	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2013-0038206 (43) 공개일자 2013년04월17일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C07D 413/12 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)		(71) 출원인 엑셀리시스, 인코포레이티드 미국 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 이스트 그 랜드 애브뉴 210 (우: 94080)
(21) 출원번호 10-2012-7025322 (22) 출원일자(국제) 2011년03월11일 심사청구일자 없음		(72) 발명자 캐논, 힐러리 영국 에스지4 7에스엘 하트퍼드셔 히트친 라치 애 비뉴 세인트 이폴리츠 7
(85) 번역문제출일자 2012년09월26일 (86) 국제출원번호 PCT/US2011/028035 (87) 국제공개번호 WO 2011/112896 국제공개일자 2011년09월15일		강, 페이롱 미국 94083-0511 캘리포니아 사우스 샌 프란시스 코 피.오.박스 511 이스트 그랜드 애비뉴 210
(30) 우선권주장 61/313,192 2010년03월12일 미국(US)		보그트, 프레데릭, 지. 미국 94083-0511 캘리포니아 사우스 샌 프란시스 코 피.오.박스 511 이스트 그랜드 애비뉴 210
		(74) 대리인 남상선

전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 N-[3-플루오로-4-({6-(메틸옥시)-7-[(3-모폴린-4-일프로필) 옥시] -퀴놀린-4-일} 옥시) 페닐] -N' - (4-플루오로페닐) 사이클로프로판-1,1-디카복사미드의 수화된 결정형 형태

(57) 요약

본 발명은 N-[3-플루오로-4-({6-(메틸옥시)-7-[(3-모폴린-4-일프로필) 옥시] 퀴놀린-4-일} 옥시) 페닐] -N' - (4-플루오로페닐) 사이클로프로판-1,1-디카복사미드, 화합물 (I)의 결정형 수화물에 관한 것이다. 본 발명은 단백질 키나아제 활성의 조절을 이용함으로써 암을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 화합물 (I)의 결정형 수화물 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 함유하는 약학적 조성물을 제공한다.

특허청구의 범위

청구항 1

결정형 N-[3-플루오로-4-({6-(메틸옥시)-7-[(3-모폴린-4-일프로필)옥시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 수화물.

청구항 2

제1항에 있어서, 수화도는 N-[3-플루오로-4-({6-(메틸옥시)-7-[(3-모폴린-4-일프로필)옥시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드에 대하여 약 0.1 몰 당량의 물 내지 약 1 몰 당량의 물의 범위인, 결정형 N-[3-플루오로-4-({6-(메틸옥시)-7-[(3-모폴린-4-일프로필)옥시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 수화물.

청구항 3

제1항에 있어서,

173.3, 160.9, 158.6, 155.3, 152.7, 149.8, 135.4, 125.4, 100.3, 67.1, 54.6, 26.1, 및 22.6 ppm \pm 0.2 ppm에서 피크를 갖는 고체상 ^{13}C NMR 스펙트럼;

CFCI_3 에 대하여 -116.8 및 -128.6 ppm \pm 0.4 ppm에서 피크를 갖는 고체상 ^{19}F NMR 스펙트럼;

9.0, 10.2, 12.0, 15.6, 16.2, 19.9, 20.3, 22.1, 및 $24.4^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴; 및

1623, 1503, 1436, 1337, 901, 853, 779, 744, 708, 및 $634 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 에서 피크를 갖는 라만(Raman) 스펙트럼 중 적어도 하나를 특징으로 하는 결정형 N-[3-플루오로-4-({6-(메틸옥시)-7-[(3-모폴린-4-일프로필)옥시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 수화물.

청구항 4

제3항에 있어서,

173.3, 160.9, 158.6, 155.3, 152.7, 149.8, 135.4, 125.4, 100.3, 67.1, 54.6, 26.1, 및 22.6 ppm \pm 0.2 ppm에서 피크를 갖는 고체상 ^{13}C NMR 스펙트럼;

CFCI_3 에 대하여 -116.8 및 -128.6 ppm \pm 0.4 ppm에서 피크를 갖는 고체상 ^{19}F NMR 스펙트럼;

9.0, 10.2, 12.0, 15.6, 16.2, 19.9, 20.3, 22.1, 및 $24.4^\circ 2\theta \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴; 및

1623, 1503, 1436, 1337, 901, 853, 779, 744, 708, 및 $634 \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 에서 피크를 갖는 라만 스펙트럼 중 적어도 두 개를 특징으로 하는 결정형 N-[3-플루오로-4-({6-(메틸옥시)-7-[(3-모폴린-4-일프로필)옥시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 수화물.

청구항 5

제4항에 있어서, 수화도는 N-[3-플루오로-4-({6-(메틸옥시)-7-[(3-모폴린-4-일프로필)옥시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드에 대하여 약 0.1 몰 당량의 물 내지 약 1 몰 당량의 물의 범위인, 결정형 N-[3-플루오로-4-({6-(메틸옥시)-7-[(3-모폴린-4-일프로필)옥시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 수화물.

(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 수화물.

청구항 6

치료적 유효량의 제1항의 결정형 N-[3-플루오로-4-({6-(메틸옥시)-7-[(3-모폴린-4-일프로필)옥시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 수화물 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 7

치료적 유효량의 제1항의 결정형 N-[3-플루오로-4-({6-(메틸옥시)-7-[(3-모폴린-4-일프로필)옥시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 수화물을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 암을 치료하는 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 개체는 인간인 방법.

청구항 9

제7항에 있어서, 치료될 암은 신장 암, 위 암, 두경부 암, 폐 암, 유방 암, 전립선 암, 대장 암, 편평상피 세포 골수성 백혈병, 혈관종, 흑색종, 편평상피 세포 암종, 간세포암 및 뇌 암으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 치료될 암은 유두상 신장 세포 암종, 편평상피 세포 암종 및 전이성 위 암종으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 11

제9항에 있어서, 상기 암은 간세포암인 방법.

청구항 12

치료적 유효량의 제3항의 결정형 N-[3-플루오로-4-({6-(메틸옥시)-7-[(3-모폴린-4-일프로필)옥시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 수화물을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 암을 치료하는 방법에 있어서, 치료될 암은 신장 암, 위 암, 두경부 암, 폐 암, 유방 암, 전립선 암, 대장 암, 편평상피 세포 골수성 백혈병, 혈관종, 흑색종, 편평상피 세포 암종, 간세포암 및 뇌 암으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 개체는 인간인 방법.

청구항 14

제12항에 있어서, 치료될 암은 세포 암종, 편평상피 세포 암종 및 전이성 위 암종인 방법.

청구항 15

제12항에 있어서, 상기 암은 간세포암인 방법.

청구항 16

다음 단계를 포함하는 제1항의 결정형 N-[3-플루오로-4-({6-(메틸옥시)-7-[(3-모폴린-4-일프로필)옥시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 수화물의 제조 방법:

N-[3-플루오로-4-({6-(메틸옥시)-7-[(3-모폴린-4-일프로필)옥시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드를 수성 용매에 용해시키는 단계, 및

수용액으로부터 결정형 N-[3-플루오로-4-({6-(메틸옥시)-7-[(3-모폴린-4-일프로필)옥시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 수화물을 결정화하는 단계.

청구항 17

다음 단계를 포함하는 제1항의 결정형 N-[3-플루오로-4-({6-(메틸옥시)-7-[(3-모폴린-4-일프로필)옥시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 수화물의 제조 방법:

결정형 N-[3-플루오로-4-({6-(메틸옥시)-7-[(3-모폴린-4-일프로필)옥시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 수화물의 수화도가 증가되거나 감소되기에 충분한 조건 하에서 충분한 시간 동안 습도 챔버 내에 결정형 N-[3-플루오로-4-({6-(메틸옥시)-7-[(3-모폴린-4-일프로필)옥시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 수화물을 배치하는 단계.

명세서**기술 분야**

[0001] 관련 출원의 상호 참조

[0002] 이 출원은 2010년 3월 12일에 출원된, 미국 출원 번호 제61/313,192호에 대하여 U.S.C. § 119 35에 의거하여 우선권을 주장하며, 이의 각각의 전체 내용은 참고로서 본 명세서에 포함된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 이 발명은 N-[3-플루오로-4-({6-(메틸옥시)-7-[(3-모폴린-4-일프로필)옥시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드의 수화된 결정형 형태에 관한 것이다. 본 발명은 또한 본 발명의 결정형 형태를 함유하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 나아가 N-[3-플루오로-4-({6-(메틸옥시)-7-[(3-모폴린-4-일프로필)옥시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드의 결정형 수화물을 사용하여 키나아제 신호 전달을 저해, 조절 및/또는 조정함으로써 암을 치료하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 전통적으로, 암의 치료에서의 극적 개선은 신규 메커니즘을 통한 치료제 작용의 규명과 관련된다. 암 치료에서 활용될 수 있는 한 메커니즘은 단백질 키나아제 활성의 조절인데, 단백질 키나아제 활성화를 통한 신호 전달은 종양 세포의 특성 중 많은 부분을 담당하기 때문이다. 단백질 키나아제 신호 전달은 예를 들면, 신장, 위, 두경

부, 폐, 유방, 전립선, 및 대장의 암; 간세포암; 뿐만 아니라 뇌 종양 세포의 성장 및 증식에 특히 관련이 있다.

[0006] 단백질 키나아제는 수용체형 또는 비-수용체형으로 분류될 수 있다. 수용체형 티로신 키나아제는 다양한 생물학적 활성을 가지는 다수의 막관통 수용체(transmembrane receptor)들로 구성된다. 상기 수용체형 티로신 키나아제의 상세한 논의에 대하여는 Plowman et al., DN&P 7(6): 334-339, 1994를 참조하라. 단백질 키나아제 및 이들의 리간드는 다양한 세포 활성에서 중요한 역할을 하기 때문에, 단백질 키나아제 효소 활성의 조절 약화는 암과 관련된 제어되지 않는 세포 성장과 같은 변형된 세포 특성을 유발할 수 있다. 종양학적 징후 이외에, 변형된 키나아제 신호가 예를 들면, 면역학적 장애, 심혈관 질환, 염증 질환, 및 퇴행성 질환을 포함하는 많은 다른 병리학적 질환에서 나타난다. 따라서, 단백질 키나아제는 소분자 약물 발견을 위하여 흥미로운 표적이다. 항혈관신생(antiangiogenic) 및 항증식성(antiproliferative) 활성에 관하여 소분자 조절에 대한 흥미로운 표적은 수용체형 티로신 키나아제 c-Met, KDR, c-Kit, Axl, flt-3, 및 flt-4을 포함한다.

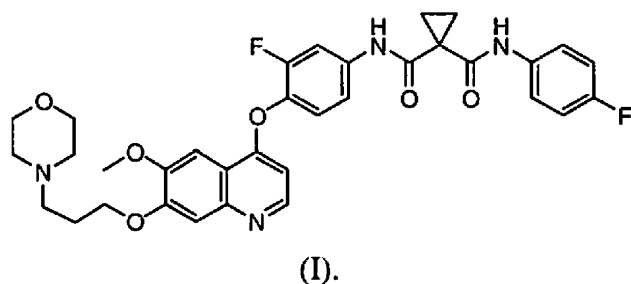
[0007] 상기 키나아제 c-Met은 Met, Ron 및 Sea를 포함하는 헤테로다имер 수용체 티로신 키나아제 (RTK)의 하위군(subfamily)의 전형적인 구성원이다. c-Met에 대한 내인성 리간드는 혈관신생의 강력한 유도 인자인, 간세포 성장인자(hepatocyte growth factor, HGF)이다. c-Met에 HGF의 결합은 세포 성장 및 세포 침투를 촉진하는 수용체 의존 신호의 증가를 초래하는 자가인산화(autophosphorylation)를 통해 상기 수용체의 활성화를 유발한다. 항-HGF 항체 또는 HGF 길항체는 생체 내(in vivo) 종양 전이를 저해하는 것으로 나타났다(Maulik et al Cytokine & Growth factor Reviews 2002 13, 41-59 참조). c-Met 과발현은 유방, 결장, 신장, 폐, 편평상피 세포 골수성 백혈병(squamous cell myeloid leukemia), 혈관종(hemangiomas), 흑색종(melanomas), 성상세포종(astrocytomas), 및 교아세포종(glioblastomas)을 포함하는 매우 다양한 종양 유형에서 나타났다. 부가적으로 c-Met의 키나아제 도메인에서 돌연변이의 활성화가 유전적인 및 우발적인 신장 유두종 및 편평상피 세포 암종에서 규명되었다. (예를 들면, Maulik et al., Cytokine & growth Factor reviews 2002 13, 41-59; Longati et al., Curr Drug Targets 2001, 2, 41-55; Funakoshi et al., Clinica Chimica Acta 2003 1-23 참조).

[0008] 상피세포 성장 인자(epidermal growth factor, EGF), 혈관 내피세포 성장 인자(vascular endothelial growth factor, VEGF) 및 에프린 신호 전달의 저해는 종양 성장 및 생존에 필요한 두 핵심 세포 과정인, 세포 증식 및 혈관신생을 방해할 것이다. 키나아제 KDR (키나아제 삽입 도메인 수용체 티로신 키나아제를 가리킴) 및 flt-4 (fms-유사 티로신 키나아제-4)는 모두 VEGF 수용체이다. EGF, VEGF 및 에프린 신호 전달의 저해는 종양 성장 및 생존에 필요한 두 핵심 세포 과정인, 세포 증식 및 혈관신생을 방해할 것이다. Matter, A., *Tumor angiogenesis as a therapeutic target*, Drug Discovery Today (2001), 6(19), 1005-1024. EGF 및 VEGF 수용체는 소분자 저해를 위한 바람직한 표적이다. VEGF 군의 모든 구성원은 세포 표면 상의 티로신 키나아제 수용체(VEGFR)에 결합함으로써 세포 반응을 자극하여, 이들을 이량체화하여 인산기전이반응을 통해 활성화되는 것을 유발한다. 상기 VEGF 수용체는 면역 글로불린-유사 도메인을 갖는 세포의 부위, 단일막관통부위(single membrane-spanning region) 및 스플릿 티로신-키나아제 도메인을 함유하는 세포내 부위를 가진다. VEGF는 VEGFR-1 및 VEGFR-2에 결합한다. VEGFR-2는 VEGF에 대한 거의 모든 공지된 세포 반응을 조정하는 것으로 알려져 있다.

[0009] 키나아제 c-Kit (줄기 세포 인자 수용체 또는 스틸(steel) 인자 수용체로도 불림)은 혈소판-유래 성장 인자 수용체 하위군에 속하는 제3형 수용체 티로신 키나아제 (RTK)이다. c-Kit 및 c-Kit 리간드의 과발현은 인간 위장관 기질 종양, 비만세포증, 생식 세포 종양, 급성 골수성 백혈병 (AML), NK 림프종, 소-세포 폐 암, 신경아세포종, 부인과 종양 및 결장 암을 포함하는 많은 인간 질환에 기술되어 왔다. 게다가, c-Kit의 증가된 발현 또한 신경섬유종증 제1형 (NF-1), 간엽 종양 GIST 및 비만 세포 질환과 관련된 신생물(neoplasia)의 발달, 뿐만 아니라 활성화된 c-Kit과 관련된 다른 질환과 관련될 수 있다.

[0010] 키나아제 Flt-3 (fms-유사 티로신 키나아제-3)은 AML을 가진 대부분의 환자에서, 막근접(juxtamembrane) 부위 또는 상기 키나아제 도메인의 활성화 루프에서의, 돌연변이를 통해 본질적으로 활성화된다 (Reilly, Leuk. Lymphoma 2003 44: 1-7).

[0011] 따라서, 특히 상기 기술된 c-Met, VEGFR2, KDR, c-Kit, Axl, flt-3, 및 flt-4를 포함하는 키나아제의 신호 전달을 특정하게 저해, 규제, 및/또는 조절하는 소분자 화합물은, 비정상적인 세포 증식 및 혈관신생과 관련된 질환 상태를 치료 또는 예방하는 수단으로서 특히 바람직하다. 그러한 소분자 중 하나는 다음의 화학 구조식을 가지는 N-[3-플루오로-4-((6-(메틸옥시)-7-([3-모폴린-4-일프로필]옥시)퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드, 화합물(I)이다:



[0012]

[0013]

WO 2005-030140는 화합물 (I)의 합성을 기술하고 (실시에 25, 30, 36, 42, 43 및 44), 또한 키나아제의 신호 전달을 저해, 조절 및/또는 조정하는 이 분자의 치료적 활성을 개시한다 (분석, 표 4, 항목 312). 화합물 (I)은 약 0.6 나노몰 (nM)의 c-Met IC₅₀ 값을 갖는 것으로 측정되었다. 2008년 11월 13일에 출원된, 미국 가출원 제61/199,088호에 대한 우선권을 주장하는 PCT/US09/064341은, 화합물 (I)의 대량 합성을 기술한다.

[0014]

비록 치료제에 대하여 치료적 효능이 우선적으로 고려되나, 고체상 형태도 치료제의 개발에 동일하게 중요할 수 있다. 일반적으로, 약물 개발자는 약물의 가공성, 제조, 및/또는 생물학적 이용가능성에 영향을 미칠 수 있는, 만족스러운 수용성 (용해 속도 포함), 저장 안정성, 수확성, 제제화가능성, 및 재현성과 같은 바람직한 특성을 가진 결정형 형태를 발견하기 위하여 노력한다. 따라서, 이들 바람직한 특성의 일부 또는 전부를 가진 하나 이상의 결정형 형태의 발견은 약물 개발에 필수적이다.

발명의 내용

[0015]

이 발명은 여러 수화 상태를 갖는 다양한 수화물로서 존재하는 N-[3-플루오로-4-({6-(메틸옥시)-7-[(3-모폴린-4-일프로필)옥시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드, 화합물 (I)의 결정형 수화물에 관한 것이다. 본 발명은 단백질 키나아제 활성의 조절을 이용함으로써 암을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 논의된 바와 같이, 단백질 키나아제 활성화를 통한 신호 전달은 종양 세포의 특성 중 많은 것을 담당한다. 단백질 키나아제 신호 전달은 예를 들면, 신장 (예를 들면 유두상 신장 세포 암종), 위 (예를 들면 전이성 위 암종), 두경부 (예를 들면 편평상피 세포 암종), 폐, 유방, 전립선, 및 대장 암, 편평상피 세포 골수성 백혈병, 혈관종, 흑색종, 성상세포종, 교아세포종, 간세포암, 유전적인 및 우발적인 신장 유두종, 뿐만 아니라 뇌 종양 세포의 성장 및 증식에 특히 관련이 있다.

[0016]

따라서, 본 발명은 또한 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 이들 방법은 치료적 유효량의 화합물 (I)의 적어도 하나의 결정형 수화물을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0017]

또다른 구체예에 있어서, 본 발명은 제어되지 않는, 비정상적인, 및/또는 원치않는 세포 활성화와 관련된 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 이들 방법은 치료적 유효량의 화합물 (I)의 적어도 하나의 결정형 수화물을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0018]

본 발명은 나아가 치료적 유효량의 화합물 (I)의 적어도 하나의 결정형 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 함유하는 약학적 조성물을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0019]

도 1-a는 실시예 1.1.1에서 화합물 (I) 결정형 수화물의 중량측정 기상 수착 연구 (Gravimetric Vapor Sorption Study, GVS)의 수착 및 탈착 곡선을 나타낸다.

도 1-b는 실시예 1.1.1에서 화합물 (I) 결정형 수화물의 XRPD 패턴을 나타낸다.

도 1-c는 실시예 1.1.1에서 화합물 (I) 결정형 수화물의 DSC 온도기록도를 나타낸다.

도 1-d는 실시예 1.1.1에서 화합물 (I) 결정형 수화물의 TGA 온도기록도를 나타낸다.

도 1-e는 실시예 1.1.2에서 화합물 (I) 결정형 수화물의 고체상 ^{13}C NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 1-f는 실시예 1.1.2에서 화합물 (I) 결정형 수화물의 고체상 ^{19}F NMR 스펙트럼을 나타낸다.

도 1-g는 실시예 1.1.2에서 화합물 (I) 결정형 수화물의 라만(Raman) 스펙트럼을 나타낸다. 화살표는 스펙트럼에서 수화 상태와 관련된 미묘한 변화를 표시한다. 도 1-g (a)는 3700 cm^{-1} 내지 200 cm^{-1} 의 스펙트럼을 나타낸다. 도 1-g(b)는 1700 cm^{-1} 내지 1100 cm^{-1} 의 스펙트럼의 확대도를 나타낸다.

도 1-h는 실시예 1.1.3에서 상대 습도 조건 하에서 화합물 (I) 결정형 수화물의 XRPD 패턴을 나타낸다. (a)는, 전체 회절 패턴을 나타낸다. (b)는, 피크 이동을 강조하는 확대된 영역을 나타낸다. (a) 및 (b) 둘다에서, 회절 패턴은 다음 조건에 대한 것을 나타낸다 (위에서 아래로): 40 % RH의 초기 조건, 진공 적용 직후(거의 0 % RH에 도달하도록), 진공 적용 125분 후, 및 상기 물질이 40 % RH로 되돌려진 후.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0020] N-[3-플루오로-4-({6-(메틸옥시)-7-[(3-모폴린-4-일프로필)옥시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드, 화합물 (I)의 결정형 수화물

[0021] 본 발명은 화합물 (I)에 대하여 약 0.1 몰 당량의 물 내지 약 1 몰 당량의 물로 변화하는, 여러 수화 상태를 갖는 다양한 수화물로서 존재하는 화합물 (I)의 결정형 수화물에 관한 것이다. 하기의 실시예들은 본 발명에 따른 화합물 (I)의 이들 결정형 수화물을 이들의 제조 및 특징화와 더불어 기술한다. 이들 결정형 형태는 수화도가 거의 무수물에서부터 일수화물과 거의 동일한 화학량론적 상한까지의 범위인, 동형(isomorphic) 탈용매화물 및 채널 수화물로도 알려진 다양한 수화물이다(Stephenson, G. A.; Groleau, E. G.; Kleeman, R. L.; Xu, W.; Rigsbee, D. R. *J. Pharm. Sci.* **1998**, *87*, 536-42). 고체상의 화합물은 용해도, 용융점, x-선 분말 회절, 고체상 NMR 분광학, 및 라만 분광학과 같은 다양한 물리적 특성을 특징으로 할 수 있다. 일반적으로, 화합물의 상이한 결정형 형태는 이들의 XRPD 패턴 또는 고체상 NMR 피크와 같은 이들의 개별적인 분석 데이터를 비교함으로써 둘을 구별하여 규명하거나 특징지을 수 있다. 이 경우에는, 본 발명의 수화물 상태는 단일 형태와 일치하는 유사성을 가지는 고체상 특성 데이터를 도출한다. 이들 유사성은 표 1의 피크에 의해 입증되고, 상기 표 1은 수화 상태의 범위에 대해 공통된 XRPD 패턴, 고체상 NMR 스펙트럼, 및 라만 스펙트럼으로부터 특성 피크를 나타낸다.

표 1

^{13}C 고체상 NMR (TMS로부터 ppm, $\pm 0.2\text{ ppm}$)	^{19}F 고체상 NMR (CFCl_3 로부터 ppm, $\pm 0.4\text{ ppm}$)	라만 분광학 (라만 이동, $\text{cm}^{-1} \pm 2\text{ cm}^{-1}$)	XRPD ($2\theta \pm 0.2^\circ$)
173.3	-116.3	1623	9.0
160.9	-125.1	1503	10.2
158.6		1436	12.0
155.3		1337	15.6
152.7		901	16.2
149.8		853	19.9
135.4		779	20.3
125.4		744	22.1
100.3		708	24.4
67.1		634	
54.6			
26.1			
22.6			

[0022]

[0023] 본 발명의 결정형 수화물은 이의 각기 특성 피크의 집합 또는 이의 조합 또는 이의 부분집합을 특징으로 할 수 있다. 예를 들면, 통상적인 약학적 부형제에 의해 방해받지 않는 피크의 조합 및 부분집합이 상기 결정형 수화물을 특징화하는데 사용될 수 있다.

[0024] 본 명세서에서 개시된 화합물 (I)의 결정형 수화물은 서로간에 다른 형태에 관한 이점을 가질 수 있다. 그러한

이점은 특정 제제화 또는 가공에서, 또는 중간체로서 일 형태의 사용을 시사할 수 있다. 예를 들면, 화합물 (I)의 결정형 수화물은 수계 제제에서 본 발명의 수화물로 변환하는 성향을 가진다.

[0025] 하기 실시예에 나타난 바와 같이, 화합물 (I)의 결정형 수화물은 수성 용매에 화합물 (I)을 용해시키고, 이후 수용액으로부터 화합물 (I)의 결정형 수화물을 결정화함으로써 제조될 수 있다. 상기 수성 용매는 물이거나, 물과 유기 용매의 조합, 예를 들면, 물과 아세톤의 조합일 수 있다. 대안적으로, 화합물 (I)의 결정형 수화물은 이의 수화도가 증가하거나 감소하는데 충분한 조건 하에서 충분한 시간 동안 습도 챔버에 화합물 (I)의 결정형 수화물을 배치함으로써 제조될 수 있다. 상기 습도 챔버는 제어된 습도를 가진 폐쇄된 환경이거나, 결정형 화합물 (I) 수화물이 개방된 환경에 노출될 때 수화로 변화를 유발하기에 충분한 습도 수준인 개방된 환경일 수 있다.

[0026] 치료 방법

[0027] 상기 논의된 바와 같이, 화합물 (I)은 특히 c-Met, KDR, c-Kit, Axl, flt-3, 및 flt-4를 포함하는 키나아제의 신호 전달을 특정하게 저해, 조절 및/또는 조정하는 이의 능력에 있어서 이로인 치료적 특성을 가진다. 이는 화합물 (I)을 비정상적인 세포 증식 및 혈관신생과 관련된 질환 상태를 치료 및/또는 예방하는 치료제로서 특히 바람직하게 만든다.

[0028] 본 발명은 따라서 단백질 키나아제 활성의 조절을 이용함으로써 암을 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다. 상기 논의된 바와 같이, 단백질 키나아제 활성화를 통한 신호 전달은 종양 세포의 특성 중 많은 것을 담당한다. 단백질 키나아제 신호 전달은 예를 들면, 신장 암 (예를 들면 유두상 신장 세포 암종, 우발적인 신장 유두종), 위 암 (예를 들면 전이성 위 암종), 두경부 암 (예를 들면 편평상피 세포 암종), 폐 암 (예를 들면, 비-소 세포 폐 암), 유방 암, 전립선 암, 및 대장 암, 편평상피 세포 골수성 백혈병, 혈관종, 흑색종, 뇌 암 (예를 들면 성상세포종, 교아세포종), 및 간세포암에 특히 관련이 있다.

[0029] 따라서, 본 발명은 암을 치료 및/또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 치료적 유효량의 본 발명에 따른 N-[3-플루오로-4-({6-(메틸옥시)-7-[(3-모폴린-4-일프로필)옥시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드, 화합물 (I)의 결정형 수화물을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함한다. 투여된 상기 화합물 (I)의 결정형 수화물은 본 발명의 결정형 수화물 및 결정형 수화물의 혼합물 중 어느 하나일 수 있다. 치료될 개체는 일반적으로 포유동물 및 대개 인간이다. 치료될 암은 상기 논의된 것, 가령 신장 암, 위 암, 두경부 암, 폐 암, 유방 암, 전립선 암, 대장 암, 편평상피 세포 골수성 백혈병, 혈관종, 흑색종, 성상세포종, 교아세포종, 유전적인 및 우발적인 신장 유두종, 편평상피 세포 암종, 및 뇌 종양이 바람직하나, 본 발명에 따른 화합물 (I)의 결정형 수화물이 효능을 가지는 어떠한 암의 형태도 가능하다.

[0030] 본 발명의 약학적 조성물

[0031] 본 발명은 치료적 유효량의 본 발명에 따른 N-[3-플루오로-4-({6-(메틸옥시)-7-[(3-모폴린-4-일프로필)옥시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드, 화합물 (I)의 적어도 하나의 결정형 수화물 및 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 담체, (약학적으로 허용가능한 부형제로도 알려짐)을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 상기 논의된 바와 같이, 화합물 (I)의 결정형 수화물은 비정상적인 세포 증식 및 혈관신생과 관련된 질환 상태의 치료 및/또는 예방에 치료적으로 유용하다. 상기 화합물 (I)의 결정형 수화물은 W02005-030140에 기술된 바와 같이 키나아제의 신호 전달을 저해, 조절 및/또는 조정하는 치료적 활성을 가진다. 그런 질환 상태의 치료를 위한 약학적 조성물은 특정 질환을 가진 환자의 치료에 적절하게 키나아제의 신호 전달을 저해, 조절 및/또는 조정하기 위해 치료적 유효량의 본 발명에 따른 화합물 (I)의 적어도 하나의 결정형을 함유한다. 본 발명의 약학적 조성물은 본 발명에 따른 화합물 (I)의 결정형 수화물을 함유하는 임의의 약학적 형태일 수 있다. 상기 약학적 조성물은, 예를 들면, 정제, 캡슐제, 액상 현탁액제, 주사제, 국소제, 또는 경피제일 수 있다. 상기 약학적 조성물은 일반적으로 약 1 중량% 내지 약 99 중량%의 본 발명의 화합물 (I)의 적어도 하나의 결정형 및 99 중량% 내지 1 중량%의 적절한 약학적 부형제를 함유한다. 일 실시예에 있어서, 상기 조성물은 약 5 중량% 내지 약 75 중량%의 본 발명의 화합물 (I)의 결정형 수화물과 이하에서 논의될 적절한 약학적 부형제 또는 다른 보조제인 조성물의 나머지로 이루어질 수 있다.

[0032] (본 명세서에서 약학적 조성물에 관해 논의된) "키나아제의 신호 전달을 저해, 조절 및/또는 조정하기에 충분한 본 발명에 따른 "N-[3-플루오로-4-({6-(메틸옥시)-7-[(3-모폴린-4-일프로필)옥시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-N'-

(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드의 결정형 수화물의 치료적 유효량"은 비정상적인 세포 증식 및 혈관신생과 관련된 다수의 암 중 어느 하나를 겪는 환자를 치료하는데 충분한 임의의 양을 말한다. 임의의 특정 환자의 치료에 요구되는 실제량은 치료될 질환 및 이의 중증도; 사용된 특정 약학적 조성물; 환자의 연령, 체중, 기초 건강, 성별 및 식이; 투여 방식; 투여 시간; 투여 경로; 및 본 발명에 따른 화합물 (I)의 결정형 수화물의 배출 속도; 치료 기간; 사용된 특정 화합물과 병용하여 또는 동시에 사용되는 임의의 약물; 및 의학 분야에 공지된 다른 그러한 요인을 포함하는 다양한 요인에 따라 달라질 수 있다. 이들 요인들은 Goodman and Gilman's "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Tenth Edition, A. Gilman, J. Hardman and L. Limbird, eds., McGraw-Hill Press, 155-173, 2001에서 논의된다. 본 발명에 따른 화합물 (I)의 결정형 수화물, 및 이를 포함하는 약학적 조성물은 항암제 또는 암에 대하여 치료되는 환자에게 일반적으로 투여되는 다른 물질과 병용하여 사용될 수 있다. 이들은 또한 하나 이상의 그러한 물질과 단일 약학적 조성물로 함께-제제화될 (co-formulated) 수 있다.

[0033] 약학적 조성물의 유형에 따라, 약학적으로 허용가능한 담체는 당해 분야에서 공지된 담체 중 어느 하나 또는 이의 조합으로부터 선택될 수 있다. 상기 약학적으로 허용가능한 담체의 선택은 사용될 약학적 형태 및 바람직한 투여 방법에 따라 달라진다. 본 발명의 약학적 조성물, 즉, 본 발명의 화합물 (I)의 결정형 수화물을 함유하는 약학적 조성물에 있어서, 담체는 본 발명의 화합물 (I)의 특정 결정형 수화물이 실질적으로 유지되도록 선택되어야 한다. 달리 말하면, 상기 담체는 본 발명의 화합물 (I)의 결정형 수화물을 실질적으로 변경시키지 않아야 한다. 아니면 상기 담체는 본 발명에 따른 화합물 (I)의 결정형 수화물과 호환성이 없어 임의의 바람직하지 않은 생물학적 영향을 생성하거나, 아니면 상기 약학적 조성물의 임의의 다른 성분(들)과 유해한 방식으로 상호작용하지 않아야 한다.

[0034] 본 발명의 약학적 조성물은 약학적 제제 분야에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있고, 예를 들면, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990)을 참조하라. 고체 제형 (dosage form)에서, 화합물 (I)의 적어도 하나의 결정형 수화물은 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 부형제 가령 시트르산 나트륨 또는 인산 이칼슘, 또는 당해 분야의 숙련자에게 공지된 임의의 다른 부형제, 가령: (a) 충전제 또는 증량제, 예를 들면, 전분, 락토오스, 수크로오스, 글루코오스, 만니톨, 및 규산, (b) 결합제, 예를 들면, 셀룰로오스 유도체, 전분, 알긴산염, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로오스, 및 아카시아 검, (c) 보습제(humectant), 예를 들면, 글리세롤, (d) 봉해제, 예를 들면, 아가-아가, 탄산 칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 크로스카멜로스 나트륨, 복합 규산염, 및 탄산 나트륨, (e) 용해 지연제(solution retarder), 예를 들면 파라핀, (f) 흡수 촉진제, 예를 들면, 4차 암모늄 화합물, (g) 습윤제(wetting agents), 예를 들면, 세틸 알콜, 및 글리세롤 모노스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트 등 (h) 흡착제, 예를 들면, 카올린(kaolin) 및 벤토나이트(bentonite), 및 (i) 활택제, 예를 들면, 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 라우릴 황산 나트륨, 또는 이의 혼합물과 혼합될 수 있다. 캡슐제, 정제 및 환제의 경우, 제형은 또한 완충화제를 포함할 수 있다.

[0035] 약학적 제제 분야에서 공지된 약학적으로 허용가능한 보조제도 본 발명의 약학적 조성물에 사용될 수 있다. 이들은 보존제, 습윤제, 현탁제, 감미제, 향료, 착향제, 유화제, 및 분산제를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 미생물 작용의 예방은 다양한 항바이러스제 및 항진균제, 예를 들면, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산 등에 의해 보장될 수 있다. 등장화제, 예를 들면 설탕, 염화 나트륨 등을 포함하는 것이 또한 바람직할 수 있다. 원한다면, 본 발명의 약학적 조성물은 또한 습윤제 또는 유화제, pH 완충화제, 항산화제, 등, 가령, 예를 들면, 특히 시트르산, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민 올레이트, 부틸화된 히드록시톨루엔을 포함하나, 이에 제한되지 않는 소량의 보조 물질을 함유할 수 있다.

[0036] 상기 기술된 바와 같은 고체 제형은 장용 코팅과 같은 코팅 및 껍질, 및 당해 분야에서 공지된 다른 방법을 이용하여 제조될 수 있다. 상기 고체 제형은 불투명화제를 함유할 수 있고, 장관의 특정 부위에서 지연된 방식으로 활성 화합물 또는 화합물들을 방출하는 그런 조성물이 될 수도 있다. 사용될 수 있는 내장형 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스이다. 상기 활성 화합물, 화합물 (I)의 적어도 하나의 결정형은 또한, 적합하다면, 하나 이상의 상기-언급된 부형제를 갖는 미세캡슐화된 형태일 수 있다.

[0037] 상기 활성 화합물 이외에 현탁액은, 현탁화제, 예를 들면, 에톡실화된 이소스테아릴 알콜, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비톨 및 소르비톨 에스테르, 미결정 셀룰로오스, 알루미늄 메타히드록시드, 벤토나이트, 아가-아가 및 트래거캔스, 또는 이들 물질의 혼합물 등을 함유할 수 있다.

[0038] 직장 투여용 조성물은 예를 들면, 본 발명의 화합물을, 예를 들면, 상온에서는 고체이나 체온에서는 액체이므로

적절한 체강에서 용융되어 활성 화합물을 방출하는 적절한 무자극성 부형제 또는 담체 가령 코코아 버터, 폴리 에틸렌글리콜 또는 좌약 왁스와 혼합시킴으로써 제조될 수 있는 좌약이다.

[0039] 본 발명의 화합물 (I)의 결정형 수화물은 이들의 제조동안 유지되기 때문에, 고체 제형이 본 발명의 약학적 조성물에 바람직하다. 캡슐제, 정제, 환제, 산제, 및 과립제를 포함하는 경구 투여용 고체 제형이 특히 바람직하다. 그러한 고체 제형에서 활성 화합물은 적어도 하나의 불활성, 약학적으로 허용가능한 부형제 (약학적으로 허용가능한 담체로도 알려짐)와 혼합된다. 화합물 (I)의 결정형 수화물의 순수한 형태 또는 적절한 약학적 조성물의 형태로의 투여는 허용가능한 투여 방식 또는 유사한 유용성을 제공하는 물질 중 어느 하나를 통해 수행될 수 있다. 따라서, 투여는 예를 들면, 경구, 코, 비경구(정맥내, 근육내, 또는 피하), 국소적, 경피, 질내, 방광내, 전신내 또는 직장으로, 예를 들면, 정제, 좌제, 환제, 연질 탄성 및 경질 젤라틴 캡슐제, 분말제, 용액, 현탁액, 또는 에어로졸, 등과 같은 고체, 반-고체, 동결건조된 분말의 형태 또는 액체 제형으로, 바람직하게 정확한 투여량의 단순 투여에 적절한 단위 제형으로 될 수 있다. 한 바람직한 투여 경로는 치료될 질환 상태의 중증도에 따라 조절될 수 있는 편리한 용법(dosage regime)을 이용하는, 경구 투여이다.

[0040] 실시예:

[0041] 실시예 1. N-[3-플루오로-4-({6-(메틸옥시)-7-[(3-모폴린-4-일프로필)옥시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 결정형 수화물, 화합물 (I)의 제조 및 물리적 특징화.

[0042] 1.1.1. 화합물 (I) 결정형 수화물의 제조.

[0043] 상기 수화물을 4.9614 g의 화합물 (I) 및 50 mL의 *n*-프로판올을 250 mL 비커에 첨가함으로써 제조하였다. 현탁액을 200 rpm으로 자석 교반 막대를 통해 교반시키면서 90℃까지 가열하였다. 2시간 후, 고체를 호박색 용액에 완전히 용해시켰다. 1시간 및 2시간 시점에서, 증발 효과를 알아보기 위해 10 mL의 *n*-프로판올을 첨가하였고, 용액 부피를 50 mL가 되도록 되돌렸다. 이후 용액을 1.6 마이크로미터 유리 섬유 필터를 통해 고온 여과하였다. 이후, 용액을 비커에서 밤새 건조시켜 분말이 되도록 하였으며, 이후 150 mL의 아세톤과 물의 1:1 혼합물에 재용해시키고, 증발을 방지하고자 호일 뚜껑으로 덮고 밤새(16 시간) 슬러리가 되게 하였다. 슬러리가 된 고체를 이후 진공 여과로 수집하였다. 최종 회수된 무게는 3.7324 g (75 % 수율)이었다. 상기 회분(batch)을 분석하기 전에 수일 동안 주변 조건에서 저장하였다.

[0044] Karl Fisher 물 함량 측정은 표준 절차를 이용하여 수행되었다. 물 함량은 703 Ti 교반기가 구비된 Brinkmann KFIV4 Metrohm 756 전량계 및 Hydranal Coulomat AG 시약을 이용하여 측정되었다. 시료를 고체로서 용기에 도입하였다. 적적당 대략 30-35 mg의 시료가 사용되었다. 실시예 1.1.2에서 제조된 결정형 화합물 (I)의 시료가 두번 측정되었고, 평균 물 함량이 2.5 % 중량/중량인 것으로 나타났으며, 각 복사본은 0.1 % 이내로 일치하였다.

[0045] 중량측정 기상 수확(GVS) 연구를 표준 절차를 이용하여 실행하였다. 시료들을 DVSCFR 소프트웨어를 이용하는 동적 기상 수확 분석기 (Surface Measurement Systems사) 상에서 실행시켰다. 시료 크기는 전형적으로 10 mg 이었다. 수분 흡착 탈착 등온선은 이하에 개괄된 바와 같이 수행되었다. 25 ℃에서 실시된 표준 등온선 실험은 40 % RH에서 시작, 습도를 90 % RH까지 증가, 습도를 0 % RH까지 감소, 습도를 다시 90 % RH까지 증가, 마지막으로 습도를 10% RH 간격으로 0 % RH까지 감소하는 2-사이클 실행이었다. 실시예 1.1.1에서 제조된 결정형 화합물 (I)은 25 ℃ 및 90 % 습도에서 2.5 % 중량 증가를 나타냈다. GVS 수확 및 탈착 곡선을 도 1-a에 나타낸다. VS 수확 및 탈착 곡선을 도 1-a에 나타낸다. 상기 GVS 결과는 상기 수화물이 동형 탈용해화물로서 거동하는 증거를 나타낸다 (Stephenson, G. A.; Groleau, E. G.; Kleeman, R. L.; Xu, W.; Rigsbee, D. R. *J. Pharm. Sci.* **1998**, *87*, 536-42).

[0046] 실시예 1.1.1에서 제조된 화합물 (I) 결정형 수화물의 X-선 분말 회절 패턴은 PANalytical X'Pert Pro 회절계를 이용하여 얻었다. 시료를 제로-백그라운드 실리콘 삽입 시료 홀더 상에서 부드럽게 눌렀다. 2° 내지 50° 의 연속적인 2θ 스캔 범위가 Cu K-알파 방사선원 및 40 kV 및 45 mA의 발전기 출력과 함께 사용되었다. 0.017 도/단계의 2θ 단계 크기와 40.7 초의 단계 시간이 사용되었다. 시료를 30 rpm으로 회전시켰다. 실험은 실온 및 주변 습도에서 수행되었다. 도 1-b는 실시예 1.1.1의 N-[3-플루오로-4-({6-(메틸옥시)-7-[(3-모폴린-4-일프로필)옥시]퀴놀린-4-일}옥시)페닐]-N'-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1,1-디카복사미드 결정형 수화물에 대한 XRPD 패턴을 나타낸다. XRPD 패턴에서 다음의 실험적 ° 2θ + 0.1 ° 2θ에서의 피크가 나타났다: 6.6, 9.0, 10.2, 12.0, 12.2, 13.1, 13.3, 14.6, 15.6, 16.2, 17.0, 17.1, 17.4, 18.2, 18.4, 18.7, 20.0, 20.3, 20.8, 21.7, 22.1, 23.1, 23.4, 23.8, 24.2, 24.5, 25.0. 오직 25° 2θ 이하의 피크만이 결정형 약학적 형태의 규명에 일반

적으로 바람직한 것으로 제공된다. 피크의 전체 목록 또는 이의 부분집합은 화합물 (I)의 수화물을 특징화하기에 충분할 수 있다.

[0047] TA Instruments Q2000 시차 주사 열량계를 이용하여 DSC 온도기록도를 얻었다. 실시예 1.1.1에서 제조된 2.1500 mg의 화합물 (I) 결정형 수화물의 시료 질량을 알루미늄 DSC 팬에서 직접적으로 칭량하였다. 상기 팬을 손으로 압력을 가하고 상기 팬의 각 부분을 함께 눌러 밀봉하였다(풀린 뚜껑 형태로도 알려짐). 온도를 25 °C에서 225 °C까지 10 °C/분으로 상승시켰다. 137.4 °C의 최대 용융 온도 및 44.2 J/g의 열유량이 흡열성 용융에 대하여 측정되었다. 용융 현상 후에, 무수물 형태로 재결정이 일어나고, 이후 194.1 °C에서 용융된다. DSC 온도 기록도는 도 1-c에 나타난다. 발열성 현상은 위쪽 방향으로 도시된다.

[0048] TA Instruments Q500 열중량 분석기를 이용하여 TGA 온도기록도를 얻었다. 시료 팬의 용기 중량을 재고, 실시예 1.1.1에서 제조된 9.9760 mg의 화합물 (I) 결정형 수화물을 상기 팬에 놓았다. 온도를 25 °C에서 300 °C까지 10 °C/분으로 상승시켰다. 160 °C까지 2.97 %의 무게 손실과 200 °C 이상에서 분해에 의한 추가적인 무게 손실이 관찰되었다. TGA 온도기록도는 도 1-d에 나타난다.

[0049] 1.1.2. 상이한 수화 상태를 가진 화합물 (I) 결정형 수화물의 제조.

[0050] 실시예 1.1.1에서 제조된 결정형 수화물 회분에서 5개의 150 mg 부분 표본을 취하여 10 mL 스크루-탑(screw-top) 바이알에 넣었다. 상기 바이알의 뚜껑을 제거하고 이들 부분표본을, 건조제 (Dri-Rite®

규산 삼칼슘, RH 2-3%), 포화 브롬화 리튬 (6 % RH), 포화 염화 리튬 (11 % RH), 포화 염화 마그네슘 (33 % RH), 및 포화 염화 나트륨 (75 % RH)가 들어있는 챔버에서 각각 저장하였다. 2주 후에 시료를 꺼내어 분석을 위해 즉시 뚜껑으로 밀봉하였다.

[0051] 실시예 1.1.2에서 제조된 화합물 (I) 결정형 수화물의 고체상 NMR 스펙트럼을 399.87 MHz의 ¹H 주파수에서 작동하는 Bruker Avance 400 3중-공명-분광기를 사용하여 얻었다. ¹³C NMR 스펙트럼은 8 kHz의 회전자 주파수에서 Bruker 4-mm 3중-공명-자기-각 회전 프로브를 이용한 교차-편극 펄스 시퀀스(cross-polarization pulse sequence)를 이용하여 얻었다. 교차-편극 효율을 향상시키기 위해 ¹H 채널에서 75 내지 90 kHz의 선행 전력 상승이 사용되었다. 회전 측파대(sideband)는 5개의 펄스 전체 측파대 억제 펄스 시퀀스에 의해 제거되었다. ¹⁹F 스펙트럼은 교차-편극 펄스 시퀀스를 사용하고 12.5 kHz의 회전자 주파수에서 회전하는 동일한 분광기 및 프로브를 이용하여 얻었다. 도 1-e는 실시예 1.1.3에서 제조된 화합물 (I) 결정형 수화물의 5개의 수화 상태의 고체상 ¹³C NMR 스펙트럼을 나타낸다. ¹³C NMR 피크 위치는 0 ppm (백만분율)에서 테트라메틸실란에 대한 상대값으로 보고되고, 기계적 오차 및 보정 때문에 +/- 0.2 ppm의 정확성으로 제시된다. 모든 수화 상태에 대하여 공통적인 고체상 ¹³C NMR 스펙트럼으로부터 상기 수화물의 특징적인 피크는 173.3, 160.9, 158.6, 155.3, 152.7, 149.8, 135.4, 125.4, 100.3, 67.1, 54.6, 26.1, 및 22.6 ppm ± 0.2 ppm 또는 이의 부분집합에서의 피크를 포함한다. 이 목록 이외에도, 수화 상태가 변화하면서 이동하는 다른 피크가 도 1-e에 관찰된다. 도 1-f는 실시예 1.1.2에서 제조된 화합물 (I) 결정형 수화물의 5개의 수화 상태의 고체상 ¹⁹F NMR 스펙트럼을 나타낸다. 상기 고체상 ¹⁹F NMR 스펙트럼은 기계적 오차 및 보정 때문에 ±0.4 ppm의 정확성으로 CFC1₃에 대해 피크 -116.3 및 -125.1 ppm을 나타낸다. 고체상 ¹⁹F NMR 피크들은 모두 수화물의 특성인 것으로 사료된다. ¹³C 및 ¹⁹F 고체상 NMR 스펙트럼 결과에서 관찰되는 미묘하나 쉽게 검출가능한 변화는 상기 물질이 동형 방식으로 탈용매화됨을 시사하는 것으로 생각된다.

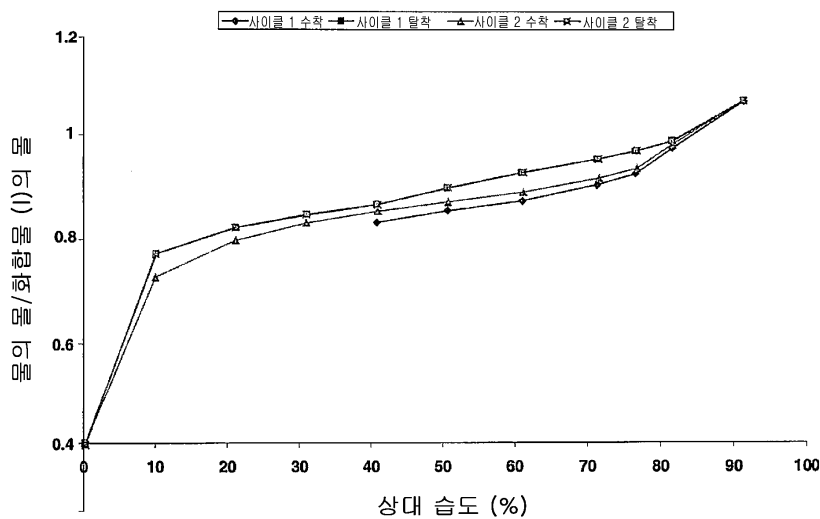
[0052] 실시예 1.1.2에서 제조된 화합물 (I) 결정형 수화물의 푸리에-변환 (FT) 라만 스펙트럼을 액체 질소-냉각된 게르마늄 검출기 및 비디오 컨트롤기를 가진 동력화(motorized) 다단식(stage) 부품(accessory)이 구비된 Thermo Nicolet 960 분광기를 이용하여 얻었다. 0.55 W의 전력 설정을 가진 1.064 μm 레이저가 사용되었다. 분말화된 시료를 유리 현미경 슬라이드 상에 놓고, 상기 단계에서 사용되는 빔에 직접적으로 배치하였다. 1-mm 레이저 점 크기가 사용되었고, 2 cm⁻¹ 해상도로 찍은 512개의 스캔을 수집하였다. 다양한 수화 상태에서 화합물 (I)의 결정형 수화물의 FT-라만 스펙트럼을 도 1-g에 나타낸다. FT 라만 스펙트럼에서 분석된 습도 범위에 걸쳐 변하지 않는 다음의 피크 (라만 이동, cm⁻¹ +/- 2 cm⁻¹) 가 관찰되었다: 1623, 1503, 1436, 1337, 901, 853, 779, 744, 708, 634.

[0053] 1.1.3. 다양한-습도 XRPD에 의한 상이한 수화 상태를 가진 화합물 (I) 결정형 수화물의 특징화.

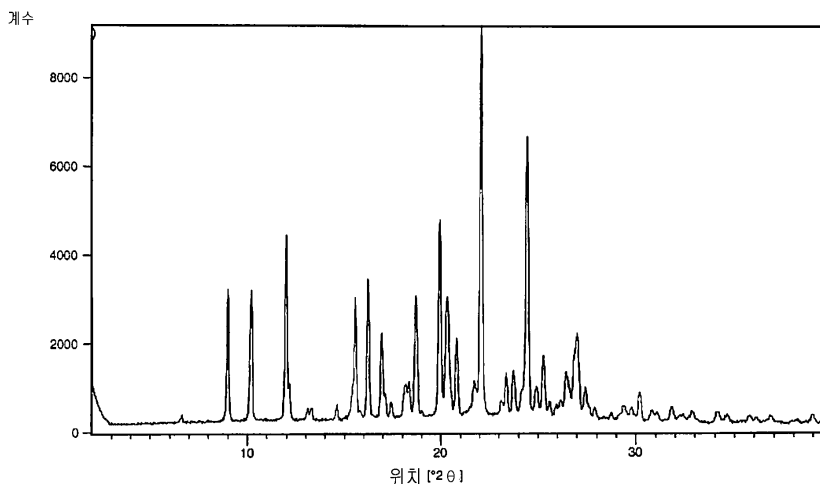
[0054] 실시예 1.1.1와 유사한 절차를 사용하여 화합물 (I) 결정형 수화물의 시료를 제조하였다. 0.3 내지 0.9의 활성을 갖는, 아세톤/물 혼합물에 슬러리화함으로써 제조된 화합물 (I) 수화물의 일련의 회분을 본 연구에 사용되는 단일 회분을 생성하기 위해 조합하였다. Anton-Parr TTK450 온도 스테이지 및 SYCOS-H 기체 가습기가 구비된 Bruker D8 Advance X-선 분말 회절계상에서 다양한-습도 XRPD가 수행되었다. 대략 30 mg의 물질을 스테인레스강 시료 홀더 내에 채우고 약간 납작하게 하였다. 다음의 취득 파라미터들이 사용되었다: Cu K-알파 방사선, 40 mA, 40 kV, 2° 내지 40° 2θ의 스캔 범위에 걸쳐 0.017° 2θ의 단계 크기를 이용한 연속 스캔 방식, 0.1초 단계 시간. 도 1-h는 40 % RH의 초기 조건, 진공 적용 직후 (거의 0% RH에 도달하도록), 진공 적용 125 분 후, 및 상기 물질을 40 % RH로 되돌린 후에서 얻은 결정형 수화물의 XRPD 패턴을 나타낸다. 초기 및 마지막 시점에서 XRPD 패턴을 주변조건에서 수집한 패턴과 매칭하여 도 1-b에 나타낸다. 상기 XRPD 패턴에서 상기 시료가 건조되는 동안 변하지 않았던 피크로서 다음의 실험적 ° 2θ ± 0.2 ° 2θ에서의 피크가 규명되었다: 9.0, 10.2, 12.0, 15.6, 16.2, 19.9, 20.3, 22.1, 및 24.4. 피크의 전체 목록, 또는 이의 부분집합은 화합물 (I)의 결정형 수화물을 특징화하는데 충분할 수 있다.

도면

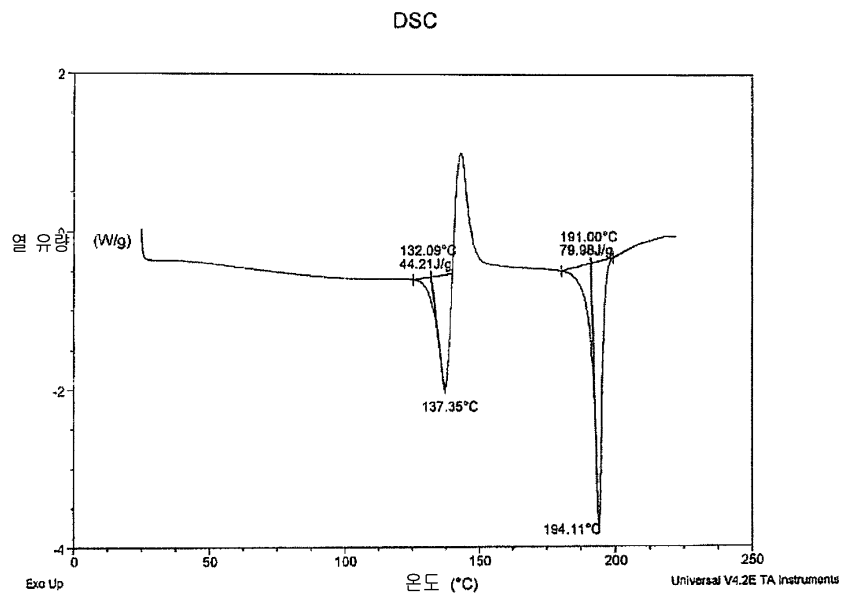
도면1a



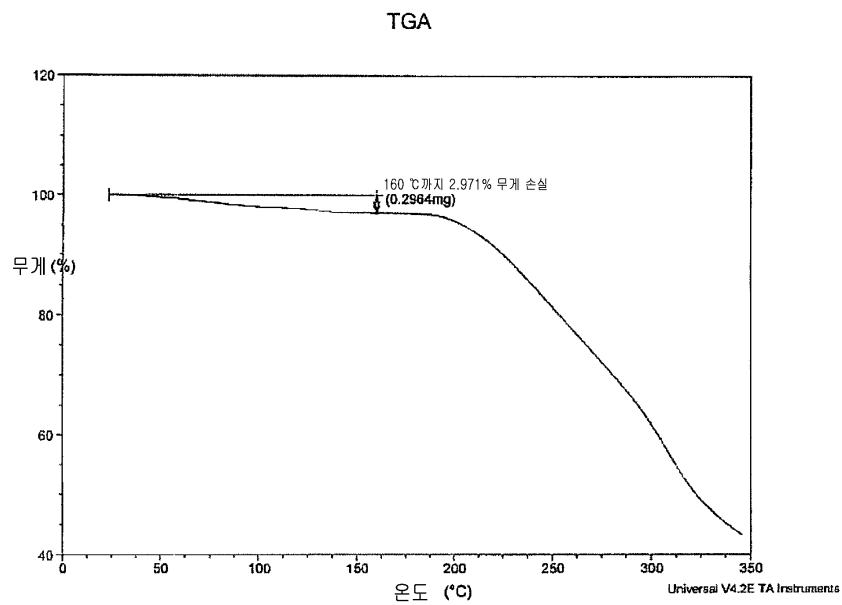
도면1b



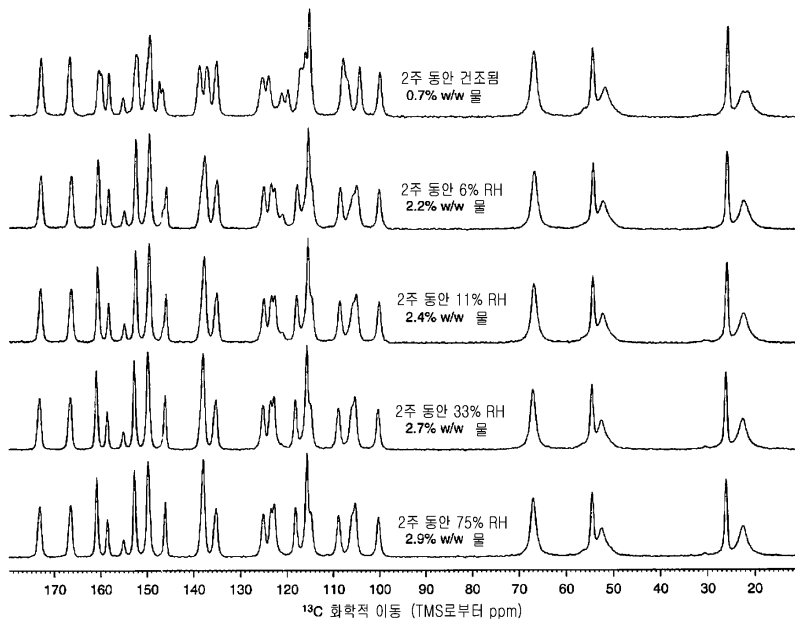
도면1c



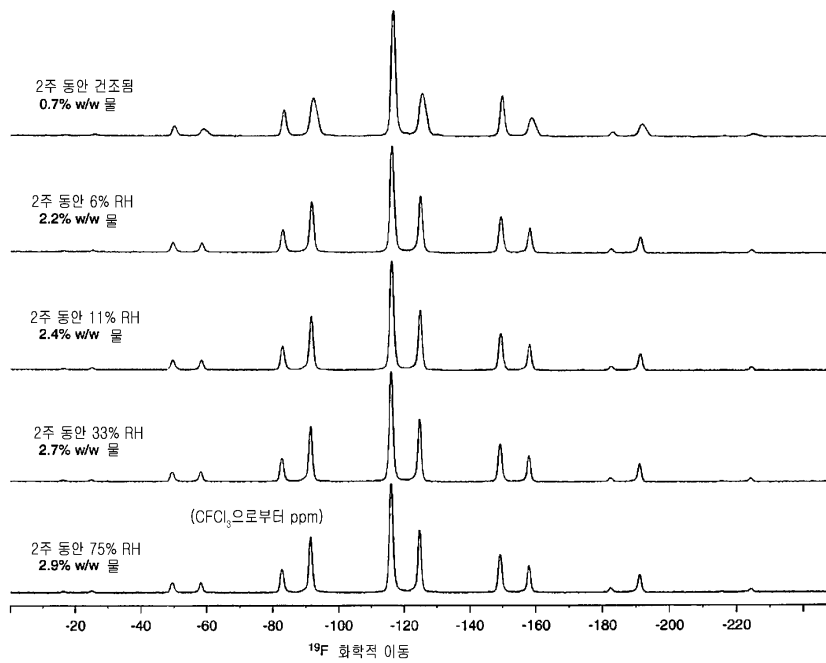
도면1d



도면1e

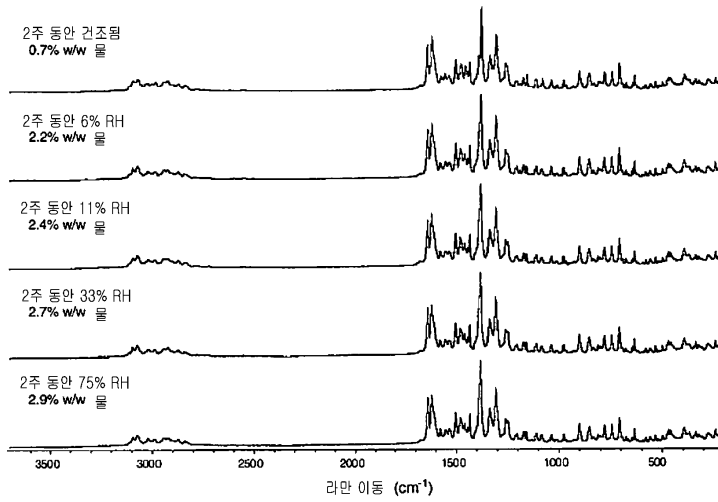


도면1f

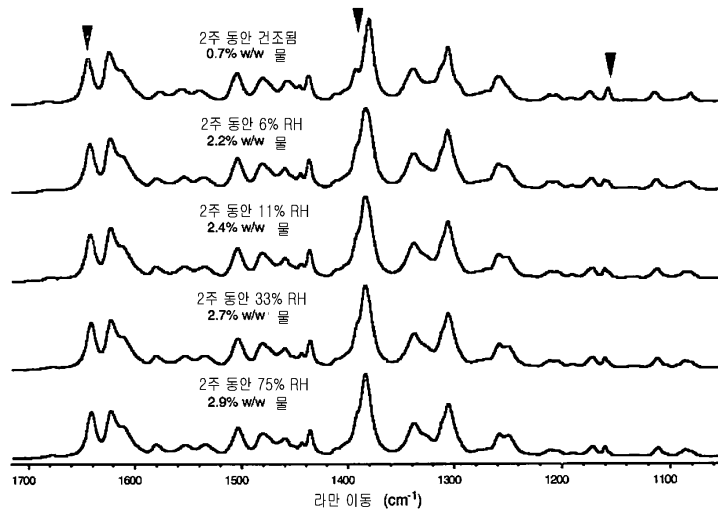


도면1g

(a)

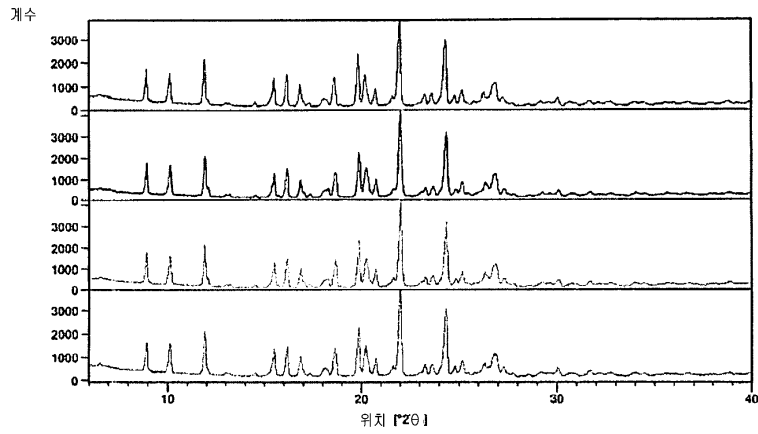


(b)



도면1h

(a)



(b)

