



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0051010
(43) 공개일자 2019년05월14일

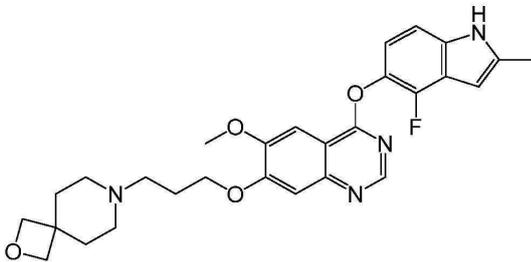
- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 491/107 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07D 491/107 (2013.01)
A61K 31/506 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2019-7009753</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2017년09월01일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2019년04월04일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2017/049914</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2018/048746
국제공개일자 2018년03월15일</p> <p>(30) 우선권주장
62/385,148 2016년09월08일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
칼라 파마슈티컬스, 인크.
미국 02472 매사추세츠주 워터타운 아스널 웨이
490 스위트 120</p> <p>(72) 발명자
응우옌 민 응옥
미국 02124 매사추세츠주 도체스터 베어스 애비뉴
18 아파트먼트 3
웅 윈스턴 자판타
미국 02180 매사추세츠주 스톤엄 써머 스트리트
35</p> <p>(74) 대리인
김진희, 김태홍</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 **치료 화합물의 결정형 및 그의 용도**

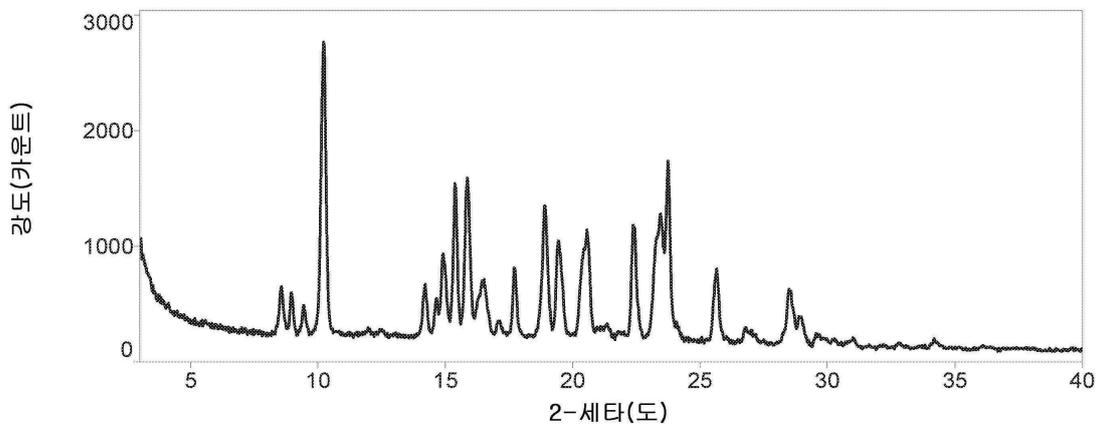
(57) 요약

본원에서는 혈관형성 안과 병태의 예방 및 치료에 유용한 하기 화합물 1의 결정형; 그를 포함하는, 질환의 치료 방법; 그의 제조 방법; 및 그를 포함하는 키트가 기술된다:



화합물 1

대표도



(52) CPC특허분류

A61P 27/02 (2018.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07D 519/00 (2013.01)

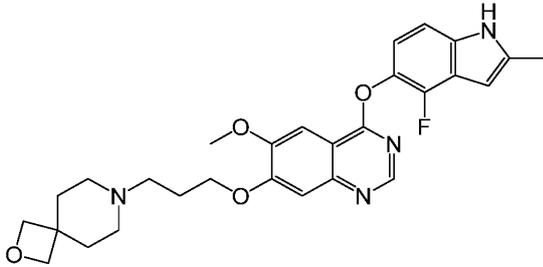
C07B 2200/13 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화합물 1의 결정형 C로서, 약 8.4-8.8, 약 10.7-11.1, 약 18.3-18.8, 및 약 19.8-20.2 도 2θ에서 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖는 결정형 C:



(화합물 1)

청구항 2

제1항에 있어서, 결정형이 무수물인 화합물.

청구항 3

화합물 1과 아세트산에틸을 혼합하는 단계를 포함하는, 제1항 또는 제2항의 결정형의 제조 방법.

청구항 4

제1항 또는 제2항의 결정형 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 국소 투여에 적합한 약학 조성물.

청구항 6

제4항에 있어서, 주사에 적합한 약학 조성물.

청구항 7

제4항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 눈으로 전달하기에 적합한 약학 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 결정형, 또는 제4항 내지 제7항 중 어느 한 항의 약학 조성물을 포함하는 키트.

청구항 9

질환을 치료하는 방법으로서, 질환의 치료가 필요한 대상에게, 치료 유효량의 제1항 또는 제2항의 결정형 또는 제4항 내지 제7항 중 어느 한 항의 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 질환이 증식성 질환인 방법.

청구항 11

제8항에 있어서, 질환이 암인 방법.

청구항 12

제9항에 있어서, 질환이 안질환인 방법.

청구항 13

제9항에 있어서, 질환이 망막증인 방법.

청구항 14

제9항에 있어서, 질환이 노인성 황반 변성(AMD)인 방법.

청구항 15

제9항에 있어서, 질환이 각막 혈관신생인 방법.

청구항 16

성장 인자 신호전달을 억제하는 방법으로서, 대상에게, 치료 유효량의 제1항 또는 제2항의 결정형 또는 제4항 내지 제7항 중 어느 한 항의 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] **발명자:**

[0002] 민 응옥 응우옌 및 윈스턴 자판타 옴

[0003] **분야**

[0004] 본 개시내용은 증식성 질환 및 혈관형성과 관련된 질환, 예컨대 암 및 황반 변성을 비롯한 질환들을 치료하는데 유용한 치료 화합물의 결정형에 관한 것이다.

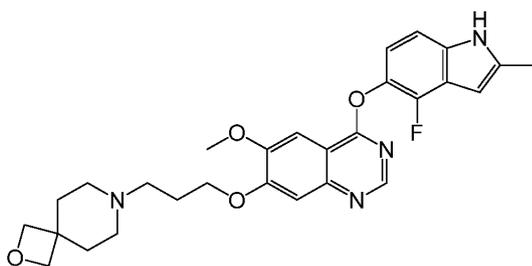
배경 기술

[0005] 성장 인자는 혈관형성, 림프관신생 및 혈관신생에 중요한 역할을 한다. 성장 인자는 배아 발달, 상처 치유, 및 여성 생식 기능의 여러 측면을 포함하는 다양한 과정에서 혈관형성을 조절한다. 바람직하지 않거나 병리학적인 혈관형성은 당뇨병성 망막증, 건선, 암, 류머티스성 관절염, 죽종, 카포시 육종 및 혈관종을 포함하는 질환들과 관련된다. 선진국에서 혈관형성 안과 병태는 회복 불가능한 시력 손실의 주요 원인이다. 예를 들어, 미국에서는 미숙아 망막증, 당뇨병성 망막증 및 노인성 황반 변성이 유아, 생산 연령의 성인 및 노년층 각각의 실명의 주요 원인이다.

[0006] 따라서, 성장 인자의 이상 신호전달과 관련된 질환, 및 혈관형성과 관련된 질환, 예컨대 암, 황반 변성 및 당뇨병성 망막증의 치료를 위한 신규한 치료 조성물에 대한 요구가 있다.

발명의 내용

[0007] 하기 화합물 1은 혈관형성과 관련된 증식성 질환, 예컨대 혈관형성 안질환의 치료에 유용할 수 있다. 본 개시내용은 화합물 1의 결정형에 관한 것이다.



화합물 1

[0008]

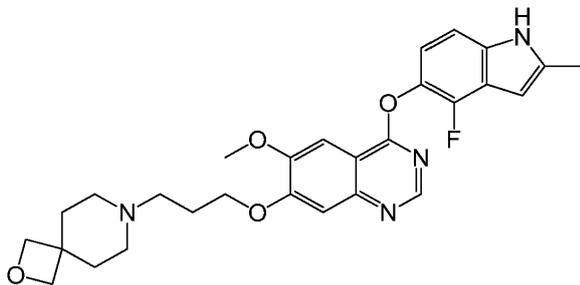
- [0009] 일부 실시양태에서, 상기 결정형은 약 10-11 도 2θ에서 가장 큰 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖는다.
- [0010] 일부 실시양태는 약 8-9 도 2θ에서 가장 큰 피크를 갖는 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖는 화합물 1의 결정형을 포함한다.
- [0011] 일부 실시양태는, 화합물 1과 메탄올을 혼합하는 단계를 포함하는, 본원에 기술된 결정형 E의 제조 방법을 포함한다.
- [0012] 일부 실시양태는, 화합물 1과 아세트산에틸을 혼합하는 단계를 포함하는 본원에 기술된 결정형 C의 제조 방법을 포함한다.
- [0013] 일부 실시양태는 본원에 개시된 결정형을 포함하는 약학 조성물을 포함한다.
- [0014] 일부 실시양태는 본원에 개시된 결정형, 또는 본원에 개시된 약학 조성물을 포함하는 키트를 포함한다.
- [0015] 일부 실시양태는, 질환을 치료하는 방법으로서, 질환의 치료가 필요한 대상에게, 치료 유효량의 상기 결정형 또는 상기 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다.

도면의 간단한 설명

- [0016] 도 1은 결정형 E의 X선 분말 회절(XRPD) 패턴을 도시한다.
- 도 2는 결정형 C의 XRPD 패턴을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0017] 본원 내용은, 본원에서 화합물 1로 일컬어지고 하기에 나타낸 화합물 7-(3-(4-(4-플루오로-2-메틸-1H-인돌-5-일옥시)-6-메톡시퀴나졸린-7-일옥시)프로필)-2-옥사-7-아자스피로[3.5]노난 또는 이의 염의 결정 또는 결정형에 관한 것이다:



화합물 1

- [0018]
- [0019] 특히, 화합물 1의 2가지 결정형, 즉 결정형 E 및 결정형 C가 본원에 기술된다.
- [0020] 몇몇 X선 분말 회절(XRPD) 패턴이 본원에 도시되고 기술된다. 본원에서 사용될 때, "가장 큰 피크"는 가장 높은 강도를 갖는 회절 패턴에서의 피크를 가리킨다. 본원에서 사용될 때, 용어 "주요 강도 피크"는 특정 X선 분말 회절 패턴 중 피크들의 상위 20%에 있는 강도를 갖는 임의의 피크를 포함한다.
- [0021] **결정형 E**
- [0022] 결정형 E는 약 10-11 도 2 세타(2θ)에서 가장 큰 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는다. 회절 패턴은 또한 약 15-16 도 2θ, 약 18-19 도 2θ, 약 23-23.5 도 2θ, 및/또는 약 23.5-24 도 2θ에서 주요 강도 피크를 가질 수 있고, 다른 주요 강도 피크들을 가질 수도 있다.
- [0023] 결정형 E는 용매화물, 예컨대 메탄올 용매화물일 수 있다.
- [0024] 잠재적으로는 결정형 E를 제조할 수 있는 다수의 방법이 있으나, 일부 실시양태에서, 결정형 E는 메탄올 중에서 비정질 화합물 1의 슬러리를 교반함으로써 제조할 수 있다.
- [0025] **결정형 C**
- [0026] 결정형 C는 약 8-9 도 2θ(예컨대, 약 8.65 도 2θ)에서 가장 큰 피크를 갖는 XRPD 패턴을 갖는다. 회절 패턴은

또한 약 10.5-11.5 도 2 θ (예컨대, 약 10.91 도 2 θ), 약 16-17 도 2 θ (예컨대, 약 16.38 도 2 θ), 및/또는 약 18-19 도 2 θ (예컨대, 약 18.54 도 2 θ), 약 19.5-20.5 도 2 θ (예컨대, 약 20.02 도 2 θ), 약 21.5-22.5 도 2 θ (예컨대, 약 22.17 도 2 θ), 및/또는 약 26-27 도 2 θ (예컨대, 약 26.53 도 2 θ)에서 주요 강도 피크를 가질 수 있으며, 다른 주요 강도 피크들을 가질 수도 있다. 일부 실시양태에서, 결정형 C는 도 2에 도시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다.

- [0027] 결정형 C는 또한 약 194℃ ~ 195℃의 용점을 갖는다
- [0028] 결정형 C는 무수물일 수 있다.
- [0029] 잠재적으로는 결정형 C를 제조할 수 있는 다수의 방법이 있으나, 일부 실시양태에서, 결정형 C는 아세트산에틸 중에서 비정질 화합물 1의 슬러리 또는 결정형 E를 교반함으로써 제조할 수 있다.
- [0030] 일부 실시양태에서, 결정형 C는 적합한 용매, 예컨대 부탄온 또는 아세트산에틸에 화합물 1을 용해 또는 분산시킴으로써 제조할 수 있다.
- [0031] **치료 방법**
- [0032] 화합물 1은 성장 인자, 예컨대 혈관 내피 성장 인자(VEGF)의 이상 신호전달과 관련된 질환의 치료 및/또는 예방에 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 결정형의 화합물 1은 비정상적인 혈관형성과 관련된 질환, 예컨대 암, 양성 신생물, 죽상 동맥 경화증, 고혈압, 염증성 질환, 류머티스성 관절염, 황반 변성(AMD), 맥락막 혈관신생, 망막 혈관신생, 및 당뇨병성 망막증의 치료에 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 암(예컨대, 안구암)의 치료에 사용된다. 특정 실시양태에서, 화합물 1은 황반 변성의 치료에 사용된다.
- [0033] 화합물 1은 또한 증식성 질환, 예컨대 암, 안질환(예컨대, 망막증, 노인성 황반 변성(AMD), 각막 혈관신생, 당뇨병성 황반부종, 망막 정맥 폐쇄 등)의 치료 또는 예방에 사용될 수도 있다.
- [0034] 용어 "안질환" 또는 "안장애(ocular disorder)"는 임의의 눈 질환 및/또는 장애를 포함한다. 예를 들어, 안질환은 눈꺼풀, 눈물 기관 및 안와의 장애, 결막의 장애, 공막, 각막, 홍채 및 모양체의 장애, 맥락막의 장애, 망막의 장애, 녹내장, 시신경 및 시각 경로의 장애, 안구 혈관신생 질환 또는 장애, 안염증성 질환, 또는 안근의 장애일 수 있다. 추가로, 안질환은 상해, 수술 또는 레이저 치료 후의 불편함을 가리킬 수도 있다. 눈의 질환 및 장애, 또는 안질환은 망막증, 당뇨병성 망막증, 망막 정맥 폐쇄, 황반 변성, 노인성 황반 변성, 안구 건조증, 안검염, 염증성 마이봄선 질환, 포도막염, 알레르기성 결막염, 녹내장, 황반부종, 당뇨병성 황반부종, 낭포 황반부종, 및 (눈의) 주사(rosacea)를 포함하나, 이들로 한정되지 않는다. 다르게는 건성 각결막염(KCS), 건성 각막염, 건조 증후군 또는 각막 건조증으로 공지된 안구 건조증(DES)은, 인간 및 일부 동물에서 흔히 발견되는 눈물 생성 감소 또는 눈물막 증발 증가에 기인하는 안질환이다.
- [0035] 용어 "노인성 황반 변성" 또는 "AMD"는, 일반적으로 고령자에게 영향을 미치고 망막 손상으로 인해 시야 중심(황반)에서 시력 상실을 초래하는 안질환을 포함한다. 이것은 "건성" 및 "습성"의 형태로 발생한다. 이것은 노년층(>50세)에서 실명 및 시각 장애의 주요 원인이다.
- [0036] 황반 변성은 일상 생활의 다른 활동을 허용하기에 충분한 주변 시력이 남아 있더라도, 얼굴을 읽거나 인식하는 것을 어렵거나 불가능하게 할 수 있다. 황반은 가장 자세한 중심 시야를 제공하는, 망막의 중앙 영역이다. 건성(비삼출성) 형태에서, 망막과 맥락막 사이에 드루젠이라고 불리는 세포 파편이 축적되어, 망막이 분리될 수 있다. 더 심각한 습성(삼출성) 형태에서는, 혈관이 망막 뒤에 맥락막으로부터 성장하여, 망막이 또한 분리될 수 있다. 이는 레이저 응고법으로 치료하거나, 혈관의 성장을 중지시키고 때로는 역전시키는 약물 치료법으로 치료할 수 있다. 황반 변성은 노인성 황반 변성(AMD 또는 ARMD)뿐만 아니라, 젊은 대상에게도 영향을 미치는 몇몇 황반 이영양증을 포함하며, 이것이 더 일반적으로 공지되어 있다. AMD는, 망막 색소 상피와 그 아래에 있는 맥락막 사이의 황반에서 특유의 황색 침착물(드루젠)로 시작된다. 이러한 초기 변화(노인성 황반병증으로도 일컬어 짐)를 갖는 대부분의 환자는 시력이 양호하다. 드루젠을 갖는 환자는 후기 AMD로 진행될 수 있다. 드루젠이 크고 다수이며 황반 아래의 색소 세포층의 장애와 관련이 있을 경우, 위험성이 상당히 높다. 최근의 연구는, 크고 연결된 드루젠이 콜레스테롤 침착물의 증가와 관련이 있으며 콜레스테롤 저하제에 반응할 수 있음을 시사한다.
- [0037] 용어 "황반부종"은 안질환 낭포 황반부종(CME) 또는 당뇨병성 황반부종(DME)을 가리킨다. CME는 눈의 중심 망막 또는 황반에 영향을 미치는 안질환이다. 이 병태가 있을 경우, 복수의 낭포 유사성(낭포성) 액체 영역이 황반에 나타나 망막 팽윤 또는 부종을 유발한다. CME는 다양한 질환, 예컨대 망막 정맥 폐쇄, 포도막염, 및/또는 당뇨

병을 동반할 수 있다. CME는 일반적으로 백내장 수술 후에 발생한다. DME는 당뇨병 환자의 망막내 혈관이 황반으로 누출되기 시작할 때 발생한다. 이러한 누출은 황반을 두껍게 하고 팽윤시켜 정상 시력을 점진적으로 왜곡시킨다. 팽윤이 실명을 유발하진 않을 수 있으나, 그 영향은 중심 시력에 심각한 소실을 일으킬 수 있다.

[0038] 용어 "녹내장"은 시신경이 특징적인 패턴으로 손상되는 안질환을 가리킨다. 이것은 치료하지 않은 상태로 방치될 경우, 영향을 받은 눈에서 시력을 영구적으로 손상시키고 실명을 초래할 수 있다. 이것은 일반적으로 눈의 액체(수양액) 압력의 상승과 관련이 있다. 용어 "고안압증"은 관련된 임의의 시신경 손상 없이 지속적으로 상승한 안압(IOP)을 갖는 환자에 대해서 사용된다. 반대로, 용어 "정상 안압 또는 저안압 녹내장"은, 시신경 손상 및 관련된 시야 소실을 갖지만 정상 또는 낮은 IOP를 갖는 이들에게 사용된다. 신경 손상은 특징적인 패턴으로의, 망막 신경절 세포의 소실을 포함한다. 녹내장의 다수의 상이한 아형들이 있으나, 이들은 모두 시신경 병증의 한 유형으로 간주될 수 있다. 상승한 안압(예컨대, 21 mmHg 또는 2.8 kPa 초과)은 녹내장에 있어서 가장 중요하며 오직 변화 가능한 위험 인자이다. 그러나, 일부 사람들은 수년간 높은 안압을 갖고 손상이 발생하지 않을 수 있는 반면에, 또 다른 사람들은 상대적으로 낮은 압력에서 신경 손상이 발생할 수 있다. 치료받지 않은 녹내장은 시신경의 영구적인 손상과 그로 인한 시야 소실을 초래할 수 있고, 이는 시간이 경과함에 따라 실명으로 진행될 수 있다.

[0039] 용어 "포도막염"은 망막과 눈의 흰자위(공막) 사이에 끼여있는 눈의 혈관층인 포도막의 염증성 질환을 지칭한다. 포도막은 눈의 전면을 향해 확장되며 홍채, 맥락막 층 및 모양체로 구성된다. 포도막염은 전부 포도막염, 중간부 포도막염 및 후부 포도막염을 포함한다. 가장 흔한 유형의 포도막염은 홍채염(전부 포도막염)이라고 불리는 홍채의 염증이다. 포도막염은 또한 눈의 후방 부분(예컨대, 맥락막)에서 발생할 수도 있다. 포도막의 염증은 반복적으로 발생할 수 있으며 치료받지 않으면 실명과 같은 심각한 문제를 일으킬 수 있다(전세계적으로 실명의 10%의 원인이 됨). 포도막염의 합병증을 예방하기 위해서 조기 진단과 치료가 중요하다.

[0040] 용어 "건성안" 또는 "건조성 각막염"은 안구를 윤활시키고 영양을 공급하기에 눈물이 부족한 안질환을 포함한다. 눈 앞면의 건강을 유지하고 선명한 시력을 제공하기 위해서는 눈물이 필요하다. 건성안을 갖는 환자는 눈물이 충분히 생성되지 않거나 눈물의 질이 불량하다. 건성안은 일반적으로 및 흔히 만성적인 문제이며, 특히 고령자에 있어서 그러하다. 눈꺼풀이 깜박거릴 때마다, 각막으로 공지된 눈 앞면에 눈물이 확산된다. 눈물은 윤활을 제공하고, 안구 감염의 위험을 감소시키며, 눈의 이물질을 씻어내고, 눈의 표면을 매끄럽고 청결하게 유지한다. 안구내 과량의 눈물은 눈꺼풀 안쪽 모서리에 있는 작은 배수관으로 흘러들어가고, 이것은 코 뒤쪽으로 흘러나간다. 눈물은 눈꺼풀 안과 주위의 여러 분비선(예컨대, 눈물샘)에 의해 생성된다. 눈물 생성은 연령에 따라, 다양한 의학적 상태에 따라, 또는 특정 의약품의 부작용으로서 감소하는 경향이 있다. 바람 및 건조한 기후와 같은 환경 조건은 또한, 눈물의 증발을 증가시켜 눈물의 양에 영향을 줄 수 있다. 정상적인 눈물 생성량이 감소하거나 눈물이 눈으로부터 너무 급속히 증발할 경우, 건성안의 증상이 나타날 수 있다. 건성안의 가장 일반적인 형태는 눈물 수분층의 양이 불충분한 것에 기인한다. 건성 각결막염(KCS)으로 일컬어지는 이 병태는, 또한 "안구 건조증"으로도 지칭된다.

[0041] 용어 "당뇨병성 망막증"은, 결국 실명을 초래할 수 있는, 당뇨병의 합병증에 의해 유발된 망막증(즉, 망막의 질환)을 포함한다. 당뇨병성 망막증은 증상이 나타나지 않거나, 가벼운 시력 문제를 야기하거나, 또는 심지어 실명을 유발할 수도 있다. 당뇨병성 망막증은 미세혈관 망막 변화의 결과이다. 고혈당증에 의해 유도된 벽내 혈관 주위세포 사멸 및 기저막의 비후화는 혈관벽의 무능화를 초래한다. 이러한 손상은 혈액-망막 장벽의 대형을 변화시키고, 또한 망막 혈관을 보다 투과성이 되도록 한다. 혈관주위세포 사멸은, 고혈당증이 지속적으로 단백질 키나아제 C-δ (Prkcd)에 의해 코딩되는 PKC-δ) 및 p38 미토겐 활성화 단백질 키나아제(MAPK)를 활성화하여, PKC-δ 신호전달의 이전에 공지되지 않은 표적, Src 상동성-2 도메인 함유 포스파타아제-1(SHP-1), 단백질 티로신 포스파타아제의 발현을 증가시킬 때에 발생한다. 이 신호전달 캐스케이드는 PDGF 수용체-탈인산화, 및 이 수용체로부터의 다운스트림 신호전달의 감소를 유도하며, 이로 인해 혈관주위세포 아포프토시스가 일어난다. 작은 혈관, 예컨대 눈에 있는 작은 혈관은 특히 혈당에 대한 통제 부족에 취약하다. 포도당 및/또는 과당의 과속적인 망막 내의 미세 혈관에 손상을 준다. "비증식성 당뇨병성 망막증(NPDR)"으로 불리는 초기 단계에서, 대부분의 환자는 자신의 시력의 어떠한 변화도 알아채지 못한다. 회복 가능하고 중심 시력을 위협하지 않는 조기 변화는, 때때로 단순 망막증 또는 저변 망막증으로 일컬어진다. 질환이 진행됨에 따라 중증의 비증식성 당뇨병성 망막증은, 혈관이 증식하는, 진행된 "증식성 당뇨병성 망막증(PDR)" 단계로 접어든다. 망막에 산소가 부족하면, 망막을 따라, 그리고 눈의 내부를 채우는 투명한 겔형 유리액에서 유약하고 새로운 혈관이 성장하는데, 이로 인해 출혈, 흐린 시력, 망막 손상, 또는 견인성 망막 박리가 일어날 수 있다.

[0042] 질환의 치료 또는 예방은 그를 필요로 하는 포유동물, 예컨대 인간에게 화합물 1을 투여함으로써 달성할 수 있

다.

[0043] **약학 조성물**

[0044] 화합물 1의 결정형, 예컨대 이하에서 "결정형"으로 일컬어지는 결정형 E 또는 결정형 C는 약학 조성물에 존재할 수 있으며, 그 약학 조성물은 약학적으로 허용되는 부형제를 추가로 포함할 수 있다.

[0045] 화합물 1의 결정형은 대상에서의 전달을 목적으로 할 수 있다.

[0046] **부형제**

[0047] 약학적으로 허용되는 부형제 또는 약학적으로 허용되는 담체는, 임의의 적합한 유형의 비독성, 불활성 고체, 반 고체 또는 액체 충전제, 희석제, 캡슐화 물질 또는 제제 보조제를 포함할 수 있다. 임의의 약학적으로 허용되는 부형제가 본원에서 사용될 수 있다. 약학적으로 허용되는 담체의 역할을 할 수 있는 물질의 몇몇 예로는 당류, 예컨대 락토오스, 글루코오스 및 수크로오스; 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로오스 및 그의 유도체, 예컨대 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스 및 셀룰로오스 아세테이트; 분말형 트래거캔트; 맥아; 젤라틴; 탈크가 있으며; 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌제 왁스; 오일, 예컨대 땅콩 오일, 면실유; 홍화유; 참기름; 올리브유; 옥수수유 및 대두유; 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜; 에스테르, 예컨대 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트; 한천; 계면활성제, 예컨대 TWEEN 80; 완충제, 예컨대 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; 알긴산; 파이로젠이 없는 물; 등장성 염수; 링거액; 에틸 알코올; 및 인산 완충 용액뿐만 아니라, 그 밖의 비독성의 상용성인 활제, 예컨대 나트륨 라우릴 설페이트 및 마그네슘 스테아레이트, 그리고 착색제, 이형제, 코팅제, 감미제, 향미제 및 방향제, 방부제 및 항산화제가 조제자의 판단에 따라 조성물 내에 존재할 수 있다. 당업자가 이해할 수 있는 바와 같이, 부형제는 후술하는 투여 경로, 전달되는 약제, 제제 전달의 시간 경과 등에 기초하여 선택될 수 있다.

[0048] 개시된 약학 조성물에 포함될 수 있는 폴리머의 비제한적인 예는 폴리아민, 폴리에테르, 폴리아미드, 폴리에스테르, 폴리카바메이트, 폴리우레아, 폴리카보네이트, 폴리스티렌, 폴리이미드, 폴리술폰, 폴리우레탄, 폴리아세틸렌, 폴리에틸렌, 폴리에틸렌이민, 폴리이소시아네이트, 폴리아크릴레이트, 폴리메타크릴레이트, 폴리아크릴로니트릴 및 폴리아릴레이트를 포함한다. 특정 폴리머의 비제한적인 예는 폴리(카프로락톤)(PCL), 에틸렌 비닐 아세테이트 폴리머(EVA), 폴리(락트산)(PLA), 폴리(L-락트산)(PLLA), 폴리(글리콜산)(PGA), 폴리(락트산-코-글리콜산)(PLGA), 폴리(L-락트산-코-글리콜산)(PLLGA), 폴리(D,L-락티드)(PDLA), 폴리(L-락티드)(PLLA), 폴리(D,L-락티드-코-카프로락톤), 폴리(D,L-락티드-코-카프로 락톤-코-글리콜라이드), 폴리(D,L-락티드-코-PEO-코-D,L-락티드), 폴리(D,L-락티드-코-PPO-코-D,L-락티드), 폴리알킬 시아노아크릴레이트, 폴리우레탄, 폴리-L-라이신(PLL), 히드록시프로필 메타크릴레이트(HPMA) 폴리(에틸렌 글리콜), 폴리-L-글루탐산, 폴리(히드록시산), 폴리산 무수물, 폴리ortho에스테르, 폴리(에스테르 아미드), 폴리아미드, 폴리(에스테르 에테르), 폴리카보네이트, 폴리알킬렌, 예컨대 폴리에틸렌 및 폴리프로필렌, 폴리알킬렌 글리콜, 예컨대 폴리(에틸렌 글리콜)(PEG), 폴리알킬렌 테레프탈레이트, 예컨대 폴리(에틸렌 테레프탈레이트), 폴리비닐 알코올(PVA), 폴리비닐 에테르, 폴리비닐 에스테르, 예컨대 폴리(비닐 아세테이트), 폴리비닐 할라이드, 예컨대 폴리(비닐 클로라이드)(PVC), 폴리비닐피롤리돈, 폴리실록산, 폴리스티렌(PS), 폴리우레탄, 유도된 셀룰로오스, 예컨대 알킬 셀룰로오스, 히드록시알킬 셀룰로오스, 셀룰로오스 에테르, 셀룰로오스 에스테르, 니트로 셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 아크릴산의 폴리머, 예컨대 폴리(메틸(메트)아크릴레이트)(PMMA), 폴리(에틸(메트)아크릴레이트), 폴리(부틸(메트)아크릴레이트), 폴리(이소부틸(메트)아크릴레이트), 폴리(헥실(메트)아크릴레이트), 폴리(이소데실(메트)아크릴레이트), 폴리(라우릴(메트)아크릴레이트), 폴리(페닐(메트)아크릴레이트), 폴리(메틸 아크릴레이트), 폴리(이소프로필 아크릴레이트), 폴리(이소부틸 아크릴레이트), 폴리(옥타데실 아크릴레이트)(본원에서 "폴리아크릴산"으로 총칭된), 및 코폴리머와 그의 혼합물, 폴리디옥사논 및 그의 코폴리머, 폴리히드록시알카노에이트, 폴리프로필렌 푸마레이트, 폴리옥시메틸렌, 폴록사머, 폴리(ortho)에스테르, 폴리(부티르산), 폴리(발레르산), 폴리(락티드-코-카프로락톤) 및 트리메틸렌 카보네이트를 포함한다.

[0049] **투여 경로**

[0050] 본원에 기술된 입자들을 함유하는 약학 조성물은 당업계에 공지된 임의의 경로를 통해 대상에게 투여될 수 있다. 그 경로는 경구, 설하, 비강, 주사(예컨대, 정맥내, 피내, 피하, 근육내), 직장, 질, 동맥내, 거미막밑수조내(intracisternally), 복강내, 유리체강내, 눈 주위, 국소(예를 들어 분말, 크림, 연고 또는 점적에 의해, 예컨대 안구 또는 피부), 협측, 및 흡입 투여를 포함하나 이들로 한정되지 않는다. 일부 실시양태에서, 본원에

기술된 조성물은 주사(정맥내, 근육내 또는 피하), 점적 주입 제제 또는 좌제로서 비경구적으로 투여될 수 있다. 투여 경로, 및 원하는 생물학적 효과를 얻기 위한 유효 투여량은 투여될 제제, 표적 기관, 투여될 조제물, 투여의 시간 경과, 치료할 질환, 의도된 용도 등에 의해 결정될 수 있다.

[0051] 또한, 약학 조성물은 주사(정맥내, 근육내 또는 피하), 점적 주입 제제, 또는 좌제로서 비경구적으로 투여될 수 있다. 안과 분야에 있어서, 약학 조성물은 주사(예컨대 안구내, 결막, 결막하, 기질내, 유리체내 또는 전방내)에 의해, 또는 국소적 또는 안 점막 경로에 의해 투여될 수 있으며, 약학 조성물은 용액, 현탁액(예컨대, 점안액), 겔 또는 연고와 같이 국소 투여될 수 있다.

[0052] 일부 실시양태에서, 결정형 중 화합물 1의 유효량은 (투여 방식에 따라) 1일 또는 수일 동안에 1회 이상의 용량 투여에서 약 0.00001 mg/kg ~ 약 100 mg/kg으로 달라질 수 있다. 특정 실시양태에서, 용량당 유효량은 약 0.00001 mg/kg ~ 약 100 mg/kg, 약 0.0001 mg/kg ~ 약 20 mg/kg, 약 0.001 mg/kg ~ 약 5 mg/kg, 약 0.01 mg/kg ~ 약 0.5 mg/kg, 및 약 0.1 mg/kg ~ 약 2 mg/kg, 0.5 ~ 5 mg/kg, 1 ~ 10 mg/kg으로, 또는 이들 값 중 임의의 것들에 의해 한계가 주어지거나 그들 사이에 한계가 주어지는 임의의 투여량으로 달라질 수 있다.

[0053] **실시에**

[0054] **실시에 1. 화합물 1의 합성**

[0055] 화합물 1은 미국 특허 제9,458,169호에 기술된 방법으로 제조할 수 있으며, 상기 미국 특허는 화합물 1의 합성의 설명에 대해서 본원에 참조로 인용된다.

[0056] **실시에 2. 비정질 화합물 1의 제조**

[0057] 합성된 화합물 1(6.25 g)을 물(300 mL)에 현탁하였다. 염산(1M, 20 mL)을 첨가하였다. 모든 물질이 용해되어 담황색 용액을 형성하였다. 그 용액을 디스크 필터(1 mm)를 통해 여과하고, 자기 교반하면서 고진공 하에 10분간 두었다. 교반하면서, 포화 중탄산나트륨(300 mL)을 10분에 걸쳐 첨가하였다. 고진공을 추가의 10분간 가하고, 그 용액을 정상압 하에 30분간 교반하였다. 고체 침전물을 소결된 유리 깔때기(F 다공성) 상에서 여과 분리하였다. 그 고체를 물(300 mL)로 세정하고, 1시간 동안 진공을 통과시켜 건조하였다. 그 고체를 고진공 하에 하룻밤 동안 더 건조하였다. 수득된 물질은 백색의 비정질 고체(5.45 g)였다.

[0058] **실시에 3: 결정형 E의 제조**

[0059] 메탄올 중에 비정질 화합물 1의 슬러리를 교반하여 결정형 E를 제조하였다.

[0060] 한 예에서, 비정질 화합물 1(30.8 mg)을 스크류식 뚜껑(screw-top)을 갖는 4-mL 신틸레이션 바이알 내에 첨가하였다. 그 바이알에 자기 교반 막대 및 메탄올(500 µL)을 첨가하였다. 바이알에 뚜껑을 덮고, 바이알 내의 현탁액을 주위 온도(약 22°C)에서 300 RPM의 속도로 2시간 동안 교반하였다.

[0061] 고체 물질을 원심분리기 여과에 의해 수거하고, 여과액을 폐기하였다. 이어서, 원심분리기 필터 튜브를 가볍게 덮고, 고진공 하에서 약 17시간 동안 건조하였다. 회수된 건조 고체(26.7 mg)를 X선 분말 회절(XRPD)로 분석하였으며, 이 분석은 결정형 E로 배정된 특유한 분말 패턴을 보여주었다. 이 실험은 하기 표 1에 나타난 바와 같이 성공적으로 3회 재현되었다.

표 1

표 1. 비정질 화합물 1로부터 결정형 E로의 전환의 개요.

실험	초기 사용된 비정질 (mg)	첨가된 메탄올 부피 (µL)	초기 농도 (mg/mL)	회수된 결정형 E (mg)	질량 회수율
1	30.8	0.5	61.6	26.7	92.2%
2	29.6	0.5	59.2	25.5	91.6%
3	29.7	0.5	59.4	26.6	95.2%

[0062]

[0063] **결정형 E의 특성**

[0064] 결정형 E의 XRPD 패턴을 도 1에 도시한다. 결정형 E의 XRPD 패턴으로부터, 도 2θ로 나타낸 피크, 상응하는 d-간격 값, 및 상대 강도(%)를 하기 표 2에 열거한다.

표 2

표 2. 결정형 E의 XRPD 피크 목록.

피크 번호	위치 ± 0.2° [2 θ]	d-간격 ± 0.2 [Å]	상대강도 [%]
1	8.55	10.33	12.85
2	8.95	9.87	8.72
3	9.43	9.37	6.27
4	10.22	8.65	100.00
5	14.19	6.23	14.09
6	14.65	6.04	9.27
7	14.90	5.94	28.70
8	15.38	5.76	40.99
9	15.86	5.58	52.79
10	16.50	5.37	32.26
11	17.07	5.19	3.65
12	17.69	5.01	16.53
13	18.90	4.69	45.03
14	19.43	4.57	35.00
15	20.33	4.36	12.97
16	20.57	4.31	39.09
17	21.36	4.16	5.34
18	22.36	3.97	35.40
19	23.24	3.82	11.49
20	23.46	3.79	67.26
21	23.75	3.74	45.38
22	25.63	3.47	26.16
23	26.76	3.33	8.83
24	28.52	3.13	22.86
25	28.93	3.08	10.61
26	29.56	3.02	5.47
27	34.19	2.62	3.74

[0065]

[0066] 열중량 분석(TGA)으로, 8.88%의 질량 소실이 나타나는 것을 확인하였다. 용액 ¹H NMR이 순수 결정형 E 중 메탄올의 존재를 확인해주었기 때문에, TGA 데이터는 상기 질량 소실이 메탄올의 소실로 인한 것일 수 있음을 시사한다.

[0067] **실시예 4. 결정형 C의 제조**

[0068] 아세트산에틸 중에 비정질 화합물 1의 슬러리를 교반하여 결정형 C를 제조하였다.

[0069] 한 예에서, 비정질 화합물 1(30.7 mg)을 스크류식 뚜껑을 갖는 4-mL 신틸레이션 바이알에 첨가하였다. 그 바이알에 자기 교반 막대 및 아세트산에틸(500 μL)을 첨가하였다. 바이알에 뚜껑을 덮고, 바이알 내의 현탁액을 주위 온도(약 22°C)에서 300 RPM의 속도로 2시간 동안 교반하였다.

[0070] 고체 물질을 원심분리기 여과에 의해 수고하고, 여과액을 폐기하였다. 이어서, 원심분리기 필터 튜브를 가볍게 덮고, 고진공 하에서 약 17시간 동안 건조하였다. 회수된 건조 고체(25.8 mg)를 XRPD로 분석하였으며, 이 분석은 결정형 C로 배정된 특유한 분말 패턴을 보여주었다. 이 실험은 하기 표 3에 나타낸 바와 같이 성공적으로 3회 재현되었다.

표 3

표 3. 비정질 화합물 1로부터 결정형 C로의 전환의 개요.

실험	초기 사용된 비정질 (mg)	첨가된 아세트산에틸의 부피 (uL)	초기 농도 (mg/mL)	회수된 결정형 C (mg)	질량 회수율
1	30.7	0.5	61.4	25.8	84.0%
2	30.4	0.5	60.8	26.6	87.5%
3	30.5	0.5	61.0	27.4	89.8%

[0071]

[0072]

[0073]

[0074]

또한, 아세트산에틸 중에 화합물 1의 결정형 E의 슬러리를 교반하여 결정형 C를 제조하였다.

한 예에서, 화합물 1의 결정형 E(29.9 mg)를 스크류식 뚜껑을 갖는 4-mL 신틸레이션 바이알 내에 첨가하였다. 그 바이알에 자기 교반 막대 및 아세트산에틸(300 μ L)을 첨가하였다. 바이알에 뚜껑을 덮고, 40°C로 예열된, 자기 교반 제어기를 구비한 핫 플레이트 상에 두었다. 바이알 내의 현탁액을 40°C 및 300 RPM으로 2시간 동안 교반하였다.

고체 물질을 원심분리기 여과에 의해 수거하고, 여과액을 폐기하였다. 이어서, 원심분리기 필터 튜브를 가볍게 덮고, 고진공 하에서 약 17시간 동안 건조하였다. 회수된 건조 고체(24.3 mg)를 XRPD로 분석하였으며, 이 분석은 결정형 C로 배정된 특유한 분말 패턴을 보여주었다. 이 실험은 하기 표 4에 나타낸 바와 같이 성공적으로 3회 재현되었다.

표 4

표 4. 결정형 E로부터 결정형 C로의 전환의 개요.

실험	초기 사용된 결정형 E (mg)	첨가된 아세트산에틸의 부피 (uL)	초기 농도 (mg/mL)	회수된 결정형 C (mg)	질량 회수율
1	29.9	300	100	24.3	86.4%
2	30.1	300	100	24.8	87.6%
3	31.8	300	106	26.4	88.3%

[0075]

[0076]

[0077]

결정형 C의 특성

결정형 C의 XRPD 패턴을 도 2에 도시한다. 결정형 C의 XRPD 패턴에서의, 도 2세타로 나타낸 피크, 상응하는 d-간격 값, 및 상대 강도를 하기 표 5에 열거한다.

표 5

표 5. 결정형 C의 XRPD 피크 목록.

피크 번호	위치 ± 0.2° [2θ]	d-간격 ± 0.2 [Å]	상대 강도 [%]
1	6.74	13.11	2.0
2	8.65	10.21	100.0
3	9.92	8.91	4.0
4	10.91	8.10	31.9
5	13.19	6.71	3.1
6	13.78	6.42	2.0
7	14.38	6.15	9.6
8	15.95	5.55	4.6
9	16.15	5.48	3.3
10	16.38	5.41	12.7
11	17.36	5.10	1.8
12	18.54	4.78	31.9
13	18.76	4.73	10.1
14	19.08	4.65	1.5
15	19.77	4.49	8.3
16	20.02	4.43	21.5
17	20.77	4.27	11.6
18	21.72	4.09	3.6
19	22.17	4.01	18.8
20	23.02	3.86	10.3
21	24.74	3.60	1.8
22	25.72	3.46	1.2
23	25.92	3.44	6.0
24	26.21	3.40	4.9
25	26.53	3.36	13.5
26	27.21	3.28	0.5
27	27.56	3.23	7.0
28	28.81	3.10	3.1
29	29.61	3.01	1.8
30	32.64	2.74	0.4
31	33.08	2.71	3.0
32	33.95	2.64	0.5
33	34.30	2.61	0.8
34	34.92	2.57	1.9
35	36.58	2.45	1.5
36	38.95	2.31	0.9

[0078]

[0079]

TGA 분석으로, 잔류 표면 수분 또는 잔류 아세트산에틸의 소실로 인한 것일 수 있는 0.16%의 질량 소실이 나타나는 것을 확인하였으며, 따라서 결정형 C가 무수성임이 확인되었다.

[0080]

전술한 내용은 본원에 기술된 화합물을 제조하고 사용하기 위해 이용될 수 있는 특정 방법 및 조성물을 상술하고, 고안된 최상의 방식을 제시한다. 그러나, 바람직한 약리학적 특성을 갖는 다른 화합물이 유사한 방식으로 제조될 수 있고, 개시된 화합물이 상이한 화학 반응을 통해 상이한 출발 화합물로부터 또한 획득될 수 있음이 당업자에게 명백하다. 마찬가지로, 상이한 약학 조성물을 결과가 실질적으로 동일하게 제조하고 사용할 수 있다. 따라서, 전술한 내용은 청구범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0081]

달리 명시하지 않은 한, 명세서 및 청구범위에서 사용된 성분의 양, 특성, 예컨대 분자량, 반응 조건 등을 나타내는 모든 숫자는, 모든 경우에서 용어 "약"에 의해 수식된 것으로 이해되어야 한다. 따라서 반대로 명시하지 않은 한, 명세서 및 청구범위의 청구범위에 기재된 수치 파라미터는, 본 발명에 의해 얻고자 하는 조성의 특성에 따라 변할 수 있는 근사치이다. 최소한, 청구범위와 균등한 내용의 원리의 적용을 제한하려는 의도가 아닌 것으로서, 각각의 수치 파라미터는 적어도, 보고된 유효 자릿수를 고려하고 통상의 반올림 기술을 적용하여 해석되어

야 한다. 본 발명의 넓은 범위를 제시하는 수치 범위 및 파라미터가 근사치이긴 하나, 특정 실시예에 기재된 수치는 가능한 한 정확하게 보고되어 있다. 그러나 모든 수치는, 각각의 시험 측정에서 발견되는 표준 편차로 인해 반드시 발생하는 특정 오류를 본질적으로 포함한다.

[0082] 본 발명을 설명하는 문맥에서(특히 하기 청구범위의 문맥에서) 사용된 용어 "한", "하나", "그" 및 유사한 지시사는, 본원에서 달리 명시되거나 문맥에 의해 명백하게 부정되지 않은 한, 단수와 복수 모두를 포괄하는 것으로 해석되어야 한다. 본원에서 값 범위의 기재는, 단지 그 범위 내에 속하는 각각의 개별 값들을 개별적으로 지칭하는 것의 단축된 방법으로서 사용하고자 한 것이다. 본원에서 달리 명시하지 않은 한, 각각의 개별 값들은 이들이 본원에 개별적으로 언급된 것처럼 명세서에 인용된다. 본원에 기술된 모든 방법은, 본원에 달리 명시되거나 문맥에 의해 달리 명백하게 부정되지 않은 한, 임의의 적합한 순서로 수행될 수 있다. 본원에 제시된 임의의 및 모든 예, 또는 예시적인 표현(예를 들어, "예컨대")의 사용은, 단지 본 발명을 보다 잘 나타내고자 한 것이며, 청구되지 않았다면 본 발명의 범위를 제한하지 않는다. 본 명세서에서 어떠한 표현도, 본 발명의 실시예에 필수적인 청구되지 않은 임의의 요소들을 명시하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0083] 본원에 개시된 본 발명의 대안적 요소 또는 실시양태의 그룹화는, 제한으로 해석되어서는 안 된다. 각 그룹의 구성원은 개별적으로, 또는 그룹의 다른 구성원이나 본원에서 찾아볼 수 있는 다른 요소와의 임의의 조합으로 인용되거나 청구될 수 있다. 그룹의 하나 이상의 구성원이, 편의성 및/또는 특허성을 이유로 그룹에 포함되거나 그룹에서 제외될 수 있음이 예상된다. 그러한 임의의 포함 또는 제외가 발생할 경우, 그 명세서는 변경된 그룹을 포함하는 것으로 간주되며, 따라서 첨부된 청구범위에 사용된 모든 마쿠쉬 그룹의 기재 요건을 충족한다.

[0084] 본 발명의 특정 실시양태는, 본 발명을 수행하기 위한 발명자들에게 공지된 최선의 모드를 포함하여 본원에 설명된다. 물론, 기술된 이들 실시양태에 대한 변형은, 전술한 내용을 읽음으로써 당업자에게 명백해질 것이다. 본 발명자는 당업자가 그러한 변형을 적절하게 이용할 것으로 예상하고, 본 발명자는 본 발명이 본원에 구체적으로 기술된 바와 달리 실시될 것을 의도한다. 따라서, 본 발명은 적용 가능한 법률에 의해 허용되는 바로서, 본 명세서에 첨부된 청구범위에 기재된 주제의 모든 변형 및 균등 내용을 포함한다. 또한, 본원에서 달리 명시되거나 문맥에 의해 달리 명확하게 부정되지 않은 한, 전술한 요소들의 임의의 조합이 그들의 모든 가능한 변형으로 본 발명에 포함된다.

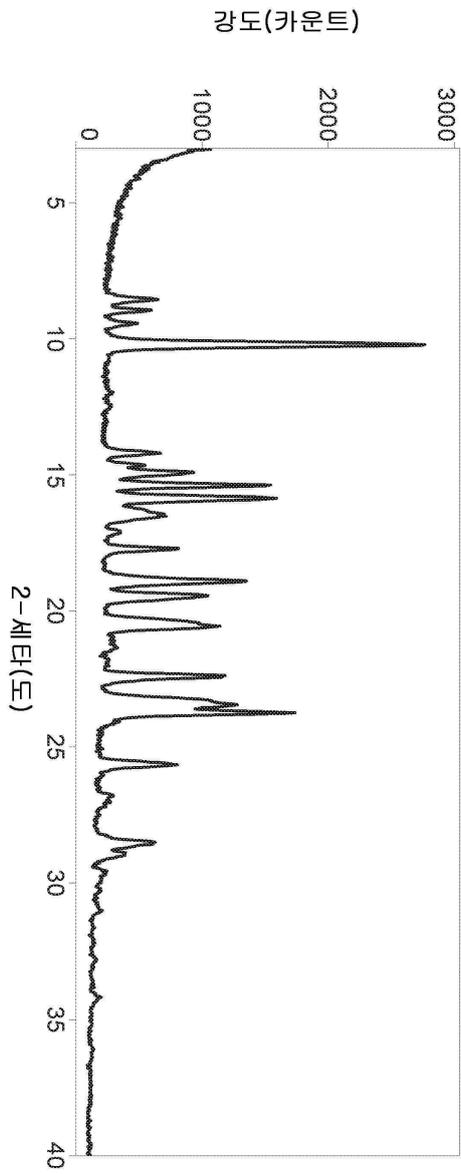
[0085] 본원에 개시된 특정 실시양태는, 표현으로 이루어지거나 실질적으로 이루어지는 것을 이용하는 청구범위에서 추가로 한정될 수 있다. 청구범위에서 이용될 경우, 제출된 그대로이든 보정서에 의해 추가된 것이든, 수사 전환어 "~로 이루어진"은 청구범위에 명시되지 않은 요소, 단계 또는 성분을 배제한다. 수사 전환어 "~로 실질적으로 이루어진"은 청구범위를, 특정 물질 또는 단계, 및 기본 및 신규 특성에 실질적으로 영향을 주지 않는 것들로 한정한다. 청구된 본 발명의 실시양태들은 본원에서 내재적으로 또는 명시적으로 기술되고 가능하게 된다.

[0086] 또한, 본 명세서 전반에 걸쳐 특허 및 공개 공보에 대한 다수의 참조가 이루어졌다. 상기 언급된 참고 문헌 및 공개 공보 각각은 그 전체가 본원에 개별적으로 참조 인용되어있다.

[0087] 마지막으로, 본원에 개시된 실시양태는 본 발명의 원리를 설명하는 것임을 이해해야 한다. 이용될 수 있는 다른 변형예는 본 발명의 범위 내에 있다. 따라서, 비제한적인 예로서, 본 발명의 대안적인 구성이 본원의 교시에 따라 활용될 수 있다. 따라서, 본 발명은 도시되고 기술된 바와 같이 정확하게 한정되지 않는다.

도면

도면1



도면2

