



공개특허 10-2025-0097960

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2025-0097960
(43) 공개일자 2025년06월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 311/30 (2006.01) *A61K 31/352* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07C 211/03* (2006.01)
C07C 215/10 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 311/30 (2013.01)
A61K 31/352 (2023.05)

(21) 출원번호 10-2025-7018231

(22) 출원일자(국제) 2023년10월31일

심사청구일자 2025년06월02일

(85) 번역문제출일자 2025년06월02일

(86) 국제출원번호 PCT/US2023/036445

(87) 국제공개번호 WO 2024/097205

국제공개일자 2024년05월10일

(30) 우선권주장

63/421,636 2022년11월02일 미국(US)

63/423,879 2022년11월09일 미국(US)

(71) 출원인

페트라 파마 코포레이션

미국 46285 인디애나 인디애나폴리스 릴리 코포레이트 센터

(72) 발명자

코츠, 데이비드 앤드류

미국 46206-6288 인디애나 인디애나폴리스 피.오. 박스 6288 일라이 릴리 앤드 캄파니 내

힐렌, 로리 라켈

미국 46206 인디애나 인디애나폴리스 피.오. 박스 6288 일라이 릴리 앤드 캄파니 내

쿠미네크, 지즐라이니

미국 46206-6288 인디애나 인디애나폴리스 피.오. 박스 6288 일라이 릴리 앤드 캄파니 내

(74) 대리인

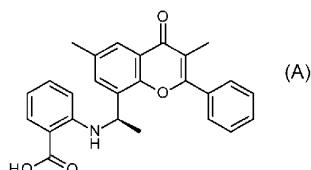
장덕순, 김영

전체 청구항 수 : 총 38 항

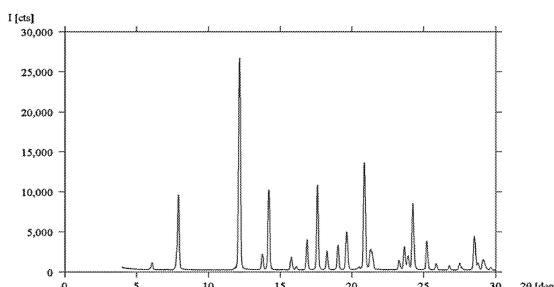
(54) 발명의 명칭 질환의 치료를 위한 포스포이노시티드 3-키나제 (PI3K)의 알로스테릭 크로메논 억제제

(57) 요약

본 발명은 화합물 (A), 그의 제약상 허용되는 염, 제조 방법, 및 질환의 치료를 위한 그의 용도에 관한 것이다.



대 표 도



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

C07C 211/03 (2013.01)

C07C 215/10 (2013.01)

C07B 2200/13 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

2-[(1R)-1-(3,6-디메틸-4-옥소-2-페닐-크로멘-8-일)에틸]아미노]벤조산의 트로메타민 염.

청구항 2

제1항에 있어서, $6.4^\circ \pm 0.2^\circ$, $8.4^\circ \pm 0.2^\circ$, $10.9^\circ \pm 0.2^\circ$, $11.8^\circ \pm 0.2^\circ$, $13.0^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.9^\circ \pm 0.2^\circ$, $22.1^\circ \pm 0.2^\circ$, $23.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $24.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 로부터 선택된 회절각 2-세타에서의 적어도 1개의 피크를 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 트로메타민 염.

청구항 3

제1항에 있어서, $6.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 $8.4^\circ \pm 0.2^\circ$, $10.9^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $22.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 로부터 선택된 적어도 1개의 피크와 조합하여 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 트로메타민 염.

청구항 4

제1항에 있어서, $6.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 피크 $8.4^\circ \pm 0.2^\circ$, $10.9^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $22.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 와 조합하여 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 트로메타민 염.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 179.0, 158.7, 151.7, 149.7, 136.3, 134.7, 132.9, 129.3, 127.4, 125.2, 121.7, 117.0, 115.5, 115.2, 110.4, 64.1, 63.2, 45.3, 22.6, 20.3 및 11.6 ppm(각각 ± 0.2 ppm)으로부터 선택된 글리신(외부 참조, 176.5 ppm)을 참조로 한 적어도 1개의 피크를 포함하는 ^{13}C 고체 상태 NMR(100.6 MHz) 스펙트럼을 특징으로 하는 트로메타민 염.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 179.0, 129.3, 63.2, 20.3 및 11.6 ppm(각각 ± 0.2 ppm)에서 글리신(외부 참조, 176.5 ppm)을 참조로 한 피크를 포함하는 ^{13}C 고체 상태 NMR(100.6 MHz) 스펙트럼을 특징으로 하는 트로메타민 염.

청구항 7

제1항에 있어서, $10.6^\circ \pm 0.2^\circ$, $13.2^\circ \pm 0.2^\circ$, $14.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $15.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $17.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 로부터 선택된 회절각 2-세타에서의 적어도 1개의 피크를 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 트로메타민 염.

청구항 8

제1항에 있어서, $15.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 $10.6^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.4^\circ \pm 0.2^\circ$, $13.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $14.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 로부터 선택된 적어도 1개의 피크와 조합하여 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 트로메타민 염.

청구항 9

제1항에 있어서, $10.6^\circ \pm 0.2^\circ$, $13.2^\circ \pm 0.2^\circ$, $14.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $15.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $17.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 트로메타민 염.

청구항 10

제1항에 있어서, $6.3^\circ \pm 0.2^\circ$, $11.1^\circ \pm 0.2^\circ$, $12.6^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $18.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 로부터 선택된 회절각 2-세타에서의 적어도 1개의 피크를 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 트로메타민 염.

청구항 11

제1항에 있어서, $11.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 $12.6^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.1^\circ \pm 0.2^\circ$, $6.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $18.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 로부터 선택된 적어도 1개의 피크와 조합하여 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 트로메타민 염.

청구항 12

제1항에 있어서, $6.3^\circ \pm 0.2^\circ$, $11.1^\circ \pm 0.2^\circ$, $12.6^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $18.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 트로메타민 염.

청구항 13

2-[(1R)-1-(3,6-디메틸-4-옥소-2-페닐-크로멘-8-일)에틸]아미노벤조산의 에르부민 염.

청구항 14

제13항에 있어서, $6.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $10.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $11.1^\circ \pm 0.2^\circ$, $15.2^\circ \pm 0.2^\circ$, $15.9^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.6^\circ \pm 0.2^\circ$, $18.0^\circ \pm 0.2^\circ$, $19.3^\circ \pm 0.2^\circ$, $21.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $22.2^\circ \pm 0.2^\circ$, $22.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $26.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 로부터 선택된 회절각 2-세타에서의 적어도 1개의 피크를 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 에르부민 염.

청구항 15

제13항에 있어서, $11.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 $10.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $15.2^\circ \pm 0.2^\circ$, $18.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $19.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 로부터 선택된 적어도 1개의 피크와 조합하여 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 에르부민 염.

청구항 16

제13항에 있어서, $11.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 피크 $10.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $15.2^\circ \pm 0.2^\circ$, $18.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $19.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 와 조합하여 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 에르부민 염.

청구항 17

제13항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 177.4, 174.8, 159.8, 151.7, 149.5, 134.0, 132.6, 130.7, 130.3, 129.0, 128.1, 123.1, 122.4, 119.4, 116.8, 115.9, 112.3, 53.0, 47.5, 27.4, 23.3, 21.3 및 11.3 ppm(각각 ± 0.2 ppm)으로부터 선택된 글리신(외부 참조, 176.5 ppm)을 참조로 한 적어도 1개의 피크를 포함하는 ^{13}C 고체 상태 NMR(100.6 MHz) 스펙트럼을 특징으로 하는 에르부민 염.

청구항 18

제13항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 177.4, 132.6, 27.4, 21.3 및 11.3 ppm(각각 ± 0.2 ppm)에서 글리신(외부 참조, 176.5 ppm)을 참조로 한 피크를 포함하는 ^{13}C 고체 상태 NMR(100.6 MHz) 스펙트럼을 특징으로 하는 에르부민 염.

청구항 19

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항의 트로메타민 염 또는 제13항 내지 제18항 중 어느 한 항의 에르부민 염 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 20

포스포이노시티드 3-키나제 (PI3K)의 억제를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항의 트로메타민 염, 제13항 내지 제18항 중 어느 한 항의 에르부민 염 또는 제19항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 포스포이노시티드 3-키나제 (PI3K)를 억제하는 방법.

청구항 21

돌연변이 포스포이노시티드 3-키나제 (PI3K)와 연관된 질환을 갖는 환자에게 치료 유효량의 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항의 트로메타민 염, 제13항 내지 제18항 중 어느 한 항의 에르부민 염 또는 제19항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 돌연변이 포스포이노시티드 3-키나제 (PI3K)와 연관된 질환을 갖는 환자를 치료하는 방법.

청구항 22

제20항 또는 제21항에 있어서, PI3K가 PI3K α인 방법.

청구항 23

제20항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, PI3K가 H1047R 돌연변이를 갖는 것인 방법.

청구항 24

제21항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 질환이 암인 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 암이 자궁내막암, 위암, 백혈병, 림프종, 육종, 결장직장암, 폐암, 난소암, 피부암, 두경부암, 유방암, 뇌암 또는 전립선암인 방법.

청구항 26

제24항에 있어서, 암이 유방암인 방법.

청구항 27

제24항에 있어서, 암이 호르몬 수용체-양성 (HR+), 인간 표피 성장 인자 수용체 2-음성 (HER2-) 진행성 또는 전이성 유방암인 방법.

청구항 28

제21항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 질환이 CLOVES 증후군 (선천성 지방종성 과다성장, 혈관 기형, 표피 모반, 척추측만증/골격 및 척추 증후군) 또는 PIK3CA-관련 과다성장 증후군 (PROS)인 방법.

청구항 29

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 돌연변이 포스포이노시티드 3-키나제 (PI3K)와 연관된 질환을 치료하는 데 사용하기 위한 트로메타민 염, 에르부민 염 또는 제약 조성물.

청구항 30

제29항에 있어서, PI3K가 PI3K α인 트로메타민 염, 에르부민 염 또는 제약 조성물.

청구항 31

제29항 또는 제30항에 있어서, PI3K가 H1047R 돌연변이를 갖는 것인 트로메타민 염, 에르부민 염 또는 제약 조성물.

청구항 32

제29항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 질환이 암인 트로메타민 염, 에르부민 염 또는 제약 조성물.

청구항 33

제32항에 있어서, 암이 자궁내막암, 위암, 백혈병, 림프종, 육종, 결장직장암, 폐암, 난소암, 피부암, 두경부암, 유방암, 뇌암 또는 전립선암인 트로메타민 염, 에르부민 염 또는 제약 조성물.

청구항 34

제32항에 있어서, 암이 유방암인 트로메타민 염, 에르부민 염 또는 제약 조성물.

청구항 35

제32항에 있어서, 암이 호르몬 수용체-양성 (HR+), 인간 표피 성장 인자 수용체 2-음성 (HER2-) 진행성 또는 전이성 유방암인 트로메타민 염, 에르부민 염 또는 제약 조성물.

청구항 36

제29항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 질환이 CLOVES 증후군 (선천성 지방증성 과다성장, 혈관 기형, 표피 모반, 척추측만증/골격 및 척추 증후군) 또는 PIK3CA-관련 과다성장 증후군 (PROS)인 트로메타민 염, 에르부민 염 또는 제약 조성물.

청구항 37

$7.0^\circ \pm 0.2^\circ$, $9.7^\circ \pm 0.2^\circ$, $11.9^\circ \pm 0.2^\circ$, $14.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $17.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 로부터 선택된 회절각 2-세타에서의 적어도 1개의 피크를 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 2-[(1R)-1-(3,6-디메틸-4-옥소-2-페닐-크로멘-8-일)에틸]아미노]벤조산.

청구항 38

$7.4^\circ \pm 0.2^\circ$, $8.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $10.6^\circ \pm 0.2^\circ$, $13.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $15.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 로부터 선택된 회절각 2-세타에서의 적어도 1개의 피크를 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 2-[(1R)-1-(3,6-디메틸-4-옥소-2-페닐-크로멘-8-일)에틸]아미노]벤조산.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호-참조

[0002] 본 출원은 2022년 11월 2일에 출원된 미국 가출원 63/421,636 (대리인 문서 30219_US_PRI); 및 2022년 11월 9일에 출원된 미국 가출원 63/423,879 (대리인 문서 30219A_US_PRI)에 대한 우선권을 주장하며; 이들 각각의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 기술 분야

[0004] 본 발명은 2-[(1R)-1-(3,6-디메틸-4-옥소-2-페닐-크로멘-8-일)에틸]아미노]벤조산 ("화합물 A"), 그의 제약상 허용되는 염 및 질환의 치료를 위한 그의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 배경기술

[0006] PI3K 촉매 이소형 p110 α 를 코딩하는 PIK3CA 유전자는 고형 종양에서 가장 빈번하게 돌연변이된 유전자이고, 또한 PI3K 경로 내에서 가장 빈번한 유전자 변경 부위이다. PIK3CA 돌연변이는 자궁내막암, 유방암 및 두경부암에서 가장 빈번하게 발견된다. HR+/HER2- 유방암을 갖는 환자의 대략 40%는 p110 α 및 PI3K/AKT/mTOR 신호전달 네트워크를 활성화시키는 PIK3CA에서의 활성화 돌연변이를 보유한다. H1047R은 PIK3CA에서 가장 흔한 미스센스 돌연변이이다.

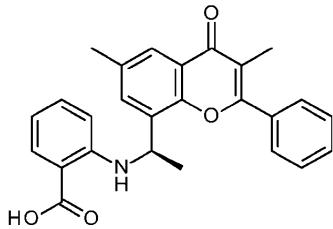
[0007] 여러 PI3K-표적화제가 유방암 환자에서 시험되었다. 무작위 3상 연구 (솔라-1(SOLAR-1); NCT02437318)에서, 풀 베스트란트와 조합된 PIK3 α 특이적 억제제 알렐리십은 풀베스트란트 단독에 의한 5.7개월과 비교하여, 무진행 생존을 11.0개월까지 증가시켰으며, 이에 따라 HR+/HER2- PIK3CA-돌연변이 진행성 또는 전이성 유방암 환자의

치료를 위해 풀베스트란트와 조합된 알펠리십이 FDA 승인되었다. 이 승인은 PIK3CA-돌연변이 유방암에 대한 유의한 치료적 진보를 나타냈지만, 알펠리십은 임상 중인 다른 임상시험용 PI3K α 억제제와 함께, 야생형 (WT) 및 돌연변이된 PI3K α 둘 다를 거의 동일한 효력으로 억제한다. 그 결과, 그의 효능은 잠재적으로 용량-제한 고혈당증을 포함한 온-타겟 WT PI3K α 매개 독성 뿐만 아니라 피부 및 GI 독성에 의해 제한되며, 이는 PI3K α 억제제의 광범위한 임상 유용성을 다소 제한하였다.

[0008] PIK3CA-돌연변이 암을 포함한 돌연변이 PI3K와 연관된 질환의 치료를 위한 개선된 치료 지수를 갖는 PI3K α 억제제에 대한 필요가 존재한다. 유리한 물리적 안정성, 화학적 안정성, 용해도 또는 약동학적 특성을 갖는 고체 형태의 PI3K α 억제제가 또한 필요하다.

발명의 내용

[0009] 요약



[0010] 한 측면에서, 고체 형태의 화합물 A, 가 제공된다.

[0011] 화합물 A에 대한 화학 명칭은 2-[[((1R)-1-(3,6-디메틸-4-옥소-2-페닐-크로멘-8-일)에틸]아미노]벤조산으로서 기재될 수 있다.

[0012] 또 다른 측면에서, 화합물 A의 제약상 허용되는 염 및 그의 고체 형태가 제공된다. 화합물 A의 제약상 허용되는 염의 예는 2-[[((1R)-1-(3,6-디메틸-4-옥소-2-페닐-크로멘-8-일)에틸]아미노]벤조산의 트로메타민 염 및 2-[[((1R)-1-(3,6-디메틸-4-옥소-2-페닐-크로멘-8-일)에틸]-아미노]벤조산의 에르부민 염을 포함한다.

[0013] 또 다른 측면에서, 질환, 예컨대 PIK3CA-돌연변이된 암의 치료를 위한 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한 요법이 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0014] 도면의 간단한 설명

도 1은 결정질 화합물 A 형태 A의 XRPD 패턴이다.

도 2는 결정질 화합물 A 형태 B의 XRPD 패턴이다.

도 3은 결정질 화합물 A 형태 C의 XRPD 패턴이다.

도 4는 결정질 화합물 A 트로메타민 염 형태 A의 XRPD 패턴이다.

도 5는 결정질 화합물 A 트로메타민 염 형태 C의 XRPD 패턴이다.

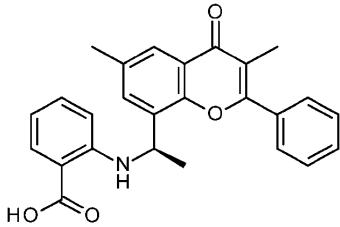
도 6은 결정질 화합물 A 트로메타민 염 형태 D의 XRPD 패턴이다.

도 7은 결정질 화합물 A 에르부민 염의 XRPD 패턴이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015] 상세한 설명

[0016] 화합물 2-[[((1R)-1-(3,6-디메틸-4-옥소-2-페닐-크로멘-8-일)에틸]아미노]벤조산 ("화합물 A")은 PI3K α H1047R의 강력하고 돌연변이-선택적인 억제제이다.



화합물 A

[0017]

[0018] 한 측면에서, 고체 형태의 화합물 A가 본원에 제공된다.

[0019]

화합물 A 형태 A

[0020]

한 측면에서, 화합물 A 형태 A로도 지칭되는 결정질 2-[(1R)-1-(3,6-디메틸-4-옥소-2-페닐-크로멘-8-일)에틸]아미노]벤조산 형태 A가 제공된다. 한 실시양태에서, 화합물 A 형태 A는 $7.8^\circ \pm 0.2^\circ$, $12.1^\circ \pm 0.2^\circ$, $13.7^\circ \pm 0.2^\circ$, $14.1^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.8^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $18.2^\circ \pm 0.2^\circ$, $18.9^\circ \pm 0.2^\circ$, $19.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $20.7^\circ \pm 0.2^\circ$, $21.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $24.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 로부터 선택된 회절각 2-세타에서의 적어도 1개의 피크를 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 형태 A는 $12.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 $14.1^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.8^\circ \pm 0.2^\circ$, $18.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $20.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 로부터 선택된 적어도 1개의 피크와 조합하여 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 형태 A는 $12.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 $14.1^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.8^\circ \pm 0.2^\circ$, $18.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $20.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크와 조합하여 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 형태 A는 $12.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 $14.1^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.8^\circ \pm 0.2^\circ$, $18.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $20.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 로부터 선택된 적어도 3개의 피크와 조합하여 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 형태 A는 $12.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 $14.1^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.8^\circ \pm 0.2^\circ$, $18.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $20.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 와 조합하여 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 형태 A는 $7.8^\circ \pm 0.2^\circ$, $12.1^\circ \pm 0.2^\circ$, $13.7^\circ \pm 0.2^\circ$, $14.1^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.8^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $18.2^\circ \pm 0.2^\circ$, $18.9^\circ \pm 0.2^\circ$, $19.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $20.7^\circ \pm 0.2^\circ$, $21.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $24.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0021]

화합물 A 형태 B

[0022]

또 다른 측면에서, 화합물 A 형태 B로도 지칭되는 결정질 2-[(1R)-1-(3,6-디메틸-4-옥소-2-페닐-크로멘-8-일)에틸]아미노]벤조산 형태 B가 제공된다. 한 실시양태에서, 화합물 A 형태 B는 $7.0^\circ \pm 0.2^\circ$, $9.7^\circ \pm 0.2^\circ$, $11.9^\circ \pm 0.2^\circ$, $14.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $17.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 로부터 선택된 회절각 2-세타에서의 적어도 1개의 피크를 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 형태 B는 $9.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 $14.9^\circ \pm 0.2^\circ$, $11.9^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $7.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 로부터 선택된 적어도 1개의 피크와 조합하여 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 형태 B는 $9.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 $14.9^\circ \pm 0.2^\circ$, $11.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $7.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크와 조합하여 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 형태 B는 $9.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 $14.9^\circ \pm 0.2^\circ$, $11.9^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $7.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 로부터 선택된 적어도 3개의 피크와 조합하여 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 형태 B는 $7.0^\circ \pm 0.2^\circ$, $9.7^\circ \pm 0.2^\circ$, $11.9^\circ \pm 0.2^\circ$, $14.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $17.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0023]

화합물 A 형태 C

[0024]

또 다른 측면에서, 화합물 A 형태 C로도 지칭되는 결정질 2-[(1R)-1-(3,6-디메틸-4-옥소-2-페닐-크로멘-8-일)에틸]아미노]벤조산 형태 C가 제공된다. 한 실시양태에서, 화합물 A 형태 C는 $7.4^\circ \pm 0.2^\circ$, $8.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $10.6^\circ \pm 0.2^\circ$, $13.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $15.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 로부터 선택된 회절각 2-세타에서의 적어도 1개의 피크를 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 형태

태 C는 $13.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 $8.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $15.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $10.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $7.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 로부터 선택된 적어도 1개의 피크와 조합하여 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 형태 C는 $13.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 $8.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $15.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $10.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $7.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크와 조합하여 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 형태 C는 $13.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 $8.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $15.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $10.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $7.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 로부터 선택된 적어도 3개의 피크와 조합하여 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 형태 C는 $7.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $8.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $10.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $13.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $15.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0025] 또 다른 측면에서, 2-[(1R)-1-(3,6-디메틸-4-옥소-2-페닐-크로멘-8-일)에틸]아미노]벤조산의 트로메타민 염이 본원에 제공된다. 화합물 A의 특정 트로메타민 염은 유리한 물리적 안정성, 화학적 안정성, 용해도 또는 약동학적 특성을 가질 수 있다. 화합물 A의 특정 트로메타민 염은 가공성 또는 다른 제조상 이점을 가질 수 있다. 화합물 A의 특정 트로메타민 염은 트로메타민 염의 결정화 시 화합물 A의 키랄 증진을 제공할 수 있다.

[0026] 화합물 A 트로메타민 염 형태 A

[0027] 또 다른 측면에서, 화합물 A 트로메타민 염 형태 A로 지칭되는 2-[(1R)-1-(3,6-디메틸-4-옥소-2-페닐-크로멘-8-일)에틸]아미노]벤조산의 결정질 트로메타민 염이 제공된다. 한 실시양태에서, 화합물 A 트로메타민 염 형태 A는 $6.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $8.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $10.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $11.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $13.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $16.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $16.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $22.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $23.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $24.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 로부터 선택된 회절각 2-세타에서의 적어도 1개의 피크를 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 트로메타민 염 형태 A는 $6.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 $8.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $10.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $16.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $22.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 로부터 선택된 적어도 1개의 피크와 조합하여 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 트로메타민 염 형태 A는 $6.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 $8.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $10.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $16.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $22.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크와 조합하여 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 트로메타민 염 형태 A는 $6.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 $8.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $10.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $16.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $22.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 로부터 선택된 적어도 3개의 피크와 조합하여 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 트로메타민 염 형태 A는 $6.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $8.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $10.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $16.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $22.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크와 조합하여 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0028] 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 트로메타민 염 형태 A는 179.0, 158.7, 151.7, 149.7, 136.3, 134.7, 132.9, 129.3, 127.4, 125.2, 121.7, 117.0, 115.5, 115.2, 110.4, 64.1, 63.2, 45.3, 22.6, 20.3 및 11.6 ppm(각각 ± 0.2 ppm)으로부터 선택된 글리신(외부 참조, 176.5 ppm)을 참조로 한 적어도 1개의 피크를 포함하는 ^{13}C 고체 상태 NMR(100.6 MHz) 스펙트럼을 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 트로메타민 염 형태 A는 179.0, 129.3, 63.2, 20.3 및 11.6 ppm(각각 ± 0.2 ppm)으로부터 선택된 글리신(외부 참조, 176.5 ppm)을 참조로 한 적어도 1개의 피크를 포함하는 ^{13}C 고체 상태 NMR(100.6 MHz) 스펙트럼을 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 트로메타민 염 형태 A는 179.0, 158.7, 151.7, 149.7, 136.3, 134.7, 132.9, 129.3, 127.4, 125.2, 121.7, 117.0, 115.5, 115.2, 110.4, 64.1, 63.2, 45.3, 22.6, 20.3 및 11.6 ppm(각각 ± 0.2 ppm)에서 글리신(외부 참조, 176.5 ppm)을 참조로 한 피크를 포함하는 ^{13}C 고체 상태 NMR(100.6 MHz) 스펙트럼을 특징으로 한다.

[0029] 화합물 A 트로메타민 염 형태 C

[0030] 또 다른 측면에서, 화합물 A 트로메타민 염 형태 C로 지칭되는 2-[(1R)-1-(3,6-디메틸-4-옥소-2-페닐-크로멘-8-일)에틸]아미노]벤조산의 결정질 트로메타민 염이 제공된다. 한 실시양태에서, 화합물 A 트로메타민 염 형태 C는 $10.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $13.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $14.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $15.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $17.4^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 로부터 선택된

회절각 2-세타에서의 적어도 1개의 피크를 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 트로메타민 염 형태 C는 $15.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 $10.6^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.4^\circ \pm 0.2^\circ$, $13.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $14.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 로부터 선택된 적어도 1개의 피크와 조합하여 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 트로메타민 염 형태 C는 $15.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 $10.6^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.4^\circ \pm 0.2^\circ$, $13.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $14.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크와 조합하여 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 트로메타민 염 형태 C는 $15.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 $10.6^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.4^\circ \pm 0.2^\circ$, $13.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $14.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 로부터 선택된 적어도 3개의 피크와 조합하여 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, 화합물 A 트로메타민 염 형태 C는 $10.6^\circ \pm 0.2^\circ$, $13.2^\circ \pm 0.2^\circ$, $14.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $15.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $17.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0031] 화합물 A 트로메타민 염 형태 D

또 다른 측면에서, 화합물 A 트로메타민 염 형태 D로 지칭되는 2-[(1R)-1-(3,6-디메틸-4-옥소-2-페닐-크로멘-8-일)에틸]아미노]벤조산의 결정질 트로메타민 염이 제공된다. 한 실시양태에서, 화합물 A 트로메타민 염 형태 D는 $6.3^\circ \pm 0.2^\circ$, $11.1^\circ \pm 0.2^\circ$, $12.6^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $18.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 로부터 선택된 회절각 2-세타에서의 적어도 1개의 피크를 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 트로메타민 염 형태 D는 $11.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 $12.6^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.1^\circ \pm 0.2^\circ$, $6.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $18.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 로부터 선택된 적어도 1개의 피크와 조합하여 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 트로메타민 염 형태 D는 $11.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 $12.6^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.1^\circ \pm 0.2^\circ$, $6.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $18.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크와 조합하여 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 트로메타민 염 형태 D는 $11.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 $12.6^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.1^\circ \pm 0.2^\circ$, $6.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $18.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 로부터 선택된 적어도 3개의 피크와 조합하여 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, 화합물 A 트로메타민 염 형태 D는 $6.3^\circ \pm 0.2^\circ$, $11.1^\circ \pm 0.2^\circ$, $12.6^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $18.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

또 다른 측면에서, 2-[(1R)-1-(3,6-디메틸-4-옥소-2-페닐-크로멘-8-일)에틸]아미노]벤조산의 에르부민 염이 본원에 제공된다. 화합물 A의 특정 에르부민 염은 유리한 물리적 안정성, 화학적 안정성, 용해도 또는 약동학적 특성을 가질 수 있다. 화합물 A의 특정 에르부민 염은 가공성 또는 다른 제조상 이점을 가질 수 있다.

[0034] 화합물 A 에르부민 염 형태 A

또 다른 측면에서, 화합물 A 에르부민 염 형태 A로 지칭되는 2-[(1R)-1-(3,6-디메틸-4-옥소-2-페닐-크로멘-8-일)에틸]아미노]벤조산의 결정질 에르부민 염이 제공된다. 한 실시양태에서, 화합물 A 에르부민 염 형태 A는 $6.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $10.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $11.1^\circ \pm 0.2^\circ$, $15.2^\circ \pm 0.2^\circ$, $15.9^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.6^\circ \pm 0.2^\circ$, $18.0^\circ \pm 0.2^\circ$, $19.3^\circ \pm 0.2^\circ$, $21.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $22.2^\circ \pm 0.2^\circ$, $22.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $26.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 로부터 선택된 회절각 2-세타에서의 적어도 1개의 피크를 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 에르부민 염 형태 A는 $11.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 $10.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $15.2^\circ \pm 0.2^\circ$, $18.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $19.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 로부터 선택된 적어도 1개의 피크와 조합하여 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 에르부민 염 형태 A는 $11.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 $10.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $15.2^\circ \pm 0.2^\circ$, $18.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $19.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크와 조합하여 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 에르부민 염 형태 A는 $11.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 $10.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $15.2^\circ \pm 0.2^\circ$, $18.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $19.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 로부터 선택된 적어도 3개의 피크와 조합하여 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 에르부민 염 형태 A는 피크 $11.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 $10.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $15.2^\circ \pm 0.2^\circ$, $18.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $19.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 와 조합하여 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다. 한 실시양태에서, 화합물 A 에르부민 염 형태 A는 $66.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $10.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $11.1^\circ \pm 0.2^\circ$, $15.2^\circ \pm 0.2^\circ$, $15.9^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.6^\circ \pm 0.2^\circ$, $18.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $19.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

0.2° ~ 19.3° ± 0.2° , 21.5° ± 0.2° , 22.2° ± 0.2° , 22.7° ± 0.2° 및 26.3° ± 0.2° 의 회절각 2-세타에서의 피크를 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0036] 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 에르부민 염 형태 A는 177.4, 174.8, 159.8, 151.7, 149.5, 134.0, 132.6, 130.7, 130.3, 129.0, 128.1, 123.1, 122.4, 119.4, 116.8, 115.9, 112.3, 53.0, 47.5, 27.4, 23.3, 21.3 및 11.3 ppm (각각 ± 0.2 ppm)으로부터 선택된 글리신 (외부 참조, 176.5 ppm)을 참조로 한 적어도 1개의 피크를 포함하는 ^{13}C 고체 상태 NMR (100.6 MHz) 스펙트럼을 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 에르부민 염 형태 A는 177.4, 132.6, 27.4, 21.3 및 11.3 ppm (각각 ± 0.2 ppm)으로부터 선택된 글리신 (외부 참조, 176.5 ppm)을 참조로 한 적어도 1개의 피크를 포함하는 ^{13}C 고체 상태 NMR (100.6 MHz) 스펙트럼을 특징으로 한다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 A 에르부민 염 형태 A는 177.4, 174.8, 159.8, 151.7, 149.5, 134.0, 132.6, 130.7, 130.3, 129.0, 128.1, 123.1, 122.4, 119.4, 116.8, 115.9, 112.3, 53.0, 47.5, 27.4, 23.3, 21.3 및 11.3 ppm (각각 ± 0.2 ppm)에서 글리신 (외부 참조, 176.5 ppm)을 참조로 한 피크를 포함하는 ^{13}C 고체 상태 NMR (100.6 MHz) 스펙트럼을 특징으로 한다.

[0037] 치료 용도

[0038] 또한, PIK3CA-돌연변이된 암, 예컨대 PIK3CA-돌연변이된 진행성 또는 전이성 유방암 또는 PIK3CA 돌연변이를 갖는 다른 고형 종양을 포함한 질환을 갖는 환자의 치료를 위한 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 요법이 본원에 제공된다. 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염은 단독요법으로 또는 1종 이상의 추가의 치료제와 조합되어 사용될 수 있다. 요법은 환자에게 새로운 치료 옵션을 제공할 수 있고, 일부 환자에서 공지된 요법에 비해 증진된 및/또는 예상치 못한 유익한 치료 효과를 제공할 수 있다.

[0039] 암 치료의 효능은 종양 퇴행, 종양 중량 또는 크기 축소, 진행까지의 시간, 전체 생존, 무진행 생존, 전체 반응률, 반응 지속기간, 최상의 전체 반응, 질환 제어율, 임상 이익률, 반응까지의 시간 및 삶의 질을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 암 치료를 평가하는 데 통상적으로 사용되는 다양한 종점에 의해 측정될 수 있다. 치료제는 원발성 종양의 축소 없이 전이성 확산의 억제를 유발할 수 있거나, 원발성 종양의 축소를 유도할 수 있거나 또는 단순히 종양정지 효과를 발휘할 수 있다. 예를 들어, 혈관신생 및/또는 세포 주기 활성의 혈장 또는 소변마커, 혈관신생 및/또는 세포 주기 활성에 대한 조직-기반 바이오마커의 측정 및 방사선 영상화를 통한 반응의 측정을 포함한, 본 발명의 임의의 특정한 단일- 또는 조합 요법의 효능을 결정하기 위한 신규 접근법이 임의로 사용될 수 있다.

[0040] 한 측면에서, 돌연변이 포스포이노시티드 3-키나제 (PI3K)와 연관된 질환을 갖는 환자에게 유효량의 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 돌연변이 포스포이노시티드 3-키나제 (PI3K)와 연관된 질환을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공된다.

[0041] 또 다른 측면에서, PIK3CA-돌연변이된 암을 갖는 환자에게 유효량의 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, PIK3CA-돌연변이된 암을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공된다.

[0042] 또 다른 측면에서, PIK3CA-돌연변이된 고형 종양을 갖는 환자에게 유효량의 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, PIK3CA-돌연변이된 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공된다.

[0043] 또 다른 측면에서, PIK3CA-돌연변이된 유방암을 갖는 환자에게 유효량의 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, PIK3CA-돌연변이된 유방암을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공된다.

[0044] 또 다른 측면에서, PIK3CA-돌연변이된, 진행성 또는 전이성 유방암을 갖는 환자에게 유효량의 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, PIK3CA-돌연변이된, 진행성 또는 전이성 유방암을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공된다.

[0045] 또 다른 측면에서, CLOVES 증후군 (선천성 지방종성 과도성장, 혈관 기형, 표피 모반, 척추측만증/골격 및 척추증후군) 또는 PIK3CA-관련 과도성장 증후군 (PROS)을 갖는 환자에게 유효량의 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, CLOVES 증후군 (선천성 지방종성 과도성장, 혈관 기형, 표피 모반, 척추측만증/골격 및 척추증후군) 또는 PIK3CA-관련 과도성장 증후군 (PROS)을 갖는 환자를 치료하는 방법이 제공된다.

[0046] 또 다른 측면에서, 돌연변이 포스포이노시티드 3-키나제 (PI3K)와 연관된 질환의 치료에 사용하기 위한, 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다.

- [0047] 또 다른 측면에서, PIK3CA-돌연변이된 암의 치료에 사용하기 위한, 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다.
- [0048] 또 다른 측면에서, PIK3CA-돌연변이된 고형 종양의 치료에 사용하기 위한, 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다.
- [0049] 또 다른 측면에서, PIK3CA-돌연변이된 유방암의 치료에 사용하기 위한, 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다.
- [0050] 또 다른 측면에서, PIK3CA-돌연변이된, 진행성 또는 전이성 유방암의 치료에 사용하기 위한, 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다.
- [0051] 또 다른 측면에서, CLOVES 증후군 (선천성 지방종성 과도성장, 혈관 기형, 표피 모반, 척추측만증/골격 및 척추 증후군) 또는 PIK3CA-관련 과다성장 증후군 (PROS)의 치료에 사용하기 위한, 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염이 제공된다.
- [0052] 또 다른 측면에서, 돌연변이 포스포이노시티드 3-키나제 (PI3K)와 연관된 질환의 치료를 위한 의약의 제조에서의, 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도가 제공된다.
- [0053] 또 다른 측면에서, PIK3CA-돌연변이된 암의 치료를 위한 의약의 제조에서의, 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도가 제공된다.
- [0054] 또 다른 측면에서, PIK3CA-돌연변이된 고형 종양의 치료를 위한 의약의 제조에서의, 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도가 제공된다.
- [0055] 또 다른 측면에서, PIK3CA-돌연변이된 유방암의 치료를 위한 의약의 제조에서의, 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도가 제공된다.
- [0056] 또 다른 측면에서, PIK3CA-돌연변이된, 진행성 또는 전이성 유방암의 치료를 위한 의약의 제조에서의, 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도가 제공된다.
- [0057] 또 다른 측면에서, CLOVES 증후군 (선천성 지방종성 과다성장, 혈관 기형, 표피 모반, 척추측만증/골격 및 척추 증후군) 또는 PIK3CA-관련 과다성장 증후군 (PROS)의 치료를 위한 의약의 제조에서의, 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도가 제공된다.
- [0058] 한 실시양태에서, PIK3CA-돌연변이된 암은 급성 림프모구성 백혈병 (ALL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 부신피질 암종, 에이즈-관련 암, 에이즈-관련 림프종, 항문암, 성상세포종, 기저 세포 암종, 담관암, 방광암, 골암, 골육종, 악성 섬유성 조직구종, 뇌 종양, 유방암, 기관지 종양, 베킷 림프종, 카르시노이드 종양, 원인불명 원발성 암, 심장(cardiac) (심장(heart)) 종양, 비정형 기형양/횡문근양 종양, 원발성 CNS 림프종, 자궁경부암, 담관암 종, 척삭종, 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 만성 골수성 백혈병 (CML), 결장직장암, 두개인두종, 피부 t-세포 림프종, 균상 석육종, 세자리 증후군, 관 상피내 암종 (DCIS), 배아 종양, 수모세포종, 자궁내막암, 상의세포종, 식도암, 감각신경모세포종, 유잉 육종, 두개외 배세포 종양, 생식선외 배세포 종양, 난관암, 담낭암, 위암, 위장 카르시노이드 종양, 악성 위장 기질 종양 (GIST), 배세포 종양, 임신성 영양막 질환, 모발상 세포 백혈병, 두경부암, 간세포성암, 랑게르ハン스 세포 조직구증, 호지킨 림프종, 도세포 종양, 췌장 신경내분비 종양, 카포시 육종, 신장암, 후두암, 백혈병, 간암, 폐암, 림프종, 남성 유방암, 안내 혹색종, 메르켈 세포 암종, 악성 중피 종, 전이성 암, 전이성 편평 경부암, nut 유전자 변화를 갖는 정중선관 암종, 구강암(mouth cancer), 다발성 내분비 신생물 증후군, 다발성 골수종/형질 세포 신생물, 골수이형성 증후군, 골수이형성 신생물, 골수증식성 신생물, 만성 골수증식성 신생물, 비강 및 부비동암, 비인두암, 신경모세포종, 비-호지킨 림프종, 비소세포 폐암, 구강암(oral cancer), 구순 및 구강암(lip and oral cavity cancer), 구인두암, 글의 악성 섬유성 조직구종, 난소암, 췌장암, 췌장 신경내분비 종양 (도세포 종양), 유두종증, 부신경절종, 부비동 및 비강암, 부갑상선암, 음경암, 인두암, 크롬친화세포종, 뇌하수체 종양, 형질 세포 신생물, 다발성 골수종, 흉막폐 모세포종, 원발성 중추 신경계 (CNS) 림프종, 원발성 복막암, 전립선암, 직장암, 재발성 암, 신세포 (신장) 암, 망막모세포종, 횡문근육종, 타액선암, 육종, 소아 혈관 종양, 피부암, 소세포 폐암, 소장암, 연부 조직 육종, 피부의 편평 세포 암종, 고환암, 구인두암, 하인두암, 흉선종, 흉선 암종, 갑상선암, 기관기관지 종양, 신우 및 요관의 이행 세포 암, 요도암, 자궁 육종, 질암, 혈관 종양, 외음부암 및 월름스 종양으로부터 선택된다.
- [0059] 한 실시양태에서, PIK3CA-돌연변이된 암은 자궁내막암, 유방암, 식도 편평-세포 암, 자궁경부 편평-세포 암종, 자궁경부 선암종, 결장직장 선암종, 방광 요로상피 암종, 교모세포종, 난소암, 비소세포 폐암, 식도위암, 신경

초 중양, 두경부 편평-세포 암종, 흑색종, 식도위 선암종, 연부-조직 육종, 전립선암, 섬유충상 암종, 간세포성 암종, 미만성 신경교종, 결장직장암, 췌장암, 담관암종, B-세포 럼프종, 중피종, 부신피질 암종, 신장 비-투명-세포 암종, 신장 투명-세포 암종, 배세포 암종, 흉선 종양, 크롬친화세포종, 기타 신경상피 종양, 갑상선암, 백혈병 또는 피막형성형 신경교종이다.

[0060] 한 실시양태에서, PIK3CA-돌연변이된 암은 유방암, 뇌암, 전립선암, 자궁내막암, 위암, 백혈병, 럼프종, 육종, 결장직장암, 폐암, 난소암, 피부암 또는 두경부암이다.

[0061] 한 실시양태에서, PIK3CA-돌연변이된 암은 유방암, 전립선암 또는 뇌암이다. 한 실시양태에서, PIK3CA-돌연변이된 암은 유방암이다. 한 실시양태에서, PIK3CA-돌연변이된 암은 전립선암이다. 한 실시양태에서, PIK3CA-돌연변이된 암은 뇌암이다.

[0062] 한 실시양태에서, PIK3CA-돌연변이된 암은 유방 신생물, 갑상선 신생물, 난소 신생물, 비소세포 폐 암종, 자궁내막 신생물 또는 췌장 신생물이다. 한 실시양태에서, PIK3CA-돌연변이된 암은 유방 신생물이다. 한 실시양태에서, PIK3CA-돌연변이된 암은 갑상선 신생물이다. 한 실시양태에서, PIK3CA-돌연변이된 암은 난소 신생물이다. 한 실시양태에서, PIK3CA-돌연변이된 암은 비소세포 폐 암종이다. 한 실시양태에서, PIK3CA-돌연변이된 암은 자궁내막 신생물이다. 한 실시양태에서, PIK3CA-돌연변이된 암은 췌장 신생물이다.

[0063] 한 실시양태에서, PIK3CA-돌연변이된, 진행성 또는 전이성 유방암은 PIK3CA H1047R-돌연변이 진행성 또는 전이성 유방암이다. 한 실시양태에서, PIK3CA-돌연변이된, 진행성 또는 전이성 유방암은 호르몬 수용체-양성 (HR+), 인간 표피 성장 인자 수용체 2-음성 (HER2-), PIK3CA-돌연변이된, 진행성 또는 전이성 유방암이다. 한 실시양태에서, PIK3CA-돌연변이된, 진행성 또는 전이성 유방암은 에스트로겐 수용체-양성 (ER+), 인간 표피 성장 인자 수용체 2-음성 (HER2-), PIK3CA-돌연변이된, 진행성 또는 전이성 유방암이다. 한 실시양태에서, PIK3CA-돌연변이된, 진행성 또는 전이성 유방암은 호르몬 수용체-양성 (HR+), 인간 표피 성장 인자 수용체 2-음성 (HER2-), PIK3CA H1047R-돌연변이, 진행성 또는 전이성 유방암이다. 한 실시양태에서, PIK3CA-돌연변이된, 진행성 또는 전이성 유방암은 에스트로겐 수용체-양성 (ER+), 인간 표피 성장 인자 수용체 2-음성 (HER2-), PIK3CA H1047R-돌연변이, 진행성 또는 전이성 유방암이다.

[0064] 한 실시양태에서, PIK3CA-돌연변이된 고형 종양은 PIK3CA-돌연변이된 진행성 고형 종양이다. 한 실시양태에서, PIK3CA-돌연변이된 진행성 고형 종양은 부인과암, 두경부암 및 삼중 음성 유방암으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, PIK3CA-돌연변이된 진행성 고형 종양은 부인과암이다. 한 실시양태에서, PIK3CA-돌연변이된 진행성 고형 종양은 두경부암이다. 한 실시양태에서, PIK3CA-돌연변이된 진행성 고형 종양은 삼중 음성 유방암이다.

제약 조성물

[0065] 화합물 A 또는 그의 제약상 염은 경구 투여를 위해 정제, 캡슐 (이들 각각은 지속 방출 또는 시한 방출 제제를 포함함), 환제, 분말, 과립, 엘리시르, 텅크제, 혼탁액, 시럽 및 에멀젼과 같은 형태로 제제화될 수 있다. 화합물 A 또는 그의 제약 염은 또한 정맥내 (블루스 또는 인-퓨전), 복강내, 국소, 피하, 근육내 또는 경피 (예를 들어, 폐침) 투여를 위해 제제화될 수 있으며, 모두 제약 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 형태를 사용한다.

[0066] 화합물 A 또는 그의 제약상 염 또는 그의 제약 조성물은 전신으로/말초로 또는 국소로 (즉, 목적하는 작용 부위에서) 임의의 편리한 투여 경로에 의해 대상체에게 투여될 수 있다.

[0067] 투여 경로는 경구 (예를 들어, 섭취에 의함); 협측; 설하; 경피 (예를 들어, 폐침, 플라스터 등에 의함 포함); 경점막 (예를 들어, 폐침, 플라스터 등에 의함 포함); 비강내 (예를 들어, 비강 스프레이에 의함); 안구 (예를 들어 점안제에 의함); 폐 (예를 들어, 예를 들어, 에어로졸을 통한, 예를 들어, 구강 또는 코를 통하는 것을 사용하는, 흡입 또는 취입 요법에 의함); 직장 (예를 들어, 좌제 또는 관장제에 의함); 질 (예를 들어, 폐사리에 의함); 비경구, 예를 들어 주사에 의함, 피하, 피내, 근육내, 정맥내, 동맥내, 심장내, 척수강내, 척수내, 피막내, 피막하, 안와내, 복강내, 기관내, 표피하, 관절내, 지주막하 및 흉골내 포함; 데포 또는 저장소의 이식, 예를 들어 피하 또는 근육내를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

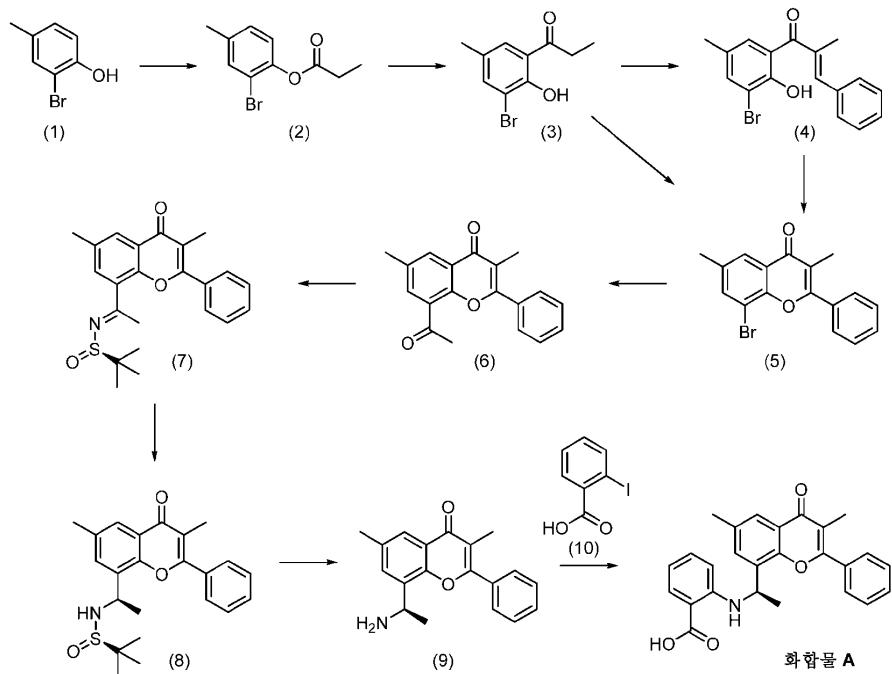
합성 방법

[0068] 화합물 A는 합성 유기 화학의 기술분야에 공지된 합성 방법 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해되는 바와 같은 그에 대한 변형과 함께 하기 기재된 방법을 사용하여 합성될 수 있다. 바람직한 방법은 하기 기재된 방법을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 화합물 A는 일반 반응식 1 및 2에 약술된 단계에 따라 합성할

수 있다. 출발 물질은 상업적으로 입수가능하거나 또는 보고된 문헌에 공지된 절차에 의해 또는 하기 예시된 바와 같이 제조된다.

[0071]

반응식 1



[0072]

[0073]

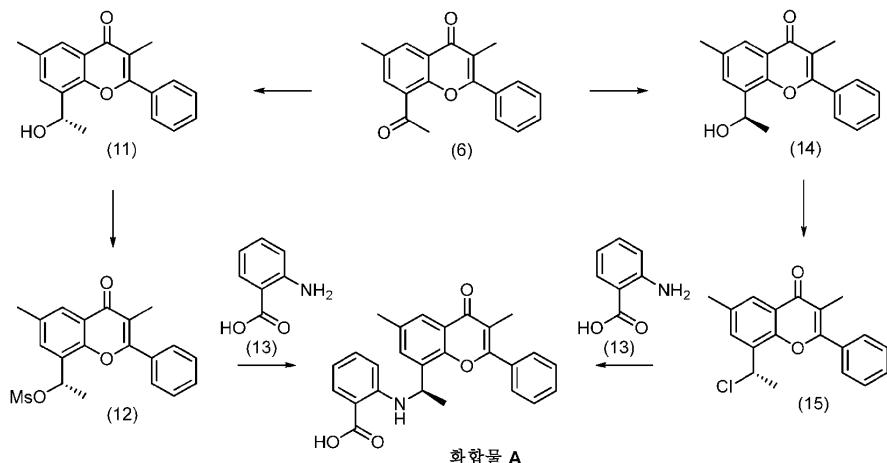
반응식 1은 화합물 A의 예시적인 제조를 도시한다. 치환된 폐놀 (1)의 아실화는 에스테르 (2)를 제공할 수 있다. 에스테르 (2)는 루이스 산 (예를 들어, AlCl_3) 또는 브뢴스테드 산 (예를 들어, 트리플산) 조건 하에 히드록시 아릴 케톤 (3)으로 재배열될 수 있다. 아릴 알데히드와 히드록시 아릴 케톤 (3)의 산성 축합은 케토-알켄 (4)을 제공할 수 있고, 이는 2-치환된 크로멘-4-온 (5)으로 고리화될 수 있다. 대안적으로, 염기 (예를 들어, 피리딘 또는 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드)의 존재 하에 아릴 할라이드를 사용한 히드록시 아릴 케톤 (3)의 알킬화에 이은 산성 조건 (예를 들어, HCl)이 2-치환된 크로멘-4-온 (5)으로의 고리화를 유발할 수 있다.

[0074]

페닐 브로마이드 (5)는 팔라듐 촉매작용을 통해 아실화되어 아실 크로멘-4-온 (6)을 생성할 수 있다. 예시적인 팔라듐 촉매작용 조건은 95°C 에서 약 16시간 동안 약 30-35 당량 디옥산 중 페닐 브로마이드 (5), 약 5-10 mol% $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3)_2$ 및 약 1.2 mol% 트리부틸(1-에톡시비닐)스tan난; 또는 약 100°C 에서 약 16시간 동안 페닐 브로마이드 (5), 약 1 mol% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 약 2 mol% 1,3-비스(디페닐포스피노)프로판, 약 5 당량 부틸 비닐 에테르, 약 3 당량 트리에틸아민 및 약 10 부피의 에틸렌 글리콜을 포함한다. 루이스 산성 탈수제, 예컨대 티타늄(IV) 알콕시드를 사용한 케톤 (6)과 tert-부탄술핀아미드의 축합은 케티민 (7)을 제공할 수 있다. 술핀이민 (7)의 비대칭 환원은 전이 금속 촉매, 예컨대 염화세륨 (III)의 존재 하에 보로히드라이드 시약을 사용하여 실시되어 키랄 풍부 술핀아미드 (8)를 수득할 수 있다. 산성 조건 하에서의 술피닐 기의 제거를 사용하여 술핀아미드 (8)를 벤질아민 (9)로 변환시킬 수 있고, 이를 핀켈스타인(Finkelstein) 또는 울만(Ullmann)-유형 조건 하에 아릴 할라이드 (10)로 알킬화시켜 화합물 A를 수득할 수 있다.

[0075]

반응식 2



[0076]

[0077]

반응식 2는 화합물 A의 또 다른 예시적인 제조를 도시한다. 케톤 (6)은 키랄 촉매, 예컨대 노요리 촉매를 사용하여 히드록시 화합물 (11)로 환원시킬 수 있다. 히드록실 기를 메탄술포산 무수물 또는 메탄술포닐 클로라이드를 사용하여 이탈기로 전환시켜 메실레이트 (12)를 수득할 수 있다. 메실레이트 (12)를 사용하여 아릴아민 (13)을 알킬화시켜 화합물 A를 수득할 수 있다. 대안적으로, 케톤 (6)을 키랄 촉매, 예컨대 노요리 촉매를 사용하여 히드록시 화합물 (14)로 환원시킬 수 있다. 히드록실 기를 염소화제, 예컨대 2,4,6-트리클로로-1,3,5-트리아진을 사용하여 클로라이드 (15)로 전환시킬 수 있다. 이어서, 클로라이드 (15)를 사용하여 아릴아민 (13)을 알킬화시켜 화합물 A를 수득할 수 있다.

[0078]

정의

[0079]

본원에 사용된 용어 "치료하는", "치료하기 위한" 또는 "치료"는 기존 증상, 장애, 상태 또는 질환의 진행 또는 중증도를 억제, 둔화, 정지, 감소, 축소, 안정한 질환 유지 또는 역전시키는 것을 지칭한다.

[0080]

본원에 사용된 용어 "환자"는 포유동물, 바람직하게는 인간을 지칭한다.

[0081]

본원에 사용된 용어 "암" 및 "암성"은 전형적으로 비조절된 세포 증식을 특징으로 하는 환자에서의 생리학적 상태를 지칭하거나 기재한다. 상기 정의에는 양성 및 악성 암이 포함된다.

[0082]

본원에 사용된 용어 "진행성" 또는 "전이성"은 원래의 암성 조직의 부위가 아닌 신체의 하나 이상의 부분으로 확산된 암을 의미한다.

[0083]

본원에 사용된 용어 "유효량"은 진단 또는 치료 중인 환자에서 효과적인 반응을 제공하는, 임의로 1종 이상의 추가의 작용제 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합된, 치료제 또는 그의 제약상 허용되는 염, 예를 들어 화합물 A 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양 또는 용량을 지칭한다.

[0084]

본원에 사용된 용어 치료제 또는 그의 제약상 허용되는 염을 사용한 치료에 대한 환자의 "유효 반응" 또는 환자의 "반응성"은 치료제 또는 그의 제약상 허용되는 염을, 임의로 1종 이상의 추가의 작용제 또는 그의 제약상 허용되는 염과 조합하여, 투여 시 환자에게 부여되는 임상 또는 치료 이익을 지칭한다.

[0085]

본원에 사용된 용어 "와 조합하여"는 치료제 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 1종 이상의 추가의 치료제 또는 그의 제약상 허용되는 염을, 개별적으로, 동시에 또는 임의의 순서로 순차적으로, 예컨대, 예를 들어 단일 주기 또는 1회 초과의 주기 동안에 표준 치료 과정 동안과 같은 반복된 간격으로, 1종의 작용제가 다른 작용제의 투여 전에, 그와 동시에 또는 그 후에 투여될 수 있도록, 또는 그의 임의의 조합으로 투여하는 것을 지칭한다.

[0086]

본원에 사용된 용어 "트로메타민"은 달리 트리스(히드록시메틸)아미노메탄 또는 트리스로 지칭될 수 있다.

[0087]

본원에 사용된 용어 "에르부민"은 달리 tert-부틸아민으로 지칭될 수 있다.

[0088]

예시적인 측면

[0089]

본 발명의 다양한 측면은 하기 넘버링된 조항에 제시된다.

[0090]

조항 1. 2-[[[(1R)-1-(3,6-디메틸-4-옥소-2-페닐-크로멘-8-일)에틸]아미노]벤조산인 화합물 또는 그의 제약상 허

용되는 염.

[0091] 조항 2. 2-[(1R)-1-(3,6-디메틸-4-옥소-2-페닐-크로멘-8-일)에틸]아미노]벤조산인 화합물.

[0092] 조항 3. 결정질 2-[(1R)-1-(3,6-디메틸-4-옥소-2-페닐-크로멘-8-일)에틸]아미노]벤조산인 화합물.

[0093] 조항 4. 조항 1 내지 조항 3 중 어느 하나에 있어서, $7.8^\circ \pm 0.2^\circ$, $12.1^\circ \pm 0.2^\circ$, $13.7^\circ \pm 0.2^\circ$, $14.1^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.8^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $18.2^\circ \pm 0.2^\circ$, $18.9^\circ \pm 0.2^\circ$, $19.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $20.7^\circ \pm 0.2^\circ$, $21.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $24.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 로부터 선택된 회절각 2-세타에서의 적어도 1개의 피크를 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 화합물.

[0094] 조항 5. 조항 1 내지 조항 3 중 어느 하나에 있어서, $12.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 $14.1^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.8^\circ \pm 0.2^\circ$, $18.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $20.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 로부터 선택된 적어도 1개의 피크와 조합하여 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 화합물.

[0095] 조항 6. 조항 1 내지 조항 3 중 어느 하나에 있어서, $12.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 $14.1^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.8^\circ \pm 0.2^\circ$, $18.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $20.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크와 조합하여 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 화합물.

[0096] 조항 7. 조항 1 내지 조항 3 중 어느 하나에 있어서, $12.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 $14.1^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.8^\circ \pm 0.2^\circ$, $18.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $20.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 로부터 선택된 적어도 3개의 피크와 조합하여 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 화합물.

[0097] 조항 8. 조항 1 내지 조항 3 중 어느 하나에 있어서, $12.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 피크 $14.1^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.8^\circ \pm 0.2^\circ$, $18.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $20.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 와 조합하여 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 화합물.

[0098] 조항 9. 조항 1 내지 조항 3 중 어느 하나에 있어서, $7.8^\circ \pm 0.2^\circ$, $12.1^\circ \pm 0.2^\circ$, $13.7^\circ \pm 0.2^\circ$, $14.1^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.8^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $18.2^\circ \pm 0.2^\circ$, $18.9^\circ \pm 0.2^\circ$, $19.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $20.7^\circ \pm 0.2^\circ$, $21.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $24.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 화합물.

[0099] 조항 10. 조항 1 내지 조항 3 중 어느 하나에 있어서, 실질적으로 도 1에 제시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 화합물.

[0100] 조항 11. 조항 1 내지 조항 3 중 어느 하나에 있어서, $7.0^\circ \pm 0.2^\circ$, $9.7^\circ \pm 0.2^\circ$, $11.9^\circ \pm 0.2^\circ$, $14.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $17.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 로부터 선택된 회절각 2-세타에서의 적어도 1개의 피크를 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 화합물.

[0101] 조항 12. 조항 1 내지 조항 3 중 어느 하나에 있어서, $9.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 $14.9^\circ \pm 0.2^\circ$, $11.9^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $7.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 로부터 선택된 적어도 1개의 피크와 조합하여 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 화합물.

[0102] 조항 13. 조항 1 내지 조항 3 중 어느 한 항에 있어서, $9.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 $14.9^\circ \pm 0.2^\circ$, $11.9^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $7.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크와 조합하여 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 화합물.

[0103] 조항 14. 조항 1 내지 조항 3 중 어느 하나에 있어서, $9.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 $14.9^\circ \pm 0.2^\circ$, $11.9^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $7.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 로부터 선택된 적어도 3개의 피크와 조합하여 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 화합물.

[0104] 조항 15. 조항 1 내지 조항 3 중 어느 하나에 있어서, $7.0^\circ \pm 0.2^\circ$, $9.7^\circ \pm 0.2^\circ$, $11.9^\circ \pm 0.2^\circ$, $14.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $17.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 화합물.

[0105] 조항 16. 조항 1 내지 조항 3 중 어느 하나에 있어서, 실질적으로 도 2에 제시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 화합물.

[0106] 조항 17. 조항 1 내지 조항 3 중 어느 하나에 있어서, $7.4^\circ \pm 0.2^\circ$, $8.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $10.6^\circ \pm 0.2^\circ$, $13.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $15.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 로부터 선택된 회절각 2-세타에서의 적어도 1개의 피크를 갖는 CuK α 방사

선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 화합물.

- [0107] 조항 18. 조항 1 내지 조항 3 중 어느 하나에 있어서, $13.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 $8.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $15.7^\circ \pm 0.2^\circ$, $10.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $7.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 로부터 선택된 적어도 1개의 피크와 조합하여 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 화합물.
- [0108] 조항 19. 조항 1 내지 조항 3 중 어느 하나에 있어서, $13.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 $8.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $15.7^\circ \pm 0.2^\circ$, $10.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $7.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크와 조합하여 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 화합물.
- [0109] 조항 20. 조항 1 내지 조항 3 중 어느 하나에 있어서, $13.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 $8.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $15.7^\circ \pm 0.2^\circ$, $10.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $7.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 로부터 선택된 적어도 3개의 피크와 조합하여 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 화합물.
- [0110] 조항 21. 조항 1 내지 조항 3 중 어느 하나에 있어서, $7.4^\circ \pm 0.2^\circ$, $8.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $10.6^\circ \pm 0.2^\circ$, $13.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $15.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 화합물.
- [0111] 조항 22. 조항 1 내지 조항 3 중 어느 하나에 있어서, 실질적으로 도 3에 제시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 화합물.
- [0112] 조항 23. 2-[(1R)-1-(3,6-디메틸-4-옥소-2-페닐-크로멘-8-일)에틸]아미노]벤조산의 트로메타민 염.
- [0113] 조항 24. 조항 23에 있어서, 결정질인 트로메타민 염.
- [0114] 조항 25. 조항 23 또는 조항 24에 있어서, $6.4^\circ \pm 0.2^\circ$, $8.4^\circ \pm 0.2^\circ$, $10.9^\circ \pm 0.2^\circ$, $11.8^\circ \pm 0.2^\circ$, $13.0^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.9^\circ \pm 0.2^\circ$, $22.1^\circ \pm 0.2^\circ$, $23.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $24.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 로부터 선택된 회절각 2-세타에서의 적어도 1개의 피크를 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 트로메타민 염.
- [0115] 조항 26. 조항 23 또는 조항 24에 있어서, $6.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 $8.4^\circ \pm 0.2^\circ$, $10.9^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $22.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 로부터 선택된 적어도 1개의 피크와 조합하여 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 트로메타민 염.
- [0116] 조항 27. 조항 23 또는 조항 24에 있어서, $6.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 $8.4^\circ \pm 0.2^\circ$, $10.9^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $22.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크와 조합하여 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 트로메타민 염.
- [0117] 조항 28. 조항 23 또는 조항 24에 있어서, $6.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 $8.4^\circ \pm 0.2^\circ$, $10.9^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $22.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 로부터 선택된 적어도 3개의 피크와 조합하여 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 트로메타민 염.
- [0118] 조항 29. 제23항 또는 제24항에 있어서, $6.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 피크 $8.4^\circ \pm 0.2^\circ$, $10.9^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $22.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 와 조합하여 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 트로메타민 염.
- [0119] 조항 30. 조항 23 또는 조항 24에 있어서, $6.4^\circ \pm 0.2^\circ$, $8.4^\circ \pm 0.2^\circ$, $10.9^\circ \pm 0.2^\circ$, $11.8^\circ \pm 0.2^\circ$, $13.0^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $16.9^\circ \pm 0.2^\circ$, $22.1^\circ \pm 0.2^\circ$, $23.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $24.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 트로메타민 염.
- [0120] 조항 31. 조항 23 또는 조항 24에 있어서, 실질적으로 도 4에 제시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 트로메타민 염.
- [0121] 항 32. 조항 23 내지 조항 31 중 어느 하나에 있어서, 179.0, 158.7, 151.7, 149.7, 136.3, 134.7, 132.9, 129.3, 127.4, 125.2, 121.7, 117.0, 115.5, 115.2, 110.4, 64.1, 63.2, 45.3, 22.6, 20.3 및 11.6 ppm (각각 ± 0.2 ppm)으로부터 선택된 글리신 (외부 참조, 176.5 ppm)을 참조로 한 적어도 1개의 피크를 포함하는 ^{13}C 고체 상태 NMR (100.6 MHz) 스펙트럼을 특징으로 하는 트로메타민 염.
- [0122] 조항 33. 조항 23 내지 조항 31 중 어느 하나에 있어서, 179.0, 129.3, 63.2, 20.3 및 11.6 ppm (각각 ± 0.2 ppm)으로부터 선택된 글리신 (외부 참조, 176.5 ppm)을 참조로 한 적어도 1개의 피크를 포함하는 ^{13}C 고체 상태 NMR (100.6 MHz) 스펙트럼을 특징으로 하는 트로메타민 염.

ppm)으로부터 선택된 글리신 (외부 참조, 176.5 ppm)을 참조로 한 적어도 1개의 피크를 포함하는 ^{13}C 고체 상태 NMR (100.6 MHz) 스펙트럼을 특징으로 하는 트로메타민 염.

- [0123] 조항 34. 조항 23 내지 조항 31 중 어느 하나에 있어서, 179.0, 129.3, 63.2, 20.3 및 11.6 ppm (각각 \pm 0.2 ppm)에서 글리신 (외부 참조, 176.5 ppm)을 참조로 한 피크를 포함하는 ^{13}C 고체 상태 NMR (100.6 MHz) 스펙트럼을 특징으로 하는 트로메타민 염.
- [0124] 조항 35. 조항 23 내지 조항 31 중 어느 하나에 있어서, 179.0, 158.7, 151.7, 149.7, 136.3, 134.7, 132.9, 129.3, 127.4, 125.2, 121.7, 117.0, 115.5, 115.2, 110.4, 64.1, 63.2, 45.3, 22.6, 20.3 및 11.6 ppm (각각 \pm 0.2 ppm)에서 글리신 (외부 참조, 176.5 ppm)을 참조로 한 피크를 포함하는 ^{13}C 고체 상태 NMR (100.6 MHz) 스펙트럼을 특징으로 하는 트로메타민 염.
- [0125] 조항 36. 조항 23 또는 조항 24에 있어서, $10.6^\circ \pm 0.2^\circ$, $13.2^\circ \pm 0.2^\circ$, $14.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $15.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $17.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 로부터 선택된 회절각 2-세타에서의 적어도 1개의 피크를 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 트로메타민 염.
- [0126] 조항 37. 조항 23 또는 조항 24에 있어서, $15.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 $10.6^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.4^\circ \pm 0.2^\circ$, $13.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $14.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 로부터 선택된 적어도 1개의 피크와 조합하여 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 트로메타민 염.
- [0127] 조항 38. 조항 23 또는 조항 24에 있어서, $15.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 $10.6^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.4^\circ \pm 0.2^\circ$, $13.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $14.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크와 조합하여 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 트로메타민 염.
- [0128] 조항 39. 조항 23 또는 조항 24에 있어서, $15.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 $10.6^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.4^\circ \pm 0.2^\circ$, $13.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $14.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 로부터 선택된 적어도 3개의 피크와 조합하여 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 트로메타민 염.
- [0129] 조항 40. 조항 23 또는 조항 24에 있어서, $10.6^\circ \pm 0.2^\circ$, $13.2^\circ \pm 0.2^\circ$, $14.5^\circ \pm 0.2^\circ$, $15.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $17.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 트로메타민 염.
- [0130] 조항 41. 조항 23 또는 조항 24에 있어서, 실질적으로 도 5에 제시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 트로메타민 염.
- [0131] 조항 42. 조항 23 또는 조항 24에 있어서, $6.3^\circ \pm 0.2^\circ$, $11.1^\circ \pm 0.2^\circ$, $12.6^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $18.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 로부터 선택된 회절각 2-세타에서의 적어도 1개의 피크를 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 트로메타민 염.
- [0132] 조항 43. 조항 23 또는 조항 24에 있어서, $11.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 $12.6^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.1^\circ \pm 0.2^\circ$, $6.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $18.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 로부터 선택된 적어도 1개의 피크와 조합하여 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 트로메타민 염.
- [0133] 조항 44. 조항 23 또는 조항 24에 있어서, $11.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 $12.6^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.1^\circ \pm 0.2^\circ$, $6.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $18.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크와 조합하여 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 트로메타민 염.
- [0134] 조항 45. 조항 23 또는 조항 24에 있어서, $11.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 $12.6^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.1^\circ \pm 0.2^\circ$, $6.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $18.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 로부터 선택된 적어도 3개의 피크와 조합하여 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 트로메타민 염.
- [0135] 조항 46. 조항 23 또는 조항 24에 있어서, $6.3^\circ \pm 0.2^\circ$, $11.1^\circ \pm 0.2^\circ$, $12.6^\circ \pm 0.2^\circ$, $17.1^\circ \pm 0.2^\circ$ 및 $18.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 트로메타민 염.
- [0136] 조항 47. 조항 23 또는 조항 24에 있어서, 실질적으로 도 6에 제시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 트로메타민 염.

- [0137] 조항 48. 2-[(1R)-1-(3,6-디메틸-4-옥소-2-페닐-크로멘-8-일)에틸]아미노]벤조산의 에르부민 염.
- [0138] 조항 49. 조항 48에 있어서, 결정질인 에르부민 염.
- [0139] 조항 50. 조항 48 또는 조항 49에 있어서, $6.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $10.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $11.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $15.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $15.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $17.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $18.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $19.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $21.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $22.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $22.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $26.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 로부터 선택된 회절각 2-세타에서의 적어도 1개의 피크를 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 에르부민 염.
- [0140] 조항 51. 조항 48 또는 조항 49에 있어서, $11.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 $10.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $15.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $18.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $19.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 로부터 선택된 적어도 1개의 피크와 조합하여 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 에르부민 염.
- [0141] 조항 52. 조항 48 또는 조항 49에 있어서, $11.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 $10.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $15.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $18.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $19.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 로부터 선택된 적어도 2개의 피크와 조합하여 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 에르부민 염.
- [0142] 조항 53. 조항 48 또는 조항 49에 있어서, $11.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 $10.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $15.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $18.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $19.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 로부터 선택된 적어도 3개의 피크와 조합하여 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 에르부민 염.
- [0143] 조항 54. 조항 48 또는 조항 49에 있어서, $11.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 피크 $10.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $15.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $18.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $19.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 와 조합하여 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 에르부민 염.
- [0144] 조항 55. 조항 48 또는 조항 49에 있어서, $66.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $10.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $11.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $15.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $15.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $17.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $18.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $19.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $21.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $22.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $22.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $26.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 의 회절각 2-세타에서의 피크를 갖는 CuK α 방사선을 사용한 X선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 에르부민 염.
- [0145] 조항 56. 조항 48 또는 조항 49에 있어서, 실질적으로 도 7에 제시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴을 갖는 에르부민 염.
- [0146] 조항 57. 조항 48 내지 조항 56 중 어느 하나에 있어서, 177.4, 174.8, 159.8, 151.7, 149.5, 134.0, 132.6, 130.7, 130.3, 129.0, 128.1, 123.1, 122.4, 119.4, 116.8, 115.9, 112.3, 53.0, 47.5, 27.4, 23.3, 21.3 및 11.3 ppm(각각 ± 0.2 ppm)으로부터 선택된 글리신(외부 참조, 176.5 ppm)을 참조로 한 적어도 1개의 피크를 포함하는 ^{13}C 고체 상태 NMR(100.6 MHz) 스펙트럼을 특징으로 하는 에르부민 염.
- [0147] 조항 58. 조항 48 내지 조항 56 중 어느 하나에 있어서, 177.4, 132.6, 27.4, 21.3 및 11.3 ppm(각각 ± 0.2 ppm)으로부터 선택된 글리신(외부 참조, 176.5 ppm)을 참조로 한 적어도 1개의 피크를 포함하는 ^{13}C 고체 상태 NMR(100.6 MHz) 스펙트럼을 특징으로 하는 에르부민 염.
- [0148] 조항 59. 조항 48 내지 조항 56 중 어느 하나에 있어서, 177.4, 132.6, 27.4, 21.3 및 11.3 ppm(각각 ± 0.2 ppm)에서 글리신(외부 참조, 176.5 ppm)을 참조로 한 피크를 포함하는 ^{13}C 고체 상태 NMR(100.6 MHz) 스펙트럼을 특징으로 하는 에르부민 염.
- [0149] 조항 60. 조항 48 내지 조항 56 중 어느 하나에 있어서, 177.4, 174.8, 159.8, 151.7, 149.5, 134.0, 132.6, 130.7, 130.3, 129.0, 128.1, 123.1, 122.4, 119.4, 116.8, 115.9, 112.3, 53.0, 47.5, 27.4, 23.3, 21.3 및 11.3 ppm(각각 ± 0.2 ppm)에서 글리신(외부 참조, 176.5 ppm)을 참조로 한 피크를 포함하는 ^{13}C 고체 상태 NMR(100.6 MHz) 스펙트럼을 특징으로 하는 에르부민 염.
- [0150] 조항 61. 조항 1 내지 조항 22 중 어느 하나의 화합물, 조항 23 내지 조항 47 중 어느 하나의 트로메타민 염 또는 조항 48 내지 조항 60 중 어느 하나의 에르부민 염 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.
- [0151] 조항 62. 포스포이노시티드 3-키나제(PI3K)의 억제를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 조항 1 내지 조항 22 중 어느 하나의 화합물, 조항 23 내지 조항 47 중 어느 하나의 트로메타민 염, 조항 48 내지 조항 60 중 어느 하나의 에르부민 염 또는 조항 61의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 포스포이노시티드 3-키나제

(PI3K)를 억제하는 방법.

- [0152] 조항 63. 돌연변이 포스포이노시티드 3-키나제 (PI3K)와 연관된 질환을 갖는 환자에게 치료 유효량의 조항 1 내지 조항 22 중 어느 하나의 화합물, 조항 23 내지 조항 47 중 어느 하나의 트로메타민 염, 조항 48 내지 조항 60 중 어느 하나의 에르부민 염 또는 조항 61의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 돌연변이 포스포이노시티드 3-키나제 (PI3K)와 연관된 질환을 갖는 환자를 치료하는 방법.
- [0153] 조항 64. 조항 62 또는 조항 63에 있어서, PI3K가 PI3K α 인 방법.
- [0154] 조항 65. 조항 62 내지 조항 64 중 어느 하나에 있어서, PI3K가 H1047R 돌연변이를 갖는 것인 방법.
- [0155] 조항 66. 조항 63 내지 조항 65 중 어느 하나에 있어서, 질환이 암인 방법.
- [0156] 조항 67. 조항 66에 있어서, 암이 자궁내막암, 위암, 백혈병, 림프종, 육종, 결장직장암, 폐암, 난소암, 피부암, 두경부암, 유방암, 뇌암 또는 전립선암인 방법.
- [0157] 조항 68. 조항 66에 있어서, 암이 유방암인 방법.
- [0158] 조항 69. 조항 66에 있어서, 암이 호르몬 수용체-양성 (HR+), 인간 표피 성장 인자 수용체 2-음성 (HER2-) 진행성 또는 전이성 유방암인 방법.
- [0159] 조항 70. 조항 63 내지 조항 65 중 어느 하나에 있어서, 질환이 CLOVES 증후군 (선천성 지방종성 과도성장, 혈관 기형, 표피 모반, 척추측만증/골격 및 척추 증후군) 또는 PIK3CA-관련 과다성장 증후군 (PROS)인 방법.
- [0160] 조항 71. PIK3CA-돌연변이된 암을 갖는 환자에게 유효량의 조항 1 내지 조항 22 중 어느 하나의 화합물, 조항 23 내지 조항 47 중 어느 하나의 트로메타민 염, 조항 48 내지 조항 60 중 어느 하나의 에르부민 염 또는 조항 61의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, PIK3CA-돌연변이된 암을 갖는 환자를 치료하는 방법.
- [0161] 조항 72. PIK3CA-돌연변이된 고형 종양을 갖는 환자에게 유효량의 조항 1 내지 조항 22 중 어느 하나의 화합물, 조항 23 내지 조항 47 중 어느 하나의 트로메타민 염, 조항 48 내지 조항 60 중 어느 하나의 에르부민 염 또는 조항 61의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, PIK3CA-돌연변이된 고형 종양을 갖는 환자를 치료하는 방법.
- [0162] 조항 73. PIK3CA-돌연변이된 유방암을 갖는 환자에게 유효량의 조항 1 내지 조항 22 중 어느 하나의 화합물, 조항 23 내지 조항 47 중 어느 하나의 트로메타민 염, 조항 48 내지 조항 60 중 어느 하나의 에르부민 염 또는 조항 61의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, PIK3CA-돌연변이된 유방암을 갖는 환자를 치료하는 방법.
- [0163] 조항 74. PIK3CA-돌연변이된, 진행성 또는 전이성 유방암을 갖는 환자에게 유효량의 조항 1 내지 조항 22 중 어느 하나의 화합물, 조항 23 내지 조항 47 중 어느 하나의 트로메타민 염, 조항 48 내지 조항 60 중 어느 하나의 에르부민 염 또는 조항 61의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, PIK3CA-돌연변이된, 진행성 또는 전이성 유방암을 갖는 환자를 치료하는 방법.
- [0164] 조항 75. 조항 71에 있어서, PIK3CA-H1047R-돌연변이 암인 방법.
- [0165] 조항 76. 조항 72에 있어서, PIK3CA-돌연변이된 고형 종양이 PIK3CA-H1047R-돌연변이 고형 종양인 방법.
- [0166] 조항 77. 조항 72에 있어서, PIK3CA-돌연변이된 고형 종양이 부인파암, 두경부암 및 삼중 음성 유방암으로부터 선택되는 것인 방법.
- [0167] 조항 78. 조항 77에 있어서, PIK3CA-돌연변이된 고형 종양이 부인파암인 방법.
- [0168] 조항 79. 조항 77에 있어서, PIK3CA-돌연변이된 고형 종양이 두경부암인 방법.
- [0169] 조항 80. 조항 77에 있어서, PIK3CA-돌연변이된 고형 종양이 삼중 음성 유방암인 방법.
- [0170] 조항 81. 조항 73에 있어서, PIK3CA-돌연변이된 유방암이 PIK3CA-H1047R-돌연변이 유방암인 방법.
- [0171] 조항 82. 조항 74에 있어서, PIK3CA-돌연변이된, 진행성 또는 전이성 유방암이 PIK3CA-H1047R-돌연변이 진행성 또는 전이성 유방암인 방법.
- [0172] 조항 83. 조항 74에 있어서, PIK3CA-돌연변이된, 진행성 또는 전이성 유방암이 에스트로겐 수용체-양성 (ER+), 인간 표피 성장 인자 수용체 2-음성 (HER2-), PIK3CA-돌연변이된, 진행성 또는 전이성 유방암인 방법.
- [0173] 조항 84. 조항 74에 있어서, PIK3CA-돌연변이된, 진행성 또는 전이성 유방암이 에스트로겐 수용체-양성 (ER+),

인간 표피 성장 인자 수용체 2-음성 (HER2-), PIK3CA H1047R-돌연변이, 진행성 또는 전이성 유방암인 방법.

[0174] 조항 85. 요법에 사용하기 위한, 조항 1 내지 조항 22 중 어느 하나의 화합물, 조항 23 내지 조항 47 중 어느 하나의 트로메타민 염, 조항 48 내지 조항 60 중 어느 하나의 에르부민 염 또는 조항 61의 제약 조성물.

[0175] 조항 86. 돌연변이 포스포이노시티드 3-키나제 (PI3K)와 연관된 질환을 치료하는 데 사용하기 위한, 조항 1 내지 22 중 어느 하나의 화합물, 조항 23 내지 47 중 어느 하나의 트로메타민 염, 조항 48 내지 60 중 어느 하나의 에르부민 염 또는 조항 61의 제약 조성물.

[0176] 조항 87. 조항 86에 있어서, PI3K가 PI3K α 인 사용하기 위한 화합물, 트로메타민 염, 에르부민 염 또는 제약 조성물.

[0177] 조항 88. 조항 86 또는 조항 87에 있어서, PI3K가 H1047R 돌연변이를 갖는 것인 사용하기 위한 화합물, 트로메타민 염, 에르부민 염 또는 제약 조성물.

[0178] 조항 89. 조항 86 내지 조항 88항 중 어느 하나에 있어서, 질환이 암인 사용하기 위한 화합물, 트로메타민 염, 에르부민 염 또는 제약 조성물.

[0179] 조항 90. 조항 89에 있어서, 암이 자궁내막암, 위암, 백혈병, 림프종, 육종, 결장직장암, 폐암, 난소암, 피부암, 두경부암, 유방암, 뇌암 또는 전립선암인 사용하기 위한 화합물, 트로메타민 염, 에르부민 염 또는 제약 조성물.

[0180] 조항 91. 조항 89에 있어서, 암이 유방암인 사용하기 위한 화합물, 트로메타민 염, 에르부민 염 또는 제약 조성물.

[0181] 조항 92. 조항 89에 있어서, 암이 호르몬 수용체-양성 (HR+), 인간 표피 성장 인자 수용체 2-음성 (HER2-) 진행성 또는 전이성 유방암인 사용하기 위한 화합물, 트로메타민 염, 에르부민 염 또는 제약 조성물.

[0182] 조항 93. 조항 86 내지 조항 88 중 어느 하나에 있어서, 질환이 CLOVES 증후군 (선천성 지방종성 과도성장, 혈관 기형, 표피 모반, 척추측만증/골격 및 척추 증후군) 또는 PIK3CA-관련 과도성장 증후군 (PROS)인 사용하기 위한 화합물, 트로메타민 염, 에르부민 염 또는 제약 조성물.

[0183] 조항 94. PIK3CA-돌연변이된 암의 치료에 사용하기 위한, 조항 1 내지 조항 22 중 어느 하나의 화합물, 조항 23 내지 조항 47 중 어느 하나의 트로메타민 염, 조항 48 내지 조항 60 중 어느 하나의 에르부민 염 또는 조항 61의 제약 조성물.

[0184] 조항 95. PIK3CA-돌연변이된 고형 종양의 치료에 사용하기 위한, 조항 1 내지 조항 22 중 어느 하나의 화합물, 조항 23 내지 조항 47 중 어느 하나의 트로메타민 염, 조항 48 내지 조항 60 중 어느 하나의 에르부민 염 또는 조항 61의 제약 조성물.

[0185] 조항 96. PIK3CA-돌연변이된 유방암의 치료에 사용하기 위한, 조항 1 내지 조항 22 중 어느 하나의 화합물, 조항 23 내지 조항 47 중 어느 하나의 트로메타민 염, 조항 48 내지 조항 60 중 어느 하나의 에르부민 염 또는 조항 61의 제약 조성물.

[0186] 조항 97. PIK3CA-돌연변이된, 진행성 또는 전이성 유방암의 치료에 사용하기 위한, 조항 1 내지 조항 22 중 어느 하나의 화합물, 조항 23 내지 조항 47 중 어느 하나의 트로메타민 염, 조항 48 내지 조항 60 중 어느 하나의 에르부민 염 또는 조항 61의 제약 조성물.

[0187] 조항 98. 조항 94에 있어서, PIK3CA-돌연변이된 암이 PIK3CA H1047R-돌연변이 암인 사용하기 위한 화합물, 트로메타민 염, 에르부민 염 또는 제약 조성물.

[0188] 조항 99. 조항 95에 있어서, PIK3CA-돌연변이된 고형 종양이 PIK3CA H1047R-돌연변이 고형 종양인 사용하기 위한 화합물, 트로메타민 염, 에르부민 염 또는 제약 조성물.

[0189] 조항 100. 조항 95에 있어서, PIK3CA-돌연변이된 고형 종양이 부인과암, 두경부암 및 삼중 음성 유방암으로부터 선택되는 것인 사용하기 위한 화합물, 트로메타민 염, 에르부민 염 또는 제약 조성물.

[0190] 조항 101. 조항 100에 있어서, PIK3CA-돌연변이된 고형 종양이 부인과암인 사용하기 위한 화합물, 트로메타민 염, 에르부민 염 또는 제약 조성물.

[0191] 조항 102. 조항 100에 있어서, PIK3CA-돌연변이된 고형 종양이 두경부암인 사용하기 위한 화합물, 트로메타민

염, 에르부민 염 또는 제약 조성물.

[0192] 조항 103. 조항 100에 있어서, PIK3CA-돌연변이된 고형 종양이 삼중 음성 유방암인 사용하기 위한 화합물, 트로메타민 염, 에르부민 염 또는 제약 조성물.

[0193] 조항 104. 조항 96에 있어서, PIK3CA-돌연변이된 유방암이 PIK3CA H1047R-돌연변이 유방암인 사용하기 위한 화합물, 트로메타민 염, 에르부민 염 또는 제약 조성물.

[0194] 조항 105. 제97항에 있어서, PIK3CA-돌연변이된, 진행성 또는 전이성 유방암이 PIK3CA H1047R-돌연변이 진행성 또는 전이성 유방암인 사용하기 위한 화합물, 트로메타민 염, 에르부민 염 또는 제약 조성물.

[0195] 조항 106. 조항 97에 있어서, PIK3CA-돌연변이된, 진행성 또는 전이성 유방암이 에스트로겐 수용체-양성 (ER+), 인간 표피 성장 인자 수용체 2-음성 (HER2-), PIK3CA-돌연변이된, 진행성 또는 전이성 유방암인 사용하기 위한 화합물, 트로메타민 염, 에르부민 염 또는 제약 조성물.

[0196] 조항 107. 조항 97에 있어서, PIK3CA-돌연변이된, 진행성 또는 전이성 유방암이 에스트로겐 수용체-양성 (ER+), 인간 표피 성장 인자 수용체 2-음성 (HER2-), PIK3CA H1047R-돌연변이, 진행성 또는 전이성 유방암인 사용하기 위한 화합물, 트로메타민 염, 에르부민 염 또는 제약 조성물.

[0197] 조항 108. PIK3CA-돌연변이된 암의 치료를 위한 의약의 제조에서의, 조항 1 내지 조항 22 중 어느 하나의 화합물, 조항 23 내지 조항 47 중 어느 하나의 트로메타민 염, 조항 48 내지 조항 60 중 어느 하나의 에르부민 염 또는 조항 61의 제약 조성물의 용도.

[0198] 조항 109. PIK3CA-돌연변이된 고형 종양의 치료를 위한 의약의 제조에서의, 조항 1 내지 조항 22 중 어느 하나의 화합물, 조항 23 내지 조항 47 중 어느 하나의 트로메타민 염, 조항 48 내지 조항 60 중 어느 하나의 에르부민 염 또는 조항 61의 제약 조성물의 용도.

[0199] 조항 110. PIK3CA-돌연변이된 유방암의 치료를 위한 의약의 제조에서의, 조항 1 내지 조항 22 중 어느 하나의 화합물, 조항 23 내지 조항 47 중 어느 하나의 트로메타민 염, 조항 48 내지 조항 60 중 어느 하나의 에르부민 염 또는 조항 61의 제약 조성물의 용도.

[0200] 조항 111. PIK3CA-돌연변이된, 진행성 또는 전이성 유방암의 치료를 위한 의약의 제조에서의, 조항 1 내지 조항 22 중 어느 하나의 화합물, 조항 23 내지 조항 47 중 어느 하나의 트로메타민 염, 조항 48 내지 조항 60 중 어느 하나의 에르부민 염 또는 조항 61의 제약 조성물의 용도.

0201] 실시예

[0202] 핵 자기 공명 (NMR) 스펙트럼은 언급된 바와 같이 400 MHz 또는 300 MHz에서 및 달리 언급되지 않는 한 300.3 K에서 기록되었고; 화학적 이동 (δ)은 백만분율 (ppm)로 보고된다. 스펙트럼은 8, 16 또는 32 스캔으로 브루커 (Bruker) 또는 배리안(Varian) 기기를 사용하여 기록하였다.

[0203] LC-MS 크로마토그램 및 스펙트럼은 C-18 칼럼, 예컨대 루나-C18 2.0x30 mm 또는 엑스브리지 쉴드(Xbridge Shield) RPC18 2.1x50 mm을 사용한 애질런트(Agilent) 1200 또는 시마즈(Shimadzu) LC-20 AD&MS 2020 기기를 사용하여 기록하였다. 주입 부피는 0.7 - 8.0 μl였고, 유량은 전형적으로 0.8 또는 1.2 ml/분이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이 (DAD) 또는 증발 광 산란 (ELSD) 뿐만 아니라 양이온 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 - 1000 Da이었다. 용매는 물 및 아세토니트릴의 구배였고, 둘 다 개질제 (전형적으로 0.01 - 0.04%) 예컨대 트리플루오로아세트산 또는 탄산암모늄을 함유하였다.

[0204] 결정질 고체의 XRPD 패턴을, CuK α (1.5418 Å) 공급원 및 링스아이(Linxeye) 검출기가 장착되어 있으며 40 kV 및 40 mA에서 작동하는 브루커(Bruker) D8 엔데버(Endeavor) X선 분말 회절계 상에서 수득하였다. 샘플을 4 내지 42 2θ°에서 0.009 2θ°의 스텝 크기 및 0.5초/스텝의 스캔 속도로, 0.3° 1차 슬릿 개구 및 3.9° PSD 개구를 사용하여 스캐닝하거나; 또는 4 내지 30 2θ°에서 0.009 2θ°의 스텝 크기 및 0.25초/스텝 스캔 속도로, 0.3° 1차 슬릿 개구 및 3.9° PSD 개구를 사용하여 스캐닝하였다. 견조 분말을 석영 샘플 훌더 상에 패킹하고, 유리 슬라이드를 사용하여 평활한 표면을 수득하였다. 결정 형태 회절 패턴을 주위 온도 및 상대 습도에서 수집하였다. 결정 피크 위치는 8.853 및 26.774 2θ°에서 피크를 갖는 내부 NIST 675 표준에 기초하여 전체 패턴 이동 후에 MDI-제이드(MDI-Jade)에서 결정하였다. 임의의 주어진 결정 형태에 대해, 회절 피크의 상대 강도는 결정 형태 및 습성과 같은 인자로부터 생성된 우선 배향으로 인해 달라질 수 있다는 것이 결정학 기술분야에 널리 공지되어 있다. 우선 배향의 효과가 존재하는 경우, 피크 강도는 변경되지만, 다형체의 특징적

인 피크 위치는 변하지 않는다. 예를 들어, 문헌 [The United States Pharmacopeia #23, National Formulary #18, pages 1843-1844, 1995]을 참조한다. 또한, 임의의 주어진 결정 형태에 대해 각도 피크 위치가 약간 달라질 수 있다는 것도 결정학 기술분야에 또한 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 피크 위치는 샘플이 분석되는 온도의 변동, 샘플 변위 또는 내부 표준의 존재 또는 부재로 인해 이동할 수 있다. 본 경우에, $\pm 0.2\ 2\theta^\circ$ 의 피크 위치 가변성은 지시된 결정 형태의 명백한 확인을 방해하지 않으면서 이를 잠재적 변동을 고려한 것으로 추정된다. 결정 형태의 확인은 특징적인 피크의 임의의 고유한 조합에 기초하여 이루어질 수 있다.

[0205] 단결정 X선 회절. 예비 검사 및 데이터 수집을 구리 애노드 마이크로포커스 밀봉된 X선 튜브 ($Cu\ K\alpha\ \lambda = 1.54184\ \text{\AA}$) 및 데크트리스 필라투스(Dectris Pilatus3) R 200K 하이브리드 광센서 어레이 검출기가 장착된, 리가쿠 슈퍼노바(Rigaku SuperNova) 회절계에서 수행하였다. CRYSTALIS PRO (CrysAlisPro 1.171.38.41r (Rigaku Oxford Diffraction, 2015))를 사용하여 셀 정밀화(cell refinement) 및 데이터 감소를 달성하였다. 데이터를 실온에서 151.16° 또는 151.992° 의 최대 회절각 (2θ)까지 수집하였다. 구조를 SHELXT (Sheldrick, G.M. Acta Cryst. 2015, A71, 3-8)를 사용한 직접 방법에 의해 해석하였다. 구조를 SHELXL-2014 (Sheldrick, G.M. Acta Cryst. 2008, A64, 112-122)를 사용하여 정밀화하였다. 질소 상에 존재하는 수소 원자를 독립적으로 정밀화하였다. 모든 다른 수소 원자는 정밀화에 포함되었지만, 수소 원자가 결합되어 있는 원자에 달려있도록 제한되었다. 구조를 전체-행렬 최소-제곱으로 정밀화하였다. 모의 XRPD 패턴은 머큐리(MERCURY) 결정 모델링 소프트웨어에서 단결정 구조로부터의 단위 셀 파라미터 및 원자 좌표를 사용하여 생성하였다.

[0206] 시차 주사 열량측정법 (DSC) 분석은 TA 씨멀 어드밴티지 소프트웨어(TA Thermal Advantage Software) v5.2.6에 의해 실행되는 TA Q2000 DSC를 사용하여 수행하고 데이터를 유니버설 어널리시스(Universal Analysis) 2000 v4.5a에 의해 분석하였다. 샘플을 주름진 알루미늄 팬에서 25°C 에서 평형화한 다음, 천공한 후에 50 mL/분 질소 퍼징 하에 $10^\circ\text{C}/\text{분}$ 으로 300°C 로 가열하였다. 온도 및 열 유량을 인듐 용융에 대해 보정하였다.

[0207] 열중량측정 분석을 TA 씨멀 어드밴티지 소프트웨어 v5.2.6에 의해 실행되는 TA 인스트루먼츠 Q5000 TGA를 사용하여 수집하고 데이터를 유니버설 어널리시스 2000 v4.5a에 의해 분석하였다. 샘플 (3-10 mg)을 주위 온도 (대략 25°C)에서 200°C 로 $10^\circ\text{C}/\text{분}$ 의 속도로 가열하였다. N_2 는 담체 (10 mL/분) 및 퍼징 (50 mL/분) 기체였다. 니켈 및 알루멜 표준물을 사용하여 큐리 온도 결정에 의해 온도를 보정하였다. 중량 보정은 제조업체-공급 표준을 사용하여 수행하였다.

[0208] 고체 상태 NMR (ssNMR)을 애질런트(Agilent) DD2-400 NMR 분광계 상에서 수득하고, VnmrJ v3.2A로 처리하였다. 데이터는 176.5 ppm에서의 글리신을 외부 참조하였다.

[0209]	ssNMR 파라미터
프로브 4mm_NBT3-2	
주위 온도	
펄스 시퀀스: tanepx	
이완. 지연: 10.000초	
펄스 폭: 2.6 마이크로초	
획득 시간: 0.030초	
스펙트럼 폭: 44642.9 Hz (443.991 ppm)	
1600 스캔	
2 더미 스캔	
획득 포인트: 2678	
관찰된 핵: C13 (100.5489521 MHz)	
탈커플링 핵: H1 (399.8166525 MHz)	
스피날-64 탈커플링	
교차 분극화	
H1 상의 선형 RAMP-CP	
접촉 시간: 5.0 밀리초	
방사 속도: 12.0 kHz	
데이터 처리	
역방향 선형 예측: 3 포인트	
선폭 확장: 10.0 Hz	
FT 크기: 65536	

[0210]

[0211]	약어:
[0212]	ACN 아세토니트릴
[0213]	AcOH 아세트산
[0214]	ADP 아데노신 디포스페이트
[0215]	ATP 아데노신 트리포스페이트
[0216]	CDCl ₃ 클로로포름- <i>d</i>
[0217]	DCM 디클로로메탄
[0218]	DMF N,N-디메틸포름아미드
[0219]	DMSO 디메틸су阜시드
[0220]	DMSO- <i>d</i> ₆ 헥사듀테로디메틸су阜시드
[0221]	DSC 시차 주사 열량측정법
[0222]	eq 당량
[0223]	EtOAc 에틸 아세테이트
[0224]	EtOH 에탄올
[0225]	h 시간(들)
[0226]	¹ H NMR 양성자 핵 자기 공명 분광분석법
[0227]	IPA 이소프로판올
[0228]	Kg 킬로그램

[0229]

L 리터

[0230]

LC-MS 액체 크로마토그래피 - 질량 분광측정법

[0231]

MeOH 메탄올

[0232]

MPa 메가파스칼

[0233]

2-MeTHF 2-메틸테트라히드로푸란

[0234]

min 분(들)

[0235]

MS ES 질량 분광분석법 전기 분무

[0236]

ppm 백만분율

[0237]

rt 실온

[0238]

SFC 초임계 유체 크로마토그래피

[0239]

THF 테트라히드로푸란

[0240]

TGA 열중량측정 분석

[0241]

XRD X선 회절

[0242]

XRPD X선 분말 회절

[0243]

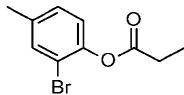
실시예 1

[0244]

2-[(1R)-1-(3,6-디메틸-4-옥소-2-페닐-크로멘-8-일)에틸]아미노]벤조산 ("화합물 A")

[0245]

중간체 1: (2-브로모-4-메틸-페닐) 프로파노에이트

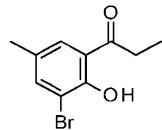


[0246]

DCM (100 mL) 중 2-브로모-4-메틸-페놀 (10.0 g, 53.5 mmol) 및 피리딘 (6.34 g, 80.2 mmol)의 혼합물을 0°C에서 프로파노일 클로라이드 (5.44 g, 58.8 mmol)로 처리하고, 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하고, HCl (2 M)을 사용하여 pH를 5로 조정하고, DCM (2 x 100 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 염수 (2 x 150 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 생성물을 오일 (13 g, 조 물질)로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.17 (t, J=7.6 Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.62 (q, J=7.6 Hz, 2H), 7.11-7.18 (m, 1H), 7.19-7.26 (m, 1H), 7.50-7.55 (m, 1H).

[0248]

중간체 2: 1-(3-브로모-2-히드록시-5-메틸-페닐)프로판-1-온



[0249]

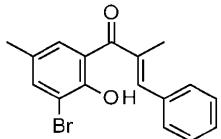
경로 1: (2-브로모-4-메틸-페닐) 프로파노에이트 (12.5 g, 51.4 mmol) 및 AlCl₃ (24.0 g, 180 mmol)의 혼합물을 140°C에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각되었을 때, 혼합물을 물 (80 mL)로 적가 켄칭하고, 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 100 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 염수 (2 x 200 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 석유 에테르 (20 mL)로 연화처리하여 생성물을 고체 (9.82 g, 79%)로서 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.10 (t, J=7.2 Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 3.15 (q, J=7.2 Hz, 2H), 7.66-7.73 (m, 1H), 7.77-7.83 (m, 1H), 12.66 (s, 1H).

[0251]

경로 2: (2-브로모-4-메틸-페닐) 프로파노에이트 (120 g, 496 mmol)를 반응기로 옮기고, -20°C로 냉각시키고, 트리플루오로메탄솔vens (216 mL)으로 처리하였다. 첨가가 완결된 후, 반응물을 60°C에서 1시간 동안 교반하였

다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 빙수 (600 mL)에 부었다. 생성물을 여과 (114 g, 95%)에 의해 황색 고체로서 분리하였다. MS ES- m/z 241, 243 [M-H]⁻. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.26 (t, 3H), 2.33 (s, 3H), 3.06 (q, 2H), 7.55 (m, 2H), 12.87 (s, 1H).

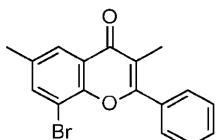
[0252] 중간체 3: (E)-1-(3-브로모-2-히드록시-5-메틸-페닐)-2-메틸-3-페닐-프로포-2-엔-1-온



[0253]

[0254] EtOH (1600 mL) 중 1-(3-브로모-2-히드록시-5-메틸-페닐)프로판-1-온 (200 g, 822.72 mmol), 벤즈알데하يد (96.04 g, 904.99 mmol), AcOH (105.23 g, 1.75 mol) 및 피페리딘 (172.33 g, 2.02 mol)의 혼합물을 70°C에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 암색 용액을 물 (3 L)에 붓고, 여과하고, 고체를 DCM 6 L에 용해시켰다. 유기 용액을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 생성물을 암색 검으로서 수득하였다. MS ES+ m/z 331, 333 [M+H]⁺.

[0255] 중간체 4: 8-브로모-3,6-디메틸-2-페닐-크로멘-4-온

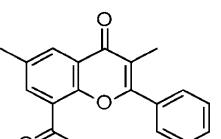


[0256]

[0257] 경로 1: DMSO (1200 mL) 중 (E)-1-(3-브로모-2-히드록시-5-메틸-페닐)-2-메틸-3-페닐-프로포-2-엔-1-온 (284 g, 857.48 mmol) 및 아이오딘 (21.76 g, 85.75 mmol, 17.27 mL, 0.1 eq)의 혼합물을 140°C에서 2시간 동안 교반하여 흑색-갈색 용액을 수득하였다. 실온으로 냉각시키고, 반응물을 물 3 L에 붓고, 여과하고, 고체 생성물을 DCM (4 L) 중에 용해시키고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc (1:1, 1 L)로 연화처리하여 생성물을 담황색 고체 (195 g, 69%)로서 수득하였다. MS ES+ m/z 329, 331 [M+H]⁺.

[0258] 경로 2: THF (100 mL) 중 1-(3-브로모-2-히드록시-5-메틸-페닐)프로판-1-온 (50.0 g, 205.7 mmol)의 용액을 -80°C로 냉각시키고, 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중 1M, 617 mmol)로 처리하였다. -80°C에서 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 0°C로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 -80°C로 냉각시키고, 벤조일 클로라이드 (37.6 g, 267.4 mmol)로 적가 처리하였다. 첨가가 완결된 후, 반응물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 -20°C로 냉각시키고, 50% 수성 아세트산을 사용하여 pH를 4로 조정하였다. THF를 진공 하에 제거하고, 침전물을 여과에 의해 제거하였다. 고체를 아세트산 및 수성 HCl (250 mL / 10 mL)에 용해시키고, 생성된 용액을 100°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 20°C로 냉각시키고, 물 (100 mL)로 회석하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 물 (50 mL)로 세척하고, EtOAc 200 mL로 실온에서 30분 동안 연화처리하였다. 생성물을 여과에 의해 회백색 고체로서 수집하였다 (170.7 g, 83%). MS ES+ m/z 329, 331 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.24 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 7.55-7.57 (m, 3H), 7.75-7.78 (m, 3H), 8.00 (s, 1H).

[0259] 중간체 5: 8-아세틸-3,6-디메틸-2-페닐-크로멘-4-온



[0260]

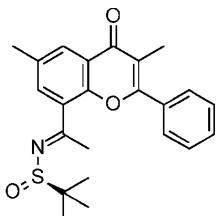
[0261] 경로 1: 디옥산 (1600 mL) 중 8-브로모-3,6-디메틸-2-페닐-크로멘-4-온 (195 g, 592.37 mmol), 비스(트리페닐 포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드 (20.79 g, 29.62 mmol) 및 트리부틸(1-에톡시비닐)스tan난 (256.72 g, 710.84 mmol, 239.92 mL)의 혼합물을 N₂ 하에 95°C에서 16시간 동안 교반하여 흑색-갈색 용액을 수득하였다. 실온으로

냉각시킨 후, 반응물을 1M 수성 HCl (100 mL)로 처리하고, 20°C에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성 KF (2000 mL)로 켄칭하고, 30분 동안 교반하고, 여과하였다. 필터 케이크를 DCM 중 10% MeOH (5 x 5000 mL)로 세척하였다. 조합된 추출물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 잔류물을 수득하였다.

잔류물을 석유 에테르/EtOAc (5/1, 1000 mL)로 연화처리하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 DCM/MeOH (10/1, 500 mL)로 연화처리하여 생성물을 담황색 고체 (180 g, 96%, 92% 순도)로서 수득하였다. MS ES+ *m/z* 293 [M+H]⁺.

[0262] 경로 2: 8-브로모-3,6-디메틸-2-페닐-크로멘-4-온 (50.0 g, 151.9 mmol), 아세트산팔라듐 (0.34 g, 1.52 mmol), 1,3-비스(디페닐포스피노)프로판 (1.25 g, 3.04 mmol), 트리에틸아민 (46.17 g, 455.7 mmol), n-부틸 비닐 에테르 (76 g, 759.5 mmol) 및 에틸렌 글리콜 (400 mL)의 혼합물을 질소 분위기 하에 100°C에서 7시간 동안 교반하였다. 반응물을 30°C로 냉각시키고, 3 g의 활성 탄소로 처리하고, 교반하였다. 혼탁액을 셀라이트를 통해 여과하고, HCl을 사용하여 여과물의 pH를 3-4로 조정하고, 60°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 40°C로 냉각시키고, 고체를 THF 250 mL 중에 슬러리화하고, 60°C에서 5시간 동안 교반하였다. 반응물을 30°C로 냉각시키고, 생성물 (40 g, 90%)을 여과에 의해 분리하고, 50°C에서 건조시켜 회백색 고체를 수득하였다. MS ES+ *m/z* 293 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 2.21 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 7.55-7.58 (m, 3H), 7.67-7.70 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.26-8.27 (m, 1H).

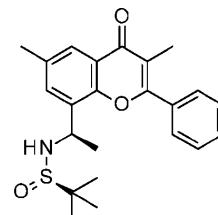
[0263] 중간체 6: (NE,R)-N-[1-(3,6-디메틸-4-옥소-2-페닐-크로멘-8-일)에틸리텐]-2-메틸-프로판-2-술핀아미드



[0264]

[0265] THF (1500 mL) 중 8-아세틸-3,6-디메틸-2-페닐-크로멘-4-온 (180 g, 615.75 mmol) 및 (R)-2-메틸프로판-2-술핀 아미드 (149.26 g, 1.23 mol)의 혼합물에 테트라이소프로록시티타늄 (700.01 g, 2.46 mol, 726.90 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 80°C에서 56시간 동안 교반하여 흑색-갈색 용액을 수득하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 염수 (2000 mL)로 켄칭하고, 30분 동안 교반하고, 여과하였다. 필터 케이크를 EtOAc (4000 mL)로 세척하였다. 유기 층을 분리한 후, 수성 층을 EtOAc (1000 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 석유 에테르/EtOAc (1/1, 600 mL)로 연화처리하여 생성물을 백색 고체 (186 g, 76%)로서 수득하였다. MS ES+ *m/z* 396 [M+H]⁺.

[0266] 중간체 7: (R)-N-[(1R)-1-(3,6-디메틸-4-옥소-2-페닐-크로멘-8-일)에틸]-2-메틸-프로판-2-술핀아미드

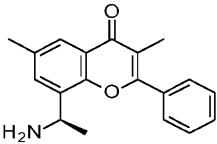


[0267]

[0268] MeOH (1600 mL) 중 (NE,R)-N-[1-(3,6-디메틸-4-옥소-2-페닐-크로멘-8-일)에틸리텐]-2-메틸-프로판-2-술핀아미드 (186 g, 470.27 mmol) 및 CeCl₃·7H₂O (87.61 g, 235.14 mmol, 22.35 mL)의 혼합물에 15°C에서 NaBH₄ (26.69 g, 705.41 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 15°C에서 1시간 동안 교반하여 암색 혼탁액을 수득하였다. 반응물을 15°C에서 포화 수성 NH₄Cl (1500 mL)로 켄칭하였다. DCM (2 x 1500 mL)으로 추출하고, 조합된 유기 상을 염수 (1500 mL)로 세척하고, 유기 상을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 생성물을 황색 고체 (180 g, 96%)로서 수득하였다. MS ES+ *m/z* 398 [M+H]⁺.

[0269]

중간체 8: 8-[(1R)-1-아미노에틸]-3,6-디메틸-2-페닐-크로멘-4-온



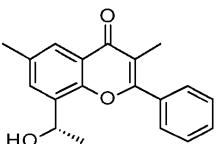
[0270]

[0271]

MeOH (1500 mL) 중 (R)-N-[(1R)-1-(3,6-디메틸-4-옥소-2-페닐-크로멘-8-일)에틸]-2-메틸-프로판-2-술핀아미드 (180 g, 452.80 mmol)의 혼합물을 HCl/MeOH (4 M, 300 mL)로 처리하고, 혼합물을 15°C에서 1시간 동안 교반하여 백색 혼탁액을 수득하였다. 반응물을 농축시키고, 잔류물을 물 (1000 mL) 및 DCM (2000 mL)에 붓고, H₂O 중 NH₃ (25%)을 사용하여 pH를 12로 조정하고, DCM (2 x 1000 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기 상을 염수 (1000 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 DCM (200 mL)으로 연화처리하여 생성물을 백색 고체 (122 g, 89%)로서 수득하였다. MS ES+ *m/z* 294 [M+H]⁺.

[0272]

중간체 9: 8-[(1S)-1-히드록시에틸]-3,6-디메틸-2-페닐-크로멘-4-온



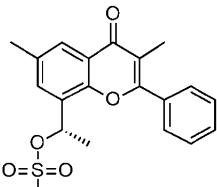
[0273]

[0274]

오버헤드 교반 및 온도 프로브가 장착된 플라스크를 8-아세틸-3,6-디메틸-2-페닐-크로멘-4-온 (11.0 g, 37.25 mmol) 및 클로로포름 (200 mL)으로 충전하였다. 교반 슬러리를 포름산 (5.14 g, 111.76 mmol)으로 처리하고, 빙조에서 ~10°C로 냉각시켰다. 저온 용액을 온도를 25°C 미만으로 유지하면서 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔 (17.01 g, 111.76 mmol)으로 천천히 처리하였다. 반응물을 냉각 조로부터 분리하고, RuCl(p-시멘)[(S,S)-Ts-DPEN] (CAS 192139-90-5, 0.66 g, 1.12 mmol)로 처리하였다. 반응물을 45°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 분리 깔때기로 끓기고, 2M 수성 HCl (2 x 50 mL)로 세척하였다. 유기 층을 진공 하에 45 - 50°C에서 50 내지 100 mL로 농축시켰다. ACN (150 mL)으로 회석하고, 진공 하에 45 - 50°C에서 50 mL로 농축시켰다. 용매의 양이 50 mL가 될 때까지 용매 교환을 다시 수행하였다. 물질을 실온으로 1-2시간에 걸쳐 냉각시키고, 슬러리를 4시간 동안 숙성시켰다. 생성물 (10.10 g, 92%)을 여과에 의해 수집하고, ACN (25 mL)으로 세척하고, 햅탄 (50 mL)으로 세척하고, 진공 하에 45°C에서 건조시켰다.

[0275]

중간체 10: [(1S)-1-(3,6-디메틸-4-옥소-2-페닐-크로멘-8-일)에틸]메탄솔포네이트



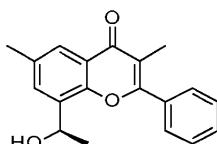
[0276]

[0277]

플라스크를 8-[(1S)-1-히드록시에틸]-3,6-디메틸-2-페닐-크로멘-4-온 (2.0 g, 6.79 mmol), 메탄솔폰산 무수물 (1.42 g, 8.15 mmol) 및 DCM (20 mL)으로 충전하였다. 용액을 빙조에서 <10°C로 냉각시켰다. 반응물을 트리에틸아민 (1.38 g, 13.59 mmol)으로 5분에 걸쳐 천천히 처리하였다. 빙조로부터 제거하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 그대로 사용하였다.

[0278]

중간체 11: 8-[(1R)-1-히드록시에틸]-3,6-디메틸-2-페닐-크로멘-4-온



[0279]

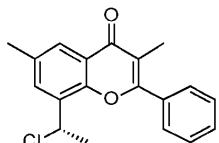
[0280] 오버헤드 교반, 응축기 및 온도 프로브가 장착된 플라스크를 8-아세틸-3,6-디메틸-2-페닐-크로멘-4-온 (10 g, 34.2 mmol) 및 RuCl(p-시멘)[(R,R)-TsDPEN] (CAS 192139-92-7, 0.65 g, 1.03 mmol)으로 충전하였다. 메탄올 50 mL를 첨가하고, 교반을 시작하였다. 반응물을 10°C로 냉각시키고, 온도를 25°C 미만으로 유지하면서 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔 (15.62 g, 102.62 mmol)으로 천천히 처리하였다. 첨가가 완결된 후, 반응물을 10°C로 다시 냉각시키고, 온도를 15°C 미만으로 유지하면서 반응물을 포름산 (4.72 g, 102.62 mmol)으로 조금씩 처리하였다. 첨가한 후, 반응물을 55°C에서 약 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 20°C로 냉각시키고, 4 M 수성 HCl (50 mL)로 1시간에 걸쳐 처리하고, 생성된 슬러리를 실온에서 밤새 교반하였다. 생성물 (9.35 g, 95%)을 여과에 의해 단리하고, 물로 세척하고, 진공 하에 45°C에서 건조시켰다.

[0281] 중간체 11의 대안적 합성: 8-[(1R)-1-히드록시에틸]-3,6-디메틸-2-페닐-크로멘-4-온

[0282] 반응기를 THF (3 L/kg, 360 L), 8-아세틸-3,6-디메틸-2-페닐-크로멘-4-온 (120 kg, 410 mol) 및 소듐 메톡시드 (2.2 kg, 41 mol, 0.10 당량)로 충전하였다. 반응기를 배기시키고, 질소로 3회 재충전하였다. 반응기를 (S)-RUCY-Xy1BINAP [CAS# 1312713-89-5] (364 g, 0.31 mol, 0.00075 당량)로 충전하고, 반응기를 THF (2 L/kg, 240 L)로 세척하였다. 배기시키고, 질소로 3회 재충전하였다. 반응기를 1 MPa 수소로 가압하고, 반응물을 40°C에서 18시간 동안 교반하였다. 25°C로 냉각시킨 후, 분석을 위해 샘플을 뽑았다. 반응이 완결되지 않은 경우, 반응기를 1 MPa 수소로 재충전하고, 40°C에서 추가로 6시간 동안 교반하였다.

[0283] 반응이 완결된 후, 반응기를 2-MeTHF (5 L/kg, 600 L) 및 정제수 (5 L/kg, 600 L)로 충전하고, 25°C에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고, 고체를 2-MeTHF (1L/kg, 120 L)로 세척하였다. 30분 동안 정치시켰다. 수성 층을 제거하고, 유기 층을 ACN (4 L/kg, 480 L)으로 용매 교환하였다. 5°C로 10시간에 걸쳐 냉각시키고, 혼합물을 5°C에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 고체를 ACN (1.52 L/kg, 182 L) 및 n-헵탄 (5.0 L/kg, 600 L)으로 세척하고, 진공 하에 45°C에서 12시간 동안 건조시켜 표제 화합물 (102.7 kg, 85%)을 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d6) ppm 1.40 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 2.03 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 5.24 (dq, 1H, J= 4.2, 6.5 Hz), 5.38 (d, 1H; J = 4.2 Hz), 7.58 (m, 3H), 7.73 (m, 4H).

[0284] 중간체 12: 8-[(1S)-1-클로로에틸]-3,6-디메틸-2-페닐-크로멘-4-온



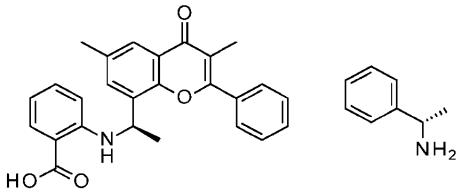
[0285]

[0286] 오버헤드 교반이 장착된 플라스크를 8-[(1R)-1-히드록시에틸]-3,6-디메틸-2-페닐-크로멘-4-온 (20.0 g, 68.0 mmol) 및 시클로펜틸 메틸 에테르 (200 mL)로 충전하였다. 2,4,6-트리클로로[1,3,5]트리아진 (12.5 g, 23.8 mmol)에 이어서 DMF (7.9 mL, 102 mmol)를 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 2M 수성 NaOH (100 mL)로 천천히 처리하고, 10분 동안 교반하였다. 반응물을 분리 할때기로 옮기고, 유기 층을 제거하였다. 유기 층을 물 (100 mL) 및 포화 수성 NaHCO₃ (100 mL)로 희석하였다. 수성 층을 제거한 후, 유기 층을 5% 수성 LiCl로 세척하였다. 유기 층을 플라스크로 옮기고, 플라스크를 IPA 200mL로 충전하고 100 mL로 3회 농축시킴으로써 용매를 IPA로 교체하였다. 이어서, 슬러리를 45°C로 가온하고, 그 온도에서 2시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하였다. 물질을 시린지 펌프를 통해 물 80mL로 4시간에 걸쳐 처리하고, 반응물을 밤새 숙성시켰다. 생성물 (18.4 g, 87%)을 여과에 의해 수집하고, 1:1 IPA/물 40 mL로 세척하고, 45°C에서 건조시켰다.

[0287] 중간체 12의 대안적 합성: 8-[(1S)-1-클로로에틸]-3,6-디메틸-2-페닐-크로멘-4-온

[0288] 반응기를 2-MeTHF (5 L/kg, 480 L) 및 8-[(1R)-1-히드록시에틸]-3,6- 디메틸-2-페닐-크로멘-4-온 (96 kg, 326.5 mol)으로 충전하고, 10°C로 냉각시켰다. 반응기를 1-포르밀파롤리딘 (32.4 kg, 326.5 mol, 1 당량)으로 충전한 다음, 벤조일 클로라이드 (91.8 kg, 653 mol, 2 당량)를 2시간에 걸쳐 첨가하였다. 반응물을 25°C로 가온하고, 18시간 동안 교반하였다. 반응이 완결된 후, 반응물을 2-MeTHF (5 L/kg, 480 L)로 희석하고, 15°C로 냉각시켰다. 수성 3M NaOH (5 L/kg, 480 L)를 천천히 첨가하고, 혼합물을 25°C로 가온하고, 혼합물을 45분 동안 교반하였다. 30분 동안 정치시킨 후, 수성 층을 제거하였다. 반응기를 물 (5 L/kg, 480 L)로 충전하고, 15분 동안 교반하였다. 30분 동안 정치시킨 후, 수성 층을 제거하고, 생성된 유기 층을 여과하였다. 여과물을 30분 동안 정치시키고, 수성 층을 다시 제거하였다. 생성된 유기 용액을 이소프로판을 (5 L/kg, 480 L)로 용매 교환하고, 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0289] 중간체 13: 2-[(1R)-1-(3,6-디메틸-4-옥소-2-페닐-크로멘-8-일)에틸]아미노]벤조산; (1S)-1-페닐에탄아민

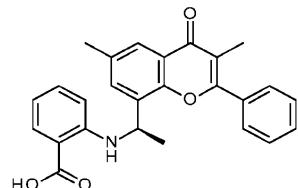


[0290]

[0291] (1S)-1-(3,6-디메틸-4-옥소-2-페닐-크로멘-8-일)에틸] 메탄술포네이트의 DCM 용액 (20 mL)을 안트라닐산 (2.79 g, 20.38 mmol) 및 트리에틸아민 (1.38 g, 13.59 mmol)으로 적가 처리하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 1M 수성 HCl (3 x 10 mL) 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 수집하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 10 mL로 농축시켰다. 2-메틸테트라히드로푸란 20 mL로 충전하고, 10 mL로 농축시켰다. 용매를 2-메틸테트라히드로푸란으로 다시 교체하고, 70 내지 80 mL로 농축시키고, 45 - 50°C로 가열하였다. (S)- α -메틸벤질아민 (0.91 g, 7.48 mmol)을 3시간에 걸쳐 첨가하였다. 실온으로 냉각시키고, 밤새 숙성시켰다. 표제 화합물 (2.13 g, 59%)을 여과에 의해 수집하고, 2-메틸테트라히드로푸란 (2 x 10 mL)으로 세척하고, 진공 하에 45°C에서 건조시켰다.

[0292]

화합물 A: 2-[(1R)-1-(3,6-디메틸-4-옥소-2-페닐-크로멘-8-일)에틸]아미노]벤조산



[0293]

[0294] 경로 1: 8-[(1R)-1-아미노에틸]-3,6-디메틸-2-페닐-크로멘-4-온 (30 g, 102.3 mmol), 2-아이오도벤조산 (25.36 g, 102.26 mmol), 구리 (13.00 g, 204.5 mmol) 및 탄산칼륨 (21.20 g, 153.4 mmol)의 혼합물을 DMF (300 mL) 중에 혼탁시키고, 100°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 동일한 양의 또 다른 반응물과 조합하고, 2M 수성 HCl을 사용하여 pH를 pH 3으로 조정하고, DCM 1000 mL 및 물 500 mL로 희석하고, 여과하고, 층을 분리하였다. 유기 층을 염수 3 x 1000 mL로 세척하고, 수집하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 젤 크로마토그래피에 의해 석유 에테르 중 5% 에틸 아세테이트에서 석유 에테르 중 50% EtOAc로 용리시키면서 정제하였다. 생성된 고체를 EtOAc 300 mL로 연화처리하고, 여과에 의해 수집하였다. 생성된 고체를 비등 아세토니트릴 500 mL 중에 혼탁시키고, 여과에 의해 수집하여 생성물 (33 g; 39%)을 백색 고체로서 수득하였다. MS ES+ m/z 414 [$\text{M}+\text{H}$]⁺.

[0295]

경로 2: 2-[(1R)-1-(3,6-디메틸-4-옥소-2-페닐-크로멘-8-일)에틸]아미노]벤조산; (1S)-1-페닐에탄아민 (15 g)을 DCM (150 mL)과 혼합하였다. 1M 수성 HCl (75 mL)을 첨가하고, 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 1M 수성 HCl (75 mL)을 첨가하고, 혼합물을 다시 5분 동안 교반하였다. 반응물을 ~45 mL로 농축시켰다. DCM (30 mL) 및 ACN (150 mL)을 첨가하고, 혼합물을 ~75 mL로 농축시켰다. ACN (150 mL)을 첨가하고, 혼합물을 ~120 mL로 농축시켰다. 80°C로 짧은 시간 동안 가열하였다. 65°C로 냉각시키고, 2시간 동안 교반하였다. 25°C로 4시간에 걸쳐 냉각시키고, 추가로 4시간 동안 교반하였다. 생성물 (7.50 g, 65%)을 여과에 의해 수집하고, ACN 5 mL로 세척하고, 햅탄 75 mL로 세척하고, 진공 오븐에서 45°C에서 건조시켰다. MS ES+ m/z 414 [$\text{M}+\text{H}$]⁺.

[0296]

경로 3: 플라스크를 8-[(1S)-1-클로로에틸]-3,6-디메틸-2-페닐-크로멘-4-온 (5.0 g, 16.0 mmol) 및 IPA (50 mL)로 충전하였다. 이어서, 반응물을 안트라닐산 (6.58 g, 48.0 mmol)으로 처리하고, 트리에틸아민 (6.7 mL, 48.0 mmol)으로 적가 처리하였다. 반응물을 60°C에서 밤새 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 2-메틸테트라히드로푸란 50 mL를 첨가하고, 반응물을 ~50 mL로 농축시켰다. 이 용매 교환을 2-메틸테트라히드로푸란 25mL로 3회 더 수행하였다. 2M 수성 HCl 25 mL를 첨가하고, 교반하였다. 분리 깔때기로 옮기고, 수성 층을 제거하였다. 나머지 유기 층을 2M 수성 HCl (2 x 25 mL)로 세척한 다음, ACN 50 mL로 희석하고, ~50 mL로 3회 농축시켜 농후한 슬러리를 남겼다. 슬러리를 80°C로 1시간 동안 가온한 다음, 65°C에서 2시간 동안 가온하였다. 반응물을 실온으로 ~5시간에 걸쳐 냉각시키고, 밤새 교반하였다. 생성물 (5.19 g, 79%)을 여과에

의해 수집하고, ACN 5 mL로 세척하고, 헵탄 25 mL로 세척하고, 진공 오븐에서 45°C에서 건조시켰다.

[0297] 경로 4: 반응기를 중간체 12의 대안적 합성에 따라 제조된 이소프로판올 중 8-[(1S)-1-클로로에틸]-3,6-디메틸-2-페닐-크로멘-4-온의 용액으로 충전하고, 안트라닐산 (111.9 kg, 816.3 mol, 2.5 당량) 및 중탄산나트륨 (41.1 kg, 489.4 mol, 1.5 당량)을 첨가하였다. 이소프로판올 (2 L/kg, 192 L)을 첨가하고, 반응물을 65°C에서 24시간 동안 교반하였다. 완결된 후, 반응물을 2-MeTHF (15 L/kg, 1400 L)로 용매 교환하였다. 20°C에서, 4M 수성 HCl (5 L/kg, 480 L)을 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 30분 동안 정치시킨 후, 수성 층을 제거하였다. 유기 층에 2-MeTHF (2 L/kg, 192 L) 및 2M 수성 HCl (3 L/kg, 288 L)을 첨가하고, 30분 동안 20°C에서 교반하였다. 30분 동안 정치시킨 후, 수성 층을 제거하였다. 2-MeTHF (3 L/kg, 288 L) 및 물 (5 L/kg, 480 L)을 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 30분 동안 정치시킨 후, 수성 층을 제거하였다. 생성된 용액을 후속 단계에 정제 없이 사용하였다. [주: 양은 8-[(1R)-1-히드록시에틸]-3,6-디메틸-2-페닐-크로멘-4-온을 기준으로 한다.]

[0298] 중간체 13의 대안적 합성: 2-[[[(1R)-1-(3,6-디메틸-4-옥소-2-페닐-크로멘-8-일)에틸]아미노]벤조산; (1S)-1-페닐에탄아민

[0299] 반응기를 상기 경로 4 단계에 따라 2-[[[(1R)-1-(3,6-디메틸-4-옥소-2-페닐-크로멘-8-일)에틸]아미노]벤조산의 용액으로 충전하고, 10 L/kg (960 L)으로 농축시켰다. 혼합물을 50°C로 가열하고, (S)-메틸벤질아민 (6.72 kg, 55.5 mol, 0.17 당량)을 1시간에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 슬러리를 50°C에서 45분 동안 교반하고, 추가의 (S)-메틸벤질아민 (303.6 mol, 0.93 당량)을 2시간에 걸쳐 첨가하였다. 슬러리를 65°C에서 2시간 동안 교반한 후, 20°C로 12시간에 걸쳐 냉각시켰다. 20°C에서 4시간 동안 교반한 후, 슬러리를 여과하고, 습윤 케이크를 1:1 2-MeTHF/n-헵탄 (3 L/kg, 288 L) 및 n-헵탄 (3 L/kg, 288 L)으로 세척한 다음, 진공 하에 45°C에서 16시간 동안 건조시켜 표제 화합물을 3 단계에 걸쳐 77% 수율로 수득하였다.

[0300] 실시예 2

[0301] 2-[[[(1R)-1-(3,6-디메틸-4-옥소-2-페닐-크로멘-8-일)에틸]아미노]벤조산 형태 A ("화합물 A 형태 A")

[0302] 화합물 A 형태 A를 실시예 1에 따른 절차에 따라 수득하였다.

[0303] 도 1에 제시된 화합물 A 형태 A의 XRPD 패턴은 성공적으로 인텍싱되었으며, 이는 실험 패턴이 단일 결정질 상의 것을 나타내고, 단위 셀 부피가 무수 결정 형태와 일치함을 확인시켜 주었다.

[0304] XRPD

[0305] 형태 A의 제조된 샘플은 0.2도의 회절각에 대한 허용오차로, 하기 표 1에 기재된 바와 같은 회절 피크 (2-세타 값)를 갖는, 특히 12.1°에서의 피크를 14.1°, 16.8°, 18.9° 및 20.7°로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 1개 이상과 조합하여 갖는 CuK α 방사선을 사용한 XRD 패턴을 특징으로 하였다.

[0306] <표 1> XRPD 피크

피크	각도 ($^{\circ}$ 2-세타) +/- 0.2°	상대 강도 (가장 강한 피크의 %)
1	7.8	34.7%
2	12.1	100%
3	13.7	10.2%
4	14.1	54.8%
5	16.8	14.2%
6	17.5	40.1%
7	18.2	9.8%
8	18.9	11.9%
9	19.5	20.2%
10	20.7	59.1%
11	21.2	14.1%
12	24.1	37.4%

[0307]

열 분석

[0309] 형태 A는 25°C에서 200°C로의 가열 시 질량 손실의 겹출 결여에 기초하여 무수인 것으로 확인되었다. 185°C에서의 예리한 흡열 피크는 형태 A 용융에 기인하였다. 192°C에서 발열 전이가 관찰되었고, 이어서 211°C에서 흡

열 사건이 관찰되었으며, 이는 각각 형태 C 결정화 및 용융과 일치한다.

[0310] 실시예 3

2-[(1R)-1-(3,6-디메틸-4-옥소-2-페닐-크로멘-8-일)에틸]아미노]벤조산 형태 B ("화합물 A 형태 B")

[0312] 주위 온도에서 THF 중 2-[(1R)-1-(3,6-디메틸-4-옥소-2-페닐-크로멘-8-일)에틸]아미노]벤조산의 포화 용액의 느린 증발에 의해 THF 용매화물을 제조하였다. 도 2에 제시된 THF 용매화물 여과물의 XRPD 패턴은 성공적으로 인덱싱되었으며, 이는 물질이 형태 B로서 지정된 단일 결정질 상임을 확인시켜 주었다. 단위 셀 부피는 모노-THF 용매화물과 일치한다.

[0313] XRPD

[0314] 형태 B의 제조된 샘플은 0.2도의 희절각에 대한 허용오차로, 하기 표 2에 기재된 바와 같은 희절 피크 (2-세타 값)를 갖는, 특히 9.7° 에서의 피크를 14.9° , 11.9° , 17.4° 및 7.0° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 1개 이상과 조합하여 갖는 CuK α 방사선을 사용한 XRD 패턴을 특징으로 하였다.

[0315] <표 2> XRPD 피크

각도 ($^{\circ}$ 2-세타) +/- 0.2 $^{\circ}$	상대 강도 (가장 강한 피크의 %)
7.0	6.9%
9.7	57.6%
11.9	20.4%
14.9	46.0%
17.4	30.4%

[0316]

[0317] 열 분석

[0318] 10°C/분의 속도로 가열 시, 저온 흡열 사건은 탈용매화에 기인하였고, 이어서 화합물 A 형태 C는 213°C에서 용융될 가능성이 있다. TGA에서, 가열 시 관찰된 질량 순실은 0.8 몰 당량의 THF와 일치하였다.

[0319] 실시예 4

[0320] 2-[(1R)-1-(3,6-디메틸-4-옥소-2-페닐-크로멘-8-일)에틸]아미노]벤조산 형태 C ("화합물 A 형태 C")

[0321] 형태 C는 화합물 A 형태 A를 194°C에서 30분 동안 어닐링함으로써 제조하였다. XRPD 인덱싱 (도 3)으로부터, 형태 C의 상 순도를 확인하였고, 단위 셀 부피는 무수 물질과 일치한다.

[0322] XRPD

[0323] 형태 C의 제조된 샘플은 0.2도의 희절각에 대한 허용오차로, 하기 표 3에 기재된 바와 같은 희절 피크 (2-세타 값)를 갖는, 특히 13.4° 에서의 피크를 8.5° , 15.7° , 10.6° 및 7.4° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 1개 이상과 조합하여 갖는 CuK α 방사선을 사용한 XRD 패턴을 특징으로 하였다.

[0324] <표 3> XRPD 피크

각도 ($^{\circ}$ 2-세타) +/- 0.2 $^{\circ}$	상대 강도 (가장 강한 피크의 %)
7.4	3.8%
8.5	100%
10.6	2.9%
13.4	7.1%
15.7	29.0%

[0325]

[0326] 열 분석

[0327] 단리된 화합물 A 형태 C의 DSC는 209°C에서의 흡열 사건을 나타냈고, 이는 용융에 기인하였다.

[0328] 실시예 5

[0329] 2-[(1R)-1-(3,6-디메틸-4-옥소-2-페닐-크로멘-8-일)에틸]아미노]벤조산 트로메타민 염 형태 A ("화합물 A 트로메타민 염 형태 A")

[0330] 2-[(1R)-1-(3,6-디메틸-4-옥소-2-페닐-크로멘-8-일)에틸]아미노]벤조산 (2.4 g, 5.80 mmol) 및 트리스(히드록

시메틸)아미노메탄 (714.5 mg, 5.90 mmol)을 4:1 THF:MeOH (15.9 mL) 중에 60°C에서 850 rpm으로 교반하면서 용해시킴으로써 화합물 A 트로메타민 염 형태 A의 제조를 수행하였다. 교반하면서, 헵탄 (15.8 mL)을 60°C에서 12시간에 걸쳐 첨가하였다. 슬러리를 4시간에 걸쳐 10°C로 냉각시킨 다음, 10°C에서 밤새 교반하였다. 고체 생성물을 진공 하에 와트만 종이 상에서 단리하여 표제 화합물 (1.72 g, 88% 수율)을 수득하였다.

[0331] 키랄 증진

화합물 A 트로메타민 염 형태 A의 생성 및 단리는 유리 산 (R)-거울상이성질체 함량에 비해 (R)-거울상이성질체의 키랄 증진을 제공하였다. 유리 산 출발 물질의 HPLC는 96.6% (R)-거울상이성질체 및 3.4% (S)-거울상 이성질체를 나타냈다. 결정질 트로메타민 염의 HPLC는 > 99.9% (R)-거울상이성질체를 나타냈다.

[0333] XRPD

결정질 트로메타민 염의 제조된 샘플은 0.2도의 회절각에 대한 허용오차로, 하기 표 4에 기재된 바와 같은 회절 피크 (2-세타 δ)를 갖는, 특히 6.4° 에서의 피크를 8.4° , 10.9° , 16.9° 및 22.1° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 1개 이상과 조합하여 갖는 CuK α 방사선을 사용한 XRD 패턴 (도 4)을 특징으로 한다.

[0335] <표 4> XRPD 피크

피크	각도 ($^{\circ}$ 2-세타) +/- 0.2°	상대 강도 (가장 강한 피크의 %)
1	6.4	100%
2	8.4	15.3%
3	10.9	23.7%
4	11.8	8.6%
5	13.0	8.2%
6	16.5	9.4%
7	16.9	13.2%
8	22.1	22.4%
9	23.0	11.3%
10	24.9	11.2%

[0336]

[0337] 열 분석

화합물 A 트로메타민 염 형태 A는 200°C로의 가열 시 검출된 무시할만한 중량 손실에 기초하여 무수인 것으로 확인되었다. DSC 분석은 형태 A의 형태 D로의 전환에 기인한 68°C (개시)에서의 작은 흡열 사건을 나타냈다. 연속 가열하면, 203°C (개시)에서의 흡열 사건이 관찰되고, 이는 형태 D의 용융과 일치한다.

[0339] 단결정 구조 분석

적합한 단결정을 선택하고, 단결정 X선 회절측정법에 의해 분석하였다. 화합물 A 트로메타민 염 형태 A의 단결정 구조를 결정하여 분자 구조 및 절대 배위를 확인하였다. 구조는 비대칭 단위에서 하나의 화합물 A 음이온 및 하나의 트로메타민 양이온으로 구성된 무수 결정 형태인 것으로 결정되었다. 절대 구조를 결정 구조로부터 결정하였고, 분자는 R 배위로 결합하는 것으로 밝혀졌다.

[0341] 고체 상태 NMR

화합물 A 트로메타민 염 형태 A의 제조된 샘플을 고체 상태 NMR에 의해 특징화하였다. ^{13}C 고체 상태 NMR (100.6 MHz) δ 179.0, 158.7, 151.7, 149.7, 136.3, 134.7, 132.9, 129.3, 127.4, 125.2, 121.7, 117.0, 115.5, 115.2, 110.4, 64.1, 63.2, 45.3, 22.6, 20.3, 11.6 ppm.

[0343] 대안적 실시예 5

2-[(1R)-1-(3,6-디메틸-4-옥소-2-페닐-크로멘-8-일)에틸]아미노]벤조산 트로메타민 염 형태 A ("화합물 A 트로메타민 염 형태 A")

반응기를 25°C에서 2-MeTHF (10 L/kg), 2-[(1R)-1-(3,6-디메틸-4-옥소-2-페닐-크로멘-8-일)에틸]아미노]벤조산; (1S)-1-페닐에탄아민 및 2N 수성 HCl (4 L/kg)로 충전하였다. 생성된 2상 혼합물을 30분 동안 교반하고, 30분 동안 정지시킨 다음, 수성 층을 제거하였다. 수성 2N HCl (4 L/kg)을 유기 층에 첨가하고, 30분 동안 교반한 다음, 30분 동안 정지시켰다. 수성 층을 제거하고, 물 (4 L/kg)을 유기 층에 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, 혼합물을 30분 동안 정지시키고, 수성 층을 제거하였다. 생성된 유기 층을 THF (1.93 L/kg)로 용매

교환하였다. MeOH (1.93 L/kg)를 첨가하고, 이어서 아미노트리스(히드록시메틸)메탄 (0.95 당량)을 첨가하였다. 용액을 40°C로 가열하고, 연마 여과하고 (0.22 μm 필터), 30분 동안 숙성시켰다. n-헵탄 (1.29 L/kg)을 첨가하고, 결정화를 시딩하고 (2.5 wt%) 30분 동안 숙성시켰다. 40°C에서 n-헵탄 (3.24 L/kg)을 8시간에 걸쳐 첨가하였다. 추가의 n-헵탄 (3.24 L/kg)을 4시간에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 슬러리를 5시간에 걸쳐 10°C로 냉각시키고, 10°C에서 4시간 동안 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 습윤 케이크를 1:2 (1:1 THF/MeOH):n-헵탄 (3.8 L/kg)에 이어서 n-헵탄 (3.8 L/kg)으로 세척하였다. 습윤 케이크를 진공 하에 50°C에서 건조시켜 표제 화합물을 87% 수율로 수득하였다. 고체를 호소카와 알파인(Hosokawa Alpine) 160 UPZ 펀 밀에서 편 밀링하여 20 마이크로미터 미만의 입자 크기를 갖는 물질을 수득하였다. 2-[[((1R)-1-(3,6-디메틸-4-옥소-2-페닐-크로멘-8-일)에틸]아미노]벤조산 트로메타민 염 형태 A의 4개 로트에 대한 입자 크기 분석의 기록에 대해서는 표 8을 참조한다.

[0346] <표 8> D90 측정

물질 로트	D90 측정치 (마이크로미터)
A	18
B	19
C	19
D	22

[0347]

[0348] 실시예 6

[0349] 2-[[((1R)-1-(3,6-디메틸-4-옥소-2-페닐-크로멘-8-일)에틸]아미노]벤조산 트로메타민 염 형태 C ("화합물 A 트로메타민 염 형태 C")

[0350] 트리스(히드록시메틸)아미노메탄 (>1 당량)을 물 (0.5 - 1.7 mL) 및 아세톤 (0.1 - 0.2 mL) 또는 ~3:1 물:아세톤 (0.6 mL) 중에 용해시킨 다음, 화합물 A 형태 A (30 - 100mg)를 첨가함으로써 시드 물질의 제조를 수행하였다. 생성된 슬러리를 교반하기 어려운 경우에 추가의 아세톤을 첨가하였다. 샘플을 실온에서 몇시간 동안 또는 밤새 교반하였다. 혼탁액을 실온에서 5분 동안 원심분리하고, 실온에서 밤새 건조시켜 화합물 A 트로메타민 염 형태 C와 일치하는 고체를 1수화물로서 수득하였다.

[0351] ~3:1 아세톤:물 (16.5 mL) 및 화합물 A 트로메타민 염 형태 A (4.93 g, 밀링됨)를 합함으로써 화합물 A 트로메타민 염 형태 C의 제조를 수행하였다. 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였다 (750 rpm). 시드 물질 (1수화물 화합물 A 트로메타민 염 형태 C, 45 mg)을 혼탁액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 (750 rpm), 샘플을 동일한 이전 조건 하에 밤새 교반하였다. 혼탁액을 실온에서 5분 동안 원심분리하여 화합물 A 트로메타민 염 형태 C와 일치하는 고체를 1수화물로서 수득하였다.

[0352] XRPD

[0353] 화합물 A 트로메타민 염 형태 C의 제조된 샘플은 0.2도의 회절각에 대한 허용오차로, 하기 표 5에 기재된 바와 같은 회절 피크 (2-세타 값)를 갖는, 특히 15.9°에서의 피크를 10.6°, 17.4°, 13.2° 및 14.5°로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 1개 이상과 조합하여 갖는 CuKα 방사선을 사용한 XRD 패턴 (도 5)을 특징으로 한다.

[0354] <표 5> XRPD 피크

각도 (°2-세타) +/- 0.2°	상대 강도 (가장 강한 피크의 %)
10.6	98.2%
13.2	29.6%
14.5	41.8%
15.9	29.6%
17.4	50.0%

[0355]

[0356] 열 분석

[0357] 열 분석 시, 형태 C 탈용매화는 3.1%의 중량 손실로 나타났으며, 이는 1수화물 형태에 대한 3.4%의 이론값과 일치한다.

[0358] 실시예 7

2-[(1R)-1-(3,6-디메틸-4-옥소-2-페닐-크로멘-8-일)에틸]아미노]벤조산 트로메타민 염 형태 D ("화합물 A 트로메타민 염 형태 D")

화합물 A 트로메타민 염 형태 A를 평판 XRPD 샘플 허더 상에 분배하고 150°C로 가열함으로써 화합물 A 트로메타민 염 형태 D의 제조를 수행하였다. 형태 A로부터 형태 D로의 전환은 가열하는 동안 발생하였다.

[0361] XRPD

형태 D는 인 시츄(in situ)에서만 관찰되었다 (VT-XRPD). 고온 어닐링을 통해 형태 D를 제조하려는 시도는 XRPD를 통해 형태 A를 생성하였으며, 이는 형태 A로의 전환이 수분 내에 실온에서 발생함을 시사한다.

150°C에서 VT-XRPD 상에 수집된 형태 D의 XRPD 패턴 (도 6)은 성공적으로 인덱싱되었으며, 이는 실험 패턴이 단일 결정질 상의 것을 나타냄을 확인시켜 주었다. 화합물 A 트로메타민 염 형태 D는 0.2도의 회절각에 대한 허용오차로, 하기 표 6에 기재된 바와 같은 회절 피크 (2-세타 값)를 갖는, 특히 11.1°에서의 피크를 12.6°, 17.1°, 6.3° 및 18.9°로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 1개 이상과 조합하여 갖는 CuK α 방사선을 사용한 XRD 패턴을 특징으로 하였다.

[0364] <표 6> XRPD 피크

각도 ($^{\circ}$ 2-세타) +/- 0.2°	상대 강도 (가장 강한 피크의 %)
6.3	100%
11.1	43.3%
12.6	13.1%
17.1	39.6%
18.9	6.1%

[0365]

실시예 8

2-[(1R)-1-(3,6-디메틸-4-옥소-2-페닐-크로멘-8-일)에틸]아미노]벤조산 에르부민 염 형태 A ("화합물 A 에르부민 염 형태 A")

2-[(1R)-1-(3,6-디메틸-4-옥소-2-페닐-크로멘-8-일)에틸]아미노]벤조산 (0.752 g, 1.82 mmol)을 아세톤 (30 mL) 중에 55°C에서 500 rpm으로 교반하면서 혼탁시켰다. tert-부틸아민 (0.220 mL, 2.09 mmol)을 첨가하였다. 아세톤 (5 mL)을 첨가하여 생성된 슬러리를 묽게 하였다. 슬러리를 45분 동안 450 rpm에서 55°C에서 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 진공 하에 와트만 종이 상에서 단리하여 표제 화합물 (0.849 g, 96% 수율)을 수득하였다.

[0369] XRPD

결정질 에르부민 염의 제조된 샘플은 0.2도의 회절각에 대한 허용오차로, 하기 표 7에 기재된 바와 같은 회절 피크 (2-세타 값)를 갖는, 특히 11.1에서의 피크를 10.5°, 15.2°, 18.0° 및 19.3°으로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 1개 이상과 조합하여 갖는 CuK α 방사선을 사용한 XRD 패턴 (도 7)을 특징으로 한다.

[0371] <표 7> XRPD 피크

피크	각도 ($^{\circ}$ 2-세타) +/- 0.2°	상대 강도 (가장 강한 피크의 %)
1	6.5	6.9%
2	10.5	39.9%
3	11.1	100%
4	15.2	14.4%
5	15.9	61.8%
6	17.6	15.8%
7	18.0	33.1%
8	19.3	19.5%
9	21.5	28.0%
10	22.2	11.2%
11	22.7	22.5%
12	26.3	19.7%

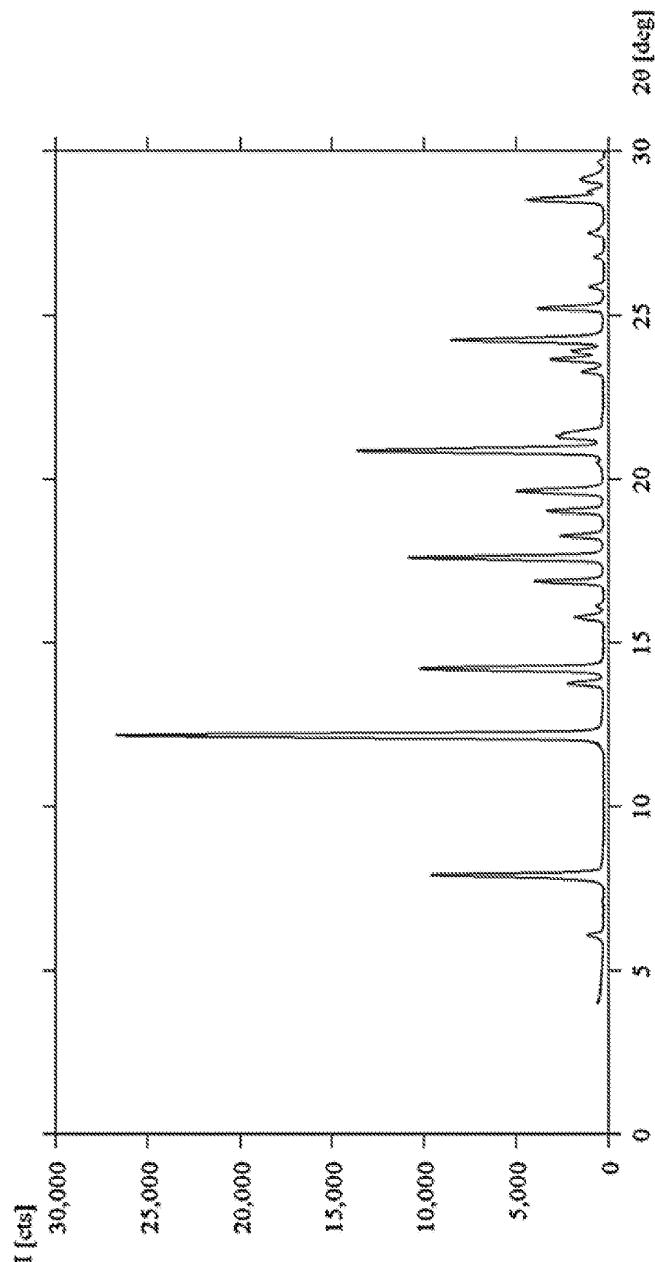
[0372]

고체 상태 NMR

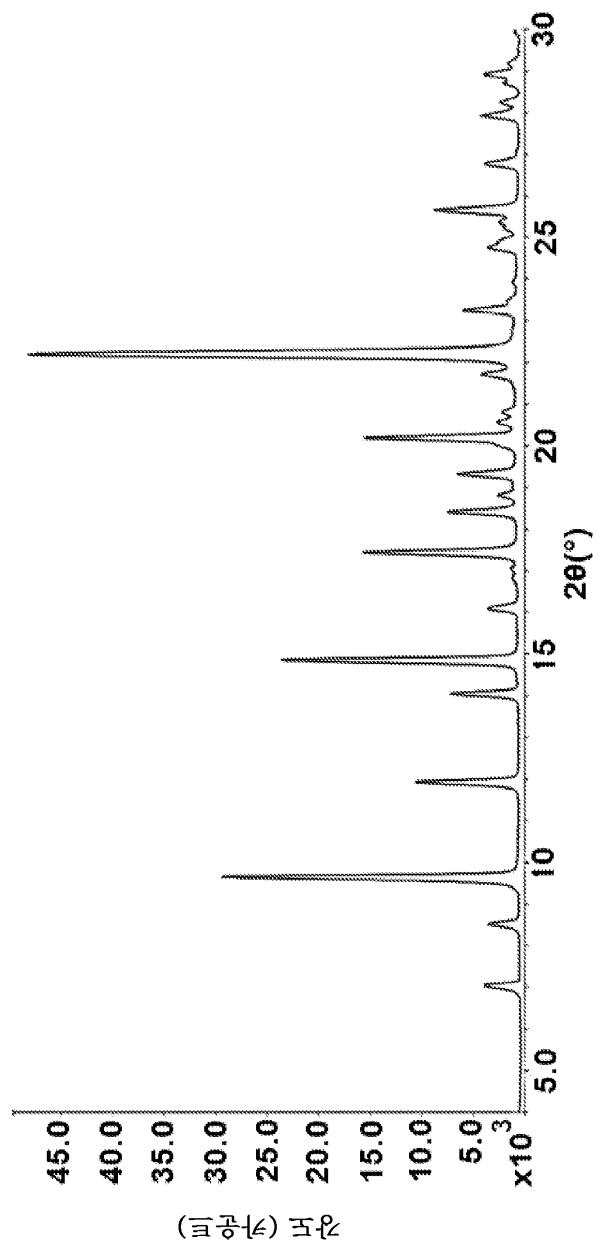
- [0374] 화합물 A 에르부민 염 형태 A의 제조된 샘플을 고체 상태 NMR에 의해 특징화하였다. ^{13}C 고체 상태 NMR (100.6 MHz) δ 177.4, 174.8, 159.8, 151.7, 149.5, 134.0, 132.6, 130.7, 130.3, 129.0, 128.1, 123.1, 122.4, 119.4, 116.8, 115.9, 112.3, 53.0, 47.5, 27.4, 23.3, 21.3, 11.3 ppm.
- [0375] 실시예 9
- [0376] PI3K-알파 키나제 (PIK3CA) 활성 시험관내 세포 기반 검정
- [0377] 시험관내에서 암 세포의 PI3K α H1047R 신호전달에 대한 화합물 A의 억제 효과를 측정하기 위해, 혈청 첨가 없이 MDA-MB-453 세포에 증가하는 농도의 억제제를 투여하였다. 처리 3시간 후, 세포를 용해시키고, 포스포-AKT Ser473을 슈어파이어® 올트라®(SureFire® Ultra®) 검정 (퍼킨엘머(PerkinElmer), 카탈로그 번호 ALSU-PAKT-B50K)을 사용하여 모니터링하였다.
- [0378] MDA-MB-453 (ATCC-HTB-131) 세포주를 아메리칸 타입 컬쳐 콜렉션(American Type Culture Collection) (버지니아주 마나사스)으로부터 입수하였다. 세포를 열 불활성화된 10% 소 태아 혈청 (FBS HI, 갑코(Gibco) 10082-147), 1X 비-필수 아미노산 (NEAA, 갑코 11140-050) 및 1 mM 피루브산나트륨 (갑코 11360-070)으로 보충된 둘 베코 변형 이글 배지 (DMEM, 갑코 11965-092)에서 유지하였다. 배양물을 5% CO_2 /95% 공기 하에 37°C의 가습 인큐베이터에서 유지하였다.
- [0379] 0% FBS에서의 화합물 시험을 위해, MDA-MB-453 세포를 1X NEAA, 1 mM 피루브산나트륨 및 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 인간 인슐린 (시그마(Sigma) I9278)을 함유하는 최소 필수 배지 (MEM) 검정 배지 20 μl 중에 백색 384-웰 플레이트에 웰당 1.5×10^4 개 세포의 밀도로 시딩하였다. DMSO 중 10 mM 원액에 용해된 화합물을 DMSO 중에 1:3으로 연속 희석하여 10-포인트 희석 시리즈를 생성하고, 음향 액체 핸들러 시스템 (에코 550 시리즈 리퀴드 핸들러, 랩사이트(Labcyte))을 사용하여 플레이팅하였다. 이어서, 1X NEAA 및 1 mM 피루브산나트륨 (1.5% DMSO 중 150 μM 출발 화합물 농도)을 함유하는 MEM 중 5X 중간체 화합물 희석 플레이트를 제조하였다. 중간체 연속 희석된 화합물 5 μl 을 0.3% DMSO 중 30 mM 내지 0.0015 mM 범위의 최종 농도로 세포 플레이트에 첨가하였다. 0.3% DMSO 단독을 사용하여 최대 (MAX) 신호를 확립하고, 1 μM 의 최종 농도의 GDC-0032를 최소 (MIN) 신호에 대한 참조 화합물로서 사용하였다. 3시간 처리 후, 배지를 제거하고, 세포를 1X 슈어파이어 용해 완충제 10 μL 중에 실온에서 10분 동안 진탕시키면서 용해시켰다. 활성화 완충제를 조합된 반응 완충제 1 및 반응 완충제 2 중에 25 배 희석함으로써 수용자 믹스 (반응 완충제 1 + 반응 완충제 2 + 활성화 완충제 + 슈어파이어 올트라 수용자 비드)를 제조하였다. 수용자 비드를 조합된 반응 완충제 중에 50배 희석하였다. 수용자 믹스 5 μL 을 각각의 웰에 첨가하고, 플레이트를 밀봉하고, 호일로 덮고, 1시간 동안 실온에서 인큐베이션하였다. 공여자 믹스 (희석 완충제 + 슈어파이어 올트라 공여자 비드)는 공여자 비드를 희석 완충제 중에 50배 희석함으로써 제조하였다. 공여자 믹스 5 μL 을 각각의 웰에 첨가하고, 플레이트를 밀봉하고, 호일로 덮고, 암실에서 1시간 동안 실온에서 인큐베이션하였다. 플레이트를 표준 알파리사(AlphaLisa) 설정을 사용하여 바이오텍(Biotek)으로부터의 네오2 플레이트 판독기 기기 상에서 판독하였다.
- [0380] 화합물을 이중으로 시험하고, 각각의 화합물 농도에서의 평균 % 억제를 사용하여 단일 용량 반응 곡선을 생성하였다. 데이터를 진데이터-스크리너(Genedata-Screener) 도구를 사용하여 처리하였다. 플레이트내 "MIN" (GDC-0032 참조 대조군) 및 "MAX" (DMSO) 대조군에 대한 퍼센트 억제를 계산함으로써 발광 단위를 사용하여 상대 IC₅₀ 값을 결정하였다. 4-파라미터 비선형 로지스틱 방정식 (4-파라미터 로지스틱 농도-반응 곡선)을 사용하여 데이터를 분석하였다:
- [0381]
$$Y = \text{하단} + [(\text{상단} - \text{하단}) / 1 + (X / \text{IC}_{50})] \text{기울기}]$$
- [0382] 여기서 Y = % 억제, X = 억제제의 농도, 하단 = 곡선-피트에 의해 달성된 y의 최소 값, 상단 = 곡선-피트에 의해 달성된 y의 최대 값 및 기울기 = IC₅₀에서의 곡선의 경사도.
- [0383] %억제 = [(X에서의 신호 - 중앙값 Min) / (중앙값 Max - 중앙값 Min)] x 100
- [0384] IC₅₀: 주어진 반응 (리간드 결합, 효소 반응)을 50%만큼 감소시키는 화합물의 농도. 상대 IC₅₀: 화합물의 최대 반응의 절반을 제공하는 농도.
- [0385] 화합물 A는 6.83 나노몰의 IC₅₀ 값을 갖는 것으로 결정되었다.

도면

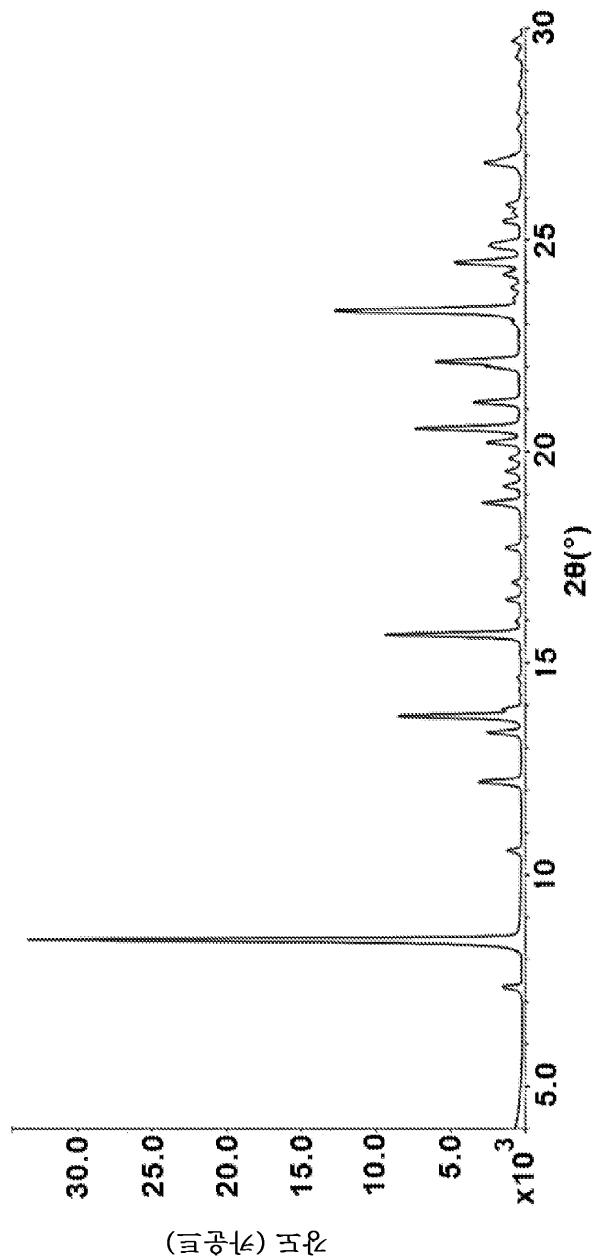
도면1



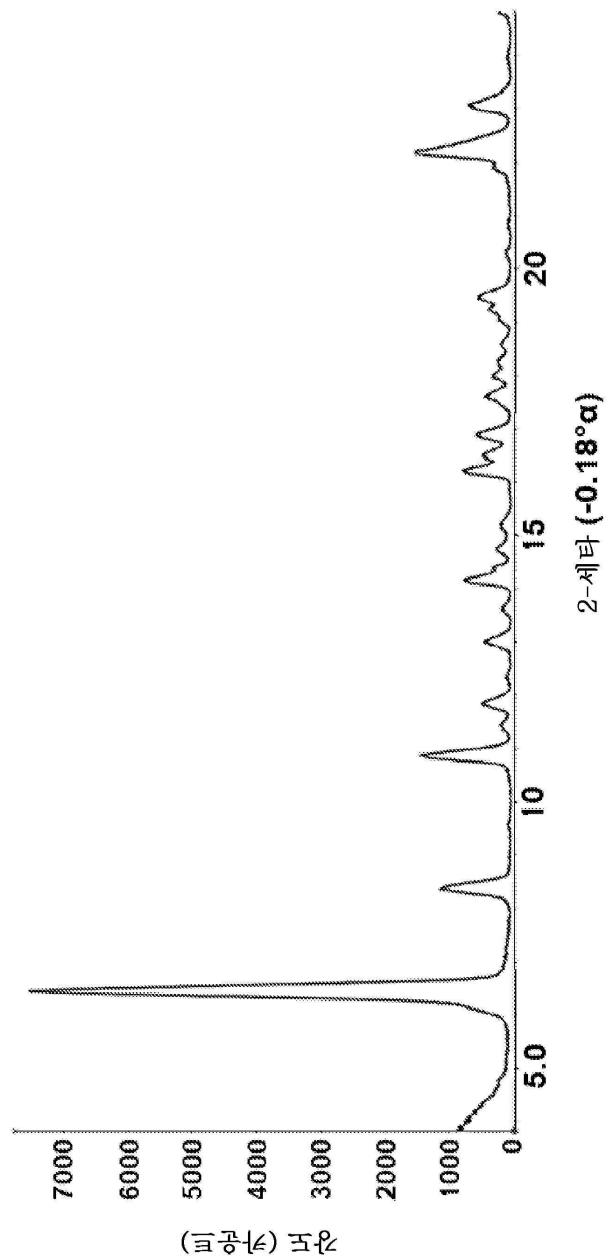
도면2



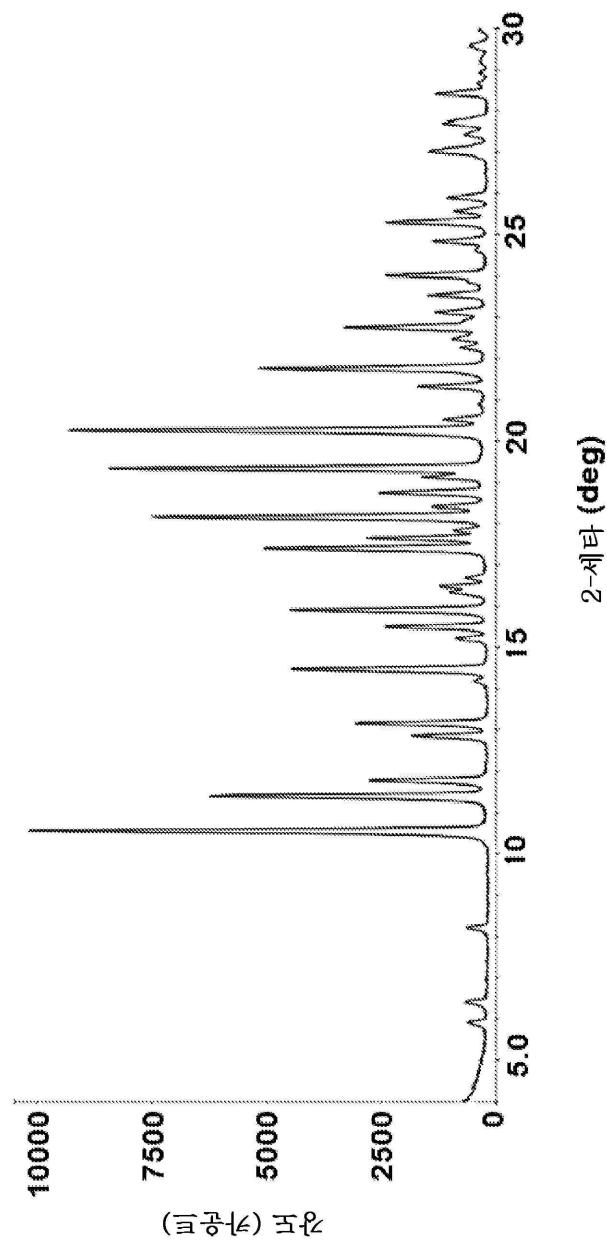
도면3



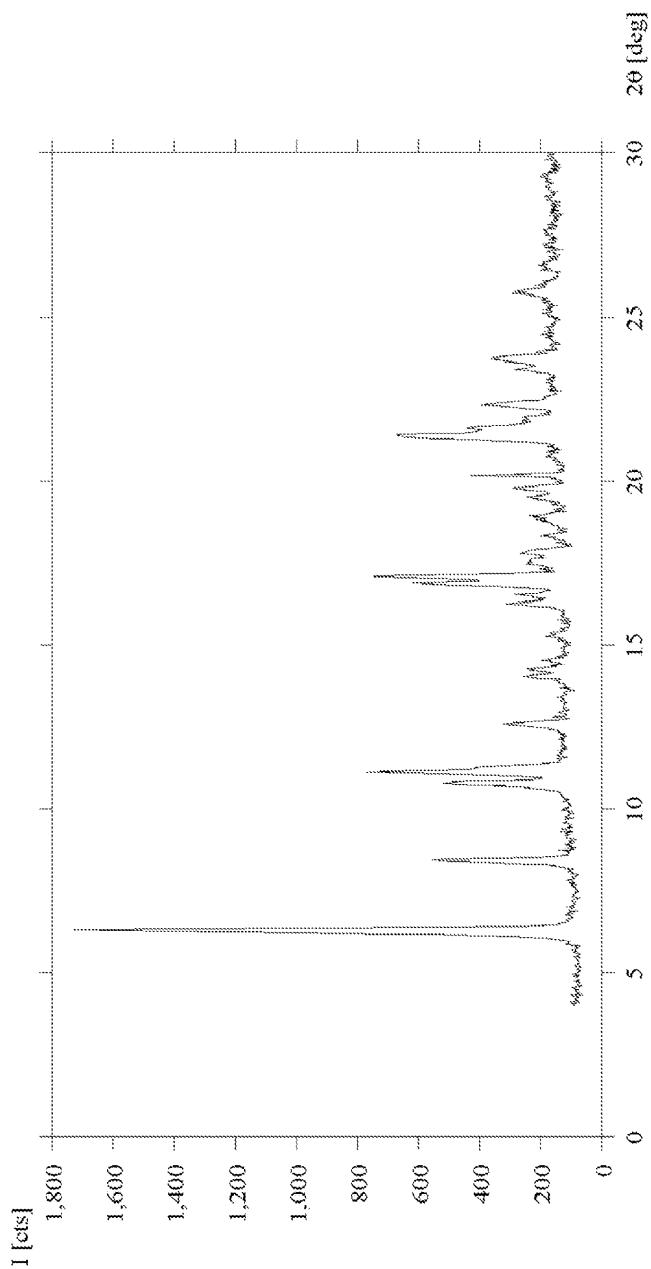
도면4



도면5



도면6



도면7

