



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0124927
(43) 공개일자 2024년08월19일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 231/20 (2006.01) A61K 31/415 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 231/20 (2022.08)
A61K 31/415 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7020974
(22) 출원일자(국제) 2022년12월22일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2024년06월24일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/053842
(87) 국제공개번호 WO 2023/122289
국제공개일자 2023년06월29일
- (30) 우선권주장
63/293,183 2021년12월23일 미국(US)
- (71) 출원인
에자이 알앤디 매니지먼트 가부시키가이샤
일본국 도쿄도 분쿄구 코이시가와 4초메 6반 10고
- (72) 발명자
베나유드, 파리드
미국 01845 매사추세츠 노스 앤도버 포레스트 스트리트 805
- (74) 대리인
장수길, 이유리, 이석재

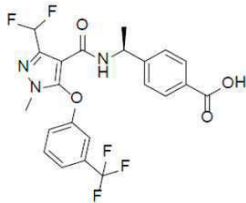
전체 청구항 수 : 총 25 항

(54) 발명의 명칭 EP4 길항제의 결정질 염 형태

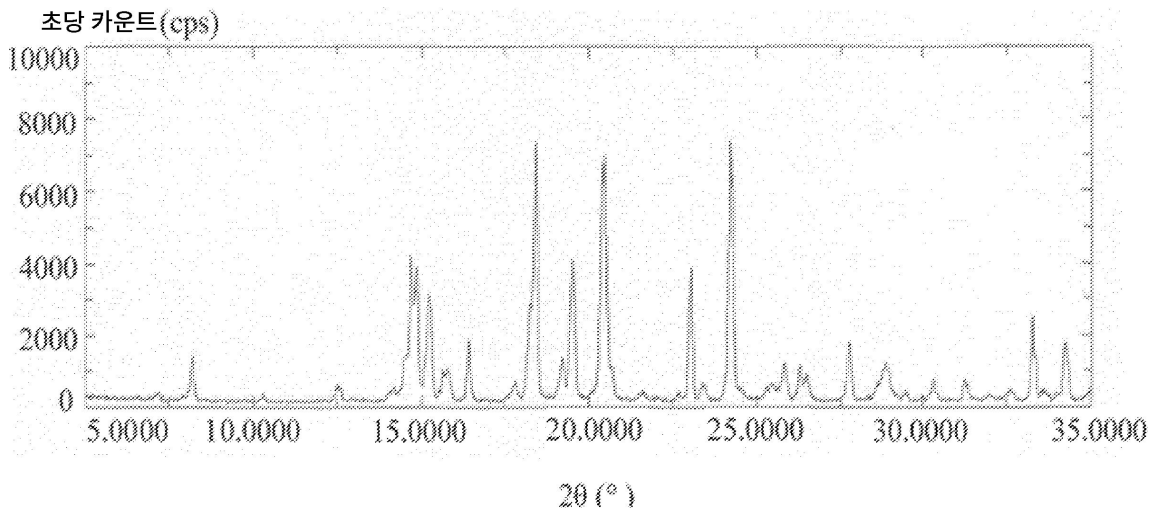
(57) 요약

(S)-4-(1-(3-(디플루오로메틸)-1-메틸-5-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)-1H-피라졸-4-카르복스아미도)에틸)벤조산의 결정질 유리산 형태가 제공된다. (S)-4-(1-(3-(디플루오로메틸)-1-메틸-5-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)-1H-피라졸-4-카르복스아미도)에틸)벤조산의 결정질 유리산 형태를 제조하고 사용하는 방법도 제공된다.

[화합물 1]



대표도



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

C07B 2200/13 (2013.01)

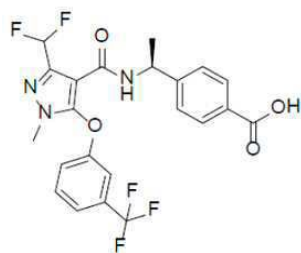
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화합물 1의 결정질 형태:

[화합물 1]



청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화합물 1의 결정질 유리산 형태인, 결정질 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서, 결정질 유리산 형태 화합물은 적어도 다음의 X-선 분말 회절 피크, $2\theta^\circ (\pm 0.2^\circ)$: 18.4, 20.4, 및 24.2를 나타내는, 결정질 유리산 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서, 결정질 유리산 형태 화합물은 적어도 다음의 X-선 분말 회절 피크, $2\theta^\circ (\pm 0.2^\circ)$: 14.7, 14.8, 18.4, 19.5, 20.4, 23.0, 24.2, 및 33.3을 나타내는, 결정질 유리산 화합물.

청구항 5

제4항에 있어서, 결정질 유리산 형태 화합물은 적어도 다음의 X-선 분말 회절 피크, $2\theta^\circ (\pm 0.2^\circ)$: 14.7, 14.8, 15.3, 16.4, 18.3, 18.4, 19.5, 20.4, 23.0, 24.2, 27.7, 33.3, 및 34.2를 나타내는, 결정질 유리산 화합물.

청구항 6

제5항에 있어서, 결정질 유리산 형태 화합물은 적어도 다음의 X-선 분말 회절 피크, $2\theta^\circ (\pm 0.2^\circ)$: 8.2, 10.3, 12.6, 14.2, 14.5, 14.7, 14.8, 15.3, 15.8, 16.4, 17.8, 18.3, 18.4, 19.2, 19.5, 20.4, 23.0, 23.4, 24.2, 25.4, 25.8, 26.3, 26.5, 27.7, 28.9, 29.4, 30.0, 30.4, 31.2, 32.0, 32.6, 33.3, 34.0 및 34.2를 나타내는, 결정질 유리산 화합물.

청구항 7

제2항에 있어서, 결정질 유리산 형태는 실질적으로 도 1에 도시된 바와 같은 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 특징으로 하는, 결정질 유리산 화합물.

청구항 8

제2항에 있어서, 결정질 유리산 형태는 도 2에 도시된 바와 같은 실질적으로 동일한 시차 주사 열량측정법(DSC) 서모그래프(thermograph)를 특징으로 하는, 결정질 유리산 화합물.

청구항 9

제2항에 있어서, 결정질 유리산 형태는 도 3에 도시된 바와 같은 실질적으로 동일한 흡습성을 특징으로 하는,

결정질 유리산 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 결정질 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 11

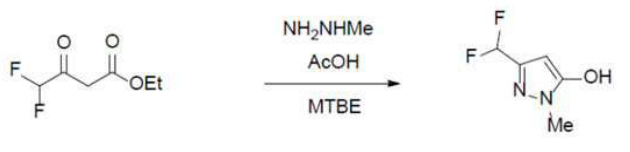
제10항에 있어서, 상기 조성물은 경구 투여용으로 제형화되는, 약제학적 조성물.

청구항 12

제2항의 결정질 유리산 형태 화합물을 제조하는 방법으로서,

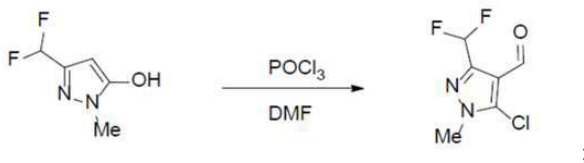
a) 반응식 A에 따라 피라졸을 생성하는 단계:

[반응식 A]



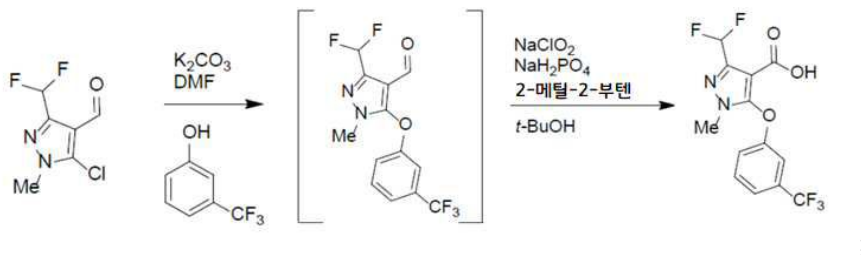
b) 반응식 B에 따라 피라졸을 산화시키는 단계:

[반응식 B]



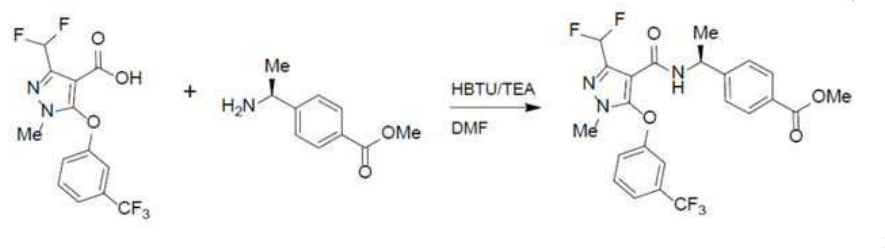
c) 반응식 C에 따라 산화된 피라졸을 작용화하는 단계:

[반응식 C]



d) 반응식 D에 따라 작용화된 피라졸을 아민에 커플링하여 아마이드를 형성하는 단계:

[반응식 D]



e) 반응식 E에 따라 화합물 1의 결정질 유리산 형태를 생성하는 단계:

[반응식 E]



중 임의의 하나 이상을 포함하는, 방법.

청구항 13

암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 치료 유효량의 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제10항 또는 제11항의 약제학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 암은 피부암, 유방암, 결장직장암, 전립선암, 신장암, 자궁경부암, 난소암, 자궁내막암, 교모세포종, 두경부암, 수모세포종, 폐암, 또는 요로암인, 방법.

청구항 15

제13항에 있어서, 상기 암은 변경된 EP4 상태를 갖는, 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 변경된 EP4 상태는 EP4의 증가된 발현을 포함하는, 방법.

청구항 17

암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서,

상기 암의 세포를 함유하는 생물학적 샘플에서 변경된 EP4 상태를 검출하는 단계, 및 상기 암이 상기 변경된 EP4 상태를 갖는 경우,

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 화합물의 결정질 형태 또는 제10항 또는 제11항의 약제학적 조성물을 상기 대상체에게 치료 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 변경된 EP4 상태는 EP4의 증가된 발현을 포함하는, 방법.

청구항 19

암을 치료하는 방법에서 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 화합물의 결정질 형태 또는 제10항 또는 제11항의 약제학적 조성물의 용도.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 암은 변경된 EP4 상태를 갖는, 용도.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 변경된 EP4 상태는 EP4의 증가된 발현을 포함하는, 용도.

청구항 22

의약의 제조에서 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 화합물의 결정질 형태의 용도.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 의약은 암 치료용인, 용도.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 암은 변경된 EP4 상태를 갖는, 용도.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 변경된 EP4 상태는 EP4의 증가된 발현을 포함하는, 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

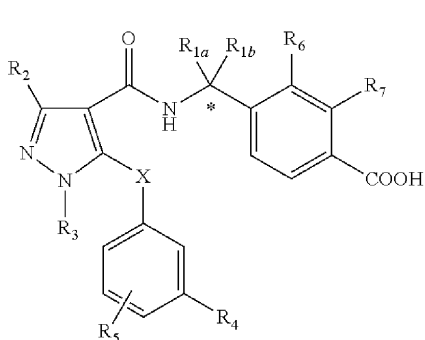
[0002] 본 출원은 2021년 12월 23일에 출원된 미국 가특허 출원 제63/293/183호의 이익을 주장한다. 해당 출원은 본원에 완전히 재작성된 것처럼 참조로 포함된다.

배경 기술

[0003] 길항제에 의한 PGE2와 프로스타글란딘 E 수용체 4(EP4)의 상호작용을 통한 프로스타글란딘 E2(PGE2) 신호전달의 차단은 염증을 감소시키는 데 효과적인 것으로 나타났다(Chen et al. (2010) British J. Pharmacol. 160, 292-310). PGE2는 또한 많은 고형 종양에 의해 생성된 면역억제 환경에서 중요한 구성요소로서 관련되어 있으며(Whiteside (2010) Expert Opinion in Biological Therapy. 2010.10, 1019-1035), 길항제에 의한 EP4 신호전달의 저해는 종양 성장(Terada et al. (2010) Cancer Res. 70, 1606-1615) 및 종양 동물 모델에서의 종양 전이(Yang et al. (2006) Cancer Res. 66, 9665-9672)를 감소시키는 것으로 나타났다. 종양학 분야에서 사용되는 PGE2 타입 EP4 길항작용에 대한 추가 보고는 문헌[Ma X. et al. (2013) Oncoimmunology 2:e22647]; 및 문헌[Cherukuri, D. P. et al. (2007) Exp. Cell Res. 313, 2969-2979]; 문헌[Majumder, M. et al. (2018) Int. J. Mol. Sci. 19, 1019]; 및 문헌[Terada, N. et al. (2010) Cancer Research 70, 1606-1615]에서 찾을 수 있다.

[0004] EP4 길항제의 특정 예는 화학식 I에 따른 화학 구조의 화합물을 포함하며, 전체가 본원에 참고로 포함된 US 8,686,018에 기술되어 있다.

[0005] [화학식 I]



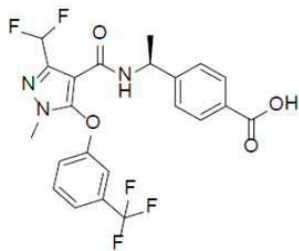
[0006]

[0007] EP4 길항작용의 유용성이 당업계에서 입증되기는 하였으나, 약물 제품 내의 활성 약제학적 성분으로서 이들을 제조 및 사용하는 것은 편리하게 조작되고 가공될 수 있는 형태여야 한다. 이와 관련하여, 활성 화합물의 화학적 안정성 및 물리적 안정성이 중요한 고려사항이다. 바람직하게는, 화합물 및 이를 함유하는 약제학적 조성물은, 물리화학적 특징의 유의미한 변화를 나타내지 않고 장기간에 걸쳐 효과적으로 보관될 수 있다.

발명의 내용

[0008] 본 발명의 구현에는 화학식 II에 따른 화합물(이하, 화합물 1)의 결정질 유리산 형태를 제공할 수 있다:

[0009] [화학식 II]



[0010]

[0011] (S)-4-(1-(3-(diflu오로메틸)-1-메틸-5-(3-(트리플루오로메틸)페녹시)-1H-피라졸-4-카르복스아미도)에틸)벤조산

[0012] 화합물 1의 명시된 IUPAC 명칭 또는 본원에 보고된 임의의 다른 화합물과, 완전히 도식된 그의 화학 구조 사이에 임의의 충돌이 있는 경우 구조가 우선한다는 점에 유의한다.

[0013] 일부 구현예에서, 화학식 II의 화합물의 결정질 유리산 형태는 $2\theta^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 의 다음의 값 범위 중 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 그 이상의 X-선 분말 회절(XRPD) 스펙트럼에서의 피크를 제공한다: 8.2, 10.3, 12.6, 14.2, 14.5, 14.7, 14.8, 15.3, 15.8, 16.4, 17.8, 18.3, 18.4, 19.2, 19.5, 20.4, 23.0, 23.4, 24.2, 25.4, 25.8, 26.3, 26.5, 27.7, 28.9, 29.4, 30.0, 30.4, 31.2, 32.0, 32.6, 33.3, 34.0 및 34.2. 일부 구현예에서, 화합물 1의 결정질 유리산 형태는 도 1에 나타난 바와 같이 실질적으로 XRPD 패턴을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물의 결정질 유리산 형태는 $2\theta^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 의 다음의 범위에서 X-선 분말 회절 스펙트럼에서의 피크를 제공한다: 8.2, 10.3, 12.6, 14.2, 14.5, 14.7, 14.8, 15.3, 15.8, 16.4, 17.8, 18.3, 18.4, 19.2, 19.5, 20.4, 23.0, 23.4, 24.2, 25.4, 25.8, 26.3, 26.5, 27.7, 28.9, 29.4, 30.0, 30.4, 31.2, 32.0, 32.6, 33.3, 34.0 및 34.2. 다른 구현예에서, 화합물의 결정질 유리산 형태는 $2\theta^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 의 다음의 범위에서 X-선 분말 회절 스펙트럼에서의 피크를 제공한다: 14.7, 14.8, 15.3, 16.4, 18.3, 18.4, 19.5, 20.4, 23.0, 24.2, 27.7, 33.3, 및 34.2. 추가의 구현예에서, 화합물의 결정질 유리산 형태는 $2\theta^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 의 다음의 범위에서 X-선 분말 회절 스펙트럼에서의 피크를 제공한다: 14.7, 14.8, 18.4, 19.5, 20.4, 23.0, 24.2 및 33.3. 일부 구현예에서, 화합물의 결정질 유리산 형태는 $2\theta^\circ (\pm 0.2^\circ)$ 의 다음의 범위에서 X-선 분말 회절 스펙트럼에서의 피크를 제공한다: 18.4, 20.4 및 24.2.

[0014] 화학식 II에 따른 화합물의 결정질 유리산 형태의 $2\theta^\circ$ 값은 50 kV, 300 mA X-선 회절분석기, 모델: RINT TTR-III(Rigaku)의 사용을 통해 50 kV 및 300 mA에서 Cu K α 방사선을 사용하여 식별되었으며, 이는 5.00°/분의 스캔 속도로 병렬 빔 측정 모드 및 연속 스캔 모드에서 작동하였다. 검출기는 섬광 계수기였으며 관 전압은 50 kV 였고, 관 전류는 300 mA였다. 스텝 폭은 0.02° 였고 0.50 mm의 입사 슬릿 박스를 사용하였다. 회절분석기는 또한 실온에서 5 내지 35°의 스캔 범위에서 작동하였다.

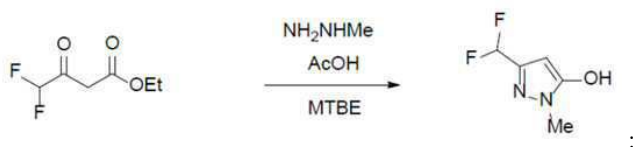
[0015] 일부 구현예에서, 결정질 유리산 형태는 도 2에 도식된 바와 같은 실질적으로 동일한 시차 주사 열량측정법(DSC) 서모그래프(thermograph)를 특징으로 한다. 다른 구현예에서, 화합물 1의 결정질 유리산 형태는 150°C에서의 흡열 피크를 특징으로 한다.

[0016] 구현예는 본원에 기술된 바와 같이 화합물 1의 결정질 형태 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공할 수 있다. 일부 구현예에서, 조성물은 경구 또는 비경구 투여용으로 제형화된다.

[0017] 구현예는 화합물 1의 결정질 유리산 형태를 제조하는 방법을 제공할 수 있다. 이러한 방법은

[0018] a) 반응식 A에 따라 피라졸을 제조하는 단계:

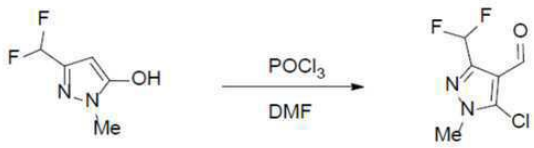
[0019] [반응식 A]



[0020]

[0021] b) 반응식 B에 따라 피라졸을 산화시키는 단계:

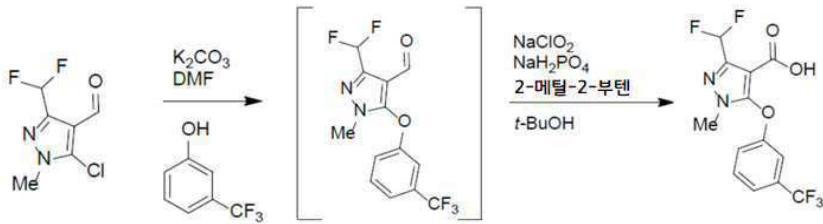
[0022] [반응식 B]



[0023] ;

[0024] c) 반응식 C에 따라 산화된 피라졸을 작용화하는 단계:

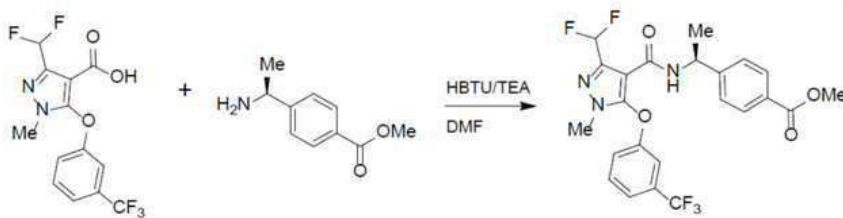
[0025] [반응식 C]



[0026] ;

[0027] d) 반응식 D에 따라 작용화된 피라졸을 아민에 커플링하여 아마이드를 형성하는 단계:

[0028] [반응식 D]



[0029] ;

[0030] e) 반응식 E에 따라 화합물 1의 결정질 유리산 형태를 제조하는 단계:

[0031] [반응식 E]



[0032] 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0033] 구현예는 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공할 수 있고, 본 방법은 치료 유효량의 화합물 1의 결정질 유리산 형태를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0034] 구현예는 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법을 제공할 수 있고, 본 방법은 세포의 생물학적 샘플에서 변경된 EP4 상태(예를 들어, EP4의 증가된 발현)를 검출하는 단계, 및 상기 생물학적 샘플이 변경된 EP4 상태를 갖는 암성 세포를 보유하는 경우, 화합물 1의 결정질 유리산 형태를 치료 유효량으로 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0035] 구현예는 암을 치료하는 방법에서 화합물 1의 결정질 유리산 형태의 용도를 제공할 수 있다.

[0036] 구현예는 암 치료용 의약의 제조에서 화합물 1의 결정질 유리산 형태의 용도를 제공할 수 있다.

도면의 간단한 설명

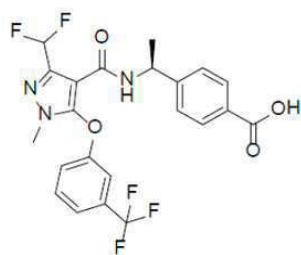
[0038] 도 1은 화합물 1의 결정질 유리산 형태로 얻어진 XRPD 스펙트럼을 제시한다.

도 2는 화합물 1의 결정질 유리산 형태의 DSC 서모그램을 제시한다.

도 3은 화합물 1의 결정질 유리산 형태의 흡습성을 제시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0039] 본원에서는 화합물 1의 결정질 형태가 제공되고:



[0040] , 이는 선택적 EP4 길항제로서 유용하다.

[0041] 일부 구현예에서, 화합물 1의 결정질 형태는 유리산 형태이다. 화합물 1의 결정질 유리산 형태의 구현예는 2θ ($\pm 0.2^\circ$)의 다음의 값 범위 중 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 그 이상에서 X-선 분말 회절(XRPD) 스펙트럼에서의 피크를 제공한다: 8.2, 10.3, 12.6, 14.2, 14.5, 14.7, 14.8, 15.3, 15.8, 16.4, 17.8, 18.3, 18.4, 19.2, 19.5, 20.4, 23.0, 23.4, 24.2, 25.4, 25.8, 26.3, 26.5, 27.7, 28.9, 29.4, 30.0, 30.4, 31.2, 32.0, 32.6, 33.3, 34.0 및 34.2. 예를 들어, 화합물 1의 결정질 유리산 형태는 2θ ($\pm 0.2^\circ$): 14.7, 14.8, 15.3, 16.4, 18.3, 18.4, 19.5, 20.4, 23.0, 24.2, 27.7, 33.3 및 34.2로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 값을 나타낼 수 있다. 추가의 구현예에서, 화합물의 결정질 유리산 형태는 2θ ($\pm 0.2^\circ$)의 다음의 범위에서 X-선 분말 회절 스펙트럼에서의 피크를 제공한다: 14.7, 14.8, 18.4, 19.5, 20.4, 23.0, 24.2 및 33.3. 일부 구현예에서, 화합물의 결정질 유리산 형태는 2θ ($\pm 0.2^\circ$)의 다음의 범위에서 X-선 분말 회절 스펙트럼에서의 피크를 제공한다: 18.4, 20.4 및 24.2. 일부 구현예에서, 화합물 1의 결정질 유리산 형태는 도 1에 도시된 바와 같이 실질적으로 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0042] 일부 구현예에서, 결정질 유리산 형태는 도 2에 도시된 바와 같은 실질적으로 동일한 시차 주사 열량측정법(DSC) 서모그램을 특징으로 한다.

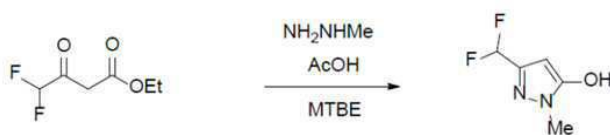
[0043] 일부 구현예에서, 결정질 유리산 형태는 도 3에 도시된 바와 같은 실질적으로 동일한 흡습성을 특징으로 한다.

[0044] 스펙트럼과 같은 데이터와 관련하여 본원에서 사용된 "실질적으로 도시된 바와 같이", "실질적으로 동일한", 또는 "실질적으로 나타난 바와 같이"는, 예를 들어 도 1 등에 도시된 바와 같이 동일한 데이터 수집 방법을 사용하여 얻어지는 그러한 스펙트럼을 비교할 경우, 당업자가 스펙트럼이 본원에 교시된 바와 같은 화합물의 동일한 결정질 유리산 형태를 나타낼 만큼 충분히 유사하다는 결론을 내릴 것임을 의미한다.

[0045] 또한 본원에 교시된 바와 같은 화합물을 합성 및 결정화하는 방법이 제공된다. 결정질 유리산 형태의 경우, 방법은

[0046] a) 반응식 A에 따라 피라졸을 제조하는 단계:

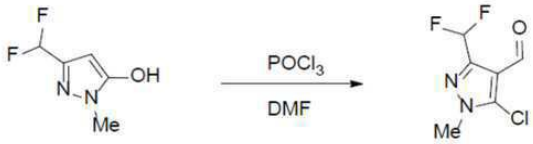
[0047] [반응식 A]



[0048] ;

[0049] b) 반응식 B에 따라 피라졸을 산화시키는 단계:

[0050] [반응식 B]



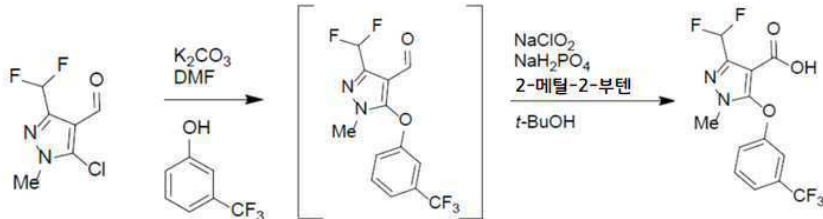
[0051]

[0052]

[0053]

c) 반응식 C에 따라 산화된 피라졸을 작용화하는 단계:

[반응식 C]



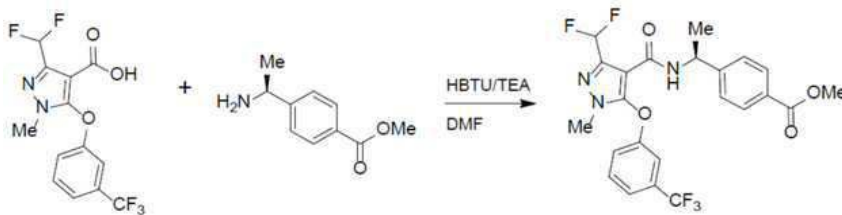
[0054]

[0055]

[0056]

d) 반응식 D에 따라 작용화된 피라졸을 아민에 커플링하여 아미드를 형성하는 단계:

[반응식 D]



[0057]

[0058]

[0059]

e) 반응식 E에 따라 화합물 1의 결정질 유리산 형태를 생성하는 단계:

[반응식 E]



[0060]

[0061]

[0062]

중 하나 이상을 포함할 수 있다.

본원에 보고된 바와 같은 결정질 화합물은 약제학적으로 허용 가능한 담체와 조합되어 이의 약제학적 제형을 제공할 수 있다. 담체 및 제형의 특정 선택은 조성물에 대해 사용될 특정 투여 경로에 좌우될 것이다. 일부 구현예에서, 담체는 투여 전에 화합물의 결정질 형태를 유지하도록 선택된다.

[0063]

본 명세서 및 청구범위에 사용된 단수 형태("a", "an" 및 "the")는 내용이 달리 명시하지 않는 한 복수형 언급을 포함한다. 따라서, 예를 들어 "HCl 염"에 대한 언급은 일염산염, 이염산염, 1.5 염산염 및 다른 화학량론적 및 비화학량론적 염산염을 언급한다.

[0064]

본원에 사용된 바와 같은 "약제학적으로 허용 가능한 담체"는 함께 제형화되는 화합물의 약리학적 활성을 파괴하지 않는 무독성 담체, 애주버트 또는 비히클을 지칭한다. 일부 구현예에서, 약제학적으로 허용 가능한 담체는 화합물의 결정질 유리산 형태를 유지하도록 선택된다. 약제학적으로 허용 가능한 담체, 애주버트 또는 비히클에는 소르브산, 소르브산칼륨, 포화 식물성 지방산, 물, 염 또는 전해질의 부분 글리세리드 혼합물, 인산수소이나

트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드 실리카, 삼규산 마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로스-기반 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모지가 포함될 수 있지만 이에 제한되지는 않는다.

[0065] 본 발명의 조성물은 경구, 비경구, 국소 또는 이식 저장소 투여(implanted reservoir administration)에 적합할 수 있다. 일부 구현예에서, 제형은 천연 또는 비천연 공급원으로부터의 성분을 포함한다. 일부 구현예에서, 제형 또는 담체는 멸균 형태로 제공될 수 있다. 멸균 담체의 비제한적인 예는 내독소가 없는 물 또는 발열원이 없는 물을 포함한다.

[0066] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "비경구"는 피하, 정맥내, 근육내, 관절내, 활액막내, 흉골내, 척수강내, 간내, 병변내 및 두개내 주사 또는 주입 기법을 포함한다. 특정 구현예에서, 화합물은 정맥내로, 경구로, 피하로 또는 근육내 투여를 통해 투여된다. 본 발명의 조성물의 멸균 주사용 형태는 수성 또는 유성 현탁액일 수 있다. 이들 현탁액은 적합한 분산 제제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 당업계에 공지된 기법에 따라 제형화될 수 있다. 멸균 주사용 제제는 또한 무독성의 비경구적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사용 용액 또는 현탁액일 수 있다. 이용할 수 있는 허용 가능한 비히클 및 용매 중에는 물, 링거 용액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한 멸균 고정유는 일반적으로 용매 또는 현탁 매질로 이용된다.

[0067] 이러한 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디-글리세리드를 포함하는 임의의 완하성 고정유를 이용할 수 있다. 지방산 및 이의 글리세리드 유도체는 주사 가능 물질의 제조에 유용하며 올리브유 또는 피마자유와 같은 약제학적으로 허용 가능한 천연 오일, 특히 그의 폴리옥시에틸화된 버전도 유용하다. 이러한 오일 용액 또는 현탁액은 또한 장쇄 알코올 희석제 또는 분산제, 예컨대 카르복시메틸 셀룰로스, 또는 에멀션 및 현탁액을 포함하는 약제학적으로 허용 가능한 투여형의 제형에 일반적으로 사용되는 유사한 분산 제제를 함유할 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 고체, 액체 또는 다른 투여형의 제조에 일반적으로 사용되는 Tweens, Spans 및 다른 유화제와 같은 다른 일반적으로 사용되는 계면활성제도 제형 목적으로 사용될 수 있다.

[0068] 경구 투여를 위해, 화합물 또는 염은 캡슐, 정제, 수성 현탁액 또는 용액을 포함하지만 이에 제한되지 않는 허용 가능한 경구 투여형으로 제공될 수 있다. 경구 사용을 위한 정제의 경우, 일반적으로 사용되는 담체는 락토스 및 옥수수 전분이 포함된다. 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제도 첨가될 수 있다. 캡슐 형태로 경구 투여하는 경우, 유용한 희석제는 락토스 및 건조된 옥수수 전분을 포함한다. 경구 사용을 위해 수성 현탁액이 필요한 경우, 활성 성분은 유화제 및 현탁화제와 조합될 수 있다. 원하는 경우, 특정 감미제, 착향료 또는 착색제도 첨가할 수 있다. 또한 보존제도 첨가할 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 보존제의 적합한 예는 다양한 항균 및 항진균제, 예컨대 용매, 예를 들어 에탄올, 프로필렌 글리콜, 벤질 알코올, 클로로부탄올, 4차 암모늄 염 및 파라벤(예컨대 메틸 파라벤, 에틸 파라벤, 프로필 파라벤 등)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0069] 일부 구현예에서, 화합물 1의 결정질 유리산 형태는 캡슐로 제형화되며, 여기서 5 mg 내지 50 mg, 10 mg 내지 40 mg, 또는 20 mg 내지 30 mg의 화합물 1이 캡슐 내에 존재한다.

[0070] 다른 구현예에서, 캡슐은 히프로멜로스로 제조된 캡슐 껍질을 포함한다.

[0071] 일부 구현예에서, 화합물 1의 결정질 유리산 형태는 정제로 제형화되며, 여기서 화합물 1은 정제 형성 동안 습식 과립화 프로세스를 거친다.

[0072] 다른 구현예에서, 정제는 락토스 일수화물, 저치환도 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 미세 결정질 셀룰로스, 마그네슘 스테아레이트 및/또는 물을 포함한다.

[0073] 정제는 1 mm 내지 7 mm, 2 mm 내지 7 mm, 4 mm 내지 6.5 mm 또는 5.5 mm 내지 6.5 mm의 크기를 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 정제는 6.5 mm의 크기를 갖는다.

[0074] 사용 대상제 및 방법

[0075] 본원에 교시된 바와 같은 화합물의 결정질 형태는 피부암, 유방암, 결장직장암, 전립선암, 신장암, 자궁경부암, 난소암, 자궁내막암, 교모세포종, 두경부암, 수모세포종, 폐암, 또는 요로암과 같은 암을 치료하는 데 사용될 수 있다.

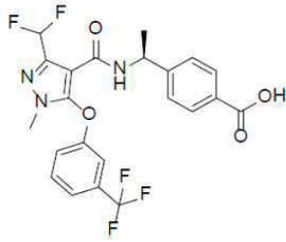
[0076] "치료", "치료하다" 및 "치료하는"은 본원에 기술된 바와 같은 질병 또는 장애를 역전시키거나, 경감시키거나, 그의 발병을 지연시키거나, 그의 진행을 저해하거나, 그 외에 호전시키는 것을 지칭한다. 일부 구현예에서, 치료는 하나 이상의 증상이 발생한 후에 시행될 수 있다. 다른 구현예에서, 치료는 증상이 없을 시 시행될 수 있다. 예를 들어, 치료는 증상이 발병하기 전에(예를 들어, 증상의 병력에 비추어, 및/또는 유전적 또는 다른 민

감성 요인에 비추어) 민감한 개체에게 시행될 수 있다. 치료는 증상이 해결된 후에도 계속되어, 예를 들어 그의 재발을 예방하거나 지연시킬 수 있다.

- [0077] 본원에 사용된 바와 같은 "환자" 또는 "대상체"는 동물 대상체, 바람직하게는 포유류 대상체, 및 특히 인간 대상체(남성 및 여성 대상체 둘 모두를 포함하고, 신생아, 유아, 어린이, 청소년, 성인 및 노인 대상체를 포함)를 의미한다. 대상체는 또한 실험실 또는 수의학적 목적을 위한 다른 포유류 대상체(예를 들어, 개, 고양이, 말, 소, 양, 염소, 원숭이, 새 등)를 포함할 수 있다.
- [0078] 일부 구현예에서, 치료는 변경된 EP4 상태를 갖는 암이 있는 대상체에게 제공된다.
- [0079] 일부 구현예에서, 치료는 상기 암의 세포를 함유하는 생물학적 샘플에서 EP4 상태를 분석(예를 들어, 측정 또는 검정)하는 것, 및 상기 암이 EP4 변경을 나타내는 경우 대상체를 본원에 기술된 바와 같이 치료 유효량의 활성제로 치료하는 것을 포함하거나 이와 함께 수행될 수 있다.
- [0080] EP4와 관련하여 본원에 사용된 바와 같은 "변경된 상태"는 이의 증가된 발현(예를 들어, mRNA의 증가된 수준 또는 단백질의 증가된 수준), 게놈에서의 증가된 카피 수, 및/또는 대응하는 비암성 조직과 비교하여 돌연변이 등으로 인한 인코딩된 단백질의 증가된 활성을 포함한다. 일부 구현예에서, EP4의 변경된 상태는 활성의 증가를 초래하거나 그렇지 않으면 보다 공격적인 형태의 간세포 암종과 연관되는 유전자 및/또는 인코딩된 단백질 돌연변이를 포함한다.
- [0081] EP4의 "발현"은 이를 인코딩하는 유전자가 전사되고, 바람직하게는 번역되는 것을 의미한다. 통상적으로, 코딩 영역의 발현은 인코딩된 폴리펩티드의 생산을 초래할 것이다.
- [0082] EP4 단백질은 공지되어 있으며, 이의 변경된 상태 및/또는 발현은 당업계에서 표준인 기법, 예를 들어 돌연변이 또는 카피 수 이상의 게놈 분석을 사용하여, 예컨대 핵산 증폭, 시퀀싱 분석 및/또는 혼성화-기반 기법, RNA 발현 분석, 예컨대 노던 블롯 또는 qRT-PCR, 웨스턴 블롯 또는 다른 면역블롯 또는 면역검정, 형광 활성화 세포 분류(FACS) 등에 의해 측정될 수 있다.
- [0083] 본원에 기술된 발명을 더 완전히 이해할 수 있도록 다음의 실시예를 제시한다. 이들 실시예는 단지 예시적인 목적을 위한 것이며 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다는 것을 이해해야 한다.
- [0084] **실시예**
- [0085] **정의:** 다음의 약어는 나타낸 의미를 갖는다:
- [0086] ACN: 아세토니트릴
- [0087] DCM: 디클로로메탄
- [0088] DMF: 디메틸포름아미드
- [0089] K₂CO₃: 탄산칼륨
- [0090] MeOH: 메탄올
- [0091] EtOAc: 에틸 아세테이트
- [0092] prep-HPLC: 분취용 고성능 액체 크로마토그래피
- [0093] TEA: 트리에틸아민
- [0094] THF: 테트라히드로푸란
- [0095] MTBE: 메틸 tert-부틸 에테르
- [0096] AcOH: 아세트산
- [0097] POCl₃: 염화포스포릴
- [0098] t-BuOH: tert-부탄올
- [0099] IPA: 이소프로판올
- [0100] V: 체적 증가물

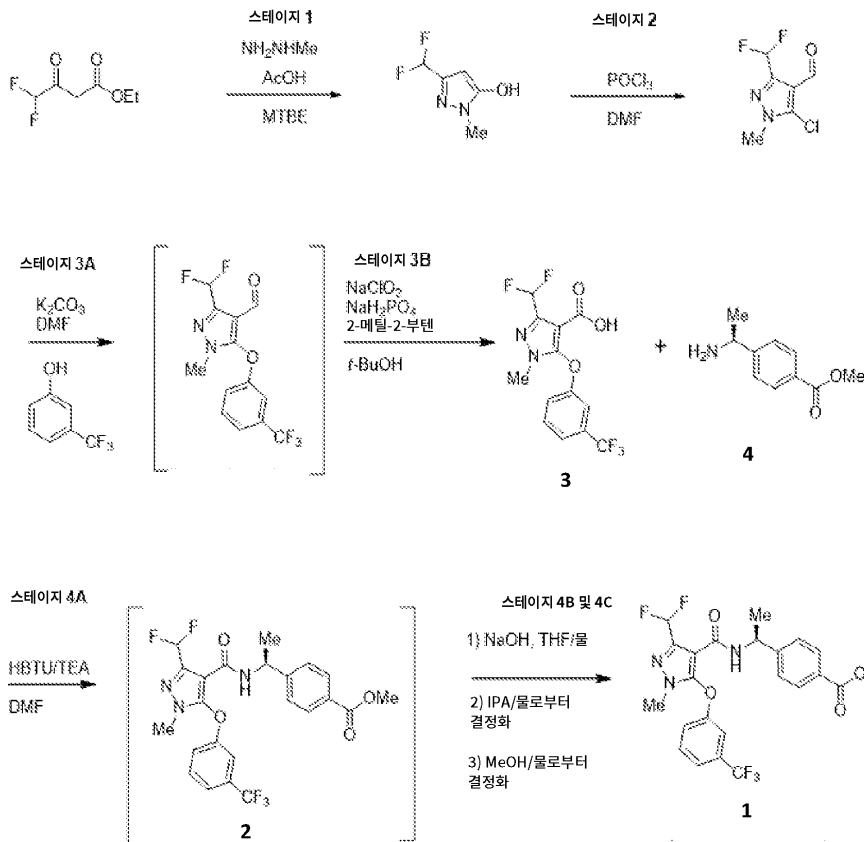
실시예 1: 화합물 1의 유리산 결정질 형태의 합성을 위한 절차:

[화합물 1]



실시예 1A:

일반 합성 반응식 I:



화합물 2 내지 4는 전체가 본원에 참고로 포함된 US 8,686,018에 기술된 바와 같이 제조할 수 있다.

단계 1.1(스테이지 4A)

화합물 3(1.0 kg) 및 5 L의 DMF를 20 내지 30℃에서 반응기에 충전한 후, 반응 물질을 -5℃ 내지 10℃까지 냉각시켰다. 화합물 4(0.56 kg) 및 HBTU(1.36 kg)를 -5 내지 10℃에서 반응기 내에 순차적으로 첨가하였다. 트리에틸아민(TEA)(0.6019 kg)을 -5 내지 10℃에서 천천히 첨가하였다. 반응 물질을 0 내지 10℃에서 1 내지 3시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 HPLC로 모니터링하였다.

샘플링 절차: 2 ml의 반응 물질을 취하고 HPLC에 제공한다.

허용 기준: 화합물 3은 (NMT) 1.0% 이하이다.

반응이 완료되지 않은 경우: 반응 물질을 추가로 0 내지 10℃에서 1 내지 3시간 동안 교반하고 허용 기준에 따라 화합물 3의 함량을 확인한다.

완료되었을 때, 4 L의 물을 0 내지 20℃에서 반응 물질에 천천히 충전하였고, 반응 물질을 10 L의 에틸 아세테이트로 추출하였고 다시 6 L의 에틸 아세테이트로 추출하였다(주의: 첫 번째 추출 동안 층의 분리가 일어나지

않으면, 온도를 10 내지 20℃까지 올리고, 2 L의 에틸 아세테이트를 첨가하고, 10 내지 30분 동안 교반하고, 침강시키고, 에틸 아세테이트 층을 분리함). 합한 에틸 아세테이트 층을 20 내지 30℃에서 8% NaHCO₃ 용액(물 5 L + NaHCO₃ 0.4 Kg) 및 10% 염화나트륨 용액(물 5 L + 염화나트륨 0.5 Kg)으로 순차적으로 세척하였다. 에틸 아세테이트 층을 진공 하에 55℃ 미만에서 증류하여 화합물 2(화합물 3과 관련하여 수율 = 1.48 kg w/w, 100% 수율을 가정)를 수득하였고 단리 없이 단계 2.1에서 사용하였다.

[0113]

키랄성 조절:

[0114]

화합물 2의 키랄성은 (S)-메틸 4-(1-아미노에틸)벤조에이트(화합물 4) 출발 물질로부터 상업적으로 입수된다.

[0115]

단계 2.1(스테이지 4B)

[0116]

THF(2.96 L)를 55℃ 미만의 온도에서 화합물 2(미정제 물질, 1.48 kg)와 함께 반응기에 충전하였다. THF를 진공 하에서 반응기 밖으로 증류시키고, 반응기에 55℃ 미만의 온도에서 THF(2.96 L)를 다시 충전하였다. THF를 다시 진공 하에서 반응기 밖으로 증류시키고, 반응기에 THF(7.4 L)를 다시 충전하였다. 반응 물질을 10 내지 30℃까지 냉각시켰다. NaOH(7.4 L 물 중 0.3 kg)를 10 내지 30℃에서 반응 물질에 충전하였다. 온도를 35 내지 50℃까지 증가시키고 반응 물질을 8 내지 14시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 HPLC로 모니터링하였다.

[0117]

샘플링 절차: HPLC를 위해 2 ml의 반응 물질을 채취한다.

[0118]

허용 기준: 화합물 2는 1.0% 이하이다.

[0119]

반응이 완료되지 않은 경우: 반응 물질을 추가로 35 내지 50℃에서 1 내지 3시간 동안 교반한다.

[0120]

완료되었을 때, 반응 물질을 0 내지 10℃의 온도까지 냉각시켰다. 0 내지 30℃에서 반응 물질에 10 L HCl 용액(13.32 L 물 중의 1.48 L Con.HCl)을 천천히 첨가하여 반응 물질의 pH를 1.5 내지 2.5로 조정하였다. 반응 물질을 에틸 아세테이트(11.84 L)로 추출하였고 다시 에틸 아세테이트(10.36 L)로 추출하였다. 합한 에틸 아세테이트 층을 10% 염화나트륨 용액(물 7.4 L + 염화나트륨 0.74 Kg)으로 세척하였다. 유기 층을 무입자 여과(particle free filtration)를 통해 다른 반응기 내로 옮겼다. 에틸 아세테이트를 진공 하에 55℃ 미만의 온도에서 완전히 증류시켰다. IPA(1.48 L)를 55℃ 미만의 온도에서 잔류물에 첨가하였다. IPA를 진공 하에서 반응 물질 밖으로 증류시켰다. IPA(7.4 L)를 다시 반응 물질에 충전하였고 반응 물질을 55 내지 65℃의 온도까지 가열하여 투명한 용액을 얻었다. 반응 물질을 55 내지 65℃에서 10 내지 30분 동안 교반한 다음 40 내지 50℃까지 냉각시켰다. 물(10.36 L)을 40 내지 50℃에서 반응 물질에 반응 물질에 천천히 첨가하였고 반응 물질을 40 내지 50℃에서 30 내지 60분 동안 교반하였다. 반응 물질을 20 내지 30℃까지 냉각시켰고 20 내지 30℃에서 60 ± 15분 동안 교반하였다. 반응 물질을 5 내지 15℃까지 추가로 냉각시켰고, 5 내지 15℃에서 2 내지 4시간 동안 교반하였다. 그 후, 침전된 고체를 여과하고, 고체를 2.96 L의 (1:2 V/V) IPA + 물 혼합물로 순차적으로 세척한 다음, 1.48 L 물로 세척하고, 이어서 1.48 L의 (1:2 v/v IPA + 물 혼합물로 세척하였다. 습윤 물질을 55 내지 65℃에서 10 내지 20시간 동안 건조시켰다. 칼 피셔(Karl fischer) 적정을 사용하여 함수량에 의해 물질의 건조의 진행을 모니터링하였다. 함수량의 허용 기준은 1.0% 이하이다. 함수량이 허용 기준을 충족하지 않는 경우, 55 내지 65℃에서 2 내지 4시간 동안 계속 건조시키고 함수량을 확인하였다. 건조에 대한 목표 기준을 충족한 후, 건조기로부터 물질을 언로딩하여 미정제 표제 화합물 1(0.9 내지 1.3 kg, 수율 = 70 내지 90%)(스테이지 4B)을 수득한다.

[0121]

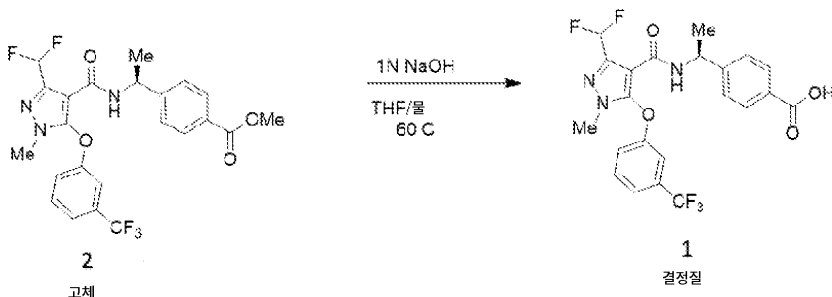
단계 3.1(스테이지 4C)

[0122]

메탄올(5 L)을 20 내지 30℃에서 반응기에 충전하였다. 미정제 화합물 1 스테이지 4B로부터의 생성물(1.0 kg)을 반응기에 첨가하였다. 반응 물질을 55 내지 65℃까지 가열하고 30 내지 45분 동안 교반하여 투명한 용액을 얻었다. 그 후, 반응 물질을 30 내지 50℃까지 냉각시켰고 무입자 여과(5 마이크론 필터)를 통해 다른 반응기 내로 옮겼다. 반응 물질을 30 내지 50℃에서 메탄올(2 L)로 행구고 무입자 여과(5 마이크론 필터)를 통해 다른 반응기 내로 옮겼다. 반응 물질을 5 내지 15℃까지 냉각시켰고, 물(13 L)을 5 내지 25℃에서 반응 물질 내에 천천히 첨가하였다. 물 첨가가 완료된 후, 반응 물질을 20 내지 30℃의 온도까지 가열하고, 동일한 온도에서 2 내지 4시간 동안 교반하였다. 침전된 고체를 여과하였고 고체를 3 L의 (1:2 V/V) MeOH + 물 혼합물로 세척하였다. 습윤 물질을 55 내지 65℃에서 10 내지 20시간 동안 건조시켰다. 물질의 건조의 진행을 (i) 칼 피셔 적정을 사용한 함수량 및 (ii) GC에 의한 메탄올 함량에 의해 모니터링하였다. 함수량의 허용 기준은 1.0% 이하이고 메탄올 함량의 허용 기준은 3000 ppm이다. 함수량 및 메탄올 함량이 허용 기준을 충족하지 않는 경우, 55 내지 65℃에서 2 내지 4시간 동안 계속 건조시키고 함수량 및 메탄올 함량을 확인한다. 건조에 대한 목표 기준을 충족한 후, 물

질을 건조기로부터 언로딩하여 백색 고체(0.9 내지 0.98 kg, 수율 = 90 내지 98%)로서 화합물 **1**의 결정질 유리 산 형태를 수득한다.

실시예 1B:



대안적으로, 화합물 1은 다음의 합성으로부터 생산될 수 있다. 화합물 2는 전체가 본원에 참고로 포함된 US 8,686,018에 기술된 바와 같이 제조할 수 있다.

반응기에 화합물 **2** (1 eq), 이어서 THF (5 V)를 충전하였다. 반응물을 교반하였고 1 M NaOH (5 V)를 20 내지 25℃에서 첨가하였다. 반응물을 60 내지 65℃까지 가열하였고 완료를 모니터링하였다(약 4 내지 6시간). 완료 시, 반응물을 0 내지 10℃까지 냉각시켰고 1 M HCl (6 V)로 천천히 충전하였다. 그 후, 반응물을 EtOAc (8 V)로 충전하였고, 교반하였고, 상 분리한 다음, 유기 상을 수성 상으로부터 제거하였다. 수성 상을 EtOAc (8 V)로 역추출하였다. 그 후, 유기 상을 합하고 12% 염수 (5 V)로 세척하였다. 수성 상을 제거하고 유기 상을 농축시켰다. 그 후, 농축된 유기 상을 MeOH와 함께 2회 공비혼합시켰다(1 V). 그 후, 미정제 유기 물질을 MeOH (2 V)로 충전하였고, 용액이 투명해질 때까지 50 내지 60℃까지 가열하였다. 그 후, 물 (6 V)을 용액에 천천히 첨가하였다. 용액을 0.1℃/분의 속도로 15 내지 20℃의 온도까지 냉각시켰다. 그 후, 침전된 고체를 용액으로부터 여과하고 1 V의 MeOH:물 (1:3 v/v)로 2회 세척하였다. 수집된 고체를 일정한 중량이 달성될 때까지 건조시켜, 전체적으로 백색 고체로서 화합물 **1** (0.85 W, 87%)을 수득하였다.

실시예 2: 화합물 1의 결정질 유리산 형태의 XRPD 특징규명:

화합물 1의 결정질 유리산 형태에 대한 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 도 1에 도시한다.

실시에 3: 화합물 1의 결정질 유리산 형태의 TG-DTA 특징규명:

화합물 1의 결정질 유리산 형태의 열중량분석 및 시차 열 분석(TG-DTA)을 도 2에 도시한다. DTA 곡선에서, 약 150℃(개시 시점)에서 흡열 피크가 관찰되었다. TG 곡선에서, 최대 180℃까지는 측정 가능한 중량 감소가 관찰되지 않았다. 화합물 1의 결정질 유리산 형태의 용융 범위는 USP-NF 37에 따라 152 내지 154℃에서 관찰되었다.

실시예 4: 화합물 1의 결정질 유리상 형태의 흡습성 특징규명:

화합물 1의 결정질 유리산 형태의 흡습성은 동적 증기 수확(DVS) 방법을 사용하여 측정하였다. 화합물 1의 결정질 유리산 형태에 대한 흡착 및 탈착 등온선을 도 3에 도시한다. 25℃에서 5% 내지 95% RH의 상대 습도 범위에 걸쳐 화합물 1의 결정질 유리산 형태의 유의미한 중량 변화는 관찰되지 않았다. 결과는 화합물 1의 결정질 유리산 형태가 비-흡습성을 나타냈다.

화합물 1의 결정질 유리상 형태의 요약 데이터:

화합물 1의 결정질 유리산의 물리적 및 화학적 특성은 표 1에 요약되어 있다.

[표 1]

[0136] 화합물 1의 결정질 유리산의 물리적 및 화학적 특성

시험	특성
외관	백색 고체
해리 상수(pKa) ^a	4.1
용융 범위	152 내지 154°C
열 분석	약 150°C 에서 관찰된 단일 흡열 피크(개시)
유기 용매 및 물에서의 용해도	디메틸 설펍사이드, 메탄올, 및 아세톤에 잘 용해되고, 아세토니트릴에 용해되고, 에탄올 및 에틸 아세테이트에 조금 용해되고, 2-프로판올에 약간 용해되고, 디에틸 에테르에 아주 약간 용해되고, 물 및 헵탄에는 사실상 불용성임.
수용액 중 용해도	브리튼-로빈슨(Britton-Robinson) 완충액($I = 0.3$, pH 9)에 아주 약간 용해되고 0.1 N HCl 및 브리튼-로빈슨 완충액($I = 0.3$, pH 3, 5, 7)에는 사실상 불용성임.
흡습성	비-흡습성.
결정 형태	E7046 약물 물질에서는 다형성이 관찰되지 않았다.

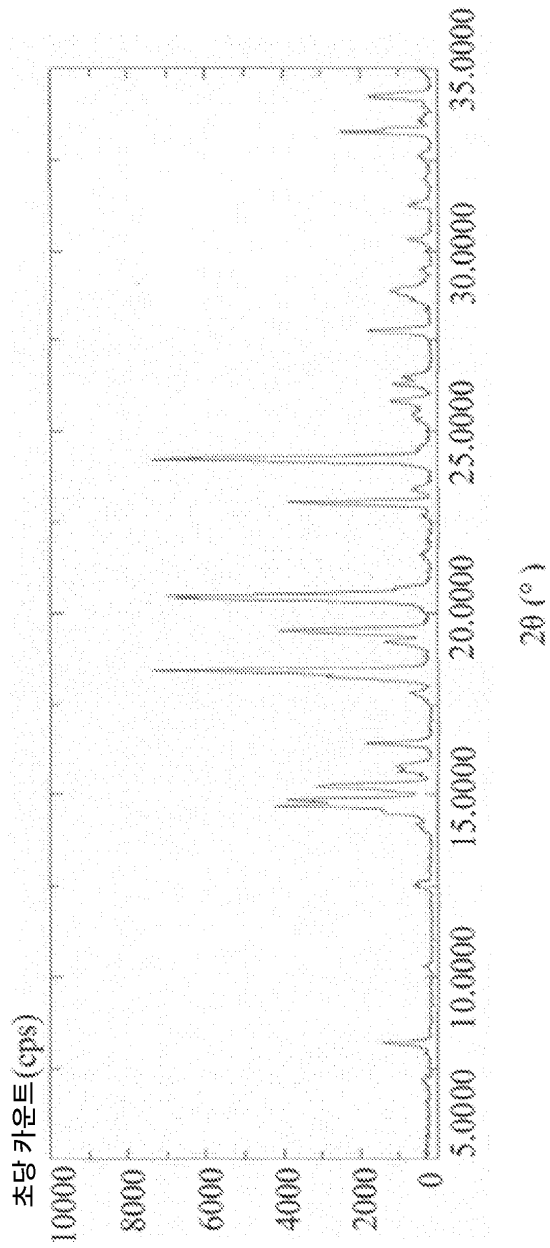
I = 이온 강도

a: 완충 용액을 사용하여 모세관 전기영동(CE)에 의해 측정됨($I = 0.05$, 25°C).

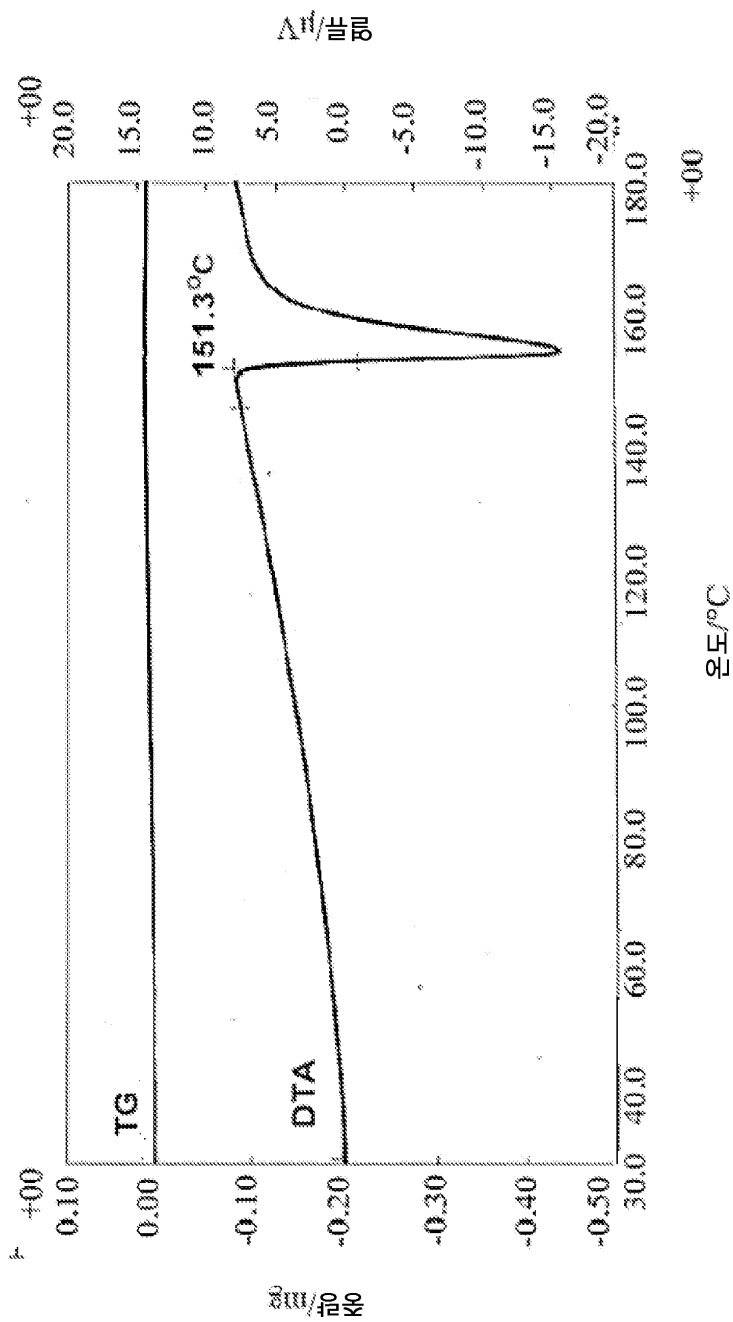
[0137]

도면

도면1



도면2



도면3

