



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0020249
(43) 공개일자 2014년02월18일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 217/24 (2006.01) C07D 403/12 (2006.01)
C07D 473/34 (2006.01) A61K 31/497 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2013-7021000</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2012년01월10일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2013년08월08일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2012/020831</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2012/097000
국제공개일자 2012년07월19일</p> <p>(30) 우선권주장
61/431,304 2011년01월10일 미국(US)
61/578,655 2011년12월21일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
인피니티 파마슈티칼스, 인코포레이티드
미국 메사추세츠주 02139 캠프릿지 메모리얼 드라이브 780
인텔리카인, 엘엘씨
미국 92037 캘리포니아주 라 줄라 스위트 103 노스 토리 파인즈 로드 10931</p> <p>(72) 발명자
렌 핑다
미국 캘리포니아주 92130 샌디에고 하벤릿지 웨이 5534
마르틴 마이클
미국 캘리포니아주 92078 샌 마르코스 블루 왁 플레이스 2509
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
제일특허법인</p> |
|--|---|

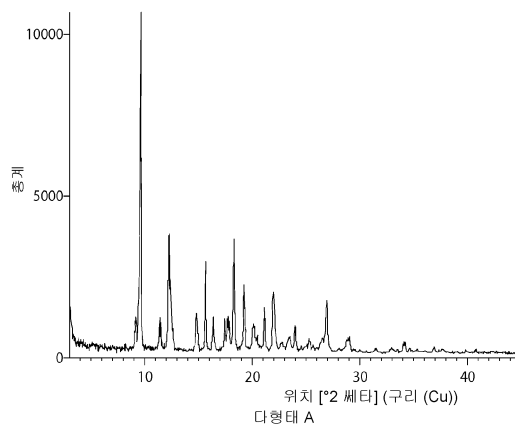
전체 청구항 수 : 총 68 항

(54) 발명의 명칭 이소퀴놀린 및 이의 고체 형태의 제조 방법

(57) 요약

본 발명은, P13 키나아제 활성을 포함하는 키나아제 활성을 조절하는 것을 포함하는 화학적 화합물의 다형체, 및 화합물, 약학 조성물, 및 P13 키나아제 활성을 포함하는 키나아제 활성과 연관된 질환 및 증상의 치료 방법에 관한 것이다. 또한, 화합물 및 이의 다형체의 제조 방법도 제공된다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

이스베스터 폴

미국 뉴욕주 12033 캐슬톤 모르간 테라스 7

레인 벤자민 에스

미국 매사추세츠주 01940 린필드 스톤웨이 2

크롭프 제이슨

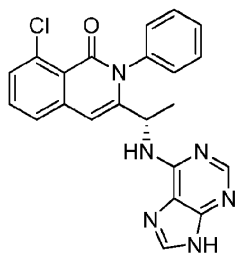
미국 매사추세츠주 01886 웨스트포드 코알라 베이
레인 2

특허청구의 범위

청구항 1

다형체 형태 B, 형태 C, 형태 D, 형태 E, 형태 F, 형태 G, 형태 H, 형태 I 또는 형태 J인 하기 화학식 I의 화합물 또는, 화학식 I의 화합물의 비정질 형태, 또는 이의 염, 용매화물 또는 수화물, 또는 이들의 2개 이상의 혼합물:

[화학식 I]



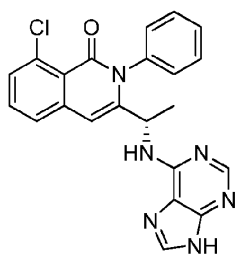
청구항 2

2개 이상의 하기 화학식 I의 화합물의 혼합물로서,

상기 화학식 I의 화합물이

- i) 다형체 형태 C, 또는 이의 염, 용매화물 또는 수화물; 및
 - ii) 다형체 형태 A, 형태 B, 형태 D, 형태 E, 형태 F, 형태 G, 형태 H, 형태 I, 형태 J, 또는 화학식 I의 화합물의 비정질 형태로부터 선택된 하나 이상의 비-형태 C 다형체, 또는 이의 염, 용매화물 또는 수화물
- 로부터 선택되는, 혼합물:

[화학식 I]



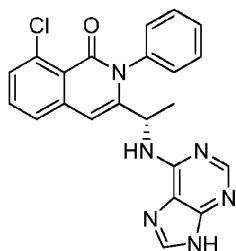
청구항 3

2개 이상의 하기 화학식 I의 화합물의 혼합물로서,

상기 화학식 I의 화합물이

- i) 다형체 형태 A, 또는 이의 염, 용매화물 또는 수화물; 및
 - ii) 다형체 형태 B, 형태 C, 형태 D, 형태 E, 형태 F, 형태 G, 형태 H, 형태 I, 형태 J, 또는 화학식 I의 화합물의 비정질 형태로부터 선택된 하나 이상의 비-형태 A 다형체, 또는 이의 염, 용매화물 또는 수화물
- 로부터 선택되는, 혼합물:

[화학식 I]



청구항 4

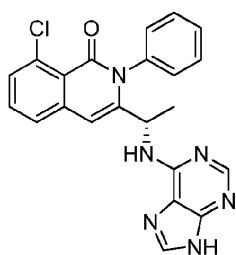
제 2 항에 있어서,

상기 혼합물이 다형체 형태 C, 또는 이의 염, 용매화물 또는 수화물을 50 중량% 이상 포함하는, 혼합물.

청구항 5

하기 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 C:

[화학식 I]



청구항 6

제 5 항에 있어서,

$2\theta = 10.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $13.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $24.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 의 특정 X선 분말 회절(XRPD) 피크를 갖는, 다형체 형태 C.

청구항 7

제 6 항에 있어서,

$2\theta = 6.6^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 및 $12.5^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 하나 이상의 특정 XRPD 피크를 추가로 포함하는, 다형체 형태 C.

청구항 8

제 5 항에 있어서,

$2\theta = 8.8^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $9.9^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $13.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $15.5^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $16.9^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $19.8^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $21.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $23.6^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $25.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $27.9^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 하나 이상의 XRPD 피크와 조합된 $2\theta = 6.6^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $10.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $12.5^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $13.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $24.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 의 특정 XRPD 피크를 갖는, 다형체 형태 C.

청구항 9

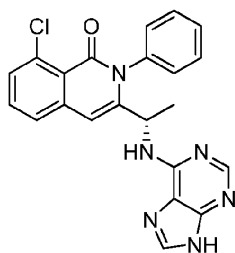
제 5 항에 있어서,

도 3에 도시된 XRPD 패턴에서의 피크를 실질적으로 모두 갖는, 다형체 형태 C.

청구항 10

하기 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 B:

[화학식 I]



청구항 11

제 10 항에 있어서,

$2\theta = 7.9^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $13.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $23.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 의 특정 XRPD 피크를 갖는, 다형체 형태 B.

청구항 12

제 11 항에 있어서,

$2\theta = 14.0^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 및 $15.0^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 하나 이상의 특정 XRPD 피크를 추가로 포함하는, 다형체 형태 B.

청구항 13

제 10 항에 있어서,

$2\theta = 9.5^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $12.7^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $13.6^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $14.2^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $15.7^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $19.0^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $22.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $24.2^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $24.8^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $26.9^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 하나 이상의 XRPD 피크와 조합된 $2\theta = 7.9^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $13.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $14.0^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $15.0^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $23.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 의 특정 XRPD 피크를 갖는, 다형체 형태 B.

청구항 14

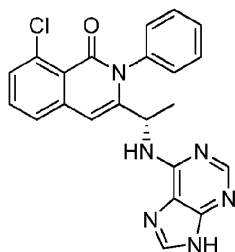
제 10 항에 있어서,

도 2에 도시된 XRPD 패턴에서의 피크를 실질적으로 모두 갖는, 다형체 형태 B.

청구항 15

하기 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 D:

[화학식 I]



청구항 16

제 15 항에 있어서,

$2\theta = 11.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $17.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $22.9^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 의 특정 XRPD 피크를 갖는, 다형체 형태 D.

청구항 17

제 16 항에 있어서,

$2\theta = 9.2^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 및 $18.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 하나 이상의 특정 XRPD 피크를 추가로 포함하는, 다형체 형태 D.

청구항 18

제 15 항에 있어서,

$2\theta = 9.8^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $12.2^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $15.8^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $16.2^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $16.8^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $18.9^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $19.9^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $20.0^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $24.9^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $29.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 하나 이상의 XRPD 피크와 조합된 $2\theta = 9.2^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $11.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $17.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $18.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $22.9^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 의 특정 XRPD 피크를 갖는, 다형체 형태 D.

청구항 19

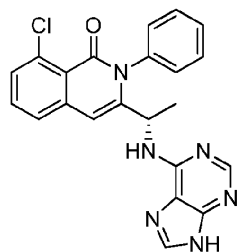
제 15 항에 있어서,

도 4에 도시된 XRPD 패턴에서의 피크를 실질적으로 모두 갖는, 다형체 형태 D.

청구항 20

하기 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 E:

[화학식 I]



청구항 21

제 20 항에 있어서,

$2\theta = 6.7^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $9.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $24.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 의 특정 XRPD 피크를 갖는, 다형체 형태 E.

청구항 22

제 21 항에 있어서,

$2\theta = 12.7^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 및 $13.9^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 하나 이상의 특정 XRPD 피크를 추가로 포함하는, 다형체 형태 E.

청구항 23

제 20 항에 있어서,

$2\theta = 12.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $13.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $14.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $15.5^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $17.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $18.5^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $22.0^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $23.9^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $24.1^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $26.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 하나 이상의 XRPD 피크와 조합된 $2\theta = 6.7^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $9.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $12.7^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $13.9^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $24.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 의 특정 XRPD 피크를 갖는, 다형체 형태 E.

청구항 24

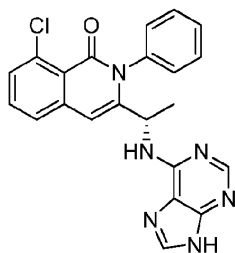
제 20 항에 있어서,

도 5에 도시된 XRPD 패턴에서의 피크를 실질적으로 모두 갖는, 다형체 형태 E.

청구항 25

하기 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 F:

[화학식 I]



청구항 26

제 25 항에 있어서,

$2\theta = 9.6^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $17.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $24.6^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 의 특정 XRPD 피크를 갖는, 다형체 형태 F.

청구항 27

제 26 항에 있어서,

$2\theta = 14.0^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 및 $19.2^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 하나 이상의 특정 XRPD 피크를 추가로 포함하는, 다형체 형태 F.

청구항 28

제 25 항에 있어서,

$2\theta = 12.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $16.1^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $16.6^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $17.1^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $20.8^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $21.5^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $22.0^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $24.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $25.2^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $25.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 하나 이상의 XRPD 피크와 조합된 $2\theta = 9.6^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $14.0^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $17.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $19.2^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $24.6^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 의 특정 XRPD 피크를 갖는, 다형체 형태 F.

청구항 29

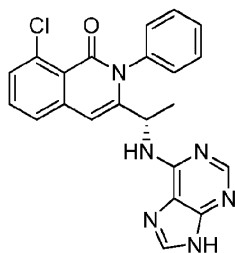
제 25 항에 있어서,

도 6에 도시된 XRPD 패턴에서의 피크를 실질적으로 모두 갖는, 다형체 형태 F.

청구항 30

하기 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 G:

[화학식 I]



청구항 31

제 30 항에 있어서,

$2\theta = 6.7^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $9.5^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $19.0^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 의 특정 XRPD 피크를 갖는, 다형체 형태 G.

청구항 32

제 31 항에 있어서,

$2\theta = 10.6^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 및 $19.6^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 하나 이상의 특정 XRPD 피크를 추가로 포함하는, 다형체 형태 G.

청구항 33

제 30 항에 있어서,

$2\theta = 13.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $15.0^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $15.8^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $17.8^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $20.7^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $21.2^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $22.8^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $23.8^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $24.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $25.6^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 하나 이상의 XRPD 피크와 조합된 $2\theta = 6.7^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $9.5^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $10.6^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $19.0^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $19.6^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 의 특정 XRPD 피크를 갖는, 다형체 형태 G.

청구항 34

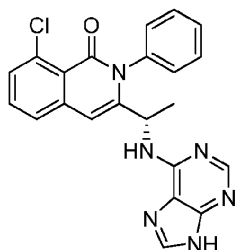
제 30 항에 있어서,

도 7에 도시된 XRPD 패턴에서의 피크를 실질적으로 모두 갖는, 다형체 형태 G.

청구항 35

하기 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 H:

[화학식 I]



청구항 36

제 35 항에 있어서,

$2\theta = 8.9^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $9.2^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $14.1^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 의 특정 XRPD 피크를 갖는, 다형체 형태 H.

청구항 37

제 36 항에 있어서,

$2\theta = 17.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 및 $18.53^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 하나 이상의 특정 XRPD 피크를 추가로 포함하는, 다형체 형태 H.

청구항 38

제 35 항에 있어서,

$2\theta = 7.1^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $10.6^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $11.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $11.6^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $16.2^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $18.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $18.8^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $20.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $21.7^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $24.7^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 하나 이상의 XRPD 피크와 조합된 $2\theta = 8.9^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $9.2^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $14.1^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $17.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $18.5^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 의 특정 XRPD 피크를 갖는, 다형체 형태 H.

청구항 39

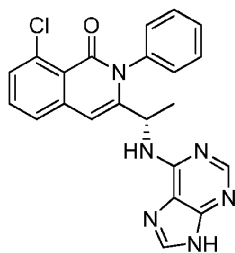
제 35 항에 있어서,

도 8에 도시된 XRPD 패턴에서의 피크를 실질적으로 모두 갖는, 다형체 형태 H.

청구항 40

하기 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 I:

[화학식 I]



청구항 41

제 40 항에 있어서,

$2\theta = 9.7^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $19.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $24.5^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 의 특정 XRPD 피크를 갖는, 다형체 형태 I.

청구항 42

제 41 항에 있어서,

$2\theta = 11.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 및 $14.2^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 하나 이상의 XRPD 피크를 추가로 포함하는, 다형체 형태 I.

청구항 43

제 40 항에 있어서,

$2\theta = 9.2^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $14.7^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $15.5^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $16.7^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $17.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $18.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $21.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $22.9^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $29.1^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $34.1^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 하나 이상의 XRPD 피크와 조합된 $2\theta = 9.7^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $11.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $14.2^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $19.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $24.5^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 의 특정 XRPD 피크를 갖는, 다형체 형태 I.

청구항 44

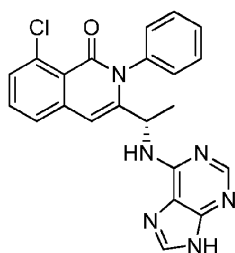
제 40 항에 있어서,

도 9에 도시된 XRPD 패턴에서의 피크를 실질적으로 모두 갖는, 다형체 형태 I.

청구항 45

하기 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 J:

[화학식 I]



청구항 46

제 45 항에 있어서,

$2\theta = 9.1^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $17.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $18.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 의 특정 XRPD 피크를 갖는, 다형체 형태 J.

청구항 47

제 46 항에 있어서,

$2\theta = 16.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 및 $17.9^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 하나 이상의 특정 XRPD 피크를 추가로 포함하는, 다형체 형태 J.

청구항 48

제 45 항에 있어서,

$2\theta = 9.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $10.1^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $10.7^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $14.0^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $14.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $15.5^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $16.9^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $19.9^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $24.0^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $24.7^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 하나 이상의 XRPD 피크와 조합된 $2\theta = 9.1^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $16.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $17.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $17.9^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $18.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 의 특정 XRPD 피크를 갖는, 다형체 형태 J.

청구항 49

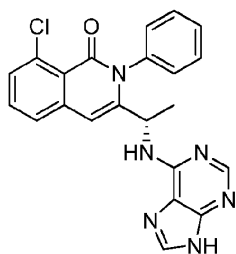
제 45 항에 있어서,

도 10에 도시된 XRPD 패턴에서의 피크를 실질적으로 모두 갖는, 다형체 형태 J.

청구항 50

하기 화학식 I의 실질적으로 비정질인 화합물:

[화학식 I]



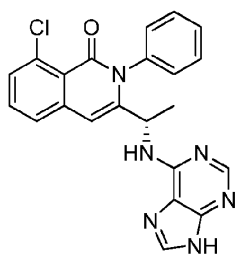
청구항 51

(i) 화학식 I의 화합물의 비-형태 C 다형체의 총량의 약 50% 이상을 형태 C로 전환시키기에 충분한 시간 동안 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 비-형태 C 다형체, 또는 이의 염, 용매화물 또는 수화물을 포함한 조성물을 비-무수 조건 하에 노출시키는 단계; 및

(ii) 다형체 형태 C를 회수하는 단계

를 포함하는, 하기 화학식 I의 다형체 형태 C의 제조 방법:

[화학식 I]



청구항 52

제 51 항에 있어서,

상기 비-무수 조건이 액체 수를 포함하는, 방법.

청구항 53

제 52 항에 있어서,

상기 비-무수 조건이 물-혼화성 용매 및 액체 수 용매계를 포함하는, 방법.

청구항 54

제 53 항에 있어서,

상기 액체 수가 용매계의 약 1 부피%, 약 5 부피%, 약 10 부피%, 약 15 부피%, 약 20 부피%, 약 25 부피%, 약 30 부피%, 약 35 부피%, 약 40 부피%, 약 45 부피%, 약 50 부피%, 약 55 부피%, 약 60 부피%, 약 65 부피%, 약 70 부피%, 약 75 부피%, 약 80 부피%, 약 85 부피%, 약 90 부피%, 약 95 부피%, 및 약 100 부피%로부터 선택된 양으로 존재하는, 방법.

청구항 55

제 54 항에 있어서,

상기 액체 수가 용매계의 약 85 내지 약 95 부피%의 양으로 존재하는, 방법.

청구항 56

제 51 항에 있어서,

하나 이상의 비-형태 C 다형체가 형태 A, 형태 B, 형태 D, 형태 E, 형태 F, 형태 G, 형태 H, 형태 I, 형태 J, 비정질 형태, 또는 이들의 염, 용매화물, 수화물, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 57

제 56 항에 있어서,

하나 이상의 비-형태 C 다형체가 다형체 형태 A를 약 50 중량% 이상 포함하는, 방법.

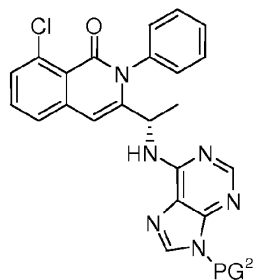
청구항 58

i) 하기 화학식 Ia의 화합물을 하나 이상의 시약과 조합해 보호기 PG²를 제거하여 화학식 I의 화합물을 형성하는 단계; 및

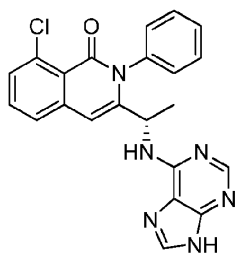
ii) 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 C를 회수하는 단계

를 포함하되, 상기 단계 i) 및 ii) 중 하나 이상은 비-무수 조건에서 일어나는, 하기 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 C의 제조 방법:

[화학식 Ia]



[화학식 I]



상기 식에서,

PG²는 메틸설포닐, 치환된 메틸설포닐, 벤젠설포닐, 치환된 벤젠설포닐, 벤질옥시카본일, 치환된 벤질옥시카본일, 2,2,2-트라이클로로에톡시카본일, 2-트라이메틸실일에톡시카본일, t-부톡시카본일, 1-아다만틸옥시카본일, 2-아다만틸옥시카본일, 알킬, 치환된 알킬, t-부틸다이메틸실일, 트라이이소프로필실일, 알릴, 벤질, 치환된 벤질, 하이드록시메틸, 메톡시메틸, 다이메톡시메틸, (2-클로로에톡시)메틸, t-부톡시메틸, t-부틸다이메틸실옥시메틸, 피발로일옥시메틸, 벤질옥시메틸, 다이메틸아미노메틸, 2-테트라하이드로피란일, 치환된 알콕시메틸 및 치환된 아릴옥시메틸로부터 선택된 보호기이고,

이때, 치환체는 알킬, 헤테로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클일, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 알콕시, 사이클로알콕시, 헤테로사이클일옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아마이드, 아미노, 아실, 아실옥시, 알콕시카본일, 에스터, 에터, 티오, 설펜일, 설펜일, 설펜아마이드, 할로, 시아노, 하이드록실, 니트로, 포스페이트, 우레아, 카바메이트 및 카보네이트로부터 선택된다.

청구항 59

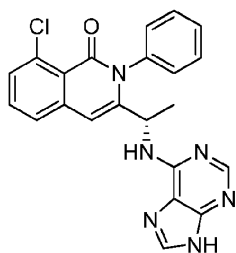
제 58 항에 있어서,

보호기 PG²를 제거하기 위한 하나 이상의 시약이 HCl, HBr, TFA, Na₂CO₃ 및 K₂CO₃, NaOH, KOH, 메틸 리튬, 에틸 리튬, 프로필 리튬, n-부틸 리튬, n-펜틸 리튬, n-헥실 리튬, 세륨 암모늄 니트레이트, 사이클로헥사다이엔/Pd 블랙, H₂/Pd/C, TBAF, 및 BF₃·Et₂O로부터 선택된, 방법.

청구항 60

- (i) 다이클로로메탄 중의 다형체 C의 제 1 슬러리를 제조하는 단계;
- (ii) 제 1 슬러리 중의 고체를 여과함으로써 회수하는 단계;
- (iii) 물 중의 단계 ii)에서 회수된 고체의 제 2 슬러리를 제조하는 단계; 및
- (iv) 제 2 슬러리 중의 고체를 여과함으로써 회수하여 다형체 형태 C를 수득하는 단계를 포함하는, 하기 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 C의 제조 방법:

[화학식 I]



청구항 61

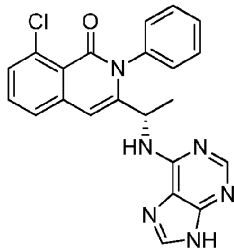
- i) 제 1 항 또는 제 50 항에 따른 화합물,

- ii) 제 2 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 따른 혼합물, 또는
 - iii) 제 5 항 내지 제 49 항 중 어느 한 항에 따른 다형체
- 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 62

치료 효과량의 하기 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 C, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물, 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물:

[화학식 I]



청구항 63

제 62 항에 있어서,

화학식 I의 화합물의 다형체 형태 A, 형태 B, 형태 D, 형태 E, 형태 F, 형태 G, 형태 H, 형태 I, 형태 J, 또는 비정질 형태로부터 선택된 하나 이상의 비-형태 C 다형체, 또는 이의 염, 용매화물 또는 수화물을 추가로 포함하는, 약학 조성물.

청구항 64

제 63 항에 있어서,

약 9:1 초과와 형태 C:형태 A 비율로 다형체 형태 C 및 다형체 형태 A를 포함하는, 약학 조성물.

청구항 65

제 62 항에 있어서,

규화된 미정질 셀룰로스, 락토스, 만니톨, 전분, 소르비톨, 수크로스, 인산 이칼슘, 미정질 셀룰로스, 크로스포 비돈, 크로스카멜로스 나트륨, 및 나트륨 전분 글리콜레이트, 이산화규소, 규산 마그네슘, 활석, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 스테아르산, 나트륨 라우릴 설페이트, 나트륨 도데실 설페이트, 트윈[®] 80, 및 루트롤(Lutrol)[®]로부터 선택된 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는, 약학 조성물.

청구항 66

개체에게 하기를 치료 효과량 투여하는 것을 포함하는 PI3K 매개된 질환의 치료 방법:

- i) 제 1 항 또는 제 50 항에 따른 화합물,
- ii) 제 2 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 따른 혼합물,
- iii) 제 5 항 내지 제 49 항 중 어느 한 항에 따른 다형체, 또는
- iv) 제 61 항 내지 제 65 항 중 어느 한 항에 따른 약학 조성물.

청구항 67

제 66 항에 있어서,

상기 질환이 암, 염증성 질환 또는 자가-면역 질환인, 방법.

청구항 68

개체에서 PI3K 매개된 질환의 치료용 약제의 제조를 위한 하기의 용도:

- i) 제 1 항 또는 제 50 항에 따른 화합물,
- ii) 제 2 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 따른 혼합물,
- iii) 제 5 항 내지 제 49 항 중 어느 한 항에 따른 다형체, 또는
- iv) 제 61 항 내지 제 65 항 중 어느 한 항에 따른 약학 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 2011년 1월 10에 출원된 미국 가출원 번호 제61/431,304호, 및 2011년 12월 21일에 출원된 미국 가출원 번호 제61/578,655호의 우선권을 주장하며, 이 두가지 전체를 본원에 참고로 인용한다.

배경기술

[0002] 세포의 활성화는 세포 내 발생을 자극하거나 억제하는 외부 신호에 의해 조절될 수 있다. 촉진성 또는 억제성 신호가 세포로 및 세포 내로 전달되어 세포 내 반응을 유도하는 방법을 신호 전달이라 지칭한다. 지난 몇 십년에 걸쳐, 신호 전달 발생의 연쇄 반응은 다양한 생물학적 반응에서 중요한 역할을 하는 것으로 설명되고 알려졌다. 신호 전달 경로의 다양한 요소들 중의 결합은 다양한 형태의 암, 염증성 질환, 대사성 장애, 혈관 및 신경 질환을 포함한 다양한 질환의 원인이 된다고 알려졌다(문헌[Gaestel et al. *Current Medicinal Chemistry*(2007) 14:2214-2234]).

[0003] 키나아제는 중요한 신호 분자의 부류를 나타낸다. 키나아제는 일반적으로 단백질 키나아제 및 지질 키나아제로 분류될 수 있고, 특정 키나아제는 이중적 특성을 보인다. 단백질 키나아제는 다른 단백질 및/또는 자신을 인산화하는 효소이다(즉, 자가인산화). 단백질 키나아제는 일반적으로 이들의 기질 이용을 기반으로 하는 하기 3개의 주요 군으로 분류될 수 있다: 티로신 잔기(예컨대, erb2, PDGF 수용체, EGF 수용체, VEGF 수용체, src, abl) 상의 기질을 대부분 인산화시키는 티로신 키나아제, 세린 및/또는 트레오닌 잔기(예컨대, mTORC1, mTORC2, ATM, ATR, DNA-PK, Akt) 상의 기질을 대부분 인산화시키는 세린/트레오닌 키나아제, 및 티로신, 세린 및/또는 트레오닌 잔기 상의 기질을 인산화시키는 이중-특이성 키나아제.

[0004] 지질 키나아제는 지질의 인산화를 촉진시키는 촉매이다. 이러한 효소, 및 생성된 인산화된 지질 및 지질-유도된 생물학적 활성 유기 분자는 세포 증식, 이동, 부착, 및 분화를 포함하는 많은 상이한 생리학적 작용에 중요한 역할을 한다. 특정 지질 키나아제는 연관된 막이고, 이는 세포막에 함유되거나 이와 연관된 지질의 인산화를 촉진시킨다. 이러한 효소의 예는, 포스포이노시타이드 키나아제(예컨대, PI3-키나아제, PI4-키나아제), 다이하실글리세롤 키나아제, 및 스펅고신 키나아제를 포함한다.

[0005] 포스포이노시타이드 3-키나아제(PI3K)는 포스파티딜이노시톨 또는 포스포이노시타이드 상의 3'-OH 기를 인산화하는 세포 내 지질 키나아제의 독특하고, 보존된 패밀리를 구성한다. PI3K 패밀리는 별개의 기질 특이성, 발현 패턴, 및 조절 방식을 갖는 15개의 키나아제를 포함한다. 부류 I PI3K(p110 α , p110 β , p110 δ , 및 p110 γ)는 전형적으로 티로신 키나아제 또는 G-단백질 커플링된 수용체에 의해 활성화되어 PIP₃라 불리는 지질 생성물을 생성하고, 이는 Akt/PDK1 경로, mTOR, Tec 패밀리 키나아제, 및 Rho 패밀리 GTPase에서와 같은 하류 효과기와 맞물린다. 부류 II 및 III PI3K는 PI(3)P 및 PI(3,4)P₂의 합성을 통하여 세포 내 수송에 중요한 역할을 한다.

[0006] PI3K 신호 경로는 인간 암에서 가장 많이 변이된 시스템 중 하나이다. 또한, PI3K 신호는 인간의 많은 다른 질환에서의 주요 인자이다. PI3K 신호는 알레르기 접촉 피부염, 류마티스 관절염, 퇴행성 관절염, 염증성 장 질환, 만성 폐쇄성 폐질환, 건선, 다발성 경화증, 천식, 당뇨 합병증과 관련된 질환 및 심장혈관계의 염증성 합병증, 예컨대 급성 관동맥 증후군을 포함하는 많은 질병과 연관되어 있다.

[0007] PI3K의 많은 억제제들이 생겨났다. 용액에 용해될 때, 이러한 화합물은 종종 초기에 활성이 평가되며, 고체 상태 특정화, 예컨대 다형체화는 중요한 역할을 한다. 약물 물질, 예컨대 PI3K의 억제제의 다형체 형태는

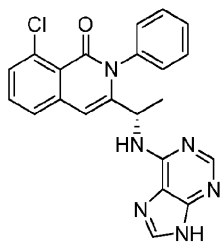
결정도, 융점, 화학 반응성, 용해성, 용해 속도, 광학적 및 기계적 특성, 증기압, 및 밀도를 포함하는 상이한 화학적 및 물리적 특성을 가질 수 있다. 이러한 특성은 약물 물질 및 약물 생성물을 가공하거나 제조하는 능력에 직접적으로 영향을 미칠 수 있다. 또한, 다형체화는 종종 다양한 제조자로부터의 약물 생성물의 '동일성'을 조절 검토 하에 존재하는 인자이다. 예컨대, 다형체화는 와파린 나트륨, 파모티딘, 및 라니티딘과 같은 화합물에서 평가되었다. 다형체화는 약물 생성물, 예컨대 키나아제 억제제의 품질, 안전성, 및/또는 효능에 영향을 미칠 수 있다. 따라서, PI3K 억제제의 다형체 및 PI3K 억제제의 다형체의 제조 방법에 대한 직접적인 연구는 활성 약학 성분(API)의 개발에서 상당히 유용한 연구 분야임을 보여준다.

[0008] 또한, PI3K 억제제는 인간의 다양한 질환 및 장애를 치료(예컨대, 임상 실험)하기 위해 사용되었다. 인간 용도로 의도된 약물 물질을 제조하기 위하여, 현재 우수 의약품 제조 관리 기준(GMP)이 해당된다. 소정의 사양을 지속적으로 충족시키는, 불순물의 수준을 조절하고 API 생성물을 보증할 수 있는 필요한 절차가 생성된다. 따라서, 상당한 필요는 인간 용도, 특히 상업적 규모, 그중에서도 안전하고, 측정가능하고, 효율적이고, 경제적으로 현실적이고/이거나 다른 바람직한 특성을 갖는 규모에 적합한 PI3K 억제제의 제조 방법이 존재한다. 다른 독립체 중에서, 본 발명은 이러한 필요를 다루고, 예시적 장점을 제공하는 PI3K 억제제의 다형체 형태를 개시한다.

발명의 내용

[0009] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 형태 A, 형태 B, 형태 C, 형태 D, 형태 E, 형태 F, 형태 G, 형태 H, 형태 I, 또는 형태 J인 하기 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 또는, 화학식 I의 화합물의 비정질 형태, 또는 염, 용매 화물 또는 수화물, 또는 이들의 2개 이상의 혼합물을 제공한다:

[0010] [화학식 I]

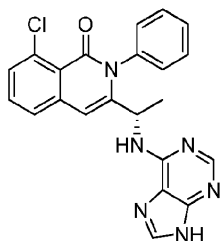


[0011]

[0012] 하나의 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 다형체 형태는 결정질 형태, 부분적 결정질 형태, 비정질 형태, 또는 결정질 형태 및/또는 비정질 형태의 혼합물일 수 있다.

[0013] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 제조 방법을 제공한다:

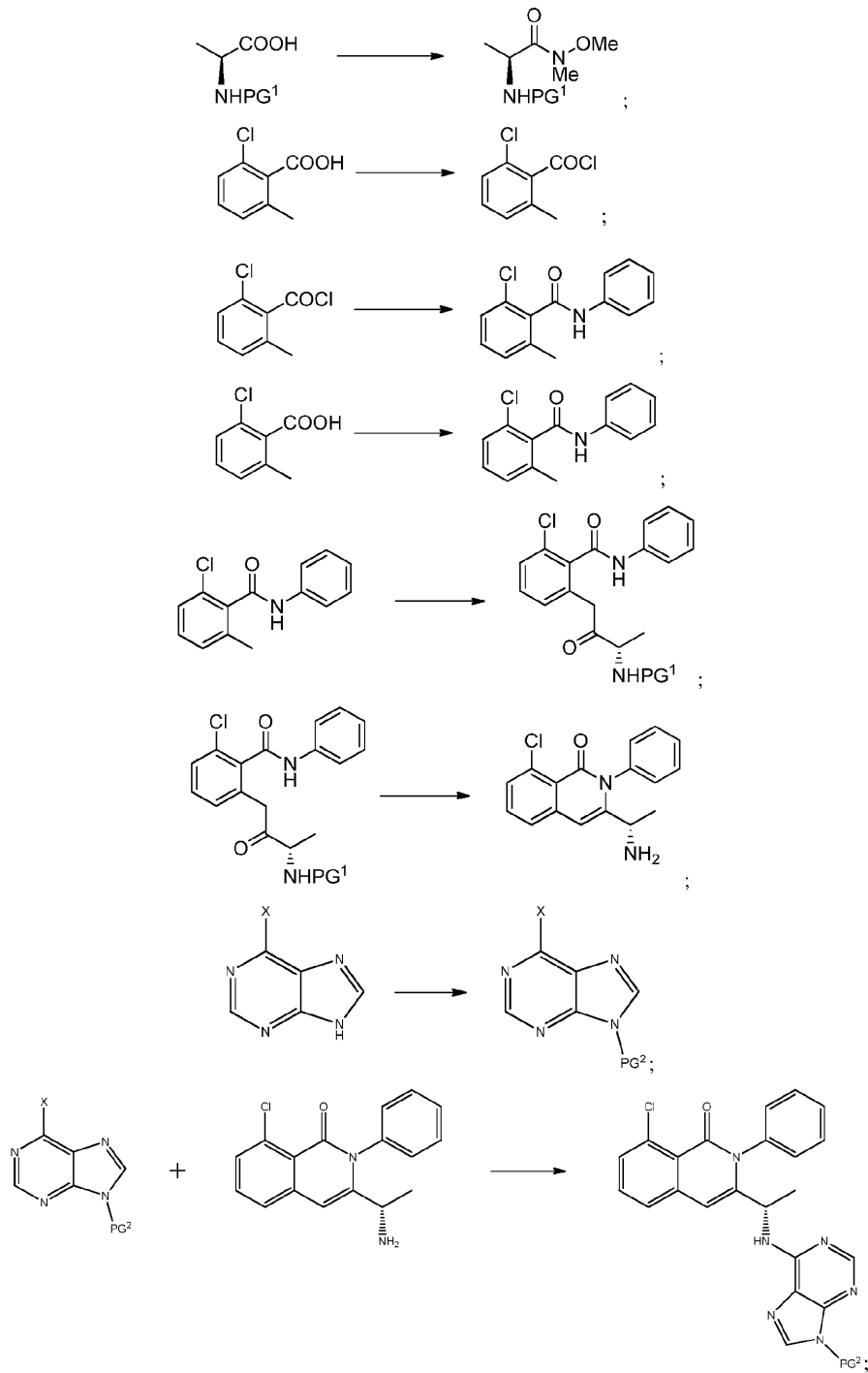
[0014] [화학식 I]



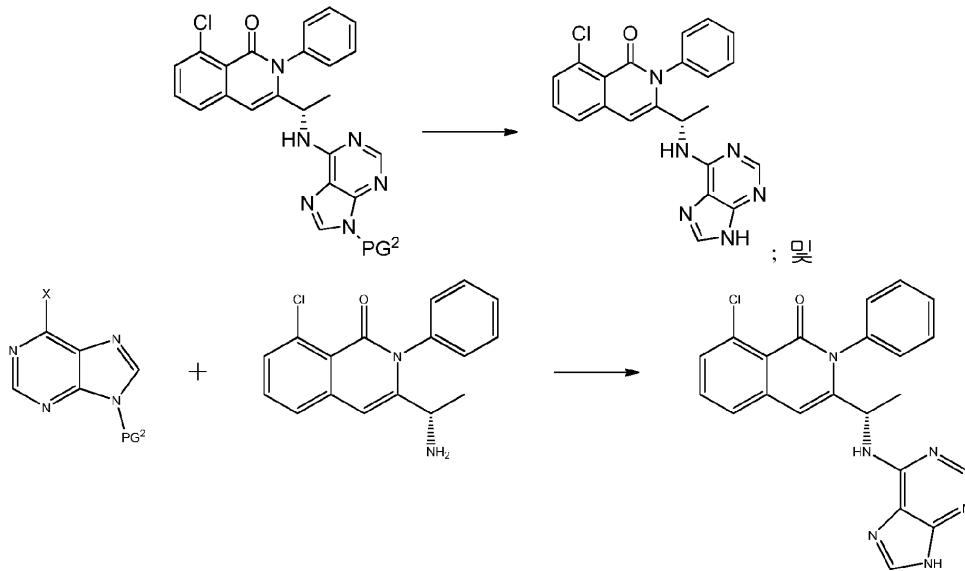
[0015]

[0016]

하나의 실시양태에서, 상기 방법은 하기 단계들 중 임의의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개 이상을 포함한다:



[0017]



[0018]

[0019]

상기 식에서,

[0020]

X는 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, -O-SO₂-4-메틸페닐, 및 -O-SO₂-메틸로부터 선택되고;

[0021]

PG¹은 벤질, 치환된 벤질, 메톡시카본일, 에톡시카본일, 치환된 에톡시카본일, 9-플루오렌일옥시카본일, 치환된 9-플루오렌일옥시카본일, 2,2,2-트라이클로로에톡시카본일, 2-트라이메틸실일에톡시카본일, (2-페닐-2-트라이메틸실일)에톡시카본일, 2-페닐에톡시카본일, 1,1-다이메틸-2,2-다이브로모에톡시카본일, 1,1-다이메틸-2,2,2-트라이클로로에톡시카본일, t-부톡시카본일, 1-아다만틸옥시카본일, 2-아다만틸옥시카본일, 트라이이소프로필실록시카본일, 비닐옥시카본일, 1-이소프로폭시카본일, 8-퀴놀일옥시카본일, 2,4-다이메틸펜트-3-일옥시카본일, 벤질옥시카본일, 및 치환된 벤질옥시카본일로부터 선택되고;

[0022]

PG²는 메틸설포닐, 치환된 메틸설포닐, 벤젠설포닐, 치환된 벤젠설포닐, 벤질옥시카본일, 치환된 벤질옥시카본일, 2,2,2-트라이클로로에톡시카본일, 2-트라이메틸실일에톡시카본일, t-부톡시카본일, 1-아다만틸옥시카본일, 2-아다만틸옥시카본일, 알킬, 치환된 알킬, t-부틸다이메틸실일, 트라이이소프로필실일, 알릴, 벤질, 치환된 벤질, 하이드록시메틸, 메톡시메틸, 다이메톡시메틸, (2-클로로에톡시)메틸, t-부톡시메틸, t-부틸다이메틸실옥시메틸, 피발로일옥시메틸, 벤질옥시메틸, 다이메틸아미노메틸, 2-테트라하이드로피란일, 치환된 알콕시메틸 및 치환된 아릴옥시메틸로부터 선택되며;

[0023]

이때, 치환체는 알킬, 헤테로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클일, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 알콕시, 사이클로알콕시, 헤테로사이클일옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아마이드, 아미노, 아실, 아실옥시, 알콕시카본일, 에스터, 에터, 티오, 설펜일, 설포닐, 설포아마이드, 할로, 시아노, 하이드록실, 니트로, 포스페이트, 우레아, 카바메이트 및 카보에이트로부터 선택된다.

[0024]

하나의 실시양태에서, 본 발명은

[0025]

(i) 화학식 I의 화합물의 비-형태 C 다형체의 총량의 약 50% 이상을 형태 C로 전환시키기에 충분한 시간 동안 하나 이상의 화학식 I의 비-형태 C 다형체 화합물, 또는 이의 염, 용매화물 또는 수화물을 포함한 조성물을 비-무수 조건 하에 노출시키는 단계; 및

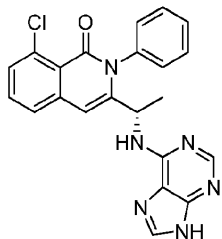
[0026]

(ii) 다형체 형태 C를 회수하는 단계

[0027]

를 포함하는 하기 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 C의 제조 방법을 제공한다:

[0028] [화학식 I]



[0029]

[0030] 하나의 실시양태에서, 비-무수 조건은 물, 예컨대 수증기 및/또는 액체 수의 형태를 포함한다. 하나의 실시양태에서, 비-무수 조건은 비-수성 용매 및 액체 수를 포함하는 용매계를 포함한다. 하나의 실시양태에서, 비-수성 용매는 물-혼화성 용매이다. 예컨대, 액체 수는 용매계의 약 1 부피%, 약 2 부피%, 약 3 부피%, 약 4 부피%, 약 5 부피%, 약 6 부피%, 약 7 부피%, 약 8 부피%, 약 9 부피%, 약 10 부피%, 약 15 부피%, 약 20 부피%, 약 25 부피%, 약 30 부피%, 약 35 부피%, 약 40 부피%, 약 45 부피%, 약 50 부피%, 약 55 부피%, 약 60 부피%, 약 65 부피%, 약 70 부피%, 약 75 부피%, 약 80 부피%, 약 85 부피%, 약 90 부피%, 약 95 부피%, 약 96 부피%, 약 97 부피%, 약 98 부피%, 약 99 부피%, 또는 약 100 부피%의 양으로 존재할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 액체 수는 용매계의 약 10 내지 약 50 부피%의 양으로 존재한다.

[0031]

하나의 실시양태에서, 비-무수 조건은 물(예컨대, 약 90% v/v) 및 이소프로필 알콜(예컨대, 약 10% v/v)을 포함하는 용매계를 포함한다. 하나의 실시양태에서, 비-무수 조건은 물 및 에탄올을 포함하는 용매계를 포함한다. 하나의 실시양태에서, 비-무수 조건은 물 및 물-혼화성 용매, 예컨대 C₁-C₄ 알콜, 아세톤, 아세토니트릴 등을 포함하는 용매계를 포함한다. 하나의 실시양태에서, 물-혼화성 용매는 알콜, 예컨대 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올, 1-부탄올, 2-부탄올, t-부탄올, 에틸렌 글리콜 등이다. 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 용매계 중의 물과 물-혼화성 용매의 비율은 약 50:1, 약 40:1, 약 30:1, 약 20:1, 약 10:1, 약 9:1, 약 8:1, 약 7:1, 약 6:1, 약 5:1, 약 4:1, 약 3:1, 약 2:1, 약 1:1, 약 1:2, 약 1:3, 약 1:4, 약 1:5, 약 1:6, 약 1:7, 약 1:8, 약 1:9, 약 1:10, 약 1:20, 약 1:30, 약 1:40, 또는 약 1:50 v/v이다. 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 용매계 중의 물과 물-혼화성 용매의 비율은 약 50:1 내지 약 1:1, 약 40:1 내지 약 1:1, 약 30:1 내지 약 1:1, 약 20:1 내지 약 1:1, 약 10:1 내지 약 1:1, 약 9:1 내지 약 1:1, 약 8:1 내지 약 1:1, 약 7:1 내지 약 1:1, 약 6:1 내지 약 1:1, 약 5:1 내지 약 1:1, 약 4:1 내지 약 1:1, 약 3:1 내지 약 3:1, 약 2:1 내지 약 1:2, 약 1:1 내지 약 1:4, 약 1:1 내지 약 1:5, 약 1:1 내지 약 1:6, 약 1:1 내지 약 1:7, 약 1:1 내지 약 1:8, 약 1:1 내지 약 1:9, 약 1:1 내지 약 1:10, 약 1:1 내지 약 1:20, 약 1:1 내지 약 1:30, 약 1:1 내지 약 1:40, 또는 약 1:1 내지 약 1:50 v/v이다.

[0032]

하나의 실시양태에서, 비-형태 C 다형체는 화학식 I의 화합물의 다형체 C가 아닌, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 염, 용매화물 또는 수화물(예컨대, 결정질 형태, 비결정질 형태, 또는 결정질 형태 및/또는 비결정질 형태의 혼합물)의 고체 형태이다. 하나의 실시양태에서, 비-형태 C 다형체는 화학식 I의 화합물의 형태 A, 형태 B, 형태 D, 형태 E, 형태 F, 형태 G, 형태 H, 형태 I, 형태 J, 또는 비결정질 형태, 또는 이들의 염, 용매화물 또는 수화물; 또는 이들의 2개 이상의 혼합물이다. 하나의 실시양태에서, 비-형태 C 다형체는 약 50 중량% 이상의 화학식 I의 화합물의 다형체 A를 포함할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 비-형태 C 다형체(예컨대, 형태 A 또는 형태 B)는 형태 C를 포함하는 조성물로부터 수득될 수 있다.

[0033]

하나의 실시양태에서, 본 발명은

[0034]

(i) 하기 화학식 Ia의 화합물을 하나 이상의 시약과 조합해 보호기 PG²를 제거하여 화학식 I의 화합물을 형성하는 단계; 및

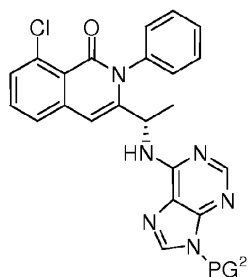
[0035]

(ii) 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 C를 회수하는 단계[이때 상기 단계 (i) 및 (ii) 중 하나 이상은 비-무수 조건에서 일어남]

[0036]

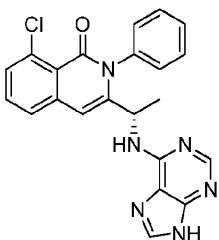
를 포함하는 하기 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 C의 제조 방법을 제공한다:

[0037] [화학식 Ia]



[0038]

[0039] [화학식 I]



[0040]

[0041] 상기 식에서,

[0042] PG²는 메틸설포닐, 치환된 메틸설포닐, 벤젠설포닐, 치환된 벤젠설포닐, 벤질옥시카본일, 치환된 벤질옥시카본일, 2,2,2-트라이클로로에톡시카본일, 2-트라이메틸실일에톡시카본일, t-부톡시카본일, 1-아다만틸옥시카본일, 2-아다만틸옥시카본일, 알킬, 치환된 알킬, t-부틸다이메틸실일, 트라이이소프로필실일, 알릴, 벤질, 치환된 벤질, 하이드록시메틸, 메톡시메틸, 다이메톡시메틸, (2-클로로에톡시)메틸, t-부톡시메틸, t-부틸다이메틸실옥시메틸, 피발로일옥시메틸, 벤질옥시메틸, 다이메틸아미노메틸, 2-테트라하이드로피란일, 치환된 알콕시메틸 및 치환된 아릴옥시메틸로부터 선택된 보호기이고,

[0043] 이때, 치환체는 알킬, 헤테로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클일, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 알콕시, 사이클로알콕시, 헤테로사이클일옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아마이드, 아미노, 아실, 아실옥시, 알콕시카본일, 에스터, 에터, 티오, 설펜일, 설포닐, 설포아마이드, 할로, 시아노, 하이드록실, 니트로, 포스페이트, 우레아, 카바메이트 및 카보에이트로부터 선택된다.

[0044] 일부 실시양태에서, 보호기 PG²를 제거하기 위한 하나 이상의 시약은 비제한적으로, 산, 예컨대 HCl, HBr 및 TFA; 카보에이트 염기, 예컨대 Na₂CO₃ 및 K₂CO₃; 수산화 염기, 예컨대 NaOH 및 KOH; 리튬 염기, 예컨대 메틸 리튬, 에틸 리튬, 프로필 리튬, n-부틸 리튬, n-헵틸 리튬, 및 n-헥실 리튬; 산화제, 예컨대 세륨 암모늄 니트레이트; 수소화 조건, 예컨대 사이클로헥사다이엔/Pd 블랙, 및 H₂/Pd/C; TBAF, 및 BF₃·Et₂O를 포함한다. 하나의 실시양태에서, 비-무수 조건은 물, 예컨대 수증기 및/또는 액체 수의 형태를 포함한다. 하나의 실시양태에서, 비-무수 조건은 본원에 기재된 비-수성 용매 및 액체 수를 포함하는 용매계를 포함한다.

[0045] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 다형체는 화학식 I의 화합물의 다형체 C이다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 형태 C를 포함하는 화학식 I의 화합물의 고체 형태이다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 실질적으로 순수한 화학식 I의 화합물의 형태 C를 포함하는 화학식 I의 화합물의 고체 형태를 제공한다. 하나의 실시양태에서, 형태 C는 약 10.4, 약 13.3, 및 약 24.3° 2θ에서 X선 분말 회절(XRPD) 피크를 갖는 것을 특징으로 할 수 있다. 특정 실시양태에서, 형태 C는 약 208℃에서 흡열성인 시차 주사 열량 측정(DSC) 값을 갖는 것을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 형태 C는 약 208℃에서 흡열성이고, 약 222℃에서 발열성이고, 약 280℃에서 흡열성인 시차 주사 열량 측정 값을 갖는 것을 특징으로 한다. 특정 실시양태에서, 형태 C는 %중량 손실이 약 80℃에서 약 1.7%이고, 약 190℃에서 약 0.2%로 관찰되는 열 중량 분석을 특징으로 할 수 있다.

[0046] 하나의 실시양태에서, 본 발명은

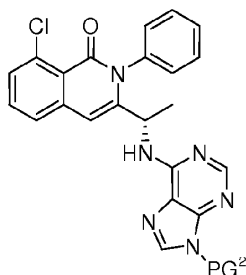
[0047] (i) 하기 화학식 Ia의 화합물을 하나 이상의 시약과 조합해 보호기 PG²를 제거하여 화학식 I의 화합물을 형성하

는 단계; 및

[0048] (ii) 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 A를 회수하는 단계[이때 상기 단계 (i) 및 (ii) 중 하나 이상은 비-무수 조건에서 일어남]

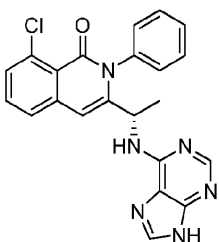
[0049] 를 포함하는 하기 화학식 I의 다형체 형태 A의 제조 방법을 제공한다:

[0050] [화학식 Ia]



[0051]

[0052] [화학식 I]



[0053]

[0054] 상기 식에서,

[0055] PG²는 메틸설포닐, 치환된 메틸설포닐, 벤젠설포닐, 치환된 벤젠설포닐, 벤질옥시카본일, 치환된 벤질옥시카본일, 2,2,2-트라이클로로에톡시카본일, 2-트라이메틸실일에톡시카본일, t-부톡시카본일, 1-아다만틸옥시카본일, 2-아다만틸옥시카본일, 알킬, 치환된 알킬, t-부틸다이메틸실일, 트라이이소프로필실일, 알릴, 벤질, 치환된 벤질, 하이드록시메틸, 메톡시메틸, 다이메톡시메틸, (2-클로로에톡시)메틸, t-부톡시메틸, t-부틸다이메틸실옥시메틸, 피발로일옥시메틸, 벤질옥시메틸, 다이메틸아미노메틸, 2-테트라하이드로피란일, 치환된 알콕시메틸 및 치환된 아릴옥시메틸로부터 선택된 보호기이며,

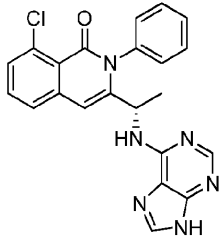
[0056] 이때, 치환체는 알킬, 헤테로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클일, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 알콕시, 사이클로알콕시, 헤테로사이클일옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아마이드, 아미노, 아실, 아실옥시, 알콕시카본일, 에스터, 에터, 티오, 설펜일, 설포닐, 설포아마이드, 할로, 시아노, 하이드록실, 니트로, 포스페이트, 우레아, 카바메이트 및 카보에이트로부터 선택된다.

[0057] 일부 실시양태에서, 단계 (ii)는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 염, 용매화물 또는 수화물을 에틸 아세테이트와 헥산을 둘 다 함유하지 않은 단일-용매계, 또는 다중-용매계로 재결정화시키는 것을 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 방법은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 염, 용매화물 또는 수화물을 단일-용매계 또는 다중-용매계에 용해시키는 단계, 잔류 고체 물질을 제거하여 액체 용액을 획득하는 단계, 상기 액체 용액을 형태 A의 결정화에 영향을 줄 정도의 속도로 냉각하는 단계, 및 형태 A를 액체 용액으로부터 수집하는 단계를 추가로 포함한다.

[0058] 일부 실시양태에서, 보호기 PG²를 제거하기 위한 하나 이상의 시약은 비제한적으로, 산, 예컨대 HCl, HBr 및 TFA; 카보에이트 염기, 예컨대 Na₂CO₃ 및 K₂CO₃; 수산화 염기, 예컨대 NaOH 및 KOH; 리튬 염기, 예컨대 메틸 리튬, 에틸 리튬, 프로필 리튬, n-부틸 리튬, n-펜틸 리튬, 및 n-헥실 리튬; 산화물, 예컨대 세륨 암모늄 니트레이트; 수소화 조건, 예컨대 사이클로헥사다이엔/Pd 블랙, 및 H₂/Pd/C; TBAF, 및 BF₃·Et₂O를 포함한다.

[0059] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함하는 조성물 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 제공한다:

[0060] [화학식 I]



[0061]

[0062] 하나의 실시양태에서, 조성물은 다형태 C를 포함한다. 하나의 실시양태에서, 조성물은 화학식 I의 화합물의 다형태 C 및 하나 이상의 비-형태 C 다형체의 혼합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함한다. 예컨대, 특정 실시양태에서, 조성물은 다형태 C 및 다형태 A를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 조성물은 다형태 C 및 다형태 B를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 조성물은 다형태 C 및 다형태 D를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 조성물은 다형태 C 및 다형태 E를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 조성물은 다형태 C 및 다형태 F를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 조성물은 다형태 C 및 다형태 G를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 조성물은 다형태 C 및 다형태 H를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 조성물은 다형태 C 및 다형태 I를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 조성물은 다형태 C 및 다형태 J를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 조성물은 화학식 I의 화합물의 다형태 C 및 비정질 형태, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 비-형태 C 다형체의 총량에 대한 다형태 C의 비율은 약 1:1 초과, 약 2:1 초과, 약 3:1 초과, 약 4:1 초과, 약 5:1 초과, 약 6:1 초과, 약 7:1 초과, 약 8:1 초과, 또는 약 9:1 초과이다. 하나의 실시양태에서, 형태 C를 포함하는 조성물은 약학 조성물이다. 하나의 실시양태에서, 조성물은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 약 98 중량% 이상이다.

[0063]

하나의 실시양태에서, 조성물은 화학식 I의 화합물의 다형태 A 및 하나 이상의 비-형태 A 다형체의 혼합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함한다. 예컨대, 특정 실시양태에서, 조성물은 다형태 A 및 다형태 B를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 조성물은 다형태 A 및 다형태 C를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 조성물은 다형태 A 및 다형태 D를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 조성물은 다형태 A 및 다형태 E를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 조성물은 다형태 A 및 다형태 F를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 조성물은 다형태 A 및 다형태 G를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 조성물은 다형태 A 및 다형태 H를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 조성물은 다형태 A 및 다형태 I를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 조성물은 다형태 A 및 다형태 J를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 조성물은 화학식 I의 화합물의 다형태 A 및 비정질 형태, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 비-형태 A 다형체의 총량에 대한 다형태 A의 비율은 약 1:1 초과, 약 2:1 초과, 약 3:1 초과, 약 4:1 초과, 약 5:1 초과, 약 6:1 초과, 약 7:1 초과, 약 8:1 초과, 또는 약 9:1 초과이다. 하나의 실시양태에서, 비-형태 A 다형체의 총량에 대한 다형태 A의 비율은 약 1:1 미만, 약 2:1 미만, 약 3:1 미만, 약 4:1 미만, 약 5:1 미만, 약 6:1 미만, 약 7:1 미만, 약 8:1 미만, 또는 약 9:1 미만이다. 하나의 실시양태에서, 형태 A를 포함하는 조성물은 약학 조성물이다. 하나의 실시양태에서, 조성물은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 약 98 중량% 이상이다.

[0064]

하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 화학식 I의 화합물의 다형체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 고체 제형이다. 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 화학식 I의 화합물의 다형체, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함하는 단일 단위 제형이다. 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 정제 또는 캡슐이다. 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 캡슐이다.

[0065]

하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 화학식 I의 화합물의 다형체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물 치료 효과량을 포함한다. 일부 실시양태에서, 치료 효과량은 약 0.5 mg, 약 1 mg, 약 2 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 10 mg, 약 15 mg, 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 35 mg, 약 40 mg, 약 45 mg, 약 50 mg, 약 55 mg, 약 60 mg, 약 65 mg, 약 70 mg, 약 75 mg, 약 80 mg, 약 85 mg, 약 90 mg, 약 95 mg, 약 100 mg, 약 110 mg, 약 120 mg, 약 130 mg, 약 140 mg, 약 150 mg, 약 160 mg, 약 170 mg, 약 180 mg, 약 190 mg, 약 200 mg, 약 210 mg, 약 220 mg, 약 230 mg, 약 240 mg, 약 250 mg, 약 260 mg, 약 270 mg, 약 280 mg, 약 290 mg, 약 300 mg, 약 325 mg, 약 350 mg, 약 375 mg, 약 400 mg, 약 425 mg, 약 450

mg, 약 475 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 또는 약 1000 mg 이상이다. 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은, 예컨대 미정질 셀룰로스, 크로스포비돈, 및/또는 마그네슘 스테아레이트와 같은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함한다. 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 즉시-방출 제형이다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 경질 젤라틴 캡슐이다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 연질 젤라틴 캡슐이다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 화학식 I의 화합물의 형태 C를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 화학식 I의 화합물의 형태 A를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 화학식 I의 화합물의 비정질 형태를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 화학식 I의 화합물의 다형체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물, 예컨대 본원에 기재된 다형체 A, B, C, D, E, F, G, H, I, 및 J의 2개 이상의 혼합물을 포함한다.

[0066] 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 카복시메틸 셀룰로스 및 물을 포함하는 현탁액이다. 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 하나 이상의 부형제, 예컨대 폴리소르베이트, 폴리에틸렌글리콜, 사이클로텍스트린, 텍스트로스, n-메틸피롤리돈, pH 완충 용액, 묽은 염산, 12-하이드록시스테아르산의 폴리옥시에틸렌 에스터, 또는 이들중 2개 이상의 혼합물을 추가로 포함할 수 있다. 예시적 화학식에서 사용될 수 있는 다른 부형제는 비제한적으로, 충전제, 예컨대 락토스, 만니톨, 전분, 소르비톨, 수크로스, 이인산칼슘, 및 미정질 셀룰로스; 붕해제, 예컨대 크로스카멜로스 나트륨 및 나트륨 전분 글리콜레이트; 활택제, 예컨대 콜로이드성 이산화규소, 이산화규소, 규산 마그네슘, 및 활석; 윤활제, 예컨대 나트륨 스테아릴 푸마레이트 및 스테아르산; 및 계면활성제, 예컨대 나트륨 라우릴 설페이트, 나트륨 도데실 설페이트, 트윈(Tween)[®] 80, 및 루트롤(Lutrol)[®]을 포함할 수 있다.

[0067] 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 PI3K-연관된 질환(예컨대, 본원에 기재되거나 당 분야에 공지된 질환 또는 장애)의 치료에 사용된다. 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 PI3K 키나아제 활성을 억제하는데 사용된다. 본원에 개시된 방법 등에서의 화학식 I의 화합물의 효능은, 예컨대 US 2009/0312319에 개시된다.

[0068] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 PI3K-연관된 질환(예컨대, 본원에 기재되거나 당 분야에 공지된 질환 또는 장애)의 치료 방법을 제공하며, 이때 상기 방법은 화학식 I의 화합물의 다형체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 본 발명은 PI3K-연관된 질환의 치료 방법을 제공하며, 이때 상기 방법은 화학식 I의 화합물의 다형체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 본 발명은 PI3K-연관된 질환의 치료 방법을 제공하며, 이때 상기 방법은 본원에 제공된 조성물을 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 방법은 화학식 I의 화합물의 다형체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물, 또는 이의 조성물을 치료가 필요한 환자에게 경구적, 비경구적 또는 국소적으로 투여하는 것을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 방법은 하나 이상의 추가 치료제를 공용-투여하거나 하나 이상의 추가 요법(예컨대, 방사선 요법 또는 수술)으로 개체를 치료하는 것을 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0069] 도 1은 다형체 A에 대한 X선 분말 회절(XRPD)을 도시한다.

도 2는 다형체 B에 대한 XRPD를 도시한다.

도 3은 다형체 C에 대한 XRPD를 도시한다.

도 4는 다형체 D에 대한 XRPD를 도시한다.

도 5는 다형체 E에 대한 XRPD를 도시한다.

도 6은 다형체 F에 대한 XRPD를 도시한다.

도 7은 다형체 G에 대한 XRPD를 도시한다.

도 8은 다형체 H에 대한 XRPD를 도시한다.

- 도 9는 다형태 I에 대한 XRPD를 도시한다.
- 도 10은 다형태 J에 대한 XRPD를 도시한다.
- 도 11은 화학식 I의 비정질 화합물에 대한 XRPD를 도시한다.
- 도 12는 다형태 A에 대한 시차 주사 열량 측정법(DSC) 서모그램을 도시한다.
- 도 13은 다형태 B에 대한 DSC를 도시한다.
- 도 14는 다형태 C에 대한 DSC를 도시한다.
- 도 15는 다형태 D에 대한 DSC를 도시한다.
- 도 16은 다형태 E에 대한 DSC를 도시한다.
- 도 17은 다형태 F에 대한 DSC를 도시한다.
- 도 18은 다형태 G에 대한 DSC를 도시한다.
- 도 19는 다형태 H에 대한 DSC를 도시한다.
- 도 20은 다형태 I에 대한 DSC를 도시한다.
- 도 21은 다형태 J에 대한 DSC를 도시한다.
- 도 22는 다형태 A에 대한 DSC 서모그램 및 열중량 분석(TGA)을 도시한다.
- 도 23은 다형태 C에 대한 2개의 DSC 서모그램을 도시한다.
- 도 24는 다형태 F에 대한 DSC 및 TGA를 도시한다.
- 도 25는 다양한 용매 중의 결정질 고체의 형태화에 대해 시험된 염의 패닐을 도시한다.
- 도 26은 화학식 I의 화합물의 다형태 G MTBE(t-부틸 메틸 에터) 용매화물의 단일 결정 X선 구조를 도시한다.
- 도 27은 다형태 C의 FT-IR 스펙트럼을 도시한다.
- 도 28은 다형태 C의 ^1H -NMR 스펙트럼을 도시한다.
- 도 29는 다형태 C의 ^{13}C -NMR 스펙트럼을 도시한다.
- 도 30은 다형태 C의 동적 증기 흡착(DVS) 분석을 도시한다.
- 도 31은 다형태 C를 함유하는 캡슐의 대표적 용해 프로파일을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0070] 개시 내용의 특정한 특징은 특히 첨부된 특허청구범위에 제시된다. 개시 내용의 다양한 특징 및/또는 이점의 이해는 예시적 실시양태를 제시하는 하기 자세한 기재내용을 참고로 알 수 있다.
- [0071] 개시 내용의 다양한 실시양태는 본원에 도시되고, 기재되지만, 이러한 실시양태가 오로지 예시로서 제공됨은 당업자에게 명백할 것이다. 많은 변수, 변화, 및 치환물이 본원으로부터 벗어나지 않고 당업자에게 발생할 것이다. 본원에 기재된 실시양태에 대한 다양한 대안물이 본 발명에 비추어 사용될 것임을 이해해야 한다.
- [0072] **정의**
- [0073] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학적 용어는 동일한 의미를 가지면서 당업자에게 보통 이해된다.
- [0074] 명세서 및 특허청구범위에 사용된 바와 같이, 달리 명백하게 지칭되지 않는 한, 단수 형태는 복수 형태를 포함한다.
- [0075] 물리적 특성, 예컨대 분자량, 또는 화학적 특성, 예컨대 화학식에 대한 범위가 본원에 사용되는 경우, 본원의 범위 및 특정 실시양태의 모든 조합 및 하부 조합이 포함될 것이라고 의도된다. 수 또는 수 범위를 지칭하는 경우, 용어 "약"은 지칭된 수 또는 수 범위는 실험적 가변성(또는 통계 실험 오차 내) 내의 근사치를 의미하

로, 수 또는 수 범위는, 예컨대 언급된 수 또는 수 범위의 1 및 15%, 1 및 10%, 1 및 5%, 0.5 및 5%, 및 0.5 및 1%로 변할 수 있다. 또한, 용어 "약"에 의해 수식되는 수 또는 수 범위의 경우, 개시된 바와 같이 모든 예는 주어진 수의 실시양태를 포함한다. 예컨대, "약 3℃"는 "3℃"의 온도 실시양태를 개시한다. 용어 "약"은 개시 내용을 통틀어 완전히 상호 교환적으로 사용된다. 용어 "내지"는 범위의 양 제한치 상의 끝의 수를 포함한다. 예컨대, "3 내지 5"로 기재된 범위는 "3" 및 "5"를 포함한다.

[0076] 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, "제제" 또는 "생물학적 활성화제" 또는 "제 2 활성화제"는 생물학적, 약학적 또는 화학적 화합물 또는 다른 잔기를 지칭한다. 비제한적 실시예는 단순 또는 복합 유기 또는 무기 분자, 펩타이드, 단백질, 올리고뉴클레오타이드, 항체, 항체 유도체, 항체 절편, 비타민 유도체, 탄수화물, 독소, 또는 화학요법 화합물을 포함한다. 다양한 화합물, 예컨대 작은 분자 및 올리고머(예컨대, 올리고펩타이드 및 올리고뉴클레오타이드), 및 다양한 중심 구조를 기반으로 하는 합성 유기 화합물이 합성될 수 있다. 또한, 다양한 천연 원료는 식물 또는 동물 추출물 등과 같은 스크리닝을 위한 화합물을 제공할 수 있다. 당업자는, 본 발명에 개시된 제제의 구조 성질을 제한하지 않는 것으로 용이하게 인식할 수 있다.

[0077] 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, 용어 "작용제"는 표적 단백질의 활성 또는 발현을 향상시키거나 개시함과 관계없이 표적 단백질의 생물학적 기능을 개시하거나 향상시키는 능력을 갖는 화합물을 지칭한다. 따라서, 용어 "작용제"는 문맥에서 표적 단백질의 생물학적 역할로 정의된다. 본원에 제공된 작용제는 표적과 특별히 상호작용(예컨대, 결합)할 수 있으나, 표적 단백질이 맴버인 신호 전달 경로의 다른 맴버와 상호작용하여 표적 단백질의 생물학적 활성을 개시하거나 향상시키는 화합물도 본 정의에 특별히 포함된다.

[0078] 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, 용어 "길항제" 및 "억제제"는 상호교환적으로 사용되며, 이들은 표적 단백질의 활성 또는 발현을 억제함과 관계없이 표적 단백질의 생물학적 기능을 억제하는 능력을 갖는 화합물을 지칭한다. 따라서, 용어 "길항제" 및 "억제제"는 문맥에서 표적 단백질의 생물학적 역할로 정의된다. 본원에 제공된 길항제는 표적과 특별히 상호작용(예컨대, 결합)할 수 있으나, 표적 단백질이 맴버인 신호 전달 경로의 다른 맴버와 상호작용하여 표적 단백질의 생물학적 활성을 개시하거나 향상시키는 화합물도 본 정의에 특별히 포함된다. 하나의 실시양태에서, 길항제에 의해 억제된 생물학적 활성은 종양의 발달, 성장 또는 전이, 또는 바람직하지 않은 면역 반응, 예컨대 자가면역 질환에서 명백한 면역 반응과 연관된다.

[0079] 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, "항암제", "항종양제" 또는 "화학치료제"는 종양성 증상의 치료에 유용한 임의의 제제를 지칭한다. 항암제의 하나의 부류는 화학치료제를 포함한다. 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, "화학 치료"는 하나 이상의 화학 치료 약물 및/또는 다른 제제를 다양한 방법, 예컨대 정맥 내, 경구, 근육 내, 복막 내, 방광 내, 피하, 경피, 구강, 또는 흡입 또는 좌제 형태로 암 환자에게 투여하는 것을 의미한다.

[0080] 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, 용어 "세포 증식"은 세포 수가 분열의 결과로서 변하는 현상을 지칭한다. 하나의 실시양태에서, 또한, 이 용어는 세포 형태가 증식 신호와 일치하여 변하는 세포 성장(예컨대, 크기의 증가)을 포괄한다.

[0081] 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, 용어 "공용-투여", "~와 조합하여 투여" 및 이의 문법적 등가물은 2 개 이상의 제제를 동시에 또는 연속하여 동물에게 투여하는 것을 포괄한다. 하나의 실시양태에서, 제제 및/또는 이의 대사산물 둘 다는 동시에 동물에 존재한다. 하나의 실시양태에서, 공용-투여는 별개의 조성물을 동시 투여, 별개의 조성물을 상이한 시간에서 투여, 또는 제제 둘다 존재하는 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0082] 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, 용어 "효과량" 또는 "치료 효과량"은 본원에 정의된 질병을 치료하는 것을 비제한적으로 포함하는 의도된 적용 또는 효과에 영향을 미치기 충분한, 본원에 개시된 화합물의 양을 지칭한다. 치료 효과량은 당업자에 의해 결정될 수 있는 의도된 적용(시험관 내 또는 생체 내), 또는 치료될 개체 및 질환, 예컨대 개체의 체중 및 나이, 질병의 중증도, 투여 방법에 따라 달라질 수 있다. 또한, 용어는 표적 세포의 특정한 반응, 예컨대 혈소판 부착 및/또는 세포 이동의 감소를 유도하는 투여량에 적용할 수 있다. 특정 투여량은 선택된 특정 화합물, 뒤따른 투여량 섭생, 다른 화합물과 조합하여 투여하는지에 대한 여부, 투여 시간, 투여될 조직, 및 이동될 물리적 전달 시스템에 따라 달라질 것이다.

[0083] 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, 용어 "치료", "치료하다", "완화시키다" 및 "개선하다"는 본원에 상호교환적으로 사용되며, 치료적 이점 및/또는 예방적 이점을 비제한적으로 포함하는, 유익하고 목적하는 결과를 수득하기 위한 접근을 지칭한다. 하나의 실시양태에서, 치료적 이점은 치료될 기저 장애의 근절 또는 개선을 의미한다. 하나의 실시양태에서, 치료적 이점은 기저 장애와 연관된 하나 이상의 생리학적 증상을 근절하거나

개선함으로써 성취되어, 환자가 여전히 기저 장애로 인해 피해를 입을 수 있다고 해도 호전됨이 환자에게 관찰되는 것이다. 예방적 이점에서, 조성물은 특정 질환의 발달 위험성이 있는 환자, 또는 이러한 질환의 진단이 내려질 수 있거나 없음에도 질환의 하나 이상의 생리학적 증상이 보고된 환자에게 투여할 수 있다.

[0084] 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, "치료 효과"는 본원에 기재된 치료적 이점 및/또는 예방적 이점을 포괄한다. 예방적 효과는 질환 또는 증상의 출현을 지연 또는 제거, 질환 또는 증상의 시작을 지연 또는 제거, 질환 또는 증상의 진행을 지연, 중단 또는 역전, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0085] 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, "신호 전달"은 촉진 또는 억제 신호가 세포로 및 세포 내로 전달되어 세포 내 반응을 이끌어내는 일련의 과정이다. 신호 전달 경로의 조절자는 동일한 특정 신호 전달 경로에 맵핑된 하나 이상의 세포성 단백질의 활성을 조절하는 화합물을 지칭한다. 조절자는 신호 분자의 활성을 증강(작용제)하거나 억제(길항제)할 수 있다.

[0086] 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, 생물학적 활성체에 적용된, 용어 "선택적 억제" 또는 "선택적으로 억제하다"는 표적을 벗어난 신호 활성과 비교하여 표적과 직접적 또는 간접적 상호작용을 통해 표적 신호 활성을 선택적으로 감소시키는 제제의 능력을 지칭한다.

[0087] 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, 용어 "생체 내"는 개체의 몸에 일어나는 사건을 지칭한다.

[0088] 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, 용어 "시험관 내"는 개체의 몸 외부에서 일어나는 사건을 지칭한다. 예컨대, 시험관 내 분석은 개체의 외부에서 수행되는 임의의 분석을 포괄한다. 시험관 내 분석은 생균 또는 사균을 사용하는 세포-기반된 분석을 포괄한다. 하나의 실시양태에서, 또한, 시험관 내 분석은 온전하지 않은 세포가 사용되는 무세포 분석을 포괄한다.

[0089] 투여가 고려되는 "개체"는 비제한적으로, 인간(즉, 임의의 나이 군의 남성 또는 여성, 예컨대 소아 개체(예컨대, 유아, 어린이, 청소년) 또는 성인 개체(예컨대, 청년, 중년 또는 노인)) 및/또는 다른 영장류(예컨대, 사이노몰구스 원숭이(*cynomolgus monkey*), 리서스 원숭이(*rhesus monkey*)); 포유동물, 예컨대 소, 돼지, 말, 양, 염소, 고양이, 및/또는 개와 같은 상업적으로 관련된 포유동물; 및/또는 새, 예컨대 닭, 오리, 거위, 메추라기, 및/또는 칠면조와 같은 상업적으로 관련된 새를 포함한다.

[0090] 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, "방사선 요법"은 일반적 방법 및 의사에게 공지된 조성물을 사용하여, 환자를 방사선 방사기, 예컨대 알파-입자 방출 방사성 핵종(예컨대, 악티늄 및 토륨 방사성 핵종), 저선형 에너지 이동(LET) 방사선 방사기(예컨대, 베타 방사기), 전환 전자 방사기(예컨대, 스트론튬-89 및 사마륨-153-EDTMP), 또는 비제한적으로, X선, 감마선, 및 중성자를 포함하는 고에너지 방사선에 노출시키는 것을 의미한다.

[0091] 본원에 사용된 용어 "조합하다"는 하나 이상의 화학 물질을 관련된 또 다른 하나 이상의 화학 물질로 이동시키는 것을 지칭한다. 조합은 하나 이상의 화합물을 하나 이상의 화합물(동일하거나 다른 화학적 물질)의 고체, 액체 또는 기체 혼합물, 또는 액체 용액 또는 다중상 액체 혼합물에 첨가하는 과정을 포함한다. 조합하는 작용은 하나 이상의 화합물을 하나 이상의 화합물(동일하거나 다른 화학적 물질)과 반응(예컨대, 결합 형태화 또는 분리; 염 형태화, 용매화물 형태화, 킬레이팅화, 또는 다른 비결합 대체 연합)시키는 과정을 포함한다. 조합하는 작용은 하나 이상의 화합물을 대체, 예컨대 이성질체화(예컨대, 호변 이성질체화, 또 다른 이성질체로부터 하나의 이성질체의 분해, 라세미화)시키는 것을 포함할 수 있다.

[0092] 본원에 사용된 용어 "회수하다"는 비제한적으로, 본원에 개시된 과정 단계 동안 및/또는 후에 수집하여 하나 이상의 화합물을 수득하는 작용, 및 본원에 개시된 과정 단계 동안 및/또는 후에 하나 이상의 화합물을 하나 이상의 다른 화학적 물질로부터 분리하여 하나 이상의 화합물을 수득하는 작용을 포함한다. 용어 "수집"은 비제한적으로, 하나 이상의 화합물을 수득하기 위해 고체로부터 모액을 디켄팅하고, 하나 이상의 화합물을 포함하는 고체, 오일 또는 다른 잔류물을 수득하기 위해 용액 또는 다른 혼합물 중의 액체 매질을 증발시키는 것을 포함하는, 본 발명의 목적에 대한 당 분야에 공지된 임의의 작용을 지칭한다. 상기 고체는 당 분야에 공지된 다른 특성들 중 다양한 입자 크기, 일정한 입자 크기의 하나 이상의 다형체, 분말, 과립을 함유하는 결정질, 비결정질, 부분적으로 결정질, 비정질일 수 있다. 오일은 색상 및 점도가 다를 수 있고, 당 분야에 공지된 다른 특성들 중 불균일 혼합물로서 하나 이상의 고체 형태를 포함한다. 용어 "분리"는 비제한적으로, 하나 이상의 화합물을, 예컨대 씨딩된 또는 씨딩없는 결정화 또는 다른 침전 기술(예컨대, 반응매를 용액에 첨가하여 화합물 침전을 유도함; 용액을 가열한 후, 냉각하여 화합물 침전을 유도함; 용액 표면을 도구로 긁어 화합물 침전을 유도함), 및 증류 기술을 사용하는 용액 또는 혼합물로부터 분리시키는 것을 포함하는 본 발명의 목적을 위해 당 분

야에 공지된 임의의 작용을 지칭한다. 하나 이상의 화합물을 회수하는 것은 염, 용매화물, 수화물, 킬레이트 또는 동일한 물질들의 다른 착체를 제조한 후, 본원에 기재된 바와 같이 수집하거나 분리하는 것과 관련될 수 있다.

[0093] 본원에 사용된 개시된 화학식 I의 "약학적으로 허용가능한 형태"는 비제한적으로, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 킬레이트, 비공유 착체, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소적으로 표지된 유도체, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 따라서, 용어 "화학 물질"은 또한 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 킬레이트, 비공유 착체, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소적으로 표지된 유도체, 및 이들의 혼합물을 포괄한다. 일부 실시양태에서, 개시된 화학식 I의 약학적으로 허용가능한 형태는 염, 용매화물 또는 수화물을 포함한다.

[0094] 특정 실시양태에서, 약학적으로 허용가능한 형태는 약학적으로 허용가능한 염이다. 본원에 사용된 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 적절한 의학 판단의 범주 내에서 유독성, 자극, 알레르기 반응 등을 겪지 않은 개체의 조직과 접촉하는 데 유용하고, 적절한 이익/위험 비율에 비례한 염을 지칭한다. 약학적으로 허용가능한 염은 당 분야에 널리 공지되어 있다. 예컨대, 버지(Berge) 등은 약학적으로 허용가능한 염을 문헌[J. Pharmaceutical Sciences(1977) 66:1-19]에서 자세하게 기재한다. 본원에 제공된 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은 적합한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유도된 염이다. 염으로 유도될 수 있는 무기 산은 비제한적으로, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등을 포함한다. 염으로 유도될 수 있는 유기 산은 비제한적으로, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산 등을 포함한다. 약학적으로 허용가능한, 비독성 산부가 염의 예는 무기 산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산 또는 유기 산, 예컨대 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산 또는 말론산 또는 당 분야에 사용된 다른 방법, 예컨대 이온 교환을 사용하여 형성된 아미노기의 염이다. 다른 약학적으로 허용가능한 염은 아디페이트, 알기네이트, 아스코베이트, 아스파테이트, 벤젠설포네이트, 베실레이트, 벤조에이트, 바이설포네이트, 보레이트, 부티레이트, 캠퍼레이트, 캠퍼설포네이트, 시트레이트, 사이클로헥탄프로피온에이트, 다이글루콘에이트, 도데실설포네이트, 에탄설포네이트, 포름에이트, 푸마레이트, 글루코헵톤에이트, 글리세로포스페이트, 글루콘에이트, 헤미설포네이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로요오다이드, 2-하이드록시-에탄설포네이트, 락토바이온에이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 설포네이트, 말레이트, 말리에이트, 말론에이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코틴에이트, 니트레이트, 올리에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙틴에이트, 퍼설포네이트, 3-페닐프로피온에이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피온에이트, 스테아레이트, 숙신에이트, 설포네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔설포네이트, 운데카노에이트, 발러레이트 염 등을 포함한다. 일부 실시양태에서, 염으로 유도될 수 있는 유기 산은, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산 등을 포함한다.

[0095] 적절한 염기로부터 유도된 약학적으로 허용가능한 염은 알칼리 금속, 알칼리토금속, 암모늄 및 $N^{+}(C_{1-4} \text{ 알킬})^4$ -염을 포함한다. 염이 유도될 수 있는 무기 염기는 비제한적으로, 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 등을 포함한다. 염이 유도될 수 있는 유기 염기는 1급, 2급 및 3급 아민, 치환된 아민, 예컨대 자연발생적으로 치환된 아민, 사이클릭 아민, 염기성 이온 교환 수지 등, 예컨대 비제한적으로, 이소프로필아민, 트라이메틸아민, 다이에틸아민, 트라이에틸아민, 트라이프로필아민, 및 에탄올아민을 포함하고, 이들로 한정되지 않는다. 일부 실시양태에서, 약학적으로 허용가능한 염기 부가염은 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘, 또는 마그네슘염이다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 등을 포함한다. 적절한 경우, 추가의 약학적으로 허용가능한 염은 반대 이온, 예컨대 할라이드, 수산화물, 카복실레이트, 설포네이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급 알킬 설포네이트 및 아릴 설포네이트를 사용하여 형성된 비독성 암모늄, 4급 암모늄, 및 아민 양이온을 포함한다. 염이 유도될 수 있는 유기 염기는, 예컨대, 1급, 2급 및 3급 아민, 치환된 아민, 예컨대 자연발생적으로 치환된 아민, 환형 아민, 염기성 이온 교환 수지 등, 예컨대 이소프로필아민, 트라이메틸아민, 다이에틸아민, 트라이에틸아민, 트라이프로필아민, 및 에탄올아민을 포함하고, 이들로 한정되지 않는다. 일부 실시양태에서, 약학적으로 허용가능한 염기 부가염은 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘, 및 마그네슘 염으로부터 선택된다. 비스 염(즉, 2개의 반대 이온) 및 고차 염(예컨대, 3개 이상의 반대 이온)은 약학적으로 허용가능한 염의 의미 내에 포괄된다.

[0096] 또한, 본원의 화합물을 산 부가염으로서 수득하는 경우, 유리 염기는 산염 용액을 염기화시켜 수득할 수 있다. 반대로, 생성물이 유리 염기인 경우, 산 부가염, 특히 약학적으로 허용가능한 부가염을 염기 화합물로부터 산 부가염을 제조하는 통상적인 절차에 따라 유리 염기를 적합한 유기 용매에 용해시키고, 용액을 산으로 처리하여

생성할 수 있다. 당업자는 비독성의 약학적으로 허용가능한 부가염을 제조하는 데 사용할 수 있는 다양한 합성 방법을 인식할 것이다.

[0097] 특정 실시양태에서, 약학적으로 허용가능한 형태는 "용매화물"(예컨대, 수화물)이다. 본원에 사용된 용어 "용매화물"은 비공유 분자간 힘에 의해 결합된 용매의 화학양론적 또는 비화학양론적 양을 추가로 포함하는 화합물을 지칭한다. 용매화물은 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염일 수 있다. 용매가 물인 경우, 용매화물은 "수화물"이다. 약학적으로 허용가능한 용매화물 및 수화물은, 예컨대 1 내지 약 100개, 또는 1 내지 약 10개 또는 1 내지 약 2, 3 또는 4개의 용매 또는 물 분자를 포함할 수 있는 착체이다. 일부 실시양태에서, 수화물은 채널 수화물일 수 있다. 본원에 사용된 용어 "화합물"은 화합물 및 용매화물뿐만 아니라 이들의 혼합물을 포괄함이 이해될 것이다.

[0098] 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, "전구약물"은 생리학적 조건 하에 또는 본원에 기재된 생물학적으로 활성인 화합물을 가용매분해시켜 전환할 수 있는 화합물을 지칭한다. 따라서, 용어 "전구약물"은 약학적으로 허용가능한 생물학적으로 활성인 화합물의 전구체를 지칭한다. 개체에 투여하는 경우, 전구약물은 비활성일 수 있지만, 활성 화합물은 생체 내로 전환, 예컨대 가수분해된다. 일부 실시양태에서, 전구약물 화합물은 종종 용해도, 조직 양립 가능성 또는 포유동물 유기체 중의 지연된 방출의 이점을 제공한다(예컨대, 문헌[Bundgaard, H., Design of Prodrugs(1985), pp. 7-9, 21-24(Elsevier, Amsterdam] 참조). 전구약물의 논의는 문헌[Higuchi, T., *et al.*, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]에 제공되며, 이들 둘 다는 본원에 참고로 인용된다. 또한, 이러한 전구약물을 포유동물 개체에 투여하는 경우, 용어 "전구약물"은 생체 내의 활성 화합물을 방출하는 임의의 공유결합 담체를 포함한다. 본원에 기재된 활성 화합물의 전구약물은 일반적 조작 또는 생체 내에서 모 활성 화합물로 개질물을 분리하는 방법으로 활성 화합물 I에 존재하는 작용기를 개질시켜 제조할 수 있다. 활성 화합물 I의 전구약물을 포유동물 개체에 투여하고, 분리시켜 각각 유리 하이드록시, 유리 아미노 또는 유리 머캅토기를 형성하는 경우, 전구약물은 하이드록시, 아미노 또는 머캅토기가 임의의 기에 결합하는 화합물을 포함한다. 전구약물의 예는 비제한적으로, 활성 화합물 중의 알코올의 아세테이트, 포름에이트, 및 벤조에이트 유도체; 또는 아민 작용기의 아세트아마이드, 포름아마이드, 및 벤즈아마이드 유도체 등을 포함한다. 전구약물의 다른 예는 -NO, -NO₂, -ONO, 또는 -ONO₂ 잔기를 포함하는 화합물을 포함한다. 전구약물은 전형적으로 널리 공지된 방법, 예컨대 문헌[Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 172-178, 949-982](문헌[Manfred E. Wolff ed., 5th ed., 1995]), 및 전구약물의 설계(문헌[H. Bundgaard ed., Elsevier, New York, 1985])에 기재된 방법을 사용하여 제조할 수 있다.

[0099] 예컨대, 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 형태가 카복실산 작용기를 함유하는 경우, 전구약물은 산기의 수소 원자를 기, 예컨대 (C₁-C₈)알킬, (C₂-C₁₂)알칸오일옥시메틸, 4 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 1-(알칸오일옥시)에틸, 5 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 1-메틸-1-(알칸오일옥시)-에틸, 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시카본일옥시메틸, 4 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 1-(알콕시카본일옥시)에틸, 5 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 1-메틸-1-(알콕시카본일옥시)에틸, 3 내지 9개의 탄소 원자를 갖는 N-(알콕시카본일)아미노메틸, 4 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 1-(N-(알콕시카본일)아미노)에틸, 3-프탈리딜, 4-크로톤올락톤일, 감마-부티롤락톤-4-일, 다이-N,N-(C₁-C₂)알킬아미노(C₂-C₃)알킬(예컨대, β-다이메틸아미노에틸), 카바모일-(C₁-C₂)알킬, N,N-다이(C₁-C₂)알킬카바모일-(C₁-C₂)알킬 및 피페리디노-, 피롤리디노- 또는 모폴리노(C₂-C₃)알킬로 치환하여 형성된 약학적으로 허용가능한 에스터를 포함할 수 있다.

[0100] 유사하게, 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 형태가 알코올 작용기를 함유하는 경우, 전구약물은 알코올기의 수소 원자를 기, 예컨대 (C₁-C₆)알칸오일옥시메틸, 1-((C₁-C₆)알칸오일옥시)에틸, 1-메틸-1-((C₁-C₆)알칸오일옥시)에틸(C₁-C₆)알콕시카본일옥시메틸, N-(C₁-C₆)알콕시카본일아미노메틸, 숙신오일, (C₁-C₆)알칸오일, α-아미노(C₁-C₄)알칸오일, 아릴아실 및 α-아미노아실, 또는 α-아미노아실-α-아미노아실로 치환하여 형성할 수 있으며, 이때 각각의 α-아미노아실기는 자연적으로 발생된 L-아미노산, P(O)(OH)₂, -P(O)(O(C₁-C₆)알킬)₂ 또는 글리코실(탄수화물의 헤미아세탈 형태의 하이드록실기를 제거하여 생성된 라디칼)로부터 독립적으로 선택된다.

[0101] 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 형태가 아민 작용기를 혼입하는 경우, 전구약물은 아민기 내의 수소 원자를 기, 예컨대 R-카본일, RO-카본일, NRR'-카본일로 치환하여 형성될 수 있으며, 이때 R 및 R'은 서로

독립적으로 (C₁-C₁₀)알킬, (C₃-C₇)사이클로알킬, 벤질, 천연 α-아미노아실 또는 천연 α-아미노아실-천연 α-아미노아실, -C(OH)C(O)OY¹이며, 이때 Y¹은 H, (C₁-C₆)알킬 또는 벤질, -C(OY²)Y³이며, 이때 Y²는 (C₁-C₄) 알킬이고, Y³는 (C₁-C₆)알킬, 카복시(C₁-C₆)알킬, 아미노(C₁-C₄)알킬 또는 모노-N- 또는 다이-N,N-(C₁-C₆)알킬아미노알킬, -C(Y⁴)Y⁵이며, 이때 Y⁴는 H 또는 메틸이고, Y⁵는 모노-N- 또는 다이-N,N-(C₁-C₆)알킬아미노, 모폴리노, 피페리딘-1-일 또는 피롤리딘-1-일이다.

[0102] 특정 실시양태에서, 약학적으로 허용가능한 형태는 이성질체이다. "이성질체"는 동일한 분자식을 갖는 상이한 화합물이다. "입체 이성질체"는 원자가 공간 내에 배열되는 방식만 상이한 이성질체이다. 본원에 사용된 용어 "이성질체"는 임의의 모든 기하 이성질체 및 입체 이성질체를 포함한다. 예컨대, "이성질체"는 본원에 개시된 범위 내에서, 기하 이중 결합시스- 및 트랜스-이성질체, 또한 명명된 E- 및 Z- 이성질체; R- 및 S-거울상 이성질체; 부분 입체 이성질체, (d)-이성질체 및 (l)-이성질체, 이들의 라세미 혼합물; 및 이들의 다른 혼합물을 포함한다.

[0103] 다르게는, 탄소-탄소 이중 결합 주위의 치환체는 "시스" 또는 "트랜스"로서 지칭될 수 있으며, 이때 "시스"는 이중 결합의 동일한 면 상의 치환체를 나타내며, "트랜스"는 이중 결합의 반대 면 상의 치환체를 나타낸다. 또한, 카보사이클릭 고리 주위의 치환체의 배열은 "시스" 또는 "트랜스"로서 지정될 수 있다. 용어 "시스"는 고리의 판의 동일한 면 상의 치환체를 나타내며, 용어 "트랜스"는 고리의 판의 반대 면 상의 치환체를 나타낸다. 치환체가 고리의 판의 동일하고 상이한 면 상에 배치되어 있는 경우, 화합물의 혼합물은 "시스/트랜스"로 지정된다.

[0104] "거울상 이성질체"는 서로가 포개질 수 없는 거울상인 입체 이성질체 쌍이다. 임의의 분획 내의 거울상 이성질체 쌍의 혼합물은 "라세미" 혼합물로서 공지될 수 있다. 용어 "(±)"는 적절하게, 라세미 혼합물을 지정하는데 사용된다. "부분 입체 이성질체"는 2개 이상의 비대칭 원자를 가지나, 서로가 거울상은 아닌 입체 이성질체이다. 절대 입체 화학은 칸-인골드-프리로그(Cahn-Ingold-Prelog) R-S 시스템에 의해 명시된다. 화학식 I이 거울상 이성질체인 경우, 각각의 키랄 탄소에서의 입체 화학은 R 또는 S로 명시될 수 있다. 절대 배열이 공지되지 않은 분할된 화합물은 나트륨 D 라인의 파장에서 편광판을 회전시키는 방향(우선성 또는 좌선성)에 따라 (+) 또는 (-)로 명시될 수 있다. 본원에 기재된 특정 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 함유하므로, (R) 또는 (S)로서 각각의 비대칭 원자에서, 절대 입체 화학에 관하여 정의될 수 있는 거울상 이성질체, 부분 입체 이성질체, 및 다른 입체 이성질체성 형태가 생길 수 있다. 본원의 화학 물질, 약학 조성물 및 방법은 라세미 혼합물, 광학적으로 실질적으로 순수한 형태 및 중간체 혼합물을 포함하는 이러한 모든 가능한 이성질체를 포함한다. 광학적으로 활성인 (R) 및 (S) 이성질체는, 예컨대 키랄 신포논 또는 키랄 시약을 사용하여 제조되거나, 통상적인 기술을 사용하여 용해될 수 있다.

[0105] 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, 용어 "입체 이성질체적으로 순수한"은 화합물의 하나의 입체 이성질체를 포함하는 조성물 또는 물질을 의미하며, 화합물의 다른 입체 이성질체를 실질적으로 포함하지 않는다. 예컨대, 하나의 키랄 중심을 갖는 화합물의 입체 이성질체적으로 순수한 조성물은 화합물의 반대 거울상 이성질체를 실질적으로 포함하지 않는다. 2개의 키랄 중심을 갖는 화합물의 입체 이성질체적으로 순수한 조성물은 화합물의 다른 입체 이성질체(예컨대, 부분 입체 이성질체 또는 거울상 이성질체, 또는 *syn* 또는 *anti* 이성질체, 또는시스 또는 트랜스 이성질체)를 실질적으로 포함하지 않는다. 전형적으로 입체 이성질체적으로 순수한 화합물은 화합물의 입체 이성질체의 약 80 중량% 초과 및 화합물의 다른 입체 이성질체의 약 20 중량% 미만, 화합물의 입체 이성질체의 약 90 중량% 초과 및 화합물의 다른 입체 이성질체의 약 10 중량% 미만, 화합물의 입체 이성질체의 약 95 중량% 초과 및 화합물의 다른 입체 이성질체의 약 5 중량% 미만, 또는 화합물의 입체 이성질체의 약 97 중량% 초과 및 화합물의 다른 입체 이성질체의 약 3 중량% 미만을 포함한다.

[0106] 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, 용어 "거울상 이성질체적으로 순수한"은 하나 이상의 키랄 중심을 갖는 화합물의 입체 이성질체적으로 순수한 조성물을 의미한다.

[0107] 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, 용어 "거울상 이성질체 과잉률" 및 "부분 입체 이성질체 과잉률"은 본원에서 상호교환적으로 사용된다. 일부 실시양태에서, 단일 입체 중심을 포함하는 화합물은 "거울상 이성질체 과잉률"에 존재하는 화합물로서 지칭될 수 있고, 2개 이상의 입체 중심을 포함하는 화합물은 "부분 입체 이성질체 과잉률"에 존재하는 화합물로서 지칭될 수 있다. 예컨대, 용어 "거울상 이성질체 과잉률"은 당 분야에 널리 공지되고, 하기 수학적 1로 정의된다:

[0108] [수학식 1]

$$ee_a = \left(\frac{a \text{의 농도} - b \text{의 농도}}{a \text{의 농도} + b \text{의 농도}} \right) \times 100$$

[0109]

[0110] 따라서, 용어 "거울상 이성질체 과잉률"은 용어 "광학적 순도"와 관련되며, 둘 다 동일한 현상의 측정량이다. ee의 값은 0 내지 100의 범위이며, 라세미체에서는 0이고, 거울상 이성질체적으로 순수한 이성질체에서는 100이다. 과거에 98%의 광학적으로 순수하다고 불리는 화합물은 이제 96% ee를 보다 정확히 특징으로 한다. 90% ee는 당해 물질에서 95%의 하나의 거울상 이성질체 및 5%의 다른 거울상 이성질체의 존재를 반영한다.

[0111] 본원에 기재된 일부 조성물은 약 50%, 75%, 90%, 95%, 또는 99% 이상의 S 거울상 이성질체의 거울상 이성질체 과잉률을 함유한다. 달리 말하면, 조성물은 R 거울상 이성질체보다 S 거울상 이성질체가 많은 거울상 이성질체 과잉률을 함유한다. 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 일부 조성물은 약 50%, 75%, 90%, 95%, 또는 99% 이상의 R 거울상 이성질체의 거울상 이성질체 과잉률을 함유한다. 달리 말하면, 조성물은 S 거울상 이성질체보다 R 거울상 이성질체가 많은 거울상 이성질체 과잉률을 함유한다.

[0112] 예컨대, 이성질체/거울상 이성질체는 일부 실시양태에서, 실질적으로 포함하지 않는 상응하는 거울상 이성질체가 제공될 수 있고, 또한 본원에 상호교환적으로 사용된 바와 같이 "광학적으로 풍부한", "거울상 이성질체적으로 풍부한", "거울상 이성질체적으로 순수한" 및 "비라세미체"로서 지칭될 수 있다. 이러한 용어는 라세미 조성물의 조절 혼합물(예컨대, 약 1:1 초과 중량)에서 하나의 거울상 이성질체의 %중량이 하나의 거울상 이성질체의 양보다 많은 조성물을 지칭한다. 예컨대, S 거울상 이성질체의 거울상 이성질체적으로 풍부한 제제는 R 거울상 이성질체와 비교하여 S 거울상 이성질체가 약 50 중량% 초과, 예컨대 약 75 중량% 이상, 추가로 예컨대 약 80 중량% 이상을 갖는 화합물 제제를 의미한다. 일부 실시양태에서, 풍부한 것은 약 80 중량% 초과일 수 있으며, 다른 거울상 이성질체와 비교하여 하나의 거울상 이성질체의 약 85 중량% 이상, 예컨대 약 90 중량% 이상, 및 추가로 예컨대 95 중량% 이상을 갖는 조성물의 제제를 지칭하는 "실질적으로 거울상 이성질체적으로 풍부한", "실질적으로 거울상 이성질체적으로 순수한" 또는 "실질적으로 비라세미" 제제를 제공한다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 하나의 거울상 이성질체의 약 90 중량% 이상으로 이루어져 있다. 다른 실시양태에서, 화학식 I는 하나의 거울상 이성질체의 약 95, 98, 또는 99 중량% 이상으로 이루어져 있다.

[0113] 일부 실시양태에서, 화학식 I은 (S)- 및 (R)-이성질체의 라세미 혼합물이다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 화합물의 혼합물을 제공하며, 이때 혼합물의 개별 화합물은 (S)- 또는 (R)-이성질체성 배열로 대부분 존재한다. 예컨대, 화합물 혼합물은 약 55% 초과, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 약 99.5%, 또는 그 이상의 (S)-거울상 이성질체 과잉률을 갖는다. 다른 실시양태에서, 화합물 혼합물은 약 55% 초과 내지 약 99.5%, 약 60% 초과 내지 약 99.5%, 약 65% 초과 내지 약 99.5%, 약 70% 초과 내지 약 99.5%, 약 75% 초과 내지 약 99.5%, 약 80% 초과 내지 약 99.5%, 약 85% 초과 내지 약 99.5%, 약 90% 초과 내지 약 99.5%, 약 95% 초과 내지 약 99.5%, 약 96% 초과 내지 약 99.5%, 약 97% 초과 내지 약 99.5%, 약 98% 초과 내지 약 99.5% 초과, 약 99% 초과 내지 약 99.5%, 또는 그 이상의 (S)-거울상 이성질체 과잉률을 갖는다.

[0114] 다른 실시양태에서, 화합물 혼합물은 약 55% 초과, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 약 99.5%, 또는 그 이상의 (R)-거울상 이성질체 순도를 갖는다. 일부 다른 실시양태에서, 화합물 혼합물은 약 55% 초과 내지 약 99.5%, 약 60% 초과 내지 약 99.5%, 약 65% 초과 내지 약 99.5%, 약 70% 초과 내지 약 99.5%, 약 75% 초과 내지 약 99.5%, 약 80% 초과 내지 약 99.5%, 약 85% 초과 내지 약 99.5%, 약 90% 초과 내지 약 99.5%, 약 95% 초과 내지 약 99.5%, 약 96% 초과 내지 약 99.5%, 약 97% 초과 내지 약 99.5%, 약 98% 초과 내지 약 99.5% 초과, 약 99% 초과 내지 약 99.5%, 또는 그 이상의 (R)-거울상 이성질체 과잉률을 갖는다.

[0115] 다른 실시양태에서, 화합물 혼합물은 입체 화학적 방향, 즉 (S)- 또는 (R)-이성질체를 제외하는 동일한 화학 물질을 함유한다. 예컨대, 본원에 개시된 화합물이 -CH(R)-유닛을 갖고, R이 수소가 아닌 경우, -CH(R)-은 각각의 화학 물질에 대한 (S)- 또는 (R)-입체 화학적 방향으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 동일한 화학 물질의 혼합물은 (S)- 및 (R)- 이성질체의 라세미 혼합물이다. 또 다른 실시양태에서, 동일한 화학 물질(이들의 입체 화학적 방향은 제외)의 혼합물은 주로 (S)-이성질체 또는 주로 (R)-이성질체를 함유한다. 예컨대, 동일한 화학 물질의 혼합물 중의 (S)-이성질체는 (R)-이성질체와 비교하여 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 약 99.5% 이상으로 존재한다. 일부 실시양태

에서, 동일한 화학 물질의 혼합물 중의 (S)-이성질체는 약 55 초과 내지 약 99.5%, 약 60 초과 내지 약 99.5%, 약 65 초과 내지 약 99.5%, 약 70 초과 내지 약 99.5%, 약 75 초과 내지 약 99.5%, 약 80 초과 내지 약 99.5%, 약 85 초과 내지 약 99.5%, 약 90 초과 내지 약 99.5%, 약 95 초과 내지 약 99.5%, 약 96 초과 내지 약 99.5%, 약 97 초과 내지 약 99.5%, 약 98 초과 내지 약 99.5% 초과, 약 99 초과 내지 약 99.5% 이상의 (S)-거울상 이성질체 과잉물로 존재한다.

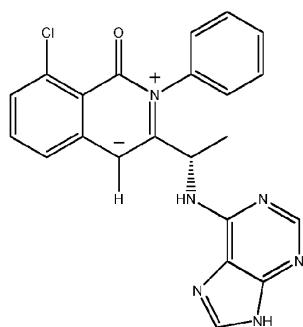
[0116] 또 다른 실시양태에서, 동일한 화학 물질(이들의 입체 화학적 방향은 제외)의 혼합물 중의 (R)-이성질체는 (S)-이성질체와 비교하여 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 약 99.5% 이상으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 동일한 화학 물질(이들의 입체 화학적 방향은 제외)의 혼합물 중의 (R)-이성질체는 약 55 초과 내지 약 99.5%, 약 60 초과 내지 약 99.5%, 약 65 초과 내지 약 99.5%, 약 70 초과 내지 약 99.5%, 약 75 초과 내지 약 99.5%, 약 80 초과 내지 약 99.5%, 약 85 초과 내지 약 99.5%, 약 90 초과 내지 약 99.5%, 약 95 초과 내지 약 99.5%, 약 96 초과 내지 약 99.5%, 약 97 초과 내지 약 99.5%, 약 98 초과 내지 약 99.5% 초과, 약 99 초과 내지 약 99.5% 이상의 (R)-거울상 이성질체 과잉물로 존재한다.

[0117] 거울상 이성질체는 라세미 혼합물로부터 키랄 고압 액체 크로마토그래피(HPLC), 키랄 염을 형성 및 결정화를 포함하는 당업자에게 공지된 임의의 방법으로 분리시키거나, 비대칭 합성으로 제조할 수 있다(예컨대, 문헌 [Enantiomers, Racemates and Resolutions(문헌(Jacques, Ed., Wiley Interscience, New York, 1981))]; [Wilens et al., Tetrahedron 33:2725(1977)]; [Stereochemistry of Carbon Compounds(문헌[E.L. Eliel, Ed., McGraw-Hill, NY, 1962])]; 및 [Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268](문헌[E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972] 참조).

[0118] 특정 실시양태에서, 약학적으로 허용가능한 형태는 호변 이성질체이다. 본원에 사용된 용어 "호변 이성질체"는 수소 원자의 하나 이상의 형식 이동 및 하나 이상의 원자가 변화(예컨대, 단일 결합에서 이중 결합, 삼중 결합에서 단일 결합, 또는 반대로)로부터 생성된 2개 이상의 상호전환가능한 화합물을 포함하는 이성질체 유형이다. "호변 이성질화"는 산염기 화학의 부분 집합으로 간주되는 양성자성 또는 양성자 이동 호변 이성질화를 포함한다. "양성자성 호변 이성질화" 또는 "양성자 이동 호변 이성질화"는 결합 순서의 변화와 동반되는 양성자의 이동과 관련된다. 호변 이성질체의 정확한 비율은 온도, 용매, 및 pH를 포함하는 몇몇의 인자에 좌우된다. 호변 이성질화가 가능한 경우(예컨대, 용액 중의), 호변 이성질체의 화학 평형이 달성될 수 있다. 호변 이성질화(즉, 호변 이성질체 쌍을 제공하는 반응)를 산 또는 염기로 촉매화시킬 수 있거나, 외부 제제의 작용 또는 존재 없이 발생할 수도 있다. 예시적 호변 이성질화는 비제한적으로, 케토에서 엔올; 아마이드에서 이미드; 락탐에서 락탐; 엔아민에서 이민; 및 엔아민에서 (상이한) 엔아민 호변 이성질화를 포함한다. 케토엔올 호변 이성질화의 예는 펜탄-2,4-다이온 및 4-하이드록시펜트-3-엔-2-온 호변 이성질체의 상호 전환이다. 호변 이성질화의 또 다른 예는 페놀케토 호변 이성질화이다. 페놀케토 호변 이성질화의 또 다른 예는 피리딘-4-올 및 피리딘-4-(1H)-온 호변 이성질체의 상호 전환이다.

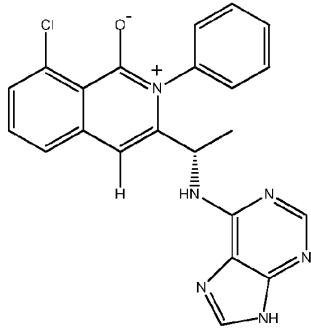
[0119] 본원에 사용된 용어 "화학식 I"은 하기 화학식 I-1의 화합물로서 도식된 이미드 호변 이성질체 및 하기 화학식 I-2의 화합물로서 도식된 락탐 호변 이성질체에서의 (S)-3-(1-(9H-푸린-6-일아미노)에틸)-8-클로로-2-페닐이소퀴놀린-1(2H)-온을 포함한다:

[0120] [화학식 I-1]



[0121]

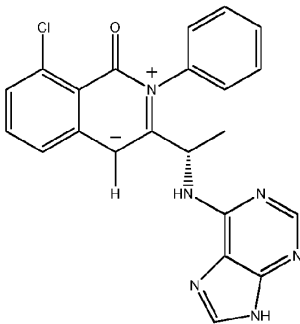
[0122] [화학식 I-2]



[0123]

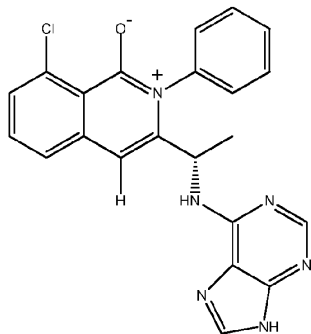
[0124] 상기에 기재된 용어 "화학식 I"은 하기 화학식 I-1의 화합물로서 도시된 이미드 호변 이성질체 및 하기 화학식 I-2의 화합물로서 도시된 락탐 호변 이성질체에서의 (S)-3-(1-(9H-푸린-6-일아미노)에틸)-8-클로로-2-페닐이소퀴놀린-1(2H)-온을 포함한다:

[0125] [화학식 I-1]



[0126]

[0127] [화학식 I-2]



[0128]

[0129] 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, 또한, 본원에 도시된 구조는 하나 이상의 동위원소적으로 풍부한 원자의 존재 하에서만 상이한 화합물을 포함한다. 예컨대, 수소를 중수소 또는 삼중수소로 치환, 탄소를 ^{13}C - 또는 ^{14}C -풍부한 탄소로 치환, 질소를 ^{13}N - 또는 ^{15}N -풍부한 질소로 치환, 산소를 ^{14}O -, ^{15}O -, ^{17}O -, 또는 ^{18}O -풍부한 산소로 치환, 염소를 ^{35}Cl -, ^{36}Cl -, 또는 ^{37}Cl -풍부한 염소로 치환하는 것을 제외하는 화합물이 본원의 범위 내에 존재한다.

[0130] 하나의 실시양태에서, 또한, 본 발명의 화합물은 이러한 화합물로 구성된 하나 이상의 원자에서 원자 동위원소의 비천연 부분을 함유할 수 있다. 예컨대, 화합물은 방사성 동위원소, 예컨대 삼중수소(^3H), 요오드-125(^{125}I), 또는 탄소-14(^{14}C)로 방사성 표지될 수 있다. 특정 동위원소적으로-표지된 개시된 화합물(예컨대, ^3H 및 ^{14}C 로 표지됨)은 화합물 및/또는 기질 조직 분배 분석에 유용하다. 삼중 수소화된(즉, ^3H) 및 탄소-14(즉, ^{14}C) 동위원소는 제조 및 검출을 용이하게 할 수 있다. 또한, 무거운 동위원소, 예컨대 중수소(즉, ^2H)를 포함하는 치환체는 보다 나은 대사 안정성(예컨대, 증가된 생체 내 반감기 또는 감소된 투여 필요량)으로부터 생성

된 특정 치료적 이익을 수득할 수 있다. 동위원소적으로 표지된 개시된 화합물은 일반적으로 비동위원소적으로 표지된 시약을 동위원소적으로 표지된 시약으로 치환하여 제조할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 이러한 화합물을 구성하는 하나 이상의 원자에서 원자성 동위원소의 비천연 부분을 함유할 수 있는 화합물을 제공한다. 방사성인지 아닌지에 대한 본 발명의 화합물의 모든 동위원소 변형은 본원의 범주 내에 포함한다.

[0131] 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, 용어 "용매", "유기 용매" 또는 "비활성 용매" 각각은 상기 물질과 함께 기재된 반응 조건 하에 불활성인 용매를 의미하며, 비제한적으로, 벤젠, 톨루엔, 아세토니트릴, 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 헥산, 헵탄, 다이옥산, 테트라하이드로푸란("THF"), 다이메틸포름아마이드("DMF"), 다이메틸아세트아마이드("DMA"), 클로로포름, 메틸렌 클로라이드(다이클로로메탄), 다이에틸 에터, 메탄올, 부탄올, 메틸 t-부틸 에터("MTBE"), 2-부탄온("MEK"), N-메틸피롤리돈("NMP"), 피리딘 등을 포함한다. 달리 특정되지 않는 한, 본원에 기재된 반응에 사용된 용매는 불활성 유기 용매이다. 달리 특정되지 않는 한, 한계 시약의 각각의 g에 대한 용매의 하나의 cc(또는 mL)는 부피 당량으로 이루어진다.

[0132] 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, "약학적으로 허용가능한 담체" 또는 "약학적으로 허용가능한 부형제"는 임의의 모든 용매, 현탁액 매질, 코팅물, 항박테리아제 및 항진균제, 등장액 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 약학 활성 물질에 대한 이러한 매질 및 제제의 용도는 당 분야에 공지되어 있다. 임의의 통상적인 매질 또는 제제가 활성 성분과 양립할 수 없는 경우를 제외하고는, 본 발명의 치료 조성물에서의 이의 사용이 고려된다. 또한, 보충 활성 성분을 조성물에 혼입할 수 있다.

[0133] 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, "다형체"가 본원에 사용되어 결정질 물질, 예컨대 결정질 형태를 기재할 수 있다. 특정 실시양태에서, 또한, 특정한 결정질 또는 비정질 형태가 지칭되지 않는 한, 본원에 사용된 "다형체"는 화합물의 모든 결정질 및 비정질 형태 또는 이의 염, 예컨대 결정질 형태, 다형체, 모조다형체, 용매화물, 수화물, 공-결정, 비용매화된 다형체(무수물 포함), 배위 다형체, 호변 이성질체성 형태, 무질서 결정질 형태, 및 비정질 형태, 이들의 혼합물을 포함한다. 본 발명의 화합물은 이러한 화합물의 결정질 및 비정질 형태, 예컨대 화합물의 결정질 형태, 다형체, 모조다형체, 용매화물, 수화물, 공-결정, 비용매화된 다형체(무수물 포함), 배위 다형체, 호변 이성질체성 형태, 무질서 결정질 형태, 및 비정질 형태 또는 이들의 염뿐만 아니라 이들의 혼합물을 포함한다.

[0134] 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, 본원에 기재된 화학식 I의 화합물의 특정 형태(예컨대, 화학식 I의 화합물의 형태 A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, 또는 비정질 형태, 또는 이들의 혼합물)는 화학식 I의 화합물의 고체 형태, 또는 이의 염, 용매화물 또는 수화물 등을 포함한다.

[0135] 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, 용어 "고체 형태" 및 본원에 관련된 용어는 액체 또는 가스 상태에 존재하지 않는 본원에 제공된 화합물 또는 이의 염 또는 용매화물 또는 수화물을 포함하는 물리적 형태를 지칭한다. 고체 형태는 결정질, 비정질, 무질서 결정질, 부분적 결정질, 및/또는 부분적 비정질일 수 있다.

[0136] 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, 물질, 성분 또는 생성물을 기재하는 데 사용되는 경우, 용어 "결정질"은 물질, 성분 또는 생성물이, 예컨대 X선 회절에 의해 측정하여 실질적으로 결정질이 아닌 것을 의미한다(예컨대, 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, 21st ed.(2005)] 참조).

[0137] 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, 용어 "결정질 형태", "결정 형태" 및 본원에 관련된 용어는 단일-성분 결정 형태 및 다성분 결정 형태를 포함하는 주어진 물질, 및 비제한적으로, 다형체, 용매화물, 수화물, 공-결정 및 다른 분자 착체뿐만 아니라 염, 염의 용매화물, 염의 수화물, 염의 다른 분자 착체, 및 이들의 다형체를 포함하는 다양한 결정질 물질을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 성분의 결정 형태는 실질적으로 포함하지 않는 비정질 형태 및/또는 다른 결정 형태일 수 있다. 다른 실시양태에서, 물질의 결정 형태는 중량 및/또는 분자량에 대한 하나 이상의 비정질 형태 및/또는 다른 결정 형태의 약 1 중량%, 약 2 중량%, 약 3 중량%, 약 4 중량%, 약 5 중량%, 약 10 중량%, 약 15 중량%, 약 20 중량%, 약 25 중량%, 약 30 중량%, 약 35 중량%, 약 40 중량%, 약 45 중량% 또는 약 50 중량%를 함유할 수 있다.

[0138] 물질의 특정 결정 형태를 많은 방법, 예컨대 비제한적으로, 용융 재결정, 용융 냉각, 용매 재결정, 한정된 공간, 예컨대 나노포어 또는 모세관에서의 재결정, 표면 또는 형판, 예컨대 중합체 상에서의 재결정화, 첨가제, 예컨대 공-결정 반대-분자의 존재 하에서의 재결정화, 탈용매, 탈수, 빠른 증발, 빠른 냉각, 느린 냉각, 증기 확산, 승화, 분쇄, 용매-방출 분쇄, 마이크로파-유도된 침전, 초음파-유도된 침전, 레이저-유도된 침전, 및/또는 초임계 유체로부터의 침전으로 수득할 수 있다. 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, 또한, 용어 "단

리"는 정제를 포괄한다.

- [0139] 결정 형태 및 비정질 형태를 특정화하기 위한 기술은 비제한적으로, 열중량 분석(TGA), 시차 주사 열량 측정법(DSC), X선 분말 회절(XRPD), 단일 결정 X선 회절, 진동 분광계, 예컨대 적외선(IR) 및 라만 분광법, 고체-상태 핵 자기 공명(NMR) 분광계, 광학 현미경, 고열 광학 현미경, 주사 전자 현미경(SEM), 전자 결정학 및 정량 분석, 입자 크기 분석(PSA), 표면 영역 분석, 용해 연구 및 용해 연구를 포함할 수 있다.
- [0140] 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, 그래픽 형태(예컨대, XRPD, IR, 라만, 및 NMR 스펙트럼)로 주어진 스펙트럼 또는 데이터와 연관시켜 사용하는 경우, 용어 "피크"는 당업자에게 잡음의 원인으로 인식되지 않는 피크 또는 다른 특별한 특징을 지칭한다. 용어 "특정한 피크"는 스펙트럼 또는 데이터에서 적어도 다른 피크의 중간 크기(예컨대, 높이), 또는 스펙트럼 또는 데이터에서 적어도 1.5, 2, 또는 2.5배의 바탕 수준의 피크를 지칭한다.
- [0141] 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, 용어 "비정질", "비정질 형태" 및 이와 관련된 용어는 당해 물질, 성분 또는 생성물이 X선 회절로 측정되는 실질적으로 결정질이 아닌 것을 의미한다. 특정 실시양태에서, 물질의 비정질 형태는 실질적으로 포함하지 않는 다른 비정질 형태 및/또는 결정 형태일 수 있다. 특정 실시양태에서, 물질의 비정질 형태는 하나 이상의 무질서 결정질 형태를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 물질의 비정질 형태는 중량 및/또는 몰 기준상에서 하나 이상의 다른 비정질 형태 및/또는 결정 형태의 약 1 중량%, 약 2 중량%, 약 3 중량%, 약 4 중량%, 약 5 중량%, 약 10 중량%, 약 15 중량%, 약 20 중량%, 약 25 중량%, 약 30 중량%, 약 35 중량%, 약 40 중량%, 약 45 중량% 또는 약 50 중량%를 함유할 수 있다. 물질의 비정질 형태는 당 분야에 공지된 방법으로 수득할 수 있다. 이러한 방법은 비제한적으로, 가열, 용융 냉각, 빠른 용융 냉각, 용매 증발, 빠른 용매 증발, 탈용매화, 승화, 분쇄, 동결-분쇄, 분무 건조, 및 동결 건조를 포함한다.
- [0142] 본원에 사용되고, 달리 지칭되지 않는 한, "실질적으로 포함하지 않는" 화합물인 조성물은, 조성물이 화합물의 중량당 약 20 중량% 미만, 약 10 중량% 미만, 약 5 중량% 미만, 약 3 중량% 미만, 약 1 중량% 미만을 함유하는 것을 의미한다.
- [0143] 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, 용어 "실질적으로 포함하지 않는"은 다형체, 결정 형태, 또는 본원에 기재된 화합물 또는 착체의 고체 형태를 기재하는 데 사용되는 경우, 특정 다형체를 포함하고, 실질적으로 포함하지 않는 화합물의 다른 다형체 및/또는 비정질 형태인 화합물 또는 착체의 고체 형태를 의미한다. 대표적이고 실질적으로 순수한 다형체는 약 80 중량% 초과 화합물의 다형체 형태 및 약 20 중량% 미만의 화합물의 다른 다형체 및/또는 비정질 형태; 약 90 중량% 초과 화합물의 다형체 형태 및 약 10 중량% 미만의 화합물의 다른 다형체 및/또는 비정질 형태; 약 95 중량% 초과 화합물의 다형체 형태 및 약 5 중량% 미만의 화합물의 다른 다형체 및/또는 비정질 형태; 약 97 중량% 초과 화합물의 다형체 형태 및 약 3 중량% 미만의 화합물의 다른 다형체 및/또는 비정질 형태; 또는 약 99 중량% 초과 화합물의 다형체 형태 및 약 1 중량% 미만의 화합물의 다른 다형체 및/또는 비정질 형태를 포함한다.
- [0144] 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, 결정 격자에서 물 및/또는 용매를 "실질적으로 포함하지 않는" 결정 형태는 통상적인 고체-상태 분석 기술, 예컨대 본원에 기재된 기술을 사용하여 측정하는 경우, 특정 실시양태에서, 약 검출 한계 근접치, 다른 실시양태에서, 약 검출 한계치, 및 다른 실시양태에서, 약 결정 격자에서의 용매 및/또는 물에 대한 검출 한계 미만치인 양의 물 및/또는 용매를 갖는다. 특정 실시양태에서, 결정 격자에서 물 및/또는 용매의 양을 측정하는 데 사용되는 고체-상태 분석 기술은 열중량 분석이다. 다른 실시양태에서, 결정 격자에서 물 및/또는 용매의 양을 측정하는 데 사용되는 고체-상태 분석 기술은 칼 피셔 분석이다. 다른 실시양태에서, 결정 격자에 "실질적으로 포함하지 않는" 물 및/또는 용매인 결정 형태는 결정 형태의 총 중량의 약 5 중량% 미만, 약 4 중량% 미만, 약 3 중량% 미만, 약 2 중량% 미만, 약 1 중량% 미만, 약 0.9 중량% 미만, 약 0.8 중량% 미만, 약 0.7 중량% 미만, 약 0.6 중량% 미만, 약 0.5 중량% 미만, 약 0.4 중량% 미만, 약 0.3 중량% 미만, 약 0.2 중량% 미만, 약 0.1 중량% 미만, 약 0.05% 미만, 약 0.01 중량% 미만의 물 및/또는 용매량을 갖는다.
- [0145] 본원에 사용된 결정질 또는 비정질 형태는 "순수"한데, 즉 실질적으로 포함하지 않는 다른 결정질 또는 비정질 형태는 하나 이상의 다른 결정질 또는 비정질 형태의 약 10 중량% 미만, 하나 이상의 다른 결정질 또는 비정질 형태의 약 5 중량% 미만, 하나 이상의 다른 결정질 또는 비정질 형태의 약 3 중량% 미만, 하나 이상의 다른 결정질 또는 비정질 형태의 약 1 중량% 미만을 함유한다.
- [0146] 본원에 사용되고, 달리 특정되지 않는 한, 용어 "안정한"은 화학적 처리 또는 물리적 상태에서의 용이한 분해

또는 변화가 일어나지 않는 화합물 또는 조성물을 지칭한다. 본원에 제공된 안정한 조성물 또는 제형은 일반 제조 또는 저장 조건 하에 상당히 분해되지 않는다. 일부 실시양태에서, 배합물 또는 제형과 함께 사용되는 경우, 용어 "안정한"은 배합물 또는 제형의 활성 성분이 특정 시간 동안 화학적 처리 또는 물리적 상태에서 변화되지 않고, 상당히 분해되거나 응집되거나, 또는 달리 개질되지 않는 것을 의미한다(예컨대, HPLC, FTIR 또는 XRPD로 측정됨). 일부 실시양태에서, 화합물의 약 70% 이상, 약 80% 이상, 약 90% 이상, 약 95% 이상, 약 98% 이상, 또는 약 99% 이상이 특정 시간 이후에 변화되지 않고 유지된다. 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 다형체는 장기 저장시 안정하다(예컨대, 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60, 또는 약 60개월 초과 후, 다형체에서 상당한 변화 없음).

[0147] 특정 작용기 및 화학적 용어의 정의는 하기에 보다 자세하게 기재된다. 화학 원소는 문헌[Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th ed., 표지 뒷면]에 따라 동정되고, 특정 작용기는 일반적으로 본원에 기재된 바와 같다. 또한, 유기 화학의 일반적 원리뿐만 아니라, 특정 작용성 잔기 및 반응물이 문헌[Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999]; [Smith and March March's Advanced Organic Chemistry, 5th ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001]; [Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989]; 및 [Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd ed., Cambridge University Press, Cambridge, 1987]에 기재된다.

[0148] 값의 범위가 나열되는 경우, 각각의 값 및 범위 내의 하부 범위를 포괄하는 것으로 의도된다. 예컨대, "C₁₋₆ 알킬"은 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₆, C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₅, C₂₋₄, C₂₋₃, C₃₋₆, C₃₋₅, C₃₋₄, C₄₋₆, C₄₋₅, 및 C₅₋₆ 알킬을 포괄하는 것으로 의도된다.

[0149] "알킬"은 1 내지 10개의 탄소 원자(예컨대, C₁-C₁₀ 알킬)를 갖는 불포화를 함유하지 않는 단순히 탄소 및 수소 원자로 이루어진 직쇄형 또는 분지형 탄화수소 쇠 라디칼을 지칭한다. 본원에 나타내어지는 경우, 숫자 범위, 예컨대 "1 내지 10"은 주어진 범위의 각각의 정수를 지칭하며; 예컨대, "1 내지 10개의 탄소 원자"는 또한, 숫자 범위가 지정되지 않은 경우, 본 발명의 정의가 용어 "알킬"의 존재를 망라하지 않더라도, 알킬기가 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자 등으로 이루어질 수 있고, 10개 이하의 탄소 원자를 포함한다는 것을 의미한다. 일부 실시양태에서, 이는 C₁-C₆ 알킬기이다. 일부 실시양태에서, 알킬기는 1 내지 10개, 1 내지 6개, 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다. 대표적 포화 직쇄 알킬은 비제한적으로, -메틸, -에틸, -n-프로필, -n-부틸, -n-펜틸, 및 -n-헥실을 포함하지만; 포화 분지형 알킬은 비제한적으로, -이소프로필, -2급-부틸, -이소부틸, -3급-부틸, -이소펜틸, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 2-메틸헥실, 3-메틸헥실, 4-메틸헥실, 5-메틸헥실, 2,3-다이메틸부틸 등을 포함한다. 알킬은 단일 결합에 의해 모 분자에 부착된다. 본 명세서에 달리 기재되지 않는 한, 알킬기는 하기를 독립적으로 포함하는 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환된다: 아실, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 알킬아릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 아릴, 아릴옥시, 아미노, 아마이드, 아미디노, 이미노, 아자이드, 카보에이트, 카바메이트, 카보닐, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클로알킬, 하이드록시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 에스터, 에터, 머캅토, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 티오카보닐, 니트로, 옥소, 포스페이트, 포스폰에이트, 포스핀에이트, 실일, 실핀일, 실폰일, 실폰아미드, 설폭실, 설포에이트, 우레아, -Si(R^a)₃-, -OR^a, -SR^a, -OC(O)R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)_tR^a(이때, t는 1 또는 2임), -S(O)_tOR^a(이때, t는 1 또는 2임), -S(O)_tN(R^a)₂(이때, t는 1 또는 2임), 또는 -O-P(=O)(OR^a)₂(이때, 각각의 R^a는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 카보사이클일, 카보사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이며, 이들 잔기 각각은 본원에 정의된 바와 같이 임의적으로 치환될 수 있음).

[0150] "퍼할로알킬"은 모든 수소가 플루오로, 클로로, 브로모, 및 요오드로부터 선택된 할로젠으로 치환되는 알킬기를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 모든 수소는 플루오로로 각각 치환된다. 일부 실시양태에서, 모든 수소는 클로로로 각각 치환된다. 퍼할로알킬기의 예는 -CF₃, -CF₂CF₃, -CF₂CF₂CF₃, -CCl₃, -CFC₂Cl, -CF₂Cl 등을 포함한다.

[0151] "알켄일"은 2 내지 10개의 탄소 원자(즉, C₂-C₁₀ 알켄일)를 갖고, 하나 이상의 이중 결합을 함유하는 단순히 탄

소 및 수소 원자로 이루어진 직쇄 또는 분지형 탄화수소 쇠 라디칼기를 지칭한다. 본원에 나타내어지는 경우, 숫자 범위, 예컨대 "2 내지 10"은 주어진 범위에서 각각의 정수를 지칭하며; 예컨대 "2 내지 10개의 탄소 원자"는 알켄일기가 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자 등으로 이루어질 수 있고, 10개 이하의 탄소 원자를 포함한다는 것을 의미한다. 특정 실시양태에서, 알켄일은 2 내지 8개의 탄소 원자를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알켄일은 2 내지 5개의 탄소 원자(예컨대, C₂-C₅ 알켄일)를 포함한다. 알켄일은 단일 결합에 의해 모 분자 구조에 부착되며, 예컨대 에틸(즉, 비닐), 프로프-1-엔일(즉, 알릴), 부트-1-엔일, 펜트-1-엔일, 헥사-1,4-다이엔일 등이다. 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합은 내부(예컨대, 2-부텐일) 또는 외부(예컨대, 1-부텐일)일 수 있다. C₂₋₄ 알켄일기의 예는, 에틸(C₂), 1-프로펜일(C₃), 2-프로펜일(C₃), 1-부텐일(C₄), 2-부텐일(C₄), 부타다이엔일(C₄) 등을 포함한다. C₂₋₆ 알켄일기의 예는, 상기 언급된 C₂₋₄ 알켄일기 뿐만 아니라 펜텐일(C₅), 펜타다이엔일(C₅), 헥센일(C₆) 등을 포함한다. 알켄일의 추가 예는, 헵텐일(C₇), 옥텐일(C₈), 옥타트라이엔일(C₈) 등을 포함한다. 본 명세서에 달리 기재되지 않는 한, 알켄일기는 하기를 독립적으로 포함하는 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환된다: 아실, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 알킬아릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 아릴, 아릴옥시, 아미노, 아마이드, 아미디노, 이미노, 아자이드, 카보에이트, 카바메이트, 카본일, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클로알킬, 하이드록시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 에스터, 에터, 머캅토, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 티오카본일, 니트로, 옥소, 포스페이트, 포스폰에이트, 포스핀에이트, 실일, 설펜일, 설펜일, 설펜아미드, 설펜실, 설펜에이트, 우레아, -Si(R^a)₃-, -OR^a, -SR^a, -OC(O)R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)_tR^a(이때, t는 1 또는 2임), -S(O)_tOR^a(이때, t는 1 또는 2임), -S(O)_tN(R^a)₂(이때, t는 1 또는 2임), 또는 -O-P(=O)(OR^a)₂(이때, 각각의 R^a는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 카보사이클일, 카보사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이며, 이러한 잔기 각각은 본원에 정의된 바와 같이 임의적으로 치환될 수 있음).

[0152] "알킨일"은 2 내지 10개의 탄소 원자(즉, C₂-C₁₀ 알킨일)를 갖고, 하나 이상의 3중 결합을 함유하는 단순히 탄소 및 수소 원자로 이루어진 직쇄 또는 분지형 탄화수소 쇠 라디칼 기를 지칭한다. 본원에 나타내어지는 경우, 숫자 범위, 예컨대 "2 내지 10"은 주어진 범위에서 각각의 정수를 지칭하며; 예컨대 "2 내지 10개의 탄소 원자"는 알킨일기가 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자 등으로 이루어질 수 있고, 10개 이하의 탄소 원자를 포함한다는 것을 의미한다. 특정 실시양태에서, 알킨일은 2 내지 8개의 탄소 원자를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킨일은 2 내지 5개의 탄소 원자(예컨대, C₂-C₅ 알킨일)를 포함한다. 알킨일은 단일 결합에 의해 모 분자 구조에 부착되며, 예컨대 에틴일, 프로핀일, 부틴일, 펜틴일, 헥신일 등이다. 본 명세서에 달리 기재되지 않는 한, 알킨일기는 하기를 독립적으로 포함하는 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환된다: 아실, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 알킬아릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 아릴, 아릴옥시, 아미노, 아마이드, 아미디노, 이미노, 아자이드, 카보에이트, 카바메이트, 카본일, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클로알킬, 하이드록시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 에스터, 에터, 머캅토, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 티오카본일, 니트로, 옥소, 포스페이트, 포스폰에이트, 포스핀에이트, 실일, 설펜일, 설펜일, 설펜아미드, 설펜실, 설펜에이트, 우레아, -Si(R^a)₃-, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)_tR^a(이때, t는 1 또는 2임), -S(O)_tOR^a(이때, t는 1 또는 2임), -S(O)_tN(R^a)₂(이때, t는 1 또는 2임), 또는 -O-P(=O)(OR^a)₂(이때, 각각의 R^a는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 카보사이클일, 카보사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이며, 이들의 잔기 각각은 본원에 정의된 바와 같은 임의적으로 치환될 수 있음).

[0153] 용어 "알콕시"는 직쇄, 분지형, 사이클릭 배열 및 이들의 조합의 1 내지 10개의 탄소 원자가 산소를 통해 모 분자 구조에 부착되는 것을 포함하는 기 -O-알킬을 지칭한다. 예는, 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 이소프로톡시, 사이클로프로필옥시, 사이클로헥실옥시 등을 포함한다. "저급 알콕시"는 1 내지 6개의 탄소를 함유하는 알콕시기를 지칭한다. 일부 실시양태에서, C₁-C₄ 알콕시는 1 내지 4개의 탄소 원자로부터의 직쇄 및 분지형 쇠 알킬을

포괄하는 알콕시기이다. 본 명세서에 달리 기재되지 않는 한, 알콕시기는 하기를 독립적으로 포함하는 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환된다: 아실, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 알킬아릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 아릴, 아릴옥시, 아미노, 아마이드, 아미디노, 이미노, 아자이드, 카본에이트, 카바메이트, 카본일, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클로알킬, 하이드록시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 에스터, 에터, 머캅토, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 티오카본일, 니트로, 옥소, 포스페이트, 포스폰에이트, 포스핀에이트, 실일, 실핀일, 설펜일, 설펜아미딜, 설펜실, 설펜에이트, 우레아, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3-$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (이때, t 는 1 또는 2임), $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^a$ (이때, t 는 1 또는 2임), $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (이때, t 는 1 또는 2임), 또는 $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$ (이때, 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 카보사이클일, 카보사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이며, 이들의 잔기 각각은 본원에 정의된 바와 같이 임의적으로 치환될 수 있음). 용어 "알켄옥시" 및 "알킨옥시"는 "알콕시"의 상기 기재를 반영하며, 이때 접두사 "알크"는 "알켄" 또는 "알킨"으로 각각 치환되며, 모 "알켄일" 또는 "알킨일"이라는 용어는 본원에 기재된 바와 같다.

[0154] 용어 "알콕시카본일"은 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 카본일 탄소를 통해 모 분자 구조에 부착하는 화학식 (알콕시)(C=O)-의 기를 지칭한다. 따라서, C_1 - C_6 알콕시카본일기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알콕시기가 산소를 통해 카본일 연결자에 부착된 기이다. C_1 - C_6 지정은 원소 계수에서 카본일 탄소를 포함하지 않는다. "저급 알콕시카본일"은 알콕시카본일기를 지칭하며, 이때 알콕시기의 알킬 부분은 저급 알킬기이다. 일부 실시양태에서, C_1 - C_4 알콕시는 알콕시기이며, 이때 이는 1 내지 4개의 탄소 원자로부터의 직쇄형 및 분지형 쇠 알콕시기를 둘 다 포괄한다. 본 명세서에 달리 기재되지 않는 경우, 알콕시카본일기는 하기를 독립적으로 포함하는 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환된다: 아실, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 알킬아릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 아릴, 아릴옥시, 아미노, 아마이드, 아미디노, 이미노, 아자이드, 카본에이트, 카바메이트, 카본일, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클로알킬, 하이드록시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 에스터, 에터, 머캅토, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 티오카본일, 니트로, 옥소, 포스페이트, 포스폰에이트, 포스핀에이트, 실일, 실핀일, 설펜일, 설펜아미딜, 설펜실, 설펜에이트, 우레아, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3-$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (이때, t 는 1 또는 2임), $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^a$ (이때, t 는 1 또는 2임), $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (이때, t 는 1 또는 2임), 또는 $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$ (이때, 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 카보사이클일, 카보사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이며, 이들의 잔기 각각은 본원에 정의된 바와 같이 임의적으로 치환될 수 있음). 용어 "알켄옥시카본일" 및 "알킨옥시카본일"은 "알콕시카본일"의 상기 기재를 반영하며, 이때 접두사 "알크"는 "알켄" 또는 "알킬"으로 각각 치환되며, 모 "알켄일" 또는 "알킨일"이라는 용어는 본원에 기재된 바와 같다.

[0155] "아실"은 $\text{R}-\text{C}(\text{O})-$ 기를 지칭하며, 예컨대 비제한적으로, (알킬)- $\text{C}(\text{O})-$, (알켄일)- $\text{C}(\text{O})-$, (알킨일)- $\text{C}(\text{O})-$, (아릴)- $\text{C}(\text{O})-$, (사이클로알킬)- $\text{C}(\text{O})-$, (헤테로아릴)- $\text{C}(\text{O})-$, (헤테로알킬)- $\text{C}(\text{O})-$, 및 (헤테로사이클로알킬)- $\text{C}(\text{O})-$ 이며, 이때 기는 카본일 작용기를 통해 모 분자 구조에 부착된다. 일부 실시양태에서, 이는 C_1 - C_{10} 아실 라디칼이며, 이는 아실의 카본일 탄소를 더한, 예컨대 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로헥실, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 분획의 쇠 또는 고리 원자의 총 개수를 지칭한다. 예컨대, C_4 -아실은 카본일을 포함하는 3개의 다른 고리 또는 쇠 원자를 갖는다. R 라디칼이 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬인 경우, 헤테로 고리 또는 쇠 원자는 쇠 또는 고리 원자의 총 수에 기여한다. 본 명세서에 달리 기재되지 않는 경우, 아릴옥시기의 "R"은 하기를 독립적으로 포함하는 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환될 수 있다: 아실, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 알킬아릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 아릴, 아릴옥시, 아미노, 아마이드, 아미디노, 이미노, 아자이드, 카본에이트, 카바메이트, 카본일, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클로알킬, 하이드록시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 에스터, 에터, 머캅토, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 티오카본일, 니트로, 옥소, 포스페이트, 포스폰에이트, 포스핀에이트, 실일, 실핀일, 설펜일, 설펜아미딜, 설펜실,

설펜에이트, 우레아, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3-$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (이때, t 는 1 또는 2임), $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^a$ (이때, t 는 1 또는 2임), $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (이때, t 는 1 또는 2임), 또는 $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$ (이때, 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 카보사이클릴, 카보사이클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이며, 이들의 잔기 각각은 본원에 정의된 바와 같이 임의적으로 치환될 수 있음).

[0156] "아실옥시"는 $\text{R}(\text{C}=\text{O})\text{O}-$ 라디칼을 지칭하며, 이때 "R"는 본원에 기재된 바와 같은 알킬, 알켄일, 알킨일, 헤테로알킬, 헤테로알켄일, 헤테로알킨일, 아릴, 사이클로헥실, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬일 수 있다. 아실옥시기를 산소 작용기를 통해 모 분자 구조에 부착한다. 일부 실시양태에서, 아실옥시기는 C_1 - C_4 아실옥시 라디칼이며, 아실옥시기의 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 사이클로헥실, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 부분의 쇠 또는 고리 원자의 총 량에 아실의 카본일 탄소를 더한 것을 지칭하는데, 즉 C_4 -아실옥시는 카본일을 더한 3개의 다른 고리 또는 쇠 원자를 갖는다. R 라디칼이 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬인 경우, 헤테로 고리 또는 쇠 원자는 쇠 또는 고리 원자의 총 수에 기여한다. 본 명세서에 달리 기재되지 않는 경우, 아실옥시기의 "R"은 하기를 독립적으로 포함하는 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환된다: 아실, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 알킬아릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 아릴, 아릴옥시, 아미노, 아마이드, 아미디노, 이미노, 아자이드, 카본에이트, 카바메이트, 카본일, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클로알킬, 하이드록시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 에스터, 에터, 머캅토, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 티오카본일, 니트로, 옥소, 포스페이트, 포스폰에이트, 포스핀에이트, 실일, 실핀일, 설펜일, 설펜아미딜, 설펜실, 설펜에이트, 우레아, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3-$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (이때, t 는 1 또는 2임), $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^a$ (이때, t 는 1 또는 2임), $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (이때, t 는 1 또는 2임), 또는 $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$ (이때, 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 카보사이클릴, 카보사이클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이며, 이들의 잔기 각각은 본원에 정의된 바와 같이 임의적으로 치환될 수 있음).

[0157] "아미노" 또는 "아민"은 $-\text{N}(\text{R}^b)_2$, $-\text{N}(\text{R}^b)\text{R}^b-$, 또는 $-\text{R}^b\text{N}(\text{R}^b)\text{R}^b-$ 라디칼 기를 지칭하며, 이때 각각의 R^b 는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 헤테로알킬(쇄 탄소로 결합됨), 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬(고리 탄소로 결합됨), 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴(고리 탄소로 결합됨) 또는 헤테로아릴알킬로부터 독립적으로 선택되며, 본 명세서에 달리 기재되지 않는 경우, 잔기 각각은 본원에 기재된 바와 같이 임의적으로 치환될 수 있다. $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ 기가 수소가 아닌 2개의 R^b 를 갖는 경우, 질소 원자와 조합하여 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 고리를 형성할 수 있다. 예컨대, $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ 는 비제한적으로, 1-피롤리딘 및 4-모폴린일을 포함한다. 본 명세서에 달리 기재되지 않는 경우, 아미노기는 하기를 독립적으로 포함하는 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환된다: 아실, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 알킬아릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 아릴, 아릴옥시, 아미노, 아마이드, 아미디노, 이미노, 아자이드, 카본에이트, 카바메이트, 카본일, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클로알킬, 하이드록시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 에스터, 에터, 머캅토, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 티오카본일, 니트로, 옥소, 포스페이트, 포스폰에이트, 포스핀에이트, 실일, 실핀일, 설펜일, 설펜아미딜, 설펜실, 설펜에이트, 우레아, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3-$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (이때, t 는 1 또는 2임), $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^a$ (이때, t 는 1 또는 2임), $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (이때, t 는 1 또는 2임), 또는 $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$ (이때, 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 카보사이클릴, 카보사이클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이며, 이들의 잔기 각각은 본원에 정의된 바와 같이 임의적으로 치환될 수 있음).

- [0158] 또한, 용어 "아민" 및 "아미노"는 기 $-N^+(H)(R^a)O^-$, 및 $-N^+(R^a)(R^a)O^-$ 의 N-산화물(R^a 는 본원에 기재됨)을 지칭하며, 이때 N-산화물은 질소 원자를 통해 모 분자 구조에 결합된다. N-산화물은 상응하는 아미노기를, 예컨대 과산화 수소 또는 m-클로로퍼옥시벤조산으로 처리하여 제조할 수 있다. 당업자는 N-산화를 수행하기 위한 반응 조건에 익숙하다.
- [0159] "아마이드" 또는 "아마이드"는 화학식 $-C(O)N(R^b)_2$ 또는 $-NR^bC(O)R^b$ 를 포함하는 화학적 잔기를 지칭하며, 이때 R^b 는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 헤테로알킬(쇄 탄소로 결합됨), 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬(고리 탄소로 결합됨), 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴(고리 탄소로 결합됨) 또는 헤테로아릴알킬로부터 독립적으로 선택되며, 본 명세서에 달리 기재되지 않는 경우, 이들의 잔기 각각은 본원에 기재된 바와 같이 임의적으로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, 이 라디칼은 C_1-C_4 아마이드 또는 아마이드 라디칼이며, 이는 라디칼 내의 탄소의 총 수에서 아마이드 카본일을 포함한다. $-C(O)N(R^b)_2$ 가 수소 대신 2개의 R^b 를 갖는 경우, 이들은 질소 원자와 조합하여 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 고리를 형성할 수 있다. 예컨대, $-C(O)N(R^b)_2$ 라디칼의 $-N(R^b)_2$ 분획은 비제한적으로, 1-피롤리딘일 및 4-모폴린일을 포함한다. 본 명세서에 달리 기재되지 않는 경우, 아마이드 R^b 기는 하기를 독립적으로 포함하는 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환된다: 아실, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 알킬아릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 아릴, 아릴옥시, 아미노, 아마이드, 아미디노, 이미노, 아자이드, 카보에이트, 카바메이트, 카본일, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클로알킬, 하이드록시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 에스터, 에터, 머캅토, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 티오카본일, 니트로, 옥소, 포스페이트, 포스포에이트, 포스핀에이트, 실일, 실핀일, 설펜일, 설펜아미드, 설펜실, 설펜에이트, 우레아, $-Si(R^a)_3-$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (이때, t는 1 또는 2임), $-S(O)_tOR^a$ (이때, t는 1 또는 2임), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (이때, t는 1 또는 2임), 또는 $-O-P(=O)(OR^a)_2$ (이때, 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 카보사이클일, 카보사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이며, 이들의 잔기 각각은 본원에 정의된 바와 같이 임의적으로 치환될 수 있음).
- [0160] 용어 "아마이드" 또는 "아마이드"는 아미노산 또는 펩타이드 분자를 포함한다. 본원에 기재된 화합물 상의 임의의 아민, 하이드록시, 또는 카복실 측쇄는 아마이드기로 전환될 수 있다. 이러한 아마이드를 제조하기 위한 절차 및 특징기는 당업자에게 공지되고, 참고 자료, 예컨대 문헌[Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999]에서 용이하게 발견할 수 있으며, 이 전체가 본원에 참고로서 인용된다.
- [0161] "아미디노"는 $-C(=NR^b)N(R^b)_2$ 및 $-N(R^b)-C(=NR^b)-$ 라디칼 둘 다를 지칭하며, 이때 각각의 R^b 는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 헤테로알킬(쇄 탄소로 결합됨), 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬(고리 탄소로 결합됨), 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴(고리 탄소로 결합됨) 또는 헤테로아릴알킬로부터 독립적으로 선택되며, 본 명세서에 달리 기재되지 않는 경우, 이들의 잔기 각각은 본원에 기재된 바와 같이 임의적으로 치환될 수 있음).
- [0162] "방향족" 또는 "아릴"은 6 내지 10개의 고리 원자(예컨대, C_6-C_{10} 방향족 또는 C_6-C_{10} 아릴)를 포함하는 라디칼을 지칭하며, 이때 이는 카보사이클릭(예컨대, 페닐, 플루오렌일, 및 나프틸)인 콘주게이트된 파이 전자 시스템을 갖는 하나 이상의 고리를 갖는다. 예컨대, 치환된 벤젠 유도체로부터 형성되고, 고리 원자에서 유리 원자격을 갖는 2가 라디칼은 치환된 페닐렌 라디칼로서 명명된다. 다른 실시양태에서, 유리 원자격을 갖는 탄소 원자로부터 하나의 수소 원자를 제거함으로써 명칭이 "일"로 끝나는 1가 폴리사이클릭 탄화수소 라디칼로부터 유도된 2가 라디칼은 "이텐"을 상응하는 1가 라디칼에 첨가하여 명명되며, 예컨대 2개의 부착 지점을 갖는 나프틸기는 나프틸렌으로 명명된다. 본원에 나타내어지는 경우, 수 범위, 예컨대 "6 내지 10개의 아릴"은 주어진 범위 내의 각각의 정수를 지칭하며; 예컨대, "6 내지 10개의 고리 원자"는 6개의 고리 원자, 7개의 고리 원자 등으로 이루어지며, 10개 이하의 고리 원자를 포함하는 아릴기를 의미한다. 용어는 모노사이클릭 또는 융합된-고리 폴

리사이클릭(즉, 고리 원자의 인접쌍과 공유하는 고리)기를 포함한다. 본 명세서에 달리 기재되지 않는 경우, 아틸 잔기는 하기를 독립적으로 포함하는 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환될 수 있다: 아실, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 알킬알릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 아릴, 아릴옥시, 아미노, 아마이드, 아미디노, 이미노, 아자이드, 카본에이트, 카바메이트, 카본일, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클로알킬, 하이드록시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 에스터, 에터, 머캅토, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 티오카본일, 니트로, 옥소, 포스페이트, 포스폰에이트, 포스핀에이트, 실일, 설핀일, 설펜일, 설펜아미딜, 설펜실, 설펜에이트, 우레아, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3-$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (이때, t 는 1 또는 2임), $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^a$ (이때, t 는 1 또는 2임), $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (이때, t 는 1 또는 2임), 또는 $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$ (이때, 각 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 카보사이클일, 카보사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이며, 이들의 잔기 각각은 본원에 정의된 바와 같이 임의적으로 치환될 수 있음).

[0163] "아르알킬" 또는 "아릴알킬"은 (아릴)알킬- 라디칼이며, 이때 아릴 및 알킬은 본원에 개시된 바와 같고, 아릴 및 알킬 각각에 대한 적합한 치환체로서 기재된 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환된다. "아르알킬/아릴알킬"은 알킬기로 모 분자 구조에 결합된다. 용어 "아르알켄일/아릴알켄일" 및 "아르알킨일/아릴알킨일"은 "아르알킬/아릴알킬"의 상기 기재를 반영하며, 이때 "알킬"은 "알켄일" 또는 "알킨일"로 각각 치환되고, "알켄일" 또는 "알킨일"이라는 용어는 본원에 기재된 바와 같다.

[0164] "아자이드"는 $-\text{N}_3$ 라디칼을 지칭한다.

[0165] "카바메이트"는 임의의 하기 라디칼을 지칭한다: $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{N}(\text{R}^b)-$, $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{N}(\text{R}^b)_2$, $-\text{N}(\text{R}^b)-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-$, 및 $-\text{N}(\text{R}^b)-(\text{C}=\text{O})-\text{OR}^b$ (이때, 각각의 R^b 는 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 헤테로알킬(쇄 탄소로 결합됨), 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬(고리 탄소로 결합됨), 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴(고리 탄소로 결합됨) 또는 헤테로아릴알킬로부터 독립적으로 선택되며, 본 명세서에 달리 기재되지 않는 경우, 이들의 잔기 각각은 본원에 기재된 바와 같이 임의적으로 치환될 수 있음).

[0166] "카본에이트"는 $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-$ 라디칼을 지칭한다.

[0167] "카본일"은 $-(\text{C}=\text{O})-$ 라디칼을 지칭한다.

[0168] "카복스알데히드"는 $-(\text{C}=\text{O})\text{H}$ 라디칼을 지칭한다.

[0169] "카복실"은 $-(\text{C}=\text{O})\text{OH}$ 라디칼을 지칭한다.

[0170] "시아노"는 $-\text{CN}$ 라디칼을 지칭한다.

[0171] "사이클로알킬" 및 "카보사이클일"은 각각 탄소 및 수소만 함유하며, 포화 또는 부분적으로 불포화될 수 있는 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 라디칼을 지칭한다. 카보사이클이 하나 이상의 이중 결합을 함유하는 경우, 부분적으로 불포화된 사이클로알킬기는 "사이클로알켄일"로 명명될 수 있거나, 카보사이클이 하나 이상의 삼중 결합을 함유하는 경우, "사이클로알킨일"로 명명될 수 있다. 사이클로알킬기는 3 내지 10개의 고리 원자(즉, C_3 - C_{10} 사이클로알킬)를 갖는 기를 포함한다. 본원에 나타내어지는 경우, 수 범위, 예컨대 "3 내지 10"은 주어진 범위 내의 각각의 정수를 지칭하며; 예컨대, "3 내지 10개의 탄소 원자"는 사이클로알킬기가 3개의 탄소 원자, 4개의 탄소 원자, 5개의 탄소 원자 등으로 이루어질 수 있고, 10개 이하의 탄소 원자를 포함한다는 것을 의미한다. 또한, 용어 "사이클로알킬"은 헤테로원자를 함유하지 않는 가교되고, 스피로-융합된 사이클릭 구조를 포함한다. 또한, 용어는 모노사이클릭 또는 융합된-고리 폴리사이클릭(즉, 고리 원자의 인접쌍을 공유하는 고리)기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 이는 C_3 - C_8 사이클로알킬 라디칼이다. 일부 실시양태에서, 이는 C_3 - C_5 사이클로알킬 라디칼이다. 사이클로알킬기의 예시적 예는 비제한적으로, 하기 잔기를 포함한다: 사이클로프로필(C_3), 사이클로부틸(C_4), 사이클로펜틸(C_5), 사이클로헥센틸(C_6), 사이클로헥실(C_6), 사이클로헥사다이엔일(C_6) 등을 비제한적으로 포함하는 C_{3-6} 카보사이클일기. C_{3-8} 카보사이클일기의 예는 상기 언급된 C_{3-6} 카보사이클일기뿐만 아니라 사이클로헵틸(C_7), 사이클로헵타다이엔일(C_7), 사이클로헵타트라이엔일(C_7),

사이클로옥틸(C₈), 바이사이클로[2.2.1]헵탄일, 바이사이클로[2.2.2]옥탄일 등을 포함한다. C₃₋₁₀ 카보사이클일 기의 예는 상기 언급된 C₃₋₈ 카보사이클일기뿐만 아니라 옥타하이드로-1H-인덴일, 데카하이드로나프탈렌일, 스피로[4.5]데칸일 등을 포함한다. 본 명세서에 달리 기재되지 않는 경우, 사이클로알킬기는 하기를 독립적으로 포함하는 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환된다: 아실, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 알킬아릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 아릴, 아릴옥시, 아미노, 아마이드, 아미디노, 이미노, 아자이드, 카보에이트, 카바메이트, 카본일, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클로알킬, 하이드록시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 에스터, 에터, 머캅토, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 티오카본일, 니트로, 옥소, 포스페이트, 포스폰에이트, 포스핀에이트, 실일, 실핀일, 실폰일, 실폰아미드, 설폭실, 설포에이트, 우레아, -Si(R^a)₃-, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)_tR^a(이때, t는 1 또는 2임), -S(O)_tOR^a(이때, t는 1 또는 2임), -S(O)_tN(R^a)₂(이때, t는 1 또는 2임), 또는 -O-P(=O)(OR^a)₂(이때, R^a는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 카보사이클일, 카보사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이며, 이들의 잔기 각각은 본원에 정의된 바와 같이 임의적으로 치환될 수 있음).

[0172] "에스터"는 화학식 -COOR의 라디칼을 지칭하며, 이때 R은 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 헤테로알킬(쇄 탄소로 결합됨), 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬(고리 탄소로 결합됨), 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴(고리 탄소로 결합됨) 또는 헤테로아릴알킬로부터 선택된다. 본원에 기재된 화합물 상의 임의의 아민, 하이드록시, 또는 카복실 측쇄는 에스터화될 수 있다. 이러한 에스터를 만들기 위한 절차 및 특징기는 당업자에게 공지되어 있고, 참고 자료, 예컨대 문헌[Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999]에서 용이하게 발견할 수 있으며, 이 전체를 본원에 참고로 인용한다. 본 명세서에 달리 기재되지 않는 경우, 에스터기는 하기를 독립적으로 포함하는 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환될 수 있다: 아실, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 알킬아릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 아릴, 아릴옥시, 아미노, 아마이드, 아미디노, 이미노, 아자이드, 카보에이트, 카바메이트, 카본일, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클로알킬, 하이드록시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 에스터, 에터, 머캅토, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 티오카본일, 니트로, 옥소, 포스페이트, 포스폰에이트, 포스핀에이트, 실일, 실핀일, 실폰일, 실폰아미드, 설폭실, 설포에이트, 우레아, -Si(R^a)₃-, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -OC(O)N(R^a)₂, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(NR^a)N(R^a)₂, -N(R^a)S(O)_tR^a(이때, t는 1 또는 2임), -S(O)_tOR^a(이때, t는 1 또는 2임), -S(O)_tN(R^a)₂(이때, t는 1 또는 2임), 또는 -O-P(=O)(OR^a)₂(이때, 각각의 R^a는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 카보사이클일, 카보사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이며, 이들의 잔기 각각은 본원에 정의된 바와 같이 임의적으로 치환될 수 있음).

[0173] "에터"는 -R^b-O-R^b- 라디칼을 지칭하며, 이때 각각의 R^b는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 헤테로알킬(쇄 탄소로 결합됨), 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬(고리 탄소로 결합됨), 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴(고리 탄소로 결합됨) 또는 헤테로아릴알킬로부터 독립적으로 선택되며, 본 명세서에 달리 기재되지 않는 경우, 이들의 잔기 각각은 본원에 기재된 바와 같이 임의적으로 치환될 수 있다.

[0174] "할로", "할라이드", 또는, 다르게는, "할로젠"은 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 의미한다. 용어 "할로알킬", "할로알켄일", "할로알킨일" 및 "할로알콕시"는 하나 이상의 할로기 또는 이의 조합으로 치환된 알킬, 알켄일, 알킨일 및 알콕시 구조를 포함한다. 예컨대, 용어 "플루오로알킬" 및 "플루오로알콕시"는 할로알킬 및 할로알콕시기를 각각 포함하며, 이때 할로는 플루오린, 예컨대 비제한적으로, 트라이플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 2,2,2-트라이플루오로에틸, 1-플루오로메틸-2-플루오로에틸 등이다. 알킬, 알켄일, 알킨일 및 알콕시기 각각은 본원에 정의된 바와 같고, 본원에 정의된 바와 같이 임의적으로 추가로 치환될 수 있다.

[0175] "헤테로알킬", "헤테로알켄일" 및 "헤테로알킨일"은 알킬, 알켄일 및 알킨일 라디칼을 각각 포함하며, 이는 탄소가 아닌 원자, 예컨대 산소, 질소, 황, 인 또는 이들의 조합물로부터 선택된 하나 이상의 글격쇄 원자를 갖

는다. 총 쇠 길이를 지칭하는 수 범위는, 예컨대 C_1-C_4 헤테로알킬이 이 예에서 4개의 원자 길이로 주어질 수 있다. 예컨대, $-CH_2OCH_2CH_3$ 라디칼은 " C_4 " 헤테로알킬로서 지칭되며, 이는 원자 쇠 길이 기재에서 헤테로원자를 포함한다. 모 분자 구조로의 연결은 헤테로알킬 쇠 내에서 헤테로원자 또는 탄소를 통과할 수 있다. 예컨대, N-함유 헤테로알킬 잔기는 골격 원자 하나 이상이 질소 원자인 기를 지칭한다. 헤테로알킬 라디칼 중의 하나 이상의 헤테로원자는 임의적으로 산화될 수 있다. 또한, 존재하는 경우, 하나 이상의 질소 원자는 임의적으로 4차화 반응될 수 있다. 또한, 예컨대, 헤테로알킬은 하나 이상의 질소 산화물(O) 치환체로 치환된 골격 쇠를 포함한다. 예시적 헤테로알킬기는 비제한적으로, 에터, 예컨대 메톡시에탄일($-CH_2CH_2OCH_3$), 메톡시메탄일($-CH_2OCH_2CH_3$), (메톡시메톡시)에탄일($-CH_2CH_2OCH_2OCH_3$), (메톡시메톡시)메탄일($-CH_2OCH_2OCH_3$) 및 (메톡시에톡시)메탄일($-CH_2OCH_2CH_2OCH_3$) 등; 아민, 예컨대 $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2NHCH_2CH_3$, $-CH_2N(CH_2CH_3)(CH_3)$ 등을 포함한다. 헤테로알킬, 헤테로알켄일, 및 헤테로알킨일기는 하기를 독립적으로 포함하는 하나 이상의 치환체로 각각 임의적으로 치환될 수 있다: 아실, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 알킬아릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 아릴, 아릴옥시, 아미노, 아마이드, 아미디노, 이미노, 아자이드, 카보에이트, 카바메이트, 카본일, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클로알킬, 하이드록시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 에스터, 에터, 머캅토, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 티오카본일, 니트로, 옥소, 포스페이트, 포스폰에이트, 포스핀에이트, 실일, 설펜일, 설펜일, 설펜아미딜, 설펜실, 설펜에이트, 우레아, $-Si(R^a)_3-$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (이때, t는 1 또는 2임), $-S(O)_tOR^a$ (이때, t는 1 또는 2임), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (이때, t는 1 또는 2임), 또는 $-O-P(=O)(OR^a)_2$ (이때, 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 카보사이클일, 카보사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이며, 이들의 잔기 각각은 본원에 정의된 바와 같이 임의적으로 치환될 수 있음).

[0176]

"헤테로아릴" 또는, 다르게는, "헤테로방향족"은 방향족 고리계에 제공된 고리 탄소 원자 및 1 내지 6 고리 헤테로원자를 갖는 5 내지 18원 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭(예컨대, 바이사이클릭 또는 트라이사이클릭) 방향족 고리계(예컨대, 사이클릭 배열에 공유된 6, 10 또는 14 $\Pi(\pi)$ 전자를 가짐)의 라디칼을 지칭하며, 이때 각각의 헤테로원자는 질소, 산소, 인 및 황("5 내지 18원 헤테로아릴")로부터 독립적으로 선택된다. 헤테로아릴 폴리사이클릭 고리계는 하나 또는 둘 다의 고리에 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. 본원에 나타내어지는 경우, 수 범위, 예컨대 "5 내지 18"은 주어진 범위 내의 각각의 정수를 지칭하며; 예컨대, "5 내지 18 고리 원자"는 헤테로아릴기가 5개의 고리 원자, 6개의 고리 원자 등으로 이루어질 수 있고, 18개 이하의 고리 원자를 포함한다는 것을 의미한다. 예컨대, 유리 원자가를 갖는 원자로부터 하나의 수소 원자를 제거함으로써 명칭이 "일"로 끝나는 1가 헤테로아릴 라디칼로부터 유도된 2가 라디칼은 "이텐"을 상응하는 1가 라디칼에 첨가하여 명명되며, 예컨대 2개의 부착 지점을 갖는 피리딘기는 피리딘리텐으로 명명된다. 예컨대, N-함유 "헤테로방향족" 또는 "헤테로아릴" 잔기는 고리의 하나 이상의 골격 원자가 질소 원자인 방향족기를 지칭한다. 헤테로아릴 라디칼 중의 하나 이상의 헤테로원자는 임의적으로 산화될 수 있다. 또한, 존재하는 경우, 하나 이상의 질소 원자는 임의적으로 4차화 반응될 수 있다. 또한, 헤테로아릴은 하나 이상의 질소 산화물($-O-$) 치환체, 예컨대 피리딘일 N-산화물로 치환된 고리계를 포함한다. 헤테로아릴은 임의의 고리 원자를 통해 모 분자 구조에 부착된다.

[0177]

또한, "헤테로아릴"은 고리계를 포함하며, 이때 상기 정의된 헤테로아릴 고리는 하나 이상의 아릴기에 융합되며, 이때 모 분자 구조에 부착하는 지점은 아릴 또는 헤테로아릴 고리 상에 존재하거나, 상기 정의된 헤테로아릴 고리는 하나 이상의 사이클로알킬 또는 헤테로사이클일기에 융합되며, 이때 모 분자 구조에 부착하는 지점은 헤테로아릴 고리 상에 존재한다. 폴리사이클릭 헤테로아릴기에서, 하나의 고리는 헤테로원자(예컨대, 인돌일, 퀴놀린일, 카바졸일 등)를 함유하지 않으며, 모 분자 구조에 부착하는 지점은 다른 고리, 즉 헤테로원자(예컨대, 2-인돌일)를 보유한 고리 또는 헤테로원자(예컨대, 5-인돌일)를 함유하지 않는 고리 중 하나일 수 있다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴기는 방향족 고리계에 제공된 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5 내지 10원 방향족 고리계이며, 이때 각각의 헤테로원자는 질소, 산소, 인, 및 황("5 내지 10원 헤테로아릴")으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴기는 방향족 고리계에 제공된 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5 내지 8원 방향족 고리계이며, 이때 각각의 헤테로원자는 질소, 산소, 인, 및 황("5 내지 8원 헤테로아릴")으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, 헤테로아

릴기는 방향족 고리계에 제공된 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원 방향족 고리계이며, 이때 각각의 헤테로원자는 질소, 산소, 인, 및 황("5 내지 6원 헤테로아릴")으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, 5 내지 6원 헤테로아릴은 질소, 산소, 인, 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 5 내지 6원 헤테로아릴은 질소, 산소, 인, 및 황으로부터 선택된 1 내지 2개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 5 내지 6원 헤테로아릴은 질소, 산소, 인, 및 황으로부터 선택된 1개의 고리 헤테로원자를 갖는다.

[0178] 헤테로아릴의 예는 비제한적으로, 아제핀일, 아크리딘일, 벤즈이미다졸일, 벤즈인돌일, 1,3-벤조다이옥솔일, 벤조푸란일, 벤조옥사졸일, 벤조[d]티아졸일, 벤조티아다리아졸일, 벤조[b][1,4]다이옥세핀일, 벤조[b][1,4]옥사진일, 1,4-벤조다이옥산일, 벤조나프토푸란일, 벤조사졸일, 벤조다이옥솔일, 벤조다이옥신일, 벤조사졸일, 벤조피란일, 벤조피란온일, 벤조푸란일, 벤조푸란온일, 벤조푸라잔일, 벤조티아졸일, 벤조티엔일(벤조티오펜일), 벤조티에노[3,2-d]피리미딘일, 벤조트리아아졸일, 벤조[4,6]이미다조[1,2-a]피리딘일, 카바졸일, 신놀린일, 사이클로헥타[d]피리미딘일, 6,7-다이하이드로-5H-사이클로헥타[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘일, 5,6-다이하이드로벤조[h]퀴나졸린일, 5,6-다이하이드로벤조[h]신놀린일, 6,7-다이하이드로-5H-벤조[6,7]사이클로헥타[1,2-c]피리다진일, 다이벤조푸란일, 다이벤조티오펜일, 푸란일, 푸라잔일, 푸란온일, 푸로[3,2-c]피리딘일, 5,6,7,8,9,10-헥사하이드로사이클로옥타[d]피리미딘일, 5,6,7,8,9,10-헥사하이드로사이클로옥타[d]피리다진일, 5,6,7,8,9,10-헥사하이드로사이클로옥타[d]피리딘일, 이소티아졸일, 이미다졸일, 인다졸일, 인돌일, 인다졸일, 이소인돌일, 인돌린일, 이소인돌린일, 이소퀴놀일, 인돌리진일, 이속사졸일, 5,8-메타노-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린일, 나프티리딘일, 1,6-나프티리딘온일, 옥사다리아졸일, 2-옥사제핀일, 옥사졸일, 옥시란일, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-옥타하이드로벤조[h]퀴나졸린일, 1-페닐-1H-피롤일, 페나진일, 페노티아진일, 페녹사진일, 프탈라진일, 프테리딘일, 푸린일, 피란일, 피롤일, 피라졸일, 피라졸로[3,4-d]피리미딘일, 피리딘일, 피리도[3,2-d]피리미딘일, 피리도[3,4-d]피리미딘일, 피라진일, 피리미딘일, 피리다진일, 피롤일, 퀴나졸린일, 퀴놀살린일, 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 테트라하이드로퀴놀린일, 5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸린일, 5,6,7,8-테트라하이드로벤조[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘일, 6,7,8,9-테트라하이드로-5H-사이클로헥타[4,5]티에노[2,3-d]피리미딘일, 5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,5-c]피리다진일, 티아졸일, 티아다리아졸일, 티아피란일, 트리아아졸일, 테트라졸일, 트리아아진일, 티에노[2,3-d]피리미딘일, 티에노[3,2-d]피리미딘일, 티에노[2,3-c]프린딘일, 및 티오펜일(즉, 티엔일)을 포함한다. 본 명세서에 달리 기재되지 않는 경우, 헤테로아릴 잔기는 하기를 독립적으로 포함하는 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환된다: 아실, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 알킬아릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 아릴, 아릴옥시, 아미노, 아마이드, 아미디노, 이미노, 아자이드, 카보에이트, 카바메이트, 카본일, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클로알킬, 하이드록시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 에스터, 에터, 머캅토, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 티오카본일, 니트로, 옥소, 포스페이트, 포스포에이트, 포스핀에이트, 실일, 실핀일, 실폰일, 실폰아미드, 설폭실, 설포에이트, 우레아, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3-$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{NR}^a)\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_t\text{R}^a$ (이때, t 는 1 또는 2임), $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^a$ (이때, t 는 1 또는 2임), $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^a)_2$ (이때, t 는 1 또는 2임), 또는 $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^a)_2$ (이때, 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 카보사이클일, 카보사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이며, 이들 잔기의 각각은 본원에 정의된 바와 같이 임의적으로 치환될 수 있음).

[0179] "헤테로사이클일", "헤테로사이클로알킬" 또는 "헤테로카보사이클일"은 각각 질소, 산소, 인 및 황으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 임의의 3 내지 18원 비방향족 라디칼 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 잔기를 지칭한다. 헤테로사이클일 기는 모노사이클릭, 바이사이클릭, 트라이사이클릭 또는 테트라사이클릭 고리계일 수 있으며, 이때 폴리사이클릭 고리계는 융합된, 가교결합된 또는 스피로 고리계일 수 있다. 헤테로사이클일 폴리사이클릭 고리계는 하나 또는 2개 고리에서 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. 헤테로사이클일 기는 포화되거나 부분적으로 불포화될 수 있다. 헤테로사이클일이 하나 이상의 이중 결합을 함유하는 경우, 부분적으로 불포화된 헤테로사이클로알킬 기는 "헤테로사이클로알켄일"로서 지칭될 수 있거나, 헤테로사이클일이 하나 이상의 삼중 결합을 함유하는 경우, "헤테로사이클로알킨일"로서 지칭될 수 있다. 본원에 나타내어지는 경우, 수 범위, 예컨대 "5 내지 18"은 주어진 범위에서 각각의 정수를 지칭하며; 예컨대, "5 내지 18 고리 원자"는 헤테로사이클일 기가 5개의 고리 원자, 6개의 고리 원자 등으로 이루어질 수 있으며, 18개 이하의 고리 원자를 포함하는 것을 의미한다. 예컨대, 유리 원자수를 갖는 원자로부터 하나의 수소 원자를 제거함으로

써 명칭이 "일"로 끝나는 1가 헤테로사이클일 라디칼로부터 유도된 2가 라디칼은 "이텐"을 상응하는 1가 라디칼에 첨가하여 명명되며, 예컨대 2개의 부착 지점을 갖는 피페리딘은 피페리딜리텐으로 명명된다.

[0180] N-함유 헤테로사이클일 잔기는 하나 이상의 고리 원자가 질소 원자인 비방향족 기를 지칭한다. 헤테로사이클일 라디칼 중의 헤테로원자는 임의적으로 산화될 수 있다. 존재하는 경우, 하나 이상의 질소 원자는 임의적으로 4차화 반응될 수 있다. 또한, 헤테로사이클일은 하나 이상의 질소 산화물(O) 치환체, 예컨대 피페리딘일 N-산화물로 치환된 고리계를 포함한다. 헤테로사이클일은 임의의 고리의 임의의 원자를 통하여 모 분자 구조에 부착된다.

[0181] 또한, "헤테로사이클일"은 고리계를 포함하며, 이때 상기에 정의된 헤테로사이클일 고리는 하나 이상의 카보사이클일 기와 융합되며, 부착 지점은 카보사이클일 또는 헤테로사이클일 고리, 또는 고리계 상에 존재하며, 이때 상기에 정의된 헤테로사이클일 고리는 하나 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 기와 융합되며, 모 분자에 부착되는 지점은 헤테로사이클일 고리 상이다. 일부 실시양태에서, 헤테로사이클일 기는 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 3 내지 10원 비방향족 고리계이며, 이때 각각의 헤테로원자는 질소, 산소, 인 및 황("3 내지 10원 헤테로사이클일")으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, 헤테로사이클일 기는 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5 내지 8원 비방향족 고리계이며, 이때 각각의 헤테로원자는 질소, 산소, 인 및 황("5 내지 8원 헤테로사이클일")으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, 헤테로사이클일 기는 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5 내지 6원 비방향족 고리계이며, 이때 각각의 헤테로원자는 질소, 산소, 인 및 황("5 내지 6원 헤테로사이클일")으로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, 5 내지 6원 헤테로사이클일은 질소, 산소, 인 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 5 내지 6원 헤테로사이클일은 질소, 산소, 인 및 황으로부터 선택된 1 내지 2개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 5 내지 6원 헤테로사이클일은 질소, 산소, 인 및 황으로부터 선택된 1개의 고리 헤테로원자를 갖는다.

[0182] 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적 3원 헤테로사이클일은 비제한적으로, 아지리딘일, 옥시란일, 티오펜일을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적 4원 헤테로사이클일은 비제한적으로, 아제티딘일, 옥세탄일 및 티에탄일을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적 5원 헤테로사이클일은 비제한적으로, 테트라하이드로푸란일, 다이하이드로푸란일, 테트라하이드로티오펜일, 다이하이드로티오펜일, 피롤리딘일, 다이하이드로피롤일 및 피롤일-2,5-다이온을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적 5원 헤테로사이클일은 비제한적으로, 다이옥솔란일, 옥사티올란일 및 다이티올란일을 포함한다. 3개의 헤테로원자를 함유하는 예시적 5원 헤테로사이클일은 비제한적으로, 트리아아졸린일, 옥사다이아졸린일, 및 티아다이아졸린일을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적 6원 헤테로사이클일 기는 비제한적으로, 피페리딘일, 테트라하이드로피란일, 다이하이드로피리딘일, 및 티안일을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적 6원 헤테로사이클일 기는 비제한적으로, 피페라진일, 모폴린일, 다이티안일, 다이옥산일, 및 트리아아지닌일을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적 7원 헤테로사이클일 기는 비제한적으로, 아제판일, 옥세판일 및 티에판일을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적 8원 헤테로사이클일 기는 비제한적으로, 아조칸일, 옥세칸일 및 티오칸일을 포함한다. 예시적 바이사이클릭 헤테로사이클일 기는 비제한적으로, 인돌린일, 이소인돌린일, 다이하이드로벤조푸란일, 다이하이드로벤조티엔일, 테트라하이드로벤조티엔일, 테트라하이드로벤조푸란일, 테트라하이드로인돌일, 테트라하이드로퀴놀린일, 테트라하이드로이소퀴놀린일, 데카하이드로퀴놀린일, 데카하이드로이소퀴놀린일, 옥타하이드로크로멘일, 옥타하이드로이소크로멘일, 데카하이드로나프티리딘일, 데카하이드로-1,8-나프티리딘일, 옥타하이드로피롤로[3,2-b]피롤, 인돌린일, 프탈이미드, 나프탈이미드, 크로만일, 크로멘일, 1H-벤조[e][1,4]다이아제핀일, 1,4,5,7-테트라하이드로피라노[3,4-b]피롤일, 5,6-다이하이드로-4H-푸로[3,2-b]피롤일, 6,7-다이하이드로-5H-푸로[3,2-b]피란일, 5,7-다이하이드로-4H-티에노[2,3-c]피란일, 2,3-다이하이드로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘일, 2,3-다이하이드로푸로[2,3-b]피리딘일, 4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피롤로[2,3-b]피리딘일, 4,5,6,7-테트라하이드로푸로[3,2-c]피리딘일, 4,5,6,7-테트라하이드로티에노[3,2-b]피리딘일, 1,2,3,4-테트라하이드로-1,6-나프티리딘일 등을 포함한다.

[0183] 달리 언급되지 않는 한, 헤테로사이클일 잔기는 하기를 독립적으로 포함하는 하나 이상의 치환체로 임의적으로 치환된다: 아실, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 알킬아릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 아릴, 아릴옥시, 아미노, 아마이드, 아미디노, 이미노, 아자이드, 카보에이트, 카바메이트, 카본일, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클로알킬, 하이드록시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 에스터, 에터, 머캡토, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 티오카본일, 니트로, 옥소, 포스페이트, 포스폰에이트, 포스핀에이트, 실일, 실핀일, 설포닐, 설포아미드, 설포실, 설포에이트, 우레아, $-\text{Si}(\text{R}^a)_3-$, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{N}(\text{R}^a)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$,

$-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (이때, t 는 1 또는 2임), $-S(O)_tOR^a$ (이때, t 는 1 또는 2임), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (이때, t 는 1 또는 2임), 또는 $-O-P(=O)(OR^a)_2$ (이때, 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 카보사이클릴, 카보사이클릴알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이며, 이들 잔기 각각은 본원에 정의된 바와 같이 임의적으로 치환될 수 있음).

[0184] "니트로"는 $-NO_2$ 라디칼을 지칭한다.

[0185] "포스페이트"는 $-O-P(=O)(OR^b)_2$ 라디칼을 지칭하며, 이때 각각의 R^b 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 헤테로알킬(쇄 탄소로 결합됨), 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬(고리 탄소로 결합됨), 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴(고리 탄소로 결합됨) 또는 헤테로아릴알킬로부터 독립적으로 선택되며, 본 명세서에 달리 기재되지 않는 경우, 이들 잔기 각각은 본원에 기재된 바와 같이 임의적으로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, R^a 가 수소이고, pH에 따라 달라지는 경우, 수소는 적절하게 대전된 반대 이온으로 치환될 수 있다.

[0186] "이미노"는 $-(C=N)-R^b$ 라디칼을 지칭하며, 이때 R^b 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 헤테로알킬(쇄 탄소로 결합됨), 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬(고리 탄소로 결합됨), 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴(고리 탄소로 결합됨) 또는 헤테로아릴알킬로부터 선택되며, 본 명세서에 달리 기재되지 않는 경우, 이들 잔기 각각은 본원에 기재된 바와 같이 임의적으로 치환될 수 있다.

[0187] "포스폰에이트"는 $-O-P(=O)(R^b)(OR^b)$ 라디칼을 지칭하며, 이때 각각의 R^b 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 헤테로알킬(쇄 탄소로 결합됨), 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬(고리 탄소로 결합됨), 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴(고리 탄소로 결합됨) 또는 헤테로아릴알킬로부터 독립적으로 선택되며, 본 명세서에 달리 기재되지 않는 경우, 이들 잔기 각각은 본원에 기재된 바와 같이 임의적으로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, R^a 가 수소이고, pH에 따라 달라지는 경우, 수소는 적절하게 대전된 반대 이온으로 치환될 수 있다.

[0188] "포스핀에이트"는 $-P(=O)(R^b)(OR^b)$ 라디칼을 지칭하며, 이때 각각의 R^b 은 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 헤테로알킬(쇄 탄소로 결합됨), 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬(고리 탄소로 결합됨), 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴(고리 탄소로 결합됨) 또는 헤테로아릴알킬로부터 독립적으로 선택되며, 본 명세서에 달리 기재되지 않는 경우, 이들 잔기 각각은 본원에 기재된 바와 같이 임의적으로 치환될 수 있다. 일부 실시양태에서, R^a 가 수소이고, pH에 따라 달라지는 경우, 수소는 적절하게 대전된 반대 이온으로 치환될 수 있다.

[0189] 본원에 사용된 용어 "치환된" 또는 "치환"은 기 원자(예컨대, 탄소 또는 질소 원자) 상에 존재하는 하나 이상의 수소가 허용가능한 치환체, 예컨대 수소를 대신한 치환이 안정한 화합물, 예컨대 화합물이 자발적으로 전환, 예컨대 재배열, 고리화, 제거, 또는 다른 반응을 겪지 않는 화합물을 생성하는 치환체로 치환되는 것을 의미한다. 달리 언급되지 않는 한, "치환된" 기는 기의 하나 이상의 치환가능한 위치에서 치환체를 가질 수 있으며, 임의의 주어진 구조 내의 하나 초과 위치가 치환되는 경우, 치환체는 각각의 위치에서 동일하거나 상이하다. 치환체는 개별적인 하나 이상의 기를 포함하며, 하기로부터 독립적으로 선택된다: 아실, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 알킬아릴, 사이클로알킬, 아르알킬, 아릴, 아릴옥시, 아미노, 아마이드, 아자이드, 카본에이트, 카본일, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클로알킬, 하이드록시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 에스터, 머캅토, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 티오카본일, 니트로, 옥소, 포스페이트, 포스폰에이트, 포스핀에이트, 실일, 실핀일, 설펜일, 설펜아미드, 설펜실, 설펜에이트, 우레아, $-Si(R^a)_3$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (이때, t 는 1 또는 2임), $-S(O)_tOR^a$ (이때, t 는 1 또는 2임), $-S(O)_tN(R^a)_2$ (이때, t 는 1 또는 2임), $-O-P(=O)(OR^a)_2$ (이때, 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 카보

사이클일, 카보사이클일알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이며, 이들의 잔기 각각은 본원에 정의된 바와 같이 임의적으로 치환될 수 있음). 예컨대, 사이클로알킬 치환체는 하나 이상의 고리 탄소 등으로 치환된 할라이드를 가질 수 있다. 상기 치환체의 보호 유도체를 형성할 수 있는 보호기는 당업자에 공지되고, 예컨대 상기 그린(Greene) 및 우트(Wut)의 문헌에서 찾을 수 있다.

[0190] "실일"은 $-\text{Si}(\text{R}^b)_3$ 라디칼을 지칭하며, 이때 각각의 R^b 는 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 헤테로알킬(쇄 탄소로 결합됨), 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬(고리 탄소로 결합됨), 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴(고리 탄소로 결합됨) 또는 헤테로아릴알킬로부터 독립적으로 선택되며, 본 명세서에 달리 기재되지 않는 경우, 이들의 잔기 각각은 본원에 기재된 바와 같이 임의적으로 치환될 수 있다.

[0191] "설펜일", "설펜이드", 및 "티오" 각각은 라디칼 $-\text{S}-\text{R}^b$ 를 지칭하며, 이때 R^b 는 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 헤테로알킬(쇄 탄소로 결합됨), 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬(고리 탄소로 결합됨), 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴(고리 탄소로 결합됨) 또는 헤테로아릴알킬로부터 선택되며, 본 명세서에 달리 기재되지 않는 경우, 이들의 잔기 각각은 본원에 기재된 바와 같이 임의적으로 치환될 수 있다. 예컨대, "알킬티오"는 "알킬-S-" 라디칼을 지칭하며, "아릴티오"는 "아릴-S-" 라디칼을 지칭하며, 이들 각각은 S 원자를 통해 모 분자 기에 결합된다. 또한, 용어 "설펜이드", "티올", "머캅토", 및 "머캅탄"은 각각 $-\text{R}^b\text{SH}$ 를 지칭할 수 있다.

[0192] "설펜일" 또는 "설펜사이드"는 $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^b$ 라디칼을 지칭하며, 이때 "설펜일"인 경우, R^b 는 H이고 "설펜사이드"인 경우, R^b 는 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 헤테로알킬(쇄 탄소로 결합됨), 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬(고리 탄소로 결합됨), 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴(고리 탄소로 결합됨) 또는 헤테로아릴알킬로부터 선택되며, 본 명세서에 달리 기재되지 않는 경우, 이들의 잔기 각각은 본원에 기재된 바와 같이 임의적으로 치환될 수 있다.

[0193] "설펜일" 또는 "설펜"은 $-\text{S}(\text{O}_2)-\text{R}^b$ 라디칼을 지칭하며, 이때 R^b 는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 헤테로알킬(쇄 탄소로 결합됨), 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬(고리 탄소로 결합됨), 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴(고리 탄소로 결합됨) 또는 헤테로아릴알킬로부터 선택되며, 본 명세서에 달리 기재되지 않는 경우, 이들의 잔기 각각은 본원에 기재된 바와 같이 임의적으로 치환될 수 있다.

[0194] "설펜아미딜" 또는 "설펜아마이드"는 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^b)_2$, $-\text{N}(\text{R}^b)-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^b$, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^b)-$, 또는 $-\text{N}(\text{R}^b)-\text{S}(=\text{O})_2-$ 라디칼을 지칭하며, 이때 각각의 R^b 는 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 헤테로알킬(쇄 탄소로 결합됨), 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬(고리 탄소로 결합됨), 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴(고리 탄소로 결합됨) 또는 헤테로아릴알킬로부터 독립적으로 선택되며, 본 명세서에 달리 기재되지 않는 경우, 이들의 잔기 각각은 본원에 정의된 바와 같이 임의적으로 치환될 수 있다. $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^b)_2$ 중의 R^b 기를 질소와 함께 선택하여 이들이 4-, 5-, 6-, 또는 7원 헤테로사이클일 고리를 형성하도록 부착할 수 있다. 일부 실시양태에서, 용어 C_1-C_4 설펜아마이드는 설펜아마이드 내의 각각의 R^b 가 총 1, 2, 3 또는 4개의 탄소를 함유하는 것을 지정한다.

[0195] "설펜실" 또는 "설펜사이드"는 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ 라디칼을 지칭한다.

[0196] "설펜에이트"는 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{OR}^b$ 라디칼을 지칭하며, 이때 R^b 는 알킬, 알켄일, 알킨일, 할로알킬, 헤테로알킬(쇄 탄소로 결합됨), 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬(고리 탄소로 결합됨), 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴(고리 탄소로 결합됨) 또는 헤테로아릴알킬로부터 선택되며, 본 명세서에 달리 기재되지 않는 경우, 이들의 잔기 각각은 본원에 기재된 바와 같이 임의적으로 치환될 수 있다.

[0197] "티오카본일"은 $-(\text{C}=\text{S})-$ 라디칼을 지칭한다.

[0198] "우레아"는 $-\text{N}(\text{R}^b)-(\text{C}=\text{O})-\text{N}(\text{R}^b)_2$ 또는 $-\text{N}(\text{R}^b)-(\text{C}=\text{O})-\text{N}(\text{R}^b)-$ 라디칼을 지칭하며, 이때 각각의 R^b 는 알킬, 알켄일,

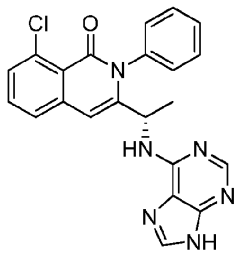
알킬일, 할로알킬, 헤테로알킬(쇄 탄소로 결합됨), 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아르알킬, 헤테로사이클로알킬(고리 탄소로 결합됨), 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴(고리 탄소로 결합됨) 또는 헤테로아릴알킬로부터 독립적으로 선택되며, 본 명세서에 달리 기재되지 않는 경우, 이들의 잔기 각각은 본원에 기재된 바와 같이 임의적으로 치환될 수 있다.

[0199] 치환체 기는 왼쪽에서 오른쪽으로 쓰여진 통상적인 화학식에 의해 특정화되고, 이들은 오른쪽에서 왼쪽으로 쓰여진 구조로부터의 화학적으로 동일한 치환체를 동등하게 포괄하며, 예를 들면 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 는 $-\text{OCH}_2-$ 와 동일하다.

[0200] II. 화합물, 조성물, 및 제조 방법

[0201] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 형태 A, 형태 B, 형태 C, 형태 D, 형태 E, 형태 F, 형태 G, 형태 H, 형태 I, 형태 J, 또는 화학식 I의 화합물의 비정질 형태인 하기 화학식 I의 화합물의 다형체 형태, 또는 이들의 염, 용매화물 또는 수화물; 또는 2개 이상의 혼합물을 제공한다:

[0202] [화학식 I]



[0203] 하나의 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 다형체 형태는 결정질 형태, 부분적 결정질 형태, 비정질 형태, 또는 결정질 형태 및/또는 비정질 형태의 혼합물일 수 있다.

[0205] 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 다형체는 화학식 I의 화합물의 형태 A, 형태 B, 형태 C, 형태 D, 형태 E, 형태 F, 형태 G, 형태 H, 형태 I, 형태 J, 또는 비정질 형태, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물, 또는 2개 이상의 혼합물이다. 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 다형체는 화학식 I의 화합물의 형태 B, 형태 C, 형태 D, 형태 E, 형태 F, 형태 G, 형태 H, 형태 I, 형태 J, 또는 비정질 형태, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물이다. 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 다형체는 화학식 I의 화합물의 형태 A, 형태 B, 형태 C, 형태 D, 형태 E, 형태 F, 형태 G, 형태 H, 형태 I, 형태 J, 또는 비정질 형태, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물, 또는 실질적으로 순수한 2개 이상의 혼합물이다. 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 다형체는 열적으로 안정하다. 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 다형체는 장기 저장(예컨대, 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 6, 약 7, 약 8, 약 9, 약 10, 약 11, 약 12, 약 18, 약 24, 약 30, 약 36, 약 42, 약 48, 약 54, 약 60, 또는 약 60 개월 초과 후에도 다형체에서 상당한 변화 없음) 시 안정하다. 하나의 실시양태에서, 특정 시간 동안 저장한 후, 약 20% 미만, 약 10% 미만, 약 9% 미만, 약 8% 미만, 약 7% 미만, 약 6% 미만, 약 5% 미만, 약 4% 미만, 약 3% 미만, 약 2% 미만, 약 1% 미만 w/w의 본원에 제공된 다형체가 다른 다형체로 전환된다.

[0206] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 다형체는 화학식 I의 화합물의 다형체 C이다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 형태 C를 포함하는 화학식 I의 화합물의 고체 형태를 제공한다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 실질적으로 순수한 화학식 I의 화합물의 형태 C를 포함하는 화학식 I의 화합물의 고체 형태를 제공한다. 하나의 실시양태에서, 형태 C는 약 10.4, 약 13.3, 및 약 24.3° 2 θ 에서 X선 분말 회절(XRPD) 피크를 갖는 것을 특징으로 할 수 있다. 특정 실시양태에서, 형태 C는 약 208°C에서 흡열인 시차 주사 열량 측정법(DSC)을 갖는 것을 특징으로 한다. 특정 실시양태에서, 형태 C는 약 80°C에서 약 1.7 중량%이고, 약 190°C에서 약 0.2 중량%인 %중량 손실이 관찰되는 열중량 분석을 특징으로 할 수 있다.

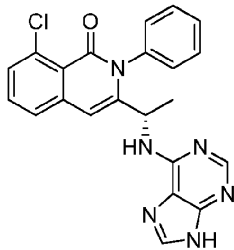
[0207] 하나의 실시양태에서, 비-형태 C 다형체는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 염, 용매화물 또는 수화물(예컨대, 결정질 형태, 비정질 형태, 또는 결정질 형태 및/또는 비정질 형태의 혼합물)의 고체 형태이며, 이들은 화학식 I의 화합물의 다형체 C가 아니다. 하나의 실시양태에서, 비-형태 C 다형체는 화학식 I의 화합물의 형태 A, 형태 B, 형태 D, 형태 E, 형태 F, 형태 G, 형태 H, 형태 I, 형태 J, 또는 비정질 형태, 또는 이들의 염, 용매화물 또는 수화물; 또는 2개 이상의 혼합물이다. 하나의 실시양태에서, 비-형태 C 다형체는 50 중량% 이상의 화학식 I의 화합물의 다형체 A를 포함할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 비-형태 C 다형체(예컨대, 형태 A 또는 형태

B)는 형태 C를 포함하는 조성물로부터 수득할 수 있다.

[0208] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화학식 I의 화합물의 염은 L-타르타르산, *p*-톨루엔설폰산, *D*-글루카론산, 에탄-1,2-다이설폰산(EDSA), 2-나프탈렌설폰산(NSA), 염산(HCl), 브롬화수소산(HBr), 시트르산, 나프탈렌-1,5-다이설폰산(NDSA), *DL*-만델산, 푸마르산, 황산, 말레산, 메탄설폰산(MSA), 벤젠설폰산(BSA), 에탄설폰산(ESA), *L*-말산, 인산, 또는 아미노에탄설폰산(타우린)으로부터 유도된 염이다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화학식 I의 화합물의 염은 모노-산 염 또는 비스-산 염이다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화학식 I의 화합물의 염은 HCl 염(예컨대, 모노-HCl 염 또는 비스-HCl 염), 또는 이의 용매화물 또는 수화물이다. 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화학식 I의 화합물의 염, 용매화물 또는 수화물은 결정질 물질, 부분적 결정질 물질, 또는 비정질 물질 또는 하나 이상의 결정질 형태 및/또는 비정질 형태의 혼합물이다.

[0209] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물, 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 조성물을 제공한다:

[0210] [화학식 I]



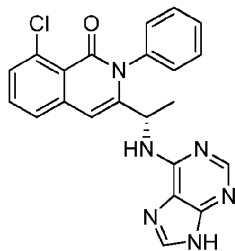
[0211]

[0212] 하나의 실시양태에서, 조성물은 다형태 C를 포함한다. 하나의 실시양태에서, 조성물은 화학식 I의 화합물의 다형태 C 및 하나 이상의 비-형태 C 다형체, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 혼합물을 포함한다. 예컨대, 특정 실시양태에서, 조성물은 다형태 C 및 다형태 A를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 조성물은 다형태 C 및 다형태 B를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 조성물은 다형태 C 및 다형태 D를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 조성물은 다형태 C 및 다형태 E를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 조성물은 다형태 C 및 다형태 F를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 조성물은 다형태 C 및 다형태 G를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 조성물은 다형태 C 및 다형태 H를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 조성물은 다형태 C 및 다형태 I를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 조성물은 다형태 C 및 다형태 J를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 조성물은 화학식 I의 화합물의 다형태 C 및 비정질 형태, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 비-형태 C 다형체의 총량에 대한 다형태 C의 비율은 약 1:1 초과, 약 2:1 초과, 약 3:1 초과, 약 4:1 초과, 약 5:1 초과, 약 6:1 초과, 약 7:1 초과, 약 8:1 초과, 또는 약 9:1 초과이다. 하나의 실시양태에서, 형태 C를 포함하는 조성물은 약학 조성물이다. 하나의 실시양태에서, 조성물은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 약 98 중량% 이상이다.

[0213] 하나의 실시양태에서, 조성물은 화학식 I의 화합물의 다형태 A 및 하나 이상의 비-형태 A 다형체, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 혼합물을 포함한다. 예컨대, 특정 실시양태에서, 조성물은 다형태 A 및 다형태 B를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 조성물은 다형태 A 및 다형태 C를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 조성물은 다형태 A 및 다형태 D를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 조성물은 다형태 A 및 다형태 E를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 조성물은 다형태 A 및 다형태 F를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 조성물은 다형태 A 및 다형태 G를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 조성물은 다형태 A 및 다형태 H를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 조성물은 다형태 A 및 다형태 I를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 조성물은 다형태 A 및 다형태 J를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 조성물은 화학식 I의 화합물의 다형태 A 및 비정질 형태, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 비-형태 A 다형체의 총량에 대한 다형태 A의 비율은 약 1:1 초과, 약 2:1 초과, 약 3:1 초과, 약 4:1 초과, 약 5:1 초과, 약 6:1 초과, 약 7:1 초과, 약 8:1 초과, 또는 약 9:1 초과이다. 하나의 실시양태에서, 비-형태 A 다형체에 대한 다형태 A의 비율은 약 1:1 미만, 약 2:1 미만, 약 3:1 미만, 약 4:1 미만, 약 5:1 미만, 약 6:1 미만, 약 7:1 미만, 약 8:1 미만, 또는 약 9:1 미만이다. 하나의 실시양태에서, 형태 A를 포함하는 조성물은 약학 조성물이다. 하나의 실시양태에서, 조성물은 화학식 I의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 약 98 중량% 이상이다.

[0214] 특정 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물 치료 효과량; 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 조성물을 제공한다:

[0215] [화학식 I]



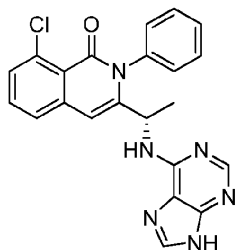
[0216]

[0217] 하나의 실시양태에서, 조성물은 화학식 I의 화합물의 다형체 C를 포함한다. 하나의 실시양태에서, 조성물은 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 비-형체 C 다형체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 추가로 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 비-형체 C 다형체의 총량에 대한 다형체 C의 비율은 약 1:1 초과, 약 2:1 초과, 약 3:1 초과, 약 4:1 초과, 약 5:1 초과, 약 6:1 초과, 약 7:1 초과, 약 8:1 초과, 또는 약 9:1 초과이다. 하나의 실시양태에서, 조성물은 화학식 I의 화합물의 다형체 A를 포함한다. 하나의 실시양태에서, 조성물은 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 비-형체 A 다형체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 추가로 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 비-형체 A 다형체의 총량에 대한 다형체 A의 비율은 약 1:1 초과, 약 2:1 초과, 약 3:1 초과, 약 4:1 초과, 약 5:1 초과, 약 6:1 초과, 약 7:1 초과, 약 8:1 초과, 또는 약 9:1 초과이다. 특정 실시양태에서, 비-형체 A 다형체의 총량에 대한 다형체 A의 비율은 약 1:1 미만, 약 2:1 미만, 약 3:1 미만, 약 4:1 미만, 약 5:1 미만, 약 6:1 미만, 약 7:1 미만, 약 8:1 미만, 또는 약 9:1 미만이다.

[0218] 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 다형체는 의학적 제조의 생성에 유용하고, 결정질 및 반결정질 형태를 생성하기 위한 결정화 과정 또는 비정질 형태를 수득하기 위한 고체화 과정으로 수득될 수 있다. 특정 실시양태에서, 반응 혼합물에서 화학식 I의 화합물을 생성하고, 반응 혼합물로부터 다형체를 회수하거나, 또는 화학식 I의 화합물을 용매에 용해시키고, 임의적으로 가열한 후, 냉각하고/하거나 일정 시간 동안 반응매를 첨가함으로써 결정화/고화시켜 결정화를 수행한다. 결정화 또는 고화에 이어, 최종 다형체 형태에서 특정 물 함량에 이를 때까지 제어된 조건 하에 건조시킬 수 있다.

[0219] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 다형체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 제조 방법을 제공한다:

[0220] [화학식 I]

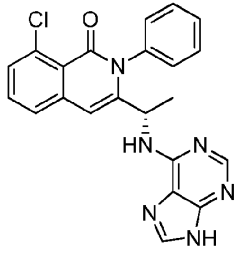


[0221]

[0222] 본원에 제공된 방법에 따라 제조된 다형체는 화학식 I의 화합물의 형태 A, 형태 B, 형태 C, 형태 D, 형태 E, 형태 F, 형태 G, 형태 H, 형태 I, 형태 J, 또는 비정질 형태, 또는 이들의 2개 이상의 혼합물을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 다형체는 화학식 I의 화합물의 용매화물 또는 수화물이다. 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 다형체는 모노-산 또는 비스-산 부가염, 예컨대 화학식 I의 화합물, 또는 이의 용매화물 또는 수화물의 모노-HCl 염 또는 비스-HCl 염이다.

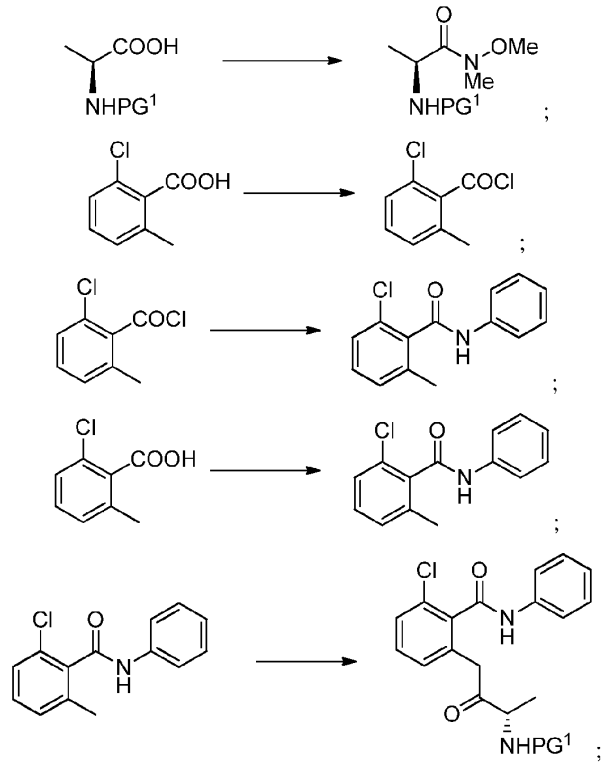
[0223] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 제조 방법을 제공한다:

[0224] [화학식 I]

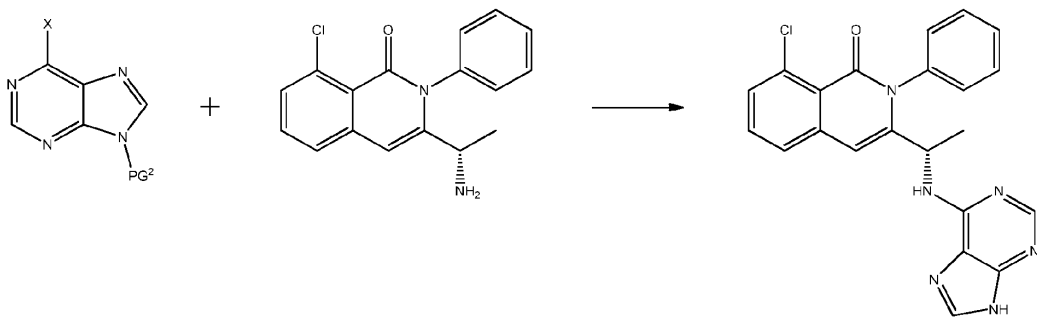
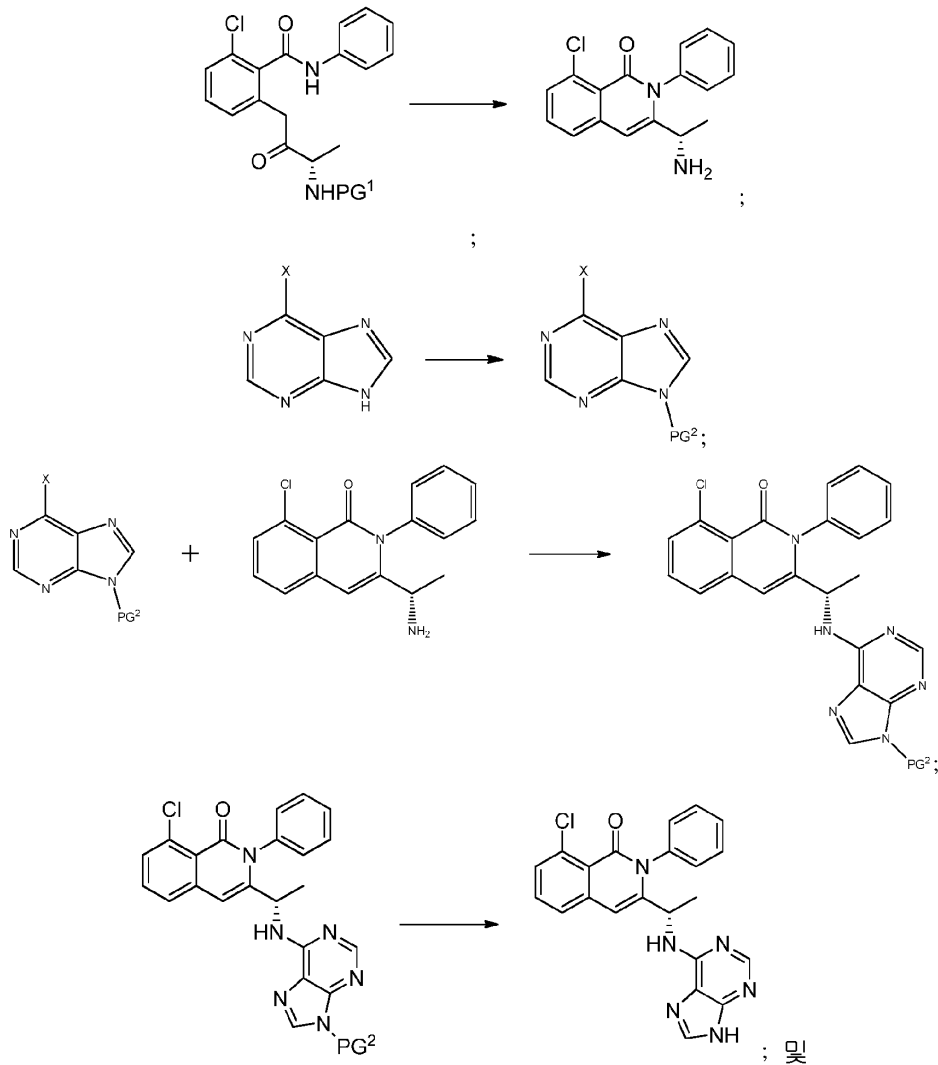


[0225]

[0226] 하나의 실시양태에서, 상기 방법은 하기 단계들 중 임의의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8단계 이상을 포함한다:



[0227]



[0230] 상기 식에서,

[0231] X는 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, -O-SO₂-4-메틸페닐, 및 -O-SO₂-메틸로부터 선택되며;

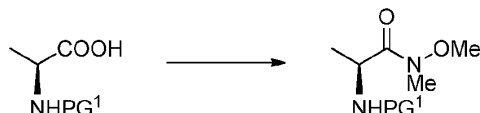
[0232] PG¹은 벤질, 치환된 벤질, 메톡시카본일, 에톡시카본일, 치환된 에톡시카본일, 9-플루오렌일옥시카본일, 치환된 9-플루오렌일옥시카본일, 2,2,2-트라이클로로에톡시카본일, 2-트라이메틸실일에톡시카본일, (2-페닐-2-트라이메틸실일)에톡시카본일, 2-페닐에톡시카본일, 1,1-다이메틸-2,2-다이브로모에톡시카본일, 1,1-다이메틸-2,2,2-트라이클로로에톡시카본일, t-부톡시카본일, 1-아다만틸옥시카본일, 2-아다만틸옥시카본일, 트라이이소프로필실록시카본일, 비닐옥시카본일, 1-이소프로폭시카본일, 8-퀴놀일옥시카본일, 2,4-다이메틸펜트-3-일옥시카본일, 벤질옥시카본일, 및 치환된 벤질옥시카본일로부터 선택되고;

[0233] PG²는 메틸설포닐, 치환된 메틸설포닐, 벤젠설포닐, 치환된 벤젠설포닐, 벤질옥시카본일, 치환된 벤질옥시카본일, 2,2,2-트라이클로로에톡시카본일, 2-트라이메틸실일에톡시카본일, t-부톡시카본일, 1-아다만틸

옥시카본일, 2-아다만틸옥시카본일, 알킬, 치환된 알킬, t-부틸다이메틸실일, 트라이이소프로필실일, 알릴, 벤질, 치환된 벤질, 하이드록시메틸, 메톡시메틸, 다이메톡시메틸, (2-클로로에톡시)메틸, t-부톡시메틸, t-부틸다이메틸실옥시메틸, 피발로일옥시메틸, 벤질옥시메틸, 다이메틸아미노메틸, 2-테트라하이드로피란일, 치환된 알콕시메틸 및 치환된 아릴옥시메틸로부터 선택되고;

[0234] 이때, 치환체는 알킬, 헤테로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클일, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 알콕시, 사이클로알콕시, 헤테로사이클일옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아마이드, 아미노, 아실, 아실옥시, 알콕시카본일, 에스터, 에터, 티오, 설펜일, 설펜일, 설펜아마이드, 할로, 시아노, 하이드록실, 니트로, 포스페이트, 우레아, 카바메이트 및 카보네이트로부터 선택된다.

[0235] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 제조 방법을 제공한다:



[0236]

[0237] 상기 식에서,

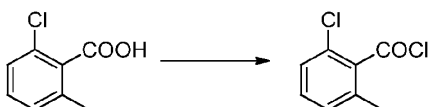
[0238] PG¹은 벤질, 치환된 벤질, 메톡시카본일, 에톡시카본일, 치환된 에톡시카본일, 9-플루오렌일옥시카본일, 치환된 9-플루오렌일옥시카본일, 2,2,2-트라이클로로에톡시카본일, 2-트라이메틸실일에톡시카본일, (2-페닐-2-트라이메틸실일)에톡시카본일, 2-페닐에톡시카본일, 1,1-다이메틸-2,2-다이브로모에톡시카본일, 1,1-다이메틸-2,2,2-트라이클로로에톡시카본일, t-부톡시카본일, 1-아다만틸옥시카본일, 2-아다만틸옥시카본일, 트라이이소프로필실록시카본일, 비닐옥시카본일, 1-이소프로폭시카본일, 8-퀴놀일옥시카본일, 2,4-다이메틸펜트-3-일옥시카본일, 벤질옥시카본일, 및 치환된 벤질옥시카본일로부터 선택되고;

[0239] 이때, 치환체는 알킬, 헤테로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클일, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 알콕시, 사이클로알콕시, 헤테로사이클일옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아마이드, 아미노, 아실, 아실옥시, 알콕시카본일, 에스터, 에터, 티오, 설펜일, 설펜일, 설펜아마이드, 할로, 시아노, 하이드록실, 니트로, 포스페이트, 우레아, 카바메이트 및 카보네이트로부터 선택된다.

[0240] 일부 실시양태에서, PG¹은 알콕시카본일 또는 아릴옥시카본일과 같은 카바메이트 보호기이다. 하나의 실시양태에서, PG¹은 t-부톡시카본일 및 벤질옥시카본일로부터 선택된다. 하나의 실시양태에서, PG¹은 t-부톡시카본일이다.

[0241] 하나의 실시양태에서, 단계는 아마이드 커플링제의 존재 하에 보호된 아미노산 출발 물질을 N,O-다이메틸하이드록실아민(예컨대, 유리 염기 또는 염 형태, 예컨대 HCl 염)과 조합하여 아마이드 생성물을 수득하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 아마이드 커플링제는 비제한적으로, 임의적으로 HOBt, HOAt, 및/또는 염기(예컨대, 아민 염기, 예컨대 Et₃N)의 존재 하에 EDCI, DCC, DIC, HATU, HBTU, HCTU, TBTU, 및 PyBOP를 포함할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 아마이드 커플링제는 HOBt의 존재 하에 EDCI이다.

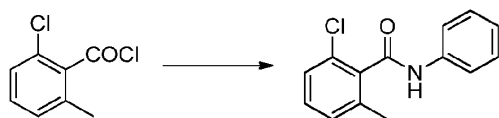
[0242] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 제조 방법이 제공된다:



[0243]

[0244] 하나의 실시양태에서, 단계는 임의적으로 촉매량의 DMF의 존재 하에, 2-클로로-6-메틸벤조산을, 예컨대 티온일 클로라이드 또는 옥살일 클로라이드와 조합하여 2-클로로-6-메틸벤조일 클로라이드를 수득하는 단계를 포함한다.

[0245] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 제조 방법을 제공한다:



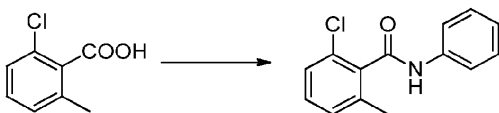
[0246]

[0247]

하나의 실시양태에서, 단계는 2-클로로-6-메틸벤조일 클로라이드를 아닐린과 조합하여 2-클로로-6-메틸-N-페닐벤즈아미드를 수득하는 단계를 포함한다. 하나의 실시양태에서, 단계는 염기(예컨대, 아민 염기, 예컨대 Et_3N)의 존재 하에 임의적으로 수행된다.

[0248]

하나의 실시양태에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 제조 방법을 제공한다:



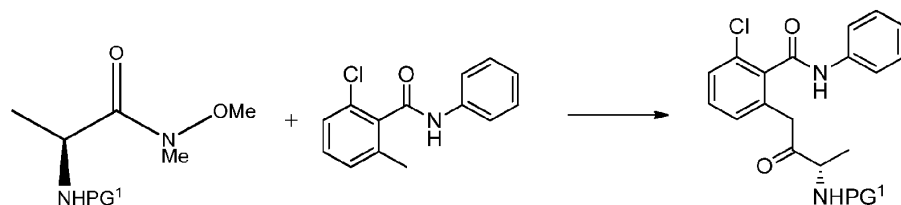
[0249]

[0250]

하나의 실시양태에서, 단계는 아마이드 커플링제의 존재 하에 2-클로로-6-메틸벤조산을 아닐린과 조합하여 2-클로로-6-메틸-N-페닐벤즈아미드를 수득하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 아마이드 커플링제는 비제한적으로, 임의적으로 HOBt, HOAt, 및/또는 염기(예컨대, 아민 염기, 예컨대 Et_3N)의 존재 하에 EDCI, DCC, DIC, HATU, HBTU, HCTU, TBTU, 및 PyBOP를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 첫번째로, 2-클로로-6-메틸벤조산을 아실 할라이드(예컨대, SOCl_2 를 사용) 또는 무수물(예컨대, 당 분야에 공지된 방법, 예컨대 비제한적으로 적합한 산, 예컨대 알킬-COOH, 및 커플링제 하나 이상의 당량과 조합하는 방법을 사용)로 전환시킬 수 있고, 아실 할라이드 또는 무수물을 아닐린과 조합하여 2-클로로-6-메틸-N-페닐벤즈아미드를 수득한다.

[0251]

하나의 실시양태에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 제조 방법을 제공한다:



[0252]

[0253]

상기 식에서,

[0254]

PG^1 은 벤질, 치환된 벤질, 메톡시카본일, 에톡시카본일, 치환된 에톡시카본일, 9-플루오렌일옥시카본일, 치환된 9-플루오렌일옥시카본일, 2,2,2-트라이클로로에톡시카본일, 2-트라이메틸실일에톡시카본일, (2-페닐-2-트라이메틸실일)에톡시카본일, 2-페닐에톡시카본일, 1,1-다이메틸-2,2-다이브로모에톡시카본일, 1,1-다이메틸-2,2,2-트라이클로로에톡시카본일, t-부톡시카본일, 1-아다만틸옥시카본일, 2-아다만틸옥시카본일, 트라이이소프로필실록시카본일, 비닐옥시카본일, 1-이소프로폭시카본일, 8-퀴놀일옥시카본일, 2,4-다이메틸펜트-3-일옥시카본일, 벤질옥시카본일, 및 치환된 벤질옥시카본일로부터 선택되고;

[0255]

이때, 치환체는 알킬, 헤테로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클일, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 알콕시, 사이클로알콕시, 헤테로사이클일옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아마이드, 아미노, 아실, 아실옥시, 알콕시카본일, 에스터, 에터, 티오, 설펜일, 설펜일, 설펜아마이드, 할로, 시아노, 하이드록실, 니트로, 포스페이트, 우레아, 카바메이트 및 카보네이트로부터 선택된다.

[0256]

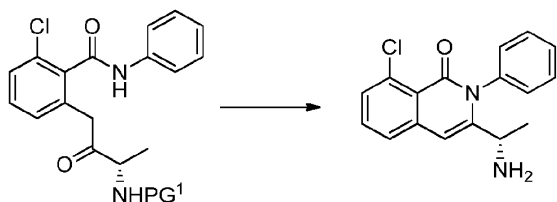
일부 실시양태에서, PG^1 은 카바메이트 보호기, 예컨대 알콕시카본일 또는 아릴옥시카본일이다. 하나의 실시양태에서, PG^1 은 t-부톡시카본일 및 벤질옥시카본일로부터 선택된다. 하나의 실시양태에서, PG^1 은 t-부톡시카본일이다.

[0257]

하나의 실시양태에서, 단계의 출발 물질인 2-클로로-6-메틸-N-페닐벤즈아미드를, 알킬리튬, 예컨대 n-부틸리튬 또는 n-헥실리튬의 존재 하에 (S)-3급-부틸(1-(메톡시(메틸)아미노)-1-옥소프로판-2-일)카바메이트와 조합하여 보호된 아민을 수득한다. 또 다른 실시양태에서, 유사한 조건 하에 2-클로로-6-메틸-N-페닐벤즈아미드를

Boc-Ala-OMe, 또는 다른 C₁₋₆ 알킬 에스테르와 조합하여, 보호된 아민을 수득한다. 또 다른 실시양태에서, (S)-3급-부틸(1-(메톡시(메틸)아미노)-1-옥소프로판-2-일)카바메이트를 알킬 그리냐드 시약, 예컨대 비제한적으로, 이소프로필 그리냐드(예컨대, iPrMgCl)와 조합한 후, 2-클로로-6-메틸-N-페닐벤즈아마이드를 포함하는 혼합물에 첨가한다. 다른 적합한 그리냐드 시약은 비제한적으로, 유기마그네슘 할라이드, 예컨대 오가노마그네슘 클로라이드 및 오가노마그네슘 브로마이드를 포함한다. 그리냐드 시약의 비제한적 예는 메틸마그네슘(클로라이드 또는 브로마이드), 치환된 메틸마그네슘(클로라이드 또는 브로마이드), 예컨대 2-나프틸렌일메틸마그네슘(클로라이드 또는 브로마이드), 사이클로헥실메틸마그네슘(클로라이드 또는 브로마이드), 및 1,3-다이옥산일메틸 마그네슘(클로라이드 또는 브로마이드), 에틸 마그네슘(클로라이드 또는 브로마이드), 페닐마그네슘(클로라이드 또는 브로마이드), 치환된 페닐마그네슘(클로라이드 또는 브로마이드), 및 당 분야에 공지된 다른 물질을 포함한다.

[0258] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 제조 방법을 제공한다:



[0259]

[0260]

상기 식에서,

[0261]

PG¹은 벤질, 치환된 벤질, 메톡시카본일, 에톡시카본일, 치환된 에톡시카본일, 9-플루오렌일옥시카본일, 치환된 9-플루오렌일옥시카본일, 2,2,2-트라이클로로에톡시카본일, 2-트라이메틸실일에톡시카본일, (2-페닐-2-트라이메틸실일)에톡시카본일, 2-페닐에톡시카본일, 1,1-다이메틸-2,2-다이브로모에톡시카본일, 1,1-다이메틸-2,2,2-트라이클로로에톡시카본일, t-부톡시카본일, 1-아다만틸옥시카본일, 2-아다만틸옥시카본일, 트라이이소프로필실록시카본일, 비닐옥시카본일, 1-이소프로폭시카본일, 8-퀴놀일옥시카본일, 2,4-다이메틸펜트-3-일옥시카본일, 벤질옥시카본일, 및 치환된 벤질옥시카본일로부터 선택되며;

[0262]

이때, 치환체는 알킬, 헤테로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클일, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 알콕시, 사이클로알콕시, 헤테로사이클일옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아마이드, 아미노, 아실, 아실옥시, 알콕시카본일, 에스테르, 에터, 티오, 설펜일, 설펜일, 설펜아마이드, 할로, 시아노, 하이드록실, 니트로, 포스페이트, 우레아, 카바메이트 및 카보네이트로부터 선택된다.

[0263]

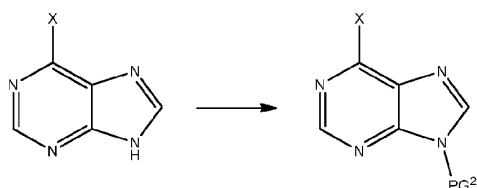
일부 실시양태에서, PG¹은 카바메이트 보호기, 예컨대 알콕시카본일 또는 아릴옥시카본일이다. 하나의 실시양태에서, PG¹은 t-부톡시카본일 및 벤질옥시카본일로부터 선택된다. 하나의 실시양태에서, PG¹은 t-부톡시카본일이다.

[0264]

하나의 실시양태에서, 보호된 아민을 무기 산, 예컨대 HCl 또는 트라이플루오로아세트산과 조합하여 이소퀴놀린온을 수득한다. 다른 적합한 산은 비제한적으로, 메탄설폰산, 황산, 브롬화수소산, 질산, 인산, 과염소산, 및 캄퍼설폰산을 포함한다.

[0265]

하나의 실시양태에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 제조 방법을 제공한다:



[0266]

[0267]

상기 식에서,

[0268]

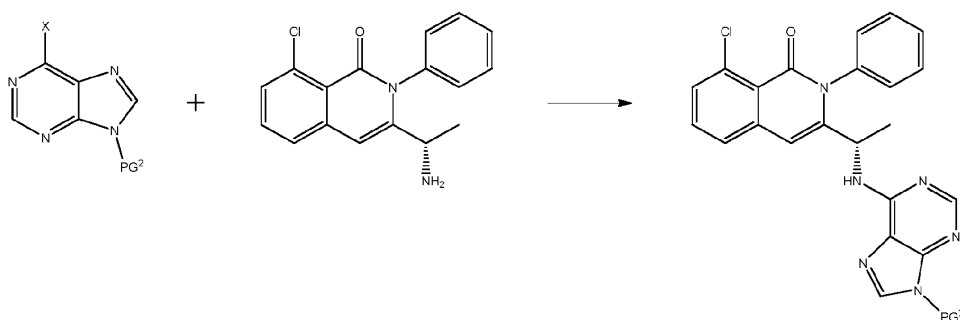
X는 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, -O-SO₂-4-메틸페닐, 및 -O-SO₂-메틸로부터 선택되고;

[0269] PG²는 메틸설포닐, 치환된 메틸설포닐, 벤젠설포닐, 치환된 벤젠설포닐, 벤질옥시카본일, 치환된 벤질옥시카본일, 2,2,2-트라이클로로에톡시카본일, 2-트라이메틸실일에톡시카본일, t-부톡시카본일, 1-아다만틸옥시카본일, 2-아다만틸옥시카본일, 알킬, 치환된 알킬, t-부틸다이메틸실일, 트라이이소프로필실일, 알릴, 벤질, 치환된 벤질, 하이드록시메틸, 메톡시메틸, 다이메톡시메틸, (2-클로로에톡시)메틸, t-부톡시메틸, t-부틸다이메틸실옥시메틸, 피발로일옥시메틸, 벤질옥시메틸, 다이메틸아미노메틸, 2-테트라하이드로피란일, 치환된 알콕시메틸 및 치환된 아릴옥시메틸로부터 선택되며,

[0270] 이때, 치환체는 알킬, 헤테로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클일, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 알콕시, 사이클로알콕시, 헤테로사이클일옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아마이드, 아미노, 아실, 아실옥시, 알콕시카본일, 에스터, 에터, 티오, 설펜일, 설포닐, 설포나마이드, 할로, 시아노, 하이드록실, 니트로, 포스페이트, 우레아, 카바메이트 및 카보네이트로부터 선택된다.

[0271] 하나의 실시양태에서, PG²는 2-테트라하이드로피란일이다. 일부 실시양태에서, X는 플루오로, 클로로, 브로모, 및 요오드로부터 선택된다. 하나의 실시양태에서, X는 클로로이다. 특정 실시양태에서, 단계는 6-클로로-9H-푸린을 3,4-다이하이드로-2H-피란과 조합하여 6-클로로-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-푸린을 수득하는 단계를 포함한다.

[0272] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 제조 방법을 제공한다:



[0273]

[0274] 상기 식에서,

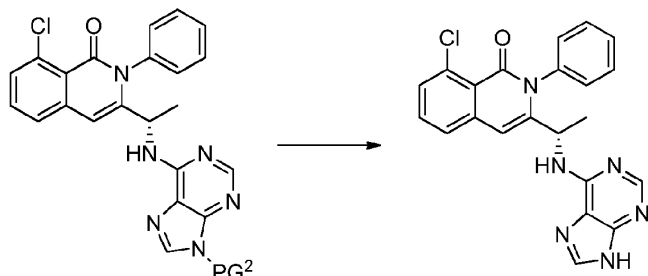
[0275] X는 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, -O-SO₂-4-메틸페닐, 및 -O-SO₂-메틸로부터 선택되고;

[0276] PG²는 메틸설포닐, 치환된 메틸설포닐, 벤젠설포닐, 치환된 벤젠설포닐, 벤질옥시카본일, 치환된 벤질옥시카본일, 2,2,2-트라이클로로에톡시카본일, 2-트라이메틸실일에톡시카본일, t-부톡시카본일, 1-아다만틸옥시카본일, 2-아다만틸옥시카본일, 알킬, 치환된 알킬, t-부틸다이메틸실일, 트라이이소프로필실일, 알릴, 벤질, 치환된 벤질, 하이드록시메틸, 메톡시메틸, 다이메톡시메틸, (2-클로로에톡시)메틸, t-부톡시메틸, t-부틸다이메틸실옥시메틸, 피발로일옥시메틸, 벤질옥시메틸, 다이메틸아미노메틸, 2-테트라하이드로피란일, 치환된 알콕시메틸 및 치환된 아릴옥시메틸로부터 선택되고,

[0277] 이때, 치환체는 알킬, 헤테로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클일, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 알콕시, 사이클로알콕시, 헤테로사이클일옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아마이드, 아미노, 아실, 아실옥시, 알콕시카본일, 에스터, 에터, 티오, 설펜일, 설포닐, 설포나마이드, 할로, 시아노, 하이드록실, 니트로, 포스페이트, 우레아, 카바메이트 및 카보네이트로부터 선택된다.

[0278] 하나의 실시양태에서, PG²는 2-테트라하이드로피란일이다. 일부 실시양태에서, X는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오드로부터 선택된다. 하나의 실시양태에서, X는 클로로이다. 하나의 실시양태에서, 염기, 예컨대 아민 염기(예컨대, Et₃N)의 존재 하에, 알콜성 용매(예컨대, MeOH, EtOH, PrOH, 및 iPrOH) 중에서 보호된 클로로푸린을 이소퀴놀린온과 조합한다.

[0279] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 제조 방법을 제공한다:



[0280]

[0281]

상기 식에서,

[0282]

PG²는 메틸설포닐, 치환된 메틸설포닐, 벤젠설포닐, 치환된 벤젠설포닐, 벤질옥시카본일, 치환된 벤질옥시카본일, 2,2,2-트라이클로로에톡시카본일, 2-트라이메틸실일에톡시카본일, t-부톡시카본일, 1-아다만틸옥시카본일, 2-아다만틸옥시카본일, 알킬, 치환된 알킬, t-부틸다이메틸실일, 트라이이소프로필실일, 알릴, 벤질, 치환된 벤질, 하이드록시메틸, 메톡시메틸, 다이메톡시메틸, (2-클로로에톡시)메틸, t-부톡시메틸, t-부틸다이메틸실옥시메틸, 피발로일옥시메틸, 벤질옥시메틸, 다이메틸아미노메틸, 2-테트라하이드로피란일, 치환된 알콕시메틸 및 치환된 아릴옥시메틸로부터 선택되며,

[0283]

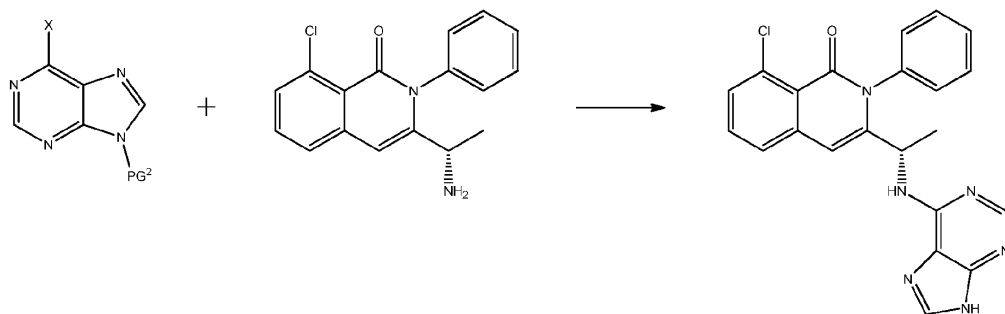
이때, 치환체는 알킬, 헤테로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클일, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 알콕시, 사이클로알콕시, 헤테로사이클일옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아마이드, 아미노, 아실, 아실옥시, 알콕시카본일, 에스터, 에터, 티오, 설펜일, 설펜일, 설펜아마이드, 할로, 시아노, 하이드록실, 니트로, 포스페이트, 우레아, 카바메이트 및 카보네이트로부터 선택된다.

[0284]

하나의 실시양태에서, PG²는 2-테트라하이드로피란일이다. 하나의 실시양태에서, 알콜성 용매(예컨대, MeOH, EtOH, PrOH, 및 iPrOH) 중에서 보호된 푸린을 무기 산, 예컨대 비제한적으로, HCl, HBr, 과염소산, 황산, 질산, 및 인산과 조합한다. 하나의 실시양태에서, 상기 무기 산은 HCl이다.

[0285]

하나의 실시양태에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 제조 방법을 제공한다:



[0286]

[0287]

상기 식에서,

[0288]

X는 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, -O-SO₂-4-메틸페닐, 및 -O-SO₂-메틸로부터 선택된다.

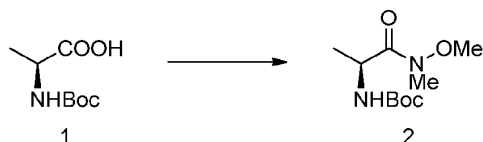
[0289]

일부 실시양태에서, X는 플루오로, 클로로, 브로모, 및 요오도로부터 선택된다. 하나의 실시양태에서, X는 클로로이다. 하나의 실시양태에서, 알콜성 용매, 예컨대 글리세롤 중에서 출발 물질을 아민 염기, 예컨대 Et₃N과 조합하여 아민 커플링에 영향을 미친다.

[0290]

일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 염, 용매화물 또는 수화물의 합성을 위한 중간체를 하나 이상의 하기 반응식에 따라 제조한다.

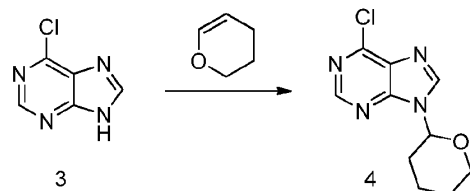
[0291] [반응식 1]



[0292]

[0293] 하나의 실시양태에서, 화합물 1에서 화합물 2로의 전환을 당 분야의 임의의 방법에 따라 수행할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 화합물 1을 EDCI 및 HOBt의 존재 하에 MeNHOMe(HCl)과 조합한다. 특정 실시양태에서, 염기, 예컨대 트리에틸아민이 존재할 수 있다.

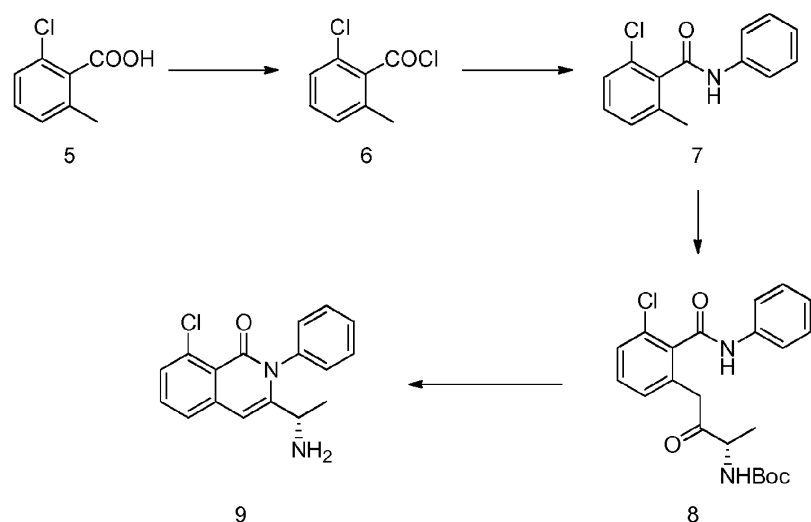
[0294] [반응식 2]



[0295]

[0296] 하나의 실시양태에서, 화합물 3에서 화합물 4로의 전환이 파라-톨루엔설폰산의 존재 하에 발생한다. 또 다른 실시양태에서, 2-메틸테트라하이드로푸란 중에서 캄페르설폰산을 사용하여 THP 보호기가 생성된다.

[0297] [반응식 3]



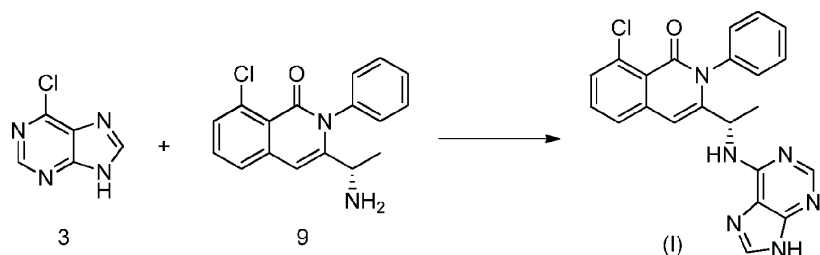
[0298]

[0299] 하나의 실시양태에서, 화합물 5에서 화합물 7로의 전환을 당 분야의 임의의 방법에 따라 수행할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 화합물 5를 티온일 클로라이드 및 DMF와 조합하여 화합물 6을 수득하고, 이를 아닐린과 조합하여 화합물 7을 수득한다.

[0300] 하나의 실시양태에서, 화합물 7을 *m*-핵실 리튬과 조합한 후, 이소프로필 그리냐드(예컨대, *i*PrMgCl)와 이전에 조합된 화합물 2를 첨가함으로써 화합물 8로 전환시킨다. 하나의 실시양태에서, 산, 예컨대 염산, 트라이플루오로아세트산, 또는 메탄설폰산의 존재 하에 용매, 예컨대 메탄올 또는 이소프로필 알콜 중에서 화합물 8을 화합물 9로 전환시킨다. 하나의 실시양태에서, 상기 산은 트라이플루오로아세트산일 수 있다.

[0301] 하나의 실시양태에서, 하기 반응식에 따라 화합물 3과 화합물 9를 조합하여 화학식 I의 화합물, 또는 이의 염, 용매화물 또는 수화물을 제조한다:

[0302] [반응식 4]

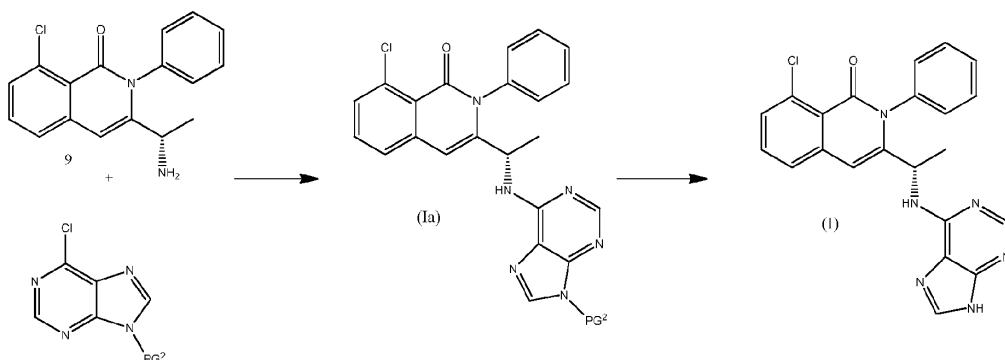


[0303]

[0304] 하나의 실시양태에서, 알콜성 용매, 예컨대 글리세롤 중에서 출발 물질 3 및 9를 아민 염기, 예컨대 Et₃N과 조합하여 푸린 커플링에 영향을 미친다.

[0305] 하나의 실시양태에서, 하기 합성 반응식에 따라 화학식 I의 화합물, 또는 이의 염, 용매화물 또는 수화물을 제조할 수 있다:

[0306] [반응식 5]



[0307]

[0308] 상기 식에서,

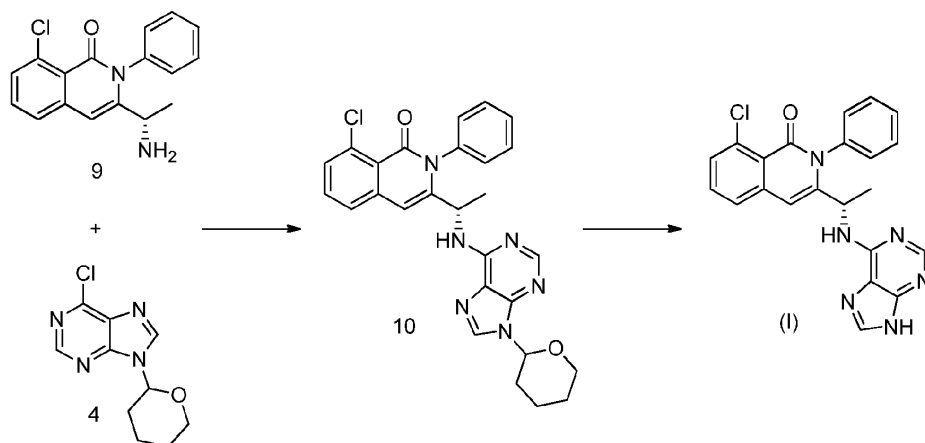
[0309] PG²는 메틸설포닐, 치환된 메틸설포닐, 벤젠설포닐, 치환된 벤젠설포닐, 벤질옥시카본일, 치환된 벤질옥시카본일, 2,2,2-트라이클로로에톡시카본일, 2-트라이메틸실일에톡시카본일, t-부톡시카본일, 1-아다만틸옥시카본일, 2-아다만틸옥시카본일, 알킬, 치환된 알킬, t-부틸다이메틸실일, 트라이이소프로필실일, 알릴, 벤질, 치환된 벤질, 하이드록시메틸, 메톡시메틸, 다이메톡시메틸, (2-클로로에톡시)메틸, t-부톡시메틸, t-부틸다이메틸실옥시메틸, 피발로일옥시메틸, 벤질옥시메틸, 다이메틸아미노메틸, 2-테트라하이드로피란일, 치환된 알콕시메틸 및 치환된 아릴옥시메틸로부터 선택되며,

[0310] 이때, 치환체는 알킬, 헤테로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클일, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 알콕시, 사이클로알콕시, 헤테로사이클일옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아마이드, 아미노, 아실, 아실옥시, 알콕시카본일, 에스터, 에터, 티오, 설펜일, 설포닐, 설포아마이드, 할로, 시아노, 하이드록실, 니트로, 포스페이트, 우레아, 카바메이트 및 카보네이트로부터 선택된다.

[0311] 2개의 단계에서 도시된 것과는 달리, 상기 합성 반응식을 원-팟(one-pot) 반응으로서 수행할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 염기(예컨대, 아민 염기 예컨대 비제한적으로, Et₃N)의 존재 하에 알콜성 용매(예컨대, MeOH, EtOH, PrOH, 및 iPrOH) 중에서 화합물 Ia를 획득하기 위한 첫번째 단계를 수행할 수 있다. PG² 보호기의 성질에 따라서, 하기 시약이 화합물 Ia를 탈보호하여 화합물 I을 획득하는 데 사용될 수 있다. 보호기 PG²를 제거하기 위한 하나 이상의 시약은 비제한적으로, 산, 예컨대 HCl, HBr 및 TFA; 카보네이트 염기, 예컨대 Na₂CO₃ 및 K₂CO₃; 수산화 염기, 예컨대 NaOH 및 KOH; 리튬 염기, 예컨대 메틸 리튬, 에틸 리튬, 프로필 리튬, n-부틸 리튬, n-펜틸 리튬, 및 n-헥실 리튬; 산화제, 예컨대 세륨 암모늄 니트레이트; 수소화 조건, 예컨대 사이클로헥사다이엔/Pd 블랙, 및 H₂/Pd/C; TBAF, 및 BF₃·Et₂O를 포함한다.

[0312] 하나의 실시양태에서, 하기 합성 반응식을 사용하여 화학식 I의 화합물, 또는 이의 염, 용매화물 또는 수화물을

제조한다:



[0313]

[0314]

하나의 실시양태에서, 염기(예컨대, 아민 염기, 예컨대 비제한적으로, Et_3N)의 존재 하에 알콜성 용매(예컨대, MeOH, EtOH, PrOH, 및 iPrOH) 중에서 화합물 10을 수득하기 위한 첫번째 단계를 수행할 수 있다. 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 염, 용매화물 또는 수화물을, 보호된 전구체(예컨대, 화합물 10)를 에탄올 중의 염산으로 처리한 후, 다이클로로메탄으로 처리하여 수득한다. 특정 실시양태에서, 다이클로로메탄으로 처리한 생성물을 수성 조건, 예컨대 약 90%의 물과 약 10%의 2-프로판올 하에 처리한다.

[0315]

하나의 실시양태에서, 본원에 기재된 화학 물질 및 중간체의 회수 및 정제를 방법, 예컨대 비제한적으로, 여과, 추출, 결정화, 침전, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피, 고압 액체 크로마토그래피, 박층 크로마토그래피 또는 후층(thick-layer) 크로마토그래피, 또는 이들 방법의 조합에 의해 수행할 수 있다. 적합한 회수 및 정제 방법의 비제한적 예시적 예는 하기 실시예에 제공된다. 그러나, 또한, 당 분야에 공지된 다른 회수 및 정제 방법이 사용될 수 있다.

[0316]

약물 생성물에서의 활성 약학 성분으로서 제조하기 전에, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 염, 용매화물 또는 수화물을 약 90% 초과, 약 91% 초과, 약 92% 초과, 약 93% 초과, 약 94% 초과, 약 95% 초과, 약 96% 초과, 약 97% 초과, 약 98% 초과, 약 99% 초과, 및 100%에 가까운 순도로 단리시킬 수 있다.

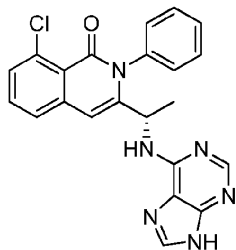
[0317]

일부 실시양태에서, 둘 다 존재하는 경우, 화학식 I의 화합물의 (R)- 및 (S)-이성질체를 당업자에게 공지된 방법, 예컨대 결정화로 분리될 수 있는 부분 입체 이성질체성 염 또는 착체의 형성; 예컨대 결정화, 가스-액체 또는 액체 크로마토그래피로 분리될 수 있는 부분 입체 이성질체성 유도체의 형성; 하나의 거울상 이성질체와 거울상 이성질체-특정 시약의 선택적 반응, 예컨대 효소성 산화 또는 환원, 이어서 개질된 및 미개질된 거울상 이성질체의 분리; 또는 키랄 환경, 예컨대 키랄 지지체 상, 예컨대 결합된 키랄 리간드를 포함하는 실리카 또는 키랄 용매의 존재 하에 가스-액체 또는 액체 크로마토그래피로 분해할 수 있다. 다르게는, 특정 거울상 이성질체를 임의적으로 활성인 시약, 기질, 촉매 또는 용매를 사용하는 비대칭 합성, 또는 비대칭 변환으로 하나의 거울상 이성질체를 다른 거울상 이성질체로 전환시켜 합성할 수 있다. 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 거울상 이성질체를 포함한 라세미 또는 비라세미 혼합물로서 존재한다. 하나의 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 약 60% 초과, 약 65% 초과, 약 70% 초과, 약 75% 초과, 약 80% 초과, 약 85% 초과, 약 90% 초과, 약 91% 초과, 약 92% 초과, 약 93% 초과, 약 94% 초과, 약 95% 초과, 약 96% 초과, 약 97% 초과, 약 98% 초과, 및 약 99% 초과로부터 선택된 거울상 이성질체 과잉률(ee)로 존재한다.

[0318]

하나의 실시양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물의 다형체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 제조 방법을 제공한다:

[0319] [화학식 I]



[0320]

[0321] 하나의 실시양태에서, 방법은 화학식 I의 화합물의 합성 후 제 1 고체 형태로서 다형체를 회수하는 것을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 방법은 화학식 I의 화합물(예컨대, 먼저 화학식 I의 화합물의 제 1 다형체, 또는 이의 염, 용매화물 또는 수화물의 고체 형태를 회수하고, 적합한 조건 하에 회수된 고체 형태를 제 2 다형체로 전환시킴)의 이전 고체 형태로부터의 전이로서 다형체를 회수하는 것을 포함한다. 하나의 다형체 형태에서 또 다른 형태로의 전이는 본 개시내용의 범위 내에 있다. 하나의 실시양태에서, 이러한 전이 과정은 의학 제제의 생성을 위해 형태를 수득하기 위한 제조 방법으로서 사용될 수 있다.

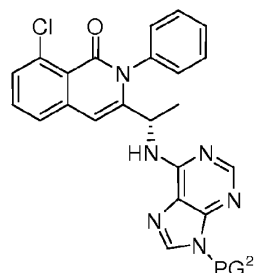
[0322] 하나의 실시양태에서, 본 발명은

[0323] i) 하기 화학식 Ia의 화합물을 하나 이상의 시약과 조합해 보호기 PG²를 제거하여 화학식 I의 화합물을 형성하는 단계; 및

[0324] ii) 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 C를 회수하는 단계[이때, 상기 단계 i) 및 ii) 중 하나 이상은 비-무수 조건에서 일어남]

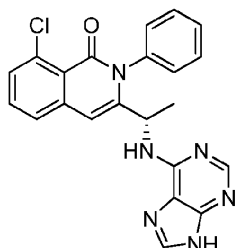
[0325] 를 포함하는, 하기 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 C의 제조 방법을 제공한다:

[0326] [화학식 Ia]



[0327]

[0328] [화학식 I]



[0329]

[0330] 상기 식에서,

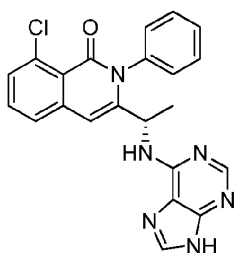
[0331] PG²는 메틸설포닐, 치환된 메틸설포닐, 벤젠설포닐, 치환된 벤젠설포닐, 벤질옥시카본일, 치환된 벤질옥시카본일, 2,2,2-트라이클로로에톡시카본일, 2-트라이메틸실일에톡시카본일, t-부톡시카본일, 1-아다만틸옥시카본일, 2-아다만틸옥시카본일, 알킬, 치환된 알킬, t-부틸다이메틸실일, 트라이이소프로필실일, 알릴, 벤질, 치환된 벤질, 하이드록시메틸, 메톡시메틸, 다이메톡시메틸, (2-클로로에톡시)메틸, t-부톡시메틸, t-부틸다이메틸실옥시메틸, 피발로일옥시메틸, 벤질옥시메틸, 다이메틸아미노메틸, 2-테트라하이드로피란일, 치환된 알콕시메틸 및 치환된 아릴옥시메틸로부터 선택된 보호기이며,

[0332] 이때, 치환체는 알킬, 헤테로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클일, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 알콕시, 사이클로알콕시, 헤테로사이클일옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아마이드, 아미노, 아실, 아실옥시, 알콕시카본일, 에스터, 에터, 티오, 설펜일, 설펜일, 설펜아마이드, 할로, 시아노, 하이드록실, 니트로, 포스페이트, 우레아, 카바메이트 및 카본에이트로부터 선택된다.

[0333] 일부 실시양태에서, 보호기 PG²를 제거하기 위한 하나 이상의 시약은 비제한적으로, 산, 예컨대 HCl, HBr 및 TFA; 카본에이트 염기, 예컨대 Na₂CO₃ 및 K₂CO₃; 수산화 염기, 예컨대 NaOH 및 KOH; 리튬 염기, 예컨대 메틸 리튬, 에틸 리튬, 프로필 리튬, n-부틸 리튬, n-펜틸 리튬, 및 n-헥실 리튬; 산화제, 예컨대 세륨 암모늄 니트레이트; 수소화 조건, 예컨대 사이클로헥사다이엔/Pd 블랙, 및 H₂/Pd/C; TBAF, 및 BF₃·Et₂O를 포함한다. 하나의 실시양태에서, 비-무수 조건은 물, 예컨대 수증기 및/또는 액체 수의 형태를 포함한다. 하나의 실시양태에서, 비-무수 조건은 본원에 기재된 비-수성 용매 및 액체 수를 포함하는 용매계를 포함한다.

[0334] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는, 하기 화학식 I의 화합물의 다형체 C의 제조 방법을 제공한다:

[0335] [화학식 I]



[0336]

[0337] (i) 화학식 I의 화합물의 비-형태 C 다형체의 총량의 약 50% 이상을 형태 C로 전환시키기에 충분한 시간 동안 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 비-형태 C 다형체, 또는 이의 염, 용매화물 또는 수화물을 포함한 조성물을 비-무수 조건에 노출시키는 단계; 및

[0338] (ii) 다형체 형태 C를 회수하는 단계.

[0339] 특정 실시양태에서, 회수 단계는 단일-용매계로부터의 반응 생성물의 재결정화와 관련된다. 특정 실시양태에서, 회수 단계는 2원, 3원 이상의 용매계로부터의 생성물의 재결정화와 관련되며, 이때 2원, 3원 이상의 용매계는 다중-용매계로서 총괄적으로 이해된다. 특정 실시양태에서, 회수 단계는 단일- 또는 다중-용매계로부터의 결정화와 관련되며, 이때 결정화는 화학식 I의 화합물을 함유하는 용액을 냉각하는 것과 관련된다. 특정 실시양태에서, 회수 단계는 단일- 또는 다중-용매계로부터의 결정화와 관련되며, 이때 결정화는 형태 C의 침전을 유도하는 냉각 단계가 존재하거나 없이 반응매의 첨가와 관련된다. 특정 실시양태에서, 결정화의 조건은 비무수이다. 상기 조건이 비무수인 경우, 물은 미량, 또는 용매 부피의 약 1% 미만, 또는 수증기로서 존재할 수 있다. 특정 실시양태에서, 물은 공-용매(또는 반응매)로서, 예컨대 약 1 내지 약 50%의 양으로 존재할 수 있다. 예컨대, 물은 용매 부피의 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 및 약 50%로 존재할 수 있다. 특정 실시양태에서, 물은 용매 부피의 약 50% 이상으로 존재할 수 있다. 예컨대, 물은 용매 부피의 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 및 100% 이하로 존재할 수 있다. 특정 실시양태에서, 액체 수는 다중-용매계에서, 예컨대 용매계의 약 10 부피% 내지 약 50 부피%의 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, 액체 수는 다중-용매계에서, 용매계의 약 50 부피% 이상의 양으로 존재한다. 특정 실시양태에서, 물은 수증기 또는 주위 습도로서 존재할 수 있다.

[0340] 하나의 실시양태에서, 비수성 용매는 물-혼화성 용매이다. 예컨대, 액체 수는 용매계의 약 1 부피%, 약 2 부피%, 약 3 부피%, 약 4 부피%, 약 5 부피%, 약 6 부피%, 약 7 부피%, 약 8 부피%, 약 9 부피%, 약 10 부피%, 약 15 부피%, 약 20 부피%, 약 25 부피%, 약 30 부피%, 약 35 부피%, 약 40 부피%, 약 45 부피%, 약 50 부피%, 약 55 부피%, 약 60 부피%, 약 65 부피%, 약 70 부피%, 약 75 부피%, 약 80 부피%, 약 85 부피%, 약 90 부피%, 약 95 부피%, 약 96 부피%, 약 97 부피%, 약 98 부피%, 약 99 부피%, 또는 약 100 부피%의 양으로 존재할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 액체 수는 용매계의 약 10 부피% 내지 약 50 부피%의 양으로 존재한다.

[0341] 하나의 실시양태에서, 비-무수 조건은 물(예컨대, 약 90% v/v) 및 이소프로필 알콜(예컨대, 약 10% v/v)을 포함하는 용매계를 포함한다. 하나의 실시양태에서, 비-무수 조건은 물 및 에탄올을 포함하는 용매계를 포함한다.

하나의 실시양태에서, 비-무수 조건은 물 및 물-혼화성 용매, 예컨대 C₁-C₄ 알콜, 아세톤, 아세토니트릴 등을 포함하는 용매계를 포함한다. 하나의 실시양태에서, 물-혼화성 용매는 알콜, 예컨대 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올, 1-부탄올, 2-부탄올, t-부탄올, 에틸렌 글리콜 등이다. 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 용매계 중의 물 및 물-혼화성 용매의 비율은 약 50:1, 약 40:1, 약 30:1, 약 20:1, 약 10:1, 약 9:1, 약 8:1, 약 7:1, 약 6:1, 약 5:1, 약 4:1, 약 3:1, 약 2:1, 약 1:1, 약 1:2, 약 1:3, 약 1:4, 약 1:5, 약 1:6, 약 1:7, 약 1:8, 약 1:9, 약 1:10, 약 1:20, 약 1:30, 약 1:40, 또는 약 1:50 v/v이다. 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 용매계 중의 물 및 물-혼화성 용매의 비율은 약 50:1 내지 약 1:1, 약 40:1 내지 약 1:1, 약 30:1 내지 약 1:1, 약 20:1 내지 약 1:1, 약 10:1 내지 약 1:1, 약 9:1 내지 약 1:1, 약 8:1 내지 약 1:1, 약 7:1 내지 약 1:1, 약 6:1 내지 약 1:1, 약 5:1 내지 약 1:1, 약 4:1 내지 약 1:1, 약 3:1 내지 약 3:1, 약 2:1 내지 약 1:2, 약 1:1 내지 약 1:4, 약 1:1 내지 약 1:5, 약 1:1 내지 약 1:6, 약 1:1 내지 약 1:7, 약 1:1 내지 약 1:8, 약 1:1 내지 약 1:9, 약 1:1 내지 약 1:10, 약 1:1 내지 약 1:20, 약 1:1 내지 약 1:30, 약 1:1 내지 약 1:40, 또는 약 1:1 내지 약 1:50 v/v이다.

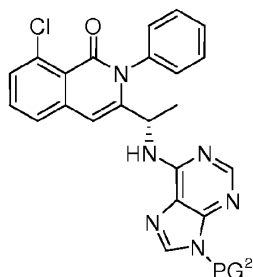
[0342] 하나의 실시양태에서, 본 발명은

[0343] i) 하기 화학식 Ia의 화합물을 보호기 PG²를 제거하기 위한 하나 이상의 시약과 조합하여 하기 화학식 I의 화합물을 형성하는 단계; 및

[0344] ii) 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 A를 회수하는 단계

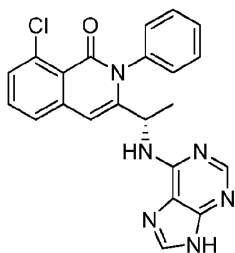
[0345] 를 포함하는 하기 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 A의 제조 방법을 제공한다:

[0346] [화학식 Ia]



[0347]

[0348] [화학식 I]



[0349]

[0350] 상기 식에서,

[0351] PG²는 메틸설포닐, 치환된 메틸설포닐, 벤젠설포닐, 치환된 벤젠설포닐, 벤질옥시카본일, 치환된 벤질옥시카본일, 2,2,2-트라이클로로에톡시카본일, 2-트라이메틸실일에톡시카본일, t-부톡시카본일, 1-아다만틸옥시카본일, 2-아다만틸옥시카본일, 알킬, 치환된 알킬, t-부틸다이메틸실일, 트라이이소프로필실일, 알릴, 벤질, 치환된 벤질, 하이드록시메틸, 메톡시메틸, 다이에톡시메틸, (2-클로로에톡시)메틸, t-부톡시메틸, t-부틸다이메틸실옥시메틸, 피발로일옥시메틸, 벤질옥시메틸, 다이메틸아미노메틸, 2-테트라하이드로피란일, 치환된 알콕시메틸 및 치환된 아릴옥시메틸로부터 선택된 보호기이며,

[0352] 이때, 치환체는 알킬, 헤테로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클일, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 알콕시, 사이클로알콕시, 헤테로사이클일옥시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아마이드, 아마노, 아실, 아실옥시, 알콕시카본일, 에스터, 에터, 티오, 설펜일, 설펜일, 설펜아마이드, 할로, 시아노, 하이드

록실, 니트로, 포스페이트, 우레아, 카바메이트 및 카본에이트로부터 선택된다.

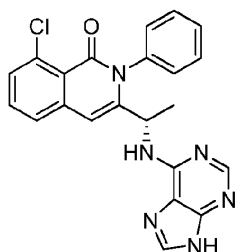
[0353] 일부 실시양태에서, 보호기 PG²를 제거하기 위한 하나 이상의 시약은 비제한적으로, 산, 예컨대 HCl, HBr 및 TFA; 카본에이트 염기, 예컨대 Na₂CO₃ 및 K₂CO₃; 수산화 염기, 예컨대 NaOH 및 KOH; 리튬 염기, 예컨대 메틸 리튬, 에틸 리튬, 프로필 리튬, n-부틸 리튬, n-헵틸 리튬, 및 n-헥실 리튬; 산화제, 예컨대 세륨 암모늄 니트레이트; 수소화 조건, 예컨대 사이클로헥사다이엔/Pd 블랙, 및 H₂/Pd/C; TBAF, 및 BF₃·Et₂O를 포함한다.

[0354] 일부 실시양태에서, 단계 (ii)는 에틸 아세테이트 및 헥산을 둘 다 함유하지 않은 단일-용매계, 또는 다중-용매계로부터 화학식 I의 화합물, 또는 이의 염, 용매화물 또는 수화물의 재결정화와 관련될 수 있다. 특정 실시양태에서, 방법은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 염, 용매화물 또는 수화물을 단일-용매계 또는 다중-용매계에 용해시키는 단계, 잔류 고체 물질을 제거하여 액체 용액을 수득하는 단계, 형태 A의 결정화에 영향을 미치는 속도에서 상기 액체 용액을 냉각하는 단계, 및 액체 용액으로부터 형태 A를 회수하는 단계를 추가로 포함한다.

[0355] 특정 실시양태에서, 회수된 다형체는 형태 A이고, 회수 단계는 단일-용매계로부터의 반응 생성물의 재결정화와 관련된다. 특정 실시양태에서, 회수된 다형체는 형태 A이고, 회수 단계는 다중-용매계로서 총괄적으로 이해되는 2원, 3원 이상의 용매계로부터의 생성물의 재결정화와 관련되며, 이때 다중-용매계는 에틸 아세테이트 및 헥산을 둘 다 함유하지 않는다. 특정 실시양태에서, 회수된 다형체는 형태 A이고, 회수 단계는 단일- 또는 다중-용매계로부터의 결정화와 관련되며, 이때 결정화는 화학식 I의 화합물을 함유하는 용액을 냉각하는 단계와 관련된다. 특정 실시양태에서, 회수된 다형체는 형태 A이고, 회수 단계는 단일- 또는 다중-용매계로부터의 결정화와 관련되며, 이때 결정화는 형태 A의 회수가 가능한 냉각 단계의 존재 또는 부재 하에 반응매의 첨가와 관련된다.

[0356] 하나의 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 비-형태 B 다형체, 또는 이의 염, 용매화물 또는 수화물로부터 열적 전환시켜 다형체 B를 수득하는 단계를 포함하는 하기 화학식 I의 화합물의 다형체 B의 제조 방법을 제공한다:

[화학식 I]



[0358]

[0359] 특정 실시양태에서, 비-형태 B 다형체는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 염, 용매화물 또는 수화물(예컨대, 결정질 형태, 비결정 형태, 또는 결정질 형태 및/또는 비결정 형태의 혼합물)의 고체 형태이며, 이는 화학식 I의 화합물의 다형체 B가 아니다. 하나의 실시양태에서, 비-형태 B 다형체는 화학식 I의 화합물의 형태 A, 형태 C, 형태 D, 형태 E, 형태 F, 형태 G, 형태 H, 형태 I, 형태 J, 또는 비결정 형태, 또는 이들의 염, 용매화물 또는 수화물, 또는 이들의 2개 이상의 혼합물이다.

[0360] 특정 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 다형체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 제조 방법을 제공하며, 이때 방법은 화학식 I의 화합물의 제 1 다형체 또는 다형체 혼합물, 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 화학식 I의 화합물의 제 2 다형체, 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물로 전환시키는 단계를 포함한다. 특정 실시양태에서, 방법은 하나 이상의 다형체를 포함하는 조성물을 본래 다형체 또는 제 1 다형체에서 제 2 다형체로 전환되는 총량이 약 50% 이상이 되는 충분한 조건에 노출시키고, 임의적으로 제 2 다형체를 회수하는 단계를 포함한다.

[0361] 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 본래 고체 형태 또는 제 1 고체 형태, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 제 1 다형체로서 약 50% 초과 비-형태 A 다형체를 함유하고, 제 2 다형체는 형태 A이다.

[0362] 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 본래 고체 형태 또는 제 1 고체 형태, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 약 50% 초과 비-형태 C 다형체를 함유하고, 제 2 다형체는 형태 C이다. 하나

의 실시양태에서, 형태 C로의 전환은 비-형태 C 다형체에서 화학식 I의 화합물의 형태 C로 전환되는 총량이 약 50% 이상이 되는 충분한 시간 동안 비-무수 조건에서 수행되며, 임의의 비-형태 C 다형체로부터 형태 C를 회수하는 임의의 단계도 포함한다. 비무수 조건은 본래 고체 형태 또는 조성물을 수증기 또는 액체 수에 노출시키는 것을 포함할 수 있다. 예컨대, 비무수 조건은 본래 고체 형태 또는 조성물을 상당한 양의 액체 수 단독으로 또는 추가 액체 또는 다른 성분과 함께 노출시켜 슬러리를 형성하는 단계를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 형태 C로의 전환에 영향을 미칠 정도의 충분한 시간 및 온도에서 본래 고체 형태 또는 조성물을 수증기 또는 습기 조건에 노출시킬 수 있다. 특정 실시양태에서, 본래 조성물은 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 형태 A, 형태 B, 형태 D, 형태 E, 형태 F, 형태 G, 형태 H, 형태 I, 형태 J, 또는 비정질 형태, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물 또는 이들의 2개 이상의 혼합물을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본래 조성물은 다형태 A의 약 50 중량% 초과를 포함한다.

[0363] 특정 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 다형체를 포함하는 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 다형체는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물이다. 특정 실시양태에서, 조성물은 화학식 I의 화합물의 제 1 다형체, 및 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 추가 형태, 예컨대 화학식 I의 화합물의 비정질 형태, 및/또는 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 상이한 다형체 혼합물을 포함한다. 이러한 혼합물에서, 제 1 다형체인 비정질 형태, 및 하나 이상의 상이한 다형체는 각각 독립적으로, 본원에 개시된 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 형태일 수 있으며, 2개의 염, 용매화물 또는 수화물은 서로 동일하거나 서로 상이할 필요는 없다.

[0364] 일부 실시양태에서, 조성물은 본원에 개시된 화학식 I의 화합물 형태의 혼합물을 포함하고, 혼합물 중의 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 추가 형태와 비교하여 다량의 화학식 I의 화합물의 제 1 다형체를 갖는다. 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 제 1 다형체는 형태 A, 형태 B, 형태 C, 형태 D, 형태 E, 형태 F, 형태 G, 형태 H, 형태 I, 및 형태 J로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 화학식 I의 화합물의 추가 형태는 제 1 다형체로서 동일하지 않은 다형체인 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 다형체, 및 화학식 I의 화합물의 비정질 형태로부터 선택된다. 이러한 혼합물에서, 제 1 다형체, 비정질 형태, 및 하나 이상의 상이한 다형체는 각각 독립적으로, 본원에 개시된 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물 형태일 수 있으며, 2개의 염, 용매화물 또는 수화물은 서로 동일하거나 서로 상이할 필요는 없다.

[0365] 일부 실시양태에서, 조성물은, 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 추가 형태와 비교하여 제 1 다형체(예컨대, 형태 A, 형태 B, 형태 C, 형태 D, 형태 E, 형태 F, 형태 G, 형태 H, 형태 I, 또는 형태 J)의 약 1:1 초과, 약 2:1 초과, 약 3:1 초과, 약 4:1 초과, 약 5:1 초과, 약 6:1 초과, 약 7:1 초과, 약 8:1 초과, 약 9:1 초과, 약 10:1 초과, 약 20:1 초과, 약 30:1 초과, 약 40:1 초과, 약 50:1 초과, 약 60:1 초과, 약 70:1 초과, 약 80:1 초과, 약 90:1 초과, 또는 약 99:1 초과의 중량비를 포함한다.

[0366] 예컨대, 특정 실시양태에서, 조성물은 비-형태 C 다형체에 대한 형태 C의 중량비가 약 1:1 초과, 약 2:1 초과, 약 3:1 초과, 약 4:1 초과, 약 5:1 초과, 약 6:1 초과, 약 7:1 초과, 약 8:1 초과, 약 9:1 초과, 약 10:1 초과, 약 20:1 초과, 약 30:1 초과, 약 40:1 초과, 약 50:1 초과, 약 60:1 초과, 약 70:1 초과, 약 80:1 초과, 약 90:1 초과, 또는 약 99:1 초과이다. 특정 실시양태에서, 조성물은 화학식 I의 화합물의 제 1 다형체, 예컨대 형태 C를 포함하고, 실질적으로 화학식 I의 화합물의 다른 형태를 포함하지 않는다. 특정 실시양태에서, 조성물은 형태 C 및 형태 A를 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 형태 C 및 형태 B를 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 형태 C 및 형태 D를 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 형태 C 및 형태 E를 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 형태 C 및 형태 F를 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 형태 C 및 형태 G를 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 형태 C 및 형태 H를 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 형태 C 및 형태 I를 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 형태 C 및 형태 J를 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 화학식 I의 화합물의 형태 C 및 비정질 형태, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함한다.

[0367] 특정 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 형태 A 및 하나 이상의 비-형태 A 다형체, 또는 이들의 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함하는 조성물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 형태 B 및 하나 이상의 비-형태 B 다형체, 또는 이들의 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함하는 조성물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 형태 C 및 하나 이상의 비-형태 C 다형체, 또는 이들의 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함하는 조성물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 형태 D 및 하나 이상의 비-형태 D 다형체, 또는 이들의 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는

수화물을 포함하는 조성물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 형태 E 및 하나 이상의 비-형태 E 다형체, 또는 이들의 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함하는 조성물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 형태 F 및 하나 이상의 비-형태 F 다형체, 또는 이들의 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함하는 조성물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 형태 G 및 하나 이상의 비-형태 G 다형체, 또는 이들의 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함하는 조성물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 형태 H 및 하나 이상의 비-형태 H 다형체, 또는 이들의 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함하는 조성물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 형태 I 및 하나 이상의 비-형태 I 다형체, 또는 이들의 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함하는 조성물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 형태 J 및 하나 이상의 비-형태 J 다형체, 또는 이들의 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함하는 조성물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 비정질 형태, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함하는 조성물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 비정질 형태 및 형태 A, B, C, D, E, F, G, H, I, 및 J로부터 선택된 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 다형체, 또는 이들의 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함하는 조성물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 형태 A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, 또는 비정질 형태, 또는 이들의 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물 중 하나 이상을 포함하는 조성물을 제공한다.

[0368] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 다형체 형태는 화학식 I의 출발 화합물(예컨대, 이러한 임의의 화합물들 중 상이한 다형체 형태, 비정질 형태, 또는 염, 용매화물 또는 수화물)을 용매에 용해시켜 수득할 수 있다. 일부 실시양태에서, 실온 또는 승온에서 화학식 I의 출발 화합물을 용해시키기 위해 용매가 소량 필요할 수 있다. 임의적으로, 용액이 여과될 수 있다. 일부 예에서, 반응매(예컨대, 출발 화합물이 첫번째 용매보다 덜 용해성인 용매)를 용액에 첨가할 수 있다. 승온 용액의 경우, 용액을 상대적으로 빠르게(본원에 "급속 냉각"으로 지칭됨) 냉각, 예컨대, 용액을 약 4°C에서 밤새 정치시킬 수 있다. 또 다른 방법은 약 20°C/시간(본원에 "저속 냉각"으로 지칭됨)의 속도로 용액을 주위 온도로 냉각한 후, 임의적으로 용액을 실온에서 밤새 평형 화시키는 단계(교반 존재 또는 부재)를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 용액의 표면을 당 분야에 공지된 도구, 예컨대 비제한적으로 주걱으로 긁을 수 있다. 다른 실시양태에서, 용액을 당 분야에 공지된 방법, 예컨대 진공에서, 또는 가스(비활성 기체, 예컨대 아르곤 또는 질소; 외기, CO₂ 등)의 스트림을 통과시켜 농축시킬 수 있고, 일부 예에서는 증발 건조시켜 농축시킬 수 있다. 절차 또는 변화시켜 수득된 고체는, 예컨대 임의의 잔여 액체를 여과하거나 디켄팅하여 회수할 수 있다. 화학식 I의 화합물의 생성된 다형체, 또는 이의 염, 용매화물 또는 수화물의 동정을 본원에 기재되고 당 분야에 공지된 임의의 기술(예컨대, XRPD, DSC, 및 TGA 등)을 사용하여 수행할 수 있다.

[0369] 형태 A

[0370] 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 다형체 화학식 I의 화합물의 형태 A이다.

[0371] 도 1은 다형체 A에 대한 대표적 X선 분말 회절(XRPD)을 도시한다.

[0372] 하나의 실시양태에서, 다형체 A는 도 1의 임의의 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 이상의 중요한 피크를 특징으로 할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 다형체 A는 $2\theta = 9.6^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $12.2^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $18.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 하나 이상의 XRPD 피크를 갖는 것으로서 특정화될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 다형체 A는 $2\theta = 15.6^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 및 $19.2^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 하나 이상의 XRPD 피크와 조합하여 $2\theta = 9.6^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $12.2^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $18.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 하나 이상의 XRPD 피크를 갖는 것으로서 특정화될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 다형체 A는 $2\theta = 9.1^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $9.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $12.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $14.8^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $16.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $17.7^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $21.1^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $21.9^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $24.0^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $26.9^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 하나 이상의 XRPD 피크와 조합하여 $2\theta = 9.6^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $12.2^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $15.6^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $18.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $19.2^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 하나 이상의 XRPD 피크를 갖는 것으로서 특정화될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 다형체 A는 도 1에 도시된 XRPD 패턴에서의 피크를 실질적으로 모두 갖는 것을 특징으로 할 수 있다.

[0373] 도 12 및 22는 다형체 A에 대한 시차 주사 열량 측정법(DSC) 서모그램을 도시한다. 일부 실시양태에서, 다형체 A는 약 238°C 또는 약 239°C에서 흡열 피크를 갖는 것을 특징으로 할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 다형체

A는 약 238℃ 또는 약 239℃에서 흡열 피크 및 약 280℃에서 흡열 피크를 갖는 것을 특징으로 할 수 있다.

[0374] 도 22는 다형태 A에 대한 열중량 분석(TGA)을 도시한다. TGA 추적에서 특징의 부재는, 가열시 중대한 중량 손실이 관찰되지 않음을 나타낸다.

[0375] 특정 실시양태에서, 형태 C를 용매(예컨대, 비제한적으로 아세토니트릴 및 n-부탄을 포함)에 용해시켜 생성된 단일 용매계로부터의 빠르고 느린 결정화로 형태 A를 수득할 수 있다. 특정 실시양태에서, 형태 A를 에틸 아세테이트 및 헥산을 포함하는 2원 용매계로부터 결정화시켜 수득할 수 있다. 다른 실시양태에서, 형태 C를 용매(예컨대, 비제한적으로 아세톤, 메틸에틸 케톤, DMF 및 다이옥산 포함)에 용해시킨 후, 반응매(예컨대, 비제한적으로 다이클로로메탄)를 첨가하여 형성된 2원 용매계로부터 빠르고 느린 냉각으로 형태 A를 수득할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 또한, 형태 A를 다이클로로메탄, 아세토니트릴, 에탄올, 및/또는 이소프로필 알콜 중의 슬러리로부터 수득할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 형태 A를 아세토니트릴 중의 형태 C, 형태 D, 및/또는 형태 E의 슬러리로부터 수득할 수 있다.

[0376] 하나의 실시양태에서, 형태 A를 무수 용매 중의 하나 이상의 비-형태 A 다형체로 재슬러리화시켜 수득한다. 하나의 실시양태에서, 비-형태 A 다형체는 비제한적으로, 형태 B, 형태 C, 형태 D, 형태 E, 형태 F, 형태 G, 형태 H, 형태 I, 형태 J, 비정질 형태, 및 이들의 혼합물을 포함한다. 예컨대, 하나의 실시양태에서, 형태 A를 하나 이상의 비-형태 A 다형체(예컨대, 비제한적으로 형태 C 또는 비정질 형태)를, 예컨대 클로로포름, 다이클로로메탄, 이소프로필 알콜, 에탄올, 또는 이들의 혼합물로 재슬러리화시켜 수득할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 형태 A, 형태 B, 및 형태 C의 혼합물을 아세토니트릴에서 재슬러리화시켜 형태 A를 수득할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 형태 A, 형태 C, 형태 D, 및 형태 E의 혼합물을 이소프로판올에서 재슬러리화시켜 형태 A를 수득할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 형태 A를 다중-용매계로부터 결정화시켜 수득할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 형태 A는 무수물일 수 있다.

[0377] 형태 B

[0378] 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 다형체는 화학식 I의 화합물의 형태 B이다.

[0379] 도 2는 다형태 B에 대한 대표적 XRPD를 도시한다.

[0380] 하나의 실시양태에서, 다형태 B는 도 2의 임의의 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 이상의 중요한 피크를 특징으로 할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 다형태 B는 $2\theta = 7.9^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $13.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $23.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 하나 이상의 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 다형태 B는 $2\theta = 14.0^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 및 $15.0^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 하나 이상의 XRPD 피크와 조합하여 $2\theta = 7.9^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $13.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $23.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 하나 이상의 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 다형태 B는 $2\theta = 9.5^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $12.7^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $13.6^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $14.2^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $15.7^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $19.0^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $22.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $24.2^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $24.8^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $26.9^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 하나 이상의 XRPD 피크와 조합하여 $2\theta = 7.9^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $13.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $14.0^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $15.0^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $23.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 하나 이상의 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 다형태 B는 도 2에 도시된 XRPD 패턴에서의 피크를 실질적으로 모두 갖는 것을 특징으로 할 수 있다.

[0381] 도 13은 다형태 B에 대한 시차 주사 열량 측정법(DSC) 서모그램을 도시한다. 일부 실시양태에서, 다형태 B는 약 280 내지 약 283℃에서 흡열 피크를 갖는 것을 특징으로 할 수 있다. 하나의 실시양태에서, DSC 흡열 피크는 약 281℃이다. 하나의 실시양태에서, DSC 흡열 피크는 약 282℃이다. 하나의 실시양태에서, DSC 흡열 피크는 약 283℃이다.

[0382] 특정 실시양태에서, 형태 B를 형태 A로부터 약 250℃에서 등온상태를 유지시킨 후, 실온으로 냉각하여 생성할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 형태 B를 유사한 열적 전환 절차에 따라 형태 C로부터 생성할 수 있다. 특정 실시양태에서, 형태 B를 비-형태 B 다형체, 예컨대 비제한적으로, 형태 A, 형태 C, 형태 D, 형태 E, 형태 F, 형태 G, 형태 H, 형태 I, 형태 J, 비정질 형태, 및 이들의 혼합물로부터 열적 전환시켜 생성한다. 하나의 실시양태에서, 형태 B는 무수물일 수 있다.

[0383] 형태 C

[0384] 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 다형체는 화학식 I의 화합물의 형태 C이다.

- [0385] 도 3은 다형태 C에 대한 대표적 XRPD를 도시한다.
- [0386] 하나의 실시양태에서, 다형태 C는 도 3의 임의의 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 이상의 중요한 피크를 특징으로 할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 형태 C는 $2\theta = 10.5^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $13.7^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $24.5^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 하나 이상의 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 형태 C는 $2\theta = 10.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $13.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $24.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 으로부터 하나 이상의 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 다형태 C는 $2\theta = 6.6^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 및 $12.5^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 하나 이상의 XRPD 피크와 조합하여 $2\theta = 10.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $13.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $24.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 으로부터 선택된 하나 이상의 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 다형태 C는 $2\theta = 8.8^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $9.9^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $13.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $15.5^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $16.9^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $19.8^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $21.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $23.6^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $25.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $27.9^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 하나 이상의 XRPD 피크와 조합하여 $2\theta = 6.6^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $10.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $12.5^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $13.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $24.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 으로부터 선택된 하나 이상의 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 다형태 C는 도 3에 도시된 XRPD 패턴에서의 피크를 실질적으로 모두 갖는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0387] 도 14 및 23은 다형태 C에 대한 예시적 시차 주사 열량 측정법(DSC) 서모그램을 도시한다. 일부 실시양태에서, 다형태 C는 약 203°C 에서 흡열 피크를 갖는 것을 특징으로 할 수 있다. 일부 실시양태에서, 다형태 C는 약 206°C 또는 약 208°C 에서 흡열 피크를 갖는 것을 특징으로 할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 다형태 C는 약 203°C 내지 약 208°C 범위의 흡열 피크, 약 251°C 내지 약 254°C 범위의 발열 피크 및 약 281°C 내지 약 283°C 범위의 흡열 피크로부터 선택된 하나 이상의 피크를 갖는 것을 특징으로 할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 다형태 C는 약 208°C 에서 흡열 피크, 약 254°C 에서 발열 피크, 및 약 283°C 에서 흡열 피크를 갖는 것을 특징으로 할 수 있다. 피크 위치 가변도는 실시예 부분에서 하기 기재된 온도기록 분석을 사용하여 예측된 규칙 내에 존재한다. 예컨대, 피크 위치는 샘플 제조, 온도 상승 속도, 및 사용된 기구, 당 분야에 공지된 다른 요소에 의해 영향받을 수 있다.
- [0388] 일부 실시양태에서, 다형태 C는 열중량 분석(TGA)을 특징으로 할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 약 80°C 에서 약 1.7 중량%의 중량 손실이 관찰될 수 있고, 약 190°C 에서 약 0.2 중량%의 중량 손실이 관찰될 수 있다.
- [0389] 특정 실시양태에서, 형태 C는 비-형태 C 다형체, 예컨대 비제한적으로, 형태 A, 형태 B, 형태 D, 형태 E, 형태 F, 형태 G, 형태 H, 형태 I, 형태 J, 비정질 형태, 및 이들의 혼합물을 포함하는 혼합물에서 수득된다. 예컨대, 특정 실시양태에서, 형태 C는 하나 이상의 비-형태 C 다형체를 추가로 포함하는 조성물로서 존재한다. 조성물 내의 비-형태 C 다형체의 양은 다양할 수 있다. 예컨대, 특정 실시양태에서, 하나 이상의 비-형태 C 다형체의 총량에 대한 다형태 C의 중량비는 약 7:1 초과, 약 8:1 초과, 약 9:1 초과, 약 9.5:1 초과, 또는 약 99:1 초과이다. 유사하게, 약학 조성물이 제조되는 경우, 비-C 다형태의 다양한 양이 존재할 수 있다. 특정 실시양태에서, 약학 조성물에서 하나 이상의 비-C 다형체의 총량에 대한 다형태 C의 중량비는 약 7:1 초과, 약 8:1 초과, 약 9:1 초과, 약 9.5:1 초과, 또는 약 99:1 초과이다.
- [0390] 특정 실시양태에서, 형태 C는 화학식 I의 화합물을 생성하는 합성 단계의 직접 후처리로부터 수득되고, 비-C 형태는 수득되지 않거나, 소량 성분으로서 수득된다. 특정 실시양태에서, 반응 혼합물의 최종 후처리는 반응 중에 형성된 임의의 수용성 염을 제거하기 위해 물을 포함한다. 특정 실시양태에서, 씨드 결정이 첨가되어 화학식 I의 화합물을 제거하거나 감소시킬 수 있다. 임의의 형태의 씨드 결정이 사용될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 다형태 C의 씨드 결정이 존재한다. 특정 실시양태에서, 회수 및/또는 정제의 존재 또는 부재 하에, 이어서 하나 이상의 비-C 형태에서 형태 C로의 후속적인 전환으로 하나 이상의 비-C 형태가 수득된다.
- [0391] 특정 실시양태에서, 약 18 내지 24시간 동안 또는 형태 A에서 형태 C로의 특정량의 전환이 발생할 때까지 형태 A를 물 중에 두어 슬러리를 형성함으로써 형태 C를 생성한다. 특정 실시양태에서, 형태 C는 물 또는 물-함유 용매계 중의 형태 A로 대신하여 형태 C를 생성한다. 물 또는 물-함유 용매계에 노출시키면, 조합물은 슬러리를 형성할 수 있다. 형태 C의 전환이 발생할 때까지, 형태 A 및 물 또는 물-함유 용매계의 조합물을 교반하고, 임의적으로 가열할 수 있다. 특정 실시양태에서, 형태 A를 물에 노출시키고, 다른 용매를 배제하였다. 일부 실시양태에서, 형태 D 및/또는 형태 E를 물에 슬러리화시켜 형태 C를 수득할 수 있다. 일부 실시양태에서, 형태 A, 형태 C, 형태 D, 및 형태 E의 혼합물을 물에 슬러리화시켜 형태 C를 수득할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 형태 B 및 형태 C의 혼합물을 물에 슬러리화시켜 형태 C를 수득할 수 있다.

- [0392] 특정 실시양태에서, 용매계는 물을 포함하는 C₁-C₆ 알콜이다. 특정 실시양태에서, 용매계는 물을 포함하는 물-혼화성 알콜이다. 특정 실시양태에서, 용매계는 물을 포함하는 비-알콜 물-혼화성 용매이다. 특정 실시양태에서, 2원 용매계(비제한적으로, 에탄올, 이소프로필 알콜, 테트라하이드로푸란, 아세톤, 다이옥산, NMP, DME, 및 1차 용매로서 DMF, 및 반응매, 예컨대 비제한적으로 물 포함)에 의한 빠른 또는 느린 냉각으로 형태 C가 생성된다. 특정 실시양태에서, 용매계는 물을 포함하는 에탄올 또는 2-프로판올이다. 일부 실시양태에서, 형태 C를 형태 A, 형태 B 및 형태 C의 혼합물을 에탄올 및 물로 슬러리화시켜 수득할 수 있다.
- [0393] 물 외에 용매가 사용되는 경우, 물에 대한 용매의 비율을 약 100/1 내지 약 1/100으로 변화시킬 수 있다. 예컨대, 물에 대한 용매의 비율은 약 100/1, 약 90/1, 약 80/1, 약 70/1, 약 60/1, 약 50/1, 약 40/1, 약 30/1, 약 20/1, 약 10/1, 약 9/1, 약 8/1, 약 7/1, 약 6/1, 약 5/1, 약 4/1, 약 3/1, 약 2/1, 약 1.5/1, 약 1/1, 약 1/1.5, 약 1/2, 약 1/3, 약 1/4, 약 1/5, 약 1/6, 약 1/7, 약 1/8, 약 1/9, 약 1/10, 약 1/20, 약 1/30, 약 1/40, 약 1/50, 약 1/60, 약 1/70, 약 1/80, 약 1/90, 및 약 1/100으로부터 선택될 수 있다. 특정 실시양태에서, 물에 대한 에탄올 또는 이소프로필 알콜의 비율은 약 7/4, 약 9/7, 약 7/10 등일 수 있다. 용매 또는 용매계의 총량은 약 0.1 부피(예컨대, L/kg), 약 0.5 부피, 약 1 부피, 약 2 부피, 약 3 부피, 약 4 부피, 약 5 부피, 약 6 부피, 약 7 부피, 약 8 부피, 약 9 부피, 약 10 부피, 약 11 부피, 약 12 부피, 약 13 부피, 약 14 부피, 약 15 부피, 약 16 부피, 약 17 부피, 약 18 부피, 약 19 부피, 약 20 부피, 약 30 부피, 약 40 부피, 약 50 부피 이상으로부터 선택될 수 있다. 특정 실시양태에서, 용매계는 에탄올/물이다. 특정 실시양태에서, 용매계는 이소프로필 알콜/물이다.
- [0394] 일부 실시양태에서, 형태 C의 제조 방법은 다이클로로메탄 중의 형태 C의 슬러리를 제조하여 형태 A에 다형체 변화의 영향을 미치는 것을 포함한다. 여과시켜 고체를 회수한 후, 다형체 A를 물에 첨가하여 슬러리를 형성할 수 있다. 얼마간의 시간(예컨대, 약 3 내지 12시간) 동안 교반한 후, 슬러리를 여과할 수 있고, 다형체 C를 회수할 수 있다.
- [0395] 특정 실시양태에서, 비-C 형태(비-C 형태를 완전히 용해시키는 것 포함)를 재결정화시킨 후, 여과하여 임의의 불용성 입자를 제거하고, 후속적인 결정화로 형태 C를 수득한다. 특정 실시양태에서, 슬러리가 형성되어 하나 이상의 비-C 형태의 완전한 용해 없이 형태 C로 전환되는 경우, 완전한 용해 및 여과를 수행하지 않는다. 하나의 실시양태에서, 다중-용매계로 결정화시켜 형태 C를 수득할 수 있다. 일부 실시양태에서, 형태 C는 형태 A보다 나은 유동 특성을 보인다. 특정 실시양태에서, 형태 C는 채널 수화물이다.
- [0396] **형태 D**
- [0397] 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 다형체는 화학식 I의 화합물의 형태 D이다.
- [0398] 도 4는 다형체 D에 대한 대표적 XRPD를 도시한다.
- [0399] 하나의 실시양태에서, 다형체 D는 도 4의 임의의 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 이상의 중요한 피크를 특징으로 할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 다형체 D는 $2\theta = 11.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $17.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $22.9^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 하나 이상의 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 다형체 D는 $2\theta = 9.2^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 및 $18.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 으로부터 선택된 하나 이상의 XRPD 피크와 조합하여 $2\theta = 11.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $17.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $22.9^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 하나 이상의 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 다형체 D는 $2\theta = 9.8^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $12.2^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $15.8^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $16.2^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $16.8^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $18.9^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $19.9^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $20.0^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $24.9^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $29.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 하나 이상의 XRPD 피크와 조합하여 $2\theta = 9.2^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $11.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $17.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $18.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $22.9^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 하나 이상의 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 다형체 D는 도 4에 도시된 XRPD 패턴에서의 피크를 실질적으로 모두 갖는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0400] 도 15는 다형체 D에 대한 시차 주사 열량 측정법(DSC) 서모그램을 도시한다. 일부 실시양태에서, 다형체 D는 약 260°C에서 흡열 피크를 갖는 것을 특징으로 할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 다형체 D는 약 260°C에서 흡열 피크 및 약 283°C에서 흡열 피크를 갖는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0401] 일부 실시양태에서, 다형체 D는 열중량 분석(TGA)을 특징으로 할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 약 150°C에서 약 0.2 중량%의 중량 손실이 관찰될 수 있다.
- [0402] 특정 실시양태에서, 형태 D를 단일 용매계(비제한적으로, 테트라하이드로푸란, 메틸 에틸 케톤, 다이옥산, 또는

다이메틸포름아마이드 포함)로부터 빠른 냉각 결정화로 수득할 수 있다. 특정 실시양태에서, 형태 D를 단일 용매계(비제한적으로, 테트라하이드로푸란, 메틸 에틸 케톤, 또는 다이옥산 포함)로부터 느린 냉각 결정화로 수득할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 형태 C 및/또는 형태 E를 메틸 에틸 케톤에 슬러리화시켜 형태 D를 수득할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 형태 A, 형태 B 및 형태 C의 혼합물을 메틸 에틸 케톤에 슬러리화시켜 형태 D를 수득할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 형태 B 및 형태 D의 혼합물을 메틸 에틸 케톤에 슬러리화시켜 형태 D를 수득할 수 있다.

[0403] 특정 실시양태에서, 2원 용매계, 예컨대 테트라하이드로푸란, 다이옥산, 또는 1차 용매로서 DMF 및 반응매, 예컨대 비제한적으로 MTBE를 포함하는 2원 용매계로부터 빠른 냉각 결정화시켜 형태 D를 수득할 수 있다. 특정 실시양태에서, 2원 용매계, 예컨대 테트라하이드로푸란, 이소프로판올, 또는 1차 용매로서 DMF 및 반응매, 예컨대 비제한적으로 톨루엔을 포함하는 2원 용매계로부터 빠른 냉각 결정화시켜 형태 D를 수득할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 2원 용매계, 예컨대 1차 용매로서 테트라하이드로푸란 및 반응매로서 다이클로로메탄을 포함하는 2원 용매계로부터 빠른 냉각 결정화시켜 형태 D를 수득할 수 있다. 특정 실시양태에서, 2원 용매계, 예컨대 메틸 에틸 케톤 또는 1차 용매로서 DMF 및 반응매로서 MTBE를 포함하는 2원 용매계로부터 느린 냉각 결정화시켜 형태 D를 수득할 수 있다. 특정 실시양태에서, 2원 용매계, 예컨대 테트라하이드로푸란 또는 1차 용매로서 DME 및 반응매로서 다이클로로메탄을 포함하는 2원 용매계로부터 느린 냉각 결정화시켜 형태 D를 수득할 수 있다. 특정 실시양태에서, 2원 용매계, 예컨대 이소프로판올, NNP, 또는 1차 용매로서 DME 및 반응매로서 톨루엔을 포함하는 2원 용매계로부터 느린 냉각 결정화시켜 형태 D를 수득할 수 있다.

[0404] 하나의 실시양태에서, 다중-용매계로부터 결정화시켜 형태 D를 수득할 수 있다. 특정 실시양태에서, 형태 D를 비-형태 D 다형체, 예컨대 비제한적으로, 형태 A, B, C, 또는 E를 메틸 에틸 케톤으로 슬러리화시켜 형성할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 형태 D는 무수물일 수 있다.

[0405] 형태 E

[0406] 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 다형체는 화학식 I의 화합물의 형태 E이다.

[0407] 도 5는 다형체 E에 대한 대표적 XRPD를 도시한다.

[0408] 하나의 실시양태에서, 다형체 E는 도 5의 임의의 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 이상의 중요한 피크를 특징으로 할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 다형체 E는 $2\theta = 6.7^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $9.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $24.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 하나 이상의 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 다형체 E는 $2\theta = 12.7^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 및 $13.9^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 하나 이상의 XRPD 피크와 조합하여 $2\theta = 6.7^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $9.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $24.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 하나 이상의 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 다형체 E는 $2\theta = 12.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $13.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $14.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $15.5^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $17.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $18.5^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $22.0^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $23.9^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $24.1^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $26.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 하나 이상의 XRPD 피크와 조합하여 $2\theta = 6.7^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $9.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $12.7^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $13.9^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $24.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 하나 이상의 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 다형체 E는 도 5에 도시된 XRPD 패턴에서의 피크를 실질적으로 모두 갖는 것을 특징으로 할 수 있다.

[0409] 도 16은 다형체 E에 대한 시차 주사 열량 측정법(DSC) 서모그램을 도시한다. 일부 실시양태에서, 다형체 E는 약 131°C 에서 흡열 피크, 약 263°C 에서 흡열 피크, 약 267°C 에서 발열 피크, 및 약 282°C 에서 흡열 피크를 갖는 것을 특징으로 할 수 있다.

[0410] 일부 실시양태에서, 다형체 E는 열중량 분석(TGA)을 특징으로 할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 약 80°C 에서 약 0.7 중량%의 중량 손실이 관찰될 수 있고, 약 130°C 에서 약 1.3 중량%의 중량 손실이 관찰될 수 있다.

[0411] 특정 실시양태에서, 형태 E를 단일 용매계, 예컨대 메탄올을 포함하는 단일 용매계로부터 느린 냉각 결정화시켜 수득할 수 있다. 특정 실시양태에서, 형태 E는 2원 용매계, 예컨대 1차 용매로서 메탄올 및 반응매로서 물을 포함하는 2원 용매계로부터 빠른 또는 느린 냉각 결정화시켜 수득할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 형태 E는 다중-용매계로부터 결정화시켜 수득할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 형태 E는 무수물일 수 있다.

[0412] 형태 F

[0413] 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 다형체는 화학식 I의 화합물의 형태 F이다.

- [0414] 도 6은 다형태 F에 대한 대표적 XRPD를 도시한다.
- [0415] 하나의 실시양태에서, 다형태 F는 도 6의 임의의 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 이상의 중요한 피크를 특징으로 할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 다형태 F는 $2\theta = 9.6^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $17.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $24.6^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 으로부터 선택된 하나 이상의 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 다형태 F는 $2\theta = 14.0^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 및 $19.2^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 하나 이상의 XRPD 피크와 조합하여 $2\theta = 9.6^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $17.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $24.6^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 으로부터 선택된 하나 이상의 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 다형태 F는 $2\theta = 12.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $16.1^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $16.6^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $17.1^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $20.8^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $21.5^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $22.0^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $24.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $25.2^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $25.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 하나 이상의 XRPD 피크와 조합하여 $2\theta = 9.6^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $14.0^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $17.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $19.2^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $24.6^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 하나 이상의 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 다형태 F는 도 6에 도시된 XRPD 패턴에서의 피크를 실질적으로 모두 갖는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0416] 도 17 및 24는 형태 F에 대한 예시적 시차 주사 열량 측정법(DSC) 흡열 분석을 도시한다. 일부 실시양태에서, 다형태 F는 약 181°C 에서 흡열 피크, 약 160°C 에서 흡열 피크, 약 266°C 에서 발열 피크, 및 약 282°C 에서 흡열 피크를 갖는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0417] 도 24는 다형태 F에 대한 열중량 분석(TGA)을 도시한다. 일부 실시양태에서, 다형태 F는 TGA를 특징으로 할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 약 150°C 에서 약 15.8 중량%의 중량 손실을 관찰할 수 있고, 약 180°C 에서 약 2.8 중량%의 중량 손실을 관찰할 수 있다.
- [0418] 특정 실시양태에서, 형태 F를 2원 용매계, 예컨대 1차 용매로서 NMP 및 반응매로서 MBTE를 포함하는 2원 용매계로부터 빠른 냉각 결정화시켜 수득할 수 있다. 특정 실시양태에서, 형태 F는 2원 용매계, 예컨대 1차 용매로서 NMP 및 반응매로서 MBTE를 포함하는 2원 용매계로부터 느린 냉각 결정화시켜 수득할 수 있다. 일부 실시양태에서, 형태 F는 NMP 용매화물이다. 특정 실시양태에서, MTBE는 반응매로서 존재할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 형태 F는 다중-용매계로부터 결정화시켜 수득할 수 있다.
- [0419] **형태 G**
- [0420] 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 다형체는 화학식 I의 화합물의 형태 G이다.
- [0421] 도 7은 다형태 G에 대한 대표적 XRPD를 도시한다.
- [0422] 하나의 실시양태에서, 다형태 G는 도 7의 임의의 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 이상의 중요한 피크를 특징으로 할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 다형태 G는 $2\theta = 6.7^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $9.5^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $19.0^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 하나 이상의 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 다형태 G는 $2\theta = 10.6^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 및 $19.6^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 으로부터 선택된 하나 이상의 XRPD 피크와 조합하여 $2\theta = 6.7^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $9.5^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $19.0^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 하나 이상의 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 다형태 G는 $2\theta = 13.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $15.0^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $15.8^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $17.8^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $20.7^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $21.2^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $22.8^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $23.8^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $24.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $25.6^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 으로부터 선택된 하나 이상의 XRPD 피크와 조합하여 $2\theta = 6.7^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $9.5^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $10.6^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $19.0^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $19.6^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 으로부터 선택된 하나 이상의 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 다형태 G는 도 7에 도시된 XRPD 패턴에서의 피크를 실질적으로 모두 갖는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0423] 도 18은 다형태 G에 대한 시차 주사 열량 측정법(DSC) 서모그램을 도시한다. 일부 실시양태에서, 다형태 G는 약 162°C 에서 흡열 피크를 갖는 것을 특징으로 할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 다형태 G는 약 162°C 에서 흡열 피크, 약 241°C 에서 발열 피크, 및 약 281°C 에서 흡열 피크를 갖는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0424] 일부 실시양태에서, 다형태 G는 열중량 분석(TGA)을 특징으로 할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 약 160°C 에서 약 18.5 중량%의 중량 손실을 관찰할 수 있다.
- [0425] 특정 실시양태에서, 형태 G를 2원 용매계, 예컨대 에탄올, 이소프로필 알콜, 또는 1차 용매로서 메탄올을 포함하는 2원 용매계로부터 빠른 냉각 결정화시켜 수득할 수 있다. 특정 실시양태에서, MTBE는 반응매로서 존재할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 형태 G는 MTBE 용매화물이다. 하나의 실시양태에서, 형태 G는 다중-용매계로부터 결정화시켜 수득할 수 있다.

[0426] 형태 H

[0427] 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 다형체는 화학식 I의 화합물의 형태 H이다.

[0428] 도 8은 다형체 H에 대한 대표적 XRPD를 도시한다.

[0429] 하나의 실시양태에서, 다형체 H는 도 8의 임의의 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 이상의 중요한 피크를 특징으로 할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 다형체 H는 $2\theta = 8.9^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $9.2^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $14.1^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 하나 이상의 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 다형체 H는 $2\theta = 17.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 및 $18.5^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 하나 이상의 XRPD 피크와 조합하여 $2\theta = 8.9^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $9.2^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $14.1^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 하나 이상의 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 다형체 H는 $2\theta = 7.1^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $10.6^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $11.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $11.6^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $16.2^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $18.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $18.8^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $20.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $21.7^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $24.7^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 하나 이상의 XRPD 피크와 조합하여 $2\theta = 8.9^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $9.2^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $14.1^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $17.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $18.5^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 하나 이상의 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 다형체 H는 도 8에 도시된 XRPD 패턴에서의 피크를 실질적으로 모두 갖는 것을 특징으로 할 수 있다.

[0430] 도 19는 다형체 H에 대한 시차 주사 열량 측정법(DSC) 서모그램을 도시한다. 일부 실시양태에서, 다형체 H는 약 128°C 에서 흡열 피크 및 약 258°C 에서 흡열 피크를 갖는 것을 특징으로 할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 다형체 H는 약 128°C 에서 흡열 피크, 약 258°C 에서 흡열 피크, 및 약 282°C 에서 흡열 피크를 갖는 것을 특징으로 할 수 있다.

[0431] 일부 실시양태에서, 다형체 H는 열중량 분석(TGA)을 특징으로 할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 약 130°C 에서 약 7.5 중량%의 중량 손실을 관찰할 수 있다.

[0432] 특정 실시양태에서, 형태 H를 2원 용매계, 예컨대 1차 용매로서 다이옥산, 및 반응매, 예컨대 비제한적으로, MTBE를 포함하는 2원 용매계로부터 느린 냉각 결정화시켜 수득할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 형태 H는 MTBE 용매화물이다. 하나의 실시양태에서, 형태 H는 다중-용매계로부터 결정화시켜 수득할 수 있다.

[0433] 형태 I

[0434] 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 다형체는 화학식 I의 화합물의 형태 I이다.

[0435] 도 9는 다형체 I에 대한 대표적 XRPD를 도시한다.

[0436] 하나의 실시양태에서, 다형체 I는 도 9의 임의의 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 이상의 중요한 피크를 특징으로 할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 다형체 I는 $2\theta = 9.7^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $19.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $24.5^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 하나 이상의 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 다형체 I는 $2\theta = 11.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 및 $14.2^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 하나 이상의 XRPD 피크와 조합하여 $2\theta = 9.7^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $19.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $24.5^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 하나 이상의 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 다형체 I는 $2\theta = 9.2^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $14.7^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $15.5^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $16.7^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $17.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $18.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $21.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $22.9^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $29.1^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $34.1^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 하나 이상의 XRPD 피크와 조합하여 $2\theta = 9.7^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $11.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $14.2^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $19.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $24.5^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 하나 이상의 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 다형체 I는 도 9에 도시된 XRPD 패턴에서의 피크를 실질적으로 모두 갖는 것을 특징으로 할 수 있다.

[0437] 도 20은 다형체 I에 대한 시차 주사 열량 측정법(DSC) 서모그램을 도시한다. 일부 실시양태에서, 다형체 I는 약 208°C 에서 흡열 피크 및 약 263°C 에서 흡열 피크를 갖는 것을 특징으로 할 수 있다.

[0438] 일부 실시양태에서, 다형체 I는 열중량 분석(TGA)을 특징으로 할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 약 130°C 에서 약 10.5 중량%의 중량 손실을 관찰할 수 있고, 약 200°C 에서 약 0.8 중량%의 중량 손실을 관찰할 수 있다.

[0439] 특정 실시양태에서, 형태 I를 비제한적으로, 아세톤, MEK, 또는 1차 용매로서 다이옥산, 및 반응매, 예컨대 비제한적으로, 톨루엔을 포함하는 2원 용매계로부터 느린 냉각 결정화시켜 수득할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 형태 I는 헤미-톨루엔 용매화물이다. 하나의 실시양태에서, 형태 I는 다중-용매계로부터 결정화시켜 수득할 수 있다.

[0440] 형태 J

[0441] 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 다형체는 화학식 I의 화합물의 형태 J이다.

[0442] 도 10은 다형체 J에 대한 대표적 XRPD를 도시한다.

[0443] 하나의 실시양태에서, 다형체 J는 도 10의 임의의 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 이상의 중요한 피크를 특징으로 할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 다형체 J는 $2\theta = 9.1^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $17.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $18.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 으로부터 선택된 하나 이상의 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 다형체 J는 $2\theta = 16.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 및 $17.9^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 하나 이상의 XRPD 피크와 조합하여 $2\theta = 9.1^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $17.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $18.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 으로부터 선택된 하나 이상의 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 다형체 J는 $2\theta = 9.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $10.1^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $10.7^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $14.0^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $14.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $15.5^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $16.9^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $19.9^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $24.0^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $24.7^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 로부터 선택된 하나 이상의 XRPD 피크와 조합하여 $2\theta = 9.1^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $16.4^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $17.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$, $17.9^\circ (\pm 0.2^\circ)$, 및 $18.3^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 으로부터 선택된 하나 이상의 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 다형체 J는 도 10에 도시된 XRPD 패턴에서의 피크를 실질적으로 모두 갖는 것을 특징으로 할 수 있다.

[0444] 도 21은 다형체 J에 대한 시차 주사 열량 측정법(DSC) 서모그램을 도시한다. 일부 실시양태에서, 다형체 J는 약 259°C 에서 흡열 피크를 갖는 것을 특징으로 할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 다형체 J는 약 121°C 에서 흡열 피크, 약 185°C 에서 흡열 피크, 약 259°C 에서 흡열 피크 및 약 282°C 에서 흡열 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0445] 일부 실시양태에서, 다형체 J는 열중량 분석(TGA)을 특징으로 한다. 하나의 실시양태에서, 약 100°C 에서 약 10.8 중량%의 중량 손실을 관찰할 수 있다.

[0446] 특정 실시양태에서, 형태 J를 비제한적으로, 1차 용매로서 DMF, 및 반응매, 예컨대 비제한적으로, 톨루엔을 포함하는 2원 용매계로부터 느린 냉각 결정화시켜 수득할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 형태 J는 해미-톨루엔 용매화물이다. 하나의 실시양태에서, 형태 J는 다중-용매계로부터 결정화시켜 수득할 수 있다.

[0447] 비정질 형태

[0448] 하나의 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 비정질 형태가 본원에 제공된다.

[0449] 도 11은 비정질 형태에 대한 대표적 XRPD를 도시한다. 회절 피크의 부족은 비정질 형태에서 결정화도의 부족을 나타낸다.

[0450] 하나의 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 비정질 형태, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 결정질 형태를 용해시킨 후, 안정한 결정이 형성되지 않는 조건 하에 용매를 제거하여 생성될 수 있다. 예컨대, 고체화는 용매의 빠른 제거, 반응매(비정질 형태에서 용액의 침전을 유발함)의 빠른 첨가, 또는 결정화 과정의 물리적 중지에 의해 발생할 수 있다. 또한, 분쇄 과정을 사용할 수 있다. 다른 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 비정질 형태, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 본원에 기재된 과정 또는 절차를 사용하여 수득할 수 있다.

[0451] 특정 실시양태에서, 비정질 형태는 단일 용매계, 예컨대 에탄올, 이소프로필 알콜, t-아밀 알콜, n-부탄올, 메탄올, 아세톤, 에틸 아세테이트, 또는 아세트산으로부터 빠른 냉각시켜 수득할 수 있다. 특정 실시양태에서, 비정질 형태는 단일 용매계, 예컨대 에탄올, 이소프로필 알콜, t-아밀 알콜, 또는 에틸 아세테이트로부터 느린 냉각시켜 수득할 수 있다.

[0452] 특정 실시양태에서, 비정질 형태는 2원 용매계, 예컨대 아세톤 또는 1차 용매로서 DME를 포함하는 2원 용매계로부터 빠른 냉각시켜 수득할 수 있다. 특정 실시양태에서, 비정질 형태는 2원 용매계, 예컨대 에탄올, 이소프로필 알콜, THF, 아세톤, 또는 1차 용매로서 메탄올을 포함하는 2원 용매계로부터 느린 냉각시켜 수득할 수 있다. 일부 실시양태에서, 승온에서 화학식 I의 화합물을 t-부탄올 및 물에 용해시킨 후, 냉각시켜 비정질 고체 형태를 수득함으로써 비정질 형태를 수득할 수 있다.

[0453] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 비정질 화합물은 이의 염, 용매화물 또는 수화물이다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 비정질 화합물은 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물이다. 하나의 실시양태에서, 화학식 I의 비정질 화합물은 화학식 I의 하나 이상의 부분적 결정질 또는 결정질 화합물의 양을 함유할 수

있다. 비제한적 예는 약 10% 미만의 화학식 I의 하나 이상의 부분적 결정질 또는 결정질 화합물, 약 9% 미만의 화학식 I의 하나 이상의 부분적 결정질 또는 결정질 화합물, 약 8% 미만의 화학식 I의 하나 이상의 부분적 결정질 또는 결정질 화합물, 약 7% 미만의 화학식 I의 하나 이상의 부분적 결정질 또는 결정질 화합물, 약 6% 미만의 화학식 I의 하나 이상의 부분적 결정질 또는 결정질 화합물, 약 5% 미만의 화학식 I의 하나 이상의 부분적 결정질 또는 결정질 화합물, 약 4% 미만의 화학식 I의 하나 이상의 부분적 결정질 또는 결정질 화합물, 약 3% 미만의 화학식 I의 하나 이상의 부분적 결정질 또는 결정질 화합물, 약 2% 미만의 화학식 I의 하나 이상의 부분적 결정질 또는 결정질 화합물, 약 1% 미만의 화학식 I의 하나 이상의 부분적 결정질 또는 결정질 화합물, 약 0.5% 미만의 화학식 I의 하나 이상의 부분적 결정질 또는 결정질 화합물, 약 0.1% 미만의 화학식 I의 하나 이상의 부분적 결정질 또는 결정질 화합물, 및 약 0.01% 미만의 화학식 I의 하나 이상의 부분적 결정질 또는 결정질 화합물을 함유하는 화학식 I의 비정질 화합물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 비정질 화합물, 또는 이의 염, 용매화물 또는 수화물은 하나 이상의 부분적 결정질 화합물, 또는 이의 염, 용매화물 또는 수화물을 함유한다. 일부 실시양태에서, 화학식 I의 비정질 화합물, 또는 이의 염, 용매화물 또는 수화물은 화학식 I의 하나 이상의 결정질 화합물, 또는 이의 염, 용매화물 또는 수화물을 함유한다.

[0454] **염 형태**

[0455] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 화학식 I의 화합물은 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 용매화물 또는 수화물이다. 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물의 약학적으로 허용가능한 산부가 염은 무기 산 및 유기 산으로 형성될 수 있다. 염으로 유도될 수 있는 무기 산은 비제한적으로, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등을 포함한다. 염으로 유도될 수 있는 유기 산은 비제한적으로, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산 등을 포함한다. 다른 실시양태에서, 해당되는 경우, 본원에 제공된 화합물의 약학적으로 허용가능한 염기 부가 염은 무기 및 유기 염기로 형성될 수 있다. 염으로 유도될 수 있는 무기 염기는 비제한적으로, 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 등을 포함한다. 염으로 유도될 수 있는 유기 염기는 비제한적으로, 1급, 2급, 및 3급 아민, 자연발생적으로 치환된 아민을 포함하는 치환된 아민, 사이클릭 아민, 염기성 이온 교환 수지 등을 포함한다. 예시적 염기는 비제한적으로, 이소프로필아민, 트라이메틸아민, 다이에틸아민, 트라이에틸아민, 트라이프로필아민, 및 에탄올아민을 포함한다. 일부 실시양태에서, 약학적으로 허용가능한 염기 부가 염은 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘, 또는 마그네슘 염이다. 하나의 실시양태에서, 비스 염(즉, 2개의 반대 이온) 및 고 염(예컨대, 3개 이상의 반대 이온)도 약학적으로 허용가능한 염의 의미 내로 포괄된다.

[0456] 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물의 염은, 예컨대 L-타르타르산, p-톨루엔설폰산, D-글루카론산, 에탄-1,2-다이설폰산(EDSA), 2-나프탈렌설폰산(NSA), 염산(HCl)(모노 및 비스), 브롬화수소산(HBr), 시트르산, 나프탈렌-1,5-다이설폰산(NDSA), DL-만델산, 푸마르산, 황산, 말레산, 메탄설폰산(MSA), 벤젠설폰산(BSA), 에탄설폰산(ESA), L-말산, 인산 및 아미노에탄설폰산(타우린)으로 형성될 수 있다.

[0457] **III. 조성물**

[0458] 본 발명은 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 다형체 또는 비정질 형태, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 형태(예컨대, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 킬레이트, 비공유 착체, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소적으로 표지된 유도체)를 포함하는 약학 조성물을 포함하는 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 다형체 C, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물, 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 다형체 C 및 다형체 A, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물, 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공하며, 이때 다형체 A에 대한 다형체 C의 비율은 약 9:1 초과이다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 하나 이상의 다형체 A, B, C, D, E, F, G, H, I, 및 J, 또는 비정질 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 및 수화물, 또는 이들의 혼합물, 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 형태 A, 형태 B, 형태 D, 형태 E, 형태 F, 형태 G, 형태 H, 형태 I, 형태 J로부터 선택된 다형체 C 및 하나 이상의 비-형태 C 다형체, 또는 비정질 형태, 또는 이들의 염, 용매화물 또는 수화물, 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0459] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물 중의 모든 다른 다형체에 대한 다형체, 예컨대 형태 C의 비율은 약 5:1, 약 6:1, 약 7:1, 약 8:1, 약 9:1 초과일 수 있다.

- [0460] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 전형적으로 활성 성분으로서 본원에 제공된 화합물(예컨대, 본원에 제공된 특정 다형체), 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 킬레이트, 에스터, 비공유 착체, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소적으로 표지된 유도체 치료 효과량을 제공하기 위해 배합된다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 수화물, 및/또는 배위 착체, 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제, 예컨대 담체(비활성 고체 희석제 및 충전제 포함), 희석제(멸균 수성 용액 및 다양한 유기 용매 포함), 침투 촉진제, 가용화제, 및/또는 보조제를 함유한다.
- [0461] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 단독 또는 하나 이상의 다른 제제와 조합하여 투여될 수 있으며, 또한 약학 조성물 형태로 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 다형체 및 다른 제제를 제제에 혼합할 수 있거나, 성분 둘 다 각각 조합하거나 동시에 사용하여 개별적 제제에 배합할 수 있다.
- [0462] 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 다형체 또는 약학 조성물의 투여는 다형체 또는 약학 조성물을 작용 부위에 전달할 수 있는 임의의 방법에 의해 영향을 받을 수 있다. 이러한 방법은, 예컨대 경구 경로, 십이지장 내 경로, 비경구 주입(정맥 내, 동맥 내, 피하, 근육 내, 혈관 내, 복강 내 또는 인퓨전 포함), 국소적 경로(예컨대, 경피적 응용), 직장 투여, 카테터 또는 스텐트에 의한 국소 전달 또는 흡입을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 또한, 다형체는 지방질 내 또는 척추 강내로 투여할 수 있다.
- [0463] 약학 조성물은 하기 적합한 형태를 포함하는 고체 또는 액체 형태로 투여를 위해 특히 배합될 수 있다: 경구 투여, 예컨대, 드렌치(수성 또는 소수성 용액 또는 현탁액), 정제(예컨대, 구강, 설하, 및 전신성 흡수를 표적으로 함), 캡슐, 덩어리, 분말, 과립, 혀에 적용하기 위한 페이스트, 및 십이지장 내 경로; 비경구적 투여, 예컨대 정맥 내, 동맥 내, 피하, 근육 내, 혈관 내, 복강 내 또는 인퓨전, 예컨대 멸균 용액 또는 현탁액, 또는 서방형 제제; 국소적 적용, 예컨대 피부에 도포하는 크림, 연고, 또는 지효성(controlled-release) 패치 또는 스프레이; 질 내 또는 직장 내, 예컨대, 페서리, 크림, 스텐트 또는 포말(foam); 설하 투여; 안구 투여; 폐 투여; 카테터 또는 스텐트에 의한 국소 전달; 척추 강내, 또는 비강 투여.
- [0464] 약학 조성물에 사용될 수 있는 적합한 수성 및 비수성 담체의 예는 물, 에탄올, 폴리올(예컨대 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 적합한 혼합물, 식물유, 예컨대 올리브유, 및 주사용 유기 에스터, 예컨대 에틸 올리에이트를 포함한다. 적절한 유동성을, 예컨대 코팅 물질, 예컨대 레시틴의 사용, 분산제의 경우 필요한 입자 크기의 유지, 및 계면 활성제의 사용으로 유지할 수 있다.
- [0465] 또한, 이러한 조성물은 보조제, 예컨대 방부제, 습윤제, 유화제, 분산제, 운환제, 및/또는 항산화제를 함유할 수 있다. 본원에 기재된 화합물에서의 비생물 작용의 방지는 다양한 항박테리아제 및 항진균제, 예컨대 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 소르빈산 등을 주입하여 방지할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 조성물은 등장액, 예컨대 당, 염화 나트륨 등을 포함한다. 또한, 주사용 약학 형태의 연장된 흡수는 흡수를 지연시키는 제제, 예컨대 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 주입하여 이끌어 낼 수 있다.
- [0466] 이러한 제제 또는 조성물의 제조 방법은 본원에 기재된 화합물 및/또는 화학치료제에 담체, 및 임의적으로 하나 이상의 부가 성분을 넣는 단계를 포함한다. 일반적으로, 본원에 개시된 화합물에 액체 담체, 또는 미분된 고체 담체, 또는 모양을 만들기 위해 필요한 경우 모두를 넣어 제제를 균일하고 직접적으로 제조할 수 있다.
- [0467] 이러한 약학 조성물의 제조는 당 분야에 널리 공지되어 있다(문헌[Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., *Handbook of Clinical Drug Data*, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2002; Pratt and Taylor, eds., *Principles of Drug Action*, Third Edition, Churchill Livingstone, New York, 1990; Katzung, ed., *Basic and Clinical Pharmacology*, Ninth Edition, McGraw Hill, 2003; Goodman and Gilman, eds., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Tenth Edition, McGraw Hill, 2001; Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, *The Extra Pharmacopoeia*, Thirty-Second Edition(The Pharmaceutical Press, London, 1999)]을 참조하고, 이들 전체는 본원에 참고로 인용된다. 임의의 통상적인 부형제 매질이 본원에 제공된 화합물과 양립할 수 없는 경우, 예컨대 임의의 목적하지 않는 생물학적 효과를 생성하거나, 유해한 방식으로 약학적으로 허용가능한 조성물의 임의의 다른 성분과 함께 상호작용하는 경우를 제외하고는, 부형제의 용도는 본 발명의 범위 내에 있음이 고려된다.
- [0468] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물 중의 본원에 제공된 하나 이상의 다형체의 농도는 약 100% 미만, 약 90%, 약 80%, 약 70%, 약 60%, 약 50%, 약 40%, 약 30%, 약 20%, 약 19%, 약 18%, 약 17%, 약 16%, 약 15%, 약 14%, 약 13%, 약 12%, 약 11%, 약 10%, 약 9%, 약 8%, 약 7%, 약 6%, 약 5%, 약 4%, 약 3%, 약 2%, 약 1%, 약 0.5%, 약 0.4%, 약 0.3%, 약 0.2%, 약 0.1%, 약 0.09%, 약 0.08%, 약 0.07%, 약 0.06%, 약 0.05%, 약 0.04%,

약 0.03%, 약 0.02%, 약 0.01%, 약 0.009%, 약 0.008%, 약 0.007%, 약 0.006%, 약 0.005%, 약 0.004%, 약 0.003%, 약 0.002%, 약 0.001%, 약 0.0009%, 약 0.0008%, 약 0.0007%, 약 0.0006%, 약 0.0005%, 약 0.0004%, 약 0.0003%, 약 0.0002%, 또는 약 0.0001% w/w, w/v, 또는 v/v이다.

[0469] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물 중의 본원에 제공된 하나 이상의 다형체의 농도는 약 90%, 약 80%, 약 70%, 약 60%, 약 50%, 약 40%, 약 30%, 약 20%, 약 19.75%, 약 19.50%, 약 19.25%, 약 19%, 약 18.75%, 약 18.50%, 약 18.25%, 약 18%, 약 17.75%, 약 17.50%, 약 17.25%, 약 17%, 약 16.75%, 약 16.50%, 약 16.25%, 약 16%, 약 15.75%, 약 15.50%, 약 15.25%, 약 15%, 약 14.75%, 약 14.50%, 약 14.25%, 약 14%, 약 13.75%, 약 13.50%, 약 13.25%, 약 13%, 약 12.75%, 약 12.50%, 약 12.25%, 약 12%, 약 11.75%, 약 11.50%, 약 11.25%, 약 11%, 약 10.75%, 약 10.50%, 약 10.25%, 약 10%, 약 9.75%, 약 9.50%, 약 9.25%, 약 9%, 약 8.75%, 약 8.50%, 약 8.25%, 약 8%, 약 7.75%, 약 7.50%, 약 7.25%, 약 7%, 약 6.75%, 약 6.50%, 약 6.25%, 약 6%, 약 5.75%, 약 5.50%, 약 5.25%, 약 5%, 약 4.75%, 약 4.50%, 약 4.25%, 약 4%, 약 3.75%, 약 3.50%, 약 3.25%, 약 3%, 약 2.75%, 약 2.50%, 약 2.25%, 약 2%, 약 1.75%, 약 1.50%, 약 1.25%, 약 1%, 약 0.5%, 약 0.4%, 약 0.3%, 약 0.2%, 약 0.1%, 약 0.09%, 약 0.08%, 약 0.07%, 약 0.06%, 약 0.05%, 약 0.04%, 약 0.03%, 약 0.02%, 약 0.01%, 약 0.009%, 약 0.008%, 약 0.007%, 약 0.006%, 약 0.005%, 약 0.004%, 약 0.003%, 약 0.002%, 약 0.001%, 약 0.0009%, 약 0.0008%, 약 0.0007%, 약 0.0006%, 약 0.0005%, 약 0.0004%, 약 0.0003%, 약 0.0002%, 또는 약 0.0001% w/w, w/v, 또는 v/v 초과이다.

[0470] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물 중의 본원에 제공된 하나 이상의 다형체의 농도는 약 0.0001 내지 약 50%, 약 0.001 내지 약 40%, 약 0.01 내지 약 30%, 약 0.02 내지 약 29%, 약 0.03 내지 약 28%, 약 0.04 내지 약 27%, 약 0.05 내지 약 26%, 약 0.06 내지 약 25%, 약 0.07 내지 약 24%, 약 0.08 내지 약 23%, 약 0.09 내지 약 22%, 약 0.1 내지 약 21%, 약 0.2 내지 약 20%, 약 0.3 내지 약 19%, 약 0.4 내지 약 18%, 약 0.5 내지 약 17%, 약 0.6 내지 약 16%, 약 0.7 내지 약 15%, 약 0.8 내지 약 14%, 약 0.9 내지 약 12%, 약 1 내지 약 10% w/w, w/v, 또는 v/v의 범위이다.

[0471] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물 중의 본원에 제공된 하나 이상의 다형체의 농도는 약 0.001 내지 약 10%, 약 0.01 내지 약 5%, 약 0.02 내지 약 4.5%, 약 0.03 내지 약 4%, 약 0.04 내지 약 3.5%, 약 0.05 내지 약 3%, 약 0.06 내지 약 2.5%, 약 0.07 내지 약 2%, 약 0.08 내지 약 1.5%, 약 0.09 내지 약 1%, 약 0.1 내지 약 0.9% w/w, w/v 또는 v/v의 범위이다.

[0472] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물 중의 본원에 제공된 하나 이상의 다형체의 양은 약 10 g, 약 9.5 g, 약 9.0 g, 약 8.5 g, 약 8.0 g, 약 7.5 g, 약 7.0 g, 약 6.5 g, 약 6.0 g, 약 5.5 g, 약 5.0 g, 약 4.5 g, 약 4.0 g, 약 3.5 g, 약 3.0 g, 약 2.5 g, 약 2.0 g, 약 1.5 g, 약 1.0 g, 약 0.95 g, 약 0.9 g, 약 0.85 g, 약 0.8 g, 약 0.75 g, 약 0.7 g, 약 0.65 g, 약 0.6 g, 약 0.55 g, 약 0.5 g, 약 0.45 g, 약 0.4 g, 약 0.35 g, 약 0.3 g, 약 0.25 g, 약 0.2 g, 약 0.15 g, 약 0.1 g, 약 0.09 g, 약 0.08 g, 약 0.07 g, 약 0.06 g, 약 0.05 g, 약 0.04 g, 약 0.03 g, 약 0.02 g, 약 0.01 g, 약 0.009 g, 약 0.008 g, 약 0.007 g, 약 0.006 g, 약 0.005 g, 약 0.004 g, 약 0.003 g, 약 0.002 g, 약 0.001 g, 약 0.0009 g, 약 0.0008 g, 약 0.0007 g, 약 0.0006 g, 약 0.0005 g, 약 0.0004 g, 약 0.0003 g, 약 0.0002 g, 또는 약 0.0001 g 이하이다.

[0473] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물 중의 본원에 제공된 하나 이상의 다형체의 양은 약 0.0001 g, 약 0.0002 g, 약 0.0003 g, 약 0.0004 g, 약 0.0005 g, 약 0.0006 g, 약 0.0007 g, 약 0.0008 g, 약 0.0009 g, 약 0.001 g, 약 0.0015 g, 약 0.002 g, 약 0.0025 g, 약 0.003 g, 약 0.0035 g, 약 0.004 g, 약 0.0045 g, 약 0.005 g, 약 0.0055 g, 약 0.006 g, 약 0.0065 g, 약 0.007 g, 약 0.0075 g, 약 0.008 g, 약 0.0085 g, 약 0.009 g, 약 0.0095 g, 약 0.01 g, 약 0.015 g, 약 0.02 g, 약 0.025 g, 약 0.03 g, 약 0.035 g, 약 0.04 g, 약 0.045 g, 약 0.05 g, 약 0.055 g, 약 0.06 g, 약 0.065 g, 약 0.07 g, 약 0.075 g, 약 0.08 g, 약 0.085 g, 약 0.09 g, 약 0.095 g, 약 0.1 g, 약 0.15 g, 약 0.2 g, 약 0.25 g, 약 0.3 g, 약 0.35 g, 약 0.4 g, 약 0.45 g, 약 0.5 g, 약 0.55 g, 약 0.6 g, 약 0.65 g, 약 0.7 g, 약 0.75 g, 약 0.8 g, 약 0.85 g, 약 0.9 g, 약 0.95 g, 약 1 g, 약 1.5 g, 약 2 g, 약 2.5 g, 약 3 g, 약 3.5 g, 약 4 g, 약 4.5 g, 약 5 g, 약 5.5 g, 약 6 g, 약 6.5 g, 약 7 g, 약 7.5 g, 약 8 g, 약 8.5 g, 약 9 g, 약 9.5 g, 약 10 g 초과이다.

[0474] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물 중의 본원에 제공된 하나 이상의 다형체의 양은 약 0.0001 내지 약 10 g, 약 0.0005 내지 약 9 g, 약 0.001 내지 약 8 g, 약 0.005 내지 약 7 g, 약 0.01 내지 약 6 g, 약 0.05 내지 약 5 g, 약 0.1 내지 약 4 g, 약 0.5 내지 약 4 g, 또는 약 1 내지 약 3 g의 범위이다.

[0475] 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 다형체는 넓은 투여 범위에 걸쳐 효과적이다. 예컨대, 성인 치료시, 1일

당 약 0.01 내지 약 1000 mg, 약 0.5 내지 약 100 mg, 약 1 내지 약 50 mg, 및 약 5 내지 약 40 mg의 투여량이 사용될 수 있는 투여량의 예다. 예시적 투여량은 1일당 약 10 내지 약 30 mg이다. 정확한 투여량은 투여 경로, 투여될 다형체의 형태, 치료될 개체, 치료될 개체의 체중, 및 주치의의 선호도 및 경험에 따른다.

[0476] 비제한적 예시적 약학 조성물 및 이의 제조 방법이 하기에 기재되어 있다.

[0477] **경구 투여용 약학 조성물**

[0478] 일부 실시양태에서, 본 발명은 경구 투여용 약학 조성물을 제공하며, 이때 조성물은 본원에 제공된 다형체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 형태(예컨대, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 킬레이트, 비공유 착체, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소적으로 표지된 유도체), 및 약학적으로 허용가능한 부형제(예컨대, 경구 투여에 적합한 부형제)를 포함한다.

[0479] 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 화학식 I의 화합물의 다형체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물, 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 고체 제형이다. 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 화학식 I의 화합물의 다형체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함하는 단일 단위 제형이다. 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 정제 또는 캡슐이다. 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 화학식 I의 화합물의 다형체, 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물 치료 효과량을 포함한다.

[0480] 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 화학식 I의 화합물의 다형체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물 치료 효과량을 포함한다. 일부 실시양태에서, 치료 효과량은 약 0.5, 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 5, 약 10, 약 15, 약 20, 약 25, 약 30, 약 35, 약 40, 약 45, 약 50, 약 55, 약 60, 약 65, 약 70, 약 75, 약 80, 약 85, 약 90, 약 95, 약 100, 약 110, 약 120, 약 130, 약 140, 약 150, 약 160, 약 170, 약 180, 약 190, 약 200, 약 210, 약 220, 약 230, 약 240, 약 250, 약 260, 약 270, 약 280, 약 290, 약 300, 약 325, 약 350, 약 375, 약 400, 약 425, 약 450, 약 475, 약 500, 약 600, 약 700, 약 800, 약 900, 또는 약 1000 mg 이상이다. 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은, 예컨대 미정질 셀룰로스, 크로스 포비돈, 및/또는 마그네슘 스테아레이트를 포함하는 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함한다. 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 즉시-방출 제형이다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 경질 젤라틴 캡슐이다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 연질 젤라틴 캡슐이다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 화학식 I의 화합물의 형태 C를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 화학식 I의 화합물의 비정질 형태를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 화학식 I의 화합물의 2개 이상의 다형체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 혼합물, 예컨대 본원에 기재된 다형체를 포함한다.

[0481] 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 하나 이상의 화학식 I의 화합물을 포함하고, 카복시메틸 셀룰로스 및 물을 포함하는 현탁액이다. 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 하나 이상의 부형제, 예컨대 폴리소르베이트, 폴리에틸렌글리콜, 사이클로덱스트린, 텍스트로스, n-메틸피롤리돈, pH 완충 용액, 묽은 염산, 12-하이드록시스테아르산의 폴리옥시에틸렌 에스터, 또는 이들의 2개 이상의 혼합물을 추가로 포함할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 현탁액의 제조 방법은 비제한적으로, 분말 형태의 화학식 I의 화합물 예비 측정된 양을 비히클, 예컨대 주사용 멸균수(SWFI) 중의 상업적으로 이용가능한 중점도 USP 카복시메틸셀룰로스 나트륨(CMC) 과 조합하는 것을 포함한다.

[0482] 일부 실시양태에서, 본 발명은 하기를 포함하는 경구 투여에 적합한 고체 약학 조성물을 제공한다: (i) 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 형태(예컨대, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 킬레이트, 비공유 착체, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소적으로 표지된 유도체)의 치료 효과량; 임의적으로 (ii) 제 2 제제의 치료 효과량; 및 (iii) 경구 투여에 적합한 하나 이상의 약학 부형제. 일부 실시양태에서, 조성물은 하기를 추가로 함유한다: (iv) 제 3 제제의 치료 효과량.

[0483] 일부 실시양태에서, 본 발명은 경구 투여에 적합한 액체 약학 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 경구 투여에 적합한 캡슐 제형을 제공한다.

[0484] 특정 실시양태에서, 경구 투여에 적합한 본원에 제공된 약학 조성물은 개별 제형, 예컨대 캡슐, 알약, 샤웨(cachet), 또는 정제, 또는 액체 또는 분말 또는 과립으로서 활성 성분의 예비 측정량을 각각 함유하는 에어로

졸 스프레이, 용액, 또는 수성 또는 비수성 액체에서의 현탁액, 수중유 에멀전, 또는 유중수 액체 에멀전으로 나타내어질 수 있다. 일반적으로, 고체 형태에서, 조성물을 활성 성분을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 둘 다 균일하고 직접적으로 혼합한 후, 필요한 경우 생성물을 특정 형태로 만들어 제조된다. 예컨대, 정제는 임의적으로 하나 이상의 부가 성분과 압축 또는 몰딩하여 제조될 수 있다. 압축된 정제는 적합한 기계에서 자유 유동 형태, 예컨대 분말 또는 과립인 활성 성분을 압착시키고, 임의적으로 부형제, 예컨대 비제한적으로, 결합제, 윤활제, 비활성 희석제, 및/또는 표면 활성제 또는 분산제와 혼합시켜 제조될 수 있다. 몰딩된 정제는 적합한 기계에서 비활성 액체 또는 반고체 희석제로 적셔진 분말 화합물의 혼합물을 몰딩하여 제조될 수 있다.

[0485] 락토스 또는 젓당과 같은 이러한 부형제뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용하여 유사한 유형의 고체 조성물이 연질 및 경질-충진된 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 사용될 수 있다. 정제, 드래지, 캡슐, 알약, 및 과립의 고체 제형을 코팅 및 셀, 예컨대 장용 코팅 및 약학 배합 분야에 널리 공지된 다른 코팅으로 제조할 수 있다. 이들은 임의적으로 불투명화제를 포함할 수 있고, 조성물이 활성 물질만, 또는 우선적으로 장관 부위에 방출, 임의적으로, 느리게 방출할 수 있다. 사용될 수 있는 내장형 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다. 락토스 또는 젓당과 같은 이러한 부형제뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용하여 유사한 유형의 고체 조성물이 연질 및 경질-충진된 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 사용될 수 있다.

[0486] 활성 성분은 마이크로-캡슐화된 형태일 수 있고, 임의적으로 본원에 공지된 하나 이상의 부형제를 함유할 수 있다. 정제, 드래지, 캡슐, 알약, 및 과립의 고체 제형을 코팅 및 셀, 예컨대 장용 코팅 및 약학 배합 분야에 널리 공지된 다른 코팅으로 제조할 수 있다. 이러한 고체 제형에서, 활성 물질을 하나 이상의 비활성 희석제, 예컨대 수크로스, 락토스 또는 전분과 혼합할 수 있다. 이러한 제형은 정상 처방으로서, 비활성 희석제를 제외한 추가 물질, 예컨대 정제화된 윤활제 및 다른 정제화된 산, 예컨대 마그네슘 스테아레이트 및 미정질 셀룰로스를 포함할 수 있다. 캡슐, 정제 및 알약의 경우, 제형은 완충제를 포함할 수 있다. 이들은 임의적으로 불투명화제를 포함할 수 있고, 조성물이 활성 물질만, 또는 우선적으로 장관 부위에 방출, 임의적으로, 느리게 방출할 수 있다. 사용될 수 있는 내장된 조성물의 예는 중합체 성분 및 왁스를 포함한다.

[0487] 또한, 본 발명은 활성 성분을 포함한 무수 약학 조성물 및 제형을 제공하는데, 이는 물이 일부 화합물의 분해를 가능하게 하기 때문이다. 예컨대, 특수성, 예컨대 초과 시간에 걸친 화합물의 품질 수명 또는 안정성을 측정하기 위하여 장기 저장을 자극하기 위한 수단으로서 약학 분야에서 물을 첨가(예컨대, 5%)할 수 있다. 무수 또는 저수분 함유 성분 및 저수분 또는 저습도 조건을 사용하여 본원에 제공된 무수 약학 조성물 및 제형을 제조할 수 있다. 제조, 패키징 및/또는 저장 시 수분 및/또는 습기와의 상당한 접촉이 예상되는 경우, 락토스를 함유한, 본원에 제공된 약학 조성물 및 제형을 무수로 만들 수 있다. 무수 약학 조성물은 무수 성질이 유지되도록 제조되고, 저장될 수 있다. 따라서, 물과의 노출을 방지한다고 공지된 물질을 사용하여 무수 조성물을 패키징할 수 있어, 적합한 화합물 키트에 포함될 수 있다. 적합한 패키징의 예는 비제한적으로, 밀봉된 포일, 플라스틱 등, 단일 용량 용기, 블리스터 팩, 및 스트립 팩을 포함한다.

[0488] 특정 실시양태에서, 통상적 약학 배합 기술에 따라 활성 성분을 약학적 담체와 직접 혼합하여 조합할 수 있다. 투여가 의도된 제제의 형태에 따라 담체는 다양한 형태를 취할 수 있다. 경구 제형을 위한 조성물의 제조에서, 임의의 평범한 약학 매질을 경구 액체 제형(예컨대, 현탁액, 용액, 및 엘릭서) 또는 에어로졸의 경우, 담체, 예컨대 물, 글리콜, 오일, 알콜, 향미제, 방부제, 착색제 등; 또는 담체, 예컨대 전분, 당, 미결정질 셀룰로스, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제로서 사용될 수 있고, 경구 고체 제제의 경우 붕해제가 사용될 수 있으며, 일부 실시양태에서는 락토스를 사용하지 않는다. 예컨대, 적합한 담체는 고체 경구 제형을 갖는 분말, 캡슐, 및 정제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 정제는 표준 수성 또는 비수성 기술로 코팅될 수 있다.

[0489] 하나의 실시양태에서, 활성 성분을 임의적으로 하나 이상의 비활성, 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체, 예컨대 나트륨 시트레이트 또는 인산 이칼슘 및/또는 a) 충전제 또는 증량제, 예컨대 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨, 및 규산, b) 결합제, 예컨대 카복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로스, 및 아카시아, c) 습윤제, 예컨대 글리세롤, d) 붕해제, 예컨대 한천, 탄산 칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리카이트, 및 탄산 나트륨, e) 용액 지연제, 예컨대 파라핀, f) 흡수 가속화제, 예컨대 4급 암모늄 화합물, g) 습윤제, 예컨대 세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트, h) 흡수제, 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토, 및 i) 윤활제, 예컨대 활석, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설페이트, 및 이들의 혼합물과 혼합할 수 있다. 캡슐, 정제 및 알약의 경우, 제형은 완충제를 포함할 수 있다.

[0490] 특정 실시양태에서, 약학 조성물 및 제형에 사용하기 적합한 결합제는 비제한적으로, 옥수수 전분, 감자 전분,

또는 다른 전분, 젤라틴, 천연 및 합성검, 예컨대 아카시아, 나트륨 알기네이트, 알긴산, 다른 알기네이트, 분말화된 트래거캔스(tragacanth), 구아검, 셀룰로스 및 이의 유도체(예컨대, 에틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 카복시메틸 셀룰로스 칼슘, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스), 폴리비닐 피롤리돈, 메틸 셀룰로스, 예비-젤라틴화된 전분, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스, 미정질 셀룰로스, 및 이들의 2개 이상의 혼합물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 예시적 결합제는 비제한적으로, 전분(예컨대, 옥수수전분 및 전분 페이스트); 젤라틴; 당(예컨대, 수크로스, 글루코스, 텍스트로스, 텍스트린, 몰라스, 락토스, 락티톨, 만니톨 등); 천연 및 합성검(예컨대, 아카시아, 나트륨 알기네이트, 아이리쉬 모스(Irish moss) 추출물, 판와검, 가티검, 이사폴 허스크(isapol husk)의 점액, 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 미정질 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 폴리(비닐-피롤리돈), 마그네슘 알루미늄 실리케이트(비검), 및 라치 아라보갈락탄; 알기네이트; 폴리에틸렌 산화물; 폴리에틸렌 글리콜; 무기 칼슘 염; 규산; 폴리메타크릴레이트; 왁스; 물; 알콜 등 및 이들의 2개 이상의 혼합물을 포함한다.

[0491] 본원에 개시된 약학 조성물 및 제형에 사용하기 위한 적합한 충전제의 예는 비제한적으로, 활석, 탄산 칼슘(예컨대, 과립 또는 분말), 미정질 셀룰로스, 분말화된 셀룰로스, 텍스트레이트, 카올린, 만니톨, 규산, 소르비톨, 전분, 예비-젤라틴화된 전분, 및 이들의 2개의 혼합물을 포함한다.

[0492] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물에 봉해제가 사용되어 수성 환경에 노출될 때 붕괴되는 정제를 제공할 수 있다. 너무 많은 양의 봉해제는 보틀에서 붕괴할 수 있는 정제를 생성할 수 있다. 너무 적은 양의 봉해제는 붕괴시키기 충분하지 않아서 제형으로부터 활성 성분의 방출의 속도 범위를 바꿀 수 있다. 따라서, 활성 성분의 방출을 불리하게 바꾸기 위해 너무 적지도 않고 너무 많지도 않은 충분한 양의 봉해제가 사용되어 본원에 개시된 다형체의 제형을 형성할 수 있다. 사용된 봉해제의 양은 제형의 유형 및 투여 방식에 따라 변화할 수 있다. 특정 실시양태에서, 약 0.5 내지 약 15 중량%의 봉해제, 또는 약 1 내지 약 5 중량%의 봉해제가 본원에 제공된 약학 조성물에서 사용될 수 있다. 본원에 제공된 약학 조성물 및 제형에 사용될 수 있는 봉해제는 비제한적으로, 한천-한천, 알긴산, 탄산 칼슘, 미정질 셀룰로스, 크로스카멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 폴라크틸린 칼슘, 나트륨 전분 글리콜레이트, 감자 또는 타피오카 전분, 예비-젤라틴화된 전분, 다른 전분, 점토, 다른 알긴, 다른 셀룰로스, 섬, 및 이들의 2개 이상의 혼합물을 포함한다.

[0493] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 약학 조성물 및 제형을 형성하는 데 사용될 수 있는 윤활제는 비제한적으로, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 미네랄 오일, 연한 미네랄 오일, 글리세린, 글리세릴 베하네이트, 소르비톨, 만니톨, 폴리에틸렌 글리콜, 다른 글리콜, 스테아르산, 나트륨 라우릴 설페이트, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 아세테이트, 염화 나트륨, 류신, 마그네슘 라우릴 설페이트, 활석, 수소화된 식물유(예컨대, 땅콩 오일, 목화씨 오일, 해바라기 오일, 참기름, 올리브 오일, 옥수수유, 및 대두유), 아연 스테아레이트, 에틸 올리에이트, 에틸라우레이트, 한천, 몰트, 및 이들의 2개 이상의 혼합물을 포함한다. 추가 윤활제는, 예컨대 실로이드 실리카 겔, 합성 실리카의 응고된 에어로졸, 또는 이들의 2개 이상의 혼합물을 포함한다. 특정 실시양태에서, 윤활제는 약학 조성물의 약 1 중량% 미만의 양으로 임의적으로 첨가될 수 있다.

[0494] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 약학 조성물 또는 제형은 콜로이드 입자를 포함한다. 일부 경우, 콜로이드 입자는 하나 이상의 양이온화제 및 하나 이상의 비이온 계면 활성제, 예컨대 폴록사머, 틸록사폴, 폴리소르베이트, 폴리옥시에틸렌 캐스터 오일 유도체, 소르비탄 에스터, 또는 폴리옥실 스테아레이트를 포함한다. 일부 경우, 양이온화제는 알킬아민, 3급 알킬 아민, 4급 암모늄 화합물, 양이온성 지질, 아미노 알콜, 바이구아니딘 염, 양이온성 화합물, 또는 이들의 2개 이상의 혼합물이다. 일부 경우, 양이온화제는 바이구아니딘 염, 예컨대 클로로헥시딘, 폴리아미노프로필 바이구아니딘, 펜포민, 알킬바이구아니딘, 또는 이들의 2개의 혼합물이다. 일부 경우, 4급 암모늄 화합식 I은 벤잘코늄 할라이드, 라우랄코늄 할라이드, 세트리마이드, 헥사데실트라이메틸 암모늄 할라이드, 테트라데실트라이메틸-암모늄 할라이드, 도데실트라이메틸암모늄 할라이드, 세트라이모늄 할라이드, 벤즈에토늄 할라이드, 베헤날코늄 할라이드, 세탈코늄 할라이드, 세테틸다이모늄 할라이드, 세틸피리디늄 할라이드, 벤조도데시늄 할라이드, 클로로알릴 메텐아민 할라이드, 니리스틸알코늄 할라이드, 스테아르알코늄 할라이드, 또는 이들의 2개 이상의 혼합물이다. 일부 경우, 양이온화제는 벤잘코늄 클로라이드, 라우랄코늄 클로라이드, 벤조도데시늄 브로마이드, 벤즈에테늄 클로라이드, 헥사데실트라이메틸암모늄 브로마이드, 테트라데실트라이메틸암모늄 브로마이드, 도데실트라이메틸암모늄 브로마이드, 또는 이들의 2개 이상의 혼합물이다. 일부 경우, 콜로이드 입자는 오일상을 포함한다. 일부 경우, 오일상은 미네랄 오일, 연한 미네랄 오일, 중쇄 트라이글리세라이드(MCT), 코코넛 오일, 수소화된 면화씨 오일을 포함하는 수소화된 오일, 수소화된 팜유, 수소화된 캐스터 오일, 수소화된 대두유, 폴리옥실-40 수소화된 캐스터 오일, 폴리옥실-60 수소화된 캐스터 오일, 또는 폴리옥실-100 수소화된 캐스터 오일을 포함하는 폴리옥시에틸렌 수소화된 캐스터 오일 유도체이다.

- [0495] 하나의 실시양태에서, 수성 현탁액 및/또는 엘릭서가 경구 투여인 경우, 활성 성분을 다양한 감미료 또는 착향제, 착색 물질 또는 염료, 일부 실시양태에서, 에멀전화제 및/또는 현탁제를, 이러한 희석제, 예컨대 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세린, 및 다양한 조합물과 함께 조합할 수 있다.
- [0496] 특정 실시양태에서, 정제를 코팅하지 않거나, 공지된 기술에 의해 위장관에서 붕괴 및 흡수를 지연시켜 장기간에 걸친 서방 작용을 제공하기 위해 코팅될 수 있다. 예컨대, 시간 지연 물질, 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 다이스테아레이트가 사용될 수 있다. 또한, 경구 용도로 사용하기 위한 제형은 경질 젤라틴 캡슐인 경우, 활성 성분은 비활성 고체 희석제, 예컨대, 탄산 칼슘, 인산 칼슘, 또는 카올린과 혼합되고; 또는 연질 젤라틴 캡슐인 경우, 활성 성분은 물 또는 오일 매질, 예컨대 땅콩 오일, 액체 파라핀, 또는 올리브 오일과 혼합될 수 있다.
- [0497] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 약학 조성물 및 제형을 형성하는 데 사용될 수 있는 계면 활성제는 비제한적으로, 친수성 계면 활성제, 친유성 계면 활성제, 및 이들의 2개 이상의 혼합물을 포함한다. 예컨대, 친수성 계면 활성제의 혼합물이 사용될 수 있고, 친유성 계면 활성제의 혼합물이 사용될 수 있거나, 하나 이상의 친수성 계면 활성제 및 하나 이상의 친유성 계면 활성제의 혼합물이 사용될 수 있다.
- [0498] 특정 실시양태에서, 적합한 친수성 계면 활성제는 일반적으로 10 이상의 HLB 값을 가지지만, 적합한 친유성 계면 활성제는 일반적으로 약 10 이하의 HLB 값을 가질 수 있다. 비이온성 양쪽성 화합물의 상대적인 친수성 및 소수성을 특징하기 위해 사용되는 경험 파라미터는 친수성-친유성 밸런스("HLB" 값)이다. 낮은 HLB 값을 갖는 계면 활성제는 보다 친유성 또는 소수성이면서 오일에 더 나은 용해성을 갖는 반면, 높은 HLB 값을 갖는 계면 활성제는 보다 친수성이고, 수성 용액에 더 나은 용해성을 갖는다. 친수성 계면 활성제는 일반적으로 약 10 초과의 HLB 값을 갖는 화합물로서 간주되고, 음이온성, 양이온성, 또는 양쪽성 화합물에 대한 HLB 범위는 일반적으로 해당되지 않는다. 유사하게, 친유성(즉, 비수성) 계면 활성제는 약 10 이하의 HLB 값을 갖는 화합물이다. 그러나, 계면 활성제의 HLB의 값은 일반적으로 사용되어 산업용, 약학용 및 화장품용 에멀전의 배합을 가능하게 하는 개략적인 역할만 할 뿐이다.
- [0499] 특정 실시양태에서, 친수성 계면 활성제는 이온성 또는 비이온성일 수 있다. 적합한 이온성 계면 활성제는 비제한적으로, 알킬암모늄 염; 푸시딘산 염; 아미노산, 올리고펩타이드, 및 폴리펩타이드의 지방산 유도체; 아미노산, 올리고펩타이드, 및 폴리펩타이드의 글리세라이드 유도체; 레시틴 및 수소화된 레시틴; 라이솔레시틴 및 수소화된 라이솔레시틴; 인지질 및 이의 유도체; 라이소인지질 및 이의 유도체; 카르니틴 지방산 에스터 염; 알킬설페이트의 염; 지방산 염; 나트륨 도쿠세이트; 아실아세틸레이트; 모노- 및 다이-글리세라이드의 모노- 및 다이-아세틸화된 타르타르산 에스터; 숙신화된 모노- 및 다이-글리세라이드; 모노- 및 다이-글리세라이드의 시트르산 에스터; 및 이들의 2개 이상의 혼합물을 포함한다.
- [0500] 상기 언급된 군 내에서, 이온성 계면 활성제는 하기를 포함한다: 레시틴, 라이솔레시틴, 인지질, 라이소인지질 및 이들의 유도체; 카르니틴 지방산 에스터 염; 알킬설페이트의 염; 지방산 염; 나트륨 도쿠세이트; 아실아세틸레이트; 모노- 및 다이-글리세라이드의 모노- 및 다이-아세틸화된 타르타르산 에스터; 숙신화된 모노- 및 다이-글리세라이드; 모노- 및 다이-글리세라이드의 시트르산 에스터; 및 이들의 2개 이상의 혼합물.
- [0501] 특정 실시양태에서, 이온성 계면 활성제는 레시틴, 라이솔레시틴, 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜글리세롤, 포스파티딘산, 포스파티딜세린, 라이소포스파티딜콜린, 라이소포스파티딜에탄올아민, 라이소포스파티딜글리세롤, 라이소포스파티딘산, 라이소포스파티딜세린, PEG-포스파티딜에탄올아민, PVP-포스파티딜에탄올아민, 지방산의 락틸산 에스터, 스테아로일-2-락틸레이트, 스테아로일 락틸레이트, 숙신화된 모노글리세라이드, 모노/다이글리세라이드의 모노/다이아세틸화된 타르타르산 에스터, 모노/다이글리세라이드의 시트르산 에스터, 콜일사르코신, 카프로이트, 카프릴레이트, 카프레이트, 라우레이트, 미리스테이트, 팔미테이트, 올리에이트, 리놀리에이트, 리놀리에이트, 리놀렌에이트, 스테아레이트, 라우릴 설페이트, 테라세일 설페이트, 도쿠세이트, 라우로일 카르니틴, 팔미토일 카르니틴, 미리스토일 카르니틴, 이들의 염, 및 이들의 2개 이상의 혼합물의 이온화된 형태일 수 있다.
- [0502] 특정 실시양태에서, 친수성 비이온성 계면 활성제는 비제한적으로, 알킬글루코사이드; 알킬말토사이드; 알킬티오글루코사이드; 라우릴 매크로글리세라이드; 폴리옥시알킬렌 알킬 에터, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 알킬 에터; 폴리옥시알킬렌 알킬페놀, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 알킬 페놀; 폴리옥시알킬렌 알킬 페놀 지방산 에스터, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 지방산 모노에스터 및 폴리에틸렌 글리콜 지방산 다이에스터; 폴리에틸렌 글리콜 글리세롤 지방산 에스터; 폴리글리세롤 지방산 에스터; 폴리옥시알킬렌 소르비탄 지방산 에스터, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 소르비탄 지방산 에스터; 글리세라이드, 식물유, 수소화된 식물유, 지방산, 및 스테롤로 이루어진 군

의 하나 이상의 구성원을 포함하는 폴리올의 친수성 에스터 교환 생성물; 폴리옥시에틸렌 스테롤, 유도체, 및 이들의 유사체; 폴리옥시에틸화된 비타민 및 이의 유도체; 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체; 및 이들의 혼합물; 폴리에틸렌 글리콜 소르비탄 지방산 에스터 및 트라이글리세라이드, 식물유, 수소화된 식물유, 및 이들의 2개 이상의 혼합물로 이루어진 군으로 이루어진 군의 하나 이상의 구성원을 포함하는 폴리올의 친수성 에스터 교환 생성물을 포함할 수 있다. 상기 폴리올은 글리세롤, 에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 소르비톨, 프로필렌 글리콜, 펜타에리트리톨, 또는 사카라이드일 수 있다.

[0503] 다른 친수성-비이온성 계면 활성제는 비제한적으로, PEG-10 라우레이트, PEG-12 라우레이트, PEG-20 라우레이트, PEG-32 라우레이트, PEG-32 다이라우레이트, PEG-12 올리에이트, PEG-15 올리에이트, PEG-20 올리에이트, PEG-20 다이올리에이트, PEG-32 올리에이트, PEG-200 올리에이트, PEG-400 올리에이트, PEG-15 스테아레이트, PEG-32 디스테아레이트, PEG-40 스테아레이트, PEG-100 스테아레이트, PEG-20 다이라우레이트, PEG-25 글리세틸 트라이올리에이트, PEG-32 다이올리에이트, PEG-20 글리세틸 라우레이트, PEG-30 글리세틸 라우레이트, PEG-20 글리세틸 스테아레이트, PEG-20 글리세틸 올리에이트, PEG-30 글리세틸 올리에이트, PEG-30 글리세틸 라우레이트, PEG-40 글리세틸 라우레이트, PEG-40 팜 커널 오일, PEG-50 수소화된 캐스터 오일, PEG-40 캐스터 오일, PEG-35 캐스터 오일, PEG-60 캐스터 오일, PEG-40 수소화된 캐스터 오일, PEG-60 수소화된 캐스터 오일, PEG-60 옥수수 오일, PEG-6 카프레이트/카프틸레이트 글리세라이드, PEG-8 카프레이트/카프틸레이트 글리세라이드, 폴리글리세틸-10 라우레이트, PEG-30 콜레스테롤, PEG-25 파이토 스테롤, PEG-30 소야 스테롤, PEG-20 트라이올리에이트, PEG-40 소르비탄 올리에이트, PEG-80 소르비탄 라우레이트, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 80, POE-9 라우릴 에터, POE-23 라우릴 에터, POE-10 올레일 에터, POE-20 올레일 에터, POE-20 스테아릴 에터, 토크페틸 PEG-100 숙신에이트, PEG-24 콜레스테롤, 폴리글리세틸-10 올리에이트, 트윈[®] 40, 트윈[®] 60, 수크로스 모노스테아레이트, 수크로스 모노라우레이트, 수크로스 모노팔미테이트, PEG 10-100 논일 페놀 시리즈, PEG 15-100 옥틸 페놀 시리즈, 및 폴록사머, 및 이들의 2개 이상의 혼합물을 포함한다.

[0504] 특정 실시양태에서, 적합한 친유성 계면 활성제는 하기를 포함한다: 지방산 알콜; 글리세롤 지방산 에스터; 아세틸화된 글리세롤 지방산 에스터; 저급 알콜 지방산 에스터; 프로필렌 글리콜 지방산 에스터; 소르비탄 지방산 에스터; 폴리에틸렌 글리콜 소르비탄 지방산 에스터; 스테롤 및 스테롤 유도체; 폴리옥시에틸화된 스테롤 및 스테롤 유도체; 폴리에틸렌 글리콜 알킬 에터; 당 에스터; 당 에터; 모노- 및 다이-글리세라이드의 젯산 유도체; 글리세라이드, 식물유, 수소화된 식물유, 지방산 및 스테롤로 이루어진 군의 하나 이상의 구성원을 포함하는 폴리올의 소수성 에스터 전환 생성물; 지용성 비타민/비타민 유도체; 및 이들의 2개 이상의 혼합물. 이 군 내에서, 친유성 계면 활성제는 글리세롤 지방산 에스터, 프로필렌 글리콜 지방산 에스터, 및 이들의 2개 이상의 혼합물을 포함하거나; 식물유, 수소화된 식물유, 및 트라이글리세라이드로 이루어진 군의 하나 이상의 구성원을 포함하는 폴리올의 소수성 에스터 전환 생성물을 포함한다.

[0505] 하나의 실시양태에서, 약학 조성물은 가용화제를 포함할 수 있어 본원에 제공된 화합물을 우수하게 용해시키고/시키거나 분해하고/하거나 본원에 제공된 화합물을 침전을 최소화시킨다. 이는 비경구 용도를 위한 조성물, 예컨대 주사용 조성물에 유용할 수 있다. 또한, 가용화제가 첨가되어 친수성 약물 및/또는 다른 성분, 예컨대 계면 활성제의 용해성을 증가시키거나, 안정하거나 균일한 용액 또는 현탁액으로서 조성물을 유지시킬 수 있다.

[0506] 적합한 가용화제의 예는 비제한적으로, 하기를 포함한다: 알콜 및 폴리올, 예컨대 에탄올, 이소프로필 알콜, 부탄올, 벤질 알콜, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 부탄다이올 및 이의 이성질체, 글리세롤, 펜타에리트리톨, 소르비톨, 만니톨, 트랜스쿠톨, 다이메틸 아이소소르바이드, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 폴리비닐알콜, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 및 다른 셀룰로스 유도체, 사이클로텍스트린 및 사이클로텍스트린 유도체; 약 200 내지 약 6000의 평균 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜의 에터, 예컨대 테트라하이드로퍼푸릴 알콜 PEG 에터(글리코푸롤) 또는 메톡시 PEG; 아마이드 및 다른 질소-함유 화합물, 예컨대 2-피롤리돈, 2-피페리돈, ϵ -카프롤락탐, N-알킬피롤리돈, N-하이드록시알킬피롤리돈, N-알킬피페리돈, N-알킬카프롤락탐, 다이메틸아세트아마이드 및 폴리비닐피롤리돈; 에스터, 예컨대 에틸 프로피온에이트, 트라이부틸시트레이트, 아세틸 트라이에틸시트레이트, 아세틸 트라이부틸 시트레이트, 트라이에틸시트레이트, 에틸 올리에이트, 에틸 카프틸레이트, 에틸 부티레이트, 트리아아세틴, 프로필렌 글리콜 모노아세테이트, 프로필렌 글리콜 다이아세테이트, ϵ -카프롤락톤 및 이의 이성질체, δ -발레로락톤 및 이의 이성질체, β -부티로락톤 및 이의 이성질체; 및 당 분야에 공지된 다른 가용화제, 예컨대 다이메틸 아세트아마이드, 다이메틸 아이소소르바이드, N-메틸 피롤리돈, 모노옥타노인, 다이에틸렌 글리콜 모노에틸 에터, 물, 및 이들의 2개 이상의 혼합물. 특정 실시양태에서, 12-하이드록시스테아르산 및 약 30%의 유리 폴리에틸렌 글리콜(솔루톨(Solutol[®])) HS 15로서 이용가능함)의

폴리글리콜 모노- 및 다이-에스터를 포함하는 가용화제가 본원에 제공된 조성물에서 사용된다.

[0507] 특정 실시양태에서, 가용화제의 혼합물이 사용될 수 있다. 예는 비제한적으로, 트라이아세틴, 트라이에틸시트레이트, 에틸 올리에이트, 에틸 카프릴레이트, 다이메틸아세트아마이드, N-메틸피롤리돈, N-하이드록시에틸피롤리돈, 폴리비닐피롤리돈, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 사이클로덱스트린, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜 200-100, 글리코푸물, 트랜스쿠톨, 프로필렌 글리콜, 또는 다이메틸 이소소르바이드의 2개 이상의 혼합물을 포함한다. 특정 실시양태에서, 가용화제는 소르비톨, 글리세롤, 트라이아세틴, 에틸 알콜, PEG-400, 글리코푸물, 및 프로필렌 글리콜을 포함한다.

[0508] 특정 실시양태에서, 포함될 수 있는 가용화제의 양은 특히 제한되어있지 않다. 주어진 가용화제의 양이 생물학적으로 허용가능한 양으로 제한될 수 있고, 이는 당업자에게 용이하게 측정가능할 수 있다. 일부 경우, 가용화제의 양을 생물학적으로 허용가능한 양보다 초과로 포함하는 것이 이로울 수 있는 때가 있는데, 예를 들면 통상적 기술, 예컨대 증류 또는 증발을 사용하여 조성물을 개체에 제공하기 전에 제거될 초과량의 가용화제를 포함해 약물의 농도를 최대화시키는 것이다. 따라서, 존재하는 경우, 가용화제는 약물, 및 다른 부형제의 조합된 중량을 기준으로 하여 약 10 중량%, 약 25 중량%, 약 50 중량%, 약 100 중량%, 또는 약 200 중량% 이하의 중량비일 수 있다. 일부 실시양태에서, 또한, 가장 소량의 가용화제의 양이 사용될 수 있는데, 예컨대 약 5%, 약 2%, 약 1% 이하이다. 특정 실시양태에서, 가용화제는 약 1 내지 약 100 중량%, 또는 약 5 내지 약 25 중량%의 양으로 존재할 수 있다.

[0509] 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제 및/또는 부형제를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 첨가제 및 부형제는 비제한적으로, 항-포말제, 완충제, 중합체, 항산화제, 방부제, 킬레이팅화제, 점도 조절제, 긴장제, 향미제, 착색제, 부취제, 불투명제, 현탁제, 결합제, 충전제, 가소제, 윤활제, 및 이들의 2개 이상의 혼합물을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제 및/또는 부형제, 예컨대 비제한적으로, 비활성 희석제, 분산제 및/또는 과립화제, 표면 활성제 및/또는 유화제, 붕해제, 결합제, 방부제, 완충제, 윤활제, 및/또는 오일을 추가로 포함할 수 있다. 예컨대, 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌제 왁스, 착색제, 코팅제, 감미제, 향미제, 및 향수가 조성물에 존재할 수 있다.

[0510] 예시적 표면 활성제 및/또는 유화제는 비제한적으로, 천연 유화제(예컨대, 아카시아, 한천, 알긴산, 나트륨 알기네이트, 트래거캔스, 콘드릭스, 콜레스테롤, 잔탄, 펙틴, 젤라틴, 난황, 카제인, 양모지, 콜레스테롤, 왁스, 및 레시틴), 콜로이드성 점토(예컨대, 벤토나이트[알루미늄 실리케이트] 및 비검[마그네슘 알루미늄 실리케이트]), 장쇄 아미노산 유도체, 고분자량 알콜(예컨대, 스테아릴 알콜, 세틸 알콜, 올레일 알콜, 트라이아세틴 모노스테아레이트, 에틸렌 글리콜 다이스테아레이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 및 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 폴리비닐 알콜), 카보머(예컨대, 카복시 폴리메틸렌, 폴리아크릴산, 아크릴산 중합체, 및 카복시비닐 중합체), 카라기난, 셀룰로스 유도체(예컨대, 카복시메틸셀룰로스 나트륨, 분말화된 셀룰로스, 하이드록시메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스), 소르비탄 지방산 에스터(예컨대, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트[트윈[®] 20], 폴리옥시에틸렌 소르비탄[트윈[®] 60], 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올리에이트[트윈[®] 80], 소르비탄 모노팔미테이트[스팬(Span) 40], 소르비탄 모노스테아레이트[스팬 60], 소르비탄 트라이스테아레이트[스팬 65], 글리세릴 모노올리에이트, 소르비탄 모노올리에이트[스팬 80]), 폴리옥시에틸렌 에스터(예컨대, 폴리옥시에틸렌 모노스테아레이트[Myrj 45], 폴리옥시에틸렌 수소화된 캐스터 오일, 폴리에톡실화된 캐스터 오일, 폴리옥시메틸렌 스테아레이트, 및 솔루톨[®]), 수크로스 지방산 에스터, 폴리에틸렌 글리콜 지방산 에스터(예컨대, 크레모퍼(Cremophor[®])), 폴리옥시에틸렌 에터(예컨대, 폴리옥시에틸렌 라우릴 에터[Brij 30]), 폴리(비닐-피롤리돈), 다이에틸렌 글리콜 모노라우레이트, 트라이에탄올아민 올리에이트, 나트륨 올리에이트, 칼륨 올리에이트, 에틸 올리에이트, 올레산, 에틸 라우레이트, 나트륨 라우릴 설페이트, 플루론산 F 68, 폴록사머(Poloxamer) 188, 세트라이모늄 브로마이드, 세틸피리디늄 클로라이드, 벤잘코늄 클로라이드, 도쿠세이트 나트륨 등 및/또는 이들의 조합을 포함한다.

[0511] 예시적 방부제는 항산화제, 킬레이팅화제, 항균성 방부제, 항진균성 방부제, 알콜 방부제, 산성 방부제, 및 다른 방부제를 포함할 수 있다. 예시적 항산화제는 비제한적으로, 알파 토코페롤, 아스코르브산, 아코빌 팔미테이트, 부틸화된 하이드록시아니솔, 부틸화된 하이드록시톨루엔, 모노티오글리세롤, 칼륨 메타바이설피트, 프로피온산, 프로필 갈레이트, 나트륨 아스코베이트, 나트륨 바이설피트, 나트륨 메타바이설피트, 및 나트륨 설피트를 포함한다. 예시적 킬레이팅화제는 에틸렌다이아민테트라아세트산(EDTA), 시트르산 단일수화물, 다이나트륨

에데테이트, 다이칼륨 에데테이트, 에데트산, 푸마르산, 말산, 인산, 나트륨 에데테이트, 타르타르산, 및 트라이나트륨 에데테이트를 포함한다. 예시적 향균성 방부제는 비제한적으로, 벤잘코늄 클로라이드, 벤즈에토늄 클로라이드, 벤질 알콜, 브로노폴, 세트라이미드, 세틸피리디늄 클로라이드, 클로로헥시딘, 클로로부탄올, 클로로크레솔, 클로로자일렌올, 크레솔, 에틸 알콜, 글리세린, 헥세티딘, 이미드우레아, 페놀, 페녹시에탄올, 페닐에틸 알콜, 페닐수은 니트레이트, 프로필렌 글리콜, 및 티메로살을 포함한다. 예시적 향진균성 방부제는 비제한적으로, 부틸 파라벤, 메틸 파라벤, 에틸 파라벤, 프로필 파라벤, 벤조산, 하이드록시벤조산, 칼륨 벤조에이트, 칼륨 소르베이트, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 프로피온에이트, 및 소르빈산을 포함한다. 예시적 알콜 방부제는 비제한적으로, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 페놀, 페놀계 화합물, 비스페놀, 클로로부탄올, 하이드록시벤조에이트, 및 페닐에틸 알콜을 포함한다. 예시적 산성 방부제는 비제한적으로, 비타민 A, 비타민 C, 비타민 E, 베타-카로틴, 시트르산, 아세트산, 탈수소아세트산, 아스코르브산, 소르빈산, 및 피트산을 포함한다. 다른 방부제는 비제한적으로, 토코페롤, 토코페롤 아세테이트, 디테록심 메실레이트, 세트라이미드, 부틸화된 하이드록시아니솔(BHA), 부틸화된 하이드록시톨루엔(BHT), 에틸렌다이아민, 나트륨 라우릴 설페이트(SLS), 나트륨 라우릴 에터 설페이트(SLES), 나트륨 바이설피트, 나트륨 메타바이설피트, 칼륨 설피트, 칼륨 메타바이설피트, 글리단트(Glydant[®]) 플러스, 페노닙(Phenonip), 메틸파라벤, 저몰(Germall[®]) 115, 저마벤(Germaben[®]) II, 네올론(Neolone[™]), 카톤(Kathon[™]), 및 유실(Euxyl[®])을 포함한다. 특정 실시양태에서, 방부제는 향산화제이다. 다른 실시양태에서, 방부제는 킬레이팅화제이다.

[0512] 예시적 오일은 비제한적으로, 아몬드, 살구 커널, 아보카도, 바마수, 베르가못, 블랙 커런트 씨앗, 보레이지, 케이드, 카모밀, 카놀라, 카라웨이, 카르나우바, 캐스터, 계피, 코코아 버터, 코코넛, 코드 리버, 커피, 옥수수, 목화씨, 예뮤, 유칼립투스, 달맞이꽃, 생선, 플렉시드, 제라니올, 박, 포도씨, 헤이즐넛, 히송, 이소프로필 미리스테이트, 호호바, 쿠쿠이넛, 라반딘, 라벤더, 레몬, 릿시아 쿠베바, 마카다미아 넛, 아욱, 망고씨, 메도폼씨, 밍크, 육두구(nutmeg), 올리브, 오렌지, 오렌지 러피, 팜, 팜 커널, 복숭아 커널, 땅콩, 양귀비 씨, 호박씨, 평지씨, 쌀겨, 로즈마리, 홍화꽃, 샌달우드, 사스파나, 세이보리, 산자나무, 참깨, 시어 버터, 실리콘, 대두, 해바라기, 티트리, 엉겅퀴, 동백꽃, 베티버(vetiver), 호두, 및 밀 배아유를 포함한다. 예시적 오일은 비제한적으로, 부틸 스테아레이트, 카프릴산 트라이글리세라이드, 카프린산 트라이글리세라이드, 사이클로메티콘, 다이에틸 세바케이트, 다이메티콘 360, 이소프로필 미리스테이트, 미네랄 오일, 옥틸도데칸올, 올레일 알콜, 실리콘 오일, 및 이들의 조합을 포함한다.

[0513] 예시적 과립화제 및/또는 분산제는 비제한적으로, 감자 전분, 옥수수 전분, 타피오카 전분, 나트륨 전분 글리콜레이트, 점토, 알긴산, 구아검, 시트러스 펄프, 한천, 벤토나이트, 셀룰로스 및 목제품, 천연 스펀지, 이온-교환 수지, 탄산 칼슘, 실리케이트, 탄산 나트륨, 가교-결합된 폴리(비닐-피롤리돈)(크로스포비돈), 나트륨 카복시메틸 전분(나트륨 전분 글리콜레이트), 카복시메틸 셀룰로스, 가교-결합된 나트륨 카복시메틸 셀룰로스(크로스카멜로스), 메틸셀룰로스, 예비젤라틴화된 전분(전분 1500), 미정질 전분, 물 불용성 전분, 칼슘 카복시메틸 셀룰로스, 마그네슘 알루미늄 실리케이트(비검[®]), 나트륨 라우릴 설페이트, 4급 암모늄 화합물 등 및 이들의 조합을 포함한다.

[0514] 예시적 희석제는 비제한적으로, 탄산 칼슘, 탄산 나트륨, 인산 칼슘, 인산 이칼슘, 칼슘 설페이트, 칼슘 수소 포스페이트, 나트륨 포스페이트 락토스, 수크로스, 셀룰로스, 미정질 셀룰로스, 카올린, 만니톨, 소르비톨, 이노시톨, 염화 나트륨, 무수 전분, 옥수수 전분, 분말화된 당 등 및 이들의 조합을 포함한다.

[0515] 또 다른 실시양태에서, 산 또는 염기는 제조 공정을 가능하게 하고, 안정성을 증대시키거나, 다른 이유로 본원에 제공된 조성물에 혼합될 수 있다. 약학적으로 허용가능한 염기의 예는 비제한적으로, 아미노산, 아미노산 에스터, 수산화 암모늄, 수산화 칼륨, 수산화 나트륨, 탄산 수소 나트륨, 수산화 알루미늄, 탄산 칼슘, 수산화 마그네슘, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 합성 알루미늄 실리케이트, 합성 하이드로칼사이트, 수산화 마그네슘 알루미늄, 다이이소프로필에틸아민, 에탄올아민, 에틸렌다이아민, 트라이에탄올아민, 트라이에틸아민, 트라이이소프로판올아민, 트라이메틸아민, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(TRIS) 등을 포함한다. 특정 실시양태에서, 약학적으로 허용가능한 염기는 약학적으로 허용가능한 산의 염이다. 약학적으로 허용가능한 산의 예는 비제한적으로, 아세트산, 아크릴산, 아디프산, 알긴산, 알칸설폰산, 아미노산, 아스코르브산, 벤조산, 붕산, 부티르산, 탄산, 시트르산, 지방산, 포름산, 푸마르산, 글루콘산, 하이드로퀴노설폰산, 이소아스코르브산, 젖산, 말레산, 옥살산, 파라-브로모페닐설폰산, 프로피온산, p-톨루엔설폰산, 살리실산, 스테아르산, 숙신산, 탄닌산, 타르타르산, 티오글리콜산, 톨루엔설폰산, 요산 등; 및 다양성자 산의 염, 예컨대 나트륨 포스페이트, 다이나트륨 수소 포스페이트, 및 나트륨 이수소 포스페이트를 포함한다. 염기가 염인

경우, 양이온은 임의의 편리하고, 약학적으로 허용가능한 양이온, 예컨대 암모늄, 알칼리 금속, 알칼리 토금속 등일 수 있다. 예는 비제한적으로, 나트륨, 칼륨, 리튬, 마그네슘, 칼슘 및 암모늄을 포함할 수 있다.

[0516] 하나의 실시양태에서, 적합한 산은 약학적으로 허용가능한 유기 또는 무기산이다. 적합한 무기산의 예는 비제한적으로, 염산, 브롬화수소산, 요오드화 수소산, 황산, 질산, 붕산, 인산 등을 포함한다. 적합한 유기산의 예는 비제한적으로, 아세트산, 아크릴산, 아디프산, 알긴산, 알칸설포산, 아미노산, 아스코르브산, 벤조산, 붕산, 부티르산, 탄산, 시트르산, 지방산, 포름산, 푸마르산, 글루콘산, 하이드로퀴노설포산, 이소아스코르브산, 젖산, 말레산, 메탄설포산, 옥살산, 파라-브로모페닐설포산, 프로피온산, p-톨루엔설포산, 살리실산, 스테아르산, 숙신산, 탄닌산, 타르타르산, 티오글리콜산, 톨루엔설포산, 요산 등을 포함한다.

[0517] 비경구적 투여용 약학 조성물

[0518] 일부 실시양태에서, 본 발명은 본원에 제공된 다형체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 형태(예컨대, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 킬레이트, 비공유 착체, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소적으로 표지된 유도체), 및 비경구적 투여에 적합한 약학 부형제를 함유하는 비경구적 투여용 약학 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 (i) 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 형태(예컨대, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 킬레이트, 비공유 착체, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소적으로 표지된 유도체)의 효과량; 임의적으로 (ii) 하나 이상의 제 2 제제의 효과량; 및 (iii) 비경구적 투여에 적합한 하나 이상의 약학 부형제를 함유하는 비경구적 투여를 위한 약학 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 (iv) 제 3 제제의 효과량을 추가로 함유한다.

[0519] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물이 주입 투여용으로 혼입될 수 있는 형태는 수성 또는 오일 현탁액, 또는 에멀전을 포함하며, 참기름, 옥수수 오일, 목화씨 오일, 또는 땅콩 오일뿐만 아니라, 엘릭서, 만니톨, 텍스트로스, 또는 멸균 수성 용액, 및 유사한 약학 비히클도 포함한다.

[0520] 경구 및 비경구적 투여용 액체 제형은 비제한적으로, 약학적으로 허용가능한 에멀전, 마이크로에멀전, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭서를 포함한다. 활성 성분 이외에, 액체 제형은 당 분야에 일반적으로 사용되는 비활성 희석제, 예컨대, 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 예컨대 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 다이메틸포름아마이드, 오일(특히, 목화씨, 땅콩, 옥수수, 짝, 올리브, 캐스터, 및 참기름), 글리세롤, 테트라하이드로피루릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스터, 및 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 비경구적 투여를 위한 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물을 가용화제, 예컨대 크레모퍼®, 알콜, 오일, 개질된 오일, 글리콜, 폴리소르베이트, 사이클로텍스트린, 중합체, 및 이들의 조합과 혼합할 수 있다.

[0521] 특정 실시양태에서, 식염수 중의 수성 용액이 주입에 사용된다. 특정 실시양태에서, 에탄올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액체 폴리에틸렌 글리콜 등(및 이들의 적합한 혼합물), 사이클로텍스트린 유도체, 또는 식물유가 사용될 수 있다. 멸균 주사용 제형은 비독성 비경구적으로 허용가능한 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사용 용액, 현탁액 또는 에멀전, 예컨대, 1,3-부탄다이올 중의 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 예시적 비히클 및 용매 중에는, 물, 링거액, U.S.P. 및 등장성 염화 나트륨 용액이 사용될 수 있다. 또한, 멸균의, 고정된 오일이 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이러한 목적을 위하여, 합성 모노- 또는 다이글리세라이드를 포함한 임의의 블랜드 고정된 오일이 사용될 수 있다. 또한, 지방산, 예컨대 올레산이 주사용의 제조에 사용된다. 현탁액의 경우, 특정 입자 크기를 유지하기 위해, 예컨대 코팅, 예컨대 레시틴 또는 계면 활성제를 사용하여 적당한 유동성을 유지할 수 있다. 특정 실시양태에서, 미생물의 작용의 방지를 다양한 항균제 및 항진균제, 예컨대, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르빈산, 티메로살 등으로 얻을 수 있다.

[0522] 특정 실시양태에서, 적절한 용매 중의 특정량의 본원에 제공된 화합물을 본원에 열거된 다양한 다른 성분과 혼합한 후, 여과 멸균하여 멸균 주사용 용액을 제조한다. 특정 실시양태에서, 다양한 멸균된 활성 성분을 염기성 현탁액 매질과 본원에 열거된 다양한 다른 성분과 함유하는 멸균 비히클에 혼입하여 현탁액을 제조한다. 멸균 주사용 용액을 제조하기 위한 멸균 분말의 경우, 제조를 위한 적합한 방법은 비제한적으로, 이전에 멸균-여과된 용액으로부터 임의의 추가 성분을 더한 활성 성분 분말을 수득하는 진공-건조 및 냉동-건조 기술을 포함한다.

[0523] 주사용 제형은, 예컨대 박테리아성-보유 필터로 여과하거나, 사용하기 전에 멸균 물 또는 다른 멸균 주사용 매질에 용해시키거나 현탁시킬 수 있는 멸균 고체 조성물의 형태인 멸균제를 혼입하여 멸균될 수 있다. 주사용 조성물은 본원에 개시된 화합물을 약 0.1 내지 약 5% w/w 함유할 수 있다.

- [0524] **국소적 투여용 약학 조성물**
- [0525] 일부 실시양태에서, 본 발명은 본원에 제공된 다형체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 형태(예컨대, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 킬레이트, 비공유 착체, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소적으로 표지된 유도체) 및 국소적(예컨대, 경피적) 전달에 적합한 약학 부형제를 포함하는 국소적(예컨대, 경피적) 전달을 위한 약학 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 (i) 개시된 화합물의 효과량; 임의적으로 (ii) 하나 이상의 제 2 제제의 효과량; 및 (iii) 국소적 투여에 적합한 하나 이상의 약학 부형제를 포함하는 국소적 투여용 약학 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 (iv) 제 3 제제의 효과량을 추가로 함유한다.
- [0526] 특정 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물은 부분 및/또는 국소적 투여에 적합한 고체, 반-고체, 또는 액체 형태, 예컨대 젤, 수용성 젤리, 크림, 로션, 현탁액, 포말, 분말, 슬러리, 연고, 용액, 오일, 페이스트, 좌제, 스프레이, 에멀전, 식염수 용액, 및 다이메틸설폭사이드(DMSO)계 용액에서 제형으로 배합될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 고밀도를 갖는 담체는 활성 물질에 연장된 노출을 갖는 영역을 제공할 수 있다. 그러나, 용액 제형은 활성 성분이 선택된 영역에 보다 즉시 노출되게 할 수 있다.
- [0527] 일부 실시양태에서, 또한, 약학 조성물은 적합한 고체 또는 젤 상 담체 또는 부형제를 포함할 수 있으며, 이는 화합물이 치료 분자를 피부의 각질층 투과 장벽으로 침투를 증가시키거나, 전달을 돕는다. 국소 제형 분야에 공지된 많은 이러한 침투-향상 분자가 존재한다. 이러한 담체 및 부형제의 예는 비제한적으로, 습윤제(예컨대, 우레아), 글리콜(예컨대, 프로필렌 글리콜), 알콜(예컨대, 에탄올), 지방산(예컨대, 올레산), 계면 활성제(예컨대, 이소프로필 미리스테이트 및 나트륨 라우릴 설페이트), 피롤리돈, 글리세롤 모노라우레이트, 설폭사이드, 터펜(예컨대, 멘톨), 아민, 아마이드, 알칸, 알칸올, 물, 탄산 칼슘, 인산 칼슘, 다양한 당, 전분, 셀룰로스 유도체, 젤라틴, 및 중합체, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.
- [0528] 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 방법에 사용하기 위한 약학 조성물 또는 제형은 경피적 전달 장치("패치")를 사용한다. 이러한 경피적 패치가 사용되어 조절된 양으로 또 다른 제제의 존재 하에 또는 부재 하에 본원에 제공된 화합물의 연속적 또는 비연속적 인퓨전을 제공할 수 있다.
- [0529] 약학 제제의 전달을 위한 경피적 패치의 구조 및 용도는 당 분야에 공지되어 있다. 예컨대, 미국 특허 제 5,023,252호, 제 4,992,445호 및 제 5,001,139호가 본원에 참고로 인용된다. 이러한 패치는 약학 제제의 연속적, 박동성 또는 맞춤형 전달을 위해 구성될 수 있다.
- [0530] 본원에 기재된 표피 내 약학적으로 허용가능한 조성물을 전달하기 위한 적합한 장치는 짧은 바늘 장치, 예컨대 미국 특허 제 4,886,499호; 제 5,190,521호; 제 5,328,483호; 제 5,527,288호; 제 4,270,537호; 제 5,015,235호; 제 5,141,496호; 및 제 5,417,662호에 기재된 장치를 포함한다. 피부에 효과적인 침투 길이의 짧은 바늘을 제한하는 장치, 예컨대 PCT 출원 WO 99/34850에 기재된 장치 및 이의 기능상 등가물을 사용하여 표피 내 조성물을 투여할 수 있다. 액체 제트 주사기 및/또는 각질층을 통과하는 바늘로 액체 백신을 진피에 전달하고, 진피로 도달하는 제트를 생성하는 제트(Jet) 주사 장치가 적합하다. 제트 주사 장치는, 예컨대 미국 특허 제 5,480,381호; 제 5,599,302호; 제 5,334,144호; 제 5,993,412호; 제 5,649,912호; 제 5,569,189호; 제 5,704,911호; 제 5,383,851호; 제 5,893,397호; 제 5,466,220호; 제 5,339,163호; 제 5,312,335호; 제 5,503,627호; 제 5,064,413호; 제 5,520,639호; 제 4,596,556호; 제 4,790,824호; 제 4,941,880호; 제 4,940,460호; 및 PCT 출원 WO 97/37705 및 WO 97/13537에 기재된 장치이다. 압축 가스를 사용하여 분말 형태의 백신을 피부의 외층에서 진피로 가속화하는 탄도성 분말/입자 전달 장치가 적합하다. 다르게는, 또한, 통상적 주사를 피부 내 투여의 고전적 결핵 방법에 사용할 수 있다.
- [0531] 국소적으로-투여가능한 제형은 화학식 I의 화합물의 농도가 용매 중의 화학식 I의 화합물의 용해성을 제한할 정도로 높을 수 있음에도, 예컨대 약 1 내지 약 10%(w/w)의 화학식 I의 화합물을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 국소적으로-투여가능한 제형은, 예컨대 약 1 내지 약 9%(w/w)의 화학식 I의 화합물, 예컨대 약 1 내지 약 8%(w/w), 추가로 예컨대 약 1 내지 약 7%(w/w), 추가로 예컨대 약 1 내지 약 6%(w/w), 추가로 예컨대 약 1 내지 약 5%(w/w), 추가로 예컨대 약 1 내지 약 4%(w/w), 추가로 예컨대 약 1 내지 약 3%(w/w), 및 추가로 예컨대 약 1 내지 약 2%(w/w)의 화학식 I의 화합물을 포함할 수 있다. 국소적 투여용 제형은 본원에 기재된 하나 이상의 추가 약학적으로 허용가능한 부형제를 추가로 포함할 수 있다.
- [0532] **흡입 투여용 약학 조성물**
- [0533] 일부 실시양태에서, 본 발명은 본원에 제조된 다형체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 형태(예컨대, 약학적으로

로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 킬레이트, 비공유 착체, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소적으로 표시된 유도체), 및 국소적 투여에 적합한 약학 부형제를 함유하는 흡입 투여용 약학 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 (i) 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 형태(예컨대, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 킬레이트, 비공유 착체, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소적으로 표시된 유도체)의 효과량; 임의적으로 (ii) 하나 이상의 제 2 제제의 효과량; 및 (iii) 흡입 투여에 적합한 하나 이상의 약학 부형제를 함유하는 흡입 투여용 약학 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 (iv) 제 3 제제의 효과량을 추가로 함유한다.

[0534] 일부 실시양태에서, 본 발명은 약학적으로 허용가능한 수성 또는 유기 용매, 또는 이들의 혼합물 중의 용액 및 현탁액; 및 적합한 분말을 포함할 수 있는 흡입 또는 흡입제를 위한 조성물을 제공한다. 액체 또는 고체 조성물은 본원에 기재된 적합한 약학적으로 허용가능한 부형제를 함유할 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 부분 및/또는 전신성 효과에 대한 경구 또는 비강 호흡 경로로 투여된다. 특정 실시양태에서, 약학적으로 허용가능한 용매 중의 조성물은 비활성 가스를 사용하여 분무될 수 있다. 분무된 용액을 분무 장치로부터 직접 흡입할 수 있거나, 분무 장치를 안면 마스크 텐트, 또는 간헐적 양압 호흡 기계에 부착할 수 있다. 특정 실시양태에서, 용액, 현탁액, 또는 분무 조성물을 적합한 방식으로 제형을 전달하는 장치로부터, 예컨대 구강 또는 비강으로 투여할 수 있다.

[0535] 안구 투여용 약학 조성물

[0536] 일부 실시양태에서, 본 발명은 안과 질환을 치료하기 위한 약학 조성물이 제공된다. 하나의 실시양태에서, 조성물은 안구 투여를 위해 배합되고, 이는 안과 투여에 적합한 본원에 제공된 다형체 또는 본원에 제공된 이의 약학적으로 허용가능한 형태(예컨대, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 킬레이트, 비공유 착체, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소적으로 표시된 유도체) 및 약학 부형제의 효과량을 함유한다. 특정 실시양태에서, 안구 투여에 적합한 본원에 제공된 약학 조성물은 별개 제형, 예컨대 용액 중의 활성 성분, 또는 수성 또는 비수성 액체, 수중유 에멀전, 또는 유중수 액체 에멀전 중의 현탁액의 예비 측정된 양을 각각 함유하는 안약 또는 스프레이로서 나타내어질 수 있다. 다른 투여 형태는 안약, 안내 주사, 유리체 내 주사, 국소적, 또는 약물용출 장치, 마이크로캡슐, 임플란트, 또는 미세유체 장치의 사용을 포함한다. 일부 경우, 본원에 개시된 화합물을 화합물, 예컨대 계면 필름으로 덮인 오일성 코어를 갖는 콜로이드 입자를 포함하는 오일 및 물 에멀전의 안내 침투를 증가시키는 담체 또는 부형제로 투여한다.

[0537] 일부 경우, 콜로이드 입자는 하나 이상의 양이온화제 및 하나 이상의 비이온성 계면활성제, 예컨대 폴록사머, 킬록사폴, 폴리소르베이트, 폴리옥시에틸렌 캐스터 오일 유도체, 소르비탄 에스터, 또는 폴리옥실 스테아레이트를 포함한다. 일부 경우, 양이온화제는 알킬아민, 3급 알킬 아민, 4급 암모늄 화합물, 양이온성 지질, 아미노알콜, 바이구아니딘 염, 양이온성 화합물 또는 이들의 혼합물이다. 일부 경우, 양이온화제는 바이구아니딘 염, 예컨대 클로로헥시딘, 폴리아미노프로필 바이구아니딘, 펜포민, 알킬바이구아니딘, 또는 이들의 혼합물이다. 일부 경우, 4급 암모늄 화합식 I은 벤잘코늄 할라이드, 라우랄코늄 할라이드, 세트라이미드, 헥사데실트라이메틸암모늄 할라이드, 테트라데실트라이메틸암모늄 할라이드, 도데실트라이메틸암모늄 할라이드, 세트라이모늄 할라이드, 벤즈에토늄 할라이드, 베헤날코늄 할라이드, 세탈코늄 할라이드, 세테틸다이모늄 할라이드, 세틸피리디늄 할라이드, 벤조도데시늄 할라이드, 클로로알릴 메텐아민 할라이드, 니리스틸알코늄 할라이드, 스테아르알코늄 할라이드 또는 이들의 2개의 혼합물이다. 일부 경우, 양이온화제는 벤잘코늄 클로라이드, 라우랄코늄 클로라이드, 벤조도데시늄 브로마이드, 벤즈에테늄 클로라이드, 헥사데실트라이메틸암모늄 브로마이드, 테트라데실트라이메틸암모늄 브로마이드, 도데실트라이메틸암모늄 브로마이드 또는 이들의 2개 이상의 혼합물이다. 일부 경우, 오일상은 미네랄 오일 및 연한 미네랄 오일, 중쇄 트라이글리세라이드(MCT), 코코넛 오일; 수소화된 목화씨 오일, 수소화된 팜유, 수소화된 캐스터 오일 또는 수소화된 대두유를 포함하는 수소화된 오일; 폴리옥실-40 수소화된 캐스터 오일, 폴리옥실-60 수소화된 캐스터 오일 또는 폴리옥실-100 수소화된 캐스터 오일을 포함하는 폴리옥시에틸렌 수소화된 캐스터 오일 유도체이다.

[0538] 국소적, 결막하, 안구주위, 안구 뒤쪽, 건주하, 전방내, 유리체 내, 안구 내, 망막 하, 공막 근접 및 맥락막상 투여를 포함하는, 눈에 대한 모든 부분 경로가 사용될 수 있음이 고려된다. 정맥 내, 피하, 및 경구 전달을 비제한적으로 포함하는 전신성 또는 비경구적 투여가 실현가능할 수 있다. 투여의 예시적 방법은 용액 또는 현탁액의 유리체 내 또는 건주하 주사, 또는 생물분해성 또는 비생물분해성 장치의 유리체 내 또는 건주하 대체, 또는 용액 또는 현탁액의 국소적 안구 투여, 또는 젤 또는 크림 제형의 후방 공막 근접 투여일 것이다.

[0539] 일부 실시양태에서, 안약을 활성 성분을 멸균 수성 용액, 예컨대 생리 식염수 또는 완충액에 용해시키거나; 사

용하기 전 용해될 분말 조성물을 조합하여 제조할 수 있다. 하기를 비제한적으로 포함하는 당 분야에 공지된 다른 비히클이 선택될 수 있다: 염수지 용액, 식염수 용액, 수용성 폴리에터, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐, 예컨대 폴리비닐 알콜 및 포비돈, 셀룰로스 유도체, 예컨대 메틸셀룰로스 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 바셀린 유도체, 예컨대 미네랄 오일 및 백색 바셀린, 동물 지방, 예컨대 라놀린, 아크릴산의 중합체, 예컨대 카복시폴리메틸렌 젤, 식물 지방, 예컨대 땅콩 오일, 다당류, 예컨대 텍스트란, 글리코사미노글리칸, 예컨대 나트륨 히알루론에이트; 및 이들의 2개 이상의 혼합물. 일부 실시양태에서, 안약에 보통 사용되는 첨가제를 첨가할 수 있다. 이러한 첨가제는 등장제(예컨대, 염화 나트륨), 완충제(예컨대, 붕산, 나트륨 모노수소 포스페이트, 나트륨 이수소 포스페이트), 방부제(예컨대, 벤잘코늄 클로라이드, 벤즈에토늄 클로라이드, 클로로부탄올), 증점제(예컨대, 사카라이드, 예컨대 락토스, 만니톨, 말토스; 예컨대, 히알루론산 또는 이의 염, 예컨대 나트륨 히알루론에이트, 칼륨 히알루론에이트; 예컨대, 무코다당류, 예컨대 콘드로이틴 설페이트; 예컨대, 나트륨 폴리아크릴레이트, 카복시비닐 중합체, 가교-결합된 폴리아크릴레이트, 폴리비닐 알콜, 폴리비닐 피롤리돈, 메틸 셀룰로스, 하이드록시 프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 카복시메틸 셀룰로스, 하이드록시 프로필 셀룰로스, 또는 당업자에게 공지된 다른 제제)를 포함한다.

[0540] 투여를 위한 다른 경로

[0541] 하나의 실시양태에서, 또한, 본원에 제공된 조성물은 침윤된 또는 코팅된 장치, 예컨대 스텐트, 예컨대 또는 동맥-삽입된 원통형 중합체로 전달될 수 있다. 이러한 투여 방법은, 예컨대 절차, 예컨대 기구 혈관 확장술에 따른 재협착증의 방지 또는 개선을 도울 수 있다. 임의의 특정 이론과 결합함 없이, 본원에 제공된 화합물은 재협착증에 기여한 동맥벽에서 평활근 세포의 이동 및 증식을 보이거나 억제할 수 있다. 본원에 제공된 화합물을, 예컨대 스텐트의 스트러트(strut), 스텐트 그래프트, 그래프트, 또는 스텐트의 커버 또는 덮개로부터 부분 전달되어 투여할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물을 매트릭스로 혼합한다. 이러한 매트릭스는 중합체성 매트릭스일 수 있고, 화합물을 스텐트에 결합시키는 역할을 할 수 있다. 이러한 사용을 위한 중합체성 매트릭스는, 예컨대 락톤-기반된 폴리에스터 또는 코폴리에스터, 예컨대 폴리락타이드, 폴리카프롤락톤글리콜라이드, 폴리오르토에스터, 폴리무수물, 폴리아미노산, 다당류, 폴리포스파젠, 폴리(에터-에스터) 공중합체(예컨대, PEO-PLLA); 폴리다이메틸실록산, 폴리(에틸렌-비닐아세테이트), 아크릴레이트-기반된 중합체 또는 공중합체(예컨대, 폴리하이드록시에틸 메틸메타크릴레이트, 폴리비닐 피롤리돈), 불소화된 중합체, 예컨대 폴리테트라플루오로에틸렌, 및 셀룰로스 에스터를 포함한다. 적합한 매트릭스는 분해되지 않거나 화합물 또는 화합물의 방출 시간에 맞게 분해될 수 있다. 본원에 제공된 화합물을 다양한 방법, 예컨대 딥/스핀 코팅, 스프레이 코팅, 딥-코팅, 및/또는 브러시-코팅으로 스텐트 표면에 도포할 수 있다. 본원에 제공된 화합물을 용매에 도포할 수 있고, 상기 용매를 증발시켜 스텐트 상의 화합물의 층을 형성시킬 수 있다. 다르게는, 화합물을 스텐트 또는 그래프트의 바디, 예컨대 마이크로채널 또는 마이크로포어에 위치시킬 수 있다. 내장된 경우, 화합물은 스텐트의 바디를 벗어나 동맥벽에 접촉한다. 이러한 마이크로포어 또는 마이크로채널을 함유하기 위해 제조된 스텐트를 적합한 용매 중의 본원에 제공된 화합물 용액에 디핑한 후, 용매를 증발시켜 이러한 스텐트를 제조할 수 있다. 추가 간단한 용매 세척을 통해 스텐트의 표면 상의 초과량의 약물을 제거할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물을 스텐트 또는 그래프트에 공유 결합할 수 있다. 생체 내에서 분해하는 공유 연결자를 사용하여 본원에 제공된 화합물의 방출을 유도할 수 있다. 이러한 목적을 위하여 임의의 생물-불안정한 결합, 예컨대 에스터, 아마이드 또는 무수물 결합이 사용될 수 있다. 또한, 혈관 성형술 중에 사용된 벌룬으로부터 본원에 제공된 화합물을 혈관 내 투여할 수 있다. 또한, 본원에 제공된 화합물의 혈관 외 투여를 본원에 제공된 제형의 심낭 또는 외막 적용을 통해 수행하여 재협착증을 감소시킬 수 있다.

[0542] 예컨대 하기 문헌에 기재된 바와 같이 사용될 수 있는 다양한 스텐트 장치를 개시하고, 전체를 본원에 참고로 인용하였다: 미국 특허 제5451233호; 미국 특허 제5040548호; 미국 특허 제5061273호; 미국 특허 제5496346호; 미국 특허 제5292331호; 미국 특허 제5674278호; 미국 특허 제3657744호; 미국 특허 제4739762호; 미국 특허 제5195984호; 미국 특허 제5292331호; 미국 특허 제5674278호; 미국 특허 제5879382호; 및 미국 특허 제6344053호.

[0543] 지효성 투여용 제형

[0544] 일부 실시양태에서, 본 발명은 조절된 방출 투여에 적합한 본원에 제공된 다형체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 형태(예컨대, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 킬레이트, 비공유 착체, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소적으로 표지된 유도체), 및 약학 부형제를 함유하는 지효성 투여용 약학 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 (i) 개시된 다형체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 형태(예컨대, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 킬레이트, 비공유 착체, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소적으로 표지된 유도체)의

효과량; 임의적으로 (ii) 하나 이상의 제 2 제제의 효과량; 및 (iii) 지효성 투여에 적합한 하나 이상의 약학 부형제를 함유하는 지효성 투여용 약학 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 (iv) 제 3 제제의 효과량을 추가로 함유한다.

[0545] 활성 제제, 예컨대 본원에 제공된 화합물을 지효성 수단 또는 당업자에게 널리 공지된 전달 장치로 투여할 수 있다. 예는 비제한적으로, 미국 특허 제3,845,770호; 제3,916,899호; 제3,536,809호; 제3,598,123호; 및 제 4,008,719호; 제5,674,533호; 제5,059,595호; 제5,591,767호; 제5,120,548호; 제5,073,543호; 제5,639,476호; 제5,354,556호; 제5,639,480호; 제5,733,566호; 제5,739,108호; 제5,891,474호; 제5,922,356호; 제5,972,891호; 제5,980,945호; 제5,993,855호; 제6,045,830호; 제6,087,324호; 제6,113,943호; 제6,197,350호; 제6,248,363호; 제6,264,970호; 제6,267,981호; 제6,376,461호; 제6,419,961호; 제6,589,548호; 제6,613,358호; 제6,699,500호에 기재된 예를 포함하며, 이들 각각은 본원에 참고로 인용된다. 하나 이상의 활성 제제의 느린 또는 지효성을 제공하기 위해 이러한 제형, 예컨대 하이드로프로필메틸 셀룰로스, 다른 중합체 매트릭스, 젤, 투과막, 삼투압 시스템, 다중층 코팅, 마이크로입자, 리포솜, 마이크로스 피어, 또는 이들의 조합을 사용하여 다양한 분획의 주어진 방출 프로파일을 제공할 수 있다. 본원에 기재된 당 업자에게 공지된 적합한 지효성 제형을 본원에 제공된 활성 제제와 함께 사용하기 위해 용이하게 선택할 수 있 다. 따라서, 제공된 약학 조성물은 경구 투여에 적합한 단일 단위 제형, 예컨대 비제한적으로, 정제, 캡슐, 젤 라틴 캡슐, 및 지효성에 맞춰진 당의정을 포괄한다.

[0546] 모든 지효성 약학 생성물은 비조절된 대응물에 의해 성취된 약물 치료를 개선하기 위한 일반적 목표를 갖는다. 일부 실시양태에서, 의학적 치료에서 지효성 제제의 사용은 최소 시간 동안 질환, 장애, 또는 증상의 치료 또는 조절하는 데 사용되는 최소량의 약물 물질을 특징으로 한다. 지효성 제형의 이점은 약물의 연장된 활성, 감소 된 투여 빈도, 및 증가된 개체 순응도를 포함한다. 또한, 지효성 제형을 사용하여 작용 또는 다른 특징의 발병 시기, 예컨대 약물의 혈액 수준에 영향을 미칠 수 있어서, 부작용(예컨대, 부정적)이 발생할 수 있다.

[0547] 일부 실시양태에서, 지효성 제형은, 치료 효과를 즉시 생성하는 본원에 개시된 화합물(예컨대, 다형체) 또는 이 의 약학적으로 허용가능한 형태(예컨대, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 킬레이트, 비공유 착체, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소적으로 표지된 유도체)의 양을 초기에 방출하고, 연장된 기간에 걸쳐 치료 또 는 예방 효과 수준을 유지하기 위해 화합물의 다른 양을 점진적이고 연속적으로 방출하도록 설계된다. 체내에 서 화학식 I의 화합물의 일정한 수준을 유지시키기 위하여, 체내로부터 대사 작용되고 배출된 약물의 양을 대체 하는 속도로 화합물을 투여 형태로부터 방출해야 한다. 활성 제제의 지효성을 다양한 조건 비제한적으로, pH, 온도, 효소, 물, 또는 다른 생리학적 조건 또는 화합물을 포함하는 조건에 의해 자극할 수 있다.

[0548] 특정 실시양태에서, 약학 조성물을 정맥 내 인퓨전, 삼입가능한 삼투압 펌프, 경피적 패치, 리포솜, 또는 투여 의 다른 방식을 사용하여 투여할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 펌프가 사용될 수 있다(문헌[Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201(1987); Buchwald *et al.*, *Surgery* 88:507(1980); Saudek *et al.*, *N. Engl. J. Med.* 321:574(1989)] 참조). 또 다른 실시양태에서, 중합체 물질이 사용될 수 있다. 또 다른 실시양태에 서, 지효성 시스템을 의사의 스킨, 즉 전신성 투여의 부분만을 요구하는 스킨에 의해 측정된 적절한 부분에서 개체에 둘 수 있다(예컨대, 문헌[Goodson, *Medical Applications of Controlled Release*, 115-138 (vol. 2, 1984)] 참조). 문헌[Langer, *Science* 249:1527-1533(1990)]에서 검토된 다른 지효성 시스템이 논의된다. 하 나 이상의 활성 제제를 고체 내부 매트릭스, 예컨대 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리부틸메타크릴레이트, 가소화 된 또는 비가소화된 폴리비닐클로라이드, 가소화된 나일론, 가소화된 폴리에틸렌테레프탈레이트, 천연 고무, 폴 리이소프렌, 폴리이소부틸렌, 폴리부타디엔, 폴리에틸렌, 에틸렌-비닐아세테이트 공중합체, 실리콘 고무, 폴리 다이메틸실록산, 실리콘 카본에이트 공중합체, 친수성 중합체, 예컨대 아크릴산 및 메타크릴산의 에스터의 하이 드로젤, 외부 중합체 막, 예컨대 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 에틸렌/프로필렌 공중합체, 에틸렌/에틸 아크릴레 이트 공중합체, 에틸렌/비닐아세테이트 공중합체, 실리콘 고무, 폴리다이메틸 실록산, 네오프렌 고무, 염소화된 폴리에틸렌, 폴리비닐클로라이드, 비닐 아세테이트, 비닐리덴 클로라이드, 에틸렌 및 프로필렌을 포함하는 비닐 클로라이드 공중합체로 둘러싸인 콜라겐, 가교-결합된 폴리비닐알콜 및 가교-결합된 부분적으로 가수분해된 폴 리비닐 아세테이트, 아이오노머 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 부틸 고무 에피클로로하이드린 고무, 체액에 불용 성인 에틸렌/비닐 알콜 공중합체, 에틸렌/비닐 아세테이트/비닐 알콜 터중합체, 및 에틸렌/비닐옥시에탄올 공중 합체에 분산시킬 수 있다. 이어서, 방출 속도 조절 단계에서 외부 중합체 막을 통해 하나 이상의 약학 제제를 확산시킨다. 이러한 비경구적 조성물 중의 활성 제제의 %는 특정 성질뿐만 아니라, 개체의 필요에도 많이 의존 한다.

[0549] 투여량

[0550] 본원에 기재된 화합물(예컨대, 다형체) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 형태(예컨대, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 킬레이트, 비공유 착체, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소적으로 표시된 유도체)를 본원에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 형태(예컨대, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 킬레이트, 비공유 착체, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소적으로 표시된 유도체) 및/또는 하나 이상의 추가 치료제, 예컨대 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제와 함께 배합되는 화학치료제 치료 효과량을 포함하는 약학적으로 허용가능한 조성물의 형태로 전달할 수 있다. 일부 경우, 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 형태 및 추가 치료제를 개별 약학 조성물에 투여하고, 상이한 경로(예컨대, 하나의 치료제는 경구적으로 투여하지만, 다른 치료제는 정맥 내로 투여함)로 투여할 수 있다(예컨대, 상이한 물리적 및/또는 화학적 특성으로 인함). 다른 경우, 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 형태 및 추가 치료제를 개별적이거나, 동일한 경로(예컨대, 둘 다 경구 또는 둘 다 정맥 내)로 투여할 수 있다. 다른 경우, 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 형태 및 추가 치료제를 동일한 약학 조성물에서 투여할 수 있다.

[0551] 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 다형체를 투여량으로 투여할 수 있다. 약동학에서 가능한 상호주관적 변동성으로 인해, 투여 섭생의 개별화를 최적 치료법으로 사용할 수 있음이 당 분야에 공지되어 있다. 본원에 제공된 화합물에 대한 투여가 개시에 비추어 평범한 실험으로 밝혀질 수 있다.

[0552] 하나의 실시양태에서, 투여된 화합물의 양은 치료될 포유동물, 장애 또는 증상의 심각도, 투여 경로, 투여 속도, 화합물의 배치, 사용될 특정 화합물의 분출 또는 대사작용 속도, 흡수 정도의 속도, 치료 기간, 사용될 특정 화합물과 조합되어 사용되는 다른 약물, 화합물 및/또는 물질, 치료될 환자의 나이, 성별, 체중, 조건, 일반적인 건강 상태 및 이전 병력, 의사의 처방 재량, 및 의학 분야에 널리 공지된 인자에 좌우될 것이다. 하나의 실시양태에서, 효과적인 투여량은 단일 또는 분할된 투여량에서 약 0.001 내지 약 100 mg/kg/일, 또는 약 1 내지 약 35 mg/kg/일의 범위이다. 하나의 실시양태에서, 70 kg 인간의 경우, 효과적인 투여량은 약 0.05 내지 7 g/일, 또는 약 0.05 내지 약 2.5 g/일의 양일 수 있다. 일부 경우, 상기 언급된 범위의 하한선 미만의 투여 수준이 보다 적절할 수 있지만, 다른 경우, 임의의 해로운 부작용을 유발하지 않는 경우 여전히 다량의 투여량을 사용할 수 있는데, 예컨대 일부 실시양태에서, 이러한 다량의 투여량을 하루 동안 투여하기 위해 여러 소량의 투여량으로 분배하는 경우이다.

[0553] 일반적으로, 본원에 기재된 화합물 및/또는 화학치료제의 적합한 일일 투여량은, 일부 실시양태에서, 화합물의 양이 치료 효과량을 생성하는 데 효과적인 가장 낮은 투여량일 수 있다. 이러한 효과적인 투여량은 일반적으로 상기 기재된 인자에 좌우된다. 일반적으로, 지칭된 효과를 위해 사용되는 경우, 본원에 기재된 화합물의 투여량은 약 0.0001 내지 약 100 mg/일, 또는 약 0.001 내지 약 100 mg/일, 또는 약 0.01 내지 약 100 mg/일, 또는 약 0.1 내지 약 100 mg/일, 또는 약 0.0001 내지 약 500 mg/일, 또는 약 0.001 내지 약 500 mg/일, 또는 약 0.01 내지 1000 mg/일, 또는 약 0.01 내지 약 500 mg/일, 또는 약 0.1 내지 약 500 mg/일, 또는 약 1 내지 50 mg/일, 또는 약 5 내지 40 mg/일의 범위일 수 있다. 예시적 투여량은 약 10 내지 30 mg/일이다. 일부 실시양태에서, 70 kg 인간의 경우, 적합한 투여량은 약 0.05 내지 약 7 g/일, 예컨대 약 0.05 내지 약 2.5 g/일이다. 환자에게 유독하지 않으면서 특정 환자, 조성물 및 투여 방식에 대한 치료 반응을 성취하는 데 효과적인 활성 성분을 성취하기 위하여 본원에 기재된 약학 조성물 중의 활성 성분의 실제의 투여 수준이 다양할 수 있다. 일부 경우, 상기 기재된 범위의 하한선 미만의 투여량 수준이 보다 적절할 수 있지만 다른 경우, 임의의 해로운 부작용을 유발하지 않는 경우 여전히 다량의 투여량을 사용할 수 있는데, 예컨대 일부 실시양태에서, 이러한 다량의 투여량을 하루 동안 투여하기 위해 여러 소량의 투여량으로 분배하는 경우이다.

[0554] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 단일 투여로 투여된다. 일부 실시양태에서, 이러한 투여는 주입, 예컨대 정맥 내 주입인데 제제를 빠르게 도입하기 때문이다. 다른 실시양태에서, 이러한 투여는, 예컨대 투여의 용이함 및 환자 순응도를 위해 경구 투여한다. 또한, 다른 경로를 적절하게 사용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물의 단일 투여량을 급성 조건의 치료를 위해 사용할 수 있다.

[0555] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물을 다중 투여량으로 투여한다. 하나의 실시양태에서, 투여량은 1일당 약 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회 이상일 수 있다. 하나의 실시양태에서, 투여량은 약 1개월에 1회, 2주에 1회, 주 1회, 또는 이틀에 1회일 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물 및 다른 제제를 약 1일당 1회 내지 약 1일당 6회로 투여한다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물 및 제제의 투여는 약 7일 미만으로 계속된다. 또 다른 실시양태에서, 투여는 약 6, 10, 14, 또는 28일, 2개월, 6개월, 또는 1년 초과

로 계속된다. 일부 실시양태에서, 계속 투여는 필요할 때까지 성취되고, 유지된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물을 주기(예컨대, 치료 기간, 이어서 비치료 기간, 필요할 때까지 주기가 반복됨)로 투여한다.

- [0556] 일부 실시양태에서, 화합물을 1일당 1회, 이틀에 1회, 주 3회, 주 2회, 주 1회, 또는 주 2회로 투여할 수 있다. 투여 스케줄은 "휴약기", 즉 약물을 2주 동안 투여하고, 1주 동안 휴약하거나, 3주 동안 투여하고, 1주 동안 휴약하거나, 4주 동안 투여하고, 1주 동안 휴약하는 등의 휴약기를 포함하거나 휴약기 없이 계속 진행될 수 있다. 화합물을 경구적, 정맥 내, 복강 내, 국소적, 경피적, 근육 내, 피하, 비강 내, 설하, 또는 임의의 다른 경로로 투여할 수 있다.
- [0557] 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 제제를 필요한 한은 계속 투여할 것이다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 제제는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, 또는 28일 초과 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 제제는 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1일 미만 동안 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 제제는 진행중인 기준, 예컨대 만성 질환의 치료에 만성적으로 투여된다.
- [0558] 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 효과량 화합물을 경구적, 비경구적, 피하, 정맥 내, 복강 내, 근육 내, 동맥 내, 국소적, 직장, 구강, 비강 내, 경피적, 또는 흡입제로서 유사한 효용을 갖는 제제 투여의 임의의 허용가능한 모드에 의해 단일 또는 다중 투여로 투여할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 화합물을 하루당 1회 경구적으로 단일 투여한다. 다른 실시양태에서, 화합물을 다중 투여, 예컨대 하루에 2, 3회 이상 경구적으로 투여한다.
- [0559] 특정 실시양태에서, 화합물을, 예컨대 경구적으로 약 50 mg 이하, 약 40 mg 이하, 약 30 mg 이하, 약 25 mg 이하, 약 20 mg 이하, 약 15 mg 이하, 약 12.5 mg 이하, 약 10 mg 이하, 약 5 mg 이하, 약 4 mg 이하, 약 3 mg 이하, 약 2 mg 이하, 또는 약 1 mg 이하(예컨대, 약 0.9 mg, 약 0.8 mg, 약 0.7 mg, 약 0.6 mg, 약 0.5 mg, 약 0.4 mg, 약 0.3 mg, 약 0.2 mg, 약 0.1 mg, 또는 약 0.05 mg 이하)로 하루에 1회 단일 투여한다. 특정 실시양태에서, 화합물을, 예컨대 경구적으로 약 0.05 내지 약 50 mg, 약 0.1 내지 약 45 mg, 약 0.2 내지 약 40 mg, 약 0.5 내지 약 35 mg, 약 0.7 내지 약 30 mg, 약 1 내지 약 30 mg, 약 2 내지 약 25 mg, 약 5 내지 약 20 mg, 약 7 내지 약 15 mg, 약 10 내지 약 12 mg, 약 5 내지 약 10 mg, 약 1 내지 약 5 mg, 약 0.01 내지 약 1 mg, 약 0.01 내지 약 0.05 mg, 또는 약 0.05 내지 약 1 mg으로 하루에 1회 단일 투여한다.
- [0560] 특정 실시양태에서, 화합물은, 예컨대 경구적으로 하루에 다중 용량(예컨대, 하루에 2번)으로 투여하며, 이때 각각의 투여량은 약 50 mg 이하, 약 40 mg 이하, 약 30 mg 이하, 약 25 mg 이하, 약 20 mg 이하, 약 15 mg 이하, 약 12.5 mg 이하, 약 10 mg 이하, 약 5 mg 이하, 약 4 mg 이하, 약 3 mg 이하, 약 2 mg 이하, 또는 약 1 mg 이하(예컨대, 약 0.9 mg, 약 0.8 mg, 약 0.7 mg, 약 0.6 mg, 약 0.5 mg, 약 0.4 mg, 약 0.3 mg, 약 0.2 mg, 약 0.1 mg, 또는 약 0.05 mg 이하)이다. 특정 실시양태에서, 화합물을, 예컨대 경구적으로 하루에 다중 용량(예컨대, 하루에 2번)으로 투여하며, 이때 각각의 투여량 범위는 약 0.05 내지 약 50 mg, 약 0.1 내지 약 45 mg, 약 0.2 내지 약 40 mg, 약 0.5 내지 약 35 mg, 약 0.7 내지 약 30 mg, 약 1 내지 약 30 mg, 약 2 내지 약 25 mg, 약 5 내지 약 20 mg, 약 7 내지 약 15 mg, 약 10 내지 약 12 mg, 약 5 내지 약 10 mg, 약 1 내지 약 5 mg, 약 0.01 내지 약 1 mg, 약 0.01 내지 약 0.05 mg, 또는 약 0.05 내지 약 1 mg이다.
- [0561] 본원에 기재된 화합물을 다른 치료(예컨대, 추가 화학요법, 방사선 또는 수술)와 조합하여 투여할 수 있기 때문에, 각각의 제제 또는 치료제의 투여량은 단일-제제 치료제에 대한 상응하는 투여량보다 적을 수 있다. 단일-제제 치료제에 대한 투여량은, 예컨대 하루당 약 0.0001 내지 약 200 mg, 또는 약 0.001 내지 약 100 mg, 또는 약 0.01 내지 약 100 mg, 또는 약 0.1 내지 약 100 mg, 또는 약 0.05 내지 약 50 mg, 또는 약 1 내지 약 50 mg의 범위일 수 있다.
- [0562] 본원에 제공된 화합물을 하나 이상의 제제를 포함하는 약학 조성물 중에서 투여하고 제제가 본원에 제공된 화합물보다 짧은 반감기를 갖는 경우, 본원에 제공된 제제 및 화합물의 단위 투여 형태에 따라서 조정될 수 있다.
- [0563] 하나의 양태에서, 조성물은 화학식 I의 화합물을 포함하는 것이 특징이며(예컨대, 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 다형체 형태, 예컨대 다형체 C를 포함하는 조성물), 활성 화합물이 1일당 1회(QD) 0.05 내지 1일당 2회(BID) 50 mg의 양으로 투여되는 경우, 약 0.5 ng*hr/mL 이상, 약 1 ng*hr/mL 이상, 약 2.5 ng*hr/mL 이상, 약 5 ng*hr/mL 이상, 약 10 ng*hr/mL 이상, 약 25 ng*hr/mL 이상, 약 50 ng*hr/mL 이상, 약 100 ng*hr/mL 이상, 약 150 ng*hr/mL 이상, 약 200 ng*hr/mL 이상, 약 250 ng*hr/mL 이상, 약 300 ng*hr/mL 이상, 약 500 ng*hr/mL 이상, 약 750 ng*hr/mL 이상, 약 850 ng*hr/mL 이상, 약 950 ng*hr/mL 이상, 약 1,000 ng*hr/mL 이상, 약 1,500 ng*hr/mL 이상, 약 2,000 ng*hr/mL 이상, 약 3,000 ng*hr/mL 이상, 약 5,000 ng*hr/mL 이상, 약 10,000

ng*hr/mL 이상, 약 12,000 ng*hr/mL 이상, 약 15,000 ng*hr/mL 이상, 약 20,000 ng*hr/mL 이상, 약 25,000 ng*hr/mL 이상, 약 30,000 ng*hr/mL 이상, 약 50,000 ng*hr/mL 이상, 약 75,000 ng*hr/mL 이상, 약 100,000 ng*hr/mL 이상, 약 200,000 ng*hr/mL 이상, 또는 약 300,000 ng*hr/mL 이상의 농도 시간 곡선, AUC(예컨대, AUC₀₋₂₄ 또는 AUC_{tau ss}) 하에 평균 일정 상태 영역을 성취하기 위한 충분한 화합물 양을 생성할 수 있다. 특정 실시양태에서, 활성 화합물이 약 0.05 mg QD 내지 약 50 mg BID의 범위로 투여되는 경우, 조성물의 AUC(예컨대, AUC₀₋₂₄ 또는 AUC_{tau ss})은 약 5 ng*hr/mL 이상, 약 50 ng*hr/mL 이상, 약 100 ng*hr/mL 이상, 약 150 ng*hr/mL 이상, 약 200 ng*hr/mL 이상, 약 300 ng*hr/mL 이상, 약 400 ng*hr/mL 이상, 약 500 ng*hr/mL 이상, 약 600 ng*hr/mL 이상, 약 700 ng*hr/mL 이상, 약 800 ng*hr/mL 이상, 약 900 ng*hr/mL 이상, 약 1,000 ng*hr/mL 이상, 약 1,500 ng*hr/mL 이상, 약 2,000 ng*hr/mL 이상, 약 2,500 ng*hr/mL 이상, 약 3,000 ng*hr/mL 이상, 약 5,000 ng*hr/mL 이상, 약 10,000 ng*hr/mL 이상, 약 15,000 ng*hr/mL 이상, 약 20,000 ng*hr/mL 이상, 약 25,000 ng*hr/mL 이상, 또는 약 30,000 ng*hr/mL 이상이다. 다른 실시양태에서, 활성 화합물이 약 0.05 mg QD 내지 약 50 mg BID의 범위로 투여되는 경우, 조성물의 AUC(예컨대, AUC₀₋₂₄ 또는 AUC_{tau ss})는 약 0.5 내지 약 300,000 ng*hr/mL, 약 1 내지 약 200,000 ng*hr/mL, 약 2.5 내지 약 250,000 ng*hr/mL, 약 5 내지 약 30,000 ng*hr/mL, 약 10 내지 약 200,000 ng*hr/mL, 약 25 내지 약 100,000 ng*hr/mL, 약 50 내지 약 75,000 ng*hr/mL, 약 100 내지 약 50,000 ng*hr/mL, 약 200 내지 약 40,000 ng*hr/mL, 약 500 내지 약 30,000 ng*hr/mL, 약 1,000 내지 약 25,000 ng*hr/mL, 약 700 내지 약 15,000 ng*hr/mL, 약 500 내지 약 10,000 ng*hr/mL, 약 1,000 내지 약 5,000 ng*hr/mL, 약 10,000 내지 약 50,000 ng*hr/mL, 약 20,000 내지 약 40,000 ng*hr/mL, 또는 약 25,000 내지 약 30,000 ng*hr/mL이다. 하나의 실시양태에서, 활성 화합물이 약 0.05 mg QD 내지 약 50 mg BID의 범위로 투여되는 경우, 조성물의 AUC(예컨대, AUC₀₋₂₄ 또는 AUC_{tau ss})은 약 5 내지 약 30,000 ng*hr/mL, 약 100 내지 약 15,000 ng*hr/mL, 약 250 내지 약 10,000 ng*hr/mL, 약 100 내지 약 3,500 ng*hr/mL, 약 145 내지 약 3,000 ng*hr/mL, 약 250 내지 약 2,500 ng*hr/mL, 약 300 내지 약 2,500 ng*hr/mL, 약 500 내지 약 2,300 ng*hr/mL, 약 800 내지 약 2,200 ng*hr/mL, 약 140 내지 약 900 ng*hr/mL, 약 500 내지 약 10,000 ng*hr/mL, 약 1,000 내지 약 5,000 ng*hr/mL, 약 10,000 내지 약 50,000 ng*hr/mL, 약 20,000 내지 약 40,000 ng*hr/mL, 또는 약 25,000 내지 약 30,000 ng*hr/mL이다.

[0564] 하나의 실시양태에서, 활성 화합물이 하루에 1회 단일 경구 투여량으로 인간에게 약 1 내지 약 30 mg으로 투여되는 경우, 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물은, 약 40 ng*hr/mL 이상, 약 50 ng*hr/mL 이상, 약 75 ng*hr/mL 이상, 약 100 ng*hr/mL 이상, 약 150 ng*hr/mL 이상, 약 200 ng*hr/mL 이상, 약 300 ng*hr/mL 이상, 약 400 ng*hr/mL 이상, 약 500 ng*hr/mL 이상, 약 600 ng*hr/mL 이상, 약 700 ng*hr/mL 이상, 약 800 ng*hr/mL 이상, 약 900 ng*hr/mL 이상, 약 1,000 ng*hr/mL 이상, 약 1,500 ng*hr/mL 이상, 약 2,000 ng*hr/mL 이상, 약 2,500 ng*hr/mL 이상, 약 3,000 ng*hr/mL 이상, 약 5,000 ng*hr/mL 이상, 약 10,000 ng*hr/mL 이상, 약 15,000 ng*hr/mL 이상, 약 20,000 ng*hr/mL 이상, 약 30,000 ng*hr/mL 이상, 또는 약 50,000 ng*hr/mL 이상의 AUC, 예컨대 AUC₀₋₂₄를 성취하기에 충분한 양의 화합물을 생성할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 활성 화합물이 단일 경구로서 1일당 1회(QD) 약 1 내지 약 30 mg의 범위로 투여되는 경우, 조성물의 AUC, 예컨대 AUC₀₋₂₄는 약 5 내지 약 30,000 ng*hr/mL, 약 100 내지 약 3,500 ng*hr/mL, 약 145 내지 약 3,300 ng*hr/mL, 약 200 내지 약 2,500 ng*hr/mL, 약 300 내지 약 2,100 ng*hr/mL, 약 500 내지 약 2,000 ng*hr/mL, 약 500 내지 약 5,000 ng*hr/mL, 약 1,000 내지 약 10,000 ng*hr/mL, 약 10,000 내지 약 50,000 ng*hr/mL, 약 20,000 내지 약 40,000 ng*hr/mL, 또는 약 25,000 내지 약 30,000 ng*hr/mL이다.

[0565] 또 다른 실시양태에서, 활성 화합물이 약 1 내지 약 10 mg(예컨대, 1, 2, 5, 및 10 mg의 반복 투여(예컨대, 투여량은 1 및 14일에 QD이고, 2 내지 13일에 1일당 2회(BID)임)에 따라 14일에 평가됨)의 투여량으로 투여되는 경우, 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 약 100 ng*hr/mL 이상, 약 200 ng*hr/mL 이상, 약 500 ng*hr/mL 이상, 약 700 ng*hr/mL 이상, 약 1,000 ng*hr/mL 이상, 약 1,200 ng*hr/mL 이상, 약 1,500 ng*hr/mL 이상, 약 2,000 ng*hr/mL 이상, 약 2,500 ng*hr/mL 이상, 약 3,000 ng*hr/mL 이상, 약 5,000 ng*hr/mL 이상, 약 10,000 ng*hr/mL 이상, 약 15,000 ng*hr/mL 이상, 약 20,000 ng*hr/mL 이상, 약 25,000 ng*hr/mL 이상, 또는 약 30,000 ng*hr/mL 이상의 농도 시간 곡선(AUC_{tau ss}) 하에 평균 일정 상태 영역을 성취하기 위한 충분한 화합물 양을 생성할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 활성 화합물이 약 1 내지 약 10 mg(예컨대, 1, 2, 5, 및 10 mg의 반복 투여(예컨대, 투여량은 1 및 14일에 QD이고, 2 내지 13일에 1일당 2회(BID)임)에 따라 14일에 평가됨)의 투여량으로 투여되는 경우, 조성물의 AUC, 예컨대 AUC_{tau ss}는 약 5 내지 약 30,000 ng*hr/mL, 약 100 내지 약 3,500 ng*hr/mL, 약 150 내지 약 3,300 ng*hr/mL, 약 200 내지 약 2,500 ng*hr/mL, 약 300 내지 약 2,500

ng*hr/mL, 약 500 내지 약 5,000 ng*hr/mL, 약 1,000 내지 약 10,000 ng*hr/mL, 약 10,000 내지 약 50,000 ng*hr/mL, 약 20,000 내지 약 40,000 ng*hr/mL, 또는 약 25,000 내지 약 30,000 ng*hr/mL이다. 본원에 사용된 "AUC₀₋₂₄"는 평균 일정 상태 혈청 농도-시간 곡선 하에 24시간 이하 동안 후-투여되는 면적을 지칭한다. "AUC_{tau}ss"는 QD 투여량에 대한 AUC₀₋₂₄, 및 BID 투여량에 대한 AUC₀₋₁₂를 지칭한다. AUC는 간격에 걸쳐 혈장 농도-시간 하의 면적에 상응한다. AUC 값은 mL 당 ng 시간으로 제공되며, 본원에서는 ng hr/mL 또는 ng*h/mL로 축약된다. AUC 값은 당 분야, 예컨대 문헌[Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th ed.; Hardman, J. G., Limbird, L. E., Eds.; McGraw-Hill: New York, 2001]에 공지된 통상적인 방법을 사용하여 측정할 수 있다.

[0566] 또 다른 양태에서, 화학식 I의 화합물(예컨대, 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 다형체 형태, 예컨대 다형체 C를 포함하는 조성물)을 포함하는 조성물이 개시되며, 활성 화합물이 1일당 1회(QD) 0.05 mg 내지 1일당 2회(BID) 50 mg의 범위로 투여되는 경우, 이는 약 0.05 ng/mL 이상, 약 0.1 ng/mL 이상, 약 0.5 ng/mL 이상, 약 1 ng/mL 이상, 약 10 ng/mL 이상, 약 50 ng/mL 이상, 약 100 ng/mL 이상, 약 150 ng/mL 이상, 약 200 ng/mL 이상, 약 300 ng/mL 이상, 약 400 ng/mL 이상, 약 500 ng/mL 이상, 약 900 ng/mL 이상, 약 1,000 ng/mL 이상, 약 2,000 ng/mL 이상, 약 3,000 ng/mL 이상, 약 4,000 ng/mL 이상, 약 5,000 ng/mL 이상, 약 10,000 ng/mL 이상, 약 20,000 ng/mL 이상, 약 30,000 ng/mL 이상, 또는 약 40,000 ng/mL 이상의 관찰된 최대 혈장 농도(C_{max})를 생성할 수 있다. 다른 실시양태에서, 활성 화합물이 QD 약 0.05 mg 내지 BID 약 50 mg의 범위로 투여되는 경우, 조성물의 C_{max}는 약 20 ng/mL 이상, 약 40 ng/mL 이상, 약 50 ng/mL 이상, 약 80 ng/mL 이상, 약 100 ng/mL 이상, 약 200 ng/mL 이상, 약 500 ng/mL 이상, 약 750 ng/mL 이상, 약 1,000 ng/mL 이상, 약 1,500 ng/mL 이상, 약 5,000 ng/mL 이상, 약 10,000 ng/mL 이상, 약 15,000 ng/mL 이상, 약 20,000 ng/mL 이상, 약 30,000 ng/mL 이상, 또는 약 40,000 ng/mL 이상이다. 다른 실시양태에서, 활성 화합물이 QD 약 0.05 mg 내지 BID 약 50 mg의 범위로 투여되는 경우, 조성물의 C_{max}는 약 0.5 내지 약 40,000 ng/mL, 약 0.1 내지 약 20,000 ng/mL, 약 1 내지 약 20,000 ng/mL, 약 0.5 내지 약 4,000 ng/mL, 약 0.5 내지 약 10,000 ng/mL, 약 1 내지 약 3,000 ng/mL, 약 10 내지 약 2,000 ng/mL, 약 40 내지 약 1,500 ng/mL, 약 150 내지 약 1,000 ng/mL, 약 200 내지 약 500 ng/mL, 약 300 내지 약 400 ng/mL, 약 500 내지 1,000 ng/mL, 약 1,000 내지 약 5,000 ng/mL, 약 5,000 내지 약 10,000 ng/mL, 약 10,000 내지 약 20,000 ng/mL, 약 20,000 내지 약 30,000 ng/mL, 또는 약 30,000 내지 약 40,000 ng/mL이다. 하나의 실시양태에서, 활성 화합물이 QD 약 0.05 mg 내지 BID 약 50 mg의 범위로 투여되는 경우, 조성물의 C_{max}는 약 0.5 내지 약 4,000 ng/mL, 약 20 내지 약 1,500 ng/mL, 약 40 내지 약 1,100 ng/mL, 약 50 내지 약 1,000 ng/mL, 약 80 내지 약 900 ng/mL, 약 100 내지 약 500 ng/mL, 약 200 내지 약 450 ng/mL, 약 500 내지 약 1,000 ng/mL, 약 1,000 내지 약 5,000 ng/mL, 약 5,000 내지 약 10,000 ng/mL, 약 10,000 내지 약 20,000 ng/mL, 약 20,000 내지 약 30,000 ng/mL, 또는 약 30,000 내지 약 40,000 ng/mL이다.

[0567] 하나의 실시양태에서, 활성 화합물이 1일당 1회(QD) 단일 경구로 약 1 내지 약 30 mg을 인간에게 투여하는 경우, 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 약 20 ng/mL 이상, 약 40 ng/mL 이상, 약 50 ng/mL 이상, 약 80 ng/mL 이상, 약 100 ng/mL 이상, 약 200 ng/mL 이상, 약 500 ng/mL 이상, 약 750 ng/mL 이상, 약 1,000 ng/mL 이상, 또는 약 1,500 ng/mL 이상의 C_{max}를 생성할 수 있다. 다른 실시양태에서, 활성 화합물이 1일당 1회(QD) 단일 경구로 약 1 내지 약 30 mg을 인간에게 투여하는 경우, 조성물의 C_{max}는 약 20 내지 약 1,500 ng/mL, 약 40 내지 약 1,200 ng/mL, 약 50 내지 약 1,000 ng/mL, 약 80 내지 약 1,000 ng/mL, 약 100 내지 약 500 ng/mL, 약 200 내지 약 450 ng/mL, 약 500 내지 약 1,000 ng/mL, 약 1,000 내지 약 5,000 ng/mL, 약 5,000 내지 약 10,000 ng/mL, 약 10,000 내지 약 20,000 ng/mL, 약 20,000 내지 약 30,000 ng/mL, 또는 약 30,000 내지 약 40,000 ng/mL일 수 있다.

[0568] 또 다른 실시양태에서, 활성 화합물이 약 1 내지 약 10 mg(예컨대, 1, 2, 5, 및 10 mg의 반복 투여(예컨대, 투여량은 1 및 14일에 QD이고, 2 내지 13일에 1일당 2회(BID)임)에 따라 14일에 평가됨)의 투여량으로 투여되는 경우, 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 약 40 ng/mL 이상, 약 50 ng/mL 이상, 약 60 ng/mL 이상, 약 100 ng/mL 이상, 약 200 ng/mL 이상, 약 300 ng/mL 이상, 약 400 ng/mL 이상, 약 500 ng/mL 이상, 약 590 ng/mL 이상, 약 750 ng/mL 이상, 약 1,000 ng/mL 이상, 약 1,500 ng/mL 이상, 약 5,000 ng/mL 이상, 약 10,000 ng/mL 이상, 약 15,000 ng/mL 이상, 약 20,000 ng/mL 이상, 약 30,000 ng/mL 이상, 또는 약 40,000 ng/mL 이상의 C_{max}를 성취하기에 충분한 화합물 양을 생성할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 활성 화합물이 1 mg(BID), 2 mg(BID), 5 mg(BID), 또는 10 mg(QD)의 반복 투여(예컨대, 1, 2, 5, 및 10 mg의 반복 투여(예컨대, 투여량은 1 및 14일에 QD이고, 2 내지 13일에 1일당 2회(BID)임)에 따라 14일에 평가됨)로 투여되는 경우, 화학식 I의 화합

물(예컨대, 다형체 C)을 포함하는 조성물은 약 50 내지 약 600 ng/mL, 약 60 내지 약 400 ng/mL, 약 100 내지 약 360 ng/mL, 약 140 내지 약 250 ng/mL, 약 250 내지 약 1,000 ng/mL, 약 1,000 내지 약 5,000 ng/mL, 약 5,000 내지 약 10,000 ng/mL, 약 10,000 내지 약 20,000 ng/mL, 약 20,000 내지 약 30,000 ng/mL, 또는 약 30,000 내지 약 40,000 ng/mL의 범위로 C_{max}를 생성할 수 있다.

[0569] 하나의 실시양태에서, 활성 화합물이 1일당 1회(QD) 단일 경구로 1 내지 30 mg을 인간에게 투여하는 경우, 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 3시간 이상, 5시간 이상, 6시간 이상, 7시간 이상, 8시간 이상, 또는 10시간 이상의 반감기($t_{1/2}$)를 갖는다. 다른 실시양태에서, 활성 화합물이 1일당 1회(QD) 단일 경구로 1 내지 30 mg을 인간에게 투여하는 경우, 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물은 약 3 내지 10시간의 반감기($t_{1/2}$)를 갖는다.

[0570] C_{max} 및 반감기($t_{1/2}$) 값은 당 분야, 예컨대 문헌[Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th ed.; Hardman, J. G., Limbird, L. E., Eds.; McGraw-Hill: New York, 2001]에 공지된 통상적인 방법을 사용하여 결정할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 반감기($t_{1/2}$)를 $0.693/k_{el}$ (말단 제거)로서 계산한다.

[0571] **키트**

[0572] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 키트를 제공한다. 하나의 실시양태에서, 키트는 적합한 패키징에서 본원에 기재된 화합물 또는 다형체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 형태(예컨대, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 킬레이트, 비공유 착체, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소적으로 표지된 유도체), 및 사용을 위한 지칭, 임상적 연구의 논의, 나열된 부작용 등을 포함할 수 있는 서면으로 된 물질을 포함한다. 또한, 이러한 키트는 화합물 또는 조성물의 활성 및/또는 이점을 지칭하고/지칭하거나 투여량, 투여, 부작용, 약물 상호작용을 기재하는 정보, 예컨대 과학적 참고 문헌, 패키지 삽입 물질, 임상시험 결과, 및/또는 이의 요약물 등 및/또는 의료인에게 유용한 다른 정보를 포함할 수 있다. 이러한 정보는 다양한 연구, 예컨대 생체 내 모델과 관련된 동물 실험을 사용하는 연구 또는 인간 임상 실험을 기초로 하는 연구 결과를 기반으로 할 수 있다.

[0573] 일부 실시양태에서, 기억 보조제(memory aid)가, 예컨대 정제 또는 캡슐 옆의 숫자 형태로, 숫자가 상기 특정된 정제 또는 캡슐이 섭취되어야 하는 섭생 일수에 상응하게 키트에 제공된다. 기억 보조제의 또 다른 예는, 예컨대 "첫주, 월요일, 화요일 등, 둘째주, 월요일, 화요일 등"으로 카드에 인쇄된 캘린더이다. 기억 보조제의 다른 변형은 용이하게 명백할 것이다. "일일 투여량"은 주어진 일 동안 투여되는 단일 정제 또는 캡슐 또는 몇몇의 정제 또는 캡슐일 수 있다.

[0574] 제공된 약학 팩 및/또는 키트는 제공된 조성물 및 용기(예컨대, 바이알, 앰플, 보틀, 주사기 및/또는 디스펜서 패키지, 또는 다른 적합한 용기)를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제공된 키트는 임의적으로 개체에 투여하기 위해 제공된 조성물의 희석액 또는 현탁액에 대한 적합한 수성 담체를 포함하는 제 2 용기를 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제공된 제형 용기 및 용매 용기의 내용물을 조합하여 하나 이상의 단일 제형을 형성한다.

[0575] 하나의 실시양태에서, 단일 용기는 제공된 조성물, 및/또는 현탁액 또는 희석액에 대한 적절한 수성 담체를 함유하는 하나 이상의 구획을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 단일 용기는 개질에 적절할 수 있어서, 구획 및/또는 개별 구획의 성분의 조합을 위하여 용기가 물리적 개질을 받을 수 있다. 예컨대, 포일 또는 플라스틱 백은 밀봉물을 파괴하라는 신호가 생성되면 2개의 개별 구획의 성분의 조합을 위하여 파괴할 수 있는 천공된 밀봉물에 의해 분리된 2개 이상의 구획을 포함할 수 있다. 따라서, 약학 팩 또는 키트는 현탁액에 대한 제공된 조성물 및 적절한 용매 및/또는 적절한 수성 담체를 포함하는 이러한 다중-구획 용기를 포함할 수 있다.

[0576] 일부 실시양태에서, 키트는 또 다른 제제를 함유할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 형태(예컨대, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 킬레이트, 비공유 착체, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소적으로 표지된 유도체) 및 제 2 제제가 키트 내의 개별 용기에서 개별 조성물로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 형태(예컨대, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 킬레이트, 비공유 착체, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소적으로 표지된 유도체) 및 제 2 제제는 키트에서 용기 내의 단일 조성물로서 제공된다. 용도(예컨대, 액체 제제를 위한 계량컵, 공기 등에 노출을 최소화하기 위한 호일랩)를 위한 적합한 패키지 및 추가 물품이 당 분야에 공지되어 있고, 키트에 포함될 수 있다. 본원에 기재된 키트는 의사, 간호사, 약사, 화학 연구원 등을 포함한 의료

서비스 제공자들에게 제공되고, 판매되고/되거나 판촉될 수 있을 것이다. 또한, 일부 실시양태에서, 키트는 직접 소비자에게 판매될 수 있다.

[0577] 이러한 키트의 예는 소위 블리스터 팩(blister pack)이다. 블리스터 팩은 패키징 산업에 널리 공지되어 있고, 약학 단일 제형(정제, 캡슐 등)의 패키징에 널리 사용된다. 블리스터 팩은 일반적으로 바람직하게 투명한 플라스틱 물질의 호일로 덮인 상대적으로 뾰뚱한 물질의 시트로 이루어진다. 패키징 처리 중에, 플라스틱 호일에서 리세스(recess)가 형성된다. 리세스는 패키징될 정제 또는 캡슐의 크기 및 모양을 갖는다. 그 다음, 정제 또는 캡슐을 리세스에 두고, 상대적으로 뾰뚱한 물질의 시트를 리세스가 형성된 방향과 반대 방향인 호일 면으로 플라스틱 호일에 밀봉한다. 그 결과, 리세스에서 정제 또는 캡슐을 플라스틱 호일과 시트 사이에 밀봉한다. 시트의 강도는, 리세스 상에 손으로 압력을 적용하여 정제 또는 캡슐이 블리스터 팩으로부터 제거될 수 있어 리세스의 면에서 빈공간이 시트에 형성된 바와 같다. 이어서, 정제 또는 캡슐을 빈공간을 통해 제거할 수 있다.

[0578] 또한, 키트는 하나 이상의 활성 제제를 투여하는 데 사용될 수 있는 약학적으로 허용가능한 비히클을 포함할 수 있다. 예컨대, 활성 제제가 비경구적 투여를 위해 반드시 환원되어야 하는 고체 형태로 제공되는 경우, 키트는 적합한 비히클의 밀봉된 용기를 포함할 수 있으며, 이때 활성 제제가 용해되어 비경구적 투여에 적합한 미립자 없는 멸균 용액을 형성할 수 있다. 약학적으로 허용가능한 비히클의 예는 비제한적으로, 주사 USP를 위한 물; 수성 비히클, 예컨대 비제한적으로, 염화 나트륨 주사용액, 링거액, 텍스트로스 주사용액, 텍스트로스 및 염화 나트륨 주사용액, 및 락테이트화된 링거액; 물-혼화성 비히클, 예컨대 비제한적으로, 에틸 알콜, 폴리에틸렌 글리콜, 및 폴리프로필렌 글리콜; 및 비수성 비히클, 예컨대 비제한적으로, 옥수수 오일, 목화씨 오일, 땅콩 오일, 참기름, 에틸 올리에이트, 이소프로필 미리스테이트, 및 벤질 벤조에이트를 포함한다.

[0579] 또한, 본 발명은 활성 성분을 포함하는 무수 약학 조성물 및 제형을 포괄하는데, 물이 일부 화합물의 분해를 가능하게 할 수 있기 때문이다. 예컨대, 약학 분야에서 특성, 예컨대 반감기 또는 시간에 걸쳐 제형의 안정성을 측정하기 위하여 장기 저장을 자극하는 수단으로서 물을 첨가할 수 있다(예컨대, 약 5%). 무수 또는 저수분 함유 성분 및 저수분 또는 저습기 조건을 사용하여 무수 약학 조성물 및 제형을 제조할 수 있다. 예컨대, 제조, 패키징 및/또는 저장 시 수분 및/또는 습기와의 상당한 접촉이 예상되는 경우, 락토스를 함유하는 약학 조성물 및 제형이 무수화될 수 있다. 무수 약학 조성물을 제조하고, 저장할 수 있어 무수 성질이 유지된다. 따라서, 물과의 노출을 방지하기 위해 공지된 물질을 사용하여 무수 약학 조성물을 패키징할 수 있고, 이는 적합한 화학 키트에 포함될 수 있다. 적합한 패키징의 예는 비제한적으로, 밀봉된 호일, 플라스틱과 같은 단일 투여 용기, 블리스터 팩, 및 스트립 팩을 포함한다.

[0580] 하나의 실시양태에서, 본원에 기재된 다형체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 형태(예컨대, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 킬레이트, 비공유 착체, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소적으로 표지된 유도체)는 치료될 조건에 따라 본원에 개시된 제제 또는 다른 적합한 제제와 조합하여 사용할 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 다형체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 형태(예컨대, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 킬레이트, 비공유 착체, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소적으로 표지된 유도체)를 본원에 기재된 다른 제제와 공용 투여할 수 있다. 조합 투여를 사용하는 경우, 본원에 기재된 다형체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 형태(예컨대, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 킬레이트, 비공유 착체, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소적으로 표지된 유도체)를 제 2 제제와 동시에 또는 개별적으로 투여할 수 있다. 이러한 조합 투여는 동일한 제형의 2개의 제제의 동시 투여, 개별 제형의 동시 투여, 및 개별 투여를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 다형체 및 본원에 기재된 임의의 제 2 제제를 동일한 제형으로 배합하거나 동시에 투여할 수 있다. 다르게는, 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 다형체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 형태(예컨대, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 킬레이트, 비공유 착체, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소적으로 표지된 유도체) 및 본원에 기재된 임의의 제 2 제제를 동시에 투여할 수 있으며, 이때 제제 둘 다는 개별 제형으로 존재한다. 또 다른 대안에서, 본원에 기재된 다형체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 형태(예컨대, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 킬레이트, 비공유 착체, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소적으로 표지된 유도체)를 본원에 기재된 임의의 제 2 제제의 투여 후 또는 전에 투여할 수 있다. 개별 투여 프로토콜에서, 본원에 제공된 다형체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 형태(예컨대, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 킬레이트, 비공유 착체, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소적으로 표지된 유도체) 및 본원에 기재된 임의의 제 2 제제를 수 분 간격, 또는 수 시간 간격, 또는 수 일 간격으로 투여할 수 있다.

[0581] IV. 치료 방법

- [0582] 포스포이노시타이드 3-키나아제(PI3K)는 증식, 분화, 세포 생존 및 대사작용을 포함하는 수많은 세포 기능을 조절하는 지질 키나아제의 보존된 패밀리의 구성원이다. 일반적으로 수용체 티로신 키나아제(RTK)에 의해 활성화되는 부류 IA 하위 집단(예컨대, PI3K- α , β , δ); G-단백질 커플화된 수용체 등에 의해 활성화되는 부류 IB(예컨대, PI3K- γ)를 포함하는 PI3K의 몇몇 부류는 포유동물 세포에 존재한다. PI3K는 PI3K에 의해 촉발된 신호를 직접적 및/또는 간접적으로 전달하는 몇몇의 성분을 포함하는 "PI3K-매개된 신호 경로"를 통해 세포막에서의 제 2 전령 포스파티딜이노시톨, 3,4,5-트라이포스페이트(PIP3)의 생성, 헤테로삼량체성 G 단백질 신호의 활성화, 및 추가 제 2 전령, 예컨대 cAMP, DAG, 및 IP3의 생성을 포함하는 생물학적 활성을 가하며, 이들 모두는 단백질 키나아제 활성의 광범위한 캐스케이드를 유도한다(문헌[Vanhaesebroeck, B. *et al.*(2001) *Annu Rev Biochem.* 70:535-602]에서 검토됨). 예컨대, PI3K- δ 는 PI3K 조절 서브유닛(p85) SH2 도메인들 사이의 상호작용, 또는 RAS와의 직접적 상호작용을 통해 세포 수용체에 의해 활성화된다. PI3K에 의해 생성된 PIP3은 효소 함유 플렉스트린 상동(PH) 도메인(예컨대, PDK-1 및 AKT[PKB])과의 상호작용을 통해 하향하는 실행기 경로를 활성화시킨다(문헌[Fung-Leung WP.(2011) *Cell Signal.* 23(4):603-8]). PI3K- δ 와는 달리, PI3K- γ 는 부류 IA PI3K가 아니고, P85 패밀리의 조절 서브유닛과 연관되지 않지만, p101 패밀리의 조절 서브유닛과 연관된다. PI3K- γ 는 G-단백질 커플화된 수용체(GPCR)와 연관되며, PIP3의 매우 빠른 도입과 관련되며, 또한 RAS에 의해 활성화될 수 있다.
- [0583] 일부 실시양태에서, 본 발명은 키나아제를 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 형태(예컨대, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 킬레이트, 비공유 착체, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소적으로 표시된 유도체), 또는 본원에 개시된 약학 조성물 효과량을 접촉시킴으로써 PI3K 키나아제 활성(예컨대, 선택적으로 조절됨)의 조절 방법을 제공한다. 조절은 키나아제 활성을 억제하거나 활성화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 키나아제를 용액 중의 본원에 개시된 화합물 효과량과 접촉시킴으로써 키나아제 활성의 억제 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 관심있는 키나아제를 발현하는 세포, 조직, 또는 기관과 접촉시킴으로써 키나아제 활성의 억제 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 본원에 개시된 화합물 효과량을 개체에게 투여하는 키나아제 활성의 억제 방법을 제공한다.
- [0584] 일부 실시양태에서, 본 발명은 상기 용액을 본원에 제공된, 용액 중의 키나아제의 활성을 억제하는 데 충분한 양의 화합물과 접촉시킴으로써 용액 중의 키나아제 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 상기 세포를 본원에 개시된, 상기 세포 내에 키나아제의 활성을 억제하는 데 충분한 양의 화합물과 접촉시킴으로써 세포 중의 키나아제 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 조직을 본원에 제공된, 상기 조직 내에서 키나아제 활성을 억제하는 데 충분한 양의 화합물과 접촉시킴으로써 조직 내의 키나아제 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 기관을 본원에 제공된, 상기 기관 내에서 키나아제 활성을 억제하는 데 충분한 양의 화합물과 접촉시킴으로써 기관 내에서 키나아제 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 동물을 본원에 제공된, 상기 동물 내에서 키나아제 활성을 억제하는 데 충분한 양의 화합물과 접촉시킴으로써 동물 내에서 키나아제 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 포유동물을 본원에 제공된, 상기 포유동물 내에서 키나아제 활성을 억제하는 데 충분한 양의 화합물과 접촉시킴으로써 포유동물 내에서 키나아제 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 인간을 본원에 제공된, 상기 인간 내에서 키나아제 활성을 억제하는 데 충분한 양의 화합물과 접촉시킴으로써 인간 내에서 키나아제 활성을 억제하는 방법을 제공한다.
- [0585] 일부 실시양태에서, 키나아제를 본원에 제공된 화합물과 접촉한 후, 키나아제 활성의 %는 접촉 단계의 부재 하에 키나아제 활성의 약 1, 약 5, 약 10, 약 20, 약 30, 약 40, 약 50, 약 60, 약 70, 약 80, 약 90, 약 95, 또는 약 99% 미만이다. 일부 실시양태에서, 억제%는 약 25%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 또는 약 90%를 초과한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 개체를 본원에 개시된, 상기 개체 내에서 PI3 키나아제의 활성을 억제하는 데 충분한 양의 화합물과 접촉시킴으로써 개체(포유동물, 예컨대 인간 포함)에서 PI3 키나아제 활성을 억제하는 방법을 제공한다.
- [0586] 일부 실시양태에서, 키나아제는 지질 키나아제 또는 단백질 키나아제이다. 일부 실시양태에서, 키나아제는 상이한 이소형태, 예컨대 PI3 키나아제 α , PI3 키나아제 β , PI3 키나아제 γ , PI3 키나아제 δ ; DNA-PK; mTor; Abl, VEGFR, 에프린 수용체 B4(EphB4); TEK 수용체 티로신 키나아제(TIE2); FMS-관련된 티로신 키나아제 3(FLT-3); 혈소판 유도된 성장 인자 수용체(PDGFR); RET; ATM; ATR; hSmg-1; Hck; Src; 표피 성장 인자 수용체(EGFR); KIT; 인슐린 수용체(IR) 및 IGFR을 포함하는 PI3 키나아제로부터 선택된다.
- [0587] 또한, 하나의 실시양태에서, 본 발명은 PI3 키나아제를 본원에 제공된, PI3 키나아제의 활성을 조절하는 데 충분한 양의 화합물과 접촉시킴으로써 PI3 키나아제 활성을 조절하는 방법을 제공한다. 조절은 PI3 키나아제 활

성을 억제하거나 활성화시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 PI3 키나아제를 본원에 제공된, PI3 키나아제의 활성을 억제하는 데 충분한 양의 화합물과 접촉시킴으로써 PI3 키나아제 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 PI3 키나아제 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 이러한 억제는 용액, 하나 이상의 PI3 키나아제를 발현하는 세포, 하나 이상의 PI3 키나아제를 발현하는 세포를 포함하는 조직, 또는 하나 이상의 PI3 키나아제를 발현하는 기관에서 발생할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 동물을 본원에 제공된, 상기 동물에서의 PI3 키나아제의 활성을 억제하는 데 충분한 양의 화합물과 접촉시킴으로써 동물(포유동물, 예컨대 인간 포함)에서 PI3 키나아제 활성을 억제하는 방법을 제공한다.

[0588] 본원에 사용된 "PI3K-매개된 질환"은 비정상적 PI3K-매개된 신호 경로와 관련된 질환 또는 증상을 지칭한다. 하나의 실시양태에서, 본 발명은 개체에서 PI3K-매개된 질환을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본원에 개시된 화합물 또는 약학 조성물 치료 효과량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 개체에서 PI3K- δ 또는 PI3K- γ 매개된 질환을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본원에 개시된 화합물 또는 약학 조성물 치료 효과량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 하나 이상의 PI3K- δ 또는 PI3K- γ 를 억제하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본원에 개시된 화합물 또는 조성물 치료 효과량을 시험관 내 또는 생체 내에서 PI3K를 발현하는 세포와 접촉시키는 것을 포함한다. PI3K는 면역, 암 및 혈전증을 포함하는 여러 증상과 연관된다(문헌[Vanhaesebroeck, B. et al.(2010) *Current Topics in Microbiology and Immunology*, DOI 10.1007/82_2010_65]에서 검토됨). 예컨대, 부류 I PI3K, 특히 PI3K- γ 및 PI3K- δ 이소형태는 백혈구에서 많이 발현되고, 적응 면역 및 선천성 면역과 연관되어; 이러한 PI3K는 염증 질환 및 혈액 종양에서의 중요한 조절자로 여겨진다(문헌[Harris, SJ et al.(2009) *Curr Opin Investig Drugs* 10(11):1151-62]; [Rommel C. et al.(2007) *Nat Rev Immunol* 7(3):191-201]; [Durand CA et al.(2009) *J Immunol.* 183(9):5673-84]; [Dil N, Marshall AJ.(2009) *Mol Immunol.* 46(10):1970-8]; [Al-Alwan MM et al.(2007) *J Immunol.* 178(4):2328-35]; [Zhang TT, et al.(2008) *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(4):811-819.e2]; [Srinivasan L, et al.(2009) *Cell* 139(3):573-86]에서 검토됨).

[0589] 수많은 출판물은 하기에 자세히 기재된 바와 같이 면역 세포 및 악성 세포의 분화, 유지, 및 활성화에서, PI3K- δ , PI3K- γ , 및 PI3K- β 의 역할을 지지한다.

[0590] B-세포의 발달 및 기능에서의 PI3K- δ 의 중요성은 억제제 연구 및 유전적 모델로부터 지지된다. PI3K- δ 는 B-세포 수용체(BCR) 신호의 중요한 매개자이며, AKT, 칼슘 유동, PLC γ , MAP 키나아제, P70S6k, 및 FOXO3a 활성을 상향 조정한다. 또한, PI3K- δ 는 IL4R, S1P, 및 CXCR5 신호에서 중요하고, 톨(toll)-유사 수용체 4 및 9에 대한 반응을 조절함을 보인다. PI3K- δ 의 억제제는 B-세포 발달(대역 및 B1 세포), B-세포 활성화, 주화성, 림프양조직으로의 이동 및 귀소, 및 IgE의 생산을 유도하는 면역글로불린 부유 스위칭의 조절에서 PI3K- δ 의 중요성을 보인다(문헌[Clayton E et al.(2002) *J Exp Med.* 196(6):753-63]; [Bilancio A, et al.(2006) *Blood* 107(2):642-50]; [Okkenhaug K. et al.(2002) *Science* 297(5583):1031-4]; [Al-Alwan MM et al.(2007) *J Immunol.* 178(4):2328-35]; [Zhang TT, et al.(2008) *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(4):811-819.e2]; [Srinivasan L, et al.(2009) *Cell* 139(3):573-86] 참조).

[0591] T-세포에서, PI3K- δ 는 T-세포 수용체 및 사이토카인 신호에서의 역할을 갖는 것으로 입증되었고, AKT, PLC γ , 및 GSK3b의 상류에 있다. PI3K- δ 결실 또는 키나아제-데드(dead) 녹-인(knock-in) 마우스, 또는 억제제 연구에서, 증식, 활성화, 및 분화를 포함하는 T-세포 결함이 관찰되었고, 이는 감소된 T 헬퍼 세포 2(TH2) 응답, 기억 T-세포 특정 결함(DTH 감소), 항원 의존성 세포 트래피킹(trafficking)에서의 결함, 및 케모카인(예컨대, S1P, CCR7, CD62L)으로 주화성/이동에서의 결함을 유도한다(문헌[Garcon F. et al.(2008) *Blood* 111(3):1464-71]; [Okkenhaug K et al.(2006). *J Immunol.* 177(8):5122-8]; [Soond DR, et al.(2010) *Blood* 115(11):2203-13]; [Reif K, (2004). *J Immunol.* 2004;173(4):2236-40]; [Ji H. et al.(2007) *Blood* 110(8):2940-7]; [Webb LM, et al.(2005) *J Immunol.* 175(5):2783-7]; [Liu D, et al.(2010) *J Immunol.* 184(6):3098-105]; [Haylock-Jacobs S, et al.(2011) *J Autoimmun.* 2011;36(3-4):278-87]; [Jarmin SJ, et al.(2008) *J Clin Invest.* 118(3):1154-64] 참조).

[0592] 호중구에서, PI3K- γ , 및 PI3K- β 와 마찬가지로 PI3K- δ 는 이동 및 호중구 호흡기 과열을 포함하는 면역 착체, FCgRII 신호에 대한 응답에 영향을 준다. 인간 호중구는 PI3K- γ 의존 방법에서 포름일 펩타이드 수용체(FMLP) 또는 보체 결함 C5a(C5a)에 대한 응답에서의 PIP3의 빠른 유도, PI3K- δ 의존성이고, 호중구 호흡기 과열에 중요한 긴 PIP3 생산 기간을 겪는다. 면역 착체에 대한 응답은 PI3K- δ , PI3K- γ , 및 PI3K- β 에 의해 영향을 받고, 자가면역 질환의 모델에서 조절 손상의 중요한 매개체이다(문헌[Randis TM et al.(2008) *Eur J Immunol.* 38(5):1215-24]; [Pinho V, (2007) *J Immunol.* 179(11):7891-8]; [Sadhu C. et al.(2003) *J Immunol.*

170(5):2647-54]; [Condliffe AM et al.(2005) *Blood* 106(4):1432-40]).

- [0593] 만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 보유 환자로부터 수집한 대식세포에서, 글루코코르티코이드 반응성은 PI3K- δ 의 억제제를 포함하는 세포를 치료함으로써 회복될 수 있다. 또한, 대식세포는 면역 착체에 대한 응답을 위하여 아르투스 반응을 통해 PI3K- δ 및 PI3K- γ 에 의존한다(FC γ R 및 C5a 신호)(문헌[Randis TM, et al.(2008) *Eur J Immunol.* 38(5):1215-24]; [Marwick JA et al.(2009) *Am J Respir Crit Care Med.* 179(7):542-8]; [Konrad S, et al.(2008) *J Biol Chem.* 283(48):33296-303] 참조).
- [0594] 비만 세포에서, 줄기 세포 인자- (SCF) 및 IL3-의존성 증식, 분화 및 기능은 PI3K- δ 의존적이고, 주화성이다. 비만 세포의 사이토카인 방출 및 탈과립을 생성하는 FC γ R1의 알레르겐/IgE 가교결합은 알레르기성 질환에서 PI3K- δ 억제제를 치료함으로써 심하게 억제되며, PI3K- δ 에 대한 역할을 암시한다(문헌[Ali K et al.(2004) *Nature* 431(7011):1007-11]; [Lee KS, et al.(2006) *FASEB J.* 20(3):455-65]; [Kim MS, et al.(2008) *Trends Immunol.* 29(10):493-501] 참조).
- [0595] 자연 살해(NK) 세포는 CXCL10, CCL3, S1P 및 CXCL12를 포함하는 케모카인에 대한 효과적인 이동, 또는 복막에서 LPS에 대한 응답을 위하여 PI3K- δ 및 PI3K- γ 둘 다에 의존적이다(문헌[Guo H, et al.(2008) *J Exp Med.* 205(10):2419-35]; [Tassi I, et al.(2007) *Immunity* 27(2):214-27]; [Saudemont A, (2009) *Proc Natl Acad Sci U S A.* 106(14):5795-800]; [Kim N, et al.(2007) *Blood* 110(9):3202-8] 참조).
- [0596] 면역 세포의 분화, 유지, 및 활성화에서의 PI3K- δ , PI3K- γ , 및 PI3K- β 의 역할은 자가면역 질환(예컨대, 류마티스 관절염, 다발성 경화증)에서 알레르기성 염증 질환, 예컨대 천식 및 COPD와 같은 염증 질환에서 이러한 효소의 역할을 지지한다. 광범위한 증거는 실험 동물 모델에서 이용가능하거나, 당 분야-인식된 동물 모델을 사용하여 평가할 수 있다. 실시양태에서, 본 발명은 자가면역 질환(예컨대, 류마티스 관절염, 다발성 경화증)에서 알레르기성 염증 질환, 예컨대 천식 및 COPD와 같은 염증 질환을 본원에 기재된 화합물을 사용하여 치료하는 방법을 기재한다.
- [0597] 예컨대, PI3K- δ 및/또는 - γ 의 억제제는 류마티스 관절염에 대한 몇몇의 자가면역 동물 모델에서의 항-염증성 활성을 갖는 것을 보인다(문헌[Williams, O. et al.(2010) *Chem Biol.* 17(2):123-34]; WO 2009/088986; WO2009/088880; WO 2011/008302 참조). PI3K- δ 가 RA 윤활성 조직(특히, 섬유아세포-유사 윤활막세포(FLS))를 함유하는 윤활성 라이닝에 발현되고, 선택적 PI3K- δ 억제제는 윤활막 세포 성장 및 생존을 억제하는 데 효과적이다(문헌[Bartok et al.(2010) *Arthritis Rheum* 62 Suppl 10:362]). 몇몇의 PI3K- δ 및 - γ 억제제는 RA, 예컨대 콜라겐-유도된 관절염 및 보조제 유도된 관절염(WO 2009/088986; WO 2009/088880; WO 2011/008302)에 대한 당 분야-인식된 모델에서 관절염 증상(예컨대, 관절의 종창, 혈청-유도된 콜라겐 수준의 감소, 관절 병리 및/또는 염증의 감소)의 개선을 보인다.
- [0598] 또한, PI3K- δ 의 역할은 DTH 모델을 포함하는 T-세포 의존적 응답 모델에서 나타난다. 다발성 경화증의 쥐과 실험적 자가면역 뇌척수염(EAE) 모델에서, PI3K- γ / δ -이중 변이 마우스가 내성을 갖는다. 또한, PI3K- δ 억제제는 시험관 내 및 생체 내에서 둘 다 TH-17 세포의 유도 및 발달을 보이는 EAE 질환을 차단한다(문헌[Haylock-Jacobs, S. et al.(2011) *J. Autoimmunity* 36(3-4):278-87] 참조).
- [0599] 전신성 만성 홍반성 낭창(SLE)은 상이한 단계에서 형질 세포로의 기억 T-세포, B-세포 다중클론 확장 및 분화, 내생적 손상 연관된 분자적 패턴 분자(DAMPs)에 대한 선천성 면역 반응, 및 보체계 뿐만 아니라 Fc 수용체를 통한 염증성 응답 내지 면역 착체에 대한 염증성 반응을 요구하는 복합병이다. 이러한 경로 및 세포 유형에서의 PI3K- δ 및 PI3K- γ 의 역할은 억제제에 의한 차단이 이러한 질환에 효과적임을 암시한다. 또한, 루푸스에서 PI3K의 역할은 루푸스의 2가지 유전적 모델에 의해 예측된다. 포스파타아제 및 텐신 동족체(PTEN)의 결실은 루푸스-유사 표현형, PI3K- δ 를 포함하는 부류1A PI3K의 형질전환 활성을 유도한다. 형질전환적으로 활성화된 부류 1A 루푸스 모델에서의 PI3K- γ 의 결실은 보호적이고, 루푸스의 쥐과 MLR/*lpr* 모델에서의 PI3K- γ 선택적 억제제로의 처리는 증상을 개선한다(문헌[Barber, DF et al.(2006) *J. Immunol.* 176(1): 589-93] 참조).
- [0600] 알레르기성 질환에서, PI3K- δ 는 수동적 피부 아나팔락시스 분석에서 비만 세포 활성을 위해 필수적인 유전적 모델과 억제제 치료를 보인다(문헌[Ali K et al.(2008) *J Immunol.* 180(4):2538-44]; [Ali K, (2004) *Nature* 431(7011):1007-11] 참조). 면역 착체(아더스 반응)에 대한 반응의 폐 측정에서, PI3K- δ 녹아웃(knockout)은 내성을 보이고, 마이크로파지 활성 및 C5a 생산의 결함을 보인다. 녹아웃 연구 및 PI3K- δ 및 PI3K- γ 둘 다에 대한 억제제 연구는 오프알부민 유도된 알레르기성 기도 염증 및 과민 반응 모델에서 이러한 효소 둘 다에 대한 역할을 지지한다(문헌[Lee KS et al.(2006) *FASEB J.* 20(3):455-65] 참조). 오바 유도된 천식 모델에서 PI3K-

δ 특정 및 이중 PI3K-δ 및 PI3K-γ 억제제 둘 다 사용하여 호산구, 호중구, 및 림프구뿐만 아니라 TH2 사이토카인(IL4, IL5, 및 IL13)의 침투의 감소가 보여진다(문헌[Lee KS et al.(2006) *J Allergy Clin Immunol* 118(2):403-9] 참조).

- [0601] PI3K-δ 및 PI3K-γ 억제제가 COPD를 치료하는 데 사용될 수 있다. COPD의 스모크드 마우스 모델에서, PI3K-δ 비녹아웃은 스모크 유도된 글루코코르티코이드 내성을 발달시키지 않았으나, 야생형 및 PI3K-γ 녹아웃 마우스는 내성을 발달시켰다. 이중 PI3K-δ 및 PI3K-γ 억제제의 흡입 제형은 호중구 증가증 및 글루코코르티코이드 내성으로 측정된 LPS 또는 스모크 COPD 모델에서 염증을 차단한다(문헌[Doukas J, et al.(2009) *J Pharmacol Exp Ther.* 328(3):758-65] 참조).
- [0602] 또한, 부류 I PI3K, 특히 PI3K-δ 및 PI3K-γ 이소형체는 암과 연관된다(예컨대, 문헌[Vogt, PK et al.(2010) *Curr Top Microbiol Immunol.* 347:79-104]; [Fresno Vara, JA et al.(2004) *Cancer Treat Rev.* 30(2):193-204]; [Zhao, L and Vogt, PK.(2008) *Oncogene* 27(41):5486-96] 참조). PI3K, 예컨대 PI3K-δ 및/또는 -γ 의 억제제는 항암 활성을 갖는다(예컨대, 문헌[Courtney, KD et al.(2010) *J Clin Oncol.* 28(6):1075-1083]; [Markman, B et al.(2010) *Ann Oncol.* 21(4):683-91]; [Kong, D and Yamori, T(2009) *Curr Med Chem.* 16(22):2839-54]; [Jimeno, A et al.(2009) *J Clin Oncol.* 27:156s(suppl; abstr 3542)]; [Flinn, IW et al.(2009) *J Clin Oncol.* 27:156s(suppl; abstr 3543)]; [Shapiro, G et al.(2009) *J Clin Oncol.* 27:146s(suppl; abstr 3500)]; [Wagner, AJ et al.(2009) *J Clin Oncol.* 27:146s(suppl; abstr 3501)]; [Vogt, PK et al.(2006) *Virology* 344(1):131-8]; [Ward, S et al.(2003) *Chem Biol.* 10(3):207-13]; WO 2011/041399; US 2010/0029693; US 2010/0305096; US 2010/0305084 참조). 하나의 실시양태에서, 본원에 암치료 방법이 기재된다.
- [0603] PI3K의 억제제(특히, PI3K-δ 및/또는 -γ)로 치료할 수 있는 암의 유형은, 예컨대 백혈병(예컨대, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 급성 골수성 백혈병(ALL), 만성 골수성 백혈병(CML)(예컨대, 문헌[Salmena, L et al.(2008) *Cell* 133:403-414]; [Chapuis, N et al.(2010) *Clin Cancer Res.* 16(22):5424-35]; [Khwaja, A(2010) *Curr Top Microbiol Immunol.* 347:169-88]); 림프종(예컨대, 비호지킨 림프종 또는 호지킨 림프종)(예컨대, 문헌[Salmena, L et al.(2008) *Cell* 133:403-414]); 폐암, 예컨대 비소세포 폐암, 소세포 폐암(예컨대, 문헌[Herrera, VA et al.(2011) *Anticancer Res.* 31(3):849-54]); 악성 흑색종(예컨대, 문헌[Haluska, F et al.(2007) *Semin Oncol.* 34(6):546-54]); 전립선암(예컨대, 문헌[Sarker, D et al.(2009) *Clin Cancer Res.* 15(15):4799-805]); 악성 뇌교종(예컨대, 문헌[Chen, JS et al.(2008) *Mol Cancer Ther.* 7:841-850]); 자궁 내막암(예컨대, 문헌[Bansal, N et al.(2009) *Cancer Control.* 16(1):8-13]); 췌장암(예컨대, 문헌[Furukawa, T(2008) *J Gastroenterol.* 43(12):905-11]); 신장암(예컨대, 문헌[Porta, C and Figlin, RA(2009) *J Urol.* 182(6):2569-77]); 대장직장암(예컨대, 문헌[Saif, MW and Chu, E(2010) *Cancer J.* 16(3):196-201]); 유방암(예컨대, 문헌[Torbett, NE et al.(2008) *Biochem J.* 415:97-100]); 갑상선암(예컨대, 문헌[Brzezianska, E and Pastuszak-Lewandoska, D(2011) *Front Biosci.* 16:422-39]); 및 난소암(예컨대, 문헌[Mazzoletti, M and Brogini, M(2010) *Curr Med Chem.* 17(36):4433-47])을 포함한다.
- [0604] 수많은 출판물은 혈액암의 치료에서 PI3K-δ 및 PI3K-γ의 역할을 지지한다. PI3K-δ 및 PI3K-γ는 림프구, 및 전립선암, 유방암 및 악성 뇌교종을 포함하는 일부 고체 종양에서 크게 발현된다(문헌[Chen J.S. et al.(2008) *Mol Cancer Ther.* 7(4):841-50; Ikeda H. et al.(2010) *Blood* 116(9):1460-8] 참조).
- [0605] 급성 골수성 백혈병(AML), 다발성 골수종(MM), 및 만성 림프구성 백혈병(CLL)을 포함하는 혈액암에서, PI3K-δ의 과발현 및 구성 성분 활성화는 PI3K-δ 억제제가 치료제인 모델을 지지한다(문헌[Billottet C, et al.(2006) *Oncogene* 25(50):6648-59]; [Billottet C, et al.(2009) *Cancer Res.* 69(3):1027-36]; [Meadows, SA, 52nd Annual ASH Meeting and Exposition; 2010 Dec 4-7; Orlando, FL]; [Ikeda H, et al.(2010) *Blood* 116(9):1460-8]; [Herman SE et al.(2010) *Blood* 116(12):2078-88]; [Herman SE et al.(2011). *Blood* 117(16):4323-7] 참조). 실시양태에서, 본 발명은 비제한적으로, 급성 골수성 백혈병(AML), 다발성 골수종(MM), 및 만성 림프구성 백혈병(CLL)을 포함하는 혈액암의 치료 방법을 제공한다.
- [0606] PI3K-δ 억제제(CAL-101)는 혈액암 보유 환자에서 임상 1단계에서 평가되며, CLL에서 불량한 예후 특성을 보이는 환자에서 활성을 보인다. CLL에서, PI3K-δ의 억제는 종양 세포에 직접적으로 영향을 미칠뿐만 아니라, 종양 세포가 이러한 미세환경에서 상호작용하는 능력에 영향을 미친다. 이러한 미세환경은 줄기 세포, T-세포, 널스(nurse) 유사 세포뿐만 아니라 다른 종양 세포와의 접촉 및 이로부터의 인자를 포함한다. CAL-101은 CCL3, CCL4, 및 CXCL13을 포함하는 인자뿐만 아니라, 이러한 인자에 반응하는 CLL 종양 세포의 능력으로 유도된 줄기

세포 및 T-세포의 발현을 억제한다. CLL 환자에서 CAL-101 치료는 림프구의 빠른 림프절 감소 및 순환으로의 재분배를 유도하고, BCR을 통한 긴장성 생존 신호에 영향을 미치고, 감소된 세포 생존, 및 세포사멸(apoptosis)의 증가를 유도한다. 또한, 단일 제제 CAL-101 치료는 맨틀 세포 림프종 및 난치성 비호지킨 림프종에서 활성이다(문헌[Furman, RR, et al. 52nd Annual ASH Meeting and Exposition; 2010 Dec 4-7; Orlando, FL]; [Hoellenriegel, J, et al. 52nd Annual ASH Meeting and Exposition; 2010 Dec 4-7; Orlando, FL]; [Webb, HK, et al. 52nd Annual ASH Meeting and Exposition; 2010 Dec 4-7; Orlando, FL]; [Meadows, et al. 52nd Annual ASH Meeting and Exposition; 2010 Dec 4-7; Orlando, FL]; [Kahl, B, et al. 52nd Annual ASH Meeting and Exposition; 2010 Dec 4-7; Orlando, FL]; [Lannutti BJ, et al.(2011) *Blood* 117(2):591-4] 참조).

[0607] PI3K- δ 억제제는 시험관 내에서 PI3K- δ 양성 신경교종에 대한 활성을 보인다(문헌[Kashishian A, et al. Poster presented at: The American Association of Cancer Research 102nd Annual Meeting; 2011 Apr 2-6; Orlando, FL] 참조). PTEN 종양 억제제가 변이되는 경우, PI3K- β 는 종양에서 가장 일반적으로 활성화되는 PI3K 이소형태이다(문헌[Ward S, et al.(2003) *Chem Biol.* 10(3):207-13] 참조). 종양의 이러한 부분 집합에서, PI3K- δ 억제제 단독 또는 세포 독성제와의 조합 치료가 효과적일 수 있다.

[0608] 고체 종양에 효과적인 PI3K- δ 억제제에 대한 또 다른 메커니즘은 종양 세포와 미세환경과의 상호작용과 관련된다. PI3K- δ , PI3K- γ 및 PI3K- β 는 종양 잠입 림프구, 마이크로파지, 및 호중구를 포함하는 종양에 잠입하는 면역 세포에서 발현된다. PI3K- δ 억제제는 이러한 종양-연관된 면역 세포의 기능 및, 이들이 간질(stroma), 종양, 및 서로로부터의 신호에 반응하는 방법을 개질시키고 이러한 방식으로 종양 세포 및 전이에 영향을 미칠 수 있다(문헌[Hoellenriegel, J, et al. 52nd Annual ASH Meeting and Exposition; 2010 Dec 4-7; Orlando, FL] 참조).

[0609] 또한, PI3K- δ 는 내피 세포에서 발현된다. PI3K- δ 선택적 억제제로 치료되는 마우스의 종양이 방사선 치료에 의해 용이하게 제거됨이 보였다. 이러한 동일 연구에서, 모세혈관망 형성은 PI3K 억제제에 의해 손상되고, 이러한 손상은 방사선으로 더 많이 제거하는 것을 돕는다고 간주된다. PI3K- δ 억제제는 종양이 간질 세포, 면역 세포, 및 내피 세포를 포함하는 미세환경과 상호작용하는 데 영향을 미칠 수 있고, 스스로 또는 또 다른 치료법과 병용하여 치료제가 될 수 있다(문헌[Meadows, SA, et al. Paper presented at: 52nd Annual ASH Meeting and Exposition; 2010 Dec 4-7; Orlando, FL]; [Geng L, et al.(2004) *Cancer Res.* 64(14):4893-9] 참조).

[0610] 다른 실시양태에서, PI3K(예컨대 PI3K- δ 및/또는 - γ)의 억제제가 신경 정신 질환, 예컨대 자가면역 뇌질환을 치료하는 데 사용될 수 있다. 전염성 및 면역 인자는 비제한적으로 하기를 포함하는 몇몇의 신경 정신 질환의 발병에 원인이 된다: 시드남 무도병(SC)(문헌[Garvey, M.A. et al.(2005) *J. Child Neurol.* 20:424-429]), 투렛 증후군(TS), 강박 장애(OCD)(문헌[Asbahr, F.R. et al.(1998) *Am. J. Psychiatry* 155:1122-1124]), 주의력 결핍 장애(AD/HD)(문헌[Hirschtritt, M.E. et al.(2008) *Child Neuropsychol.* 1:1-16]; [Peterson, B.S. et al.(2000) *Arch. Gen. Psychiatry* 57:364-372]), 신경성 식욕부진증(문헌[Sokol, M.S.(2000) *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 10:133-145]; [Sokol, M.S. et al.(2002) *Am. J. Psychiatry* 159:1430-1432]), 우울증(문헌[Leslie, D.L. et al.(2008) *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 47:1166-1172]), 및 자폐 스펙트럼 질환(ASD)(문헌[Hollander, E. et al.(1999) *Am. J. Psychiatry* 156:317-320]; [Margutti, P. et al.(2006) *Curr. Neurovasc. Res.* 3:149-157]). 소아 강박 장애 및 틱 장애의 부분 집합은 연쇄상구균과 연관된 소아 자가면역 신경 정신 질환(PANDAS)으로 분류된다. PANDAS 질환은 연쇄상구균성 감염에 의해 신경 정신 질환이 시작되고, 악화되는 질환의 예를 제공한다(문헌[Kurlan, R., Kaplan, E.L.(2004) *Pediatrics* 113:883-886; Garvey, M.A. et al.(1998) *J. Clin. Neurol.* 13:413-423]). 많은 PANDAS 질환은 연쇄상구균성 연관된 에피토프, 예컨대 신경 효과를 생성하는 GlcNAc에 대한 항체 반응으로부터 생성된 작용의 일반적 메커니즘을 공유한다(문헌[Kirvan, C.A. et al.(2006) *J. Neuroimmunol.* 179:173-179]). 또한, 자동항체 인식 중추신경계(CNS) 에피토프가 대부분 PANDAS 개체의 혈청에 발견된다(문헌[Yaddanapudi, K. et al.(2010) *Mol. Psychiatry* 15:712-726]). 따라서, 몇몇의 신경 정신 질환은 PI3K- δ 및/또는 - γ 억제를 포함하는 치료에 적합하게 만든 면역 및 자가면역 성분과 연관된다.

[0611] 특정 실시양태에서, PI3K- δ 및/또는 - γ 억제제를 사용하는 신경 정신 질환(예컨대, 자가면역 뇌질환)의 치료 방법(예컨대, 하나 이상의 증상의 감소 또는 완화)이 단독으로 또는 조합되어 기재된다. 예컨대, 본원에 기재된 하나 이상의 PI3K- δ 및/또는 - γ 억제제를 단독으로 또는 임의의 적합한 치료제 및/또는 모달리티, 예컨대

신경 정신 질환을 치료하기 위한 식이 보충제와 조합하여 사용할 수 있다. 본원에 기재된 PI3K- δ 및/또는 - γ 억제제로 치료될 수 있는 예시적 신경 정신 질환은 비제한적으로, PANDAS 질환, 시드남 무도병, 투렛 증후군, 강박 장애, 주의력 결핍 장애, 신경성 식욕부진증, 우울증, 및 자폐 스펙트럼 질환을 포함한다. 전반적 발달 장애(PDD)는 자폐증, 아스퍼거 장애, 소아기 붕괴성 장애(CDD), 레트 질환 및 달리 분류되지 않는 전반적 발달 장애(PDD-NOS)를 포함하는 자폐 스펙트럼 질환의 예시적 부류이다. PI3K- δ 및/또는 - γ 억제제의 활성을 평가하기 위한 동물 모델이 당 분야에 공지되어 있다. 예컨대, PANDAS 질환의 마우스 모델은, 예컨대 문헌 [Yaddanapudi, K. *et al.*(2010) *supra*]; 및 [Hoffman, K.I. *et al.*(2004) *J. Neurosci.* 24:1780-1791]에 기재되어 있다.

[0612] 본 발명은 비제한적으로, 하나 이상의 유형의 PI3 키나아제의 기능 장애와 연관된 질환을 치료하기 위해 본원에 제공된 화합물 또는 약학 조성물을 사용하여 치료하는 방법을 제공한다. 예컨대, p110 δ 키나아제 활성에 의해 매개된 증상 및 질환의 자세한 기재는 문헌[Sadu *et al.*, WO 01/81346]에 기재되며, 이 전체가 본원에 참고로 인용된다.

[0613] 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 치료 방법은 본원에 제공된 화합물 치료 효과량을 개체에 투여하는 것을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 본 발명은 포유동물에 자가면역 질환을 포함하는 염증 질환의 치료 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 방법은 본원에 제공된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 에스터, 전구약물, 용매화물, 수화물 또는 유도체 치료 효과량을 포유동물에게 투여하는 것을 포함한다. 자가면역 질환의 예는 비제한적으로, 급성 횡단성 척수염(ADEM), 에디슨 병, 항인지질 항체 증후군(APS), 재생불량성 빈혈, 자가면역성 간염, 만성 소화 장애증, 크론병, 당뇨병(1형), 굿페스처 증후군, 그레이브스병, 췌장-바레 증후군(GBS), 하시모토병, 만성 홍반성 낭창, 다발성 경화증, 중증 근무력증, 안구간대경련 근간대경련 증후군(OMS), 시신경염, 갑상선염, 천포창, 다발성 관절염, 원발성 담즙성 간경변, 건선, 피부 물집 수포성 천포창, 류마티스 관절염, 라이터 증후군, 타카야수 동맥염, 측두 동맥염(또한, "거대 세포 동맥염"이라 공지됨), 온난 자가 면역 용혈 빈혈, 베게너 육아종, 전신 탈모증, 샤가스병, 만성 피로 증후군, 자율신경 실조증, 자궁 내막증, 화농성 한선염, 간질성 방광염, 신경근육 긴장증, 유육종증, 강피증, 궤양성 대장염, 백반증, 및 외음부 동통을 포함한다. 다른 실시양태에서, 장애 또는 질병 증상은 뼈-흡수 장애 및 혈전증을 포함한다.

[0614] 염증은 다양한 형태로 존재하며, 비제한적으로 급성 염증, 접촉 염증, 위축성 염증, 카타르스 염증, 만성 염증, 간경변성 염증, 미만성 염증, 산재성 염증, 삼출성 염증, 섬유소성 염증, 섬유성 염증, 중심성 염증, 육아종성 염증, 과형성 염증, 비대성 염증, 간질성 염증, 전이성 염증, 괴저성 염증, 폐색성 염증, 실질성 염증, 가짜 염증, 생산성 염증, 증식성 염증, 위막성 염증, 화농성 염증, 경화성 염증, 장액형성 염증, 장액성 염증, 단순 염증, 특정 염증, 아급성 염증, 화농성 염증, 독성 염증, 정신적 외상성 염증, 및/또는 궤양성 염증을 포함한다.

[0615] 예시적 염증 조건은 비제한적으로, 여드름, 빈혈(예컨대, 재생불량성 빈혈, 자가면역성 용혈성 빈혈), 천식, 동맥염(예컨대, 다발동맥염, 측두 동맥염, 결절성 동맥 주위염, 타카야수 동맥염), 관절염(예컨대, 결정질 관절염, 퇴행성 관절염, 건선성 관절염, 통풍성 관절염, 반응성 관절염, 류마티스 관절염 및 라이터 관절염), 강직성 척추염, 곡분증, 루게릭병, 자가면역 질환, 알레르기 또는 알레르기 반응, 죽상동맥 경화증, 기관지염, 유헤낭염, 만성 전립선염, 결막염, 샤가스병, 만성 폐쇄성 폐질환, 피부근염, 게실염, 당뇨병(예컨대, 1형 당뇨병 및 2형 당뇨병), 피부 증상(예컨대, 건선, 습진, 화상, 피부염, 소양감(가려움증)), 자궁 내막증, 췌장-바레 증후군, 감염, 허혈성 심장 질환, 가와사키병, 사구체신염, 치은염, 과민증, 두통(예컨대, 편두통, 긴장성 두통), 장폐색(예컨대, 수술 후 장폐색 및 폐혈증 중의 장폐색), 특발성 혈소판 감소성 자반증, 간질성 방광염(방광통증 증후군), 위장관 질환(예컨대, 위궤양, 지방성 장염, 게실염, 소화관 출혈, 호산구성 위장관 질환(예컨대, 호산구성 식도염, 호산구성 위염, 호산구성 위장염, 호산구성 대장염)), 위염, 설사, 위-식도 역류 질환(GORD, 또는 같은 말로 GERD), 염증성 장질환(IBD)(예컨대, 크론병, 궤양성 대장염, 교원질 대장염, 림프구성 대장염, 허혈성 대장염, 전환 대장염, 베체트병, 불확실한 대장염) 및 과민성 대장 증후군(IBS)로부터 선택됨), 루푸스, 다발성 경화증, 경피증, 중증 근무력증, 심근허혈, 신증후군, 심상성 천포창, 악성 빈혈, 위궤양, 다발성 근염, 원발성 담즙성 간경변과 연관된 염증, 뇌 질환(예컨대, 파킨슨병, 헌팅턴병, 및 알츠하이머병)과 연관된 신경세포염증, 전립선염, 두개골 방사선 손상, 골반 염증성 질환, 재관류 손상, 지방성 장염, 류머티스성 열, 전신성 만성 홍반성 낭창, 피부 만성 홍반성 낭창, 강피증, 사이클로도마, 유육종증, 관절염, 쇄그렌 증후군, 갑상선염, 이식 거부 반응, 건염, 외상 또는 손상(예컨대, 동상, 화학적 자극, 독소, 흉터, 화상, 물리적 손상), 혈관염, 백반증 및 베게너 육아종과 연관된 만성 염증을 포함한다. 특정 실시양태에서, 염증성 질환은 관절염(예컨대, 류마티스 관절염), 염증성 장질환, 과민성 대장 증후군, 천식, 건선, 자궁 내막증, 간질성 방광염 및 전립선염으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 염증성 증상은 급성 염증성 증상(예컨대, 감염으로부터

생성된 염증)이다. 특정 실시양태에서, 염증성 증상은 만성 염증성 증상(예컨대, 천식, 관절염 및 염증성 장질환으로부터 생성된 증상)이다. 또한, 화합물은 외상 및 비염증성 근육통과 연관된 염증을 치료하는 데 유용할 수 있다.

[0616] 면역 질환, 예컨대 자가 면역 질환은 비제한적으로, 관절염(류마티스 관절염, 관절염, 통풍성 관절염, 퇴행성 관절 질환, 예컨대 퇴행성 관절염, 전신성 만성 홍반성 낭창, 쇠그렌 증후군, 강직성 척추염, 미분화된 척추염, 베체트병, 자가면역성 용혈성 빈혈, 다발성 경화증, 루게릭병, 곡분증, 급성 어깨 통증, 건선성, 및 아동 관절염 포함), 천식, 죽상동맥 경화증, 골다공증, 기관지염, 건염, 윤활낭염, 피부 증상(예컨대, 건선, 습진, 화상, 피부염, 소양감(가려움)), 야뇨증, 호산구성 질환, 위장관 질환(예컨대, 위궤양, 지방성 장염, 게실염, 소화관 출혈, 호산구성 위장관 질환(예컨대, 호산구성 식도염, 호산구성 위염, 호산구성 위장염, 호산구성 대장염), 위염, 설사, 위-식도 역류 질환(GORD, 또는 같은 말로 GERD)), 염증성 장질환(IBD)(예컨대, 크론병, 궤양성 대장염, 교원질 대장염, 림프구성 대장염, 허혈성 대장염, 전환 대장염, 베체트병, 불확실한 대장염) 및 과민성 대장 증후군(IRS)으로부터 선택됨), 및 소화불량 치료제(예컨대, 장폐색, 수술 후 장폐색 및 패혈증 동안 장폐색; 위-식도 역류 질환(GORD, 또는 같은 말로 GERD); 호산구성 식도염, 위기능 저하증, 예컨대 당뇨병 위기능 저하증; 음식 과민증 및 음식 알레르기 및 다른 기능성 장 질환, 예컨대 비궤양성 소화불량(NUD) 및 비심인성 흉통(NCCP, 늑골골염 포함))에 의해 개선되는 질환을 포함한다.

[0617] 일부 실시양태에서, 염증성 또는 자가면역 질환의 치료 방법은 PI3 키나아제의 모든 다른 유형과 비교하여 PI3K- δ 및/또는 PI3K- γ 를 선택적으로 억제하는, 본원에 제공된 화합물 치료 효과량을 개체(예컨대, 포유동물)에 투여하는 것을 포함한다. PI3K- δ 및/또는 PI3K- γ 의 이러한 선택적 억제는 본원에 기재된 임의의 질환 또는 증상을 치료하는 데 이로울 수 있다. 예컨대, 특정 이론에 구애받지 않고, PI3K- δ 의 선택적 억제는 비제한적으로, 천식, 폐기종, 알레르기, 피부염, 류마티스 관절염, 건선, 만성 홍반성 낭창, 또는 이식편대 숙주병을 포함하는 염증성 질환, 자가면역 질환, 또는 바람직하지 않은 면역 응답과 관련된 질환과 연관된 염증성 반응을 억제할 수 있다. 특정 이론에 구애받지 않고, PI3K- δ 의 선택적 억제는 추가로 박테리아성, 바이러스성, 및/또는 균류 감염을 감소시킬 수 있는 능력의 수반된 감소 없이 염증성 또는 바람직하지 않은 면역 응답의 감소를 제공할 수 있다. 특정 이론에 구애받지 않고, PI3K- δ 및 PI3K- γ 둘 다의 선택적 억제는 개체에서 PI3K- δ 또는 PI3K- γ 단독으로 선택적으로 억제하는 억제제에 의해 제공되는 정도 보다 더 염증성 반응을 억제하는 데 유리할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 하나 이상의 본원에 제공된 방법은 생체 내에서 항원-특정 항체 생산을 약 2배, 3배, 4배, 5배, 7.5배, 10배, 25배, 50배, 100배, 250배, 500배, 750배, 또는 약 1000배 이상 감소시키는 데 효과적이다. 또 다른 실시양태에서, 하나 이상의 본원에 제공된 방법은 생체 내에서 항원-특정 IgG3 및/또는 IgGM 생산을 약 2배, 약 3배, 약 4배, 약 5배, 약 7.5배, 약 10배, 약 25배, 약 50배, 약 100배, 약 250배, 약 500배, 약 750배, 또는 약 1000배 이상 감소시키는 데 효과적이다.

[0618] 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 방법들 중 하나 이상은 비제한적으로, 관절 종창의 감소, 혈청 항-콜라겐 수준의 감소, 및/또는 관절 병리, 예컨대 뼈 흡수, 연골 손상, 판누스, 및/또는 염증의 감소를 포함하는 류마티스 관절염과 연관된 증상의 완화에 효과적이다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 약 2%, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 50%, 또는 약 60%, 또는 약 75 내지 약 90% 이상의 발목 염증을 감소시키는 데 효과적이다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 약 2%, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 50%, 또는 약 60%, 또는 약 75 내지 약 90% 이상의 무릎 염증을 감소시키는 데 효과적이다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 약 10%, 약 12%, 약 15%, 약 20%, 약 24%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 50%, 약 60%, 약 75%, 약 80%, 약 86%, 약 87%, 또는 약 90% 이상의 혈청 항유형 II 콜라겐 수준을 감소시키는 데 효과적이다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 75%, 약 80%, 또는 약 90% 이상의 발목 조직병리학 점수를 감소시키는 데 효과적이다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 방법은 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 75%, 약 80%, 또는 약 90% 이상의 발목 조직병리학 점수를 감소시키는 데 효과적이다.

[0619] 다른 실시양태에서, 본 발명은 호흡기 질환 비제한적으로, 폐의 엽(lobe), 흉강, 기관지, 기관, 상부 기도, 또는 호흡을 위한 신경 및 근육을 포함하는 질환을 치료하기 위한, 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학 조성물을 사용하는 방법을 제공한다. 예컨대, 방법은 COPD를 포함하는 폐쇄성 폐질환을 치료하기 위한 방법을 제공한다. 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)은 기도 폐쇄 또는 한계를 특징으로 하는 호흡관 질병의 군에 대한 포괄적 용어이다. 증상은 만성 기관지염, 폐기종 및 기관지 확장증과 같은 포괄적 용어를 포함한다.

[0620] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 천식의 치료에 사용된다. 또한, 본원에 기재된 화합물 또는 이

의 약학 조성물이 내독소혈증 및 패혈증의 치료에 사용될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학 조성물은 류마티스 관절염(RA)의 치료에 사용된다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학 조성물이 접촉성 또는 아토피 피부염의 치료에 사용된다. 접촉성 피부염은 자극성 피부염, 광독성 피부염, 알레르기성 피부염, 광알레르기성 피부염, 접촉성 두드러기, 전신성 접촉 유형 피부염 등을 포함한다. 피부에 너무 많은 물질을 사용하거나, 피부가 특정 물질에 예민한 경우, 자극성 피부염이 일어날 수 있다. 때때로 습진이라 불리는 아토피 피부염은 피부염, 아토피 피부 질환의 종류이다.

[0621] 또한, 본 발명은 포유동물에게 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 에스터, 전구약물, 용매화물, 수화물 또는 유도체 치료 효과량을 투여하는 것을 포함하는 과증식성 질환의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 과증식성 질환은 골수성 질환, 골수이형성 증후군(MDS), 골수 증식성 질환(MPD) 또는 비만 세포 질환이다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 암, 예컨대 급성 골수성 백혈병, 망막모세포종, 안구 내 악성 흑색종, 또는 흉선암, 뇌암, 폐암, 편평세포암, 피부암, 눈암, 구강암 및 구강인두암, 방광암, 위암, 췌장암, 유방암, 자궁 경부암, 두부암, 경부암, 신장암, 간암, 난소암, 전립선암, 결장암, 식도암, 고환암, 부인암, 갑상선암, CNS, 또는 PNS, 또는 AIDS-관련된 암(예컨대, 림프종 및 카포시 육종) 또는 바이러스-유도된 암의 치료와 관련된다. 일부 실시양태에서, 방법은 비암성 과증식성 질환, 예컨대 피부의 양성 과다형성(예컨대, 건선), 재협착증, 또는 전립선(예컨대, 전립선 비대증(BPH))의 치료와 관련된다.

[0622] 또한, 본 발명은 포유동물에게 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 에스터, 전구약물, 용매화물, 수화물 또는 유도체 치료 효과량을 투여하는 것을 포함하는 맥관형성 또는 혈관 형성과 관련된 질환의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 방법은 종양 혈관 형성으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환, 만성 염증성 질환, 예컨대 류마티스 관절염, 죽상동맥 경화증, 염증성 장질환, 피부 질환, 예컨대 건선, 습진, 및 강피증, 당뇨병, 당뇨 망막병증, 미숙아 망막병증, 노인 황반 변성, 혈관종, 신경교종, 악성 흑색종, 카포시 육종, 및 난소암, 유방암, 폐암, 췌장암, 전립선암, 대장암, 및 표피암을 치료하기 위한 것이다.

[0623] 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 방법에 따라 본원에 제공된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 에스터, 전구약물, 용매화물, 수화물 또는 유도체로 치료될 수 있는 환자는, 예컨대 건선; 재협착증; 죽상동맥 경화증; BPH; 유방암, 예컨대 젖샘에 관 조직에서의 도관암종, 수양암종, 콜로이드질 암종, 관형성 암종, 및 염증성 유방암; 상피 난소 종양을 포함하는 난소암, 예컨대 난소에서의 선암종 및 난소로부터 복강으로 이동하는 선암종; 자궁암; 자궁경부암, 예컨대 편평세포 암종 및 선암종을 포함하는 자궁 경부 상피에서의 선암종; 전립선암, 예컨대 선암종 또는 빠르게 이동하는 선암종으로부터 선택된 전립선암; 췌장암, 예컨대 췌장 관 조직에서의 상피 암종 및 췌장 관에서의 선암종; 방광암, 예컨대 방광에서의 이행상피암, 신우 요로상피암(이행상피암), 방광을 따라 늘어난 방광 세포에서의 종양, 편평세포 암종, 선암종, 및 소세포암; 백혈병 예컨대 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 모발 세포 백혈병, 척수형성 부전증, 골수증식성 질환, 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 골수성 백혈병(CML), 비만세포종, 만성 림프구성 백혈병(CLL), 다발성 골수종(MM), 및 골수이형성 증후군(MDS); 뼈암; 폐암, 예컨대 편평세포 암종, 선암종, 및 대세포 미분화된 암종, 및 소세포 폐암으로 분리된 비소세포 폐암(NSCLC); 피부암, 예컨대 기저세포 암종, 악성 흑색종, 편평세포 암종 및 편평세포 암종으로 발달하는 피부 증상인 광선각화증; 안구 망막모세포종; 피부 또는 안구 내 악성 흑색종; 1차 간암(간에서 시작하는 암); 신장암; 갑상선암, 예컨대 유두 모양, 소낭 모양, 수질 및 악성 종양; AIDS-관련된 림프종, 예컨대 미만성 대 B-세포 림프종, B-세포 면역아세포 림프종 및 소 비-분절된 세포 림프종; 카포시 육종; 간염 B 바이러스(HBV), 간염 C 바이러스(HCV), 및 간세포 암종을 포함하는 바이러스-유도된 암; 인간 림프성 바이러스-유형 1(HTLV-1) 및 성인 T-세포 백혈병/림프종; 및 인간 인유두종 바이러스(HPV) 및 자궁경부암; 중추 신경계암(CNS), 예컨대 신경교종(성상세포종, 악성 성상세포종, 또는 악성 뇌교종 다형태), 올리고덴드로신경교종, 상의세포종, 뇌수막종, 림프종, 신경초종, 및 수모세포종 포함하는 1차 뇌종양; 말초 신경계(PNS) 암, 예컨대 청신경종양 및 신경섬유종 및 신경초종을 포함하는 악성 말초신경초 종양(MPNST), 악성 섬유성 사이토마, 악성 섬유성 조직구종, 악성 뇌수막종, 악성 중피종, 및 악성 혼합된 윌러 종양; 구강 및 구강인두암, 예컨대, 식도암, 후두암, 비인두암, 및 구강인두암; 위암, 예컨대 림프종, 위 기질 종양, 및 유암종; 고환암, 예컨대 정상피종 및 비정상피종을 포함하는 배아 세포종(GCT), 및 레이디그(Leydig) 세포 암종 및 세르톨리(Sertoli) 세포 암종을 포함하는 생식선 기질 종양; 흉선암, 예컨대 내지 흉선종, 흉선 암종, 호지킨병, 비호지킨 림프종 카르시노이드 또는 유암종; 직장암; 및/또는 대장암을 보유한 환자를 포함한다.

[0624] 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 방법에 따라 본원에 제공된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 에스터, 전구약물, 용매화물, 수화물 또는 유도체로 치료할 수 있는 환자는, 예컨대 비제환적으로, 청신경 종양, 선암종, 부신암, 항문암, 혈관육종(예컨대, 림프관육종, 림프관 내피육종, 혈관육종), 양성 단일클론 감

마병증, 담관암(예컨대, 담도암), 방광암, 유방암(예컨대, 유방의 선암종, 유방의 유두 암종, 유선암, 유방의 수양암), 뇌암(예컨대, 뇌수막종; 신경교종, 예컨대 성상세포종, 올리고덴드로신경교종; 수모세포종), 기관지암, 자궁경부암(예컨대, 자궁경부 선암종), 용모암, 척색종, 두개인두종, 결장암(예컨대, 대장암, 직장암, 결장 선암종), 상피 암종, 상의세포종, 내피 육종(예컨대, 카포시 육종, 다중 특발성 출혈성 육종), 자궁 내막암, 식도암(예컨대, 식도의 선암종, 바레트(Barrett) 위선암), 유잉(Ewing) 육종, 유사 과다호산구증가증, 위암(예컨대, 위 선암종), 위장관 간질 종양(GIST), 두경부암(예컨대, 두경부 편평세포 암종, 구강암(예컨대, 경구 편평세포 암종(OSCC)), 중쇄병(예컨대, 알파쇄 병, 감마쇄 병, 무쇄병), 혈관아종, 염증성 근육 섬유모세포 종양, 이뮤노사이트 아밀로이드증, 신장암(예컨대, 율름 종양으로 알려진 신아세포종, 신장암), 간암(예컨대, 간세포암(HCC), 악성 간암), 폐암(예컨대, 기관지 암종, 소세포 폐암(SCLC), 비소세포 폐암(NSCLC), 폐의 선암종), 백혈병(예컨대, B-계통 ALL 및 T-계통 ALL를 포함하는 급성 림프구성 백혈병(ALL), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 프로림프구성 백혈병(PLL), 모발 세포 백혈병(HLL) 및 발덴스트롬 마크로글로불린혈증(WM); 말초 T-세포 림프종(PTCL), 성인 T-세포 백혈병/림프종(ATL), 피부 T-세포 림프종(CTCL), 대과립 림프구성 백혈병(LGF), 호지킨병 및 리드-스테른베르그(Reed-Stenberg) 질환; 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 림프구성 백혈병(CLL)), 림프종(예컨대, 호지킨 림프종(HL), 비호지킨 림프종(NHL), 낭포성 림프종, 미만성 대 B-세포 림프종(DLBCL), 맨틀 세포 림프종(MCL)), 평활근육종(LMS), 비만세포종(예컨대, 전신성 비만세포종), 다발성 골수종(MM), 골수이형성 증후군(MDS), 중피종, 골수증식성 질환(MPD)(예컨대, 진성 다혈구증(PV), 본태성 혈소판증가증(ET), 만성 골수단구성 백혈병(CMML), 골수섬유증(MF)이라고도 불리는 원인불명 골수 섬유증(AMM), 만성 특발성 골수섬유증, 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 호중구 백혈병(CNL), 과호산구성 증후군(HES)), 신경아세포종, 신경섬유종(예컨대, 신경섬유종증(NF) 1형 또는 2형, 신경초종증), 신경내분비암(예컨대, 위장관췌장 신경내분비계 종양(GEP-NET), 유암종), 골육종, 난소암(예컨대, 난종암, 난소 배세포 암종, 난소 선암종), 음문의 페이지트(Paget) 병, 성기의 페이지트 병, 유두 선암종, 췌장암(예컨대, 췌장 선암, 췌관내 유두상 점액 종양(IPMN)), 송과체종, 원시 신경외배엽 종양(PNT), 전립선암(예컨대, 전립선 선암종), 횡문근육종, 망막모세포종, 침샘암, 피부암(예컨대, 편평세포 암종(SCC), 각화극 세포종(KA), 악성 흑색종, 기저세포암종(BCC)), 소장암(예컨대, 충수암), 연조직 육종(예컨대, 악성 섬유성 조직구종(MFH), 지방 육종, 악성 말초신경초 종양(MPNST), 연골 육종, 섬유 육종, 점액 육종), 피지선 암종, 땀샘 암종, 활막종, 고환암(예컨대, 정상피종, 고환 배세포 암종), 갑상선암(예컨대, 갑상선의 유두 암종, 유두 갑상선 암종(PTC), 수질 갑상선암), 및 발덴스트롬 마크로글로불린혈증을 보유한 환자를 포함한다.

[0625] 일부 실시양태에서, 본 발명은 개체에게 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 에스터, 전구약물, 용매화물, 수화물 또는 유도체 치료 효과량을 투여하는 것을 포함하는 헤파성 종양을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 헤파성 종양은 골수성 악성 종양이다. 본원에 제공된 화합물을 사용하여 치료될 수 있는 예시적 골수성 악성 종양은 백혈병(예컨대, 급성 골수성 백혈병(AML) 또는 만성 골수성 백혈병(CML)); 골수이형성 증후군(MDS)(예컨대, 고악성도 MDS 또는 저악성도 MDS); 골수 증식성 질환(MPD)(예컨대, 본태성 혈소판증가증(ET), 골수섬유증(MF), 진성 다혈구증(PV), 또는 만성 골수단구성 백혈병(CMML)) 및 비만 세포 질환을 포함한다.

[0626] 일부 실시양태에서, 헤파성 종양은 골수성 악성 종양, 예컨대 림프종이다. 본원에 제공된 화합물을 사용하여 치료될 수 있는 예시적 림프종은 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종(예컨대, B-세포 또는 T-세포), 백혈병(예컨대, 급성 림프구성 백혈병(ALL) 또는 만성 림프구성 백혈병(CLL)), 및 이식 후 림프 증식성 질환(PLD)을 포함한다. 예시적 B-세포 림프종은 미만성 대 B-세포 림프종(DLBCL), 맨틀 세포 림프종, 및 인돌렌트(indolent) 비호지킨 림프종(iNHL)을 포함한다. 예시적 T-세포 림프종은 말초 T-세포 림프종(PTCL) 및 피부 T-세포 림프종(CTCL)을 포함한다. 예시적 급성 림프구성 백혈병(ALL)은 T-세포 ALL 및 B-세포 ALL을 포함한다. 예시적 PLD는 다발성 골수종, 발덴스트롬 PLD, 및 아밀로이드 PLD를 포함한다.

[0627] 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물 및 조성물은 PI3K-매개된 암을 갖거나 가질 위험이 있는 개체에서 PI3K-매개된 암을 예방하는 데 사용될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물 및 조성물은 화학적 암예방제, 예컨대 PI3K-매개된 암의 발달을 억제하고, 지연시키거나 역전시키는 제제로서 사용될 수 있다. 이러한 역할은 적어도 부분적으로, 대장암 등을 포함하는 암의 발달을 감소시키거나 억제하는 화학적 암예방제로서 항-염증성 제제, 예컨대 COX-2 억제제의 효과를 보이는 광범위체에 의해 지지된다. COX-2 억제제 및 PI3K 억제제 둘 다 넓은 항-염증성 활성을 갖기 때문에, PI3K 억제는 다양한 암의 발달을 감소시키거나 억제하는 화학적 암예방제 활성을 갖는 것으로 기대된다.

[0628] 특정 실시양태에서, 개체에서 PI3K-매개된 암(예컨대, 본원에 기재된 PI3K-매개된 암)의 재발 및/또는 반복을

치료하거나 예방하는 방법이 제공된다. 방법은 개체에게 개체에서 종양 또는 암의 재성장 또는 재발을 감소시키거나 억제하는 데 충분한 양의 PI3K 억제제, 예컨대 본원에 기재된 하나 이상의 PI3K 억제제를 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 개체는 암치료(예컨대, 다른 항암제, 수술 및/또는 방사선으로 치료)를 받는 중이거나 받고 있는 환자이다. PI3K 억제제가 치료 전, 치료와 동시에, 치료 후, 다른 암치료와 함께; 또는 암의 완화 중에 투여될 수 있다. 치료 또는 예방은 재발 및/또는 반복을 지연시키거나(예컨대, 1주, 1개월, 1년), PI3K-매개된 암(예컨대, PI3K 억제제로 투여하지 않은 개체와 비교함)의 재성장(예컨대, 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50% 이상)을 감소시키거나 지연시키는 한 재발 또는 반복의 억제는 절대적일 필요는 없다.

[0629] 따라서, 하나의 실시양태에서, PI3K 억제제 치료 효과량을 개체에게 투여하는 암 치료법을 받는 중이거나 받고 있는 암환자가 재발 없는 생존기간을 연장하는 방법이 개시되어 있다. 당업자에게 이해되는 "재발 없는 생존기간"은 암 치료의 특정 시점에 따라 암이 임상적으로 정의된 재발하지 않은 시간의 길이이다. 일부 실시양태에서, PI3K 억제제가 암 치료시 동시에 투여된다. 다른 실시양태에서, PI3K 억제제는 암 치료시 연속하여(임의의 순서로) 투여된다. 동시 투여의 경우, 암 치료를 중단한 후, PI3K 억제제가 계속 투여될 수 있다. 다른 실시양태에서, 암 치료가 중단된 후(예컨대, 암 치료가 중첩되지 않는 기간), PI3K 억제제가 투여된다. 암 치료가 중단된 후, PI3K 억제제가 즉시 투여될 수 있거나, 암 치료 종료일과 및 PI3K 억제제의 투여 사이의 시간적 격차(예컨대, 수 시간 이하, 약 1일, 약 1주, 약 1개월, 약 6개월, 또는 1년)가 존재할 수 있다. 재발 없는 생존기간이 유지되는 한(예컨대, 약 1일 이하, 약 1주, 약 1개월, 약 6개월, 약 1년, 약 2년, 약 3년, 약 4년, 약 5년 이상)PI3K 억제제 투여를 계속할 수 있다.

[0630] 또한, 본 발명은 포유동물에게 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 에스터, 전구약물, 용매화물, 수화물 또는 유도체 치료 효과량을 투여하는 것을 포함하는 당뇨병의 치료 방법을 제공한다.

[0631] 또한, 본원에 기재된 화합물을 여드름을 치료하기 위해 사용할 수 있다. 특정 실시양태에서, 염증성 질환 및/또는 면역 질환은 피부 증상이다. 일부 실시양태에서, 피부 증상은 소양감(가려움), 건선, 습진, 화상 또는 피부염이다. 특정 실시양태에서, 피부 증상은 건선이다. 특정 실시양태에서, 피부 증상은 소양증이다.

[0632] 또한, 본원에 기재된 화합물은 죽상동맥 경화증을 포함하는 동맥 경화증을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 동맥 경화증은 중간 또는 대동맥의 임의의 경화를 설명하는 일반적 용어이다. 죽상동맥 경화증은 경화반(atheromatous plaque) 때문에 특히 동맥이 경화된다.

[0633] 일부 실시양태에서, 본 발명은 개체에게 본원에 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 형태(예컨대, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 킬레이트, 비공유 착체, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소적으로 표지된 유도체) 치료 효과량을 투여하는 것을 포함하는 심장 혈관질환의 치료 방법을 제공한다. 심장 혈관질환의 예는 비제한적으로, 죽상동맥 경화증, 재협착증, 혈관 폐쇄 및 경동맥 폐쇄성 질환을 포함한다.

[0634] 특정 실시양태에서, 염증성 질환 및/또는 면역 질환은 위장관 질환이다. 일부 실시양태에서, 위장관 질환은 위장관 질환(예컨대, 위궤양, 지방성 장염, 게실염, 소화관 출혈, 호산구성 위장관 질환(예컨대, 호산구성 식도염, 호산구성 위염, 호산구성 위장염, 호산구성 대장염), 위염, 설사, 위-식도 역류 질환(GORD, 또는 동의어는 GERD), 염증성 장질환(IBD)(예컨대, 크론병, 궤양성 대장염, 교원질 대장염, 림프구성 대장염, 허혈성 대장염, 전환 대장염, 베체트병, 불확실한 대장염) 및 과민성 대장 증후군(IRS)으로부터 선택됨)으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 위장관 질환은 염증성 장질환(IBD)이다.

[0635] 또한, 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 형태(예컨대, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 킬레이트, 비공유 착체, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소적으로 표지된 유도체)가 사구체신염을 치료하는 데 사용될 수 있다. 사구체신염은 사구체의 염증을 특징으로 하는 1차 또는 2차 자가면역 신장 질환이다. 이는 증상이 없거나, 혈뇨 및/또는 단백뇨를 보일 수 있다. 많은 인식된 유형이 존재하며, 급성, 하위급성 또는 만성 사구체신염으로 나뉜다. 전염성(박테리아성, 바이러스성 또는 기생충 질병), 자가면역, 또는 부종양이 원인일 수 있다.

[0636] 일부 실시양태에서, 본 발명은 다기관 기능 부전을 치료하기 위한 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 형태(예컨대, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 킬레이트, 비공유 착체, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소적으로 표지된 유도체), 또는 약학 조성물을 제공한다. 또한, 본 발명은 개체에서 간 질환(당뇨병 포함), 췌장 질환(담석 포함), 췌장염 또는 신장 질환(증식성 사구체신염 및 당뇨병-유도된 신장 질환 포함) 또는 통증을 치료하기 위한 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 형태(예컨대, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 킬레이트, 비공유 착체, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소적으로 표

지된 유도체), 또는 약학 조성물을 제공한다.

[0637] 일부 실시양태에서, 본 발명은 개체에게 배반포 삽입을 방지하기 위하여 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 형태(예컨대, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 킬레이트, 비공유 착체, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소적으로 표시된 유도체), 또는 약학 조성물을 제공한다.

[0638] 일부 실시양태에서, 본 발명은 비제한적으로, 특발성 혈소판 감소성 자반증, 베르나르-솔리에(Bernard-Soulier) 증후군, 글란즈만(Glanzmann) 혈소판 무력증, 스캇(Scott) 증후군, 폰 빌레브란트(von Willebrand) 질환, 헤르만스키-푸드락(Hermansky-Pudlak) 증후군, 및 그레이(Gray) 혈소판 증후군을 포함하는 혈소판 응고 또는 혈소판 응집과 관련된 질환을 치료하기 위한 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 형태(예컨대, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 킬레이트, 비공유 착체, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소적으로 표시된 유도체), 또는 약학 조성물을 제공한다.

[0639] 일부 실시양태에서, 골격근 위축, 골격 또는 근육 비대인 질환을 치료하기 위하여 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 형태(예컨대, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 킬레이트, 비공유 착체, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소적으로 표시된 유도체), 또는 약학 조성물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 비제한적으로, 본원에 논의된 암, 이식-관련 질환(예컨대, 거부율 감소, 이식편대 숙주병 등), 근육 경화증(MS), 알레르기성 질환(예컨대, 관절염, 알레르기성 비염), 및 다른 면역억제-관련된 질환, 대사성 질환(예컨대, 당뇨병), 혈관 손상에 따른 내막 두께 감소, 및 미스폴딩된(misfolded) 단백질 질환(예컨대, 알츠하이머병, 고세병(Gaucher's Disease), 파킨슨병, 헌팅턴병, 낭포성 섬유증, 황반 변성, 망막색소변성증, 및 프리온 질환)(mTOR 억제제 미스폴딩된 단백질 응집의 효과를 완화시킬 수 있음)을 포함하는 질환의 치료를 위하여 본원에 제공된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 형태(예컨대, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 킬레이트, 비공유 착체, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소적으로 표시된 유도체), 또는 약학 조성물을 제공한다. 또한, 질환은 과오종(hamartoma syndromes), 예컨대 결절성 경화증 및 코우텐병(또한, 코우텐 증후군 및 다중 과오종으로 지칭됨)을 포함한다.

[0640] 다른 실시양태에서, 유피루염, 루푸스, 급성 횡단성 척수염(ADEM), 에디슨 병, 항인지질 항체 증후군(APS), 재생불량성 빈혈, 자가면역성 간염, 만성 소화 장애증, 크론병, 당뇨병(유형 1), 궤양성 증후군, 그레이브스 병, 췌장-바레 증후군(GBS), 하시모토병, 염증성 장질환, 만성 홍반성 낭창, 중증 근무력증, 안구간대경련 근간대경련 증후군(OMS), 시신경염, 갑상선염, 퇴행성 관절염, 포도막 망막염, 천포창, 다발성 관절염, 원발성 담즙성 간경변, 라이터 증후군, 타카야수 동맥염, 측두부 동맥염, 온난 자가 면역 용혈 빈혈, 베게너 육아종, 전신 탈모증, 샤가스병, 만성 피로 증후군, 자율신경 실조증, 자궁 내막증, 화농성 한선염, 간질성 방광염, 신경근육 긴장증, 유육종증, 강피증, 폐양성 대장염, 백반증, 외음부 동통, 충수염, 동맥염, 관절염, 안검염, 모세기관지염, 기관지염, 자궁경부염, 담관염, 담낭염, 용모양막염, 대장염, 결막염, 방광염, 누선염, 피부근염, 심내막염, 자궁내막염, 장염, 전장염, 상과염, 부고환염, 근막염, 결합 조직염, 위염, 위장염, 치은염, 간염, 한선염, 회장염, 홍채염, 후두염, 유방염, 뇌수막염, 척수염, 심근염, 근염, 신장염, 제대염, 난소염, 고환염, 골염, 이염, 체장염, 이하선염, 심낭염, 복막염, 인후염, 늑막염, 정맥염, 폐렴, 직장염, 전립선염, 신우신염, 비염, 난관염, 축농증, 구내염, 건막염, 건염, 편도염, 포도막염, 질염, 혈관염, 또는 외음염을 치료하기 위해 본원에 기재된 화합물을 사용할 수 있다.

[0641] 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물을 만성 알레르기성 비염, 장간막염, 복막염, 선단 피부염, 피부 혈관염, 아토피 피부염, 접촉성 피부염, 습진, 다형 홍반, 간찰진, 스티븐스 존슨 증후군, 독성 표피 괴사증, 피부 알레르기, 심각한 알레르기 반응/아나필락시스, 알레르기성 육아종증, 베게너 육아종증, 알레르기성 결막염, 맥락막염, 결막염, 전염성 각결막염, 각결막염, 신생아 안염, 트라코마, 포도막염, 안구 염증, 안검결막염, 유방염, 치은염, 치관주위염, 인후염, 비인두염, 타액 선염, 근골격계 염증, 성인 발병성 스티븐스-베체트병, 유피루염, 연골석회화, 지염, 펠티 증후군, 통풍, 전염성 관절염, 라임병, 염증성 퇴행성 관절염, 관절 주위염, 라이터 증후군, 로스리버 바이러스 감염, 급성 호흡 곤란 증후군, 급성 기관지염, 급성 축농증, 알레르기성 비염, 천식, 중증 난치성 천식, 인후염, 홍막염, 비인두염, 계절성 알레르기성 비염, 축농증, 천식 지속상태, 기관 기관지염, 비염, 장막염, 뇌수막염, 시신경 척수염, 폴리오바이러스 감염, 알포트 증후군, 귀두염, 부고환염, 부고환 고환염, 국소 분절 사구체 경화증, 사구체신염, IgA 신장병(버거병), 고환염, 자궁 주위 조직염, 골반 염증성 질환, 전립선염, 신우염, 신우방광염, 신우신염, 베게너 육아종증, 고요산혈증, 대동맥염, 동맥염, 유미심낭염, 드레슬러 증후군, 동맥 내막염, 심내막염, 두개외 측두부 동맥염, HIV 연관된 동맥염, 두개내 측두부 동맥염, 가와사키병, 임파절 정맥염, 몬도르병, 동맥 주위염, 또는 심낭염을 치료하는 데 사

용할 수 있다.

- [0642] 다른 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 자가면역성 간염, 공장염, 장간막염, 점막염, 비알콜성 지방간염, 비바이러스성 간염, 자가면역 췌장염, 간주위염, 복막염, 맹장염, 직장염, 위막성 대장염, 직장구불 결장염, 살팽고복막염, 구불결장염, 지방간염, 췌양성 대장염, 처그-스트라우스 증후군, 췌양성 직장염, 과민성 대장 증후군, 위장 염증, 급성 전장염, 항문염, 발저 괴사, 담낭염, 대장염, 크론병, 게실염, 장염, 전장염, 장 간염, 호산구성 식도염, 식도염, 위염, 출혈성 장염, 간염, 간염 바이러스 감염, 간담관염, 비대성 위염, 회장 염, 회장 맹장염, 유육종증, 염증성 장질환, 강직성 척추염, 류마티스 관절염, 아동 류마티스 관절염, 건선, 건 선성 관절염, 루푸스(피부/전신성/신장염), AIDS, 무감마글로불린혈증, AIDS 관련된 합병증, 브루튼 병, 체디아 크 히가시 증후군, 공통 가변성 면역결핍, 디조지증후군, 이상감마글로불린혈증, 면역글로불린 결핍증, 잡 신드 롬, 네켈로프 증후군, 식세포 박테리아성 질환, 비스코트-알드리치 증후군, 무비증, 상피병, 비기능항진증, 가 와사키병, 임파선염, 림프수종, 임파낭종, 눈 밀로이 메이지 신드롬, 비장병, 비종, 흉선종, 흉선 질병, 혈관주 위염, 정맥염, 늑막심낭염, 다동맥염 열모증, 혈관염, 타카야스 동맥염, 측두부 동맥염, 혈전혈관염, 폐색성 혈 전혈관염, 혈전심내막염, 혈전정맥염, 또는 COPD를 치료하기 위해 사용된다.
- [0643] 일부 실시양태에서, 본 발명은 본원에 제공된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 에스터, 전구약물, 용매화물, 수화물 또는 유도체의 치료 효과량을 개체에게 투여하는 것을 포함하는 염증성 또는 자가면역 질환의 치료 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 염증성 또는 자가면역 질환은 천식, 류마티스 관절염, 크론병, 루 푸스, 및 다발성 경화증을 포함한다.
- [0644] 일부 실시양태에서, 염증성 또는 자가면역 질환은 특발성 혈소판 감소성 자반증; 빈혈, 예컨대 재생불량성 빈혈; 루푸스, 예컨대 피부 만성 홍반성 낭창; 및 천포창, 예컨대 피부 물집 수포성 천포창을 포함한다.
- [0645] 또한, 본 발명은 본원에 제공된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 에스터, 전구약물, 용매화물, 수 화물, 또는 유도체의 치료 효과량을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 심장 혈관질환의 치료 방법을 제공한 다. 심장 혈관질환의 예는 비제한적으로, 죽상동맥 경화증, 재협착증, 혈관 폐쇄 및 경동맥 폐쇄성 질환을 포 함한다.
- [0646] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 백혈구의 기능 또는 과골세포의 기능을 방해하는 방법을 제공한다. 하나의 실시양태에서, 방법은 백혈구 또는 과골세포를 본원에 제공된 화합물의 기능 방해 양으로 접촉하는 것을 포함한 다.
- [0647] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본원에 제공된 화합물 또는 본원에 제공된 약학 조성물을 개체의 눈에 투여하 여 안과 질환을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0648] **V. 조합 치료**
- [0649] 또한, 본 발명은 조합 치료법을 제공하며, 다른 경로, 또는 유사한 경로의 다른 성분, 또는 표적 효소의 중첩 세트를 조절하기 위해 공지된 제제는 본원에 제공된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 에스터, 전 구약물, 용매화물, 수화물 또는 유도체와 함께 조합하여 사용된다. 하나의 실시양태에서, 이러한 치료법은 비 제한적으로, 주제 화합물을 화학치료제, 치료 항체, 및 방사선 치료와 조합하여 상승 또는 추가 치료 효과를 제 공하는 치료법을 포함한다.
- [0650] 하나의 실시양태에서, IgE 생산 또는 활성을 억제하는 제제와 조합하여 투여되는 경우, 본원에 제공된 화합물 또는 약학 조성물은 상승 또는 추가 효능을 보일 수 있다. 이러한 조합은 하나 이상의 PI3Kδ 억제제의 사용과 연관된 높은 수준의 IgE의 바람직하게 낮은 효과(이러한 효과가 발생하는 경우)를 감소시킬 수 있다. 일부 실 시양태에서, 이는 특히 자가면역 및 염증 질환(AIID), 예컨대 류마티스 관절염의 치료에 유용할 수 있다. 또한, 특정 치료법에 제한 없이, mTOR의 억제제와 조합하는 본원에 제공된 PI3Kδ 또는 PI3Kδ/γ 억제제의 투 여는 PI3K 경로의 개선된 억제를 통해 상승 작용을 보일 수 있다.
- [0651] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 PI3Kδ 억제제 및 IgE 생산 또는 활성을 억제하는 제제를 개체에게 투여하는 것을 포함하는 PI3Kδ 과 연관된 질환의 조합 치료를 제공한다. 다른 예시적 PI3Kδ 억제제는 이용가능하고, 이 들은, 예컨대 참고로 인용된 미국 특허 제6,800,620호에 기재되어 있다. 일부 실시양태에서, 이러한 조합 치료 는 비제한적으로, 류마티스 관절염을 포함하는 자가면역 및 염증성 질환(AIID)의 치료에 특히 유용하다.
- [0652] IgE 생산을 억제하는 제제가 당 분야에 공지되고, 이는 비제한적으로, TEI-9874, 2-(4-(6-사이클로헥실옥시-2-나프틸옥시)페닐아세트아마이드)벤조산, 라파마이신, 라파마이신 유사체(즉, 라팔로그), TORC1 억제제, TORC2

억제제, 및 mTORC1 및 mTORC2를 억제하는 임의의 다른 화합물 하나 이상을 포함한다. IgE 활성을 억제하는 제제는, 예컨대 항-IgE 항체, 예컨대 오말리주맙 및 TNX-901을 포함한다.

[0653] 자가면역 질환을 치료를 위하여, 본원에 제공된 화합물 또는 약학 조성물을 비제한적으로, 엔브렐[®], 레미케이드[®], 후미라[®], 아보넥스[®], 및 레비프[®]를 포함하는 일반적으로 처방되는 약물과 조합하여 사용할 수 있다. 호흡 질환의 치료를 위하여, 본원에 제공된 화합물 또는 약학 조성물을 비제한적으로, 졸라르[®], 아드바이러[®], 싱글라르[®], 및 스피리바[®]를 포함하는 일반적으로 처방되는 약물과 조합하여 사용할 수 있다.

[0654] 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물을 염증성 질환, 예컨대 본원에 기재된 뇌척수염, 천식, 및 다른 질환의 증상을 완화시키는 다른 제제와 함께 배합하거나 투여할 수 있다. 이러한 제제는 비제한적으로, 비스테로이드 항-염증성 약물(NSAID), 예컨대 아세틸살리실산; 이부프로펜; 나프록센; 인도메타신; 나부메톤; 및 톨메틴을 포함한다. 일부 실시양태에서, 코르티코스테로이드가 사용되어 염증을 감소시키고 면역계의 활성을 억제한다. 예컨대, 보통 처방되는 이러한 유형의 약물은프레드니손이다. 또한, 클로로퀸(아랄렌[®]) 또는 하이드록시 클로로퀸(플라퀸일[®])은 루푸스를 보유한 일부 환자에게 매우 유용할 수 있다. 이는 종종 루푸스의 피부 및 관절 증상에 처방된다. 아자티오프린(이무란) 및 사이클로포스파마이드(사이톡산[™])는 염증을 억제하고, 면역계를 억제하는 경향이 있다. 다른 제제, 예컨대 메토타렉세이트 및 사이클로스포린이 사용되어 루푸스의 증상을 조절할 수 있다. 항응고제가 사용되어 혈액이 빠르게 응고되는 것을 방지한다. 예컨대, 매우 낮은 용량에서 혈소판이 들러붙음(sticking)을 방지하는 이들은 아스피린으로부터 헤파린/쿠마딘의 범위이다. 루푸스를 치료하는 데 사용되는 다른 화합물은 벨리무맙(베닐리스타[®])을 포함한다.

[0655] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 항암제(예컨대, 생물치료제 또는 화학치료제)와 조합한 본원에 제공된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 에스터, 전구약물, 용매화물, 수화물 또는 유도체를 포함하는 포유동물에서의 비정상 세포 성장을 억제하는 약학 조성물을 제공한다. 많은 화학요법이 현재 당 분야에 공지되며, 본원에 제공된 화합물과 조합하여 사용될 수 있다. 또한, 본원에 제공된 화합물과 조합하여 사용될 수 있는 다른 암 치료법은 비제한적으로, 수술, 수술 치료, 및 방사선 치료를 포함한다.

[0656] 일부 실시양태에서, 화학치료제는 유사분열 억제제, 알킬화제, 항-대사산물, 삼입항생제, 성장 인자 억제제, 세포 주기 억제제, 효소, 토포이소머라아제 억제제, 생체 응답 조절 물질, 항-호르몬, 혈관 형성 억제제, 및 항-안드로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 항암제의 비제한적 예는, 예컨대 화학치료제, 세포 독성제, 및 비펩타이드 소분자, 예컨대 글리벡(Gleevec[®])(이마티닙 메실레이트), 벨케이드(벨케이드[®])(보르테조미), 카소텍스(CASODEX[™])(바이칼루타마이드), 이레싸(Iressa[™])(게피티닙), 및 아드리아마이신뿐만 아니라 화학치료제의 호스트도 포함한다. 화학치료제의 비제한적 예는, 예컨대 알킬화제, 예컨대 티오테파 및 사이클로스포스파마이드(사이톡산(CYTOXAN[™])); 알킬 설포네이트, 예컨대 부설판, 임프로설판 및 피포설판; 아지리딘, 예컨대 벤조도파, 카보쿠온, 메투레도파, 및 우레도파; 알트레타민, 트라이에틸렌멜라민, 트라이에틸렌포스포아마이드, 트라이에틸렌티오포스포아마이드 및 트라이메틸올로멜라민을 포함하는 에틸렌이민 및 메틸a멜라민; 질소 머스타드, 예컨대 클로람부실, 클로나파진, 클로로포스파마이드, 에스트라무스틴, 아이포스포아마이드, 메클로레타민, 메클로레타민 산화물 하이드로클로라이드, 멜팔란, 노베티친, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스포아마이드, 우라실 머스타드; 니트로 우레아, 예컨대 카무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 라니무스틴; 항생제, 예컨대 아클라시노마이신, 악티노마이신, 아우트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캅티노마이신, 칼리키아마이신, 카라바이신, 카미노마이신, 카르지노필린, 카소텍스(CASODEX[™]), 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루바이신, 6-다이아조-5-옥소-L-노레우신, 독소루비신, 에피루비신, 에소루비신, 아이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 풋피로마이신, 푸로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니맥스, 지노스타틴, 조루비신; 항-대사산물, 예컨대 메토타렉세이트 및 5-플루오로우라실(5-FU); 엽산 유사체, 예컨대 테노프테린, 메토타렉세이트, 프테로프테린, 트라이메트렉세이트; 퓨린 유사체, 예컨대 플루다라빈, 6-머캅토피리딘, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카모피, 사이타라빈, 다이테옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플로수리딘, 안드로겐, 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피온에이트, 에피티오스탄올, 메피티오스탄, 테스톨락톤; 항-부신, 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트라이로스탄; 엽산 보충제, 예컨대 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파마이드 글리코사이드; 아미노레볼린산; 암사크린;

베스트라부실; 비산트렌; 에다트락세이트; 테포파민; 데메폴신; 다이아지퀴온; 엘포미틴; 엘립티늄 아세테이트; 에토글루시드; 갈륨 니트레이트; 하이드록시우레아; 렌티난; 로니다민; 미토구아존; 미토잔트론; 모피다몰; 니트라크린; 펜토스타틴; 페나멧; 피라루비신; 포도필린산; 2-에틸하이드라자이드; 프로카바진; PSK.RTM; 라족산; 시조피란; 스피로케르마늄; 테누아존산; 트라이아지퀴온; 2,2',2"-트라이클로로트라이에틸아민; 우레탄; 빈데신; 다카바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토라톨; 피포브로만; 가사이토신; 아라비노사이드("Ara-C"); 사이클로포스파마이드; 티오테파; 타잔스, 예컨대 파클리탁셀(탁술(탁술TM), 미국 뉴저지주 프린스턴 소재의 브리스톨-마이어 스쿼브 온콜로지(Bristol-Myers Squibb Oncology)) 및 도세탁셀(탁소테레(탁소테레[®]), 프랑스 안토니 소재의 론-포우렌크 로러(Rhone-Poulenc Rorer)); 레티노산; 에스페라마이신; 및 카페시타빈; 및 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 유도체를 포함한다. 또한, 예컨대 항-에스트로젠, 예컨대 타목시펜(노발덱스(NovaldexTM)), 팔로시펜, 아로마타아제 억제제 4(5)-이미다졸, 4-하이드록시타목시펜, 트라이옥시펜, 케오시펜, LY 117018, 오나프리스톤, 및 토레미펜(파레스톤(Fareston)); 및 항-안드로겐, 예컨대 플루타마이드, 니루타마이드, 바이칼루타마이드, 루프로라이드, 및 고세렐린; 클로람부실; 게미시타빈; 6-티오구아닌; 머캅토프린; 메토트렉세이트; 백금 유사체, 예컨대 시스플라틴 및 카보플라틴; 빈블라스틴; 백금; 에토포사이드(VP-16); 아이포스파마이드; 미토마이신 C; 미토잔트론; 빈크리스틴; 비노렐빈; 나벨빈; 노반트론; 테니포사이드; 다우노마이신; 아미노프테린; 제로다[®]; 이반드로네이트; 캄토테신-11(CPT-11); 토포이소머라아제 억제제 RFS 2000; 및 다이플루오로메틸오르니틴(DMFO)을 포함하는 종양에 작용하는 호르몬을 조절하거나 억제하여 작용하는 항-호르몬을 적합한 화학요법 세포 컨디셔너로서 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물 또는 약학 조성물은 일반적으로 처방되는 항암제, 예컨대 허셉틴[®], 아바스틴[®], 에르비투스[®], 리투잔[®], 탁술[®], 아리미덱스[®], 탁소테레[®], 및 벨케이드[®]와 조합하여 사용될 수 있다.

[0657] 비제한적 예는 화학치료제, 세포 독성제, 및 비펩타이드 소분자, 예컨대 ABVD, 아비신, 아바고보맙, 아크리딘 카복사마이드, 아데카투무맙, 17-N-알릴아미노-17-데메톡시젤다나마이신, 알파라딘, 알보시딕, 3-아미노피리딘-2-카복사알데히드 티오세미카바존, 아모나파이드, 안트라센다이온, 항-CD22 면역 독소, 항종양약, 항종양형성 허브, 아파지퀴온[®], 아티프리모드, 아자티오프린, 벨로테칸, 벤다무스틴, BIBW 2992, 비리코더, 브로스탈리신, 브리오스타틴, 부티오닌 설폭시민, CBV(화학치료제), 칼리쿨린, 크리조티닙, 세포 주기 비특이성 항신생물제, 다이클로로아세트산, 디스코더몰리드, 엘사미트루신, 에노시타빈, 에포틸론, 에리불린, 에베롤리무스, 엑사테칸, 엑시술린드, 페루기놀, 포로데신, 포스페스트롤, ICE 화학 치료 섭생, IT-101, 이맥손, 이미퀴모드, 인돌로카바졸, 이로폴벤, 라니퀴더, 라로탁셀, 레날리도마이드, 루칸톤, 루토테칸, 마포스파마이드, 미토졸로마이드, 나포시딘, 네다플라틴, 올라파립, 오르타탁셀, PAC-1, 파우파우, 피잔트론, 프로테아좀 억제제, 레베카마이신, 레시퀴모드, 루비테칸, SN-38, 살리노스포라마이드 A, 사파시타빈, 스탠포드 V, 스와인소닌, 탈라포르핀, 타리퀴더, 테가퍼-우라실, 테모더(Temodar[®]), 테세탁셀, 트라이플라틴 테트라니트레이트, 트리스(2-클로로에틸)아민, 트록사시타빈, 우라무스틴, 바디메잔, 빈플루닌, ZD6126, 및 조스퀴더를 포함한다.

[0658] 일부 실시양태에서, 화학요법은 비제한적으로, IPI-926(미국 특허 제7,812,164호 참조)을 포함하는 헤지호그 억제제로부터 선택된다. 다른 적합한 헤지호그 억제제는, 예컨대 미국 특허 제7,230,004호, 미국 특허 출원 공개 제2008/0293754호, 미국 특허 출원 공개 제2008/0287420호, 및 미국 특허 출원 공개 제2008/0293755호에 기재되고 공개된 억제제를 포함하며, 이 내용 전체를 본원에 참고로서 혼입한다. 다른 적합한 헤지호그 억제제의 예는, 미국 특허 출원 공개 제2002/0006931호, US 2007/0021493 및 US 2007/0060546, 및 국제 특허 출원 공개 제WO 2001/19800호, WO 2001/26644, WO 2001/27135, WO 2001/49279, WO 2001/74344, WO 2003/011219, WO 2003/088970, WO 2004/020599, WO 2005/013800, WO 2005/033288, WO 2005/032343, WO 2005/042700, WO 2006/028958, WO 2006/050351, WO 2006/078283, WO 2007/054623, WO 2007/059157, WO 2007/120827, WO 2007/131201, WO 2008/070357, WO 2008/110611, WO 2008/112913, 및 WO 2008/131354에 기재된 억제제를 포함한다. 헤지호그 억제제의 추가 예는 비제한적으로, 문헌[Von Hoff D. *et al.*, *N. Engl. J. Med.* 2009; 361(12):1164-72; Robarge K.D. *et al.*, *Bioorg Med Chem Lett.* 2009; 19(19):5576-81; Yauch, R. L. *et al.*(2009) *Science* 326: 572-574; Sciencexpress: 1-3(10.1126/science.1179386); Rudin, C. *et al.*(2009) *New England J of Medicine* 361-366(10.1056/nejma0902903)]에 기재된 GDC-0449(또한, RG3616 또는 비스모데깅으로 공지됨); 문헌[Siu L. *et al.*, *J. Clin. Oncol.* 2010; 28:15s(suppl; abstr 2501); 및 National Institute of Health Clinical Trial Identifier No. NCT006701891]에 기재된 BMS-833923(또한, XL139로 공지됨); 문헌[Pan S. *et al.*, *ACS Med. Chem. Lett.*, 2010; 1(3): 130-134]에 기재된 LDE-225; 문헌[National

Institute of Health Clinical Trial Identifier No. NCT01106508]에 기재된 LEQ-506; 문헌[National Institute of Health Clinical Trial Identifier No. NCT00953758]에 기재된 PF-04449913; 미국 특허 출원 공개 제2010/0286114호에 개시된 헤지호그 경로 길항제; 미국 특허 출원 공개 제2010/0093625호에 기재된 SMOi2-17; 문헌[Rominger C.M. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2009; 329(3):995-1005]에 기재된 SANT-1 및 SANT-2; 문헌[Lucas B.S. et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010; 20(12):3618-22]에 기재된 1-피페라진일-4-아릴프탈라진 또는 이의 유사체를 포함한다.

[0659]

다른 화학치료제는 비제한적으로, 항-에스트로겐(예컨대, 타목시펜, 탈록시펜, 및 메게스트롤), LHRH 작용제(예컨대, 고스크릴린 및 류프롤리드), 항-안드로겐(예컨대, 플루타마이드 및 바이칼루타마이드), 광역학 치료제(예컨대, 베르토포핀(BPD-MA), 프탈로시아닌, 광감작제 Pc4, 및 디메톡시-하이포크렐린 A(2BA-2-DMHA)), 질소 머스타드(예컨대, 사이클로포스파마이드, 아이포스파마이드, 트로포스파마이드, 클로람부실, 에스트라무스틴, 및 멜팔란), 니트로소우레아(예컨대, 카무스틴(BCNU) 및 로무스틴(CCNU)), 알킬설포네이트(예컨대, 부설판 및 트레오설판), 트리아아진(예컨대, 다카바진, 테모졸로마이드), 백금 함유 화합물(예컨대, 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴), 빈카 알칼로이드(예컨대, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 빈데신, 및 비노렐빈), 탁소이드(예컨대, 파클리탁셀 또는 파클리탁셀 등가물, 예컨대 나노입자 알부민-결합된 파클리탁셀(아브라잔), 도코사헥사노산 결합된-파클리탁셀(DHA-파클리탁셀, 탁소프레신(Taxoprexin[®])), 폴리글루타메이트 결합된-파클리탁셀(PG-파클리탁셀, 파클리탁셀 폴리글루맥스, CT-2103, 자이요탁스(XYOTAX[™])), 종양-활성화된 전구약물(TAP) ANG1005(안지오렘-2이 3분자의 파클리탁셀에 결합됨), 파클리탁셀-EC-1(파클리탁셀이 erbB2-인식 펩타이드 EC-1에 결합됨), 및 글루코스-콘쥬게이트된 파클리탁셀, 예컨대 2'-파클리탁셀 메틸 2-글루코피라노실 숙신에이트; 도세탁셀, 탁솔), 에피포도필린(예컨대, 에토포사이드, 에토포사이드 포스페이트, 테니포사이드, 토포테칸, 9-아미노캄토테신, 캄토이리노테칸, 이리노테칸, 크리스나톨, 미토마이신 C), 항-대사산물, DHFR 억제제(예컨대, 메토크렉세이트, 다이클로로메토크렉세이트, 트라이메토크렉세이트, 에다트렉세이트), IMP 탈수소효소 억제제(예컨대, 미코페놀산, 티아조푸린, 리바비린, 및 EICAR), 리보뉴클레오타이드 환원효소 억제제(예컨대, 하이드록시우레아 및 데페록사민), 우라실 유사체(예컨대, 5-플루오로우라실(5-FU), 플루수리딘, 독시플루리딘, 라티트렉세드, 테가파-우라실, 카페시타빈), 사이토신 유사체(예컨대, 사이타라빈(아라 C), 사이토신 아라바이노사이드, 및 플루다라빈), 푸린 유사체(예컨대, 머캅토포린 및 티오구아닌), 비타민 D3 유사체(예컨대, EB 1089, CB 1093, 및 KH 1060), 이소프렌일화 억제제(예컨대, 로바스타틴), 도파민성 신경독소(예컨대, 1-메틸-4-페닐피리디늄 이온), 세포 주기 억제제(예컨대, 스타우로스포린), 악티노마이신(예컨대, 악티노마이신 D, 닥티노마이신), 블레오마이신(예컨대, 블레오마이신 A2, 블레오마이신 B2, 페플로마이신), 안트라사이클린(예컨대, 다우노루비신, 독소루비신, 페글리화된 리포소말 독소루비신, 아이다루비신, 에피루비신, 피라루비신, 조루비신, 미토잔트론), MDR 억제제(예컨대, 베라파밀), Ca²⁺ ATPase 억제제(예컨대, 탐시가진), 이마티닙, 탈리도마이드, 레날리도마이드, 티로신 키나아제 억제제(예컨대, 악시티닙(AG013736), 보수티닙(SKI-606), 세디라닙(레센틴(RECENTIN[™]), AZD2171), 다사티닙(스프리셀(SPRYCEL[®]), BMS-354825), 에를로티닙(타세바(TARCEVA[®])), 게피티닙(이레싸(IRESSA[®])), 이마티닙(글리벡[®], CGP57148B, STI-571), 라파티닙(타이캡(TYKERB[®]), 타이버브(TYVERB[®])), 레스타우티닙(CEP-701), 네라티닙(HKI-272), 닐로티닙(타시그나(TASIGNA[®])), 세마자닙(세마자닙, SU5416), 수니티닙(수텐트[®], SU11248), 토세라닙(팔라디아(PALLADIA[®])), 반데타닙(작티마[®], ZD6474), 바탈라닙(PTK787, PTK/ZK), 트라스투주맙(허셉틴[®]), 베바시주맙(아바스틴[®]), 리투시맙(리투잔[®]), 세투시맙(에르비투스[®]), 파니투무맙(백티빅스[®]), 라니비주맙(루센티스[®]), 닐로티닙(타시그나[®]), 소라페닙(넥사바[®]), 에베롤리무스(아피니터(AFINITOR[®])), 알렘투주맙(캄파쓰(CAMPATH[®])), 켄투주맙 오조가마이신(마일로타그(MYLOTARG[®])), 템시롤리무스(토리셀(TORISEL[®])), ENMD-2076, PCI-32765, AC220, 도비티닙 락테이트(TKI258, CHIR-258), BIBW 2992(TOVOKTM), SGX523, PF-04217903, PF-02341066, PF-299804, BMS-777607, ABT-869, MP470, BIBF 1120(바가테프(VARGATEF[®])), AP24534, JNJ-26483327, MGCD265, DCC-2036, BMS-690154, CEP-11981, 티보자닙(AV-951), OSI-930, MM-121, XL-184, XL-647, 및/또는 XL228), 프로테아좀 억제제(예컨대, 보르테조미드(벨케이트[®]), mTOR 억제제(예컨대, 라파마이신, 템시롤리무스(CCI-779), 에베롤리무스(RAD-001), 리다포롤리무스, AP23573(아리아드(Ariad)), AZD8055(아스트라제네카(AstraZeneca)), BEZ235(노바티스), BGT226(노바티스), XL765(사노피 아벤티스(Sanofi Aventis)), PF-4691502(화이자), GDC0980(제넨테크), SF1126(세마포(Semafoe)) 및 OSI-027(OSI)), 오블리머센, 켄시타빈, 카미노마이신, 류코보린, 페메트렉스드, 사이클로포스

파마이드, 다카바진, 프로카바이진, 프레드니솔론, 텍사메타손, 캄파테신, 플리카마이신, 아스파라기나아제, 아미노프테린, 메토프테린, 포르피로마이신, 멜팔란, 류로시딘, 류로신, 클로람부실, 트라벡테딘, 프로카바진, 디스코더몰리드, 카미노마이신, 아미노프테린, 및 헥사메틸 멜라민을 포함한다.

[0660] 예시적 생물치료제는 비제한적으로, 사이토카인(예컨대, 종양 괴사 인자, 인터페론 α , 인터페론 γ), 백신, 조혈 성장 인자, 단일 클론 항체 요법, 면역 자극제 및/또는 면역 조절제(예컨대, IL-1, 2, 4, 6, 또는 12), 면역 세포 성장 인자(예컨대, GM-CSF) 및 항체(예컨대, 허셉틴[®](트라스투주맙), T-DM1, 아바스틴[®](베바시주맙), 에르비투스[®](세투시맙), 벡티빅스[®](파니투무맙), 리투잔[®](리투시맙), 및 벡사르[®](토시투모맙))를 포함한다.

[0661] 일부 실시양태에서, 화학치료제는 HSP90 억제제로부터 선택된다. HSP90 억제제는 겔다나마이신 유도체, 예컨대 벤조퀴논 또는 하이드로퀴논 안사마이신 HSP90 억제제(예컨대, IPI-493 및/또는 IPI-504)일 수 있다. HSP90 억제제의 비제한적 예는 IPI-493, IPI-504, 17-AAG(또한, 타네스피마이신 또는 CNF-1010로 공지됨), BIIB-021(CNF-2024), BIIB-028, AUY-922(또한, VER-49009로 공지됨), SNX-5422, STA-9090, AT-13387, XL-888, MPC-3100, CU-0305, 17-DMAG, CNF-1010, 맥베신(예컨대, 맥베신 I, 맥베신 II), CCT-018159, CCT-129397, PU-H71, 또는 PF-04928473(SNX-2112)을 포함한다.

[0662] 일부 실시양태에서, 화학치료제는 PI3K 억제제(예컨대, 본원에 개시된 PI3K 억제제 및 본원에 개시되지 않은 PI3K 억제제를 포함)로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, PI3K 억제제는 PI3K의 델타 및 감마 이소형태의 억제제이다. 일부 실시양태에서, PI3K 억제제는 PI3K의 알파 이소형태의 억제제이다. 다른 실시양태에서, PI3K 억제제는 PI3K의 하나 이상의 알파, 베타, 델타 및 감마 이소형태의 억제제이다. 조합되어 사용될 수 있는 예시적 PI3K 억제제는, 예컨대 WO 09/088990, WO 09/088086, WO 2011/008302, WO 2010/036380, WO 2010/006086, WO 09/114870, WO 05/113556; US 2009/0312310, 및 US 2011/0046165에 기재되어 있다. 약학 조성물과 조합될 수 있는 추가 PI3K 억제제는 비제한적으로, GSK 2126458, GDC-0980, GDC-0941, 사노피 XL147, XL756, XL147, PF-46915032, BKM 120, CAL-101, CAL 263, SF1126, PX-886, 및 이중 PI3K 억제제(예컨대, 노바티스 BEZ235)를 포함한다. 하나의 실시양태에서, PI3K 억제제는 이소퀴놀린온이다.

[0663] 또한, 본 발명은 포유동물의 비정상적 세포 성장을 억제하거나 과증식 질환을 치료하기 위하여, 방사선 치료와 조합하는, 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 형태(예컨대, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 킬레이트, 비공유 착체, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소적으로 표지된 유도체), 또는 본원에 개시된 약학 조성물의 사용 방법을 제공한다. 방사선을 투여하는 기술이 당 분야에 공지되고, 이러한 기술은 본원에 기재된 치료법과 조합하여 사용될 수 있다. 이러한 조합 치료에서, 본원에 제공된 화합물은 본원에 기재된 바와 같이 투여할 수 있다.

[0664] 하나의 실시양태에서, 방사선 치료는 몇몇의 방법들 중 하나, 또는 비제한적으로 외부 빔치료, 내부 방사선 치료, 삼입 방사선, 정위적 방사선 수술, 전신성 방사선 치료, 방사선치료 및 영구적 또는 일시적 조직 내 근접 방사선 치료를 포함하는 방법과 조합하여 투여할 수 있다. 본원에 사용된 용어 "근접 치료"는 공간적으로 한정된 방사성 물질을 종양 또는 그 근처 또는 다른 증식성 조직 질환 부위에 삼입하여 전달하는 방사선 치료를 지칭한다. 용어는 비제한적으로, 방사성 동위 원소(예컨대, At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32, 및 Lu의 방사성 동위 원소)에 노출시키는 것이 의도된다. 세포 컨디셔너로서 사용하기 위한 본원에 기재된 적합한 방사선 원료는 고체 및 액체 모두를 포함한다. 비제한적 실시예에서, 방사선 원료는 방사성 핵종, 예컨대 고체 원료로서 I-125, I-131, Yb-169, 또는 Ir-192, 고체 원료로서 I-125, 또는 광자, 베타 입자, 감마선, 또는 다른 치료선을 방출하는 다른 방사성 핵종일 수 있다. 또한, 방사성 물질은 방사성 핵종의 임의의 용액, 예컨대 I-125 또는 I-131의 용액으로부터 만들어진 유체, 또는 고체 방사성 핵종의 소입자, 예컨대 Au-198, 또는 Y-90을 함유하는 적합한 유체의 슬러리를 사용하여 제조될 수 있는 방사성 유체일 수 있다. 또한, 방사성 핵종은 젤 또는 방사성 마이크로스피어에 포함될 수 있다.

[0665] 임의의 이론에 의해 제한됨 없이, 본원에 제공된 화합물은 이러한 세포의 성장을 죽이고/죽이거나 억제하기 위하여 비정상 세포를 방사선에 보다 민감하도록 처리할 수 있다. 따라서, 본 발명은 본원에 제공된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 에스터, 전구약물, 용매화물, 수화물 또는 유도체의 양을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 비정상 세포를 방사선 치료에 민감하게 만드는 방법이 제공되며, 이때 양은 비정상 세포를 방사선 치료에 민감하게 만드는 데 효과적이다. 이 방법에서 화합물, 염, 또는 용매화물의 양을 본원에 기재된 이러한 화합물의 효과량을 알아내기 위한 수단에 따라 측정할 수 있다.

[0666] 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물 또는 약학 조성물을 항-혈관 형성제, 신호 전달 억제제, 항증식성

제제, 해당과정 억제제, 또는 자가소화작용 억제제로부터 선택된 하나 이상의 물질의 양과 조합시킬 수 있다.

[0667] 하나의 실시양태에서, 항-혈관 형성제, 예컨대 MMP-2(매트릭스-메탈로프로티나아제 2) 억제제, MMP-9(매트릭스-메탈로프로티나아제 9) 억제제, 및 COX-11(고리형 산소화효소 11) 억제제는 본원에 제공된 화합물 또는 본원에 기재된 약학 조성물과 콘쥬게이트하여 사용할 수 있다. 유용한 COX-II 억제제의 예는, 셀레브렉스®(알레코십), 발데코십, 및 로페코십을 포함한다. 유용한 매트릭스-메탈로프로티나아제 억제제의 예는, WO 96/33172, WO 96/27583, 유럽 특허 출원 제97304971.1호, 유럽 특허 출원 제99308617.2호, WO 98/07697, WO 98/03516, WO 98/34918, WO 98/34915, WO 98/33768, WO 98/30566, 유럽 특허 출원 제606,046호, 유럽 특허 출원 제931,788호, WO 90/05719, WO 99/52910, WO 99/52889, WO 99/29667, PCT 국제 출원 제PCT/IB98/01113호, 유럽 특허 출원 제 99302232.1, 영국 특허 출원 제9912961.1호, 미국 특허 제7,030,242호, 미국 특허 제 5,863,949호, 미국 특허 제5,861,510호, 및 유럽 특허 출원 제780,386호에 기재되며, 이 전체를 본원에 참고로 인용한다. 하나의 실시양태에서, MMP-2 및 MMP-9 억제제는 다른 매트릭스-메탈로프로티나아제(즉, MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12, 및 MMP-13)와 비교하여, MMP-1의 활성을 억제하거나, MMP-2 및/또는 MMP-9를 억제하는 억제제이다. 본원에 유용한 MMP 억제제의 일부 비제한적 예는, AG-3340, RO 32-3555, 및 RS 13-0830이다.

[0668] 자가소화작용 억제제는 비제한적으로, 클로로퀸, 3-메틸아데닌, 하이드록시클로로퀸(플라퀸일™), 바필로마이신 A1, 5-아미노-4-이미다졸 카복사마이드 리보사이드(AICAR), 오키다산, 유형 2A 또는 유형 1의 단백질 포스파타아제를 억제하는 자가소화작용-억제 알칼 독소, cAMP의 유사체, 및 cAMP 수준을 상승시키는 약물, 예컨대 아데노신, LY204002, N6-머캅토프린 리보사이드, 및 빈블라스틴을 포함한다. 또한, 비제한적으로 ATG5(자가소화작용과 연관됨)를 포함하는 단백질의 발현을 억제하는 안티센스 또는 siRNA가 사용될 수 있다.

[0669] 또한, 본 발명은 본원에 제공된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 에스터, 전구약물, 용매화물, 수화물 또는 유도체의 양, 및 심장혈관 질환의 치료에 유용한 하나 이상의 제 2 치료제의 양을 포함하는 약학 조성물로 포유동물의 심장혈관 질환의 치료 방법을 제공한다.

[0670] 심장혈관 질환의 치료에 사용하기 위한 제 2 치료제의 예는 비제한적으로, 항-혈전제, 예컨대 프로스타사이클린 및 살리실레이트, 혈전 용해제, 예컨대 스트렙토키나아제, 우로키나아제, 조직 플라스미노겐 활성화제(TPA) 및 아니소일화된 플라스미노겐-스트렙토키나아제 활성화 착체(APSAC), 항-혈소판제, 예컨대 아세틸-살리실산(ASA) 및 클로피드그렐, 혈관 확장제, 예컨대 니트레이트, 칼슘 채널 차단 약물, 항-증식제, 예컨대 콜키신 및 알킬화제, 충격제, 성장 조절 인자, 예컨대 인터류킨, 형질전환 성장 인자-베타 및 혈소판 유도된 성장 인자의 동종물, 성장 인자에 대한 단일 클론 항체, 스테로이드성 및 비스테로이드성 항-염증제, 및 혈관 긴장, 작용, 동맥 경화증을 조절하고, 응답 내지 혈관 또는 기관 손상 후 증상에 대해 치료할 수 있는 다른 제제를 포함한다. 하나의 실시양태에서, 코팅물이 사용되어 혈관 벽 내의 치료 전달 부위에 정확히 영향을 미칠 수 있다. 하나의 실시양태에서, 또한, 항생제가 조합되거나 본원에 제공된 코팅물이 포함될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 팽윤성 중합체에서 활성화제가 혼입되어, 중합체의 종창에 방출될 수 있다.

[0671] 하나의 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 운할체로서 공지된 액체 또는 고체 조직 장벽과 콘쥬게이트하여 배합되거나 투여될 수 있다. 조직 장벽의 예는 비제한적으로, 다당류, 폴리글리칸, 세프라필름, 유착방지제, 및 히알루론산을 포함한다.

[0672] 하나의 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물과 콘쥬게이트하여 투여될 수 있는 약제는 흡입하여 전달될 수 있는 적합한 약물, 예컨대 진통제, 예컨대 코데인, 다이하이드로모르핀, 에르고타민, 펜타닐 또는 모르핀; 협심증 제제, 예컨대 딜티아젬; 항알레르기제, 예컨대 크로모글리케이트, 케토티펜 또는 네도크로밀; 항-감염제, 예컨대 세팔로스포린, 페니실린, 스트렙토마이신, 설폰아마이드, 테트라사이클린 또는 펜타미딘; 항히스타민제, 예컨대 메타피릴렌; 항-염증제, 예컨대 베클로메타손, 플루니솔리드, 부테소나이드, 티프레단, 트라이암시놀론 아세토나이드 또는 플루티카손; 진해제, 예컨대 노스카핀; 기관지 확장제, 예컨대 에페드린, 아드레날린, 페노테롤, 포모테롤, 이소프레날린, 메타프로테레놀, 페닐에프린, 페닐프로판올아민, 퍼부테롤, 레프로테롤, 리미테롤, 살부타몰, 살메테롤, 터부탈린, 이소에타린, 톨로부테롤, 오시프레날린 또는 (-)-4-아미노-3,5-다이클로로- α -[[[6-[2-(2-피리딘일)에톡시]헥실]-아미노]메틸]벤젠메탄올; 이노제, 예컨대 아밀로라이드; 항콜린제, 예컨대 이프라트로피움, 아트로핀 또는 옥시트로피움; 호르몬제, 예컨대 코르티손, 하이드로코르티손 또는 프레드니솔론; 잔틴, 예컨대 아미노필린, 콜린 테오필린에이트, 라이신 테오필린에이트 또는 테오필린; 및 치료 단백질 및 펩타이드, 예컨대 인슐린 또는 글루카곤을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 적절한 경우, 약제가 염(예컨대, 알칼리 금속 또는 아민 염 또는 산 부가염) 또는 에스터(예컨대, 저급 알킬 에스터) 또는 용매화물(예컨대, 수화

물)의 형태로 사용되어 약제의 활성 및/또는 안정성을 최적화시킬 수 있음이 당업자에게 명백할 것이다.

- [0673] 조합 치료에 유용한 다른 예시적 치료제는 비제한적으로, 본원에 기재된 제제, 방사선 치료, 호르몬 길항제, 호르몬 및 이의 방출 인자, 갑상선 및 항갑상선 약물, 에스트로겐 및 프로게스틴, 안드로겐, 부신피질 자극 호르몬; 부신피질성 스테로이드 및 이의 합성 유사체; 부신피질 호르몬의 합성 및 작용의 억제제, 인슐린, 경구 혈당 강하제, 및 내분비 체계의 약제, 석회화 및 뼈 교체에 영향을 주는 제제인 칼슘, 포스페이트, 부갑상선 호르몬, 비타민 D, 칼시토닌, 비타민, 예컨대 수용성 비타민, 비타민 B 착제, 아스코르브산, 지용성 비타민, 비타민 A, K, 및 E, 성장 인자, 사이토카인, 케모카인, 무스카린 수용체 작용제 및 길항제; 항콜린에스터라아제 제제; 신경근 이음부 및/또는 자율 신경절에서 작용하는 제제; 카테콜아민, 교감신경 흥분제, 및 아드레날린 수용체 작용제 또는 길항제; 및 5-하이드록시트립타민(5-HT, 세로토닌) 수용체 작용제 및 길항제를 포함한다.
- [0674] 하나의 실시양태에서, 또한, 치료제는 통증 및 염증을 위한 하나 이상의 제제, 예컨대 히스타민 및 히스타민 길항제, 브라디키닌 및 브라디키닌 길항제, 5-하이드록시트립타민(세로토닌), 막 인지질의 선택적 가수분해 생성물의 생물 변환에 의해 생성된 지질 물질, 에이코사노이드, 프로스타글란딘, 트롬복산, 류코트라이엔, 아스피린, 비스테로이드성 항-염증제, 진통-해열제, 프로스타글란딘 및 트롬복산의 합성을 억제하는 제제, 유도성 고리형 산소화효소의 선택적 억제제, 유도성 고리형 산소화효소-2의 선택적 억제제, 오타코이드, 과라크린 호르몬, 소마토스타틴, 가스트린, 체액성 및 세포성 면역 응답과 관련된 상호작용을 중재하는 사이토카인, 지질-유도된 오타코이드, 에이코사노이드, β -아드레날린 작용제, 이프라트로핀, 글루코코르티코이드, 메틸잔틴, 나트륨 채널 차단제, 오피오이드 수용체 작용제, 칼슘 채널 차단제, 막 안정화제, 및 류코트라이엔 억제제를 포함할 수 있다.
- [0675] 하나의 실시양태에서, 본원에 고려된 추가의 치료제는 이뇨제, 바소프레신, 물의 신장 보존에 영향을 미치는 제제, 레닌, 안지오텐신, 심근허혈 치료에 유용한 제제, 항-고혈압제, 안지오텐신 전환 효소 억제제, β -아드레날린 수용체 길항제, 고콜레스테롤혈증 치료제, 및 이상지질 혈증 치료제를 포함한다.
- [0676] 하나의 실시양태에서, 본원에 고려된 다른 치료제는 위산도의 조절에 사용되는 약물, 위궤양 치료제, 위-식도 역류 질환 치료제, 위장운동 촉진제, 구토 방지제, 과민성 대장 증후군에 사용되는 제제, 설사에 사용되는 제제, 변비에 사용되는 제제, 염증성 장질환에 사용되는 제제, 췌장 질환에 사용되는 제제, 원생 동물 감염을 치료하는 데 사용되는 치료제, 말라리아, 아메바성 이질, 편모충증, 트리코모나스감염증, 수면병, 및/또는 리슈만편모충증을 치료하는 데 사용되는 약물, 및/또는 기생충병의 화학 치료에 사용되는 약물을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 다른 치료제는 항미생물제, 설펜아마이드, 트라이메토프림-설파메톡사졸 퀴놀론, 및 요로 감염에 대한 제제, 페니실린, 세팔로스포린, 및 다른, 베타-락탐 항생제, 아미노글리코사이드를 포함하는 제제, 단백질 합성 억제제, 결핵, 마이코박테리움 아비움 복합체 질환, 및 한센병의 화학 치료에 사용되는 약물, 항진균제, 및 비레트로바이러스제 및 항레트로바이러스제를 포함하는 항바이러스제를 포함한다.
- [0677] 하나의 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물과 조합될 수 있는 치료 항체의 예는 비제한적으로, 항-수용체 티로신 키나아제 항체(세투시맙, 파니투무맙, 트라스투주맙), 항 CD20 항체(리투시맙, 토시투모맙), 및 다른 항체, 예컨대 알렘투주맙, 베바시주맙, 및 켄투주맙을 포함한다.
- [0678] 다른 실시양태에서, 면역 조절에 사용되는 치료제, 예컨대 면역 조절제, 면역 억제제, 관용원, 및 면역 자극제는 본원에 제공된 방법에 의해 고려된다. 추가 실시양태에서, 혈액 및 혈액-형성 기관에 작용하는 치료제, 조혈제, 성장 인자, 미네랄, 비타민, 항응고제, 혈전용해제, 및 항혈소판 약물은 본원에 제공된 방법에 의해 고려된다.
- [0679] 하나의 실시양태에서, 신장암을 치료하기 위하여, 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 형태(예컨대, 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 용매화물, 킬레이트, 비공유 착체, 이성질체, 전구약물, 및 동위원소적으로 표지된 유도체), 또는 본원에 개시된 약학 조성물을 소라페닙 및/또는 아바스틴과 조합할 수 있다. 자궁 내막 질환을 치료하기 위하여, 본원에 개시된 화합물을 독소루빈신, 탁소테레(탁술), 및/또는 시스플라틴(카보플라틴)과 조합할 수 있다. 난소암을 치료하기 위하여, 본원에 개시된 화합물을 시스플라틴(카보플라틴), 탁소테레, 독소루빈신, 토포테칸, 및/또는 타목시펜과 조합할 수 있다. 유방암을 치료하기 위하여, 본원에 개시된 화합물을 탁소테레(탁술[®]), 켄시타빈(카페시타빈), 타목시펜, 레트로졸, 타세바[®], 라파티닙, PD0325901, 아바스틴[®], 허셉틴[®], OSI-906, 및/또는 OSI-930과 조합할 수 있다. 폐암을 치료하기 위하여, 본원에 개시된 화합물을 탁소테레(탁술), 켄시타빈, 시스플라틴, 페메트렉스드, 타세바[®], PD0325901, 및/또는 아바

스틴[®]과 조합할 수 있다.

- [0680] 하나의 실시양태에서, 주제 화합물과 조합될 수 있는 추가 치료제를 문헌[Goodman and Gilman's "The Pharmacological Basis of Therapeutics" Eleventh Edition]; 또는 의사의 처방 참고서(Physician's Desk Reference)에서 찾을 수 있으며, 이들 전체는 본원에 참고로서 인용된다.
- [0681] 하나의 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물을 치료될 조건에 따라 본원에 기재된 제제 또는 다른 적합한 제제와 조합하여 사용될 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 화합물은 본원에 기재된 다른 제제와 병용 투여될 것이다. 조합 치료에 사용되는 경우, 본원에 기재된 화합물을 제 2 제제와 함께 동시 또는 개별적으로 투여할 수 있다. 이러한 조합 투여는 동일한 제형에서의 2개의 제제의 동시 투여, 개별 제형에서의 동시 투여, 및 개별 투여를 포함할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 및 본원에 기재된 임의의 추가 제제는 동일한 제형으로 함께 배합되고, 동시에 투여될 수 있다. 다르게는, 본원에 제공된 화합물 및 본원에 기재된 임의의 추가 제제를 동시에 투여할 수 있으며, 이때 화합물 및 제제는 개별 제형으로 존재한다. 또 다른 대안에서, 본원에 제공된 화합물을, 본원에 제공된 임의의 추가 제제의 투여 이전 또는 이후에 투여할 수 있다. 개별 투여 프로토콜에서, 본원에 제공된 화합물 및 본원에 기재된 임의의 추가 제제를 몇 분 후, 또는 몇 시간 후, 또는 몇 일 후 간격으로 투여할 수 있다.
- [0682] 하기 제공된 실시예 및 제조 방법은 본원에 제공된 화합물, 다형체 및 조성물, 및 이러한 화합물, 다형체, 및 조성물의 제조 방법을 예시한다. 본 발명의 범주가 하기 실시예 및 제조 방법의 범주를 임의의 방법으로 제한하지 않을 것이 이해된다. 하기 실시예에서, 달리 공지되지 않는 한, 단일 키랄 중심을 포함한 분자는 라세미 혼합물로서 존재한다. 달리 공지되지 않는 한, 2개 이상의 키랄 중심을 갖는 분자는 부분 입체 이성질체의 라세미 혼합물로서 존재한다. 단일 거울상 이성질체/부분 입체 이성질체는 당업자에게 공지된 방법으로 수득할 수 있다.
- [0683] 참고문헌 인용
- [0684] 각각의 개별적 출판물, 특허, 또는 특허 출원이 참고로 인용된다는 것을 분명하고 개별적으로 지칭하는 것과 동일한 정도로, 본 명세서에 언급된 모든 출판물, 특허, 및 특허 출원은 본원에 참고로 인용된다. 충돌이 있을 경우, 임의의 정의를 포함하는 본 출원을 조절할 것이다.
- [0685] **실시예**
- [0686] **화학적 실시예**
- [0687] 특별히 반대되지 않는 경우, 본원에 기재된 반응은 대기압에서, 일반적으로 -10 내지 200℃의 온도 범위에서 일어난다. 또한, 달리 특정되지 않으면, 반응 시간 및 조건은, 예컨대 약 대기압에서, 약 -10 내지 약 110℃의 온도 범위, 예컨대 약 1 내지 약 24시간에 걸쳐 일어난다고 의도되며; 일부 실시양태에서, 밤새 지속되는 반응 평균은 약 16시간이다. 본원에 사용된 용어 "부피" 또는 "vol"는 한계 시약 kg 당 용매 1L를 지칭한다.
- [0688] 본원에 기재된 화학 물질 및 중간체의 분리 및 정제는 임의의 적합한 분리 또는 정제 절차, 예컨대 여과, 추출, 결정화, 컬럼 크로마토그래피, 박막 크로마토그래피 또는 후막 크로마토그래피, 또는 이들의 절차 조합에 의해 임의적으로 영향을 미칠 수 있다. 적합한 분리 및 분리 절차의 특정 예시는 하기 기재된 실시예에 참고로서 포함된다. 그러나, 또한, 다른 등가물 분리 또는 분리 절차가 사용될 수 있다.
- [0689] 일부 실시양태에서, 존재하는 경우, 비제한적 예시적 화합물의 (R)- 및 (S)-이성질체는 당업자에게 공지된 방법, 예컨대 결정화에 의해 분리될 수 있는 부분 입체 이성질체 염 또는 착체의 배합; 결정화, 가스-액체 또는 액체 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있는 부분 입체 이성질체 유도체; 하나의 거울상 이성질체와 거울상 이성질체 특정 시약의 선택적 반응, 예컨대 효소 산화 반응 또는 환원, 이어서 개질된 및 비개질된 거울상 이성질체의 분리; 또는 키랄 환경, 예컨대 키랄 지지체 상, 예컨대 결합된 키랄 리간드를 포함한 실리카 환경 또는 키랄 용매의 존재 하에 가스-액체 또는 액체 크로마토그래피로 분리할 수 있다. 다르게는, 특정 거울상 이성질체는 광학적으로 활성인 시약, 기질, 촉매 또는 용매를 사용하여 비대칭 합성하거나, 비대칭 형질 전환으로 하나의 거울상 이성질체를 다른 거울상 이성질체로 전환시켜 합성할 수 있다.
- [0690] 본원에 기재된 화합물은 임의적으로 약학적으로 허용가능한 산과 접촉하여 상응하는 산 부가 염을 형성할 수 있다. 또한, 본원에 기재된 화합물은 임의적으로 약학적으로 허용가능한 염기와 접촉하여 상응하는 염기 부가 염을 형성할 수 있다.

- [0691] 일부 실시양태에서, 개시된 화합물은 일반적으로 널리 공지된 합성 방법을 적절하게 조합하여 합성될 수 있다. 이러한 화학 물질을 합성하는 데 유용한 기술은 즉각적인 개시를 기준으로 하여 관련 분야의 숙련자에게 용이하게 명백하고, 접근가능하다. 많은 임의적으로 치환된 출발 화합물 및 다른 반응물은, 예컨대 알드리치 케미칼 캅파니(위스콘신주 밀워키 소재)로부터 상업적으로 이용가능하거나, 상업적으로 사용되는 합성 방법을 사용하여 당업자에 의해 용이하게 제조될 수 있다.
- [0692] 하기 기재는 개시된 화합물을 제조하는 데 사용하기 위해 이용가능한 여러 특정한 방법을 예시하고, 본원에 제공된 화합물을 제조하는 데 사용할 수 있는 반응 또는 반응 순서의 범위를 제한하도록 의도되지 않는다.
- [0693] 본원에 제공된 방법에 따라 만들어진 다형체는 당 분야에 공지된 임의의 방법을 특징으로 할 수 있다. 예컨대, 본원에 제공된 방법에 따라 만들어진 다형체는 X선 분말 회절(XRPD), 시차 주사 열량 측정법(DSC), 열중량 분석(TGA), 동적 증기 흡착(DVS), 뜨거운 정도 검경, 광학 현미경, 칼 피셔 분석, 용점, 분광법(예컨대, 라만, 고체 상태 핵자기 공명(ssNMR), 액체 상태 핵자기 공명(^1H - 및 ^{13}C -NMR), 및 FT-IR), 열적 안정성, 분쇄 안정성, 및 용해성 등을 특징으로 할 수 있다.
- [0694] **XRPD**
- [0695] 본원에 제공된 화합물 및 다형체는 X선 분말 회절 패턴(XRPD)을 특징으로 할 수 있다. XRPD 피크의 상대적 강도는 샘플 제조 기술, 샘플 마운팅(mounting) 절차 및 사용된 특정 기기 등에 따라 변화할 수 있다. 또한, 기기 변수 및 다른 인자가 2θ 피크 값에 영향을 미칠 수 있다. 따라서, 특정 실시양태에서, XRPD 피크 지정은 플러스 또는 마이너스 약 0.2° 이상의 θ 로 변화할 수 있고, " $(\pm 0.2^\circ)$ "로서 지칭된다.
- [0696] 화학식 I의 화합물의 각각의 형태 A 내지 J 및 비정질 형태에 대한 XRPD 패턴을 옵티스 롱(Optix long), 파인-포커스(fine-focus) 원료를 사용하여 생산된 CU 방사선의 입사 빔을 사용하는 PANalytical CubiX XPert PRO MPD 회절 분석기로 수집하였다. 타원형으로 등급화된 다중층 거울이 사용되어 시료를 통해 및 검출기 상에 Cu K α X선을 집중시켰다. 샘플을 Si 제로-리턴(zero-return) 울트라마이크로 샘플 홀더에 두었다. 10 mm 조사된 폭을 사용하여 분석을 수행하고, 하기 파라미터를 하드웨어/소프트웨어에 세팅하였다:
- [0697] X선 튜브: Cu K α , 45 kV, 40 mA
- [0698] 검출기: X' 셀레이터
- [0699] 슬릿: ASS 1차 슬릿: 고정된 1°
- [0700] 발산 슬릿(Prog): 자동 - 5 mm 조사된 길이
- [0701] 슬러 슬릿: 0.02 라디안
- [0702] 스캐터 슬릿(PASS): 자동 - 5 mm 관찰된 길이
- [0703] 스캐닝
- [0704] 스캔 범위: 3.0 내지 45.0°
- [0705] 스캔 모드: 계속적
- [0706] 스텝 사이즈: 0.03°
- [0707] 스텝 당 시간: 10초
- [0708] 활성 길이: 2.54°
- [0709] **DSC**
- [0710] 본원에 제공된 화합물 및 다형체는 특정한 시차 주사 열량계(DSC) 서모그램을 특징으로 할 수 있다. DSC에서, 관찰된 피크 온도는 온도 변화의 속도, 샘플 준비 기술, 및 사용된 특정 기기 등에 따라 달라진다는 것이 당 분야에 공지되어 있다. 따라서, 본원에 기록된 DSC 서모그램 중의 피크 값은 \pm 약 2°C , \pm 약 3°C , \pm 약 4°C , \pm 약 5°C , \pm 약 6°C , 내지 \pm 약 7°C 이상으로 변화할 수 있다. 일부 다형태에서, 피크 위치에서의 공지된 가변성, 예컨대 상기 언급된 인자에 의해 예시하는 1개 초과 샘플에서 DSC 분석을 수행하였다. 화학식 I의 화합물의 단일 다형태의 상이한 샘플의 지시자로서, 당업자에게 기대된 바와 같이, 관찰된 피크 위치 차이가 유지되었다.

- [0711] 또한, 샘플의 불순물은 임의의 주어진 DSC 서모그램에 관찰된 피크에 영향을 미칠 수 있다. 일부 실시양태에서, DSC로 분석된 샘플에서 화학식 I의 화합물의 다형체가 아닌 하나 이상의 화학 물질은 본원에 개시된 주어진 다형체의 전이 온도와 연관된 피크보다 낮은 온도에서 하나 이상의 피크를 생성할 수 있다.
- [0712] DSC 분석은 메틀러(Mettler) 822e 시차 주사 열량계를 사용하여 수행하였다. 샘플을 알루미늄 팬에서 칭량하고, 뚫린 뚜껑으로 덮은 후, 권축시켰다(crimp). 일반적 분석 조건은 약 10℃/분에서 램핑된(ramping) 약 30에서 약 300 내지 약 350℃였다. 약 2℃/분, 약 5℃/분, 및 약 20℃/분을 포함하는 몇몇의 추가 램프 속도를 고용용 형태 B를 관찰하는 부분으로서 활용하였다. 샘플을 다중 램프 속도에서 분석하여 관찰된 열적 및 동적 전이를 측정하였다.
- [0713] 또한, DSC를 활용하여 등은 유지 실험을 수행하였다. 샘플을 약 10℃/분에서 온도(약 100℃ 내지 약 250℃)로 램핑시키고, 약 5분 동안 이 온도를 유지시킨 후, 빠르게 냉각하여 실온으로 만들었다. 이러한 경우, 샘플을 XRPD로 분석하거나 DSC로 재분석하였다.
- [0714] **TGA**
- [0715] 본원에 제공된 다형체 형태는 비정질 물질 또는 또 다른 다형체 형태와 상이한 열적 거동이 생길 수 있다. 열적 거동을 실험실에서 일부 다형체 형태를 다른 형태와 구별하는 데 사용될 수 있는 열중량 분석(TGA)으로 측정할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 본원에 개시된 다형체는 열중량 분석을 특징으로 할 수 있다.
- [0716] TGA 분석을 메틀러 851e SDTA/TGA 열중량 분석기를 사용하여 수행하였다. 샘플을 알루미늄 도가니로 칭량하고, 약 30 내지 약 230℃, 및 약 10℃/분의 램핑 속도에서 분석하였다.
- [0717] **DVS**
- [0718] 본원에 제공된 화합물 및 다형체는 수분 흡수 분석을 특징으로 할 수 있다. 이 분석을 하이덴 이가소프(Hiden IGAsorp) 수분 흡수 기기를 사용하여 수행하였다. 약 10% RH의 단계에서 약 40 내지 약 90% RH의 흡착 스캔 및 약 -10% RH의 단계에서 약 85 내지 약 0% RH의 탈착 스캔으로 수분 흡수 실험을 약 25℃에서 수행하였다. 약 10 내지 약 40% RH로부터의 두번째 흡착 스캔을 수행하여 건조 상태에서부터 출발 습도에서의 수분 흡수량을 측정하였다. 샘플을 각각의 지점에서 약 4시간 동안 평형화시키거나 점근선 중량에 도달할 때까지 평형화시켰다. 등은 흡수 스캔 후, 샘플을 승온(약 60℃)에서 약 1시간 동안 건조시켜 건조 중량을 수득하였다. 수분 흡수를 따르는 물질 상에서 XRPD 분석을 수행하여 고체 형태를 측정하였다.
- [0719] **광학 현미경**
- [0720] 본원에 제공된 화합물 및 다형체는 현미경, 예컨대 광학 현미경을 특징으로 할 수 있다. 레이카(Leica) DMRB 편광 현미경을 사용하여 광학 현미경 분석을 수행하였다. 샘플을 디지털 카메라(1600 × 1200 분해능)가 장착된 편광 현미경으로 관찰하였다. 소량의 샘플을 유리 슬라이드 상의 미네랄 오일에 현탁시켜 커버 슬라이드를 덮고, 100x 배율로 관찰하였다.
- [0721] **칼 피서 분석**
- [0722] 본원에 제공된 화합물 및 다형체는 수분 함량을 측정하기 위한 칼 피서 분석을 특징으로 할 수 있다. 칼 피서 분석을 메트로姆(Metrohm) 756 KF 전량계를 사용하여 수행하였다. 물(50 μg), 샘플(약 10 내지 약 50 mg)을 수득할 정도로 충분한 물질을 AD 전량계에 첨가하여 칼 피서 적정을 수행하였다.
- [0723] **라만 분광법**
- [0724] 본원에 제공된 화합물 및 다형체는 라만 분광법을 특징으로 할 수 있다. 유리 웰에 샘플을 포함하는 카이저(Kaiser) 라만 RXN1 기기를 사용하여 라만 분광 분석을 수행하였다. 약 785 nm의 조사 빔도 및 약 1.2 mm의 스폿 크기에서 PhAT 매크로스코프를 사용하여 라만 스펙트럼을 수집하였다. 약 0.5 내지 약 12초의 노출 시간 및 활용된 코스믹 레이 필터링을 포함하는 12 내지 16개의 누적값을 사용하여 샘플을 분석하였다. 데이터를 동일한 조건으로 수집된 빈 웰의 배경 분리하여 처리하였다. 기준선 조정 및 평활화(smoothing)를 수행하여 필요한 경우, 해석가능한 데이터를 수득하였다.
- [0725] **FT-IR**
- [0726] 본원에 제공된 화합물 및 다형체를 FT-IR 분광을 특징으로 할 수 있다. 니콜렛 넥서스(Nicolet Nexus) 470 또는 아바타(Avatar) 370 적외선 분광계 및 옴닉(OMNIC) 소프트웨어를 사용하여 FT-IR 분광을 수행하였다. 다이

아몬드 감쇠 전반사(ATR) 부대용품을 사용하여 샘플을 분석하였다. 화합물 샘플을 다이아몬드 결정 표면에 적용하고, ATR 손잡이를 돌려 적절한 압력을 적용하였다. 이어서, 옴닉 소프트웨어를 사용하여 스펙트럼을 획득하고, 이를 분석하였다. 대안적인 샘플 제조는 용액 세포, 물(mull), 박막 필름, 및 압축된 디스크, 예컨대 당 분야에 공지된 KBr로 만들어진 디스크를 포함한다.

[0727] **NMR**

[0728] 본원에 제공된 화합물 및 다형체는 핵 자기 공명(NMR)을 특징으로 할 수 있다. NMR 스펙트럼을 5 mm BBO 탐침 기기를 포함하는 500 MHz 브루커(Bruker) 애반스(AVANCE)를 사용하여 획득하였다. 샘플(약 2 내지 약 10 mg)을 내부 표준물에 대한 0.05% 테트라메틸실란(TMS)을 포함하는 DMSO-d₆에 용해시켰다. ¹H-NMR 스펙트럼을 500 MHz 에서 브로드밴드 옹저브(1H-X) Z 구매 탐침(5 mm)을 사용하여 획득하였다. 스펙트럼을 획득하기 위해 20 ppm의 스펙트럼 폭, 1.0초의 반복 속도, 및 32 내지 64의 과도 신호를 갖는 30° 펄스를 사용하였다.

[0729] **고성능 액체 크로마토그래피**

[0730] 본원에 제공된 화합물 및 다형체를 애질런트 1100 기기를 사용하는 고성능 액체 크로마토그래피로 분석할 수 있다. 비키랄 HPLC에 대한 기기 파라미터는 하기와 같다:

[0731] 컬럼: 선파이어 C18 4.6 x 150 mm

[0732] 컬럼 온도: 주위 온도

[0733] 자동 견본기 온도: 주위 온도

[0734] 검출: 250 nm에서 UV

[0735] 이동상 A: 물 중의 0.05% 트라이플루오로아세트산

[0736] 이동상 B: MeCN 중의 0.05% 트라이플루오로아세트산

[0737] 유속: 1.0 mL/분

[0738] 주입 부피: 10 µL

[0739] 데이터 수집 시간: 20분

[0740] 재평형화 시간: 5분

[0741] 희석액 및 바늘 세척액: MeOH

[0742] **구매 조건**

시간 (분)	% A	% B
0.0	90	10
3.5	90	10
10.0	10	90
15.0	10	90
18.0	90	10
20.0	90	10

[0743]

[0744] 본원에 제공된 화합물 및 다형체를 %ee 값을 측정하기 위해 키랄 HPLC 컬럼을 사용하는 고성능 액체 크로마토그래피로 분석할 수 있다:

[0745] 컬럼: 키랄파 IC, 4.6 mm × 250 mm, 5 µm

[0746] 컬럼 온도: 실온

[0747] 샘플 온도: 실온

[0748] 검출: 254 nm에서 UV

[0749] 이동상 A: 0.2% 아세트산 및 0.1% DEA를 포함하는 60% 헥산 40%(IPA:EtOH = 2:3)

[0750] 등용매: 100% A

[0751] 유속: 1 mL/분

[0752] 희석액: 메탄올

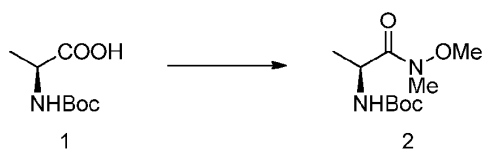
[0753] 주입 부피: 10 μ L

[0754] 분석 시간: 25분

[0755] 실시예 1

[0756] (S)-3-(1-아미노에틸)-8-클로로-2-페닐이소퀴놀린-1(2H)-온의 합성

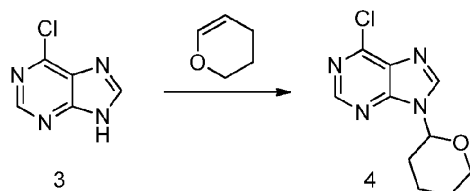
[0757] 실시예 1A



[0758]

[0759] 10℃에서 화합물 1(6.00 kg)을 다이메틸아세트아마이드(DMA) 중의 1-하이드록시벤조트라이아졸 단일수화물 (HOBt-H₂O), 트라이에틸아민, N,O-다이메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드, 및 EDCI로 처리하였다. 반응물을 양성자 NMR로 모니터링하고, 2.6시간 후 완료되었다고 여겨져, 화합물 2를 백색 고체로서 95% 수율로 수득하였다. R-거울상 이성질체는 키랄-이동제로서 (R)-(-)-알파-아세틸만델산을 사용하는 양성자 NMR로 검출되지 않았다.

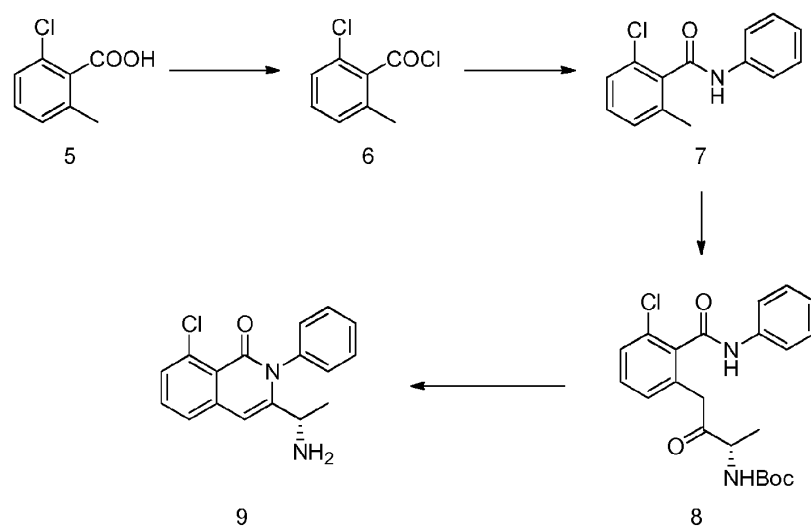
[0760] 실시예 1B



[0761]

[0762] 75℃에서 2.6시간 동안 화합물 3(4.60 kg)을 에틸 아세테이트 중의 p-톨루엔설폰산 단일수화물 및 3,4-다이하이드로-2H-피란(DHP)으로 처리하였다. 반응물을 HPLC로 모니터링하였다. 반응을 완료하자마자, HPLC 분석에 의한 99%(AUC) 초과인 순도를 갖는 화합물 4를 황색 고체로서 80%의 수율로 수득하였다.

[0763] 실시예 1C



[0764]

[0765] 25℃에서 5시간 동안 화합물 5(3.30 kg)를 메틸렌 클로라이드 중의 티온일 클로라이드 및 촉매량의 DMF로 처리하였다. 반응물을 HPLC로 모니터링하였더니, 97.5%(AUC)의 화합물 6으로의 전환을 나타내었다. 25℃에서 15시간 동안 화합물 6을 메틸렌 클로라이드 중의 아닐린으로 동일 반응계 내 처리하였다. 반응물을 HPLC로 모니터

링하고, HPLC 분석에 의한 99%(AUC) 초과 순도를 갖는 화합물 7을 갈색 고체로서 81% 수율로 수득하였다.

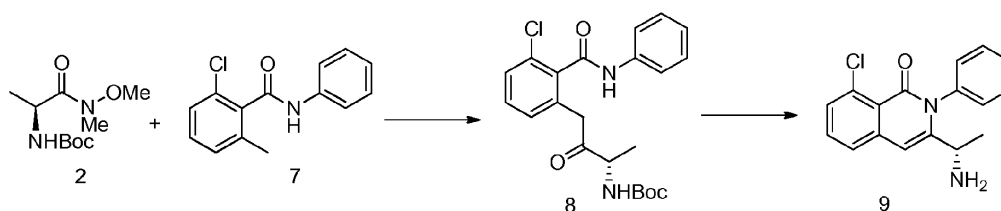
[0766] -20℃에서 화합물 2를 THF 중의 2.0 M 이소프로필 그리냐드로 처리하였다. -15℃에서 생성된 용액을 테트라하이드로푸란 중의 n-헥실 리튬(2.3 M)으로 예비처리된 화합물 7(3.30 kg)에 첨가하였다. 99%(AUC)의 화합물 8로의 전환이 관찰될 때까지 반응을 HPLC로 모니터링하였다. 70℃에서 8시간 동안 화합물 8을 이소프로필 알콜 중의 진한 HCl로 동일 반응계 내 처리하였다. 반응을 HPLC로 모니터링하고, HPLC 분석에 의한 98%(AUC) 순도 및 84%(AUC) ee를 갖는 화합물 9를 갈색 고체로서 85% 수율로 수득하였다.

[0767] 실시예 1D

[0768] 55℃에서 1 내지 2시간 동안 화합물 9(3.40 kg)를 메탄올 중의 D-타르타르산으로 처리하였다. 배취를 여과하고, 탈이온화수 중의 수산화 암모늄으로 처리하여 HPLC 분석에 의한 99%(AUC) 초과 순도 및 91%(AUC) ee를 갖는 거울상 이성질체적으로 풍부한 화합물 9를 황갈색 고체로서 71% 수율로 수득하였다.

[0769] 실시예 2

[0770] (S)-3-(1-아미노에틸)-8-클로로-2-페닐이소퀴놀린-1(2H)-온의 합성



[0771]

[0772] 실시예 2A

[0773] 화합물 7(20.1 g)에 무수 THF(100 mL)를 충전시켰다. 생성된 용액을 약 -10℃로 냉각하고, n-헥실 리튬(80 mL, 헥산 중의 2.3 M, 2.26 당량)을 천천히 첨가하였다(예컨대, 약 20분에 걸쳐). 생성된 용액을 약 -10℃에서 약 20분 동안 교반하였다.

[0774] 화합물 2(26.5 g; 1.39 당량)에 무수 THF(120 mL)를 충전시켰다. 생성된 혼합물을 약 -10℃로 냉각하고, 이소프로필 마그네슘 클로라이드(60 mL, THF 중의 2.0 M, 1.47 당량)를 천천히 첨가하였다(예컨대, 약 15 내지 20분에 걸쳐). 이어서, 생성된 혼합물을 약 -10℃에서 약 20분 동안 교반하였다. 화합물 2로부터 제조된 혼합물을 화합물 7로부터 제조된 용액에 첨가하면서 내부 온도를 약 -10 내지 약 0℃로 유지시켰다. 첨가를 완료한 후(약 5분), 냉각 배취를 제거하고, 생성된 혼합물을 약 1시간 동안 주위 온도에서 교반한 후, 냉각하였다.

[0775] 아니솔(100 mL) 및 이소부티르산(33 mL, 4.37 당량)의 용액을 제조하였다. 아니솔 용액을 약 -3℃의 내부 온도로 냉각하였다. 상기 반응 혼합물을 아니솔 용액에 첨가하여 아니솔 용액의 내부 온도를 약 5℃ 미만으로 유지시켰다. 이어서, 냉각 배취를 제거하였다(약 15분 후, 내부 온도는 약 7℃). 혼합물에 10 중량% 수성 NaCl 용액(100 mL)을 빠르게 첨가하였다(내부 온도를 약 7 내지 약 15℃까지 증가시킴). 약 30분 동안 교반한 후, 2개 상을 분리하였다. 상기 유기상을 또 다른 10 중량% 수성 NaCl(100 mL)로 세척하였다. 유기상을 이동을 용이하게 하는 아니솔(25 mL)을 사용하여 플라스크에 옮겼다. 이어서, 아니솔 용액을 109 g로 농축시켰다. 이어서, 아니솔(100 mL)을 첨가하였다.

[0776] 아니솔 용액(약 200 mL)에 TFA(50 mL, 8 당량)를 첨가하면서, 내부 온도를 약 45 내지 50℃ 미만으로 유지시켰다. 생성된 용액을 약 45 내지 50℃로 가온하고, 약 15시간 동안 교반한 후, 20 내지 25℃로 냉각하였다. 이 용액에 MTBE(300 mL)를 첨가한 후, 생성된 혼합물을 20 내지 25℃에서 1시간 동안 정지시켰다. 혼합물을 여과하고, 습윤 케익을 MTBE(약 50 mL)로 세척하였다. 습윤 케익을 질소 하에 약 1시간 동안 필터 상에 조절시켰다. 습윤 케익을 주기적으로 혼합하고, 조절 중에 다시 고루 잘 섞었다. 이어서, 습윤 케익을 MTBE(200 mL)로 세척하였다. 습윤 케익을 약 2시간 동안 추가 조절하였다(습윤 케익을 혼합하고, 약 1.5시간 후에 다시 고루 잘 섞음). 습윤 케익을 약 40℃에서 약 18시간 동안 진공 오븐에서 건조시켜 약 97.3%의 순도(AUC)로 화합물 9-TFA 염을 수득하고, 이는 약 99.1%의 S-거울상 이성질체(예컨대, 약 99.1%의 키랄 순도)를 가진다.

[0777] 약 20℃에서 화합물 9-TFA 염(3 g)을 EtOAc(30 mL)에 현탁시켰다. EtOAc 현탁액에 14%의 수성 수산화 암모늄 용액(4.5 mL, 2.2 당량)을 첨가하고, 내부 온도를 약 17℃로 감소시켰다. 물(5 mL)을 2상(biphasic) 혼합물에 첨가하였다. 2상 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 정지시키고, 상을 분리시켰다. 수성상을 제

거하였다. 유기상(EtOAc(5 mL)와 합침)에 10% 수성 NaCl(10 mL)을 첨가하였다. 2상 혼합물을 약 30분 동안 교반하였다. 수성상을 제거하였다. 유기층을 9 g로 농축시켰다. 이 EtOAc 혼합물에 i-PrOAc(20 mL)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 14.8 g으로 농축시켰다. 교반하면서, n-헵탄(10 mL)을 적가하였다. 현탁액을 약 30분 동안 교반한 후, 추가 n-헵탄(10 mL)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 1시간 동안 교반하였다. 상기 현탁액을 여과하고, 습윤 케익을 추가 헵탄으로 세척하였다. 습윤 케익을 질소 하에 20분 동안 조절한 후, 약 40℃에서 진공 오븐에 건조시켜 화합물 9(유리 염기)를 약 99.3%의 순도(AUC)로 첨가하고, 이는 약 99.2%의 S-거울상 이성질체(예컨대, 약 99.2%의 키랄 순도)를 가진다.

[0778] 실시예 2B

[0779] 화합물 7(100 g, 0.407 mol, 1 중량) 및 THF(500 mL, 5 부피)의 혼합물을 제조하고, 약 3℃로 냉각하였다. n-헥실리튬(헥산 중의 2.3 M, 400 mL, 0.920 mol, 2.26 당량)을 약 110분에 걸쳐 충전시키면서, 약 6℃ 미만의 온도를 유지시켰다. 생성된 용액을 0±5℃에서 약 30분 동안 교반하였다. 동시에, 화합물 2(126 g, 0.541 mol, 1.33 당량) 및 THF(575 mL, 5.8 부피)의 혼합물을 제조하였다. 생성된 슬러리를 약 85분에 걸쳐 이소프로필마그네슘 클로라이드(THF 중의 2.0 M, 290 mL, 0.574 mol, 1.41 당량)로 충전시키면서, 약 5℃ 미만의 온도로 유지시켰다. 생성된 혼합물을 약 35분 동안 0±5℃에서 교반하였다. 화합물 2 마그네슘 염 혼합물을 약 1 시간에 걸쳐 화합물 7 리튬염 혼합물에 옮기면서, 0±5℃의 온도를 유지시켰다. 옮기자마자, 용액을 약 6분 동안 교반하였다.

[0780] 약 20분에 걸쳐 온도가 약 6℃이 넘지 않을 정도의 시간 동안, 용액을 아니솔(500 mL, 5 부피) 중의 이소부티르산(165 mL, 1.78 mol, 4.37 당량)의 약 -5℃의 교반 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 약 40분 동안 교반하면서, 약 14℃로 가온하였다. 이어서, 10% 염화 나트륨 용액(500 mL, 5 부피)을 반응물에 빠르게 첨가하였다. 온도가 약 21℃로 상승했다. 약 6분 동안 혼합물을 교반한 후, 교반을 중지하고, 저급 수성층을 제거하였다(약 700 mL). 10%의 염화 나트륨 용액(500 mL, 5 부피)의 두번째 분획을 첨가하고, 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 이어서, 교반을 중지하고, 저급 수성층을 제거하였다. 약 750 mL(7.5 부피)로 진공 증류시켜 유기층의 부피를 줄였다.

[0781] 트라이플루오로아세트산(250 mL, 3.26 mol, 8.0 당량)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 약 45℃에서 약 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 약 35℃로 냉각하고, MTBE(1.5 L, 15 부피)를 약 70분에 걸쳐 첨가하였다. 첨가를 완료하자마자, 혼합물을 약 25 내지 30℃에서 약 45분 동안 교반하였다. 고체를 진공 여과시켜 수집하고, 질소 하에 약 20시간 동안 조절하여 약 97.5%의 순도(AUC)로 화합물 9-TFA 염을 수득하고, 이는 약 99.3%의 키랄 순도를 가진다.

[0782] 화합물 9-TFA 염(100 g)을 EtOAc(1 L, 10 부피) 및 14% 수성 암모니아(250 mL, 2.5 부피)에 현탁시켰다. 혼합물을 약 30분 동안 교반한 후, 저급 수성층을 제거하였다. 14%의 수성 암모니아(250 mL, 2.5 부피)의 두번째 분획을 유기층에 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반한 후, 저급 수성층을 제거하였다. 이소프로필 아세테이트(300 mL, 3 부피)를 첨가하고, 혼합물을 진공 하에 500 mL(5 부피)로 증류시키면서, 추가의 이소프로필 아세테이트(1 L, 10 부피)를 주기적으로 첨가하였다.

[0783] 이어서, 600 mL(6 부피)의 부피로 진공 증류시킨 후, 헵탄(1.5 L, 15 부피)을 약 110분에 걸쳐 첨가하면서 약 20 내지 약 30℃의 온도를 유지시켰다. 생성된 슬러리를 약 1시간 동안 교반한 후, 고체를 진공 여과시켜 수집하였다. 케익을 헵탄(330 mL, 3.3 부피)으로 세척하고, 약 1시간 동안 조절하였다. 고체를 약 45℃의 진공 오븐에서 약 20시간 동안 건조시켜 약 99.23%의 순도(AUC)로 화합물 9(유리 염기)를 수득하고, 이는 약 99.4%의 키랄 순도를 갖는다.

[0784] 실시예 3

[0785] (S)-3-(1-아미노에틸)-8-클로로-2-페닐이소퀴놀린-1(2H)-온(화합물 9)의 키랄 분해

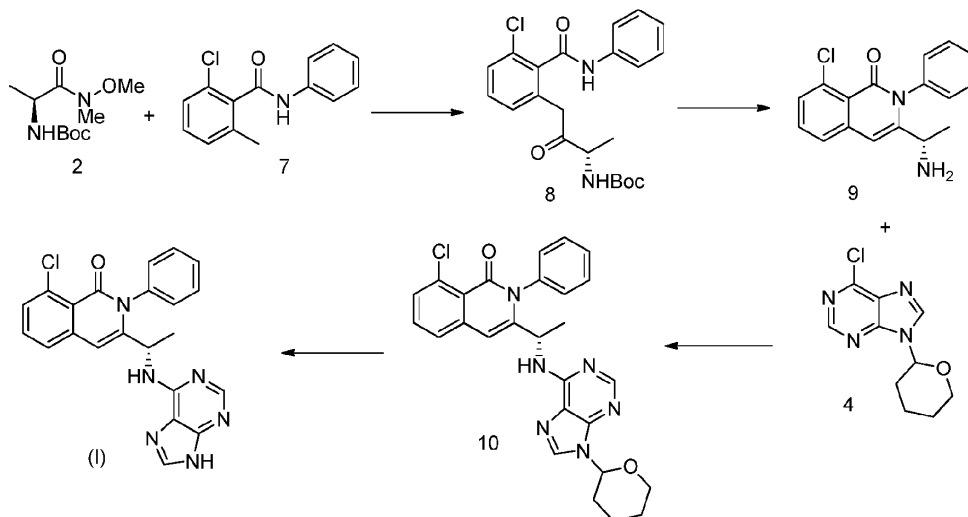
[0786] 일부 예에서, 합성에 의해 수득된 (S)-3-(1-아미노에틸)-8-클로로-2-페닐이소퀴놀린-1(2H)-온(화합물 9)은 미량의 상응하는 (R)-이성질체를 함유하였다. 키랄 분해 절차를 사용하여 (S)-3-(1-아미노에틸)-8-클로로-2-페닐이소퀴놀린-1(2H)-온 특정 샘플의 거울상 이성질체 순도를 향상시킨다.

[0787] 하나의 실험에서, 약 55℃에서 약 1 내지 약 2시간 동안 화합물 9(3.40 kg)를 메탄올 중의 D-타르타르산으로 처리하였다. 혼합물을 여과하고, 탈이온화수 중의 수산화 암모늄으로 처리하여 약 99%(AUC) 초과 순도의 화합물 9를 수득하고, 이는 약 91%(AUC)의 키랄 순도를 가졌다.

[0788] 또 다른 절차에서, MeOH(10 부피) 및 화합물 9(1 당량)를 $55\pm 5^{\circ}\text{C}$ 에서 교반하였다. D-타르타르산(0.95 당량)을 충전시켰다. 혼합물을 $55\pm 5^{\circ}\text{C}$ 에서 약 30분 동안 정치시킨 후, 약 3시간에 걸쳐 약 25°C 로 냉각하였다. 혼합물을 약 30분 동안 정치시킨 후, 여과하였다. 여과 케익을 MeOH(2.5 부피)로 세척한 후, 조절하였다. 케익을 반응기에 다시 넣고, 물(16 부피)을 충전시켰다. 혼합물을 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ 에서 교반하였다. 이어서, NH_4OH 를 약 1시간에 걸쳐 pH를 약 8 내지 약 9로 조절하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 케익을 물(4 부피), 이어서 헵탄(4 부피)으로 세척하였다. 케익을 조절한 후, 45 내지 50°C 에서 진공 건조시켜 화합물 9(유리 염기)를 약 99.0%의 키랄 순도로 수득하였다.

[0789] 실시예 4

[0790] (S)-3-(1-(9H-푸린-6-일아미노)에틸)-8-클로로-2-페닐이소퀴놀린-1(2H)-온의 합성



[0791]

[0792] 화합물 7(1 당량) 및 무수 THF(5 부피)의 혼합물을 제조하였다. 별도로, 화합물 2(1.3 당량) 및 무수 THF(5 부피)의 혼합물을 제조하였다. 혼합물 둘 다를 약 15분 동안 약 20 내지 약 25°C 에서 교반한 후, $-25\pm 15^{\circ}\text{C}$ 로 냉각하였다. n-헥실 리튬(2.05 당량)을 화합물 7 혼합물에 첨가하고, 5°C 초과 온도 유지시켰다. i-PrMgCl(1.33 당량)을 화합물 2 혼합물에 첨가하고, 5°C 초과 온도 유지시켰다. 무수 조건 하에 $0\pm 5^{\circ}\text{C}$ 에서 화합물 2 혼합물을 화합물 7 혼합물에 옮겼다. 생성된 혼합물을 $20\pm 2^{\circ}\text{C}$ 로 가온하고, 약 1시간 동안 정치시켰다. 이어서, 반응물을 $-5\pm 5^{\circ}\text{C}$ 로 냉각하고, 6 N HCl(3.5 당량)을 첨가하여 반응물을 토크하고, 약 25°C 미만의 온도로 유지시켰다. 수성층을 배수하고, 2 내지 3 부피가 될 때까지, 감압 하에 유기층을 증류시켰다. IPA(3 부피)를 첨가하고, 2 내지 3 부피가 될 때까지, 진공 증류를 계속하였다. IPA(8 부피)를 첨가하고, 혼합물 온도를 약 60 내지 약 75°C 로 조절하였다. 진한 HCl(1.5 부피)을 첨가한 후, 혼합물을 4시간 동안 정치시켰다. 2.5 내지 3.5 부피가 될 때까지, 혼합물을 감압 하에 증류시켰다. 혼합물 온도를 $30\pm 10^{\circ}\text{C}$ 로 조절하였다. 탈이온수(3 부피) 및 DCM(7 부피)을 혼합물에 각각 첨가하였다. 이어서, NH_4OH 를 혼합물에 첨가하고, pH를 약 7.5 내지 약 9로 조절하였다. 약 20 내지 약 25°C 로 온도를 조절하였다. 층을 분리하고, 수성층을 DCM(0.3 부피)으로 세척하였다. 2 부피가 될 때까지, 합친 DCM 층을 증류시켰다. i-PrOAc(3 부피)를 첨가하고, 3 부피가 될 때까지, 진공 증류를 계속 하였다. 약 15 내지 약 30°C 로 온도를 조절하였다. 헵탄(12 부피)을 유기층에 충전시키고, 혼합물을 30분 동안 정치시켰다. 혼합물을 여과하고, 여과 케익을 헵탄(3 부피)으로 세척하였다. 케익을 약 45°C 에서 진공 건조시켜 화합물 9를 수득하였다.

[0793] 이어서, MeOH(10 부피) 및 화합물 9(1 당량)를 합치고 교반하면서, $55\pm 5^{\circ}\text{C}$ 로 온도를 조절하였다. D-타르타르산(0.95 당량)을 충전시켰다. 혼합물을 $55\pm 5^{\circ}\text{C}$ 에서 약 30분 동안 정치시킨 후, 약 20 내지 약 25°C 에서 약 3시간에 걸쳐 냉각하였다. 혼합물을 30분 동안 정치시킨 후, 여과하였다. 여과 케익을 MeOH(2.5 부피)로 세척한 후, 조절하였다. 물(16 부피)을 케익에 첨가하고, 혼합물을 $25\pm 5^{\circ}\text{C}$ 에서 교반하였다. NH_4OH 를 1시간에 걸쳐 충전시켜 pH를 약 8 내지 약 9로 조절하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 생성된 케익을 물(4 부피), 이어서 헵탄(4 부피)으로 세척하였다. 케익을 조절한 후, 45 내지 50°C 에서 진공 건조시켜 화합물 9를 수득하였다.

[0794] i-PrOH(4 부피) 및 화합물 9(1 당량)의 혼합물에 화합물 4(1.8 당량), Et_3N (2.5 당량) 및 i-PrOH(4 부피)를 첨가하였다. 혼합물을 교반하고, 온도를 $82\pm 5^{\circ}\text{C}$ 로 조절하였다. 혼합물을 24시간 동안 정치시켰다. 이어서, 혼

혼합물을 2시간에 걸쳐 약 20 내지 약 25℃로 냉각하였다. 혼합물을 여과하고, 케익을 i-PrOH(2 부피), 탈이온수(25 부피) 및 n-헵탄(2 부피)으로 각각 세척하였다. 케익을 조절한 후, 50±5℃에서 진공 건조시켜 화합물 10을 수득하였다.

[0795]

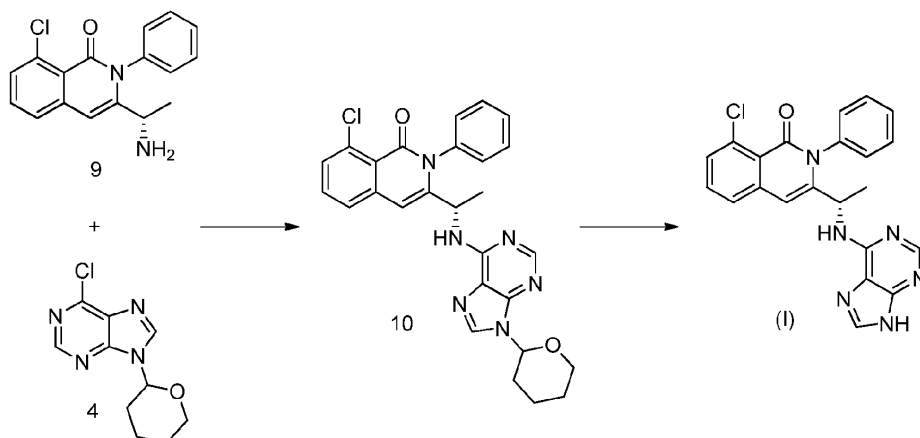
EtOH(2.5 부피) 및 화합물 10(1 당량)의 혼합물에 EtOH(2.5 부피) 및 탈이온수(2 부피)를 첨가하였다. 혼합물을 약 20 내지 약 25℃에서 교반하였다. 진한 HCl(3.5 당량)을 첨가하고, 온도를 35±5℃로 조절하였다. 혼합물을 약 1.5시간 동안 정치시켰다. 혼합물을 25±5℃로 냉각한 후, 비미립자 용기에 폴리쉬 여과하였다. NH₄OH를 첨가하여 pH를 약 8 내지 약 9로 조절하였다. 화학식 I의 화합물(0.3 중량%)의 형태 C의 결정 씨드를 혼합물에 첨가하고, 이를 30분 동안 정치시켰다. 탈이온수(13 부피)를 약 2시간에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 정치시킨 후, 여과하였다. 생성된 케익을 탈이온수(4 부피) 및 n-헵탄(2 부피)으로 각각 세척하였다. 케익을 약 24시간 동안 조절한 후, DCM(5 부피)을 첨가하였다. 이 혼합물을 약 12시간 동안 약 20 내지 약 25℃에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 케익을 DCM(1 부피)으로 세척하였다. 케익을 약 6시간 동안 조절하였다. 이어서, 케익을 50±5℃에서 진공 건조시켰다. 케익에 탈이온수(10 부피), 및 i-PrOH(0.8 부피)를 첨가하고, 혼합물을 25±5℃에서 약 6시간 동안 교반하였다. XRPD 샘플은, 화학식 I의 화합물이 형태 C인 것을 확인하였다. 혼합물을 여과하고, 케익을 탈이온수(5 부피), 이어서 n-헵탄(3 부피)으로 세척하였다. 케익을 조절한 후, 50±5℃에서 진공 건조시켜 화학식 I의 화합물을 다형태 C로서 수득하였다.

[0796]

실시예 5

[0797]

(S)-3-(1-(9H-푸린-6-일아미노)에틸)-8-클로로-2-페닐이소퀴놀린-1(2H)-온의 합성



[0798]

[0799]

실시예 5A

[0800]

80℃에서 24시간 동안 화합물 9(2.39 kg)를 이소프로필 알콜 중의 화합물 4 및 트라이에틸아민으로 처리하였다. 완료될 때까지, 반응물을 HPLC로 모니터링하여, HPLC 분석에 의한 98%(AUC)의 순도를 갖는 8-클로로-2-페닐-3-((1S)-1-(9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-푸린-6-일아미노)에틸)이소퀴놀린-1(2H)-온(화합물 10)을 94%의 수율로 황갈색 고체로서 수득하였다.

[0801]

30℃에서 2.3시간 동안 8-클로로-2-페닐-3-((1S)-1-(9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-푸린-6-일아미노)에틸)-이소퀴놀린-1(2H)-온(화합물 10)(3.63 kg)을 에탄올 중의 HCl로 처리하였다. 완료될 때까지, 반응물을 HPLC로 모니터링하여, HPLC 분석에 의한 99%(AUC) 초과 순도 및 90.9%(AUC) ee를 갖는 화학식 I의 화합물을 92% 수율로 황갈색 고체로서 수득하였다.

[0802]

실시예 5B

[0803]

3-(1-아미노에틸)-8-클로로-2-페닐이소퀴놀린-1(2H)-온(화합물 9)(0.72 mmol), 6-클로로-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-푸린(화합물 4)(344 mg, 1.44 mmol) 및 DIPEA(279 mg, 2.16 mmol)를 n-BuOH(20 mL)에 용해시키고, 생성된 혼합물을 16시간 동안 환류 온도에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 실리카 겔(30 내지 50%의 Hex/EA로 용리) 상의 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물인 8-클로로-2-페닐-3-((1S)-1-(9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-푸린-6-일아미노)에틸)이소퀴놀린-1(2H)-온(화합물 10)을 백색 고체(60% 수율)로서 수득하였다.

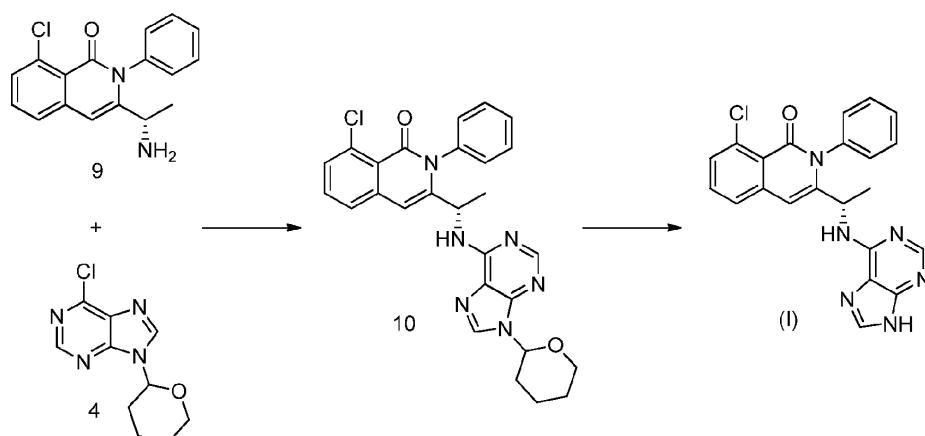
[0804] 8-클로로-2-페닐-3-((1S)-1-(9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-푸린-6-일아미노)에틸)-이소퀴놀린-1(2H)-온(화합물 10)(0.42 mmol)을 HCl/EtOH(3 M, 5 mL)에 용해시키고, 생성된 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ 수성 용액으로 켄칭하고, pH를 약 7 내지 8로 조절하였다. 혼합물을 CH₂Cl₂(50 mL X 3)로 추출하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시켰다. 여액을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 및 헥산(1:1)으로 재결정화시켰다. 고체를 여과하여 수집하고, 진공에서 건조시켜 생성물인 (S)-3-(1-(9H-푸린-6-일아미노)에틸)-8-클로로-2-페닐이소퀴놀린-1(2H)-온(화학식 I)(90% 수율)을 백색 고체로서 다형태 A로서 수득하였다.

[0805] 실시예 5C

[0806] 트라이에틸아민 및 이소프로필 알콜의 존재 하에 3-(1-아미노에틸)-8-클로로-2-페닐이소퀴놀린-1(2H)-온(화합물 9) 및 6-클로로-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-푸린(화합물 4)을 합쳤다. 반응 용액을 82℃에서 24시간 동안 가열하여 화합물 10을 수득하였다. 수성 조건 하에 35℃에서 중간체 화합물 10을 진한 HCl 및 에탄올로 처리해 테트라하이드로피란일 기를 제거하여 (S)-3-(1-(9H-푸린-6-일아미노)에틸)-8-클로로-2-페닐이소퀴놀린-1(2H)-온을 수득하였다. 수성 조건 하에 단리/정제시켜 다형태 C를 수득하였다.

[0807] 실시예 6

[0808] (S)-3-(1-(9H-푸린-6-일아미노)에틸)-8-클로로-2-페닐이소퀴놀린-1(2H)-온의 합성



[0809]

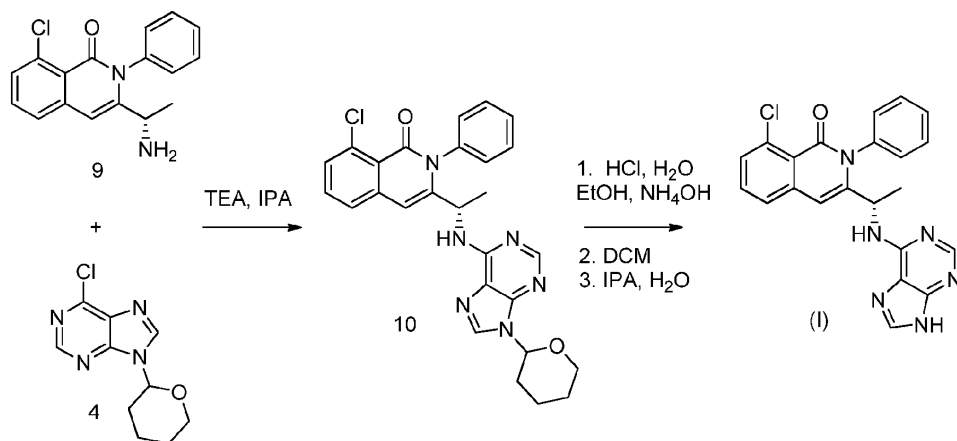
[0810] 3-(1-아미노에틸)-8-클로로-2-페닐이소퀴놀린-1(2H)-온(화합물 9)(150 g; 90% ee) 및 6-클로로-9-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-9H-푸린(화합물 4)(216 g, 1.8 당량)을 둥근 바닥 플라스크에 충전시킨 후, IPA(1.2 L; 8 부피) 및 트라이에틸아민(175 mL; 2.5 당량)을 첨가하였다. 생성된 슬러리를 1일 동안 환류 온도에서 교반하였다. 헵탄(1.5 L; 10 부피)을 2시간에 걸쳐 적가하였다. 이어서, 배취를 0 내지 5℃로 냉각하고, 1시간 동안 정치시키고, 여과하였다. 케익을 헵탄(450 mL; 3 부피)으로 세척하고, 반응기에 다시 넣었다. IPA(300 mL; 2 부피) 및 물(2.25 L; 15 부피)을 첨가하고, 생성된 슬러리를 20 내지 25℃에서 3.5시간 동안 교반한 후, 여과하였다. 케익을 물(1.5 L; 10 부피) 및 헵탄(450 mL; 3 부피)으로 세척한 후, 48℃에서 2.5일 동안 진공 건조시켜 중간체(227 g, 90.1%, 화합물 10)를 99%(AUC) 초과 순도 및 94% ee(키랄 HPLC) 초과 회백색 고체로서 수득하였다. 케익 샘플을 최종 생성물로 전환시켜 ee를 측정하고, 이를 키랄 HPLC로 분석하였다.

[0811]

22℃에서 중간체(화합물 10)(200 g)를 에탄올(900 mL; 4.5 부피)/물(300 mL; 1.5 부피) 혼합물에 슬러리화시킨 후, 진한 HCl(300 mL; 1.5 부피)을 첨가하고, 25 내지 35℃에서 1.5시간 동안 정치시켰다. HCl의 첨가는 모든 고체의 분해를 유도해 암갈색 용액을 생성하였다. 수산화 암모늄(260 mL)을 첨가하여 pH를 8 내지 9로 조절하였다. 이어서, 다형태 C(0.5 g)(또한, 형태 A 씨드가 사용될 수 있음)의 생성물 씨드를 첨가하고, 10분 동안 배취를 정치시킨 후, 2시간에 걸쳐 물(3 L; 15 부피)을 첨가하여 생성물의 결정화를 수득하였다. 배취를 20 내지 25℃에서 3.5시간 동안 정치시킨 후, 여과하였다. 케익을 물(1 L; 5 부피), 이어서 헵탄(800 mL; 4 부피)으로 세척하고, 52℃에서 23시간 동안 진공 건조시켜 99.6%(AUC) 순도 및 93.8% ee(키랄 HPLC)를 갖는 생성물(155.5 g, 93.5%)을 수득하였다.

[0812] 실시예 7

[0813] (S)-3-(1-(9H-푸린-6-일아미노)에틸)-8-클로로-2-페닐이소퀴놀린-1(2H)-온의 합성



[0814]

[0815] 이소프로판올(20.20 kg, 8 부피), 화합물 9(3.17 kg, 9.04 mol, 1 당량), 화합물 4(4.61 kg, 16.27 mol, 1.8 당량) 및 트라이에틸아민(2.62 kg, 20.02 mol, 2.4 당량)의 혼합물을 제조하고, $82 \pm 5^\circ\text{C}$ 의 내부 온도로 가열하였다. 혼합물을 추가 약 24시간 동안 그 온도에서 교반하였다. 온도를 천천히 약 2시간에 걸쳐 $20 \pm 5^\circ\text{C}$ 로 조절하고, 샤크스킨(Sharkskin) 페이지가 장착된 24" 폴리프로필렌 테이블 탑 필터를 통해 고체를 진공 여과시켜 단리시켰다. 후속적으로, 필터 케익을 IPA(5.15 kg, 3 부피), 정제수(80.80 kg, 25 부피) 및 n-헵탄(4.30 kg, 2 부피)으로 행구었다. 케익을 약 4일 동안 $50 \pm 5^\circ\text{C}$ 에서 진공에서 추가로 건조시켜 화합물 10을 수득하였다.

[0816] 에탄올(17.7 kg, 5 부피) 및 화합물 10(4.45 kg, 8.88 mol, 1.0 당량)의 혼합물에 정제수(8.94 kg, 2 부피)를 첨가하였다. 이 혼합물에 진한 HCl(3.10 kg, 3.5 당량)을 천천히 첨가하면서, 약 35°C 미만의 온도를 유지하였다. 혼합물을 $30 \pm 5^\circ\text{C}$ 에서 약 1.5시간 동안 교반하고, HPLC 분석은, 화합물 10에 대한 99.8%(AUC)의 순도에서 화학식 I의 화합물의 존재를 나타낸다.

[0817] 이어서, 화학식 I의 화합물 혼합물을 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ 로 냉각하였다. 미리 여과된 수산화 암모늄(1.90 kg)을 사용하여 혼합물의 pH를 약 8로 조절하였다. 약 15분 동안 교반한 후, 형태 C 결정 씨드(13.88 g)를 첨가하였다. 약 15분 동안 교반한 후, 정제수(58.0 kg, 13 부피)를 약 2시간에 걸쳐 충전시켰다. 혼합물을 15시간 동안 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ 에서 교반한 후, 샤크스킨 페이지 위의 PTFE 클로쓰가 장착된 24" 폴리프로필렌 테이블 탑 필터로 진공 여과시켜 고체를 단리시켰다. 필터 케익을 정제수(18.55 kg, 4 부피), 이어서 미리 여과된 n-헵탄(6.10 kg, 2 부피)으로 행구었다. 필터 케익을 약 24시간 동안 조절한 후, 필터 케익의 HPLC 분석은 약 99.2%(AUC)의 순도에서 화학식 I의 화합물 존재를 나타내었다.

[0818] 필터 케익에 다이클로로메탄(29.9 kg, 5 부피)을 첨가하고, 슬러리를 $25 \pm 5^\circ\text{C}$ 에서 약 24시간 동안 교반하였다. 샤크스킨 페이지 위의 PTFE 클로쓰가 장착된 24" 폴리프로필렌 테이블 탑 필터로 진공 여과시켜 고체를 단리시키고, 필터 케익을 DCM(6.10 kg, 1 부피)으로 행구었다. 약 22시간 동안 필터 케익을 조절한 후, 필터 케익을 약 2일 동안 진공에서 $50 \pm 5^\circ\text{C}$ 에서 건조시켜 99.6%(AUC)의 순도로 화학식 I의 화합물을 수득하였다. XRPD를 참고하면 화학식 I의 화합물은 형태 A와 일치한다.

[0819] 이 고체에 정제수(44.6 kg, 10 부피) 및 미리 여과된 2-프로판올(3.0 kg, 0.8 부피)을 첨가하였다. 약 6시간 동안 교반한 후, 슬러리 내의 고체 샘플을 XRPD로 분석하고, 형태 C 시료와 일치한다. 샤크스킨 페이지 위의 PTFE 클로쓰가 장착된 24" 폴리프로필렌 테이블 탑 필터로 진공 여과시켜 고체를 단리시키고, 여과 케익을 정제수(22.35 kg, 5 부피), 이어서 미리 여과된 n-헵탄(9.15 kg, 3 부피)으로 행구었다. 필터 케익을 약 18시간 동안 조절한 후, 필터 케익을 약 5일 동안 $50 \pm 5^\circ\text{C}$ 에서 진공에서 건조시켰다.

[0820] 이 절차로 약 99.6%(AUC) 순도 및 약 99%(AUC) 초과인 키랄 순도의 화학식 I의 화합물을 수득한다. 고체의 XRPD는 형태 C 표준 시료와 일치한다. 생성물의 ^1H NMR(DMSO- d_6) 및 IR은 표준 시료로 확인하였다.

[0821] 실시예 8

[0822] (S)-3-(1-(9H-푸린-6-일아미노)에틸)-8-클로로-2-페닐이소퀴놀린-1(2H)-온의 분석 데이터

[0823] 본 발명은 (S)-3-(1-(9H-푸린-6-일아미노)에틸)-8-클로로-2-페닐이소퀴놀린-1(2H)-온인 화학식 I의 화합물의 다양하게 정제된 샘플의 분석 데이터가 제공된다. 화학식 I의 화합물의 구조의 확인은 단일 결정 X선 회절, FT-

IR, ^1H -NMR 및 ^{13}C -NMR 스펙트럼으로 수득된다.

- [0824] (S)-3-(1-(9H-푸린-6-일아미노)에틸)-8-클로로-2-페닐이소퀴놀린-1(2H)-온(예컨대, 다형태 G)의 3급-부틸 메틸 에터 용매화물의 단일 결정 구조를 생성하고, 단일 결정 X선 데이터를 수집하였다. 구조를 도 26에 도시하고, 이는 S-거울상 이성질체로서 절대 입체화학을 추가로 확인한다.
- [0825] (S)-3-(1-(9H-푸린-6-일아미노)에틸)-8-클로로-2-페닐이소퀴놀린-1(2H)-온의 형태 C의 FT-IR 스펙트럼을 수득하고, 도 27에 도시한다.
- [0826] (S)-3-(1-(9H-푸린-6-일아미노)에틸)-8-클로로-2-페닐이소퀴놀린-1(2H)-온의 형태 C의 샘플의 ^1H -NMR 및 ^{13}C -NMR 스펙트럼을 수득하고, 도 28 및 도 29 각각에 제공한다.
- [0827] 실시예 9
- [0828] 화학식 I의 화합물의 다형태 형태 A, B, C, D, E, F, G, H, I 및 J의 일반적 제조 방법
- [0829] 일반적 방법 A: 빠른 냉각 또는 느린 냉각을 갖는 단일 용매 결정화
- [0830] 화학식 I의 화합물(예컨대, 형태 A 또는 형태 C)의 샘플을 교반 막대가 장착된 바이알에 넣고, 승온에서 최소량의 용매(예컨대, 약 0.2 내지 약 0.3 mL)로 용해시켰다. 생성된 용액을 주사 필터(0.45 μm)를 통해 깨끗하게 예열된 바이알에 폴리쉬 여과하였다. 따뜻하게 여과한 후, 빠른 냉각 절차에서 바이알을 냉장고(예컨대, 약 4 $^{\circ}\text{C}$)에 밤새 두거나, 느린 냉각 절차에서 약 20 $^{\circ}\text{C}$ /시간의 속도에서 주위 온도로 냉각하고, 밤새 주위 온도에서 교반 없이 평형화시켰다. 임의적으로, 고체 없는 샘플을 당 분야에 공지된 도구(예컨대, 주걱)로 긁어 결정화를 개시할 수 있다. 용액을 일정 기간, 예컨대 약 8시간 동안 평형화시킬 수 있다. 느린 냉각 샘플에서, 약 8시간 후 긁어서 고체가 나오지 않는 경우, 교반 막대를 첨가할 수 있고, 이어서 샘플을 밤새 교반하였다. 침전물 없는 샘플을 온화한 가스 스트림, 예컨대 아르곤, 질소, 외기 등 하에 증발 건조시킬 수 있다. 침전된 고체를 진공 여과, 원심분리 여과로 회수하거나, 또는 적절하게 디켄팅하여 하기 지칭된 형태를 수득할 수 있다.
- [0831] 일반적 방법 B: 빠른 냉각 또는 느린 냉각을 갖는 다중-용매 결정화
- [0832] 다중-용매(예컨대, 2원) 용매 결정화를 수행할 수 있다. 1급 용매는 비제한적으로, 에탄올, 이소프로필 알콜, 메탄올, 테트라하이드로푸란, 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 다이옥산, NMP, DME, 및 DMF를 포함한다. 항-용매는 비제한적으로, MTBE, DCM, 톨루엔, 헵탄, 및 물을 포함한다.
- [0833] 화학식 I의 화합물(예컨대, 형태 A 또는 형태 C)의 샘플을 교반 막대가 장착된 바이알에 두고, 승온에서 소량의 용매(예컨대 약 0.2 내지 약 0.3 mL)로 용해시켰다. 생성된 용액을 주사 필터(0.45 μm)로 깨끗하게 예열된 바이알에 폴리쉬 여과하였다. 뜨거운 여과 후, 흐름이 관찰될 때까지, 반응매를 첨가하였다. 뜨거운 여과 후, 빠른 냉각 절차에서 바이알을 밤새 냉장고(예컨대, 약 4 $^{\circ}\text{C}$)에 두거나, 약 20 $^{\circ}\text{C}$ /시간의 속도에서 주위 온도로 냉각하고, 느린 냉각 절차에서 밤새 주위 온도에서 교반 없이 평형화시켰다. 임의적으로, 고체 없는 샘플을 당 분야에 공지된 도구(예컨대, 주걱)로 긁어 결정화를 개시할 수 있다. 용액을 일정 기간, 예컨대 약 8시간 동안 평형화시킬 수 있다. 느린 냉각 샘플에서, 약 8시간 후 긁어서 고체가 나오지 않는 경우, 교반 막대를 첨가할 수 있고, 이어서 샘플을 밤새 교반하였다. 침전물 없는 샘플을 온화한 가스 스트림, 예컨대 아르곤, 질소, 외기 등 하에 증발 건조시킬 수 있다. 침전된 고체를 진공 여과, 원심분리 여과로 회수하거나, 적절하게 디켄팅하여 하기 지칭된 형태를 수득할 수 있다.
- [0834] 일반적 방법 C: 화학식 I 다형태를 수득하기 위한 슬러리 절차
- [0835] 화학식 I의 화합물의 하나 이상의 형태(예컨대, 형태 A 또는 형태 C)의 혼합물을 교반 막대가 장착된 바이알에 두었다. 소량의 용매(예컨대, 단일 용매 또는 2개 이상의 용매 혼합물/용액)를 바이알에 첨가하여 불균일한 슬러리를 형성하였다. 임의적으로, 바이알을 밀봉하여 증발을 막을 수 있다. 슬러리를 일정 기간, 약 1시간 미만, 내지 약 6시간, 내지 약 12시간, 내지 약 24시간, 내지 약 2일, 내지 약 4일, 내지 약 1주, 내지 약 1.5주, 내지 약 2주 이상 동안 교반하였다. 교반하는 동안 분취량을 취해, 예컨대, XRPD 분석을 사용하여 고체의 형태를 평가할 수 있다. 임의적으로, 교반하는 동안 추가 용매를 첨가할 수 있다. 임의적으로, 화학식 I의 화합물의 주어진 다형태의 씨드가 첨가될 수 있다. 일부 경우, 이어서 슬러리를 상기 기재된 범위와 같은 추가 일정 시간 동안 교반하였다. 회수된 고체를 진공 여과, 원심분리 여과로 회수하거나, 적절하게 디켄팅하여 하기 기재된 형태를 수득할 수 있다.

- [0836] 실시예 10
- [0837] 화학식 I의 화합물의 다형체 형태 A, B, C, D, E, F, G, H, I 및 J의 제조
- [0838] **형태 A**
- [0839] 화학식 I 형태 A를 수득하기 위한 단일 용매 결정화
- [0840] 1. MeCN로부터 빠른 냉각 절차: 화학식 I 형태 A(약 23 mg)를 교반 막대가 장착된 유리 바이알(2-dram)에 두었다. 바이알에 소량의 아세토니트릴(7.4 ml)을 첨가하여 70℃에서 고체를 용해시켰다. 생성된 용액을 주사 필터(0.45 μ m)로 깨끗하게 예열된 바이알에 폴리쉬 여과하였다. 뜨거운 여과 후, 바이알을 밤새 냉장고(4℃)에 두었다. 4℃일 때, 바이알의 내용물을 주격으로 주기적으로 긁어 결정화를 유도한 후, 약 8시간 동안 평형화시켰다. 액체를 디켄팅하여 결정을 수집하고, 진공(30 inches Hg) 하에 밤새 주위 온도에서 건조시켰다. 건조된 고체를 XRPD로 결정화도 및 형태를 평가하고, 이는 결정질 물질이 다형태 A임을 나타내었다.
- [0841] 2. MeCN로부터 느린 냉각 절차: 화학식 I 형태 A(약 24 mg)를 교반 막대가 장착된 유리 바이알(2-dram)에 두었다. 바이알에 소량의 아세토니트릴(8 ml)을 첨가하여 70℃에서 고체를 용해시켰다. 생성된 용액을 주사 필터(0.45 μ m)로 깨끗하게 예열된 바이알에 폴리쉬 여과하였다. 뜨거운 여과 후, 바이알을 20℃/시간의 속도에서 주위 온도로 냉각하고, 주위 온도에서 밤새 교반 없이 평형화시켰다. 주위 온도에서 평형화시킨 후, 바이알의 내용물을 주격으로 주기적으로 긁어 결정화를 유도한 후, 약 8시간 동안 평형화시켰다. 액체를 디켄팅하여 결정을 수집하고, 진공(30 inches Hg) 하에 주위 온도에서 밤새 건조시켰다. 건조된 고체를 XRPD로 결정화도 및 형태를 평가하고, 이는 결정질 물질이 다형태 A임을 나타내었다.
- [0842] 3. n-부탄올로부터 느린 냉각 절차: 화학식 I 형태 A(약 23 mg)를 교반 막대가 장착된 유리 바이알(2-dram)에 두었다. 바이알에 소량의 n-부탄올(0.6 ml)을 첨가하여 70℃에서 고체를 용해시켰다. 생성된 용액을 주사 필터(0.45 μ m)로 깨끗하게 예열된 바이알에 폴리쉬 여과하였다. 뜨거운 여과 후, 바이알을 20℃/시간의 속도에서 주위 온도로 냉각하고, 주위 온도에서 밤새 교반 없이 평형화시켰다. 주위 온도에서 평형화시킨 후, 바이알의 내용물을 주격으로 주기적으로 긁어 결정화를 유도한 후, 약 8시간 동안 평형화시켰다. 추가로 결정화를 유도하기 위하여, 교반 막대를 바이알에 첨가하고, 내용물을 밤새 교반하였다. 생성된 결정을 여과함으로써 수집하고, 진공(30 inches Hg) 하에 주위 온도에서 밤새 건조시켰다. 건조된 고체를 XRPD로 결정화도 및 형태를 평가하고, 이는 결정질 물질이 다형태 A임을 나타내었다.
- [0843] 화학식 I 형태 A를 수득하기 위한 2원 용매 결정화
- [0844] 1. 아세톤/DCM으로부터 빠른 냉각 절차: 화학식 I 형태 A(약 23.5 mg)를 교반 막대가 장착된 유리 바이알(2-dram)에 두었다. 바이알에 소량의 아세톤(2.6 ml)을 첨가하여 50℃에서 고체를 용해시켰다. 생성된 용액을 주사 필터(0.45 μ m)로 깨끗하게 예열된 바이알에 폴리쉬 여과하였다. 뜨거운 여과 후, DCM(5.0 ml)을 분획 첨가하였다. 반응매 첨가 후, 바이알을 밤새 냉장고(4℃)에 두었다. 4℃일 때, 바이알의 내용물을 주격으로 주기적으로 긁어 결정화를 유도한 후, 약 8시간 동안 평형화시켰다. 여과함으로써 결정을 수집하고, 진공(30 inches Hg) 하에 주위 온도에서 밤새 건조시켰다. 건조된 고체를 XRPD로 결정화도 및 형태를 평가하고, 이는 결정질 물질이 다형태 A임을 나타내었다.
- [0845] 2. MEK/DCM으로부터 빠른 냉각 절차: 화학식 I 형태 A(약 23 mg)를 교반 막대가 장착된 유리 바이알(2-dram)에 두었다. 바이알에 최소량의 MEK(2.2 ml)를 첨가하여 70℃에서 고체를 용해시켰다. 생성된 용액을 주사 필터(0.45 μ m)로 깨끗하게 예열된 바이알에 폴리쉬 여과하였다. 뜨거운 여과 후, DCM(5.0 ml)을 분획 첨가하였다. 반응매 첨가 후, 바이알을 밤새 냉장고(4℃)에 두었다. 4℃일 때, 바이알의 내용물을 주격으로 주기적으로 긁어 결정화를 유도한 후, 약 8시간 동안 평형화시켰다. 여과함으로써 결정을 수집하고, 진공(30 inches Hg) 하에 주위 온도에서 밤새 건조시켰다. 건조된 고체를 XRPD로 결정화도 및 형태를 평가하고, 이는 결정질 물질이 다형태 A임을 나타내었다.
- [0846] 3. DMF/DCM으로부터 빠른 냉각 절차: 화학식 I 형태 A(약 24 mg)를 교반 막대가 장착된 유리 바이알(2-dram)에 두었다. 바이알에 최소량의 DCM(0.2 ml)을 첨가하여 70℃에서 고체를 용해시켰다. 생성된 용액을 주사 필터(0.45 μ m)로 깨끗하게 예열된 바이알에 폴리쉬 여과하였다. 뜨거운 여과 후, DCM(7.0 ml)을 분획 첨가하였다. 반응매를 첨가한 후, 바이알을 밤새 냉장고(4℃)에 두었다. 4℃일 때, 바이알의 내용물을 주격으로 주기적으로 긁어 결정화를 유도한 후, 약 8시간 동안 평형화시켰다. 여과함으로써 결정을 수집하고, 진공(30 inches Hg) 하에 주위 온도에서 밤새 건조시켰다. 건조된 고체를 XRPD로 결정화도 및 형태를 평가하고, 이는 결정질 물질

이 다형태 A임을 나타내었다.

- [0847] 4. 다이옥산/DCM으로부터 빠른 냉각 절차: 화학식 I 형태 A(약 24.4 mg)를 교반 막대가 장착된 유리 바이알(2-dram)에 두었다. 바이알에 최소량의 다이옥산(0.8 ml)을 첨가하여 70℃에서 고체를 용해시켰다. 생성된 용액을 주사 필터(0.45 μ m)로 깨끗하게 예열된 바이알에 폴리쉬 여과하였다. 뜨거운 여과 후, DCM(7.0 ml)을 분획 첨가하였다. 반응매를 첨가한 후, 바이알을 밤새 냉장고(4℃)에 두었다. 4℃일 때, 바이알의 내용물을 주격으로 주기적으로 긁어 결정화를 유도한 후, 약 8시간 동안 평형화시켰다. 여과함으로써 결정을 수집하고, 진공(30 inches Hg) 하에 주위 온도에서 밤새 건조시켰다. 건조된 고체를 XRPD로 결정화도 및 형태를 평가하고, 이는 결정질 물질이 다형태 A임을 나타내었다.
- [0848] 5. 아세톤/DCM으로부터 느린 냉각 절차: 화학식 I 형태 A(약 22 mg)를 교반 막대가 장착된 유리 바이알(2-dram)에 두었다. 바이알에 최소량의 아세톤(2.5 ml)을 첨가하여 50℃에서 고체를 용해시켰다. 생성된 용액을 주사 필터(0.45 μ m)로 깨끗하게 예열된 바이알에 폴리쉬 여과하였다. 뜨거운 여과 후, DCM(5.0 ml)을 분획 첨가하였다. 반응매를 첨가한 후, 바이알을 20℃/시간의 속도에서 주위 온도로 냉각하고, 주위 온도에서 밤새 교반 없이 평형화시켰다. 주위 온도에서 평형화를 유지시킨 후, 바이알의 내용물을 주격으로 주기적으로 긁어 결정화를 유도한 후, 약 8시간 동안 평형화시켰다. 결정화를 추가로 유도하기 위하여, 교반 막대를 바이알에 첨가하고, 내용물을 밤새 교반하였다. 여과함으로써 생성된 결정을 수집하고, 진공(30 inches Hg) 하에 주위 온도에서 밤새 건조시켰다. 건조된 고체를 XRPD로 결정화도 및 형태를 평가하고, 이는 결정질 물질이 다형태 A임을 나타내었다.
- [0849] 6. MEK/DCM으로부터 느린 냉각 절차: 화학식 I 형태 A(약 23.4 mg)를 교반 막대가 장착된 유리 바이알(2-dram)에 두었다. 바이알에 최소량의 MEK(2.2 ml)을 첨가하여 70℃에서 고체를 용해시켰다. 생성된 용액을 주사 필터(0.45 μ m)로 깨끗하게 예열된 바이알에 폴리쉬 여과하였다. 뜨거운 여과 후, DCM(5.0 ml)을 분획 첨가하였다. 반응매를 첨가한 후, 바이알을 20℃/시간의 속도에서 주위 온도로 냉각하고, 주위 온도에서 밤새 교반 없이 평형화시켰다. 주위 온도에서 평형화를 유지시킨 후, 바이알의 내용물을 주격으로 주기적으로 긁어 결정화를 유도한 후, 약 8시간 동안 평형화시켰다. 여과함으로써 생성된 결정을 수집하고, 진공(30 inches Hg) 하에 주위 온도에서 밤새 건조시켰다. 건조된 고체를 XRPD로 결정화도 및 형태를 평가하고, 이는 결정질 물질이 다형태 A임을 나타내었다.
- [0850] 7. 다이옥산/DCM으로부터 느린 냉각 절차: 화학식 I 형태 A(약 24 mg)를 교반 막대가 장착된 유리 바이알(2-dram)에 두었다. 바이알에 최소량의 다이옥산(0.8 ml)을 첨가하여 70℃에서 고체를 용해시켰다. 생성된 용액을 주사 필터(0.45 μ m)로 깨끗하게 예열된 바이알에 폴리쉬 여과하였다. 뜨거운 여과 후, DCM(7.0 ml)을 분획 첨가하였다. 반응매를 첨가한 후, 바이알을 20℃/시간의 속도로 주위 온도로 냉각하고, 주위 온도에서 밤새 교반 없이 평형화시켰다. 주위 온도에서 평형화를 유지시킨 후, 바이알의 내용물을 주격으로 주기적으로 긁어 결정화를 유도한 후, 약 8시간 동안 평형화시켰다. 결정화를 추가로 유도하기 위하여, 교반 막대를 바이알에 첨가하고, 내용물을 밤새 교반하였다. 여과함으로써 생성된 결정을 수집하고, 진공(30 inches Hg) 하에 주위 온도에서 밤새 건조시켰다. 건조된 고체를 XRPD로 결정화도 및 형태를 평가하고, 이는 결정질 물질이 다형태 A임을 나타내었다.
- [0851] 8. DMF/DCM으로부터 느린 냉각 절차: 화학식 I 형태 A(약 23.5 mg)를 교반 막대가 장착된 유리 바이알(2-dram)에 두었다. 바이알에 최소량의 DMF(0.2 ml)를 첨가하여 70℃에서 고체를 용해시켰다. 생성된 용액을 주사 필터(0.45 μ m)로 깨끗하게 예열된 바이알에 폴리쉬 여과하였다. 뜨거운 여과 후, DCM(7.0 ml)을 분획 첨가하였다. 반응매를 첨가한 후, 바이알을 20℃/시간의 속도에서 주위 온도로 냉각하고, 주위 온도에서 밤새 교반 없이 평형화시켰다. 주위 온도에서 평형화를 유지시킨 후, 바이알의 내용물을 주격으로 주기적으로 긁어 결정화를 유도하고, 약 8시간 동안 평형화시켰다. 결정화를 추가로 유도하기 위하여, 교반 막대를 바이알에 첨가하고, 내용물을 밤새 교반하였다. 결정화를 추가로 유도하기 위하여, 바이알의 내용물을 온화한 질소 스트림 내지 무수 건조 하에 농축시켰다. 생성된 결정을 여과함으로써 수집하고, 진공(30 inches Hg) 하에 주위 온도에서 밤새 건조시켰다. 건조된 고체를 XRPD로 결정화도 및 형태를 평가하고, 이는 결정질 물질이 다형태 A임을 나타내었다.
- [0852] 화학식 I 형태 A를 수득하기 위한 슬러리 절차
- [0853] 1. CH_2Cl_2 및 IPA로부터의 절차: 형태 C(1 g)를 다이클로로메탄(5 부피)으로 슬러리화시켰다. 15시간 동안 정치, 여과 및 건조시킨 후, 형태 A를 82%의 수율로 단리시켰다. 형태 C의 물-습윤 케익을 포함한 스케일(20 g) 상에서 스케일-업(Scale-up)을 수행하여 92% 수율로 형태 A를 수득하였다. 70℃에서 6일 동안의 건조는, 화학

적 또는 키타 순도에서 분해되지 않음을 나타내었다. 또한, 유사한 방법을 사용하여 무수 형태 C를 이소프로필 알콜에 슬러리화시켜 형태 A를 수득하였다.

[0854] 2. 경쟁적 슬러리 실험(형태 A, B 및 C를 사용)에 대한 절차: 경쟁적 슬러리를, 형태 A 및 C(11.2 mg의 형태 A 및 11.7 mg의 형태 C)의 약 50/50 혼합물을 유리 교반 막대가 장착된 유리 바이알(1-dram)에 충전시켜 수행하였다. 바이알에 MeCN(600 μ L)을 첨가하였다. 바이알 뚜껑을 파라필름으로 감싸 증발을 막았다. 슬러리를 1일 동안 교반하고, 분취량을 취했다. 바이알의 내용물을 추가 주일 동안 교반하고, 또 다른 분취량을 취했다. 분취량 둘 다를 5분 동안 8000 RPM에서 원심분리 여과하였다. XRPD 분석을 각각의 분취량으로부터 고체 상에서 수행하여, 두개의 시점에서 화학식 I이 형태 A로 전환된다는 것을 도시하였다. 1주 후, 분취량을 취하고, 추가의 아세토니트릴(300 μ L)을 남은 슬러리에 첨가하고, 1일 동안 평형화시켰다. 이어서, 슬러리를 형태 B(약 3.2 mg)로 써딩하고, 추가 3일 동안 평형화시켰다. 상기 고체를 원심분리 여과(8000 RPM에서 5분)하여 단리시키고, 진공 하에 밤새 건조시켰다. 건조된 고체를 XRPD로 결정화도 및 형태를 평가하고, 이는 결정질 물질이 다형태 A임을 나타내었다.

[0855] 3. 경쟁적 슬러리 실험(형태 A, C, D, 및 E 사용)에 대한 절차: 경쟁적 슬러리를, 각각의 형태(7.8 mg의 형태 A, 7.7 mg의 형태 C, 7.7 mg의 형태 D, 및 8.2 mg의 형태 E)의 약 동량의 혼합물을 유리 교반 막대가 장착된 유리 바이알(1-dram)로 충전시켜 수행하였다. 바이알에 2-프로판올(1 ml)을 첨가하였다. 바이알 뚜껑을 파라필름으로 감싸 증발을 막았다. 슬러리를 1일 동안 혼합하고, 분취량을 취했다. 바이알의 내용물을 추가 주일 동안 교반하고, 또 다른 분취량을 취했다. 분취량 둘 다를 5분 동안 8000 RPM에서 원심분리 여과하였다. XRPD 분석을 각각의 분취량으로부터 고체 상에서 수행하여, 두개의 시점에서 화학식 I이 형태 A로 전환된다는 것을 도시하였다. 1주 후, 분취량을 취하고, 잔여 고체를 원심분리 여과(5분 동안, 8000 RPM)하여 단리시키고, 진공 하에 밤새 건조시켰다. 건조된 고체를 XRPD로 결정화도 및 형태를 평가하고, 이는 결정질 물질이 다형태 A임을 나타내었다.

[0856] 형태 B

[0857] 열중량 분석(TGA) 기기에 대한 팬에 화학식 I 형태 A(15 내지 20 mg)를 로딩하였다. 또한, 형태 C를 이 과정에 사용될 수 있다. 결정질 샘플을 250°C로 빠르게 가열하고, TGA 기기 내부의 온도를 5분 동안 유지시켰다. 유지를 완료한 후, 샘플을 가능한 빨리 실온으로 빠르게 냉각하였다. 생성된 샘플을 XRPD로 결정화도 및 형태를 평가하고, 이는 결정질 물질이 다형태 B임을 나타내었다.

[0858] 형태 C

[0859] 화학식 I 형태 C를 수득하기 위한 2원 용매 결정화

[0860] 실시예 9의 일반적 방법 B를 사용하여, 표 1 및 2에 기재된 하기 실험을 수행하여 화학식 I 형태 C를 수득하였다. 표 1 실험은 빠른 냉각 절차를 사용하여 수행하였으나, 표 2 실험은 느린 냉각 절차를 사용하여 수행하였다.

[0861] [표 1]

[0862] 빠른 냉각 절차

화학식 (I) (mg)	1차 용매 (mL)	물 반응매 (mL)	온도(° C)	침전/단리 (scr = 스크래치)	형태
24.3	EtOH (0.9)	3.00	70	ppt/필터	C
24.3	IPA (0.6)	2.00	70	ppt/필터	C
24.2	THF (1.5)	6.50	60	ppt/필터	C
23.4	아세톤 (2.5)	5.00	50	scr/ppt/필터	C
23.5	다이옥산 (0.8)	3.00	70	ppt/필터	C
24.2	NMP (0.2)	0.90	70	ppt/필터	C
24.2	DME (2.5)	5.00	70	scr/ppt/필터	C
23.7	DMF (0.2)	0.57	70	ppt/필터	C

[0863]

[0864] [표 2]

[0865] 느린 냉각 절차

화학식 (I) (mg)	1차 용매 (mL)	물 반응매 (mL)	온도 (°C)	침전/단리 (scr = 스크래치)	형태
23.1	EtOH (0.9)	2.60	70	ppt/필터	C
23.4	IPA (0.6)	2.00	70	ppt/필터	C
23.7	THF (1.5)	6.00	60	ppt/필터	C
23.7	아세톤 (2.5)	5.00	50	scr/필터	C
24.5	다이옥산 (0.8)	2.70	70	ppt/필터	C
23.1	NMP (0.4)	1.42	70	ppt/필터	C
23.4	DME (2.5)	5.00	70	scr/필터	C
25.3	DMF (0.2)	0.41	70	ppt/필터	C

[0866]

[0867]

화학식 I 형태 C를 수득하기 위한 슬러리 절차

[0868]

1. 경쟁적 슬러리 실험(형태 A, C, D, 및 E 사용)에 대한 절차: 경쟁적 슬러리를 각각의 형태(7.9 mg의 형태 A, 7.8 mg의 형태 C, 7.8 mg의 형태 D, 및 8.1 mg의 형태 E)의 약 동량의 혼합물을 유리 교반 막대가 장착된 유리 바이알(1-dram)에 충전시켜 수행하였다. 바이알에 물(1 ml)을 첨가하였다. 바이알 뚜껑을 파라필름으로 감싸 증발을 막았다. 슬러리를 1일 동안 혼합하고, 분취량을 취했다. 바이알의 내용물을 추가 주일 동안 교반하고, 또 다른 분취량을 취했다. 분취량 둘 다를 5분 동안 8000 RPM에서 원심분리 여과하였다. XRPD 분석을 고체 상에서 수행하여 두개의 시점에서 화학식 I이 형태 C로 전환되는 것을 도시하였다. 1주 후, 분취량을 취하고, 잔여 고체를 원심분리 여과(5분 동안, 8000 RPM)로 단리시키고, 진공 하에 밤새 건조시켰다. 건조된 고체를 XRPD로 결정화도 및 형태를 평가하고, 이는 결정질 물질이 다형태 C임을 나타내었다.

[0869]

2. 경쟁적 슬러리 실험(형태 B 및 C 사용)에 대한 절차: 형태 C(약 4.9 mg)를 자석 교반 막대가 장착된 바이알(1-dram)로 칭량하였다. 이 바이알에 물(0.3 mL)을 첨가하여 슬러리를 형성하고, 이를 약 24시간 동안 주위 온도에서 평형화시켰다. 동량(약 5.4 mg)의 형태 B를 바이알에 첨가하고, 슬러리를 4일 동안 주위 온도에서 평형화시켰다. 생성된 고체를 원심분리 여과(5분 동안, 8000 RPM)로 단리시키고, 진공 하에 밤새 건조시켰다. 건조된 고체를 XRPD로 결정화도 및 형태를 평가하고, 이는 결정질 물질이 다형태 C임을 나타내었다.

[0870]

3. 경쟁적 슬러리 실험(형태 A, B 및 C 사용)에 대한 절차: 경쟁적 슬러리를, 형태 A 및 C(10.6 mg의 형태 A 및 12 mg의 형태 C)의 약 50/50 혼합물을 유리 교반 막대에 장착된 유리 바이알(1-dram)에 충전시켜 수행하였다. 바이알에 물 및 에탄올(50/50 v/v, 600 μ L) 용액을 첨가하였다. 바이알 뚜껑을 파라필름으로 감싸 증발을 막았다. 슬러리를 1일 동안 혼합하고, 분취량을 취했다. 바이알의 내용물을 추가 주일 동안 교반하고, 또 다른 분취량을 취했다. 분취량 둘 다를 5분 동안 8000 RPM에서 원심분리 여과하였다. XRPD 분석을 고체 상에서 수행하여, 두개의 시점에서 모든 화학식 I이 형태 C로 전환되었음을 도시하였다. 1주 후, 분취량을 취하고 추가의 물 및 에탄올(50/50 v/v, 300 μ L) 용액을 잔여 슬러리에 첨가하고, 1일 동안 평형화시켰다. 이어서, 슬러리를 형태 B(약 3.6 mg)로 씨딩하고, 원심분리 여과(5분 동안, 8000 RPM)하여 단리시키기 전에 추가 3일 동안 평형화시켰다. 고체를 진공 하에 주위 온도에서 밤새 건조시켰다. 건조된 고체를 XRPD로 결정화도 및 형태를 평가하고, 이는 결정질 물질이 다형태 C임을 나타내었다.

[0871]

4. 둥근 바닥 플라스크(22 L)에 이소프로필 알콜(1.2 L) 및 탈이온수(12 L) 중의 (S)-3-(1-(9H-푸린-6-일아미노)에틸)-8-클로로-2-페닐이소퀴놀린-1(2H)-온(1.20 kg)의 형태 A를 충전시키고, $20 \pm 5^\circ\text{C}$ 에서 교반하였다. 3시간 동안 교반한 후, XRPD에 의한 샘플의 분석은, 샘플이 형태 C인 것을 도시하였다. 혼합물을 샤크스킨 여과지가 장착된 부흐너(Buchner) 깔때기로 여과한 후, 이를 탈이온수(6 L) 및 헵탄(3.6 L)으로 행구었다. 케익을 1시간 동안 조절하고, 50°C 에서 진공 오븐에서 동일한 중량으로 건조시켜 화학식 I의 화합물을 98 중량%로 형태 C(1.18 kg)로서 수득하였다. 표 3에 도시된 이 절차에 따른 하기 반응 조건 변수를 사용하고, (S)-3-(1-(9H-푸린-6-일아미노)에틸)-8-클로로-2-페닐이소퀴놀린-1(2H)-온의 형태 A를 출발 물질로 하여 형태 C의 추가 샘플을 제조하였다:

[0872] [표 3]

	조건	순도 (AUC)	수율
1	70℃에서 EtOH에서 재슬러리화 (16 부피)	99.34%	40%
2	65 내지 21℃에서 EtOH/물에서 재결정화 (9/1 부피)	99.63%	42.6%
3	65 내지 21℃에서 EtOH/물에서 재결정화 (7/1 부피)	99.64%	52%
4	82 내지 21℃에서 EtOH/물에서 재결정화 (7/4 부피)	99.54%	77%
5	82 내지 21℃에서 EtOH/물에서 재결정화 (9/7 부피)	99.40%	77.4%
6	82 내지 21℃에서 EtOH/물에서 재결정화 (7/10 부피)	99.07%	90.4%

[0873]

[0874] **형태 D**

[0875] 화학식 I 형태 D를 수득하기 위한 단일 용매 결정화

[0876] 1. 테트라하이드로푸란(THF)으로부터 빠른 냉각 절차: 화학식 I 형태 A(약 23 mg)를 교반 막대가 장착된 유리 바이알(2-dram)에 두었다. 바이알에 최소량의 THF(1.2 ml)를 첨가하여 60℃에서 고체를 용해시켰다. 생성된 용액을 주사 필터(0.45 μm)로 깨끗하게 예열된 바이알에 폴리쉬 여과하였다. 뜨거운 여과 후, 바이알을 밤새 냉장고(4℃)에 두었다. 4℃일 때, 바이알의 내용물을 주격으로 주기적으로 긁어 결정화를 유도하고, 약 8시간 동안 평형화시켰다. 액체를 디켄팅하여 결정을 수집하고, 진공(30 inches Hg) 하에 주위 온도에서 밤새 건조시켰다. 건조된 고체를 XRPD로 결정화도 및 형태를 평가하고, 이는 결정질 물질이 다형태 D임을 나타내었다.

[0877] 2. 2-부탄온(MEK)으로부터 빠른 냉각 절차: 화학식 I 형태 A(약 23 mg)를 교반 막대가 장착된 유리 바이알(2-dram)에 두었다. 바이알에 최소량의 MEK(2.0 ml)를 첨가하여 70℃에서 고체를 용해시켰다. 생성된 용액을 주사 필터(0.45 μm)로 깨끗하게 예열된 바이알에 폴리쉬 여과하였다. 뜨거운 여과 후, 바이알을 밤새 냉장고(4℃)에 두었다. 4℃일 때, 바이알의 내용물을 주격으로 주기적으로 긁어 결정화를 유도하고, 약 8시간 동안 평형화시켰다. 액체를 디켄팅함으로써 결정을 수집하고, 진공(30 inches Hg) 하에 주위 온도에서 밤새 건조시켰다. 건조된 고체를 XRPD로 결정화도 및 형태를 평가하고, 이는 결정질 물질이 다형태 D임을 나타내었다.

[0878] 3. 다이옥산으로부터 빠른 냉각 절차: 형태 A(약 25 mg)를 교반 막대가 장착된 유리 바이알(2-dram)에 두었다. 바이알에 최소량의 THF(1.5 ml)를 첨가하여 70℃에서 고체를 용해시켰다. 생성된 용액을 주사 필터(0.45 μm)로 깨끗하게 예열된 바이알에 폴리쉬 여과하였다. 뜨거운 여과 후, 바이알을 밤새 냉장고(4℃)에 두었다. 4℃일 때, 바이알의 내용물을 주격으로 주기적으로 긁어 결정화를 유도하고, 약 8시간 동안 평형화시켰다. 결정화를 추가로 유도하기 위하여, 바이알의 내용물을 온화한 질소 스트림 하에 증발 건조시켰다. 임의의 잔여 액체를 디켄팅함으로써 결정을 수집하고, 진공(30 inches Hg) 하에 주위 온도에서 밤새 건조시켰다. 건조된 고체를 XRPD로 결정화도 및 형태를 평가하고, 이는 결정질 물질이 다형태 D임을 나타내었다.

[0879] 4. N,N-다이메틸포름아마이드(DMF)로부터 빠른 냉각 절차: 화학식 I 형태 A(약 23.5 mg)를 교반 막대가 장착된 유리 바이알(2-dram)에 두었다. 바이알에 최소량의 DMF(0.3 ml)를 첨가하여 70℃에서 고체를 용해시켰다. 생성된 용액을 주사 필터(0.45 μm)로 깨끗하게 예열된 바이알에 폴리쉬 여과하였다. 뜨거운 여과 후, 바이알을 밤새 냉장고(4℃)에 두었다. 4℃일 때, 바이알의 내용물을 주격으로 주기적으로 긁어 결정화를 유도하고, 약 8시간 동안 평형화시켰다. 결정화를 추가로 유도하기 위하여, 바이알의 내용물을 온화한 질소 스트림 하에 증발 건조시켰다. 임의의 잔여 액체를 디켄팅함으로써 결정을 수집하고, 진공(30 inches Hg) 하에 주위 온도에서 밤새 건조시켰다. 건조된 고체를 XRPD로 결정화도 및 형태를 평가하고, 이는 결정질 물질이 다형태 D임을 나타내었다.

[0880] 5. 테트라하이드로푸란(THF)으로부터 느린 냉각 절차: 화학식 I 형태 A(약 25 mg)를 교반 막대가 장착된 유리 바이알(2-dram)에 두었다. 바이알에 최소량의 THF(1.1 ml)를 첨가하여 60℃에서 고체를 용해시켰다. 생성된 용액을 주사 필터(0.45 μm)로 깨끗하게 예열된 바이알에 폴리쉬 여과하였다. 뜨거운 여과 후, 바이알을 20℃/

시간의 속도에서 주위 온도로 냉각하고, 주위 온도에서 밤새 교반 없이 평형화시켰다. 주위 온도에서 평형화를 유지시킨 후, 바이알의 내용물을 주걱으로 주기적으로 긁어 결정화를 유도하고, 약 8시간 동안 평형화시켰다. 액체를 디켄팅함으로써 결정을 수집하고, 진공(30 inches Hg) 하에 주위 온도에서 밤새 건조시켰다. 건조된 고체를 XRPD로 결정화도 및 형태를 평가하고, 이는 결정질 물질이 다형태 D임을 나타내었다.

[0881] 6. 2-부탄온(MEK)으로부터 느린 냉각 절차: 화학식 I 형태 A(약 24.5 mg)를 교반 막대가 장착된 유리 바이알(2-dram)에 두었다. 바이알에 최소량의 MEK(4 ml)를 첨가하여 70℃에서 고체를 용해시켰다. 생성된 용액을 주사 필터(0.45 μm)로 깨끗하게 예열된 바이알에 폴리쉬 여과하였다. 뜨거운 여과 후, 바이알을 20℃/시간의 속도에서 주위 온도로 냉각하고, 주위 온도에서 밤새 교반 없이 평형화시켰다. 주위 온도에서 평형화를 유지시킨 후, 바이알의 내용물을 주걱으로 주기적으로 긁어 결정화를 유도하고, 약 8시간 동안 평형화시켰다. 액체를 디켄팅함으로써 결정을 수집하고, 진공(30 inches Hg) 하에 주위 온도에서 밤새 건조시켰다. 건조된 고체를 XRPD로 결정화도 및 형태를 평가하고, 이는 결정질 물질이 다형태 D임을 나타내었다.

[0882] 7. 다이옥산으로부터 느린 냉각 절차: 화학식 I 형태 A(약 24 mg)를 교반 막대가 장착된 유리 바이알(2-dram)에 두었다. 바이알에 최소량의 다이옥산(1.1 ml)을 첨가하여 70℃에서 고체를 용해시켰다. 생성된 용액을 주사 필터(0.45 μm)로 깨끗하게 예열된 바이알에 폴리쉬 여과하였다. 뜨거운 여과 후, 바이알을 20℃/시간의 속도에서 주위 온도로 냉각하고, 주위 온도에서 밤새 교반 없이 평형화시켰다. 주위 온도에서 평형화를 유지시킨 후, 바이알의 내용물을 주걱으로 주기적으로 긁어 결정화를 유도하고, 약 8시간 동안 평형화시켰다. 액체를 디켄팅함으로써 결정을 수집하고, 진공(30 inches Hg) 하에 주위 온도에서 밤새 건조시켰다. 건조된 고체를 XRPD로 결정화도 및 형태를 평가하고, 이는 결정질 물질이 다형태 D임을 나타내었다.

[0883] 화학식 I 형태 D를 수득하기 위한 2원 용매 결정화

[0884] 실시예 9의 일반적 방법 B를 사용하여, 하기 표 4 및 5에 기재된 하기 실험을 수행하여 화학식 I 형태 C를 수득하였다. 하기 표 4 실험은 빠른 냉각 절차를 사용하여 수행하였으나, 하기 표 5 실험은 느린 냉각 절차를 사용하여 수행하였다.

[0885] [표 4]

[0886] 빠른 냉각 절차

화학식 (I) (mg)	1차 용매 (mL)	반용매 (mL)	온도 (°C)	침전/단리 (scr = 스크래치; evp = 증발)	형태
24.7	THF (1.5)	MTBE (3.0)	60	필터	D
22.5	다이옥산 (0.65)	MTBE (1.5)	70	필터	D
24.2	DMF (0.2)	MTBE (1.6)	70	scr/필터	D
23.5	THF (1.5)	DCM (6.0)	60	scr/evp/디캔트	D
23.6	IPA (0.6)	톨루엔 (6.5)	70	scr/evp/디캔트	D
23.7	THF (1.5)	톨루엔 (5.0)	60	scr/필터	D
23.9	DMF (0.2)	톨루엔 (3.0)	70	scr/필터	D

[0887]

[0888] [표 5]

[0889] 느린 냉각 절차

화학식 (I) (mg)	1차 용매 (mL)	반용매 (mL)	온도 (°C)	침전/단리 (scr = 스크래치; evp = 증발)	형태
22.9	MEK (2.2)	MTBE (2.0)	70	필터	D
25.3	DMF (0.2)	MTBE (1.4)	70	디캔트	D
24.1	THF (1.5)	DCM (6.0)	60	scr/stir/evp/디캔트	D
23.3	DME (2.6)	DCM (5.0)	70	scr/stir/evp/필터	D
24.1	IPA (0.7)	톨루엔 (6.0)	70	scr/stir/evp/디캔트	D
24.4	NNP (0.2)	톨루엔 (7.0)	60	필터	D
24	DME (2.5)	톨루엔 (5.0)	70	scr/stir/필터	D

[0890]

[0891] 화학식 I 형태 D를 수득하기 위한 슬러리 절차

[0892] 1. 화학식 I, 형태 A(약 122 mg)를 자석 교반 막대가 장착된 바이알(8 mL)로 칭량하였다. 바이알에 2-부탄온(MEK)(3.0 mL)을 첨가하여 슬러리를 형성하였다. 바이알의 내용물을 50℃로 가열하고, 약 1.5시간 동안 유지시

켰다. 유지시킨 후, 바이알의 내용물을 20℃/시간의 속도에서 실온으로 천천히 냉각하였다. 이어서, 혼합물을 밤새 교반하였다. 생성물을 진공 여과시켜 단리하고, 진공에서 밤새 건조시켰다. 건조된 고체를 XRPD로 결정화도 및 형태를 평가하고, 이는 결정질 물질이 다형태 D임을 나타내었다.

[0893]

2. 경쟁적 슬러리 실험(형태 A, B 및 C 사용)에 대한 절차: 경쟁적 슬러리를, 형태 A 및 C(10.3 mg의 형태 A 및 11.7 mg의 형태 C)의 약 50/50 혼합물을 유리 교반 막대가 장착된 유리 바이알(1-dram)에 충전시켜 수행하였다. 바이알에 MEK(600 μ L)를 첨가하였다. 바이알 뚜껑을 파라필름으로 감싸 증발을 막았다. 슬러리를 1일 동안 혼합하고, 분취량을 취했다. 바이알의 내용물을 추가 주일 동안 교반하고, 또 다른 분취량을 취했다. 분취량 둘 다를 5분 동안 8000 RPM에서 원심분리 여과하였다. XRPD 분석을 고체 상에서 수행하여 두개의 시점에서 화학식 I이 형태 D로 전환됨을 나타내었다. 1주 후, 분취량을 취하고, 추가 MEK(300 μ L)를 잔여 슬러리에 첨가하고, 1일 동안 평형화시켰다. 이어서, 슬러리를 형태 B(약 4.5 mg)로 씨딩하고, 원심분리 여과(5분 동안, 8000 RPM)로 단리시키기 전에 추가 3일 동안 평형화시켰다. 고체를 진공 하에 주위 온도에서 밤새 건조시켰다. 건조된 고체를 XRPD로 결정화도 및 형태를 평가하고, 이는 결정질 물질이 다형태 D임을 나타내었다.

[0894]

3. 경쟁적 슬러리 실험(형태 B 및 D 사용)에 대한 절차: 화학식 I 형태 D(약 6 mg)를 자석 교반 막대가 장착된 바이알(1-dram)로 칭량하였다. 바이알에 MEK(0.3 mL)를 첨가하여 슬러리를 형성하고, 약 24시간 동안 주위 온도에서 평형화시켰다. 동량(약 6 mg)의 형태 B를 바이알에 첨가하고, 4일 동안 주위 온도에서 평형화시켰다. 생성된 고체를 원심분리 여과(5분 동안, 8000 RPM)하여 단리시키고, 진공 하에 밤새 건조시켰다. 건조된 고체를 XRPD로 결정화도 및 형태를 평가하고, 이는 결정질 물질이 다형태 D임을 나타내었다.

[0895]

형태 A, C, 및 D

[0896]

화학식 I 형태 A, C, 및 D를 수득하기 위한 슬러리 절차

[0897]

실시에 9의 일반적 방법 C를 사용하여, 하기 표 6에 기재된 하기 실험을 수행하여 지칭된 화학식 I의 화합물의 다형태를 수득하였다.

[0898] [표 6]

	화학식 (I) (mg)	초기 형태	용매	양 (mL)	온도 (°C)	시간	관찰/ 단리	최종 형태
1	15.4	형태 A	물	0.75	실온	14일	필터	C
2	26.0	형태 A	EtOH	0.75	실온	14일	필터	A
3	19.5	형태 A	MEK	0.75	실온	14일	필터	D
4	15.9	형태 A	t-AmOH	0.50	실온	14일	필터, 수득된 고체 없음	n/a
5	19.5	형태 A	MeCN	0.75	실온	14일	필터	A
6	17.6	형태 A	EtOAc	0.75	실온	14일	필터	비정질
7	16.0	형태 C	물	0.6	실온	14일	필터	C
8	15.6	형태 C	EtOH	0.6	실온	14일	필터, 수득된 고체 없음	n/a
9	15.1	형태 C	MEK	0.6	실온	14일	필터	D
10	17.4	형태 C	EtOAc	0.6	실온	14일	필터	비정질
11	14.0	형태 C	MeCN	0.6	실온	14일	필터	A
12	10.9	형태 D	물	0.6	실온	14일	필터	C
13	3.5+3.7	형태 D	EtOH	0.3	실온	14일	필터, 수득된 고체 없음	n/a
14	6.7	형태 D	MeCN	0.3	실온	14일	필터	A
15	9.2	형태 E	물	0.5	실온	17일	필터	C
16	10.5	형태 E	MEK	0.5	실온	17일	필터	D
17	8	형태 E	MeCN	0.5	실온	17일	필터	A

[0899]

[0900]

형태 E

[0901]

화학식 I 형태 E를 수득하기 위한 단일 용매 결정화

[0902]

메탄올로부터 느린 냉각 절차: 화학식 I 형태 A(약 23.5 mg)를 교반 막대가 장착된 유리 바이알(2-dram)에 두었다. 바이알에 최소량의 메탄올(0.53 ml)을 첨가하여 60°C에서 고체를 용해시켰다. 생성된 용액을 주사 필터(0.45 μm)로 깨끗하게 예열된 바이알에 폴리쉬 여과하였다. 뜨거운 여과 후, 바이알을 20°C/시간의 속도에서 주위 온도로 냉각하고, 주위 온도에서 밤새 교반 없이 평형화시켰다. 주위 온도에서 평형화를 유지시킨 후, 액체를 디켄팅함으로써 결정을 수집하고, 진공(30 inches Hg) 하에 주위 온도에서 밤새 건조시켰다. 건조된 고체를 XRPD로 결정화도 및 형태를 평가하고, 이는 결정질 물질이 다형태 E임을 나타내었다.

[0903]

화학식 I 형태 E를 수득하기 위한 2원 용매 결정화

[0904]

1. 메탄올/물로부터 빠른 냉각 절차: 화학식 I 형태 A(약 23.4 mg)를 교반 막대가 장착된 유리 바이알(2-dram)에 두었다. 바이알에 최소량의 메탄올(0.6 ml)을 첨가하여 60°C에서 고체를 용해시켰다. 생성된 용액을 주사 필터(0.45 μm)로 깨끗하게 예열된 바이알에 폴리쉬 여과하였다. 뜨거운 여과 후, 물(0.85 ml)을 분획 첨가하였다. 반응매를 첨가한 후, 바이알을 밤새 냉장고(4°C)에 두었다. 여과함으로써 결정을 수집하고, 진공(30 inches Hg) 하에 주위 온도에서 밤새 건조시켰다. 건조된 고체를 XRPD로 결정화도 및 형태를 평가하고, 이는 결정질 물질이 다형태 E임을 나타내었다.

[0905]

2. 메탄올/물로부터 느린 냉각 절차: 화학식 I 형태 A(약 23 mg)를 교반 막대가 장착된 유리 바이알(2-dram)에 두었다. 바이알에 최소량의 메탄올(0.6 ml)을 첨가하여 60°C에서 고체를 용해시켰다. 생성된 용액을 주사 필터(0.45 μm)로 깨끗하게 예열된 바이알에 폴리쉬 여과하였다. 뜨거운 여과 후, 물(0.83 ml)을 분획 첨가하였

다. 반응매를 첨가한 후, 바이알을 20℃/시간의 속도에서 주위 온도로 냉각하고, 주위 온도에서 밤새 교반 없이 평형화시켰다. 여과함으로써 생성된 결정을 수집하고, 진공(30 inches Hg) 하에 주위 온도에서 밤새 건조시켰다. 건조된 고체를 XRPD로 결정화도 및 형태를 평가하고, 이는 결정질 물질이 다형태 E임을 나타내었다.

[0906] 화학식 I 형태 E를 수득하기 위한 슬러리 절차

[0907] 1. 화학식 I, 형태 A(약 127 mg)를 자석 교반 막대에 장착된 바이알(8 mL)로 칭량하였다. 바이알에 메탄올(3.0 mL)을 첨가하여 슬러리를 형성하였다. 바이알의 내용물을 50℃로 가열하고, 약 1.5시간 동안 유지시켰다. 유지시킨 후, 바이알의 내용물을 20℃/시간의 속도에서 실온으로 천천히 냉각하였다. 이어서, 혼합물을 밤새 교반하였다. 생성물을 진공 여과함으로써 분리시키고, 진공에서 밤새 건조시켰다. 건조된 고체를 XRPD로 결정화도 및 형태를 평가하고, 이는 결정질 물질이 다형태 E임을 나타내었다.

[0908] 2. 화학식 I 형태 E(약 5.6 mg)를 자석 교반 막대가 장착된 바이알(1-dram)로 칭량하였다. 이 바이알에 메탄올(0.3 mL)을 첨가하여 슬러리를 형성하고, 약 24시간 동안 주위 온도에서 평형화시켰다. 동량(약 5.7 mg)의 형태 B를 바이알에 첨가하고, 주위 온도에서 4일 동안 평형화시켰다. 생성된 고체를 원심분리 여과(5분 동안, 8000 RPM)시킴으로써 분리시키고, 진공 하에 밤새 건조시켰다. 건조된 고체를 XRPD로 결정화도 및 형태를 평가하고, 이는 결정질 물질이 다형태 E임을 나타내었다.

[0909] **형태 F**

[0910] 화학식 I 형태 F를 수득하기 위한 2원 용매 결정화

[0911] 1. NMP/MTBE로부터 빠른 냉각 절차: 화학식 I 형태 A(약 23 mg)를 교반 막대가 장착된 유리 바이알(2-dram)에 두었다. 바이알에 최소량의 NMP(0.2 mL)를 첨가하여 70℃에서 고체를 용해시켰다. 생성된 용액을 주사 필터(0.45 μm)로 깨끗하게 예열된 바이알에 폴리쉬 여과하였다. 뜨거운 여과 후, MTBE(1.0 mL)를 분획 첨가하였다. 반응매를 첨가한 후, 바이알을 밤새 냉장고(4℃)에 두었다. 여과함으로써 결정을 수집하고, 진공(30 inches Hg) 하에 주위 온도에서 밤새 건조시켰다. 건조된 고체를 XRPD로 결정화도 및 형태를 평가하고, 이는 결정질 물질이 다형태 F임을 나타내었다.

[0912] 2. NMP/MTBE로부터 느린 냉각 절차: 화학식 I 형태 A(약 23 mg)를 교반 막대가 장착된 유리 바이알(2-dram)에 두었다. 바이알에 최소량의 NMP(0.2 mL)를 첨가하여 70℃에서 고체를 용해시켰다. 생성된 용액을 주사 필터(0.45 μm)로 깨끗하게 예열된 바이알에 폴리쉬 여과하였다. 뜨거운 여과 후, MTBE(1.0 mL)를 분획 첨가하였다. 반응매를 첨가한 후, 바이알을 20℃/시간의 속도에서 주위 온도로 냉각하고, 주위 온도에서 밤새 교반 없이 평형화시켰다. 여과함으로써 생성된 결정을 수집하고, 진공(30 inches Hg) 하에 주위 온도에서 밤새 건조시켰다. 건조된 고체를 XRPD로 결정화도 및 형태를 평가하고, 이는 결정질 물질이 다형태 F임을 나타내었다.

[0913] **형태 G**

[0914] 화학식 I 형태 G를 수득하기 위한 2원 용매 결정화

[0915] 1. 에탄올/MTBE로부터 빠른 냉각 절차: 화학식 I 형태 A(약 24.3 mg)를 교반 막대가 장착된 유리 바이알(2-dram)에 두었다. 바이알에 최소량의 에탄올(0.78 mL)을 첨가하여 70℃에서 고체를 용해시켰다. 생성된 용액을 주사 필터(0.45 μm)로 깨끗하게 예열된 바이알에 폴리쉬 여과하였다. 뜨거운 여과 후, MTBE(7.0 mL)를 분획 첨가하였다. 반응매를 첨가한 후, 바이알을 밤새 냉장고(4℃)에 두었다. 4℃일 때, 바이알의 내용물을 주격으로 주기적으로 긁어 결정화를 유도하고, 약 8시간 동안 평형화시켰다. 임의의 액체를 디켄팅함으로써 결정을 수집하고, 진공(30 inches Hg) 하에 주위 온도에서 밤새 건조시켰다. 건조된 고체를 XRPD로 결정화도 및 형태를 평가하고, 이는 결정질 물질이 다형태 G임을 나타내었다.

[0916] 2. IPA/MTBE로부터 빠른 냉각 절차: 화학식 I 형태 A(약 23.7 mg)를 교반 막대가 장착된 유리 바이알(2-dram)에 두었다. 바이알에 최소량의 IPA(0.60 mL)를 첨가하여 70℃에서 고체를 용해시켰다. 생성된 용액을 주사 필터(0.45 μm)로 깨끗하게 예열된 바이알에 폴리쉬 여과하였다. 뜨거운 여과 후, MTBE(6.0 mL)를 분획 첨가하였다. 반응매를 첨가한 후, 바이알을 밤새 냉장고(4℃)에 두었다. 4℃일 때, 바이알의 내용물을 주격으로 주기적으로 긁어 결정화를 유도하고, 약 8시간 동안 평형화시켰다. 결정을 진공 여과시켜 수집하고, 진공(30 inches Hg) 하에 주위 온도에서 밤새 건조시켰다. 건조된 고체를 XRPD로 결정화도 및 형태를 평가하고, 이는 결정질 물질이 다형태 G임을 나타내었다.

[0917] 3. 메탄올/MTBE로부터 빠른 냉각 절차: 화학식 I 형태 A(약 24 mg)를 교반 막대가 장착된 유리 바이알(2-

dram)에 두었다. 바이알에 최소량의 메탄올(0.6 ml)을 첨가하여 60℃에서 고체를 용해시켰다. 생성된 용액을 주사 필터(0.45 μm)로 깨끗하게 예열된 바이알에 폴리쉬 여과하였다. 뜨거운 여과 후, MTBE(6.0 ml)를 분획 첨가하였다. 반응매를 첨가한 후, 바이알을 밤새 냉장고(4℃)에 두었다. 4℃일 때, 바이알의 내용물을 주걱으로 주기적으로 긁어 결정화를 유도하고, 약 8시간 동안 평형화시켰다. 임의의 액체를 디켄팅함으로써 결정을 수집하고, 진공(30 inches Hg) 하에 주위 온도에서 밤새 건조시켰다. 건조된 고체를 XRPD로 결정화도 및 형태를 평가하고, 이는 결정질 물질이 다형태 G임을 나타내었다.

[0918] 형태 H

[0919] 화학식 I 형태 H를 수득하기 위한 2원 용매 결정화

[0920] 다이옥산/MTBE로부터 느린 냉각 절차: 화학식 I 형태 A(약 23.2 mg)를 교반 막대가 장착된 유리 바이알(2-dram)에 두었다. 바이알에 최소량의 다이옥산(0.6 ml)을 첨가하여 70℃에서 고체를 용해시켰다. 생성된 용액을 주사 필터(0.45 μm)로 깨끗하게 예열된 바이알에 폴리쉬 여과하였다. 뜨거운 여과 후, MTBE(1.0 ml)를 분획 첨가하였다. 반응매를 첨가한 후, 바이알을 20℃/시간의 속도에서 주위 온도로 냉각하고, 주위 온도에서 밤새 교반 없이 평형화시켰다. 생성된 결정을 여과함으로써 수집하고, 진공(30 inches Hg) 하에 주위 온도에서 밤새 건조시켰다. 건조된 고체를 XRPD로 결정화도 및 형태를 평가하고, 이는 결정질 물질이 다형태 H임을 나타내었다.

[0921] 형태 I

[0922] 화학식 I 형태 I를 수득하기 위한 2원 용매 결정화

[0923] 1. 아세톤/톨루엔으로부터 느린 냉각 절차: 화학식 I 형태 A(약 23.3 mg)를 교반 막대가 장착된 유리 바이알(2-dram)에 두었다. 바이알에 최소량의 아세톤(2.5 ml)을 첨가하여 50℃에서 고체를 용해시켰다. 생성된 용액을 주사 필터(0.45 μm)로 깨끗하게 예열된 바이알에 폴리쉬 여과하였다. 뜨거운 여과 후, 톨루엔(5.0 ml)을 분획 첨가하였다. 반응매를 첨가한 후, 바이알을 20℃/시간의 속도에서 주위 온도로 냉각하고, 주위 온도에서 밤새 교반 없이 평형화시켰다. 생성된 결정을 여과함으로써 수집하고, 진공(30 inches Hg) 하에 주위 온도에서 밤새 건조시켰다. 건조된 고체를 XRPD로 결정화도 및 형태를 평가하고, 이는 결정질 물질이 다형태 I임을 나타내었다.

[0924] 2. MEK/톨루엔으로부터 느린 냉각 절차: 화학식 I 형태 A(약 24.1 mg)를 교반 막대가 장착된 유리 바이알(2-dram)에 두었다. 바이알에 최소량의 MEK(2.1 ml)를 첨가하여 70℃에서 고체를 용해시켰다. 생성된 용액을 주사 필터(0.45 μm)로 깨끗하게 예열된 바이알에 폴리쉬 여과하였다. 뜨거운 여과 후, 톨루엔(6.0 ml)을 분획 첨가하였다. 반응매를 첨가한 후, 바이알을 20℃/시간의 속도에서 주위 온도로 냉각하고, 주위 온도에서 밤새 교반 없이 평형화시켰다. 생성된 결정을 여과함으로써 수집하고, 진공(30 inches Hg) 하에 주위 온도에서 밤새 건조시켰다. 건조된 고체를 XRPD로 결정화도 및 형태를 평가하고, 이는 결정질 물질이 다형태 I임을 나타내었다.

[0925] 3. 다이옥산/톨루엔으로부터 느린 냉각 절차: 화학식 I 형태 A(약 24.5 mg)를 교반 막대가 장착된 유리 바이알(2-dram)에 두었다. 바이알에 최소량의 다이옥산(0.8 ml)을 첨가하여 70℃에서 고체를 용해시켰다. 생성된 용액을 주사 필터(0.45 μm)로 깨끗하게 예열된 바이알에 폴리쉬 여과하였다. 뜨거운 여과 후, 톨루엔(1.0 ml)을 분획 첨가하였다. 반응매를 첨가한 후, 바이알을 20℃/시간의 속도에서 주위 온도로 냉각하고, 주위 온도에서 밤새 교반 없이 평형화시켰다. 생성된 결정을 여과함으로써 수집하고, 진공(30 inches Hg) 하에 주위 온도에서 밤새 건조시켰다. 건조된 고체를 XRPD로 결정화도 및 형태를 평가하고, 이는 결정질 물질이 다형태 I임을 나타내었다.

[0926] 형태 J

[0927] 화학식 I 형태 J를 수득하기 위한 2원 용매 결정화

[0928] DMF/톨루엔을 갖는 느린 냉각 절차: 화학식 I 형태 A(약 24.2 mg)를 교반 막대가 장착된 유리 바이알(2-dram)에 두었다. 바이알에 최소량의 DMF(0.2 ml)를 첨가하여 70℃에서 고체를 용해시켰다. 생성된 용액을 주사 필터(0.45 μm)로 깨끗하게 예열된 바이알에 폴리쉬 여과하였다. 뜨거운 여과 후, 톨루엔(2.0 ml)을 분획 첨가하였다. 반응매를 첨가한 후, 바이알을 20℃/시간의 속도에서 주위 온도로 냉각하고, 주위 온도에서 밤새 교반 없이 평형화시켰다. 생성된 결정을 여과함으로써 수집하고, 진공(30 inches Hg) 하에 주위 온도에서 밤새 건조시켰다. 건조된 고체를 XRPD로 결정화도 및 형태를 평가하고, 이는 결정질 물질이 다형태 J임을 나타내었다.

[0929] 실시예 11

[0930] 화학식 I의 비정질 화합물의 제조

[0931] 화학식 I의 화합물의 다형태 A(2.0 g)에 t-부탄올(50 mL) 및 물(25 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 교반하면서 0.5시간 동안 40℃로 가열하였다. 약 20분 동안 초음파 처리한 후, t-부탄올(25 mL)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 냉각하여 균일한 용액을 수득하였다. 여과한 후, 생성된 용액을 2일 동안 동결건조시켜 거품같은 고체를 수득하였다. 고체의 비정질 품질을 XRPD(도 11 참조), DSC 및 TGA 분석으로 확인하였다.

[0932] 실시예 12

[0933] XRPD 연구

[0934] 상기 기재된 XRPD 기기 및 파라미터를 사용하여, 화학식 I 다형태 A, B, C, D, E, F, G, H, I, 및 J에 대한 하기 XRPD 피크를 관찰하였다. 이러한 10개의 다형태에 대한 XRPD 표적은 도 1 내지 10에 각각 주어지 있다. 표 7에서, 피크 위치 단위는 ° 2θ이다. 하나의 실시양태에서, 주어진 다형태는 하기 표 7의 세트 1에 주어진 5개의 XRPD 피크들 중 하나 이상을 갖는 것을 특징으로 할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 주어진 형태는 하기 표 7의 세트 2에 주어진 XRPD 피크들 중 하나 이상과 조합하여 세트 1에 주어진 5개의 XRPD 피크들 중 하나 이상을 갖는 것을 특징으로 할 수 있다. 일부 실시양태에서, 하나 이상의 피크 위치 값은 본원에 기재된 용어 "약"에 의해 개질된 바와 같이 정의될 수 있다. 다른 실시양태에서, 임의의 주어진 피크 위치는 ±0.2 2θ(예컨대, 9.6±0.2 2θ)를 갖는다.

[0935] [표 7]

형태	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
XRPD 피크 세트 1 (°2θ)	9.6	7.9	6.6	9.2	6.7	9.6	6.7	8.7	9.7	9.1
	12.2	13.4	10.4	11.4	9.3	14.0	9.5	9.2	11.4	16.4
	15.6	14.0	12.5	17.4	12.7	17.3	10.6	14.1	14.2	17.3
	18.3	15.0	13.3	18.3	13.9	19.2	19.0	17.3	19.3	17.9
	19.2	23.4	24.3	22.9	24.4	24.6	19.6	18.5	24.5	18.3
XRPD 피크 세트 2 (°2θ)	9.1	9.5	8.8	9.8	12.4	12.4	13.4	7.1	9.2	9.4
	9.4	12.7	9.9	12.2	13.3	16.1	15.0	10.6	14.7	10.1
	12.4	13.6	13.4	15.8	14.3	16.6	15.8	11.3	15.5	10.7
	14.8	14.2	15.5	16.2	15.5	17.1	17.8	11.6	16.7	14.0
	16.3	15.7	16.9	16.8	17.4	20.8	20.7	16.2	17.3	14.3
	17.7	19.0	19.8	18.9	18.5	21.5	21.2	18.3	18.4	15.5
	21.1	22.3	21.3	19.9	22.0	22.0	22.8	18.8	21.4	16.9
	21.9	24.2	23.6	20.0	23.9	24.3	23.8	20.3	22.9	19.9
	24.0	24.8	25.3	24.9	24.1	25.2	24.3	21.7	29.1	24.0
	26.9	26.9	27.9	29.3	26.4	25.4	25.6	24.7	34.1	24.7

[0936]

[0937] 실시예 13

[0938] 시차 주사 열량 측정법(DSC) 연구

[0939] 본원에 기재된 DSC 기기 및 파라미터를 사용하여, 화학식 I 다형태 A, B, C, D, E, F, G, H, I, 및 J의 화합물에 대한 하기 DSC 피크를 관찰하였다. 이러한 9개의 다형태에 대한 DSC 서모그램은 도 12 내지 24에 각각 주어지고, 피크 위치는 하기 표 8에 주어진다. 다형태 A, B, C, D, E, F, G, H, I, 및 J에 대한 추가의 DSC 데이터가 하기 표 9에 주어진다. 발열 피크를 나타내는 ^가 포함되어 있지 않은 경우, 모든 피크는 흡열이다.

[0940] [표 8]

형태	수치	DSC 피크 (°C)
A	12	239, 280
A	21	238, 280
B	13	281
C	14	208, 254 [^] , 283
C	23 위	약 208, 약 245 [^] , 281
C	23 아래	206, 251 [^] , 283
D	15	260, 283
E	16	131, 263, 267 [^] , 282
F	17	181, 260, 266 [^] , 282
F	24	181, 260, 266 [^] , 282
G	18	162, 241 [^] , 281
H	19	128, 258, 282
I	20	208, 263
J	21	121, 185, 259, 282

[0941]

[0942] 도 12 내지 23을 관찰해보면, 다형태 A, B, C, D, E, F, G, H, 및 J에 대한 DSC 서모그램은 각각 약 280 내지 약 282°C에서 흡열 피크를 갖는다. 이 피크는 가열 시 나타나며, 주어진 형태에서 형태 B(형태 A 또는 형태 C를 약 250°C로 가열한 후, 냉각하여 형태 B를 수득하는 경우, 실시예 10 참조)로 결정화된 후, 약 280 내지 약 282°C에서 특정한 흡열 피크를 갖는다.

[0943] 실시예 14

[0944] 열중량 분석(TGA) 연구

[0945] 하기 기재된 TGA 기기 및 파라미터를 사용하여, 화학식 I 다형태 C 내지 J에 대한 하기 표 9에 요약된 하기 TGA 피크를 관찰하였다. 샘플이 가열되고, 주어진 온도에서 중량 손실(중량%)이 관찰될 때의 피크와 상응한다.

[0946] 실시예 15

[0947] 화학식 I 다형태 A 내지 J의 제조 및 분석의 요약

[0948] 하기 표 9는 화학식 I 다형태 A 내지 J에 대한 비제한적 예시적 제조 기술과 하기 기재된 대표적 분석 데이터를 요약한다.

[0949] [표 9]

형태	다형체 세부사항	일반적 조건	냉각 프로파일	라만	DSC	TGA 중량% 손실 (온도 °C)	API: 용매 몰 비율
A	무수물	출발 물질, IPA, EtOH 및 MeCN에서 슬러리화 반응매로서 DCM으로 결정화	빠르고 느린 냉각	형태 A	236, 280	0	n/a
B	무수물	250°C에서 5분 동안 형태 A의 등온 유지	n/a	스펙트럼 없음	281	n/a	n/a
C	채널 무수물	물 또는 반응매로서 물에서 슬러리화	빠르고 느린 냉각	형태 C, 일반적	204, 242 [^] , 280	1.7% (80°C), 0.2% (190°C)	n/a
D	무수물	MEK에서 결정화, 또한 MEK에서 염 형성중 보여짐	빠르고 느린 냉각	형태 D, 일반적	260, 283	0.2% (150°C)	n/a
E	무수물	반응매 없이 MeOH에서 결정화	느린 냉각만	유리 형태 E	131, 263, 267 [^] , 282	0.7% (80°C), 1.3% (130°C)	1.0:0.06 API: MeOH
F	NMP 용매화물	반응매로서 MTBE를 포함한 NMP에서 결정화	빠르고 느린 냉각	유리 형태 F	181, 260, 266 [^] , 282	15.8% (150°C), 2.8% (180°C)	1.0:0.73 API:NMP
G	MTBE 용매화물	반응매로서 MTBE를 포함한 EtOH, IPA 및 MeOH에서 결정화	빠른 냉각만	유리 형태 G	162, 241 [^] , 281	18.5% (160°C)	1.0:0.87 API:MTBE
H	채널 MTBE 용매화물	반응매로서만 MTBE를 포함한 다이옥산에서 결정화	느린 냉각만	형태 D와 일치	128, 258, 281	7.5% (130°C)	1.0:0.34 API: MTBE
I	반- 톨루엔 용매화물	반응매로서 톨루엔으로 결정화	빠르고 느린 냉각	형태 D와 일치	208, 263	10.5% (130°C), 0.8% (200°C)	1.9:0.5 API: 톨루엔
J	반- 톨루엔 용매화물	반응매로서 톨루엔을 포함한 DMF에서 재결정화	느린 냉각만	형태 D와 일치	121, 185, 259, 282	10.8% (100°C)	1.0:0.5 API: 톨루엔

[0950]

[0951] 실시예 16

[0952] 안정성 연구

[0953] 다형체 형태 A 및 형태 C에 대하여, 하기 표 10에 기재된 바와 같이, 각각의 주어진 형태의 여러 샘플을 패키징하고 주어진 온도 및 습도 조건을 적용한 안정성 연구를 수행하였다. 각각의 시점에서, 연구에 대한 샘플을 개봉하고, 순도를 위한 HPLC, 습기 함량을 위한 칼 피셔, 및 다형체를 확인하기 위한 XRPD를 사용하여 평가하였다. 각각의 평가 시점에서 하기 표 10에 기재된 모든 연구에서, 다형체 형태의 불안정성의 지표는 관찰되지 않았다.

[0954] [표 10]

형태	패킹	저장 조건	평가 시점
A	섬유판 드럼 내부를 밀폐하기 위해 비틀림 묶인 이중 LDPE 백	40 °C ± 2 °C/ 75% RH ± 5% RH	1,2,3,6, 및 12 개월
C	1차: 밀폐하기 위해 비틀림 묶인 이중 LDPE 백 2차: 밀폐하기 위해 비틀림 묶인 폴리에틸렌/포일 백 외부: HDPE 드럼	연구 1: 5 °C ± 3 °C/ 60% RH ± 5% RH 연구 2: 25 °C ± 2 °C/ 60% RH ± 5% RH 연구 3: 40 °C ± 2 °C/ 75% RH ± 5% RH	연구 1 및 2 모두: 1, 3, 6, 및 9 개월 3가지 연구: 2 주, 1, 개월, 3 개월, 및 6 개월
C	1차: 밀폐하기 위해 비틀림 묶인 이중 LDPE 백 2차: 밀폐하기 위해 비틀림 묶인 폴리에틸렌/마일라® 외부: HDPE 드럼	연구 1: 5 °C ± 3 °C/ 60% RH ± 5% RH 연구 2: 25 °C ± 2 °C/ 60% RH ± 5% RH 연구 3: 40 °C ± 2 °C/ 75% RH ± 5% RH	총 3가지 연구: 1, 3, 및 6 개월
C	1차: 밀폐하기 위해 비틀림 묶인 이중 LDPE 백 2차: 밀폐하기 위해 비틀림 묶인 폴리에틸렌/포일 백 외부: HDPE 드럼	연구 1: 5 °C ± 3 °C/ 60% RH ± 5% RH 연구 2: 25 °C ± 2 °C/ 60% RH ± 5% RH 연구 3: 40 °C ± 2 °C/ 75% RH ± 5% RH	총 3가지 연구: 1, 3, 및 6 개월

[0955]

[0956] 실시예 17

[0957] 동적 증기 흡착 분석

[0958] 본원에 기재된 DVS 기기 및 파라미터를 사용하여 동적 증기 흡착(DVS) 분석을 다형태 A, B, C, D, 및 E 상에서 수행하였다. 형태 A는 약간 흡습성이고, 60% RH에서 0.7 중량%의 습기 흡수 및 90% RH에서 2.6 중량%의 습기 흡수를 보였다. 헤미-수화물 제형의 이력(Hysteresis) 현상이 관찰되었다. 형태 B는 약간 흡습성이고, 60% RH에서 1.0 중량%의 습기 흡수 및 90% RH에서 1.7 중량%의 습기 흡수를 보였다. 형태 C는 중간 정도의 흡습성이고, 60% RH에서 4.2 중량%의 습기 흡수 및 90% RH에서 4.9 중량%의 습기 흡수를 보였다(하기 도 30 참조). 형태 D는 약간 흡습성이고, 60% RH에서 0.4 중량%의 습기 흡수 및 90% RH에서 1.7 중량%의 습기 흡수를 보였다. 형태 E는 약간 흡습성이고, 60% RH에서 1.9 중량%의 습기 흡수 및 90% RH에서 2.2 중량%의 습기 흡수를 보였다. 형태 A 및 C는 둘 다 9% RH 및 95% RH에서 항온 항습기에 두었고, 1주일 후에도 형태가 변하지 않았다.

[0959] 실시예 18

[0960] 열적 안정성

[0961] 형태 A, B, C, D, 및 E를 60°C에서 10일 동안 놔둔 후, XRPD로 분석하였다. 각각의 경우, 10 mg의 물질만 충전시킨 형태 B를 제외하고, 바이알(8 mL)에 물질(약 20 mg)을 충전시켰다. 샘플을 10일 동안 오븐에서 평형화시켰다. XRPD로 다형태 변화는 관찰되지 않았다. 모든 형태는 안정한 것으로 관찰되었다.

[0962] 실시예 19

[0963] 분쇄 안정성

[0964] 형태 A, C, D, 및 E는 막자사발 및 막자를 사용하여 손으로 분쇄 실험을 수행하였다. 샘플을 2분 동안 약하게 분쇄한 후, XRPD로 분석하였다. 이어서, 물질을 막자사발 및 막자에 다시 옮기고, 추가 3분 동안 분쇄하고, 분쇄를 총 5분 동안 수행한 후, XRPD로 재분석하였다. 형태 A는, 2분 및 5분 분쇄 시 둘 다 일정함을 유지하였다. 형태 C도, 2분 및 5분 분쇄 시 둘 다 일정함을 유지하였다.

[0965] 실시예 20

[0966] 실시예 17 내지 19의 요약

하기 표 11은 본원에 기재된 화학식 I 다형태 A 내지 E에 대한 비제한적 대표적 분석 데이터를 요약하였다.

[표 11]

형태	NMR	DVS	열 안정성 (60°C)	연삭 (막자사발 및 막자)	용해성 (mg/mL)
A	일치함	0.7% @ 60%RH 2.6% @ 90%RH	1주후 안정함	5분후 형태 A로 남아있음	0.030 (H ₂ O) 21.800 (SGF)
B	일치함	1.0% @ 60%RH 1.7% @ 90%RH	1주후 안정함	n/a	n/a
C	일치함; KF에 의한 1.9% 물	4.2% @ 60%RH 4.9% @ 90%RH	1주후 안정함	5분후 형태 C로 남아있음 낮은 강도	0.001 (H ₂ O) 9.133 (SGF)
D	일치함	0.4% @ 60%RH 1.7% @ 90%RH	1주후 안정함	2분후 비정질	n/a
E	0.5중량% MeOH	1.9% @ 60%RH 2.2% @ 90%RH	1주후 안정함	5분후 비정질	n/a

실시예 21

염 스크리닝

화학식 I의 화합물의 염을 L-타르타르산, p-톨루엔설폰산, D-글루카론산, 에탄-1,2-다이설폰산(EDSA), 2-나프탈렌설폰산(NSA), 염산(HCl)(모노 및 비스), 브롬화수소산(HBr), 시트르산, 나프탈렌-1,5-다이설폰산(NDSA), DL-만델산, 푸마르산, 황산, 말레산, 메탄설폰산(MSA), 벤젠설폰산(BSA), 에탄설폰산(ESA), L-말산, 인산, 및 아미노에탄설폰산(타우린)으로 형성하였다. 다양한 염 및 유리 염기를 도 25에 도시된 결정질 고체의 제형을 위한 다양한 용매에 대하여 시험하였다. 표 12 및 13은 화학식 I의 화합물의 예시적 염에 대한 대표적 데이터를 요약하였다. 화학식 I의 화합물은 에탄-1,2-다이설폰산(EDSA), 2-나프탈렌설폰산(NSA), 염산(HCl), 브롬화수소산(HBr), 시트르산을 포함한 세미-결정질 내지 결정질 단일-염, 및 나프탈렌-1,5-다이설폰산(NDSA)을 포함한 비정질 단일-염 및 다양한 용매로부터 HCl을 포함한 비정질 비스-염을 형성하는 것이 관찰되었다.

[표 12]

반대 이온	용매	XRPD에 의한 형태	API:CI (NMR 또는 IC에 의한 비율)	DSC (°C)	TGA (중량 손실%)
유리 형태 A	n/a	유리 형태 A	일치함	236, 242, 280	0
EDSA	아세톤	반결정	1.0:1.1	63, 210, 260, 284	1.1, 1.1
	MEK	반결정	1.0:1.1	57, 209, 259, 283	1.0
NSA	아세톤	결정질	1.0:1.1	252	0
	아세톤	결정질	1.0:1.06	n/a	n/a
HCl	MEK	결정질	1.0:1.2 (MEK 용매화물)	163, 177, 213	5.7, 10.0
비스 HCL	IPA/IPAc	비정질	1.0:1.8	182, 215	0.5, 12.8, 6.0
NDSA	MEK	비정질	1.0:0.92	96, 216, 273	6.1

[0975] [표 13]

반대 이온	물 중의 용해성 (mg/mL) (pH)	수분 수축 (중량% 물)	비고
유리 형태 A	0.03 (3.29)	60%RH: 0.7 90%RH: 2.6	고용용 B형태
EDSA	9.4 (1.43)	60%RH: 7.5 90%RH: 28.1	물중의 끈적하고 오일같은 물질 형성됨
NSA	0.05 (3.01)	60%RH: 0.3 90%RH: 0.7	n/a
HCl	n/a	n/a	MEK 용매화물
비스 HCL	11.8 (1.80)	60%RH: 9.9 90%RH: 12.3	n/a
NDSA	0.3 (1.68)	n/a	n/a

n/a - 분석되지 않음

Cl - 반대 이온 IC - 이온 크로마토그래피

[0976]

[0977] 실시예 22

[0978] 배합물 및 제형

[0979] 실시예 22A: 화학식 I 형태 C 다형체에 대한 캡슐 제형

[0980] 화학식 I의 화합물 형태 C 다형체(API)를 함유한 캡슐을 하기 절차에 따라 제조하였다. 캡슐은 화학식 I 형태 C 다형체 및 하나 이상의 부형제의 배합된 건조 블렌드 분말 충전물로 채워진 경질 캡슐을 포함한다. 일부 예에서, 캡슐 성분은 화학식 I 형태 C 다형체(약 1 내지 약 30% w/w); 충전제/활택제, 예컨대 규화된 미정질 셀룰로스(약 70 내지 약 99% w/w); 붕해제, 예컨대 크로스포비돈(0 내지 약 7% w/w); 및 윤활제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트(0 내지 약 2% w/w)를 포함한다.

[0981] 예시적 캡슐 제형에 사용될 수 있는 다른 부형제는 비제한적으로, 충전제, 예컨대 락토스, 만니톨, 전분, 소르비톨, 수크로스, 인산 이칼슘, 및 미정질 셀룰로스; 붕해제, 예컨대 크로스카멜로스 나트륨 및 나트륨 전분 글리콜레이트; 활택제, 예컨대 콜로이드성 이산화규소, 이산화규소, 규산 마그네슘, 및 활석; 윤활제, 예컨대 나트륨 스테아릴 푸마레이트 및 스테아르산; 및 계면 활성제, 예컨대 나트륨 라우릴 설페이트, 나트륨 도데실 설페이트, 트윈[®] 80, 및 루트롤[®]을 포함한다. 충전제/활택제의 선택 및 %는 블렌드의 유동성을 기준으로 할 수 있다. 붕해제의 선택 및 %는 계면 활성제를 포함하지 않은, 0.1N 염산 중의 캡슐의 방출 프로파일을 기준으로 할 수 있다.

[0982] 주어진 제형에서, 충전제/활택제 및 붕해제의 부분을 # 30 메시 스크린을 통해 각각 개별적으로 통과시켰다. 화학식 I 형태 C 다형체 및 충전제/활택제의 부분을 조합하고, # 30 메시 스크린을 통해 통과시켰다. 윤활제를 #40 메시 스크린을 통해 통과시켰다. 윤활제를 제외한 각각의 성분을 칭량하고, 패터슨 켈리스(Patterson Kelley's) V-블렌더에 개별적으로 옮기고, 각각 첨가한 후, 약 5 내지 약 15분 동안 블렌딩하였다. 이어서, 약 40 rpm의 속도로 0.039R 메시 스크린을 사용하여 혼합물을 콰드로(Quadro[®]) 코밀(Comil[®])을 통해 밀링하였다. 마지막으로, 윤활제를 첨가하고, 혼합물을 약 5분 동안 블렌딩하였다. 이어서, IN-CAP 캡슐화 기계를 사용하여 혼합물을 사용하여 적절한 캡슐을 충전시켰다.

[0983] 배합물 및 캡슐 제조의 비제한적 예는 하기 표 14에 주어지 있다. 저장도 제형을 1 mg/5 mg 캡슐로, 및 고강도 제형을 25 mg/100 mg 강도로 제조하였다. 1 mg 및 25 mg 강도는 크기 2, 불투명 백색, 경질 젤라틴 캡슐이며, 5 mg 강도는 크기 2, 불투명 스웨덴 주황색, 경질 젤라틴 캡슐이고, 100 mg 강도는 크기 0, 불투명 백색, 경질 젤라틴 캡슐이다.

[0984] [표 14]

[0985] 캡슐 제형

성분 (%w/w)	1 mg 및 5 mg 캡슐	25 mg 및 100 mg 캡슐	분류
화학적 (I) 형태 C 다형체	2.3	25.0	API
규화된 미정질 셀룰로스 (SMCC), NF	91.7	68.5	충전제/활택제
크로스포비돈, EP, USP/NF, JP	5.0	5.0	붕해제
마그네슘 스테아레이트, NF, BP, JP	1.0	1.5	윤활제
경질 젤라틴 캡슐	2 백색 (1 mg) 2 스웨덴 주황색 (5 mg)	2 백색 (25 mg) 0 백색 (100 mg)	캡슐화제

[0986]

[0987] 실시예 22B: 화학식 I 형태 C 다형체에 대한 광범위한 캡슐 제형

[0988] 제조가능성, 자동화된 캡슐화 장비에 대한 확장성, 성분 균일성, 용해, 및 안정성에 대하여 제형을 평가하였다. 상기 언급된 인자를 평가하기 위하여, 광범위한 배치를 모든 강도를 위하여 제조하였다. 1/5 mg 블렌드에서, API 제형(약 2 kg)을 실시예 22A에 기재된 바와 같이 제조하고, 약 9000개의 캡슐을 각각의 강도로 생산하였다. 25/100 mg 블렌드에서, API 제형(약 2.5 kg)을 실시예 22A에 기재된 바와 같이 제조하고, 약 6000개의 캡슐을 각각의 강도로 생산하였다. 하기 표 15 및 16은 이러한 제형의 몇몇 분석의 결과를 요약하였다.

[0989] [표 15]

[0990] 1/5 mg 제형 특성

분석	1 mg 캡슐	5 mg 캡슐
공-밀링 전 혼합 균일성	2.4% w/w, 5%RSD	
공-밀링 후 혼합 균일성	2.2% w/w, 4%RSD	
윤활 후 혼합 균일성	2.3% w/w, 4%RSD	
벌크 앤드 탭 밀도 (g/cc)	0.58	0.68
수분 함량 (% w/w)	4.71	4.55
캡슐 분석 (% LC)	102.0	98.0
순도 (%a/a)	99.67	99.72
함량 균일성 (%LC)	104.8	97.7
AV, 및 범위	6.8, 102.4 – 106.6	6, 93.2 – 99.4
용해도 (%LC)	15분 - 88 30분 - 92 45분 - 96 60분 - 98 Inf. – 103	15분 - 83 30분 - 91 45분 - 94 60분 - 95 Inf. – 99

[0991]

[0992] [표 16]

[0993] 25/100 mg 제형 특성

분석	25 mg 캡슐	100 mg 캡슐
윤활 전 혼합 균일성	26.5% w/w, 2.2% RSD	
윤활 후 혼합 균일성	24.7% w/w, 0.4% RSD	
벌크 앤드 탭 밀도 (g/cc)	0.40	0.61
수분 함량 (% w/w)	4.36	4.28
캡슐 분석 (% LC)	100.2	97.9
순도 (%a/a)	99.6	99.6
함량 균일성 (%LC)	100.5	98.2
AV, 및 범위	11, 94.7 – 107.7	7, 94.0 – 102.7
용해도 (%LC)	15분 - 79 30분 - 83 45분 - 84 60분 - 86 Inf. – 102	15분 - 86 30분 - 87 45분 - 90 60분 - 91 Inf. – 102

[0994]

- [0995] 용기 마개에서 캡슐의 안정성을 장기 및 급가속 조건에서 평가하였다. 용기 마개 조건은, (i) 60-cc 고밀도 폴리에틸렌(HDPE), 넓은 개구부, 둥글고 백색인 보틀; 및 (ii) 열 유도 호일 내부 밀봉 라이너를 포함한 어린이에게 안전한 33-mm 백색 플라스틱 뚜껑을 사용하였다. 캡슐을 함유하는 용기는 하기 조건을 따른다: (1) $-20 \pm 5^\circ\text{C}$; (2) $5 \pm 3^\circ\text{C}$; (3) $25 \pm 2^\circ\text{C}$, $60 \pm 5\%$ RH; (4) $40 \pm 2^\circ\text{C}$, $75 \pm 5\%$ RH; (5) $25 \pm 2^\circ\text{C}$, $60 \pm 5\%$ RH, 열린 보틀; (6) $40 \pm 2^\circ\text{C}$, $75 \pm 5\%$ RH, 열린 보틀; 및 (7) $30 \pm 2^\circ\text{C}$, $65 \pm 5\%$ RH. 캡슐 제형의 샘플을 특정 시간 간격으로 분석하였다. API는 $25 \pm 2^\circ\text{C}$, $60 \pm 5\%$ RH 및 $40 \pm 2^\circ\text{C}$, $45 \pm 5\%$ RH에서 6개월 이상 동안 안정성을 유지하였다. 유도-밀봉된 HDPE 보틀에서 저장할 때, API는 $-20 \pm 5^\circ\text{C}$, $5 \pm 3^\circ\text{C}$ 에서 6개월 이상 동안 안정성을 유지하였다. 열린 HDPE 보틀에서 API는 6개월 이상 동안 $25 \pm 2^\circ\text{C}$, $60 \pm 5\%$ RH 및 $40 \pm 2^\circ\text{C}$, $75 \pm 5\%$ RH에서 안정성을 유지하였다.
- [0996] 캡슐의 제조, 패키징, 표지, 저장 및 시험을 현행 우수 제조 관리 기준(cGMP)에 따라 수행하였다. 캡슐을 고밀도 폴리에틸렌(HDPE) 보틀로 패키징하였다. 다른 적합한 패키징 용기는 비제한적으로, 유리 보틀, 저밀도 폴리에틸렌 보틀/드럼, 섬유 드럼, HDPE 드럼, 및 알루미늄 호일, 아클라(Aclar[®]), 및/또는 PVC/PVdC/PE 필름과 같은 물질을 포함할 수 있는 블리스터 패키징을 포함한다.
- [0997] 캡슐 중의 API의 칼 피셔 분석은, 약 4 내지 약 5% w/w(예컨대, 약 4.2%, 약 4.3%, 약 4.5%, 약 4.7%, 약 4.9% 및 약 5.0%)의 수분 함량을 지칭하였다.
- [0998] 1, 5, 25, 및 100 mg 캡슐에 대한 대표적 캡슐 용해 프로파일은 도 31에 도시된다. 캡슐의 용해는 즉시-방출 고체 경구 제형의 용해와 동일했다. 60분에, 약 90% 초과 API가 용해되었다. 용해 조건은 37°C , 500 mL(1, 5, 25 mg에서) 또는 900 mL(100 mg에서), 50 RPM 패달 속도에서 USP 기구 II(패달), 0.1 N HCl였다.
- [0999] 실시예 23
- [1000] 생물학적 활성 평가
- [1001] 밀리포어 코포레이션(Millipore Corporation)으로부터 구매한 PI3-키나아제 HTRF[®] 분석 키트(카탈로그 번호. 33-016)를 사용하여 본원에 개시된 화합물을 스크리닝하였다. 이 분석은 생리학적 기질 PIP2에 작용하는 부류 1A 또는 1B PI3 키나아제의 생성물인, PIP3에 대한 GRP1 플렉스트린 상동(PH) 도메인의 특정하고 높은 친화성 결합을 사용하였다. 분석의 검출 상 중에, GST-태깅된 PH 도메인과 바이오틴화된 단백질 PIP3 사이에 착제가 생성되었다. 바이오틴화된 PIP3 및 GST-태깅된 PH 도메인은 형광단(각각 스트렙타비딘-알로피코시아닌 및 유로프-표지된 항-GST)을 모아 형광 공명 에너지 전이(FRET) 구조를 형성하고, 안정한 시간-분해 FRET 신호를 생성한다. FRET 착제는 비-바이오틴화된 PIP3인 PI3 키나아제 분석에서 형성된 생성물에 의해 경쟁적 방법으로 붕괴되었다.
- [1002] PI3 키나아제 α , β , γ 및 δ 활성을 밀리포어 코포레이션으로부터 구매한 PI3 키나아제 HTRF[®] 분석 키트(카탈로그 번호. 33-016)를 사용하여 분석하였다. 정제된 재조합 PI3K α (카탈로그 번호. 14-602-K), PI3K β (카탈로그 번호. 14-603-K), PI3K γ (카탈로그 번호. 14-558-K) 및 PI3K δ (카탈로그 번호. 14-604-K)를 밀리포어 코포레이션으로부터 획득하였다. ATP($10 \mu\text{M}$)의 존재 하에 정제된 재조합 PI3K 효소를 사용하여 포스포티딜이노시톨 4,5-비스포스페이트($10 \mu\text{M}$ 에서 PIP2)와 포스포티딜이노시톨 3,4,5-트리스포스페이트(PIP3)의 인산화를 촉매화 하였다. 분석을 384-웰 포맷에서 수행하고, 퍼킨 엘머 인비전 엑사이트 멀티 라벨 리더기(Perkin Elmer EnVision Xcite Multilabel Reader)를 사용하여 검출하였다. 방출 비율을 %억제로 전환하고, 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism[®]) 소프트웨어로 불러왔다. 50%(IC₅₀)의 효소 활성 억제를 성취하는 데 필요한 농도를 $20 \mu\text{M}$ 내지 0.1 nM (12-포인트 곡선)의 범위의 농도를 사용하여 계산하였다. IC₅₀ 값을 그래프패드 프리즘[®] 5에서 이용가능한 비선형 회귀 분석을 사용하여 측정하였다.
- [1003] 실시예 24
- [1004] 화학 안정성
- [1005] 하나 이상의 주제 화합물의 화학 안정성을 당 분야에 공지된 표준 절차에 따라 측정하였다. 하기에 주제 화합물의 규명된 화학 안정성에 대한 예시적 절차가 자세히 기록되어 있다. 화학 안정성 분석에 사용되는 디폴트 완충 용액은 pH 7.4에서 포스페이트-완충 용액(PBS)이고; 다른 적합한 완충 용액이 사용될 수 있다. 스톱 용액($100 \mu\text{M}$)으로부터 주제 화합물이 PBS(2배)의 분취량에 첨가되어 시험 화합물($5 \mu\text{M}$) 및 1% DMSO(반감기 측정을 위해, $700 \mu\text{L}$ 의 총 샘플 부피가 제조됨)가 함유된 최종 분석 부피($400 \mu\text{L}$)를 획득하였다. 반응물을 24시간

동안 37℃에서 흔들면서 배양하고; 반감기 측정을 위해 샘플을 0, 2, 4, 6, 및 24시간 동안 배양하였다. 배양 혼합물(100 μ L)을 아세트니트릴(100 μ L)에 즉시 첨가하여 반응을 정지시키고, 5분 동안 와류(vortexing)시켰다. 이어서, HPLC-MS/MS로 분석할 때까지, 샘플을 -20℃에서 저장하였다. 임의적으로, 대조 화합물 또는 기준 화합물, 예컨대 클로람부실(5 μ M)을 관심있는 주제 화합물로 시험함과 동시에, 이 화합물을 24시간에 걸쳐 크게 가수분해시켰다. 선택된 반응 모니터링(SRM)을 사용하여 샘플을 (RP)HPLC-MS/MS로 분석하였다. HPLC 조건은 자동 견본기, 혼합-모드, C12, 2 x 20 mm 컬럼 및 구배 프로그램을 포함하는 2원 LC 펌프로 이루어졌다. 분석물에 상응하는 피크 영역은 HPLC-MS/MS로 기록되었다. 0시간에서 남아있는 양과 비교하여 24시간 후 남아있는 모 화합물의 비율(%로 표현됨)을 화학 안정성으로 기록하였다. 반감기 측정의 경우, 반감기는 잔여 화합물(%) 대 시간의 대수 곡선의 초기 선형 범위의 기울기로 측정하였다(1차 방정식으로 추정함).

[1006] 실시예 25

[1007] p110 α /p85 α , p110 β /p85 α , p110 δ /p85 α , 및 p110 γ 의 발현 및 억제 분석

[1008] 부류 I PI3-K를 구매하거나(업스테이트(Upstate)로부터 p110 α /p85 α , p110 β /p85 α , p110 δ /p85 α , 및 시그마(Sigma)로부터 p110 γ) 이전에 기재된 바와 같이 발현할 수 있다(문헌[Knight et al., 2004]). IC₅₀ 값을 지질 키나아제 활성(하기 기재됨)에 대한 표준 TLC 분석 또는 고처리 막 포획 분석을 사용하여 측정하였다. 키나아제 반응을 키나아제, 억제제(2% DMSO 최종 농도), 완충 용액(25 mM HEPES, pH 7.4, 10 mM MgCl₂), 및 바로 초음파처리된 포스포티딜이노시톨(100 μ g/ml)을 함유하는 반응 혼합물을 제조함으로써 수행하였다. γ -32P-ATP의 10 μ Ci를 함유한 ATP를 첨가하여 최종 농도를 10 또는 100 μ M으로 만들어 반응을 개시하고, 실온에서 5분 동안 진행시켰다. TLC 분석에서, 1N HCl(105 μ l), 이어서 CHCl₃:MeOH(1:1, 160 μ l)를 첨가하여 반응을 종결시켰다. 2상 혼합물을 와류시키고, 간단히 원심분리하고, CHCl₃으로 예비코팅된 젤 로딩 피펫 팁을 사용하여 유기 상을 새로운 튜브에 옮겼다. 이 추출물을 TLC 플레이트 상에 떨어뜨리고, n-프로판올: 1 M 아세트산의 용액(65:35)에 3 내지 4시간 동안 전개시켰다. 이어서, TLC 플레이트를 건조시키고, 포스포이미저 스크린(스톰(Storm), 애머삼(Amersham))에 노출시키고, 정량화시켰다. 각각의 화합물에서, 키나아제 활성을 시험된 가장 높은 농도(전형적으로, 200 μ M)로부터 2배 희석을 나타내는 10 내지 12의 억제제 농도에서 측정하였다. 상당한 활성을 보이는 화합물에서, IC₅₀ 측정을 2 내지 4회 반복하고, 보고된 값은 이러한 독립적 측정의 평균값이다.

[1009] PI3-K 활성을 측정하기 위한 다른 상업적인 키트 또는 시스템이 이용가능하다. 상업적으로 이용가능한 키트 또는 시스템을 PI3-키나아제 α , β , δ 및 γ 를 비제한적으로 포함하는 PI3-K의 억제제 및/또는 작용제를 스크리닝하기 위해 사용될 수 있다. 예시적 시스템은 업스테이트로부터의 PI3-키나아제(인간) HTRF[®] 분석이다. 제조자에 의해 제안된 절차에 따라 분석을 수행할 수 있다. 간단하게, 분석은 PI3-K의 활성에 의해 형성된 PIP3 생성물을 간접적으로 측정하는 시간 분해 FRET 분석이다. 키나아제 반응을 마이크로티터 플레이트(예컨대, 384 웰 마이크로티터 플레이트)에서 수행하였다. 총 반응 부피는 웰 당 약 20 μ L이다. 첫번째 단계에서, 각각의 웰은 2% DMSO 최종 농도를 생성하는, 20% 다이메틸설폭사이드 중의 시험 화합물(2 μ L)을 포함한다. 다음으로, 키나아제/PIP2 혼합물(반응 완충 용액(1X)에 희석함, 약 14.5 μ L)을 웰 당 첨가하여 키나아제(0.25 내지 0.3 μ g/ml) 및 PIP2(10 μ M)의 최종 농도로 만들었다. 플레이트를 밀봉하고, 실온에서 15분 동안 배양하였다. 반응을 시작하기 위해서, ATP(반응 완충 용액(1X)에 희석함, 3.5 μ L)를 웰 당 첨가하여 ATP(10 μ M)의 최종 농도로 만들었다. 플레이트를 밀봉하고, 실온에서 1시간 동안 배양하였다. 웰 당 정지 용액(5 μ L)을 첨가하여 반응을 정지한 후, 웰 당 검출 혼합물(5 μ L)을 첨가하였다. 플레이트를 밀봉하고, 실온에서 1시간 동안 배양한 후, 적절한 플레이트 리더기로 판독하였다. 데이터를 분석하고, 그래프패드 프리즘[®] 5를 사용하여 IC₅₀를 생성하였다.

[1010] 실시예 26

[1011] B 세포 활성 및 증식 분석

[1012] B 세포 활성 및 증식을 억제하기 위한 하나 이상의 주제 화합물의 능력을 당 분야에 공지된 표준 절차에 따라 측정하였다. 예컨대, 시험관 내 세포 증식 분석은, 살아있는 세포의 대사 활성을 측정하는 것이다. 분석을 알라마블루(AlamarBlue[®]) 환원을 사용하여 96 웰 마이크로티터 플레이트에서 수행하였다. Balb/c 비장 B 세포를 피콜-파끄(Ficoll-Paque[™]) 플러스 구매 상에서 정제한 후, MACS B 세포 분리 키트(밀레텐위(Miltenyi))를 사

용하여 자석 세포 분리하였다. 세포를 50,000 세포/웰에서 B 세포 배지(RPMI + 10% FBS + 펜/스트렙 + 50 μ M bME + 5 mM HEPES)에서 90 μ L로 플레이팅하였다. 본원에 개시된 화합물을 B 세포 배지로 희석하고, 부피(10 μ L)로 첨가하였다. 플레이트를 37°C 및 5% CO₂에서 72시간 동안 배양하였다. 알라마블루[®] 시약(15 μ L의 부피)을 각각의 웰에 첨가하고, 플레이트를 37°C 및 5% CO₂에서 5시간 동안 배양하였다. 알라마블루[®] 형광을 560Ex/590Em에서 판독하고, IC₅₀ 또는 EC₅₀ 값을 그래프패드 프리즘[®] 5를 사용하여 계산하였다.

[1013] 실시예 27

[1014] 종양 세포주 증식 분석

[1015] 종양 세포주 증식을 억제하기 위한 하나 이상의 주제 화합물의 능력을 당 분야에 공지된 표준 절차에 따라 측정할 수 있다. 예컨대, 살아있는 세포의 대사 활성을 측정하기 위해 시험관 내 세포 증식 분석을 수행할 수 있다. 알라마블루[®] 환원을 사용하여 96웰 마이크로티터 플레이트에서 분석을 수행하였다. 인간 종양 세포주를 ATCC(예컨대, MCF7, U-87 MG, MDA-MB-468, PC-3)로부터 수득하고, T75 플라스크에서 합치고, 트립신(0.25%)으로 트립신화하고, 종양 세포 배지(DMEM + 10% FBS)로 1회 세척하고, 종양 세포 배지에서 5,000 세포/웰에서 90 μ L로 플레이팅하였다. 본원에 개시된 화합물을 종양 세포 매질로 희석하고, 10 μ L 부피로 첨가하였다. 플레이트를 37°C 및 5% CO₂에서 72시간 동안 배양하였다. 알라마블루[®] 시약(10 μ L)을 각각의 웰에 첨가하고, 플레이트를 37°C 및 5% CO₂에서 3시간 동안 배양하였다. 알라마블루[®] 형광을 560Ex/590Em에서 판독하고, IC₅₀ 값을 그래프패드 프리즘[®] 5를 사용하여 계산하였다.

[1016] 실시예 28

[1017] 생체 내에서 반종양 활성

[1018] 본원에 기재된 화합물을 인간 및 쥐 종양 모델의 패널로 평가할 수 있다.

[1019] 파클리탁셀-난치 종양 모델

[1020] 1. 임상적으로-유도된 난소 종양 모델

[1021] 이 종양 모델은 난소암 환자의 종양 생체 검사로부터 만들어졌다. 종양 생체 검사는 환자로부터 수행하였다. 본원에 기재된 화합물을 2일마다 5회씩 수행하는 스케줄을 사용하여 발달된 종양을 보유한 누드 마우스에 투여하였다.

[1022] 2. A2780Tax 인간 난소암 이중이식(변이된 튜블린).

[1023] A2780Tax는 파클리탁셀-내성 인간 난소암 모델이다. 민감한 모 A2780 라인으로부터 세포를 MDR-억 제제인 파클리탁셀 및 베라파필로 공-배양하여 유도되었다. 내성 메커니즘은 관련된 비-MDR을 보이고, 베타-튜블린 단백질을 인코딩하는 유전자에서 돌연변이를 제공했다. 본원에 기재된 화합물을 2일마다 5회씩 수행하는 스케줄을 사용하여 발달된 종양을 보유한 누드 마우스에 투여할 수 있다.

[1024] 3. HCT116/VM46 인간 결장암 이중이식(다중-약물 내성).

[1025] HCT116/VM46은 민감한 HCT116 모 라인으로부터 발달된 MDR-내성 결장암이다. 생체 내, 누드 마우스에서 자란 HCT116/VM46은 파클리탁셀에 높은 내성을 갖는다. 본원에 기재된 화합물을 2일마다 5회씩 수행하는 스케줄을 사용하여 발달된 종양을 보유한 마우스에 투여할 수 있다.

[1026] 4. M5076 쥐 육종 모델

[1027] M5076은 생체 내에서 파클리탁셀에 대해 본질적으로 난치성인 쥐 섬유육종이다. 본원에 기재된 화합물을 2일마다 5회씩 수행하는 스케줄을 사용하여 발달된 종양을 보유한 마우스에 투여할 수 있다.

[1028] 본원에 개시된 하나 이상의 화합물은 다중 약물 내성 인간 결장암 이중이식 HCT/VM46 또는 본원에 기재된 당 분야에 공지된 임의의 다른 모델에서 생체 내에서 다른 치료제와 조합하여 사용할 수 있다.

[1029] 실시예 29

- [1030] 마이크로솜 안정성 분석
- [1031] 하나 이상의 주제 화합물의 안정성을 당 분야에 공지된 표준 절차에 따라 측정하였다. 예컨대, 하나 이상의 주제 화합물의 안정성을 시험관 내 분석으로 수행하였다. 예컨대, 시험관 내 마이크로솜 안정성 분석은, 간으로부터 마우스, 래트 또는 인간 마이크로솜과 반응 시, 하나 이상의 주제 화합물의 안정성을 측정한다. 화합물을 포함하는 마이크로솜 반응을 에펜도르프 튜브(1.5 mL)에서 수행하였다. 각각의 튜브는 NADPH(10.0 mg/ml, 0.1 μ L); 마우스, 래트 또는 인간 간 마이크로솜(20.0 mg/ml, 75 μ L); 0.2 M 포스페이트 완충 용액(0.4 μ L), 및 ddH₂O(425 μ L)을 함유한다. 음성 대조군(NADPH 제외) 튜브는 마우스, 래트 또는 인간 간 마이크로솜(20.0 mg/ml, 75 μ L); 0.2 M 포스페이트 완충 용액(0.4 μ L), 및 ddH₂O(525 μ L)를 함유한다. 시험 화합물(10.0 mM, 1.0 μ L)을 첨가하여 반응을 출발시켰다. 반응 튜브를 37°C에서 배양하였다. 0, 5, 10, 15, 30 및 60분의 반응에서 샘플(100 μ L)을 차가운 메탄올(300 μ L)을 함유한 새로운 에펜도르프 튜브에 수집하였다. 샘플을 15,000 rpm에서 원심분리하여 단백질을 제거하였다. 원심분리된 샘플의 상청액을 새로운 튜브에 옮겼다. 마이크로솜과 반응시킨 후, 상청액 중의 안정한 화합물의 농도를 액체 크로마토그래피/질량 분석기(LC-MS)로 측정하였다.
- [1032] 실시예 30
- [1033] 혈장 안정성 분석
- [1034] 혈장 내의 하나 이상의 주제 화합물의 안정성을 당 분야에 공지된 표준 절차에 따라 측정하였다(예컨대, 문헌 [*Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **10**: 1019-1026]). 또한, 하기 절차는 인간 혈장; 다른 중, 예컨대 원숭이, 개, 래트, 및 마우스를 사용하는 HPLC-MS/MS 분석이 이용가능하다. 동결되고 해파린처리된 인간 혈장을 냉수욕에서 해동하고, 사용하기 전에 10분 동안 2000 rpm에서 4°C에서 회전시켰다. 스톱 용액(400 μ M)으로부터 주제 화합물을 예비-가온된 혈장의 분취량에 첨가하여 시험 화합물(5 μ M) 및 DMSO(0.5%)를 함유하는 400 μ L(또는 반감기 측정에서 800 μ L)의 최종 분석 부피를 수득하였다. 반감기 측정에서 37°C에서 0 내지 60분, 또는 37°C에서 0, 15, 30, 45 및 60분 동안 반응물을 흔들면서 배양하였다. 배양 혼합물(50 μ L)을 빙수 아세토니트릴(200 μ L)에 옮겨 반응을 정지시키고, 5분 동안 흔들어서 혼합하였다. 샘플을 6000 x g에서 15분 동안 4°C에서 원심분리하고, 상청액(120 μ L)을 깨끗한 튜브에서 제거하였다. 이어서, 샘플을 증발 건조시키고, HPLC-MS/MS로 분석하였다.
- [1035] 하나의 실시양태에서, 하나 이상의 대조 또는 기준 화합물(5 μ M)을 하기 시험 화합물로 동시에 시험하였다: 낮은 혈장 안정성을 갖는 하나의 화합물인 프로폭시카인 및 중간 혈장 안정성을 갖는 또 다른 화합물인 프로판텔린.
- [1036] 샘플을 아세토니트릴/메탄올/물(1/1/2, v/v/v)에 넣고, 선택된 반응 모니터링(SRM)을 사용하여 (RP)HPLC-MS/MS로 분석하였다. HPLC 조건은 자동 견본기, 혼합된 모드, C12, 2 x 20 mm 컬럼, 및 구배 프로그램을 갖는 2원 LC 펌프로 이루어진다. 분석물과 상응하는 피크 영역을 HPLC-MS/MS로 기록하였다. 0시간에서 남아있는 양과 비교하여 60분 후 남아있는 모 화합물의 비율(%로 표현됨)을 혈장 안정성으로 기록하였다. 반감기 측정의 경우, 반감기는 잔여 화합물(%) 대 시간의 대수 곡선의 초기 선형 범위의 기울기로 측정하였다(1차 방정식으로 추정함).
- [1037] 실시예 31
- [1038] 혈액 내의 키나아제 신호
- [1039] 혈액 세포에서 PI3K/Akt/mTor 신호를 포스포로우 방법을 사용하여 측정하였다(문헌 [*Methods Enzymol.* (2007) 434:131-54]). 이 방법은 본래 단일 세포 분석이므로 평균 개체군보다 세포 이질성을 검출할 수 있다. 이는 다른 마커에 의해 정의된 상이한 개체군에서 신호 상태의 공존하는 차이를 허용한다. 또한, 포스포로우는 매우 정량적이다. 본원에 개시된 하나 이상의 화합물의 효과를 시험하기 위해, 비분획형 지라세포, 또는 말초 혈액 단핵 세포는 항-CD3를 자극하여 T-세포 수용체 신호를 개시한다. 이어서, 세포를 고정하고, 표면 마커 및 세포 내 인단백질로 착색하였다. 본원에 개시된 억제제는 Akt-S473 및 S6의 항-CD3 매개된 인산화를 억제하지만, 라파마이신은 S6 인산화를 억제하고, 시험된 조건 하에 Akt 인산화를 향상시킨다.
- [1040] 유사하게, 전혈의 분취량을 15분 동안 다양한 농도로 비히클(예컨대, 0.1% DMSO) 또는 키나아제 억제제로 배양한 후, 자극을 첨가하여 항-카파 경쇄 항체(Fab'2 절편)를 사용하여 T 세포 수용체(TCR)(2차 항체를 포함하는 항-CD3) 또는 B 세포 수용체(BCR)를 교차 결합시켰다. 약 5 및 15분 후, 샘플을 고정하고(예컨대, 차가운 4%

파라포름알데히드 첨가), 포스플로우에서 사용하였다. 당 분야에 공지된 세포 표면 마커에 대한 항체를 사용하여 T 및 B 세포를 구분하는 표면 착색이 이용되었다. 이어서, 이러한 단백질의 인산화된 이소폼에 특정한 표지된 항체를 포함하는 고정된 세포로 배양하여 키나아제 기질, 예컨대 Akt 및 S6의 인산화 수준을 측정하였다. 이어서, 세포의 인구를 유동세포 계수법에 의해 분석하였다.

[1041] 실시예 32

[1042] 콜로니 형성 분석

[1043] p190 BCR-Ab1 레트로바이러스(p190 변환된 세포로 지칭됨)로 바로 형질전환된 쥐 골수 세포를 약 30% 혈청에서 재조합 인간 IL-7을 포함하는 M3630 메틸셀룰로스 매질과 조합된 다양한 약물의 존재 하에 약 7일 동안 플레이팅하고, 형성된 콜로니 수를 현미경을 사용하여 육안 시험하여 계수하였다.

[1044] 다르게는, 초기 진단 또는 재발 시, 인간 말초 혈액 단핵 세포를 필라델피아 염색체 양성(Ph+) 및 음성(Ph-) 환자로부터 획득하였다. 살아있는 세포를 단리시키고, CD19+ CD34+ B 간세포에서 풍부화시켰다. 밤새 액체를 배양한 후, 세포를 사이토카인(IL-3, IL-6, IL-7, G-CSF, GM-CSF, CF, Flt3 리간드, 및 에리스로포이에틴) 및 본원에 개시된 화합물과 조합된 다양한 농도의 공지된 화학치료제가 증강된 메토컬트(methocult) GF+ H4435(스텝셀 테크놀로지스(Stem Cell Technologies))에서 플레이팅하였다. 현미경 관찰한 지 12 내지 14일 후에 콜로니를 계수하였다. 이 방법을 첨가 또는 상승 활성화에 대한 근거를 시험하기 위해 사용할 수 있다.

[1045] 실시예 33

[1046] 백혈병 세포에 대한 키나아제 억제제의 생체 내 효과

[1047] 약 4시간 주기로, 각각 약 5Gy로 2회 암컷 수령자 마우스에게 γ 선을 치명적으로 조사하였다. 두번째 조사하고 약 1시간 후, 마우스를 약 1×10^6 백혈병 세포(예컨대, Ph+ 인간 또는 쥐 세포, 또는 p190 형질전환된 골수 세포)를 정맥 내에 주입하였다. 이러한 세포를 3 내지 5주의 늙은 기증자 마우스로부터 약 5×10^6 정상 골수 세포의 방사선 보호량과 함께 투여하였다. 수령자에게 물 중의 항생 물질을 주고, 매일 모니터링하였다. 약 14일 후 병든 마우스를 안락사시키고, 림프 기관을 분석하기 위하여 수집하였다. 백혈병 세포 주입 후 약 10일에 키나아제 억제제를 처리하고, 마우스가 병이 들거나 최대 약 35일 이후에 이식할 때까지 계속 처리하였다. 억제제는 경구 세척으로 주어졌다.

[1048] 말초 혈액 세포를 약 10일(예비-처리) 동안 수집하고, 안락사시키고(후처리), 표지된 항-hCD4 항체와 접촉시키고, 유동 계수법으로 계수하였다. 이 방법을 사용하여 시험된 조건 하에 공지된 화학치료제(예컨대, 글리벡(Gleevec[®])) 단독으로 치료하는 것에 비해서 공지된 화학치료제와 조합된 본원에 개시된 하나 이상의 화합물의 상승 효과는 백혈병 혈액 세포 계수를 감소시킬 수 있는 것을 설명할 수 있다.

[1049] 실시예 34

[1050] 루푸스 질환 모델 마우스의 치료

[1051] B 세포에서 PI3K 신호와 반대되는 억제 수용체 Fc γ RIIb가 결핍된 마우스는 높은 침투도로 루푸스가 발전되었다. Fc γ RIIb 녹아웃 마우스(R2KO, 잭슨 랩스(Jackson Labs))는 인간 질환의 유효한 모델로 고려되며, 일부 루푸스 환자는 Fc γ RIIb의 발현 또는 기능을 감소시킨다(문헌[S. Bolland and J.V. Ravteck 2000. *Immunity* 12:277-285]).

[1052] 약 4 내지 6개월 내에 R2KO 마우스는 항핵 항체, 사구체신염 및 단백질우레아를 갖는 루푸스 유사 질환으로 발전하였다. 이러한 실험에서, 라파마이신 유사 RAD001(LC 실험실로부터 이용가능함)을 기준 화합물로서 사용하고, 경구 투여하였다. 이 화합물은 B6.Sle 1z.Sle 3z 모델에서 루푸스 증상을 개선하는 것으로 보여진다(문헌[T. Wu et al. *J. Clin Invest.* 117:2186-2196]).

[1053] 루푸스 질환 모델 마우스, 예컨대 R2KO, BXSB 또는 MLR/lpr은 생후 약 2개월, 약 2개월에 처리하였다. 마우스에게 하기를 투여하였다: 비히클, RAD001(약 10 mg/kg), 또는 본원에 개시된 화합물(약 1 내지 약 500 mg/kg). 혈액 및 소변 샘플을 약 시험기간 동안 획득하고, 항핵 항체(혈청의 희석) 또는 단백질 농도(소변)에 대해 시험하였다. 또한, 혈청을 ELISA로 항-ssDNA 및 항-dsDNA 항체에 대해 시험하였다. 동물을 60일 동안 안락사시키고, 지라 중량 및 신장 질환을 확인하기 위해 조직을 수집하였다. 사구체신염을 H&E로 착색된 신장 부위에서 측정하였다. 동일한 종말점을 사용하여 처리를 중단한 후, 다른 동물을 약 2개월 동안 연구하였다.

- [1054] 이러한 확인된 당 분야의 모델을 사용하여 본원에 개시된 키나아제 억제제를 루푸스 질환 모델 마우스에서 루푸스 증상의 시작을 억제하거나 지연시킬 수 있다.
- [1055] 실시예 35
- [1056] 쥐 골수 이식 분석
- [1057] 암컷 수령자 마우스에게 γ 선을 치명적으로 조사하였다. 조사하고 약 1시간 후, 마우스를 초기 계대 p190 형질 전환된 킬체(예컨대, 문헌[Cancer Genet Cytogenet. 2005 Aug;161(1):51-6]에 기재됨)로부터 약 1×10^6 백혈병 세포를 주입하였다. 이러한 세포를 3 내지 5주의 늙은 기증자 마우스로부터 약 5×10^6 정상 골수 세포의 방사선 보호량과 함께 투여하였다. 수령자에게 물 중의 항생 물질을 주고, 매일 모니터링하였다. 약 14일 후 병든 마우스를 안락사시키고, 림프 기관을 유동 계수법 및/또는 자성 풍부에 대해 수행하기 위하여 수집하였다. 약 10일 동안 처리를 계속하고, 마우스가 병이 들거나 최대 약 35일 이후에 이식할 때까지 매일 처리하였다. 약물은 경구 섭식(p.o.)으로 주어졌다. 예비 실험에서, 치유력이 있지는 않지만 약 1주 이하 동안 백혈병 시작을 지연하는 화학치료제의 양이 동정되고; 대조군은 비히클-처리되거나 이 모델(예컨대, 1일당 2회의 약 70 mg/kg에서 이마티닙)에서 백혈병 발생을 치료하지는 않지만 지연시키는 이전에 도식된 화학치료제로 처리하였다. eGFP를 발현하는 p190 세포를 사용하는 첫번째 상에서, 사후 분석은 골수, 지라 및 림프절(LN)에서 백혈병 세포의 %를 유동 계수법으로 계산하는 것은 한계가 있었다. 두번째 상에서, 인간 CD4의 꼬리없는 형태를 발현하는 p190 세포가 사용되고, 사후 분석은 지라로부터 hCD4+ 세포의 전자적 정렬, 이어서 하기 주요 신호 종말점의 면역 블롯 분석을 포함한다: pAkt-T308 및 S473; pS6 및 p4EBP-1. 면역 블롯 검출에 대한 대조군에서, 정렬된 세포를 본 발명의 억제제의 키나아제 억제제의 존재 또는 부재 하에 배양한 후, 용해시켰다. 임의적으로, "포스포로우"를 사용하여 hCD4-열린 세포에서 이전 정렬 없이 pAkt-S473 및 pS6-S235/236를 검출하였다. 이러한 신호 연구는, 예컨대 약물-치료된 마우스가 35일 시점에서 임상 백혈병이 발전되지 않는 경우, 특히 유용하다. 생존의 카플란-메이어(Kaplan-Meier) 플롯을 생성하고, 당 분야에 공지된 방법에 따라 통계 분석을 수행하였다. p190 세포로부터의 결과를 개별적이고, 점증적으로 분석하였다.
- [1058] 말초 혈액(100 내지 200 μ L)의 샘플을 모든 마우스로부터 1주일 동안 수득하고, 처리하기 전 10일에 즉시 수행하였다. 혈장을 사용하여 약물 농도를 측정하고, 세포를 백혈병 마커(eGFP 또는 hCD4) 및 본원에 기재된 신호 바이오마커에 대해 분석하였다.
- [1059] 당 분야에 공지된 이러한 일반적 분석을 사용하여 본원에 개시된, 치료 효과량 화합물을 백혈병 세포의 증식을 억제하는 데 사용될 수 있음을 설명하였다.
- [1060] 실시예 36
- [1061] 매트릭셀 플러그 혈관 형성 분석
- [1062] 시험 화합물을 함유하는 매트릭셀을 피하 또는 안구 내에 주입하고, 이는 고화되어 플러그를 형성한다. 7 내지 21일 후, 동물에게서 플러그를 회수하고, 조직학적으로 관찰하여 혈관을 통과하는 범위를 측정하였다. 조직학 부분에서 혈관을 정량화하여 혈관 형성을 측정하였다. 다르게는, 플루오레세인 이소티오시아네이트(FITC)-표지된 텍스트란 150을 사용하여 혈장 부피의 형광 측정을 수행하였다. 본원에 개시된 하나 이상의 화합물이 혈관 형성을 억제하여 비정상적인 혈관 형성 및/또는 혈관 침투와 관련된 안과 질환을 치료하는 데 유용하다는 결과를 기대하게 하였다.
- [1063] 실시예 37
- [1064] 각막 혈관 형성 분석
- [1065] 포켓은 각막, 및 혈관 형성 유도된 제형(예컨대, VEGF, FGF, 또는 종양 세포)을 함유하는 플러그에서 만들어지며, 이 포켓에 도입되는 경우, 말초 윤부(limbal) 혈관 구조로부터 새로운 혈관의 내부 성장을 유도한다. 지효성 물질, 예컨대 엘박스(Elvax[®])(에틸렌 비닐 공중합체) 또는 하이드론(Hydron)이 사용되어 혈관 형성 유도 물질을 각막 포켓에 도입하였다. 다르게는, 스폰지 물질이 사용되었다.
- [1066] 국소적인 추정 억제제의 효과는 각막(예컨대, FGF, VEGF, 또는 종양 세포에 의함)에서 혈관 생성 반응을 유도한다(예컨대, 스폰지 임플란트). 시험 화합물을 경구, 전신, 또는 눈에 직접 투여하였다. 전신성 투여는 덩어리 주입, 보다 효과적으로, 지속-방출 방법, 예컨대 시험 억제제가 로딩된 삼투 펌프를 주입하는 것이 있다. 눈으로의 투여는 임의의 방법 비제한적으로, 안약, 크림, 에멀전, 또는 겔의 국소적 투여, 유리체 내 주입을 포

함한다.

- [1067] 혈관 반응을 마우스에서 입체 현미경을 사용해 실험 과정을 직접 관찰하여 모니터링 하였다. 각막 혈관 구조의 결정적인 시각화는 형광색소-표지된 고분자량 텍스트란의 투여에 의해 성취된다. 혈관 침투의 영역, 시간에 따른 혈관 생성 자극에 대한 혈관의 진행, 또는 형광인 경우, 히스토그램 분석 또는 특정(백그라운드) 문턱 상의 픽셀 계수를 측정함으로써 정량화를 수행하였다.
- [1068] 본원에 개시된 하나 이상의 화합물이 혈관 형성을 억제하여 비정상적인 혈관 형성 및/또는 혈관 침투와 관련된 안과 질환을 치료하는 데 유용할 수 있다는 결과를 나타낼 수 있다.
- [1069] 실시예 38
- [1070] 마이크로티터-플레이트 혈관 형성 분석
- [1071] 콜라겐 플러그를 400 내지 500개의 세포를 함유하는 각각의 스페로이드 콜라겐 플러그 당 5 내지 10개의 세포 스페로이드를 포함하는 각각의 웰 하부에 위치시켜 분석 플레이트를 제조하였다. 각각의 콜라겐 플러그를 웰 당 저장 매질(1100 μ L)로 덮고, 추가 용도(37°C, 5% CO₂에서 1 내지 3일)를 위해 저장하였다. 플레이트를 밀봉제로 밀봉하였다. 시험 화합물을 VEGF 양성 대조군, VEGF 없는 하나 이상의 웰 또는 음성 대조군으로서 시험 화합물을 포함하는 하나 이상의 웰을 포함하는 분석 매질(200 μ L)에 용해시켰다. 분석 플레이트를 배양기로부터 제거하고, 저장 매질을 조심스럽게 피펫팅하여 제거하였다. 시험 화합물을 함유하는 분석 매질을 콜라겐 플러그 상에 피펫팅하였다. 플러그를 (37°C, 5% CO₂) 24 내지 48시간 동안 항온 배양기에 두었다. 스프라우트의 수를 계수하여 혈관 형성을 정량화하고, 평균 스프라우트 길이를 측정하거나 누계 스프라우트 길이를 결정하였다. 분석 매질을 제거하고, 웰 당 행크(Hank) BSS 중의 10% 파라포름알데히드(1 ml)를 첨가하고, 4°C에서 저장하여 후 분석을 위해 분석을 보존할 수 있다. 안구 원인 세포를 포함하는 시험된 다양한 세포 유형에서 화합물이 혈관 형성을 억제한다는 결과를 기대하였다.
- [1072] 실시예 39
- [1073] IgE 생산 또는 활성을 억제하는 PI3K- δ 억제제 및 제제의 조합 용도
- [1074] IgE 생산 또는 활성을 억제하는 제제와 조합해서 투여할 경우, 본원에 개시된 화합물은 상승 또는 부가적 효능을 나타낼 수 있다. IgE 생산을 억제하는 제제는, 예컨대 TEI-9874, 2-(4-(6-사이클로헥실옥시-2-나프틸옥시)페닐아세트아마이드)벤조산, 라파마이신, 라파마이신 유사체(즉, 라팔로그), TORC1 억제제, TORC2 억제제, 및 mTORC1 및 mTORC2를 억제하는 임의의 다른 화합물들 중 하나 이상을 포함한다. IgE 활성을 억제하는 제제는, 예컨대 항-IgE 항체, 예컨대 오말리주맙 및 TNX-901을 포함한다.
- [1075] PI3K- δ 를 억제할 수 있는 하나 이상의 주제 화합물은 자가면역 및 염증 질환(AIID), 예컨대, 류마티스 관절염의 치료에 효과적일 수 있다. 임의의 화합물이 목적하지 않는 수준으로 IgE 생산을 유도하는 경우, 하나는 IgE 생산 또는 IgE 활성을 억제하는 제제와 조합하여 투여할 수 있다. 또한, mTOR의 억제제와 조합하는 본원에 개시된 PI3K- δ 또는 PI3K- δ/γ 억제제의 투여는 PI3K 경로의 향상된 억제를 통하여 상승 효과를 보일 수 있다. (a) 시험관 내 B-세포 항체 생산 분석, (b) 생체 내 TNF 분석, 및 (c) 쥐과 콜라겐 유도된 관절염 모델을 비제한적으로 포함하는, 다양한 생체 내 및 시험관 내 모델이 사용되어 AIID를 치료하기 위한 조합의 효과를 보일 수 있다.
- [1076] (a) B-세포 분석
- [1077] 마우스를 안락사시키고, 지라를 제거하고, 나일론 메쉬로 현탁시켜 단일-세포 현탁액을 생성하였다. 지라 세포를 세척하고(이후, 삼투압 충격으로 적혈구를 제거함), 항-CD43 및 항-Mac-1 항체-콘주게이트된 마이크로비드(밀테니 바이오텍(Miltenyi Biotec))로 배양하였다. 자석 세포 분별장치를 사용하여 비드 결합된 세포를 비결합된 세포로 분리하였다. 자성화된 컬럼은 목적하지 않는 세포를 보유하고, 남은 B 세포는 통과액에서 수집하였다. 정제된 B-세포를 지질다당류 또는 항-CD40 항체 및 인터류킨 4로 자극하였다. 자극된 B-세포를 비히클 단독으로 또는 mTOR 억제제, 예컨대 라파마이신, 라팔로그, 또는 mTORC1/C2 억제제의 존재 및 부재 하에 본원에 개시된 PI3K- δ 억제제와 함께 처리하였다. 결과는 mTOR 억제제(예컨대, 라파마이신) 단독으로 존재하는 경우, IgG 및 IgE 응답에 대한 실질적 효과를 보이지 않았다. 그러나, PI3K- δ 및 mTOR 억제제의 존재 하에, B-세포는 비히클 단독으로 처리한 B-세포와 비교하여 감소된 IgG 응답을 나타내고, B-세포는 PI3K- δ 억제제 단독으로 처리한 B-세포로부터의 응답과 비교하여, 감소된 IgE 응답을 보였다.

- [1078] (b) TNP 분석
- [1079] 마우스를 TNP-피콜 또는 TNP-KHL로 면역화하고, 비히클, PI3K- δ 억제제, mTOR 억제제, 예컨대 라파마이신, 또는 mTOR 억제제, 예컨대 라파마이신과 조합하는 PI3K- δ 억제제로 처리하였다. 항원 특정 혈청 IgE를 TNP-BSA 코팅된 플레이트 및 동종 특정 표지된 항체를 사용하여 ELISA로 측정하였다. mTOR 억제제 단독으로 처리된 마우스는, 비히클 대조군과 비교하여 항원 특정 IgG3 응답에 대한 실질적 효과를 보이지 않았고, IgE 응답에서 통계적으로 상당한 상승을 보이지 않을 것으로 기대되었다. 또한, PI3K- δ 억제제 및 mTOR 억제제 둘 다 처리된 마우스는 비히클 단독으로 처리된 마우스와 비교하여, 항원-특정 IgG3 응답의 감소를 보일 것으로 기대되었다. 또한, PI3K- δ 억제제 및 mTOR 억제제 둘 다 처리된 마우스는 PI3K- δ 억제제 단독으로 처리된 마우스와 비교하여, 감소된 IgE 응답을 보였다.
- [1080] (c) 래트 콜라겐 유도된 관절염 모델
- [1081] 암컷 루이스 래트를 마취시키고, 0일에 이미 기재된 바와 같이 제조되고 투여된 콜라겐을 주입하였다. 6일에 동물을 마취시키고, 두번째 콜라겐을 주입하였다. 9일에 정상(예비-질환) 우측 및 좌측 발목 관절의 칼리퍼 측정을 수행하였다. 10 내지 11일에 관절염이 전형적으로 발생하고, 래트를 치료군으로 임의 추출하였다. 발목 관절 종창이 이미 발생하고, 상호 질병의 우수한 증거가 된 후에 임의 추출을 수행하였다.
- [1082] 연구시 등록을 위해 동물이 선택된 후, 처리를 개시하였다. 동물에게 비히클, PI3K- δ 억제제, 또는 라파마이신과 조합한 PI3K- δ 억제제를 주입하였다. 1 내지 6일에 투여량을 투여하였다. 1 내지 7일에 래트를 칭량한 후, 관절염을 확인하고, 매일 관절의 칼리퍼 측정을 수행하였다. 최종 체중은 7일에 칭량하고, 동물을 안락사시켰다.
- [1083] 본원에 개시된 화합물 및 라파마이신을 사용한 조합 처리는 PI3K- δ 억제제 단독으로 처리할 때보다 큰 효능을 제공할 수 있다.
- [1084] 실시예 40
- [1085] 지연된 유형 과민증 모델
- [1086] 0 및 1일에 60 BALB/c 수컷 마우스를 아세톤/올리브 오일 혼합물(4:1) 중의 2,4-다이니트로플루오로벤젠(DNFB, 0.05%)의 용액에 민감하게 만들어 DTH를 유도하였다. 마우스를 온화하게 억제하면서, 용액(20 μ L)을 각각의 마우스의 후족부 패드에 도포하였다. 마우스의 후족부 패드를 사용하여, 마취 없이 용이하게 단리되고, 움직이지 못하게 할 수 있는 해부학적 부위를 나타내었다. 5일에 마우스에게 비히클의 단일 용량, 10, 3, 1, 또는 0.3 mg/kg의 본원에 개시된 화합물, 또는 경구 튜브로 5 mg/kg 용량의 텍사메타손을 투여하였다. 30분 후, 마우스를 마취시키고, 아세톤/올리브 오일 용액(4:1) 중의 DNFB(0.25%)의 용액을 왼쪽 내부 및 외부 귀 표면에 도포하였다. 이러한 도포는 좌측 귀에 종창을 유도하고, 이러한 조건 하에, 모든 동물이 귀의 종창을 치료하는데 반응하였다. 아세톤/올리브 오일(4:1)의 비히클 대조 용액을 우측 내부 및 외부 귀에 도포하였다. 24시간 후, 마우스를 마취시키고, 디지털 마이크로미터를 사용하여 좌측 및 우측 귀를 측정하였다. 두개의 귀 사이의 상이함을 DNFB에 의해 유도된 종창의 양으로서 기록하였다. 약물 처리군은 비히클 처리군에 비해 귀 종창이 감소함(%)을 보였다. 텍사메타손은 일반적으로 넓은 항-염증 활성을 갖는 양성 대조군으로서 사용된다.
- [1087] 실시예 41
- [1088] 캄티도글리칸-다당류 래트 관절염 모델
- [1089] (a) 전신성 관절염 모델
- [1090] 마취 하에 모든 주입을 수행하였다. 60마리의 암컷 루이스 래트(150 내지 170마리)를 소규모 동물 마취 기계를 사용하여 이소플루란을 흡입하여 마취시켰다. O₂ 중의 4 내지 5%의 이소플루란을 전달하여 마취시킬 때까지 동물을 유도 챔버에 둔 후, 진행 테이블 상에 노즈콘을 사용하여 그 상태를 유지시켰다. 이소플루란의 수준을 1 내지 2%로 유지시켰다. 동물을 정제된 PG-PS 10S 군 A, 평균 0.85% 식염수에 현탁된 D58 스트레인(체중의 25 μ g/g의 농도)을 단일 주입과 함께 복강 내(i.p.) 주입하였다. 각각의 동물에게 23개의 게이지 바늘을 포함하는 1 ml 주사기를 사용하여 복부의 낮은 좌측 사분면에 총 500 μ l를 투여하였다. PG-PS 10S를 위 또는 맹장에 주입하는 것을 피하기 위해 바늘의 위치가 중요하다. 마취로부터 완전히 회복되고, 케이지를 돌아다닐 때까지, 동물을 계속 관찰하였다. 관절 측정에서 격증의 급성 응답은, 전형적으로 20% 초과 기준 측정으로 3 내지 5 일 이후 주입에서 최고조에 달할 수 있다. 시험 화합물로 처리하는 것은 PO, SC, IV 또는 IP일 수 있다. 래트

를 24시간 주기에서 2회만 투여하였다. 처리는 0일 또는 30일 후, 임의의 날에 시작할 수 있다. 동물을 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7일에 칭량하고, 12 내지 30일에 다시 시작하거나 연구가 종결될 때까지 기다렸다가 칭량하였다. 주입하기 전 0일에 좌측 및 우측 면의 발/발목 지름을 디지털 칼리퍼로 측정하고, 1, 2, 3, 4, 5, 6 및 7일에 다시 측정하였다. 12일에 측정을 다시 시작하고, 30일까지 계속 측정하였다. 이 기간에, 동물을 상기 기재된 이소플루란으로 마취할 수 있고, 종결 혈액 샘플을 화합물 혈액 수준, 임상 화학 또는 혈액학 파라미터를 평가하기 위해 꼬리 정맥 드로우(tail vein draw)로 수득할 수 있다. 이어서, 동물을 과량의 이산화탄소로 안락사시켰다. 개흉술을 사망 확인의 수단으로서 수행할 수 있다.

[1091] (b) 단일관절 관절염 모델

[1092] 마취 하에 모든 주입을 수행하였다. 60마리의 암컷 루이스 래트(150 내지 170마리)를 소규모 동물 마취 기계를 사용하여 이소플루란을 흡입하여 마취시켰다. O₂ 중의 4 내지 5%의 이소플루란을 전달하여 마취시킬 때까지 동물을 유도 챔버에 둔 후, 진행 테이블 상에 노즈콘을 사용하여 그 상태를 유지시켰다. 이소플루란의 수준을 1 내지 2%로 유지시켰다. 동물을 정제된 PG-PS 100P 군 A, 멸균 0.85% 식염수에 현탁된 D58 스트레인(500 µg/mL의 농도)을 단일 주입과 함께 관절 내(i.a) 주입하였다. 각각의 래트에게 27개의 게이지 바늘을 포함하는 1 ml 주사기를 사용하여 경거골(tibiotalar) 관절 공간에 총 10 µl를 투여하였다. 마취로부터 완전히 회복되고, 게이지를 돌아다닐 때까지, 동물을 계속 관찰하였다. 2 내지 3일 후 응답하는, 관절 측정에서 격증을 보유했던 동물이, 전형적으로 처음 관절 내 주입 시 20% 초과 기준 측정으로 연구에 포함된다. 14일에 모든 응답 동물을 이전에 기재된 절차를 사용하여 다시 마취하였다. 동물을 PG-PS(250 µL/mL 농도)의 정맥 내(I.V.)에 주입하였다. 각각의 래트에게 27개의 게이지 바늘을 포함하는 1 ml 주사기를 사용하여 외측 꼬리 정맥에 총 400 µl를 천천히 투여하였다. IV 주입 전에 기준선 관절 측정을 측정하고, 10일까지 염증의 정도를 계속 측정하였다. 시험 화합물로 처리하는 것은 PO, SC, IV 또는 IP일 것이다. 래트를 24시간 주기에서 2회만 투여하였다. 처리는 0일 또는 24일 후, 임의의 날에 시작할 수 있다. 동물을 0, 1, 2, 3, 4, 5일에 칭량하고, 14 내지 24일에 다시 시작하거나 연구가 종결될 때까지 기다렸다가 칭량하였다. 주입하기 전 0일에 좌측 및 우측 면의 발/발목 지름을 디지털 칼리퍼로 측정하고, 1, 2, 3, 4, 5일에 다시 측정하고, 14 내지 24일에 다시 시작하거나 연구가 종결될 때까지 기다렸다가 칭량하였다. 이 기간에, 동물을 상기 기재된 이소플루란으로 마취할 수 있고, 종결 혈액 샘플을 화합물 혈액 수준, 임상 화학 또는 혈액학 파라미터를 평가하기 위해 꼬리 정맥 드로우로 수득할 수 있다. 이어서, 동물을 과량의 이산화탄소로 안락사시켰다. 개흉술을 사망 확인의 수단으로서 수행할 수 있다.

[1093] 실시예 42

[1094] 단일 및 반복 투여에 대한 약동학 데이터

[1095] 건강한 성인 남성 및 여성 개체에게 경구 투여시, 임의 추출된, 이중 맹검(double-blind), 플라시보 조절된, 단일 및 반복 투여 연구를 수행하여 화학식 I의 화합물 형태 C 다형체의 약동학(PK)을 평가하였다. 개체는 1 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 및 30 mg의 투여량에서 공복 하에 화학식 I의 화합물 형태 C 다형체를 단일 경구 투여하였다. 혈장 분석 예비 투여를 위해 혈액 샘플을 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 9, 12, 16, 및 24시간에서 수집하였다. 1 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 및 30 mg의 투여량은 투여량 의존 방법에서 10 초과 내지 1,500 ng/mL 미만의 C_{max} 값 범위, 100 초과 내지 4,000 ng*h/mL 미만의 AUC₀₋₂₄ 값 범위, 및 3시간 초과 내지 10 시간 미만의 반감기 값 범위를 가졌다.

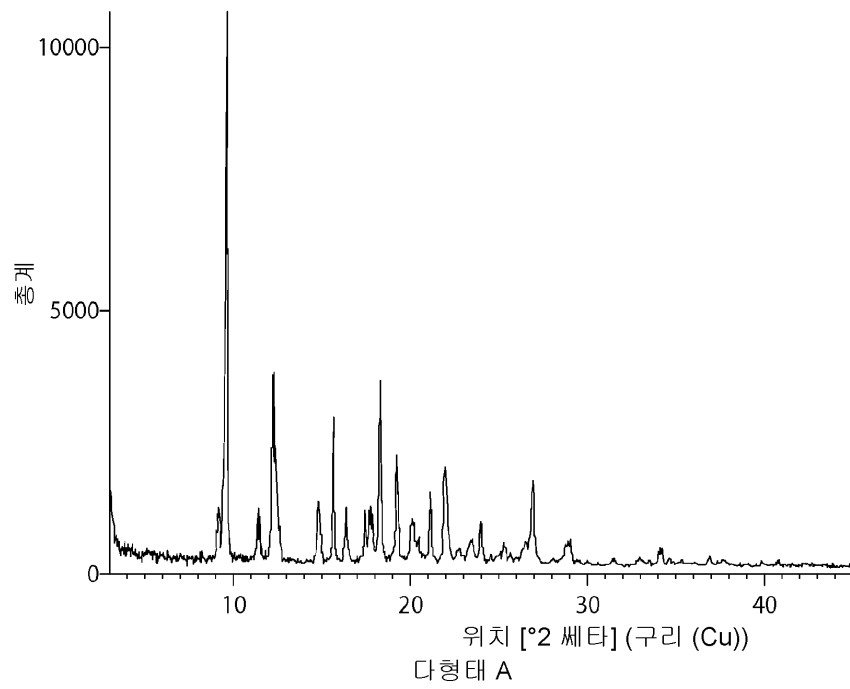
[1096] 화학식 I의 화합물 형태 C 다형체의 반복 경구 투여량 투여는 1 및 14일은 아침에 하루에 1회(QD) 및 2 내지 13일은 하루에 2회(BID) 투여하였다. 1 및 14일은 밤새 공복 후에 화합물을 투여하였다. 혈장 분석을 위해 14일에 혈액 샘플을 1, 2, 5 및 10 mg 반복 투여량에 따라 수집하였다. 투여하기 전 14일에 혈액 샘플을 수집하고, 화학식 I의 화합물 형태 C 다형체의 혈장 농도를 측정하기 위해 투여하고 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 9, 12, 16 및 24시간 후 수집하였다. 1 mg, 2 mg, 5 mg, 및 10 mg의 투여량은 투여량 의존 방법에서 10 초과 내지 1,000 ng/mL 미만의 C_{max} 값 범위를 가졌다. 또한, 1 mg, 2 mg, 5 mg, 및 10 mg의 투여량은 투여량 의존 방법에서 100 초과 내지 2,500 ng*h/mL 미만의 AUC_{tau,ss} 값 범위를 가졌다. BID 섭생에서, 24시간 간격에 걸쳐 AUC를 AUC_{tau,ss}에 2를 곱해 수득하였다.

[1097] 본 발명의 다양한 실시양태가 본원에 도시되고, 기재되지만, 이러한 실시양태가 오로지 예로서 제공된다는 것은 당업자에게 명백할 것이다. 다양한 변수, 변화, 및 대체가 본 발명의 범주에 벗어남 없이 당업자에게 제공될 것이다. 본원에 기재된 다양한 변형물 내지 실시양태가 본 발명의 관점에서 사용될 수 있음을 이해해야 할 것이

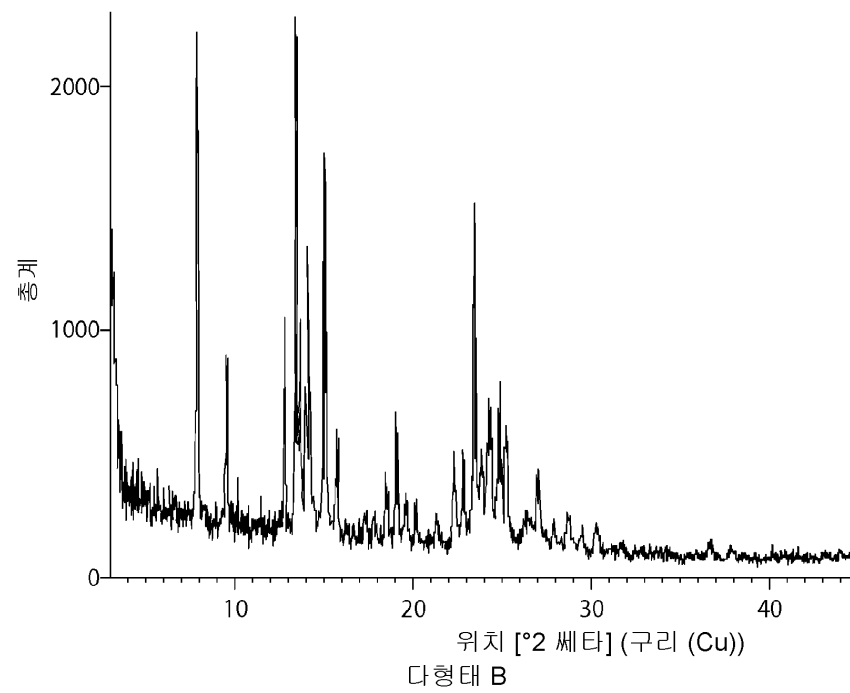
다.

도면

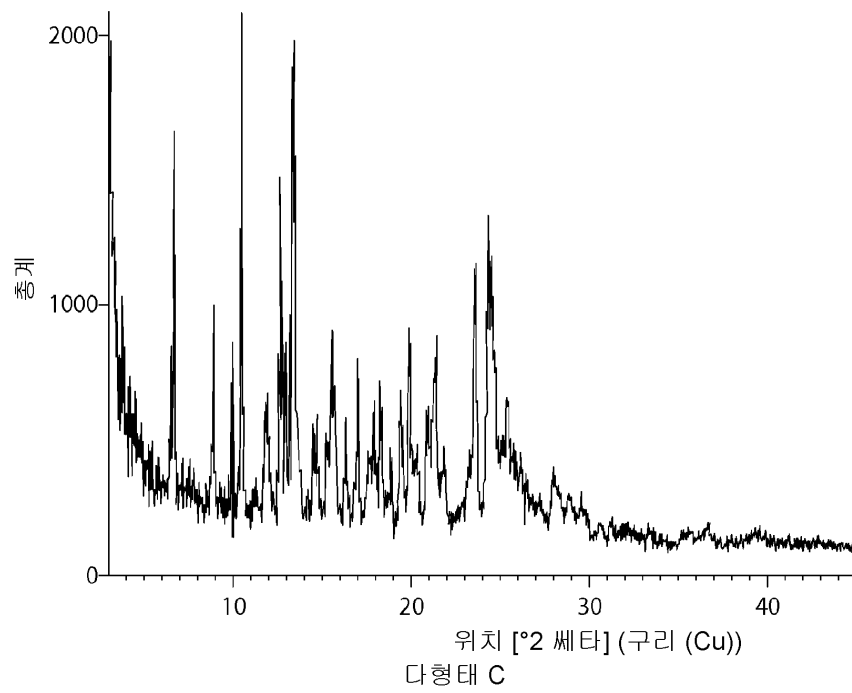
도면1



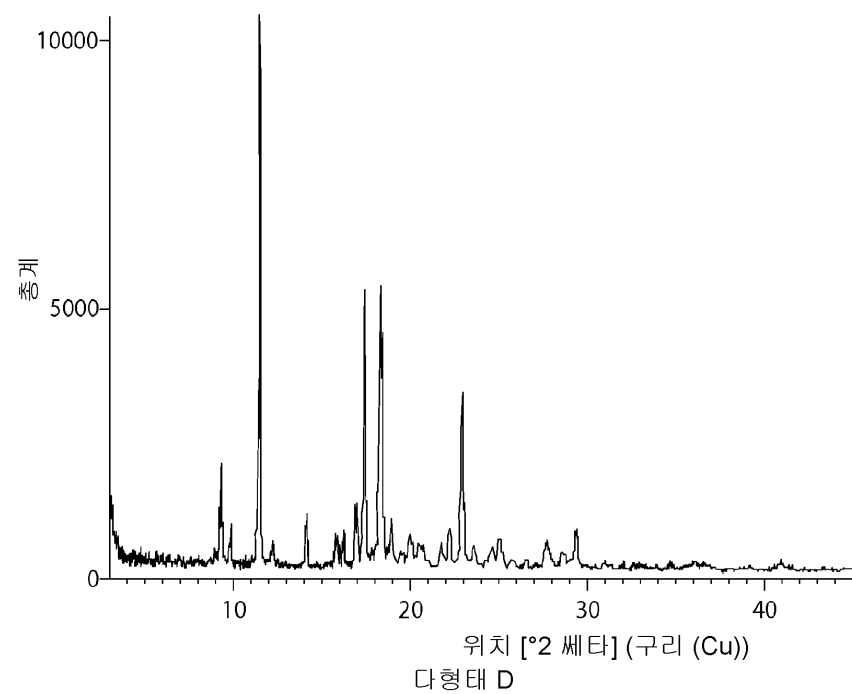
도면2



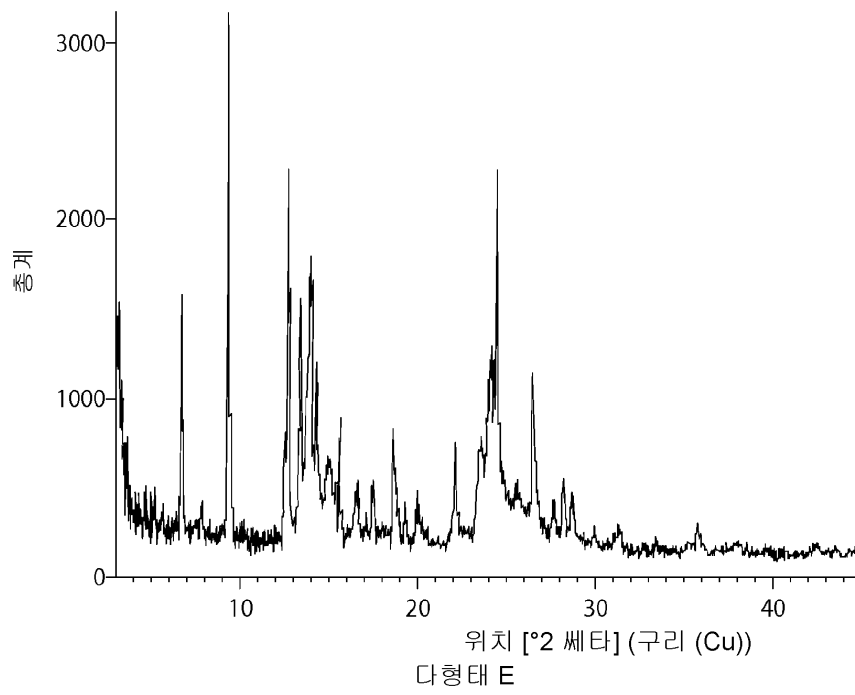
도면3



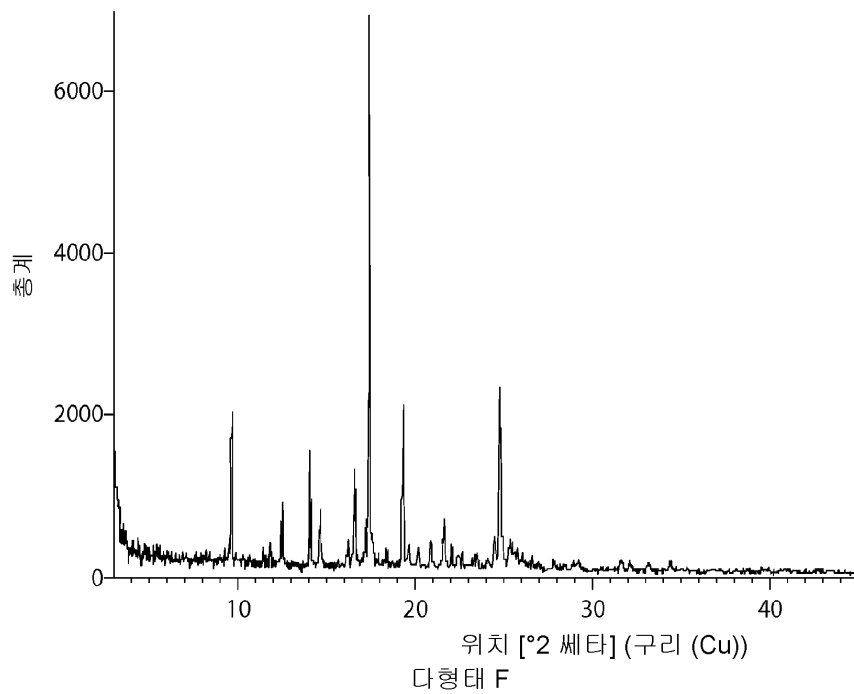
도면4



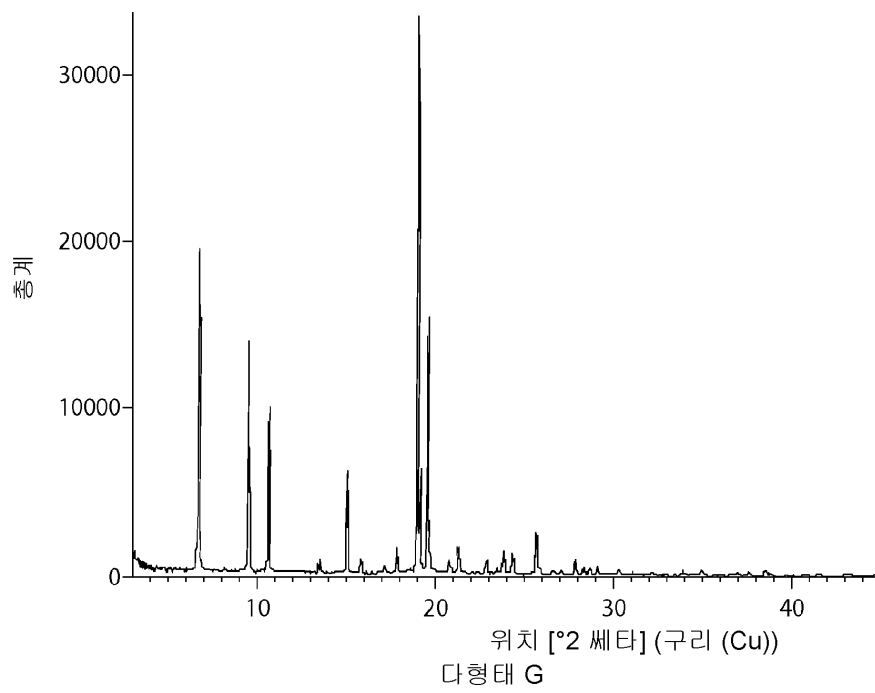
도면5



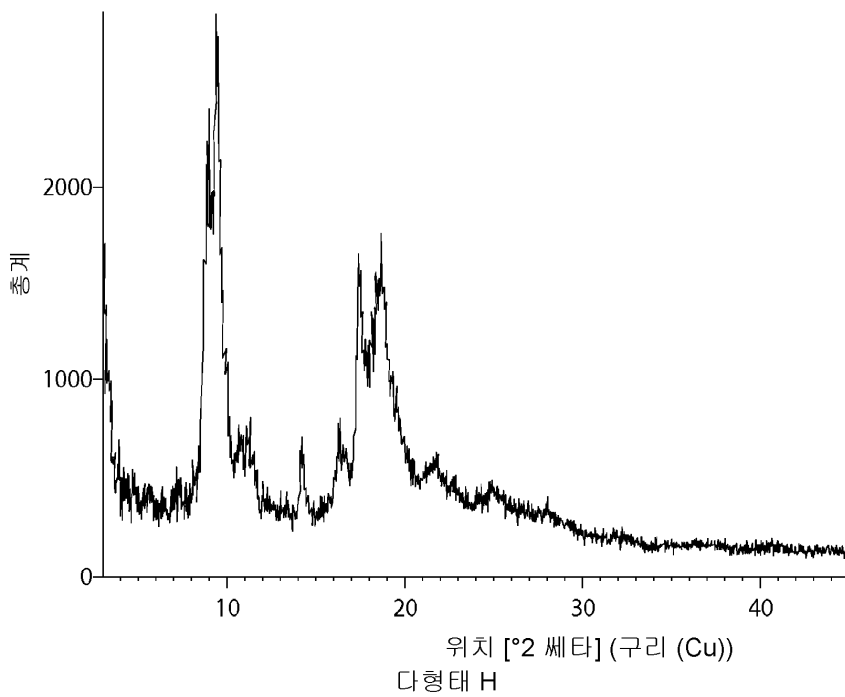
도면6



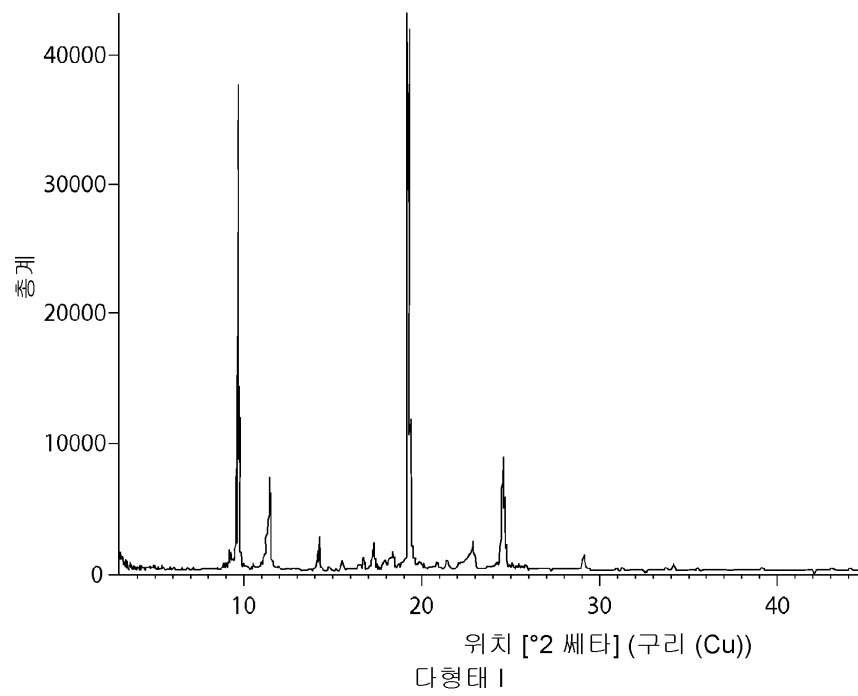
도면7



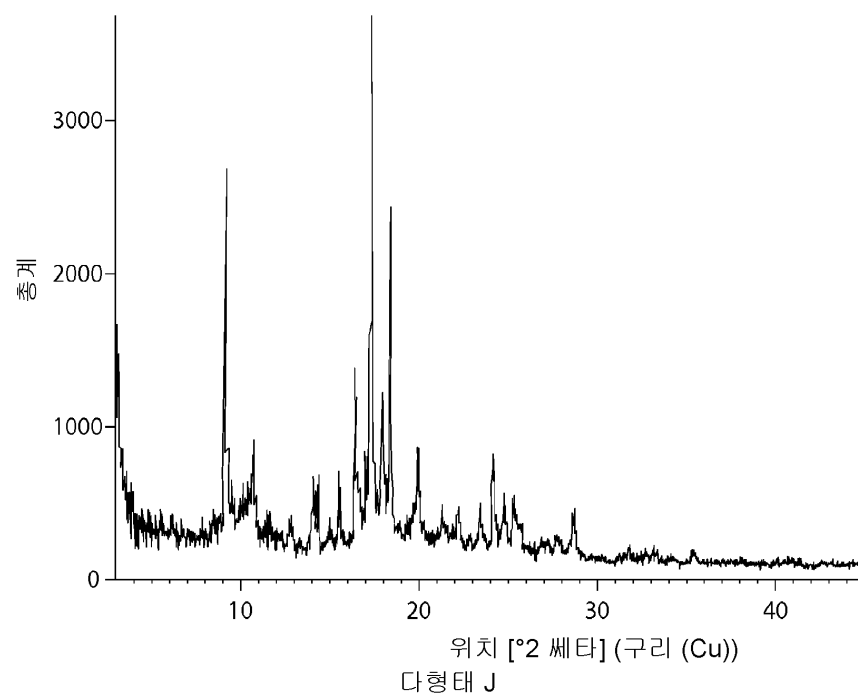
도면8



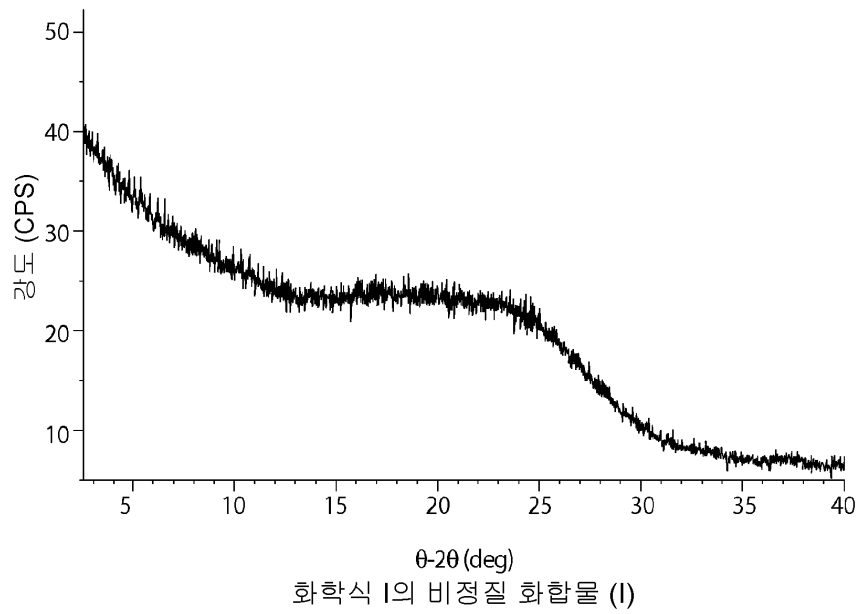
도면9



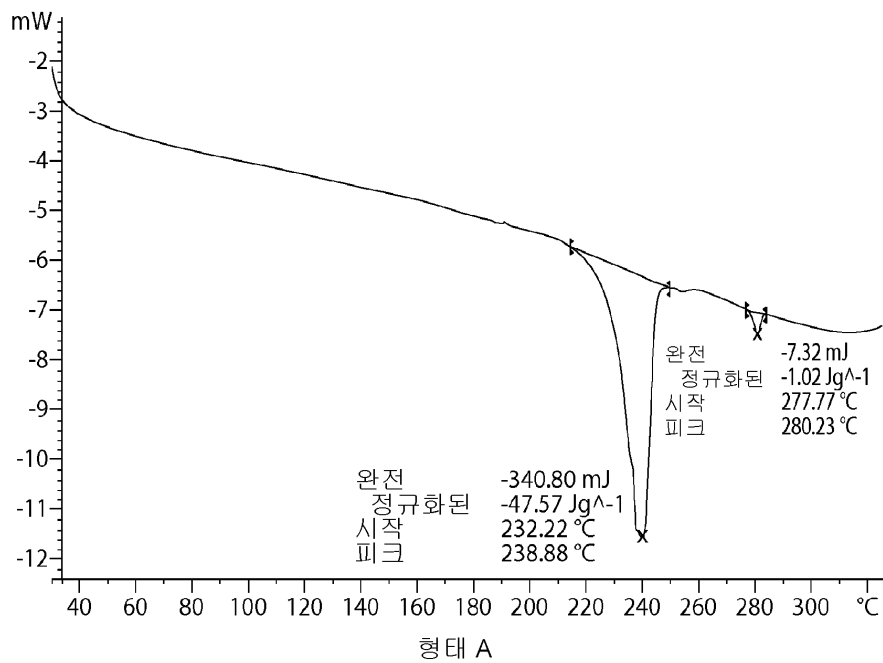
도면10



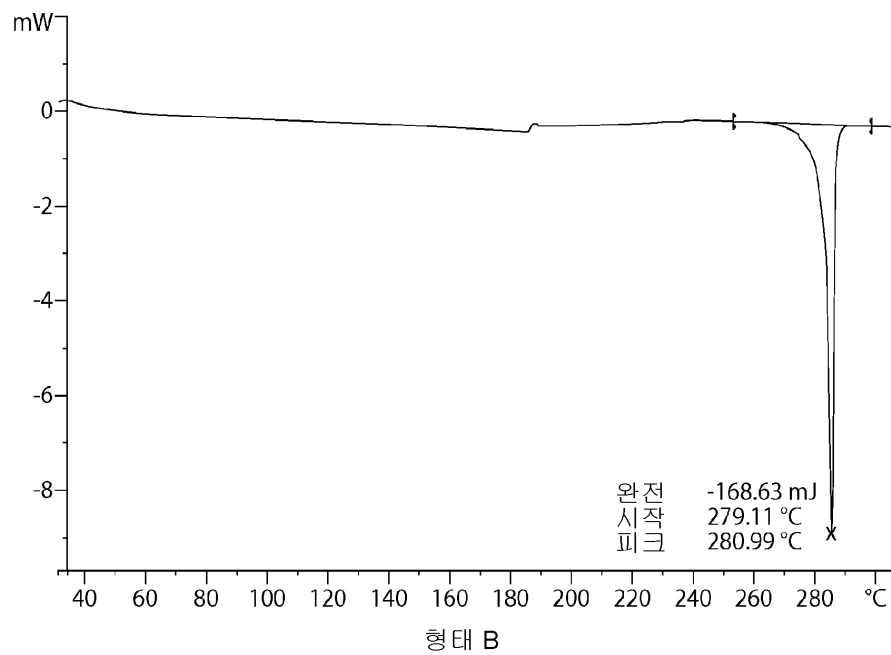
도면11



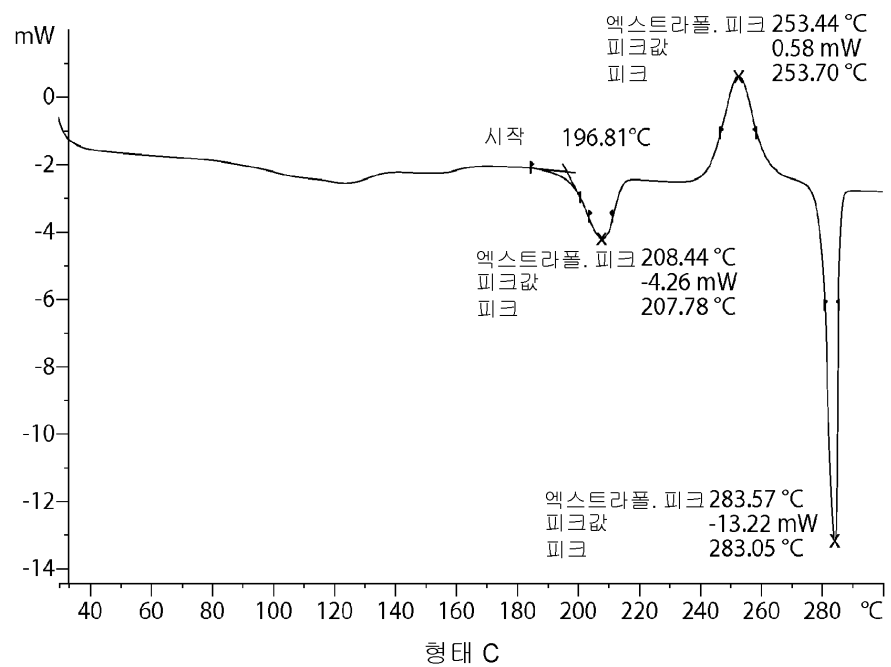
도면12



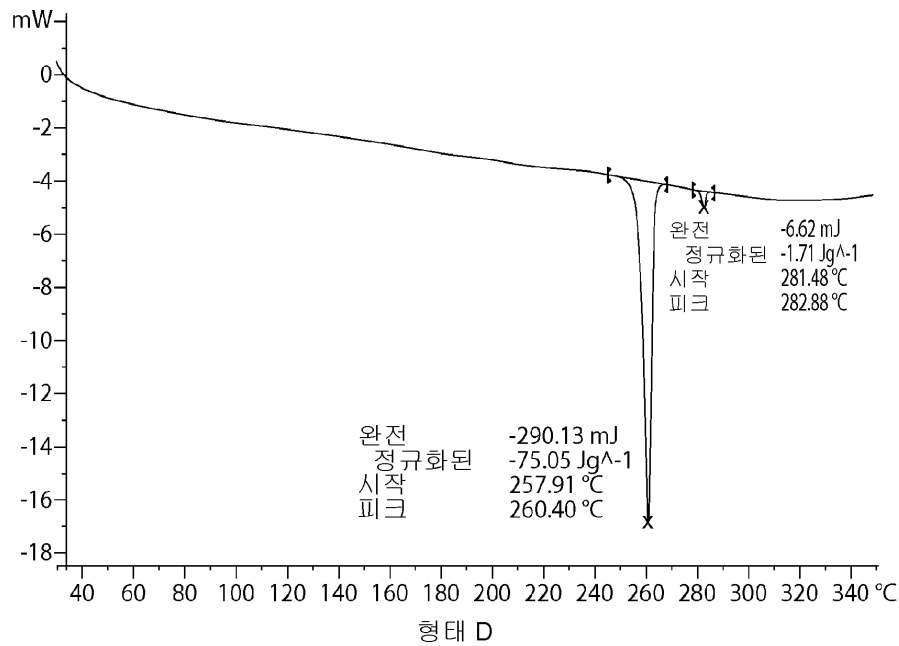
도면13



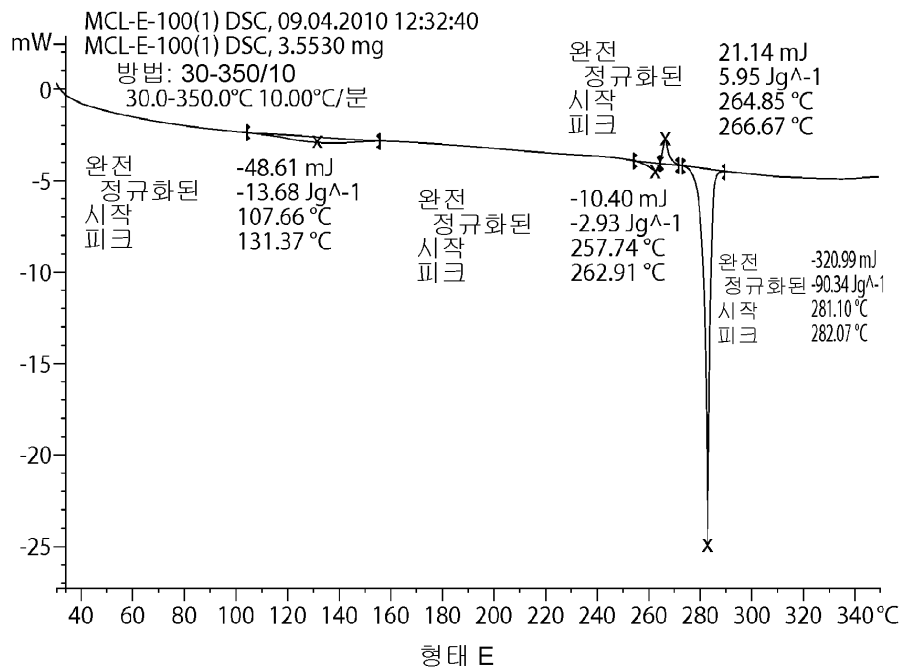
도면14



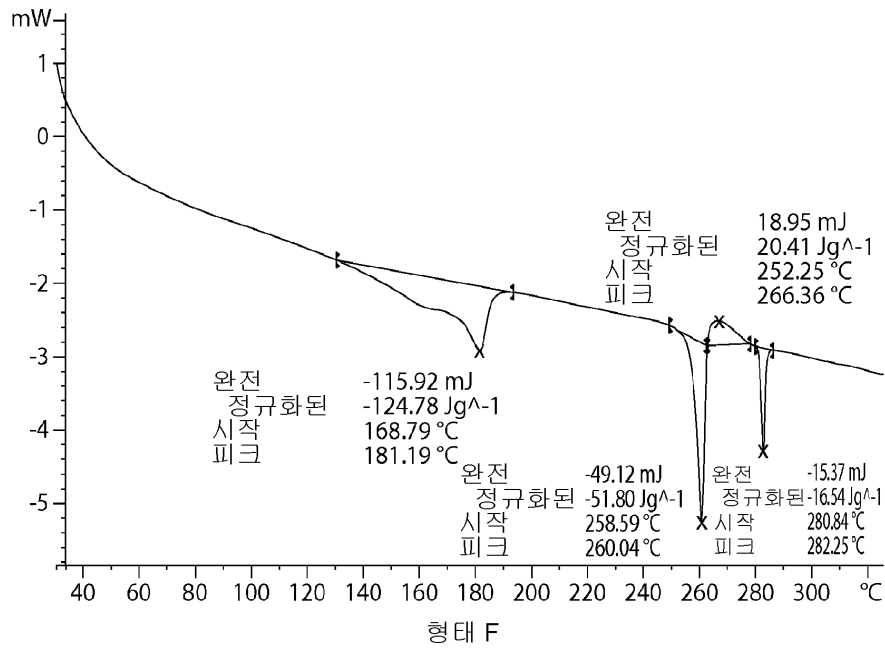
도면15



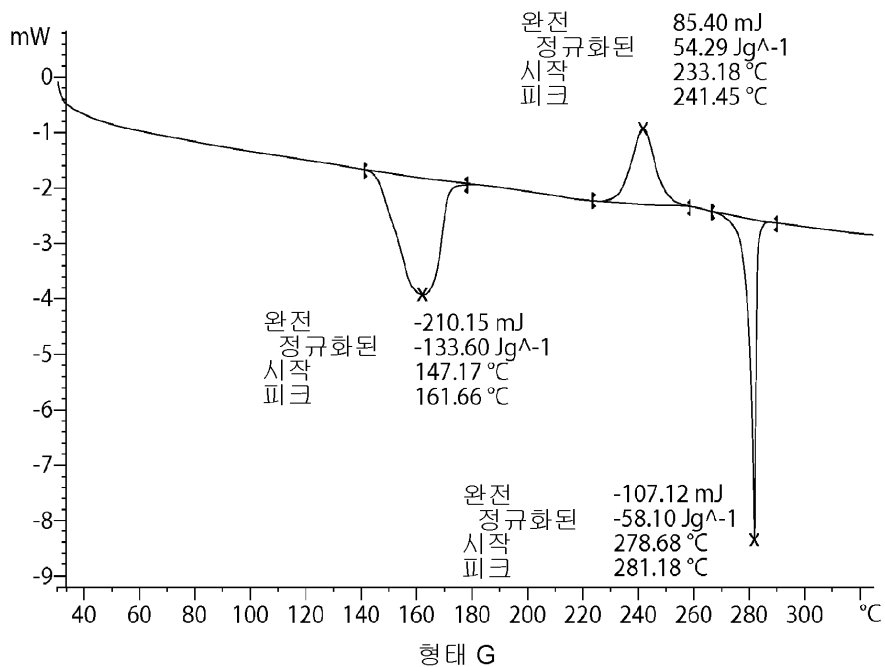
도면16



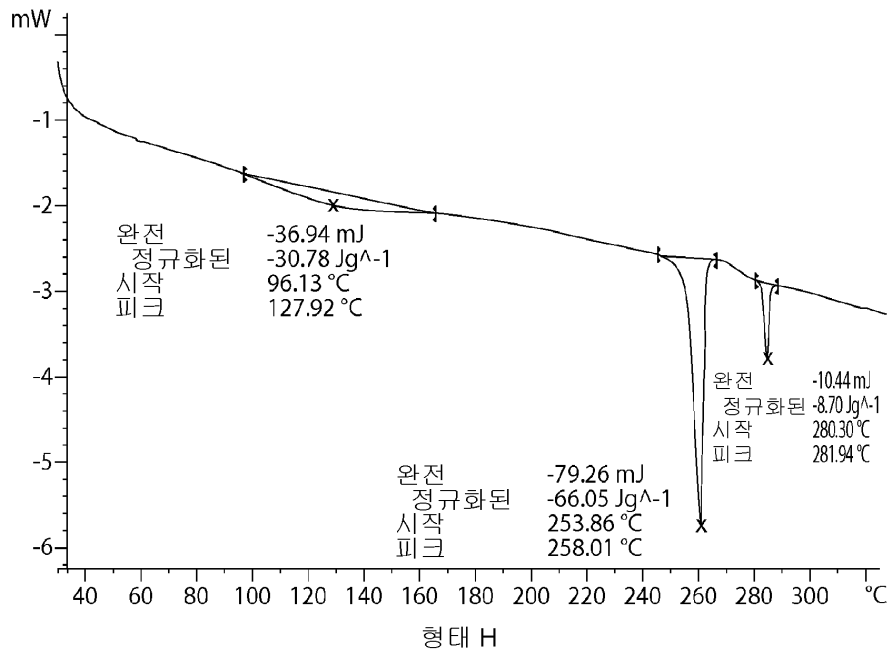
도면17



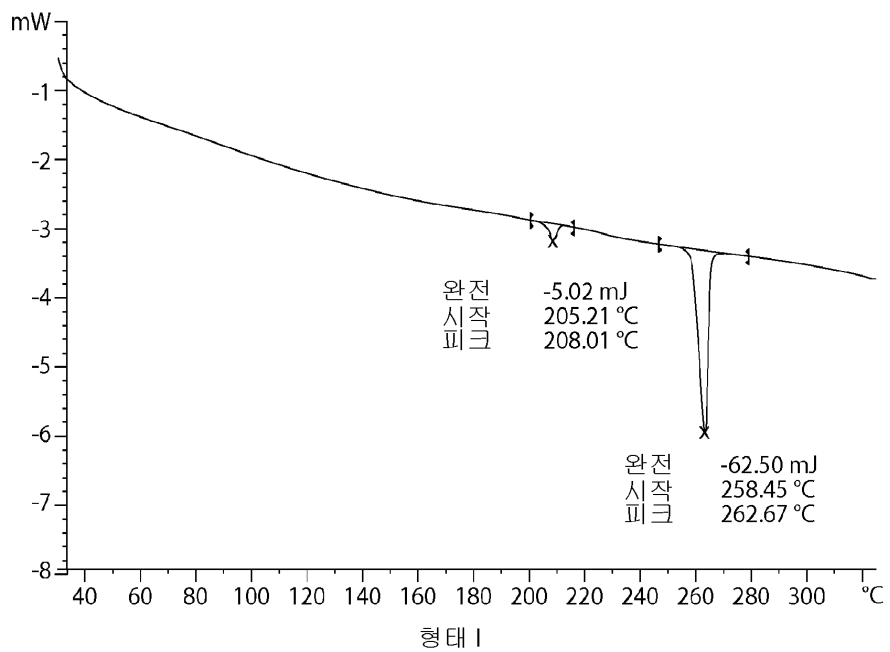
도면18



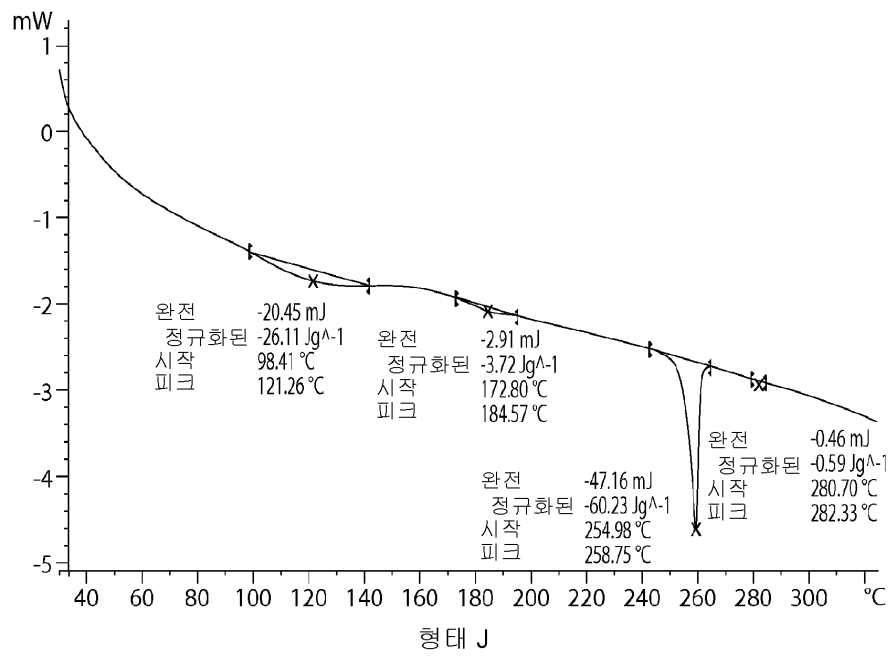
도면19



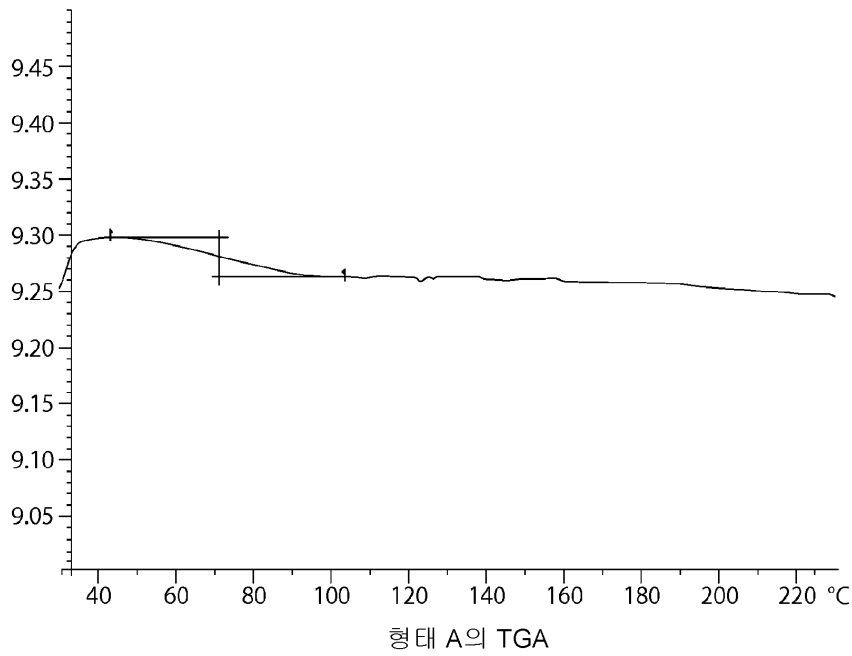
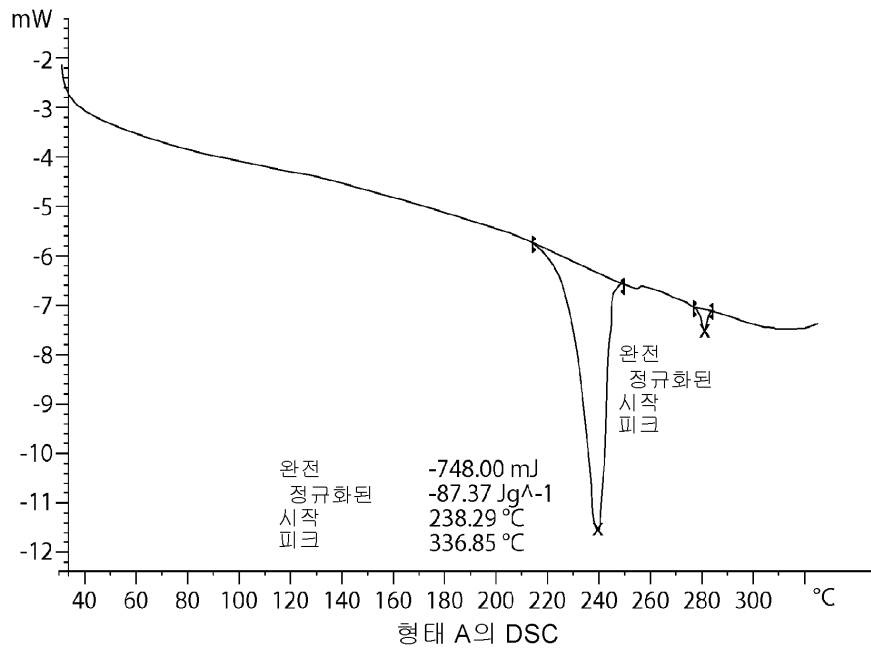
도면20



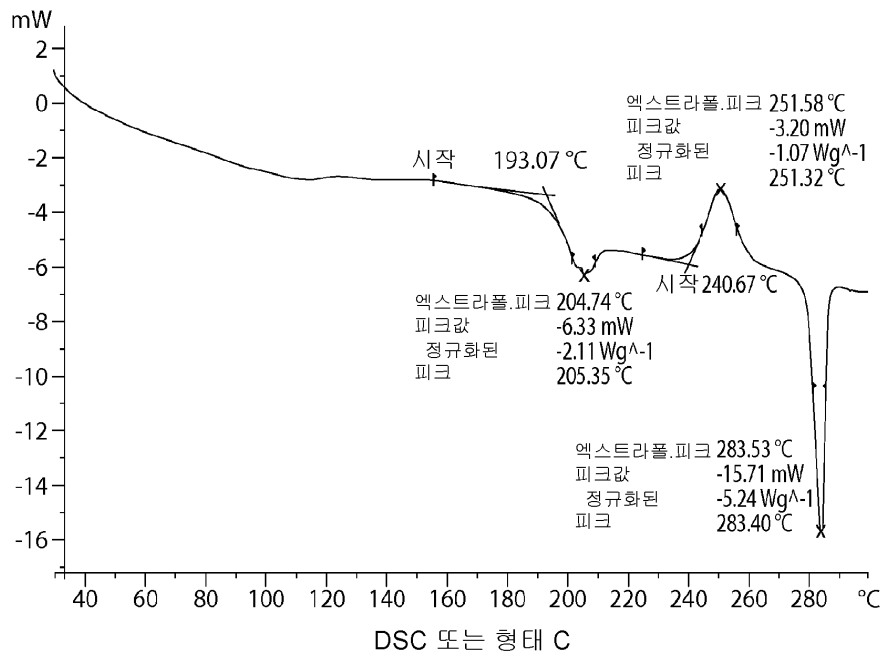
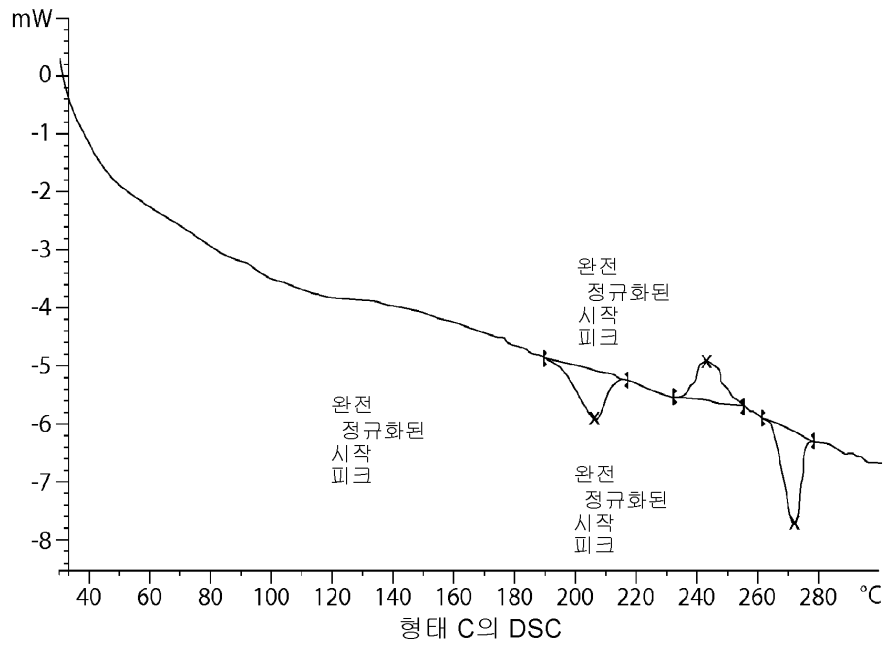
도면21



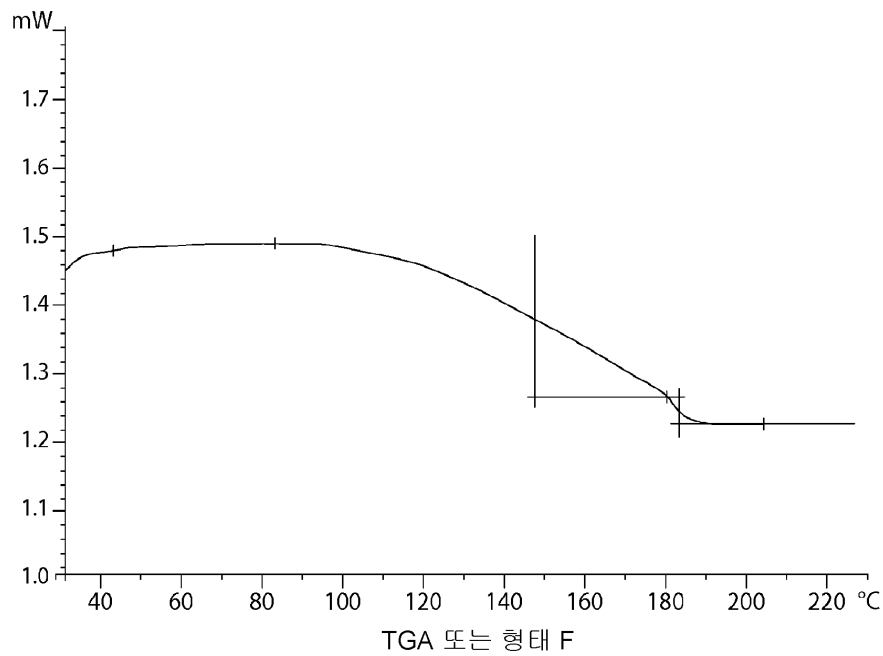
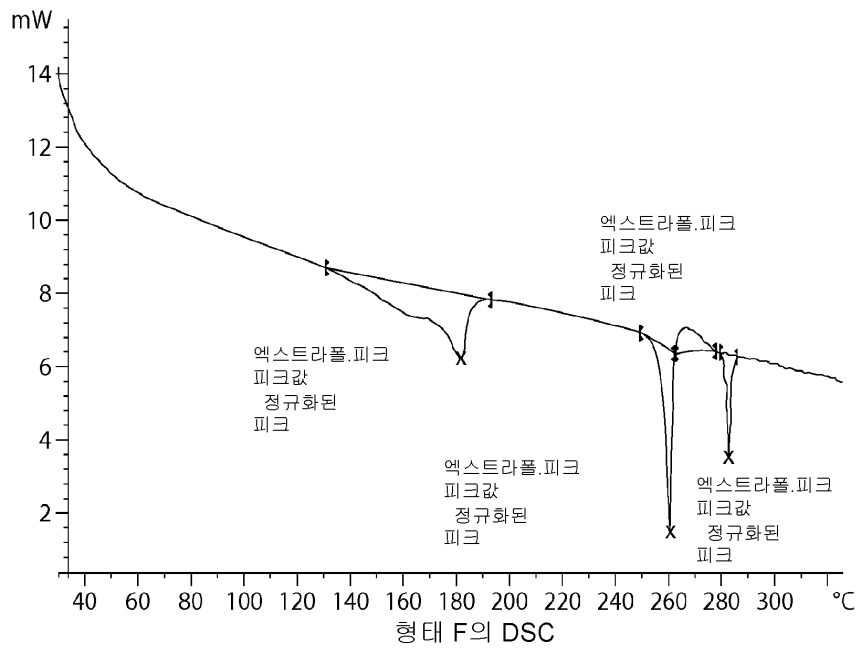
도면22



도면23



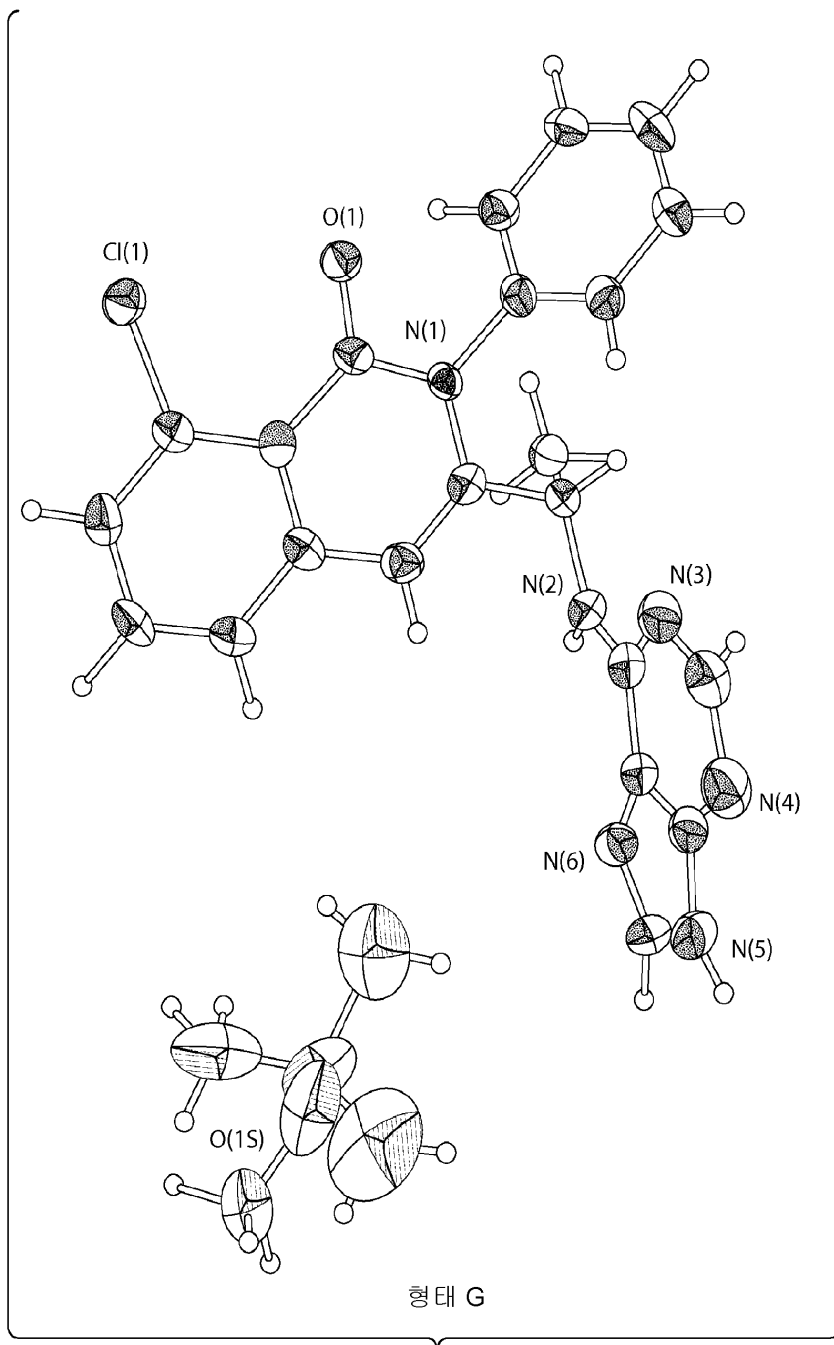
도면24



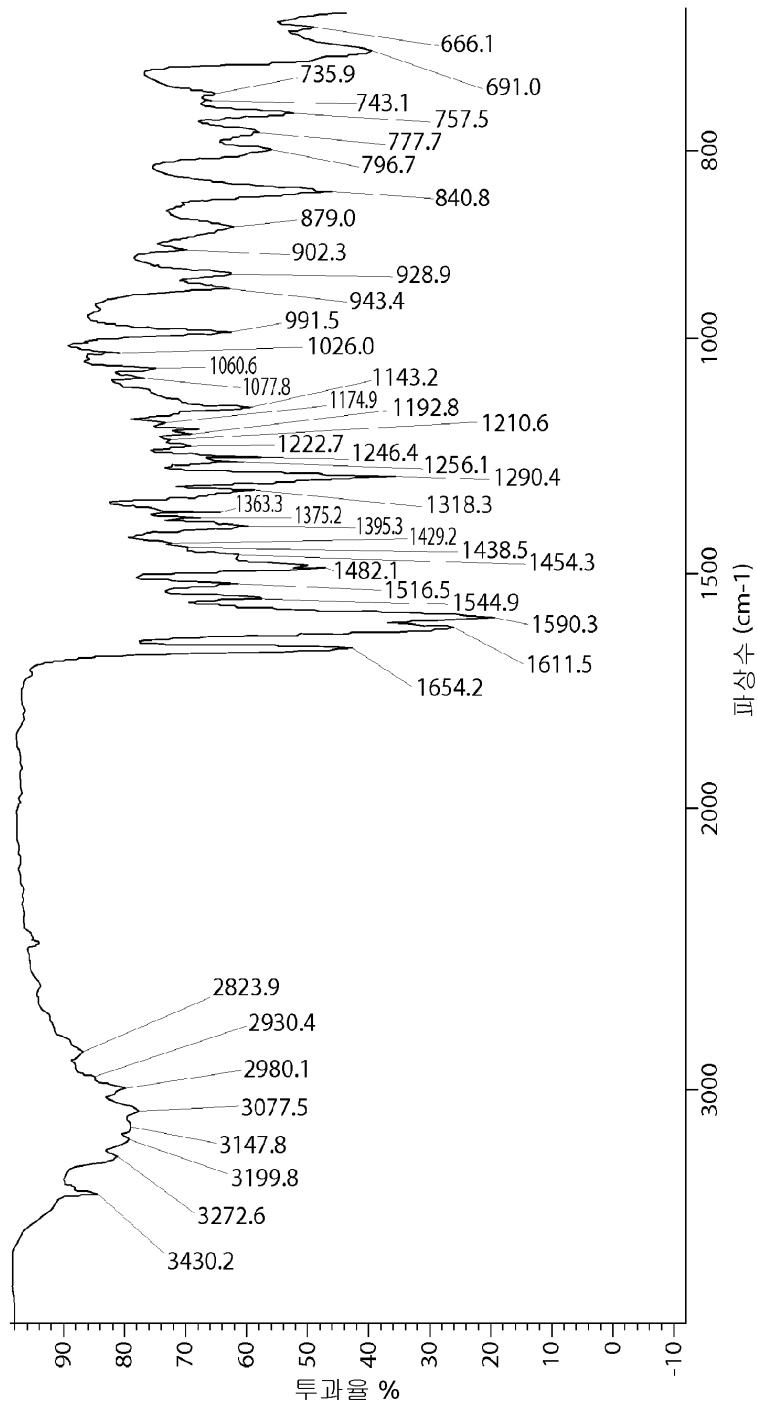
도면25



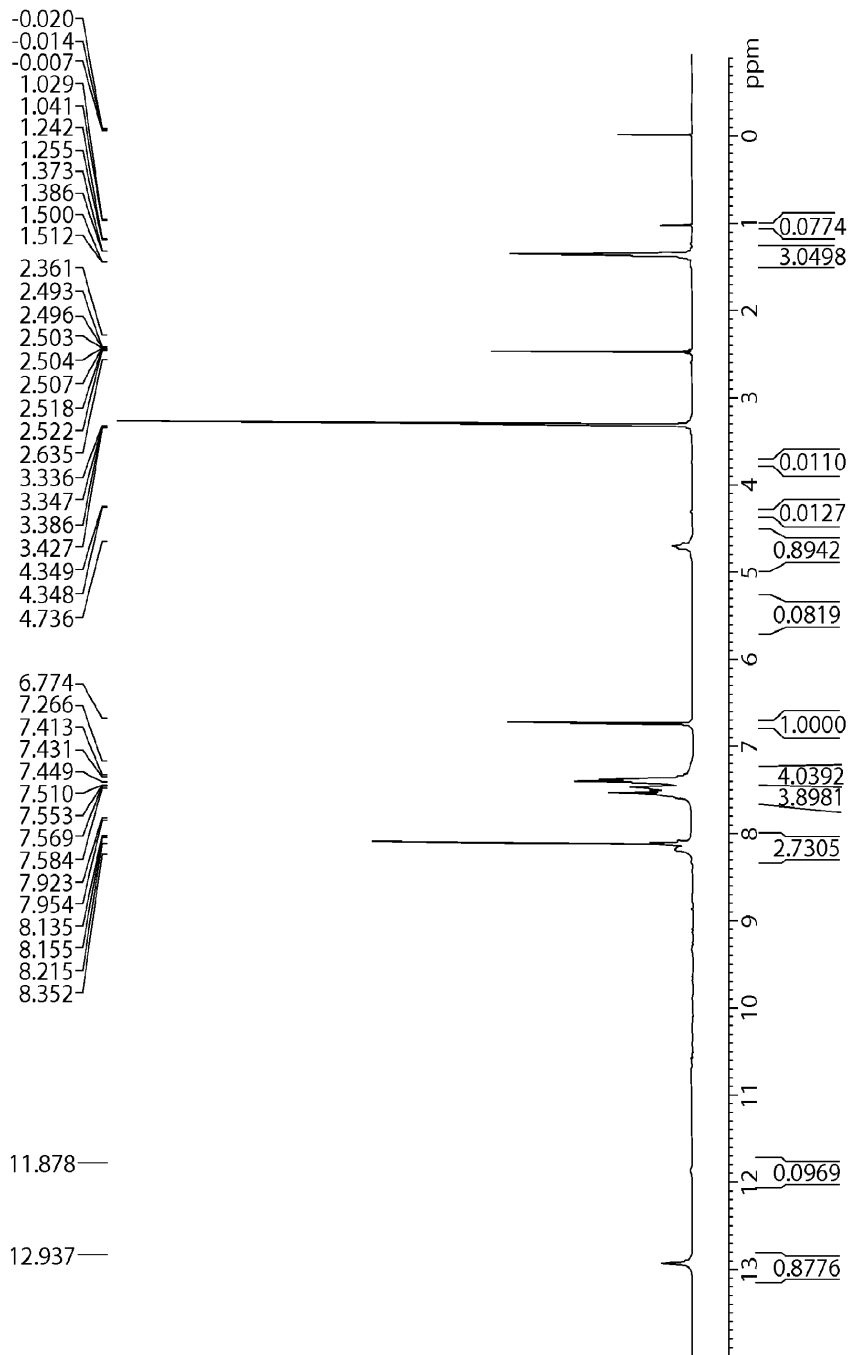
도면26



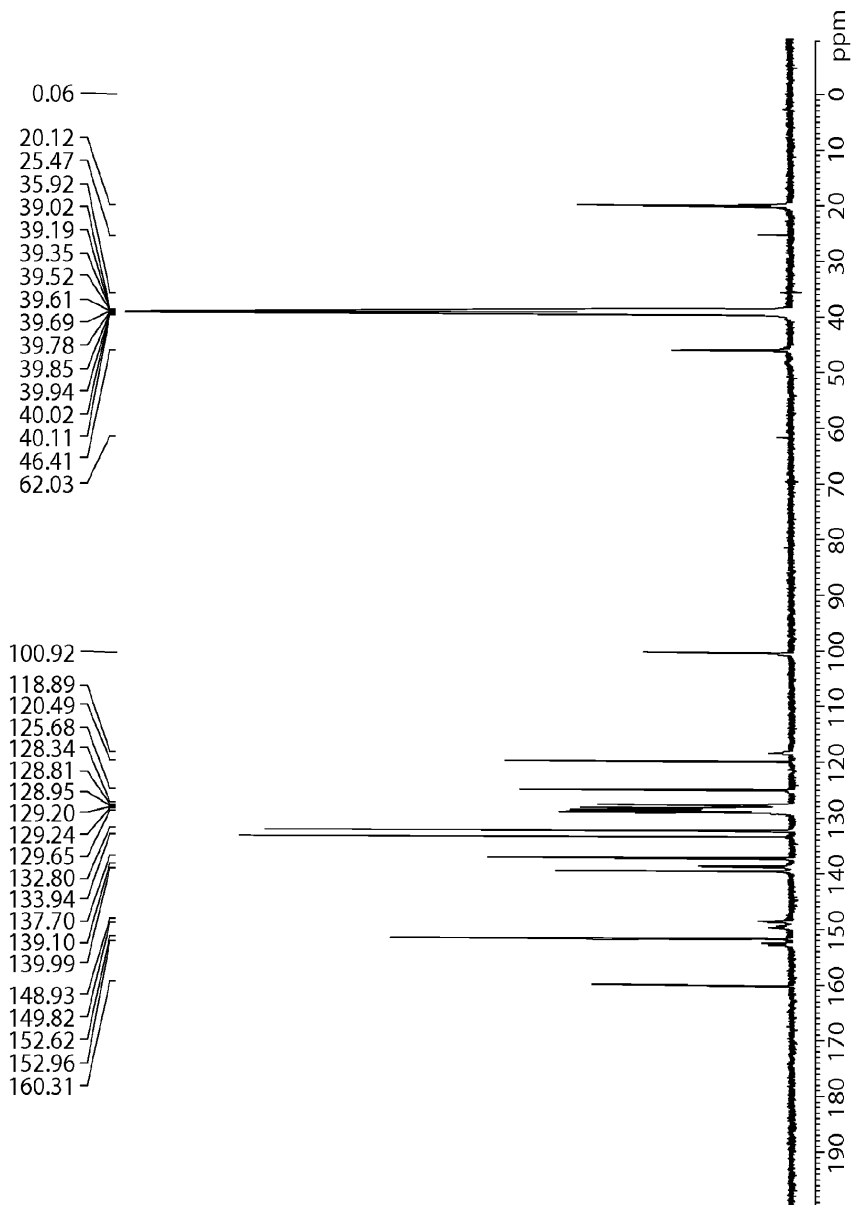
도면27



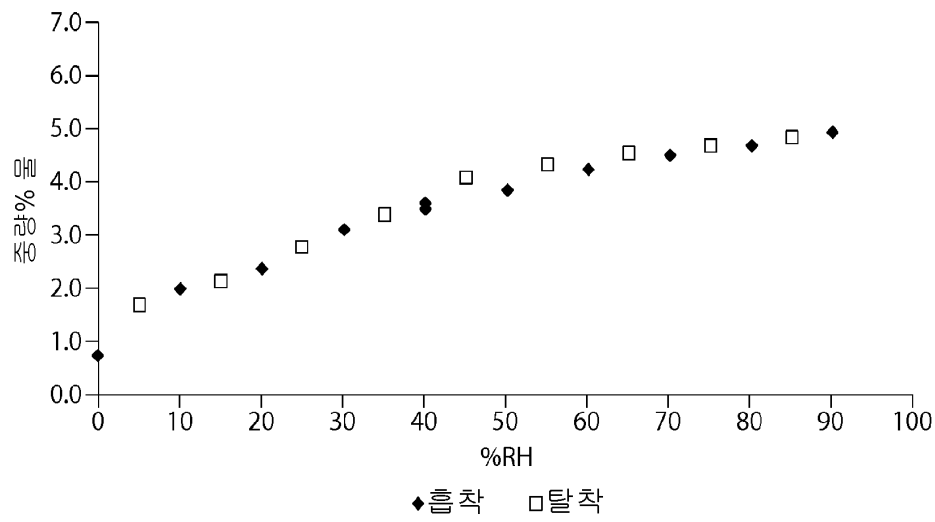
도면28



도면29



도면30



도면31

