으로 데이터를 수득하는데 관여하는 조건에서의 차이 또는 데이터를 수득하는데 사용된 샘플의 순도에서의 차이로부터 발생한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는, 샘플의 XRPD 패턴 또는 DSC 온도기록도와 본원에 개시된 상응하는 XRPD 패턴 또는 DSC 온도기록도의 비교에 의해, 결정질 화합물의 샘플이 본원에 개시된 형태와 동일한 형태인지 또는 상이한 형태인지를 결정할 수 있다.

[0035] 본원에 제공된 결정질 형태는 또한 시차 주사 열량측정 (DSC) 및/또는 열중량측정 분석 (TGA)에 기초하여 확인할 수 있다. DSC는 샘플의 온도를 증가시키는데 필요한 열량의 차이를 온도의 함수로서 측정하는 열분석 기술이다. DSC는 샘플의 물리적 변환, 예컨대 상 전이를 검출하는데 사용할 수 있다. 예를 들어, DSC는 샘플이 결정화, 용융 또는 유리 전이를 겪는 온도(들)를 검출하는데 사용할 수 있다. 도면 또는 실시예에서의 DSC 온도를 제외하고, 본원에 명시된 DSC와 연관된 임의의 온도는 명시된 값 ± 5℃ 이하 값을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 실시양태 또는 청구범위가 264℃에서의 흡열 피크를 명시하는 경우에, 이는 264℃ ± 5℃ 이하 값, 즉 259℃ 내지 269℃의 온도를 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 바람직한 실시양태에서, DSC는 명시된 값 ± 3℃ 이하 값, 보다 바람직한 실시양태에서, ± 2℃ 이하 값이다.

[0036] "격자 형성 시약" 또는 "염 형성제"는 결정질 또는 다형성 고체의 형성을 용이하게 하기 위해 또 다른 화합물과 조합되어 사용되는 화학 물질을 지칭한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 격자 형성 시약은 구조 (I)의 화합물의 다형체 형태 B의 형성을 용이하게 한다. 격자 형성 시약은 산, 염기, 당, 펩티드 등을 포함한다. 일부 실시양태에서, 격자 형성 시약은 산 (예를 들어, 적어도 하나의 약 5 미만, 예컨대 약 4의 pK_a 값을 갖는 산)이다. 예를 들어, 격자 형성 시약은 유기 산 (예를 들어, 말레산, 아세트산, 푸마르산, 타르타르산)일 수 있다. 일부 실시양태에서, 산은 이양성자성 산이다.

[0037] 용어 "유효량" 또는 "치료 유효량"은 하기 정의된 바와 같은 질환 치료를 비롯한 의도된 적용을 실시하기에 충분한 본원에 기재된 화합물 (예를 들어, 구조 (I)의 화합물의 다형체 형태 B)의 양을 지칭한다. 치료 유효량은 의도된 치료 적용 (생체내), 또는 치료될 대상체 및 질환 상태, 예를 들어 대상체의 체중 및 연령, 질환 상태의 중증도, 투여 방식 등에 따라 달라질 수 있으며, 이는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 상기 용어는 또한 표적 세포에서의 특정한 반응, 예를 들어 혈소판 부착 및/또는 세포 이동의 감소를 유도할 용량에 적용된다. 구체적 용량은 선택된 특정한 화합물, 이어질 투여 요법, 다른 화합물과의 조합 투여 여부, 투여 시점, 투여될 조직 및 수행될 물리적 전달 시스템에 따라 달라질 것이다.

[0038] 본원에 사용된 "치료" 또는 "치료하는"은 치료 이익 및/또는 예방적 이익을 포함하여 질환, 장애 또는 의학적 상태와 관련된 유익하거나 목적하는 결과를 수득하기 위한 접근법을 지칭한다. 치료 이익은 치료될 기저 장애의 근절 또는 호전을 의미한다. 또한, 치료 이익은, 대상체가 여전히 기저 장애를 앓을 수 있지만, 대상체에서 개선이 관찰되도록 기저 장애와 연관된 1종 이상의 생리학적 증상의 근절 또는 호전으로 달성된다. 특정 실시양태에서, 예방적 이익을 위해, 특정한 질환이 발달될 위험성이 있는 대상체에게 또는 질환 진단이 이루어지지 않았을 수 있더라도 이러한 질환의 생리학적 증상 중 하나 이상을 보고하는 대상체에게 조성물이 투여된다.

[0039] 본원에 사용된 용어 "치료 효과"는 상기 기재된 치료 이익 및/또는 예방적 이익을 포괄한다. 예방적 효과는 질환 또는 상태 발생의 지연 또는 제거, 질환 또는 상태의 증상 발병의 지연 또는 제거, 질환 또는 상태 진행의 지연, 중지 또는 역행, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0040] 본원에 사용된 용어 "공-투여", "조합되어 투여되는" 및 그의 문법적 등가물은 본원에 기재된 질환, 장애 또는 상태를 치료하기 위해 대상체, 예컨대 인간을 포함한 동물에게 2종 이상의 작용제를 투여하는 것을 포괄한다. 일부 실시양태에서, 2종 이상의 작용제의 투여는 작용제 및/또는 그의 대사물 둘 다가 대상체 내에 동시에 존재하도록 하는 것이다. 공-투여는 개별 조성물로의 동시 투여, 개별 조성물로의 상이한 시간에서의 투여, 또는 2종 이상의 작용제가 존재하는 조성물로의 투여를 포함한다.

[0041] "항암제", "항종양제" 또는 "화학요법제"는 신생물성 상태의 치료에 유용한 임의의 작용제를 지칭한다. 항암제의 한 부류는 화학요법제를 포함한다. "화학요법"은 정맥내, 경구, 근육내, 복강내, 방광내, 피하, 경피, 협측 또는 흡입, 또는 좌제의 형태를 비롯한 다양한 방법에 의해 암 환자에게 1종 이상의 화학요법 약물 및/또는 다른 작용제를 투여하는 것을 의미한다.

[0042] "대상체"는 동물, 예컨대 포유동물, 예를 들어 인간을 지칭한다. 본원에 기재된 방법은 인간 치료 및 가축 적용 모두에 유용할 수 있다. 일부 실시양태에서 대상체는 포유동물이고, 일부 실시양태에서 대상체는 인간이다.

[0043] "포유동물"은 인간, 및 실험 동물 및 가정용 애완동물과 같은 가축 동물 (예를 들어, 고양이, 개, 돼지, 소, 양, 염소, 말, 토끼) 및 야생동물 등과 같은 비-가축 동물 둘 다를 포함한다. 일부 실시양태에서, 포유동물은 인간이다.

[0044] "방사선 요법"은 진료의에게 공지된 상용 방법 및 조성물을 사용하여 대상체를 방사선 방출체, 예컨대 알파-입자 방출 방사성핵종 (예를 들어, 악티늄 및 토륨 방사성핵종), 낮은 선형 에너지 전달 (LET) 방사선 방출체 (즉, 베타 방출체), 전환 전자 방출체 (예를 들어, 스트론튬-89 및 사마륨-153-EDTMP) 또는 고에너지 방사선, 예컨대 비제한적으로 X선, 감마선 및 중성자에 노출시키는 것을 의미한다.

[0045] 용어 "생체내"는 대상체의 신체에서 일어나는 사건을 지칭한다.

[0046] 본원에 개시된 본 발명의 실시양태는 또한 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체된 1개 이상의 원자를 가짐으로써 동위원소-표지된 구조 (I)의 화합물의 결정질 형태 및/또는 다형체, 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태 (즉, 구조 (I)의 화합물의 결정질 형태 및/또는 다형체, 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태의 "동위원소 형태")를 포괄하는 것으로 의도된다. 개시된 결정질 형태 및/또는 다형체, 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 플루오린, 염소, 및 아이오딘의 동위원소, 예컨대 각각 ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I, 및 ^{125}I를 포함한다. 이들 방사성표지된 화합물은, 예를 들어 작용 부위 또는 방식, 또는 약리학상 중요한 작용 부위에 대한 결합 친화도를 특징화함으로써 화합물의 유효성을 결정 또는 측정하는 것을 돕는 데 유용할 수 있다. 특정 동위원소-표지된 구조 (I)의 화합물의 결정질 형태 및/또는 다형체, 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태, 예를 들어 방사성 동위원소가 혼입된 것은 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에 유용하다. 방사성 동위원소 삼중수소 (즉, ^{3}H), 및 탄소-14 (즉, ^{14}C)는 그의 혼입 용이성 및 용이한 검출 수단의 관점에서 이러한 목적에 특히 유용하다.

[0047] 보다 무거운 동위원소, 예컨대 중수소 (즉, ^{2}H)로의 치환은 보다 큰 대사 안정성, 예를 들어 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요건으로 인한 특정의 치료 이점을 제공할 수 있고, 따라서 일부 상황에서 바람직하다.

[0048] 양전자 방출 동위원소, 예컨대 ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O 및 ^{13}N으로의 치환은 기질 수용체 점유율을 조사하기 위한 양전자 방출 단층촬영 (PET) 연구에 유용할 수 있다. 동위원소-표지된 구조 (I)의 화합물의 결정질 형태 및/또는 다형체, 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태는 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 기술에 의해 또는 이전에 사용된 비-표지된 시약 대신에 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 하기 제시된 바와 같은 실시예에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0049] 본원 기재에서, 도시된 화학식의 치환기 및/또는 변수들의 조합은 단지 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에 허용되는 것으로 이해된다. "안정한 화합물" 및 "안정한 구조"는, 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도까지의 단리를 견디고 효과적인 치료제로 제제화되기에 충분히 강건한 화합물을 가리키는 것으로 의도된다.

[0050] "제약 조성물"은 본 개시내용의 화합물, 및 생물학적 활성 화합물을 포유동물, 예를 들어 인간에게 전달하기 위한 관련 기술분야에서 일반적으로 허용되는 매질의 제제를 나타낸다. 이러한 매질은 모든 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함한다.

[0051] "제약상 허용되는 담체 또는 부형제"는, 비제한적으로, 인간 또는 가축에 사용하는 데 허용가능한 것으로서 미국 식품 의약품국 (United States Food and Drug Administration)에 의해 승인받은 임의의 아주반트, 담체, 부형제, 활택제, 감미제, 희석제, 보존제, 염료/착색제, 향미 증진제, 계면활성제, 습윤제, 분산제, 현탁화제, 안정화제, 등장화제, 용매 또는 유화제를 포함한다.

[0052] "제약상 허용되는 염"은 산 및 염기 부가염 둘 다를 포함한다.

[0053] "제약상 허용되는 산 부가염"은, 무기 산, 예컨대 비제한적으로 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산 등, 및 유기 산, 예컨대 비제한적으로 아세트산, 2,2-디클로로아세트산, 아디프산, 알긴산, 아스코르브산, 아스파르트산, 벤젠술폰산, 벤조산, 4-아세트아미도벤조산, 캄포르산, 캄포르-10-술폰산, 카프르산, 카프로산,

카프릴산, 탄산, 신남산, 시트르산, 시클람산, 도데실황산, 에탄-1,2-디술폰산, 에탄술폰산, 2-히드록시에탄술폰산, 포름산, 푸마르산, 갈락타르산, 겐티스산, 글루코헵톤산, 글루콘산, 글루쿠론산, 글루탐산, 글루타르산, 2-옥소-글루타르산, 글리세로인산, 글리콜산, 히푸르산, 이소부티르산, 락트산, 락토비온산, 라우르산, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 메탄술폰산, 뮤신산, 나프탈렌-1,5-디술폰산, 나프탈렌-2-술폰산, 1-히드록시-2-나프토산, 니코틴산, 올레산, 오로트산, 옥살산, 팔미트산, 파모산, 프로피온산, 피로글루탐산, 피루브산, 살리실산, 4-아미노살리실산, 세바스산, 스테아르산, 숙신산, 타르타르산, 티오시안산, p-톨루엔술폰산, 트리플루오로아세트산, 운데실렌산 등과 형성된, 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌, 유리 염기의 생물학적 유효성 및 특성을 보유하는 염을 지칭한다.

[0054] "제약상 허용되는 염기 부가염"은 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌, 유리 산의 생물학적 유효성 및 특성을 보유하는 염을 지칭한다. 이들 염은 무기 염기 또는 유기 염기를 유리 산에 첨가함으로써 제조된다. 무기 염기로부터 유도된 염은 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망가니즈, 알루미늄 염 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 바람직한 무기 염은 암모늄, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 및 마그네슘 염이다. 유기 염기로부터 유도된 염은 1급, 2급, 및 3급 아민, 자연 발생 치환된 아민을 비롯한 치환된 아민, 시클릭 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 예컨대 암모니아, 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 디에탄올아민, 에탄올아민, 데아놀, 2-디메틸아미노에탄올, 2-디에틸아미노에탄올, 디시클로헥실아민, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 히드라바민, 콜린, 베타인, 베네타민, 벤자틴, 에틸렌디아민, 글루코사민, 메틸글루카민, 테오브로민, 트리에탄올아민, 트로메타민, 퓨린, 피페라진, 피페리딘, N-에틸피페리딘, 폴리아민 수지 등의 염을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특히 바람직한 유기 염기는 이소프로필아민, 디에틸아민, 에탄올아민, 트리메틸아민, 디시클로헥실아민, 콜린 및 카페인이다.

[0055] "호변이성질체"는 분자의 한 원자로부터 동일한 분자의 또 다른 원자로의 양성자 이동을 지칭한다. 따라서, 실시양태는 개시된 화합물의 호변이성질체, 결정질 형태 및 다형체를 포함한다.

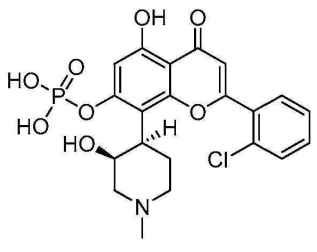
[0056] "쯔비터이온 형태"는 적어도 1개의 관능기가 양전하를 갖고, 적어도 1개의 관능기가 음전하를 갖고, 전체 분자의 알짜 전하가 0인 화합물의 형태를 지칭한다. 예를 들어, 구조 (I)을 갖는 화합물의 포스페이트 기 ($-PO_3H_2$)는 음이온성 형태 (예를 들어, $-PO_3H^-$)로 존재할 수 있고, 구조 (I)을 갖는 화합물의 질소 원자는 양성자화된 (양이온성) 형태로 존재할 수 있다. 구조 (II)를 갖는 화합물은, 예를 들어 구조 (I)을 갖는 화합물의 쯔비터이온 형태이다. 실시양태는 개시된 화합물의 쯔비터이온, 결정질 형태 및 다형체를 포함한다.

[0057] 본원에 사용된 화학 명칭 프로토콜 및 구조 다이어그램은 ACD/네임 버전(Name Version) 9.07 소프트웨어 프로그램 및/또는 켐드로우 울트라 버전(ChemDraw Ultra Version) 11.0.1 소프트웨어 명명 프로그램 (캠브리지소프트(CambridgeSoft))을 사용하는 I.U.P.A.C. 명명 시스템의 변형된 형태이다. 본원에 사용된 복잡한 화학 명칭의 경우에, 치환기는 전형적으로 이들이 부착된 기의 앞에 명명된다. 예를 들어, 시클로프로필에틸은 시클로프로필 치환기를 갖는 에틸 백본을 포함한다. 하기 기재된 것을 제외하고는, 원자가를 완성하기에 충분한 수소 원자에 결합된 것으로 추정되는 일부 탄소 원자 상의 모든 결합을 제외하고는, 모든 결합은 본원의 화학 구조 다이어그램에서 확인된다.

[0058] 구조 (I)의 화합물의 결정질 및 다형체 형태

[0059] 구조 (I)을 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태는 다양한 결정질 및/또는 다형체 형태로 존재할 수 있는 것으로 밝혀졌다.

[0060] 따라서, 한 실시양태는 하기 구조 (I)을 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태의 결정질 형태를 제공한다:

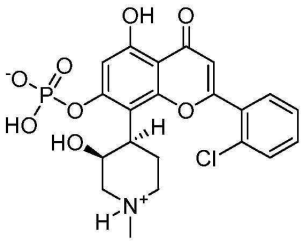


(I)

[0061] .

[0062] 일부 실시양태에서, 결정질 형태는 형태 B를 포함한다. 일부 실시양태에서, 결정질 형태는 형태 B로 본질적으로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 결정질 형태는 형태 B로 이루어진다. 일부 실시양태에서, 결정질 형태 (예를 들어, 형태 B)는 실질적으로 순수하다 (예를 들어, 구조 (I)을 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태의 다른 물리적 형태; 불순물; 알보시딥에 대해 실질적으로 순수하다). 일부 실시양태에서, 결정질 형태는 하기 구조 (II)를 갖는 화합물의 것이다.

[0063] 형태 B는 하기 구조 (II)를 가지며:

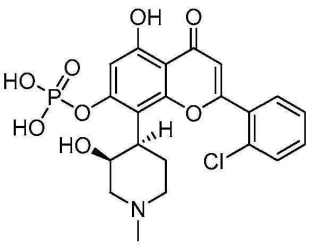


(II)

[0064]

[0065] 일부 실시양태에서, 4.8 ± 0.2°, 10.8 ± 0.2°, 13.7 ± 0.2°, 14.9 ± 0.2°, 20.0 ± 0.2° 및 24.6 ± 0.2°로 이루어진 군으로부터 선택된 2-세타 각도에서의 적어도 3개의 피크 (예를 들어, 3개의 피크, 적어도 4개의 피크, 4개의 피크, 적어도 5개의 피크, 5개의 피크, 6개의 피크)를 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 형태 B는 하기 2-세타 각도: 10.8 ± 0.2°, 14.9 ± 0.2° 및 20.0 ± 0.2°에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 형태 B는 하기 2-세타 각도: 4.8 ± 0.2°, 10.8 ± 0.2°, 14.9 ± 0.2° 및 20.0 ± 0.2°에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 형태 B는 하기 2-세타 각도: 4.8 ± 0.2°, 10.8 ± 0.2°, 13.7 ± 0.2°, 14.9 ± 0.2° 및 20.0 ± 0.2°에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 형태 B는 도 1에 도시된 것과 실질적으로 일치하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 B는 약 264℃에서의 흡열 피크를 포함하는 DSC 온도기록도를 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 형태 B는 도 8에 도시된 것과 실질적으로 일치하는 DSC 온도기록도를 특징으로 한다.

[0066] 한 실시양태는, 하기 구조 (I)을 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태의 다형체를 제공하며:



(I)

[0067]

[0068] 다형체는 하기를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는다:

[0069] D 간격 (Å):

[0070] 18.3 ± 0.09

[0071] 8.1 ± 0.06

[0072] 6.4 ± 0.08

[0073] 5.9 ± 0.06

[0074] 4.4 ± 0.05

[0075] ("D" 간격의 관점에서 표현됨).

[0076] 관련 실시양태에서, 다형체는 하기를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는다:

[0077] D 간격 (Å):

[0078] 18.38 ± 0.003

[0079] 8.15 ± 0.008

[0080] 6.47 ± 0.002

[0081] 5.95 ± 0.007

[0082] 4.44 ± 0.006

[0083] ("D" 간격의 관점에서 표현됨).

[0084] 또 다른 관련 실시양태에서, 다형체는 하기를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는다:

[0085] D 간격 (Å):

[0086] 18.382

[0087] 8.157

[0088] 6.472

[0089] 5.956

[0090] 4.445

[0091] ("D" 간격의 관점에서 표현됨).

[0092] 한 실시양태는

[0093] a = 6.46(1) Å;

[0094] b = 9.07(2) Å;

[0095] c = 18.25(4) Å; 및

[0096] β = 95.457(2)°

[0097] 의 격자 파라미터;

[0098] 및 1066.11(4) $Å^3$의 부피를 갖는 단사정계 공간군 $P2_1$을 갖는 결정화된 형태인 구조 (I)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온의 다형체를 제공한다.

[0099] 또 다른 실시양태는

[0100] a = 6.4695(1) Å;

[0101] b = 9.0692(2) Å;

[0102] c = 18.2530(4) Å; 및

[0103] β = 95.457(2)°

[0104] 의 격자 파라미터;

[0105] 및 1066.11(4) $Å^3$의 부피를 갖는 단사정계 공간군 $P2_1$을 갖는 결정화된 형태인 구조 (I)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온의 다형체를 제공한다.

[0106] 또 다른 실시양태는 도 1에 제시된 (또는 그와 실질적으로 유사한) X선 회절 패턴을 갖는 구조 (I) 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태의 다형체를 제공한다. 일부 실시양태에서, 다형체는 표 6과 실질적으로 유사한 X선 회절 패턴을 갖는다.

[0107] 또 다른 관련 실시양태는 형태 B인 구조 (I)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태의 다형체를 제공한다.

[0108] 한 실시양태는 구조 (I)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태의 다형체를 제공하며, 여기서 다형체는 하기 단계:

[0109] a) 구조 (I)의 무정형 화합물을 격자 형성 시약과 접촉시키는 단계; 및

[0110] b) 단계 a)의 생성물을 물 함량이 약 0.05% v/v 미만인 용매로 처리하고 용매를 제거함으로써 다형체를 형성하는 단계

[0111] 를 포함하는 방법에 의해 형성된다.

[0112] 일부 보다 구체적인 실시양태에서, 격자 형성 시약은 말레산이다. 일부 실시양태에서, 용매는 에탄올 또는 테트라히드로푸란이다. 일부 다른 실시양태에서, 접촉시키는 단계는 구조 (I)의 무정형 화합물을 수성 테트라히드로푸란 중에 현탁시키는 것을 추가로 포함한다.

[0113] 또 다른 실시양태는 적어도 99.5%의 초기 순도 및 약 22℃ 초과의 온도에서 약 12시간 내지 최대 약 7일 동안 저장 후 적어도 99.5%의 후속 순도를 갖는 구조 (I)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태의 다형체를 제공한다.

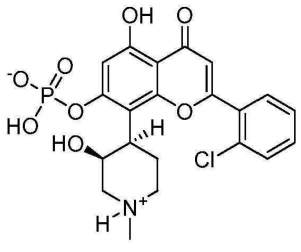
[0114] 특정의 관련 실시양태에서, 약 22℃ 초과의 온도에서 약 7일 초과 동안 저장 후 후속 순도는 적어도 99.5%이다. 일부 보다 구체적인 실시양태에서, 약 20℃ 초과의 온도에서 약 30일 초과 동안 저장 후 후속 순도는 적어도 99.5%이다. 일부 실시양태에서, 초기 순도 및 후속 순도는 HPLC에 의해 측정된 바와 같다.

[0115] 이론에 얽매이는 것을 원하지는 않지만, 다형체의 물 함량은 다형체의 순도 및 저장 안정성에 대해 상당한 효과를 가질 수 있을 것으로 여겨진다. 즉, 다형체는 포스페이트 모이어티를 히드록실 기로 전환시키는 가수분해 반응을 겪을 수 있다. 따라서, 불순물은 가수분해된 구조 (I)의 형태 (즉, 알보시딥)로 존재할 수 있다. 그러나, 예상외로, 다형체 및 임의의 후속적으로 형성된 조성물의 물 함량을 유지하는 것이 훨씬 더 강건한 안정성을 갖는 활성 물질 (즉, 구조 (I)의 다형체)을 제공한다는 것을 발견하였다.

[0116] 따라서, 일부 실시양태는 적어도 99.5%의 초기 순도, 및 약 25℃ ± 2℃ 초과의 온도 및 60%의 상대 습도에서 약 12시간 내지 최대 약 7일 동안 저장 후 적어도 99.5%의 후속 순도를 갖는 구조 (I)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태의 다형체를 제공한다. 일부 실시양태에서, 약 25℃ ± 2℃ 및 60%의 상대 습도에서 약 7일 초과 동안 저장 후 후속 순도는 적어도 99.5%이다. 다른 실시양태에서, 약 25℃ ± 2℃ 및 60%의 상대 습도에서 약 30일 초과 동안 저장 후 후속 순도는 적어도 99.5%이다. 상기 실시양태 중 일부에서, 초기 순도 및 후속 순도는 HPLC에 의해 측정된 바와 같다.

[0117] 또 다른 실시양태는 시차 주사 열량측정에 의해 측정 시 약 256.0℃ - 268.0 (즉, 262.0℃ ± 6.0)에서의 흡열 피크 값을 갖는 구조 (I)의 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태의 다형체를 제공한다. 일부 실시양태에서, 흡열 피크 값은 256℃ 내지 268℃, 257.0℃ 내지 266.0℃, 또는 258.0℃ 내지 265.0℃ 범위의 온도에 있다. 일부 보다 구체적인 실시양태에서, 흡열 피크 값은 약 259.0℃ - 265.0℃에 있다.

[0118] 상기 중 일부 실시양태에서, 다형체는 하기 구조 (II)를 갖는 쯔비터이온 형태를 포함한다:



(II)

[0119] .

[0120] 상기 실시양태 중 일부에서, 다형체는 칼 피셔 적정에 의한 측정 시 0.50% 미만의 물 함량을 갖는다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 다형체는 칼 피셔 적정에 의한 측정 시 0.45% 미만, 0.40% 미만, 0.35% 미만, 0.30% 미만, 0.25% 미만, 0.20% 미만, 0.15% 미만 또는 0.10% 미만의 물 함량을 갖는다.

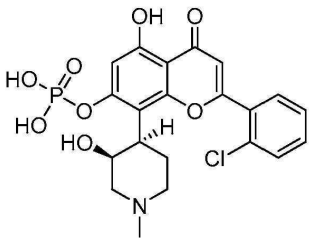
[0121] 구조 (I)을 갖는 화합물의 제조

[0122] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본원에 기재된 화합물을 제조하는 방법 및 반응이 표준 기술에 따라 대안적

시약 및/또는 반응 조건을 포함하도록 변형될 수 있다는 것을 인지할 것이다. 예를 들어, 격자 형성 시약으로서 산을 포함하는 반응은 대안적으로 또 다른 적합한 시약, 예컨대 염기, 당 유도체, 펩티드 또는 다른 시약을 사용할 수 있다.

[0123] 한 실시양태는

[0124] a) 하기 구조 (I)을 갖는 무정형 화합물:



[0125] (I)

[0126] 을 격자 형성 시약과 접촉시키는 단계; 및

[0127] b) 단계 a)의 생성물을 물 함량이 약 0.05% v/v 미만인 용매로 처리하고; 용매를 제거하여 다형체를 형성하는 단계

[0128] 를 포함하는, 다형체를 제조하는 방법을 제공한다.

[0129] 일부 실시양태에서, 격자 형성 시약은 산이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 산은 유기 산이다. 일부 실시양태에서, 산은 1.0초과의 pK_a를 갖는 산이다. 일부 실시양태에서, 산은 이양성자성 산이다. 일부 구체적인 실시양태에서, 산은 말레산, 푸마르산, L-타르타르산, 히푸르산, 니코틴산, 아세트산 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 보다 구체적인 실시양태에서, 격자 형성 시약은 말레산이다.

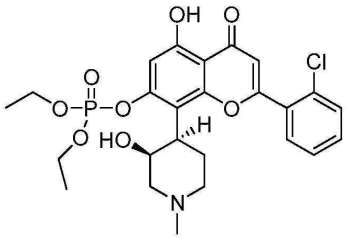
[0130] 일부 구체적인 실시양태에서, 접촉시키는 단계는 격자 형성 시약 (예를 들어, 말레산)을 구조 (I)의 무정형 화합물 : 말레산 1:1 ± 0.5 비 (예를 들어, 몰비)로 첨가하는 것을 포함한다. 보다 구체적인 실시양태에서, 비 (예를 들어, 몰비)는 구조 (I)의 화합물 : 말레산 1:1 ± 0.3, 1:1 ± 0.2, 또는 1:1 ± 0.1이다. 다른 실시양태에서, 비 (예를 들어, 몰비)는 구조 (I)의 화합물 : 말레산 약 1:0.1 내지 약 1:10 (예를 들어, 약 1:0.1 내지 약 1:5)이다.

[0131] 격자 형성 시약은 산으로 제한되지 않으며, 구조 (I)의 화합물과 혼합되어 다형체 형태 B를 형성할 수 있는 임의의 다른 화합물일 수 있다. 특히, 일부 실시양태에서, 격자 형성 시약은 당 또는 펩티드이다. 보다 구체적인 실시양태에서, 격자 형성 시약은 D-크실로스이다. 다른 구체적인 실시양태에서, 격자 형성 시약은 아스파르탐이다.

[0132] 제거 단계를 수행하여 잔류 용매 및 격자 형성 시약을 제거하고, 고체 생성물을 유리 염기로서 수득한다. 따라서, 일부 실시양태에서 제거 단계는 감압 (예를 들어, 1 atm 미만), 공기 또는 중간 기체 (예를 들어, N_2)의 유동, 증가된 온도 (예를 들어, 25℃ 초과) 또는 그의 조합을 수반할 수 있다. 구체적인 실시양태에서, 제거는 약 1 atm 미만의 압력 및 약 35℃ 초과의 온도에서 이루어진다. 일부 보다 구체적인 실시양태에서, 압력은 약 0.9 atm, 약 0.8 atm, 약 0.7 atm, 약 0.6 atm, 또는 약 0.5 atm 미만이다. 일부 실시양태에서, 온도는 약 36℃, 약 37℃, 약 38℃, 약 39℃, 약 40℃, 약 42℃, 또는 약 45℃ 초과이다. 일부 실시양태에서, 온도는 잔류 용매의 비점 초과의 온도, 예를 들어 약 100℃이다. 상기 언급된 각각의 온도 및 압력 값은 언급된 값의 ± 5%의 범위를 포함한다 (즉, 약 45℃는 45℃ ± 2.25℃를 포함함).

[0133] 일부 실시양태에서, 제거 단계는 잔류 용매 및/또는 격자 형성 시약으로부터 고체 생성물을 여과하는 것을 포함한다.

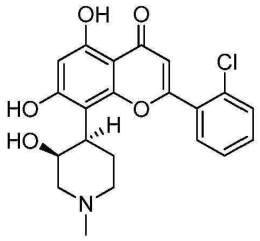
[0134] 추가로, 상기 언급된 방법의 일부 실시양태는 하기 구조 (III)의 화합물을 제조하는 것을 추가로 포함하며:



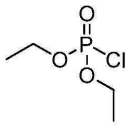
(III)

[0135] ,

[0136] 이는 하기 구조:



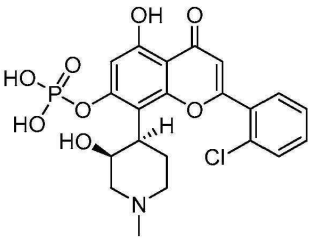
[0137] 를 갖는 화합물 또는 그의 염을,



[0138] 염기 및 구조 를 갖는 화합물과 반응시킴으로써 제조된다.

[0139] 상기 실시양태 중 일부에서, 염기는 아민 염기 (예를 들어, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸 아민)이다. 상기 실시양태 중 일부에서, 아민 염기는 유기 용매 중에 첨가된다.

[0140] 일부 실시양태에서, 방법은 구조 (I)의 무정형 화합물을 제조하는 것을 추가로 포함하며:



(I)

[0141] ,

[0142] 이는 구조 (III)의 화합물 또는 그의 염을 포스포에스테르 절단 화합물과 반응시키고, 염기성 용액으로 처리함으로써 제조된다.

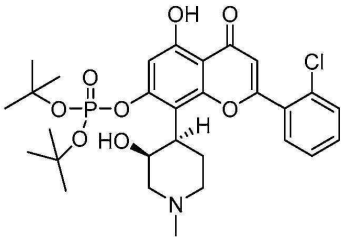
[0143] 일부 실시양태에서, 포스포에스테르 절단 화합물은 유기규소 (예를 들어, 트리메틸 실릴 브로마이드, "TMSBr")이다. 일부 실시양태에서, 염기성 용액은 암모늄 (예를 들어, 중탄산암모늄)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 염기성 용액은 아세토니트릴을 포함한다. 일부 실시양태에서, 염기성 용액은 수성 아세토니트릴을 포함한다.

[0144] 일부 실시양태에서, 다형체는 상기 실시양태에 기재된 바와 같은 다형체이다. 추가로, 한 실시양태는 본원에 기재된 임의의 방법에 따라 제조된 다형체를 제공한다.

[0145] 따라서, 다형체 전환/형성 (예를 들어, 구조 (II)를 갖는 화합물의 결정질 형태 B의 제조)을 수반하는 본원에 기재된 임의의 실시양태에서, 다형체 전환/형성 단계(들)는 구조 (I)을 갖는 화합물 (예를 들어, 구조 (I)을 갖는 무정형 화합물), 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태를 산성 용액 (예를 들어, 약 1 초과의 pH; 약 1 초과 내지 약 5 미만, 예를 들어 약 1 내지 약 4, 약 2 내지 약 5의 pH를 가짐)으로부터 결정화하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 산성 용액은 격자 형성 시약 (예를 들어, 산, 예컨대 말레산; 약 1 초과의 pK_a를 갖는 산; 적어도 하나의 약 5 미만의 pK_a 및 약 1 초과의 pK_a, 예를 들어 적어도 하나의 약 4 미만의 pK_a 및 약 1 초과의 pK_a, 적어도 하나의 약 5 미만의 pK_a 및 약 2 초과의 pK_a를 갖는 산) 및 용매를 포함한다.

[0146] 한 실시양태는, 구조 (II)를 갖는 화합물의 결정질 형태 B를 제조하는 방법이며, 상기 방법은 구조 (I)을 갖는 무정형 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태를 용매 중에서 격자 형성 시약 (예를 들어, 산, 예컨대 말레산; 약 1 초과의 pK_a을 갖는 산; 적어도 하나의 약 5 미만의 pK_a 및 약 1 초과의 pK_a를 갖는 산, 예를 들어 적어도 하나의 약 4 미만의 pK_a 및 약 1 초과의 pK_a를 갖는 산, 적어도 하나의 약 5 미만의 pK_a 및 약 2 초과의 pK_a를 갖는 산)과 접촉시켜 구조 (II)를 갖는 화합물의 결정질 형태 B를 제조하는 단계를 포함한다.

[0147] 한 실시양태는 구조 (II)를 갖는 화합물의 결정질 형태 B를 제조하는 방법이며, 상기 방법은 하기 구조 (V)를 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체, 염 또는 쯔비터이온 형태:



[0148] (V)

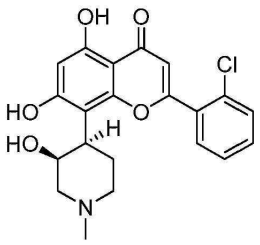
[0149] 를 용매 중에서 산과 접촉시켜 구조 (II)를 갖는 화합물의 결정질 형태 B를 제조하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 산 : 구조 (V)를 갖는 화합물, 또는 그의 호변이성질체, 염 또는 쯔비터이온 형태의 몰비는 약 0.1:1 내지 약 10:1 (예를 들어, 약 0.1:1 내지 약 5:1; 약 0.4:1 내지 약 1.1:1; 약 0.5:1)이다.

[0150] 한 실시양태에서, 격자 형성 시약은 산이다. 일부 실시양태에서, 결정질 형태 B를 제조하기 위한 산은 적어도 하나의 약 5 미만 (예를 들어, 약 4 미만)의 pK_a 값 및/또는 약 1 초과 (예를 들어, 약 2 초과)의 pK_a 값을 갖는다.

[0151] 결정질 형태 B를 제조하기 위한 일부 실시양태에서, 산은 유기 산이다. 본원에 사용된 "유기 산"은 산성 특성을 갖는 유기 화합물이다. 전형적으로, 유기 산은 적어도 1개의 카르복실 기 (-COOH)를 함유한다. 유기 산은 말레산, 아세트산, 시트르산 및 프로피온산을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 유기 산은 말레산이다.

[0152] 본원에 사용된 "용매"는 화합물이 조작되는 화학 반응 또는 다른 절차 (예를 들어, 결정화)를 위한 매질로서 작용하는 액체를 지칭한다. 전형적으로, 본원에 개시된 방법에서 용매는 유기 용매 또는 물, 또는 그의 조합이다. 유기 용매의 예는 극성 양성자성 용매 (예를 들어, 알콜, 예컨대 메탄올, 에탄올, 부탄올), 극성 비양성자성 용매 (예를 들어, 디메틸포름아미드, 테트라히드로푸란, 에틸 아세테이트, 아세톤, 메틸 에틸 케톤) 또는 비극성 용매 (예를 들어, 디에틸 에테르)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 용매는 테트라히드로푸란을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용매는 메탄올 및 아세톤의 혼합물이다.

[0153] 구조 (I)을 갖는 화합물, 또는 그의 염, 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태 (예를 들어, 구조 (II)를 갖는 화합물)를 제조하는 방법이 또한 제공된다. 방법은 구조 (IV)를 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 염:



[0154] (IV)

[0155] 을 아민 염기의 존재 하에 디-tert-부틸할로포스포네이트 (예를 들어, 디-tert-부틸클로로포스포네이트, 디-tert-부틸브로모포스포네이트)와 접촉시켜, 구조 (V)를 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 염을 형성하는 단계, 구조 (V)를 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 염을 산 (예를 들어, 말레산)과 접촉시켜, 구조 (I)을 갖는 화합물 또는 그의 염, 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태를 제조하는 단계를 포함한다. 일부 실시

양태에서, 방법은 디-tert-부틸포스포네이트를 사할로겐화탄소 (예를 들어, 사염화탄소, 사브로민화탄소)와 접촉시켜 디-tert-부틸할로포스포네이트 (예를 들어, 각각 디-tert-부틸클로로포스포네이트, 디-tert-부틸브로모포스포네이트)를 제조하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 디-tert-부틸할로포스포네이트는, 디-tert-부틸포스포네이트를 사할로겐화탄소 (예를 들어, 사염화탄소, 사브로민화탄소)와 접촉시킴으로써, 구조 (IV)를 갖는 화합물 또는 그의 염과 함께 계내 제조된다. 일부 실시양태에서, 산은 염산 또는 아세트산, 또는 그의 조합이다.

[0156] 본원에 사용된 "아민 염기"는 고립 쌍을 갖는 질소 원자를 함유하는 화합물을 지칭한다. "아민 염기"는 1급, 2급 및 3급 아민 염기, 뿐만 아니라 암모니아를 포함한다. 전형적으로, 아민 염기는 유기 아민 염기이다. 유기 아민 염기의 예는 디이소프로필에틸아민, tert-부틸아민 및 트리에틸아민을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

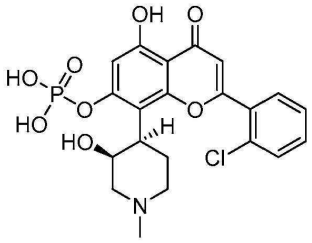
[0157] 구조 (I)을 갖는 화합물의 대략 포스페이트 기 (-PO_2OH)의 pK_a 미만의 pK_a를 갖는 산 (예를 들어, 염산)이 본원에 기재된 방법에 사용되는 경우에, 구조 (I)을 갖는 화합물의 염 (예를 들어, 히드로클로라이드 염)이 생성될 것임을 인지할 것이다. 따라서, 일부 실시양태에서, 구조 (V)를 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 염을 산과 접촉시킴으로써 형성된 화합물은 구조 (I)을 갖는 화합물의 염이다. 이러한 경우에, 일부 실시양태에서, 방법은 구조 (I)을 갖는 화합물의 염을 염기 (예를 들어, 중탄산암모늄)와 접촉시켜 구조 (I)을 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태를 형성하는 것을 추가로 포함한다.

[0158] 한 실시양태는 구조 (II)를 갖는 화합물의 결정질 형태 B를 제조하는 방법이다. 방법은 구조 (IV)를 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 염을 아민 염기의 존재 하에 디-tert-부틸할로포스포네이트 (예를 들어, 디-tert-부틸클로로포스포네이트, 디-tert-부틸브로모포스포네이트)와 접촉시켜 구조 (V)를 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 염을 형성하는 단계; 구조 (V)를 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 염을 유기 용매 중에서 약 1 초과의 pK_a 값을 갖는 산 (예를 들어, 적어도 하나의 약 5 미만의 pK_a 값 및 약 1 초과의 pK_a 값, 예를 들어 적어도 하나의 약 4 미만의 pK_a 값 및 약 1 초과의 pK_a 값, 적어도 하나의 약 5 미만의 pK_a 값 및 약 2 초과의 pK_a 값을 갖는 산)과 접촉시켜 구조 (II)를 갖는 화합물의 결정질 형태 B를 제조하는 단계를 포함한다.

[0159] 또 다른 실시양태는 구조 (II)를 갖는 화합물의 결정질 형태 B를 제조하는 방법이며, 상기 방법은 구조 (IV)를 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 염을 아민 염기의 존재 하에 디-tert-부틸할로포스포네이트 (예를 들어, 디-tert-부틸클로로포스포네이트, 디-tert-부틸브로모포스포네이트)와 접촉시켜 구조 (V)를 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 염을 형성하는 단계; 구조 (V)를 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 염을 (예를 들어, 유기 용매 중에서) 약 1 미만의 pK_a 값을 갖는 산과 접촉시켜 구조 (I)을 갖는 화합물의 염을 형성하고; 구조 (I)을 갖는 화합물의 염을 염기와 접촉시켜 구조 (I)을 갖는 무정형 화합물을 형성하는 단계; 구조 (I)을 갖는 무정형 화합물을 약 1 초과의 pK_a 값을 갖는 산 (예를 들어, 적어도 하나의 약 5 미만의 pK_a 값 및 약 1 초과의 pK_a 값, 예를 들어 적어도 하나의 약 4 미만의 pK_a 값 및 약 1 초과의 pK_a 값, 적어도 하나의 약 5 미만의 pK_a 값 및 약 2 초과의 pK_a 값을 갖는 산)과 접촉시켜 구조 (II)를 갖는 화합물의 결정질 형태 B를 제조하는 단계를 포함한다.

[0160] 또한, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본원에 기재된 화합물의 제조 방법에서, 중간체 화합물의 관능기가 적합한 보호기에 의해 보호될 필요가 있을 수 있음을 인지할 것이다. 이러한 관능기는 히드록시, 아미노, 메르캅토 및 카르복실산을 포함한다. 히드록시에 대한 적합한 보호기는 트리알킬실릴 또는 디아릴알킬실릴 (예를 들어, t-부틸디메틸실릴, t-부틸디페닐실릴 또는 트리메틸실릴), 테트라히드로피라닐, 벤질 등을 포함한다. 아미노, 아미디노 및 구아니디노에 적합한 보호기는 t-부톡시카르보닐, 벤질옥시카르보닐 등을 포함한다. 머캅토에 적합한 보호기로는 -C(O)-R" (여기서, R"는 알킬, 아릴 또는 아릴알킬임), p-메톡시벤질, 트리틸 등이 포함된다. 카르복실산에 적합한 보호기는 알킬, 아릴 또는 아릴알킬 에스테르를 포함한다. 보호기는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 표준 기술에 따라, 및 본원에 기재된 바와 같이 임의로 첨가 또는 제거될 수 있다. 보호기의 사용은 문헌 [Green, T.W. and P.G.M. Wutz, Protective Groups in Organic Synthesis (1999), 3rd Ed., Wiley]에 상세하게 기재되어 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자가 인식하는 대로, 보호기는 또한 중합체 수지, 예컨대 왕 (Wang) 수지, 링크 (Rink) 수지 또는 2-클로로트리틸-클로라이드 수지일 수 있다.

[0161] 하기 반응식 1은 구조 (I)의 화합물의 다형체를 형성하는 예시적인 방법을 나타낸다:



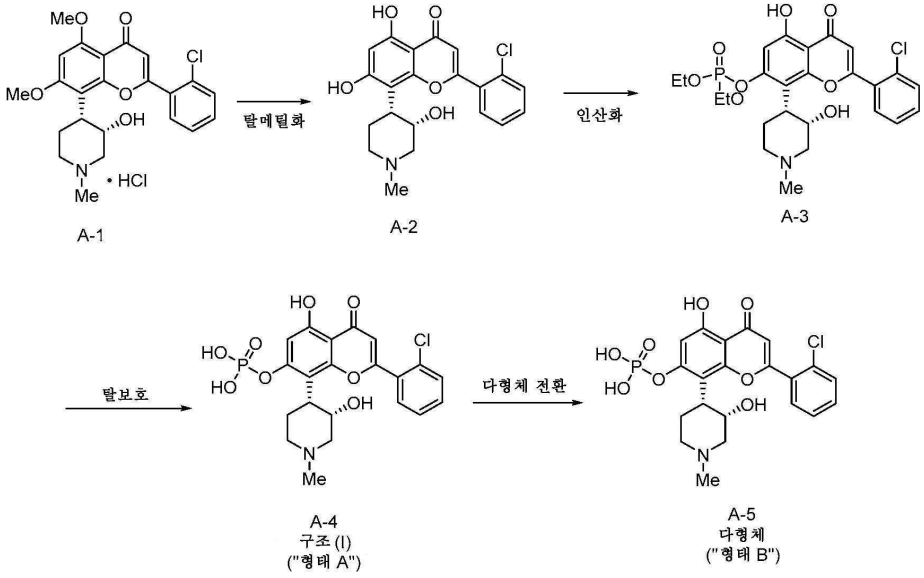
(I)

[0162] .

[0163] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 이들 화합물을 유사한 방법 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있는 다른 방법과의 조합에 의해 제조할 수 있음을 이해한다. 또한, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 적절한 출발 성분을 사용하고 필요에 따라 합성 파라미터 (예를 들어, 시약, 용매, 반응 시간 및 온도 등)를 변형시킴으로써 하기 기재된 것과 유사한 방식으로 하기 구체적으로 예시되지 않은 구조 (I)의 화합물 또는 그의 호변이성질체, 염 또는 쯔비터이온 형태를 제조할 수 있음을 이해한다. 일반적으로, 출발 성분은 시그마 알드리치(Sigma Aldrich), 랭커스터 신테시스, 인크.(Lancaster Synthesis, Inc.), 메이브리지(Maybridge), 매트릭스 사이언티픽(Matrix Scientific), TCI, 및 플루오로켐 USA(Fluorochem USA) 등과 같은 공급원으로부터 입수할 수 있거나, 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있는 공급원에 따라 합성할 수 있거나 (예를 들어, 문헌 [Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition (Wiley, December 2000)]참조), 또는 본 발명에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다.

[0164] 다형체 및 화합물을 관련 기술분야에 공지된 기술, 예를 들어 X선 분말 회절 (XRPD), 동적 증기 수착 (DVS), 열중량측정 분석 (TGA), 시차 주사 열량측정 (DSC), 질량 분광측정법, 고성능 (또는 고압) 액체 크로마토그래피 (HPLC), ^{13}C NMR, ^{31}P NMR 및/또는 ^{1}H NMR을 사용하여 분석하였다. 합성 절차는 하기에 보다 상세히 기재된다.

[0165] 일반적 반응식 1



[0166]

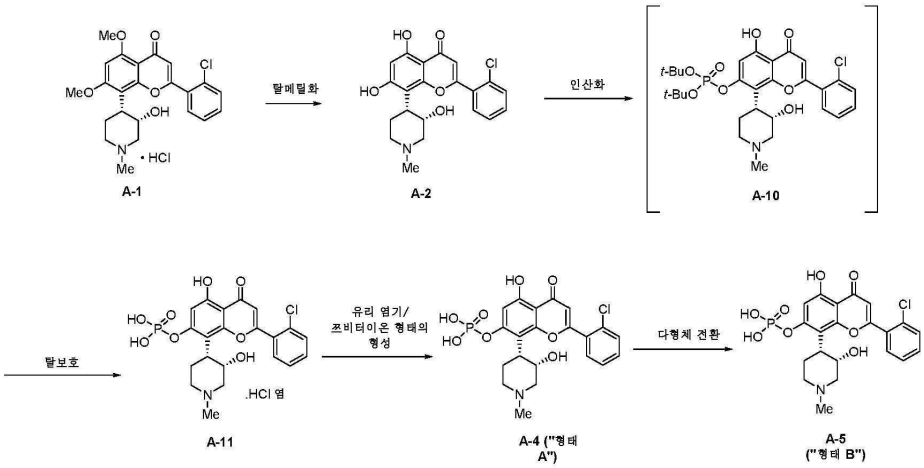
[0167] 제시된 바와 같은 구조 (I)의 화합물의 다형체의 실시양태는 반응식 1에 따라 제조될 수 있다. 구조 (I)을 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체, 염 또는 쯔비터이온 형태 (예를 들어, A-1, A-2, A-3, A-4, A-10, A-11)의 제조에 유용한 특정 중간체는 미국 특허 번호 9,758,539 및 미국 공개 번호 2007/0015802 (이들은 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 방법에 따라 제조될 수 있다. 반응식 1에 나타낸 바와 같이, A-1은 상업적 공급원으로부터 구입하거나 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 친숙한 방법에 따라 제조할 수 있다. A-1을 강한 루이스 산 (예를 들어, 삼브로민화붕소)과 반응시켜 A-2를 수득하고, 이어서 이를 적절한 용매 (예를 들어, NMP) 중에서 염기성 조건 하에 (예를 들어, 디이소프로필 에틸 아민을 염기로서 사용하여) 활성화된 보호된 포스페이트 시약 (예를 들어, 디에틸 클로로포스페이트)을 사용하여 인산화시킬 수 있다. 이어서 인산화 생성물 (A-3)을 표준 조건 (예를 들어, TMS-Br) 하에 탈보호하고, 적합한 조건 (예를 들어, 수성 아세토니트릴 중 탄산암모늄)을 사용하여 중화시킬 수 있다. 이어서 생성된 화합물 A-4 (즉, 무정형 고체 또는 "형태 A")를 적

절한 격자 형성 시약 (예를 들어, 말레산) 및 적합한 용매계 (예를 들어, 19:1 v/v의 THF 및 물)를 사용하여 다형체 A-5로 전환시킨다. 최종적으로, 격자 형성 시약을 적합한, 실질적으로 무수인 용매 (예를 들어, 알콜, 예컨대 에탄올)를 사용하여 제거하고, 건조시켜 다형체 형태 B를 수득한다.

[0168] 일반적 반응식 1은 단지 다형체 A-5의 제조를 위한 예시적인 방법을 도시하며, 다른 방법이 상이한 시약 및/또는 상이한 중간체 등을 사용하여 이용가능하다는 것에 주의해야 한다.

[0169] 예를 들어, 반응식 2는 형태 A 및 형태 B를 제조하는 또 다른 방법을 기재한다.

[0170] 일반적 반응식 2

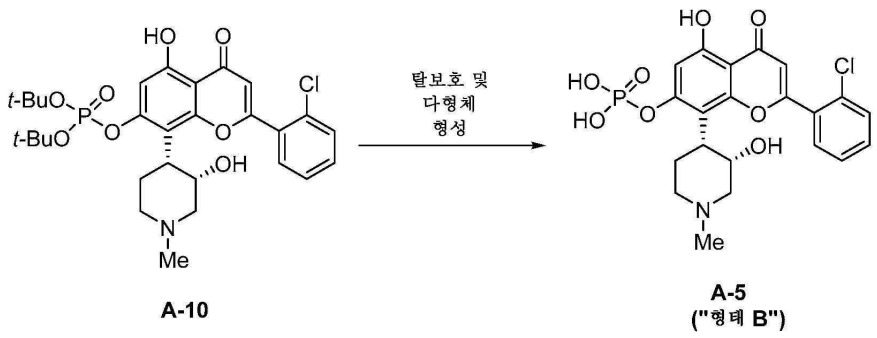


[0171]

[0172] A-1을 강한 루이스 산 (예를 들어, 삼브로민화붕소)과 반응시켜 A-2를 수득하고, 이어서 이를 적절한 용매 (예를 들어, 디메틸포름아미드; DMF) 중에서 염기성 조건 하에 (예를 들어, 염기로서 디이소프로필에틸아민을 사용하여) 활성화된 보호된 포스페이트 시약 (예를 들어, 디-tert-부틸할로포스포네이트, 예컨대 디-tert-부틸클로로포스포네이트 또는 디-tert-부틸브로모포스포네이트)을 사용하여 인산화시킬 수 있다. 디-tert-부틸할로포스포네이트를 사용하는 일부 실시양태에서, 디-tert-부틸할로포스포네이트는 디-tert-부틸포스포네이트를 사할로겐화탄소, 예를 들어 사염화탄소, 사브로민화탄소와 접촉시킴으로써 (예를 들어, A-2와 함께 계내) 제조될 수 있다. 이어서 인산화 생성물 (A-10)을 산성 조건 하에 (예를 들어, 염산 및 아세트산을 사용하여) 탈보호할 수 있다. 이어서 생성된 히드로클로라이드 염을 중화 조건 (예를 들어, 수성 아세토니트릴 중 탄산암모늄) 하에 그의 유리 염기 및/또는 쯔비터이온 형태, 형태 A (A-4)로 전환할 수 있다. 이어서 생성된 화합물 A-4를 적절한 격자 형성 시약 (예를 들어, 산, 예컨대 말레산, 아세트산, 시트르산, 프로피온산) 및 적합한 용매 (예를 들어, 19:1 v/v의 THF 및 물, 메탄올, 1:1 v/v의 메탄올 및 아세톤)를 사용하여 형태 B (A-5)로 전환시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 격자 형성 시약을 적합한, 실질적으로 무수인 용매 (예를 들어, 알콜, 예컨대 에탄올)를 사용하여 A-5로부터 제거하고, 생성된 A-5를 건조시켜 형태 B를 수득한다.

[0173] 반응식 3은 형태 B를 제조하기 위한 또 다른 방법을 제공한다.

[0174] 일반적 반응식 3



[0175]

[0176] 3개의 별개의 단계로 탈보호, 유리 염기/쯔비터이온 형성 및 다형체 전환 단계를 수행하는 것에 대한 대안으로서, 일부 실시양태는 단일 단계로 탈보호 및 다형체 형성을 제공한다. 간략하게, A-10을 탈보호하고, 산성 조건 (예를 들어, 1:1 v/v의 메탄올 및 아세톤 중 말레산) 하에 형태 B (A-5)로 전환시켜 형태 B를 수득할 수 있

다.

[0177] 제약 조성물

[0178] 일부 실시양태에서, 구조 (I)을 갖는 화합물 (예를 들어, 구조 (I)을 갖는 화합물의 결정질 형태 및/또는 다형체), 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태는 제약 조성물로 제제화된다. 본원에 기재된 임의의 제약 조성물에서, 구조 (I)을 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태는 본원에 기재된 구조 (II)를 갖는 화합물, 또는 구조 (I)의 화합물의 임의의 결정질 형태 또는 다형체, 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태, 예를 들어 형태 B일 수 있다.

[0179] 본원에 사용된 제약 조성물은 구조 (I)을 갖는 화합물 (예를 들어 구조 (I)을 갖는 화합물의 결정질 형태 및/또는 다형체), 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태와, 다른 화학적 성분, 예컨대 담체, 안정화제, 희석제, 분산제, 현탁화제, 증점제 및/또는 부형제의 혼합물을 지칭한다.

[0180] 특히, 한 실시양태는 구조 (I)의 화합물의 결정질 형태 및/또는 다형체 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태, 및 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0181] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 경구 투여용으로 제제화된다. 본원에 기재된 제약 조성물은 활성제 (예를 들어, 구조 (I)을 갖는 화합물의 결정질 형태 및/또는 다형체, 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태)를, 예를 들어 제약상 허용되는 담체 또는 부형제와 조합함으로써 제제화된다. 다양한 실시양태에서, 구조 (I)의 화합물의 결정질 형태 및/또는 다형체, 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태는, 단지 예로서, 정제, 분말, 환제, 당의정, 캡슐, 액체, 겔, 시럽, 엘릭시르, 슬러리, 현탁액 등을 포함하는 경구 투여 형태로 제제화된다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 경구 캡슐을 포함한다.

[0182] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 구조 (I)을 갖는 화합물, 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태 (예를 들어, 결정질 또는 다형체 형태)를 약 0.5 중량% 내지 약 11.25 중량% 범위의 농도로 포함한다. 다른 구체적인 실시양태에서, 제약 조성물은 구조 (I)을 갖는 화합물, 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태 (예를 들어, 결정질 또는 다형체 형태)를 약 0.6 중량% 내지 약 11.05 중량% 범위의 농도로 포함한다.

[0183] 보다 구체적인 실시양태에서, 제약 조성물은 약 0.6 중량%의 구조 (I)을 갖는 화합물, 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태 (예를 들어, 결정질 또는 다형체 형태)를 포함한다. 다른 구체적인 실시양태에서, 제약 조성물은 약 2.5 중량%의 구조 (I)을 갖는 화합물, 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태 (예를 들어, 결정질 또는 다형체 형태)를 포함한다. 또 다른 구체적인 실시양태에서, 제약 조성물은 약 11.0 중량%의 구조 (I)을 갖는 화합물, 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태 (예를 들어, 결정질 또는 다형체 형태)를 포함한다.

[0184] 일부 보다 구체적인 실시양태에서, 제약 조성물은 약 1 밀리그램 (mg)의 구조 (I)을 갖는 화합물, 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태 (예를 들어, 결정질 또는 다형체 형태)를 포함한다. 다른 구체적인 실시양태에서, 제약 조성물은 약 4 mg의 구조 (I)을 갖는 화합물, 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태 (예를 들어, 결정질 또는 다형체 형태)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 약 16 mg의 구조 (I)을 갖는 화합물, 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태 (예를 들어, 결정질 또는 다형체 형태)를 포함한다.

[0185] 실시양태에서, 부형제는 무수이다. 일부 실시양태에서, 부형제는 무수 락토스 또는 미세결정질 셀룰로스이다. 보다 구체적인 실시양태에서, 부형제는 무수 락토스이다. 일부 실시양태에서, 부형제는 미세결정질 셀룰로스이다. 구체적인 실시양태에서, 부형제는 무수 미세결정질 셀룰로스이다.

[0186] 다른 실시양태에서, 부형제는 무수 락토스 또는 옥수수 전분 (예를 들어, 옥수수 전분)이다.

[0187] 상기 실시양태 중 일부에서, 제약 조성물은 부형제를 약 85 중량% 내지 약 98 중량% 범위의 농도로 포함한다. 보다 구체적인 실시양태에서, 제약 조성물은 부형제를 약 87 중량% 내지 약 97.5 중량% 범위의 농도로 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 약 87 중량%의 부형제를 포함한다. 다른 실시양태에서, 제약 조성물은 약 95.5 중량%의 부형제를 포함한다.

[0188] 관련 실시양태에서, 제약 조성물은 활택제를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 활택제는 콜로이드성 이산화규소이다. 이들 실시양태 중 일부에서, 제약 조성물은 약 1 중량%의 활택제 (예를 들어, 콜로이드성 이산화

규소)를 포함한다.

[0189] 일부 관련 실시양태에서, 제약 조성물은 윤활제를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 윤활제는 스테아르산마그네슘이다. 이들 실시양태 중 일부에서, 제약 조성물은 약 1 중량%의 윤활제 (예를 들어, 스테아르산마그네슘)를 포함한다. 윤활제의 다른 예는 본원의 실시예 13에 기재되어 있다.

[0190] 일부 관련 실시양태에서, 제약 조성물은 붕해제를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 붕해제는 부분적으로 예비젤라틴화된 전분, 저치환된 히드록실 프로필 셀룰로스 또는 카르멜로스 칼슘이다. 붕해제의 다른 예는 본원의 실시예 13에 기재되어 있다.

[0191] 한 실시양태는 약 0.5 중량% 내지 약 11.25 중량% (예를 들어, 약 0.5 중량% 내지 약 1 중량%, 약 10.5 중량% 내지 약 11.25 중량%)의 구조 (I)을 갖는 화합물, 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태 (예를 들어, 구조 (II)를 갖는 화합물), 및 약 85 중량% 내지 약 99.5 중량% (예를 들어, 각각 약 95 중량% 내지 약 99.5 중량%, 약 85 중량% 내지 약 90 중량%)의 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물이다.

[0192] 한 실시양태는 약 0.6 중량%의 구조 (I)을 갖는 화합물, 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태 (예를 들어, 구조 (II)를 갖는 화합물), 약 97.4 중량%의 무수 락토스, 약 1 중량%의 콜로이드성 이산화규소, 및 약 1 중량%의 스테아르산마그네슘을 포함하는 제약 조성물이다. 이러한 실시양태의 구체적 측면에서, 제약 조성물은 약 1 mg의 구조 (I)을 갖는 화합물, 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태 (예를 들어, 구조 (II)를 갖는 화합물)를 포함한다.

[0193] 한 실시양태는 약 11 중량%의 구조 (I)을 갖는 화합물, 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태 (예를 들어, 구조 (II)를 갖는 화합물), 약 87 중량%의 무수 락토스, 약 1 중량%의 콜로이드성 이산화규소, 및 약 1 중량%의 스테아르산마그네슘을 포함하는 제약 조성물이다. 이러한 실시양태의 구체적 측면에서, 제약 조성물은 약 16 mg의 구조 (I)을 갖는 화합물, 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태 (예를 들어, 구조 (II)를 갖는 화합물)를 포함한다.

[0194] 한 실시양태는 약 0.6 중량%의 구조 (I)을 갖는 화합물, 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태 (예를 들어, 구조 (II)를 갖는 화합물), 및 약 98 중량% 내지 약 99.5 중량%의 옥수수 전분을 포함하는 제약 조성물이다. 이러한 실시양태의 구체적 측면에서, 제약 조성물은 약 1 중량%의 스테아르산마그네슘을 추가로 포함한다.

[0195] 한 실시양태는 약 11 중량%의 구조 (I)을 갖는 화합물, 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태 (예를 들어, 구조 (II)를 갖는 화합물), 및 약 88 중량%의 옥수수 전분을 포함하는 제약 조성물이다. 이러한 실시양태의 구체적 측면에서, 제약 조성물은 약 1 중량%의 스테아르산마그네슘을 추가로 포함한다.

[0196] 상기 실시양태 중 일부에서, 제약 조성물은 경구 투여용 캡슐의 형태이다.

[0197] 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물 (예를 들어, 구조 (I)의 화합물의 결정질 형태 및/또는 다형체, 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태를 포함함)은 급속 방출 제제의 형태로 제공된다. 본원에 사용된 "급속 방출 제제"는 그에 함유된 활성제의 방출을 지연 또는 연장시키지 않는 제제를 지칭한다. 전형적으로, 급속 방출 제제는 1시간 내에 그에 함유된 활성제의 적어도 70%를 방출한다. 일부 실시양태에서, 급속 방출 제제는 약 45분 내에 그에 함유된 활성제 (예를 들어, 구조 (I)을 갖는 화합물, 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태)의 적어도 75%를 방출한다. "급속 방출 제제"는 "즉시 방출 제제"로 또한 지칭된다.

[0198] 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물 (예를 들어, 구조 (I)의 화합물의 결정질 형태 및/또는 다형체, 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태를 포함함)은 연장 방출 제제의 형태로 제공된다. 본원에 사용된 "연장 방출 제제"는 그에 함유된 활성제를, 투여 후 미리 결정된 속도, 지속기간 및 위치에서, 연장된 기간 동안 제어된 방식으로 방출하는 제제를 지칭한다.

[0199] 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물 (예를 들어, 구조 (I)의 화합물의 결정질 형태 및/또는 다형체, 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태를 포함함)은 중간 방출 제제의 형태로 제공된다. 본원에 사용된 "중간 방출 제제"는 그에 함유된 활성제의 방출을 지연 또는 연장시키거나, 또는 그의 방출 부위를 변경시키지만, 본원에 기재된 바와 같은 연장 방출 제제는 아닌 제제를 지칭한다.

[0200] 제약 조성물은 또한 경구 이외의 투여 경로를 위해 제제화될 수 있다. 다른 적합한 투여 경로는 정맥내, 직장,

에어로졸, 비경구, 안과적, 폐, 경점막, 경피, 질, 귀, 비강 및 국소 투여를 포함한다. 또한, 단지 예로서, 비경구 전달은 근육내, 피하, 정맥내, 수질내 주사, 뿐만 아니라 척수강내, 직접 뇌실내, 복강내, 림프내 및 비강내 주사를 포함한다.

[0201] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물은 전신 방식보다는 국부 방식으로, 예를 들어, 기관 내로의 제약 조성물의 직접 주사를 통해, 종종 데포 제제 또는 지속 방출 제제로 투여된다. 구체적인 실시양태에서, 장기-작용 제제는 이식에 의해 (예를 들어 피하로 또는 근육내로) 또는 근육내 주사에 의해 투여된다. 또한, 다른 실시양태에서, 제약 조성물은 표적화된 약물 전달 시스템, 예를 들어 기관-특이적 항체로 코팅된 리포솜의 형태로 전달된다. 이러한 실시양태에서, 리포솜은 기관에 대해 표적화되고, 기관에 의해 선택적으로 흡수된다. 또 다른 실시양태에서, 제약 조성물은 급속 방출 제제 형태, 연장 방출 제제 형태, 또는 중간 방출 제제 형태로 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 제약 조성물은 국소로 투여된다.

[0202] 다른 실시양태에서, 제약 조성물은 경점막 투여용으로 제제화된다. 구체적인 실시양태에서, 경점막 제제는 투과될 장벽에 대해 적절한 침투제를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 제약 조성물은 다른 비경구 주사용으로 제제화되며; 적절한 제제는 수성 또는 비-수성 용액을 포함한다. 구체적인 실시양태에서, 이러한 용액은 생리학상 상용성인 완충제 및/또는 부형제를 포함한다.

[0203] 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물은 협측 또는 설하 투여용으로 제제화된다. 협측 또는 설하 투여에 적합한 제제는 단지 예로서, 정제, 로젠지, 또는 겔을 포함한다.

[0204] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물은 볼루스 주사 또는 연속 주입을 포함한 비경구 주사를 위해 제제화된다. 구체적인 실시양태에서, 주사를 위한 제제는 단위 투여 형태로 (예를 들어, 앰플로) 또는 다중-용량 용기로 제공된다. 보존제가 임의로 주사 제제에 첨가된다. 또 다른 실시양태에서, 제약 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중의 멸균 현탁액, 용액 또는 에멀젼으로서 비경구 주사에 적합한 형태로 제제화된다. 비경구 주사 제제는 임의로 제제화제 예컨대 현탁화제, 안정화제 및/또는 분산제를 함유한다. 추가의 실시양태에서, 현탁액은 적절한 유성 주사 현탁액으로서 제조된다. 본원에 기재된 제약 조성물에 사용하기에 적합한 친지성 용매 또는 비히클은, 단지 예로서, 지방 오일 예컨대 참깨 오일, 또는 합성 지방산 에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트 또는 트리글리세리드, 또는 리포솜을 포함한다. 특정의 구체적인 실시양태에서, 수성 주사 현탁액은 현탁액의 점도를 증가시키는 물질, 예컨대 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 소르비톨, 또는 덱스트란을 함유한다. 임의로, 현탁액은 활성제의 용해도를 증가시켜 고도로 농축된 용액의 제조를 가능하게 하는 적합한 안정화제 또는 작용제를 함유한다. 대안적으로, 다른 실시양태에서, 활성 성분은 사용 전에, 적합한 비히클, 예를 들어 발열원-무함유 멸균수를 갖는 구성을 위한 분말 형태이다.

[0205] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 투여량으로 투여된다. 화합물 약동학에 있어서 대상체간 변동성으로 인해, 최적의 요법을 위한 투여 요법의 개별화가 필요하다는 것이 관련 기술분야에 공지되어 있다. 구조 (I)을 갖는 화합물 (예를 들어, 구조 (I)을 갖는 화합물의 결정질 형태 및/또는 다형체), 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태를 위한 투여는 본 개시내용에 비추어 상용 실험에 의해 찾을 수 있다.

[0206] 특정 실시양태에 따른 구조 (I)을 갖는 화합물 (예를 들어, 구조 (I)을 갖는 화합물의 결정질 형태 및/또는 다형체), 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태는 폭넓은 투여량 범위에 걸쳐 효과적이다. 예를 들어, 성인 인간의 치료에서, 1일에 0.01 내지 1000 mg, 0.5 내지 100 mg, 1 내지 50 mg, 및 1일에 5 내지 40 mg의 투여량이 일부 실시양태에서 이용가능한 투여량의 예이다. 예시적인 투여량은 1일에 10 내지 30 mg이다. 다양한 실시양태에서, 투여량은 1일에 3, 6, 9, 12, 16, 21, 28, 32, 42 또는 50 mg이다. 일부 실시양태에서, 투여량은 1일에 약 1 mg 내지 약 30 mg, 예를 들어 1일에 약 1 mg, 약 2 mg, 약 4 mg, 약 8 mg, 약 12 mg, 약 16 mg 또는 약 22 mg 범위이다. 정확한 투여량은 투여 경로, 구조 (I)을 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태가 투여되는 형태, 치료될 대상체, 치료될 대상체의 체중, 및 담당 의사의 선호도 및 경험에 따라 달라질 것이다.

[0207] 일부 실시양태에서, 구조 (I)을 갖는 화합물 (예를 들어, 구조 (I)을 갖는 화합물의 결정질 형태 및/또는 다형체), 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태는 단일 용량으로 투여된다. 투여 경로는 적절하게 선택되고 사용된다. 구조 (I)을 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태의 단일 용량은 또한 급성 상태의 치료에 사용될 수 있다.

[0208] 일부 실시양태에서, 구조 (I)을 갖는 화합물 (예를 들어, 구조 (I)을 갖는 화합물의 결정질 형태 및/또는 다형체), 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태는 다중 용량으로 투여된다. 일부 실

시양태에서, 투여는 1일에 약 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 또는 6회 초과 (예를 들어, 1일에 2회)이다. 다른 실시양태에서, 투여는 약 1개월에 1회, 2주마다 1회, 1주 1회, 또는 격일 1회이다.

[0209] 또 다른 실시양태에서, 구조 (I)을 갖는 화합물 (예를 들어, 구조 (I)을 갖는 화합물의 결정질 형태 및/또는 다형체), 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태는 1일에 약 1회 내지 1일에 약 6회 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 구조 (I)의 화합물의 다형체의 투여는 약 7일 미만 동안 계속된다. 또 다른 실시양태에서, 투여는 약 6, 10, 14, 28일, 2개월, 6개월 또는 1년 초과 동안 계속된다. 일부 경우에, 연속 투여는 필요한 한 달성되고 유지된다.

[0210] 구조 (I)을 갖는 화합물 (예를 들어, 구조 (I)을 갖는 화합물의 결정질 형태 및/또는 다형체), 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태의 투여는 필요한 한 계속될 수 있다. 일부 실시양태에서, 구조 (I)을 갖는 화합물 (예를 들어, 구조 (I)을 갖는 화합물의 결정질 형태 및/또는 다형체), 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 또는 28일 초과 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 구조 (I)을 갖는 화합물 (예를 들어, 구조 (I)을 갖는 화합물의 결정질 형태 및/또는 다형체), 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태는 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1일 미만 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 구조 (I)을 갖는 화합물 (예를 들어, 구조 (I)을 갖는 화합물의 결정질 형태 및/또는 다형체), 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태는 진행 기준으로 만성적으로, 예를 들어 만성 효과의 치료를 위해 투여된다. 일부 실시양태에서, 구조 (I)을 갖는 화합물 (예를 들어, 구조 (I)을 갖는 화합물의 결정질 형태 및/또는 다형체), 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태는 28-일 사이클 중 초기 21일 동안 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 구조 (I)을 갖는 화합물 (예를 들어, 구조 (I)을 갖는 화합물의 결정질 형태 및/또는 다형체), 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태는 28-일 사이클 중 초기 21일 동안 1일 2회 투여된다. 사이클은 적어도 1회, 적어도 2회, 적어도 3회, 또는 적어도 4회 반복될 수 있다.

[0211] 특정 실시양태에서, 구조 (I)을 갖는 화합물 (예를 들어, 구조 (I)을 갖는 화합물의 결정질 형태 및/또는 다형체), 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태는 구조 (I)을 갖는 화합물, 또는 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태가 조합 요법에서와 같이 1종 이상의 다른 활성 성분과 혼합된 제약 조성물로서 투여된다. 따라서, 실시양태에서, 구조 (I)을 갖는 화합물, 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태, 및 1종 이상의 추가의 치료제 (예를 들어, 화학요법제)를 포함하는 제약 조합물이 제공된다. 하기 조합 요법 섹션 및 본 개시내용 전반에 걸쳐 제시된 활성제의 모든 조합이 본원에 포괄된다.

[0212] 상기 실시양태 중 일부에서, 구조 (I)을 갖는 화합물 (예를 들어, 구조 (I)을 갖는 화합물의 결정질 형태 및/또는 다형체), 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태는 칼 피셔 적정에 의한 측정 시 0.50% 미만의 물 함량을 갖는다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 구조 (I)을 갖는 화합물 (예를 들어, 구조 (I)을 갖는 화합물의 결정질 형태 및/또는 다형체), 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태는 칼 피셔 적정에 의한 측정 시 0.45% 미만, 0.40% 미만, 0.35% 미만, 0.30% 미만, 0.25% 미만, 0.20% 미만, 0.15% 미만, 또는 0.10% 미만의 물 함량을 갖는다.

[0213] 일부 특정한 실시양태는 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물을 포함하는 단위 투여 형태를 제공한다. 다양한 실시양태에서, 단위 투여 형태는 경구 투여를 위해 제제화된다. 일부 실시양태에서, 단위 투여 형태는 캡슐이다. 일부 실시양태에서, 단위 투여 형태는 정제이다.

[0214] 일부 실시양태에서, 투여 형태, 예컨대 당의정 코어 및 정제는 1종 이상의 적합한 코팅과 함께 제공된다. 구체적인 실시양태에서, 농축 당 용액이 투여 형태를 코팅하는 데 사용된다. 당 용액은 임의로 추가의 성분, 예컨대 단지 예로서, 아라비아 검, 활석, 폴리비닐피롤리돈, 카르보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜, 및/또는 이산화티타늄, 래커 용액, 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유한다. 염료 및/또는 안료가 또한 식별 목적을 위해 코팅에 임의로 첨가된다. 추가로, 염료 및/또는 안료는 활성 화합물 용량의 다양한 조합을 특징화하는 데 임의로 이용된다.

[0215] 일부 실시양태에서, 단위 투여 형태는 구조 (I)을 갖는 화합물 (예를 들어, 구조 (I)을 갖는 화합물의 결정질 형태 및/또는 다형체), 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태를 약 0.5 중량% 내지 약 11.25 중량% 범위의 농도로 포함한다. 다른 구체적인 실시양태에서, 단위 투여 형태는 다형체를 약 0.6 중량% 내지 약 11.05 중량% 범위의 농도로 포함한다.

[0216] 보다 구체적인 실시양태에서, 단위 투여 형태는 약 0.6 중량%의 구조 (I)을 갖는 화합물 (예를 들어, 구조 (I)을 갖는 화합물의 결정질 형태 및/또는 다형체), 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태를 포함한다. 다른 구체적인 실시양태에서, 단위 투여 형태는 약 2.5 중량%의 구조 (I)을 갖는 화합물 (예를 들어, 구조 (I)을 갖는 화합물의 결정질 형태 및/또는 다형체), 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태를 포함한다. 또 다른 구체적인 실시양태에서, 단위 투여 형태는 약 11.0 중량%의 구조 (I)을 갖는 화합물 (예를 들어, 구조 (I)을 갖는 화합물의 결정질 형태 및/또는 다형체), 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태를 포함한다.

[0217] 일부 보다 구체적인 실시양태에서, 단위 투여 형태는 약 1 밀리그램 (mg)의 구조 (I)을 갖는 화합물 (예를 들어, 구조 (I)을 갖는 화합물의 결정질 형태 및/또는 다형체), 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태를 포함한다. 다른 구체적인 실시양태에서, 단위 투여 형태는 약 4 mg의 구조 (I)을 갖는 화합물 (예를 들어, 구조 (I)을 갖는 화합물의 결정질 형태 및/또는 다형체), 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태를 포함한다. 일부 실시양태에서, 단위 투여 형태는 약 16 mg의 구조 (I)을 갖는 화합물 (예를 들어, 구조 (I)을 갖는 화합물의 결정질 형태 및/또는 다형체), 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태를 포함한다.

[0218] 상기 실시양태 중 일부에서, 단위 투여 형태는 부형제를 약 85 중량% 내지 약 98 중량% 범위의 농도로 포함한다. 보다 구체적인 실시양태에서, 단위 투여 형태는 부형제를 약 87 중량% 내지 약 97.5 중량% 범위의 농도로 포함한다. 일부 실시양태에서, 단위 투여 형태는 약 87 중량%의 부형제를 포함한다. 다른 실시양태에서, 단위 투여 형태는 약 95.5 중량%의 부형제를 포함한다.

[0219] 실시양태에서, 부형제는 무수이다. 일부 실시양태에서, 부형제는 무수 락토스 또는 미세결정질 셀룰로스이다. 보다 구체적인 실시양태에서, 부형제는 무수 락토스이다. 일부 실시양태에서, 부형제는 미세결정질 셀룰로스이다. 구체적인 실시양태에서, 부형제는 무수 미세결정질 셀룰로스이다.

[0220] 일부 실시양태에서, 부형제는 무수 락토스 또는 옥수수 전분이다.

[0221] 관련 실시양태에서, 단위 투여 형태는 활택제를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 활택제는 콜로이드성 이산화규소이다. 이들 실시양태 중 일부에서, 단위 투여 형태는 약 1 중량%의 활택제 (예를 들어, 콜로이드성 이산화규소)를 포함한다.

[0222] 일부 관련 실시양태에서, 단위 투여 형태는 윤활제를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 윤활제는 스테아르산마그네슘이다. 이들 실시양태 중 일부에서, 단위 투여 형태는 약 1 중량%의 윤활제 (예를 들어, 스테아르산마그네슘)를 포함한다. 윤활제의 다른 예는 본원의 실시예 13에 기재되어 있다.

[0223] 일부 관련 실시양태에서, 제약 조성물은 붕해제를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 붕해제는 부분적으로 예비젤라틴화된 전분, 저치환된 히드록실 프로필 셀룰로스 또는 카르멜로스 칼슘이다. 붕해제의 다른 예는 본원의 실시예 13에 기재되어 있다.

[0224] 특정한 실시양태에서, 단위 투여 형태는 경구 투여를 위한 캡슐, 예를 들어 히드록시프로필메틸셀룰로스 캡슐의 형태이다. 특정 실시양태에서, 구조 (I)을 갖는 화합물 (예를 들어, 구조 (I)을 갖는 화합물의 결정질 형태 및/또는 다형체), 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태는 다른 경구 투여 형태로 제제화된다. 경구 투여 형태는 젤라틴으로 제조된 푸시-피트 캡슐, 뿐만 아니라 젤라틴 및 가소제, 예컨대 글리세롤 또는 소르비톨로 제조된 연질, 밀봉된 캡슐을 포함한다. 구체적인 실시양태에서, 푸시-피트 캡슐은 1종 이상의 충전제와 혼합된 활성 성분을 함유한다. 충전제는, 단지 예로서, 락토스, 결합제 예컨대 전분, 및/또는 윤활제 예컨대 활석 또는 스테아르산마그네슘, 임의로 안정화제를 포함한다. 다른 실시양태에서, 연질 캡슐은 적합한 액체 중에 용해되거나 현탁된 구조 (I)을 갖는 화합물 (예를 들어, 구조 (I)을 갖는 화합물의 결정질 형태 및/또는 다형체), 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태를 함유한다. 적합한 액체는 단지 예로서, 1종 이상의 지방 오일, 액체 파라핀, 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 또한, 안정화제가 임의로 첨가된다.

[0225] 본원에 기재된 제약 조성물은 활성 화합물(들)의 제약상 사용될 수 있는 제제로의 가공을 용이하게 하는 부형제 및 보조제를 포함하는 1종 이상의 생리학상 허용되는 담체를 사용하여 임의의 통상적인 방식으로 제제화된다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물의 제제는 대상체로의 투여를 용이하게 한다.

[0226] 적절한 제제는 선택되는 투여 경로에 따라 달라진다. 임의의 제약상 허용되는 기술, 담체, 및 부형제는 본원에

기재된 제약 조성물을 제제화하기에 적합한 것으로 임의로 사용되며: 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; and Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins1999)], 그의 관련 기술은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다 .

[0227] 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물은 통상적인 방식으로, 예컨대 단지 예로서 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당의정-제조, 연화, 유화, 캡슐화, 포획 또는 압축 공정에 의해 제조된다.

[0228] 특정한 실시양태에서, 구조 (I)을 갖는 화합물 (예를 들어, 구조 (I)을 갖는 화합물의 결정질 형태 및/또는 다형체), 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태는 직접 블렌딩 기술을 사용하여 부형제 및 임의로 윤활제 및 활택제와 혼합되고, 캡슐을 수동 캡슐 충전 기계 상에서 생성된 혼합물로 충전한다. 일부 특정한 실시양태에서, 구조 (I)을 갖는 화합물 (예를 들어, 구조 (I)을 갖는 화합물의 결정질 형태 및/또는 다형체), 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태, 부형제 및 임의적인 활택제를 500 μm 스크린을 통해 넣은 다음, 함께 혼합하고, 30 rpm에서 16분 동안 블렌딩한다. 이어서 임의적인 윤활제를 250 μm 스크린을 통해 체질하고, 혼합물에 첨가한다. 이어서 생성된 혼합물을 30 rpm에서 5분 동안 블렌딩한다. 이어서 캡슐을 필요에 따라 탬핑(tamping) 및/또는 탭핑(tapping)을 사용하여 0% 내지 약 5% (예를 들어, 약 1%)의 초과량을 사용하여 충전한다.

[0229] 특정 실시양태에서, 경구 사용을 위한 제약 제제는 1종 이상의 고체 부형제를 구조 (I)을 갖는 화합물 (예를 들어, 구조 (I)을 갖는 화합물의 결정질 형태 및/또는 다형체), 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태와 혼합하고, 임의로 생성된 혼합물을 분쇄하고, 원하는 경우에 적합한 보조제를 첨가한 후 과립의 혼합물을 가공하여 정제 또는 당의정 코어를 수득함으로써 수득된다. 적합한 부형제는, 특히, 충전제 예컨대 락토스, 수크로스, 만니톨, 또는 소르비톨을 비롯한 당; 셀룰로스 제제 예컨대 예를 들어 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트라가칸트 검, 메틸셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스; 또는 다른 것들 예컨대 폴리비닐피롤리돈 (PVP 또는 포비돈) 또는 인산칼슘이다. 구체적인 실시양태에서, 붕해제가 임의로 첨가된다. 붕해제는 단지 예로서, 가교된 크로스카르멜로스 소듐, 폴리비닐피롤리돈, 한천, 또는 알긴산 또는 그의 염, 예컨대 알긴산나트륨을 포함한다.

[0230] 추가적으로, 구조 (I)을 갖는 화합물 (예를 들어, 구조 (I)을 갖는 화합물의 결정질 형태 및/또는 다형체), 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태는 제약상 허용되는 용매, 예컨대 예를 들어 에탄올 등과의 용매화 형태 뿐만 아니라 비용매화 형태를 포괄할 수 있다. 구조 (I)을 갖는 화합물, 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태의 용매화 형태가 또한 본원에 개시된 것으로 간주된다. 또한, 제약 조성물은 임의로 다른 의약 또는 제약 작용제, 담체, 아주반트, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, 용해 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염, 완충제, 및/또는 다른 치료상 가치있는 물질을 포함한다.

[0231] 구조 (I)을 갖는 화합물 (예를 들어, 구조 (I)을 갖는 화합물의 결정질 형태 및/또는 다형체), 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태를 포함하는 조성물의 제조 방법은 1종 이상의 불활성인 제약상 허용되는 부형제 또는 담체와 함께 제제화하여 고체, 반고체 또는 액체를 형성하는 단계를 포함한다. 고체 조성물은 분말, 정제, 분산성 과립, 캡슐, 카쉐 및 좌제를 포함한다. 액체 조성물은 구조 (I)을 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태가 용해된 용액, 구조 (I)을 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태를 포함하는 에멀젼, 또는 구조 (I)을 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태를 포함하는 리포솜, 미셀 또는 나노입자를 함유하는 용액을 포함한다. 반고체 조성물은 겔, 현탁액 및 크림을 포함한다. 본원에 기재된 제약 조성물의 형태는 액체 용액 또는 현탁액, 사용 전 액체로 용액 또는 현탁액에 적합한 고체 형태 또는 에멀젼을 포함한다. 이들 조성물은 또한 미량의 비독성, 보조 물질, 예컨대 습윤제 또는 유화제, pH 완충제 등을 임의로 함유한다.

[0232] 일부 실시양태에서, 구조 (I)을 갖는 화합물 (예를 들어, 구조 (I)을 갖는 화합물의 결정질 형태 및/또는 다형체), 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태를 포함하는 제약 조성물은 작용제가 용액, 현탁액 또는 둘 다로 존재하는 경우에 액체의 형태를 취한다. 전형적으로, 조성물이 용액 또는 현탁액으로서 투여되는 경우에, 작용제의 제1 부분은 용액으로 존재하고, 작용제의 제2 부분은 액체 매트릭스 중 현탁액

중 미립자 형태로 존재한다. 일부 실시양태에서, 액체 조성물은 겔 제제를 포함한다. 다른 실시양태에서, 액체 조성물은 수성이다.

[0233] 특정 실시양태에서, 유용한 수성 현탁액은 1종 이상의 중합체를 현탁화제로서 함유한다. 유용한 중합체는 수용성 중합체, 예컨대 셀룰로스 중합체, 예를 들어 히드록시프로필메틸셀룰로스, 및 수불용성 중합체, 예컨대 가교된 카르복실-함유 중합체를 포함한다. 본원에 기재된 특정 제약 조성물은, 예를 들어 카르복시메틸셀룰로스, 카르보머 (아크릴산 중합체), 폴리(메틸메타크릴레이트), 폴리아크릴아미드, 폴리카르보필, 아크릴산/부틸 아크릴레이트 공중합체, 알긴산나트륨 또는 덱스트란으로부터 선택되는 점막부착성 중합체를 포함한다.

[0234] 유용한 제약 조성물은 또한 임의로 구조 (I)을 갖는 화합물, 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태의 용해도에 도움을 주는 가용화제를 포함한다. 용어 "가용화제"는 일반적으로 작용제의 미셀 용액 또는 참용액을 형성하는 작용제를 포함한다. 안과용으로 허용되는 글리콜, 폴리글리콜, 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜 400 및 글리콜 에테르가 유용할 수 있는 바와 같이, 특정한 허용되는 비이온성 계면활성제, 예를 들어 폴리소르베이트 80이 가용화제로서 유용하다.

[0235] 추가로, 제약 조성물은 임의로 산, 예컨대 아세트산, 붕산, 시트르산, 락트산, 인산 및 염산; 염기, 예컨대 수산화나트륨, 인산나트륨, 붕산나트륨, 시트르산나트륨, 아세트산나트륨, 락트산나트륨 및 트리스-히드록시메틸아미노메탄; 및 완충제, 예컨대 시트레이트/덱스트로스, 중탄산나트륨 및 염화암모늄을 비롯한 하나 이상의 pH 조정제 또는 완충제를 포함한다. 이러한 산, 염기 및 완충제는 조성물의 pH를 허용되는 범위로 유지하는데 필요한 양으로 포함된다.

[0236] 제약 조성물은 또한, 임의로, 조성물의 오스몰랄농도를 허용되는 범위로 만드는데 요구되는 양의 1종 이상의 염을 포함한다. 이러한 염은 예를 들어 나트륨, 칼륨 또는 암모늄 양이온 및 클로라이드, 시트레이트, 아스코르베이트, 보레이트, 포스페이트, 비카르보네이트, 술페이트, 티오술페이트 또는 비술파이트 음이온을 갖는 염들을 포함하고; 적합한 염은 염화나트륨, 염화칼륨, 티오황산나트륨, 중아황산나트륨 및 황산암모늄을 포함한다.

[0237] 다른 제약 조성물은 미생물 활성을 억제하기 위해 임의로 1종 이상의 보존제를 포함한다. 적합한 보존제는 수은-함유 물질, 예컨대 메르펜 및 티오메르살; 안정화된 이산화염소; 및 4급 암모늄 화합물, 예컨대 벤즈알코늄 클로라이드, 세틸트리메틸암모늄 브로마이드 및 세틸피리디늄 클로라이드를 포함한다.

[0238] 또 다른 제약 조성물은 물리적 안정성을 개선하기 위해 또는 다른 목적을 위해 1종 이상의 계면활성제를 포함한다. 적합한 비이온성 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 지방산 글리세리드 및 식물성 오일, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 (60) 수소화 피마자 오일; 및 폴리옥시에틸렌 알킬에테르 및 알킬페닐 에테르, 예를 들어 옥톡시놀 10, 옥톡시놀 40을 포함한다.

[0239] 또 다른 제약 조성물은 필요한 경우 화학적 안정성을 증진시키는 1종 이상의 항산화제를 포함한다. 적합한 항산화제는, 단지 예로서, 아스코르브산 및 메타중아황산나트륨을 포함한다.

[0240] 특정 실시양태에서, 수성 현탁액 조성물은 단일-용량의 재밀봉이 불가능한 용기에 포장된다. 대안적으로, 다중-용량의 재밀봉이 가능한 용기가 사용되며, 이러한 경우에는 조성물 중에 보존제가 포함되는 것이 전형적이다.

[0241] 대안적 실시양태에서, 소수성 제약 화합물을 위한 다른 전달 시스템이 사용된다. 리포솜 및 에멀젼은 본원에 유용한 전달 비히클 또는 담체의 예이다. 특정 실시양태에서, 유기 용매, 예컨대 N-메틸피롤리돈이 또한 사용된다. 추가의 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 지속-방출 시스템, 예컨대 활성제를 함유하는 고체 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스를 사용하여 전달된다. 다양한 지속-방출 물질이 본원에서 유용하다. 일부 실시양태에서, 지속-방출 캡슐은 활성제를 수주에서 최대 100일 초과 동안 방출한다. 활성제의 화학적 성질 및 생물학적 안정성에 따라, 단백질 안정화를 위한 추가의 전략이 사용된다.

[0242] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 제제는 1종 이상의 항산화제, 금속 킬레이트화제, 티올 함유 화합물 및/또는 다른 일반적 안정화제를 포함한다. 이러한 안정화제의 예는 (a) 약 0.5% 내지 약 2% w/v 글리세롤, (b) 약 0.1% 내지 약 1% w/v 메티오닌, (c) 약 0.1% 내지 약 2% w/v 모노티오글리세롤, (d) 약 1 mM 내지 약 10 mM EDTA, (e) 약 0.01% 내지 약 2% w/v 아스코르브산, (f) 0.003% 내지 약 0.02% w/v 폴리소르베이트 80, (g) 0.001% 내지 약 0.05% w/v 폴리소르베이트 20, (h) 아르기닌, (i) 헤파린, (j) 덱스트란 술페이트, (k) 시클로덱스트린, (l) 펜토산 폴리술페이트 및 다른 헤파리노이드, (m) 2가 양이온, 예컨대 마그네슘 및 아연; 또는 (n) 그의 조합을 포함한다.

[0243] 일부 실시양태에서, 제약 조성물 또는 단위 투여 형태로 제공되는 구조 (I)을 갖는 화합물, 또는 그의 호변이성

질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태의 농도는 100%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%,14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1%, 0.09%, 0.08%, 0.07%, 0.06%, 0.05%, 0.04%, 0.03%, 0.02%, 0.01%, 0.009%, 0.008%, 0.007%, 0.006%, 0.005%, 0.004%, 0.003%, 0.002%, 0.001%, 0.0009%, 0.0008%, 0.0007%, 0.0006%, 0.0005%, 0.0004%, 0.0003%, 0.0002%, 또는 0.0001% w/w, w/v 또는 v/v 이하이다.

[0244] 일부 실시양태에서, 구조 (I)을 갖는 화합물, 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태의 농도는 대략 0.0001% 내지 대략 50%, 대략 0.001% 내지 대략 40%, 대략 0.01% 내지 대략 30%, 대략 0.02% 내지 대략 29%, 대략 0.03% 내지 대략 28%, 대략 0.04% 내지 대략 27%, 대략 0.05% 내지 대략 26%, 대략 0.06% 내지 대략 25%, 대략 0.07% 내지 대략 24%, 대략 0.08% 내지 대략 23%, 대략 0.09% 내지 대략 22%, 대략 0.1% 내지 대략 21%, 대략 0.2% 내지 대략 20%, 대략 0.3% 내지 대략 19%, 대략 0.4% 내지 대략 18%, 대략 0.5% 내지 대략 17%, 대략 0.6% 내지 대략 16%, 대략 0.7% 내지 대략 15%, 대략 0.8% 내지 대략 14%, 대략 0.9% 내지 대략 12%, 또는 대략 1% 내지 대략 10% w/w, w/v 또는 v/v의 범위이다.

[0245] 일부 실시양태에서, 구조 (I)을 갖는 화합물, 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태의 농도는 대략 0.001% 내지 대략 10%, 대략 0.01% 내지 대략 5%, 대략 0.02% 내지 대략 4.5%, 대략 0.03% 내지 대략 4%, 대략 0.04% 내지 대략 3.5%, 대략 0.05% 내지 대략 3%, 대략 0.06% 내지 대략 2.5%, 대략 0.07% 내지 대략 2%, 대략 0.08% 내지 대략 1.5%, 대략 0.09% 내지 대략 1%, 또는 대략 0.1% 내지 대략 0.9% w/w, w/v 또는 v/v 범위이다.

[0246] 일부 실시양태에서, 제약 조성물 또는 단위 투여 형태로 제공되는 구조 (I)을 갖는 화합물, 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태의 양은 10 g, 9.5 g, 9.0 g, 8.5 g, 8.0 g, 7.5 g, 7.0 g, 6.5 g, 6.0 g, 5.5 g, 5.0 g, 4.5 g, 4.0 g, 3.5 g, 3.0 g, 2.5 g, 2.0 g, 1.5 g, 1.0 g, 0.95 g, 0.9 g, 0.85 g, 0.8 g, 0.75 g, 0.7 g, 0.65 g, 0.6 g, 0.55 g, 0.5 g, 0.45 g, 0.4 g, 0.35 g, 0.3 g, 0.25 g, 0.2 g, 0.15 g, 0.1 g, 0.09 g, 0.08 g, 0.07 g, 0.06 g, 0.05 g, 0.04 g, 0.03 g, 0.02 g, 0.01 g, 0.009 g, 0.008 g, 0.007 g, 0.006 g, 0.005 g, 0.004 g, 0.003 g, 0.002 g, 0.001 g, 0.0009 g, 0.0008 g, 0.0007 g, 0.0006 g, 0.0005 g, 0.0004 g, 0.0003 g, 0.0002 g, or 0.0001 g 이하이다.

[0247] 치료 방법

[0248] 본 개시내용의 실시양태는 시클린-의존성 키나제 (CDK), 예컨대 CDK 9, 1, 2, 4 또는 7 (예를 들어, CDK9)의 과다발현과 연관된 질환의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 치료 유효량의 구조 (I)을 갖는 화합물 (예를 들어, 그의 결정질 형태 및/또는 다형체), 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태; 제약 조성물; 및/또는 본원에 기재된 단위 투여 형태를 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 시클린-의존성 키나제 (CDK), 예컨대 CDK 9, 1, 2, 4 또는 7 (예를 들어, CDK9)의 과다발현과 연관된 질환을 치료하는 방법을 포함한다. 일부 실시양태에서, CDK의 과다발현과 연관된 질환은 암이다.

[0249] 일부 실시양태는 유효량의 구조 (I)을 갖는 화합물 (예를 들어, 그의 결정질 형태 및/또는 다형체), 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태를 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암의 치료 방법을 포함한다. 특정 실시양태는 구조 (I)을 갖는 화합물 (예를 들어, 그의 결정질 형태 및/또는 다형체), 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태를 포함하는 유효량의 제약 조성물을 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 암의 치료 방법을 제공한다. 구조 (I)을 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태는 단독으로 또는 1종 이상의 치료제와 조합되어, 예를 들어 1종 이상의 혼합물의 성분으로서 사용될 수 있다.

[0250] 일부 실시양태에서, 치료되는 암은 혈액암이다. 구조 (I)을 갖는 화합물, 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태로 치료될 수 있는 혈액 악성종양은 백혈병 및 림프종을 포함한다. 일부 실시양태에서, 혈액암은 급성 골수 백혈병 (AML), 여포성 림프종, 급성 림프모구성 백혈병 (ALL), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 다발성 골수종 (MM) 및 비-호지킨 림프종 (예를 들어, AML, 여포성 림프종, ALL, CLL 및 비-호지킨 림프종)으로부터 선택된다. 보다 구체적인 실시양태에서, 혈액암은 AML이다. 다른 보다 구체적인 실시양태에서, 혈액암은 CLL이다. 더욱 구체적인 실시양태에서, 혈액암은 MM이다. 또 다른 구체적인 실시양태에서, 혈액암은 골수이형성 증후군 (MDS)이다.

[0251] 다른 실시양태에서, 암은 고형 종양을 포함한다. 따라서, 일부 실시양태에서, 암은 고형 종양 암이다. 다양한 실시양태에서, 고형 종양 암은 유방암, 방광암, 간암, 췌장암, 폐암, 결장직장암, 난소암, 전립선암 또는 흑색

종이다. 일부 실시양태에서, 암은 방광암이다. 일부 실시양태에서, 암은 폐암이다. 다른 실시양태에서, 암은 간암이다. 일부 실시양태에서, 암은 육종, 방광암 또는 신암이다. 일부 실시양태에서, 암은 전립선암 (예를 들어, 거세-저항성 전립선암, 거세-감수성 전립선암)이다. 다른 실시양태에서, 암은 방광암, 췌장암, 결장직장암, 신장암, 비소세포 폐 암종, 전립선암, 육종, 피부암, 갑상선암, 고환암 또는 외음부암이다. 일부 실시양태에서, 암은 자궁내막암, 췌장암, 고환암, 신암, 흑색종, 결장직장암, 갑상선암, 방광암, 췌장암, 외음부암, 육종, 전립선암, 폐암 또는 항문암이다. 일부 실시양태에서, 암은 육종이다. 일부 실시양태에서, 신장암은 신세포 암종이다.

[0252] "거세-저항성 전립선암"은 1종 이상의 안드로겐 고갈 요법 (ADT)의 투여 후에 대상체에서 진행되는 전립선암을 지칭한다. 전립선암의 진행은, 예를 들어 10개월 이하의 전립선-특이적 항원 배가 시간 (PSADT), 기존 질환의 진행 (예를 들어, 방사선촬영상 진행, 임상 진행, 골격-관련 사건, 전립선-특이적 항원 (PSA) 진행), 및/또는 대상체에서의 새로운 전이의 출현에 의해 입증될 수 있고, 전형적으로 테스토스테론 및 디히드로테스토스테론 (DHT)을 포함한 호르몬 부류인 안드로겐에 의해 유도된다. 이들 안드로겐은 전립선암 세포를 비롯한 전립선 세포의 성장 및 생존을 촉진하는 전사 활성화제인 안드로겐 수용체 (AR)에 결합한다. ADT는 안드로겐 수준을 억제하거나 (예를 들어, 외과적 거세 또는 화학적 거세) 또는 안드로겐 신호전달을 억제하는 (예를 들어, 안드로겐 수용체에 대한 안드로겐 결합을 감소시킴으로써) 요법을 지칭하며, 이는 전립선암의 진행을 늦추는데 사용될 수 있다. 안드로겐 박탈 요법은 전형적으로 혈청 PSA의 감소와 함께 종양 부담의 일시적 감소를 유발한다. 거세 저항성의 메카니즘은 스플라이스 변이체, AR에 대한 점 돌연변이, 및 AR 유전자 증폭을 포함한, 안드로겐의 부재 하에 활성인 AR 변이체의 출현을 포함한다. 거세 저항성은 증상의 발생 전에 혈청 PSA의 상승 역가에 의해 생화학적으로 특징화될 수 있다 (Miller, et al., 1992 J. Urol. 147, 956 961). 방사선촬영상 진행은 순차적 영상화의 사용으로 평가될 수 있고, 예를 들어, 확인된 2개 이상의 새로운 골 병변의 골 스캔 확인에 의해 입증된다 (전립선암 임상 시험 작업 그룹(Prostate Cancer Clinical Trials Working Group) 2 기준에 따름). 고형 종양의 반응 평가 기준 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v 1.1) 기준을 또한 사용하여 연부 조직 병변의 방사선촬영상 진행을 평가할 수 있다. 전립선암의 진행을 포함한 전립선암을 모니터링하기 위한 가이드라인은 문헌 [NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer, version 4.2019, August 19, 2019]에 기재되어 있으며, 그의 관련 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. "거세-저항성 전립선암"은 본원에서 "안드로겐-저항성 전립선암", "안드로겐-비의존성 전립선암" 및 "호르몬-저항성 전립선암"과 상호교환가능하게 사용된다.

[0253] "거세-감수성 전립선암"은 1종 이상의 ADT의 투여 후에 진행되지 않는 (예를 들어, 반응하는) 전립선암을 지칭한다. 전립선암의 진행은, 예를 들어 "거세-저항성 전립선암"과 관련하여 본원에 기재된 기준에 따라 평가될 수 있고, 전립선암의 진행을 포함한 전립선암을 모니터링하기 위한 가이드라인은 문헌 [NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer, version 4.2019, August 19, 2019]에 기재되어 있으며, 그의 관련 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. "거세-감수성 전립선암"은 본원에서 "안드로겐-감수성 전립선암", "안드로겐-의존성 전립선암" 및 "호르몬-감수성 전립선암"과 상호교환가능하게 사용된다.

[0254] 본원에 기재된 방법에 따라 치료가능한 암의 추가의 예는 급성 림프모구성 백혈병 (ALL); 급성 골수성 백혈병 (AML); 부신피질 암종; 소아기 부신피질 암종; AIDS-관련 암 (예를 들어, 카포시 육종, AIDS-관련 림프종, 원발성 CNS 림프종); 항문암; 충수암; 소아기 성상세포종; 소아기 중추 신경계 비정형 기형양/횡문근양 종양; 피부의 기저 세포 암종; 담관암; 방광암; 소아기 방광암; 골암 (유잉 육종, 골육종 및 악성 섬유성 조직구종 포함); 뇌 종양/암; 유방암; 버킷 림프종; 카르시노이드 종양 (위장); 소아기 카르시노이드 종양; 소아기 심장 (Cardiac) (심장(Heart)) 종양; 소아기 배아성 종양; 소아기 배세포 종양; 원발성 CNS 림프종; 자궁경부암; 소아기 자궁경부암; 담관암종; 소아기 척삭종; 만성 림프구성 백혈병 (CLL); 만성 골수 백혈병 (CML); 만성 골수증식성 신생물; 결장직장암; 소아기 결장직장암; 소아기 두개인두종; 피부 T-세포 림프종 (예를 들어, 균상 식육종 및 세자리(Sezary) 증후군); 관 상피내 암종 (DCIS); 중추 신경계, 소아기 배아성 종양; 자궁내막암 (자궁암); 소아기 상의세포종; 식도암; 소아기 식도암; 감각신경모세포종; 유잉 육종; 소아기 두개외 배세포 종양; 생식선외 배세포 종양; 안암; 소아기 안내 흑색종; 안내 흑색종; 망막모세포종; 난관암; 골의 악성 섬유성 조직구종 및 골육종; 담낭암; 위(Gastric) (위(Stomach)) 암; 소아기 위 (위) 암; 위장 카르시노이드 종양; 위장 기질 종양 (GIST); 소아기 위장 기질 종양; 배세포 종양; 소아기 중추 신경계 배세포 종양 (예를 들어, 소아기 두개외 배세포 종양, 생식선외 배세포 종양, 난소 배세포 종양, 고환암); 임신성 영양막 질환; 모발상 세포 백혈병; 두경부암; 소아기 심장 종양; 간세포 (간) 암; 랑게르한스 세포 조직구증; 호지킨 림프종; 하인두암; 안내 흑색종; 소아기 안내 흑색종; 도세포 종양, 췌장 신경내분비 종양; 카포시 육종; 신장 (신세포) 암; 랑게르한스 세포 조직구증; 후두암; 백혈병; 구순암 및 구강암; 간암; 폐암 (비소세포 폐암 및 소세포 폐암); 소아기 폐암;

림프종; 남성 유방암; 골의 악성 섬유성 조직구종 및 골육종; 흑색종; 소아기 흑색종; 안내 (안구) 흑색종; 소아기 안내 흑색종; 메르켈 세포 암종; 악성 중피종; 소아기 중피종; 전이성 암; 잠재성 원발성인 전이성 편평 경부암; NUT 유전자 변형을 갖는 정중선 관 암종; 구강암; 다발성 내분비 신생물 증후군; 다발성 골수종/형질 세포 신생물; 균상 식육종; 골수이형성 증후군, 골수이형성/골수증식성 신생물; 골수 백혈병, 만성 (CML); 급성 골수성 백혈병 (AML); 만성 골수증식성 신생물; 비강 및 부비동 암; 비인두암; 신경모세포종; 비-호지킨 림프종; 비소세포 폐암; 구강암, 구순암 및 구강암 및 구인두암; 골육종 및 골의 악성 섬유성 조직구종; 난소암; 소아기 난소암; 췌장암; 소아기 췌장암; 췌장 신경내분비 종양; 유두종증 (소아기 후두); 부신경절종; 소아기 부신경절종; 부비동 및 비강 암; 부갑상선암; 음경암; 인두암; 크롬친화세포종; 소아기 크롬친화세포종; 뇌하수체 종양; 형질 세포 신생물/다발성 골수종; 흉막폐 모세포종; 임신 및 유방암; 원발성 중추 신경계 (CNS) 림프종; 원발성 복막암; 전립선암; 직장암; 재발성 암; 신세포 (신장) 암; 망막모세포종; 소아기 횡문근육종; 타액선암; 육종 (예를 들어, 소아기 횡문근육종, 소아기 혈관 종양, 유잉 육종, 카포시 육종, 골육종 (골암), 연부 조직 육종, 자궁 육종); 세자리 증후군; 피부암; 소아기 피부암; 소세포 폐암; 소장암; 연부 조직 육종; 피부의 편평 세포 암종; 잠재성 원발성인 전이성 편평 경부암; 위 (위) 암; 소아기 위 (위) 암; 피부 T-세포 림프종 (예를 들어, 균상 식육종 및 세자리 증후군); 고환암; 소아기 고환암; 인후암 (예를 들어, 비인두암, 구인두암, 하인두암); 흉선종 및 흉선 암종; 갑상선암; 신우 및 요관의 이행 세포암; 요관 및 신우 이행 세포암; 요도암; 자궁내막 자궁암; 자궁 육종; 질암; 소아기 질암; 혈관 종양; 외음부암; 및 윌름스 종양 및 다른 소아기 신장 종양을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0255] 상기 언급된 암들의 전이가 또한 본원에 기재된 방법에 따라 치료될 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 암은 전이성 암이다. 다른 실시양태에서, 암은 원발성 암이다.

[0256] 일부 실시양태에서, 암은 MCL-1 의존성이다. 본원에 사용된 "MCL-1-의존성"은 골수 세포 백혈병 1 (MCL-1)이 아폽토시스를 억제하는 주요 구동자인 암 (예를 들어, 혈액암)의 하위세트를 지칭한다. 전형적으로, MCL-1의존성은 모세포 생존을 촉진하고, 치료 저항성 및 재발과 연관된다. MCL-1 의존성은, 예를 들어, 국제 공개 번호 WO 2016/172214 및 WO 2018/119000 (그의 관련 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 기재된 바와 같이, 대상체의 암 세포를 프로파일링 펩티드와 접촉시킴으로써 평가될 수 있다.

[0257] 일부 실시양태에서, 암은 c-Myc-변경된다. 본원에 사용된 "c-Myc-변경된"은 c-Myc가 그의 천연 서열과 비교하여 변경되고, 그의 발현이 적절한 대조군 (예를 들어, 상응하는 정상 세포)과 비교하여 증폭되고, 단백질 수준이 c-Myc의 과다발현을 시사하는 암의 하위세트를 지칭한다. 예를 들어, c-Myc는 전립선암에서 안드로겐 비의존성을 유도하고, 과다발현은 안드로겐 수용체 억제의 항종양 활성을 약화시키는 것으로 밝혀졌다. 또한, c-Myc는 안드로겐 수용체-감수성 전립선암에서 유의하게 상향조절된다. c-Myc-변경될 수 있는 암의 예는 림프종 (예를 들어, 버킷 림프종, B-세포 림프종, T-세포 림프종), 자궁경부암, 결장암, 난소암, 유방암, 폐암, 전립선암, 결장직장암, 췌장암, 위암 및 자궁암을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0258] 치료 방법의 일부 실시양태에서, 구조 (I)을 갖는 화합물, 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태, 제약 조성물, 또는 단위 투여 형태는 경구로 투여된다.

[0259] 일부 실시양태는 다른 경로, 또는 동일한 경로의 다른 성분, 또는 심지어 표적 효소의 중첩 세트를 조정하는 것으로 공지된 작용제를 구조 (I)을 갖는 화합물, 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태와 조합하여 사용하는 조합 요법을 위한 방법을 제공한다. 한 측면에서, 이러한 요법은 구조 (I)을 갖는 화합물, 또는 그의 호변이성질체, 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태와 화학요법제, 치료 항체 및/또는 방사선 치료의 조합을 포함하여, 예를 들어 상승작용적 또는 상가적 치료 효과를 제공한다.

[0260] 많은 화학요법제가 현재 관련 기술분야에 공지되어 있고, 구조 (I)을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 쯔비터이온 형태와 조합되어 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 화학요법제는 유사분열 억제제, 알킬화제, 항대사물, 삽입 항생제, 성장 인자 억제제, 세포 주기 억제제, 효소, 토포이소머라제 억제제, 생물학적 반응 조절제, 항호르몬, 혈관신생 억제제 및 항안드로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0261] 예를 들어, 추가의 치료제는 알킬화제, 예컨대 클로람부실, 시클로포스파미드, 시스플라틴; 유사분열 억제제, 예컨대 도세탁셀 (탁소테레(Taxotere); 1,7β,10β-트리히드록시-9-옥소-5β,20-에폭시탁스-11-엔-2α,4,13α-트리일 4-아세테이트 2-벤조에이트 13-{ (2R,3S)-3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]-2-히드록시-3-페닐프로파노에이트}) 또는 파클리탁셀; 항대사물, 예컨대 5-플루오로우라실, 시타라빈, 메토트렉세이트 또는 페메트렉세드; 항종양 항생제, 예컨대 다우노루비신 또는 독소루비신; 코르티코스테로이드, 예컨대 프레드니손 또는 메틸프레드니손; 또는 Bcl-2 억제제, 예컨대 베네토클락스를 포함할 수 있다.

[0262] 특정 실시양태에서, 추가의 치료제는 도세탁셀이다. 도세탁셀 (상표명 탁소테레(TAXOTERE)®)은 항미세관제로서 공지된 화학요법제의 유형이다. 도세탁셀은 다양한 암, 예컨대 전이성 전립선암을 치료하는데 사용된다. 도세탁셀 치료는 종종 정맥내로 투여되고, 종종 코르티코스테로이드, 예컨대 프레드니손으로의 예비투약을 포함한다.

[0263] 모든 실시양태의 특정 측면에서, 추가의 치료제는 베네토클락스 (GDC-0199, ABT199, RG7601, 상표명 벤클렉스타(VENCLEXTA)® 또는 벤클릭스토(VENCLYXTO)®)이며, 이는 암 세포에서 아폽토시스를 유도할 수 있는 Bcl-2 억제제이다. 베네토클락스는 전형적으로 경구로 투여된다.

[0264] 추가의 치료제는 전립선암의 약리학적 치료로서 사용하기 위해 현재 미국 식품 의약품국 (FDA)에 의해 (또는 임의의 다른 규제 기관에 의해) 승인되거나, 또는 현재 전립선암과 관련된 임상 시험 프로그램의 일부로서 실험적으로 사용되고 있는 약리학적 작용제일 수 있다. 예를 들어, 추가의 치료제는, 엔잘루타미드 또는 MDV3100 (4-(3-(4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐)-5,5-디메틸-4-옥소-2-티옥소이미다졸리딘-1-일)-2-플루오로-N-메틸벤즈아미드)로서 공지된 화학 물질 및 관련 화합물; TOK 001로서 공지된 화학 물질 및 관련 화합물; ARN-509로서 공지된 화학 물질; 아비라테론 (또는 CB-7630; (3S,8R,9S,10R,13S,14S)-10,13-디메틸-17-(피리딘-3-일) 2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15-도데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-3-올)로서 공지된 화학 물질, 및 관련 분자; 비칼루타미드 (N-[4-시아노-3-(트리플루오로메틸)페닐]-3-[(4-플루오로페닐)술포닐]-2-히드록시-2-메틸프로판아미드)로서 공지된 화학 물질 및 관련 화합물; 닐루타미드 (5,5-디메틸-3-[4-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]이미다졸리딘-2,4-디온)로서 공지된 화학 물질 및 관련 화합물; 플루타미드 (2-메틸-N-[4-니트로-3-(트리플루오로메틸)페닐]-프로판아미드)로서 공지된 화학 물질 및 관련 화합물; 시프로테론 아세테이트 (6-클로로-1β,2β-디히드로-17-히드록시-3'H-시클로프로파[1,2]프레그나-4,6-디엔-3,20-디온)로서 공지된 화학 물질 및 관련 화합물 (이는 현재 전립선암을 치료하기 위해 사용됨), 도세탁셀로서 공지된 화학 물질 및 관련 화합물 (현재 전립선암을 치료하기 위해 단독으로 또는 프레드니손과의 조합으로 사용됨), 베바시주맙 (아바스틴)으로서 공지된 화학 물질 (전립선 암을 치료하기 위해 사용될 수 있는 모노클로날 항체), OSU-HDAC42 ((S)-(+)-N-히드록시-4-(3-메틸-2-페닐부티릴아미노)-벤즈아미드)로서 공지된 화학 물질, 및 관련 화합물; 비탁신(VITAXIN)으로서 공지된 화학 물질 (전립선암을 치료하기 위해 사용될 수 있음), 수니티닙 (N-(2-디에틸아미노에틸)-5-[(Z)-(5-플루오로-2-옥소-1H-인돌-3-일리덴)메틸]-2,4-디메틸-1H-피롤-3-카르복스아미드)로서 공지된 화학 물질 및 관련 화합물 (전립선 암의 치료를 위해 사용될 수 있음), ZD-4054 (N-(3-메톡시-5-메틸피라진-2-일)-2-[4-(1,3,4-옥사디아졸-2-일)페닐]피리딘-3-술폰아미드)로서 공지된 화학 물질 및 관련 화합물; VN/124-1 (3β-히드록시-17-(1H-벤즈이미다졸-1-일)안드로스타-5,16-디엔)로서 공지된 화학 물질, 및 관련 화합물; 카바지탁셀 (XRP-6258)로서 공지된 화학 물질, 및 관련 화합물; MDX-010 (이필리무맙)으로서 공지된 화학 물질; OGX 427로서 공지된 화학 물질; OGX 011로서 공지된 화학 물질; 피나스테리드 (프로스카, 프로페시아; N-(1,1-디메틸에틸)-3-옥소-(5α,17β)-4-아자안드로스트-1-엔-17-카르복스아미드)로서 공지된 화학 물질, 및 관련 화합물; 두타스테리드 (아보다르트(Avodart); 5α, 17β)-N-{2,5 비스(트리플루오로메틸) 페닐}-3-옥소-4-아자안드로스트-1-엔-17-카르복스아미드)로서 공지된 화학 물질 및 관련 화합물; 투로스테리드 ((4aR,4bS,6aS,7S,9aS,9bS,11aR)-1,4a,6a-트리메틸-2-옥소-N-(프로판-2-일)-N-(프로판-2일카르바모일)헥사데카히드로-1H-인데노[5,4-f]퀴놀린-7-카르복스아미드)로서 공지된 화학 물질, 및 관련 화합물; 벡슬로스테리드 (LY-191,704; (4aS,10bR)-8-클로로-4-메틸-1,2,4a,5,6,10b-헥사히드로벤조[f]퀴놀린-3-온)로서 공지된 화학 물질, 및 관련 화합물; 이존스테리드 (LY-320,236; (4aR,10bR)-8-[(4-에틸-1,3-벤조티아졸-2-일)술파닐]-4,10b-디메틸-1,4,4a,5,6,10b-헥사히드로벤조[f]퀴놀린-3(2H)-온)으로서 공지된 화학 물질 및 관련 화합물; FCE 28260로서 공지된 화학 물질 및 관련 화합물; SKF105,111로서 공지된 화학 물질, 및 관련 화합물; AZD3514로서 공지된 화학 물질; EZN-4176로서 공지된 화학 물질; ODM-201, 시푸류셀-T, 카바지탁셀로서 공지된 화학 물질; 베바시주맙, 도세탁셀, 탈리도미드 및 프레드니손의 조합; 및/또는 아비라테론을 포함할 수 있으나 이제 제한되지는 않는다. 모든 실시양태의 특정 측면에서, 추가의 치료제는 안드로겐 수용체에 대한 안드로겐 결합을 차단하는 안드로겐 수용체 길항제이다. 안드로겐 수용체에 대한 안드로겐 결합을 차단하는 요법의 예는 엔잘루타미드 및 아팔루타미드를 포함한다. 특정한 실시양태에서, 추가의 치료제는 엔잘루타미드이다. 엔잘루타미드 (상표명 엑스탄디(XTANDI)®)는 비-전이성 거세-저항성 전립선암 및 전이성 거세-저항성 전립선암을 치료하는데 사용되는 안드로겐 수용체 (AR) 길항제이다. 엔잘루타마이드 치료는 거세 (외과적 또는 화학적)와 조합될 수 있다.

[0265] 모든 실시양태의 특정 측면에서, 추가의 치료제는 아비라테론이다. 아비라테론 (상표명 자이티가(ZYTIGA)®)은 CYP17A1 억제제이며, 이는 테스토스테론 생산을 유의하게 감소시킨다. 아비라테론 치료는 다른 추가의 요법,

예컨대 코르티코스테로이드 (예를 들어, 프레드니손) 및/또는 거세 (외과적 또는 화학적)와 조합될 수 있다.

[0266] 모든 실시양태의 특정 측면에서, 추가의 치료제는 브로모도메인 억제제, 히스톤 메틸트랜스퍼라제 억제제, 히스톤 데아세틸라제 억제제 또는 히스톤 데메틸라제 억제제 중 적어도 1종으로부터 선택된다.

[0267] 모든 실시양태의 특정 측면에서, 추가의 치료제는 브로모도메인 억제제, 예를 들어 브로모도메인 단백질, 예컨대 Brd2, Brd3, Brd4 및/또는 BrdT의 억제제이다. 특정한 실시양태에서, 추가의 치료제는 BRD4 억제제를 포함한다. 이들 실시양태 중 일부에서, 추가의 치료제는 JQ-1 (Nature 2010 Dec 23;468(7327):1067-73), BI2536 (ACS Chem. Biol. 2014 May 16;9(5):1160-71; 베링거 잉겔하임(Boehringer Ingelheim)), TG101209 (ACS Chem. Biol. 2014 May 16;9(5):1160-71), OTX015 (Mol. Cancer Ther. November 201312; C244; 온코에틱스(Oncoethix)), IBET762 (J Med Chem. 2013 Oct 10;56(19):7498-500; 글락소스미스클라인(GlaxoSmithKline)), IBET151 (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012 Apr 15;22(8):2968-72; 글락소스미스클라인), PFI-1 (J. Med. Chem. 2012 Nov 26;55(22):9831-7; Cancer Res. 2013 Jun 1;73(11):3336-46; 스트럭추럴 지노믹스 컨소시엄(Structural Genomics Consortium)) 또는 CPI-0610 (컨스텔레이션 파마슈티칼스(Constellation Pharmaceuticals))이다. 다른 실시양태에서, BRD 억제제는 IBET 762 (GSK525762), TEN-010 (텐샤 테라퓨틱스(Tensha Therapeutics)), CPI-203 (Leukemia. 28 (10): 2049-59, 2014), RVX-208 (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 110 (49): 19754-9, 2013), LY294002 (ACS Chemical Biology. 9 (2): 495-502, 2014), AZD5153 (Journal of Medicinal Chemistry. 59 (17): 7801-17, 2016), MT-1 (Nature Chemical Biology. 12 (12): 1089-1096 2016) 또는 MS645 (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 115 (31): 7949-7954, 2018)이다.

[0268] 모든 실시양태의 특정 측면에서, 추가의 치료제는 히스톤 메틸트랜스퍼라제 억제제이다. 이들 실시양태 중 일부에서, 추가의 치료제는 DOT1-유사 히스톤 메틸트랜스퍼라제 (DOT1L) 억제제를 포함한다. DOT1L은 모노-, 디-, 또는 트리메틸화를 위해 히스톤 H3의 구상 도메인 내의 리신 79를 표적화하는 히스톤 메틸트랜스퍼라제 효소이다. 이들 실시양태 중 일부에서, 추가의 치료체는 EPZ004777, EPZ-5676 (Blood. 2013 Aug 8;122(6):1017-25) 또는 SGC0946 (Nat. Commun. 2012;3:1288), 예를 들어 EPZ-5676이다.

[0269] 모든 실시양태의 특정 측면에서, 추가의 치료제는 히스톤 데아세틸라제 (HDAC) 억제제이다. HDAC 단백질은 HDAC1, HDAC2, HDAC3 및 HDAC 8로 구성된 클래스 I; HDAC4, HDAC5, HDAC7 및 HDAC 9로 구성된 클래스 IIa; HDAC6 및 HDAC10으로 구성된 클래스 IIb; 및 HDAC11로 구성된 클래스 IV를 갖는 효모 HDAC 단백질에 대한 상동성을 기초로 한 클래스로 분류될 수 있다. 이들 실시양태 중 일부에서, 추가의 치료제는 트리코스타틴 A, 보리노스타트 (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1998 Mar 17;95 (6):3003-7), 기비노스타트, 아벡시노스타트 (Mol. Cancer Ther. 2006 May;5 (5):1309-17), 벨리노스타트 (Mol. Cancer Ther. 2003 Aug;2 (8):721-8), 파노비노스타트 (Clin. Cancer Res. 2006 Aug 1;12 (15):4628-35), 레스미노스타트 (Clin. Cancer Res. 2013 Oct 1;19 (19):5494-504), 퀴시노스타트 (Clin. Cancer Res. 2013 Aug 1;19 (15):4262-72), 뎁시펩티드 (Blood. 2001 Nov 1;98(9):2865-8), 엔티노스타트 (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1999 Apr 13;96 (8):4592-7), 모세티노스타트 (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008 Feb 1;18 (3):1067-71) 또는 발프로산 (EMBO J. 2001 Dec 17;20(24):6969-78)이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 추가의 치료제는 파노비노스타트이다. 다른 실시양태에서, 추가의 치료제는 파노비노스타트 또는 SAHA이다.

[0270] 모든 실시양태의 특정 측면에서, 추가의 치료제는 히스톤 데메틸라제 억제제이다. 특정한 실시양태에서, 히스톤 데메틸라제 억제제는 리신-특이적 데메틸라제1A (Lsd1) 억제제이다. 이들 실시양태 중 일부에서, 추가의 치료제는 HCl-2509 (BMC Cancer. 2014 Oct 9;14:752), 트라닐시프로민 또는 ORY-1001 (J. Clin. Oncol 31, 2013 (suppl; abstr e13543)이다. 다른 실시양태에서, 추가의 치료제는 HCl-2509이다.

[0271] 모든 실시양태의 특정 측면에서, 추가의 치료제는 MLL-메닌 억제제이다. 메닌은 종양원성 MLL 융합 단백질의 보조인자이고, MLL-메닌 억제제는 두 단백질의 상호작용을 차단한다. MLL-메닌 억제제의 예는 MI-453, M-525 및 MI-503을 포함한다.

[0272] 모든 실시양태의 특정 측면에서, 추가의 치료제는 B-세포 수용체 신호전달 길항제 (예를 들어, 브루톤 티로신 키나제 (BTK) 억제제, 예컨대 이브루티닙)이다.

[0273] 모든 실시양태의 특정 측면에서, 추가의 치료제는 면역조정제이다. 본 개시내용의 화합물과 조합하여 사용하기 위한 특정한 관심 면역조정제는 아푸투주맙 (로슈(ROCHE)®로부터 입수가능함); 페그필그라스팀 (뉴라스타(NEULASTA)®); 레날리도미드 (CC-5013, 레블리미드(REVLIMID)®); 탈리도미드 (탈로미드(THALOMID)®); 악티

미드 (CC4047); 및 IRX-2 (인터류킨 1, 인터류킨 2, 및 인터페론 γ를 포함한 인간 시토카인의 혼합물, CAS 951209-71-5, 아이알엑스 테라퓨틱스(IRX Therapeutics)로부터 입수가능함)를 포함한다.

[0274] 모든 실시양태의 특정 측면에서, 추가의 치료제는 키메라 항원 수용체 T-세포 (CAR-T) 요법을 포함한다. 본 개시내용의 화합물과 조합하여 사용하기 위한 특정한 관심 CAR-T 요법은 티사젠렉류셀 (노파르티스(Novartis)), 악시캅타젠 실로류셀 (카이트(Kite)), 및 토실리주맙 및 아틀리주맙 (로슈)을 포함한다.

[0275] 모든 실시양태의 특정 측면에서, 추가의 치료제는 면역 체크포인트 억제제 (예를 들어, PD-1 억제제, 예컨대 펨브롤리주맙 또는 니볼루맙; PD-L1 억제제, 예컨대 아테졸리주맙, 아벨루맙 또는 두르발루맙; CTLA-4 억제제; LAG-3 억제제; 또는 Tim-3 억제제)이다. 본 개시내용의 화합물과 조합하여 사용하기 위한 다른 관심 면역 체크포인트 억제제는 PD-1 억제제, 예컨대 펨브롤리주맙 (키트루다(KEYTRUDA)®), 니볼루맙 (옵디보(OPDIVO)®), 세미플리맙 (립타요(LIBTAYO)®), 스파르탈리주맙 (PDR001), 피딜리주맙 (큐어테크(CureTech)), MEDI0680 (메드이뮨(Medimmune)), 세미플리맙 (REGN2810), 도스타를리맙 (TSR-042), PF-06801591 (화이자(Pfizer)), 티셀리주맙 (BGB-A317), 캄렐리주맙 (INCSHR1210, SHR-1210) 및 AMP-224 (암플리뮨); PD-L1 억제제, 예컨대 아테졸리주맙 (테센트릭(TECENTRIQ)®), 아벨루맙 (바벤시오(BAVENCIO)®), 두르발루맙 (임핀지(IMFINZI)®), FAZ053 (노파르티스) 및 BMS-936559 (브리스톨-마이어스 스퀴(Bristol-Myers Squibb)); 및 CTLA-4를 표적화하는 약물, 예컨대 이필리무맙 (예르보가(YERVOY)®)을 포함한다.

[0276] 다양한 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제는 PD-1 억제제이다. 구체적인 실시양태에서, PD-1 억제제는 펨브롤리주맙, 니볼루맙 또는 그의 조합이다. 특정한 실시양태에서, PD-1 억제제는 펨브롤리주맙 (람브롤리주맙, MK-3475, MK03475, SCH-900475 또는 키트루다(KEYTRUDA)®로 또한 공지됨)이다. 펨브롤리주맙 및 다른 항-PD-1 항체는 문헌 [Hamid, O., et al. (2013) New England Journal of Medicine 369 (2): 134-44], US 8,354,509 및 WO 2009/114335 (그 전문이 참조로 포함됨)에 개시되어 있다. 특정한 실시양태에서, PD-1 억제제는 니볼루맙 (또한 MDX-1106, MDX-1106-04, ONO-4538, BMS-936558 또는 옵디보®로 공지됨)이다. 니볼루맙 (클론 5C4) 및 다른 항-PD-1 항체는 US 8,008,449 및 WO 2006/121168 (그 전문이 참조로 포함됨)에 개시되어 있다. 일부 다른 실시양태에서, PD-1 억제제는 AMP-224 (암플리뮨(Amplimmune)), CBT-501 (CBT 파마슈티칼스(CBT Pharmaceuticals)), CBT-502 (CBT 파마슈티칼스), JS001 (준시 바이오사이언시스(Junshi Biosciences)), IBI308 (이노벤트 바이올로직스(Innovent Biologics)), INCSHR1210 (인사이트 (Incyte)) (SHR-1210 (헹루이 메디신(Hengrui Medicine))으로 또한 공지됨), BGBA317 (베이진(Beigene)), BGB-108 (베이진), BAT-I306 (바이오-테라 솔루션스(Bio-Thera Solutions)), GLS-010 (글로리아 파마슈티칼스(Gloria Pharmaceuticals); 우시 바이올로직스(WuXi Biologics)), AK103, AK104, AK105 (아케시오 바이오파마(Akesio Biopharma); 한조 한시 바이올로직스(Hangzhou Hansi Biologics); 한종 바이올로직스(Hanzhong Biologics)), LZM009 (리브존(Livzon)), HLX-10 (헨리우스 바이오테크(Henlius Biotech)), MEDI0680 (메드이뮨(Medimmune)), PDF001 (노파르티스(Novartis)), PF-06801591 (화이자), 피딜리주맙 (큐어테크(CureTech)), REGN2810 (레게네론(Regeneron)), TSR-042 (테사로(Tesaro)) (ANB011로 또한 공지됨), 또는 CS1003 (씨스톤 파마슈티칼스(CStone Pharmaceuticals))이다. MEDI0680 (메드이뮨(Medimmune))이 AMP-514로 또한 공지되어 있다. MEDI0680 및 다른 항-PD-1 항체는 US 9,205,148 및 WO 2012/145493 (그 전문이 참조로 포함됨)에 개시되어 있다. 피딜리주맙이 CT-011로 또한 공지되어 있다. 피딜리주맙 및 다른 항-PD-1 항체는 문헌 [Rosenblatt, J., et al. (2011) J Immunotherapy 34(5): 409-18], US 7,695,715, US 7,332,582 및 US 8,686,119 (그 전문이 참조로 포함됨)에 개시되어 있다.

[0277] 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 세미플리맙이다. 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 신틸리맙이다. 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 토리팔리맙이다. 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 캄렐리주맙이다.

[0278] 추가의 공지된 항-PD-1 항체 분자는, 예를 들어 WO 2015/112800, WO 2016/092419, WO 2015/085847, WO 2014/179664, WO 2014/194302, WO 2014/209804, WO 2015/200119, US 8,735,553, US 7,488,802, US 8,927,697, US 8,993,731 및 US 9,102,727 (그 전문이 참조로 포함됨)에 기재된 것을 포함한다.

[0279] 한 실시양태에서, PD-1 억제제는 US 2015/0210769에 기재된 바와 같은 항-PD-1 항체 분자이다. 한 실시양태에서, 항-PD-1 항체 분자는 US 2015/0210769에 개시된 BAP049-클론-E 또는 BAP049-클론-B의 CDR, 가변 영역, 중쇄 및/또는 경쇄를 포함한다. 본원에 기재된 항체 분자는 US 2015/0210769 (그 전문이 참조로 포함됨)에 기재된 벡터, 숙주 세포 및 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0280] 한 실시양태에서, PD-1 억제제는, 예를 들어 US 8,907,053 (그 전문이 참조로 포함됨)에 기재된 바와 같은, PD-

1 신호전달 경로를 억제하는 펩티드이다. 한 실시양태에서, PD-1 억제제는 이뮤노어드헤신 (예를 들어, 불변 영역 (예를 들어, 이뮤노글로불린 서열의 Fc 영역)에 융합된 PD-L1 또는 PD-L2의 세포외 또는 PD-1 결합 부분을 포함하는 이뮤노어드헤신)이다. 한 실시양태에서, PD-1 억제제는 AMP-224 (예를 들어, WO 2010/027827 및 WO 2011/066342 (그 전문이 참조로 포함됨)에 개시된 B7-DCIg (암플리뮨))이다.

[0281] 일부 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제는 PD-L1 억제제이다. 일부 이러한 실시양태에서, PD-L1 억제제는 아테졸리주맙, 아벨루맙, 두르발루맙 또는 그의 조합이다. 특정한 실시양태에서, PD-L1 억제제는 MPDL3280A, RG7446, RO5541267, YW243.55.S70, 또는 테센트릭(TECENTRIQ)TM으로 또한 공지된 아테졸리주맙이다. 아테졸리주맙 및 다른 항-PD-L1 항체는 US 8,217,149 (그 전문이 참조로 포함됨)에 개시되어 있다. 특정한 실시양태에서, PD-L1 억제제는 MSB0010718C로 또한 공지된 아벨루맙이다. 아벨루맙 및 다른 항-PD-L1 항체는 WO2013/079174 (그 전문이 참조로 포함됨)에 개시되어 있다. 특정한 실시양태에서, PD-L1 억제제는 MEDI4736으로 또한 공지된 두르발루맙이다. 두르발루맙 및 다른 항-PD-L1 항체는 US8,779,108 (그 전문이 참조로 포함됨)에 개시되어 있다. 특정 실시양태에서, PD-L1 억제제는 KN035 (알파맙(Alphamab); 3DMed), BMS 936559 (브리스톨-마이어스 스퀍), CS1001 (씨스톤 파마슈티칼스), FAZ053 (노파르티스), SHR-1316 (헹루이 메디신), TQB2450 (키아타이 티안퀑(Chiatai Tianqing)), STI-A1014 (자호크 팜(Zhaoke Pharm); 리즈 팜(Lee's Pharm)), BGB-A333 (베이진), MSB2311 (맙스페이스 바이오사이언시스(Mabspace Biosciences)), 또는 HLX-20 (헨리우스 바이오테크(Henlius Biotech))이다. 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 MDX-1105 또는 12A4로 또한 공지된 BMS-936559 (브리스톨-마이어스 스퀍)이다. BMS-936559 및 다른 항-PD-L1 항체는 US 7,943,743 및 WO 2015/081158 (그 전문이 참조로 포함됨)에 개시되어 있다. 일부 실시양태에서, PD-L1 억제제는 모노클로날 항체이다 (예를 들어, 히선 팜(Hisun Pharm)에 의해 제조되고 임상 시험에 적용됨).

[0282] 한 실시양태에서, PD-L1 억제제는 항-PD-L1 항체 분자이다. 한 실시양태에서, PD-L1 억제제는 US 2016/0108123 (그 전문이 참조로 포함됨)에 개시된 바와 같은 항-PD-L1 항체 분자이다. 한 실시양태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 US 2016/0108123에 개시된 BAP058-클론 O 또는 BAP058-클론 N의 CDR, 가변 영역, 중쇄 및/또는 경쇄를 포함한다.

[0283] 추가의 공지된 항-PD-L1 항체는, 예를 들어, WO2015/181342, WO2014/100079, WO2016/000619, WO2014/022758, WO2014/055897, WO2015/061668, WO2013/079174, WO2012/145493, WO2015/112805, WO2015/109124, WO2015/195163, US8,168,179, US8,552,154, US8,460,927, 및 US9,175,082 (이는 그 전문이 참조로 포함됨)에 기재된 것을 포함한다.

[0284] 일부 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제는 CTLA-4 억제제이다. 특정 실시양태에서, CTLA-4 억제제는 이필리무맙이다. 다른 실시양태에서, CTLA4 억제제는 트레멜리무맙이다.

[0285] 일부 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제는 LAG-3 억제제이다. 일부 실시양태에서, LAG-3 억제제는 LAG525 (노파르티스), BMS-986016 (브리스톨-마이어스 스퀍), 또는 TSR-033 (테사로)으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, LAG-3 억제제는 항-LAG-3 항체 분자이다. 한 실시양태에서, LAG-3 억제제는 US 2015/0259420 (그 전문이 참조로 포함됨)에 개시된 바와 같은 항-LAG-3 항체 분자이다. 한 실시양태에서, 항-LAG-3 항체 분자는 US 2015/0259420에 개시된 BAP050-클론 I 또는 BAP050-클론 J의 CDR, 가변 영역, 중쇄 및/또는 경쇄를 포함한다.

[0286] 한 실시양태에서, 항-LAG-3 항체 분자는 BMS-986016 (브리스톨-마이어스 스퀍)이며, 이는 또한 BMS986016으로 또한 공지되어 있다. BMS-986016 및 다른 항-LAG-3 항체는 WO 2015/116539 및 US 9,505,839 (그 전문이 참조로 포함됨)에 개시되어 있다. 한 실시양태에서, 항-LAG-3 항체 분자는 TSR-033 (테사로)이다. 한 실시양태에서, 항-LAG-3 항체 분자는 IMP731 또는 GSK2831781 (GSK 및 프리마 바이오메드(Prima BioMed))이다. IMP731 및 다른 항-LAG-3 항체는 WO 2008/132601 및 US 9,244,059 (그 전문이 참조로 포함됨)에 개시되어 있다. 한 실시양태에서, 항-LAG-3 항체 분자는 IMP761 (프리마 바이오메드)이다.

[0287] 추가의 공지된 항-LAG-3 항체는, 예를 들어 WO 2008/132601, WO 2010/019570, WO 2014/140180, WO 2015/116539, WO 2015/200119, WO 2016/028672, US 9,244,059, US 9,505,839 (그 전문이 참조로 포함됨)에 기재된 것을 포함한다.

[0288] 한 실시양태에서, 항-LAG-3 억제제는 가용성 LAG-3 단백질, 예를 들어 WO 2009/044273 (그 전문이 참조로 포함됨)에 개시된 바와 같은, 예를 들어 IMP321 (프리마 바이오메드)이다.

[0289] 일부 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제는 TIM-3 억제제이다. 일부 실시양태에서, TIM-3 억제제는 MBG453 (노파르티스) 또는 TSR-022 (테사로)이다.

[0290] 한 실시양태에서, TIM-3 억제제는 항-TIM-3 항체 분자이다. 한 실시양태에서, TIM-3 억제제는 US 2015/0218274 (그 전문이 참조로 포함됨)에 개시된 바와 같은 항-TIM-3 항체 분자이다. 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 US 2015/0218274에 개시된 ABTIM3-hum11 또는 ABTIM3-hum03의 CDR, 가변 영역, 중쇄 및/또는 경쇄를 포함한다.

[0291] 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 TSR-022 (아납티스바이오(AnaptysBio)/테사로)이다. 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 APE5137 또는 APE5121의 CDR 서열 중 1개 이상 (또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열을 포함한다. APE5137, APE5121, 및 다른 항-TIM-3 항체는 WO 2016/161270 (그 전문이 참조로 포함됨)에 개시되어 있다. 한 실시양태에서, 항-TIM-3 항체 분자는 항체 클론 F38-2E2이다.

[0292] 추가의 공지된 항-TIM-3 항체는, 예를 들어 WO 2016/111947, WO 2016/071448, WO 2016/144803, US 8,552,156, US 8,841,418, 및 US 9,163,087 (그 전문이 참조로 포함됨)에 기재된 것을 포함한다.

[0293] 정상 세포를 치료 독성으로부터 보호하고, 기관 독성을 제한하기 위해, 세포보호제 (예컨대 신경보호제, 유리-라디칼 스캐빈저, 심장보호제, 안트라시클린 혈관외유출 중화제, 영양제 등)가 본 개시내용의 화합물과 조합하여 보조 요법으로서 사용될 수 있다. 적합한 세포보호제는 아미포스틴 (에티올(ETHYOL)®), 글루타민, 디메스나 (타보셉트(TAVOCEPT)®), 메스나 (메스넥스(MESNEX)®), 덱스라족산 (지네카드(ZINECARD)® 또는 토텍트(TOTECT)®), 크살리프로덴 (크사프릴라(XAPRILA)®) 및 류코보린 (칼슘 류코보린, 시트로보룸 인자 및 폴린산으로 또한 공지됨)을 포함한다.

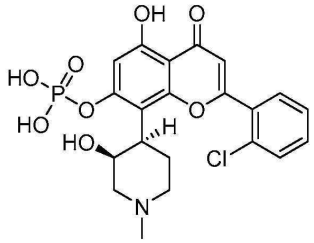
[0294] 일부 환자는 투여 동안 또는 후에 본 개시내용의 화합물 및/또는 다른 치료제(들) (예를 들어, 항암제(들))에 대한 알레르기 반응을 경험할 수 있다. 따라서, 항알레르기제가 알레르기 반응의 위험을 최소화하기 위해 본 개시내용의 화합물 및/또는 다른 치료제(들) (예를 들어, 항암제(들))와 조합되어 투여될 수 있다. 적합한 항알레르기제는 코르티코스테로이드 (Knutson, S., et al., PLoS One, DOI:10.1371/journal.pone.0111840 (2014)), 예컨대 덱사메타손 (예를 들어, 데카드론(DECADRON)®), 베클로메타손 (예를 들어, 베클로벤트(BECLOVENT)®), 히드로코르티손 (코르티손, 히드로코르티손 숙신산나트륨, 히드로코르티손 인산나트륨으로 또한 공지됨, 상표명 알라-코르트(ALA-CORT)®, 히드로코르티손 포스페이트, 솔루-코르테프(SOLU-CORTEF)®, 히드로코르트 아세테이트 (HYDROCORT ACETATE)® 및 라나코르트 (LANACORT)® 하에 판매됨), 프레드니솔론 (상표명 델타-코르텔(DELTA-CORTEL)®, 오라프레드(ORAPRED)®, 페디아프레드(PEDIAPRED)® 및 프렐론(PRELONE)® 하에 판매됨), 프레드니손 (상표명 델타손(DELTASONE)®, 리퀴드 레드(LIQUID RED)®, 메티코르텐(METICORTEN)® 및 오라손(ORASONE)® 하에 판매됨), 메틸프레드니솔론 (6-메틸프레드니솔론, 메틸프레드니솔론 아세테이트, 메틸프레드니솔론 숙신산나트륨으로 또한 공지됨, 상표명 듀랄론(DURALONE)®, 메드랄론(MEDRALONE)®, 메드롤(MEDROL)®, M-프레드니솔(M-PREDNISOL)® 및 솔루-메드롤(SOLU-MEDROL)® 하에 판매됨); 항히스타민제, 예컨대 디펜히드라민 (예를 들어, 베나드릴(BENADRYL)®), 히드록시진 및 시프로헵타딘; 및 기관지확장제, 예컨대 베타-아드레날린성 수용체 효능제, 알부테롤 (예를 들어, 프로벤틸(PROVENTIL)®) 및 테르부탈린 (브레틴(BRETHINE)®)을 포함한다.

[0295] 일부 환자는 본원에 기재된 화합물 및/또는 다른 치료제(들) (예를 들어, 항암제(들))의 투여 동안 및 후에 오심을 경험할 수 있다. 따라서, 항구토제가 오심 (상부 위) 및 구토를 예방하기 위해 본 개시내용의 화합물 및/또는 다른 치료제(들) (예를 들어, 항암제(들))와 조합되어 사용될 수 있다. 적합한 항구토제는 아프레피탄트 (에멘드(EMEND)®), 온단세트론 (조프란(ZOFRAN)®), 그라니세트론 HCl (키트릴(KYTRIL)®), 로라제팜 (아티반(ATIVAN)®, 덱사메타손 (데카드론(DECADRON)®), 프로클로르페라진 (콤파진(COMPAZINE)®), 카소피탄트 (레조닉(REZONIC)® 및 준리사(ZUNRISA)®), 및 그의 조합을 포함한다.

[0296] 치료 동안 경험하는 통증을 완화하기 위한 의약이 환자를 보다 더 편하게 하기 위해 종종 처방된다. 통상의 일반 진통제, 예컨대 타이레놀(TYLENOL)®이 또한 본 개시내용의 화합물 및/또는 다른 치료제(들) (예를 들어, 항암제(들))와 조합되어 사용될 수 있다. 오피오이드 진통제 약물, 예컨대 히드로코돈/파라세타몰 또는 히드로코돈/아세트아미노펜 (예를 들어, 비코딘(VICODIN)®), 모르핀 (예를 들어, 아스트라모르프(ASTRAMORPH)® 또는 아빈자(AVINZA)®), 옥시코돈 (예를 들어, 옥시콘틴(OXYCONTIN)® 또는 퍼코세트(PERCOCET)®), 옥시모르폰 히드로클로라이드 (오파나(OPANA)®) 및 펜타닐 (예를 들어, 두라게식(DURAGESIC)®)이 중등도 또는 중증 통증에 유용할 수 있으며, 본 개시내용의 화합물 및/또는 다른 치료제(들) (예를 들어, 항암제(들))와 조합되어 사용될 수 있다.

[0297] 실시양태

[0298] 실시양태 1. 하기 구조 (I)을 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태의 다형체이며:



[0299] (I)

,

[0300] 하기를 포함하는 X선 분말 회절 패턴을 갖는 것인 다형체:

[0301] D 간격 (Å):

[0302] 18.3 ± 0.09

[0303] 8.1 ± 0.06

[0304] 6.4 ± 0.08

[0305] 5.9 ± 0.06

[0306] 4.4 ± 0.05

[0307] ("D" 간격의 관점에서 표현됨).

[0308] 실시양태 2. 실시양태 1에 있어서, X선 분말 회절 패턴이 하기를 포함하는 것인 다형체:

[0309] D 간격 (Å):

[0310] 18.38 ± 0.003

[0311] 8.15 ± 0.008

[0312] 6.47 ± 0.002

[0313] 5.95 ± 0.007

[0314] 4.44 ± 0.006

[0315] ("D" 간격의 관점에서 표현됨).

[0316] 실시양태 3. 실시양태 1에 있어서, X선 분말 회절 패턴이 하기를 포함하는 것인 다형체:

[0317] D 간격 (Å):

[0318] 18.382

[0319] 8.157

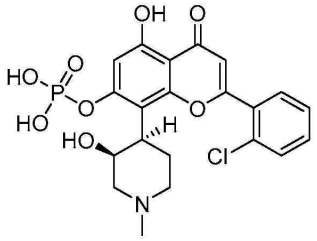
[0320] 6.472

[0321] 5.956

[0322] 4.445

[0323] ("D" 간격의 관점에서 표현됨).

[0324] 실시양태 4. 하기 구조 (I)을 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태의 다형체이며:



(I)

[0325] ,

[0326] a = 6.46(1) Å;

[0327] b = 9.07(2) Å;

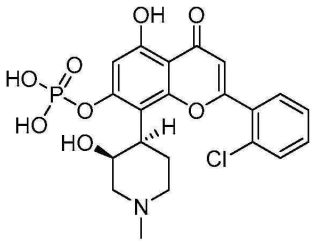
[0328] c = 18.25(4) Å; 및

[0329] β = 95.457(2)°

[0330] 의 격자 파라미터; 및 1066.11(4) $Å^3$의 부피

[0331] 를 갖는 단사정계 공간군 $P2^1$을 갖는 결정화된 형태인 다형체.

[0332] 실시양태 5. 하기 구조 (I)을 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태의 다형체이며:

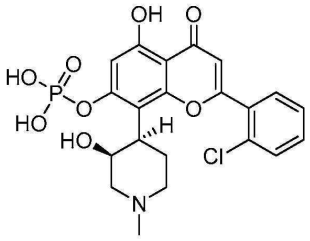


(I)

[0333] ,

[0334] 도 1에 나타낸 X-선 회절 패턴을 갖는 다형체.

[0335] 실시양태 6. 하기 구조 (I)을 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태의 다형체이며:

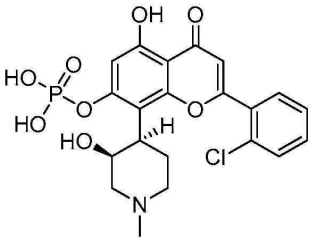


(I)

[0336] ,

[0337] 형태 B인 다형체.

[0338] 실시양태 7. 하기 구조 (I)을 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태의 다형체이며:



(I)

[0339] ,

[0340] a) 구조 (I)의 무정형 화합물을 격자 형성 시약과 접촉시키는 단계; 및

[0341] b) 단계 a)의 생성물을 물 함량이 약 0.05% v/v 미만인 용매로 처리하고 용매를 제거함으로써 다형체를 형성하는 단계

[0342] 를 포함하는 방법에 의해 형성되는 것인 다형체.

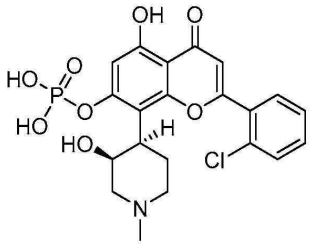
[0343] 실시양태 8. 실시양태 7에 있어서, 격자 형성 시약이 말레산인 다형체.

[0344] 실시양태 9. 실시양태 8에 있어서, 말레산이 1:1 ± 0.2의 무정형 화합물 대 말레산의 비로 첨가되는 것인 다형체.

[0345] 실시양태 10. 실시양태 7-9 중 어느 하나에 있어서, 용매가 에탄올 또는 테트라히드로푸란인 다형체.

[0346] 실시양태 11. 실시양태 7-10 중 어느 하나에 있어서, 접촉시키는 단계가 구조 (I)의 무정형 화합물을 수성 테트라히드로푸란 중에 현탁시키는 것을 추가로 포함하는 것인 다형체.

[0347] 실시양태 12. 하기 구조 (I)을 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태의 다형체이며:



(I)

[0348] ,

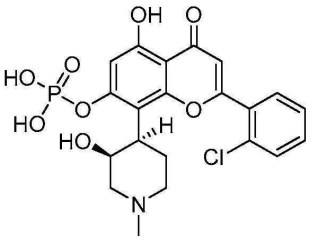
[0349] 적어도 99.5%의 초기 순도 및 약 25℃ ± 2℃ 및 60%의 상대 습도에서 약 12시간 내지 최대 약 7일 동안 저장 후 적어도 99.5%의 후속 순도를 갖는 다형체.

[0350] 실시양태 13. 실시양태 12에 있어서, 약 25℃ ± 2℃ 및 60%의 상대 습도에서 약 7일 초과 동안 저장 후 후속 순도가 적어도 99.5%인 다형체.

[0351] 실시양태 14. 실시양태 12 또는 13에 있어서, 약 25℃ ± 2℃ 및 60%의 상대 습도에서 약 30일 초과 동안 저장 후 후속 순도가 적어도 99.5%인 다형체.

[0352] 실시양태 15. 실시양태 12-14 중 어느 하나에 있어서, 초기 순도 및 후속 순도가 HPLC에 의해 측정된 바와 같은 것인 다형체.

[0353] 실시양태 16. 하기 구조 (I)을 갖는 화합물 또는 그의 호변이성질체 또는 쯔비터이온 형태의 다형체이며:



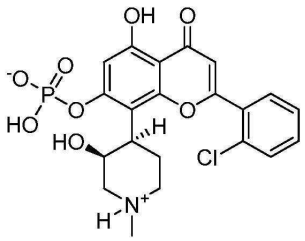
[0354] (I) ,

[0355] 시차 주사 열량측정에 의해 측정 시 약 256℃ - 268℃에서의 흡열 피크 값을 갖는 구조 (I)을 갖는 화합물의 다형체.

[0356] 실시양태 17. 실시양태 16에 있어서, 흡열 피크 값이 약 257.0℃ - 266.0℃에 있는 것인 다형체.

[0357] 실시양태 18. 실시양태 16 또는 17에 있어서, 흡열 피크 값이 약 258.0℃-265.0에 있는 것인 다형체.

[0358] 실시양태 19. 실시양태 1-18 중 어느 하나에 있어서, 하기 구조 (II)를 갖는 쯔비터이온 형태를 포함하는 다형체:



[0359] (II) .

[0360] 실시양태 20. 실시양태 1-19 중 어느 하나의 다형체 및 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

[0361] 실시양태 21. 실시양태 20에 있어서, 경구 투여용으로 제제화된 제약 조성물.

[0362] 실시양태 22. 실시양태 20 또는 21에 있어서, 다형체를 약 0.5 중량% 내지 약 11.25 중량% 범위의 농도로 포함하는 제약 조성물.

[0363] 실시양태 23. 실시양태 20-22 중 어느 하나에 있어서, 다형체를 약 0.6 중량% 내지 약 11.05 중량% 범위의 농도로 포함하는 제약 조성물.

[0364] 실시양태 24. 실시양태 20-23 중 어느 하나에 있어서, 약 0.6 중량%의 다형체를 포함하는 제약 조성물.

[0365] 실시양태 25. 실시양태 20-23 중 어느 하나에 있어서, 약 2.5 중량%의 다형체를 포함하는 제약 조성물.

[0366] 실시양태 26. 실시양태 20-23 중 어느 하나에 있어서, 약 11.0 중량%의 다형체를 포함하는 제약 조성물.

[0367] 실시양태 27. 실시양태 20-26 중 어느 하나에 있어서, 약 1 밀리그램 (mg)의 다형체를 포함하는 제약 조성물.

[0368] 실시양태 28. 실시양태 20-26 중 어느 하나에 있어서, 약 4 mg의 다형체를 포함하는 제약 조성물.

[0369] 실시양태 29. 실시양태 20-26 중 어느 하나에 있어서, 약 16 mg의 다형체를 포함하는 제약 조성물.

[0370] 실시양태 30. 실시양태 20-29 중 어느 하나에 있어서, 부형제가 무수 락토스 또는 미세결정질 셀룰로스인 제약 조성물.

[0371] 실시양태 31. 실시양태 20-30 중 어느 하나에 있어서, 부형제가 무수 락토스인 제약 조성물.

[0372] 실시양태 32. 실시양태 20-30 중 어느 하나에 있어서, 부형제가 미세결정질 셀룰로스인 제약 조성물.

[0373] 실시양태 33. 실시양태 20-32 중 어느 하나에 있어서, 부형제를 약 85 중량% 내지 약 98 중량% 범위의 농도로 포함하는 제약 조성물.

[0374] 실시양태 34. 실시양태 20-33 중 어느 하나에 있어서, 부형제를 약 87 중량% 내지 약 97.5 중량% 범위의 농도로 포함하는 제약 조성물.

[0375] 실시양태 35. 실시양태 20-34 중 어느 하나에 있어서, 약 87 중량%의 부형제를 포함하는 제약 조성물.

[0376] 실시양태 36. 실시양태 20-34 중 어느 하나에 있어서, 약 95.5 중량%의 부형제를 포함하는 제약 조성물.

[0377] 실시양태 37. 실시양태 20-34 중 어느 하나에 있어서, 약 97.5 중량%의 부형제를 포함하는 제약 조성물.

[0378] 실시양태 38. 실시양태 20-37 중 어느 하나에 있어서, 콜로이드성 이산화규소를 추가로 포함하는 제약 조성물.

[0379] 실시양태 39. 실시양태 38에 있어서, 약 1 중량%의 콜로이드성 이산화규소를 포함하는 제약 조성물.

[0380] 실시양태 40. 실시양태 20-39 중 어느 하나에 있어서, 스테아르산마그네슘을 추가로 포함하는 제약 조성물.

[0381] 실시양태 41. 실시양태 40에 있어서, 약 1 중량%의 스테아르산마그네슘을 포함하는 제약 조성물.

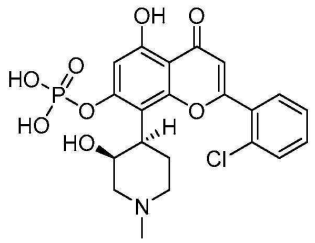
[0382] 실시양태 42. 실시양태 20-41 중 어느 하나에 있어서, 경구 투여용 캡슐 형태인 제약 조성물.

[0383] 실시양태 43. 칼 피셔 적정에 의한 측정시 0.50% 미만의 물 함량을 갖는 실시양태 1-19 중 어느 하나의 다형체를 포함하는 제약 조성물.

[0384] 실시양태 44. 실시양태 20-43 중 어느 하나의 제약 조성물을 포함하는 단위 투여 형태.

[0385] 실시양태 45.

[0386] a) 하기 구조 (I)을 갖는 무정형 화합물:



[0387] (I)

[0388] 을 격자 형성 시약과 접촉시키는 단계; 및

[0389] b) 단계 a)의 생성물을 물 함량이 약 0.05% v/v 미만인 용매로 처리하고; 용매를 제거하여 다형체를 형성하는 단계

[0390] 를 포함하는, 다형체를 제조하는 방법.

[0391] 실시양태 46. 실시양태 45에 있어서, 격자 형성 시약이 산인 방법.

[0392] 실시양태 47. 실시양태 46에 있어서, 산이 말레산, 푸마르산, L-타르타르산, 히푸르산, 니코틴산, 아세트산 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

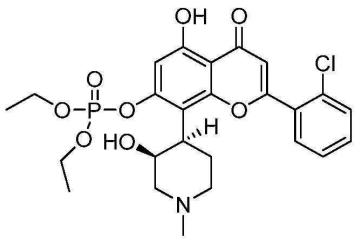
[0393] 실시양태 48. 실시양태 45-47 중 어느 하나에 있어서, 격자 형성 시약이 말레산인 방법.

[0394] 실시양태 49. 실시양태 45에 있어서, 격자 형성 시약이 아스파르탐인 방법.

[0395] 실시양태 50. 실시양태 45에 있어서, 격자 형성 시약이 D-크실로스인 방법.

[0396] 실시양태 51. 실시양태 45-50 중 어느 하나에 있어서, 용매를 제거하는 단계가 약 1 atm 미만의 압력 및 약 35 ℃ 초과의 온도에서 수행되는 방법.

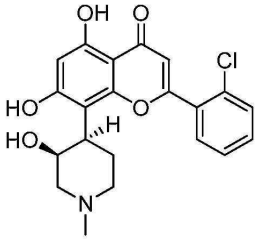
[0397] 실시양태 52. 실시양태 45-51 중 어느 하나에 있어서, 하기 구조 (III)의 화합물을 제조하는 단계를 추가로 포함하는 방법이며:



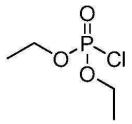
(III)

[0398] ,

[0399] 이는 하기 구조:



[0400] 를 갖는 화합물 또는 그의 염을



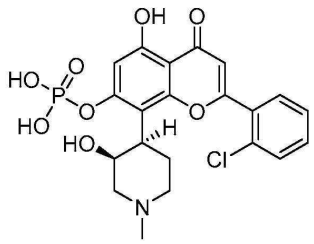
[0401] 염기 및 구조 를 갖는 화합물과 반응시킴으로써 제조된다.

[0402] 실시양태 53. 실시양태 52에 있어서, 염기가 아민 염기인 방법.

[0403] 실시양태 54. 실시양태 52 또는 53에 있어서, 염기가 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸 아민인 방법.

[0404] 실시양태 55. 실시양태 52-54 중 어느 하나에 있어서,

[0405] 구조 (III)의 화합물 또는 그의 염을 포스포에스테르-절단 화합물과 반응시키고, 염기성 용액으로 처리함으로써 하기 구조 (I)의 무정형 화합물:



(I)

[0406]

[0407] 을 제조하는 단계

[0408] 를 추가로 포함하는 방법.

[0409] 실시양태 56. 실시양태 55에 있어서, 포스포에스테르-절단 화합물이 트리메틸 실릴 브로마이드 (TMSBr)이고, 염기성 용액이 중탄산암모늄을 포함하는 것인 방법.

[0410] 실시양태 57. 실시양태 45-56 중 어느 하나에 있어서, 다형체가 실시양태 1-19 중 어느 하나에 따른 다형체인 방법.

[0411] 실시양태 58. 실시양태 45-57 중 어느 하나의 방법에 따라 제조된 다형체.

[0412] 실시양태 59. 시클린-의존성 키나제 (CDK)의 과다발현과 연관된 질환의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 치료 유효량의 실시양태 1-19 또는 58 중 어느 하나의 다형체, 실시양태 20-43 중 어느 하나의 제약 조성물, 또는 실시양태 43의 단위 투여 형태를 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 시클린-의존성 키나제 (CDK)의 과다발현과 연관된 질환을 치료하는 방법.

[0413] 실시양태 60. 실시양태 59에 있어서, 상기 질환이 암인 방법.

[0414] 실시양태 61. 실시양태 60에 있어서, 암이 혈액암인 방법.

[0415] 실시양태 62. 실시양태 60에 있어서, 혈액암이 급성 골수 백혈병 (AML), 여포성 림프종, 급성 림프모구성 백혈병 (ALL), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 다발성 골수종 (MM), 및 비-호지킨 림프종으로부터 선택되는 것인 방법.

[0416] 실시양태 63. 실시양태 62에 있어서, 혈액암이 급성 골수 백혈병 (AML)인 방법.

[0417] 실시양태 64. 실시양태 62에 있어서, 혈액암이 만성 림프구성 백혈병 (CLL)인 방법.

[0418] 실시양태 65. 실시양태 62에 있어서, 혈액암이 골수이형성 증후군 (MDS)인 방법.

[0419] 실시양태 66. 실시양태 62에 있어서, 혈액암이 다발성 골수종 (MM)인 방법.

[0420] 실시양태 67. 실시양태 60에 있어서, 암이 고형 종양을 포함하는 것인 방법.

[0421] 실시양태 68. 실시양태 60 또는 67에 있어서, 암이 방광암인 방법.

[0422] 실시양태 69. 실시양태 60 또는 67에 있어서, 암이 폐암인 방법.

[0423] 실시양태 70. 실시양태 60 또는 67에 있어서, 암이 간암인 방법.

[0424] 실시양태 71. 실시양태 60 또는 67에 있어서, 암이 전립선암인 방법.

[0425] 실시양태 72. 실시양태 60-71 중 어느 하나에 있어서, 다형체, 제약 조성물 또는 단위 투여 형태가 경구로 투여되는 것인 방법.

[0426] 하기 제공된 실시예 및 제조예는 구조 (I)의 화합물의 다형체 및 그의 제조 방법을 추가로 예시하고 나타낸다. 본 발명의 범주는 하기 실시예 및 제조예의 범주에 의해 어떠한 방식으로든 제한되지 않는다는 것이 이해되어야 한다. 하기 실시예에서, 및 명세서 및 청구범위 전반에 걸쳐, 단일 입체중심을 갖는 분자는, 달리 나타내지 않는 한, 라세미 혼합물로서 존재한다. 2개 이상의 입체중심을 갖는 분자는 달리 나타내지 않는 한, 부분입체이성질체의 라세미 혼합물로서 존재한다. 단일 거울상이성질체/부분입체이성질체는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해 수득할 수 있다.

[0427] 실시예

[0428] 데이터는 하기 열거된 파라미터에 따라 획득하였다:

[0429] X선 분말 회절(XRPD):

[0430] 스토에 스타디 피.(Stoe Stadi P.) 구리 KαI 방사선, 40 kV / 40 mA; 미텐(Mythen) 1K 검출기 투과 모드, 곡선 단색기, 0.02° 2Θ 스텝 크기, 12초 스텝 시간, 1.5-50.5° 2Θ 스캐닝 범위와 1° 2Θ 검출기 스텝 (스텝-스캔 모드). 각각의 샘플 (25-40 mg의 분말)을 금속 와셔 (0.4 mm 두께, 12-mm 내부 직경; "샌드위치 부재 (sandwich element)")를 사용해 이격된 2개의 셀룰로스 아세테이트 호일 사이에 위치시켰다. 샌드위치 부재를 아세테이트 호일로 밀봉된 샘플 홀더 (SCell)로 옮겼다. 샘플을 주위 공기 분위기에서 획득하고, 측정 동안 회전시켰다.

[0431] TG-FTIR:

[0432] 브루커(Bruker) FT-IR 분광계 IFS28 또는 벡터(Vector) 22가 장착된 네취 써모-마이크로밸런스(Netzsch Thermo-Microbalance) TG 209; 마이크로홀을 갖는 Al 도가니, N_2 분위기, 10 K/분 가열 속도, 25℃ 내지 300℃ (또는 350℃ 범위).

[0433] HPLC:

[0434] 구조 (I)의 화합물 및 관련 물질 (예컨대 알보시딥)의 순도를 검출 및 결정하는데 사용된 방법은 구배 프로그램 및 DAD 검출 기술을 사용하는 역상 HPLC 방법이었다. 역상 C_{18} 워터스 엑스-브리지(Waters X-bridge) 150 mm x 4.6 mm, 3.5-μm 입자 칼럼; 유량 = 1.0 mL/분; 검출 파장 = 265 nm; 실행 시간: 35.0분; 샘플을 메탄올 중에 희석함; 이동상 A는 80:20 (v/v) pH 6.5 완충 수성 아세토니트릴; 이동상 B는 35:65 (v/v) pH 6.5 완충 수성 아세토니트릴; 1.0 mL/분; 칼럼 온도 = 35℃임. 구배 프로그램을 하기 표에 기재한다:

실행 시간 (분)	이동상 A (%)	이동상 B (%)
0	100	0
8	100	0
16	66	34
24	0	100
26	0	100
26.5	100	0
35	100	0

[0435]

[0436] 총 불순물 (%)은 알보시딥을 포함한 각각의 개별 불순물의 백분율을 합하여 계산하였다. 기타 불순물 (%)은 알보시딥을 제외한 각각의 개별 불순물의 백분율을 합하여 계산하였다. 구조 (I)의 화합물의 순도 (%)는 100%와 총 불순물 (%) 사이의 차이로부터 계산하였다. 0.05% 이상의 모든 개별 불순물을 총 불순물의 계산을 위해 합하였다.

[0437] ^{1}H NMR:

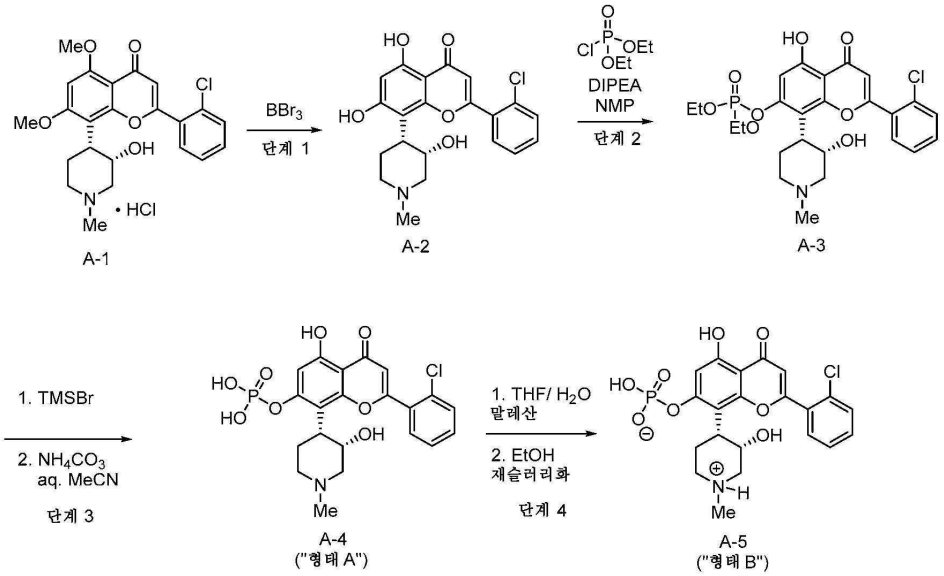
[0438] 300.13 MHz의 주파수, 30° 여기 펄스 및 1초의 재순환 지연을 사용하는 브루커 DPX 300. 스펙트럼당 16-1024개의 스캔을 축적하였고; 중수소화 DMSO 또는 D_2O를 용매로서 사용하였다. 간접 차원에서의 512개의 데이터 포인트, 441.60 μs의 간접 시간 증분, 슬라이스당 16개의 스캔 및 0.36 s의 재순환 지연으로 2차원 COSY 스펙트럼을 획득하였다.

[0439] 시차 주사 열량측정 (DSC):

[0440] DSC는 TA 인스트루먼츠(TA Instruments)로부터의 TA Q200/Q2000DSC를 사용하여 25℃에서 램프 방법 및 크림핑된 알루미늄 샘플 팬을 사용하여 수행하였다. 가열 속도는 10℃/분이었고, 퍼징 기체는 질소였다.

[0441] 실시예 1

[0442] 다형체 합성



[0443]

[0444] 반응식 1.

[0445] 단계 1: A-1을 클로로벤젠 중 삼브로민화붕소로 처리하였다. 증류에 의한 부산물의 제거 및 클로로벤젠-메탄올-물로부터의 결정화로 A-2를 유리 염기로서 생성하였다.

[0446] 단계 2: A-2 (유리 염기 형태)를 N-메틸피롤리돈 중 디에틸 클로로포스페이트 및 디이소프로필에틸아민으로 처리하였다. 물을 첨가하여 반응을 중지시키고, 생성물을 침전시켰다. 생성된 슬러리를 여과하고, 물로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 화합물 A-3을 생성하였다.

[0447] 단계 3: A-3을 트리메틸실릴 브로마이드로 처리하여 A-3을 탈보호하고, A-4를 히드로브로마이드로서 수득하였으

며, 이를 중탄산암모늄 용액으로 처리하였다. 침전된 A-4 (즉, 무정형 결정 구조 (즉, "형태 A")를 갖는 구조 (I)의 화합물)를 여과하고, 건조시켰다.

[0448] 단계 4: A-4를 THF 및 물 (19:1)의 혼합물 중에 현탁시키고, 말레산을 첨가하였다. 실온에서 교반한 후, 고체를 여과하고, 필터 건조기에서 건조시켜 A-5를 수득하였다. 생성된 여과된 고체 화합물 A-5를 에탄올 중에 현탁시키고, 추가의 여과 전에 재슬러리화하였다. 여과된 생성물 (즉, 다형체 형태 B로서의 A-5)을 에탄올로 세척하고, 건조시켜 목적 생성물을 수득하였다.

[0449] 반응식 1에 따른 다형체 형태 B의 합성을 5.72 kg A-1, 4.17 kg A-2 및 2.70 kg A-3을 사용하여 수행하였다. 이 규모에서, 단계 1의 수율은 79.9%였다. 재결정화 후, 단계 2로부터의 A-3의 수율은 48%였고, 이에 따라 수득된 화합물 A-3의 순도는 HPLC에 의해 86%였다. 단계 3 및 4의 합한 수율은 37.5%였다. 반응식 1의 방법의 전체 수율은 15%였고, 방법으로 0.90 kg의 A-5를 수득하였다.

[0450] 실시예 2

[0451] 안정성 연구

[0452] 구조 (I)의 화합물을 단리하려는 초기 시도는 "형태 A"로 지정된 무정형 형태를 생성하였다. 형태 A는 화합물 A-2로 분해되는 불량한 안정성을 나타내었다. 형태 A의 DVS (동적 증기 수착) 시험의 결과는 화합물이 80% 상대 습도에서 그의 중량의 12.5%의 물을 취하여 흡습성이었음을 나타내었다. 실온에서 10일 후, 형태 A는 화합물 A-2로의 6.85% 분해를 나타내었다.

[0453] 분해는 강한 온도 의존성을 나타내었다. -20℃에서 저장된 샘플은 분해 경향을 나타내지 않았지만, 40℃ 및 75% 상대 습도에서 1주 동안의 형태 A의 안정성 시험에서는 가속화된 분해를 나타내었다. 형태 A의 DSC 및 TGA 플롯은 도 2에 나타낸 바와 같이 가수분해성 분해에 의해 예측된 특징을 나타내었다.

[0454] 실시예 3

[0455] 염 스크리닝 연구

[0456] 총 8개의 격자/염 형성 시약 (5종의 산 및 3종의 염기) 및 4종의 용매계를 염 스크리닝을 위해 선택하였다. 스크리닝 조건은 하기 표 1에 요약되어 있다:

[0457] 표 1: 염 스크리닝 조건

용매 / 격자 형성 시약*	A IPA	B 아세톤	C ACN	D THF/H_2O (19:1)
블랭크	형태 A	형태 A + 분해	형태 A	형태 A + B
H_2SO_4	무정형	무정형	술페이트 유형 A	무정형
H_3PO_4	포스페이트 유형 A	포스페이트 유형 A	포스페이트 유형 A + 형태 A	포스페이트 유형 A
말레산	형태 B	형태 B	형태 B	형태 B
푸마르산	형태 B	형태 B	형태 B	형태 A + B
L-타르타르산	형태 B	형태 B	형태 B	형태 B
NaOH	분해	분해	분해	나트륨 염 A**
K_2CO_3	분해	분해	분해	분해
$Ca(OH)_2$	분해	분해	분해	칼슘 염 유형 A**

[0458]

[0459] * 유리 염기 및 격자 형성 시약의 몰비는 1:1이다.

[0460] ** HPLC 결과로부터 순도 감소 (5~14 면적%)가 관찰되었다.

[0461] 구조 (I)의 화합물을 수성 THF 중에서 말레산 또는 L-타르타르산과 함께 결정화한 경우에, 생성된 결정은 형태

B와 동일한 다형체를 나타내었고, 이는 구조 (I)이 이들 산과 염을 형성하지 않는다는 것을 나타낸다. 형태 B를 수득하기 위한 상기 재결정화 방법으로 단리된 결정에는 약간의 산이 남아있을 것이지만, 잔류 말레산은 에탄올 중에서의 재슬러리화를 통해 제거할 수 있다는 것을 발견하였다. 대조적으로, 타르타르산은 에탄올 슬러리화를 통해 화합물로부터 쉽게 세척되지 않았다.

[0462] 실시예 4

[0463] 염 스크리닝 연구

[0464] 2개의 보다 큰 규모의 파일럿 배치를 상기 실시예 1에 기재된 방법에 따라 합성하여 방법을 확인하고 최적화하였다. 이들 배치의 결과를 하기 표 2, 3 및 4에 나타내었다.

[0465] 표 2: 단계 1의 파일럿 배치

[0466]

배치 No.	화합물 A-1	화합물 A-2 수율 (%)	HPLC 순도
1a	165.0 g	114 g (80.1%)	97.61%
2a	94.0 g	70 g (86.43%)	98.86%

[0467] 표 3: 단계 2의 파일럿 배치

[0468]

배치 No.	화합물 A-2	화합물 A-3 수율 (%)	HPLC 순도
2a	100 g	82.4 g (67.1%)	98.67%
2a	350 g	320 g (62.8%)	97.97%

[0469] 표 4: 단계 3의 파일럿 배치

[0470]

배치 No.	화합물 A-3	화합물 A-4 수율 (%)	HPLC 순도	물 함량 (%)
3b	220 g	54.5 g (26.9%)	99.90%	0.48%
3b	110 g	24.8 g (25.3%)	99.75%	0.38%

[0471] 에탄올 중에서의 재슬러리화를 통해 형태 B의 다형체 (A-5)로부터 말레산을 제거한 후, 생성된 다형체를 필터 상에서 질소의 유동에 의해 건조시켜 물을 0.5% 미만으로 감소시켰다. 에탄올 중에서의 재슬러리화는 슬러리 중 불순물 (A-2)의 농도를 증가시키지 않는다. 이론에 얽매이는 것을 원하지는 않지만, 화합물 A-2의 형성은 형성 후에 결정/다형체 형태에 포함된 물에 민감한 것으로 여겨진다. 즉, 다형체 형성 후에 물 함량이 충분히 낮게 유지될 때, 포스페이트 모이어티의 가수분해는 방지되는 반면 격자 형성 시약 (예를 들어, 말레산)은 제거될 수 있다.

[0472] 실시예 5

[0473] 안정성 연구

[0474] 낮은 물 함량 샘플 (0.38%)을 사용한 구조 (I)의 화합물의 다형체 (화합물 A-5)의 안정성 연구는, 보다 낮은 물 함량을 갖는 다형체가 개선된 안정성을 갖는, 화합물 안정성의 현저한 개선을 나타내었다 (표 5).

[0475] 표 5: 실온 안정성 형태 B

저장 조건		주위온도	-20 °C
HPLC 면적 % 형태 B / 화합물 A-2	초기	99.75% / 0.13%	
	7일	99.89% / 0.03%	-
	30일	99.92% / 0.03%	99.93 / 0.02%

[0476]

[0477] 이러한 정보에 기초하여, 말레산을 사용한 THF/물 다형체 변환에 이어서 에탄올 재슬러리화에 의해 다형체로부터 잔류 말레산 및 물을 제거하여 형성된 구조 (I)의 화합물의 다형체 ("형태 B")가 예상외로 안정한 화합물을 제공한다는 결론을 내릴 수 있다.

[0478] 실시예 5

[0479] 추가의 다형체 형성 연구 - 분말 X선 회절

[0480] 예비 염 공-결정 스크리닝 (상기 실시예 3) 동안, 상이한 산 또는 공-결정 스크리닝제의 사용에도 불구하고 거의 동일한 다형체가 형성되었음이 명백해졌다. 이는 D-크실로스 스크리닝 연구와 함께 말레산 및 니코틴산을 보여주는 도 3에 예시되어 있다. 이 실험은 이들 격자 형성 시약이 구조 (I)의 화합물과 염 또는 공-결정을 형성하지 않고, 실제로 도 1에 제시된 XRPD 회절도를 갖는 다형체 (즉, 형태 B)를 형성한다는 증거를 제공하였다.

[0481] 실시예 6

[0482] 단결정 X선 회절

[0483] 구조 (I)의 화합물의 다형체 (형태 B)의 절대 입체화학, 인산 모이어티의 위치, 뿐만 아니라 쯔비터이온 성질을 단결정 X선 회절에 의해 측정하였다. 형태 B의 단결정 X선 회절은 도 4에 제시된다. 형태 B는 용매 포함 없이 무수 분자로서 결정화된다. 결합 거리 및 각도는 모두 예상 값 내에 있다.

[0484] 실시예 7

[0485] 다형체 형태 C의 형성

[0486] 구조 (I)의 화합물의 새로운 고체 형태를 형성하기 위해 2가지 실험 조건을 탐구하였다. 아세톤/물 및 에탄올/물의 용매 혼합물을 형태 A에 첨가하였다. 용매로서 아세톤/물을 포함하는 실험 조건은 보다 큰 규모에서 성공적으로 재현되었다. 생성된 고체 형태 ("형태 C")의 회절도를 도 5에 나타내었다. 회절도는 생성된 생성물이 고도로 결정질임을 나타내지만, TG-FTIR 온도기록도 (도 6a)는 형태 C가 상당한 양의 물과 연관됨을 나타내었다. 온도기록도에 의해 입증되는 바와 같이, 일부 용매는 물의 비점 미만에서 방출되지만, 큰 비율이 단단히 결합된 것으로 보이며, 이는 샘플이 고도로 수화되었음을 나타낸다.

[0487] 형태 C가 탈수에 대해 안정한지 여부를 결정하기 위해, 형태 C의 샘플을 진공 하에 40℃에서 약 24시간 동안 건조시켰다. 건조 후, 샘플은 약 5.4 중량%의 물을 함유하였고, 이는 1.5수화물에 대해 이론적으로 예상되는 5.3 중량%에 근접하였다 (도 6b 참조). 그러나, 이 샘플은 건조시 상당한 결정화도를 잃었으므로, 반드시 화학량론적 수화물인 것은 아니다. 형태 C는 건조 조건에 안정하지 않은 것으로 확인되었으며, 생성된 생성물은 불량한 결정질이었다.

[0488] 3가지 상이한 형태 (A, B 및 C)의 ^{1}H NMR 스펙트럼은 구별가능하다. 모든 샘플을 DMSO-d6에서 기록하였다. 무정형 형태 A 및 형태 C 샘플의 화학적 이동은 실질적으로 서로 동일하지만 형태 B의 화학적 이동과는 상이하다 (도 7). 7 ppm 근처의 양성자의 위치는 형태 B의 스펙트럼에 대해 현저하게 상이하며, 형태 B의 경우 12.8 ppm 근처의 피크의 존재도 마찬가지로 상이하다 (즉, 형태 A 및 C에는 부재함).

[0489] 실시예 8

[0490] 분말 X선 회절 스펙트럼

[0491] 다형체 형태 B를 상기 기재된 파라미터를 사용하여 XRPD를 사용하여 분석하였다. 생성된 회절도를 도 1에 나타내었다. 형태 B에 대해 생성된 표로 만든 데이터를 하기 표 6에 나타내었다:

[0492] 표 6: 형태 B의 XRPD 회절도로부터의 표로 만든 데이터

D 값 (Å)	2θ	강도 (상대)	강도 (절대)	FWHM
18.382645	4.8032	55.17	3833	0.08
9.190754	9.6155	10.48	728	0.08
8.157735	10.8365	93.39	6489	0.06
6.471747	13.6717	49.51	3440	0.08
5.956605	14.8604	73.17	5084	0.04
5.524677	16.0296	11.07	769	0.06
5.281129	16.774	30.9	2147	0.06
5.172326	17.1295	9.19	639	0.06
5.080202	17.4425	17.69	1229	0.06
4.984581	17.7798	58	4030	0.04
4.722631	18.7747	18	1250	0.06
4.654062	19.0539	25.93	1802	0.04
4.552517	19.483	32.41	2252	0.06
4.445879	19.955	100	6948	0.06
4.144506	21.4226	19.68	1367	0.04
4.079254	21.7694	22.77	1582	0.06
3.90758	22.7383	9.77	679	0.04
3.867711	22.9759	28.61	1988	0.06
3.72577	23.8638	22.65	1573	0.06
3.6868	24.1198	25.68	1785	0.04
3.616616	24.5951	48.94	3401	0.06
3.512733	25.3344	7.74	538	0.06
3.394705	26.2307	28.77	1999	0.06
3.350985	26.5791	11.43	794	0.04
3.319773	26.8337	18.57	1290	0.06

[0493]

3.241092	27.4977	23.54	1635	0.08
3.142734	28.376	15.33	1065	0.06
3.055085	29.208	12.7	882	0.08
2.973274	30.0303	10.91	758	0.14
2.920812	30.5827	6.32	439	0.06
2.830324	31.5856	9.24	642	0.08
2.748258	32.5546	6.82	474	0.04
2.731945	32.7544	11.76	817	0.06
2.703955	33.1032	6.09	423	0.06
2.64826	33.8201	10.18	707	0.04
2.640271	33.9255	14.93	1037	0.06
2.60744	34.3659	16.09	1118	0.06
2.587021	34.6457	11.27	783	0.06
2.540227	35.3046	5.6	389	0.06
2.424055	37.0566	5.24	364	0.06
2.216436	40.6738	7.03	488	0.06
2.125602	42.4942	10.93	760	0.06
2.078432	43.5072	4.98	346	0.14
2.042561	44.3113	12.61	876	0.1
2.008764	45.0975	5.76	400	0.08
1.950189	46.5303	5.84	406	0.14

[0494]

[0495] 실시예 9

[0496] 제제 안정성 연구

[0497] 다형체 형태 B (API)를 4-주 안정성 연구를 위해 2종의 블렌드로 제제화하였다. 4종의 부형제를 하기 혼합물로 시험하였다:

[0498] 2원 혼합물 (16 mg)

[0499] 1. 11.43% API + 87.57% 무수 DCP + 1% 스테아르산마그네슘

[0500] 2. 11.03% API + 87.97% 무수 락토스 + 1% 스테아르산마그네슘

[0501] 3. 22.86% API + 76.14% 아비셀(Avicel) PH200 LM + 1% 스테아르산마그네슘

[0502] 4. 17.78% API + 80.22% 만니톨 200 SD + 1% 스테아르산마그네슘 + 1% 에어로실(Aerosil) 200

[0503] 2원 혼합물 (1 mg)

[0504] 1. 0.50% API + 97.50% 무수 DCP + 1% 스테아르산마그네슘 + 1% 에어로실 200

[0505] 2. 0.53% API + 97.47% 무수 락토스 + 1% 스테아르산마그네슘 + 1% 에어로실 200

[0506] 3. 1.18% API + 97.82% 아비셀 PH200 LM + 1% 스테아르산마그네슘

[0507] 4. 0.91% API + 97.09% 만니톨 200 SD + 1% 스테아르산마그네슘 + 1% 에어로실 200

[0508] 20℃ 및 60% 상대 습도 (RH)에서 수행된 연구 및 40℃ 및 75% RH에서 수행된 연구에 대한 외관 결과를 표 7에 제시한다. 초기 관련 물질 결과를 표 8에 나타내었다. 25℃ 및 60% RH에서 2주 후의 관련 물질 결과를 표 9에 제시하고, 25℃ 및 60% RH에서 4주 후의 관련 물질 결과를 표 10에 제시한다. 40℃ 및 75% RH에서 2주 후의 관

련 물질 결과를 표 11에 제시하고, 40℃ 및 75% RH에서 4주 후의 관련 물질 결과를 표 12에 제시한다. 16 mg 캡슐의 각 배치에 대한 함량 균일성을 표 13에 나타내었다. 1 mg 캡슐의 각 배치에 대한 함량 균일성을 표 14에 나타내었다.

[0509] 표 7.

	외관				
배치 상세 설명	초기	2주 25°C/60% RH	4주 25°C/60% RH	2주 40°C/75% RH	4주 40°C/75% RH
대조군	연황색 분말	연황색 분말	연황색 분말	연황색 분말과 함께 소량의 응집이 관찰됨	연황색 분말과 함께 소량의 응집이 관찰됨
2원 혼합물 (16 mg)					
1	연황색 분말	연황색 분말	연황색 분말	연황색 분말	연황색 분말
2	연황색 분말	연황색 분말	연황색 분말	연황색 분말과 함께 소량의 응집이 관찰됨	연황색 분말과 함께 소량의 응집이 관찰됨
3	연황색 분말	연황색 분말	연황색 분말	연황색 분말과 함께 소량의 응집이 관찰됨	연황색 분말과 함께 소량의 응집이 관찰됨
4	연황색 분말	연황색 분말	연황색 분말	연황색 분말과 함께 소량의 응집이 관찰됨	연황색 분말과 함께 소량의 응집이 관찰됨
2원 혼합물 (1 mg)					
1	회백색 분말	회백색 분말	회백색 분말	회백색 분말	회백색 분말
2	회백색 분말	회백색 분말	회백색 분말	회백색 분말	회백색 분말
3	회백색 분말	회백색 분말	회백색 분말	회백색 분말	회백색 분말
4	회백색 분말	회백색 분말	회백색 분말	회백색 분말	회백색 분말

[0510]

[0511] 표 8.

	관련 물질 (%면적) (보고 임계값 = 피크 ≥ 0.05%) 대략적 상대 체류 시간 (RRT)				총 관련 물질 (% 면적)
배치 번호	RRT~0.59	RRT~0.63	RRT~0.90	알보시딥 RRT~4.0	
대조군	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
2원 혼합물 (16 mg)					
1	<0.05	<0.05	<0.05	0.10	0.10
2	<0.05	<0.05	<0.05	0.12	0.12
3	<0.05	<0.05	<0.05	0.13	0.13
4	<0.05	<0.05	<0.05	0.13	0.13
2원 혼합물 (1 mg)					
1	<0.05	<0.05	<0.05	0.18	0.18
2	<0.05	0.07	<0.05	0.13	0.20
3	<0.05	<0.05	0.06	0.19	0.25
4	0.05	<0.05	0.05	0.18	0.27

[0512]

[0513] 표 9.

	관련 물질 (%면적) (보고 임계값 = 피크 ≥ 0.05%) 대략적 상대 체류 시간 (RRT)						총 관련 물질 (%면적)
배치 번호	RRT~ 0.43	RRT~ 0.47	RRT~ 0.59	RRT~ 0.63	RRT~ 0.90	알보시딥 RRT~4.0	
API							
대조군	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.05	0.05
2원 혼합물 (16 mg)							
1	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.14	0.14
2	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.14	0.14
3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.12	0.12
4	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.12	0.12
2원 혼합물 (1 mg)							
1	<0.05	<0.05	0.07	<0.05	0.10	2.33	2.50
2	0.15	0.32	0.08	0.06	0.08	1.23	1.92
3	<0.05	<0.05	0.11	<0.05	0.13	0.78	1.02
4	<0.05	0.07	0.08	<0.05	0.08	1.35	1.58

[0514]

[0515] 표 10.

	관련 물질 (%면적) (보고 임계값 = 피크 ≥ 0.05%) 대략적 상대 체류 시간 (RRT)						총 관련 물질 (%면적)
배치 번호	RRT~ 0.43	RRT~ 0.47	RRT~ 0.59	RRT~ 0.63	RRT~ 0.90	알보시딥 RRT~4.0	
API							
대조군	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.07	0.07
2원 혼합물 (16 mg)							
1	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.24	0.24
2	<0.05	0.07	<0.05	<0.05	<0.05	0.22	0.29
3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.19	0.19
4	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.21	0.21
2원 혼합물 (1 mg)							
1	<0.05	<0.05	0.08	<0.05	0.12	4.18	4.38
2	0.14	0.37	0.11	0.07	0.10	2.12	2.90
3	<0.05	0.07	0.12	<0.05	0.16	1.20	1.55
4	<0.05	<0.05	0.09	<0.05	0.10	2.32	2.51

[0516]

[0517] 표 11.

	관련 물질 (%면적) (보고 임계값 = 피크 ≥ 0.05%) 대략적 상대 체류 시간 (RRT)						총 관련 물질 (%면적)
배치 번호	RRT~ 0.43	RRT~ 0.47	RRT~ 0.59	RRT~ 0.90	RRT~ 2.06	알보시딥 RRT~4.0	
API							
대조군	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.12	0.12
2원 혼합물 (16 mg)							
1	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	2.57	2.57
2	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.72	0.72
3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.31	0.31
4	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	1.03	1.03
2원 혼합물 (1 mg)							
1	<0.05	<0.05	0.15	0.06	0.12	20.42	20.75
2	0.18	0.26	0.24	0.50	0.13	14.04	15.35
3	<0.05	<0.05	0.17	0.21	0.06	4.96	5.40
4	<0.05	0.06	0.31	0.50	0.30	24.72	25.88

[0518]

[0519] 표 12.

	관련 물질 (%면적) (보고 임계값 = 피크 ≥ 0.05%) 대략적 상대 체류 시간 (RRT)						총 관련 물질 (%면적)
배치 번호	RRT~ 0.43	RRT~ 0.47	RRT~ 0.59	RRT~ 0.90	RRT~ 2.06	알보시딥 RRT~ 4.0	
API							
대조군	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.21	0.21
2원 혼합물 (16 mg)							
1	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	3.73	3.73
2	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	1.15	1.15
3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.50	0.50
4	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	1.85	1.85
2원 혼합물 (1 mg)							
1	<0.05	<0.05	0.12	<0.05	0.22	24.43	24.77
2	0.19	0.25	0.27	0.33	0.27	18.84	20.15
3	<0.05	<0.05	0.20	0.19	0.13	7.36	7.87
4	<0.05	<0.05	0.33	0.34	0.68	35.51	36.85

[0520]

[0521] 표 13.

2원 혼합물 1 (16 mg)			2원 혼합물 2 (16 mg)			2원 혼합물 3 (16 mg)			2원 혼합물 4 (16 mg)		
반복	% 표시량		반복	% 표시량		반복	% 표시량		반복	% 표시량	
R1	97.3		R1	98.4		R1	87.4		R1	91.4	
R2	91.8		R2	99.3		R2	87.1		R2	89.2	
R3	94.9		R3	99.8		R3	88.5		R3	92.0	
R4	96.3		R4	99.1		R4	84.8		R4	94.5	
R5	94.3		R5	94.5		R5	85.9		R5	93.4	
R6	93.1		R6	95.3		R6	94.2		R6	89.7	
R7	90.6		R7	93.9		R7	87.5		R7	87.0	
R8	94.2		R8	98.3		R8	88.5		R8	89.2	
R9	95.1		R9	92.1		R9	87.0		R9	83.2	
R10	92.1		R10	89.1		R10	83.9		R10	83.5	
최소	90.6		최소	89.1		최소	83.9		최소	83.2	
최대	97.3		최대	99.8		최대	94.2		최대	94.5	
평균	**94.0**		**평균**	**96.0**		**평균**	**87.5**		**평균**	**89.3**	
Std. Dev.	2.1		Std. Dev.	3.6		Std. Dev.	2.8		Std. Dev.	3.8	
% RSD	2.2		% RSD	3.7		% RSD	3.2		% RSD	4.3	
AV ≤ 15.0	9.5	통과	AV ≤ 15.0	11.1	통과	AV ≤ 15.0	17.7	실패	AV ≤ 15.0	18.3	실패

[0522]

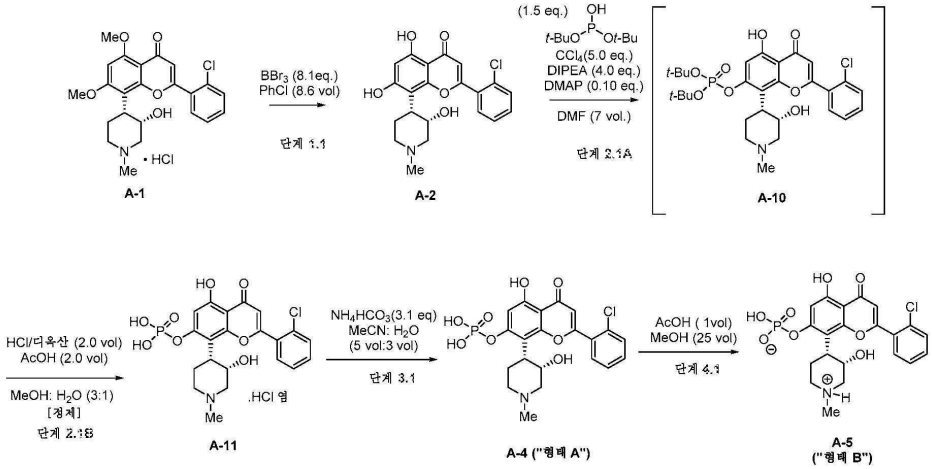
[0523] 표 14.

2원 혼합물 1 (1 mg)			2원 혼합물 2 (1 mg)			2원 혼합물 3 (1 mg)			2원 혼합물 4 (1 mg)		
반복	% 표시량		반복	% 표시량		반복	% 표시량		반복	% 표시량	
R1	94.3		R1	98.0		R1	97.1		R1	97.1	
R2	91.4		R2	97.7		R2	98.4		R2	98.4	
R3	100.0		R3	98.9		R3	100.7		R3	100.7	
R4	98.7		R4	97.6		R4	96.6		R4	96.6	
R5	90.3		R5	98.3		R5	98.4		R5	98.4	
R6	96.8		R6	98.0		R6	96.9		R6	96.9	
R7	99.7		R7	95.9		R7	96.9		R7	96.9	
R8	99.4		R8	99.9		R8	96.4		R8	96.4	
R9	97.7		R9	99.0		R9	97.5		R9	97.5	
R10	95.7		R10	97.9		R10	93.9		R10	93.9	
최소	90.3		최소	95.9		최소	93.9		최소	93.9	
최대	100.0		최대	99.9		최대	100.7		최대	100.7	
평균	**96.4**		**평균**	**98.1**		**평균**	**97.3**		**평균**	**97.3**	
Std. Dev.	3.4		Std. Dev.	1.1		Std. Dev.	1.7		Std. Dev.	1.7	
% RSD	3.6		% RSD	1.1		% RSD	1.8		% RSD	1.8	
AV ≤ 15.0	10.3	통과	AV ≤ 15.0	2.9	통과	AV ≤ 15.0	5.4	통과	AV ≤ 15.0	5.4	통과

[0524]

[0525] 실시예 10

[0526] 구조 (I)의 합성

[0527] 

[0528] 반응식 2.

[0529] 단계 1.1: 깨끗하고 건조한 3구 둥근 바닥 플라스크 (RBF) (3 L)에 실온에서 A-1 (90 g, 0.192 mol) 및 클로로벤젠 (774 ml)을 첨가하였다. 반응 플라스크에 BBr_3 (391.5 g)을 실온에서 천천히 첨가하였다. BBr_3 첨가의 완료 후, 반응 혼합물의 온도를 80-83℃로 천천히 상승시키고, 반응 혼합물을 동일한 온도에서 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물 온도를 100-103℃로 추가로 상승시키고, 반응 혼합물을 100-103℃에서 5시간 동안 유지하였다. 반응 진행을 TLC 및 HPLC에 의해 모니터링하였다. 반응이 완결된 후, 격렬한 교반을 유지하면서 실온에서 반응 혼합물로의 질소 버블링에 의해 HBr 및 메틸 브로마이드를 제거하였다. 반응 혼합물을 메탄올 (180ml)/물 (90ml)의 혼합물 (270 ml)에 이어서 메탄올 (180 ml)로 천천히 켄칭하였다. 용매를 상압 증류 하에 25-50℃에서 제거하여 12 부피 (vol)의 표적 반응물 부피에 도달하였다. 이어서 50-55℃에서 수산화나트륨 용액 (135 ml의 DM수 중에 용해된 48.8 g)을 사용하여 반응 혼합물 pH를 3.0 ± 1로 조정하였다. 다시, 용매를 50-100℃에서 상압 증류 하에 제거하여 12 부피의 표적 반응물 부피에 도달하였다. 이어서, 50℃에서 수산화나트륨 용액 (87 ml의 DM수 중에 용해된 8.5 g)을 사용하여 반응 혼합물의 pH를 pH 8.1 ± 0.2로 조정하고, 이어서 50℃에서 1시간 동안 일정하게 교반하면서 물을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 천천히 실온이 되도록 하고, 실온에서 3시간 동안 유지하였다. 생성된 고체를 여과하고, 메탄올 (315 ml)/물 (135 ml)의 혼합물 (3 x 450 ml)에 이어서 물 (5 x 450 ml)로 세척하였다. 고체를 진공 오븐에서 50-55℃에서 48시간 동안 건조시켜 A-2를 황색 고체 (70 g, 90%)로서 수득하였다. HPLC 순도: 99.72%.

[0530] 단계 2.1A: 깨끗하고 건조한 3구 RBF (3 L)에 질소 분위기 하에 실온에서 A-2 (35.0 g, 0.087 mol) 및 DMF (245 ml)를 첨가하였다. 이어서 DMAP (1.06 g, 0.0086 mol)에 이어서 CCl_4 (66.5 g 0.434mol)을 실온에서 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물에 디-3급 부틸 포스파이트 (25.5g, 0.131 mol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 질소 분위기 하에 24시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 HPLC로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 0-5℃로 냉각시키고, 0-5℃에서 30분 동안 DM 수 (1950 ml)를 천천히 첨가하여 켄칭하였다. 이어서 클로로포름 (1627.5 ml)을 반응 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 0-5℃에서 10분 동안 교반하였다. 유기층을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 조 온도를 45℃ 미만으로 유지하면서 용매를 감압 하에 제거하였다. 생성된 잔류물을 톨루엔 (4 x 175 ml)과 공증류시켰다. 잔류물을 고진공 하에 45분 동안 유지하여 A-10을 연황색 잔류물로서 수득하였다. (51.0 g, 98.5%). HPLC 순도: 91.48%.

[0531] 단계 2.1B: 깨끗하고 건조한 RBF (1 L)에 실온에서 A-10 (51.0 g, 0.0858 mol) 및 아세트산 (102 ml)을 첨가하였다. 이어서 1,4-디옥산 중 4N HCl 용액 (102 ml)을 25-30℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 25-30℃에서 40분 동안 교반하였다. 반응 진행을 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응이 완결된 후, 톨루엔 (2 x 510 ml)을 반응 혼합물에 교반 하에 첨가하고, 반응 혼합물을 5분 동안 유지하였다. 교반을 멈추고, 반응 혼합물 중 고체를 25-30℃에서 5분 동안 침강되도록 하였다. 용매를 경사분리하여 반고체를 수득하였다. 반고체를 톨루엔 (3 x 123 ml)과 공증류시켜 연황색 고체를 수득하였다. 생성된 연황색 고체를 깨끗한 RBF에 녹이고, 메탄올 (123 ml)을 첨가하고, 이어서 물 (41 ml)을 25-30℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 25-30℃에서 2시간 동안 교반하여 연황색 고체를 수득하였다. 생성된 고체를 여과하고, 10분 동안 진공 건조시켜 A-11을 연황색 고체 (36.5 g, 82%)로서 수득하였다. HPLC 순도: 97.03%. 이 물질을 직접 단계 3.1에 추가 건조 없이 사용하였다.

[0532] 단계 3.1: 깨끗하고 건조한 3구 500 ml RBF에 A-11 (34.0 g, 0.066 mol) 및 ACN (51 ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물에 중탄산암모늄 용액 (DM수 170 ml 중에 용해된 16.2 g)을 교반 하에 25-30℃에서 30분 동안 적가하였다. 다시, ACN (51 ml)을 25-30℃에서 30분 동안 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 10-15℃로 냉각시키고, 10-15℃에서 60분 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고, ACN (102 ml)으로 세척하였다. 고체를 진공 오븐에서 25-30℃에서 16시간 동안 건조시켜 A-4를 연황색 고체 (28.5 g, 90.10%)로서 수득하였다. HPLC 순도: 99.68%.

[0533] 단계 4.1: 깨끗하고 건조한 500-ml 3구 RBF에 실온에서 A-4 (7.5 g, 0.015 mol) 및 메탄올 (187.5 ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물에 질소 분위기 하에 50℃에서 아세트산 (7.5 ml, 1.0 vol)을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 2시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 진공 하에 건조시켜 5.0 g A-5 (66.5%)를 연황색 고체로서 수득하였다. HPLC 순도: 99.77%.

[0534] 여러 스크리닝을 수행하여 상기 기재된 단계 4.1 조건을 확인하였다. 제1 스크리닝에서, A-4를 표 15에 열거된 조건에 따라 산 (1.0 부피) 및 메탄올 (25 부피)로 처리하여 A-5를 연황색 고체로서 수득하였다.

[0535] 표 15.

산	간략한 절차	**A-4 (g) (HPLC 순도 (%); A-2 (%))**	**A-5 (g)**	**수율 (%)**	**HPLC 순도 (%)**	**A-2 (%)**
아세트산	상기 단계 4.1의 기재 참조.	7.5 (99.68; 0.08)	5.0	66.5	99.77	0.12
시트르산	세정 및 건조를 위해, 100-ml, 3구 RBF에 A-4 (1 g, 0.002 mol) 및 메탄올 (25 ml)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물에 시트르산 (1.0 g, 2.5 eq)을 50 °C에서, 질소 분위기 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 50 °C에서 1시간 동안, 질소 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 2시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 진공 하에 건조시켜 A-5를 연황색 고체로서 수득하였다.	1.0 (99.72; 0.09)	0.6	66.5	99.59	0.28
프로피온산	세정 및 건조를 위해, 100-ml, 3구 RBF에 A-4 (0.8 g, 0.001 mol) 및 메탄올 (20 ml)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물에 프로피온산 (0.8 ml)을 50 °C에서, 질소 분위기 하에 적가하였다. 반응 혼합물을 50 °C에서 1시간 동안, 질소 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 2시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고, 진공 하에 건조시켜 A-4를 연황색 고체로서 수득하였다.	0.8 (99.72; 0.09)	0.5	62.5	99.41	0.12

[0536]

[0537] 또 다른 스크리닝에서, A-4를 표 16에 열거된 조건에 따라 아세트산 (1 부피) 및 용매 (25 부피)로 처리하여 A-5를 연황색 고체로서 수득하였다.

[0538] 표 16.

용매	간략한 절차	A-4 (g)	A-5 (g)	수율 (%)	HPLC 순도 (%)	A-2 (%)
n-부탄올	세정 및 건조를 위해, 100-ml, 3구 RBF에 A-4 (2 g, 0.004 mol) 및 n-부탄올 (50 ml)을 실온에서 첨가하였다. 이어서, 아세트산 (2.0 ml)을 반응 혼합물에 50 °C에서, 질소 분위기 하에 천천히 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 50 °C에서 1시간 동안, 질소 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 2시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고, 진공 하에 건조시켜 A-5를 연황색 고체로서 수득하였다.	2.0	1.0	50	99.85	0.04
메틸 에틸 케톤		2.0	1.2	60	99.48	0.25
에탄올	세정 및 건조를 위해, 100-ml, 3구 RBF에 A-4 (2 g, 0.004 mol) 및 에탄올 (50 ml)을 실온에서 첨가하였다. 이어서, 아세트산 (2.0 ml)을 반응 혼합물에 50 °C에서, 질소 분위기 하에 천천히 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 50 °C에서 질소 분위기 하에 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 2시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고, 진공 하에 건조시켜 A-5를 연황색 고체로서 수득하였다.	2.0	1.4	70	99.88	0.03

[0539]

에탄올 (10 부피) 아세톤 (10 부피)	세정 및 건조를 위해, 100-ml, 3구 RBF에 A-4 (1 g, 0.002 mol), 에탄올 (10 ml) 및 아세톤 (10 ml)을 실온에서 첨가하였다. 이어서, 아세트산 (1.0 ml)을 반응 혼합물에 50 °C에서, 질소 분위기 하에 천천히 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 50 °C에서 질소 분위기 하에 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 2시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고, 진공 하에 건조시켜 A-5를 연황색 고체로서 수득하였다.	1.0	0.5	50	99.83	0.06

[0540]

[0541] 또 다른 스크리닝에서, A-4를 표 17에 열거된 조건에 따라 아세트산 (1 부피) 및 용매로 처리하여 A-5를 연황색 고체로서 수득하였다.

[0542] 표 17.

용매	간략한 절차	A-4 (g)	A-5 (g)	수율 (%)	HPLC 순도 (%)	A-2 (%)
에탄올 (15 부피) 에틸 아세테이트 (10 부피)	세정 및 건조를 위해, 100-ml, 3구 RBF에 A-4 (1.5 g, 0.003 mol), 에탄올 (22.5 ml) 및 에틸 아세테이트 (15 ml)을 실온에서, 질소 분위기 하에 첨가하였다. 이어서, 아세트산 (1.5 ml)을 50 °C에서 천천히 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 50 °C에서 질소 분위기 하에 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 2시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고, 진공 하에 건조시켜 A-5를 연황색 고체로서 수득하였다.	1.5	1.08	72	99.60	0.09
에탄올 (15 부피) *i*-Pr_2O (10 부피)		1.5	1.25	83	99.68	0.12
에탄올 (15 부피) 물 (1 부피)	세정 및 건조를 위해, 100-ml, 3구 RBF에 A-4 (1.5 g, 0.003 mol), 에탄올 (22.5 ml) 및 DM 수 (1.5 ml)을 실온에서 첨가하였다. 이어서, 아세트산 (1.5 ml)을 반응 혼합물에 50 °C에서 천천히 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 50 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 2시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고, 진공 하에 건조시켜 A-5를 연황색 고체로서 수득하였다.	1.5	1.1	73	99.60	0.09

[0543]

[0544] 또 다른 스크리닝에서, A-4를 표 18에 열거된 조건에 따라 아세트산 및 에탄올 (25 부피)로 처리하여 A-5를 연황색 고체로서 수득하였다.

[0545] 표 18.

아세트산	간략한 절차	A-4 (g)	A-5 (g)	수율 (%)	HPLC 순도 (%)	A-2 (%)
0.8 부피	세정 및 건조를 위해, 100-ml, 3구 RBF에 A-4 (1.5 g, 0.003 mol) 및 에탄올 (37.5 ml)을 실온에서, 질소 분위기 하에 첨가하였다. 이어서, 아세트산 (1.2 ml)을 50 °C에서 천천히 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 50 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 2시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고, 진공 하에 건조시켜 A-5를 연황색 고체로서 수득하였다.	1.5	1.15	76	99.70	0.12
0.6 부피	세정 및 건조를 위해, 100-ml, 3구 RBF에 A-4 (1.5 g, 0.003 mol) 및 에탄올 (37.5 ml)을 실온에서, 질소 분위기 하에 첨가하였다. 이어서, 아세트산 (0.9 ml)을 50 °C에서 천천히 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 50 °C에서, 질소 분위기 하에 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 2시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고, 진공 하에 건조시켜 A-5를 연황색 고체로서 수득하였다.	1.5	1.17	78	99.73	0.09

[0546]

0.4 부피	세정 및 건조를 위해, 100-ml, 3구 RBF에 A-4 (1.5 g, 0.003 mol) 및 에탄올 (37.5 ml)을 실온에서, 질소 분위기 하에 첨가하였다. 이어서, 아세트산 (0.6 ml)을 50 °C에서 천천히 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 50 °C에서, 질소 분위기 하에 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 2시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고, 진공 하에 건조시켜 A-5를 연황색 고체로서 수득하였다.	1.5	1.0	66	99.71	0.10

[0547]

[0548] 실시예 10에서 상기 언급된 조건을 사용하여 단계 4.1을 수행하는 것에 대한 대안으로서, 실시예 1의 단계 4에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 다형체 전환을 수행할 수 있다. 따라서, 또 다른 실험에서, 깨끗하고 건조한 100-ml 3구 RBF에 실온에서 A-4 (2.0 g, 0.004 mol), THF (29 ml) 및 DM 수 (1.7 ml)를 첨가하였다. 이어서, 말레산 (0.44 g)을 실온에서 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고 진공 건조시켰다. 습윤 고체를 실온에서 에탄올 (12 ml) 중에 용해시키고, 24시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고, 에탄올 (2.5 ml)로 세척하고, 진공 건조시켜 A-5 (1.5g, 60%)를 연황색 고체로서 수득하였다. HPLC 순도: 99.91%.

[0549] 실시예 11

[0550] 제제 안정성 연구

[0551] 다양한 단계 2.1B 반응 조건을 사용하여 수득된 다형체 형태 B를 4-주 안정성 연구에 적용하였다. 안정성 연구의 결과를 표 19에 나타내었다. 참조 표준물은 실시예 1에 기재된 합성 절차를 사용하여 수득된 샘플이다.

[0552] 표 19.

[0553]

연구 No.	단계 2.1B 반응 조건	40 °C ± 2 °C, 75 ± 5% RH, 밀봉된 바이알에서의 안정성, A-5 (%)/A-2 (%)의 HPLC 순도				
		초기	3일 ± 1일	7일 ±1일	14일 ± 1일	28일 ± 1일
1	1,4-디옥산 중 4N HCl	99.89/0.03	98.83/0.94	98.37/1.37	97.58/2.14	96.73/2.95
2	EtOAc 중 10% HCl	99.69/0.16	99.52/0.32	99.31/0.51	98.96/0.81	98.40/1.34
3	IPA 중 진한 HCl	99.65/0.19	99.09/0.72	98.52/1.24	97.76/1.96	96.67/2.95
4	메탄올 중 아세트산	99.77/0.09	99.64/0.23	99.42/0.40	99.24/0.58	
참조 표준물	N/A	99.90/0.03	99.91/0.06	99.81/0.13	99.70/0.24	99.41/0.53

[0554] 반응식 2에 기재된 단계 2.1B 반응 조건을 사용하여 수득된 다형체 형태 B를 4-주 안정성 연구에 적용하여 A-5의 안정성에 대한 상이한 패킹 조건의 효과를 시험하였다. 패킹 조건 1 하에, 다형체 형태 B를, 고무 마개로 막고 플립-오프 알루미늄 캡으로 밀봉된 호박색 병에 패킹하였다. 패킹 조건 2 하에, 다형체 형태 B를, 꼬아서 묶은 저밀도 폴리에틸렌 백 (LDPE)에 패킹하였다. 이어서 LDPE 백을 하나의 실리카 겔 백과 함께 흑색 LDPE 백에 삽입하고, 흑색 LDPE 백을 질소 분위기 하에 가열 밀봉하였다. 이어서 흑색 LDPE 백을 하나의 실리카 겔 백과 함께 삼중-적층된 알루미늄 백에 삽입하고, 알루미늄 백을 질소 분위기 하에 가열 밀봉하였다. 다형체 형태 B를 함유하는 삼중-라미네이팅된 알루미늄 백을 고밀도 폴리에틸렌 용기에서 유지하였다. 안정성 연구의 결과를 표 20에 나타내었다.

[0555] 표 20.

[0556]

패킹 조건	40 °C ± 2 °C, 75 ± 5% RH, 밀봉된 바이알에서의 안정성, A-5 (%)/A-2 (%)의 HPLC 순도				
	초기	3일 ± 1일	7일 ±1일	14일 ± 1일	28일 ± 1일
1	99.77/0.09	99.64/0.23	99.42/0.40	99.24/0.58	98.59/1.23
2	99.77/0.09	99.68/0.18	99.50/0.30	99.23/0.59	99.10/0.74

[0557] 실시예 12

[0558] 제제 안정성 연구

[0559] 실시예 10에 기재된 다양한 단계 4.1 반응 조건을 사용하여 수득된 다형체 형태 B를 4-주 안정성 연구에 적용하였다. 안정성 연구의 결과를 표 21에 나타내었다.

[0560] 표 21.

조건		40 °C ± 2 °C, 75 ± 5% RH, 밀봉된 바이알에서의 안정성, A-5 (%)/A-2 (%)의 HPLC 순도			
	초기	7일 ±1일	14일 ± 1일	21일 ± 1일	28일 ± 1일
시트르산	99.2/0.6	96.6/3.06	93.12/6.08	91.3/8.0	89.7/9.6
프로피온산	99.6/0.21	99.0/0.87	98.4/1.38	97.8/1.94	97.5/2.2
n-부탄올	99.8/0.1	99.1/0.47	98.9/0.82	98.6/1.2	98.1/1.6
에탄올	99.7/0.14	99.1/0.81	98.3/1.3	98.1/1.7	97.4/2.2
에탄올 + 아세톤	99.7/0.14	98.6/1.2	97.9/1.8	97.3/2.3	96.9/2.8
A-11 (단계 3.1 또는 4.1에 적용되지 않음)	97.0/1.02	91.3/6.6	84.12/13.7	78.5/19.0	75.0/22.2
에탄올 (15 부피) 에틸 아세테이트 (10 부피)	99.5/0.17	98.7/0.92	97.9/1.6	97.6/2.0	96.9/2.6
에탄올 (15 부피) 물 (1 부피)	99.8/0.04	99.6/0.25	99.3/0.41	99.2/0.58	99.1/0.73
에탄올: AcOH (0.8 부피)	99.7/0.14	99.3/0.46	99.0/0.68	98.6/0.98	98.6/1.1
에탄올: AcOH (0.6 부피)	99.7/0.11	99.1/0.6	98.5/0.99	98.3/1.3	98.1/1.7
에탄올: AcOH (0.4 부피)	99.7/0.14	99.3/0.51	98.5/1.1	98.3/1.4	98.0/1.7
말레산	99.9/0.04	99.8/0.07	99.6/0.11	99.7/0.17	99.7/0.18
에탄올 (15 부피) 디이소프로필 에테르 (10 부피)	98.9/0.71	97.6/1.86	98.3/1.5		
A-4 (단계 4.1에 적용되지 않음)	99.2/0.44	98.6/0.88	97.5/2.2		

[0561]

[0562] 실시예 13

[0563] 부형제 상용성 연구

[0564] 95% 부형제 및 5% 구조 (I)의 화합물 (20:1 부형제:구조 (I)의 화합물 비와 등가임)의 2원 혼합물의 상용성을 연구하였다. 하기 부형제는 부형제 상용성 연구의 일부를 형성하였다:

카테고리		제품 명칭
충전제	D-만니톨	피어리톨(PEARITOL) 50C
	무수 락토스	슈퍼탭(SuperTab)22AN
	미세결정질 셀룰로스	아비셀PH112
	옥수수 전분	옥수수 전분 (JP)
	무수 이염기성 인산칼슘	무수 이염기성 인산칼슘
붕해제	크로스카르멜로스 소듐	Ac-Di-Sol SD-711
	부분적으로 예비젤라틴화된 전분	스타치(Starch)1500G
	크로스포비돈	콜리돈(Kollidon)CL
	저치환된 히드록실-프로필셀룰로스	L-HPC(LH-21)
	카르멜로스 칼슘	ECG505
윤활제	스테아르산마그네슘	리가메드(LIGAMED) MF-2-V
	소듐 스테아릴 푸마레이트	PRUV
	활석	탈크(Talc) MS-P
유동화제	이산화규소	에어로실 200
기타	푸마르산	푸마르산 NF
	숙신산	숙신산 크리스트 엠프로브 에센셜(cryst EMPROVE ESSENTIAL) NF JPE ACS

[0565]

[0566] 샘플을 50℃ 및 85% RH에서, 및 60℃에서 2- 및 4-주 시점에서 관련 물질 (총 불순물, HPLC에 의함)에 대해 시험하였다. 무수 락토스, 옥수수 전분, 부분적으로 예비젤라틴화된 전분, 저치환된 히드록실 프로필 셀룰로스, 카르멜로스 칼슘 및 스테아르산마그네슘은 구조 (I)의 화합물과의 상용성을 입증하였다. 부형제 상용성 연구의 결과는 표 22A-22P에 기재되어 있다.

[0567] 표 22A.

충전제	피어리톨 50C						
	초기	60℃		50℃85%		광안정성	
		2W	4W	2W	4W	60 Lux	120 Lux
RRT	%면적	%면적	%면적	%면적	%면적	%면적	%면적
0.4-0.45	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.48-0.51	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.57-0.59	N.D.	0.05	0.05	0.07	0.15	<0.05	<0.05
0.87-0.89	N.D.	N.D.	N.D.	<0.05	0.07	<0.05	<0.05
1.00	99.64	94.79	93.91	87.82	66.13	99.41	99.02
1.35-1.37	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
2.19-2.25	N.D.	0.13	0.18	0.14	0.64	N.D.	N.D.
3.36-3.45	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
3.67-3.72(3.77-3.79)알보시딥	0.36	5.03	5.85	11.94	33.01	0.55	0.92
총 불순물	0.36	5.21	6.08	12.15	33.87	0.55	0.92
△불순물		4.85	5.72	11.79	33.51	0.19	0.56

[0568]

[0569] 표 22B.

충전제	슈퍼텝22AN						
	초기	60℃		50℃85%		광안정성	
		2W	4W	2W	4W	60 Lux	120 Lux
RRT	%면적	%면적	%면적	%면적	%면적	%면적	%면적
0.4-0.45	N.D.	0.09	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.	N.D.
0.48-0.51	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.57-0.59	N.D.	0.09	0.09	0.10	0.15	<0.05	<0.05
0.87-0.89	N.D.	0.07	0.05	0.05	0.05	<0.05	<0.05
1.00	99.64	96.90	96.85	89.04	80.08	99.70	99.49
1.35-1.37	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
2.19-2.25	N.D.	0.09	0.14	0.23	0.65	N.D.	N.D.
3.36-3.45	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.
3.67-3.72(3.77-3.79)알보시딥	0.36	2.76	2.88	10.55	19.04	0.25	0.45
총 불순물	0.36	3.10	3.16	10.93	19.89	0.25	0.45
△불순물		2.74	2.80	10.57	19.53	-0.11	0.09

[0570]

[0571] 표 22C.

충전제	아비셀PH112						
	초기	60℃		50℃85%		광안정성	
		2W	4W	2W	4W	60 Lux	120 Lux
RRT	%면적	%면적	%면적	%면적	%면적	%면적	%면적
0.4-0.45	N.D.	0.06	N.D.	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.
0.48-0.51	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.57-0.59	N.D.	0.17	0.16	0.13	0.16	<0.05	<0.05
0.87-0.89	N.D.	0.13	0.09	0.05	<0.05	0.05	0.08
1.00	99.74	96.17	96.17	84.69	77.55	99.58	99.34
1.35-1.37	N.D.	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
2.19-2.25	N.D.	0.23	0.29	0.29	0.49	N.D.	N.D.
3.36-3.45	N.D.	N.D.	<0.05	<0.05	0.05	N.D.	N.D.
3.67-3.72(3.77-3.79)알보시딥	0.26	3.21	3.22	14.82	21.69	0.33	0.53
총 불순물	0.26	3.80	3.76	15.29	22.39	0.38	0.61
△불순물		3.54	3.50	15.03	22.13	0.12	0.35

[0572]

[0573] 표 22D.

충전제	옥수수 전분(JP)						
	초기	60℃		50℃85%		광안정성	
		2W	4W	2W	4W	60 Lux	120 Lux
RRT	%면적	%면적	%면적	%면적	%면적	%면적	%면적
0.4-0.45	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.	N.D.	<0.05	N.D.
0.48-0.51	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.57-0.59	N.D.	0.12	0.12	0.07	0.09	<0.05	<0.05
0.87-0.89	N.D.	0.09	0.07	<0.05	<0.05	<0.05	0.05
1.00	99.64	96.60	96.43	93.74	90.03	99.62	99.46
1.35-1.37	N.D.	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
2.19-2.25	N.D.	0.21	0.28	0.16	0.32	N.D.	N.D.
3.36-3.45	N.D.	<0.05	<0.05	N.D.	0.06	N.D.	N.D.
3.67-3.72(3.77-3.79)알보시딥	0.36	2.93	3.05	5.99	9.47	0.30	0.46
총 불순물	0.36	3.35	3.52	6.22	9.94	0.30	0.51
△불순물		2.99	3.16	5.86	9.58	-0.06	0.15

[0574]

[0575] 표 22E.

충전제	무수 이염기성 인산칼슘						
	초기	60℃		50℃85%		광안정성	
		2W	4W	2W	4W	60 Lux	120 Lux
RRT	%면적	%면적	%면적	%면적	%면적	%면적	%면적
0.4-0.45	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.48-0.51	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.57-0.59	N.D.	<0.05	<0.05	<0.05	0.06	N.D.	N.D.
0.87-0.89	N.D.	N.D.	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.	N.D.
1.00	99.85	97.45	97.32	83.48	79.63	99.54	99.25
1.35-1.37	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
2.19-2.25	N.D.	0.08	0.12	0.18	0.35	N.D.	N.D.
3.36-3.45	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.
3.67-3.72(3.77-3.79)알보시딥	0.15	2.43	2.52	16.27	19.93	0.46	0.75
총 불순물	0.15	2.51	2.64	16.45	20.34	0.46	0.75
△불순물		2.36	2.49	16.30	20.19	0.31	0.60

[0576]

[0577] 표 22F.

붕해제	Ac-Di-Sol						
	초기	60℃		50℃85%		광안정성	
		2W	4W	2W	4W	60Lux	120Lux
RRT	%면적	%면적	%면적	%면적	%면적	%면적	%면적
0.26-0.27	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.38-0.41	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.4-0.45	N.D.	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.48-0.51	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.57-0.59	N.D.	0.10	0.09	0.06	0.08	<0.05	<0.05
0.59	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.72	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.87-0.89	N.D.	0.07	0.05	N.D.	N.D.	0.05	0.07
1.00	99.90	98.29	98.16	87.67	78.62	99.79	99.70
1.35-1.37	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
2.19-2.25	N.D.	0.12	0.17	0.11	0.28	N.D.	N.D.
2.37-2.39	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
3.36-3.45	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.
3.67-3.72(3.77-3.79)알보시딥	0.10	1.39	1.51	12.17	20.98	0.13	0.20
4.75-4.91	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
총 불순물	0.10	1.68	1.82	12.34	21.34	0.18	0.27
△불순물		1.58	1.72	12.24	21.24	0.08	0.17

[0578]

[0579] 표 22G.

붕해제	스타치1500G						
	초기	60℃		50℃85%		광안정성	
		2W	4W	2W	4W	60 Lux	120 Lux
RRT	%면적	%면적	%면적	%면적	%면적	%면적	%면적
0.26-0.27	N.D.	0.09	0.08	0.09	0.09	0.07	0.06
0.38-0.41	N.D.	N.D.	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.	N.D.
0.4-0.45	N.D.	<0.05	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.	N.D.
0.48-0.51	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.57-0.59	N.D.	<0.05	0.05	0.05	0.09	N.D.	N.D.
0.59	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.72	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.87-0.89	N.D.	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	N.D.	<0.05
1.00	99.64	98.59	98.54	94.86	90.67	99.73	99.63
1.35-1.37	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.
2.19-2.25	N.D.	0.06	0.11	0.19	0.47	N.D.	N.D.
2.37-2.39	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
3.36-3.45	N.D.	N.D.	N.D.	<0.05	0.11	N.D.	N.D.
3.67-3.72(3.77-3.79)알보시딥	0.36	1.15	1.21	4.71	8.50	0.20	0.29
4.75-4.91	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
총 불순물	0.36	1.30	1.45	5.04	9.26	0.27	0.35
△불순물		0.94	1.09	4.68	8.90	-0.09	-0.01

[0580]

[0581] 표 22H.

붕해제	콜리돈CL						
	초기	60℃		50℃85%		광안정성	
		2W	4W	2W	4W	60 Lux	120 Lux
RRT	%면적	%면적	%면적	%면적	%면적	%면적	%면적
0.26-0.27	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.38-0.41	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.4-0.45	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.
0.48-0.51	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.57-0.59	N.D.	0.19	0.33	0.10	0.21	N.D.	<0.05
0.59	N.D.	N.D.	N.D.	0.28	0.14	N.D.	N.D.
0.72	N.D.	N.D.	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.	N.D.
0.87-0.89	N.D.	0.07	0.18	0.07	0.08	<0.05	0.07
1.00	99.62	96.41	98.26	78.75	59.59	99.66	99.48
1.35-1.37	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
2.19-2.25	N.D.	0.20	0.09	0.27	0.70	N.D.	N.D.
2.37-2.39	N.D.	N.D.	N.D.	0.11	0.23	N.D.	N.D.
3.36-3.45	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.	0.06	N.D.	N.D.
3.67-3.72(3.77-3.79)알보시딥	0.38	2.71	1.14	18.88	38.97	0.30	0.41
4.75-4.91	N.D.	0.38	N.D.	1.50	N.D.	N.D.	N.D.
총 불순물	0.38	3.55	1.74	21.21	40.39	0.30	0.48
△불순물		3.17	1.36	20.83	40.01	-0.08	0.10

[0582]

[0583] 표 22I.

붕해제	L-HPC(LH-21)						
	초기	60℃		50℃85%		광안정성	
		2W	4W	2W	4W	60 Lux	120 Lux
RRT	%면적	%면적	%면적	%면적	%면적	%면적	%면적
0.26-0.27	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.38-0.41	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.4-0.45	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.
0.48-0.51	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.57-0.59	N.D.	0.09	0.09	0.06	0.08	N.D.	<0.05
0.59	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.72	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.87-0.89	N.D.	0.06	0.05	<0.05	<0.05	0.05	0.07
1.00	99.63	97.29	97.20	94.21	91.11	99.67	99.47
1.35-1.37	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
2.19-2.25	N.D.	0.19	0.24	0.17	0.31	N.D.	N.D.
2.37-2.39	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
3.36-3.45	N.D.	N.D.	<0.05	<0.05	0.07	N.D.	N.D.
3.67-3.72(3.77-3.79)알보시딥	0.37	2.31	2.40	5.50	8.37	0.28	0.43
4.75-4.91	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
총 불순물	0.37	2.65	2.78	5.73	8.83	0.33	0.50
△불순물		2.28	2.41	5.36	8.46	-0.04	0.13

[0584]

[0585] 표 22J.

붕해제	ECG505						
	초기	60℃		50℃85%		광안정성	
		2W	4W	2W	4W	60 Lux	120 Lux
RRT	%면적	%면적	%면적	%면적	%면적	%면적	%면적
0.26-0.27	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.38-0.41	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.4-0.45	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.48-0.51	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.57-0.59	N.D.	0.07	0.07	0.05	0.07	N.D.	<0.05
0.59	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.72	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.87-0.89	N.D.	0.07	0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
1.00	99.72	98.81	98.75	96.51	94.81	99.81	99.72
1.35-1.37	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
2.19-2.25	N.D.	0.05	0.09	0.08	0.18	N.D.	N.D.
2.37-2.39	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
3.36-3.45	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.
3.67-3.72(3.77-3.79)알보시딥	0.28	1.00	1.04	3.33	4.89	0.17	0.22
4.75-4.91	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
총 불순물	0.28	1.19	1.25	3.46	5.14	0.17	0.22
△불순물		0.91	0.97	3.18	4.86	-0.11	-0.06

[0586]

[0587] 표 22K.

윤활제	리가메드 MF-2-V						
	초기	60℃		50℃85%		광안정성	
		2W	4W	2W	4W	60 Lux	120 Lux
RRT	%면적	%면적	%면적	%면적	%면적	%면적	%면적
0.4-0.45	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.	<0.05	<0.05	N.D.
0.48-0.51	N.D.	N.D.	<0.05	<0.05	0.05	<0.05	N.D.
0.57-0.59	N.D.	0.08	0.13	0.10	0.25	0.08	<0.05
0.59	N.D.	N.D.	N.D.	0.09	N.D.	N.D.	N.D.
0.68	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.76-0.77	N.D.	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.87-0.89	N.D.	0.17	0.10	0.17	0.16	N.D.	<0.05
1.00	99.88	97.61	97.55	88.71	68.97	99.74	99.77
1.17-1.18	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
1.35-1.37	N.D.	N.D.	<0.05	0.17	0.36	<0.05	N.D.
2.19-2.25	N.D.	0.09	0.13	1.00	3.24	N.D.	N.D.
3.36-3.45	N.D.	N.D.	N.D.	0.14	0.66	N.D.	N.D.
3.67-3.72(3.77-3.79)알보시딥	0.12	2.03	2.03	9.59	26.29	0.10	0.17
4.75-4.91	N.D.	N.D.	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.	N.D.
총 불순물	0.12	2.37	2.39	11.26	31.01	0.18	0.17
△불순물		2.25	2.27	11.14	30.89	0.06	0.05

[0588]

[0589] 표 22L.

윤활제	PRUV						
	초기	60℃		50℃85%		광안정성	
		2W	4W	2W	4W	60 Lux	120 Lux
RRT	%면적	%면적	%면적	%면적	%면적	%면적	%면적
0.4-0.45	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.48-0.51	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.
0.57-0.59	N.D.	<0.05	0.10	<0.05	0.70	0.17	<0.05
0.59	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.68	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.76-0.77	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.87-0.89	N.D.	N.D.	N.D.	<0.05	0.20	<0.05	N.D.
1.00	99.89	99.54	97.78	98.00	7.62	99.63	99.81
1.17-1.18	N.D.	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.	<0.05	N.D.
1.35-1.37	N.D.	N.D.	<0.05	N.D.	0.10	<0.05	N.D.
2.19-2.25	N.D.	N.D.	0.11	0.10	5.01	N.D.	N.D.
3.36-3.45	N.D.	N.D.	N.D.	<0.05	0.57	N.D.	N.D.
3.67-3.72(3.77-3.79)알보시딥	0.11	0.43	1.97	1.80	85.74	0.11	0.16
4.75-4.91	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
총 불순물	0.11	0.43	2.18	1.90	92.32	0.28	0.16
△불순물		0.32	2.07	1.79	92.21	0.17	0.05

[0590]

[0591] 표 22M.

윤활제	탈크 MS-P						
	초기	60℃		50℃85%		광안정성	
		2W	4W	2W	4W	60 Lux	120 Lux
RRT	%면적	%면적	%면적	%면적	%면적	%면적	%면적
0.4-0.45	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.48-0.51	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.57-0.59	N.D.	N.D.	0.05	0.19	0.05	N.D.	N.D.
0.59	N.D.	N.D.	N.D.	0.08	N.D.	N.D.	N.D.
0.68	N.D.	N.D.	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.	N.D.
0.76-0.77	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.87-0.89	N.D.	<0.05	<0.05	0.24	<0.05	N.D.	N.D.
1.00	99.74	99.71	99.04	79.22	96.62	99.90	99.84
1.17-1.18	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
1.35-1.37	N.D.	N.D.	N.D.	0.06	<0.05	N.D.	N.D.
2.19-2.25	N.D.	N.D.	0.10	0.70	0.21	N.D.	N.D.
3.36-3.45	N.D.	N.D.	N.D.	0.05	0.05	N.D.	N.D.
3.67-3.72(3.77-3.79)알보시딥	0.26	0.24	0.77	19.44	3.02	0.10	0.26
4.75-4.91	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
총 불순물	0.26	0.24	0.92	20.76	3.33	0.10	0.26
△불순물		-0.02	0.66	20.50	3.07	-0.16	0.00

[0592]

[0593] 표 22N.

유동화제	에어로실 200						
	초기	60℃		50℃85%		광안정성	
		2W	4W	2W	4W	60 Lux	120 Lux
RRT	%면적	%면적	%면적	%면적	%면적	%면적	%면적
0.4-0.45	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.57-0.59	N.D.	N.D.	N.D.	0.12	0.14	N.D.	N.D.
0.87-0.89	N.D.	N.D.	0.05	<0.05	0.05	<0.05	N.D.
1.00	99.69	99.46	99.45	84.21	77.22	99.80	99.77
2.19-2.25	N.D.	N.D.	<0.05	0.17	0.32	N.D.	N.D.
3.67-3.72(3.77-3.79)알보시딥	0.31	0.52	0.47	15.46	22.27	0.17	0.23
총 불순물	0.31	0.52	0.52	15.75	22.78	0.17	0.23
△불순물		0.21	0.21	15.44	22.47	-0.14	-0.08

[0594]

[0595] 표 220.

기타	푸마르산						
	초기	60℃		50℃85%		광안정성	
		2W	4W	2W	4W	60 Lux	120 Lux
RRT	%면적	%면적	%면적	%면적	%면적	%면적	%면적
0.38-0.41	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.4-0.45	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	61.79	N.D.	N.D.
0.48-0.51	N.D.	0.06	0.07	<0.05	<0.05	N.D.	<0.05
0.57-0.59	N.D.	0.07	0.08	0.05	0.07	N.D.	<0.05
0.72	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.76-0.77	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.87-0.89	N.D.	0.05	0.05	<0.05	<0.05	N.D.	<0.05
1.00	99.50	98.57	98.61	96.65	34.52	99.71	99.35
1.28	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
1.35-1.37	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.
2.08	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
2.19-2.25	N.D.	<0.05	0.06	0.11	0.20	N.D.	N.D.
2.37-2.39	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
2.49	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
3.16	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
3.36-3.45	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.
3.59	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
3.62-3.71	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
3.67-3.72(3.77-3.79)알보시딥	0.50	1.22	1.14	3.13	3.31	0.29	0.57
3.89	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
4.27	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
4.51	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
4.61	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
4.70	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
4.75-4.91	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
5.03	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
5.14	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
5.32	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
5.58	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
6.05	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
6.13	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
6.34	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
6.46	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
6.54	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
7.05	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
7.09	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
총 불순물	0.50	1.40	1.40	3.29	65.37	0.29	0.57
△불순물		0.90	0.90	2.79	64.87	-0.21	0.07

[0596]

[0597] 표 22P.

기타	숙신산						
	초기	60℃		50℃85%		광안정성	
		2W	4W	2W	4W	60 Lux	120 Lux
RRT	%면적	%면적	%면적	%면적	%면적	%면적	%면적
0.38-0.41	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.4-0.45	N.D.	0.22	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.	N.D.
0.48-0.51	N.D.	<0.05	N.D.	0.15	0.09	N.D.	N.D.
0.57-0.59	N.D.	0.28	0.21	2.31	2.34	<0.05	<0.05
0.72	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.76-0.77	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.87-0.89	N.D.	0.09	N.D.	0.78	0.26	<0.05	<0.05
1.00	99.50	93.38	93.23	26.27	0.41	99.53	99.16
1.28	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
1.35-1.37	N.D.	N.D.	N.D.	0.06	N.D.	N.D.	N.D.
2.08	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
2.19-2.25	N.D.	0.24	0.36	2.87	4.49	N.D.	N.D.
2.37-2.39	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
2.49	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
3.16	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
3.36-3.45	N.D.	N.D.	<0.05	0.08	0.20	N.D.	N.D.
3.59	N.D.	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
3.62-3.71	N.D.	0.19	0.19	1.05	0.36	N.D.	N.D.
3.67-3.72(3.77-3.79)알보시딥	0.50	5.55	5.96	66.40	91.85	0.42	0.75
3.89	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
4.27	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
4.51	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
4.61	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
4.70	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
4.75-4.91	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
5.03	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
5.14	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
5.32	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
5.58	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
6.05	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
6.13	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
6.34	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
6.46	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
6.54	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
7.05	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
7.09	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
총 불순물	0.50	6.57	6.72	73.70	99.59	0.42	0.75
△불순물		6.07	6.22	73.20	99.09	-0.08	0.25

[0598]

[0599] 샘플을 또한 용해에 대해 시험하였다. 6개의 캡슐을 표 23에 요약된 파라미터에 따라 용해에 대해 시험하였다. 각각의 캡슐을 용해 시험 전에 칭량하였다. 명시된 양의 용해 매질을 분석 하에 캡슐 농도에 따라 각각의 용기로 옮겼다. 용해 매질을 용해조에서 37℃ ± 0.5℃로 평형화되도록 하였다. 용해 매질의 온도를 각각의 용기에 대해 용해 시험의 시작 및 종료 시에 체크하였다. 각각의 샘플링 포인트에서, 용액을 HPLC 바이알로 직접 옮겼다.

[0600] 표 23. 용해 조건

장치	USP 장치 II (패들)
패들 속도	50 ± 2 rpm
온도	37°C ± 0.5°C
필터	45 μm 폴리에틸렌 (Distek) 인라인 필터 또는
	GF-D 필터
용해 매질	USP pH 6.8 포스페이트 완충제
용기 부피	900 ml
샘플 시간	5, 10, 15, 30, 45 및 60분
인피니티(Infinity) 시간	15분 (75분 샘플링 포인트)
샘플링 방법 -1	**자동**
인피니티 스핀 속도	자동 (200 rpm)
샘플 부피	1.5 ml (오토샘플러)
사전 샘플 세정	10.0 ml
재순환 매질	No
샘플링 방법 - 2	**수동**
인피니티 스핀 속도	200 rpm
샘플링 부피	10 ml
전달 부피	주입을 위한 HPLC 바이알로 1.5 ml

[0601]

[0602] 하기 계산을 사용하여 샘플 농도, 방출된 양 및 방출된 퍼센트를 각각 계산하였다. P811은 구조 (I)의 화합물에 상응한다.

[0603] $$k = \frac{A_{sam} \times W_{std} \times P}{A_{std} \times D_{std}}$$

[0604] 여기서

[0605] k = P811 농도 (mg/ml)

[0606] Astd = 표준 크로마토그램에서의 P811 피크의 평균 면적

[0607] Wstd = 참조 표준물의 중량 (mg)

[0608] P = 참조 표준물의 순도 (십진법으로 나타냄)

[0609] Asam = 샘플 크로마토그램에서의 P811 피크의 면적

[0610] Dstd = 표준물 희석 (ml)

[0611] $$A_n = k[M-(n-1)(T)] + \sum_{i=1}^{n-1} C_i T$$

[0612] 여기서

[0613] An = 1회차부터 n회차까지 전달된 용해된 P811의 누적량 (mg)

[0614] k = 현재 전달에 대해 측정된 P811 농도

[0615] M = 초기 매질 부피 (ml), 즉 900 ml

[0616] n = 용해 전달 지수, 1회차 전달 (5분)에 대해 n=1, 2회차 전달 (10분)에 대해 n=2, 3회차 전달 (15분)에 대해 n=3, 4회차 전달 (30분)에 대해 n=4, 5회차 전달 (45분)에 대해 n=5, 6회차 전달 (60분)에 대해 n=6, 7회차 전달 (75분)에 대해 n=7.

[0617] T = 제거된 샘플의 부피 (ml), 즉 10.0 ml

[0618] C_i= i회차 용해 전달에 대한 농도 (mg/ml)

[0619] 예를 들어:

[0620] 샘플링 포인트 1에서: $A_1 = kM$

[0621] 샘플링 포인트 2에서: $A_2 = k[M - T] + C_1T$

[0622] 샘플링 포인트 3에서: $A_3 = k[M - 2(T)] + C_1T + C_2T$

[0623] $$\% \text{ 방출} = \frac{A_n}{LC} \times 100$$

[0624] 여기서

[0625] An = 1회차부터 n회차까지 전달된 용해된 P811의 누적량 (mg)

[0626] LC = 표시량 (16 mg, 4 mg 및 1 mg)

[0627] 용해 시험의 결과를 도 9a-9d에 나타내었다.

[0628] 실시예 14

[0629] 구조 (I)의 화합물의 제제 및 그의 안정성

[0630] 구조 (I)의 화합물의 하기 혼합물을 1-mg 농도 캡슐로 제제화하였으며, 여기서 백분율은 중량/중량 기준으로 계산된다:

[0631]

제제 No.	401-01	401-02	401-03	401-04	401-05
구조 (I)의 화합물	0.60%	0.60%	0.60%	0.60%	0.60%
무수 락토스	97.40%	98.40%	99.40%		
옥수수 전분				98.40%	99.40%
경질 무수 규산	1%				
스테아르산마그네슘	1%	1%		1%	

[0632] 구조 (I)의 화합물의 하기 혼합물을 4-mg 농도 캡슐로 제제화하였으며, 여기서 백분율은 중량/중량 기준으로 계산된다:

[0633]

제제 No.	402
구조 (I)의 화합물	2.47%
무수 락토스	95.53%
경질 무수 규산	1%
스테아르산마그네슘	1%

[0634] 구조 (I)의 화합물의 하기 혼합물을 16-mg 농도 캡슐로 제제화하였으며, 여기서 백분율은 중량/중량 기준으로 계산된다:

[0635]

제제 No.	401-06	401-08	401-09
구조 (I)의 화합물	11.03%	11.03%	11.03%
무수 락토스	86.97%	88.97%	
옥수수 전분			87.97%
경질 무수 규산	1%		
스테아르산마그네슘	1%		1%

[0636] 제조를 위해, 구조 (I)의 화합물 및 지시된 부형제의 분말 블렌드를 #4 히드록시프로필메틸셀룰로스 (HPMC) 캡

슐 내로 캡슐화하였다. 생성된 캡슐은 즉시-방출 캡슐이었다.

[0637] 캡슐로 캡슐화하기 전에, 구조 (I)의 화합물을 지시된 부형제에 연화처리함으로써 직접 블렌딩하고, 이어서 캡슐을 100-캡슐 플레이트 내의 수동 캡슐 충전 기계 상에 충전하여 약물 제품을 제조하였다.

[0638] 캡슐은 블리스터 당 1개의 캡슐 및 블리스터 시트 당 7개의 캡슐로 알루미늄 블리스터 포장으로 포장되었다. 각각의 시트 상에 3개의 블리스터를 비워두었다.

[0639] 구조 (I)의 화합물의 조성물의 1-개월 안정성 시험을 40℃ 및 75% RH, 25℃ 및 60% RH 또는 5℃에서 수행하였다. 조성물을 HPLC 순도, 불순물 및 용해에 대해 시험하였다. 표 24-1 내지 24-8은 불순물 시험의 결과를 보고하며, 옥수수 전분-기재 제제가 제제 번호 401-01 및 401-06과 비교하여 캡슐 안정성을 개선시켰음을 나타낸다. 표 25-1 내지 25-8은 HPLC 순도 검정의 결과를 보고한다. 도 10a 내지 10x는 실시예 13에 기재된 용해 절차에 따라 수행된 용해 시험의 결과를 나타낸다. 용해 시험에 적용된 모든 제제는 45분 이내에 Q (구조 (I)의 화합물) = 75%의 기준을 충족하였다.

[0640] 표 24-1.

RRT	401-01							
	캡슐화 전 블렌드	초기	40℃		25℃		5℃	
			2W	1M	2W	1M	2W	1M
0.51-0.52	N.D.	0.09	0.07	N.D.	0.07	N.D.	0.05	0.05
0.63-0.64	N.D.	<0.05	<0.05	N.D.	<0.05	<0.05	N.D.	N.D.
0.83	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.88	N.D.	N.D.	0.11	0.07	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
1.00 (구조 (I)의 화합물)	100	99.91	97.13	97.38	99.73	99.61	99.88	99.87
2.2	N.D.	N.D.	0.05	<0.05	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
3.71-3.72 (알보시딥)	N.D.	<0.05	2.64	2.55	0.2	0.32	0.07	0.07
Imp(%)	0	0.09	2.87	2.62	0.27	0.32	0.12	0.12

[0641]

[0642] 표 24-2.

RRT	401-02							
	캡슐화 전 블렌드	초기	40℃		25℃		5℃	
			2W	1M	2W	1M	2W	1M
0.51-0.52	N.D.	0.1	0.07	N.D.	0.07	0.09	0.08	0.07
0.63	N.D.	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.05	0.05	N.D.
0.88	N.D.	N.D.	0.06	0.11	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
1.00 (구조 (I)의 화합물)	100	99.85	98.63	95	99.77	99.57	99.8	99.86
2.19	N.D.	N.D.	N.D.	0.13	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
3.71 (알보시딥)	N.D.	<0.05	1.24	4.76	0.16	0.29	0.07	0.06
Imp(%)	0	0.1	1.37	5	0.23	0.43	0.2	0.13

[0643]

[0644] 표 24-3.

RRT	401-03							
	캡슐화 전 블렌드	초기	40℃		25℃		5℃	
			2W	1M	2W	1M	2W	1M
0.51-0.52	N.D.	0.07	0.06	0.07	0.07	0.08	0.07	0.06
0.63-0.64	N.D.	<0.05	N.D.	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
0.88	N.D.	N.D.	0.09	0.07	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
1.00 (구조 (I)의 화합물)	100	99.93	92.33	92.03	99.66	99.45	99.8	99.83
1.11	N.D.	N.D.	N.D.	0.19	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
2.2	N.D.	N.D.	N.D.	0.22	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
3.71 (알보시딥)	N.D.	<0.05	0.15	7.42	0.27	0.47	0.13	0.11
Imp(%)	0	0.07	0.3	7.97	0.34	0.55	0.2	0.17

[0645]

[0646] 표 24-4.

RRT	401-04							
	캡슐화 전 블렌드	초기	40℃		25℃		5℃	
			2W	1M	2W	1M	2W	1M
0.66	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.72	N.D.	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
1.00 (구조 (I)의 화합물)	100	100	99.54	99.34	99.88	99.86	99.93	99.92
3.70 (알보시딥)	N.D.	<0.05	0.46	0.66	0.12	0.14	0.07	0.08
Imp(%)	0	0	0.46	0.66	0.12	0.14	0.07	0.08

[0647]

[0648] 표 24-5.

RRT	401-05							
	캡슐화 전 블렌드	초기	40℃		25℃		5℃	
			2W	1M	2W	1M	2W	1M
0.66	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
0.72-0.73	N.D.	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
1.00 (구조 (I)의 화합물)	100	100	99.66	99.41	99.83	99.8	99.87	99.89
3.47-3.48	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.	<0.05	<0.05	N.D.	N.D.
3.59	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	<0.05	N.D.
3.69-3.73 (알보시딥)	N.D.	<0.05	0.34	0.59	0.17	0.2	N.D.	0.11
3.81	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.13	N.D.
Imp(%)	0	0	0.34	0.59	0.17	0.2	0	0.11

[0649]

[0650] 표 24-6.

RRT	401-06							
	캡슐화 전 블렌드	초기	40℃		25℃		5℃	
			2W	1M	2W	1M	2W	1M
0.89	N.D.	N.D.	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
1.00 (구조 (I)의 화합물)	100	99.93	99.2	98.01	99.81	99.77	99.87	99.88
2.2	N.D.	N.D.	N.D.	0.05	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
3.71 (알보시딥)	N.D.	0.07	0.8	1.94	0.19	0.23	0.13	0.12
Imp(%)	0	0.07	0.8	1.99	0.19	0.23	0.13	0.12

[0651]

[0652] 표 24-7.

RRT	401-08							
	캡슐화 전 블렌드	초기	40℃		25℃		5℃	
			2W	1M	2W	1M	2W	1M
1.00 (구조 (I)의 화합물)	100	99.94	99.51	99.53	99.82	99.79	99.87	99.88
3.71 (알보시딥)	N.D.	0.06	0.49	0.47	0.18	0.21	0.13	0.12
Imp(%)	0	0.06	0.49	0.47	0.18	0.21	0.13	0.12

[0653]

[0654] 표 24-8.

RRT	401-09							
	캡슐화 전 블렌드	초기	40℃		25℃		5℃	
			2W	1M	2W	1M	2W	1M
1.00 (구조 (I)의 화합물)	100	99.92	99.61	98.98	99.83	99.82	99.87	99.88
2.2	N.D.	N.D.	N.D.	<0.05	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
3.71 (알보시딥)	N.D.	0.08	0.39	1.02	0.17	0.18	0.13	0.12
Imp(%)	0	0.08	0.39	1.02	0.17	0.18	0.13	0.12

[0655]

[0656] 표 25-1.

	401-01							
	캡슐화 전 블렌드	초기	40℃		25℃		5℃	
			2W	1M	2W	1M	2W	1M
검정 (%)	87.19	80.59	74.38	71.04	77.47	82.29	86.63	82.94

[0657]

[0658] 표 25-2.

	401-02							
	캡슐화 전 블렌드	초기	40℃		25℃		5℃	
			2W	1M	2W	1M	2W	1M
검정 (%)	60.43	74.35	71.53	56.95	71.39	69.59	67.14	63.79

[0659]

[0660] 표 25-3.

	401-03							
	캡슐화 전 블렌드	초기	40℃		25℃		5℃	
			2W	1M	2W	1M	2W	1M
검정 (%)	78.96	85.92	72.91	76.47	80.38	79.82	84.56	84.13

[0661]

[0662] 표 25-4.

	401-04							
	캡슐화 전 블렌드	초기	40℃		25℃		5℃	
			2W	1M	2W	1M	2W	1M
검정 (%)	111.03	97.37	102.4	101.93	105.47	97.26	99.83	97.39

[0663]

[0664] 표 25-5.

	401-05							
	캡슐화 전 블렌드	초기	40℃		25℃		5℃	
			2W	1M	2W	1M	2W	1M
검정 (%)	110.38	116.65	113.04	104.43	108.77	109.76	102.53	98.67

[0665]

[0666] 표 25-6.

	401-06							
	캡슐화 전 블렌드	초기	40℃		25℃		5℃	
			2W	1M	2W	1M	2W	1M
검정 (%)	87.71	85.53	80.88	81.06	85.17	84.29	85.27	82.61

[0667]

[0668] 표 25-7.

	401-08							
	캡슐화 전 블렌드	초기	40℃		25℃		5℃	
			2W	1M	2W	1M	2W	1M
검정 (%)	81.89	85.63	82.14	88.59	80.26	81.44	83.55	80.64

[0669]

[0670] 표 25-8.

	401-09							
	캡슐화 전 블렌드	초기	40℃		25℃		5℃	
			2W	1M	2W	1M	2W	1M
검정 (%)	105.3	105.59	102.08	88.85	102.9	102.38	102.59	102.89

[0671]

[0672] 실시예 15

[0673] 진행성 고형 종양을 갖는 환자에게 투여된 구조 (I)의 경구 화합물의 I상, 약동학 (PK) 및 약역학 (PD), 용량-증량 연구

[0674] 진행성 전이성 또는 진행성 고형 종양을 가지며, 그의 상태에 대한 임상 이익을 제공하는 것으로 공지된 확립된 요법에 대해 불응성이거나 또는 불내성인 환자를 등록시켰다. 3-6명의 환자의 코호트는 각각 변형된 피보나치 (Fibonacci) 용량 증량 접근법을 사용하여 구조 (I)의 화합물의 증량 용량을 받았다. 일단 최적 용량이 확립되

면, 추가의 환자를 등록하여 안전성을 확인하고 효능을 연구할 수 있다.

[0675] 이는 진행 중인 1상, 개방-표지, 용량-증량, 안전성, PK 및 PD 연구이다. 구조 (I)의 경구 화합물에 대해 제안된 출발 용량 및 스케줄은 14일 동안 1일 1회 (QD) 1-mg 균일 용량, 이어서 7-일 무약물 회복 기간 (각각의 사이클= 21일)이었다. 적어도 3명의 환자의 제1 코호트에서 용량-제한 독성 (DLT)의 부재 하에, 용량을 변형된 피보나치 용량 증량 방식을 사용하여 증가시키고, BID 투여를 표 28에 기재된 용량 증량 스케줄에 따라 시작하였다. 코호트 6에서 제1 환자는 구조 (I)의 화합물 8 mg BID로 등록되었다. 연구에 등록된 처음 14명의 환자의 기준선 인구통계가 표 26에 기재된다.

[0676] 표 26. 기준선 인구통계 (N= 14 ITT)

[0677]

중앙 연령	65 (45-78)
선행 요법의 중앙 수	4 (1-10)
ECOG 점수	ECOG 0: 1 (7%) ECOG 1: 13 (93%)
원발성 종양 유형	방광암: 2 췌장암: 2 결장직장암: 2 신장암: 1 NSCLC: 1 전립선암: 1 육종암: 1 피부암: 1 갑상선암: 1 고환암: 1 외음부암: 1
성별	남성: 8 (57.1%) 여성: 6 (42.9%)

[0678] 도 12는 코호트 5를 통한 연구에서의 완료된 사이클을 도시하는 그래프이다.

[0679] 현재까지, 해명되지 않은 독성이 없고, 용량-제한 설사 또는 호중구감소증의 증거가 없다. 현재까지 관찰된 등급 ≥ 3의 치료-발현성 유해 사건을 표 27에 보고한다.

[0680] 표 27. 치료-발현성 유해 사건 등급 ≥ 3.

[0681]

MedDRA 대표 용어	등급 3	등급 4	등급 5
빈혈	1 (7%)	-	-
흉통	1 (7%)	-	-
통증	1 (7%)	-	-
종창	1 (7%)	-	-
악성 흉막 삼출	1 (7%)	-	-
혈뇨	1 (7%)	-	-
저산소증	1 (7%)	-	-
저혈압	1 (7%)	-	-

[0682] 3명의 환자의 순차적 코호트는 MTD가 확립될 때까지 표 28에 따라 증가하는 용량으로 계속 치료될 것이다.

[0683] 표 28.

용량 수준	제안된 1일 용량	총 1일 용량	선행 용량[a]으로부터의 증가량	코호트당 환자 수
-1[b]	*1 mg QOD*	*N/A*	*-50%*	*3-6*
1 [c]	**1 mg QD**	**1 mg**	*출발 용량*	**3-6**
2	1 mg BID	2 mg	*100%*	3-6
3	2 mg BID	4 mg	100%	3-6
4	4 mg BID	8 mg	100%	3-6
5	6 mg BID	12 mg	50%	3-6
6	8 mg BID	16 mg	33%	3-6
7[d]	11 mg BID	22 mg	33%	3-6

[0684]

[0685] [a] 연구 과정 동안 추가의 용량 수준 및/또는 중간 용량 수준을 추가하는 것이 가능하다.

[0686] [b] 용량 수준 -1은 출발 용량 수준으로부터 용량 감소를 필요로 하는 환자에 대한 치료 용량을 나타낸다. 이는 또한 출발 용량 수준이 초기에 예상치 못한 또는 허용되지 않는 독성과 연관된 경우에 보다 낮은 용량 수준으로서 기능할 것이다. 이 경우에 투여는 격일 1회 (QOD) 아침 용량임에 주의한다 (저녁 용량이 요구되지 않음).

[0687] [c] 코호트 1에서의 투여가 1일 1회 (QD) 아침 용량임에 주의한다 (저녁 용량이 요구되지 않음).

[0688] [d] 임상적으로 지시된 경우, 11 mg BID 초과의 용량 수준을 연구할 수 있다.

[0689] 주어진 용량 수준에서 3명의 환자 중 1명에서 DLT가 관찰되는 경우에, 최대 3명의 추가의 환자가 그 용량 수준에서 등록되고 치료될 것이다. 최대 3명의 추가의 환자가 주어진 용량 수준에 추가되는 경우에, 이들 6명의 환자 중 단지 1명만이 DLT를 경험하는 경우에, 용량은 다음 용량 수준으로 증가될 것이다. 용량 수준에서 3-6명의 환자 중 ≥2명이 DLT를 경험하는 경우에, 용량은 이전 (보다 낮은) 용량 수준으로 감소될 것이고, 3명의 추가의 환자가 그 용량 수준에서 등록될 것이다.

[0690] 임의의 6명의 환자 중 0 또는 1명의 환자가 DLT를 경험하지만, 그 다음으로 더 높은 용량 수준이 이미 연구된 경우에, 현재 용량이 MTD로 확립될 것이고, 연구는 확장 코호트로 진행될 것이다.

[0691] MTD는 사이클 1 동안 6명의 환자 중 ≤1명이 DLT를 경험하고, 그 다음 더 높은 용량에서 사이클 1 동안 3명 내지 6명의 환자 중 적어도 2명이 DLT를 경험하는 용량으로서 정의된다.

[0692] MTD가 확립되면, 20명의 추가의 환자가 MTD에 등록될 것이다. MTD에 등록된 환자로부터 수집된 데이터는 안전성을 확인하고, 잠재적 바이오마커를 연구하고, 구조 (I)의 화합물 활성의 잠재적 신호를 평가하는데 사용될 것이다.

[0693] 모든 환자는 이들이 허용되지 않는 독성 또는 명백한 질환 진행을 경험할 때까지 21일 주기 (14일의 활성 치료)로 사이클 1 동안 주어지는 동일한 용량으로 구조 (I)의 화합물을 계속 받을 수 있다. 구조 (I)의 화합물 용량의 환자내 증량은 증량 상 (escalation phase) 동안 MTD가 확립될 때까지 허용되지 않는다.

[0694] 환자는 하기 포함 기준 모두를 충족시켰다:

[0695] 1. 급속 세포 전환을 갖는 종양 유형, 즉 소세포암 (폐 및 폐외), 염증성 유방암 (IBC), 수모세포종, 신경모세포종 및 광범위한 간 전이를 갖는 흑색종 (간의 ≥50%가 수반됨; 흑색종 및 간의 <50%까지의 전이를 갖는 환자는 적격임)을 제외한 진행성 전이성 또는 진행성 고형 종양의 조직학적으로 확인된 진단을 받음

[0696] 2. 그의 상태에 대한 임상 이익을 제공하는 것으로 공지된 확립된 요법에 대해 불응성이거나 또는 불내성임

[0697] 3. 고형 종양의 반응 평가 기준 (RECIST) v1.1에 의해 약술된 바와 같이 측정가능하거나 또는 평가가능한 1종 이상의 종양을 가짐

[0698] 4. 동부 종양학 협력 그룹 (Eastern Cooperative Oncology Group: ECOG) 수행 상태 ≤1을 가짐

[0699] 5. 기대 수명 ≥3개월을 가짐

[0700] 6. ≥18세임

[0701] 7. 임신 검사에서 음성임 (가임 여성인 경우)

[0702] 8. 하기와 같은 허용되는 간 기능을 가짐:

[0703] a) 빌리루빈 ≤1.5x 정상 상한치 (ULN) (길버트 증후군과 연관되지 않는 한)

[0704] b) 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 (AST/SGOT), 알라닌 아미노트랜스퍼라제 (ALT/SGPT) 및 알칼리성 포스파타제 ≤2.5x ULN*

[0705] * 간 전이가 존재하는 경우, 3x ULN이 허용됨

[0706] 9. 허용되는 신장 기능을 가짐: 계산된 크레아티닌 클리어런스 ≥30 mL/분

[0707] 10. 하기와 같은 허용되는 혈액학적 상태를 가짐:

[0708] c) 과립구 ≥1500개 세포/mm^3

[0709] d) 혈소판 계수 ≥100,000 (plt/mm^3)

[0710] e) 헤모글로빈 ≥8 g/dL

[0711] 11. 하기와 같은 허용되는 응고 상태를 가짐:

[0712] f) 1.5x 정상 한계 내의 프로트롬빈 시간 (PT)

[0713] g) 1.5x 정상 한계 내의 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 (aPTT)

[0714] 12. 비가임이거나 또는 적절한 피임 방법을 사용하는 것에 동의함. 성적 활성 환자 및 그의 파트너는 연구 진입 전에 및 연구 참여의 지속기간 동안 및 마지막 연구 약물 용량 후 적어도 3개월 (남성) 및 6개월 (여성) 동안 효과적인 피임 방법 (산아 제한의 호르몬 또는 장벽 방법; 또는 금욕)을 사용함.

[0715] 13. 임의의 연구-관련 절차 전에 임상시험 심사 위원회 (IRB)-승인된 사전 동의서 (ICF)를 읽고 서명함.

[0716] 하기 배제 기준 중 어느 하나를 충족시키는 환자는 연구에 참여하는 것이 금지되었다:

[0717] 1. 울혈성 심부전 (CHF)의 병력; 심장 질환, 사이클 1/제1일 전 과거 6개월 내의 심근경색; 심장초음파 (ECHO)에 의한 좌심실 박출 계수 (LVEF) <45%, 불안정한 부정맥, 또는 사이클 1/제1일 전 14일 내의 심전도 (ECG) 상의 허혈의 증거.

[0718] 2. 남성에서 >450 msec 및 여성에서 >470 msec의 보정된 QT 간격 (프리데리시아(Fridericia) 보정식을 사용함) (QTcF)을 가짐

[0719] 3. 항경련 요법을 필요로 하는 발작 장애를 가짐

[0720] 4. 이전 2주 이내에 국부 요법, 예컨대 방사선요법, 수술, 또는 스테로이드 용량 증가를 필요로 하는 질환 또는 증후성 중추 신경계 전이성 질환의 존재

[0721] 5. 저산소혈증 (안정시 O_2 포화도 ≤90% 휴식실 공기로 정의됨)을 갖는 중증 만성 폐쇄성 폐 질환을 가짐

[0722] 6. 사이클 1/제1일 전 2주 내에 대수술을 받음

[0723] 7. 전신 요법을 필요로 하는 활성인 비제어된 박테리아, 바이러스 또는 진균 감염을 가짐

[0724] 8. 임신 또는 수유중임

[0725] 9. 어느 것이든 최초로 수행된 것 기준으로 연구 진입 전 28일 또는 5 반감기 (니트로소우레아 또는 미토마이신 C의 경우 6주) 이내에 방사선 요법, 수술, 화학요법 또는 조사 요법으로의 치료를 받았음

[0726] 10. 이 프로토콜에서 요구되는 절차를 따를 의향이 없거나 따를 수 없음

[0727] 11. 인간 면역결핍 바이러스, B형 간염 또는 C형 간염에 의한 공지된 감염을 가짐. 현재 활성이 아닌 만성 간염의 병력을 갖는 환자는 적격임.

[0728] 12. 조사자 및/또는 의뢰자의 견해로 프로토콜 목적을 손상시킬 수 있는 심각한 비-악성 질환 (예를 들어, 수신증, 간부전, 또는 다른 상태)을 가짐

[0729] 13. 현재 임의의 다른 임상시험용 작용제를 투여받고 있음

[0730] 14. 유사한 구조 화합물, 생물학적 작용제 또는 제제에 대한 알레르기 반응을 나타낸 적이 있음

[0731] 15. 흡수장애 상태 (예를 들어, 크론병)를 갖거나, 또는 흡수를 손상시킬 수 있거나 또는 흡수장애로 인한 설사를 동반한 단장 증후군을 유발할 수 있는 주요 위장관 수술을 받은 적이 있음.

[0732] DLT는 명확한 대안적 설명이 없는 한, 조사자 속성에 상관없이 사이클 1에서 관찰되는 하기 사건 중 어느 하나로서 정의되었다:

[0733] 1. 등급 3 이상의 열성 호중구감소증

[0734] 2. 연속 ≥7일 동안의 등급 4 호중구감소증

[0735] 3. 임상적으로 유의한 출혈을 갖거나 또는 혈소판 수혈을 필요로 하는 등급 4 혈소판감소증 또는 등급 3 혈소판감소증

[0736] 4. 등급 3 또는 등급 4 비혈액학적 AE는 본원에 기재된 특정 파라미터를 제외하고 지속 기간에 상관없이 용량 제한으로 간주될 것임.

[0737] 5. 지속기간에 상관없이, 등급 4 오심, 구토 또는 설사

[0738] 6. 치료-발현성 유해 사건 (TEAE) 또는 관련 중증 실험실 시험 값으로 인한 투여 지연 >1주

[0739] 7. 임의의 AST 및 ALT 상승 >3x ULN (기준선 값이 정상인 경우) 또는 혈청 빌리루빈 수준 >2x ULN을 동반한 ≥ 3x 기준선 값 (기준선 값이 비정상인 경우)

[0740] 8. <72시간 이내에 해소되지 않는 임의의 등급 ≥3 전해질 장애 (예를 들어, 고칼륨혈증, 저인산혈증, 고요산혈증)

[0741] 9. 임의의 등급 ≥3 크레아티닌 상승

[0742] 10. 임의의 등급 5 독성

[0743] 구조 (I)의 화합물 및 알보시딥의 혈장 PK 파라미터를 코호트 1-5에서 연구 동안 특정 시점에 평가하였다. 표 29에 기재된 약동학적 샘플링 스케줄에 따라 코호트 1-5의 환자로부터 혈액을 수집하였다.

[0744] 표 29. 약동학적 샘플링 스케줄

사이클 No.	사이클 1						사이클 2	
시점 (시간)	AM 제1일	PM [a] 제1일	AM 제2일	AM 제14일	PM [a] 제14일	AM 제15일	AM 제1일	연구 종료
0 (투여전)	X		X [b]	X [b]		X [b]	X	
0.5	X	X		X	X			
1	X	X		X	X			X
2	X	X		X	X			
4	X			X				
8 [c]	X			X				

[0745]

[0746] [a] 1일 1회 (QD) 아침 용량으로서 구조 (I)의 화합물을 받는 제1 용량 코호트에 등록된 환자로부터는 저녁 (PM) 샘플을 수집하지 않았음.

[0747] [b] 이전 날의 아침 용량 복용 대략 24시간 후 및 당일 날의 용량 복용 전 (즉, 사이클 1/제2일의 샘플링은 제1일 아침 용량 복용 24시간 후 및 제2일 아침 용량 복용 전에 수행될 것임)

[0748] [c] 8-시간 샘플을 당일 날의 저녁 용량을 복용하기 직전에 (구조 (I)의 화합물을 BID로 받는 환자의 경우), 또는 당일 날의 용량을 복용한지 8시간 후에 (구조 (I)의 화합물을 QD로 받는 환자의 경우) 수집하였음.

[0749] 표준 비구획 방법을 사용하여 PK 파라미터를 추정하였다. 예정된 수집 시간보다는 실제 샘플 수집 시간을 사용

하였다. 정량 한계 미만의 혈장 농도를 0으로 처리하였다. 선형 외삽을 사용하여 사이에 존재하는 누락 혈장 농도 (예를 들어, 2개의 관찰된 값 사이의 누락 값)를 추정하였다. 이는 AUC를 계산하기 위해 사다리꼴 규칙을 사용하는 것과 일치한다. 기타 누락 혈장 농도를 계산으로부터 배제하여 PK 파라미터를 추정하였다.

[0750] 도 11a 및 11b는 혈장 알보시딥 농도 (ng/mL) 대 시간의 그래프이고, 제제 번호 401-01을 함유하는 1-mg 농도 캡슐을 매일 경구 QD 투여한 후, 각각 제1일 및 제14일에 코호트 1의 환자의 혈장 중 알보시딥의 농도를 나타낸다. 대상체 104는 제14일에 24시간 후에 알보시딥의 약간의 축적을 나타내었다. 대상체 102는 제14일 투여 전에 중단하였다.

[0751] 도 11c 및 11d는 혈장 알보시딥 농도 (ng/mL) 대 시간의 그래프이고, 제제 번호 401-01을 함유하는 1-mg 농도 캡슐을 매일 경구 BID 투여한 후, 각각 제1일 및 제14일에 코호트 2의 환자의 혈장 중 알보시딥의 농도를 나타낸다. 알보시딥만이 1 mg BID에서 검출가능하였고, 구조 (I)의 화합물은 어떠한 샘플에 대해서도 임의의 시점에 검출되지 않았다. 어떠한 약물도 8시간까지 검출가능하지 않았고 (1.0 ng/mL 미만의 알보시딥), 또한 제1일에 임의의 대상체에서 24시간에 검출가능하지 않았다. 그러나, 대상체 201 및 202에 대해 제14일에 알보시딥의 검출가능한 축적이 있었는데 (평균 = 2.39 ng/mL), 이는 BID 투여가 제14일까지 약물 수준을 유지시키는 데 도움을 주었다는 것을 시사한다.

[0752] 도 11e 및 11f는 혈장 알보시딥 농도 (ng/mL) 대 시간의 그래프이고, 6 mg의 제제 번호 401-01을 매일 경구 BID 투여한 후, 각각 제1일 및 제14일에 코호트 5의 환자의 혈장 중 알보시딥의 농도를 나타낸다. 표 30은 사이클 1의 제1일 및 제14일에 코호트 5의 환자의 알보시딥의 T_{max}, C_{max} 및 $AUC_{(0-24)}$를 보고한다.

[0753] 표 30.

[0754]

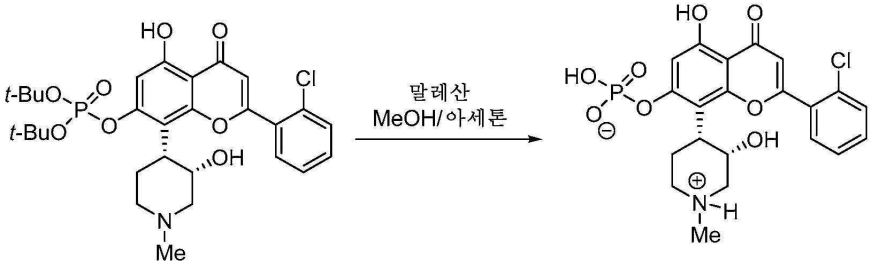
코호트 5 6mg BID	사이클 1					
	제1일			제14일		
대상체 (#)	T_{max} (시간)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-24)}$ (ng*h/mL)	T_{max} (시간)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{(0-24)}$ (ng*h/mL)
501	0.5	28	230	0.5	40.2	192
502	2	19	208	2	30.4	516
503	0.5	29.3	376	0.5	51.7	407
평균	1.0	25.4	271.3	1.0	40.8	371.7
SD	0.9	5.6	91.3	0.9	10.7	164.9

[0755] 도 11g는 알보시딥 (ng/mL) 대 코호트의 그래프이고, 제제 번호 401-01을 함유하는 1-mg 농도 캡슐을 매일 경구 QD 투여한 후 제1일 및 제14일에 알보시딥의 평균 C_{max}을 나타낸다. 도 11h는 알보시딥 (ng*hr/mL) 대 코호트의 그래프이고, 제제 번호 401-01을 함유하는 1-mg 농도 캡슐을 매일 경구 BID 투여한 후 제1일 (AUC_{0-8}) 및 제14일 (AUC_{0-8} 및 AUC_{0-24})에 알보시딥의 곡선하 면적 (AUC)을 나타낸다. 어떠한 시점에서도 검출가능한 구조 (I)의 화합물은 없었다. 코호트 2는 제1일에서 제14일까지 평균 C_{max} 및 AUC의 현저한 증가를 나타내었으며, 이는 QD 투여에 대한 BID의 영향을 나타낸다. 코호트 5에 대한 C_{max}는 제1일에 코호트 4에 비해 46% 증가하였고, 제14일에는 69% 증가하였다. 상응하는 AUC에서의 증가는 제1일에 52% 및 제14일에 30%였다.

[0756] 도 11i는 알보시딥의 평균 농도 (nM) 대 시간의 그래프이고, 24시간에 걸친 코호트 5 환자의 혈장 중 알보시딥의 평균 농도를 나타낸다. 구조 (I)의 화합물로서 알보시딥을 투여함으로써, 알보시딥은 보다 적은 독성 및 유사한 노출로, 보다 긴 시간에 걸쳐 보다 낮은 용량으로 제공될 수 있다.

[0757] 실시예 16

[0758] 구조 (I)의 대안적 합성



A-10 A-5 ("형태 B")

[0759]

[0760] 반응식 3.

[0761] A-10을 반응식 2에 도시되고 실시예 10에 기재된 단계 1.1 및 2.1A에 따라 수득하였다. A-10 (100 mg)을 50℃에서 메탄올 (1 ml) 중에 실질적으로 용해시켰다. 메탄올 (1.5 ml) 중 말레산 (12.2 mg, 0.5 당량)의 용액을 메탄올 중 A-10의 혼합물에 적가하고, 이어서 아세톤 (2.5 ml)을 적가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 여과하여 94%의 결정화도를 갖는 A-5 (77.4 mg)를 수득하였다. 잔류 말레산을 ^{1}H NMR (0.01 양성자)에 의해 확인하였다.

[0762] 실시예 17

[0763] 전이성 거세-저항성 전립선암을 갖는 환자에게 21일 동안 1일 1회 투여된 구조 (I)의 경구 화합물의 II상 연구

[0764] 이는 안드로겐 신호전달 억제제를 사용한 최우선 치료가 진행된 전이성 거세-저항성 전립선암을 갖는 환자에서 28-일 주기 중 21일 동안 1일 1회 수행되는 구조 (I)의 화합물 (예를 들어, 구조 (I)의 화합물의 형태 B)의 효능 및 안전성을 확립하기 위한 2상, 개방-표지, 비-무작위, 시몬(Simon) 2-단계 설계 연구이다. 20명의 환자에서의 생검 하위-연구는 환자의 하위세트에서 조직 바이오마커의 평가를 가능하게 할 것이다.

[0765] 육십 (60)명의 환자가 등록될 것이다. 데이터는 효능을 평가하고, 안전성을 확인하고, 상관관계의 잠재적 바이오마커를 조사하는데 사용될 것이다.

[0766] 모든 환자는 이들이 허용되지 않는 독성 또는 명백한 질환 진행을 경험할 때까지 28-일 주기 (21일의 적극 치료)로 사이클 1 동안 주어진 동일한 용량으로 구조 (I)의 화합물을 계속 받을 수 있다.

[0767] 환자는 적격이기 위해 하기 포함 기준 모두를 충족시켜야 한다:

[0768] 1. 전립선의 조직학적으로 또는 세포학적으로 확인된 선암종을 또한 갖는 남성 환자이며:

[0769] a) 안드로겐 박탈 요법 (ADT) (또는 양측 고환절제술 후 상태) 및 데시리터당 50 나노그램 미만 (<)의 테스토스테론 수준 (50ng/dL, 1.7 nmol/L과 등가)을 사용한 치료에 대해 거세-저항성이고;

[0770] b) ADT와 조합하여 아비라테론 아세테이트 또는 엔잘루타미드로 치료되는 동안, 전립선암 임상 시험 연구 그룹 3 (PCWG3) 기준에 따른 방사선촬영상 진행을 가짐

[0771] 2. 그의 상태에 대한 임상 이익을 제공하는 것으로 공지된 확립된 요법에 대해 불응성이거나 또는 불내성임

[0772] 3. 고형 종양의 반응 평가 기준 (RECIST) v1.1에 의해 약술된 바와 같이 측정가능한 1종 이상의 종양을 가짐

[0773] 4. 두 (2)번의 연구중 생검을 받을 의향이 있음 (생검 하위-연구 코호트만)

[0774] 5. 동부 협동 종양학 그룹 (ECOG) 수행 상태 ≤1을 가짐

[0775] 6. 기대 수명 ≥3개월을 가짐

[0776] 7. ≥18세임

[0777] 8. 하기와 같은 허용되는 간 기능을 가짐:

[0778] a) 빌리루빈 ≤1.5x 정상 상한치 (ULN) (길버트 증후군과 연관되지 않는 한)

[0779] b) 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제 (AST/SGOT), 알라닌 아미노트랜스퍼라제 (ALT/SGPT) 및 알칼리성 포스파

타제 ≤2.5x ULN*

[0780] *간 전이가 존재하는 경우, 3x ULN이 허용됨.

[0781] 9. 허용되는 신장 기능을 가짐: 계산된 크레아티닌 클리어런스 ≥30 mL/분

[0782] 10. 하기와 같은 허용되는 혈액학적 상태를 가짐:

[0783] a) 과립구 ≥1500개 세포/mm^3

[0784] b) 혈소판 계수 ≥100,000 (plt/mm^3)

[0785] c) 헤모글로빈 ≥8 g/dL

[0786] 11. 하기와 같은 허용되는 응고 상태를 가짐:

[0787] a) 1.5x 정상 한계 내의 프로트롬빈 시간 (PT)

[0788] b) 1.5x 정상 한계 내의 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 (aPTT)

[0789] 12. 비가임이거나 또는 적절한 피임 방법을 사용하는 것에 동의함. 성적 활성 환자 및 그의 파트너는 연구 진입 전에 및 연구 참여의 지속기간 동안 및 마지막 연구 약물 용량 후 적어도 3개월 (남성) 및 6개월 (여성) 동안 효과적인 피임 방법 (산아 제한의 호르몬 또는 장벽 방법; 또는 금욕)을 사용해야 함. 여성의 파트너가 이 연구에 참여하는 동안 여성이 임신하게 되거나 또는 여성이 임신한 것으로 의심하는 경우, 여성은 그녀의 치료 의사에게 즉시 정보를 제공해야 함.

[0790] 13. 임의의 연구-관련 절차 전에 임상시험 심사 위원회 (IRB)-승인된 사전 동의서 (ICF)를 읽고 서명함. (환자가 연구 참여에 대해 재스크리닝되거나 또는 프로토콜 보정이 진행 중인 환자의 관리를 변경시키는 경우에, 새로운 ICF에 서명하여야 함).

[0791] 하기 배제 기준 중 어느 하나를 충족하는 환자는 본 연구에 참여하는 것이 금지될 것이다:

[0792] 1. 사이클 1/제1일 전 과거 6개월 이내의 울혈성 심부전 (CHF); 심장 질환, 심근경색의 병력

[0793] 2. 남성에서 >450 msec 및 여성에서 >470 msec의 보정된 QT 간격 (프리데리시아(Fridericia) 보정식을 사용함) (QTcF)을 가짐

[0794] 3. 항경련 요법을 필요로 하는 발작 장애를 가짐

[0795] 4. 이전 2주 이내에 국부 요법, 예컨대 방사선요법, 수술, 또는 스테로이드 용량 증가를 필요로 하는 질환 또는 증후성 중추 신경계 전이성 질환의 존재

[0796] 5. 저산소혈증 (안정시 O_2 포화도 ≤90% 휴식실 공기로 정의됨)을 갖는 중증 만성 폐쇄성 폐 질환을 가짐

[0797] 6. 사이클 1/제1일 전 2주 내에 대수술을 받음

[0798] 7. 전신 요법을 필요로 하는 활성인 비제어된 박테리아, 바이러스 또는 진균 감염을 가짐

[0799] 8. 임신 또는 수유중임

[0800] 9. 어느 것이든 최초로 수행된 것 기준으로 연구 진입 전 28일 또는 5 반감기 (니트로소우레아 또는 미토마이신 C의 경우 6주) 이내에 방사선 요법, 수술, 화학요법 또는 조사 요법으로의 치료를 받았음

[0801] 10. 이 프로토콜에서 요구되는 절차를 따를 의향이 없거나 따를 수 없음

[0802] 11. 인간 면역결핍 바이러스, B형 간염 또는 C형 간염에 의한 공지된 감염을 가짐. 현재 활성이 아닌 만성 간염의 병력을 갖는 환자는 적격임.

[0803] 12. 조사자 및/또는 의뢰자의 견해로 프로토콜 목적을 손상시킬 수 있는 심각한 비-악성 질환 (예를 들어, 수신증, 간부전, 또는 다른 상태)을 가짐

[0804] 13. 현재 임의의 다른 임상시험용 작용제를 투여받고 있음

[0805] 14. 유사한 구조 화합물, 생물학적 작용제 또는 제제에 대한 알레르기 반응을 나타낸 적이 있음

[0806] 15. 흡수장애 상태 (예를 들어, 크론병 등)를 갖거나, 또는 흡수를 손상시킬 수 있거나 또는 흡수장애로 인한 설사를 동반한 단장 증후군을 유발할 수 있는 주요 위장관 수술을 받은 적이 있음.

[0807] 등록된 환자는 28일 주기 중 처음 21일 동안 1일 1회 (QD) 구조 (I)의 화합물 (예를 들어, 구조 (I)의 화합물이 구조 (I)의 화합물의 형태 B인, 제제 번호 401-01을 함유하는 1-mg 캡슐로서 제공됨)을 투여받을 것이다. 유의한 치료-관련 독성 또는 진행성 질환의 증거 없이 4-주 치료 사이클을 성공적으로 완료한 환자는 동일한 용량 및 투여 스케줄로 계속 치료를 받을 것이다.

[0808] 효능 평가는 객관적 반응률 (ORR), DoR, 반응의 유형 (예를 들어, 완전 완화, 부분 완화, 안정 질환), 및 진행까지의 시간의 평가를 포함하는 PCWG3-변형된 RECIST v1.1 가이드라인에 기초하여 수행될 것이다. ORR은 반응 평가가능한 집단에 대한, PCWG3-변형된 RECIST v1.1 기준에 따른 CR 또는 PR을 갖는 환자의 퍼센트로서 정의된다. ORR은 상응하는 정확한 95% 신뢰 구간과 함께 ORR의 정의를 충족하는 환자의 수 및 백분율에 의해 요약될 것이다.

[0809] 구조 (I)의 경구 화합물의 내성 및 독성은 신체 검사, 활력 징후, 실험실 파라미터, DLT를 포함한 AE, 및 사망률의 모든 원인의 평가를 통해 평가될 것이다.

[0810] 치료-발현성 유해 사건 (TEAE)의 발생률은 규제 활동을 위한 의학 사전 (MedDRA) 선호 용어 및 1차 기관계 분류 수준에서 각각의 용량 수준 내에 요약될 것이다. AE의 하위세트, 예컨대 (1) 조사자에 의해 연구 치료와 관련된 것으로 판단된 것, 및 (2) 심각한 유해 사건 (SAE)에 대해 유사한 요약이 이루어질 것이다.

[0811] 다른 상용 안전성 평가 (예를 들어, 임상 실험실 파라미터 및 활력 징후)는 기준선 값으로부터의 평균, 표준 편차, 중앙값, 최소 및 최대 변화를 사용하여 구조 (I)의 화합물 용량 수준에 의해 요약될 것이다.

[0812] 생검 및 CTC 샘플에서의 CDK9-관련 유전자 (c-Myc 포함); 포스포-AR; 생검 및 PBMC 샘플 상의 포스포RNAPol2; 혈청 PSA를 포함하나 이에 제한되지는 않는 잠재적 종양 및 말초 혈액 바이오마커의 PD 파라미터 및 평가.

[0813] 구조 (I)의 화합물 약역학 및 잠재적 바이오마커의 평가를 위해 모든 환자로부터 혈액을 수집할 것이다. 생검 샘플은 생검 하위-연구에 참여하는 환자의 하위세트에서 기준선 (사이클 1/제1일에 투여 전) 및 사이클 2의 종료 시에 수행될 것이다.

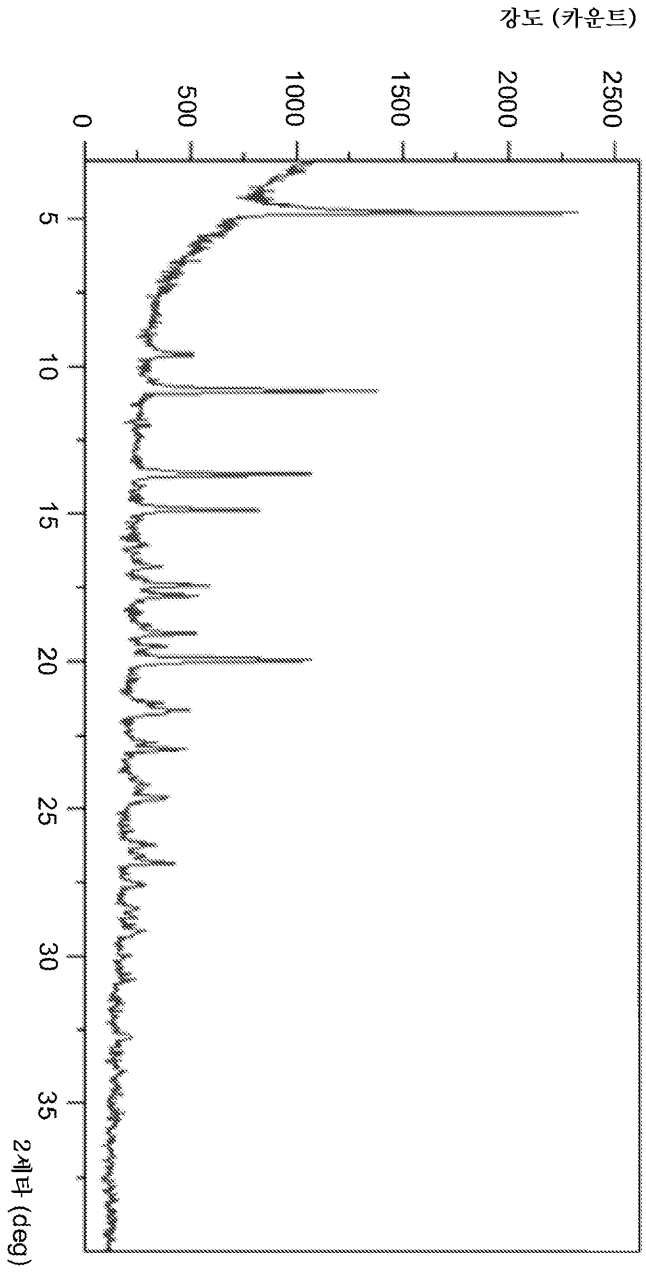
[0814] 잠재적 바이오마커를 평가하기 위해 모든 환자로부터 가장 최근에 보관된 종양 조직 (가능한 경우, 원발성 및 전이 부위(들))이 요청될 것이다.

[0815] 본 명세서 또는 첨부된 출원 데이터 시트에서 언급되는 모든 미국 특허, 미국 특허 출원 공개, 미국 특허 출원, 해외 특허, 해외 특허 출원 및 비-특허 공개는 본 발명의 설명과 상반되지 않는 정도로 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

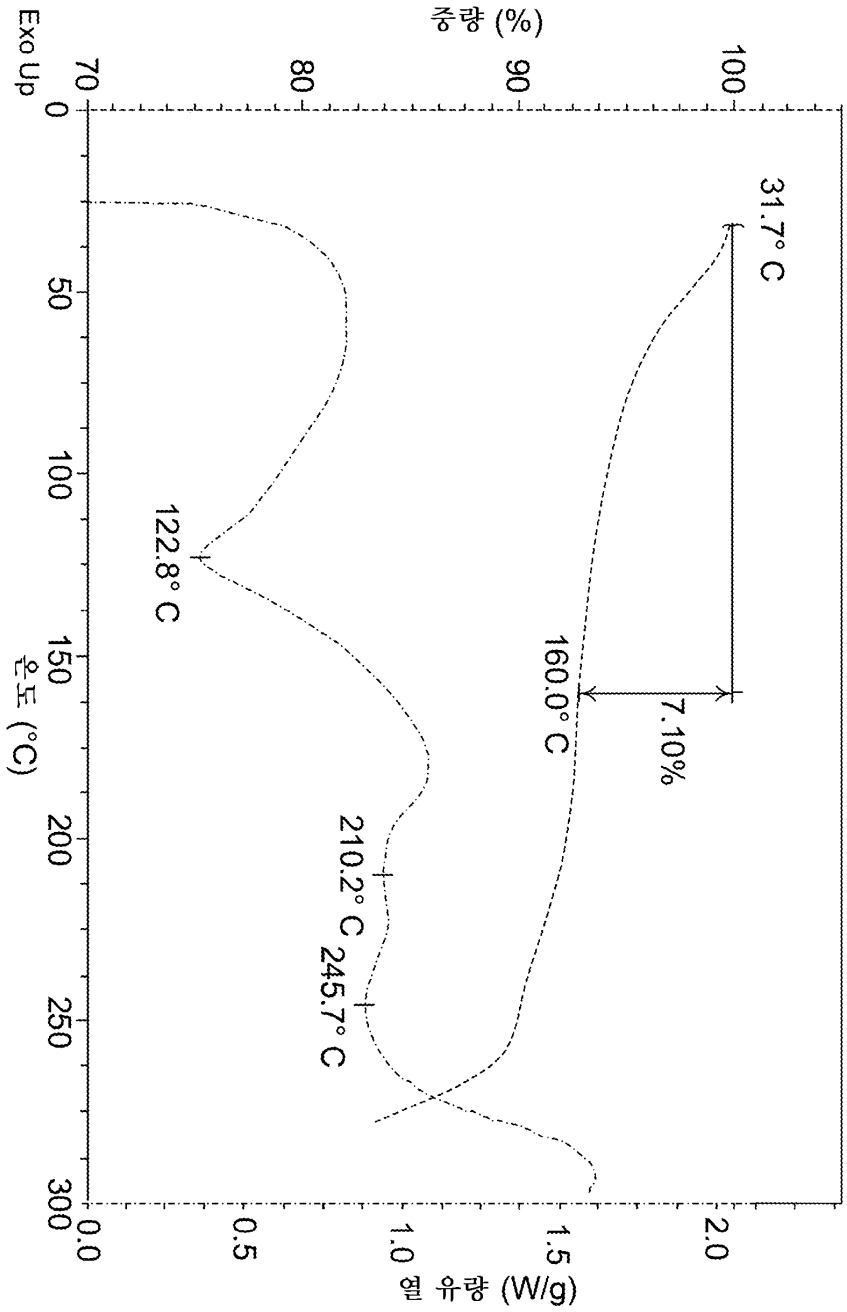
[0816] 상기로부터, 본 개시내용의 구체적 실시양태가 예시 목적을 위해 본원에 기재되었지만, 본 개시내용의 취지 및 범주를 벗어나지 않으면서 다양한 변형이 이루어질 수 있음을 인지할 것이다.

도면

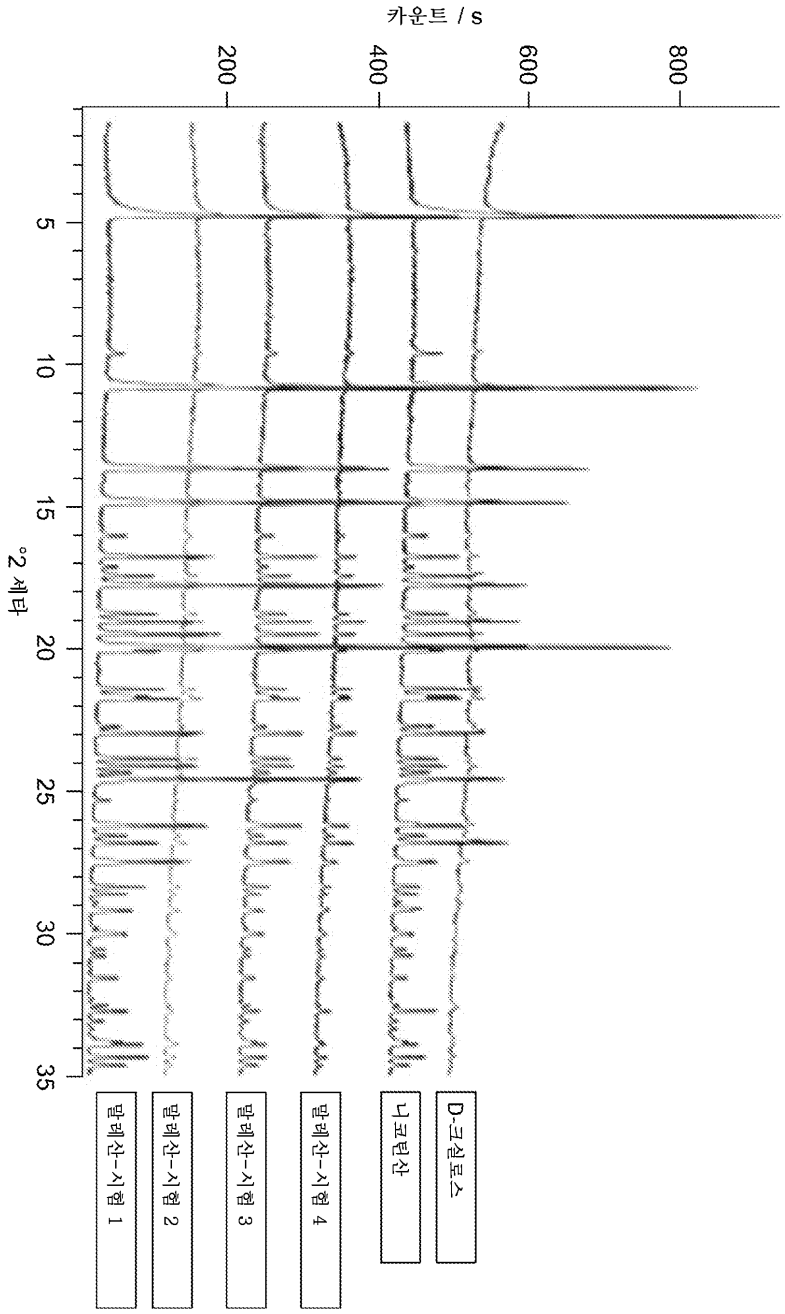
도면1



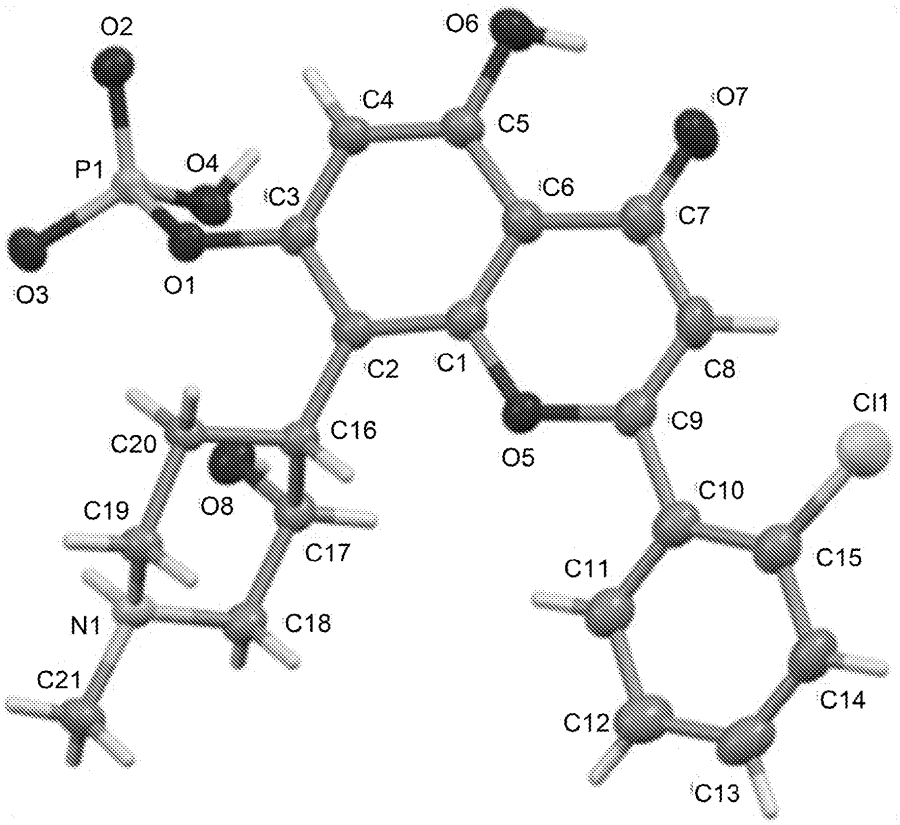
도면2


Exo Up
중량 (%)
70
80
90
100
0
50
100
150
200
250
300
온도 (°C)
31.7° C
122.8° C
160.0° C
7.10%
210.2° C
245.7° C
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
열 유량 (W/g)

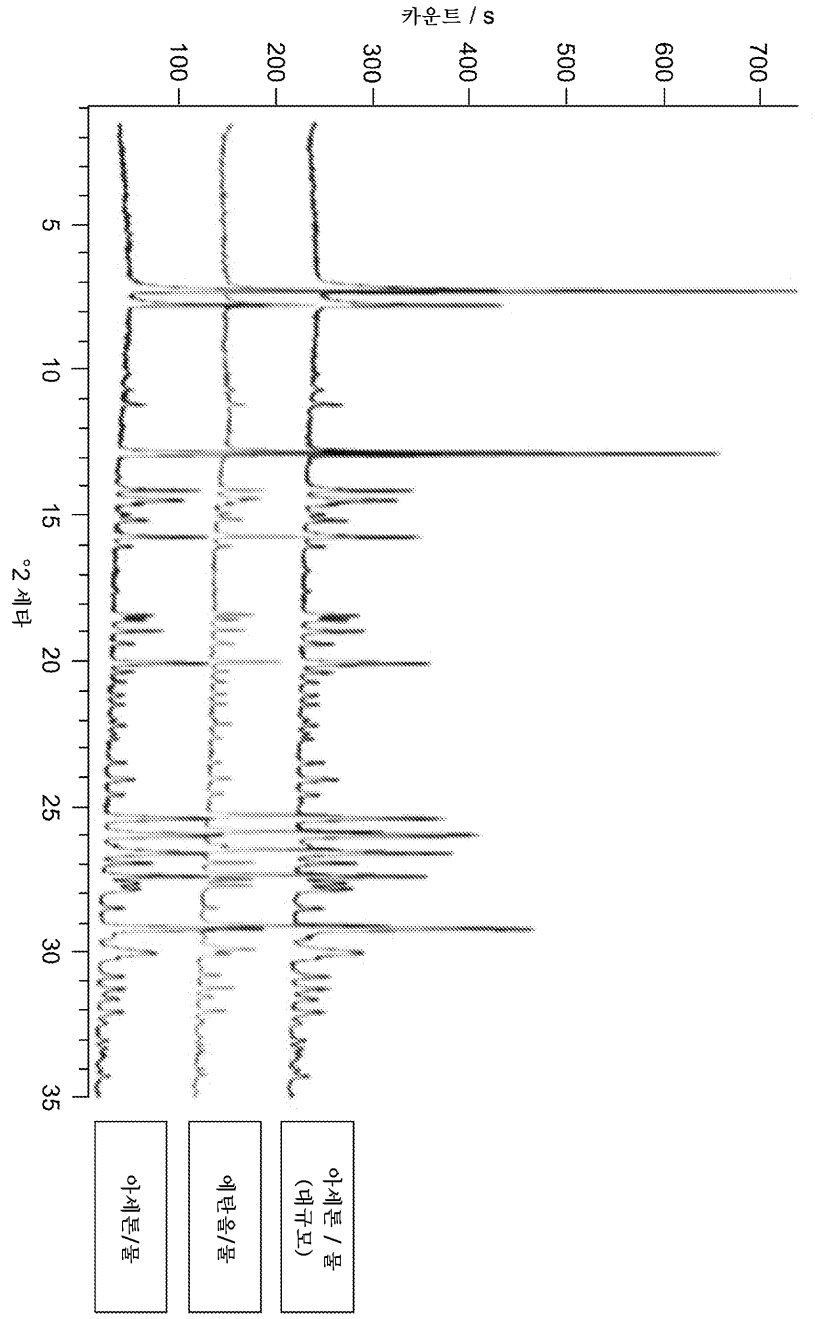
도면3


카운트 / s
200
400
600
800
°2 세타
5
10
15
20
25
30
35
D-크실로스
니코틴산
말레산-시험 4
말레산-시험 3
말레산-시험 2
말레산-시험 1

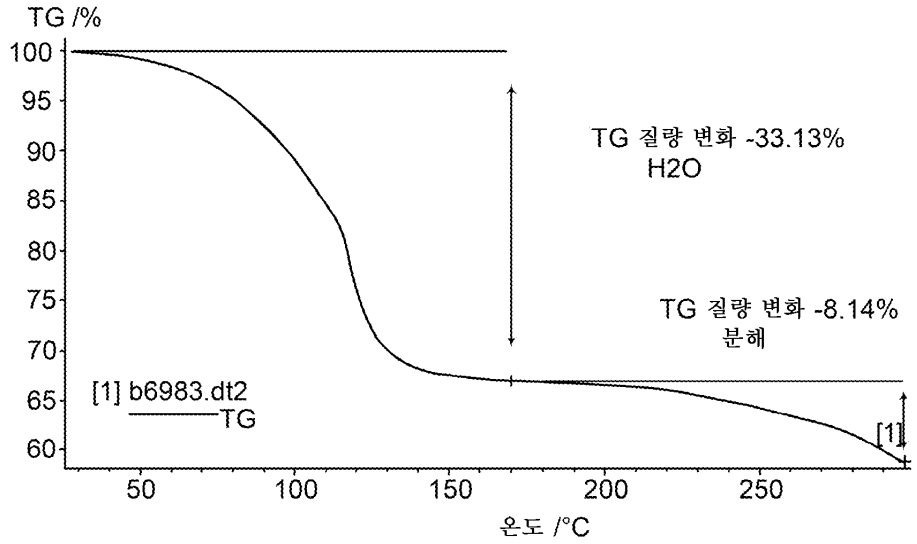
도면4


O2
O6
C4
O7
C5
P1
O4
C3
C6
C7
O3
O1
C2
C1
C8
C16
C9
Cl1
C20
O5
C10
C19
O8
C17
C15
C11
N1
C18
C21
C14
C12
C13

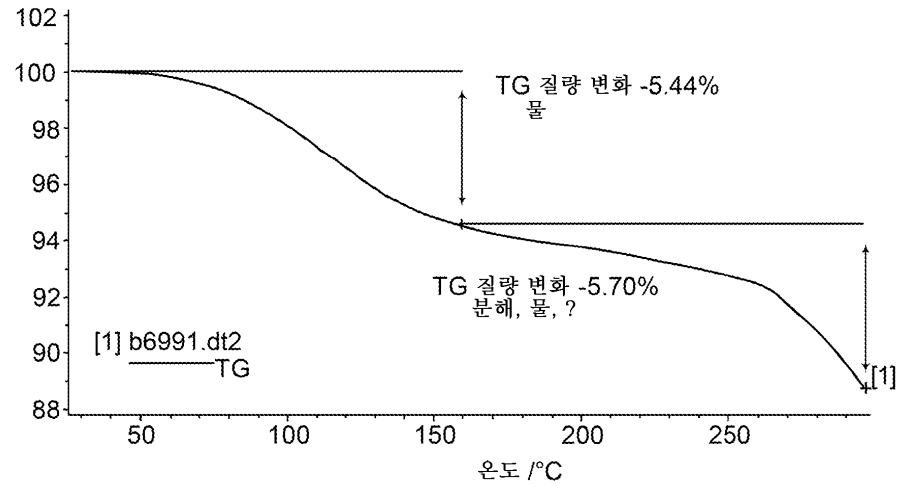
도면5


카운트 / s
100
200
300
400
500
600
700
°2 세타
5
10
15
20
25
30
35
아세톤/물
에탄올/물
아세톤 / 물
(대규모)

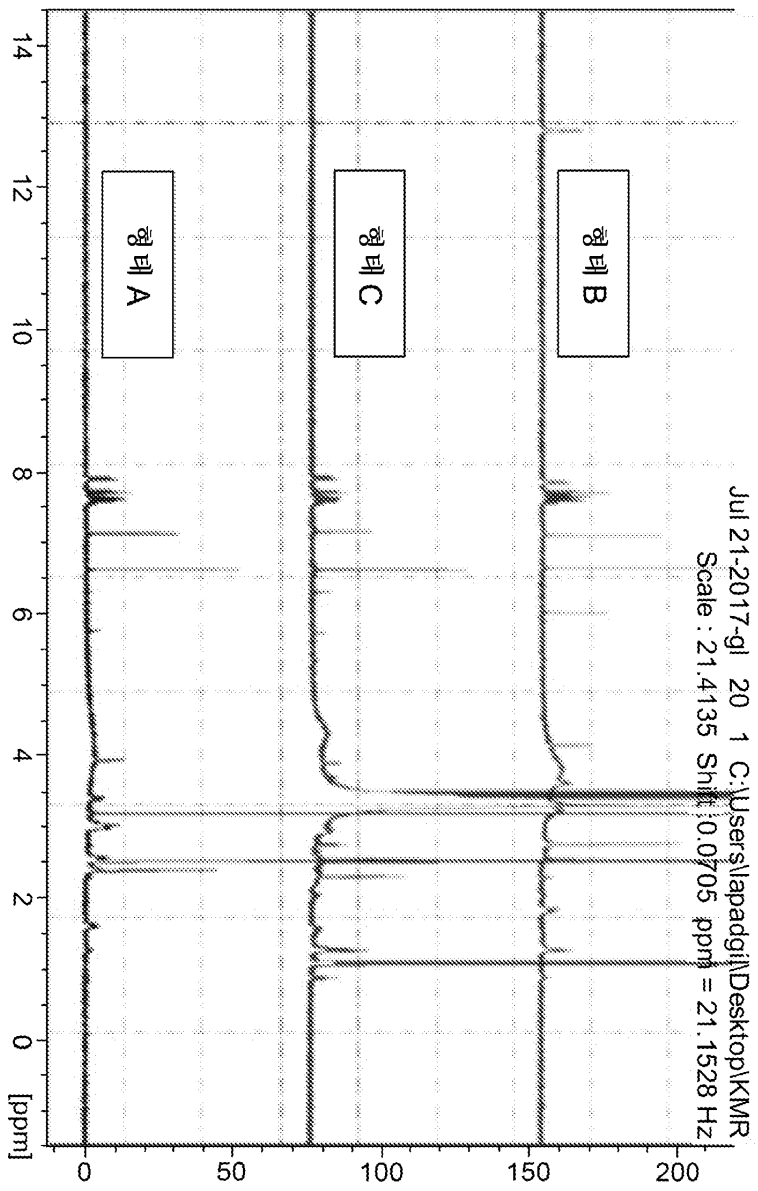
도면6a


TG /%
100
95
90
85
80
75
70
65
60
50
100
150
200
250
온도 /°C
TG 질량 변화 -33.13%
H2O
TG 질량 변화 -8.14%
분해
[1] b6983.dt2
TG
[1]

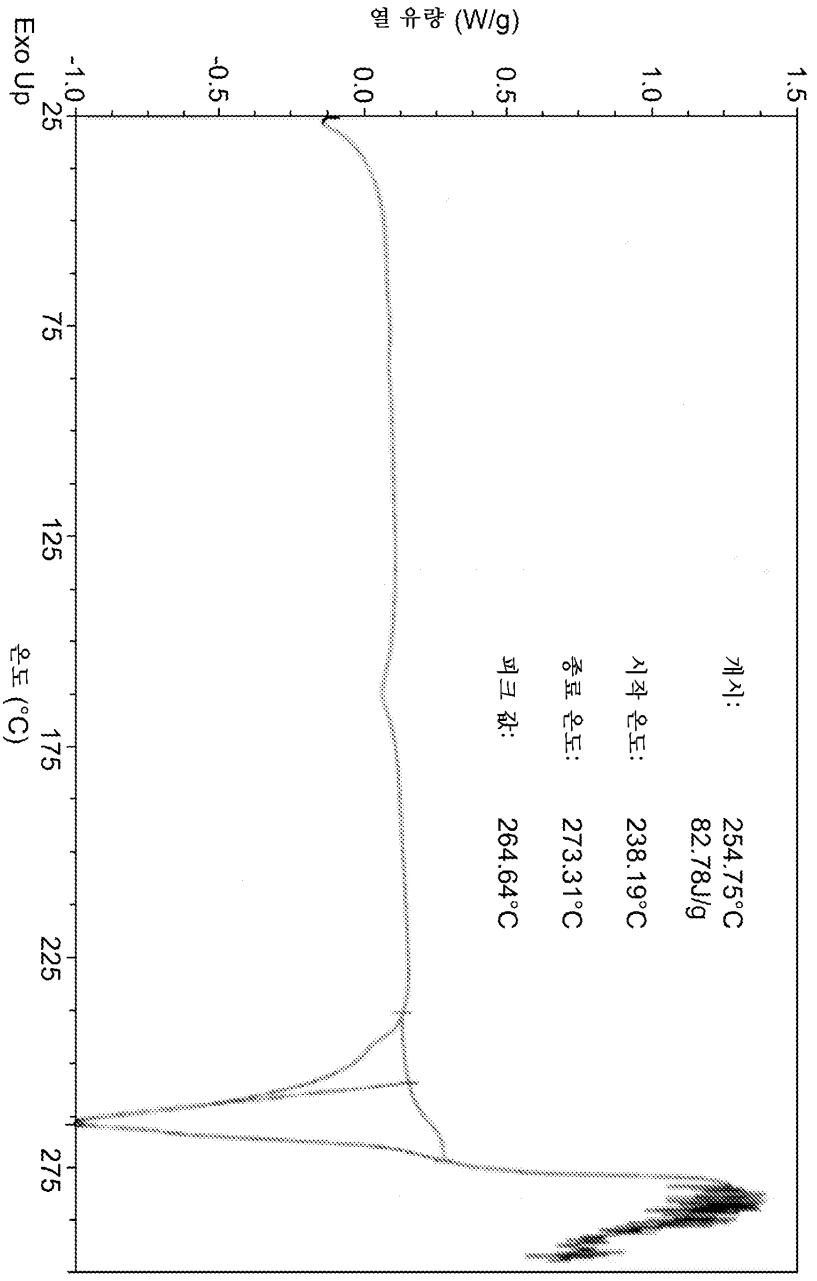
도면6b


102
100
98
96
94
92
90
88
50
100
150
200
250
온도 /°C
TG 질량 변화 -5.44%
물
TG 질량 변화 -5.70%
분해, 물, ?
[1] b6991.dt2
TG
[1]

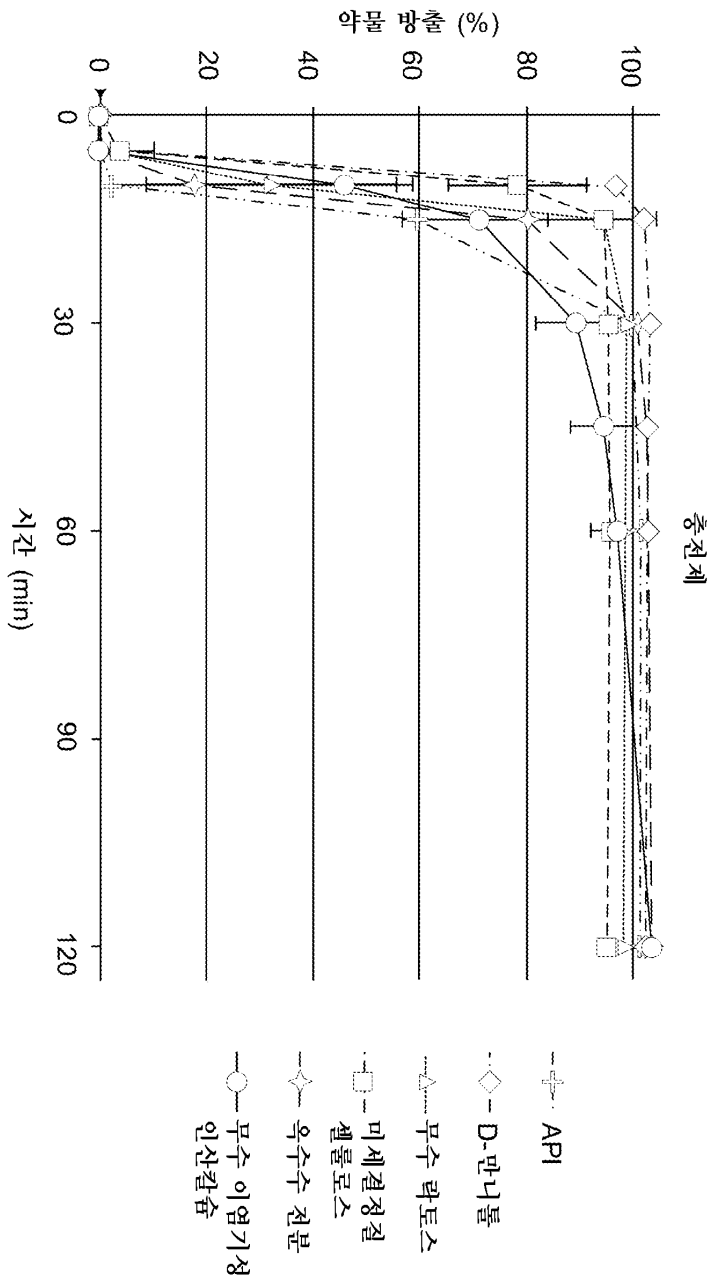
도면7


형태 A
형태 C
형태 B
Jul 21-2017-gl 20 1 C:\Users\lapadgil\Desktop\KMR
Scale : 21.4135 Shift : 0.0705 ppm = 21.1528 Hz
[ppm]
0
2
4
6
8
10
12
14
0
50
100
150
200

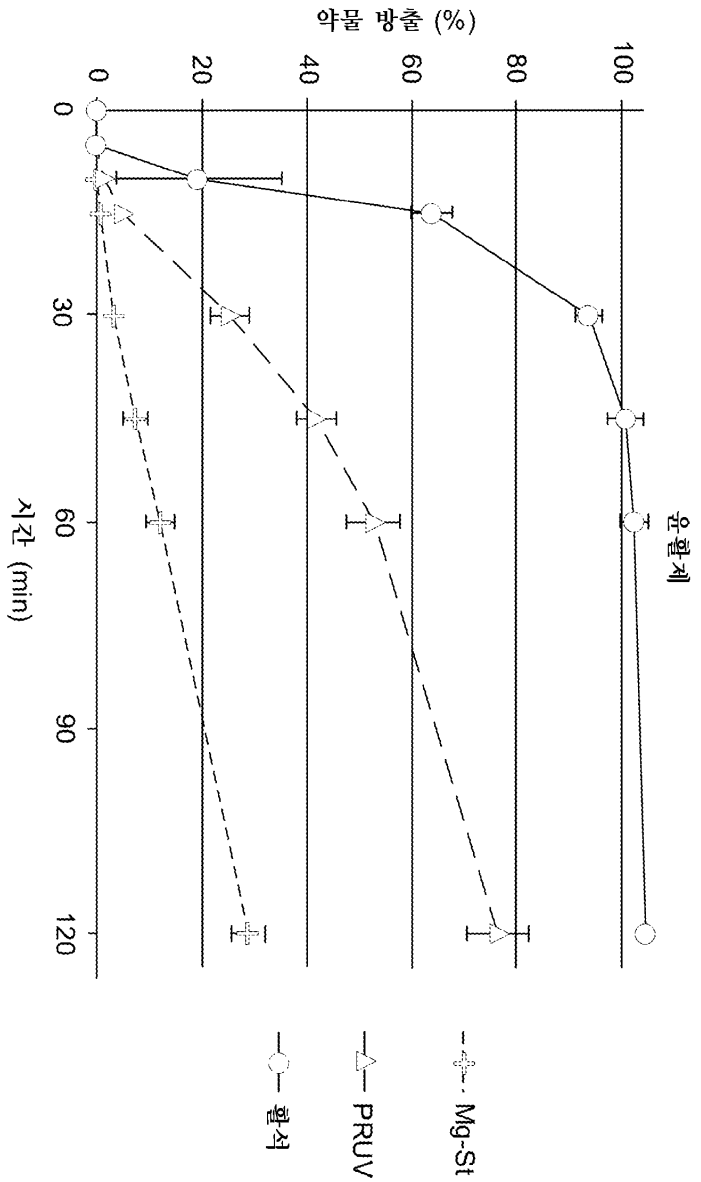
도면8


열 유량 (W/g)
Exo Up
-1.0
-0.5
0.0
0.5
1.0
1.5
25
75
125
175
225
275
온도 (°C)
개시:
254.75°C
82.78J/g
시작 온도:
238.19°C
종료 온도:
273.31°C
피크 값:
264.64°C

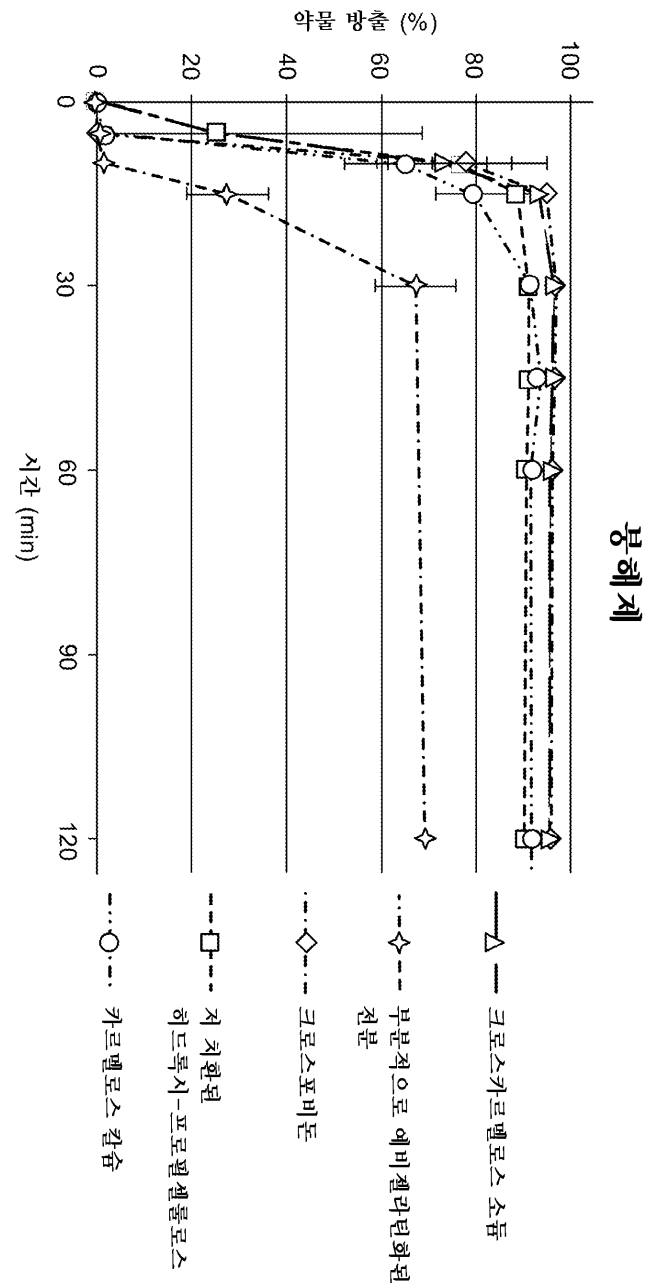
도면9a


약물 방출 (%)
0
20
40
60
80
100
시간 (min)
0
30
60
90
120
총전체
API
D-만니톨
무수 락토스
미세결정질 셀룰로스
옥수수 전분
무수 이염기성 인산칼슘

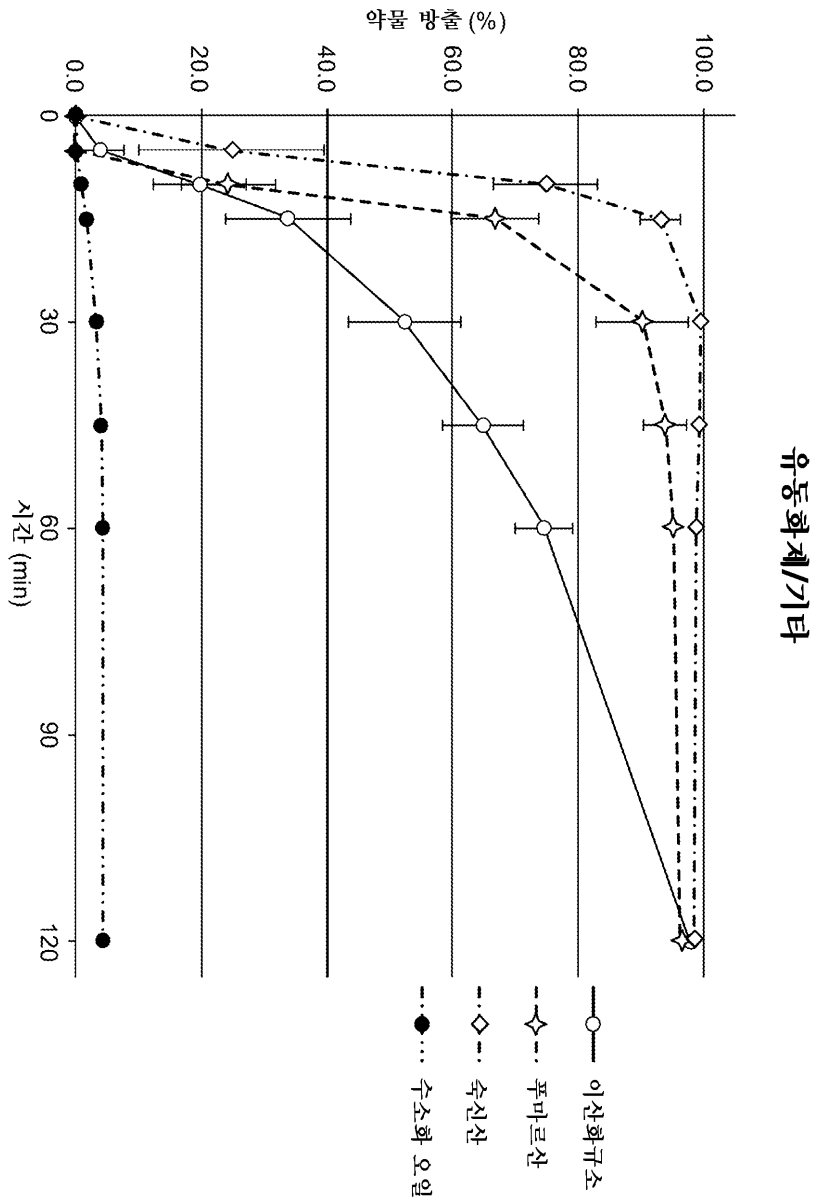
도면9b



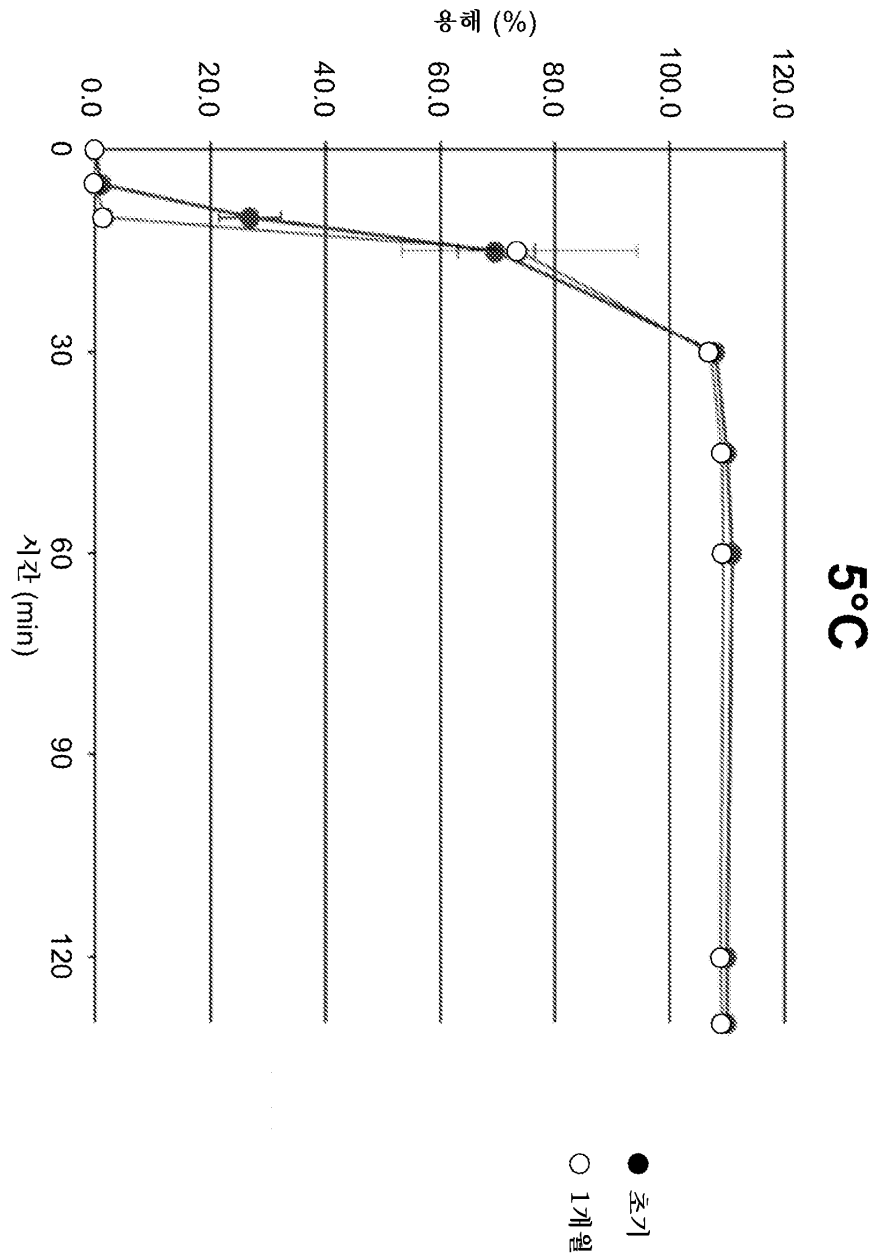
도면9c


약물 방출 (%)
0
20
40
60
80
100
시간 (min)
0
30
60
90
120
붕해제
크로스카르멜로스 소듐
부분적으로 에비젤라틴화된 전분
크로스포비돈
저 치환된 히드록시-프로필셀룰로스
카르멜로스 칼슘

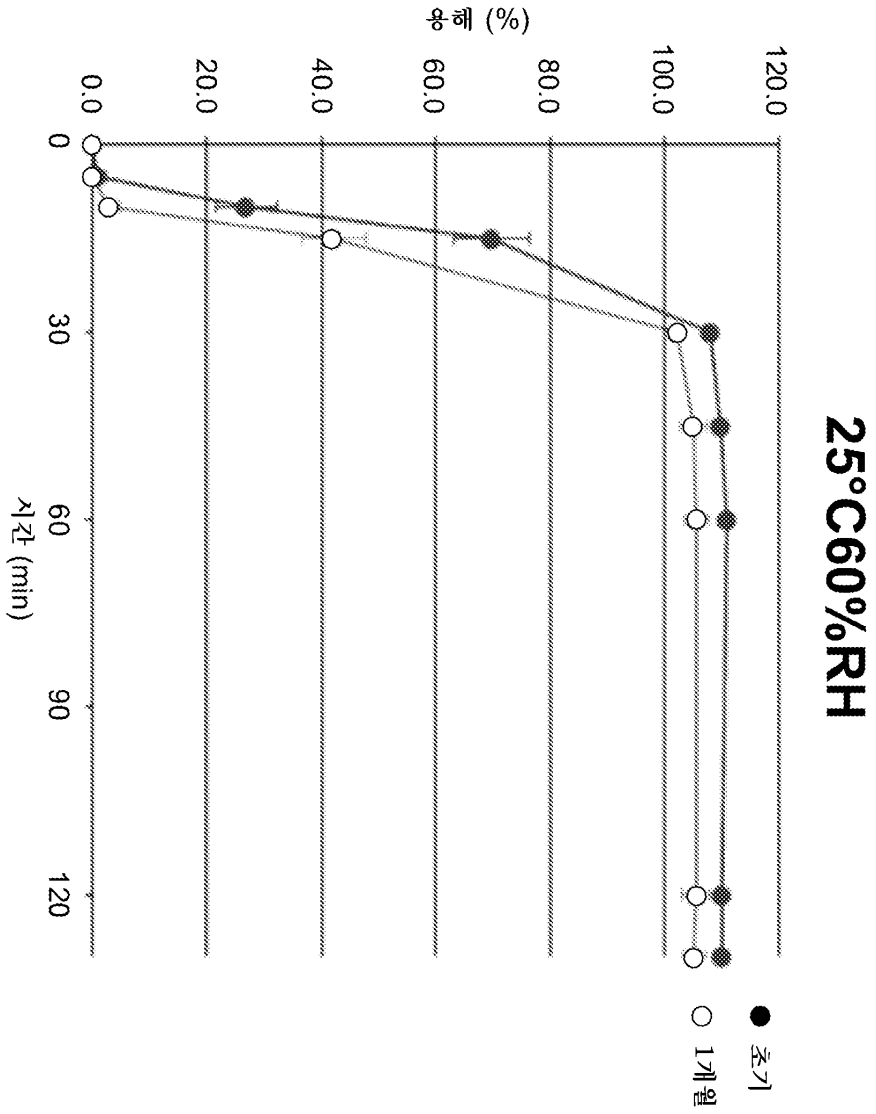
도면9d


유동화제/기타
약물 방출 (%)
100.0
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
0
30
60
90
120
시간 (min)
이산화규소
푸마르산
숙신산
수소화 오일

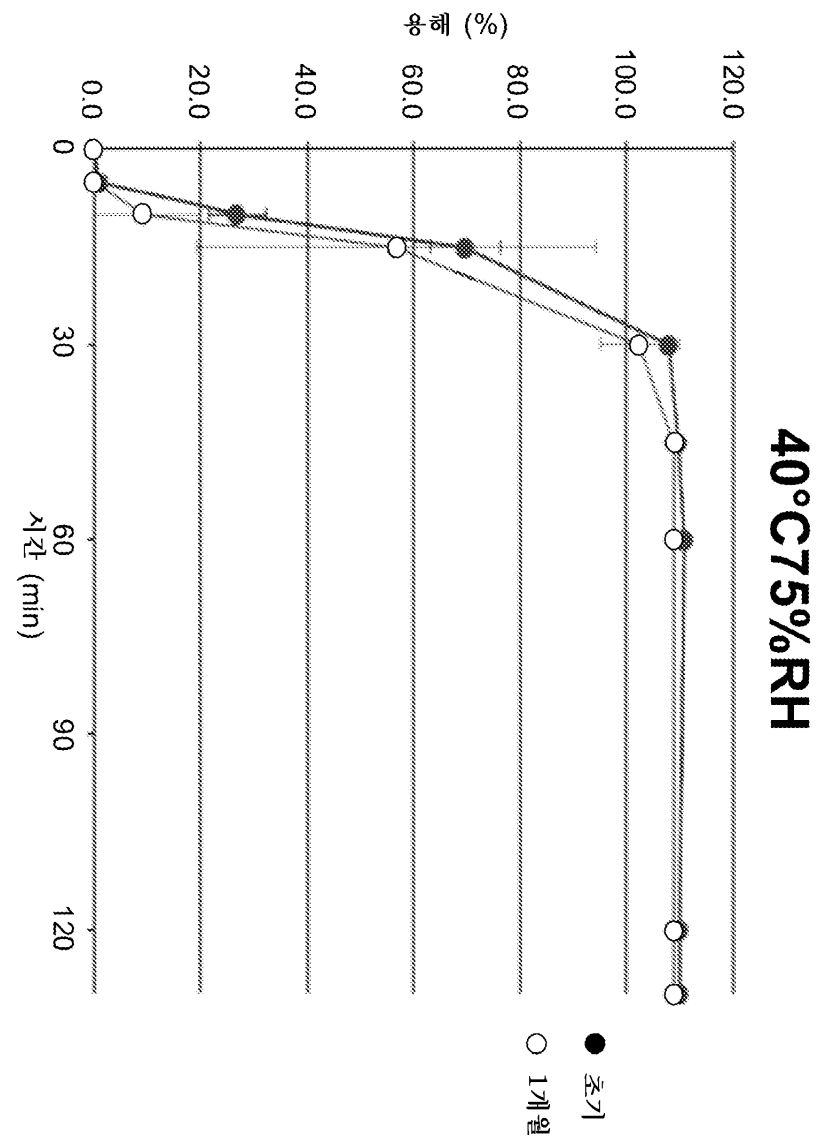
도면10a



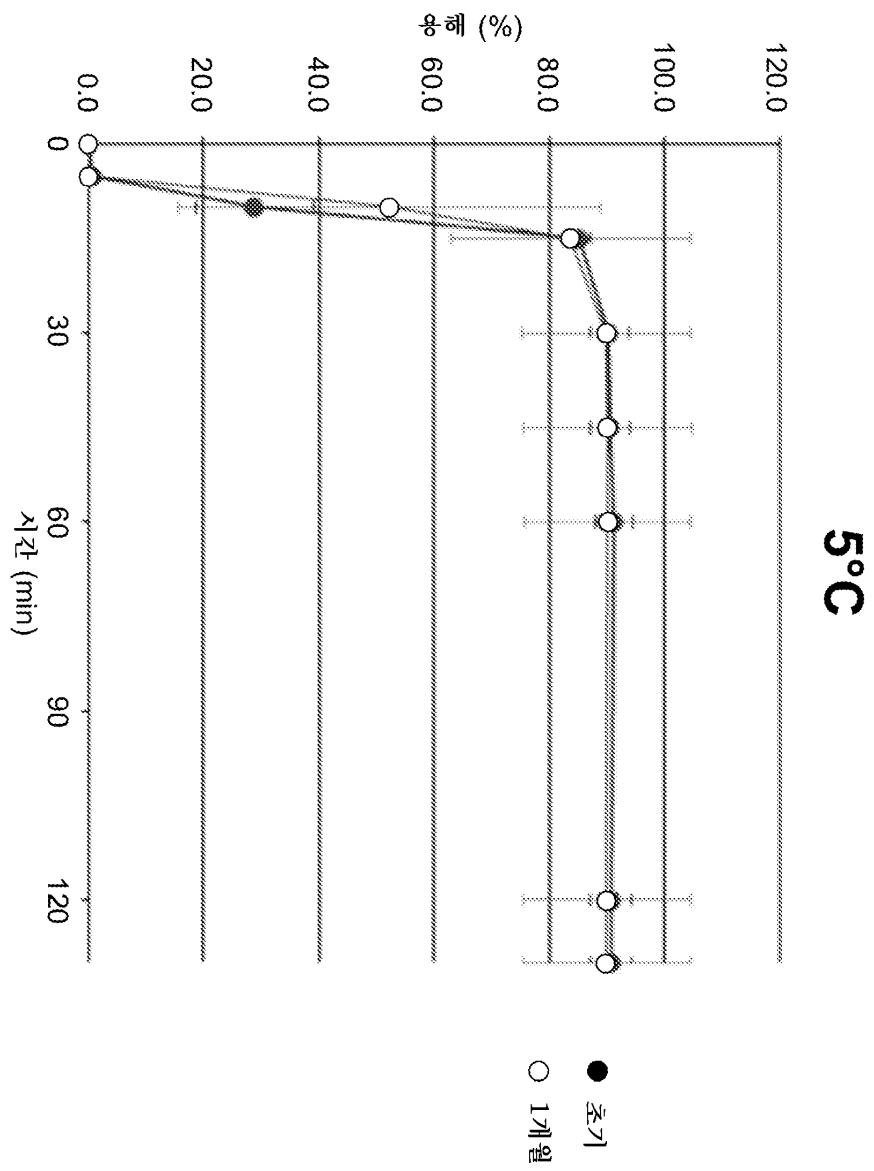
도면10b


25°C60%RH
용해 (%)
120.0
100.0
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
0
30
60
90
120
시간 (min)
초기
1개월

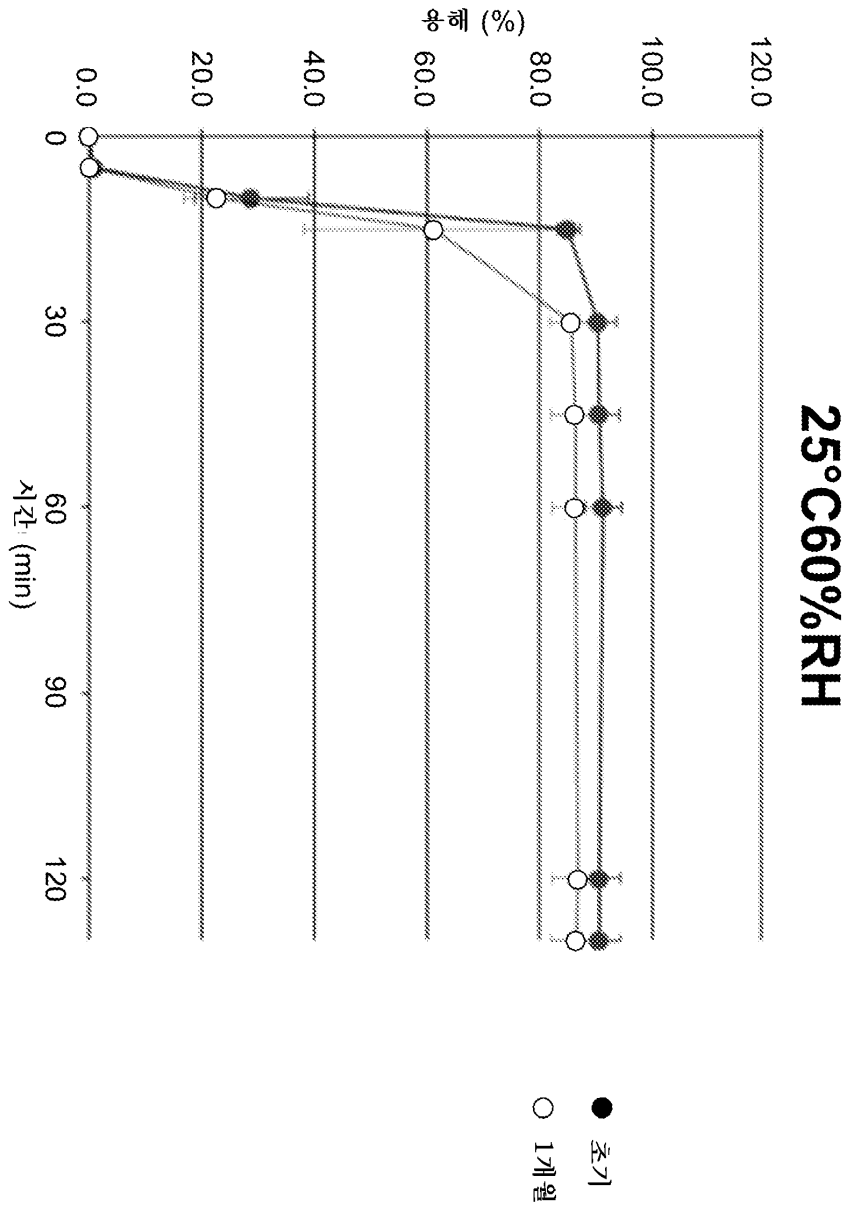
도면10c


40°C75%RH
용해 (%)
0.0
20.0
40.0
60.0
80.0
100.0
120.0
0
30
60
90
120
시간 (min)
초기
1개월

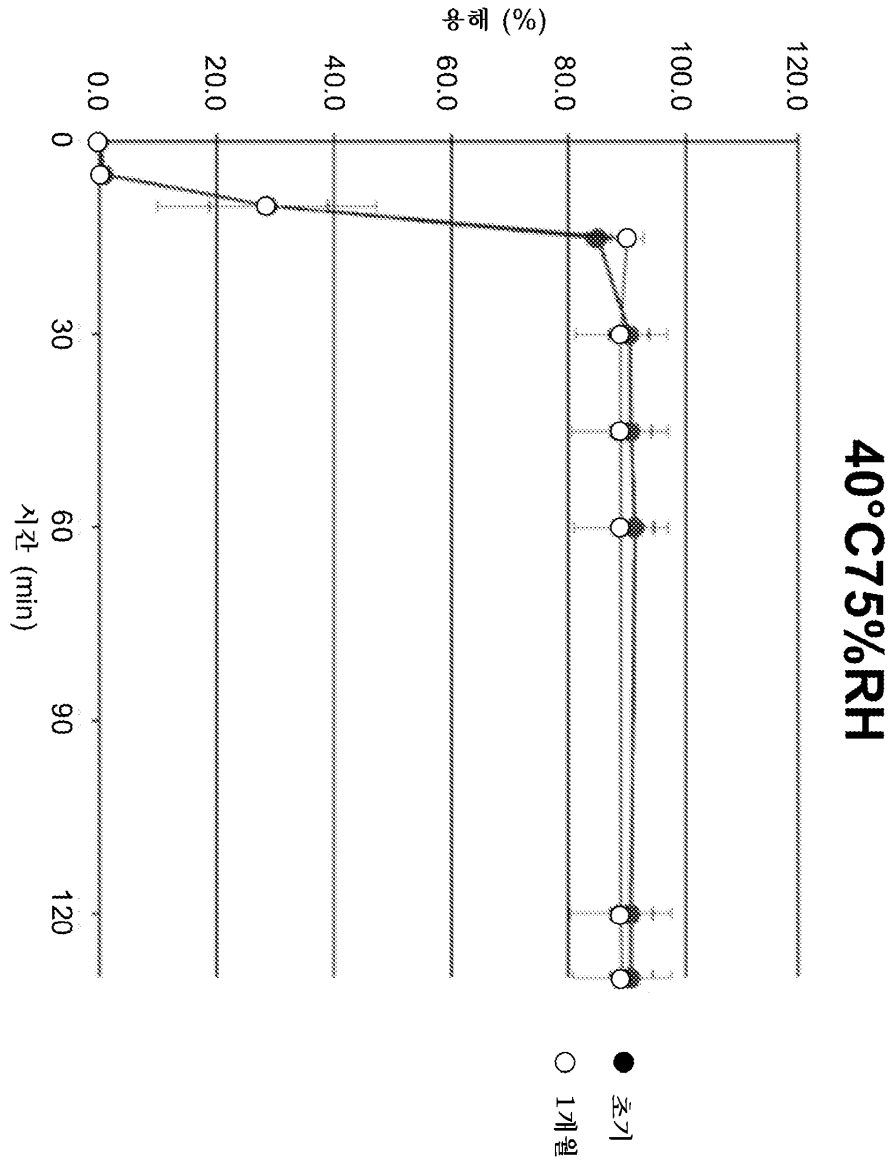
도면10d



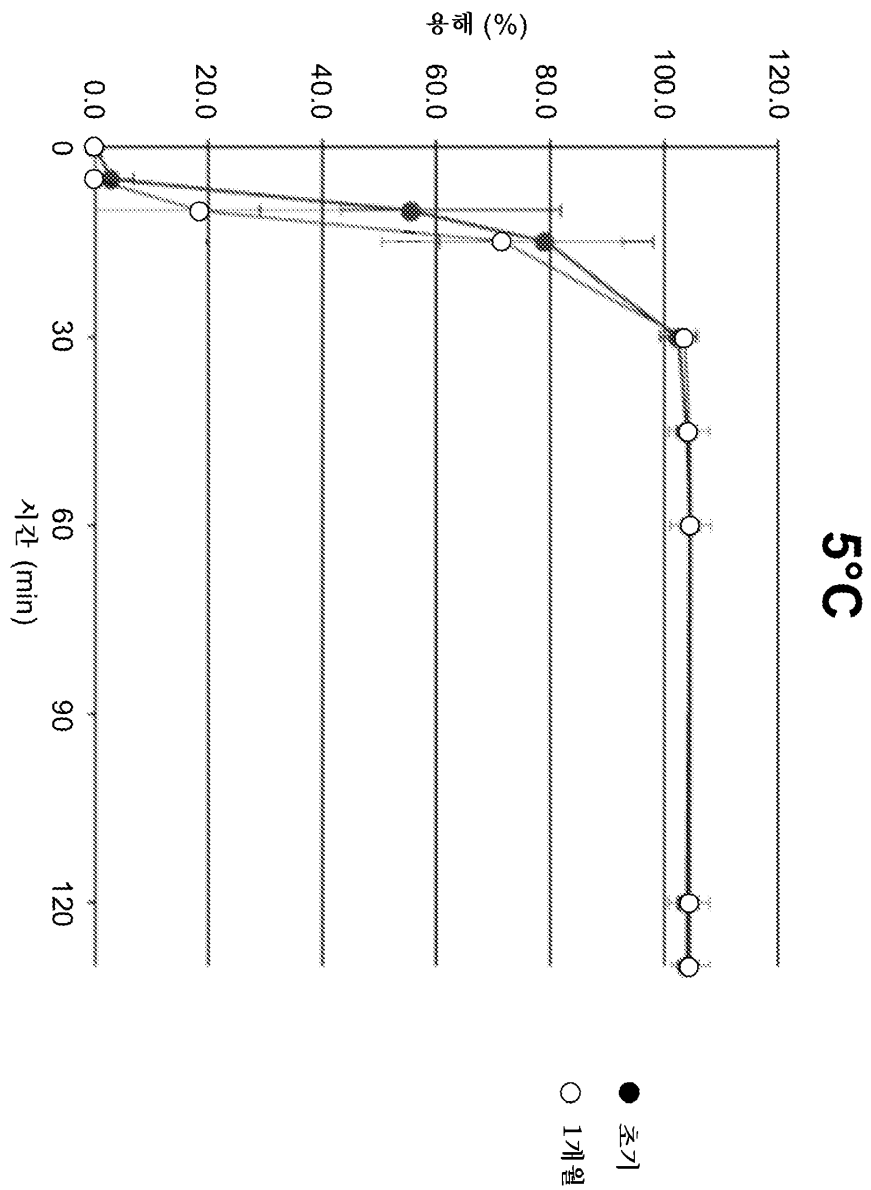
도면10e


25°C60%RH
용해 (%)
0.0
20.0
40.0
60.0
80.0
100.0
120.0
0
30
60
90
120
시간 (min)
초기
1개월

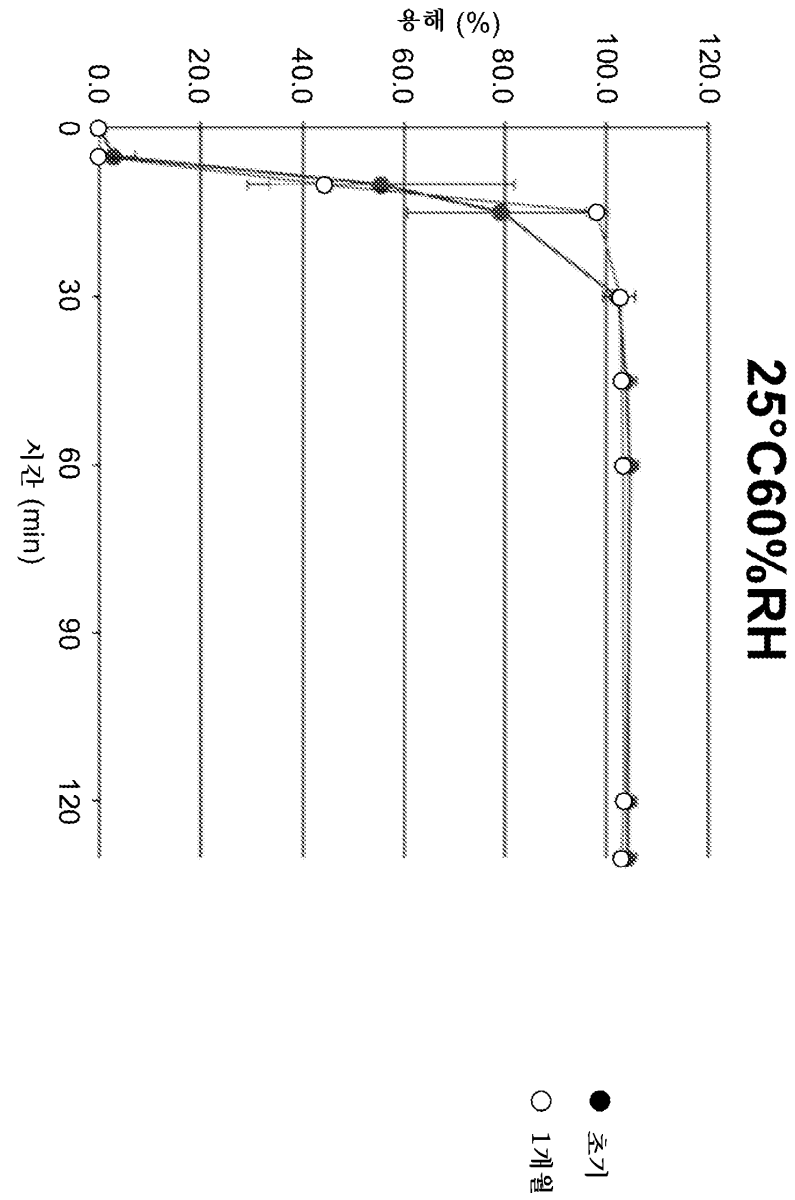
도면10f


40°C75%RH
용해 (%)
0.0
20.0
40.0
60.0
80.0
100.0
120.0
시간 (min)
0
30
60
90
120
초기
1개월

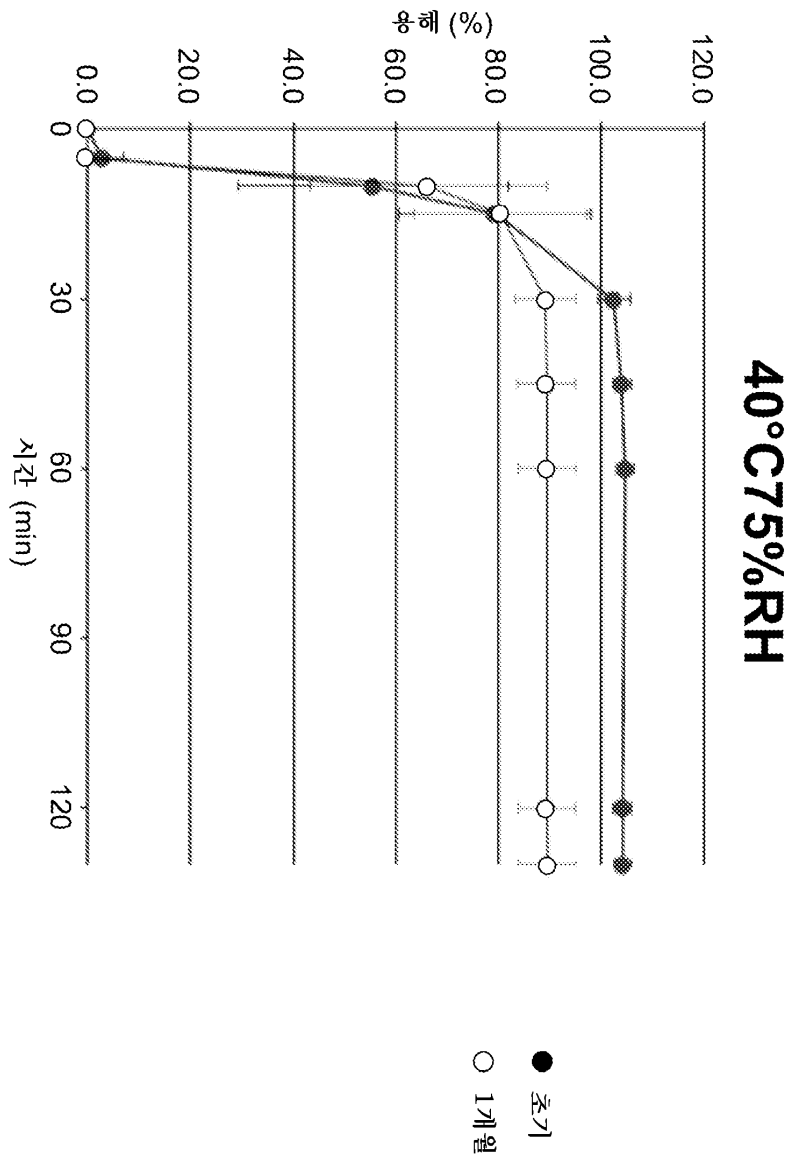
도면10g



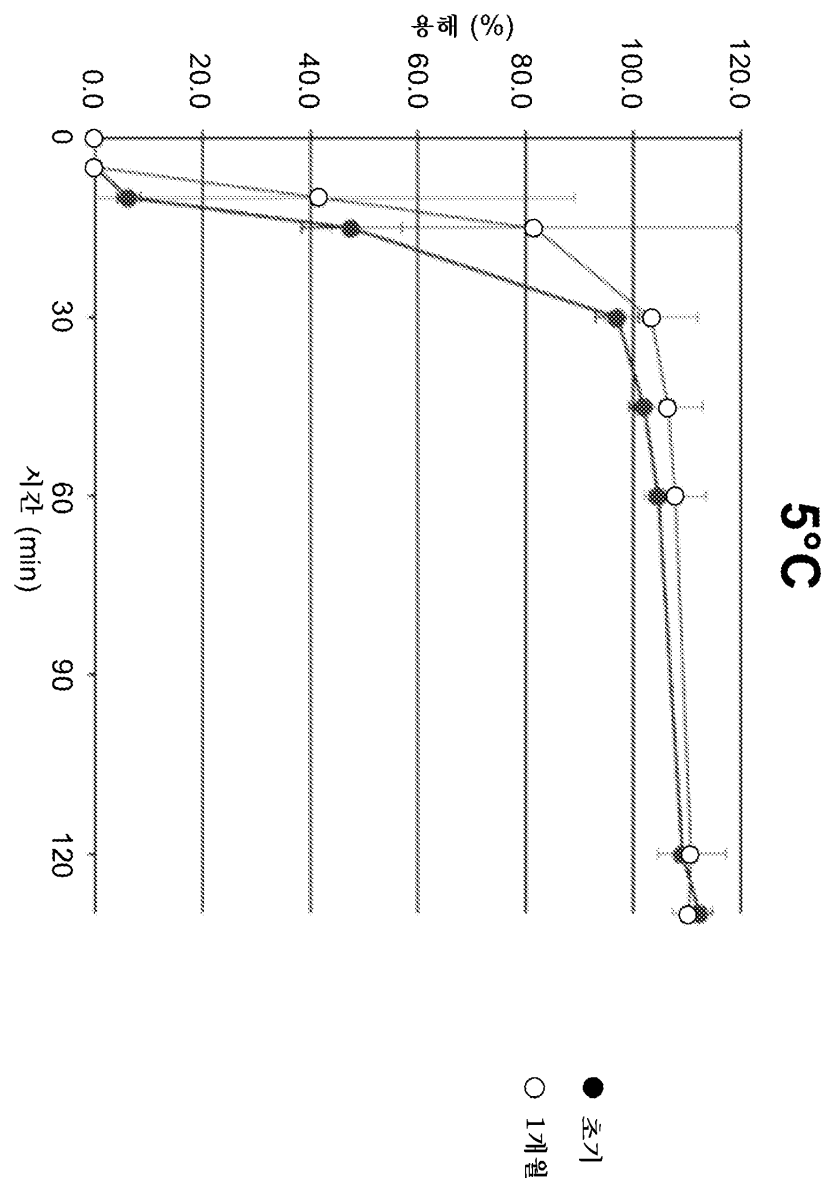
도면10h


25°C60%RH
용해 (%)
120.0
100.0
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
0
30
60
90
120
시간 (min)
● 초기
○ 1개월

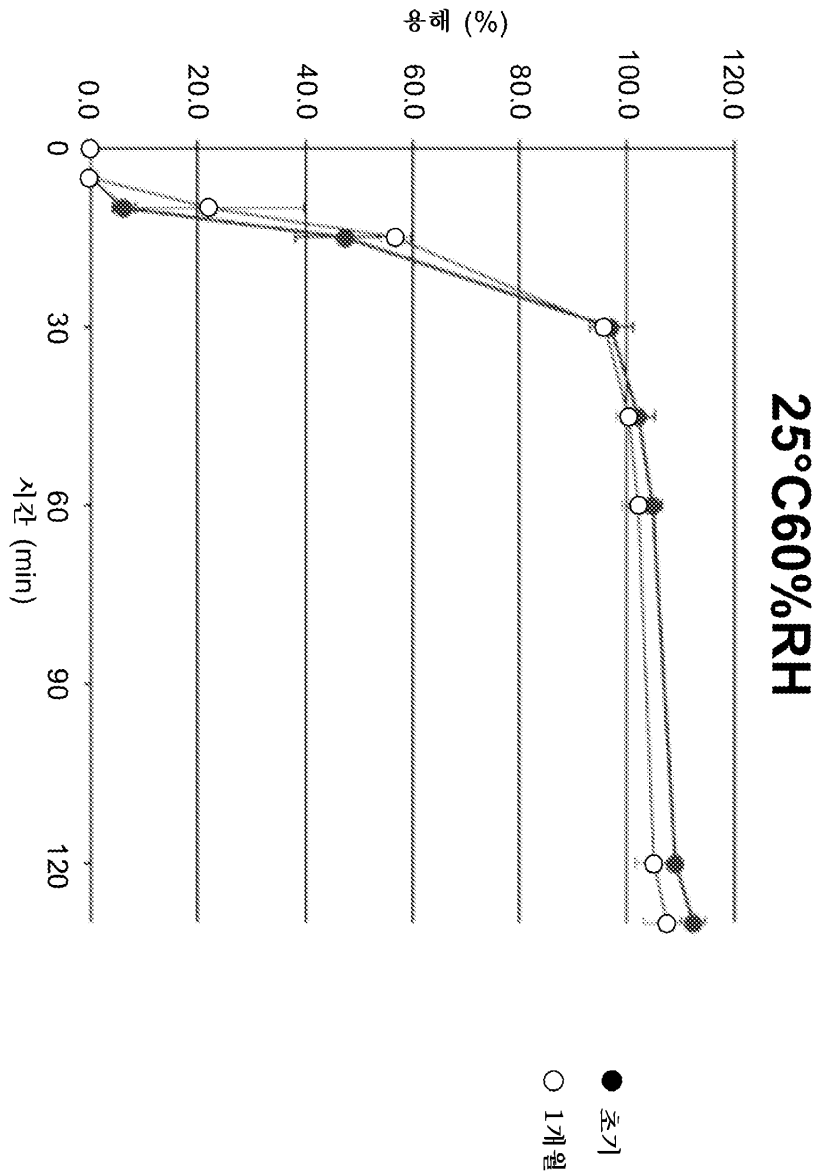
도면10i


40°C75%RH
용해 (%)
0.0
20.0
40.0
60.0
80.0
100.0
120.0
시간 (min)
0
30
60
90
120
● 초기
○ 1개월

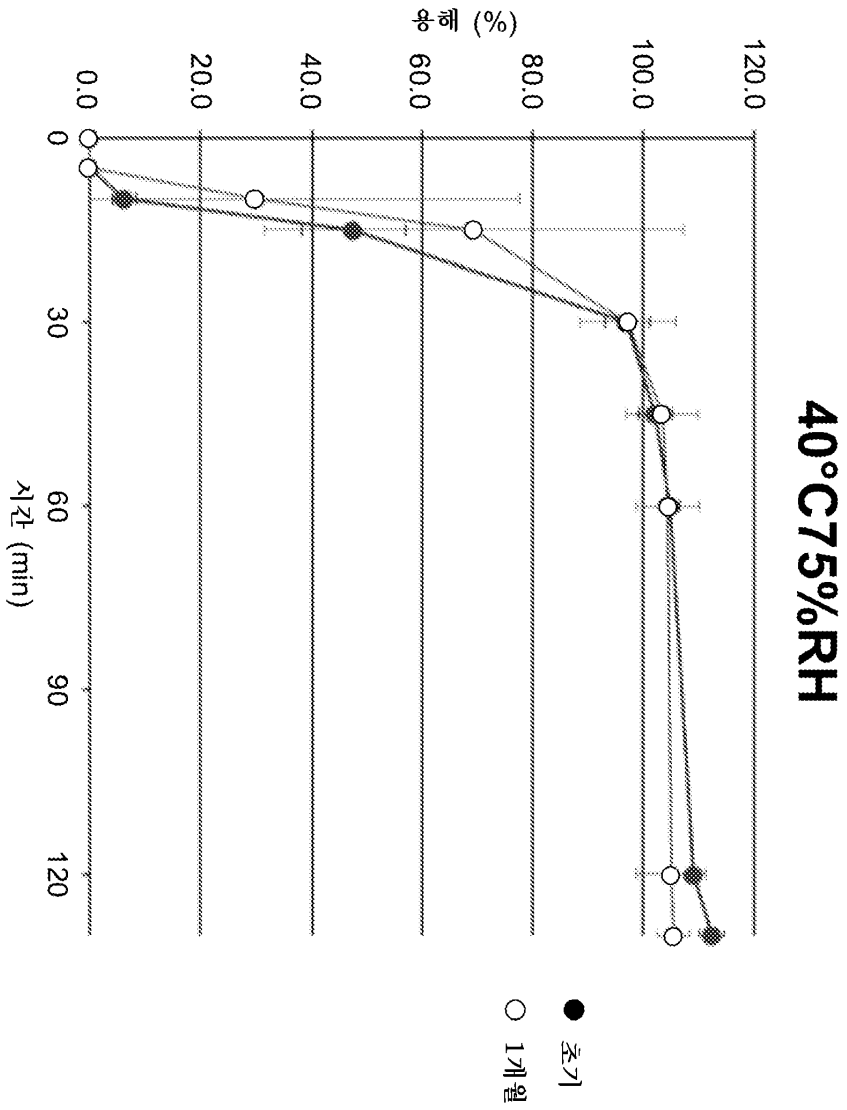
도면10j



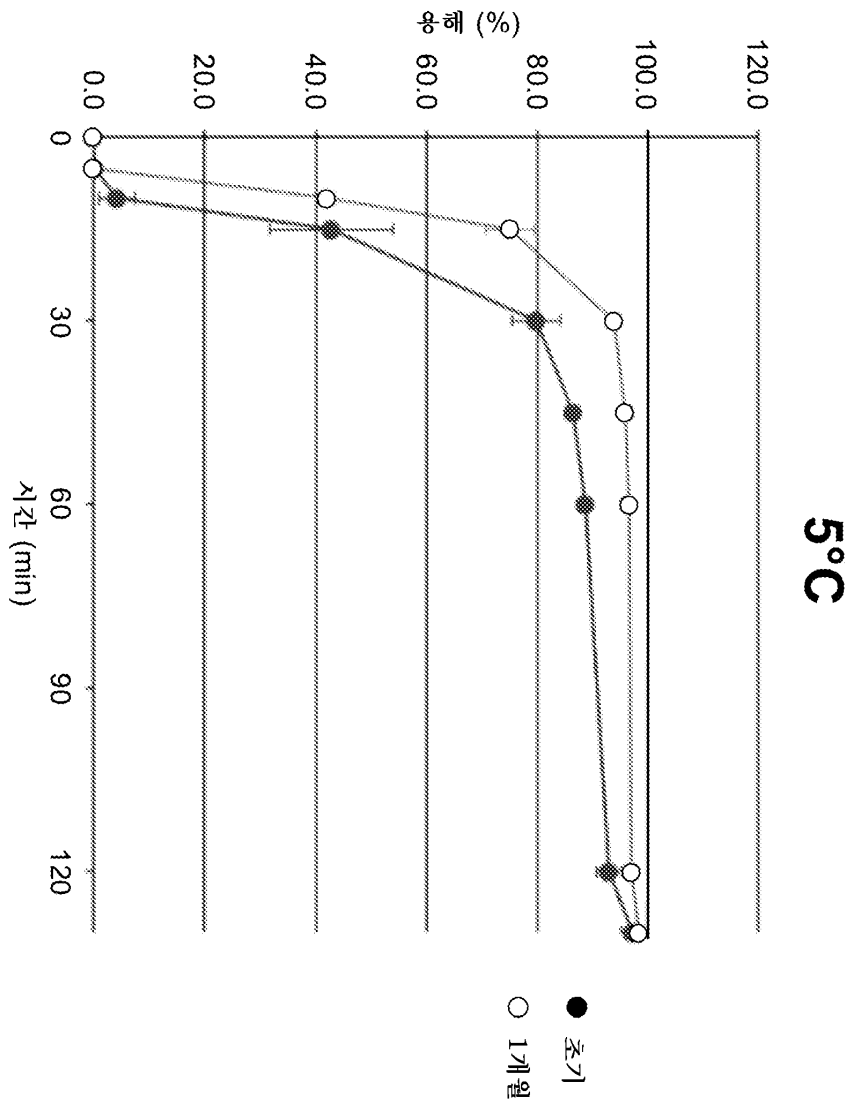
도면10k


25°C60%RH
용해 (%)
0.0
20.0
40.0
60.0
80.0
100.0
120.0
0
30
60
90
120
시간 (min)
초기
1개월

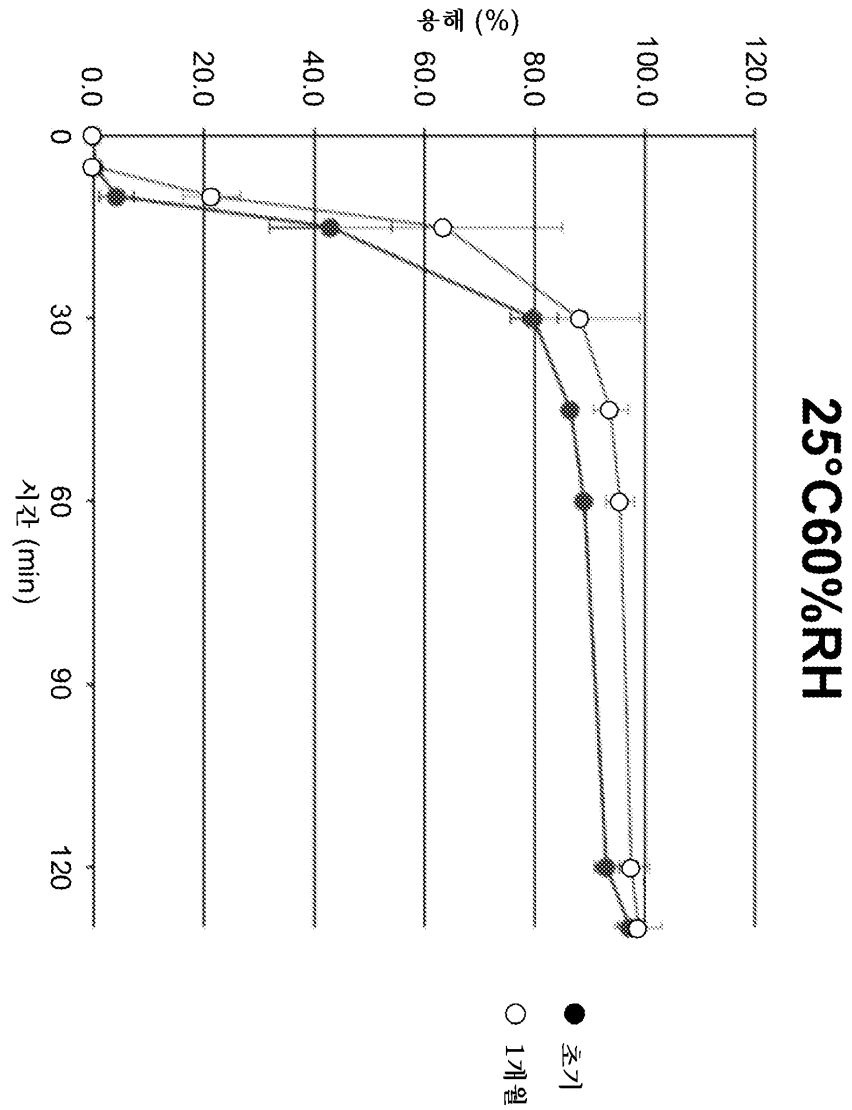
도면101


40°C75%RH
용해 (%)
0.0
20.0
40.0
60.0
80.0
100.0
120.0
0
30
60
90
120
시간 (min)
초기
1개월

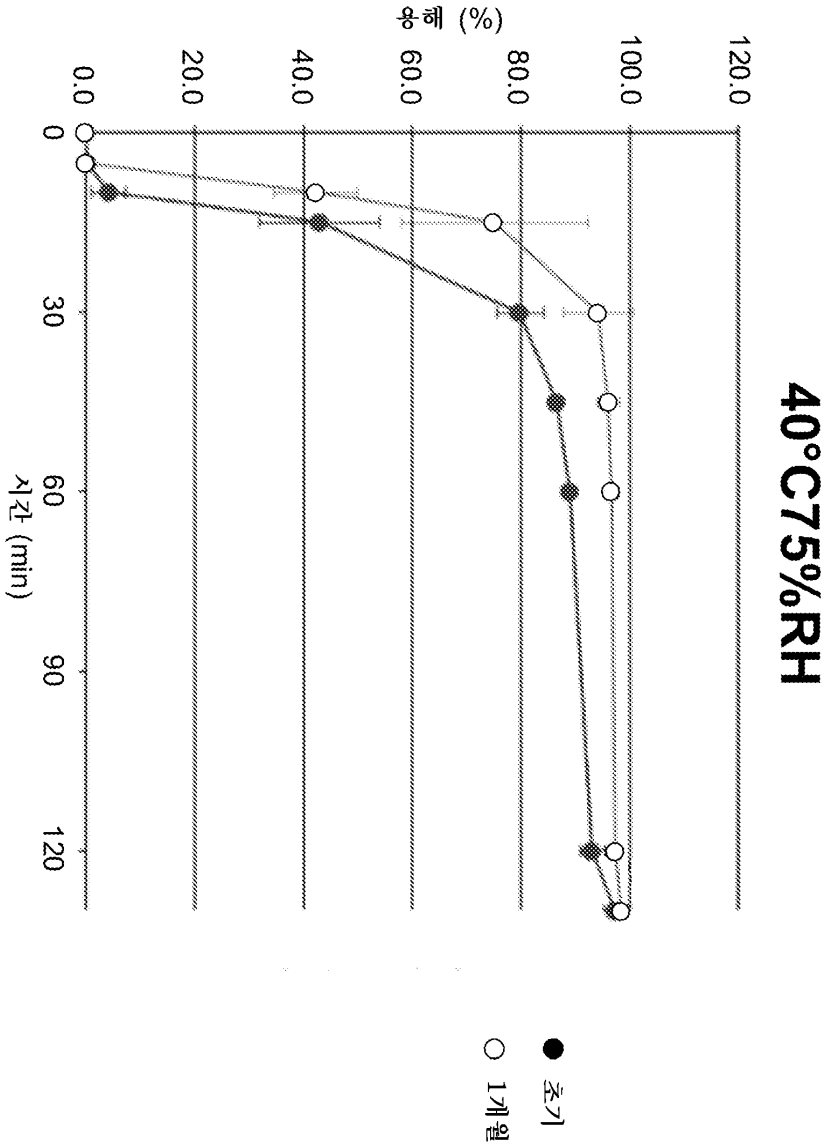
도면10m



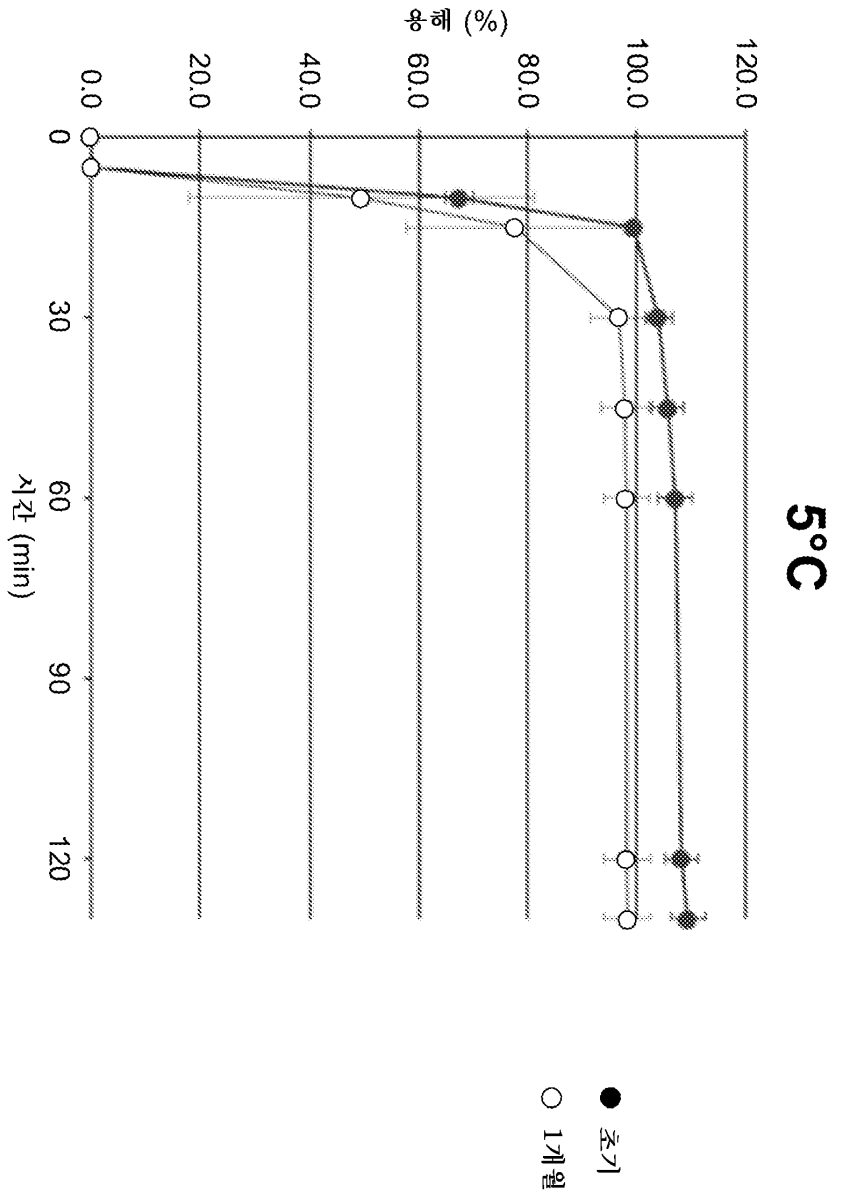
도면10n


25°C60%RH
용해 (%)
0.0
20.0
40.0
60.0
80.0
100.0
120.0
시간 (min)
0
30
60
90
120
초기
1개월

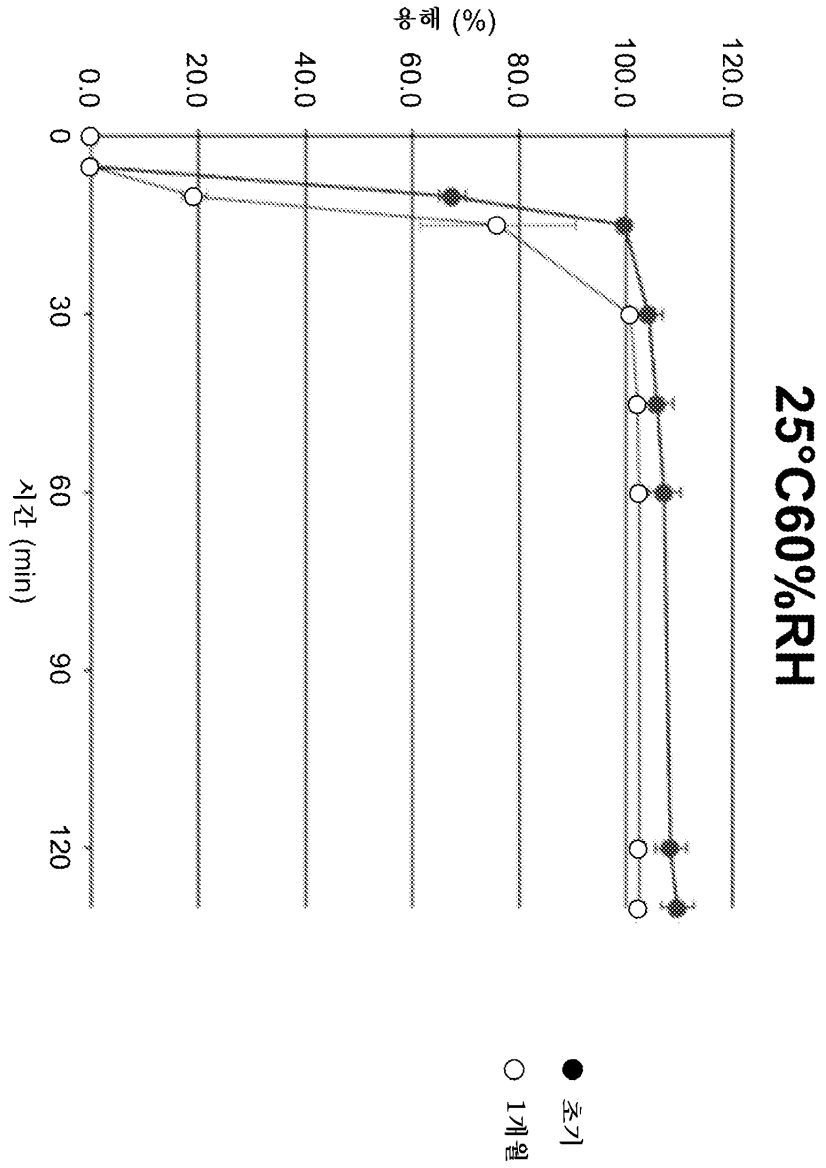
도면10o


40°C75%RH
용해 (%)
0.0
20.0
40.0
60.0
80.0
100.0
120.0
0
30
60
90
120
시간 (min)
초기
1개월

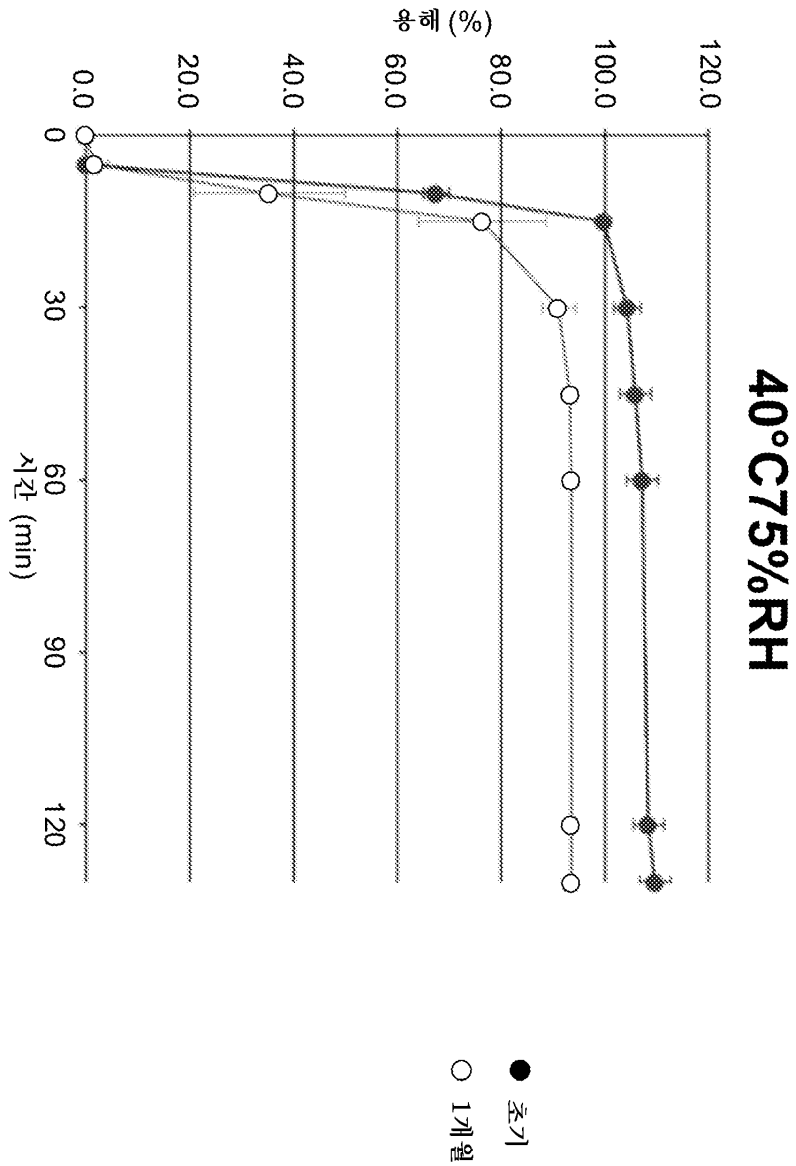
도면10p



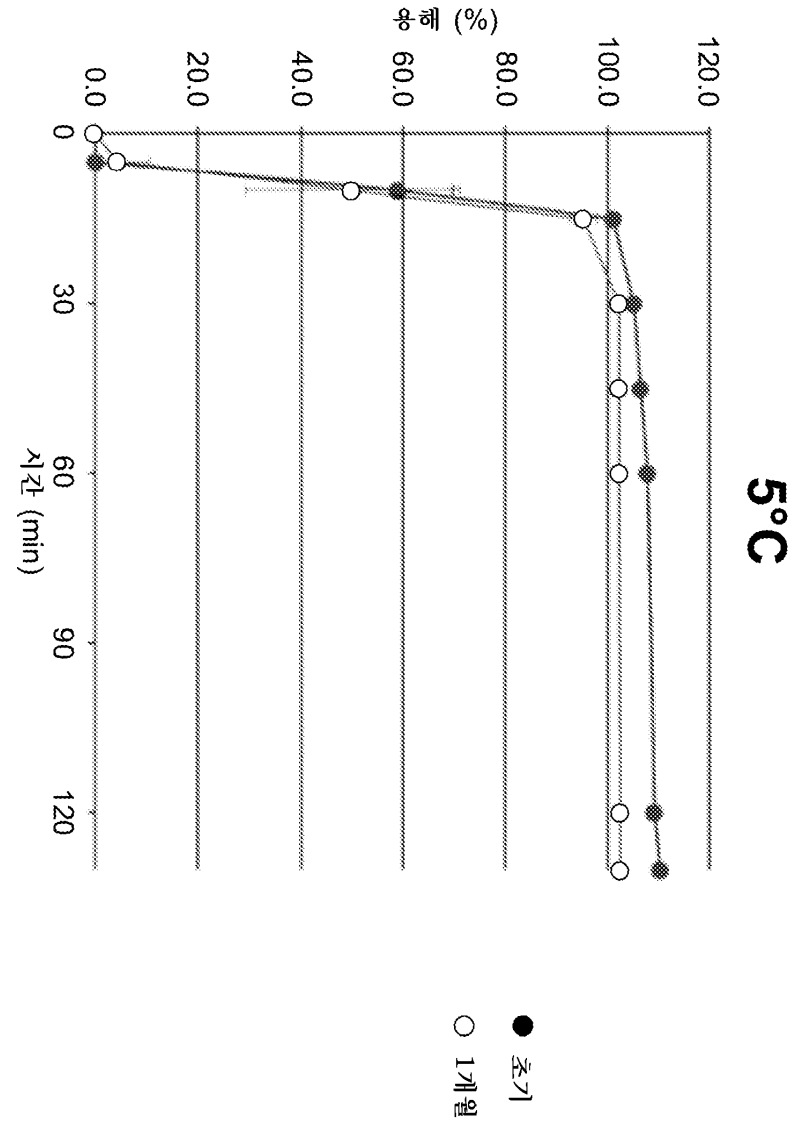
도면10q


25°C60%RH
용해 (%)
0.0
20.0
40.0
60.0
80.0
100.0
120.0
시간 (min)
0
30
60
90
120
초기
1개월

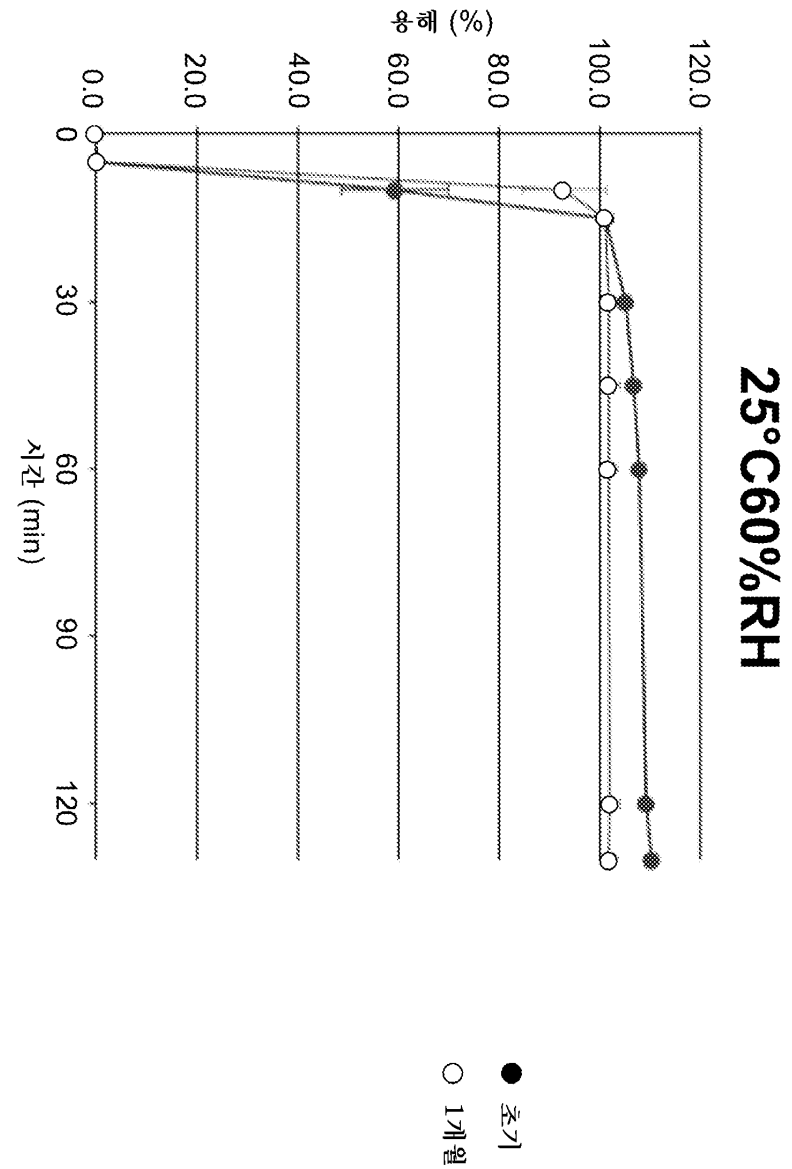
도면10r


40°C75%RH
용해 (%)
0.0
20.0
40.0
60.0
80.0
100.0
120.0
0
30
60
90
120
시간 (min)
초기
1개월

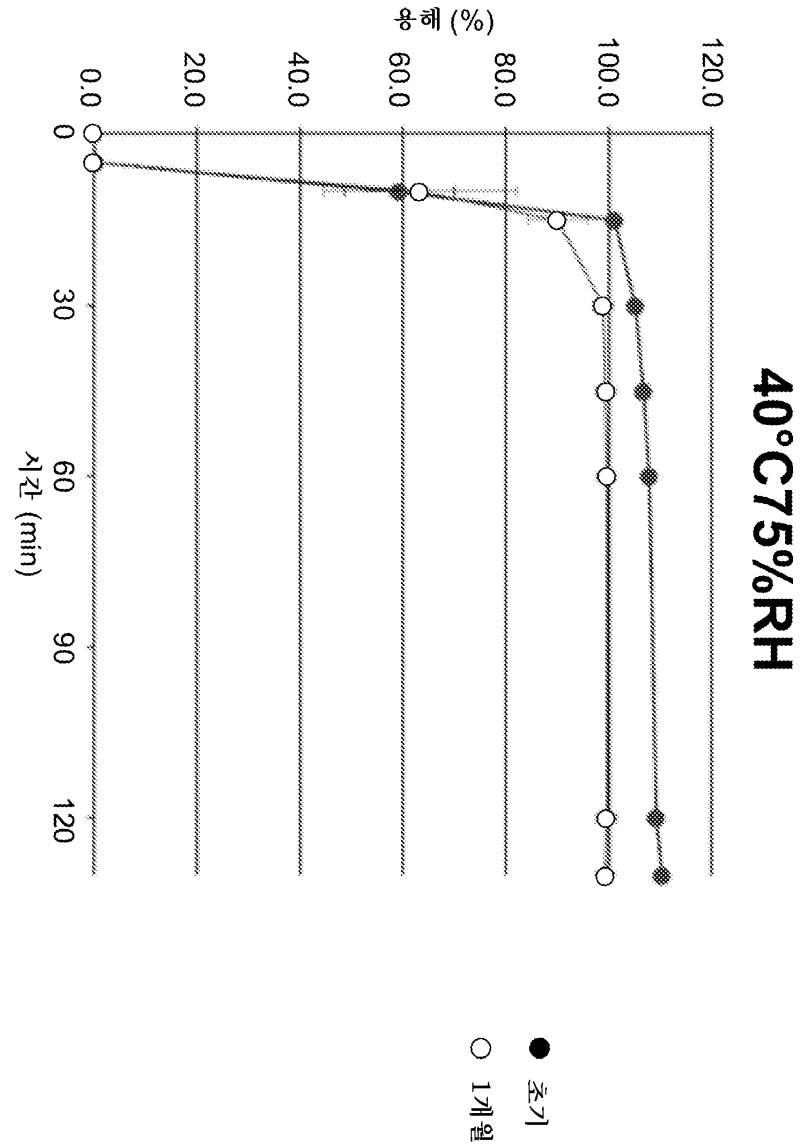
도면10s



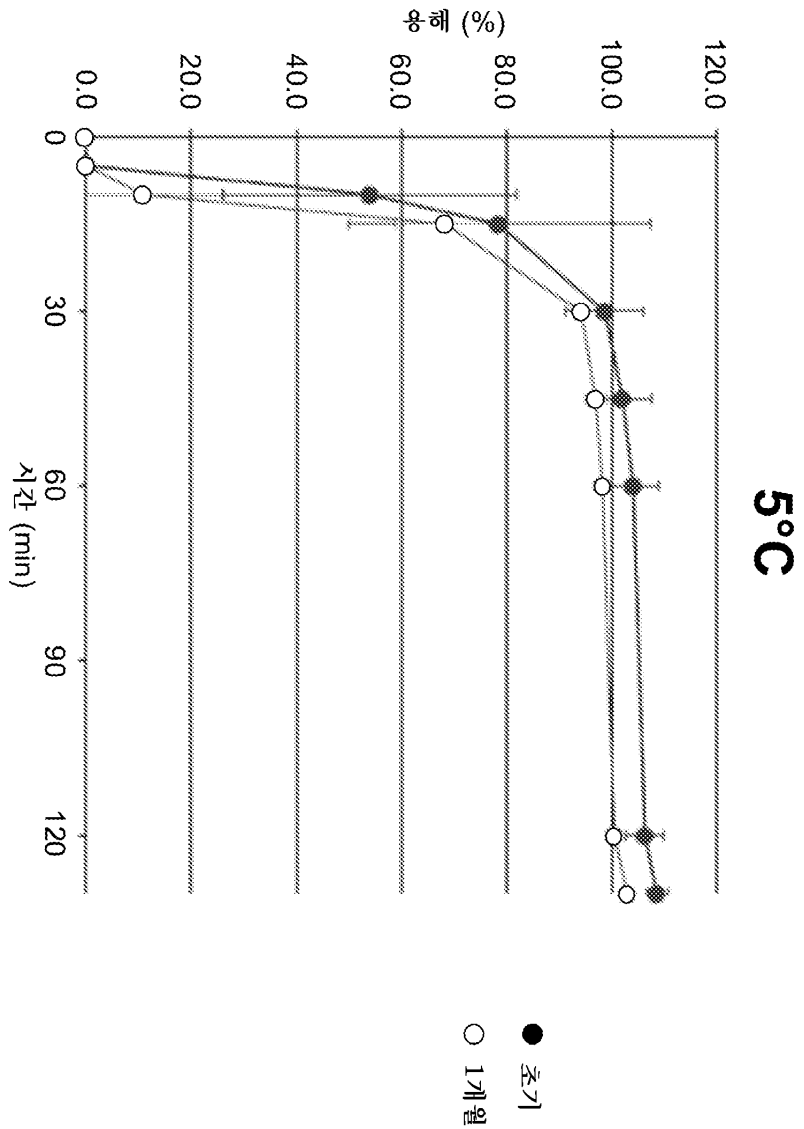
도면10t


25°C60%RH
용해 (%)
0.0
20.0
40.0
60.0
80.0
100.0
120.0
시간 (min)
0
30
60
90
120
초기
1개월

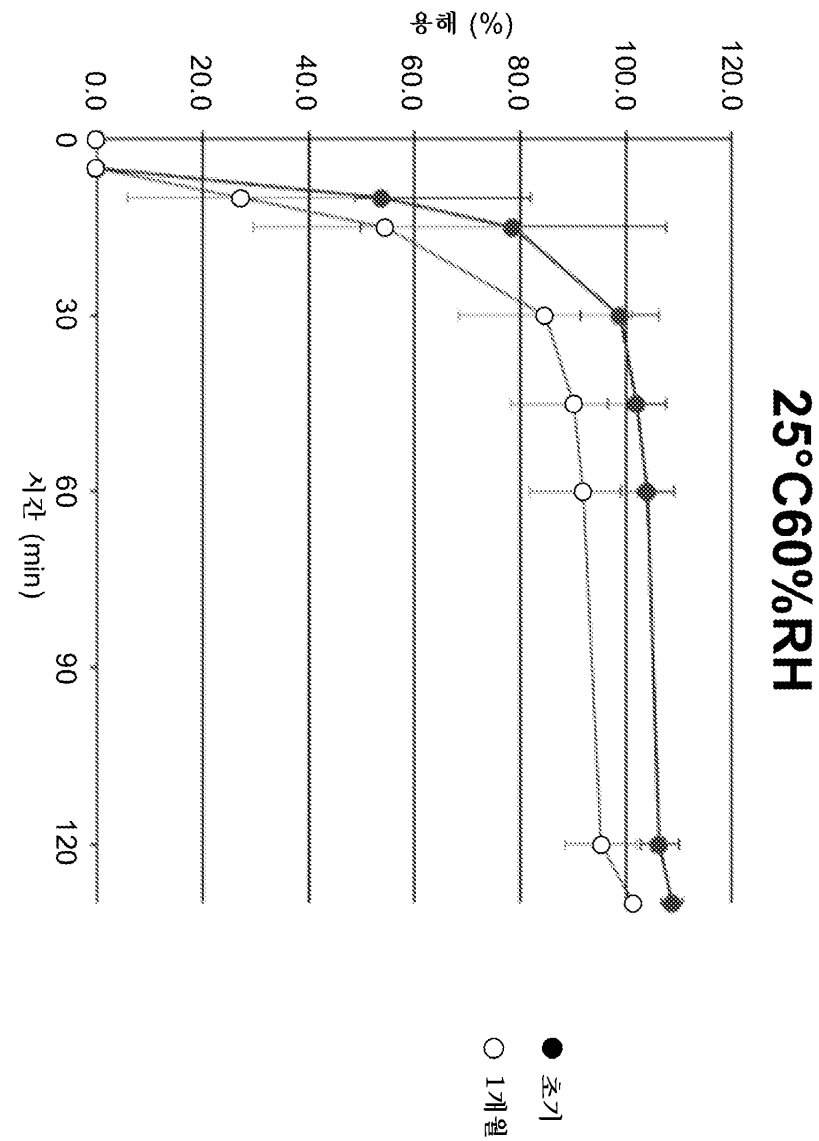
도면10u


40°C75%RH
용해 (%)
0.0
20.0
40.0
60.0
80.0
100.0
120.0
0
30
60
90
120
시간 (min)
초기
1개월

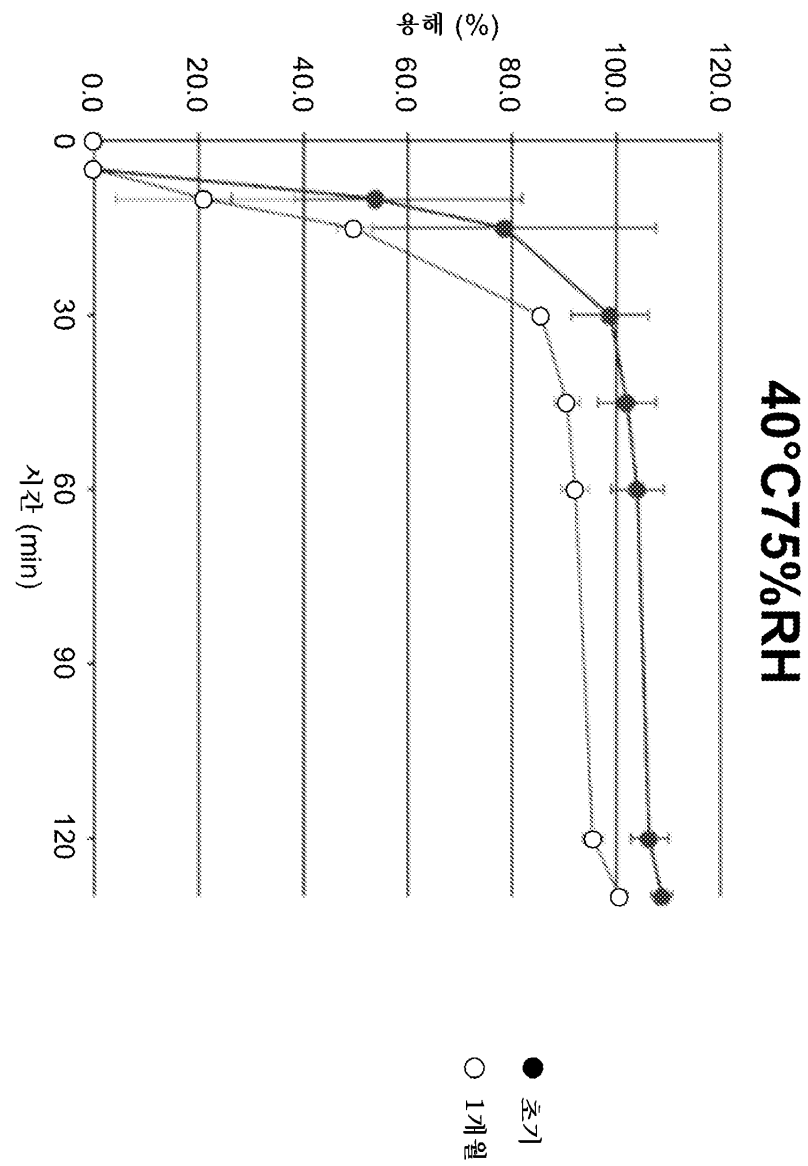
도면10v



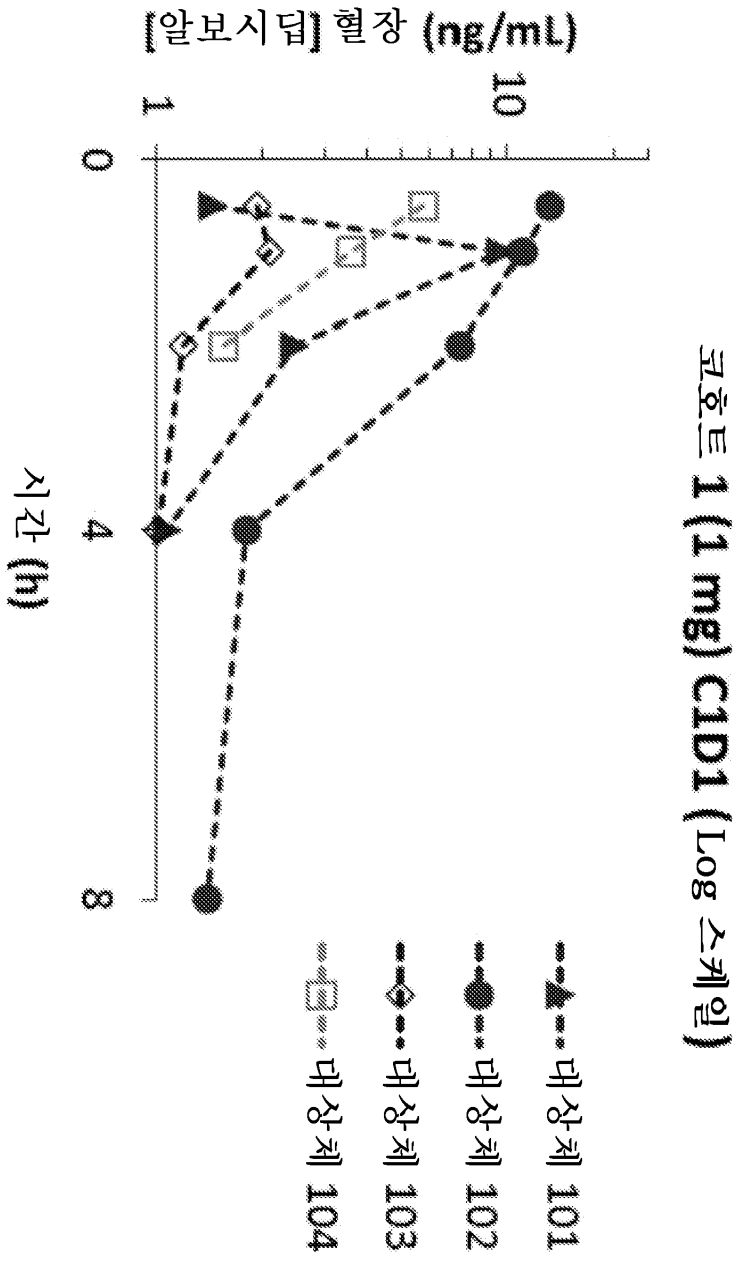
도면10


25°C60%RH
용해 (%)
0.0
20.0
40.0
60.0
80.0
100.0
120.0
0
30
60
90
120
시간 (min)
● 초기
○ 1개월

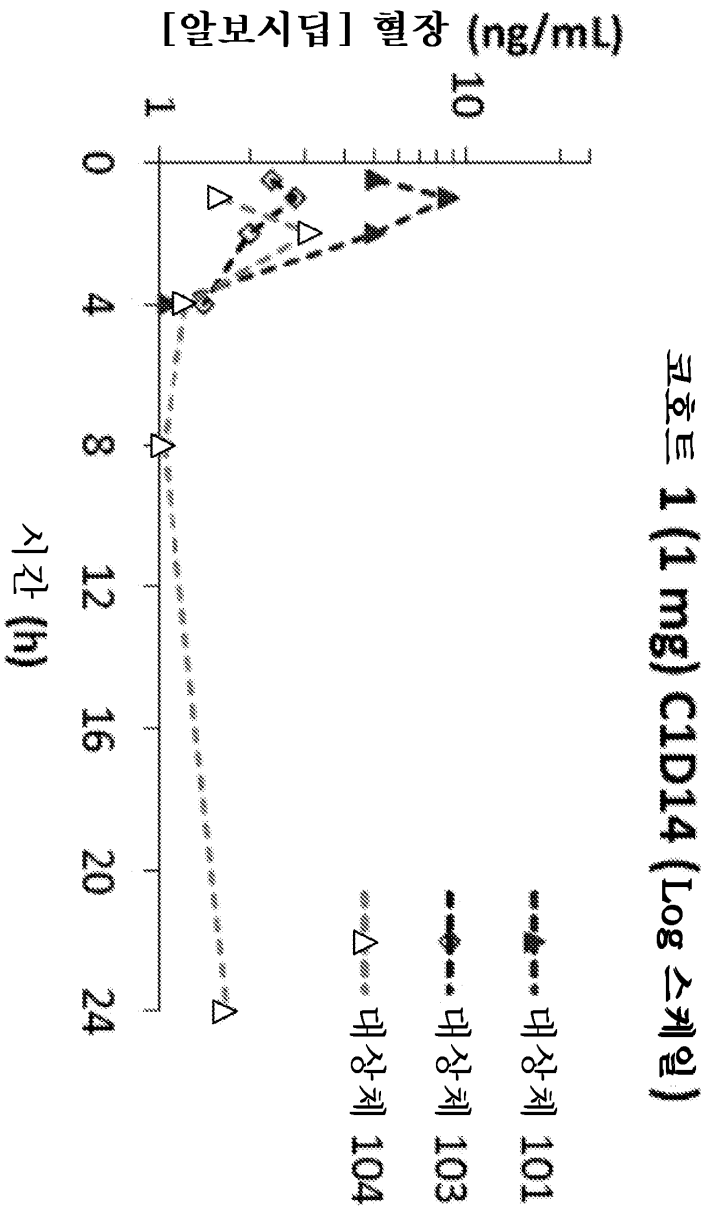
도면10x


40°C75%RH
용해 (%)
0.0
20.0
40.0
60.0
80.0
100.0
120.0
0
30
60
90
120
시간 (min)
초기
1개월

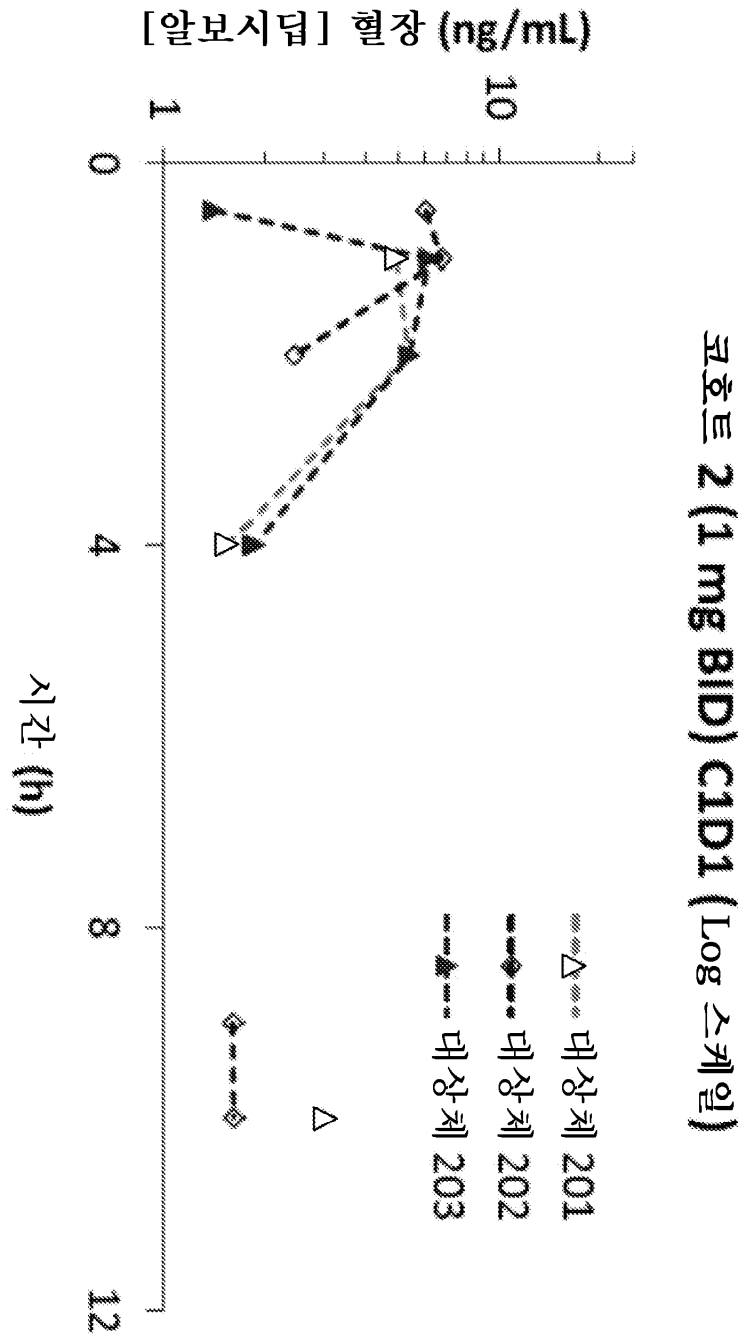
도면11a


[알보시딥] 혈장 (ng/mL)
10
1
0
4
8
시간 (h)
코호트 1 (1 mg) C1D1 (Log 스케일)
대상체 101
대상체 102
대상체 103
대상체 104

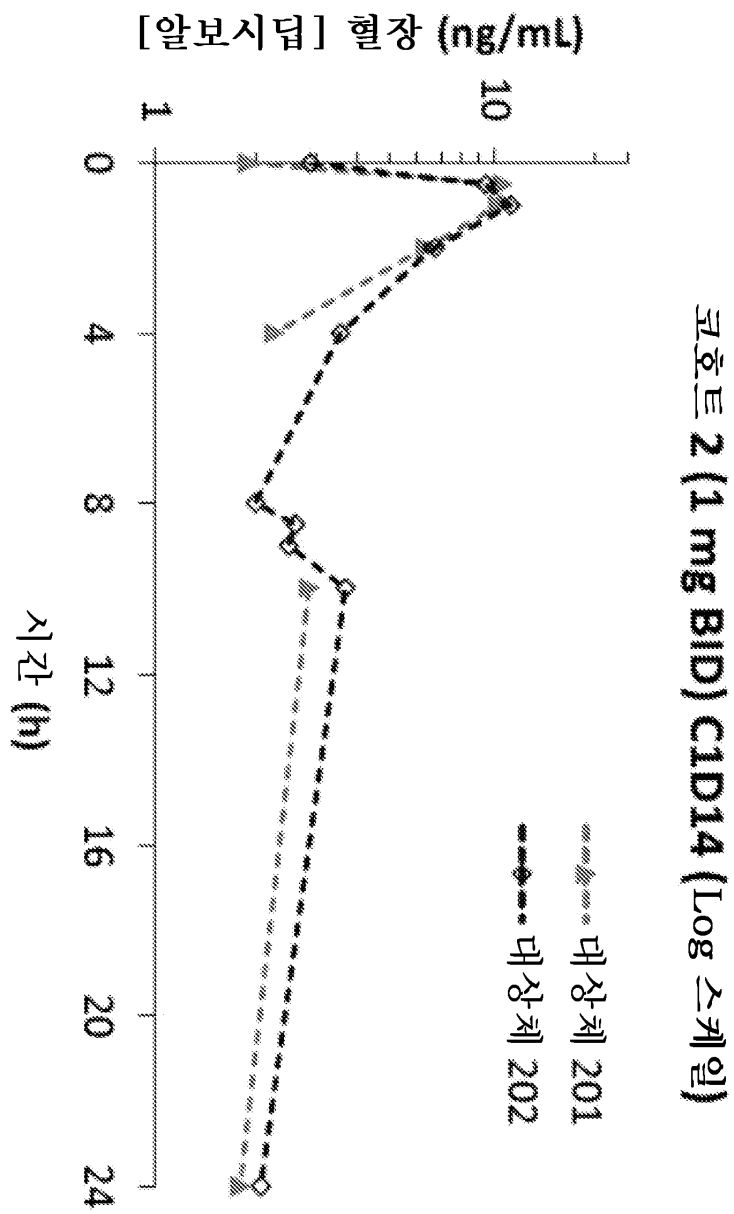
도면11b


[알보시딥] 혈장 (ng/mL)
10
1
0
4
8
12
16
20
24
시간 (h)
코호트 1 (1 mg) C1D14 (Log 스케일)
대상체 101
대상체 103
대상체 104

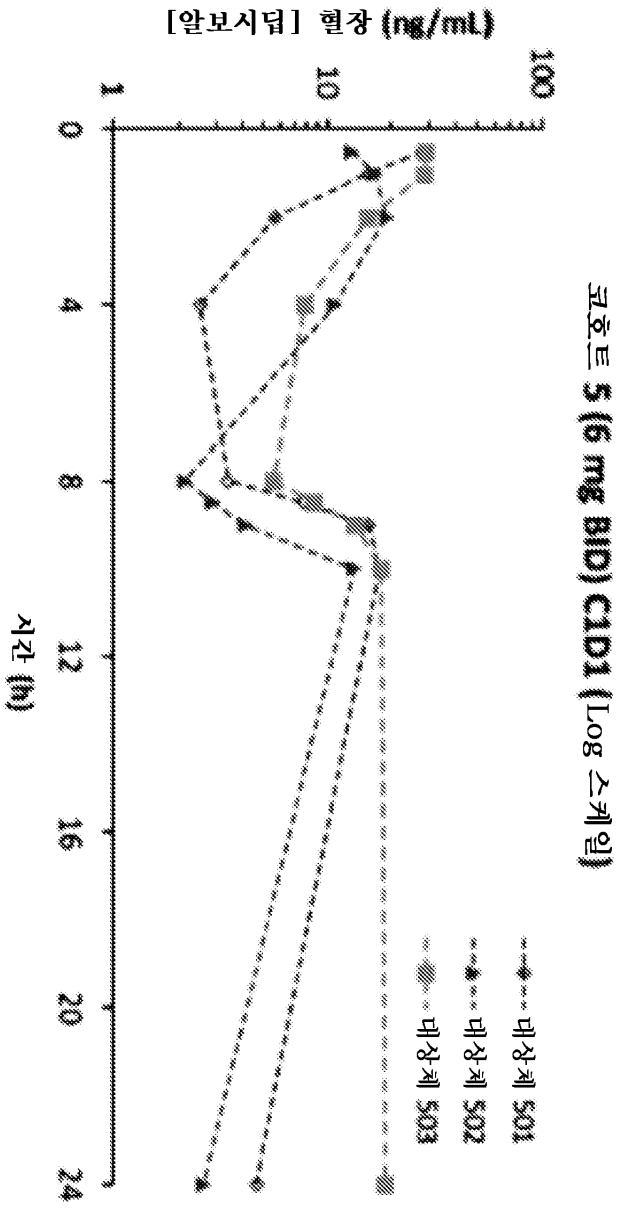
도면11c


[알보시딥] 혈장 (ng/mL)
10
1
0
4
8
12
시간 (h)
코호트 2 (1 mg BID) C1D1 (Log 스케일)
대상체 201
대상체 202
대상체 203

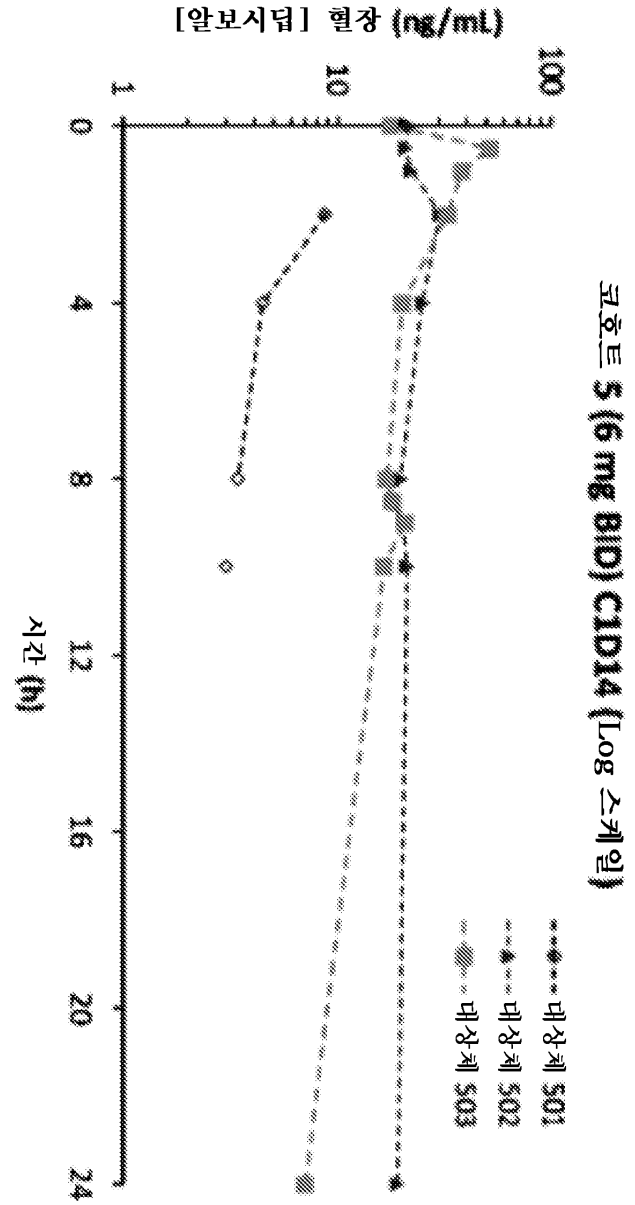
도면11d


[알보시딥] 혈장 (ng/mL)
10
1
0
4
8
12
16
20
24
시간 (h)
코호트 2 (1 mg BID) C1D14 (Log 스케일)
대상체 201
대상체 202

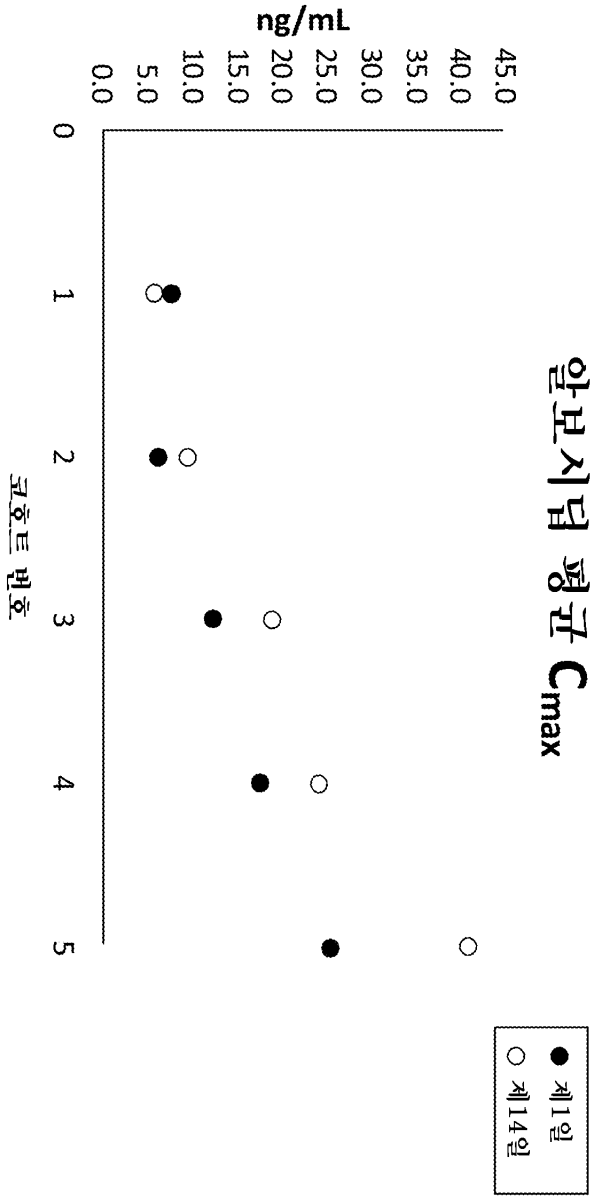
도면11e


[알보시딥] 혈장 (ng/mL)
100
10
1
0
4
8
12
16
20
24
시간 (h)
코호트 5 (6 mg BID) C1D1 (Log 스케일)
대상체 501
대상체 502
대상체 503

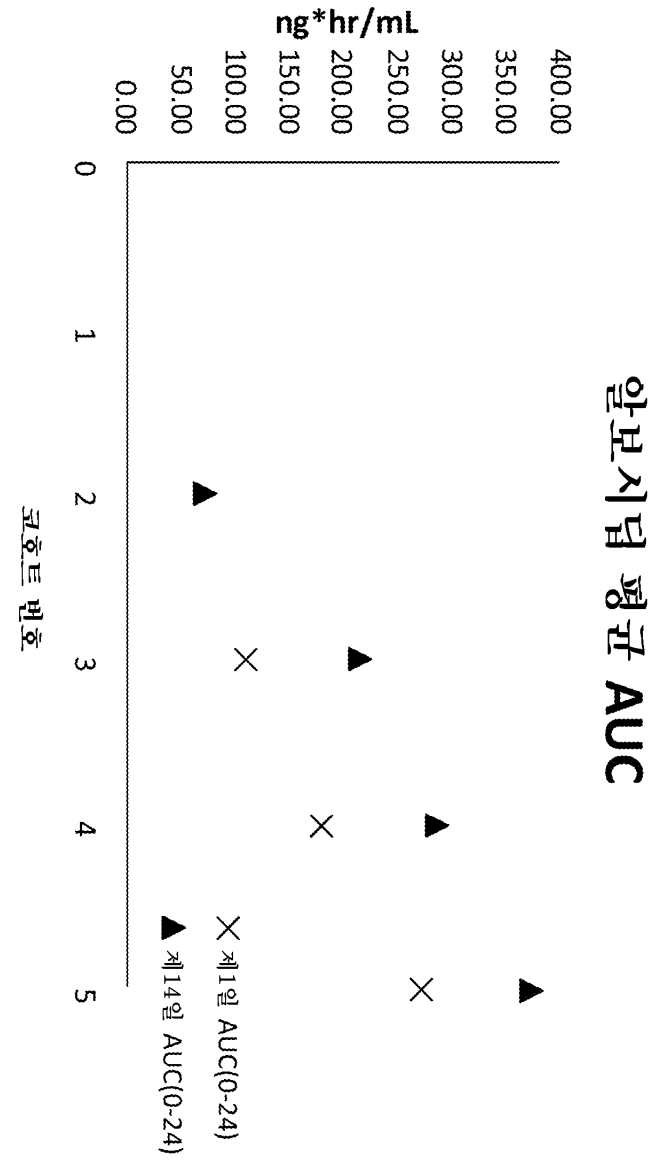
도면11f


[알보시딥] 혈장 (ng/mL)
100
10
1
0
4
8
12
16
20
24
시간 (h)
코호트 5 (6 mg BID) C1D14 (Log 스케일)
대상체 501
대상체 502
대상체 503

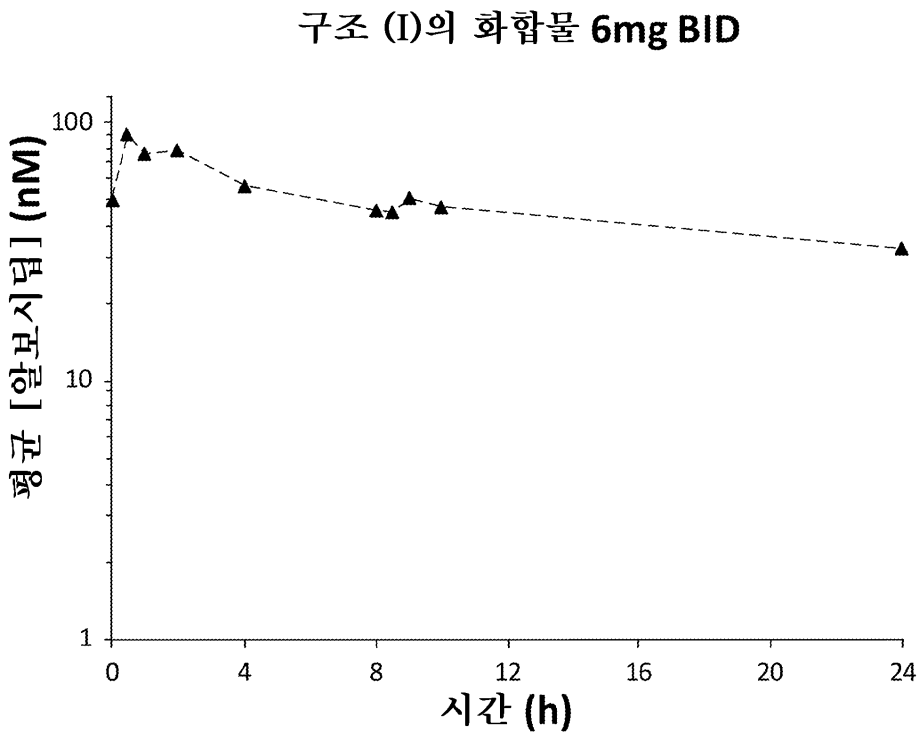
도면11g


글루시타민 평균 Cmax
ng/mL
45.0
40.0
35.0
30.0
25.0
20.0
15.0
10.0
5.0
0.0
0
1
2
3
4
5
코호트 번호
● 제1일
○ 제14일

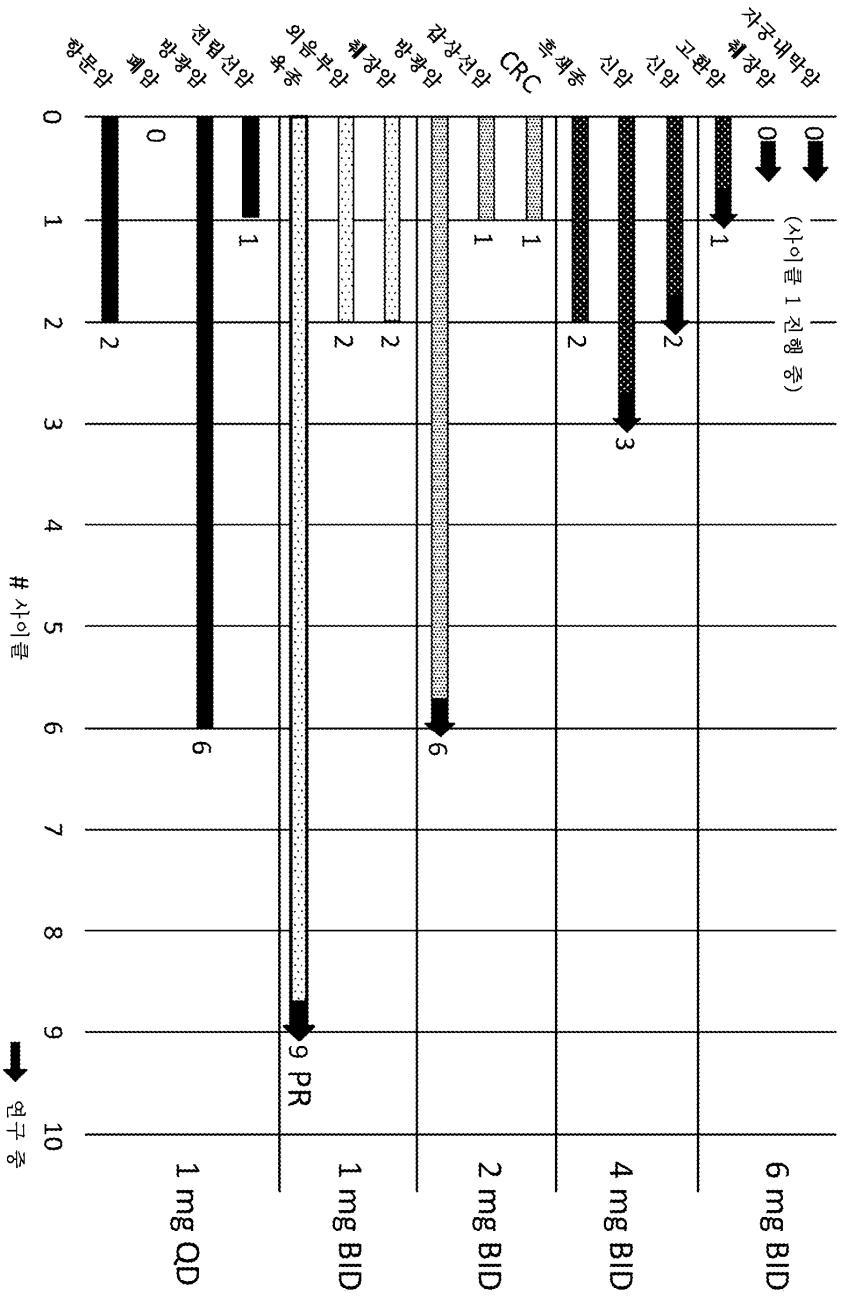
도면11h


암브시덤 평균 AUC
ng*hr/mL
400.00
350.00
300.00
250.00
200.00
150.00
100.00
50.00
0.00
0
1
2
3
4
5
코호트 번호
제1일 AUC(0-24)
제14일 AUC(0-24)

도면11i



도면12


자궁내막암
췌장암
고환암
신암
신암
흑색종
CRC
결장신암
방광암
췌장암
외음부암
육종
전립선암
방광암
폐암
청돈암
(사이클 1 진행 중)
사이클
연구 중
PR
1 mg QD
1 mg BID
2 mg BID
4 mg BID
6 mg BID