(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0103803
(43) 공개일자 2025년07월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 215/48 (2006.01) *A61K 31/47* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 215/48 (2013.01)
A61K 31/47 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7021669(분할)
(22) 출원일자(국제) 2019년12월12일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2021-7021734
원출원일자(국제) 2019년12월12일
심사청구일자 2022년12월09일
(85) 번역문제출일자 2025년06월27일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/065972
(87) 국제공개번호 WO 2020/123800
국제공개일자 2020년06월18일
(30) 우선권주장
62/779,430 2018년12월13일 미국(US)
62/856,469 2019년06월03일 미국(US)

(71) 출원인
엑셀리시스, 인코포레이티드
미국 94502 캘리포니아주 앨러미다 하버 베이 파크웨이 1851
(72) 발명자
데모린, 프레넬
미국 90815 캘리포니아주 롱 비치 노스 래리엇 서클 702
샤, 칼리드
미국 94019 캘리포니아주 하프 문 베이 이글 트레이스 드라이브 281
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

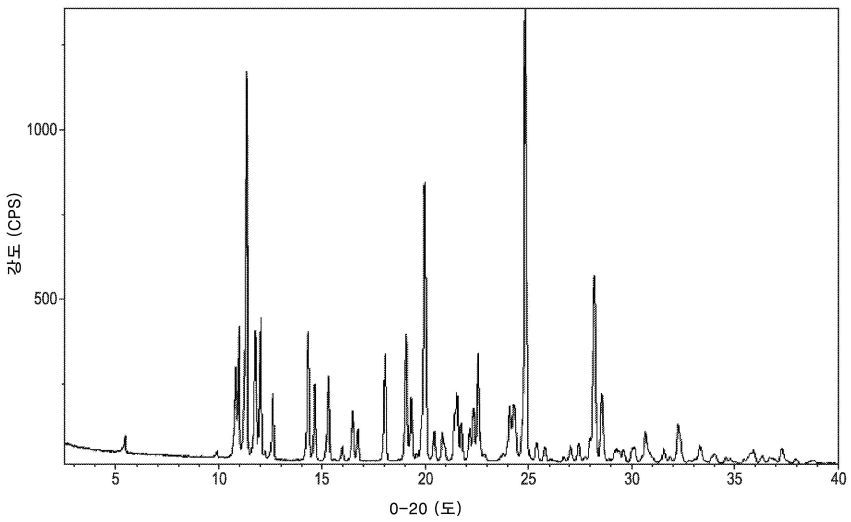
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 **키나아제 억제제의 결정질 형태 및 염 형태**

(57) 요 약

본 발명은 c-Met 억제자인, 화합물 1의 유리 염기의 결정질 형태에 관한 것이다. 본 발명은 또한 화합물 1의 염의 결정질 형태에 관한 것이다. 본 발명은 또한 화합물 1의 유리 염기 및 염의 고체 다형체를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 단백질 키나아제의 *생체내* 활성을 조절함에 의해 적어도 부분적으로 매개되는 질환, 장애 또는 증후군을 치료하는 방법에 관한 것이다.

대 표 도



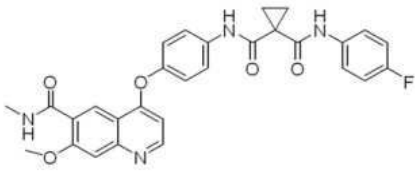
(52) CPC특허분류
C07B 2200/13 (2013.01)
(72) 발명자
샤키아, 사가
미국 92129 캘리포니아주 샌 디에고 도마우스 로드 12180
옹, 페터
미국 94005 캘리포니아주 브리스베인 시에라 포인트 로드 684
존슨, 커트니, 에스.
미국 47906 인디애나주 웨스트 라파예트 캐스케이드 코트 2488
베빌, 멜라니, 자넬
미국 47906 인디애나주 웨스트 라파예트 플라워마운드 드라이브 5136
패런트, 스테판, 디
미국 47906 인디애나주 웨스트 라파예트 폰 릿지 드라이브 1200

명 세 서

청구범위

청구항 1

다음 구조를 갖는 화합물 1 또는 그의 수화물 또는 용매화물의 결정질 형태 용도:



.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 교차 참조

[0002] 본 출원은 미국 가출원 일련 번호 62/779,430 및 미국 가출원 일련 번호 62/856,469에 대한 우선권을 주장하며, 그 전체 내용은 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0003] 발명의 기술분야

[0004] 본 발명은 화합물 1인 c-Met 억제제의 유리 염기의 결정질 형태에 관한 것이다. 본 발명은 또한 화합물 1의 염의 결정질 형태에 관한 것이다. 본 발명은 또한 화합물 1의 유리 염기 및 염의 고체 다형체를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 더욱이 단백질 키나아제의 *생체내* 활성을 조절함에 의해 적어도 부분적으로 매개되는 질환, 장애 또는 증후군을 치료하는 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 인간 Axl은 Mer를 포함하는 수용체 티로신 키나아제의 Tyro3, Axl 및 Mer (TAM) 서브패밀리에 속한다. TAM 키나아제는 2개의 면역글로불린-유사 도메인 및 2개의 피브로넥틴 유형 III 도메인으로 구성된 세포외 리간드 결합 도메인에 의해 특징되어 진다. Axl은 다수의 종양 세포 유형에서 과발현되고 초기에는 만성 골수성 백혈병 환자로부터 클로닝되었다. 과발현되면 Axl은 형질전환 가능성을 나타낸다. Axl 스그널링은 증식 및 항-세포자멸사의 시그널링 경로의 활성화를 통해 종양 성장을 야기하는 것으로 여겨진다. Axl은 폐암, 골수성 백혈병, 자궁암, 난소암, 신경교종, 흑색종, 갑상선암, 신세포 암종, 골육종, 위암, 전립선암 및 유방암과 같은 암과 관련이 있다. Axl의 과-발현은 표시된 암을 갖는 환자에 대해 예후가 좋지 않다.

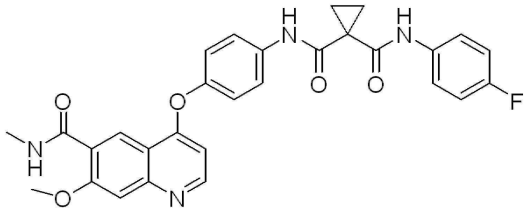
[0006] Axl 같은 Mer의 활성화는 종양 성장 및 활성화를 야기하는 다운스트림 스그널링 경로를 전한다. Mer은 가용성 단백질 Gas-6과 같은 리간드에 결합한다. Mer에 대한 Gas-6 결합은 그 세포내 도메인 상에 Mer의 자가인산화를 유도하여, 다운스트림 신호 활성화를 초래한다. 암 세포에서 Mer의 과-발현은, 유력하기로는 유인 수용체로서 가용성 Mer 세포외 도메인 단백질의 생성에 의해, 증가된 전이를 초래한다. 종양 세포는 내피 세포 상에 Mer을 활성화하는 용해성 Gas-6 리간드의 능력을 감소시키는 용해성 형태의 세포외 Mer 수용체를 분비하여, 암 진행을 유도한다.

[0007] 따라서, 선택된 암의 치료를 위해 Axl 및 Mer과 같은 TAM 수용체 티로신 키나아제를 억제하는 화합물에 대한 필요이 존재한다.

발명의 내용

[0008] 발명의 개요

[0009] 본 발명은 다음의 구조를 갖는 화합물 1인, N-(4-플루오로페닐)-N-(4-((7-메톡시-6-(메틸카르바모일)퀴놀린-4-일)옥시)페닐)사이클로프로판-1,1-디카르복사미드의 유리 염기 및 선택된 염의 결정질 형태를 제공한다:

[0010] 

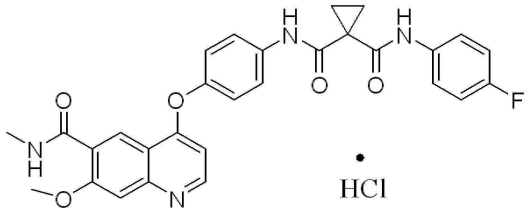
[0011] 화합물 1

[0012] 화합물 1은 WO 2019/148044에 개시되어 있고, 그 내용은 그 전체로 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0013] 화합물 1과 같은 활성 약학적 성분 (API)의 특정 결정질 형태는 저장 또는 가공 동안 증가된 안정성, 보다 유리한 용해도 및 증가된 생체이용률과 같은 다른 결정질 또는 무정형 형태에 비해 몇 가지 장점을 가질 수 있다. 본 명세서에는 화합물 1의 몇 가지 안정한 결정질 형태 및 화합물 1의 선택된 염이 보고되어 있다.

[0014] 일 양태에서, 본 발명은 화합물 1의 결정질 고체 형태 또는 이의 수화물 또는 용매화물에 관한 것이다.

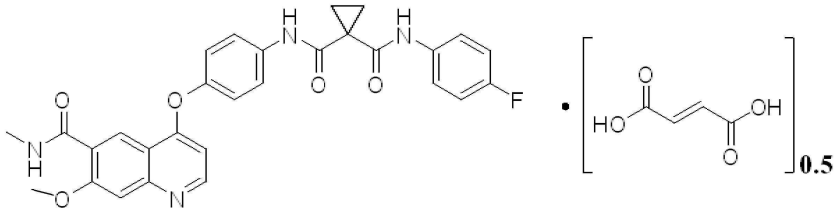
[0015] 다른 양태에서, 본 발명은 다음 일반 구조를 갖는 화합물 1의 결정질 염산 염 형태

[0016] 

[0017] 화합물 1 HCl 염

[0018] 또는 이의 수화물 또는 용매화물에 관한 것이다.

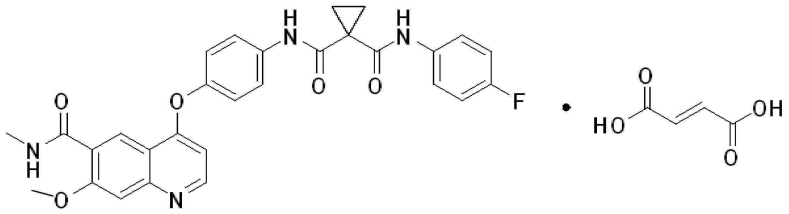
[0019] 일 양태에서, 본 발명은 다음 일반 구조를 갖는 화합물 1의 결정질 푸마르산 염 형태

[0020] 

[0021] 화합물 1 헤미푸마레이트

[0022] 또는 이의 수화물 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기서 결정질 염 형태는 화합물 1 헤미푸마레이트 형태 B를 특징으로 하는 헤미푸마레이트 화합물 1·0.5 푸마르산이다.

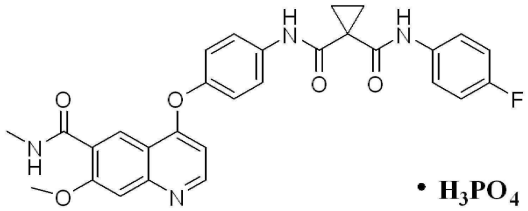
[0023] 또 다른 양태에서, 본 발명은 다음 일반 구조를 갖는 화합물 1의 결정질 푸마르산 염 형태

[0024] 

[0025] 화합물 1 푸마레이트

[0026] 또는 이의 수화물 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기서 결정질 염 형태는 푸마레이트 화합물 1·푸마르산이다.

[0027] 일 양태에서, 본 발명은 다음 일반 구조를 갖는 화합물 1의 결정질 인산 염 형태

[0028] 

• H_3PO_4

[0029] 화합물 1 포스페이트 형태 A

[0030] 또는 이의 수화물 또는 용매화물로, 화합물 1 포스페이트 형태 A를 특징으로 하는 것에 관한 것이다.

[0031] 여전히 또 다른 양태에서, 본 발명은 단백질 키나아제의 *생체내* 활성을 조절함에 의해 적어도 부분적으로 매개되는 질환, 장애 또는 증후군을 치료하는 방법에 관한 것으로, 치료를 필요로하는 대상체에게 본 명세서에 기재된 결정질 형태 또는 결정질 염 형태, 또는 본 명세서에 기재된 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0032] 또 다른 양태에서, 본 발명은 단백질 키나아제를 억제하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 단백질 키나아제를 본 명세서에 기재된 결정질 형태 또는 결정질 염 형태와 접촉시키는 것을 포함한다.

[0033] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화합물 1을 유기 용매에서 푸마르산과 접촉시켜 혼합물을 형성하고 혼합물을 교반하는 것을 포함하는 화합물 1 헤미푸마레이트 형태 B를 제조하는 공정에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0034] 도 1은 화합물 1 형태 A의 XRPD 패턴이다.

도 2는 화합물 1 형태 A의 DSC 온도기록도이다.

도 3은 화합물 1 형태 A의 TGA 온도기록도이다.

도 4는 5% 상대 습도에서 95% 상대 습도까지의 화합물 1 형태 A의 DVS 등온선 플롯이다.

도 5a - 도 5d는 (a) 결정질 형태에서 변화 없는 28.6℃, (b) 결정질 형태에서 변화 없는 210.0℃, (c) 일부 용융 및 분해가 있는 230.0℃, 및 (d) 완전 용해 및 분해가 있는 231.3℃에서, 화합물 1 형태 A를 보여주는 고온 단계 현미경사진이다.

도 6은 화합물 1 형태 B의 XRPD 패턴이다.

도 7은 화합물 1 형태 B의 TGA 온도기록도이다.

도 8은 화합물 1 형태 C의 XRPD 패턴이다.

도 9는 화합물 1 형태 C의 TGA 온도기록도이다.

도 10은 화합물 1 형태 D의 XRPD 패턴이다.

도 11은 화합물 1 형태 D의 TGA 온도기록도이다.

도 12는 화합물 1 형태 E의 XRPD 패턴이다.

도 13은 화합물 1 형태 E의 TGA 온도기록도이다.

도 14는 화합물 1 형태 F의 XRPD 패턴이다.

도 15는 화합물 1 형태 F의 TGA 온도기록도이다.

도 16은 화합물 1 형태 G의 XRPD 패턴이다.

도 17은 화합물 1 형태 G의 TGA 온도기록도이다.

도 18은 화합물 1 형태 H의 XRPD 패턴이다.

도 19는 화합물 1 형태 K의 XRPD 패턴이다.

도 20은 화합물 1 형태 K의 DSC 온도기록도이다.

도 21은 화합물 1 형태 K의 TGA 온도기록도이다.

도 22는 화합물 1 형태 O의 XRPD 패턴이다.

도 23은 화합물 1 형태 P의 XRPD 패턴이다.

도 24는 화합물 1 형태 P의 DSC 온도기록도이다.

도 25는 화합물 1 형태 Q의 XRPD 패턴이다.

도 26은 화합물 1 형태 Q의 DSC 온도기록도이다.

도 27은 화합물 1 형태 Q의 TGA 온도기록도이다.

도 28은 화합물 1 푸마레이트 형태 A + 화합물 1 형태 A (유리 염기 형태)의 XRPD 패턴이다.

도 29는 화합물 1 헤미푸마레이트 형태 B의 XRPD 패턴이다.

도 30은 화합물 1 헤미푸마레이트 형태 B의 DSC 온도기록도이다.

도 31은 화합물 1 헤미푸마레이트 형태 B의 TGA 온도기록도이다.

도 32는 화합물 1 헤미푸마레이트 형태 B의 DVS 등온선 플롯이다.

도 33a - 도 33d는 (a) 결정질 형태에서 변화 없는 26.4℃, (b) 결정질 형태에서 변화 없는 209.6℃, (c) 일부 용융이 있는 222.1℃, 및 (d) 완전 용해 및 분해를 나타내는 일부 어둠이 있는 223.1℃에서, 화합물 1 헤미푸마레이트 형태 B를 보여주는 고온 단계 현미경사진이다.

도 34는 화합물 1 HCl 형태 A의 XRPD 패턴이다.

도 35는 화합물 1 HCl 형태 B의 XRPD 패턴이다.

도 36은 화합물 1 HCl 형태 C의 XRPD 패턴이다.

도 37은 화합물 1 HCl 형태 D의 XRPD 패턴이다.

도 38은 할당된 흡광 기호, 단위 셀 매개변수 및 유도된 양과 일치하는 표로 작성된 공간 그룹을 포함하는 화합물 1 형태 A에 대한 인덱싱 결과이다.

도 39는 할당된 흡광 기호, 단위 셀 매개변수 및 유도된 양과 일치하는 표로 작성된 공간 그룹을 포함하는 화합물 1 형태 B에 대한 인덱싱 결과이다.

도 40은 할당된 흡광 기호, 단위 셀 매개변수 및 유도된 양과 일치하는 표로 작성된 공간 그룹을 포함하는 화합물 1 형태 D에 대한 인덱싱 결과이다.

도 41은 할당된 흡광 기호, 단위 셀 매개변수 및 유도된 양과 일치하는 표로 작성된 공간 그룹을 포함하는 화합물 1 형태 H에 대한 인덱싱 결과이다.

도 42는 할당된 흡광 기호, 단위 셀 매개변수 및 유도된 양과 일치하는 표로 작성된 공간 그룹을 포함하는 화합물 1 형태 O에 대한 인덱싱 결과이다.

도 43은 할당된 흡광 기호, 단위 셀 매개변수 및 유도된 양과 일치하는 표로 작성된 공간 그룹을 포함하는 화합물 1 형태 P에 대한 인덱싱 결과이다.

도 44는 할당된 흡광 기호, 단위 셀 매개변수 및 유도된 양과 일치하는 표로 작성된 공간 그룹을 포함하는 화합물 1 형태 Q에 대한 인덱싱 결과이다.

도 45는 할당된 흡광 기호, 단위 셀 매개변수 및 유도된 양과 일치하는 표로 작성된 공간 그룹을 포함하는 화합물 1 헤미푸마레이트 형태 B에 대한 인덱싱 결과이다.

도 46은 할당된 흡광 기호, 단위 셀 매개변수 및 유도된 양과 일치하는 표로 작성된 공간 그룹을 포함하는 화합물 1 HCl 형태 A에 대한 인덱싱 결과이다.

도 47은 할당된 흡광 기호, 단위 셀 매개변수 및 유도된 양과 일치하는 표로 작성된 공간 그룹을 포함하는 화합물 1 HCl 형태 B에 대한 인덱싱 결과이다.

도 48은 화합물 1 포스페이트 형태 A의 XRPD 패턴이다.

도 49는 화합물 1 형태 I의 XRPD 패턴이다.

도 50은 화합물 1 형태 J의 XRPD 패턴이다.

도 51은 화합물 1 형태 L의 XRPD 패턴이다.

도 52는 화합물 1 형태 M의 XRPD 패턴이다.

도 53은 화합물 1 형태 N의 XRPD 패턴이다.

도 54는 DMSO-d_6에서 화합물 1 헤미푸마레이트 형태 B의 ^{1}H NMR 스펙트럼이다.

도 55는 DMSO-d_6에서 화합물 1 형태 A의 ^{1}H NMR 스펙트럼이다.

도 56은 DMSO-d_6에서 화합물 1 형태 K의 ^{1}H NMR 스펙트럼이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0035] 정의, 약어 및 두문자어

[0036] **분석적 기법**

[0037]

약어/두문자어	전체 명칭/설명
DSC	시차 주사 열량계
DVS	동적 (물) 증기 수착
HSM	핫 스테이지 현미경
NMR	핵 자기 공명 분광기
OM	광학 현미경
PLM	편광 현미경
TGA	열중량계 또는 열중량 분석
XRPD	X-선 분말 회절

[0038] **실험적 기법**

[0039]

약어/두문자어	전체 명칭/설명
CC	충돌 냉각
CP	충돌 침전
FC	빠른 냉각
FE	빠른 증발
RC	반응 결정화
SC	느린 냉각
SE	느린 증발
VD	증기 확산
VS	증기 스트레스

[0040] 기타

약어/두문자어	전체 명칭/설명
~	약 또는 대략
API	활성 약학적 성분
B/E	복굴절 및 흡광
Endo/endo	흡열 또는 흡열성
eq	당량
Exo/exo	발열 또는 발열성
FB	유리 염기
FF	유리 형태
frz	냉동고
LIMS	실험실 정보 관리 시스템
Max/max	최대 또는 최대들
Obs	관측
PO	바람직한 방향
ppt	침전물 또는 침전
ref	냉장고
RH	상대 습도
RT	실온
Soln/soln	용액
vac	진공
wt%	중량 퍼센트

[0041]

[0042] 용매

약어/두문자어	전체 명칭/설명
ACN	아세토니트릴
AcOH	아세트산
DCM	디클로로메탄
DMSO	디메틸설폭사이드
EtOAc	에틸 아세테이트
EtOH	에탄올
HFIPA	헥사플루오로이소프로판올
IPA	이소프로필 알코올, 2-프로판올
MEK	메틸 에틸 케톤
MeOH	메탄올
MTBE	메틸-3 차-부틸 에테르
TFE	2,2,2-트리플루오로에탄올
THF	테트라하이드로푸란

[0043]

[0044] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 달리 명시되지 않는 한 다음 정의가 적용된다.

[0045] 본 발명의 목적을 위해, 화학 원소는 원소 주기율표, CAS 버전인 Handbook of Chemistry and Physics, 95th Ed에 따라 동정된다. 부가적으로, 유기 화학의 일반 원리는 "Organic Chemistry," 2nd Ed., Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 2006, 및 "March's Advanced Organic Chemistry," 7th Ed., Ed.: Smith, M.B. 및 March, J., John Wiley & Sons, New York: 2013에 기술되어 있고, 그의 전체 내용은 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0046] 본 명세서에 사용된 용어 "낮은/제한된/상당한 흡습도"는 특정 RH 범위에 걸쳐 <0.5/<2.0/≥2.0 중량% 수분 흡수를 나타내는 물질을 지칭한다.

[0047] 본 명세서에 사용된 용어 "화학양론적 수화물"은 확장된 RH 범위에 걸쳐 정의된 수분 함량을 갖는 결정질 물질을 지칭한다. 전형적인 화학양론적 수화물은 반수화물, 일수화물, 삼이수화물, 이수화물 등이다.

[0048] 본 명세서에 사용된 용어 "가변 수화물"은 확장된 RH 범위에 걸쳐 가변 수분 함량을 갖지만 상 변화가 없는 결정질 물질을 지칭한다.

[0049] 본 명세서에 사용된 "형태"로 지정된 화학적 용어는 단일 상으로 구성된 화학적 화합물 또는 이의 염을 지칭한다.

[0050] 본 명세서에 사용된 용어 "낮은/제한된/중간/양호/높은 용해도"는 <1/1-20/20-100/100-200/>200mg/mL의 용해도

를 갖는 물질을 지칭한다.

[0051] 본 명세서에 사용된 용어 "결정질"은 (기기의 피크 폭과 유사한) 날카로운 피크 및 피크에 비해 약한 확산 산란을 갖는 XRPD 패턴을 생성하는 물질을 지칭한다.

[0052] 본 명세서에 사용된 용어 "무질서한 결정질"은 (기기의 피크 폭에 비해) 넓은 피크 및/또는 피크에 비해 강한 확산 산란을 갖는 XRPD 패턴을 생성하는 물질을 지칭한다. 무질서한 물질은:

[0053] 1) 미정질,

[0054] 2) 큰 결함 밀도를 갖는 결정질,

[0055] 3) 결정질과 X-선 비정질 상의 혼합물, 또는

[0056] 4) 상기의 조합일 수 있다.

[0057] 본 명세서에서 사용된 용어 "불충분한 신호"는 샘플의 분광 분석이 예상된 배경 노이즈 이상의 불충분한 신호를 갖는 스펙트럼 또는 패턴 (출력)을 생성했음을 의미한다.

[0058] 본 명세서에 사용된 용어 "단일 결정질 상"은 단일 단위 셀로 인덱싱되는 브래그 피크로 인해 단일 결정질 형태의 증거를 함유하는 것으로 판단되는 XRPD 패턴을 지칭한다. 인덱싱은 회절 패턴에서 각 피크에 밀러 (Miller) 색인 라벨을 할당하는 과정이다. 또한, 결정 단위 셀의 크기와 형상은 인덱싱 과정에서 결정된다.

[0059] 본 명세서에 사용된 용어 "슬러리"는 용해되지 않은 고체가 존재하도록 주위 조건에서 주어진 용매에 충분한 고체를 첨가함에 의해 제조된 현탁액을 지칭한다. 전형적인 슬러리는 연장된 시간 동안 주어진 온도에서 밀봉된 바이알에서 "슬러리화"로 또한 지칭되는 행동인, (전형적으로 교반 또는 진동에 의한) 교반을 포함한다. 전형적으로, 고체는 본 명세서에 기술된 방법을 사용하여 주어진 일정 시간 후에 회수된다.

[0060] 본 명세서에 사용된 용어 "X-선 비정질" 또는 "비정질"은 확산 산란이 존재하지만 XRPD 패턴에서 브래그 피크에 대한 증거가 없는 물질을 지칭한다.

[0061] 본 명세서에 사용된 용어 "결정질"은, 예를 들어, 단단한 긴 범위 순서를 갖는 고정된 기하학적 패턴 또는 격자로 배열된 결정의 특징인 원자, 이온 또는 분자의 주기적이고 반복적인 3-차원 내부 배열을 갖는 고체 상태에서의 화합물을 지칭한다. 용어 결정질은 반드시 화합물이 결정으로 존재한다는 것을 의미하지는 않지만, 이 결정-유사 내부 구조의 배열을 가지고 있다는 것을 의미한다.

[0062] 본 명세서에 사용된 용어 "실질적으로 결정질"은 단단한 긴 범위 순서를 갖는 고정된 기하학적 패턴 또는 격자로 주로 배열된 고체 물질을 지칭한다. 예를 들어, 실질적으로 결정질 물질은 약 85% 초과의 결정도 (예를 들어, 약 90% 초과의 결정도, 약 95% 초과의 결정도, 또는 약 99% 초과의 결정도)를 갖는다. 용어 '실질적으로 결정질'은 이전 단락에서 정의된 기술어 '결정질'을 포함한다는 것이 또한 지적된다.

[0063] 본 발명의 목적에 대해 "환자"는 인간 및 임의의 다른 동물, 특히 포유동물 및 기타 유기체를 포함한다. 따라서, 방법은 인간 요법 및 수의학 적용 둘 모두에 적용 가능한다. 바람직한 실시형태에서, 환자는 포유동물이고, 가장 바람직한 실시형태에서 환자는 인간이다. 바람직한 포유동물의 예는 마우스, 랫트, 기타 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말 및 영장류를 포함한다.

[0064] "키나아제-의존성 질환 또는 상태"는 하나 이상의 키나아제의 활성에 의존하는 병리학적 상태를 지칭한다. 키나아제는 증식, 부착, 이동, 분화 및 침입을 포함한 다양한 세포 활동의 신호 전달 경로에 직접적으로 또는 간접적으로 참여한다. 키나아제 활동과 관련된 질환은 고형 종양 성장을 지원하는 병리학적 혈관신생이고, 안구 질환 (당뇨병성 망막병증, 연령-관련 황반 변성 등) 및 염증화 (건선, 류마티스 관절염 등)와 같은 과도한 국소 혈관화가 관련된 기타 질환과 연관된, 종양 성장을 포함한다.

[0065] "치료적으로 유효한 양"은 환자에게 투여될 때 질환의 증상을 완화시키는 본 발명의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태의 양이다. "치료적으로 유효한 양"을 구성하는 본 발명의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태의 양은 화합물, 질환 상태 및 그 중증도, 치료되는 환자의 연령 등에 따라 달라질 것이다. 치료적으로 유효한 양은 당업계의 통상인에 의해 그 자신의 지식과 본 개시내용을 고려하여 일상적으로 결정될 수 있다.

[0066] 문구 "약학적으로 허용 가능한"은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서, 합리적인 이익 위험 비율에 상응하는, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 면역원성 또는 기타 문제나 합병증이 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 이들 화합물, 물질, 조성물 및/또는 복용량을 지칭하기 위해 본 명세서에서 이용된다.

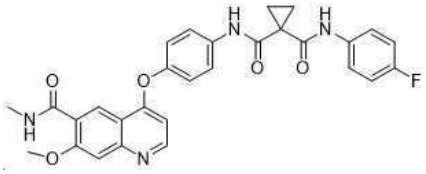
[0067] 본 명세서에 사용된 문구 "약학적으로 허용 가능한 부형제"는 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 용매 또는 캡슐화 물질과 같은 약학적으로-허용 가능한 물질, 조성물 또는 비히클을 지칭한다. 부형제는 일반적으로 안전하고 독성이 없고 생물학적으로나 달리도 바람직하지 못하지 않고 인간의 약학적 용도뿐만 아니라 수의학적 용도로 허용 가능한 부형제를 포함한다. 일 실시형태에서, 각 구성성분은 본 명세서에 정의된 바와 같이 "약학적으로 허용 가능"하다. 예를 들어, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, Pa., 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed.; Rowe 등, Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Pref or mulation and Formulation, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, Fla., 2009를 참고한다.

[0068] "암"은 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는 세포-증식성 질환 상태를 지칭한다: 심장: 육종 (혈관육종, 섬유육종, 횡문근육종, 지방육종), 점액종, 횡문근종, 섬유종, 지방종 및 기형종; 두경부: 두경부의 편평 세포 암종, 후두 및 하인두 암, 비강 및 부비동암, 비인두암, 침샘암, 구강 및 구인두 암; 폐: 기관지 암종 (편평 세포, 미분화 소세포, 미분화 대세포, 선암종, 비-소세포 폐암), 폐포 (기관지) 암종, 폐포 육종, 폐포 연부육종, 기관지 선종, 육종, 림프종, 연골종성 과오종, 중피종; 결장: 결장직장암, 선암종, 위장 간질 종양, 림프종, 카르시노이드, 터콧 증후군; 위장: 위암, 위식도 접합 선암, 식도 (편평 세포 암종, 선암종, 평활근육종, 림프종), 위 (암종, 림프종, 평활근육종), 췌장 (관 선암종, 인슐린종, 글루카곤종, 위장종, 카르시노이드 종양, 비포종), 소장 (선암종, 림프종, 카르시노이드 종양, 카포시 육종, 평활근종, 혈관종, 지방종, 신경섬유종, 섬유종), 대장 (선암종, 세뇨관 선종, 융모 선종, 과민종, 평활근종); 유방: 전이성 유방암, 관상 전암 상태, 침윤성 관상 암종, 관상 암종, 수질 암종, 점액성 암종, 소엽 전암 상태, 삼중 음성 유방암; 비뇨생식기관: 신장 (선암종, 윌름 종양 [신모세포종], 림프종, 백혈병, 신장 세포 암종, 전이성 신장 세포 암종), 방광 및 요도 (편평 세포 암종, 이행 세포 암종, 선암종, 요로상피세포 암종), 전립선 (선암종, 육종, 거세 저항성 전립선암, 골 전이, 거세 저항성 전립선암과 관련된 골 전이), 고환 (정상피종, 기형종, 배아 암종, 기형암종, 융모종, 육종, 간질 세포 암종, 섬유종, 섬유선종, 선종 종양, 지방종), 투명 세포 암종, 유두 암종, 음경 암, 음경 편평 세포 암종; 간: 간종 (간세포 암종), 담관암종, 간모세포종, 혈관육종, 간세포 선종, 혈관종; 뼈: 골원성 육종 (골육종), 섬유육종, 악성 섬유성 조직구종, 연골육종, 유잉 육종, 악성 림프종 (망상 세포 육종), 다발성 골수종, 악성 거대 세포 종양 척색종, 골연골종 (골연골성 외골증), 양성 연골종, 연골모세포종, 연골점액섬유종, 골성 골종 및 거대 세포 종양; 갑상선: 수질 갑상선암, 분화된 갑상선암, 유두상 갑상선암, 여포성 갑상선암, 허슬 세포암 및 역형성 갑상선암; 신경계: 두개골 (골종, 혈관종, 육아종, 황색종, 변형 골염), 수막 (수막종, 수막육종, 교종증), 뇌 (성상세포종, 수모세포종, 신경교종, 표피종, 생식세포종 [솔방울샘종], 다형성 교모세포종, 희소돌기교종, 신경초종, 망막모세포종, 선천성 종양), 척수 신경섬유종, 수막종, 신경교종, 육종), NF1, 신경섬유종증, 망상성 신경섬유종; 산부인과: 자궁 (자궁내막암), 자궁경부 (자궁경부 암종, 전-종양 자궁경부 이형성증), 난소 (난소 암종 [중증성 낭포암종, 점액성 낭포암종, 분류되지 않은 암종], 과립성-난포막 세포 종양, 세르톨리-라이디히 세포 종양, 미분화세포종, 악성 기형종), 외음부 (편평 세포 암종, 상피내 암종, 선암종, 섬유육종, 흑색종), 질 (투명 세포 암종, 편평 세포 암종, 포도상 육종 (배아 횡문근 육종], 나팔관 (암종)); 혈액학적: 혈액 (골수성 백혈병 [급성 및 만성], 급성 림프모구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 골수증식성 질환, 다발성 골수종, 골수이형성 증후군), 골수섬유증, 베라 적혈구증가증, 본태성 혈소판증가증, 호지킨병, 비-호지킨 림프종 [악성 림프종]; 피부: 악성 흑색종, 기저 세포 암종, 편평 세포 암종, 카포시 육종, 두더지 이형성 모반, 지방종, 혈관종, 피부섬유종, 켈로이드, 건선; 및 부신: 신경모세포종. 따라서, 본 명세서에 제공된 바와 같은 용어 "암성 세포"는 상기-동정된 병태 중 어느 하나에 의해 고통받는 세포를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물 또는 조합은 HIV, 겸상 적혈구 질환, 이식편대숙주 질환, 급성 이식편대숙주 질환, 만성 이식편대숙주 질환, 및 겸상 적혈구 빈혈을 포함한 질환의 치료에 사용될 수 있다.

[0069] 일반적으로 이 출원에서 사용되는 명명법은 순수 및 응용 화학 국제 연합 (IUPAC)에서 채택한 명명 규약을 기반으로 한다. 본 명세서에 표시된 화학 구조는 CHEMDRAW®를 사용하여 준비되었다. 본 명세서의 구조에서 탄소, 산소 또는 질소 원자 상에 나타나는 개방 원자가는 수소 원자의 존재를 나타낸다.

[0070] 실시형태

[0071] 일 양태에서, 본 발명은 화합물 1

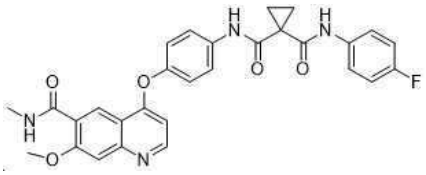
[0072] 

[0073] 화합물 1

[0074] 의 결정질 고체 형태에 관한 것이며, 이는 1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-(메틸카르바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카르복사미드, 또는 N'-(4-플루오로페닐)-N-[4-[7-메톡시-6-(메틸카르바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카르복사미드, 또는 이의 염, 용매화물 또는 수화물이다.

[0075] 이 양태의 일부 실시형태에서, 염은 무기 염, 유기 염, 약학적으로 허용 가능한 염 또는 키랄 염이다.

[0076] 일 양태에서, 본 발명은 화합물 1

[0077] 

[0078] 화합물 1

[0079] 의 결정질 고체 형태에 관한 것이며, 이는 1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-(메틸카르바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카르복사미드, 또는 N'-(4-플루오로페닐)-N-[4-[7-메톡시-6-(메틸카르바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카르복사미드, 또는 이의 수화물 또는 용매화물이다.

[0080] 이 양태의 일 실시형태에서, 화합물 1의 결정질 고체 형태는 형태 A, 형태 B, 형태 C, 형태 D, 형태 E, 형태 F, 형태 G, 형태 H, 형태 K, 형태 O, 또는 형태 Q를 특징으로 한다.

[0081] 일 실시형태에서, 결정질 고체는 화합물 1 형태 A를 특징으로 한다.

[0082] 또 다른 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 A는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.20 중 하나 이상을 특징으로 하며, 여기서 하나 이상의 피크는 5.48, 9.93, 10.83, 10.98, 11.36, 11.79, 12.04, 12.25, 12.62, 14.33, 14.67, 15.33, 16.02, 16.51, 16.77, 18.07, 19.09, 19.34, 19.60, 20.00, 20.46, 20.85, 21.45, 21.55, 21.76, 22.16, 22.35, 22.58, 22.87, 23.79, 24.11, 24.29, 24.35, 24.87, 25.42, 25.81, 26.09, 26.72, 27.04, 27.44, 27.77, 27.98, 28.19, 및 28.56으로부터 선택된다.

[0083] 또 다른 실시형태에서, 화합물 1 형태 A는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.20를 특징으로 하며, 여기서 하나 이상의 피크는 5.48, 9.93, 11.36, 11.79, 12.04, 12.62, 14.33, 14.67, 15.33, 16.51, 18.07, 19.09, 20.00, 21.55, 22.35, 22.58, 24.29, 24.35, 24.87, 28.19, 및 28.56으로부터 선택된다.

[0084] 또 다른 실시형태에서, 화합물 1 형태 A는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.20를 특징으로 하며, 여기서 하나 이상의 피크는 10.83, 10.98, 11.36, 11.79, 12.04, 14.33, 18.07, 19.09, 20.00, 22.58, 24.87, 및 28.19로부터 선택된다.

[0085] 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 A는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.20의 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 10.83, 10.98, 11.36, 11.79, 12.04, 14.33, 18.07, 19.09, 20.00, 22.58, 24.87, 및 28.19이다.

[0086] 또 다른 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 A는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.20의 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 5.48, 9.93, 11.36, 11.79, 12.04, 12.62, 14.33, 14.67, 15.33, 16.51, 18.07, 19.09, 20.00, 21.55, 22.35, 22.58, 24.29, 24.35, 24.87, 28.19, 및 28.56이다.

[0087] 또 다른 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 A는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.20의 모두를 특

징으로 하며, 여기서 피크는 5.48, 9.93, 10.83, 10.98, 11.36, 11.79, 12.04, 12.25, 12.62, 14.33, 14.67, 15.33, 16.02, 16.51, 16.77, 18.07, 19.09, 19.34, 19.60, 20.00, 20.46, 20.85, 21.45, 21.55, 21.76, 22.16, 22.35, 22.58, 22.87, 23.79, 24.11, 24.29, 24.35, 24.87, 25.42, 25.81, 26.09, 26.72, 27.04, 27.44, 27.77, 27.98, 28.19, 및 28.56이다.

[0088] 또 다른 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 A는 도 1과 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0089] 일 실시형태에서, 화합물 1 형태 A는 DSC 온도기록도에서 200℃ 초과의 온도에서의 흡열을 특징으로 한다. 일 실시형태에서, 화합물 1 형태 A는 DSC 온도기록도에서 개시 온도 상으로 200℃ 초과에서의 흡열을 특징으로 한다.

[0090] 또 다른 실시형태에서, 화합물 1 형태 A는 TGA 온도기록도에서 200℃ 초과의 온도에서의 중량 손실을 특징으로 한다.

[0091] 또 다른 실시형태에서, 화합물 1 형태 A는 5% 상대 습도 환경부터 95% 상대 습도 환경까지에서 실시된 DVS 분석에 의해 결정된 바와 같이 약 0.8로부터 약 1.0 중량%로의 중량 이득을 특징으로 한다.

[0092] 일 실시형태에서, 결정질 고체는 화합물 1 형태 B를 특징으로 한다.

[0093] 일 실시형태에서, 화합물 1 형태 B는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.2를 특징으로 하며, 여기서 하나 이상의 피크는 4.76, 9.58, 10.49, 10.97, 11.27, 12.10, 13.26, 13.52, 14.52, 15.15, 15.42, 16.69, 17.29, 17.92, 18.34, 19.05, 19.25, 19.48, 20.04, 20.59, 20.90, 21.39, 21.84, 22.25, 22.68, 22.84, 23.12, 23.32, 23.60, 24.03, 24.79, 25.32, 25.65, 25.88, 26.50, 26.79, 27.25, 28.55, 및 29.49로부터 선택된다.

[0094] 일 실시형태에서, 화합물 1 형태 B는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.2를 특징으로 하며, 여기서 하나 이상의 피크는 9.58, 10.49, 11.27, 12.10, 13.26, 13.52, 15.15, 및 16.69로부터 선택된다.

[0095] 또 다른 실시형태에서, 화합물 1 형태 B는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.2를 특징으로 하며, 여기서 하나 이상의 피크는 10.49, 12.10, 13.26, 및 13.52로부터 선택된다.

[0096] 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 B는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 10.49, 12.10, 13.26, 및 13.52이다.

[0097] 또 다른 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 B는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 9.58, 10.49, 11.27, 12.10, 13.26, 13.52, 15.15, 및 16.69이다.

[0098] 또 다른 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 B는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 4.76, 9.58, 10.49, 10.97, 11.27, 12.10, 13.26, 13.52, 14.52, 15.15, 15.42, 16.69, 17.29, 17.92, 18.34, 19.05, 19.25, 19.48, 20.04, 20.59, 20.90, 21.39, 21.84, 22.25, 22.68, 22.84, 23.12, 23.32, 23.60, 24.03, 24.79, 25.32, 25.65, 25.88, 26.50, 26.79, 27.25, 28.55, 및 29.49이다.

[0099] 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 B는 도 6과 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0100] 일 실시형태에서, 화합물 1 형태 B는 TGA 온도기록도에서 38-92℃의 온도 사이에서 ~0.3 중량%의 제1 중량 손실 및 92-188℃의 온도 사이에서 ~11.2 중량%의 제2 중량 손실을 특징으로 한다.

[0101] 일 실시형태에서, 결정질 고체는 화합물 1 형태 C를 특징으로 한다.

[0102] 일 실시형태에서, 화합물 1 형태 C는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.2를 특징으로 하며, 여기서 하나 이상의 피크는 3.89, 4.63, 7.95, 9.31, 10.54, 10.87, 11.14, 11.31, 11.49, 11.75, 12.22, 12.96, 13.59, 13.84, 14.01, 14.62, 14.79, 15.46, 15.86, 16.07, 16.61, 16.73, 16.88, 17.64, 18.13, 18.73, 19.10, 19.42, 19.75, 20.09, 20.47, 21.00, 21.65, 21.95, 22.47, 23.11, 23.46, 23.77, 24.84, 25.17, 26.14, 26.48, 26.88, 27.72, 28.35, 28.70, 및 28.96으로부터 선택된다.

[0103] 일 실시형태에서, 화합물 1 형태 C는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.2를 특징으로 하며, 여기서 하나 이상의 피크는 3.89, 7.95, 9.31, 10.54, 12.96, 16.61, 17.64, 및 20.47로부터 선택된다.

[0104] 또 다른 실시형태에서, 화합물 1 형태 C는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.2를 특징으로

하며, 여기서 하나 이상의 피크는 3.89, 7.95, 9.31, 및 17.64로부터 선택된다.

[0105] 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 C는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 3.89, 7.95, 9.31, 및 17.64이다.

[0106] 또 다른 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 C는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 3.89, 7.95, 9.31, 10.54, 12.96, 16.61, 17.64, 및 20.47이다.

[0107] 또 다른 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 C는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 3.89, 4.63, 7.95, 9.31, 10.54, 10.87, 11.14, 11.31, 11.49, 11.75, 12.22, 12.96, 13.59, 13.84, 14.01, 14.62, 14.79, 15.46, 15.86, 16.07, 16.61, 16.73, 16.88, 17.64, 18.13, 18.73, 19.10, 19.42, 19.75, 20.09, 20.47, 21.00, 21.65, 21.95, 22.47, 23.11, 23.46, 23.77, 24.84, 25.17, 26.14, 26.48, 26.88, 27.72, 28.35, 28.70, 및 28.96이다.

[0108] 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 C는 도 8과 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0109] 일 실시형태에서, 화합물 1 형태 C는 TGA 온도기록도에서 40-75℃의 온도 사이에서 ~0.4 중량%의 제1 중량 손실, 75-154℃의 온도 사이에서 ~13.8 중량%의 제2 중량 손실, 및 190-220℃의 온도 사이에서 ~1.9 중량%의 제3 중량 손실을 특징으로 한다.

[0110] 일 실시형태에서, 결정질 고체는 화합물 1 형태 D를 특징으로 한다.

[0111] 일 실시형태에서, 화합물 1 형태 D는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.2를 특징으로 하며, 여기서 하나 이상의 피크는 5.08, 5.43, 7.00, 9.62, 10.21, 10.90, 12.31, 13.66, 14.06, 14.70, 15.35, 16.06, 16.39, 17.89, 18.17, 18.35, 18.53, 18.80, 18.96, 19.15, 19.50, 20.09, 20.37, 20.58, 20.93, 21.31, 21.79, 21.97, 22.30, 22.91, 23.12, 23.26, 23.62, 23.93, 24.37, 24.77, 24.99, 25.39, 25.96, 26.62, 27.10, 27.53, 28.05, 28.38, 28.78, 29.09, 29.38, 및 29.64로부터 선택된다.

[0112] 일 실시형태에서, 화합물 1 형태 D는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.2를 특징으로 하며, 여기서 하나 이상의 피크는 5.43, 7.00, 10.21, 18.96, 23.62, 24.99, 26.62, 27.10, 및 29.64로부터 선택된다.

[0113] 또 다른 실시형태에서, 화합물 1 형태 D는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.2를 특징으로 하며, 여기서 하나 이상의 피크는 5.43, 7.00, 10.21, 및 29.64로부터 선택된다.

[0114] 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 D는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 5.43, 7.00, 10.21, 및 29.64이다.

[0115] 또 다른 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 D는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 5.43, 7.00, 10.21, 18.96, 23.62, 24.99, 26.62, 27.10, 및 29.64이다.

[0116] 또 다른 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 D는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 5.08, 5.43, 7.00, 9.62, 10.21, 10.90, 12.31, 13.66, 14.06, 14.70, 15.35, 16.06, 16.39, 17.89, 18.17, 18.35, 18.53, 18.80, 18.96, 19.15, 19.50, 20.09, 20.37, 20.58, 20.93, 21.31, 21.79, 21.97, 22.30, 22.91, 23.12, 23.26, 23.62, 23.93, 24.37, 24.77, 24.99, 25.39, 25.96, 26.62, 27.10, 27.53, 28.05, 28.38, 28.78, 29.09, 29.38, 및 29.64이다.

[0117] 또 다른 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 D는 도 10과 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0118] 또 다른 실시형태에서, 화합물 1 형태 D는 TGA 온도기록도에서 38-130℃의 온도 사이에서 ~13.5 중량%의 중량 손실을 특징으로 한다.

[0119] 일 실시형태에서, 결정질 고체는 화합물 1 형태 E를 특징으로 한다.

[0120] 일 실시형태에서, 화합물 1 형태 E는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.2를 특징으로 하며, 여기서 하나 이상의 피크는 5.16, 6.13, 9.77, 10.37, 10.82, 11.69, 13.73, 14.34, 14.79, 15.47, 15.79, 16.33, 16.64, 16.82, 17.60, 17.89, 18.16, 18.72, 19.09, 19.59, 20.65, 21.73, 22.10, 22.72, 23.23, 23.54, 23.79, 24.78, 25.13, 26.37, 26.91, 29.12, 및 29.95로부터 선택된다.

[0121] 일 실시형태에서, 화합물 1 형태 E는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.2를 특징으로 하며,

여기서 하나 이상의 피크는 6.13, 9.77, 10.37, 13.73, 14.79, 26.37, 29.12, 및 29.95로부터 선택된다.

[0122] 또 다른 실시형태에서, 화합물 1 형태 E는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.2를 특징으로 하며, 여기서 하나 이상의 피크는 10.37, 14.79, 26.37, 및 29.95로부터 선택된다.

[0123] 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 E는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 10.37, 14.79, 26.37, 및 29.95이다.

[0124] 또 다른 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 E는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 6.13, 9.77, 10.37, 13.73, 14.79, 26.37, 29.12, 및 29.95이다.

[0125] 또 다른 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 E는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 5.16, 6.13, 9.77, 10.37, 10.82, 11.69, 13.73, 14.34, 14.79, 15.47, 15.79, 16.33, 16.64, 16.82, 17.60, 17.89, 18.16, 18.72, 19.09, 19.59, 20.65, 21.73, 22.10, 22.72, 23.23, 23.54, 23.79, 24.78, 25.13, 26.37, 26.91, 29.12, 및 29.95이다.

[0126] 또 다른 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 E는 도 12와 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0127] 또 다른 실시형태에서, 화합물 1 형태 E는 TGA 온도기록도에서 60-130℃의 온도 사이에서 ~8.2 중량%의 중량 손실을 특징으로 한다.

[0128] 일 실시형태에서, 결정질 고체는 화합물 1 형태 화합물 1 형태 F를 특징으로 한다.

[0129] 일 실시형태에서, 화합물 1 형태 F는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.2를 특징으로 하며, 여기서 하나 이상의 피크는 5.85, 7.44, 8.56, 10.95, 11.75, 12.28, 13.65, 14.48, 14.94, 15.61, 16.27, 16.68, 17.84, 18.39, 19.25, 19.52, 20.30, 21.62, 22.07, 22.83, 23.58, 24.33, 25.93, 26.20, 26.48, 27.79, 29.2 및 29.9로부터 선택된다.

[0130] 일 실시형태에서, 화합물 1 형태 F는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.2를 특징으로 하며, 여기서 하나 이상의 피크는 7.44, 8.56, 13.65, 16.27, 19.25, 25.93, 29.2 및 29.9로부터 선택된다.

[0131] 또 다른 실시형태에서, 화합물 1 형태 F는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.2를 특징으로 하며, 여기서 하나 이상의 피크는 7.44, 8.56, 13.65, 및 29.9로부터 선택된다.

[0132] 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 F는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 7.44, 8.56, 13.65, 및 29.9이다.

[0133] 또 다른 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 F는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 7.44, 8.56, 13.65, 16.27, 19.25, 25.93, 29.2 및 29.9이다.

[0134] 또 다른 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 F는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 5.85, 7.44, 8.56, 10.95, 11.75, 12.28, 13.65, 14.48, 14.94, 15.61, 16.27, 16.68, 17.84, 18.39, 19.25, 19.52, 20.30, 21.62, 22.07, 22.83, 23.58, 24.33, 25.93, 26.20, 26.48, 27.79, 29.2 및 29.9이다.

[0135] 일 실시형태에서, 화합물 1 형태 F는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.2를 특징으로 하며, 여기서 하나 이상의 피크는 5.85, 7.44, 8.56, 10.95, 11.75, 12.28, 13.65, 14.48, 14.94, 15.61, 16.27, 16.68, 17.84, 18.39, 19.25, 19.52, 20.30, 21.62, 22.07, 22.83, 23.58, 24.33, 25.93, 26.20, 26.48, 및 27.79로부터 선택된다.

[0136] 일 실시형태에서, 화합물 1 형태 F는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.2를 특징으로 하며, 여기서 하나 이상의 피크는 7.44, 8.56, 13.65, 16.27, 19.25, 및 25.93으로부터 선택된다.

[0137] 또 다른 실시형태에서, 화합물 1 형태 F는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.2를 특징으로 하며, 여기서 하나 이상의 피크는 7.44, 8.56, 및 13.65로부터 선택된다.

[0138] 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 F는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 7.44, 8.56, 및 13.65이다.

[0139] 또 다른 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 F는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 7.44, 8.56, 13.65, 16.27, 19.25, 및 25.93이다.

[0140] 또 다른 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 F는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 5.85, 7.44, 8.56, 10.95, 11.75, 12.28, 13.65, 14.48, 14.94, 15.61, 16.27, 16.68, 17.84, 18.39, 19.25, 19.52, 20.30, 21.62, 22.07, 22.83, 23.58, 24.33, 25.93, 26.20, 26.48, 및 27.79이다.

[0141] 또 다른 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 F는 도 14와 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0142] 또 다른 실시형태에서, 화합물 1 형태 F는 TGA 온도기록도에서 38-77℃의 온도 사이에서 ~0.1 중량%의 제1 중량 손실 및 77 - 178℃의 온도 사이에서 ~14.4 중량%의 제2 중량 손실을 특징으로 한다.

[0143] 일 실시형태에서, 결정질 고체는 화합물 1 형태 G를 특징으로 한다.

[0144] 일 실시형태에서, 화합물 1 형태 G는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.2를 특징으로 하며, 여기서 하나 이상의 피크는 4.72, 6.71, 9.47, 11.51, 11.84, 13.04, 14.40, 15.12, 16.03, 16.28, 16.51, 17.04, 17.85, 18.04, 18.73, 19.29, 19.49, 19.73, 20.72, 21.10, 22.61, 23.16, 24.10, 25.49, 26.47, 27.25, 27.84, 30.3, 및 30.7로부터 선택된다.

[0145] 일 실시형태에서, 화합물 1 형태 G는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.2를 특징으로 하며, 여기서 하나 이상의 피크는 6.71, 9.47, 14.40, 17.04, 17.85, 21.10, 30.3, 및 30.7로부터 선택된다.

[0146] 또 다른 실시형태에서, 화합물 1 형태 G는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.2를 특징으로 하며, 여기서 하나 이상의 피크는 6.71, 9.47, 30.3, 및 30.7로부터 선택된다.

[0147] 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 G는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 6.71, 9.47, 30.3, 및 30.7이다.

[0148] 또 다른 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 G는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 6.71, 9.47, 14.40, 17.04, 17.85, 21.10, 30.3, 및 30.7이다.

[0149] 또 다른 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 G는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 4.72, 6.71, 9.47, 11.51, 11.84, 13.04, 14.40, 15.12, 16.03, 16.28, 16.51, 17.04, 17.85, 18.04, 18.73, 19.29, 19.49, 19.73, 20.72, 21.10, 22.61, 23.16, 24.10, 25.49, 26.47, 27.25, 27.84, 30.3, 및 30.7이다.

[0150] 일 실시형태에서, 화합물 1 형태 G는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.2를 특징으로 하며, 여기서 하나 이상의 피크는 4.72, 6.71, 9.47, 11.51, 11.84, 13.04, 14.40, 15.12, 16.03, 16.28, 16.51, 17.04, 17.85, 18.04, 18.73, 19.29, 19.49, 19.73, 20.72, 21.10, 22.61, 23.16, 24.10, 25.49, 26.47, 27.25, 및 27.84로부터 선택된다.

[0151] 일 실시형태에서, 화합물 1 형태 G는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.2를 특징으로 하며, 여기서 하나 이상의 피크는 6.71, 9.47, 14.40, 17.04, 17.85, 및 21.10으로부터 선택된다.

[0152] 또 다른 실시형태에서, 화합물 1 형태 G는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.2를 특징으로 하며, 여기서 하나 이상의 피크는 6.71 및 9.47로부터 선택된다.

[0153] 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 G는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 6.71 및 9.47이다.

[0154] 또 다른 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 G는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 6.71, 9.47, 14.40, 17.04, 17.85, 및 21.10이다.

[0155] 또 다른 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 G는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 4.72, 6.71, 9.47, 11.51, 11.84, 13.04, 14.40, 15.12, 16.03, 16.28, 16.51, 17.04, 17.85, 18.04, 18.73, 19.29, 19.49, 19.73, 20.72, 21.10, 22.61, 23.16, 24.10, 25.49, 26.47, 27.25, 및 27.84이다.

[0156] 또 다른 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 G는 도 16과 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0157] 일 실시형태에서, 화합물 1 형태 G는 TGA 온도기록도에서 40-165℃의 온도 사이에서 ~20.8 중량%의 중량 손실을 특징으로 한다.

[0158] 일 실시형태에서, 결정질 고체는 화합물 1 형태 H를 특징으로 한다.

[0159] 또 다른 실시형태에서, 화합물 1 형태 H는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.2를 특징으로 하며, 여기서 하나 이상의 피크는 6.30, 10.79, 11.42, 11.73, 12.63, 14.01, 14.29, 14.67, 15.74, 16.41, 17.23, 17.52, 18.01, 18.31, 18.56, 19.04, 19.67, 19.80, 20.32, 20.72, 21.53, 21.69, 21.95, 22.47, 23.14, 23.53, 24.33, 24.84, 25.13, 25.38, 25.69, 26.75, 27.48, 28.19, 28.70, 29.09, 및 29.60으로부터 선택된다.

[0160] 또 다른 실시형태에서, 화합물 1 형태 H는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.2를 특징으로 하며, 여기서 하나 이상의 피크는 6.30, 11.42, 11.73, 17.52, 18.01, 18.56, 21.95, 및 25.69로부터 선택된다.

[0161] 또 다른 실시형태에서, 화합물 1 형태 H는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.2를 특징으로 하며, 여기서 하나 이상의 피크는 6.30, 17.52, 18.56, 및 25.69로부터 선택된다.

[0162] 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 H는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 6.30, 17.52, 18.56, 및 25.69이다.

[0163] 또 다른 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 H는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 6.30, 11.42, 11.73, 17.52, 18.01, 18.56, 21.95, 및 25.69이다.

[0164] 또 다른 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 H는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 6.30, 10.79, 11.42, 11.73, 12.63, 14.01, 14.29, 14.67, 15.74, 16.41, 17.23, 17.52, 18.01, 18.31, 18.56, 19.04, 19.67, 19.80, 20.32, 20.72, 21.53, 21.69, 21.95, 22.47, 23.14, 23.53, 24.33, 24.84, 25.13, 25.38, 25.69, 26.75, 27.48, 28.19, 28.70, 29.09, 및 29.60이다.

[0165] 또 다른 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 H는 도 18과 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0166] 일 실시형태에서, 결정질 고체는 화합물 1 형태 I를 특징으로 한다.

[0167] 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 I는 도 49와 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0168] 일 실시형태에서, 결정질 고체는 화합물 1 형태 J를 특징으로 한다.

[0169] 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 J는 도 50과 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0170] 일 실시형태에서, 결정질 고체는 화합물 1 형태 K를 특징으로 한다.

[0171] 일 실시형태에서, 화합물 1 형태 K는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.2를 특징으로 하며, 여기서 하나 이상의 피크는 5.73, 6.39, 8.10, 11.53, 11.78, 12.83, 14.36, 15.56, 16.25, 17.42, 18.17, 19.07, 19.70, 19.89, 20.53, 21.11, 21.55, 22.34, 22.50, 23.24, 23.76, 24.50, 25.94, 26.42, 27.76, 및 28.28로부터 선택된다.

[0172] 일 실시형태에서, 화합물 1 형태 K는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.2를 특징으로 하며, 여기서 하나 이상의 피크는 6.39, 8.10, 11.53, 19.89, 21.11, 22.34, 24.50, 및 26.42로부터 선택된다.

[0173] 또 다른 실시형태에서, 화합물 1 형태 K는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.2를 특징으로 하며, 여기서 하나 이상의 피크는 6.39, 8.10, 22.34, 및 24.50으로부터 선택된다.

[0174] 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 K는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 6.39, 8.10, 22.34, 및 24.50이다.

[0175] 또 다른 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 K는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 6.39, 8.10, 11.53, 19.89, 21.11, 22.34, 24.50, 및 26.42이다.

[0176] 또 다른 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 K는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 5.73, 6.39, 8.10, 11.53, 11.78, 12.83, 14.36, 15.56, 16.25, 17.42, 18.17, 19.07, 19.70, 19.89, 20.53, 21.11, 21.55, 22.34, 22.50, 23.24, 23.76, 24.50, 25.94, 26.42, 27.76, 및 28.28이다.

[0177] 또 다른 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 K는 도 19와 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0178] 또 다른 실시형태에서, 화합물 1 형태 K는 DSC 온도기록도에서 약 226℃의 온도에서 흡열을 특징으로 한다.

[0179] 또 다른 실시형태에서, 화합물 1 형태 K는 TGA 온도기록도에서 40-180℃의 온도 사이에서 ~0.2 중량%의 중량 손실을 특징으로 한다.

[0180] 일 실시형태에서, 결정질 고체는 화합물 1 형태 L을 특징으로 한다.

[0181] 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 L은 도 51과 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0182] 일 실시형태에서, 결정질 고체는 화합물 1 형태 M을 특징으로 한다.

[0183] 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 M은 도 52와 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0184] 일 실시형태에서, 결정질 고체는 화합물 1 형태 N을 특징으로 한다.

[0185] 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 N은 도 53과 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0186] 일 실시형태에서, 결정질 고체는 화합물 1 형태 O를 특징으로 한다.

[0187] 일 실시형태에서, 화합물 1 형태 O는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.2를 특징으로 하며, 여기서 하나 이상의 피크는 6.10, 9.01, 9.83, 10.68, 11.12, 11.33, 12.25, 12.99, 13.93, 14.51, 14.92, 15.55, 15.79, 17.14, 17.43, 17.58, 18.15, 18.42, 19.35, 19.77, 20.24, 20.71, 20.90, 21.49, 21.68, 22.04, 22.36, 22.78, 23.37, 23.96, 24.39, 24.92, 25.62, 26.20, 26.64, 26.93, 27.32, 27.68, 27.96, 28.26, 28.60, 및 28.81로부터 선택된다.

[0188] 일 실시형태에서, 화합물 1 형태 O는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.2를 특징으로 하며, 여기서 하나 이상의 피크는 6.10, 9.01, 14.92, 17.14, 17.58, 23.96, 25.62, 및 27.96으로부터 선택된다.

[0189] 또 다른 실시형태에서, 화합물 1 형태 O는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.2를 특징으로 하며, 여기서 하나 이상의 피크는 6.10, 14.92, 17.14, 및 23.96으로부터 선택된다.

[0190] 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 O는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 6.10, 14.92, 17.14, 및 23.96이다.

[0191] 또 다른 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 O는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 6.10, 9.01, 14.92, 17.14, 17.58, 23.96, 25.62, 및 27.96이다.

[0192] 또 다른 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 O는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 6.10, 9.01, 9.83, 10.68, 11.12, 11.33, 12.25, 12.99, 13.93, 14.51, 14.92, 15.55, 15.79, 17.14, 17.43, 17.58, 18.15, 18.42, 19.35, 19.77, 20.24, 20.71, 20.90, 21.49, 21.68, 22.04, 22.36, 22.78, 23.37, 23.96, 24.39, 24.92, 25.62, 26.20, 26.64, 26.93, 27.32, 27.68, 27.96, 28.26, 28.60, 및 28.81이다.

[0193] 또 다른 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 O는 도 22와 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0194] 일 실시형태에서, 결정질 고체는 화합물 1 형태 P를 특징으로 한다.

[0195] 일 실시형태에서, 화합물 1 형태 P는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.2를 특징으로 하며, 여기서 하나 이상의 피크는 5.99, 8.78, 9.40, 10.12, 11.99, 14.61, 14.87, 15.61, 15.98, 16.32, 16.62, 17.56, 17.62, 17.84, 18.05, 18.43, 18.88, 19.22, 19.72, 19.85, 20.32, 20.91, 21.67, 22.04, 22.39, 22.93, 23.46, 23.71, 23.98, 24.11, 24.43, 24.84, 25.74, 26.39, 26.64, 26.85, 27.77, 28.74, 29.26, 29.55, 및 30.07로부터 선택된다.

[0196] 일 실시형태에서, 화합물 1 형태 P는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.2를 특징으로 하며, 여기서 하나 이상의 피크는 11.99, 14.61, 14.87, 20.91, 21.67, 22.04, 22.93, 및 26.85로부터 선택된다.

[0197] 또 다른 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 P는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 11.99, 14.61, 14.87, 20.91, 21.67, 22.04, 22.93, 및 26.85이다.

[0198] 또 다른 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 P는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 5.99, 8.78, 9.40, 10.12, 11.99, 14.61, 14.87, 15.61, 15.98, 16.32, 16.62, 17.56, 17.62, 17.84, 18.05, 18.43, 18.88, 19.22, 19.72, 19.85, 20.32, 20.91, 21.67, 22.04, 22.39,

22.93, 23.46, 23.71, 23.98, 24.11, 24.43, 24.84, 25.74, 26.39, 26.64, 26.85, 27.77, 28.74, 29.26, 29.55, 및 30.07이다.

[0199] 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 P는 도 23과 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0200] 일 실시형태에서, 결정질 고체는 화합물 1 형태 Q를 특징으로 한다.

[0201] 일 실시형태에서, 화합물 1 형태 Q는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.2를 특징으로 하며, 여기서 하나 이상의 피크는 6.11, 8.61, 9.06, 9.74, 10.64, 10.89, 11.24, 11.33, 12.06, 12.24, 12.91, 13.82, 14.46, 14.83, 15.69, 15.76, 16.07, 17.05, 17.31, 17.40, 17.78, 18.16, 18.42, 18.88, 19.08, 19.28, 19.56, 19.84, 20.07, 20.70, 21.04, 21.38, 21.59, 21.91, 22.18, 22.30, 22.58, 22.78, 23.04, 23.23, 23.50, 23.81, 24.01, 24.32, 24.86, 25.43, 25.80, 26.05, 26.20, 26.69, 27.02, 27.44, 27.63, 27.99, 28.48, 28.75, 29.17, 및 29.36으로부터 선택된다.

[0202] 일 실시형태에서, 화합물 1 형태 Q는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.2를 특징으로 하며, 여기서 하나 이상의 피크는 6.11, 8.61, 9.06, 9.74, 15.69, 16.07, 20.04, 및 24.01로부터 선택된다.

[0203] 또 다른 실시형태에서, 화합물 1 형태 Q는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.2를 특징으로 하며, 여기서 하나 이상의 피크는 8.61, 9.74, 16.07, 및 20.04로부터 선택된다.

[0204] 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 Q는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 8.61, 9.74, 16.07, 및 20.04이다.

[0205] 또 다른 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 Q는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 6.11, 8.61, 9.06, 9.74, 15.69, 16.07, 20.04, 및 24.01이다.

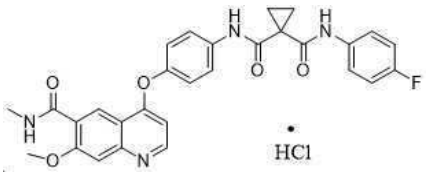
[0206] 또 다른 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 Q는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 6.11, 8.61, 9.06, 9.74, 10.64, 10.89, 11.24, 11.33, 12.06, 12.24, 12.91, 13.82, 14.46, 14.83, 15.69, 15.76, 16.07, 17.05, 17.31, 17.40, 17.78, 18.16, 18.42, 18.88, 19.08, 19.28, 19.56, 19.84, 20.07, 20.70, 21.04, 21.38, 21.59, 21.91, 22.18, 22.30, 22.58, 22.78, 23.04, 23.23, 23.50, 23.81, 24.01, 24.32, 24.86, 25.43, 25.80, 26.05, 26.20, 26.69, 27.02, 27.44, 27.63, 27.99, 28.48, 28.75, 29.17, 및 29.36이다.

[0207] 또 다른 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 Q는 도 25와 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0208] 또 다른 실시형태에서, 화합물 1 형태 Q는 DSC 온도기록도에서 194-195℃의 온도에서 흡열을 특징으로 한다. 또 다른 실시형태에서, 화합물 1 형태 Q는 DSC 온도기록도에서 약 194-195℃에서 개시 온도로 흡열을 특징으로 한다.

[0209] 또 다른 실시형태에서, 화합물 1 형태 Q는 TGA 온도기록도에서 120-160℃의 온도 사이에서 ~11-12 중량%의 중량 손실을 특징으로 한다.

[0210] 또 다른 양태에서, 본 발명은 다음 일반 구조를 갖는 화합물 1의 결정질 염산 염 형태

[0211] 

[0212] 화합물 1 HCl 염

[0213] 또는 그의 수화물 또는 용매화물에 관한 것이다.

[0214] 일 실시형태에서, 결정질 고체는 화합물 1 HCl 형태 A, 화합물 1 HCl 형태 B, 화합물 1 HCl 형태 C, 또는 화합물 1 HCl 형태 D인 것을 특징으로 한다. 일 실시형태에서, 결정질 고체는 화합물 1 HCl 형태 A를 특징으로 한다.

[0215] 일 실시형태에서, 화합물 1 HCl 형태 A는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.2를 특징으로 하며, 여기서 하나 이상의 피크는 5.19, 8.17, 9.84, 10.10, 10.42, 11.07, 12.52, 12.76, 12.98, 13.49, 13.69, 13.89, 14.31, 14.84, 15.12, 15.68, 16.34, 16.68, 17.08, 17.47, 17.96, 18.49, 19.23, 19.78,

20.31, 20.91, 21.16, 21.42, 22.10, 22.81, 23.18, 23.89, 24.39, 25.20, 25.87, 26.34, 27.06, 27.59, 28.07, 28.4, 및 30.0으로부터 선택된다.

[0216] 일 실시형태에서, 화합물 1 HCl 형태 A는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.2를 특징으로 하며, 여기서 하나 이상의 피크는 5.19, 13.49, 13.69, 13.89, 14.84, 15.12, 16.34, 16.68, 17.47, 18.49, 20.31, 23.18, 24.39, 25.87, 26.34, 27.06, 28.07, 28.4, 및 30.0으로부터 선택된다.

[0217] 또 다른 실시형태에서, 화합물 1 HCl 형태 A는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.2를 특징으로 하며, 여기서 하나 이상의 피크는 13.49, 17.47, 18.49, 및 30.0으로부터 선택된다.

[0218] 추가 실시형태에서, 화합물 1 HCl 형태 A는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 13.49, 17.47, 18.49, 및 30.0이다.

[0219] 또 다른 추가 실시형태에서, 화합물 1 HCl 형태 A는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 5.19, 13.49, 13.69, 13.89, 14.84, 15.12, 16.34, 16.68, 17.47, 18.49, 20.31, 23.18, 24.39, 25.87, 26.34, 27.06, 28.07, 28.4, 및 30.0이다.

[0220] 또 다른 추가 실시형태에서, 화합물 1 HCl 형태 A는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 5.19, 8.17, 9.84, 10.10, 10.42, 11.07, 12.52, 12.76, 12.98, 13.49, 13.69, 13.89, 14.31, 14.84, 15.12, 15.68, 16.34, 16.68, 17.08, 17.47, 17.96, 18.49, 19.23, 19.78, 20.31, 20.91, 21.16, 21.42, 22.10, 22.81, 23.18, 23.89, 24.39, 25.20, 25.87, 26.34, 27.06, 27.59, 28.07, 28.4, 및 30.0이다.

[0221] 일 실시형태에서, 화합물 1 HCl 형태 A는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.2를 특징으로 하며, 여기서 하나 이상의 피크는 5.19, 8.17, 9.84, 10.10, 10.42, 11.07, 12.52, 12.76, 12.98, 13.49, 13.69, 13.89, 14.31, 14.84, 15.12, 15.68, 16.34, 16.68, 17.08, 17.47, 17.96, 18.49, 19.23, 19.78, 20.31, 20.91, 21.16, 21.42, 22.10, 22.81, 23.18, 23.89, 24.39, 25.20, 25.87, 26.34, 27.06, 27.59, 및 28.07로부터 선택된다.

[0222] 일 실시형태에서, 화합물 1 HCl 형태 A는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.2를 특징으로 하며, 여기서 하나 이상의 피크는 5.19, 13.49, 13.69, 13.89, 14.84, 15.12, 16.34, 16.68, 17.47, 18.49, 20.31, 23.18, 24.39, 25.87, 26.34, 27.06, 및 28.07로부터 선택된다.

[0223] 또 다른 실시형태에서, 화합물 1 HCl 형태 A는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.2를 특징으로 하며, 여기서 하나 이상의 피크는 13.49, 17.47, 및 18.49로부터 선택된다.

[0224] 추가 실시형태에서, 화합물 1 HCl 형태 A는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 13.49, 17.47, 및 18.49이다.

[0225] 또 다른 추가 실시형태에서, 화합물 1 HCl 형태 A는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 5.19, 13.49, 13.69, 13.89, 14.84, 15.12, 16.34, 16.68, 17.47, 18.49, 20.31, 23.18, 24.39, 25.87, 26.34, 27.06, 및 28.07이다.

[0226] 또 다른 추가 실시형태에서, 화합물 1 HCl 형태 A는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 5.19, 8.17, 9.84, 10.10, 10.42, 11.07, 12.52, 12.76, 12.98, 13.49, 13.69, 13.89, 14.31, 14.84, 15.12, 15.68, 16.34, 16.68, 17.08, 17.47, 17.96, 18.49, 19.23, 19.78, 20.31, 20.91, 21.16, 21.42, 22.10, 22.81, 23.18, 23.89, 24.39, 25.20, 25.87, 26.34, 27.06, 27.59, 및 28.07이다.

[0227] 또 다른 추가 실시형태에서, 화합물 1 HCl 형태 A는 도 34와 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0228] 일 실시형태에서, 결정질 고체는 화합물 1 HCl 형태 B를 특징으로 한다.

[0229] 일 실시형태에서, 화합물 1 HCl 형태 B는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.2를 특징으로 하며, 여기서 하나 이상의 피크는 8.20, 9.72, 9.81, 10.04, 10.56, 12.52, 12.97, 13.32, 13.48, 13.81, 14.35, 14.95, 15.89, 16.63, 17.37, 17.83, 17.99, 18.32, 19.15, 19.31, 19.51, 19.72, 20.17, 20.84, 21.04, 21.15, 21.30, 21.81, 22.02, 22.65, 23.11, 23.40, 23.75, 24.76, 25.34, 25.74, 26.20, 26.90, 27.71, 27.98, 28.34, 및 28.98로부터 선택된다.

[0230] 일 실시형태에서, 화합물 1 HCl 형태 B는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.2를 특징으로 하며, 여기서 하나 이상의 피크는 9.72, 15.89, 16.63, 17.37, 18.32, 19.51, 21.04, 21.30, 21.81, 23.40, 24.76, 26.20, 및 27.71로부터 선택된다.

[0231] 또 다른 실시형태에서, 화합물 1 HCl 형태 B는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.2를 특징으로 하며, 여기서 하나 이상의 피크는 9.72, 17.37, 18.32, 및 19.51로부터 선택된다.

[0232] 추가 실시형태에서, 화합물 1 HCl 형태 B는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 9.72, 17.37, 18.32, 및 19.51이다.

[0233] 또 다른 추가 실시형태에서, 화합물 1 HCl 형태 B는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 9.72, 15.89, 16.63, 17.37, 18.32, 19.51, 21.04, 21.30, 21.81, 23.40, 24.76, 26.20, 및 27.71이다.

[0234] 또 다른 추가 실시형태에서, 화합물 1 HCl 형태 B는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 8.20, 9.72, 9.81, 10.04, 10.56, 12.52, 12.97, 13.32, 13.48, 13.81, 14.35, 14.95, 15.89, 16.63, 17.37, 17.83, 17.99, 18.32, 19.15, 19.31, 19.51, 19.72, 20.17, 20.84, 21.04, 21.15, 21.30, 21.81, 22.02, 22.65, 23.11, 23.40, 23.75, 24.76, 25.34, 25.74, 26.20, 26.90, 27.71, 27.98, 28.34, 및 28.98이다.

[0235] 또 다른 추가 실시형태에서, 화합물 1 HCl 형태 B는 도 35와 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0236] 일 실시형태에서, 결정질 고체는 화합물 1 HCl 형태 C를 특징으로 한다.

[0238] 또 다른 추가 실시형태에서, 화합물 1 HCl 형태 C는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2중 하나 이상을 특징으로 하며, 여기서 피크는 2.5, 3.0, 4.3, 5.1, 6.2, 6.8, 7.3, 7.8, 8.8, 10.6, 11.6, 12.5, 13.3, 13.8, 15.3, 15.7, 17.1, 17.8, 19.0, 19.4, 20.0, 20.5, 20.8, 21.5, 22.2, 22.6, 23.0, 23.5, 23.9, 25.2, 26.2, 26.8, 27.2, 28.0, 28.9, 및 29.5이다.

[0239] 일 실시형태에서, 화합물 1 HCl 형태 C는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.2를 특징으로 하며, 여기서 하나 이상의 피크는 2.5, 3.0, 4.3, 6.2, 7.3, 7.8, 및 29.5로부터 선택된다.

[0240] 또 다른 실시형태에서, 화합물 1 HCl 형태 C는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.2를 특징으로 하며, 여기서 하나 이상의 피크는 2.5, 3.0, 4.3, 11.6, 17.1, 19.0, 20.5, 26.8, 및 29.5로부터 선택된다.

[0241] 일 실시형태에서, 화합물 1 HCl 형태 C는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 2.5, 3.0, 4.3, 6.2, 7.3, 7.8, 및 29.5이다.

[0242] 또 다른 추가 실시형태에서, 화합물 1 HCl 형태 C는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 2.5, 3.0, 4.3, 6.2, 7.3, 7.8, 8.8, 11.6, 17.1, 19.0, 20.5, 26.8, 및 29.5이다.

[0243] 또 다른 추가 실시형태에서, 화합물 1 HCl 형태 C는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 2.5, 3.0, 4.3, 5.1, 6.2, 6.8, 7.3, 7.8, 8.8, 10.6, 11.6, 12.5, 13.3, 13.8, 15.3, 15.7, 17.1, 17.8, 19.0, 19.4, 20.0, 20.5, 20.8, 21.5, 22.2, 22.6, 23.0, 23.5, 23.9, 25.2, 26.2, 26.8, 27.2, 28.0, 28.9, 및 29.5이다.

[0244] 또 다른 추가 실시형태에서, 화합물 1 HCl 형태 C는 도 36과 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0245] 일 실시형태에서, 결정질 고체는 화합물 1 HCl 형태 D를 특징으로 한다.

[0246] 또 다른 추가 실시형태에서, 화합물 1 HCl 형태 D는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2중 하나 이상을 특징으로 하며, 여기서 피크는 3.47, 5.27, 6.93, 8.21, 8.97, 9.86, 10.16, 10.44, 10.69, 11.28, 12.26, 12.75, 13.27, 13.92, 14.23, 14.54, 14.95, 15.44, 15.58, 15.80, 16.08, 16.25, 17.84, 18.44, 18.65, 19.34, 19.75, 20.13, 20.93, 21.29, 22.05, 22.69, 22.90, 23.69, 24.15, 24.39, 24.60, 24.91, 25.16, 26.27, 27.03, 27.61, 및 28.37이다.

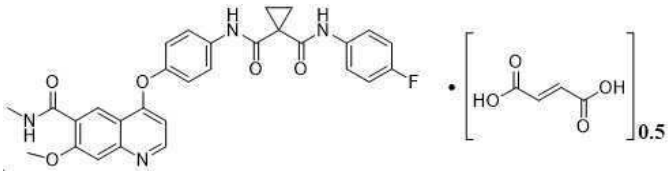
[0247] 일 실시형태에서, 화합물 1 HCl 형태 D는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.2를 특징으로 하며, 여기서 하나 이상의 피크는 3.47, 5.27, 10.16, 10.69, 12.26, 14.54, 14.95, 17.84, 20.93, 21.29, 22.05, 22.69, 22.90, 23.69, 24.91, 및 25.16으로부터 선택된다.

[0248] 추가 실시형태에서, 화합물 1 HCl 형태 D는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 3.47, 5.27, 10.16, 10.69, 12.26, 14.54, 14.95, 17.84, 20.93, 21.29, 22.05, 22.69, 22.90, 23.69, 24.91, 및 25.16이다.

[0249] 또 다른 추가 실시형태에서, 화합물 1 HCl 형태 D는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 3.47, 5.27, 6.93, 8.21, 8.97, 9.86, 10.16, 10.44, 10.69, 11.28, 12.26, 12.75, 13.27, 13.92, 14.23, 14.54, 14.95, 15.44, 15.58, 15.80, 16.08, 16.25, 17.84, 18.44, 18.65, 19.34, 19.75, 20.13, 20.93, 21.29, 22.05, 22.69, 22.90, 23.69, 24.15, 24.39, 24.60, 24.91, 25.16, 26.27, 27.03, 27.61, 및 28.37이다.

[0250] 추가 실시형태에서, 화합물 1 HCl 형태 D는 도 37과 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

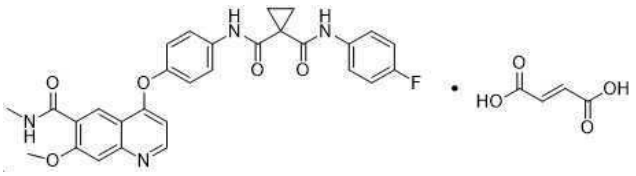
[0251] 일 양태에서, 본 발명은 다음 일반 구조를 갖는 화합물 1의 결정질 푸마르산 염 형태

[0252] 

[0253] 화합물 1 헤미푸마레이트

[0254] 또는 그의 수화물 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기서 결정질 염 형태는 헤미푸마레이트 화합물 1·0.5 푸마르산이다.

[0255] 또 다른 양태에서, 본 발명은 다음 일반 구조를 갖는 화합물 1의 결정질 푸마르산 염 형태

[0256] 

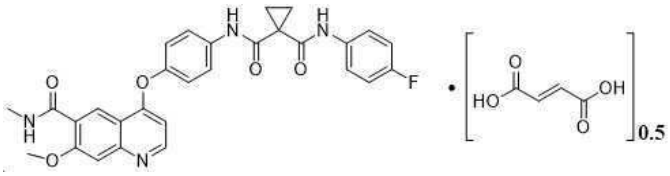
[0257] 화합물 1 푸마레이트

[0258] 또는 이의 수화물 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기서 결정질 염 형태는 푸마레이트 화합물 1·푸마르산이다.

[0259] 일 실시형태에서, 결정질 고체는 화합물 1 푸마레이트 형태 A를 특징으로 한다.

[0260] 추가 실시형태에서, 화합물 1 푸마레이트 형태 A는 도 28과 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0261] 일 양태에서, 본 발명은 다음 구조를 갖는 화합물 1의 결정질 푸마르산 염

[0262] 

[0263] 화합물 1 헤미푸마레이트

[0264] 또는 그의 수화물 또는 용매화물을 포함한다.

[0265] 이 양태의 일 실시형태에서, 결정질 푸마르산 염은 화합물 1 헤미푸마레이트 형태 B를 특징으로 한다.

[0266] 일 실시형태에서, 결정질 고체는 화합물 1 헤미푸마레이트 형태 B를 특징으로 한다.

[0267] 일 실시형태에서, 화합물 1 헤미푸마레이트 형태 B는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 중 하나 이상을 특징으로 하며, 여기서 하나 이상의 피크는 7.55, 7.92, 9.08, 9.40, 10.81, 11.18, 13.24, 13.35,

14.47, 14.90, 15.14, 15.89, 16.64, 16.95, 17.14, 17.29, 17.44, 17.79, 18.24, 18.34, 19.16, 19.91, 20.19, 20.42, 20.70, 21.16, 21.74, 22.29, 22.48, 22.75, 23.82, 24.37, 24.97, 25.17, 25.69, 26.34, 26.75, 27.05, 27.35, 27.50, 및 27.88로부터 선택된다.

[0268] 일 실시형태에서, 화합물 1 헤미푸마레이트 형태 B는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.2를 특징으로 하며, 여기서 하나 이상의 피크는 7.55, 9.08, 10.81, 13.24, 15.89, 16.95, 17.14, 17.29, 17.44, 18.24, 19.16, 19.91, 20.19, 20.42, 20.70, 21.16, 21.74, 22.29, 22.48, 22.75, 23.82, 24.37, 26.34, 27.05, 및 27.88로부터 선택된다.

[0269] 일 실시형태에서, 화합물 1 헤미푸마레이트 형태 B는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.2를 특징으로 하며, 여기서 하나 이상의 피크는 9.08, 10.81, 16.95, 17.44, 22.29, 22.48, 23.82, 24.37, 26.34, 및 27.05로부터 선택된다.

[0270] 일 실시형태에서, 화합물 1 헤미푸마레이트 형태 B는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 9.08, 10.81, 16.95, 17.44, 22.29, 22.48, 23.82, 24.37, 26.34, 및 27.05이다.

[0271] 일 실시형태에서, 화합물 1 헤미푸마레이트 형태 B는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 7.55, 9.08, 10.81, 13.24, 15.89, 16.95, 17.14, 17.29, 17.44, 18.24, 19.16, 19.91, 20.19, 20.42, 20.70, 21.16, 21.74, 22.29, 22.48, 22.75, 23.82, 24.37, 26.34, 27.05, 및 27.88이다.

[0272] 일 실시형태에서, 화합물 1 헤미푸마레이트 형태 B는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 7.55, 7.92, 9.08, 9.40, 10.81, 11.18, 13.24, 13.35, 14.47, 14.90, 15.14, 15.89, 16.64, 16.95, 17.14, 17.29, 17.44, 17.79, 18.24, 18.34, 19.16, 19.91, 20.19, 20.42, 20.70, 21.16, 21.74, 22.29, 22.48, 22.75, 23.82, 24.37, 24.97, 25.17, 25.69, 26.34, 26.75, 27.05, 27.35, 27.50, 및 27.88이다.

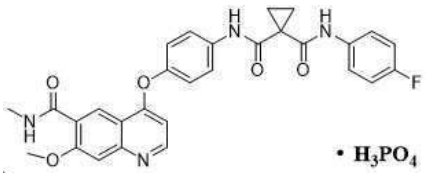
[0273] 또 다른 추가 실시형태에서, 화합물 1 헤미푸마레이트 형태 B는 도 29와 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0274] 일 실시형태에서, 화합물 1 헤미푸마레이트 형태 B는 DSC 온도기록도에서 약 226℃에서의 흡열을 특징으로 한다. 일 실시형태에서, 화합물 1 헤미푸마레이트 형태 B는 DSC 온도기록도에서 약 226℃에서 개시 온도로 흡열을 특징으로 한다.

[0275] 일 실시형태에서, 화합물 1 헤미푸마레이트 형태 B는 TGA 온도기록도에서 약 220℃의 온도하에서 무시할 수 있는 중량 손실을 특징으로 한다.

[0276] 일 실시형태에서, 화합물 1 헤미푸마레이트 형태 B는 5% 상대 습도 환경부터 95% 상대 습도 환경까지에서 실시된 DVS에 의해 측정된 바와 같이, 약 0.2 중량%의 중량에서의 증가에 의해 특징되어 진다.

[0277] 일 양태에서, 본 발명은 다음 일반 구조를 갖는 화합물 1의 결정질 인산 염 형태

[0278] 

[0279] 화합물 1 포스페이트 형태 A

[0280] 또는 이의 수화물 또는 용매화물에 관한 것이며, 화합물 1 포스페이트 형태 A를 특징으로 한다.

[0281] 일 실시형태에서, 화합물 1 포스페이트 형태 A는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 중 하나 이상을 특징으로 하며, 여기서 하나 이상의 피크는 6.3, 6.8, 10.3, 10.5, 11.4, 12.7, 13.8, 14.7, 15.7, 16.1, 17.3, 17.5, 18.1, 18.8, 19.4, 20.3, 20.9, 21.2, 22.1, 22.7, 23.2, 23.6, 24.7, 25.5, 27.4, 27.8, 28.5, 29.1, 및 29.3으로부터 선택된다.

[0282] 일 실시형태에서, 화합물 1 포스페이트 형태 A는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.2를 특징으로 하며, 여기서 하나 이상의 피크는 6.3, 6.8, 10.5, 12.7, 13.8, 16.1, 17.3, 18.1, 18.8, 19.4, 20.3,

20.9, 21.2, 22.1, 23.2, 24.7, 27.4, 27.8, 및 28.5로부터 선택된다.

[0283] 또 다른 실시형태에서, 화합물 1 포스페이트 형태 A는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.2를 특징으로 하며, 여기서 하나 이상의 피크는 6.3, 6.8, 13.8, 16.1, 19.4, 20.3, 23.2, 및 24.7로부터 선택된다.

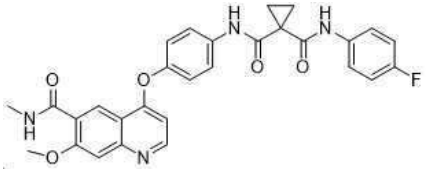
[0284] 추가 실시형태에서, 화합물 1 포스페이트 형태 A는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 6.3, 6.8, 13.8, 16.1, 19.4, 20.3, 23.2, 및 24.7이다.

[0285] 또 다른 추가 실시형태에서, 화합물 1 포스페이트 형태 A는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 6.3, 6.8, 10.5, 12.7, 13.8, 16.1, 17.3, 18.1, 18.8, 19.4, 20.3, 20.9, 21.2, 22.1, 23.2, 24.7, 27.4, 27.8, 및 28.5이다.

[0286] 또 다른 추가 실시형태에서, 화합물 1 포스페이트 형태 A는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 6.3, 6.8, 10.3, 10.5, 11.4, 12.7, 13.8, 14.7, 15.7, 16.1, 17.3, 17.5, 18.1, 18.8, 19.4, 20.3, 20.9, 21.2, 22.1, 22.7, 23.2, 23.6, 24.7, 25.5, 27.4, 27.8, 28.5, 29.1, 및 29.3이다.

[0287] 또 다른 추가 실시형태에서, 화합물 1 포스페이트 형태 A는 도 48과 실질적으로 동일한 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0288] 일 양태에서, 본 발명은 화합물 1의 결정질 고체 형태

[0289] 

[0290] 화합물 1

[0291] 또는 이의 수화물 또는 용매화물을 포함하며, 다음 중 적어도 하나에 의해 화합물 1 형태 A로 특징규명된다:

[0292] (i) 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.20, 여기서 하나 이상의 피크는 5.48, 9.93, 10.83, 10.98, 11.36, 11.79, 12.04, 12.25, 12.62, 14.33, 14.67, 15.33, 16.02, 16.51, 16.77, 18.07, 19.09, 19.34, 19.60, 20.00, 20.46, 20.85, 21.45, 21.55, 21.76, 22.16, 22.35, 22.58, 22.87, 23.79, 24.11, 24.29, 24.35, 24.87, 25.42, 25.81, 26.09, 26.72, 27.04, 27.44, 27.77, 27.98, 28.19, 및 28.56으로부터 선택됨;

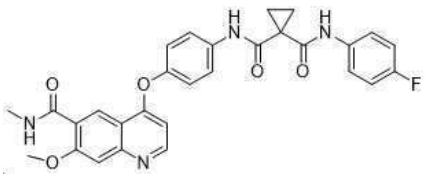
[0293] (ii) DSC 온도기록도에서 200℃ 초과의 개시 온도로 흡열;

[0294] (iii) TGA 온도기록도에서 200℃ 초과의 온도에서의 중량 손실;

[0295] (iv) 5% 상대 습도 환경부터 95% 상대 습도 환경까지에서 실시된 DVS 분석에 의해 결정된 바와 같이, 약 0.8에서부터 약 1.0 중량%까지의 중량 이득; 및

[0296] (v) 도 55와 실질적으로 동일한 ^{1}H NMR 스펙트럼.

[0297] 일 양태에서, 본 발명은 화합물 1의 결정질 고체 형태

[0298] 

[0299] 화합물 1

[0300] 또는 이의 수화물 또는 용매화물을 포함하며, 다음 중 적어도 하나에 의해 특징되어 진다:

[0301] (i) 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.20, 여기서 하나 이상의 피크는 from 5.48, 9.93, 10.83, 10.98, 11.36, 11.79, 12.04, 12.25, 12.62, 14.33, 14.67, 15.33, 16.02, 16.51, 16.77, 18.07,

19.09, 19.34, 19.60, 20.00, 20.46, 20.85, 21.45, 21.55, 21.76, 22.16, 22.35, 22.58, 22.87, 23.79, 24.11, 24.29, 24.35, 24.87, 25.42, 25.81, 26.09, 26.72, 27.04, 27.44, 27.77, 27.98, 28.19, 및 28.56으로부터 선택됨;

[0302] (ii) DSC 온도기록도에서 200℃ 초과의 개시 온도로 흡열;

[0303] (iii) TGA 온도기록도에서 200℃ 초과의 온도에서의 중량 손실;

[0305] (iv) 5% 상대 습도 환경부터 95% 상대 습도 환경까지에서 실시된 DVS 분석에 의해 결정된 바와 같이, 약 0.8에서부터 약 1.0 중량%까지의 중량 이득; 및

[0306] (v) 도 55와 실질적으로 동일한 ^{1}H NMR 스펙트럼.

[0307] 이 양태의 일 실시형태에서, 화합물 1의 결정질 고체 형태는 형태 A를 특징으로 한다.

[0308] 일 실시형태에서, 화합물 1 형태 A는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.20를 특징으로 하며, 여기서 하나 이상의 피크는 10.83, 10.98, 11.36, 11.79, 12.04, 14.33, 18.07, 19.09, 20.00, 22.58, 24.87, 및 28.19로부터 선택된다.

[0309] 또 다른 실시형태에서, 화합물 1 형태 A는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.20의 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 10.83, 10.98, 11.36, 11.79, 12.04, 14.33, 18.07, 19.09, 20.00, 22.58, 24.87, 및 28.19이다.

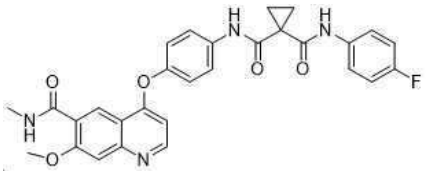
[0310] 일 실시형태에서, 화합물 1 형태 A는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.20의 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 5.48, 9.93, 10.83, 10.98, 11.36, 11.79, 12.04, 12.25, 12.62, 14.33, 14.67, 15.33, 16.02, 16.51, 16.77, 18.07, 19.09, 19.34, 19.60, 20.00, 20.46, 20.85, 21.45, 21.55, 21.76, 22.16, 22.35, 22.58, 22.87, 23.79, 24.11, 24.29, 24.35, 24.87, 25.42, 25.81, 26.09, 26.72, 27.04, 27.44, 27.77, 27.98, 28.19, 및 28.56이다.

[0311] 일 실시형태에서, 화합물 1 형태 A는 (i), (ii), (iii), 및 (iv) 중 적어도 2개에 의해 화합물 1 형태 A로 특징규명된다.

[0312] 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 A는 (i), (ii), (iii), 및 (iv) 중 적어도 3개에 의해 화합물 1 형태 A로 특징규명된다.

[0313] 또 다른 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 A는 (i), (ii), (iii), 및 (iv)의 모두에 의해 화합물 1 형태 A로 특징규명된다.

[0314] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화합물 1의 결정질 고체 형태

[0315] 

[0316] 화합물 1

[0317] 또는 이의 수화물 또는 용매화물을 포함하며, 다음 중 적어도 하나에 의해 화합물 1 형태 K로 특징규명된다:

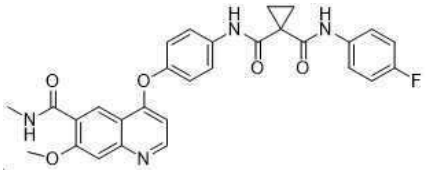
[0318] (i) 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.20, 여기서 하나 이상의 피크는 6.39, 8.10, 11.53, 19.89, 21.11, 22.34, 24.50, 및 26.42로부터 선택됨;

[0319] (ii) DSC 온도기록도에서 약 226℃의 온도에서 개시를 갖는 흡열;

[0320] (iii) TGA 온도기록도에서 40-180℃의 온도 사이에서 ~0.2 중량%의 중량 손실; 및

[0321] (v) 도 56과 실질적으로 동일한 ^{1}H NMR 스펙트럼.

[0322] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화합물 1의 결정질 고체 형태



[0323]

[0324] 화합물 1

[0325] 또는 이의 수화물 또는 용매화물을 포함하며, 다음 중 적어도 하나에 의해 특징되어 진다:

[0326] (i) 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.20, 여기서 하나 이상의 피크는 6.39, 8.10, 11.53, 19.89, 21.11, 22.34, 24.50, 및 26.42로부터 선택됨;

[0327] (ii) DSC 온도기록도에서 약 226℃의 온도에서 개시를 갖는 흡열;

[0328] (iii) TGA 온도기록도에서 40-180℃의 온도 사이에서 ~0.2 중량%의 중량 손실; 및

[0329] (v) 도 56과 실질적으로 동일한 ^{1}H NMR 스펙트럼.

[0330] 이 양태의 일 실시형태에서, 화합물 1의 결정질 고체 형태는 형태 K를 특징으로 한다.

[0331] 일 실시형태에서, 화합물 1 형태 K는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.2를 특징으로 하며, 여기서 하나 이상의 피크는 6.39, 8.10, 22.34, 및 24.50으로부터 선택된다.

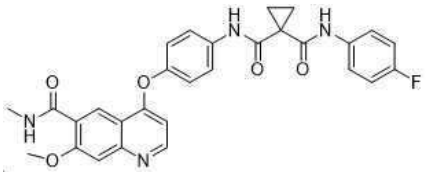
[0332] 또 다른 실시형태에서, 화합물 1 형태 K는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 6.39, 8.10, 22.34, 및 24.50이다.

[0333] 또 다른 실시형태에서, 화합물 1 형태 K는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 6.39, 8.10, 11.53, 19.89, 21.11, 22.34, 24.50, 및 26.42이다.

[0334] 또 다른 실시형태에서, 화합물 1 형태 K는 (i), (ii), 및 (iii) 중 적어도 2개에 의해 화합물 1 형태 K로 특징규명된다.

[0335] 추가 실시형태에서, 화합물 1 형태 K는 (i), (ii), 및 (iii)의 모두에 의해 화합물 1 형태 K로 특징규명된다.

[0336] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화합물 1의 결정질 고체 형태



[0337]

[0338] 화합물 1

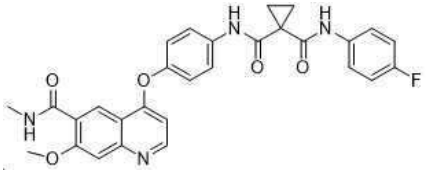
[0339] 또는 이의 수화물 또는 용매화물을 포함하며, 다음 중 적어도 하나에 의해 화합물 1 형태 Q로 특징규명된다:

[0340] (i) 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.20, 여기서 하나 이상의 피크는 6.11, 8.61, 9.06, 9.74, 15.69, 16.07, 20.04, 및 24.01로부터 선택됨;

[0341] (ii) DSC 온도기록도에서 약 194-195℃의 온도에서 개시를 갖는 흡열; 및

[0342] (iii) TGA 온도기록도에서 120-160℃의 온도 사이에서 ~11-12 중량%의 중량 손실.

[0343] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화합물 1의 결정질 고체 형태



[0344]

[0345] 화합물 1

[0346] 또는 이의 수화물 또는 용매화물을 포함하며, 다음 중 적어도 하나에 의해 특징되어 진다:

[0347] (i) 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.20, 여기서 하나 이상의 피크는 6.11, 8.61, 9.06, 9.74, 15.69, 16.07, 20.04, 및 24.01로부터 선택됨;

[0348] (ii) DSC 온도기록도에서 약 194-195℃의 온도에서 개시를 갖는 흡열; 및

[0349] (iii) TGA 온도기록도에서 120-160℃의 온도 사이에서 ~11-12 중량%의 중량 손실.

[0350] 이 양태의 일 실시형태에서, 화합물 1의 결정질 고체 형태는 형태 K를 특징으로 한다.

[0351] 일 실시형태에서, 화합물 1 형태 Q는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.2를 특징으로 하며, 여기서 하나 이상의 피크는 8.61, 9.74, 16.07, 및 20.04로부터 선택된다.

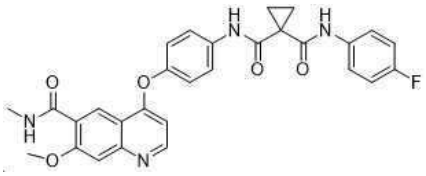
[0352] 또 다른 실시형태에서, 화합물 1 형태 Q는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 8.61, 9.74, 16.07, 및 20.04이다.

[0353] 또 다른 실시형태에서, 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하는 화합물 1 형태 Q로서, 여기서 피크는 6.11, 8.61, 9.06, 9.74, 15.69, 16.07, 20.04, 및 24.01이다.

[0354] 일 실시형태에서, (i), (ii), 및 (iii) 중 적어도 2개에 의해 화합물 1 형태 Q로 특징규명되는 화합물 1 형태 Q.

[0355] 추가 실시형태에서, (i), (ii), 및 (iii)의 모두에 의해 화합물 1 형태 Q로 특징규명되는 화합물 1 형태 Q.

[0356] 일 양태에서, 본 발명은 화합물 1의 결정질 고체 형태

[0357] 

[0358] 화합물 1

[0359] 또는 이의 수화물 또는 용매화물을 포함하며, 다음 중 적어도 하나에 의해 화합물 1 헤미푸마레이트 형태 B로 특징규명된다:

[0360] (i) 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.20, 여기서 하나 이상의 피크는 7.55, 9.08, 10.81, 13.24, 15.89, 16.95, 17.14, 17.29, 17.44, 18.24, 19.16, 19.91, 20.19, 20.42, 20.70, 21.16, 21.74, 22.29, 22.48, 22.75, 23.82, 24.37, 26.34, 27.05, 및 27.88로부터 선택됨;

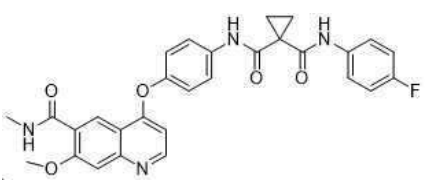
[0361] (ii) DSC 온도기록도에서 약 226℃의 온도에서 개시를 갖는 흡열;

[0362] (iii) TGA 온도기록도에서 약 220℃의 온도하에서 무시할 수 있는 중량 손실;

[0363] (iv) 5% 상대 습도 환경부터 95% 상대 습도 환경까지에서 실시된 DVS에 의해 측정된 바와 같이, 약 0.2 중량%의 중량에서의 증가; 및

[0364] (v) 도 54와 실질적으로 동일한 ^{1}H NMR 스펙트럼.

[0365] 일 양태에서, 본 발명은 화합물 1의 결정질 고체 형태

[0366] 

[0367] 화합물 1

[0368] 또는 이의 수화물 또는 용매화물을 포함하며, 다음 중 적어도 하나에 의해 특징되어 진다:

[0369] (i) 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.20, 여기서 하나 이상의 피크는 7.55, 9.08, 10.81, 13.24, 15.89, 16.95, 17.14, 17.29, 17.44, 18.24, 19.16, 19.91, 20.19, 20.42, 20.70, 21.16, 21.74, 22.29, 22.48, 22.75, 23.82, 24.37, 26.34, 27.05, 및 27.88로부터 선택됨;

[0370] (ii) DSC 온도기록도에서 약 226℃의 개시 온도를 갖는 흡열;

[0371] (iii) TGA 온도기록도에서 약 220℃의 온도하에서 무시할 수 있는 중량 손실;

[0372] (iv) 5% 상대 습도 환경부터 95% 상대 습도 환경까지에서 실시된 DVS에 의해 측정된 바와 같이, 약 0.2 중량%의 중량에서의 증가; 및

[0373] (v) 도 54와 실질적으로 동일한 ^{1}H NMR 스펙트럼.

[0374] 이 양태의 일 실시형태에서, 화합물 1의 결정질 고체 형태는 헤미푸마레이트 형태 B로 특징규명된다.

[0375] 일 실시형태에서, 화합물 1 헤미푸마레이트 형태 B는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 하나 이상의 피크±0.2를 특징으로 하며, 여기서 하나 이상의 피크는 9.08, 10.81, 16.95, 17.44, 22.29, 22.48, 23.82, 24.37, 26.34, 및 27.05로부터 선택된다.

[0376] 일 실시형태에서, 화합물 1 헤미푸마레이트 형태 B는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 9.08, 10.81, 16.95, 17.44, 22.29, 22.48, 23.82, 24.37, 26.34, 및 27.05이다.

[0377] 또 다른 실시형태에서, 화합물 1 헤미푸마레이트 형태 B는 2 세타 척도 상의 XRPD 패턴에서 다음 피크±0.2 모두를 특징으로 하며, 여기서 피크는 7.55, 9.08, 10.81, 13.24, 15.89, 16.95, 17.14, 17.29, 17.44, 18.24, 19.16, 19.91, 20.19, 20.42, 20.70, 21.16, 21.74, 22.29, 22.48, 22.75, 23.82, 24.37, 26.34, 27.05, 및 27.88이다.

[0378] 일 실시형태에서, 화합물 1 헤미푸마레이트 형태 B는 (i), (ii), (iii) 및 (iv) 중 적어도 2개에 의해 화합물 1 헤미푸마레이트 형태 B로 특징규명된다.

[0379] 추가 실시형태에서, 화합물 1 헤미푸마레이트 형태 B는 (i), (ii), (iii) 및 (iv) 중 적어도 3개에 의해 화합물 1 헤미푸마레이트 형태 B로 특징규명된다.

[0380] 또 다른 추가 실시형태에서, 화합물 1 헤미푸마레이트 형태 B는 (i), (ii), (iii) 및 (iv)의 모두에 의해 화합물 1 헤미푸마레이트 형태 B로 특징규명된다.

[0381] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 결정질 형태 또는 결정질 염 형태 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0382] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 결정질 형태 또는 결정질 염 형태, 또는 본 명세서에 기재된 약학적 조성물을 치료를 필요로하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 단백질 키나아제의 *생체내* 활성을 조절함에 의해 적어도 부분적으로 매개된 질환, 장애 또는 증후군을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0383] 이 양태의 일 실시형태에서, 단백질 키나아제의 *생체내* 활성을 조절함에 의해 적어도 부분적으로 매개되는 질환, 장애 또는 증후군은 암이다.

[0384] 일 양태에서, 본 발명은 단백질 키나아제를 억제하는 방법에 관한 것으로, 본 방법은 단백질 키나아제를 본 명세서에 기재된 결정질 형태 또는 결정질 염 형태와 접촉시키는 것을 포함한다.

[0385] 이 양태의 일 실시형태에서, 단백질 키나아제는 Axl, Mer, c-Met, KDR, 또는 이들의 조합이다.

[0386] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화합물 1을 유기 용매에서 푸마르산과 접촉시켜 혼합물을 형성하고 혼합물을 교반하는 것을 포함하는 화합물 1 헤미푸마레이트 형태 B를 제조하는 공정에 관한 것이다.

[0387] 이 양태의 일 실시형태에서, 유기 용매는 아세톤이다.

[0388] 또 다른 실시형태에서, 혼합물은 약 50℃의 온도에서 교반된다.

[0389] 또 다른 실시형태에서, 혼합물은 약 6일 동안 교반된다.

[0390] *본 발명의 결정질 형태*

[0391] 화합물 1 형태 A

[0392] 화합물 1 형태 A는 RT에서 화합물 1의 아마 열역학적으로 안정한 무수/비-용매화된 형태이다. 화합물 1 형태 A에 대한 특성화는 XRPD, DSC, TGA, DVS 및 고온 단계 현미경에 의해 본 명세서에서 제공된다.

[0393] 화합물 1 형태 A에 대한 XRPD 패턴은 도 1에 제공되고, 패턴으로부터 피크의 목록은 아래 표 1에 제공된다.

[0394] **표 1: 화합물 1 형태 A의 XRPD 피크**

2θ (°)	d-스페이싱 (Å)	강도 (%)
5.48 ± 0.20	16.106 ± 0.587	7
9.93 ± 0.20	8.901 ± 0.179	4
10.83 ± 0.20	8.165 ± 0.150	22
10.98 ± 0.20	8.052 ± 0.146	31
11.36 ± 0.20	7.785 ± 0.137	85
11.79 ± 0.20	7.502 ± 0.127	30
12.04 ± 0.20	7.346 ± 0.122	33
12.25 ± 0.20	7.222 ± 0.118	4
12.62 ± 0.20	7.009 ± 0.111	17
14.33 ± 0.20	6.175 ± 0.086	29
14.67 ± 0.20	6.035 ± 0.082	18
15.33 ± 0.20	5.777 ± 0.075	20
16.02 ± 0.20	5.529 ± 0.069	5
16.51 ± 0.20	5.365 ± 0.065	13
16.77 ± 0.20	5.283 ± 0.063	9
18.07 ± 0.20	4.904 ± 0.054	25
19.09 ± 0.20	4.645 ± 0.048	29
19.34 ± 0.20	4.586 ± 0.047	16
19.60 ± 0.20	4.525 ± 0.046	3
20.00 ± 0.20	4.436 ± 0.044	62
20.46 ± 0.20	4.338 ± 0.042	8
20.85 ± 0.20	4.257 ± 0.040	8
21.45 ± 0.20	4.139 ± 0.038	12
21.55 ± 0.20	4.120 ± 0.038	17
21.76 ± 0.20	4.080 ± 0.037	10
22.16 ± 0.20	4.008 ± 0.036	9
22.35 ± 0.20	3.974 ± 0.035	13

[0395]

2θ (°)	d-스페이싱 (Å)	강도 (%)
22.58 ± 0.20	3.935 ± 0.034	25
22.87 ± 0.20	3.885 ± 0.034	3
23.79 ± 0.20	3.737 ± 0.031	4
24.11 ± 0.20	3.689 ± 0.030	14
24.29 ± 0.20	3.662 ± 0.030	14
24.35 ± 0.20	3.653 ± 0.030	14
24.87 ± 0.20	3.577 ± 0.028	100
25.42 ± 0.20	3.501 ± 0.027	6
25.81 ± 0.20	3.449 ± 0.026	5
26.09 ± 0.20	3.413 ± 0.026	2
26.72 ± 0.20	3.334 ± 0.024	3
27.04 ± 0.20	3.294 ± 0.024	5
27.44 ± 0.20	3.248 ± 0.023	5
27.77 ± 0.20	3.210 ± 0.023	3
27.98 ± 0.20	3.187 ± 0.022	7
28.19 ± 0.20	3.163 ± 0.022	42
28.56 ± 0.20	3.123 ± 0.021	16

[0396]

[0397] 화합물 1 형태 A에 대한 XRPD 패턴은 성공적으로 인덱싱되었으며, 이는 물질이 주로 또는 독점적으로 단일 결정질 상으로 구성되어 있음을 시사한다. 단위 셀 부피는 무수/비-용매화된 화합물 1과 일치한다.

[0398] 화합물 1 형태 A에 대한 단위 셀 데이터:

브라베 유형	C-중심의 단사정계
a [Å]	35.918
b [Å]	9.256
c [Å]	17.368
α [deg]	90
β [deg]	116.38
γ [deg]	90
부피 [Å³/cell]	5,172.6
키랄 함량?	특정되지 않음
흡광 기호	C 1 c 1
이격 그룹(들)	Cc (9), C2/c (15)

[0399]

[0400] 화합물 1 형태 A에 대한 DSC 및 TGA 온도기록도는 각각 도 2 및 3에 제공된다. 무수/비-용매화된 물질과 일치하는, 최대 220℃까지 TGA에 의한 무시할 수 있는 중량 손실이 인지된다. DSC 온도기록도에서 ~230℃에서 급격한 흡열 (개시)은 동시 용융 및 분해와 일치할 가능성이 높다. 화합물 1 형태 A의 다양한 샘플에 대한 DSC 온도기록도는 흡열의 개시 온도에서 불일치를 나타낸다. 흡열 개시 온도에서 변동성은 수반되는 분해 때문일 수 있다. 분해에 의한 간섭에 기인하여, 이들 흡열 개시 온도는 진정한 융점을 나타내지 않는다.

[0401] 화합물 1 형태 A를 추가로 고온 단계 현미경에 의해 분석하였다 (도 5a-5d). 가열시 관찰은 본 명세서에 기술된 DSC 및 TGA 데이터와 일치한다. 수반되는 분해와 함께 용융의 개시는 ~230℃에서 인지되었으며, 변색은 ~231℃에서 관찰되었다.

[0402] 화합물 1 형태 A의 제한된 흡습성이 DVS에 의해 관찰되었다 (도 4). 물질은 5% 내지 95% RH 사이에서 꾸준히 ~0.91 중량% 수증기를 차지했다. 모든 이 중량은, 이력현상이 거의 나타나지 않으면서, 탈착시 손실되었다. DVS-후 샘플의 XRPD는 결정질 형태에서 변화 없음을 나타낸다.

[0403] 화합물 1 형태 A에 대한 pKa 및 logP 값의 결정은 Pion Inc./Sirius Analytical Instruments Ltd에 의해 수행되었다. 따라서, 화합물 1 형태 A는 5.43 ± 0.4의 pKa, 4.50 ± 0.5의 중성 logP, 및 1.79 ± 0.8의 양이온성 logP를 갖는 것으로 확인되었다.

[0404] 화합물 1 형태 B

[0405] 화합물 1 형태 B는 디에틸 에테르를 갖는 아세트산에서 증기 확산 실험으로부터 생성된 아세트산 용매화물이다.

[0406] 화합물 1 형태 B에 대한 XRPD 패턴은 도 6에 제공되고, 패턴으로부터 피크의 목록은 아래 표 2에 제공된다.

[0407] 표 2: 화합물 1 형태 B의 XRPD 피크

2θ (°)	d-스페이싱 (Å)	강도 (%)
4.76 ± 0.20	18.536 ± 0.778	52
9.58 ± 0.20	9.227 ± 0.192	51
10.49 ± 0.20	8.430 ± 0.160	21
10.97 ± 0.20	8.060 ± 0.147	13
11.27 ± 0.20	7.847 ± 0.139	94
12.10 ± 0.20	7.308 ± 0.120	63
13.26 ± 0.20	6.671 ± 0.100	27
13.52 ± 0.20	6.546 ± 0.096	21
14.52 ± 0.20	6.096 ± 0.084	61
15.15 ± 0.20	5.845 ± 0.077	37
15.42 ± 0.20	5.743 ± 0.074	13
16.69 ± 0.20	5.306 ± 0.063	28
17.29 ± 0.20	5.124 ± 0.059	23
17.92 ± 0.20	4.946 ± 0.055	13
18.34 ± 0.20	4.834 ± 0.052	15
19.05 ± 0.20	4.654 ± 0.048	76
19.25 ± 0.20	4.608 ± 0.047	32
19.48 ± 0.20	4.554 ± 0.046	25
20.04 ± 0.20	4.426 ± 0.044	49
20.59 ± 0.20	4.309 ± 0.041	18
20.90 ± 0.20	4.247 ± 0.040	17
21.39 ± 0.20	4.151 ± 0.038	31
21.84 ± 0.20	4.066 ± 0.037	18
22.25 ± 0.20	3.991 ± 0.035	8
22.68 ± 0.20	3.917 ± 0.034	17
22.84 ± 0.20	3.890 ± 0.034	25
23.12 ± 0.20	3.844 ± 0.033	22
23.32 ± 0.20	3.811 ± 0.032	46
23.60 ± 0.20	3.767 ± 0.031	24

[0408]

2θ (°)	d-스페이싱 (Å)	강도 (%)
24.03 ± 0.20	3.701 ± 0.030	17
24.79 ± 0.20	3.589 ± 0.029	11
25.32 ± 0.20	3.515 ± 0.027	100
25.65 ± 0.20	3.471 ± 0.027	13
25.88 ± 0.20	3.441 ± 0.026	10
26.50 ± 0.20	3.361 ± 0.025	7
26.79 ± 0.20	3.326 ± 0.024	10
27.25 ± 0.20	3.270 ± 0.024	14
28.55 ± 0.20	3.124 ± 0.021	52
29.49 ± 0.20	3.026 ± 0.020	22

[0409]

[0410] XRPD 패턴은 성공적으로 인덱싱되었고, 단위 셀 부피는 용매화된 화합물 1을 수용하기에 충분히 크다.

[0411] 화합물 1 형태 B에 대한 단위 셀 데이터

브라베 유형	초기의 단사정계
a [Å]	19.400
b [Å]	9.289
c [Å]	16.992
α [deg]	90
β [deg]	108.17
γ [deg]	90
부피 [Å³/cell]	2,909.4
키랄 함량?	아키랄
흡광 기호	P 1 2_1/c 1
이격 그룹(들)	$P2_1$/c (14)

[0412]

[0413] 화합물 1 형태 B에 대한 양성자 NMR 스펙트럼은 존재하는 API의 몰당 아세트산 1몰을 갖는 화합물 1의 화학 구조와 일치한다.

[0414] 화합물 1 형태 B에 대한 TGA 온도기록도는 92℃와 188℃ 사이에서 ~11.2% 중량 손실을 나타낸다 (도 7). 중량 손실이 아세트산의 손실에 배타적으로 해당한다고 가정하면, 그것은 대략적으로 1.1 mol/mol에 상응한다.

[0415] TGA 데이터에 기반하여, 화합물 1 형태 B에 대한 건조 실험은 물질을 ~200℃에서 ~5분 동안 가열함에 의해 설정하였다. 고체가 검게 변하는 것이 관찰되었는데, 이는 이들 조건에서 분해를 나타낸다.

[0416] 화합물 1 형태 C

[0417] 화합물 1 형태 C는 MTBE를 갖는 HFIPA로부터 항-용매 침전에 의해 생성된 HFIPA 용매화물이다.

[0418] 화합물 1 형태 C에 대한 XRPD 패턴은 도 8에 제공되고, 패턴으로부터 피크의 목록은 아래 표 3에 제공된다.

[0419] 표 3: 화합물 1 형태 C의 XRPD 피크

2θ (°)	d-스페이싱 (Å)	강도 (%)
3.89 ± 0.20	22.667 ± 1.164	32
4.63 ± 0.20	19.085 ± 0.825	47
7.95 ± 0.20	11.115 ± 0.279	51
9.31 ± 0.20	9.495 ± 0.204	20
10.54 ± 0.20	8.386 ± 0.159	23
10.87 ± 0.20	8.131 ± 0.149	36
11.14 ± 0.20	7.934 ± 0.142	35
11.31 ± 0.20	7.820 ± 0.138	39
11.49 ± 0.20	7.698 ± 0.134	45
11.75 ± 0.20	7.528 ± 0.128	28
12.22 ± 0.20	7.239 ± 0.118	84
12.96 ± 0.20	6.826 ± 0.105	35
13.59 ± 0.20	6.512 ± 0.095	25
13.84 ± 0.20	6.392 ± 0.092	35
14.01 ± 0.20	6.315 ± 0.090	28
14.62 ± 0.20	6.054 ± 0.082	65
14.79 ± 0.20	5.984 ± 0.080	32
15.46 ± 0.20	5.727 ± 0.074	27
15.86 ± 0.20	5.583 ± 0.070	21
16.07 ± 0.20	5.512 ± 0.068	24
16.61 ± 0.20	5.333 ± 0.064	49
16.73 ± 0.20	5.294 ± 0.063	52
16.88 ± 0.20	5.248 ± 0.062	44
17.64 ± 0.20	5.024 ± 0.057	100
18.13 ± 0.20	4.889 ± 0.053	24
18.73 ± 0.20	4.734 ± 0.050	69
19.10 ± 0.20	4.642 ± 0.048	51
19.42 ± 0.20	4.567 ± 0.047	88

[0420]

2θ (°)	d-스페이싱 (Å)	강도 (%)
19.75 ± 0.20	4.490 ± 0.045	93
20.09 ± 0.20	4.417 ± 0.044	54
20.47 ± 0.20	4.335 ± 0.042	44
21.00 ± 0.20	4.227 ± 0.040	38
21.65 ± 0.20	4.102 ± 0.037	51
21.95 ± 0.20	4.045 ± 0.036	48
22.47 ± 0.20	3.953 ± 0.035	36
23.11 ± 0.20	3.846 ± 0.033	41
23.46 ± 0.20	3.789 ± 0.032	53
23.77 ± 0.20	3.740 ± 0.031	52
24.84 ± 0.20	3.581 ± 0.028	31
25.17 ± 0.20	3.535 ± 0.028	73
26.14 ± 0.20	3.406 ± 0.026	21
26.48 ± 0.20	3.364 ± 0.025	19
26.88 ± 0.20	3.314 ± 0.024	17
27.72 ± 0.20	3.216 ± 0.023	23
28.35 ± 0.20	3.145 ± 0.022	18
28.70 ± 0.20	3.108 ± 0.021	49
28.96 ± 0.20	3.081 ± 0.021	34

[0421]

[0422] 화합물 1 형태 C의 양성자 NMR 스펙트럼은 화합물 1의 화학 구조와 일치하고 API의 몰당 0.6몰 HFIPA 및 0.05몰

MTBE의 존재를 나타낸다.

[0423] 화합물 1 형태 C의 TGA 분석은 75℃와 154℃ 사이에서 ~13.8% 중량 손실을 나타낸다 (도 9). 중량 손실이 HFIPA의 손실과 상응한다고 가정하면, 이는 대략적으로 0.5 mol/mol에 해당한다. 가능하기로는 분해의 시작으로 인해, 190℃와 220℃ 사이에서 ~1.9%의 추가의 중량 손실 단계가 인지된다.

[0424] 화합물 1 형태 D

[0425] 화합물 1 형태 D는 MeOH에서의 충돌 냉각 실험으로부터 그리고 MeOH에서 대기-이하 슬러리로부터 화합물 1 형태 A와 혼합물의 부성분으로서 생성된 MeOH 용매화물이다.

[0426] 화합물 1 형태 D에 대한 XRPD 패턴은 도 10에 제공되고, 패턴으로부터 피크의 목록은 아래 표 4에 제공된다.

[0427] **표 4: 화합물 1 형태 D의 XRPD 피크**

2θ (°)	d-스페이싱 (Å)	강도 (%)
5.08 ± 0.20	17.369 ± 0.683	4
5.43 ± 0.20	16.269 ± 0.599	5
7.00 ± 0.20	12.617 ± 0.360	10
9.62 ± 0.20	9.183 ± 0.190	7
10.21 ± 0.20	8.659 ± 0.169	100
10.90 ± 0.20	8.111 ± 0.148	4
12.31 ± 0.20	7.183 ± 0.116	7
13.66 ± 0.20	6.478 ± 0.094	5
14.06 ± 0.20	6.295 ± 0.089	10
14.70 ± 0.20	6.022 ± 0.082	2
15.35 ± 0.20	5.768 ± 0.075	19
16.06 ± 0.20	5.514 ± 0.068	2
16.39 ± 0.20	5.403 ± 0.065	4
17.89 ± 0.20	4.954 ± 0.055	5
18.17 ± 0.20	4.878 ± 0.053	10
18.35 ± 0.20	4.831 ± 0.052	23
18.53 ± 0.20	4.785 ± 0.051	9
18.80 ± 0.20	4.716 ± 0.050	5
18.96 ± 0.20	4.678 ± 0.049	4
19.15 ± 0.20	4.631 ± 0.048	3
19.50 ± 0.20	4.549 ± 0.046	5
20.09 ± 0.20	4.416 ± 0.044	4
20.37 ± 0.20	4.357 ± 0.042	5
20.58 ± 0.20	4.312 ± 0.041	9
20.93 ± 0.20	4.241 ± 0.040	30
21.31 ± 0.20	4.166 ± 0.039	22
21.79 ± 0.20	4.075 ± 0.037	10
21.97 ± 0.20	4.043 ± 0.036	11

[0428]

2θ (°)	d-스페이싱 (Å)	강도 (%)
22.30 ± 0.20	3.983 ± 0.035	8
22.91 ± 0.20	3.878 ± 0.033	7
23.12 ± 0.20	3.844 ± 0.033	6
23.26 ± 0.20	3.822 ± 0.032	6
23.62 ± 0.20	3.763 ± 0.031	13
23.93 ± 0.20	3.716 ± 0.031	3
24.37 ± 0.20	3.649 ± 0.029	18
24.77 ± 0.20	3.592 ± 0.029	6
24.99 ± 0.20	3.560 ± 0.028	15
25.39 ± 0.20	3.506 ± 0.027	14
25.96 ± 0.20	3.430 ± 0.026	10
26.62 ± 0.20	3.346 ± 0.025	9
27.10 ± 0.20	3.287 ± 0.024	8
27.53 ± 0.20	3.238 ± 0.023	5
28.05 ± 0.20	3.178 ± 0.022	10
28.38 ± 0.20	3.143 ± 0.022	9
28.78 ± 0.20	3.100 ± 0.021	6
29.09 ± 0.20	3.068 ± 0.021	4
29.38 ± 0.20	3.038 ± 0.020	3
29.64 ± 0.20	3.011 ± 0.020	4

[0429]

[0430] XRPD 패턴은 성공적으로 인덱싱되었고, 단위 셀 부피는 최대 3몰의 MeOH와 함께 용매화된 화합물 1을 수용할 수 있다.

[0431] 화합물 1 형태 D에 대한 단위 셀 데이터

브라베 유형	초기의 단사정계
a [Å]	5.034
b [Å]	18.352
c [Å]	34.622
α [deg]	90
β [deg]	92.14
γ [deg]	90
부피 [Å³/cell]	3,196.3
키랄 함량?	아키랄
흡광 기호	P 1 2_1/n 1
이격 그룹(들)	$P2_1$/n (14)

[0432]

[0433] 화합물 1 형태 D에 대한 양성자 NMR 스펙트럼은 API의 몰당 존재하는 2몰의 MeOH를 갖는 화합물 1의 화학 구조와 일치한다.

[0434] 화합물 1 형태 D의 TGA 분석은 물질이 가열시 쉽게 탈용매화되어, 38℃와 130℃ 사이에서 ~13.5 중량%가 손실됨을 나타낸다 (도 11). 이 중량 손실은 양성자 NMR에 의해 검출된 2몰보다 더 큰 양인, ~2.6몰의 MeOH에 동등할 수 있다. 따라서, TGA에 의한 중량 감소는 MeOH 및 물과 같은 추가 휘발성 물질의 손실에 기인할 수 있다.

[0435] 화합물 1 형태 D를 진공하에 ~80-81℃에서 1일 동안 건조시켜, XRPD에 의해 몇 개의 작은 피크를 갖는 비정질 물질로 전환을 초래했다.

[0436] 화합물 1 형태 E

[0437] 화합물 1 형태 E는 THF에서 충돌 냉각 실험 및 헵탄으로 THF/물로부터 충돌 침전 실험으로부터 생성된 THF 용매화물이다. 주목해야할 점은 충돌 냉각 실험으로부터 수집된 고체는 흰색인 반면 거의 모든 다른 화합물 1 형태는 황갈색, 갈색 또는 녹과 같은 색상을 나타냈다.

[0438] 화합물 1 형태 E에 대한 XRPD 패턴은 도 12에 제공되고, 패턴으로부터 피크의 목록은 아래 표 5에 제공된다.

[0439] **표 5: 화합물 1 형태 E의 XRPD 피크**

2θ (°)	d-스페이싱 (Å)	강도 (%)
5.16 ± 0.20	17.123 ± 0.664	9
6.13 ± 0.20	14.403 ± 0.469	12
9.77 ± 0.20	9.043 ± 0.185	7
10.37 ± 0.20	8.520 ± 0.164	6
10.82 ± 0.20	8.172 ± 0.151	17
11.69 ± 0.20	7.564 ± 0.129	5
13.73 ± 0.20	6.443 ± 0.093	5
14.34 ± 0.20	6.173 ± 0.086	4
14.79 ± 0.20	5.986 ± 0.081	5
15.47 ± 0.20	5.725 ± 0.074	8
15.79 ± 0.20	5.607 ± 0.071	6
16.33 ± 0.20	5.423 ± 0.066	8
16.64 ± 0.20	5.322 ± 0.064	13
16.82 ± 0.20	5.265 ± 0.062	18
17.60 ± 0.20	5.034 ± 0.057	5
17.89 ± 0.20	4.955 ± 0.055	8
18.16 ± 0.20	4.882 ± 0.053	7
18.72 ± 0.20	4.736 ± 0.050	37
19.09 ± 0.20	4.645 ± 0.048	13
19.59 ± 0.20	4.529 ± 0.046	5
20.65 ± 0.20	4.298 ± 0.041	6
21.73 ± 0.20	4.087 ± 0.037	100
22.10 ± 0.20	4.019 ± 0.036	14
22.72 ± 0.20	3.910 ± 0.034	7
23.23 ± 0.20	3.825 ± 0.032	5
23.54 ± 0.20	3.777 ± 0.032	6
23.79 ± 0.20	3.737 ± 0.031	6
24.78 ± 0.20	3.591 ± 0.029	5

[0440]

2θ (°)	d-스페이싱 (Å)	강도 (%)
25.13 ± 0.20	3.541 ± 0.028	4
26.37 ± 0.20	3.377 ± 0.025	3
26.91 ± 0.20	3.310 ± 0.024	4
29.12 ± 0.20	3.064 ± 0.021	6
29.95 ± 0.20	2.981 ± 0.019	9

[0441]

[0442] 양성자 NMR 스펙트럼은 API의 몰당 존재하는 0.7몰의 THF를 갖는 화합물 1의 화학 구조와 일치한다.

[0443] TGA 온도기록도는 60과 130℃ 사이에서 ~8.2% 중량 손실을 나타낸다 (도 13). THF가 유일한 휘발성인 것으로 가정하면, 이 중량 손실은 양성자 NMR 스펙트럼과 일치하는 ~0.7 mol/mol에 해당한다.

[0444] 이 데이터에 기반하여, 화합물 1 형태 E를 진공하에 ~77℃에서 1일 동안 건조시켜, 화합물 1 형태 M으로 지정된 새로운 무질서한 물질로 전환시켰다.

[0445] 화합물 1 형태 F

[0446] 화합물 1 형태 F는 클로로포름 및 클로로포름에서 RT 슬러리 (화합물 1 형태 L과의 혼합물)로부터 느린 증발에 의해 생성된 클로로포름 용매화물 (~0.7몰 클로로포름)이다.

[0447] 화합물 1 형태 F에 대한 XRPD 패턴은 도 14에 제공되고, 패턴으로부터 피크의 목록은 아래 표 6에 제공된다.

[0448] **표 6: 화합물 1 형태 F의 XRPD 피크**

2θ (°)	d-스페이싱 (Å)	강도 (%)
5.85 ± 0.20	15.090 ± 0.515	57
7.44 ± 0.20	11.876 ± 0.319	22
8.56 ± 0.20	10.326 ± 0.241	21
10.95 ± 0.20	8.071 ± 0.147	45
11.75 ± 0.20	7.524 ± 0.128	20
12.28 ± 0.20	7.202 ± 0.117	16
13.65 ± 0.20	6.480 ± 0.094	36
14.48 ± 0.20	6.112 ± 0.084	21
14.94 ± 0.20	5.924 ± 0.079	17
15.61 ± 0.20	5.673 ± 0.072	40
16.27 ± 0.20	5.443 ± 0.066	21
16.68 ± 0.20	5.310 ± 0.063	72
17.84 ± 0.20	4.968 ± 0.055	61
18.39 ± 0.20	4.820 ± 0.052	39
19.25 ± 0.20	4.606 ± 0.047	45
19.52 ± 0.20	4.544 ± 0.046	19
20.30 ± 0.20	4.371 ± 0.043	31
21.62 ± 0.20	4.106 ± 0.038	24
22.07 ± 0.20	4.024 ± 0.036	72
22.83 ± 0.20	3.892 ± 0.034	46
23.58 ± 0.20	3.770 ± 0.032	100
24.33 ± 0.20	3.655 ± 0.030	16
25.93 ± 0.20	3.434 ± 0.026	31
26.20 ± 0.20	3.399 ± 0.025	14
26.48 ± 0.20	3.364 ± 0.025	15
27.79 ± 0.20	3.208 ± 0.023	81

[0449]

[0450] 양성자 NMR 스펙트럼은 존재하는 API의 몰당 0.7몰 클로로포름을 갖는 화합물 1 형태 F의 화학 구조와 일치한다.

[0451] 화합물 1 형태 F에 대한 TGA 온도기록도는, 유일한 휘발성인 경우 0.7 mol/mol 클로로포름의 손실에 동등한, 77℃와 178℃ 사이에서 ~14.4% 중량 손실을 나타낸다 (도 15).

[0452] TGA 데이터에 기반하여, 화합물 1 형태 F를 ~175℃에서 ~13분 동안 가열하는 건조 실험을 설정하였다. 물질은 화합물 1 형태 K로 지정된 새로운 물질로 완전히 전환되었다. 주목해야 할 것은 노란색과 갈색으로 변색이 가열 실험 동안 관찰되었다.

[0453] 화합물 1 형태 G

[0454] 화합물 1 형태 F에 유사하게, 화합물 1 형태 G는 또한 대기-이하 온도에서 클로로포름으로부터 침전에 의해 생성된 클로로포름 용매화물 (~1몰 클로로포름)이다.

[0455] 화합물 1 형태 G에 대한 XRPD 패턴은 도 16에 제공되고, 패턴으로부터 피크의 목록은 아래 표 7에 제공된다.

[0456] **표 7: 화합물 1 형태 G의 XRPD 피크**

2θ (°)	d-스페이싱 (Å)	강도 (%)
4.72 ± 0.20	18.724 ± 0.794	37
6.71 ± 0.20	13.153 ± 0.391	17
9.47 ± 0.20	9.330 ± 0.197	11
11.51 ± 0.20	7.684 ± 0.133	42
11.84 ± 0.20	7.468 ± 0.126	14
13.04 ± 0.20	6.782 ± 0.104	8
14.40 ± 0.20	6.148 ± 0.085	9
15.12 ± 0.20	5.853 ± 0.077	9
16.03 ± 0.20	5.526 ± 0.069	19
16.28 ± 0.20	5.439 ± 0.066	31
16.51 ± 0.20	5.365 ± 0.065	27
17.04 ± 0.20	5.199 ± 0.061	32
17.85 ± 0.20	4.966 ± 0.055	31
18.04 ± 0.20	4.914 ± 0.054	38
18.73 ± 0.20	4.733 ± 0.050	15
19.29 ± 0.20	4.598 ± 0.047	25
19.49 ± 0.20	4.551 ± 0.046	26
19.73 ± 0.20	4.495 ± 0.045	38
20.72 ± 0.20	4.284 ± 0.041	55
21.10 ± 0.20	4.207 ± 0.039	15
22.61 ± 0.20	3.930 ± 0.034	100
23.16 ± 0.20	3.838 ± 0.033	20
24.10 ± 0.20	3.689 ± 0.030	19
25.49 ± 0.20	3.492 ± 0.027	13
26.47 ± 0.20	3.365 ± 0.025	48
27.25 ± 0.20	3.270 ± 0.024	18
27.84 ± 0.20	3.202 ± 0.023	12

[0457]

[0458] 화합물 1 형태 G에 대한 양성자 NMR 스펙트럼은 존재하는 0.9 mol/mol 클로로포름을 갖는 화합물 1의 화학 구조와 일치한다.

[0459] 도 17에 도시된, 화합물 1 형태 G에 대한 TGA 온도기록도는 40℃와 165℃ 사이에 ~20.8% 중량 손실을 나타낸다. 클로로포름이 유일한 휘발성이라고 가정하면, 이것은 양성자 NMR에 의해 감지된 0.9몰보다 약간 높은 ~1.2몰에 동등하다. 이것은 NMR 분석 이전에 물질의 부분 건조 또는 물과 같은 소량의 추가 휘발성을 나타낼 수 있다. 주목해야 할 것은, 화합물 1 형태 G에 대한 TGA 중량 손실은 화합물 1 형태 F에 대한 것보다 낮은 온도에서 시작하여 (40℃ 대 77℃), 주위 조건에서 부분 건조가 가능할 수 있음을 나타낸다.

[0460] 화합물 1 형태 G의 샘플은 화합물 1 형태 F에 대한 건조 조건과 유사하게 ~175℃에서 ~10분 동안 가열되었다. 이 실험은 동일한 형태인 화합물 1 형태 K로 전환을 초래했다.

[0461] 화합물 1 형태 H

[0462] 화합물 1 형태 H는 DCM으로 무정형 화합물 1을 증기 응력을 가함에 의해 생성된 적당한 DCM 용매화물이다.

[0463] 화합물 1 형태 H에 대한 XRPD 패턴은 도 18에 제공되고, 패턴으로부터 피크의 목록은 아래 표 8에 제공된다.

[0464] **표 8: 화합물 1 형태 H의 XRPD 피크**

2θ (°)	d-스페이싱 (Å)	강도 (%)
6.30 ± 0.20	14.027 ± 0.445	23
10.79 ± 0.20	8.196 ± 0.152	44
11.42 ± 0.20	7.743 ± 0.135	37
11.73 ± 0.20	7.536 ± 0.128	15
12.63 ± 0.20	7.005 ± 0.110	19
14.01 ± 0.20	6.316 ± 0.090	18
14.29 ± 0.20	6.193 ± 0.086	11
14.67 ± 0.20	6.034 ± 0.082	14
15.74 ± 0.20	5.625 ± 0.071	20
16.41 ± 0.20	5.396 ± 0.065	22
17.23 ± 0.20	5.143 ± 0.059	23
17.52 ± 0.20	5.057 ± 0.057	34
18.01 ± 0.20	4.921 ± 0.054	49
18.31 ± 0.20	4.841 ± 0.052	20
18.56 ± 0.20	4.777 ± 0.051	22
19.04 ± 0.20	4.658 ± 0.048	100
19.67 ± 0.20	4.510 ± 0.045	71
19.80 ± 0.20	4.480 ± 0.045	85
20.32 ± 0.20	4.367 ± 0.043	26
20.72 ± 0.20	4.283 ± 0.041	34
21.53 ± 0.20	4.123 ± 0.038	27
21.69 ± 0.20	4.095 ± 0.037	41
21.95 ± 0.20	4.047 ± 0.036	52
22.47 ± 0.20	3.954 ± 0.035	30
23.14 ± 0.20	3.841 ± 0.033	64
23.53 ± 0.20	3.777 ± 0.032	96
24.33 ± 0.20	3.656 ± 0.030	53
24.84 ± 0.20	3.581 ± 0.028	25
25.13 ± 0.20	3.541 ± 0.028	48
25.38 ± 0.20	3.506 ± 0.027	68

[0465]

2θ (°)	d-스페이싱 (Å)	강도 (%)
25.69 ± 0.20	3.464 ± 0.027	24
26.75 ± 0.20	3.330 ± 0.024	22
27.48 ± 0.20	3.243 ± 0.023	65
28.19 ± 0.20	3.163 ± 0.022	34
28.70 ± 0.20	3.108 ± 0.021	33
29.09 ± 0.20	3.068 ± 0.021	23
29.60 ± 0.20	3.015 ± 0.020	36

[0466]

[0467] XRPD 패턴은 성공적으로 인덱싱되었고, 단위 셀 부피는 최대 1몰의 DCM과 함께 화합물 1을 수용할 수 있다.

[0468] 화합물 1 형태 H에 대한 단위 셀 데이터

브라베 유형	초기의 단사정계
a [Å]	5.718
b [Å]	32.737
c [Å]	15.491
α [deg]	90
β [deg]	91.46
γ [deg]	90
부피 [Å³/cell]	2,898.8
키랄 함량?	아키랄
흡광 기호	P 1 2_1/c 1
이격 그룹(들)	$P2_1$/c (14)

[0469]

[0470] 샘플은 용매로 적신 상태에서 XRPD에 의해 처음으로 분석되었다. 고체는 특성화를 방해할 잔류 용매를 제거하기 위해 주위 조건에서 ~2시간 동안 공기 건조되었다; 그러나, 물질은 부분적으로 탈용매화되어, 화합물 1 형태 H 및 화합물 1 형태 A의 혼합물과 유사한 피크를 갖는 무질서한 물질로 전환되었다. 따라서, 화합물 1 형태 H는 주위 조건에서 빈약한 물리적 안정성을 나타내고 더 이상 특성화되지 않았다.

[0471] 화합물 1 형태 K

[0472] 화합물 1 형태 K는 무수/비-용매화된 화합물 1로 구성되고 2개의 다른 클로로포름 용매화물인, 화합물 1 형태 F 및 G를 ~175℃에서 건조시킴에 의해 생성되었다.

[0473] 화합물 1 형태 K에 대한 XRPD 패턴은 도 19에 제공되고, 패턴으로부터 피크의 목록은 아래 표 9에 제공된다.

[0474] **표 9: 화합물 1 형태 K의 XRPD 피크**

2θ (°)	d-스페이싱 (Å)	강도 (%)
5.73 ± 0.20	15.398 ± 0.537	35
6.39 ± 0.20	13.811 ± 0.431	32
8.10 ± 0.20	10.912 ± 0.269	38
11.53 ± 0.20	7.668 ± 0.133	100
11.78 ± 0.20	7.506 ± 0.127	31
12.83 ± 0.20	6.896 ± 0.107	28
14.36 ± 0.20	6.164 ± 0.085	50
15.56 ± 0.20	5.689 ± 0.073	53
16.25 ± 0.20	5.449 ± 0.067	38
17.42 ± 0.20	5.086 ± 0.058	82
18.17 ± 0.20	4.878 ± 0.053	36
19.07 ± 0.20	4.649 ± 0.048	28
19.70 ± 0.20	4.502 ± 0.045	71
19.89 ± 0.20	4.460 ± 0.044	95
20.53 ± 0.20	4.322 ± 0.042	66
21.11 ± 0.20	4.205 ± 0.039	32
21.55 ± 0.20	4.121 ± 0.038	34
22.34 ± 0.20	3.977 ± 0.035	24
22.50 ± 0.20	3.948 ± 0.035	24
23.24 ± 0.20	3.825 ± 0.032	42
23.76 ± 0.20	3.742 ± 0.031	24
24.50 ± 0.20	3.630 ± 0.029	42
25.94 ± 0.20	3.432 ± 0.026	37
26.42 ± 0.20	3.371 ± 0.025	43
27.76 ± 0.20	3.211 ± 0.023	29
28.28 ± 0.20	3.153 ± 0.022	34

[0475]

[0476] 화합물 1 형태 K에 대한 양성자 NMR 스펙트럼은 화합물 1의 화학 구조와 일치하고 분해의 징후를 보이지 않았다 (무시할 수 있는 클로로포름이 검출됨).

[0477] 화합물 1 형태 K에 대한 DSC 및 TGA 온도기록도는 각각 도 20 및 21에 제시되어있다. 무시할 수 있는 중량 손실이 무수/비-용매화된 물질과 일치하는 최대 180℃까지 TGA에 의해 관찰되었다. DSC에 의한 ~220℃에서의 흡열 (개시)은 동시 용융 및 분해와 일치할 가능성이 높다.

[0478] 화합물 1 형태 O

[0479] 화합물 1 형태 O는 TFE-함유 용매 시스템에서 하나 이상의 염 스크린 실험으로부터 생성된 적당한 화합물 1의 TFE 용매화물이다.

[0480] 화합물 1 형태 O에 대한 XRPD 패턴은 도 22에 제공되고, 패턴으로부터 피크의 목록은 아래 표 10에 제공된다.

[0481] 표 10: 화합물 1 형태 0의 XRPD 피크

2θ (°)	d-스페이싱 (Å)	강도 (%)
6.10 ± 0.20	14.467 ± 0.474	24
9.01 ± 0.20	9.809 ± 0.217	16
9.83 ± 0.20	8.991 ± 0.182	8
10.68 ± 0.20	8.277 ± 0.155	20
11.12 ± 0.20	7.953 ± 0.143	20
11.33 ± 0.20	7.806 ± 0.137	37
12.25 ± 0.20	7.221 ± 0.117	33
12.99 ± 0.20	6.810 ± 0.104	18
13.93 ± 0.20	6.351 ± 0.091	38
14.51 ± 0.20	6.099 ± 0.084	44
14.92 ± 0.20	5.932 ± 0.079	41
15.55 ± 0.20	5.694 ± 0.073	8
15.79 ± 0.20	5.607 ± 0.071	10
17.14 ± 0.20	5.170 ± 0.060	12
17.43 ± 0.20	5.083 ± 0.058	74
17.58 ± 0.20	5.042 ± 0.057	41
18.15 ± 0.20	4.885 ± 0.053	11
18.42 ± 0.20	4.812 ± 0.052	7
19.35 ± 0.20	4.583 ± 0.047	100
19.77 ± 0.20	4.486 ± 0.045	34
20.24 ± 0.20	4.385 ± 0.043	57
20.71 ± 0.20	4.286 ± 0.041	22
20.90 ± 0.20	4.246 ± 0.040	25
21.49 ± 0.20	4.131 ± 0.038	25
21.68 ± 0.20	4.096 ± 0.037	25
22.04 ± 0.20	4.030 ± 0.036	17
22.36 ± 0.20	3.973 ± 0.035	56
22.78 ± 0.20	3.900 ± 0.034	23
23.37 ± 0.20	3.803 ± 0.032	27
23.96 ± 0.20	3.711 ± 0.031	92
24.39 ± 0.20	3.647 ± 0.029	54
24.92 ± 0.20	3.570 ± 0.028	11
25.62 ± 0.20	3.474 ± 0.027	9
26.20 ± 0.20	3.398 ± 0.025	16
26.64 ± 0.20	3.343 ± 0.025	8
26.93 ± 0.20	3.308 ± 0.024	6
27.32 ± 0.20	3.262 ± 0.023	9
27.68 ± 0.20	3.221 ± 0.023	35
27.96 ± 0.20	3.189 ± 0.022	12
28.26 ± 0.20	3.156 ± 0.022	11
28.60 ± 0.20	3.118 ± 0.021	22
28.81 ± 0.20	3.096 ± 0.021	11

[0482]

[0483]

[0484] XRPD 패턴은 성공적으로 인덱싱되었고, 단위 셀 부피는 최대 1몰의 TFE와 함께 화합물 1을 수용할 수 있었다.

[0485] 화합물 1 형태 O에 대한 단위 셀 데이터

브라베 유형	삼사정계
a [Å]	10.079
b [Å]	10.592
c [Å]	14.589
α [deg]	98.17
β [deg]	90.51
γ [deg]	103.21
부피 [Å³/cell]	1,499.5
키랄 함량?	특정되지 않음
흡광 기호	P -
이격 그룹(들)	P1 (1), P$\bar{1}$ (2)

[0486]

[0487] 화합물 1 형태 P

[0488] 화합물 1 형태 P는 소량의 화합물 1 형태 A와의 혼합물로서만 관찰된 적당한 화합물 1의 수화물이다.

[0489] 화합물 1 형태 P에 대한 XRPD 패턴은 도 22에 제공되고, 패턴으로부터 피크의 목록은 아래 표 11에 제공된다.

[0490] **표 11: 화합물 1 형태 P의 XRPD 피크**

2θ (°)	d-스페이싱 (Å)	강도 (%)
5.99 ± 0.20	14.745 ± 0.492	8
8.78 ± 0.20	10.063 ± 0.229	5
9.40 ± 0.20	9.404 ± 0.200	5
10.12 ± 0.20	8.738 ± 0.172	8
11.99 ± 0.20	7.376 ± 0.123	64
14.61 ± 0.20	6.058 ± 0.082	30
14.87 ± 0.20	5.953 ± 0.080	41
15.61 ± 0.20	5.674 ± 0.072	7
15.98 ± 0.20	5.542 ± 0.069	10
16.32 ± 0.20	5.428 ± 0.066	22
16.62 ± 0.20	5.330 ± 0.064	4
17.56 ± 0.20	5.047 ± 0.057	10
17.62 ± 0.20	5.030 ± 0.057	10
17.84 ± 0.20	4.967 ± 0.055	4
18.05 ± 0.20	4.910 ± 0.054	4
18.43 ± 0.20	4.810 ± 0.052	10
18.88 ± 0.20	4.695 ± 0.049	12
19.22 ± 0.20	4.614 ± 0.048	12
19.72 ± 0.20	4.499 ± 0.045	15
19.85 ± 0.20	4.469 ± 0.045	22
20.32 ± 0.20	4.367 ± 0.043	6
20.91 ± 0.20	4.246 ± 0.040	100
21.67 ± 0.20	4.097 ± 0.037	30
22.04 ± 0.20	4.029 ± 0.036	47
22.39 ± 0.20	3.967 ± 0.035	11
22.93 ± 0.20	3.875 ± 0.033	38
23.46 ± 0.20	3.789 ± 0.032	8
23.71 ± 0.20	3.749 ± 0.031	8
23.98 ± 0.20	3.708 ± 0.030	7

[0492]

2θ (°)	d-스페이싱 (Å)	강도 (%)
24.11 ± 0.20	3.688 ± 0.030	10
24.43 ± 0.20	3.640 ± 0.029	15
24.84 ± 0.20	3.581 ± 0.028	6
25.74 ± 0.20	3.459 ± 0.026	6
26.39 ± 0.20	3.374 ± 0.025	15
26.64 ± 0.20	3.344 ± 0.025	18
26.85 ± 0.20	3.318 ± 0.024	39
27.77 ± 0.20	3.210 ± 0.023	17
28.74 ± 0.20	3.104 ± 0.021	5
29.26 ± 0.20	3.049 ± 0.020	7
29.55 ± 0.20	3.020 ± 0.020	15
30.07 ± 0.20	2.970 ± 0.019	17

[0493]

[0494] 혼합물로서 존재함에도 불구하고, 화합물 1 형태 P에 대한 XRPD 패턴은 성공적으로 인덱싱되었다. 11.36°, 14.35° 및 28.18° 에서의 피크는 인덱싱 용액과 일치하지 않고 화합물 1 형태 A로 인한 것이다. 분자 당 단위 셀 부피는 화합물 1 형태 A의 것보다 크고 잠재적으로 최대 2mol/mol의 물을 또한 수용할 수 있다.

[0495] 화합물 1 형태 P에 대한 단위 셀 데이터

브라베 유형	초기의 단사정계
a [Å]	6.152
b [Å]	23.805
c [Å]	18.961
α [deg]	90
β [deg]	97.82
γ [deg]	90
부피 [Å³/cell]	2,751.0
키랄 함량?	아키랄
흡광 기호	P 1 2_1/n 1
이격 그룹(들)	$P2_1$/n (14)

[0496]

[0497] 혼합물의 양성자 NMR 스펙트럼은 존재하는 무시할 수 있는 THF를 갖는 화합물 1의 화학 구조와 일치한다.

[0498] DSC 온도기록도는 도 24에 도시되어 있다. 작고 겹치는 넓은 흡열이 90℃ 및 109℃에서 관찰되며, 탈수와 일치한다. 재결정화 또는 용융과 같은 다른 열적 이벤트는 이들 이벤트 후에 관찰되지 않아, 탈수 후 결정화의 손실을 시사한다.

[0499] 화합물 1 형태 Q

[0500] 화합물 1 형태 Q는 XPRD, DSC, TGA 및 SEM에 의해 특성화되었다 (도면에 도시되지 않음).

[0501] 화합물 1 형태 Q에 대한 XRPD 패턴은 도 25에 제공되고, 패턴으로부터 피크의 목록은 아래 표 12에 제공된다.

[0502] 표 12: 화합물 1 형태 Q의 XRPD 피크

2θ (°)	d-스페이싱 (Å)	강도 (%)
6.11 ± 0.20	14.454 ± 0.473	18
8.61 ± 0.20	10.266 ± 0.238	15
9.06 ± 0.20	9.755 ± 0.215	48
9.74 ± 0.20	9.071 ± 0.186	21
10.64 ± 0.20	8.305 ± 0.156	45
10.89 ± 0.20	8.117 ± 0.149	15
11.24 ± 0.20	7.869 ± 0.140	25
11.33 ± 0.20	7.803 ± 0.137	25
12.06 ± 0.20	7.331 ± 0.121	8
12.24 ± 0.20	7.223 ± 0.118	10
12.91 ± 0.20	6.852 ± 0.106	12
13.82 ± 0.20	6.401 ± 0.092	21
14.46 ± 0.20	6.120 ± 0.084	42
14.83 ± 0.20	5.969 ± 0.080	23
15.69 ± 0.20	5.645 ± 0.072	8
15.76 ± 0.20	5.619 ± 0.071	8
16.07 ± 0.20	5.510 ± 0.068	7
17.05 ± 0.20	5.195 ± 0.060	10
17.31 ± 0.20	5.118 ± 0.059	62
17.40 ± 0.20	5.092 ± 0.058	69
17.78 ± 0.20	4.985 ± 0.056	8
18.16 ± 0.20	4.881 ± 0.053	18
18.42 ± 0.20	4.813 ± 0.052	6
18.88 ± 0.20	4.697 ± 0.049	8
19.08 ± 0.20	4.647 ± 0.048	20
19.28 ± 0.20	4.601 ± 0.047	100
19.56 ± 0.20	4.535 ± 0.046	69
19.84 ± 0.20	4.471 ± 0.045	8
20.07 ± 0.20	4.420 ± 0.044	58

[0503]

2θ (°)	d-스페이싱 (Å)	강도 (%)
20.70 ± 0.20	4.287 ± 0.041	10
21.04 ± 0.20	4.220 ± 0.040	14
21.38 ± 0.20	4.153 ± 0.038	30
21.59 ± 0.20	4.112 ± 0.038	8
21.91 ± 0.20	4.054 ± 0.037	29
22.18 ± 0.20	4.004 ± 0.036	17
22.30 ± 0.20	3.984 ± 0.035	20
22.58 ± 0.20	3.934 ± 0.034	50
22.78 ± 0.20	3.900 ± 0.034	11
23.04 ± 0.20	3.856 ± 0.033	11
23.23 ± 0.20	3.826 ± 0.032	34
23.50 ± 0.20	3.783 ± 0.032	7
23.81 ± 0.20	3.734 ± 0.031	55
24.01 ± 0.20	3.703 ± 0.030	13
24.32 ± 0.20	3.657 ± 0.030	87
24.86 ± 0.20	3.579 ± 0.028	10
25.43 ± 0.20	3.500 ± 0.027	8
25.80 ± 0.20	3.450 ± 0.026	5
26.05 ± 0.20	3.417 ± 0.026	10
26.20 ± 0.20	3.398 ± 0.025	10
26.69 ± 0.20	3.337 ± 0.025	16
27.02 ± 0.20	3.297 ± 0.024	8
27.44 ± 0.20	3.247 ± 0.023	10
27.63 ± 0.20	3.225 ± 0.023	38
27.99 ± 0.20	3.185 ± 0.022	22
28.48 ± 0.20	3.131 ± 0.022	14
28.75 ± 0.20	3.103 ± 0.021	16
29.17 ± 0.20	3.059 ± 0.021	17
29.36 ± 0.20	3.040 ± 0.020	20

[0504]

[0505] 화합물 1 형태 Q에 대한 XRPD 패턴은 2,2,2-트리플루오로에탄올 (TFE) 용매화물, 화합물 1 형태 O와 등구조인 단위 셀로 성공적으로 인덱싱되었다.

[0506] 화합물 1 형태 Q에 대한 단위 셀 데이터

브라베 유형	삼사정계
a [Å]	10.044
b [Å]	10.691
c [Å]	14.626
α [deg]	98.58
β [deg]	91.18
γ [deg]	103.65
부피 [Å³/cell]	1,506.5
키랄 함량?	특정되지 않음
흡광 기호	P -
이격 그룹(들)	P1 (1), P$\bar{1}$ (2)

[0507]

[0508] DSC (도 26)는 열중량계측 분석에서 중량 손실과 일치하는 넓은 피크가 뒤 따르는 작은 얕은 피크 및 ~194-195℃의 개시를 갖는 최종 날카로운 흡열을 보여주었다.

[0510] DSC에서 광범위한 흡열과 일치하는 TGA 중량 손실은 대략 ~11-12%였다 (도 27).

[0511] 100x-5000x 배율에 걸쳐 화합물 1 형태 Q의 두 샘플에 대한 주사 전자 현미경 이미지를 얻었다. 첫 번째 샘플은 20㎛보다 작은 플레이크로 구성된 200㎛보다 큰 응집체를 함유했다. 두 번째 샘플은 적어도 50㎛ 길이와 5㎛ 이하 너비인 블레이드로 구성되었다.

[0512] 화합물 1 푸마레이트 형태 A

[0513] 화합물 1 푸마레이트 형태 A는 아세톤, 푸마르산 및 화합물 1의 유리 염기로 구성되는 상승된 온도에서 슬러리로부터 제조되었다. 상승된 온도 슬러리를 4일 동안 교반한 다음 추가 1일 동안 RT 슬러리가 이어졌다.

[0514] 화합물 1 푸마레이트 형태 A에 대한 XRPD 패턴이 도 28에 제공된다.

[0515] 화합물 1 헤미푸마레이트 형태 B

[0516] 화합물 1 헤미푸마레이트 형태 B는 화합물 1의 무수 염이다. 형태는 15일에 걸쳐 40℃ 및 75% RH에서 물리적으로 안정하며, 아세톤 또는 물에서 불균형이 분명하지 않았다. 부가하여, 형태는 DVS 분석에 의해 흡습성이 아니다. DSC 및 고온 단계 현미경에 의해, 화합물 1 헤미푸마레이트 형태 B는 225℃ 근처에서 용융 개시를 나타내며, 이는 본 연구에서 동정된 다른 결정질 염에 비해 더 높다.

[0517] 화합물 1 헤미푸마레이트 형태 B는 하기 기재된 방법에 의해 제조되었다.

[0518] 화합물 1 (199.0mg)을 2몰 당량의 푸마르산 (88.8mg)과 조합하였다. 혼합물을 ~50℃에서 10mL의 아세톤에서 슬러리화하였다. 화합물 1 헤미푸마레이트 형태 B 종자로 가득 찬 주걱을 슬러리에 첨가하였다. ~50℃에서 6일 후, 옅은 분홍색 고체를 진공 여과에 의해 수집하고 대략 5분 동안 감압하에 공기에 노출된 여과지 상에서 건조시켰다.

[0519] 화합물 1 헤미푸마레이트 형태 B에 대한 XRPD 패턴은 도 29에 제공되고, 패턴으로부터 피크의 목록은 아래 표 13에 제공된다.

[0520] 표 13: 화합물 1 헤미푸마레이트 형태 B의 XRPD 피크

2θ (°)	d-스페이싱 (Å)	강도 (%)
7.55 ± 0.20	11.702 ± 0.310	14
7.92 ± 0.20	11.158 ± 0.281	5
9.08 ± 0.20	9.732 ± 0.214	84
9.40 ± 0.20	9.397 ± 0.199	11
10.81 ± 0.20	8.179 ± 0.151	38
11.18 ± 0.20	7.909 ± 0.141	8
13.24 ± 0.20	6.681 ± 0.100	12
13.35 ± 0.20	6.627 ± 0.099	8
14.47 ± 0.20	6.114 ± 0.084	4
14.90 ± 0.20	5.942 ± 0.079	5
15.14 ± 0.20	5.846 ± 0.077	6
15.89 ± 0.20	5.573 ± 0.070	13
16.64 ± 0.20	5.325 ± 0.064	4
16.95 ± 0.20	5.227 ± 0.061	63
17.14 ± 0.20	5.168 ± 0.060	20
17.29 ± 0.20	5.124 ± 0.059	21
17.44 ± 0.20	5.080 ± 0.058	35
17.79 ± 0.20	4.982 ± 0.056	5
18.24 ± 0.20	4.860 ± 0.053	20
18.34 ± 0.20	4.834 ± 0.052	17
19.16 ± 0.20	4.629 ± 0.048	74
19.91 ± 0.20	4.456 ± 0.044	10
20.19 ± 0.20	4.395 ± 0.043	11
20.42 ± 0.20	4.346 ± 0.042	9
20.70 ± 0.20	4.287 ± 0.041	20
21.16 ± 0.20	4.196 ± 0.039	8
21.74 ± 0.20	4.085 ± 0.037	10
22.29 ± 0.20	3.986 ± 0.035	28
22.48 ± 0.20	3.952 ± 0.035	26

[0521]

2θ (°)	d-스페이싱 (Å)	강도 (%)
22.75 ± 0.20	3.905 ± 0.034	16
23.82 ± 0.20	3.733 ± 0.031	25
24.37 ± 0.20	3.650 ± 0.030	48
24.97 ± 0.20	3.563 ± 0.028	4
25.17 ± 0.20	3.535 ± 0.028	7
25.69 ± 0.20	3.465 ± 0.027	6
26.34 ± 0.20	3.380 ± 0.025	100
26.75 ± 0.20	3.330 ± 0.024	7
27.05 ± 0.20	3.294 ± 0.024	49
27.35 ± 0.20	3.258 ± 0.023	8
27.50 ± 0.20	3.241 ± 0.023	6
27.88 ± 0.20	3.198 ± 0.022	16

[0522]

[0523] 화합물 1 헤미푸마레이트 형태 B의 XRPD 패턴이 성공적으로 인덱싱되었으며, 이는 물질이 단일 결정질 상으로 구성되어 있음을 나타낸다. 그것은 두 분자의 화합물 1과 한 분자의 푸마르산을 함유하는 삼사 정계의 단위 셀

을 갖는다. 인덱싱 용액에서 계산된 공식 단위 부피는 무수 형태와 일치한다.

[0524] 화합물 1 헤미푸마레이트 형태 B에 대한 단위 셀 데이터

브라베 유형	삼사정계
a [Å]	10.711
b [Å]	11.401
c [Å]	12.626
α [deg]	86.78
β [deg]	67.95
γ [deg]	77.89
부피 [Å³/cell]	1,396.8
키랄 함량?	특정되지 않음
흡광 기호	P -
이격 그룹(들)	P1 (1), P$\bar{1}$ (2)

[0525]

[0526] ^{1}H NMR 스펙트럼은 화합물 1의 화학 구조와 일치한다. 피크 통합에 기반하여, 화합물 1의 몰당 대략 0.5몰의 푸마르산이 존재하여, 화합물 1 헤미푸마레이트 염과 일치한다. 무시할 수 있는 양의 잔류 아세톤도 분명한다.

[0527] TGA 온도기록도의 곡선 (도 31)은 분해될 때까지 무시할 수 있는 중량 손실을 나타낸다. DSC 온도기록도의 곡선 (도 30)은 ~ 225℃의 개시로 단일 흡열을 나타낸다 (132.6J/g).

[0528] 화합물 1 헤미푸마레이트 형태 B에 대한 고온 단계 현미경사진 (도 33a-33d)은 동시 분해와 함께 용융물로서 이벤트를 확인한다.

[0529] DVS 등온선 (도 32)은 형태가 흡습성이 아님을 나타낸다. 화합물 1 헤미푸마레이트 형태 B는 이력현상 없이 수착/탈착 실험을 통해 0.2% 미만 중량을 증가/손실한다.

[0530] 실험에서 회수된 물질은 변하지 않고 XRPD에 의해 화합물 1 헤미푸마레이트 형태 B로 동정되었다.

[0531] 헤미푸마레이트 형태 B의 물리적 안정성을 조사하였다. 화합물 1 헤미푸마레이트 형태 B를 주위 조건에서 대략 24시간 동안 물에서 슬러리화하였다. 별도의 실험에서 물질을 아세톤으로 반복적으로 세정했다. 양 회수된 물질은 XRPD 분석에 의해 화합물 1 헤미푸마레이트 형태 B로 동정되었으며, 이는 이들 조건이 염의 불균형을 야기하지 않았음을 나타낸다. 부가하여, 대략 2주 동안 75% RH/40℃에 노출된 물질은 XRPD에 의해 변경되지 않았다.

[0532] 화합물 1 헤미푸마레이트 형태 B는 200 및 1-g 실험실 규모로 성공적으로 재현되었다. 이는 화합물 1 헤미푸마레이트 형태 B가 비교적 쉽고 재현가능하게 생성될 수 있음을 시사한다.

[0533] 화합물 1 HCl 형태 A

[0534] 화합물 1 HCl 형태 A는 실온에서 TGF 내에 화합물 1 및 HCl을 슬러리화함에 의해 생성하였다.

[0535] 화합물 1 HCl 형태 A에 대한 XRPD 패턴은 도 34에 제공되고, 패턴으로부터 피크의 목록은 아래 표 14에 제공된다.

[0536] 표 14: 화합물 1 HCl 형태 A의 XRPD 피크

2θ (°)	d-스페이싱 (Å)	강도 (%)
5.19 ± 0.20	17.007 ± 0.655	55
8.17 ± 0.20	10.809 ± 0.264	26
9.84 ± 0.20	8.980 ± 0.182	27
10.10 ± 0.20	8.749 ± 0.173	8
10.42 ± 0.20	8.480 ± 0.162	22
11.07 ± 0.20	7.986 ± 0.144	9
12.52 ± 0.20	7.064 ± 0.112	12
12.76 ± 0.20	6.934 ± 0.108	17
12.98 ± 0.20	6.817 ± 0.105	25
13.49 ± 0.20	6.560 ± 0.097	10
13.69 ± 0.20	6.463 ± 0.094	13
13.89 ± 0.20	6.372 ± 0.091	21
14.31 ± 0.20	6.185 ± 0.086	25
14.84 ± 0.20	5.966 ± 0.080	10
15.12 ± 0.20	5.856 ± 0.077	6
15.68 ± 0.20	5.647 ± 0.072	11
16.34 ± 0.20	5.420 ± 0.066	7
16.68 ± 0.20	5.310 ± 0.063	10
17.08 ± 0.20	5.188 ± 0.060	5
17.47 ± 0.20	5.072 ± 0.058	24
17.96 ± 0.20	4.936 ± 0.055	26
18.49 ± 0.20	4.794 ± 0.051	10
19.23 ± 0.20	4.613 ± 0.048	31
19.78 ± 0.20	4.484 ± 0.045	28
20.31 ± 0.20	4.369 ± 0.043	14
20.91 ± 0.20	4.244 ± 0.040	18
21.16 ± 0.20	4.196 ± 0.039	22
21.42 ± 0.20	4.145 ± 0.038	44
22.10 ± 0.20	4.019 ± 0.036	45

[0537]

2θ (°)	d-스페이싱 (Å)	강도 (%)
22.81 ± 0.20	3.896 ± 0.034	100
23.18 ± 0.20	3.835 ± 0.033	38
23.89 ± 0.20	3.722 ± 0.031	11
24.39 ± 0.20	3.646 ± 0.029	36
25.20 ± 0.20	3.532 ± 0.028	7
25.87 ± 0.20	3.441 ± 0.026	8
26.34 ± 0.20	3.380 ± 0.025	48
27.06 ± 0.20	3.293 ± 0.024	14
27.59 ± 0.20	3.230 ± 0.023	9
28.07 ± 0.20	3.176 ± 0.022	10

[0538]

[0539] 화합물 1 HCl 형태 A의 XRPD 패턴이 성공적으로 인덱싱되었다.

[0540] 화합물 1 형태 A에 대한 단위 셀 데이터

브라베 유형	초기의 단사정계
a [Å]	10.803
b [Å]	9.043
c [Å]	33.901
α [deg]	90
β [deg]	91.90
γ [deg]	90
부피 [Å³/cell]	3,310.0
키랄 함량?	아키랄
흡광 기호	P 1 2_1/c 1
이격 그룹(들)	$P2_1$/c (14)

[0541]

[0542] 화합물 1 HCl 형태 B

[0543] 화합물 1 HCl 형태 B는 상승된 온도에서 클로로포름 내에 화합물 1 및 HCl을 슬러리화함에 의해 생성되었다.

[0544] 화합물 1 HCl 형태 B에 대한 XRPD 패턴은 도 35에 제공되고, 패턴으로부터 피크의 목록은 아래 표 15에 제공된다.

[0546] 표 15: 화합물 1 HCl 형태 B의 XRPD 피크

2θ (°)	d-스페이싱 (Å)	강도 (%)
8.20 ± 0.20	10.772 ± 0.262	9
9.72 ± 0.20	9.094 ± 0.187	15
9.81 ± 0.20	9.006 ± 0.183	18
10.04 ± 0.20	8.804 ± 0.175	5
10.56 ± 0.20	8.374 ± 0.158	9
12.52 ± 0.20	7.065 ± 0.112	9
12.97 ± 0.20	6.823 ± 0.105	20
13.32 ± 0.20	6.640 ± 0.099	11
13.48 ± 0.20	6.565 ± 0.097	6
13.81 ± 0.20	6.408 ± 0.092	42
14.35 ± 0.20	6.166 ± 0.085	5
14.95 ± 0.20	5.922 ± 0.079	10
15.89 ± 0.20	5.573 ± 0.070	5
16.63 ± 0.20	5.328 ± 0.064	13
17.37 ± 0.20	5.101 ± 0.058	5
17.83 ± 0.20	4.970 ± 0.055	15
17.99 ± 0.20	4.926 ± 0.054	20
18.32 ± 0.20	4.839 ± 0.052	11
19.15 ± 0.20	4.630 ± 0.048	13
19.31 ± 0.20	4.592 ± 0.047	15
19.51 ± 0.20	4.546 ± 0.046	17
19.72 ± 0.20	4.498 ± 0.045	18
20.17 ± 0.20	4.399 ± 0.043	17
20.84 ± 0.20	4.260 ± 0.040	9
21.04 ± 0.20	4.219 ± 0.040	19
21.15 ± 0.20	4.198 ± 0.039	17
21.30 ± 0.20	4.168 ± 0.039	26
21.81 ± 0.20	4.071 ± 0.037	28
22.02 ± 0.20	4.034 ± 0.036	25
22.65 ± 0.20	3.922 ± 0.034	100
23.11 ± 0.20	3.846 ± 0.033	8
23.40 ± 0.20	3.799 ± 0.032	24
23.75 ± 0.20	3.744 ± 0.031	16
24.76 ± 0.20	3.593 ± 0.029	26
25.34 ± 0.20	3.511 ± 0.027	5
25.74 ± 0.20	3.458 ± 0.026	13
26.20 ± 0.20	3.399 ± 0.025	56
26.90 ± 0.20	3.311 ± 0.024	21
27.71 ± 0.20	3.217 ± 0.023	6
27.98 ± 0.20	3.186 ± 0.022	8
28.34 ± 0.20	3.146 ± 0.022	5
28.98 ± 0.20	3.079 ± 0.021	10

[0547]

[0548]

[0549] 화합물 1 HCl 형태 C

[0550] 화합물 1 HCl 형태 C는 항-용매로서 MTBE를 갖는 메탄올로부터 결정화를 포함하는 절차에 의해 생성되었다.

[0551] 화합물 1 HCl 형태 C에 대한 XRPD 패턴은 도 36에 제공된다.

[0552] 화합물 1 HCl 형태 C의 XRPD 패턴은 2-세타 척도 상의 도에서 다음 피크±0.2를 포함한다: 2.5, 3.0, 4.3, 5.1, 6.2, 6.8, 7.3, 7.8, 8.8, 10.6, 11.6, 12.5, 13.3, 13.8, 15.3, 15.7, 17.1, 17.8, 19.0, 19.4, 20.0, 20.5, 20.8, 21.5, 22.2, 22.6, 23.0, 23.5, 23.9, 25.2, 26.2, 26.8, 27.2, 28.0, 28.9, 및 29.5.

[0553] 화합물 1 HCl 형태 D

[0554] 화합물 1 HCl 형태 D는 먼저 ~50℃에서 아세톤에 화합물 1을 슬러리화하고, 2몰 당량의 산을 첨가하고, 생성된 산성 슬러리를 ~50℃에서 5일 동안 교반함에 의해 생성되었다. 생성물을 양압 여과에 의해 수집하였다.

[0555] 화합물 1 HCl 형태 D에 대한 XRPD 패턴은 도 37에 제공되고, 패턴으로부터 피크의 목록은 아래 표 16에 제공된다.

[0556] **표 16: 화합물 1 HCl 형태 D의 XRPD 피크**

2θ (°)	d-스페이싱 (Å)	강도 (%)
3.47 ± 0.20	25.471 ± 1.469	100
5.27 ± 0.20	16.748 ± 0.635	40
6.93 ± 0.20	12.745 ± 0.367	11
8.21 ± 0.20	10.758 ± 0.262	30
8.97 ± 0.20	9.856 ± 0.219	24
9.86 ± 0.20	8.964 ± 0.181	18
10.16 ± 0.20	8.700 ± 0.171	87
10.44 ± 0.20	8.469 ± 0.162	31
10.69 ± 0.20	8.271 ± 0.154	65
11.28 ± 0.20	7.838 ± 0.139	18
12.26 ± 0.20	7.215 ± 0.117	46
12.75 ± 0.20	6.939 ± 0.108	22
13.27 ± 0.20	6.668 ± 0.100	19
13.92 ± 0.20	6.357 ± 0.091	17
14.23 ± 0.20	6.220 ± 0.087	31
14.54 ± 0.20	6.085 ± 0.083	52
14.95 ± 0.20	5.921 ± 0.079	65
15.44 ± 0.20	5.734 ± 0.074	11
15.58 ± 0.20	5.682 ± 0.072	11
15.80 ± 0.20	5.603 ± 0.070	12
16.08 ± 0.20	5.508 ± 0.068	16
16.25 ± 0.20	5.451 ± 0.067	13
17.84 ± 0.20	4.967 ± 0.055	45
18.44 ± 0.20	4.807 ± 0.052	20
18.65 ± 0.20	4.755 ± 0.051	33
19.34 ± 0.20	4.586 ± 0.047	19
19.75 ± 0.20	4.492 ± 0.045	23
20.13 ± 0.20	4.408 ± 0.043	23
20.93 ± 0.20	4.241 ± 0.040	75
21.29 ± 0.20	4.171 ± 0.039	45
22.05 ± 0.20	4.028 ± 0.036	52
22.69 ± 0.20	3.916 ± 0.034	51
22.90 ± 0.20	3.880 ± 0.033	49
23.69 ± 0.20	3.753 ± 0.031	63
24.15 ± 0.20	3.682 ± 0.030	21
24.39 ± 0.20	3.647 ± 0.029	33
24.60 ± 0.20	3.616 ± 0.029	38
24.91 ± 0.20	3.571 ± 0.028	67
25.16 ± 0.20	3.536 ± 0.028	52
26.27 ± 0.20	3.389 ± 0.025	39
27.03 ± 0.20	3.296 ± 0.024	47
27.61 ± 0.20	3.228 ± 0.023	36
28.37 ± 0.20	3.144 ± 0.022	28

[0557]

[0558] 화합물 1 포스페이트 형태 A

[0559] 화합물 1 포스페이트 형태 A는 클로로포름 내 화합물 1의 슬러리에 1몰 당량의 인산을 첨가하고, 상승된 온도에서 3일 동안 슬러리화함에 의해 제조하였다.

[0560] 화합물 1 포스페이트 형태 A의 XRPD 패턴은 도 48에 제공되고, 패턴으로부터 피크의 목록은 아래에 제공된다.

[0561] 화합물 1 포스페이트 형태 A의 XRPD 패턴은 2-세타 척도 상의 도에서 다음 피크±0.2를 포함한다: 6.3, 6.8, 10.3, 10.5, 11.4, 12.7, 13.8, 14.7, 15.7, 16.1, 17.3, 17.5, 18.1, 18.8, 19.4, 20.3, 20.9, 21.2, 22.1, 22.7, 23.2, 23.6, 24.7, 25.5, 27.4, 27.8, 28.5, 29.1, 및 29.3.

[0562] 일반 투여

[0563] 순수한 형태 또는 적절한 약학적 조성물로 본 발명의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태의 투여는 임의의 허용된 투여 방식 또는 유사한 유용성을 제공하기 위한 작용제를 통해 수행될 수 있다. 따라서, 투여는 예를 들어, 경구, 비강, 비경구 (정맥내, 근육내 또는 피하), 국소, 경피, 질내, 방광내, 장내 또는 직장으로, 고체, 반-고체, 동결건조된 분말의 형태로, 또는 예를 들어, 정제, 좌약, 알약, 연질 탄성 및 경질 젤라틴 캡슐, 분말, 용액, 현탁액, 에어로졸 등과 같은 액체 투여 형태, 바람직하게는 정확한 복용량의 단순 투여에 적합한 단위 복용량 형태로 될 수 있다.

[0564] 조성물은 통상적인 약학적 부형제 및 활성제로서 본 발명의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태를 포함할 것이고, 추가로 다른 의학적 제제, 약학적 제제, 부형제, 보조제 등을 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물은 일반적으로 암 치료를 받고 있는 환자에게 투여되는 항암 또는 다른 작용제와 조합하여 사용될 수 있다. 보조제는 보존제, 습윤제, 현탁제, 감미제, 향신료, 향료, 유화제 및 분산제를 포함한다. 미생물의 작용의 방지는, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산 등과 같은 다양한 항균 및 항진균제에 의해 보장될 수 있다. 또한 등장제, 예를 들어 당, 염화나트륨 등을 포함하는 것이 바람직할 수 있다. 흡수를 지연시키는 작용제, 예를 들어 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴의 사용에 의해 주사 가능한 약학적 형태의 연장된 흡수가 일어날 수 있다.

[0565] 원한다면, 본 발명의 약학적 조성물은 또한 습윤제 또는 유화제, pH 완충제, 항산화제 등과 같은 보조 물질, 예컨대, 예를 들어 시트르산, 소르비탄, 모노라우레이트, 트리에탄올아민 올레에이트, 부틸알티드 하이드록시톨루엔 등을 소량 함유할 수 있다.

[0566] 비경구 주사에 적합한 조성물은 생리학적으로 허용 가능한 멸균 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 현탁액 또는 에멀젼, 및 멸균 주사 가능한 용액 또는 분산액으로 재구성하기 위한 멸균 분말을 포함할 수 있다. 적합한 수성 및 비수성 부형제, 희석제, 용매 또는 비히클의 예는 물, 에탄올, 폴리올 (프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 글리세롤 등), 이들의 적합한 혼합물, 식물성 오일 (예를 들어, 올리브 오일) 및 주사 가능한 유기 에스테르 예컨대 에틸 올레이트를 포함한다. 적절한 유동성은, 예를 들어, 레시틴과 같은 코팅을 사용하고, 분산액의 경우 필요한 입자 크기를 유지하고 계면 활성제를 사용함에 의하여 유지될 수 있다.

[0567] 하나의 바람직한 투여의 경로는 치료되는 질병-상태의 중증도에 따라 조정될 수 있는 편리한 일일 복용량 요양법을 사용하는 경구이다.

[0568] 경구 투여를 위한 고체 복용량 형태는 캡슐, 정제, 알약, 분말 및 과립을 포함한다. 이러한 고체 복용량 형태에서, 활성 화합물은 적어도 하나의 불활성 관습적인 부형제, 예컨대 시트르산나트륨 또는 인산이칼슘 또는 (a) 충전제 또는 증량제, 예를 들어, 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및 규산, (b) 결합제, 예를 들어, 셀룰로오스 유도체, 전분, 알라이네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로스 및 아카시아 검, (c) 습윤제, 예를 들어, 글리세롤, (d) 붕해제, 예를 들어, 한천-한천, 탄산칼슘, 포테이토 또는 타피오카 전분, 알긴산, 크로스카르멜로스 나트륨, 복합 규산염 및 탄산나트륨, (e) 용액 지연제, 예를 들어, 파라핀, (f) 흡수 촉진제, 예를 들어, 4차 암모늄 화합물, (g) 습윤제, 예를 들어, 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트 등 (h) 흡착제, 예를 들어, 카올린 및 벤토나이트, 및 (i) 윤활제, 예를 들어, 활석, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설페이트, 또는 이들의 혼합물과 혼합된다. 캡슐, 정제 및 알약의 경우, 복용량 형태는 또한 완충제를 포함할 수 있다.

[0569] 상기 기술된 바와 같은 고체 복용량 형태는 장용 코팅 및 당업계에 잘 알려진 다른 코팅과 같은 코팅 및 쉘로 제조될 수 있다. 이들은 진정제를 함유할 수 있으며 또한 활성 화합물 또는 화합물들을 장의 특정 부분에서 지연된 방식으로 방출하도록 조성될 수 있다. 사용될 수 있는 내장형 조성물의 예는 고분자 기질 및 왁스이다. 활성 화합물은 또한 적절하다면 상기-언급된 부형제 중 하나 이상과 함께 마이크로캡슐화된 형태일 수 있다.

[0570] 경구 투여를 위한 액체 복용량 형태는 약학적으로 허용 가능한 에멀젼, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 이러한 복용량 형태는, 예를 들어, 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태, 및 선택적인 약학적 보조제를, 예를 들어, 물, 식염수, 수성 덱스트로스, 글리세롤, 에탄올 등과 같은 부형제; 가용화제 및 유화제, 예를 들어 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌글리콜, 1,3-부틸렌글리콜 및 디메틸포름아미드; 오일, 특히 면실유, 땅콩유, 옥수수 배아

유, 올리브유, 피마자유 및 참기름, 글리세롤, 테트라하이드로푸르푸릴 알코올, 폴리에틸렌글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르; 또는 이들 기질의 혼합물 등에 용해, 분산 등을 하고, 이에 의해 용액 또는 현탁액을 형성함에 의해 제조된다.

[0571] 현탁제는 활성 화합물에 부가하여, 예를 들어 에톡실화 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미정질 셀룰로스, 알루미늄 메타하이드록사이드, 벤토나이트, 한천-한천 및 트라가칸트 또는 이들 기질의 혼합물 등과 같은 현탁제를 함유할 수 있다.

[0572] 직장 투여용 조성물은, 예를 들어, 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태를 예를 들어 코코아 버터, 폴리에틸렌글리콜 또는 좌약 왁스와 같은 적절한 비자극성 부형제와 혼합함에 의해 제조될 수 있는 좌약이며, 이는 상온에서는 고체이지만 체온에서는 액체이고 따라서 적절한 체강에서 녹아 그안에 있는 활성 성분을 방출한다.

[0573] 본 발명의 화합물의 국소 투여를 위한 복용량 형태는 연고, 분말, 스프레이 및 흡입제를 포함한다. 활성 성분은 멸균 조건하에서 생리학적으로 허용 가능한 부형제 및 필요에 따라 임의의 보존제, 완충제 또는 추진제와 혼합된다. 안과용 제형, 눈 연고, 분말 및 용액도 본 발명의 범주 내에 있는 것으로 고려된다.

[0574] 일반적으로, 의도된 투여의 방식에 따라, 약학적으로 허용 가능한 조성물은 약 1 중량% 내지 약 99 중량%의 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태 및 99 중량% 내지 1 중량%의 적합한 약학적 부형제를 함유할 것이다. 일 예에서, 조성물은 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태의 약 5 중량% 내지 약 75 중량%일 것이며, 나머지는 적합한 약학적 부형제이다.

[0575] 이러한 복용량 형태를 제조하는 실제 방법은 당업자에게 공지되어 있거나 명백할 것이며; 예를 들어 Remington's Pharmaceutical Sciences, 21st Ed., (Lippincott, Williams and Wilkins Philadelphia, PA, 2006)를 참고한다. 투여되는 조성물은 어떠한 경우에도 본 발명의 교시에 따른 질병-상태의 치료를 위해, 치료적으로 유효한 양의 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 함유할 것이다.

[0576] 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태는 화합물 1의 활성, 화합물 1의 대사 안정성 및 작용 기간, 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 식이요법, 투여의 형식 및 시간, 배설 속도, 약물 조합, 특정 질환-상태의 중증도, 치료중인 숙주를 포함한 다양한 인자에 따라 달라질 수 있는 치료적으로 유효한 양으로 투여된다. 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태는 1일당 약 0.1 내지 약 1,000mg의 범위인 복용량 수준으로 환자에게 투여될 수 있다. 약 70 킬로그램의 체중을 갖는 정상 인간 성인의 경우, 1일당 체중의 킬로그램당 약 0.01 내지 약 100mg의 범위인 복용량이 예이다. 그러나, 사용되는 특정 복용량은 다를 수 있다. 예를 들어, 복용량은 환자의 요구사항, 치료되는 병태의 중증도 및 사용되는 화합물의 약리학적 활성을 포함한 다수의 요인에 따라 달라질 수 있다. 특정 환자에 대한 최적 복용량의 결정은 당업자에게 잘 알려져 있다.

[0577] **조합 요법**

[0578] 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태는 단일 요법으로서 또는 질환 또는 장애, 예를 들어 암과 같은 과-증식과 관련된 질환 또는 장애의 치료를 위한 하나 이상의 추가 요법과 조합하여 투여 ("공-투여")될 수 있다. 본 명세서에 개시된 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 요법은: (i) 수술; (ii) 방사선요법 (예를 들어, 감마 방사선, 중성자 빔 방사선요법, 전자 빔 방사선요법, 양성자 요법, 근접요법 및 전신 방사성 동위원소); (iii) 내분비 요법; (iv) 보조 요법, 면역요법, CAR T-세포 요법; 및 (v) 기타 화학요법제를 포함한다.

[0579] 용어 "공-투여된" ("공-투여")은 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태, 및 세포독성 작용제와 방사선 치료를 포함한 추가의 활성 약학적 성분 또는 성분들의 동시 투여 또는 임의의 방식의 별도 순차적 투여를 지칭한다. 동시 투여가 아닌 경우, 화합물은 서로 밀접한 시간 근접성으로 투여된다. 더욱이, 화합물이 동일한 복용량 형태로 투여되는지 여부는 중요하지 않으며, 예를 들어 하나의 화합물은 국소적으로 투여될 수 있고 다른 화합물은 경구로 투여될 수 있다.

[0580] 전형적으로, 치료되는 질환 또는 병태에 대해 활성을 갖는 임의의 작용제는 공-투여될 수 있다. 암 치료를 위한 이러한 작용제의 예는, 예를 들어 https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs (2019년 1월 22일 마지막 방문)와 Cancer Principles and Practice of Oncology by V. T. Devita and S. Hellman (editors), 11th edition (2018), Lippincott Williams & Wilkins Publishers와 같은 공공적으로 이용 가능한 출처에서 찾아볼

수 있다. 당업자는 약물 및 관련된 질환의 특정한 특성에 기반하여 어떤 작용제의 조합이 유용한지 식별할 수 있을 것이다.

[0581] 일 실시형태에서, 치료 방법은 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태와 적어도 하나의 면역요법의 공-투여를 포함한다. 면역요법 (또한 생물학적 반응 조절 요법, 생물학적 요법, 생물요법, 면역 요법 또는 생물학적 요법으로 지칭됨)은 면역 체계의 일부를 사용하여 질환과 싸우는 치료이다. 면역요법은 면역 체계가 암세포를 인식하도록 돕거나, 암세포에 대한 반응을 향상시킬 수 있다. 면역요법은 능동 및 수동 면역요법을 포함한다. 능동 면역요법은 신체 자체의 면역 체계를 자극하는 반면 수동 면역요법은 일반적으로 신체 외부에서 생성된 면역 체계 구성요소를 사용한다.

[0582] 능동 면역요법의 예는 암 백신, 종양 세포 백신 (자가 또는 동종), 수지상 세포 백신, 항원 백신, 항-유전자형 백신, DNA 백신, 바이러스 백신 또는 인터루킨-2 (IL-2) 또는 림프구-활성화 킬러 (LAK) 세포 요법과 함께 종양-침윤 림프구 (TIL) 백신을 포함하는 백신을 포함하지만 이에 제한되지는 않다.

[0583] 수동 면역요법의 예는 단일클론 항체 및 독소를 함유하는 표적 요법을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 단일클론 항체는 네이키드 항체 및 접합된 단일클론 항체 (또한 태그, 표지 또는 장입된 항체로 지칭됨)를 포함한다. 네이키드 단일클론 항체에는 약물이나 방사성 물질이 부착되어 있지 않지만 접합된 단일클론 항체는, 예를 들어, 화학요법 약물 (화학표지됨), 방사성 입자 (방사성표지됨) 또는 독소 (면역독소)에 결합된다. 이들 네이키드 단일클론 항체 약물의 예는, 예를 들어, B 세포 비-호지킨 림프종을 치료하는 데 사용되는 CD20 항원에 대한 항체인, 리툭시맙 (Rituxan); 예를 들어, 진행성 유방암을 치료하는 데 사용되는 HER2 단백질에 대한 항체인, 트라스투주맙 (Herceptin); 예를 들어, B 세포 만성 림프구성 백혈병 (B-CLL)을 치료하는 데 사용되는 CD52 항원에 대한 항체인, 알렘투주맙 (Campath); 예를 들어, 진행성 결장직장암 및 두경부암을 치료하기 위해 이리노테칸과 조합하여 사용되는 EGFR 단백질에 대한 항체인, 세툭시맙 (Erbitux); 및 VEGF 단백질에 대해 작용하고, 예를 들어 전이성 결장직장암을 치료하기 위해, 예를 들어 화학요법과 조합하여 사용되는 항혈관형성 요법인 베바시주맙 (Avastin)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 접합된 단일클론 항체의 예는 암성 B 림프구에 직접적으로 방사능을 전달하고, 예를 들어, B 세포 비-호지킨 림프종의 치료에 사용되는 방사능표지된 항체 이브리투모맙 튜세탄 (Zevalin); 예를 들어, 특정 유형의 비-호지킨 림프종을 치료하는 데 사용되는 방사성표지된 항체 토시투모맙 (Bexxar); 및 칼리케아미신을 함유하고, 예를 들어 급성 골수성 백혈병 (AML)을 치료하는 데 사용되는 면역독소 젬투주맙 오조가미신 (Mylotarg)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. BL22는, 예를 들어, 모양 세포성 백혈병을 치료하기 위한 접합된 단일클론 항체, 예를 들어 백혈병, 림프종 및 뇌종양을 치료하기 위한 면역독소, 및 예를 들어 결장직장암 및 난소암에 대한 OncoScint 및 예를 들어 전립선 암에 대한 ProstaScint와 같은 방사성표지된 항체이다.

[0584] 사용될 수 있는 치료용 항체의 추가 예는 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는다: 전이성 유방암이 있는 환자의 치료를 위한 인간화된 항-HER2 단일클론 항체인 HERCEPTIN™ (트라스투주맙) (Genentech, 캘리포니아주 소재); 혈전 형성의 방지를 위한 혈소판 상의 항-당단백질 IIb/IIIa 수용체인 REOPRO.RTM. (압식시맙) (Centocor); 급성 신장 동종이식 거부반응의 예방을 위한 면역억제성, 인간화된 항-CD25 단일클론 항체인 ZENAPAX™ (다클리주맙) (Roche Pharmaceuticals, 스위스 소재); 뮤어라인 항-17-IA 세포 표면 항원 IgG2a 항체인 PANOREX™ (Glaxo Wellcome/Centocor); 뮤어라인 항-유전자형 (GD3epitope) IgG 항체인 BEC2 (ImClone System); 키메라 항-EGFR IgG 항체인 IMC-C225 (ImClone System); 인간화된 항-알파 V 베타 3 인테그린 항체인 VITAXIN™ (Applied Molecular Evolution/Medlmmune); 인간화된 항 CD52 IgG1 항체인 Campath 1H/LDP-03 (Leukosite); 인간화된 항-CD33 IgG 항체인 Smart M195 (Protein Design Lab/Kanebo); 키메라 항-CD20 IgG1 항체인 RITUXAN™ (IDEC Pharm/Genentech, Roche/Zettyaku); 인간화된 항-CD22 IgG 항체인 LYMPHOCIDE™ (Immunomedics); LYMPHOCIDE™ Y-90 (Immunomedics); Lymphoscan (Tc-99m 표지됨; 방사선영상; Immunomedics); Nuvion (CD3에 대한 것; Protein Design Labs); CM3은 인간화된 항-ICAM3 항체 (ICOS Pharm)이며; IDEC-114는 영장류화된 항-CD80 항체 (IDEC Pharm/Mitsubishi)이며; ZEVALIN™은 방사성표지된 뮤어라인 항-CD20 항체 (IDEC/Schering AG)이며; IDEC-131은 인간화된 항-CD40L 항체 (IDEC/Eisai)이며; IDEC-151은 영장류화된 항-CD4 항체 (IDEC)이며; IDEC-152는 영장류화된 항-CD23 항체 (IDEC/Seikagaku)이며; SMART 항-CD3는 인간화된 항-CD3 IgG (Protein Design Lab)이며; 5G1.1은 인간화된 항-보체 인자 5 (C5) 항체 (Alexion Pharm)이며; D2E7은 인간화된 항-TNF-알파 항체 (CAT/BASF)이며; CDP870은 인간화된 항-TNF-알파. Fab 단편 (Celltech)이며; IDEC-151은 영장류화된 항-CD4 IgG1 항체 (IDEC Pharm/SmithKline Beecham)이며; MDX-CD4는 인간 항-CD4 IgG 항체 (Medarex/Eisai/Genmab)이며; CD20-sreptdavidin (+비오틴-이트륨 90; NeoRx); CDP571은 인간화된 항-TNF-알파. IgG4 항체 (Celltech)이며; LDP-02는 인간화된 항-알파4 베타7 항체

(LeukoSite/Genentech)이며; OrthoClone OKT4A는 인간화된 항-CD4 IgG 항체 (Ortho Biotech)이며; ANTOVA™는 인간화된 항-CD40L IgG 항체 (Biogen)이며; ANTEGREN™은 인간화된 항-VLA-4 IgG 항체 (Elan)이며; CAT-152는 인간 항-TGF-베타$_2$ 항체 (Cambridge Ab Tech)임. 기타는 이후 단락에서 제공된다.

[0585] 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태와 조합하여 사용될 수 있는 면역요법은 보조 면역요법을 포함한다. 예는 사이토카인 예컨대 과립구-대식세포 집락-자극 인자 (GM-CSF), 과립구-집락 자극 인자 (G-CSF), 대식세포 염증 단백질 (MIP)-1-알파, 인터루킨 (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-12, IL-15, IL-18, IL-21 및 IL-27 포함), 종양 괴사 인자 (TNF-알파 포함) 및 인터페론 (IFN-알파, IFN-베타 및 IFN-감마 포함); 수산화알루미늄 (명반); Bacille Calmette-Guerin (BCG); 키홀 림펫 헤모시아닌 (KLH); 불완전 프로인트 보조제 (IFA); QS-21; DETOX; 레바미솔; 및 디니트로페닐 (DNP) 및 이들의 조합, 예컨대 인터루킨, 예를 들어 IL-2와 IFN-알파와 같은 다른 사이토카인과의 조합을 포함한다.

[0586] 다양한 실시형태에서, 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태는 면역학적 요법 및/또는 면역학적 치료제와 조합될 수 있다. 다양한 실시형태에서, 면역학적 요법 및/또는 면역학적 치료제는 다음 중 하나 이상을 포함할 수 있다: 입양 세포 전달, 혈관신생 억제제, Bacillus Calmette-Guerin 요법, 생물화학요법, 암 백신, 키메라 항원 수용체 (CAR) T-세포 요법, 사이토카인 요법, 유전자 요법, 면역 체크포인트 조절제, 면역접합체, 방사성접합체, 종양용해성 바이러스 요법 또는 표적 약물 요법. 면역학적 요법 또는 면역학적 치료제는 본 명세서에서 집합적으로 "면역요법 작용제"로 지칭된다.

[0587] 본 개시내용은 치료적으로 유효한 양의 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태를 면역요법 작용제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로하는 대상체에서 신생물, 종양 또는 암을 예방, 치료, 감소, 억제 또는 제어하는 방법을 제공한다. 하나의 비-제한적 실시형태에서, 방법은 면역요법 작용제와 조합된 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태를 포함하는 조합의 치료적으로 유효한 양을 투여하는 것을 포함한다. 다양한 실시형태에서, 조합은 각각의 치료 단독과 비교하여 조합으로 치료될 때 암 세포의 수를 감소시키는데 있어서 협력 효과, 부가 효과 또는 상승 효과를 제공한다. 일부 실시형태에서, 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태 및 면역요법 작용제를 포함하는 조합의 치료적으로 유효한 양의 투여는 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태 또는 면역요법 작용제 단독의 투여의 추가 효과보다 더 강력한 상승적 항-종양 활성 및/또는 항종양 활성을 초래한다.

[0588] 인간 암은 수많은 유전적 및 후성적 변화를 담지하여, 면역 체계에 의해 잠재적으로 인식 가능한 신생항원을 생성한다 (Sjoblom 등. (2006) Science 314:268-74). T 및 B 림프구로 구성된 적응성 면역 체계는 강력한 항-암 잠재력을 가지고 있으며, 다양한 종양 항원에 반응하는 광범위한 능력과 정교한 특이성을 가지고 있다. 더욱이, 면역 체계는 상당한 유연성과 기억 구성요소를 입증한다. 적응성 면역 체계의 이들 모든 속성의 성공적인 활용은 면역요법을 모든 암 치료 방식 중에서 고유하게 만들 것이다.

[0589] 본 개시내용은 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태와 면역요법 작용제의 조합을 제공한다. 이들 예시된 조합은 암에 걸린 대상체를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 다양한 실시형태에서, 본 조성물, 제형 및 방법에서 유용성을 발견하는 면역요법 작용제는: 입양 세포 전달, 혈관신생 억제제, Bacillus Calmette-Guerin 요법, 생물화학요법, 암 백신, 키메라 항원 수용체 (CAR) T-세포 요법, 사이토카인 요법, 유전자 요법, 면역 체크포인트 조절제, 예를 들어 면역 체크포인트 억제자, 면역접합체, 방사성접합체, 종양용해성 바이러스 요법 또는 표적 약물 요법을 포함하는 하나 이상의 작용제 또는 요법을 포함할 수 있다.

[0590] 본 개시내용의 특정 실시형태에서, 치료학적으로 유효한 조합은 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태와 면역요법 작용제를 포함한다. 다양한 관련 실시형태에서, 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태는 면역요법 작용제의 활성을 향상시킨다.

[0591] 각각의 전술한 양태의 특정 실시형태뿐만 아니라 본 명세서의 다른 곳에 기재된 다른 양태 및 실시형태에서, 면역요법 작용제는 본 발명의 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태의 활성을 향상시킨다.

[0592] 각각의 전술한 양태의 특정 실시형태뿐만 아니라 본 명세서의 다른 곳에 기재된 다른 양태 및 실시형태에서, 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태 및 면역요법 작용제는 상승작용적으로 작용한다. 본 명세서에 기재된 다양한 실시형태에서, 예시적인 면역요법 작용제는 공자극성 분자의 작용제 또는 활성화제로부터 선택된 면역 세포 (예를 들어, T-세포, 수지상 세포, 자연 살해 세포 등) 조절제이며, 여기서 조절제는 단일클론 항체, 하나 이상의 면역 체크포인트 항원 결합 모이어티를 포함하는 이중특이적 항체, 삼중특이적 항체, 또는 당업계에 공지된 면역 세포-계합 다가 항체/융합 단백질/작제물이다. 일부 실시형태에서, 면역요법 작용제는 공자극성

분자를 조절하고, 면역 세포 또는 암 세포의 표면 상의 항원에 결합하는 항체일 수 있다. 각각의 이들 상이한 실시형태에서, 항체 조절제는 단일클론 항체, 다중클론 항체, 이중특이성 항체, 삼중특이성 또는 다중특이성 형식 항체, 융합 단백질 또는 이의 단편, 예를 들어, 디아바디, 단일-사슬 (sc)-디아바디 (scFv)2, 미니항체, 미니바디, Barnase-barstar, scFv-Fc, sc(Fab)2, 삼량체 항체 작제물, 트리아바디 항체 작제물, 트리머바디 항체 작제물, 트리바디 항체 작제물, 콜라바디 항체 작제물, (scFv-TNFa)3 또는 F(ab)3/DNL 항체 작제물일 수 있다.

[0593] 각각의 전술한 양태의 특정 실시형태뿐만 아니라 본 명세서의 다른 곳에 기재된 다른 양태 및 실시형태에서, 면역요법 작용제는 면역 반응을 조절하는 제제, 예를 들어 체크포인트 억제자 또는 체크포인트 작용제이다. 일부 실시형태에서, 면역요법 작용제는 항-종양 면역 반응을 향상시키는 작용제이다. 일부 실시형태에서, 면역요법 작용제는 세포-매개된 면역을 증가시키는 작용제이다. 일부 실시형태에서, 면역요법 작용제는 T-세포 활성을 증가시키는 작용제이다. 일부 실시형태에서, 면역요법 작용제는 세포용해성 T-세포 (CTL) 활성을 증가시키는 작용제이다.

[0594] 일부 실시형태에서, 본 치료 방법은 분자, 예를 들어 결합제, 예를 들어, 체크포인트 단백질을 조절 (활성화 또는 억제)하는 항체 또는 이의 기능적 단편과 조합하여 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태를 함께 투여하는 것을 포함할 수 있다. 체크포인트 억제자는, 예를 들어, 내인성 면역 체크포인트 억제자를 촉진; 면역 체크포인트의 발현과 관련된 전사 인자를 억제; 및/또는 일부 추가 외인성 요인과 함께 작용함에 의해 면역 체크포인트를 억제하고/하거나 면역 체크포인트의 억제제를 촉진하는 임의의 분자, 작용제, 치료 및/또는 방법일 수 있다. 예를 들어, 체크포인트 억제자는 면역 체크포인트 유전자의 발현에 관여하는 전사 인자를 억제하거나 종양-억제 유전자, 예를 들어, BACH2에 대한 전사 인자의 발현을 촉진하는 치료를 포함할 수 있다 (Luan 등, (2016). Transcription Factors and Checkpoint Inhibitor Expression with Age: Markers of Immunosenescence. Blood, 128(22), 5983). 더욱이, 체크포인트 억제자는 면역 체크포인트 유전자의 전사; 면역 체크포인트 mRNA의 변형 및/또는 처리; 면역 체크포인트 단백질의 번역; 및/또는 면역 또는 면역 체크포인트 경로에 관련된 분자, 예를 들어 PD-1 전사 인자 예컨대 HIF-1, STAT3, NF-κB 및 AP-1, 또는 일반적인 발암 경로의 활성화 예컨대 JAK/STAT, RAS/ERK 또는 PI3K/AKT/mTOR을 억제할 수 있다 (Zerdes 등, Genetic, transcriptional and post-translational regulation of the programmed death protein ligand 1 in cancer: biology and clinical correlations, Oncogene volume 37, pages 4639-4661 (2018), 이의 개시내용은 그 전체로 본 명세서에 참고로 포함됨).

[0595] 체크포인트 억제자는, 예를 들어, RNA-간섭 경로 공-억제 및/또는 전사-후 유전자 사일런싱 (PTGS) (예를 들어, microRNA, miRNA; 사일런싱-RNA, 작은-간섭-RNA 또는 짧은-간섭-RNA (siRNA)을 사용한, 전사 수준에서 면역 체크포인트를 조절하는 치료, 분자, 작용제 및/또는 방법을 포함할 수 있다. 체크포인트 분자의 전사 조절은 mir-16을 포함하는 것으로 나타났으며, 이는 체크포인트 mRNA CD80, CD274 (PD-L1) 및 CD40의 3'UTR을 표적화하는 것으로 나타났다 (Leibowitz 등, Post-transcriptional regulation of immune checkpoint genes by mir-16 in melanoma, Annals of Oncology (2017) 28; v428-v448). Mir-33a는 또한 폐 선암의 경우 PD-1의 발현을 조절하는 데 관여하는 것으로 나타났다 (Boldini 등, Role of microRNA-33a in regulating the expression of PD-1 in lung adenocarcinoma, Cancer Cell Int. 2017; 17: 105, 이의 개시내용은 그 전체로 본 명세서에 참고로 포함됨).

[0596] T-세포-특이적 압타머-siRNA 키메라는 면역 체크포인트 경로에서 분자를 억제하는 고도로 특이적인 방법으로 제안되었다 (Hossain 등, The aptamer-siRNA conjugates: reprogramming T cells for cancer therapy, Ther. Deliv. 2015 Jan; 6(1): 1-4, 이의 개시내용은 그 전체로 본 명세서에 참고로 포함됨).

[0597] 대안적으로, 면역 체크포인트 경로의 구성원은 연관된 경로, 예를 들어 대사에 영향을 미치는 치료를 사용하여 억제될 수 있다. 예를 들어, CAD 대식세포로부터 미토콘드리아에 해당 중간체 피루베이트를 과도하게 공급하면 뼈 형태형성 단백질 4/인산화된 SMAD1/5/IFN 조절 인자 1 (BMP4/p-SMAD1/5/IRF1) 스그널링 경로의 유도를 통해 PD-L1의 발현을 촉진하였다. 따라서, 대사 경로를 조절하는 치료를 실행하면 면역억제성 PD-1/PD-L1 체크포인트 경로의 후속적 조절을 초래할 수 있다 (Watanabe 등, Pyruvate controls the checkpoint inhibitor PD-L1 and suppresses T cell immunity, J Clin Invest. 2017 Jun 30; 127(7): 2725-2738).

[0598] 체크포인트 면역은 종양 세포 내에서 선택적으로 복제하고 종양-미세-환경에서 급성 면역 반응을 유도하는 종양용해 바이러스를 통해, 즉, 특정 작용제 (예를 들어, 항체, miRNA, siRNA, 등)를 암 세포로 운반하는 유전적 벡터로 작용하고 이의 종양분해 및 면역 체크포인트 억제와 상승작용을 하는 사이토카인 및 케모카인의 분비에 영향을 미침에 의해 조절될 수 있다 (Shi 등, Cancer Immunotherapy: A Focus on the Regulation of Immune

Checkpoints, Int J Mol Sci. 2018 May; 19(5): 1389). 현재, 체크포인트 억제자로 다음 바이러스: 폴리오바이러스, 홍역 바이러스, 아데노바이러스, 폭스바이러스, 단순 포진 바이러스 (HSV), 콕사키바이러스, 레오바이러스, 뉴캐슬병 바이러스 (NDV), T-VEC (GM-CSF (과립구-대식세포 콜로니 자극 인자)로 인코딩된 헤르페스 바이러스) 및 H101을 이용하는 임상 시험이 진행 중이다 (Shi 등, 상동).

[0599] 체크포인트 억제자는 체크포인트 면역의 번역 수준에서 작동할 수 있다. mRNA의 단백질로의 번역은 유전자 발현의 조절에서 핵심 이벤트를 나타내므로, 면역 체크포인트 번역의 억제는 면역 체크포인트 경로를 억제할 수 있는 방법이다.

[0600] 면역 체크포인트 경로의 억제는 면역 체크포인트 번역 과정의 임의의 단계에서 발생할 수 있다. 예를 들어, 약물, 분자, 작용제, 치료 및/또는 방법은 개시 과정을 억제할 수 있다 (이에 의해 40S 리보솜 서브유닛이 mRNA의 5' 말단에 동원되고 mRNA의 5'UTR이 그의 3' 말단을 향해 스캔한다. 억제는 개시자 메티오닐-트랜스퍼 RNA (tRNA) (Met-tRNAi)의 항코돈을 표적화하거나, 시작 코돈과 그의 염기-쌍을 이루거나, 면역-체크포인트-특이적 유전자의 번역에 아미노산의 신장 및 순차적 부가를 시작하도록 60S 서브유닛의 동원에 의해 발생할 수 있다. 대안적으로, 체크포인트 억제자는 삼원 복합체 (TC), 즉, 진핵 개시 인자 (eIF)2 (또는 그의 α, β 및 γ 서브유닛 중 하나 이상); GTP 및 Met-tRNAi의 형성을 방지함에 의해 번역 수준에서 체크포인트를 억제할 수 있다.

[0601] 체크포인트 억제는 단백질 키나아제 R (PKR), PERK, GCN2 또는 HRI를 통한 그 인산화를 배제하거나 TC가 40S 리보솜 및/또는 기타 개시 인자와 결합하는 것을 배제하고, 따라서 사전개시 복합체 (PIC) 형성을 예방; eIF4F 복합체 및/또는 그의 캡-결합 단백질 eIF4E, 스캐폴딩 단백질 eIF4G 또는 eIF4A 헬리카제를 억제함에 의해 eIF2α의 불안정화를 통해 발생할 수 있다. 암의 번역 제어를 논의하는 방법은 Truitt 등, New frontiers in translational control of the cancer genome, Nat Rev Cancer. 2016 Apr 26; 16(5): 288-304에서 논의되고, 이의 개시내용은 그 전체로 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0602] 체크포인트 억제자는 또한, 예를 들어, 면역 체크포인트 수용체를 억제함에 의해 세포 및/또는 단백질 수준에서 면역 체크포인트를 조절하는 치료, 분자, 작용제 및/또는 방법을 포함할 수 있다. 체크포인트의 억제는 항체, 항체 단편, 항원-결합 단편, 소분자 및/또는 기타 약물, 작용제, 치료 및/또는 방법의 사용을 통해 발생할 수 있다.

[0603] 면역 체크포인트는 말초 조직 손상을 최소화하기 위해 자기-내성을 유지하고 면역 체계 반응의 정도를 조절하는 것을 담당하는 면역 체계에서 억제성 경로를 지칭한다. 그러나, 종양 세포는 또한 면역 체계 체크포인트를 활성화하여 종양 조직에 대한 면역 반응의 효과를 감소시킬 수 있다 (면역 반응을 '차단한다'). 대부분의 항-암 작용제에 대비하여, 체크포인트 억제자는 종양 세포를 직접적으로 표적화하는 것이 아니라 면역 체계의 내인성 항종양 활성을 향상시키기 위해 림프구 수용체 또는 이의 리간드를 표적으로 한다. (Pardoll, 2012, Nature Reviews Cancer 12:252-264).

[0604] 일부 실시형태에서, 면역요법 작용제는 PD-1 활성의 조절자, PD-L1 활성의 조절자, PD-L2 활성의 조절자, CTLA-4 활성의 조절자, CD28 활성의 조절자, CD80 활성의 조절자, CD86 활성의 조절자, 4-1BB 활성의 조절자, OX40 활성의 조절자, KIR 활성의 조절자, Tim-3 활성의 조절자, LAG3 활성의 조절자, CD27 활성의 조절자, CD40 활성의 조절자, GITR 활성의 조절자, TIGIT 활성의 조절자, CD20 활성의 조절자, CD96 활성의 조절자, IDO1 활성의 조절자, 사이토카인, 케모카인, 인터페론, 인터루킨, 림포카인, 종양 괴사 인자 (TNF) 계열의 구성원, 또는 면역자극성 올리고뉴클레오티드이다. 일부 실시형태에서, 면역 체크포인트 조절제는, 즉 억제제 또는 길항제이거나, 또는 활성화제 또는 작용제, 예를 들어 CD28 조절자, 4-1BB 조절자, OX40 조절자, CD27 조절자, CD80 조절자, CD86 조절자, CD40 조절자, 또는 GITR 조절자, Lag-3 조절자, 41BB 조절자, LIGHT 조절자, CD40 조절자, GITR 조절자, TGF-베타 조절자, TIM-3 조절자, SIRP-알파 조절자, TIGIT 조절자, VSIG8 조절자, BTLA 조절자, SIGLEC7 조절자, SIGLEC9 조절자, ICOS 조절자, B7H3 조절자, B7H4 조절자, FAS 조절자, 및/또는 BTNL2 조절자이다. 일부 실시형태에서, 면역요법 작용제는 상기 기재된 바와 같은 면역 체크포인트 조절자 (예를 들어, 단일클론 항체, 하나 이상의 면역 체크포인트 항원 결합 모이어티를 포함하는 이중특이적 항체, 삼중특이적 항체, 또는 당업계에 공지된 면역 세포-계합 다가 항체/융합 단백질/작제물의 형태일 수 있는 면역 체크포인트 조절자 항체)이다.

[0605] 일부 실시형태에서, 면역요법 작용제는 PD-1의 활성을 억제하는 작용제이다. 일부 실시형태에서, 면역요법 작용제는 PD-L1 및/또는 PD-L2의 활성을 억제하는 작용제이다. 일부 실시형태에서, 면역요법 작용제는 CTLA-4의 활성을 억제하는 작용제이다. 일부 실시형태에서, 면역요법 작용제는 CD80 및/또는 CD86의 활성을 억제하는 작용제이다. 일부 실시형태에서, 면역요법 작용제는 TIGIT의 활성을 억제하는 작용제이다. 일부 실시형태에서, 면역

요법 작용제는 KIR의 활성을 억제하는 작용제이다. 일부 실시형태에서, 면역요법 작용제는 면역 체크포인트 수용체를 활성화하는 활성을 향상시키거나 자극하는 작용제이다.

[0606] PD-1 (프로그램된 사멸 1, CD279, PDCD1로도 알려짐)은 면역 체계에서 자극 신호와 억제 신호 사이의 균형을 조절하고 말초 내성을 유지하는 데 중요한 역할을하는 세포 표면 수용체이다 (Ishida, Y 등. 1992 EMBO J. 11 3887; Kier, Mary E 등. 2008 Annu Rev Immunol 26 677-704; Okazaki, Taku 등. 2007 International Immunology 19 813-824). PD-1은 CD28과 상동성을 갖는 면역글로불린 수퍼-패밀리의 억제성 구성원이다. PD-1의 구조는 하나의 면역글로불린 가변형 세포외 도메인과 면역수용체 티로신-기반 억제성 모티프 (ITIM) 및 면역수용체 티로신-기반 스위치 모티프 (ITSM)를 함유하는 세포질 도메인으로 구성된, 단량체 유형 1 막횡단 단백질이다. PD-1의 발현은 T 세포, B 세포, 자연 살해 (NK) 세포 및 단핵구 상에서, 예를 들어 T 세포 수용체 (TCR) 또는 B 세포 수용체 (BCR) 시그널링을 통한 림프구 활성화에 의한 유도성이다 (Kier, Mary E 등. 2008 Annu Rev Immunol 26 677-704; Agata, Y 등 1996 Int Immunol 8 765-72). PD-1은 리간드 CD80, CD86, PD-L1 (B7-H1, CD274) 및 PD-L2 (B7-DC, CD273)에 대한 수용체이며, 이는 B7 계열의 세포 표면 발현 구성원이다 (Freeman, Gordon 등. 2000 J Exp Med 192 1027; Latchman, Y 등. 2001 Nat Immunol 2: 261). 리간드 계합시, PD-1은 SHP-1 및 SHP-2와 같은 포스파타제를 그 세포내 티로신 모티프에 동원하여 후속적으로 TCR 또는 BCR 시그널링에 의해 활성화된 효과기 분자를 탈인산화한다 (Chemnitz, J 등. 2004 J Immunol 173: 945-954; Riley, James L 2009 Immunological Reviews 229: 114-125) 이 방식으로 PD-1은 TCR 또는 BCR과 동시적으로 계합될 때에만 억제성 신호를 T 및 B 세포로 변환한다.

[0607] PD-1은 세포-내인성 및 세포-외인성 기능 메커니즘 모두를 통해 효과기 T 세포 반응을 하향-조절하는 것으로 입증되었다. PD-1을 통한 억제성 스그널링은 T 세포에서 비반응성의 상태를 유도하여 세포가 클론적으로 확장할 수 없거나 최적 수준의 효과기 사이토카인을 생성할 수 없게 한다. PD-1은 또한 공-자극으로부터 생존 신호를 억제하는 그 능력을 통해 T 세포에서 세포자멸사를 유도할 수 있으며, 이는 Bcl-XL과 같은 주요 항-세포자멸사 분자의 감소된 발현을 초래한다 (Kier, Mary E 등. 2008 Annu Rev Immunol 26:677-704). 이들 직접적인 효과에 부가하여, 최근 간행물은 PD-1이 조절성 T 세포 (TREG)의 유도 및 유지를 촉진함에 의해 효과기 세포의 억제에 관여하는 것으로 암시했다. 예를 들어, 수지상 세포 상에 발현된 PD-L1은 TGF-β와 상승적으로 작용하여 강화된 억제자 기능을 갖는 CD4+ FoxP3+TREG의 유도를 촉진하는 것으로 나타났다 (Francisco, Loise M 등. 2009 J Exp Med 206: 3015-3029).

[0608] TIM-3 (T-세포 면역글로불린 및 뮤신-도메인 함유-3, TIM-3, A형 간염 바이러스 세포 수용체 2, HAVCR2, HAVcr-2, KIM-3, TIMD-3, TIMD3, Tim-3, 및 CD366으로도 알려짐)은 면역 반응에 관여하는 ~33.4-kDa 단일-패스 유형 I 막 단백질이다 (Sanchez-Fueyo 등, Tim-3 inhibits T helper type 1-mediated auto- and alloimmune responses and promotes immunological tolerance, Nat. Immunol. 4: 1093-1101(2003)).

[0609] TIM-3은 Th1-세포 및 포식 세포 (예를 들어, 대식세포 및 수지상 세포) 상에 선택적으로 발현된다. 인간 TIM-3의 발현을 감소시키기 위한 siRNA 또는 차단 항체의 사용은 CD4 양성 T-세포로부터 인터페론 γ (IFN-γ)의 분비를 증가시켰으며, 이는 인간 T 세포에서 TIM-3의 억제성 역할을 암시한다. 자가면역 질환 환자로부터 임상 샘플 분석은 CD4 양성 세포에서 TIM-3의 무 발현을 나타냈다. 특히, 정상의 건강한 사람으로부터 유래된 클론에서의 것보다 다발성 경화증 환자의 뇌척수액으로부터 유래된 T 세포 클론에서 TIM-3의 발현 수준은 낮고 IFN-γ의 분비는 높다 (Koguchi K 등, J Exp Med. 203: 1413-8. (2006)).

[0610] TIM-3은 다양한 세포 유형에서 편재적으로 발현되는 분자인, 갈렉틴 계열의 구성원이고 β-갈락토시드에 결합하는 리간드 갈렉틴-9; 포스파티딜 세린 (PtdSer) (DeKryff 등, T cell/transmembrane, Ig, and mucin-3 allelic variants differentially recognize phosphatidylserine and mediate phagocytosis of apoptotic cells, J Immunol. 2010 Feb 15; 184(4): 1918-30); 고 이동성 그룹 단백질 1 (HMGB1, HMG1, HMG3, SBP-1, HMG-1 및 고 이동성 그룹 박스 1로도 알려짐) Chiba 등, Tumor-infiltrating DCs suppress nucleic acid-mediated innate immune responses through interactions between the receptor TIM-3 and the alarmin HMGB1, Nat Immunol. 2012 Sep; 13(9): 832-42); 및 암배 항원 관련 세포 접합 분자 1 (CEACAM1, BGP, BGP1, BGPI, 암배 항원 관련 세포 접합 분자 1로도 알려짐) (Huang 등, CEACAM1 regulates TIM-3-mediated tolerance and exhaustion, Nature. 2015 Jan 15; 517(7534): 386-90)에 대한 수용체이다.

[0611] BTLA (B- 및 T-림프구 감쇠제, BTLA1, CD272, 및 연관된 B 및 T 림프구로도 알려짐)는 면역 반응 동안 림프구 억제에 관여하는 ~27.3-kDa 단일-패스 유형 I 막 단백질이다. BTLA는 B 세포와 T 세포 둘 모두에서 구성적으로 발현된다. BTLA는 종양-괴사 인자 수용체 (TNFR) 패밀리의 구성원인, HVEM (헤르페스 바이러스-진입 매개체)과

상호작용한다 (Gonzalez 등, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2005, 102: 1116-21). 면역글로불린 수퍼패밀리의 CD28 패밀리에 속하는 BTLA와 공자극성 종양-괴사 인자 (TNF) 수용체 (TNFR)인 HVEM의 상호작용은 이들 두 수용체의 패밀리 간의 교차 대화를 정의한다는 점에서 독특한다. BTLA는 막 근위 면역수용체 티로신-기반 억제성 모티프 (ITIM) 및 막 원위 면역수용체 티로신-기반 스위치 모티프 (ITSM)를 함유한다. ITIM 또는 ITSM의 분열은 SHP1 또는 SHP2를 동원하는 BTLA의 능력을 폐지하여, BTLA가 PD-1과 구별되는 방식으로 SHP1 및 SHP2를 동원하고 T 세포 활성화를 차단하는 데 양 티로신 모티프가 요구됨을 시사한다. BTLA 세포질 꼬리는 또한 Grb-2 동원 부위 (YXN)에 서열에서 유사한 세포질 도메인 내에 제3 보존된 티로신-함유 모티프를 함유한다. 또한, 이 BTLA N-말단 티로신 모티프를 함유하는 인산화된 펩티드는 시험관내 GRB2 및 PI3K의 p85 서브유닛과 상호작용할 수 있지만, 이 상호작용의 기능적 효과는 생체내에서 탐구되지 않은 채로 남아 있다 (Gavrieli 등, Bioochem. Biophysi Res Commun, 2003, 312, 1236-43). BTLA는 리간드 PTPN6/SHP-1; PTPN11/SHP-2; TNFRSF14/HVEM; 및 B7H4에 대한 수용체이다.

[0612] VISTA (V-도메인 Ig T 세포 활성화 억제자 VSIR, B7-H5, B7H5, GI24, PP2135, SISP1, DD1알파, VISTA, C10orf54, 염색체 10 오픈 리딩 프레임 54, PD-1H 및 V-세트 면역조절 수용체로도 알려짐)는 T-세포 억제성 반응, BMP4 시그널링 억제를 통한 배아 줄기 세포 분화 및 MMP14-매개된 MMP2 활성화에 관여하는 ~33.9-kDa 단일-통과 유형 I 막 단백질이다 (Yoon 등, Control of signaling-mediated clearance of apoptotic cells by the tumor suppressor p53, Science. 2015 Jul 31; 349(6247): 1261669). VISTA는 리간드 VSIG-3과 상호작용한다 (Wang 등, VSIG-3 as a ligand of VISTA inhibits human T-cell function, Immunology. 2019 Jan; 156(1): 74-85)

[0613] LAG-3 (림프구-활성화 유전자 3, LAG3, CD223 및 림프구 활성화 3으로도 알려짐)는 HLA 클래스-II 항원에도 결합하는 림프구 활성화에 관여하는 ~57.4-kDa 단일-패스 유형 I 막 단백질이다. LAG-3은 면역글로불린 초유전자 패밀리의 구성원이고 활성화된 T 세포 (Huard 등, 1994, Immunogenetics 39: 213), NK 세포 (Triebel 등, 1990, J. Exp. Med. 171: 1393-1405), 조절성 T 세포 (Huang 등, 2004, Immunity 21: 503-513; Camisaschi 등, 2010, J Immunol. 184: 6545-6551; Gagliani 등, 2013, Nat Med 19: 739-746) 및 형질세포성 수지상 세포 (DC) (Workman 등, 2009, J Immunol 182: 1885-1891) 상에서 발현된다. LAG-3은 염색체 12 상에 위치한 유전자에 의해 인코딩된 막 단백질이고, CD4와 구조적으로 그리고 유전적으로 관련이 있다. CD4와 유사하게, LAG-3은 세포 표면 상에서 MHC 클래스 II 분자와 상호작용할 수 있다 (Baixeras 등, 1992, J. Exp. Med. 176: 327-337; Huard 등, 1996, Eur. J. Immunol 26: 1180-1186). MHC 클래스 II에 대한 LAG-3의 직접적 결합은 CD4+ T 림프구의 항원-의존적 자극을 하향-조절하는 데 역할을 수행하는 것이 제안되었고 (Huard 등, 1994, Eur. J. Immunol. 24: 3216-3221) LAG-3 차단은 또한 종양 또는 자가-항원 (Gross 등, 2007, J Clin Invest. 117: 3383-3392) 및 바이러스 모델 (Blackburn 등, 2009, Nat. Immunol. 10: 29-37) 둘 모두에서 CD8+ 림프구를 재활성화하는 것으로 나타났다. 더욱이, LAG-3의 세포질-내 영역은 CD3/TCR 활성화 경로의 하향조절에 관여하는 신호 전달 분자인 LAP (LAG-3-연관 단백질)와 상호작용할 수 있다 (Iouzalen 등, 2001, Eur J. Immunol.31: 2885-2891). 더욱이, CD4+CD25+ 조절성 T 세포 (Treg)는 활성화시 LAG-3을 발현하는 것으로 나타났으며, 이는 Treg 세포의 억제자 활성에 기여한다 (Huang, C. 등, 2004, Immunity 21: 503-513). LAG-3은 또한 T 세포-의존적 및 독립적 메커니즘 둘 모두에서 Treg 세포에 의한 T 세포 항상성을 부정적으로 조절할 수 있다 (Workman, C. J. 및 Vignali, D. A., 2005, J. Immunol. 174: 688-695).

[0614] LAG-3은 MHC 클래스 II 분자와 상호작용하는 것으로 나타났다 (Huard 등, CD4/major histocompatibility complex class II interaction analyzed with CD4- and lymphocyte activation gene-3 (LAG-3)-Ig fusion proteins, Eur J Immunol. 1995 Sep; 25(9): 2718-21).

[0615] 추가로, 여러 키나아제가 체크포인트 억제자인 것으로 알려져 있다. 예를 들면, CHEK-1, CHEK-2 및 A2aR.

[0616] CHEK-1 (CHK 1 키나아제, CHK1 및 체크포인트 키나아제1로도 알려짐)은 체크포인트-매개된 세포 주기 정지, 및 DNA 손상 및/또는 복제되지 않은 DNA에 반응하여 DNA 복구의 활성화와 관련된 ~54.4-kDa 세린/트레오닌-단백질 키나아제이다.

[0617] CHEK-2 (CHK2 키나아제, CDS1, CHK2, HuCds1, LFS2, PP1425, RAD53, hCds1 및 체크포인트 키나아제2로도 알려짐)는 체크포인트-매개된 세포 주기 정지, DNA-복구 활성화 및 이중-가닥 파손-매개된 세포자멸사에 관여된 ~60.9-kDa. 세린/트레오닌-단백질 키나아제이다.

[0618] A2aR (아데노신 A2A 수용체, ADORA2A, 아데노신 A2a 수용체, A2aR, ADORA2 및 RDC8로도 알려짐)은 아데노신 및 기타 리간드에 대한 ~44.7-kDa 다중-통과 막 수용체이다.

[0619] 일부 실시형태에서, 예시적인 면역요법 작용제는 당업계에 공지된 다른 것들 중에서 PD-1, PD-L1, PD-L2, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5), CTLA-4, TIM-3, LAG-3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, TGF 베타, OX40, 41BB, LIGHT, CD40, GITR, TGF-베타, TIM-3, SIRP-알파, VSIG8, BTLA, SIGLEC7, SIGLEC9, ICOS, B7H3, B7H4, FAS 및/또는 BTNL2를 표적화하는 하나 이상의 항체 조절자를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 면역요법 작용제는 자연 살해 (NK) 세포 활성을 증가시키는 작용제이다. 일부 실시형태에서, 면역요법 작용제는 면역 반응의 억제를 억제하는 작용제이다. 일부 실시형태에서, 면역요법 작용제는 억제자 세포 또는 억제자 세포 활성을 억제하는 작용제이다. 일부 실시형태에서, 면역요법 작용제는 Treg 활성을 억제하는 작용제 또는 요법이다. 일부 실시형태에서, 면역요법 작용제는 억제성 면역 체크포인트 수용체의 활성을 억제하는 작용제이다.

[0620] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 조합은 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태 및 면역요법 작용제를 포함하며, 여기서 면역요법 작용제는 공자극성 분자의 작용제 또는 활성화제로부터 선택된 T 세포 조절자를 포함한다. 일 실시형태에서, 공자극성 분자의 작용제는 GITR, OX40, SLAM (예를 들어, SLAMF7), HVEM, LIGHT, CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), CD30, CD40, BAFFR, CD7, NKG2C, NKp80, CD160, B7-H3, 또는 CD83 리간드의 작용제 (예를 들어, 작용적 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 또는 가용성 융합)로부터 선택된다. 다른 실시형태에서, 효과기 세포 조합은 이중특이적 T 세포 계합자 (예를 들어, CD3 및 종양 항원에 결합하는 이중특이적 항체 분자 (예를 들어, 다른 것들 중에서도 EGFR, PSCA, PSMA, EpCAM, HER2)를 포함한다.

[0621] 일부 실시형태에서, 면역요법 작용제는 PD-1 활성의 조절자, PD-L1 활성의 조절자, PD-L2 활성의 조절자, CTLA-4 활성의 조절자, CD28 활성의 조절자, CD80 활성의 조절자, CD86 활성의 조절자, 4-1BB 활성의 조절자, OX40 활성의 조절자, KIR 활성의 조절자, Tim-3 활성의 조절자, LAG3 활성의 조절자, CD27 활성의 조절자, CD40 활성의 조절자, GITR 활성의 조절자, TIGIT 활성의 조절자, CD20 활성의 조절자, CD96 활성의 조절자, IDO1 활성의 조절자, SIRP-알파 활성의 조절자, TIGIT 활성의 조절자, VSIG8 활성의 조절자, BTLA 활성의 조절자, SIGLEC7 활성의 조절자, SIGLEC9 활성의 조절자, ICOS 활성의 조절자, B7H3 활성의 조절자, B7H4 활성의 조절자, FAS 활성의 조절자, BTNL2 활성의 조절자, 사이토카인, 케모카인, 인터페론, 인터루킨, 림포카인, 종양 괴사 인자 (TNF) 계열의 구성원 또는 면역자극성 올리고뉴클레오티드이다.

[0622] 일부 실시형태에서, 면역요법 작용제는 면역 체크포인트 조절자 (예를 들어, 면역 체크포인트 억제자 예를 들어 PD-1 활성의 억제자, PD-L1 활성의 조절자, PD-L2 활성의 조절자, CTLA-4의 조절자, 또는 CD40 작용제 (예를 들어, 항-CD40 항체 분자), (xi) OX40 작용제 (예를 들어, 항-OX40 항체 분자), 또는 (xii) CD27 작용제 (예를 들어, 항-CD27 항체 분자)이다. 일 실시형태에서, 면역요법 작용제는 PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5), VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 및/또는 TGF 베타, 갈렉틴 9, CD69, 갈렉틴-1, CD113, GPR56, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1 및 TIM-4의 억제자이다. 일 실시형태에서, 면역 체크포인트 분자의 억제자는 PD-1, PD-L1, LAG-3, TIM-3, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5), CTLA-4 또는 이의 임의의 조합을 억제한다.

[0623] 일 실시형태에서, 면역요법 작용제는 B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 및 CD28H와 같은 T 세포 활성화를 자극하는 단백질의 작용제이다.

[0624] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 조합에 (예를 들어, 본 발명의 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태와의 조합에) 사용된 면역요법 작용제는 공자극성 분자의 활성화제 또는 작용제이다. 일 실시형태에서, 공자극성 분자의 작용제는 CD2, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD30, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 또는 CD83 리간드의 작용제 (예를 들어, 작용적 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 또는 가용성 융합)로부터 선택된다.

[0625] 억제성 분자의 억제는 DNA, RNA 또는 단백질 수준에서 수행될 수 있다. 실시형태에서, 억제성 핵산 (예를 들어, dsRNA, siRNA 또는 shRNA)을 사용하여 억제성 분자의 발현을 억제할 수 있다. 다른 실시형태에서, 억제성 신호의 억제자는 폴리펩티드, 예를 들어 가용성 리간드 (예를 들어, PD-1-Ig 또는 CTLA-4 Ig), 또는 항체 또는 이의 항원-결합 단편, 예를 들어 단일클론 항체, 하나 이상의 면역 체크포인트 항원 결합 모이어티를 포함하는 이중특이적 항체, 삼중특이적 항체, 또는 억제성 분자에 결합하는 당업계에 공지된 면역 세포-계합 다가 항체/융합 단백질/작제물; 예를 들어, PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5), VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 및/또는 TGF 베타, 갈렉틴 9, CD69, 갈렉틴-1, CD113, GPR56, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1, TIM-4 또는 이의 조합에 결합하는 항체 또는 이의 단편 (본 명세서에

서 "항체 분자"로도 지칭됨)이다.

[0626] 일부 실시형태에서, 조합이 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태 및 면역요법 작용제를 포함하는 경우, 여기서 면역요법 작용제는 단일클론 항체 또는 이중특이적 항체이다. 예를 들어, 단일클론 또는 이중특이적 항체는 c-Met 경로의 구성원 및/또는 면역 체크포인트 조절자에 특이적으로 결합할 수 있다 (예를 들어, PD-1, PD-L1, PD-L2, 또는 CTLA-4, LAG-3, OX40, 41BB, LIGHT, CD40, GITR, TGF-베타, TIM-3, SIRP-알파, TIGIT, VSIG8, BTLA, SIGLEC7, SIGLEC9, ICOS, B7H3, B7H4, FAS, BTNL2 또는 CD27에 결합하는 항체와 같은, 이중특이적 항체는 간세포 성장 인자 수용체 (HGFR) 및 본 명세서에 기재된 면역 체크포인트 조절자 둘 모두에 결합한다). 특정 실시형태에서, 이중특이적 항체는 인간 HGFR 단백질 및 PD-1, PD-L1 및 CTLA-4 중 하나에 특이적으로 결합한다.

[0627] 본 명세서에 기재된 방법의 일부 실시형태에서, 면역요법 작용제는 PD-1 길항제, PD-L1 길항제, PD-L2 길항제, CTLA-4 길항제, CD80 길항제, CD86 길항제, KIR 길항제, Tim-3 길항제, LAG3 길항제, TIGIT 길항제, CD20 길항제, CD96 길항제 또는 IDO1 길항제이다.

[0628] 일부 실시형태에서, PD-1 길항제는 PD-1에 특이적으로 결합하는 항체이다. 일부 실시형태에서, PD-1에 결합하는 항체는 펨브롤리주맙 (KEYTRUDA®, MK-3475; Merck), 피딜리주맙 (CT-011; Curetech Ltd.), 니볼루맙 (OPDIVO®, BMS-936558, MDX-1106; Bristol Myer Squibb), MEDI0680 (AMP-514; AstraZenenca/MedImmune), REGN2810 (Regeneron Pharmaceuticals), BGB-A317 (BeiGene Ltd.), PDR-001 (Novartis) 또는 STI-A1110 (Sorrento Therapeutics)이다. 일부 실시형태에서, PD-1에 결합하는 항체는 PCT 공개 WO 2014/179664에 기재되어 있으며, 예를 들어 APE2058, APE1922, APE1923, APE1924, APE 1950 또는 APE1963 (Anaptysbio)으로 동정된 항체, 또는 임의의 이들 항체의 CDR 영역을 함유하는 항체이다. 다른 실시형태에서, PD-1 길항제는 PD-L1 또는 PD-L2의 세포외 도메인, 예를 들어 AMP-224 (AstraZeneca/MedImmune)를 포함하는 융합 단백질이다. 다른 실시형태에서, PD-1 길항제는 펩티드 억제자, 예를 들어 AUNP-12 (Aurigene)이다.

[0629] 일부 실시형태에서, PD-L1 길항제는 PD-L1에 특이적으로 결합하는 항체이다. 일부 실시형태에서, PD-L1에 결합하는 항체는 아테졸리주맙 (RG7446, MPDL3280A; Genentech), MEDI4736 (AstraZeneca/MedImmune), BMS-936559 (MDX-1105; Bristol Myers Squibb), 아벨루맙 (MSB0010718C; Merck KGaA), KD033 (Kadmon), KD033의 항체 부분 또는 STI-A1014 (Sorrento Therapeutics)이다. 일부 실시형태에서, PD-L1에 결합하는 항체는 PCT 공개 WO 2014/055897에 기재되어 있으며, 예를 들어 Ab-14, Ab-16, Ab-30, Ab-31, Ab-42, Ab-50, Ab-52, 또는 Ab-55, 또는 임의의 이들 항체의 CDR 영역을 함유하는 항체이며, 이의 개시내용은 그 전체로 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0630] 일부 실시형태에서, CTLA-4 길항제는 CTLA-4에 특이적으로 결합하는 항체이다. 일부 실시형태에서, CTLA-4에 결합하는 항체는 이필리무맙 (YERVOY®; Bristol Myer Squibb) 또는 트레멜리무맙 (CP-675, 206; Pfizer)이다. 일부 실시형태에서, CTLA-4 길항제 CTLA-4 융합 단백질 또는 가용성 CTLA-4 수용체, 예를 들어 KARR-102 (Kahr Medical Ltd.).

[0631] 일부 실시형태에서, LAG3 길항제는 LAG3에 특이적으로 결합하는 항체이다. 일부 실시형태에서, LAG3에 결합하는 항체는 IMP701 (Prima BioMed), IMP731 (Prima BioMed/GlaxoSmithKline), BMS-986016 (Bristol Myer Squibb), LAG525 (Novartis), 및 GSK2831781 (GlaxoSmithKline)이다. 일부 실시형태에서, LAG3 길항제는 가용성 LAG3 수용체, 예를 들어 IMP321 (Prima BioMed)을 포함한다.

[0632] 일부 실시형태에서, KIR 길항제는 KIR에 특이적으로 결합하는 항체이다. 일부 실시형태에서, KIR에 결합하는 항체는 리릴루맙 (Bristol Myer Squibb/Innate Pharma)이다.

[0633] 일부 실시형태에서, 면역요법 작용제는 사이토카인, 예를 들어 케모카인, 인터페론, 인터루킨, 림포카인, 또는 종양 괴사 인자 계열의 구성원이다. 일부 실시형태에서, 사이토카인은 IL-2, IL15 또는 인터페론-감마이다.

[0634] 임의의 상기 양태 또는 본 명세서의 다른 곳에 기재된 것들의 일부 실시형태에서, 암은 폐암 (예를 들어, 비-소세포 폐암 (NSCLC)), 신장암 (예를 들어, 신장 요로상피 암종), 방광암 (예를 들어, 방광 요로상피 (전이 세포) 암종), 유방암, 대장암 (예를 들어, 결장 선암), 난소암, 췌장암, 위암, 식도암, 중피종, 흑색종 (예를 들어, 피부 흑색종), 두경부암 (예를 들어, 두경부 편평 세포 암종 (HNSCC)), 갑상선암, 육종 (예를 들어, 연조직 육종, 섬유육종, 점액육종, 지방육종, 골형성 육종, 골육종, 연골육종, 혈관육종, 내피육종, 림프관육종, 림프관내피육종, 평활근육종, 또는 횡문근육종), 전립선암, 교아종, 자궁경부암, 흉선 암종, 백혈병 (예를 들어, 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 골수성 백혈병 (CML), 만성 호산구성 백혈병 또는 만

성 림프구성 백혈병 (CLL)), 림프종 (예를 들어, 호지킨 림프종 또는 비-호지킨 림프종 (NHL)), 골수종 (예를 들어, 다발성 골수종 (MM)), 균상 식육종, 머켈 세포암, 혈액 악성종양, 혈액 조직의 암, B 세포암, 기관지암, 위암, 뇌 또는 중추 신경계 암, 말초 신경계 암, 자궁 또는 자궁내막 암, 구강 또는 인두의 암, 간암, 고환암, 담도암, 소장암 또는 충수암, 침샘암, 부신암, 부신 피질 암종, 선암종, 염증성 근섬유아세포 종양, 위장 기질 종양 (GIST), 결장암, 골수이형성 증후군 (MDS), 골수증식성 장애 (MPD), 진성 적혈구 증가, 척색종, 활액종, 유잉 종양, 편평 세포 암종, 기저 세포 암종, 선암종, 땀샘 암종, 피지선 암종, 유두 암종, 유두 선암, 수질 암종, 기관지 암종, 신장세포 암종, 간종양, 담관 암종, 융모암종, 고환의 악성 종양, 배아 암종, 윌름스 종양, 방광 암종, 상피 암종, 신경교종, 역형성 성상세포종, 성상세포종, 수모세포종, 두개인두종, 상피종, 송과선종, 혈관모세포종, 청각 신경종, 희소돌기교종, 수막종, 신경모세포종, 망막모세포종, 난포 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종, 외투 세포 림프종, 간세포 암종, 갑상선암, 소세포암, 본태성 혈소판증가증, 무신생 골수화생, 과호산구 증후군, 전신 비만세포증, 익숙한 과다호산구증가증, 신경내분비암, 또는 카르시노이드 종양으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0635] 임의의 상기 양태 또는 본 명세서의 다른 곳에 기재된 것들의 일부 실시형태에서, 대상체의 암 또는 종양은 면역 체크포인트 억제 (예를 들어, 본 명세서에 기재된 임의의 면역 체크포인트 억제자, 예컨대 PD-1 길항제 또는 PD-L1 길항제)에 반응하지 않거나 또는 대상체의 암 또는 종양은 면역 체크포인트 억제 (예를 들어, 본 명세서에 기재된 임의의 면역 체크포인트 억제자, 예컨대 PD-1 길항제 또는 PD-L1 길항제)에 대한 초기 반응에 이어서 진행되었다.

[0636] 다양한 실시형태에서, 면역요법 작용제는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함할 수 있다. 이 정의 내에서, 면역 체크포인트 억제자는 당업계에 공지된 이중특이적 항체 및 면역 세포-계합 다가 항체/융합 단백질/작제물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 이중특이적 항체를 포함하는 면역요법 작용제는 2가이고 면역 체크포인트 분자의 동일한 에피토프, 동일한 면역 체크포인트 분자의 2개의 상이한 에피토프 또는 2개의 상이한 면역 체크포인트의 상이한 에피토프에 결합하는 이중특이적 항체를 포함할 수 있다.

[0637] 당업자는 CTLA4, PD1, PD-L1 TIM-3, LAG-3, 다양한 B-7 리간드, B7H3, B7H4, CHK 1 및 CHK2 키나아제, BTLA, A2aR, OX40, 41BB, LIGHT, CD40, GITR, TGF-베타, SIRP-알파, TIGIT, VSIG8, SIGLEC7, SIGLEC9, ICOS, FAS, BTNL2 및 본 명세서에 기재된 조합에 사용하기 위한 기타 중 하나 이상을 표적화하기 위해 해당 분야에 알려진 여러 이중특이적 항체 형식을 구현할 수 있다.

[0638] 다양한 실시형태에서, 면역요법 작용제는 면역 세포-계합 다가 항체/융합 단백질/작제물을 포함할 수 있다.

[0639] 본 개시내용의 실시형태에서, 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태와 조합하여 체크포인트 억제자는 원발성 종양 또는 암의 다른 부위로의 전이, 또는 원발성 종양 또는 암으로부터 먼 다른 부위에서 전이성 종양 또는 암의 형성 또는 확립을 감소 또는 억제하기 위해 사용되고 이에 의해 종양 또는 암 재발 또는 종양 또는 암 진행을 억제하거나 감소시킨다.

[0640] 본 개시내용의 추가 실시형태에서, 암 치료용 조합 요법이 본 명세서에 제공되며, 이는 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태 및 강화된 치료적 이점과 보다 관리 가능한 독성으로 강력하고 지속적인 면역 반응을 유도할 가능성이 있는 체크포인트 억제자를 포함한다.

[0641] 본 개시내용의 추가 실시형태에서, 암 치료용 조합 요법이 본 명세서에 제공되며, 이는 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태 및 면역 체크포인트 억제자를 포함한다. 개시내용의 실시형태에서, 체크포인트 억제자와 상승작용적으로 작용하는 본 발명의 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태를 이용함에 의해 암을 치료하고/하거나 전이의 확립을 예방하는 방법이 본 명세서에 제공된다.

[0642] 추가 실시형태에서, 개시내용은 다음 중 하나 이상을 위한 방법을 제공한다: 1) 잠재적으로 또는 전이를 전개하는 종양 또는 암 세포의 성장, 증식, 이동 또는 침습성을 감소 또는 억제하는 것, 2) 원발성 종양 또는 암으로부터 원발성 종양 또는 암과 먼 하나 이상의 다른 부위, 위치 또는 영역으로 발생하는 전이의 형성 또는 확립을 감소 또는 억제하는 것; 3) 전이가 형성되거나 확립된 후 원발성 종양 또는 암과 먼 하나 이상의 다른 부위, 위치 또는 영역에서 전이의 성장 또는 증식을 감소 또는 억제하는 것, 4) 전이가 형성되거나 확립된 후 추가 전이의 형성 또는 확립을 감소 또는 억제하는 것, 5) 전체 생존기간 연장, 6) 무 진행 생존기간 연장, 또는 7) 질환 안정화. 방법은 본 명세서에 기재된 체크포인트 억제자와 조합하여 본 발명의 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태를 이를 필요로하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0643] 본 개시내용의 일 실시형태에서, 면역요법 작용제와 조합하여 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태의

투여는 주어진 대상체의 병태에서 검출 가능하거나 측정 가능한 개선, 예컨대 세포 증식성 또는 세포의 과증식성 장애, 신생물, 종양 또는 암 또는 전이의 존재와 관련된 하나 이상의 불리한 (신체적) 증상 또는 결과를 완화 또는 개선하는 것, 즉 치료적 이점 또는 유익한 효과를 제공한다.

[0644] 치료적 이점 또는 유익한 효과는 병태 또는 병리의 객관적 또는 주관적, 일시적, 잠정적 또는 장기적 개선, 또는 세포 증식 또는 세포의 과증식성 장애 예컨대 신생물, 종양 또는 암 또는 전이와 관련되거나 이에 의해 유발되는 부작용의 발병, 중증도, 기간 또는 빈도의 감소이다. 그것은 향상된 생존율을 초래할 수 있다. 본 개시내용에 따른 치료 방법의 만족스러운 임상 평가변수는, 예를 들어, 하나 이상의 관련 병리, 부작용 또는 합병증의 심각도, 기간 또는 빈도의 증분 또는 부분 감소, 또는 세포 증식 또는 세포의 과증식 장애 예컨대 신생물, 종양 또는 암 또는 전이의 하나 이상의 생리적, 생화학적 또는 세포의 징후 또는 특징의 억제 또는 역전이 있을 때 달성된다. 따라서 치료적 이점 또는 개선은 표적 증식 세포 (예를 들어, 신생물, 종양 또는 암 또는 전이)의 파괴 또는 세포 증식 또는 세포의 과증식 장애 예컨대 신생물, 종양 또는 암 또는 전이와 관련되거나 이로 인해 발생한 하나 이상의, 대부분 또는 모든 병리, 또는 부작용 또는 합병증의 절제일 수 있지만 이에 제한되지는 않다. 그러나, 치료적 이점 또는 개선은 모든 표적 증식 세포 (예를 들어, 신생물, 종양 또는 암 또는 전이)의 치료 또는 완전한 파괴 또는 세포 증식 또는 세포의 과증식 장애 예컨대 신생물, 종양 또는 암 또는 전이와 관련되거나 이로 인해 발생한 모든 병리, 또는 부작용 또는 합병증의 절제일 필요는 없다. 예를 들어, 종양 또는 암 세포 덩어리의 부분적 파괴, 또는 종양 또는 암의 진행 또는 악화를 억제함에 의해 종양 또는 암 덩어리, 크기 또는 세포 수의 안정화는 사망률을 감소시키고 종양 또는 암 덩어리, 크기 또는 세포의 일부 또는 대부분이 남아 있더라도 단지 몇 일, 몇 주 또는 몇 달 동안이라도 수명을 연장할 수 있다.

[0645] 치료적 이점의 특정한 비-제한적 예는 신생물, 종양 또는 암, 또는 전이 부피 (크기 또는 세포 질량) 또는 세포 수에서 감소; 신생물, 종양 또는 암 부피에서의 증가를 억제 또는 예방하는 것 (예를 들어, 안정화하는 것); 신생물, 종양 또는 암 진행, 악화 또는 전이를 늦추거나 억제하는 것; 또는 신생물, 종양 또는 암 증식, 성장 또는 전이를 억제하는 것을 포함한다.

[0646] 본 개시내용의 실시형태에서, 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태와의 조합 요법에서 면역요법 작용제의 투여는, 다음 중 하나 이상 포함하는, (시점 반응 평가에서 유래되고 종양 부담을 기반으로 된 바와 같이) irRC에 따라 검출 가능하거나 측정 가능한 개선 또는 전체 반응을 제공한다: (i) irCR--측정 가능 여부에 관계없이 모든 병변의 완전한 소실 및 새로운 병변 없음 (처음 문서기록된 날로부터 4주 이상 반복한 연속 평가에 의한 확인), (ii) irPR--기준선에 비해 종양 부담 ≥50%에서 감소 (처음 문서기록 후 적어도 4주 연속 평가에 의해 확인됨).

[0647] 선택적으로, 본 명세서에 기재된 임의의 방법은 즉시 효과를 나타내지 않을 수 있다. 예를 들어, 치료에 신생물, 종양 또는 암 세포 수 또는 덩어리의 증가가 뒤따를 수 있지만, 시간이 지남에 따라 주어진 대상체에서 종양 세포 덩어리, 크기 또는 세포의 수에서 최종 안정화 또는 감소가 후속적으로 발생할 수 있다.

[0648] 억제, 감소, 감축, 지연 또는 예방될 수 있는 신생물, 종양, 암 및 전이와 관련된 추가의 부작용 및 합병증은, 예를 들어, 메스꺼움, 식욕 부진, 무기력, 통증 및 불편함을 포함한다. 따라서, 세포 과증식 장애와 관련되거나 그에 의해 야기되는 부작용 또는 합병증의 심각성, 기간 또는 빈도에서 부분적 또는 완전한 감소 또는 감퇴, 대상체의 삶의 질 및/또는 웰빙에서 개선, 예컨대 증가된 에너지, 식욕, 심리적 웰빙은 모두 치료적 이점의 특별한 비-제한적인 예이다.

[0649] 따라서 치료적 이점 또는 개선은 또한 치료된 대상체의 삶의 질에서 주관적인 개선을 포함할 수 있다. 추가 실시형태에서, 방법은 대상체의 수명 (생존)을 늘리거나 연장한다. 추가 실시형태에서, 방법은 대상체의 삶의 질을 향상시킨다.

[0650] 일 실시형태에서, 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태와 조합 요법으로 면역요법 작용제의 투여는 다음 중 하나 이상으로부터 선택된 질환 상태 및 진행의 하나 이상의 마커에서 임상적으로 관련된 개선을 초래한다: (i) 전반적인 생존, (ii) 무-진행 생존, (iii) 전반적인 반응률, (iv) 전이성 질환에서 감소, (v) 종양 항원의 순환 수준 예컨대 탄수화물 항원 19.9 (CA19.9) 및 종양에 따른 암배아 항원 (CEA) 또는 기타, (vii) 영양 상태 (체중, 식욕, 혈청 알부민), (viii) 통증 조절 또는 진통제 사용, 및 (ix) CRP/알부민 비율.

[0651] 면역요법 작용제와 조합하여 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태로 치료는 선천성 면역 및 유형-1 면역의 발달뿐만 아니라 적절한 면역 기능을 보다 효율적으로 회복시키는 면역조절을 포함하는 보다 복잡한 면역이 발생한다.

[0652] 다양한 예시적인 방법에서, 관심 있는 체크포인트 분자 (예를 들어, PD-1)에 지향된 체크포인트 억제자 항체 (단일클론 또는 다중클론, 이중특이적, 삼중특이 적 또는 면역 세포-계합 다가 항체/융합 단백질/작제물)는 서열화되고 폴리뉴클레오티드 서열은 그 다음 발현 또는 증식을 위해 벡터 안으로 클로닝될 수 있다. 관심 있는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 인코딩하는 서열은 숙주 세포에서 벡터에 유지될 수 있고, 숙주 세포는 그 다음 추후 사용을 위해 확장 및 동결될 수 있다. 세포 배양에서 재조합 단일클론 항체의 생산은 당업계에 공지된 수단에 의해 B 세포로부터 항체 유전자의 클로닝을 통해 수행될 수 있다. 예를 들어 Tiller 등, 2008, J. Immunol. Methods 329: 112; 미국 특허 번호 7,314,622 참고.

[0653] 본 개시내용에 따른 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태를 함유하는 약학적 조성물은 유효량의 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태, 면역요법 작용제를 포함할 것이고, 및/또는 둘 모두는 전형적으로 약학적으로 허용 가능한 부형제에 분산된다. 어구 "약학적 또는 약리학적으로 허용 가능한"은 동물, 예컨대, 예를 들어 적절한 경우 인간에게 투여될 때 유해, 알레르기 또는 기타 온당치 않은 반응을 생성하지 않는 분자 실체 및 조성물을 지칭한다. 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태를 함유하는 약학적 조성물의 제조는 Remington's Pharmaceutical Sciences, 21st Ed., (Lippincott, Williams and Wilkins Philadelphia, PA, 2006)에 의해 예시된 바와 같이 본 개시내용에 비추어 당업자에게 공지될 것이다. 더욱이, 동물 (예를 들어, 인간) 투여의 경우, 제제는 무균성, 발열성, 일반적 안전성 및 순도 표준을 충족해야 함을 이해할 것이다. 본 명세서에 기재된 바와 같은 면역요법 작용제와 혼합하여 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태를 함유하는 조합 조성물에 대한 약리학적으로 허용 가능한 부형제의 구체적인 예는 보레이트 완충제 또는 멸균 식염수 용액 (0.9% NaCl)이다.

[0654] 면역요법 작용제, 예를 들어 본 개시내용에 따라 사용되는 면역 체크포인트 조절자 항체의 제형은 원하는 정도의 순도를 갖는 항체를 Remington's Pharmaceutical Sciences 21st Ed., (Lippincott, Williams and Wilkins Philadelphia, PA, 2006)에 충분히 기재되고 예시된 바와 같이 선택적 약학적으로 허용 가능한 부형제 또는 안정화제와 혼합함에 의해, 동결건조된 제형 또는 수용액 및/또는 현탁액의 형태로 저장을 위해 제조될 수 있다. 허용 가능한 부형제, 완충제 또는 안정화제는 이용되는 복용량 및 농도에서 수령체에게 무독성이고, 본 개시내용의 약학적 조성물에 이용될 수 있는 적합한 수성 및/또는 비-수성 부형제, 예를 들어 물, 에탄올, 폴리올 (예컨대, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등) 및 이의 적합한 혼합물, 올리브 오일과 같은 식물성 오일, 및 에틸 올레이트와 같은 주사 가능한 유기 에스테르를 포함한다. 예를 들어, 레시틴과 같은 코팅 물질의 사용, 분산액의 경우 필요한 입자 크기의 유지, 계면활성제, 인산염, 구연산염 및 기타 유기산과 같은 완충액의 사용에 의하여 적절한 유동성을 유지할 수 있다. 항산화제, 예를 들어 (1) 아스코르브산, 시스테인 염산염, 중황산나트륨, 메타중아황산나트륨, 아황산나트륨 등과 같은 수용성 항산화제; (2) 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 하이드록시아니솔 (BHA), 부틸화 하이드록시톨루엔 (BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, 알파-토코페롤 등과 같은 유용성 항산화제; 및 (3) 시트르산, 에틸렌디아민 테트라아세트산 (EDTA), 소르비톨, 타르타르산, 인산 등과 같은 금속 킬레이트제; 방부제 (예컨대, 옥타데-실디메틸벤질 염화암모늄; 헥사메토늄 클로라이드; 벤잘코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드; 페놀, 부틸 또는 벤질 알코올; 메틸 또는 프로필 파라벤과 같은 알킬 파라벤; 카테콜; 레조르시놀; 시클로헥산올; 3-펜탄올; 및 m-크레졸); 저 분자량 (잔기 약 10개 미만)이 포함될 수 있다. 다른 예시적인 약학적으로 허용 가능한 부형제는 폴리펩티드; 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린과 같은 단백질; 폴리비닐피롤리돈과 같은 친수성 중합체; 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌 또는 라이신과 같은 아미노산; 글루코스, 만노스 또는 덱스트린을 포함한, 단당류, 이당류 및 기타 탄수화물; EDTA와 같은 킬레이트제; 수크로스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨과 같은 당; 나트륨과 같은 염-형성 반대-이온; 금속 복합체 (예를 들어, Zn-단백질 복합체); 및/또는 TWEEN™, PLURONICS™ 또는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)과 같은 비-이온성 계면활성제를 포함할 수 있다.

[0655] 하나의 예시적인 실시형태에서, 약학적 조성물은 pH 조절 및 완충제 및 독성 조절제, 예를 들어 아세트산 나트륨, 염화나트륨, 염화칼슘 및 젖산 나트륨과 같은 생리학적 조건을 근사하는데 필요한 약학적으로 허용 가능한 보조 물질을 선택적으로 함유할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 체크포인트 억제자 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 저장을 위해 제형화되고 동결건조될 수 있고, 당업계에 공지된 동결건조 및 재구성 기술에 따라 사용 이전에 적합한 부형제에서 재구성될 수 있다. 하나 이상의 체크포인트 억제자 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 함유하는 하나의 예시적인 약학적 조성물에서, 조성물은 정맥내 또는 피하 투여를 위한 하나 이상의 체크포인트 억제자 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 멸균 무-방부 용액으로 제형화된다. 제형은 단일-사용, 미리 충전된 펜으로, 예를 들어 약 1mL 미리 충전된 유리 주사기를 함유하는 단일-사용으로, 또는 단일-사용 규격화된 사용 바이알로 공급될 수 있다. 바람직하게는, 체크포인트 억제자 항체 또는 이의 항원-결합 단

편을 함유하는 약학적 조성물은 투명하고 무색이며, 약 6.9-5.0의 pH, 바람직하게는 6.5-5.0의 pH, 더욱더 바람직하게는 약 6.0 내지 약 5.0의 범위인 pH를 갖는다. 다양한 실시형태에서, 약학적 조성물을 포함하는 제형은 재구성되고 대상체에게 투여될 때 용액 mL당 약 500mg 내지 약 10mg, 또는 약 400mg 내지 약 20mg, 또는 약 300mg 내지 약 30mg 또는 약 200mg 내지 약 50mg의 체크포인트 억제자 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 함유할 수 있다. 예시적인 주사 또는 주입 부형제는 만니톨, 시트르산 일수화물, 이염기성 인산나트륨 이수화물, 일염기성 인산나트륨 이수화물, 폴리소르베이트 80, 염화나트륨, 구연산나트륨 및 비경구 투여, 예를 들어 정맥내, 근육내, 복강내 또는 피하 투여를 위한 물을 포함할 수 있다.

[0656] 또 다른 예시적인 실시형태에서, 하나 이상의 면역요법 작용제 또는 이의 항원-결합 단편은 1-75mg/mL, 또는 더 바람직하게는 약 5-60mg/mL, 또는 더욱 더 바람직하게는 약 10-50mg/mL, 또는 더더욱 바람직하게는 약 10-40mg/mL의 항체를, 약 5 내지 6의 범위인 pH에서 아세트산나트륨, 폴리소르베이트 80 및 염화나트륨과 함께 함유하는 멸균 수용액으로서 정맥내 또는 피하 투여용으로 제형화된다. 바람직하게는, 정맥내 또는 피하 제형은, pH 5.5에서 20mM 아세트산나트륨, 0.2mg/mL 폴리소르베이트 80 및 140mM 염화나트륨과 함께, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 또는 50mg/mL의 면역요법 작용제, 예를 들어 면역 체크포인트 억제자 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 함유하는 멸균 수용액이다. 더욱이, 체크포인트 억제자 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 용액은 다른 많은 화합물 중에서, 히스티딘, 만니톨, 수크로스, 트레할로스, 글리신, 폴리(에틸렌)글리콜, EDTA, 메티오닌 및 이의 임의 조합과, 관련 기술 분야에 공지된 많은 다른 화합물을 포함할 수 있다.

[0657] 일 실시형태에서, 본 개시내용의 약학적 조성물은 하기 구성성분을 포함한다: 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태와 함께, 5-500mg의 본 개시내용의 면역요법 작용제 또는 그의 항원-결합 단편, 10mM 히스티딘, 5% 수크로스 및 pH 5.8에서 0.01% 폴리소르베이트 80. 이 조성물은 동결건조된 분말로 제공될 수 있다. 분말이 전체 부피로 재구성될 때, 조성물은 동일한 제형을 유지한다. 대안적으로, 분말은 절반 부피로 재구성될 수 있으며, 이 경우 조성물은 10-500mg의 본 개시내용의 면역요법 작용제 또는 이의 항원-결합 단편, 20mM 히스티딘, 10% 수크로스 및 pH 5.8에서 0.02% 폴리소르베이트 80을 포함한다.

[0658] 일 실시형태에서, 용량의 일부는 정맥내 볼루스에 의해 투여되고 나머지는 면역요법 작용제 제형의 주입에 의해 투여된다. 예를 들어, 면역요법 작용제 또는 이의 항원-결합 단편의 약 0.001 내지 약 200mg/kg, 예를 들어 약 0.001mg/kg 내지 약 100mg/kg, 또는 약 0.001mg/kg 내지 약 50mg/kg, 또는 약 0.001mg/kg 내지 약 10mg/kg 정맥내 주사는 볼루스로 제공될 수 있고, 나머지 항체 용량은 정맥내 주사에 의해 투여될 수 있다. 소정 용량의 면역요법 작용제 또는 이의 항원-결합 단편은, 예를 들어 1시간 내지 2시간 내지 5시간의 기간에 걸쳐 투여될 수 있다.

[0659] 추가 실시형태에서, 용량의 일부는 볼루스의 형태로 피하 주사 및/또는 주입에 의해 투여되고 나머지는 면역요법 작용제 제형의 주입에 의해 투여된다. 일부 예시적 용량에서, 면역요법 작용제 제형은 면역요법 작용제 또는 이의 항원-결합 단편의 약 0.001 내지 약 200mg/kg, 예를 들어 약 0.001mg/kg 내지 약 100mg/kg, 또는 약 0.001mg/kg 내지 약 50mg/kg, 또는 약 0.001mg/kg 내지 약 10mg/kg 정맥내 주사 범위인 용량으로 피하로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서 용량은 볼루스로 제공될 수 있고, 나머지의 면역요법 작용제 용량은 피하 또는 정맥내 주사에 의해 투여될 수 있다. 소정 용량의 면역요법 작용제 또는 이의 항원-결합 단편은, 예를 들어 1시간 내지 2시간 내지 5시간의 기간에 걸쳐 투여될 수 있다.

[0660] 본 명세서에서 제형은 또한 치료되는 특정 적응증에 필요한 하나 초과의 활성 화합물, 바람직하게는 서로 불리한 영향을 미치지 않는 보완적 활성을 갖는 화합물을 함유할 수 있다. 예를 들어, 다른 특이성을 가진 하나 이상의 면역요법 작용제를 제공하는 것이 바람직할 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 조성물은 항-염증성 작용제, 화학요법 작용제, 세포독성 작용제, 사이토카인, 성장 억제성 작용제 및/또는 소분자 길항제를 포함할 수 있다. 이러한 분자는 의도된 목적에 효과적인 양으로 조합하여 적절하게 존재한다.

[0661] 생체내 투여에 사용되는 제형은 멸균이거나 거의 멸균이여야 한다. 이것은 멸균 여과막을 통한 여과에 의해 쉽게 달성된다.

[0662] 다양한 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 약학적 조성물의 예시적 제형은 약학적 제형의 분야에서 널리 공지된 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 일반적으로, 이러한 제조 방법은 활성 성분을 부형제 또는 하나 이상의 다른 보조 성분과 연합시키는 단계, 및 그 다음, 바람직하다면, 제품을 원하는 단일- 또는 다중-용량 단위로 포장하는 단계를 포함할 수 있다.

[0663] 일부 실시형태에서, 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태를 포함하는 조성물은 또한 소낭으로 전달될

수 있고, 면역요법 작용제는 동일한 리포솜 제형으로, 또는 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태를 함유하는 리포솜 제형과 호환되는 별도의 제형으로 전달될 수 있다. 일부 예시적인 예에서, 하나 이상의 리포솜 표면 모이어티 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜을 함유하는 리포솜, 원하는 종양 표면 항원, 수용체, 성장 인자, 당단백질, 당지질 또는 신생항원을 표적화하는 항체 및 이의 항체 단편은 특정 세포 또는 기관 안으로 선택적으로 이송되고, 따라서 표적화된 약물 전달을 향상시킨다.

[0664] 또 다른 실시형태에서, 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태는 소낭, 특히 리포솜으로 전달될 수 있다 (Langer, Science 249: 1527-1533 (1990); Treat 등, in LIPOSOMES IN THE THERAPY OF INFECTIOUS DISEASE AND CANCER, Lopez-Berestein and Fidler (eds.), Liss, N.Y., pp. 353-365 (1989); Lopez-Berestein, ibid., pp. 317-327 참고; 일반적으로 같은 문헌에서 참고).

[0665] 여전히 또 다른 실시형태에서, 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태, 또는 조합을 함유하는 조성물 또는 면역요법 작용제를 함유하는 조성물은 조절된 방출 시스템으로 전달될 수 있다. 일 실시형태에서, 펌프가 사용될 수 있다 (Langer, supra; Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14: 201 (1987); Buchwald 등, Surgery 88: 507 (1980); Saudek 등, N. Engl. J. Med. 321: 574 (1989) 참고). 또 다른 실시형태에서, 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태의 조절된 방출은 지속성, 중간체, 박동성 또는 대체 방출을 제공하는 중합체 물질을 포함할 수 있다 (MEDICAL APPLICATIONS OF CONTROLLED RELEASE, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974); CONTROLLED DRUG BIOAVAILABILITY, DRUG PRODUCT DESIGN AND PERFORMANCE, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger and Peppas, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23: 61 (1983); see also Levy 등, Science 228: 190 (1985); During 등, Ann. Neurol. 25: 351(1989); Howard 등, J. Neurosurg. 71: 105 (1989) 참고). Langer (Science 249: 1527-1533 (1990))에 의한 검토에서 논의된 다른 조절된-방출 시스템이 사용될 수 있다.

[0666] 선택된 배지에서 활성 성분(들)의 최적 농도는 숙련된 기술자에게 잘 알려진 절차에 따라 경험적으로 결정될 수 있고, 원하는 최종 약학적 제형 및 이용되는 용도에 따라 달라질 것이다.

[0667] 본 개시내용은 또한 본 개시내용의 약학적 조성물의 성분 중 하나 이상으로 채워진 하나 이상의 용기를 포함하는 약학적 팩 또는 키트를 제공하며, 이는 최소 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태 및 본 명세서에 기재된 바와 같은 하나 이상의 체크포인트 억제자 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함할 것이다. 다른 실시형태에서, 키트는 약학적으로 허용 가능한 부형제, 예를 들어 희석제를 제공하는 하나 이상의 추가 용기를 함유할 수 있다. 일 실시형태에서 키트는 적어도 하나의 용기를 포함할 수 있으며, 여기서 용기는 본 개시내용의 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태, 체크포인트 억제자 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함할 수 있다. 키트는 또한 체크포인트 분자-매개된 질환 또는 장애의 치료를 위해, 이를 필요로하는 대상체에게 최종 약학적 조성물을 준비하고 투여하기 위한 지침 세트를 포함할 수 있다.

[0668] 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 면역요법 작용제는 암이 있는 대상체를 치료하기 위해 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태와 조합하여 투여될 수 있는 면역 세포의 모집단이다. 일부 실시형태에서, 면역요법 작용제는 관심 있는 항원에 결합하는 수용체를 포함하는 (예를 들어, 발현하는) 백혈구 (유핵 백혈구)와 같은 면역 세포의 모집단이다. 본 개시내용의 백혈구는, 예를 들어 호중구, 호산구, 호염기구, 림프구 또는 단핵구일 수 있다. 일부 실시형태에서, 백혈구는 림프구이다. 림프구의 예는 T 세포, B 세포, 자연 살해 (NK) 세포 또는 NKT 세포를 포함한다. 일부 실시형태에서, T-세포는 CD4+ Th (T 헬퍼) 세포, CD8+ 세포독성 T 세포, γδT 세포 또는 조절성 (억제자) T 세포이다. 일부 실시형태에서, 면역 세포는 수지상 세포이다.

[0669] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 면역 세포는 항원-결합 수용체를 발현하도록 유전적으로 조작된다. 세포가 조작된 (외인성) 핵산을 포함하는 경우 세포는 "조작된" 것으로 간주된다. 본 개시내용의 조작된 핵산은 임의의 공지된 (예를 들어, 통상적인) 방법에 의해 세포 안으로 도입될 수 있다. 예를 들어, 조작된 핵산은 전기천공법 (예를 들어, Heiser W.C. Transcription Factor Protocols: Methods in Molecular Biology.TM. 2000; 130: 117-134 참고), 화학적 (예를 들어, 인산칼슘 또는 지질), 형질감염 (예를 들어, Lewis W.H., 등, Somatic Cell Genet. 1980 May; 6(3): 333-47; Chen C., 등, Mol Cell Biol. 1987 August; 7(8): 2745-2752 참고), 재조합 플라스미드를 함유하는 세균 원형질체와의 융합 (예를 들어, Schaffner W. Proc Natl Acad Sci USA. 1980 April; 77(4): 2163-7 참조), 세포의 핵 안으로 직접으로 정제된 DNA의 미세주입 (예를 들어, Capecchi M. R. Cell. 1980 November; 22(2 Pt 2): 479-88 참조), 또는 레트로바이러스 형질도입에 의해 세포 안으로 도입될 수 있다.

[0670] 본 개시내용의 일부 양태는 암이 있는 대상체로부터 면역 세포 (예를 들어, T-세포)를 분리하고, 면역 세포를

유전적으로 조작하고 (예를 들어, 키메라 항원 수용체와 같은 항원-결합 수용체를 발현하기 위함), 생체외 세포를 팽창시키고, 그 다음 면역 세포를 대상체 안으로 재-도입하는 것을 포함하는, "입양 세포" 접근법을 제공한다. 이 방법은 통상적인 유전자 전달 및 백신접종 방법에 의해 달성될 수 있는 것에 비해 대상체에서 더 많은 수의 조작된 면역 세포를 생성한다. 일부 실시형태에서, 면역 세포는 대상체로부터 단리되고, 유전적 변형 없이 생체외 팽창된 다음 대상체 안으로 재-도입된다.

[0671] 본 개시내용의 면역 세포는 본 명세서에 제공된 바와 같이 외인성으로 전달된 핵산에 의해 인코딩된 항원과 같은 항원에 결합하는 수용체를 포함한다. 일부 실시형태에서, 백혈구는 항원에 결합하는 수용체를 발현하도록 변형 (예를 들어, 유전적으로 변형)된다. 일부 실시형태에서 수용체는 자연적으로-발생하는 항원 수용체 (면역 세포 상에 정상적으로 발현됨), 재조합 항원 수용체 (면역 세포 상에 정상적으로 발현되지 않음) 또는 키메라 항원 수용체 (CAR)일 수 있다. 본 개시내용에 포함되는 자연적으로-발생하는 및 재조합 항원 수용체는 T 세포 수용체, B 세포 수용체, NK 세포 수용체, NKT 세포 수용체 및 수지상 세포 수용체를 포함한다. "키메라 항원 수용체"는 종양 세포에 의해 발현된 항원을 인식하고 그에 결합하도록 조작된 인공 면역 세포 수용체를 지칭한다. 일반적으로 CAR은 T 세포에 대해 설계되고 T-세포 수용체 (TcR) 복합체의 스그널링 도메인과 항원-인식 도메인 (예를 들어, 항체의 단일 사슬 단편 (scFv))의 키메라이며 (Enblad 등, Human Gene Therapy. 2015; 26(8): 498-505), 이의 개시내용은 그 전체로 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0672] 일부 실시형태에서, 항원 결합 수용체는 키메라 항원 수용체 (CAR)이다. CAR을 발현하는 T 세포를 "CAR T 세포"로 지칭된다. 일부 실시형태에서, CAR T 세포 수용체는 T-세포 수용체 (TcR) 복합체의 스그널링 도메인 및 항원-인식 도메인 (예를 들어, 항체의 단일 사슬 단편 (scFv))을 포함하며 (Enblad 등, Human Gene Therapy. 2015; 26(8): 498-505) 이의 개시내용은 그 전체로 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0673] 4 세대의 CAR이 있으며, 그 각각은 상이한 성분을 함유한다. 제1 세대 CAR은 힌지 및 막관통 도메인을 통해 항체-유래된 scFv를 T-세포 수용체의 CD3제타 (제타. 또는 z) 세포내 스그널링 도메인에 연결한다. 제2 세대 CAR은 추가 도메인, 예를 들어, CD28, 4-1BB (41BB) 또는 ICOS를 통합하여 공자극성 신호를 제공한다. 제3-세대 CAR은 TcR CD3-제타 사슬과 융합된 2개의 공자극성 도메인을 함유한다. 제3-세대 공자극성 도메인은, 예를 들어 CD3z, CD27, CD28, 4-1BB, ICOS 또는 OX40의 조합을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, CAR은 단일 사슬 가변 단편 (scFv)으로부터 일반적으로 유래된 엑토도메인 (예를 들어, CD3), 힌지, 막관통 도메인 및 CD3Z 및/또는 공-자극성 분자에서 유래된 하나 (제1 세대), 둘 (제2 세대), 또는 세 개 (제3 세대) 스그널링 도메인을 갖는 엔도도메인을 함유하며 (Maude 등, Blood. 2015; 125(26): 4017-4023; Kakarla 및 Gottschalk, Cancer J. 2014; 20(2): 151-155) 이의 개시내용은 그 전체로 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0674] 일부 실시형태에서, 키메라 항원 수용체 (CAR)는 제4 세대 CAR로도 알려진 범용 사이토카인 사멸을 위해 재지향된 T-세포 (TRUCK)이다. TRUCK는 표적화된 조직, 예를 들어 표적화된 종양 조직에 축적되는 이식유전자의 사이토카인을 생산하고 방출하기 위한 비히클로서 사용되는 CAR-재지향된 T-세포이다. 이식유전자의 사이토카인은 표적의 CAR 계합시 방출된다. TRUCK 세포는 표적에 다양한 치료 사이토카인을 침착할 수 있다. 이것은 표적화된 부위에서 치료 농도를 초래하고 전신 독성을 피할 수 있다.

[0675] CAR은 전형적으로 그 기능적 특성에서 상이하다. T-세포 수용체의 CD3제타 시그널링 도메인은 계합될 때 T-세포의 증식을 활성화하고 유도하지만, 아네르기 (신체의 방어 메커니즘에 의한 반응의 결여, 말초 림프구 내성의 직접적인 유도 유발)을 야기할 수 있다. 림프구는 특정한 항원에 반응하지 않을 때 아네르기인 것으로 간주된다. 제2-세대 CAR에 공자극성 도메인의 추가는 변형된 T-세포의 복제 능력과 지속성을 향상시켰다. 유사한 항종양 효과가 CD28 또는 4-1BB CAR로 시험관내에서 관찰되지만 전임상 생체내 연구는 4-1BB CAR이 우수한 증식 및/또는 지속성을 생성할 수 있음을 시사한다. 임상 시험은 이들 제2-세대 CAR 둘 모두 생체내 실질적인 T-세포 증식을 유도할 수 있지만, 4-1BB 공자극성 도메인을 함유하는 CAR은 더 오래 지속되는 것으로 나타난다는 것을 시사한다. 제3 세대 CAR은 다중 시그널링 도메인 (공자극성)을 조합하여 효능을 증강한다. 제4 세대 CAR은 T-세포 반응을 조절하기 위해 CAR T-세포에 의해 방출되는 이식유전자의 사이토카인에 대한 구성적 또는 유도성 발현 카세트로 추가로 변형된다. 예를 들어, Enblad 등, Human Gene Therapy. 2015; 26(8): 498-505; Chmielewski and Hinrich, Expert Opinion on Biological Therapy. 2015; 15(8): 1145-1154를 참고하며 이의 개시내용은 그 전체로 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0676] 일부 실시형태에서, 예시적인 면역요법 작용제는 제1 세대 키메라 항원 수용체 CAR이다. 일부 실시형태에서, 키메라 항원 수용체는 제2 세대 CAR이다. 일부 실시형태에서, 키메라 항원 수용체는 제3 세대 CAR이다. 일부 실시형태에서, 키메라 항원 수용체는 범용 사이토카인 사멸 (TRUCK)에 대해 재지향된 제4 세대 CAR 또는

T-세포이다.

[0677] 일부 실시형태에서, 키메라 항원 수용체 (CAR)는 항원 결합 도메인을 포함한 세포외 도메인, 막횡단 도메인 및 세포질 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR은 완전하게 인간이다. 일부 실시형태에서, CAR의 항원 결합 도메인은 하나 이상의 항원에 특이적이다. 일부 실시형태에서, "스페이서" 도메인 또는 "힌지" 도메인은 CAR의 세포외 도메인 (항원 결합 도메인 포함)과 막횡단 도메인 사이, 또는 CAR의 세포질 도메인과 막횡단 도메인 사이에 위치한다. "스페이서 도메인"은 막횡단 도메인을 폴리펩티드 사슬의 세포외 도메인 및/또는 세포질 도메인에 연결하는 기능을 하는 임의의 올리고펩티드 또는 폴리펩티드를 지칭한다. "힌지 도메인"은 CAR 또는 이의 도메인에 유연성을 제공하거나 CAR 또는 이의 도메인의 입체 장애를 방지하는 기능을 하는 임의의 올리고펩티드 또는 폴리펩티드를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 스페이서 도메인 또는 힌지 도메인은 최대 300개 아미노산 (예를 들어, 10 내지 100개 아미노산, 또는 5 내지 20개 아미노산)을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 스페이서 도메인(들)이 CAR의 다른 영역에 포함될 수 있다.

[0678] 일부 실시형태에서, 개시내용의 CAR은 종양 항원에 특이적인 단일 사슬 Fv (scFv)와 같은 항원 결합 도메인을 포함한다. 결합 도메인의 선택은 표적 세포의 표면을 정의하는 리간드의 유형과 수에 의존한다. 예를 들어, 항원 결합 도메인은 암 또는 자가면역 질환과 같은 특정 질환 상태와 관련된 표적 세포 상에 세포 표면 마커로 작용하는 리간드를 인식하도록 선택될 수 있다. 따라서, 본 개시내용의 CAR에서 항원 결합 도메인에 대한 리간드로서 작용할 수 있는 세포 표면 마커의 예는 암 세포 및/또는 다른 형태의 질환이 있는 세포와 관련된 것들을 포함한다. 일부 실시형태에서, CAR은 본 명세서에 제공된 바와 같이 조작된 핵산에 의해 인코딩된 종양 세포 상의 항원에 특이적으로 결합하는 원하는 항원 결합 도메인을 조작하는 방식에 의해 관심 있는 종양 항원을 표적화하도록 조작된다.

[0679] 표적 또는 에피토프에 "특이적으로 결합하는" 항원 결합 도메인 (예를 들어, scFv)은 당업계에서 이해되는 용어이고, 이러한 특이적 결합을 결정하는 방법도 당업계에 공지되어 있다. 분자는 대안적인 표적과 반응하거나 결합하는 것보다 특정 표적 항원과 더 자주, 더 빠르게, 더 긴 기간 및/또는 더 큰 친화도로 반응하거나 결합하는 경우 "특이적 결합"을 나타낸다고 언급된다. 제1 표적 항원에 특이적으로 결합하는 항원 결합 도메인 (예를 들어, scFv)은 제2 표적 항원에 특이적으로 결합하거나 결합하지 않을 수 있다. 이와 같이, "특이적 결합"은 배타적 결합을 (포함할 수 있지만) 반드시 필수적으로 요하지는 않는다.

[0680] 일부 실시형태에서, CAR을 발현하는 면역 세포는 종양 세포 상에 독특한 표적 또는 항원 발현 패턴의 인식을 허용하는 다중 표적 또는 항원을 인식하도록 유전적으로 변형된다. 다중 표적에 결합할 수 있는 CAR의 예는 다음을 포함한다: 완전한 면역 세포 활성화를 다중 항원을 발현하는 종양으로 제한하는, "분할 신호 CAR"; 2개의 scFv를 갖는 엑토도메인을 함유하는, "탠덤 CAR" (TanCAR); 및 태그된 단일클론 항체 (Mab)와 함께 인큐베이션된 종양 세포를 인식하도록 아비딘 또는 플루오레세인 이소티오시아네이트 (FITC)-특이적 scFv를 통합하는, "범용 엑토도메인 CAR".

[0681] CAR은 2개의 별개의 항원을 인식하는 경우 (2개의 별개의 항원 인식 도메인을 가짐) "이중특이적"으로 간주된다. 일부 실시형태에서, 이중특이적 CAR은 단일 이식유전자의 수용체 상에 나란히 존재하는 2개의 별개의 항원 인식 도메인으로 구성된다 (TanCAR로 지칭됨; 예를 들어, 본 명세서에 그 전체로 참고로 포함된, Grada Z 등. Molecular Therapy Nucleic Acids 2013; 2: e105 참고). 따라서, 일부 실시형태에서, 방법은 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태 및 면역요법 작용제를 포함하는 조합을 종양에 전달하는 단계로, 여기서 면역요법 작용제는 항원을 인코딩하는 조작된 핵산인 단계, 또는 자가-항원의 발현을 유도하는 조작된 핵산을 종양에 전달하는 단계, 및 두 항원에 결합하는 이중특이적 CAR을 발현하는 면역 세포를 종양에 전달하는 단계를 포함하며, 그 중 하나는 조작된 핵산에 의해 인코딩된다.

[0682] 일부 실시형태에서, CAR은 예를 들어 종양-외 독성을 피하기 위해 사용될 수 있는 항원-특이적 억제성 CAR (iCAR)이다 (2013년 12월 11일 온라인으로 공개되고, 그 전체로 본 명세서에 참고로 포함된, Fedorov, VD 등. Sci. Transl. Med.). iCAR은, 예를 들어, 여분 종양 표적 발현으로 인해 발생할 수 있는 비특이적 면역억제를 차단하기 위해, 항원-특이적 억제성 수용체를 함유한다. iCAR은, 예를 들어, 억제성 분자 CTLA-4 또는 PD-1을 기반으로 할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이들 iCAR은 그의 내인성 T 세포 수용체 또는 활성화 CAR에 의해 활성화된 T 세포로부터의 T 세포 반응을 차단한다. 일부 실시형태에서, 이 억제 효과는 일시적이다.

[0683] 일부 실시형태에서, CAR은 입양 세포 전달에 사용될 수 있으며, 여기서 면역 세포는 대상체로부터 제거되고 이들이 항원, 예를 들어 종양-특이적 항원에 특이적인 수용체를 발현하도록 변형된다. 암세포를 그 다음 인식하고 사멸할 수 있는 변형된 면역 세포가 대상체 안으로 재도입된다 (Pule, 등, Cytotherapy. 2003; 5(3): 211-226;

Maude 등, Blood. 2015; 125(26): 4017-4023, 이들 각각은 그 전체로 본 명세서에 참고로 포함됨).

[0684] 본 개시내용의 다른 양태에 따르면, 본 발명의 백신에서 종양 항원성 성분은 임의의 천연 또는 합성 종양-관련 단백질 또는 펩티드 또는 종양-관련 단백질 및/또는 펩티드 또는 당단백질 또는 글리코펩티드의 조합이다. 여전히 또 다른 양태에서, 항원성 성분은 환자-특이적이거나 특정 유형의 암이 있는 많은 또는 대부분의 환자에게 공통적일 수 있다. 일 양태에 따르면, 항원성 성분은 치료되는 환자로부터 제거된 종양 조직으로부터 유래된 세포 용해물로 구성된다. 또 다른 양태에서, 용해물은 종양 조직으로부터 유래된 엑소좀으로부터 조작되거나 합성될 수 있다. 또 다른 양태에서, 항원성 성분은 하나 이상의 관련되지 않은 개체 또는 종양-세포주로부터 추출된 종양 조직으로부터 유래된 세포 용해물로 구성된다.

[0685] 다양한 실시형태에서, 예시적인 면역요법 작용제는 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태와 조합하여 사용하기 위한 하나 이상의 암 백신을 포함한다. 백신의 종양-관련 항원 성분은 다양한 잘 알려진 다양한 기술 중 임의의 것에 의해 제조될 수 있다. 개별 단백질 성분의 경우, 항원성 단백질은 고압 액체 크로마토그래피 또는 친화성 크로마토그래피와 같은 표준 크로마토그래피 수단에 의해 종양 조직 또는 종양-세포주로부터 단리되거나, 대안적으로 E. 콜리, 효모 또는 식물과 같은, 적합한 발현 시스템에서 표준 재조합 DNA 기술에 의해 합성된다. 종양-관련 항원성 단백질은 그 다음 표준 크로마토그래피 수단에 의해 발현 시스템으로부터 정제된다. 펩티드 항원성 성분의 경우, 이들은 일반적으로 표준 자동화된 합성에 의해 제조된다. 단백질 및 펩티드는 아미노산, 지질 및 기타 작용제의 첨가에 의해 변형되어 백신의 전달 시스템 (예컨대, 뭇층판 리포솜) 안으로의 그 통합을 개선할 수 있다. 환자 자신의 종양에서 유래된 종양-관련 항원성 성분, 또는 다른 개체 또는 세포주로부터 종양의 경우, 종양 조직 또는 종양 조직에서 유래된 단일 세포 현탁액은 전형적으로 적합한 완충액에서 균질화된다. 균질물은 또한 예컨대 원심분리에 의해 분획화되어 세포 막 또는 가용성 물질과 같은 특정 세포 성분을 단리할 수 있다. 종양 물질은 직접적으로 사용될 수 있거나, 종양-관련 항원은 세제와 같은 저농도의 적절한 작용제를 함유하는 완충액을 사용하여 백신에 통합하기 위해 추출될 수 있다. 종양 조직, 종양 세포 및 종양-세포 막으로부터 항원성 단백질을 추출하는 데 적합한 세제의 예는 디헵타노일 포스파티딜콜린이다. 종양 조직 또는 종양 세포에서 유래된 엑소좀은 환자에게 자가이든 또는 이종이든지 간에 백신에 통합하기 위한 항원성 성분 또는 종양-관련 항원의 추출을 위한 출발 물질로 사용될 수 있다.

[0686] 본 개시내용의 일부 실시형태에서, 조합 요법은 암 백신 면역요법 작용제와 조합된 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태를 포함한다. 다양한 예에서, 암 백신은 적어도 하나의 종양-관련 항원, 적어도 하나의 면역자극제, 및 선택적으로 적어도 하나의 세포-기반 면역요법 작용제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 암 백신의 면역자극제 성분은 환자에서 암 세포에 대한 체액성 및 세포 면역 반응을 유도하는 치료 암 백신의 효과를 증진시키는 능력을 갖는 임의의 생물학적 반응 조절제 (BRM)이다. 일 양태에 따르면, 면역자극제는 사이토카인 또는 사이토카인의 조합이다. 이러한 사이토카인의 예는 IFN-감마와 같은 인터페론, IL-2, IL-15 및 IL-23과 같은 인터루킨, M-CSF 및 GM-CSF와 같은 콜로니 자극 인자 및 종양 괴사 인자를 포함한다. 또 다른 양태에 따르면, 개시된 암 백신의 면역자극제 성분은 면역자극성 사이토카인을 갖거나 갖지 않는, APC Toll-유사 수용체 작용제 또는 공자극성/세포 접착 막 단백질과 같은 하나 이상의 보조제-유형 면역자극성 작용제를 포함한다. Toll-유사 수용체 작용제의 예는 지질 A 및 CpG, 및 공자극성/부착 단백질 예컨대 CD80, CD86 및 ICAM-1을 포함한다.

[0687] 일부 실시형태에서, 면역자극제는 IFN-감마 (IFN-γ), IL-2, IL-15, IL-23, M-CSF, GM-CSF, 종양 괴사 인자, 지질 A, CpG, CD80, CD86 및 ICAM-1 또는 이의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다. 다른 양태에 따르면, 세포-기반 면역요법 작용제는 수지상 세포, 종양-침윤 T 림프구, 환자의 종양 유형에 지향된 키메라 항원 수용체-변형된 T 효과기 세포, B 림프구, 자연 살해 세포, 골수 세포, 및 환자의 면역 체계의 임의의 다른 세포, 또는 이의 조합으로 구성된 그룹에서 선택된다. 일 양태에서, 암 백신 면역자극제는 하나 이상의 사이토카인 예컨대 인터루킨 2 (IL-2), GM-CSF, M-CSF 및 인터페론-감마 (IFN-γ), 하나 이상의 Toll-유사 수용체 작용제 및/또는 보조제, 예컨대 모노포스포릴 지질 A, 지질 A, 무라밀 디펩티드 (MDP) 지질 접합체 및 이중 가닥 RNA, 또는 이상의 공자극성 막 단백질 및/또는 세포 접착 단백질, 예컨대 CD80, CD86 및 ICAM-1, 또는 상기의 임의의 조합을 포함한다. 일 양태에서, 암 백신은 인터루킨 2 (IL-2), GM-CSF, M-CSF 및 인터페론-감마 (IFN-γ)로 구성된 군으로부터 선택된 사이토카인인 면역자극제를 포함한다. 또 다른 양태에서, 암 백신은 모노포스포릴 지질 A, 지질 A, 및 무라밀 디펩티드 (MDP) 지질 접합체 및 이중 가닥 RNA로 구성된 군으로부터 선택되는 Toll-유사 수용체 작용제 및/또는 보조제인 면역자극제를 포함한다. 또 다른 양태에서, 암 백신은 CD80, CD86 및 ICAM-1로 구성된 군으로부터 선택된 공자극성 막 단백질 및/또는 세포 접착 단백질인 면역자극제를 포함한다.

[0688] 다양한 실시형태에서, 면역요법 작용제는 암 백신을 포함할 수 있으며, 여기서 암 백신은 본 발명에 따른 융합

단백질을 구축하는데 잠재적으로 사용될 수 있는 임의의 종양 항원 및 특히 다음을 합체한다: (a) NY-ESO-1, SSX2, SCP1뿐만 아니라 RAGE, BAGE, GAGE 및 MAGE 패밀리 폴리펩티드, 예를 들어, GAGE-1, GAGE-2, MAGE-1 MAGE-2, MAGE-3, MAGE-4, MAGE-5, MAGE-6 및 MAGE-12를 포함하는 암-고환 항원으로, 이들은 예를 들어 흑색종, 폐, 두경부, NSCLC, 유방, 위장 및 방광 종양을 해결하기 위해 사용될 수 있음; (b) 다양한 고형 종양, 예를 들어 결장직장암, 폐암, 두경부암과 관련된 p53; 예를 들어, 흑색종, 췌장암 및 결장직장암과 관련된 p21/Ras; 예를 들어, 흑색종과 관련된 CDK4; 예를 들어, 흑색종과 관련된 MUM1; 예를 들어, 두경부암과 관련된 카스파제-8; 예를 들어, 방광암과 관련된 CIA 0205; 예를 들어, 흑색종과 관련된 HLA-A2-R1701, 베타 카테닌; 예를 들어, T-세포 비-호지킨 림프종과 관련된 TCR; 예를 들어, 만성 골수성 백혈병과 관련된 BCR-abl; 트리오스포스페이트 이성화효소; KIA 0205; CDC-27 및 LDLR-FUT를 포함한 돌연변이된 항원; (c) 예를 들어, 결장직장암과 관련된 갈렉틴 4; 예를 들어, 호지킨병과 관련된 갈렉틴 9; 예를 들어, 만성 골수성 백혈병과 관련된 프로테이나아제 3; 예를 들어, 다양한 백혈병과 관련된 WT 1; 예를 들어, 신장암과 관련된 탄산 탈수효소; 예를 들어, 폐암과 관련된 알돌라제 A; 예를 들어, 흑색종과 관련된 PRAME; 예를 들어, 유방암, 결장암, 폐암 및 난소암과 관련된 HER-2/neu; 예를 들어, 간종양과 관련된 맘마글로빈, 알파-태아단백질; 예를 들어, 대장암과 관련된 KSA; 예를 들어, 췌장암 및 위암과 관련된 가스트린; 예를 들어, 유방암 및 난소암과 관련된 텔로머라제 촉매 단백질, MUC-1; 예를 들어, 신장 세포 암종과 관련된 G-250; 예를 들어, 유방암, 결장암과 관련된 p53; 및, 예를 들어, 유방암, 폐암 및 대장암과 같은 위장관의 암과 관련된 암배아 항원을 포함하는 과-발현된 항원; (d) 흑색종-멜라닌세포 분화 항원 예컨대 MART-1/Melan A; gp100; MC1R; 멜라닌세포-자극 호르몬 수용체; 티로시나아제; 예를 들어, 흑색종과 관련된 티로시나제 관련 단백질-1/TRP1 및 티로시나제 관련 단백질-2/TRP2를 포함하는 공유 항원; (e) 예를 들어, 전립선암과 관련된 PAP, PSA, PSMA, PSH-P1, PSM-P1, PSM-P2를 포함하는 전립선 관련 항원; (f) 골수종 및 B 세포 림프종과 관련된 면역글로불린 유전자형. 특정 실시형태에서, 하나 이상의 TAA는 pi 5, Hom/Mel-40, H-Ras, E2A-PRL, H4-RET, IGH-IGK, MYL-RAR, Epstein Barr 바이러스 항원, EBNA, E6 및 E7을 포함한 인간 유두종바이러스 (HPV) 항원, B형 및 C형 간염 바이러스 항원, 인간 T-세포 림프성 바이러스 항원, TSP-180, p185erbB2, pl 80erbB-3, c-met, mn-23H1, TAG-72-4, CA 19-9, CA 72-4, CAM 17.1, NuMa, K-ras, pi 6, TAGE, PSCA, CT7, 43-9F, 5T4, 791 Tgp72, beta-HCG, BCA225, BTAA, CA 125, CA 15-3 (CA 27.29\BCAA), CA 195, CA 242, CA-50, CAM43, CD68₩KP1, CO-029, FGF-5, Ga733 (EpCAM), HTgp-175, M344, MA-50, MG7-Ag, MOV18, NB/70K, NY-CO-1, RCAS1, SDCCAG16, TA-90 (Mac-2 결합 단백질/사이클로필린 C-관련 단백질), TAAL6, TAG72, TLP, TPS 또는 이의 임의의 조합으로부터 선택될 수 있다.

[0689] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 인간 단백질의 전체 아미노산 서열, 그의 일부 또는 특정 면역원성 에피토프를 포함하는 종양 항원을 포함할 수 있는 암 백신과 조합하여 사용하기 위한 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태를 제공한다.

[0690] 다양한 실시형태에서, 예시적인 면역요법 작용제는 암 백신을 합성하는데 유용한 전술한 암 항원 중 임의의 하나 이상을 인코딩하도록 작동 가능한 mRNA를 포함할 수 있다. 일부 예시적인 실시형태에서, mRNA 기반 암 백신은 다음 특성 중 하나 이상을 가질 수 있다: a) 각각의 암 항원을 인코딩하는 mRNA가 절단 민감성 부위에 의해 산재됨; b) 각각의 암 항원을 인코딩하는 mRNA는 링커 없이 서로 직접적으로 연결됨; c) 각각의 암 항원을 인코딩하는 mRNA는 단일 뉴클레오티드 링커로 서로 연결됨; d) 각각의 암 항원은 20-40개 아미노산을 포함하고 중앙으로 위치한 SNP 돌연변이를 포함함; e) 적어도 40%의 암 항원이 대상체로부터의 클래스 I MHC 분자에 대해 가장 높은 친화도를 가짐; f) 적어도 40%의 암 항원이 대상체로부터의 클래스 II MHC 분자에 대해 가장 높은 친화도를 가짐; g) 적어도 40%의 암 항원이 HLA-A, HLA-B 및/또는 DRB1에 대해 IC>500nM의 예상 결합 친화도를 가짐; h) mRNA는 1 내지 15개 암 항원을 인코딩함; i) 암 항원의 10-60%는 클래스 I MHC에 대한 결합 친화도를 갖고 암 항원의 10-60%는 클래스 II MHC에 대한 결합 친화도를 가짐; 및/또는 j) 암 항원을 인코딩하는 mRNA는 암 항원이 의사-에피토프를 최소화하도록 정렬되도록 배열됨.

[0691] 다양한 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태 및 암 백신 면역요법 작용제를 포함하는 조합은 암 항원에 대해 대상체에서 면역 반응을 불법화하기 위해 사용될 수 있다. 방법은 적어도 하나의 항원성 폴리펩티드 또는 이의 면역원성 단편을 인코딩하는 오픈 리딩 프레임을 갖는 적어도 하나의 RNA 폴리뉴클레오티드를 포함하는 RNA 백신을, 동시에 투여되거나, 순차적으로 복용된, 동일한 조성물 또는 별도의 조성물에 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태를 투여하는 것과 조합하여, 대상체에게 투여하고, 이에 의해 항원성 폴리펩티드 또는 이의 면역원성 단편에 특이적인 면역 반응을 대상체에게 유도하는 것을 포함하며, 여기서 대상체에서 항-항원성 폴리펩티드 항체 역가는 암에 대한 전통적인 백신의 예방적으로 유효한 용량으로 백신접종된 대상체에서 항-항원성 폴리펩티드 항체 역가에 비해 백신접종에 이어서 증가된다.

"항-항원성 폴리펩티드 항체"는 항원성 폴리펩티드에 특이적으로 결합하는 혈청 항체이다.

[0692] 예방적으로 유효한 용량은 임상적으로 허용되는 수준에서 암의 진행을 방지하는 치료적으로 유효한 용량이다. 일부 실시형태에서 치료적으로 유효한 용량은 백신에 대한 패키지 삽입물에 열거된 용량이다. 본 명세서에서 사용되는 전통적인 백신은 본 발명의 mRNA 백신 이외의 백신을 지칭한다. 예를 들어, 전통적인 백신은 생균 백신, 사균 백신, 서브유닛 백신, 단백질 항원 백신, DNA 백신 등을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 실시형태에서, 전통적인 백신은 규제 승인을 획득하고/하거나 예를 들어, 미국의 식품의약국 (FDA) 또는 유럽의약품청 (EMA) 같은 국가 약물 규제 기관에 의해 등록된 백신이다.

[0693] 일부 실시형태에서, 대상체에서 항-항원성 폴리펩티드 항체 역가는 암에 대한 전통적인 백신의 예방적으로 유효한 용량으로 백신접종된 대상체에서 항-항원성 폴리펩티드 항체 역가에 비해 백신접종에 이어서 1 log 내지 10 log 증가된다. 일부 실시형태에서 대상체에서 항-항원성 폴리펩티드 항체 역가는 암에 대한 전통적인 백신의 예방적으로 유효한 용량으로 백신접종된 대상체에서 항-항원성 폴리펩티드 항체 역가에 비해 백신접종에 이어서 1 log 증가된다. 일부 실시형태에서, 대상체에서 항-항원성 폴리펩티드 항체 역가는 암에 대한 전통적인 백신의 예방적으로 유효한 용량으로 백신접종된 대상체에서 항-항원성 폴리펩티드 항체 역가에 비해 백신접종에 이어서 2 log 증가된다.

[0694] 본 발명의 양태는 제1 항원성 폴리펩티드를 인코딩하는 오픈 리딩 프레임을 갖는 하나 이상의 RNA 폴리뉴클레오티드를 포함하는 핵산 백신을 제공하며, 여기서 RNA 폴리뉴클레오티드는 숙주에 생체내 투여를 위한 제형에 존재하며, 이는 인간 대상체의 허용 가능한 백분율에 대한 제1 항원에 대한 혈청-보호 기준보다 우월한 항체 역가를 부여한다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 mRNA 백신에 의해 생성된 항체 역가는 중화 항체 역가이다. 일부 실시형태에서 중화 항체 역가는 단백질 백신보다 크다. 다른 실시형태에서 본 발명의 mRNA 백신에 의해 생성된 중화 항체 역가는 보조 단백질 백신보다 크다. 또 다른 실시형태에서 본 발명의 mRNA 백신에 의해 생성된 중화 항체 역가는 1,000-10,000, 1,200-10,000, 1,400-10,000, 1,500-10,000, 1,000-5,000, 1,000-4,000, 1,800-10,000, 2000-10,000, 2,000-5,000, 2,000-3,000, 2,000-4,000, 3,000-5,000, 3,000-4,000, 또는 2,000-2,500이다. 중화 역가는 전형적으로 플라크의 수에서 50% 감소를 달성하는 데 필요한 최고 혈청 희석으로 표현된다.

[0695] 바람직한 양태에서, 본 개시내용의 RNA 백신 면역요법 작용제 (예를 들어, mRNA 백신)는 백신접종된 대상체의 혈액 또는 혈청에서 항원-특이적 항체의 예방적으로 및/또는 치료적으로 효과적인 수준, 농도 및/또는 역가를 생성한다. 본 명세서에 정의된 바와 같이, 용어 항체 역가는 대상체, 예를 들어 인간 대상체에서 생성된 항원-특이적 항체의 양을 지칭한다. 예시적인 실시형태에서, 항체 역가는 여전히 양성 결과를 제공하는 (연속 희석에서) 최대 희석의 역으로 표현된다. 예시적인 실시형태에서, 항체 역가는 효소-결합 면역흡착 검정 (ELISA)에 의해 결정되거나 측정된다. 예시적인 실시형태에서, 항체 역가는 중화 검정, 예를 들어 미세중화 검정에 의해 결정되거나 측정된다. 특정 양태에서, 항체 역가 측정은 1:40, 1:100 등과 같은 비율로 표현된다.

[0696] 본 발명의 예시적인 실시형태에서, 효과적인 백신은 1:40 초과, 1:100 초과, 1:400 초과, 1:1000 초과, 1:2000 초과, 1:3000 초과, 1:4000 초과, 1:500 초과, 1:6000 초과, 1:7500 초과, 1:10000 초과의 항체 역가를 생성한다. 예시적인 실시형태에서, 항체 역가는 백신접종 후 10일, 백신접종 후 20일, 백신접종 후 30일, 백신접종 후 40일, 또는 백신접종 후 50일 이상까지 생성되거나 도달된다. 예시적인 실시형태에서, 역가는 대상체에게 투여된 단일 용량의 백신 후에 생성되거나 도달된다. 다른 실시형태에서, 역가는 다중 용량 후, 예를 들어, 제1 및 제2 용량 (예를 들어, 부스터 용량) 후에 생성되거나 도달된다. 본 발명의 예시적인 양태에서, 항원 특이적 항체는 g/ml의 단위로 측정되거나 또는 IU/L (리터당 국제 단위) 또는 mIU/ml (ml당 밀리 국제 단위)의 단위로 측정된다. 본 발명의 예시적인 실시형태에서, 효과적인 백신은 >0.5μg/mL, >0.1μg/mL, >0.2μg/mL, >0.35μg/mL, >0.5μg/mL, >1μg/mL, >2μg/mL, >5μg/mL 또는 >10μg/mL를 생성한다. 본 발명의 예시적인 실시형태에서, 효과적인 백신은 >10mIU/mL, >20mIU/mL, >50mIU/mL, >100mIU/mL, >200mIU/mL, >500mIU/ml 또는 >1000 mIU를 생성한다. 예시적인 실시형태에서, 항체 수준 또는 농도는 백신접종 후 10일, 백신접종 후 20일, 백신접종 후 30일, 백신접종 후 40일, 또는 백신접종 후 50일 이상까지 생성되거나 도달된다. 예시적인 실시형태에서, 수준 또는 농도는 대상체에게 투여된 단일 용량의 백신 후에 생성되거나 도달된다. 다른 실시형태에서, 수준 또는 농도는 다중 용량 후, 예를 들어, 제1 및 제2 용량 (예를 들어, 부스터 용량) 후에 생성되거나 도달된다. 예시적인 실시형태에서, 항체 수준 또는 농도는 효소-결합 면역흡착 검정 (ELISA)에 의해 결정되거나 측정된다. 예시적인 실시형태에서, 항체 수준 또는 농도는 중화 검정, 예를 들어 미세중화 검정에 의해 결정되거나 측정된다. 제1 항원성 폴리펩티드 또는 연쇄체 폴리펩티드를 인코딩하는 오픈 리딩 프레임을 갖는 하나 이상의 RNA 폴리뉴클레오티드를 포함하는 핵산 백신이 또한 제공되며, 여기서 RNA 폴리뉴클레오티드는 안정화 요소를 갖거나 보조제와 함께 제형화되고 제1 항원성 폴리펩티드를 인코딩하는 mRNA 백신에 의해 유도된 항체 역가보다

더 오래 지속하는 높은 항체 역가를 유도하기 위해 숙주에 생체내 투여를 위한 제형에 존재한다. 일부 실시형태에서, RNA 폴리뉴클레오티드는 단일 투여의 1주 이내에 중화 항체를 생성하도록 제형화된다. 일부 실시형태에서, 보조제는 양이온성 펩티드 및 면역자극성 핵산으로부터 선택된다. 일부 실시형태에서, 양이온성 펩티드는 프로타민이다.

[0697] 적어도 하나의 화학적 변형 또는 선택적으로 무 뉴클레오티드 변형을 포함하는 오픈 리딩 프레임을 갖는 하나 이상의 RNA 폴리뉴클레오티드를 포함하는 핵산 백신을 포함하는 면역요법 작용제, 오픈 리딩 프레임은 제1 항원성 폴리펩티드 또는 연쇄체 폴리펩티드를 인코딩하며, 여기서 RNA 폴리뉴클레오티드는 숙주에서 항원 발현의 수준이 안정화 요소를 갖거나 보조제와 함께 제형화되고 제1 항원성 폴리펩티드를 인코딩하는 mRNA 백신에 의해 생성된 항체 발현의 수준을 상당히 초과하도록 숙주에 생체내 투여를 위한 제형에 존재한다.

[0698] 다른 양태는 적어도 하나의 화학적 변형 또는 선택적으로 무 뉴클레오티드 변형을 포함하는 오픈 리딩 프레임을 갖는 하나 이상의 RNA 폴리뉴클레오티드를 포함하는 핵산 백신을 제공하며, 오픈 리딩 프레임은 제1 항원성 폴리펩티드 또는 연쇄체 폴리펩티드를 인코딩하며, 여기서 백신은 변형되지 않은 mRNA 백신이 동등한 항체 역가를 생성하는 데 필요한 것보다 적어도 10배 적은 RNA 폴리뉴클레오티드를 갖는다. 일부 실시형태에서, RNA 폴리뉴클레오티드는 25-100 마이크로그램의 복용량으로 존재한다.

[0699] 본 발명의 양태는 또한 적어도 하나의 화학적 변형 또는 선택적으로 무 뉴클레오티드 변형을 포함하는 오픈 리딩 프레임을 갖는 하나 이상의 RNA 폴리뉴클레오티드 10㎍ 내지 400㎍을 포함하는 사용 단위 백신을 제공하며, 오픈 리딩 프레임은 제1 항원성 폴리펩티드 또는 연쇄체 폴리펩티드를 인코딩하고, 약학적으로 허용 가능한 부형제는 인간 대상체에게 전달하기 위해 제형화되었다. 일부 실시형태에서, 백신은 양이온성 지질 나노입자를 추가로 포함한다.

[0700] 본 발명의 양태는 개체 또는 개체의 모집단의 종양에 대한 항원성 기억을 생성, 유지 또는 회복시키는 방법을 제공하며 이는 (a) 적어도 하나의 RNA 폴리뉴클레오티드로, 상기 폴리뉴클레오티드는 적어도 하나의 화학적 변형 또는 선택적으로 무 뉴클레오타이드 변형 및 2개 이상의 코돈-최적화된 오픈 리딩 프레임을 포함하고, 상기 오픈 리딩 프레임은 한 세트의 참조 항원성 폴리펩티드를 인코딩하는, RNA 폴리뉴클레오티드, 및 (b) 선택적으로 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 항원성 기억 부스터 핵산 백신을 상기 개체 또는 모집단에 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 백신은 근육내 투여, 피내 투여 및 피하 투여로 구성된 군으로부터 선택된 경로를 통해 개체에게 투여된다. 일부 실시형태에서, 투여 단계는 대상체의 근육 조직을 조성물의 주사에 적합한 장치와 접촉시키는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 투여 단계는 대상체의 근육 조직을 전기천공과 조합하여 조성물의 주사에 적합한 장치와 접촉시키는 것을 포함한다.

[0701] 본 발명의 양태는 대상체를 백신접종을 하기 위한 유효량에 제1 항원성 폴리펩티드 또는 연쇄체 폴리펩티드를 인코딩하는 오픈 리딩 프레임을 갖는 하나 이상의 RNA 폴리뉴클레오티드를 포함하는 핵산 백신의 25㎍/kg 내지 400㎍/kg의 단일 복용량을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 대상체를 백신접종하는 방법을 제공한다.

[0702] 다른 양태는 적어도 하나의 화학적 변형을 포함하는 오픈 리딩 프레임을 갖는 하나 이상의 RNA 폴리뉴클레오티드를 포함하는 핵산 백신을 제공하며, 오픈 리딩 프레임은 제1 항원성 폴리펩티드 또는 연쇄체 폴리펩티드를 인코딩하며, 여기서 백신은 변형되지 않은 mRNA 백신이 동등한 항체 역가를 생성하는 데 필요한 것보다 적어도 10배 적은 RNA 폴리뉴클레오티드를 갖는다. 일부 실시형태에서, RNA 폴리뉴클레오티드는 25-100 마이크로그램의 복용량으로 존재한다.

[0703] 일부 실시형태에서, 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태는 이중특이적 항체 면역요법 작용제와 조합하여 사용될 수 있다. 이중특이적 항체는 세포독성 면역 세포에 결합하는 제1 항원 결합 모이어티 및 제2 항원 결합 부위를 갖는 단백질 작제물을 포함할 수 있다. 제1 항원 결합 부위는 본 발명의 조합으로 구체적으로 치료되는 종양 항원에 결합할 수 있다. 예를 들어, 제1 항원 결합 모이어티는 다른 것들 중에서도 EGFR, HGFR, Her2, Ep-CAM, CD20, CD30, CD33, CD47, CD52, CD133, CEA, gpA33, 뮤신, TAG-72, CIX, PSMA, 엽산-결합 단백질, GD2, GD3, GM2, VEGF. VEGFR, 인테그린 αVβ3, 인테그린 α5β1, MUC1, ERBB2, ERBB3, MET, IGF1R, EPHA3, TRAILR1, TRAILR2, RANKL, FAP 및 테나신에서 선택된 종양 항원의 비-제한적인 예에 결합할 수 있다. 일부 실시형태에서, 제1 항원 결합 모이어티는 상응하는 비-종양 세포와 비교하여 종양 세포 상에 과발현되는 단백질 또는 펩티드에 대한 특이성을 갖는다. 일부 실시형태에서, 제1 항원 결합 모이어티는 상응하는 비-종양 세포와 비교하여 종양 세포 상에 과발현되는 단백질에 특이성을 갖는다. 여기에서 사용된 "상응하는 비-종양 세포"는 종양 세포의 기원과 동일한 세포 유형인 비-종양 세포를 지칭한다. 이러한 단백질은 종양 항원과 반드시 다르지는 않다는 것이 인지된다. 비-제한적인 예는 대부분 결장, 직장, 유방, 폐, 췌장 및 위장관 암종에서 과발현되는

암배아 항원 (CEA); 유방암, 난소암, 결장암, 폐암, 전립선암 및 자궁경부암에서 빈번하게 과발현되는 헤레굴린 수용체 (HER-2, neu 또는 c-erbB-2); 유방, 두경부, 비-소세포 폐 및 전립선의 것을 포함하는 다양한 고형 종양에서 고도로 발현되는 표피 성장 인자 수용체 (EGFR); 아시알로당단백질 수용체; 트랜스페린 수용체; 간세포 상에 발현되는 세르핀 효소 복합체 수용체; 췌장 도관 선암 세포 상에 과발현되는 섬유아세포 성장 인자 수용체 (FGFR); 항-혈관형성 유전자 요법을 위한 혈관 내피 성장 인자 수용체 (VEGFR); 비점액성 난소 암종의 90%에서 선택적으로 과발현되는 엽산 수용체; 세포 표면 글리코칼릭스; 탄수화물 수용체; 및 중합체성 면역글로불린 수용체를 포함한다.

[0704] 제2 항원-결합 모이어티는 세포독성 면역 세포 (CIK 세포)의 표면 상에 발현되는 항원 또는 단백질 또는 폴리펩티드에 특이적으로 결합하는 임의의 분자이다. 본 개시내용과 함께 사용하기에 적합한 세포독성 면역 세포의 표면 상에 발현되는 예시적인 비-제한적 항원은 CD2, CD3, CD4, CD5, CD8, CD11a, CD11 b, CD14, CD16a, CD27, CD28, CD45, CD45RA, CD56, CD62L, Fc 수용체, LFA, LFA-1, TCR α β, CCR7, 대식세포 염증성 단백질 1a, 퍼포린, PD-1, PD-L1, PD-L2, 또는 CTLA-4, LAG-3, OX40, 41BB, LIGHT, CD40, GITR, TGF-베타, TIM-3, SIRP-알파, TIGIT, VSIG8, BTLA, SIGLEC7, SIGLEC9, ICOS, B7H3, B7H4, FAS, BTNL2, CD27 및 Fas 리간드를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 제2 항원 결합 모이어티는 세포독성 면역 세포, 예를 들어 CIK 세포의 CD3에 결합한다. 일부 실시형태에서, 제2 항원 결합 모이어티는 세포독성 면역 세포의 CD56에 결합한다. 일부 실시형태에서, 제2 항원 결합 모이어티는 세포독성 면역 세포의 Fc 수용체에 결합한다. 일부 실시형태에서, 이중특이적 항체의 Fc 영역은 세포독성 면역 세포의 Fc 수용체에 결합한다. 일부 실시형태에서, 제2 항원-결합 모이어티는 세포독성 면역 세포 (예를 들어, CIK 세포)의 표면 상에 발현되는 항원에 특이적으로 결합하는 임의의 분자이다. 제2 항원 결합 모이어티는 세포독성 면역 세포 상의 항원에 대해 특이적이다. 예시적인 세포독성 면역 세포는 CIK 세포, T-세포, CD8+ T 세포, 활성화된 T-세포, 단핵구, 자연 살해 (NK) 세포, NK T 세포, 림포카인-활성화된 살해 (LAK) 세포, 대식세포, 및 수지상 세포를 포함하지만 이에 제한되지는 않다. 제2 항원 결합 모이어티는 세포독성 면역 세포의 표면 상에 발현되는 항원에 특이적으로 결합한다. 본 개시내용으로 조절하기에 적합한 세포독성 면역 세포의 표면 상에 발현되는 예시적인 비-제한적 항원은 CD2, CD3, CD4, CD5, CD8, CD11a, CD11 b, CD14, CD16a, CD27, CD28, CD45, CD45RA, CD56, CD62L, Fc 수용체, LFA, LFA-1, TCR α β, CCR7, 대식세포 염증성 단백질 1a, 퍼포린, PD-1, PD-L1, PD-L2 또는 CTLA-4, LAG-3, OX40, 41BB, LIGHT, CD40, GITR, TGF-베타, TIM-3, SIRP-알파, TIGIT, VSIG8, BTLA, SIGLEC7, SIGLEC9, ICOS, B7H3, B7H4, FAS, BTNL2, CD27 및 Fas 리간드를 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 이중특이적 항체 조절자는 공자극성 분자의 활성화제 (예를 들어, OX40 작용제)이다. 일 실시형태에서, OX40 작용제는 OX40 및 또 다른 종양 항원 또는 공자극성 항원에 대한 이중특이적 항체 분자이다. OX40 작용제는 단독으로 또는 다른 면역조절자와 조합하여, 예를 들어 PD-1, PD-L1, CTLA-4, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5), TIM-3 또는 LAG-3의 억제자 (예를 들어 항체 작제물)와 조합하여 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 항-OX40 항체 분자는 GITR 및 PD-1, PD-L1, CTLA-4, CEACAM (예를 들어, CEACAM-1, -3 및/또는 -5), TIM-3 또는 LAG-3에 결합하는 이중특이적 항체이다. 일 예시적인 실시형태에서, OX40 항체 분자는 항-PD-1 항체 분자 (예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 항-PD-1 분자)와 조합하여 투여된다. OX40 항체 분자 및 항-PD-1 항체 분자는 별개의 항체 조성물의 형태이거나 이중특이적 항체 분자로 될 수 있다. 다른 실시형태에서, OX40 작용제는 다른 공자극성 분자, 예를 들어 GITR, CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3, 또는 CD83 리간드의 작용제와 조합하여 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 제2 항원 결합 모이어티는 세포독성 면역 세포, 예를 들어 CIK 세포 상의 Fc 수용체에 결합한다.

[0705] 일부 실시형태에서, 이중특이적 항체 면역요법 작용제는 종양 항원 및 CIK 세포에 대한 특이성을 가지며, 이는 종양 항원 발현 종양 세포를 CIK 세포에 매우 근접하게 하여 CIK 세포의 항-종양 세포독성을 통한 종양 세포의 제거를 유도한다. 일부 실시형태에서, 이중특이적 항체는 종양 항원에 대한 특이성을 갖지만 CIK 세포에 대해서는 특이성을 갖지 않고, 그러나, 이중특이적 항체의 Fc 영역은 CIK 세포의 Fc 수용체에 결합할 수 있으며, 이는 차례로 종양 세포를 CIK 세포에 매우 근접하게 하여 CIK 세포의 항-종양 세포독성을 통한 종양 세포의 제거를 유도한다. 일부 실시형태에서, 이중특이적 항체는 CIK 세포에 대한 특이성을 갖지만 종양 세포에 대해서는 특이성을 갖지 않고, 그러나, 이중특이적 항체의 Fc 영역은 종양 세포의 Fc 수용체에 결합할 수 있으며, 이는 차례로 종양 세포를 CIK 세포에 매우 근접하게 하여 CIK 세포의 항-종양 세포독성을 통한 종양 세포의 제거를 유도한다.

[0706] 일부 실시형태에서, 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태는 면역 세포-계합 다가 항체/융합 단백질/작제물 면역요법 작용제와 조합하여 사용될 수 있다. 다양한 실시형태에서, 예시적인 면역요법 작용제는 재조합 구조, 예를 들어 원래의 IgG 구조를 모방하지 않는 모든 조작된 항체를 포함할 수 있는 면역 세포-계합 다가 항

체/융합 단백질/작제물을 포함할 수 있다. 여기에서, 항체 단편을 다중화하는 다양한 전략이 이용된다. 예를 들어, V 도메인 사이의 펩티드 링커를 단축하면 scFv를 이량체 (디아바디, 55kDa)로 자가-회합하게 한다. 이중특이적 디아바디는 동일한 세포에서 발현되는 두 VHA-VLB 및 VHB-VLA 단편의 비공유 회합에 의해 형성된다. 이는 2개의 상이한 결합 부위를 갖는 이종이량체의 형성을 유도한다. 단일-사슬 디아바디 (sc-디아바디)는 VHA-VLB 및 VHB-VLA 단편이 추가의 제3 링커에 의해 함께 연결된 이중특이적 분자이다. 탠덤-디아바디 (Tandabs)는 2개의 sc디아바디에 의해 생성된 4가 이중특이적 항체이다.

[0707] 당업계에 공지된 디-디아바디도 또한 포함된다. 이 130-kDa 분자는, IgG-유사 구조를 생성하는, IgG의 CH3 도메인의 N-말단에 디아바디의 융합에 의해 형성된다. 추가 디아바디 유도체는 트리아바디와 테트라-바디이며, 이는 링커를 <5 또는 0-2 잔기로 단축시킴에 의해 삼량체 및 사량체 단편으로 접힌다. '이중특이성 T 세포 계합자' (BITE)로 알려진 $(scFv)_2$ 작제물이 또한 예시된다. BITE는 유연성 링커를 통해 연결된 2개의 scFv 항체 단편으로 구성된 이중특이적 단일-사슬 항체로, 표적 세포 상의 표면 항원과 T 세포 상의 CD3에 대해 지향된다. 2가 (Fab)2 및 3가 (Fab)3 항체 형식이 또한 예시된다. scFv에서 생성된 미니바디 및 트리머바디가 또한 예시된다. 종양 항원을 표적화하는 데 유용한 예시적인 작제물로 다음 중 하나 이상을 포함할 수 있다: 디아바디, 단일-사슬 (sc)-디아바디 (scFv)2, 미니항체, 미니바디, Barnase-barstar, scFv-Fc, sc(Fab)2, 삼량체 항체 작제물, 트리아바디 항체 작제물, 트리머바디 항체 작제물, 트리바디 항체 작제물, 콜라바디 항체 작제물, (scFv-TNFa)3, F(ab)3/DNL. 예시적인 세포독성 면역 세포는 CIK 세포, T-세포, CD8+ T 세포, 활성화된 T-세포, 단핵구, 자연 살해 (NK) 세포, NK T 세포, 림포카인-활성화된 살해 (LAK) 세포, 대식세포, 및 수지상 세포를 포함하지만 이에 제한되지는 않다.

[0708] 일부 실시형태에서, 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태는 방사성접합체 면역요법 작용제와 조합하여 사용될 수 있다.

[0709] 다양한 실시형태에서, 방사성접합체는 소분자 또는 대분자 (본 명세서에서 "세포 표적화 작용제"로 지칭됨), 예를 들어 폴리펩티드, 항체 또는 이의 항체 단편이며, 이것은 방사성핵종 또는 복수의 방사성핵종에 결합되거나 달리 부착되어, 이의 표적 (암 세포 상의 또는 암 세포 내의 단백질 또는 분자)에 대한 방사성접합체의 결합이 상기 암 세포의 사멸 또는 이환을 초래할 것이다. 다양한 실시형태에서, 방사성접합체는 방사성핵종으로 표지된 세포 표적화 작용제일 수 있거나, 세포 표적화 작용제는 복수의 방사성핵종을 함유하는 입자, 또는 마이크로입자, 또는 나노입자에 연결되거나 달리 부착될 수 있으며, 여기서 방사성핵종은 동일하거나 상이하다. 방사성접합체를 합성하는 방법은 당업계에 공지되어 있고 독성 방사성핵종에 접합된 면역글로불린의 부류 또는 이의 항원 결합 부분을 포함할 수 있다.

[0710] 일부 실시형태에서, 암 세포에 결합하는 분자는 "세포 표적화 작용제"로 알려져 있을 수 있다. 본 명세서에 사용된 예시적인 세포 표적화 작용제는 약물-함유 나노입자 또는 방사성핵종이 특정 유형의 관심 있는 세포를 표적화하도록 할 수 있다. 세포 표적화 작용제의 예는 종양 관련 항원에 결합하거나 표적화하는 소분자 (예를 들어, 엽산, 아데노신, 퓨린) 및 대분자 (예를 들어, 펩티드 또는 항체)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 종양 관련 항원의 예는 아데노신 수용체, 알파 v 베타 3, 아미노펩티다제 P, 알파 태아단백질, 암 항원 125, 암배아 항원, cCaveolin-1, 케모카인 수용체, 클러스터린, 종양태아 항원, CD20, 상피 종양 항원, 흑색종 관련 항원, Ras, p53, Her2/Neu, ErbB2, ErbB3, ErbB4, 엽산 수용체, 전립선-특이적 막 항원, 전립선 특이적 항원, 퓨린 수용체, 방사선-유도 세포 표면 수용체, 세르핀 B3, 세르핀 B4, 편평한 세포 암종 항원, 트롬보스폰딘, 종양 항원 4, 종양-관련 당단백질 72, 티오시나제 및 티로신 키나아제를 포함하지만 이에 제한되지 않다. 일부 실시형태에서, 세포 표적화 작용제는 엽산 또는 엽산 수용체 (FR)에 특이적으로 결합하는 엽산 유도체이다. 일부 실시형태에서, 세포 표적화 작용제는 다른 것들 중에서도 EGFR, HGFR, Her2, Ep-CAM, CD20, CD30, CD33, CD47, CD52, CD133, CEA, gpA33, 뮤신, TAG-72, CIX, PSMA, 엽산-결합 단백질, GD2, GD3, GM2, VEGF. VEGFR, 인테그린 αVβ3, 인테그린 α5β1, MUC1, ERBB2, ERBB3, MET, IGF1R, EPHA3, TRAILR1, TRAILR2, RANKL, FAP 및 테나신으로부터 선택된 암 항원에 특이적으로 결합하는 항체, 이중특이적 항체, 삼중특이적 항체 또는 이의 항원 결합 작제물이다.

[0711] 방사성접합체에서 표적화 작용제로 엽산을 사용하면 또한 종양 세포와 조절성 T (Treg) 세포 둘 모두가 파괴를 위해 표적화될 수 있다. 많은 수의 Treg 세포가 종양 면역을 억제한다는 것은 잘 인정되어 있다. 구체적으로, Treg 세포는 접촉-의존적 또는 사이토카인 (예를 들어, IL-10, TGF-베타 등) 분비를 통해 그들을 사멸함이 없이 (외래 및 자기) 반응성 T 세포를 억제한다. FR4는 Treg 세포 상에서 선택적으로 상향조절된다. FR4의 항체 차단은 Treg 세포를 고갈시키고 종양-담지 마우스에서 종양 면역을 유발하는 것으로 나타났다. 따라서, 세포독성 작

용제를 운반하는 엽산-코팅된 PBM 나노입자는 그의 파괴를 위해 FR-발현 세포를 취할 것이며, 이는 직접적으로 (즉, BrCa 세포) 및 간접적으로 (즉, 유방 종양 관련 및 말초 Treg 세포) 종양 진행을 억제할 것이다.

[0712] 또 다른 추가 실시형태에서, 표적화 작용제는 아데노신 수용체, 알파 v 베타 3, 아미노펩티다제 P, 알파 태아단백질, 암 항원 125, 암배아 항원, 카베올린-1, 케모카인 수용체, 클러스터린, 암태아 항원, CD20, 인간 성장 인자 수용체 (HGFR), 상피 종양 항원, 흑색종 관련 항원, MUC1, Ras, p53, Her2/Neu, ErbB2, ErbB3, ErbB4, 엽산 수용체, 전립선-특이적 막 항원, 전립선 특이적 항원, 퓨린 수용체, 방사선-유도 세포 표면 수용체, 세르핀 B3, 세르핀 B4, 편평 세포 암종 항원, 트롬보스폰딘, 종양 항원 4, 종양-관련 당단백질 72, 티로시나제, 티로신 키나아제 등으로 구성되지만 이에 제한되지 않는 종양 관련 항원에 결합할 수 있는 항체 또는 펩티드, 또는 면역 세포-계합 다가 항체/융합 단백질/작제물이다.

[0713] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태는 암의 치료를 위한 백신접종 프로토콜과 조합하여 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태는 백신과 같은 면역요법 작용제와 조합하여 사용될 수 있다. 다양한 실시형태에서, 예시적인 백신은 암 항원에 대한 면역 반응을 자극하는 데 사용되는 것들을 포함한다.

[0714] 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태 및 단일 복용량 형태를 생성하도록 부형제 물질과 조합될 수 있는 추가의 하나 이상의 추가 치료제 (상기 기재된 바와 같은 추가 치료제를 포함하는 이들 조성물 내) 둘 모두의 양은 치료되는 숙주 및 특정 투여의 방식에 따라 달라질 것이다. 특정 실시형태에서, 본 발명의 조성물은 본 발명의 0.01-100mg/체중 kg/일 사이의 복용량이 투여될 수 있도록 제형화된다.

[0715] 본 명세서에 개시된 바와 같은 추가 치료제 및 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태는 상승적으로 작용할 수 있다. 따라서, 이러한 조성물에서 추가 치료제의 양은 그 치료제만을 이용하는 단일요법에서 요구되는 것보다 적을 수 있거나, 더 낮은 용량이 사용되는 주어진 환자에게 더 적은 부작용이 있을 수 있다. 특정 실시형태에서, 이러한 조성물에서 0.01-10,000㎍/체중 kg/일 사이의 추가 치료제의 복용량이 투여될 수 있다.

[0716] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태는 암과 같은 본 명세서에 개시된 질환의 치료를 위해 다음 키나아제의 하나 이상의 억제자와 조합될 수 있다: Akt1, Akt2, Akt3, TGF-βR, PKA, PKG, PKC, CaM-키나아제, 포스포릴라제 키나아제, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, 1NS-R, IGF-1R, IR-R, PDGFαR, PDGFβ/R, CSFIR, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphAl, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYR, FRK, JAK, ABL, ALK, CDK7, CDK12, CDK13, KRAS 및 B-Raf. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물 1의 결정질 형태 또는 염 형태는 암의 치료를 위해 CD47 및 MALT1 단백질의 하나 이상의 억제자와 조합될 수 있다.

[0717] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태는 암과 같은 본 명세서에 개시된 질환의 치료를 위해 하나 이상의 폴리 ADP 리보스 중합효소 (PARP) 억제자와 조합하여 사용될 수 있다. 예시적인 PARP 억제자는 올라파립 (Lynparza®), 루카프립 (Rubraca®) 니라파립 (Zejula®), 탈조파립 (Talzenna®) 및 TPST-1120을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0718] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태는 암과 같은 질환의 치료를 위해 본 명세서에 개시된 임의의 키나아제 억제자와 조합 요법으로 사용될 수 있다. 예시적인 키나아제 억제자는 이마티닙, 바리시티닙 제피티닙, 엘로티닙, 소라페닙, 다사티닙, 수니티닙, 라파티닙, 닐로티닙, 피르페니돈, 자누브루티닙, 우다시티닙, 페드라티닙, 엔트렉티닙, 알펠리시브, 파조파닙, 크리조티닙, 베무라페닙, 반데타닙, 럭솔리티닙, 악시티닙, 보수티닙, 레고라페닙, 토파시티닙, 카보잔티닙, 포나티닙, 트라메티닙, 다브라페닙, 아파티닙, 이브루티닙, 세리티닙, 이델랄리십, 닌테다닙, 팔보시클립, 렌바티닙, 코비메티닙, 아베마시클립, 아칼라브루티닙, 알렉티닙, 비니메티닙, 브리가티닙, 엔코라페닙, 에르다피티닙, 에베롤리무스, 포스타마티닙, 길터, 라로트렉티닙, 로라티닙, 네타르수딜, 오시머티닙, 펙시다르티닙, 리보시클립, 템시롤리무스, XL-147, XL-765, XL-499 및 XL-880을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물은 암과 같은 본 명세서에 개시된 질환의 치료를 위해, HSP90 억제자 (예를 들어, XL888), 간 X 수용체 (LXR) 조절자, 레티노이드-관련 고아 수용체 감마 (RORγ) 조절자, CK1 억제자, CK1-a 억제자, Wnt 경로 억제자 (예를 들어, SST-215), 또는 미네랄코르티코이드 수용체 억제자 (예를 들어, 에삭세레논 또는 XL-550)와 조합하여 사용될 수 있다.

[0719] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 바와 같은 화합물 1의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태는 암과 같은

본 명세서에 개시된 질환의 치료를 위해 폴라투주맙 베도틴과 조합하여 사용될 수 있다.

[0720] **표지된 화합물 및 검정 방법**

[0721] 또 다른 양태는 인간을 포함한 조직 샘플에서 TAM 키나아제를 국소화 및 정량화하고 표지된 화합물의 억제 결합에 의하여 TAM 키나아제 리간드를 동정하기 위한, 영상화 기술뿐만 아니라 *시험관내* 및 *생체내* 둘 모두의 검정에서 유용한 본 발명의 표지된 결정질 형태 또는 결정질 염 형태 (방사선-표지, 형광-표지 등)에 관한 것이다. 따라서, 본 발명은 이러한 표지된 화합물을 함유하는 TAM 키나아제 검정을 포함한다.

[0722] 본 발명은 본 발명의 동위원소-표지된 결정질 형태 또는 결정질 염 형태를 추가로 포함한다. "동위원소" 또는 "방사선-표지된" 화합물은 하나 이상의 원자가 전형적으로 자연에서 발견된 (즉, 자연적으로 발생한) 원자 질량 또는 질량 번호와 다른 원자 질량 또는 질량 번호를 갖는 원자에 의해 대체되거나 치환되는 본 발명의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태이다. 본 발명의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태에 합체될 수 있는 적합한 방사성핵종은 ^{2}H (중수소의 경우 D로도 표기됨), ^{3}H (삼중수소의 경우 T로도 표기됨), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{18}F, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{77}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I, 및 ^{131}I를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본 방사성-표지 화합물에 합체되는 방사성핵종은 그 방사성-표지 화합물의 특정 적용에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, *시험관내* 메탈로프로테아제 표지 및 경쟁 검정의 경우 ^{3}H, ^{14}C, ^{82}Br, ^{125}I, ^{131}I, 또는 ^{35}S를 합체하는 화합물이 일반적으로 가장 유용할 것이다. 방사선-영상화 적용의 경우 ^{11}C, ^{18}F, ^{125}I, ^{123}I, ^{124}I, ^{131}I, ^{75}Br, ^{76}Br, 또는 ^{77}Br이 일반적으로 가장 유용할 것이다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 수소가 탄소 원자에 결합된 수소와 같은 중수소에 의해 대체되는 본 명세서에 기재된 결정질 형태 또는 결정질 염 형태. 이러한 화합물은 대사에 대한 증가된 내성을 나타내고 따라서 포유동물, 특히 인간에게 투여될 때 임의의 화합물의 반감기를 증가시키는 데 유용한다.

[0723] "방사성-표지된" 또는 "표지된 화합물"은 적어도 하나의 방사성핵종을 합체한 화합물인 것으로 이해된다. 일부 실시형태에서, 방사성핵종은 ^{3}H, ^{14}C, ^{125}I, ^{35}S, 및 ^{82}Br로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0724] 본 발명은 방사성-동위원소를 본 발명의 결정질 형태 또는 결정질 염 형태로 합체하기 위한 합성 방법을 추가로 포함할 수 있다. 방사성-동위원소를 유기 화합물에 합체하기 위한 합성 방법은 당업계에 잘 알려져 있으며, 당업자는 본 발명의 화합물에 적용 가능한 방법을 쉽게 인식할 것이다.

[0725] 본 발명의 표지된 화합물은 화합물을 동정/평가하기 위한 스크리닝 검정에 사용될 수 있다. 예를 들어, 표지된 새로 합성되거나 동정된 화합물 (즉, 테스트 화합물)은 표지의 추적을 통해 TAM 키나아제와 접촉할 때 농도 변화를 모니터링함에 의하여 TAM에 결합하는 그 능력에 대해 평가될 수 있다. 예를 들어, (표지된) 테스트 화합물은 TAM 키나아제에 결합하는 것으로 알려진 다른 화합물 (즉, 표준 화합물)의 결합을 감소시키는 그 능력에 대해 평가될 수 있다. 따라서, TAM 키나아제에 대한 결합에 대해 표준 화합물과 경쟁하는 테스트 화합물의 능력은 그의 결합 친화성에 직접적으로 관련된다. 반대로, 일부 다른 스크리닝 검정에서는 표준 화합물이 표지되고 테스트 화합물이 표지되지 않는다. 따라서, 표준 화합물과 테스트 화합물 간의 경쟁을 평가하기 위해 표지된 표준 화합물의 농도를 모니터링하고, 테스트 화합물의 상대적 결합 친화성을 따라서 확인한다.

[0726] 준비 및 실시예

[0727] **일반 실험 기법**

[0728] *수성 슬러리 실험*: 1mg/mL 미만의 수성 용해도를 갖는 것으로 결정된 화합물 1의 염을 주위 온도에서 20mL의 물에서 1일 동안 슬러리화하였다. 그런 다음 진공 여과에 의해 고체를 수집하고 XRPD에 의해 분석했다.

[0729] *충돌 냉각 (CC)*: 화합물 1 및 다양한 반대이온의 농축 용액을 교반하면서 상승된 온도에서 MeOH에서 제조했다. 뜨거운 용액을 함유하는 마개를 닫은 바이알을 냉동고 (~-20℃)로 옮기고 빠르게 냉각했다. 형성된 고체를 수집하였다. 고체가 존재하지 않으면 추가 결정화 기술을 이용하였다.

[0730] *충돌 침전 (CP)*: 화합물 1 및 공형성제의 투명한 용액을 RT에서 다양한 용매에서 준비했다. 고체가 용액에서 석출될 때까지 부드럽게 저으면서 다양한 항-용매의 분취량을 용액에 천천히 첨가했다. 혼합물을 특정된 시간의 기간 동안 교반하도록 허용했다. 형성된 고체는 양압 여과에 의해 수집하였다.

[0731] *고속 냉각 (FC)*: 화합물 1 및 다양한 반대이온의 농축 용액을 교반하면서 상승된 온도에서 아세톤 또는 MeOH에서 제조했다. 뜨거운 용액을 함유하는 마개를 닫은 바이알을 주위 온도에서 벤치 탑으로 이동했다. 형성된 고체

를 수집했다. 고체가 존재하지 않으면 추가 결정화 기술을 이용하였다.

[0732] *고속 증발 (FE)*: 화합물 1 및 공형성제의 투명한 용액을 다양한 용매에서 제조하였다. 바이알은 마개를 덮지 않은 채로 두고 용매를 주위 조건에서 증발시켰다.

[0733] *상호전환 슬러리*: 화합물 1 형태 A의 슬러리는 용해되지 않은 고체가 존재하도록 주위 조건에서 주어진 용매 시스템에 충분한 고체를 첨가함에 의해 제조하였다. 그 다음 혼합물을 포화를 보장하기 위해 연장된 시간의 기간 동안 교반하였다. 관심 있는 형태의 고체는 그 다음 용해되지 않은 고체가 존재하도록 포화 용액의 분취량(0.2-μm 나일론 필터를 통해 여과됨)에 첨가하였다. 혼합물을 그 다음 주위 온도에서 연장된 시간의 기간 동안 교반하고 고체를 단리하였다.

[0734] *단리 기술*: 일반적으로, 단리는 고체의 단리 이전에 주위 온도에 대한 평형화를 최소화하기 위해 각각의 온도 제어 장치에서 주변이 아닌 샘플을 제거한 후 신속하게 수행되었다.

[0735] *액상 디캔팅*: 용액-기반 결정화 기술로부터 단리된 일부 고체는 현탁액 (필요한 경우)을 원심분리하고 액상을 버리고 습한 고체를 남김으로써 수집했다. 고체는 본 명세서에서 "분석된 습윤"으로 명시되지 않는 한 간단하게 건조시켰다 (예를 들어, 공기 건조 또는 질소 하에서 건조).

[0736] *양압 여과*: 주사기와 Swinnex 필터 홀더 어셈블리를 통해 슬러리를 압착함에 의해 0.2-μm 나일론 또는 PTFE 필터 상에 고체를 수집했다. 일반적으로, 고체는 필터 위에 공기 20-mL 주사기를 불어 넣음에 의해 간단히 건조시켰다. 본 명세서에서 "분석된 습윤"으로 지정되면, 고체를 모액과 함께 습윤 상태로 두었다. 일부 샘플은 분석 전에 부드러운 질소 가스의 흐름 하에서 추가로 간단히 건조하였다.

[0737] *진공 여과*: 고체를 진공 여과에 의해 종이 또는 나일론 필터 상에 수집하고 바이알로 옮기기 전에 간단히 감압 하에 필터 상에서 공기 건조하였다.

[0738] *반응 결정화 (RC)*: 화합물 1과 다양한 공형성제의 혼합물을 상승된 온도의 아세톤 슬러리에서 조합하여 공형성제의 몰 농도가 API보다 2배 더 크게 하였다. 용액은 주어진 시간의 기간 동안 교반하였다. 투명한 용액이 관찰되었을 때 추가 결정화 기술을 이용하였다.

[0739] *안정성 시험*: 다양한 화합물 1 염을 75% RH 챔버 (포화 염화나트륨 용액) 내의 열린 바이알에 두었다. RH 챔버를 15-16일 동안 40℃ 오븐에 두었다. 샘플은 기간의 종료시 PLM 및 XRPD에 의해 분석하였다.

[0740] *느린 냉각 (SC)*: 화합물 1 및 다양한 공형성제의 농축 용액을 다양한 용매에서 상승된 온도에서 교반하면서 제조했다. 바이알을 가열된 샘플 블록에 마개를 씌우고 핫 플레이트를 꺼서 바이알을 가열된 바이알 블록에서 주위 온도로 점진적으로 냉각되도록 했다. 대기로 냉각시 맑은 용액은 냉장고 (5 내지 7℃) 및/또는 냉동고 (~-20℃)에서 추가로 냉각하였다. 고체가 존재하지 않으면, 추가 결정화 기술을 이용하였다.

[0741] *느린 증발*: 용액을 다양한 용매에서 교반하면서 준비하고, 전형적으로 0.2-μm 나일론 또는 PTFE 필터를 통해 여과했다. 각 용액은 달리 명시되지 않는 한 주위 조건에서 덮개가 있는 바이알 (예컨대 느슨하게 뚜껑을 덮거나 천공된 알루미늄 호일로 덮개가 있음)에서 증발하도록 허용되었다. 부분 증발 (소량의 용매가 남아있는 고체)로 지정되지 않는 한 용액을 증발시켜 건조되도록 허용했으며, 이 경우 고체는 본 명세서에 기술된 바와 같이 단리되었다.

[0742] *용해도 추정*: 시각적 관찰에 의해 판단되는 바와 같이, 완전한 용해가 달성될 때까지 명시된 온도에서 교반 (전형적으로 초음파처리)하면서 측정된 양의 화합물 1에 다양한 용매의 분취량을 첨가하였다. 첫 번째 분취량의 추가 후 용해가 발생하면 값이 ">"로 보고된다. 용해가 발생하지 않은 경우 값은 "<"로 보고된다.

[0743] *수성 용해도 추정*: 물의 분취량을 초음파처리와 함께 측정된 양의 다양한 화합물 1 염에 첨가하였다.

[0744] *슬러리 실험*: 화합물 1 및 다양한 공형성제의 포화 용액을 다양한 용매 및 용매 혼합물에서 제조하였다. 혼합물을 인지된 시간의 기간 동안 주위 온도 및 상승된 온도에서 교반하였다. 명시된 기술에 의해 고체를 수집하고 적절한 경우 추가 결정화 기술을 이용했다.

[0745] *진공 오븐 탈용매화*: 다양한 분석 방법에 의해 용매화물인 것으로 결정된 화합물 1의 염이 시도된 탈용매화를 겪었다. 샘플을 주어진 시간의 기간 동안 대기 내지 80℃의 범위인 온도에서 진공 오븐에 두었다. 탈용매화 성공의 결정을 위해 샘플을 XRPD 및/또는 TGA에 의해 분석했다.

[0746] *증기 확산*: 농축된 용액을 다양한 용매에서 준비하고, 전형적으로 0.2-μm 나일론 또는 PTFE 필터를 통해 여과

했다. 여과된 용액을 작은 바이알에 분주한 다음 항-용매를 함유하는 더 큰 바이알 안에 두었다. 작은 바이알은 뚜껑을 닫지 않은 채로 두었고 더 큰 바이알은 뚜껑을 닫아 증기 확산이 일어나도록 했다. 존재하는 임의의 고체는 본 명세서에 기재된 바와 같이 단리하였다.

[0747] *증기 스트레스*: 선택된 고체를 작은 바이알로 옮긴 다음 용매를 함유하는 더 큰 바이알 내부에 두었다. 작은 바이알은 뚜껑을 닫지 않은 채로 두었고 더 큰 바이알은 뚜껑을 닫아 명시된 온도에서 증기 응력이 일어나도록 했다.

[0748] 공형성제는 화합물 1과 관련하여 본 명세서에 개시된 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 염기 및/또는 약학적으로 허용 가능한 산을 의미한다. 본 명세서에 사용된 예시적인 공형성제는 푸마르산, HCl 및 인산을 포함한다.

[0749] **기구의 기법**

[0750] *시차 주사 열량측정 (DSC)*: DSC는 Mettler-Toledo DSC3+ 시차 주사 열량계를 사용하여 수행하였다. 온도 보정은 아다만탄, 페닐 살리실레이트, 인듐, 주석 및 아연을 사용하여 수행하였다. 샘플을 기밀하게 밀폐되거나 또는 개방형 알루미늄 DSC 팬에 두고 중량을 정확하게 기록했다. 샘플 팬으로 구성된 계량된 알루미늄 팬을 셀의 기준 면에 배치했다. 샘플은 10℃/분의 램프 속도로 -30℃으로부터 250℃까지 분석했다. 온도기록도는 기준 온도 (x-축)에 의해 플롯팅하지만 결과는 샘플 온도에 따라 보고된다.

[0751] *동적 증기 수착 (DVS)*

[0752] a. *VTI*: 자동 증기 수착 (VS) 데이터는 VTI SGA-100 증기 수착 분석기 상에 수집되었다. NaCl 및 PVP는 교정 표준으로 사용되었다. 샘플은 분석 전에 건조시켰다. 수착 및 탈착 데이터는 질소 퍼지하에서 10% RH 증분에서 5% 내지 95% RH의 범위에 걸쳐 수집하였다. 분석에 사용된 평형 기준은 3시간의 최대 평형 시간으로 5분 안에 0.0100% 미만의 중량 변화였다. 데이터는 샘플의 초기 수분 함량에 대해 교정되지 않았다.

[0753] b. *고유*: 자동 증기 수착 (VS) 데이터는 표면 측정 시스템 DVS Intrinsic 기기 상에 수집하였다. 분석 전에 샘플을 건조하지 않았다. 수착 및 탈착 데이터는 질소 퍼지하에서 10% RH 증분에서 5% 내지 95% RH의 범위에 걸쳐 수집하였다. 분석에 사용된 평형 기준은 3시간의 최대 평형 시간으로 5분 안에 0.0100% 미만의 중량 변화였다. 데이터는 샘플의 초기 수분 함량에 대해 교정되지 않았다.

[0754] *핫 스테이지 현미경검사 (HSM)*: 핫 스테이지 현미경검사는 SPOT Insight™ 컬러 디지털 카메라가 구비된 Leica DM LP 현미경 상에 장착된 Linkam 핫 스테이지 (FTIR 600)를 사용하여 수행했다. 온도 보정은 USP 융점 표준을 사용하여 수행했다. 샘플을 커버 유리 상에 놓고 두 번째 커버 유리를 샘플의 상단 위에 놓았다. 스테이지가 가열됨에 따라, 각 샘플은 교차 편광기와 1차 적색 보상기가 있는 20x 대물렌즈를 사용하여 시각적으로 관찰하였다. 이미지는 SPOT 소프트웨어 (v. 4.5.9)를 사용하여 캡처하였다.

[0755] *광학 현미경검사*: 샘플은 교차 편광기가 있는 Motic 또는 Wolfe 광학 현미경 또는 교차 편광기가 있는 1차 적색 보상기가 있는 Leica 입체현미경 하에서 관찰했다.

[0756] *pKa 및 logP 결정*: pKa 및 logP 결정은 영국 이스트 서식스에 있는 Pion Inc./Sirius Analytical Instruments Ltd.에 의해 수행되었다.

[0757] *용액 양성자 핵 자기 공명 분광법 (^{1}HNMR)*: 용액 ^{1}H NMR 스펙트럼은 일리노이주 샴페인 소재의 Spectral Data Services에 의해 획득했다. 샘플은 DMSO-d_6에 대략 5-10mg의 샘플을 용해함에 의해 준비하였다. 데이터 획득 매개변수는 이 보고서의 데이터 섹션에 있는 각 스펙트럼의 첫 페이지에 표시된다.

[0758] *열중량 분석 (TGA)*: 열중량 분석은 Mettler Toledo TGA/DSC3+ 분석기를 사용하여 수행했다. 온도 보정은 페닐 살리실레이트, 인듐, 주석 및 아연을 사용하여 수행하였다. 샘플을 알루미늄 팬에 두었다. 열린 팬을 TG 노 안으로 삽입했다. 노는 질소하에서 가열하였다. 각 샘플은 2, 5 또는 10℃/분의 램프 속도에서 주위 온도로부터 350℃까지 가열하였다. 온도기록도는 기준 온도 (x-축)에 의해 플롯팅하지만 결과는 샘플 온도에 따라 보고된다.

[0759] *X-선 분말 회절 (XRPD)*

[0760] a. *반사*: XRPD 패턴은 실온 (298 켈빈)에서 긴 미세-초점 소스와 니켈 필터를 사용하여 생성된 Cu Kα 방사선의 입사 빔을 사용하는 PANalytical X'Pert PRO MPD 회절계로 수집되었다. 회절계는 대칭 Bragg-Brentano 기하학을 사용하여 구성되었다. 분석 이전에, 실리콘 시편 (NIST SRM 640e)을 분석하여 Si 111 피크의 관찰된 위치가

NIST-인증 위치와 일치하는지 확인했다. 샘플의 시편은 웰에 포장하였다. 산란방지 슬릿 (SS)을 사용하여 공기에 의해 생성되는 배경을 최소화하였다. 입사 및 회절 빔에 대한 솔러 (Soller) 슬릿을 사용하여 축방향 발산으로 인한 확장을 최소화하였다. 회절 패턴은 샘플에서 240mm에 위치된 스캐닝 위치-감지 검출기 (X'Celerator)와 데이터 수집기 소프트웨어 v. 2.2b를 사용하여 수집하였다. 각 패턴에 대한 데이터 획득 매개변수는 발산 슬릿 (DS) 및 입사-빔 SS를 포함한 이 보고서의 데이터 섹션에 있는 이미지 위에 표시된다.

[0761] b. *투과*: XRPD 패턴은 실온 (298 켈빈)에서 Optix 긴 미세-초점 소스를 사용하여 생성된 Cu 방사선의 입사 빔을 사용하여 PANalytical X'Pert PRO MPD 회절계로 수집되었다. 타원형으로 등급이 매겨진 다층 거울을 사용하여 Cu Kα X-선을 시편을 통해 검출기 상으로 초점을 맞추었다. 분석 이전에, 실리콘 시편 (NIST SRM 640e)을 분석하여 Si 111 피크의 관찰된 위치가 NIST-인증 위치와 일치하는지 확인했다. 샘플의 시편을 3-μm 두께 필름 사이에 끼우고 투과 기하학에서 분석했다. 빔-스톱, 짧은 산란방지 확장, 산란방지 나이프 에지를 사용하여 공기에 의해 생성되는 배경을 최소화했다. 입사 및 회절 빔에 대한 솔러 슬릿을 사용하여 축방향 발산으로 인한 확장을 최소화했다. 회절 패턴은 시편에서 240mm에 위치된 스캐닝 위치-감지 검출기 (X'Celerator)와 데이터 수집기 소프트웨어 v. 2.2b를 사용하여 수집하였다. 각 패턴에 대한 데이터 획득 매개변수는 미러 앞의 분산 슬릿 (DS)을 포함한 이 보고서의 데이터 섹션에 있는 이미지 위에 표시된다.

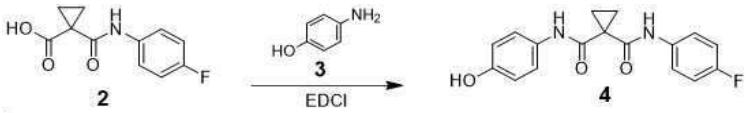
[0762] **XRPD 인덱싱**

[0763] 인덱싱 및 구조 개선은 계산 연구이다. 주어진 인덱싱된 XRPD 패턴에 대해 참조된 도면 내에서, 막대로 표시된 허용된 피크 위치와 관찰된 피크 간의 일치는 일관된 단위 셀 결정을 나타낸다. 패턴의 성공적인 인덱싱은 달리 언급되지 않는 한 샘플이 주로 단일 결정질 상으로 구성되어 있음을 나타낸다. 할당된 흡광 기호, 단위 셀 매개변수 및 파생 수량과 일치하는 공간 그룹이 표로 작성된다.

[0764] **실시예**

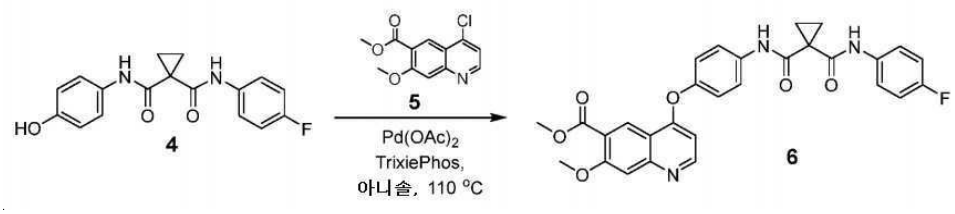
[0765] **제조예 1: 화합물 1의 합성**

[0766] 단계 1: N-(4-플루오로페닐)-N-(4-하이드록시페닐)시클로프로판-1,1-디카르복사미드 (4):

[0767] 

[0768] 디메틸 아세트아미드 (DMA) (60mL) 내 화합물 2 (10g, 44.80mmol, 1 당량) 및 화합물 3 (5.87g, 53.8mmol, 1.2 당량)의 용액에 3-(에틸이미노메틸렌아미노)-N,N-디메틸-프로판-1-아민 염산염 (EDCI) (10.31g, 53.8mmol, 1.2 당량)을 첨가하였다. 반응이 완료될 때까지 혼합물을 20℃에서 격렬하게 교반하였다. 혼합물을 수성 (aq) 포화 $NaHCO_3$ (400mL)에 붓고 EtOAc (4 x 100mL)로 추출하였다. 조합한 유기 상을 수성 포화 NaCl (100mL)로 세정하고 무수 (anhyd) Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축하였다. 화합물 4 (21g, 조) (50% 순도)를 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.16 (br s, 1H), 9.72 (br s, 1H), 7.61 (dd, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.13 (t, 2H) 6.68 (d, 2H), 1.42 (s, 4H); $C_{17}H_{15}FN_2O_3$에 대한 MS (EI), 실측치 314.9 (MH+).

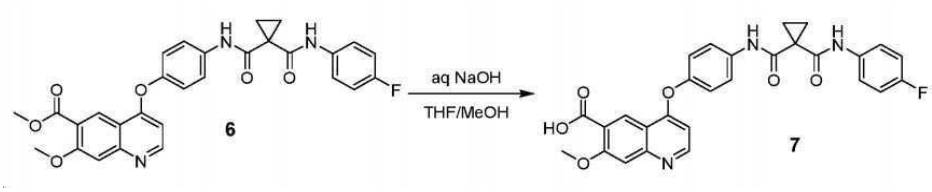
[0769] 단계 2: 메틸 4-[4-[[1-[(4-플루오로페닐)카르바모일]시클로프로판-카르보닐]아미노]페녹시]-7-메톡시퀴놀린-6-카르복실레이트 (6):

[0770] 

[0771] 아니솔 (50mL) 내 화합물 4 (5.99g, 9.5mmol, 1.2 당량), 화합물 5 (2g, 8.0mmol, 1.0 당량), $Pd(OAc)_2$ (89mg, 397.4μmol, 0.05 당량), rac-2-(디-tert-부틸포스피노)-1,1'-비나프틸 (TrixiePhos, 316.71mg, 794.7μmol, 0.1 당량) 및 K_3PO_4 (2.53g, 11.9mmol, 1.5 당량)의 혼합물을 질소 분위기하에서 110℃에서 2시간 (h) 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 농축시켰다. 잔사는 플래시 실리카 겔 크로마토그래피 (1:1 석유 에테

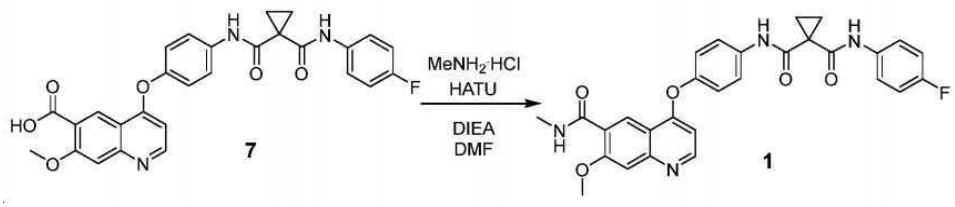
르:EtOAc에서 20:1 EtOAc:MeOH로)에 의해 정제하였다. 화합물 6을 얻었다 (2.6g, 61.8% 수율). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.38 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.63 (d, 2H), 7.64 (d, 2H), 7.54-7.41 (m, 3H), 7.18 (d, 2H), 7.09-7.01 (m, 2H), 6.43 (d, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 1.78-1.72 (m, 2H), 1.69-1.63 (m, 2H); $C_{29}H_{24}FN_3O_6$에 대한 MS (EI), 실측치 530.0 (MH+).

[0772] 단계 3: 4-[4-[[1-[(4-플루오로페닐)카르바모일]시클로프로판-카르보닐]아미노]페녹시]-7-메톡시퀴놀린-6-카르복실산 (7)

[0773] 

[0774] 테트라하이드로푸란 (THF) (15mL) 및 MeOH (15mL) 내 화합물 6 (1.8g, 3.4mmol, 1 당량)의 용액에 2M 수성 NaOH (7mL, 4.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 6-13℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1M 수성 HCl로 대략 8의 pH로 조정하고 농축하여 용매를 제거하였다. 물 (50mL)을 첨가하고, 혼합물을 1M 수성 HCl로 대략 6의 pH로 조정하였다. 생성된 침전물을 여과하고, 물 (2 x 10mL)로 세정하고 진공하에 건조시켰다. 화합물 7을 얻었다 (1.7g, 97.0% 수율). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.22 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.64 (dd, 2H) 7.47 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.15 (t, 2H), 6.45 (d, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.47 (s, 4H); $C_{28}H_{22}FN_3O_6$에 대한 MS (EI), 실측치 516.1 (MH+).

[0775] 단계 4: 1-N'-(4-플루오로페닐)-1-N-[4-[7-메톡시-6-(메틸카르바모일)퀴놀린-4-일]옥시페닐]시클로프로판-1,1-디카르복사미드 (1)

[0776] 

[0777] DMF (10mL) 내 화합물 7 (300mg, 582.0 μmol, 1 당량), HATU (332mg, 873.2 μmol, 1.5 당량) 및 DIEA (301mg, 2.3mmol, 406 μL, 4 당량)의 용액을 6-10℃에서 1시간 동안 교반하였다. 메탄아민 하이드로클로라이드 (79mg, 1.2mmol, 2.0 당량)를 첨가하고 혼합물을 6-10℃에서 17시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 생성된 여액을 분취 HPLC (컬럼: Waters Xbridge 150mm * 25mm * 5 μm, 구배: 10mM 수성 NH_4HCO_3 중 33-63%의 아세토니트릴, 유속: 25mL/분)에 의해 정제했다. 화합물 1을 얻었다 (105.4mg, 34.3% 수율). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.20 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.42-8.33 (m, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.19-7.11 (m, 2H), 6.46 (d, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.84 (d, 3H) 1.47 (s, 4H); $C_{29}H_{25}FN_4O_5$에 대한 MS (EI), 실측치 529.1 (MH+).

[0778] **실시예 1: 화합물 1 푸마레이트 형태 A의 제조**

[0779] 아세톤 내 푸마르산 (1 당량)을 화합물 1 (1 당량)의 유리 염기에 첨가하고 생성된 붉은색 슬러리를 약 50℃에서 4일 동안 교반하였다. 그 다음 슬러리를 SC에서 RT로하고 추가 1일 동안 교반하여 분홍색 슬러리를 제공하였다. 그 다음 고체를 양압 여과에 의해 제거하여 푸마레이트 형태 A 및 유리 염기 형태 A의 혼합물을 제공하였다.

[0780] **실시예 2: 화합물 1 헤미푸마레이트 형태 B의 제조**

[0781] 아세톤 내 푸마르산 (2 당량)을 화합물 1 (1 당량)의 유리 염기에 첨가하고 생성된 붉은색 슬러리를 약 50℃에서 6일 동안 교반하여 생성된 회백색 슬러리를 제공하였다. 그 다음 고체를 고온 용액의 양압 여과에 의해 제거하여 헤미푸마레이트 형태 B를 제공하였다.

[0782] **실시예 3: 화합물 1 HCl 형태 A의 제조**

[0783] 1 당량의 HCl을 THF 내 화합물 1의 유리 염기에 첨가하고 생성된 어두운 붉은색 슬러리를 RT에서 3일 동안 교반하여 생성된 진한 회백색 슬러리를 제공하였다. 그 다음 고체를 양압 여과에 의해 제거하여 HCl 형태 A를 제공하였다.

[0784] **실시예 4: 화합물 1 HCl 형태 B의 제조**

[0785] 1 당량의 HCl을 클로로포름 내 화합물 1의 유리 염기에 첨가하고 생성된 붉은색 슬러리를 약 50℃에서 3일 동안 교반하여 옅은 분홍색 슬러리를 제공하였다. 그 다음 고체를 양압 여과에 의해 제거하여 HCl 형태 B를 제공하였다.

[0786] **실시예 5: 화합물 1 HCl 형태 C의 제조**

[0787] 1 당량의 HCl을 약 60℃의 온도에서 메탄올 내 화합물 1의 유리 염기에 첨가하여 황색 슬러리를 생성하였다. 용액은 그 다음 CC에서 약 -20℃까지 되었고 약 2일 동안 차갑게 유지하여 투명한 주황색 용액을 제공하였다. 부분 FE는 투명한 적색 용액을 제공했고 그 다음 4 부피의 항-용매 MTBE를 첨가하고 용액을 RT에서 1일 동안 교반하여 양압 여과에 의해 분리된 회백색 고체 화합물 1 HCl 형태 C를 제공하였다.

[0788] **실시예 6: 화합물 1 HCl 형태 D의 제조**

[0789] 2 당량 HCl을 화합물 1의 유리 염기에 약 50℃에서 첨가하고 생성된 분홍색 슬러리를 50℃에서 5일 동안 교반하였다. 고체 화합물 1 HCl 형태 D를 양압 여과에 의해 분리하였다.

[0790] **실시예 7: 화합물 1 형태 A의 제조**

[0791] 화합물 1 형태 A는 화합물 1의 유리 염기의 가장 열역학적으로 안정한 결정질 형태일 가능성이 높다. 따라서, 다중 절차가 이 형태의 형성을 야기한다. 화합물 1 형태 A를 얻기 위해 일부 가능한 절차의 목록은 표 17에 열거되어 있다. 표 17에서 이 목록은 배타적인 것을 의미하지 않으며, 실제로 이 형태를 생성할 더 많은 절차가 있을 가능성이 높다.

[0792] **표 17: 화합물 1 형태 A를 생성하기 위한 선택된 절차**

용매	조건
ACN/물 80:20	1) 2-8℃에서 14 d 동안 슬러리; 또는 2) 실온에서 14 d 동안 슬러리
클로로포름	57℃에서 2 일 동안 슬러리
DCM	실온에서 14 일 동안 슬러리
에틸 아세테이트	76℃에서 3 일 동안 슬러리
에탄올	1) 실온에서 14 일 동안 슬러리; 또는 2) 76℃에서 3 일 동안 슬러리
에탄올/물 90:10	실온에서 14 일 동안 슬러리
이소프로필 알코올	1) 실온에서 14 일 동안 슬러리; 또는 2) 76℃에서 3 일 동안 슬러리
메탄올	1) 실온에서 14 일 동안 슬러리; 2) 57-58℃에서 4 일 동안 슬러리; 또는 3) 빠른 증발
메탄올/에틸 아세테이트 3:2	실온에서 14 일 동안 슬러리
2,2,2-트리플루오로에탄올	1) 느린 증발; 2) 빠른 증발; 또는 3) 항-용매로 디에틸 에테르를 사용한 충돌 침전, 그 다음 1 일 동안 슬러리.
테트라하이드로푸란	1) 실온에서 14 일 동안 슬러리; 또는 2) 57-58℃에서 4 일 동안 슬러리
테트라하이드로푸란/물 50:50	실온에서 14 일 동안 슬러리

[0793]

[0794] **실시예 8: 화합물 1 형태 B의 제조**

[0795] 화합물 1을 AcOH에 용해시키고, 항-용매로서 디에틸 에테르와 함께 VD에 의해 결정화시켰다.

[0796] **실시예 9: 화합물 1 형태 C의 제조**

[0797] 화합물 1을 HFIPA에 용해시키고, 항-용매로서 MTBE와 함께 CP에 의해 결정화시켰다.

[0798] **실시예 10: 화합물 1 형태 D의 제조**

[0799] 화합물 1을 메탄올에 용해시키고 CC에 의해 결정화시켰다. 혼합물을 그 다음 2-8℃에서 슬러리화하여 형태 D를 제공했다.

[0800] **실시예 11: 화합물 1 형태 E의 제조**

[0801] 방법 A: 화합물 1을 THF에 용해시키고 CC에 의해 결정화시켰다.

[0802] 방법 B: 화합물 1을 90:10 THF:물에 용해시키고 CP에 의해 침전시켰다.

[0803] **실시예 12: 화합물 1 형태 F의 제조**

[0804] 방법 A: 화합물 1을 클로로포름에 용해시키고 SE에 의해 결정화시켰다.

[0805] 방법 B: 화합물 1을 클로로포름에서 슬러리화했다.

[0806] **실시예 13: 화합물 1 형태 G의 제조**

[0807] 화합물 1을 클로로포름에 용해시키고 혼합물을 냉동실에 두어 결정화시켰다.

[0808] **실시예 14: 화합물 1 형태 H의 제조**

[0809] 형태 H는 DCM를 갖는 무정형 화합물 1의 VS에 의해 수득하였다.

[0810] **실시예 15: 화합물 1 형태 K의 제조**

[0811] 화합물 1 형태 K는 클로로포름 용매화물인 형태 F 또는 형태 G의 탈용매화에 의해 제조하였다.

[0812] **실시예 16: 화합물 1 형태 O의 제조**

[0813] 화합물 1 형태 O는 TFE-함유 용매 시스템에서 다양한 반대이온으로 염 시도 동안 발견되었으며, TFE 용매화물일 가능성이 높다.

[0814] **실시예 17: 화합물 1 포스페이트 형태 A의 제조**

[0815] 1 몰 당량의 인산을 클로로포름 내 화합물 1의 슬러리에 첨가한 다음, 생성된 혼합물을 약 ~50℃에서 3일 동안 슬러리화하였다. 생성물은 양압 여과에 의해 단리하였다.

[0816] **실시예 18: 화합물 1 형태 I의 제조**

[0817] 90:10 THF/물 혼합물 내 화합물 1을 헵탄으로 충돌 침전시킨 다음 동결 온도에서 7일 동안 교반하였다.

[0818] **실시예 19: 화합물 1 형태 J의 제조**

[0819] 화합물 1을 14일 동안 아세톤에서 슬러리화하였다.

[0820] **실시예 20: 화합물 1 형태 L의 제조**

[0821] 화합물 1을 14일 동안 클로로포름에서 슬러리화하였다.

[0822] **실시예 21: 화합물 1 형태 M의 제조**

[0823] 진공 오븐에서 ~77℃에서 1일 동안 화합물 1 형태 E의 탈수.

[0824] **실시예 22: 화합물 1 형태 N의 제조**

[0825] 화합물 1을 TFE/MTBE의 70:30 혼합물에서 7일 동안 실온에서 슬러리화하였다.

[0826] **다른 실시형태**

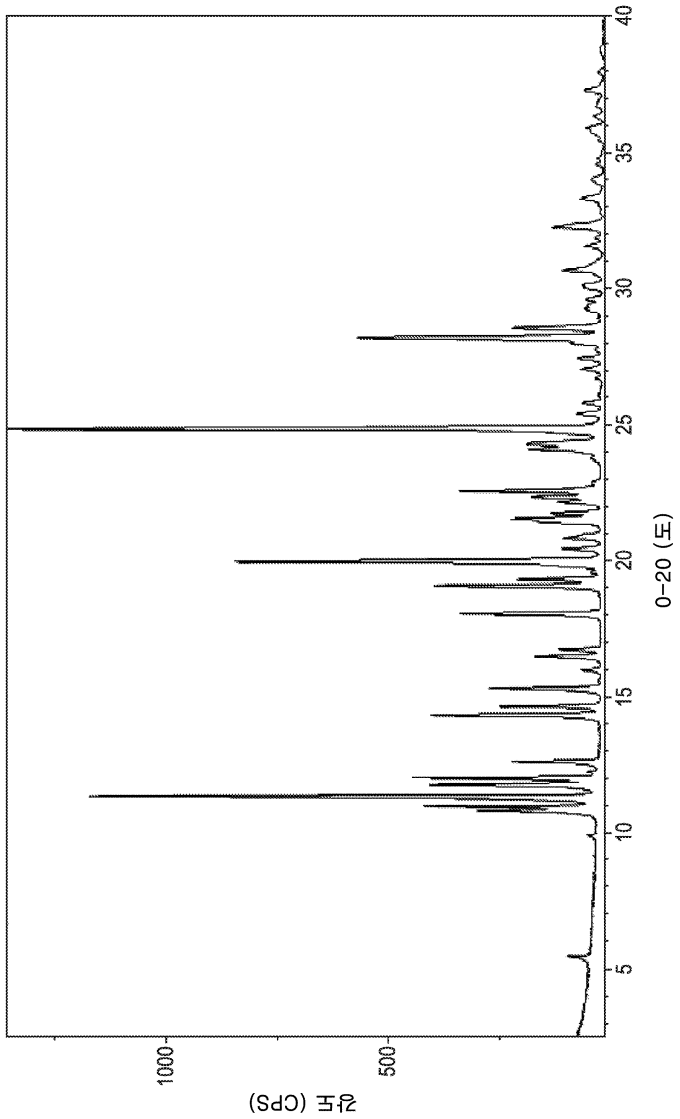
[0827] 전술한 개시내용은 명확성과 이해의 목적을 위해 예시 및 실시예의 방식에 의해 일부 상세하게 설명되었다. 본

발명은 다양한 구체적이고 바람직한 실시형태 및 기술을 참조하여 설명되었다. 그러나, 본 발명의 사상 및 범주 내에서 많은 변형 및 수정이 이루어질 수 있음을 이해해야 한다. 첨부된 청구범위의 범주 내에서 변경 및 수정이 실행될 수 있다는 것이 당업자에게 명백할 것이다. 따라서, 상기 상세한 설명은 제한적인 것이 아니라 예시적인 것으로 의도된 것으로 이해되어야 한다.

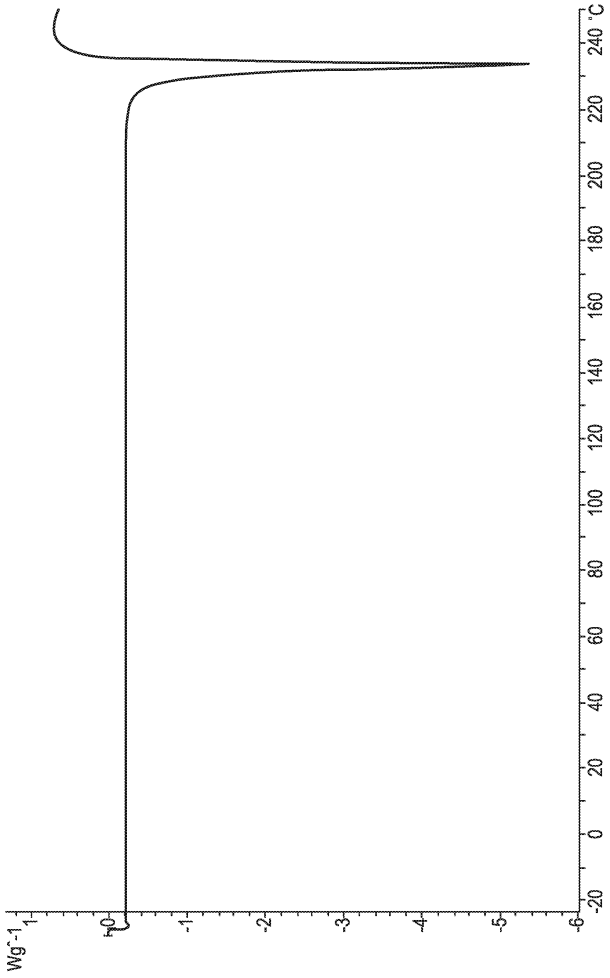
[0828] 따라서, 본 발명의 범주는 상기 상세한 설명을 참조하여 결정되어야하는 것이 아니라, 대신 이러한 청구범위가 부여되는 등가물의 전체 범주와 함께 다음의 첨부된 청구범위를 참조하여 결정되어야 한다.

도면

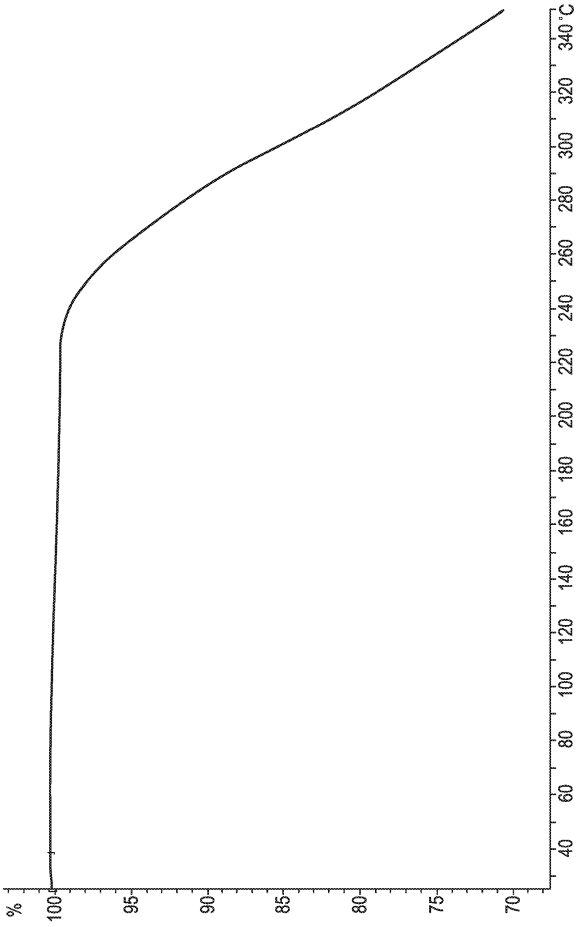
도면1



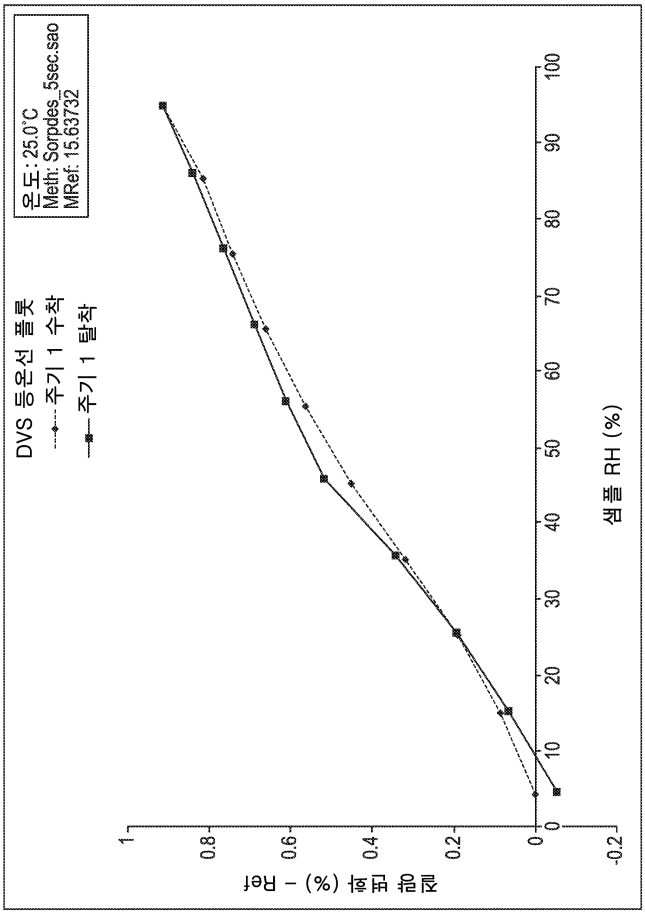
도면2



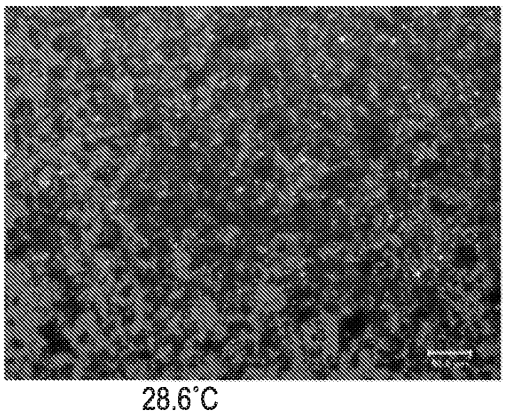
도면3


%
100
95
90
85
80
75
70
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
300
320
340 °C

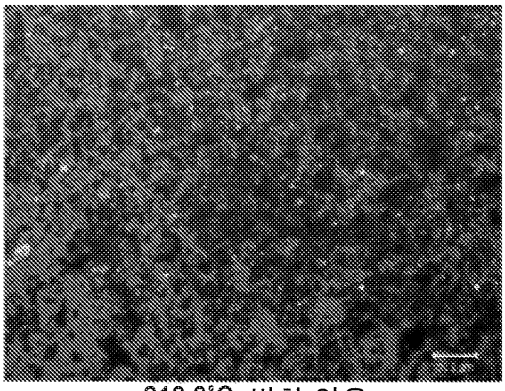
도면4


DVS 등온선 플롯
주기 1 수착
주기 1 탈착
온도 : 25.0°C
Meth: Sorpdes_5sec.sao
MRef: 15.63732
질량 변화 (%) - Ref
샘플 RH (%)
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
-0.2
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100

도면5a

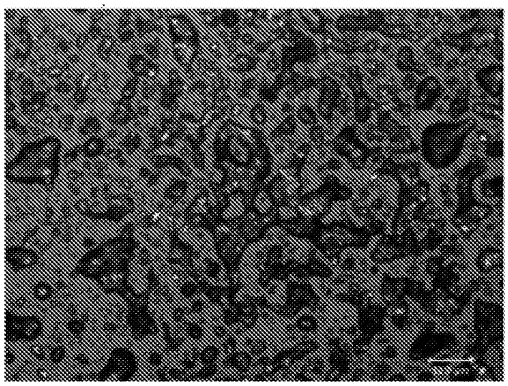

28.6°C

도면5b



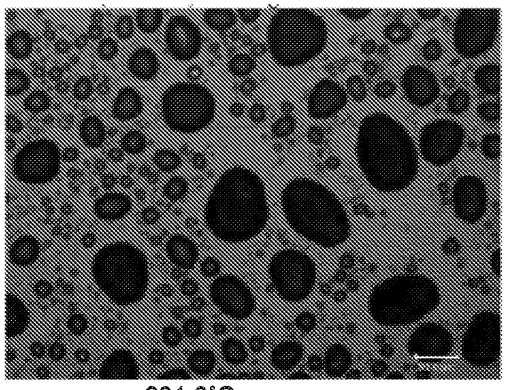
210.0℃, 변화 없음

도면5c



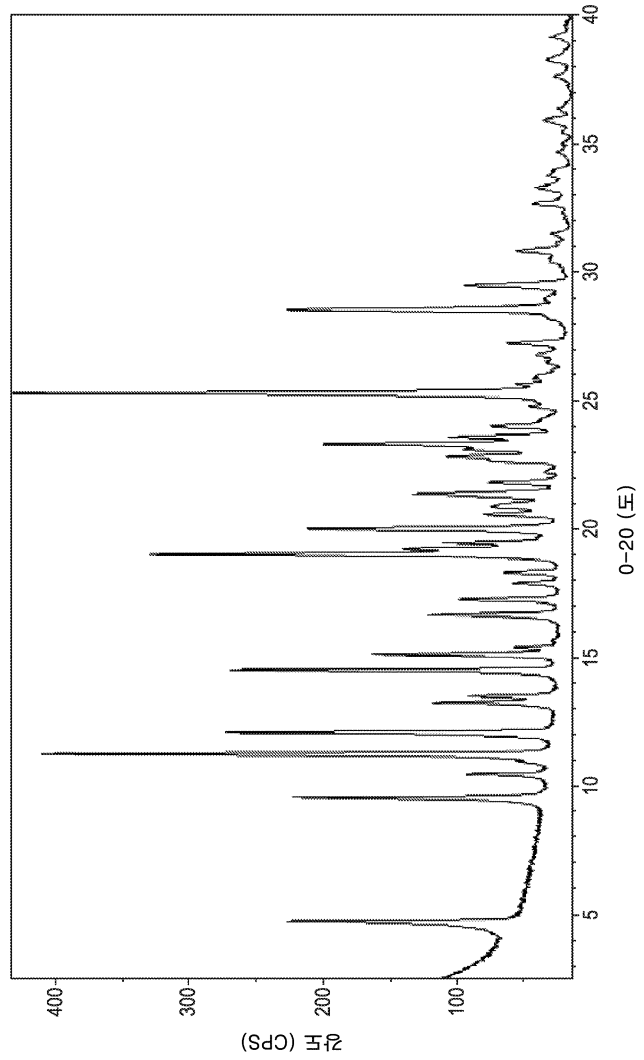
230.0℃, 분해되며 용융

도면5d

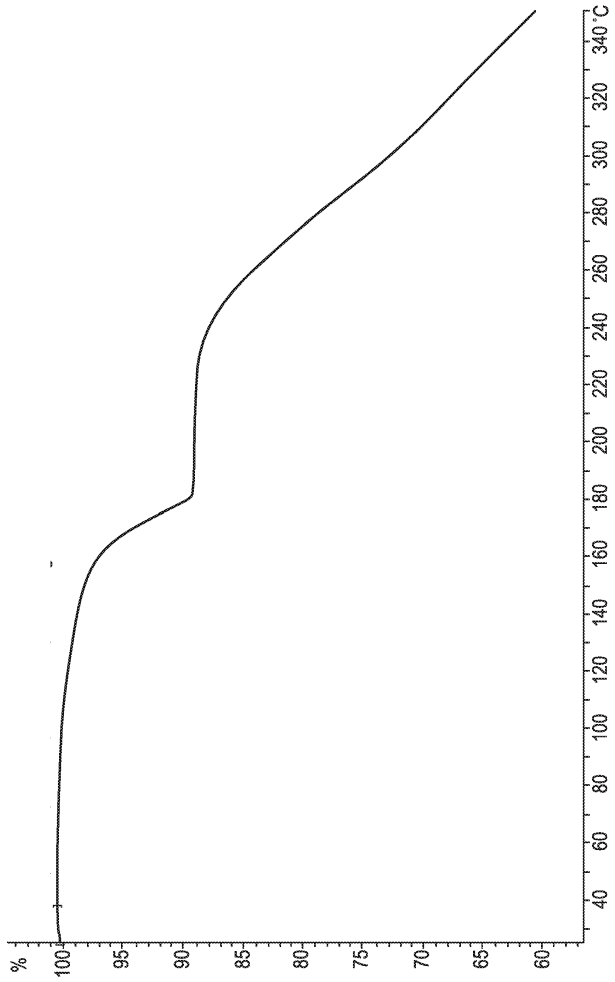


231.3℃,
분해되며 완전 용융

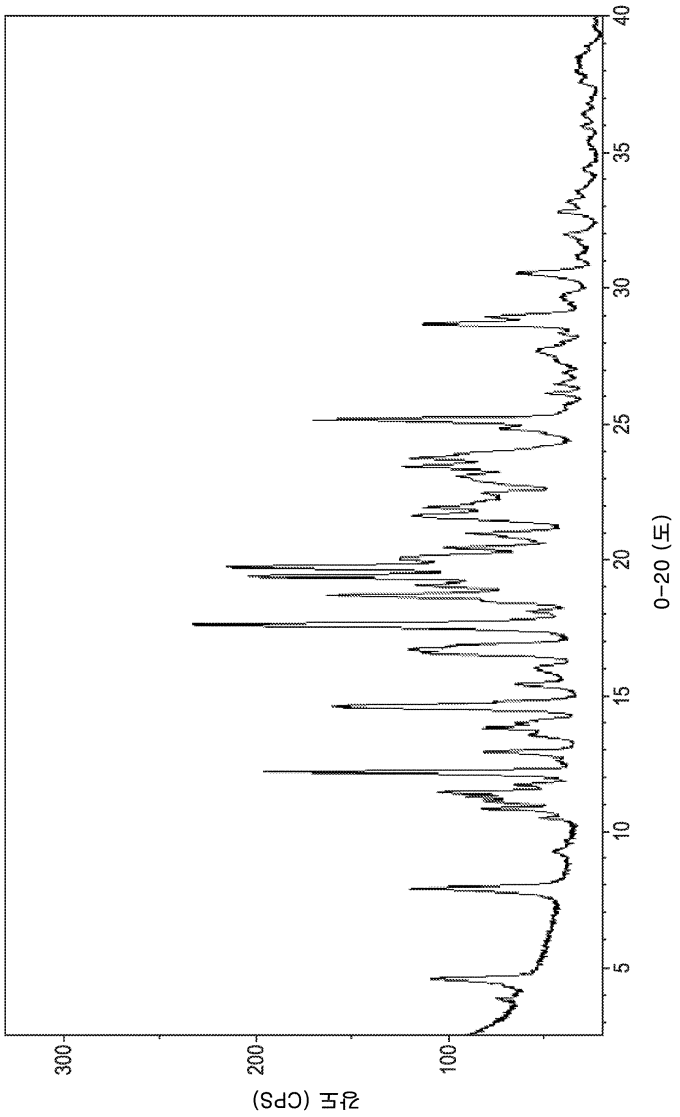
도면6



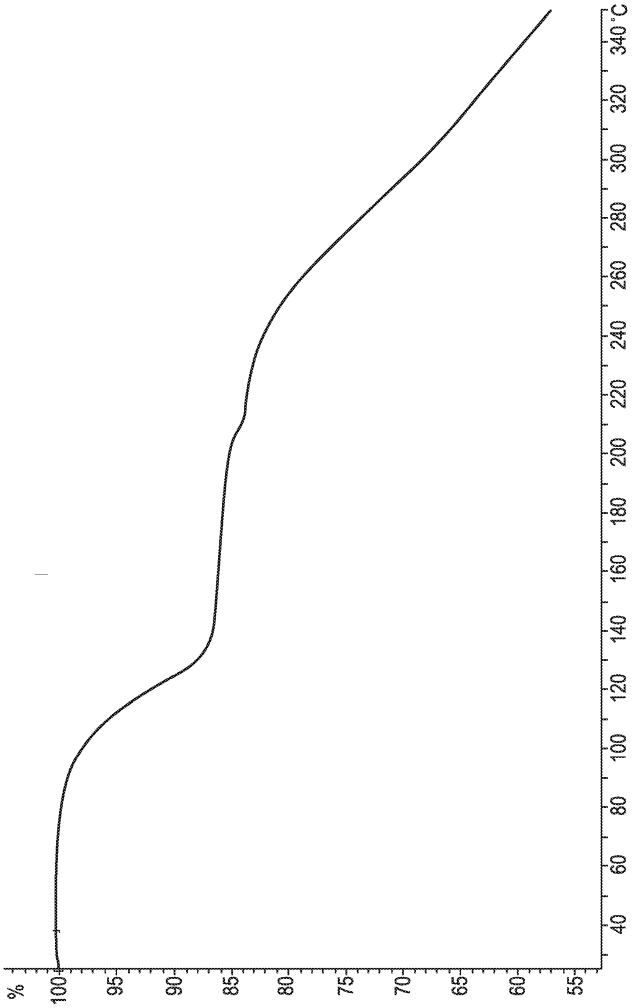
도면7


%
100
95
90
85
80
75
70
65
60
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
300
320
340 °C

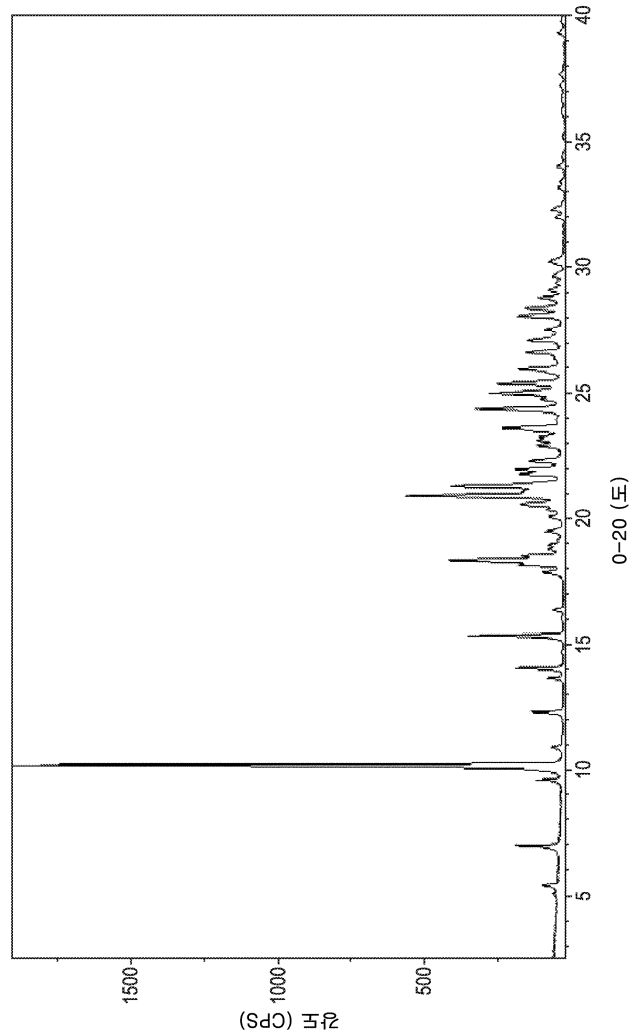
도면8



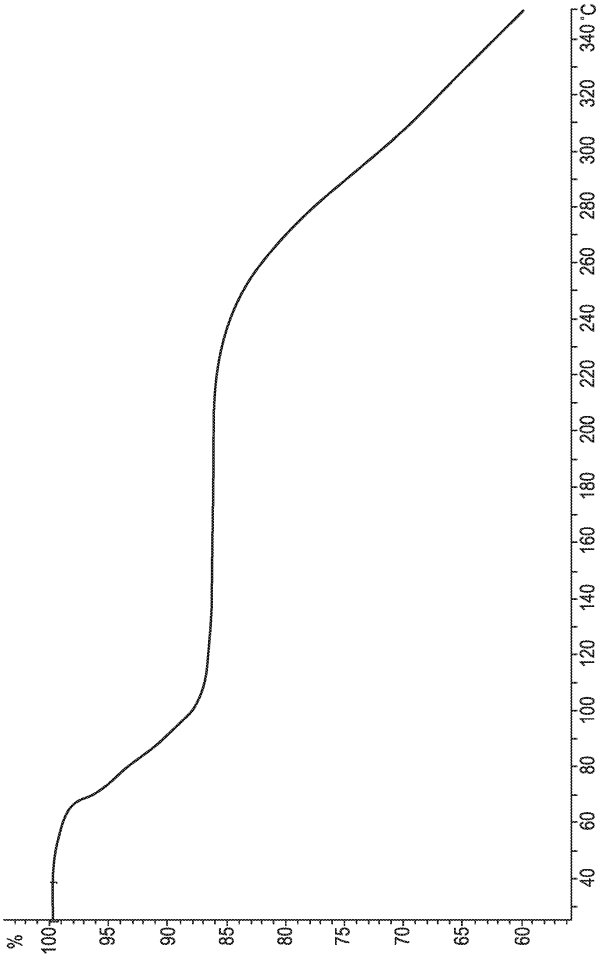
도면9


%
100
95
90
85
80
75
70
65
60
55
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
300
320
340 °C

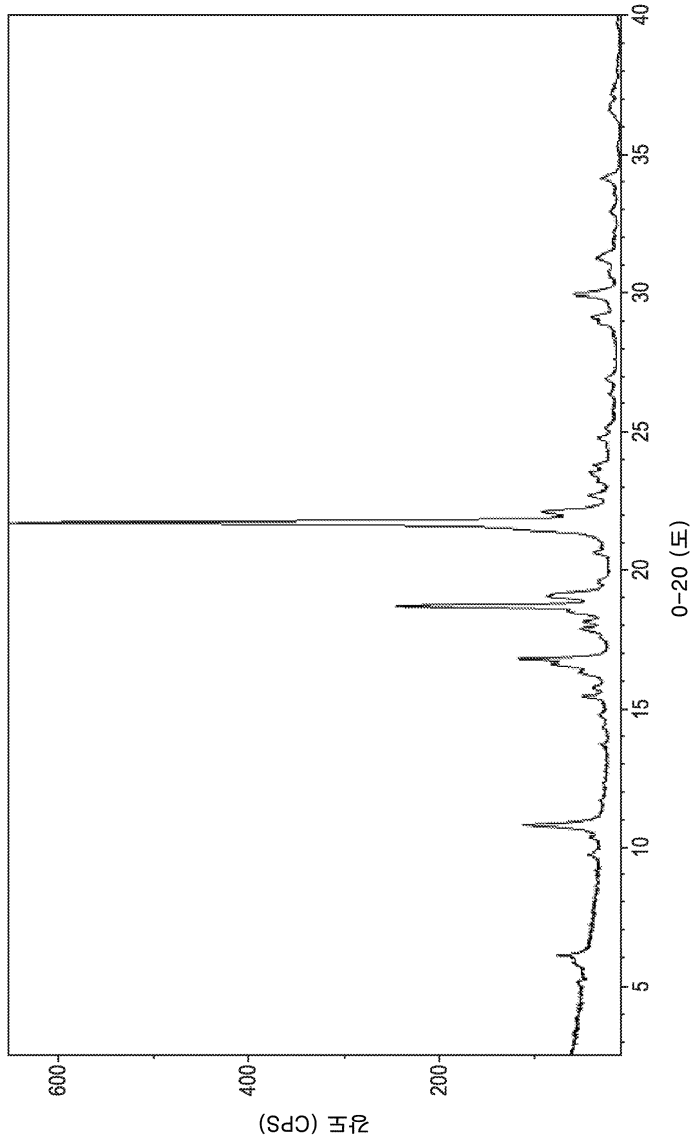
도면10



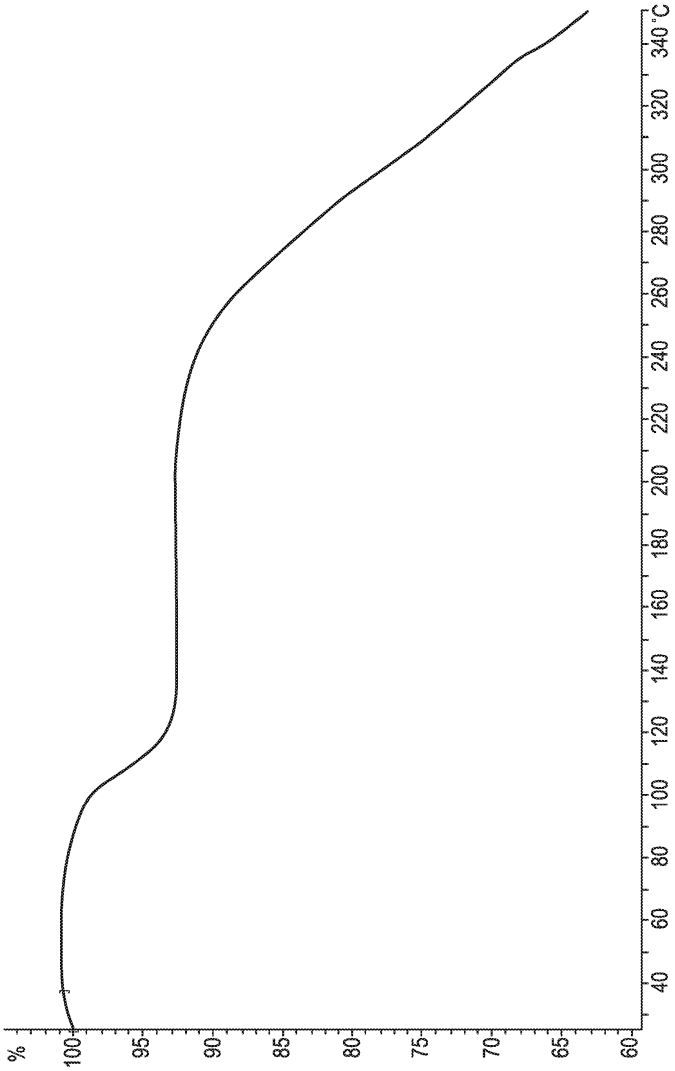
도면11


%
100
95
90
85
80
75
70
65
60
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
300
320
340 °C

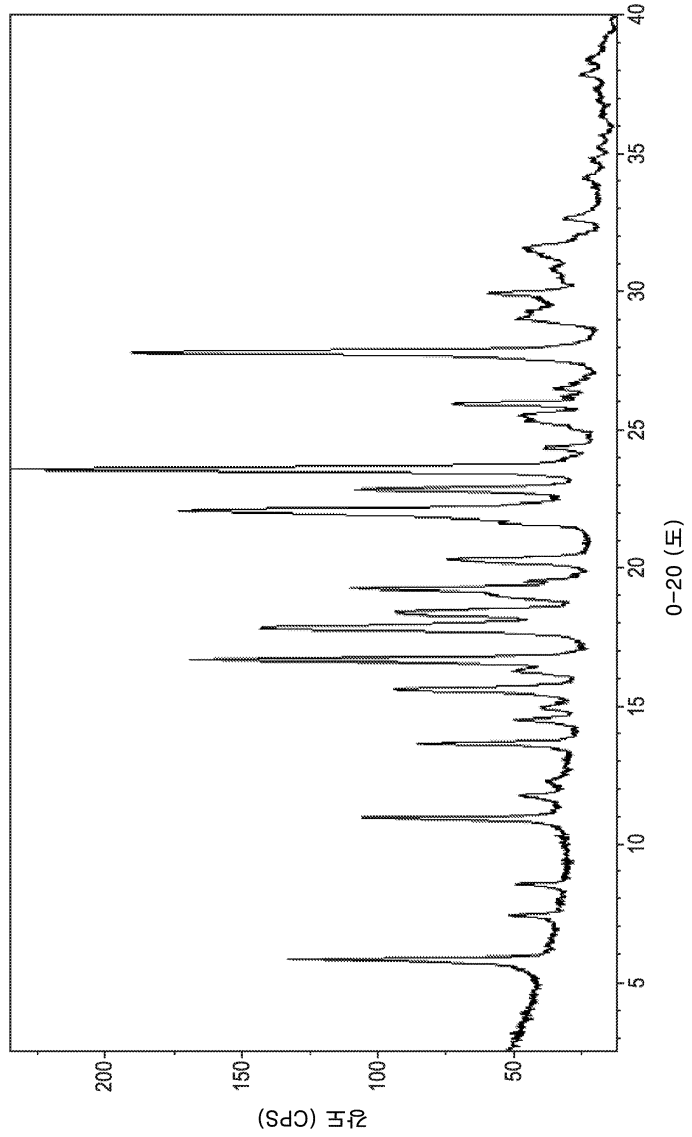
도면12



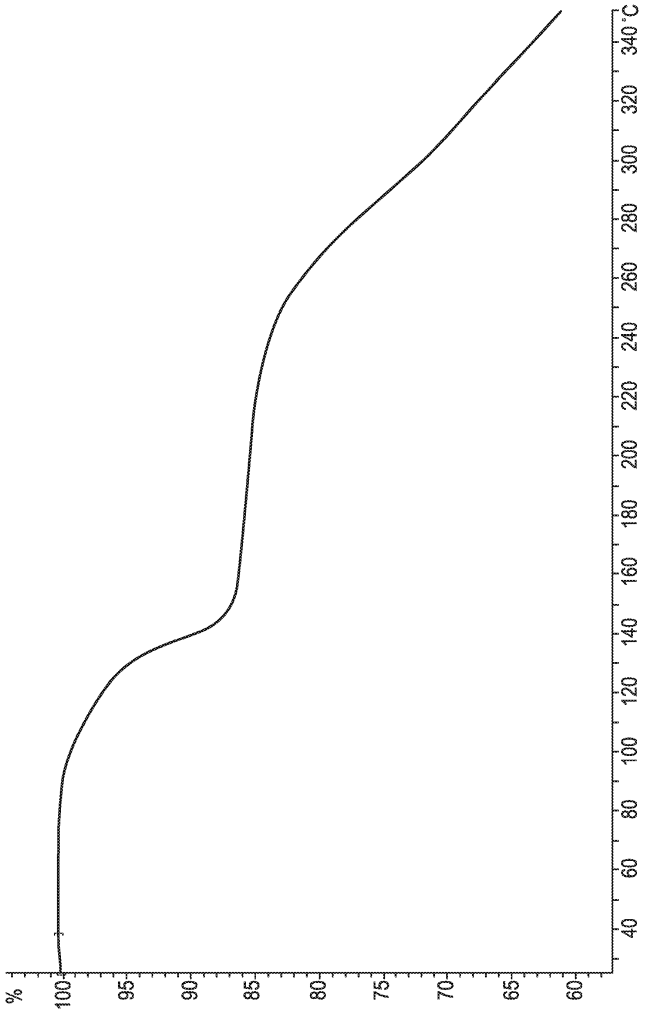
도면13


%
100
95
90
85
80
75
70
65
60
°C
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
300
320
340

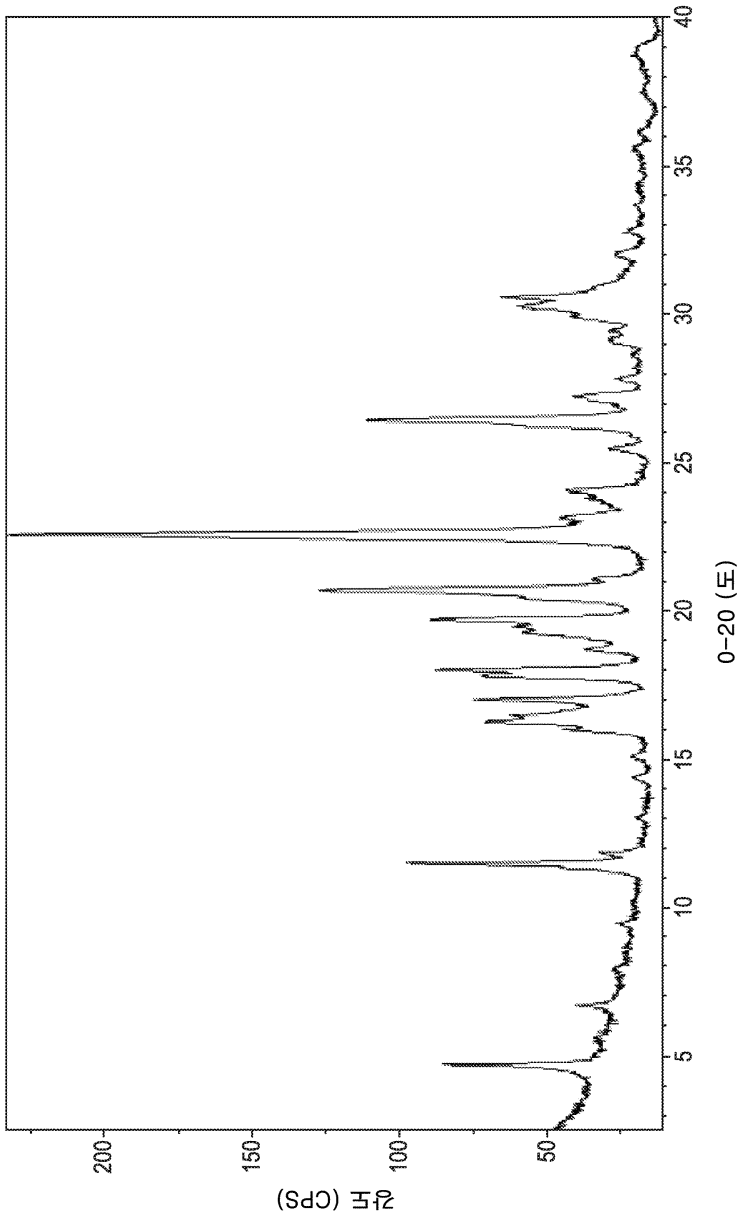
도면14



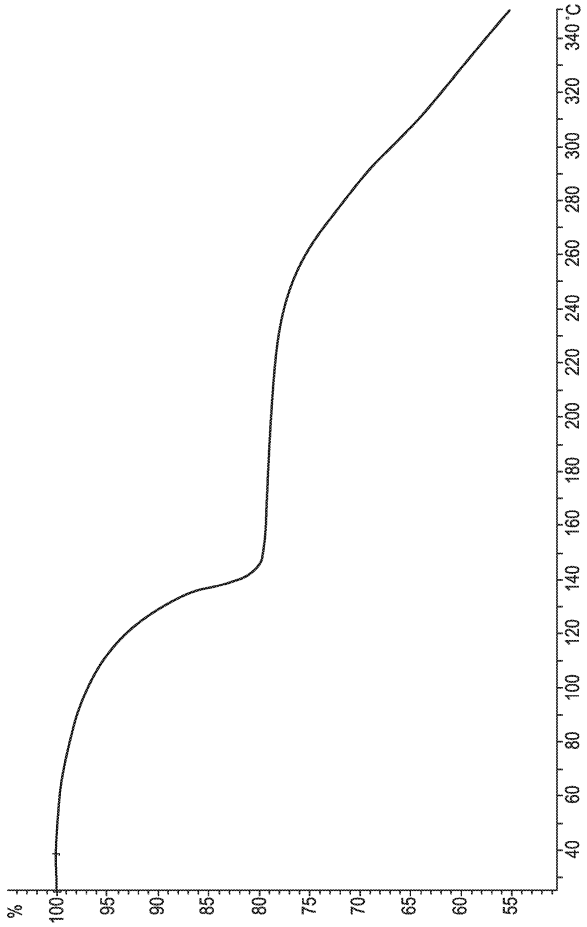
도면15


%
100
95
90
85
80
75
70
65
60
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
300
320
340 °C

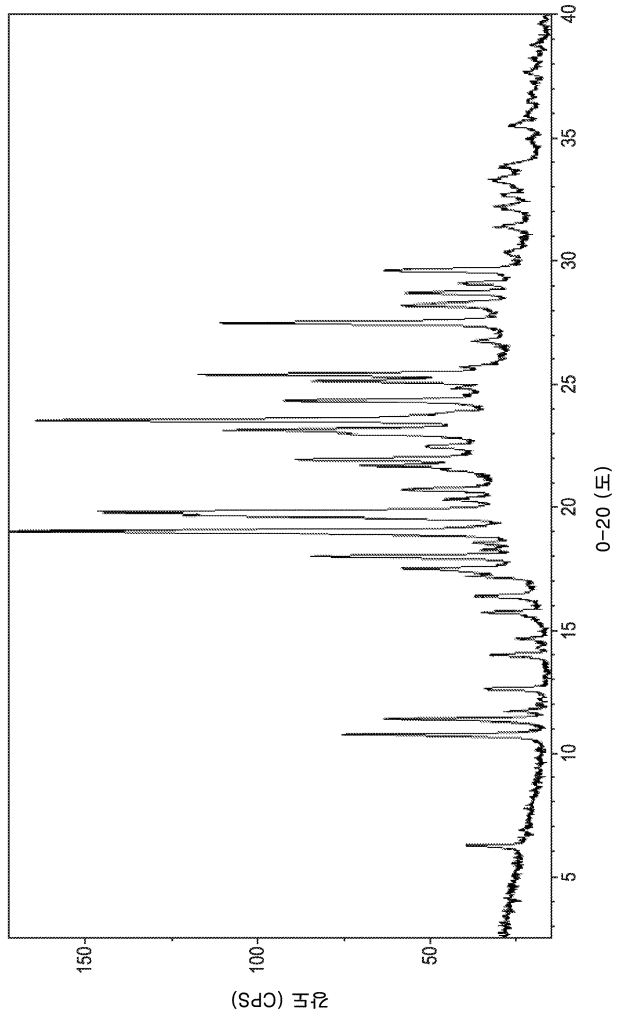
도면16



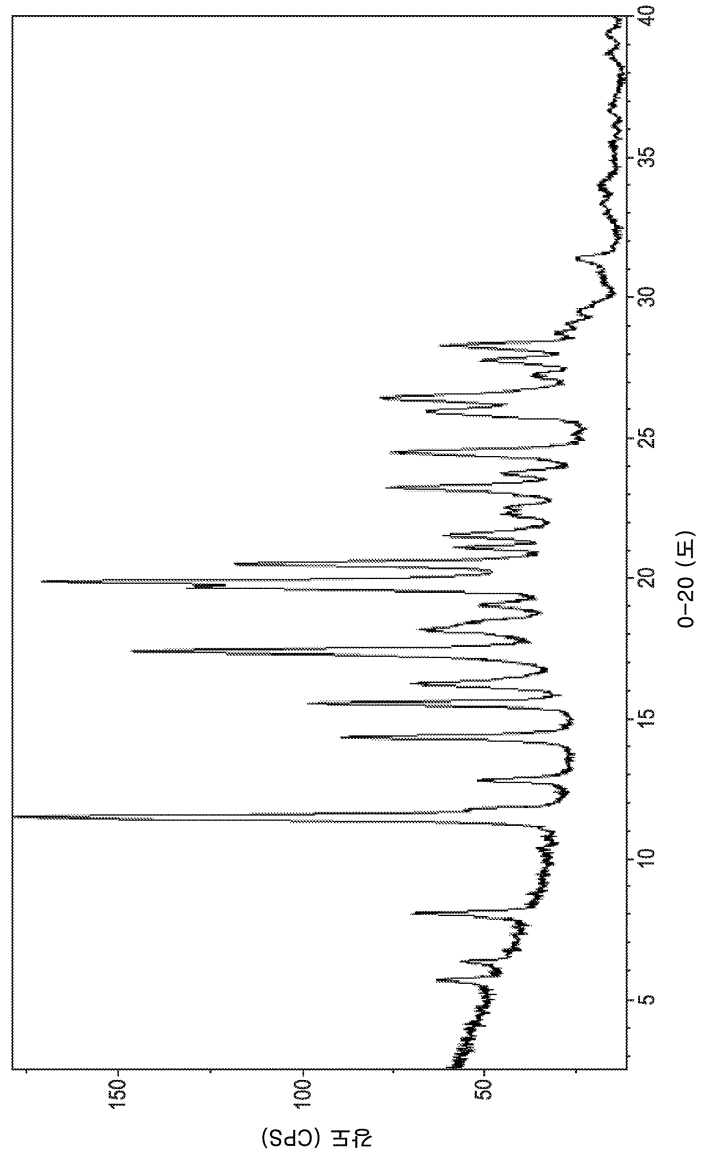
도면17


%
100
95
90
85
80
75
70
65
60
55
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
300
320
340 °C

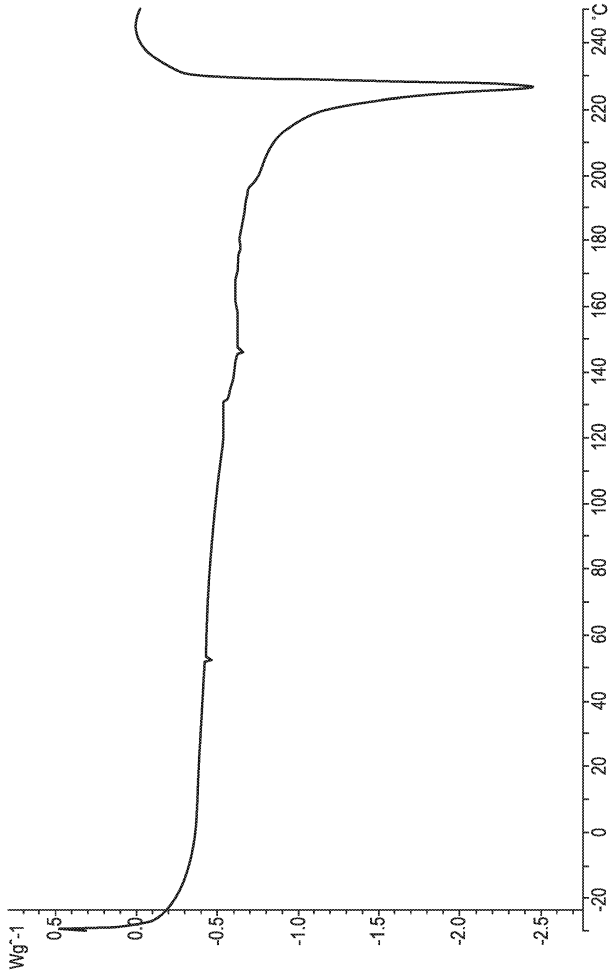
도면18



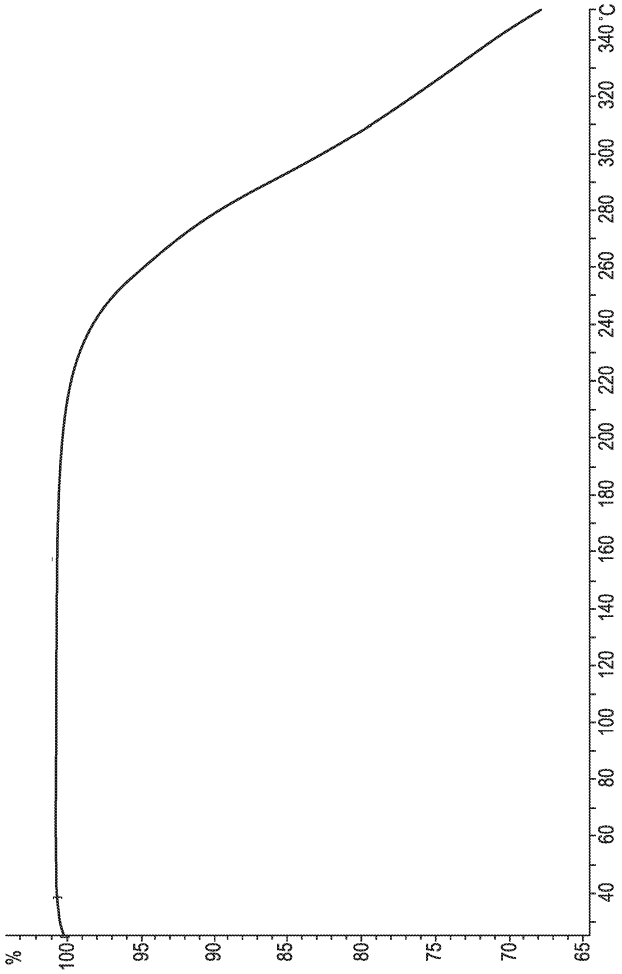
도면19



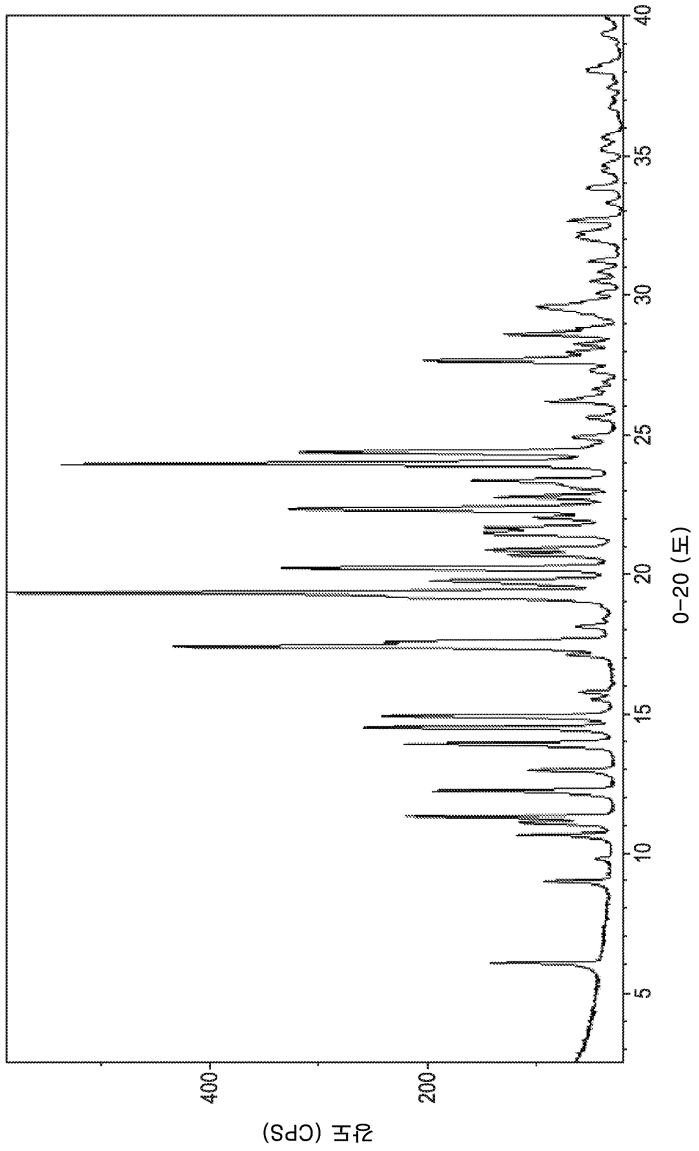
도면20


Wg^-1
0.5
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
-2.0
-2.5
-20
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240 °C

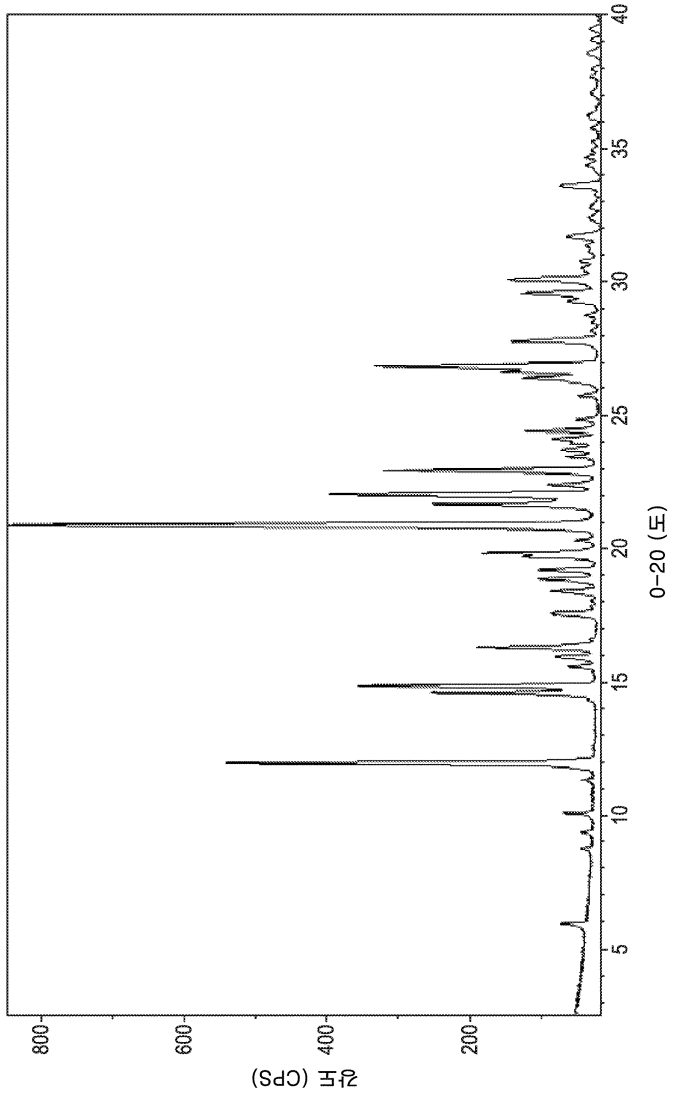
도면21


%
100
95
90
85
80
75
70
65
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
300
320
340 °C

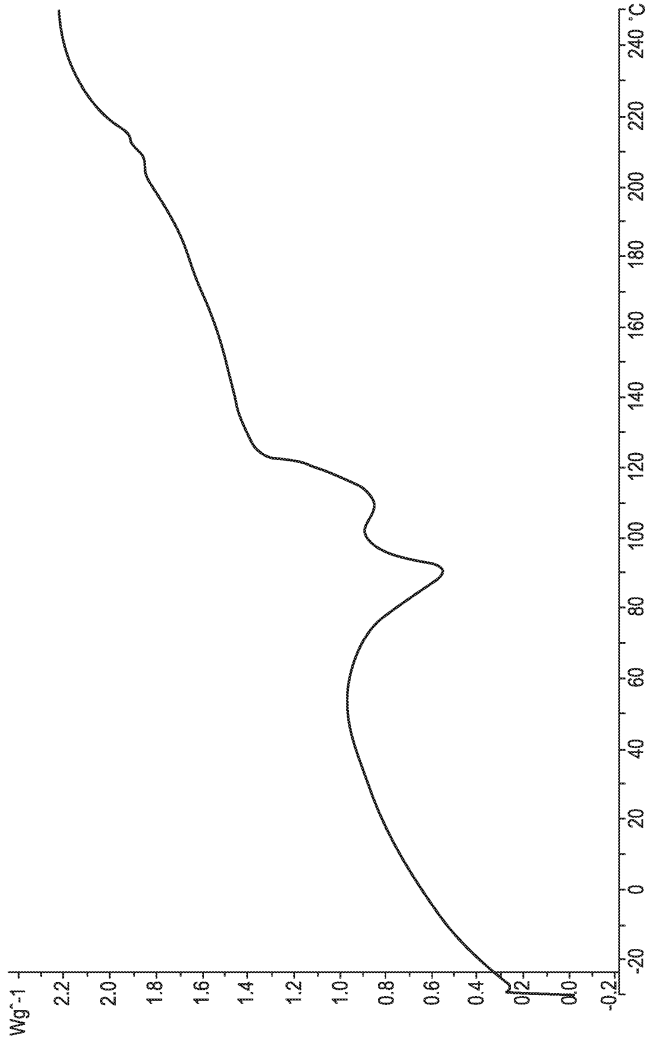
도면22



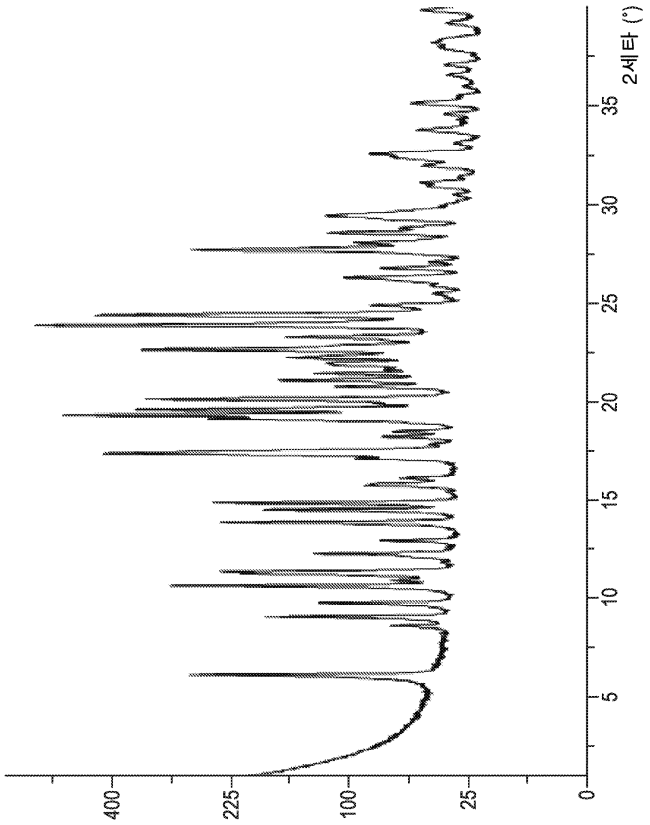
도면23



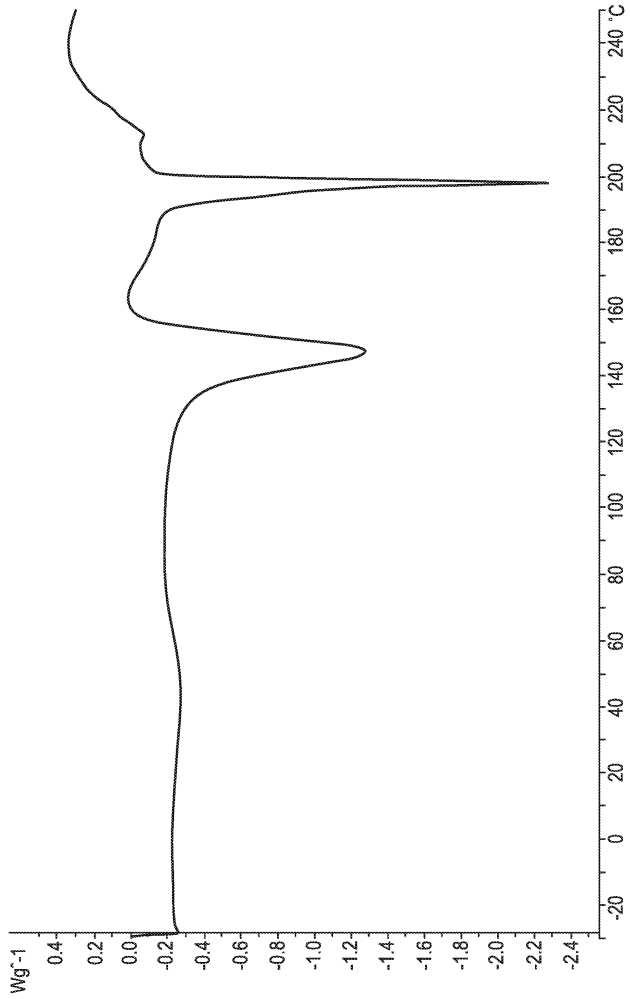
도면24


Wg^-1
2.2
2.0
1.8
1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
-0.2
-20
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240 °C

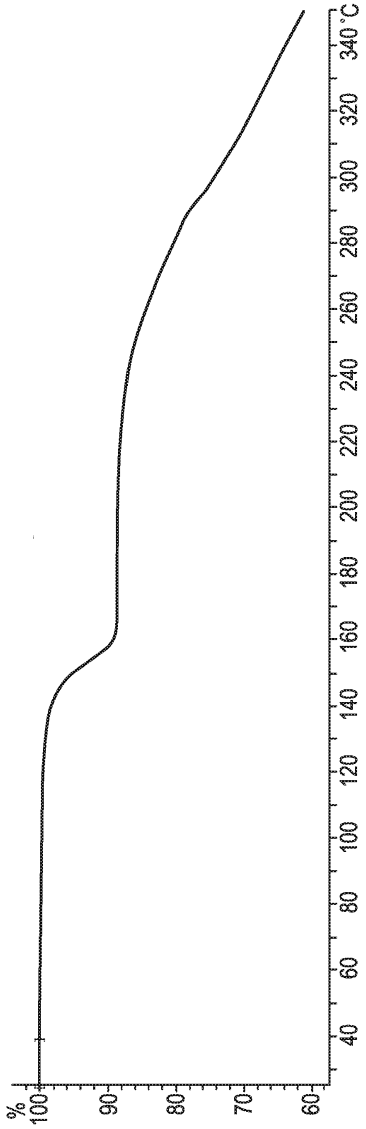
도면25



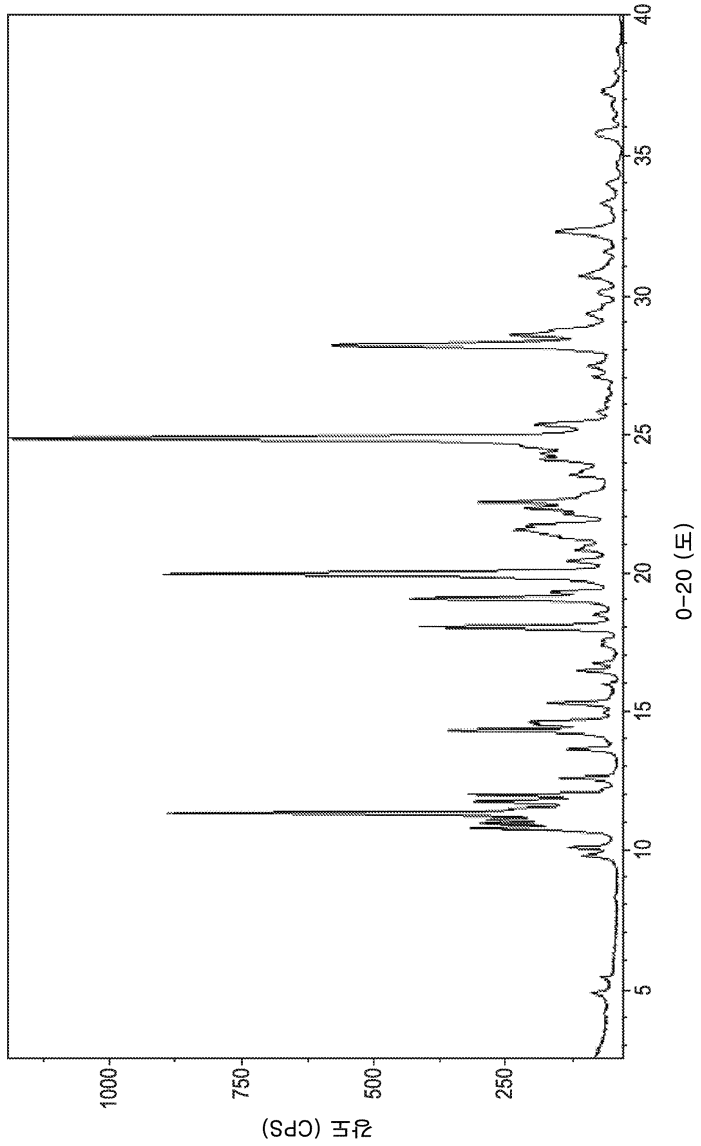
도면26


Wg^-1
0.4
0.2
0.0
-0.2
-0.4
-0.6
-0.8
-1.0
-1.2
-1.4
-1.6
-1.8
-2.0
-2.2
-2.4
-20
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240 °C

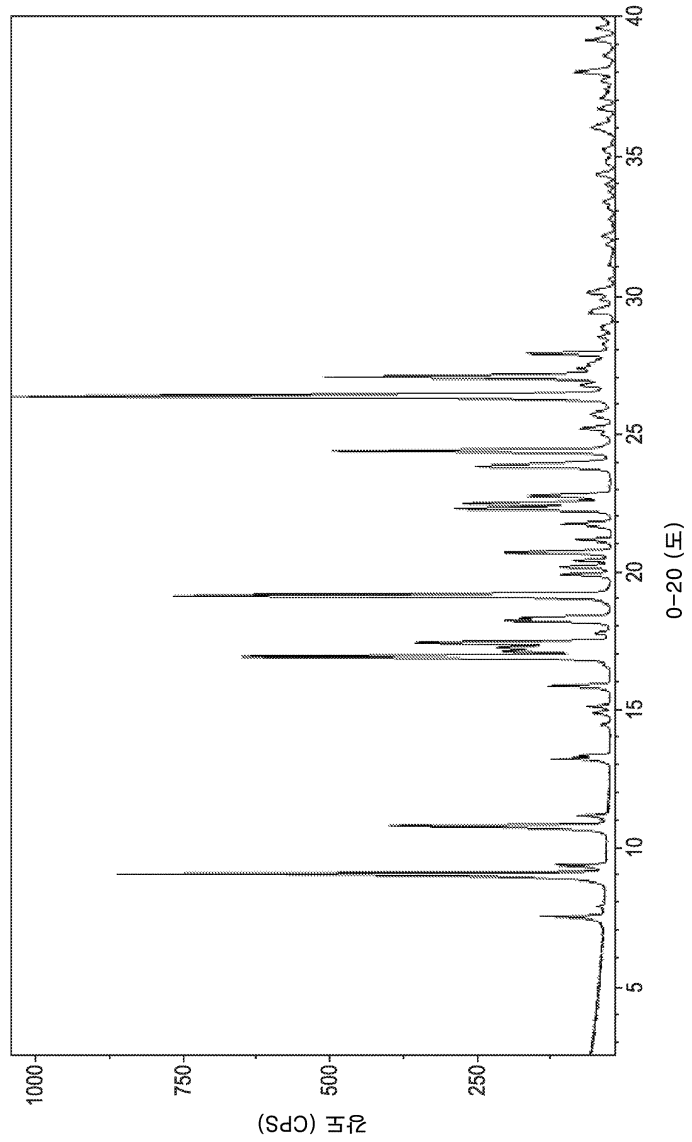
도면27


%
100
90
80
70
60
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
280
300
320
340 °C

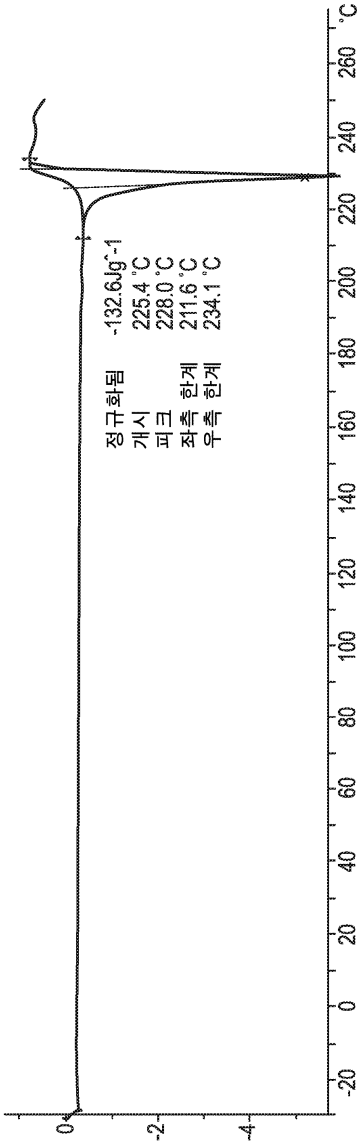
도면28



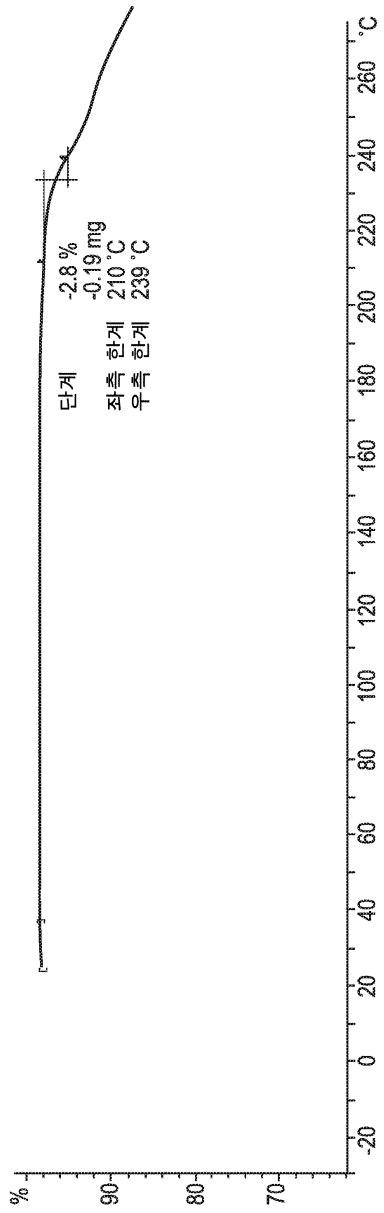
도면29



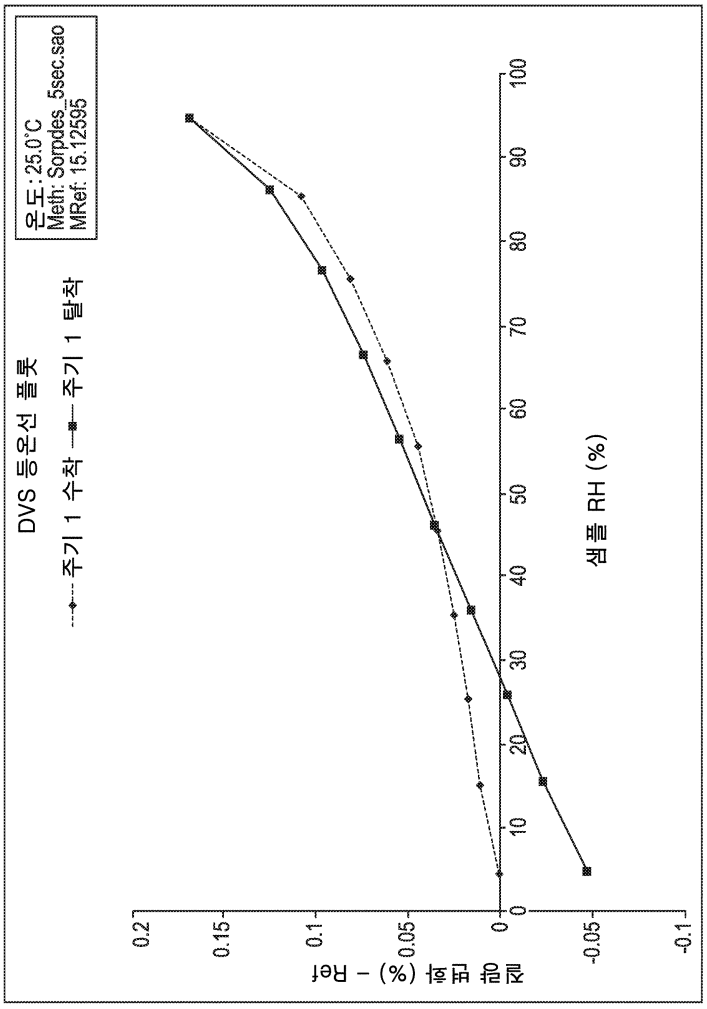
도면30


정규화됨 -132.6Jg^-1
개시 225.4 °C
피크 228.0 °C
좌측 한계 211.6 °C
우측 한계 234.1 °C
°C
260
240
220
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
-20
0
-2
-4

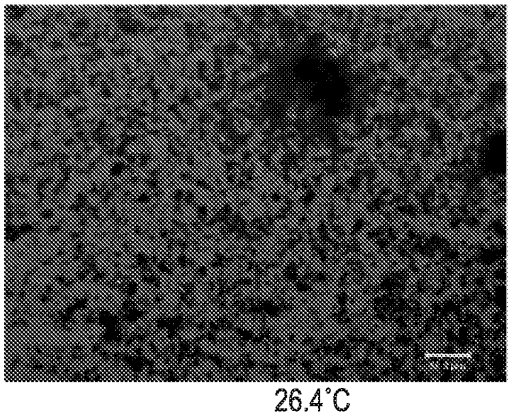
도면31


단계 -2.8 %
-0.19 mg
좌측 한계 210 °C
우측 한계 239 °C
%
90
80
70
-20
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
°C

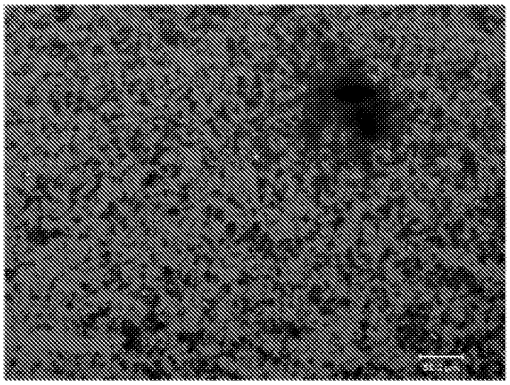
도면32


DVS 등온선 플롯
온도: 25.0°C
Meth: Sorpdes_5sec.sao
MRef: 15.12595
주기 1 수착
주기 1 탈착
질량 변화 (%) - Ref
샘플 RH (%)
0.2
0.15
0.1
0.05
0
-0.05
-0.1
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100

도면33a

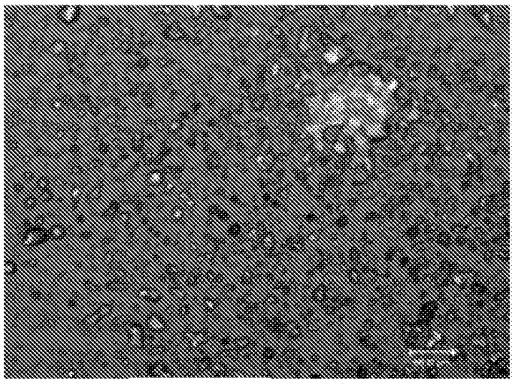

26.4°C

도면33b



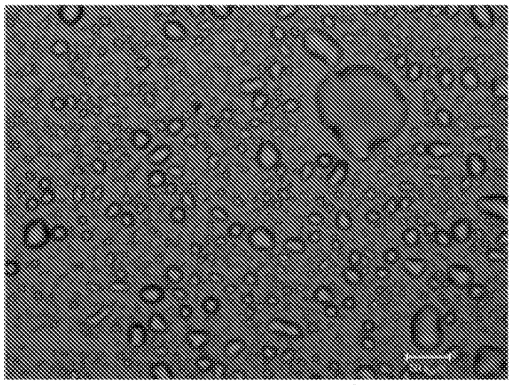
209.6℃

도면33c



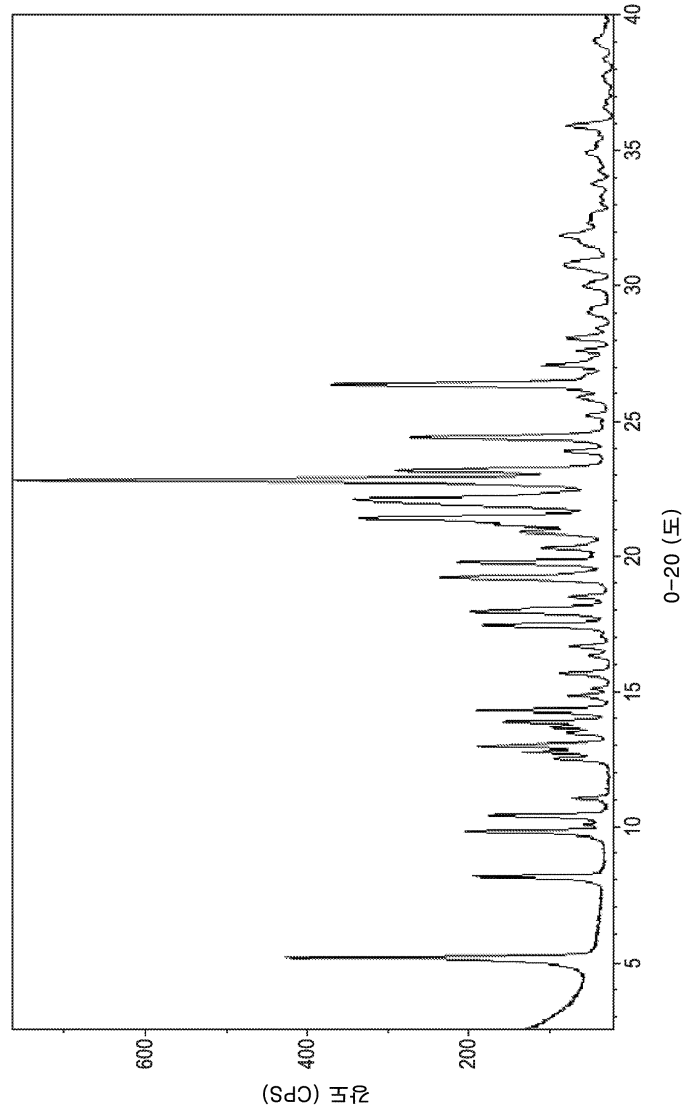
222.1℃

도면33d

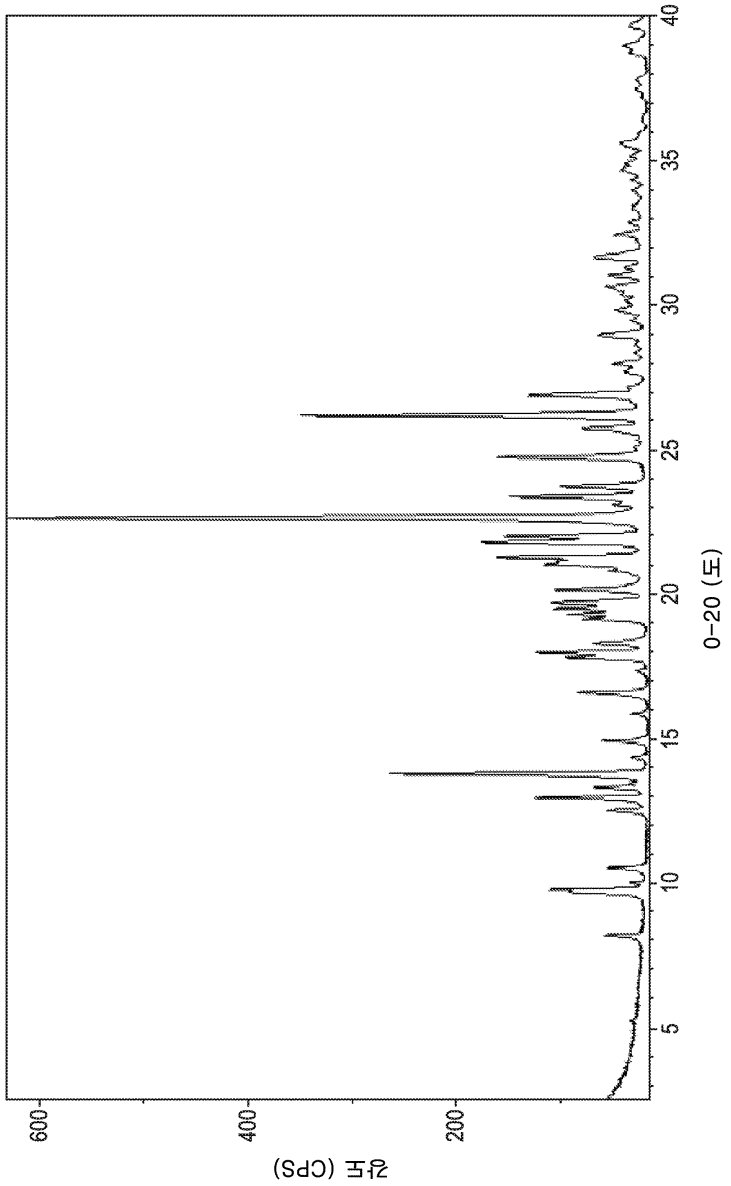


223.1℃

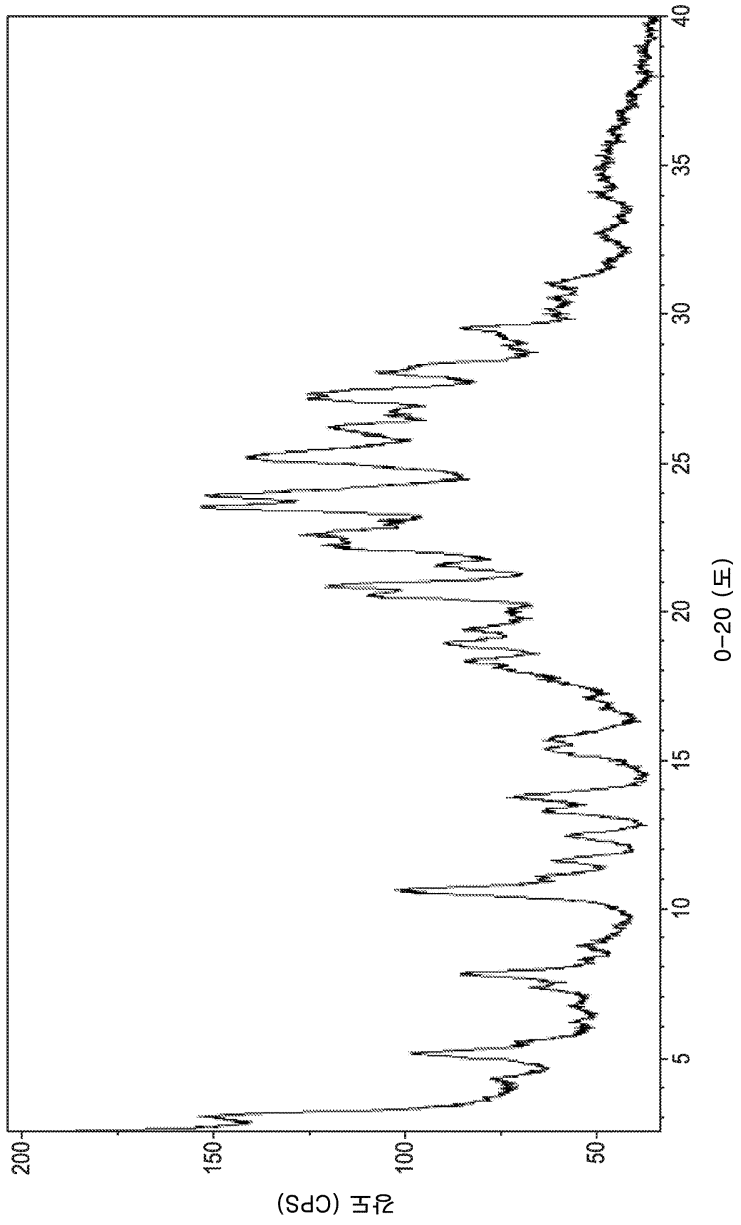
도면34



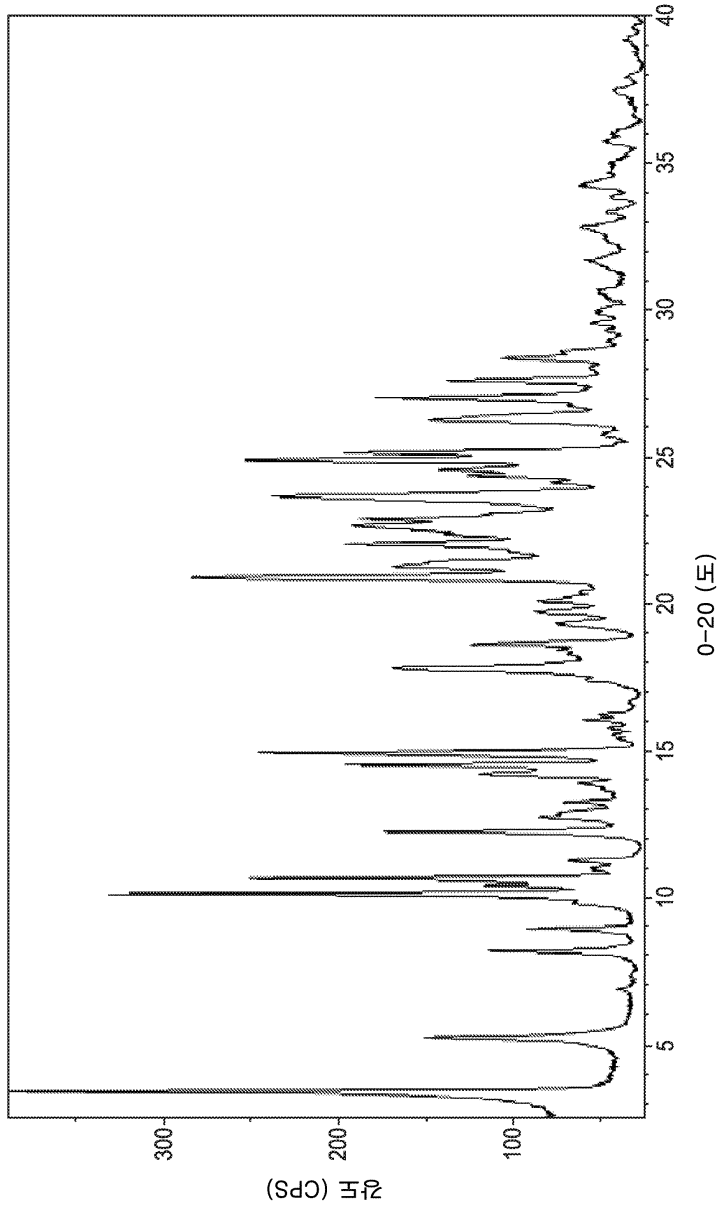
도면35



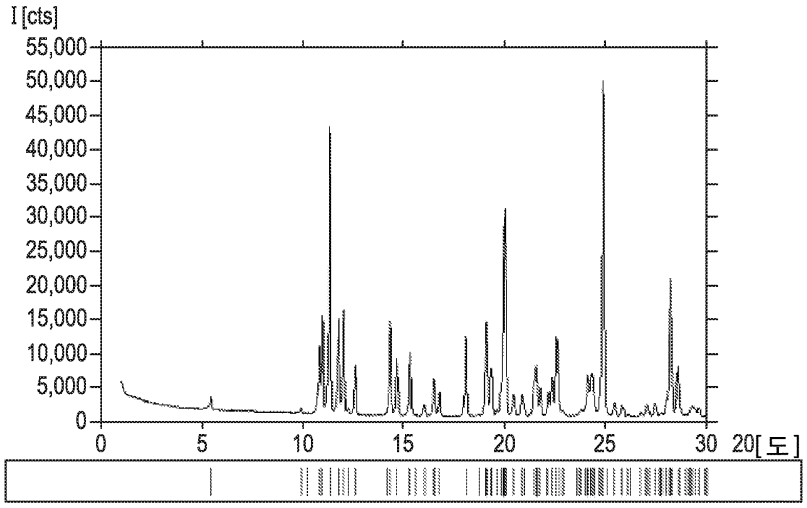
도면36



도면37

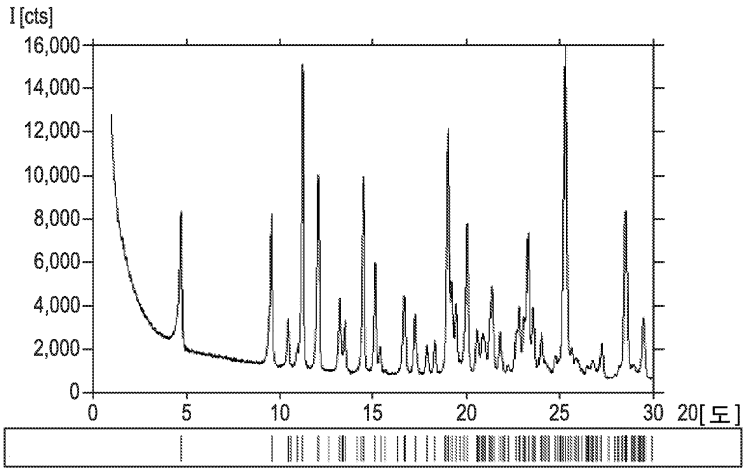


도면38



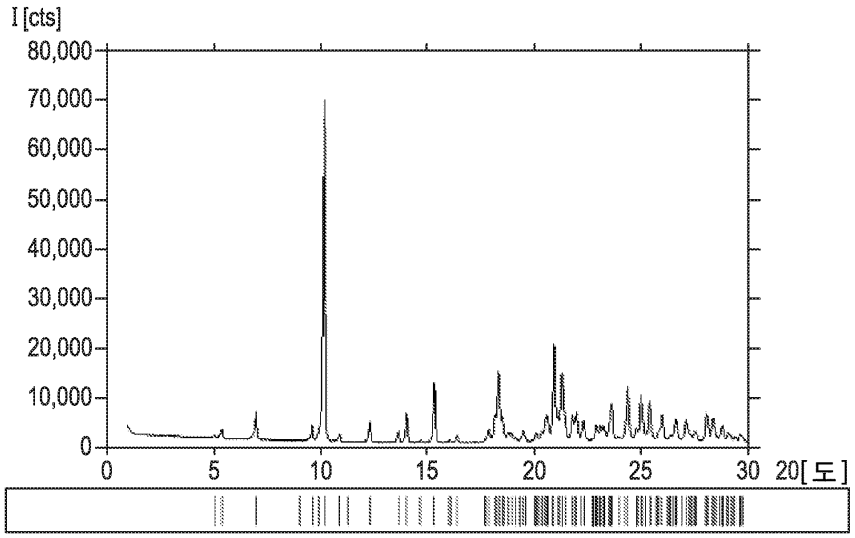
브라베 유형	C-중심의 단사정계
a [Å]	35.918
b [Å]	9.256
c [Å]	17.369
α[도]	90
β[도]	116.38
γ[도]	90
부피 [Å^3/세포]	5,172.6
키랄 함량?	특정되지 않음
흡광 기호	C 1 c 1
이격 그룹(들)	Cc (9), C2/c (15)

도면39



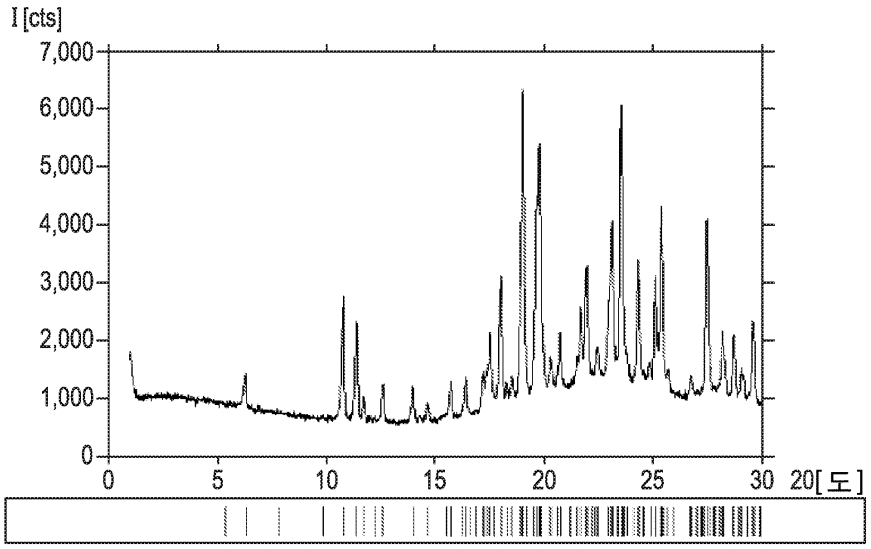
브라베 유형	초기의 단사정계
a [Å]	19.400
b [Å]	9.289
c [Å]	16.992
α[도]	90
β[도]	108.17
γ[도]	90
부피 [Å^3/세포]	2,909.4
키랄 함량?	아키랄
흡광 기호	P 1 2_1/c 1
이격 그룹(들)	$P2_1$/c (14)

도면40



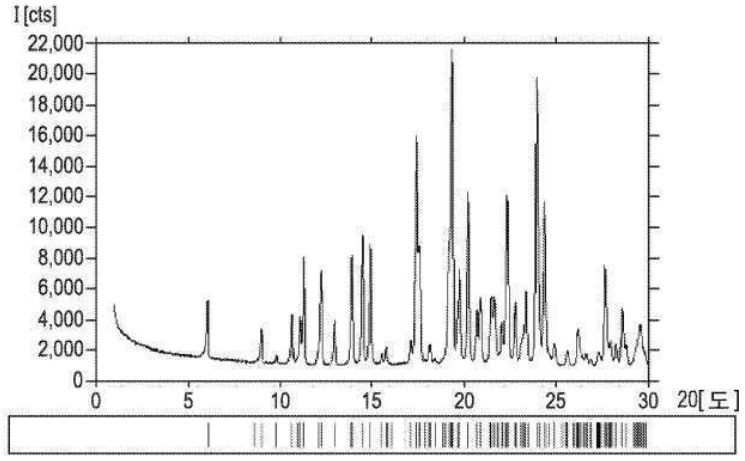
브라베 유형	초기의 단사정계
a [Å]	5.034
b [Å]	18.352
c [Å]	34.622
α[도]	90
β[도]	92.14
γ[도]	90
부피 [Å^3/세포]	3,196.3
키랄 함량?	아키랄
흡광 기호	P 1 2_1/n 1
이격 그룹(들)	P2_1/n (14)

도면41



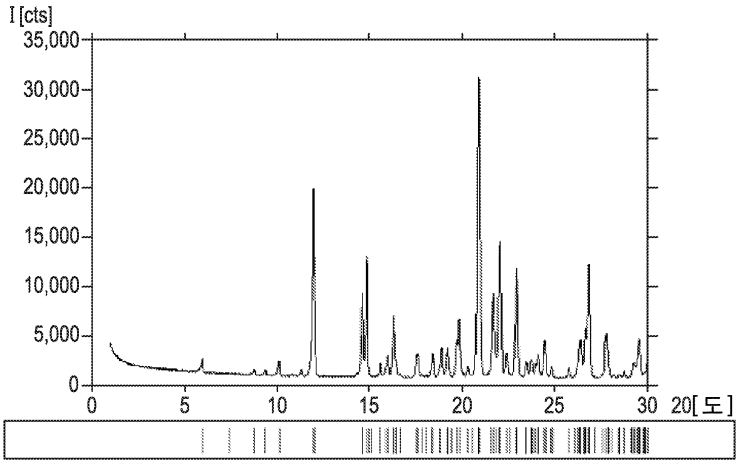
브라베 유형	초기의 단사정계
a [Å]	5.718
b [Å]	32.737
c [Å]	15.491
α [도]	90
β [도]	91.46
γ [도]	90
부피 [Å^3/세포]	2,898.8
키랄 함량?	아키랄
흡광 기호	P 1 2_1/c 1
이격 그룹(들)	$P2_1$/c (14)

도면42



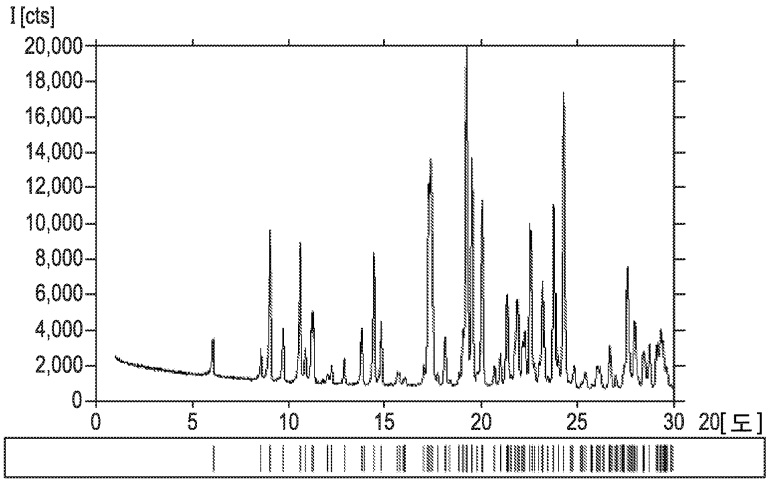
브라베 유형	삼사정계
a [Å]	10.079
b [Å]	10.592
c [Å]	14.589
α[도]	98.17
β[도]	90.51
γ[도]	103.21
부피 [Å^3/세포]	1,499.5
키랄 함량?	특정되지 않음
흡광 기호	P -
이격 그룹(들)	P1 (1), P$\bar{1}$ (2)

도면43



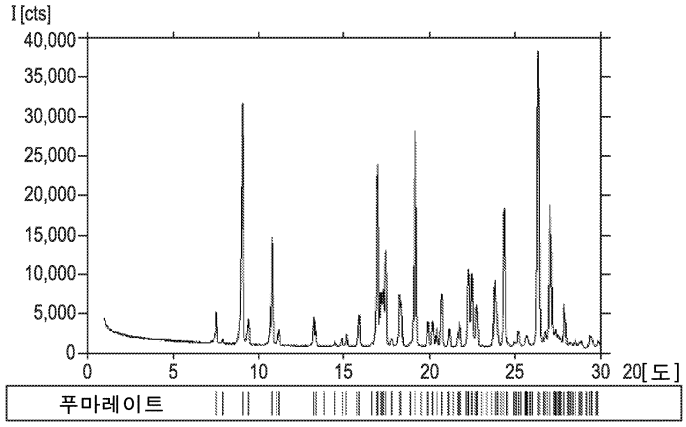
브라베 유형	초기의 단사정계
a [Å]	6.152
b [Å]	23.805
c [Å]	18.961
α[도]	90
β[도]	97.82
γ[도]	90
부피 [Å^3/세포]	2,751.0
키랄 함량?	아키랄
흡광 기호	P 1 2_1/n 1
이격 그룹(들)	P2_1/n (14)

도면44



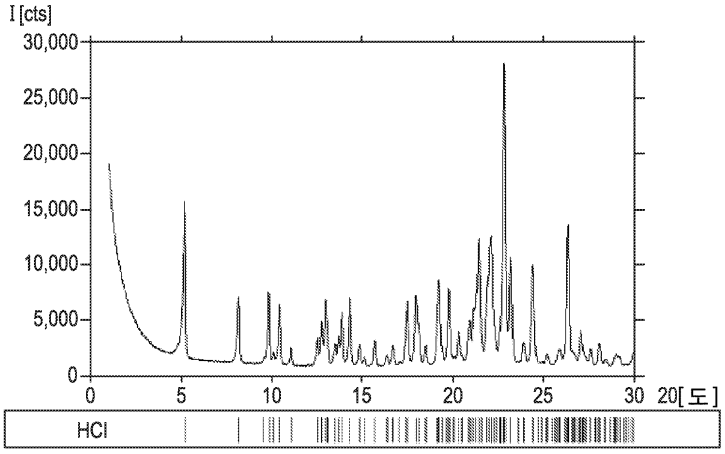
브라베 유형	삼사정계
a [Å]	10.044
b [Å]	10.691
c [Å]	14.626
α [도]	98.58
β [도]	91.18
γ [도]	103.65
부피 [Å³/세포]	1,506.5
키랄 함량?	특정되지 않음
흡광 기호	P -
이격 그룹(들)	P1 (1), $P\bar{1}$ (2)

도면45



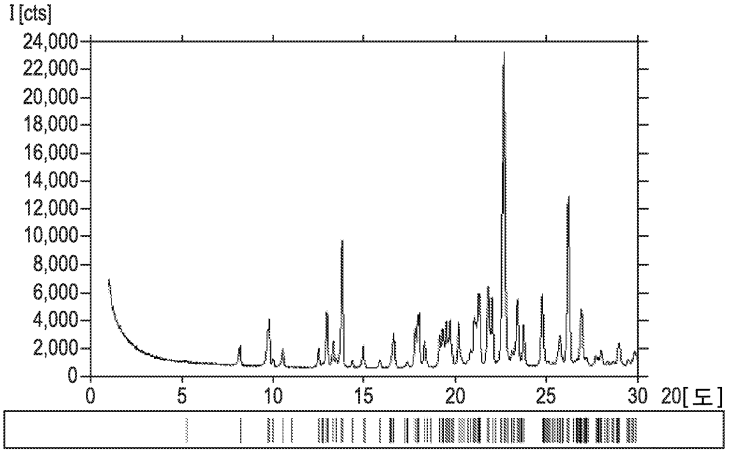
	푸마레이트
브라베 유형	삼사정계
a [Å]	10.711
b [Å]	11.401
c [Å]	12.626
α [도]	86.78
β [도]	67.95
γ [도]	77.89
부피 [Å³/세포]	1,396.8
키랄 함량?	특정되지 않음
흡광 기호	P -
이격 그룹(들)	P1 (1), $P\bar{1}$ (2)

도면46



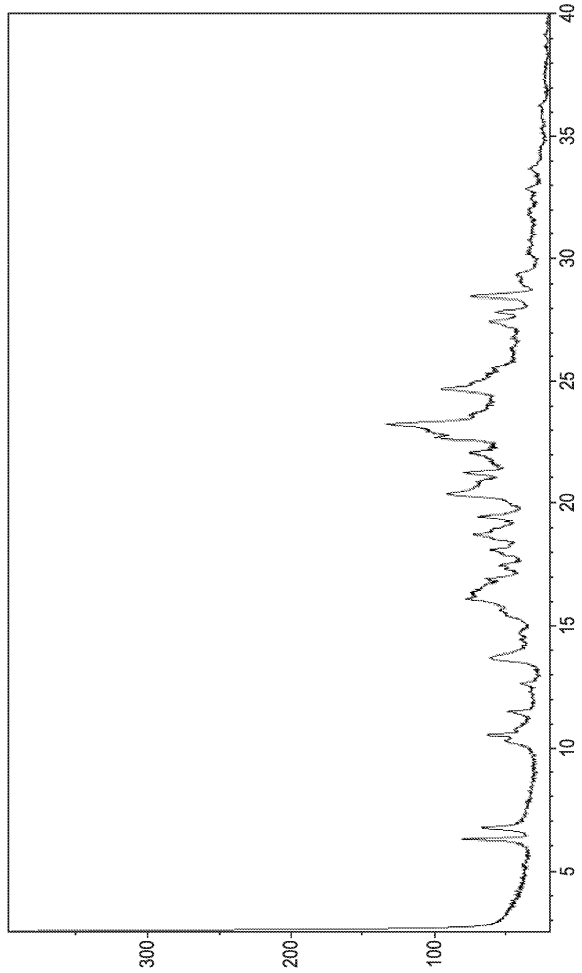
	HCl
브라베 유형	초기의 단사정계
a [Å]	10.809
b [Å]	9.043
c [Å]	33.901
α[도]	90
β[도]	91.90
γ[도]	90
부피 [Å^3/세포]	3,310.0
키랄 함량?	아키랄
흡광 기호	P 1 2_1/c 1
이격 그룹(들)	$P2_1$/c (14)

도면47

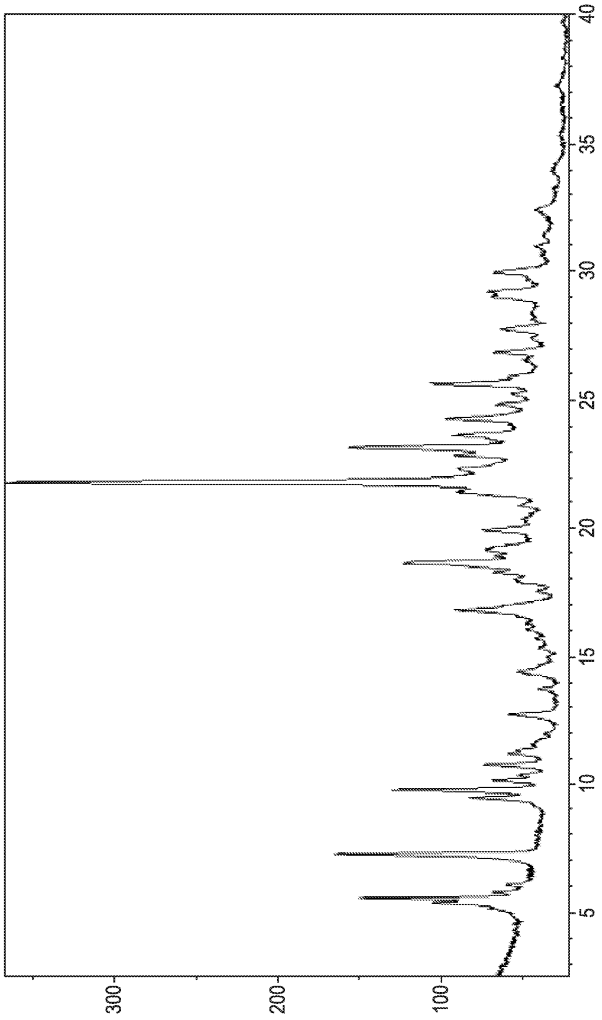


	HCl
브라베 유형	초기의 단사정계
a [Å]	10.754
b [Å]	9.117
c [Å]	33.444
α[도]	90
β[도]	90.66
γ[도]	90
부피 [Å^3/세포]	3,278.8
키랄 함량?	아키랄
흡광 기호	P 1 2_1/c 1
이격 그룹(들)	$P2_1$/c (14)

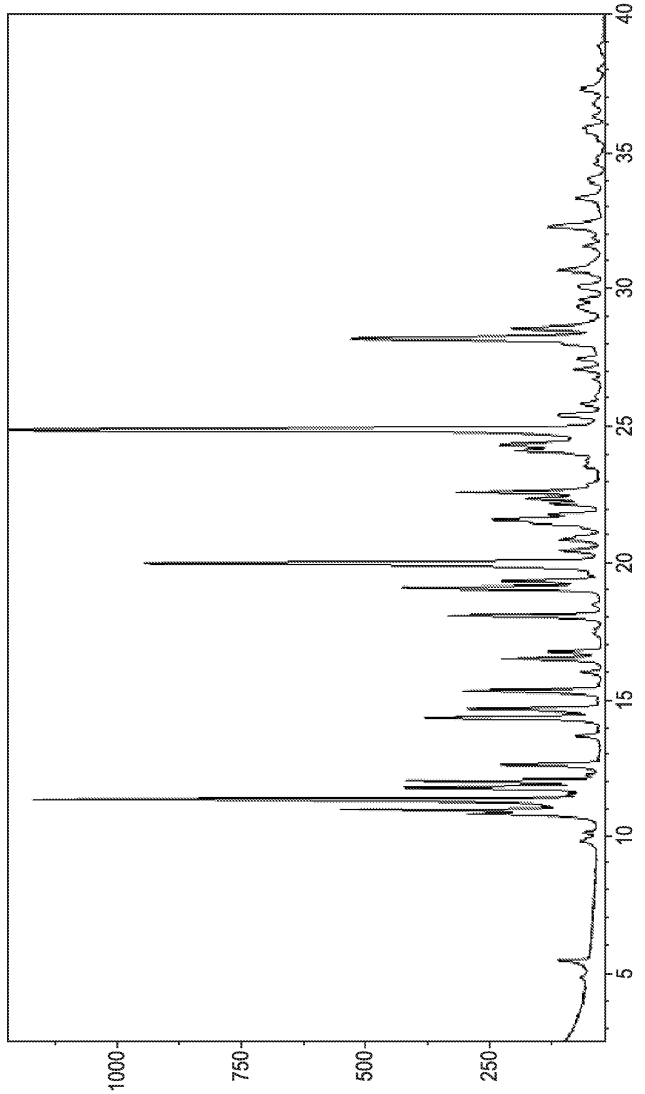
도면48



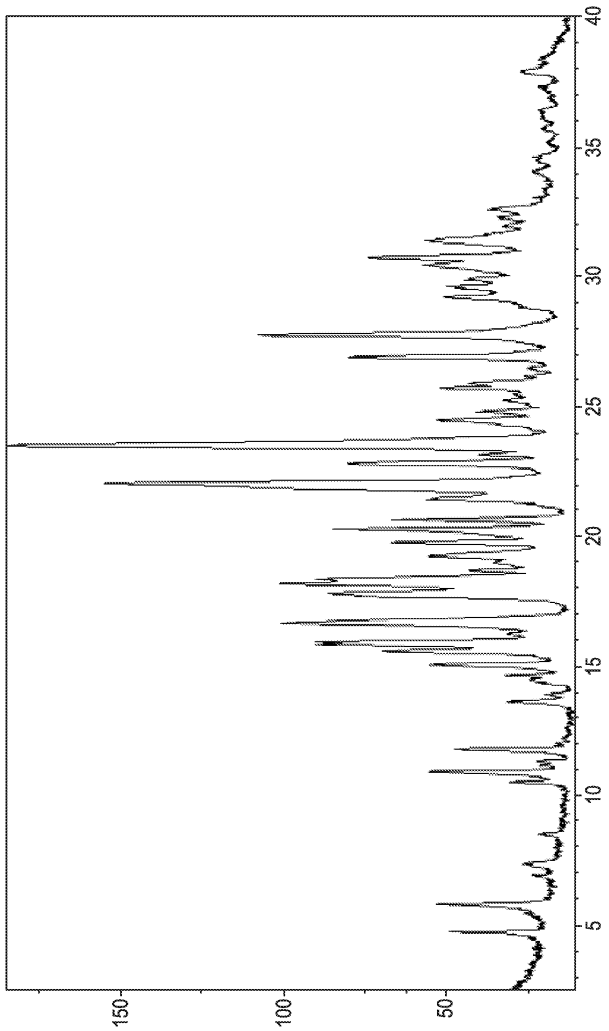
도면49



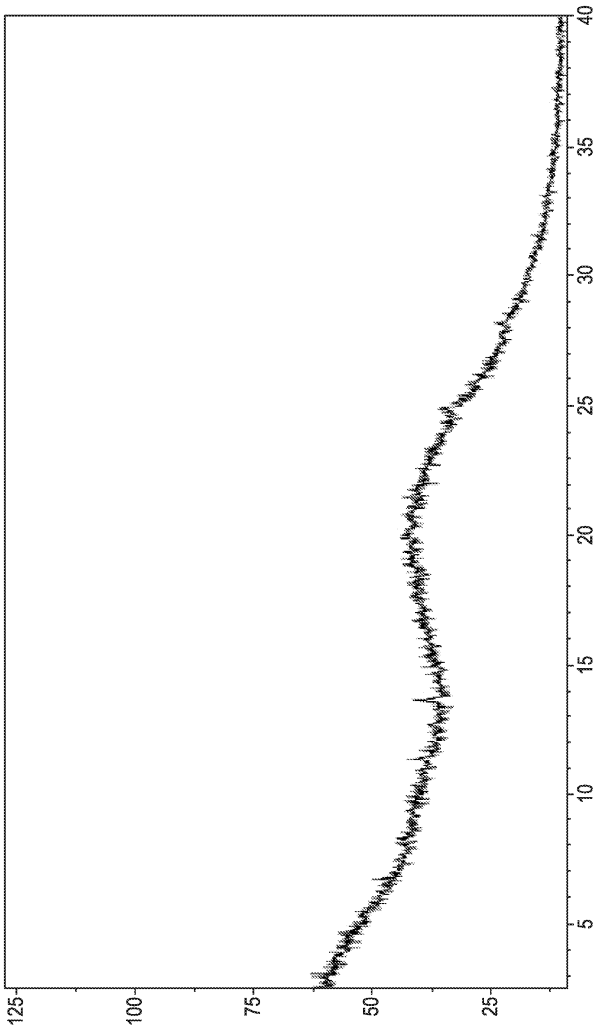
도면50



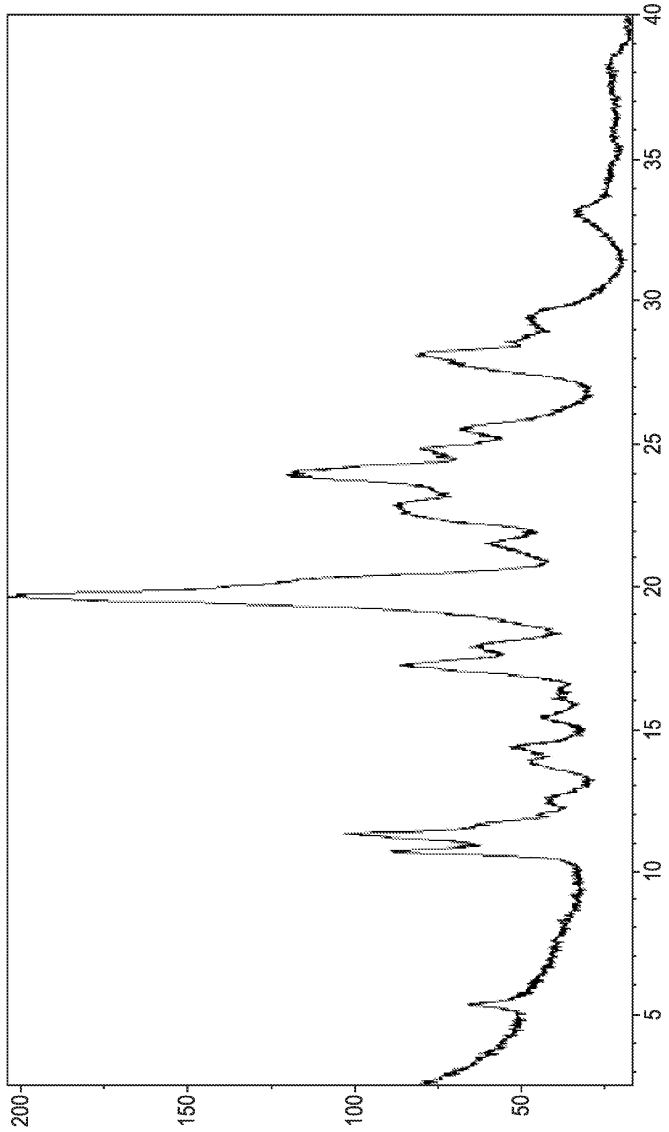
도면51



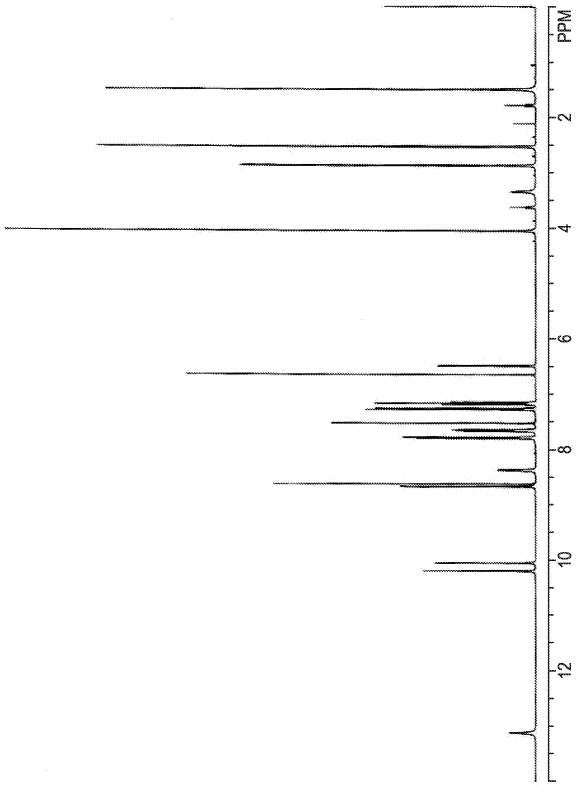
도면52



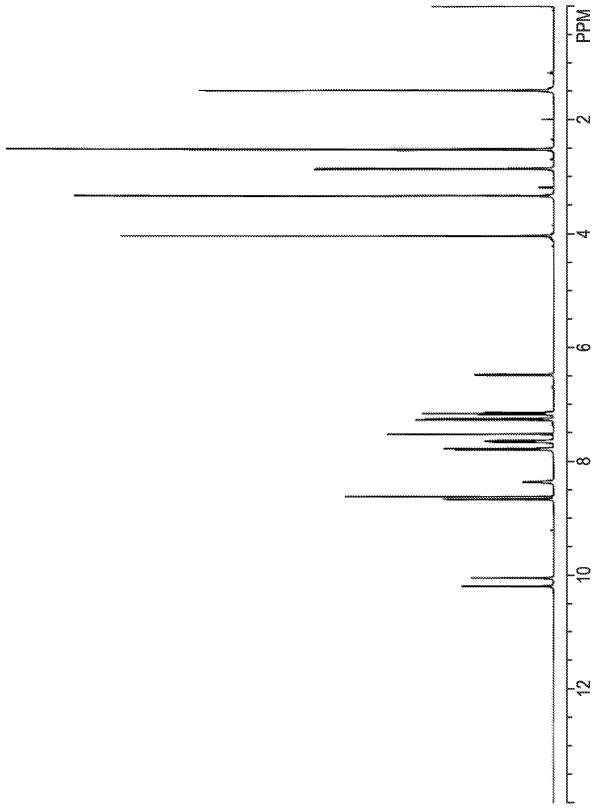
도면53



도면54



도면55



도면56

