



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0142688
(43) 공개일자 2015년12월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 261/20 (2006.01) A61K 31/423 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) A61K 31/4965 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01) C07D 241/04 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 261/20 (2013.01)
A61K 31/423 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2015-7029442

(22) 출원일자(국제) 2014년03월14일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2015년10월14일

(86) 국제출원번호 PCT/US2014/027591

(87) 국제공개번호 WO 2014/152663

국제공개일자 2014년09월25일

(30) 우선권주장

61/801,112 2013년03월15일 미국(US)

(71) 출원인

먼디파머 인터내셔널 코퍼레이션 리미티드
버뮤다 해밀턴 에이치엠제이엑스 팔-라-빌 로드
14 먼디파머 하우스

(72) 발명자

우 제이 지에-치앙

미국 캘리포니아 94538 프레몬트 노스포트 립 이
스트 45535 브이엠 파마 엘엘씨 내

왕 텡

미국 캘리포니아 94538 프레몬트 노스포트 립 이
스트 45535 브이엠 파마 엘엘씨 내

(74) 대리인

석혜선, 김용인

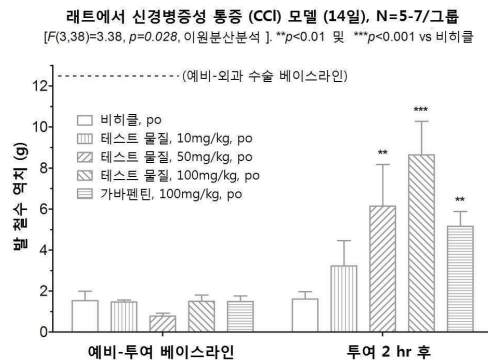
전체 청구항 수 : 총 82 항

(54) 발명의 명칭 티로신 키나아제 억제제의 결정질 형태 및 이의 염

(57) 요약

본 발명은 다형체 A, 다형체의 혼합물을 포함하는, 소듐 4-((3-(4-사이클로헥실피페라진-1-일)-6-옥소-6H-안트라
[1,9-cd]이소옥사졸-5-일)아미노)벤조에이트의 다양한 결정질 다형체 및 비결정질 형태, 이의 제조 과정 및 이를
포함하는 약제학적 조성물의 사용에 관련된다.

대표도 - 도2



(52) CPC특허분류

A61K 31/496 (2013.01)

A61K 31/4965 (2013.01)

A61K 31/497 (2013.01)

C07D 241/04 (2013.01)

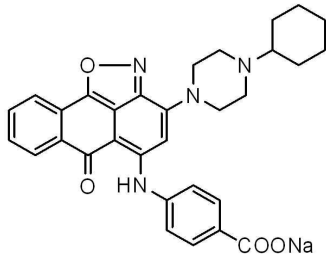
C07D 413/04 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

다음의 구조를 가지는, 소듐 4-((3-(4-사이클로헥실피페라진-1-일)-6-옥소-6H-안트라[1,9-cd]이소옥사졸-5-일)아미노)벤조에이트인 컴파운드 I의 화합물:



컴파운드 I.

청구항 2

제1항에 따른 화합물을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 3

컴파운드 I의 결정질 형태.

청구항 4

제3항에 있어서, 결정질 다형체 A형인 결정질 컴파운드 I.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 결정질 다형체는 약 10.0 ± 0.3 , 20.1 ± 0.3 , 및 23.6 ± 0.3 의 각도 2-세타에서 피크 위치를 가지는 x-선 분말 회절 패턴을 나타내는 결정질 다형체.

청구항 6

제4항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 다형체는 약 14.5 ± 0.3 및 18.1 ± 0.3 의 각도 2-세타에서 피크 위치를 가지는 x-선 분말 회절 패턴을 나타내는 결정질 다형체.

청구항 7

제4항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 다형체는 약 9.7 ± 0.3 및 21.2 ± 0.3 의 각도 2-세타에서 피크 위치를 가지는 x-선 분말 회절 패턴을 나타내는 결정질 다형체.

청구항 8

제4항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 다형체는 약 7.160, 8.757, 9.820, 10.161, 12.459, 14.641, 15.219, 17.680, 18.240, 19.104, 20.220, 21.381, 22.579, 23.721, 24.898, 25.761, 25.522, 27.161, 28.321, 28.321, 29.481, 30.921, 및 34.281으로 구성된 그룹으로부터 선택된 각도 2-세타에서 3개 이상 피크 위치를 가지는 x-선 분말 회절 패턴을 나타내는 결정질 다형체.

청구항 9

제4항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 다형체는 약 7.160, 8.757, 9.820, 10.161, 12.459, 14.641, 15.219, 17.680, 18.240, 19.104, 20.220, 21.381, 22.579, 23.721, 24.898, 25.761, 25.522, 27.161, 28.321, 28.321, 29.481, 30.921, 및 34.281으로 구성된 그룹으로부터 선택된 각도 2-세타에서 5개 이

상 피크 위치를 가지는 x-선 분말 회절 패턴을 나타내는 결정질 다형체.

청구항 10

제4항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 다형체는 약 7.160, 8.757, 9.820, 10.161, 12.459, 14.641, 15.219, 17.680, 18.240, 19.104, 20.220, 21.381, 22.579, 23.721, 24.898, 25.761, 25.522, 27.161, 28.321, 28.321, 29.481, 30.921, 및 34.281으로 구성된 그룹으로부터 선택된 각도 2-세타에서 7개 이상 피크 위치를 가지는 x-선 분말 회절 패턴을 나타내는 결정질 다형체.

청구항 11

제4항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 다형체는 약 7.160, 8.757, 9.820, 10.161, 12.459, 14.641, 15.219, 17.680, 18.240, 19.104, 20.220, 21.381, 22.579, 23.721, 24.898, 25.761, 25.522, 27.161, 28.321, 28.321, 29.481, 30.921, 및 34.281으로 구성된 그룹으로부터 선택된 각도 2-세타에서 10개 이상 피크 위치를 가지는 x-선 분말 회절 패턴을 나타내는 결정질 다형체.

청구항 12

제4항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 다형체는 약 7.160, 8.757, 9.820, 10.161, 12.459, 14.641, 15.219, 17.680, 18.240, 19.104, 20.220, 21.381, 22.579, 23.721, 24.898, 25.761, 25.522, 27.161, 28.321, 28.321, 29.481, 30.921, 및 34.281의 각도 2-세타에서 피크 위치를 가지는 x-선 분말 회절 패턴을 나타내는 결정질 다형체.

청구항 13

제4항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 다형체는 도 4의 회절 패턴과 실질적으로 유사한 x-선 분말 회절 패턴을 나타내는 결정질 다형체.

청구항 14

제4항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 다형체는 도 5의 3개의 가장 강한 피크를 포함하는 라만 스펙트럼을 나타내는 결정질 다형체.

청구항 15

제4항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 다형체는 도 5의 5개의 가장 강한 피크를 포함하는 라만 스펙트럼을 나타내는 결정질 다형체.

청구항 16

제4항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 다형체는 도 5의 스펙트럼과 실질적으로 유사한 라만 스펙트럼을 나타내는 결정질 다형체.

청구항 17

제4항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 다형체는 약 244℃의 개시로 흡열을 가지는 시차 주사 열량계 서모그램을 나타내는 결정질 다형체.

청구항 18

제4항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 다형체는 약 250℃의 개시로 흡열을 가지는 시차 주사 열량계 서모그램을 나타내는 결정질 다형체.

청구항 19

제3항에 있어서, 결정질 다형체 B형인 결정질 컴파운드 I.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 결정질 다형체는 약 9.8 ± 0.3 , 10.2 ± 0.3 , 14.5 ± 0.3 , 17.8 ± 0.3 , 18.5 ± 0.3 , $19.6 \pm$

0.3, 21.0 ± 0.3 , 21.7 ± 0.3 , 및 23.1 ± 0.3 으로 구성된 그룹으로부터 선택된 각도 2-세타에서 다형체는 3개 이상 피크 위치를 가지는 x-선 분말 회절 패턴을 나타내는 결정질 다형체.

청구항 21

제17항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 다형체는 약 9.8 ± 0.3 , 10.2 ± 0.3 , 14.5 ± 0.3 , 17.8 ± 0.3 , 18.5 ± 0.3 , 19.6 ± 0.3 , 21.0 ± 0.3 , 21.7 ± 0.3 , 및 23.1 ± 0.3 으로 구성된 그룹으로부터 선택된 각도 2-세타에서 다형체는 5개 이상 피크 위치를 가지는 x-선 분말 회절 패턴을 나타내는 결정질 다형체.

청구항 22

제19항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 다형체는 약 9.8 ± 0.3 , 10.2 ± 0.3 , 14.5 ± 0.3 , 17.8 ± 0.3 , 18.5 ± 0.3 , 19.6 ± 0.3 , 21.0 ± 0.3 , 21.7 ± 0.3 , 및 23.1 ± 0.3 으로 구성된 그룹으로부터 선택된 각도 2-세타에서 다형체는 7개 이상 피크 위치를 가지는 x-선 분말 회절 패턴을 나타내는 결정질 다형체.

청구항 23

제19항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 다형체는 약 9.8 ± 0.3 , 10.2 ± 0.3 , 14.5 ± 0.3 , 17.8 ± 0.3 , 18.5 ± 0.3 , 19.6 ± 0.3 , 21.0 ± 0.3 , 21.7 ± 0.3 , 및 23.1 ± 0.3 으로 구성된 그룹으로부터 선택된 각도 2-세타에서 피크 위치를 가지는 x-선 분말 회절 패턴을 나타내는 결정질 다형체.

청구항 24

제19항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 다형체는 약 9.8 ± 0.3 , 10.2 ± 0.3 , 14.5 ± 0.3 , 17.8 ± 0.3 , 18.5 ± 0.3 , 19.6 ± 0.3 , 21.0 ± 0.3 , 21.7 ± 0.3 , 23.1 ± 0.3 , 25.0 ± 0.3 , 25.6 ± 0.3 , 28.4 ± 0.3 , 29.4 ± 0.3 , 30.2 ± 0.3 , 및 31.6 ± 0.3 으로 구성된 그룹으로부터 선택된 각도 2-세타에서 다형체는 3개 이상 피크 위치를 가지는 x-선 분말 회절 패턴을 나타내는 결정질 다형체.

청구항 25

제19항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 다형체는 약 9.8 ± 0.3 , 10.2 ± 0.3 , 14.5 ± 0.3 , 17.8 ± 0.3 , 18.5 ± 0.3 , 19.6 ± 0.3 , 21.0 ± 0.3 , 21.7 ± 0.3 , 23.1 ± 0.3 , 25.0 ± 0.3 , 25.6 ± 0.3 , 28.4 ± 0.3 , 29.4 ± 0.3 , 30.2 ± 0.3 , 및 31.6 ± 0.3 으로 구성된 그룹으로부터 선택된 각도 2-세타에서 다형체는 5개 이상 피크 위치를 가지는 x-선 분말 회절 패턴을 나타내는 결정질 다형체.

청구항 26

제19항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 다형체는 약 9.8 ± 0.3 , 10.2 ± 0.3 , 14.5 ± 0.3 , 17.8 ± 0.3 , 18.5 ± 0.3 , 19.6 ± 0.3 , 21.0 ± 0.3 , 21.7 ± 0.3 , 23.1 ± 0.3 , 25.0 ± 0.3 , 25.6 ± 0.3 , 28.4 ± 0.3 , 29.4 ± 0.3 , 30.2 ± 0.3 , 및 31.6 ± 0.3 으로 구성된 그룹으로부터 선택된 각도 2-세타에서 다형체는 7개 이상 피크 위치를 가지는 x-선 분말 회절 패턴을 나타내는 결정질 다형체.

청구항 27

제19항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 다형체는 약 9.8 ± 0.3 , 10.2 ± 0.3 , 14.5 ± 0.3 , 17.8 ± 0.3 , 18.5 ± 0.3 , 19.6 ± 0.3 , 21.0 ± 0.3 , 21.7 ± 0.3 , 23.1 ± 0.3 , 25.0 ± 0.3 , 25.6 ± 0.3 , 28.4 ± 0.3 , 29.4 ± 0.3 , 30.2 ± 0.3 , 및 31.6 ± 0.3 으로 구성된 그룹으로부터 선택된 각도 2-세타에서 10개 이상 피크 위치를 가지는 x-선 분말 회절 패턴을 나타내는 결정질 다형체.

청구항 28

제19항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 다형체는 약 9.8 ± 0.3 , 10.2 ± 0.3 , 14.5 ± 0.3 , 17.8 ± 0.3 , 18.5 ± 0.3 , 19.6 ± 0.3 , 21.0 ± 0.3 , 21.7 ± 0.3 , 23.1 ± 0.3 , 25.0 ± 0.3 , 25.6 ± 0.3 , 28.4 ± 0.3 , 29.4 ± 0.3 , 30.2 ± 0.3 , 및 31.6 ± 0.3 의 각도 2-세타에서 피크 위치를 가지는 x-선 분말 회절 패턴을 나타내는 결정질 다형체.

청구항 29

제19항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 다형체는 도 11의 회절 패턴과 실질적으로 유사한 x-

선 분말 회절 패턴을 나타내는 결정질 다형체.

청구항 30

제19항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 다형체는 약 106℃의 개시를 가지는 발열을 포함하는 시차 주사 열량계 서모그램을 나타내는 결정질 다형체.

청구항 31

제19항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 다형체는 약 120℃의 피크를 가지는 발열을 포함하는 시차 주사 열량계 서모그램을 나타내는 결정질 다형체.

청구항 32

제19항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 다형체는 약 225℃의 개시를 가지는 발열을 포함하는 시차 주사 열량계 서모그램을 나타내는 결정질 다형체.

청구항 33

제19항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 다형체는 약 253℃의 피크를 가지는 발열을 포함하는 시차 주사 열량계 서모그램을 나타내는 결정질 다형체.

청구항 34

제19항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 다형체는 도 13의 서모그램과 실질적으로 유사한 시차 주사 열량계 서모그램을 나타내는 결정질 다형체.

청구항 35

제3항에 있어서, 결정질 다형체 C형인 결정질 컴파운드 I.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 결정질 다형체는 약 9.8 ± 0.3 , 10.2 ± 0.3 , 14.3 ± 0.3 , 17.4 ± 0.3 , 18.2 ± 0.3 , 18.9 ± 0.3 , 19.2 ± 0.3 , 22.1 ± 0.3 , 22.7 ± 0.3 , 및 29.1 ± 0.3 으로 구성된 그룹으로부터 선택된 각도 2-세타에서 다형체는 3개 이상 피크 위치를 가지는 x-선 분말 회절 패턴을 나타내는 결정질 다형체.

청구항 37

제35항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 다형체는 약 9.8 ± 0.3 , 10.2 ± 0.3 , 14.3 ± 0.3 , 17.4 ± 0.3 , 18.2 ± 0.3 , 18.9 ± 0.3 , 19.2 ± 0.3 , 22.1 ± 0.3 , 22.7 ± 0.3 , 및 29.1 ± 0.3 으로 구성된 그룹으로부터 선택된 각도 2-세타에서 다형체는 5개 이상 피크 위치를 가지는 x-선 분말 회절 패턴을 나타내는 결정질 다형체.

청구항 38

제35항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 다형체는 약 9.8 ± 0.3 , 10.2 ± 0.3 , 14.3 ± 0.3 , 17.4 ± 0.3 , 18.2 ± 0.3 , 18.9 ± 0.3 , 19.2 ± 0.3 , 22.1 ± 0.3 , 22.7 ± 0.3 , 및 29.1 ± 0.3 으로 구성된 그룹으로부터 선택된 각도 2-세타에서 다형체는 7개 이상 피크 위치를 가지는 x-선 분말 회절 패턴을 나타내는 결정질 다형체.

청구항 39

제35항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 다형체는 약 9.8 ± 0.3 , 10.2 ± 0.3 , 14.3 ± 0.3 , 17.4 ± 0.3 , 18.2 ± 0.3 , 18.9 ± 0.3 , 19.2 ± 0.3 , 22.1 ± 0.3 , 22.7 ± 0.3 , 및 29.1 ± 0.3 의 각도 2-세타에서 피크 위치를 가지는 x-선 분말 회절 패턴을 나타내는 결정질 다형체.

청구항 40

제35항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 다형체는 약 9.0 ± 0.3 , 9.8 ± 0.3 , 10.2 ± 0.3 , 14.3 ± 0.3 , 15.9 ± 0.3 , 17.4 ± 0.3 , 18.2 ± 0.3 , 18.9 ± 0.3 , 19.2 ± 0.3 , 19.6 ± 0.3 , 20.2 ± 0.3 , 21.3 ± 0.3 , 22.1 ± 0.3 , 22.7 ± 0.3 , 24.7 ± 0.3 , 28.3 ± 0.3 , 28.9 ± 0.3 , 29.1 ± 0.3 , 및 30.1 ± 0.3 으로 구성된 그룹으로부터 선택된

각도 2-세타에서 다형체는 3개 이상 피크 위치를 가지는 x-선 분말 회절 패턴을 나타내는 결정질 다형체.

청구항 41

제35항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 다형체는 약 9.0 ± 0.3 , 9.8 ± 0.3 , 10.2 ± 0.3 , 14.3 ± 0.3 , 15.9 ± 0.3 , 17.4 ± 0.3 , 18.2 ± 0.3 , 18.9 ± 0.3 , 19.2 ± 0.3 , 19.6 ± 0.3 , 20.2 ± 0.3 , 21.3 ± 0.3 , 22.1 ± 0.3 , 22.7 ± 0.3 , 24.7 ± 0.3 , 28.3 ± 0.3 , 28.9 ± 0.3 , 29.1 ± 0.3 , 및 30.1 ± 0.3 으로 구성된 그룹으로부터 선택된 각도 2-세타에서 다형체는 5개 이상 피크 위치를 가지는 x-선 분말 회절 패턴을 나타내는 결정질 다형체.

청구항 42

제35항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 다형체는 약 9.0 ± 0.3 , 9.8 ± 0.3 , 10.2 ± 0.3 , 14.3 ± 0.3 , 15.9 ± 0.3 , 17.4 ± 0.3 , 18.2 ± 0.3 , 18.9 ± 0.3 , 19.2 ± 0.3 , 19.6 ± 0.3 , 20.2 ± 0.3 , 21.3 ± 0.3 , 22.1 ± 0.3 , 22.7 ± 0.3 , 24.7 ± 0.3 , 28.3 ± 0.3 , 28.9 ± 0.3 , 29.1 ± 0.3 , 및 30.1 ± 0.3 으로 구성된 그룹으로부터 선택된 각도 2-세타에서 다형체는 7개 이상 피크 위치를 가지는 x-선 분말 회절 패턴을 나타내는 결정질 다형체.

청구항 43

제35항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 다형체는 약 9.0 ± 0.3 , 9.8 ± 0.3 , 10.2 ± 0.3 , 14.3 ± 0.3 , 15.9 ± 0.3 , 17.4 ± 0.3 , 18.2 ± 0.3 , 18.9 ± 0.3 , 19.2 ± 0.3 , 19.6 ± 0.3 , 20.2 ± 0.3 , 21.3 ± 0.3 , 22.1 ± 0.3 , 22.7 ± 0.3 , 24.7 ± 0.3 , 28.3 ± 0.3 , 28.9 ± 0.3 , 29.1 ± 0.3 , 및 30.1 ± 0.3 으로 구성된 그룹으로부터 선택된 각도 2-세타에서 10개 이상 피크 위치를 가지는 x-선 분말 회절 패턴을 나타내는 결정질 다형체.

청구항 44

제35항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 다형체는 약 9.0 ± 0.3 , 9.8 ± 0.3 , 10.2 ± 0.3 , 14.3 ± 0.3 , 15.9 ± 0.3 , 17.4 ± 0.3 , 18.2 ± 0.3 , 18.9 ± 0.3 , 19.2 ± 0.3 , 19.6 ± 0.3 , 20.2 ± 0.3 , 21.3 ± 0.3 , 22.1 ± 0.3 , 22.7 ± 0.3 , 24.7 ± 0.3 , 28.3 ± 0.3 , 28.9 ± 0.3 , 29.1 ± 0.3 , 및 30.1 ± 0.3 의 각도 2-세타에서 피크 위치를 가지는 x-선 분말 회절 패턴을 나타내는 결정질 다형체.

청구항 45

제35항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 다형체는 도 14의 회절 패턴과 실질적으로 유사한 x-선 분말 회절 패턴을 나타내는 결정질 다형체.

청구항 46

제3항에 있어서, 결정질 다형체 D형인 결정질 컴파운드 I.

청구항 47

제46항에 있어서, 상기 결정질 다형체는 약 5.6 ± 0.3 , 26.0 ± 0.3 , 및 26.7 ± 0.3 의 각도 2-세타에서 피크 위치를 가지는 x-선 분말 회절 패턴을 나타내는 결정질 다형체.

청구항 48

제46항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 다형체는 약 8.5 ± 0.3 , 14.9 ± 0.3 및 17.0 ± 0.3 의 각도 2-세타에서 피크 위치를 가지는 x-선 분말 회절 패턴을 나타내는 결정질 다형체.

청구항 49

제46항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 다형체는 약 5.58, 7.43, 8.45, 9.21, 11.23, 11.98, 14.86, 17.025, 18.91, 22.80, 26.03, 및 26.72으로 구성된 그룹으로부터 선택된 각도 2-세타에서 다형체는 3개 이상 피크 위치를 가지는 x-선 분말 회절 패턴을 나타내는 결정질 다형체.

청구항 50

제46항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 다형체는 약 5.58, 7.43, 8.45, 9.21, 11.23, 11.98, 14.86, 17.025, 18.91, 22.80, 26.03, 및 26.72으로 구성된 그룹으로부터 선택된 각도 2-세타에서 6개

이상 피크 위치를 가지는 x-선 분말 회절 패턴을 나타내는 결정질 다형체.

청구항 51

제46항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 다형체는 약 5.58, 7.43, 8.45, 9.21, 11.23, 11.98, 14.86, 17.025, 18.91, 22.80, 26.03, 및 26.72으로 구성된 그룹으로부터 선택된 각도 2-세타에서 8개 이상 피크 위치를 가지는 x-선 분말 회절 패턴을 나타내는 결정질 다형체.

청구항 52

제46항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 다형체는 약 5.58, 7.43, 8.45, 9.21, 11.23, 11.98, 14.86, 17.025, 18.91, 22.80, 26.03, 및 26.72으로 구성된 그룹으로부터 선택된 각도 2-세타에서 10개 이상 피크 위치를 가지는 x-선 분말 회절 패턴을 나타내는 결정질 다형체.

청구항 53

제46항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 다형체는 약 5.58, 7.43, 8.45, 9.21, 11.23, 11.98, 14.86, 17.025, 18.91, 22.80, 26.03, 및 26.72의 각도 2-세타에서 피크 위치를 가지는 x-선 분말 회절 패턴을 나타내는 결정질 다형체.

청구항 54

제46항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 다형체는 도 16의 회절 패턴과 실질적으로 유사한 x-선 분말 회절 패턴을 나타내는 결정질 다형체.

청구항 55

제3항에 있어서, 상기 결정질 다형체는 결정질 다형체 E형인 결정질 다형체 컴파운드 I.

청구항 56

제55항에 있어서, 상기 결정질 다형체는 약 14.4 ± 0.3 , 20.0 ± 0.3 및 23.5 ± 0.3 의 각도 2-세타에서 피크 위치를 가지는 x-선 분말 회절 패턴을 나타내는 결정질 다형체.

청구항 57

제55항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 다형체는 약 5.6 ± 0.3 , 9.5 ± 0.3 및 18.9 ± 0.3 의 각도 2-세타에서 피크 위치를 가지는 x-선 분말 회절 패턴을 나타내는 결정질 다형체.

청구항 58

제55항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 다형체는 약 5.570, 6.846, 8.552, 9.505, 11.786, 14.374, 17.060, 17.431, 18.006, 18.893, 19.971, 21.015, 22.347, 22.840, 23.528, 25.496, 26.393, 28.264, 29.563, 30.710, 32.263, 및 34.045으로 구성된 그룹으로부터 선택된 각도 2-세타에서 다형체는 3개 이상 피크 위치를 가지는 x-선 분말 회절 패턴을 나타내는 결정질 다형체.

청구항 59

제55항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 다형체는 약 5.570, 6.846, 8.552, 9.505, 11.786, 14.374, 17.060, 17.431, 18.006, 18.893, 19.971, 21.015, 22.347, 22.840, 23.528, 25.496, 26.393, 28.264, 29.563, 30.710, 32.263, 및 34.045으로 구성된 그룹으로부터 선택된 각도 2-세타에서 6개 이상 피크 위치를 가지는 x-선 분말 회절 패턴을 나타내는 결정질 다형체.

청구항 60

제55항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 다형체는 약 5.570, 6.846, 8.552, 9.505, 11.786, 14.374, 17.060, 17.431, 17.431, 18.006, 18.893, 19.971, 21.015, 22.347, 22.840, 23.528, 25.496, 26.393, 28.264, 29.563, 30.710, 32.263, 및 34.045으로 구성된 그룹으로부터 선택된 각도 2-세타에서 다형체는 7개 이상 피크 위치를 가지는 x-선 분말 회절 패턴을 나타내는 결정질 다형체.

청구항 61

제55항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 다형체는 약 5.570, 6.846, 8.552, 9.505, 11.786, 14.374, 17.060, 17.431, 18.006, 18.893, 19.971, 21.015, 22.347, 22.840, 23.528, 25.496, 26.393, 28.264, 29.563, 30.710, 32.263, 및 34.045으로 구성된 그룹으로부터 선택된 각도 2-세타에서 10개 이상 피크 위치를 가지는 x-선 분말 회절 패턴을 나타내는 결정질 다형체.

청구항 62

제55항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 다형체는 약 5.570, 6.846, 8.552, 9.505, 11.786, 14.374, 17.060, 17.431, 18.006, 18.893, 19.971, 21.015, 22.347, 22.840, 23.528, 25.496, 26.393, 28.264, 29.563, 30.710, 32.263, 및 34.045의 각도 2-세타에서 피크 위치를 가지는 x-선 분말 회절 패턴을 나타내는 결정질 다형체.

청구항 63

제55항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 결정질 다형체는 도 17과 실질적으로 동일한 x-선 분말 회절 패턴을 나타내는 결정질 다형체.

청구항 64

소듐 4-((3-(4-사이클로헥실피페라진-1-일)-6-옥소-6H-안트라[1,9-cd]이소옥사졸-5-일)아미노)벤조에이트인, 컴파운드 I의 비정질 형태.

청구항 65

제3항 내지 제63항 중 어느 한 항의 결정질 형태 또는 제64항의 비정질 형태 및 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제.

청구항 66

제65항에 있어서, 상기 결정질 형태는 제3항 내지 제63항 중 어느 한 항의 결정질 형태인 조합.

청구항 67

제3항 내지 제63항 중 어느 한 항의 임의의 결정질을 포함하는 고체 또는 반고체 제형, 제64항의 비정질 형태, 및 제65항 내지 제66항 중 어느 한 항의 조합.

청구항 68

제67항에 있어서, 상기 제형(dosage form)은 하나 이상의 정제, 경질 캡슐, 연질 캡슐, 분말, 좌제, 및 겔을 포함하는 제형.

청구항 69

제67항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형은 하나 이상의 주사 형태, 경피 패치, 분사 형태, 및 이식성 데포를 포함하는 제형.

청구항 70

제67항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 형태는 제3항 내지 제63항 중 어느 한 항의 결정질 형태 또는 제64항의 비정질 형태인 제형

청구항 71

제67항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 형태는 제3항 내지 제18항 중 어느 한 항의 결정질 형태 또는 제64항의 비정질 형태인 제형.

청구항 72

제3항 내지 제63항 중 어느 한 항의 결정질 또는 제64항의 비정질 형태를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 73

제3항 내지 제18항 중 어느 한 항의 결정질 형태를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 74

제64항의 비정질 형태를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 75

티로신 키나아제 수용체 억제제를 위한 약제 제조 방법에서 제3항 내지 제63항 중 어느 한 항의 하나 이상의 결정질 형태, 제64항의 비정질 형태, 제65항 내지 제66항 중 어느 한 항의 조합, 또는 제67항 내지 제71항 중 어느 한 항의 제형의 용도.

청구항 76

NGF 수용체의 억제제를 위한 약제 제조 방법에서 제3항 내지 제63항 중 어느 한 항의 하나 이상의 결정질 형태, 제64항의 비정질 형태, 제65항 내지 제66항 중 어느 한 항의 조합, 또는 제67항 내지 제71항 중 어느 한 항의 제형에 따른 용도.

청구항 77

NGF 수용체 억제하는 방법에서 제3항 내지 제63항 중 어느 한 항의 하나 이상의 결정질 형태, 제64항의 비정질 형태, 제65항 내지 제66항 중 어느 한 항의 조합, 또는 제67항 내지 제71항 중 어느 한 항의 제형의 용도.

청구항 78

급성 및 만성 통증, 암 (예로써, 췌장암, 위암, 식도암, 위장암, 대장암, 폐암, 간암, 간세포 암종뇌암 또는 인간 신경아세포종, 교모세포종 및 수모세포종, 망막아세포종, 백혈병, 림프종, 흑색종, 악성 흉막중피종, 유방암, 방광암, 난소암, 전립선암, 갑상선암, 및 편평 세포 암종), 소양감, 아토피 피부염, 옴, 비강진, 염증성 장 질환, 염증성 관절염, 천식, 인간 기도 질환, 샤가스 병, 기생충성 질환, 알츠하이머 병, 재협착, 죽상경화증, 건선, 혈전증, 피부 질환, 염증, 염증 관련 질환, 또는 수초형성부전 또는 탈수초화에 관련된 질환, 장애 또는 손상으로 구성된 그룹으로부터 선택된 장애, 질환 또는 병태를 치료하는 방법에서 제3항 내지 제63항 중 어느 한 항의 하나 이상의 결정질 형태, 제64항의 비정질 형태, 제65항 내지 제66항 중 어느 한 항의 조합, 또는 제67항 내지 제71항 중 어느 한 항의 제형의 용도.

청구항 79

급성 및 만성 통증, 암 (예로써, 췌장암, 위암, 식도암, 위장암, 대장암, 폐암, 간암, 간세포 암종뇌암 또는 인간 신경아세포종, 교모세포종 및 수모세포종, 망막아세포종, 백혈병, 림프종, 흑색종, 악성 흉막중피종, 유방암, 방광암, 난소암, 전립선암, 갑상선암, 및 편평 세포 암종), 소양감, 아토피 피부염, 옴, 비강진, 염증성 장 질환, 염증성 관절염, 천식, 인간 기도 질환, 샤가스 병, 기생충성 질환, 알츠하이머 병, 재협착, 죽상경화증, 건선, 혈전증, 피부 질환, 염증, 염증 관련 질환, 또는 수초형성부전 또는 탈수초화에 관련된 질환, 장애 또는 손상으로 구성된 그룹으로부터 선택된 장애, 질환 또는 병태를 치료하기 위한 약제 제조 방법에서 제3항 내지 제63항 중 어느 한 항의 하나 이상의 결정질 형태, 제64항의 비정질 형태, 제65항 내지 제66항 중 어느 한 항의 조합, 또는 제67항 내지 제71항 중 어느 한 항의 제형의 용도.

청구항 80

제75항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 추가적인 활성 또는 치료학적 작용제는 제3항 내지 제63항 중 어느 한 항의 하나 이상의 결정질 다형체, 제64항의 비정질 형태, 제65항 내지 제66항 중 어느 한 항의 조합, 또는 제67항 내지 제71항 중 어느 한 항의 제형의 조합으로 사용되는 용도.

청구항 81

제3항 내지 제18항, 제19항 내지 제34항, 제35항 내지 제45항, 제46항 내지 제54항 또는 제55항 내지 제63항 중

어느 한 항의 결정질의 제조 방법.

청구항 82

제64항의 비정질 형태의 제조 방법.

발명의 설명

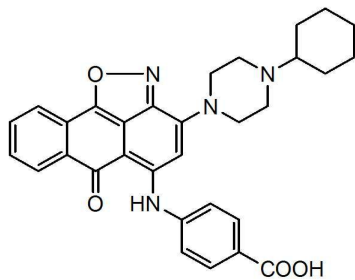
기술 분야

[0001] 본 출원은 2013년 3월 15일자 미국 가출원번호 제61/801,112호의 우선권을 주장하며, 모든 목적을 위하여 상기 문헌 전체 내용은 참조 문헌으로 포함된다.

[0002] 본 발명은 소듐 4-((3-(4-사이클로헥실피페라진-1-일)-6-옥소-6H-안트라[1,9-cd]이소옥사졸-5-일)아미노)벤조에이트의 새로운 조성물 및 다형체, 특히 다형체 A, 다형체의 혼합물, 이의 제조 과정 및 이를 포함하는 약제학적 조성물의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 4-((3-(4-사이클로헥실피페라진-1-일)-6-옥소-6H-안트라[1,9-cd]이소옥사졸-5-일)아미노)벤조산의 유리산 화합물 ("컴파운드 701"("Compound 701")) 및 이의 약제학적 조성물은 US 특허 출원 제 20110301133 A1 (이는 PCT 특허 출원 W02009/067197에 상응하고, 상기 문헌은 본 명세서에 참조 문헌으로 포함)에 공지되어 있고 다음의 화학 구조를 가진다:



[0004]

[0005] 컴파운드 701, 및 이의 생리학적 허용 가능한 염은 유용한 약리학적 특성을 가진다. 컴파운드 701은 수용체 티로신 키나아제 억제제, 특히 강력한 NGF 수용체 TrkA 억제제이며 이의 약리학적 특성으로 인해, 예를 들어, 급성 및 만성 통증, 암, 재협착, 죽상경화증(atherosclerosis), 건선, 혈전증, 피부 질환, 염증, 염증 관련 질환, 또는 수초형성부전(dysmyelination) 또는 탈수초화(demyelination)에 관련된 질환, 장애 또는 손상의 치료 및/또는 예방에 사용될 수 있다. 다른 가능한 치료학적 응용은 W02009/067197에서 찾을 수 있고, 상기 문헌의 내용은 본 명세서에 언급된다.

[0006] 유리산 컴파운드 701의 제한된 용해도로 인해, 체내 시스템, 예를 들어, 귀에서의 실질적인 경구 생체 이용률을 달성하기 매우 어렵다. 염 형성은 특히 업계의 문제인 친유성, 물 용해도 및/또는 경구 생체 이용률을 향상시키기 위하여 분야 내에서 널리 사용된다. 그러나, 컴파운드 701은 양쪽성이온 분자이기 때문에, 염 또는 컴파운드 701 과 공-결정을 형성할 수 있는 엄청난 양의 반대이온 및/또는 분자가 존재하고, 이들은 (i) 음이온 반대이온, 예를 들어, 아세테이트, 벤조에이트, 바이카보네이트, 바이설파이트, 보레이트, 브로마이드, 카보네이트, 클로라이드, 시트레이트, 포메이트, 푸머레이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 하이드로클로라이드, 말레이트, 니트레이트, 포스페이트, 살리실레이트, 석시네이트 및 타르테이트; (ii) 양이온 반대이온, 예를 들어, 암모늄, 피페라진, 디에틸아민, 디에탄올아민, 이미다졸, 디에틸암모늄, 에틸렌디아민, 베타인, 리튬, 소듐, 포타슘, 칼슘, 마그네슘, 알루미늄, 아연, 비스무트 및 스트론튬; 또는 (iii) 양쪽성이온 분자, 예를 들어, 글리신, 비신, 트린신, 설파믹산, 리세르그산, 및 실로시빈 중 하나로부터일 수 있기 때문에, 엄청난 숫자의 실제로 가능한 염 형태의 선택 및 테스트에 있어서는 해결이 어렵고 매우 큰 도전이다. 게다가, 각각의 염 또는 공-결정 형태는 예를 들어, 용해도, 안정성, 및 경구 생체 이용률의 측면에서 다양한 정도의 물리화학적 성질을 가지는 다양한 다형체를 가질 수 있고, 따라서 해결이 어렵고 매우 큰 도전이다.

[0007] 신약 개발에 있어서 중요한 또 다른 양태는 활성 물질이 의약적 제제의 약제학적 특성을 위한 가장 안정한 가능한 결정성 모폴로지를 가져야 하는 것이다. 이러한 경우가 아닌 경우, 활성 물질의 모폴로지는 제제의 제조 조

건하의 특정 상황에서 변경될 수 있다. 그러한 변화는 결과적으로 제조 공정의 재현성에 영향을 주고, 이에 따라 약제학적 제제에 부가된 고품질 요건을 충족하지 않는 최종 제제를 야기한다. 물리적 및 화학적 안정성을 향상시킬 수 있는 약제학적 조성물의 고체 상태로의 임의의 변화가 덜 안정한 형태의 동일한 약물보다 유의한 이점을 주는 정도는 일반적으로 유념해야 한다.

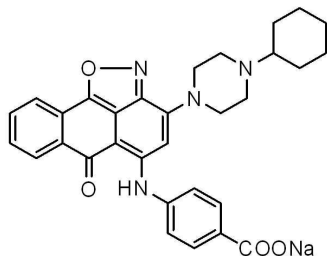
발명의 내용

[0008]

본 발명은 특히, NGF 수용체 TrkA 억제제로서 다양한 결정질 형태 및 비결정질 형태의 소분자 화합물 및 이의 염 또는 용매화물 및/또는 TrkA 단백질 키나아제의 활성 또는 발현을 직간접적으로 조절하여 관련된 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 길항제를 제공하고, 상기 질환은 통증, 암 (예로써, 위암, 식도암, 위장암(gastrointestinal cancer), 대장암, 폐암, 간암, 뇌암 또는 인간 신경아세포종, 교모세포종 및 수모세포종, 망막아세포종, 백혈병, 림프종, 흑색종, 악성 흉막중피종, 유방암, 방광암, 난소암, 전립선암, 갑상선암, 편평 세포 암종), 소양감, 아토피 피부염, 욕, 비강진, 염증성 장 질환, 염증성 관절염, 천식, 인간 기도 질환, 사가스 병, 기생충성 질환, 알츠하이머 병, 재협착, 죽상경화증, 건선, 피부 질환, 혈전증, 또는 수초형성부전 또는 탈수초화에 관련된 질환, 장애 또는 손상, 또는 TRK 단백질 키나아제의 비정상적 활성화와 연관된 질환 또는 장애를 포함한다.

[0009]

한 양태에서 본 발명은 다양한 결정질 형태 및 비결정질 형태의 다음의 구조의 화합물을 제공한다:



[0010]

컴파운드 I

[0011]

소듐 4-((3-(4-사이클로헥실피페라진-1-일)-6-옥소-6H-안트라[1,9-cd]이소옥사졸-5-일)아미노)벤조에이트.

[0012]

[0013]

한 구체예에서, 컴파운드 I (Compound I)의 결정질 다형체는 결정질 다형체 A형이다. 또 다른 구체예에서, 결정질 다형체는 약 10.0 ± 0.3 , 20.1 ± 0.3 , 및 23.6 ± 0.3 의 각도 2-세타에서 피크 위치를 가지는 x-선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 또 다른 구체예에서, 결정질 다형체는 약 14.5 ± 0.3 및 18.1 ± 0.3 , 및 약 9.7 ± 0.3 및 21.2 ± 0.3 의 하나 이상의 각도 2-세타에서 피크 위치를 가지는 x-선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 또 다른 구체예에서, 결정질 다형체는 다음의 각도 2-세타에서 적어도 3개, 적어도 5개, 적어도 7개, 적어도 10개, 또는 모든 피크 위치를 가지는 x-선 분말 회절 패턴을 가진다: 약 7.160, 8.757, 9.820, 10.161, 12.459, 14.641, 15.219, 17.680, 18.240, 19.104, 20.220, 21.381, 22.579, 23.721, 24.898, 25.761, 25.522, 27.161, 28.321, 28.321, 29.481, 30.921, 및 34.281.

[0014]

또 다른 구체예에서, 제1항의 컴파운드 I의 결정질 다형체는 결정질 다형체 B형이다. 또 다른 구체예에서, 결정질 다형체는 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택된 각도 2-세타에서 3개 이상, 또는 5개 이상, 또는 7개 이상, 또는 모든 피크 위치를 가지는 x-선 분말 회절 패턴을 나타낸다: 약 9.8 ± 0.3 , 10.2 ± 0.3 , 14.5 ± 0.3 , 17.8 ± 0.3 , 18.5 ± 0.3 , 19.6 ± 0.3 , 21.0 ± 0.3 , 21.7 ± 0.3 , 및 23.1 ± 0.3 . 또 다른 구체예에서, 결정질 다형체는 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택된 각도 2-세타에서 3개 이상, 또는 5개 이상, 또는 7개 이상, 또는 10개 이상, 또는 모든 피크 위치를 가지는 x-선 분말 회절 패턴을 나타낸다: 약 9.8 ± 0.3 , 10.2 ± 0.3 , 14.5 ± 0.3 , 17.8 ± 0.3 , 18.5 ± 0.3 , 19.6 ± 0.3 , 21.0 ± 0.3 , 21.7 ± 0.3 , 23.1 ± 0.3 , 25.0 ± 0.3 , 25.6 ± 0.3 , 28.4 ± 0.3 , 29.4 ± 0.3 , 30.2 ± 0.3 , 및 31.6 ± 0.3 .

[0015]

또 다른 구체예에서, 제1항의 컴파운드 I의 결정질 다형체는 결정질 다형체 C형이다. 또 다른 구체예에서, 결정질 다형체는 다음의 각도 2-세타에서 적어도 3개, 적어도 5개, 적어도 7개, 또는 모든 피크 위치를 가지는 x-선 분말 회절 패턴을 나타낸다: 약 9.8 ± 0.3 , 10.2 ± 0.3 , 14.3 ± 0.3 , 17.4 ± 0.3 , 18.2 ± 0.3 , 18.9 ± 0.3 , 19.2 ± 0.3 , 22.1 ± 0.3 , 22.7 ± 0.3 , 및 29.1 ± 0.3 . 또 다른 구체예에서, 결정질 다형체는 다음의 각도 2-세타에서 적어도 3개, 적어도 5개, 적어도 7개, 적어도 10개, 또는 모든 피크 위치를 가지는 x-선 분말 회절 패턴을 나타낸다: 약 9.0 ± 0.3 , 9.8 ± 0.3 , 10.2 ± 0.3 , 14.3 ± 0.3 , 15.9 ± 0.3 , 17.4 ± 0.3 , 18.2 ± 0.3 , 18.9 ± 0.3 ,

19.2±0.3, 19.6±0.3, 20.2±0.3, 21.3±0.3, 22.1±0.3, 22.7±0.3, 24.7±0.3, 28.3±0.3, 28.9±0.3, 29.1±0.3, 및 30.1±0.3.

[0016] 일부 구체예에서, 컴파운드 I의 결정질 다형체는 다형체 D형이다. 일부 구체예에서, 결정질 다형체는 약 5.6±0.3, 26.0±0.3, 및 26.7±0.3의 각도 2-세타에서 피크 위치를 가지는 x-선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 또 다른 일부 구체예에서, 결정질 다형체는 약 8.5±0.3 및 19.3±0.3의 각도 2-세타에서 피크 위치를 가지는 x-선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 또 다른 일부 구체예에서, 결정질 다형체는 다음의 각도 2-세타에서 적어도 3개, 적어도 5개, 적어도 7개, 적어도 10개, 또는 모든 피크 위치를 가지는 x-선 분말 회절 패턴을 나타낸다: 약 5.58, 7.43, 8.45, 9.21, 11.23, 11.98, 14.86, 17.025, 18.91, 22.80, 26.03, 및 26.72.

[0017] 특정 구체예에서, 컴파운드 I의 결정질 다형체는 다형체 E형이다. 다른 구체예에서, 결정질 다형체는 약 5.6±0.3, 14.4±0.3, 및 23.5±0.3의 각도 2-세타에서 피크 위치를 가지는 x-선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 또 다른 구체예에서, 결정질 다형체는 약 18.9±0.3 및 21.0±0.3의 각도 2-세타에서 피크 위치를 가지는 x-선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 또 다른 구체예에서, 결정질 다형체는 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택된 각도 2-세타에서 3개 이상, 5개 이상, 7개 이상, 10개 이상, 또는 모든 피크 위치를 가지는 x-선 분말 회절 패턴을 나타낸다: 약 5.570, 6.846, 8.552, 9.505, 11.786, 14.374, 17.060, 17.431, 18.006, 18.893, 19.971, 21.015, 22.347, 22.840, 23.528, 25.496, 26.393, 28.264, 29.563, 30.710, 32.263, 및 34.045.

[0018] 또 다른 구체예에서, 컴파운드 I는 비정질 형태이다.

[0019] 추가의 구체예는 임의의 전술한 구체예 및 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제의 조합을 포함한다. 다른 구체예는 임의의 전술한 결정 형태, 비정질 형태, 또는 조합을 포함하는 제형, 예컨대 고체 또는 반고체 제형을 포함한다. 다른 구체예에서, 임의의 전술한 결정 형태, 비정질 형태, 또는 조합을 포함하는 제형은 하나 이상의 정제, 경질 캡슐, 연질 캡슐, 분말, 좌제, 및 겔 또는 하나 이상의 주사 형태, 경피 패치, 분사 형태, 및 이식성 데포를 포함한다.

[0020] 다른 구체예는 NGF 수용체를 억제, 또는 억제하기 위한 제형의 제조에 있어서 임의의 전술한 구체예의 사용이다. 다른 구체예는 치료학적 유효량의 상기 기재된 화합물, 또는 이의 염, 용매화물, 또는 생리학적 기능성 유도체를 이용하여 급성 및 만성 통증, 암 (예로써, 췌장암, 위암, 식도암, 위장암, 대장암, 폐암, 간암, 뇌암 또는 인간 신경아세포종, 교모세포종 및 수모세포종, 망막아세포종, 백혈병, 림프종, 흑색종, 악성 흉막중피종, 유방암, 방광암, 난소암, 전립선암, 갑상선암, 편평 세포 암종), 소양감, 아토피 피부염, 옴, 비강진, 염증성 장 질환, 염증성 관절염, 천식, 인간 기도 질환, 샤가스 병, 기생충성 질환, 알츠하이머 병, 재협착, 죽상경화증, 건선, 혈전증, 피부 질환, 염증, 염증 관련 질환, 수초형성부전 또는 탈수초화에 관련된 질환, 장애 또는 손상, 또는 하나 이상의 Trk 단백질 키나아제의 비정상적 활동과 연관된 질환 또는 장애로 구성된 그룹으로부터 선택된 장애, 질환 또는 병태를 치료하기 위한 제형의 제조에 임의의 전술한 구체예의 사용이다.

[0021] 놀랍게도, 래트에서 컴파운드 I의 경구 생체 이용률은 약 90 내지 100% 로 대폭 증가하고, 이는 유리산 컴파운드 701의 래트에서 약 20% 미만의 경구 생체 이용률에 비교하여 상당한 향상을 나타낸다.

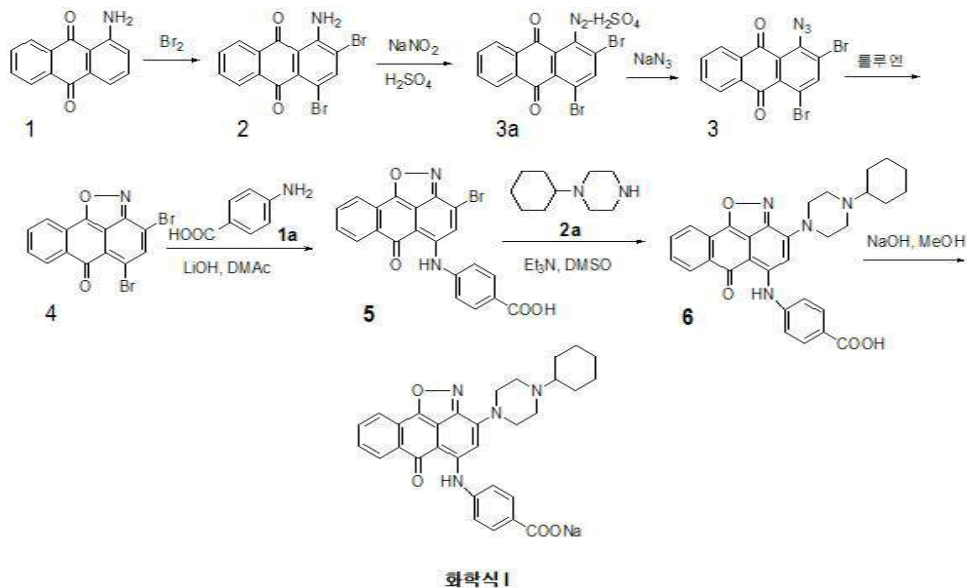
[0022] 또 다른 양태에서, 본 발명은 상기 기재된 화합물, 및 약제학적으로 허용 가능한 비히클(vehicle)을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0023] 또 다른 양태에서, 본 발명은 의학적 치료 및 예방에 컴파운드 I의 사용 방법을 제공한다

[0024] 또 다른 양태에서, 본 발명은 특정 암 (예로써, 췌장암, 위암, 식도암, 위장암, 대장암, 폐암, 간암, 뇌암 또는 인간 신경아세포종, 교모세포종 및 수모세포종, 망막아세포종, 백혈병, 림프종, 흑색종, 악성 흉막중피종, 유방암, 방광암, 난소암, 전립선암, 갑상선암 및 편평 세포 암종), 소양감, 아토피 피부염, 옴, 비강진, 염증성 장 질환, 염증성 관절염, 천식, 인간 기도 질환, 재협착, 죽상경화증, 건선, 혈전증, 샤가스 병, 기생충성 질환, 알츠하이머 병, 통증, 수초형성부전 또는 탈수초화에 관련된 질환, 장애 또는 기능부전, 또는 하나 이상의 Trk 단백질 키나아제의 비정상적 활동과 연관된 질환 또는 장애의 의학적 치료 및 예방에 (a) 치료학적 유효량의 상기 기재된 화합물, 또는 이의 염, 용매화물, 또는 에스테르, 프로드러, 또는 생리학적 기능성 유도체, 및 (b1) 오피오이드 진통제 또는 적어도 Trk 길항제와 상이한 메커니즘으로 작용하는 하나의 진통제 또는, (b2) 기존의 또는 승인된 항암제 또는 화학요법제 또는 적어도 하나의 기존의 또는 승인된 항암제 중 하나의 조합으로 컴파운드 I의 사용 방법을 제공한다.

[0025] 또 다른 양태에서, 본 발명은 상기 기재된 컴파운드 I의 제조 방법을 제공한다.

[0026] 반응식 1. 컴파운드 I의 합성 반응식.



[0027]

[0028] 또 다른 양태에서, 본 발명은 컴파운드 I의 가장 안정한 결정질 다형체 및 제조 과정을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0029]

도 1은 CFA-유도된 래트 염증성 통증에서 컴파운드 I의 시간-의존적 통증 완화 효과 (s.c.)를 나타내는 그래프이다.

도 2는 신경병증성 (CCI) 통증의 래트 모델에서 테스트 물질의 신경병증성 통증의 경구 용량-의존성 감소를 나타내는 그래프이다.

도 3은 컴파운드 I의 다형체 A형 1H-NMR 스펙트럼이다.

도 4는 컴파운드 I의 다형체 A형의 X-선 분말 회절 (XRPD) 스펙트럼이다.

도 5는 컴파운드 I의 다형체 A형의 라만 스펙트럼이다.

도 6은 컴파운드 I의 다형체 A형의 시차 주사 열량계 (DSC) 스펙트럼이다.

도 7은 40℃ / 75% RH T = 0 (상단) 대비 T = 7 일에서 컴파운드 I의 다형체 A형의 XRPD 오버레이이다.

도 8은 80℃ T = 0 (상단) 대비 T = 7 일에서의 컴파운드 I의 다형체 A형의 XRPD 오버레이이다.

도 9는 컴파운드 I의 다형체 A형 STA 스펙트럼이다.

도 10은 T = 0 (하단) 대비 T = 7일 (중간, 40℃ / 75% RH) 및 T = 7일 (상단, 80℃)에서의 컴파운드 I의 다형체 A형의 라만 스펙트럼 오버레이이다.

도 11은 컴파운드 I의 다형체, B형의 X-선 분말 회절 (XRPD) 스펙트럼이다.

도 12는 컴파운드 I의 다형체, B형의 STA 스펙트럼이다.

도 13은 컴파운드 I의 다형체, B형의 DSC 스펙트럼이다.

도 14는 컴파운드 I의 다형체, C형의 X-선 분말 회절 (XRPD) 스펙트럼이다.

도 15는 비정질 컴파운드 I의 X-선 분말 회절 (XRPD) 스펙트럼이다.

도 16은 컴파운드 I의 다형체, D형의 X-선 분말 회절 (XRPD) 스펙트럼이다.

도 17은 화학식 I 화합물의 다형체, E형의 X-선 분말 회절 (XRPD) 스펙트럼이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0030] 단수 전치사 예컨대 "하나"("a," "an") 및 "그"("the")가 흔히 편의를 위하여 사용되지만, 모든 예시의 단수는 명백하게 또는 문맥으로부터 달리 명시되지 않으면 복수를 포함하는 것으로 의도되는 것을 이해해야 한다. 게다가, 학술 논문, 서적, 특허, 기술 문서 등을 포함하는 모든 참조 문헌은 본 개시에 언급되고 모든 목적을 위해 전체가 참조 문헌으로 본 명세서에 포함되는 것을 이해해야 한다.
- [0031] 게다가, 모든 수치적 데이터 포인트는 본 개시에서 상세히 설명되는 바와 같이 용어 "약"으로써 변형될 수 있음을 이해해야 한다.
- [0032] **정의**
- [0033] 본 명세서에 사용된 용어 "생리학적으로 기능성 유도체(들)"("physiologically functional derivative(s)")는 본 발명의 화합물 임의의 생리학적으로 허용되는 유도체, 예를 들어, 에스테르 또는 프로드럭을 지칭하며, 이는 포유동물, 예로써, 인간에 투여될 때 직간접적으로 컴파운드 I, 또는 이의 활성 대사 산물로 변형된다. 생리학적으로 기능성 유도체는 본 발명의 화합물의 프로드럭을 포함한다. 프로드럭의 예는 H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61에 기재되어 있다. 그러한 프로드럭은 체내에서 본 발명의 화합물로 대사변화될 수 있다. 이들 프로드럭은 그들 자신이 활성화되거나 되지 않을 수 있다.
- [0034] 본 발명의 화합물은 또한 하나 이상의 원자가 자연계에서 통상 발견되는 원자 질량과 상이한 원자 질량을 가지는 동위원소 표지 화합물을 포함한다. 화합물에 포함될 수 있는 동위원소의 예로는 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 화합물은 비용매화된 형태, 뿐만 아니라 수화된 형태를 포함한 용매화된 형태 및 N-옥사이드로 존재할 수 있다. 일반적으로, 염, 수화, 용매화, 및 N-옥사이드 형태는 본 발명의 범위 내에 속한다. 본 발명의 특정 화합물은 다중 결정질 형태 또는 비결정질 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 모든 물리적 형태는 본 발명에 의해 고려되는 용도에 상응하며, 본 발명의 범위 내에 속하도록 의도된다.
- [0035] "환자"("Patient") 또는 "대상"("subject")은 동물 예컨대, 예를 들어, 포유동물을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 바람직하게는, 환자는 인간이다.
- [0036] "예방하는"("Preventing") 또는 "예방"("prevention")은 질환 또는 장애(즉, 질환에 노출될 수 있거나 걸리기 쉽지만, 질환의 경험이 없거나 증상이 나타나지 않은 환자에서 발병하지 않은 적어도 하나의 질환의 임상적 증상을 야기하는)를 얻는 위험을 감소시키는 것을 지칭한다.
- [0037] "용매화물"("Solvate")는 용매화로 형성된 화합물 (용매 분자와 용질의 분자, 즉, 본 발명의 화합물 또는 이온의 조합), 또는 용질 이온 또는 분자 (본 발명의 화합물)와 하나 이상의 용매 분자로 구성된 집합체를 의미한다.
- [0038] "약제학적으로 허용 가능한"("Pharmaceutically acceptable")은 심한 독성, 자극, 알러지 반응 등이 없이 인간 및 동물의 조직에 접촉하는 사용에 적합하고, 합리적인 이익/위험성 비율에 상응하고, 올바른 의학적 판단 범위 내에서 그들의 의도된 용도에 유효함을 의미한다.
- [0039] "프로드럭(prodrug) 또는 소프트드럭(softdrug)"은 약제학적 활성 화합물의 전구체를 지칭하고, 여기서 전구체는 약제학적으로 활성이거나 활성을 가지지 않을 수 있지만, 투여될 때, 대사변화로 또는 다른 방법으로, 약제학적 활성 화합물 또는 관심 약물로 변환될 수 있다. 예를 들어, 프로드럭 또는 소프트드럭은 약제학적 활성 화합물의 에스테르 또는 에테르 형태이다. 여러 프로드럭이 다양한 조제약용으로 제조되고 개시된다. 예를 들어, Bundgaard, H. and Moss, J., J. Pharm. Sci. 78: 122-126 (1989)를 참조한다. 따라서, 당업자는 일반적으로 이용되는 유기 합성 기술로 이들 전구체, 프로드럭 또는 소프트드럭을 제조하는지 알고있다.
- [0040] 임의의 질환 또는 장애를 "치료하는"("Treating"), "치료하다"("treat") 또는 "치료"("treatment")는 일부 구체예에서, 질환 또는 장애를 개선하거나 또는 예방하는 (즉, 질환 또는 적어도 하나의 이의 임상적 증상의 발달을 구속하거나, 예방하거나, 유지하거나 또는 감소시키는) 것을 지칭한다. 다른 구체예에서 장애를 "치료하는", "치료하다" 또는 "치료"는 개선 환자에 의해 인식될 수 없는 적어도 하나의 물리적 파라미터를 개선하는 것을 지칭한다. 다른 구체예에서, "치료하는", "치료하다" 또는 "치료"는 물리적으로, (예로써, 인식할 수 있는 증상의 안정화), 생리학적으로, (예로써, 물리적 파라미터의 안정화) 또는 양자 모두로 질환 또는 장애의 진행을 억

제, 또는 유지 또는 예방하는 것을 지칭한다. 다른 구체예에서, "치료하는", "치료하다" 또는 "치료"는 질환 또는 장애의 발병을 지연하는 것을 지칭한다.

[0041] "치료학적 유효량"("Therapeutically effective amount")은 질환을 치료를 위하여 환자에 투여될 때, 그러한 질환 치료에 효과적이기 충분한 화합물의 양을 의미한다. "치료학적 유효량"은 화합물, 질환 및 이의 중증도 및 치료되는 환자의 연령, 체중 등에 의존하여 달라질 것이다.

[0042] "비히클"("vehicle")은 화합물이 투약되는 데 이용되는 희석제, 보조제, 부형제 또는 담체를 지칭한다.

[0043] 본 발명의 바람직한 구체예에 대하여 상세한 언급이 이루어 질 것이다. 본 발명이 바람직한 구체예와 함께 기재 될 것이지만, 본 발명이 이러한 바람직한 구체예에 제한되는 것은 의도는 아닌 것으로 이해해야 한다. 이와 반대로, 본 발명은 대안, 변경, 및 균등물을 포함하는 것으로 의도되며, 첨부된 청구항에 정의된 바와 같이 본 발명의 범위 내에 포함될 수 있다.

[0044] 어구 "유효량"("an effective amount") 및 "충분한 양"("an amount sufficient to")은 의도된 생물학적 활성을 생산하는 생물학적 활성제의 양을 지칭한다.

[0045] Trk (즉, TrkA) 길항제 및 다른 약제를 투여하는 것과 관련하여 사용되는 경우 용어 "동시 투여하다"("co-administer") 또는 "동시 투여"("co-administering")는 길항제 및 다른 약제(들)이 조정된 방식으로 투약되어 적어도 대상에서 생리학적 활성 내에 일부 연대적인 중복이 존재하는 것을 나타낸다. 따라서, TrkA 길항제는 또 다른 약제와 함께 동시에 및/또는 연속적으로 투여될 수 있다. 연속적 투여에 있어서, 제1 투여된 약제가 일부 생리학적 효과를 가지는 한, 제2 투여된 약제가 투여되거나 대상에서 활성을 가질 때, 제2 약제의 투여 전에 상당한 지연 (예로써, 수 분 또는 심지어 수 시간 또는 며칠)도 일부 존재할 수도 있다.

[0046] 본 명세서에 사용된, 용어 "통증 감소"("reducing pain")는 상기의 개입이 없을 경우 대상이 인식할 통증의 수준에 대하여, 통증의 수준의 감소를 지칭한다. 대상이 사람인 경우, 사람이 인식하는 통증의 수준은 개개인에서 통증을 묘사하거나, 다른 통증 경험에 그것을 비교하도록 질문함으로써 평가할 수 있다. 그 대신에, 통증 수준은 통증에 대한 대상의 물리적 반응, 예컨대 말초 신경계 또는 CNS에서 스트레스-관련 인자 또는 통증-전도 신경의 활성을 측정함으로써 산정될 수 있다. 또한 통증이 존재하지 않음을 보고하기 위해 또는 대상에서 통증의 증상이 나타나는 것을 중단시키기 위해 사람에게 요구되는 잘 특성화된 진통제(well-characterized analgesic)의 양을 측정함으로써 통증 수준을 산정할 수 있다. 통증의 감소는 또한 대상이 고통처럼 주어진 자극을 경험하는 역치(threshold)에서의 증가로 측정될 수 있다. 특정 구체예에서, 통증의 감소는 "통각 과민"("hyperalgesia"), 유해 자극에 대한 강화된 민감성을 감소시킴으로써 달성되고, 그러한 역제는 "유해인자"("nociception"), "유해한" 자극에 대한 대상의 정상적인 민감성의 손상 없이 발생할 수 있다.

[0047] 통증 감소에 관하여 사용된 바와 같이, "이를 필요로 하는 대상"("a subject in need thereof")은 동물 또는 사람, 바람직하게는 가까운 미래에 통증을 경험할 것으로 예상되는 사람을 지칭한다. 그러한 동물 또는 사람은 현재 통증을 야기하고, 통증을 계속 유발할 가능성이 있는 진행중인 병태를 가지고 있을 수도 있다. 그 대신에, 동물 또는 사람은 대개 고통스러운 결과를 가지는 과정 또는 사건을 견뎌왔거나, 견디고 있거나 또는 견뎌야 한다. 만성 통증 병태, 예컨대 당뇨병성 신경병증성 통각 과민(diabetic neuropathic hyperalgesia) 및 콜라겐 혈관 질환은 이러한 첫 번째 유형의 예이고; 특히 염증 또는 신경 손상이 동반된 치과 치료, 및 독소 노출(화학요법에 노출을 포함)이 후자의 예이다.

[0048] "염증성 통증"("Inflammatory pain")은 염증으로부터 발생하는 통증을 지칭한다. 염증성 통증은 흔히 기계적 자극 (기계적 통각 과민 또는 압통)에 증가된 민감성으로 나타난다. 예를 들어, 염증성 통증은 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택된 병태에 기인한다: 화상, 일광 화상, 관절염, 대장염, 심장염, 피부염, 근염, 신경염, 점막염, 요도염, 방광염, 위염, 폐렴, 및 콜라겐 혈관 질환.

[0049] "신경병증성 통증"("Neuropathic pain")은 신경 손상을 유발하는 병태 또는 사건으로부터 발생하는 통증을 지칭한다. "신경병증"("Neuropathy")은 신경에 손상을 유발하는 질환 진행을 지칭한다. "작열통"("Causalgia")은 신경 손상 이후 만성 통증의 상태를 나타낸다. "이질통"("Allodynia")은 사람이 일반적으로 고통이 없는 자극, 예컨대 부드러운 접촉에 대한 반응으로 통증을 경험하는 병태를 지칭한다. 예를 들어, 신경병증성 통증은 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택된 병태에 기인한다: 작열통, 당뇨병, 콜라겐 혈관 질환, 삼차 신경통, 척수 손상, 두뇌 줄기 손상, 시상 통증 증후군, 복합 부위 통증 증후군 I형/반사성 교감신경 위축증, 파브리 증후군, 소섬유 신경병증, 암, 암 화학 요법, 만성 알코올 중독, 뇌졸중, 농양, 탈수초성 질환, 바이러스 감염, 항 바이러스 요법, 에이즈, 및 에이즈 치료. 신경병증성 통증은 다음으로 구성된 그룹으로부터 선택된 사건에 기인한다: 외

상, 수술, 절단, 독소, 및 화학 요법.

[0050] 본 명세서에 사용된 용어 "전신 통증 장애"("generalized pain disorder")는 특발성 통증 증후군 (예로써, 섬유 근육통, 과민성 대장 증후군, 및 측두 하악 장애)의 군을 지칭하고, 병원성 기작은 현재 알려져 있지 않고 미만성 또는 전신 통증을 특징으로 하며, 통증의 직접적 유발로서 염증 또는 신경병증의 진단은 배제된 것이다.

[0051] "진통제"("analgesic agent")는 통증 감소를 야기하는 분자 또는 분자의 조합을 지칭한다.

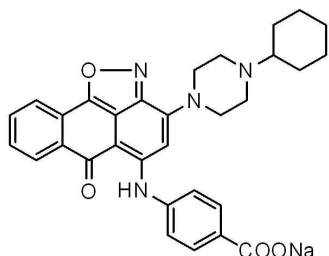
[0052] "급성"("acute")과 "만성"("chronic") 통증 사이 차이점은 시간적인 것의 하나이며: 급성 통증 이러한 통증을 유도하는 사건 (예컨대 염증 또는 신경 손상)의 발생 후 곧 (예로써, 일반적으로 약 48 시간 내에, 보다 전형적으로 약 24 시간 내에, 및 가장 전형적으로 약 12 시간) 경험되는 것이다. 이와 대조적으로, 만성 통증의 경험과 그러한 통증을 유도했던 사건의 발생 사이에는 상당한 시간 지연이 존재한다. 그러한 시간 지연은 일반적으로 그러한 사건 이후 적어도 약 48 시간, 보다 전형적으로는 그러한 사건 이후 적어도 약 96 시간, 및 가장 전형적으로 그러한 사건 이후 적어도 약 1 주 이다.

[0053] 본 명세서에 사용된 용어 "조성물"("composition")은 특정 성분을 특정 양으로 포함하는 생성물, 뿐만 아니라 특정 양으로 특정 성분의 조합으로부터 직간접적으로 발생하는 임의의 생성물을 포함하도록 의도된 것이다. 약제학적 조성물과 관련된 그러한 용어는 활성 성분(들), 및 담체를 구성하는 비활성 성분(들), 뿐만 아니라 임의의 둘 이상의 성분의 조합, 복합 또는 응집으로부터, 또는 하나 이상의 성분의 해리로부터, 또는 하나 이상의 성분들의 다른 유형의 반응 또는 상호 작용으로부터 직간접적으로 발생한 임의의 생성물을 포함하는 생성물을 포함하도록 의도된 것이다. 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물은 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체의 혼합으로 만들어진 임의의 조성물을 포함한다. "약제학적으로 허용 가능한"에 의하여 담체, 희석제 또는 부형제는 제제의 다른 성분과 상용성이 있어야 하며, 이의 수용체에 해롭지 않음을 의미한다.

[0054] 용어 "암"("cancer")은 전형적으로 조절되지 않는 세포 성장을 특징으로 하는 포유 동물의 생리학적 병태를 지칭하거나 설명한다. 암의 예로는 예를 들어, 백혈병, 림프종, 모세포종, 암종 및 육종을 포함한다. 그러한 암의 보다 구체적인 예로는 만성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 필라델피아 염색체 양성 급성 림프모구성 백혈병 (Ph+ALL), 편평 세포 암종, 소세포 폐암, 비소세포 폐암, 신경교종, 위장암, 신장암, 난소암, 간암, 간세포 암종, 악성 간종양, 대장암, 자궁내막암, 신장암(kidney cancer), 전립선암, 갑상선암, 신경아세포종, 췌장암, 다형 교모세포종, 자궁경부암, 위암, 방광암, 유방암, 결장 암종, 및 두경부암, 위암(gastric cancer), 배아 세포 종양, 소아 육종, 비강 자연 살해, 다중 골수종, 급성 골수 백혈병 (AML), 및 만성 림프구성 백혈병 (CLL)을 포함한다.

[0055] 본 발명은 특정 방법, 시약, 화합물, 조성물, 또는 생물학적 시스템에 제한되지 않고, 물론 달라질 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 또한 본 명세서에 사용된 용어는 특정 양태만을 설명하기 위한 목적이지, 제한하고자 의도된 것은 아닌 것으로 이해되어야 한다. 본 명세서 및 첨부된 특허청구범위에 사용된 바와 같이, 단수 형태 "하나"("a", "an"), 및 "그"("the")는 명백히 달리 명시하지 않으면 복수의 지시 대상을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "화합물"은 둘 이상의 화합물 또는 분자의 조합 등을 포함한다.

[0056] 본 발명의 한 양태에서, 화합물은 다음의 구조를 가진다:



[0057]

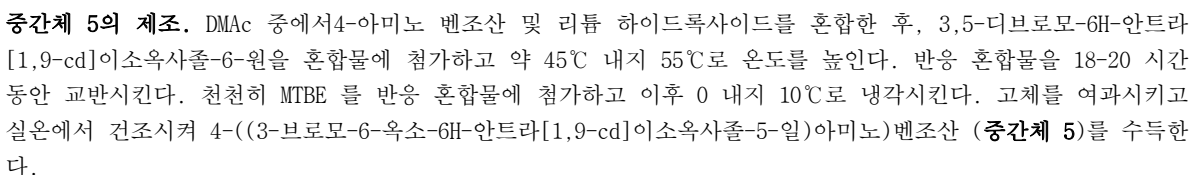
[0058] **컴파운드 I**

[0059] 소듐 4-((3-(4-사이클로헥실피페라진-1-일)-6-옥소-6H-안트라[1,9-cd]이소옥사졸-5-일)아미노)벤조에이트.

[0060] 본 발명은 비정질 형태 컴파운드 I의 뿐만 아니라 컴파운드 I의 다양한 결정질 다형체를 포함한다. 다형성은 동일한 화학식을 유지하면서 상이한 결정 형태로 결정화하는 화합물의 능력을 특징으로 할 수 있다. 주어진 약제 물질의 결정질 다형체는 동일한 방식으로 서로 결합된 동일한 원자를 포함하는 상기 약제 물질의 임의의 다른 결정질 다형체와 화학적으로 동일하지만, 하나 이상의 물리적 특성, 예컨대 안정성, 용해도, 융점, 벌크 밀도,

당업자는 동일한 화합물의 주어진 결정질 형태에 대한 XRD 피크 위치 및/또는 강도의 측정치는 오차 한계 내에서 달라질 것을 인식한다. 각도 2θ 의 값은 적절한 오차 한계를 허용한다. 전형적으로, 오차 한계는 " \pm "에 의해 나타난다. 예를 들어, 약 " 9.7 ± 0.3 "의 각도 2θ 는 약 $9.7+0.3$, 즉, 약 10.0부터 약 $9.7-0.3$, 즉, 약 9.4까지의 범위를 나타낸다. 샘플 제조 기술, 기구에 적용되는 검정 기술, 인간의 작동 변동량 등에 따라, 당업자는 XRD에 대한 적절한 오차 한계는 ± 0.5 ; ± 0.4 ; ± 0.3 ; ± 0.2 ; ± 0.1 ; ± 0.05 ; 이하일 수 있다.

하나의 특정 구체예에서, 제조 컴파운드 I의 제조 과정은 다음의 단계를 포함한다:



중간체 6의 제조. 4-((3-브로모-6-옥소-6H-안트라[1,9-cd]이소옥사졸-5-일)아미노)벤조산을 DMSO에 용해시키고, 이후 트리에틸아민 및 1-사이클로헥실 피페라진 (**2a**) 을 용액에 첨가한다. 60-70℃로 온도를 높였다. 2-3 시간 후, 천천히 MTBE 및 MeOH 용액을 첨가하고 실온으로 냉각시킨다. MTBE 및 MeOH로 습윤 케이크를 분리 및 세척하고 그 다음 여과하여 고체로서 4-((3-(4-사이클로헥실피페라진-1-일)-6-옥소-6H-안트라[1,9-cd]이소옥사졸-5-일)아미노)벤조산 (**중간체 6**) 을 수득한다.

- [0068] **컴파운드 I의 제조.** 메탄올 용액 중의 소듐 하이드록사이드에 중간체 **6**, 4-((3-(4-사이클로헥실피페라진-1-일)-6-옥소-6H-안트라[1,9-cd]이소옥사졸-5-일)아미노)벤조산을 용해시킨다. 약 40℃ 로 온도를 높이고 2-3 시간 동안 유지한다. 이후 온도를 낮추고 고체를 여과하여 컴파운드 I, 소듐 4-((3-(4-사이클로헥실피페라진-1-일)-6-옥소-6H-안트라[1,9-cd]이소옥사졸-5-일)아미노)벤조에이트를 수득한다. 메탄올 용액 중의 소듐 하이드록사이드에서 화합물을 정제시키고 건조한다. 99% (HPLC, 면적%) 이상의 순도를 가지고 약 45% 수득률을 가진다. 질량 스펙트럼은 $[M+1] = 523.2$ 을 나타낸다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d₆, 도 3 또한 참조), ppm (δ): 11.79 (1H, s), 8.48 (1H, d), 8.20 (1H, d), 7.93 (2H, d), 7.84 (1H, t), 7.72 (1H, t), 7.35 (2H, d), 6.39 (1H, s), 3.85 (4H, m), 2.72-2.70 (4H, m), 2.28-2.265 (1H, m), 1.72-1.78 (4H, m), 1.55-1.58 (1H, m), 1.08-1.23 (5H, m).
- [0069] 본 발명의 또 다른 양태에서, 컴파운드 I의 결정질 다형체가 연구 및 합성되었다.
- [0070] 하나의 결정질 다형체에서, 컴파운드 I의 A형은 9.7 ± 0.3 , 10.0 ± 0.3 , 14.5 ± 0.3 , 17.5 ± 0.3 , 18.1 ± 0.3 , 20.1 ± 0.3 , 21.2 ± 0.3 , 및 23.6 ± 0.3 각도 2-세타의 하나 이상의 특징적인 피크 위치를 가지는 X-선 분말 회절 (XRPD)을 특징으로 한다.
- [0071] 컴파운드 I의 결정질 다형체 A형은 또한 7.0 ± 0.3 , 8.6 ± 0.3 , 9.7 ± 0.3 , 10.0 ± 0.3 , 12.3 ± 0.3 , 14.5 ± 0.3 , 15.1 ± 0.3 , 17.5 ± 0.3 , 18.1 ± 0.3 , 19.0 ± 0.3 , 20.1 ± 0.3 , 21.2 ± 0.3 , 22.4 ± 0.3 , 23.6 ± 0.3 , 24.6 ± 0.3 , 25.6 ± 0.3 , 26.5 ± 0.3 , 28.2 ± 0.3 , 29.4 ± 0.3 , 30.6 ± 0.3 , 34.1 ± 0.3 및 35.0 ± 0.3 각도 2-세타의 하나 이상의 특징적인 피크 위치를 가지는 XRPD를 특징으로 한다.
- [0072] 또 다른 양태에서, 본 발명은 상기 기재된 컴파운드 I의 또 다른 결정질 형태 (B형)를 포함하고, 이는 9.8 ± 0.3 , 10.2 ± 0.3 , 14.5 ± 0.3 , 17.8 ± 0.3 , 18.5 ± 0.3 , 19.6 ± 0.3 , 21.0 ± 0.3 , 21.7 ± 0.3 , 23.1 ± 0.3 , 각도 2-세타에서 하나 이상의 XRPD 피크를 가진다.
- [0073] 또 다른 양태에서, 본 발명은 상기 기재된 컴파운드 I의 또 다른 결정질 형태 (B형)를 포함하고, 이는 9.8 ± 0.3 , 10.2 ± 0.3 , 14.5 ± 0.3 , 17.8 ± 0.3 , 18.5 ± 0.3 , 19.6 ± 0.3 , 21.0 ± 0.3 , 21.7 ± 0.3 , 23.1 ± 0.3 , 25.0 ± 0.3 , 25.6 ± 0.3 , 28.4 ± 0.3 , 29.4 ± 0.3 , 30.2 ± 0.3 , 31.6 ± 0.3 각도 2-세타에서 하나 이상의 XRPD 피크를 가진다. B형의 예는 도 11에 주어진다. B형은 수화 또는 반수화 다형체일 수 있지만, 실험적 결과는 간단한 가열 또는 건조 시 B형이 A형으로 변환하지 않다는 명제와 일치한다.
- [0074] 또 다른 양태에서, 본 발명은 상기 기재된 컴파운드 I의 제3결정질 형태 (C형)를 포함하고, 이는 9.8 ± 0.3 , 10.2 ± 0.3 , 14.3 ± 0.3 , 17.4 ± 0.3 , 18.2 ± 0.3 , 18.9 ± 0.3 , 19.2 ± 0.3 , 22.1 ± 0.3 , 22.7 ± 0.3 , 29.1 ± 0.3 , 각도 2-세타에서 하나 이상의 XRPD 피크를 가진다.
- [0075] 또 다른 양태에서, 본 발명은 상기 기재된 컴파운드 I의 제3결정질 형태 (C형)를 포함하고, 이는 9.0 ± 0.3 , 9.8 ± 0.3 , 10.2 ± 0.3 , 14.3 ± 0.3 , 15.9 ± 0.3 , 17.4 ± 0.3 , 18.2 ± 0.3 , 18.9 ± 0.3 , 19.2 ± 0.3 , 19.6 ± 0.3 , 20.2 ± 0.3 , 21.3 ± 0.3 , 22.1 ± 0.3 , 22.7 ± 0.3 , 24.7 ± 0.3 , 28.3 ± 0.3 , 28.9 ± 0.3 , 29.1 ± 0.3 , 30.1 ± 0.3 각도 2-세타에서 하나 이상의 XRPD 피크를 가진다. C형의 예는 도 14에 주어진다.
- [0076] 또 다른 양태에서, 본 발명은 상기 기재된 컴파운드 I의 제3결정질 형태 (D형)를 포함하고, 이는 5.6 ± 0.3 , 8.5 ± 0.3 , 14.9 ± 0.3 , 17.0 ± 0.3 , 26.0 ± 0.3 , 26.7 ± 0.3 , 각도 2-세타에서 하나 이상의 XRPD 피크를 가진다.
- [0077] 또 다른 양태에서, 본 발명은 상기 기재된 컴파운드 I의 제3결정질 형태 (D형)를 포함하고, 이는 5.6 ± 0.3 , 7.4 ± 0.3 , 8.5 ± 0.3 , 9.2 ± 0.3 , 11.2 ± 0.3 , 12.0 ± 0.3 , 14.9 ± 0.3 , 17.0 ± 0.3 , 18.9 ± 0.3 , 22.8 ± 0.3 , 26.0 ± 0.3 , 26.7 ± 0.3 , 각도 2-세타에서 하나 이상의 XRPD 피크를 가진다. D형의 예는 도 16에 주어진다.
- [0078] 컴파운드 I의 비정질 형태가 또한 XRPD로 발견되고 특징지어진다. 컴파운드 I의 비정질의 예는 도 15에 주어진다.
- [0079] 또 다른 양태에서, 본 발명은 상기 기재된 컴파운드 I의 결정질 형태의 생산 방법을 포함한다.

[0080] 실시예 1

- [0081] 4-((3-(브로모-6-옥소-6H-안트라[1,9-cd]이소옥사졸-5-일)아미노)벤조산의 제조. 약 70g의 4-아미노 벤조산 및 22g의 리튬 하이드록사이드를 800mL의 DMAc에서 혼합시켰다. 이후 100g의 3,5-디브로모-6H-안트라[1,9-cd]이소

옥사졸-6-원을 예비-혼합된 용액에 용해시켰다. 약 18-20 시간 동안 45-55℃ 에서 반응 혼합물에 질소 보호가 적용되었다. 반응 완료를 HPLC로 확인한 후, 30mL의 MTBE를 천천히 반응기에 첨가하였다. 반응 혼합물을 이후 질소 보호하에서 0-10℃로 천천히 냉각시켰다. 고체를 원심 분리하고 18mL의 MTBE로 세척하였다. 습윤 케이크를 25-30℃ 하에서 건조시켜 약 69g의 4-((3-(4-사이클로헥실피페라진-1-일)-6-옥소-6H-안트라[1,9-cd]이소옥사졸-5-일)아미노)벤조산을 수득하였다.

실시예 2

4-((3-(4-사이클로헥실피페라진-1-일)-6-옥소-6H-안트라[1,9-cd]이소옥사졸-5-일)아미노)벤조산의 제조. 약 70g의 4-((3-(4-사이클로헥실피페라진-1-일)-6-옥소-6H-안트라[1,9-cd]이소옥사졸-5-일)아미노)벤조산을 950mL의 DMSO에 용해시켰다. 약 50mL의 TEA 및 50g의 1-사이클로헥실 피페라진을 반응에 첨가하였다. 온도를 60-70℃로 높였다. 2-3 시간 후, 천천히 500mL의 MTBE 및 MeOH (10:1) 용액을 첨가하고 온도를 40-50℃로 조정하였다. 고체를 원심 분리하고 100mL의 MTBE 및 MeOH 용액에 이어 100mL의 MeOH로 세척하였다. 고체를 감압 하의 25-30℃에서 12-24 시간 동안 건조시켜 약 98% 순도 및 약 91% 수율로 4-((3-(4-사이클로헥실피페라진-1-일)-6-옥소-6H-안트라[1,9-cd]이소옥사졸-5-일)아미노)벤조산을 수득하였다.

실시예 3

소듐 4-((3-(4-사이클로헥실피페라진-1-일)-6-옥소-6H-안트라[1,9-cd]이소옥사졸-5-일)아미노)벤조에이트의 제조. 약 80g의 4-((3-(4-사이클로헥실피페라진-1-일)-6-옥소-6H-안트라[1,9-cd]이소옥사졸-5-일)아미노)벤조산을 2500mL의 0.4 M NaOH/MeOH에 40-45℃ 사이에서 2-4 시간 동안 슬러리화한다. 반응 완료를 HPLC로 확인한 후, 반응물을 실온으로 천천히 냉각시켰다. 고체를 원심 분리하고 20mL의 MTBE로 세척하였다. 실온 하에서 습윤 케이크를 약 1000mL의 MeOH 용액 중의 0.1M NaOH에 재현탁시켰다. 이를 다시 원심 분리하고 224mL의 MTBE로 세척하였다. 여과된 고체를 실온 하에서 1-2 시간 동안 996mL의 MTBE에 현탁시켰다. 고체를 분리시키고 압력하의 25-30℃에서 12-24 시간 동안 건조시켜 순도 99% 이상 및 약 90% 수율로 최종 원하는 생성물을 수득하였다. 질량 스펙트럼은 $[M+1] = 523.2$ 를 나타낸다. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , 도 3 참조), ppm (δ): 11.79 (1H, s), 8.48 (1H, d), 8.20 (1H, d), 7.93 (2H, d), 7.84 (1H, t), 7.72 (1H, t), 7.35 (2H, d), 6.39 (1H, s), 3.85 (4H, m), 2.72-2.70 (4H, m), 2.28-2.265 (1H, m), 1.72-1.78 (4H, m), 1.55-1.58 (1H, m), 1.08-1.23 (5H, m). 소듐 함량은 3.8% 이다. 라만 스펙트럼은 도 5에 나타난다. XRPD로 다형체를 확인하였고, 하기 표 및 도 4를 참조한다.

표 1

컴파운드 I의 다형체, A형의 XRPD 표.

#	각도 2-세타 °	d-값 (옹스트룻)	강도 (%)
1	7.160	12.3354	14.3
2	8.757	10.0899	22.4
3	9.820	9.0001	70.1
4	10.161	8.6986	88.1
5	10.522	8.4006	7.3
6	12.459	7.0985	14.5
7	14.641	6.0454	82.0
8	15.219	5.8170	22.8
9	17.680	5.0124	41.0
10	18.240	4.8598	73.0
11	19.104	4.6420	14.2
12	20.220	4.3883	100.0
13	21.381	4.1525	33.3
14	22.579	3.9347	10.1
15	23.721	3.7478	99.7
16	24.898	3.6733	11.8
17	25.761	3.4555	17.8

18	25.522	3.3581	13.6
19	27.161	3.2804	17.7
20	28.321	3.1487	10.5
21	29.481	3.0273	12.8
22	29.781	2.9976	8.7
23	30.478	2.9306	7.7
24	30.921	2.8896	18.6
25	34.281	2.6137	12.1
26	35.120	2.5532	8.0
27	35.483	2.5279	6.0

[0087] XRPD 및 라만으로 측정된 바와 같이 1 주에 걸쳐 40℃ / 75% RH 및 80℃ 에서 실시한 컴파운드 I의 가속 안정성 테스트는 불안정성을 발견하지 못했고, 도 7 및 도 8 및 도 10를 참고한다. 따라서, A형은 안정한 다형체이고, 특히 약제학적 조성물에 유용하다.

[0088] STA 데이터 (도 9)는 컴파운드 I 이 수화되거나 용매화되지 않음을 나타낸다. DSC 데이터는 도 6에 나타난 바와 같이 약 200℃까지 확실하게 용융됨을 나타내지 않는다.

[0089] B형은 에탄올: 물 (9:1)의 용매와 함께 비정질 컴파운드 I 또는 다른 결정질 다형체로부터부터 슬러리화 방법을 사용하여 제조하고, 이어 감압 하의 상온에서 건조시킨다.

[0090] C형은 THF:물 (7:3)의 용매와 함께 비정질 컴파운드 I 또는 다른 결정질 다형체로부터부터 슬러리화 방법을 사용하여 제조하고, 이어 감압 하의 상온에서 건조시킨다.

[0091] D형은 비정질 컴파운드 I 또는 다른 결정질 다형체로부터 메탄올 재결정 처리를 사용하여 제조하고, 이어 감압 하의 상온에서 건조시킨다.

[0092] E형은 0.1M NaOH / 메탄올 용액 중의 컴파운드 I의 화합물과 함께 비정질 컴파운드 I 또는 다른 결정질 다형체로부터부터 슬러리화 방법을 사용하여 제조하고, 이어 MTBE로 세척하고, 이어 공기 건조시켰다.

[0093] 컴파운드 I의 화합물의 D형은 도 16에 나타난 바와 같은 XRPD 스펙트럼을 가질 수 있고, 예를 들어, 표 2에 나타난 하나 이상의, 3개 이상, 5개 이상, 7개 이상, 10개 이상, 또는 모든 피크를 가진다.

[0094] 표 2

[0095] 컴파운드 I의 다형체, D형의 XRPD 표

표 2

No.	Pos. [° 2Th.]	Rel. Int. [%]
1	5.58	100
2	7.43	6.5
3	8.45	18.72
4	9.21	8.1
5	11.23	7.01
6	11.98	14.09
7	14.86	19.3
8	17.02	28.9
9	18.91	15.09
10	22.80	9.52
11	26.03	91.9
12	26.72	54.72

[0097] 또 다른 양태에서, 본 발명은 상기 기재된 화합물 컴파운드 I의 또 다른 결정질 형태 (E형)를 포함한다. E형은 예컨대 XRPD 피크 표 3에 기재된 5.6 ± 0.3 , 6.8 ± 0.3 , 8.6 ± 0.3 , 9.5 ± 0.3 , 11.8 ± 0.3 , 14.4 ± 0.3 , 17.1 ± 0.3 , 17.4 ± 0.3 , 18.0 ± 0.3 , 18.9 ± 0.3 , 20.0 ± 0.3 , 21.0 ± 0.3 , 22.3 ± 0.3 , 23.5 ± 0.3 , 25.5 ± 0.3 , 26.4 ± 0.3 , 28.3 ± 0.3 , 29.6 ± 0.3 , 30.7 ± 0.3 , 32.3 ± 0.3 , 및 34.0 ± 0.3 각도 2-세타에서 하나 이상의 피크를 가지는 XRPD 패턴을 나타낼 수 있다. 도 17은 E형의 XRPD 회절 패턴을 나타낸다.

표 3

[0098]

No.	Pos. [2Th.]	Rel. Int. [%]
1	5.5698	65.4
2	6.8459	9.97
3	8.5515	23.62
4	9.5049	59.91
5	11.7857	11.04
6	14.3744	99
7	17.0602	17.22
8	17.4307	35.68
9	18.0062	34.51
10	18.8925	62.85
11	19.9711	74.64
12	21.0152	41.12
13	22.3471	26.86
14	22.8398	26.95
15	23.5282	100
16	25.496	34.92
17	26.3928	46.46
18	28.264	22.95
19	29.5631	16.22
20	30.7097	28.12
21	32.2629	25.41
22	34.0447	16.24
23	37.8132	7.49

[0099]

활성 물질을 함유하는 약제학적 조성물, 특히 경구 투여되는 약제학적 조성물, 가장 바람직하게 정제를 제조하기 위하여, 분야 내 공지된 절차가 사용될 수 있다. 예를 들어, 정제는 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*에 논의된 제제화 및 방법에 따라 제조될 수 있고, 상기 분헌은 모든 목적을 위하여 본 명세서에 참고 문헌으로 포함된다. 적절한 정제는 예를 들어, 활성 물질(들)과 공지된 부형제, 예를 들어, 불활성 희석제 예컨대 만니톨, 소르비톨, 자일리톨, 사카로오스, 갈슘 카보네이트, 칼슘 포스페이트, 또는 락토오스, 봉해제 예컨대 크로스카멜로스 소듐 염 (가교된 셀룰로오스 카르복시메틸에테르 소듐 염), 크로스포비돈, 소듐 스타치 글리콜레이트, 하이드록시프로필셀룰로오스 (저치환도), 또는 옥수수 전분, 결합제 예컨대 폴리비닐피롤리돈, 비닐피롤리돈과 다른 비닐 유도체의 공중합체 (코포비돈), 하이드록시프로필셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 마이크로크리스탈린 셀룰로오스, 또는 전분, 윤활제 예컨대 마그네슘 스테아레이트, 소듐 스테아릴 푸말레이트, 또는 탈크 및/또는 지연된 방출을 얻기위한 작용제, 예컨대 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 또는 폴리비닐 아세테이트와 혼합하여 수득될 수 있다. 정제는 또한 여러 레이어를 포함할 수 있다. 다음은 본 발명에 따라 사용될 수 있는 약제학적 제제의 일부 예시이다. 다음은 본 발명의 주제를 제한하지 않고 전적으로 예시로서 설명하도록 의도된 것이다. 모든 본 결정질 다형체, 즉, A, B, C, D, 및 E형은 하기 제제화 실시예에 예시된 바와 같이 약제학적 조성물로 사용될 수 있다.

[0100]

제제화 실시예 1

[0101]

정제 1

표 4

[0102]

성분	mg
컴파운드 I	83.417
만니톨	299.083
마이크로크리스탈린 셀룰로오스	100.000
크로스카멜로스 소듐 염	10.000

마그네슘 스테아레이트	7.500
총량	500.000

[0103]

[0104] 제제화 실시예 2

[0105] 정제 2

표 5

[0106]

성분	mg
컴파운드 I	83.417
소르비톨	384.083
포비돈 K25	25.000
마그네슘 스테아레이트	7.500
총량	500.000

[0107]

제제화 실시예 3

[0108] 정제 3

표 6

[0109]

성분	mg
컴파운드 I	41.708
만니톨	149.542
마이크로크리스탈린 셀룰로오스	50.000
크로스카멜로스 소듐 염	5.000
마그네슘 스테아레이트	3.750
총량	250.000

[0110]

제제화 실시예 4

[0111] 컴파운드 I 와 부형제 소르비톨 및 마그네슘 스테아레이트를 직접 압축하여, 컴파운드 I의 유리산의 80 mg, 40 mg, 및 20 mg의 양에 상응하는 활성 물질의 농도를 가지는 정제를 수득하였다.

[0112] 컴파운드 I의 유리산의 80 mg의 상당물(Equivalent)을 함유하는 정제.

표 7

[0113]

성분	mg/정제	%정제
컴파운드 I	83.417	17.379
소르비톨	389.383	81.121
마그네슘 스테아레이트	7.2	1.5
총량	480	100

[0114] 컴파운드 I의 유리산의 40 mg의 상당물을 함유하는 정제.

표 8

[0115]

성분	mg/정제	%정제
컴파운드 I	41.708	17.378
소르비톨	194.692	81.122
마그네슘 스테아레이트	3.6	1.5
총량	240	100

[0116] 컴파운드 I의 유리산의 20 mg의 상당물을 함유하는 정제.

표 9

[0117]

성분	mg/정제	%정제
컴파운드 I	20.854	17.378
소르비톨	97.346	81.122
마그네슘 스테아레이트	1.8	1.5
총량	120	100

[0118]

제제화 실시예 5

[0119]

먼저 고효율 믹서(intensive mixer)에서 컴파운드 I 과 만니톨, 적색 산화철 및 하이드록시프로필셀룰로오스를 혼합시킨다. 이후 마그네슘 스테아레이트를 0.8 mm 스크린으로 체질하여첨가하고 혼합물은 과립 성형기(roller compactor)에서 건조 과립화를 실시하였다. 이와 병행하여, 고효율 믹서에서 하이드로클로로티아지드를 만니톨, 마이크로크리스탈린 셀룰로오스, 소듐 글리콜 스타치, 및 적색 산화철과 함께 혼합시킨다. 상기 혼합물 및 과립화된 컴파운드 I 모두를 0.8 mm 스크린을 통해 체질하고, 자유 낙하 블렌더(free fall blender)에서 함께 혼합시키고, 및 마지막으로 0.8 mm 스크린을 통해 체질된 마그네슘 스테아레이트와 함께 마지막 혼합 과정을 실시한다. 조성물은 어떠한 문제 없이 압축될 수 있는 조성물을 수득하고, 이로부터 제조된 정제는 활성 물질에 대하여 우수한 용해도를 나타낸다. 활성 물질 및 부형제의 상기 조성물을 적절한 타정기로 압축한다. 다음의 조성물의 정제가 제조되고, 각각의 정제에 함유된 컴파운드 I의 양은 유리산 컴파운드 I의 유리산의 80 mg의 양에 상응한다.

표 10

[0120]

성분	mg/정제	%정제
컴파운드 I	83.417	13.903
하이드로클로로티아지드	12.500	2.083
만니톨	336.483	56.081
셀룰로오스 마이크로크리스탈린	120.000	20.000
소듐 글리콜 스타치	30.000	5.000
적색 산화철	0.600	0.100
하이드록시프로필셀룰로오스	5.000	0.833
마그네슘 스테아레이트	12.000	2.000
총량	600	100

[0121]

정제의 조성은 또한 다음과 같을 수 있다:

표 11

[0122]

성분	mg/정제	%정제	%/과립
컴파운드 I	83.417	13.903	83.417
만니톨	10.983	1.831	10.983
하이드록시프로필셀룰로오스	5.000	0.833	5.000
적색 산화철	0.100	0.017	0.100
마그네슘 스테아레이트	0.500	0.083	0.500
총량	100.000	16.667	100.000
하이드로클로로티아지드	12.500	2.083	
만니톨	325.500	54.250	
셀룰로오스 마이크로크리스탈린	120.000	20.000	
소듐 글리콜 스타치	30.000	5.000	
적색 산화철	0.500	0.083	
마그네슘 스테아레이트	11.500	1.917	

총량	600.000	100.000	
----	---------	---------	--

[0123] 제제화 실시예 6

[0124] 하이드로클로로티아지드, 컴파운드 I, 소르비톨, 및 적색 산화철을 자유 낙하 블렌더에서 혼합시키고, 0.8 mm 스크린을 통과시키고, 마그네슘 스테아레이트를 첨가한 후, 자유 낙하 블렌더에서 처리하여 분말 혼합물을 형성한다. 활성 물질 및 부형제의 상기 조성물을 이후 적절한 타정기를 사용하여 정제로 압축시킨다. 다음의 조성물의 정제가 제조되고, 각각의 정제에 함유된 컴파운드 I의 양은 유리산 컴파운드 I의 유리산의 80 mg의 양에 상응한다

표 12

성분	Mg/정제	% 정제
컴파운드 I	83.417	13.903
하이드로클로로티아지드	12.500	2.083
소르비톨	494.483	82.414
적색 산화철	0.600	0.100
마그네슘 스테아레이트	9.000	1.500
총량	600.000	100.000

[0126] 제제화 실시예 7

[0127] 컴파운드 I의 유리산의 100 mg의 상당물을 함유하는 캡슐.

표 13

성분	mg
컴파운드 I	100
셀룰로오스 마이크로크리스탈린	170
총량	270

[0129] X-선 분말 회절 (XRPD). 대략 2 mg의 샘플을 XRPD 제로 백 그라운드 사선 절단 실리카 샘플 홀더 상에 부드럽게 압축시켰다. 이후 D/MAX 2200 X-선 분말 회절계 (Rigaku) 또는 Philips X-Pert MPD 회절계에 샘플을 로딩하고 다음의 실험 조건을 사용하여 분석하였다 (튜브 양극: Cu; 출력 전압: 40 kV; 튜브 커런트: 40 mA; 파장 알파1: 1.54056 Å; 파장 알파2: 1.5444 Å; 시작 각도 [2 세타]: 5; 종료 각도 [2 세타]: 50; 및 연속 스캔). 추측되는 새로운 형태를 위하여 4 - 40° 2θ의 범위에 걸쳐 다소 더 느린 스캔 속도가 사용되었다.

[0130] 상이한 X-선 분말 회절계 또는, 심지어 동일한 X-선 분말 회절계이지만 상이한 시간 또는 온도 또는 조건에서 측정된 동일한 샘플 또는 테스트 물질을 위하여, 피크 위치의 값은 2 세타 각도에서 약 ±0.3 또는 ±0.5 변동량을 가질 수 있음은 분야 내 알려진 바이다.

[0131] 라만 분광법. 라만 스펙트럼을 위해 다음의 조건을 사용하여 Nicolet Almega XR 분산형 라만 현미경으로 샘플을 분석하였다 (노광 시간: 1.0s; 획득 No: 10; 핀홀 크기: 25, 50 또는 100 μm; 파장 범위: 2000-300cm⁻¹ (단일 격자); 레이저: He-Ne 780nm 100% 전력; 대물렌즈: 20x/0.40 또는 50x/0.75 (확대경/개구 수 숫자)). 이후 측정된 라만 스펙트럼을 소프트웨어 OMNIC™ v7.3을 사용하여 베이스라인 감산에 의하여 보정하였다.

[0132] 동시 열 분석기 (STA). 대략 5 mg의 샘플을 세라믹 도가니에 정확하게 중량을 계량하여 넣고 상온에서 Perkin-Elmer STA 600 TGA/DTA 분석기의 챔버에 위치시킨다. 이후 샘플을 25℃ 에서부터 300℃까지 10℃/min의 속도로 가열시키고, 이 기간 동안의 중량 변화뿐만 아니라 DTA 신호도 관찰하였다. 사용된 퍼지 가스는 20cm³/min의 유속의 질소였다.

[0133] 시차 주사 열량계 (DSC). 대략, 5 mg의 각각의 샘플을 알루미늄 DSC 팬에 계량하여 넣고 알루미늄 뚜껑으로 비밀폐하여 밀봉한다. 샘플을 이후 Perkin-Elmer Jade DSC 에 로딩하고 25℃로 유지한다. 안정한 열-흐름 반응을 획득한 후, 샘플을 이후 10℃/min의 스캔 속도에서 300℃까지 가열시키고 결과적인 열 흐름 반응을 관찰하였다.

20 cm³/min 헬륨 퍼지를 사용하였다. 분석 이전에, 기기는 온도였고, 인듐 표준을 사용하여 열 흐름을 검증하였다.

[0134] 편광 관찰법 (PLM). 분석기 및 편광기가 장착된 Olympus BX50 현미경을 사용하여 편광 하에서 각각의 샘플을 관찰하였다. 샘플의 현미경 사진은 PC 러닝 스튜디오 QuickStart 버전 9.3.2에 연결된 JVC-TKC1380 디지털 카메라를 사용하여 촬영하였다. 20×/0.5 (확대경/개구 수(NA) 값) 대물렌즈를 사용하여 샘플을 검시하고 이미지를 캡처하였다.

[0135] 중기 흡착 분석법 (GVS). 대략 20 mg의 샘플을 와이어-메쉬 중기 흡착 밸런스 팬에 놓고 'IgaSorp' 중기 흡착 밸런스 (Hiden Analytical 기기)에 로딩시켰다. 더 이상의 중량 변화가 기록되지 않을 때까지 0% 습도 환경을 유지함으로써 샘플을 건조시켰다. 이후, 샘플을 10 % RH 증분에서 0 - 90 % RH까지 램핑 프로파일(ramping profile)에 적용시켰고, 평형이 달성될 때 까지(99% 단계 완료) 각각의 단계에서 샘플을 유지하였다. 평형에 도달하면, 장치 내부의 % RH 를 다음 단계로 증가시키고 평형 과정을 반복하였다. 흡착 사이클의 완료 후, 샘플을 이후 동일한 절차로 건조시켰다. 그후 흡착/탈착 사이클 동안 중량 변화를 관찰하였고, 샘플의 흡습 특성이 결정되도록 허용한다.

[0136] 생물학적 활성

[0137] 랫트에서의 약동학. 컴파운드 I을 비공복기 수컷 CD IGS 래트 (무게 180-250 g, Charles River Laboratories)에 각각 3 mg/kg (IV) 또는 5 mg/kg (IV) 및 10, 50, 100 mg/kg (PO)의 공칭 투여 수준에서 단독 정맥내 (IV, n=3/그룹) 또는 경구 강제투여 (PO, n=4/그룹, 비약물적 혈액 및 뇌 수집을 위한 대조 래트 그룹 포함) 투여법으로 투여했다. 화합물을 IV 및 PO 투여 모두를 위한 pH 7.4 (PBS)의 DMSO/Solutol® HS 15/인산 완충 식염수, 또는 IV 투여를 위한 물 중의 10% (w/v) 포비돈 K12 또는 PO 투여를 위한 물 중의 10% (w/v) 포비돈 K25, 또는 PO 투여를 위한 물 중의 18% (w/v) 크로스포비돈 중 하나에서 제제화하였다. 정맥내 프로파일을 투여 후 3, 10, 30, 60, 120, 240, 360, 1440분에 연속 또는 최종 혈액 샘플을 채취하여 획득하였다. 경구 프로파일을 투여 후 10, 30, 60, 120, 240, 360, 480, 1440분에 연속 또는 최종 혈액 샘플을 채취하여 획득하였다.

[0138] 랫트로부터 혈장 샘플 수집. 혈액 수집을 위해 심장 천자(cardiac puncture)로 동물을 일반적인 흡입 마취제 (3% 이소플루란) 하에서 진정시켰다. 혈액 표본 (300-400 µL) 리튬 헤파린으로 코팅된 튜브에 수집하고, 부드럽게 혼합시키고, 그후 얼음에 보관하고 수집 1시간 이내에 4℃에서 15 분간 2,500 xg 에서 원심 분리 하였다. 대조 동물에 관해서는, 혈액을 심장 천자로 수집하였다. 그후 혈장을 채취하고 추가 처리까지 -20℃에서 냉동 보관하였다. 삽관된 래트로부터 혈장 샘플 수집. 혈액 수집은 경정맥 도관으로부터 수행하였다. 혈액 표본 (300 - 400 µL) 리튬 헤파린으로 코팅된 튜브에 수집하고, 부드럽게 혼합시키고, 그후 얼음에 보관하고 수집 1시간 이내에 4℃에서 15 분간 2,500 xg 에서 원심 분리 하였다. 대조 동물에 관해서는, 혈액을 심장 천자로 수집하였다. 그후 혈장을 채취하고 추가 처리까지 -20℃에서 냉동 보관하였다.

[0139] 랫트로부터 뇌 샘플 수집. 혈액 채취 직후, 수집 1 시간 내에 래트를 참수시키고 전체 뇌를 신속하게 제거하고, 냉각 식염수(0.9% NaCl, g/mL)로 씻어내고, 표면 혈관을 파열시키고, 마른 거즈로 물기를 없애고, 계량하고 추가 처리까지 얼음 상에 보관하였다. 각각의 뇌를 Power Gen 125을 사용하여 pH 7.4의 3 mL 냉각 인산 완충 식염수에서 얼음 상에서 10 초 간 균질화시켰다. 각각의 뇌로부터 균질화한 뇌는 추가 처리까지 -20℃에 보관하였다.

[0140] 혈장 및 뇌 샘플을 화합물-특정 질량 변화를 사용하여 LC-MS/MS로 정량 분석을 실시하였다. 약물 농도-시간 프로파일을 생성하였고 비구획 PK 분석 (WinNonlin 사용)을 사용하여 반감기 (T_{1/2})의 추정치, 청소율(clearance), 분포 용적 (V_{ss}), 및 경구 생체 이용률 (F%)을 생성하였다. (Gabrielson, J. and Weiner, D. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data Analysis: Concepts and Applications. Swedish Pharmaceutical Press. 1997). 뇌 (ng/ 뇌 조직 g) 및 혈장 (ng/mL) 중의 테스트 물질의 농도 뿐만 아니라 각각의 시점에서 뇌 농도 및 혈장 농도의 비율이 측정되고 보고되었다.

[0141] 컴파운드 I에 대하여, 평균 약동학적 파라미터가 다음과 같이 측정되었다:

표 14

[0142]

용량 (mg/kg)	방법	F (%)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (min)	청소율 (mL/min/kg)	V _{ss} (mL/kg)
3	IV			65	4	287

100	PO	~100	66008	124		
-----	----	------	-------	-----	--	--

표 15

용량 (mg/kg)	방법	용량 (mg/kg)	시간 (min)	뇌 농도 (ng/g 뇌)	혈장 농도 (ng/mL)	뇌/혈장 비율 (mL/g 뇌)
3	IV	5	30	153	11279	1.4%
3	IV	5	60	120	8161	1.8%
3	IV	5	180	23	1833	1.9%

살아있는, 온전한 세포에 기반한 기능성 분석에서의 화합물 억제: 살아있는 세포에서 자연적 리간드 또는 길항제 NGF에 의하여 자극된 온전한 길이의 TrkA 활성을 측정하는 여러 방법이 존재한다. 예를 들어, DiscoverX (Fremont, CA)의해 제공되는 PathHunter Profiling 서비스가 있다. PathHunter 기술은 단백질-단백질 상호작용을 검출하기 위하여 새로운, 포괄적인 기능성 세포-기반 분석 포맷을 제공하는 효소 절편 상보성(enzyme fragment complementation)을 각색한 것이다. U2OS 세포 배경을 가지는 이러한 세포-기반 분석 접근법에서, 작은 펩티드 에피토프(PK)는 TrkA의 세포내 C-terminus (인간의 전장, human full length)상에서 재조합으로 발현된다. 이것은 Enzyme acceptor (EA)로 명명된, 세포내에서 TrkA 와 상호작용하는 세포질 단백질 SHC1에 부착되는 더 큰 서열과 함께 발현된다. TrkA 수용체의 NGF 에 의해 유도된 활성은 TrkA의 호모- 또는 헤테로 다이머화를 유발하여, 그 결과 교차-인산화를 일으킨다. SHC1-EA 융합 단백질은 이후 인산화된 TrkA 수용체에 결합하여 PK 및 EA 절편의 상보성을 가지게 한다. 이러한 상호작용은 화학발광 기질을 사용하여 검출되는 활성 베타-갈락토시다제 효소를 생성한다. 그러한 세포-기반 기능성 분석에서, 본 발명의 화합물 C는 낮은 나노몰 농도(세포내 IC₅₀는 약 50 nM, 3회의 평균)에서 NGF 자극된 TrkA 활성을 억제하는 반면, 실질적으로는 BDNF 자극된 TrkB, 또는 NT3 자극된 TrkC 활성에는 효과가 없다(두 경우 모두 IC₅₀는 10,000 nM 이상, 3회 실시, 펜-키나아제 억제제의 양성 대조군 화합물인, 스트로스포린 또는 K-252a, 내부 길항제 대조군 및 음성 대조군 화합물 사용).

세포 생존 및 증식 분석법. 종양 세포의 약제 민감성(chemosensitivity)을 평가하기 위하여, 세포 생존이 CellTiter-Glo® 발광 세포 생존 분석기(Promega; WI, USA)로 제조 업체의 지시에 따라 측정된다. 간단하게, 5 × 10³ 내지 7 × 10⁵ 세포/ml를 RPMI 배지 중의 약물(테스트 물질, 0 내지 100 μM), 또는 비히클의 증가한 농도의 존재 하에서 무균 96-웰 플레이트에서 배양하였다. 플레이트를 이후 24 내지 96 시간 동안 배양하고, 이후 100 μl의 CellTiter-Glo 시약을 첨가하여 세포를 용해시킨다. 실온에서 10 분 배양 후, 발광은 웰당 1초의 적분 시간으로 기록된다. 약물-처리된 세포에 대한 발광 신호는 비히클-처리된 세포로부터 얻어진 발광 신호로써 정규화된다. 세포 생존을 정량화하는 또 다른 방법으로, 트리판 블루 배제 염색법이 사용된다. 비히클- 또는 약물-처리된 세포는 배양 배지에 (인산 완충 식염수 [PBS] 중의 0.4%) 트리판 블루 용액을 첨가함으로써 분석하였다. 3 분 후, 염료가 유지된 죽은 세포의 수를 세포의 총 개수와 비교하여 세포 생존율을 산출한다. GraphPad Prism 5 소프트웨어가 IC₅₀ 을 산출하고 약물의 효과-용량 곡선을 플로팅하기 위하여 사용된다. 다중 플레이트 검출기: EnVision 2104 (PerkinElmer). %의 제어 변동성 = 100*((X(약물 처리) - L(베이스라인))/(H(비히클_대조) - L(베이스라인))). 상기 분석법은 예를 들어, 컴파운드 I이, 24 시간 또는 48 시간 또는 96 시간 배양 후 AsPC-1, MIA PaCa-2, BxPC-3, Capan-1 및 Panc-1의 인간 췌장암 세포 (ATCC로부터 입수) 중의 약 2 내지 5 μM; SK-HEP-1 및 HepG2의 인간 간암 세포 중의 약 2 내지 8 μM; 및 인간 위암 세포 중의 NCI-N87의 약 7 μM의 IC₅₀ 값을 가지는 것을 나타낸다. 택솔, 엘로티닙, 소라페닙 및 켄시타빈이 대조군으로 사용되고, 본 발명의 화합물은 췌장 또는 간암 세포에서 켄시타빈, 택솔, 엘로티닙 또는 소라페닙과 시너지 또는 부가적인 효과를 가진다.

랫트 CFA-유도된 염증성 통증 모델. 통각 과민은 세보프루렌(sevoflurane) 마취 하에서 30-게이지 피하 주사 바늘을 사용하여 랫트의 왼쪽 뒷발의 발바닥 표면에 피하로 50 μL의 CFA (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA)를 주사함으로써 유도하였다. 부종 및 발적을 포함한 염증의 고전적인 징후를 테스트의 마지막 날까지 기록하였다. CFA-유도된 염증성 통증에 테스트 물질의 효과를 평가하기 위하여, (Ueda K., et al, J Pharmacol. Sci., 2010; 112(4):438-43)에 기재된 방법에 따라 랫트를 CFA 주사 3 시간 후 세보프루렌으로 마취하고, 이후 피하로 (S.C.) 50 μL의 1 mM 테스트 물질 (n = 6) 또는 식염수 (n = 4) 중 하나를 CFA 주사와 동일한 부위에 30-게이지 피하 주사 바늘을 사용하여 세보프루렌마취 하에서 주사하였다. 발의 도피 반응 시간(Paw withdrawal

latencies)(열적 통각 과민)을 CFA 주사 전 및 CFA 주사 후 2 및 4 및 2, 4, 및 7 일에 측정하였다. 기계적 역치 또한 화학적 1 화합물 ($n = 6$) 또는 식염수 ($n = 4$) 중 하나를 사용하여 동일한 방법으로 유사하지만 상이한 시점(예를 들어, 1, 3 시간 및 3일)에 측정하였다. 유해한 열 및 기계적 역치는 각각의 래트 그룹에서 개별적으로 측정하였다. 역치는 각각의 래트에서 3-5 번 측정하고 이후 평균화 하였다. 자극 간격은 5분이었다. 이러한 래트 CFA-유도된 염증성 통증 모델에 컴파운드 I의 진통제 효과는 도 1에 주어지고, 이는 컴파운드 I이 이러한 래트 통증 모델에서 통증 완화에 효과적인 것을 명백하게 나타낸다.

[0148]

래트에서 신경병증성 통증의 만성 협착 손상 (CCI) 모델. CCI 모델은 Bennett 및 Xie 에 의해 처음으로 상세하게 기술된 (Bennett GJ, Xie YK. Pain. 1988;33(1):87-107) 가장 흔히 사용되는 모노-신경병증성 통증 모델 중 하나이다. 이것은 중요한 임상적 만성 통증 증상, 예컨대 기계적 이질통 및 열적 통각 과민을 모방한다. Bennett 및 Xie의 방법에 따라 왼쪽 좌골 신경 주위로 4개의 느슨한 실을 묶음으로써 좌골 신경의 만성 협착 손상을 생성하였다. 이러한 절차는 왼쪽 뒷발에 촉각 이질통을 야기했다. 눈금이 있는 본 프레이 필라멘트(von Frey filaments)를 사용하여 래트 뒷발에서 빠른 발 철수 반사반응을 일으키는데 요구되는 가장 낮은 기계적 (촉각) 역치를 측정하였다. 본 프레이 테스트 이전에 15-20 분 동안 래트를 와이어 메쉬 케이지에서 적응하도록 하였다. CCI-수술 전에 (0일에서의 수술 전 베이스 라인) 본 프레이 필라멘트를 사용하여 발 철수 역치 (PWT)의 평가를 수행하였다. 14일에 약물을 투여하기 전에, 각각의 래트에 대한 예비-투여 베이스라인을 기록하였다. 본 연구에서는 운동 기능 부전 (예로써, 발 끌기 또는 떨어뜨리기) 을 나타내지 않고 PWT가 4 g 이하인 경우에만 래트를 포함시켰다. 약물-비노출 CCI-래트 (그룹당 $n = 4 - 6$)를 사용하였다. 경구 (PO) 강제투여 비히클은 PO 투여를 위한 물 중의 10% (w/v) 포비돈 K25, 또는 PO 투여를 위한 물 중의 18% (w/v) 크로스포비돈, 또는 PO 투여를 위한 증류수 중의 0.5% CMC-Na/ 0.1% Tween 80 중 하나였다. 양성 대조군 가바펜틴을 비히클에 용해시키고 100 mg/kg으로 경구 투여하였다(경구 강제투여). 테스트 물질을 비히클에 용해시키거나 현탁시키고 25, 50, 100 및 150 mg/kg으로 경구 투여하였다. PWT의 평가 2시간 전 각각의 CCI-래트에 단일 경구 용량의 테스트 물질, 가바펜틴 또는 비히클 대조군을 투여하였다.

[0149]

그 결과는 도 2에 나타난 바와 같이, 본 발명의 컴파운드 I의 경구 투여는 신경병증성 통증 모델의 CCI 래트에서 용량-의존적 방식으로 기계적 이질통을 현저하게 감소시킴을 입증하였다. 게다가, 100 mg/kg의 동일한 경구 용량에서, 컴파운드 I는 신경병증성 통증에 있어서 현재 황금 표준 약물인 가바펜틴과 비교하여, CCI 신경병증성 통증에서 기계적 이질통을 억제함에 약 100% 더욱 효과적이다. 특히, 가바펜틴이 투여된 CCI-래트는 졸림 또는 운동 불협응을 나타냈고, 이는 공지된 가바펜틴의 부작용과 일치한다. 그러나, 컴파운드 I이 투여된 CCI-래트에서는 이러한 부작용 또는 다른 이상이 발견되지 않았다.

[0150]

래트에서 척수 신경 절찰 (SNL) 모노-신경병증성 통증 모델. Kim 및 Chung 에 의해 처음 기술된 방법에 따라 (Kim SH, Chung JM. Pain. 1992;50(3):355-63.) 수술 절차를 수행할 것이다. 이러한 절차는 왼쪽 뒷발에 촉각 이질통을 야기할 것이다. 본 연구에서는 운동 기능 부전 (예로써, 발 끌기 또는 떨어뜨리기) 을 나타내지 않고 PWT가 4.0 g 이하인 경우에만 래트를 포함시킬 것이다. 테스트 화합물의 항-이질통 효과의 투약-반응: 수술 후 14일에, 4가지 용량 중 하나의 테스트 물질, 비히클 또는 양성 대조군을 경구 강제투여로 래트에 처리하고, 0 (약물 투여 바로 직전, 투여 전 베이스라인), 0.5, 1, 2, 4 및 6 시간의 시점에서 눈금이 있는 본 프레이 필라멘트로 PWT를 측정하였다. 테스트 물질의 반복 투여의 항-이질통 효과: 테스트 물질의 투여는 수술 7일 후에 시작해, 7일 동안 매일 실시했다. 매일 테스트 물질 투여 2 시간 후 눈금이 있는 본 프레이 필라멘트로 PWT를 측정하였다. 7 일간 투여 후, 또 다른 7 일간 화합물 투여 없이 격일로 계속 측정하였다. 상기 주어진 바와 같은 시점에 PWT를 측정하였다. 그 결과는 본 발명의 컴파운드 I의 경구 투여는 신경병증성 통증 모델의 SNL 래트에서 용량-의존적 방식으로 기계적 이질통을 현저하게 감소시킴을 입증하였다.

[0151]

래트에서 스트렙토조토신-유도된 당뇨병성 폴리-신경병증성 통증 모델. 당뇨병성 말초 신경병증은 진성 당뇨병의 장기간의 합병증이다. 래트에 i.p. 주사로 스트렙토조토신 (STZ, 주사 직전 pH 4.5의 시트레이트 완충액에 용해된 50 mg/kg)을 투여하여 인슐린-의존형 진성 당뇨병을 유도하고 촉각 이질통을 생성하였다. 1주 후, 꼬리 정맥으로부터 채취한 샘플로부터 표준 테스트 스트립 및 비색계를 사용하여 혈당치(blood glucose level)를 분석하였다. >350 mg/dL의 혈당치를 가지는 동물만이 당뇨병으로 고려되고 테스트에 포함된다. 신경병증성 통증의 전형적인 특징 (촉각 이질통)은 STZ 주사 후 약 2 내지 3주에 뒷발에서 발생하였다. 4 주 후, 안정한 수준의 이

질통에 도달하였다. 이때, 4.5 g 이하의 PWT를 가지는 래트를 화합물 테스트에 등록하였다. 이질통 상태는 STZ 주사 후 8번째 주까지 온전히 지속되었다. 연구 기간 동안 모든 동물을 매일 관찰하고 규칙적으로 계량하였다. 신경병증성 통증의 이러한 모델은 당뇨병성 환자에서의 신경병증의 증상을 모방한 것이다 (Lynch JJ, 3rd, et al Eur J Pharmacol. 1999;364(2-3):141-6; Calcutt NA, J Neurol Sci. 2004;220(1-2):137-9). 테스트 화합물의 항-이질통 효과의 투약-반응: STZ 주사 후 28일에, 4가지 용량 중 하나의 테스트 화합물, 또는 대조군 (비히클 및 양성 대조군)으로 경구 강제투여로 래트를 처리하고, 0 (약물 투여 바로 직전, 투여 전 베이스라인) 0.5, 1, 2, 4 및 6 시간의 시점에서 눈금이 있는 본 프레이 필라멘트로 PWT를 측정하였다. 내성 효과: 28일의 테스트 이후 6일, 즉 STZ 주사 후 34일에, 28일과 동일한(유효한) 용량으로 처리한 동일한 그룹의 STZ-래트로 28일과 동일한 절차를 34일에 반복하였다. 28일 및 34일에 측정된 테스트 화합물의 항-이질통 효과의 두 가지 결과를 비교하여 동물에서 임의의 내성 효과가 존재하는지 확인하였다. 테스트 화합물의 반복 투여의 항-이질통 효과: 테스트 화합물의 투여(p.o.)는 STZ 주사 후 21일에 시작되어, 7 일간 매일 실시하였다. 화합물 투여 1시간 후 매일 PWT를 눈금이 있는 본 프레이 필라멘트로 측정하였다. 7 일간 투여 후, 또 다른 7 일간 화합물 투여 없이 격일로 계속 측정하였다.

[0152] **본 발명의 약제학적 조성물**

[0153] 한 양태에서 본 발명은 구조 컴파운드 I을 가지는 화합물을 포함하는 본 발명의 하나 이상의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0154] 본 약제학적 조성물은 환자에게 적절한 투여를 위한 형태를 제공하도록 바람직하게는 정제된 형태로, 적절한 양의 약제학적으로 허용 가능한 비히클과 함께, 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물을 포함한다. 환자에게 투여될 경우, 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 비히클은 바람직하게 무균이다. 화합물이 정맥 내로 투여되는 경우 물이 바람직한 비히클이다. 식염수 용액 및 수성 텍스트로오스 및 글리세롤 용액이 또한 액체 비히클, 특히 주사용 용액으로 사용될 수 있다. 적절한 약제학적 비히클로는 또한 부형제 예컨대 전분, 글루코오스, 락토오스, 수크로오스, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 초크, 실리카 겔, 소듐 스테아레이트, 글리세롤 모노스테아레이트, 탈크, 소듐 클로라이드, 건조 탈지 우유, 글리세롤, 프로필렌, 글리콜, 물, 에탄올 등을 포함한다. 본 약제학적 조성물은 원하는 경우 소량의 습윤제 또는 유화제, 또는 pH 완충제를 또한 함유할 수 있다 또한, 보조제, 안정화제, 증점제, 윤활제 및 착색제가 사용될 수 있다.

[0155] 약제학적 조성물은 종래의 혼합, 용해, 과립화, 드라제-제조(dragee-making), 가루화, 에멀전화, 캡슐화, 포착화(entrapping) 또는 동결 건조화 공정에 의하여 제조될 수 있다. 약제학적 조성물은 하나 이상의 생리학적 허용 가능한 담체, 희석제, 부형제 또는 보조제를 사용하는 종래 방법으로 제제화될 수 있고, 이는 약제학적으로 사용될 수 있는 제제로 본 발명의 화합물의 처리를 용이하게 한다. 적절한 제제화는 선택된 투여 방법에 따라 달라진다.

[0156] 본 약제학적 조성물은 용액, 현탁액, 에멀전, 정제, 환제, 펠렛, 캡슐, 액체를 포함한 캡슐, 분말, 서방 제형, 좌제, 에멀전, 에어로졸, 스프레이, 현탁액의 형태, 또는 사용에 적절한 임의의 다른 형태를 취할 수 있다. 일부 구체예에서, 약제학적으로 허용 가능한 비히클은 캡슐이다 (예로써, Grosswald et al., 미국 특허 제 5,698,155호를 참조한다). 적절한 약제학적 비히클의 다른 예는 선행 문헌에 기술되어 있다 (Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Philadelphia College of Pharmacy and Science, 20th Edition, 2000를 참조한다).

[0157] 국소 투여를 위하여 화합물은 분야 내 공지된 바와 같이 용액, 겔, 연고, 크림, 현탁액, 등으로 제제화될 수 있다.

[0158] 전신성 제형(Systemic formulation)은 주사에 의한 투여를 위해 고안된 것들, 예로써, 피하내, 정맥내, 근육내, 척추강내 또는 복강내 주사, 뿐만 아니라 경피, 점막관통, 경구 또는 폐 투여를 위해 고안된 것들을 포함한다. 전신성 제형은 추가의 활성제와 조합으로 제조될 수 있다.

[0159] 일부 구체예에서, 본 발명의 화합물은 인간에게 정맥내 투여에 맞추어진 약제학적 조성물로서 일반적인 절차에 따라 제제화된다. 전형적으로, 정맥내 투여용 화합물은 무균성 등장 수성 완충액 중의 용액이다. 주사를 위하여, 본 발명의 화합물, 또는 이의 염, 용매화물, 에스테르, 및/또는 프로드럭은 수성 용액, 바람직하게, 생리학적 호환 가능한 완충액, 예컨대 Hanks' 용액, Ringer's 용액, 또는 생리학적 식염수 완충액에서 제제화될 수 있다. 상기 용액은 제형화제(formulatory agent), 예컨대 현탁화제, 안정화제 및/또는 분산제를 포함할 수

있다. 필요한 경우, 약제학적 조성물은 가용화제를 또한 포함할 수 있다. 정맥내 투여용 약제학적 조성물은 선택적으로 국부 마취제, 예컨대 리그노카인을 포함하여 주사 부위에서 통증을 완화할 수 있다. 일반적으로, 상기 성분들은 개별적으로, 또는 예를 들어, 활성제의 양을 표시하는 앰플 또는 사체 (sachette)와 같은 밀폐 밀봉된 용기내의 동결 건조된 분말 또는 무수 농축물과 같은 단위 투약 형태 (unit dosage form)로 함께 혼합되어 제공된다. 본 발명의 화합물이 주입 (infusion)에 의해 투여되는 경우, 예를 들어, 무균의 약학 등급 물 또는 식염수를 함유하는 주입 병으로 분배될 수 있다. 본 발명의 화합물이 주사에 의해 투여되는 경우, 주사용 무균수 또는 식염수의 앰플이 제공될 수 있어, 성분들은 투여 전에 혼합될 수 있다.

[0160] 점막관통 투여를 위해, 투과되는 배리어에 적합한 침투물이 제제화에 사용된다. 이러한 침투물은 일반적으로 분야 내 공지된 것이다.

[0161] 경구 전달을 위한 약학적 조성물은 예를 들어, 정제, 로젠지(lozenge), 수성 또는 유성 현탁액, 과립, 분말, 에멀전, 캡슐, 시럽 또는 엘릭시르(elixir)의 형태일 수 있다. 경구 투여된 약학적 조성물은 하나 이상의 선택적 제제, 예를 들어, 프룩토오스, 아스파탐 또는 사카린과 같은 감미제; 박하, 윈터그린 오일과 같은 착향료 또는 체리 착색제 및 보존제를 함유함으로써 약학적으로 기호에 맞는 제제를 제공할 수 있다. 게다가, 정제 또는 환제 형태에 있어서 상기 조성물은 위장관에서의 분해 및 흡수를 지연시키기 위해 코팅됨으로써 연장된 시간에 걸쳐 지속적인 활동을 제공할 수 있다. 삼투성 활성 추진 화합물(osmotically active driving compound)을 둘러싸는 선택적 투과막은 경구 투여되는 본 발명의 화합물에도 적합하다. 이들의 차후 플랫폼에서, 캡슐을 둘러싸는 환경으로부터의 유체는 추진 화합물에 의해 흡수되고, 팽창하여 개구를 통해 제제 또는 제제 조성물을 치환시킨다. 이들 전달 플랫폼은 속방성(immediate release) 제형인 스파이크된 프로파일(spiked profile)과는 대조적으로 본질적으로 제로 오더(zero order)의 전달 프로파일을 제공할 수 있다. 글리세롤 모노스테아레이트 또는 글리세롤 스테아레이트와 같은 시간을 지연시키는 물질 또한 사용될 수 있다. 경구 조성물은 만니톨, 락토오스, 전분, 마그네슘 스테아레이트, 소듐 사카린, 셀룰로오스, 마그네슘 카보네이트 등과 같은 표준 비히클을 포함할 수 있다. 이러한 비히클은 바람직하게는 약학적 등급이다.

[0162] 경구 액체용으로, 예를 들어, 현탁액, 엘릭시르 및 용액, 적합한 담체, 부형제 또는 희석제와 같은 제제는 물, 식염수, 알킬렌글리콜 (예로써, 프로필렌 글리콜), 폴리알킬렌 글리콜 (예로써, 폴리에틸렌 글리콜) 오일, 알코올, pH 4 내지 pH 6의 약산성 완충액 (예로써, 약 5.0mM 내지 약 50.0mM의 아세트이트, 시트레이트, 아스코르베이트) 등을 포함한다. 또한, 착향료, 보존제, 착색제, 담즙산염, 아실카르니틴 등이 첨가될 수 있다.

[0163] 구강 투여를 위해, 약학적 조성물은 종래의 방식으로 제제화되는 정제, 로젠지 등의 형태를 취할 수 있다.

[0164] 네블라이저 및 액체 분사 장치 및 EHD 에어로졸 장치로의 사용에 적절한 액체 약물 제제는 전형적으로 약학적으로 허용 가능한 비히클과 함께 본 발명의 화합물을 포함할 것이다. 일부 구체예에서, 약학적으로 허용 가능한 비히클은 액체, 예컨대 알코올, 물, 폴리에틸렌 글리콜 또는 과불화탄소이다. 선택적으로, 본 발명에 개시된 화합물의 용액 또는 현탁액의 에어로졸 특성을 바꾸기 위해 또 다른 물질이 첨가될 수 있다. 바람직하게 이러한 물질은 액체, 예컨대 알코올, 글리콜, 폴리글리콜 또는 지방산이다. 에어로졸 장치에서의 사용에 적절한 액체 약물 용액 또는 현탁액을 제제화하는 다른 방법은 당업자에게 공지되어 있다 (예로써, Biesalski, 미국 특허 제 5,112,598호; Biesalski, 미국 특허 제 5,556,611호를 참조한다).

[0165] 본 발명의 화합물은 예로써, 종래의 좌제 베이스, 예컨대 코코아 버터 또는 다른 글리세리드를 함유하는 예컨대 좌제 또는 정제 관장과 같은 직장 또는 질 약학적 조성물로 제제화될 수도 있다.

[0166] 앞서 기술된 제형뿐만 아니라, 본 발명의 화합물은 또한 데포 제제(depot preparation)로서 제제화될 수도 있다. 이러한 길게 작용하는 제형은 이식 (implantation) (예를 들어, 피하내 또는 근육내) 또는 근육내 주사에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 예를 들어 본 발명의 화합물은 적절한 중합성 또는 소수성 물질 (예를 들어, 허용 가능한 오일 중의 에멀전으로) 또는 이온 교환 수지, 또는 예를 들어, 난용성 (sparingly soluble) 염인 난용성 유도체와 함께 제제화될 수 있다.

[0167] 치료학적 용량

[0168] 본 발명의 화합물(들), 이들의 결정질 형태(들) 및 약제학적으로 허용 가능한 비히클이 제공되며, 일반적으로 다음을 포함하는 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위하여 유효한 양으로 사용될 것이다: 암, 불안, 전신 통증 장애, 급성 통증, 만성 통증, 염증성 통증, 및 신경병증성 통증.

- [0169] 본 명세서에 개시된 특정 장애 또는 병태의 치료에 유효한 본 발명의 화합물의 양은 장애 또는 병태의 성질에 따라 달라질 것이며, 분야 내 공지된 표준 임상 기술에 의해 측정될 수 있다. 게다가, *시험관내* 또는 *체내에서* 분석이 최적의 투여량 범위를 확인하도록 하기 위해 선택적으로 사용될 수 있다. 투여되는 본 발명의 화합물의 양은, 또한, 특히 요소, 치료되는 대상, 대상의 체중, 고통의 중증도, 투여 방법 및 처방한 의사의 판단에 따라 달라질 것이다.
- [0170] 예를 들어, 투여량은 단일 투여에 의해, 다수의 적용 또는 제어된 방출에 의해 약제학적 조성물로 전달될 수 있다. 일부 구체예에서, 본 발명의 화합물은 경구 서방 투여에 의해 전달된다. 투여는 간헐적으로 반복될 수 있고, 단독으로 또는 다른 약물과 조합으로 제공될 수 있으며 질환 상태 또는 장애의 효과적인 치료에 요구되는 한 지속될 수 있다.
- [0171] 필요한 환자에게 경구 투여를 위한 적절한 투여량 범위는 본 발명의 화합물의 효능에 따라 다르지만, 일반적으로 체중 킬로그램당 본 발명의 화합물의 약 0.1 mg 내지 약 800 mg; 더욱 바람직하게, 체중 킬로그램당 본 발명의 화합물의 약 0.01 mg 내지 약 50 mg; 더욱 더 바람직하게는, 체중 킬로그램당 본 발명의 화합물의 약 0.05 mg 내지 약 20 mg이고; 환자는 동물이고; 더욱 바람직하게는, 포유동물; 및 가장 바람직하게는, 인간이다. 투여량 범위는 통상의 지식을 가진 당업자에게 공지된 방법에 의해 용이하게 결정될 수 있다.
- [0172] 필요한 환자에게 정맥내 (i.v.) 투여를 위한 적절한 투여량 범위는 체중 킬로그램당 약 0.1 mg 내지 약 200 mg; 더욱 바람직하게, 체중 킬로그램당 본 발명의 화합물의 약 0.01 mg 내지 약 20 mg이고; 환자는 동물이고; 더욱 바람직하게는, 포유동물; 및 가장 바람직하게는, 인간이다.
- [0173] 필요한 환자에게 비강내 투여를 위한 적절한 투여량 범위는 일반적으로 약 0.1 mg/kg 체중 내지 약 10 mg/kg 체중이고; 더욱 바람직하게, 체중 킬로그램당 본 발명의 화합물의 약 0.01 mg 내지 약 1 mg이고; 환자는 동물이고; 더욱 바람직하게는, 포유동물; 및 가장 바람직하게는, 인간이다.
- [0174] 좌제는 일반적으로 체중 킬로그램당 본 발명의 화합물의 약 0.1 밀리그램 내지 약 150 밀리그램을 함유하고 약 0.5 중량% 내지 약 10 중량% 범위의 활성 성분을 포함한다.
- [0175] 비강내, 근육내, 복강내, 피하내, 경막외, 허 아래 또는 대뇌내 투여를 위한 추천되는 투여량은 체중의 킬로그램당 약 0.1 mg 내지 약 800 mg 범위이고; 환자는 동물이고; 더욱 바람직하게는, 포유동물; 및 가장 바람직하게는, 인간이다. 효과적인 용량은 시험관내 또는 동물 모델 테스트 시스템으로부터 유도되는 용량-반응 곡선으로부터 외삽될 수 있다. 그러한 동물 모델 및 시스템은 분야 내 공지되어있다.
- [0176] 본 발명의 화합물은 원하는 치료학적 또는 예방학적 활성을 위하여, 인간에게 사용하기 이전에 바람직하게 *시험관내* 및 *체내에서*, 분석된다. 예를 들어, *시험관내* 분석은 본 발명의 특정 화합물 또는 화합물의 조합의 투여가 통증을 감소시키거나 암 세포를 죽이기 위해 바람직한지의 여부를 결정하는데 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 동물 모델 시스템을 사용하여 유효하고 안전하다고 입증될 수 있다.
- [0177] 바람직하게, 본 발명의 화합물의 치료학적 유효량은 상당한 독성을 야기하지 않으면서 치료학적 이점을 제공할 것이다. 본 발명의 화합물의 독성 표준 약제학적 절차를 사용하여 측정될 수 있고 당업자에 의하여 용이하게 규명될 수 있다. 독성 효과와 치료학적 효과 사이의 용량 비율이 치료학적 지수이다. 본 발명의 화합물은 일반적으로 연관된 질환 및 장애 또는 병태를 치료하는데 특히 높은 치료학적 지수를 나타낸다. 본 발명의 화합물의 투여량은 바람직하게 약간의 독성 또는 독성이 없는 유효량을 포함하는 순환하는 농도의 범위 내일 것이다.
- [0178] **병용 요법**
- [0179] 본 발명의 특정 구체예에서, 본 발명의 화합물은 적어도 하나의 추가적인 활성 또는 치료학적 작용제와 함께 병용 요법에 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물 및 적어도 하나의 추가적인 활성 또는 치료학적 작용제는 부가적으로 또는 더욱 바람직하게, 더욱 바람직하게, 상승적으로 작용할 수 있다. 일부 구체예에서, 본 발명의 화합물은 또 다른 치료학적 작용제의 투여와 함께동시에, 연속적으로, 또는 개별적으로 투여된다. 예시적인 활성제는 아세클라톤, 아클라루비신, 알트레타민, 아미노글루테티미드; 5-아미노레볼린산, 암사크린, 아나스트로졸, 안시타빈 하이드로클로라이드, 17-1a 항체, 항림프구 이무노글로블린, 안티네오플라스톤 a10, 아스파라기나아제, 페가스파가제, 아자싸이티딘, 아자티오프린, 바티메스타트, 벤조포르피린 유도체, 비칼루타미드, 비산트렌 하이드로클로라이드, 블레오마이신 설페이트, 브레퀴나르 소듐, 브록쉬리딘, 부셀판, 캄파스-ih, 카라세마이드, 카르베티머, 카보플라틴, 카르쿠온, 카르모푸르, 카무스틴, 클로람부실, 클로로조토신, 크로모마이신, 시스플라틴,

클라드리빈, 코리네박테리아 파블, 사이클로포스파미드, 사이클로스포린, 시타라빈, 다카바진, 닥티노마이신, 다우노루비신 하이드로클로라이드, 데시타빈, 디아지퀴논, 디클로로디에틸설파이드, 디렘닌 b., 도세탁셀, 독시 피우리딘, 독소루비신 하이드로클로라이드, 드로록시펜, 에키노마이신, 에다트렉세이트, 엘립티니움, 엘무스틴, 엔로플라틴, 에노시타빈, 에피루비신 하이드로클로라이드, 에스트라무스틴 소듐 포스페이트, 에타니아졸, 에토 글루사이드, 에토포사이드, 파드로졸 하이드로클로라이드, 파자라빈, 펜레티나이드, 플록쉬리딘, 플루다라빈 포 스페이트, 플루오로우라실, 플루타미드, 포메스테인, 포테무스틴, 갈륨 니트레이트, 젠시타빈, 구스페리무스, 호모헤링토닌, 히드록시우레아, 이다루비신 하이드로클로라이드, 이포스파미드, 일모 포사인, 임프로술판 토실 레이트, 이노리모맵, 인터루킨-2; 이리노테칸, jm-216, 레트로졸, 리튬 가몰네이트, 로바플라틴, 로무스틴, 로 니다민, 마포스파미드, 메이파란, 메노가틸, 머캡토프린, 메토타렉세이트, 메토타렉세이트 소듐, 미보플라틴, 밀테포신, 미소니다졸, 미토브로니톨, 미토구아존 디하이드로클로라이드, 미토락솔, 미토마이신, 미토테인, 미 토잔트론 하이드로클로라이드, 미조리빈, 모피다몰, 무이틀라이칠렙타이드, 무로모넵-cd3, 무스틴 하이드로클로 라이드, 마이코페놀산, 마이코페놀레이트 모페틸, 네다플라틴, 닐루타미드, 니무스틴 하이드로클로라이드, 옥살 리플라틴, 파클리탁셀, pcnu, 페노스타틴, 페플로마이신 황산염, 피포브로만, 피라루비신, 피리트렉심 이세티오 네이트, 피록산트론 하이드로클로라이드, 플리카마이신, 포르피머 소듐, 프레드닌무스틴, 프로카바진 하이드로 클로라이드, 팔티트렉세드, 라니무스틴, 라조산, 로글레티마이드, 로퀴니멕스, 세브리플라틴, 세무스틴, 시플리 무스, 시조피란, 소부족세인, 소듐 브로메브레이트, 스파르포스산, 스파르포세이트 소듐, 스텍토조신, 술로페니, 타크로리무스, 타목시펜, 테가퍼, 텔록산트론 하이드로클로라이드, 테모졸로미드, 테니포사이드, 테 스토티론, 테트라소듐 메조테트라페닐포르핀-설포네이트, 티오구아닌, 티오이노신, 티오테파, 토포테칸, 토레미 펜, 트리메트렉세이트, 트로포스파미드, 종양 피사 인자, 우베니멕스, 우라무스틴, 빈블라스틴 황산염, 빈크리 스티 황산염, 빈데신 황산염, 비노렐빈 타르트레이트, 보로졸, 지노스타틴, 줄리모맵 아리톡스 및 조루비신 하 이드로클로라이드 등, 단백질 키나아제의 억제제 (PKA) 또는 PKC, cAMP 신호의 억제제, 비스테로이드성 항염증 약물, 프로스타글란딘 합성 억제제, 국부 마취약, 경련 방지제, 항울제, 오피오이드 수용체 작용제 및 신경이완 제, 벤조디아제핀, 바르비투르산염, 신경 스테로이드 및 흡입 마취제, 마취제 및 다른 진통제를 포함하지만 이 에 제한되지 않는다.

[0180]

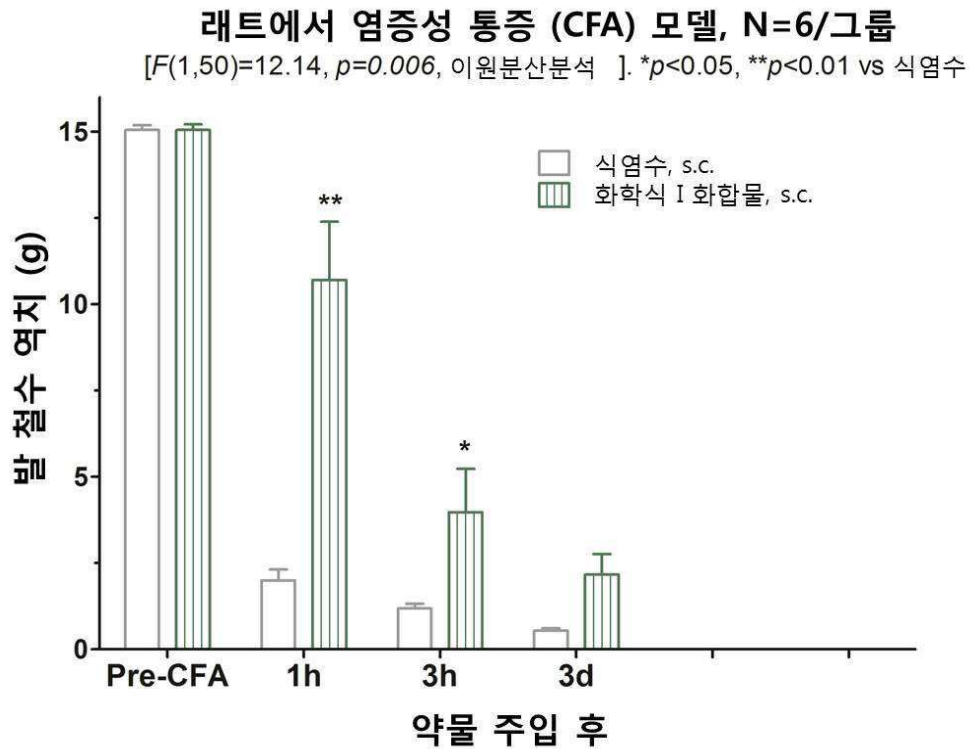
본 명세서 내의 모든 공개 및 특허 출원은 각각의 개별적인 공개 또는 특허 출원이 구체적이고 개별적으로 명시 되어 참조로 포함되는 것과 동일한 정도로 참조에 의해 포함된다. 전술한 상세한 설명은 단지 이해의 명료도를 위해 주어진 것이고, 변경은 당업자에게 자명할 것이기 때문에 불필요한 제한이 이로부터 해석되지 않을 것이다. 본 명세서에 제공된 임의의 정보가 종래 기술이거나, 또는 현재 청구된 발명과 관련된 것이고, 또는 구 체적으로 또는 암시적으로 참조된 임의의 공개 내용이 종래 기술이라는 것은 승인된 사실이 아니다.

[0181]

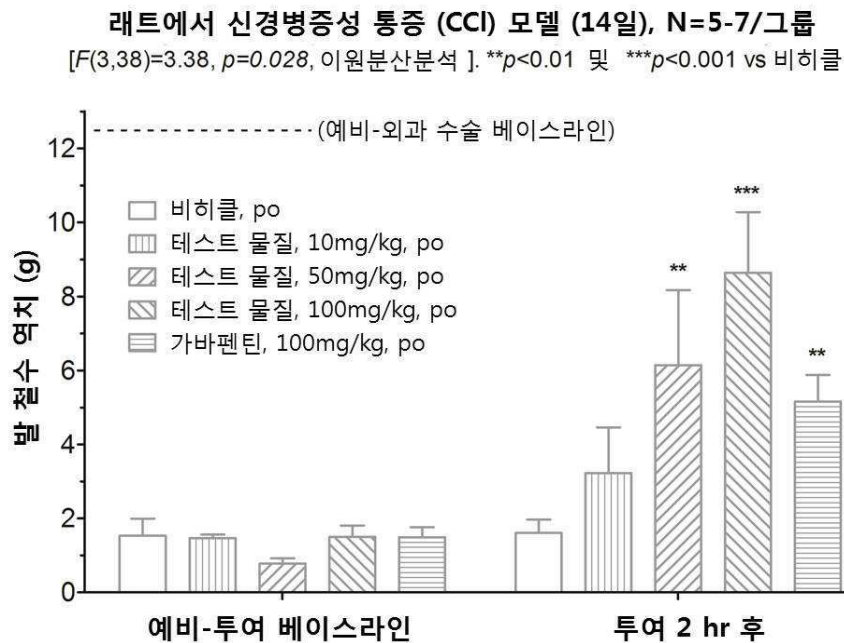
본 발명을 실행하기 위해 본 발명자들에게 공지된 최상의 형태를 포함하여 본 발명의 구체예가 본 명세서에 기 술된다. 이들 바람직한 구체예의 변화는 전술한 명세서를 읽었을 때 당업자에게 명백해질 것이다. 본 발명자들 은 당업자가 이러한 변화를 적절하게 사용할 것을 기대하며, 본 발명자들은 본 발명이 본 명세서에 구체적으로 설명된 것과 달리 실행될 것을 의도한다. 따라서, 본 발명은 관련 법률에 의해 허용되는 바와 같이 본 명세서에 첨부된 특허청구범위에 열거된 내용에 대한 모든 변경물 및 동등물을 포함한다. 게다가, 본 발명의 모든 가능한 변화에 있어서 상기 기술된 요소들의 조합은 본 명세서에 달리 명시되거나 문맥에 의해 달리 명백히 반박되지 않으면 본 발명에 포함된다.

도면

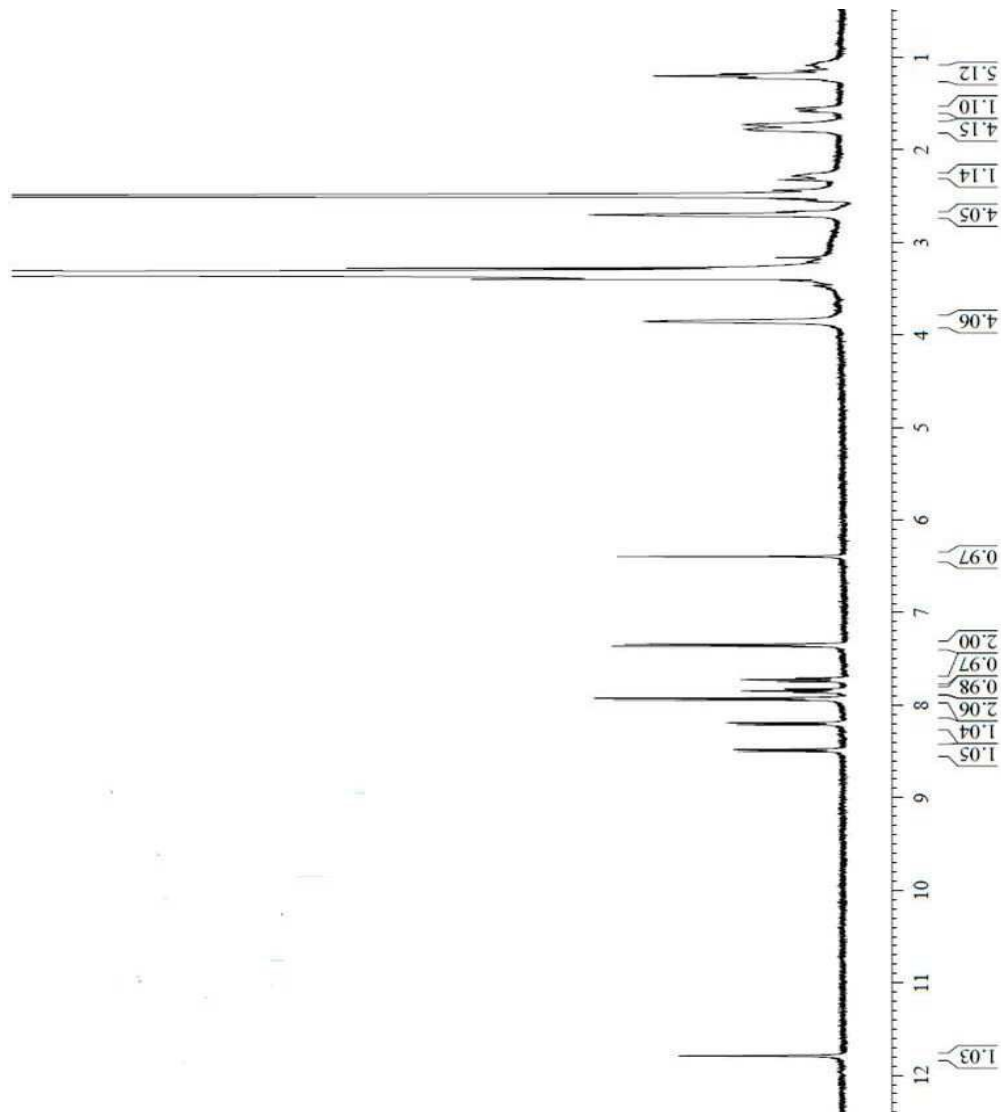
도면1



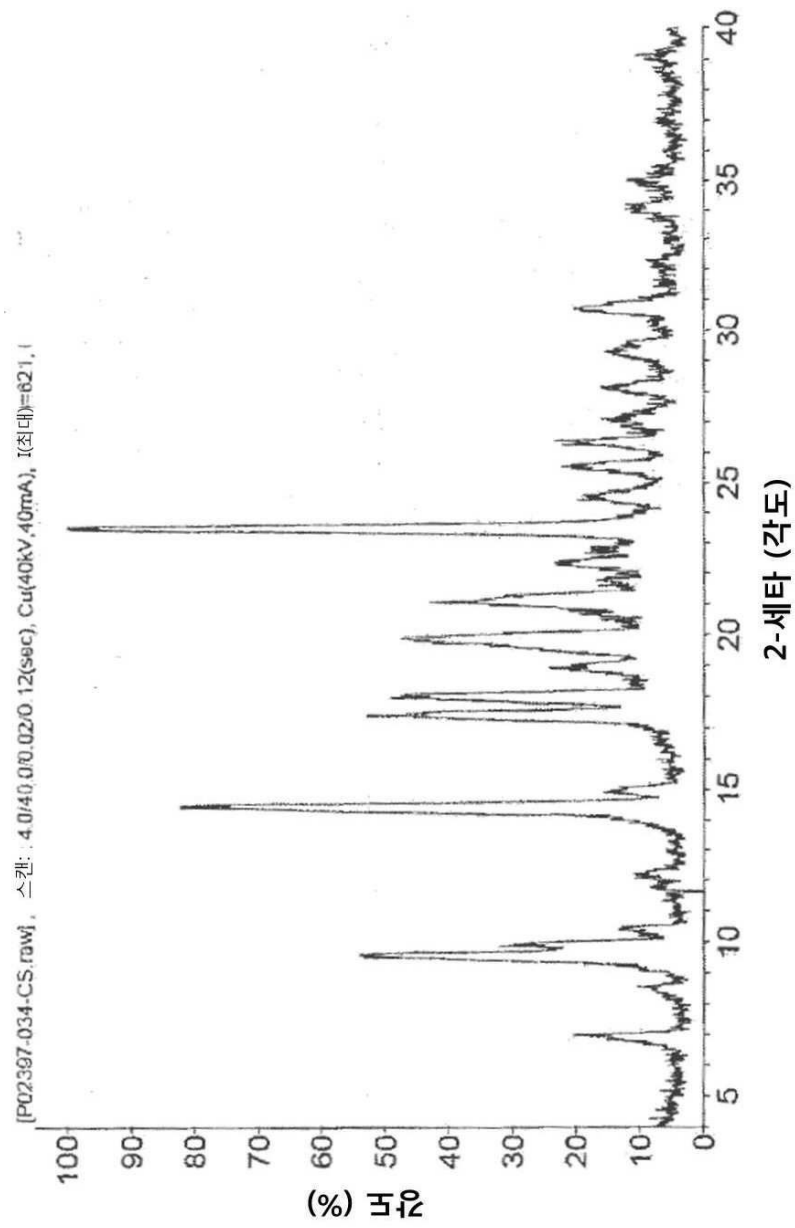
도면2



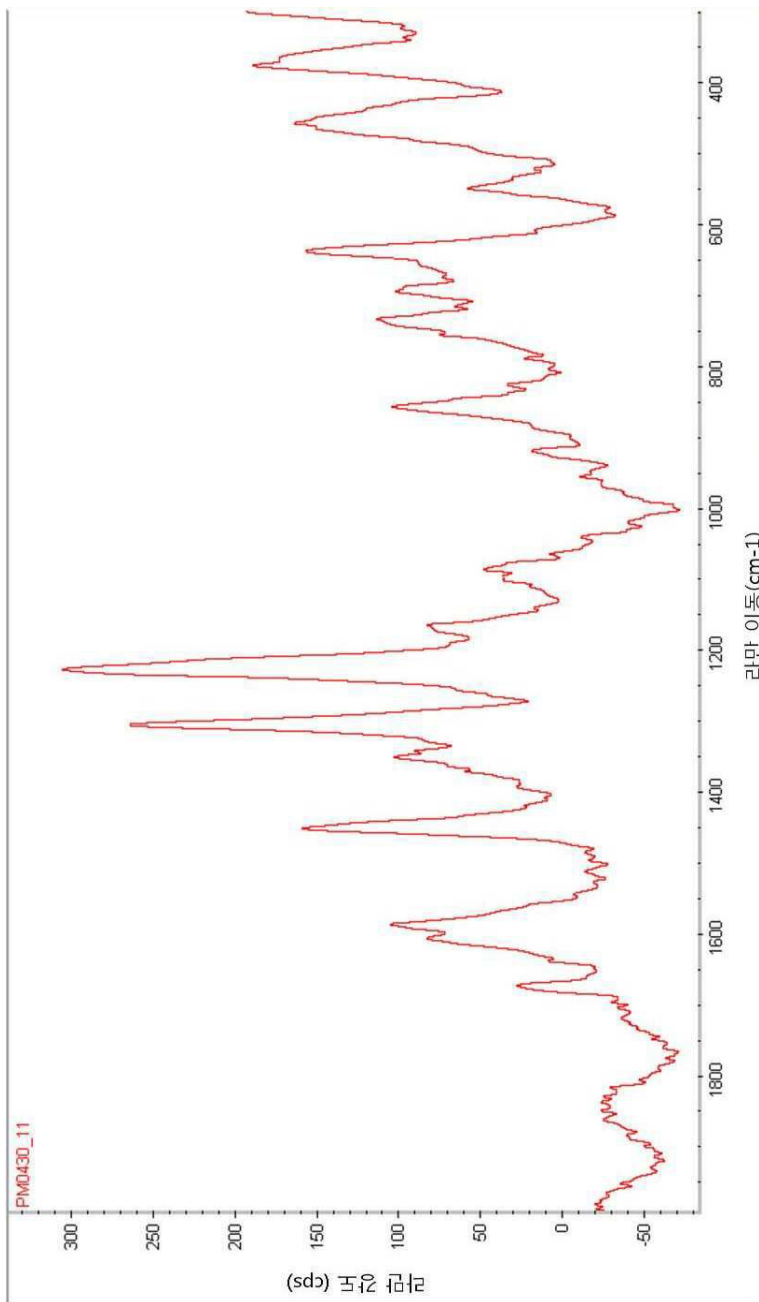
도면3



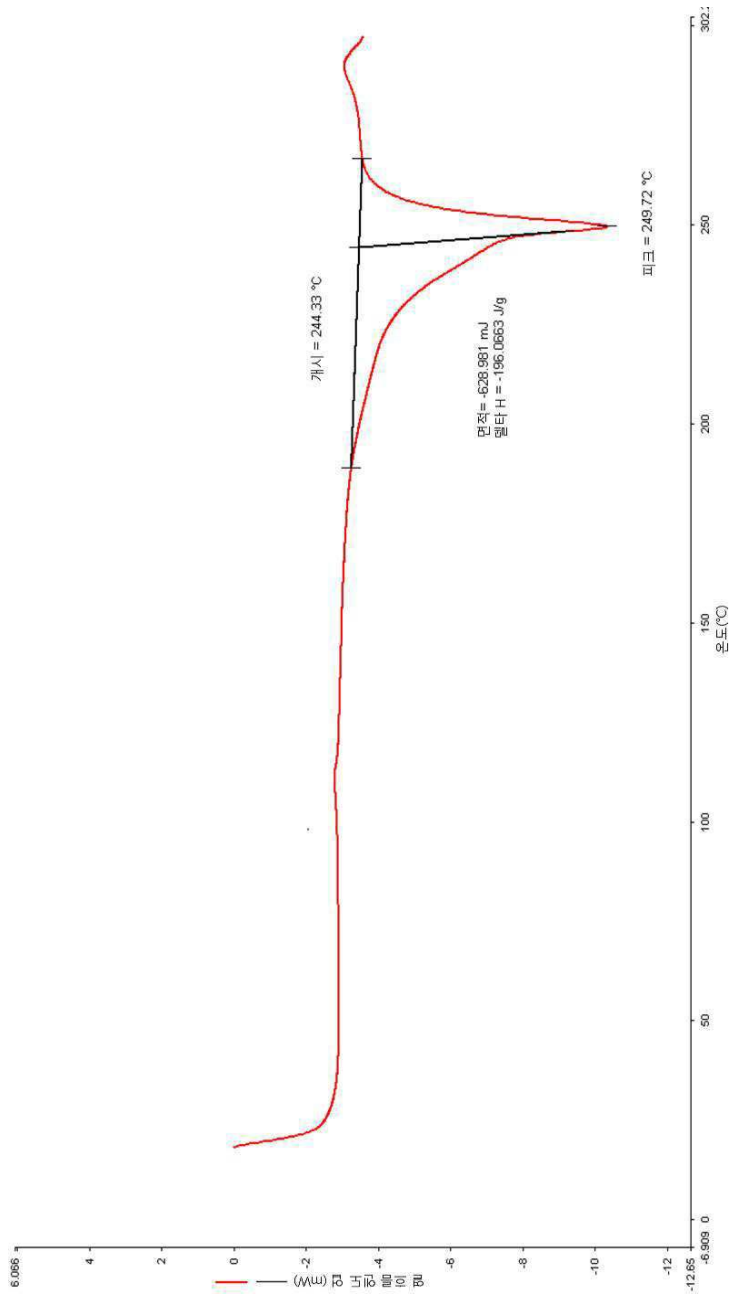
도면4



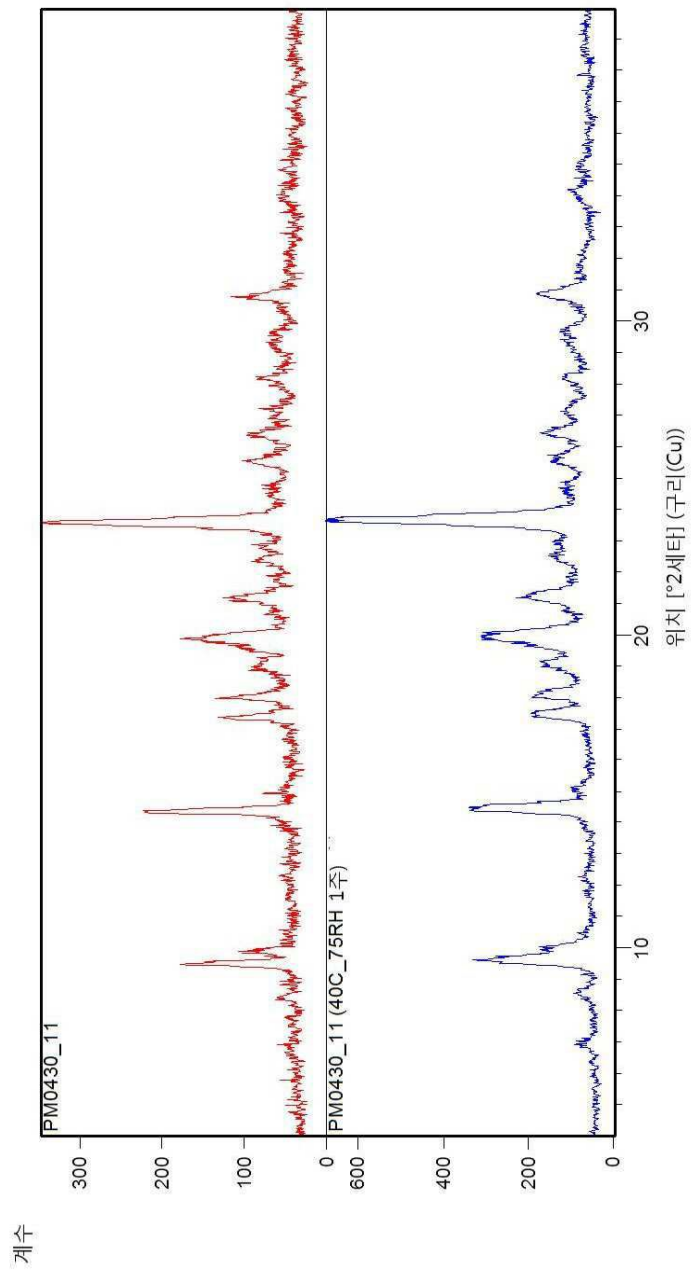
도면5



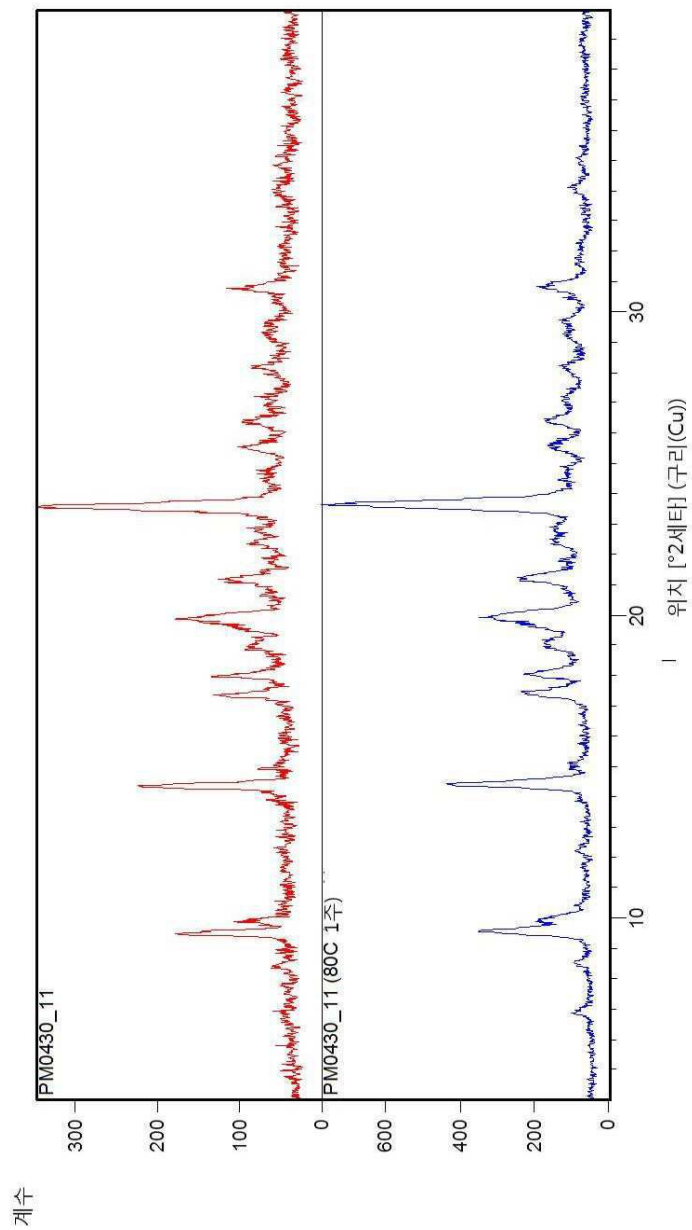
도면6



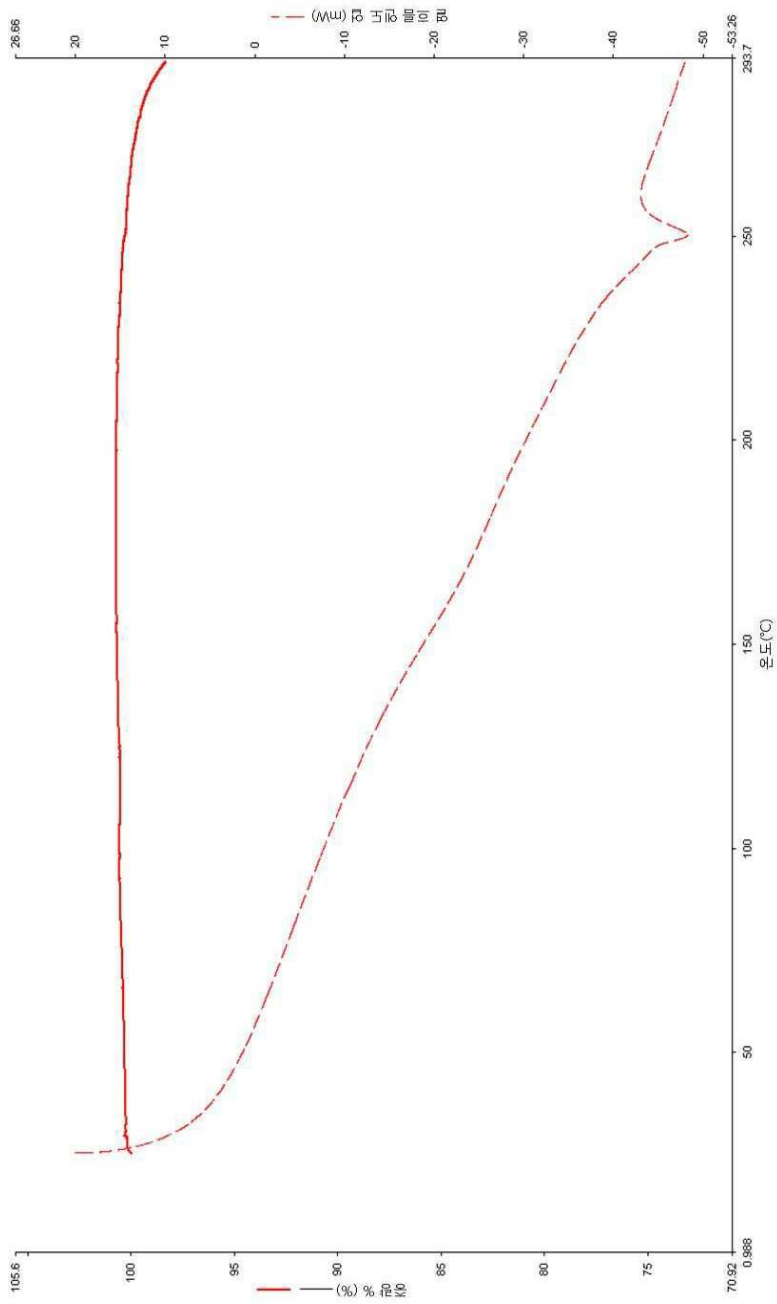
도면7



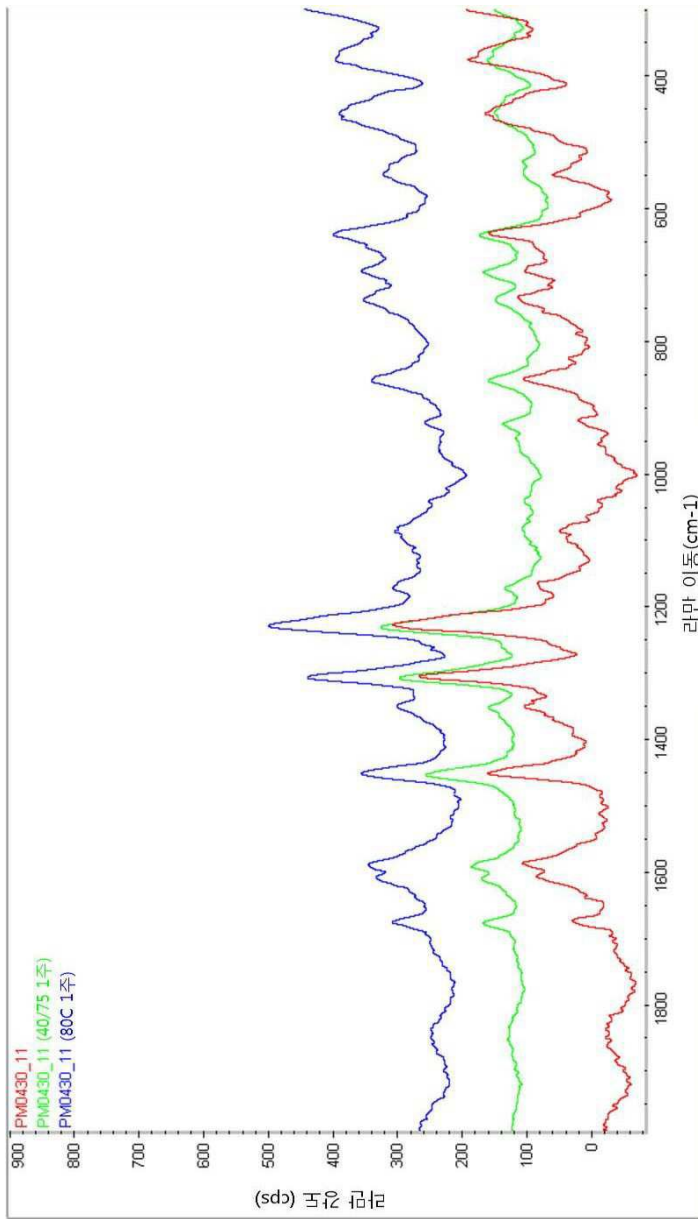
도면8



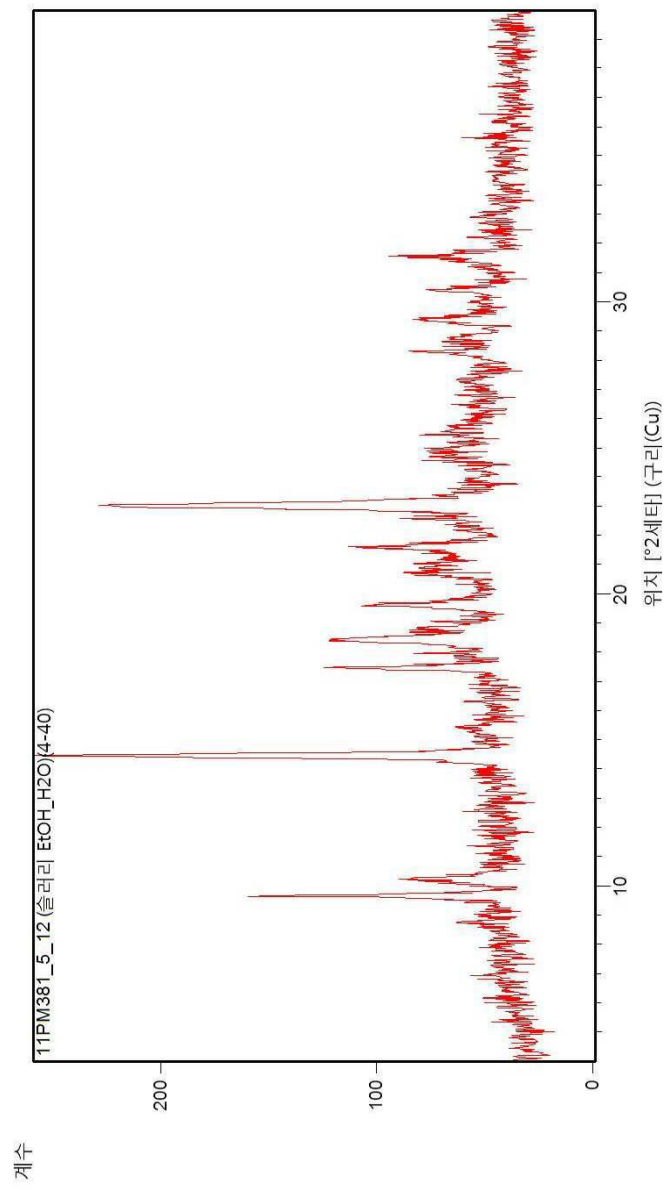
도면9



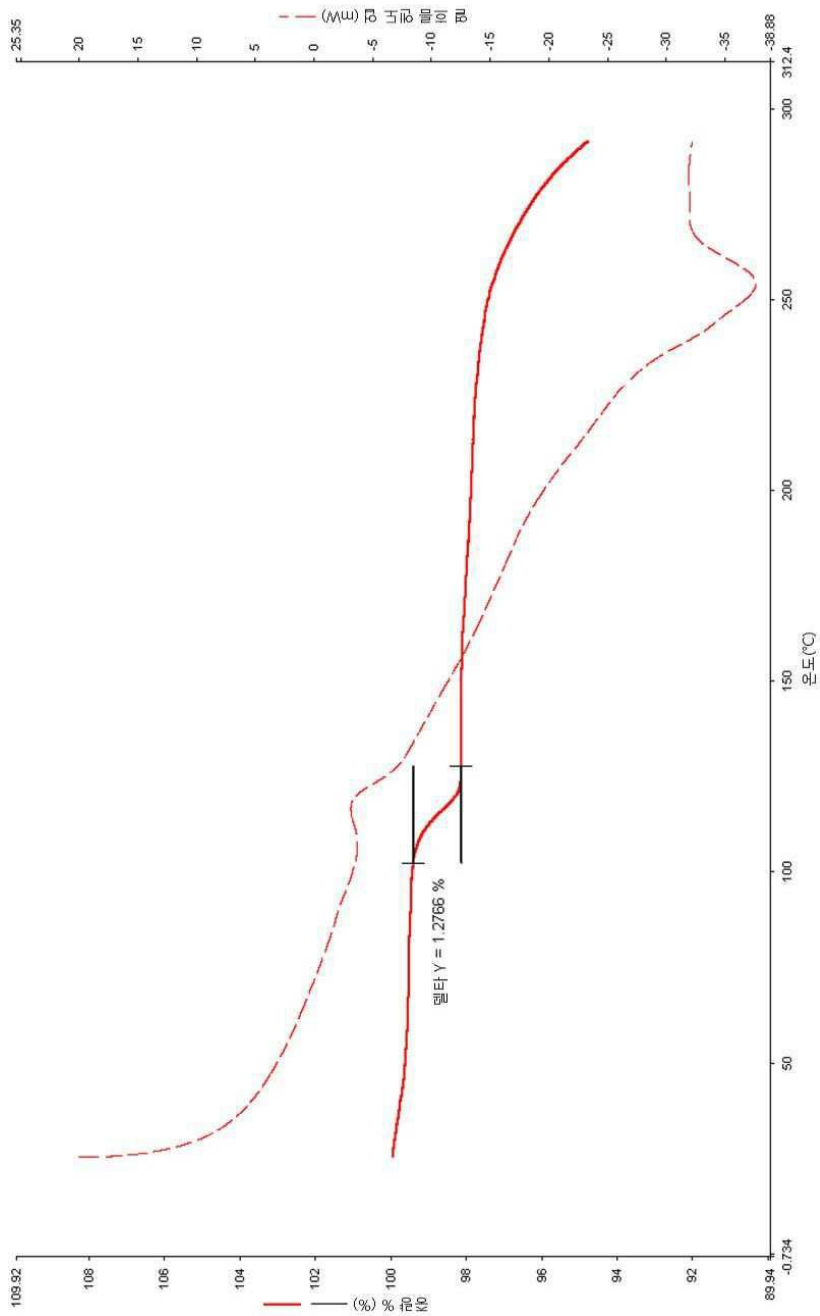
도면10



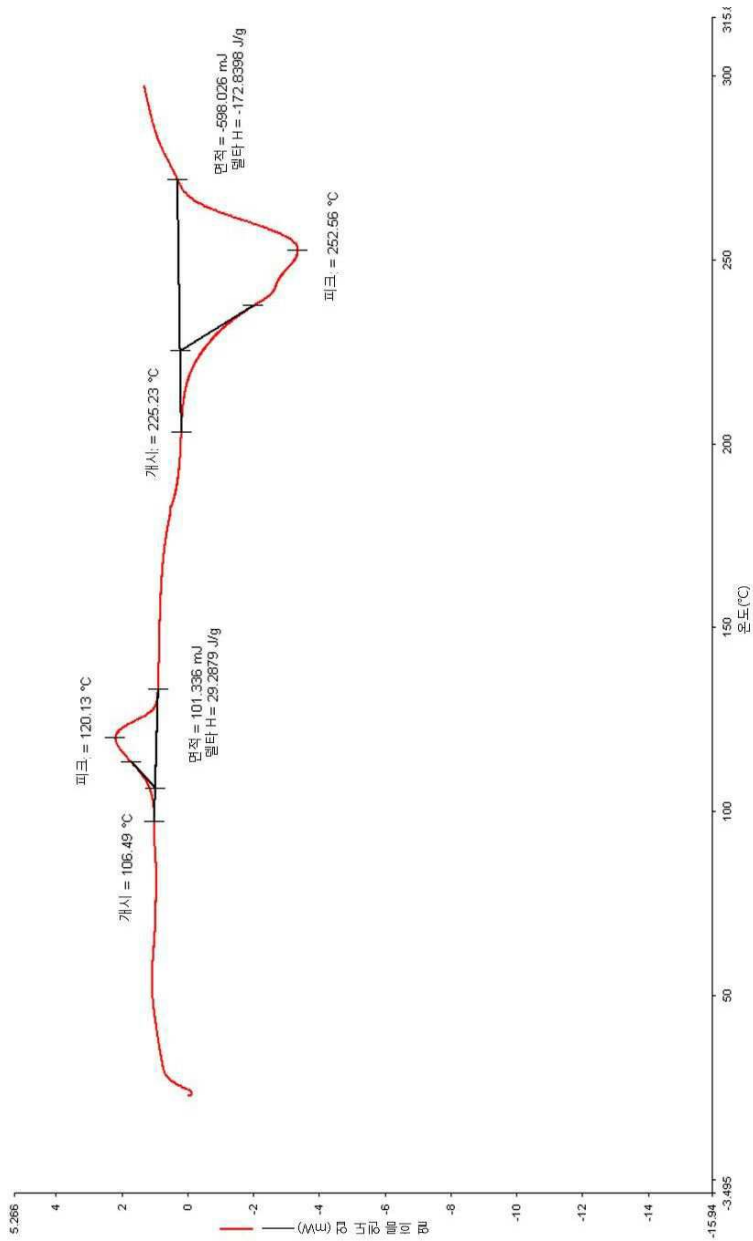
도면11



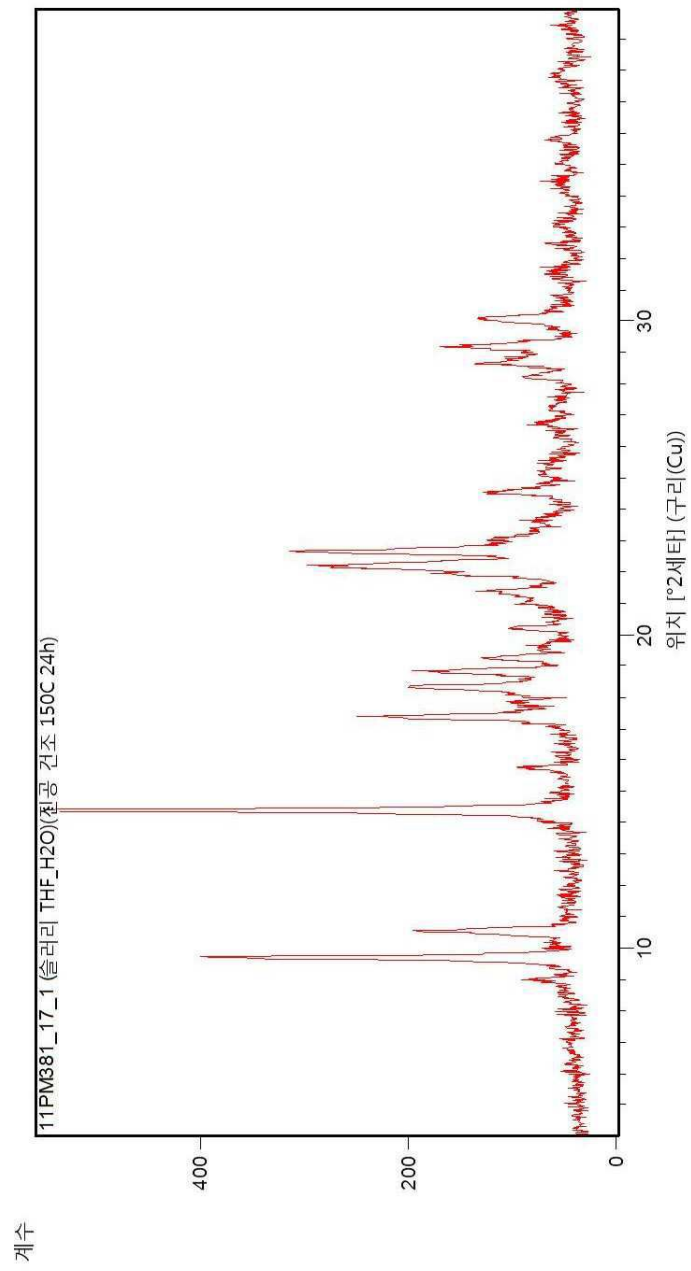
도면12



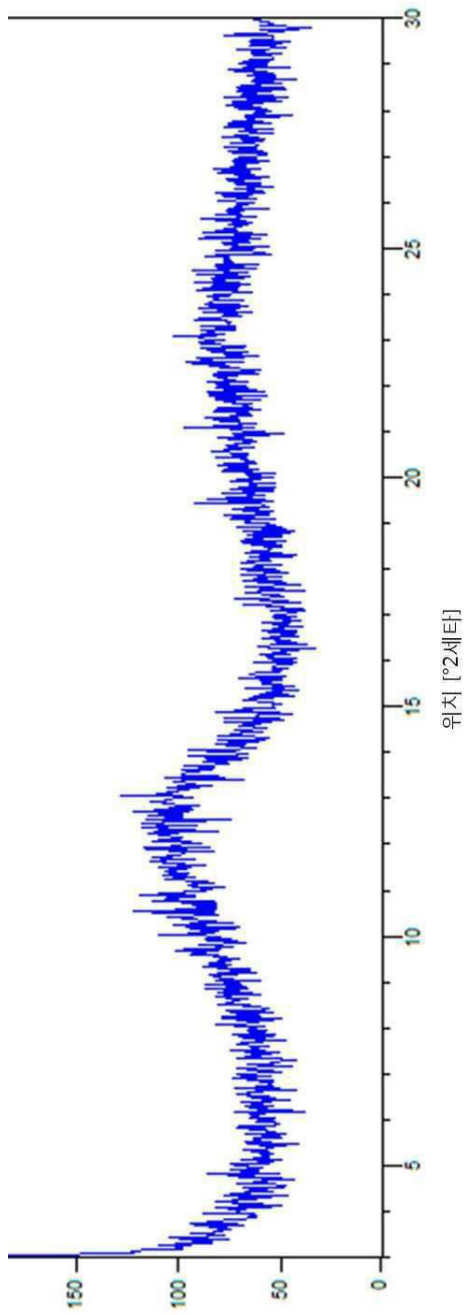
도면13



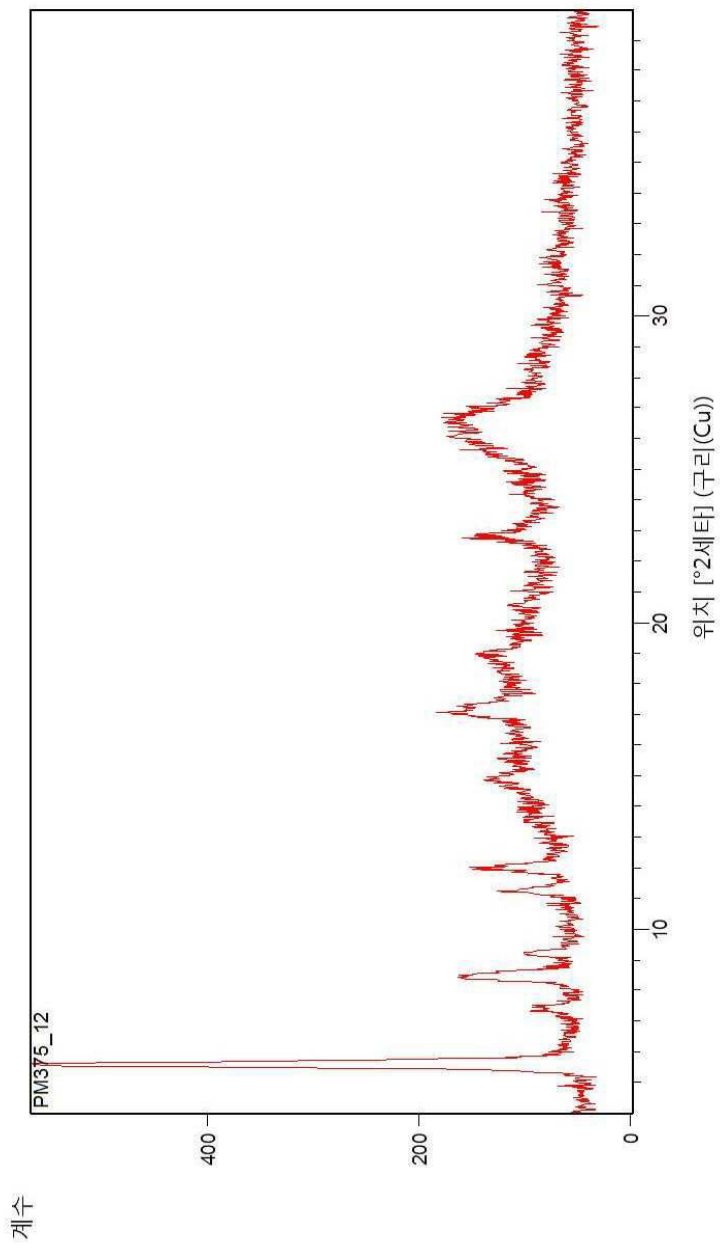
도면14



도면15



도면16



도면17

