



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2021-0013554  
(43) 공개일자 2021년02월04일

- |   |   |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/>C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)<br/>A61K 45/06 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/>C07D 471/04 (2013.01)<br/>A61K 31/5377 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2020-7032942</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2019년05월16일<br/>심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2020년11월16일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/IB2019/054066</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2019/220390<br/>국제공개일자 2019년11월21일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>PCT/CN2018/087448 2018년05월18일 중국(CN)</p> | <p>(71) 출원인<br/>노파르티스 아게<br/>스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라제 35</p> <p>(72) 발명자<br/>비에리, 니콜<br/>스위스 4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 파마 아게<br/>코르디코브스키, 안드레아스<br/>스위스 4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 파마 아게<br/>(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인<br/>양영준, 이상영</p> |
|---|---|

전체 청구항 수 : 총 37 항

(54) 발명의 명칭 TLR7/TLR8 억제제의 결정질 형태

**(57) 요약**

본 출원은 유리 형태의 (S)-N-(4-((5-(1,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-3-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)모르폴린-3-카르복스아미드의 다양한 결정질 형태 뿐만 아니라, 조성물, 이의 제조 방법 및 이의 사용 방법에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 결정질 형태는 또한, 물을 함유한다("수화물"). 이들 물질은 전신 홍반성 루푸스, 피부 루푸스, 원판상 루푸스, 혼합성 결합 조직 질환, 원발성 담즙성 간경변, 면역성 혈소판감소성 자반증, 화농성 한선염, 피부근염, 다발성근염, 쇼그렌 증후군, 관절염, 류마티스성 관절염 및 건선을 포함하는 다양한 자가면역 질환의 치료에 유용하다.

(52) CPC특허분류

*A61K 45/06* (2013.01)

*A61P 37/00* (2018.01)

*C07B 2200/13* (2013.01)

(72) 발명자

**리, 빈**

중국 215537 장수 창수 창수 이코노믹 디벨롭먼트  
존 리버사이드 인더스트리얼 파크 퉁리안 로드 #18  
수조우 노바티스 파마 테크놀로지 코., 엘티디.

**루스텐베르거, 필립**

스위스 4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 파마 아  
계

**라모스, 리타**

스위스 4002 바젤 포스트파흐 노파르티스 파마 아  
계

**세투라만, 비제이**

미국 94608 캘리포니아주 에머리빌 키론 웨이 5300  
노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리서치, 인  
크.

**장, 시시**

중국 215537 장수 창수 창수 이코노믹 디벨롭먼트  
존 리버사이드 인더스트리얼 파크 퉁리안 로드 #18  
수조우 노바티스 파마 테크놀로지 코., 엘티디.

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

유리 형태의 화합물 (S)-N-(4-((5-(1,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-3-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)모르폴린-3-카르복스아미드의 결정질 형태.

#### 청구항 2

제1항에 있어서,

형태 A를 포함하는, 결정질 형태.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

하기 특징들,

(i) 약 25°C의 온도 및 1.5418 Å의 x-선 파장( $\lambda$ )에서 측정된,  $18.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$ ,  $4.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$  및  $16.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의  $2\theta$ 에 있어서 대표적인 피크를 포함하는 x-선 분말 회절 패턴;

(ii) 약 25°C의 온도 및 1.5418 Å의 x-선 파장( $\lambda$ )에서 측정된,  $4.1 \pm 0.2^\circ$ ,  $8.2 \pm 0.2^\circ$ ,  $15.2 \pm 0.2^\circ$ ,  $16.3 \pm 0.2^\circ$ ,  $16.9 \pm 0.2^\circ$ ,  $18.2 \pm 0.2^\circ$ ,  $18.6 \pm 0.2^\circ$ ,  $19.8 \pm 0.2^\circ$  및  $20.4 \pm 0.2^\circ$ 로 구성되는 군으로부터 선택되는 4개 이상의  $2\theta$  값을 포함하는 x-선 분말 회절 패턴; 및

(iii) 약 25°C의 온도 및 1.5418 Å의 x-선 파장( $\lambda$ )에서 측정된,  $4.1 \pm 0.2^\circ$ ,  $8.2 \pm 0.2^\circ$ ,  $15.2 \pm 0.2^\circ$ ,  $16.3 \pm 0.2^\circ$ ,  $16.9 \pm 0.2^\circ$ ,  $18.2 \pm 0.2^\circ$ ,  $18.6 \pm 0.2^\circ$ ,  $19.8 \pm 0.2^\circ$  및  $20.4 \pm 0.2^\circ$ 로 구성되는 군으로부터 선택되는 5개 이상의  $2\theta$  값을 포함하는 x-선 분말 회절 패턴

중 하나에 의해 특징화되는, 결정질 형태.

#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

도 1에 도시된 x-선 분말 회절 스펙트럼과 실질적으로 동일한 x-선 회절 스펙트럼을 갖는, 결정질 형태.

#### 청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서,

도 2에 도시된 것과 실질적으로 동일한 시차 주사 열량계(DSC) 써모그램을 갖는, 결정질 형태.

#### 청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서,

도 3에 도시된 것과 실질적으로 동일한 열중량 분석(TGA) 다이어그램을 갖는, 결정질 형태.

#### 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

형태 A로 필수적으로 구성된, 결정질 형태.

#### 청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 형태는 실질적으로 순수한 상 형태의 형태 A인, 결정질 형태.

**청구항 9**

제1항에 있어서,  
상기 화합물은 수화물인, 결정질 형태.

**청구항 10**

제9항에 있어서,  
형태 H<sub>A</sub>를 포함하는, 결정질 형태.

**청구항 11**

제9항 또는 제10항에 있어서,  
하기 특징들,

(i) 약 25℃의 온도 및 1.5418 Å의 x-선 파장( $\lambda$ )에서 측정된,  $6.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$ ,  $16.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ , 및  $17.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의  $2\theta$ 에 있어서 대표적인 피크를 포함하는 x-선 분말 회절 패턴;

(ii) 약 25℃의 온도 및 1.5418 Å의 x-선 파장( $\lambda$ )에서 측정된,  $6.6 \pm 0.2^\circ$ ,  $7.1 \pm 0.2^\circ$ ,  $10.6 \pm 0.2^\circ$ ,  $13.2 \pm 0.2^\circ$ ,  $14.3 \pm 0.2^\circ$ ,  $16.0 \pm 0.2^\circ$ ,  $17.3 \pm 0.2^\circ$ ,  $23.5 \pm 0.2^\circ$ ,  $26.5 \pm 0.2^\circ$  및  $27.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 로 구성되는 군으로부터 선택되는 4개 이상의  $2\theta$  값을 포함하는 x-선 분말 회절 패턴; 및

(iii) 약 25℃의 온도 및 1.5418 Å의 x-선 파장( $\lambda$ )에서 측정된,  $6.6 \pm 0.2^\circ$ ,  $7.1 \pm 0.2^\circ$ ,  $10.6 \pm 0.2^\circ$ ,  $13.2 \pm 0.2^\circ$ ,  $14.3 \pm 0.2^\circ$ ,  $16.0 \pm 0.2^\circ$ ,  $17.3 \pm 0.2^\circ$ ,  $23.5 \pm 0.2^\circ$ ,  $26.5 \pm 0.2^\circ$  및  $27.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 로 구성되는 군으로부터 선택되는 5개 이상의  $2\theta$  값을 포함하는 x-선 분말 회절 패턴

중 하나에 의해 특징화되는, 결정질 형태.

**청구항 12**

제9항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,  
도 4에 도시된 X-선 분말 회절 스펙트럼과 실질적으로 동일한 X-선 회절 스펙트럼을 갖는, 결정질 형태.

**청구항 13**

제9항 또는 제10항에 있어서,  
도 5에 도시된 것과 실질적으로 동일한 시차 주사 열량계(DSC) 써모그램을 갖는, 결정질 형태.

**청구항 14**

제9항 또는 제10항에 있어서,  
도 6에 도시된 것과 실질적으로 동일한 열중량 분석(TGA) 다이어그램을 갖는, 결정질 형태.

**청구항 15**

제1항 및 제9항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,  
상기 수화물은 헤미헵타수화물인, 결정질 형태.

**청구항 16**

제9항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,  
형태 H<sub>A</sub>로 필수적으로 구성된, 결정질 형태.

**청구항 17**

제9항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 형태는 실질적으로 순수한 상 형태의 형태  $H_A$ 인, 결정질 형태.

**청구항 18**

형태 A, 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른  $H_A$ ; 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는 결정질 형태, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

**청구항 19**

제18항에 있어서,  
상기 결정질 형태는 형태 A인, 약제학적 조성물.

**청구항 20**

제19항에 있어서,  
상기 형태 A는 실질적으로 순수한 상 형태로 있는, 약제학적 조성물.

**청구항 21**

제18항에 있어서,  
상기 결정질 형태는 형태  $H_A$ 인, 약제학적 조성물.

**청구항 22**

제21항에 있어서,  
상기 형태  $H_A$ 는 실질적으로 순수한 상 형태로 있는, 약제학적 조성물.

**청구항 23**

형태 A, 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른  $H_A$ ; 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는 결정질 형태를 하나 이상의 치료제와 조합하여 포함하는 약제학적 조성물로서,

상기 치료제는 항염증제, 면역조절제, 면역억제제, 사이토카인, 비스테로이드성 항염증 약물(NSAID), 항말라리아 화합물, 항류마티스 화합물, B-세포 활성화 인자(BAFF)의 억제제, B-림프구 자극인자(BLyS)의 억제제, 및 스테로이드 호르몬으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되는, 약제학적 조성물.

**청구항 24**

제23항에 있어서,  
상기 결정질 형태는 형태 A인, 약제학적 조성물.

**청구항 25**

제24항에 있어서,  
상기 형태 A는 실질적으로 순수한 상 형태로 있는, 약제학적 조성물.

**청구항 26**

제23항에 있어서,  
상기 결정질 형태는 형태  $H_A$ 인, 약제학적 조성물.

**청구항 27**

제26항에 있어서,

상기 형태 H<sub>A</sub>는 실질적으로 순수한 상 형태로 있는, 약제학적 조성물.

**청구항 28**

형태 A, 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 H<sub>A</sub>; 및 이들의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는 치료적 유효량의 결정질 형태를 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체의 자가면역 질환을 치료하는 방법.

**청구항 29**

제28항에 있어서,  
상기 결정질 형태는 형태 A인, 방법.

**청구항 30**

제29항에 있어서,  
상기 형태 A는 실질적으로 순수한 상 형태로 있는, 방법.

**청구항 31**

제28항에 있어서,  
상기 결정질 형태는 형태 H<sub>A</sub>인, 방법.

**청구항 32**

제31항에 있어서,  
상기 형태 H<sub>A</sub>는 실질적으로 순수한 상 형태로 있는, 방법.

**청구항 33**

제28항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서,  
대상체는 인간인, 방법.

**청구항 34**

화합물 (S)-N-(4-((5-(1,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-3-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)모르폴린-3-카르복스아미드의 결정질 형태 H<sub>A</sub>의 제조 방법으로서, 상기 방법은,

- e) (S)-N-(4-((5-(1,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-3-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)모르폴린-3-카르복스아미드의 비정질 유리 형태를 적어도 약 2중량%의 물을 함유하는 용매 혼합물에 현탁하여 현탁액 혼합물을 형성하는 단계,
- f) 상기 현탁액 혼합물을 용해될 때까지 온도로 가열하여 용액을 형성하는 단계,
- g) 상기 용액을 약 -10℃로 냉각하여 현탁액을 형성하는 단계,
- h) 상기 현탁액을 여과하여 결정질 형태 H<sub>A</sub>를 수집하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 35**

제34항에 있어서,  
a) 단계에서의 용매 혼합물은 아세톤, 알코올, 테트라하이드로푸란 또는 아세토니트릴을 포함하는, 방법.

**청구항 36**

제34항 또는 제35항에 있어서,

a) 단계의 용매 혼합물이 아세톤/물 98:2(중량부 중량) 및 이소프로판올/물 95:5(중량부 중량)로부터 선택되는, 방법.

**청구항 37**

화합물 (S)-N-(4-((5-(1,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-3-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)모르폴린-3-카르복스아미드의 결정질 형태 A의 제조 방법으로서, 상기 방법은,

- j) (S)-N-(4-((5-(1,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-3-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)모르폴린-3-카르복스아미드의 비정질 유리 형태를 아세톤 또는 이소프로판올에 현탁하여 현탁액 혼합물을 형성하는 단계,
- k) 상기 현탁액 혼합물을 약 50℃의 온도로 용해될 때까지 가열하여 용액을 형성하는 단계,
- l) 상기 용액을 약 4시간에 걸쳐 약 15℃로 냉각하여 현탁액 혼합물을 형성하는 단계,
- m) 선택적으로 b) 및 c) 단계를 1회 또는 2회 반복하는 단계,
- n) 현탁액 혼합물을 약 50℃로 가열하고 헵탄을 적가하는 단계,
- o) 상기 혼합물을 50℃에서 약 1시간 동안 교반하는 단계,
- p) 상기 용액을 약 4시간에 걸쳐 약 15℃로 냉각하여 현탁액 혼합물을 형성하는 단계,
- q) 상기 현탁액 혼합물을 15℃에서 1시간 동안 교반하는 단계, 및
- r) 상기 현탁액을 여과하여 결정질 형태 A를 수집하는 단계를 포함하는, 방법.

**발명의 설명**

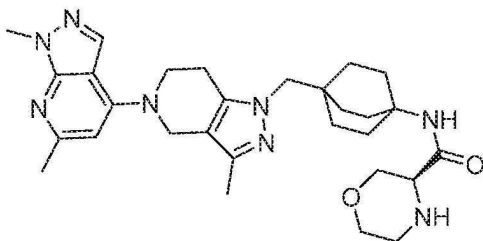
**기술 분야**

[0001] 본 개시내용은 일반적으로 (S)-N-(4-((5-(1,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-3-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)모르폴린-3-카르복스아미드의 결정질 형태에 관한 것이다. 본 개시내용은 또한 일반적으로 상기 결정질 형태를 포함하는 약제학적 조성물, 뿐만 아니라 제조 방법 및 TLR7 및 TLR8로부터 선택된 엔도솜 톨-유사 수용체의 활성화와 관련된 특정 자가면역 질환의 치료에 상기 결정질 형태를 사용하는 방법, 및 상기 결정질 형태를 얻는 방법에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] (S)-N-(4-((5-(1,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-3-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)모르폴린-3-카르복스아미드는 2017년 9월 6일자로 출원되고, 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 W02018/047081에 HCl 염으로 처음 개시되었으며, 화학식 I의 구조를 갖는 TLR7 및 TLR8의 이중 억제제이다:

[0003] [화학식 I]



[0004]

[0005] 화학식 I의 화합물은 TLR7 및 TLR8로부터 선택된 엔도솜 톨-유사 수용체의 활성화와 관련된 다양한 자가면역 질환 상태의 치료에 유용하다. 따라서, 화학식 I의 화합물은 예를 들어, 전신 홍반성 루푸스, 피부 루푸스, 원판상 루푸스, 혼합성 결합 조직 질환, 원발성 담즙성 간경변, 면역성 혈소판감소성 자반증, 화농성 한선염,

피부근염, 다발성근염, 쇼그렌 증후군, 관절염, 류마티스성 관절염 또는 건선을 포함하는 특정 자가면역 질환의 치료에 유용하다.

[0006] 특정 약물의 활성 약제학적 성분(API)의 고상 형태는 종종 약물의 제조 용이성, 흡습성, 안정성, 용해도, 저장 안정성, 제형화 용이성, 위장액내 용해 속도 및 생체 내 생체이용률의 중요한 결정인자이다. 동일한 물질 조성이 상이한 격자 배열로 결정화되어 특정 결정질 형태에 대해 특정한 상이한 열역학적 특성 및 안정성을 초래하는 경우에, 결정질 형태가 발생한다. 결정질 형태는 또한 동일한 화합물의 상이한 수화물 또는 용매화물을 포함할 수 있다. 어떤 형태가 바람직한 지를 결정함에 있어서, 형태의 수많은 특성들이 비교되고 다수의 물리적 특성 변수에 기초하여 바람직한 형태가 선택된다. 제조 용이성, 안정성 등과 같은 특정 양태가 중요한 것으로 간주되는 일부 환경에서는 하나의 형태가 바람직할 수 있다는 것이 전적으로 가능하다. 다른 상황에서, 더 큰 용해 속도 및/또는 우수한 생체이용률을 위해 상이한 형태가 바람직할 수 있다. 특정 화합물 또는 화합물의 염이 다형체를 형성할 것인지, 이러한 다형체가 치료용 조성물에 상업적으로 사용하기에 적합할 것인지 또는 어떤 다형체가 이러한 바람직한 특성을 나타낼지 여부는 아직 예측할 수 없다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

**과제의 해결 수단**

[0007] 본 개시내용은 유리 형태(즉, 비-염 형태)의 (S)-N-(4-((5-(1,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-3-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)모르폴린-3-카르복사미드의 결정질 형태를 제공한다. 특정 실시형태에서, 유리 형태는 물(본 명세서에서 수화물로 지칭됨)을 추가로 포함한다.

[0008] 따라서, 본 개시내용은 유리 형태의 (S)-N-(4-((5-(1,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-3-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)모르폴린-3-카르복사미드의 결정질 형태를 제공한다.

[0009] 본 개시내용은 (S)-N-(4-((5-(1,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-3-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)모르폴린-3-카르복사미드의 수화물의 결정질 형태를 추가로 제공한다. 이러한 결정질 형태의 실시형태는 본원에서 형태 A 및 형태 H<sub>A</sub>로 지정된 형태를 포함한다. 소정의 형태를 식별하기 위하여 본원에 사용된 명칭, 예를 들어, "형태 A" 또는 "형태 H<sub>A</sub>"는 비슷하거나 동일한 물리적 및 화학적 특성을 보유하는 임의의 기타 물질과 관련하여 제한적인 것으로 간주되어서는 안 되고, 오히려 이러한 명칭은 본원에서도 제시된 특성화 정보에 따라 해석되어야 하는 식별자에 불과하다고 이해되어야 한다.

**도면의 간단한 설명**

[0010] 도 1은 본원에서 형태 A로 지정된 화학식 I의 화합물의 유리 형태에 대한 예시적인 XRPD 스펙트럼을 제공하며, X축에 2θ도(2-세타) 및 Y축에 상대 강도를 나타낸다.

도 2는 본원에서 형태 A로 지정된 화학식 I의 화합물의 유리 형태에 대한 예시적인 DSC를 제공한다.

도 3은 본원에서 형태 A로 지정된 화학식 I의 화합물의 유리 형태에 대한 예시적인 TGA를 제공한다.

도 4는 본원에서 형태 H<sub>A</sub>로 지정된 화학식 I의 화합물의 수화물 형태에 대한 예시적인 XRPD 스펙트럼을 제공하며, X축에 2θ도(2-세타) 및 Y축에 상대 강도를 나타낸다.

도 5는 본원에서 형태 H<sub>A</sub>로 지정된 화학식 I의 화합물의 수화물 형태에 대한 예시적인 DSC를 제공한다.

도 6은 본원에서 형태 H<sub>A</sub>로 지정된 화학식 I의 화합물의 수화물 형태에 대한 예시적인 TGA를 제공한다.

형태 A 및 H<sub>A</sub> 각각에 대한 XRPD 피크의 보다 상세한 목록은 각각 하기 표 1 및 표 2에 제시되어 있으며, 여기서 % 상대 강도(I/I<sub>0</sub> x 100)도 제공된다. X-선 분말 회절 스펙트럼 또는 패턴에서, 예를 들어 기기 변화(기기 간의

차이 포함)의 결과로서 2θ도(° 2θ)로 측정된 값에 고유한 변동성이 있음을 이해해야 한다. 따라서, XRPD 피크 측정에서 최대 ± 0.2° 2θ의 변동성이 존재하지만, 이러한 피크 값은 여전히 본원에 기재된 결정질 물질의 특정 고상 형태를 나타내는 것으로 간주될 것이다. 또한, XRPD 실험 및 DSC/TGA 실험으로부터의 다른 측정 값, 예컨대 상대 강도 및 수분 함량은 예를 들어 샘플 준비 및/또는 저장 및/또는 환경 조건의 결과에 따라 변할 수 있지만, 측정된 값은 여전히 본원에 기재된 결정질 물질의 특정 고체 형태를 나타내는 것으로 간주될 것이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0011] 본 개시내용은 (S)-N-(4-((5-(1,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-3-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)모르폴린-3-카르복사미드(화학식 I의 화합물)의 유리 형태의 결정질 형태에 관한 것이며, 이는 본원에 기재되고 특성화된다.
- [0012] 본 발명은 또한, (S)-N-(4-((5-(1,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-3-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)모르폴린-3-카르복사미드의 수화물의 결정질 형태에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 (S)-N-(4-((5-(1,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-3-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)모르폴린-3-카르복사미드의 헤미헵타수화물의 결정질 형태에 관한 것이며, 이는 본원에 기재되고 특성화된다.
- [0013] 일 실시형태에서, 본 개시내용은 약 25°C의 온도에서 측정된 18.6 ± 0.2 ° 2θ에서의 ° 2θ에 있어서 대표적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖는 (S)-N-(4-((5-(1,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-3-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)모르폴린-3-카르복사미드(형태 A)의 유리 형태의 결정질 형태를 제공한다. 또 다른 실시형태에서, XRPD 패턴은 4.1 ± 0.2 ° 2θ 및 16.3 ± 0.2 ° 2θ로부터 선택된 하나 이상의 추가의 대표적인 피크를 추가로 포함한다. 이전 실시형태의 한 양태에서, XRPD 패턴은 약 25°C의 온도에서 측정된 18.2 ± 0.2 ° 2θ, 및 19.8 ± 0.2 ° 2θ로부터 선택된 하나 이상의 추가의 대표적인 피크를 추가로 포함한다. 따라서, 화학식 I의 화합물의 유리 형태의 결정질 형태에 대한 XRPD 패턴은 약 25°C의 온도에서 측정된 18.6 ± 0.2 ° 2θ, 4.1 ± 0.2 ° 2θ, 16.3 ± 0.2 ° 2θ, 18.2 ± 0.2 ° 2θ, 및 19.8 ± 0.2 ° 2θ로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 대표적인 피크를 포함할 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물의 유리 형태의 결정질 형태는 약 25°C의 온도에서 측정된 8.2 ± 0.2 ° 2θ, 15.2 ± 0.2 ° 2θ 및 16.9 ± 0.2 ° 2θ로부터 선택된 하나 이상의 추가의 대표적인 피크를 추가로 포함할 수 있는 XRPD 패턴을 갖는다. 따라서, 화학식 I의 화합물의 유리 형태의 결정질 형태에 대한 XRPD 패턴은 약 25°C의 온도에서 측정된 18.6 ± 0.2 ° 2θ, 4.1 ± 0.2 ° 2θ, 16.3 ± 0.2 ° 2θ, 18.2 ± 0.2 ° 2θ, 19.8 ± 0.2 ° 2θ, 8.2 ± 0.2 ° 2θ, 15.2 ± 0.2 ° 2θ 및 16.9 ± 0.2 ° 2θ로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 대표적인 피크를 포함할 수 있다. 화학식 I의 화합물의 유리 형태의 결정질 형태에 대한 XRPD 패턴은 표 1에 개시되고 약 25°C의 온도에서 측정된 피크들로부터 선택되는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 대표적인 피크를 포함할 수 있다.
- [0014] 상기 실시형태의 또 다른 양태에서, 화학식 I의 화합물의 유리 형태의 결정질 형태는 약 25°C의 온도에서 측정된 4.1 ± 0.2°, 8.2 ± 0.2°, 15.2 ± 0.2°, 16.3 ± 0.2°, 16.9 ± 0.2°, 18.2 ± 0.2°, 18.6 ± 0.2°, 19.8 ± 0.2° 및 20.4 ± 0.2로 구성된 군으로부터 선택되는 4개 이상의 2θ 값(CuKα λ=1.54184Å)을 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0015] 상기 실시형태의 또 다른 양태에서, 화학식 I의 화합물의 유리 형태의 결정질 형태는 약 25°C의 온도에서 측정된 4.1 ± 0.2°, 8.2 ± 0.2°, 15.2 ± 0.2°, 16.3 ± 0.2°, 16.9 ± 0.2°, 18.2 ± 0.2°, 18.6 ± 0.2°, 19.8 ± 0.2° 및 20.4 ± 0.2로 구성된 군으로부터 선택되는 5개 이상의 2θ 값(CuKα λ=1.54184Å)을 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0016] 상기 실시형태의 또 다른 양태에서, 화학식 I의 화합물의 유리 형태의 결정질 형태는 실질적으로 도 1에 도시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다. 형태 A의 수분 함량은 약 0% 내지 약 1.5%의 범위일 수 있고, 여전히 상기 또는 표 1에 기재된 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 대표적인 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 결정질 형태인 것으로 간주됨을 이해해야 한다. 칼 피셔(Karl Fischer) 적정 방법에 의해 결정된 형태 A에 대한 수분 함량은 0.9%이다.
- [0017] (S)-N-(4-((5-(1,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-3-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)모르폴린-3-카르복사미드의 유리 형태의 결정질 형태는 열적으로 특성화될 수 있다. 일 실시형태에서, 화학식 I의 화합물의 유리 형태의 결정질 형태는 약 182.7°C에서 시작하는 단일 흡열 피크 및 65 J/g의 엔탈피 ΔH를 포함하는 10°C/분의 가열 속도로 시차 주사 열량측정법

(DSC)으로 측정된 열 프로파일을 갖는다.

- [0018] 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물의 유리 형태의 결정질 형태는 실질적으로 도 2에 도시된 바와 같은 DSC 써모그램을 갖는다. 수화된 형태는 기구 파라미터에 따라, (피크 모양 및 프로파일의 관점에서) 상이한 써모그램을 생성할 수 있어서, 데이터가 2개의 상이한 기구에서 생성될 때 동일한 물질이 서로 실질적으로 다르게 보이는 써모그램을 가질 수 있음을 이해해야 한다.
- [0019] 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물의 유리 형태의 결정질 형태는 도 3에 도시된 것과 실질적으로 동일한 열중량 분석(TGA) 다이어그램을 갖는다. TGA에 의한 중량 손실은 182°C에서 약 0.4%이다.
- [0020] 또 다른 실시형태에서, 결정질 형태 A는 실질적으로 순수한 상이다.
- [0021] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 화합물 (S)-N-(4-((5-(1,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-3-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)모르폴린-3-카르복스아미드의 결정질 형태 A의 제조 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은,
- [0022] a) (S)-N-(4-((5-(1,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-3-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)모르폴린-3-카르복스아미드의 비정질 유리 형태를 아세트론 또는 이소프로판올에 현탁하여 현탁액 혼합물을 형성하는 단계,
- [0023] b) 상기 현탁액 혼합물을 약 50°C의 온도로 용해될 때까지 가열하여 용액을 형성하는 단계,
- [0024] c) 상기 용액을 약 4시간에 걸쳐 약 15°C로 냉각하여 현탁액 혼합물을 형성하는 단계,
- [0025] d) 선택적으로 b) 및 c) 단계를 1회 또는 2회 반복하는 단계,
- [0026] e) 현탁액 혼합물을 약 50°C로 가열하고 헵탄을 적가하는 단계,
- [0027] f) 상기 혼합물을 50°C에서 약 1시간 동안 교반하는 단계,
- [0028] g) 상기 용액을 약 4시간에 걸쳐 약 15°C로 냉각하여 현탁액 혼합물을 형성하는 단계,
- [0029] h) 상기 현탁액 혼합물을 15°C에서 1시간 동안 교반하는 단계, 및
- [0030] i) 상기 현탁액을 여과하여 결정질 형태 A를 수집하는 단계를 포함한다.
- [0031] 본 발명은 약 25°C의 온도에서 측정된  $14.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서의  $^\circ 2\theta$ 에 있어서 대표적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖는 (S)-N-(4-((5-(1,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-3-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)모르폴린-3-카르복스아미드(형태 H<sub>A</sub>)의 수화물의 결정질 형태를 추가로 제공한다. 다른 실시형태에서, XRPD 패턴은 약 25°C의 온도에서 측정된  $6.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$ ,  $16.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ , 및  $17.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 로부터 선택되는 하나 이상의 추가의 대표적인 피크를 추가로 포함한다. 대안적으로, 화학식 I의 화합물의 상기 수화물의 결정질 형태에 대한 XRPD 패턴은 약 25°C의 온도에서 측정된  $14.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$ ,  $6.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$ ,  $16.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ , 및  $17.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 로부터 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 대표적인 피크를 포함할 수 있다.
- [0032] 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물의 상기 수화물의 결정질 형태는  $23.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$ ,  $26.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$ ,  $27.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 로부터 선택되는 하나 이상의 추가의 대표적인 피크를 추가로 포함할 수 있는 XRPD 패턴을 갖는다. 따라서, 화학식 I의 화합물의 상기 수화물의 결정질 형태에 대한 XRPD 패턴은 약 25°C의 온도에서 측정된  $14.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$ ,  $6.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$ ,  $16.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ ,  $17.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$ ,  $23.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$ ,  $26.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$  및  $27.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 로부터 선택되는, 또는 표 2에 개시된 피크들로부터 선택되는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 대표적인 피크를 포함할 수 있다.
- [0033] 다른 실시형태에서, 상기 수화물 형태는 약 25°C의 온도에서 측정된  $6.6 \pm 0.2^\circ$ ,  $7.1 \pm 0.2^\circ$ ,  $10.6 \pm 0.2^\circ$ ,  $13.2 \pm 0.2^\circ$ ,  $14.3 \pm 0.2^\circ$ ,  $16.0 \pm 0.2^\circ$ ,  $17.3 \pm 0.2^\circ$ ,  $23.5 \pm 0.2^\circ$ ,  $26.5 \pm 0.2^\circ$  및  $27.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 로 구성되는 군으로부터 선택되는 4개 이상의  $2\theta$  값(CuK $\alpha$   $\lambda=1.54184\text{\AA}$ )을 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0034] 다른 실시형태에서, 상기 수화물 형태는 약 25°C의 온도에서 측정된  $6.6 \pm 0.2^\circ$ ,  $7.1 \pm 0.2^\circ$ ,  $10.6 \pm 0.2^\circ$ ,  $13.2 \pm 0.2^\circ$ ,  $14.3 \pm 0.2^\circ$ ,  $16.0 \pm 0.2^\circ$ ,  $17.3 \pm 0.2^\circ$ ,  $23.5 \pm 0.2^\circ$ ,  $26.5 \pm 0.2^\circ$  및  $27.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 로 구성되는 군으로부터 선택되는 5개 이상의  $2\theta$  값(CuK $\alpha$   $\lambda=1.54184\text{\AA}$ )을 포함하는 x-선 분말 회절

패턴을 특징으로 한다.

- [0035] 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물의 수화물의 결정질 형태는 실질적으로 도 4에 도시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다. 형태 H<sub>A</sub>의 수분 함량은 약 9% 내지 약 12%의 범위일 수 있고, 여전히 상기 기재된 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 대표적인 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 수화물인 것으로 간주됨을 이해해야 한다. 칼 피셔(Karl Fischer) 적정 방법에 의해 결정된 형태 H<sub>A</sub>에 대한 수분 함량은 10.6%이다.
- [0036] (S)-N-(4-((5-(1,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-3-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)모르폴린-3-카르복스아미드의 수화물의 결정질 형태는 열적으로 특성화될 수 있다. 일 실시형태에서, 화학식 I의 화합물의 수화물의 결정질 형태는 284 J/g의 엔탈피 ΔH(탈수에 상응함)로 약 54.2°C에서 시작하는 흡열 피크 및 24 J/g의 엔탈피 ΔH(용융에 상응함)로 약 130.6°C에서 시작하는 흡열 피크를 포함하는 시차 열중량 프로파일을 갖는다.
- [0037] 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물의 수화물의 결정질 형태는 실질적으로 도 5에 도시된 바와 같은 DSC 써모그램을 갖는다. 수화된 형태는 기구 파라미터에 따라, (피크 모양 및 프로파일의 관점에서) 상이한 써모그램을 생성할 수 있어서, 동일한 물질이 데이터가 2개의 상이한 기구에서 생성될 때 서로 실질적으로 다르게 보이는 써모그램을 가질 수 있음을 이해해야 한다.
- [0038] 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물의 수화물의 결정질 형태는 도 6에 도시된 것과 실질적으로 동일한 열중량 분석(TGA) 다이어그램을 갖는다. TGA에 의한 중량 손실은 96°C에서 약 9.9%이다.
- [0039] 또 다른 실시형태에서, 상기 기재된 결정질 형태 H<sub>A</sub>는 헤미헵타수화물 형태이다.
- [0040] 또 다른 실시형태에서, 결정질 형태 H<sub>A</sub>는 실질적으로 순수한 상이다.
- [0041] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 화합물 (S)-N-(4-((5-(1,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-3-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)모르폴린-3-카르복스아미드의 결정질 형태 H<sub>A</sub>의 제조 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은,
- [0042] a) (S)-N-(4-((5-(1,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-3-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)모르폴린-3-카르복스아미드의 비정질 유리 형태를 적어도 약 2중량%의 물을 함유하는 용매 혼합물에 현탁하여 현탁액 혼합물을 형성하는 단계,
- [0043] b) 상기 현탁액 혼합물을 용해될 때까지 온도로 가열하여 용액을 형성하는 단계,
- [0044] c) 상기 용액을 약 -10°C로 냉각하여 현탁액을 형성하는 단계,
- [0045] d) 상기 현탁액을 여과하여 결정질 형태 H<sub>A</sub>를 수집하는 단계를 포함한다.
- [0046] 상기 실시형태의 특정 양태에서, 본 발명은 결정질 형태 A의 제조 방법에 관한 것으로서, a) 단계의 용매 혼합물이 아세톤, 알코올, 테트라하이드로푸란 또는 아세토니트릴을 포함한다.
- [0047] 이전 실시형태의 또 다른 양태에서, 본 발명은 결정질 형태 A의 제조 방법에 관한 것으로서, a) 단계의 용매 혼합물이 아세톤/물 98:2(중량부 중량) 및 이소프로판올/물 95:5(중량부 중량)로부터 선택된다.
- [0048] 다른 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 (S)-N-(4-((5-(1,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-3-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)모르폴린-3-카르복스아미드(형태 A 또는 형태 H<sub>A</sub> 또는 이들의 조합)의 결정질 형태, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 특정 실시형태에서, 본 발명은 결정질 형태 A, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 실질적으로 순수한 상으로 결정질 형태 A를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 결정질 형태 A를 포함하고, 5(S)-N-(4-((5-(1,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-3-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)모르폴린-3-카르복스아미드의 적어도 하나의 다른 고상 형태를 추가로 포함하는 약제학적 제형에 관한 것이다. 이 실시형태의 일 양태에서, 다른 고상 형태는 결정질 형태 H<sub>A</sub>이다. 또 다른 실시형태에서, 다른 고상 형태는 (S)-N-(4-((5-(1,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-3-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)모르폴린-3-카르복스아미드의 비정

질 형태이다.

- [0049] 특정 실시형태에서, 본 발명은 결정질 형태 H<sub>A</sub>, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 실질적으로 순수한 상으로 결정질 형태 H<sub>A</sub>를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 결정질 형태 H<sub>A</sub>를 포함하고, 5(S)-N-(4-((5-(1,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-3-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)모르폴린-3-카르복스아미드의 적어도 하나의 다른 고상 형태를 추가로 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 이 실시형태의 일 양태에서, 다른 고상 형태는 결정질 형태 A이다. 또 다른 실시형태에서, 다른 고상 형태는 (S)-N-(4-((5-(1,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-3-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)모르폴린-3-카르복스아미드의 비정질 형태이다.
- [0050] 다른 실시형태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 (S)-N-(4-((5-(1,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-3-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)모르폴린-3-카르복스아미드(형태 A 또는 형태 H<sub>A</sub> 또는 이들의 조합)의 결정질 형태, 및 하나 이상의 치료제를 포함하는 조합물, 특히 약제학적 조합물에 관한 것이다.
- [0051] 특정 실시형태에서, 본 발명은 결정질 형태 A, 및 하나 이상의 치료제를 포함하는 약제학적 조합물에 관한 것이다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 실질적으로 순수한 상의 결정질 형태 A, 및 하나 이상의 치료제를 포함하는 약제학적 조합물에 관한 것이다. 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 결정질 형태 A를 포함하고, 5(S)-N-(4-((5-(1,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-3-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)모르폴린-3-카르복스아미드의 적어도 하나의 다른 고상 형태를 추가로 포함하는 약제학적 조합물에 관한 것이다. 이 실시형태의 일 양태에서, 다른 고상 형태는 결정질 형태 H<sub>A</sub>이다. 또 다른 실시형태에서, 다른 고상 형태는 (S)-N-(4-((5-(1,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-3-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)모르폴린-3-카르복스아미드의 비정질 형태이다.
- [0052] 특정 실시형태에서, 본 발명은 결정질 형태 H<sub>A</sub>, 및 하나 이상의 치료제를 포함하는 약제학적 조합물에 관한 것이다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 실질적으로 순수한 상의 결정질 형태 H<sub>A</sub>, 및 하나 이상의 치료제를 포함하는 약제학적 조합물에 관한 것이다. 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 결정질 형태 H<sub>A</sub>를 포함하고, 5(S)-N-(4-((5-(1,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-3-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)모르폴린-3-카르복스아미드의 적어도 하나의 다른 고상 형태를 추가로 포함하는 약제학적 조합물에 관한 것이다. 이 실시형태의 일 양태에서, 다른 고상 형태는 결정질 형태 A이다. 또 다른 실시형태에서, 다른 고상 형태는 (S)-N-(4-((5-(1,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-3-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)모르폴린-3-카르복스아미드의 비정질 형태이다.
- [0053] 다른 실시형태에서, 본 발명은 상기 기재된 바와 같은 약제학적 조합물을 제공하며, 제2 작용제가 항염증제, 면역조절제, 면역억제제, 사이토카인, 비스테로이드성 항염증 약물(NSAID), 항말라리아 화합물, 항-류마티스 화합물, B-세포 활성화 인자(BAFF) 억제제, B-림프구 자극제(BLyS) 억제제 및 스테로이드 호르몬으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다.
- [0054] 일 실시형태에서, 본 발명은 치료를 필요로 하는 대상체의 자가면역 질환을 치료하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 치료적 유효량의 (S)-N-(4-((5-(1,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-3-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)모르폴린-3-카르복스아미드(형태 A, 형태 H<sub>A</sub> 또는 이들의 조합)의 결정질 형태를 단독으로 또는 하나 이상의 치료제와 조합하여 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0055] 다른 실시형태에서, 본 발명은 치료를 필요로 하는 대상체의 자가면역 질환을 치료하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 상기 기재된 바와 같은 약제학적 조성물을 단독으로 또는 하나 이상의 치료제와 조합하여 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0056] 다른 실시형태에서, 본 발명은 치료를 필요로 하는 대상체의 자가면역 질환을 치료하는 방법에 관한 것으로서,

상기 방법은 상기 기재된 바와 같은 약제학적 조합물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

- [0057] 일 실시형태에서, 본 발명은 자가면역 질환의 치료를 위해 (S)-N-(4-((5-(1,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-3-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)모르폴린-3-카르복스아미드(형태 A, 형태 H<sub>A</sub> 또는 이들의 조합)의 결정질 형태를 단독으로 또는 하나 이상의 치료제와 조합하여 사용하는 것에 관한 것이다.
- [0058] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 자가면역 질환의 치료에 사용하기 위한 (S)-N-(4-((5-(1,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-3-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)모르폴린-3-카르복스아미드(형태 A, 형태 H<sub>A</sub> 또는 이들의 조합)의 결정질 형태에 관한 것이다.
- [0059] 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 자가면역 질환의 치료에 사용하기 위한 (S)-N-(4-((5-(1,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-3-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)모르폴린-3-카르복스아미드(형태 A, 형태 H<sub>A</sub> 또는 이들의 조합)의 결정질 형태 및 하나 이상의 치료제의 조합물에 관한 것이다.
- [0060] 일 실시형태에서, 본 발명은 상기 기재된 바와 같은 치료 방법, 용도, 사용을 위한 화합물 또는 사용을 위한 조합물에 관한 것으로서, 자가면역 질환은 TLR7 및 TLR8로부터 선택되는 엔도솜 톨-유사 수용체의 활성화와 관련된 것이다. 이 실시형태의 일 양태에서, TLR7 및 TLR8로부터 선택되는 엔도솜 톨-유사 수용체의 활성화와 관련된 자가면역 질환은 전신 홍반성 루푸스, 피부 루푸스, 원반모양 루푸스, 혼합 결합 조직 질환, 원발성 담즙성 간경변, 면역 혈소판감소성 자반증, 화농성 한선염, 피부근염, 다발근염, 쇼그렌 증후군, 관절염, 류마티스성 관절염 및 건선으로부터 선택된다.
- [0061] 일 실시형태에서, 본 발명은 상기 실시형태에 따른 방법, 용도 또는 사용을 위한 조합물에 관한 것으로서, 치료제는 단일 조성물로 함께 투여되거나 2가지 이상의 상이한 조성물 형태로 개별적으로 투여된다.
- [0062] 일 실시형태에서, 본 발명은 상기 기재된 바와 같은 방법, 용도 또는 사용을 위한 조합물에 관한 것으로서, 치료제가 (S)-N-(4-((5-(1,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-3-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)모르폴린-3-카르복스아미드의 결정질 형태와 동시에, 이전에, 또는 이후에 투여된다.
- [0063] 본 명세서에 기재된 결정질 형태는 유리한 특성을 갖는 것으로 밝혀졌다. 선택 기준은 독성학적 고려사항, 결정성, 용점, 흡습성, 벌크 안정성, 부형제와의 양립성, 수용액의 pH, 물 및 수성 매질에서의 용해도, 형태학, 취급 및 다형성 거동이다. 유리 형태 A 및 수화물 형태 H<sub>A</sub>는 특히 이전에 공지되고 W02018/047081에 기재된 HCl 염에 비해 우수한 거동을 입증하였다. HCl 염은 70%RH 초과에서 조해성이고 잠재적인 부식성을 가지고 있는 것으로 밝혀졌다.
- [0064] 결정질 형태 A는 얇은 관상 입자로 구성된 매우 결정질인 (S)-N-(4-((5-(1,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-3-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)모르폴린-3-카르복스아미드의 무수물 형태이다. 70% RH까지 약간 흡습성이어서, 수분의 1.3%를 흡수하지만 더 높은 습도(즉, 70% RH 초과)에서는 수화물 결정질 형태 H<sub>A</sub>로 변환된다.
- [0065] 결정질 형태 H<sub>A</sub>는 (S)-N-(4-((5-(1,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-3-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)모르폴린-3-카르복스아미드의 수화된 형태이다. TGA 및 DVS 데이터는 그것이 헤미헵타수화물임을 나타낸다. 결정질 형태 H<sub>A</sub>는 30%RH 초과 습도에서 약간 흡습성이다. 20%RH 미만에서는, 습도가 30% RH에 도달하면 수화물 형태 H<sub>A</sub>로 다시 재수화하는 특성화되지 않은 무수물 형태로 탈수된다.
- [0066] **용매 중의 안정성:**
- [0067] 경쟁 용매 평형에서 형태 A 및 H<sub>A</sub>의 상대적 안정성을 조사하기 위해 경쟁적인 평형을 수행하였다. 형태 A 및 형태 H<sub>A</sub>의 1:1 혼합물이 제조되고, 25°C 내지 50°C의 온도에서 7일 동안 다양한 용매 또는 이들의 혼합물에 현탁되었다. 생성된 현탁액이 여과되고 XRPD/DVS로 분석되었다. 경쟁적인 평형과 결과 데이터는 형태 A의 형태 H<sub>A</sub>로의 변환이 낮은 수분 함량에서 발생함을 나타내었다. 결과는 형태 A의 형태 H<sub>A</sub>로의 변환이 대략 a<sub>w</sub> = 0.25의 수

분 활성에서 발생함을 보여주었다.

[0068] **벌크 및 부형제 혼합물의 고상 안정성**

[0069] 형태 A 및 형태 H<sub>A</sub>에 대해 안정성 및 부형제 적합성 연구를 수행하였다. 두 형태 모두 아래에 기재된대로 다양한 테스트 조건을 적용했다:

[0070] 벌크 테스트 조건: 80°C, 50°C, 80°C-75%RH 또는 50°C-75%RH의 밀폐 용기에서 1주일.

[0071] 부형제 혼합물(EM)을 사용한 테스트 조건

[0072] a. 50°C에서 2주 동안 EM1 중의 형태 A 또는 형태 H<sub>A</sub>의 1%

[0073] b. 50°C에서 2주 동안 EM2 중의 형태 A 또는 형태 H<sub>A</sub>의 1%

[0074] c. 50°C에서 2주 동안 분쇄된 경질 젤라틴 캡슐(HGC) 중의 형태 A 또는 형태 H<sub>A</sub>의 10%

[0075] d. 50°C에서 2주 동안 분쇄된 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스(HMPC) 중의 형태 A 또는 형태 H<sub>A</sub>의 10%

[0076] e. 50°C 및 75%RH에서 2주 동안 EM1 중의 형태 A 또는 형태 H<sub>A</sub>의 1%

[0077] f. 50°C 및 75%RH에서 2주 동안 EM2 중의 형태 A 또는 형태 H<sub>A</sub>의 1%

[0078] g. 50°C 및 75%RH에서 2주 동안 분쇄된 HGC 중의 형태 A 또는 형태 H<sub>A</sub>의 10%

[0079] h. 50°C 및 75%RH에서 2주 동안 분쇄된 HMPC 중의 형태 A 또는 형태 H<sub>A</sub>의 10%

[0080] EM1: 부형제 혼합물 1: 분무 건조된 락토스(53%), 미세결정질 셀룰로오스(MCC) PH102(40%), 크로스포비돈 XL(5%), 에어로실(0.5%), 마그네슘 스테아레이트(1.5%)

[0081] EM2: 부형제 혼합물 2: 만니톨 DC(68%), MCC PH102(26%), Ac-Di-Sol(4%), 에어로실(0.5%), 마그네슘 스테아레이트(1.5%)

[0082] 분해 생성물을 HPLC로 분석하고 샘플을 XPRD로 분석하여 고상의 임의의 변화를 감지했다.

[0083] 위에서 설명한 테스트 조건 하에서, 형태 A 및 형태 H<sub>A</sub> 모두 벌크 상태 및 부형제 사용시 우수한 안정성을 나타냈다.

[0084] 또한, 형태 A 및 형태 H<sub>A</sub> 모두 빛에 노출될 때 우수한 물리적 및 화학적 안정성을 나타낸다(25°C에서 1200 kLux에 노출)

[0085] **물리적 안정성**

[0086] 압축 하에 거동: 각 결정질 형태(형태 A 또는 형태 H<sub>A</sub>)의 물리적 안정성도 평가하였다.

[0087] 100 mg의 결정질 형태를 수압 프레스(정제 직경 8 mm)로 10톤에서 5분간 압축하였다. 그런 다음 샘플을 XRPD로 특성화하여 고상에서의 임의의 변화를 감지했다.

[0088] 결정질 형태 A 및 결정질 형태 H<sub>A</sub>에 대해 XRPD에 의해 결정질 형태의 변화가 관찰되지 않았다. 따라서, 결정질 형태 A 및 H<sub>A</sub>는 우수한 물리적 안정성 특성을 갖는 것으로 나타났다.

[0089] 과립화 시뮬레이션 실험에서의 거동: 결정질 형태 A 및 H<sub>A</sub>의 물리적 안정성은 과립화 시뮬레이션 실험에서도 평가되었다. 이들 실험에서, 고체가 충분히 습윤될 때까지 과립화 용매를 결정질 형태 A 또는 H<sub>A</sub>에 적가하였다. 그런 다음, 혼합물을 25°C에서 각 첨가 사이에 볼텍싱시켰다. 대안적으로, 건식 분쇄를 수행하였다. (분쇄 후) 물질의 결정도를 XRPD 및/또는 DSC에 의해 재평가하였다. 건식 분쇄 조건에서, 결정질 형태 H<sub>A</sub>를 분쇄한 후 형태 변화가 감지되지 않았다. 에탄올과 물을 과립화 용매로 사용한 과립화시, XRPD 결과도 형태 변화가 없음을 나타내었다.

[0090] 변형 A는 건식 분쇄 조건에서도 안정적이지만, 물과 과립화하는 동안 부분적으로 결정질 형태 H<sub>A</sub>로 변했다.

[0091] 용해도

[0092] 형태 A는 4.7 이하의 pH 값에서 매우 용해성이지만(2 mg/mL 초과 용해도), 더 높은 pH 수준에서 덜 용해되는 형태 H<sub>A</sub>의 형성은 더 낮은 용해도 값으로 이어진다.

[0093] 형태 H<sub>A</sub>는 약 0.004 mg/mL의 생체-관련 매질 중의 수성 완충액에서의 용해도를 나타낸다.

[0094] 결론적으로, 결정질 형태 H<sub>A</sub>는 용액 및 고상 모두에서 화학적 및 물리적 안정성을 보였지만, 낮은 용해도를 나타낸다. 결정질 형태 H<sub>A</sub>는 넓은 습도 범위에서 안정적이며 결정성이 높다. 결정질 형태 A는 매우 결정성이고 무수 형태이다. 고상에서 화학적 및 물리적 안정성을 보였지만, 수분 함량이 낮은 용매에서 형태 H<sub>A</sub>로 전환한다. 형태 A는 보다 용해성이다.

[0095] 정의

[0096] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "약" 및 "실질적으로"는 흡열, 흡열 피크, 발열, 기준선 이동 등과 같은 특징과 관련하여 이들의 값이 변할 수 있음을 나타낸다. X-선 회절 피크 위치와 관련하여, "약" 또는 "실질적으로"는 전형적인 피크 위치 및 강도 변동이 고려됨을 의미한다. 예를 들어, 당업자는 피크 위치(2θ)가 전형적으로 0.2° 만큼의 어느 정도의 장치간 변동성을 보일 것임을 인정할 것이다. 종종, 변동성은 장치 교정 차이에 따라 0.2° 보다 높을 수 있을 것이다. 추가로, 당업자는 상대적 피크 강도가 장치간 변동성뿐만 아니라 결정화도, 선호 배향, 제조된 샘플 표면, 및 당업자에게 알려진 다른 인자에 기인한 변동성을 보일 것이고, 정성적 척도로만 간주되어야 할 것임을 인정할 것이다. DSC의 경우, 관찰된 온도는 온도 변화 속도와 샘플 준비 기술 및 사용된 특정 기기에 따라 달라질 것이다. 따라서, DSC/TGA 써모그램과 관련하여 본원에 보고된 흡열/용융점 값은 ± 2°C 변할 수 있다(그리고, 여전히 본원에 기재된 특정 결정질 형태의 특성인 것으로 간주될 수 있다). 예를 들어, 중량 퍼센트(중량%)와 같은 다른 특징의 맥락에서 사용될 때 용어 "약"은 ± 3%의 분산을 나타낸다.

[0097] 본원에 사용된 "다형체"는 동일한 화학 조성을 갖지만 결정을 형성하는 분자, 원자 및/또는 이온의 공간 배열이 상이한 결정질 형태를 지칭한다.

[0098] 본 설명에 사용되는 "비정질"은 결정질이 아닌 분자, 원자 및/또는 이온의 고체 형태를 지칭한다. 비정질 고체는 명확한 X-선 회절 패턴을 나타내지 않는다.

[0099] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "실질적으로 순수한 상"은 화학식 I의 화합물의 임의의 결정질 형태와 관련하여 사용될 때, 무수 기준으로 화합물의 중량을 기준으로 하여, 화학식 I의 화합물의 약 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 및 약 99 중량% 초과를 포함하고 약 100 중량%를 포함하는, 약 90 중량% 초과 상 순도를 갖는 화합물을 의미한다. 본 명세서에서 용어 "순수한 상" 또는 "상 순도"는 화학식 I의 화합물의 특정 고상 형태와 관련하여 상 균질성을 지칭하며, 반드시 그 효과에 대한 명확한 언급이 없는 높은 수준의 화학적 순도를 의미하지는 않는다. 상 순도는 당 업계에 공지된 하나 이상의 접근법을 사용하여, 예를 들어 외부 표준 방법을 통해, 특정 스펙트럼의 서로 다른 상에 기인한 라인(피크) 특성들의 직접적인 비교, 또는 내부 표준 방법을 통해 정량적 상 분석을 수행하기 위해 당 업계에 공지된 방법에 따라, 예를 들어 XRPD를 사용하여 결정될 수 있다. 그러나, 상 순도의 XRPD 정량화는 비정질 물질의 존재에 의해 복잡해질 수 있다. 따라서, 상 순도를 결정하는데 유용한 다른 방법은 예를 들어 고상 NMR 분광법, 라만 및/또는 적외선 분광법을 포함한다. 당업자는 이러한 방법 및 상 순도를 결정하기 위해 이러한 추가적(또는 대안적인) 방법을 어떻게 이용하는지를 쉽게 이해할 것이다.

[0100] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "실질적으로 화학적으로 순수한"은 화학식 I의 화합물의 임의의 결정질 형태와 관련하여 사용될 때, 염의 중량을 기준으로 하여(무수 기준), 화학식 I의 화합물의 약 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 및 약 99 중량% 초과를 포함하고 약 100 중량%를 포함하는, 약 90 중량% 초과 화학적 순도를 갖는 화합물을 의미한다. 나머지 물질은 일반적으로 다른 화합물, 예를 들어 화학식 I의 화합물의 다른 입체이성질체, 반응 불순물, 출발 물질, 시약, 부산물 및/또는 특정 결정질 형태의 제조 및/또는 단리 및/또는 정제로부터 발생하는 다른 가공 불순물을 포함한다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물의 결정질 형태는 당 업계에 공지된 표준 방법 및 일반적으로 허용되는 방법에 의해 측정된 바와 같이 약 90 중량% 초과 화학적 순도를 갖는 것으로 결정되고, 약 10 중량% 미만의 나머지가 화학식 I의 화합물의 다른 입체이성질체, 반응 불순물, 출발 물질, 시약, 부산물 및/또는 가공 불순물과 같은 다른 물질을 구성하는 경우, 실질적으로 화학적으로 순수한 것으로 간주될 수 있다. 화학적 순도는 당 업계에 공지된 방법, 예를 들어 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC), LC-MS(액체 크로마토그래피 - 질량 분석), 핵 자기 공명(NMR) 분광법 또는 적외선 분광법에 따라 결정될 수 있다. 당업자는 이러한 방법 및 화학적 순도를 결정하기 위해 이러한 추가적(또는 대안적인) 방법을 어떻게 이용하는

지를 쉽게 이해할 것이다.

- [0101] 본 발명의 화합물의 "치료적 유효량"이란 용어는 대상체에서 생물학적 또는 의학적 반응, 예를 들어 효소 또는 단백질 활성의 감소 또는 억제, 증상을 경감시키거나, 병태를 완화시키거나, 질환의 진행을 늦추거나 지연시킬 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다. 하나의 비-제한적 실시형태에서, 용어 "치료적 유효량"은 대상체에 투여될 때 (1) (i) TLR7 및/또는 TLR8의 활성과 관련된, 또는 (ii) TLR7 및/또는 TLR8 수용체의 활성(정상 또는 비정상)을 특징으로 하는, 질환 또는 장애, 또는 병태를 적어도 부분적으로 경감, 억제 및/또는 개선하거나; 또는 (2) TLR7 및/또는 TLR8 수용체의 활성을 감소 또는 억제하는데 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다. 또 다른 비-제한적인 실시형태에서, 용어 "치료적 유효량"은 세포, 또는 조직, 또는 비-세포 생물학적 물질 또는 배지에 투여될 때, TLR7 및/또는 TLR8의 활성을 적어도 부분적으로 감소시키거나 억제하거나; TLR7 및/또는 TLR8 수용체의 발현을 적어도 부분적으로 감소시키거나 억제하는데 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다.
- [0102] 본원에 사용되는 바와 같이, "대상체"라는 용어는 동물을 지칭한다. 바람직하게는, 동물은 포유류이다. 대상체는 예를 들어, 영장류(예컨대, 인간), 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 랫트, 마우스, 어류, 조류 등을 지칭한다. 바람직한 실시형태에서, 대상체는 인간이다.
- [0103] 본원에 사용되는 바와 같이, 본 발명의 맥락에서 (특히 청구범위의 맥락에서) 사용되는 용어 "a," "an," "the" 및 유사한 용어는 본원에서 달리 지시되거나 맥락에서 명백히 부정하지 않는 한 단수 및 복수 둘 다 포함하도록 해석될 것이다.
- [0104] 본원에 기술되는 모든 방법은, 본원에서 달리 지시하거나 문맥에서 달리 명확히 부정하지 않는 한 임의의 적합한 순서로 수행될 수 있다. 본원에 제공되는 임의의 모든 예, 또는 예시적 언어(예를 들어, "와 같은")의 사용은 단지 본 개시내용을 더욱 분명히 하고자 하는 것이고 달리 청구된 발명의 범위에 대한 한정을 제기하지 않는다.
- [0105] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "억제하다", "억제" 또는 "억제하는"은 주어진 병태, 증상, 또는 장애, 또는 질환의 감소 또는 억제, 또는 생물학적 활성 또는 과정의 기준선 활성에서의 유의미한 저하를 지칭한다.
- [0106] 본원에 사용되는 바와 같이, 임의의 질환 또는 장애와 관련하여 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"라는 용어는 일 실시 형태에서 질환 또는 장애를 개선시키는 것(즉, 질환 또는 이의 임상 증상들 중 적어도 하나의 발생을 늦추거나 저지하거나 감소시키는 것)을 지칭한다. 또 다른 실시형태에서, "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 환자가 구별할 수 없는 것을 포함하여 적어도 하나의 신체 매개변수를 완화하거나 경감시키는 것을 지칭한다. 또 다른 실시형태에서, "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 신체적으로(예를 들어, 구별 가능한 증상의 안정화), 생리학적으로(예를 들어, 신체 매개변수의 안정화), 또는 둘 다로 질환 또는 장애를 조절하는 것을 지칭한다. 일 실시형태에서, "치료하다" 또는 "치료하는"은 질환 또는 장애의 진행을 지연시키는 것을 지칭한다.
- [0107] 본원에 사용되는 바와 같이, 임의의 질환 또는 장애를 "예방하다", "예방하는" 또는 "예방"이라는 용어는 질환 또는 장애의 예방적 처치; 또는 질환 또는 장애의 발병을 지연시키는 것을 지칭한다.
- [0108] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "자가면역 질환" 또는 "자가면역 장애"는, 세포가 신체 자신의 조직 및 기관을 제어 불가능하게 공격하여(자가면역), 염증 반응 및 다른 심각한 증상 및 질환을 야기하는 질환을 지칭한다. 자가면역 질환의 비제한적인 예에는 특발성 혈소판감소성 자반증, 용혈성 빈혈, 전신 홍반성 루푸스, 피부 루푸스, 원판상 루푸스, 류마티스성 관절염(RA), 다발성 경화증(MS), 전신 경화증, 면역-매개성 또는 제1형 진성 당뇨병, 면역 매개성 사구체신염, 피부경화증, 악성 빈혈, 탈모증, 천포창, 심상성 천포창, 중증 근무력증, 염증성 장 질환, 크론병, 그레이브스병, 건선, 자가면역 갑상선 질환, 하시모토병, 하시모토 갑상선염, 다발성근염, 피부근염, CREST 증후군, 굿파스처 증후군, 혼합형 결합 조직 질환, 가성마비성 중증 근무력증, 옅탈미아 심파티카(ophtalmia symptica), 파코겐 포도막염(phakogene uveitis), 만성 공격성 간염, 원발성 담즙성 간경변증, 자가면역 용혈성 빈혈, 베를호프병, 심상성 백반증, 베체트병, 콜라겐 질환, 포도막염, 쇼그렌 증후군, 자가면역 심근염, 자가면역 간성 질환, 자가면역 위염, 천포창, 길랑-바레 증후군, 죽상경화증, 염증성 장 질환, 강직성 척추염, 특발성 혈소판감소증, 결절성 다발성 동맥염, 원발성 담즙성 경화증, 유육종증, 경화성 담관염, 다카야스 동맥염, 측두 동맥염, 베게너 육아종증 및 HTLV-1-관련 척수병증이 포함된다.
- [0109] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "조합물"은 하나의 단위 투여형의 고정 조합물, 또는 화학식 I의 화합물의 결정질 형태와 조합 파트너(즉, 면역치료제)가 독립적으로 동시에, 또는 특히 시간 간격으로 조합 파트너가 협동

적, 예를 들어 상승적 효과를 나타낼 수 있는 경우 이들 시간 간격 내에 개별적으로, 투여될 수 있는 조합 투여를 지칭한다. 단일 성분들은 하나의 키트로 또는 개별적으로 패키징될 수 있다. 성분들(예를 들어 분말 또는 액체) 중 하나 또는 둘 다는 투여 전에 목적하는 용량으로 재구성되거나 희석될 수 있다.

[0110] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "동시-투여" 또는 "조합 투여" 등은 선택된 조합 파트너를 그들 필요로 하는 단일 대상체(예를 들어 환자)에게 투여하는 것을 포괄하는 것으로 의도되고, 작용제가 반드시 동일한 투여 경로에 의해 또는 동시에 투여되지는 않는 것인 치료 요법을 포함하는 것으로 의도된다.

[0111] 용어 "약제학적 조합물" 및 "조합 생성물"은 상호교환적으로 사용되며, 하나의 단위 투여형의 고정된 조합물 또는 비고정 조합 또는 조합 투여를 위한 부품 키트를 지칭하며, 여기서 2종 이상의 치료제가 시간 간격 내에 개별적으로 또는 동시에 독립적으로 투여될 수 있고, 특히 이러한 시간 간격은 조합 파트너가 협동적, 예컨대 상승적 효과를 나타낼 수 있게 한다. 용어 "고정 조합물"은 화학식 I의 화합물의 결정질 형태 및 조합 파트너(즉, 면역치료제)가 둘 다 단일 엔티티 또는 투여 형태로 환자에게 동시에 투여되는 것을 의미한다. 용어 "비-고정 조합물"은 화학식 I의 화합물의 결정질 형태 및 조합 파트너(즉, 면역치료제)가 둘 다 개별 엔티티로서 동시에, 공동으로, 또는 특정 시간 제한을 두지 않고 순차적으로 환자에게 투여되는 것을 의미하며, 여기서 이러한 투여는 환자의 신체에서 치료적 유효 수준의 2가지 화합물을 제공한다. 후자는 또한 각테일 치료법, 예를 들어 3가지 이상의 치료제의 투여에 적용된다. 바람직한 실시형태에서, 약제학적 조합물은 비-고정 조합물이다.

[0112] 용어 "병용 요법"은 본 명세서에 기재된 자가면역 질환을 치료하기 위한 2종 이상의 치료제의 투여를 지칭한다. 이러한 투여는 이들 치료제를 실질적으로 동시적인 방식으로, 예컨대 고정된 비율의 유효 성분을 갖는 단일 캡슐로 공동-투여하는 것을 포괄한다. 대안적으로, 이러한 투여는 각각의 유효 성분을 위한 다수의 또는 개별적인 용기(예를 들어, 정제, 캡슐, 분말, 및 액체)에서의 공동-투여를 포괄한다. 분말 및/또는 액체는 투여 전에 원하는 용량으로 재구성될 수 있거나 희석될 수 있다. 또한, 이러한 투여는 거의 동시에 또는 다른 시간에 각 유형의 치료제를 순차적으로 사용하는 것도 포괄한다. 어느 경우든, 치료 요법은 본원에 기재된 병태 또는 장애의 치료에 있어서 약물 조합의 이로운 효과를 제공할 것이다.

[0113] **약제학적 조성물, 조합물, 투여형태 및 투여**

[0114] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 (S)-N-(4-((5-(1,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-3-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)모르폴린-3-카르복스아미드의 결정질 형태는 단독으로 사용될 수 있거나 또한 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 함유하며, 종종 둘 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 함유하는 약제학적 조성물로 제형화될 수 있다. 일부 적합한 부형제가 본 명세서에 개시되어 있다. 본 출원의 의도 및 범위를 벗어나지 않으면서 당 업계에 공지된 다른 부형제가 사용될 수 있다.

[0115] 일부 실시형태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 사용한다. 약제학적 조성물은 경구 투여, 비경구 투여, 및 직장 투여 등과 같은 특정 투여 경로를 위해 제형화될 수 있다. 또한, 본 발명의 약제학적 조성물은 고체 형태(캡슐, 정제, 환제, 과립제, 산제 또는 좌제를 제한 없이 포함함), 또는 액체 형태(용액, 현탁액 또는 에멀전을 제한 없이 포함함)로 만들어질 수 있다. 약제학적 조성물은 멸균과 같은 통상적인 약제학적 조작용을 거칠 수 있고/있거나 통상의 불활성 희석제, 윤활제, 담체 또는 완충제뿐만 아니라 보조제, 예컨대 용매, 방부제, 안정화제, 습윤제, 유화제 및 증량제 등을 함유할 수 있다.

[0116] 전형적으로, 약제학적 조성물은 유효 성분을 하기와 같은 적어도 하나의 부형제와 함께 포함하는 정제 또는 캡슐이다:

[0117] a) 희석제, 예를 들어, 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 만니톨, 소르비톨, 셀룰로스 및/또는 글리신;

[0118] b) 윤활제, 예를 들어, 실리카, 활석, 스테아르산, 그의 마그네슘 또는 칼슘 염 및/또는 폴리에틸렌글리콜; 또한, 정제용

[0119] c) 결합제, 예를 들어 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스 및/또는 폴리비닐피롤리돈; 원하는 경우

[0120] d) 담체, 예컨대 캡티솔, PEG, 글리세린, 사이클로덱스트린 등과 같은 공-용매 물질을 함유하는 수성 비히클;

[0121] e) 봉해제, 예를 들어, 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염, 또는 발포성 혼합물; 및/또는

- [0122] f) 흡수제, 착색제, 향료 및 감미료.
- [0123] 정제는 당해 분야에 공지된 방법에 따라 필름 코팅되거나 장용 코팅될 수 있다.
- [0124] 바람직하게는, 화합물 또는 조성물은, 예를 들어 정제 또는 캡슐과 같은 경구 투여를 위해 제조되고, 선택적으로 단위 용량의 약제학적 생성물을 저장 및/또는 분배하기에 적합한 다-용량 형태로 포장된다. 적합한 포장의 예는 완전 밀봉된 호일, 단위 용량 용기(예를 들어, 바이알), 블리스터 팩, 및 스트립 팩을 포함하지만, 이로 한정되지 않는다.
- [0125] 정제는 유효 성분을 정제의 제조에 적합한 약제학적으로 허용가능한 무독성 부형제와의 혼합물로 함유할 수 있다. 이러한 부형제는 예를 들어 비활성 희석제, 예컨대 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 또는 인산나트륨; 과립화제 및 봉해제, 예를 들어 옥수수 전분 또는 알긴산; 결합제, 예를 들어 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 및 활택제, 예를 들어 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 활석이다. 정제는 코팅하지 않거나 또는 공지된 기술에 의해 코팅하여 위장관에서의 봉해 및 흡수를 지연시키고 이에 의해 장기간에 걸쳐 지속적인 작용을 제공한다. 예를 들어, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 시간 지연 재료가 사용될 수 있다. 경구 사용을 위한 제형은, 유효 성분이 불활성 고형 희석제, 예를 들어, 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합되는 경질 젤라틴 캡슐로서, 또는 유효 성분이 물 또는 오일 매질, 예를 들어, 땅콩유, 액체 파라핀 또는 올리브유와 혼합되는 연질 젤라틴 캡슐로서 제시될 수 있다.
- [0126] 본 발명은 추가로 유효 성분으로서 본 개시내용의 화합물을 포함하는 무수 약제학적 조성물 및 제형을 제공하는 데, 물은 특정 화합물의 분해를 촉진할 수 있기 때문이다.
- [0127] 본 발명의 무수 약제학적 조성물 및 제형은 무수 또는 낮은 수분 함유 성분을 사용하여, 그리고 낮은 수분 또는 낮은 습도 조건을 사용하여 제조될 수 있다. 무수 약제학적 조성물은 이의 무수 성질이 유지되도록 제조 및 저장될 수 있다. 따라서, 무수 조성물은 바람직하게는, 이들이 적합한 처방 키트에 포함될 수 있도록 물에 대한 노출을 방지하는 것으로 알려진 재료를 사용하여 포장된다. 적합한 포장의 예는 완전 밀봉된 호일, 플라스틱, 단위 용량 용기(예를 들어, 바이알), 블리스터 팩, 및 스트립 팩을 포함하지만, 이로 한정되지 않는다.
- [0128] 본 발명은 추가로, 유효 성분으로서 본 발명의 화합물을 분해하는 속도를 감소시키는 하나 이상의 제제를 포함하는 약제학적 조성물 및 제형을 제공한다. 본원에서 "안정화제"로서 언급되는 이러한 물질은 아스코르브산과 같은 항산화제, pH 완충제, 또는 염 완충제 등을 포함하지만, 이로 한정되지 않는다.
- [0129] 본 발명의 약제학적 조성물 또는 조합물은 약 50 내지 70 kg의 대상체의 경우, 약 1 내지 1000 mg의 유효 성분(들), 또는 약 1 내지 500 mg 또는 약 1 내지 250 mg 또는 약 1 내지 150 mg 또는 약 0.5 내지 100 mg, 또는 약 1 내지 50 mg의 유효 성분의 단위 투여량으로 존재할 수 있다. 화합물, 약제학적 조성물 또는 이들의 조합물의 치료적 유효 투여량은 대상체의 중, 체중, 연령 및 개별 상태, 치료되는 장애 또는 질환 또는 이의 중증도에 따라 정해진다. 통상의 의사, 임상 의사 또는 수의사는 장애 또는 질환의 진행을 예방, 치료 또는 억제하는 데 필요한 각각의 유효 성분의 유효량을 용이하게 결정할 수 있다.
- [0130] 상기에 언급된 투여량 특성은 유리하게는 포유류, 예를 들어, 마우스, 랫트, 개, 원숭이 또는 단리된 기관, 조직 및 이들의 조제물을 사용하여 시험관 내 및 생체 내 시험에서 입증 가능하다. 본 발명의 화합물은 시험관 내에서 용액, 예를 들어 바람직하게는, 수성 용액의 형태로, 및 생체 내에서 장용으로, 비경구적으로, 유리하게는 정맥내로, 예를 들어 현탁액 또는 수성 용액으로 적용될 수 있다. 시험관 내 투여량은 약  $10^{-3}$  몰 내지  $10^{-9}$  몰 농도의 범위일 수 있다. 생체 내에서 치료적으로 유효한 양은 투여 경로에 따라 약 0.1 내지 500 mg/kg 또는 약 1 내지 100 mg/kg의 범위일 수 있다.
- [0131] 다른 실시형태에서, 상기 실시형태에 따른 적어도 하나의 화합물 및 적어도 하나의 담체를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0132] 본 명세서에 기재된 (S)-N-(4-((5-(1,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-3-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)모르폴린-3-카르복스아미드의 결정질 형태는 또한, 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하고 인간 대상체에게 투여하기에 적합한 제형을 제조하기 위한 재료 뿐만 아니라 활성 약제학적 성분(API)으로 유용하다.
- [0133] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용가능한 부형제"는 당업자에게 공지된 바와 같은, 일체의 용매, 담체, 희석제, 분산 매질, 코팅제, 계면활성제, 산화방지제, 보존제(예를 들어, 항균제, 항진균제, 산화방지제), 등장제, 흡수 지연제, 염, 약물 안정제, 결합제, 첨가제, 증량제, 봉해제, 활택제, 감미제, 착향제,

염료 등 및 이들의 조합을 포함한다(예를 들어, 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329] 참조). 통상적인 부형제가 유효 성분과 양립하지 않는다면, 임의의 치료 또는 약제학적 조성물에서 임의의 통상적인 부형제의 사용이 본 출원에 의해 고려된다는 것을 이해해야 한다.

[0134] 따라서, 본 개시내용의 일 실시형태에서, (S)-N-(4-((5-(1,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-3-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)모르폴린-3-카르복스아미드의 결정질 형태(형태 A 또는 형태 H<sub>A</sub>)는 실질적으로 순수한 상 형태로 제공된다. 이러한 실질적으로 순수한 상 형태의 (S)-N-(4-((5-(1,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-3-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)모르폴린-3-카르복스아미드의 결정질 형태(형태 A 또는 형태 H<sub>A</sub>)는 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 추가로 포함할 수 있는 약제학적 조성물을 제조하는데 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, (S)-N-(4-((5-(1,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-3-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)모르폴린-3-카르복스아미드의 결정질 형태는 약제학적 조성물에서 그의 결정성을 유지하지 못할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 결정질 형태 A 또는 H<sub>A</sub>는 예를 들어, 분무 건조 또는 습식 과립화를 포함하는 약제학적 조성물을 제조하는 공정에 사용될 수 있고; 따라서, 결정질 형태 A 또는 H<sub>A</sub>는 생성된 약제학적 조성물에서 거의 또는 전혀 검출되지 않을 수 있다.

[0135] **치료 키트**

[0136] 일 실시형태에서, 본 발명은 둘 이상의 개별적인 약제학적 조성물을 포함하는 키트를 제공하며, 이 중 적어도 하나는 화학식 I의 화합물의 결정질 형태(형태 A 또는 형태 H<sub>A</sub>)를 함유한다. 일 실시형태에서, 키트는 상기 조성물들을 개별적으로 유지하는 수단, 예컨대 용기, 분리형 병, 또는 분리형 포일 팩킷을 포함한다. 이러한 키트의 예는 정제, 캡슐 등의 포장에 전형적으로 사용되는 블리스터 팩이다.

[0137] 본 발명의 키트는 상이한 제형, 예를 들어, 경구 및 비경구로 투여하기 위해, 별개의 조성물을 상이한 투약 간격으로 투여하기 위해, 또는 별개의 조성물을 서로에 대해 적정하기 위해 사용될 수 있다. 순응도를 돕기 위해, 본 발명의 키트는 전형적으로 투여 지침서를 포함한다.

[0138] 본 발명의 조합 요법에서, 화학식 I의 화합물의 결정질 형태(즉, 형태 A 또는 형태 H<sub>A</sub>) 및 다른 치료제는 동일하거나 상이한 제조자에 의해 제조 및/또는 제형화될 수 있다. 나아가, 화학식 I의 화합물의 결정질 형태 및 다른 치료제는 (i) 의사에게 조합 제품을 배포하기 이전에(예를 들어 화학식 I의 화합물의 결정질 형태 및 다른 치료제를 포함하는 키트의 경우에); (ii) 투여 직전에 의사 자신에 의해(또는 의사의 지도 하에); (iii) 환자 자신에 의해, 예를 들어 화학식 I의 화합물의 결정질 형태 및 다른 치료제를 순차적으로 투여하는 동안, 병용 요법으로 합해질 수 있다.

[0139] 따라서, 본 발명은 자가면역 질환을 치료하기 위한 본원에 기재된 결정질 형태(즉, 형태 A 또는 형태 H<sub>A</sub>)의 용도를 제공하며, 여기서 약제는 다른 치료제와 함께 투여하기 위해 제조된다. 본 발명은 또한 자가면역 질환을 치료하기 위한 치료제의 용도를 제공하며, 여기서 약제는 화학식 I의 화합물의 결정질 형태와 함께 투여된다.

[0140] 본 발명은 또한 자가면역 질환을 치료하는 방법에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물의 결정질 형태(즉, 형태 A 또는 형태 H<sub>A</sub>)를 제공하며, 화학식 I의 화합물의 결정질 형태는 다른 치료제와 함께 투여하기 위해 제조된다. 본 발명은 또한 자가면역 질환을 치료하는 방법에 사용하기 위한 또 다른 면역치료를 제공하며, 다른 치료제는 화학식 I의 화합물의 결정질 형태와 함께 투여하기 위해 제조된다. 본 발명은 또한 자가면역 질환을 치료하는 방법에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물의 결정질 형태를 제공하며, 화학식 I의 화합물의 결정질 형태는 또 다른 치료제와 함께 투여된다. 본 발명은 또한 자가면역 질환을 치료하는 방법에 사용하기 위한 다른 치료제를 제공하며, 다른 치료제는 화학식 I의 화합물의 결정질 형태와 함께 투여된다.

[0141] 본 발명은 또한 자가면역 질환을 치료하기 위한 화학식 I의 화합물의 결정질 형태의 용도를 제공하며, 환자는 이전에(예를 들어, 24시간 이내에) 또 다른 치료제로 치료되었다. 본 발명은 또한 자가면역 질환을 치료하기 위한 또 다른 치료제의 용도를 제공하며, 환자는 이전에(예를 들어, 24시간 이내에) 화학식 I의 화합물의 결정질 형태로 치료되었다.

[0142] **조합물:**

- [0143] 본 발명의 결정질 형태와의 조합물 형태로 사용되는 추가의 치료제는 항염증제, 면역조절제, 면역억제제, 사이토카인, 비스테로이드성 항염증 약물(NSAID), 항말라리아 화합물, 항류마티스 화합물, B-세포 활성화 인자(BAFF)의 억제제, B-림프구 자극인자(BLyS)의 억제제, 및 스테로이드 호르몬을 포함하지만 이로 한정되지 않는다.
- [0144] 본 발명의 화합물과의 조합물 형태로 사용되는 비스테로이드성 항염증 약물(NSAID)은 살리실산, 아세틸살리실산, 메틸 살리실레이트, 디플루니살, 살살레이트, 올살라진, 설파살라진, 아세트아미노펜, 인도메타신, 설린달, 에토돌락, 메페남산, 메클로페나메이트 나트륨, 톨메틴, 케토롤락, 디클로페낙, 이부프로펜, 나프록센, 나프록센 나트륨, 페노프로펜, 케토프로펜, 플루르비프로펜, 옥사프로진, 피복시감, 멜록시감, 암피록시감, 드록시감, 피복시감, 테녹시감, 나부메툼, 페닐부타존, 옥시펜부타존, 안티피린, 아미노피린, 아파존 및 니메실리드를 포함하지만 이로 한정되지 않는다.
- [0145] 본 발명의 화합물과의 조합물 형태로 사용되는 항류마티스 화합물은 메토티렉세이트를 포함하지만 이로 한정되지 않는다.
- [0146] 본 발명의 화합물과의 조합물 형태로 사용되는 항말라리아 화합물은 클로로퀸 및 하이드록시클로로퀸을 포함하지만 이로 한정되지 않는다.
- [0147] 본 발명의 화합물과의 조합물 형태로 사용되는 B-세포 활성화 인자(BAFF)의 억제제(B-림프구 자극인자(BLyS)의 억제제로도 알려짐)는 벨리무맙(Benlysta®), 블리시비모드 및 BR3-Fc를 포함하지만 이로 한정되지 않는다.
- [0148] 본 발명의 화합물과의 조합물 형태로 사용되는 면역억제제는 미코페놀레이트 모페틸(MMF), 미코페놀산, 사이클로포스파미드, 아자티오프린 및 라퀴니모드(5-클로로-N-에틸-4-하이드록시-1-메틸-2-옥소-N-페닐-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카르복사미드)를 포함하지만 이로 한정되지 않는다.
- [0149] 본 발명의 화합물과의 조합물 형태로 사용되는 스테로이드 호르몬은 데하이드로에피안드로스테론(DHEA)을 포함하지만 이로 한정되지 않는다.
- [0150] **(S)-N-(4-((5-(1,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-3-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)모르폴린-3-카르복사미드의 결정질 형태의 제조:**
- [0151] 결정질 형태는 예를 들어, 적합한 용매로부터의 결정화 또는 재결정화, 승화, 용융물로부터의 성장, 다른 상으로부터의 고상 변형, 초임계 유체로부터의 결정화 및 제트 분무를 포함하는 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 용매 혼합물로부터의 결정질 형태의 결정화 또는 재결정화를 위한 기술에는 예를 들어, 용매의 증발, 용매 혼합물 온도의 감소, 분자 및/또는 염의 과포화 용매 혼합물에 대한 결정 시딩(seeding), 용매 혼합물의 동결 건조 및 용매 혼합물에 대한 역용매(반용매)의 첨가가 포함된다. 본 명세서에 기재된 결정질 형태를 제조하는 예시적인 방법은 하기에 상세히 설명되어 있다.
- [0152] 다형체를 포함한 약물 결정, 약물 결정의 제조 방법 및 특성화는 문헌[*Solid-State Chemistry of Drugs*, S.R. Byrn, R.R. Pfeiffer, and J.G. Stowell, 2<sup>nd</sup> Edition, SSCI, West Lafayette, Indiana (1999)]에 논의되어 있다.
- [0153] 용매를 사용하는 결정화 기술의 경우, 용매(들)의 선택은 전형적으로 화합물의 용해도, 결정화 기술 및 용매의 증기압과 같은 하나 이상의 인자에 달려 있다. 용매의 조합물이 사용될 수 있는데, 예를 들어, 화합물을 제1 용매에 용해시켜 용액을 제공하고, 이어서 역용매를 첨가하여 용액에서의 화합물의 용해도를 감소시켜 결정의 형성을 제공할 수 있다. 역용매는 화합물이 낮은 용해도를 갖는 용매이다.
- [0154] 결정을 제조하는 하나의 방법에서, 화합물은 적합한 용매 중에 현탁 및/또는 교반되어 슬러리를 제공하는데, 이 슬러리는 용해를 촉진시키기 위하여 가열될 수 있다. 본 설명에서 사용되는 용어 "슬러리"는 주어진 온도에서 화합물과 용매의 불균질 혼합물을 제공하기 위하여 추가적인 양의 화합물을 함유할 수도 있는 화합물의 포화 용액을 의미한다. 이는 현탁액이라고도 할 수 있다.
- [0155] 결정화를 촉진하기 위하여, 임의의 결정화 혼합물에 시드 결정(seed crystal)이 첨가될 수 있다. 시딩은 특정 다형체의 성장을 조절하기 위하여 또는 결정질 생성물의 입자 크기 분포를 조절하기 위하여 사용될 수 있다. 따라서, 필요한 시드의 양의 계산은 예를 들어 문헌["Programmed Cooling of Batch Crystallizers," J.W. Mullin and J. Nyvlt, *Chemical Engineering Science*, 1971,26, 369-377]에 기재된 바와 같이, 사용가능한 시드의 크기 및 평균 생성물 입자의 원하는 크기에 의존한다. 일반적으로, 배치에서 결정의 성장을 효과적으로 조절하기

위해서는 작은 크기의 시드가 필요하다. 작은 크기의 시드는 큰 결정의 체질, 밀링 또는 미분화에 의해, 또는 용액의 미세결정화에 의해 생성될 수 있다. 결정의 밀링 또는 미분화가 원하는 결정 형태로부터 어떠한 결정성의 변화(즉, 비정질 또는 또 다른 다형체로의 변화)도 초래하지 않도록 주의를 기울여야 한다.

[0156] 냉각된 결정화 혼합물은 진공 하에서 여과될 수 있고, 분리된 고체는 저온의 재결정화 용매와 같은 적합한 용매로 세척되어, 질소 퍼지 하에서 건조되어 원하는 결정질 형태를 제공할 수 있다. 분리된 고체는 생성물의 바람직한 결정질 형태의 형성을 확인하기 위하여 고상 핵 자기 공명, 시차 주사 열량계, x선 분말 회절 등과 같은 적합한 분광 또는 분석 기술에 의해 분석될 수 있다. 생성된 결정질 형태는 전형적으로는 본래 결정화 절차에 사용된 화합물의 중량 기준 약 70중량% 분리 수율을 초과하며, 바람직하게는 90중량% 분리 수율을 초과하는 양으로 생산된다. 생성물은 필요에 따라 생성물의 덩어리 제거를 위하여 공분쇄되거나 또는 체 스크린으로 통과될 수 있다.

[0157] 대안적으로, 결정질 형태는 (S)-N-(4-((5-(1,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-3-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)모르폴린-3-카르복사미드를 제조하기 위한 최종 공정의 반응 매질로부터 직접 제조될 수 있다. 이는 예를 들어 최종 공정 단계에서 (S)-N-(4-((5-(1,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-3-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)모르폴린-3-카르복사미드가 결정화될 수 있는 용매 또는 용매 혼합물을 사용함으로써 달성될 수 있다. 또한, 결정질 형태는 증류 또는 용매 첨가 기술에 의해 수득될 수 있다.

[0158] 이하에 간략하게 설명된 방법들 이외에도, 다양한 분석 방법들이 본 명세서에 기재된 임의의 물질들의 특성화를 위해 사용될 수 있음을 이해해야 한다.

[0159] 하기 비-제한적인 예는 본 개시내용을 예시한다.

[0160] **실시예**

[0161] **약어:**

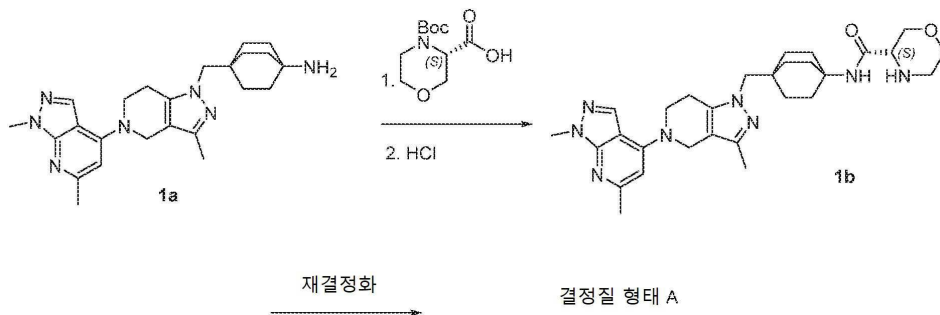
[0162] DIPEA: N,N-디이소프로필에틸아민

[0163] HATU: 0-(7-아조벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄헥사플루오로포스페이트

[0164] DCM: 디클로로메탄

[0165] THF: 테트라하이드로푸란

[0166] **실시예 1: 결정질 형태 A의 제조**



[0167]

[0168] (S)-4-(tert-부톡시카르보닐)모르폴린-3-카르복실 산(637 g, 2.75 mol)을 THF(1.1 L)내에 용해하고, DIPEA(508 g, 3.9 mol), HATU(1097 g, 2.9 mol) 및 4-((5-(1,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-3-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-아민(1a, 1.1 kg, 2.6 mol, WO2018/047081에 기재된 바와 같음)을 첨가하고, 혼합물을 황색 현탁액으로부터 황색 용액으로 16시간 동안 교반하였으며, HPLC는 반응이 완료되었음을 표시하고, 혼합물을 물(7.4 kg)로 켄칭하고, DCM(14.6 kg)으로 추출하고, DCM 층을 0.5 M HCl 용액(5.5 kg, DIPEA를 완전히 제거하기 위해) 및 포화 NaCl 용액(5.5 kg)으로 세척하고, DCM 층을 분리하였다.

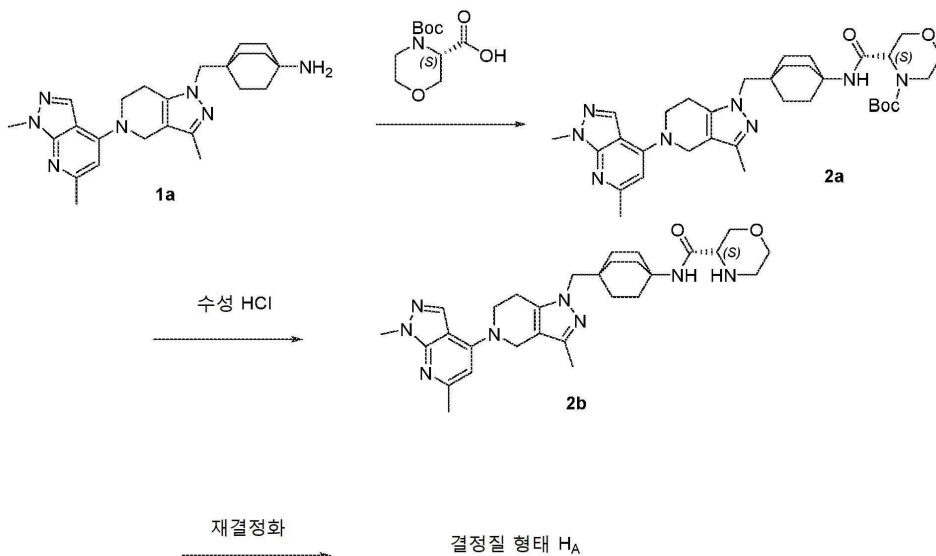
[0169] 이 DCM 층에 물(5.3 kg) 및 31% HCl 용액(1.2 kg)을 첨가하였다. 혼합물을 35°C에서 16시간 동안 교반하였으며, HPLC는 탈보호 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 분리하고 유기층을 폐기하였다. 수상에 DCM(14.6 kg)을 첨가하고, 20% NaOH 용액(약 3.2 kg)을 pH >8로 교반하에 첨가하였다. 유기층을 분

리하고, 5% NaOH(5.5 kg\*2, HPF<sub>6</sub>을 완전히 제거하기 위해)로 세척한 다음, 물(5.5 kg\*3)로 세척하고 유기층을 Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하고 여과한 다음, 감압 하에서 농축하여 유리 염기로서 (S)-N-(4-((5-(1,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-3-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)모르폴린-3-카르복스아미드 (**1b**)를 수득하였다.

[0170] 재결정화 단계:

[0171] 상기 얻어진 재료 (**1b**)를 아세톤(8.7 kg\*3)에 녹인 후 내부 온도 50℃까지 예열한 다음, 4시간 동안 15℃까지 냉각하였다. 가열/냉각 사이클을 2회 반복하여 백색 현탁액을 형성하였다. 백색 현탁액을 50℃로 가열하고, 헵탄(15.6 kg)을 적가하고, 현탁액을 내부 온도 50℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 4시간에 걸쳐 내부 온도 15℃로 냉각시켰다. 혼합물을 15℃에서 1시간 동안 교반하고, 여과하고, 아세톤/헵탄(0.87 kg/1.56 kg)으로 세척하고, 50℃에서 16시간 동안 건조하여 백색 고체 890 g을 얻었다. 백색 고체를 XRPD, DSC 및 TGA(각각 도 1-3)로 분석하였다.

[0172] 실시예 2: 수화물 결정질 형태 H<sub>1</sub>의 제조



[0173]

[0174] 125 ml의 디클로로메탄 중의 (3S)-4-(tert-부톡시카르보닐)모르폴린-3-카르복실 산(6.06 g, 26.2 mmol) 및 4-메틸모르폴린(3.62 g, 35.8 mmol)의 혼합물에 25 ml의 디클로로메탄 중의 4-([5-(1,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-3-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-아민 (**1a**, 10.0 g, 23.8 mmol, W02018/047081에 기재된 바와 같음)을 첨가하고, HATU(10.9 g, 28.6 mmol)를 첨가한 다음, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한다. 전환 완료 후, 반응 혼합물을 수산화 나트륨 수용액과 염화나트륨 수용액으로 세척한다. 분리된 유기층을 농축하고, tert-부틸 메틸 에테르 중의 하이드로클로라이드 2-프로판올 용액으로 처리한다. 생성된 현탁액을 여과하고, tert-부틸 메틸 에테르 및 생성물 tert-부틸(3S)-3-[(4-([5-(1,6-디메틸-1H-피라졸로[2,3-b]피리딘-4-일)-3-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카바모일]모르폴린-4-카르복실레이트 (**2a**)를 분리하고, 염산염으로서 건조시킨다.

[0175] 70 ml의 물 중의 생성물 tert-부틸(3S)-3-[(4-([5-(1,6-디메틸-1H-피라졸로[2,3-b]피리딘-4-일)-3-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일]메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)카바모일]모르폴린-4-카르복실레이트 (**2a**, 7.56 g, 11.3 mmol)의 혼합물에 50 ml의 디클로로메탄을 첨가하고, 31% 하이드로클로라이드 수용액(4.65 g, 39.5 mmol)을 첨가한 다음, 혼합물을 37℃에서 16시간 동안 교반한다. 전환이 완료된 후, 디클로로메탄 상을 분리하고 수층을 tert-부틸 메틸 에테르로 세척한다. 16% 수산화나트륨 수용액으로 수상의 pH 값을 7~8로 조정하고, 25 ml의 2-프로판올을 가하고, 16% 수산화나트륨 수용액으로 pH 값을 8~9로 더 조정한다. 16% 수산화나트륨 수용액을 사용하여 혼합물의 pH를 >12로 추가로 조정한다. 생성된 현탁액을 여과하고, 2-프로판올/물(70 ml/5 ml)에 슬러리화하고, 고체를 여과에 의해 수집하고, 물/2-프로판올(50 ml/3 ml)로 세척하고, 생성물 (S)-N-(4-((5-(1,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-3-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)모르폴린-3-카르복스아미드 (**2b**)를 분리하고, 유리 형태

로 건조시킨다.

[0176] 재결정화 단계:

[0177] (S)-N-(4-((5-(1,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-3-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)모르폴린-3-카르복사미드 (2b) 상기 기재됨)를 아세톤/물의 98:2(w:w) 혼합물에 현탁하고, 50℃로 가열하여 모든 것을 용해시킨다. 클리어 여과후, 용액에 물을 첨가하여 95:5 아세톤/물(w:w) 혼합물을 얻는다. 용액을 45℃에서 시딩한다. 그런 다음 현탁액을 -10℃로 냉각한다. 생성물을 분리하고 아세톤/물 95:5(w:w)의 혼합물로 세척하고, 여과하고, 진공하에 부드럽게 건조시킨다.

[0178] 건조는 물이 있는 상태에서도 수행될 수 있다.

[0179] 대안적으로, (S)-N-(4-((5-(1,6-디메틸-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-4-일)-3-메틸-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[4,3-c]피리딘-1-일)메틸)바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)모르폴린-3-카르복사미드 (2b) 상기 기재된 바와 같음)를 이소프로판올 95: 5 물(w:w)에 현탁하고, 50℃로 가열하여 모든 것을 용해시킨다. 클리어 여과후, 용액을 25℃로 냉각시키고, 시딩한다. 더 많은 물을 첨가하고, -10℃로 냉각시킨다. 생성물을 분리하고, 진공하에 부드럽게 건조시킨다.

[0180] 건조는 물이 있는 상태에서도 수행될 수 있다.

[0181] 상기 기재된 공정에서 사용될 수 있고, 수화물 결정질 형태 H<sub>n</sub>(항상 물과 조합됨)의 형성을 초래할 수 있는 다른 용매는 에탄올, 메탄올 및 이소부탄올과 같은 다른 알코올; THF 또는 아세토니트릴이다.

[0182] 분말 X-선 회절

[0183] X-선 분말 회절(XRPD) 데이터는 LynxEye 검출기와 함께 Bruker 디스커버리(Discovery) D8을 이용하여 획득하였다. 분말 샘플은 제로-배경 Si-샘플 홀더에 배치되었다. 방사선은 Cu K α (λ = 1.5418 Å)이었다. 적어도 300초의 샘플 노출 시간으로 2~40° 2θ 사이에서 데이터가 수집되었다.

[0184] [표 1]

결정질 형태 A에 대한 X-선 분말 회절 데이터

각도 ° 2θ	d 값 옹스트롬	강도 %
4.06	21.744	38
8.17	10.810	9
15.20	5.823	15
16.33	5.424	48
16.92	5.235	16
18.20	4.871	27
18.67	4.750	100
19.82	4.477	29
20.46	4.338	18
21.61	4.108	25
23.08	3.851	10
24.60	3.616	14
24.43	3.641	14
26.22	3.397	14

[0185]

[0186] [표 2]

결정질 수화물 형태 H<sub>A</sub>에 대한 X-선 분말 회절 데이터

각도 ° 2θ	d 값 옹스트롬	강도 %
6.59	13.412	14
7.12	12.404	3
10.61	8.330	6
13.24	6.682	6
14.28	6.196	100
14.87	5.953	14
15.63	5.666	8
15.99	5.539	23
17.36	5.105	21
18.55	4.781	7
18.87	4.700	15
21.46	4.138	14
22.23	3.996	10
22.84	3.890	10
23.53	3.778	10
25.30	3.517	7
26.47	3.365	8
27.36	3.257	8

[0187]

[0188] 열 분석(TA):

[0189] TA 기기 디스커버리(DSC) 및 열중량 분석(TGA)을 사용하여 결정질 형태를 분석하였다: 알루미늄 펜(T150603)을 갖는 디스커버리(DSC) 및 디스커버리(TGA); 가열 속도 10°C/분, 온도 범위: 30 내지 300°C.

[0190] DSC:

[0191] TA 기기, 모델 디스커버리를 이용하여 각각의 결정질 형태에 대하여 시차 주사 열량계를 수행하였다. 각각의 분석을 위하여, DSC 셀을 초고순도 질소 가스 50 ml/분으로 퍼지시켰다. 고순도 인듐으로 기기를 보정하였다. 가열 속도는 30 내지 300°C의 온도 범위에서 분당 10°C였다. 샘플 중량으로 정규화된 열 흐름은 측정된 샘플 온도에 대해 플롯된다. 온도는 섭씨도(°C)로 보고되고, 엔탈피는 그램 당 줄(J/g)로 보고된다. 플롯은 흡열 피크를 아래로 표시하고 있다. 흡열 용융 피크(녹는점)를 외삽 개시 온도에 대해 평가하였다. 이 방법으로 측정된 샘플 온도의 정확도는 약 ±1°C 이내이고, 용해열은 약 ±5%의 상대 오차 이내에서 측정될 수 있다.

[0192] 결정질 형태 A 및 H<sub>A</sub>를 사용하여 생성된 예시적인 DSC 트레이스가 각각 도 2 및 4에 도시되어 있다.

[0193] 형태 A: 용융 흡열: T<sub>개시</sub> = 182.7°C, ΔH = 65 J/g

[0194] 형태 H<sub>A</sub>: 용융 흡열: T<sub>개시</sub> = 54.2°C(284 J/g의 엔탈피 ΔH) 및 T<sub>개시</sub> = 130.6°C(24 J/g의 엔탈피 ΔH)

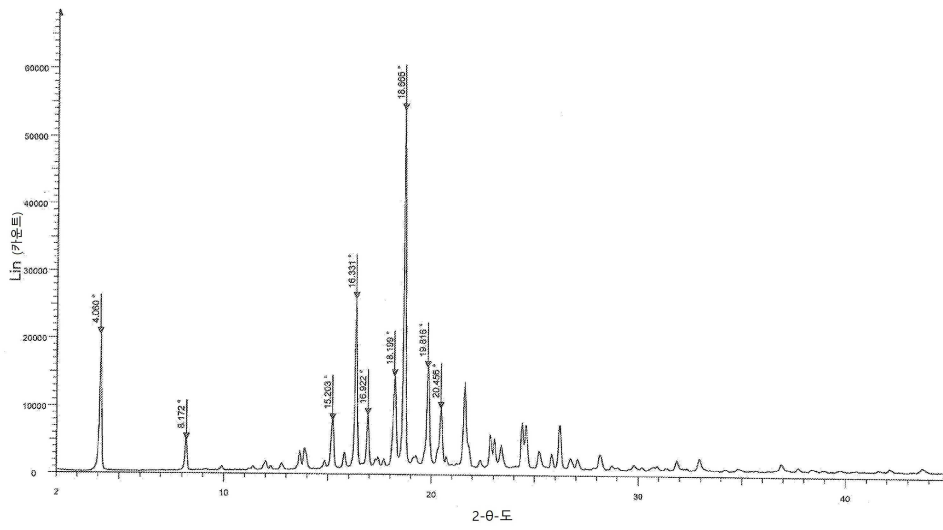
[0195] TGA:

[0196] 결정질 형태를 시험하는 데 사용된 TGA 기기는 Q5000 TA Instruments 모델이었다. 10 내지 20 밀리그램의 샘플을 20 ml/분의 초고순도 질소 가스의 일정한 흐름하에 25°C 내지 300°C의 온도범위에서 10°C/분의 가열 속도로 분석하였다. 중량 손실은 측정된 샘플 온도에 대해 플롯된다. 온도는 섭씨도(°C)로 보고되고, 중량 손실은 %로 보고된다.

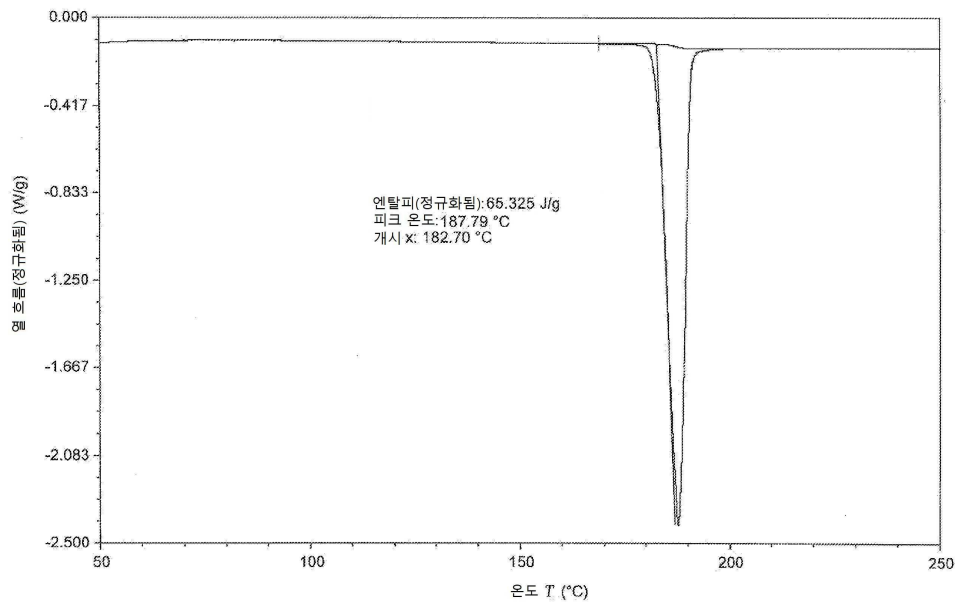
[0197] 결정질 형태 A 및 H<sub>A</sub>를 사용하여 생성된 예시적인 TGA 트레이스가 각각 도 3 및 6에 도시되어 있다.

도면

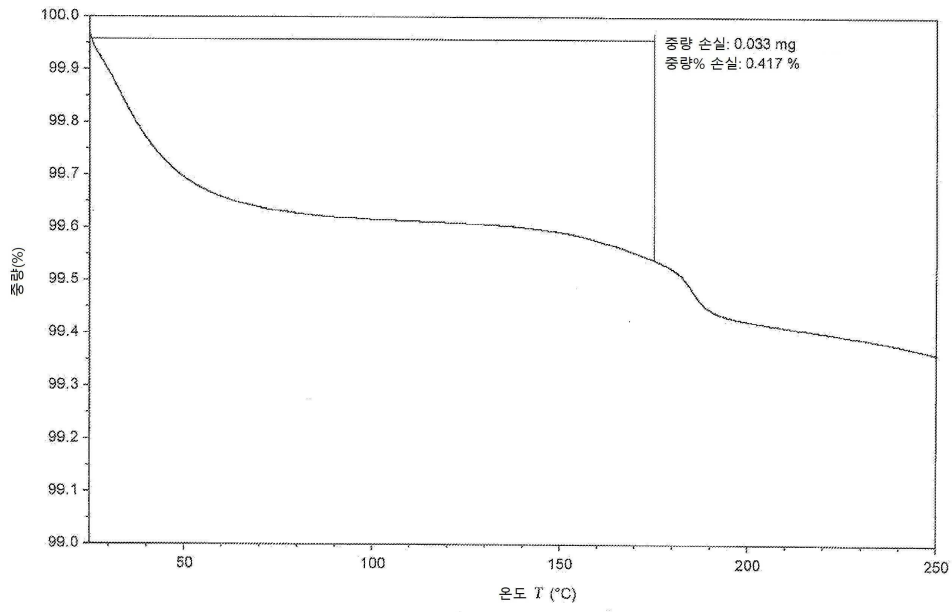
도면1



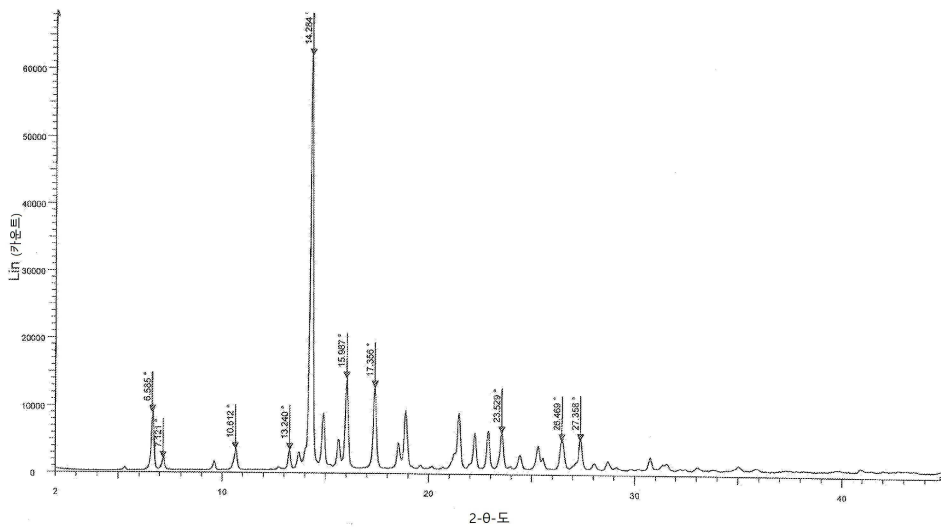
도면2



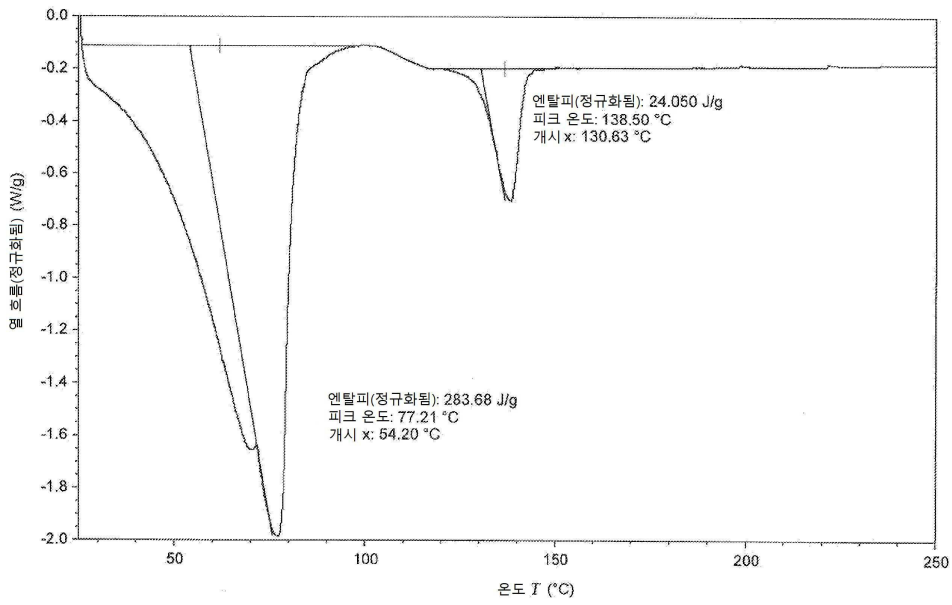
도면3



도면4



도면5



도면6

