



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년06월16일

(11) 등록번호 10-2820235

(24) 등록일자 2025년06월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/08 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)

(52) CPC특허분류
C07D 487/08 (2013.01)
A61K 31/506 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2024-7024393(분할)

(22) 출원일자(국제) 2020년02월12일
심사청구일자 2024년07월19일

(85) 번역문제출일자 2024년07월19일

(65) 공개번호 10-2024-0116855

(43) 공개일자 2024년07월30일

(62) 원출원 특허 10-2021-7025620
원출원일자(국제) 2020년02월12일
심사청구일자 2021년08월12일

(86) 국제출원번호 PCT/IB2020/051128

(87) 국제공개번호 WO 2020/165788
국제공개일자 2020년08월20일

(30) 우선권주장
62/806,180 2019년02월15일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌
KR1020170036109 A
US09663526 B
Andrew Fensome 등, Journal of Medicinal Chemistry, 2018, 제61권, 페이지 8597-8612(2018.08.16.)
KR1020210114470 A*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
화이자 인코포레이티드
미국 뉴욕주 10001-2192 뉴욕 허드슨 블러바드 이스트 66

(72) 발명자
양 시아오징
미국 코네티컷주 06340 그로톤 이스턴 포인트 로드 445 빌딩 98 화이자 인코포레이티드
사무엘 아만다 패드리스 수라지에
미국 매사추세츠주 02139 캠브리지 메인 스트리트 610 화이자 인코포레이티드

(74) 대리인
제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 17 항

심사관 : 박범용

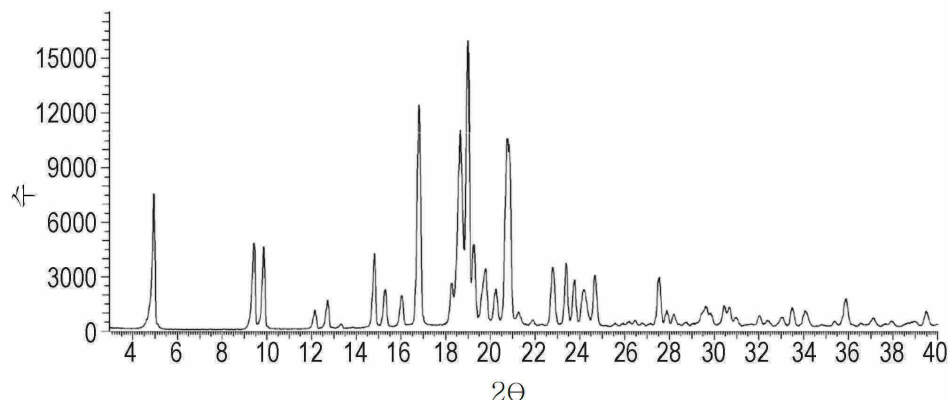
(54) 발명의 명칭 결정질 피리미딘-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥타닐메타논 화합물 및 이의 용도

(57) 요약

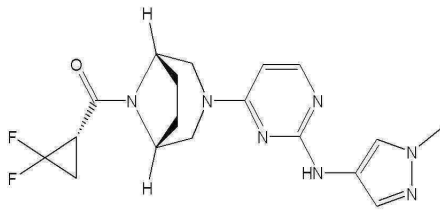
본 발명은 ((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)-((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-피리미딘-4-

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1



일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메타논 유리 염기의 신규한 결정질 형태(하기 화학식 구조), 이를 함유하는 약학 조성물, 이의 제법 및 이의 용도에 관한 것이다:



(52) CPC특허분류

C07B 2200/13 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

2 θ 에 있어서, 5.0, 9.9 및 15.3° 2 θ \pm 0.2° 2 θ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴에 의해 특징지어지는,

((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메타논의 결정질 형태의 제조 방법으로서,

(i) ((2,2-다이플루오로사이클로프로필)((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메타논 라세미체를 (S)-2,2-다이플루오로사이클로프로판-1-카르복실산 및 용매와 혼합물 중에서 조합하여 실온(room temperature)에서 교반하는 단계;

(ii) 상기 용매를 제거하여 조 물질(crude material)을 수득하는 단계;

(iii) 크로마토그래피를 사용하여 상기 조 물질을 정제하여 정제된 물질을 수득하는 단계;

(iv) 상기 정제된 물질을 다이클로로메탄에 용해시키고 이를 암모늄 클로라이드 용액으로 세척하는 단계;

(v) 유기 층을 수집하고 이를 검(gum)으로 농축하는 단계;

(vi) 상기 검을 상승된 온도에서 에틸 아세테이트에서 용해시키는 단계;

(vii) 제1 침전이 나타날 때까지 상기 에틸 아세테이트-함유 용액에 헵탄을 첨가하는 단계;

(viii) 추가 에틸 아세테이트를 첨가하여 상기 제1 침전을 용액에서 용해시키는 단계;

(ix) 상기 용액을 실온으로 냉각하여 제2 침전을 수득하는 단계;

(x) 상기 제2 침전을 상승된 온도와 실온 사이에서 온도 순환시켜 고체를 수득하는 단계로서, 이때 상기 고체는 ((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메타논의 결정질 형태인, 단계

를 포함하는, 방법.

청구항 2

2 θ 에 있어서, 5.0, 9.9 및 15.3° 2 θ \pm 0.2° 2 θ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴에 의해 특징지어지는,

((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메타논의 결정질 형태의 제조 방법으로서,

(i) 비결정질 ((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메타논을 에틸 아세테이트와 조합하여 에틸 아세테이트-함유 용액을 형성하는 단계;

(ii) 상기 에틸 아세테이트-함유 용액에 헵탄을 첨가하여 침전을 형성하는 단계;

(iii) 상기 용액에 추가적인 에틸 아세테이트를 첨가하여 상기 침전을 용해시키는 단계;

(iv) 상기 용액을 실온으로 냉각시키는 단계;

(v) 냉각된 용액을 라세메이트 시드(seed)로 시딩하여 혼합물을 형성하는 단계; 및

(vi) 상기 혼합물을 가열하여 상기 혼합물 중에서 결정질 유리 염기 ((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메타논 형태 1을 침전시키는 단계

를 포함하고,

상기 라세메이트 시드는 (2,2-다이플루오로사이클로프로필)((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메타논을 포함하는,

방법.

청구항 3

2 θ 에 있어서, 5.0, 9.9 및 15.3° 2 θ \pm 0.2° 2 θ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴에 의해 특징지어지는,

((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메타논의 결정질 형태의 제조 방법으로서,

(i) 비결정질 ((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메타논의 염을 메틸 이소부틸 케톤(MIBK) 및 소듐 하이드록사이드의 혼합물 중에 용해하는 단계;

(ii) 유리 염기 ((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메타논(유리 염기)를 포함하는 유기 층을 수집하고 농축시켜 물을 제거하는 단계;

(iii) 농축물을 MIBK 중에 희석하여 MIBK-함유 용액을 형성하는 단계;

(iv) 상기 MIBK-함유 용액을 가열하고, 이를 헵탄으로 추가로 희석하여 상기 유리 염기의 MIBK/헵탄 용액을 형성하는 단계;

(v) 상기 유리 염기의 MIBK/헵탄 용액을 65°C로 냉각시키고, 이를 따듯하게 유지하면서 결정질 유리 염기 ((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메타논 형태 1로 시딩하는 단계; 및

(vi) 65°C에서 상기 유리 염기를 결정화하여 슬러리를 형성하고, 상기 슬러리를 주위 온도로 냉각시켜 결정화를 완료하는 단계

를 포함하는, 방법.

청구항 4

제1항에 있어서,

((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메타논의 결정질 형태를 건조함을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 5

제2항에 있어서,

상기 혼합물로부터 상기 결정질 ((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메타논 형태 1을 분리함을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 6

제3항에 있어서,

상기 슬러리로부터 상기 유리 염기를 분리하여 ((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메타논의 결정질 형태를 수득함을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3,8-다

이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메타논의 결정질 형태가, 2θ 에 있어서, 5.0 , 9.9 , 15.3 및 19.7° $2\theta \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴에 의해 특징지어지는, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메타논의 결정질 형태가, 2θ 에 있어서, 5.0 , 9.9 , 15.3 , 16.8 및 19.7° $2\theta \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴에 의해 특징지어지는, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메타논의 결정질 형태가 54.6 , 129.8 및 124.9 ppm ± 0.2 ppm으로 이루어진 군으로부터 선택되는 고체 상태 ^{13}C 핵 자기 공명 화학적 이동에 의해 특징지어지는, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메타논의 결정질 형태가 1578 , 1605 및 1566 $\text{cm}^{-1} \pm 2$ cm^{-1} 에서의 라만 밴드의 집합에 의해 특징지어지는, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메타논의 결정질 형태가, 2θ 에 있어서, 5.0 , 9.9 및 15.3° $2\theta \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴, 및 54.6 및 129 ppm ± 0.2 ppm으로 이루어진 군으로부터 선택되는 고체 상태 ^{13}C 핵 자기 공명 화학적 이동에 의해 특징지어지는, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메타논의 결정질 형태가, 2θ 에 있어서, 5.0 , 9.9 및 15.3° $2\theta \pm 0.2^\circ$ 2θ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴, 및 1578 $\text{cm}^{-1} \pm 2$ cm^{-1} 에서의 라만 밴드에 의해 특징지어지는, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메타논의 결정질 형태가, 1578 $\text{cm}^{-1} \pm 2$ cm^{-1} 에서의 라만 밴드 및, 54.6 및 129 ppm ± 0.2 ppm으로 이루어진 군으로부터 선택되는 고체 상태 ^{13}C 핵 자기 공명 화학적 이동에 의해 특징지어지는, 방법.

청구항 14

제1항에 있어서,

혼합물이 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시도헥사플루오로-포스페이

트(HATU), 다이클로로메탄 및 N,N-다이이소프로필에틸아민을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 15

제1항에 있어서,

정제된 물질이 암모늄 클로라이드 용액으로 3회 세척되는, 방법.

청구항 16

제1항에 있어서,

온도가 2회 순환되는, 방법.

청구항 17

제1항에 있어서,

상승된 온도가 60℃인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

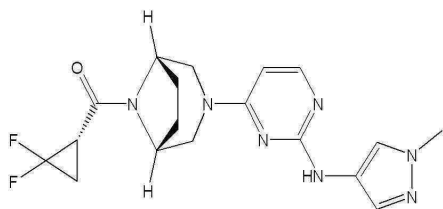
[0001]

본 발명은 ((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)-((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메타논의 결정질 형태에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 결정질 형태를 포함하는 약학 조성물, 및 이러한 형태의 제조 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 다양한 질병의 치료에 있어서 상기 결정질 형태의 용도 및 이의 제조 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)-((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-피리미딘-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메타논은 화학식 $C_{18}H_{21}F_2N_7O$ 및 하기 화학식을 갖는다:



[0003]

[0004]

((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)-((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-피리미딘-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메타논의 합성은 미국 특허공보 제9,663,526호(이의 전문은 본원에 참조로 혼입됨)에 기술되어 있다. ((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)-((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-피리미딘-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메타논 유리 염기의 결정질 형태는 효소 야누스 키나제(JAK)와 같은 단백질 키나제의 억제제로서 유용하고, 또한 장기 이식, 이종이식, 루푸스, 다발성 경화증, 류마티스 관절염, 건선 관절염, 염증성 장 질환(IBD), 건선, 제1형 당뇨병 및 당뇨병 합병증, 암, 천식, 아토피성 피부염, 자가면역 갑상선 장애, 궤양성 대장염, 크론병, 알츠하이머병, 백혈병, 및 면역억제기 바람직한 기타 징후를 위한 면역억제제로서 치료적으로 유용하다. 본 발명은 약학 투여 형태의 제조에 사용하기 위한 개선된 물질 특성을 갖는 유리 염기의 신규한 고체 형태에 관한 것이다.

[0005]

화학 구조에 기초하여, 화합물이 결정화되는지 여부, 어떤 조건에서 결정화되는지 여부, 화합물의 결정질 고체 형태가 몇 개나 존재할 수 있는지 여부 또는 임의의 상기 형태의 고체 상태 구조를 어느 정도 확실하게 예측할 수 없다. 임의의 결정질 약물의 주요 특징은 그러한 물질의 다형성 거동이다. 일반적으로, 결정질 형태의 약물은 부분적으로 우수한 안정성 때문에 비결정질 형태의 약물 및 약물 중간체보다 바람직하다. 예를 들어, 많은 상황에서, 비결정질 약물은 저장 시 결정질 약물 형태로 전환되는 것으로 관찰된다. 약물의 비결정질 및 결정질 형태는 일반적으로 물리적 특성 및 화학적 특성이 다르기 때문에, 이러한 상호전환은 약학 용례의 안전상의 이유로 바람직하지 않을 수 있다. 다양한 고체 형태의 약학 화합물에 의해 나타나는 다양한 물리적 특성은

저장, 안정성, 압축성, 밀도(제형화 및 제품 제조에서 중요함) 및 용해 속도(생체이용률을 결정하는 데 중요함)와 같은 중요한 약학적 파라미터에 영향을 미칠 수 있다. 안정성 차이는 화학적 반응성의 변화(예컨대, 특정 다형체를 포함하는 투여 형태가 다른 다형체를 포함하는 투여 형태보다 더 빠르게 변색될 수 있는 차등 가수분해 또는 산화), 기계적 변화(예컨대, 동역학적으로 선호되는 결정 형태가 열역학적으로 보다 안정한 결정 형태로 전환됨에 따라 정제가 보관 시 부서질 수 있음), 또는 둘 다(예컨대, 하나의 다형체의 정제는 높은 습도에서 분해되기 더 쉬울 수 있음)를 야기할 수 있다.

[0006] 다형체 간의 용해도 차이는 극단적인 상황에서 효력이 부족하거나 과다노출을 초래하는 결정질 형태로의 전이를 초래할 수 있다. 또한, 결정질 형태의 물리적 특성은 약학 공정에서도 중요할 수 있다. 예를 들어, 특정 결정질 형태는 용매화물을 더 쉽게 형성할 수 있거나 다른 결정질 형태보다 불순물 없이 여과하고 세척하는 것이 더 어려울 수 있다(즉, 입자 모양 및 크기 분포가 다른 형태에 비해 한 결정질 형태에서 다를 수 있음).

[0007] 다른 물리적 형태가 다른 이점을 제공하기 때문에 약물의 이상적인 물리적 형태는 없다. 가장 안정적인 형태를 찾는 것은 힘들고 결과를 예측할 수 없다. 따라서, 다양한 제형에 사용될 수 있는 다양한 독특한 약물 형태, 예컨대 염, 다형체, 비결정질 형태를 찾는 것이 중요하다. 특정 제형 또는 치료 적용을 위한 약물 형태의 선택은 다양한 특성을 고려해야 하며, 특정 적용을 위한 최상의 형태는 하나의 특정하고 중요한 좋은 특성을 갖는 반면, 다른 특성은 허용되거나 거의 허용될 수 있는 것일 수 있다.

[0008] 약물의 성공적인 개발은 환자에게 치료적으로 효과적인 치료법이 되기 위한 특정한 일반 요건을 충족해야 한다. 이러한 요건은 두 가지 범주로 나뉜다: (1) 투여 형태의 성공적인 제조를 위한 요건, 및 (2) 약물 제형이 환자에게 투여된 후 성공적인 약물 전달 및 처분에 대한 요건.

[0009] 동일한 화합물의 다른 결정질 고체 형태는 종종 용점, 용해도, 용해 속도, 흡습성, 분말 흐름, 기계적 특성, 화학적 안정성 및 물리적 안정성과 같은 다른 고체 상태 특성을 보유한다. 이러한 고체 상태 특성은 여과, 건조 및 투여 형태 제조 단위 작업에서 이점을 제공할 수 있다. 따라서, 일단 동일한 화합물의 상이한 결정질 고체 형태가 확인되면, 임의의 주어진 일련의 가공 및 제조 조건 하에서 최적의 결정질 고체 형태, 및 각각의 결정질 고체 형태의 상이한 고체 상태 특성이 결정될 수 있다.

[0010] 분자의 다형체는 당업계에 공지된 다수의 방법에 의해 수득될 수 있다. 이러한 방법은 비제한적으로 용융 재결정화, 용융 냉각, 용매 재결정화, 탈용매화, 급속 증발, 급속 냉각, 느린 냉각, 증기 확산 및 승화를 포함한다. 다형체는 비제한적으로 시차 주사 열량계(DSC), 열중량계(TGA), X-선 분말 회절계(XRPD), 단결정 X-선 회절계, 고체 상태 핵 자기 공명(NMR), 적외선(IR) 분광법, 라만 분광법 및 핫-스테이지 광학 현미경과 같은 주지된 기술을 사용하여 검출, 식별, 분류 및 특성화할 수 있다.

[0011] 본 발명은 ((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)-((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메타논 유리 염기의 결정질 형태에 관한 것이다. 본 발명은 또한 결정질 ((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)-((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메타논 유리 염기를 함유하는 조성물, 예컨대 약학 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 결정질 ((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)-((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메타논 유리 염기의 제조 방법에 관한 것이다.

[0012] 예를 들어, 향상된 생체이용률 또는 안정성을 나타내는 약물 제형이 지속적으로 추구되기 때문에, 신규한 또는 더 순수한 다형체 형태의 약물 분자에 대한 지속적인 요구가 있다. 본원에 기술된 ((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)-((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메타논은 이러한 요구 및 기타 요구를 충족시키는 데 도움이 된다.

발명의 내용

[0013] 본 발명은 ((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)-((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메타논의 결정질 형태를 제공한다.

[0014] 한 양상에서, 본 발명은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 특징을 갖는 ((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)-((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메타논의 결정질 형태를 포함한다:

[0015] 1) (a) $2\theta \pm 0.2^\circ$ 2θ 단위로 표 1의 피크로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2, 3, 4, 5개 또는 5개 초

과의 피크; (b) $^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 단위로 표 1의 특징적인 피크로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2, 3, 4, 5개 또는 5개 초과 피크; 또는 (c) 도 1에 도시된 바와 본질적으로 동일한 2θ 값에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴;

[0016] II) (a) $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 단위로 표 2의 값으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2, 3, 4, 5개 또는 5개 초과 파수(cm^{-1}) 값; (b) $\text{cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$ 단위로 표 2의 특징적인 값으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2, 3, 4, 5개 또는 5개 초과 파수(cm^{-1}) 값; 또는 (c) 도 2에 도시된 바와 본질적으로 동일한 파수(cm^{-1}) 값을 포함하는 라만 스펙트럼;

[0017] III) (a) $\text{ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 단위로 표 3의 값으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2, 3, 4, 5개 또는 5개 초과 공명(ppm) 값; (b) $\text{ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 단위로 표 3의 특징적인 값으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2, 3, 4, 5개 또는 5개 초과 공명(ppm) 값; 또는 (c) 도 3에 도시된 바와 본질적으로 동일한 공명(ppm) 값을 포함하는 ^{13}C 고체 상태 NMR 스펙트럼(ppm);

[0018] IV) (a) $\text{ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 단위로 표 4의 값으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 공명(ppm) 값; (b) $\text{ppm} \pm 0.2 \text{ ppm}$ 단위로 표 4의 특징적인 값; 또는 (c) 도 3에 도시된 바와 본질적으로 동일한 공명(ppm) 값을 포함하는 고체 상태 ^{19}F 스펙트럼(ppm); 및

[0019] V) 상기 양태 (I)(a) 내지 (c), (II)(a) 내지 (c), (III)(a) 내지 (c), 및 (IV)(a) 내지 (c) 중 임의의 2, 3 또는 4개의 조합(단, 이들은 서로 불일치하지 않음).

[0020] 다른 양상에서, 본 발명은 아세톤, 메틸 이소부틸 케톤, 2-프로판올, 메탄올, 에탄올, 물 또는 테트라하이드로퓨란을 포함할 수 있는 용매 시스템으로부터 결정화된, 본원에 기술된 임의의 양태에 따른 결정질 형태를 제공한다.

[0021] 다른 양상에서, 본 발명은 또한 결정질 ((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)-((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메타논 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0022] 다른 양상에서, 본 발명은 또한 치료 효과량의 결정질 ((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)-((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메타논 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 본원에 기술된 임의의 양태에 따른 약학 조성물을 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여함을 포함하는, 포유동물에서 질병을 치료하는 방법을 제공하고, 이때 상기 질병은 류마티스 관절염, 루푸스, 건선, 건선성 관절염, 아토피성 피부염 및 염증성 장 질환으로부터 선택된다.

도면의 간단한 설명

[0023] 도 1은 ((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)-((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메타논의 결정질 형태의 분말 X-선 회절 패턴을 도시한다.

도 2는 ((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)-((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메타논의 결정질 형태의 라만 스펙트럼을 도시한다.

도 3은 ((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)-((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메타논의 결정질 형태의 고체 상태 ^{13}C 핵 자기 공명 스펙트럼을 도시한다. 회전하는 측면 밴드는 해시 표시로 표시된다.

도 4는 ((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)-((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메타논의 결정질 형태의 고체 상태 ^{19}F 핵 자기 공명 스펙트럼을 도시한다. 회전하는 측면 밴드는 해시 표시로 표시된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] 본 발명은 ((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)-((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메타논에 관한 것이다. 본 발명은 또한 결정질 형태를 포함

하는 약학 조성물, 및 이러한 형태의 제조 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 다양한 질병의 치료에서 결정질 형태의 용도에 관한 것이다.

- [0025] 고체 상태 화학 분야의 당업자가 고체 형태를 분석하는 데 사용할 수 있는 많은 분석 방법이 있다. 본원에 사용된 용어 "분석하다"는 고체 형태의 고체 상태 구조에 대한 정보를 얻는 것을 의미한다. 예를 들어, 분말 X-선 회절은 비결정질 고체 형태를 결정질 고체 형태와 구별하고 화합물의 결정질 고체 형태를 특성화하고 식별하는 데 적합한 기술이다. 분말 X-선 회절은 또한 혼합물에서 결정질 고체 형태의 양을 정량화하는 데 적합하다. X-선 분말 회절에서, X-선은 결정질 분말로 향하고 회절된 X-선의 강도는 X-선 공급원과 샘플에 의해 회절된 빔 사이의 각도의 함수로 측정된다. 이러한 회절된 X-선의 강도는 X-선 공급원과 회절된 X-선 사이의 각도(2θ 각으로 공지됨)인 x-축과 회절된 X-선의 강도인 y-축을 사용하여 그래프에 피크로 표시할 수 있다. 이러한 그래프를 분말 X-선 회절 패턴 또는 분말 패턴이라고 지칭한다. x-축에서 피크의 위치가 결정의 고체 상태 구조의 특징이기 때문에 다른 결정질 고체 형태는 다른 분말 패턴을 나타낸다.
- [0026] 이러한 분말 패턴 또는 이의 일부는 결정질 고체 형태에 대한 식별 지문으로 사용될 수 있다. 따라서, 비공지된 샘플의 분말 패턴을 선택하고 해당 분말 패턴을 기준 분말 패턴과 비교할 수 있다. 양성 일치하는 미지의 샘플이 기준 샘플과 동일한 결정질 고체 형태임을 의미한다. 공지된 화합물의 분말 패턴을 더하거나 빼서 고체 형태의 혼합물을 함유하는 비공지된 샘플을 분석할 수도 있다.
- [0027] 결정질 고체 형태를 특성화하기 위해 분말 패턴의 피크를 선택하거나 형태를 식별하기 위해 기준 분말 패턴을 사용할 때, 하나는 다른 고체 형태에는 존재하지 않는 한 형태의 피크 또는 피크 집합을 식별한다.
- [0028] 본원에 사용된 용어 "특성화하다"는 하나의 고체 형태를 다른 형태로부터 구별할 수 있는 적절한 데이터 집합을 선택하는 것을 의미한다. 분말 X-선 회절의 해당 데이터 집합은 하나 이상의 피크 위치이다. 특정 형태를 정의하는 분말 X-선 회절 피크를 선택하는 것이 그 형태를 특성화한다고 지칭된다.
- [0029] 본원에 사용된 용어 "식별하다"는 고체 형태에 대한 특성 데이터를 선택하고 해당 데이터를 사용하여 해당 형태가 샘플에 존재하는지 여부를 결정하는 것을 의미한다. 분말 X-선 회절에서, 이러한 데이터는 상기 논의한 바와 같이 해당 형태를 특성화하는 하나 이상의 피크의 x-축 위치이다. 예를 들어, 선택된 수의 X-선 회절 피크가 특정 고체 형태를 특성화한다고 결정하면, 이러한 피크를 해당 형태가 샘플에 존재하는지 여부를 결정하는 데 사용할 수 있다.
- [0030] 분말 X-선 회절로 동일한 화합물의 결정질 고체 형태를 특성화 및/또는 식별할 때, 전체 분말 패턴을 사용할 필요가 없는 경우가 많다. 전체 분말 패턴의 더 작은 부분집합을 사용하여 특성화 및/또는 식별을 수행할 수 있다. 결정질 고체 형태를 화합물의 다른 결정질 고체 형태와 구별하는 피크 모음을 선택함으로써, 형태를 특성화하고, 예를 들어 비공지된 혼합물에서 형태를 식별하기 위해 이러한 피크에 의존할 수 있다. 예를 들어, 나중에 추가 다형체가 식별되어야 하는 형태를 특성화 및/또는 식별하기 위해 다른 분석 기술 또는 분말 패턴의 추가 피크와 같은 추가 데이터를 추가할 수 있다.
- [0031] 기기, 샘플 및 샘플 준비의 차이로 인해, 피크 값이 피크 값 앞에 "약"이라는 수식어를 사용하여 보고되는 경우가 있다. 이것은 피크 값에 내재된 편차 때문에 고체 화학 분야에서 일반적인 관행이다. 분말 패턴에서 피크의 2θ x-축 값의 전형적인 정밀도는 $\pm 0.2^\circ$ 2θ 정도이다. 따라서, "약 9.2° 2θ "에 나타나는 회절 피크는 대부분의 조건에서 대부분의 X-선 회절계에서 측정할 때 피크가 9.0° 2θ 와 9.4° 2θ 사이에 있을 수 있음을 의미한다. 피크 강도의 변동성은 개별 결정이 외부 X-선 공급원에 대해 샘플 용기에서 어떻게 배향되는지("바람직한 배향"으로 공지됨)의 결과이다. 이러한 배향 효과는 결정에 대한 구조적 정보를 제공하지 않는다. 분말 X-선 회절은 결정질 고체 형태를 특성화 및/또는 식별하는 데 사용할 수 있는 여러 분석 기술 중 하나일 뿐이다. 라만(예컨대, 현미경 라만), 적외선 및 고체 상태 NMR 분광법과 같은 분광 기술을 사용하여 결정질 고체 형태를 특성화 및/또는 식별할 수 있다. 이러한 기술은 또한 혼합물에서 하나 이상의 결정질 고체 형태의 양을 정량화하는 데 사용될 수 있고, 피크 값은 또한 피크 값 앞에 "약"이라는 수식어를 사용하여 보고될 수 있다. FT-라만 및 FT-적외선 측정과 관련된 피크 값의 전형적인 변동성은 ± 2 cm 정도이다. 라만(현미경 라만 포함), 적외선 및 고체 상태 NMR 분광법과 같은 분광 기술을 사용하여 결정질 고체 형태를 특성화 및/또는 식별할 수 있다. 이러한 기술은 또한 혼합물에서 하나 이상의 결정질 고체 형태의 양을 정량화하는 데 사용될 수 있고, 피크 값은 또한 피크 값 앞에 수식어 "약"을 사용하여 보고될 수 있다. FT-라만 및 FT-적외선 측정과 관련된 피크 값의 일반적인 변동성은 ± 2 cm 정도이다. ^{13}C 또는 ^{19}F 화학적 이동과 관련된 피크 값의 전형적인 변동성은 결정질 물질의 경우 ± 0.2 ppm 정도이다. 시차 주사 열량계 개시 온도와 관련된 값의 전형적인 변동

성은 $\pm 5^{\circ}\text{C}$ 정도이다.

- [0032] 본원에 사용된 용어 "실온"은 20 내지 23°C 의 온도 범위를 지칭한다.
- [0033] 제1 양상에서, 본 발명은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 특징을 갖는 ((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)-((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3,8-다이하자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메타논의 결정질 형태를 포함한다:
- [0034] I) Cu K α 1 방사선($\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$)을 사용하여 측정된 하기 2θ 값을 함유하는 분말 X-선 회절 패턴: $5.0, 9.9$ 및 $15.3^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$;
- [0035] II) Cu K α 1 방사선($\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$)을 사용하여 측정된 하기 2θ 값을 함유하는 분말 X-선 회절 패턴: $5.0, 9.9, 15.3$ 및 $19.7^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$;
- [0036] III) Cu K α 1 방사선($\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$)을 사용하여 측정된 하기 2θ 값을 함유하는 분말 X-선 회절 패턴: $5.0, 9.9, 15.3, 16.8$ 및 $19.7^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$.
- [0037] 따라서, 본 발명은, 2θ 와 관련하여, $5.0, 9.9$ 및 $15.3^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는 ((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)-((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3,8-다이하자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메타논의 결정질 형태를 제공한다. 본 발명은 또한 $5.0, 9.9, 15.3$ 및 $19.7^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는 ((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)-((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3,8-다이하자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메타논을 제공한다. 본 발명은 또한 $5.0, 9.9, 15.3, 16.8$ 및 $19.7^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는 ((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)-((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3,8-다이하자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메타논을 제공한다. 또한, 본 발명은 ((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)-((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3,8-다이하자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메타논의 결정질 형태; 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 특정 양태에서, 본 발명은 상기 결정질 형태가 $5.0, 9.9$ 및 $15.3^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는, 상기 약학 조성물을 제공한다. 다른 양태에서, 본 발명은 상기 결정질 형태가 $5.0, 9.9, 15.3$ 및 $19.7^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는, 상기 약학 조성물을 제공한다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 상기 결정질 형태가 $5.0, 9.9, 15.3, 16.8$ 및 $19.7^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는, 상기 약학 조성물을 제공한다.
- [0038] 본 발명은 또한 크림, 경피 패치, 연고, 점안액, 로션 및 젤로부터 선택되는 국소 제형을 포함하는, 본원에 기술된 임의의 양태에 따른 상기 결정질 형태의 약학 조성물을 제공한다. 특정 양태에서, 본 발명은 국소 제형이 약 0.1 내지 약 5.0%(w/v)의 결정질 ((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)-((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3,8-다이하자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메타논을 함유하는, 상기 약학 조성물을 제공한다.
- [0039] 또한, 본 발명은 치료 효과량의 ((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)-((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3,8-다이하자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메타논의 결정질 형태, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 약학적으로 허용되는 담체를 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여함을 포함하는, 포유동물에서 질병을 치료하는 방법을 제공하고, 이때 질병은 루푸스, 류마티스 관절염, IBD, 케양성 대장염, 크론병, 백반증, 탈모증, 건선 및 아토피성 피부염으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 양태에서, 본 발명은 상기 결정질 형태가 $5.0, 9.9$ 및 $15.3^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는, 상기 방법을 제공한다. 다른 특정 양태에서, 본 발명은 상기 결정질 형태가 $5.0, 9.9, 15.3$ 및 $19.7^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는, 상기 방법을 제공한다. 또 다른 특정 양태에서, 본 발명은 상기 결정질 형태가 $5.0, 9.9, 15.3, 16.8$ 및 $19.7^{\circ} 2\theta \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는, 상기 방법을 제공한다.
- [0040] 본 발명은 또한 치료 효과량의 ((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)-((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3,8-다이하자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메타논의 결정질 형태, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 약학적으로 허용되는 담체를 치료를 필요로 하는 포유동물에게 국소 투여 방식에 의해 투여함을 포함하는, 포유동물에서 질병을 국소적으로 치료하는 방법을 제공하고, 이때 질병은 백반증, 탈모증, 건

선 및 아토피성 피부염으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 양태에서, 본 발명은 상기 결정질 형태가 5.0, 9.9 및 15.3° 2 θ \pm 0.2° 2 θ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는, 상기 방법을 제공한다. 다른 특정 양태에서, 본 발명은 상기 결정질 형태가 5.0, 9.9, 15.3 및 19.7° 2 θ \pm 0.2° 2 θ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는, 상기 방법을 제공한다. 다른 특정 양태에서, 본 발명은 상기 결정질 형태가 5.0, 9.9, 15.3, 16.8 및 19.7° 2 θ \pm 0.2° 2 θ 에서의 피크를 포함하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는, 상기 방법을 제공한다.

[0041] **기기 및 분석 방법:**

[0042] **계산된 분말 패턴:** 분말 패턴을 SHELXTL 프로그램 패키지, 예컨대 XFOG[SHELXTL, 브루커(Bruker) AXS, XFOG, 버전 5.100, 1997] 및 XPOW(SHELXTL, 브루커 AXS, XPOW, 버전 5.102, 1997-2000)를 사용하여 단결정 X-선 데이터로부터 계산하였다. 오버레이 그래프에 요구되는 적절한 파장은 XCH 파일 교환 프로그램(SHELXTL, 브루커 AXS, XCH, 버전 5.0.4, 1995-2001)을 사용하여 추가하였다.

[0043] **분말 X-선 회절:**

[0044] 분말 X-선 회절 분석은 Cu 방사선 공급원이 장착되고, 고벨 미러를 이용하는 트윈 프라이머리(twin primary)가 장착된 브루커 AXS D8 어드밴스(Advance) 회절계를 사용하여 수행하였다. 회절된 방사선은 전동 슬릿이 있는 LYNXEYE_EX 검출기로 검출되었다. 1차 및 2차 둘 다 2.5 슬릿 슬릿이 장착되었다. X-선 튜브 전압과 전류는 각각 40 kV와 40 mA로 설정하였다. 데이터는 단계 당 0.50초의 스캔 속도를 사용하여 1204 단계로 3.0 내지 40.0° 2 θ 의 Cu K-알파 파장에서 잠금 커플 스캔에서 세타-세타 고니오미터에서 수집되었다. 샘플은 실리콘 낮은 배경 샘플 홀더에 배치하여 준비하고 수집하는 동안 회전되었다. 브루커 디프랙 플러스(DIFFRAC Plus) 소프트웨어를 사용하여 데이터를 수집하였다. 분석은 EVA 회절 플러스 소프트웨어에 의해 수행되었다. PXRD 데이터 파일은 피크 검색 전에 처리되지 않았다. EVA 소프트웨어의 피크 검색 알고리즘을 사용하여 임계값 1로 선택된 피크를 사용하여 예비 피크 할당을 수행하였다. 유효성을 보장하기 위해 수동으로 조정하였고; 자동 할당의 출력을 시각적으로 확인하고, 피크 위치를 피크 최대값으로 조정하였다. 2% 초과와 상대 강도를 갖는 피크가 일반적으로 선택되었다. 해결되지 않았거나 노이즈와 일치하는 피크는 선택되지 않았다. PXRD의 피크 위치와 관련된 일반적인 오차는 최대 \pm 0.2° 2 θ 이하(USP-941)이다.

[0045] **PXRD 반사 할당:** 에바 어플리케이션(Eva Application) 9.0 소프트웨어를 사용하여 PXRD 스펙트럼을 시각화하고 평가하였다. 피크 값은 주어진 반사의 최대 강도에서 할당되었다. 10% 초과와 상대 강도를 나타내는 모든 반사는 하기 표에 포함된다.

[0046] **고체 상태 NMR:** 고체 상태 NMR(ssNMR) 분석은 브루커-바이오스핀(BioSpin) 어밴스(Avance) III™ 500 MHz(¹H 주파수) NMR 분광계에 위치한 CPMAS 프로브 상에서 수행하였다. 재료는 표준 드라이브 캡으로 밀봉된 4 mm 로터에 포장되었다. 15.0 kHz의 매직 각 회전 속도를 사용하였다. 80 내지 90 kHz의 위상 변조된 양성자 디커플링 필드가 스펙트럼 획득 동안 적용되었다. ¹³C ssNMR 스펙트럼은 양성자 디커플링 교차-편광 매직 각 회전(CPMAS) 실험을 이용하여 수집되었다. 교차-편광 접촉 시간은 3 ms로, 재순환 지연은 60초로 설정되었다. 스캔 수는 노이즈에 대한 적절한 신호 비를 수득하도록 조정되었고, API에 대해 768개의 스캔이 수집되고 의약품에 대해 전형적으로 4096개 이상의 더 많은 스캔이 수집되었다. ¹³C 화학적 이동 스케일은 결정질 아다만탄의 외부 표준에 대한 ¹³C CPMAS 실험(이의 업-필드(up-field) 공명을 29.5 ppm으로 설정함)을 사용하여 참고하였다.

[0047] ¹⁹F ssNMR 스펙트럼은 양성자 디커플링 매직 각 회전(MAS) 실험을 사용하여 수집하였다. 재순환 지연은 60초로 설정되었다. 스캔 수는 노이즈에 대한 적절한 신호 비를 수득하도록 조정되었고, API에 대해 64개의 스캔이 수집되고 의약품에 대해 전형적으로 256개 이상의 더 많은 스캔이 수집되었다. ¹⁹F 화학적 이동 스케일은 트라이플루오로아세트산 및 물의 외부 표준 50/50(부피/부피)에 대한 양성자 디커플링 ¹⁹F MAS 실험(이의 공명을 -76.54 ppm으로 설정함)을 사용하여 참고하였다.

[0048] 자동 피크 선택은 브루커-바이오스핀 탑스핀(TopSpin)™ 버전 3.5 소프트웨어를 사용하여 수행하였다. 일반적으로, 5% 상대 강도의 임계값을 예비 피크 선택에 사용하였다. 자동 피크 선택의 출력을 시각적으로 확인하여 유효성을 확인하고, 필요에 따라 수동으로 조정하였다. 특정 고체 상태 NMR 피크 값이 본원에 보고되지만, 기기, 샘플 및 샘플 준비의 차이로 인해 이러한 피크 값에 대한 범위가 존재한다. 본원에 보고된 고체 상태 NMR

피크 높이는 상대 강도이다. 고체 상태 NMR 강도는 CPMAS 실험 파라미터의 실제 설정과 샘플의 열 이력에 따라 달라질 수 있다.

[0049] 본 발명은 하나 이상의 고체 상태 분석 방법에 의해 식별될 수 있는 ((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)-((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메탄의 결정질 형태를 제공한다. 23℃에서 결정질 형태에 대한 PXRD 피크 목록은 표 1에 제시된다.

[0050] [표 1]

실시에 4로부터 제조된 ((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)-((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메탄은 형태 1에 대한 PXRD 피크 목록(별표 피크는 형태 1, 무수 유리 염기에 대해 특징적임)

각 (2 θ)	상대 강도 (%)	각 (2 θ)	상대 강도 (%)
5.0*	47.8	20.8	65.1
9.4	30.3	21.3	4.6
9.9*	29.1	22.8	20.4
12.1	6.4	23.4	21.8
12.7	9.7	23.7	15.4
14.8	26.4	24.2	12.5
15.3*	13	24.7	18
16.0	10.7	27.5	16.7
16.8*	77.8	27.9	5.2
18.3	14.7	28.2	3.8
18.7	68.2	29.8	4
19.0	100		
19.3	30		
19.7*	18.5		
20.3	12.5		
20.7	65.8		

[0051]

[0052] 강도는 CPMAS 실험 파라미터의 실제 설정과 샘플의 열 이력에 따라 달라질 수 있다. CPMAS 강도는 필수적으로 정량적이지 않다.

[0053] 결정질 형태에 대한 라만 스펙트럼 피크는 표 2에 제시된다.

[0054] [표 2]

((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)-((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메탄온 형태 1에 대한 전체 라만 피크 목록(별표 피크는 형태 1에 대해 특징적임, S=강함, M=중간, W=약함).

라만 피크 위치 (cm ⁻¹)	정규화된 강도
111	S
145	M
165	M
178	M
203	W
244	W
280	W
304	W
336	W
356	W
367	W
384	W
413	W
459	W
486	W
513	W
543	W
588	W
616	W
642	W
649	W
681	W
714	W
735	W
768	W
780	W
792	W
814	W
836	W
847	W
868	W
886	M
906	W
915	W
950	W
975*	S

[0055]

987	M
1011	W
1022	M
1032	W
1054	W
1077	W
1091	W
1115*	M
1152	W
1169	W
1198	W
1220	W
1243	W
1259	W
1280	W
1297	W
1322	W
1346	M
1358	M
1366	M
1375	M
1387	M
1415	W
1443	W
1455	W
1481	W
1538	W
1566*	M
1578*	M
1605*	M
1638	W
1944	W
1022	M
1032	W
1054	W
1077	W
1091	W
1115*	M
1152	W
1169	W
1198	W
1220	W
1243	W
1259	W
1280	W
1297	W
1322	W
1346	M
1358	M
1366	M

[0056]

1375	M
1387	M
1415	W
1443	W
1455	W
1481	W
1538	W
1566*	M
1578*	M
1605*	M
1638	W
1944	W
2487	W
2705	W
2746	W
2857	W
2872	W
2897	W
2956	M
2969	M
2987	M
3021	S
3095	M
3107	W
3187	W
3238	W

[0057]

[0058] 결정질 형태에 대한 ^{13}C 고체 상태 및 ^{19}F 고체 상태 NMR 피크 목록은 표 3 및 4에 각각 제시된다.

[0059] [표 3]

((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)-((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3,8-다이하자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메탄온, 형태 1에 대한 ^{13}C 고체 상태 NMR 피크 목록(별표 피크는 형태 1에 대해 특징적임).

^{13}C 화학적 이동 (ppm)	상대 강도 (%)
13.4	25
16.3	28
24.5	35
26.7	43
27.5	63
28.0	92
38.6*	85
49.4	36
50.4	
51.0	
51.5	87
54.6 *	84
93.3	55
93.4	55
110.4	8
114.0	9
123.5	66
124.9*	67
129.8*	60
156.2	51
159.6	77
160.8	32
165.3*	54

[0060]

[0061] [표 4]

((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)-((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)-아미노)-피리미딘-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메탄은 형태 1에 대한 ^{19}F 고체 상태 NMR 피크 목록(별표 피크는 형태 1에 대해 특징적임)

^{19}F 화학적 이동 (ppm)	상대 강도 (%)
-141.2*	100
-128.1	68
-126.5	70

[0062]

[0063]

따라서, 본 발명은 결정질 형태를 포함하는 약학 조성물, 이러한 형태의 제조 방법, 및 의학에 사용하기 위한 및 루푸스, 류마티스 관절염, IBD, 궤양성 대장염, 크론병, 백반증, 탈모증, 건선, 건선성 관절염 및 아토피성 피부염과 같은 질병의 치료에 사용하기 위한 약학 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 루푸스, 류마티스 관절염, IBD, 궤양성 대장염, 크론병, 백반증, 탈모증, 건선 및 아토피성 피부염과 같은 질병을 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서, 상기 약학 조성물의 용도를 제공한다.

[0064]

본 발명은 또한 ((2,2-다이플루오로사이클로프로필)-((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메탄을 적합한 용매로부터 재결정화시킴으로써 제조된 ((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)-((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-메탄의 결정질 형태를 제공한다.

[0065]

본 발명은 또한 ((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)-((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-메탄의 결정질 형태를 경피 투여에 적합한 부형제와 조합함으로써 제조된 ((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)-((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-메탄의 국소 제형을 제공한다.

[0066]

본원에 열거된 질병 및 증후군을 치료하는 방법은 이러한 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 효과량의 본 발명의 다형체 또는 이를 함유하는 조성물을 투여함을 포함하는 것으로 이해된다. 질병과 관련하여 본원에 사용된 용어 "치료하는"은 질병을 예방, 억제 및/또는 개선하는 것을 의미한다.

[0067]

본원에 사용된 바와 같이, 상호교환적으로 사용된 용어 "개체" 또는 "환자"는 임의의 동물, 예컨대, 포유동물, 바람직하게는 마우스, 래트, 기타 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 염소, 말 또는 영장류, 가장 바람직하게는 인간을 지칭한다. 본원에 사용된 어구 "치료 효과량"은 연구자, 의사, 의학 박사 또는 기타 임상 의에 의해 조사되는 조직, 계, 동물, 개체 또는 인간에서 생물학적 또는 의학적 반응을 유발하는 활성 화합물 또는 약제의 양을 지칭하고, 다음 중 하나 이상을 포함한다:

[0068]

(1) 질병의 예방; 예를 들어, 질병, 병태 또는 질환에 걸리기 쉬울 수 있지만 아직 질병의 병리 또는 증상을 경험하거나 나타내지 않는 개체의 질병, 병태 또는 질환의 예방;

[0069]

(2) 질병의 억제; 예를 들어, 질병, 병태 또는 질환의 병리 또는 증상을 경험하거나 나타내는 개체에서 질병, 병태 또는 질환의 억제(즉, 병리 및/또는 증상의 추가 발달의 저지 또는 지연); 및

[0070]

(3) 질병의 개선; 예를 들어, 질병, 병태 또는 질환의 병리 또는 증상을 경험하거나 나타내는 개체의 질병, 병태 또는 질환의 개선(즉, 병리 및/또는 증상의 역전).

[0071]

용량 및 제형

[0072]

본 발명은 또한 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체, 부형제, 비히클 등과 함께 하나 이상의 본 발명의 결정질 형태를 이용하는 약학 조성물을 포함한다.

[0073]

본 발명의 결정질 형태는 본원에 기술된 병태를 치료하는 데 효과적인 양으로 투여되고, 결정질 화합물 그 자체로서, 또는 대안적으로 약학적으로 허용되는 염으로서 투여될 수 있다. 투여 및 투약 목적을 위해, 결정질 화합물 그 자체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 단순히 본 발명의 화합물로 지칭될 것이다.

[0074]

본 발명의 화합물은 이러한 경로에 적합한 약학 조성물의 형태로 임의의 적합한 경로에 의해 의도된 치료에 효과적인 투약량으로 투여된다. 본 발명의 화합물은 경구, 직장, 질, 비경구 또는 국소 투여될 수 있다.

- [0075] 본 발명의 화합물은 경구 투여될 수 있다. 경구 투여는 화합물이 위장관으로 들어가도록 삼키는 것을 포함할 수 있거나, 화합물이 입에서 직접 혈류로 들어가는 협측 또는 설하 투여가 사용될 수 있다.
- [0076] 다른 양태에서, 본 발명의 화합물은 또한 혈류 내로, 근육 내로, 또는 내부 기관 내로 직접 투여될 수 있다. 비경구 투여에 적합한 수단은 정맥내, 동맥내, 복강내, 척추강내, 뇌실내, 요도내, 흉골내, 두개내, 근육내 및 피하를 포함한다. 비경구 투여에 적합한 장치에는 바늘(예컨대, 미세바늘) 주사기, 무침 주사기 및 주입 기술을 포함한다.
- [0077] 다른 양태에서, 본 발명의 화합물은 또한 피부 또는 점막에 국소적으로, 즉, 진피 또는 경피 투여될 수 있다. 다른 양태에서, 본 발명의 화합물은 또한 비강내로 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 다른 양태에서, 본 발명의 화합물은 직장으로 또는 질로 투여될 수 있다. 다른 양태에서, 본 발명의 화합물은 또한 눈 또는 귀에 직접 투여될 수 있다.
- [0078] 본 발명의 화합물 및/또는 상기 화합물을 함유하는 조성물에 대한 투여 요법은 환자의 유형, 연령, 체중, 성별 및 의학적 병태; 병태의 심각성; 투여 경로; 및 사용된 특정 화합물의 활성을 비롯한 다양한 인자에 기초한다. 따라서, 투여 요법은 매우 다양할 수 있다. 한 양태에서, 본 발명의 화합물의 총 1일 투약량은 본원에 논의된 표시된 병태의 치료를 위해 전형적으로 약 0.01 내지 약 100 mg/kg(즉, 체중 1 kg 당 본 발명의 화합물의 mg)이다. 다른 양태에서, 본 발명의 화합물의 총 1일 투여량은 약 0.1 내지 약 50 mg/kg이고, 다른 양태에서 약 0.5 내지 약 30 mg/kg이다.
- [0079] 경구 투여의 경우, 조성물은 환자에 대한 용량의 대증적 조절을 위한 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 75.0, 100, 125, 175, 200, 250 및 500 mg의 활성 성분을 함유하는 정제의 형태로 제공될 수 있다. 약제는 전형적으로 약 0.01 내지 약 500 mg의 활성 성분, 또는 다른 양태에서, 약 1 내지 약 100 mg의 활성 성분을 함유한다. 정맥내 투약량은 일정한 속도 주입 동안 약 0.01 내지 약 10 mg/kg/분일 수 있다.
- [0080] 본 발명에 따른 적합한 대상은 포유동물 대상을 포함한다. 본 발명에 따른 포유동물은 개, 고양이, 소, 염소, 말, 양, 돼지, 설치류, 토끼, 영장류 등을 포함하고, 자궁내 포유동물을 포함한다. 한 양태에서, 인간이 적합한 대상이다. 인간 대상은 성별 및 발달 단계와 관계가 없을 수 있다.
- [0081] 다른 양태에서, 본 발명은 약학 조성물을 포함한다. 이러한 약학 조성물은 약학적으로 허용되는 담체와 함께 제공된 본 발명의 화합물을 포함한다. 다른 약리학 적 활성 물질도 존재할 수 있다. 본원에 사용된 "약학적으로 허용되는 담체"는 생리학적으로 양립가능한 임의의 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 항균제 및 항진균제, 등장제 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 약학적으로 허용되는 담체의 예는 물, 식염수, 포스페이트 완충 식염수, 텍스트로스, 글리세롤, 에탄올 등 중 하나 이상, 및 이들의 조합을 포함하고, 등장화제, 예를 들어, 당, 나트륨 클로라이드 또는 다가알코올, 예컨대 만니톨 또는 소르비톨을 조성물 중에 포함한다. 약학적으로 허용되는 물질, 예컨대 습윤제 또는 소량의 보조 물질, 예컨대 습윤 또는 유화 제제, 보존제 또는 완충제는 항체 또는 항체 부분의 유효기한 또는 효능을 강화시킨다.
- [0082] 본 발명의 조성물은 다양한 형태일 수 있다. 이는, 예를 들어 액체, 반고체 및 고체 투여 형태, 예컨대 액체 용액(예컨대, 주사가능한 및 주입가능한 용액), 분산액 또는 현탁액, 정제, 환제, 분말, 리포솜 및 좌제를 포함한다. 형태는 의도된 투여 방식 및 치료 적용례에 따라 다르다.
- [0083] 전형적인 조성물은 일반적으로 항체로 인간의 수동 면역화에 사용되는 것과 유사한 조성물과 같은 주사가능한 또는 주입가능한 용액의 형태이다. 한 투여 방식은 비경구(예컨대, 정맥내, 피하, 복강내, 근육내)이다. 다른 양태에서, 항체는 정맥내 주입 또는 주사에 의해 투여된다. 또 다른 양태에서, 항체는 근육내 또는 피하 주사에 의해 투여된다.
- [0084] 고체 투약 형태의 경구 투여는, 예를 들어, 각각 소정 양의 하나 이상의 본 발명의 화합물을 함유하는 경질 또는 연질 캡슐, 환제, 카세, 로젠지 또는 정제와 같은 별개의 단위로 제공될 수 있다. 다른 양태에서, 경구 투여는 분말 또는 과립 형태일 수 있다. 다른 양태에서, 경구 투약 형태는, 예를 들어 로젠지와 같은 설하 형태이다. 이러한 고체 투여 형태에서, 결정질 화합물은 일반적으로 하나 이상의 보조제와 조합된다. 이러한 캡슐 또는 정제는 제어 방출 제형을 함유할 수 있다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우, 투여 형태는 또한 완충제를 포함할 수 있거나 장용 코팅으로 제조될 수 있다.
- [0085] 다른 양태에서, 경구 투여는 액체 투여 형태일 수 있다. 경구 투여를 위한 액체 투여 형태는, 예를 들어, 당업

계에서 일반적으로 사용되는 불활성 희석제(예컨대, 물)를 함유하는 약학적으로 허용되는 에멀전, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭서를 포함한다. 이러한 조성물은 또한 습윤제, 유화제, 현탁제, 향미제(예컨대, 감미제) 및/또는 방향제와 같은 보조제를 포함할 수 있다.

[0086] 다른 양태에서, 본 발명은 비경구 투여 형태를 포함한다. "비경구 투여"는, 예를 들어, 피하 주사, 정맥 주사, 복강내, 근육내 주사, 흉골내 주사 및 주입을 포함한다. 주사가 가능한 제제(즉, 멸균 주사가 가능한 수성 또는 유성 현탁액)는 적합한 분산제, 습윤제 및/또는 현탁제를 사용하여 공지 기술에 따라 제형화될 수 있다.

[0087] 다른 양태에서, 본 발명은 국소 투여 형태를 포함한다. "국소 투여"는, 예를 들어, 경피 패치 또는 이온삼투 장치를 통한 경피 투여, 안내 투여, 또는 비강내 또는 흡입 투여를 포함한다. 국소 투여용 조성물은 또한, 예를 들어 국소 젤, 스프레이, 연고 및 크림을 포함한다. 국소 제형은 피부 또는 다른 환부를 통한 활성 성분의 흡수 또는 침투를 향상시키는 결정질 화합물을 포함할 수 있다. 본 발명의 결정질 화합물이 경피 장치에 의해 투여될 때, 투여는 저장소 및 다공성 막 유형 또는 다양한 고체 매트릭스 중 하나의 패치를 사용하여 달성될 것이다. 이러한 목적을 위한 일반적인 제형은 젤, 하이드로젤, 로션, 용액, 크림, 연고, 살포제, 드레싱, 폼, 필름, 피부 패치, 웨이퍼, 임플란트, 스폰지, 섬유, 봉대 및 마이크로에멀전을 포함한다. 리포솜을 사용할 수도 있다. 일반적인 담체는 알코올, 물, 광유, 액체 바셀린, 백색 바셀린, 글리세린, 폴리에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜을 포함한다. 침투 증강제가 혼입될 수 있다(예를 들어, 문헌[B. C. Finnin and T. M. Morgan, J. Pharm. Sci., vol. 88, pp. 955-958, 1999] 참조).

[0088] 따라서, ((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)-((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메탄올의 본원에 개시된 결정질 형태의 국소 제형은 신체의 표면 및 신체 통로의 내부 라이닝, 예컨대 상피 및 점막 조직을 가로지르는 모든 통상적인 투여 방법, 예컨대 경피, 표피, 협측, 패, 눈, 비강, 질 및 직장 투여 방식을 포괄하는 제제를 사용하여 투여될 수 있다. 전형적인 담체는 알코올, 물, 광유, 액체 바셀린, 백색 바셀린, 글리세린, 폴리에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜을 포함한다. 이러한 국소 제형은 추가의 약학적으로 허용되는 부형제와 조합으로 제조될 수 있다. 임상 효능에 필수적일 수 있는 부형제는 하나 이상의 포화 또는 시스-불포화 C10-C18 지방 알코올과 같은 하나 이상의 침투 증강제이다. 이러한 지방 알코올은 C16-C18 지방 알코올을 포함하고, 가장 바람직하게는 C18 지방 알코올이다. 시스-불포화 C16-C18 지방 알코올의 예는 올레일 알코올, 리놀레일 알코올, γ-리놀레닐 알코올 및 리놀레닐 알코올을 포함한다. 침투 증강제로 유용한 포화 C10-C18 지방 알코올은 데실 알코올, 라우릴 알코올, 미리스틸 알코올, 세틸 알코올 및 스테아릴 알코올을 포함한다. 다르게는, 국소 제형을 제조하는 데 사용될 수 있는 다른 침투 증강제는 C10-C18 지방산을 포함하고, 포화될 때 카프르산, 라우르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산 및 아라키드산을 포함할 수 있다. 다르게는, 침투 증강제는 유용하게는 팔미톨레산(시스-9-헥사데센산), 올레산(시스-9-옥타데센산), 시스-박센산(시스-11-옥타데센산), 리놀레산(시스-9,12-옥타데카다이엔산), γ-리놀렌산(시스-6,9,12-옥타데카트라이엔산), 리놀렌산(시스-9,12,15-옥타데카트라이엔산) 및 아라키돈산(시스-5,8,11,14-에이코사테트라엔산)과 같은 시스-불포화 지방산일 수 있다. 침투 증강제, 예를 들어 C10-C18 지방 알코올로부터 선택되는 것은 약 0.1 내지 약 5%(w/v), 더욱 바람직하게는 1 내지 약 4%(w/v), 더욱 더 바람직하게는 1 내지 약 3%(w/v)의 양으로 사용된다.

[0089] 국소 제형은 ((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)-((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메탄올을 치료를 필요로 하는 환자에게 매일 또는 1일 2회 제공할 수 있는 치료 효과량으로 함유한다. 이러한 양은 약 0.1 내지 약 5.0%(w/v), 더욱 바람직하게는 약 0.1 내지 약 3.0%(w/v)이다. 이러한 제형의 안정성을 강화시키는 다른 부형제는 글리세린 및 프로필렌 글리콜과 같은 알데하이드 포집제, 및 부틸 하이드록시아니솔(BHA), 부틸 하이드록시톨루엔(BHT), 프로필 갈레이트, 아스코르브산(비타민 C), 폴리페놀, 토코페롤(비타민 E) 및 이들의 유도체를 포함한다.

[0090] 눈에 대한 국소 투여에 적합한 제형은, 예를 들어 본 발명의 화합물이 적합한 담체에 용해되거나 현탁된 점안액을 포함한다. 눈 또는 귀 투여에 적합한 전형적인 제형은 등장성 pH-조정된 멸균 식염수 중의 미분화된 현탁액 또는 용액의 점적 형태일 수 있다. 눈 및 귀 투여에 적합한 다른 제형은 연고, 생분해성(즉, 흡수성 젤 스펀지, 콜라겐) 및 비-생분해성(즉, 실리콘) 임플란트, 웨이퍼, 렌즈 및 미립자 또는 소포 시스템, 예컨대 니오솜 또는 리포솜을 포함한다. 가교결합된 폴리아크릴산, 폴리비닐 알코올, 히알루론산과 같은 중합체, 셀룰로스 중합체, 예를 들어 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스 또는 메틸셀룰로스, 또는 헤테로폴리사카라이드 중합체, 예를 들어 젤란 검은 벤잘코늄 클로라이드와 같은 보존제와 함께 혼입될 수 있다. 이러한 제형은 또한 이온삼투에 의해 전달될 수 있다.

- [0091] 비강내 투여 또는 흡입에 의한 투여의 경우, 본 발명의 결정질 화합물은 환자에 의해 압착되거나 펌핑되는 펌프 스프레이 용기로부터의 용액 또는 현탁액의 형태로 또는 가압 용기 또는 네블라이저로부터의 에어로졸 스프레이 제시로서(적절한 추진제를 사용함) 편리하게 전달된다. 비강내 투여에 적합한 제형은 일반적으로 건조 분말 흡입기로부터의 건조 분말 형태로[단독으로, 혼합물로서(예를 들어, 락토스와 건조 배합물 중), 또는 혼합된 성분 입자로서(예를 들어, 인지질, 예컨대 포스파티딜콜린과 혼합됨)], 또는 가압 용기, 펌프, 스프레이, 아토마이저(바람직하게는 미세 미스트를 생성하기 위해 전기유체역학을 사용하는 아토마이저) 또는 네블라이저로부터의 에어로졸 스프레이로서(1,1,1,2-테트라플루오로에탄 또는 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판과 같은 적합한 추진제를 사용하거나 사용하지 않음) 투여된다. 비강내 사용을 위해, 분말은 생체접착제, 예를 들어 키토산 또는 사이클로덱스트린을 포함할 수 있다.
- [0092] 다른 양태에서, 본 발명은 직장 투약 형태를 포함한다. 이러한 직장 투여 형태는, 예를 들어 좌제의 형태일 수 있다. 코코아 버터는 전통적인 좌제 베이스이지만, 적절하게 다양한 대체물을 사용할 수 있다.
- [0093] 약학 분야에 공지된 다른 담체 물질 및 투여 방식이 또한 사용될 수 있다. 본 발명의 약학 조성물은 효과적인 제형 및 투여 절차와 같은 임의의 주지된 약학적 기술에 의해 제조될 수 있다. 효과적인 제형 및 투여 절차에 관한 상기 고려사항은 당업계에 주지되어 있고, 표준 교과서에 기술되어 있다. 약물의 제형화는, 예를 들어 문헌[Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975]; 문헌[Liberman et al., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980]; 및 문헌[Kibbe et al., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3rd Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999]에 논의된다.
- [0094] 본 발명의 결정질 화합물은 단독으로, 또는 다른 치료제와 조합으로 사용될 수 있다. 본 발명은 본원에 정의된 임의의 용도, 방법 또는 조성물을 제공하고, 이때 본원의 결정질 화합물, 또는 상기 화합물의 약학적으로 허용되는 용매화물은 본원에 논의된 하나 이상의 다른 치료제와 조합으로 사용된다.
- [0095] 2개 이상의 화합물을 "조합으로" 투여한다는 것은 하나의 존재가 임의의 다른 화합물의 생물학적 효과를 변경하기에 충분한 시간 내에 모든 화합물이 밀접하게 투여됨을 의미한다. 2개 이상의 화합물은 동시에, 동반하여 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 또한, 동시 투여는 투여 전에 화합물을 혼합하거나 동일한 시점에 동일하거나 상이한 투여 부위에 별도의 투여 형태로 화합물을 투여함으로써 수행될 수 있다.
- [0096] 어구 "동반 투여", "공동 투여", "동시 투여" 및 "동시에 투여되는"은 화합물이 조합으로 투여됨을 의미한다.
- [0097] 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명의 결정질 화합물을 하나 이상의 다른 약제와 조합으로 투여함을 포함하는 치료 방법을 제공하고, 이때 하나 이상의 다른 약제는 본원에 논의된 제제로부터 선택될 수 있다.
- [0098] 이러한 제제 및 본 발명의 결정질 화합물은 식염수, 링거 용액, 텍스트로스 용액 등과 같은 약학적으로 허용되는 비히클과 조합될 수 있다. 특정 투여 요법, 즉, 투약량, 시기 및 반복은 특정 개체 및 그 개체의 병력에 따라 달라질 것이다.
- [0099] 허용되는 담체, 부형제 또는 안정화제는 사용된 용량 및 농도에서 수용자에게 무독성이고, 포스페이트, 시트레이트 및 기타 유기산과 같은 완충제; 나트륨 클로라이드와 같은 염; 아스코르브산 및 메티오닌을 비롯한 산화방지제; 보존제(예컨대, 옥타데실다이메틸벤질 암모늄 클로라이드; 헥사메토늄 클로라이드; 벤잘코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드; 페놀, 부틸 또는 벤질 알코올; 메틸 또는 프로필 파라벤과 같은 알킬 파라벤; 카테콜; 레소르시놀; 사이클로헥산올; 3-펜탄올; 및 m-크레졸); 저분자량(약 10개 미만의 잔기) 폴리펩티드; 혈청 알부민, 젤라틴 또는 Ig와 같은 단백질; 폴리비닐피롤리돈과 같은 친수성 중합체; 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌 또는 라이신과 같은 아미노산; 모노사카라이드, 디사카라이드 및 기타 탄수화물, 예컨대 글루코스, 만노스 또는 텍스트린; EDTA와 같은 킬레이트화제; 수크로스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨과 같은 당류; 나트륨과 같은 염-형성 반대이온; 금속 착물(예컨대, Zn-단백질 착물); 및/또는 트윈(TWEEN)TM, 플루로닉스(PLURONICS)TM 또는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)과 같은 비이온성 계면활성제를 포함할 수 있다.
- [0100] 이러한 제제 및/또는 본 발명의 화합물을 함유하는 리포솜은 미국 특허공보 제4,485,045호 및 제4,544,545호에 기술된 것과 같은 당업계에 공지된 방법에 의해 제조된다. 순환 시간이 향상된 리포솜은 미국 특허공보 제5,013,556호에 개시되어 있다. 특히 유용한 리포솜은 포스파티딜콜린, 콜레스테롤 및 PEG-유도체화된 포스파티딜에탄올아민(PEG-PE)을 포함하는 지질 조성물을 사용한 역상 증발법에 의해 생성될 수 있다. 리포솜은 한정된 공극 크기의 필터를 통해 압출되어 원하는 직경의 리포솜을 생성하다.

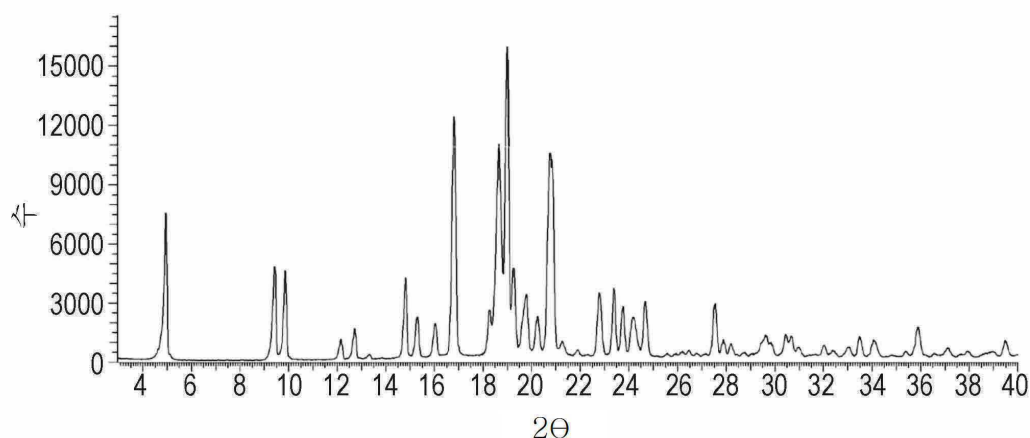
- [0101] 이러한 제제 및/또는 본 발명의 화합물은 또한, 예를 들어 코아세르베이션 기술 또는 계면 중합에 의해 제조된 마이크로캡슐, 예를 들어 각각 콜로이드성 약물 전달 시스템(예를 들어, 리포솜, 알부민 미소구체, 마이크로에멀전, 나노입자 및 나노캡슐) 또는 매크로에멀전에서 하이드록시메틸셀룰로스 또는 젤라틴-마이크로캡슐 및 폴리(메틸메타크릴레이트) 마이크로캡슐에 포획될 수 있다. 이러한 기술은 문헌[Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed., Mack Publishing (2000)]에 개시되어 있다.
- [0102] 서방성 제제가 사용될 수 있다. 서방성 제제의 적합한 예는 본 발명의 항체/화합물을 함유하는 고체 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스를 포함하고, 이 매트릭스는 성형품, 예컨대 필름 또는 마이크로캡슐의 형태이다. 서방성 매트릭스의 예는 폴리에스터, 하이드로겔(예를 들어, 폴리(2-하이드록시에틸-메타크릴레이트), 또는 폴리(비닐알코올)), 폴리락티드(미국 특허공보 제3,773,919호), L-글루탐산 및 7 에틸-L-글루타메이트의 공중합체, 비분해성 에틸렌-비닐 아세테이트, 루프로ن 데포(LUPRON DEPOT)TM(락트산-글리콜산 공중합체 및 류프롤라이드 아세테이트로 구성된 주사가능한 미소구체)에 사용되는 바와 같은 분해성 젖산-글리콜산 공중합체, 수크로스 아세테이트 이소부티레이트 및 폴리-D-(-)-3-하이드록시부티르산을 포함한다.
- [0103] 정맥내 투여에 사용되는 제제는 멸균되어야 한다. 이것은, 예를 들어 멸균 여과 막을 통한 여과에 의해 쉽게 달성된다. 본 발명의 결정질 화합물은 일반적으로 멸균 접근 포트를 갖는 용기, 예를 들어 피하 주사 바늘에 의해 관통될 수 있는 마개를 갖는 정맥내 용액 팩 또는 바이알에 위치된다.
- [0104] 적합한 에멀전은 인트라립이드(Intralipid)TM, 리포신(Liposyn)TM, 인포투트롤(Infonutrol)TM, 리포펀딘(Lipofundin)TM 및 리피피산(Lipiphysan)TM과 같은 상업적으로 이용가능한 지방 에멀전을 사용하여 제조될 수 있다. 활성 성분은 미리 혼합된 에멀전 조성물에 용해될 수 있거나, 다르게는 오일(예컨대, 대두유, 홍화유, 면실유, 참기름, 옥수수유 또는 아몬드유), 및 인지질(예컨대, 계란 인지질, 대두 인지질 또는 대두 레시틴) 및 물과 혼합 시 형성된 에멀전에 용해될 수 있다. 에멀전의 탄력성을 조절하기 위해 다른 성분, 예를 들어 글리세롤 또는 글루코스가 첨가될 수 있음이 이해될 것이다. 적합한 에멀전은 전형적으로 20% 이하, 예를 들어 5 내지 20%의 오일을 함유할 것이다. 지방 에멀전은 0.1 내지 1.0 μm , 특히 0.1 내지 0.5 μm 의 점적을 포함할 수 있고, 5.5 내지 8.0의 pH를 가질 수 있다.
- [0105] 이러한 교시의 화합물은 당업계에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 이러한 교시의 화합물의 제조에 사용되는 시약은 상업적으로 입수할 수 있거나, 문헌에 기재된 표준 절차에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 하기 실시예에 예시된 방법에 따라 제조될 수 있다.
- [0106] 본 발명의 설명은 다음을 포함하여 당업자에게 주지된 다양한 약어를 이용한다:
- [0107] aq.: 수성
- [0108] CH₃CN: 아세토니트릴
- [0109] DCM: 다이클로로메탄
- [0110] DMF: N,N-다이메틸폼아미드
- [0111] DMSO: 다이메틸설폭사이드
- [0112] EtOAc: 에틸 아세테이트
- [0113] EtOH: 에탄올
- [0114] FT-IR: 푸리에르 변형-적외선
- [0115] HOAc: 아세트산
- [0116] MeOH: 메탄올
- [0117] PXRD: 분말 X-선 회절
- [0118] ss ¹³C NMR: 고체 상태 ¹³C 핵 자기 공명
- [0119] THF: 테트라하이드로퓨란
- [0120] TLC: 박막 크로마토그래피

- [0121] **실시예**
- [0122] 하기 비제한적인 실시예는 단지 본 발명을 예시하기 위해 제시된다. 당업자는 예시되지 않았지만, 여전히 본 교시의 일부를 형성하는 수많은 등가물 및 변형이 있음을 이해할 것이다.
- [0123] **실시예 1**
- [0124] ((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)-((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-피리미딘-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메타논의 제조
- [0125] 표제 화합물을 미국 특허공보 제9,663,526호의 실시예 7에 따라 제조한다. 조 물질을 10 vol(100 mg/mL) 2:1 EtOH/물에서 80℃까지 가온하고(완전히 용해될 때까지), 이어서 여과하고, 정제된 표제 화합물이 수득될 때까지 천천히 냉각한다. 여과 후, 물질을 진공 하에 45 내지 55℃에서 건조한다.
- [0126] **실시예 2**
- [0127] ((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)-((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메타논 형태 I의 제조
- [0128] 1 mol의 수성 나트륨 하이드록사이드 용액(1.2 당량) 및 ((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)-((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-피리미딘-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메타논의 *p*-톨루엔설폰산 염(1.0 당량)을 메틸 이소부틸 케톤(MIBK)(8 mL/g)에서 조합한다. 고체를 용해시키고, 염을 중성화시킨 후, 2개의 액체 층을 분리한다. 수성 층을 MIBK(5 mL/g)로 역-추출하고, 합한 유기 층을 물(3 mL/g)로 세척한다. 세척된 유기 용액을 얼룩 없이 여과하고, 농축하여 물을 제거한다. 농축물을 MIBK[유리 염기 ((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)-((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-피리미딘-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메타논]에 대해 총 부피 = 6.8 mL/g로 희석하고, 75℃까지 가열하고, 이어서 *n*-헵탄[((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)-((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)-피리미딘-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메타논에 대해 3.2 mL/g]]으로 더욱 희석하여 약 2:1 v/v MIBK:*n*-헵탄 용액의 유리 염기를 수득한다. 용액을 65℃로 약간 냉각하고, 가온하면서 0.02 mol% 유리 염기 ((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)-((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메타논 형태 1(0.02 당량)로 시딩한다. 유리 염기 API를 65℃에서 약 1시간 동안 결정화시키고, 생성된 슬러리를 상온(0.1 ℃/분으로 약 20℃)으로 냉각하고, 이 온도에서 14시간 동안 유지하여 결정화를 완료한다. 유리 염기 ((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)-((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-메타논을 여과에 의해 수집하고, 3:7 v/v MIBK/*n*-헵탄(0.7 mL/g)으로 세척하고, 필터, 또는 임의적으로 45℃의 진공 오븐에서 건조한다.
- [0129] **실시예 3**
- [0130] **유리** 염기
((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)-((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메타논의 제조
- [0131] 비결정질 유리 염기 ((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)-((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메타논(100 mg) 및 에틸 아세테이트(EtOAc)(1 mL)를 바이알에 첨가하여 용액을 형성하고, 60℃로 가열한다. 침전물이 나타날 때까지 헵탄을 첨가한 후, 침전물이 다시 용해될 때까지 EtOAc를 다시 첨가한다. 용액을 실온(RT)으로 냉각하고, RT에서 밤새 교반한다. 투명한 오일 점적이 바이알의 바닥에 존재하고, 혼합물을 60℃로 가열한 후, 주위 조건에서 냉각한다. 미국 특허공보 제9,663,526호에 따라 제조된 라세메이트 시드를 첨가하고, 혼합물을 RT에서 밤새 교반한다. 혼합물(라세메이트로부터의 시드는 여전히 용해되지 않지만, 어떠한 다른 침전도 발생하지 않음)을 35℃에서 약 64시간 동안 가열한다. 생성된 침전물은 결정질 유리 염기 ((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)-((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)-메타논 형태 1로서 여과된다.
- [0132] **실시예 4**
- [0133] ((S)-2,2-다이플루오로사이클로프로필)-((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3,8-다이아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메타논, 형태 1의 제조

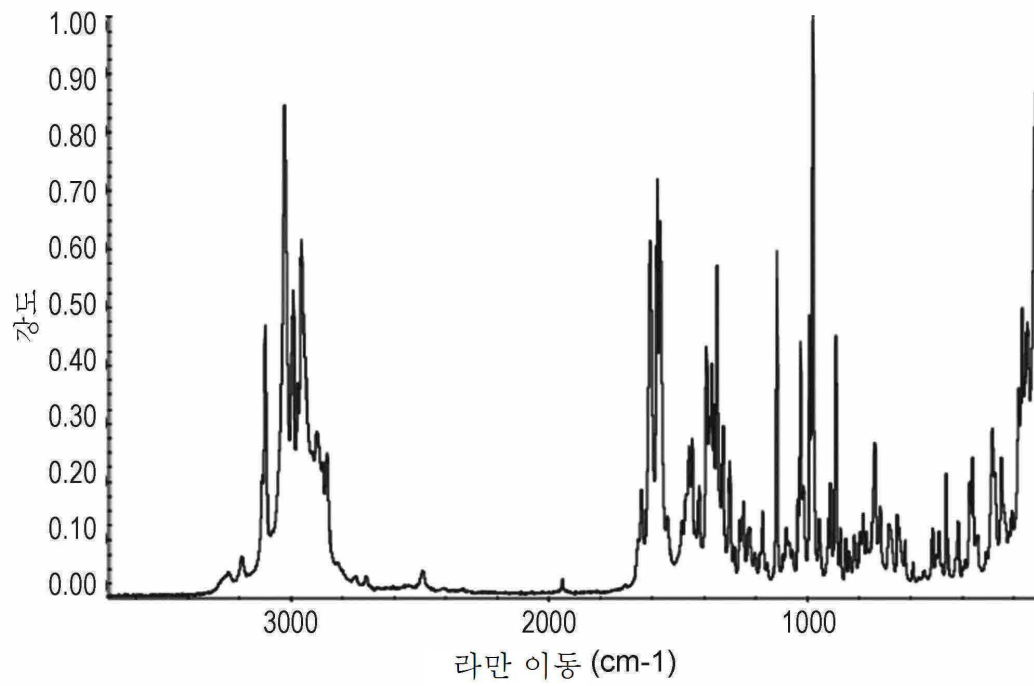
- [0134] 1 및 0.72 mmol의 라세메이트((2,2-다이플루오로사이클로프로필)-((1R,5S)-3-(2-((1-메틸-1H-피라졸-4-일)아미노)피리미딘-4-일)-3,8-다이하자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)메탄론), 1 mol의 (S)-2,2-다이플루오로사이클로프로판-1-카복실산, 2.06 mol의 HATU(1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시도 헥사플루오로-포스페이트, N-[(다이메틸아미노)-1H-1,2,3-트리아졸로-[4,5-b]피리딘-1-일메틸렌]-N-메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트 N-옥사이드) 및 8 mL의 다이클로로메탄을 RT에서 플라스크에 첨가한 후, 6.88 mmol의 DIEA(N,N-다이이소프로필에틸아민)를 첨가한다. 반응물을 RT에서 6시간 동안 교반한다. 용매를 제거하고, 생성된 반응 조 물질은 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하고, 30% 에틸 아세테이트 및 70% 헵탄에서 100% 에틸 아세테이트로 용리한다. 8% 메탄올(MeOH) 및 92% 다이클로로메탄(DCM)을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 더욱 정제한다. 샘플을 DCM에 용해시키고, 암모늄 클로라이드(NH₄Cl)로 포화된 물로 3회 세척한다. 유기 층을 검으로 농축한다. 잔류물을 플라스크에 위치시키고, 3 mL의 EtOAc를 첨가하고, 60℃까지 가열한 후, 침전물이 나타날 때까지 헵탄을 첨가하고, 이어서 침전물이 다시 용해될 때까지 EtOAc를 다시 첨가한다. 용액을 RT로 냉각하고, RT에서 밤새 교반한다. 생성된 침전물을 하기 파라미터에 따라 2회 온도 순환시킨다: 60℃에서 2시간 동안 유지하고, 이어서 20℃로 냉각하고, 추가로 18시간 동안 유지한다. 고체를 여과하고, 진공 하에 건조한다. PXRD는 고체가 결정질임을 나타낸다.
- [0135] 본원에 기술된 것의 변형, 수정 및 기타 구현은 본 교시의 사상 및 본질적인 특징을 벗어나지 않고 당업자에게 발생할 것이다. 따라서, 본 교시의 범주는 상기 예시적인 설명이 아닌 하기 청구범위에 의해 정의되어야 하고, 청구범위의 균등론의 의미 및 범위 내에 있는 모든 변경은 이에 포함되도록 의도된다.
- [0136] 본 명세서에 기술되거나 참조된 각각의 인쇄된 출판물, 예컨대, 비제한적으로, 특허, 특허출원, 서적, 기술 논문, 무역 간행물 및 저널 기사는 이들의 전문이 모든 목적을 위해 본원에 참조로 혼입된다.

도면

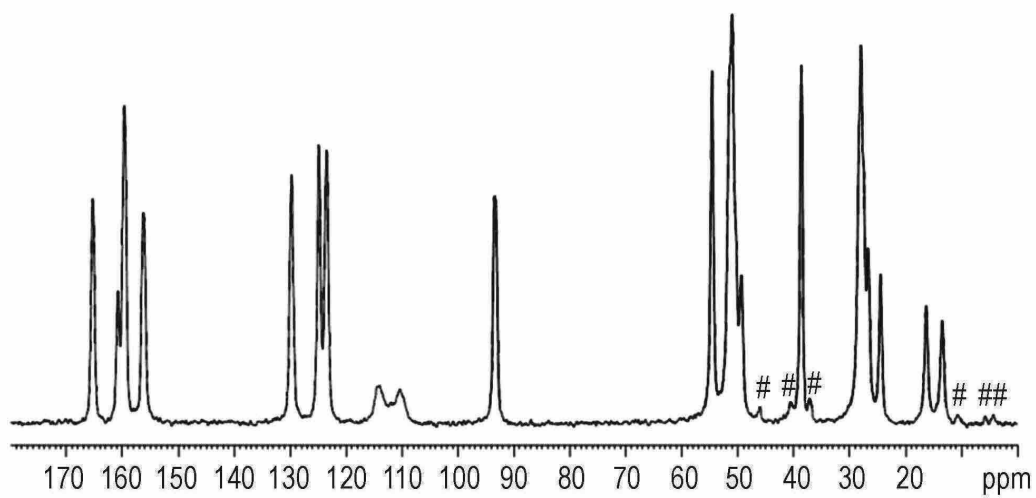
도면1



도면2



도면3



도면4

