(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0057022
(43) 공개일자 2025년04월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/4545* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07C 65/05* (2006.01)
C07D 213/82 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2022.08)
A61K 31/4545 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7010708
(22) 출원일자(국제) 2023년09월06일
심사청구일자 2025년04월02일
(85) 번역문제출일자 2025년04월02일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/073508
(87) 국제공개번호 WO 2024/054814
국제공개일자 2024년03월14일
(30) 우선권주장
63/404,232 2022년09월07일 미국(US)

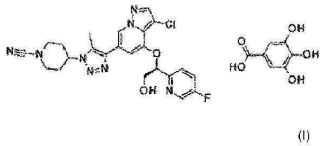
(71) 출원인
일라이 릴리 앤드 캄파니
미국 46285 인디애나주 인디애나폴리스 릴리 코포레이트 센터
(72) 발명자
코츠, 데이비드 앤드류
미국 46206-6288 인디애나 인디애나폴리스 피.오. 박스 6288 일라이 릴리 앤드 캄파니 내
힐든, 로리 라켈
미국 46206-6288 인디애나 인디애나폴리스 피.오. 박스 6288 일라이 릴리 앤드 캄파니 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장덕순, 김영

전체 청구항 수 : 총 90 항

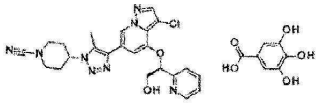
(54) 발명의 명칭 **4-[4-[3-클로로-4-[1-(2-피리딜)-2-히드록시-에톡시]피라졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-5-메틸-트리아졸-1-일]피페리딘-1-카르보니트릴유도체와 갈산 및 니코틴아미드의 공-결정**

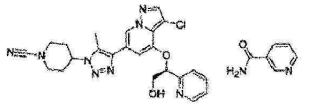
(57) 요 약

본 발명은 4-[4-[3-클로로-4-[1-(5-플루오로-2-피리딜)-2-히드록시-에톡시]피라졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-5-메틸-트리아졸-1-일]피페리딘-1-카르보니트릴, R-거울상이성질체 ("이성질체 2")의 갈산과의 공결정질 형태 (I) 및 4-[4-[3-클로로-4-[1-(2-피리딜)-2-히드록시-에톡시]피라졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-5-메틸-트리아졸-1-일]피페리딘-1-카르보니트릴, R-거울상이성질체 ("이성질체 A")의 갈산 또는 니코틴 아미드와의 공결정질 형태 (II)에 관한 것이다. 화합물은 예를 들어 암의 치료 방법에 사용하기 위한 섬유모세포 성장 인자 수용체 3 (FGFR3) 억제제이다. 또한 상기 공결정질 형태의 제조 방법이 본원에 제공된다.



(I)





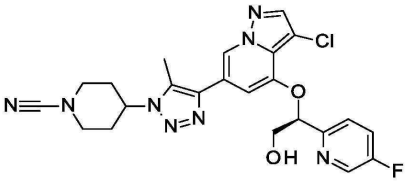
(II)

(52) CPC특허분류
A61P 35/00 (2018.01)
C07C 65/05 (2013.01)
C07D 213/82 (2013.01)
C07B 2200/13 (2013.01)
(72) 발명자
쿠미넥, 기슬레인
미국 46206-6288 인디애나 인디애나폴리스 피.오. 박스 6288 일라이 릴리 앤드 캄파니 내
피터슨, 제프리 에이.
미국 46206-6288 인디애나 인디애나폴리스 피.오. 박스 6288 일라이 릴리 앤드 캄파니 내

명 세 서

청구범위

청구항 1



("이성질체 2") 및 갈산 공형성제의 공결정질 형태.

청구항 2

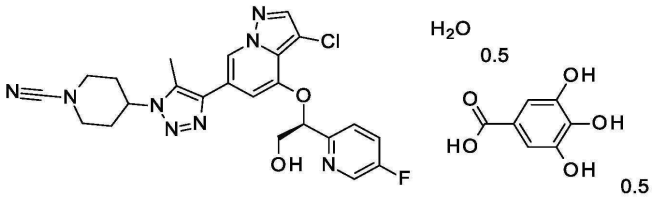
제1항에 있어서, 이성질체 2 대 갈산의 비가 약 2:1인 공결정질 형태.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 물 함량이 약 0% 내지 약 3.2%의 범위인 공결정질 형태.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,



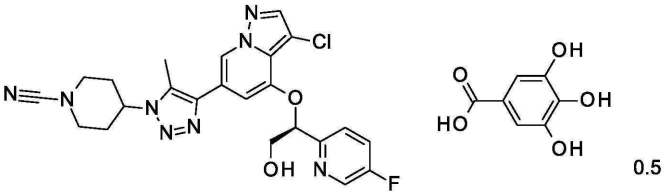
인 공결정질 형태.

청구항 5

제4항에 있어서, 탈수되거나 또는 부분적으로 탈수된 공결정질 형태.

청구항 6

제1항 내지 제3항 및 제5항 중 어느 한 항에 있어서,



인 공결정질 형태.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 8.4° 에서의 피크 및 6.7° , 9.2° , 10.0° , 13.4° , 14.1° , 15.6° , 16.9° , 18.4° , 19.6° , 21.3° , 23.4° 또는 24.2° 에서의 1개 이상의 피크를 포함하는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하며, 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도인 공결정질 형태.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 8.4° 의 회절각 2-세타에서의 회절 피크를 15.6° , 21.3° , 6.7° 및 23.4° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 1개 이상과 조합하여 갖는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 특징으로 하며; 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도인 공결정질 형태.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 8.4° 의 회절각 2-세타에서의 회절 피크를 15.6° , 21.3° , 6.7° 및 23.4° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 2개 이상과 조합하여 갖는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 특징으로 하며; 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도인 공결정질 형태.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 8.4° 의 회절각 2-세타에서의 회절 피크를 15.6° , 21.3° , 6.7° 및 23.4° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 3개 이상과 조합하여 갖는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 특징으로 하며; 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도인 공결정질 형태.

청구항 11

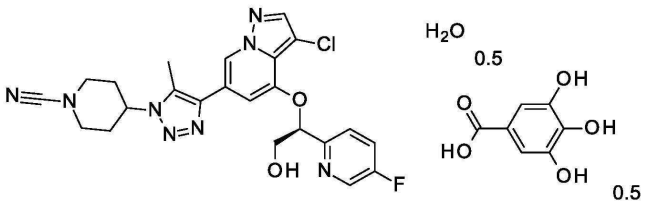
제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 8.4° 의 회절각 2-세타에서의 회절 피크를 15.6° , 21.3° , 6.7° 및 23.4° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 1개 이상과 조합하여 갖고 9.2° , 10.0° , 13.4° , 14.1° , 16.9° , 18.4° , 19.6° 및 24.2° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 1개 이상과 조합하여 갖는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 특징으로 하며, 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도인 공결정질 형태.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 글리신의 카르보닐 공명을 참조하여 8.1, 11.1, 26.6, 28.2, 32.3, 35.0, 80.7, 81.7, 99.6, 102.3, 110.9, 158.0, 160.0, 168.2 및 175.0으로 이루어진 군으로부터 선택된 피크를 포함하는 ^{13}C 고체 상태 NMR 스펙트럼을 특징으로 하며, 허용오차는 ± 0.2 ppm인 공결정질 형태.

청구항 13

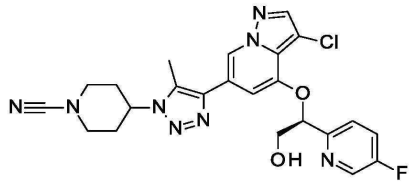
공결정질 형태로서



,

4-[4-[3-클로로-4-[1-(5-플루오로-2-피리딜)-2-히드록시-에톡시]피라졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-5-메틸-트리아졸-1-일]피페리딘-1-카르보니트릴, 이성질체 2 및 갈산을 용매에 첨가하여 슬러리를 수득하는 단계, 및

시클로펜틸 메틸 에테르를 상기 슬러리에 첨가하여 백색 침전물을 형성하는 단계에 의해 수득가능하며, 여기서 결정질 형태는 이성질체 2:



의 유리 염기 형태에 비해 개선된 용해도를 갖는 것인 공결정질 형태.

청구항 14

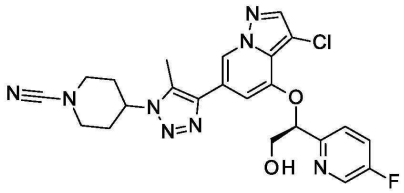
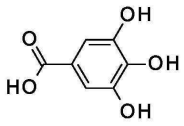
제13항에 있어서, 용매가 THF를 포함하는 것인 공결정질 형태.

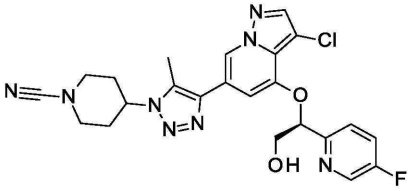
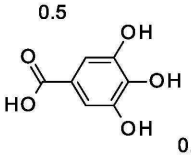
청구항 15

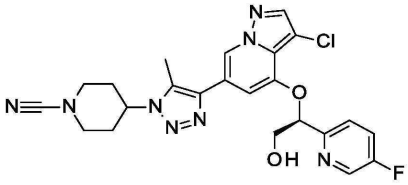
제13항 또는 제14항에 있어서, 슬러리에 공결정질 형태를 시딩하는 것인 공결정질 형태.

청구항 16

공결정질 형태로서



0.5,


H_2O 0.5

0.5 를 가열하여 탈수 수화물을 형성하는 것에 의해 수득 가능하며, 여기서 결정질 형태는 이성질체 2:



의 유리 염기 형태에 비해 개선된 용해도를 갖는 것인 공결정질 형태.

청구항 17

제16항에 있어서, 가열하는 단계가 10℃/분의 속도로 대략 25℃에서 200℃까지인 공결정질 형태.

청구항 18

제16항 또는 제17항에 있어서, 질소가 약 10 mL/분의 운반 기체인 공결정질 형태.

청구항 19

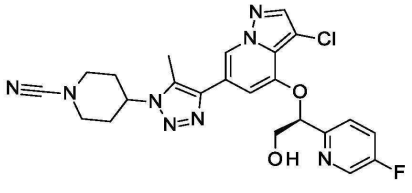
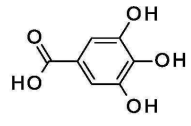
제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 질소가 약 50 mL/분의 퍼징 기체인 공결정질 형태.

청구항 20

제1항에 있어서, 이성질체 2 대 갈산의 비가 약 1:1인 공결정질 형태.

청구항 21

제1항 또는 제20항에 있어서,


MeCN

인 공결정질 형태.

청구항 22

제1항, 제20항 및 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 14.6° 에서의 피크 및 5.7° , 6.5° , 9.8° , 13.0° , 13.5° , 16.5° , 17.1° , 18.9° , 19.7° , 23.8° 또는 24.5° 에서의 1개 이상의 피크를 포함하는, CuKα 방사선을

사용한 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하며, 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도인 공결정질 형태.

청구항 23

제1항 및 제20항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 14.6° 의 회절각 2-세타에서의 회절 피크를 9.8° , 23.8° , 6.5° 및 19.7° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 1개 이상과 조합하여 갖는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 특징으로 하며; 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도인 공결정질 형태.

청구항 24

제1항 및 제20항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 14.6° 의 회절각 2-세타에서의 회절 피크를 9.8° , 23.8° , 6.5° 및 19.7° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 2개 이상과 조합하여 갖는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 특징으로 하며; 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도인 공결정질 형태.

청구항 25

제1항 및 제20항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 14.6° 의 회절각 2-세타에서의 회절 피크를 9.8° , 23.8° , 6.5° 및 19.7° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 3개 이상과 조합하여 갖는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 특징으로 하며; 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도인 공결정질 형태.

청구항 26

제1항 및 제20항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 14.6° 의 회절각 2-세타에서의 회절 피크를 9.8° , 23.8° , 6.5° 및 19.7° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 1개 이상과 조합하여 갖고 5.7° , 13.0° , 13.5° , 16.5° , 17.1° , 18.9° 및 24.5° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 1개 이상과 조합하여 갖는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 특징으로 하며, 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도인 공결정질 형태.

청구항 27

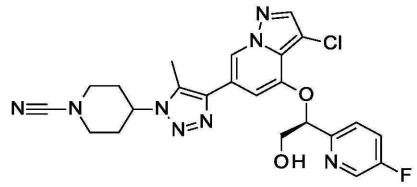
공결정질 형태로서



,



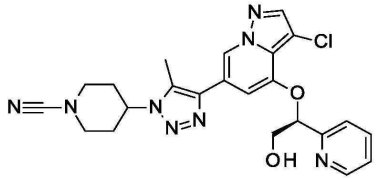
를 아세토니트릴과 합하는 것에 의해 수득가능하며, 여기서 결정질 형태는 이성질체 2:



의 유리 염기 형태에 비해 개선된 용해도를 갖는 것인 공결정질 형태.

청구항 28

이성질체 A:



및 갈산 공형성제 또는 니코틴아미드 공형성제의 공결정질 형태.

청구항 29

제28항에 있어서, 이성질체 A 대 갈산의 비가 약 1:1인 공결정질 형태.

청구항 30

제28항 또는 제29항에 있어서,



인 공결정질 형태.

청구항 31

제28항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 6.9° 에서의 피크 및 9.1° , 10.5° , 12.7° , 15.7° , 16.3° , 16.8° , 17.1° , 17.9° , 18.4° , 21.0° 또는 23.4° 에서의 1개 이상의 피크를 포함하는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하며, 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도인 공결정질 형태.

청구항 32

제28항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 6.9° 에서의 피크를 12.7° , 18.4° , 9.1° 및 23.4° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 1개 이상과 조합하여 포함하는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하며, 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도인 공결정질 형태.

청구항 33

제28항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 6.9° 에서의 피크를 12.7° , 18.4° , 9.1° 및 23.4° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 2개 이상과 조합하여 포함하는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하며, 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도인 공결정질 형태.

청구항 34

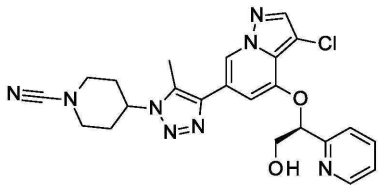
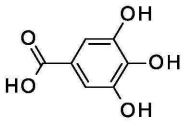
제28항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 6.9° 에서의 피크를 12.7° , 18.4° , 9.1° 및 23.4° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 3개 이상과 조합하여 포함하는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하며, 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도인 공결정질 형태.

청구항 35

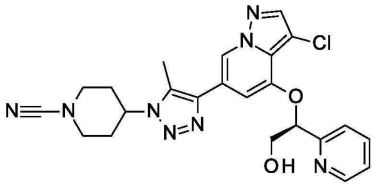
제28항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 6.9° 에서의 피크를 12.7° , 18.4° , 9.1° 및 23.4° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 1개 이상과 조합하여 포함하고 9.1° , 10.5° , 12.7° , 15.7° , 16.3° , 16.8° , 17.1° , 17.9° , 18.4° , 21.0° 및 23.4° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 1개 이상과 조합하여 포함하는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하며, 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도인 공결정질 형태.

청구항 36

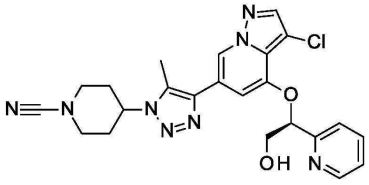
공결정질 형태로서

,



갈산을 에틸 아세테이트 중에 용해된 에 첨가하는 것에 의해 수득가능하며, 여기서 결정질 형태는 이성질체 A:



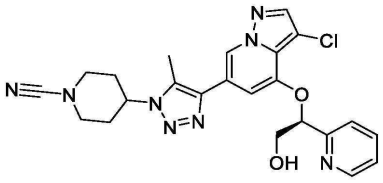
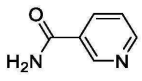
의 유리 염기 형태에 비해 개선된 용해도를 갖는 것인 공결정질 형태.

청구항 37

제28항에 있어서, 이성질체 A 대 니코틴아미드의 비가 약 1:1인 공결정질 형태.

청구항 38

제28항 또는 제37항에 있어서,

인 공결정질 형태.

청구항 39

제28항, 제37항 및 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 13.7° 에서의 피크 및 6.8° , 8.2° , 9.6° , 12.3° , 15.8° , 17.5° , 17.9° , 18.7° , 19.0° , 22.2° , 22.9° , 24.7° 또는 26.1° 에서의 1개 이상의 피크를 포함하는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하며, 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도인 공결정질 형태.

청구항 40

제28항 및 제37항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 13.7° 에서의 피크를 9.6° , 17.9° 및 24.7° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 1개 이상과 조합하여 포함하는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하며, 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도인 공결정질 형태.

청구항 41

제28항 및 제37항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 13.7° 에서의 피크를 9.6° , 17.9° 및 24.7° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 2개 이상과 조합하여 포함하는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하며, 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도인 공결정질 형태.

청구항 42

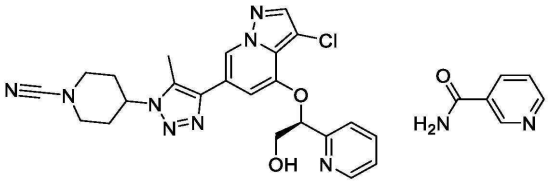
제28항 및 제37항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 13.7° 에서의 피크를 9.6° , 17.9° 및 24.7° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크와 조합하여 포함하는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하며, 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도인 공결정질 형태.

청구항 43

제28항 및 제37항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 13.7° 에서의 피크를 9.6° , 17.9° 및 24.7° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 1개 이상과 조합하여 포함하고 6.8° , 8.2° , 12.3° , 15.8° , 17.5° , 18.7° , 19.0° , 22.2° , 22.9° 및 26.1° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 1개 이상과 조합하여 포함하는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하며, 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도인 공결정질 형태.

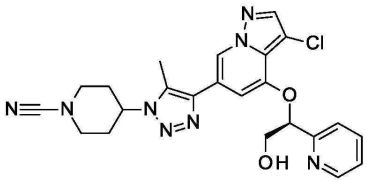
청구항 44

공결정질 형태

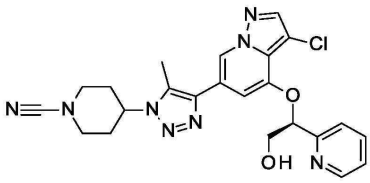


,

또는 그의 제약상 허용되는 염으로서,



를 니코틴아미드로 포화된 에틸 아세테이트 중에 용해시키는 것에 의해 수득가능하며, 여기서 결정질 형태는 이성질체 A:



의 유리 염기 형태에 비해 개선된 용해도를 갖는 것인 공결정질 형태 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 따른 공결정질 형태를 포함하고, 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 추가로 포함하는 제약 조성물.

청구항 46

제45항에 있어서, 조성물이 적어도 약 80 중량%의 공결정질 형태를 함유하는 것인 제약 조성물.

청구항 47

제45항 또는 제46항에 있어서, 조성물이 적어도 약 90 중량%의 공결정질 형태 중 임의의 것을 함유하는 것인 제약 조성물.

청구항 48

제45항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 적어도 약 95 중량%의 공결정질 형태 중 임의의 것을 함유하는 것인 제약 조성물.

청구항 49

FGFR3-연관 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 따른 공결정질 형태를 투여하는 것을 포함하는, FGFR3-연관 암을 치료하는 방법.

청구항 50

FGFR3-연관 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 제45항 내지 제48항 중 어느 한 항에 따른 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, FGFR3-연관 암을 치료하는 방법.

청구항 51

제49항 또는 제50항에 있어서, FGFR3-연관 암이 유방암, 침습성 관 유방암, 침습성 소엽성 유방암, 폐암, 비소세포 폐암, 폐 선암종, 편평 세포 폐암, 소세포 폐암, 요로상피암, 방광암, 요로상피 방광암, 진행성 요로상피암, 진행성 요로상피 방광암, 전이성 요로상피암, 전이성 요로상피 방광암, 비-근육 침습성 요로상피암, 비-근육 침습성 방광암, 근육 침습성 요로상피암, 근육 침습성 방광암, 상부암, 상부 요로상피암, 요도암, 위암, 췌장암, 전립선암, 결장직장암, 다발성 골수종, 간암, 흑색종, 피부 흑색종, 두경부암, 구강암, 갑상선암, 신암, 신우암, 교모세포종, 자궁내막암, 자궁경부암, 난소암, 및 고환암으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 52

제49항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, FGFR3-연관 암이 요로상피암, 방광암, 요로상피 방광암, 진행성 요로상피 방광암, 전이성 요로상피 방광암, 비-근육 침습성 방광암, 및 근육 침습성 방광암으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 53

제49항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, FGFR3-연관 암이 요로상피암인 방법.

청구항 54

제49항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, FGFR3-연관 암이 중간 위험 비-근육 침습성 방광암인 방법.

청구항 55

제49항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, FGFR3-연관 암이 바실루스 칼메트-게랭 (BCG)-비반응성 비-근육 침습성 방광암 또는 바실루스 칼메트-게랭 (BCG) 재발성 비-근육 침습성 방광암인 방법.

청구항 56

제49항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, FGFR3-연관 암이 고위험 비-근육 침습성 방광암인 방법.

청구항 57

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 요법에 사용하기 위한 공결정질 형태.

청구항 58

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, FGFR3-연관 암의 치료에 사용하기 위한 공결정질 형태.

청구항 59

제58항에 있어서, FGFR3-연관 암이 유방암, 침습성 관 유방암, 침습성 소엽성 유방암, 폐암, 비소세포 폐암, 폐 선암종, 편평 세포 폐암, 소세포 폐암, 요로상피암, 방광암, 요로상피 방광암, 진행성 요로상피암, 진행성 요로상피 방광암, 전이성 요로상피암, 전이성 요로상피 방광암, 비-근육 침습성 요로상피암, 비-근육 침습성 방광암, 근육 침습성 요로상피암, 근육 침습성 방광암, 상부암, 상부 요로상피암, 요도암, 위암, 췌장암, 전립

선암, 결장직장암, 다발성 골수종, 간암, 흑색종, 피부 흑색종, 두경부암, 구강암, 갑상선암, 신암, 신우암, 교모세포종, 자궁내막암, 자궁경부암, 난소암, 및 고환암으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 공결정질 형태.

청구항 60

제58항 또는 제59항에 있어서, FGFR3-연관 암이 요로상피암, 방광암, 요로상피 방광암, 진행성 요로상피 방광암, 전이성 요로상피 방광암, 비-근육 침습성 방광암, 및 근육 침습성 방광암으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 공결정질 형태.

청구항 61

제58항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, FGFR3-연관 암이 요로상피암인 공결정질 형태.

청구항 62

제58항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, FGFR3-연관 암이 방광암인 공결정질 형태.

청구항 63

제58항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, FGFR3-연관 암이 요로상피 방광암인 공결정질 형태.

청구항 64

제58항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, FGFR3-연관 암이 진행성 요로상피 방광암인 공결정질 형태.

청구항 65

제58항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, FGFR3-연관 암이 전이성 요로상피 방광암인 공결정질 형태.

청구항 66

제58항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, FGFR3-연관 암이 비-근육 침습성 방광암인 공결정질 형태.

청구항 67

제58항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, FGFR3-연관 암이 중간 위험 비-근육 침습성 방광암인 공결정질 형태.

청구항 68

제58항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, FGFR3-연관 암이 바실루스 칼메트-게랭 (BCG)-비반응성 비-근육 침습성 방광암 또는 바실루스 칼메트-게랭 (BCG) 재발성 비-근육 침습성 방광암인 공결정질 형태.

청구항 69

제58항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, FGFR3-연관 암이 고위험 비-근육 침습성 방광암인 공결정질 형태.

청구항 70

제58항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, FGFR3-연관 암이 근육 침습성 방광암인 공결정질 형태.

청구항 71

FGFR3-연관 암의 치료를 위한 의약의 제조에서의 제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 따른 공결정질 형태의 용도.

청구항 72

제71항에 있어서, FGFR3-연관 암이 유방암, 침습성 관 유방암, 침습성 소엽성 유방암, 폐암, 비소세포 폐암, 폐선암종, 편평 세포 폐암, 소세포 폐암, 요로상피암, 방광암, 요로상피 방광암, 진행성 요로상피암, 진행성 요로상피 방광암, 전이성 요로상피암, 전이성 요로상피 방광암, 비-근육 침습성 요로상피암, 비-근육 침습성 방광암, 근육 침습성 요로상피암, 근육 침습성 방광암, 상부암, 상부 요로상피암, 요도암, 위암, 췌장암, 전립

선암, 결장직장암, 다발성 골수종, 간암, 흑색종, 피부 흑색종, 두경부암, 구강암, 갑상선암, 신암, 신우암, 교모세포종, 자궁내막암, 자궁경부암, 난소암, 및 고환암으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 용도.

청구항 73

제71항 또는 제72항에 있어서, FGFR3-연관 암이 요로상피암, 방광암, 요로상피 방광암, 진행성 요로상피 방광암, 전이성 요로상피 방광암, 진행성 요로상피암, 진행성 요로상피 방광암, 전이성 요로상피암, 전이성 요로상피 방광암, 비-근육 침습성 요로상피암, 비-근육 침습성 방광암, 근육 침습성 요로상피암, 및 근육 침습성 방광암으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 용도.

청구항 74

제72항 또는 제73항에 있어서, FGFR3-연관 암이 요로상피암인 용도.

청구항 75

제72항 또는 제73항에 있어서, FGFR3-연관 암이 방광암인 용도.

청구항 76

제72항 또는 제73항에 있어서, FGFR3-연관 암이 요로상피 방광암인 용도.

청구항 77

제72항 또는 제73항에 있어서, FGFR3-연관 암이 진행성 요로상피 방광암인 용도.

청구항 78

제72항 또는 제73항에 있어서, FGFR3-연관 암이 전이성 요로상피 방광암인 용도.

청구항 79

제72항 또는 제73항에 있어서, FGFR3-연관 암이 비-근육 침습성 방광암인 용도.

청구항 80

제72항 또는 제73항에 있어서, FGFR3-연관 암이 중간 위험 비-근육 침습성 방광암인 용도.

청구항 81

제72항 또는 제73항에 있어서, FGFR3-연관 암이 바실루스 칼메트-게랭 (BCG)-비반응성 비-근육 침습성 방광암 또는 바실루스 칼메트-게랭 (BCG) 재발성 비-근육 침습성 방광암인 용도.

청구항 82

제72항 또는 제73항에 있어서, FGFR3-연관 암이 고위험 비-근육 침습성 방광암인 용도.

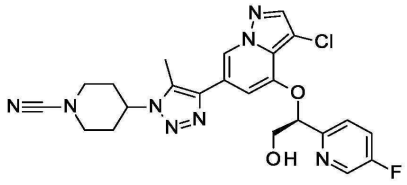
청구항 83

제72항 또는 제73항에 있어서, FGFR3-연관 암이 비-근육 침습성 요로상피암인 용도.

청구항 84

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 공결정질 형태의 제조 방법으로서,

4-[4-[3-클로로-4-[1-(5-플루오로-2-피리딜)-2-히드록시-에톡시]피라졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-5-메틸-트리아졸-1-일]피페리딘-1-카르보니트릴, 이성질체 2:



,

및 갈산을 용매에 첨가하여 슬러리를 수득하는 단계, 및

시클로펜틸 메틸 에테르를 상기 슬러리에 첨가하여 백색 침전물을 형성하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 85

제84항에 있어서, 용매가 THF인 방법.

청구항 86

제84항 또는 제85항에 있어서, 슬러리에 공결정질 형태:



를 시딩하는 것인 방법.

청구항 87

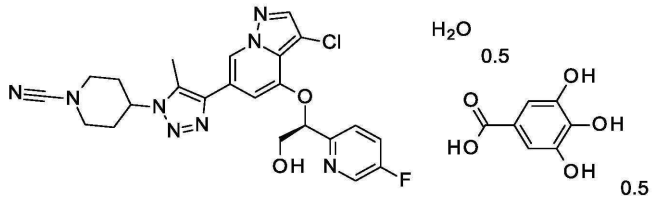
제1항 내지 제3항 및 제5항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 공결정질 형태의 제조 방법으로서,



를 가열하여 탈수 수화물을 형성하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 88

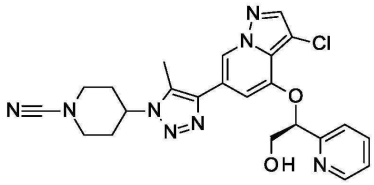
제1항 및 제20항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따른 공결정질 형태의 제조 방법으로서,



를 아세토니트릴과 합하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 89

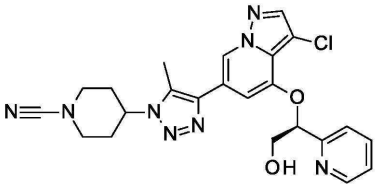
제28항 내지 제35항 중 어느 한 항에 따른 공결정질 형태의 제조 방법으로서, 갈산을 에틸 아세테이트 중에 용



해된 에 첨가하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 90

제28항 및 제37항 내지 제43항 중 어느 한 항에 따른 공결정질 형태의 제조 방법으로서,



를 니코틴아미드로 포화된 에틸 아세테이트 중에 용해시키는 단계를 포함하는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 개시내용은 암 치료 분야에 관한 것이다.

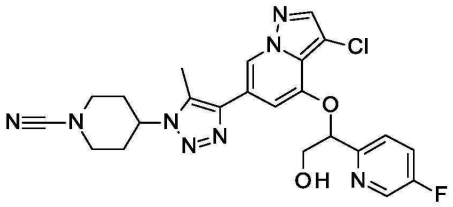
배 경 기 술

[0002] 섬유모세포 성장 인자 (FGF)는 많은 생리학적 과정, 예컨대 발생 동안 형태발생, 섬유증 및 혈관신생의 중요한 매개자이다. 섬유모세포 성장 인자 수용체 (FGFR) 패밀리는 5종의 구성원으로 이루어지며, 그 중 4종 (FGFR 1-4)은 세포외 이뮤노글로불린 (Ig)-유사 도메인, 소수성 막횡단 영역 및 티로신 키나제 도메인을 함유하는 세포질 부분으로 구성된 당단백질이다. FGF 결합은 FGFR 이량체화, 이어서 수용체 자가인산화 및 하류 신호전달 경로의 활성화로 이어진다. 수용체 활성화는 다양한 과정, 예컨대 세포 성장, 세포 대사 및 세포 생존의 조절에 참여하는 특정 하류 신호전달 파트너의 동원 및 활성화에 충분하다. 따라서, FGF/FGFR 신호전달 경로는 종양 세포 증식, 이동, 침습 및 혈관신생에 중요한 많은 생물학적 과정에 대한 다면발현 효과를 갖는다.

[0003] 암을 치료하기 위한 FGFR3 억제제의 신규 형태를 개발하는 것이 유용할 것이다. 개선된 고체 상태 형태 및 개선된 화학적 안정성을 갖는 형태를 개발하는 것이 또한 유용할 것이다. FGFR3 억제제의 현재 형태, 예컨대 FGFR3 억제제의 유리 염기 버전에 비해 용해도를 개선시킨 FGFR3 억제제의 형태를 개발하는 것이 유용할 것이다. FGFR3 억제제의 현재 형태, 예컨대 FGFR3 억제제의 SDD 형태에 비해 개선된 화학적 안정성을 갖는 FGFR3 억제제의 형태를 개발하는 것이 유용할 것이다. FGFR3 억제제의 흡수를 개선시킨 FGFR3 억제제의 형태를 개발하는 것이 유용할 것이다. FGFR3 억제제의 경구 투여를 가능하게 하는 FGFR3 억제제의 형태를 개발하는 것이 유용할 것이다. FGFR3 억제제의 현재 형태, 예컨대 FGFR3 억제제의 SDD 형태에 비해 더 적은 작업 공정 단계, 공급망의 단순화, 및 더 적은 유닛 작업의 사용을 발생시키는 형태를 개발하는 것이 유용할 것이다. FGFR3 억제제의 현재 형태, 예컨대 FGFR3 억제제의 SDD 형태에 비해 용매를 덜 사용하거나 환경 영향을 덜 필요로 하는 형태를 개발하는 것이 유용할 것이다.

발명의 내용

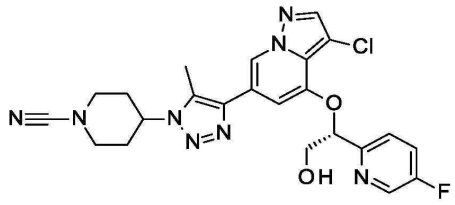
[0004] WO/2022/187443 (국제 특허 출원 번호 PCT/US2022/018644) 및 US2023/0095122 A1 (미국 특허 출원 17/685,753)은 FGFR3 억제제로서 사용될 수 있는 화합물 또는 그의 염을 개시한다. 상기 문헌에 개시된 FGFR3 억제제의 예는 하기 구조를 갖는 4-[4-[3-클로로-4-[1-(5-플루오로-2-피리딜)-2-히드록시-에톡시]피라졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-5-메틸-트리아졸-1-일]피페리딘-1-카르보니트릴이다:



[0005] .

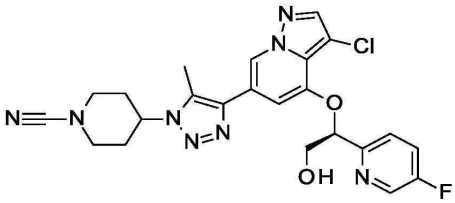
[0006] 이 화합물은 WO/2022/187443 (국제 특허 출원 번호 PCT/US2022/018644) 및 US2023/0095122 A1 (미국 특허 출원 17/685,753) 둘 다의 실시예 45 및 46에서 개별 이성질체로서 개시되었다. 상기 문헌에 개시된 바와 같이, 이 화합물은 이성질체로서 존재한다. 추가로 이들 참고문헌의 실시예 45 및 46에 논의된 바와 같이, 이성질체는 정제용-키랄-HPLC를 사용하여 분리될 수 있다. 실시예 45는 HPLC 칼럼: ART 셀룰로스-SB, 2*25 cm, 5 μm를 사용하여 분리할 경우 EtOH 중 20% 5:1 Hex:DCM (MeOH 중 0.5% 2M NH_3)으로 용리 시 용리되는 제1 이성질체이고, 실시예 46은 용리되는 제2 이성질체이다.

[0007] 실시예 45, 4-[4-[3-클로로-4-[1-(5-플루오로-2-피리딜)-2-히드록시-에톡시]피라졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-5-메틸-트리아졸-1-일]피페리딘-1-카르보니트릴, 이성질체 1 (이하 "이성질체 1")은 R-거울상이성질체이다. 이성질체 1은 하기 구조를 갖는다:



[0008] .

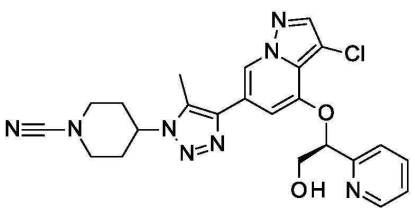
[0009] 실시예 46, 4-[4-[3-클로로-4-[1-(5-플루오로-2-피리딜)-2-히드록시-에톡시]피라졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-5-메틸-트리아졸-1-일]피페리딘-1-카르보니트릴, 이성질체 2 (이하 "이성질체 2")는 S-거울상이성질체이다. 이성질체 2는 하기 구조를 갖는다:



[0010] .

[0011] WO/2022/187443 (국제 특허 출원 번호 PCT/US2022/018644) 및 US2023/0095122 A1 (미국 특허 출원 17/685,753)은 실시예 45 및 46을 제조하는 방법을 개시한다.

[0012] WO/2022/187443 (국제 특허 출원 번호 PCT/US2022/018644) 및 US2023/0095122 A1 (미국 특허 출원 17/685,753)에 개시된 또 다른 FGFR3 억제제는 하기 구조를 갖는 4-[4-[3-클로로-4-[2-히드록시-1-(2-피리딜)에톡시]피라졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-5-메틸-트리아졸-1-일]피페리딘-1-카르보니트릴, 이성질체 1 (이하 "이성질체 A")이다:



[0013] .

[0014] 이 화합물은 PCT/US/2022/018644 및 미국 특허 출원 17/685,753 둘 다에서 실시예 151로서 개시되었다. WO/2022/187443 (국제 특허 출원 번호 PCT/US2022/018644) 및 US2023/0095122 A1 (미국 특허 출원 17/685,753)은 실시예 151을 제조하는 방법을 개시한다.

[0015] 본원에 개시된 생물학적 검정은 이성질체 1, 2 및 A가 FGFR3 억제제임을 입증한다. 하기 검정은 본원에 제공된 특정 화합물이 FGFR3을 선택적으로 표적화한다는 것을 입증한다.

[0016] FGFR3 및 FGFR1 효소 검정: FGFR3 단백질을 리액션 바이올로지(Reaction Biology) (카탈로그 번호 1068)로부터 구입하고, FGFR1 단백질을 써모피셔 사이언티픽(ThermoFisher Scientific) (카탈로그 번호 PV4105)으로부터 구입하였다. KinEASE™-TK 검정 키트 (시스바이오(CisBio), 카탈로그 번호 62TK0PEC)를 제조업체의 지침에 따라 사용하여 효소 활성을 모니터링하였다. 모든 검정은 KinEASE™ 키나제 완충제 중 각각의 키나제에 대한 각각의 KmATP에서 수행하였다. 반응을 백색, 소부피 폴리스티렌 384 웰 플레이트 (그라이너(Greiner), 카탈로그 번호 784075-25)에서 수행하였다.

[0017] FGFR3 단백질 또는 FGFR1 단백질, 125.0 nM TK-비오틴 기질 (시스바이오), 7.81 nM 스트렙타비딘-XL665 (시스바이오), 0.25 x 항-포스포릴레이트 TK-비오틴-크립테이트 (시스바이오)와 함께 인큐베이션을 수행하였다. 최종 효소 농도는 10 uL 반응에서 0.25 nM이었다. 이성질체 1, 2, 및 A의 적정을 1uM에서 출발하여 100% 디메틸 술폭시드 (DMSO) 중에서 반-로그 방식으로 수행하였다. 아데노신 트리포스페이트 (ATP)에 의한 반응의 개시 전에, FGFR1 단백질 및 이성질체 1, 2, 및 A를 실온에서 15분 동안 사전-인큐베이션하고, FGFR3 단백질 및 이성질체 1, 2, 및 A를 얼음 상에서 15분 동안 사전-인큐베이션하였다. 반응을 30℃에서 30분 동안 진행시켰다. 플레이트를 항-TK 크립테이트 항체/스트렙타비딘-XL665 혼합물의 첨가에 의해 켄칭하였다. 정지 용액에서 1시간 후에, 플레이트를 엔비전 플레이트 판독기 ((퍼킨 엘머(Perkin Elmer)) (Ex. 필터. 320 nm 및 Em1 665 nm/ Em2 615 nm)) 상에서 판독하였다.

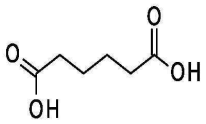
[0018] 비율측정 방출 계수를 사용하여 비를 대조군의 퍼센트 (POC)로 전환시켰다. 시험 화합물을 사용하지 않고 100 POC를 결정하고, 1 uM의 적절한 대조군 억제제의 존재 하에 0 POC를 결정하였다. 4-파라미터 로지스틱 곡선을 이성질체 1, 2 및 A의 농도의 함수로서 POC 값에 피팅하였고, IC_{50} 값은 최적 피트 곡선이 50 POC를 교차하는 지점이었다.

[0019] 상기 검정에서 이성질체 1, 2 및 A는 각각 FGFR3에 대해 350 nM 미만의 IC_{50} 값을 나타내었다. 상기 검정에서 이성질체 2 및 A는 FGFR3에 대해 100 nM 미만의 IC_{50} 값을 나타내었고, FGFR1에 대해서보다 FGFR3에 대해 적어도 3배 더 선택적이었다. 상기 검정에서 이성질체 2 및 A는 FGFR3에 대해 50 nM 미만의 IC_{50} 값을 나타내었고, FGFR1에 대해서보다 FGFR3에 대해 적어도 10배 더 선택적이었다.

[0020] 상기 확인된 FGFR3 억제제의 신규 공결정질 형태가 본원에 개시된다. 이들 형태는 FGFR3 억제제의 현재 형태, 예컨대 FGFR3 억제제의 SDD 형태에 비해 개선된 고체 상태 및 화학적 안정성을 나타낸다. 이들은 제약 제제에 포함될 수 있으며, 이전에 공지된 비-공결정질 형태에 비해 우수한 안정성을 나타낼 것으로 예상된다. 따라서, 상기 FGFR3 억제제의 공결정질 형태 및 그의 제약 조성물이 본원에 기재된다.

[0021] 이성질체 2 형태

[0022] 이성질체 2 및 갈산 공형성제를 포함하는 공결정질 형태가 본원에 개시된다. 3,4,5-트리히드록시벤조산으로도 공지된 갈산은 하기 예시된 구조를 갖는다:

[0023] 

.

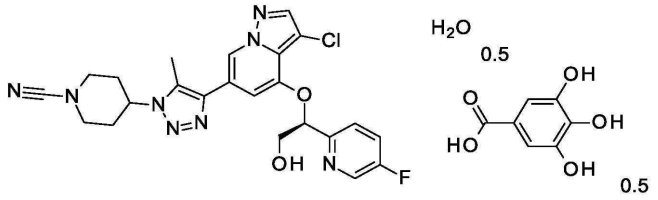
[0024] 한 실시양태에서, 갈산은 무수 및 갈산 1수화물 사이의 가변적인 물 함량을 가질 수 있다. 한 실시양태에서, 갈산은 무수 갈산이다. 한 실시양태에서, 갈산은 갈산 1수화물이다.

[0025] 한 실시양태에서, THF는 가변적인 물 함량을 가질 수 있다. 한 실시양태에서, THF는 무수 THF이다. 한 실시양태에서, THF는 습윤 THF이다. 한 실시양태에서, THF는 약간의 물을 함유할 수 있다. 한 실시양태에서, THF에 물이 첨가된다.

[0026] 한 실시양태에서, 공결정질 형태는 약 2:1의 이성질체 2 대 갈산의 비를 갖는다.

[0027] 한 실시양태에서, 공결정질 형태는 용매를 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 용매는 물이고, 공결정질 형태는 수화물이다. 한 실시양태에서, 공결정질 형태는 반수화물 (본원에서 "화학식 I의 공결정질 형태"로 지칭

됨)을 갖는다. 한 실시양태에서, 화학식 I의 공결정질 형태는

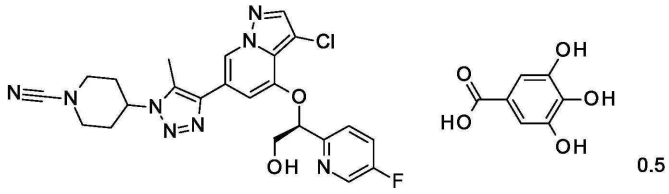


(화학식 I) 이다.

[0028]

[0029] 한 실시양태에서, 화학식 I의 공결정질 형태는 가변적인 물 함량을 갖는다. 한 실시양태에서, 화학식 I의 공결정질 형태는 열중량측정 분석 (TGA)에 의하면 약 0% 내지 약 3.2% 범위의 물 함량을 갖는다.

[0030] 한 실시양태에서, 공결정질 형태는 화학식 I의 공결정질 형태의 수분 손실 후 "탈수 수화물" 형태이다. 한 실시양태에서, 화학식 I의 공결정질 형태는 탈수된다 (본원에서 "화학식 II의 공결정질 형태"로 지칭됨). 한 실시양태에서, 화학식 II의 공결정질 형태는

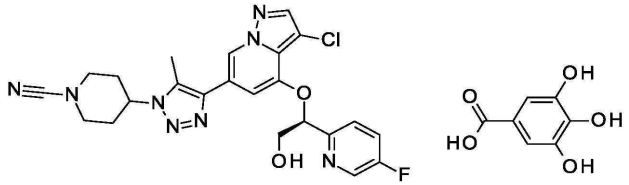


(화학식 II) 이다.

[0031]

[0032] 이성질체 2 및 모노-갈레이트 공형성제를 포함하는 공결정질 형태가 본원에 개시된다. 한 실시양태에서, 공결정질 형태는 약 1:1의 이성질체 2 대 갈산의 비를 갖는다 (본원에서 "화학식 III의 공결정질 형태"로 지칭됨).

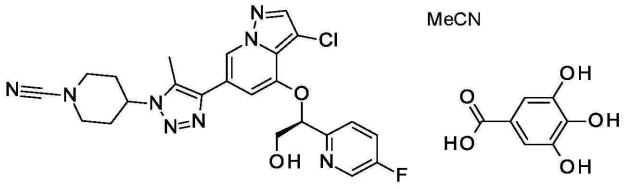
[0033] 한 실시양태에서, 화학식 III의 공결정질 형태는



(화학식 III) 이다.

[0034]

[0035] 한 실시양태에서, 화학식 III의 공결정질 형태는 용매를 갖는다. 한 실시양태에서, 용매는 아세토니트릴이다. 한 실시양태에서, 화학식 III의 공결정질 형태는 모노-아세토니트릴 용매를 갖는다 (본원에서 "화학식 IV의 공결정질 형태"로 지칭됨). 한 실시양태에서, 화학식 IV의 공결정질 형태는



(화학식 IV) 이다.

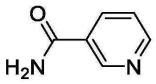
[0036]

[0037] 이성질체 A 형태

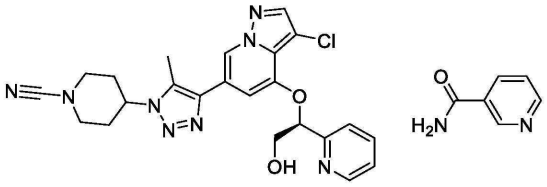
[0038] 이성질체 A 및 갈산 공형성제의 공결정질 형태가 본원에 개시된다. 한 실시양태에서, 공결정질 형태는 이성질체 A 및 모노-갈레이트 공형성제를 포함한다. 한 실시양태에서, 화학식 V의 공결정질 형태의 이성질체 A 대 갈산의 비는 약 1:1이다 (본원에서 "화학식 V의 공결정질 형태"로 지칭됨). 한 실시양태에서, 화학식 V의 공결정질 형태는

[0039]  (화학식 V) 이다.

[0040] 이성질체 A 및 니코틴아미드 공형성제의 공결정질 형태가 본원에 개시된다. 피리딘-3-카르복스아미드로도 공지된 니코틴아미드는 하기 예시된 구조를 갖는다:

[0041] .

[0042] 한 실시양태에서, 공결정질 형태는 이성질체 A 및 모노-니코틴아미드 공형성제를 포함한다. 한 실시양태에서, 이성질체 A 대 니코틴아미드의 비는 약 1:1이다 (본원에서 "화학식 VI의 공결정질 형태"로 지칭됨). 한 실시양태에서, 화학식 VI의 공결정질 형태는

[0043]  (화학식 VI) 이다.

[0044] 또한, 상기 확인된 공결정질 형태를 포함하는 제약 조성물, FGFR3의 억제에 의해 치료가능한 상태를 치료하기 위해 공결정질 형태를 사용하는 방법, 및 공결정질 형태를 합성하는 방법이 개시된다.

[0045] 따라서, FGFR3의 공결정질 형태 및 그의 제약 조성물이 본원에 기재된다. 바람직하게는, 제약 조성물은 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 추가로 포함한다. 추가로, 공결정질 형태를 포함하고 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 추가로 포함하는 제약 조성물이 기재된다. 추가로, 적어도 약 80 중량%의 공결정질 형태 중 임의의 것을 함유하는 제약 조성물이 기재된다. 추가로, 적어도 약 90 중량%의 공결정질 형태 중 임의의 것을 함유하는 제약 조성물이 기재된다. 추가로, 적어도 약 95 중량%의 공결정질 형태 중 임의의 것을 함유하는 제약 조성물이 기재된다.

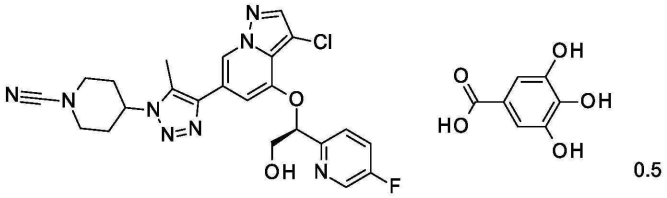
[0046] 한 실시양태에서, 제약 조성물은 요법에 사용하기 위한 것이다.

[0047] 또 다른 실시양태에서, 전신 경화증, 섬유증, 폐 섬유증, 연골무형성증, 치사성 이형성증, 발달 지체 및 흑색 극세포증을 동반한 중증 연골무형성증 (SADDAN), 뮤엔케 증후군 및 암으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환을 치료하기 위한 요법에서의 화학식 I, II, V 또는 VI의 공결정질 형태의 용도가 본원에 개시된다.

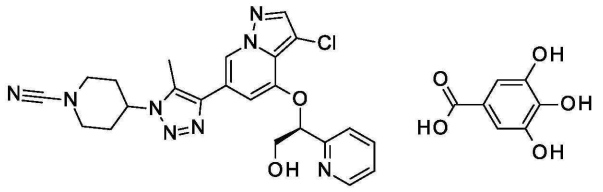
[0048] FGFR3-연관 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 화학식 I, II, V 또는 VI의 공결정질 형태 또는 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, FGFR3-연관 암을 치료하는 방법이 본원에 개시된다:



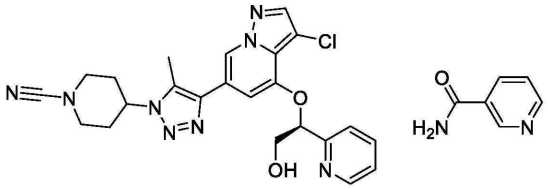
(화학식 I)



(화학식 II)



(화학식 V), 또는

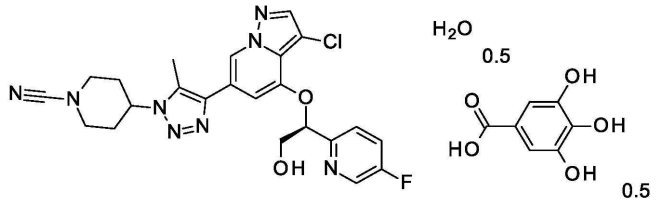


(화학식 VI)

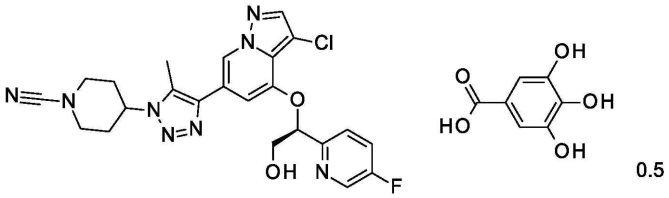
[0049] .

[0050] 한 실시양태에서, FGFR3-연관 암을 치료하는 방법은 그를 필요로 하는 환자에게 유효량의 화학식 I, II, V 또는 VI의 공결정질 형태 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

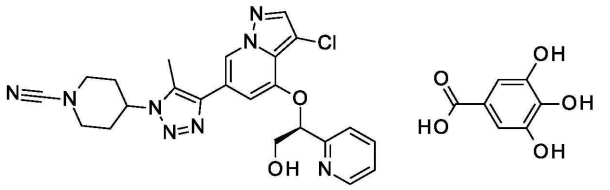
[0051] 한 측면에서, FGFR3-연관 암의 치료에 사용하기 위한 화학식 I, II, V 또는 VI의 공결정질 형태가 본원에 개시된다:



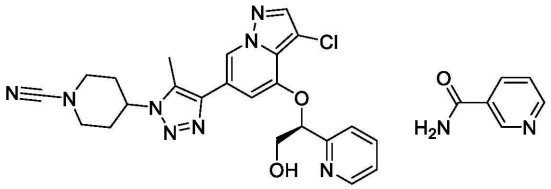
(화학식 I),



(화학식 II),



(화학식 V), 또는



(화학식 VI)

[0052] .

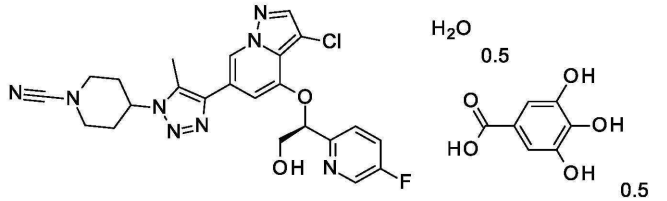
[0053] 한 실시양태에서, FGFR3-연관 암의 치료에 사용하기 위한 화학식 I, II, V 또는 VI의 공결정질 형태이며, 여기서 FGFR3-연관 암은 비-근육 침습성 방광암이다.

[0054] 한 실시양태에서, FGFR3-연관 암의 치료에 사용하기 위한 화학식 I, II, V 또는 VI의 공결정질 형태이며, 여기서 FGFR3-연관 암은 중간 위험 비-근육 침습성 방광암이다.

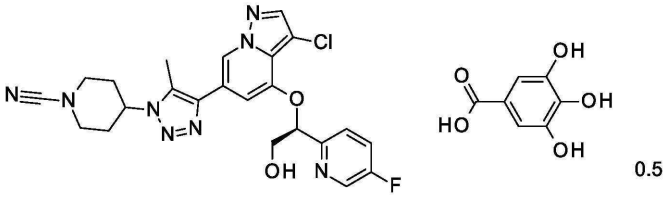
[0055] 한 실시양태에서, FGFR3-연관 암의 치료에 사용하기 위한 화학식 I, II, V 또는 VI의 공결정질 형태이며, 여기서 FGFR3-연관 암은 바실루스 칼메트-게랭 (BCG)-비반응성 비-근육 침습성 방광암 또는 바실루스 칼메트-게랭 (BCG) 재발성 비-근육 침습성 방광암이다.

[0056] 한 실시양태에서, FGFR3-연관 암의 치료에 사용하기 위한 화학식 I, II, V 또는 VI의 공결정질 형태이며, 여기서 FGFR3-연관 암은 고위험 비-근육 침습성 방광암이다.

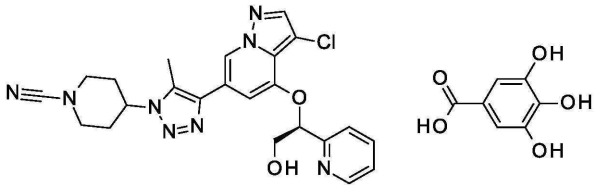
[0057] 한 측면에서, FGFR3-연관 암의 치료를 위한 의약의 제조에서의 유효량의 화학식 I, II, V 또는 VI의 공결정질 형태 또는 그의 제약 조성물의 용도가 본원에 개시된다:



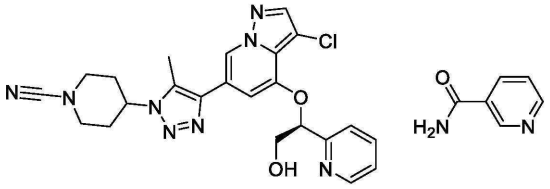
(화학식 I),



(화학식 II),



(화학식 V), 또는



(화학식 VI)

[0058] .

[0059] 한 실시양태에서, FGFR3-연관 암의 치료를 위한 의약의 제조에서의 유효량의 화학식 I, II, V 또는 VI의 공결정질 형태 또는 그의 제약 조성물의 용도가 본원에 개시되며, 여기서 FGFR3-연관 암은 비-근육 침습성 방광암이다.

[0060] 한 실시양태에서, FGFR3-연관 암의 치료를 위한 의약의 제조에서의 유효량의 화학식 I, II, V 또는 VI의 공결정질 형태 또는 그의 제약 조성물의 용도가 본원에 개시되며, 여기서 FGFR3-연관 암은 중간 위험 비-근육 침습성 방광암이다.

[0061] 한 실시양태에서, FGFR3-연관 암의 치료를 위한 의약의 제조에서의 유효량의 화학식 I, II, V 또는 VI의 공결정질 형태 또는 그의 제약 조성물의 용도가 본원에 개시되며, 여기서 FGFR3-연관 암은 바실루스 칼메트-게랭 (BCG)-비반응성 비-근육 침습성 방광암 또는 바실루스 칼메트-게랭 (BCG) 재발성 비-근육 침습성 방광암이다.

[0062] 한 실시양태에서, FGFR3-연관 암의 치료를 위한 의약의 제조에서의 유효량의 화학식 I, II, V 또는 VI의 공결정질 형태 또는 그의 제약 조성물의 용도가 본원에 개시되며, 여기서 FGFR3-연관 암은 고위험 비-근육 침습성 방광암이다.

[0063] 또 다른 측면에서, 4-[4-[3-클로로-4-[1-(5-플루오로-2-피리딜)-2-히드록시-에톡시]피라졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-5-메틸-트리아졸-1-일]피페리딘-1-카르보니트릴, 이성질체 2 및 갈산을 용매에 첨가하여 슬러리를 수득하고, 시클로펜틸 메틸 에테르를 상기 슬러리에 첨가하여 백색 침전물을 형성하는 것을 포함하는, 화학식 I의 공결정질 형태의 제조 방법이 본원에 개시된다. 한 실시양태에서, 화학식 I의 공결정질 형태의 제조 방법은 슬러리에 화학식 I의 공결정질 형태를 시딩하는 것을 추가로 포함한다.

[0064] 화학식 I의 공결정질 형태를 가열하는 단계를 포함하는, 화학식 II의 공결정질 형태를 제조하는 방법이 본원에 개시된다.

[0065] 화학식 I의 공결정질 형태를 아세토니트릴과 합하는 단계를 포함하는, 화학식 IV의 공결정질 형태의 제조 방법이 본원에 개시된다.

[0066] 갈산을 에틸 아세테이트 중에 용해된 이성질체 A에 첨가하는 단계를 포함하는, 화학식 V의 공결정질 형태의 제

조 방법이 본원에 개시된다.

[0067] 이성질체 A를 니코틴아미드로 포화된 에틸 아세테이트 중에 용해시키는 단계를 포함하는, 화학식 VI의 공결정질 형태의 제조 방법이 본원에 개시된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0068] 한 실시양태에서, 화학식 I의 공결정질 형태는 가변적인 물 함량을 갖는다. 한 실시양태에서, 화학식 I의 공결정질 형태는 약 0% 내지 약 3.2% 범위의 물 함량을 갖는다.

[0069] 한 실시양태에서, 화학식 I의 공결정질 형태 및 화학식 II의 공결정질 형태는 각각 8.4° 에서의 피크 및 6.7° , 9.2° , 10.0° , 13.4° , 14.1° , 15.6° , 16.9° , 18.4° , 19.6° , 21.3° , 23.4° 또는 24.2° 에서의 1개 이상의 피크를 포함하는, CuKα 방사선을 사용한 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는 것을 특징으로 하며, 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도이다. 한 실시양태에서, 화학식 I의 공결정질 형태 및 화학식 II의 공결정질 형태는 각각 8.4° 에서의 피크 및 6.7° , 9.2° , 10.0° , 13.4° , 14.1° , 15.6° , 16.9° , 18.4° , 19.6° , 21.3° , 23.4° 또는 24.2° 에서의 4개 이상의 피크를 포함하는, CuKα 방사선을 사용한 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는 것을 특징으로 하며, 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도이다. 한 실시양태에서, 화학식 I의 공결정질 형태 및 화학식 II의 공결정질 형태는 각각 8.4° 에서의 피크 및 6.7° , 9.2° , 10.0° , 13.4° , 14.1° , 15.6° , 16.9° , 18.4° , 19.6° , 21.3° , 23.4° 또는 24.2° 에서의 5개 이상의 피크를 포함하는, CuKα 방사선을 사용한 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는 것을 특징으로 하며, 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도이다. 한 실시양태에서, 화학식 I의 공결정질 형태 및 화학식 II의 공결정질 형태는 각각 8.4° 에서의 피크 및 6.7° , 9.2° , 10.0° , 13.4° , 14.1° , 15.6° , 16.9° , 18.4° , 19.6° , 21.3° , 23.4° 또는 24.2° 에서의 6개 이상의 피크를 포함하는, CuKα 방사선을 사용한 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는 것을 특징으로 하며, 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도이다. 한 실시양태에서, 화학식 I의 공결정질 형태 및 화학식 II의 공결정질 형태는 각각 8.4° 에서의 피크 및 6.7° , 9.2° , 10.0° , 13.4° , 14.1° , 15.6° , 16.9° , 18.4° , 19.6° , 21.3° , 23.4° 또는 24.2° 에서의 7개 이상의 피크를 포함하는, CuKα 방사선을 사용한 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는 것을 특징으로 하며, 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도이다. 한 실시양태에서, 화학식 I의 공결정질 형태 및 화학식 II의 공결정질 형태는 각각 8.4° 에서의 피크 및 6.7° , 9.2° , 10.0° , 13.4° , 14.1° , 15.6° , 16.9° , 18.4° , 19.6° , 21.3° , 23.4° 또는 24.2° 에서의 8개 이상의 피크를 포함하는, CuKα 방사선을 사용한 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는 것을 특징으로 하며, 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도이다. 한 실시양태에서, 화학식 I의 공결정질 형태 및 화학식 II의 공결정질 형태는 각각 8.4° 에서의 피크 및 6.7° , 9.2° , 10.0° , 13.4° , 14.1° , 15.6° , 16.9° , 18.4° , 19.6° , 21.3° , 23.4° 또는 24.2° 에서의 9개 이상의 피크를 포함하는, CuKα 방사선을 사용한 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는 것을 특징으로 하며, 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도이다. 한 실시양태에서, 화학식 I의 공결정질 형태 및 화학식 II의 공결정질 형태는 각각 8.4° 에서의 피크 및 6.7° , 9.2° , 10.0° , 13.4° , 14.1° , 15.6° , 16.9° , 18.4° , 19.6° , 21.3° , 23.4° 또는 24.2° 에서의 10개 이상의 피크를 포함하는, CuKα 방사선을 사용한 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는 것을 특징으로 하며, 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도이다.

[0070] 한 실시양태에서, 화학식 I의 공결정질 형태 및 화학식 II의 공결정질 형태는 각각 8.4° 의 회절각 2-세타에서의 회절 피크를 15.6° , 21.3° , 6.7° 및 23.4° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 1개 이상과 조합하여 갖는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 특징으로 하며; 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도이다. 한 실시양태에서, 화학식 I의 공결정질 형태 및 화학식 II의 공결정질 형태는 각각 8.4° 의 회절각 2-세타에서의 회절 피크를 15.6° , 21.3° , 6.7° 및 23.4° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 2개 이상과 조합하여 갖는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 특징으로 하며; 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도이다. 한 실시양태에서, 화학식 I의 공결정질 형태 및 화학식 II의 공결정질 형태는 각각 8.4° 의 회절각 2-세타에서의 회절 피크를 15.6° , 21.3° , 6.7° 및 23.4° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 3개 이상과 조합하여 갖는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 특징으로 하며; 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도이다.

[0071] 한 실시양태에서, 화학식 I의 공결정질 형태 및 화학식 II의 공결정질 형태는 각각 8.4° 의 회절각 2-세타에서의 회절 피크를 15.6° , 21.3° , 6.7° 및 23.4° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 1개 이상과 조합하여 갖고; 9.2° , 10.0° , 13.4° , 14.1° , 16.9° , 18.4° , 19.6° 및 24.2° 에서의 1개 이상의 피크와 조합하여 갖는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 특징으로 하며, 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도이다. 한 실시양태에서, 8.4° 의 회절각 2-세타에서의 회절 피크는 강하다. 한 실시양태에서, 15.6° , 21.3° , 6.7° 및 23.4° 로 이루어진 군으로부터 선택된 회절각 2-세타에서의 1개 이상의 피크는 강하다. 한 실시양태에서, 15.6°

및 21.3° 로 이루어진 군으로부터 선택된 회절각 2-세타에서의 1개 이상의 피크는 강하다.

[0072] 한 실시양태에서, 화학식 I의 공결정질 형태 및 화학식 II의 공결정질 형태는 글리신의 카르보닐 공명 (δ = 176.5 ppm)을 참조하여 8.1, 11.1, 26.6, 28.2, 32.3, 35.0, 80.7, 81.7, 99.6, 102.3, 110.9, 158.0, 160.0, 168.2, 175.0 ppm에서의 피크를 포함하는 ^{13}C 고체 상태 NMR 스펙트럼을 특징으로 하며, 허용오차는 ± 0.2 ppm이다.

[0073] 한 실시양태에서, 화학식 IV의 공결정질 형태는 14.6° 에서의 피크 및 5.7° , 6.5° , 9.8° , 13.0° , 13.5° , 16.5° , 17.1° , 18.9° , 19.7° , 23.8° 또는 24.5° 에서의 1개 이상의 피크를 포함하는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD (XRPD) 패턴을 갖는 것을 특징으로 하며, 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도이다. 한 실시양태에서, 화학식 IV의 공결정질 형태는 14.6° 의 회절각 2-세타에서의 회절 피크를 9.8° , 23.8° , 6.5° 및 19.7° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 1개 이상과 조합하여 갖는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 특징으로 하며; 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도이다. 한 실시양태에서, 화학식 IV의 공결정질 형태는 14.6° 의 회절각 2-세타에서의 회절 피크를 9.8° , 23.8° , 6.5° 및 19.7° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 2개 이상과 조합하여 갖는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 특징으로 하며; 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도이다. 한 실시양태에서, 화학식 IV의 공결정질 형태는 14.6° 의 회절각 2-세타에서의 회절 피크를 9.8° , 23.8° , 6.5° 및 19.7° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 3개 이상과 조합하여 갖는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 특징으로 하며; 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도이다.

[0074] 한 실시양태에서, 화학식 IV의 공결정질 형태는 14.6° 의 회절각 2-세타에서의 회절 피크를 9.8° , 23.8° , 6.5° 및 19.7° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 1개 이상과 조합하여 갖고; 5.7° , 6.5° , 9.8° , 13.0° , 13.5° , 16.5° , 17.1° , 18.9° , 19.7° , 23.8° 또는 24.5° 에서의 1개 이상의 피크와 조합하여 갖는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 특징으로 하며, 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도이다. 한 실시양태에서, 14.6° 의 회절각 2-세타에서의 회절 피크는 강하다. 한 실시양태에서, 9.8° , 23.8° , 6.5° 및 19.7° 로 이루어진 군으로부터 선택된 회절각 2-세타에서의 1개 이상의 피크는 강하다. 한 실시양태에서, 9.8° 및 23.8° 로 이루어진 군으로부터 선택된 회절각 2-세타에서의 1개 이상의 피크는 강하다.

[0075] 한 실시양태에서, 화학식 V의 공결정질 형태는 6.9° 에서의 피크 및 9.1° , 10.5° , 12.7° , 15.7° , 16.3° , 16.8° , 17.1° , 17.9° , 18.4° , 21.0° 또는 23.4° 에서의 1개 이상의 피크를 포함하는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하며, 허용오차는 ± 0.2 ppm이다. 한 실시양태에서, 화학식 V의 공결정질 형태는 6.9° 의 회절각 2-세타에서의 회절 피크를 12.7° , 18.4° , 9.1° 및 23.4° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 1개 이상과 조합하여 갖는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하며; 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도이다. 한 실시양태에서, 화학식 V의 공결정질 형태는 6.9° 의 회절각 2-세타에서의 회절 피크를 12.7° , 18.4° , 9.1° 및 23.4° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 2개 이상과 조합하여 갖는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하며; 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도이다. 한 실시양태에서, 화학식 V의 공결정질 형태는 6.9° 의 회절각 2-세타에서의 회절 피크를 12.7° , 18.4° , 9.1° 및 23.4° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 3개 이상과 조합하여 갖는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하며; 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도이다.

[0076] 한 실시양태에서, 화학식 V의 공결정질 형태는 6.9° 의 회절각 2-세타에서의 회절 피크를 12.7° , 18.4° , 9.1° 및 23.4° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 1개 이상과 조합하여 갖고; 10.5° , 15.7° , 16.3° , 16.8° , 17.1° , 17.9° , 21.0° 및 23.4° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 1개 이상과 조합하여 갖는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 특징으로 하며, 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도이다.

[0077] 한 실시양태에서, 6.9° 의 회절각 2-세타에서의 화학식 V의 공결정질 형태 회절 피크는 강하다. 한 실시양태에서, 12.7° , 18.4° , 9.1° 및 23.4° 로 이루어진 군으로부터 선택된 회절각 2-세타에서의 1개 이상의 피크는 강하다. 한 실시양태에서, 12.7° 및 18.4° 로 이루어진 군으로부터 선택된 회절각 2-세타에서의 화학식 V의 공결정질 형태의 1개 이상의 피크는 강하다.

[0078] 한 실시양태에서, 화학식 VI의 공결정질 형태는 13.7° 에서의 피크 및 6.8° , 8.2° , 9.6° , 12.3° , 15.8° , 17.5° , 17.9° , 18.7° , 19.0° , 22.2° , 22.9° , 24.7° 또는 26.1° 에서의 1개 이상의 피크를 포함하는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하며, 허용오차는 ± 0.2 ppm이다. 한 실시양태에서, 화학식 VI의 공결정질 형태는 13.7° 의 회절각 2-세타에서의 회절 피크를 9.6° , 17.9° 및 24.7° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 1개 이상과 조합하여 갖는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 특징으로 하며; 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도이다. 한 실시양태에서, 화학식 VI의 공결정질 형태는 13.7° 의 회절각 2-세

타에서의 회절 피크를 9.6°, 17.9° 및 24.7°로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 2개 이상과 조합하여 갖는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 특징으로 하며; 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도이다. 한 실시양태에서, 화학식 VI의 공결정질 형태는 13.7°의 회절각 2-세타에서의 회절 피크를 9.6°, 17.9° 및 24.7°로 이루어진 군으로부터 선택된 피크와 조합하여 갖는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 특징으로 하며; 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도이다.

[0079] 한 실시양태에서, 화학식 VI의 공결정질 형태는 13.7°의 회절각 2-세타에서의 회절 피크를 9.6°, 17.9° 및 24.7°로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 1개 이상과 조합하여 갖고; 6.8°, 8.2°, 12.3°, 15.8°, 17.5°, 18.7°, 19.0°, 22.2°, 22.9° 및 26.1°로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 1개 이상과 조합하여 갖는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하며, 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도이다.

[0080] 한 실시양태에서, 13.7°의 회절각 2-세타에서의 화학식 VI의 공결정질 형태 회절 피크는 강하다. 한 실시양태에서, 9.6°, 17.9° 및 24.7°로 이루어진 군으로부터 선택된 회절각 2-세타에서의 1개 이상의 피크는 강하다. 한 실시양태에서, 9.6° 및 17.9°로 이루어진 군으로부터 선택된 회절각 2-세타에서의 화학식 VI의 공결정질 형태의 1개 이상의 피크는 강하다.

[0081] 일부 공결정질 형태는 다른 공결정질 형태 또는 현재 제제, 예컨대 유리 염기 또는 분무 건조 분산액 (SDD)에 비해 개선된 용해도를 제공할 수 있다. 예를 들어, 화학식 I의 공결정질 형태는 이성질체 2의 유리 염기 형태보다 약 2 내지 약 5배, 약 3 내지 약 5배, 또는 약 4 내지 약 5배 더 가용성일 수 있다. 예를 들어, 화학식 I의 공결정질 형태는 예컨대 공복 인공 장액에서 이성질체 2의 유리 염기 형태보다 약 4 내지 약 5배 더 가용성일 수 있다. 예를 들어, 화학식 I의 공결정질 형태는 예컨대 공복 인공 장액에서 HPMC를 함유하는 이성질체 2 SDD보다 약 2 내지 약 3배 더 가용성일 수 있다. 일부 공결정질 형태는 다른 공결정질 형태 또는 현재 제제, 예컨대 분무 건조 분산액 (SDD)과 비교하여 FGFR3 억제제의 경구 투여를 가능하게 할 수 있다.

[0082] 일부 공결정질 형태는 다른 공결정질 형태 또는 현재 제제, 예컨대 분무 건조 분산액 (SDD)보다 더 안정할 수 있다. 예를 들어, 화학식 I의 결정질 형태는 이성질체 2, 예컨대 HPMC를 함유하는 이성질체 2 SDD, HPMC-AS-M을 함유하는 이성질체 2 SDD, 및 PVP-VA를 함유하는 이성질체 2 SDD를 포함한 다수의 현재 SDD 제제보다 40℃ 및 75% 상대 습도에서 더 안정하다. 공결정질 형태는 SDD보다 더 안정할 수 있다. 공결정질 형태는 개선된 특성, 예컨대 낮은 흡습성을 가질 수 있다. 본 개시내용의 특정 실시양태의 목적은 현재 제제보다 더 적은 작업 공정 단계를 필요로 하는 공결정질 형태를 이용하는 것이다. 공결정질 형태는 공급망의 단순화 및 더 적은 수의 유닛 작업의 이점을 포함하는, 더 적은 작업 공정 단계를 생성할 수 있다. 공결정질 형태는 공-결정을 제제, 예컨대 정제, 캡슐, 및 현탁액 내로 혼입시키기 위해 1회 전달하는 것과 같이, 상이한 현장으로부터의 물질 전달을 덜 거친다. SDD 제제는 제1 현장에서의 활성 제약 성분 (API)의 제조로 시작하고, SDD 내 API의 혼입을 위해 제2 현장으로 옮겨진 다음, API를 함유하는 SDD를 제제, 예컨대 정제, 캡슐 및 현탁액으로 혼입하기 위해 제3 현장으로 옮겨지는 것으로 일반적으로 인식된다. 본 개시내용의 특정 실시양태는 현재 제제보다 더 적은 용매를 필요로 하는 공결정질 형태를 이용하며, 이는 더 적은 환경 영향으로 이어진다.

[0083] 한 실시양태에서, 제약 조성물은 FGFR3-연관 암의 치료에 사용하기 위한 것이다. FGFR3-연관 암의 예는 유방암, 침습성 관 유방암, 침습성 소엽성 유방암, 폐암, 비소세포 폐암, 폐 선암종, 편평 세포 폐암, 소세포 폐암, 요로상피암, 방광암, 요로상피 방광암, 진행성 요로상피암, 진행성 요로상피 방광암, 전이성 요로상피암, 전이성 요로상피 방광암, 비-근육 침습성 요로상피암, 비-근육 침습성 방광암, 근육 침습성 요로상피암, 근육 침습성 방광암, 상부암, 상부 요로상피암, 요도암, 위암, 췌장암, 전립선암, 결장직장암, 다발성 골수종, 간암, 흑색종, 피부 흑색종, 두경부암, 구강암, 갑상선암, 신암, 신우암, 교모세포종, 자궁내막암, 자궁경부암, 난소암, 및 고환암을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 한 실시양태에서, FGFR3-연관 암은 요로상피암, 방광암, 요로상피 방광암, 진행성 요로상피 방광암, 전이성 요로상피 방광암, 비-근육 침습성 방광암 또는 근육 침습성 방광암이다. 한 실시양태에서, FGFR3-연관 암은 요로상피암이다. 한 실시양태에서, FGFR3-연관 암은 방광암이다. 한 실시양태에서, FGFR3-연관 암은 요로상피 방광암이다. 한 실시양태에서, FGFR3-연관 암은 진행성 요로상피 방광암이다. 한 실시양태에서, FGFR3-연관 암은 전이성 요로상피 방광암이다. 한 실시양태에서, FGFR3-연관 암은 비-근육 침습성 방광암이다. 한 실시양태에서, FGFR3-연관 암은 중간 위험 비-근육 침습성 방광암이다. 한 실시양태에서, FGFR3-연관 암은 바실루스 칼메트-게랭 (BCG)-비반응성 비-근육 침습성 방광암이다. 한 실시양태에서, FGFR3-연관 암은 바실루스 칼메트-게랭 (BCG) 재발성 비-근육 침습성 방광암이다. 한 실시양태에서, FGFR3-연관 암은 고위험 비-근육 침습성 방광암이다. 한 실시양태에서, FGFR3-연관 암은 근육 침습성 방광암이다.

[0084] 정의

[0085] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 본 개시내용이 속하는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 의미를 갖는다. 본원에 사용된 하기 용어는 달리 명시되지 않는 한 하기에서 그에 부여된 의미를 갖는다.

[0086] 본원에 사용된 "암"은 FGFR3-연관 암을 지칭한다. FGFR3-연관 암은 점 돌연변이/삽입/결실 및/또는 융합 중 적어도 1종을 나타낼 수 있다. 본원에 개시된 화합물을 사용하여 치료될 수 있는 구체적 암의 예는 유방암, 침습성 관 유방암, 침습성 소엽성 유방암, 폐암, 비소세포 폐암, 폐 선암종, 편평 세포 폐암, 소세포 폐암, 요로상피암, 방광암, 요로상피 방광암, 진행성 요로상피암, 진행성 요로상피 방광암, 전이성 요로상피암, 전이성 요로상피 방광암, 비-근육 침습성 요로상피암, 비-근육 침습성 방광암, 근육 침습성 요로상피암, 근육 침습성 방광암, 상부암, 상부 요로상피암, 요도암, 위암, 췌장암, 전립선암, 결장직장암, 다발성 골수종, 간암, 흑색종, 피부 흑색종, 두경부암, 구강암, 갑상선암, 신암, 신우암, 교모세포종, 자궁내막암, 자궁경부암, 난소암, 및 고환암을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 대안적으로, 암은 요로상피암, 방광암, 요로상피 방광암, 진행성 요로상피암, 진행성 요로상피 방광암, 전이성 요로상피암, 전이성 요로상피 방광암, 비-근육 침습성 요로상피암, 비-근육 침습성 방광암, 근육 침습성 요로상피암, 또는 근육 침습성 방광암이다. 한 실시양태에서, FGFR3-연관 암은 요로상피암이다. 한 실시양태에서, FGFR3-연관 암은 방광암이다. 한 실시양태에서, FGFR3-연관 암은 요로상피 방광암이다. 한 실시양태에서, FGFR3-연관 암은 진행성 요로상피 방광암이다. 한 실시양태에서, FGFR3-연관 암은 전이성 요로상피 방광암이다. 한 실시양태에서, FGFR3-연관 암은 비-근육 침습성 방광암이다. 한 실시양태에서, FGFR3-연관 암은 중간 위험 비-근육 침습성 방광암이다. 한 실시양태에서, FGFR3-연관 암은 바실루스 칼메트-게랭 (BCG)-비반응성 비-근육 침습성 방광암이다. 한 실시양태에서, FGFR3-연관 암은 바실루스 칼메트-게랭 (BCG) 재발성 비-근육 침습성 방광암이다. 한 실시양태에서, FGFR3-연관 암은 고위험 비-근육 침습성 방광암이다. 한 실시양태에서, FGFR3-연관 암은 근육 침습성 방광암이다.

[0087] 용어 "NMIBC" 또는 "비-근육 침습성 방광암"은 종양, 림프절, 전이 분류 (TNM)에 따라 T0, Ta, T1 또는 CIS로서 병기결정된 방광암을 의미한다. 용어 "T0"은 종양, 림프절, 전이 분류 (TNM)에 따른 원발성 종양의 증거가 없는 질환의 제1 병기를 의미한다. 용어 "Ta", "T1", "T2", "T3" 및 "T4"는 종양, 림프절, 전이 분류 (TNM)에 따른 원발성 종양의 크기 또는 정도를 의미한다.

[0088] 용어 "중간 위험 비-근육 침습성 방광암", "중간 위험 NMIBC", 또는 "IR NMIBC"는 다중 또는 재발성 저등급 Ta 종양을 의미한다. 고려되는 하기 인자는 1개 초과와 같은 종양의 수, 3 cm 초과와 같은 종양의 크기, 1년 내 재발과 같은 시기, 1년에 1회 초과의 재발과 같은 재발의 빈도, 및 선행 치료이다.

[0089] 용어 "고위험 비-근육 침습성 방광암", "고위험 NMIBC" 또는 "HR NMIBC"는 재발성, 바실루스 칼메트-게랭 (BCG) 비반응성, 고등급, T1 또는 CIS 종양을 의미하며, 여기서 재발은 BCG 요법 후일 수 있다. 고려되는 하기 인자는 종양 등급, 3 cm 초과와 같은 종양의 크기, 1년 내 재발과 같은 시기, 1년에 1회 초과의 재발과 같은 재발의 빈도, 및 선행 치료이다.

[0090] 용어 "치료", "치료하다", "치료하는" 등은 장애의 진행을 둔화, 정지 또는 역전시키는 것을 포함하는 것으로 의도된다. 이들 용어는 또한, 장애 또는 상태가 실제로 제거되지 않더라도 및 장애 또는 상태의 진행 자체가 둔화되거나, 정지되거나, 또는 역전되지 않더라도, 장애 또는 상태의 1종 이상의 증상을 완화, 호전, 약화, 제거 또는 감소시키는 것을 포함한다.

[0091] "유효량"은 치료 임상의에 의해 환자에 대해 생물학적 또는 의학적 반응 또는 목적하는 치료 효과를 도출할 공결정질 형태 (화학식 I, II, V 또는 VI의 공결정질 형태)의 양을 의미한다.

[0092] 본원에 사용된 "환자"는 포유동물, 보다 바람직하게는 인간을 지칭한다.

[0093] 유효량은 관련 기술분야의 통상의 기술자로서 담당 진단자에 의해, 공지된 기술의 사용에 의해, 및 유사한 상황하에 수득된 결과를 관찰하는 것에 의해 결정될 수 있다. 환자에 대한 유효량을 결정하는 데 있어서, 환자의 종; 그의 크기, 연령, 및 전반적 건강; 침범된 구체적 질환 또는 장애; 질환 또는 장애의 침범 정도 또는 중증도; 개별 환자의 반응; 투여되는 특정한 화합물; 투여 방식; 투여되는 제제의 생체이용률 특징; 선택된 용량 요법; 병용 의약의 사용; 및 다른 관련 상황을 포함하나 이에 제한되지는 않는 다수의 인자가 담당 진단자에 의해 고려된다.

[0094] 일부 실시양태에서, "공결정질"은 일반적으로 화학량론적 비의 2종 이상의 상이한 분자 화합물로 구성된 결정질

물질인 고체를 지칭한다. 보다 넓은 정의는 공결정이 독특한 특성을 갖는 독특한 결정질 구조를 형성하는 2종 이상의 성분을 포함한다는 것이다. 공결정질 수화물은 물과 함께 일반적으로 화학량론적 비의 2종 이상의 상이한 분자 화합물로 구성된 결정질 물질을 지칭한다. 물의 양은 화학량론적 비일 수 있지만, 또한 비-화학량론적일 수 있다. 결정으로부터의 물의 제거는 격자를 파괴하거나 파괴하지 않을 수 있고, 이는 일반적으로 탈수 수화물로 지칭된다. 수화물은 관련 기술분야에 공지되어 있다 (예를 들어, 문헌 [Polymorphism in the Pharmaceutical Industry: Solid Form and Drug Development Chapter 6; Hygroscopicity and Hydrates in Pharmaceutical Solids (Rolf Hilfiker, Markus von Raumer, editors, John Wiley & Sons, 2018)] 참조).

[0095] 각각의 공결정질 형태 (화학식 I, 화학식 II, 화학식 IV, 화학식 V 또는 화학식 VI의 공결정질 형태)는 바람직하게는 화합물을 생체이용가능하게 하는 임의의 경로, 예컨대 경구, 정맥내 및 경피 경로에 의해 투여되는 제약 조성물로서 제제화된다. 가장 바람직하게는, 이러한 조성물은 경구 투여를 위한 것이다. 이러한 제약 조성물 및 그를 제조하는 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다. (예를 들어, 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy (D.B. Troy, Editor, 21st Edition, Lippincott, Williams & Wilkins, 2006] 참조).

[0096] 용어 "강한"은 본원에서 샘플로부터 검출된 신호가 기기로부터의 배경 신호보다 큰 것으로 정의된다.

[0097] 보다 간결한 설명을 제공하기 위해, 본원에서 정량적 표현의 일부는 약 양 X 내지 약 양 Y의 범위로서 언급된다. 범위가 언급되는 경우에, 범위는 언급된 상한 및 하한으로 제한되지 않고, 오히려 약 양 X 내지 약 양 Y의 전체 범위, 또는 그 안의 임의의 범위를 포함하는 것으로 이해된다.

[0098] "실온" 또는 "RT"는 전형적으로 대략 25℃인 전형적인 실험실의 주위 온도를 지칭한다.

[0099] 일부 실시양태에서, 용어 "부형제"는 조성물을 목적하는 형태로 제제화하는 데 필요한 임의의 물질을 지칭한다. 예를 들어, 적합한 부형제는 희석제 또는 충전제, 결합제 또는 과립화제 또는 접착제, 붕해제, 윤활제, 부착방지제, 활택제, 분산제 또는 습윤제, 용해 지연제 또는 증진제, 흡착제, 완충제, 킬레이트화제, 보존제, 착색제, 향미제 및 감미제를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0100] "제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제"는 포유동물, 예를 들어 인간에게 생물학적 활성제를 전달하기 위해 관련 기술분야에서 일반적으로 허용되는 매질이다. 용어 "제약상 허용되는 담체" 또는 "제약상 허용되는 부형제"는 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌 임의의 및 모든 용매, 공-용매, 착물화제, 분산 매질, 코팅, 항박테리아제 및 항진균제, 등장화제 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 제약 활성 물질을 위한 이러한 매질 및 작용제의 사용은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 임의의 통상적인 매질 또는 작용제가 활성 성분과 비상용성인 경우를 제외하고는, 치료 제제에서의 그의 사용이 고려된다. 보충 활성 성분이 또한 제제에 혼입될 수 있다. 또한, 관련 기술분야에서 통상적으로 사용되는 것과 같은 다양한 부형제가 포함될 수 있다. 이들 및 다른 이러한 화합물은 문헌, 예를 들어 문헌 [Merck Index, Merck & Company, Rahway, N.J. Considerations for the inclusion of various components in pharmaceutical compositions]에 기재되어 있고, 예를 들어 문헌 [Gilman et al., (Eds.) (2010); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Ed., The McGraw-Hill Companies]에 기재되어 있다.

[0101] 일부 실시양태에서, 단수 형태는 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 복수 지시대상을 포함한다.

[0102] 일부 실시양태에서, 범위 및 양은 "약" 특정한 값 또는 범위로 표현될 수 있다. 약은 또한 정확한 양을 포함한다. 따라서, "약 5 그램"은 "약 5 그램" 및 또한 "5 그램"을 의미한다. 또한 본원에 표현된 범위는 범위 내의 정수 및 그의 분수를 포함하는 것으로 이해된다. 예를 들어, 5 그램 내지 20 그램의 범위는 정수 값, 예컨대 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 및 20 그램, 및 5.25, 6.5, 8.75 및 11.95 그램을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 범위 내의 분수를 포함한다.

[0103] 일부 실시양태에서, "임의적인" 또는 "임의로"는 후속적으로 기재된 사건 또는 상황이 일어나거나 또는 일어나지 않고, 상기 기재가 상기 사건 또는 상황이 일어나는 경우 및 일어나지 않는 경우를 포함한다는 것을 의미한다. 예를 들어, "임의로 촉매를 포함하는" 반응 혼합물은 반응 혼합물이 촉매를 함유하거나 또는 촉매를 함유하지 않는다는 것을 의미한다.

[0104] 일부 실시양태에서, "상대 강도"는 관련 스펙트럼에서 최고 피크 대비 임의의 피크의 백분율을 의미한다.

[0105] 명확성을 위해 별개의 실시양태와 관련하여 기재된 본 개시내용의 특정 특색은 또한 단일 실시양태로 조합되어 제공될 수 있는 것으로 인지된다. 반대로, 간결성을 위해 단일 실시양태와 관련하여 기재된 본 개시내용의 다

양한 특색은 또한 개별적으로 또는 임의의 적합한 하위-조합으로 제공될 수 있다.

[0106] 본원에 기재된 측면에 관한 실시양태의 모든 조합은, 각각의 및 모든 조합이 개별적으로 명백하게 언급된 것처럼, 이러한 조합이 가능한 측면을 포괄하는 정도로 본 개시내용에 의해 구체적으로 포괄된다. 또한, 본원에 기재된 측면 내에 함유된 실시양태의 모든 하위-조합, 뿐만 아니라 본원에 기재된 모든 다른 측면 내에 함유된 실시양태의 모든 하위-조합은 또한, 모든 실시양태의 각각의 및 모든 하위-조합이 본원에서 명백하게 언급된 것처럼 본 개시내용에 의해 구체적으로 포괄된다.

[0107] 실시예

[0108] 하기 실시예는 본 개시내용을 추가로 예시한다.

[0109] CuKα (1.5418Å) 공급원 및 링스아이(Linxeye) 검출기가 장착된, 40 kV 및 40 mA에서 작동하는 브루커(Bruker) D8 엔데버(Endeavor) X선 분말 회절계 상에서 실시예 1-3의 XRPD 패턴을 수득하였다. 샘플을 4 내지 42 2Θ° 사이에서 0.009 2Θ°의 스텝 크기 및 0.5초/스텝의 스캔 속도로, 0.3° 1차 슬릿 개구 및 3.9° PSD 개구를 사용하여 스캔하였다. 건조 분말을 석영 또는 규소 샘플 홀더 상에 패킹하고, 유리 슬라이드를 사용하여 평활 표면을 수득하였다. 결정 형태 회절 패턴을 주위 온도 및 상대 습도에서 수집하였다. 결정 피크 위치는 MDI-제이드에서, 8.853 및 26.774 2Θ°에서 피크를 갖는 내부 NIST 675 표준에 기초한 전체 패턴 이동 후에 결정하였다.

[0110] 임의의 주어진 결정 형태에 대해, 회절 피크의 상대 강도는 결정 형태 및 습성과 같은 인자로부터 생성되는 우선 배향성으로 인해 달라질 수 있다는 것이 결정학 기술분야에 널리 공지되어 있다. 우선 배향성의 효과가 존재하는 경우에, 피크 강도는 변경되지만, 형태의 특징적인 피크 위치는 변하지 않는다. 예를 들어, 문헌 [The United States Pharmacopeia #23, National Formulary #18, pages 1843-1844, 1995]을 참조한다. 추가로, 임의의 주어진 결정 형태에 대해 각도 피크 위치가 약간 달라질 수 있다는 것이 또한 결정학 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 피크 위치는 샘플이 분석되는 온도의 변동, 샘플 변위, 또는 내부 표준의 존재 또는 부재로 인해 이동할 수 있다. 본 발명의 경우에, 표시된 결정 형태의 명확한 식별을 방해하지 않으면서 이들 잠재적 변동을 고려하기 위해 ± 0.2 2Θ°의 피크 위치 가변성이 추정된다. 결정 형태의 확인은 특징적인 피크의 임의의 독특한 조합에 기초하여 이루어질 수 있다.

[0111] 고체 상태 NMR을 애질런트 DD2-400 분광계 (100.6 MHz) 상에서 수득하였다. 샘플을 4 mm 펜실(PENCIL) 유형 질화규소 로터에 패킹하고, 매직 각에서 12 kHz에서 회전시켰다. 스펙트럼은 주위 온도에서 획득 시간 동안 위상 변조된 (SPINAL-64) 고출력 ^{1}H 디커플링, 5 ms의 경사 진폭 교차 편광 접촉 시간, 30 ms 획득 시간, 스캔 사이의 10초 지연, 2678개의 데이터 포인트를 갖는 45 kHz의 스펙트럼 폭, 및 1600개의 공동-추가된 스캔으로 획득된다. 자유 유도 붕괴 (FID)는 신호-대-잡음 비를 개선시키기 위해 65536 포인트 및 10 Hz의 지수 선폭 확장 인자를 갖는 애질런트 VnmrJ 3.2A 소프트웨어를 사용하여 프로세싱하였다. FID의 처음 3개의 데이터 포인트를 VNMR 선형 예측 알고리즘을 사용하여 역 예측하여 편평한 기준선을 생성하였다. 스펙트럼 피크의 화학적 이동은 176.5 ppm에서의 글리신의 카르보닐 탄소 공명을 외부 참조하였다.

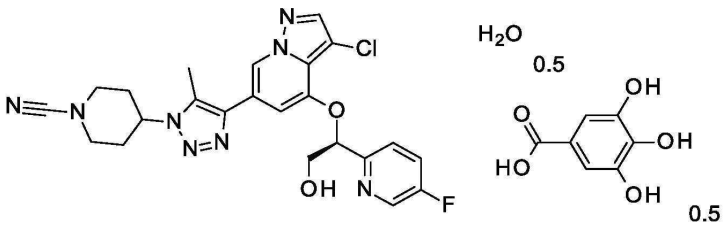
[0112] 동적 증기 수착 (DVS) 분석은 25℃에서 TA 인스트루먼츠 Q5000SA VTI 유동 수분 밸런스를 사용하여 TA 써멀 어드밴티지, v5.2.6 및 유니버셜 어낼러시스 2000, v4.5a 소프트웨어를 구동하여 수득하였다. 평형 기준은 최대 60분 동안 5분 내 <0.01 중량% 변화였다. 습도 검증 보정은 브로민화나트륨을 사용하여 수행하였다. 중량 보정은 제조업체-공급 표준을 사용하여 수행하였다.

[0113] 시차 주사 열량측정 (DSC) 분석은 TA 써멀 어드밴티지 소프트웨어 v5.2.6에 의해 구동되는 TA Q2000 DSC를 사용하여 수득하였고, 유니버셜 어낼러시스 2000 v4.5a에 의해 데이터 분석하였다. 샘플을 주름진 알루미늄 팬에서 25℃에서 평형화하고, 50 mL/분 질소 퍼징 하에 10℃/분으로 300℃로 가열하였다. 온도 및 열 유량을 인듐 용융에 대해 보정하였다.

[0114] 열중량측정 분석 (TGA)은 TA 써멀 어드밴티지 소프트웨어 v5.2.6에 의해 구동되는 TA 인스트루먼츠 Q5000 TGA를 사용하여 수득하였고, 유니버셜 어낼러시스 2000 v4.5a에 의해 데이터 분석하였다. 샘플을 주위 온도 (대략 25℃)에서 200℃로 10℃/분의 속도로 가열하였다. 질소는 운반 (10 mL/분) 및 퍼징 (50 mL/분) 기체였다. 니켈 및 알루멜 표준물을 사용하여 퀴리 온도 결정에 의해 온도를 보정하였다. 중량 보정은 제조업체-공급 표준을 사용하여 수행하였다.

[0115] 실시예 1

[0116] 4-[4-[3-클로로-4-[1-(5-플루오로-2-피리딜)-2-히드록시-에톡시]피라졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-5-메틸-트리아졸-1-일]피페리딘-1-카르보니트릴, 이성질체 2, 반-갈산 공결정질 형태, 반수화물 ("화학식 I의 공결정질 형태")



[0117]

[0118] 4-[4-[3-클로로-4-[1-(5-플루오로-2-피리딜)-2-히드록시-에톡시]피라졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-5-메틸-트리아졸-1-일]피페리딘-1-카르보니트릴, 이성질체 2 (2.25 g) 및 갈산 (0.69 g)을 THF (10.4 mL) 중에 현탁시켰다. 슬러리를 200 rpm에서 교반하면서 50℃로 가열하였고; 모든 고체가 용해되었다. 용액을 25℃로 냉각시키고, 교반 속도를 400 rpm으로 증가시키고, 시클로펜틸 메틸 에테르 (30 mL)를 0.04 mL/분의 속도로 (~12시간에 걸쳐) 첨가하였고, 그 시간 동안 백색 침전물이 형성되었다. 25℃에서 밤새 교반한 후, 고체 생성물을 중간-세공 소결 필터 상에서 진공 여과에 의해 단리하였다. 습윤 케이크를 시클로펜틸 메틸 에테르 (5 mL)로 세척하고, 진공 하에 50℃에서 건조시켰다. 표제 화합물을 86% 수율 (2.25 g)로 수득하였다.

[0119] 4-[4-[3-클로로-4-[1-(5-플루오로-2-피리딜)-2-히드록시-에톡시]피라졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-5-메틸-트리아졸-1-일]피페리딘-1-카르보니트릴, 이성질체 2 (7.0 g) 및 갈산 (2.64 g)을 THF (33.2 mL) 중에 현탁시켰다. 슬러리를 50℃로 가열하였고; 모든 고체가 용해되었다. 용액을 25℃로 냉각시켰고, 415 mg의 반-갈산 반수화물 공결정을 시딩하였다. 얇은 슬러리를 25℃에서 25분 동안 숙성시킨 다음, 시클로펜틸 메틸 에테르 (77.5 mL)를 0.11 mL/분의 속도로 첨가하였고, 그 시간 동안 농후한 회백색 슬러리가 형성되었다. 25℃에서 밤새 교반한 후, 고체 생성물을 중간-세공 소결 필터 상에서 진공 여과에 의해 단리하였다. 습윤 케이크를 시클로펜틸 메틸 에테르 (16.5 mL)로 세척하고, 진공 하에 50℃에서 건조시켰다. 표제 화합물을 89% 수율 (7.38 g)로 수득하였다. 화학식 I의 공결정질 형태에 대한 ^{13}C 고체 상태 NMR (101 MHz)은 δ 8.1, 11.1, 26.6, 28.2, 32.3, 35.0, 80.7, 81.7, 99.6, 102.3, 110.9, 158.0, 160.0, 168.2, 175.0에서의 피크를 포함한다.

[0120] 4-[4-[3-클로로-4-[1-(5-플루오로-2-피리딜)-2-히드록시-에톡시]피라졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-5-메틸-트리아졸-1-일]피페리딘-1-카르보니트릴, 이성질체 2, 반-갈산 공결정질 형태 ("화학식 I의 공결정질 형태")의 XRPD

[0121] 화학식 I의 공결정질 형태의 제조된 샘플은 CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴에 의하면 하기 표 1에 기재된 바와 같은 회절 피크 (2-세타 값)를 갖고, 특히 8.4에서의 피크를 15.6, 21.3, 6.7 및 23.4로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 1개 이상과 조합하여 갖는 것을 특징으로 하며; 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도이다.

[0122] 표 1. 실시예 1의 XRPD 피크

피크	각도 (°2-세타) +/- 0.2°	상대 강도 (가장 강한 피크의 %)
1	6.7	73.1
2	8.4	100
3	9.2	24.0
4	10.0	13.5
5	13.4	43.4
6	14.1	50.9
7	15.6	60.7
8	16.9	32.0
9	18.4	48.6
10	19.6	60.1
11	21.3	81.0
12	23.4	76.9
13	24.2	57.9

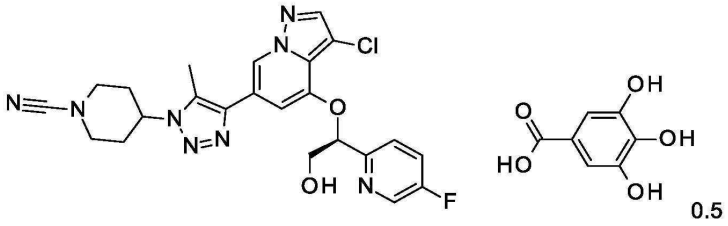
[0123]

[0124] 화학식 I의 공결정질 형태는 편광 현미경검사에 의해 검사 시 침상 (바늘 형태)으로서 제시되었다.

[0125] 화학식 I의 공결정질 형태의 제조된 샘플은 동적 증기 수착에 의하면 0% RH에서 약 1% 내지 90% RH에서 약 3.2%의 물 함량의 범위를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0126] 실시예 1A

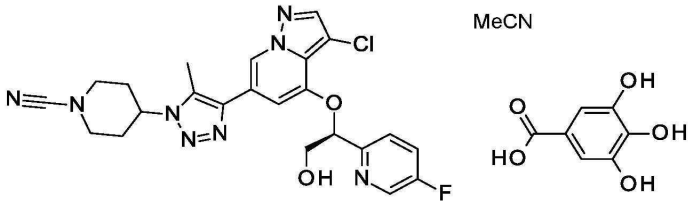
[0127] 4-[4-[3-클로로-4-[1-(5-플루오로-2-피리딜)-2-히드록시-에톡시]피라졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-5-메틸-트리아졸-1-일]피페리딘-1-카르보니트릴, 이성질체 2, 반-갈산 공결정질 형태, 탈수 수화물 ("화학식 II의 공결정질 형태")

[0128] 

[0129] 화학식 I의 공결정질 형태의 제조된 샘플은 열중량측정 분석에 의하면 화학식 II의 공결정질 형태의 용융 전 약 1.7%의 수분 손실로 인해 단계 변화를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0130] 실시예 2

[0131] 4-[4-[3-클로로-4-[1-(5-플루오로-2-피리딜)-2-히드록시-에톡시]피라졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-5-메틸-트리아졸-1-일]피페리딘-1-카르보니트릴, 이성질체 2, 모노-갈산 공결정질 형태, 모노아세토니트릴 ("화학식 IV의 공결정질 형태")

[0132] 

[0133] 화학식 I의 공결정질 형태 (285 mg)를 아세토니트릴 (4 mL)과 합하고, 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 농후한 백색 슬러리가 형성되었고, 이를 원심분리 튜브 필터 (5 mL 센트렉스 MF-5.0, 0.45 μm, 나일론)로 옮기고, 주위 온도에서 5분 동안 원심분리하였다 (330 rpm). 생성된 고체를 공기 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[0134] 4-[4-[3-클로로-4-[1-(5-플루오로-2-피리딜)-2-히드록시-에톡시]피라졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-5-메틸-트리아졸-1-일]피페리딘-1-카르보니트릴, 이성질체 2, 모노-갈산 공결정질 형태 ("화학식 IV의 공결정질 형태")의 XRPD

[0135] 화학식 IV의 공결정질 형태의 제조된 샘플은 CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴에 의하면 하기 표 2에 기재된 바와 같은 회절 피크 (2-세타 값)를 갖고, 특히 14.6에서의 피크를 9.8, 23.8, 6.5 및 19.7로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 1개 이상과 조합하여 갖는 것을 특징으로 하며; 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도이다.

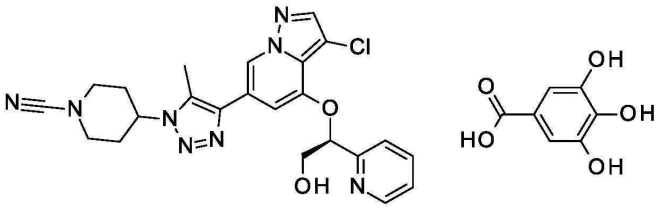
[0136] 표 2. 실시예 2의 XRPD 피크

피크	각도 (°2-세타) +/- 0.2°	상대 강도 (가장 강한 피크의 %)
1	5.7	31.9
2	6.5	85.7
3	9.8	90.7
4	13.0	56.9
5	13.5	26.8
6	14.6	84.2
7	16.5	34.7
8	17.1	56.0
9	18.9	58.7
10	19.7	100
11	23.8	85.6
12	24.5	70.1

[0137]

[0138] 실시예 3

[0139] 4-[4-[3-클로로-4-[2-히드록시-1-(2-피리딜)에톡시]피라졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-5-메틸-트리아졸-1-일]피페리딘-1-카르보니트릴, 이성질체 1, 모노-갈산 공결정질 형태 ("화학식 V의 공결정질 형태")



[0140]

[0141] 4-[4-[3-클로로-4-[2-히드록시-1-(2-피리딜)에톡시]피라졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-5-메틸-트리아졸-1-일]피페리딘-1-카르보니트릴, 이성질체 1 (9.76 g)을 에틸 아세테이트 중에 용해시켰다. 갈산 (4.23 g)을 첨가하고, 생성된 슬러리를 여과하였다. 고체를 에틸 아세테이트 (60 mL)에 녹이고, 45℃에서 30분 동안 교반하였다. 생성된 슬러리를 여과하였다. 고체를 에틸 아세테이트 (50 mL)에 녹이고, 실온에서 2일 동안 교반하였다. 생성된 슬러리를 여과하였다. 고체를 질소 스트림 하에 15분 동안 및 진공 오븐 (2시간 동안 75℃)에서 건조시켰다. 고체를 시클로펜틸 메틸 에테르 (40 mL)에 녹이고, 실온에서 5일 동안 교반하였다. 생성된 슬러리를 여과하고, 75℃에서 밤새 건조시켰다. 고체를 시클로펜틸 메틸 에테르 (40 mL)에 녹이고, 실온에서 1일 동안 교반하였다. 생성된 슬러리를 여과하고, 75℃에서 밤새 건조시켜 표제 화합물 (8.9 g)을 수득하였다.

[0142] 4-[4-[3-클로로-4-[2-히드록시-1-(2-피리딜)에톡시]피라졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-5-메틸-트리아졸-1-일]피페리딘-1-카르보니트릴, 이성질체 1, 모노-갈산 공결정질 형태 ("화학식 V의 공결정질 형태")의 XRPD

[0143] 화학식 V의 공결정질 형태의 제조된 샘플은 CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴에 의하면 표 3에 기재된 바와 같은 회절 피크 (2-세타 값)를 갖고, 특히 6.9에서의 피크를 12.7, 18.4, 9.1 및 23.4로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 1개 이상과 조합하여 갖는 것을 특징으로 하며; 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도이다.

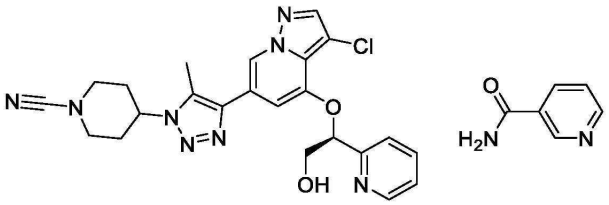
[0144] 표 3. 실시예 3의 XRPD 피크

피크	각도 (°2-세타) +/- 0.2°	상대 강도 (가장 강한 피크의 %)
1	6.9	100
2	9.1	27.7
3	10.5	17.1
4	12.7	59.5
5	15.7	18.2
6	16.3	26.6
7	16.8	21.5
8	17.1	13.6
9	17.9	21.0
10	18.4	84.8
11	21.0	17.4
12	23.4	31.9

[0145]

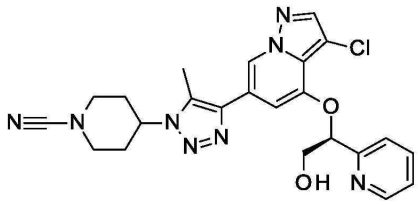
[0146] 실시예 4

[0147] 4-[4-[3-클로로-4-[2-히드록시-1-(2-피리딜)에톡시]피라졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-5-메틸-트리아졸-1-일]피페리딘-1-카르보니트릴, 이성질체 1, 모노-니코틴아미드 공결정질 형태 ("화학식 VI의 공결정질 형태")



[0148]

[0149] 4-[4-[3-클로로-4-[2-히드록시-1-(2-피리딜)에톡시]피라졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-5-메틸-트리아졸-1-일]피페리딘-1-카르보니트릴, 이성질체 1 (0.253 g)



[0150]

[0151] 를 에틸 아세테이트 (8 mL, 니코틴아미드로 포화됨) 중에 용해시키고, 실온에서 35분 동안 교반하였다. 생성된 슬러리를 여과하였다. 고체를 제자리에서 진공 하에 및 질소 스트림 하에 15분 동안 건조시켜 표제 화합물 (0.236 g)을 수득하였다.

[0152] 4-[4-[3-클로로-4-[2-히드록시-1-(2-피리딜)에톡시]피라졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-5-메틸-트리아졸-1-일]피페리딘-1-카르보니트릴, 이성질체 1, 모노-니코틴아미드 공결정질 형태 ("화학식 VI의 공결정질 형태")의 XRPD

[0153] 화학식 VI의 공결정질 형태의 제조된 샘플은 CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴에 의하면 표 4에 기재된 바와 같은 회절 피크 (2-세타 값)를 갖고, 특히 13.7에서의 피크를 9.6, 17.9 및 24.7로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 1개 이상과 조합하여 갖는 것을 특징으로 하며; 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도이다.

[0154] 표 4. 실시예 4의 XRPD 피크

피크	각도 (°2-세타) +/- 0.2°	상대 강도 (가장 강한 피크의 %)
1	6.8	13.4
2	8.2	42.5
3	9.6	66.1
4	12.3	20.8
5	13.7	67.2
6	15.8	18.4
7	17.5	37.2
8	17.9	83.4
9	18.7	63.0
10	19.0	23.2
11	22.2	61.8
12	22.9	14.7
13	24.7	100
14	26.1	62.6

[0155]

[0156] 실시예 5A

[0157] HPMC를 함유하는 4-[4-[3-클로로-4-[1-(5-플루오로-2-피리딜)-2-히드록시-에톡시]피라졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-5-메틸-트리아졸-1-일]피페리딘-1-카르보니트릴, 이성질체 2, 30% SDD (분무 건조 분산액) ("이성질체 2 HPMC SDD")

[0158] 4-[4-[3-클로로-4-[1-(5-플루오로-2-피리딜)-2-히드록시-에톡시]피라졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-5-메틸-트리아졸-1-일]피페리딘-1-카르보니트릴, 이성질체 2 (300.66 mg)를 아세톤 (10 mL) 및 메탄올 (10 mL) 중에 용해시켰다. HPMC (히드록시프로필 메틸셀룰로스; 702.19 mg)를 첨가하고, 물질을 20-30분 동안 볼텍싱 혼합하였다. 물질을 분무 건조시켜 (수조 60℃, 오일조 200℃, 질소 60 psi, 출발 온도 45℃, 최종 온도 72℃, 1 mL/분, 15-20분) 표제 화합물 (615 mg, 61%)을 수득하였다.

[0159] 실시예 5B

[0160] HPMC-AS-M을 함유하는 4-[4-[3-클로로-4-[1-(5-플루오로-2-피리딜)-2-히드록시-에톡시]피라졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-5-메틸-트리아졸-1-일]피페리딘-1-카르보니트릴, 이성질체 2, 30% SDD (분무 건조 분산액) ("이성질체 2 HPMC-AS-M SDD")

[0161] 4-[4-[3-클로로-4-[1-(5-플루오로-2-피리딜)-2-히드록시-에톡시]피라졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-5-메틸-트리아졸-1-일]피페리딘-1-카르보니트릴, 이성질체 2 (300.06 mg)를 아세톤 (10 mL) 및 메탄올 (10 mL) 중에 용해시켰다. HPMC-AS-M (히드록시프로필 메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트; 701.13 mg)을 첨가하고, 물질을 20분 동안 볼텍싱 혼합하였다. 물질을 분무 건조시켜 (수조 60℃, 오일조 200℃, 질소 60 psi, 출발 온도 45℃, 최종 온도 72℃, 4 mL/분, 5-10분) 표제 화합물 (781 mg, 78%)을 수득하였다.

[0162] 실시예 5C

[0163] PVP-VA를 함유하는 4-[4-[3-클로로-4-[1-(5-플루오로-2-피리딜)-2-히드록시-에톡시]피라졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-5-메틸-트리아졸-1-일]피페리딘-1-카르보니트릴, 이성질체 2, 30% SDD (분무 건조 분산액) ("이성질체 2 PVP-VA SDD")

[0164] 4-[4-[3-클로로-4-[1-(5-플루오로-2-피리딜)-2-히드록시-에톡시]피라졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-5-메틸-트리아졸-1-일]피페리딘-1-카르보니트릴, 이성질체 2 (301.48 mg)를 아세톤 (10 mL) 및 메탄올 (10 mL) 중에 용해시켰다. PVP-VA (폴리(1-비닐피롤리돈-코-비닐 아세테이트; 703.28 mg)를 첨가하고, 물질을 1분 동안 볼텍싱 혼합하였다. 물질을 분무 건조시켜 (수조 60℃, 오일조 200℃, 질소 60 psi, 출발 온도 45℃, 최종 온도 72℃, 2 mL/분, 10분) 표제 화합물 (907 mg, 90%)을 수득하였다.

[0165] 표 5 매질 중 이성질체 2 HPMC SDD, 이성질체 2 HPMC-AS-M SDD, 이성질체 2 PVP-VA SDD, 및 화학식 I 또는 화학식 II의 공결정질 형태의 대략 2 mg/ml 샘플을 제조하였다. 이성질체 2 HPMC SDD, 이성질체 2 HPMC-AS-M

SDD, 이성질체 2 PVP-VA SDD, 및 화학식 I 또는 화학식 II의 공결정질 형태의 2 mg/ml 샘플을 대략 2시간 또는 대략 24시간 동안 회전 혼합기 또는 회전 교반기에 넣었다. 이성질체 2 HPMC SDD, 이성질체 2 HPMC-AS-M SDD, 이성질체 2 PVP-VA SDD, 및 화학식 I 또는 화학식 II의 공결정질 형태의 샘플을 원심분리하였다. 이성질체 2 HPMC SDD, 이성질체 2 HPMC-AS-M SDD, 이성질체 2 PVP-VA SDD, 및 화학식 I 또는 화학식 II의 공결정질 형태의 샘플 상청액을 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 분석하였다: 애질런트 조르박스 보너스-RP, 신속 분해, 4.6*75, 3.5um; ACN (0.1% TFA) 중 95%에서 5%에서 95% H2O의 구배, 유량: 1.5mL/분으로 용리.

[0166] 표 5. 이성질체 2 유리 염기, 이성질체 2 HPMC SDD, 및 화학식 I 또는 화학식 II의 공결정질 형태의 용해도

매질	이성질체 2 유리 염기 용해도 @ 24 hrs (mg/mL)	이성질체 2 HPMC SDD 용해도 @ 24 hrs (mg/mL)	화학식 I 또는 화학식 II의 공결정질 형태 용해도 @ 24 hrs (mg/mL)
0.1N 수성 HCl	0.012	0.028	0.016
0.01N 수성 HCl	0.007	0.014	0.009
인공 위액	0.047	0.019	0.066
물	0.006	0.012	0.008
pH 4.5 (아세테이트 완충제 USP)	0.006	0.014	0.007
인공 장액 (섭식)	0.038	0.058	0.048
인공 장액 (공복)	0.010	0.019	0.047
pH 6.0 (포스페이트 완충제 USP)	0.006	0.012	0.006
pH 7.5 (포스페이트 완충제 USP)	0.005	0.012	0.006

[0167]

[0168] 실시예 6

[0169] 이성질체 2 HPMC SDD, 이성질체 2 HPMC-AS-M SDD, 이성질체 2 PVP-VA SDD, 및 화학식 I 또는 화학식 II의 공결정질 형태의 샘플을 캡을 벗긴 40℃ / 75% RH 챔버에 넣었다. 이성질체 2 HPMC SDD, 이성질체 2 HPMC-AS-M SDD, 이성질체 2 PVP-VA SDD, 및 화학식 I 또는 화학식 II의 공결정질 형태의 샘플을 7 또는 14일 후에 챔버로부터 꺼내었다.

[0170] 이성질체 2 HPMC SDD는 모든 40℃ / 75% RH 시점에 부분적으로 조해된 것으로 관찰되었다. 이성질체 2 PVP-VA SDD는 모든 40℃ / 75% RH 시점에 완전히 조해된 것으로 관찰되었다. 이성질체 2 HPMC-AS-M SDD는 모든 40℃ / 75% RH 시점에 미세한 백색 분말로서 관찰되었다. 화학식 I 또는 화학식 II의 공결정질 형태는 모든 40℃ / 75% RH 시점에 유동성 백색 분말로서 관찰되었다.

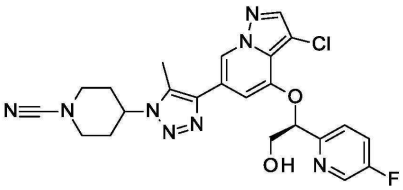
[0171] 샘플을 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 분석하였다: 애질런트 조르박스 보너스-RP, 신속 분해, 4.6*75, 3.5um; ACN (0.1% TFA) 중 95%에서 5%에서 95% H2O의 구배, 유량: 1.5mL/분으로 용리.

[0172] 표 6. 이성질체 2 HPMC SDD, 이성질체 2 HPMC-AS-M SDD, 이성질체 2 PVP-VA SDD, 및 화학식 I 또는 화학식 II의 공결정질 형태의 고체 상태 안정성

형태	7일 잔류 퍼센트	14일 잔류 퍼센트
화학식 I 또는 화학식 II의 공결정질 형태	84.97	84.59
이성질체 2 HPMC SDD	30.7	29.4
이성질체 2 HPMC-AS-M SDD	31.5	28.0
이성질체 2 PVP-VA SDD	29.7	29.1

[0173]

[0174] 실시양태 1.



[0175] ("이성질체 2") 및 갈산 공형성제의 공결정질 형태.

[0176] 실시양태 2. 실시양태 1에 있어서, 이성질체 2 대 갈산의 비가 약 2:1인 공결정질 형태.

[0177] 실시양태 3. 실시양태 1 또는 2에 있어서, 물 함량이 약 0% 내지 약 3.2%의 범위인 공결정질 형태.

[0178] 실시양태 4. 실시양태 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, 화학식 I인 공결정질 형태:

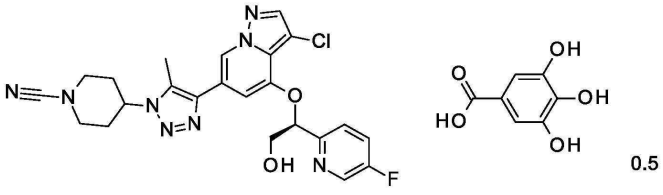


(화학식 I)

[0179] .

[0180] 실시양태 5. 실시양태 4에 있어서, 탈수되거나 또는 부분적으로 탈수된 공결정질 형태.

[0181] 실시양태 6. 실시양태 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, 화학식 II인 공결정질 형태:



(화학식 II)

[0182] .

[0183] 실시양태 7. 실시양태 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서, 8.4° 에서의 피크 및 6.7° , 9.2° , 10.0° , 13.4° , 14.1° , 15.6° , 16.9° , 18.4° , 19.6° , 21.3° , 23.4° 또는 24.2° 에서의 1개 이상의 피크를 포함하는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하며, 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도인 공결정질 형태.

[0184] 실시양태 8. 실시양태 1 내지 7 중 어느 하나에 있어서, 8.4° 의 회절각 2-세타에서의 회절 피크를 15.6° , 21.3° , 6.7° 및 23.4° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 1개 이상과 조합하여 갖는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 특징으로 하며; 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도인 공결정질 형태.

[0185] 실시양태 9. 실시양태 1 내지 8 중 어느 하나에 있어서, 8.4° 의 회절각 2-세타에서의 회절 피크를 15.6° ,

21.3°, 6.7° 및 23.4°로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 2개 이상과 조합하여 갖는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 특징으로 하며; 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도인 공결정질 형태.

[0186] 실시양태 10. 실시양태 1 내지 9 중 어느 하나에 있어서, 8.4°의 회절각 2-세타에서의 회절 피크를 15.6°, 21.3°, 6.7° 및 23.4°로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 3개 이상과 조합하여 갖는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 특징으로 하며; 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도인 공결정질 형태.

[0187] 실시양태 11. 실시양태 1 내지 8 중 어느 하나에 있어서, 8.4°의 회절각 2-세타에서의 회절 피크를 15.6°, 21.3°, 6.7° 및 23.4°로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 1개 이상과 조합하여 갖고 9.2°, 10.0°, 13.4°, 14.1°, 16.9°, 18.4°, 19.6° 및 24.2°로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 1개 이상과 조합하여 갖는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 특징으로 하며, 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도인 공결정질 형태.

[0188] 실시양태 12. 실시양태 1 내지 11 중 어느 하나에 있어서, 글리신의 카르보닐 공명을 참조하여 8.1, 11.1, 26.6, 28.2, 32.3, 35.0, 80.7, 81.7, 99.6, 102.3, 110.9, 158.0, 160.0, 168.2 및 175.0으로 이루어진 군으로부터 선택된 피크를 포함하는 ^{13}C 고체 상태 NMR 스펙트럼을 특징으로 하며, 허용오차는 ± 0.2 ppm인 공결정질 형태.

[0189] 실시양태 13. 화학식 I의 공결정질 형태로서



(화학식 I)

[0190] ,

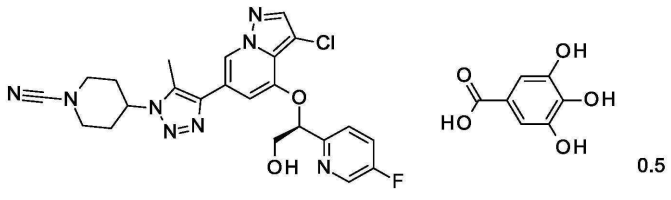
[0191] 4-[4-[3-클로로-4-[1-(5-플루오로-2-피리딜)-2-히드록시-에톡시]피라졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-5-메틸-트리아졸-1-일]피페리딘-1-카르보니트릴, 이성질체 2 및 갈산을 용매에 첨가하여 슬러리를 수득하는 단계, 및

[0192] 시클로펜틸 메틸 에테르를 상기 슬러리에 첨가하여 백색 침전물을 형성하는 단계에 의해 수득가능한 공결정질 형태.

[0193] 실시양태 14. 실시양태 13에 있어서, 용매가 THF를 포함하는 것인 공결정질 형태.

[0194] 실시양태 15. 실시양태 13 또는 14에 있어서, 슬러리에 화학식 I의 공결정질 형태를 시딩하는 것인 공결정질 형태.

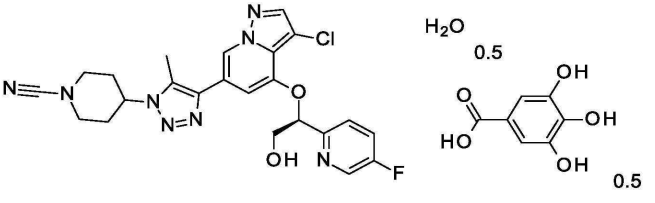
[0195] 실시양태 16. 화학식 II의 공결정질 형태로서:



(화학식 II)

[0196] ,

[0197] 화학식 I의 공결정질 형태:



(화학식 I)

[0198] 를 가열하여 탈수 수화물을 형성하는 것에 의해 수득가능한 공결정질 형태.

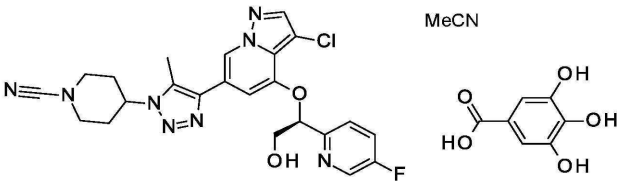
[0199] 실시양태 17. 실시양태 16에 있어서, 가열하는 단계가 10℃/분의 속도로 대략 25℃에서 200℃까지인 공결정질 형태.

[0200] 실시양태 18. 실시양태 16 또는 17에 있어서, 질소가 약 10 mL/분의 운반 기체인 공결정질 형태.

[0201] 실시양태 19. 실시양태 16 내지 18 중 어느 하나에 있어서, 질소가 약 50 mL/분의 퍼징 기체인 공결정질 형태.

[0202] 실시양태 20. 실시양태 1에 있어서, 이성질체 2 대 갈산의 비가 약 1:1인 공결정질 형태.

[0203] 실시양태 21. 실시양태 1 또는 20에 있어서,

[0204] 

인 공결정질 형태.

[0205] 실시양태 22. 실시양태 1, 20 및 21 중 어느 하나에 있어서, 14.6° 에서의 피크 및 5.7° , 6.5° , 9.8° , 13.0° , 13.5° , 16.5° , 17.1° , 18.9° , 19.7° , 23.8° 또는 24.5° 에서의 1개 이상의 피크를 포함하는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하며, 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도인 공결정질 형태.

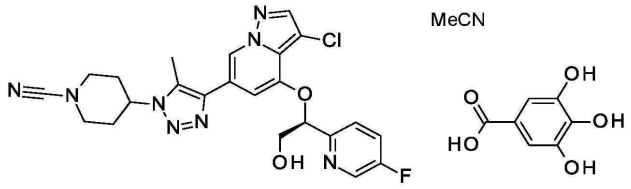
[0206] 실시양태 23. 실시양태 1 및 20-22 중 어느 하나에 있어서, 14.6° 의 회절각 2-세타에서의 회절 피크를 9.8° , 23.8° , 6.5° 및 19.7° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 1개 이상과 조합하여 갖는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 특징으로 하며; 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도인 공결정질 형태.

[0207] 실시양태 24. 실시양태 1 및 20-23 중 어느 하나에 있어서, 14.6° 의 회절각 2-세타에서의 회절 피크를 9.8° , 23.8° , 6.5° 및 19.7° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 2개 이상과 조합하여 갖는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 특징으로 하며; 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도인 공결정질 형태.

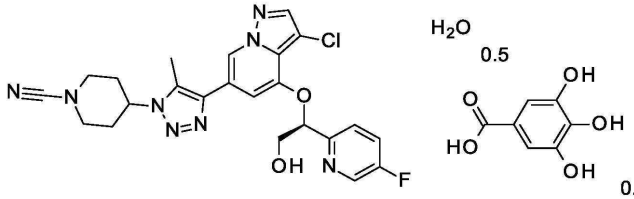
[0208] 실시양태 25. 실시양태 1 및 20-24 중 어느 하나에 있어서, 14.6° 의 회절각 2-세타에서의 회절 피크를 9.8° , 23.8° , 6.5° 및 19.7° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 3개 이상과 조합하여 갖는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 특징으로 하며; 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도인 공결정질 형태.

[0209] 실시양태 26. 실시양태 1 및 20-25 중 어느 하나에 있어서, 14.6° 의 회절각 2-세타에서의 회절 피크를 9.8° , 23.8° , 6.5° 및 19.7° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 1개 이상과 조합하여 갖고 5.7° , 13.0° , 13.5° , 16.5° , 17.1° , 18.9° 및 24.5° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 1개 이상과 조합하여 갖는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 특징으로 하며, 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도인 공결정질 형태.

[0210] 실시양태 27. 공결정질 형태로서

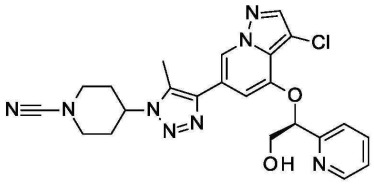
[0211] 

,



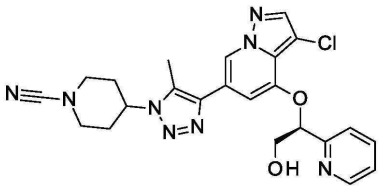
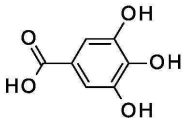
[0212] 0.5 를 아세토니트릴과 합하는 것에 의해 수득가능한 공결정질 형태.

[0213] 실시양태 28.

[0214]  및 갈산 공형성제의 공결정질 형태.

[0215] 실시양태 29. 실시양태 28에 있어서, 이성질체 A 대 갈산의 비가 약 1:1인 공결정질 형태.

[0216] 실시양태 30. 실시양태 28 또는 29에 있어서,

[0217]   인 공결정질 형태.

[0218] 실시양태 31. 실시양태 28 내지 30 중 어느 하나에 있어서, 6.9° 에서의 피크 및 9.1° , 10.5° , 12.7° , 15.7° , 16.3° , 16.8° , 17.1° , 17.9° , 18.4° , 21.0° 또는 23.4° 에서의 1개 이상의 피크를 포함하는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하며, 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도인 공결정질 형태.

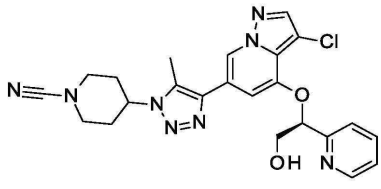
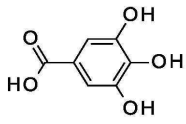
[0219] 실시양태 32. 실시양태 28 내지 31 중 어느 하나에 있어서, 6.9° 에서의 피크를 12.7° , 18.4° , 9.1° 및 23.4° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 1개 이상과 조합하여 포함하는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하며, 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도인 공결정질 형태.

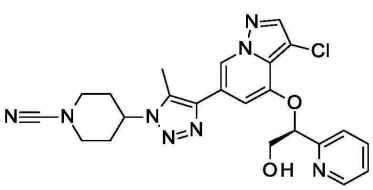
[0220] 실시양태 33. 실시양태 28 내지 32 중 어느 하나에 있어서, 6.9° 에서의 피크를 12.7° , 18.4° , 9.1° 및 23.4° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 2개 이상과 조합하여 포함하는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하며, 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도인 공결정질 형태.

[0221] 실시양태 34. 실시양태 28 내지 33 중 어느 하나에 있어서, 6.9° 에서의 피크를 12.7° , 18.4° , 9.1° 및 23.4° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 3개 이상과 조합하여 포함하는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하며, 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도인 공결정질 형태.

[0222] 실시양태 35. 실시양태 28 내지 31 중 어느 하나에 있어서, 6.9° 에서의 피크를 12.7° , 18.4° , 9.1° 및 23.4° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 1개 이상과 조합하여 포함하고 9.1° , 10.5° , 12.7° , 15.7° , 16.3° , 16.8° , 17.1° , 17.9° , 18.4° , 21.0° 및 23.4° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 1개 이상과 조합하여 포함하는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하며, 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도인 공결정질 형태.

[0223] 실시양태 36. 공결정질 형태로서

[0224]   ,



[0225] 갈산을 에틸 아세테이트 중에 용해된 에 첨가하는 것에 의해 수득가능한 공결정질 형태.

[0226] 실시양태 37. 실시양태 1 내지 36 중 어느 하나에 따른 공결정질 형태를 포함하고, 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 추가로 포함하는 제약 조성물.

[0227] 실시양태 38. 실시양태 37에 있어서, 조성물이 적어도 약 80 중량%의 공결정질 형태 중 임의의 것을 함유하는 것인 제약 조성물.

[0228] 실시양태 39. 실시양태 37 또는 38에 있어서, 조성물이 적어도 약 90 중량%의 공결정질 형태 중 임의의 것을 함유하는 것인 제약 조성물.

[0229] 실시양태 40. 실시양태 37 내지 39 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 적어도 약 95 중량%의 공결정질 형태 중 임의의 것을 함유하는 것인 제약 조성물.

[0230] 실시양태 41. 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 실시양태 1 내지 36 중 어느 하나에 따른 공결정질 형태를 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법.

[0231] 실시양태 42. 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 실시양태 37 내지 40 중 어느 하나에 따른 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하는 방법.

[0232] 실시양태 43. 실시양태 41 또는 42에 있어서, 암이 유방암, 침습성 관 유방암, 침습성 소엽성 유방암, 폐암, 비소세포 폐암, 폐 선암종, 편평 세포 폐암, 소세포 폐암, 요로상피암, 방광암, 요로상피 방광암, 진행성 요로상피암, 진행성 요로상피 방광암, 전이성 요로상피암, 전이성 요로상피 방광암, 비-근육 침습성 요로상피암, 비-근육 침습성 방광암, 근육 침습성 요로상피암, 근육 침습성 방광암, 상부암, 상부 요로상피암, 요도암, 위암, 췌장암, 전립선암, 결장직장암, 다발성 골수종, 간암, 흑색종, 피부 흑색종, 두경부암, 구강암, 갑상선암, 신암, 신우암, 교모세포종, 자궁내막암, 자궁경부암, 난소암, 및 고환암으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

[0233] 실시양태 44. 실시양태 41 내지 43 중 어느 하나에 있어서, 암이 요로상피암, 방광암, 요로상피 방광암, 진행성 요로상피 방광암, 전이성 요로상피 방광암, 비-근육 침습성 방광암, 및 근육 침습성 방광암으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

[0234] 실시양태 45. 실시양태 41 내지 44 중 어느 하나에 있어서, 암이 요로상피암인 방법.

[0235] 실시양태 46. 실시양태 41 내지 44 중 어느 하나에 있어서, 암이 방광암인 방법.

[0236] 실시양태 47. 실시양태 41 내지 44 중 어느 하나에 있어서, 암이 요로상피 방광암인 방법.

[0237] 실시양태 48. 실시양태 41 내지 44 중 어느 하나에 있어서, 암이 진행성 요로상피 방광암인 방법.

[0238] 실시양태 49. 실시양태 41 내지 44 중 어느 하나에 있어서, 암이 전이성 요로상피 방광암인 방법.

[0239] 실시양태 50. 실시양태 41 내지 44 중 어느 하나에 있어서, 암이 비-근육 침습성 방광암인 방법.

[0240] 실시양태 51. 실시양태 41 내지 44 중 어느 하나에 있어서, 암이 근육 침습성 방광암인 방법.

[0241] 실시양태 52. 방광암의 억제를 필요로 하는 환자에게 유효량의 실시양태 1 내지 36 중 어느 하나에 따른 공결정질 형태를 투여하는 것을 포함하는, 방광암을 억제하는 방법.

[0242] 실시양태 53. 방광암의 억제를 필요로 하는 환자에게 유효량의 실시양태 37 내지 40 중 어느 하나에 따른 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 방광암을 억제하는 방법.

[0243] 실시양태 54. 실시양태 1 내지 36 중 어느 하나에 있어서, 요법에 사용하기 위한 공결정질 형태.

[0244] 실시양태 55. 실시양태 1 내지 36 중 어느 하나에 있어서, 암의 치료에 사용하기 위한 공결정질 형태.

[0245] 실시양태 56. 실시양태 54 또는 55에 있어서, 암이 유방암, 침습성 관 유방암, 침습성 소엽성 유방암, 폐암, 비소세포 폐암, 폐 선암종, 편평 세포 폐암, 소세포 폐암, 요로상피암, 방광암, 요로상피 방광암, 진행성 요로상피암, 진행성 요로상피 방광암, 전이성 요로상피암, 전이성 요로상피 방광암, 비-근육 침습성 요로상피암, 비-근육 침습성 방광암, 근육 침습성 요로상피암, 근육 침습성 방광암, 상부암, 상부 요로상피암, 요도암, 위암, 췌장암, 전립선암, 결장직장암, 다발성 골수종, 간암, 흑색종, 피부 흑색종, 두경부암, 구강암, 갑상선암, 신암, 신우암, 교모세포종, 자궁내막암, 자궁경부암, 난소암, 및 고환암으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 공결정질 형태.

[0246] 실시양태 57. 실시양태 55 또는 56에 있어서, 암이 요로상피암, 방광암, 요로상피 방광암, 진행성 요로상피 방광암, 전이성 요로상피 방광암, 비-근육 침습성 방광암, 및 근육 침습성 방광암으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 공결정질 형태.

[0247] 실시양태 58. 실시양태 55 내지 57 중 어느 하나에 있어서, 암이 요로상피암인 공결정질 형태.

[0248] 실시양태 59. 실시양태 55 내지 57 중 어느 하나에 있어서, 암이 방광암인 공결정질 형태.

[0249] 실시양태 60. 실시양태 55 내지 57 중 어느 하나에 있어서, 암이 요로상피 방광암인 공결정질 형태.

[0250] 실시양태 61. 실시양태 55 내지 57 중 어느 하나에 있어서, 암이 진행성 요로상피 방광암인 공결정질 형태.

[0251] 실시양태 62. 실시양태 55 내지 57 중 어느 하나에 있어서, 암이 전이성 요로상피 방광암인 공결정질 형태.

[0252] 실시양태 63. 실시양태 55 내지 57 중 어느 하나에 있어서, 암이 비-근육 침습성 방광암인 공결정질 형태.

[0253] 실시양태 64. 실시양태 55 내지 57 중 어느 하나에 있어서, 암이 근육 침습성 방광암인 공결정질 형태.

[0254] 실시양태 65. 실시양태 37 내지 40 중 어느 하나에 있어서, 요법에 사용하기 위한 제약 조성물.

[0255] 실시양태 66. 실시양태 37 내지 40 중 어느 하나에 있어서, 암의 치료에 사용하기 위한 제약 조성물.

[0256] 실시양태 67. 실시양태 66에 있어서, 암이 유방암, 침습성 관 유방암, 침습성 소엽성 유방암, 폐암, 비소세포 폐암, 폐 선암종, 편평 세포 폐암, 소세포 폐암, 요로상피암, 방광암, 요로상피 방광암, 진행성 요로상피암, 진행성 요로상피 방광암, 전이성 요로상피암, 전이성 요로상피 방광암, 비-근육 침습성 요로상피암, 비-근육 침습성 방광암, 근육 침습성 요로상피암, 근육 침습성 방광암, 상부암, 상부 요로상피암, 요도암, 위암, 췌장암, 전립선암, 결장직장암, 다발성 골수종, 간암, 흑색종, 피부 흑색종, 두경부암, 구강암, 갑상선암, 신암, 신우암, 교모세포종, 자궁내막암, 자궁경부암, 난소암, 및 고환암으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 제약 조성물.

[0257] 실시양태 68. 실시양태 66 또는 67에 있어서, 암이 요로상피암, 방광암, 진행성 요로상피암, 전이성 요로상피암, 비-근육 침습성 요로상피암, 및 근육 침습성 요로상피암으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 제약 조성물.

[0258] 실시양태 69. 실시양태 66 또는 67에 있어서, 암이 요로상피암, 방광암, 요로상피 방광암, 진행성 요로상피 방광암, 전이성 요로상피 방광암, 비-근육 침습성 방광암, 및 근육 침습성 방광암으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 제약 조성물.

[0259] 실시양태 70. 실시양태 66 내지 67 중 어느 하나에 있어서, 암이 요로상피암인 제약 조성물.

[0260] 실시양태 71. 실시양태 66 내지 67 중 어느 하나에 있어서, 암이 방광암인 제약 조성물.

[0261] 실시양태 72. 실시양태 66 내지 67 중 어느 하나에 있어서, 암이 요로상피 방광암인 제약 조성물.

[0262] 실시양태 73. 실시양태 66 내지 67 중 어느 하나에 있어서, 암이 진행성 요로상피 방광암인 제약 조성물.

[0263] 실시양태 74. 실시양태 66 내지 67 중 어느 하나에 있어서, 암이 전이성 요로상피 방광암인 제약 조성물.

[0264] 실시양태 75. 실시양태 66 내지 67 중 어느 하나에 있어서, 암이 비-근육 침습성 방광암인 제약 조성물.

[0265] 실시양태 76. 실시양태 66 내지 67 중 어느 하나에 있어서, 암이 근육 침습성 방광암인 제약 조성물.

[0266] 실시양태 77. 암의 치료를 위한 의약의 제조에서의 실시양태 1 내지 36 중 어느 하나에 따른 공결정질 형태의 용도.

[0267] 실시양태 78. 암의 치료를 위한 의약의 제조에서의 실시양태 37 내지 40 중 어느 하나에 따른 제약 조성물의 용도.

[0268] 실시양태 79. 실시양태 77 또는 78에 있어서, 암이 유방암, 침습성 관 유방암, 침습성 소엽성 유방암, 폐암, 비소세포 폐암, 폐 선암종, 편평 세포 폐암, 소세포 폐암, 요로상피암, 방광암, 요로상피 방광암, 진행성 요로상피암, 진행성 요로상피 방광암, 전이성 요로상피암, 전이성 요로상피 방광암, 비-근육 침습성 요로상피암, 비-근육 침습성 방광암, 근육 침습성 요로상피암, 근육 침습성 방광암, 상부암, 상부 요로상피암, 요도암, 위암, 췌장암, 전립선암, 결장직장암, 다발성 골수종, 간암, 흑색종, 피부 흑색종, 두경부암, 구강암, 갑상선암, 신암, 신우암, 교모세포종, 자궁내막암, 자궁경부암, 난소암, 및 고환암으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인

용도.

[0269] 실시양태 80. 실시양태 77 내지 79 중 어느 하나에 있어서, 암이 요로상피암, 방광암, 요로상피 방광암, 진행성 요로상피 방광암, 전이성 요로상피 방광암, 진행성 요로상피암, 진행성 요로상피 방광암, 전이성 요로상피암, 전이성 요로상피 방광암, 비-근육 침습성 요로상피암, 비-근육 침습성 방광암, 근육 침습성 요로상피암, 및 근육 침습성 방광암으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 용도.

[0270] 실시양태 81. 실시양태 77 내지 80 중 어느 하나에 있어서, 암이 요로상피암인 용도.

[0271] 실시양태 82. 실시양태 77 내지 80 중 어느 하나에 있어서, 암이 방광암인 용도.

[0272] 실시양태 83. 실시양태 77 내지 80 중 어느 하나에 있어서, 암이 요로상피 방광암인 용도.

[0273] 실시양태 84. 실시양태 77 내지 80 중 어느 하나에 있어서, 암이 진행성 요로상피 방광암인 용도.

[0274] 실시양태 85. 실시양태 77 내지 80 중 어느 하나에 있어서, 암이 전이성 요로상피 방광암인 용도.

[0275] 실시양태 86. 실시양태 77 내지 80 중 어느 하나에 있어서, 암이 비-근육 침습성 방광암인 용도.

[0276] 실시양태 87. 실시양태 77 내지 80 중 어느 하나에 있어서, 암이 근육 침습성 방광암인 용도.

[0277] 실시양태 88. 실시양태 1 내지 12 중 어느 하나에 따른 공결정질 형태의 제조 방법으로서,

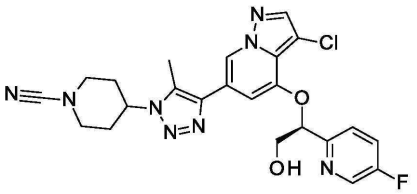
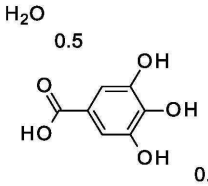
[0278] 4-[4-[3-클로로-4-[1-(5-플루오로-2-피리딜)-2-히드록시-에톡시]피라졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-5-메틸-트리아졸-1-일]피페리딘-1-카르보니트릴, 이성질체 2 및 갈산을 용매에 첨가하여 슬러리를 수득하는 단계, 및

[0279] 시클로펜틸 메틸 에테르를 상기 슬러리에 첨가하여 백색 침전물을 형성하는 단계를 포함하는 방법.

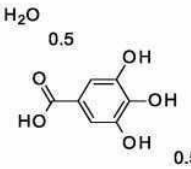
[0280] 실시양태 89. 실시양태 88에 있어서, 용매가 THF인 방법.

[0281] 실시양태 90. 실시양태 88 또는 89에 있어서, 슬러리에 화학식 I의 공결정질 형태를 시딩하는 것인 방법.

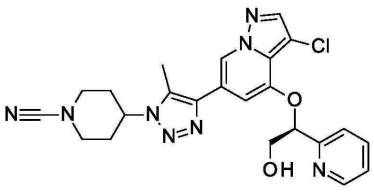
[0282] 실시양태 91. 실시양태 1 내지 3 및 5 내지 12 중 어느 하나에 따른 공결정질 형태의 제조 방법으로서,

[0283] 

0.5 를 가열하여 탈수 수화물을 형성하는 단계를 포함하는 방법.

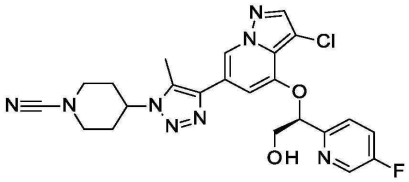
[0284] 실시양태 92. 실시양태 1 내지 3 및 21 내지 26 중 어느 하나에 따른 공결정질 형태의 제조 방법으로서,

[0285] 

0.5 를 아세토니트릴과 합하는 단계를 포함하는 방법.

[0286] 실시양태 93. 실시양태 28 내지 35 중 어느 하나에 따른 공결정질 형태의 제조 방법으로서,

[0287] 갈산을 에틸 아세테이트 중에 용해된 
에 첨가하는 단계를 포함하는 방법.

[0288] 실시양태 94.

[0289]  ("이성질체 2") 및 갈산 공형성제의 공결정질 형태.

[0290] 실시양태 95. 실시양태 94에 있어서, 이성질체 2 대 갈산의 비가 약 2:1인 공결정질 형태.

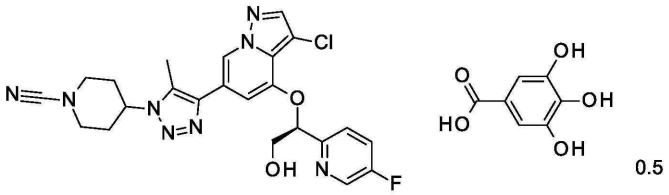
[0291] 실시양태 96. 실시양태 94 또는 95에 있어서, 물 함량이 약 0% 내지 약 3.2%의 범위인 공결정질 형태.

[0292] 실시양태 97. 실시양태 94 내지 96 중 어느 하나에 있어서,

[0293]  인 공결정질 형태.

[0294] 실시양태 98. 실시양태 97에 있어서, 탈수되거나 또는 부분적으로 탈수된 공결정질 형태.

[0295] 실시양태 99. 실시양태 94 내지 96 및 98 중 어느 하나에 있어서,

[0296]  인 공결정질 형태.

[0297] 실시양태 100. 실시양태 94 내지 99 중 어느 하나에 있어서, 8.4° 에서의 피크 및 6.7° , 9.2° , 10.0° , 13.4° , 14.1° , 15.6° , 16.9° , 18.4° , 19.6° , 21.3° , 23.4° 또는 24.2° 에서의 1개 이상의 피크를 포함하는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하며, 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도인 공결정질 형태.

[0298] 실시양태 101. 실시양태 94 내지 100 중 어느 하나에 있어서, 8.4° 의 회절각 2-세타에서의 회절 피크를 15.6° , 21.3° , 6.7° 및 23.4° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 1개 이상과 조합하여 갖는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 특징으로 하며; 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도인 공결정질 형태.

[0299] 실시양태 102. 실시양태 94 내지 101 중 어느 하나에 있어서, 8.4° 의 회절각 2-세타에서의 회절 피크를 15.6° , 21.3° , 6.7° 및 23.4° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 2개 이상과 조합하여 갖는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 특징으로 하며; 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도인 공결정질 형태.

[0300] 실시양태 103. 실시양태 94 내지 102 중 어느 하나에 있어서, 8.4° 의 회절각 2-세타에서의 회절 피크를 15.6° , 21.3° , 6.7° 및 23.4° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 3개 이상과 조합하여 갖는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 특징으로 하며; 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도인 공결정질 형태.

[0301] 실시양태 104. 실시양태 94 내지 103 중 어느 하나에 있어서, 8.4° 의 회절각 2-세타에서의 회절 피크를 15.6° , 21.3° , 6.7° 및 23.4° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 1개 이상과 조합하여 갖고 9.2° , 10.0° , 13.4° , 14.1° , 16.9° , 18.4° , 19.6° 및 24.2° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 1개 이상과 조합하여 갖는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 특징으로 하며, 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도인 공결정질 형태.

[0302] 실시양태 105. 실시양태 94 내지 104 중 어느 하나에 있어서, 글리신의 카르보닐 공명을 참조하여 8.1, 11.1, 26.6, 28.2, 32.3, 35.0, 80.7, 81.7, 99.6, 102.3, 110.9, 158.0, 160.0, 168.2 및 175.0으로 이루어진 군으로부터 선택된 피크를 포함하는 ^{13}C 고체 상태 NMR 스펙트럼을 특징으로 하며, 허용오차는 ± 0.2 ppm인 공결정

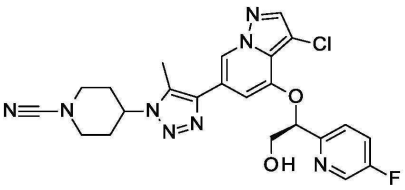
질 형태.

[0303] 실시양태 106. 공결정질 형태로서

[0304] 

[0305] 4-[4-[3-클로로-4-[1-(5-플루오로-2-피리딜)-2-히드록시-에톡시]피라졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-5-메틸-트리아졸-1-일]피페리딘-1-카르보니트릴, 이성질체 2 및 갈산을 용매에 첨가하여 슬러리를 수득하는 단계, 및

[0306] 시클로펜틸 메틸 에테르를 상기 슬러리에 첨가하여 백색 침전물을 형성하는 단계에 의해 수득가능하며, 여기서 결정질 형태는 이성질체 2:

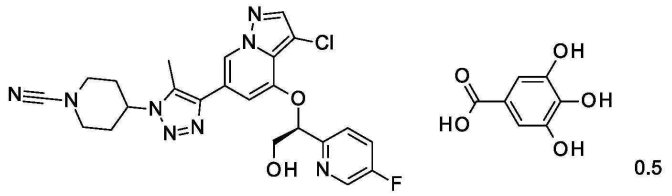
[0307] 

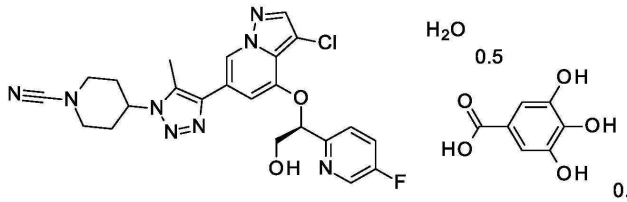
[0308] 의 유리 염기 형태에 비해 개선된 용해도를 갖는 것인 공결정질 형태.

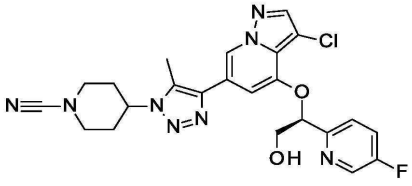
[0309] 실시양태 107. 실시양태 106에 있어서, 용매가 THF를 포함하는 것인 공결정질 형태.

[0310] 실시양태 108. 실시양태 106 또는 107에 있어서, 슬러리에 공결정질 형태를 시딩하는 것인 공결정질 형태.

[0311] 실시양태 109. 공결정질 형태로서

[0312] 

[0313]  를 가열하여 탈수 수화물을 형성하는 것에 의해 수득가능하며, 여기서 결정질 형태는 이성질체 2:

[0314] 

[0315] 의 유리 염기 형태에 비해 개선된 용해도를 갖는 것인 공결정질 형태.

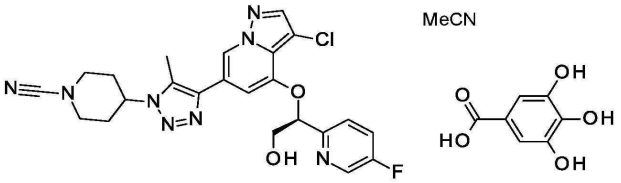
[0316] 실시양태 110. 실시양태 109에 있어서, 가열하는 단계가 10℃/분의 속도로 대략 25℃에서 200℃까지인 공결정질 형태.

[0317] 실시양태 111. 실시양태 109 또는 110에 있어서, 질소가 약 10 mL/분의 운반 기체인 공결정질 형태.

[0318] 실시양태 112. 실시양태 109 내지 111 중 어느 하나에 있어서, 질소가 약 50 mL/분의 퍼징 기체인 공결정질 형태.

[0319] 실시양태 113. 실시양태 94에 있어서, 이성질체 2 대 갈산의 비가 약 1:1인 공결정질 형태.

[0320] 실시양태 114. 실시양태 94 또는 113에 있어서,

[0321] 

인 공결정질 형태.

[0322] 실시양태 115. 실시양태 94, 113 및 114 중 어느 하나에 있어서, 14.6° 에서의 피크 및 5.7° , 6.5° , 9.8° , 13.0° , 13.5° , 16.5° , 17.1° , 18.9° , 19.7° , 23.8° 또는 24.5° 에서의 1개 이상의 피크를 포함하는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하며, 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도인 공결정질 형태.

[0323] 실시양태 116. 실시양태 94 및 113-115 중 어느 하나에 있어서, 14.6° 의 회절각 2-세타에서의 회절 피크를 9.8° , 23.8° , 6.5° 및 19.7° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 1개 이상과 조합하여 갖는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 특징으로 하며; 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도인 공결정질 형태.

[0324] 실시양태 117. 실시양태 94 및 113-116 중 어느 하나에 있어서, 14.6° 의 회절각 2-세타에서의 회절 피크를 9.8° , 23.8° , 6.5° 및 19.7° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 2개 이상과 조합하여 갖는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 특징으로 하며; 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도인 공결정질 형태.

[0325] 실시양태 118. 실시양태 94 및 113-116 중 어느 하나에 있어서, 14.6° 의 회절각 2-세타에서의 회절 피크를 9.8° , 23.8° , 6.5° 및 19.7° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 3개 이상과 조합하여 갖는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 특징으로 하며; 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도인 공결정질 형태.

[0326] 실시양태 119. 실시양태 94 및 113-116 중 어느 하나에 있어서, 14.6° 의 회절각 2-세타에서의 회절 피크를 9.8° , 23.8° , 6.5° 및 19.7° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 1개 이상과 조합하여 갖고 5.7° , 13.0° , 13.5° , 16.5° , 17.1° , 18.9° 및 24.5° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 1개 이상과 조합하여 갖는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 특징으로 하며, 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도인 공결정질 형태.

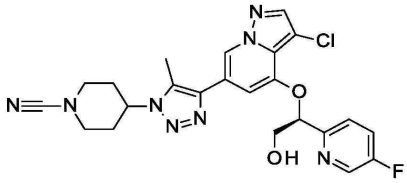
[0327] 실시양태 120. 공결정질 형태로서

[0328] 

,

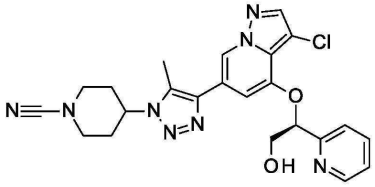


[0329] 를 아세토니트릴과 합하는 것에 의해 수득가능하며, 여기서 결정질 형태는 이성질체 2:

[0330] 

[0331] 의 유리 염기 형태에 비해 개선된 용해도를 갖는 것인 공결정질 형태.

[0332] 실시양태 121. 이성질체 A:

[0333]  및 갈산 공형성제 또는 니코틴아미드 공형성제의 공결정질 형태.

[0334] 실시양태 122. 실시양태 121에 있어서, 이성질체 A 대 갈산의 비가 약 1:1인 공결정질 형태.

[0335] 실시양태 123. 실시양태 121 또는 122에 있어서,

[0336]  인 공결정질 형태.

[0337] 실시양태 124. 실시양태 121 내지 123 중 어느 하나에 있어서, 6.9° 에서의 피크 및 9.1° , 10.5° , 12.7° , 15.7° , 16.3° , 16.8° , 17.1° , 17.9° , 18.4° , 21.0° 또는 23.4° 에서의 1개 이상의 피크를 포함하는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하며, 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도인 공결정질 형태.

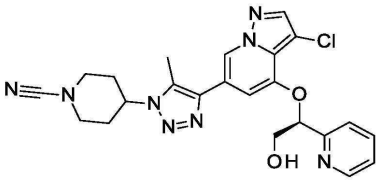
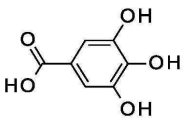
[0338] 실시양태 125. 실시양태 121 내지 124 중 어느 하나에 있어서, 6.9° 에서의 피크를 12.7° , 18.4° , 9.1° 및 23.4° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 1개 이상과 조합하여 포함하는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하며, 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도인 공결정질 형태.

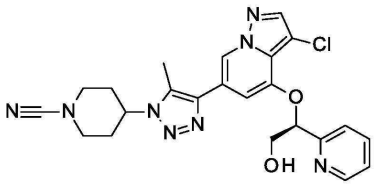
[0339] 실시양태 126. 실시양태 121 내지 124 중 어느 하나에 있어서, 6.9° 에서의 피크를 12.7° , 18.4° , 9.1° 및 23.4° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 2개 이상과 조합하여 포함하는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하며, 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도인 공결정질 형태.

[0340] 실시양태 127. 실시양태 121 내지 126 중 어느 하나에 있어서, 6.9° 에서의 피크를 12.7° , 18.4° , 9.1° 및 23.4° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 3개 이상과 조합하여 포함하는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하며, 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도인 공결정질 형태.

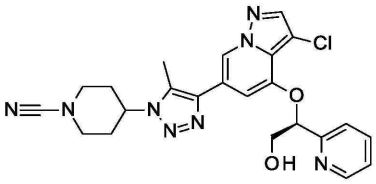
[0341] 실시양태 128. 실시양태 121 내지 124 중 어느 하나에 있어서, 6.9° 에서의 피크를 12.7° , 18.4° , 9.1° 및 23.4° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 1개 이상과 조합하여 포함하고 9.1° , 10.5° , 12.7° , 15.7° , 16.3° , 16.8° , 17.1° , 17.9° , 18.4° , 21.0° 및 23.4° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 1개 이상과 조합하여 포함하는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하며, 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도인 공결정질 형태.

[0342] 실시양태 129. 공결정질 형태로서

[0343]   ,



[0344] 갈산을 에틸 아세테이트 중에 용해된 에 첨가하는 것에 의해 수득가능하며, 여기서 결정질 형태는 이성질체 A:

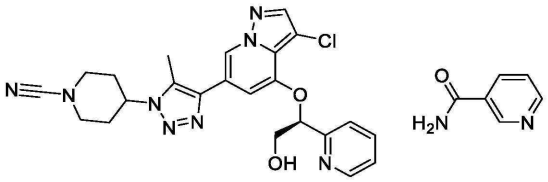


[0345]

[0346] 의 유리 염기 형태에 비해 개선된 용해도를 갖는 것인 공결정질 형태.

[0347] 실시양태 130. 실시양태 121에 있어서, 이성질체 A 대 니코틴아미드의 비가 약 1:1인 공결정질 형태.

[0348] 실시양태 131. 실시양태 121 또는 130에 있어서,



[0349] 인 공결정질 형태.

[0350] 실시양태 132. 실시양태 121, 130 및 131 중 어느 하나에 있어서, 13.7° 에서의 피크 및 6.8° , 8.2° , 9.6° , 12.3° , 15.8° , 17.5° , 17.9° , 18.7° , 19.0° , 22.2° , 22.9° , 24.7° 또는 26.1° 에서의 1개 이상의 피크를 포함하는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하며, 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도인 공결정질 형태.

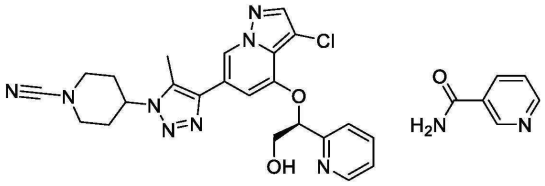
[0351] 실시양태 133. 실시양태 121 및 130 내지 132 중 어느 하나에 있어서, 13.7° 에서의 피크를 9.6° , 17.9° 및 24.7° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 1개 이상과 조합하여 포함하는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하며, 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도인 공결정질 형태.

[0352] 실시양태 134. 실시양태 121 및 130 내지 133 중 어느 하나에 있어서, 13.7° 에서의 피크를 9.6° , 17.9° 및 24.7° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 2개 이상과 조합하여 포함하는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하며, 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도인 공결정질 형태.

[0353] 실시양태 135. 실시양태 121 및 130 내지 133 중 어느 하나에 있어서, 13.7° 에서의 피크를 9.6° , 17.9° 및 24.7° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크와 조합하여 포함하는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하며, 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도인 공결정질 형태.

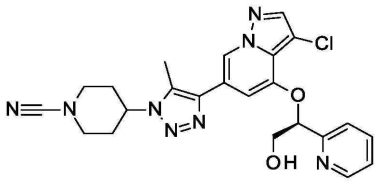
[0354] 실시양태 136. 실시양태 121 및 130 내지 133 중 어느 하나에 있어서, 13.7° 에서의 피크를 9.6° , 17.9° 및 24.7° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 1개 이상과 조합하여 포함하고 6.8° , 8.2° , 12.3° , 15.8° , 17.5° , 18.7° , 19.0° , 22.2° , 22.9° 및 26.1° 로 이루어진 군으로부터 선택된 피크 중 1개 이상과 조합하여 포함하는, CuKα 방사선을 사용한 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하며, 회절각에 대한 허용오차는 ± 0.2도인 공결정질 형태.

[0355] 실시양태 137. 공결정질 형태

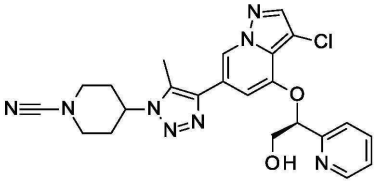


[0356] ,

[0357] 또는 그의 제약상 허용되는 염으로서,



[0358] 를 니코틴아미드로 포화된 에틸 아세테이트 중에 용해시키는 것에 의해 수득가능하며, 여기서 결정질 형태는 이성질체 A:



[0359]

[0360] 의 유리 염기 형태에 비해 개선된 용해도를 갖는 것인 공결정질 형태 또는 그의 제약상 허용되는 염.

[0361] 실시양태 138. 실시양태 94 내지 137 중 어느 하나에 따른 공결정질 형태를 포함하고, 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 추가로 포함하는 제약 조성물.

[0362] 실시양태 139. 실시양태 138에 있어서, 조성물이 적어도 약 80 중량%의 공결정질 형태를 함유하는 것인 제약 조성물.

[0363] 실시양태 140. 실시양태 138 또는 139에 있어서, 조성물이 적어도 약 90 중량%의 공결정질 형태 중 임의의 것을 함유하는 것인 제약 조성물.

[0364] 실시양태 141. 실시양태 138 내지 140 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 적어도 약 95 중량%의 공결정질 형태 중 임의의 것을 함유하는 것인 제약 조성물.

[0365] 실시양태 142. FGFR3-연관 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 실시양태 94 내지 137 중 어느 하나에 따른 공결정질 형태를 투여하는 것을 포함하는, FGFR3-연관 암을 치료하는 방법.

[0366] 실시양태 143. FGFR3-연관 암의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 실시양태 138 내지 141 중 어느 하나에 따른 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, FGFR3-연관 암을 치료하는 방법.

[0367] 실시양태 144. 실시양태 142 또는 143에 있어서, FGFR3-연관 암이 유방암, 침습성 관 유방암, 침습성 소엽성 유방암, 폐암, 비소세포 폐암, 폐 선암종, 편평 세포 폐암, 소세포 폐암, 요로상피암, 방광암, 요로상피 방광암, 진행성 요로상피암, 진행성 요로상피 방광암, 전이성 요로상피암, 전이성 요로상피 방광암, 비-근육 침습성 요로상피암, 비-근육 침습성 방광암, 근육 침습성 요로상피암, 근육 침습성 방광암, 상부암, 상부 요로상피암, 요도암, 위암, 췌장암, 전립선암, 결장직장암, 다발성 골수종, 간암, 흑색종, 피부 흑색종, 두경부암, 구강암, 갑상선암, 신암, 신우암, 교모세포종, 자궁내막암, 자궁경부암, 난소암, 및 고환암으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

[0368] 실시양태 145. 실시양태 142 내지 144 중 어느 하나에 있어서, FGFR3-연관 암이 요로상피암, 방광암, 요로상피 방광암, 진행성 요로상피 방광암, 전이성 요로상피 방광암, 비-근육 침습성 방광암, 및 근육 침습성 방광암으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 방법.

[0369] 실시양태 146. 실시양태 142 내지 144 중 어느 하나에 있어서, FGFR3-연관 암이 요로상피암인 방법.

[0370] 실시양태 147. 실시양태 142 내지 144 중 어느 하나에 있어서, FGFR3-연관 암이 중간 위험 비-근육 침습성 방광암인 방법.

[0371] 실시양태 148. 실시양태 142 내지 144 중 어느 하나에 있어서, FGFR3-연관 암이 바실루스 칼메트-게랭 (BCG)-비반응성 비-근육 침습성 방광암 또는 바실루스 칼메트-게랭 (BCG) 재발성 비-근육 침습성 방광암인 방법.

[0372] 실시양태 149. 실시양태 142 내지 144 중 어느 하나에 있어서, FGFR3-연관 암이 고위험 비-근육 침습성 방광암인 방법.

[0373] 실시양태 150. 실시양태 94 내지 137 중 어느 하나에 있어서, 요법에 사용하기 위한 공결정질 형태.

[0374] 실시양태 151. 실시양태 94 내지 137 중 어느 하나에 있어서, FGFR3-연관 암의 치료에 사용하기 위한 공결정질 형태.

[0375] 실시양태 152. 실시양태 151에 있어서, FGFR3-연관 암이 유방암, 침습성 관 유방암, 침습성 소엽성 유방암, 폐암, 비소세포 폐암, 폐 선암종, 편평 세포 폐암, 소세포 폐암, 요로상피암, 방광암, 요로상피 방광암, 진행성 요로상피암, 진행성 요로상피 방광암, 전이성 요로상피암, 전이성 요로상피 방광암, 비-근육 침습성 요로상피암, 비-근육 침습성 방광암, 근육 침습성 요로상피암, 근육 침습성 방광암, 상부암, 상부 요로상피암, 요도암, 위암, 췌장암, 전립선암, 결장직장암, 다발성 골수종, 간암, 흑색종, 피부 흑색종, 두경부암, 구강암, 갑상선암, 신암, 신우암, 교모세포종, 자궁내막암, 자궁경부암, 난소암, 및 고환암으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 공결정질 형태.

[0376] 실시양태 153. 실시양태 151 또는 152에 있어서, FGFR3-연관 암이 요로상피암, 방광암, 요로상피 방광암, 진행성 요로상피 방광암, 전이성 요로상피 방광암, 비-근육 침습성 방광암, 및 근육 침습성 방광암으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 공결정질 형태.

[0377] 실시양태 154. 실시양태 151 내지 153 중 어느 하나에 있어서, FGFR3-연관 암이 요로상피암인 공결정질 형태.

[0378] 실시양태 155. 실시양태 151 내지 153 중 어느 하나에 있어서, FGFR3-연관 암이 방광암인 공결정질 형태.

[0379] 실시양태 156. 실시양태 151 내지 153 중 어느 하나에 있어서, FGFR3-연관 암이 요로상피 방광암인 공결정질 형태.

[0380] 실시양태 157. 실시양태 151 내지 153 중 어느 하나에 있어서, FGFR3-연관 암이 진행성 요로상피 방광암인 공결정질 형태.

[0381] 실시양태 158. 실시양태 151 내지 153 중 어느 하나에 있어서, FGFR3-연관 암이 전이성 요로상피 방광암인 공결정질 형태.

[0382] 실시양태 159. 실시양태 151 내지 153 중 어느 하나에 있어서, FGFR3-연관 암이 비-근육 침습성 방광암인 공결정질 형태.

[0383] 실시양태 159. 실시양태 151 내지 153 중 어느 하나에 있어서, FGFR3-연관 암이 중간 위험 비-근육 침습성 방광암인 공결정질 형태.

[0384] 실시양태 160. 실시양태 151 내지 153 중 어느 하나에 있어서, FGFR3-연관 암이 바실루스 칼메트-게랭 (BCG)-비반응성 비-근육 침습성 방광암 또는 바실루스 칼메트-게랭 (BCG) 재발성 비-근육 침습성 방광암인 공결정질 형태.

[0385] 실시양태 161. 실시양태 151 내지 153 중 어느 하나에 있어서, FGFR3-연관 암이 고위험 비-근육 침습성 방광암인 공결정질 형태.

[0386] 실시양태 162. 실시양태 151 내지 153 중 어느 하나에 있어서, FGFR3-연관 암이 근육 침습성 방광암인 공결정질 형태.

[0387] 실시양태 163. FGFR3-연관 암의 치료를 위한 의약의 제조에서의 실시양태 94 내지 137 중 어느 하나에 따른 공결정질 형태의 용도.

[0388] 실시양태 164. 실시양태 163에 있어서, FGFR3-연관 암이 유방암, 침습성 관 유방암, 침습성 소엽성 유방암, 폐암, 비소세포 폐암, 폐 선암종, 편평 세포 폐암, 소세포 폐암, 요로상피암, 방광암, 요로상피 방광암, 진행성 요로상피암, 진행성 요로상피 방광암, 전이성 요로상피암, 전이성 요로상피 방광암, 비-근육 침습성

요로상피암, 비-근육 침습성 방광암, 근육 침습성 요로상피암, 근육 침습성 방광암, 상부암, 상부 요로상피암, 요도암, 위암, 췌장암, 전립선암, 결장직장암, 다발성 골수종, 간암, 흑색종, 피부 흑색종, 두경부암, 구강암, 갑상선암, 신암, 신우암, 교모세포종, 자궁내막암, 자궁경부암, 난소암, 및 고환암으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 용도.

[0389] 실시양태 165. 실시양태 163 또는 164에 있어서, FGFR3-연관 암이 요로상피암, 방광암, 요로상피 방광암, 진행성 요로상피 방광암, 전이성 요로상피 방광암, 진행성 요로상피암, 진행성 요로상피 방광암, 전이성 요로상피암, 전이성 요로상피 방광암, 비-근육 침습성 요로상피암, 비-근육 침습성 방광암, 근육 침습성 요로상피암, 및 근육 침습성 방광암으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 용도.

[0390] 실시양태 166. 실시양태 163 내지 165 중 어느 하나에 있어서, FGFR3-연관 암이 요로상피암인 용도.

[0391] 실시양태 167. 실시양태 163 내지 165 중 어느 하나에 있어서, FGFR3-연관 암이 방광암인 용도.

[0392] 실시양태 168. 실시양태 163 내지 165 중 어느 하나에 있어서, FGFR3-연관 암이 요로상피 방광암인 용도.

[0393] 실시양태 169. 실시양태 163 내지 165 중 어느 하나에 있어서, FGFR3-연관 암이 진행성 요로상피 방광암인 용도.

[0394] 실시양태 170. 실시양태 163 내지 165 중 어느 하나에 있어서, FGFR3-연관 암이 전이성 요로상피 방광암인 용도.

[0395] 실시양태 171. 실시양태 163 내지 165 중 어느 하나에 있어서, FGFR3-연관 암이 비-근육 침습성 방광암인 용도.

[0396] 실시양태 172. 실시양태 163 내지 165 중 어느 하나에 있어서, FGFR3-연관 암이 중간 위험 비-근육 침습성 방광암인 용도.

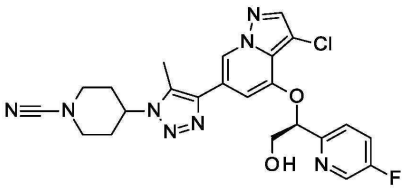
[0397] 실시양태 173. 실시양태 163 내지 165 중 어느 하나에 있어서, FGFR3-연관 암이 바실루스 칼메트-게랭 (BCG)-비반응성 비-근육 침습성 방광암 또는 바실루스 칼메트-게랭 (BCG) 재발성 비-근육 침습성 방광암인 용도.

[0398] 실시양태 174. 실시양태 163 내지 165 중 어느 하나에 있어서, FGFR3-연관 암이 고위험 비-근육 침습성 방광암인 용도.

[0399] 실시양태 175. 실시양태 163 내지 165 중 어느 하나에 있어서, FGFR3-연관 암이 비-근육 침습성 요로상피암인 용도.

[0400] 실시양태 176. 실시양태 94 내지 104 중 어느 하나에 따른 공결정질 형태의 제조 방법으로서,

[0401] 4-[4-[3-클로로-4-[1-(5-플루오로-2-피리딜)-2-히드록시-에톡시]피라졸로[1,5-a]피리딘-6-일]-5-메틸-트리아졸-1-일]피페리딘-1-카르보니트릴, 이성질체 2:

[0402] 

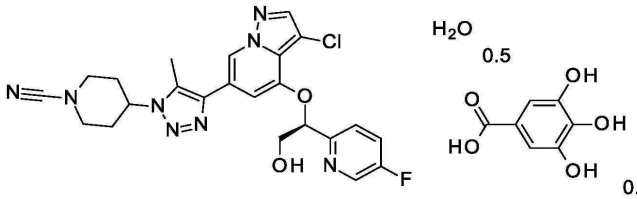
,

[0403] 및 갈산을 용매에 첨가하여 슬러리를 수득하는 단계, 및

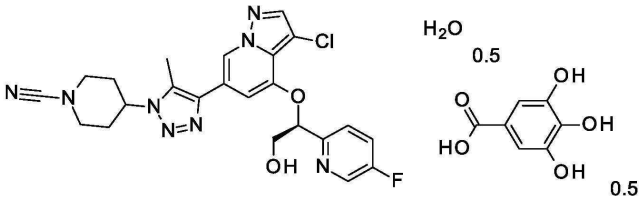
[0404] 시클로펜틸 메틸 에테르를 상기 슬러리에 첨가하여 백색 침전물을 형성하는 단계를 포함하는 방법.

[0405] 실시양태 177. 실시양태 176에 있어서, 용매가 THF인 방법.

[0406] 실시양태 178. 실시양태 176 또는 177에 있어서, 슬러리에 공결정질 형태:

[0407]  를 시딩하는 것인 방법.

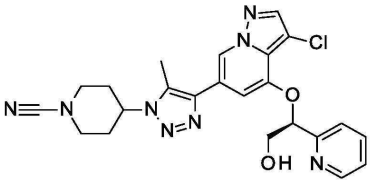
[0408] 실시양태 179. 실시양태 94 내지 96 및 98 내지 104 중 어느 하나에 따른 공결정질 형태의 제조 방법으로서,

[0409]  를 가열하여 탈수 수화물을 형성하는 단계를 포함하는 방법.

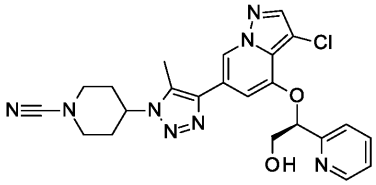
[0410] 실시양태 180. 실시양태 94 및 114 내지 120 중 어느 하나에 따른 공결정질 형태의 제조 방법으로서,

[0411]  를 아세토니트릴과 합하는 단계를 포함하는 방법.

[0412] 실시양태 181. 실시양태 121 내지 128 중 어느 하나에 따른 공결정질 형태의 제조 방법으로서,

[0413] 갈산을 에틸 아세테이트 중에 용해된  에 첨가하는 단계를 포함하는 방법.

[0414] 실시양태 182. 실시양태 121 및 130 내지 136 중 어느 하나에 따른 공결정질 형태의 제조 방법으로서,

[0415]  를 니코틴아미드로 포화된 에틸 아세테이트 중에 용해시키는 단계를 포함하는 방법.