



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202241846 A

(43)公開日：中華民國 111 (2022) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：110148402

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 12 月 23 日

(51)Int. Cl.：

*C07C235/56 (2006.01)**A61K31/196 (2006.01)**A61P9/10 (2006.01)**A61P13/12 (2006.01)**A61P15/00 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)**A61P37/00 (2006.01)**A61P29/00 (2006.01)*

(30)優先權：2020/12/24 日本

2020-214481

(71)申請人：日商小野藥品工業股份有限公司 (日本) ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
日本(72)發明人：大谷修平 OTANI, SHUHEI (JP)；藤戶貴之 FUJITO, TAKAYUKI (JP)；西馬直希
NISHIUMA, NAOKI (JP)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：40 項 圖式數：20 共 79 頁

(54)名稱

具有 EP₂拮抗活性之化合物的鹽、溶劑合物及結晶

(57)摘要

本揭示之課題在於提供一種在起因於 EP₂ 受體之活性化之疾病的預防及/或治療中，對於 EP₂ 受體具有拮抗活性之化合物及適於其醫藥品原藥之型態。

用於解決本課題之手段為提供對於 EP₂ 受體具有拮抗活性的化合物 I。此外，亦將本說明書中所揭示之化合物 I 之結晶、化合物 I 的鹽、溶劑合物及此等之結晶提供作為醫藥品原藥。

An object of the present disclosure is to provide a compound having antagonistic activity against the EP₂ receptor and a suitable form for a drug substance thereof in the prevention and/or treatment of a disease caused by activation of the EP₂ receptor.

As a solution, provided is a compound I having an antagonistic activity against the EP₂ receptor. Further, the crystals of compound I disclosed in the present specification, salts of compound I, solvates and crystals thereof are provided as drug substances.

【發明摘要】

【中文發明名稱】 具有 EP₂ 拮抗活性之化合物的鹽、溶劑合物及結晶

【英文發明名稱】 SALTS, SOLVATES AND CRYSTALS OF COMPOUNDS
WITH EP₂ ANTAGONISTIC ACTIVITY

【中文】

本揭示之課題在於提供一種在起因於 EP₂ 受體之活性化之疾病的預防及/或治療中，對於 EP₂ 受體具有拮抗活性之化合物及適於其醫藥品原藥之型態。

用於解決本課題之手段為提供對於 EP₂ 受體具有拮抗活性的化合物 I。此外，亦將本說明書中所揭示之化合物 I 之結晶、化合物 I 的鹽、溶劑合物及此等之結晶提供作為醫藥品原藥。

【英文】

An object of the present disclosure is to provide a compound having antagonistic activity against the EP₂ receptor and a suitable form for a drug substance thereof in the prevention and/or treatment of a disease caused by activation of the EP₂ receptor.

As a solution, provided is a compound I having an antagonistic activity against the EP₂ receptor. Further, the crystals of compound I disclosed in the present specification, salts of compound I, solvates and crystals thereof are provided as drug substances.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】 無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 具有 EP₂拮抗活性之化合物的鹽、溶劑合物及結晶

【英文發明名稱】 SALTS, SOLVATES AND CRYSTALS OF COMPOUNDS

WITH EP₂ ANTAGONISTIC ACTIVITY

【技術領域】

【0001】 本揭示係關於(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸(以下，亦有簡稱為化合物 I 之情形)之結晶、化合物 I 的鹽、溶劑合物及此等之結晶等。

【先前技術】

【0002】 前列腺素 E₂(PGE₂)已知為花生四烯酸級聯反應(Arachidonic Acid CascadE)中的代謝產物，且已知具有細胞保護作用、子宮收縮作用、疼痛閾值的降低作用、消化道的蠕動運動促進作用、覺醒作用、胃酸分泌抑制作用、血壓降低作用、利尿作用等。

【0003】 PGE₂ 受體中分別存在有作用不同的次類型，稱為 EP₁ 受體、EP₂ 受體、EP₃ 受體、EP₄ 受體(非專利文獻 1)。

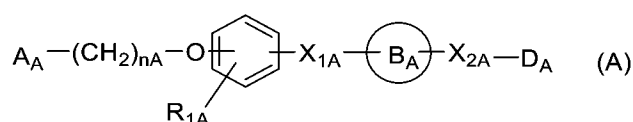
【0004】 該等次類型之中，已知由於 EP₂ 受體有關 cAMP 的訊號，故與氣管或迴腸的輪狀肌的鬆弛或各種血管的擴張相關聯。又，已知 PI3K、Akt、或 GSK-3 β 的表現或與 IL-1 β 、IL-6、IL-12、IL-23、IL-27 有關聯。此外，咸認 EP₂ 受體與來自巨噬細胞的 MCP-1 產生抑制，來自淋巴球的 TNF- α 、IL-2、及 IFN- γ 產生抑制，以及因 IL-10 產生增強導致的抗炎症、血管擴張、血管新生、彈性

纖維的形成抑制，MMP-9 表現調節相關聯。除此之外，EP₂ 受體亦與源自骨髓 (Myeloid) 的免疫抑制細胞 (Myeloid Derived Suppressor Cells)、透過調節性 T 細胞及自然殺手細胞對癌症免疫調節相關聯。

【0005】由此來看，已知 EP₂ 受體與抗炎症作用、神經保護作用、抗腫瘤效果有關聯，且咸認與 EP₂ 受體強力結合且具有拮抗作用的化合物可用於起因於 EP₂ 受體的活化之疾病，例如子宮內膜炎、子宮肌瘤、月經過多、肌腺症、月經困難症、慢性骨盆痛症候群、癌症、炎症性疼痛、神經因性疼痛、頭痛、偏頭痛、術後疼痛、間質性膀胱炎、平滑肌瘤、過敏性大腸症候群、阿茲海默氏症、帕金森氏症、肌萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic Lateral Sclerosis)、多發性硬化症、風濕病、骨關節炎、痛風、過敏性疾病、高血壓、腦機能障礙、缺血、腦溢血、腎疾病、移植排斥反應、粥狀動脈硬化症、缺血性心臟病、尋常性痤瘡、氣喘、前列腺炎、腎絲球性腎炎、類肉瘤病 (sarcoidosis)、血管炎、及自體免疫疾病等的預防及/或治療 (非專利文獻 2 至 4)。

【0006】另一方面，專利文獻 1 所記載的下述通式 (A) 所示之化合物係記載使用於與 SRS-A 關聯的疾病，例如過敏性疾病、缺血性心臟病、或炎症等的治療。

【0007】通式 (A) 為

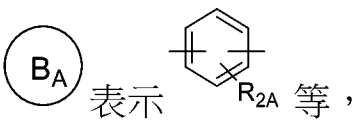


(式中，A_A 表示氫原子、苯基、或苯氧基；

n_A 表示 3 至 10 的整數；

R_{1A} 表示氫原子或低級烷氧基；

X_{1A} 表示-CO- Y_{2A} -(Y_{2A} 為-NH-等)等；



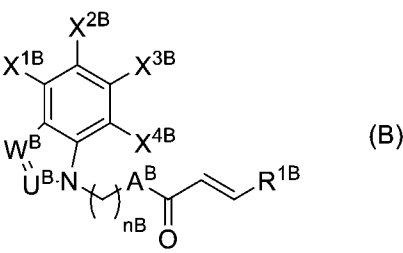
R_{2A} 表示氫原子、鹵素、低級鹵烷基等，

X_{2A} 表示- Y_{3A} - Y_{4A} -， Y_{3A} 表示單鍵等， Y_{4A} 表示由 1 至 6 個碳原子所構成之伸烷基等；

D_A 表示羧基、低級烷氧基羰基等(摘錄一部分之基的定義))。

【0008】 又，EP₂ 拮抗藥已知有例如專利文獻 2 中的下述通式(B)所示之化合物或、專利文獻 3 中的下述通式(C)所示之化合物等。

【0009】 通式(B)為



(式中， A^B 表示 NR^{5B} 等；

U^B 表示 CX^{5B} 或 N；

W^B 表示 CX^{6B} 或 N；

n^B 表示 1、2、3、或 4；

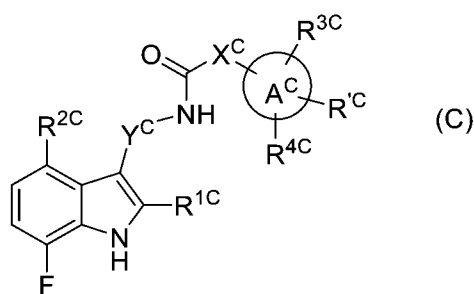
R^{1B} 表示碳環、芳基、雜環等；

X^{1B} 、 X^{2B} 、 X^{3B} 、 X^{4B} 分別可為相同或不同，且表示氫原子、烷基、鹵素等；

R^{5B} 表示氫原子或烷基等；

X^{5B} 、 X^{6B} 分別可為相同或不同，且表示氫原子或烷基等(摘錄一部分之基的定義))。

【0010】 通式(C)為



(式中，A^c表示可經取代之 C5 至 12 的雜芳基；

R^{1c}表示-S(O)_p-C1 至 C6 烷基等，p 為 0 至 2；

R^{1c}表示氫原子或 C1 至 C6 烷基等；

R^{2c}、R^{3c}、R^{4c}分別表示氫原子或鹵素等；

X^c表示-C=C-等；

Y^c表示-(CH₂)_n，n 為 2 或 3(摘錄一部分之基的定義))。

【0011】 此外，專利文獻 4 中，記載了(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸係具有 EP₂ 拮抗活性的化合物。

【0012】 然而，任何先前技術文獻均未記載本說明書中揭示之化合物 I 之鹽、溶劑合物及此等之結晶。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0013】

[專利文獻 1] 國際公開第 1986/005779 號冊子

[專利文獻 2] 國際公開第 2012/177618 號冊子

[專利文獻 3] 國際公開第 2008/152097 號冊子

[專利文獻 4] 國際申請第 2020/262603 號冊子

[非專利文獻]

【0014】

[非專利文獻 1] Journal of Lipid Mediators and Cell Signalling、第 12 卷、379-391 頁、1995 年

[非專利文獻 2] Journal of the Medicinal Chemistry、第 57 卷、4454-4465 頁、2014 年

[非專利文獻 3] Trends in Pharmacological Science、第 34 卷、413-423 頁、2013 年

[非專利文獻 4] International Journal of molecular medicine、第 42 卷 1203-1214 頁、2018 年

【發明內容】

(發明欲解決之課題)

【0015】 本揭示之課題提供一種對於 EP₂ 受體具有強力的拮抗活性，且有用作為起因於 EP₂ 受體之活性化之疾病的預防及/或治療藥的化合物及適用於其醫藥品原藥的型態。

(解決課題之手段)

【0016】 本發明人等為了解決前述課題而深入研究，結果發現：化合物 I 對於 EP₂ 受體具有強力的拮抗活性，且有用作為起因於 EP₂ 受體之活性化之疾病的預防及/或治療藥，以及適用在化合物 I 之醫藥品原藥的型態(例如化合物 I 之結晶，以及化合物 I 之鹽、溶劑合物及此等之結晶)。

【0017】 本揭示提供例如下述之實施態樣。

【0018】 [1]一種化合物，其係(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸的溶劑合物；

【0019】 [2]一種化合物，其係(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸的鹽、或其溶劑合物；

【0020】 [3]如前述[1]或[2]記載之化合物，其係結晶型態；

【0021】 [3']一種如前述[1]或[2]記載之化合物的結晶，以及

【0022】 [4]一種屬於結晶型態之(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸；

【0023】 [4']一種(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸之結晶等。

(發明之效果)

【0024】 由於化合物 I 對於 EP₂ 受體具有強力的拮抗活性，故有用作為起因於 EP₂ 受體之活性化之疾病的預防及/或治療藥。此外，本說明書中所揭示之化合物 I 之結晶、化合物 I 的鹽、溶劑合物及此等之結晶(以下，亦有簡稱為本發明之型態之情形)由於化學穩定性優異，因此有用作為醫藥品原藥。

【圖式簡單說明】

【0025】

圖 1 表示鎂 雙[(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸鹽]十水合物之結晶(A 晶)之粉末 X 射線繞射譜圖(縱軸表示強度(counts)、橫軸表示 2θ (度))。

圖 2 表示鎂 雙[(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸鹽]十水合物之結晶(A 晶)之微差掃描熱量測量(DSC)圖(縱軸表示熱通量(W/g)、橫軸表示溫度(°C))。

圖 3 表示鎂 雙[(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸鹽]十水合物之結晶(A 晶)之熱重量測量(TG)圖(縱軸表示重量(%)、橫軸表示溫度(°C))。

圖 4 表示鎂 雙[(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸鹽]m 水合物(m 表示 4 至 8)之結晶(L 晶)的粉末 X 射線繞射譜圖(縱軸表示強度(counts)、橫軸表示 2θ (度))。

圖 5 表示鎂 雙[(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸鹽]n 水合物(n 表示 4 至 8)之結晶(H 晶)的粉末 X 射線繞射譜圖(縱軸表示強度(counts)、橫軸表示 2θ (度))。

圖 6 表示鎂 雙[(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸鹽]p 水合物(p 表示超過 0 且 8 以下)之結晶(M 晶)的粉末 X 射線繞射譜圖(縱軸表示強度(counts)、橫軸表示 2θ (度))。

圖 7 表示(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸一水合物之結晶(C 晶)的粉末 X 射線繞射譜圖(縱軸表示強度(counts)、橫軸表示 2θ (度))。

圖 8 表示(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸一水合物之結晶(C 晶)之微差掃描熱量測量(DSC)圖(縱軸表示熱通量(W/g)、橫軸表示溫度(°C))。

圖 9 表示(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸一水合物之結晶(C 晶)的熱重量測量(TG)圖(縱軸表示重量(%))、橫軸表示溫度(°C))。

圖 10 表示(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸之結晶(B 晶)的粉末 X 射線繞射譜圖(縱軸表示強度(counts))、橫軸表示 2θ (度))。

圖 11 表示(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸之結晶(D 晶)的粉末 X 射線繞射譜圖(縱軸表示強度(counts))、橫軸表示 2θ (度))。

圖 12 表示(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸之結晶(D 晶)的微差掃描熱量測量(DSC)圖(縱軸表示熱通量(W/g))、橫軸表示溫度(°C))。

圖 13 表示(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸二環己胺鹽之結晶(E 晶)的粉末 X 射線繞射譜圖(縱軸表示強度(counts))、橫軸表示 2θ (度))。

圖 14 表示(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸二環己胺鹽之結晶(E 晶)的微差掃描熱量測量(DSC)圖(縱軸表示熱通量(W/g))、橫軸表示溫度(°C))。

圖 15 表示(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸二環己胺鹽之結晶(E 晶)的熱重量測量(TG)圖(縱軸表示重量(%))、橫軸表示溫度(°C))。

圖 16 表示鈣 雙[(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸鹽]q 水合物(q 表示 4 至 8)之結晶(F 晶)的粉末 X 射線繞射譜圖(縱軸表示強度(counts)、橫軸表示 2θ (度))。

圖 17 表示鈣 雙[(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸鹽]q 水合物(q 表示 4 至 8)之結晶(F 晶)的微差掃描熱量測量(DSC)圖(縱軸表示熱通量(W/g)、橫軸表示溫度($^{\circ}\text{C}$))。

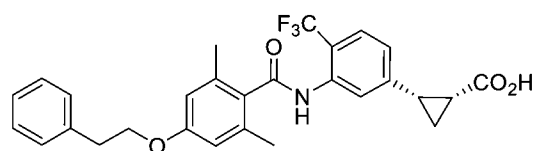
圖 18 表示鈣 雙[(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸鹽]q 水合物(q 表示 4 至 8)之結晶(F 晶)的熱重量測量(TG)圖(縱軸表示重量(%))、橫軸表示溫度($^{\circ}\text{C}$))。

圖 19 表示(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸一水合物之結晶(C 晶)、鎂 雙[(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸鹽] 十水合物之結晶(A 晶)、及鈣 雙[(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸鹽]q 水合物(q 表示 4 至 8)之結晶(F 晶)的等溫吸附曲線(縱軸表示重量變化率(%))、橫軸表示相對濕度(RH)(%)。

圖 20 係顯示小鼠大腸癌細胞株 CT26 的同種移植模型中之化合物 I 之抗腫瘤效果的圖。

【實施方式】

【0026】 本揭示中，(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸(化合物 I)係意指以下之結構式所示之化合物。



(式中，符號 $\cdots$ 表示與紙面的另一側(亦即 α -配置)鍵結)

【0027】 本揭示中，作為本發明之型態，較佳係：

(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸之水合物、

屬於結晶型態之(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸之水合物、

屬於結晶型態之(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸、

鎂 雙[(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸鹽]、

屬於結晶型態之鎂 雙[(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸鹽]、

鎂 雙[(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸鹽]之水合物、

屬於結晶型態之鎂 雙[(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸鹽]之水合物、

(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸 二環己胺鹽、

屬於結晶型態之(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸 二環己胺鹽、

鈣 雙[(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸鹽]、

屬於結晶型態之鈣 雙[(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸鹽]、

鈣 雙[(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸鹽]之水合物、或

屬於結晶型態之鈣 雙[(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸鹽]之水合物。

【0028】 本揭示中，作為本發明之型態，更佳係：

屬於結晶型態之(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸之水合物、

屬於結晶型態之(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸、

屬於結晶型態之鎂雙[(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸鹽]之水合物、

屬於結晶型態之(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸二環己胺鹽、

屬於結晶型態之鈣雙[(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸鹽]之水合物。

【0029】 本揭示中，作為本發明之型態，再較佳係：

(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸一水合物之結晶(C 晶)、

(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸之結晶(D 晶)、

鎂雙[(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸鹽]十水合物之結晶(A 晶)、或

(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸二環己胺鹽之結晶(E 晶)。

【0030】 本揭示中，作為本發明之型態，特佳係：(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸一水合物之結晶(A 晶)。

【0031】 本揭示中，作為本發明之型態，亦以(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸一水合物為較佳。

【0032】 本揭示中，作為本發明之型態，較佳係化學穩定性優異者。更佳係以化學穩定性試驗中記載之方法所測量的條件 1 中之殘存率(%)為 95%以上、再較佳係以化學穩定性試驗中記載之方法所測量的條件 1 中之殘存率(%)為 99%以上。

【0033】 本揭示中，結晶形之差異係藉由粉末 X 射線繞射譜、微差掃描熱量測量(DSC)、結晶學的數據及/或位置參數(部分原子座標)而區別。

【0034】 鎂雙[(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸鹽]十水合物之結晶(A 晶)係具以下(a)及(b)之至少一個物理化學數據的特徵。較佳係具(a)及(b)之兩者的物理化學數據的特徵。

【0035】 (a)(i)圖 1 所示之粉末 X 射線繞射譜、(ii)與顯示圖 1 所示之粉末 X 射線繞射譜之主要的峰(例如，以強度順序最高 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6

個、7 個或者 8 個之峰)或全部的峰之繞射角(2θ)屬於相同或實質上相同之粉末 X 射線繞射譜、(iii)在表 1 所示之繞射角(2θ)或與其實質上相同的繞射角(2θ)具有峰的粉末 X 射線繞射譜、(iv)從表 1 所示之繞射角(2θ)或與其實質上相同的繞射角(2θ)選擇 1 個以上之繞射角(2θ)具有 1 個以上(例如，至少 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個或者 8 個)之峰的粉末 X 射線繞射譜，或者(v)在約 6.8、約 10.2、約 13.6、約 17.0、約 18.6、約 20.1、約 23.9、及約 26.3 度選擇 1 個以上之繞射角(2θ)具有 1 個以上(例如，至少 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個或者 8 個)之峰的粉末 X 射線繞射譜。

【0036】 (b)圖 2 所示之 DSC 圖表、或 DSC 中之約 25°C 至約 85°C 之範圍內的吸熱峰(例如，寬吸熱峰)。

【0037】 鎂 雙[(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸鹽] m 水合物(m 表示 4 至 8)之結晶(L 晶)係具以下(c)之物理化學數據的特徵。

【0038】 (c)(i)圖 4 所示之粉末 X 射線繞射譜、(ii)與顯示圖 4 所示之粉末 X 射線繞射譜之主要的峰(以強度順序最高 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個或者 7 個之峰)或全部的峰之繞射角(2θ)屬於相同或實質上相同的粉末 X 射線繞射譜、(iii)在表 2 所示之繞射角(2θ)或與其實質上相同的繞射角(2θ)具有峰的粉末 X 射線繞射譜、(iv)從表 2 所示之繞射角(2θ)或與其實質上相同的繞射角(2θ)選擇 1 個以上之繞射角(2θ)具有 1 個以上(例如，至少 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個或者 7 個)之峰的粉末 X 射線繞射譜，或者(v)在由約 6.8、約 10.2、約 13.7、約 16.1、約 21.7、約 24.3、及約 25.5 度選擇 1 個以上之繞射角(2θ)具有 1

個以上(例如，至少 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個或者 7 個)之峰的粉末 X 射線繞射譜。

【0039】 鎂 雙[(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸鹽] n 水合物(n 表示 4 至 8)之結晶(H 晶)係具以下(d)之物理化學數據的特徵。

【0040】 (d)(i)圖 5 所示之粉末 X 射線繞射譜、(ii)與顯示圖 5 所示之粉末 X 射線繞射譜之主要的峰(例如，以強度順序最高 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個或者 7 個之峰)或全部的峰之繞射角(2θ)屬於相同或實質上相同的粉末 X 射線繞射譜、(iii)在表 3 所示之繞射角(2θ)或與其實質上相同的繞射角(2θ)具有峰的粉末 X 射線繞射譜、(iv)從表 3 所示之繞射角(2θ)或與其實質上相同的繞射角(2θ)選擇 1 個以上之繞射角(2θ)具有 1 個以上(例如，至少 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個或者 7 個)之峰的粉末 X 射線繞射譜，或者(v)在由約 6.9、約 10.4、約 13.9、約 16.5、約 18.4、約 19.1、及約 25.6 度選擇 1 個以上之繞射角(2θ)具有 1 個以上(例如，至少 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個或者 7 個)之峰的粉末 X 射線繞射譜。

【0041】 鎂 雙[(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸鹽]p 水合物(p 表示超過 0 且 8 以下)之結晶(M 晶)係具以下(e)之物理化學數據的特徵。

【0042】 (e)(i)圖 6 所示之粉末 X 射線繞射譜、(ii)與顯示圖 6 所示之粉末 X 射線繞射譜之主要的峰(例如，以強度順序最高 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個或者 7 個之峰)或全部的峰之繞射角(2θ)屬於相同或實質上相同的粉末 X 射線繞射譜、(iii)具有表 4 所示之繞射角(2θ)或與其實質上相同的繞射角(2θ)的粉末

X 射線繞射譜、(iv)在從表 4 所示之繞射角(2θ)或與其實質上相同的繞射角(2θ)選擇 1 個以上之繞射角(2θ)具有 1 個以上(例如, 至少 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個或者 7 個)之峰的粉末 X 射線繞射譜, 或者(v)在由約 7.2、約 10.8、約 14.4、約 16.3、約 21.6、約 22.8、及約 23.7 度選擇 1 個以上之繞射角(2θ)具有 1 個以上(例如, 至少 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個或者 7 個)之峰的粉末 X 射線繞射譜。

【0043】 (1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸 一水合物之結晶(C 晶)係具以下(f)及(g)之至少一個之物理化學數據的特徵。較佳係具(f)及(g)之兩者的物理化學數據的特徵。

【0044】 (f)(i)圖 7 所示之粉末 X 射線繞射譜、(ii)與顯示圖 7 所示之粉末 X 射線繞射譜之主要的峰(例如, 以強度順序最高 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個或者 8 個之峰)或全部的峰之繞射角(2θ)屬於相同或實質上相同的粉末 X 射線繞射譜、(iii)在表 5 所示之繞射角(2θ)或與其實質上相同的繞射角(2θ)具有峰的粉末 X 射線繞射譜、(iv)從表 5 所示之繞射角(2θ)或與其實質上相同的繞射角(2θ)選擇 1 個以上之繞射角(2θ)具有 1 個以上(例如, 至少 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個或者 8 個)之峰的粉末 X 射線繞射譜, 或者(v)在由約 7.0、約 10.7、約 14.0、約 16.3、約 21.5、約 24.9、約 25.9、及約 27.8 度選擇 1 個以上之繞射角(2θ)具有 1 個以上(例如, 至少 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個或者 8 個)之峰的粉末 X 射線繞射譜。

【0045】 (g)圖 8 所示之 DSC 圖、或 DSC 中之(i)起始溫度為約 30°C 或峰溫度為約 50°C 的吸熱峰及/或(ii)起始溫度為約 70°C 或峰溫度為約 77°C 的吸熱峰。

【0046】 (1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸之結晶(B 晶)係具以下(h)之物理化學數據的特徵。

【0047】 (h)(i)圖 10 所示之粉末 X 射線繞射譜、(ii)與顯示圖 10 所示之粉末 X 射線繞射譜之主要的峰(例如，以強度順序最高 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個或者 8 個之峰)或全部的峰之繞射角(2θ)屬於相同或實質上相同的粉末 X 射線繞射譜、(iii)在表 6 所示之繞射角(2θ)或與其實質上相同的繞射角(2θ)具有峰的粉末 X 射線繞射譜、(iv)從表 6 所示之繞射角(2θ)或與其實質上相同的繞射角(2θ)選擇 1 個以上之繞射角(2θ)具有 1 個以上(例如，至少 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個或者 8 個)之峰的粉末 X 射線繞射譜，或者(v)在約 7.6、約 8.7、約 11.4、約 15.3、約 17.6、約 19.3、約 22.6、及約 26.5 度選擇 1 個以上之繞射角(2θ)具有 1 個以上(例如，至少 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個或者 8 個)之峰的粉末 X 射線繞射譜。

【0048】 (1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸之結晶(D 晶)係具以下(j)及(k)之至少一個之物理化學數據的特徵。較佳係具(j)及(k)之兩者的物理化學數據的特徵。

【0049】 (j)(i)圖 11 所示之粉末 X 射線繞射譜、(ii)與顯示圖 11 所示之粉末 X 射線繞射譜之主要的峰(例如，以強度順序最高 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個或者 8 個之峰)或全部的峰之繞射角(2θ)屬於相同或實質上相同的粉末 X 射線繞射譜、(iii)在表 7 所示之繞射角(2θ)或與其實質上相同的繞射角(2θ)具有峰的粉末 X 射線繞射譜、(iv)從表 7 所示之繞射角(2θ)或與其實質上相同的繞射角(2θ)選擇 1 個以上之繞射角(2θ)具有 1 個以上(例如，至少 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個或者 8 個)之峰的粉末 X 射線繞射譜，或者(v)在約 7.7、

約 10.3、約 13.4、約 15.5、約 16.9、約 19.7、約 21.3、及約 22.9 度選擇 1 個以上之繞射角(2θ)具有 1 個以上(例如，至少 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個或者 8 個)之峰的粉末 X 射線繞射譜。

【0050】 (k)圖 12 所示之 DSC 圖、或 DSC 中之起始溫度為約 69°C 或峰溫度為約 76°C 的吸熱峰。

【0051】 (1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸 二環己胺鹽之結晶(E 晶)係具以下(l)及(m)之至少一個之物理化學數據的特徵。較佳係具(l)及(m)之兩者的物理化學數據的特徵。

【0052】 (l)(i)圖 13 所示之粉末 X 射線繞射譜、(ii)顯示圖 13 所示之粉末 X 射線繞射譜之主要的峰(例如，以強度順序最高 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個或者 7 個之峰)或全部的峰之繞射角(2θ)屬於相同或實質上相同的粉末 X 射線繞射譜、(iii)在表 8 所示之繞射角(2θ)或與其實質上相同的繞射角(2θ)具有峰的粉末 X 射線繞射譜、(iv)從表 8 所示之繞射角(2θ)或與其實質上相同的繞射角(2θ)選擇 1 個以上之繞射角(2θ)具有 1 個以上(例如，至少 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個或者 7 個)之峰的粉末 X 射線繞射譜，或者(v)在由約 5.9、約 7.9、約 11.4、約 18.8、約 21.2、約 22.7、及約 25.3 度選擇 1 個以上之繞射角(2θ)具有 1 個以上(例如，至少 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個或者 7 個)之峰的粉末 X 射線繞射譜。

【0053】 (m)圖 14 所示之 DSC 圖、或 DSC 中之起始溫度為約 153°C 或峰溫度為約 155°C 的吸熱峰。

【0054】 鈣 雙[(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸鹽] q 水合物(q 表示 4 至 8)之結晶(F 晶)係具以下

(n)、及(o)之至少一個之物理化學數據的特徵。較佳係具(n)及(o)之兩者的物理化學數據的特徵。

【0055】 (n)(i)圖 16 所示之粉末 X 射線繞射譜、(ii)顯示圖 16 所示之粉末 X 射線繞射譜之主要的峰(例如，以強度順序最高 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個或者 8 個之峰)或全部的峰之繞射角(2θ)屬於相同或實質上相同的粉末 X 射線繞射譜、(iii)在表 9 所示之繞射角(2θ)或與其實質上相同的繞射角(2θ)具有峰的粉末 X 射線繞射譜、(iv)從表 9 所示之繞射角(2θ)或與其實質上相同的繞射角(2θ)選擇 1 個以上之繞射角(2θ)具有 1 個以上(例如，至少 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個或者 8 個)之峰的粉末 X 射線繞射譜，或者(v)由約 7.1、約 10.4、約 12.3、約 14.2、約 16.8、約 18.6、約 23.3、及約 25.7 度選擇 1 個以上之繞射角(2θ)具有 1 個以上(例如，至少 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個或者 8 個)之峰的粉末 X 射線繞射譜。

【0056】 (o)圖 17 所示之 DSC 圖、或 DSC 中之(i)起始溫度為約 46°C 或峰溫度為約 62°C 的吸熱峰及/或(ii)起始溫度為約 74°C 或峰溫度為約 91°C 的吸熱峰。

【0057】 上述粉末 X 射線繞射譜較佳係由實施例中記載之條件 1 至 3 之任一者所測量者。上述 DSC 較佳係由實施例中記載之條件 1 至 5 之任一者所測量者。

【0058】 本揭示中，化合物 I、其鹽、其溶劑合物之各結晶雖依據本說明書所記載的物理化學數據而特定者，惟由於各光譜數據，其性質上多少會有變化者，故不應嚴格解釋。

【0059】 例如，粉末 X 射線繞射譜數據，因其性質上認定結晶之同一性，故繞射角(2θ)與整體的模式乃為重要，而相對強度則藉由結晶成長之方向、粒子之大小、測量條件而多少會有變化。

【0060】 此外，DSC 數據中，亦因認定結晶之同一性，故整體的模式乃為重要，而藉由測量條件亦多少會有變化。

【0061】 據此，本發明之型態中之各結晶中，與粉末 X 射線繞射譜或 DSC 模式各別整體類似者係包含於該結晶者。

【0062】 本說明書中、粉末 X 線繞射模式中之繞射角(2θ (度))及 DSC 分析中之吸熱峰的起始溫度($^{\circ}\text{C}$)及峰溫度($^{\circ}\text{C}$)之記載意指，包含該數據測量法中之通常可接受的誤差範圍，這意味著其大約係繞射角及吸熱峰之起始溫度及峰溫度。例如，粉末 X 線繞射中之繞射角(2θ (度))之「約」，作為某一態樣係 ± 0.2 度，作為又一其他態樣係 ± 0.1 度。DSC 分析中之吸熱峰的起始溫度($^{\circ}\text{C}$)或峰溫度($^{\circ}\text{C}$)之「約」，作為某一態樣係 $\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，作為又一其他態樣係 $\pm 1^{\circ}\text{C}$ 。

【0063】 本揭示之一實施型態中，化合物 I、其鹽、其溶劑合物之各結晶實質上為純者。言及「實質上為純者」係意指，特定之結晶形(特定之型態之結晶)佔有存在之化合物 I 之中之至少 50%。此外，另一實施型態中，特定之結晶形(特定之型態之結晶)佔有存在之化合物 I 之中之至少 75%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或約 94%至 98%。

【0064】 本揭示之一實施型態中，化合物 I 之結晶(例如，B 晶、D 晶)係化合物 I 之自由體之結晶。

【0065】 本揭示中，自由體之結晶係意指由單一成分所構成之結晶。

【0066】本揭示中，作為化合物 I 之溶劑合物，只要係使用藥學上可接受的溶劑之溶劑合物則無特別限定。作為溶劑，係列舉例如，水、甲醇、乙醇、異丙醇等醇，乙酸等羧酸，乙酸乙酯等酯，乙醇胺等烷醇胺，二甲亞碲等亞碲等。較佳的溶劑係包含水。作為化合物 I 之水合物，係列舉 0.5 水合物至 10 水合物。本揭示之一實施型態中，水合物係 0.5 水合物、1 水合物、1.5 水合物、2 水合物、2.5 水合物、或 3 水合物。本揭示之一實施型態中，水合物係 0.5 水合物至 1 水合物，特定之實施型態中，係 0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、或 1 水合物。本揭示之其他實施型態中，水合物係 p 水合物(p 表示超過 0 且 8 以下)。本揭示之另一其他實施型態中，水合物係 m 水合物或 n 水合物(m 及 n 各別表示 4 至 8)。水合莫耳數可藉由熱重量分析而測量。該熱重量分析較佳係由實施例中記載之條件 1 至 5 之任一者所測量者。

【0067】本揭示中，作為水合物，在通常保存-使用醫藥品之環境下(溫度、相對濕度等)，只要係可穩定且保持相當量之水的結晶則無特別限定。例如，於此，1 水合物意指，在通常保存-使用醫藥品之環境下(溫度、相對濕度等)，穩定且保持 1 當量之水的結晶。

【0068】本揭示中，作為鹽，只要係藥學上可接受的鹽則無特別限定。作為鹽，係列舉例如，鹼土金屬鹽等無機鹽、胺鹽等有機鹽。作為鹼土金屬鹽，係列舉例如，鈣鹽及鎂鹽等。作為胺鹽，係列舉例如，三乙胺鹽、甲胺鹽、二甲基胺鹽、環戊胺鹽、二環己胺鹽、苄胺鹽、苯乙胺鹽、哌啶鹽、單乙醇胺鹽、二乙醇胺鹽、參(羥基甲基)胺基甲烷鹽、離胺酸鹽、精胺酸鹽、及 N-甲基-D-還原葡萄糖胺鹽等。例如，在化合物 I 與 2 價陽離子形成鹽之情況，2 分子之化合物 I 與 1 分子之陽離子形成鹽。作為 2 價之陽離子，係列舉例如，鎂離子、鈣離子等。

例如，在 2 分子之化合物 I 與 1 分子之鎂離子形成鹽之情況，可標記為「鎂 雙 [(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸鹽]」、亦可標記為「(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸 半鎂鹽」。

【0069】 本揭示中，本揭示化合物(化合物 I 及本發明之型態)可依據實施例及與此類似之方法而製造。又，進行再結晶之際，可使用或不使用種晶。

【0070】 例如，化合物 I 之鎂鹽之水合物之結晶(例如，A 晶、L 晶、H 晶、M 晶)，可藉由包含將非晶質之化合物 I 經溶解於甲醇及氫氧化鉀水溶液之溶液與氯化鎂六水合物之水溶液混合的步驟的方法而製造。前述混合，例如，於室溫實施 1 至 24 小時、較佳係實施 2 至 18 小時、更佳係實施 3 至 12 小時。前述方法亦可更包含在氮氣流下加熱藉由前述混合之晶析物的步驟。前述加熱溫度可為例如，約 40 至 70°C。

【0071】 例如，化合物 I 之水合物之結晶(例如，C 晶)，可藉由包含將非晶質之化合物 I 經溶解於乙酸及水之溶液，在攪拌下重複從 20°C 加熱至 60°C 為止、再從 60°C 冷卻至 20°C 為止所成之循環的方法而製造。前述循環，例如，可實施 1 次以上、較佳係實施 2 次至 20 次、更佳係實施 5 次至 15 次。

【0072】 例如，化合物 I 之結晶(例如，B 晶、D 晶)，可藉由包含將化合物 I 之水合物之結晶在室溫、濕度 0%之氛圍放置的步驟，或者，在氮氣流下進行加熱的步驟的方法而製造。前者之步驟中，在該氛圍放置例如，5 分鐘至 60 分鐘、較佳係 10 分鐘至 30 分鐘。後者之步驟中，加熱溫度可為例如，約 40 至 50 °C。

【0073】 例如，化合物 I 之二環己胺鹽之結晶(例如，E 晶)，可藉由包含將非晶質之化合物 I 經溶解於甲基三級丁基醚之溶液與二環己胺混合的步驟的方法而製造。前述混合，例如，在室溫實施 6 至 84 小時、較佳係實施 12 至 78 小時、更佳係實施 24 至 72 小時。

【0074】 例如，化合物 I 之鈣鹽之水合物之結晶(例如，F 晶)，可藉由包含將非晶質之化合物 I 與氫氧化鈣、異丙醇、及水混合的步驟的方法而製造。前述混合，其混合順序等並無特別限定，例如，在室溫實施 6 至 84 小時、較佳係實施 12 至 78 小時、更佳係實施 24 至 72 小時。前述方法，亦可更包含乾燥藉由前述混合的晶析物之步驟，亦可更包含將前述乾燥物與水混合之步驟。

【0075】 本揭示中，作為鹽而記載者亦可為共結晶。

[毒性]

【0076】 由於本揭示化合物的毒性低，故可安全地作為醫藥品使用。

[對醫藥品之適用]

【0077】 本揭示之課題係發現創製對於 EP₂ 受體具有強力的拮抗活性的化合物，且屬於有用於作為起因於 EP₂ 受體的活性化之疾病的預防及/或治療藥的化合物，以及適用於其醫藥品原藥的型態。

【0078】 本揭示化合物由於對於 EP₂ 受體顯示強力的拮抗活性，故可有用於作為起因於 EP₂ 受體的活化之疾病，例如子宮內膜炎、子宮肌瘤、月經過多、腺肌症、月經困難症、慢性骨盆痛症候群、癌、炎症性疼痛、神經因性疼痛、頭痛、術後疼痛、間質性膀胱炎、平滑肌瘤、過敏性大腸症候群、阿茲海默氏症、帕金森氏症、肌萎縮性側索硬化症、多發性硬化症、風濕病、骨關節炎、痛風、過敏性疾病、高血壓、腦機能障礙、缺血、腦溢血、腎疾病、移植排斥反應、粥

狀動脈硬化症、缺血性心疾病、尋常性痤瘡、氣喘、前列腺炎、腎絲球性腎炎、類肉瘤病、血管炎、自體免疫疾病等之預防及/或治療劑。

【0079】更具體而言，癌例如可列舉乳癌、卵巢癌、大腸癌(例如結腸癌等)、肺癌(例如非小細胞肺癌等)、前列腺癌、頭頸部癌(例如口腔扁平上皮癌、頭頸部扁平上皮癌、咽頭癌、喉頭癌、舌癌、甲狀腺癌、聽神經鞘瘤等)、淋巴瘤(例如B細胞淋巴瘤、T細胞淋巴瘤等)、葡萄膜黑色素瘤、胸腺瘤、間皮瘤、食道癌、胃癌、十二指腸癌、肝細胞癌、膽管癌、膽囊癌、胰臟癌、腎細胞癌、腎盂/尿道癌、膀胱癌、陰莖癌、睪丸癌、子宮癌、陰道癌、外陰癌、皮膚癌(例如惡性黑色素瘤等)、惡性骨腫瘤、軟組織肉瘤、軟骨肉瘤、白血病(例如急性骨髓性白血病、急性淋巴性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性淋巴性白血病等)、骨髓發育不良症候群、神經膠質母細胞瘤或多發性骨髓瘤等。自體免疫疾病例如可列舉肌萎縮性側索硬化症(ALS)、多發性硬化症、修格蘭氏症候群(Sjogren's syndrome)、全身性紅斑性狼瘡、AIDS等。過敏性疾病例如可列舉過敏性結膜炎、過敏性鼻炎、接觸性皮膚炎、乾癬等。頭痛例如可列舉偏頭痛、緊張型頭痛或該等的混合型頭痛、或叢發性頭痛等。

【0080】本揭示化合物係可以為了下述情形而與其他的藥物組合而作為併用藥投予。

- 1)其化合物之預防及/或治療效果的補充及/或增強、
- 2)其化合物之動態/吸收改善、投予量的減低、及/或
- 3)其化合物之副作用的減輕。

【0081】本揭示化合物與其他藥物的併用藥係可為1種製劑中調配有兩種成分之調配劑的形態，亦可為形成各個製劑而投予之形態。該形成各個製劑而投

予之情況，包含同時投予及間隔時間差投予。此外、以間隔時間差投予，係可為先投予本揭示化合物，然後投予其他藥劑，亦可為先投予其他藥劑，然後投予本揭示化合物。各個投予方法可為相同或不同。

【0082】藉由上述併用藥，展現預防及/或治療效果的疾病並無特別限定，只要是本揭示化合物之預防及/或治療效果補充及/或增強之疾病即可。

【0083】就本揭示化合物對於癌的預防及/或治療效果的補足及/或增強用的其他藥劑而言，例如可列舉烷基化劑、代謝拮抗劑、抗癌性抗生物質、植物性製劑、荷爾蒙劑、鉑化合物、免疫檢查點抑制劑、拓撲異構酶抑制劑、激酶抑制劑、抗 CD20 抗體、抗 HER2 抗體、抗 EGFR 抗體、抗 VEGF 抗體、蛋白質體抑制劑、HDAC 抑制劑、及免疫調整藥等。

【0084】烷基化劑例如可列舉環磷醯胺、依弗醯胺、達卡巴仁(Dacarbazine)、替莫唑胺(Temozolomide)、鹽酸尼莫司汀(nimustine hydrochloride)、拉尼莫司汀(Ranimustine)、苯達莫司汀(bendamustine)、噻替哌(Thiotepa)、及卡波醌(carboquone)等。

【0085】代謝拮抗劑例如可列舉氨甲蝶呤(Methotrexate)、培美曲塞(Pemetrexed)、5-氟尿嘧啶(flourouracil)、替加弗(Tegafur)、替加弗-尿嘧啶(Tegafur-uracil)、替加弗-吉美斯特-奧特斯特鉀(tegafur-gimestat-otastat potassium)、去氧氟尿苷(Doxifluridine)、卡培他濱(Capecitabine)、阿糖胞苷(Cytarabine)、鹽酸吉西他濱(Gemcitabine hydrochloride)、氟達拉濱(Fludarabine)、奈拉濱(nelarabine)、卡莫氟(Carmofur)、及鹽酸甲基苄肼(Procarbazine Hydrochloride)等。

【0086】抗癌性抗生物質例如可列舉絲裂黴素 C、鹽酸多柔比星(Doxorubicin Hydrochloride)、鹽酸阿柔比星(Aclarubicin hydrochloride)、鹽酸畢拉

魯比辛(Pirarubicin Hydrochloride)、泛艾黴素(Epirubicin)、色黴素 A3 (Chromomycin A3)、博來黴素(bleomycin)、硫酸培洛黴素(Peplomycin sulfate)、及畢拉魯比辛(Pirarubicin)等。

【0087】植物性製劑例如可列舉鹽酸愛萊諾迪肯(irinotecan)、依託泊苷(Etoposide)、硫酸長春新鹼(Vincristine Sulfate)、硫酸長春鹼(Vinblastine sulfate)、硫酸長春地辛(Vindesine Sulfate)、酒石酸必諾賓(Vinorelbine ditartrate)、多西紫杉醇水合物(Docetaxel Hydrate)、艾日布林甲磺酸鹽(Eribulin Mesilate)、及紫杉醇(Paclitaxel)等。

【0088】荷爾蒙劑例如可列舉雌莫司汀磷酸鈉(Estramustine phosphate sodium)、氟他胺(Flutamide)、比卡魯胺(Bicalutamide)、乙酸戈舍瑞林(Goserelin Acetate)、乙酸亮丙瑞林(Leuprorelin Acetate)、檸檬酸泰模西芬(Tamoxifen Citrate)、檸檬酸托瑞米芬(Toremifene citrate)、阿那曲唑(Anastrozole)、來曲唑(Letrozole)、依西美坦(Exemestane)、美雄烷(Mepitiostane)、乙酸甲羥黃體酮(Medroxyprogesterone Acetate)、環硫雄醇(Epitio stanol)、雌磷酚(Fosfestrol)、鹽酸法屈唑水合物(Fadrozole hydrochloride hydrate)、阿比特龍(Abiraterone)、氟維司群(Fulvestrant)、及氨魯米特(Aminoglutethimide)等。

【0089】鉑化合物例如可列舉卡鉑(Carboplatin)、順鉑(cisplatin)、奈達鉑(Nedaplatin)、及奧沙利鉑(oxaliplatin)等。

【0090】作為免疫檢查點抑制劑，係例如，抗 CTLA-4 抗體(例如，易普利姆單抗(Ipilimumab) (YERVOY(註冊商標))、曲美單抗(Tremerimumab)、AGEN-1884、抗 PD-1 抗體(例如，納武利尤單抗(nivolumab)(註冊商標))、REGN-2810、派姆單抗(Pembrolizumab) (KEYTRUDA(註冊商標))、PDR-001BGB-A317、AMP-

514 (MEDI0680)、BCD-100、IBI-308、JS-001、PF-60801591、TSR-042、抗 PD-L1 抗體(例如，阿特珠單抗(Atezolizumab) (RG7446、MPDL3280A)、阿維魯單抗(Avelumab) (PF-06834635、MSB0010718C)、杜瓦魯單抗(Durvalumab) (MEDI4736)、BMS-936559、CA0170、LY-3300054、抗 PD-L2 抗體(例如，rHIgM12B7)、PD-L1 融合蛋白、PD-L2 融合蛋白(例如，AMP-224)、抗 Tim-3 抗體(例如，MBG453)、抗 LAG-3 抗體(例如，BMS-986016、LAG525)、抗 KIR 抗體(例如，利魯單抗(Lirilumab))等。

【0091】 拓撲異構酶抑制劑之例例如可列舉托普樂肯(topotecan)及索布佐生(sobuzoxane)等。

【0092】 激酶抑制劑例如可列舉屬於 EGFR 抑制劑之厄洛替尼(Erlotinib)、吉非替尼(Gefitinib)、阿法替尼(Afatinib)，屬於 HER2 抑制劑之拉帕替尼(Lapatinib)，屬於 BCR-ABL 抑制劑之伊馬替尼(imatinib)，屬於 ALK 抑制劑之克唑替尼(Crizotinib)，屬於多重激酶抑制劑之瑞格非尼(Regorafenib)、及達沙替尼(dasatinib)等。

【0093】 抗 CD20 抗體例如可列舉利妥昔單抗(Rituximab)、替伊莫單抗(Ibritumomab)、替伊莫單抗替坦(Ibritumomab tiuxetan)、及奧美珠單抗(Ocrelizumab)等。

【0094】 抗 HER2 抗體例如可列舉曲妥珠單抗(Trastuzumab)、曲妥珠單抗美坦辛(Trastuzumab-emtansine)、及帕妥珠單抗(Pertuzumab)等。

【0095】 抗 EGFR 抗體例如可列舉西妥昔單抗(Cetuximab)及帕尼單抗(Panitumumab)等。

【0096】 抗 VEGF 抗體例如可列舉貝伐單抗(Bevacizumab)等。

【0097】 蛋白質體抑制劑例如可列舉硼替佐米(Bortezomib)等。

【0098】 HDAC 抑制劑例如可列舉伏立諾他(Vorinostat)等。

【0099】 免疫調整藥例如可列舉沙利竇邁(thalidomide)、來那度胺(Lenalidomide)及泊馬度胺(Pomalidomide)等。

【0100】 其他藥劑可組合任意 2 種以上而投予。

【0101】 此外，對本揭示化合物之預防及/或治療效果補充及/或增強之其他藥劑中，根據上述機制，不只包含目前為止所發現者，尚包含今後發現者。

【0102】 本揭示化合物通常係與藥學上可接受之載體作為適當的醫藥組成物一起製劑化後，以口服或非口服的形式全身性或局部性地投予。作為口服劑，係列舉例如，內服用液劑(例如，酏劑、糖漿、藥學上可接受的水劑、混懸劑、乳劑)、內服用固體劑(例如，錠劑(包含舌下錠、口腔內崩解錠)、丸劑、膠囊劑(包含硬膠囊、軟膠囊、明膠膠囊、微膠囊)、散劑、顆粒劑、口含錠劑)等。作為非口服劑，係列舉例如，液劑(例如，注射劑(皮下注射劑、靜脈內注射劑、筋肉內注射劑、腹腔內注射劑、點滴劑等)、點眼劑(例如，水性點眼劑(水性點眼液、水性懸浮點眼液、黏性點眼液、可溶化點眼液等)、非水性點眼劑(非水性點眼液、非水性懸浮點眼液等))等)、外用劑(例如，軟膏(眼軟膏等))、點耳劑等。此等之製劑可為速崩性製劑、緩釋性製劑等之釋放調節製劑。此等之製劑，可藉由習知方法，例如，日本藥典中記載之方法等而製造。

【0103】 作為口服劑之內服用液劑，係藉由例如，將本揭示化合物溶解於通常使用之稀釋劑(例如，純化水、乙醇或此等之混液等)，使其懸浮或乳化而製造。更且，該液劑可含有濕潤劑、懸浮化劑、乳化劑、甜味劑、調味劑、芳香劑、保存劑、緩衝劑等。

【0104】 作為口服劑之內服用固體劑，係例如，將本揭示化合物與賦形劑(例如，乳糖、甘露醇、葡萄糖、微結晶纖維素、澱粉等)、黏合劑(例如，羥基丙基纖維素、聚乙烯吡咯烷酮、偏矽酸鋁鎂等)、崩解劑(例如，乙醇酸纖維素酸鈣等)、潤滑劑(例如，硬脂酸鎂等)、穩定劑、溶解輔助劑(谷胺酸、天冬胺酸等)等混合，並依據常規方法而製劑化。此外，因應需要，可以包衣劑(例如，白糖、明膠、羥基丙基纖維素、羥基丙基甲基纖維素鄰苯二甲酸酯等)進行包覆，亦可以 2 以上之層進行被覆。

【0105】 作為非口服劑之外用劑，可藉由習知方法或通常使用的處方而製造。例如，軟膏劑係將本揭示化合物在基劑使其研磨、或溶融而製造。軟膏基劑係選自習知或通常使用者。選擇例如，高級脂肪酸或高級脂肪酸酯(例如，己二酸、肉荳蔻酸、棕櫚酸、硬脂酸、油酸、己二酸酯、肉荳蔻酸酯、棕櫚酸酯、硬脂酸酯、油酸酯等)、蠟類(例如，蜂蠟、鯨蠟、地蠟等)、界面活性劑(例如，聚氧乙烯烷基醚磷酸酯等)、高級醇(例如，鯨蠟醇、硬脂醇、鯨蠟硬脂醇等)、矽油(例如，二甲基聚矽氧烷等)、烴類類(例如，親水性凡士林、白凡士林、純化羊毛脂、液體石蠟等)、二醇類(例如，乙二醇、二甘醇、丙二醇、聚乙二醇、聚乙烯二醇等)、植物油(例如，蓖麻油、橄欖油、芝麻油、萆烯油等)、動物油(例如，貂油、蛋黃油、角鯊烷、角鯊烯等)、水、吸收促進劑、抗皮疹劑者單獨或 2 種以上混合使用。更且，亦可包含保濕劑、保存劑、穩定化劑、抗氧化劑、著香劑等。

【0106】 作為非口服劑之注射劑中，包含溶解或懸浮於溶液、懸浮液、乳濁液及使用時的溶劑，使用的固體注射劑。注射劑，例如將本揭示化合物溶解於溶劑，使其懸浮或乳化而使用。作為溶劑，係使用例如，注射用蒸餾水、生理食

鹽水、植物油、丙二醇、聚乙二醇、乙醇等醇類等及此等之組合。更且，該注射劑亦可包含穩定劑、溶解輔助劑(例如，谷胺酸、天冬胺酸、聚山梨醇酯 80(註冊商標)等)、懸浮化劑、乳化劑、無痛化劑、緩衝劑、保存劑等。此等在最終步驟中，藉由進行滅菌或無菌操作法而製造。此外，亦可製造無菌之固體劑，例如凍結乾燥品，在其使用前將其無菌化或溶解於無菌之注射用蒸餾水或其他溶劑而使用。

【0107】 本揭示化合物之投予量係依據症狀、年齡、劑型等而可適宜選擇，惟只要係口服劑，則以較佳係 1 至 100mg、更佳係 5 至 30mg 在 1 天 1 至數次(例如，1 至 3 次)投予即可。或者，每一次以 50 μ g 至 500mg 之範圍在一天 1 至數次非口服投予、或一天以 1 小時至 24 小時之範圍靜脈內持續投予。

【0108】 當然，如前所述，投予量會因各種條件而變動，故有時以上述投予量的更少量則足夠，也有時需要超過範圍。

【0109】 本揭示提供例如下述之實施態樣。

- [1] 一種化合物，其係(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸之溶劑合物；
- [2] 如前述[1]記載之化合物，其中，溶劑合物為水合物；
- [3] 如前述[1]或[2]記載之化合物，其係(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸一水合物；
- [4] 如前述[1]至[3]中任一項記載之化合物，其係結晶型態；
- [4'] 一種前述[1]至[3]中任一項記載之化合物之結晶；
- [5] 一種化合物，其係(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸一水合物；

- [6] 如前述[5]記載之化合物，其係結晶型態；
- [6'] 一種前述[5]記載之化合物之結晶；
- [7] 一種(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸、或其溶劑合物，其係結晶型態；
- [7'] 一種(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸、或其溶劑合物之結晶；
- [8] 如前述[7]或[7']記載之結晶，其中，溶劑合物係水合物；
- [9] 如前述[7]、[7']或[8]記載之結晶，其係(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸一水合物；
- [10] 如前述[4]、[4']、[6]、[6']、[7]、[7']、[8]及[9]中任一項記載之結晶，其中，粉末 X 射線繞射譜中，在約 7.0、約 10.7、約 14.0、約 16.3、約 21.5、約 24.9、約 25.9、及約 27.8 度之繞射角(2θ)，具有至少 2 個以上的繞射峰；
- [11] 如前述[4]、[4']、[6]、[6']、[7]、[7']及[8]至[10]中任一項記載之結晶，其中，粉末 X 射線繞射譜中，在約 7.0、約 10.7、約 14.0、約 16.3、約 21.5、約 24.9、約 25.9、及約 27.8 度之繞射角(2θ)，具有繞射峰；
- [12] 如前述[4]、[4']、[6]、[6']、[7]、[7']及[8]至[11]中任一項記載之結晶，其中，粉末 X 射線繞射譜中，在約 7.0、約 9.4、約 9.7、約 9.9、約 10.6、約 10.7、約 12.5、約 12.8、約 13.4、約 14.0、約 14.2、約 14.8、約 15.2、約 15.4、約 16.3、約 16.9、約 17.4、約 17.8、約 18.4、約 18.6、約 18.7、約 18.9、約 19.2、約 19.6、約 20.1、約 20.3、約 20.5、約 20.8、約 21.0、約 21.5、約 22.3、約 23.0、約 23.4、約 23.8、約 24.6、約 24.9、約 25.2、約 25.9、約 26.4、約 26.9、約 27.1、約 27.8、

約 28.3、約 28.5、約 29.0、約 29.2、約 29.4、約 30.7、約 31.3、約 31.9、約 32.3、約 33.1、約 33.5、及約 34.4 度之繞射角(2θ)，具有繞射峰；

[13] 如前述[4]、[4']、[6]、[6']、[7]、[7']及[8]至[12]中任一項記載之結晶，其特徵為圖 7 所示之粉末 X 射線繞射譜圖；

[14] 如前述[4]、[4']、[6]、[6']、[7]、[7']及[8]至[13]中任一項記載之結晶，其中，微差掃描熱量測量中，起始溫度為約 30°C 或吸熱峰溫度為約 50°C；

[15] 如前述[4]、[4']、[6]、[6']、[7]、[7']及[8]至[14]中任一項記載之結晶，其特徵為圖 8 所示之微差掃描熱量測量圖；

[16] 一種(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸，其係結晶型態；

[16'] 一種(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸之結晶；

[17] 如前述[7]、[7']、[16]或[16']記載之結晶，其中，粉末 X 射線繞射譜中，在約 7.7、約 10.3、約 13.4、約 15.5、約 16.9、約 19.7、約 21.3、及約 22.9 度之繞射角(2θ)，具有至少 2 個以上的繞射峰；

[18] 如前述[7]、[16]或[17]中任一項記載之結晶，其中，粉末 X 射線繞射譜中，在約 7.7、約 10.3、約 13.4、約 15.5、約 16.9、約 19.7、約 21.3、及約 22.9 度之繞射角(2θ)，具有繞射峰；

[19] 如前述[7]、[7']、[16]、[16']、[17]及[18]中任一項記載之結晶，其中，粉末 X 射線繞射譜中，在約 7.0、約 7.7、約 10.3、約 10.5、約 12.2、約 12.6、約 13.4、約 14.2、約 15.5、約 16.2、約 16.7、約 16.9、約 17.3、約 17.9、約 18.2、約 18.6、約 19.4、約 19.7、約 20.6、約 21.3、約 21.7、約 22.1、約 22.4、約 22.9、約 23.4、

約 24.2、約 24.6、約 24.8、約 25.1、約 25.9、約 27.9、約 28.2、約 30.2、及約 31.3 度之繞射角(2θ)，具有繞射峰；

[20] 如前述[7]、[7']、[16]、[16']及[17]至[19]中任一項記載之結晶，其特徵為圖 11 所示之粉末 X 射線繞射譜圖；

[21] 如前述[7]、[7']、[16]、[16']及[17]至[20]中任一項記載之結晶，其中，微差掃描熱量測量中，起始溫度為約 69°C 或吸熱峰溫度為約 76°C；

[22] 如前述[7]、[7']、[16]、[16']及[17]至[21]中任一項記載之結晶，其特徵為圖 12 所示之微差掃描熱量測量圖；

[23] 如前述[7]、[7']、[16]或[16']記載之結晶，其中，粉末 X 射線繞射譜中，在約 7.6、約 8.7、約 11.4、約 15.3、約 17.6、約 19.3、約 22.6、及約 26.5 度之繞射角(2θ)，具有至少 2 個以上的繞射峰；

[24] 如前述[7]、[7']、[16]、[16']或[23]記載之結晶，其中，粉末 X 射線繞射譜中，在約 7.6、約 8.7、約 11.4、約 15.3、約 17.6、約 19.3、約 22.6、及約 26.5 度之繞射角(2θ)，具有繞射峰；

[25] 如前述[7]、[7']、[16]、[16']、[23]或[24]記載之結晶，其中，粉末 X 射線繞射譜中，在約 7.6、約 8.1、約 8.7、約 9.1、約 9.7、約 10.6、約 11.0、約 11.4、約 12.1、約 12.5、約 12.9、約 13.0、約 13.7、約 13.9、約 14.6、約 15.3、約 15.9、約 16.0、約 16.3、約 17.0、約 17.3、約 17.6、約 18.1、約 18.6、約 19.3、約 19.8、約 20.1、約 20.4、約 20.7、約 21.1、約 21.4、約 21.7、約 22.2、約 22.6、約 23.0、約 23.5、約 23.8、約 24.0、約 24.3、約 24.7、約 25.1、約 26.5、約 26.8、約 27.3、約 27.7、約 28.1、約 28.6、約 28.8、約 29.1、約 29.5、約 30.2、約 30.6、約 31.0、約 32.2、約 33.0、約 33.6、及約 34.5 度之繞射角(2θ)，具有繞射峰；

[26] 如前述[7]、[7']、[16]、[16']及[23]至[25]中任一項記載之結晶，其特徵為圖 10 所示之粉末 X 射線繞射譜圖；

[27] 一種化合物，其係(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸的鹽、或其溶劑合物；

[28] 如前述[27]記載之化合物，其中，鹽係鎂鹽；

[29] 如前述[27]或[28]記載之化合物，其係鎂 雙[(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸鹽]十水合物；

[30] 如前述[27]至[29]中任一項記載之化合物，其係結晶型態；

[30'] 一種前述[27]至[29]中任一項記載之化合物之結晶、

[31] 如前述[30]或[30']記載之結晶，其中，粉末 X 射線繞射譜中，在約 6.8、約 10.2、約 13.6、約 17.0、約 18.6、約 20.1、約 23.9、及約 26.3 度之繞射角(2θ)，具有至少 2 個以上的繞射峰；

[32] 如前述[30]、[30']或[31]記載之結晶，其中，粉末 X 射線繞射譜中，在約 6.8、約 10.2、約 13.6、約 17.0、約 18.6、約 20.1、約 23.9、及約 26.3 度之繞射角(2θ)，具有繞射峰；

[33] 如前述[30]、[30']、[31]及[32]中任一項記載之結晶，其中，粉末 X 射線繞射譜中，在約 6.8、約 8.3、約 10.2、約 12.1、約 12.5、約 12.7、約 13.6、約 14.0、約 15.1、約 15.6、約 16.1、約 16.6、約 17.0、約 17.5、約 17.7、約 18.1、約 18.6、約 19.2、約 20.1、約 21.3、約 21.5、約 21.8、約 22.8、約 23.0、約 23.9、約 24.7、約 25.1、約 25.6、約 26.3、約 28.1、約 28.4、及約 28.9 度之繞射角(2θ)，具有繞射峰；

[34] 如前述[30]、[30']及[31]至[33]中任一項記載之結晶，其特徵為圖 1 所示之粉末 X 射線繞射譜圖；

[35] 如前述[30]、[30']及[31]至[34]中任一項記載之結晶，其中，微差掃描熱量測量中，在約 25°C 至約 85°C 之範圍內具有吸熱峰；

[36] 如前述[30]、[30']及[31]至[35]中任一項記載之結晶，其特徵為圖 2 所示之微差掃描熱量測量圖；

[37] 如前述[27]或[28]記載之化合物，其係鎂 雙[(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸鹽]*m* 水合物(*m* 表示 4 至 8)；

[38] 如前述[37]記載之化合物，其係結晶型態；

[38'] 一種前述[37]記載之化合物之結晶；

[39] 如前述[38]或[38']記載之結晶，其中，粉末 X 射線繞射譜中，在約 6.8、約 10.2、約 13.7、約 16.1、約 21.7、約 24.3、及約 25.5 度之繞射角(2θ)，具有至少 2 個以上的繞射峰；

[40] 如前述[38]、[38']或[39]記載之結晶，其中，粉末 X 射線繞射譜中，在約 6.8、約 10.2、約 13.7、約 16.1、約 21.7、約 24.3、及約 25.5 度之繞射角(2θ)，具有繞射峰；

[41] 如前述[38]、[38']、[39]及[40]中任一項記載之結晶，其中，粉末 X 射線繞射譜中，在約 6.8、約 8.3、約 10.2、約 12.1、約 12.5、約 12.8、約 13.4、約 13.7、約 15.7、約 16.1、約 16.7、約 17.2、約 17.7、約 18.3、約 18.8、約 19.2、約 20.3、約 21.4、約 21.7、約 22.0、約 22.7、約 23.3、約 24.3、約 25.5、約 26.7、約 28.7、及約 29.4 度之繞射角(2θ)，具有繞射峰；

[42] 如前述[38]、[38']及[39]至[41]中任一項記載之結晶，其特徵為圖 4 所示之粉末 X 射線繞射譜圖；

[43] 如前述[27]或[28]記載之化合物，其係鎂 雙[(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸鹽] n 水合物(n 表示 4 至 8)；

[44] 如前述[43]記載之化合物，其係結晶型態；

[44'] 一種前述[43]記載之化合物之結晶；

[45] 如前述[44]或[44']記載之結晶，其中，粉末 X 射線繞射譜中，在約 6.9、約 10.4、約 13.9、約 16.5、約 18.4、約 19.1、及約 25.6 度之繞射角(2θ)，具有至少 2 個以上的繞射峰；

[46] 如前述[44]、[44']或[45]記載之結晶，其中，粉末 X 射線繞射譜中，在約 6.9、約 10.4、約 13.9、約 16.5、約 18.4、約 19.1、及約 25.6 度之繞射角(2θ)，具有繞射峰；

[47] 如前述[44]、[44']、[45]及[46]中任一項記載之結晶，其中，粉末 X 射線繞射譜中，在約 6.9、約 10.2、約 10.4、約 12.5、約 12.9、約 13.9、約 16.0、約 16.5、約 17.5、約 17.7、約 18.0、約 18.4、約 19.1、約 20.5、約 21.3、約 22.7、約 23.3、約 24.3、約 25.6、約 26.7、約 28.2、及約 29.2 度之繞射角(2θ)，具有繞射峰；

[48] 如前述[44][44']及[45]至[47]中任一項記載之結晶，其特徵為圖 5 所示之粉末 X 射線繞射譜圖；

[49] 如前述[27]或[28]記載之化合物，其係鎂 雙[(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸鹽] p 水合物(p 表示超過 0 且 8 以下)；

[50] 如前述[49]記載之化合物，其係結晶型態；

[50'] 一種前述[49]記載之化合物之結晶；

[51] 如前述[50]或[50']記載之結晶，其中，粉末 X 射線繞射譜中，在約 7.2、約 10.8、約 14.4、約 16.3、約 21.6、約 22.8、及約 23.7 度之繞射角(2θ)，具有至少 2 個以上的繞射峰；

[52] 如前述[50]、[50']或[51]記載之結晶，其中，粉末 X 射線繞射譜中，在約 7.2、約 10.8、約 14.4、約 16.3、約 21.6、約 22.8、及約 23.7 度之繞射角(2θ)，具有繞射峰；

[53] 如前述[50]、[50']、[51]及[52]中任一項記載之結晶，其中，粉末 X 射線繞射譜中，在約 7.2、約 8.4、約 10.0、約 10.4、約 10.8、約 11.8、約 12.3、約 13.5、約 13.8、約 13.9、約 14.4、約 15.5、約 16.0、約 16.3、約 16.6、約 17.6、約 18.8、約 19.0、約 20.8、約 21.3、約 21.6、約 22.8、約 23.7、約 26.1、約 27.3、及約 28.9 度之繞射角(2θ)，具有繞射峰；

[54] 如前述[50]、[50']及[51]至[53]中任一項記載之結晶，其特徵為圖 6 所示之粉末 X 射線繞射譜圖；

[55] 如前述[27]記載之化合物，其中，鹽係二環己胺鹽；

[56] 如前述[27]或[55]記載之化合物，其係(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸 二環己胺鹽；

[57] 如前述[56]記載之化合物，其係結晶型態；

[57'] 一種前述[56]記載之化合物之結晶；

[58] 如前述[57]或[57']記載之結晶，其中，粉末 X 射線繞射譜中，在約 5.9、約 7.9、約 11.4、約 18.8、約 21.2、約 22.7、及約 25.3 度之繞射角(2θ)，具有至少 2 個以上的繞射峰；

[59] 如前述[57]、[57']或[58]記載之結晶，其中，粉末 X 射線繞射譜中，在約 5.9、約 7.9、約 11.4、約 18.8、約 21.2、約 22.7、及約 25.3 度之繞射角(2θ)，具有繞射峰；

[60] 如前述[57]、[57']、[58]及[59]中任一項記載之結晶，其中，粉末 X 射線繞射譜中，在約 5.9、約 6.8、約 7.9、約 8.2、約 11.4、約 11.9、約 13.7、約 15.0、約 15.9、約 17.0、約 17.3、約 17.9、約 18.3、約 18.8、約 19.6、約 19.9、約 20.4、約 20.7、約 21.2、約 21.5、約 21.9、約 22.7、約 23.9、約 24.3、約 24.7、約 25.3、約 26.8、及約 28.9 度之繞射角(2θ)，具有繞射峰；

[61] 如前述[57]、[57']及[58]至[60]中任一項記載之結晶，其特徵為圖 13 所示之粉末 X 射線繞射譜圖；

[62] 如前述[57]、[57']及[58]至[61]中任一項記載之結晶，其中，微差掃描熱量測量中，起始溫度為約 153°C 或吸熱峰溫度為約 155°C；

[63] 如前述[57]、[57']及[58]至[62]中任一項記載之結晶，其特徵為圖 14 所示之微差掃描熱量測量圖；

[64] 如前述[27]記載之化合物，其中，鹽係鈣鹽；

[65] 如前述[27]或[64]記載之化合物，其係鈣 雙[(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸鹽]_q 水合物(q 表示 4 至 8)；

[66] 如前述[65]記載之化合物，其係結晶型態；

[66'] 一種前述[65]記載之化合物之結晶；

[67] 如前述[66]或[66']記載之結晶，其中，粉末 X 射線繞射譜中，在約 7.1、約 10.4、約 12.3、約 14.2、約 16.8、約 18.6、約 23.3、及約 25.7 度之繞射角(2θ)，具有至少 2 個以上的繞射峰；

[68] 如前述[66]、[66']或[67]記載之結晶，其中，粉末 X 射線繞射譜中，在約 7.1、約 10.4、約 12.3、約 14.2、約 16.8、約 18.6、約 23.3、及約 25.7 度之繞射角(2θ)，具有繞射峰；

[69] 如前述[66]、[66']、[67]及[68]中任一項記載之結晶，其中，粉末 X 射線繞射譜中，在約 7.1、約 8.4、約 10.4、約 10.6、約 11.8、約 12.3、約 13.1、約 13.7、約 13.9、約 14.2、約 15.3、約 15.7、約 15.8、約 16.1、約 16.8、約 17.8、約 18.1、約 18.6、約 19.1、約 19.3、約 19.8、約 20.1、約 20.8、約 21.1、約 21.3、約 22.6、約 22.9、約 23.3、約 23.5、約 24.1、約 24.6、約 24.8、約 25.0、約 25.7、約 26.3、約 27.0、約 27.7、約 28.0、約 28.6、約 29.4、約 29.7、約 30.9、約 31.2、約 31.7、約 32.2、約 32.4、約 33.1、約 33.3、約 33.5、約 34.0、及約 34.6 度之繞射角(2θ)，具有繞射峰；

[70] 如前述[66]、[66']及[67]至[69]中任一項記載之結晶，其特徵為圖 16 所示之粉末 X 射線繞射譜圖；

[71] 如前述[66]、[66']及[67]至[70]中任一項記載之結晶，其中，微差掃描熱量測量中，起始溫度為約 46°C 或吸熱峰溫度為約 62°C；

[72] 如前述[66]、[66']及[67]至[71]中任一項記載之結晶，其中，微差掃描熱量測量中，起始溫度為約 74°C 或吸熱峰溫度為約 91°C；

[73] 如前述[66]、[66']及[67]至[72]中任一項記載之結晶，其特徵為圖 17 所示之微差掃描熱量測量圖；

[74] 一種醫藥組成物，其係含有前述[1]至[73]、[4']、[6']、[7']、[16']、[30']、[38']、[44']、[50']、[57']及[66']中任一項記載之化合物或結晶與藥學上可接受之載體；

[75] 如前述[74]記載之醫藥組成物，其係 EP₂ 受體拮抗劑；

[76] 如前述[74]或[75]記載之醫藥組成物，其係起因於 EP₂ 受體之活性化之疾病的預防及/或治療劑；

[77] 如前述[76]記載之醫藥組成物，其中，起因於 EP₂ 受體之活性化之疾病為子宮內膜炎、子宮肌瘤、月經過多、腺肌症、月經困難症、慢性骨盆痛症候群、癌症、炎症性疼痛、神經因性疼痛、頭痛、偏頭痛、術後疼痛、間質性膀胱炎、平滑肌瘤、過敏性大腸症候群、阿茲海默氏症、帕金森氏症、肌萎縮性側索硬化症、多發性硬化症、風濕病、骨關節炎、痛風、過敏性疾病、高血壓、腦機能障礙、缺血、腦溢血、腎疾病、移植排斥反應、粥狀動脈硬化症、缺血性心疾病、尋常性痤瘡、氣喘、前列腺炎、腎絲球性腎炎、類肉瘤病、血管炎、或自體免疫疾病；

[78] 如前述[76]記載之醫藥組成物，其中，起因於 EP₂ 受體之活性化之疾病為癌症，癌症為乳癌、卵巢癌、大腸癌、肺癌、前列腺癌、頭頸部癌、淋巴瘤、葡萄膜黑色素瘤、胸腺瘤、間皮瘤、食道癌、胃癌、十二指腸癌、肝細胞癌、膽管癌、膽囊癌、胰臟癌、腎細胞癌、腎盂/尿道癌、膀胱癌、陰莖癌、睪丸癌、子宮癌、陰道癌、外陰癌、皮膚癌(例如，惡性黑色素瘤等)、惡性骨腫瘤、軟組織肉瘤、軟骨肉瘤、白血病、骨髓發育不良症候群、神經膠質母細胞瘤或多發性骨髓瘤；

[79] 如前述[74]至[78]中任一項記載之醫藥組成物，其係與由烷基化劑、代謝拮抗劑、抗癌性抗生物質、植物性製劑、荷爾蒙劑、鉑化合物、拓樸異構酶抑制劑、激酶抑制劑、抗CD20抗體、抗HER2抗體、抗EGFR抗體、抗VEGF抗體、蛋白質體抑制劑、HDAC抑制劑、及免疫調整藥選擇之至少1種以上組合投予；

[80] 一種起因於 EP₂ 受體之活性化之疾病的預防及/或治療方法，其係包含向需要起因於 EP₂ 受體之活性化之疾病的預防及/或治療的患者投予有效量的前述[1]至[73]、[4']、[6']、[7']、[16']、[30']、[38']、[44']、[50']、[57']及[66']中任一項記載之化合物或結晶；

[81] 如前述[1]至[73]、[4']、[6']、[7']、[16']、[30']、[38']、[44']、[50']、[57']及[66']中任一項記載之化合物或結晶，其係使用於起因於 EP₂ 受體之活性化之疾病的預防及/或治療；

[82] 一種前述[1]至[73]、[4']、[6']、[7']、[16']、[30']、[38']、[44']、[50']、[57']及[66']中任一項記載之化合物或結晶的用途，其係用於製造起因於 EP₂ 受體之活性化之疾病的預防及/或治療劑；

[83] 一種起因於 EP₂ 受體之活性化之疾病的預防及/或治療劑，其係含有前述[1]至[73]、[4']、[6']、[7']、[16']、[30']、[38']、[44']、[50']、[57']及[66']中任一項記載之化合物或結晶。

[實施例]

【0110】 以下，藉由實施例詳述本揭示，惟本揭示並非限定於此等者。

【0111】 藉由層析所進行之分離的位置所示之括弧內的溶劑係表示已使用的溶出溶劑或展開溶劑，比率係表示體積比。

【0112】 NMR 的位置所示之括弧內的溶劑係表示測量時使用之溶劑。

【0113】 本說明書中使用的化合物名一般係使用依據 IUPAC 的規則進行命名之電腦程式、Advanced Chemistry Development 公司之 ACD/Name(註冊商標)、Openeye Scientific Software 公司之 Lexichem Toolkit 1.4.2 或 Perkin Elmer 公司之 Chemdraw(註冊商標) Ultra、或依據 IUPAC 命名法所命名者。

【0114】 LC-MS/ELSD 係以下述條件進行。

管柱：Waters Triart C₁₈(粒徑：1.9 x 10⁻⁶ m；管柱長：30 x 2.0 mm I.D.)；流速：1.0mL/min；管柱溫度：30℃；移動相(A)：0.1%三氟乙酸水溶液(以下簡稱為 TFA)；移動相(B)：0.1%TFA-乙腈溶液；梯度(移動相(A)：記載移動相(B)的比率)：[0 分]95：5；[0.1 分]95：5；[1.2 分]5：95；[1.4 分]5：95；[1.41 分]95：5；[1.5 分]95：5；偵測器：UV(PDA)、ELSD、MS。

【0115】 HPLC 保持時間表示前述 LC-MS/ELSD 所記載的條件中的保持時間。

【0116】 粉末 X 射線繞射譜係藉由以下任一條件而測量。

條件 1

裝置：Rigaku 製 SmartLab

目標：Cu

電壓：45kV

電流：200mA

掃描速度：30 度/min

條件 2

裝置：Rigaku 製 SmartLab

目標：Cu

電壓：45kV

電流：200mA

掃描速度：2 度/min

條件 3

裝置：PANalytical 製 ENPYREAN

目標：Cu

電壓：45kV

電流：40mA

掃描速度：0.164 度/sec

【0117】 微差掃描熱量測量(DSC)及熱重量測量(TG)係藉由以下任一條件所測量。

條件 1

裝置：TA Instruments 製 Discovery DSC

試樣槽：鋁盤

氮氣流量：40mL/min

條件 2

裝置：Mettler Toledo 製 TGA/DSC 3+

試樣槽：鋁盤

氮氣流量：40mL/min

條件 3

裝置：Mettler Toledo 製 DSC822E

試樣槽：鋁盤

氮氣流量：40mL/min

條件 4

裝置：Mettler Toledo 製 TGA/DSC 3+

試樣槽：鋁盤

氮氣流量：20mL/min

條件 5

裝置：Mettler Toledo 製 DSC 3+

試樣槽：鋁盤

氮氣流量：40mL/min

【0118】 實施例 1：2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)安息香酸甲酯

在 4-羥基-2,6-二甲基安息香酸甲酯(CAS 編號：83194-70-1、2.5g)之 N,N-二甲基甲醯胺(10mL)溶液添加碳酸鉀(5.8g)及 2-溴乙苯(CAS 編號：103-63-9、7.7g)，在 80°C 攪拌 15 小時。更且，追加 2-溴乙苯(1.4g)及碳酸鉀(1g)並終止攪拌。將反應液以乙酸乙酯與己烷稀釋，以水及飽和食鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥後減壓濃縮。將反應液減壓濃縮，將所得之殘渣藉由氧化矽凝膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=9：1→7：3)進行純化，藉此得到具有以下物性值之標的化合物(3.3g)。

HPLC 保持時間(分鐘)：1.15；

MS(ESI, Pos.)：285(M+H)⁺；

¹H-NMR(CDCl₃)：δ 2.29, 3.08, 3.88, 4.16, 6.56, 7.11-7.46。

【0119】 實施例 2：2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)安息香酸

在實施例 1 所製造的化合物(2g)之 N-甲基-2-吡咯烷酮(2mL)溶液，添加 50% 氫氧化鉀水溶液(4mL)在 120°C 攪拌 3 小時。將反應液以乙酸乙酯與己烷洗滌，

以鹽酸酸化並以乙酸乙酯萃取。將有機層以飽和食鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥後減壓濃縮。將獲得的殘渣以己烷進行漿液洗滌，藉此得到具有以下的物性值之標的化合物(0.83g)。

HPLC 保持時間(分鐘)：0.98；

MS(ESI, Pos.)：271(M+H)⁺。

【0120】 實施例 3：N-[5-溴-2-(三氟甲基)苯基]-2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺

在實施例 2 所製造的化合物(1g)及 5-溴-2-(三氟甲基)苯胺(CAS 編號：703-91-3、1.1g)之乙腈溶液(10mL)，添加 N,N-二異丙基乙胺(0.72g)及磷醯氯(0.62g)，在 50℃ 攪拌 12 小時。在反應液追加磷醯氯(0.12g)並攪拌 6 小時。將反應液返回室溫後，添加 1N 氫氧化鈉水溶液(10mL)並攪拌 10 分鐘。過濾析出的沉澱，以己烷洗滌，藉此獲得具有下述物性值的標的化合物(1.5g)。

HPLC 保持時間(分鐘)：1.26；

MS(ESI, Pos.)：492(M+H)⁺。

【0121】 實施例 4：N-[5-(5,5-二甲基-1,3,2-二噁唑啉-2-基)-2-(三氟甲基)苯基]-2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺

在實施例 3 所製造的化合物(500mg)之 1,2-二甲氧基乙烷(5mL)溶液，添加雙(新戊基乙醇酸酯)二硼(CAS 編號：201733-56-4、459mg)及乙酸鉀(300mg)並脫氣，添加[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈹 (II)-二氯甲烷加成物(CAS 編號：95464-05-4、83mg)，並在 88℃ 攪拌 1.5 小時。將反應液以甲基三級丁基醚稀釋，以 Cerite(商品名)過濾。將濾液以水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥後減壓濃縮。將反

應液減壓濃縮，將所得之殘渣藉由氧化矽凝膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=95：5→1：4)進行純化，藉此得到具有以下的物性值之標的化合物(508mg)。

HPLC 保持時間(分鐘)：1.03。

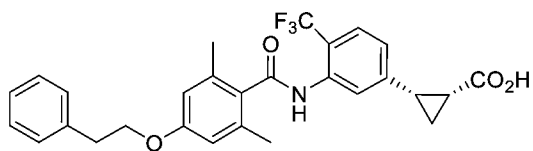
【0122】 實施例 5：(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸乙酯

在實施例 4 所製造的化合物(488mg)之 1,4-二噁烷(5.4mL)溶液，添加(1S,2S)-2-碘環丙烷羧酸乙酯(CAS 編號：1629125-76-3、185mg)及 2M 碳酸鉀水溶液(1.2mL)並脫氣，添加氯(2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯基)(2'-胺基聯苯-2-基)鈹(II)(CAS 編號：1310584-14-5、122mg)並在 100°C 攪拌 1.5 小時。將反應液以甲基三級丁基醚稀釋，以水洗滌並以無水硫酸鈉乾燥後減壓濃縮。將反應液減壓濃縮，將所得之殘渣藉由氧化矽凝膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=95：5→0：1)進行純化，藉此得到具有以下的物性值之標的化合物(316mg)。

HPLC 保持時間(分鐘)：1.20；

MS(ESI, Pos.)：526(M+H)⁺。

【0123】 實施例 6：(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸



在實施例 5 所製造的化合物(500mg)之四氫呋喃(1.5mL)及甲醇(1.5mL)溶液，於冰冷下添加 5N 氫氧化鈉水溶液(1.5mL)，在 50°C 攪拌 1 小時。在反應液添加水並以己烷洗滌。在水層添加 5N 鹽酸中和，並以甲基三級丁基醚萃取。將獲得的有機層以飽和食鹽水洗滌，以無水硫酸鈉乾燥後減壓濃縮。將反應液減壓濃

縮，將所得之殘渣藉由氧化矽凝膠管柱層析(己烷：乙酸乙酯=95：5→1：1)進行純化，藉此得到具有以下的物性值之標的化合物(395mg)。

型態：非晶質

HPLC 保持時間(分鐘)：1.06；

MS(ESI, Pos.)：498(M+H)⁺；

¹H-NMR(CDCl₃)：δ1.39-1.51, 1.64-1.75, 2.09-2.21, 2.34, 2.62-2.73, 3.10, 4.15-4.21, 6.59, 7.11-7.18, 7.22-7.37, 7.45-7.53, 8.24。

【0124】 又，本揭示之實施例 6 係與專利文獻 4 之實施例 18 相同的化合物，藉由專利文獻 4 中記載之方法或本揭示之實施例 1 至 6 中記載之方法而獲得的本揭示之實施例 6 的化合物為非晶質。

【0125】 實施例 7：鎂 雙[(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸鹽] 十水合物之結晶(A 晶)

在實施例 6 所製造的化合物(1g)以室溫添加甲醇(1mL)、1mol/L 氫氧化鉀水溶液(2.11mL)並使其溶解。其後，將氯化鎂六水合物(225mg)添加於使其溶解於 2mL 之蒸餾水的溶液，並攪拌 6 小時。過濾析出的結晶，藉此得到具有以下的物性值之結晶性固體。

【0126】 各別將以下述條件所測量之該結晶的粉末 X 射線繞射譜圖示於圖 1、DSC 圖示於圖 2、TG 圖示於圖 3。

【0127】 (1)粉末 X 射線繞射譜
測量條件：條件 1
將藉由使用了 Cu-K α 線之粉末 X 射線繞射譜法而得的繞射角(2θ)(度)及相對強度(%)之結果示於表 1。

[(0128)| 表 1|

Calorific value	Heat of fusion	Calorific value	Heat of fusion
8.2	86.4	18.8	87.6
8.3	11.0	19.2	95.6
10.2	100.8	20.1	94.7
12.1	21.1	21.2	91.8
12.3	84.3	21.6	81.8
12.7	18.8	21.8	100.8
13.5	18.3	22.8	119.8
14.0	112.6	24.0	18.3
14.1	8.8	24.9	100.0
14.6	211.1	24.9	14.7
16.1	41.3	25.1	12.7
16.6	221.0	25.6	18.0
17.0	381.0	26.3	34.8
17.3	77.1	26.4	16.1
17.5	141.4	26.4	36.1
18.1	12.8	26.9	72.7

[(0129)| (2)微差掃描熱量測量(DSC)|

測量條件：條件 1

試料量：1.5mg

升溫速度：10℃/min(25 至 200℃)

吸熱峰：約 25℃至約 85℃之範圍

[(0130)| (3)熱重量測量(TG)|

測量條件：條件 2

試料量：1.7mg

升溫速度：10℃/min(25 至 200℃)

顯示約 40℃至 140℃為止重量損失約 15%。

[(0131)] 實施例 8：鎂 雙[(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(3-氟苄基)苯基]環丙烷-1-羧酸鹽}·m 水合物(m 表示 4 至 8)之結晶(I 晶)

將實施例 7 所製造的化合物(A 晶、1mg)在氮氣流下加熱約 42℃，藉此得到具有以下的物性值之結晶性固體。

[(0132)] 將以下述條件所測量之該結晶的粉末 X 射線繞射譜圖示於圖 4。

[(0133)] (1)粉末 X 射線繞射譜

測量條件：條件 1

將藉由使用了 Cu K α 線之粉末 X 射線繞射譜法而得的繞射角(2 θ)(度)及相對強度(%)之結果示於表 2。

[(0134)] [表 2]

繞射角(2 θ)	相對強度(%)	繞射角(2 θ)	相對強度(%)
5.8	100	18.2	20.8
8.5	21.3	18.3	18.1
10.7	83.0	18.5	27.6
12.1	26.3	18.6	100.0
12.5	46.3	18.8	55.8
12.8	54.3	18.9	26.3
13.4	20.3	19.1	19.1
13.7	100.0	19.2	27.6
13.7	40.1	19.3	10.1
14.1	100.0	19.5	10.0
14.7	23.3	19.7	21.5
14.8	100.0	19.9	23.1
14.9	54.3	20.1	17.2
15.3	21.3		

[(0135)] 實施例 9：鎂 雙[(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(3-氟苄基)苯基]環丙烷-1-羧酸鹽}·n 水合物(n 表示 4 至 8)之結晶(II 晶)

將實施例 7 所製造的化合物(A 晶、1mg)在氮氣流下加熱約 48℃，藉此得到具有以下的物性值之結晶性固體。

[(0136)] 將以下述條件所測量之該結晶的粉末 X 射線繞射譜圖示於圖 5。

[(0137)] (1)粉末 X 射線繞射譜

測量條件：條件 1

將藉由使用了 Cu K α 線之粉末 X 射線繞射譜法而得的繞射角(2 θ)(度)及相對強度(%)之結果示於表 3。

[(0138)] [表 3]

繞射角(2 θ) (度)	相對強度 (%)	繞射角(2 θ) (度)	相對強度 (%)
6.9	57.8	18.4	23.6
10.2	22.2	19.7	16.4
10.4	47.1	20.6	18.9
12.5	23.6	21.3	45.2
12.9	71.3	22.7	26.1
13.9	100.0	23.3	17.9
16.0	68.9	24.3	14.5
16.5	18.6	25.6	27.1
17.5	14.4	26.7	10.9
17.7	21.7	26.9	12.7
18.0	10.9	29.2	13.9

[(0139)] 實施例 10：鎂 雙[(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯
甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸鹽]·p 水合物(p 表示超過 0.118 以下)
之結晶(M 晶)

將實施例 7 所製造的化合物(A 晶、1mg)在氮氣流下加熱約 67℃，藉此得到具有以下的物性值之結晶性固體。

[(0140)] 將以下述條件所測量之該結晶的粉末 X 射線繞射譜圖示於圖 6。

[(0141)] (1)粉末 X 射線繞射譜

測量條件：條件 1

將藉由使用了 Cu K α 線之粉末 X 射線繞射譜法而得的繞射角(2 θ)(度)及相對強度(%)之結果示於表 4。

[(0142)] 表 4

繞射角(2 θ)(度)	相對強度(%)	繞射角(2 θ)(度)	相對強度(%)
7.2	50.8	15.3	27.4
8.4	17.0	16.6	16.3
10.0	21.1	17.6	16.6
10.4	28.6	18.8	24.6
10.6	32.9	19.0	16.6
11.8	14.1	20.8	18.8
12.8	25.9	21.8	31.1
13.8	17.4	21.8	24.7
13.8	18.7	22.8	22.8
13.8	16.2	23.7	28.0
14.4	100.0	26.1	14.6
15.5	16.6	27.8	12.4
16.0	30.0	28.9	11.2

[(0143)] 實施例 11：(1R,2S)-2-{3-[2,6-二(4-(2-苯基乙氧基)苯)甲酰胺]-

4-(3-氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸 三水合物之結晶(C 晶)

在實施例 6 所製造的化合物(50mg)，在室溫添加乙酸(150 μ L)及蒸餾水(250 μ L)，使其溶解。於此添加蒸餾水(500 μ L)。攪拌的同時，進行 20℃至 60℃之加熱及冷卻至 20℃，並以每分 0.1℃之速度重複 10 次。其後，少量添加實施例 7 所製造的化合物，在室溫放置 10 天。過濾析出的結晶，藉此得到具有以下物性值之結晶性固體。

[(0144)] 各別將以下述條件所測量之該結晶的粉末 X 射線繞射譜圖示於圖 7、DSC 圖示於圖 8、TG 圖示於圖 9。

[(0145)] (1)粉末 X 射線繞射譜

測量條件：條件 1

將藉由使用了 Cu K α 線之粉末 X 射線繞射譜法而得的繞射角(2 θ)(度)及相對強度(%)之結果示於表 5。

[(0146)] 表 5

繞射角(2 θ)(度)	相對強度(%)	繞射角(2 θ)(度)	相對強度(%)
7.0	00.2	20.8	35.2
9.4	16.0	21.0	27.3
9.7	22.6	21.5	30.9
9.9	10.1	22.3	23.5
10.6	14.9	23.0	21.0
10.7	27.3	23.4	19.2
12.0	26.2	23.5	33.0
12.6	37.6	24.3	22.9
13.4	20.0	24.9	29.3
14.0	41.6	25.2	13.5
14.2	18.3	25.3	33.3
14.6	17.9	26.4	13.1
15.2	13.9	26.9	14.4
15.4	13.6	27.1	17.0
16.3	100.0	27.3	23.4
16.9	32.9	28.3	22.3
17.4	31.2	28.5	15.7
17.8	15.5	29.0	3.0
18.4	31.2	29.2	17.5
18.6	33.2	29.4	15.2
18.7	40.3	30.7	3.6
18.9	40.3	31.3	13.4
19.2	41.1	31.9	7.1
19.6	30.6	32.3	3.8
20.1	31.7	33.1	7.3
20.3	46.1	33.3	7.2
20.5	40.2	34.4	7.2

[(0147)] (2)微差掃描熱量測量(DSC)

測量條件：條件 1

試料量：2.3mg

升溫速度：10°C/min(0 至 250°C)

第一吸熱峰：起始溫度約 30°C、峰溫度約 50°C

第二吸熱峰：起始溫度約 70°C、峰溫度約 77°C

【0148】 (3)熱重量測量(TG)

測量條件：條件 2

試料量：3.6mg

升溫速度：10°C/min(25 至 250°C)

顯示 60°C 至 120°C 為止之重量損失約 2.9%。

【0149】 實施例 12：(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸之結晶(B 晶)

將實施例 11 所製造的化合物(C 晶、1mg)在室溫、濕度 0%之氛圍下，放置 10 分鐘以上，藉此得到具有以下的物性值之結晶性固體。

【0150】 將以下述條件所測量之該結晶的粉末 X 射線繞射譜圖示於圖 10。

【0151】 (1)粉末 X 射線繞射譜

測量條件：條件 2

將藉由使用了 Cu-K α 線之粉末 X 射線繞射譜法而得的繞射角(2θ)(度)及相對強度(%)之結果示於表 6。

(0152) | 表 6 |

Example (°C)	Example (°C)	Example (°C)	Example (°C)
7.6	87.4	21.1	50.2
8.1	46.9	21.4	50.8
8.7	70.2	21.7	57.9
9.1	43.8	22.2	40.6
9.7	42.1	22.6	57.2
10.6	40.4	23.0	31.7
11.0	51.5	23.5	42.9
11.4	54.9	23.8	37.0
12.1	62.8	24.0	47.8
12.2	42.2	24.3	47.4
12.6	45.9	24.7	46.0
13.0	42.7	25.1	37.4
13.7	51.0	25.5	46.3
13.9	30.3	25.8	52.5
14.6	51.9	27.3	27.8
15.3	49.9	27.7	29.9
15.9	37.4	28.1	29.7
16.0	36.8	28.5	27.4
16.3	26.8	28.8	22.1
17.0	48.0	29.1	26.7
17.3	40.8	29.5	30.6
17.6	50.9	30.2	26.1
18.1	46.2	30.5	26.8
18.6	48.1	31.0	26.2
19.3	100.0	32.2	27.9
19.8	45.5	33.0	28.0
20.1	43.8	33.5	23.6
20.4	56.0	37.5	26.7
20.7	47.8		

(0153) | 實施例 13 : (1R,2S)-2-{3-[2,6-(2-甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯)甲醯胺]-

4-(3-氟苄基)苯基}環丙烷-1-羧酸之結晶(D 晶)

將實施例 11 所製造的化合物(C 晶、1mg)在氮氣流下於約 45℃加熱，藉此得到具有以下的物性值之結晶性固體。

[(0154)] 各別將以下述條件所測量之該結晶的粉末 X 射線繞射譜圖示於圖 11、DSC 圖示於圖 12。

[(0155)] (1)粉末 X 射線繞射譜

測量條件：條件 1

將藉由使用了 Cu K α 線之粉末 X 射線繞射譜法而得的繞射角(2 θ)(度)及相對強度(%)之結果示於表 7。

[(0156)] [表 7]

繞射角(2 θ)(度)	相對強度(%)	繞射角(2 θ)(度)	相對強度(%)
7.0	11.6	19.7	36.8
7.7	100.0	20.6	17.1
10.8	23.8	21.3	27.0
10.6	10.7	21.7	13.2
12.2	20.2	22.1	14.8
12.6	15.7	22.4	10.7
13.4	30.1	22.6	20.6
14.2	13.0	23.4	13.2
15.5	15.4	24.2	11.4
16.2	11.9	24.6	11.3
16.7	12.3	24.8	12.4
16.9	33.5	25.1	9.9
17.3	19.4	25.6	6.4
17.9	10.7	27.0	10.3
18.2	11.0	28.2	10.2
18.6	21.1	30.2	7.1
19.4	31.6	31.3	6.2

[(0157)] (2)微差掃描熱量測量(DSC)

測量條件：條件 1

試料量：1.0mg

升溫速度：10°C/min(25 至 250°C)

第一吸熱峰：起始溫度約 39℃、峰溫度約 42℃(認為源自實施例 11 所製造的化合物的峰)

第二吸熱峰：起始溫度約 69℃、峰溫度約 76℃

【0158】 實施例 14：(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸 二環己胺鹽之結晶(E 晶)

在實施例 6 所製造的化合物(100mg)，在室溫添加甲基三級丁基醚(1mL)，使其溶解。於此添加二環己胺(44 μ L)。在室溫下攪拌 3 天，過濾析出的結晶，藉此得到具有以下的物性值之結晶性固體。屬於本實施例化合物之二環己胺鹽，與其他鹽相比，可作為純度高之結晶而被析出，故有用於作為製造中間體。

¹H-NMR(DMSO-d₆)： δ 9.94, 7.56-7.54, 7.45, 7.34-7.30, 7.25-7.21, 6.68, 4.22-4.18, 3.05-3.02, 2.74-2.66, 2.42-2.36, 2.31, 1.96-1.90, 1.81-1.78, 1.66-1.62, 1.55-1.52, 1.42-1.38, 1.22-1.00。

【0159】 各別將以下述條件所測量之該結晶的粉末 X 射線繞射譜圖示於圖 13、DSC 圖示於圖 14、TG 圖示於圖 15。

【0160】 (1)粉末 X 射線繞射譜
測量條件：條件 3
將藉由使用了 Cu-K α 線之粉末 X 射線繞射譜法而得的繞射角(2 θ)(度)及相對強度(%)之結果示於表 8。

(0161)| 表 8|

Temperature (°C)	Heat Flow (mW)	Temperature (°C)	Heat Flow (mW)
5.9	100.0	19.1	28.4
6.8	11.8	19.9	6.7
7.9	14.3	20.4	18.3
8.2	17.3	20.7	61.2
10.4	28.3	21.2	26.7
10.8	18.8	21.5	30.0
13.7	55.0	21.9	7.1
16.0	8.8	22.7	41.0
16.9	11.2	23.9	18.8
17.0	14.6	24.8	18.0
17.3	22.9	25.7	8.8
17.9	34.7	26.6	10.8
18.3	10.8	26.8	7.6
18.8	27.3	28.6	6.9

(0162)| (2)微差掃描熱量測量(DSC)

測量條件：條件 5

試料量：4.88mg

升溫速度：10°C/min(25 至 300°C)

吸熱峰：起始溫度約 153°C、峰溫度約 155°C

(0163)| (3)熱重量測量(TG)

測量條件：條件 4

試料量：7.17mg

升溫速度：10°C/min(25 至 300°C)

顯示 155°C 至 300°C 為止之重量損失約 21%。

【0164】 實施例 15：鈣 雙[(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸鹽] q 水合物(q 表示 4 至 8)之結晶(F 晶)

在實施例 6 所製造的化合物(300mg)，添加氫氧化鈣(22.3mg)、異丙醇(1.2mL)及蒸餾水(300mL)，在室溫攪拌 3 天。過濾析出的粉末，在室溫減壓乾燥。在該粉末(10mg)中添加蒸餾水(40 μ L)。在 25°C 攪拌 7 天。過濾析出的結晶，藉此得到具有以下的物性值之結晶性固體。

【0165】 各別將以下述條件所測量之該結晶的粉末 X 射線繞射譜圖示於圖 16、DSC 圖示於圖 17、TG 圖示於圖 18。

【0166】 (1)粉末 X 射線繞射譜

測量條件：條件 1

將藉由使用了 Cu-K α 線之粉末 X 射線繞射譜法而得的繞射角(2θ)(度)及相對強度(%)之結果示於表 9。

(0161) | 表 9 |

Endo (mW/g)	Exo (mW/g)	Endo (mW/g)	Exo (mW/g)
7.1	27.7	27.3	16.8
8.4	12.9	23.3	74.8
10.4	31.7	23.3	18.1
10.6	30.8	24.1	46.0
11.8	16.2	24.6	17.6
12.3	73.4	24.8	68.0
13.1	26.8	25.0	20.8
13.7	27.3	26.7	133.6
13.9	34.3	26.8	19.0
14.2	108.0	27.0	16.6
15.3	20.6	27.7	31.7
15.7	65.0	28.0	24.7
15.8	79.0	28.6	18.6
16.1	71.0	29.4	17.6
16.6	78.4	29.7	18.7
17.8	34.6	30.6	20.7
18.1	26.2	31.2	22.6
18.6	36.6	31.7	16.7
19.4	23.9	32.2	16.9
19.8	23.6	32.8	17.3
19.8	19.2	33.1	9.1
20.1	16.6	33.3	10.7
20.8	48.7	33.4	8.6
21.1	18.8	34.6	21.6
21.3	37.9	34.6	16.6
22.6	96.8		

(0168) | (2)微差掃描熱量測量(DSC)

測量條件：條件 2
試料量：3.6mg
升溫速度：10℃/min(25 至 250℃)
第一吸熱峰：起始溫度約 46℃、峰溫度約 62℃

第二吸熱峰：起始溫度約 74℃、峰溫度約 91℃

【0169】 (3)熱重量測量(TG)

測量條件：條件 2

試料量：3.6mg

升溫速度：10℃/min(25 至 250℃)

顯示 25℃ 至 120℃ 為止之重量損失約 10.6%。

【0170】 物理化學的實施例 1：吸濕性評估

在以下條件實施等溫吸附曲線測量(DVS)。將實施例 7、實施例 11 及實施例 15 記載之化合物以下述條件進行測量。

【0171】 (條件)

裝置：DVS Intrinsic

測量溫度：25℃

測量範圍：相對濕度 0 至 95%或 5 至 95%

測量間隔：相對濕度 5%

【0172】 本評估之結果如圖 19 所示，確認出與實施例 15 記載之化合物比較，實施例 7 記載之化合物及實施例 11 記載之化合物吸濕性低。

【0173】 物理化學的實施例 2：化學穩定性試驗

在條件 1 之保管條件下，針對實施例 7 及實施例 11 中記載之化合物的化學穩定性進行探討。保存後，藉由 HPLC 算出各條件下保存樣品之殘存率(%)相對於-20℃保存樣品之面積百分率。

【0174】 <保存條件及期間>

條件 1 60℃：1 個月：粉碎

各樣品之比較對象係保存於-20℃。

【0175】 [結果]

以條件 1 保存後之實施例 7 及實施例 11 所記載之化合物樣品中，化合物殘存率(%)係 100%。

【0176】 藥理實驗例 1：使用前列腺素受體(prostanoid receptor)表現細胞的 EP₂ 拮抗活性測量實驗

【0177】 依照 Nishigaki 等人的方法(FEBS Letters，第 364 卷，第 339-341 頁，1995 年)，調製表現人 EP₂ 受體的 CHO 細胞，將在 CELLBANKER2(日本全藥工業股份有限公司製)中凍結保存成 1.5x10⁷cells/mL/vial 者供予實驗將細胞解凍，使其以成為 5x10⁵cells/mL 的方式懸浮於檢測培養基(assay medium)(D-PBS containing 1mmol/L IBMX，2 μmol/L Diclofenac)。對細胞懸浮液(10 μL)單獨添加最終濃度 10nmol/L 的 PGE₂，或添加同時含有此與實施例 6 記載之化合物的溶液(10 μL)而使反應開始，在室溫反應 1 小時後，依照 cAMP Gs Dynamic kit(CISBIO 公司製)所記載之方法，定量細胞內的 cAMP 量。

【0178】 又，實施例 6 記載之化合物的拮抗劑作用(IC₅₀ 值)係以相對於 PGE₂ 單獨會顯示次最大(submaximal)的 cAMP 產生作用的濃度亦即 10nM 的反應之抑制率的方式算出，而求出 IC₅₀ 值。

【0179】 由上述藥理實驗可知，實施例 6 記載之化合物具有強力的 EP₂ 受體拮抗活性。

【0180】 [表 10]

實施例 No.	EP2_IC50(μ m)
6	0.0009

【0181】 藥理實驗例 2：小鼠大腸癌細胞株 CT26 的同種移植模型中之抗腫瘤效果

以屬於小鼠大腸癌細胞株之 CT26 的同種移植模型來評估實施例 6 記載之化合物的抗腫瘤效果。CT26 係使用含有 10vol%的已不活化的胎牛血清(Fetal Bovine Serum；FBS)、100units/mL 的青黴素(Penicillin)及 100 μ g/mL 的鏈黴素(Streptomycin)之 RPMI-1640 培養基在 CO₂ 培養箱內進行培養。在移植當天，將培養上清液移除，將 CT26 以磷酸緩衝液(以下簡稱為 PBS)洗後，予以回收。將回收的 CT26 懸浮於 PBS，作為移植用細胞。在麻醉情況下，對雌性 Balb/C 小鼠(日本 Charles River 股份有限公司)的右側背部皮下移植 30 萬個移植用細胞。移植 4 天後，將該小鼠依介質群及實施例 6 記載之化合物群這 2 群各平分 10 例。就介質及化合物 A 而言，係將 10mg/kg 之實施例 6 記載的化合物以移植第 4 天為 1 次、移植第 5 天至移植第 25 天期間內為 1 天 2 次的方式對小鼠重複投予。腫瘤體積(mm³)係使用電子卡尺來測量腫瘤的短徑及長徑，並以下述的數學式 1 算出腫瘤體積。此外，投予期間中，於腫瘤形成有潰瘍的小鼠係從該時點後續的評估中排除。

[數學式 1]

$$\text{腫瘤體積}=[(\text{短徑})^2\times\text{長徑}]/2$$

【0182】 其結果，實施例 6 記載之化合物具有腫瘤增殖的抑制作用。實施例 6 記載之化合物投予群在移植第 25 天之腫瘤體積如圖 20 所示，相對介質投予群的有利的變小。

【0183】 [製劑例]

【0184】 製劑例 1

藉由常規方法將以下各成分混合後製錠，而獲得在一錠中含有 10mg 之活性成分的錠劑 1 萬錠。

- (1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸 一水合物之結晶(A 晶) …100g
- 羧甲纖維素鈣(崩壞劑) …20g
- 硬脂酸鎂(潤滑劑) …10g
- 微結晶纖維素 …870g

【0185】 製劑例 2

藉由常規方法將以下各成分混合後，以濾塵器過濾，在安瓿中各填充 5ml，在高壓釜中加熱滅菌，而獲得 1 安瓿中含有 20mg 活性成分之安瓿 1 萬根。

- (1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸 一水合物之結晶(A 晶) …200g
- 甘露醇 …20g
- 蒸餾水 …50L

(產業上之可利用性)

【0186】 化合物 I 對於 EP₂ 受體具有拮抗活性，故有效於起因於 EP₂ 受體之活性化之疾病的預防及/或治療。此外，本揭示之鹽、溶劑合物、及/或結晶有用作為醫藥品原藥。

【符號說明】 無。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種化合物，其係(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸之溶劑合物。

【請求項2】 如請求項 1 所述之化合物，其中，該溶劑合物係水合物。

【請求項3】 如請求項 1 或 2 所述之化合物，其係(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸一水合物。

【請求項4】 一種如請求項 1 至 3 中任一項所述之化合物的結晶。

【請求項5】 如請求項 4 所述之結晶，其中，粉末 X 射線繞射譜中，在約 7.0、約 10.7、約 14.0、約 16.3、約 21.5、約 24.9、約 25.9、及約 27.8 度之繞射角(2θ)，具有繞射峰。

【請求項6】 如請求項 4 或 5 所述之結晶，其中，粉末 X 射線繞射譜中，在約 7.0、約 9.4、約 9.7、約 9.9、約 10.6、約 10.7、約 12.5、約 12.8、約 13.4、約 14.0、約 14.2、約 14.8、約 15.2、約 15.4、約 16.3、約 16.9、約 17.4、約 17.8、約 18.4、約 18.6、約 18.7、約 18.9、約 19.2、約 19.6、約 20.1、約 20.3、約 20.5、約 20.8、約 21.0、約 21.5、約 22.3、約 23.0、約 23.4、約 23.8、約 24.6、約 24.9、約 25.2、約 25.9、約 26.4、約 26.9、約 27.1、約 27.8、約 28.3、約 28.5、約 29.0、約 29.2、約 29.4、約 30.7、約 31.3、約 31.9、約 32.3、約 33.1、約 33.5、及約 34.4 度之繞射角(2θ)，具有繞射峰。

【請求項7】 如請求項 4 至 6 中任一項所述之結晶，其特徵為圖 7 所示之粉末 X 射線繞射譜圖。

【請求項8】 如請求項 4 至 7 中任一項所述之結晶，其中，微差掃描熱量測量中，起始溫度為約 30°C 或吸熱峰溫度為約 50°C。

【請求項9】 如請求項 4 至 8 中任一項所述之結晶，其特徵為圖 8 所示之微差掃描熱量測量圖。

【請求項10】 一種(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸之結晶。

【請求項11】 如請求項 10 所述之結晶，其中，粉末 X 射線繞射譜中，在約 7.7、約 10.3、約 13.4、約 15.5、約 16.9、約 19.7、約 21.3、及約 22.9 度之繞射角(2θ)，具有繞射峰。

【請求項12】 如請求項 10 或 11 所述之結晶，其中，粉末 X 射線繞射譜中，在約 7.0、約 7.7、約 10.3、約 10.5、約 12.2、約 12.6、約 13.4、約 14.2、約 15.5、約 16.2、約 16.7、約 16.9、約 17.3、約 17.9、約 18.2、約 18.6、約 19.4、約 19.7、約 20.6、約 21.3、約 21.7、約 22.1、約 22.4、約 22.9、約 23.4、約 24.2、約 24.6、約 24.8、約 25.1、約 25.9、約 27.9、約 28.2、約 30.2、及約 31.3 度之繞射角(2θ)，具有繞射峰。

【請求項13】 如請求項 10 至 12 中任一項所述之結晶，其特徵為圖 11 所示之粉末 X 射線繞射譜圖。

【請求項14】 如請求項 10 至 13 中任一項所述之結晶，其中，微差掃描熱量測量中，起始溫度為約 69°C 或吸熱峰溫度為約 76°C。

【請求項15】 如請求項 10 至 14 中任一項所述之結晶，其特徵為圖 12 所示之微差掃描熱量測量圖。

【請求項16】 一種化合物，其係(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸的鹽、或其溶劑合物。

【請求項17】 如請求項 16 所述之化合物，其中，鹽係鎂鹽。

【請求項18】 如請求項 16 或 17 所述之化合物，其係鎂 雙[(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸鹽]十水合物。

【請求項19】 一種請求項 16 至 18 中任一項所述之化合物的結晶。

【請求項20】 如請求項 19 所述之結晶，其中，粉末 X 射線繞射譜中，在約 6.8、約 10.2、約 13.6、約 17.0、約 18.6、約 20.1、約 23.9、及約 26.3 度之繞射角(2θ)，具有繞射峰。

【請求項21】 如請求項 19 或 20 所述之結晶，其中，粉末 X 射線繞射譜中，在約 6.8、約 8.3、約 10.2、約 12.1、約 12.5、約 12.7、約 13.6、約 14.0、約 15.1、約 15.6、約 16.1、約 16.6、約 17.0、約 17.5、約 17.7、約 18.1、約 18.6、約 19.2、約 20.1、約 21.3、約 21.5、約 21.8、約 22.8、約 23.0、約 23.9、約 24.7、約 25.1、約 25.6、約 26.3、約 28.1、約 28.4、及約 28.9 度之繞射角(2θ)，具有繞射峰。

【請求項22】 如請求項 19 至 21 中任一項所述之結晶，其特徵為圖 1 所示之粉末 X 射線繞射譜圖。

【請求項23】 如請求項 19 至 22 中任一項所述之結晶，其中，微差掃描熱量測量中，在約 25°C 至約 85°C 之範圍內，具有吸熱峰。

【請求項24】 如請求項 19 至 23 中任一項所述之結晶，其特徵為圖 2 所示之微差掃描熱量測量圖。

【請求項25】 如請求項 16 所述之化合物，其係(1R,2S)-2-{3-[2,6-二甲基-4-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺]-4-(三氟甲基)苯基}環丙烷-1-羧酸 二環己胺鹽。

【請求項26】 一種請求項 25 所述之化合物的結晶。

【請求項27】 如請求項 26 所述之結晶，其中，粉末 X 射線繞射譜中，在約 5.9、約 7.9、約 11.4、約 18.8、約 21.2、約 22.7、及約 25.3 度之繞射角(2θ)，具有繞射峰。

【請求項28】 如請求項 26 或 27 所述之結晶，其中，粉末 X 射線繞射譜中，在約 5.9、約 6.8、約 7.9、約 8.2、約 11.4、約 11.9、約 13.7、約 15.0、約 15.9、約 17.0、約 17.3、約 17.9、約 18.3、約 18.8、約 19.6、約 19.9、約 20.4、約 20.7、約 21.2、約 21.5、約 21.9、約 22.7、約 23.9、約 24.3、約 24.7、約 25.3、約 26.8、及約 28.9 度之繞射角(2θ)，具有繞射峰。

【請求項29】 如請求項 26 至 28 中任一項所述之結晶，其特徵為圖 13 所示之粉末 X 射線繞射譜圖。

【請求項30】 如請求項 26 至 29 中任一項所述之結晶，其中，微差掃描熱量測量中，起始溫度為約 153°C 或吸熱峰溫度為約 155°C。

【請求項31】 如請求項 26 至 30 中任一項所述之結晶，其特徵為圖 14 所示之微差掃描熱量測量圖。

【請求項32】 一種醫藥組成物，其係含有請求項 1 至 31 中任一項所述之化合物或結晶與藥學上可接受之載體。

【請求項33】 如請求項 32 所述之醫藥組成物，其係 EP₂ 受體拮抗劑。

【請求項34】 如請求項 32 或 33 所述之醫藥組成物，其係起因於 EP₂ 受體之活性化之疾病的預防及/或治療劑。

【請求項35】 如請求項 34 所述之醫藥組成物，其中，起因於 EP₂ 受體之活性化之疾病為子宮內膜症、子宮肌瘤、月經過多、腺肌症、月經困難症、慢性骨盆痛症候群、癌症、炎症性疼痛、神經因性疼痛、頭痛、偏頭痛、術後疼痛、間

質性膀胱炎、平滑肌瘤、過敏性大腸症候群、阿茲海默氏症、帕金森氏症、肌萎縮性側索硬化症、多發性硬化症、風濕病、骨關節炎、痛風、過敏性疾病、高血壓、腦機能障礙、缺血、腦溢血、腎疾病、移植排斥反應、粥狀動脈硬化症、缺血性心疾病、尋常性痤瘡、氣喘、前列腺炎、腎絲球性腎炎、類肉瘤病、血管炎、或自體免疫疾病。

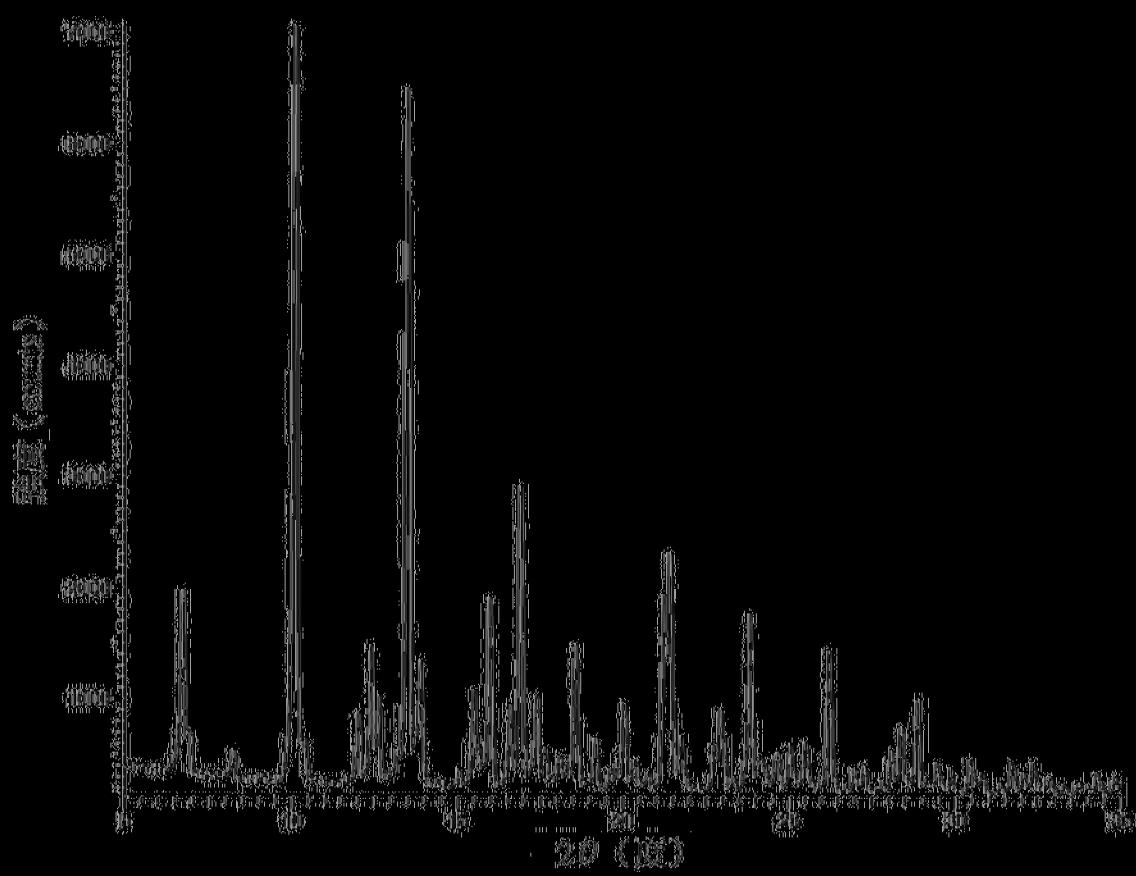
【請求項36】 如請求項 34 所述之醫藥組成物，其中，起因於 EP₂ 受體之活性化之疾病為癌症，癌症為乳癌、卵巢癌、大腸癌、肺癌、前列腺癌、頭頸部癌、淋巴瘤、葡萄膜黑色素瘤、胸腺瘤、間皮瘤、食道癌、胃癌、十二指腸癌、肝細胞癌、膽管癌、膽囊癌、胰臟癌、腎細胞癌、腎盂/尿道癌、膀胱癌、陰莖癌、睪丸癌、子宮癌、陰道癌、外陰癌、皮膚癌(例如，惡性黑色素瘤等)、惡性骨腫瘤、軟組織肉瘤、軟骨肉瘤、白血病、骨髓發育不良症候群、神經膠質母細胞瘤或多發性骨髓瘤。

【請求項37】 如請求項 32 至 36 中任一項所述之醫藥組成物，其係與由烷基化劑、代謝拮抗劑、抗癌性抗生物質、植物性製劑、荷爾蒙劑、鉑化合物、拓撲異構酶抑制劑、激酶抑制劑、抗 CD20 抗體、抗 HER2 抗體、抗 EGFR 抗體、抗 VEGF 抗體、蛋白質體抑制劑、HDAC 抑制劑、及免疫調整藥選擇之至少 1 種以上組合投予。

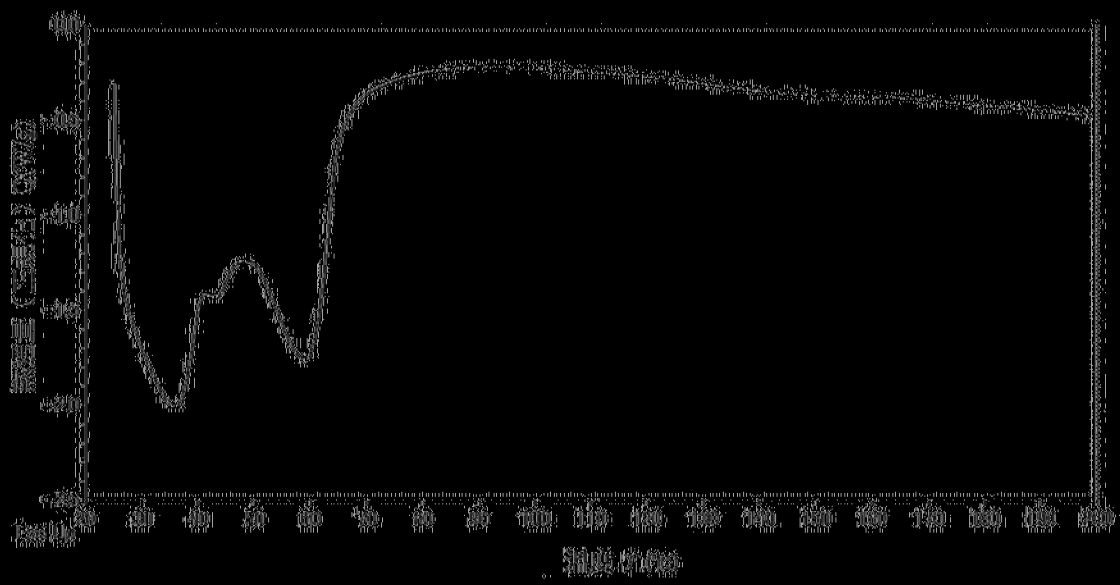
【請求項38】 一種起因於 EP₂ 受體之活性化之疾病的預防及/或治療方法，其係包含向需要起因於 EP₂ 受體之活性化之疾病的預防及/或治療的患者投予有效量的請求項 1 至 31 中任一項所述之化合物或結晶。

【請求項39】 如請求項 1 至 31 中任一項所述之化合物或結晶，其係使用於起因於 EP₂ 受體之活性化之疾病的預防及/或治療。

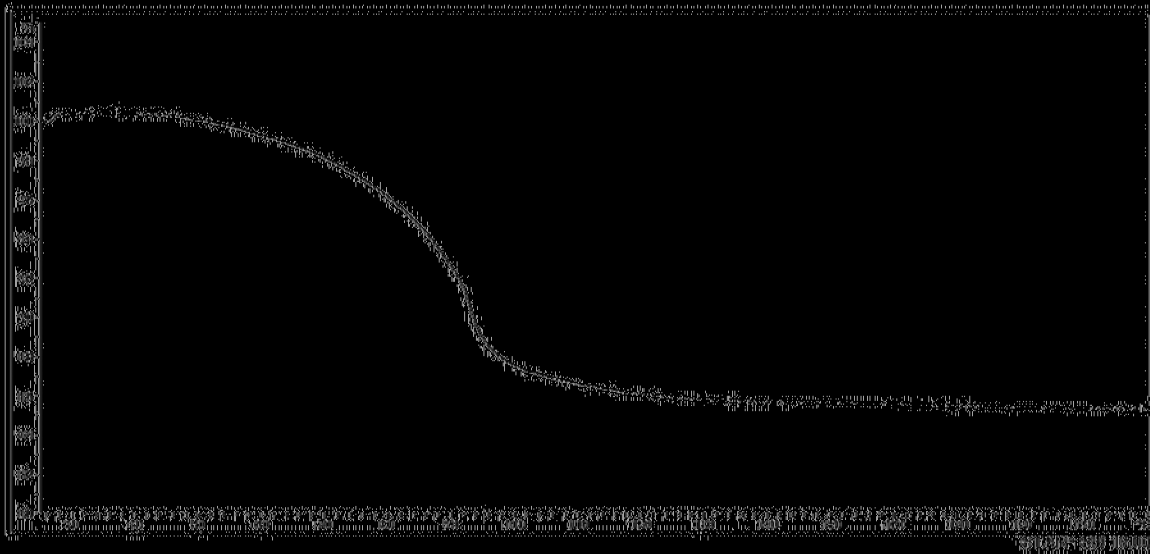
【請求項40】 一種請求項 1 至 31 中任一項所述之化合物或結晶的用途，其係用於製造起因於 EP₂ 受體之活性化之疾病的預防及/或治療劑。



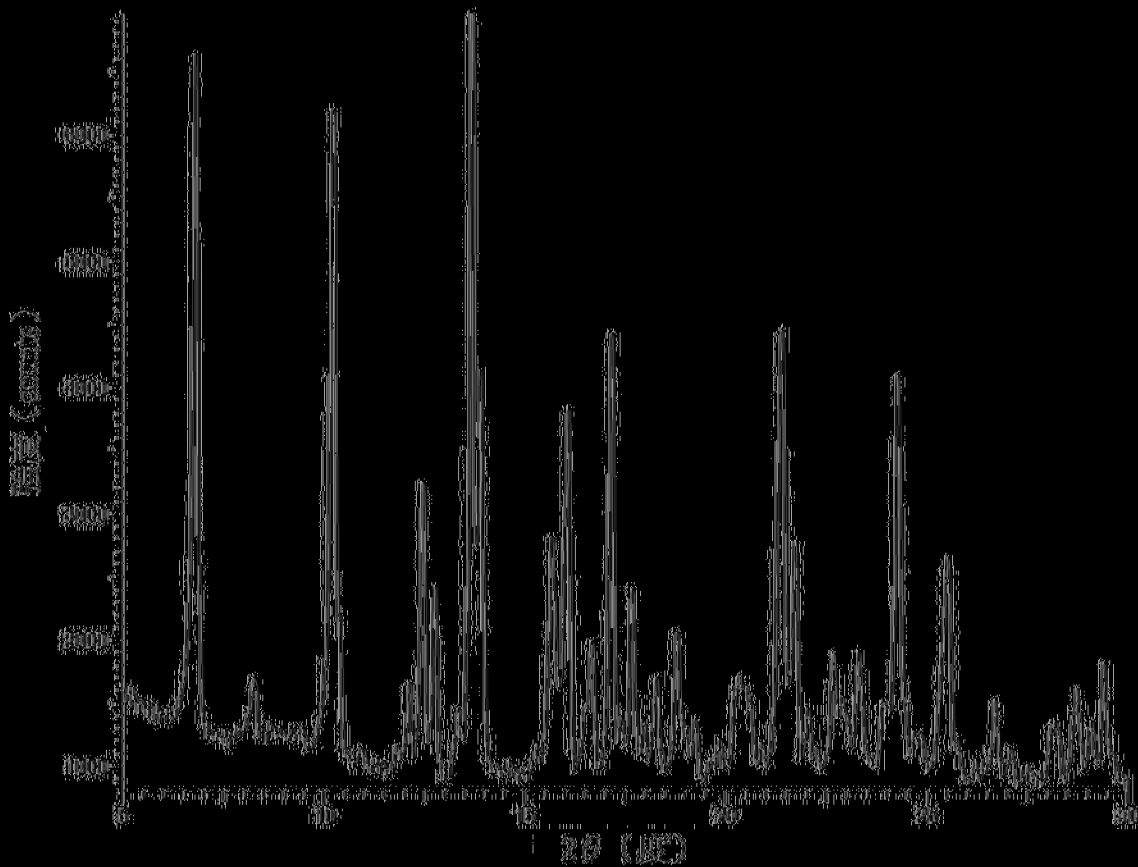
|(圖1)|



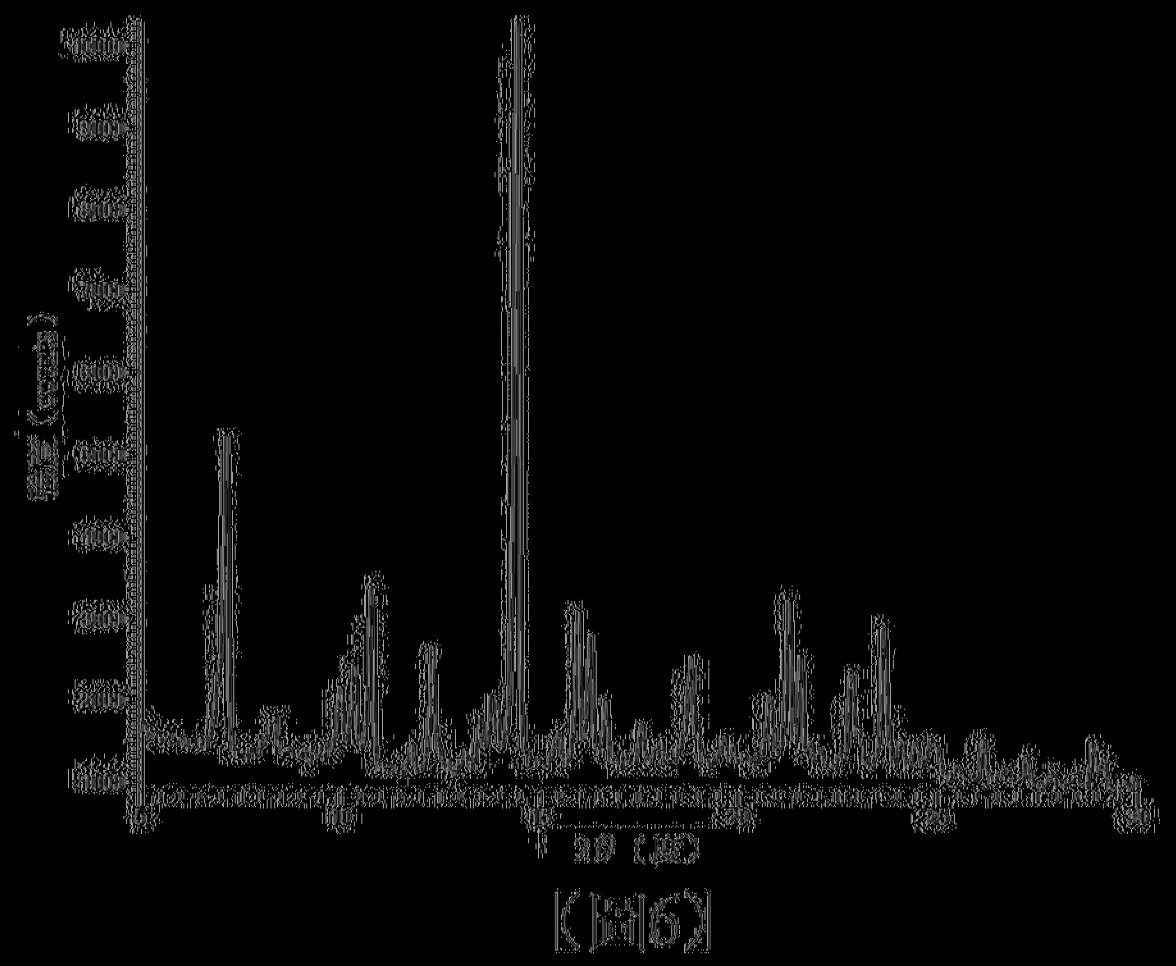
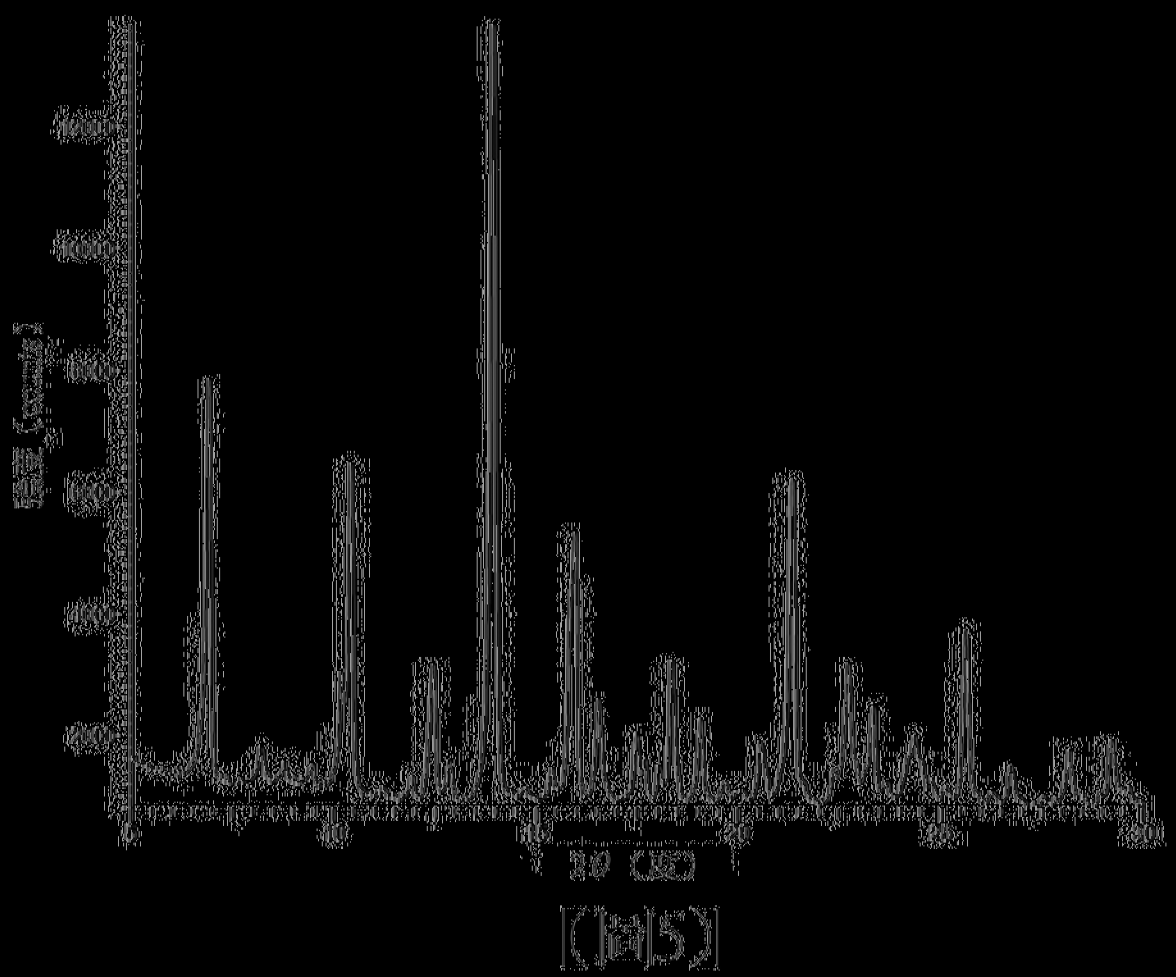
|(圖2)|

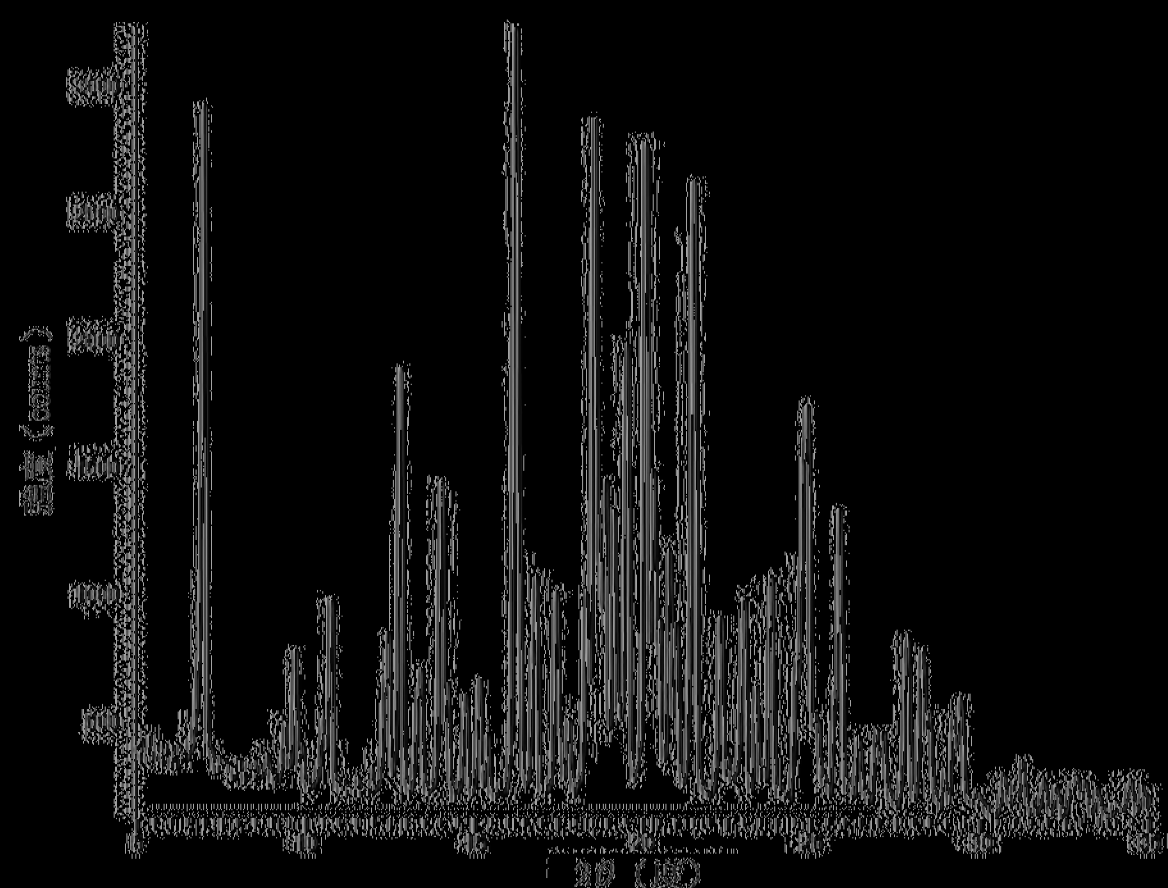


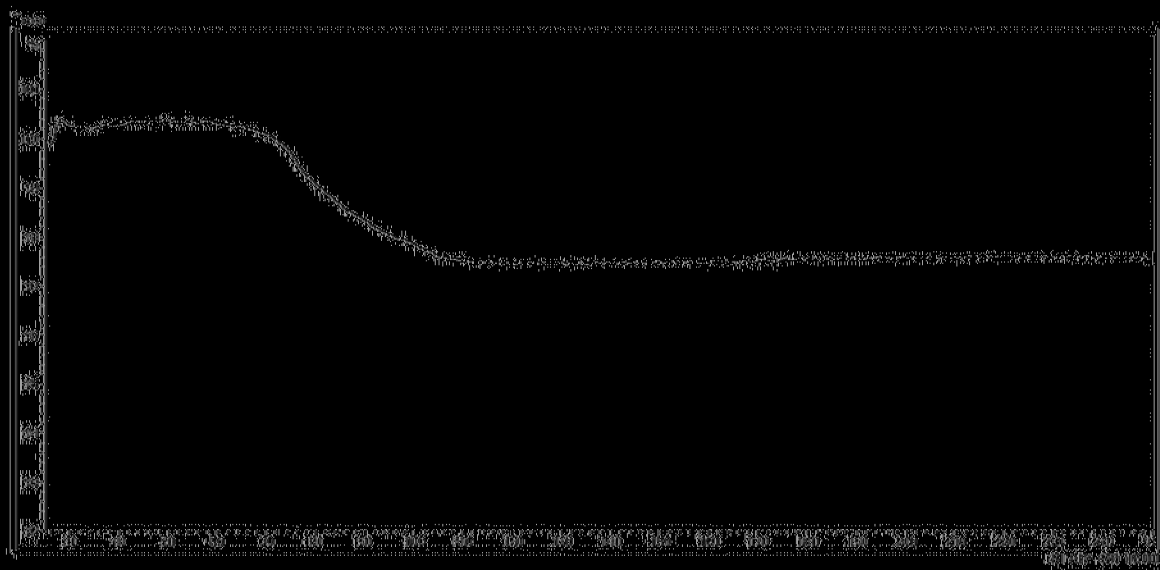
【圖3】



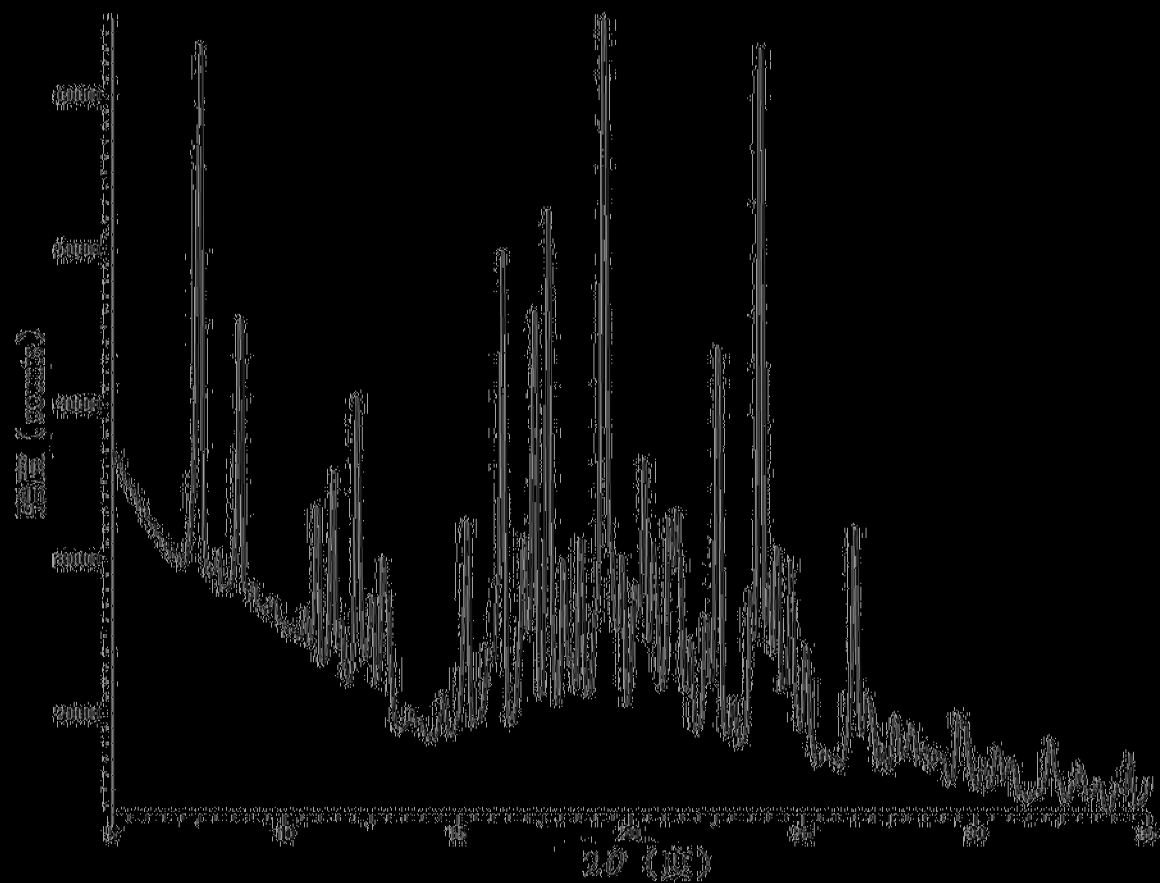
【圖4】



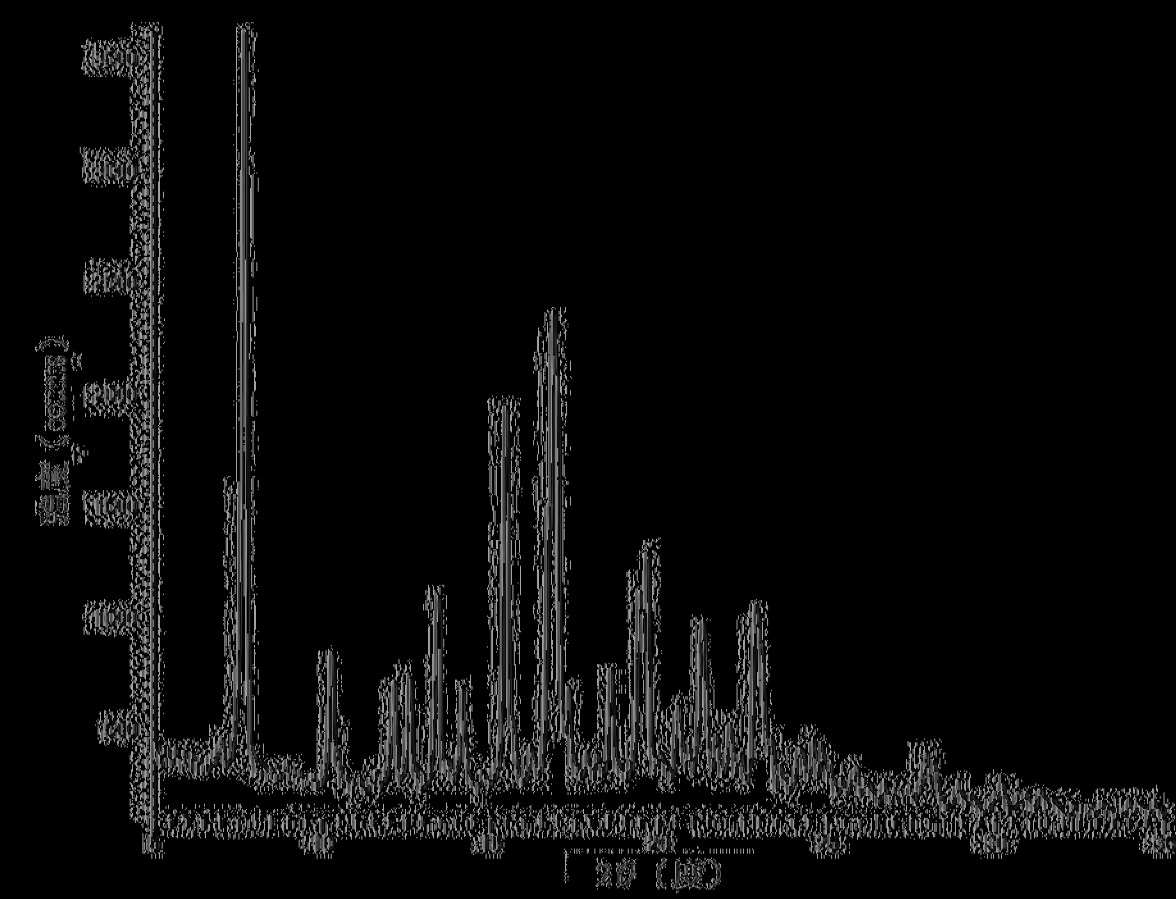




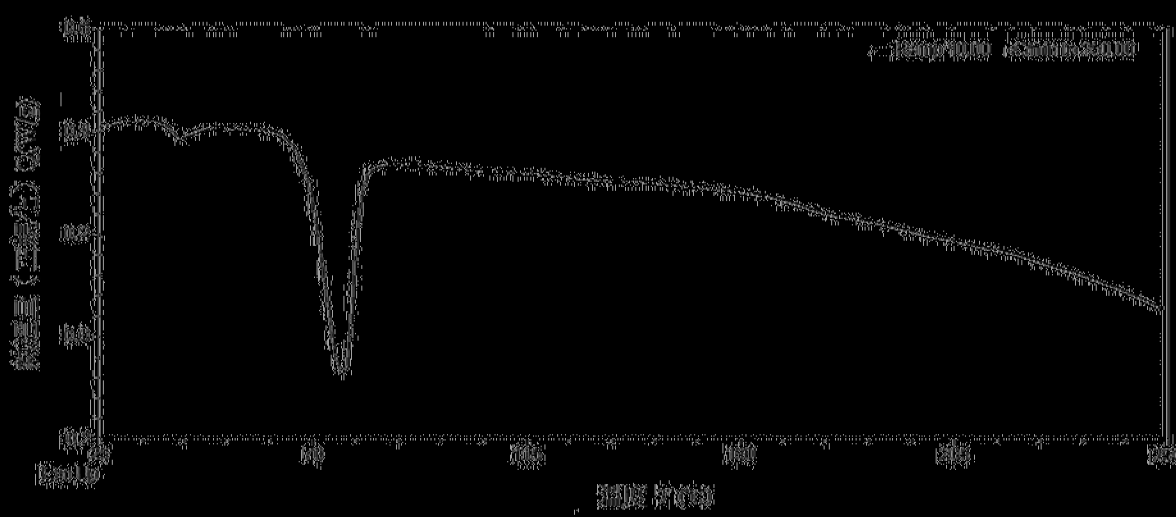
【圖9】



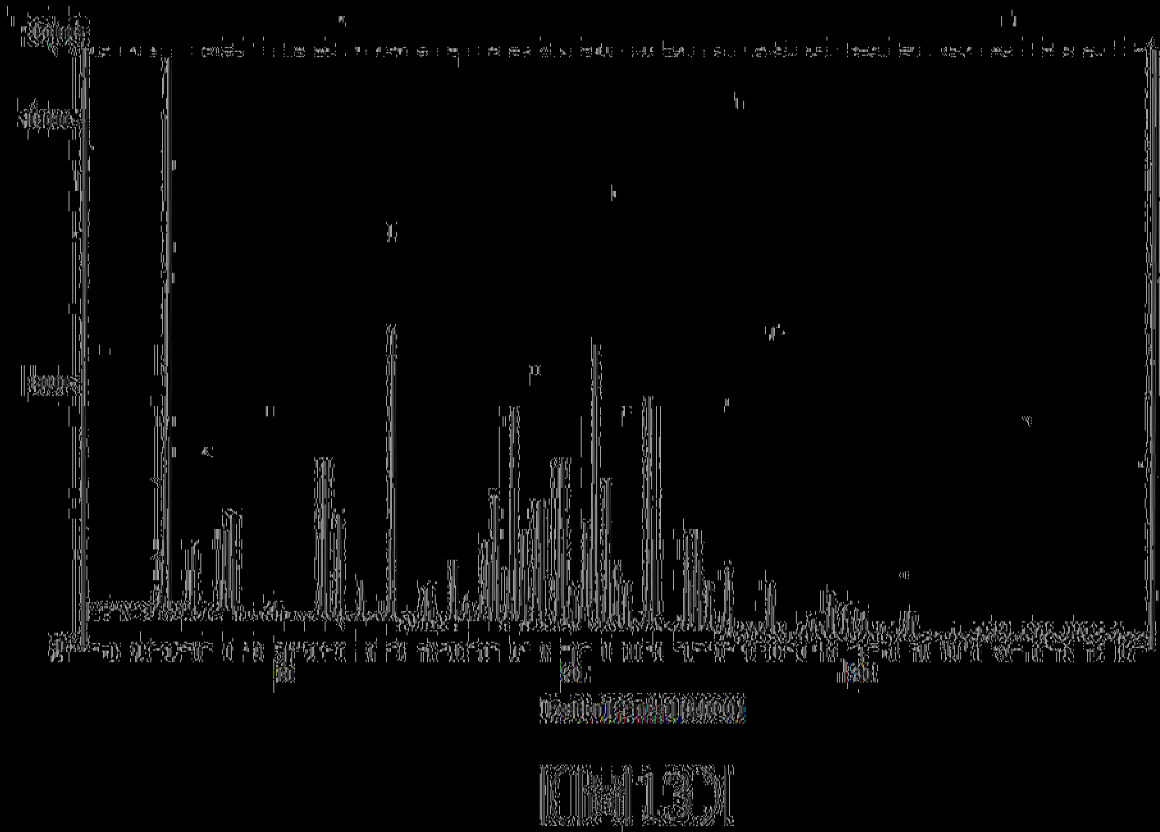
【圖10】

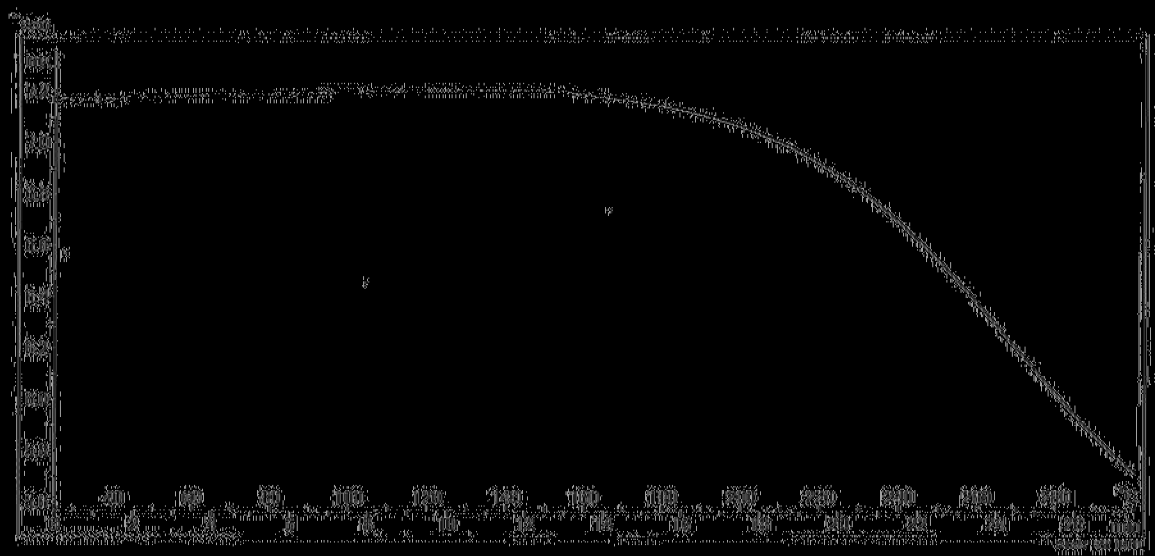


〔図11〕

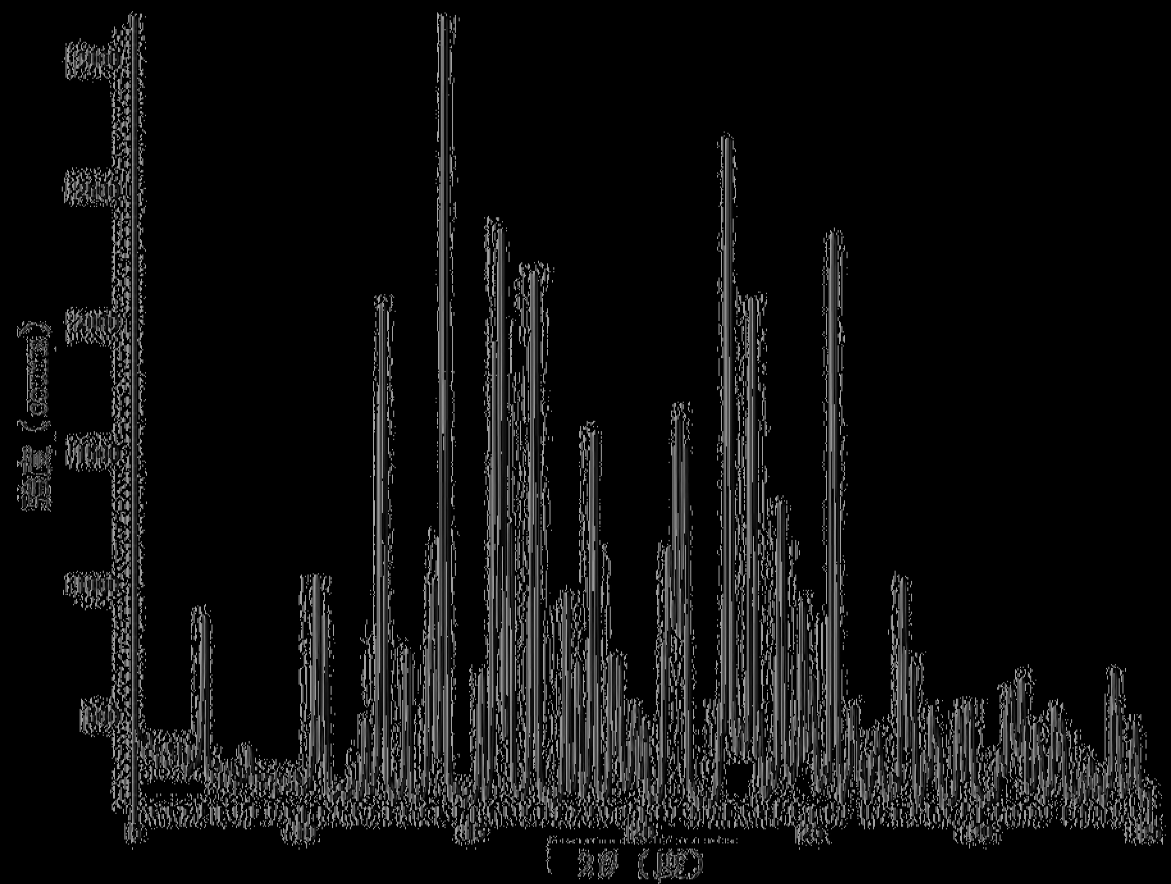


〔図12〕

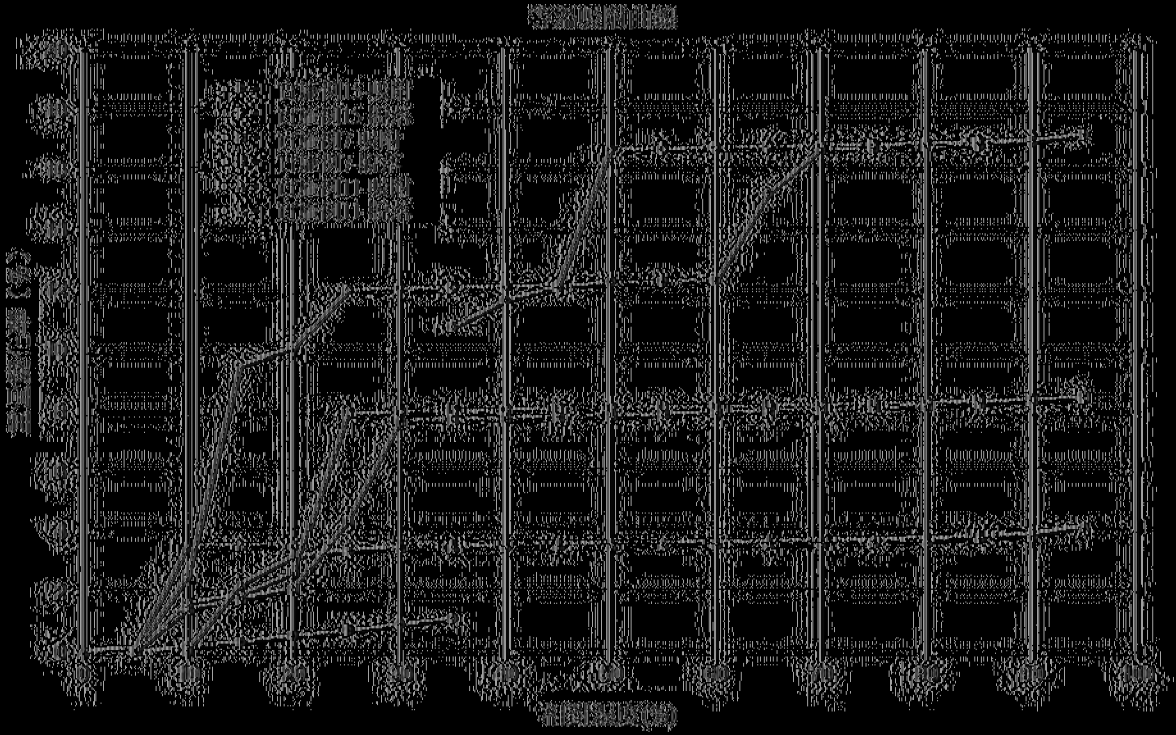




【圖15】



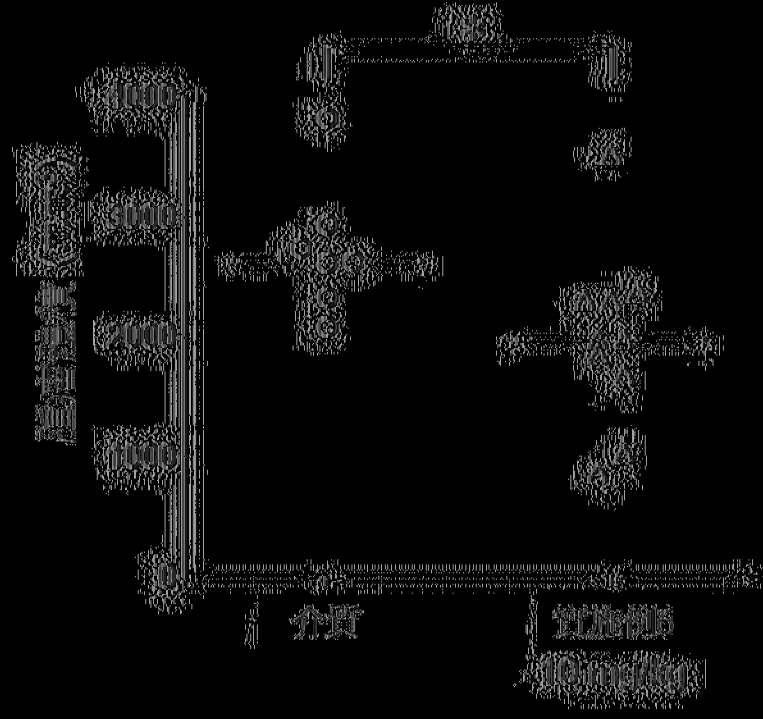
【圖16】



【圖19】

Figure 19 is a schematic diagram of a grid-based structure.

Figure 19 is a schematic diagram of a grid-based structure.



【圖20】