



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0131971  
(43) 공개일자 2014년11월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 9/14 (2006.01) A61K 9/72 (2006.01)  
A61K 47/12 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)  
A61P 11/06 (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2014-7026305  
(22) 출원일자(국제) 2013년03월13일  
심사청구일자 없음  
(85) 번역문제출일자 2014년09월19일  
(86) 국제출원번호 PCT/GB2013/050623  
(87) 국제공개번호 WO 2013/136075  
국제공개일자 2013년09월19일  
(30) 우선권주장  
61/610,012 2012년03월13일 미국(US)  
61/610,023 2012년03월13일 미국(US)

(71) 출원인  
레스피버트 리미티드  
영국 에이치피12 4이지 버킹엄셔 하이 와이컴 호  
머스 팜 웨이 50-100  
(72) 발명자  
브릭스 루디 라우렌트 마리아  
벨기에 베-2340 비어세 투른호우트세베크 30 안센  
파마슈티카 엔브이  
필리어스 발터 페르디난트 마리아  
벨기에 베-2340 비어세 투른호우트세베크 30 안센  
파마슈티카 엔브이  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
최규팔

전체 청구항 수 : 총 26 항

(54) 발명의 명칭 신규 약학 제제

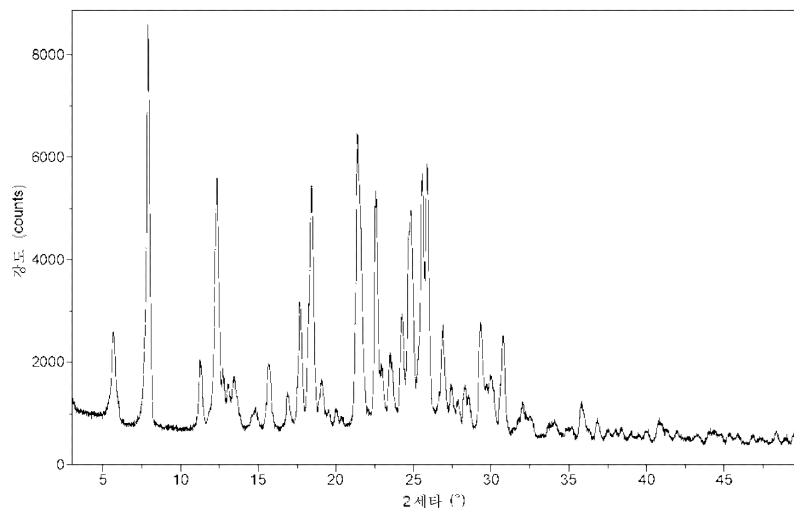
(57) 요약

활성 성분으로서 미립자 형태의 6-(2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-N,N-비스(2-메톡시에틸)헥스-5-인아미드 (화학식 (I)의 화합물) 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 그의 모든 입체이성체, 호변이성체 및 그의 동위원소 유도체 및 그의 용매화물;

(ii) 담체로서 미립자 락토스; 및

(iii) 스테아르산의 금속염, 예컨대 마그네슘 스테아레이트 및 스테아릴 푸마레이트의 금속염에서 선택되는 미립자 안정화제를 포함하는 흡입용 건조 분말 약학 제제가 제공된다.

대표도



(72) 발명자

**니스테 파트릭 후버트 제이.**

벨기에 베-2340 비어세 투른호우트세베크 30 얀센  
파마슈티카 엔브이

**코프만스 알렉스 헤르만**

벨기에 베-2340 비어세 투른호우트세베크 30 얀센  
파마슈티카 엔브이

**판호우데 필립 마르셀 체.**

벨기에 베-2340 비어세 투른호우트세베크 30 얀센  
파마슈티카 엔브이

**레이스 카리나**

벨기에 베-2340 비어세 투른호우트세베크 30 얀센  
파마슈티카 엔브이

---

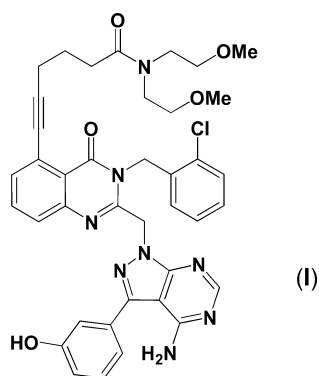
## 특허청구의 범위

### 청구항 1

(i) 활성 성분으로서 미립자 형태의 6-(2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-N,N-비스(2-메톡시에틸)헥스-5-인아미드인 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 모든 입체이성체, 호변이성체 및 그의 동위원소 유도체 및 그의 용매화물;

(ii) 담체로서 미립자 락토스; 및

(iii) 스테아르산의 금속염 및 스테아릴 푸마레이트의 금속염에서 선택되는 미립자 안정화제를 포함하는 흡입용 건조 분말 약학 제제:



### 청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 그의 유리 염기 형태인 약학 제제.

### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 고체 결정형인 약학 제제.

### 청구항 4

제3항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 무정형인 약학 제제.

### 청구항 5

제4항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 실질적으로 도 1에 도시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 가지는 고체 결정형인 약학 제제.

### 청구항 6

제4항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이  $(\pm 0.2)$  17.6, 18.4, 22.5 및 24.2° 2-세타에서 선택되는 피크를 1, 2, 3 또는 4개 함유하는 X-선 분말 회절 패턴을 가지는 고체 결정형인 약학 제제.

### 청구항 7

제1항 내지 제6항중 어느 한 항에 있어서, 활성 성분이 미소화된(micronized) 약학 제제.

### 청구항 8

제1항 내지 제7항중 어느 한 항에 있어서, 안정화제가 스테아르산의 금속 염인 약학 제제.

### 청구항 9

제8항에 있어서, 안정화제가 마그네슘 스테아레이트인 약학 제제.

#### 청구항 10

제1항 내지 제9항중 어느 한 항에 있어서, 락토스가  $\alpha$ -락토스 일수화물인 약학 제제.

#### 청구항 11

제1항 내지 제10항중 어느 한 항에 따른 약학 제제의 1 이상의 용량을 포함하는 흡입 장치.

#### 청구항 12

COPD(만성 기관지염 및 폐기종을 포함), 소아 천식을 포함한 천식, 낭성 섬유증, 사르코이드증, 특발성 폐섬유증, 카렉시아로부터 선택되는 상태의 치료 또는 예방, 및 비소세포 폐암종을 포함한 폐종양의 증식 및 전이의 저해에 사용하기 위한 제1항 내지 제10항중 어느 한 항에 따른 약학 제제 또는 제11항에 따른 흡입 장치.

#### 청구항 13

COPD(만성 기관지염 및 폐기종을 포함), 소아 천식을 포함한 천식, 낭성 섬유증, 사르코이드증, 특발성 폐섬유증, 카렉시아로부터 선택되는 상태의 치료 또는 예방, 및 비소세포 폐암종을 포함한 폐종양의 증식 및 전이의 저해용 의약의 제조를 위한, 제1항 내지 제10항중 어느 한 항에 따른 약학 제제의 용도.

#### 청구항 14

제1항 내지 제10항중 어느 한 항에 따른 약학 제제의 유효량을 대상에 투여하는 단계를 포함하는, COPD(만성 기관지염 및 폐기종을 포함), 소아 천식을 포함한 천식, 낭성 섬유증, 사르코이드증, 특발성 폐섬유증, 카렉시아로부터 선택되는 상태의 치료 또는 예방, 및 비소세포 폐암종을 포함한 폐종양의 증식 및 전이의 저해 방법.

#### 청구항 15

화학적 분해에 대해 화학식 (I)의 화합물의 안정성을 증가시키기 위한, 화학식 (I)의 화합물 및 락토스를 함유하는 약학 제제중 스테아르산의 금속염 및 스테아릴 푸마레이트의 금속염에서 선택되는 안정화제의 용도.

#### 청구항 16

제15항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 고체 결정성 무정형인 용도.

#### 청구항 17

제16항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 실질적으로 도 1에 도시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 가지는 고체 결정형인 용도.

#### 청구항 18

제16항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 ( $\pm 0.2$ ) 17.6, 18.4, 22.5 및 24.2° 2-세타에서 선택되는 피크를 1, 2, 3 또는 4개 함유하는 X-선 분말 회절 패턴을 가지는 고체 결정형인 용도.

#### 청구항 19

제15항 내지 제18항중 어느 한 항에 있어서, 안정화제가 스테아르산의 금속 염인 용도.

#### 청구항 20

제19항에 있어서, 안정화제가 마그네슘 스테아레이트인 용도.

#### 청구항 21

화학식 (I)의 화합물 및 락토스를 함유하는 약학 제제에 스테아르산의 금속염, 예컨대 마그네슘 스테아레이트 및 스테아릴 푸마레이트의 금속염에서 선택되는 안정화제를 안정화 양으로 포함시키는 것을 포함하는, 화학적 분해에 대해 상기 약학 제제의 안정성을 증가시키는 방법.

#### 청구항 22

제21항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 고체 결정성 무정형인 방법.

#### 청구항 23

제22항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 실질적으로 도 1에 도시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 가지는 고체 결정형인 방법.

#### 청구항 24

제22항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 ( $\pm 0.2$ ) 17.6, 18.4, 22.5 및 24.2° 2-세타에서 선택되는 피크를 1, 2, 3 또는 4개 함유하는 X-선 분말 회절 패턴을 가지는 고체 결정형인 방법.

#### 청구항 25

제21항 내지 제24항중 어느 한 항에 있어서, 안정화제가 스테아르산의 금속 염인 방법.

#### 청구항 26

제25항에 있어서, 안정화제가 마그네슘 스테아레이트인 방법.

### 명세서

#### 기술분야

[0001] 본 발명은 포스포이노시티드 3-키나아제(PI3 키나아제)를 저해하는 화합물의 흡입을 위한 신규 건조 분말 약학 제제, 및 치료제, 특히, COPD 및 천식과 같은 염증성 질환의 치료에 있어서의 그의 용도에 관한 것이다.

#### 배경기술

[0002] 지질 키나아제는 지질의 인산화를 촉매화하여 세포 이동 및 부착을 비롯한 다양한 생리 과정의 조절에 관여하는 종들을 제공한다. PI3-키나아제는 막결합성 단백질(membrane associated protein)로서, 자체가 세포막에 결합하여 지질의 인산화를 촉매화하는 효소 부류에 속한다. PI3-키나아제 델타 이소자임(PI3 키나아제  $\delta$ )은 다양한 3'-인산화 포스포이노시티드의 생성에 연루되는 타입 I PI3 키나아제의 4가지 아이소형 중 하나로서, 세포 시그널링(signalling)을 중개하며 염증, 성장인자 시그널링, 악성 전환(malignant transformation) 및 면역에 관여한다(「Rameh, L. E. and Cantley, L. C. *J. Biol. Chem.*, 1999, 274:8347-8350」의 리뷰 참조).

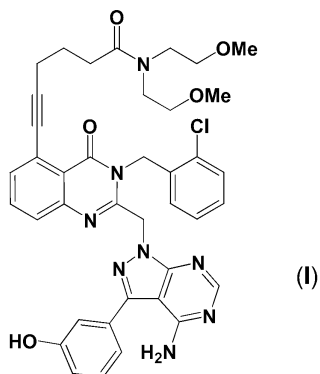
[0003] PI3 키나아제가 염증 조절에 관여한다는 것은, LY-294002 및 보르트만닌(wortmannin)과 같은 pan-PI3 키나아제 저해제를 사용한 다양한 모델에서 확인되었다(Ito, K. *et al.*, *J Pharmacol. Exp. Ther.*, 2007, 321:1-8). 최근 연구는 선택적 PI3 키나아제 저해제를 사용하거나, 특정 효소 아이소형이 없는 녹-아웃 마우스(knock-out 마우스)에서 수행되었다. 이들 연구는 염증에 있어서 PI3 키나아제 효소에 의해 조절되는 경로의 역할을 증명하였다. PI3 키나아제  $\delta$  선택적 저해제 IC-87114가 기도 과민 반응, IgE 방출, 프로-염증성 사이토카인 발현(pro-inflammatory cytokine expression), 폐에 염증성 세포 축적 및 난백알부민(ovalbumin)-민감성의 난백알부민-투여(challenged) 마우스에서 혈관 투과성을 저해하는 것으로 밝혀졌다「Lee, K. S. *et al.*, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2006, 118:403-409 및 Lee, K. S. *et al.*, *FASEB J.*, 2006, 20:455-65」. 또한, IC-87114는 TNF $\alpha$ 에 의해 촉진되는, 마우스 폐에서의 중성구 축적 및 중성구 기능을 감소시킨다「Sadhu, C. *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2003, 308:764-9」. PI3 키나아제  $\delta$  아이소형은, G-단백질 결합(G-protein coupled) 단백질 신호전달 및 염증성 사이토카인뿐만 아니라, 인슐린 및 기타 성장 인자에 의해 활성화된다. 최근, PI3 키나아제 이중  $\delta/\gamma$  저해제 TG100-115가 에어로졸로 투여된 경우 쥐 모델에서 뮤신 축적 및 기도 과민 반응뿐만 아니라 폐호산구 증가 및 인터류킨-13을 저해한다고 보고되었다. 또한, 동일 저자들은 상기 화합물이 LPS나 담배 연기에 의해 유발되는 폐호중구 증가를 저해할 수 있다고 보고하였다[Doukas, J. *et al.*, *J Pharmacol. Exp. Ther.*, 2009, 328:758-765].

[0004] 또한, PI3 키나아제  $\delta$  아이소형은 산화적 스트레스에 의해 활성화되기 때문에, 이는 높은 산화 스트레스 수준과 관련된 질환에서 치료적 개입을 위한 표적으로서 연관될 수 있을 것으로 보인다. PI3 키나아제 신호 전달 경로의 다운스트림 매개자(downstream mediator)는 Akt(세린/트레오닌 단백질 키나아제) 및 라파마이신(rapamycin)의 포유동물 표적인 효소 mTOR를 포함한다. 최근의 연구는, PI3 키나아제  $\delta$ 가 활성화되어 Akt를 인산화하면 코르티코스테로이드 내성, 아니면 코르티코스테로이드-민감성 세포 상태가 유도될 수 있다고 제안하였

다 「To, Y. *et al.*, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2010, 182:897-904」. 이러한 관찰에 의하면, 상기 시그널링 캐스케이드(signalling cascade)는 흡연으로 인해 폐의 산화적 스트레스가 증가하는 천식 환자뿐만 아니라, COPD 환자의 폐에서 관찰되는 염증이 코르티코스테로이드에 반응하지 않는 원인이 되는 단일 메카니즘일 수 있다는 가설이 가능하다. 실제로, COPD 및 천식 치료 모두에 사용되는 화합물인 테오피릴린(theophylline)은 PI3 키나아제  $\delta$ 에 의해 조절되는 경로와의 상호작용을 포함하는 메카니즘을 통해 스테로이드 무반응성을 역전시킨다고 제안되어 왔다 「To, Y. *et al.*, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2010, 182:897-904」.

[0005]

국제특허출원 제W02011/048111호에 실시예 83으로서 기술되어 있는 유리 염기 형태의 6-(2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-N,N-비스(2-메톡시에틸)헥스-5-인아미드를 비롯하여 PI3 키나아제, 특히 PI3 키나아제  $\delta$ 의 저해제인 다수의 화합물이 개시되었다. 이 화합물은 또한 W02012/052753호에도 기재되었다.



[0006]

[0007]

상기 언급된 화합물은 또한 여기에서 "화합물 (I)의 화합물" 또는 "화합물 (I)의 화합물 유리 염기"로서 지칭된다.

[0008]

출원인의 더 앞선 개시(W02011/048111) 전에, PI3 키나아제 저해제는 그때까지 전형적으로 경구 투여용으로 의도되었다. 그러나, 이 접근에서는 비표적 신체 조직, 특히 간 및 내장이 약학적으로 활성인 약물의 농도에 노출될 수도 있는 바람직하지 않은 결과를 가져온다. 대안적인 전략은 약물을 국소 요법을 통해 염증이 생긴 기관에 직접 투약되도록 치료 요법을 설계하는 것이다. 폐에서의 염증을 제어 (또는 다른 치료 효과를 제공)하는 경우, 이는 약물의 흡입으로 이뤄질 수 있는데, 이는 약물이 주로 폐에 머물러 전신 독성의 위험을 최소화하는 이점을 가진다. 지속적인 작용 기간을 이루기 위해, 활성 약물의 "저장소"를 생성하는 적절한 제형이 사용될 수 있다.

[0009]

이에 따르면, 화학식 (I)의 화합물은 폐에 국소 투여하기에 유용하다고 기술되었다 (W02011/048111호 참조).

[0010]

흡입을 통한 폐로의 국소 투여용 약물은 지속적인 효과 및 표적 기관에 대한 친화성을 제공하는 것 뿐만 아니라, 또한 예측가능한 약물의 용량을 제공하여 예측가능하고 재현가능한 성질을 제공하도록 제제화되어야 한다. 제제중에 약물의 허용가능하면서 재현가능한 물리 화학적 안정성을 이루는 것은 모든 타입의 약학 제형용으로 약품의 제품을 개발하는데 주 목적이다.

[0011]

흡입 용도로는, - 건조 분말 흡입기 (DPI), 용량 계량식 흡입기 (MDI) 및 수성 네블라이저 (휴대용 또는 탁상용)의 3가지 주요 제형이 있다. 그러나 세계적으로 판매되고 있는 대부분의 흡입 제품은 DPI이고, 따라서 흡입으로 약물을 전달하는 것은 잘 받아들여지고 있다. 많은 상업적 DPI 제품, 예컨대 플릭소타이드 (플루티카손 프로피오네이트), 애드베어 (플루티카손 프로피오네이트 / 살메테롤), 심비코르트 (부테소나이드 / 포르메테롤), 풀미코르트 (부테소나이드), 세레벳 (살메테롤) 및 포라딜 (포르메테롤)이 있다.

[0012]

건조 분말 흡입 제제는 전형적으로 약물 입자 (크기 10 미크론 이하 및 보통 5 미크론 이하)와 희석제, 전형적으로 락토스의 블렌드로 구성된다. 흡입 요법에 필요한 사용량은 마이크로그램 범위이기 때문에, 희석제는 제약 처리 및 나중에 환자에 투여하기 위해 개별 용량을, 예를 들어 캡셀이나 블리스터에 분배하거나, 벌크 저장소로부터의 용량 계량을 용이하게 해준다. 따라서, 전형적으로, 희석제 (대부분은 락토스이다) 매스는 약물 물질의 것보다 클 수 있다. 이러한 환경에서, 일부 제품의 허용가능한 제제는 단순히 약물을 락토스와 블렌딩하는 것으로 달성될 수 있다. 다른 제품은 제품이 규제 기관의 요건을 충족하기 위해 다른 추가적인 부형제 또는 다른 가공 단계를 필요로 할 수 있다.

[0013]

이같은 추가적인 부형제는 그를 함유하는 제제의 특정 성질을 개선하는 것으로 알려진 마그네슘 스테아레이트이

다. 요컨대, US7186401B2호 (Jagotec AG 등)는 흡입을 위해 건조 분말 제제에 마그네슘 스테아레이트를 첨가하는 것이 제제의 내습성을 향상시키고 고미세 입자 용량 또는 미세 입자 부분이 습한 조건하에서 유지된다고 기재하였다. W000/53157호 (Chiesi)는 특정 약물의 미세 입자 용량을 증가시킨다면 가능할 수 있는 흡입용 건조 분말 제제에 사용되는 윤활제로서 마그네슘 스테아레이트를 기술하였다. US2006/0239932 (Monteith)호는 락토스, 락토스 및 마그네슘 스테아레이트와 화학적 상호반응하기 쉬운 특정 활성 성분 물질을 포함하는 흡입 가능한 고형 약학 제제를 기술하였다. 여기에는 추측컨대 활성 성분 상의 아민 그룹과 락토스의 반응을 포함하는 메일라아드 (Maillard) 반응을 통해 마그네슘 스테아레이트가 락토스 유도되는 활성 성분의 분해를 저해한다고 기술되어 있다. US2012/0082727 (Chiesi)호는 적어도 상기 담체 입자의 표면 일부를 마그네슘 스테아레이트로 코팅하는 것을 포함하는, 담체 입자 (예컨대 락토스 입자)를 포함하는 흡입용 분말 제제중에 카보네이트 그룹, 카바메이트 그룹 및 에스테르 그룹으로 구성된 그룹으로부터 선택된 가수분해되기 쉬운 그룹을 가지는 활성 성분의 화학적 분해를 억제 또는 감소시키는 방법을 개시하였다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0014] 따라서, 천식, COPD 및 폐의 기타 염증성 질환에 있어서 치료 효과를 제공할 가능성이 있는, 흡입 요법에 사용하기 위한 선택적인 PI3 키나아제 저해제의 제제를 제공하는 것이 여전히 필요하다. 특히, 흡입 요법에 필요한 적절한 물리 화학적 안정성 및 다른 필요한 성질을 가지는 화학식 (I)의 화합물의 제제를 제공하는 것이 요구된다.

### 과제의 해결 수단

[0015] 발명의 개요

[0016] 제1 측면으로, 본 발명은

[0017] 활성 성분으로서 미립자 형태의 6-(2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-N,N-비스(2-메톡시에틸)헥스-5-인아미드 (화학식 (I)의 화합물) 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 그의 모든 입체이성체, 호변이성체 및 그의 동위원소 유도체 및 그의 용매화물;

[0018] (ii) 담체로서 미립자 락토스; 및

[0019] (iii) 스테아르산의 금속염 (예컨대 마그네슘 스테아레이트) 및 스테아릴 푸마레이트의 금속염에서 선택되는 미립자 안정화제를 포함하는 흡입용 건조 분말 약학 제제를 제공한다.

[0020] 이 제제는 이후 "본 발명의 제제"로 언급된다.

[0021] 실시예에서 설명되는 바와 같이, 본 발명의 제제는 우수한 물리적 안정성 (XRPD 및 IR 분석으로 결정) 및 우수한 화학적 안정성 (HPLC 분석으로 결정)을 가지는 것으로 나타났다. 이론에 제한됨이 없이, 본 발명자들은 화학식 (I)의 화합물의 알킨 그룹이 알킨의 수화를 포함하여 금속 촉매화 산화적 분해에 취약하다는 것을 발견하였다. 또한 본 발명자들은 화학식 (I)의 화합물의 피리미딘은 환이 가수분해 절단에 취약하다는 것도 발견하였다. 본 발명자들은 실험을 실시하여 락토스 및 스테아르산의 금속 염, 예컨대 마그네슘 스테아레이트를 함유하는 본 발명의 제제가 스테아르산의 금속 염, 예컨대 마그네슘 스테아레이트를 함유하지 않는 상응하는 제제보다 화학적 안정성이 월등하다는 것을 밝혀냈다. 본 발명자들이 알고 있기로는, 건조 분말 흡입 제제에서 스테아르산의 금속 염, 예컨대 마그네슘 스테아레이트가 알킨 함유 화합물의 화학적 분해(특히 알킨의 수화를 비롯한 금속 촉매화 산화적 분해에 대해)에 대해서 보호제로서 작용할 수 있다고 이전에 보고된 바가 없다. 또한 본 발명자들의 지식 수준으로, 스테아르산의 금속 염, 예컨대 마그네슘 스테아레이트가 피리미딘은 환을 함유하는 약물 물질의 가수분해 절단에 대해서 보호제로서 작용할 수 있다고 이전에 보고된 적은 없는 것으로 알고 있다. 본 발명자들은 스테아르산의 금속염으로 행한 이같은 발견으로부터 스테아릴 푸마레이트의 금속염을 추정하였다.

### 도면의 간단한 설명

[0022] 도 1은 고체 결정성 무정형의 화학식 (I)의 화합물의 샘플에서 얻은 XRPD 패턴을 나타낸다.

도 2는 무정형 (미분화)의 화학식 (I)의 화합물과 Lactohale200<sup>®</sup> 및 마그네슘 스테아레이트의 블렌드 샘플에서



얻은 IR 스펙트럼을 나타낸다.

도 3은 무정형 (미분화)의 화학식 (I)의 화합물과 Lactohale200<sup>®</sup> 및 마그네슘 스테아레이트의 블렌드 샘플에서 얻은 XRPD 패턴을 나타낸다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

#### [0023] 발명의 상세한 설명

#### [0024] 활성 성분으로서 화학식 (I)의 화합물

[0025] 화학식 (I)의 화합물은 이중 PI3K 델타 PI3K 감마 저해제이며, 본원에서 사용된 용어 저해제는 시험관내 효소 분석에서 표적 단백질, 예를 들어, PI3K 델타 이소자임의 생물학적 활성을 감소시키거나(예를 들면 적어도 50% 까지), 제거하는 화합물을 의미한다. 본 원에서 사용된 용어 델타/감마 저해제는 화합물이 양 효소 아이소형을 반드시 동일한 정도일 필요는 없더라도 어느 정도까지 저해함을 가리키도록 의도된다. 화학식 (I)의 화합물은 세포 기반의 스크리닝 시스템에서 활성을 나타내므로, 이는 적절한 세포 침투 능력을 보유하고 따라서 세포내 약리 효과를 발휘하고 있음을 증명하는 것이다.

[0026] 화학식 (I)의 화합물을 합성하기 위한 일반적인 방법이 W02011/048111호에 기술되었으며, 그의 내용은 전체가 참고로 본원에 인용되며, 실시예 1과 유사한 방법을 사용할 수 있다. 또한 그의 내용 전체가 참고로 본원에 인용되는 W02012/052753호를 참조할 수 있으며, 여기서는 화학식 (I)의 화합물을 합성하기 위한 특정 방법이 실시예에 제공되었다.

[0027] 적합하게는, 화학식 (I)의 화합물은 합성 동안 및 그 후에 예를 들면 호박색 유리 용기 광불투과성 패키징(예컨대 호일 패키징)을 사용하여 광으로부터 보호된다.

[0028] 본 발명의 건조 분말 약학 제제는 활성 성분으로서 화학식 (I)의 화합물을 치료적 유효량으로 포함한다. 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량이란 치료 프로토콜로 대상체에 투여되는 경우, 주어진 용량 또는 다수 분할 용량에 대해, 상기 대상체에서 치료적으로 의미있는 효과를 달성하기에 충분한 양으로서 정의된다.

[0029] 일 구체예에서, 건조 분말 약학 제제는 건조 분말 약학 제제의 중량 및 유리 염기로서 화학식 (I)의 화합물의 중량을 기준으로 화학식 (I)의 화합물을 약 0.004 wt.% 내지 약 50 wt.%; 예를 들어 약 0.02 wt.% 내지 약 50 wt.%, 약 0.02 wt.% 내지 약 25 wt.%, 약 0.02 wt.% 내지 약 20 wt.%, 또는 약 0.02 wt.% 내지 약 15 wt.% 포함한다. 바람직하게는, 건조 분말 약학 제제는 건조 분말 약학 제제의 중량 및 유리 염기로서 화학식 (I)의 화합물의 중량을 기준으로 화학식 (I)의 화합물을 약 0.1 wt.% 내지 약 20 wt.%, 예컨대 약 0.1 wt.% 내지 약 5 wt.% 포함한다.

[0030] 본 발명의 약학 제제는 화학식 (I)의 화합물을 단일 활성 성분으로서 함유할 수 있다. 그러나, 약학 제제는 추가의 활성 성분을 함유할 수 있다. 약학 제제는 또한 하나 이상의 다른 활성 성분 (또는 하나 이상의 활성 성분을 함유하는 하나 이상의 약학 제제)과 공동 투여될 수 있다. 예시적인 추가의 활성 성분은 이후 언급된다.

[0031] 화학식 (I)의 화합물은 건조 분말 흡입용으로 적합하도록 미립자 형태로 제조된다. 본 발명의 약학 제제는 전형적으로 부피 중간 직경 (D50)이 약 0.5  $\mu\text{m}$  내지 약 10  $\mu\text{m}$ , 특히 약 1  $\mu\text{m}$  내지 약 5  $\mu\text{m}$ 인 약물 입자를 함유할 수 있다.

[0032] 입자 크기를 측정하기 위한 적합한 방법은, 예컨대 Malvern Instruments로부터의 Mastersizer 2000S를 사용한 레이저 회절이다. 장비는 또한 Sympatec으로부터 입수할 수도 있다. 입자 크기 분포를 위한 중간값 D50은 입자 크기 분포가 반 이상 및 반 이하로 나뉘는 미크론의 크기이다. 레이저 회절로부터 얻는 주요 결과는 부피 분포이며, 따라서 D50은 실제로 Dv50 (부피 분포에 대한 중간)이고, 본원에서 레이저 회절을 사용하여 얻은 입자 크기 분포이다. D10 및 D90 값 (레이저 회절과 관련하여 사용하는 경우, 중간 Dv10 및 Dv90 값을 따른다)은 각각 분포의 10%가 D10 값 아래에 놓이고, 분포의 90%가 D90 값 아래에 놓이는 입자 크기를 가리킨다.

[0033] 건조 분말 흡입 제제에 사용하기에 적합한 크기의 입자는 당업자들에 공지된 임의의 적합한 방법으로 제조될 수 있다. 흡입에 적합한 크기의 약물 입자는 밀링 또는 더욱 바람직하게는, 예컨대 체트 밀 미소화 장치(예컨대 Hosokawa Alpine 제품)를 사용한 미소화를 비롯한 입자 크기 감소 방법으로 제조될 수 있다. 대안적으로, 적합한 크기의 미립자는 우선 스프레이 건조, 스프레이 동결, 제어 결정화 방식, 예컨대 제어 침전, 초임계 유체 결정화, 소노결정화(sonocrystallisation) 또는 예를 들어 연속 결정화 장치에서 다른 적합한 결정화 처리로 제조



될 수 있다.

[0034] 일 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 유리 염기 형태, 약학적으로 허용가능한 염 형태, 또는 어느 한 용매화물 형태이다. 적합하게는, 화학식 (I)의 화합물은 유리 염기 형태, 예컨대 무정형이다.

[0035] 적합하게는, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물은 고체 결정성 형태이다.

[0036] 화학식 (I)의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염

[0037] 일 구체예에 있어서, 화학식 (I)의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염이 제공된다.

[0038] 상기 언급된 약학적으로 허용가능한 염은 화학식 (I)의 화합물이 형성할 수 있는 치료적으로 활성인 비독성 산 부가염을 포함하는 의미이다. 이들 약제학적으로 허용가능한 산 부가염은 적당한 산으로 유리 염기 형태를 처리함으로써 용이하게 수득할 수 있다. 적당한 산은, 예를 들어, 하이드로할로겐산, 염산, 예컨대 염산 또는 브롬화수소산, 황산, 질산 및 인산 등과 같은 무기산; 또는, 예를 들어, 아세트산, 프로판산, 하이드록시아세트산, 락트산, 피루브산, 옥살산(즉, 에탄디오산), 말론산, 숙신산(즉, 부탄디오산), 말레산, 푸마르산, 말산, 타타르산, 시트르산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산, 사이클람산, 살리실산, p-아미노살리실산, 파모산 등과 같은 유기산을 포함한다.

[0039] 따라서, 화학식 (I)의 화합물의 염의 특정 예는 HCl, HBr 및 p-톨루엔설폰산과 형성된 산부가염을 포함한다.

[0040] 용매화물

[0041] 본 발명은 또한 화학식 (I)의 화합물의 용매화물까지로 확대된다. 용매화물의 예는 수화물 및 흡습 생성물, 예컨대 채널 수화물을 포함한다.

[0042] 화학식 (I)의 화합물의 무정형

[0043] 일 구체예에서, 무정형의 화학식 (I)의 화합물이 제공된다. 특히, 화학식 (I)의 화합물을 1-프로판올로부터 결정화하여 얻은 고체 결정성 무정형인 화학식 (I)의 화합물이 제공된다. 적합하게는, 1-프로판올은 무수이며, 예컨대 최대 약 0.9% w/w 물을 함유한다. 일 구체예에서, 1-프로판올은 물이 최대 0.8%, 0.7%, 0.6%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2% 또는 0.05% w/w이다. 적합하게는, 1-프로판올은 물이 0.2%이다. 적합하게는, 결정화는 금속 스캐빈저의 존재하에 수행된다. 적합한 금속 스캐빈저는 해당 화합물 (즉, 화학식 (I)의 화합물)로부터 용이하게 분리가 가능한 동시에 금속을 흡착하는 물질이다. 예를 들어, 금속이 흡착되기만 하면, 금속-실리카 복합체를 여과에 위해 해당 화합물로부터 용이하게 분리할 수 있기 때문에, 작용기화된 실리카가 금속 스캐빈저로서 특히 유용하다. 금속 이온과 안정한 복합체를 형성하는 작용 그룹은 하나 이상의 질소 및/또는 황 중심을 가지는 그룹을 포함하며, 당업자들에게 주지이다.

[0044] 적합한 시판 금속 스캐빈저의 일례는 SiliaMetS® 티올 (Pd, Pt, Cu, Ag 및 Pb를 비롯한 각종 금속을 소거하는데 적합한 티올-유도체화된 실리카겔)이다. 적합하게는, 금속 스캐빈저는 생성된 금속 이온 농도가 20 ppm 아래, 바람직하게는 10 ppm 아래가 되도록 하기에 충분한 양으로 존재한다. 일 구체예에서, 금속 스캐빈저는 화학식 (I)의 화합물의 중량을 기준으로 1-10% w/w, 예를 들어 2-8% w/w 또는 5% w/w로 존재한다. 적합하게는, 결정화는 화학식 (I)의 화합물 및 용매의 용액을 승온 (예컨대 80-95°C)으로부터 연속적으로 냉각(즉 연속 냉각) 또는 단계적으로 냉각(즉 용액을 교대로 냉각 및 특정 온도로 유지)하여 수행된다. 냉각에 적합한 온도 구배 (연속 또는 분리)는 95-15°C, 95-20°C, 90-20°C, 80-20°C, 95-90°C, 95-85°C, 95-80°C, 90-85°C 및 80-20°C를 포함한다. 일 구체예에서, 용액은 약 80-95°C로부터 주변 온도 (예컨대 약 20-22°C)로 냉각된다. 이런 고체 결정성 무정형인 화학식 (I)의 화합물의 상세한 제조가 실시예 2에서 제공된다. 고체 결정성 형태의 화학식 (I)의 화합물의 결정은 일반적인 분리 기술 (예컨대 여과 또는 원심분리)에 의해 수집할 수 있다.

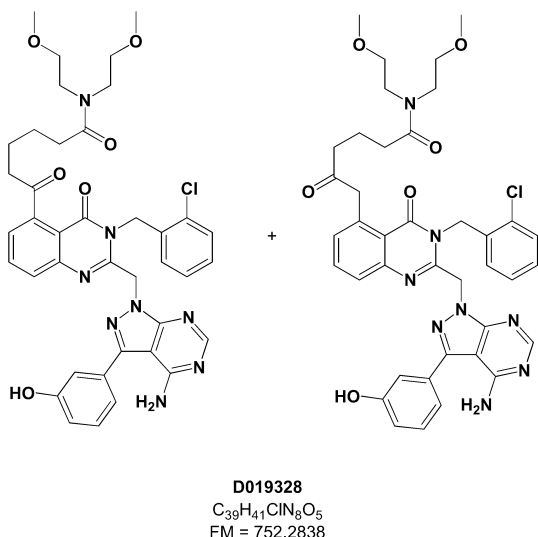
[0045] 일 구체예에서, 실질적으로 도 1에 도시된 바와 같은 XRPD 패턴을 가지는 화학식 (I)의 화합물의 고체 결정성 무정형이 제공된다. XRPD 데이터의 수득 방법이 일반적인 절차에 기술되었으며, 실시예 3에서 데이터가 검토되었다.

[0046] 따라서, 5.6, 7.9, 11.2, 12.3, 15.6, 17.6, 18.4, 21.4, 22.5, 24.2 ( $\pm 0.2^\circ$ , 2-세타 값)에서 적어도 1개 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개 모두)의 피크가 있는 X-ray 분말 회절 패턴을 가지는 결정성 무정형의 화학식 (I)의 화합물이 제공되는데, 이들 피크는 결정성 무정형의 특징이다. 17.6, 18.4, 22.5 및 24.2에서의 피크가 특히 무정형의 특징이며, 따라서 이들 피크의 적어도 1개 (예를 들어 1, 2, 3 또는 4개

모두)를 확인하는 것이 바람직하다.

[0047] 무정형의 화합물 (I)과 락토스의 화학적 적합성이 조사되었다.

[0048] 화학적 적합성을 평가하기 위해, 무정형의 화학식 (I)의 화합물과 락토스의 조성물을 HPLC로 분석하였다. 결과를 실시예 4에 요약하였는데, 특정 조건하에서 무정형 및 락토스의 조성물은 분해를 겪는 것으로 나타났다. 분해된 생성물을 조사하고, 질량 분석법에 의해 주 분해물은 D019328로서 예시된 두 물질중 하나 또는 모두인 것으로 확인되었다:

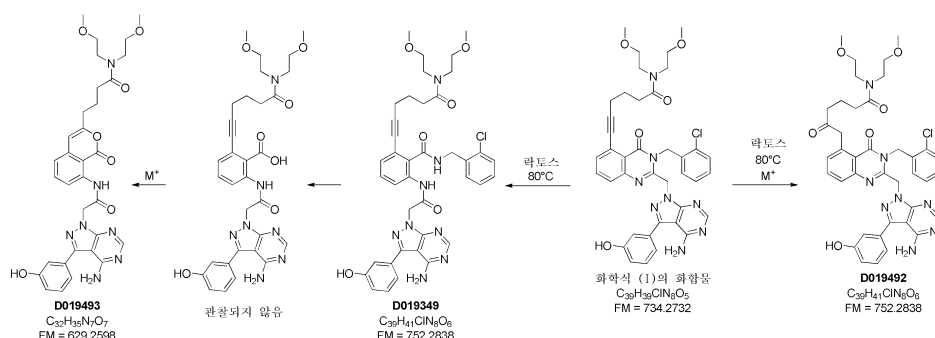


[0049]

[0050] 이 분해 생성물은 알킨 삼중 결합을 통해 물이 첨가된 결과로 보이며, 삼중 결합을 통한 물의 첨가 방향에 따라, 동일한 질량을 가지는 두 형태중 한 형태로서 존재할 수 있다(또는 양 형태로 존재할 수도 있다). 금속 이온으로 무정형의 화학식 (I)의 화합물을 강제적으로 분해하는 중에 동일한 분해물이 관찰되었다. 추가 연구의 결과로서, 무정형의 화학식 (I)의 화합물의 분해는 금속 이온 및 물을 필요로 하고 승온에 의해 촉진되는 것으로 나타났다.

[0051] 본 발명자들은 가속 안정성 시험(즉, 약물 물질을 밀폐 바이알에서 80℃에 노출, 실시예 7 참조)을 포함한 추가 조사를 하고 적어도 (하기) 반응식에서 D019492로서 예시된 바와 같은 분해 생성물이 생성되었음을 확인하였다. 또한, 본 발명자들은 피리미딘은 환의 가수분해 절단 및 알킨 그룹과의 분자내 반응으로 추가의 분해 생성물(D019493)이 생길 수 있는 것으로 결론을 내렸다. D019349는 안정성 시험시 특정의 온도 및 RH 상황에서 관찰되는 중간 분해 생성물로서 추정된다 (데이터는 나타나지 않았음).

[0052] 반응식 1



[0053]

[0054] 무정형의 화학식 (I)의 화합물 및 락토스의 배합물에 마그네슘 스테아레이트의 첨가에 대해 조사하였다. 무정형의 화학식 (I)의 화합물과 락토스 및 마그네슘 스테아레이트의 배합물은 물리적으로 안정한 것으로 확인되었다 (실시예 5). 그러나, 놀랍게도, 마그네슘 스테아레이트의 첨가가 무정형의 화학식 (I)의 화합물과 락토스의 배합물의 화학적 안정성을 증가시키는 것으로 나타났다 (실시예 6). 스테아르산의 다른 금속염, 특히 소듐 스테아레이트 및 칼슘 스테아레이트를 사용하여 유사한 안정화 효과를 얻었다 (실시예 7).

- [0055] 이론적인 결부없이, 스테아르산의 금속 염, 예컨대 마그네슘 스테아레이트가 화학식 (I)의 화합물내 알킨 그룹의 화학적 분해 및 무정형의 화학식 (I)의 화합물이 락토스와 혼합되는 경우 관찰되는 화학식 (I)의 화합물내 피리미딘은 환의 화학적 분해에 대한 보호제로 작용할 수 있는 것으로 보인다 (또는, 스테아릴 푸마레이트의 금속 염이 그런 것으로 생각된다).
- [0056] 담체로서 미립자 락토스
- [0057] 본원에 사용된 용어 "락토스"는  $\alpha$ -락토스 일수화물,  $\beta$ -락토스 일수화물,  $\alpha$ -락토스 무수물,  $\beta$ -락토스 무수물 및 무정형 락토스를 비롯한 락토스-함유 성분을 의미한다. 락토스 성분은 미소화, 체질, 밀링, 압축, 응집 또는 스프레이 건조로 처리될 수 있다. 다양한 형태의 시판 락토스 형태, 예를 들어 Lactohale<sup>®</sup> (흡입 그레이드 락토스; Frieslandfoods), InhaLac<sup>®</sup> 70 (건조 분말 흡입기용의 체질된 락토스; Meggle) 및 Respitose<sup>®</sup> (체질된 흡입 그레이드 락토스; DFE Pharma) 제품이 또한 포함된다. 일 구체예에서, 락토스 성분은  $\alpha$ -락토스 일수화물,  $\alpha$ -락토스 무수물 및 무정형 락토스로 구성된 그룹에서 선택된다. 바람직하게, 락토스는  $\alpha$ -락토스 일수화물이다.
- [0058] 폐 깊숙이 까지 충분히 침투하도록 하기 위해, 미립자 활성 성분 (이 경우 화합물 (I))은 상술된 바와 같은 적합한 크기를 가져야 한다. 이러한 소형 입자는 응집 경향을 보일 것이다. 락토스와 같은 담체를 사용하면 이러한 응집이 방지되고 유동성이 향상될 수 있다. 또한, 담체의 사용은 정확하고 일관적인 용량이 폐에 도달하도록 해 줄 것이다. 활성 성분은 보통 더 큰 락토스 입자 상에 단층을 형성하고, 이어서 흡입 동안 활성 성분 및 담체가 분리되어 활성 성분은 흡입되지만, 대부분의 담체는 흡입되지 않는다. 그렇기 때문에, 활성 성분에 대한 담체로서 미립자 락토스를 사용하게 되면 건조 분말 약학 제제가 동일한 양의 활성 성분을 방출할 수 있게 해준다.
- [0059] 일반적으로, 소형 활성 입자의 응집 방지를 위해, 입자 크기가 활성 성분 것의 거의 또는 적어도 10배인 락토스가 사용된다 (예컨대 D50이 활성 성분이 사용된 것의 거의 또는 적어도 10배인 락토스가 사용된다).
- [0060] 일 구체예에서, 본 발명의 건조 분말 제제는 D50이 40-150  $\mu\text{m}$  범위인 미립자 락토스를 포함한다.
- [0061] 본 발명의 건조 분말 약학 제제는 담체로서 미립자 락토스를 정확하고 일관적인 용량의 활성 성분이 폐에 도달하도록 하기에 충분한 양으로 포함한다. 일 구체예에서, 건조 분말 약학 제제는 건조 분말 약학 제제의 중량을 기준으로 약 40 wt.% 내지 약 99.88 wt.%, 예를 들어 약 50 wt.% 내지 약 99.88 wt.%, 예를 들어 약 65 wt.% 내지 약 99.88 wt.%, 예를 들어 약 75 wt.% 내지 약 99.99 wt.%의 미립자 락토스를 포함한다. 바람직하게는, 건조 분말 약학 제제는 건조 분말 약학 조성물의 중량을 기준으로 약 80 wt.% 내지 약 99.98 wt.% 또는 예를 들어 약 80 wt.% 내지 약 99.9% wt.%, 예를 들어 약 85 wt.% 내지 약 99.98 wt.%, 예를 들어 약 95 wt.% 내지 약 99 wt.%의 미립자 락토스를 포함한다.
- [0062] 안정화제로서 마그네슘 스테아레이트와 같은 스테아르산의 금속 염 또는 스테아릴 푸마레이트의 금속 염의 미립자
- [0063] 스테아르산의 금속 염의 일례는 마그네슘 스테아레이트이다.
- [0064] 사용될 수 있는 대안적인 스테아르산의 금속염으로는 I족 및 다른 II족 금속, 예컨대 소듐 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트 및 리튬 스테아레이트로 형성된 스테아르산의 염을 들 수 있다. 다른 스테아르산의 금속염으로서 아연 스테아레이트 및 알루미늄 스테아레이트가 언급될 수 있다.
- [0065] 스테아릴 푸마레이트의 금속염 (예컨대 소듐 스테아릴 푸마레이트)은 스테아르산의 금속염과 유사한 성질을 갖는 것으로 나타났다 (Shah et al, Drug development and Industrial pharmacy 1986, Vol. 12 No. 8-9, 1329-1346 참조). 발명자의 견해에 따르면, 이들은 본 발명의 스테아르산의 금속염에 대안물로서 사용될 수 있다.
- [0066] 본원에 사용된 용어 "마그네슘 스테아레이트"는 마그네슘 스테아레이트 삼수화물, 마그네슘 스테아레이트 이수화물, 마그네슘 스테아레이트 일수화물 및 무정형 마그네슘 스테아레이트를 포함한다. 본원에서 정의된 바와 같은 마그네슘 스테아레이트는 "마그네슘 스테아레이트"로서 정의된 임의의 물질이 25% 이하 (예컨대 10% 이하, 예컨대 5% 이하, 예컨대 1% 이하)의 팔미테이트 염을 함유할 수 있는 정도까지 허용한다.
- [0067] 더욱 일반적으로, 스테아르산의 금속염 또는 스테아릴 푸마레이트의 금속염은 무정형으로 또는 수화물로서 사용될 수 있으며, 25% 이하 (예컨대 10% 이하, 예컨대 5% 이하, 예컨대 1% 이하)의 팔미테이트 염을 함유할 수 다.

- [0068] 본원에 사용된 표현 "스테아르산의 금속염, 예컨대 마그네슘 스테아레이트 및 스테아릴 푸마레이트의 금속염에서 선택되는 안정화제"는 스테아르산 및/또는 스테아릴 푸마레이트의 금속염의 혼합물일 수 있지만, 단일 염을 사용하는 것이 바람직할 것이다.
- [0069] 스테아르산의 금속 염, 예컨대 마그네슘 스테아레이트 또는 스테아릴 푸마레이트의 금속 염은 전형적으로 미소화를 필요로 하지 않는 세말로서 얻어진다. 적합하게는, 스테아르산의 금속 염, 예컨대 마그네슘 스테아레이트 또는 스테아릴 푸마레이트의 금속 염의 D50은 5  $\mu\text{m}$  초과, 예컨대 약 10  $\mu\text{m}$  또는 10  $\mu\text{m}$  초과, 예컨대 5 내지 100  $\mu\text{m}$ , 예컨대 5 내지 50  $\mu\text{m}$ , 예컨대 5 내지 20  $\mu\text{m}$ , 예컨대 10 내지 20  $\mu\text{m}$  범위이다. 마그네슘 스테아레이트는 예를 들어 Avantor (Hyqual 2257 브랜드) 또는 Peter Greven으로부터 입수할 수 있다. 소듐 스테아레이트 및 칼슘 스테아레이트는, 예를 들어, Sigma-Aldrich로부터 입수할 수 있다. 소듐 스테아릴 푸마레이트는, 예를 들어, ScienceLab으로부터 입수할 수 있다.
- [0070] 본 발명의 건조 분말 약학 제제는 스테아르산의 금속 염, 예컨대 마그네슘 스테아레이트 및 스테아릴 푸마레이트의 금속염에서 선택되는 미립자 안정화제를 제제의 화학적 안정성을 확보하기에 충분한 양 ("안정화 양")으로 포함한다. 화학적 안정성은, 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물을 함유하는 조성물을 50°C에서 4 주간 저장한 후 분해물 D019328 (두 물질중 어느 하나 또는 모두)이 0.2% wt.% 미만의 수준으로 생성되면, 입증된다. 대안적으로 또는 추가로, 화학적 안정성은 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물을 함유하는 조성물을 80°C에서 2 주간 저장한 후 분해물 D019493이 0.5% wt.% 미만의 수준으로 생성되면, 입증된다. 대안적으로 또는 추가로, 화학적 안정성은 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물을 함유하는 조성물을 80°C에서 2 주간 저장한 후 분해물 D019492가 0.4% wt.% 미만의 수준으로 생성되면, 입증된다. 일 구체예에서, 건조 분말 약학 제제는 스테아르산의 금속 염, 예컨대 마그네슘 스테아레이트 및 스테아릴 푸마레이트의 금속염에서 선택되는 미립자 안정화제를 건조 분말 약학 제제의 중량을 기준으로 약 0.01 wt.% 내지 약 15 wt.%, 예를 들어 0.1 wt.% 내지 약 10 wt.%, 10 wt.%, 5 wt.%, 2 wt.% 또는 1 wt.% 포함한다. 바람직하게는, 건조 분말 약학 제제는 건조 분말 약학 조성물의 중량을 기준으로 스테아르산의 금속 염, 예컨대 마그네슘 스테아레이트 및 스테아릴 푸마레이트의 금속염에서 선택되는 미립자 안정화제를 약 0.5 wt.% 내지 약 5 wt.%, 예컨대 1-2% w/w 포함한다. 적합하게는, 스테아르산의 금속 염, 예컨대 마그네슘 스테아레이트 및 스테아릴 푸마레이트의 금속염에서 선택되는 안정화제는 제제의 물리적 안정성을 확보하기에 충분한 양으로 존재한다. 물리적 안정성은, 예를 들어, 조성물의 (특히 화학식 (I)의 화합물의 피크와 관련한) IR 스펙트럼 및 XRPD 패턴이 화학식 (I)의 화합물을 함유하는 조성물을 50°C에서 4 주간 저장한 후 실질적으로 변경되지 않으면, 입증된다.
- [0071] 일 구체예에서, 본 발명의 흡입용 건조 분말 약학 제제는
- [0072] (i) 활성 성분으로서 미립자 형태의 6-(2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-N,N-비스(2-메톡시에틸)헥스-5-인아미드 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 모든 입체이성체, 호변이성체 및 그의 동위원소 유도체 및 그의 용매화물 약 0.02 내지 50 wt.% ;
- [0073] (ii) 미립자 락토스 약 40 wt.% 내지 약 99.88 wt.%; 및
- [0074] (iii) 스테아르산의 금속염 (예컨대 마그네슘 스테아레이트) 및 스테아릴 푸마레이트의 금속염에서 선택되는 미립자 안정화제 약 0.1 wt.% 내지 약 10 wt.%를 포함한다.
- [0075] 추가의 구체예에서, 본 발명의 흡입용 건조 분말 약학 제제는
- [0076] (i) 유리 염기 형태의 6-(2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-N,N-비스(2-메톡시에틸)헥스-5-인아미드 약 0.02 내지 50 wt.%;
- [0077] (ii) 미립자 락토스 약 40 wt.% 내지 약 99.88 wt.%; 및
- [0078] (iii) 스테아르산의 금속염 (예컨대 마그네슘 스테아레이트) 및 스테아릴 푸마레이트의 금속염에서 선택되는 미립자 안정화제 약 0.1 wt.% 내지 약 10 wt.%를 포함한다.
- [0079] 본 발명의 추가 측면은 화학식 (I)의 화합물 및 락토스를 함유하는 약학 제제에서 (특히, 알킨 그룹에 물의 금속 이온 촉매화 첨가 및/또는 화학식 (I)의 화합물의 피리미딘은 환의 가수분해와 관련한) 화학적 분해에 대해 화학식 (I)의 화합물의 안정성을 증가시키기 위한 스테아르산의 금속 염, 예컨대 마그네슘 스테아레이트 및 스테아릴 푸마레이트의 금속염에서 선택되는 안정화제의 용도 및 상기 제제에 스테아르산의 금속염, 예컨대 마그



네슘 스테아레이트 및 스테아릴 푸마레이트의 금속염에서 선택되는 안정화제를 안정화 양으로 포함시키는 것을 포함하는, (특히, 알킨 그룹에 물의 금속 이온 촉매화 첨가 및/또는 화학식 (I)의 화합물의 피리미딘은 환의 가수분해와 관련한) 화학적 분해에 대해 화학식 (I)의 화합물 및 락토스를 함유하는 약학 제제의 안정성을 증가시키는 방법이다. 적합하게는, 화학식 (I)의 화합물은 고체 결정성 무정형이다.

[0080] 바람직한 안정화제는 마그네슘 스테아레이트이다.

[0081] 약학적 용도 및 투여 방법

[0082] 본 발명의 일 측면에 따라 PI3 키나아제 저해제로서의 본 발명의 약학 제제가 제공된다.

[0083] 일 구체예에서, 흡입, 즉 폐로의 국소 투여에 의해 COPD 및/또는 천식, 특히 COPD 또는 중증 천식을 치료하기 위한 본 발명의 약학 제제의 용도가 제공된다. 폐로의 투여는 실현될 화합물의 유익한 효과를 가능케 하면서 환자에 대한 부작용을 최소화한다는 점에서 유리하다.

[0084] 일 구체예에서, 본 발명의 약학 제제는 코르티코스테로이드 치료에 민감한 환자에 적합하다.

[0085] 약학 제제는 단위 투약 형태로 편리하게 투여될 수 있으며, 예를 들어, 「Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Ed., Mack Publishing Company, Easton, PA., (1985)」에 기술된 바와 같이, 약학 분야에서 잘 알려진 임의 방법으로 제조될 수 있다.

[0086] 폐로의 국소 투여는 흡입 장치의 사용으로 이뤄진다.

[0087] 따라서, 본 발명의 일 측면은 본 발명에 따른 약학 제제의 1 이상의 용량을 포함하는 흡입 장치를 포함한다. 건조 분말 제제용 흡입 장치는 전형적으로 입을 대는 부분으로부터 흡입되어 용량이 장치로부터 나와 대상체의 폐의 힘을 사용해 대상체에 투여되도록 숨으로 작동된다. 그러나, 임의로는 용량의 투여를 돕기 위해 외부 에너지가 제공될 수 있다. 전형적으로, 흡입 장치는 다회 용량, 예컨대 2 또는 4 또는 8 또는 28 또는 30 또는 60 또는 그 이상의 용량의 본 발명에 따른 약학 제제를 포함할 것이다. 따라서, 흡입 장치는 1개월치 공급 용량을 포함할 수 있다. 임의로, 용량은, 예컨대 일 용량이 흡입 장치로부터 2 (또는 이상)회 흡입을 사용하여 투여되도록 분할된다. 본 발명의 일 구체예에 따라, 제제의 용량은 흡입 장치에서 사전 계량된다. 예를 들어 사전-계량된 용량이 블리스터 스트립 또는 디스크의 파우치 또는 캡셀내에 함유될 수 있다. 일 구체예에서, 흡입시 캡셀의 내용물을 대상체에 전달하도록 개조된 흡입 장치에서 차례로 사용되도록 일 용량이 캡셀로 계량된다. 본 발명의 또다른 구체예에 따라, 용량은 사용시 계량된다. 따라서, 흡입 장치는 건조 분말 저장소를 함유하며, 장치는 투여전 또는 투여시에 일 용량의 분말 (전형적으로 고정 부피 환산)을 계량한다.

[0088] 건조 분말 흡입 장치의 예로서는 SPINHALER, ECLIPSE, ROTAHALER, HANDIHALER, AEROLISER, CYCLOHALER, BREEZHALER/NEOHALER, FLOWCAPS, TWINCAPS, X-CAPS, TURBOSPIN, ELPENHALER, DISKHALER, TURBUHALER, MIATHALER, TWISTHALER, NOVOLIZER, DISKUS, SKYHALER, ORIEL 건조 분말 흡입기, MICRODOSE, ACCUHALER, PULVINAL, EASYHALER, ULTRAHALER, TAIFUN, PULMOJET, OMNIHALER, GYROHALER, TAPER, CONIX, XCELOVAIR, PROHALER 및 CLICKHALER를 들 수 있다. 또다른 예로서 MONODOSE 흡입기가 있다.

[0089] 임의로, 흡입 장치는 수분 유입으로부터 보호하기 위해 저장중에 오버랩(over-wrap)될 수 있다. 건조제가 임의로 오버랩내 또는 장치내에 사용될 수 있다. 적합하게는, 흡입 장치내 본 발명에 따른 약학 제제는 광으로부터 보호된다.

[0090] 본 발명에 따른 약학 제제는 또한 COPD, 만성 기관지염, 폐기종, 천식, 소아 천식, 낭성 섬유증, 사르코이드증, 특발성 폐섬유증, 특히 천식, 만성 기관지염 및 COPD를 포함하는 호흡기 장애의 치료에 유용할 수 있다.

[0091] 본 발명에 따른 약학 제제는 화학식 (I)의 화합물을 단독 활성 성분으로서 포함할 수 있거나, 또는 추가의 활성 성분, 예컨대 상기 언급된 상태를 치료하는데 적합한 활성 성분을 포함할 수 있다. 예를 들어, 호흡기 장애의 치료를 위해 가능한 조합은 스테로이드(예를 들어, 부테소니드, 베클로메타손 디프로피오네이트, 플루티카손 프로피오네이트, 모메타손 푸로에이트, 플루티카손 푸로에이트, 플루니솔라이드, 시클레소나이드, 트리암시놀론), 베타 효능제(예를 들어, 터부탈린, 밤부테롤, 살부타몰, 레발부테롤, 살메테롤, 포르모테롤, 클렌부테롤, 페노테롤, 브로사테롤, 인다카테롤, 레프로테롤, 프로카테롤, 빌란테롤) 및/또는 크산틴(예를 들어, 테오필린), 무스카린 길항제(예를 들어, 이프라트로피움, 티오프로피움, 옥시트로피움, 글리코피로늄, 글리코피롤레이트, 아클리디늄, 트로스피움), 류코트리엔 길항제(예를 들어, 자피클루카스트, 프란루카스트, 질레우톤, 몬테루카스트) 및/또는 p38 MAP 키나아제 저해제와의 조합을 포함한다. 상기 언급된 모든 활성 성분이 약학적인

로 허용가능한 염의 형태로 사용될 수 있는 것으로 이해해야 할 것이다.

- [0092] 일 구체예에서, 본 발명의 약학 제제는 항바이러스제, 예를 들어, 아시클로비르, 오셀타미비르(Tamiflu<sup>®</sup>), 바나미비르(Relenza<sup>®</sup>) 또는 인터페론과 함께 투여된다.
- [0093] 일 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물 및 다른 활성 성분(들)의 조합은 본 발명의 약학 제제에서 공동 제제화된다. 또다른 구체예에서, 다른 활성 성분(들)은 하나 이상의 분리된 약학 제제로 투여된다.
- [0094] 일 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 예를 들면 예방을 포함하여 천식, COPD 또는 폐암의 유지 요법에 사용하기 위해 코르티코스테로이드와 함께 본 발명의 약학 제제중에 공동 제제화되거나, 별도의 제제로 공동 투여된다.
- [0095] 일 구체예에서, 본 발명의 약학 제제는 흡입으로 투여되고, 코르티코스테로이드는 병용으로 또는 별도로 경구 또는 흡입으로 투여된다.
- [0096] 본 발명의 약학 제제는 또한 환자의 상태가 이전에 코르티코스테로이드에 반응하지 않았던 경우, 환자의 상태에 의해 의한 치료에 다시 민감화(re-sensitise)시킬 수 있다.
- [0097] 본 발명의 일 구체예에서, 단일요법으로 사용하기에 적합하나, 코르티코스테로이드와 병용하여 투여되는 용량의 약학 제제가 사용된다.
- [0098] 일 구체예에서, 단일 약제로서 치료량 이하일 수 있는 용량의 약학 제제가 코르티코스테로이드와 병용하여 사용되며, 이에 따라 환자가 이전에 후자에 반응하지 않았던 경우, 후자에 대한 환자의 반응성이 복원된다.
- [0099] 또한, 본 발명의 약학 제제는 항-바이러스 활성을 나타낼 수 있으며, 천식 및/또는 COPD와 같은 염증성 장애의 바이러스에 의한 악화를 치료하는데 유용하다는 것이 증명되었다.
- [0100] 본 발명의 약학 제제는 또한, 인플루엔자 바이러스, 리노바이러스 및/또는 호흡기 세포융합 바이러스의 예방, 치료 또는 개선에 유용할 수 있다.
- [0101] 일 구체예에서, 본 발명의 개시된 약학 제제는 특히 폐에 국소 투여함으로써 암, 특히 폐암을 치료 또는 예방하는데 유용하다.
- [0102] 따라서, 다른 측면에서, 본 발명은 상기 언급된 하나 이상의 상태의 치료에 사용하기 위한 본원에서 설명된 바와 같은 약학 제제를 제공한다.
- [0103] 다른 측면에서, 본 발명은 상기 언급된 하나 이상의 상태의 치료용 의약을 제조하기 위한 본원에서 설명된 바와 같은 약학 제제를 제공한다.
- [0104] 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 약학 제제의 유효량을 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 상기 언급된 상태의 치료 방법을 제공한다.
- [0105] 또한, 본원에서 설명된 약학 제제는 하나 이상의 상기 언급된 질환의 치료용 의약의 제조에 사용될 수 있다.
- [0106] 용어 "치료"는 치료적 치료뿐만 아니라 예방까지를 포함하는 의미이다.
- [0107] 달리 언급되지 않으면, 본원에서 사용된 % 값은 중량에 의한 % 값(wt.%)이다.
- [0108] 본 발명의 약학 제제는 개선된 물리적 안정성 (예컨대 XRPD 및/또는 IR 분석으로 측정됨), 개선된 화학적 안정성 (예컨대 HPLC로 측정됨), 락토스와의 개선된 물리적 적합성, 락토스와의 개선된 화학적 적합성, 투여시 개선된 입자 크기 분포 (예컨대 개선된 미소 입자 매스로 확인)를 가짐다는 점에서 유리할 수 있거나, 스테아르산의 금속 염, 예컨대 마그네슘 스테아레이트 및 스테아릴 푸마레이트의 금속염에서 선택되는 안정화제를 함유하지 않는 유사 제제에 비해 그밖의 다른 유리한 성질을 가질 수 있다.
- [0109] 약어
- [0110] aq                      수성
- [0111] COPD                    만성 폐쇄성 폐질환
- [0112] d                        이중선
- [0113] DCM                    디클로로메탄

[0114]	DMAP	4-디메틸아미노피리딘	
[0115]	DMSO	디메틸 설펍사이드	
[0116]	DPI	건조 분말 흡입기	
[0117]	DSC	시차주사열량측정	
[0118]	DVS	동적 증기 수착	
[0119]	EDC.HCl	1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 하이드로클로라이드	이드
[0120]	(ES <sup>+</sup> )	전기분무 이온화, 양성 모드	
[0121]	EtOAc	에틸 아세테이트	
[0122]	HPLC	고성능 액체 크로마토그래피	
[0123]	HPLC-MS	고성능 액체 크로마토그래피 질량 분석	
[0124]	hr	시간	
[0125]	IR	적외선	
[0126]	LPS	리포폴리사카라이드	
[0127]	(M+H) <sup>+</sup>	프로톤화된 분자 이온	
[0128]	MDI	용량 계량식 흡입기	
[0129]	MeOH	메탄올	
[0130]	MEK	메틸에틸케톤	
[0131]	MHz	메가헤르츠	
[0132]	min	분	
[0133]	mm	밀리미터	
[0134]	ms	질량 분석법	
[0135]	mTOR	포유동물의 라파마이신 표적	
[0136]	m/z	전하당 질량 비	
[0137]	NH <sub>4</sub> OAc	암모늄 아세테이트	
[0138]	NMR	핵자기공명(분광법)	
[0139]	Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)	
[0140]	ppm	백만당부	
[0141]	q	사중선	
[0142]	quin	오중선	
[0143]	RH	상대 습도	
[0144]	RRT	상대 체류시간	
[0145]	R <sup>t</sup>	체류시간	
[0146]	RT	실온	
[0147]	s	단일선	



- [0148] t 삼중선
- [0149] TBDMSCl *tert*-부틸디메틸실릴 클로라이드
- [0150] TGA 열무게 분석
- [0151] TNF  $\alpha$  종양괴사인자  $\alpha$
- [0152] XRPD X-선 분말 회절
- [0153] 실시예
- [0154] 일반적인 절차
- [0155] HPLC-MS
- [0156] 40°C에서 2.5-4.5 mL min<sup>-1</sup>의 유량으로 0.1% v/v 포름산을 함유하는 H<sub>2</sub>O-MeCN 구배로 4 분에 걸쳐 용출하면서 Agilent Extend C18 칼럼 (1.8  $\mu$ m, 4.6 x 30 mm)을 사용하는 Agilent HP1200 시스템상에서 수행하였다. 구배 정보: 0-3.00 min, 95% H<sub>2</sub>O-5% MeCN에서 5% H<sub>2</sub>O-95% MeCN으로 경사; 3.00-3.01 min, 5% H<sub>2</sub>O-95% MeCN에서 유지, 유량을 4.5 mL min<sup>-1</sup>으로 증가; 3.01-3.50 min, 5% H<sub>2</sub>O-95% MeCN에서 유지; 3.50-3.60 min, 95% H<sub>2</sub>O-5% MeCN으로 복귀; 유량을 3.50 mL min<sup>-1</sup>으로 감소; 3.60-3.90 min, 95% H<sub>2</sub>O-5% MeCN에서 유지; 3.90-4.00 min, 95% H<sub>2</sub>O-5% MeCN에서 유지, 유량을 2.5 mL min<sup>-1</sup>으로 감소. UV 검출은 Agilent G1314B 가변 파장 검출기를 사용하여 254 nm에서 수행하였다.
- [0157] 질량 스펙트럼 (MS)
- [0158] Agilent G1956B를 사용하여 1.6 초/사이클의 샘플링 속도에서 범위 m/z 60 내지 2000에 걸쳐, Waters ZMD를 사용하여 2 Hz의 샘플링 속도에서 m/z 150 내지 850에 걸쳐, 또는 Shimadzu 2010 LC-MS 시스템을 사용하여 2 Hz의 샘플링 속도에서 m/z 100 내지 1000에 걸쳐 전기분무 이온화 (ES)를 사용하여 얻었다.
- [0159] NMR 스펙트럼
- [0160] 잔류 비중수소화 용매를 기준으로 사용하여 400 MHz Bruker Avance III 분광계에서 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼을 얻었다 (실시예 7의 것은 제외).
- [0161] 실시예 7의 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼은 잔류 비중수소화 용매를 기준으로 사용하여 600 MHz Bruker Avance 분광계에서 얻었다
- [0162] X-선 분말 회절 (XRPD)
- [0163] XRPD 패턴은 Cu LFF X-선 튜브 (45 kV; 40 mA; Bragg-Brentano; 스피너 스테이지)가 장치된 PANalytical (Philips) X'PertPRO MPD 회절계에서 Cu Ka 조사선 및 다음 측정 조건을 이용하여 얻었다:
- [0164] 스캔 모드: 연속
- [0165] 스캔 범위: 3 - 50° 2 $\theta$
- [0166] 스텝 크기: 0.02° /스텝
- [0167] 계수 시간: 30 초/스텝
- [0168] 스피너 회전 시간: 1 초
- [0169] 조사선 타입: CuK  $\alpha$
- [0170] 입사빔 경로
- [0171] 프로그램, 디버전스 슬릿: 15 mm
- [0172] 슬러 슬릿: 0.04 rad

- [0173] 빔 마스크: 15 mm
- [0174] 안티 스캐터 슬릿: 1°
- [0175] 빔 나이프: +
- [0176] 회절 빔 경로
- [0177] 룡 안티 스캐터 쉘드: +
- [0178] 솔러 슬릿: 0.04 rad
- [0179] Ni 필터: +
- [0180] 검출기: X'Celerator
- [0181] 샘플은 제로 백그라운드 샘플 홀더 상에 전개하여 제조하였다.
- [0182] 적외선 분광법 (IR)
- [0183] 마이크로 감쇠 전반사 (microATR)를 사용하였고, 샘플은 적합한 microATR 보조장치 및 다음 측정 조건을 이용하여 분석하였다:
- [0184] 장치: Thermo Nexus 670 FTIR 분광계
- [0185] 스캔수: 32
- [0186] 분할: 1 cm<sup>-1</sup>
- [0187] 파장 범위: 4000 내지 400 cm<sup>-1</sup>
- [0188] 검출기: KBr 창을 갖는 DTGS
- [0189] 빔스플리터: Ge on KBr
- [0190] 마이크로 ATR 보조장치: Harrick Split Pea + Si 결정
- [0191] 화학적 안정성 - 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC)
- [0192] HPLC 분석은 다음 작동 조건을 채용하여 수행하였다:
- [0193] 칼럼: Waters Xbridge C18 (150 x 3.0 x 3.5 mm) 또는 동등물 (SST에 명시된 성능을 만족하고 모든 관련 화합물의 필적할만한 분리가 입증되면, 칼럼은 동등한 것으로 간주된다).
- [0194] 칼럼 온도: 35°C
- [0195] 샘플 온도: 10°C
- [0196] 유속: 0.45 ml/min
- [0197] 주입 부피: 시스템의 자격 제한을 초과하지 않고 (검출기 및 주입기) 및 주 화합물의 피크 형태가 허용가능하기만 하면, 주입 부피는 조절될 수 있다. 일례로서, 30 µl가 적합한 것으로 판단된다.
- [0198] 검출: 255 nm에서 UV 검출
- [0199] 이동상 제조 및 조성:
- [0200] A 10 mM 암모늄 아세테이트 (0.771 g/l) + 0.1%, v/v 트리플루오로아세트산/물
- [0201] B 아세토니트릴
- [0202] 구배: 분석 실행 시간 = 41분

용매	시간 (분)					
	0	35	36	41	42	48
%A	95	30	0	0	95	95
%B	5	70	100	100	5	5

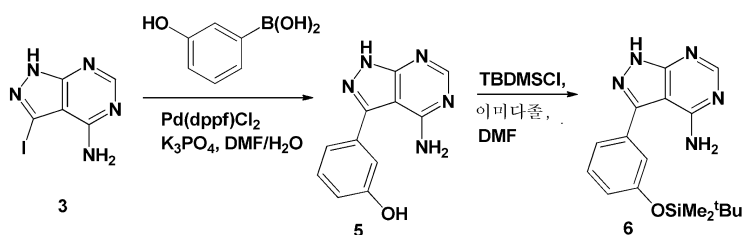
[0203]



1)의 용액을 1 시간에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 RT로 가온하고, 115℃에서 3 시간동안 가열한 뒤, RT로 냉각하였다. 진공중에 증발시켜 용매 부피를 절반으로 줄였다. 밤새 방치하여 생성물을 침전시키고, 여과로 수집하여 2-브로모-6-(2-클로로아세트아미도)벤조산 (**1a**, **X = Cl**) (1.44 g)을 백색 고체로 수득하였다:  $m/z$  290/292 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ ). 여액을 진공중에 농축하고, 잔사를 에탄올/헵탄에서 연마하여 2-브로모-6-(2-하이드록시아세트아미도) 벤조산 (**1b** **X =OH**)을 수득하였다 (1.02 g, 합한 수율, 59%):  $m/z$  274/276 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ ). **1a** 및 **1b**는 모두 추가 정제없이 다음 단계에 사용될 수 있다.

[0226] 톨루엔 (250 mL) 중 화합물 (**1a**) (7.50 g, 27.4 mmol), 2-클로로벤질아민 (5.00 mL, 41.05 mmol) 및 트리에틸아민 (5.70 mL, 41.1 mmol)의 교반 혼합물에 톨루엔 (250 mL) 중 삼염화인 (2.60 mL, 30.1 mmol)의 용액을 1 시간에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 24 시간동안 110℃로 가열한 후, 뜨거운 용액을 따라내고, 진공중에 농축하였다. 잔사를 프로판-2-올 (50 mL)에서 연마하여 표제 화합물 (**2**) (6.41 g, 59%)을 황색 고체로 수득하였다:  $R^t$  2.67 min;  $m/z$  397/399 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ ).

[0227] 3-(3-(*tert*-부틸디메틸실릴옥시)페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 (**6**).

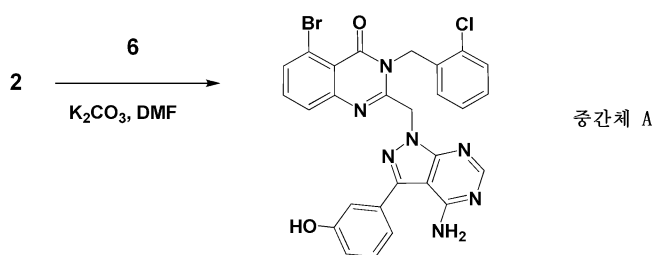


[0228]

[0229] 탈기한 DMF/물 (3:2, 140 mL) 중 3-요오도-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 (**3**) (8.22 g, 31.5 mmol), 3-페놀 보론산 (13.0 g, 94.5 mmol) 및 인산칼륨 (10.0 g, 47.3 mmol)의 교반 현탁액에 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (13.0 g, 15.7 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 플러싱하고, 120℃에서 2 시간동안 가열한 뒤, RT로 냉각하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (500 mL) 및 염산 (2 M, 500 mL)으로 희석하고, 생성된 현탁액을 여과하였다. 여액을 염산 (2 M, 2 x 500 mL)으로 추출하였다. 모아진 수성 추출물을 탄산나트륨 포화 수용액에 의해 pH 10으로 염기화하였다. 형성된 침전을 여과하고, 여액을 EtOAc (3 x 1 L)로 추출하였다. 유기 추출물을 모아 건조시키고, 여과한 후, 용매를 진공중에 제거하여 회색 고체를 수득하였다. 후처리 과정에서 발생된 모든 고체를 합해 DCM에서 연마하여 3-(4-아미노-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)페놀 (**5**) (6.04 g, 84%)을 회색 고체로 수득하였다:  $m/z$  228 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ ).

[0230] 무수 DMF (100 mL) 중 페놀 (**5**) (4.69 g, 20.66 mmol) 및 이미다졸 (2.10 g, 30.99 mmol)의 교반 용액에 TBDMSCl (4.70 g, 30.99 mmol)을 첨가하였다. 16 시간후, 이미다졸 (2.10 g, 30.99 mmol) 및 TBDMSCl (4.70 g, 30.99 mmol)의 추가 분액을 첨가하고, 혼합물을 48 시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (120 mL)로 희석하고, DCM (2 x 200 mL)으로 추출하였다. 유기 추출물을 모아 물 (2 x 200 mL)로 세척하고, 건조한 후, 여과하고, 진공중에 증발하여 부피를 약 100 mL로 줄였다. 생성된 슬러리를 여과한 후, 고체를 헵탄 (50 mL)으로 세척하여 표제 화합물 (**6**) (6.05 g, 85%)을 회백색 고체로 수득하였다:  $m/z$  343 ( $M+H$ )<sup>+</sup> ( $ES^+$ ).

[0231] **중간체 A**: 2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-1-일)메틸)-5-브로모-3-(2-클로로벤질)퀴나졸린-4(3*H*)-온.

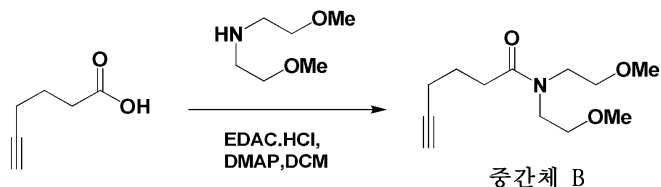


[0232]

[0233] DMF (2.5 mL) 중 5-브로모-3-(2-클로로벤질)-2-(클로로메틸)퀴나졸린-4(3*H*)-온 (**2**) (100 mg, 0.25 mmol) 및 탄

산칼륨 (42 mg, 0.30 mmol)의 교반 혼합물에 DMF (2.5mL) 중 3-(3-(tert-부틸디메틸실릴옥시)페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-4-아민 (6) (94 mg, 0.28 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 RT에서 18 시간동안 교반하였다. 탄산칼륨 (3 x 35 mg, 0.75 mmol)을 30 시간에 걸쳐 세번에 나누어 첨가하였다. 그 후, 용매를 진공중에 제거하고, 조 물질을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에서 DCM 중 4.5% 메탄올로 용출하면서 정제하여 표제 화합물, **중간체 A**, (94 mg, 64%)을 회백색 고체로 수득하였다:  $R^t$  2.01 min;  $m/z$  588/590 (M+H)<sup>+</sup>, (ES)<sup>+</sup>.

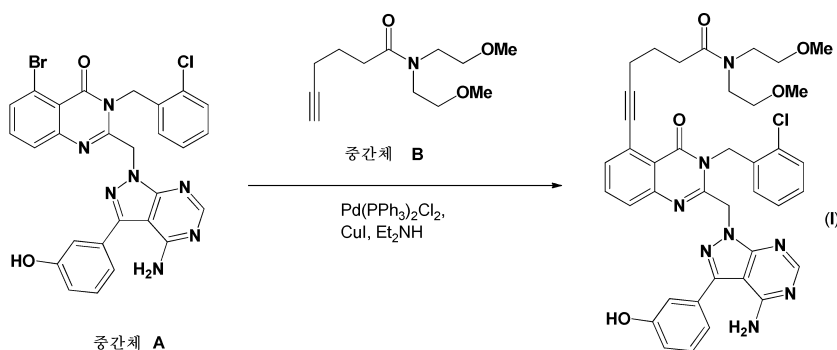
[0234] **중간체 B**: *N,N*-비스(2-메톡시에틸)헥스-5-인아미드.



[0235]

[0236] DCM (600 mL) 중 헥스-5-이논산 (7.11 g, 63.4 mmol), EDC.HCl (14.0 g, 72.9 mmol) 및 DMAP (387 mg, 3.17 mmol)의 용액에 비스(2-메톡시에틸)아민 (9.3 mL, 63 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20 시간동안 RT로 가온하고, 염산 (1 M, 2 x 500 mL) 및 물 (500 mL)로 세척하였다. 유기층을 건조하고, 진공중에 증발시켜 표제 화합물, **중간체 B**를 황색 오일 (16 g, 97%)로 수득하였다: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.88 (3H, m), 2.26 (2H, m), 2.49 (2H, m), 3.32 (6H, s), 3.51 (4H, m), 3.55 (4H, m)

[0237] 6-(2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-*N,N*-비스(2-메톡시에틸)헥스-5-인아미드 (I)



[0238]

[0239] **중간체 A** ((2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-브로모-3-(2-클로로벤질)퀴나졸린-4(3H)-온 (65.7 g, 1.0 eq.)), 요오드화구리(I) (1.06 g, 0.05 moles/mol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드 (3.92 g, 0.05 moles/mol), **중간체 B** (*N,N*-비스(2-메톡시에틸)헥스-5-인아미드 (63.42 g, 2.5 moles/mol) 및 디에틸아민 (837.05 mL; 591.21 g, 7.5 L/mol)을 2 L 반응기에 넣고, 혼합물을 아르곤 퍼징으로 탈기하였다. 반응 혼합물을 30 분간 55℃ (환류 온도)로 가열하고, 55℃에서 교반하였다. 2 시간 후, 혼합물을 22℃로 냉각하고, 진공중에 농축하여 암갈색 반고체 잔사 (201.0 g)를 얻었다. 이어, 잔사를 MEK(781 mL)에 용해시키고, 물 (223 mL)을 첨가하였다. 5 분간 격렬히 교반한 후, 층을 분리하고, 수성층을 버렸다. 유기층을 10% w/v 수성 NH<sub>4</sub>OAc (300 mL) 및 2% w/v 수성 NaCl (112 mL)로 세척하고, 진공중에 부분 농축하여 MEK (230 g) 중 불균질 혼합물로 하였다. 혼합물을 16 시간동안 교반하고, 여과한 후, 침전을 MEK (3 x 25 mL)로 세척하였다. 생성된 고체를 50℃에서 진공중에 18 시간동안 건조하여 "조" 6-(2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-*N,N*-비스(2-메톡시에틸)헥스-5-인아미드 (화학식 (I)의 화합물)을 수득하였다 (54.13 g; 0.66 equiv; 65.97% 수율).

[0240] 조 화학식 (I)의 화합물 (53.5 g; 1.00 equiv), 메탄올 (7.28 mL, 0.1 L/mol) 및 디클로로메탄 (145.53 mL, 2 L/mol)을 250 mL 반응기내에서 22℃에서 교반하였다. 4 시간 후 고체를 여과하고 디클로로메탄 (29 mL)으로 세척한 후, 진공중에 40℃에서 18 시간동안 건조하여 화학식 (I)의 화합물 (표제 화합물) (45.3 g; 0.85 equiv; 84.67% 결정화 수율)을 회백색 고체로 수득하였다.

[0241] 실시예 2: 고체 결정성 무정형인 화학식 (I)의 화합물의 제조

[0242] 본 실시예에 기술된 모든 반응은 질소 가스의 흐름하에 수행하였다. 실시예 1에서 제조한 화학식 (I)의 화합물 (14.0 g) 및 1-프로판올 (210 mL, 15 L/kg)을 400 mL 결정화 용기에 가하였다. 생성된 불균질 혼합물을 교반하고, 90℃로 가온하였다 (혼합물이 85℃에서 균질해 짐). 용액이 90℃에 이르면, 금속 스캐빈저 (SiliaMetS<sup>®</sup> 티올 0.7 g (5 %w/w))를 첨가하고, 혼합물을 95℃로 가온하였다. 95℃에서 15 분 교반한 후, 혼합물을 90℃로 식히고, 90℃에서 2 시간 더 교반하였다. 이어, 금속 스캐빈저를 여과하고, 균질 여액을 다시 교반한 뒤, 95℃로 가온한 다음, 85℃로 식히고, 8 시간동안 교반하였다. 여액을 8 시간에 걸쳐 20℃로 냉각하고, 20℃에서 6 시간 더 교반하였다. 생성물을 여과한 후, 1-프로판올 (6 mL)로 세척하고, 진공중에 50℃에서 18 시간 건조하여 무정형의 화학식 (I)의 화합물 (12.6 g, 90%)을 백색 고체로 수득하였다.

[0243] 상기 방법은 시딩으로 결정화를 촉진하도록 임의로 개작될 수 있다.

[0244] 실시예 3: 고체 결정성 무정형인 화학식 (I)의 화합물의 XRPD 분석

[0245] 일반적인 절차에 기술된 방법을 이용하여 무정형인 화학식 (I)의 화합물의 (실시예 2)의 XRPD 분석을 행하였다. 생성된 회절 패턴은 도 1에 도시되었다. XRPD 패턴은 할로가 존재하지 않는 회절 피크를 나타내었으며, 따라서 양 물질은 결정성임을 입증한다. 이들 형태의 특징적인 피크를 하기 표 1에 나타내었다:

표 1

[0246] 무정형인 화학식 (I)의 화합물에 대한 특징적인 XRPD 피크

XRPD 피크 ( $\pm 0.2^\circ$ , 2-세타 값)				
5.6	7.9	11.2	12.3	15.6
17.6	18.4	21.4	22.5	24.2

[0247] 실시예 4: 락토스와 고체 결정성 무정형 (미소화)인 화학식 (I)의 화합물의 HPLC 분석

[0248] 락토스와 조합시 고체 결정성 무정형인 화학식 (I)의 화합물 (미소화)의 화학적 적합성을 HPLC 분석으로 결정하였다.

[0249] 제트 밀 미소화 장치 (1.5 bar) (Hosokawa Alpine 제품)를 사용하여 다음 입자 크기 분포를 가지는 미소화된 무정형의 화학식 (I)의 화합물을 제조하였다: D10 = 1.40  $\mu\text{m}$ ; D50 = 2.77  $\mu\text{m}$  및 D90 = 5.29  $\mu\text{m}$  (입자 크기 분포는 레이저 회절 (Malvern Mastersizer 기기)을 이용해 측정하였다).

[0250] 시험 배치는 3.519 mg 무정형 화학식 (I)의 화합물 (미소화) 및 6006.64 mg Lactohale200을 함유하는 스톱으로부터 취했다.

[0251] 혼합물을 0 시간 및 상이한 저장 조건 후에 HPLC로 분석하였다. 샘플을 다음 조건 하에 저장하였다: (i) 50℃에서 1, 2, 3 및 4 주; (ii) 80℃에서 1 주; (iii) 40℃ / 75% RH에서 1, 2, 3 및 4 주.

[0252] 표 2에 나타낸 데이터는 80℃에서 1 주 저장 후 상당한 분해가 관찰되었고, 50℃에서 4 주 저장 후에도 분해가 관찰되었음을 보여준다. 이러한 결과는 무정형 (미소화)의 화학식 (I)의 화합물이 락토스와 배합시 화학적으로 안정하지 않고 따라서 성분들이 약학 제제에서 양립하지 않을 수 있음을 제시한다.

[0253] RRT 0.86에서의 피크는 상기 나타낸 수화된 유도체(들) D019328에 기인한다.

표 2

[0254] 락토스와 조합시 무정형인 화학식 (I)의 화합물 (미소화)에 대한 안정성 데이터

조건	RRT* 0.80	RRT* 0.86	RRT* 0.97	RRT* 1.14	RRT* 1.32
T = 0	0.21	0.12		0.12	0.13
1 주 50℃	0.17	0.23		0.10	0.12



1 주 80℃	0.52	2.53	0.78	0.19	0.12
1 주 40℃/75%RH	0.19	0.12		0.11	0.13
2 주 50℃	0.19	0.30		0.12	0.13
2 주 40℃/75%RH	0.17	0.11		0.12	0.13
3 주 50℃	0.19	0.38		0.12	0.14
3 주 40℃/75%RH	0.19	0.08		0.11	0.14
4 주 50℃	0.19	0.54		0.11	0.13
4 주 40℃/75%RH	0.18	0.20		0.11	0.14

[0255] \* 제시된 RRT에서 HPLC에 의한 면적%, 화학식 (I)의 화합물은 RRT가 1.0이다.

[0256] **실시예 5: 락토스 및 마그네슘 스테아레이트와 조합시 고체 결정성 무정형인 화학식 (I)의 화합물의 XRPD/IR 분석**

[0257] 1% 마그네슘 스테아레이트를 첨가하여 (실시예 4에 기술된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물의 미소화) 고체 결정성 무정형 (미소화)인 화학식 (I)의 화합물과 락토스의 혼합물을 제조하였다.

[0258] 블렌드 제제: 약 500 mg의 Lactohale200<sup>®</sup> 및 약 10 mg의 마그네슘 스테아레이트를 마노 절구에 넣고, 막자와 플라스틱 날 (Feton)을 사용하여 5 분간 혼합하였다. 약 500 mg의 무수 화학식 (I)의 화합물 (미소화)을 혼합물에 첨가하고, 블렌드를 5 분 더 혼합하였다.

[0259] 혼합물을 상이한 온도 및 습도하에 저장하고, 0 시와 1 주 및 4 주 저장후에 XRPD 및 IR로 분석하였다. 1 주 저장 조건은 다음과 같다: 40℃/75%RH 개방; 1 주 50℃ 밀폐; 및 1 주 80℃ 밀폐. 4 주 안정성 저장 조건은 다음과 같다: 4 주 50℃ 밀폐; 4 주 40℃/75%RH 개방.

[0260] 0 시에 얻은 IR 스펙트럼을 도 2에 도시하였다. IR 스펙트럼을 안정성 조사에서의 샘플에 대해 준비하였다. 1 및 4 주 안정성 샘플의 IR 스펙트럼과 0 시 IR 스펙트럼 간 차이는 없었다. 무정형 락토스 및 마그네슘 스테아레이트간 상호작용은 관찰되지 않았으며, 무정형은 모든 저장 조건하에서 안정하게 남아 있었다.

[0261] 0 시에 얻은 XRPD 스펙트럼을 도 4에 도시하였다. XRPD 스펙트럼을 안정성 조사에서의 샘플에 대해 준비하였다. 1 및 4 주 안정성 샘플에 대해 생성된 XRPD 패턴은 0 시에서의 회절 패턴과 유사하였다. 무정형의 전형적인 회절 피크가 Lactohale200<sup>®</sup> 및 마그네슘 스테아레이트의 존재하에 변화되지 않은 것으로 분명히 나타났으며, 이는 무정형이 락토스 및 마그네슘 스테아레이트의 존재하에 물리적으로 안정하다는 것을 보여주는 것이다.

[0262] IR 스펙트럼으로부터 무정형, 락토스 및 마그네슘 스테아레이트 간에 상호작용이 없었음을 알 수 있으며, XRPD 결과는 무정형의 고체 상태 전환이 없음을 입증하였다. 따라서, 무정형은 락토스 및 마그네슘 스테아레이트와 물리적으로 양립적이라고 결론지을 수 있다.

[0263] **실시예 6: 락토스 및 마그네슘 스테아레이트와 조합시 무정형인 화학식 (I)의 화합물의 HPLC 분석**

[0264] 락토스 및 1% 마그네슘 스테아레이트와 조합시 고체 결정성 무정형 (미소화)의 화학식 (I)의 화합물의 화학적 적합성을 HPLC 분석으로 결정하였다 (실시예 4에 기술된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물의 미소화).

[0265] 시험 배치는 3.704 mg 무정형의 화학식 (I)의 화합물의 (미소화), 6017.90 mg Lactohale200 및 67.33 mg 마그네슘 스테아레이트를 함유하는 스톱으로부터 취했다.

[0266] 표 3에 나타난 데이터는 80℃에서 1 주 저장 후 소량의 분해 (예컨대 RRT 0.86, 0.28% 참조) 로 입증되는 바와 같이, 마그네슘 스테아레이트가 없는 동일한 조성물 (표 2 참조)에 비해 화학적 안정성이 상당히 증가하였음을 보여준다. 이러한 결과는 조성물에 마그네슘 스테아레이트를 첨가함으로써 락토스와 조합된 무정형 (미소화)인 화학식 (I)의 화합물의 화학적 안정성이 상당히 향상되었음을 제시한다. 따라서, 마그네슘 스테아레이트의 첨가는 락토스와 조합된 무정형 (미소화) 화학식 (I)의 화합물의 화학적 적합성을 개선하여 이들을 약학 제제에서 양립할 수 있게 한다.



[0267] 락토스 및 마그네슘 스테아레이트와 조합된 무정형 화학식 (I)의 화합물의 (미소화)에 대한 안정성 데이터

조건	RRT* 0.80	RRT* 0.86	RRT* 1.14	RRT* 1.32
T = 0	0.21	0.10	0.12	0.13
1 주 50℃	0.20	0.11	0.11	0.13
1 주 80℃	0.19	0.28	0.11	0.13
1 주 40℃/75%RH	0.20	0.11	0.11	0.13
2 주 50℃	0.20	0.08	0.11	0.14
2 주 40℃/75%RH	0.21	0.11	0.11	0.13
3 주 50℃	0.20	0.13	0.11	0.13
3 주 40℃/75%RH	0.20	0.11	0.11	0.14
4 주 50℃	0.19	0.12	0.11	0.14
4 주 40℃/75%RH	0.20	0.10	0.10	0.13

[0268] \* 제시된 RRT에서 HPLC에 의한 면적%. 화학식 (I)의 화합물은 RRT가 1.0이다.

[0269] 실시예 7: 락토스 및 스테아르산의 금속염과 조합된 무정형인 화학식 (I)의 화합물의 UPLC 분석

[0270] 락토스 및 1% 스테아르산의 금속 염 (마그네슘 스테아레이트, 소듐 스테아레이트 및 칼슘 스테아레이트)와 조합된 고체 결정성 무정형 (미소화)의 화학식 (I)의 화합물의 화학적 적합성을 UPLC 분석으로 결정하였다 (실시예 4에 기술된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물의 미소화).

[0271] 시험 샘플은 하기 표 4에 기술된 바와 같이 제조하였다:

표 4

[0272] 가속화 안정성 시험후 UPLC 분석을 위한 시험 샘플

샘플	화합물 (I)의 고체 결정성 무정형 (미소화) 샘플 1 / 샘플 2	Lactohale 200 샘플 1 / 샘플 2	스테아르산의 금속 염 샘플 1 / 샘플 2
약물 단독	0.50 mg / 0.47 mg		
약물 및 락토스	0.58 mg / 0.47 mg	749.84 mg / 750.06 mg	
약물, 락토스, Mg 스테아레이트	0.46 mg / 0.51 mg	749.97 mg / 751.59 mg	7.40 mg / 7.55 mg
약물, 락토스, Ca 스테아레이트	0.49 mg / 0.45 mg	751.08 mg / 753.53 mg	7.67 mg / 7.80 mg
약물, 락토스, Na 스테아레이트	0.48 mg / 0.45 mg	750.20 mg / 750.42 mg	7.78 mg / 7.59 mg

[0273] 샘플을 바이알에 분배하고, 뚜껑으로 밀봉하여 80℃에서 1 주 또는 2 주 유지하였다. 샘플 1은 1 주 조사를 위해 사용하고, 샘플 2는 2 주 조사를 위해 사용하였다.

[0274] 결과를 하기 표 5에 나타내었다:

표 5

[0275] 가속화 안정성 시험후 UPLC 분석 결과

샘플	1 주 80℃ RRT* 0.87	1 주 80℃ RRT* 0.92	2 주 80℃ RRT* 0.87	2 주 80℃ RRT* 0.92
약물 단독	0.00	0.08	0.00	0.08
약물 및 락토스	0.58	0.39	1.80	0.77
약물, 락토스, Mg 스테아레이트	0.28	0.29	0.06	0.18
약물, 락토스, Ca 스테아레이트	0.11	0.19	0.17	0.19
약물, 락토스, Na 스테아레이트	0.00	0.09	0.00	0.09

[0276] \* 제시된 RRT에서 UPLC에 의한 면적%. 화학식 (I)의 화합물은 RRT가 1.0이다.

[0277] 질량 분광 분석은 RRT = 0.87인 물질이 D019493이고, RRT = 0.92인 물질이 D019492임을 나타낸다 (NMR로 확인) (반응식 참조). D019492에 대한 NMR 공명 지정을 표 6에 나타내었다:

표 6

[0278] D019492에 대한  $^1\text{H}$  NMR 공명 지정

	$^1\text{H}$ NMR 지정 (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ ppm
D019492	1.59 (quin, $J=7.30$ Hz, 2 H) 2.20 (t, $J=7.55$ Hz, 2 H) 2.46 - 2.49 (m, 2 H) 3.18 (d, $J=7.90$ Hz, 6 H) 3.29 - 3.39 (m, 8 H) 4.23 (s, 2 H) 5.24 (s, 2 H) 5.76 (s, 2 H) 6.08 (d, $J=7.55$ Hz, 1 H) 6.75 (t, $J=7.55$ Hz, 1 H) 6.83 (dd, $J=8.12$ , 1.70 Hz, 1 H) 6.90 (d, $J=7.55$ Hz, 1 H) 6.91 - 6.93 (m, 1 H) 7.01 (t, $J=7.55$ Hz, 1 H) 7.09 (d, $J=7.55$ Hz, 1 H) 7.29 (m, $J=7.93$ , 7.93 Hz, 1 H) 7.32 (d, $J=7.18$ Hz, 1 H) 7.66 (d, $J=7.93$ Hz, 1 H) 7.77 - 7.82 (m, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 9.67 (s, 1 H)

[0279] 표 5에 나타낸 데이터는 80°C에서 1 주 또는 2 주 저장 후 소량의 분해로 입증되는 바와 같이, 스테아르산의 금속 염이 없는 동일한 조성물에 비해 스테아르산의 금속 염을 함유하는 제제에 대한 화학적 안정성이 상당히 증가하였음을 보여준다. 이러한 결과는 조성물에 스테아르산의 금속 염을 첨가함으로써 락토스와 조합된 무정형인 화학식 (I)의 화합물의 화학적 안정성이 상당히 향상되었음을 제시한다. 따라서, 스테아르산의 금속 염의 첨가는 락토스와 조합된 무정형인 화학식 (I)의 화합물의 화학적 적합성을 개선하여 이들을 약학 제제에서 양립할 수 있게 한다.

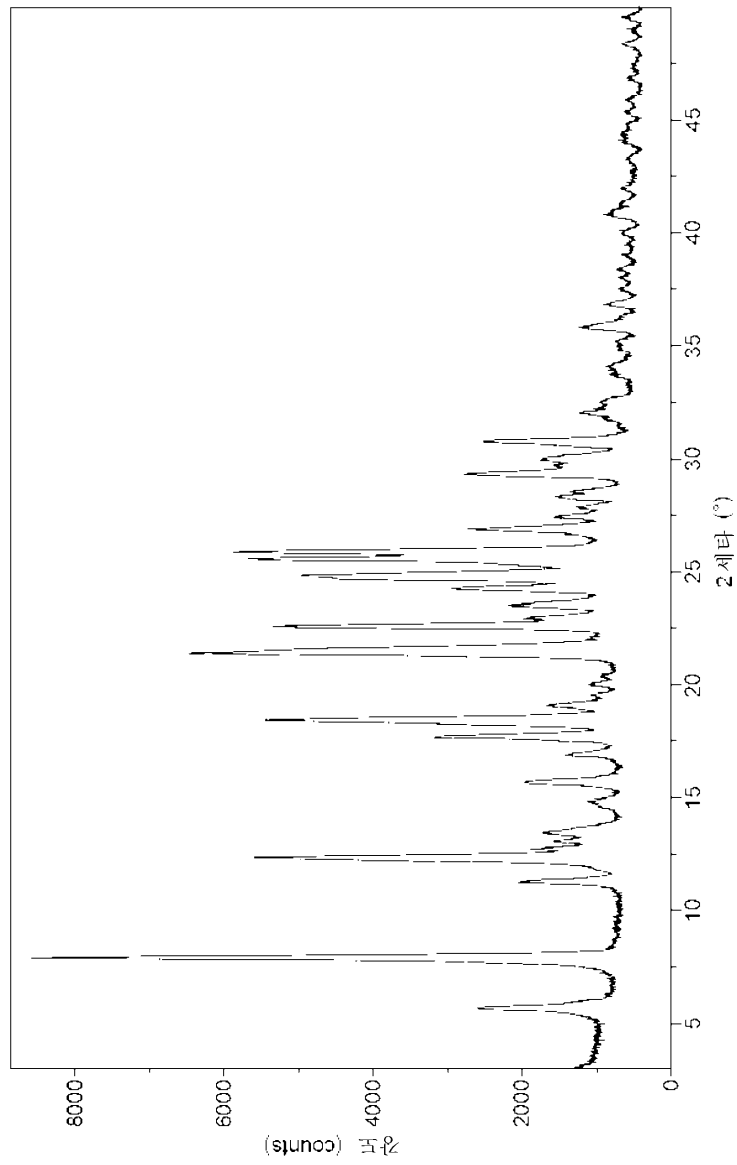
[0280] 실시예 8: 본 발명에 따른 약학 제제의 제조

[0281] 본 발명의 약학 제제의 일례는 0.5 wt.% 화학식 (I)의 화합물 (고체 결정성 무정형, 미소화), 98.5 wt.% 락토스 일수화물 (흡입 그레이드) 및 1.0 wt.% 마그네슘 스테아레이트로 구성되며, 여기서 모든 성분의 wt.%는 건조 약학 제제의 중량을 기준으로 한다.

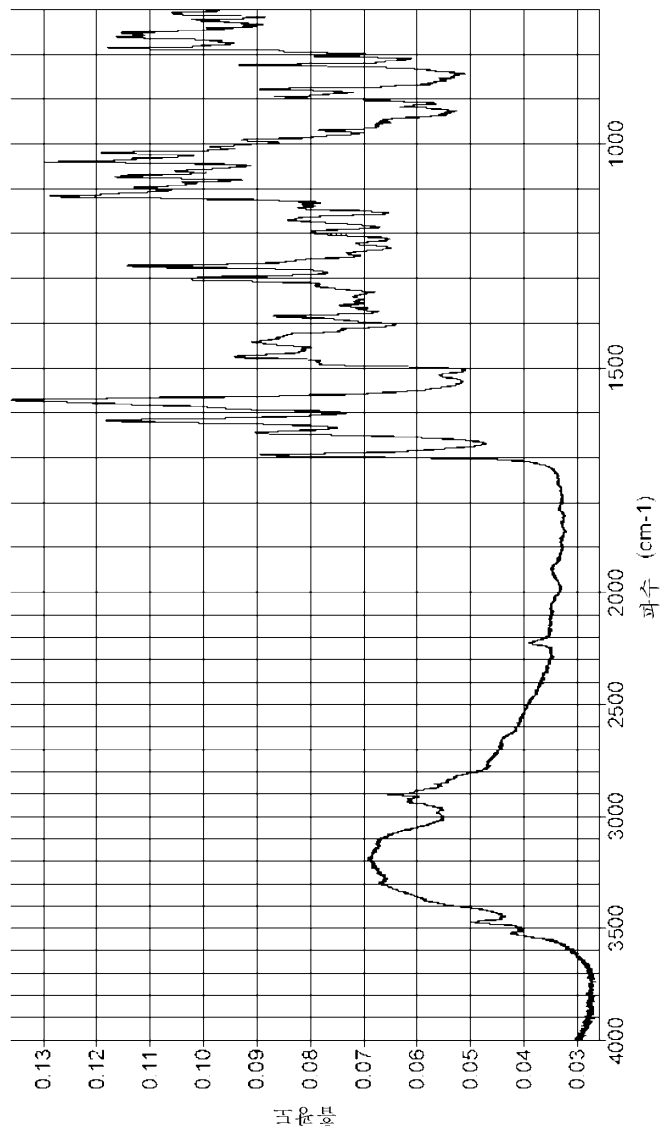
[0282] 문맥상 달리 해석되지 않는 한, 본 발명의 명세서 및 청구범위를 통해 용어 "포함하다"와 "포함한다" 및 "포함하는"과 같은 그의 변형어는 언급된 정수, 단계, 정수군 또는 단계군을 포함하는 의미이나, 기타 다른 정수, 단계, 정수군 또는 단계군을 배제하지는 않는 것으로 이해하여야 한다.

도면

도면1



도면2



도면3

