



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0130802
(43) 공개일자 2013년12월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 311/78 (2006.01) A61K 31/352 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-7019722
(22) 출원일자(국제) 2011년12월27일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2013년07월25일
(86) 국제출원번호 PCT/US2011/067411
(87) 국제공개번호 WO 2012/092288
국제공개일자 2012년07월05일
(30) 우선권주장
61/428,439 2010년12월30일 미국(US)

(71) 출원인
온코타이레온, 인코포레이티드
미국 98121 워싱턴주 시애틀 스위트 500 포스 애
비뉴 2601
(72) 발명자
밀래드 제프리
미국 98117 워싱턴주 시애틀 존스 에베뉴 엔더블
유 7316
크리스티안슨 게리
미국 98027 워싱턴주 이사콰 에스이 135 스트리트
20619
찰스 에릭
미국 98021 워싱턴주 보텔 242 스트리트 에스이
2119
(74) 대리인
김진희, 김성기

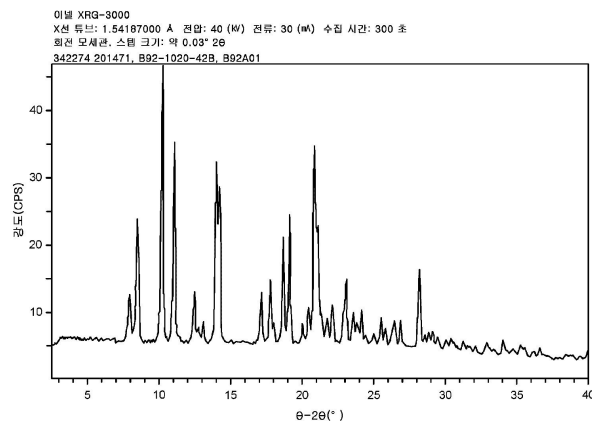
전체 청구항 수 : 총 34 항

(54) 발명의 명칭 보르트만닌 유사체의 결정질 형태의 조성물 및 이의 사용 방법

(57) 요약

본 발명은 화합물 1의 신규한 결정질 형태에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 화합물 1의 결정질 형태의 조성물 및 이의 사용 방법에 관한 것이다.

대표도

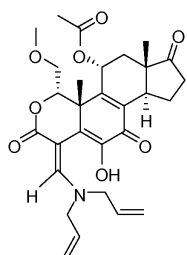


특허청구의 범위

청구항 1

보르트만닌이 실질적으로 없는 하기 화학식을 갖는 화합물 1의 결정질 형태:

<화합물 1>



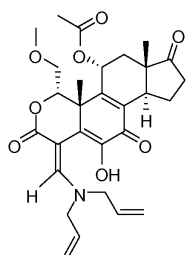
청구항 2

하기 화학식을 갖는 화합물 1의 결정질 형태로서,

(a) 결정질 아니솔 용매화물이고;

(b) $7.9 \pm 0.1^\circ$ 2θ , $8.5 \pm 0.1^\circ$ 2θ , $10.2 \pm 0.1^\circ$ 2θ , $11.1 \pm 0.1^\circ$ 2θ , $14.0 \pm 0.1^\circ$ 2θ , $14.2 \pm 0.1^\circ$ 2θ , $17.9 \pm 0.1^\circ$ 2θ , $18.7 \pm 0.1^\circ$ 2θ , $21.0 \pm 0.1^\circ$ 2θ , $21.2 \pm 0.1^\circ$ 2θ 및 $28.2 \pm 0.1^\circ$ 2θ 에서 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴(XRPD)을 갖는 결정질 형태:

<화합물 1>



청구항 3

제2항에 있어서, 실질적으로 순수한 결정질 형태인 결정질 형태.

청구항 4

제3항에 있어서, 순도가 90% 이상인 결정질 형태.

청구항 5

제3항에 있어서, 순도가 95% 이상인 결정질 형태.

청구항 6

제2항에 있어서, 시차 주사 열량계에 의하여 측정시 약 146°C 에서 주요 흡열을 나타내는 것인 결정질 형태.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 일반적인 공간군 $P2_12_12_1$ 을 갖는 것인 결정질 형태.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 결정 파라미터를 갖는 120 K에서의 단결정 X선 결정학 분석을

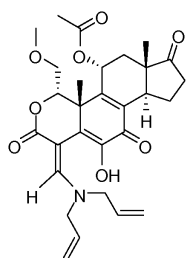
나타내는 것인 결정질 형태:

공간군	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a, Å	13.7140(3) [°]
b, Å	15.4272(4)
c, Å	15.6890(4)
α	90
β	90
γ	90
Z (분자/단위 셀)	4 [°]
밀도 이론치 (g/cm)	1.268. [°]

청구항 9

시차 주사 열량계에 의하여 측정시 약 146℃에서 주요 흡열을 나타내는 하기 화학식을 갖는 화합물 1의 결정질 형태:

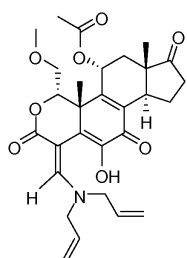
<화합물 1>



청구항 10

보르트만닌이 실질적으로 없는 하기 화학식을 갖는 화합물 1의 결정질 용매화물 형태의 제조 방법으로서, 적절한 용매 중의 화합물 1의 상청액, 용액, 현탁액, 분산액 또는 에멀전을 4℃ 내지 -20℃의 온도로 냉각시키는 것을 포함하는 방법:

<화합물 1>



청구항 11

제10항에 있어서, 상청액, 용액, 현탁액, 분산액 또는 에멀전이 톨루엔, 아니솔, 쿠멘, 프로필 아세테이트, 4-메틸-2-펜타논, 클로로벤젠 또는 1-펜타놀 또는 이의 조합으로부터 선택된 용매를 포함하는 것인 방법.

청구항 12

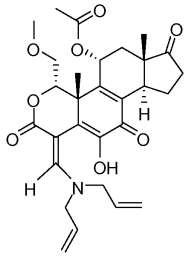
제10항에 있어서, 상청액, 용액, 현탁액, 분산액 또는 에멀전이 아니솔을 포함하는 것인 방법.

청구항 13

안티솔벤트(antisolvent)를 용매 중의 하기 화학식을 갖는 화합물 1의 상청액, 용액, 현탁액, 분산액 또는 에멀전에 첨가하며, 화합물 1이 안티솔벤트에 비하여 용매 중에서의 용해도 차이(differential solubility)를 갖는

화합물 1의 결정질 용매화물 형태의 제조 방법:

<화합물 1>



청구항 14

제13항에 있어서, 안티솔벤트 첨가 이전에 용매 중의 화합물의 상청액, 용액, 현탁액, 분산액 또는 에멀전을 4℃ 내지 -20℃의 온도로 임의로 냉각시키는 것을 포함하는 방법.

청구항 15

제13항에 있어서, 용매가 테트라히드로푸란(THF), 물, 아세토니트릴, 아세톤, n-부탄올, sec-부탄올, 부틸 아세테이트, tert-부틸메틸 에테르(TBME), 클로로포름, 1,2-디클로로에탄, N,N-디메틸아세트아미드, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸 술폭시드, 에탄올, 1,4-디옥산, 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 이소부틸 아세테이트, 2-에톡시에탄올, 에틸렌 글리콜, 포름아미드, 메탄올, 2-메톡시에탄올, 메틸부틸 케톤, N-메틸피롤리돈, 니트로메탄, 피리딘, 술폴란, 톨루엔, 크실렌, 아니솔, 헥산, 시클로헥산, 메틸시클로헥산, 쿠멘, 프로필 아세테이트, 클로로벤젠, 펜탄, 1-펜탄올, 4-메틸-2-펜타논 및 1,1,2-트리클로로에텐 또는 이의 조합으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 16

제13항에 있어서, 안티솔벤트가 물, 톨루엔, 아니솔, 쿠멘, 프로필 아세테이트, 4-메틸-2-펜타논, 클로로벤젠 또는 1-펜탄올 또는 이의 조합으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 17

- (a) 테트라히드로푸란(THF)에 화합물 1을 용해시키고,
- (b) 아니솔을 단계 (a)의 혼합물에 첨가하고; 및
- (c) 단계 (b)의 혼합물을 농축시키는 것을 포함하는, 도 1의 XRPD를 갖는 결정질 PX-866 형태의 제조 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 단계 (b) 이전에 단계 (a)의 용액을 약 0℃ 내지 약 10℃의 온도로 임의로 냉각시키는 것인 방법.

청구항 19

제17항에 있어서, 단계 (c) 이전에 단계 (b)의 용액을 제2항의 결정으로 임의로 씨딩(seeding)하는 것인 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 씨드 결정은

- (a) 주위 온도에서 PX-866을 아니솔 중에 용해 또는 현탁시키고; 및
- (b) 단계 (a)로부터의 상청액을 4℃로 냉각시킨 후 -20℃로 냉각시켜 제조되는 것인 방법.

청구항 21

제17항에 있어서, 단계 (c)의 혼합물을 농축 중의 기간 동안 약 0℃ 내지 약 10℃의 온도에서 임의로 유지한 후, 농축을 지속하면서 주위 온도로 가온시키는 것인 방법.

청구항 22

PX-866, 아니솔 및 약학적 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 허용 가능한 조성물.

청구항 23

제22항에 있어서, 정맥내 주사, 피하 주사, 설하 투여, 직장 투여, 협측 투여, 경구 투여, 국소 투여, 경피 투여 또는 흡입 투여를 위하여 제제화되는 것인 약학적 조성물.

청구항 24

제22항에 있어서, 조성물이 정제인 약학적 조성물.

청구항 25

제2항의 결정질 형태 및 약학적 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 26

제22항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1이 약 0.1 내지 20 mg의 양으로 단위 제형에 존재하는 것인 약학적 조성물.

청구항 27

제22항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 제2의 항암제를 더 포함하는 것인 약학적 조성물.

청구항 28

제22항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 용매화물 형태, 공-결정 또는 용매화물-수화물로부터 선택된 화합물 1의 추가의 결정질 형태 1종 이상을 더 포함하는 조성물.

청구항 29

제28항에 있어서, 화합물 1의 추가의 결정질 형태 1종 이상이 도 4의 XRPD 패턴을 갖는 톨루엔 용매화물; 도 6의 XRPD 패턴을 갖는 프로필 아세테이트 용매화물; 도 9의 XRPD 패턴을 갖는 4-메틸-2-펜타논 용매화물 형태; 도 10의 XRPD 패턴을 갖는 쿠멘 용매화물; 도 11의 XRPD 패턴을 갖는 1-펜타논 용매화물; 및 도 12의 XRPD 패턴을 갖는 클로로벤젠 용매화물 형태로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 30

암의 치료를 필요로 하는 피험체에게 제1항, 제2항 또는 제9항의 결정질 형태의 치료적 유효량을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 치료를 필요로 하는 피험체에서의 암의 치료 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 암이 유방암, 폐암, 두경부암, 뇌암, 복부암, 결장암, 결장직장암, 식도암, 인두주위암, 위장관암, 신경아교종, 간암, 설암, 신경모세포종, 골육종, 난소암, 신장암, 췌장암, 망막모세포종, 자궁경부암, 자궁암, 빌름스 종양, 다발성 골수종, 피부암, 림프종, 백혈병, 혈액암, 역형성 갑상선 종양, 피부의 육종, 흑색종, 선상성 종양, 간세포양 종양, 비소세포 폐암, 연골육종, 췌장 도세포 종양, 거세 내성 형태를 비롯한 전립선암, 점액성 난소 암종을 비롯한 난소암, 두경부의 편평 세포 암종, 결장직장 암종, 아교모세포종, 자궁경부암종, 자궁내막 암종, 위 암종, 췌장 암종, 평활근육종, 유방 암종, 선상 암종, 신경내분비 종양, 뇌 종양, 중추신경계의 암, 아교모세포종 및 모세포종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 32

제30항에 있어서, 암이 두경부의 편평 세포 암종, 비소세포 폐암, 결장암 또는 전립선암인 방법.

청구항 33

제30항에 있어서, 항암제를 투여하는 것을 더 포함하는 것인 방법.

청구항 34

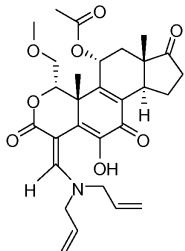
폐섬유증의 치료를 필요로 하는 피험체에게 제1항, 제2항 또는 제9항 중 어느 한 항의 결정질 형태의 치료적 유효량을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 치료를 필요로 하는 피험체에서의 폐섬유증의 치료 방법.

명세서**기술 분야****[0001] 상호 참조**

[0002] 본원은 2010년 12월 30일자로 출원된 미국 가출원 제61/428,439호를 우선권주장으로 하며, 이 출원의 개시내용은 본원에 그 전문이 참고로 포함된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본원에는 포스파티딜이노시톨-3-키나제(PI-3K)를 비가역적으로 억제하는 저분자 약물인 하기 화합물 1(화합물명, (4S,4aR,5R,6aS,9aR,Z)-1-((디알릴아미노)메틸렌)-11-히드록시-4-(메톡시메틸)-4a,6a-디메틸-2,7,10-트리옥소-1,2,4,4a,5,6,6a,7,8,9,9a,10-도데카히드로인데노[4,5-h]이소크로멘-5-일 아세테이트, 또한 화합물명 아세트산 4-디알릴아미노메틸렌-6-히드록시-1- α -메톡시메틸-10 β ,13 β -디메틸-3,7,17-트리옥소-1,3,4,7,10,11 β ,12,13,14 α ,15,16,17-도데카히드로-2-옥사-시클로펜타[a]페난트렌-11-일 에스테르로 공지되고, 또한 PX-866으로 공지됨)의 특정 결정질 형태가 기재되어 있다:

[0005] <화합물 1>**배경 기술****[0007] 발명의 배경**

[0008] PI-3키나제(PI-3K)는 포스파티딜이노시톨(PtdIns)의 이노시톨 고리의 3 위치 히드록실 기를 인산화할 수 있는 관련 세포내 신호 변환기 효소의 패밀리이다. PI-3K 세포내 신호 경로의 핵심 결절은 종종 암에서 변이된다. 정상 세포에서, PI-3K 경로는 강력하게 조절된다. PI-3K의 부적절한 활성화 또는 변이는 다수의 사람 암의 발병기전에서 중요하다.

발명의 내용**[0009] 발명의 개요**

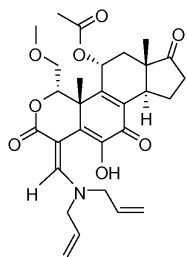
[0010] 화합물의 다형체는 종종 약학 및 약리학에서 상당히 중요하다. 동일한 분자의 결정인 다형체는 종종 결정 격자에서 분자의 규칙의 결과로서 물리적 성질이 상이하다. 다형체 형태의 물리적 성질의 차이는 저장 안정성, 압축성 및 밀도(제형 및 생성물 제조에서 중요함) 및 용해율(생체이용율을 결정하는데 있어서 중요함) 등의 약학적 파라미터에 영향을 미친다.

[0011] 무정형 PX-866은 이전에 임상적 연구에 사용되어 왔다. 본 개시내용은 무정형 PX-866과 관련된 일부 단점을 배제하는 PX-866의 특정 신규한 형태를 제공한다.

[0012] 본원에서는 PX-866(화합물 1)의 신규한 결정질 형태가 제공된다. 또한 본원에서는 화합물 1의 결정질 형태를 위한 조성물 및 이의 사용 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 신규한 결정질 형태는 무정형 형태보다 물리적 성질이 더 우수하다.

[0013] 본원에서는 보르트만닌(wortmannin)이 실질적으로 없는 하기 화학식을 갖는 화합물 1의 결정질 형태가 제공된다:

[0014] <화합물 1>



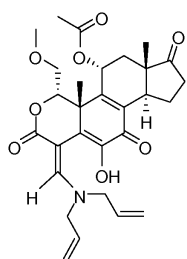
[0015]

[0016] 하나의 구체예에서, 본원에서는 하기 화학식을 갖는 화합물 1의 결정질 형태가 제공되며,

[0017] (a) 결정질 아니솔 용매화물이고;

[0018] (b) $7.9 \pm 0.1^\circ$ 2θ , $8.5 \pm 0.1^\circ$ 2θ , $10.2 \pm 0.1^\circ$ 2θ , $11.1 \pm 0.1^\circ$ 2θ , $14.0 \pm 0.1^\circ$ 2θ , $14.2 \pm 0.1^\circ$ 2θ , $17.9 \pm 0.1^\circ$ 2θ , $18.7 \pm 0.1^\circ$ 2θ , $21.0 \pm 0.1^\circ$ 2θ , $21.2 \pm 0.1^\circ$ 2θ 및 $28.2 \pm 0.1^\circ$ 2θ 에서 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴(XRPD)을 갖는다:

[0019] <화합물 1>



[0020]

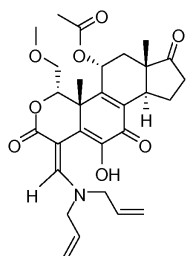
[0021] 본원에서는 도 1의 XRPD를 갖는 PX-866의 결정질 아니솔 용매화물 형태가 제공된다.

[0022] 하나의 구체예에서, 본원에서는 하기 화학식을 갖는 화합물 1의 결정질 형태가 제공되며,

[0023] (a) 결정질 아니솔 용매화물이고;

[0024] (b) $10.2 \pm 0.1^\circ$ 2θ , $11.1 \pm 0.1^\circ$ 2θ , $14.0 \pm 0.1^\circ$ 2θ , $14.2 \pm 0.1^\circ$ 2θ 및 $21.0 \pm 0.1^\circ$ 2θ 에서 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴(XRPD)을 갖는다:

[0025] <화합물 1>



[0026]

[0027] 일부 실시양태에서, 상기 기재된 결정질 형태는 실질적으로 순수한 결정질 형태이다. 일부 실시양태에서, 상기 기재된 결정질 형태는 순도가 90% 이상이다. 일부 실시양태에서, 상기 기재된 결정질 형태는 순도가 95% 이상이다. 일부 실시양태에서, 상기 기재된 결정질 형태는 순도가 98% 이상이다.

[0028] 상기 기재된 결정질 형태는 시차 주사 열량계에 의하여 측정시 약 146°C 에서 주요 흡열을 나타낸다. 상기 실시양태의 일부에서, 1 분당 10°C 의 주사 속도를 사용시 흡열이 관찰된다.

[0029] 하나의 실시양태에서, 본원에서는 일반적인 공간군 $P2_12_12_1$ 을 갖는 화합물 1의 결정질 형태가 제공된다.

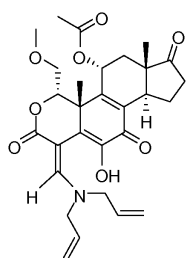
[0030] 상기 기재된 결정질 형태는 하기 결정 파라미터를 갖는 120 K에서의 단결정 X선 결정학 분석을 나타낸다:

공간군	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a, Å	13.7140(3) ^o
b, Å	15.4272(4)
c, Å	15.6890(4)
α	90
β	90
γ	90
Z (분자/단위 셀)	4 ^o
밀도 이론치 (g/cm)	1.268. ^o

[0031]

[0032] 본원에서는 시차 주사 열량계에 의하여 측정시 약 146℃에서 주요 흡열을 나타내는 하기 화학식을 갖는 화합물 1의 결정질 형태가 제공된다:

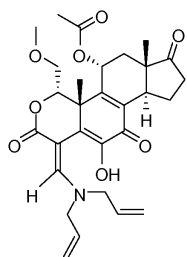
[0033] <화합물 1>



[0034]

[0035] 적절한 용매 중의 하기 화학식을 갖는 화합물 1의 상청액, 용액, 현탁액, 분산액 또는 에멀전을 4℃ 내지 -20℃의 온도로 냉각시키는 것을 포함하는, 보르트만닌이 실질적으로 없는 하기 화학식을 갖는 화합물 1의 결정질 용매화물 형태의 제조 방법이 제공된다:

[0036] <화합물 1>



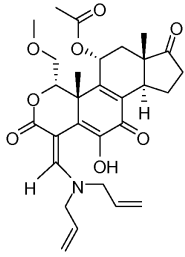
[0037]

[0038] 상기 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 상청액, 용액, 현탁액, 분산액 또는 에멀전은 톨루엔, 아니솔, 쿠멘, 프로필 아세테이트, 4-메틸-2-펜타논, 클로로벤젠 또는 1-펜탄올 또는 이의 조합으로부터 선택된 용매를 포함한다.

[0039] 일부 실시양태에서, 상청액, 용액, 현탁액, 분산액 또는 에멀전은 실시예 5에 기재된 바와 같은 아니솔을 포함한다.

[0040] 본원에서는 안티솔벤트(antisolvent)를 용매 중의 하기 화학식의 화합물 1의 상청액, 용액, 현탁액, 분산액 또는 에멀전에 첨가하는 것을 포함하며, 하기 화학식의 화합물 1이 안티솔벤트에 비하여 용매 중에서 용해도 차이(differential solubility)를 갖는 화합물 1의 결정질 용매화물 형태의 제조 방법이 제공된다:

[0041] <화합물 1>



[0042]

[0043] 일부 실시양태에서, 방법은 안티솔벤트의 첨가 이전에 용매 중의 화합물의 상청액, 용액, 현탁액, 분산액 또는 에멀전을 4℃ 내지 -20℃의 온도로 임의로 냉각시키는 것을 포함한다.

[0044] 상기 방법의 일부 실시양태에서, 용매는 테트라히드로푸란(THF), 물, 아세토니트릴, 아세톤, n-부탄올, sec-부탄올, 부틸 아세테이트, tert-부틸메틸 에테르(TBME), 클로로포름, 1,2-디클로로에탄, N,N-디메틸아세트아미드, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸 술폰, 에탄올, 1,4-디옥산, 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 이소부틸 아세테이트, 2-메톡시에탄올, 에틸렌 글리콜, 포름아미드, 메탄올, 2-메톡시에탄올, 메틸부틸 케톤, N-메틸피롤리돈, 니트로메탄, 피리딘, 술폴란, 톨루엔, 크실렌, 아니솔, 헥산, 시클로헥산, 메틸시클로헥산, 쿠멘, 프로필 아세테이트, 클로로벤젠, 펜탄, 1-펜탄올, 4-메틸-2-펜타논 및 1,1,2-트리클로로에탄 또는 이의 조합으로부터 선택된다.

[0045] 상기 방법의 일부 실시양태에서, 안티솔벤트는 물, 톨루엔, 아니솔, 쿠멘, 프로필 아세테이트, 4-메틸-2-펜타논, 클로로벤젠 또는 1-펜탄올 또는 이의 조합으로부터 선택된다.

[0046] 상기 방법의 일부 실시양태에서, 용매는 THF, 아세토니트릴, MTBE, 에틸렌 글리콜, 아세톤, 에틸 아세테이트 및 에탄올로부터 선택되며, 안티솔벤트는 톨루엔, 아니솔, 쿠멘, 프로필 아세테이트, 4-메틸-2-펜타논, 클로로벤젠 또는 1-펜탄올로부터 선택된다.

[0047] 일부 실시양태에서, 용매는 아니솔이고, 안티솔벤트는 헥산, 헵탄, 시클로헥산 또는 물이다.

[0048] 본원에서는

[0049] (a) 테트라히드로푸란(THF)에 화합물 1을 용해시키고,

[0050] (b) 아니솔을 단계 (a)의 혼합물에 첨가하고; 및

[0051] (c) 단계 (b)의 혼합물을 농축시키는 것을 포함하는, 도 1의 XRPD를 갖는 결정질 PX-866 형태의 제조 방법이 제공된다.

[0052] 상기 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 단계 (b) 이전에 단계 (a)의 용액을 약 -4℃ 내지 약 15℃, 바람직하게는 약 0℃ 내지 약 10℃의 온도로 임의로 냉각시킨다. 상기 기재된 방법의 일부 기타 실시양태에서, 단계 (b) 이전에 단계 (a)의 용액을 주위 온도보다 높은 온도(예, 약 25℃ 내지 약 100℃, 바람직하게는 약 25℃ 내지 약 50℃)에서 임의로 유지된다.

[0053] 상기 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 단계 (c) 이전에 단계 (b)의 용액을 제2항의 결정과 함께 임의로 씨딩(seeding) 처리한다.

[0054] 상기 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 단계 (c)의 혼합물을 (예, 약 0℃ 내지 약 10℃의 온도에서 유지하여) 농축 중의 기간 동안 임의로 냉각시킨 후, 농축을 지속하면서 주위 온도로 가온시킨다.

[0055] 상기 기재된 일부 실시양태에서, 단계 (b)의 혼합물을 주위 온도에서 또는 주위 온도 미만의 온도(예, 약 0℃ 내지 10℃, 약 15℃ 내지 약 25℃)에서 일정 시간(예, 약 2-8 시간) 동안 교반한다. 일부 실시양태에서, 예를 들면 주위 온도에서 또는 주위 온도 미만의 온도(예, 약 0℃ 내지 10℃, 약 15℃ 내지 약 25℃)에서 일정 시간(예, 약 2-8 시간) 동안 느린 진공 증류에 의하여 농축을 실시하여 슬러리를 얻는다. 임의로, 진공 증류를 지속하면서 슬러리를 주위 온도로 가온시킨 후, 혼합물을 여과하고, 결정질 생성물을 건조시킨다.

[0056] 상기 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 씨드 결정은

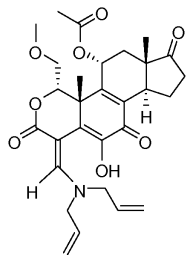
[0057] (a) 주위 온도에서 아니솔 중에 PX-866을 용해 또는 현탁시키고; 및

- [0058] (b) 단계 (a)로부터의 상청액을 4℃로 냉각시킨 후, -20℃로 냉각시켜 생성된다.
- [0059] 상기 기재된 방법의 일부 실시양태에서, 생성된 고체는 질소 흐름하에서 또는 진공하에서 임의로 건조시킨다.
- [0060] 본원에서는 PX-866, 아니솔 및 약학적 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 허용 가능한 조성물이 제공된다.
- [0061] 일부 실시양태에서, 약학적 조성물은 정맥내 주사, 피하 주사, 설하 투여, 직장 투여, 협측 투여, 경구 투여, 국소 투여, 경피 투여 또는 흡입 투여를 위하여 제제화된다.
- [0062] 일부 실시양태에서, 조성물은 정제이다.
- [0063] 본원에서는 화합물 1, 즉 PX-866의 결정질 아니솔 용매화물 형태 및 약학적 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.
- [0064] 일부 실시양태에서, 상기 및 하기에 기재된 임의의 약학적 조성물의 경우 화합물 1은 약 0.1 내지 20 mg의 양으로 단위 제형 중에 존재한다.
- [0065] 일부 실시양태에서, 상기 및 하기에 기재된 임의의 약학적 조성물의 경우 약학적 조성물은 제2의 항암제를 더 포함한다.
- [0066] 일부 실시양태에서, 상기 및 하기에 기재된 임의의 약학적 조성물의 경우 조성물은 용매화물 형태, 공-결정 또는 용매화물-수화물로부터 선택된 화합물 1의 추가의 결정질 형태 1종 이상을 더 포함한다.
- [0067] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 추가의 결정질 형태 1종 이상은 도 4의 XRPD 패턴을 갖는 톨루엔 용매화물; 도 6의 XRPD 패턴을 갖는 프로필 아세테이트 용매화물; 도 9의 XRPD 패턴을 갖는 4-메틸-2-펜타논 용매화물 형태; 도 10의 XRPD 패턴을 갖는 쿠멘 용매화물; 도 11의 XRPD 패턴을 갖는 1-펜타논 용매화물; 및 도 12의 XRPD 패턴을 갖는 클로로벤젠 용매화물 형태로부터 선택된다.
- [0068] 본원에서는 치료적 유효량의 임의의 상기 기재된 결정질 형태를 포함하는 조성물을 치료를 필요로 하는 피험체에게 투여하는 것을 포함하는, 치료를 필요로 하는 피험체에서의 암의 치료 방법이 제공된다.
- [0069] 상기 방법의 일부 실시양태에서, 암은 유방암, 폐암, 두경부암, 뇌암, 복부암, 결장암, 결장직장암, 식도암, 인두주위암, 위장관암, 신경아교종, 간암, 설암, 신경모세포종, 골육종, 난소암, 신장암, 췌장암, 망막모세포종, 자궁경부암, 자궁암, 빌름스 종양, 다발성 골수종, 피부암, 림프종, 백혈병, 혈액암, 역형성 갑상선 종양, 피부의 육종, 흑색종, 선상성 종양, 간세포양 종양, 비소세포 폐암, 연골육종, 췌장 도세포 종양, 거세 내성 형태를 비롯한 전립선암, 점액성 난소 암종을 비롯한 난소암, 두경부의 편평 세포 암종, 결장직장 암종, 아교모세포종, 자궁경부 암종, 자궁내막 암종, 위 암종, 췌장 암종, 평활근육종, 유방 암종, 선상 암종, 신경내분비 종양, 뇌종양, 중추신경계의 암, 아교모세포종 및 모세포종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0070] 상기 방법의 일부 실시양태에서, 암은 두경부의 편평 세포 암종, 비소세포 폐암, 결장암 또는 전립선암이다.
- [0071] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 항암제를 투여하는 것을 더 포함한다.
- [0072] 또한, 본원에서는 치료를 필요로 하는 피험체에게 화합물 1의 결정질 아니솔 용매화물 형태의 치료적 유효량을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 치료를 필요로 하는 피험체에서의 섬유증 병태의 치료 방법이 제공된다.
- [0073] 또한, 본원에서는 치료를 필요로 하는 피험체에게 화합물 1의 결정질 아니솔 용매화물 형태의 치료적 유효량을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 치료를 필요로 하는 피험체에서의 폐섬유증의 치료 방법이 제공된다.
- [0074] 추가의 구체예에서, 본원에서는 보르트만닌이 실질적으로 없는 PX-866(무정형 또는 결정질 PX-866 포함)이 제공된다. 일부 실시양태에서, 보르트만닌이 실질적으로 없는 PX-866은 0.2% 미만의 보르트만닌을 포함한다. 일부 실시양태에서, 보르트만닌이 실질적으로 없는 PX-866은 0.15% 미만의 보르트만닌을 포함한다. 일부 실시양태에서, 보르트만닌이 실질적으로 없는 PX-866은 0.1% 미만의 보르트만닌을 포함한다. 일부 실시양태에서, 보르트만닌이 실질적으로 없는 PX-866은 0.05% 미만의 보르트만닌을 포함한다. 일부 실시양태에서, 보르트만닌이 실질적으로 없는 PX-866은 0.01% 미만의 보르트만닌을 포함한다. 일부 실시양태에서, 보르트만닌이 실질적으로 없는 PX-866은 (예를 들면 고압 액체 크로마토그래피(HPLC) 또는 기체 크로마토그래피(GC)에 의하여) 테스트시 검출 불가능 레벨 또는 보르트만닌을 포함한다.

[0075] 하나의 구체예에서, 본원에서는

[0076] (a) 결정질 프로필 아세테이트 용매화물이고;

[0077] (2) $8.0 \pm 0.1^\circ$ 2θ , $8.4 \pm 0.1^\circ$ 2θ , $10.2 \pm 0.1^\circ$ 2θ , $11.0 \pm 0.1^\circ$ 2θ , $14.0 \pm 0.1^\circ$ 2θ 및 $19.2 \pm 0.1^\circ$ 2θ 로부터 선택된 2θ 값을 갖는 2개 이상의 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 갖는, 하기 화학식을 갖는 화합물의 결정질 형태가 제공된다:



[0078]

[0079] 본원에서는 도 6의 XRPD를 갖는 PX-866의 결정질 프로필 아세테이트 용매화물 형태가 제공된다.

[0080] 일부 실시양태에서, 상기 기재된 결정질 형태는 실질적으로 순수한 결정질 형태이다. 일부 실시양태에서, 상기 기재된 결정질 형태는 순도가 90% 이상이다. 일부 실시양태에서, 상기 기재된 결정질 형태는 순도가 95% 이상이다. 일부 실시양태에서, 상기 기재된 결정질 형태는 순도가 98% 이상이다.

[0081] 상기 기재된 결정질 형태는 시차 주사 열량계로 측정시 약 80°C 에서 주요 흡열을 나타낸다. 하나의 실시양태에서, 주사 속도는 1 분당 10°C 이다.

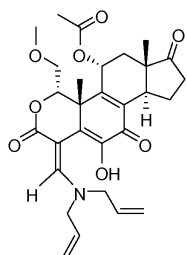
[0082] 상기 기재된 결정질 형태는 하기 결정 파라미터를 갖는 100 K에서 단결정 X선 결정학 분석을 나타낸다:

공간군	$P2_12_12_1$
a, Å	13.4963(5) $^\circ$
b, Å	15.5158(5)
c, Å	15.6912(6)
α	90
β	90
γ	90
Z (분자/단위 셀)	4 $^\circ$
밀도 이론치 (g/cm)	1.269. $^\circ$

[0083]

[0084] 본원에서는 시차 주사 열량계로 측정시 약 80°C 에서 주요 흡열을 나타내는, 하기 화학식을 갖는 화합물 1의 결정질 형태가 제공된다:

[0085] <화합물 1>

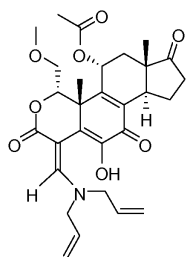


[0086]

[0087] 또다른 구체예에서, 본원에서는

[0088] (a) 결정질 톨루엔 용매화물이고;

[0089] (2) $12.5 \pm 0.1^\circ$ 2θ , $14.0 \pm 0.1^\circ$ 2θ 및 $21.1 \pm 0.1^\circ$ 2θ 로부터 선택된 2θ 값을 갖는 2개 이상의 특징적 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 갖는, 하기 화학식을 갖는 화합물의 결정질 형태가 제공된다:



[0090]

[0091]

본원에서는 도 4의 XRPD를 갖는 PX-866의 결정질 톨루엔 용매화물 형태가 제공된다.

[0092]

일부 실시양태에서, 상기 기재된 결정질 형태는 실질적으로 순수한 결정질 형태이다. 일부 실시양태에서, 상기 기재된 결정질 형태는 순도가 90% 이상이다. 일부 실시양태에서, 상기 기재된 결정질 형태는 순도가 95% 이상이다. 일부 실시양태에서, 상기 기재된 결정질 형태는 순도가 98% 이상이다.

[0093]

상기 기재된 결정질 형태는 시차 주사 열량계로 측정시 약 142.0℃에서 주요 흡열을 나타낸다. 하나의 실시양태에서, 주사 속도는 1 분당 10℃이다.

[0094]

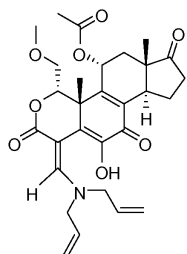
또다른 구체예에서, 본원에서는

[0095]

(a) 결정질 쿠멘 용매화물이고;

[0096]

(2) $7.8 \pm 0.1^\circ$ 2θ , $8.4 \pm 0.1^\circ$ 2θ , 10.1° $2\theta \pm 0.1^\circ$ 2θ , $10.7 \pm 0.1^\circ$ 2θ , $13.7 \pm 0.1^\circ$ 2θ , $14.1 \pm 0.1^\circ$ 2θ , $18.1 \pm 0.1^\circ$ 2θ , $18.9 \pm 0.1^\circ$ 2θ , $20.6 \pm 0.1^\circ$ 2θ 및 $20.8 \pm 0.1^\circ$ 2θ 로부터 선택된 2θ 값을 갖는 2개 이상의 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 갖는, 하기 화학식을 갖는 화합물의 결정질 형태가 제공된다:



[0097]

[0098]

본원에서는 도 10의 XRPD를 갖는 PX-866의 결정질 쿠멘 용매화물 형태가 제공된다.

[0099]

일부 실시양태에서, 상기 기재된 결정질 형태는 실질적으로 순수한 결정질 형태이다. 일부 실시양태에서, 상기 기재된 결정질 형태는 순도가 90% 이상이다. 일부 실시양태에서, 상기 기재된 결정질 형태는 순도가 95% 이상이다. 일부 실시양태에서, 상기 기재된 결정질 형태는 순도가 98% 이상이다.

[0100]

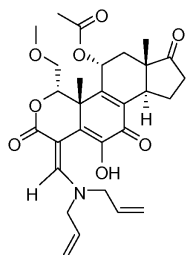
또다른 구체예에서, 본원에서는

[0101]

(a) 결정질 4-메틸-2-펜타논 용매화물이고;

[0102]

(2) $7.9 \pm 0.1^\circ$ 2θ , $8.4 \pm 0.1^\circ$ 2θ , $10.2 \pm 0.1^\circ$ 2θ , $10.9 \pm 0.1^\circ$ 2θ , $13.9 \pm 0.1^\circ$ 2θ , $14.2 \pm 0.1^\circ$ 2θ , $18.5 \pm 0.1^\circ$ 2θ , $19.2 \pm 0.1^\circ$ 2θ 및 $20.7 \pm 0.1^\circ$ 2θ 로부터 선택된 2θ 값을 갖는 2개 이상의 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 갖는, 하기 화학식을 갖는 화합물의 실질적으로 순수한 결정질 형태가 제공된다:



[0103]

[0104]

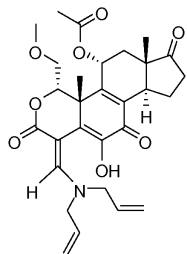
본원에서는 도 9의 XRPD를 갖는 PX-866의 결정질 4-메틸-2-펜타논 용매화물 형태가 제공된다.

[0105] 일부 실시양태에서, 상기 기재된 결정질 형태는 실질적으로 순수한 결정질 형태이다. 일부 실시양태에서, 상기 기재된 결정질 형태는 순도가 90% 이상이다. 일부 실시양태에서, 상기 기재된 결정질 형태는 순도가 95% 이상이다. 일부 실시양태에서, 상기 기재된 결정질 형태는 순도가 98% 이상이다.

[0106] 추가의 구체예에서, 본원에서는

[0107] (a) 결정질 1-펜탄올 용매화물이고;

[0108] (2) $8.1 \pm 0.1^\circ$ 2θ , $8.5 \pm 0.1^\circ$ 2θ , $10.2 \pm 0.1^\circ$ 2θ , $11.1 \pm 0.1^\circ$ 2θ , $12.5 \pm 0.1^\circ$ 2θ , $14.0 \pm 0.1^\circ$ 2θ , $14.3 \pm 0.1^\circ$ 2θ , $17.9 \pm 0.1^\circ$ 2θ , $18.8 \pm 0.1^\circ$ 2θ , $20.7 \pm 0.1^\circ$ 2θ 및 $21.3 \pm 0.1^\circ$ 2θ 로부터 선택된 2θ 값을 갖는 2개 이상의 특징적 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 갖는, 하기 화학식을 갖는 화합물의 실질적으로 순수한 결정질 형태가 제공된다:



[0109]

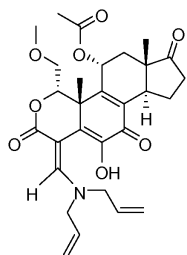
[0110] 본원에서는 도 11의 XRPD를 갖는 PX-866의 결정질 1-펜탄올 용매화물 형태가 제공된다.

[0111] 일부 실시양태에서, 상기 기재된 결정질 형태는 실질적으로 순수한 결정질 형태이다. 일부 실시양태에서, 상기 기재된 결정질 형태는 순도가 90% 이상이다. 일부 실시양태에서, 상기 기재된 결정질 형태는 순도가 95% 이상이다. 일부 실시양태에서, 상기 기재된 결정질 형태는 순도가 98% 이상이다.

[0112] 또다른 구체예에서, 본원에서는

[0113] (a) 결정질 클로로벤젠 용매화물이고;

[0114] (2) $8.0 \pm 0.1^\circ$ 2θ , $8.5 \pm 0.1^\circ$ 2θ , $10.3 \pm 0.1^\circ$ 2θ , $11.1 \pm 0.1^\circ$ 2θ , $14.1 \pm 0.1^\circ$ 2θ , $17.9 \pm 0.1^\circ$ 2θ , $18.8 \pm 0.1^\circ$ 2θ , $19.1 \pm 0.1^\circ$ 2θ , $21.0 \pm 0.1^\circ$ 2θ 및 $28.3 \pm 0.1^\circ$ 2θ 로부터 선택된 2θ 값을 갖는 2개 이상의 특징적인 피크를 갖는 X선 분말 회절 패턴을 갖는, 하기 화학식을 갖는 화합물의 실질적으로 순수한 결정질 형태가 제공된다:



[0115]

[0116] 본원에서는 도 12의 XRPD를 갖는 PX-866의 결정질 클로로벤젠 용매화물 형태가 제공된다.

[0117] 일부 실시양태에서, 상기 기재된 결정질 형태는 실질적으로 순수한 결정질 형태이다. 일부 실시양태에서, 상기 기재된 결정질 형태는 순도가 90% 이상이다. 일부 실시양태에서, 상기 기재된 결정질 형태는 순도가 95% 이상이다. 일부 실시양태에서, 상기 기재된 결정질 형태는 순도가 98% 이상이다.

[0118] 상기 또는 하기 기재된 임의의 결정질 형태의 경우, 결정질 형태는 주위 온도에서 안정성이 무정형 형태보다 더 높다.

[0119] 일부 실시양태에서, 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 용매화물 형태는 일반적인 공간군 $P2_12_12_1$ 을 갖는 형태를 갖는다.

[0120] 기타의 실시양태에서, 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 형태는 화합물 1의 무정형 형태에 비하여 제제화가 용이하다. 일부의 경우에서, 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 형태는 무정형 형태에 비하여 유동성이

더 우수하다.

- [0121] 상기 기재된 임의의 실시양태에서, 화합물 1의 결정질 용매화물 형태를 포함하는 약학적 조성물은 제2의 항암제를 더 포함한다.
- [0122] 상기 기재된 임의의 실시양태에서, 화합물 1의 결정질 아니솔 용매화물 형태를 포함하는 약학적 조성물은 용매화물 형태, 공-결정 또는 용매화물-수화물로부터 선택된 화합물 1의 추가의 결정질 형태 1종 이상을 더 포함한다.
- [0123] 상기 또는 하기 기재된 임의의 실시양태에서, PX-866의 임의의 결정질 형태(PX-866의 임의의 결정질 용매화물 형태, PX-866의 임의의 결정질 용매화물-공-결정 형태 및/또는 PX-866의 임의의 용매화물-수화물 형태 포함)는 적절한 용매 또는 용매와 안티솔벤트의 혼합물로부터 제2회(또는 그 이상으로) 임의로 재결정한다.
- [0124] 일부 실시양태에서, 본원에서는 결정질 형태 및 약학적 허용 가능한 담체를 포함하거나 또는 이로부터 유래하는 약학적 조성물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 약학적 조성물 중의 화합물 1의 결정질 형태는 단위 제형에서 약 0.1 내지 약 20 mg의 양으로 존재한다. 특정한 실시양태에서, 약학적 조성물은 정맥내 주사, 피하 주사, 설하 투여, 직장 투여, 협측 투여, 경구 투여, 국소 투여, 경피 투여 또는 흡입 투여를 위하여 제제화된다. 특정한 실시양태에서, 약학적 조성물은 정제, 환약, 캡슐, 현탁액, 겔, 분산액, 용액, 에멀전, 미분화 분말, 로젠지, 경피 패취, 연고 또는 로션이다. 특정한 실시양태에서, 약학적 조성물은 정제이다. 일부 실시양태에서, 정제는 속방성, 지연 방출, 제어 방출 또는 이의 조합을 위하여 제제화된다. 특정한 실시양태에서, 약학적 조성물은 제2의 치료적 활성제를 더 포함한다. 특정한 실시양태에서, 약학적 조성물은 제2의 항암제를 더 포함한다.
- [0125] 일부 실시양태에서, 본 발명은 또한 치료를 필요로 하는 피험체에게 상기 또는 하기 기재된 임의의 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 임의의 결정질 형태 또는, 결정질 형태를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는 암의 치료 방법을 제공한다.
- [0126] 본원에 기재된 방법에 의하여 치료 가능한 암의 비제한적인 예로는 유방암, 폐암, 두경부암, 뇌암, 복부암, 결장암, 결장직장암, 식도암, 인두주위암, 위장관암, 신경아교종, 간암, 설암, 신경모세포종, 골육종, 난소암, 신장암, 췌장암, 망막모세포종, 자궁경부암, 자궁암, 빌름스 종양, 다발성 골수종, 피부암, 림프종, 백혈병, 혈액암, 역형성 갑상선 종양, 피부의 육종, 흑색종, 선낭성 종양, 간세포양 종양, 비소세포 폐암, 연골육종, 췌장도세포 종양, 거세 내성 형태를 비롯한 전립선암, 점액성 난소 암종을 비롯한 난소암 및/또는, 두경부의 편평 세포 암종, 결장직장 암종, 아교모세포종, 자궁경부 암종, 자궁내막 암종, 위 암종, 췌장 암종, 평활근육종, 유방 암종, 선낭 암종을 비롯한(이에 한정되지 않음) 암종, 췌장 신경내분비 종양을 비롯한 신경내분비 종양, 뇌종양, 중추신경계의 암, 아교모세포종 및 모세포종을 들 수 있다. 특정한 실시양태에서, 암은 두경부암, 폐암, 결장암, 유방암, 난소암 또는 전립선암이다.
- [0127] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 치료 방법은 비소세포 폐암(NSCLC) 등의 폐암을 치료한다. 기타의 실시양태에서, 본원에 기재된 치료 방법은 두경부의 편평 세포 암종(SCCHN) 등의 두경부암을 치료한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 치료 방법은 점액성 난소 암종 또는 결장직장 암종 등의 암종을 치료한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 치료 방법은 췌장 신경내분비 종양 등의 췌장암을 치료한다.
- [0128] 일부 실시양태에서, 또한 치료를 필요로 하는 피험체에게 상기 기재된 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 임의의 결정질 형태 및/또는, 결정질 형태를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는 섬유증의 치료 방법이 제공된다.
- [0129] 문헌 인용
- [0130] 본 명세서에서 언급한 모든 문헌, 특허 및 특허 출원은 각각의 개별적인 문헌, 특허 또는 특허 출원이 참고로 포함되도록 구체적으로 그리고 개별적으로 나타내는 바와 같은 정도로 본원에 참고로 포함된다.

도면의 간단한 설명

- [0131] 본원에 기재된 실시양태의 신규한 특징은 첨부하는 특허청구범위에서 구체적으로 명시한다. 실시양태의 원리가 사용된 예시의 실시양태를 명시하는 하기의 상세한 설명 및 첨부하는 도면을 참조하면 본 실시양태의 특징 및 잇점에 대하여 더 잘 이해될 것이다.

도 1은 도면사가 제작성한 PX-866의 아니솔 용매화물의 X선 분말 회절 패턴을 도시한다.

도 2는 도면사가 제작성한 PX-866의 아니솔 용매화물의 DSC 열분석도를 도시한다.

도 3은 PX-866의 아니솔 용매화물의 결정 충전(crystal packing)의 a-축 투사도(projection)를 도시한다.

도 4는 도면사가 제작성한 PX-866의 톨루엔 용매화물의 X선 분말 회절 패턴을 도시한다.

도 5는 도면사가 제작성한 PX-866의 톨루엔 용매화물의 DSC 열분석도를 도시한다.

도 6은 도면사가 제작성한 PX-866의 프로필 아세테이트 용매화물의 X선 분말 회절 패턴을 도시한다.

도 7은 도면사가 제작성한 PX-866의 프로필 아세테이트 용매화물의 DSC 열분석도를 도시한다.

도 8은 PX-866의 프로필 아세테이트 용매화물에서의 결정 충전의 a-축 투사도를 도시한다.

도 9는 도면사가 제작성한 4-메틸-2-펜타논을 포함하는 용액으로부터 생성된 결정질 PX-866의 X선 분말 회절 패턴을 도시한다.

도 10은 도면사가 제작성한 쿠멘을 포함하는 용액으로부터 생성된 결정질 PX-866의 X선 분말 회절 패턴을 도시한다.

도 11은 도면사가 제작성한 1-펜탄올을 포함하는 용액으로부터 생성된 결정질 PX-866의 X선 분말 회절 패턴을 도시한다.

도 12는 도면사가 제작성한 클로로벤젠을 포함하는 용액으로부터 생성된 결정질 PX-866의 X선 분말 회절 패턴을 도시한다.

도 13은 도면사가 제작성한 PX-866의 결정질 아니솔 용매화물, 톨루엔 용매화물, 프로필 아세테이트 용매화물 및 무정형 형태 사이의 40℃, 75% 상대 습도에서 테스트한 안정성 결과를 도시한다.

도 14는 2개의 패널인 패널 A 및 패널 B가 있으며, 혈소판 및 중앙 유래된 세포주에서의 PX-866의 시험관내 투약 반응을 도시한다. 패널 A). PX-866은 3명의 상이한 공여자로부터의 전혈에 첨가하고, 샘플을 2 시간 동안 37℃에서 배양하였다. 혈소판을 샘플로부터 분리하고, TRAP로 15 분 동안 자극하였다. 그후, 샘플 용해질을 ELISA에 의하여 p-Akt 및 총-Akt 레벨에 대하여 분석하였다. IC₅₀ 이론치(calculated value)를 각각의 공여자 샘플에 대하여 도시하였으며, 도면사가 제작성한 것이다. 패널 B). 중앙 세포주를 다양한 양의 PX-866의 부재 또는 존재하에서 10 분 동안 IGF1으로 자극하였다. 그후, 샘플 용해질을 ELISA에 의한 p-Akt 및 총-Akt 레벨에 대하여 분석하였다. IC₅₀ 이론치를 각각의 세포주에 대하여 도시하였으며, 도면사가 제작성한 것이다.

도 15는 사람에서 무정형 PX-866 및 PX-866의 결정질 아니솔 용매화물 형태의 투여후 17-히드록시 PX-866에 대한 평균 혈장 농도 프로파일을 도시하며, 이는 무정형 및 결정질 형태가 유사한 프로파일을 갖는다는 것을 나타내며, 이는 도면사가 제작성한 것이다.

도 16a는 비편광을 사용한 10배 배율에서의 무정형 PX-866의 현미경사진을 도시한다.

도 16b는 편광을 사용한 10배 배율에서의 무정형 PX-866의 현미경사진을 도시한다.

도 17a는 비편광을 사용한 10배 배율에서의 PX-866 아니솔 용매화물의 현미경사진을 도시한다.

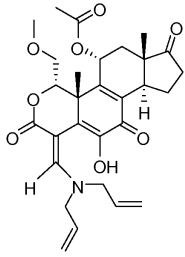
도 17b는 편광을 사용한 10배 배율에서의 PX-866 아니솔 용매화물의 현미경사진을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0132] 발명의 상세한 설명

[0133] 화합물 1(화합물명, (4S,4aR,5R,6aS,9aR,Z)-1-((디알릴아미노)메틸렌)-11-히드록시-4-(메톡시메틸)-4a,6a-디메틸-2,7,10-트리옥소-1,2,4,4a,5,6,6a,7,8,9,9a,10-도데카히드로인덴노[4,5-h]이소크로텐-5-일 아세테이트, 또한 화합물명, 아세트산 4-디알릴아미노메틸렌-6-히드록시-1-α-메톡시메틸-10β,13β-디메틸-3,7,17-트리옥소-1,3,4,7,10,11β,12,13,14α,15,16,17-도데카히드로-2-옥사-시클로펜타[a]페난트렌-11-일 에스테르로 공지되어 있으며, 또한 PX-866으로 공지됨)은 포스파티딜이노시톨-3-키나제를 비가역적으로 억제하는 저분자 약물이다. 화합물 1은 하기 화학식을 갖는다.

[0134] <화합물 1>



[0135]

[0136] PX-866의 비-무정형 형태의 확인

[0137] 통상적으로, 화합물 1은 다수의 합성 단계로 보르트만닌으로부터 생성된다. 화합물 1은 크로마토그래피후 오렌지색 오일로서 생성된다. 예를 들면 미국 특허 제7,081,475호를 참조한다. 화합물 1의 다형태 형태는 오늘날까지 확인되지 않았다. 본원에 기재된 실시양태의 다형태는 화합물 1의 라세메이트, 라세미 혼합물, 모든 가능한 이성질체와의 부분입체이성질체 혼합물 및 이의 혼합물을 포함한다.

[0138] 출발 물질, 보르트만닌 및 화합물 1 사이의 구조적 유사성으로 인하여, 화합물 1의 정제(예, 크로마토그래피)는 하나의 도전을 제시한다. 따라서, 본원에서는 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 정제 및/또는 결정화에 대한 특정 조건을 제공한다.

[0139] PX-866의 무정형 형태는 로트별로 가변적인 잔류 용매 및 순도 레벨을 나타내며 그리고 낮은 레벨의 출발 물질 보르트만닌을 함유한다. 추가로, 무정형 PX-866은 주위 온도에서 안정성이 불량하며 그리고 제조 공정 중에 곤란을 야기하는 점착성 고체를 형성하는 경향이 있다.

[0140] 따라서, PX-866의 개선된 형태에 대한 연구에서 일부 소정의 목적은 로트별 용해도 및 재현 가능성을 유지하면서 결정화도, 최종 생성물 중의 출발 물질의 제거, 안정성 및 취급의 용이성이다. 본원에서는 PX-866의 개선된 형태인 PX-866의 결정질 형태가 기재된다.

[0141] 게다가, 무정형 PX-866은 중량별로 미가공, 미블렌딩 처리한 무정형 PX-866을 캡슐에 느리게 충전하여 캡슐로서 제조된다. 무정형 물질은 종종 점착성이 있으며 그리고 제조 중에 곤란을 초래하는 덩어리를 형성하는 경향이 있다(예, 점착성 덩어리를 형성한다). 정제 형태는 무정형 PX-866을 사용하여 제조하기에는 쉽지 않다.

[0142] 추가로, 캡슐 제품은 용액 중의 PX-866의 불량한 안정성 및 캡슐내에 존재하는 분말에 대한 완전 용해 접근을 허용하는데 소요되는 시간에서의 변동성으로 인하여 용해 대신에 봉해에 대하여서만 테스트하였다. 캡슐 수화물로서, 일부 분말을 캡슐내에 잔존하는 분말보다 더 이르게 수화시키고, 캡슐로부터 활성제 PX-866의 일부의 방출을 지연하는 플러그가 형성될 수 있다.

[0143] 따라서, 개선된 제형 개발에서의 일부 소정의 목적은 확장성 및 제조 가능성, 개선된 순도, 미래 실험(future study)을 가리는(blind) 능력, 블렌드 균일성, 유동성 및 감소된 수분 함량이었다. 제조 효율성을 개선시키고 그리고 상기 기재된 캡슐 제형화의 단점을 배제시키기 위하여서는 정제가 캡슐보다 바람직하였다. 본원에서는 개선된 제형을 개발하기 위한 소정의 목적을 달성하는 PX-866의 결정질 형태가 기재된다. 추가로, 본원에 기재된 결정질 형태는 더 신속한 여과, 더 신속한 건조 및 필터 및 반응 용기로부터의 더 용이한 회수가 가능하여 취급이 용이하게 된다.

[0144] PX-866의 비-무정형 형태를 확인하기 위한 실험

[0145] 적절한 1차 용매 및 안티솔벤트를 결정하기 위하여 초기 용매 스크린(screen)을 PX-866에 대하여 실시하였다. 50 mg 규모로 여러가지 1차 용매 및 안티솔벤트를 사용하여 슬러리 및 여러 침전을 실시하였다. 건조후, 순수한 탈이온수 중의 슬러리로부터 분리시킨 물질은 헵탄 함유량이 크게 감소된 것으로 밝혀졌다. 그후, 물 슬러리를 0.5 g 이하의 규모로 확장시키고, 주위 온도에서 실시하였다. 주위 온도에서 슬러리 중에 발생하는 봉해에 대한 우려로 인하여, 임의의 잠재적인 봉해를 최소화 하고자 하는 시도로 0.5 g 이하의 규모로 10℃에서 추가의 슬러리를 실시하였다. 10℃ 슬러리로부터 분리된 물질은 헵탄 함유량에서의 상당한 감소를 나타내지 않았다. 주위 온도 물 슬러리로부터 분리된 고체는 헵탄 함유량이 3,800 ppm이었으며, 이는 인체용 한계치(5,000 ppm)에 대한 약학 분야의 규제에 대한 기술적 요건보다 낮지만; PX-866 순도에서의 상당한 감소도 또한 관찰되었다.

[0146] 초기 용매 스크린으로부터의 결과는 하기 표 1A 및 표 2A에 제시한다. 슬러리 실험에 적절한 용매를 선택하기

위하여 18종의 용매 중의 PX-866의 이러한 초기 용매 스크린을 실시하였다. 약 1-2 mg의 물질을 2 드램(dram)의 유리 바이알에 넣고, 선택된 용매를 50 μ l 부분으로 첨가하여 용해에 필요한 용매의 최소량을 결정하였다. 바이알을 주위 온도에서 진탕시키고, 각각의 첨가마다 시각적으로 검사하여 완전 용해가 발생되었는지를 결정한다. 하기 표 1A에 제시한 바와 같이, PX-866은 주위 온도에서 하기 용매 중에서의 용해도가 우수한 것으로 나타났으며, 이들을 1차 용매로 지칭한다: 아세토니트릴(MeCN), 디옥산, 아세톤, MTBE, 에탄올(EtOH), 에틸 아세테이트(EtOAc), 이소프로필 아세테이트(IPAc), 이소프로필 알콜(IPA), 테트라히드로푸란(THF), 메틸 에틸 케톤(MEK), 디메틸포름아미드(DMF), 아세트산(AcOH), 메탄올(MeOH), 톨루엔 및 디클로로메탄(DCM).

[0147]

<표 1A>

역용매로서 헵탄을 사용한 초기 용매 스크린 결과

용매	물질 양 (mg)	용매 양 (mL)	바이알 농도 (mg/mL)	온도 (°C)	가용성	헵탄 양 (mL)	헵탄 첨가후 외관
MeCN	0.8	0.05	16.0	RT	있음	0.2	오일
디옥산	1.9	0.05	38.0	RT	있음	0.15	뿌옇다
아세톤	1.9	0.05	38.0	RT	있음	0.15	뿌옇다
MTBE	1.3	0.10	13.0	RT	있음	0.05	침전됨
EtOH	2.8	0.05	56.0	RT	있음	0.2	뿌옇다
EtOAc	1.9	0.05	38.0	RT	있음	0.15	침전됨
IPAc	1.6	0.05	32.0	RT	있음	0.1	침전됨
IPA	1.4	0.05	28.0	RT	있음	0.2	뿌옇다
THF	2.6	0.05	52.0	RT	있음	0.15	침전됨
MEK	2.8	0.05	56.0	RT	있음	0.15	뿌옇다
DMF	2.8	0.05	56.0	RT	있음	0.2	2개의 층
AcOH	2.4	0.05	48.0	RT	있음	0.15	오일
MeOH	2.6	0.05	52.0	RT	있음	0.15	2개의 층
c-헥산	2.1	7.00	0.3	RT	없음	n/a	n/a
헵탄	2.8	7.50	0.4	RT	없음	n/a	n/a
DCM	2.4	0.05	48.0	RT	있음	0.15	뿌옇다
톨루엔	2.8	0.05	56.0	RT	있음	0.05	침전됨
물	2.5	7.50	0.3	RT	부분적	n/a	n/a

[0148]

[0149]

<표 2A>

역용매로서 H₂O를 사용한 초기 용매 스크린 결과

용매	물질 양 (mg)	용매 양 (mL)	바이알 농도 (mg/mL)	온도 (°C)	가용성	H ₂ O 양 (mL)	H ₂ O 첨가후 외관
아세톤	5.1	0.05	102.0	RT	있음	0.1	침전됨
EtOH	8.2	0.05	164.0	RT	있음	0.1	침전됨
IPA	10.6	0.10	106.0	RT	있음	0.25	침전됨
MeOH	7.5	0.05	150.0	RT	있음	0.05	침전됨
MECN	5.0	0.05	100.0	RT	있음	0.15	뿌옇다

[0150]

[0151]

PX-866은 c-헥산, 헵탄 및 물 중에서 제한된 용해도를 나타내거나 또는 용해도를 나타내지 않으며, 이들 용매는 안티솔벤트로서 지칭하였다. 슬러리 실험에 사용하는데 필요한 안티솔벤트에 대한 1차 용매의 비를 평가하기 위하여, 혼탁한 용액이 형성되거나 또는 고체가 침전될 때까지 50 ml 분획 중의 용해된 PX-866에 첨가하였다. 상기 표 1A 및 표 2A에 제시한 바와 같이, 안티솔벤트가 1차 용매와 혼화성을 갖는 대부분의 실험에서 침전 또는

혼탁도가 관찰되었다. 안티솔벤트 첨가시 생성물이 유출되므로 MeCN 및 AcOH가 1차 용매로서 사용될 때 예외가 발생하였다.

[0152] 약 50 mg의 PX-866 및 0.5-1.0 mL의 예비혼합된 용매계를 사용하여 추가의 슬러리 실험을 실시하였다. 용매계는 초기 용매 스크린으로부터의 결과에 기초하여 선택하였다. 소정의 용매계를 첨가한 바이알에 PX-866을 평량하였다. 그후, 생성된 혼합물을 주위 온도에서 자기 교반으로 교반되도록 하였다. 하기 표 3에 제시한 바와 같이, 3종의 용매계[THF/헵탄(1:10), MTBE/헵탄(2:1) 및 톨루엔/헵탄(1:1)]만이 자유 유동 고체를 갖는 슬러리를 생성하였다. 2종의 용매 혼합물[THF/헵탄(1:5) 및 IPAc/헵탄(1:2)]은 바이알의 바닥 및 옆면에서 점착성 고체를 갖는 슬러리를 생성하였다. 모든 기타 용매 혼합물은 오일을 생성하였다.

[0153] 하기 표 3A에 제시한 바와 같이, 여러개의 용매계는 출발 물질에 비하여 잔류 헵탄 함유량이 감소된 고체를 생성하였다. 그러나, 대부분의 경우에서, 헵탄 함유량의 감소는 사용되는 공용매의 잔류 용매 함유량의 증가를 수반한다. 각각의 용매에 대하여 허용 가능한 한계치 미만 또는 부근의 잔류 용매 함유량을 갖는 물질을 생성하는 일부 슬러리 용매계는 IPAc/헵탄(1:2) 및 순수한 물이었다. IPAc/헵탄 슬러리는 초기에는 점착성 고체를 제공하나, 또다른 헵탄 분획을 첨가한 후 자유 유동된다.

[0154] <표 3A>

슬러리 실험 결과

물질 양 (mg)	용매계	용매 비	용매 양 (mL)	용매 첨가후 외관	추가 의용매 첨가	역용매 양(mL) 이후 외관	슬러리 시간	건조 온도	잔류 용매	중량% 잔류 용매 (ppm)
-	-	-	-	-	-	-	-	-	헵탄	5.9 % (59,000)
47.2	THF/헵탄	1.0:2.0	0.5	오일	0.25	오일	-	-	-	-
50.5	THF/헵탄	1.0:5.0	0.5	점착성 고체	0.25	점착성 고체	-	-	-	-
44.4	THF/헵탄	1.0:10	1.0	슬러리	n/a	슬러리	1일	RT	헵탄	3.4 % (34,000)
							1일	RT+55 °C	헵탄	2.4 % (24,000)
							7일	RT	헵탄	2.8 % (28,000)
							7일	RT+55 °C	헵탄	2.1 % (21,000)
45.5	아세톤/ 물	1.0:2.0	0.5	오일	0.25	오일	-	-	-	-
49.0	MTBE/ 헵탄	2.0:1.0	1.0	슬러리	n/a	슬러리	1일	RT	헵탄	1.3 % (13,000)
									MTBE	6.7 % (67,000)

[0155]

물질 양 (mg)	용매계	용매 비	용매 양 (mL)	용매 첨가후 외관	추가 의 용매 첨가	역용매 양 (mL) 이후 외관	슬러리 시간	건조 온도	잔류 용매	중량% 잔류 용매 (ppm)
							1일	RT+55 °C	헵탄 MTBE	0.3 % (3,400) 2.6% (26,000)
							7일	RT	헵탄 MTBE	1.6 % (16,000) 8.2 % (82,000)
							7일	RT+55 °C	헵탄 MTBE	0.3 % (2,500) 1.8 % (18,000)
46.8	EtOH/ 물	1.0:2.0	0.5	오일	0.25	오일	-	-	-	-
47.3	EtOAc/ 헵탄	1.0:3.0	0.5	오일	0.5	오일	-	-	-	-
							1일	RT	헵탄 IPAc	1.8 % (18,000) 12.0 % (120,000)
52.2	IPAc/ 헵탄	1.0:2.0	0.5	점착성 고체	0.25	슬러리	1일	RT+55 °C	헵탄 IPAc	0.8 % (7,900) 2.6% (26,000)
							7일	RT	헵탄 IPAc	1.4 % (14,000) 12.7 % (127,000)

[0156]

물질 양 (mg)	용매계	용매 비	용매 양 (mL)	용매 첨가후 외관	추가 의 용매 첨가	역용매 양 (mL) 이후 외관	슬러리 시간	건조 온도	잔류 용매	중량% 잔류 용매 (ppm)
							7일	RT+55 °C	헵탄 IPAc	0.3 % (2,900) 0.8 % (7,700)
54.3	IPA/ 물	1.0:2.5	0.5	오일	0.25	오일	-	-	-	-
53.4	MEK/ 헵탄	1.0:3.0	0.5	오일	0.5	오일	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	-	헵탄	5.9 % (59,000)
46.9	톨루엔/ 헵탄	1.0:1.0	0.5	슬러리	n/a	슬러리	1일	RT	헵탄 톨루엔	0.3 % (3,500) 12.1 % (121,000)
							1일	RT+55 °C	헵탄 톨루엔	0.3 % (3,100) 7.7% (77,000)
							7일	RT	헵탄 톨루엔	0.3 % (3,100) 13.0 % (130,000)
							7일	RT+55 °C	헵탄 톨루엔	0.2 % (2,200) 5.6 % (56,000)

[0157]

물질 양 (mg)	용매계	용매 비	용매 양 (mL)	용매 첨가후 외관	추가 의 용매 첨가	역용매 양 (mL) 이후 외관	슬러리 시간	건조 온도	잔류 용매	중량% 잔류 용매 (ppm)
55.1	MeOH/ 물	1.0:1.0	0.5	오일	0.25	오일	-	-	-	-
52.2	MeCN/ 물	1.0:1.5	0.5	오일	0.25	오일	-	-	-	-
44.3	IPAc/ 헵탄	1.0:4.0	1.0	슬러리	n/a	n/a	1일	RT	헵탄 IPAc	1.5 % (15,000) 10.0% (100,000)
							1일	RT+55 °C	헵탄 IPAc	1.2 % (12,000) 2.5% (25,000)
							7일	RT	헵탄 IPAc	0.9 % (8,500) 4.5 % (45,000)
52.6	아세톤/ 헵탄	1.0:4.0	0.5	오일	0.25	오일	-	-	-	-
43.9	EtOH/ 헵탄	1.0:4.0	0.5	오일	0.25	오일	-	-	-	-
50.1	물	n/a	1.5	슬러리	n/a	n/a	1일	RT	헵탄	1.3 % (13,000)
							1일	RT+55 °C	헵탄	0.8 % (8,200)
							4일	RT	헵탄	1.6% (16,000)
							7일	RT+55 °C	헵탄	1.6 % (16,000)
							7일	55 °C	헵탄	1.4 % (14,000)

[0158]

[0159]

슬러리 연구 이외에, PX-866 중의 헵탄의 잔류량을 감소시키기 위하여 침전 실험을 평가하였다. 제1의 실험에서, PX-866을 주위 온도에서 톨루엔(0.25 mL)에 용해시켰다. 그후, 침전을 유도하기 위하여 헵탄(0.25 mL)을 서서히 첨가하였다. 헵탄 첨가시 점착성/오일 고체가 형성되었다. 그후, 소량의 씨드(약 1 mg의 출발 물질)를 첨가하고, 혼합물을 스파츄라로 교반하였다. 교반 약 1 분후, 자유 유동 고체가 생성되었다. 교반 20 시간 후, 슬러리 샘플을 채취하고, 고체를 원심분리로 분리한 후, 주위 온도에서 진공하에서 밤새 건조시켰다. 그후, 고체의 일부를 55°C에서 진공하에서 밤새 더 건조시켰다. 그후, 건조된 두 샘플을 ¹H-NMR로 분석하여 잔류 용매 함유량을 측정하였다. 슬러리의 나머지는 7 일 동안 주위 온도에서 교반을 지속하였다. 그후, 일부의 샘플을 채취하고, 상기 기재된 바와 같이 분석하였다. 하기 표 4A에 제시한 바와 같이, 잔류 헵탄 함유량은 이러한 슬러리로부터의 샘플에 대하여 크게 감소되었으나, 톨루엔 함유량은 매우 높았다(>50,000 ppm).

[0160]

출발 물질을 용해시키기 위하여 MTBE(1 mL)를 PX-866(51.5 mg)에 우선 첨가하여 2차 실험을 실시하였다. 점착성 고체가 형성되었으므로, 용해는 관찰되지 않았다. 그후, 아세톤(0.05 mL)을 첨가하여 모든 고체를 용해시켰다.

생성된 용액을 주위 온도에서 밤새 교반되도록 하였다. 고체는 침전되지 않았다. 그후, 용매를 질소 흐름하에서 증발에 의하여 제거하였다. MTBE(0.5 mL)를 다시 첨가하고, 점착성 고체가 형성되었다. 그후, 헵탄(0.45 mL)을 첨가하여 자유 유동 고체가 형성되었다. 슬러리는 주위 온도에서 7 일 동안 고체가 분리되는 시점에서 교반을 지속하였으며, 상기 기재한 바와 같이 건조시켰다. 그후, 건조된 고체를 $^1\text{H-NMR}$ 로 분석하여 잔류 용매 함유량을 측정하였다. 하기 표 4A에 제시한 바와 같이, 잔류 헵탄 함유량은 크게 감소되었으나, MTBE 함유량은 매우 높게 유지되었다(>16,000 ppm).

[0161] <표 4A>

침전 실험

API 양 (mg)	용매계	1차 용매 양 (mL)	역용매 양 (mL)	용매 첨가후 외관	기타 첨가	기타 첨가후 외관	슬러리 시간	건조 온도	잔류 용매	중량% 잔류 용매 (ppm)
-	-	-	-	-	-	-	-	-	헵탄	5.9 % (59,000)
48.6	톨루엔 / 헵탄	0.25	0.5	점착성 고체	1 mg 씨드	슬러리	1일	RT	헵탄 톨루엔	0.3 % (2,900) 11.9 % (119,000)
							1일	RT+55 °C	헵탄 톨루엔	0.3 % (2,500) 7.4% (74,000)
							7일	RT	헵탄 톨루엔	0.3 % (2,900) 12.9 % (129,000)
							7일	RT+55 °C	헵탄 톨루엔	0.2 % (1,900) 5.2 % (52,000)
51.5	MTBE/ 아세톤	1	n/a	점착성 고체	아세톤 (50 µl)	용액	-	-	-	-
51.5	MTBE/ 헵탄	0.5	0.45	슬러리	n/a	n/a	7일	RT	헵탄 MTBE	2.8 % (28,000) 7.3 % (73,000)
							7일	RT+55 °C	헵탄 MTBE	0.4 % (4,100) 1.6 % (16,000)

[0162] 상기 기재된 PX-866의 결정화에 성공적인 용매계를 찾기 위한 초기 시도는 높은 잔류 용매 양 및/또는 결정화도의 결여 및/또는 점착성 고체 또는 오일의 형성으로 인하여 차선의 결과를 산출하였다. PX-866의 결정질 형태를 산출하는 용매계를 확인하기 위하여서는 대규모의 실험이 필요하였으며 그리고 이들 추가의 시도는 실시예 1 내지 3에 제시한다.

[0164] 예를 들어, 안정성 실험은 무정형 물질의 안정성에 비하여 열 및 습도에 대하여 결정질 용매화물의 개선된 안정성을 설정하였다. 실험은 HPLC 및 XRPD 분석에 대하여 40°C 및 75% 상대 습도하에서 1, 2, 3, 4 및 8 주의 시점에서 잡아당겨 실시하였다(실시예 17 및 도 13 참조). 추가로, 예시의 아니솔 및 톨루엔 용매화물은 단 1주후에 무정형 PX-866에 비하여 안정성이 더 우수한 것으로 관찰되었다. 프로필 아세테이트 용매화물은 또한 무정형 물질보다 더 안정하다. XRPD 분석은 또한 결정질 형태가 실험 기간 동안 전환되지 않았거나 또는 물리적 변화를 겪지 않았다는 것을 나타냈다.

- [0165] 도 16a, 도 16b, 도 17a 및 도 17b는 무정형 PX-866 및 PX-866의 결정질 아니솔 용매화물 형태의 비교를 도시한다. 도면에 도시한 바와 같이, PX-866의 무정형 형태는 작고 불균질한 입자 크기 및 입자의 덩어리 형성을 나타낸다. 결정질 아니솔 용매화물 형태는 입자의 덩어리 형성 없이 균일한 입자 크기 및 잘 정의된 프리즘 결정을 나타낸다. 본원에 기재된 실험으로 무정형 PX-866과 관련된 일부 단점을 제거한 결정질 아니솔 용매화물 형태를 비롯한 특정 용매화물 형태를 확인하였다.
- [0166] 비-무정형 PX-866의 제제화
- [0167] 초기 제제화 실험에서, 화합물 1의 무정형 형태는 샘플 제제화를 생성하기 위하여 저-습도 조건을 필요로 하는 원치않는 흡습성뿐 아니라, 열 및 습도로부터의 신속한 분해, 낮은 유동성을 비롯한 제제화에 바람직하지 않은 성질을 나타내는 것으로 관찰되었다. 일부 경우에서, 무정형 형태의 합성 경로는 다양한 순도를 생성하며, 일부 경우에는 폭넓게 변경되는 정도로 최종 단계에서 헵탄이 포획되는 것으로 관찰되었다. 용해 실험은 또한 무정형 화합물 1이 충전된 캡슐이 캡슐내에서 폐색(즉, 점착성 덩어리)이 발생하는 것으로 나타났다.
- [0168] 따라서, 본원에서는 제제화의 용이성을 허용하는 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 형태를 제공한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 형태 및 이의 용매화물은 무정형 형태에 대하여 개선된 성질을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 형태는 무정형 형태보다 안정성이 더 높다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 1의 결정질 형태 및 용매화물은 점착성 덩어리를 형성하는 경향을 나타내지 않으며 그리고 제조 공정 중에 취급이 더 용이하다.
- [0169] 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 형태를 사용한 추가의 실험은 상기 기재한 바와 같이 이들 형태가 무정형 형태보다는 유동성이 더 우수하며, 캡슐에 충전시 폐색을 나타내지 않으며, 수용해도가 우수하며, 용점이 더 높으며 그리고 안정성이 더 우수한 것으로 나타났다. 일부 실시양태에서, 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 형태는 무정형 형태에 비하여 시험관내 용해 프로파일의 변동성이 적은 것으로 나타났다. 일부 경우에서, 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 형태는 무정형 형태에 비하여 유동성이 더 우수하다.
- [0170] 또한, 본원에서는 이의 결정 형태론으로 인하여 블렌딩이 더 용이한 화합물 1의 결정질 형태가 제공된다. 결정질 형태는 또한 제조 공정 동안 개선된 유동성을 나타낸다. 예를 들면, PX-866 아니솔 용매화물, 만니톨 및 스테아르산마그네슘의 건조 블렌드는 4 mm 직경의 유동성, 0.5262 g/ml의 벌크 밀도 및 0.6446 g/ml의 탭 밀도를 나타낸다. 화합물 1의 결정질 형태를 포함하는 제제는 무정형 PX-866을 포함하는 캡슐에 비하여 활성제의 생체내 방출에서의 변동이 적은 것으로 나타났다. 예를 들면, 실시예 19e는 PX-866의 결정질 아니솔 용매화물을 포함하는 2 mg 정제 제제를 기재한다. 실시예 19e의 정제는 30 분에서 80% 이상 방출의 용해 테스트 규격에 합격하였다. 임상 PK 실험은 무정형 PX-866 캡슐로 투약한 지원자에서의 변동에 비하여 결정질 PX-866 정제로 투약한 지원자에서의 PK 파라미터에 대한 변동 계수가 더 작은 것으로 나타난다.
- [0171] 추가로, 화합물 1(PX-866)의 결정질 형태는 무정형 형태보다 순도가 증가되거나 또는 실질적으로 더 순수하다. 예를 들면, 본원에 기재된 아니솔 용매화물 형태는 예를 들면 HPLC 및/또는 GC로 테스트시 검출 가능한 보르트만닌을 갖지 않는다.
- [0172] 특정한 정의
- [0173] 또한, 본원 및 첨부된 특허청구범위에서 사용되는 바와 같이 단수형 관사("a", "an" 및 "the")는 문맥상 명확히 반대의 의미로 기재하지 않는 한 복수형을 포함한다는 점에 유의하여야 한다. 따라서, 예를 들면 "세포"란 언급은 1종 이상의 세포 및 당업자에게 공지된 이의 등가물 및 기타 등등에 대한 언급이다. 반대의 의미로 정의되지 않은 한, 본원에서 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 당업자가 통상 이해하는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에 기재된 방법 및 물질과 유사한 또는 동등한 임의의 방법 및 물질을 본원에 기재된 실시양태의 실시 또는 테스트에서 사용할 수 있지만, 특정한 바람직한 방법, 장치 및 물질을 본원에 기재하였다.
- [0174] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약"은 이것이 사용되는 수치의 $\pm 10\%$ 를 의미한다. 따라서, 약 50%는 45% 내지 55% 범위내에 있는 것을 의미한다. "임의의" 또는 "임의로"는 뒤에 기재된 구조, 사례 또는 상황이 일어나거나 일어나지 않을 수 있다는 것 및 그러한 기재가, 그 사례가 일어나는 경우 및 그 사례가 일어나지 않는 경우를 포함한다는 것을 의미하도록 사용될 수 있다.
- [0175] 치료제와 관련하여 사용시 "투여"는 표적 조직 내에 또는 그 위에 직접 치료제를 전신으로 또는 국소로 투여하는 것 또는, 치료제를 환자에게 투여하여 치료제가 표적으로 하는 조직에 긍정적으로 영향을 미치는 것을 의미한다. 따라서, 보르트만닌 유사체 또는 이의 대사물과 관련하여 사용시 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "투

여"는 표적 조직 내에 또는 그 위에 보르트만닌 유사체 또는 이의 대사물을 제공하는 것; 보르트만닌 유사체 또는 이의 대사물을 전신으로 환자에게, 예를 들면 정맥내 주사에 의하여 제공하여 치료제가 표적 조직 또는 세포에 도달하게 되는 것을 포함할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 조성물을 "투여하는" 것은 주사, 국소 투여 및 경구 투여에 의하여 또는 기타 방법 단독으로 또는 기타 공지된 기술과 조합하여 성취할 수 있다.

[0176] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료제"는 환자의 원치않는 병태 또는 질환을 치료, 퇴치, 경감, 예방 또는 개선하도록 사용되는 약물을 의미한다.

[0177] 일부 실시양태에서, 치료제는 본원에 기재된 암의 치료 및/또는 이의 증상의 경감 또는 역전에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 치료제는 본원에 기재된 섬유성 병태의 치료 및/또는 이의 증상의 경감 또는 역전에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 치료제는 폐섬유증의 치료 및/또는 폐섬유증의 증상의 경감 또는 역전에 관한 것이다.

[0178] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "동물"의 비제한적인 예로는 사람 및 비사람 척추동물, 예컨대 야생, 가축 및 사육 동물을 들 수 있다. "환자" 및 "피험체" 및 "개체"란 용어는 상호 교환 가능하고, 본 개시내용의 화합물에 의하여 치료될 수 있는 임의의 살아있는 유기체를 의미하도록 사용할 수 있다. 그러므로, 용어 "환자" 및 "피험체"의 비제한적인 예로는 임의의 비사람 포유동물, 임의의 영장류 또는 사람을 들 수 있다.

[0179] 용어 "억제"란 용어는 증상의 발병을 예방하거나, 증상을 경감시키거나, 질환, 병태 또는 질병을 제거하는 본 개시내용의 화합물의 투여를 포함한다.

[0180] "약학적 허용 가능한"이란 담체, 희석제 또는 부형제가 제제의 다른 성분과 상용성이어야 하고 그리고 이의 수혜자에게 유해하지 않아야 한다는 것을 의미한다.

[0181] 용어 "약학적 조성물"은 하나 이상의 활성 성분을 포함하는 조성물을 의미하여야 하며, 그리하여 조성물은 포유동물(예를 들면, 사람(이에 한정되지 않음))에서 명시된 유효한 결과에 대한 조사로 수정될 수 있다. 당업자는 활성 성분이 당업자의 요구에 기초하여 소정의 유효한 결과를 갖는지의 여부를 결정하기에 적절한 기법을 이해하고 인식할 것이다.

[0182] 본원에서 사용되는 바와 같이 "치료학적 유효량" 또는 "유효량"이란 (1) 질환의 예방; 예를 들면 질환, 병태 또는 질병에 대한 소인을 가질 수 있지만 질환의 병리학 또는 징후학을 아직 경험하거나 또는 나타내지 않은 개체에서 질환, 병태 또는 질병의 예방, (2) 질환의 억제; 예를 들면 질환, 병태 또는 질병의 병리학 또는 징후학을 경험하거나 또는 나타내는 개체에서 질환, 병태 또는 질병의 억제(즉, 추가로 병리학 및/또는 징후학의 발생의 정지) 및 (3) 질환의 경감; 예를 들면 질환, 병태 또는 질병의 병리학 또는 징후학을 경험하거나 나타난 개체에서 질환, 병태 또는 질병의 경감(즉, 병리학 및/또는 징후학의 역전) 중 하나 이상을 포함하는 조사원, 의사, 의사 또는 기타 임상가가 추구하는 조직, 시스템, 동물, 개체 또는 사람에서의 생물학적 또는 의학적 반응을 이끌어내는 활성 화합물 또는 약학적 약물의 양을 의미한다. 그러므로, 본 개시내용의 조성물의 "치료학적 유효량" 또는 "유효량"의 비제한적인 예는 세포의 활성화, 이동 또는 증식을 억제, 차단 또는 역전시키기 위하여 또는 암을 효과적으로 치료하거나 또는 암의 증상을 경감시키기 위하여 사용할 수 있다.

[0183] "보르트만닌"은 진균 페니실린 보르트만닌의 배양 브로쓰로부터 분리한 천연 화합물이다. 보르트만닌은 p110 α 이소형태의 촉매 부위의 ATP 결합 포켓의 Lys⁸⁰² 또는 p110 δ 이소형태의 Lys⁸⁸³ 인 키나제에서 특정 리신과 공유 상호작용에 의하여 PI-3-키나제를 비가역적으로 억제한다. PI-3 키나제의 대부분의 이소형태, 예컨대 p110 α , p110 β , p110 δ 및 p110 γ 는 보르트만닌에 의하여 동등하게 억제된다. 보르트만닌은 간 및 혈액 독성을 나타내지만, 생물학적으로 불안정한 분자이다. 37°C 또는 0°C에서 중성 pH에서 수용액으로서 보관한 샘플은 푸란 고리의 가수분해 개환에 의하여 분해된다. 푸란 고리의 친전자성은 보르트만닌의 억제 활성화에 대하여 중추적인 것으로 밝혀졌다. PI-3-키나제의 비가역적 억제는 보르트만닌의 위치 C(20)에서 푸란 고리 위의 키나제의 활성 리신의 공격후 에나민의 형성이 발생한다. 그래서, 보르트만닌의 분해는 PI-3 키나제에 대한 이의 억제 활성을 방해할 수 있다.

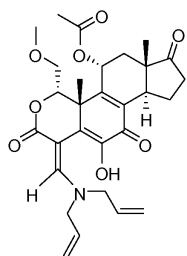
[0184] 본원에서 사용한 바와 같은 용어 "치료한다", "치료된", "치료" 또는 "치료하는"은 하나의 실시양태에서 치료학적 치료를 의미한다. 본원에 기재된 목적에 대하여, 치료-유도된 이로운 또는 소정의 임상적 결과의 비제한적인 예로는 증상의 경감; 병태, 질병 또는 질환의 정도의 저하; 병태, 질병 또는 질환의 상태의 안정화(즉, 악화가 아님); 병태, 질병 또는 질환의 발병의 지연 또는 이의 진행의 지연; 병태, 질병 또는 질환 상태의 경감; 및 검출 가능 또는 검출 불가이든간에 차도(부분 또는 전체이건간에) 또는, 병태, 질병 또는 질환의 향상 또는 개선을 들 수 있다. 치료는 과도한 수준의 부작용 없이 임상적으로 상당한 반응을 이끌어내는 것을 포함한다. 치료

는 또한 치료를 받지 않는 경우 예상된 생존에 비하여 생존을 연장시키는 것을 포함한다. 기타의 실시양태에서, 본원에서 사용한 바와 같은 "치료한다", "치료된", "치료" 또는 "치료하는"은 원치않는 생리적 병태, 질병 또는 질환을 예방 또는 지연(경감)시키고자 하는 예방적 또는 방지적 수단을 포함한다.

[0185] 실시양태

[0186] 하나의 구체예에서, 본원에서는 보르트만닌이 실질적으로 없는 하기 화학식을 갖는 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 형태가 제공된다. 일부 실시양태에서, 결정질 형태는 약 2% 이하의 보르트만닌을 포함한다. 특정한 실시양태에서, 결정질 형태는 약 1% 이하의 보르트만닌, 약 0.5% 이하의 보르트만닌, 약 0.3% 이하의 보르트만닌, 약 0.1% 이하의 보르트만닌 또는 약 0.01% 이하의 보르트만닌을 포함한다. 일부 실시양태에서, 결정질 형태는 보르트만닌이 없다. 특정한 실시양태에서, 결정질 형태는 화합물 1의 톨루엔, 아니솔, 쿠멘, 프로필 아세테이트, 4-메틸-2-펜타논, 클로로벤젠 또는 1-펜타놀 용매화물 및/또는 이의 유사체이다:

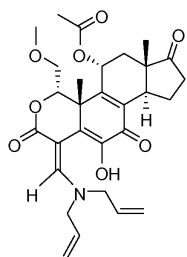
[0187] <화합물 1>



[0188]

[0189] 또다른 구체예에서, 본원에서는 용매화물인 하기 화학식을 갖는 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 실질적으로 순수한 결정질 형태가 제공된다. 일부 실시양태에서, 실질적으로 순수한 결정질 용매화물 형태는 화합물 1의 톨루엔, 아니솔, 쿠멘, 프로필 아세테이트, 4-메틸-2-펜타논 또는 1-펜타놀 용매화물이다. 상기 용매화물 형태로는 아니솔 용매화물, 쿠멘 용매화물, 프로필 아세테이트 용매화물, 4-메틸-2-펜타논 용매화물, 클로로벤젠 용매화물, 1-펜타놀 용매화물 등을 들 수 있다:

[0190] <화합물 1>



[0191]

[0192] 일부 실시양태에서, 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 형태는 아니솔 용매화물이다. 특정 실시양태에서, 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 형태는 아니솔을 포함하는 용액으로부터 생성된 결정질 형태이다. 예를 들면, 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 아니솔 용매화물은 아니솔 함유 상청액, 용액, 분산액 또는 에멀전으로부터 생성된다. 기타 실시양태에서, 아니솔 용매화물은 화합물 1 및/또는 이의 유사체를 포함하는 용액에 안티솔벤트로서 아니솔을 첨가하여 생성된다. 일부 실시양태에서, 아니솔 용매화물의 제조 방법은 씨딩(예, 아니솔 용매화물 또는 유리 분말의 결정 첨가)을 이용하거나 또는 임의의 기타 공지의 공정에 의한 것이다. 기타의 실시양태에서, 아니솔 용매화물의 제조 방법은 씨딩을 사용하지 않는다. 통상적으로, 결정질 형태를 질소 흐름에서 또는 진공하에서 실온 또는 승온(예, 40℃)에서 건조시킨다. 결정질 형태는 XRPD, DSC, 단결정 X선 결정학 및/또는 기타 적절한 기기 분석에 의하여 측정된다.

[0193] 특정 실시양태에서, 아니솔 결정질 형태는 시차 주사 열량계에 의하여 측정시 약 146℃에서 주요 흡열을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 주사 속도는 1 분당 10℃이다. 특정 실시양태에서, 아니솔 결정질 형태는 7.9, 8.5, 10.2, 11.1, 14.0, 14.2, 17.9, 18.7, 21.0, 21.2 및 28.2±0.1으로부터 선택된 2개 이상의 ° 2θ 값을 갖는 X선 분말 회절 패턴을 갖는다. 특정한 실시양태에서, 결정질 형태는 하기와 같은 결정 파라미터를 갖는 120 K에서 단결정 X선 결정학 분석을 나타낸다:

공간군	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a, Å	13.7140(3) [°]
b, Å	15.4272(4)
c, Å	15.6890(4)
α	90
β	90
γ	90
Z (분자/단위 셀)	4 [°]
밀도 이론치 (g/cm)	1.268. [°]

[0194]

[0195]

일부 실시양태에서, 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 형태는 프로필 아세테이트 용매화물이다. 특정한 실시양태에서, 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 형태는 프로필 아세테이트를 포함하는 용액으로부터 생성된 결정질 형태이다. 특정한 실시양태에서, 결정질 형태는 시차 주사 열량계로 측정시 약 80.5℃에서 주요 흡열을 나타낸다. 상기 실시양태의 일부에서, 주사 속도는 1 분당 약 10℃이다. 특정한 실시양태에서, 결정질 형태는 8.0, 8.4, 10.2, 11.0, 14.0 및 19.2±0.1로부터 선택된 2개 이상의 ° 2 θ 값을 갖는 X선 분말 회절 패턴을 갖는다. 특정한 실시양태에서, 결정질 형태는 하기와 같은 결정 파라미터를 갖는 100 K에서 단결정 X선 결정학 분석을 나타낸다:

공간군	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a, Å	13.4963(5) [°]
b, Å	15.5158(5)
c, Å	15.6912(6)
α	90
β	90
γ	90
Z (분자/단위 셀)	4 [°]
밀도 이론치 (g/cm)	1.269. [°]

[0196]

[0197]

일부 실시양태에서, 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 형태는 톨루엔 용매화물이다. 특정한 실시양태에서, 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 형태는 톨루엔을 포함하는 용액으로부터 생성된 결정질 형태이다. 특정한 실시양태에서, 결정질 형태는 시차 주사 열량계로 측정시 약 142.0℃에서 주요 흡열을 나타낸다. 상기 실시양태의 일부에서, 주사 속도는 1 분당 약 10℃이다. 특정한 실시양태에서, 결정질 형태는 12.5, 14.0 및 21.1±0.1로부터 선택된 2개 이상의 ° 2 θ 값을 갖는 X선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0198]

일부 실시양태에서, 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 형태는 쿠멘 용매화물이다. 특정한 실시양태에서, 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 형태는 쿠멘을 포함하는 용액으로부터 제조된 결정질 형태이다. 특정한 실시양태에서, 결정질 형태는 7.8, 8.4, 10.7, 10.1, 13.7, 14.1, 18.1, 18.9, 20.6 및 20.8±0.1로 나타낸 X선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0199]

일부 실시양태에서, 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 형태는 4-메틸-2-펜타논 용매화물이다. 특정한 실시양태에서, 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 형태는 4-메틸-2-펜타논을 포함하는 용액으로부터 생성된 결정질 형태이다. 특정한 실시양태에서, 결정질 형태는 7.9, 8.4, 10.2, 10.9, 13.9, 14.2, 18.5, 19.2 및 20.7±0.1에서 ° 2 θ 로 나타낸 X선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0200]

일부 실시양태에서, 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 형태는 1-펜탄올 용매화물이다. 특정한 실시양태에서, 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 형태는 1-펜탄올을 포함하는 용액으로부터 생성된 결정질 형태이다. 특정한 실시양태에서, 결정질 형태는 8.1, 8.5, 10.2, 11.1, 12.5, 14.0, 14.3, 17.9, 18.8, 20.7 및 21.3±0.1에서 ° 2 θ 로 나타낸 X선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0201]

일부 실시양태에서, 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 형태는 클로로벤젠 용매화물이다. 특정한 실시양태에서, 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 형태는 클로로벤젠을 포함하는 용액으로부터 생성된 결정질 형태이다. 특정한 실시양태에서, 결정질 형태는 8.0, 8.5, 10.3, 11.1, 14.1, 17.9, 18.8, 19.1, 21.0 및 28.3±

0.1에서 ° 2θ로 나타낸 X선 분말 회절 패턴을 갖는다.

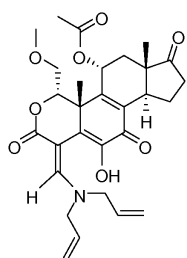
[0202] 또다른 구체예에서, 실시양태의 범주내에서 본원에서는 공-결정인 PX-866의 결정질 형태가 제공되는 것이 고려된다. 상기 실시양태의 범주내에서 예를 들면 아스코르브산, 타르타르산, 시트르산, 알콜 아민, 알콜 피리딘 등을 갖는 공-결정인 PX-866의 결정질 형태가 제공되는 것이 고려된다.

[0203] 여전히 또다른 구체예에서, 실시양태의 범주내에서 본원에서는 용매화물/공-결정인 PX-866의 결정질 형태가 제공되는 것이 고려된다. 상기 실시양태의 범주내에서 PX-866 용매화물(예, 아니솔 용매화물, 톨루엔 용매화물)이 예를 들면 아스코르브산, 타르타르산, 시트르산, 알콜 아민, 알콜 피리딘 등을 사용하여 공-결정화되도록 PX-866의 결정질 형태를 제공하는 것이 고려된다.

[0204] 추가의 구체예에서, 실시양태의 범주에서 본원에서는 혼합된 용매화물-수화물(예, 물 및 용매가 결정 격자내에서 성분을 구성함)인 PX-866의 결정질 형태를 제공하는 것이 고려된다. 상기 실시양태의 범주내에서 PX-866 용매화물이 용매화물 수화물(예, 아니솔 용매화물 수화물)이 되도록 PX-866의 결정질 용매화물 형태(예, 아니솔 용매화물)이 제공되는 것이 고려된다.

[0205] 기타의 실시양태에서, 안티솔벤트를 용매 중의 하기 화학식을 갖는 화합물 1의 용액, 현탁액, 분산액 또는 에멀전에 첨가하는 것을 포함하며, 여기서 화학식의 화합물 1이 안티솔벤트에 비하여 용매 중에서 용해도 차이를 갖는 하기 화학식을 갖는 화합물 1의 결정질 용매화물 형태의 제조 방법이 제공된다:

[0206] <화합물 1>



[0207]

[0208] 상기 실시양태의 일부에서, 용매는 물, 아세트산, 아세톤, 아니솔, 1-부탄올, 2-부탄올, 부틸 아세테이트, tert-부틸메틸 에테르, 쿠멘, 디메틸술폰, 에탄올, 에틸 아세테이트, 디에틸 에테르, 에틸 포르메이트, 포름산, 헵탄, 이소부틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 메틸 아세테이트, 3-메틸-1-부탄올, 메틸에틸 케톤, 메틸이소부틸 케톤, 2-메틸-1-프로판올, 펜탄, 1-펜탄올, 1-프로판올, 2-프로판올 및 프로필 아세테이트 또는 이의 조합으로부터 선택된다.

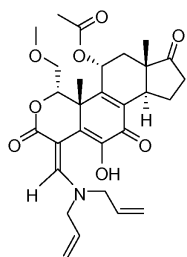
[0209] 상기 실시양태의 일부에서, 용매는 아세토니트릴, 클로로벤젠, 클로로포름, 시클로헥산, 1,2-디클로로에탄, 디클로로메탄, 1,2-디메톡시에탄, N,N-디메틸아세트아미드, N,N-디메틸포름아미드, 1,4-디옥산, 2-에톡시에탄올, 에틸렌글리콜, 포름아미드, 헥산, 메탄올, 2-메톡시에탄올, 메틸부틸 케톤, 메틸시클로헥산, N-메틸피롤리돈, 니트로메탄, 피리딘, 술폴란, 테트라히드로푸란, 테트라린, 톨루엔 및 크실렌 또는 이의 조합으로부터 선택된다.

[0210] 상기 실시양태의 일부에서, 안티솔벤트는 물, 아세트산, 아세톤, 아니솔, 1-부탄올, 2-부탄올, 부틸 아세테이트, tert-부틸메틸 에테르, 쿠멘, 디메틸술폰, 에탄올, 에틸 아세테이트, 디에틸 에테르, 에틸 포르메이트, 포름산, 헵탄, 이소부틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 메틸 아세테이트, 3-메틸-1-부탄올, 메틸에틸 케톤, 메틸이소부틸 케톤, 2-메틸-1-프로판올, 펜탄, 1-펜탄올, 1-프로판올, 2-프로판올 및 프로필 아세테이트 또는 이의 조합으로부터 선택된다.

[0211] 상기 실시양태의 일부에서, 안티솔벤트는 아세토니트릴, 클로로벤젠, 클로로포름, 시클로헥산, 1,2-디클로로에탄, 디클로로메탄, 1,2-디메톡시에탄, N,N-디메틸아세트아미드, N,N-디메틸포름아미드, 1,4-디옥산, 2-에톡시에탄올, 에틸렌글리콜, 포름아미드, 헥산, 메탄올, 2-메톡시에탄올, 메틸부틸 케톤, 메틸시클로헥산, N-메틸피롤리돈, 니트로메탄, 피리딘, 술폴란, 테트라히드로푸란, 테트라린, 톨루엔 및 크실렌 또는 이의 조합으로부터 선택된다.

[0212] 기타의 실시양태에서, THF 중의 하기 화학식을 갖는 화합물 1의 용액에 안티솔벤트를 첨가하는 것을 포함하는 화합물 1의 결정질 용매화물 형태의 제조 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 안티솔벤트는 톨루엔, 아니솔, 쿠멘, 프로필 아세테이트, 4-메틸-2-펜타논, 클로로벤젠 또는 1-펜탄올이다:

[0213] <화합물 1>



[0214]

[0215] 일부 실시양태에서, 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 형태는 아니솔 용매화물이다. 특정한 실시양태에서, 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 형태는 아니솔을 포함하는 용액으로부터 생성된 결정질 형태이다. 예를 들면, 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 아니솔 용매화물은 아니솔 상층액으로부터 생성된다. 기타의 실시양태에서, 아니솔 용매화물은 화합물 1 및/또는 이의 유사체를 포함하는 용액에 안티솔벤트로서 아니솔을 첨가하여 생성된다. 일부 실시양태에서, 아니솔 용매화물의 제조 방법은 씨딩(예, 아니솔 용매화물 또는 유리 분말의 결정의 첨가)을 이용하거나 또는 임의의 기타 공지의 공정에 의한 것이다. 기타의 실시양태에서, 아니솔 용매화물의 제조 방법은 씨딩을 사용하지 않는다. 통상적으로, 결정질 형태를 질소 흐름에서 또는 진공 하에서 실온 또는 승온(예, 40℃)에서 건조시킨다. 결정질 형태는 XRPD, DSC, 단결정 X선 결정학 및/또는 기타 적절한 기기 분석에 의하여 측정된다.

[0216]

특정한 실시양태에서, 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 아니솔 용매화물의 결정질 형태는 시차 주사 열량계에 의하여 측정시 약 146℃에서 주요 흡열을 나타낸다. 상기 실시양태의 일부에서, 주사 속도는 1 분당 약 10℃이다. 특정한 실시양태에서, 결정질 형태는 7.9, 8.5, 10.2, 11.1, 14.0, 14.2, 17.9, 18.7, 21.0, 21.2 및 28.2 ±0.1로부터 선택된 2개 이상의 ° 2θ 값을 갖는 X선 분말 회절 패턴을 갖는다. 특정한 실시양태에서, 결정질 형태는 하기와 같은 결정 파라미터를 갖는 120 K에서 단결정 X선 결정학 분석을 나타낸다:

공간군	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a, Å	13.7140(3)°
b, Å	15.4272(4)
c, Å	15.6890(4)
α	90
β	90
γ	90
Z (분자/단위 셀)	4°
밀도 이론치 (g/cm)	1.268.°

[0217]

[0218] 일부 경우에서, 유사한 용매, 예컨대 톨루엔, 쿠멘, 클로로벤젠, o-크실렌, m-크실렌, p-크실렌 등을 사용하여 유사한 결정질 용매화물을 생성한다.

[0219]

일부 실시양태에서, 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 형태는 프로필 아세테이트 용매화물이다. 특정한 실시양태에서, 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 형태는 프로필 아세테이트를 포함하는 용액으로부터 생성된 결정질 형태이다. 예를 들면, 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 프로필 아세테이트 용매화물은 프로필 아세테이트 상층액으로부터 생성된다. 기타의 실시양태에서, 프로필 아세테이트 용매화물은 화합물 1 및/또는 이의 유사체를 포함하는 용액에 안티솔벤트로서 프로필 아세테이트를 첨가하여 생성된다. 일부 실시양태에서, 프로필 아세테이트 용매화물의 제조 방법은 씨딩(예, 프로필 아세테이트 용매화물 또는 유리 분말의 결정의 첨가)을 이용하거나 또는 임의의 기타 공지의 공정에 의한 것이다. 기타의 실시양태에서, 프로필 아세테이트 용매화물의 제조 방법은 씨딩을 사용하지 않는다. 통상적으로, 결정질 형태를 질소 흐름에서 또는 진공하에서 실온 또는 승온(예, 40℃)에서 건조시킨다. 결정질 형태는 XRPD, DSC, 단결정 X선 결정학 및/또는 기타 적절한 기기 분석에 의하여 측정된다.

[0220]

특정한 실시양태에서, 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 프로필 아세테이트 용매화물은 시차 주사 열량계로 측정시 약 80.5℃에서 주요 흡열을 나타낸다. 상기 실시양태의 일부에서, 주사 속도는 1 분당 약 10℃이다. 특정한 실시양태에서, 결정질 프로필 아세테이트 용매화물은 8.0, 8.4, 10.2, 11.0, 14.0 및 19.2±0.1로부터

선택된 2개 이상의 $^{\circ} 2\theta$ 값을 갖는 X선 분말 회절 패턴을 갖는다. 특정한 실시양태에서, 결정질 프로필 아세테이트 용매화물은 하기와 같은 결정 파라미터를 갖는 100 K에서 단결정 X선 결정학 분석을 나타낸다:

공간군	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a, Å	13.4963(5) $^{\circ}$
b, Å	15.5158(5)
c, Å	15.6912(6)
α	90
β	90
γ	90
Z (분자/단위 셀)	4 $^{\circ}$
밀도 이론치 (g/cm)	1.269. $^{\circ}$

[0221]

[0222] 일부 실시양태에서, 기타 유사한 용매, 예컨대 메틸 아세테이트, 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 부틸 아세테이트 등을 사용하여 유사한 결정질 용매화물을 생성한다.

[0223] 일부 실시양태에서, 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 형태는 톨루엔 용매화물이다. 특정한 실시양태에서, 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 형태는 톨루엔을 포함하는 용액으로부터 생성된 결정질 형태이다. 예를 들면, 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 톨루엔 용매화물은 톨루엔 상청액으로부터 생성된다. 기타의 실시양태에서, 톨루엔 용매화물은 화합물 1 및/또는 이의 유사체를 포함하는 용액에 안티솔벤트로서 톨루엔을 첨가하여 생성된다. 일부 실시양태에서, 톨루엔 용매화물의 제조 방법은 씨딩(예, 톨루엔 용매화물 또는 유리 분말의 결정의 첨가)을 이용하거나 또는 임의의 기타 공지의 공정에 의한 것이다. 기타의 실시양태에서, 톨루엔 용매화물의 제조 방법은 씨딩을 사용하지 않는다. 통상적으로, 결정질 형태를 질소 흐름에서 또는 진공하에서 실온 또는 승온(예, 40 $^{\circ}$ C)에서 건조시킨다. 결정질 형태는 XRPD, DSC, 단결정 X선 결정학 및/또는 기타 적절한 기기 분석에 의하여 측정된다.

[0224] 특정한 실시양태에서, 결정질 톨루엔 용매화물은 시차 주사 열량계로 측정시 약 142.0 $^{\circ}$ C에서 주요 흡열을 나타낸다. 상기 실시양태의 일부에서, 주사 속도는 1 분당 약 10 $^{\circ}$ C이다. 특정한 실시양태에서, 결정질 톨루엔 용매화물은 12.5, 14.0 및 21.1 $\pm$ 0.1로부터 선택된 2개 이상의 2θ 값을 갖는 X선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0225] 일부 실시양태에서, 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 형태는 쿠멘 용매화물이다. 특정한 실시양태에서, 결정질 형태는 쿠멘을 포함하는 용액으로부터 생성된 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 형태이다. 예를 들면, 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 쿠멘 용매화물은 쿠멘 상청액으로부터 생성된다. 기타의 실시양태에서, 쿠멘 용매화물은 화합물 1 및/또는 이의 유사체를 포함하는 용액에 안티솔벤트로서 쿠멘을 첨가하여 생성된다. 일부 실시양태에서, 쿠멘 용매화물의 제조 방법은 씨딩(예, 쿠멘 용매화물 또는 유리 분말의 결정의 첨가)을 이용하거나 또는 임의의 기타 공지의 공정에 의한 것이다. 기타의 실시양태에서, 쿠멘 용매화물의 제조 방법은 씨딩을 사용하지 않는다. 통상적으로, 결정질 형태를 질소 흐름에서 또는 진공하에서 실온 또는 승온(예, 40 $^{\circ}$ C)에서 건조시킨다. 결정질 형태는 XRPD, DSC, 단결정 X선 결정학 및/또는 기타 적절한 기기 분석에 의하여 측정된다.

[0226] 특정한 실시양태에서, 결정질 쿠멘 용매화물은 7.8, 8.4, 10.1, 10.7, 13.7, 14.1, 18.1, 18.9, 20.6 및 20.8 $\pm$ 0.1에서 $^{\circ} 2\theta$ 로 나타낸 X선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0227] 일부 실시양태에서, 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 형태는 클로로벤젠 용매화물이다. 특정한 실시양태에서, 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 형태는 클로로벤젠을 포함하는 용액으로부터 생성된 결정질 형태이다. 특정한 실시양태에서, 결정질 클로로벤젠 용매화물은 8.0, 8.5, 10.3, 11.1, 14.1, 17.9, 18.8, 19.1, 21.0 및 28.3 $\pm$ 0.1에서 $^{\circ} 2\theta$ 로 나타낸 X선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0228] 일부 실시양태에서, 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 형태는 4-메틸-2-펜타논 용매화물이다. 특정한 실시양태에서, 결정질 형태는 4-메틸-2-펜타논을 포함하는 용액으로부터 생성된 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 형태이다. 예를 들면, 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 4-메틸-2-펜타논 용매화물은 4-메틸-2-펜타논 상청액으로부터 생성된다. 기타의 실시양태에서, 4-메틸-2-펜타논 용매화물은 화합물 1 및/또는 이의 유사체를 포함하는 용액에 안티솔벤트로서 4-메틸-2-펜타논을 첨가하여 생성된다. 일부 실시양태에서, 4-메틸-2-펜타논 용

매화물의 제조 방법은 씨딩(예, 4-메틸-2-펜타논 용매화물 또는 유리 분말의 결정의 첨가)을 이용하거나 또는 임의의 기타 공지의 공정에 의한 것이다. 기타의 실시양태에서, 4-메틸-2-펜타논 용매화물의 제조 방법은 씨딩을 사용하지 않는다. 통상적으로, 결정질 형태를 질소 흐름에서 또는 진공하에서 실온 또는 승온(예, 40℃)에서 건조시킨다. 결정질 형태는 XRPD, DSC, 단결정 X선 결정학 및/또는 기타 적절한 기기 분석에 의하여 측정된다.

[0229] 특정한 실시양태에서, 결정질 4-메틸-2-펜타논 용매화물은 7.9, 8.4, 10.2, 10.9, 13.9, 14.2, 18.5, 19.2 및 20.7 ± 0.1 에서 ° 2θ로 나타낸 X선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0230] 유사하게, 일부 경우에서, 기타 케톤 용매, 예컨대 아세톤, 2-부타논 등을 사용하여 유사한 결정질 용매화물을 생성한다.

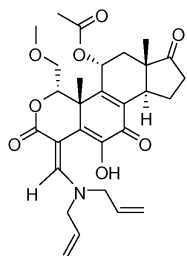
[0231] 기타의 실시양태에서, 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 형태는 1-펜탄올 용매화물이다. 특정한 실시양태에서, 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 형태는 1-펜탄올을 포함하는 용액으로부터 생성된 결정질 형태이다. 예를 들면, 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 1-펜탄올 용매화물은 1-펜탄올 상층액으로부터 생성된다. 기타의 실시양태에서, 1-펜탄올 용매화물은 화합물 1 및/또는 이의 유사체를 포함하는 용액에 안티솔벤트로서 1-펜탄올을 첨가하여 생성된다. 일부 실시양태에서, 1-펜탄올 용매화물의 제조 방법은 씨딩(예, 1-펜탄올 용매화물 또는 유리 분말의 결정의 첨가)을 이용하거나 또는 임의의 기타 공지의 공정에 의한 것이다. 기타의 실시양태에서, 1-펜탄올 용매화물의 제조 방법은 씨딩을 사용하지 않는다. 통상적으로, 결정질 형태를 질소 흐름에서 또는 진공하에서 실온 또는 승온(예, 40℃)에서 건조시킨다. 결정질 형태는 XRPD, DSC, 단결정 X선 결정학 및/또는 기타 적절한 기기 분석에 의하여 측정된다.

[0232] 특정한 실시양태에서, 결정질 1-펜탄올 용매화물은 8.1, 8.5, 10.2, 11.1, 12.5, 14.0, 14.3, 17.9, 18.8, 20.7 및 21.3 ± 0.1 에서 ° 2θ로 나타낸 X선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0233] 유사하게, 일부 실시양태에서, 기타 알콜 용매, 예컨대 에탄올, 이소프로필 알콜, 1-부탄올, t-부탄올, 메탄올, 이소펜탄올, 글리세롤, 1-옥탄올, 2,2,2-트리플루오로에탄올 등을 사용하여 유사한 결정질 용매화물을 생성한다.

[0234] 일부 실시양태에서, THF 중의 하기 화학식을 갖는 화합물 1의 용액에 안티솔벤트를 첨가하는 것을 포함하는, 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 용매화물 형태의 제조 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 안티솔벤트는 벤젠형 용매, 예컨대 톨루엔, 아니솔, 쿠멘, 크실렌, 클로로벤젠 등이다. 일부 실시양태에서, 안티솔벤트는 에스테르형 용매, 예컨대 메틸 아세테이트, 에틸 아세테이트, 프로필 아세테이트, 부틸 아세테이트 등이다. 일부 실시양태에서, 안티솔벤트는 케톤형 용매, 예컨대 아세톤, 2-부타논, 2-펜타논, 3-펜타논, 3-메틸-2-펜타논, 4-메틸-2-펜타논 등이다. 일부 실시양태에서, 안티솔벤트는 알콜형 용매, 예컨대 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올, 펜탄올 등이다. 특정한 실시양태에서, 안티솔벤트는 톨루엔, 아니솔, 쿠멘, 프로필 아세테이트, 4-메틸-2-펜타논, 클로로벤젠 또는 1-펜탄올이다:

[0235] <화합물 1>

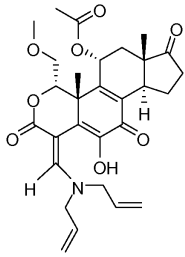


[0236]

[0237] 일부 실시양태에서, 본원에서는 하기 화학식을 갖는 화합물 1의 상청액, 용액, 현탁액, 분산액 또는 에멀전을 4℃ 내지 -20℃로 냉각시키는 것을 포함하는, 보르트만인이 실질적으로 없는 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 형태의 제조 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 상청액, 용액, 현탁액, 분산액 또는 에멀전은 에스테르형 용매, 예컨대 메틸 아세테이트, 에틸 아세테이트, 프로필 아세테이트, 부틸 아세테이트 등으로부터 생성된다. 일부 실시양태에서, 상청액, 용액, 현탁액, 분산액 또는 에멀전은 케톤형 용매, 예컨대 아세톤, 2-부타논, 2-펜타논, 3-펜타논, 3-메틸-2-펜타논, 4-메틸-2-펜타논 등으로부터 생성된다. 일부 실시양태에서, 상청액, 용액, 현탁액, 분산액 또는 에멀전은 알콜형 용매, 예컨대 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올, 펜탄올 등으로부터 생성된다. 특정한 실시양태에서, 상청액, 용액, 현탁액, 분산액 또는 에멀전은 톨루엔, 아니솔, 쿠멘,

프로필 아세테이트, 4-메틸-2-펜타논, 클로로벤젠 또는 1-펜탄올을 포함한다:

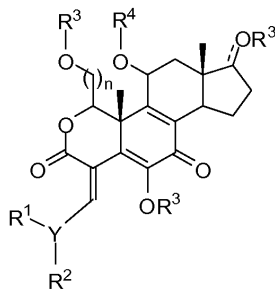
[0238] <화합물 1>



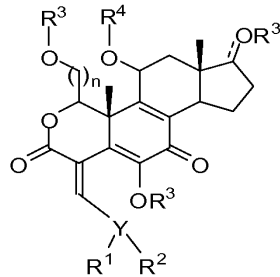
[0240] 화합물 1 유사체

[0241] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 유사체는 하기 화학식 IA 또는 화학식 IB의 화합물을 포함한다:

[0242] <화학식 IA>



[0244] <화학식 IB>



[0246] 상기 화학식에서,

[0247] ---는 임의의 결합이며;

[0248] n은 1-6이고;

[0249] Y는 헤테로원자이며;

[0250] R^1 및 R^2 는 독립적으로 불포화 알킬, 비-선형 알킬, 고리형 알킬 및 치환된 알킬로부터 선택되거나 또는 R^1 및 R^2 는 이들이 결합된 원자와 함께 헤테로시클로알킬 기를 형성하며;

[0251] R^3 은 존재하지 않거나, H 또는 C_1-C_5 치환 또는 비치환 알킬이고;

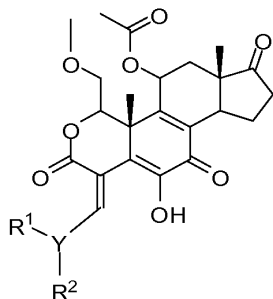
[0252] R^4 는 $(C=O)R^5$, $(C=O)OR^5$, $(S=O)R^5$, $(SO_2)R^5$, $(PO_3)R^5$, $(C=O)NR^5R^6$ 이고;

[0253] R^5 는 치환 또는 비치환 C_1-C_6 알킬이고;

[0254] R^6 은 치환 또는 비치환 C_1-C_6 알킬이다.

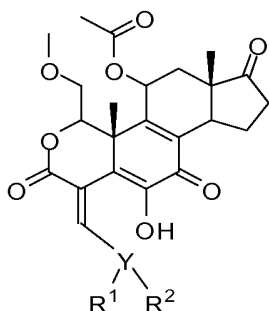
[0255] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 유사체는 하기 화학식 IIA 또는 화학식 IIB의 화합물을 포함한다:

[0256] <화학식 IIA>



[0257]

[0258] <화학식 IIB>

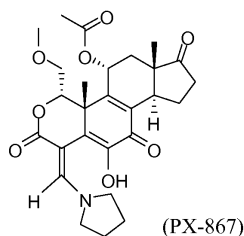


[0259]

[0260] 상기 화학식에서, Y는 헤테로원자이고, R¹ 및 R²는 독립적으로 불포화 알킬, 비-선형 알킬, 고리형 알킬 및 치환된 알킬로부터 선택된다.

[0261] 화학식 IIA 또는 화학식 IIB의 화합물의 특정 실시양태에서, Y는 질소 및 황으로부터 선택된 헤테로원자이고, R¹ 및 R²는 독립적으로 불포화 알킬, 고리형 알킬로부터 선택되거나 또는 R¹ 및 R²는 Y와 함께 헤테로사이클을 형성한다.

[0262] 여전히 추가의 실시양태에서, 화합물 1의 유사체는 하기 구조를 갖는 아세트산 6-히드록시-1 α -메톡시메틸-10 β , 13 β -디메틸-3,7,17-트리옥소-4-피롤리딘-1-메틸렌-1,3,4,7,10,11 β , 12,13,14 α , 15,16,17-도데카히드로-2-옥사-시클로펜타[a]페난트렌-11-일(PX-867)이다:

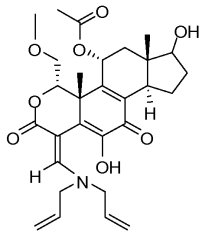


[0263]

[0264] 추가의 실시양태에서, 화합물 1의 비제한적인 예로는 PX-868, PX-870, PX-871, PX-880, PX-881, PX-882, PX-889, PX-890, DJM2-170, DJM2-171, DJM2-177, DJM2-181 및 이의 조합으로부터 선택된 화합물을 들 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 보르트만닌 유사체는 영국 특허 제2302021호에 기재된 화합물을 들 수 있으며, 이러한 화합물은 본원에 참고로 포함된다.

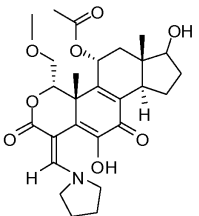
[0265] 특정한 실시양태에서, 화합물 1의 유사체는 17-히드록시(17-OH) 유도체이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 유사체는 PX-866의 17-히드록시(17-OH) 유도체이다. 기타의 실시양태에서, 화합물 1의 유사체는 PX-867의 17-히드록시(17-OH) 유도체이다.

[0266] 일부 경우에서, 17-히드록시(17-OH) 유도체는 하기 화학식을 갖는다:



[0267]

[0268] 기타 경우에서, 17-히드록시(17-OH) 유도체는 하기 화학식을 갖는다:



[0269]

[0270] 약학적 조성물/제제

[0271] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 용매화물은 약학적 조성물로 제제화된다. 특정한 실시양태에서, 약학적 조성물은 약학적으로 사용될 수 있는 제제로 활성 화합물의 가공을 촉진하는 보조제 및 부형제를 포함하는 1종 이상의 생리학적 허용 가능한 담체를 사용하여 통상의 방식으로 제제화한다. 적절한 제제는 선택된 투여 경로에 의존한다. 임의의 약학적 허용 가능한 기법, 담체 및 부형제를 본원에 기재된 약학적 조성물을 제제화하기에 적합하도록 사용한다. 문헌[*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995)]; [Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975]; [Lieberman, H.A. and Lachman, L., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980]; 및 [*Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)].

[0272] 본원에서는 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 용매화물 및 약학적 허용 가능한 희석제(들), 부형제(들) 또는 담체(들)를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 결정질 용매화물은 병용 요법에서와 같이 본원에 기재된 결정질 용매화물(예, 아니솔 용매화물)을 기타 활성 성분과 혼합한 약학적 조성물로서 투여된다. 본원에서는 하기의 병용 요법 및 본 개시내용에 명시된 활성제의 모든 조합을 포함한다.

[0273] 본원에서 사용된 바와 같은 약학적 조성물은 본원에 기재된 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 용매화물과, 기타 화학적 성분, 예컨대 담체, 안정화제, 희석제, 분산제, 현탁제, 농후제 및/또는 부형제의 혼합물을 지칭한다. 특정한 실시양태에서, 약학적 조성물은 결정질 용매화물을 유기체에 투여하는 것을 돕는다. 일부 실시양태에서, 본원에서 제공된 치료 방법 및 사용 방법을 실시하는데 있어서, 본원에 기재된 치료적 유효량의 결정질 용매화물을 약학적 조성물 중에서 치료하고자 하는 질환 또는 병태를 갖는 포유동물에게 투여한다. 특정한 실시양태에서, 포유동물은 사람이다. 특정한 실시양태에서, 치료적 유효량은 질환의 경중도, 피험체의 연령 및 상대적 건강, 사용되는 결정질 용매화물의 효능 및 기타 요인에 의존하여 변경된다. 본원에 기재된 결정질 용매화물은 단독으로 사용되거나 또는, 혼합물의 성분으로서 1종 이상의 치료제와 병용하여 사용된다.

[0274] 상기 조성물에서, 약리학적 활성 화합물은 "활성 성분"으로 공지되어 있다. 조성물 제조시, 활성 성분(예, 결정질 용매화물)을 일반적으로 담체와 혼합하거나, 담체로 희석하거나, 캡슐, 사세, 페이퍼 또는 기타 용기의 형태일 수 있는 담체 내에 수용할 수 있다. 담체가 희석제로서 작용할 때, 이는 활성 성분에 대한 매체의 부형제인 비히클로서 작용하는 고체, 반고체 또는 액체 물질일 수 있다. 따라서, 상기 조성물은 정제, 환제, 분말, 로젠지, 사세, 카세, 엘릭시르, 에멀전, 용액, 시럽, 현탁액, 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 무균 주사액 및 무균 팩킹 분말의 형태일 수 있다.

[0275] 적절한 담체, 부형제 및 희석제의 일부 예로는 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 겔, 알긴산인산칼슘, 규산칼슘, 미세결정질 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 트라가칸트, 젤라틴, 시럽, 메틸 셀룰로스, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 스테아르산마그네슘, 물 및 광유를 들 수 있다. 상기 조성물은 추가로 활택제, 습윤제, 유화제 및 현탁제, 보존제, 감미제 또는 향료를 포함

할 수 있다. 당해 분야에서 널리 공지된 절차를 사용하여 환자에게 투여 후 활성 성분의 신속, 지속 또는 지연 방출을 제공하도록 상기 조성물을 제제화할 수 있다.

- [0276] 본원에 제시된 실시양태의 범주내에서, 다양한 부형제의 크기 등급도 고려된다. 예를 들면, 실시예 19e는 100 마이크론의 평균 입자 크기를 갖는 펄리톨(Pearlitol)을 포함하는 정제 제제를 제시한다. 더 큰 크기의 체를 통하여 체질하여 정제내에서 더 큰 결정을 배출하도록 하는 부형제(예, 200 마이크론 입자 크기의 펄리톨)에 대한 기타의 입자 크기가 고려된다. 더 큰 결정은 더 큰 직경의 입자와 함께 질량에 대한 표면적 비를 감소시켜 방출 프로파일의 변경을 가능케 한다.
- [0277] 적절한 투여 경로의 비제한적인 예로는 경구, 정맥내, 직장, 에어로졸, 비경구, 안내, 폐, 경점막, 경피, 질내, 귀내, 비강 및 국소 투여를 들 수 있다. 게다가, 예로서 비경구 전달로는 근육내, 피하, 정맥내, 수질내 주사뿐 아니라, 척추강내, 직접 심실내, 복강내, 림프내 및 비강 주사를 들 수 있다.
- [0278] 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 결정질 용매화물을 종종 데포트 제제 또는 지속 방출 제제로, 예를 들면 장기에 직접 결정질 용매화물의 주사에 의하여 전신 방식보다는 국소로 투여한다.
- [0279] 특정한 경우에서, 섬유증(예, 폐섬유증) 또는 암의 치료를 위한 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 용매화물의 치료적 유효량의 국소 전달은 섬유증 부위 또는 암의 부위에서 또는 그 부근에서 결정질 용매화물을 투여하는 다양한 기법에 의하여 이루어질 수 있다. 국소 전달 기법의 비제한적인 예로는 국소 전달 카테터, 부위 특이적 담체, 임플란트, 직접 주사 또는 직접 도포를 들 수 있다.
- [0280] 또다른 예는 중합체 내막 밀봉에 의한 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 용매화물 전달이다. 이러한 기술은 내강의 내부 표면에 중합체 임플란트를 적용하기 위하여 카테터를 사용한다. 그리하여 생분해성 중합체 임플란트에 도입된 결정질 용매화물은 수술 부위에서 방출된다. 이는 PCT WO 90/01969호(Schindler, 1989년 8월 23일)에 기재되어 있다.
- [0281] 임플란트에 의한 국소 전달의 추가 예는 부위로의 소포 또는 마이크로미립자의 직접 주사에 의한 것이다. 이러한 마이크로미립자는 단백질, 지질, 탄수화물 또는 합성 중합체와 같은 물질로 이루어질 수 있다. 이러한 마이크로미립자는 피복으로서 마이크로입자에 걸쳐 또는 마이크로입자 위에 통합된 치료제를 갖는다. 마이크로미립자가 통합된 전달 시스템은 문헌[Lange, *Science* 249:1527-1533 (1990)]; [Mathiowitz et al., *J. App. Poly. Sci.*, 26:809(1981)]에 기재되어 있다.
- [0282] 부위 특이적 담체에 의한 국소 전달은 약물을 표적 장기로 보내는 담체에 대한 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 용매화물의 부착을 기재한다. 이러한 전달 기술의 예로는 담체, 예컨대 단백질 리간드 또는 모노클로날 항체의 사용을 포함한다.
- [0283] 일부 실시양태에서, 장기간 작용하는 제제를 이식(예를 들면 피하 또는 근육내) 또는 근육내 주사에 의하여 투여한다. 더욱이, 기타의 실시양태에서, 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 용매화물은 표적 약물 전달 시스템, 예를 들면 장기 특이적 항체로 피복된 리포솜에서 전달된다. 이러한 실시양태에서, 리포솜은 장기로 표적화되고 그리고 장기에 의하여 선택적으로 흡수된다. 또다른 실시양태에서, 본원에 기재된 결정질 용매화물은 신속 방출 제제 형태, 서방 제제 형태 또는 중간 방출 제제 형태로 제공된다. 또다른 실시양태에서, 본원에 기재된 결정질 용매화물을 국소 투여한다.
- [0284] 또다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 용매화물을 경구 투여를 위하여 제제화한다. 다양한 실시양태에서, 본원에 기재된 결정질 용매화물은 예를 들면 정제, 분말, 환제, 당의정, 캡슐, 액제, 겔, 시럽, 엘릭시르, 슬러리, 현탁액 등을 비롯한 경구 제형으로 제제화한다.
- [0285] 경구 투여의 경우, 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 용매화물을 담체 및 희석제와 혼합하거나, 정제로 성형하거나, 젤라틴 캡슐에 봉입할 수 있다.
- [0286] 특정한 실시양태에서, 필요할 경우 정제 또는 당의정 코어를 얻기 위하여 1종 이상의 고체 부형제를 본원에 기재된 1종 이상의 결정질 용매화물과 혼합하고, 임의로 얻은 혼합물을 분쇄하고, 적절한 보조제 첨가한 후 과립 혼합물을 가공하여 경구용 약학적 제제를 얻는다. 적절한 부형제는 특히 충전제, 예컨대 락토스, 수크로스, 만니톨 또는 소르비톨 등을 비롯한 당; 예를 들면 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 껌 트라가칸트, 메틸셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스 등을 비롯한 셀룰로스 제제; 또는 기타의 것, 예컨대: 폴리비닐피롤리돈(PVP 또는 포비돈) 또는 인산칼슘을 들 수 있다. 특정한 실시양태에서, 붕해제를 임의로 첨가한다. 붕해제의 예로는 가교 결합된 크로스카르멜로스

나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 한천 또는 알긴산 또는 이의 염, 예컨대 알긴산나트륨을 들 수 있다.

- [0287] 하나의 실시양태에서, 당의정 코어 및 정제와 같은 제형에는 1종 이상의 적절한 피복제가 제공된다. 특정한 실시양태에서, 제형을 피복하는데 농축 당 용액이 사용된다. 당 용액은 임의로 추가의 성분, 예컨대 아라비아 검, 탈크, 폴리비닐피롤리돈, 카르보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 이산화티탄, 락터엑 및 적절한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 포함한다. 염료 및/또는 안료도 또한 식별 목적으로 피복에 임의로 첨가된다. 추가로, 활성 화합물 투약의 각종 조합을 특징화하기 위하여 염료 및/또는 안료를 임의로 사용한다.
- [0288] 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 용매화물의 치료학적 유효량을 기타 경구 제형으로 제제화한다. 경구 제형으로는 젤라틴으로 제조된 푸쉬-핏 캡슐뿐 아니라, 젤라틴 및 가소제, 예컨대 글리세롤 또는 소르비톨로 제조된 연질 밀봉 캡슐을 포함한다. 특정한 실시양태에서, 푸쉬-핏 캡슐은 1종 이상의 충전제와 혼합된 활성 성분을 함유한다. 충전제의 예로는 락토스, 결합제, 예컨대 전분 및/또는 활택제, 예컨대 탈크 또는 스테아르산마그네슘 및, 임의로, 안정화제를 들 수 있다. 기타의 실시양태에서, 연질 캡슐은 적절한 액체 중에 용해 또는 현탁된 결정질 용매화물을 함유한다. 적절한 액체의 예로는 1종 이상의 지방유, 액체 파라핀 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜을 들 수 있다. 또한, 안정화제를 임의로 첨가한다.
- [0289] 기타의 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 용매화물 중 1종 이상의 치료적 유효량을 협측 또는 설하 투여를 위하여 제제화한다. 협측 또는 설하 투여에 적절한 제제의 예로는 정제, 로젠지 또는 겔을 들 수 있다.
- [0290] 여전히 기타의 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 용매화물을 볼루스 주사 또는 연속 주입에 적절한 제제를 비롯한 비경구 주사를 위하여 제제화한다. 대안으로, 본원에 기재된 결정질 용매화물은 10% 글루코스 수용액, 등장 식염수, 무균수 등과 같은 액체에 용해하고, 정맥내 또는 주사로 투여할 수 있다.
- [0291] 특정한 실시양태에서, 주사용 제제는 단위 제형(예, 앰풀) 또는 복수-투약 용기로 제시된다. 보존제를 임의로 주사 제제에 첨가한다. 여전히 기타의 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 용매화물의 약학적 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중의 무균 현탁액, 용액 또는 에멀전으로서 비경구 주사에 적절한 형태로 제제화된다. 비경구 주사 제제는 임의로 제제화 약물, 예컨대 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제를 포함한다. 특정한 실시양태에서, 비경구 투여용 약학적 제제로는 수용성 형태의 활성 화합물의 수용액을 포함한다. 추가의 실시양태에서, 활성 화합물의 현탁액을 적절한 유성 주사 현탁액으로서 제조한다. 본원에 기재된 약학적 조성물에 사용하기 위한 적절한 친유성 용매 또는 비히클의 예로는 지방유, 예컨대 참기름 또는 합성 지방산 에스테르, 예컨대 에틸 올레이트 또는 트리글리세리드 또는 리포솜을 들 수 있다. 특정한 실시양태에서, 수성 주사 현탁액은 현탁액의 점도를 증가시키는 물질, 예컨대 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 소르비톨 또는 텍스트란을 함유한다. 임의로, 현탁액은 적절한 안정화제 또는 화합물의 용해도를 증가시켜 고농축 용액이 제조되게 하는 약물을 함유한다. 대안으로, 기타의 실시양태에서, 활성 성분은 사용전 적절한 비히클, 예를 들면 무균 비-발열원 물로 구성하기 위한 분말 형태이다.
- [0292] 하나의 구체예에서, 본원에 기재된 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 형태는 본원에 기재되거나 또는 당 분야에 공지된 바와 같이 비경구 주사용 용액으로서 제조하고, 자동 주사기로 투여한다. 예컨대 미국 특허 제 4,031,893호, 제5,358,489호; 제5,540,664호; 제5,665,071호, 제5,695,472호 및 WO 2005/087297호(이들 각각은 그 개시내용을 본원에 참고로 포함함)에 개시된 바와 같은 자동 주사기가 공지되어 있다. 일반적으로, 모든 자동 주사기는 주사하고자 하는 본원에 기재된 결정질 형태를 포함하는 용액의 용적을 포함한다. 일반적으로, 자동 주사기는 약물을 전달하기 위한 바늘과 유체 소통하는 용액을 보유하기 위한 저장소뿐 아니라, 바늘을 자동으로 배치하고, 바늘을 환자에게 삽입하고, 투약량을 환자에게 전달하기 위한 메카니즘을 포함한다.
- [0293] 여전히 기타의 실시양태에서, 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 형태를 국소 투여한다. 본원에 기재된 결정질 형태를 각종 국소 투여 가능한 조성물, 예컨대 용액, 현탁액, 로션, 겔, 페이스트, 의학용 스틱, 밤, 크림 또는 연고로 제제화한다. 이러한 약학적 조성물은 가용화제, 안정화제, 긴장성 강화제, 완충제 및 보존제를 임의로 포함한다.
- [0294] 기타의 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 형태는 경피 투여를 위하여 제제화된다. 특정한 실시양태에서, 경피 제제는 경피 전달 장치 및 경피 전달 패치를 사용하며, 친유성 에멀전 또는 완충 수용액일 수 있으며, 중합체 또는 접착제 중에 용해 및/또는 분산될 수 있다. 다양한 실시양태에서, 이러한 패치는 연속 박동을 위하여 또는 약학적 약물의 요구 전달에 따라 구성된다. 추가의 실시양태에서, 본원에

기재된 결정질 형태는 이온영동 패치 등에 의하여 달성된다. 특정한 실시양태에서, 경피 패치는 본원에 기재된 결정질 형태의 조절된 전달을 제공한다. 특정한 실시양태에서, 속도 조절 막을 사용하여 또는 화합물을 중합체 매트릭스 또는 겔내에 포획시켜 흡수율을 늦춘다. 대안적인 실시양태에서, 흡수를 증가시키기 위하여 흡수 증진제를 사용한다. 흡수 증진제 또는 담체는 피부를 통한 통과를 돕는 흡수 가능한 약학적 허용 가능한 용매를 포함한다. 예를 들면, 하나의 실시양태에서, 경피 장치는 백킹 부재, 임의로 담체와 함께 화합물을 수용하는 저장소, 임의로 연장된 시간에 걸쳐 조절되고 그리고 예정된 속도로 속주의 피부에 화합물을 전달하기 위한 속도 조절 장벽 및 장치를 피부에 고정시키기 위한 수단을 포함하는 붕대 형태이다.

[0295] 본원에 기재된 경피 제제는 당업계에 기재된 다양한 장치를 사용하여 투여될 수 있다. 예를 들면, 그러한 장치의 비제한적인 예로는 미국 특허 제3,598,122호, 제3,598,123호, 제3,710,795호, 제3,731,683호, 제3,742,951호, 제3,814,097호, 제3,921,636호, 제3,972,995호, 제3,993,072호, 제3,993,073호, 제3,996,934호, 제4,031,894호, 제4,060,084호, 제4,069,307호, 제4,077,407호, 제4,201,211호, 제4,230,105호, 제4,292,299호, 제4,292,303호, 제5,336,168호, 제5,665,378호, 제5,837,280호, 제5,869,090호, 제6,923,983호, 제6,929,801호 및 제6,946,144호에 기재되어 있다.

[0296] 본원에 기재된 경피 제형에는 당분야에서 통상적인 특정한 약학적 허용 가능한 부형제가 혼입될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 본원에 기재된 경피 제제는 (1) 본원의 결정질 형태의 제제; (2) 침투 증진제; 및 (3) 수성 아쿠버트 중 3종 이상의 성분을 포함한다. 또한, 경피 제제는 겔화제, 크림 및 연고 베이스 등(이에 한정되지 않음)과 같은 추가의 성분을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 경피 제제는 흡수를 증진시키고 그리고 피부로부터의 경피 제제의 제거를 방지하기 위한 직조 또는 부직 백킹 물질을 더 포함한다. 기타의 실시양태에서, 본원에 기재된 경피 제제는 피부로의 확산을 촉진하기 위한 포화 또는 과포화 상태를 유지한다.

[0297] 기타의 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 형태는 흡입에 의한 투여를 위하여 제제화된다. 흡입에 의한 투여에 적절한 다양한 형태의 비제한적인 예로는 에어로졸, 미스트 또는 분말을 들 수 있다. 본원에 기재된 결정질 형태의 약학적 조성물은 적절한 추진제(예, 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 기타 적절한 가스)를 사용하여 가압 액 또는 분무기로부터 에어로졸 스프레이 제시의 형태로 간편하게 전달된다. 특정한 실시양태에서, 계량된 양을 전달하기 위한 밸브를 제공함으로써 가압 에어로졸의 투약 단위를 결정한다. 특정한 실시양태에서, 화합물의 분말 혼합물 및 적절한 분말 베이스, 예컨대 락토스 또는 전분을 포함하는, 흡입기 또는 취입기에 사용하기 위한 젤라틴(이에 한정되지 않음)의 캡슐 및 카트리지를 제제화한다.

[0298] 비강 제제는 당분야에서 공지되어 있으며, 예를 들면 미국 특허 제4,476,116호, 제5,116,817호 및 제6,391,452호(각각은 구체적으로 참고로 포함됨)에 기재되어 있다. 본원에 기재된 결정질 형태를 포함하는 제제는 벤질 알콜 또는 기타 적절한 보존제, 플루오로탄소 및/또는 당분야에 공지된 기타 가용화제 또는 분산제를 사용한다. 예를 들면, 문헌[Ansel, H. C. et al., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, Sixth Ed. (1995)]을 참조한다. 바람직하게는 적절한 비독성 약학적 허용 가능한 성분을 사용하여 이러한 조성물 및 제제를 제조한다. 이러한 성분은 당분야에서 표준 문헌[REMTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 21st edition, 2005]에서 찾아볼 수 있다. 적절한 담체의 선택은 소정의 비강 제형, 예를 들면 용액, 현탁액, 연고 또는 겔의 정확한 성질에 크게 의존한다. 비강 제형은 일반적으로 활성 성분 이외에 다량의 물을 함유한다. 소량의 기타 성분, 예컨대 pH 조절제, 유화제 또는 분산제, 보존제, 계면활성제, 겔화제 또는 완충제 및 기타 안정화제 및 가용화제가 또한 존재할 수 있다. 바람직하게는, 비강 제형은 비강 분비물과 등장성이어야 한다.

[0299] 여전히 기타의 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 형태는 통상의 좌제 베이스, 예컨대 코코아 버터 또는 기타 글리세리드뿐 아니라, 합성 중합체, 예컨대 폴리비닐피롤리돈, PEG 등을 포함하는 직장 조성물, 예컨대 관장제, 직장 겔, 직장 폼, 직장 에어로졸, 좌제, 젤리 좌제 또는 정제 관장제로 제제화한다. 상기 조성물의 좌제 제형에서, 임의로 코코아 버터와 조합된 지방산 글리세리드의 혼합물(이에 한정되지 않음)을 비롯한 저융점 왁스가 먼저 용융된다.

[0300] 특정한 실시양태에서, 약학적 사용 가능한 제제로의 활성 화합물의 가공을 촉진하는 부형제 및 보조제를 포함하는 1종 이상의 생리학적 허용 가능한 담체를 사용하여 임의의 통상의 방식으로 약학적 조성물을 제제화한다. 적절한 제제는 선택된 투여 경로에 의존한다. 임의의 약학적 허용 가능한 기술, 담체 및 부형제는 당분야에서 적절하며 그리고 이해되는 바와 같이 임의로 사용된다. 통상의 방식, 예를 들면 통상의 혼합, 용해, 과립화, 당의 정제, 제조, 가루화, 유화, 캡슐화, 포획 또는 압축 공정에 의하여 본원에 기재된 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 형태를 포함하는 약학적 조성물을 제조할 수 있다.

- [0301] 본원에 기재된 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 형태를 포함하는 조성물의 제조 방법은 결정질 형태를 1종 이상의 불활성 약학적 허용 가능한 부형제 또는 담체와 함께 제제화하여 고체, 반고체 또는 액체를 형성하는 것을 포함한다. 고체 조성물의 비제한적인 예로는 분말, 정제, 분산성 과립, 캡슐, 카세 및 좌제를 들 수 있다. 액체 조성물은 화합물이 용해된 용액, 화합물을 포함하는 에멀전 또는, 본원에서 개시된 바와 같은 화합물을 포함하는 리포솜, 미셀 또는 나노입자를 포함하는 용액을 포함한다. 반고체 조성물의 비제한적인 예로는 겔, 현탁액 및 크림을 들 수 있다. 본원에 기재된 약학적 조성물의 제제는 액체 용액 또는 현탁액, 사용전 액체에 용해 또는 현탁시키기에 적절한 고체 제형 또는 에멀전을 들 수 있다. 이러한 조성물은 또한 임의로 소량의 비독성 보조 물질, 예컨대 습윤제 또는 유화제, pH 완충제 등을 포함한다.
- [0302] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 형태를 포함하는 약학적 조성물은 예시적으로 상기 약물이 용액, 현탁액 또는 둘 다에 존재하는 액체 제제를 취한다. 통상적으로 상기 조성물을 용액 또는 현탁액으로서 투여시, 그 약물의 제1 부분은 용액 중에 존재하며, 그 약물의 제2 부분은 미립자 제제로, 액체 매트릭스 중의 현탁액 중에 존재한다. 일부 실시양태에서, 액체 조성물은 겔 제제를 포함한다. 기타의 실시양태에서, 액체 조성물은 수성이다.
- [0303] 특정한 실시양태에서, 약학적 수성 현탁액은 현탁제로서 1종 이상의 중합체를 포함한다. 중합체는 수용성 중합체, 예컨대 셀룰로스 중합체, 예를 들면 히드록시프로필 메틸셀룰로스 및 수불용성 중합체, 예컨대 가교 결합된 카르복실 함유 중합체를 들 수 있다. 본원에 기재된 특정한 약학적 조성물은 예를 들면 카르복시메틸셀룰로스, 카르보머(아크릴산 중합체), 폴리(메틸메타크릴레이트), 폴리아크릴아미드, 폴리카르보필, 아크릴산/부틸 아크릴레이트 공중합체, 알긴산나트륨 및 텍스트란으로부터 선택되는 점막부착성 중합체를 포함한다.
- [0304] 약학적 조성물은 또한 본원에 기재된 화합물 1 및/또는 이의 유사체 결정질 형태의 용해도의 돕는 가용화제를 임의로 포함한다. 용어 "가용화제"는 일반적으로 약물의 미셀 용액 또는 참용액을 형성하는 약물을 포함한다. 특정한 허용 가능한 비이온성 계면활성제, 예를 들면 폴리소르베이트 80은 가용화제로서 안과학적으로 허용 가능한 글리콜, 폴리글리콜, 예를 들면 폴리에틸렌 글리콜 400 및 글리콜 에테르와 같이 유용하다.
- [0305] 게다가, 약학적 조성물은 산, 예컨대 아세트산, 붕산, 시트르산, 락트산, 인산 및 염산; 염기, 예컨대 수산화나트륨, 인산나트륨, 붕산나트륨, 시트르산나트륨, 아세트산나트륨, 락트산나트륨 및 트리스-히드록시메틸아미노메탄; 및 완충제, 예컨대 시트레이트/텍스트로스, 중탄산나트륨 및 염화암모늄을 비롯한 1종 이상의 pH 조정제 또는 완충제를 임의로 포함한다. 이러한 산, 염기 및 완충제는 조성물의 pH를 허용 가능한 범위로 유지하는 데 필요한 양으로 포함된다.
- [0306] 또한, 약학적 조성물은 조성물의 삼투압을 허용 가능한 범위로 하는 데 필요한 양으로 1종 이상의 염을 임의로 포함한다. 이러한 염으로는 나트륨, 칼륨 또는 암모늄 양이온 및 염화물, 시트르산염, 아스코르브산염, 붕산염, 인산염, 중탄산염, 황산염, 티오황산염 또는 중아황산염 음이온을 갖는 것을 들 수 있으며; 적절한 염으로는 염화나트륨, 염화칼륨, 티오황산나트륨, 중아황산나트륨 및 황산암모늄을 들 수 있다.
- [0307] 기타 약학적 조성물은 미생물 활성을 억제하는 1종 이상의 보존제를 임의로 포함한다. 적절한 보존제로는 수은 함유 물질, 예컨대 메르켄 및 티오메르살; 안정화된 이산화염소; 및 4차 암모늄 화합물, 예컨대 염화벤잘코늄, 브롬화세틸트리메틸암모늄 및 염화세틸피리디늄을 들 수 있다.
- [0308] 여전히 기타의 약학적 조성물은 물리적 안정성을 증진시키기 위하여 또는 기타의 목적을 위하여 1종 이상의 계면활성제를 포함한다. 적절한 비이온성 계면활성제로는 폴리옥시에틸렌 지방산 글리세리드 및 식물성 오일, 예를 들면 폴리옥시에틸렌(60) 수소화 카스터유; 및 폴리옥시에틸렌 알킬에테르 및 알킬페닐 에테르, 예를 들면 옥토시놀 10, 옥토시놀 40을 들 수 있다.
- [0309] 여전히 기타의 약학적 조성물은 필요시 화학적 안정성을 증진시키기 위하여 1종 이상의 항산화제를 포함할 수 있다. 적절한 항산화제의 예로는 아스코르브산 및 메타중아황산나트륨을 들 수 있다.
- [0310] 특정한 실시양태에서, 약학적 수성 현탁액 조성물은 단일 투약 비-재밀폐성 용기에 포장될 수 있다. 대안으로, 복수-투약 재밀폐성 용기를 사용하며, 이 경우, 조성물 중에 보존제가 포함되는 것이 통상적이다.
- [0311] 대안의 실시양태에서, 소수성 약학적 화합물을 위한 기타 전달 시스템을 사용한다. 리포솜 및 에멀전은 본원에서 전달 비히클 또는 담체의 예가 된다. 특정한 실시양태에서, 유기 용매, 예컨대 N-메틸피롤리돈을 또한 사용한다. 추가의 실시양태에서, 치료제를 포함하는 고체 소수성 중합체의 서방 시스템, 예컨대 반투과성 매트릭스를 사용하여 본원에 기재된 화합물을 전달한다. 본원에서 다양한 서방 물질이 유용하다. 일부 실시양태에서,

서방 캡슐은 수시간 내지 24 시간 이하 동안 화합물을 방출한다. 치료제의 화학적 성질 및 생물학적 안정성에 의존하여 단백질 안정화에 추가의 전략을 사용할 수 있다.

[0312] 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 제제는 1종 이상의 항산화제, 금속 킬레이트화제, 티올 함유 화합물 및/또는 기타 일반적인 안정화제를 포함한다. 이러한 안정화제의 비제한적인 예로는 (a) 약 0.5% 내지 약 2% w/v의 글리세롤, (b) 약 0.1% 내지 약 1% w/v의 메티오닌, (c) 약 0.1% 내지 약 2% w/v의 모노티오글리세롤, (d) 약 1 mM 내지 약 10 mM의 EDTA, (e) 약 0.01% 내지 약 2% w/v의 아스코르브산, (f) 0.003% 내지 약 0.02% w/v의 폴리소르베이트 80, (g) 0.001% 내지 약 0.05% w/v의 폴리소르베이트 20, (h) 아르기닌, (i) 헤파린, (j) 텍스트란 술페이트, (k) 시클로텍스트린, (l) 펜토산 폴리술페이트 및 기타 헤파리노이드, (m) 2가 양이온, 예컨대 마그네슘 및 아연; 또는 (n) 이의 조합을 들 수 있다.

[0313] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 형태는 단위 제형 중에 약 0.1 내지 20 mg의 양으로 존재한다. 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 결정질 형태는 단위 제형 중에 약 0.5 내지 15 mg, 약 0.5 내지 10 mg 또는 약 1.0 내지 10 mg의 양으로 존재한다. 일부의 경우에서, 본원에 기재된 결정질 형태는 단위 제형 중에 약 1 mg, 약 2 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 6 mg, 약 7 mg, 약 8 mg, 약 9 mg, 약 10 mg, 약 11 mg 또는 약 12 mg의 양으로 존재한다.

[0314] 특정한 경우에서, 본원에 기재된 결정질 형태는 1일 약 1 mg 내지 약 20 mg의 양으로 1회 이상의 투약량으로서 투여된다. 특정한 경우에서, 본원에 기재된 결정질 형태는 1일 약 1 mg 내지 약 10 mg의 양으로 1회 이상의 투약량으로서 투여된다. 특정한 경우에서, 본원에 기재된 결정질 형태는 1일 약 5 mg 내지 약 20 mg의 양으로 1회 이상의 투약량으로서 투여된다. 특정한 경우에서, 본원에 기재된 결정질 형태는 1일 약 8 mg의 양으로 1회 이상의 투약량으로서 투여된다. 특정한 경우에서, 본원에 기재된 결정질 형태는 1일 약 10 mg의 양으로 1회 이상의 투약량으로서 투여된다. 특정한 경우에서, 본원에 기재된 결정질 형태는 1일 약 12 mg의 양으로 1회 이상의 투약량으로서 투여된다.

[0315] 일부 경우에서, 상기 또는 하기 기재된 임의의 실시양태의 경우, PX-866의 결정질 형태를 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 것은 연속 투약 스케줄로 실시된다. 기타의 경우에서, 상기 또는 하기 기재된 임의의 실시양태의 경우, PX-866의 결정질 형태를 포함하는 조성물을 환자에게 투여하는 것은 간헐적 투약 스케줄로 실시된다.

[0316] 치료 방법

[0317] 일부 실시양태에서, 본원에서는 치료를 필요로 하는 피험체에게 본원에 기재된 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 형태 또는 이를 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는 암의 치료 방법이 제공된다. 특정한 실시양태에서, 암은 유방암, 폐암, 두경부암, 뇌암, 복부암, 결장암, 결장직장암, 식도암, 인두주위암, 위장관암, 신경아교종, 간암, 설암, 신경모세포종, 골육종, 난소암, 신장암, 췌장암, 망막모세포종, 자궁경부암, 자궁암, 빌름스 종양, 다발성 골수종, 피부암, 림프종, 백혈병, 혈액암, 역형성 갑상선 종양, 피부의 육종, 흑색종, 선암성 종양, 간세포양 종양, 비소세포 폐암, 연골육종, 췌장 도세포 종양, 거세 내성 형태를 비롯한 전립선암, 점액성 난소 암종을 비롯한 난소암, 두경부의 편평 세포 암종, 결장직장 암종, 아교모세포종, 자궁경부 암종, 자궁내막 암종, 위 암종, 췌장 암종, 평활근육종, 유방 암종, 선암 종양, 신경내분비 종양, 뇌 종양, 중추신경계의 암, 아교모세포종 및 모세포종으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정한 실시양태에서, 암은 두경부암, 폐암, 결장암 또는 전립선암이다.

[0318] 따라서, 본원에서는 결정질 용매화물을 포함하는 조성물 및 방법은 본원에 기재된 암의 진행 및/또는 개시를 감소, 역전 또는 지연시킨다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 결정질 용매화물의 치료를 필요로 하는 개체에게의 투여는 종양 크기를 감소시키며 그리하여 본원에 기재된 암의 진행 및/또는 개시를 감소, 역전 또는 지연시킨다.

[0319] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 암의 치료 방법은 항암제를 투여하는 것을 더 포함한다. 상기 또는 하기에 기재된 임의의 실시양태의 경우, 도 1에 도시된 XRPD를 갖는 PX-866의 결정질 아니솔 형태를 포함하는 조성물은 제2의 항암제와 병용하여 환자에게 투여된다.

[0320] 도 15는 사람 환자에서 PX-866의 무정형 및 결정질 아니솔 용매화물 형태가 유사한 혈장 프로파일을 나타낸다는 것을 도시한다. PX-866은 국제 출원 공보 W02011/153488 및 W02011/153495에 기재된 바와 같이 사람 시험에서의 효율을 나타내며, 상기 공보의 개시내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0321] 본원에 기재된 결정질 PX-866 형태(예, 아니솔 용매화물)와 병용하여 사용하기에 적절한 항암제의 비제한적인

예로는 메토틱렉세이트(류마트렉스(RHEUMATREX)[®]), 아메토프테린, 시클로포스파미드(시톡산(CYTOXAN)[®]), 탈리도미드(THALIDOMID)[®], 아크리딘 카르복사미드, 악티미드(actimid)[®], 악티노마이신, 17-N-알릴아미노-17-데메톡시 겔다나마이신, 아미노프테린, 암사크린, 안트라사이클린, 안티네오플라스틱, 안티네오플라스톤, 5-아자시티딘, 아자티오프린, BL22, 벤다무스틴, 비리코다르, 블레오마이신, 보르테조미브, 브리오스타틴, 부술판, 칼리쿨린, 캄프토테신, 카페시타빈, 카르보플라틴, 세톡시마브, 클로람부실, 시스플라틴, 클라드리빈, 클로파라빈, 시타라빈, 다카르바진, 다사티니브, 다우노루비신, 데시타빈, 디클로로아세트산, 디스코데르몰리드, 도세탁셀, 독소루비신, 에피루비신, 에포틸론, 에리볼린, 에스트라무스틴, 에토포시드, 엑사테칸, 엑시슬린드, 페루기놀, 플록수리딘, 플루다라빈, 플루오로우라실, 포스페스트롤, 포테무스틴, 강시클로비르, 겐시타빈, 히드록시우레아, IT-101, 이다루비신, 이포스파미드, 이미퀴모드, 이리노테칸, 이로폴벤, 익사베필론, 라니퀴다르, 라파티니브, 레날리도미드, 로무스틴, 루르토테칸, 마포스파미드, 마소프로콜, 메클로레타민, 멜팔란, 머캅토프린, 미토마이신, 미토탄, 미톡산트론, 넬라라빈, 닐로티니브, 오블리메르센, 옥살리플라틴, PAC-1, 팍리탁셀, 페메트렉세드, 펜토스타틴, 피포브로만, 픽산트론, 폴리카마이신, 프로카르바진, 프로테아좀, 억제제(예, 보르테조미브), 알티트렉세드, 레백카마이신, 레블리미드(revlimid)[®], 루비테칸, SN-38, 살리노스포라미드 A, 사트라플라틴, 스트렙토조토신, 스와인소닌, 타리퀴다르, 탁산, 테가푸르-우라실, 테모졸로마이드, 테스톨락톤, 티오TEPA, 티오구아닌, 토포테칸, 트라벡테딘, 트레티노인, 트리플라틴, 테트라니트레이트, 트리스(2-클로로에틸)아민, 트록사시타빈, 우라실 머스타드, 발루비신, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 비노렐빈, 보리노스타트, 조수퀴다르 등을 들 수 있다.

[0322] 일부 실시양태에서, PX-866의 결정질 형태(예, PX-866 아니솔 용매화물)를 포함하는 조성물을 세톡시마브와 병용하여 치료를 필요로 하는 개체에게 투여한다. 일부 실시양태에서, PX-866의 결정질 형태(예, PX-866 아니솔 용매화물)를 포함하는 조성물을 도세탁셀과 병용하여 치료를 필요로 하는 개체에게 투여한다.

[0323] 본원에 기재된 병용 요법은 국소 진행, 전이 및/또는 재발하는 단계를 포함하는 암의 다양한 단계를 치료한다. 암의 단계에서, 국소 진행되는 것은 일반적으로 국소 부위로부터 부근의 조직 및/또는 림프절로 퍼지는 암으로 정의된다. 로마 숫자의 단계 시스템에서, 국소 진행은 일반적으로 II기 또는 III기로 분류된다. 전이되는 암은 암이 신체를 통하여 원위의 조직 및 장기로 퍼지는 단계(IV기)이다. 재발되는 것으로 지칭되는 암은 일반적으로 소정 시간 후, 차도가 있는 후, 종양이 가시적으로 제거된 후 암이 재발되는 것으로 정의된다. 재발은 국소, 즉 초기와 동일한 위치에서 나타나는 것일 수 있거나 또는 원위성, 즉 신체의 상이한 부위에 나타날 수 있다. 특정한 경우에서, 본원에 기재된 병용 요법에 의하여 치료 가능한 암은 수술에 의하여 절제 불가하거나 또는 제거할 수 없다. 추가의 경우에서, 본원에 기재된 병용 요법에 의하여 치료 가능한 암은 치료될 수 없는, 즉 현재의 치료 방법에 의하여서는 치료 불가하다.

[0324] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 1차 또는 제1 요법으로서 투여된다. 본원에 기재된 병용 요법에 의한 치료에 적절한 기타의 피험체는 1차 항암 요법을 완료한 것을 포함한다. 1차 항암 요법으로는 화학요법, 방사선요법, 면역요법, 유전자 요법, 호르몬 요법, 수술 또는, 예를 들면 암 세포를 사멸시키거나, 암 세포에서의 아포토시스를 유발하거나, 암 세포의 성장 속도를 감소시키거나, 전이의 발생률 또는 횡수를 감소시키거나, 종양 크기를 감소시키거나, 종양 성장을 억제시키거나, 종양 또는 암 세포로의 혈액 공급을 감소시키거나, 암 세포 또는 종양에 대한 면역 반응을 촉진시키거나, 암의 진행을 예방 또는 억제하거나 또는 암을 가진 피험체의 수명을 증가시키는 것과 같이 환자에게서 암에 부정적인 영향을 미칠 수 있는 기타 요법을 들 수 있다.

[0325] 1차 화학요법 및 차후의 요법 및/또는 병용 요법의 비제한적인 예로는 호르몬 조절제, 안드로겐 수용체 결합제(예, 항-안드로겐, 비칼루타미드, 풀루타미드, 닐루타미드, MDV3100), 생식선자극 호르몬분비 호르몬 작용제 및 길항제(예, 류프롤리드, 부셀렐린, 히스트렐린, 고세렐린, 데슬로렐린, 나파렐린, 아바렐릭스, 세트로렐릭스, 가니렐릭스, 테가렐릭스), 안드로겐 합성 억제제(아비라테론, TOK-001), 테모졸로미드, 미토줄로미드, 다카르바진, 시스플라틴(CDDP), 카르보플라틴, 프로카르바진, 메클로레타민, 시클로포스파미드, 캄프토테신, 이포스파미드, 멜팔란, 클로람부실, 부술판, 니트로수레아, 닥티노마이신, 안트라사이클린(예, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신), 블레오마이신, 플리코마이신, 미토마이신, 에토포시드(VP16), 타목시펜, 칼록시펜, 에스트로겐 수용체 결합제, 카바지탁셀, 팍리탁셀, 겐시타빈, 나벨빈, 파르네실-단백질 트랜스퍼라제 억제제, 트란스플라티늄, 5-플루오로우라실, 카페시타빈, 빈크리스틴, 빈블라스틴 및 메토틱렉세이트, 토포이소머라제 억제제(예, 이리노테칸, 토포테칸, 캄프토테신, 에토포시드) 또는 상기의 임의의 유도제 관련 약물을 들 수 있다. 상기 약물 다수는 또한 예를 들면 안드로겐 수용체 결합제, 생식선자극 호르몬분비 호르몬 작용제 및 길항제, 안드로겐 합성 억제제, 에스트로겐 수용체 결합제뿐 아니라, 아로마타제 억제제 등의 호르몬 요법 약물로

서 지칭된다.

- [0326] 1차 방사선요법 그리고 차후의 요법 및/또는 병용 요법은 DNA 손상을 야기하는 요인을 포함하며 그리고, γ 선, X선 및/또는, 종양 세포에 방사성동위원소의 지시 전달로서 통상적으로 공지된 것을 포함한다. DNA 손상 요인의 기타의 형태는 마이크로파 및 UV-조사를 들 수 있다. 이들 요인 전부는 DNA, DNA의 전구체, DNA의 복제 및 수복 및 염색체의 집합 및 유지에 대한 광범위한 손상에 영향을 미칠 것이다. X선에 대한 조사량 범위는 연장된 기간 (예, 3 내지 4 주) 동안 50 내지 200 렌트겐으로부터 2,000 내지 6,000 렌트겐의 단일 조사량 범위내일 수 있다. 방사성동위원소에 대한 조사량 범위는 다양하게 변경되며 그리고 동위원소의 반감기, 방출된 조사의 강도 및 유형 및 종양 세포에 의한 흡수에 의존한다.
- [0327] 면역요법은 일반적으로 암 세포를 표적화하고 그리고 이를 파괴하는 면역 작동체 세포 및 분자의 사용에 의존한다. 면역 작동체는 예를 들면 종양 세포의 표면에서 일부 마커에 대하여 특이성을 갖는 종양 항원 또는 항체일 수 있다. 종양 항원 또는 항체 단독은 요법의 작동체로서 작용할 수 있거나 또는 세포 사멸을 실제로 실시하는 기타 세포를 모집할 수 있다. 항체는 또한 약물 또는 독소(화학요법, 방사성핵종, 리신 A 쇄, 콜레라 독소, 백일해 독소 등)에 콘쥬게이트될 수 있으며, 단지 표적화제로서 작용할 수 있다. 대안으로, 작동체는 종양 세포 표적과 직접적으로 또는 간접적으로 상호작용하는 표면 분자를 지지하는 림프구일 수 있다. 각종 작동체 세포로는 세포독성 T 세포 및 NK 세포를 들 수 있다. 대안으로, 종양 항원은 세포독성 T 세포 및 NK 세포를 사용하는 특이성 종양 세포를 표적화하는 피험체의 면역계를 자극할 수 있다. 면역요법은 시플루셀(Sipuleucel)-T(프로벤지(Provenge)[®]), 베바시주마브 등을 포함한다.
- [0328] 유전자 요법은 병용 요법 이전에, 이후에 또는 이와 동시에 투여된다. 치료적 유전자는 세포 증식의 유도인자의 안티센스 버전(종양유전자), 세포 증식의 억제제(종양 억제제) 또는 세포 예정사의 유도인자(전-아포토시스 유전자)를 포함할 수 있다.
- [0329] 일부 유형의 수술은 절제 가능한 암에 대하여 실시한다. 수술형으로는 예방적, 진단적 또는 단계별, 치유적 및 경감적 수술을 들 수 있으며, 1차 그리고 차후의 요법으로서 실시될 수 있다.
- [0330] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 1차 요법이 효과가 없거나 또는 암이 재발한 후 2차 요법으로서 투여된다. 기타의 실시양태에서, 본원에 기재된 병용 요법은 1차 또는 2차 요법이 실패한 후 3차 요법으로서 투여된다. 추가의 실시양태에서, 개체는 1차 또는 2차 요법의 완료에 대하여 사전선택한다. 일부 경우에서, 본원에 기재된 병용 요법은 이전의 백금계 요법을 실패한 환자에게 투여한다. 기타의 경우에서, 본원에 기재된 병용 요법은 이전의 이리노테칸 요법을 실패한 환자에게 투여한다.
- [0331] 일부 실시양태에서, 피험체는 또한 본원에 기재된 병용 요법의 민감도 및/또는 효능에 대하여 사전차단 또는 사전선택될 수 있다. 피험체가 병용 요법에 대하여 따를 수 있도록 하는 특정한 바이오마커에 대하여 피험체를 조사할 수 있다. 예를 들면, 바이오마커, 예컨대 포스파타제 및 텐신 동족체(PTEN) 변이 및 PI-3K 촉매 서브유니트의 활성화 변이는 본원에 기재된 병용 요법에 대한 민감도를 증가시킬 수 있는 한편, 기타의 변이, 예컨대 Ras 경로 변이는 민감도를 감소시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 피험체는 예를 들면 PTEN 변이 상태, PTEN 복제수, PI3K 유전자 증폭, PI3K 촉매 서브유니트 알파(PIK3CA) 변이 상태, K-ras 변이에 기초하여 사전선택한다.
- [0332] 또한, 본원에서는 본원에 기재된 화합물 1 및/또는 이의 유사체의 결정질 형태 또는 이를 포함하는 약학적 조성물을 치료를 필요로 하는 피험체에게 투여하는 것을 포함하는 섬유증 병태 및/또는 섬유증 증후군의 치료 방법이 제공된다.
- [0333] 일부 실시양태에서, 섬유증 병태는 경증, 중등도 또는 중증 폐섬유증, 낭성 섬유증, 안구 섬유증(예, 흉터형성 후 녹내장 여과 수술), 심내막심근 섬유증, 종격 섬유증, 골수섬유증, 골섬유증, 섬유화 대장병증, 후복막 섬유증, 간질성 폐렴, 폐에서의 괴상성 섬유증, 켈로이드, 공피증, 비후 흉터, 신 섬유증, 장 섬유증, 간 섬유증, 섬유화 담즙정체성 간염, 신장기원 전신 섬유증, 장기 이식과 관련된 섬유증, 다발성 섬유경화증 또는 과민성 속 섬유증이다. PX-866은 WO 2010/118250에 기재된 바와 같은 폐섬유증에서의 효능을 나타내며, 이 공보의 개시 내용은 본원에 참고로 포함된다.
- [0334] 일부 실시양태에서, 섬유증 병태는 경증, 중등도 또는 중증 특발성 폐섬유증이다. 일부 실시양태에서, 섬유증 병태는 석면증, 낭성 섬유증, 감염, 환경 알레르기항원으로서의 노출, 폐 이식, 자가면역 질환과 관련된 폐섬유증이거나 또는 섬유증 병태는 약물 유도된 폐섬유증이다. 일부 실시양태에서, 섬유증 증후군은 장기 이식과 관련되어 있다.

[0335] 실시예

[0336] HPLC 방법:

[0337] 기기: 아질런트(Agilent) HP 1100

[0338] 검출기: UV 254 nm

[0339] 컬럼: 페노메넥스 루나(Phenomenex Luna) C18 (2), 3 μ m, 4.6 $\times$ 150 mm

[0340] 온도: 25 $^{\circ}$ C

[0341] 이동상 A: 80% 물 20% ACN 중의 10 mM 포름산암모늄, 포름산을 사용하여 pH 4.2로 조절함

[0342] 이동상 B: 아세토니트릴

[0343] 유속: 1.0 ml/min

[0344] 주사량: 5 μ l(ACN 바늘 세정 사용)

[0345] 검출 시간: 30 min

[0346] 실시 시간: 38 min

[0347] 샘플 제조: 아세토니트릴 중에서 희석

[0348] 구매:

시간(분)	% A	% B
0	100	0
6	79	21
16	79	21
25	6	94
30	6	94
31	100	0
38	100	0

[0349]

[0350] XRPD 분석은 120 $^{\circ}$ 의 2 θ 범위로 CPS(굴곡 위치 민감성) 검출기가 장착된 이넬(Inel) XRG-3000 회절계를 사용하여 실시하였다. 0.03 $^{\circ}$ 2 θ 의 해상도에서 Cu-K α 방사를 사용하여 실시간 데이터를 수집하였다. 튜브 전압 및 전류는 각각 40 kV 및 30 mA로 설정하였다. 단색화장치 슬릿은 5 mm $\times$ 160 μ m에서 설정하였다. 패턴은 2.5-40 $^{\circ}$ 2 θ 로부터 표시되었다. 벽이 얇은 유리 모세관으로 패키징하여 각각의 분석용 샘플을 생성하였다. 데이터 수집 동안 모세관의 회전을 허용하도록 모터가 있는 측각계 헤드에 모세관을 장착하였다. 샘플을 5 분 동안 분석하였다. 실리콘 참고 표준을 사용하여 기기 보정을 실시하였다.

[0351] 티에이 인스트루먼트(TA Instruments) Q2000 시차 주사 열량계를 사용하여 시차 주사 열량측정(DSC)을 실시하였다. 온도 보정은 NIST 추적 가능한 인듐 금속을 사용하여 실시하였다. 사용한 샘플은 알루미늄 DSC 팬에 넣고, 중량을 정확히 기록하였다. 팬에 뚜껑을 덮고, 뚜껑에 주름을 잡았다. 중량을 측정하고, 주름을 잡은 알루미늄 팬을 셀의 기준면에 두었다. 샘플 셀을 -30 $^{\circ}$ C에서 평형화하고, 질소 세정하에서 10 $^{\circ}$ C/분의 속도에서 250 $^{\circ}$ C의 최종 온도까지 가열하였다.

[0352] 실시예 1

[0353] 용해도 스크리닝 테스트 I

[0354] 각각의 용매의 경우, 100 μ l 상부에 주름을 잡은 유리 바이알에 약 10 mg의 PX-866을 넣고, 밀폐시켰다. 주사기로, 2 부의 적절한 용매를 첨가하였다. PX-866이 완전히 용해될 경우, 더 이상 작업을 하지 않았다. 필요할 경우, 더 많은 용매를 첨가하여 상청액을 얻었다. 주름을 잡은 바이알을 15 분 동안 초음파 처리한 후, 30 초 동안 원심분리하였다. 1.0 μ l의 상청액을 주사기로 제거하고, 500 μ l의 아세토니트릴을 포함하는 밀폐된 HPLC 바이알에 첨가하였다. 그후, 동일한 포화 용액을 30 분 동안 50 $^{\circ}$ C의 설정점으로 가열하고, 다시 원심분리하고, 제 2의 HPLC 바이알을 50 $^{\circ}$ C에서 1.0 μ l의 상청액으로 생성하였다. 톨루엔, 아니솔, o-크실렌, 프로필 아세테이트, 4-메틸-2-펜타논 및 1-펜타논의 경우, 실온의 상청액을 깨끗한 바이알로 옮기고, 0 $^{\circ}$ C로 냉각시킨 후, -20 $^{\circ}$ C로 냉각시켰다. 각각의 온도에서, 1.0 μ l의 상청액으로 HPLC 바이알을 준비하였다. 상기 기재한 방법을 사용하여

HPLC 샘플을 실시하고, 254 nm AUC를 보정 곡선에 플롯하여 용해도 데이터를 얻었다.

[0355] 제1의 군의 용매에 대한 스크리닝에 의하면 PX-866은 대부분의 통상의 용매 중에서 가용성이 컸다는 것을 나타낸다. 게다가, 중간 용해도의 용매의 경우, 실온으로부터 50℃로 승온시 용해도에는 영향이 적거나 또는 없었다. 알칸은 모두 우수한 안티솔벤트이었으나, 공급된 과정에서의 헵탄 안티솔벤트와 동일한 방식으로 무정형 고체에 의하여 흡수 및 보유되는 것으로 나타났다. -20℃에서 용해도 샘플을 보관시, 톨루엔 및 이소프로필알콜(IPA)의 경우에서 화합물이 유출되었으며, 이는 용액이 과포화되었다는 것을 시사한다.

[0356] 톨루엔, 아니솔 및 o-크실렌 중의 보르트만닌의 용해도는 또한 결정화 절차에서 보르트만닌을 배제하였다는 것을 확인하기 위하여 조사하였다. 각각의 경우에서, 용해도는 낮았으나, PX-866으로의 보르트만닌의 전환은 항상 정량적이기에 충분히 근접하였으므로, 이는 중요한 문제는 아니었다.

[0357] <표 1>

PX-866 용해도 스크리닝 I

용매	b.p. (°C)	용해도 (mg/mL)		비고
에틸 아세테이트	77.1	>500 @ RT		높은 가용성
이소프로필 아세테이트	89	>500 @ RT		높은 가용성
메틸 t-부틸 에테르	55.2	RT	41.0	중간 가용성
2-부타논	79.6	>500 @ RT		높은 가용성
아세톤	56.5	>500 @ RT		높은 가용성
에탄올	78.4	>500 @ RT		높은 가용성, -20℃에서 밤새 냉각후 생성물이 유출됨
이소프로필 알콜	82.3	>500 @ RT		높은 가용성, 실온에서 유출되는 경향이 있음
1-부탄올	117.8	>500 @ RT		높은 가용성, -20℃에서 밤새 냉각후 생성물이 유출됨
t-부탄올	82.4	30℃	340.0	부분 가용성, 그의 융점(25℃)으로 인하여 바람직하지 않음
헵탄	98.5	RT	0.88	효과적으로 불용성임
2,2,4-트리메틸펜탄	99.3	RT	0.37	효과적으로 불용성임
펜탄	36.1	RT	0.79	효과적으로 불용성임
디메틸술폭시드	189	RT	252.5	부분 가용성
메틸테트라히드로푸란	80	>500 @ RT		높은 가용성
물	100	RT	3.5	약간 가용성, HPLC에 의하여 상당한 분해가 관찰됨
아니솔	152	RT	9.9	2 부분이 과포화된 용액 약간 가용성, 결정화후 상청액 농축으로부터 얻은 데이터
		0℃	7.0	
		-20℃	6.2	
디에틸 에테르	34.6	RT	9.5	약간 가용성

[0358]

용매	b.p. (°C)	용해도 (mg/mL)		비고
톨루엔	110.6	RT	5.2	2 부분이 과포화된 용액 약간 가용성, 결정화후 상청액 농축으로부터 얻은 테이타
		0°C	2.7	
		-20°C	2.6	
메탄올	64.7	>500 @ RT		높은 가용성
1,4-디옥산	101.1	>500 @ RT		높은 가용성
헥산	69	RT	0.31	효과적으로 불용성임
N-메틸-2-피롤리돈	203	>500 @ RT		높은 가용성
디메틸포름아미드	153	>500 @ RT		높은 가용성
테트라히드로푸란	66	>500 @ RT		높은 가용성
디클로로메탄	40	>500 @ RT		높은 가용성
m-크실렌	137	RT	4.5	약간 가용성
o-크실렌	143	RT	5.5	2 부분이 과포화된 용액 약간 가용성, 결정화후 상청액 농축으로부터 얻은 테이타
		0°C	7.3	
		-20°C	5.7	
p-크실렌	137	RT	1.0	효과적으로 불용성임
sec-부틸 에테르	121	RT	1.3	효과적으로 불용성임
디이소프로필 에테르	65	RT	4.2	효과적으로 불용성임
디부틸 에테르	142	RT	3.1	효과적으로 불용성임

[0359]

[0360] 실시예 2

[0361] 결정화 테스트 I

[0362] 목표로 하는 제1의 단일 용매계는 표 1로부터의 중간 가용성을 갖는 것, MTBE 및 DMSO이었다. PX-866은 실온에서 최소량의 용매에 용해시키고, 수일 동안 -20°C로 냉각시켰다. 핵화를 위하여 유리 분말을 투입하였다. 이러한 시도는 성공적이지 않았다.

[0363] -20°C에서 화합물 유출을 야기하는 일부 용매(톨루엔, IPA)도 또한 단일 용매계로서 조사하였다. PX-866을 최소량의 용매에 용해시키고, 유리 분말을 포함하는 새로운 바이알에 용액을 첨가하였다. 톨루엔의 경우, 주사기 끝 및 바이알의 벽면에서 화합물이 결정화되었다. 이러한 고체는 현미경에 의하여 결정질로 나타났다. 화합물은 IPA를 사용하면 냉각시에는 결정화되나, 다시 실온으로 가온시 유출되었다.

[0364] 톨루엔을 사용하여 긍정적인 결과를 얻는다면, 아니솔 및 3종의 크실렌 이성질체는 톨루엔과 유사하므로 스크리닝시켰다. PX-866은 톨루엔과 유사한 방식으로 아니솔 및 o-크실렌으로부터 결정화되었다. 톨루엔, 아니솔 및 o-크실렌으로부터의 결정화는 더 큰 용매 부피(20 부피 당량)를 사용하여 (10 mg으로부터) 50 mg까지 규모를 확대하고, 유리 분말 대신에 상기 실험으로부터 결정을 사용하여 씨딩하였다. 생성된 고체는 XRPD에 의하면 모두 결정질이었다.

[0365] 3종의 고체에서의 잔류 용매는 ¹H NMR 적분에 의하여 측정하였다. 각각의 경우에서, 헵탄은 존재하지 않지만, 방향족 용매는 대략 1:1 몰비로 잔존하였다. (아니솔로부터의) 물질을 90°C에서 진공하에서 18 시간 동안 건조시키며, 이는 임의의 아니솔을 제거하지는 못하였다. 88 시간 동안 동일한 조건하에서 건조시키면 상당량의 아니솔을 제거하였지만(정량적, HPLC에 의함), 또한 이는 물질이 유리로 변하도록 하였으며, (99%로부터) 95% 순도로 분해되도록 하였다. (초기 안정성 결과와 함께) 이러한 데이터는 결정질 형태가 용매화물이었으며 그리고 PX-866이 결정내에서 용매 분자와의 상호작용에 의한 분해에 대하여 안정화되었다는 합의에 도달하였다.

[0366] PX-866의 10 g 합성은 제공된 공정에 결정화를 통합하는 방법에 대하여 조사를 착수하였다. HPLC에 의하여 전환

이 완료되었다면, 반응 혼합물의 여러 분액을 제거하여 다양한 워크업 조건을 테스트하였다(하기 표 4에서 실험 16 참조). 최선의 절차(최고의 수율 및 순도)에서, 혼합물을 진한 오일로 건조시키고, 3.5 부의 THF에 용해시키고, 안티솔벤트(아니솔/톨루엔)를 총 8 부까지 서서히 첨가하였다. 독성 문제로 인하여, 아니솔을 사용한 배치를 워크업 처리하고 그리고 7.9 g의 PX-866 아니솔 용매화물을 분리하는 것을 선택하였다(78% 수율). 이러한 물질은 HPLC(254 nm AUC)에 의하여 순도가 99.2%이고, XRPD에 의하여 결정질이었으며, 1.18 몰 당량의 아니솔을 포함하지만, 헵탄 또는 디알릴아민은 포함하지 않았다.

[0367] 아니솔 용매화물의 일련의 재결정화는 차후의 재결정화가 순도에서의 임의의 개선을 제공하는지의 여부를 결정하는 것을 시도하였다(하기 표 4에서 실험 18). 실험은 >99.2% 순도의 물질을 산출하지는 못하였으며 그리고, 각각의 재결정화에서 물질의 거의 50%를 손실하였다. PX-866의 무수 결정질 형태를 얻기 위하여 여러 용매를 사용한 증기 확산을 또한 시도하였으나(하기 표 4에서 실험 19), 이는 긍정적인 결과가 관찰되지 않아서 1개월후 포기하였다.

[0368] 실시예 3

[0369] 용해도 스크리닝 테스트 II

[0370] 용매화물을 생성하지 않는 결정화 용매를 찾고자 하는 시도로 새로운 세트의 용매(하기 표 2)를 스크리닝하였다. 여러개의 신규한 용매는 용해 직후 자발적으로 화합물이 결정화되도록 하는 것으로 밝혀졌다. 결정화된 샘플을 0℃로 냉각시킨 후, -20℃로 냉각시켜 2개의 추가의 온도점을 얻었다. 지방족 용매(프로필 아세테이트, 4-메틸-2-펜타논 및 1-펜타논) 중에서의 용해도는 실온으로부터 -20℃로의 온도에서 급격하게 감소되었다.

[0371] <표 2>

PX-866 용해도 스크리닝 II

용매	b.p. (°C)	용해도 (mg/mL)		비고
부틸 아세테이트	126	>500 @ RT		높은 가용성
에틸 포름레이트	54	>500 @ RT		높은 가용성
이소펜탄올	131	RT	228.2	2 부분의 유출
쿠멘	152	RT	4.9	약간 가용성, 포화 용액으로부터 결정화됨
메틸 아세테이트	57	>500 @ RT		높은 가용성
4-메틸-2-펜타논	117	RT	38.4	부분 가용성, 포화 용액으로부터 결정화됨
		0°C	33.4	
		-20°C	8.5	
1-펜탄올	138	RT	84.4	부분 가용성, 포화 용액으로부터 결정화됨
		0°C	22.8	
		-20°C	2.4	
프로필 아세테이트	102	RT	84.6	부분 가용성, 포화 용액으로부터 결정화됨
		0°C	54.8	
		-20°C	18.6	
클로로벤젠	132	RT	15.6	약간 가용성, 포화 용액으로부터 결정화됨
에틸렌 글리콜	197	RT	135.9	부분 가용성
2-에톡시에탄올	135	>500 @ RT		높은 가용성
니트로메탄	101	>500 @ RT		높은 가용성
벤질 알콜	205	RT	498.0	높은 가용성, 포화 용액으로부터 결정화됨
디(에틸렌 글리콜)	197	RT	374.8	부분 가용성
디에틸아민	56	>500 @ RT		높은 가용성
에탄올아민	171	>500 @ RT		용액이 짙은 오렌지색이 되며, PX-866은 상청액에서 검출되지 않음
글리세롤	182	RT	12.6	약간 가용성
1,1,1,3,3,3-헥사플루오로-2-프로판올	59	>500 @ RT		높은 가용성
1-옥탄올	195	RT	90.6	부분 가용성
피플루오로헥산	59	RT	0.28	효과적으로 불용성임
1,1,2,2-테트라클로로에탄	131	>500 @ RT		높은 가용성
1,1,1-트리클로로에탄	74	>500 @ RT		높은 가용성
2,2,2-트리플루오로에탄올	74	>500 @ RT		높은 가용성

[0372]

[0373] 실시예 4

[0374] 결정화 테스트 II

[0375] 고체를 실온에서 최소량의 용매에 용해시키고, 밤새 -20°C로 냉각시켜 프로필 아세테이트, 4-메틸-2-펜타논, 1-펜탄올, 쿠멘 및 클로로벤젠으로부터 아니솔 용매화된 PX-866을 재결정화시켰다. 훨씬 더 느린 결정화 및 더 큰 결정 크기는 지방족 용매의 경우에서 초래되었다. NMR 잔류 용매 분석을 각각의 고체에 실시하였으며; 각각은 대략 1 몰 당량으로 첨가한 결정화 용매 및 아니솔 모두를 포함한다. 고체의 XRPD 패턴은 모두 서로에 대하여 그리고 이전의 로트에 대하여 크게 유사하였다.

[0376] 아니솔을 완전하게 배제시키는 것이 무수형 결정 형태를 산출하는지를 알아보기 위하여 무정형 PX-866을 출발 물질로서 하여 결정화를 반복하였다. 그러나, 이들 결정의 XRPD 패턴은 동일한 결정 형태라는 것을 나타냈다.

[0377] 새로운 지방족 용매를 10 g 배치로 제조 절차에 투입하였다. 완료된 반응 혼합물의 3개의 분액을 제거하여 워크업에서의 프로필 아세테이트, 4-메틸-2-펜타논 및 1-펜탄올을 테스트하였다(하기 표 4의 실험 26 참조). 3가지 모두의 선택은 약 0.8 몰 당량의 용매로 유사하게 높은 순도의 물질을 생성하였다. 프로필 아세테이트를 사용하여 배치를 워크업 처리하도록 선택하며, 8.79 g의 PX-866 프로필 아세테이트 용매화물을 얻었다(80.7% 수율). 물질은 HPLC(254 nm AUC)에 의하여 순도가 99.3%이었으며, NMR에 의하여 0.85 몰 당량의 프로필 아세테이트를

포함하였다.

[0378] 용매 휘발의 온도를 측정하기 위하여 아니솔 및 프로필 아세테이트 용매화물의 DSC 및 TGA 프로파일을 입수하였다. 모두의 경우에서, 용융으로 인하여 단 하나의 DSC 흡열이 관찰되었으나, 2종의 용매화물의 융점은 상이하였다(아니솔은 146℃, PrOAc는 80.5℃). 넓은 온도 범위에 대하여 중량 손실이 발생하였으므로, TGA 결과는 결정적이지 않았으며, 이는 용매 함유량에 해당하지 않는다. 용매 손실뿐 아니라, 분해 경로에 대한 이해를 얻기 위하여서는 TG-IR이 유용한 기법이 된다.

[0379] 실시예 5

[0380] 단일 용매: 아니솔(18 부피, 유리 분말 없음)에서의 결정화 실험

[0381] 53 mg의 PX-866을 2 ml 평편한 바닥 바이알에 넣은 후, 약 940 μ l(18 부피)의 아니솔을 실온에서 첨가하였다. 상청액을 또다른 바이알로 옮기고, 우선 4℃로 냉각시킨 후, -20℃로 냉각시켰다(PX-866은 두 온도 모두에서 상청액의 분액 중에서 정량화하였다). 생성된 고체를 질소 흐름하에서 건조시키고, 진공하에서 실온에서 16 시간 동안 추가로 건조시킨 후, 진공하에서 40℃에서 16 시간 동안 건조시켰다. 상청액 중의 PX-866 농도: RT: 9.9 mg/ml; 4℃: 7.0 mg/ml; -20℃: 6.2 mg/ml.

[0382] 분리한 고체는 현미경하에서 결정질인 것으로 밝혀졌다. 결정질은 질소 건조후 15.8% (w/w) 아니솔, 0.8% 헵탄 (¹H NMR 적분에 의함)을 포함하였다. 실온 진공 건조후, 헵탄은 더 이상 검출되지 않았으며, 아니솔 양은 변경되지 않았다. 40℃ 진공 건조후, 결정질은 HPLC(254 nm AUC)에 의하여 순도가 98.5%이었으며, 아니솔양은 NMR에 의하여 불변인 것으로 나타났다. 분리된 결정질의 XRPD 패턴은 결정질 물질인 것으로 나타났다(도 1 참조).

[0383] XRPD 데이터: (2 θ) 7.9, 8.5, 10.2, 11.1, 14.0, 14.2, 17.9, 18.7, 21.0, 21.2 및 28.2 $\pm$ 0.1(도 1 참조).

[0384] DSC 데이터: 146℃에서 주요 흡열(도 2 참조).

[0385] PX-866의 아니솔 용매화물 중에서의 결정 충전의 α -축 투사도를 도 3에 도시한다. 결정질 형태는 하기와 같은 결정 파라미터를 갖는 120 K에서 단결정 X선 결정학 분석을 나타낸다:

공간군	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a, Å	13.7140(3) ^o
b, Å	15.4272(4)
c, Å	15.6890(4)
α	90
β	90
γ	90
Z (분자/단위 셀)	4 ^o
밀도 이론치 (g/cm)	1.268. ^o

[0386]

[0387] 실시예 6

[0388] THF 용액 중에서 PX-866을 사용한 아니솔 결정화 실험

[0389] 완전 가용화를 위하여 10 mg PX-866을 포함하는 100 μ l V형 유리 바이알에 20 μ l(2 부피) THF를 첨가하였다. 아니솔(1 내지 3 부피)을 생성된 용액에 서서히 첨가하였으며, 2 부피의 아니솔 이후 고체가 보였다. 고체가 형성되었으며, 질소하에서 건조시켰다. 분리한 고체는 현미경하에서 결정질인 것으로 나타났다.

[0390] 또한, 더 큰 규모(102 μ l의 THF 및 408 μ l의 아니솔 중의 51 mg)를 실시하였다. XRPD 패턴은 실시예 5와 동일한 결정을 시사한다. NMR 적분은 결정 중에서 1.74 당량의 아니솔을 나타낸다.

[0391] 실시예 7

[0392] 단일 용매: 톨루엔(2 내지 5 부피) 중에서의 결정화 실험

[0393] 약 10 mg의 PX-866을 실온에서 유리 분말을 첨가하거나 또는 첨가하지 않고 톨루엔(20 μ l; 2 부피)에 용해시켰다. 고체를 용해시키기 위하여 가볍게 진탕시키면, 바이알의 벽면에 생성물이 결정화되었다. 또한, 더 큰 규모의 실험을 실시하였다. 약 50 mg의 PX-866을 2 ml 평편한 바닥 HPLC 바이알에 넣었다. 약 250 μ l(5 부피)의 톨

루엔을 실온에서 바이알에 첨가하였다. 10 mg 규모로부터의 씨드를 포함하는 또다른 바이알에 상청액을 옮기고, 4℃로 우선 냉각시킨 후, -20℃로 냉각시켰다(PX-866은 두 온도 모두에서 상청액의 분액 중에서 정량화되었다). 결정질이 형성되었으며, 질소 흐름하에서 건조시켰다. 분리된 결정질의 XRPD 패턴은 통상의 결정질 물질의 것이었다.

[0394] 실시예 8

[0395] 단일 용매: 톨루엔(20 부피, 유리 분말 없음) 중에서의 결정화 실험

[0396] 약 47 mg의 PX-866을 2 ml 평편한 바닥 HPLC 바이알에 넣었다. 약 1,000 μ l(20 부피) 톨루엔을 실온에서 바이알에 첨가하였다. 상청액을 또다른 바이알에 옮기고, 우선 4℃로 냉각시킨 후, -20℃로 냉각시켰다(PX-866은 두 온도 모두에서 상청액의 분액 중에서 정량화되었다). 결정질이 형성되었으며, 질소 흐름하에서 건조시켰다.

[0397] 결정질은 질소 건조후 12.5% (w/w) 톨루엔, 0.98% 헵탄(¹H NMR 적분에 의함)을 포함하였다. RT 진공 건조후, 헵탄은 더 이상 검출되지 않았으며, 톨루엔 양은 불변하였다. 40℃ 진공 건조후, 결정질은 HPLC(254 nm AUC)에 의한 순도가 97.7%이었으며, 톨루엔 양은 NMR에 의하여 불변인 것으로 밝혀졌다.

[0398] XRPD 데이터: (2 θ) 7.9, 8.5, 10.2, 11.1, 12.5, 14.0, 18.7 및 21.1 $\pm$ 0.1(도 4).

[0399] DSC 데이터: 142.0℃에서 주요 흡열(도 5).

[0400] 실시예 9

[0401] THF 용액 중에서 PX-866을 사용한 톨루엔 결정화 실험

[0402] 완전 가용화를 위하여 10 mg PX-866을 포함하는 100 μ l V형 유리 바이알에 20 μ l(2 부피) THF를 첨가하였다. 톨루엔(1 내지 3 부피)을 생성된 용액에 서서히 첨가하였으며, 2 부피의 톨루엔 이후 고체가 보였다. 질소 흐름하에서 초기 부피의 약 50%의 증발로 상청액을 얻었으며, 이를 또다른 바이알에 옮겼다. 고체가 형성되었으며, 질소하에서 건조시켰다. 분리한 고체는 현미경하에서 결정질인 것으로 나타났다.

[0403] 또한, 더 큰 규모(129 μ l의 THF 및 516 μ l의 톨루엔 중의 64.5 mg)를 실시하였다. XRPD 패턴은 실시예 8과 동일한 결정을 시사한다. NMR 적분은 결정 중에서 1.54 당량의 톨루엔을 나타낸다.

[0404] 실시예 10

[0405] 프로필 아세테이트 결정화

[0406] 완전 용해를 위하여 신틸레이션 바이알내의 100 mg의 아니솔 용매화물에 12 부피의 프로필 아세테이트를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2 시간 동안 유지한 후, 밤새 -20℃로 냉각시켰다. 생성된 고체를 여과하고, 최소량의 저온 프로필 아세테이트로 세정하고, 실온에서 진공하에서 밤새 건조시켰다. 용매 함유량에 대하여 NMR에 의하여 그리고 결정화도에 대하여 XRPD에 의하여 결정을 분석하였다(도 6 참조). 결정은 0.76 몰 당량의 PrOAc 및 0.34 몰 당량의 아니솔을 포함하는 것으로 밝혀졌다.

[0407] XRPD 데이터: (2 θ) 8.0, 8.4, 10.2, 11.0, 14.0 및 19.2 $\pm$ 0.1(도 6)

[0408] DSC 데이터: 80.5℃에서 주요 흡열(도 7)

[0409] PX-866의 프로필 아세테이트 용매화물 중에서의 결정 충전의 a-축 투사도를 도 8에 도시한다. 결정질 프로필 아세테이트 용매화물은 하기와 같은 결정 파라미터를 갖는 100 K에서 단결정 X선 결정학 분석을 나타낸다:

공간군	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a, Å	13.4963(5) ^o
b, Å	15.5158(5)
c, Å	15.6912(6)
α	90
β	90
γ	90
Z (분자/단위 셀)	4 ^o
밀도 이론치 (g/cm)	1.269. °

[0410]

- [0411] 실시예 11
- [0412] 4-메틸-2-펜타논 결정화
- [0413] 완전 용해를 위하여 신틸레이션 바이알내의 100 mg의 아니솔 용매화물에 25 부피의 4-메틸-2-펜타논을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2 시간 동안 유지한 후, 밤새 -20℃로 냉각시켰다. 생성된 고체를 여과하고, 최소량의 저온 4-메틸-2-펜타논으로 세정하고, 실온에서 진공하에서 밤새 건조시켰다. 용매 함유량에 대하여 NMR에 의하여 그리고 결정화도에 대하여 XRPD에 의하여 결정을 분석하였다. 결정은 0.90 몰 당량 4-메틸-2-펜타논 및 0.15 몰 당량 아니솔을 포함하는 것으로 밝혀졌다.
- [0414] XRPD 데이터: (2 θ) 7.9, 8.4, 10.2, 10.9, 13.9, 14.2, 18.5, 19.2 및 20.7 $\pm$ 0.1(도 9).
- [0415] 실시예 12
- [0416] 쿠멘 결정화
- [0417] 완전 용해를 위하여 신틸레이션 바이알내의 100 mg의 아니솔 용매화물에 221 부피의 쿠멘을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2 시간 동안 유지한 후, 밤새 -20℃로 냉각시켰다. 생성된 고체를 여과하고, 최소량의 저온 쿠멘으로 세정하고, 실온에서 진공하에서 밤새 건조시켰다. 용매 함유량에 대하여 NMR에 의하여 그리고 결정화도에 대하여 XRPD에 의하여 결정을 분석하였다. 결정은 0.96 몰 당량 쿠멘 및 0.06 몰 당량 아니솔을 포함하는 것으로 밝혀졌다.
- [0418] XRPD 데이터: (2 θ) 7.8, 8.4, 10.1, 10.7, 13.7, 14.1, 18.1, 18.9, 20.6 및 20.8 $\pm$ 0.1(도 10 참조).
- [0419] 실시예 13
- [0420] 1-펜탄올 결정화
- [0421] 완전 용해를 위하여 신틸레이션 바이알내의 100 mg의 아니솔 용매화물에 35 부피의 1-펜탄올을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2 시간 동안 유지한 후, 밤새 -20℃로 냉각시켰다. 생성된 고체를 여과하고, 최소량의 저온 1-펜탄올로 세정하고, 실온에서 진공하에서 밤새 건조시켰다. 용매 함유량에 대하여 NMR에 의하여 그리고 결정화도에 대하여 XRPD에 의하여 결정을 분석하였다. 결정은 0.46 몰 당량 1-펜탄올 및 0.77 몰 당량 아니솔을 포함하는 것으로 밝혀졌다.
- [0422] XRPD 데이터: (2 θ) 8.1, 8.5, 10.2, 11.1, 12.5, 14.0, 14.3, 17.9, 18.8, 20.7 및 21.3 $\pm$ 0.1(도 11).
- [0423] 실시예 14
- [0424] 클로로벤젠 결정화
- [0425] 완전 용해를 위하여 신틸레이션 바이알내의 100 mg의 아니솔 용매화물에 52 부피의 클로로벤젠을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 2 시간 동안 유지한 후, 밤새 -20℃로 냉각시켰다. 생성된 고체를 여과하고, 최소량의 저온 클로로벤젠으로 세정하고, 실온에서 진공하에서 밤새 건조시켰다. 용매 함유량에 대하여 NMR에 의하여 그리고 결정화도에 대하여 XRPD에 의하여 결정을 분석하였다. 결정은 0.86 몰 당량 클로로벤젠 및 0.15 몰 당량 아니솔을 포함하는 것으로 밝혀졌다.
- [0426] XRPD 데이터: (2 θ) 8.0, 8.5, 10.3, 11.1, 14.1, 17.9, 18.8, 19.1, 21.0 및 28.3 $\pm$ 0.1 (도 12).
- [0427] 실시예 15
- [0428] 보르트만닌으로부터 PX-866 아니솔 용매화물의 합성
- [0429] 질소 버블러, 열전쌍, 자기 교반 및 냉각 수조가 장착된 250 ml RBF에서 보르트만닌(10 g, 23.34 mmol)을 50 ml의 무수 THF에 현탁시켜 담황색 슬러리를 생성하였다. 슬러리에, 온도를 30℃ 미만으로 유지하면서 디알릴아민(34.5 ml, 280.1 mmol)을 서서히 첨가하였다. 10 분 COR 샘플은 약 2% 보르트만닌이 잔존한다는 것을 나타냈다. 90 분후, 보르트만닌이 검출되지 않았다. 반응 혼합물의 2.5 ml 분액 6개를 제거하여 워크업 조건을 테스트하고; 한편, 잔존하는 용액을 -20℃에서 보관하였다. 용매를 제거하여 진한 오렌지색 오일을 얻었으며, THF(29 ml, 3.5 vol)를 첨가하고, 균질해질 때까지 교반하였다. 아니솔(25 ml, 3 vol)을 첨가하고, 용액을 아니솔 용매화물 결정으로 씨딩하였다. 추가의 아니솔을 총 8 부피까지 서서히 첨가하였다. 현탁액을 밤새 진탕시켰다. 고체를 뷰흐너 깔때기에서 분리하고, 2 부피의 3.5:8 THF/아니솔로 세정하였다. 분리된 고체를 실온에서 진공 오븐에서 밤새 건조시켜 7.9 g의 PX-866 아니솔 용매화물(78% 수율)을 얻었다.

[0430] 실시예 16

[0431] 보르트만닌으로부터 PX-866 프로필 아세테이트 용매화물의 합성

[0432] 질소 버블러, 열전쌍, 자기 교반 및 냉각 수조가 장착된 250 ml RBF에서 보르트만닌(10 g, 23.34 mmol)을 50 ml의 무수 THF에 현탁시켜 담황색 슬러리를 생성하였다. 슬러리에, 온도를 30℃ 미만으로 유지하면서 디알릴아민(3.5 ml, 28.0 mmol)을 서서히 첨가하였다. 60 분 COR 샘플은 0.2% 보르트만닌이 잔존한다는 것을 나타냈다. 90 분후, 반응 혼합물의 2 ml 분액 3개를 제거하여 워크업 조건을 테스트하고; 한편, 잔존하는 용액을 -20℃에서 보관하였다. 용매를 제거하여 진한 오렌지색 오일을 얻었으며, 프로필 아세테이트(45 ml, 5 부피)를 첨가하고, 균질해질 때까지 교반하였다. 약 1 분후, 용액이 뿌옇게 되었다. 실온에서 2 시간 동안 진탕을 지속한 후, 용액을 밤새 -20℃로 냉각시켰다. 고체를 뷰흐너 깔때기에서 분리하고, 1 부피의 저온 프로필 아세테이트로 세정하였다. 분리된 고체를 밤새 회전증발(30℃ 수조 온도, 8 mmHg)로 건조시켜 8.79 g의 PX-866 프로필 아세테이트 용매화물(80.7% 수율)을 얻었다.

[0433] 실시예 17

[0434] 안정성 테스트

[0435] 비-GMP 안정성 실험을 개시하여 무정형 물질에 비하여 열 및 습도에 대한 PX-866 용매화물의 안정성을 설정하였다. 아니솔 용매화물, 톨루엔 용매화물 및 무정형 PX-866의 샘플을 HPLC 분석에 대하여 1, 2, 3, 4 및 8 주의 시점에서 잡아당기도록 40℃ 및 75% 상대 습도로 설정한 안정성 챔버에 넣었다. 프로필 아세테이트 용매화물을 얻자마자, 단일의 2.5 주 시점에서 잡아당기도록 챔버에 이를 첨가하였다(도 13 참조).

[0436] 아니솔 및 톨루엔 용매화물은 무정형 PX-866에 비하여 안정성이 뚜렷하게 향상되었으며, 이는 단 1주후 분명하였다. 제한된 데이터(단 하나의 단일 시점)에 기초하여 프로필 아세테이트 용매화물은 무정형 물질보다 더 안정하였으나, 아니솔 용매화물보다는 덜 안정하였다.

[0437] 안정성 챔버내에서 8 주후, 용매 함유량에 대하여 NMR에 의하여 그리고 결정화도에 대하여 XRPD에 의하여 물질을 분석하였다. 아니솔 및 톨루엔 용매화물은 각각 1.34 및 1.25 몰 당량의 용매를 포함하며, 이는 대략 초기의 양에 필적한다. 프로필 아세테이트 용매화물은 0.36 몰 당량의 용매(대략 초기의 양의 절반)뿐 아니라, 상당량의 물을 포함하였다. 3가지 고체 모두는 XRPD에 의하여 결정질이었다.

[0438] 실시예 18

[0439] 래트 경구 약물동력학적 실험에서의 무정형 및 결정질 PX-866 캡슐 중의 API

[0440] 래트(금식하거나 또는 금식함)에서의 PX-866의 경구 투여된 무정형 및 결정질 아니솔 용매화물의 흡수를 실험하여 이의 생체내 약물동력학을 조사하였다. 래트에게 0.3 mg의 PX-866의 무정형 및 결정질 아니솔 용매화물을 제공하고, 투여후, 혈액을 수집하였다.

테스트 품목	투약량 (mg)	음식	종	제제
무정형 PX-866	0.3	금식	SD 래트	캡슐 중의 API
결정질 PX-866	0.3	금식	SD 래트	캡슐 중의 API
무정형 PX-866	0.3	금식	SD 래트	캡슐 중의 API
결정질 PX-866	0.3	금식	SD 래트	캡슐 중의 API

[0441]

[0442] 결과

[0443] 캡슐 중의 무정형 분말 또는 캡슐 중의 결정질 아니솔 용매화물 PX-866 분말의 투여후 금식 또는 금식한 래트에서 PX-866 또는 대사물 17-OH-PX-866의 혈장 농도 사이에는 통계적으로 유의적인 차이가 없었다.

[0444] 실시예 19

[0445] 결정질/용매화물 PX-866 제제

[0446] 실시예 19a: 경구 투여용 경질 젤라틴 캡슐

[0447] 경구 투여용 약학적 제제를 생성하기 위하여, 분말 형태의 PX-866의 결정질 아니솔 용매화물 10 mg을 가공 없이

경질 젤라틴 캡슐에 직접 충전하거나 또는 임의의 부형제와 혼합하였다. 캡슐을 각각 개방하고, 무게를 측정하고, 충전하고, 캡슐 충전기(크셀로도스(Xcelodose), 캡슈겔(Capsugel))로 폐쇄시켰다.

[0448] 실시예 19b: 경구 투여용 직접 압축 정제

[0449] 경구 투여용 약학적 제제를 생성하기 위하여, PX-866의 결정질 아니솔 용매화물, 스테아르산Mg 및 만니톨(펄리톨 100SD, 로케트(Roquette))을 평량하고, 체로 거른 후, 건식 혼합하였다(튜블라((Turbula) 혼합기). API 및 만니톨을 우선 혼합하고, 건식 혼합물을 균일성에 대하여 테스트한다. 테스트에 합격한 후, 짧은 추가의 혼합 동안 스테아르산Mg을 첨가한 후, 적절한 중량 및 경도 체크와 함께 직접 압축 타정기에 의하여 정제로 만들었다. 결정질 PX-866의 10 mg 정제가 생성되었다.

[0450] 그후, 정제를 황색 수분 차단물(오파드라인(Opadry) AMB 80W120002 옐로우)로 분무 피복하여 API와 직접 접촉하는 환자와 약사 모두를 보호할 뿐 아니라, 가능한 수분 침투로부터 API를 보호하였다.

[0451] 실시예 19c: 협측 투여용 경질 로젠지

[0452] 협측 전달용 설하 약학적 제제, 예를 들면 경질 로젠지를 생성하기 위하여, 10 mg의 PX-866의 결정질 아니솔 용매화물을 490 mg의 분말 당, 1.6 ml의 라이트 옥수수 시럽, 2.4 ml 증류수 및 0.42 ml 민트 추출액과 혼합하였다. 혼합물을 가볍게 혼합하고, 몰드에 부어 협측 투여에 적절한 로젠지를 형성한다.

[0453] 실시예 19d: 비경구 투여용 주사액

[0454] 주사에 의한 투여에 적절한 비경구 약학적 제제를 생성하기 위하여, 10 mg의 PX-866의 아니솔 용매화물을 10 ml의 0.9% 살균 염수와 혼합한다. 혼합물을 주사에 의한 투여에 적절한 투약 단위 제형에 투입한다.

[0455] 실시예 19e: PX-866 아니솔 용매화물 2 mg 정제

[0456] 아니솔 용매화물의 커다란 프리즘 결정(도 17a, 도 17b 참조)은 PX-866 아니솔 용매화물로 혼합 용기를 충전하기 이전에 체로 걸러서 균일한 크기로 감소시켰다.

[0457] 만니톨의 크기 조절된 과립화 결정질 형태인 펄리톨 100SD를 사용한다. 입자의 평균 직경은 100 마이크론이다. 응집물이 존재하지 않는다는 것을 확인하기 위하여 펄리톨을 체로 거른다.

[0458] 임의의 응집물을 제거하기 위하여 혼합 이전에 스테아르산마그네슘을 체로 거른다. PX-866 아니솔 용매화물 및 부형제를 튜블라[®] 혼합기에 넣고, 19 분 동안 혼합한다. 스테아르산마그네슘의 추가의 투입량(배치 중량의 총 2%)을 벌크 건조 혼합물에 첨가하고, 추가의 2-4 분 동안 혼합을 지속하였다. 분말은 시각적으로 층 없이 균질하였다. 혼합물을 정제로 압축시켰다. 그후, 정제를 팬 피복기에서 옐로우 오파드라이[®] AMB로 피복시켰다. 하기 표에는 PX-866 아니솔 용매화물, 2 mg의 25,000개 정제에 대한 배치 포물라를 제시한다.

물질명 (화합물명)	등급	단위당 양(mg)	25,000 단위에 요구되는 이론치 양(g)
PX-866 아니솔 용매화물	cGMP	2.5	62.5
펄리톨 [®] 100SD	USP	146.0	3,650.0
스테아르산마그네슘	NF	3.0	75.0
오파드라이 [®] AMB, 옐로우	GRAS	6.1	152.5
총계		157.6	3,940.0

[0459]

[0460] 하기 표에는 2 mg 정제당 부형제의 양을 제시한다. 정제를 4% 이상의 벌크 중량 이득으로 피복한다. 150 mg 평균 정제 중량에 대하여, 정제당 건조된 피복 중량은 약 6 mg이다.

부형제	화합물	정제당 양
필리톨® 100SD (100 마이크론 과립화)	만니톨	146 mg
스테아르산마그네슘	스테아르산 Mg	3.0 mg
엘로우 오파드라이® AMB	중합체	6 mg

[0461]

[0462] 실시예 20

[0463] 임상 시험

[0464] 건강한 피험체에게 금식 상태에서 결정질 PX-866 정제 및 무정형 PX-866 캡슐을 투여하고 그리고 금식 및 금식한 상태에서 결정질 PX-866 정제를 투여한 약물동력학 및 약력학의 단계 1 2-방향 크로스-오버(cross-over) 실험

[0465] 실험 목적:

[0466] 1차

[0467] 파트 1: 결정질 PX-866 정제 및 무정형 PX-866 캡슐의 투여후 (PX-866 및 대사물의) 약물동력학적(PK) 프로파일을 평가 및 비교하기 위하여.

[0468] 파트 2: 결정질 PX-866 정제의 PK 프로파일에 대한 음식의 영향을 평가하기 위하여.

[0469] 2차:

[0470] 결정질 PX-866 정제의 안전성 및 용인성을 평가하기 위하여.

[0471] 참고:

[0472] 혈소판에서의 PI-3K 경로에서의 단백질의 활성화 상태 및 혈장 C-펩티드의 금식 레벨에 대한 PX-866의 약력학 효과를 연구하기 위하여.

[0473] 실험 모집단

[0474] 18세 내지 65세의 건강한 피험체.

[0475] 실험 설계

[0476] 이는 무정형 PX-866 캡슐에 대한 결정질 PX-866 정제의 PK 프로파일을 평가하기 위하여 그리고, 결정질 PX-866의 PK에 대하여 음식과 함께 투여의 효과를 평가하기 위하여 설계한 2 파트, 단계 1, 개방 표지, 크로스 오버 실험이다.

[0477] 각각의 등록된 피험체는 실험의 단 하나의 파트에 참여한다. 실험의 파트 1에서의 피험체는 적어도 7일 간격의 기간 A 및 B에서 PX-866(각각 결정질 PX-866 정제 및 무정형 PX-866 캡슐)의 2개의 단일 투약 8 mg 처치를 실시한다. 실험의 파트 2에서의 피험체는 적어도 7 일 간격의 기간 C 및 D에서 PX-866(금식한 상태 또는 금식한 상태에서 투여한 결정질 PX-866 정제)의 2개의 단일 투약 6 mg 처치를 실시한다.

[0478] 각각의 피험체는 실험 약물의 최종 투여후 약 1 주에 최종 방문하도록 스케줄을 짠다.

[0479] 투여의 테스트 생성물, 투약량 및 방식

[0480] 파트 1: 무정형 PX-866 캡슐 또는 결정질 PX-866 정제를 1일차 및 8일차에 8 mg 경구 투여하였다.

[0481] 파트 2: 결정질 PX-866 정제를 1일차 및 8일차에 금식 또는 금식한 상태에서 6 mg 경구 투여하였다.

[0482] 계획된 피험체의 수

[0483] 약 36명의 평가 가능한 피험체(파트 1에서 24명의 피험체 그리고 파트 2에서 12명의 피험체)가 평가될 수 있도록 약 46명 이하의 피험체가 등록.

[0484] 처치 기간

[0485] 2주. 각각의 피험체는 PX-866의 최종 투약후 안전성 추적 검사 7 일 동안 복귀하도록 스케줄을 짠다.

- [0486] 안전성 평가
- [0487] 안전성 평가는 역효과 사례, ECG 및 실험 결과의 기록을 포함한다.
- [0488] 약물동력학적 평가
- [0489] 약물동력학적 평가는 PX-866 및 대사물의 혈장 농도의 측정을 포함할 것이다.
- [0490] 약리학 평가
- [0491] 파트 1에서만 실시하고자 하는 약리학 평가는 혈소판에서 AKT, EGFR, mTOR 및 S6을 비롯한(이에 한정되지 않음) PI-3K 경로 신호 단백질의 음식 C-펩티드 및 인산화 상태에서의 변화의 평가를 포함할 것이다.
- [0492] 약물동력학적 방법
- [0493] PX-866 및 관련 대사물에 대한 약물동력학적 파라미터는 표준 비-구획화 방법을 사용하여 혈장 농도 대 시간 데이터로부터 유래할 것이다. 평가하고자 하는 약물동력학적 파라미터는 하기를 들 수 있으나, 반드시 이에 한정되는 것은 아니다:
- [0494] C_{max} : 관찰된 최대 혈장 농도
- [0495] T_{max} : 관찰된 최대 혈장 농도의 시간 0으로부터의 시간(투약 투여의 시간). $AUC_{최종}$: 시간 0으로부터 최종 정량화 가능한 시점까지의 혈장 농도-시간 곡선 아래의 면적. AUC_{∞} : 시간 0으로부터 무한대로 외삽한 혈장 농도-시간 곡선 아래의 면적. $t_{1/2}$: 말단 반감기.
- [0496] 실제 수집 시간은 분석에 사용될 것이다. 약물동력학적 방법 및 분석에 대한 추가의 세부사항은 통계적 분석 계획(SAP)으로 제공할 것이다.
- [0497] 통계적 방법
- [0498] 처치 할당
- [0499] 실험의 각각의 파트에서, 피험체에게 투여하고자 하는 2개의 처치에 대한 2가지 교호 투약 순서 중 하나를 할당하였다: 결정질 PX-866 정제 및 무정형 PX-866 캡슐(파트 1); 결정질 PX-866 정제, 급식 및 급식(파트 2). 처치의 순서는 등록시 할당된 피험체의 실험수(홀수 또는 짝수)에 따라 할당한다. 층상 요인은 사용하지 않는다. 맹검도 사용하지 않았다.
- [0500] 샘플 크기 추정
- [0501] 파트 1: 이는 PX-866의 2종의 경구 약물 포맷의 약물동력학의 파일럿 평가이며, 이와 같이 생물학적동등성을 평가하기 위하여 공식적으로 설계된 것은 아니다. 그러나, 타당한 피험체간 및 피험체내 변동성을 추정하는 것은 파트 1에서 관찰되며, 약 24명(군당 12명)의 평가 가능한 피험체의 샘플 크기는 미래의 PX-866 임상 실험에서 결정질 PX-866 정제에 대한 투약량 투여 가이드라인을 통지하기 위하여 2종의 약물 포맷에 대한 PX-866 약물동력학적 파라미터의 충분한 추정치를 제공할 것으로 예상된다. 게다가, AUC에 대하여 진정한 피험체간 CV가 75%이고 그리고 피험체내 CV가 20%인 경우, 0.05의 원-사이드(one-sided) 알파 및 80% 파워(power)로 생물학적동등성을 입증하기에는 24명의 샘플 크기가 충분하다(순서의 효과는 없으며 그리고 평균값에 대한 비로서 정의된 동등성은 80-125% 이내이어야 하는 것으로 추정한다).
- [0502] 파트 2: 공식적인 가설은 테스트하지 않았으므로, 공식적인 샘플 크기 계산은 실시하지 않았다. 그러나, 12명의 피험체의 샘플 크기는 결정질 PX-866 정제의 약물동력학적 파라미터에 대한 음식 효과의 예비 추정을 제공하여야만 한다.
- [0503] 통계적 분석
- [0504] 조절된 평균값을 모든 변수에 대하여 생성한다. 변환된 변수의 경우, 로그 비율에 대한 조절된 평균값은 역변환되어 측정의 초기 비율에 대한 기하 평균값을 제공한다. 처치(결정질 대 무정형 또는 급식 대 급식) 대비를 추정하고, 90% 신뢰 구간이 생성되었다. 이러한 대비는 참고로서 무정형 PX-866 캡슐값(파트 1) 또는 급식한 결정질 PX-866 정제값(파트 2)을 사용하여 미변환 변수에 대한 차이 및, 로그-변환된 변수에 대한 비에 기초한다.
- [0505] 경구 생체이용률에 대한 2종의 약물 제제 또는 급식 대 급식 상태의 효과를 평가하기 위하여, 로그-변환된 AUC_{∞} 및 C_{max} 값에 대하여 분산의 분석(ANOVA)을 실시하였다. ANOVA에서의 요인은 순서, 순서내의 피험체, 기간 및

처치를 포함한다. 로그 비율에 대한 평균값 및 평균값 사이의 차이에 대한 점 추정치 및 90% 신뢰 구간을 지수화하여 초기 비율에 대한 추정치 및 기하 평균의 비를 얻는다. 결정질 정제 대 무정형 캡슐 처치(파트 1) 또는 급식 대 급식 상태(파트 2)의 모집단 기하 평균값의 비에 대한 90% 신뢰 구간을 평가하여 PX-866의 약물동력학에 대한 제제 또는 음식의 효과를 확인한다. 요약 통계를 모든 약물동력학적 파라미터에 대하여 처치(결정질 및 무정형; 급식 대 급식)에 의하여 표로 나타낸다. 개개의 약물동력학적 파라미터는 각각의 피험체에 대하여 제시한다. 조절된 평균값은 모든 변수에 대하여 생성한다. 변환된 변수의 경우, 로그 비율에 대한 조절된 평균값을 역변환하여 측정의 초기 비율에 대한 기하 평균을 제공한다. 처치 대비를 추정하고, 90% 신뢰 구간을 생성한다. 이러한 대비는 참고로서 무정형 값(파트 1) 또는 급식한 값(파트 2)을 사용하여 비변환 변수에 대한 차이 및 로그-변환된 변수에 대한 비를 기준으로 한다.

[0506] 1차 목적

[0507] 파트 1: 결정질 PX-866 정제 및 무정형 PX-866 캡슐의 투여후 (PX-866 및 대사물의) 약물동력학적(PK) 프로파일을 평가 및 비교하기 위함.

[0508] 파트 2: 결정질 PX-866 정제의 PK 프로파일에 대한 음식의 효과를 평가하기 위함.

[0509] 2차 목적

[0510] 결정질 PX-866 정제의 안전성 및 용인성을 평가하기 위함.

[0511] 탐구 목적

[0512] 혈소판에서의 PI-3K 경로에서 단백질의 활성화 상태 및 혈장 C-펩티드의 급식 레벨에 대한 PX-866의 약리학 효과를 연구하기 위함.

[0513] 종료점

[0514] 1차 종료점

[0515] PX-866 및 PX-866 대사물의 혈장 농도의 C_{max} , T_{max} , $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-24} 및 $t_{1/2}$

[0516] 2차 종료점

[0517] 역효과 사례의 발생률 및 경중도, 활력 징후, 임상 검사 및 ECG 변화 또는 이상증.

[0518] 탐구 종료점

[0519] 혈소판에서의 PI-3K 경로 신호 단백질(AKT, EGFR, mTOR, S6를 비롯한(이에 한정되지 않음))의 인산화 상태에서의 변화뿐 아니라, 급식한 C-펩티드 레벨에서의 변화.

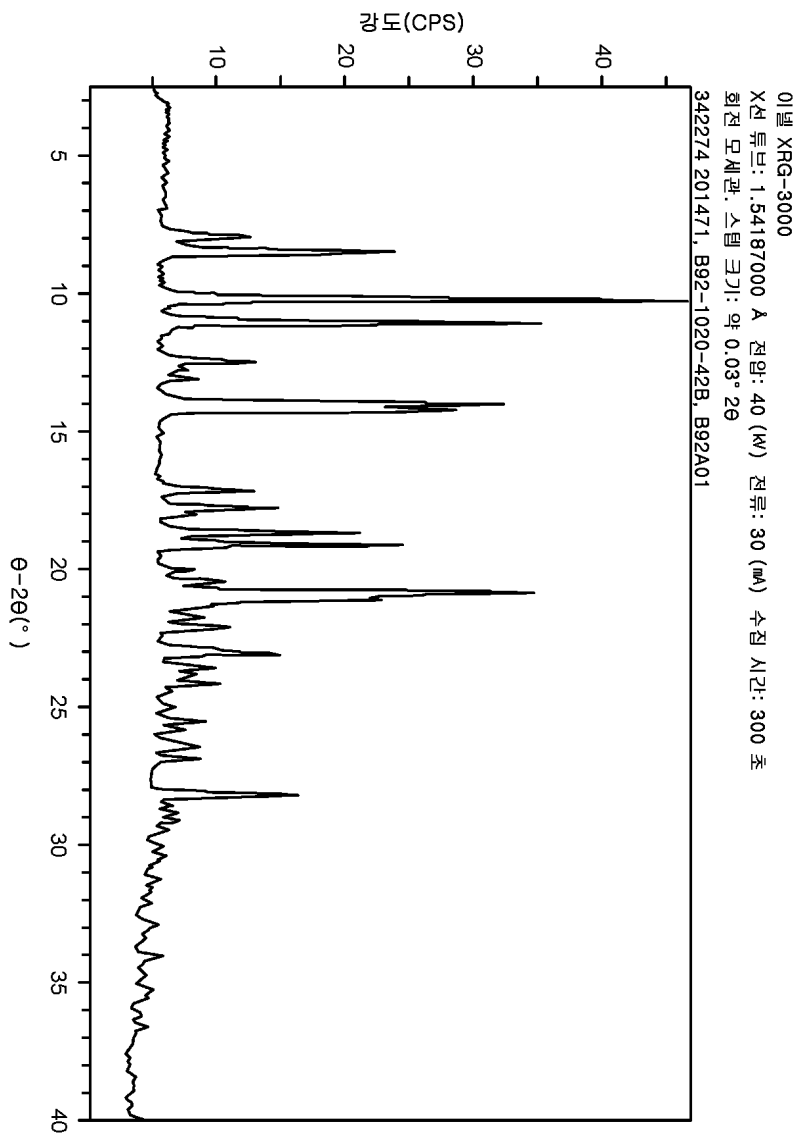
[0520] 실시예 21

[0521] 비-침습 약력학적 분석

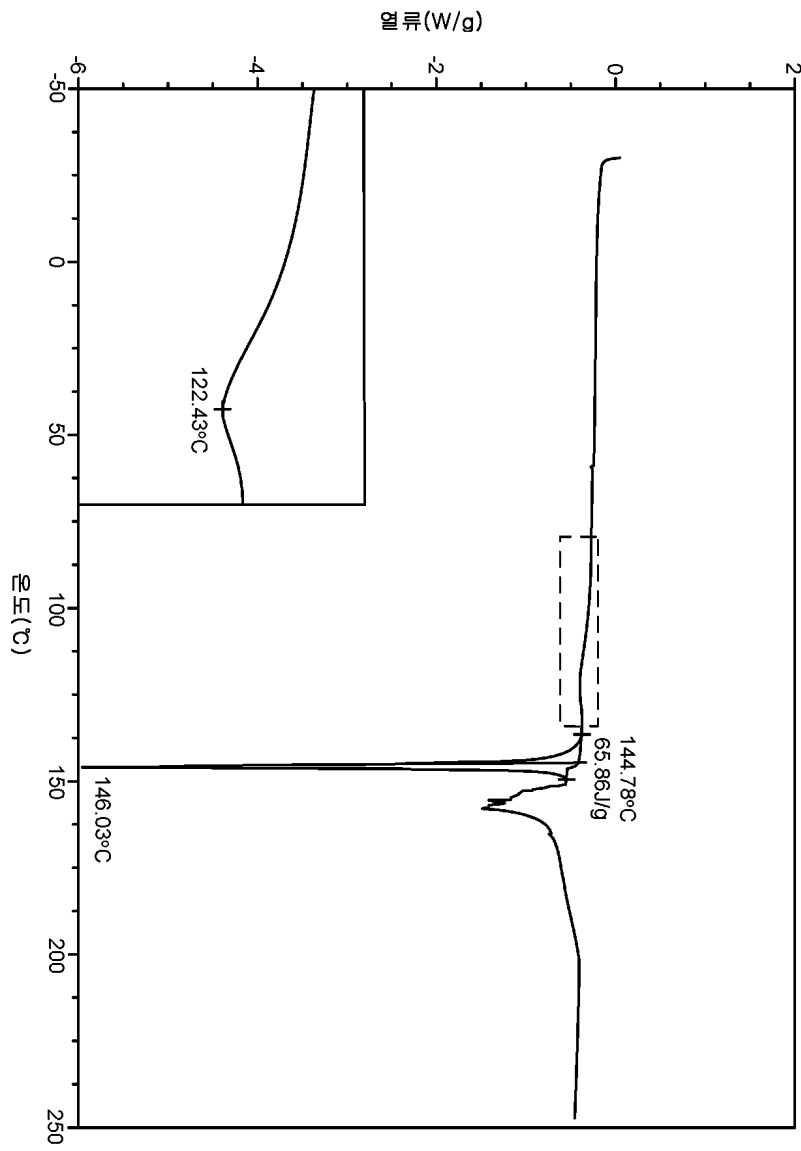
[0522] 임상적 약물 약력학을 비침습적으로 모니터링하기 위하여, PX-866에 노출후 PI-3K 경로 억제를 정량화하기 위하여 혈소판을 사용한 분석을 개발하였다. 이러한 분석에서, 트롬빈 활성화 펩티드(TRAP)를 사용하여 분리된 혈소판을 15 분 동안 37°C에서 자극하여 PI-3K 신호를 활성화시켰다. 자극후, 혈소판으로부터 용해질을 생성하고, 시판중인 사람 ELISA 키트를 사용하여 인산화된 Akt(P-Akt) 및 총 Akt(T-Akt) 레벨 모두에 대하여 분석하였다. 3명의 상이한 공여체로부터 분리된 혈소판을 사용하여 이러한 분석에서 PX-866의 시험관내 투약 반응 관계의 분석을 도 14에 도시한다. 비교의 목적으로, 2명의 상이한 사람 종양 유래 세포주(MCF-7 및 A549)를 사용하여 PX-866의 시험관내 투약 반응 관계를 도면에 포함시켰다.

[0523] 본 발명의 바람직한 실시양태를 본원에 제시 및 기재하였으나, 그러한 실시양태는 단지 예로서 제공하는 것이라는 점은 당업자에게 자명할 것이다. 이제, 수치 변형, 변경 및 치환은 본 발명으로부터 벗어남이 없이 당업자가 수행할 수 있을 것이다. 본원에 기재된 본 발명의 실시양태에 대한 다양한 대체에는 본 발명을 실시하는데 사용될 수 있는 것으로 이해하여야 한다. 하기의 특허청구범위는 본 발명의 범주를 정의하며, 이들 특허청구범위의 범위 및 이의 균등예내에서의 방법 및 구조는 이에 포함시키고자 한다.

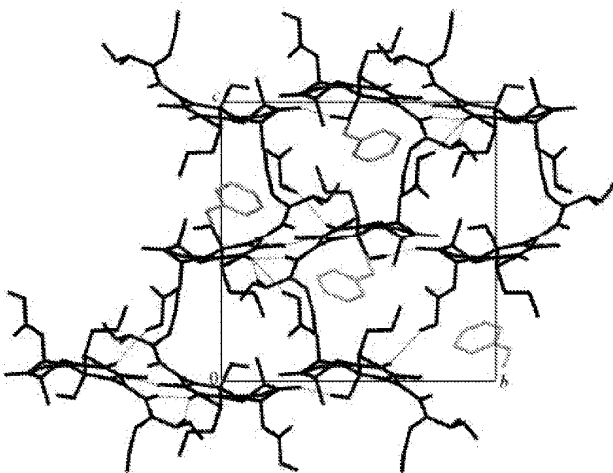
도면
도면1



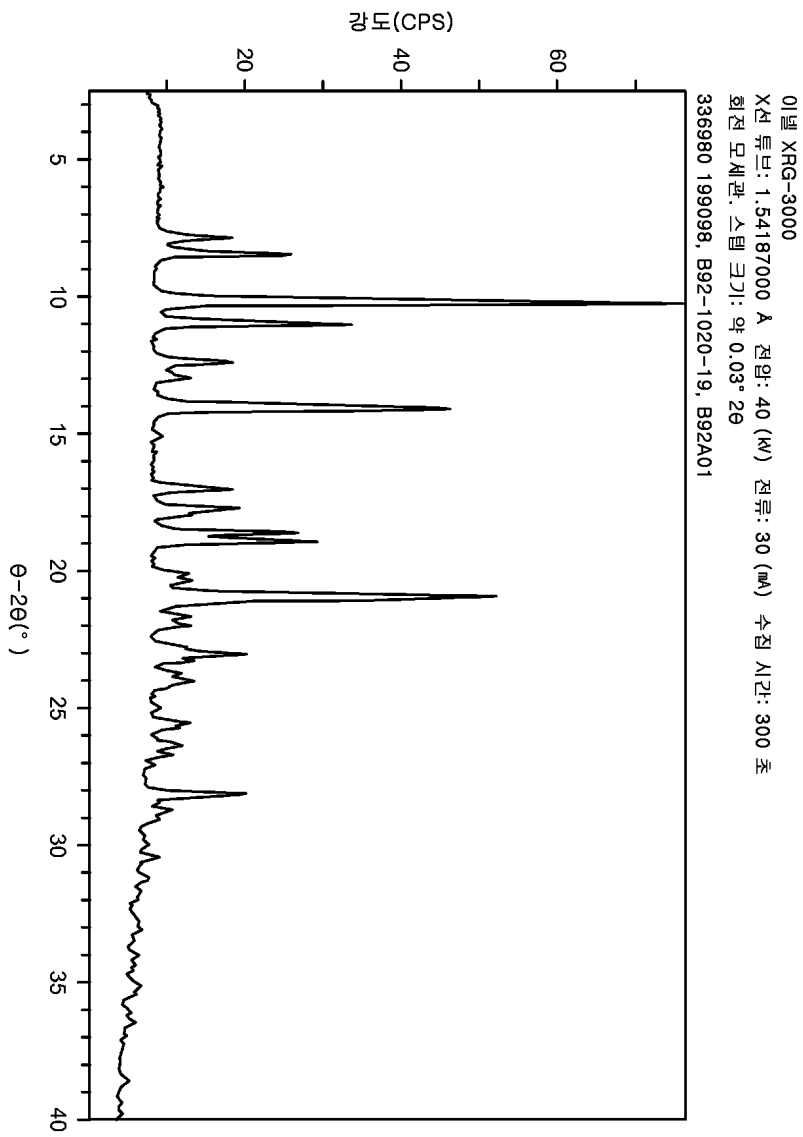
도면2



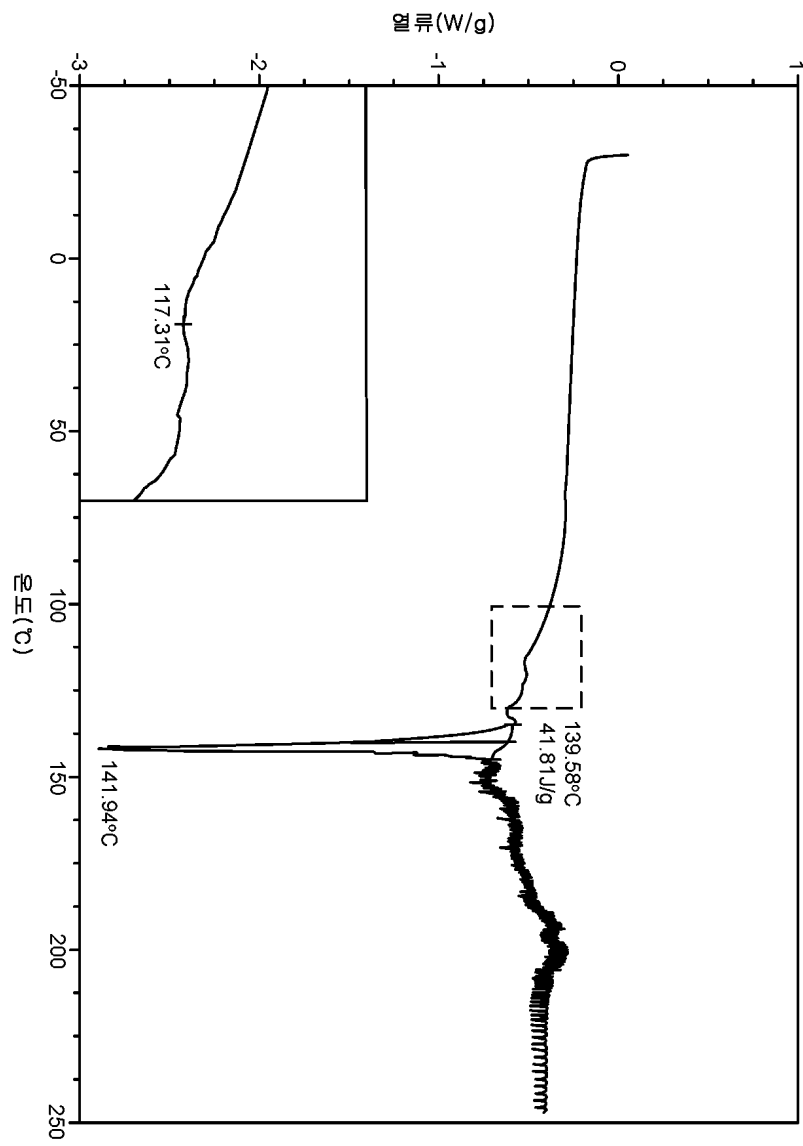
도면3



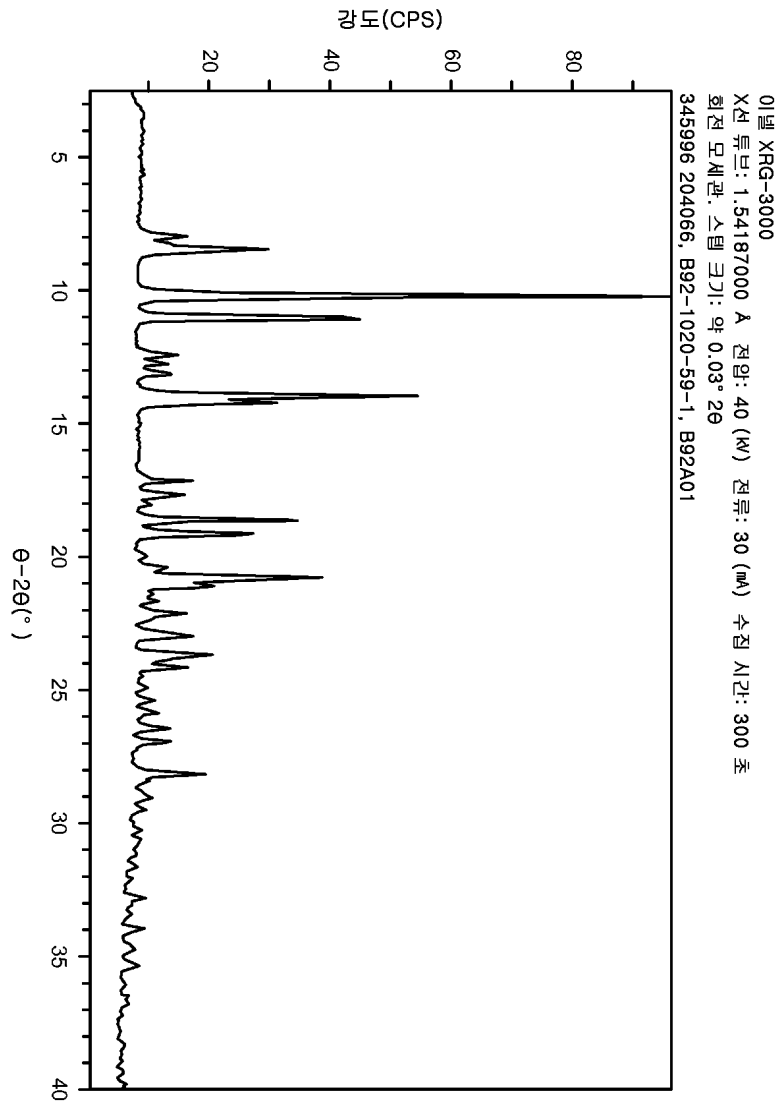
도면4



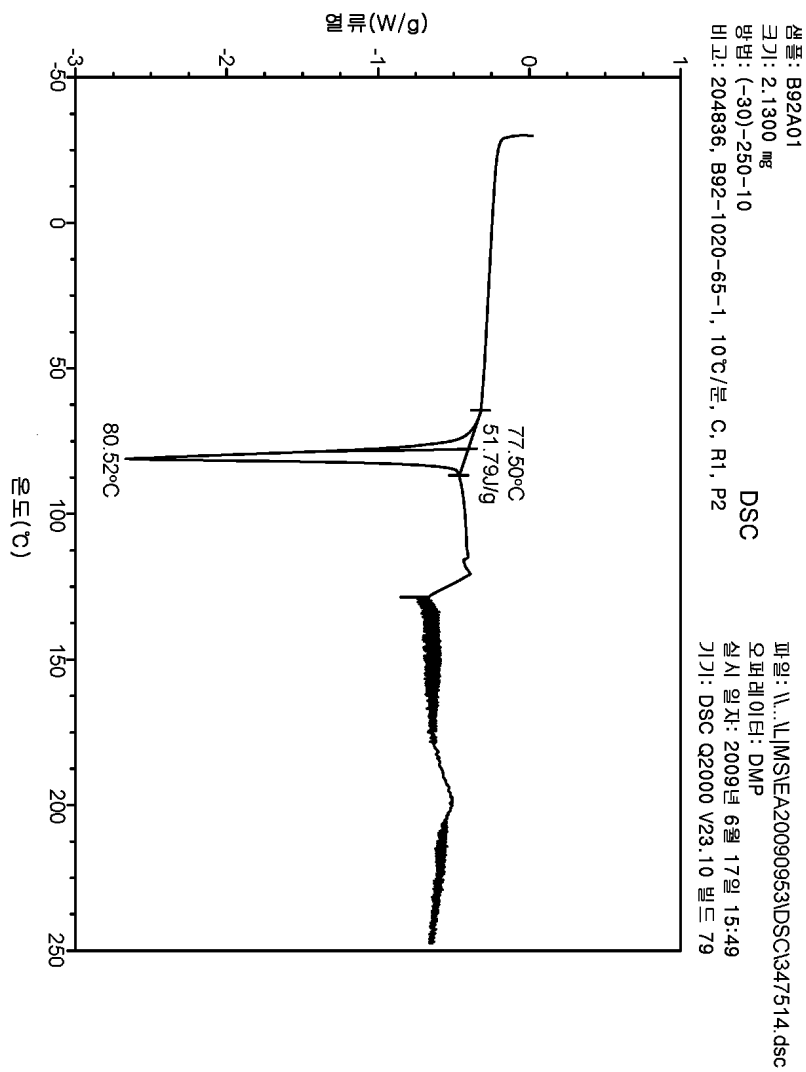
도면5



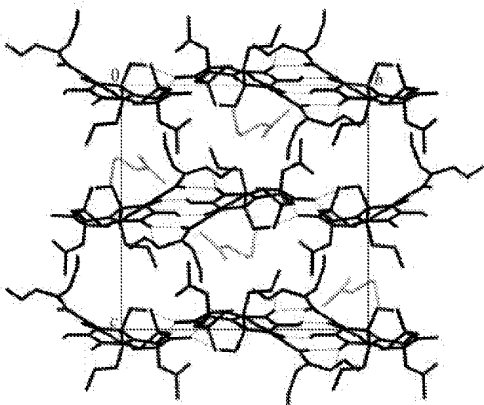
도면6



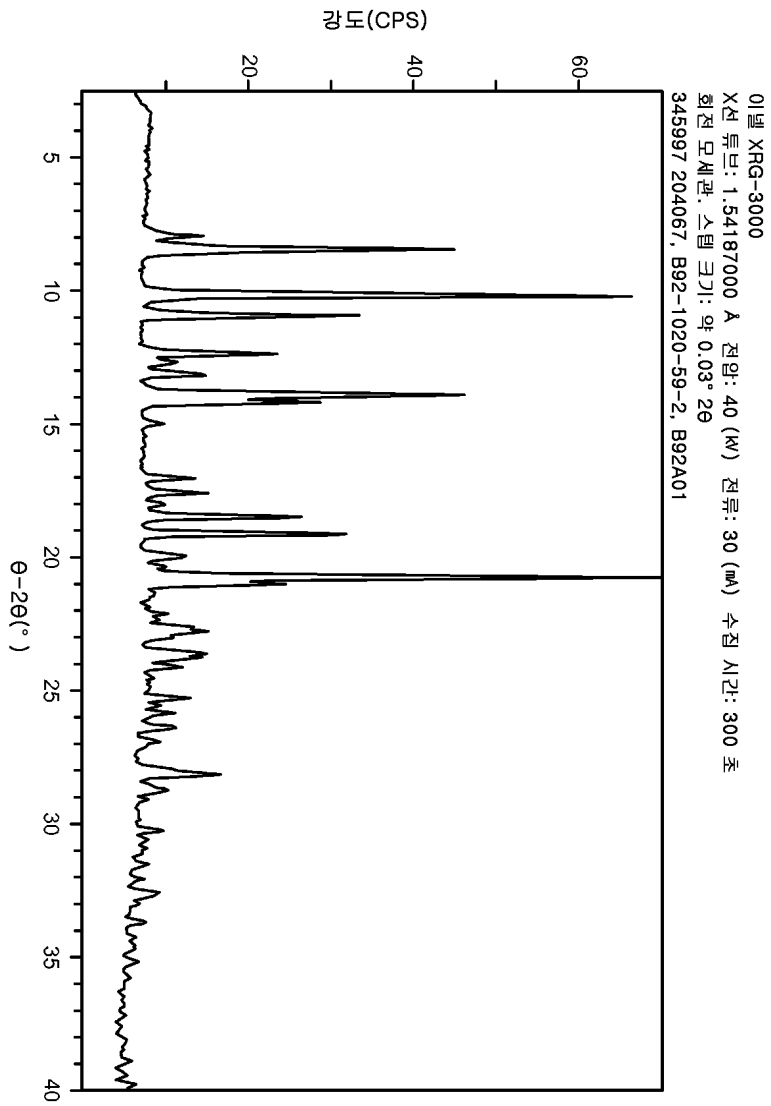
도면7



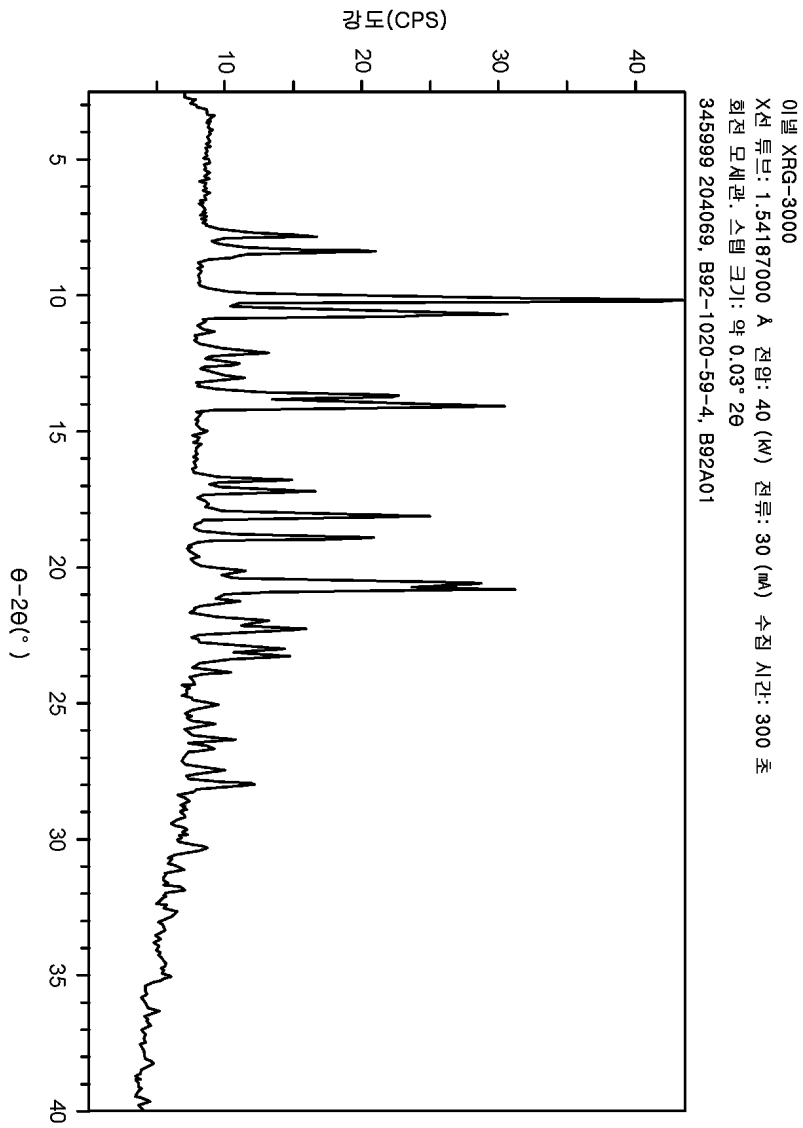
도면8



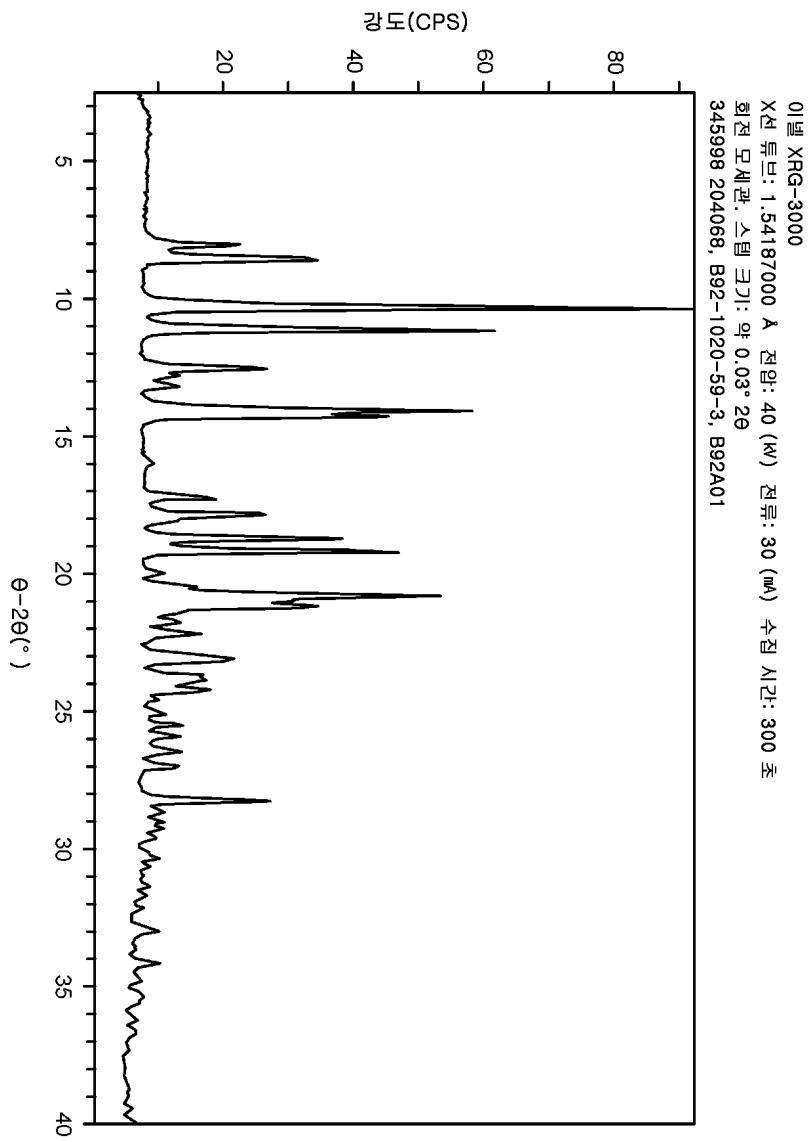
도면9



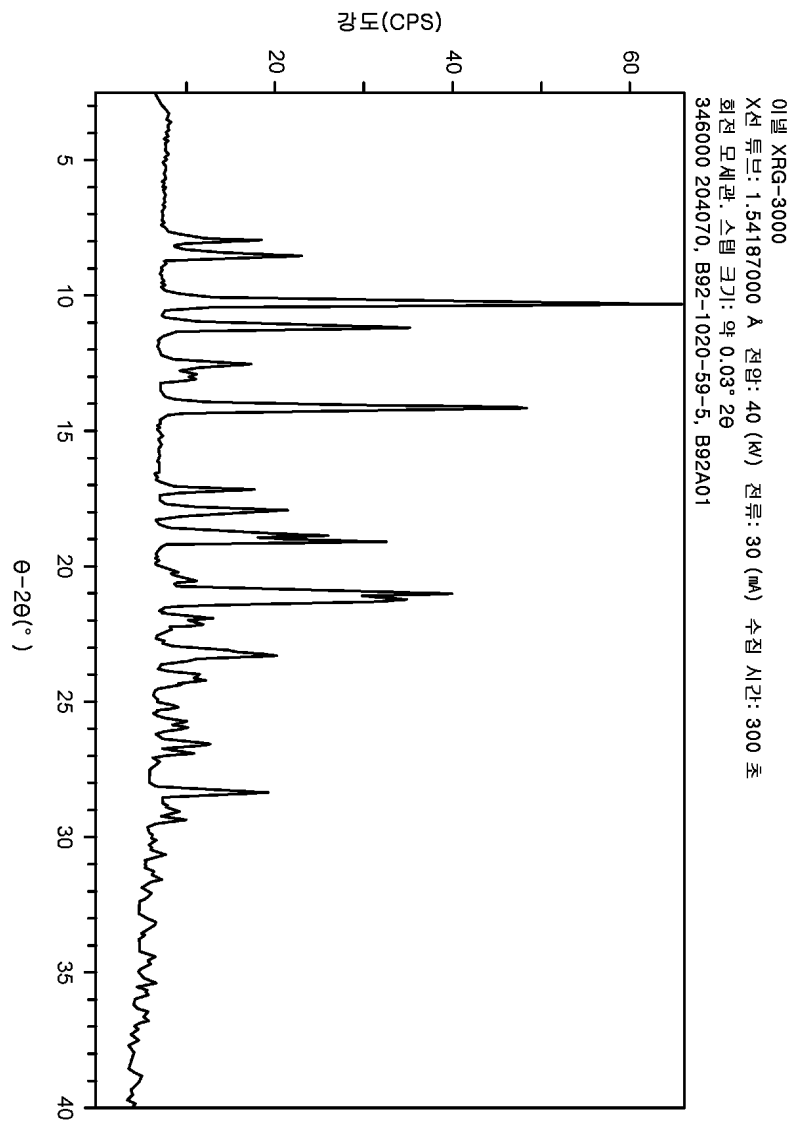
도면10



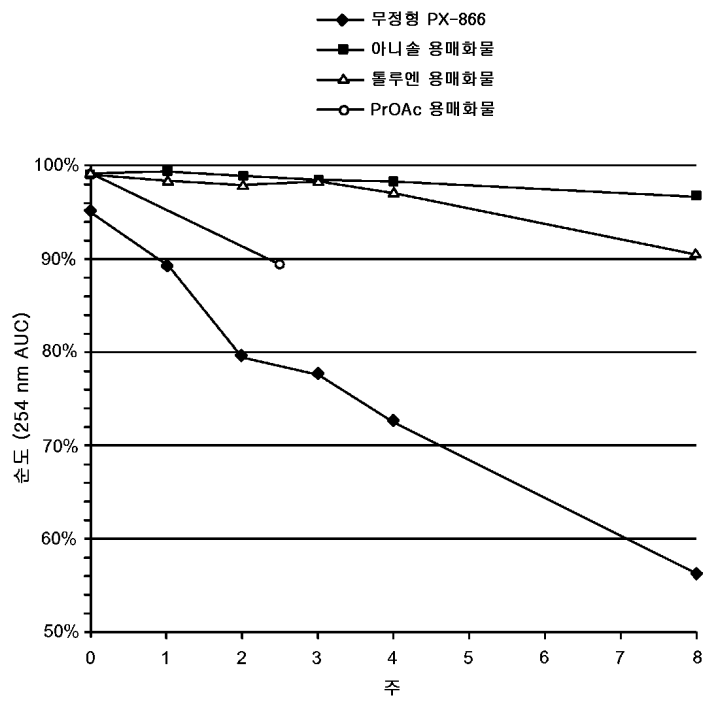
도면11



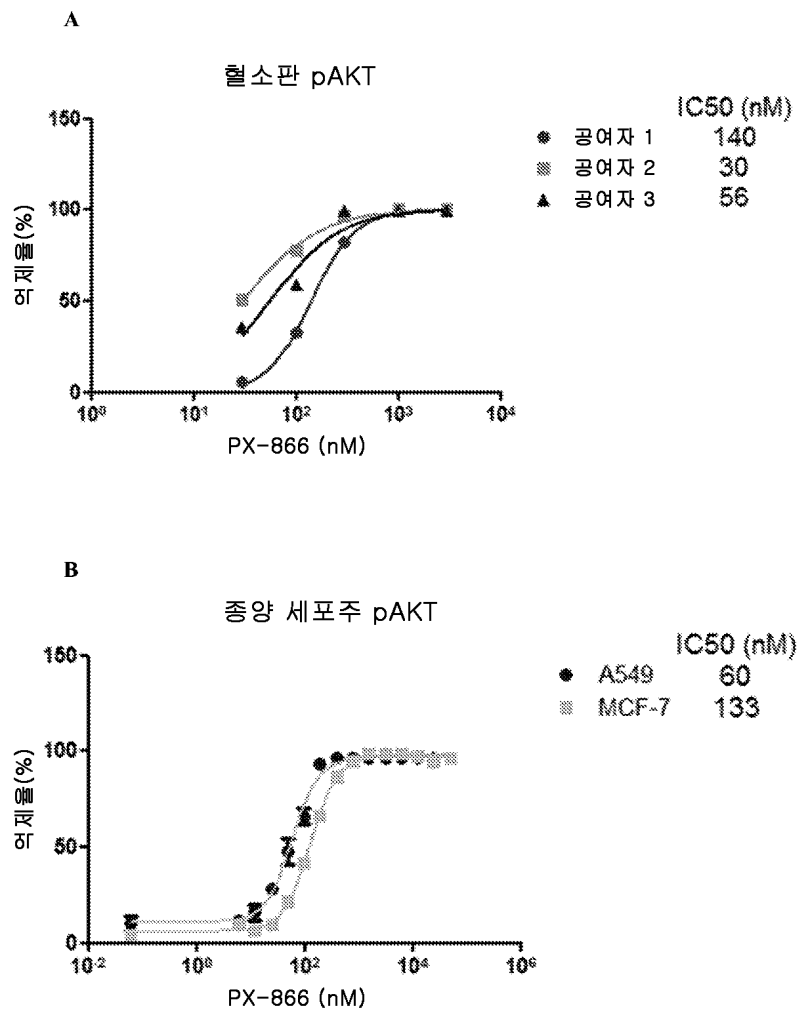
도면12



도면13

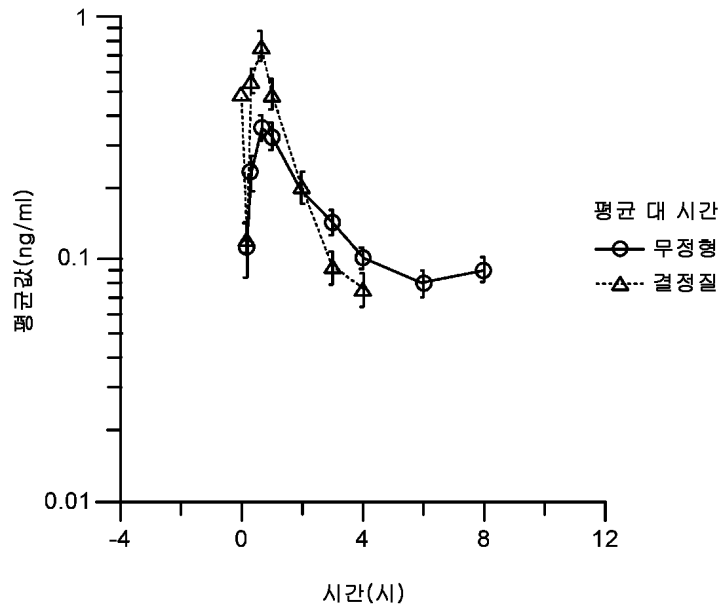


도면14

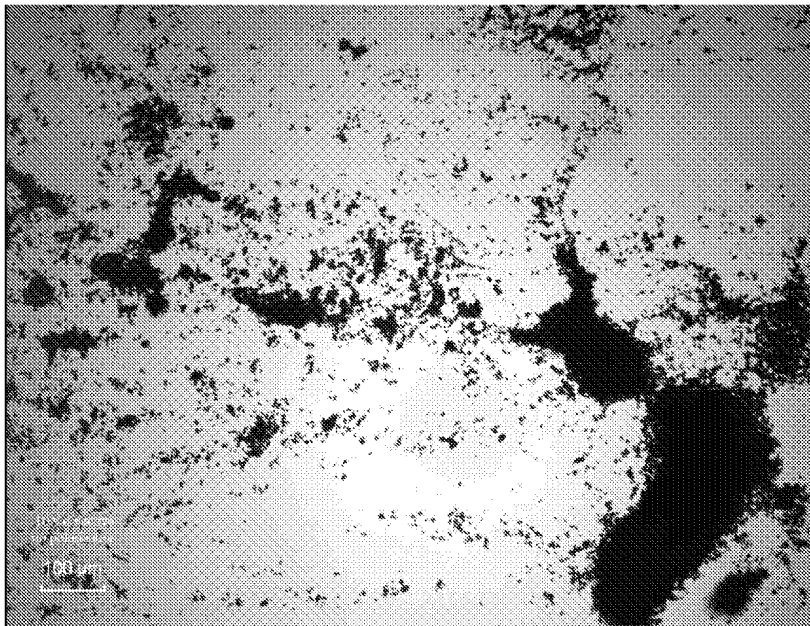


도면15

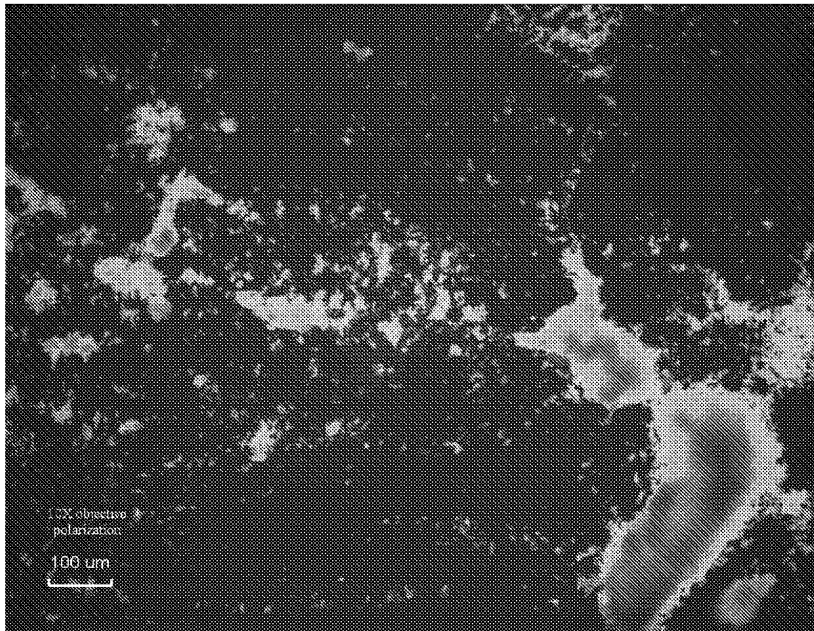
평균 혈장 농도 - 시간 프로파일
무정형 대 결정질



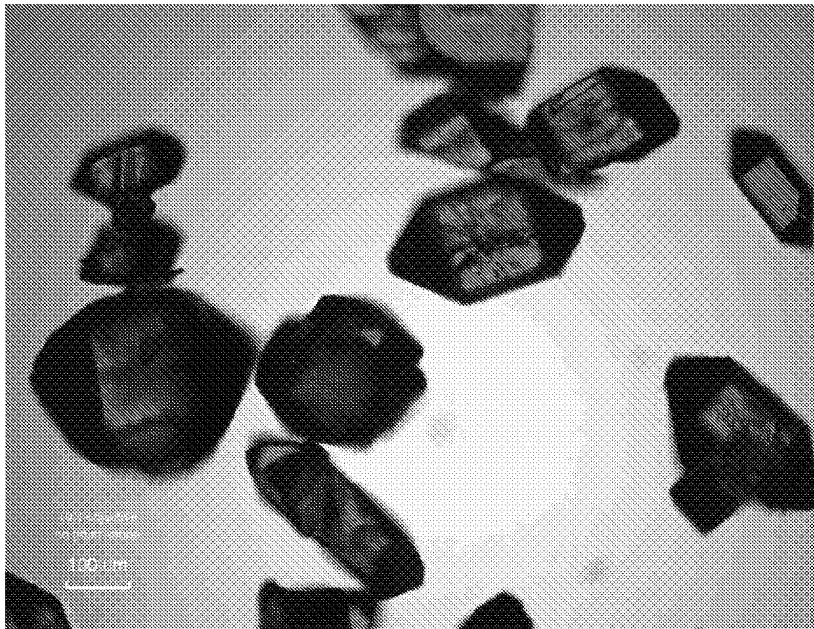
도면16a



도면16b



도면17a



도면17b

