



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0141596
(43) 공개일자 2014년12월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 498/04 (2006.01) *C07D 403/06* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) *A61P 11/00* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2014-7026258

(22) 출원일자(국제) 2013년03월13일
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2014년09월19일

(86) 국제출원번호 PCT/GB2013/050624

(87) 국제공개번호 WO 2013/136076
국제공개일자 2013년09월19일

(30) 우선권주장
61/610,012 2012년03월13일 미국(US)
61/610,023 2012년03월13일 미국(US)

(71) 출원인
레스파버트 리미티드
영국 에이치피12 4이지 베킹엄셔 하이 와이컴 호
머스 팜 웨이 50-100

(72) 발명자
브릭스 루디 라우렌트 마리아
벨기에 베-2340 비어세 투른호우트세베크 30 얀센
파마슈티카 엔브이
필리어스 발터 페르디난트 마리아
벨기에 베-2340 비어세 투른호우트세베크 30 얀센
파마슈티카 엔브이
(뒷면에 계속)

(74) 대리인
최규팔

전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 발명의 명칭 결정질 PI3 키나아제 저해제

(57) 요 약

본 발명은 특히 6-(2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)-메틸)-3-(2-클로로벤
질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-N,N-비스(2-메톡시에틸)헥스-5-인아미드를 고체 결정질 수화물 및 고
체 결정질 무수물 형태로 제공한다. 또한, 이러한 고체 결정질 형태를 포함하는 흡입용 건조 분말 약학 조성물을
제공한다.

(72) 발명자

니스테 파트릭 후버트 제이.

벨기에 베-2340 비어세 투른호우트세베크 30 얀센
파마슈티카 엔브이

코프만스 알렉스 헤르만

벨기에 베-2340 비어세 투른호우트세베크 30 얀센
파마슈티카 엔브이

판호우테 필립 마르셀 채.

벨기에 베-2340 비어세 투른호우트세베크 30 얀센
파마슈티카 엔브이

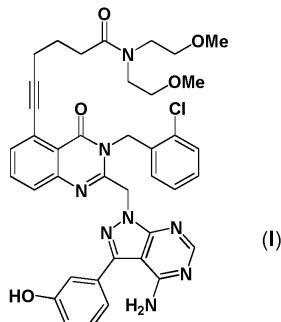
레이스 카리나

벨기에 베-2340 비어세 투른호우트세베크 30 얀센
파마슈티카 엔브이

특허청구의 범위

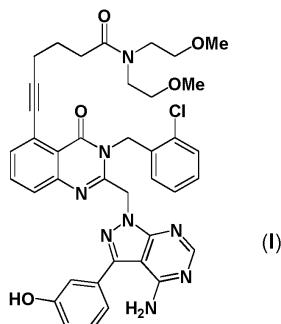
청구항 1

고체 결정질 무수물 형태의 화학식 (I)의 화합물, 6-(2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]페리미딘-1-일)-메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-*N,N*-비스(2-메톡시에틸)헥스-5-인아미드:



청구항 2

고체 결정질 수화물 형태의 화학식 (I)의 화합물, 6-(2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]페리미딘-1-일)-메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-*N,N*-비스(2-메톡시에틸)헥스-5-인아미드:



청구항 3

제1항에 있어서, 실질적으로 도 2에 나타낸 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 고체 결정질 형태인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, (± 0.2) 17.6, 18.4, 22.5 및 24.2 도 2-세타(theta)에서 선택된 1, 2, 3, 또는 4 피크를 함유하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 고체 결정질 형태인 화합물.

청구항 5

제2항에 있어서, 실질적으로 도 1에 나타낸 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 고체 결정질 형태인 화합물.

청구항 6

제2항에 있어서, (± 0.2) 9.6, 13.3, 13.9, 17.0, 18.9, 20.3 및 23.1 도 2-세타(theta)에서 선택된 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7 피크를 함유하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 고체 결정질 형태인 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 하나의 항에 있어서, 의약으로서 사용하기 위한 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물을 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 혼합하여 포함하는 약학 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 락토스(예를 들어, α -락토스 일수화물)를 희석제 또는 담체로 포함하는 약학 조성물.

청구항 10

제8항 또는 제9항에 있어서, 스테아르산의 금속염 및 스테아릴 퓨마레이트의 금속염에서 선택된 안정화제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 안정화제가 스테아르산의 금속염, 예컨대 마그네슘 스테아레이트인 약학 조성물.

청구항 12

제8항 내지 제11항 중 어느 하나의 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물을 미분화된 형태로 포함하는 약학 조성물.

청구항 13

다음에서 선택된 상태의 치료 또는 예방에서 사용하기 위한 제1항 내지 제7항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물 또는 제8항 내지 제12항 중 어느 하나의 항에 따른 약학 제제:

COPD(만성 기관지염 및 폐기종 포함), 소아 천식을 포함한 천식, 낭포성 섬유증, 유육종증, 특발성 폐섬유화증, 악액질 및 성장 억제 및, 비소세포 폐 암종을 포함한 폐 종양의 전이.

청구항 14

다음에서 선택된 상태의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에서 제1항 내지 제7항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물 또는 제8항 내지 제12항 중 어느 하나의 항에 따른 약학 제제의 용도:

COPD(만성 기관지염 및 폐기종 포함), 소아 천식을 포함한 천식, 낭포성 섬유증, 유육종증, 특발성 폐섬유화증, 악액질 및 성장 억제 및, 비소세포 폐 암종을 포함한 폐 종양의 전이.

청구항 15

대상에게 제1항 내지 제7항 중 어느 하나의 항에 따른 화합물 또는 제8항 내지 제12항 중 어느 하나의 항에 따른 약학 제제의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 다음에서 선택된 상태의 치료방법:

COPD(만성 기관지염 및 폐기종 포함), 소아 천식을 포함한 천식, 낭포성 섬유증, 유육종증, 특발성 폐섬유화증, 악액질 및 성장 억제 및, 비소세포 폐 암종을 포함한 폐 종양의 전이.

청구항 16

화학식 (I)의 화합물을 건조한 1-프로판올로부터 결정화하는 단계를 포함하는 제1항, 제3항 및 제4항 중 어느 하나의 항에 따른 고체 결정질 무수물 형태의 화학식 (I) 화합물의 제조방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 결정화 단계가 고온에서 냉각을 포함하는 방법.

청구항 18

화학식 (I)의 화합물을 임의로 메탄올과의 혼합물 중의 디클로로메탄으로부터 결정화하는 단계를 포함하는 제2항, 제5항 및 제6항 중 어느 하나의 항에 따른 고체 결정질 수화물 형태의 화학식 (I) 화합물의 제조방법.

청구항 19

제8항 내지 제12항 중 어느 하나의 항에 따른 약학 제제의 하나 이상의 투여량을 포함하는 흡입 장치.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 포스포이노시티드 3-키나아제(PI3 키나아제)를 저해하는 화합물의 신규한 결정질 형태 및 치료, 특히 COPD 및 천식 같은 염증성 질환의 치료에 있어서 그의 용도에 관한 것이다. 신규한 결정질 형태는 흡입용 건조 분말제제에서 사용하는데 적합하다.

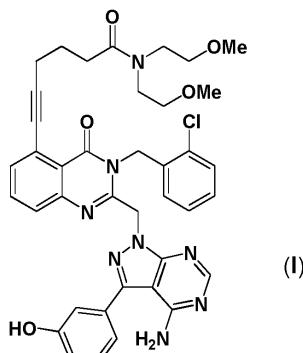
배경기술

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

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

[0004] 또한, PI3 키나아제 δ 아이소형은 산화적 스트레스에 의해 활성화되기 때문에, 이는 높은 산화 스트레스 수준과 관련된 질환에서 치료적 개입을 위한 표적으로서 연관될 수 있을 것으로 보인다. PI3 키나아제 신호 전달 경로의 다운스트림 매개자(downstream mediator)는 Akt(세린/트레오닌 단백질 키나아제) 및 라파마이신 (rapamycin)의 포유동물 표적인 효소 mTOR을 포함한다. 최근의 연구는, PI3 키나아제 δ가 활성화되어 Akt를 인산화하면 코르티코스테로이드 내성, 아니면 코르티코스테로이드-민감성 세포 상태가 유도될 수 있다고 제안하였다(To, Y. et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2010, 182:897-904). 이러한 관찰에 의하면, 상기 시그널링 캐스케이드(signalling cascade)는 흡연으로 인해 폐의 산화적 스트레스가 증가하는 천식 환자뿐만 아니라, COPD 환자의 폐에서 관찰되는 염증이 코르티코스테로이드에 반응하지 않는 원인이 되는 하나의 메카니즘일 수 있다는 가설이 가능하다. 실제로, COPD 및 천식 치료 모두에 사용되는 화합물인 테오필린(theophylline)은 PI3 키나아제 δ에 의해 조절되는 경로와의 상호작용을 포함하는 메카니즘을 통해 스테로이드 무반응성을 역전시킨다고 제안되어 왔다(To, Y. et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2010, 182:897-904).

[0005] 국제특허출원 WO2011/048111에서는 PI3 키나아제, 특히 PI3 키나아제 δ의 저해제인 다수의 화합물을 기재하였으며, 예를 들어 상기 특허출원의 실시예 83에 기술된 자유 염기 형태의 6-(2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일) 메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-N,N-비스(2-메톡시에틸)헥스-5-인아미드 등이다. 이 화합물은 또한 WO2012/052753에도 기술되어 있다.



[0006]

[0007]

상기한 화합물은 본 원에서 "화학식 (I)의 화합물" 또는 "화학식 (I) 화합물의 자유 염기"라 지칭한다.

[0008]

출원인의 이전 명세서(WO2011/048111)에 앞서, 이제까지 기술된 PI3 키나아제 저해제는 전형적으로 경구투여용이었다. 그러나, 이러한 방법의 바람직하지 않은 결과는 표적이 아닌 신체 조직, 특히 간과 위가 약물의 액리학적 활성 농도에 노출되기 쉽다는 점이다. 대안적 방법은 약물을 국소요법에 의해 염증 기관에 직접 투여하는 치료요법을 디자인하는 것이다. 폐의 염증을 구제(또는 다른 치료효과를 제공)하는 경우에, 이것은 약물의 흡입으로 달성될 수 있으며, 폐에서 우선적으로 약물을 보유하므로써 전신적 독성의 위험을 최소화하는 이점을 갖는다. 활성을 장기간 지속하기 위하여 활성 약물의 "저장소"를 생성하는 적절한 제제를 사용할 수 있다.

[0009]

따라서, 화학식 (1)의 화합물을 페로의 국소 투여에 유용한 것으로 기술되었다(WO2011/048111 참조).

[0010]

표적 기관에 대한 친화성과 지속된 효능을 제공하는 것뿐만 아니라, 흡입을 통한 폐로의 국소 투여를 위한 약물은 또한 약물의 예측가능한 투여량을 제공하여, 결과적으로 예측가능하고 재현가능한 특성을 갖도록 제제화되어야 한다. 제제 내에서 약물의 허용가능하고 재현가능한 화학적 및 물리적 안정성을 얻는 것은 모든 종류의 약학적 투약 형태를 위한 의약품의 제품 개발에 있어서 중요한 목표이다. 결정질 형태는 미분화할 수 있는 형태이기 때문에 바람직하다.

[0011]

흡입 용도로는, 3종의 주요 투약 형태 - 건조분말 흡입제(DPI), 정량흡입제(MDI) 및 수성계 네뷸라이저(aqueous based nebuliser)(휴대용 또는 테이블-탑)가 있다. 그러나, 흡입 제품의 글로벌 판매 대부분은 DPI이고, 따라서 흡입에 의한 약물 전달의 잘 허용된 방법을 제공한다. 상용화된 수많은 DPI 제품들이 있으며, 예컨대 Flixotide(플루티카손 프로피오네이트), Advair (플루티카손 프로피오네이트 / 살메테롤), Symbicort (부데소니드(budesonide) / 포모테롤(formoterol)), Pulmicort (부데소니드), Serevent (살메테롤), Foradil (포모테롤) 등이다.

[0012]

건조 분말 흡입제제는 전형적으로 약물 입자(크기: 10 마이크론 미만 및 일반적으로 5 마이크론 미만)와 희석제, 전형적으로 락토스의 블렌드를 포함한다. 흡입요법에 필요한 일반적 용량은 마이크로그램 범위 내이므로 희석제는 약학적 가공및, 환자에게 후속 투여를 위한, 개별 용량의, 예를 들어 캡슐 또는 블리스터로의 분산 또는 대량 저장소로부터 용량의 계량을 돋는다. 따라서, 전형적으로 (대부분 락토스인)희석제의 질량은 약물 물질보다 더 클 수 있다. 이러한 환경에서, 일부 생성물의 허용가능한 제제는 간단하게 약물 생성물과 락토스를 블렌딩하여 얻어질 수 있다. 다른 생성물은 규제 당국의 요건을 만족하기 위해 다른 추가 첨가제 또는 다른 가공 단계를 필요로 할 수 있다. 예를 들어, US7186401 B2 (Jagotec AG et al.)에서는 흡입용 건조 분말제제에 마그네슘 스테아레이트를 첨가하여 제제의 수분 저항성을 개선하고 고도의 미세입자 용량 또는 미세입자 분획이 습한 조건 하에서 유지되도록 하는 것을 기술하였다. WO00/53157 (Chiesi)에서는 특정 약물의 미립자 용량을 증가하는 경우에 가능한, 흡입용 건조 분말제제에서 적용될 윤활제로서 마그네슘 스테아레이트를 기술하고 있다. US2006/0239932 (Monteith)는 락토스와의 화학적 상호작용에 민감한 특정한 활성성분 물질, 락토스 및 마그네슘 스테아레이트를 포함하는 흡입가능한 고체 약학제제를 기술하였다. 이 문헌에서는 마그네슘 스테아레이트가, 추측컨대 활성성분상의 아민 그룹과 락토스의 반응을 포함하는 마일라드(Maillard) 반응에 의해 활성성분의 락토스 유도성 분해를 억제한다고 기술하였다. US2012/0082727(Chiesi)에서는 담체 입자(예컨대 락토스 입자)를 포함하는 흡입용 분말 제제에서 카보네이트 그룹, 카바메이트 그룹 및 에스테르 그룹으로 구성되는 군에서 선택된 가수분해에 민감한 그룹을 갖는 활성성분의 화학적 분해를 억제하거나 감소하는 방법을 기술하였으며, 이 방법은 상기 담체 입자 표면의 적어도 일부를 마그네슘 스테아레이트로 코팅하는 것을 포함한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

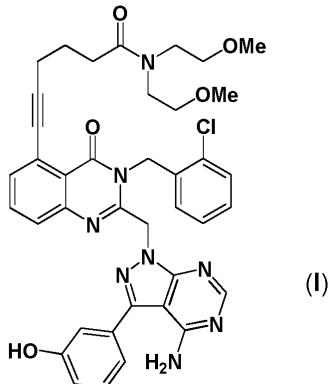
[0013]

따라서, 천식, COPD 및 폐의 다른 염증성 질환에서 치료 효능을 제공하는 능력을 갖는 흡입요법에 사용하기 위한 선택적 PI3 키나아제 저해제의 형태를 제공할 필요가 있다. 구체적으로, 화학식 (I)의 화합물을 적절한 물리적 및 화학적 안정성을 갖고, 바람직하게 미분화할 수 있고 흡입요법을 위한 약학적 첨가제, 특히 락토스와 혼화할 수 있는 결정질 형태로 제공하는 목적이 남아있다.

과제의 해결 수단

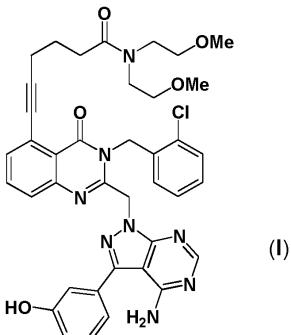
[0014]

제1 측면에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물, 즉 6-(2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]페리미딘-1-일)-메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-N,N-비스(2-메톡시에틸)헥스-5-인아미드의 고체 결정질 수화물 형태를 제공하는 것이다.



[0015]

제2 측면에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물, 즉 6-(2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]페리미딘-1-일)-메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-N,N-비스(2-메톡시에틸)헥스-5-인아미드의 고체 결정질 무수물 형태를 제공하는 것이다.



[0017]

이러한 물질들은 이하에서 "본 발명의 고체 결정질 형태"라 지칭된다. (임의로 미분화된)본 발명의 고체 결정질 형태를 함유하는 약학 제제는 이하에서 "본 발명의 제제"라 지칭된다.

[0019]

실시예에서 설명한 바와 같이, 본 발명의 고체 결정질 형태는 녹는점이 높고(약 183 °C 이상), 양호한 물리적 안정성을 나타내며(XRPD, TGA, DSC, DVS 및 IR 분석으로 측정), 양호한 화학적 안정성(HPLC 분석으로 측정)을 갖는다. 본 발명의 고체 결정질 형태는 락토스와 조합할 때 양호한 물리적 안정성을 갖는다. 고체 결정질 수화물 형태는 락토스와 조합할 때 양호한 화학적 안정성을 갖는다. 고체 결정질 무수물 형태는 마그네슘 스테아레이트 같은 스테아르산의 금속염 존재 하에서 락토스와 조합할 때 양호한 화학적 안정성을 갖는다.

[0020]

고체 결정질 수화물 형태 및 고체 결정질 무수물 형태는 연관된(그러나 별도의) 결정 구조를 갖는 것으로 보인다.

발명의 효과

[0021]

본 발명의 고체 결정질 형태, 및 이들을 포함하는 약학 제제는 향상된 결정화도(예를 들어, XRPD로 측정), 향상된 물리적 안정성(예를 들어, XRPD, IR, DVS, DSC 또는 TGA 분석으로 측정), 향상된 화학적 안정성 (예를 들어, HPLC로 측정), 향상된 락토스와의 물리적 상용화도(compatibility)(임의로 다른 첨가제와 조합된 경우), 향상된

락토스와의 화학적 상용화도(임의로 다른 첨가제와 조합된 경우), 투여시 향상된 입자크기 분포(예컨대, 개선된 미세입자 질량으로 입증)를 갖는 이점 또는, 종래기술의 고체 형태의 화학식 (I) 화합물과 비교하여 기타의 유리한 특성을 가질 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0022]

도 1은 고체 결정질 수화물 형태의 화학식 (I) 화합물 샘플에 대하여 얻어진 XRPD 패턴을 나타낸 것이다.

도 2는 고체 결정질 무수물 형태의 화학식 (I) 화합물 샘플에 대하여 얻어진 XRPD 패턴을 나타낸 것이다.

도 3은 고체 결정질 수화물 형태의 화학식 (I) 화합물 샘플의 DVS 등온선 플롯을 나타낸 것이다.

도 4는 고체 결정질 수화물 형태의 화학식 (I) 화합물 샘플의 질량 플롯에서 DVS 변화를 나타낸 것이다.

도 5는 고체 결정질 무수물 형태의 화학식 (I) 화합물 샘플의 DVS 등온선 플롯을 나타낸 것이다.

도 6은 고체 결정질 무수물 형태의 화학식 (I) 화합물 샘플의 질량 플롯에서 DVS 변화를 나타낸 것이다.

도 7은 고체 결정질 수화물 형태의 화학식 (I) 화합물 샘플의 IR 스펙트럼을 나타낸 것이다.

도 8은 고체 결정질 무수물 형태의 화학식 (I) 화합물 샘플의 IR 스펙트럼을 나타낸 것이다.

도 9는 고체 결정질 수화물 형태의 화학식 (I) 화합물 샘플의 DSC에 의한 열 분석을 나타낸 것이다.

도 10은 고체 결정질 무수물 형태의 화학식 (I) 화합물 샘플의 DSC에 의한 열 분석을 나타낸 것이다.

도 11은 고체 결정질 수화물 형태의 화학식 (I) 화합물 샘플의 TGA에 의한 열 분석을 나타낸 것이다.

도 12는 고체 결정질 무수물 형태의 화학식 (I) 화합물 샘플의 TGA에 의한 열 분석을 나타낸 것이다.

도 13은 고체 결정질 무수물 형태의 미분화된 화학식 (I) 화합물 샘플의 DVS 등온선 플롯을 나타낸 것이다.

도 14는 고체 결정질 수화물 형태의 화학식 (I) 화합물과 Lactohale200[®]의 블렌드 샘플의 IR 스펙트럼을 나타낸 것이다.

도 15는 고체 결정질 수화물 형태의 화학식 (I) 화합물과 Lactohale200[®]의 블렌드 샘플에 대해 얻어진 XRPD 패턴을 나타낸 것이다.

도 16은 고체 결정질 무수물 (미분화된) 형태의 화학식 (I) 화합물과 Lactohale200[®]의 블렌드 샘플의 IR 스펙트럼을 나타낸 것이다.

도 17은 고체 결정질 무수물 (미분화된) 형태의 화학식 (I) 화합물과 Lactohale200[®]의 블렌드 샘플에 대해 얻어진 XRPD 패턴을 나타낸 것이다.

도 18은 고체 결정질 무수물 (미분화된) 형태의 화학식 (I) 화합물, Lactohale200[®] 및 마그네슘 스테아레이트의 블렌드 샘플의 IR 스펙트럼을 나타낸 것이다.

도 19는 고체 결정질 무수물 (미분화된) 형태의 화학식 (I) 화합물, Lactohale200[®] 및 마그네슘 스테아레이트의 블렌드 샘플에 대해 얻어진 XRPD 패턴을 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023]

활성성분으로서의 화학식 (I)의 화합물

[0024]

화학식 (I)의 화합물은 이중 PI3K 엘타 PI3K 감마 저해제이며, 본 원에서 사용된 저해제라는 용어는 시험관내 효소 어세이에서 표적 단백질, 예를 들어, PI3K 엘타 아이소자임의 생물학적 활성을 감소시키거나(예를 들어, 적어도 50%까지), 제거하는 화합물을 지칭한다. 본 원에서 사용된 엘타/감마 저해제라는 용어는 화합물이 양 효소 아이소형을 반드시 동일한 정도까지는 아닐지라도 어느 정도까지 저해하는 것을 지칭하고자 하였다. 화학식 (I)의 화합물은 세포 기반의 스크리닝 시스템에서 활성을 나타내고, 그리하여 이것이 적합한 세포 침투 특성을 보유하며 그에 따라 세포내 약리 효과를 발휘하는 것임을 증명하고 있다.

[0025]

화학식 (I)의 화합물을 합성하는 일반적인 방법은 WO2011/048111에 기술되어 있으며, 상기 특허출원의 내용은

그 전체가 참고로 포함되었고, 실시예 1과 유사한 방법을 사용할 수 있다. 화학식 (I)의 화합물을 합성하는 특정한 방법을 실시예에서 제공하고 있는 WO2012/052753도 참조할 수 있으며, 이 특허출원의 내용은 그 전체가 참고로 포함되었다.

- [0026] 적합하게 화학식 (I)의 화합물을 합성 중과 후에, 예를 들어 갈색 유리제품 또는 불투광성 포장(예를 들어, 포일 포장)을 사용하여 빛을 차단한다.
- [0027] 본 발명의 약학 제제는 활성성분으로서 치료학적 유효량의 화학식 (I) 화합물을 포함한다. 화학식 (I) 화합물의 치료학적 유효량은 제공된 투여량 또는 복수의 분할된 투여량이 치료 프로토콜에서 대상에게 투여될 때 대상에서 치료적으로 유의한 효과를 얻는데 충분한 양으로 정의된다.
- [0028] 본 발명의 약학 제제는 적합하게 흡입용 건조 분말 약학 제제이다.
- [0029] 일 구체예에서, 건조 분말 약학 제제는 건조 분말 약학 제제의 중량에 대하여 약 0.004 wt.% 내지 약 50 wt.%의 화학식 (I) 화합물 및 자유 염기로서의 화학식 (I) 화합물의 중량에 대하여; 예를 들어 약 0.02 wt.% 내지 약 50 wt.%, 약 0.02 wt.% 내지 약 25 wt.%, 또는 약 0.02 wt.% 내지 약 15 wt.% 또는 약 0.02 wt.% 내지 약 20 wt.%를 포함한다. 바람직하게 건조 분말 약학 제제는 건조 분말 약학 제제의 중량에 대하여 약 0.1 wt.% 내지 약 20 wt.%, 예를 들어 약 0.1 wt.% 내지 약 5 wt.%의 화학식 (I)의 화합물을 포함한다.
- [0030] 본 발명의 약학 제제는 화학식 (I)의 화합물을 단일 활성성분으로 포함할 수 있다. 그러나, 약학 제제는 다른 활성성분을 함유할 수 있다. 약학 제제는 또한 하나 이상의 다른 활성성분(또는 하나 이상의 활성성분을 함유하는 하나 이상의 약학 제제)과 함께 동시에 투여될 수 있다. 예시적인 추가 활성성분을 이하에 기재하였다.
- [0031] 화학식 (I)의 화합물은 건조 분말 흡입에 적합하도록 미립자 형태로 적합하게 제조된다. 본 발명의 약학 제제는 전형적으로 약 0.5 μm 내지 약 10 μm , 특히 약 1 μm 내지 약 5 μm 의 부피 중간 직경(D50)을 갖는 약물 입자를 함유할 수 있다.
- [0032] 적합한 입자크기 측정방법은, 예를 들어 Malvern Instruments의 Mastersizer 2000S 기기를 사용한 레이저 회절이다. 기기들은 또한 Sympatec에서도 입수할 수 있다. 입자크기 분포에 있어서, 중간값 D50은 입자크기 분포를 절반 초과 및 절반 미만으로 분할하는 마이크론의 크기이다. 레이저 회절로 얻어진 1차 결과가 부피 분포이고, 따라서 D50은 실제로 Dv50(부피 분포의 중간값)이며, 여기서 사용될 때 레이저 회절을 사용하여 얻어진 입자크기분포를 지칭한다. D10과 D90 값(레이저 회절에 대한 내용에서 사용될 때, Dv10 및 Dv90 값을 평균하여 수득)을 입자크기라 지칭하며, 여기에서 각각 분포의 10%는 D10 값 미만이며, 분포의 90%는 D90 값 미만이다.
- [0033] 건조 분말 흡입 제제에서 사용하기 위한 적합한 크기의 입자는 당업자들에게 알려진 적합한 방법으로 제조할 수 있다. 흡입에 적합한 크기의 약물 입자들은 밀링, 또는 더욱 바람직하게 제트밀 미분화 장치(예를 들어, Hosokawa Alpine 제조) 등을 사용하는 미분화를 포함하는 입자크기 감소방법으로 제조할 수 있다. 선택적으로, 적합한 크기의 미립자들은 먼저 분무 건조, 분무 동결, 제어된 결정화 방법, 예를 들어 제어된 침전, 초임계 유체 결정화, 초음파결정화(sonocrystallisation) 또는 다른 적합한 결정화 공정으로, 예를 들어 연속 결정화 장치에서 제조할 수 있다. 따라서 본 발명의 일 측면은 화학식 (I)의 화합물을 미분화된 형태로 제공하는 것이다.
- [0034] 용매화물 - 화학식 (I) 화합물의 수화물 형태
- [0035] 일 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 수화물 형태로 제공된다. 특히 주위온도, 예를 들어 약 22 °C에서 임의로 메탄올과의 혼합물(예를 들어, 최대 20%, 예를 들어 최대 10%, 예를 들어 4.8% v/v 메탄올 함유) 중의 디클로로메탄으로부터 화학식 (I)의 화합물을 결정화하여 얻어진 고체 결정질 수화물 형태의 화학식 (I)의 화합물을 제공한다. 수화물의 형성은 반응 혼합물에 물을 첨가할 필요가 없는 것으로 확인되었다(즉, 용매 중의 남아있는 물 또는 이전 반응 단계의 생성물 중에 담지된 남아있는 물 및/또는 대기 중의 수분으로 충분하다). 그러나, 물을 용매에 첨가할 수 있으며, 예를 들어 0.1 내지 5%의 물을 첨가할 수 있다. 화학식 (I) 화합물의 이러한 고체 결정질 수화물의 자세한 제조방법은 실시예 1에 기재하였다.
- [0036] 일 구체예에서, 실질적으로 도 1에 나타낸 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는 화학식 (I)의 고체 결정질 수화물 형태 화합물이 제공된다. XRPD 데이터를 얻는 방법은 일반적 방법과 실시예 3에 언급된 데이터에 기술하였다.
- [0037] 따라서, X-선 분말 회절패턴이 5.6, 7.6, 9.6, 11.1, 12.2, 12.6, 13.3, 13.9, 15.9, 17.0, 18.9, 20.3, 21.8, 23.1 (\pm 0.2 도, 2-theta 값)에서 적어도 하나(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 또는

모두 14)의 피크를 갖는 결정질 형태의 화학식 (I)의 화합물의 수화물 형태가 제공되며, 이 피크들은 결정질 수화물 형태의 특징이다. 9.6, 13.3, 13.9, 17.0, 18.9, 20.3 및 23.1에서의 피크들은 특히 수화물 형태의 특징이며, 따라서 이러한 피크들 중 적어도 하나(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 모두 7)를 참조하는 것이 바람직하다.

[0038] 이론에 의해 제한되지 않고, 화학식 (I) 화합물의 고체 결정질 수화물 형태는 채널 수화물의 형태일 수 있다. 선택적으로, 물은 결정의 기공 또는 결정 표면에 존재할 수 있다. 어떠한 경우에도, 실시예에서 보이는 바와 같이 물이 결정 격자의 필수 부분을 형성하지 않으면 결정형은 물의 제거 또는 침가에 대해 안정하다.

[0039] 여기에 기술된 화학식 (I) 화합물의 고체 결정질 수화물 형태의 물리적 및 화학적 안정성을 조사하였다.

[0040] 물리적 안정성을 평가하기 위해 수화물 형태의 화학식 (I) 화합물을 샘플을 상이한 온도와 상대습도에서 주변 분위기에 개방된 컨테이너에 보관하였다. 샘플의 물리적 안정성은 열중량분석 (TGA), 시차주사열량측정법(DSC), 동적증기흡착(DVS), 적외선 분광법(IR) 및 X-선 분말 회절법(XRPD)을 사용하여 조사하였다. 전체 실험과정은 일반적 방법에 제공하였고, 결과는 실시예 4(표 3)에 요약하였다. 실시예 4에 기술한 바와 같이, 수화물 형태의 화학식 (I) 화합물은 양호한 전반적 물리적 안정성을 갖는 것으로 확인되었다. 그러나, DVS 분석 하에서 2.2%의 중량 손실이 기록되었고, 얻어진 건조 생성물은 흡습성인 것으로 확인되었다. 건조한 조건 하에서 샘플에 대해 IR 및 XRPD 데이터의 작은 차이가 관찰되었으나, 이러한 차이는 DVS 시험에서 관찰된 물 손실 때문이며, 결정질 구조의 완전성은 물 손실 및 후속 재수화 후 유지되었다.

[0041] 화학적 안정성을 평가하기 위해 수화물 형태의 화학식 (I) 화합물을 샘플을 메탄올로 제조하여 HPLC로 분석하였다. 결과를 실시예 5(표 6)에 요약하였으며, 여기에서 수화물 형태의 화학식 (I) 화합물은 빛에 대한 약간의 민감성이 검출되었으나 화학적으로 안정한 것이 확인되었다.

[0042] 건조 분말 약학 제제는 전형적으로 활성성분의 적합한 담체로서 락토스를 포함한다. 따라서, 수화물 형태의 화학식 (I) 화합물의 락토스 상용성 (compatibility)을 조사하였다.

[0043] 고체 결정질 수화물 형태의 화학식 (I) 화합물과 락토스의 물리적 및 화학적 상용성을 조사하였다.

[0044] 물리적 상용성을 평가하기 위하여 수화물 형태의 화학식 (I) 화합물과 락토스의 고농도 조성물을 제조한 다음, 실시예 6에 요약한 바와 같이 다양한 온도와 습도에서 분석하였다. 시험된 혼합물들은 조사된 모든 조건 하에서 물리적으로 상용가능한 것으로 입증되었다.

[0045] 화학적 상용성을 평가하기 위하여 수화물 형태의 화학식 (I) 화합물과 락토스의 (물리적 상용성 시험에서 사용된 것들에 비하여) 저농도 조성물을 메탄올로 제조하여 HPLC 분석하였다. 결과를 실시예 7(표 9)에 요약하였으며, 여기에서 수화물 형태의 화학식 (I) 화합물과 락토스는 화학적으로 상용가능한 것으로 나타났다.

[0046] 본 발명자들의 시험 결과, 수화물 형태의 화학식 (I) 화합물이 양호한 물리적 및 화학적 안정성을 갖는 것으로 결론지을 수 있다. 수화물 형태의 화학식 (I) 화합물과 락토스의 조합은 물리적 및 화학적 안정성을 모두 가져서, 약학 제제에서 사용하기 위한 적합성을 나타내고 있다.

무수물 형태의 화학식 (I) 화합물

[0048] 일 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 무수물 형태로 제공된다. 특히, 1-프로판올로부터 수화물 형태의 화학식 (I) 화합물을 결정화하여 얻어진, 고체 결정질 무수물 형태의 화학식 (I) 화합물이 제공된다. 적합하게 1-프로판올은 건조하며, 예를 들어 최대 약 0.9% w/w의 물을 함유한다. 일 구체예에서, 1-프로판올은 최대 0.8%, 0.7%, 0.6%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2% 또는 0.05% w/w의 물을 함유한다. 적합하게, 1-프로판올은 최대 0.2% w/w 물을 함유한다. 적합하게 결정화는 금속 스캐빈저(scavenger)의 존재하에 수행된다. 적합한 금속 스캐빈저는 원하는 화합물(즉, 화학식 (I)의 화합물)로부터 용이하게 분리할 수 있으면서 금속을 흡착하는 물질이다. 예를 들어, 작용화된 실리카가 특히 금속 스캐빈저로 유용한데, 이 금속이 흡착되면 금속-실리카 착물이 이후 여과에 의해 목적하는 화합물로부터 용이하게 분리될 수 있다. 금속 이온과 안정한 착물을 형성하는 작용그룹은 하나 이상의 질소 및/또는 황 중심을 함유하는 그룹을 포함하고, 이것은 당업자들에게 공지되어 있다.

[0049] 상업적으로 입수할 수 있는 적합한 금속 스캐빈저의 예는 SiliaMetS® Thiol (Pd, Pt, Cu, Ag 및 Pb를 포함하는 다양한 금속을 스캐빈징하는데 적합한 티올-유도성 실리카겔)이다. 적합하게, 금속 스캐빈저는 얻어진 금속 이온 농도가 20 ppm 미만, 바람직하게 10 ppm 미만이 되는데 충분한 양으로 존재한다. 일 구체예에서, 금속 스캐

빈자는 화학식 (I) 화합물의 중량에 대하여 1-10% w/w, 예를 들어 2-8% w/w 또는 5% w/w로 존재한다. 적합하게, 결정화는 화학식 (I) 화합물과 용액을 고온부터 연속적으로(즉, 연속 냉각) 또는 단계적으로(즉 특정 온도에서 용액을 냉각과 유지를 교대) 냉각하여 수행된다. 냉각을 위한 적합한 온도 그래디언트(연속 또는 별도)는 95-15 °C, 95-20 °C, 90-20 °C, 80-20 °C 95-90 °C, 95-85 °C, 95-80 °C 90-85 °C, 80-20 °C를 포함한다. 일 구체예에서, 용액은 80-95 °C에서 주위 온도(예를 들어 약 20-22 °C)로 냉각된다. 이러한 화학식 (I) 화합물의 고체 결정질 무수물 형태의 상세한 제조는 실시예 2에 기재하였다.

[0050] 일 구체예에서, 실질적으로 도 2에 나타낸 바와 같이 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 화학식 (I) 화합물의 고체 결정질 무수물 형태가 제공된다. XRPD 데이터를 얻는 방법은 일반적 방법과 실시예 3에 언급된 데이터에 기술하였다.

[0051] 따라서, XRPD 패턴이 5.6, 7.9, 11.2, 12.3, 15.6, 17.6, 18.4, 21.4, 22.5, 24.2 (± 0.2 도, 2-theta 값)에서 적어도 하나(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 모두 10)의 피크를 갖는 결정질 무수물 형태의 화학식 (I)의 화합물이 제공되며, 이 피크들은 결정질 무수물 형태의 특징이다. 17.6, 18.4, 22.5 및 24.2에서의 피크들은 특히 무수물 형태의 특징이며, 따라서 이러한 피크들 중 적어도 하나(예를 들어, 1, 2, 3 또는 모두 4)를 참조하는 것이 바람직하다.

[0052] 고체 결정질 무수물 형태의 화학식 (I) 화합물의 물리적 및 화학적 안정성을 조사하였다.

[0053] 물리적 안정성을 평가하기 위해 무수물 형태의 화학식 (I) 화합물의 샘플을 미분화된 형태와 미분화되지 않은 형태로 상이한 온도와 상대습도에서 주변 분위기에 개방된 컨테이너에 보관하였다. 물리적 안정성은 화학식 (I) 화합물의 수화물 형태에 대하여 상기한 바와 같이 TGA, DSC, DVS, IR 및 XRPD를 사용하여 조사하였다. 결과를 실시예 4에 요약하였다.

[0054] 실시예 4에 기술된 바와 같이, 무수물 형태의 화학식 (I) 화합물(미분화된 것과 미분화되지 않은 것 모두)은 조사된 모든 조건에서 물리적으로 안정한 것으로 확인되었다.

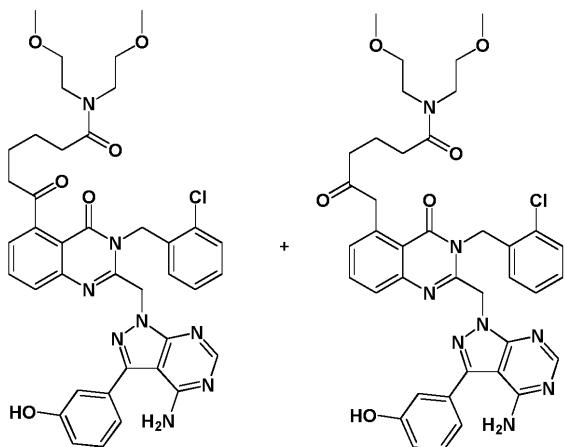
[0055] 화학적 안정성을 평가하기 위해 무수물 형태의 화학식 (I) 화합물의 샘플(미분화된 것과 미분화되지 않은 것 모두)을 메탄올로 제조하여 HPLC로 분석하였다. 결과를 실시예 5(표 7 및 8)에 요약하였으며, 여기에서 무수물 형태의 화학식 (I) 화합물(미분화된 것과 미분화되지 않은 것 모두)은 빛에 대한 약간의 민감성이 검출되었으나 화학적으로 안정한 것이 확인되었다. 무수물 형태의 화학식 (I) 화합물의 화학적 안정성은 수화물 형태의 화학식 (I) 화합물의 화학적 안정성과 비슷하였다.

[0056] 고체 결정질 무수물 형태의 화학식 (I) 화합물의 락토스 상용성을 조사하였다.

[0057] 무수물 형태의 화합물 (I)과 락토스의 물리적 및 화학적 상용성을 조사하였다.

[0058] 물리적 상용성을 평가하기 위하여 (미분화된)무수물 형태의 화학식 (I) 화합물과 락토스의 고농도 조성물을 제조한 다음, 실시예 6에 요약한 바와 같이 다양한 온도와 습도에서 분석하였다. 시험된 혼합물들은 조사된 모든 조건 하에서 물리적으로 상용가능한 것으로 입증되었다.

[0059] 화학적 상용성을 평가하기 위해 (미분화된)무수물 형태의 화학식 (I) 화합물과 락토스의 (물리적 상용성 시험에서 사용된 것들에 비하여)저농도 조성물을 HPLC 분석하였다. 결과를 실시예 7(표 10)에 요약하였으며, 여기에서 특정 조건 하에서 무수물 형태와 락토스의 조성물은 분해된 것으로 나타났다. 분해 생성물을 조사하였고, 주요 분해물은 질량분광법에 의해 D019328로서 표시된 두 물질 중 하나 또는 모두인 것으로 확인되었다:



D019328
 $C_{39}H_{41}ClN_8O_5$
 $FM = 752.2838$

[0060]

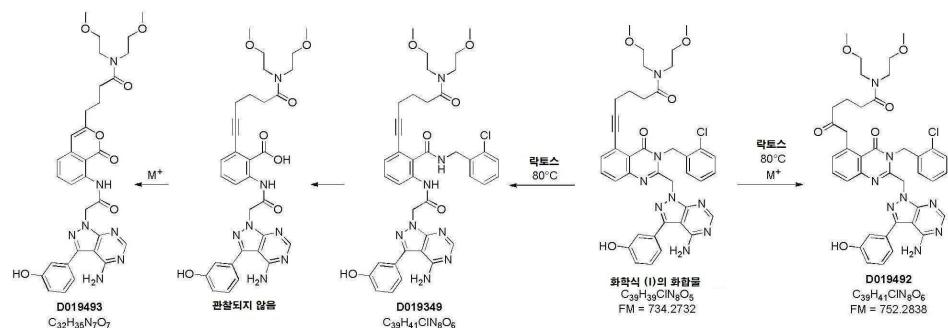
[0061] 이 분해 생성물은 알킨 삼중결합에 물이 첨가된 결과인 것으로 보이며, 삼중결합에 물 첨가의 배향에 따라 두 형태 중 하나(또는 두 형태 모두)로서 존재할 수 있다. 같은 분해물이 무수물 형태의 화학식 (I) 화합물을 금속 이온으로 강제 분해하는 동안 관찰되었다. 추가 시험 결과, 무수물 형태의 화학식 (I) 화합물의 분해는 금속 이온과 물을 필요로 하고 고온에서 가속되는 것으로 보인다.

[0062]

[0062] 가속 안정성 시험(즉, 밀폐 바이알에서 약물 물질을 80 °C에 노출, 실시예 10 참조)을 포함한 상세한 조사 결과, 본 발명자들은 적어도 반응식 1(아래)에서 D019492로 나타낸 분해 생성물이 생성되는 것을 확인하였다. 게다가, 본 발명자들은 또한 추가 분해 생성물(D019493)이 피리미디논 고리의 가수분해성 절단과 알킨 그룹과의 후속 분자내 반응으로부터 생성될 수 있는 것으로 결론지었다. D019349는 안정성 시험에서 온도와 RH의 특정 환경에서 관찰된, 추정 중간 분해 생성물이다(데이터 미기재).

[0063]

반응식 1



[0064]

[0065] 무수물 형태의 화학식 (I) 화합물과 락토스의 조합물에 마그네슘 스테아레이트를 첨가하여 시험하였다. 무수물 형태의 화학식 (I) 화합물과 락토스 및 마그네슘 스테아레이트의 조합물은 물리적으로 안정한 것으로 확인되었다(실시예 8). 그러나, 놀라운게도 마그네슘 스테아레이트의 첨가가 무수물 형태의 화학식 (I) 화합물과 락토스 조합물의 화학적 안정성을 증가시키는 것을 발견하였다(실시예 9). 스테아르산의 다른 금속염, 구체적으로 소듐 스테아레이트 및 칼슘 스테아레이트를 사용하여 유사한 안정효과를 확인하였다(실시예 10).

[0066]

[0066] 이론과 결부되는 것을 원하는 것은 아니나, 마그네슘 스테아레이트 같은 스테아르산의 금속염은 화학식 (I) 화합물의 알킨 그룹의 화학적 분해와 무수물 형태의 화학식 (I) 화합물이 락토스와의 혼합물 내에 있을 때 관찰된 화학식 (I) 화합물의 피리미디논 고리의 화학적 분해에 대해 보호제로서 작용할 수 있는 것으로 보인다.

[0067]

[0067] 요약하면, 본 발명자들은 고체 결정질 무수물 형태의 화학식 (I) 화합물이 단리 시 고체 결정질 수화물 형태의 화학식 (I) 화합물보다 물리적 안정성이 더 큰 것을 발견하였으나, 무수물 형태가 락토스와는 덜 안정한 것을 확인하였다. 그러나, 본 발명자들은 이러한 문제가 마그네슘 스테아레이트 같은 스테아레이트의 금속염을 첨가하여 극복될 수 있는 것을 발견하였다. 본 발명자들은 스테아르산의 금속염 내지 스테아릴 퓨마레이트의 금속염

으로 이러한 사실을 추론하였다.

[0068] 흡입용 약학 제제

본 발명은 본 발명의 고체 결정질 형태를 하나 이상의 희석제 또는 담체와의 혼합물로 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 적합하게 조성물은 락토스를 희석제 또는 담체로서 함유한다.

[0070] 여기서 사용된 "락토스"라는 용어는 락토스를 함유하는 성분, 예를 들어 α -락토스 일수화물, β -락토스 일수화물, α -락토스 무수물, β -락토스 무수물 및 무정형 락토스를 지칭한다. 락토스 성분은 미분화, 체거름(sieving), 밀링, 압축, 응집 또는 분무건조로 가공할 수 있다. 또한 다양한 형태의 락토스의 상업적으로 입수 가능한 형태, 예를 들어 Lactohale[®](흡입 등급 락토스; Frieslandfoods), InhaLac[®] 70 (건조분말 흡입제용 체거름 락토스; Meggle) 및 Respitolose[®] 제품을 포함한다. 일 구체예에서, 락토스 성분은 α -락토스 일수화물, α -락토스 무수물 및 무정형 락토스로 구성되는 군에서 선택된다. 바람직하게 락토스는 α -락토스 일수화물이다.

[0071] 폐 속에 충분히 깊이 침투하기 위해서, 미립자 활성성분(이 경우 화학식 (I)의 화합물)은 상기한 적합한 크기를 가져야 한다. 이러한 작은 입자들은 응집하는 경향이 있다. 락토스 같은 담체를 사용하여 이러한 응집을 방지하고 유동성을 향상시킬 수 있다. 또한, 담체의 사용은 정확하고 일정한 용량이 폐에 이르도록 한다. 활성성분은 일반적으로 거대 락토스 입자상에서 단일층을 형성한 다음, 흡입하는 동안 활성성분과 담체가 분리되고 활성성분은 흡입되지만 대부분의 담체는 흡입되지 않는다. 이처럼, 미립자 락토스를 담체로서 활성성분에 사용하는 것은 건조분말 약학 제제의 각 투여량이 동일한 양의 활성성분을 방출하도록 한다.

[0072] 일반적으로, 작은 활성 입자들의 응집을 방지하기 위해 입자크기가 활성성분보다 대략 또는 적어도 10배인 락토스 같은 담체를 사용한다(예를 들어, D50이 활성성분보다 대략 또는 적어도 10배인 락토스를 사용).

[0073] 일 구체예에서, 본 발명의 건조 분말 제제는 40~150 μm 범위의 D50을 갖는 미립자 락토스를 포함한다.

[0074] 본 발명의 건조 분말 약학 제제는 정확하고 일정한 용량의 활성성분이 폐에 이르도록 하는 충분한 양으로 미립자 락토스를 담체로서 포함한다. 일 구체예에서, 건조 분말 약학 제제는 건조 분말 약학 제제의 중량에 대하여 미립자 락토스 약 40 wt.% 내지 약 99.88 또는 99.98 wt.%, 예를 들어 약 50 wt.% 내지 약 99.88 또는 99.98 wt.%, 약 65 wt.% 내지 약 99.88 또는 99.98 wt.%, 또는 약 75 wt.% 내지 약 99.88 또는 99.98 wt.%를 포함한다. 바람직하게, 건조 분말 약학 제제는 건조 분말 약학 조성물의 중량에 대하여 미립자 락토스 약 80 wt.% 내지 약 99.98 wt.% 또는, 예를 들어 약 80 wt.% 내지 약 99.9% wt.%, 예를 들어 약 85 wt.% 내지 약 99.88 또는 99.98 wt.%, 예를 들어 약 95 wt.% 내지 약 99 wt.%를 포함한다.

[0075] 임의로(특히 고체 결정질 무수물 형태를 사용하는 경우) 조성물은 마그네슘 스테아레이트 같은 스테아르산의 금속염과 스테아릴 퓨마레이트의 금속염에서 선택된 안정화제를 함유한다.

[0076] 스테아르산 금속염의 예로는 마그네슘 스테아레이트가 있다. 사용 가능한 대안적 스테아르산 금속염은 주기율표의 I족과 다른 II족 금속으로 형성된 스테아르산의 염, 예컨대 소듐 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트 및 리튬 스테아레이트를 포함한다. 언급될 수 있는 스테아르산의 다른 금속염으로는 아연 스테아레이트 및 알루미늄 스테아레이트가 있다.

[0077] 스테아릴 퓨마레이트의 금속염(예를 들어, 소듐 스테아릴 퓨마레이트)은 스테아르산의 금속염과 유사한 특성을 갖는 것으로 보인다(Shah et al, Drug development and Industrial pharmacy 1986, Vol. 12 No. 8-9, 1329-1346 참조). 본 발명자의 견해로는 이들을 본 발명에서 스테아르산 금속염의 대안으로서 사용할 수 있다.

[0078] 여기서 사용된 "마그네슘 스테아레이트"란 용어는 마그네슘 스테아레이트 3수화물, 마그네슘 스테아레이트 2수화물, 마그네슘 스테아레이트 1수화물 및 무정형 마그네슘 스테아레이트를 포함한다. 여기서 정의된 마그네슘 스테아레이트는 허용(tolerance)을 포함하며, 여기서 "마그네슘 스테아레이트"로서 정의된 물질은 최대 25%(예를 들어, 최대 10%, 예를 들어 최대 5%, 예를 들어 최대 1 %)의 팔미테이트염을 함유할 수 있다.

[0079] 보다 일반적으로, 스테아르산의 금속염 또는 스테아릴 퓨마레이트의 금속염은 무수물 형태 또는 수화물로서 사용할 수 있고, 최대 25%(예를 들어, 최대 10%, 예를 들어 최대 5%, 예를 들어 최대 1 %)의 팔미테이트염을 함유할 수 있다.

[0080] 여기서 사용된 "마그네슘 스테아레이트" 같은 스테아르산의 금속염과 스테아릴 퓨마레이트의 금속염에서 선택된

"안정화제"란 표현은 단일 염의 사용이 바람직하지만 스테아르산의 금속염 및/또는 스테아릴 퓨마레이트의 혼합물을 포함할 수 있다.

[0081] 마그네슘 스테아레이트 같은 스테아르산의 금속염 또는 스테아릴 퓨마레이트의 금속염은 전형적으로 미분화가 필요하지 않은 미세 분말로 얻어진다. 적합하게, 마그네슘 스테아레이트 같은 스테아르산의 금속염 또는 스테아릴 퓨마레이트의 금속염의 D50은 5 μm 초과, 예를 들어 약 10 μm 또는 10 μm 초과, 예를 들어 5 내지 100 μm 범위, 예를 들어 5 내지 50 μm , 예를 들어 5 내지 20 μm , 예를 들어 10 내지 20 μm 이다. 마그네슘 스테아레이트는 예를 들어 Avantor (Hyqual 2257 브랜드) 또는 Peter Greven으로부터 입수할 수 있다. 소듐 스테아레이트 및 칼슘 스테아레이트는, 예를 들어 Sigma-Aldrich로부터 입수할 수 있다. 소듐 스테아릴 퓨마레이트는, 예를 들어 ScienceLab으로부터 입수할 수 있다.

[0082] 본 발명의 건조 분말 약학 제제는 임의로 마그네슘 스테아레이트 같은 스테아르산의 금속염 및 스테아릴 퓨마레이트의 금속염에서 선택된 미립자 안정화제를 제제의 화학적 안정성을 보장하는데 충분한 양("안정화 양")으로 포함한다. 화학적 안정성은, 예를 들어 화학식 (I)의 화합물을 함유하는 조성물을 4주 동안 50 °C에서 보관한 후에 분해물 D019328 (하나 또는 두 물질)의 생성이 0.2% wt. % 미만의 수준일 때 입증된다. 선택적으로 또는 추가로, 화학적 안정성은, 예를 들어 화학식 (I)의 화합물을 함유하는 조성물을 2주 동안 80 °C에서 보관한 후에 분해물 D019493의 생성이 0.5% wt. % 미만의 수준일 때 입증된다. 선택적으로 또는 추가로, 화학적 안정성은, 예를 들어 화학식 (I)의 화합물을 함유하는 조성물을 2주 동안 80 °C에서 보관한 후에 분해물 D019492의 생성이 0.4% wt. % 미만의 수준일 때 입증된다. 일 구체예에서, 건조 분말 약학 제제는 마그네슘 스테아레이트 같은 스테아르산의 미립자 금속염 또는 스테아릴 퓨마레이트의 금속염 약 0.01 wt.% 내지 약 15 wt.%, 예를 들어 0.1 wt.% 내지 약 10 wt.%, 10 wt.%, 5 wt.%, 2 wt.% 또는 1 wt.%를 건조 분말 약학 제제의 중량에 대하여 포함한다. 바람직하게, 건조 분말 약학 제제는 마그네슘 스테아레이트 같은 스테아르산의 미립자 금속염 또는 스테아릴 퓨마레이트의 금속염 약 0.5 wt.% 내지 약 5 wt.%, 예를 들어 1-2% w/w를 건조 분말 약학 조성물의 중량에 대하여 포함한다. 적합하게, 마그네슘 스테아레이트 같은 스테아르산의 금속염 또는 스테아릴 퓨마레이트의 금속염이 제제의 물리적 안정성을 보장하는데 충분한 양으로 존재한다. 물리적 안정성은, 예를 들어 조성물의 (특히 화학식 (I) 화합물의 특징적 피크들과 관련하여)IR 스펙트럼과 XRPD 패턴이 화학식 (I)의 화합물을 함유하는 조성물을 4주 동안 50 °C에서 보관 후에 실질적으로 변화되지 않으면 입증된다.

[0083] 일 구체예에서, 본 발명의 흡입용 건조 분말 약학 제제는 다음을 포함한다:

[0084] (i) 활성성분으로서 미립자 형태의 6-(2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-페라졸로[3,4-d]페리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-N,N-비스(2-메톡시에틸)헥스-5-인아미드 고체 결정질 무수물 형태 약 0.02 내지 50 wt %;

[0085] (ii) 미립자 락토스 약 40 내지 약 99.88 wt.%; 및

[0086] (iii) 스테아르산의 금속염(예컨대 마그네슘 스테아레이트) 및 스테아릴 퓨마레이트의 금속염에서 선택된 미립자 안정화제 약 0.1 내지 약 10 wt.%.

[0087] 추가 구체예에서, 본 발명의 흡입용 건조 분말 약학 제제는 다음을 포함한다:

[0088] (i) 활성성분으로서 미립자 형태의 6-(2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-페라졸로[3,4-d]페리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-N,N-비스(2-메톡시에틸)헥스-5-인아미드 고체 결정질 수화물 형태 약 0.02 내지 50 wt %;

[0089] (ii) 미립자 락토스 약 40 내지 약 99.88 wt.%; 및

[0090] (iii) 임의로, 스테아르산의 금속염(예컨대 마그네슘 스테아레이트) 및 스테아릴 퓨마레이트의 금속염에서 선택된 미립자 안정화제 약 0.1 wt.% 내지 약 10 wt.%.

약학적 용도 및 투여방법

[0092] 본 발명의 일 측면에 따라 의약으로서 사용하기 위한 본 발명의 고체 결정질 형태의 용도가 제공된다.

[0093] 일 구체예에서, 흡입, 즉 폐로의 국소 투여에 의해 COPD 및/또는 천식, 특히 COPD 또는 심각한 천식을 치료하기 위한 본 발명의 약학 제제의 용도를 제공한다. 유리하게, 폐로의 투여는 환자에 대한 부작용을 최소화하면서 화합물의 유리한 효과를 실현할 수 있다.

- [0094] 일 구체예에서, 본 발명의 약학 제제는 코르티코스테로이드를 사용한 치료에 환자를 민감화하는데 적합하다.
- [0095] 약학 제제는 단위 투약 형태로 편리하게 투여될 수 있으며, 예를 들어, Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Ed., Mack Publishing Company, Easton, PA., (1985)에 기술된 바와 같이, 약학 분야에서 잘 알려진 방법 중 하나로 제조될 수 있다.
- [0096] 폐로의 국소 투여는 흡입 장치를 사용하여 달성된다.
- [0097] 따라서, 본 발명의 일 측면은 본 발명에 따른 약학 제제의 하나 이상의 투여량을 포함하는 흡입 장치를 포함한다. 건조 분말 제제를 위한 흡입 장치는 전형적으로 호흡으로 작동되어 투여량을 장치로부터 도출하여 마우스피스로부터 흡입에 의해 대상의 폐활력을 사용하여 대상에게 투여된다. 그러나, 임의로 투여량의 투약을 돋기 위해 외부 에너지가 제공될 수 있다. 전형적으로, 흡입 장치는 본 발명에 따른 약학 제제의 복수 투여량, 예를 들어 2 또는 4 또는 8 또는 28 또는 30 또는 60 이상의 투여량을 포함한다. 그러므로, 흡입 장치는 투약의 1개월 공급분을 포함할 수 있다. 일 구체예에서, 투여량은 흡입시 대상에게 캡슐의 함유물을 전달하도록 조작된 흡입 장치에서 하나씩 사용하기 위한 캡슐 내에 계량된다. 임의로, 투여량은, 예를 들어 흡입 장치로부터 2(또는 그 이상) 흡입을 사용하여 용량이 투여되도록 분할된다. 본 발명의 일 구체예에 따라, 제제의 투여량은 흡입 장치에 미리 청량된다. 예를 들어, 미리 청량된 투여량은 블리스터 스트립 또는 디스크의 파우치, 또는 캡슐 내에 함유될 수 있다. 본 발명의 다른 구체예에 따라, 투여량은 사용시 청량된다. 따라서, 흡입 장치는 건조 분말의 저장소를 포함하고, 장치는 투약 시 또는 그 이전에 분말의 투여량(전형적으로 고정된 용적 기준)을 청량한다.
- [0098] 예시적인 건조 분말 흡입 장치는 SPINHALER, ECLIPSE, ROTAHALER, HANDIHALER, AEROLISER, CYCLOHALER, BREEZHALER/NEOHALER, FLOWCAPS, TWINCAPS, X-CAPS, TURBOSPIN, ELPENHALER, DISKHALER, TURBUHALER, MIATHALER, TWISTHALER, NOVOLIZER, DISKUS, SKYEHALER, ORIEL 건조 분말 흡입기, MICRODOSE, ACCUHALER, PULVINAL, EASYHALER, ULTRAHALER, TAIFUN, PULMOJET, OMNIHALER, GYROHALER, TAPER, CONIX, XCELOVAIR, PROHALER 및 CLICKHALER를 포함한다. 다른 예로는 MONODOSE 흡입기가 있다.
- [0099] 임의로 흡입 장치는 보관을 위해 겉포장하여 수분 유입을 방지할 수 있다. 건조제를 임의로 겉포장 또는 장치 내에 적용할 수 있다. 적합하게 본 발명에 따른 약학 제제는 흡입 장치 내에서 빛이 차단된다.
- [0100] 또한, 본 발명에 따른 약학 제제는 COPD, 만성 기관지염, 폐기종, 천식, 소아 천식, 낭성 섬유증, 사르코이드증 및 특발성 폐섬유증을 포함하는 호흡기 장애, 특히 천식, 만성 기관지염 및 COPD의 치료에 유용할 수 있다.
- [0101] 본 발명에 따른 약학 제제는 화학식 (I)의 화합물을 단독 활성성분으로 포함하거나 다른 활성성분, 예를 들어 상기한 상태들을 치료하는데 적합한 활성성분을 포함할 수 있다. 예를 들어, 호흡기 장애의 치료를 위해 가능한 조합은 스테로이드(예를 들어, 부데소니드, 베클로메타손 디프로피오네이트, 플루티카손 프로피오네이트, 모메타손 푸로에이트, 플루티카손 푸로에이트, 플루니솔리드, 시클레소니드, 트리암시놀론), 베타 효능제(예를 들어, 터부탈린, 밤부테롤, 살부타몰, 레발부테롤, 살메테롤, 포모테롤, 클렌부테롤, 폐노테롤, 브록사테롤, 인다카테롤, 레프로테롤, 프로카테롤, 빌란테롤) 및/또는 크산틴(예를 들어, 테오필린), 무스카린 길항제(예를 들어, 이프라드로피움, 티오트로피움, 옥시트로피움, 글리코피로니움, 글리코피롤레이트, 아클리디늄, 트로스피움), 류코트리엔(leukotriene) 길항제(예를 들어, 자파루카스트, 프랜루카스트, 질류톤, 몬텔루카스트) 및/또는 p38 MAP 키나아제 저해제와의 조합을 포함한다. 상기한 활성성분들은 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 사용될 수 있다.
- [0102] 일 구체예에서, 본 발명의 약학 제제는 항바이러스제, 예를 들어 아시클로비르, 오셀타미비르(oseltamivir)(Tamiflu®), 자나미비르(Relenza®) 또는 인터페론과 조합하여 투여된다.
- [0103] 일 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물과 다른 활성성분(들)의 조합물은 본 발명의 약학 제제로 동시 제제화된다. 다른 구체예에서, 다른 활성성분(들)은 하나 이상의 개별 약학 제제로 투여된다.
- [0104] 일 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은, 예를 들어 천식, COPD 또는 예방을 포함한 폐암의 유지요법에서 사용하기 위해 코르티코스테로이드와, 본 발명의 약학 제제로 동시 제제화되거나, 별개 제제로 동시 투여된다.
- [0105] 일 구체예에서, 본 발명의 약학 제제는 흡입에 의해 투여되고 코르티코스테로이드는 조합하여 또는 별도로 경구로 또는 흡입에 의해 투여된다.
- [0106] 본 발명의 약학 제제는 또한 환자의 상태가 이전에 코르티코스테로이드에 대해 내성이 된 경우에 환자의 상태를 코르티코스테로이드를 사용한 치료에 대해 재민감화(re-sensitise)할 수 있다.

- [0107] 본 발명의 일 구체예에서, 적용된 약학 제제의 투여량은 단독요법으로 사용하는데 적합한 투여량과 같지만 코르티코스테로이드와 조합하여 투여된다. 일 구체예에서, 환자가 이전에 코르티코스테로이드에 대해 내성이 된 경우, 단일 제제로서 서브 치료제일 수 있는 약학 제제의 투여량을 사용하고 코르티코스테로이드와 함께 투여하여 코르티코스테로이드에 대한 환자의 반응을 회복한다.
- [0108] 추가적으로, 본 발명의 약학 제제는 항바이러스 활성을 나타낼 수 있고, 천식 및/또는 COPD 같은 염증상태의 바이러스 악화를 치료하는데 유용하다.
- [0109] 본 발명의 약학 제제는 또한 인플루엔자 바이러스, 라이노바이러스 및/또는 호흡기 세포융합 바이러스의 예방, 치료 또는 개선에 유용할 수 있다.
- [0110] 일 구체예에서, 본 원에 개시된 약학 제제는 암, 구체적으로 폐암을, 특히 폐에 국소 투여함으로써 치료 또는 예방하는데 유용하다.
- [0111] 따라서, 다른 측면에서 본 발명은 여기에 기술된 약학 제제를 상기한 상태들 중 하나 이상을 치료하는데 사용하기 위해 제공한다.
- [0112] 다른 측면에서, 본 발명은 여기에 기술된 약학 제제를 상기한 상태들 중 하나 이상을 치료하는 의약 제조에 제공한다.
- [0113] 다른 측면에서, 본 발명은 대상에게 본 발명의 약학 제제의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 상기한 상태의 치료방법을 제공한다.
- [0114] 여기에 기술된 약학 제제는 또한 상기한 질병 중 하나 이상을 치료하기 위한 의약의 제조에서 사용할 수 있다.
- [0115] 용어 "치료"는 치료적 처치뿐만 아니라 예방까지를 포함하는 의미이다.
- [0116] 달리 특정되지 않는 한, 여기서 사용된 %값은 중량%값(wt.%)이다.
- [0117] 본 발명의 고체 결정질 형태, 및 이들을 포함하는 약학 제제는 향상된 결정화도(예를 들어, XRPD로 측정), 향상된 물리적 안정성(예를 들어, XRPD, IR, DVS, DSC 또는 TGA 분석으로 측정), 향상된 화학적 안정성 (예를 들어, HPLC로 측정), 향상된 락토스와의 물리적 상용화도(compatibility)(임의로 다른 첨가제와 조합된 경우), 향상된 락토스와의 화학적 상용화도(임의로 다른 첨가제와 조합된 경우), 투여시 향상된 입자크기 분포(예컨대, 개선된 미세입자 질량으로 입증)를 갖는 이점 또는, 종래기술의 고체 형태의 화학식 (I) 화합물과 비교하여 기타의 유리한 특성을 가질 수 있다.

약어

- [0119] aq 수성
- [0120] COPD 만성 폐쇄성 폐질환
- [0121] d 이중선(doublet)
- [0122] DCM 디클로로메탄
- [0123] DMAP 4-디메틸아미노페리딘
- [0124] DMSO 디메틸설폐사이드
- [0125] DPI 건조 분말 흡입기(inhaler)
- [0126] DSC 시차주사열량측정법
- [0127] DVS 동적증기흡착
- [0128] EDC.HCl 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 염산염
- [0129] (ES⁺) 전기분무 이온화, 양성 모드
- [0130] EtOAc 에틸 아세테이트

[0131]	HPLC	고성능 액체크로마토그래피
[0132]	HPLC-MS	고성능 액체크로마토그래피 질량 분석
[0133]	hr	시간
[0134]	IR	적외선
[0135]	LPS	리포폴리사카라이드
[0136]	(M+H) ⁺	프로톤화 분자 이온
[0137]	MDI	계량된 투약 흡입기
[0138]	MeOH	메탄올
[0139]	MEK	메틸에틸케톤
[0140]	MHz	메가헤르츠
[0141]	min	분
[0142]	mm	밀리미터
[0143]	ms	질량 분광분석법
[0144]	mTOR	라파마이신(rapamycin)의 포유동물 표적
[0145]	m/z	질량-대-전하 비율
[0146]	NH ₄ OAc	암모늄 아세테이트
[0147]	NMR	핵자기공명(분광법)
[0148]	Pd(dppf)Cl ₂	1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)
[0149]	ppm	백만분율
[0150]	q	사중선
[0151]	quin	오중선
[0152]	RH	상대습도
[0153]	RRT	상대적 채류시간
[0154]	R ^t	채류시간
[0155]	RT	실온
[0156]	s	단일선
[0157]	t	삼중선
[0158]	TBDMSI	tert-부틸디메틸실릴 클로라이드
[0159]	TGA	열중량분석
[0160]	TNF α	종양괴사인자 α
[0161]	XRPD	X-선 분말 회절
[0162]	<u>실시예</u>	
[0163]	<u>일반적 방법</u>	
[0164]	<u>HPLC-MS</u>	

[0165] 40 °C에서 2.5-4.5 mL min⁻¹의 유속으로 0.1% v/v 포름산을 함유하는 H₂O-MeCN 그래디언트로 4분 동안 용출하면서 Agilent Extend C18 컬럼(1.8 μm, 4.6 x 30 mm)을 사용하는 Agilent HP1200 시스템에서 수행하였다. 그래디언트 정보: 0-3.00 min, 95% H₂O-5% MeCN에서 5% H₂O-95% MeCN으로 램프(ramp); 3.00-3.01 min, 5% H₂O-95% MeCN에서 유지, 유속을 4.5 mL min⁻¹으로 증가; 3.01-3.50 min, 5% H₂O-95% MeCN에서 유지; 3.50-3.60 min, 95% H₂O-5% MeCN으로 복귀; 유속을 3.50 mL min⁻¹으로 감소; 3.60-3.90 min, 95% H₂O-5% MeCN에서 유지; 3.90-4.00 min, 95% H₂O-5% MeCN에서 유지, 유속을 2.5 mL min⁻¹으로 감소. UV 검출은 Agilent G1314B 가변 파장 검출기를 사용하여 254 nm에서 수행하였다.

[0166] 질량 스펙트럼(MS)

[0167] 전기분무 이온화(ESI)를 사용하여 m/z 60 내지 2000 범위에서 1.6 sec/사이클의 샘플링 속도로 Agilent G1956B를 사용하거나, m/z 150 내지 850 범위에서 2 Hz의 샘플링 속도로 Waters ZMD를 사용하거나 m/z 100 내지 1000 범위에서 2 Hz의 샘플링 속도로 Shimadzu 2010 LC-MS 시스템을 사용하여 얻었다.

[0168] NMR 스펙트럼(MS)

[0169] ¹H NMR 스펙트럼(실시예 10의 ¹H NMR 스펙트럼 제외)을 Bruker Avance III 분광광도계로 400 MHz에서 중수소화되지 않은 잔류 용매를 레퍼런스로 사용하여 얻었다.

[0170] 실시예 10의 ¹H NMR 스펙트럼은 Bruker Avance 분광광도계로 600 MHz에서 중수소화되지 않은 잔류 용매를 레퍼런스로 사용하여 얻었다.

[0171] 동적증기흡착(DVS)

[0172] 표면 측정 시스템 동적증기흡착 모델 DVS-1을 사용하여 수득. 약 19 mg의 샘플을 사용하여, 25 °C에서 대기습도에 대해 기록된 중량 변화를 다음 매개변수들을 사용하여 측정하였다:

[0173] 건조: 건조 질소 하에서 60분

[0174] 평형: 0.01 %/min. min: 15 min 및 max: 60min

[0175] 데이터 간격: 0.05% 또는 2.0 min.

[0176] RH(%) 측정 시점:

[0177] 제1 세트: 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 5

[0178] 제2 세트: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 5, 0.

[0179] X-선 분말 회절(XRPD)

[0180] XRPD 패턴을 Cu LFF X-선 투브(45 kV; 40 mA; Bragg-Brentano; 스피너(spinner) 스테이지)가 구비된 PANalytical (Philips) X'PertPRO MPD 회절계에서 Cu K_α 방사선 및 다음 측정 조건을 사용하여 얻었다:

[0181] 스캔 모드: 연속

[0182] 스캔 범위: 3 내지 50° 2θ

[0183] 스텝 사이즈: 0.02 ° /스텝

[0184] 카운팅 시간: 30 sec/스텝

[0185] 스피너 회전 시간: 1 sec

- [0186] 방사선 종류: CuK α
- [0187] 입사 빔 경로(incident beam path)
- [0188] 프로그램. 발산(divergence) 슬릿: 15 mm
- [0189] 평행(Soller) 슬릿: 0.04 rad
- [0190] 빔 마스크: 15 mm
- [0191] 산란방지(anti scatter) 슬릿: 1°
- [0192] 빔 나이프: +
- [0193] 회절 빔 경로
- [0194] 롱(long) 산란방지 쉴드: +
- [0195] 평행 슬릿: 0.04 rad
- [0196] Ni 필터: +
- [0197] 검출기: X'Celetor
- [0198] 샘플을 제로 백그라운드 샘플 홀더에 도포하여 준비하였다.

[0199] 적외선 분광학(IR)

마이크로 감쇠 전반사(microATR)를 사용하였고 샘플을 적합한 microATR 액세서리 및 다음과 같은 측정 조건을 사용하여 분석하였다:

- [0201] 장치: Thermo Nexus 670 FTIR 분광광도계
- [0202] 스캔 수: 32
- [0203] 분해능: 1 cm^{-1}
- [0204] 파장 범위: 4000 내지 400 cm^{-1}
- [0205] 검출기: KBr 원도우를 구비한 DTGS
- [0206] 빔 스플리터: KBr 상의 Ge
- [0207] 마이크로 ATR 액세서리: Si 결정을 갖는 Harrick Split Pea

[0208] 시차주사열량측정법(DSC)

RCS 냉각 유니트가 구비된 TA-Instruments Q2000 MTDSC에서 DSC 데이터를 수집하였다. 전형적으로 3 mg의 각 화합물을, 표준 알루미늄 TA-Instrument 샘플 팬에서, $10 \text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 으로 $25 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 에서 $300 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 까지 가열하였다. 샘플에 대해 $50 \text{ ml}/\text{min}$ 의 질소 퍼지를 유지하였다.

[0210] 열중량분석(TGA)

TA-Instruments Q500 열중량계(thermogravimeter)로 TGA 데이터를 수집하였다. 전형적으로 10 mg의 각 샘플을 사전 계량된 알루미늄 팬에 옮기고, 달리 지시되지 않는 한 $20 \text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 으로 주위 온도에서 $300 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 또는 < 80[(w/w)%]까지 가열하였다.

[0212] 화학적 안정성 - HPLC

HPLC 분석을 다음 작동조건을 사용하여 수행하였다:

- [0214] 컬럼 Waters Xbridge C18(150 x 3.0 x 3.5 mm) 또는 등가물
- [0215] (SST에서 특정된 성능이 만족되고 모든 관련 화합물의 비교가능
- [0216] 한 분리가 입증되는 컬럼들을 등가물로 간주)
- [0217] 컬럼 온도 35 °C
- [0218] 샘플 온도 10 °C
- [0219] 유속 0.45 ml/min
- [0220] 주입 부피 시스템의 품질 제한(검출기와 주입기)이 초과되지 않고 주요 화합물의 피크 형태가 허용가능하다면 주입 부피는 조절될 수 있다, 가이드로서 30 μ l가 적합한 것으로 생각된다.
- [0221] 검출 255 nm에서 UV 검출
- [0222] 이동상 제제와 조성물:
- [0223] A: 10 mM 암모늄 아세테이트(0.771 g/l) + 0.1%, v/v 트리플루오로아세트산 수용액
- [0224] B: 아세토니트릴
- [0225] 그래디언트
- [0226] 분석진행시간 41분
- | 용매 | 시간 (분) | | | | | |
|----|--------|----|-----|-----|----|----|
| | 0 | 35 | 36 | 41 | 42 | 48 |
| %A | 95 | 30 | 0 | 0 | 95 | 95 |
| %B | 5 | 70 | 100 | 100 | 5 | 5 |
- [0227]
- [0228] 이) HPLC 방법을 사용하여 분해물 D019492를 RRT0.86에서 용출하였다.
- [0229] 화학적 안정성 - 초고압 액체크로마토그래피(UPLC)
- [0230] UPLC 분석을 다음 작동조건을 사용하여 수행하였다:
- [0231] 컬럼 Acquity BEH C₁₈; 2.1 x 150 mm; 1.7 μ m 또는 등가물
- [0232] (SST에서 특정된 성능이 만족되고 모든 관련 화합물의 비교가능
- [0233] 한 분리가 입증되는 컬럼들을 등가물로 간주)
- [0234] 컬럼 온도 35 °C
- [0235] 샘플 온도 10 °C
- [0236] 유속 0.40 ml/min
- [0237] 주입 부피 시스템의 품질 제한(검출기와 주입기)이 초과되지 않고 주요 화합물의 피크 형태가 허용가능하다면 주입 부피는 조절될 수 있다, 가이드로서 4 μ l가 적합한 것으로 생각된다.
- [0238] 검출 255 nm에서 UV 검출
- [0239] 이)동상 제제와 조성물:
- [0240] A: 10 mM 암모늄 아세테이트(0.771 g/l) + 0.1%, v/v 트리플루오로아세트산 수용액
- [0241] B: 아세토니트릴
- [0242] 그래디언트

[0243]

분석진행시간 23분

용매	시간(분)					
	0	19	20	23	23.5	28
%A	95	30	0	0	95	95
%B	5	70	100	100	5	5

[0244]

이 UPLC 방법을 사용하여 분해물 D019492를 RRT 0.92-0.93에서 용출하고 분해물 D019493을 RRT 0.86-0.87에서 용출하였다.

[0246]

시약 및 공급업체

[0247]

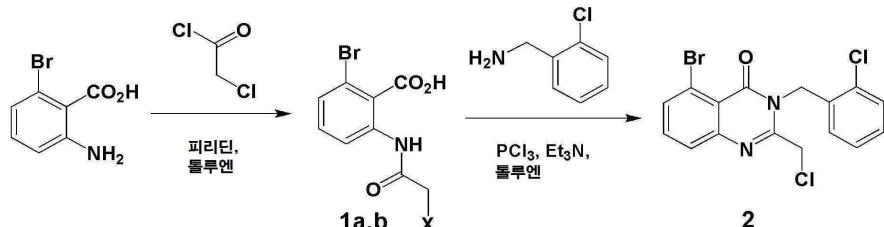
Lactohale200[®]: 입자크기 (Sympatec): D10: 5-15 μm ; D50: 50-100 μm ; D90: 120-160 μm . 마그네슘 스테아레인트: Grade Hyqual[®] 2257; Avantor에서 공급. 입자크기: D10: 전형적으로 3 μm ; D50: 전형적으로 11.5 μm (10.5 - 16.5 μm); D90: 전형적으로 24 μm (18 - 28 μm). 미세 분말로 공급

[0248]

실시예 1 - 고체 결정질 수화물 형태의 6-(2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-파라졸로[3,4-d]파리미딘-1-일)-메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-N,N-비스(2-메톡시에틸)헥스-5-인아미드(화학식 (I)의 화합물)의 제조

[0249]

5-브로모-3-(2-클로로벤질)-2-(클로로메틸)퀴나졸린-4(3H)-온 (2)



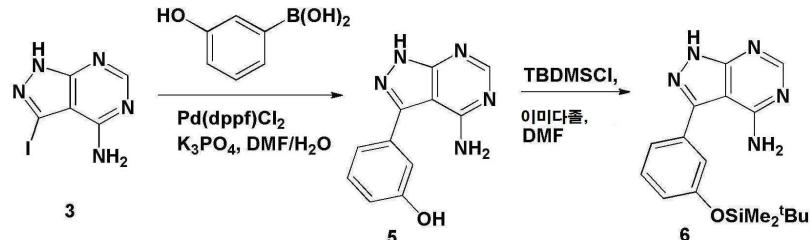
[0250]

빙냉조에서 0 °C로 냉각된, 교반된 2-아미노-6-브로모-벤조산 (3.06 g, 14.2 mmol)의 톨루엔(75 mL) 용액에 피리딘(0.60 mL, 7.10 mmol)을 첨가한 다음, 클로로아세틸 클로라이드(2.26 mL, 28.4 mmol)의 톨루엔(75 mL) 용액을 1시간 동안 적가하였다. 반응 혼합물을 실온이 되게 하고, 115 °C에서 3시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각하였다. 용매 부피를 진공에서 증발시켜서 절반으로 줄였다. 밤새 방치하여 생성물을 침전시키고 여과에 의해 수집하여 2-브로모-6-(2-클로로아세트아미도)벤조산 (1a, X = Cl) (1.44 g)을 흰색 고체로 얻었다: m/z 290/292 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+). 여과액을 진공에서 농축하고 잔류물을 에탄올/헵탄으로 용해하여 2-브로모-6-(2-하이드록시아세트아미도)벤조산 (1b X = OH) (1.02 g, 합쳐진 수율, 59%)을 얻었다: m/z 274/276 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+). 1a 및 1b 모두 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용할 수 있다.

[0252]

톨루엔(250 mL)에 용해된 화합물 (1a) (7.50 g, 27.4 mmol), 2-클로로벤질아민(5.00 mL, 41.05 mmol) 및 트리에틸아민(5.70 mL, 41.1 mmol)의 교반된 용액에 삼염화인(2.60 mL, 30.1 mmol)의 톨루엔(250 mL) 용액을 1시간 동안 적가하였다. 반응 혼합물을 110 °C로 24시간 가열한 다음, 뜨거운 용액을 따라내어 진공에서 농축하였다. 잔류물을 프로판-2-올(50 mL)에 용해하여 표제 화합물 (2) (6.41 g, 59%)을 노란색 고체로 얻었다: R^t 2.67 min; m/z 397/399 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+).

[0253]

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

[0254]

[0255]

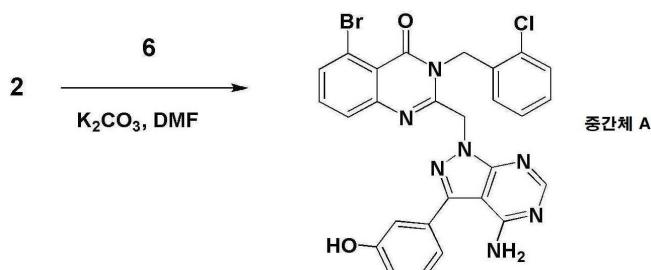
탈기된 DMF/물 (3:2, 140 mL)에 용해된 3-요오도-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 (3) (8.22 g, 31.5 mmol), 3-페놀 보론산 (13.0 g, 94.5 mmol) 및 인산칼륨 (10.0 g, 47.3 mmol)의 교반된 혼탁액에 Pd(dppf)Cl₂ (13.0 g, 15.7 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 환기하고 120 °C에서 2시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (500 mL) 및 염산(2 M, 500 mL)으로 희석하여 얻어진 혼탁액을 여과하였다. 여과액을 염산(2 M, 2 x 500 mL)으로 추출하였다. 모아진 수성 추출액을 탄산나트륨의 포화 수용액으로 pH 10까지 염기화하였다. 형성된 침전을 여과하고 여과액을 EtOAc (3 x 1 L)로 추출하였다. 모아진 유기 추출물을 건조, 여과하고 용매를 진공에서 제거하여 회색 고체를 얻었다. 워크업 (workup) 과정에서 생성된 모든 고체 물질을 모아서 DCM에 용해하여 3-(4-아미노-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-3-일)페놀 (5) (6.04 g, 84%)을 회색 고체로 얻었다: m/z 228 (M+H)⁺ (ES⁺).

[0256]

건조 DMF (100 mL)에 용해된 페놀 (5) (4.69 g, 20.66 mmol) 및 이미다졸 (2.10 g, 30.99 mmol)의 교반 용액에 TBDMSCl (4.70 g, 30.99 mmol)를 첨가하였다. 16 hr 후에, 이미다졸(2.10 g, 30.99 mmol)과 TBDMSCl (4.70 g, 30.99 mmol)의 다른 분액을 첨가하고 혼합물을 48 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(120 mL)로 희석하고 DCM (2 x 200 mL)으로 추출하였다. 모아진 유기 추출물을 물(2 x 200 mL)로 세척하고, 건조 및 여과하여 진공으로 증발시켜서 부피를 대략 100 mL로 줄였다. 얻어진 슬러리를 여과하고 고체를 햅탄(50 mL)으로 세척하여 표제 화합물 (6) (6.05 g, 85%)을 회백색 고체로 얻었다: m/z 343 (M+H)⁺ (ES⁺).

[0257]

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

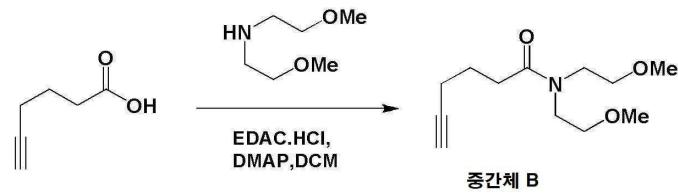


[0258]

[0259]

DMF (2.5 mL)에 용해된 5-브로모-3-(2-클로로벤질)-2-(클로로메틸)퀴나졸린-4(3*H*)-온 (2) (100 mg, 0.25 mmol) 및 탄산칼륨(42 mg, 0.30 mmol)의 교반된 혼합물에 3-(3-(*tert*-부틸디메틸실릴옥시)페닐)-1*H*-피라졸로[3,4-*d*]피리미딘-4-아민 (6) (94 mg, 0.28 mmol)의 DMF (2.5 mL) 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 RT에서 18 hr 동안 교반하였다. 탄산칼륨(3 x 35 mg, 0.75 mmol)을 30 hr에 걸쳐서 3 부분으로 첨가하고, 이후 용매를 진공으로 제거하여 4.5% 메탄올의 DCM으로 용출하면서 조생성물을 플래시 컬럼크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물인 중간체 A, (94 mg, 64%)를 회백색 고체로 얻었다: R^t 2.01 min; m/z 588/590 (M+H)⁺, (ES⁺).

[0260] 중간체 B: N,N-비스(2-메톡시에틸)헥스-5-인아미드



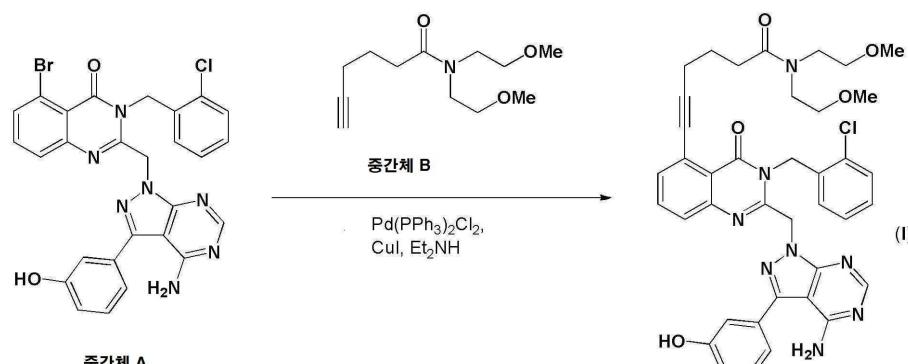
[0261]

[0262]

헥스-5-인산(7.11 g, 63.4 mmol), EDC.HCl(14.0 g, 72.9 mmol) 및 DMAP (387 mg, 3.17 mmol)의 DCM (600 mL) 용액에 0 °C에서 비스(2-메톡시에틸)아민(9.3 mL, 63 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 20 hr 동안 RT까지 가온한 다음, 염산(1 M, 2 x 500 mL)과 물(500 mL)로 세척하였다. 유기층을 건조하고 진공으로 증발시켜서 표제 화합물, 중간체 B를 노란색 오일로 얻었다(16 g, 97%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.88 (3H, m), 2.26 (2H, m), 2.49 (2H, m), 3.32 (6H, s), 3.51 (4H, m), 3.55 (4H, m)

[0263]

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



[0264]

중간체 A ((2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-5-브로모-3-(2-클로로벤질)퀴나졸린-4(3H)-온(65.7 g, 1.0 equiv), 요오드화구리(I)(1.06 g, 0.05 moles/mol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드(3.92 g, 0.05 moles/mol), 중간체 B (N,N-비스(2-메톡시에틸)헥스-5-인아미드(63.42 g, 2.5 moles/mol) 및 디에틸아민(837.05 mL; 591.21 g, 7.5 L/mol)을 2 L 반응기에 첨가하고 혼합물을 아르곤 페징으로 탈기하였다. 반응 혼합물을 55 °C(환류온도)까지 30분 동안 가온한 다음, 55 °C에서 교반하였다. 2시간 후에 혼합물을 22 °C로 냉각하고 진공으로 농축하여 암갈색의 반고체 잔류물(201.0 g)을 제조하였다. 잔류물을 MEK(781 mL)에 용해하고 물(223 mL)을 첨가하였다. 5분 동안 강력하게 교반한 후, 층을 분리하고 수성 층을 폐기하였다. 유기층을 10% w/v 수성 NH_4OAc (300 mL) 및 2 % w/v 수성 NaCl (112 mL)로 세척한 후, 진공에서 MEK 중의 불균일 혼합물(230 g)로 부분적으로 농축하였다. 혼합물을 16시간 동안 교반하고 여과한 다음, 침전물을 MEK (3 x 25 mL)로 세척하였다. 얻어진 고체를 50 °C에서 진공으로 18시간 동안 건조하여 "정제되지 않은" 6-(2-((4-아미노-3-(3-하이드록시페닐)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-1-일)메틸)-3-(2-클로로벤질)-4-옥소-3,4-디하이드로퀴나졸린-5-일)-N,N-비스(2-메톡시에틸)헥스-5-인아미드 (화학식 (I)의 화합물)(54.13 g; 0.66 equiv; 65.97% 수율)를 얻었다.

[0266]

정제되지 않은 화학식 (I)의 화합물(53.5 g; 1.00 equiv), 메탄올(7.28 mL, 0.1 L/mol) 및 디클로로메탄(145.53 mL, 2 L/mol)을 250 mL의 반응기 내에서 22 °C의 온도로 교반하였다. 4시간 후에 고체를 여과하고 디클로로메탄(29 mL)으로 세척한 후, 진공에서 40 °C의 온도로 18시간 동안 건조하여 수화물 형태의 화학식 (I)의 화합물(표제 화합물)을 회백색 고체로 얻었다(45.3 g; 0.85 equiv; 84.67% 결정화 수율).

[0267]

실시예 2 - 고체 결정질 무수물 형태의 화학식 (I) 화합물의 제조

[0268]

본 실시예에 기술된 모든 반응은 질소 기류 하에서 수행되었다. 실시예 1에서 제조된 수화물 형태의 화학식 (I)의 화합물(14.0 g)과 1-프로판올(210 mL, 15 L/kg)을 400 mL의 결정화 용기에 첨가하였다. 얻어진 불균일

혼합물을 교반하고 90 °C로 가온하였다(혼합물은 85 °C에서 균일하게 되었다). 용액의 온도가 90 °C에 이르면 금속 스캐빈저(scavenger)(SiliaMetS® Thiol 0.7 g (5 % w/w))를 첨가하고 혼합물의 온도를 95 °C로 가온하였다. 95 °C에서 15분 동안 교반한 후, 혼합물을 90 °C로 냉각하고 90 °C에서 다시 2시간 동안 교반하였다. 이후, 금속 스캐빈저를 여과하고 균일한 여과액을 다시 교반하여 95 °C로 가온한 다음, 85 °C로 냉각하고 8시간 동안 교반하였다. 여과액을 8시간에 걸쳐 20 °C로 냉각하고 추가로 6시간 동안 20 °C에서 교반하였다. 생성물을 여과하고 1-프로판올(6 ml)로 세척한 후, 진공으로 50 °C에서 18시간 동안 건조하여 무수물 형태의 화학식 (I)의 화합물을(12.6 g, 90%)을 흰색 고체로 얻었다.

[0269] 상기한 방법은 임의로 씨딩(seeding)으로 결정화를 촉진하는 방법을 적용할 수 있다.

[0270] **실시예 3 - 고체 결정질 수화물 및 무수물 형태의 화학식 (I) 화합물의 XRPD 분석**

[0271] 수화물 및 무수물 형태의 화학식 (I) 화합물의 XRPD 분석을 일반적 절차에 기술된 방법을 사용하여 수행하였다. 얻어진 회절 패턴을 도 1과 2에 나타내었다. 2개의 XRPD 패턴은 할로(halo)가 없는 회절 피크를 나타내었으며, 따라서 두 물질이 모두 결정질임을 시사하였다. 두 형태의 피크와 강도를 이하의 표 1과 2에 기재하였다:

표 1 - 수화물 형태의 화학식 (I) 화합물의 특징적 XRPD 피크

XPDRD 피크 (± 0.2 도, 2-theta values)
5.6
7.6
9.6
11.1
12.2
12.6
13.3
13.9
15.9
17.0
18.9
20.3
21.8
23.1

표 2 - 무수물 형태의 화학식 (I) 화합물의 특징적 XRPD 피크

XPDRD 피크 (± 0.2 도, 2- theta values)
5.6
7.9
11.2
12.3
15.6
17.6
18.4
21.4
22.5
24.2

[0272]

[0274] 2개의 고체 결정질 형태는 일부 피크를 공동으로 나타내어 이들이 (별개가 아닌)관련된 결정구조를 가지는 것임을 시사하였다.

[0275] **실시예 4 - 수화물 및 (미분화 및 미분화되지 않은)무수물 형태의 화학식 (I) 화합물의 열 분석**

[0276] 수화물 형태와 (미분화 및 미분화되지 않은)무수물 형태의 화학식 (I) 화합물의 열 분석을 일반적 방법에 기술된 TGA, DVS, XRPD, IR 및 DSC를 사용하여 수행하였다. 적절하다면, 주위 온도 및 상대습도 하의 샘플(참조 샘플/"0 일")을 다양한 온도와 상대습도 하에 보관된 샘플(비교 샘플)과 비교하였다.

[0277] 미분화된 무수물 형태의 화학식 (I)의 화합물을 제트밀 미분화 장치(1.5 bar) (Hosokawa Alpine 제조)를 사용하여 제조하였다. 입자크기분포는 레이저 회절(Malvern Mastersizer instrument)을 사용하여 측정하였다. 미분화된 무수물 형태의 화학식 (I) 화합물의 입자크기 분포는 다음과 같다: 1.40 μm 의 D10; 2.77 μm 의 D50 및 5.29

μm 의 D90.

[0278] 시험된 보관 조건은 RT <5% RH, RT 56% RH, RT 75% RH, 50 °C 와 40 °C 75% RH에서 4주였다. XRPD와 IR 데이터는 또한 80 °C에서 1주 후에 얻었다.

[0279] 고체 결정질 수화물 형태

[0280] TGA: 참조 샘플(t=0)과 (상이한 보관조건에 노출된)비교 샘플을 20 °C/min로 RT에서 300 °C까지 가열하였다. 참조 샘플 (t=0)의 TGA 곡선을 도 11에 나타내었으며 모든 샘플에 대한 결과를 표 3에 기재하였다. 도 11에서 보이는 바와 같이, 자유 용매 또는 흡습성 수분의 증발(29.39 °C 내지 44.82 °C 사이의 제1 피크로 표시)로 인해 RT에서 45 °C까지의 온도 영역에서 1.1%의 중량 손실이 관찰되었다. 결합 용매의 증발로 45 °C 내지 190 °C에서 1.5%의 중량 손실이 관찰되었고, 190 °C 이상에서의 중량 손실은 생성물의 증발 및 분해 때문이었다. 중량 손실 프로파일을 표 3에서 비교 샘플들과 비교한 결과, 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

[0281] DVS: 참조 샘플의 DVS 등온선 플롯을 도 3에 나타내었고 질량 플롯의 DVS 변화를 도 4에 나타내었다. 초기 건조 단계에서, 2.2%의 중량 손실이 기록되었고, 얻어진 건조 생성물은 흡습성인 것을 확인하였다. 흡습성 생성물은 대기습도에 따라 최대 2.1%의 수분을 흡착하였으며 탈착 사이클 동안 완전히 건조되었다. 흡착/탈착 후 얻어진 생성물에 대해 XRPD와 IR을 측정한 결과, 참조 샘플과 유사한 것을 확인하였다. 이러한 데이터들은 수화물 형태가 흡습성인 것을 나타내는 것이다.

[0282] XRPD 및 IR: 참조 샘플 (t=0)의 XPRD 회절 패턴을 도 1에 나타내었고 IR 추적을 도 7에 나타내었다. 회절패턴과 IR 추적을 (상이한 보관조건에 노출된)비교 샘플과 비교하였고, 결과를 표 3에 기재하였다. 회절패턴과 IR 추적은 대부분의 샘플에서 일치하거나 매우 유사하였으나, 50 °C와 80 °C의 고온 및 건조 조건(RT/<5%RH) 하에서 보관한 후, 참조 샘플과 비교했을 때(표 3의 "±Ref" 엔트리로 알 수 있는 바와 같이) XRPD 회절 패턴과 IR 추적에서 약간의 차이가 관찰되었다. 또한 이러한 동일한 작은 차이가 DVS 후에 참조 샘플의 XRPD 회절 패턴과 IR 추적에서 관찰되어, 50 °C, 80 °C 및 RT <5%RH 샘플에서 관찰된 차이가 생성물의 건조 때문임을 시사하였다.

[0283] DSC: 참조 샘플(t=0)과 (상이한 보관조건에 노출된)비교 샘플을 10 °C/min로 25 °C에서 300 °C까지 가열하였다. 참조 샘플의 DSC 곡선을 도 9에 나타내었으며 모든 샘플에 대한 결과를 표 3에 기재하였다. 도 9에서, 참조 샘플이 용융하여 용매 증발로 인해 64.5 °C에서 흡열 시그널을 갖고 약 183.5 °C에서 분해되는 것으로 나타났다.

[0284] 요약하면, 수화물은 양호한 물리적 안정성을 갖는 것이 분명하였다. 생성물은 흡습성인 것으로 보이며 건조 조건 하에서 물이 일부 손실되었다. 그러나, 결정질 형태는 물 손실과 물 증량에 안정한 것으로 나타났다.

표 3 – 수화물 형태의 회화식 (I) 회합물에 대한 안정성 테이블

생성물	조건	TGA		XRD	IR	DSC		외관
		<45°C	<190°C			Max (°C)	Extra (°C)	
수화물	0 일 *	1.1	1.5	Cryst., Ref	Cryst., Ref	183.5	64.5 (44 J/g)	흰색
	RT/<5 % RH	0.7	0.9	±Ref	±Ref	183.6	62.7 (23 J/g)	흰색
	RT/56%RH	1.0	1.1	~Ref	~Ref	183.5	66.0 (40 J/g)	흰색
	RT/75 % RH	1.2	1.3	~Ref	~Ref	183.5	65.3 (40 J/g)	흰색
	80°C (1주)	-	-	±Ref	±Ref	-	-	흰색
	50°C	1.0	1.0	±Ref	±Ref	183.7	64.7 (37 J/g)	흰색
	40°C/75%RH	0.9	1.0	~Ref	~Ref	183.4	66.9 (39 J/g)	흰색

* 주위 온도 및 상대 습도

Cryst., Ref: 결정질 참조

~Ref: 결정질 참조와 일치

±/- Ref: 결정질 참조와 유사

[0285]

[0286] (미분화되지 않은)고체 결정질 무수물 형태

[0287] TGA(표 4와 도 12): 참조 샘플과 비교 샘플을 20 °C/min로 실온에서 300 °C까지 가열하였다. 참조 샘플 (t=0)의 TGA 곡선을 도 12에 나타내었으며 모든 샘플에 대한 결과를 표 4에 기재하였다. 도 12로부터, 참조 샘플의 경우 자유 용매 및/또는 흡습성 수분의 증발로 인해 실온에서 100 °C까지의 온도 영역에서 0.2%의 중량 손실이 관찰되었다. 100 °C 내지 200 °C에서 0.4%의 중량 손실이 관찰되었으며, 추측컨대 생성물의 증발 및 분해 때문으로 보인다. 중량 손실 프로파일을 비교 샘플들과 비교한 결과, RT/<5%RH의 건조 조건 하에서 차이가 관찰되었으며, 0.7%와 0.9%의 낮은 중량 손실율(%)이 발생하였다.

[0288] DVS: 참조 샘플의 DVS 등온선 플롯을 도 5에 나타내었고 질량 플롯의 DVS 변화를 도 6에 나타내었다. 초기 건조 단계에서, 0.1%의 중량 손실이 기록되었다. 얻어진 건조 생성물은 흡습성 양태를 나타내지 않았으며, 시험하는 동안 동일한 고체 상태로 잔류하였다.

[0289] XRPD 및 IR: 참조 샘플의 XPRD 회절 패턴을 도 2에 나타내었고 IR 추적을 도 8에 나타내었다. 회절패턴과 IR 추적을 비교 샘플과 비교하였고, 결과를 표 4에 기재하였다. 회절패턴과 IR 추적은 모든 샘플에서 일치하여 상이한 조건에서 보관한 후에도 고체 상태 변화가 일어나지 않은 것으로 나타났다.

[0290] DSC: 참조 샘플과 비교 샘플을 10 °C/min로 25 °C에서 250 °C까지 가열하였다. 참조 샘플의 DSC 곡선을 도 10에 나타내었으며 모든 샘플에 대한 결과를 표 4에 기재하였다. 도 10으로부터, 참조 샘플이 약 187.0 °C에서 (가능하면 분해되면서) 용융하는 것이 분명하였다. 참조 샘플의 DSC 데이터를 비교 샘플과 비교한 결과, 보관 조건은 물질의 녹는점을 변화시키지 않는 것이 분명하였다.

[0291] 요약하면, 고체 결정질 무수물 형태의 화학식 (I) 화합물은 시험된 모든 조건에서 물리적으로 안정하였다.

표 4-(미분화되지 않은) 무수물 형태의 화학식 (I) 화합물에 대한 안정성 데이터

생성물	조건	TGA		XRD	IR	DSC	외관
		<100	<200°C			Max (°C)	
무수물 형태 (비-미분화)	0 일	0.2	0.4	Cryst., Ref	Cryst., Ref	187.0	흰색
	80°C	-	-	~Ref	~Ref	-	흰색
	RT/5% RH	0.3	0.5	~Ref	~Ref	187.6	흰색
	RT/56%RH	0.4	0.5	~Ref	~Ref	187.4	흰색
	RT/75% RH	0.3	0.4	~Ref	~Ref	187.0	흰색
	50°C	0.3	0.4	~Ref	~Ref	187.2	흰색
	40°C/75%RH	0.4	0.5	~Ref	~Ref	187.2	흰색

[0292]

(미분화된) 고체 결정질 무수물 형태

[0294] TGA: 참조 샘플과 비교 샘플을 20 °C/min로 실온에서 300 °C까지 가열하고, 모든 샘플에 대한 결과를 표 5에 기재하였다.

[0295] DVS: 참조 샘플의 DVS 등온선 플롯을 도 13에 나타내었다. 초기 건조 단계에서, 0.1%의 중량 손실이 기록되었다. 생성물은 약간 흡습성이 있는 것으로 판찰되었으며, 대기 조건에 따라 최대 0.9%의 수분을 흡착하였다. 탈착 사이클에서 생성물은 완전하게 건조되는 것을 확인하였다.

[0296] XRPD 및 IR: 참조 샘플의 회절 패턴과 IR 추적을 비교하였고, 결과를 표 5에 기재하였다. 회절패턴과 IR 추적이 모든 샘플에서 일치하는 것을 확인하였으며, 이것은 상이한 조건에서 보관한 후에도 고체 상태 변화가 일어나지 않는 것을 의미한다.

[0297] DSC: 참조 샘플과 비교 샘플을 10 °C/min로 25 °C에서 250 °C까지 가열하였다. 모든 샘플에 대한 결과를 표 5에 기재하였다. 참조 샘플의 DSC 곡선은 약 186 °C에서 생성물의 (가능하면 분해와 함께) 용융을 나타내었다. 추가 발열 시그널이 추측컨대 밀링 동안 생성된 샘플 내에 존재하는 무정형 물질 또는 결정 가공물의 재결정화로 인해 약 124 °C에서 관찰되었다.

[0298] 요약하면, 미분화된 고체 결정질 무수물 형태의 화학식 (I)의 화합물은 약간 흡습성이긴 하지만 시험된 모든 조건에서 물리적으로 안정하였다.

표 5-(미분화된) 무수물 형태의 화학식 (I) 화합물에 대한 안정성 데이터

생성물	조건	TGA		XRD	IR	DSC		외관
		<100	<200°C			Max (°C)	Extra (°C)	
무수물 형태 (미분화)	0 일	0.2	0.4	Cryst., Ref	Cryst., Ref	185.6	123.4 (4 J/g)	흰색
	80°C	-	-	~Ref	~Ref	-	-	흰색
	RT/5% RH	0.3	0.4	~Ref	~Ref	185.7	123.7 (4 J/g)	흰색
	RT/56%RH	0.4	0.4	~Ref	~Ref	185.5	123.0 (4 J/g)	흰색
	RT/75% RH	0.3	0.4	~Ref	~Ref	185.6	123.3 (4 J/g)	흰색
	50°C	0.5	0.4	~Ref	~Ref	185.4	124.9 (4 J/g)	흰색
	40°C/75%RH	0.2	0.3	~Ref	~Ref	185.7	124.5 (2 J/g)	흰색

[0299]

실시예 5 - 고체 결정질 수화물 및 고체 결정질 (미분화 및 미분화되지 않은) 무수물 형태의 화학식 (I) 화합물

의 HPLC 분석

[0301] 고체 결정질 수화물 형태 및 고체 결정질 (미분화 및 미분화되지 않은)무수물 형태의 화학식 (I) 화합물의 화학적 안정성을 주위 온도와 상대습도의 샘플(참조 샘플)과 다양한 온도와 상대습도에서 보관된 샘플(비교 샘플)과 비교하여 측정하였다. 샘플들을 다양한 조건 하에서 표 6, 7 및 8에 나타낸 바와 같이 1, 4 또는 8주 동안 보관하였다. 이후, 샘플을 HPLC에 의해 일반적 절차의 방법과 육안 검사로 분석하였다.

수화물 형태

[0303] 표 6에 나타낸 데이터로부터 수화물 형태의 화학식 (I)의 화합물이 빛에 대한 약간의 민감성이 관찰되었지만 화학적으로 안정한 것이 분명하였다.

표 6 - 수화물 형태의 화학식 (I) 화합물에 대한 안정성 데이터

생성물	조건	HPLC 불순을 합계			외관		
		1 주	4 주	8 주	1 주	4 주	8 주
수화물	참조	1.52	-	-	흰색	-	-
	0.3 일 ICH light*	1.61	-	-	흰색	-	-
	80°C	1.58	-	-	흰색	-	-
	40°C/75 % RH	1.54	1.46	1.54	흰색	흰색	흰색
	50°C	1.53	1.53	1.59	흰색	흰색	흰색
	RT/<5%RH	-	1.50	1.53	-	흰색	흰색
	RT/56%RH	-	1.53	1.54	-	흰색	흰색
	RT/75%RH	-	1.48	1.60	-	흰색	흰색

* 유도 일광 (라이트 캐비넷 700W/m²)

(미분화되지 않은)무수물 형태

[0306] 표 7에 나타낸 데이터로부터 무수물 형태의 화학식 (I)의 화합물이 빛에 민감한 것이 분명하였다. ICH광에서 0.3일 동안 보관한 후에 분해 생성물이 RRT 1.12와 RRT 1.24에서 관찰되었다.

표 7 - 무수물 형태의 화학식 (I) 화합물 (고체 상태)에 대한 안정성 데이터

생성물	조건	HPLC 불순을 합계			외관		
		1 주	4 주	8 주	1 주	4 주	8 주
무수물 형태 (비-미분화)	참조	0.72	-	-	흰색	-	-
	0.3da ICH light	1.08	-	-	엷은 노란색	-	-
	80°C	0.71	-	-	흰색	-	-
	40°C/75 % RH	0.71	0.72	0.72	흰색	흰색	흰색
	50°C	0.71	0.71	0.73	흰색	흰색	흰색
	RT/<5%RH	-	0.72	0.74	-	흰색	흰색
	RT/56%RH	-	0.71	0.77	-	흰색	흰색
	RT/75%RH	-	0.71	0.74	-	흰색	흰색

[0307]

(미분화된)무수물 형태

[0309] 표 8로부터 미분화된 무수물 형태의 화학식 (I)의 화합물이 빛에 민감한 것이 분명하였다. ICH광에서 0.3일 동안 보관한 후에 분해 생성물이 RRT 1.12에서 관찰되었다.

표 8 - (미분화된) 무수물 형태의 화학식 (I) 화합물에 대한 안정성 테이블

생성물	조건	HPLC 불순물 합계			외관		
		1 주	4 주	8 주	1 주	4 주	8 주
무수물 형태 (미분화)	참조	0.72	-	-	흰색	-	-
	0.3da ICH light	0.89	-	-	엷은 노란색	-	-
	80°C	0.71	-	-	흰색	-	-
	40°C/75 % RH	0.72	0.71	0.76	흰색	흰색	흰색
	50°C	0.71	0.71	0.76	흰색	흰색	흰색
	RT/5%RH	-	0.70	0.73	-	흰색	흰색
	RT/56%RH	-	0.71	0.74	-	흰색	흰색
	RT/75%RH	-	0.73	0.75	-	흰색	흰색

[0310]

[0311] HPLC 분석 결과, 수화물 및 무수물(미분화된 것과 미분화되지 않은 것 모두) 형태의 화학식 (I) 화합물의 화학적 안정성은 비슷하지만, 모든 형태들이 빛에 대해 약간의 민감성을 보이는 것으로 나타났다.

[0312]

실시예 6 - 락토스를 포함하는, 수화물 형태 및 무수물 형태의 화학식 (I) 화합물 각각에 대한 XRPD/IR 분석

[0313]

수화물 형태의 화학식 (I) 화합물과 락토스의 혼합물 및 (미분화된)무수물 형태의 화학식 (I) 화합물과 락토스의 혼합물(각각 50%/50%)을 Lactohale[®] (DOMO[®]/Frieslandfoods 제공)를 락토스 공급원으로 사용하여 제조하였다. 혼합물을 상이한 온도와 습도 하에 보관하였고 0시간 보관, 보관 1주 및 4주 후에 XRPD 및 IR로 분석하였다. 1주와 4주 안정성 샘플의 IR 스펙트럼과 XRPD 패턴을 0시간에 생성된 IR 스펙트럼 및 XRPD 패턴과 비교하였다.

[0314]

고체 결정질 수화물

[0315]

블렌드 제조: 수화물 형태의 화학식 (I) 화합물 약 250 mg과 Lactohale200[®] 250 mg을 아게이트(agate) 유발에 투입한 후 막자와 플라스틱 블레이드(Feton)를 사용하여 5분 동안 혼합하였다. 물리적 블렌드를 스크류 뚜껑이 있는 10 mL 갈색 유리 플라스크(밀폐)와 뚜껑이 없는 것(개방)에 충전하였다. 다음 보관 조건을 사용하였다:

[0316]

80 °C: 1 주(밀폐);

[0317]

50 °C: 1 주 및 4 주 (밀폐);

[0318]

40 °C/75%RH: 1 주 및 4 주 (개방)

[0319]

고체 결정질 수화물 형태와 락토스의 블렌드 샘플에 대한 대조 IR 샘플을 도 14에 나타내었다. 다양한 보관 조건 후 IR 스펙트럼을 얻었다. 1주와 4주 안정성 샘플의 IR 스펙트럼과 0시간 보관의 IR 스펙트럼 간에 차이는 관찰되지 않았다. 수화물 형태와 락토스 간의 상호작용은 관찰되지 않았으며, 수화물 형태는 모든 보관 조건 하에서 안정하였다.

[0320]

고체 결정질 수화물 형태와 락토스의 블렌드 샘플의 참조 XRPD 패턴을 도 15에 나타내었다. 다양한 보관 조건 후 XRPD 패턴을 얻었다. 1주와 4주 안정성 샘플에 대해 생성된 XRPD 패턴은 보관시간 0의 회절패턴과 유사하였다. 수화물 형태의 전형적 회절 피크가 Lactohale200[®]의 존재 하에 변화하지 않는 것을 분명히 볼 수 있으며, 이는 수화물 형태가 락토스 존재 하에서 물리적으로 안정한 것임을 시사한다.

[0321]

IR 스펙트럼은 수화물 형태와 락토스 간의 상호작용을 나타내지 않았으며, XRPD 결과는 수화물 형태의 고체 상태 전환이 없는 것을 나타내었다. 이와 같이, 수화물 형태는 락토스와 물리적으로 상용가능한 것으로 결론지을 수 있다.

[0322]

고체 결정질 무수물 형태

[0323]

블렌드 제조: (미분화된)무수 화학식 (I)의 화합물 약 500 mg과 Lactohale 200[®] 500 mg을 아게이트 유발에 투입한 후 막자와 플라스틱 블레이드(Feton)를 사용하여 5분 동안 혼합하였다. 물리적 블렌드를 스크류 뚜껑이 있는 10 mL 갈색 유리 플라스크(밀폐)와 뚜껑이 없는 것(개방)에 충전하였다. 다음 보관 조건을 사용하였다:

[0324] 80 °C: 1 주(밀폐);

[0325] 50 °C: 1 주 및 4 주 (밀폐);

[0326] 40 °C/75%RH: 1 주 및 4 주 (개방)

[0327] (미분화된)고체 결정질 무수물 형태와 락토스의 블렌드 샘플에 대한 대조 IR 샘플을 도 16에 나타내었다. 다양한 보관 조건 후 IR 스펙트럼을 얻었다. 1주와 4주 안정성 샘플의 IR 스펙트럼과 0시간 보관의 IR 스펙트럼 간에 차이는 관찰되지 않았다. 무수물 형태와 락토스 간의 상호작용은 관찰되지 않았으며, 무수물 형태는 모든 보관 조건 하에서 안정하였다.

[0328] (미분화된)고체 결정질 무수물 형태와 락토스의 블렌드 샘플의 참조 XRPD 패턴을 도 17에 나타내었다. 다양한 보관 조건 후 XRPD 패턴을 얻었다. 1주와 4주 안정성 샘플에 대해 생성된 XRPD 패턴은 보관시간 0의 회절패턴과 유사하였다. 무수물 형태의 전형적 회절 피크가 Lactohale200[®]의 존재 하에 변화하지 않는 것을 분명히 볼 수 있으며, 이는 무수물 형태가 락토스 존재 하에서 물리적으로 안정한 것임을 시사한다.

[0329] IR 스펙트럼은 무수물 형태와 락토스 간의 상호작용을 나타내지 않았으며, XRPD 결과는 무수물 형태의 고체 상태 전환이 없는 것을 나타내었다. 이와 같이, 무수물 형태는 락토스와 물리적으로 상용가능한 것으로 결론지을 수 있다.

[0330] 실시예 7 - 락토스를 포함하는, 고체 결정질 수화물 형태 및 고체 결정질 무수물 형태의 화학식 (I) 화합물 각각에 대한 HPLC 분석

[0331] 락토스와 조합한 수화물 형태 및 무수물 형태의 화학식 (I) 화합물의 화학적 상용성(compatibility)을 HPLC 분석으로 측정하였다.

수화물

[0333] 블렌드 제조: 2mg의 수화물 형태와 2mg의 Lactohale200[®]을 아케이트 유발에 넣고 막자와 플라스틱 블레이드 (Feton)를 사용하여 5분 동안 혼합하였다. Lactohale200[®]의 추가 분액(4 mg에서 출발)을 블렌드에 혼합하고 혼합물이 총 6000mg의 Lactohale200[®]을 함유할 때까지 매회 혼합물의 부피를 배가하였다.

[0334] 혼합물을 출발시($t=0$)와 다양한 보관 조건 후에 HPLC로 분석하였다. 샘플들을 다음 조건 하에서 보관하였다: (i) 50 °C에서 1, 2, 및 3주, (ii) 80 °C에서 1주, (iii) 40 °C/75% RH에서 1, 2, 및 3주. 표 9로부터, 수화물 형태의 화학식 (I) 화합물이 락토스의 조합에서 최대 3주 동안 안정하여 화학적 상용성을 나타내었다.

표 9 - 수화물 형태의 화학식 (I) 화합물과 락토스의 안정성 테이블

조건	RRT* 0.80	RRT* 0.84	RRT* 0.86	RRT* 1.11	RRT* 1.14	RRT* 1.32
T = 0	0.15	0.13	0.15	0.09	0.15	0.92
1 주 50°C	0.14		0.31		0.15	0.94
1 주 80°C		0.15		0.12	0.15	0.91
1 주 40°C/75%RH	0.16	0.13	0.18		0.24	0.93
2 주 50°C	0.15	0.13	0.12	0.10	0.16	0.91
2 주 40°C/75%RH	0.13	0.13	0.15	0.10	0.17	0.92
3 주 50°C	0.14	0.11	0.17	0.08	0.14	0.99
3 주 40°C/75%RH	0.14	0.10	0.13	0.08	0.14	1.00

*표시된 RRT에서 HPLC에 의한 면적%. 화학식 (I) 화합물의 RRT는 1.0이다.

[0335]

(미분화된)무수물

[0337] 미분화된 무수물 형태의 화학식 (I) 화합물을 실시예 4에 기술된 바와 같이 제조하였다.

[0338] (미분화된)무수물 형태의 화학식 (I) 화합물 3.519 mg과 Lactohale200[®] 6006.64 mg을 함유하는 원액으로부터

시험 뱃치를 취하였다.

[0339] 혼합물을 출발시($t=0$)와 다양한 보관 조건 후에 HPLC로 분석하였다. 샘플들을 다음 조건 하에서 보관하였다: (i) 50 °C에서 1, 2, 3 및 4주, (ii) 80 °C에서 1주, (iii) 40 °C/75% RH에서 1, 2, 3 및 4주. 표 10에서, 80 °C에서 1주 동안 보관한 후에 유의한 분해가 관찰되었으며, 또한 50 °C의 고온에서 보관한 후에도 분해가 관찰되었다. 이러한 결과는 (미분화된)무수물 형태의 화학식 (I) 화합물이 락토스와의 조합에서 화학적으로 안정하지 않고, 따라서 두 성분들은 약학 제제에서 상용할 수 없음을 나타내었다.

[0340] RRT 0.86에서의 피크는 상기한 수화된 유도체(들) D019328에 따른 것이다.

표 10 - (미분화된)고체 결정질 무수물 형태의 화학식 (I) 화합물과 락토스의 안정성 테이터

조건	RRT* 0.80	RRT* 0.86	RRT* 0.97	RRT* 1.14	RRT* 1.32
T = 0	0.21	0.12		0.12	0.13
1 주 50°C	0.17	0.23		0.10	0.12
1 주 80°C	0.52	2.53	0.78	0.19	0.12
1 주 40°C/75%RH	0.19	0.12		0.11	0.13
2 주 50°C	0.19	0.30		0.12	0.13
2 주 40°C/75%RH	0.17	0.11		0.12	0.13
3 주 50°C	0.19	0.38		0.12	0.14
3 주 40°C/75%RH	0.19	0.08		0.11	0.14
4w 50°C	0.19	0.54		0.11	0.13
4w 40°C/75%RH	0.18	0.20		0.11	0.14

*표시된 RRT에서 HPLC에 의한 면적%. 화학식 (I) 화합물의 RRT는 1.0이다.

[0341]

[0342] 실시예 8 - 락토스와 마그네슘 스테아레이트를 포함하는 고체 결정질 무수물 형태의 화학식 (I) 화합물에 대한 XRPD/IR 분석

[0343]

(미분화된)고체 결정질 무수물 형태의 화학식 (I) 화합물과 락토스의 혼합물을 1% 마그네슘 스테아레이트를 첨가하여 제조하였다. 혼합물을 상이한 온도와 습도 하에서 보관하고 XRPD와 IR에 의해 출발시($t=0$)와 보관 1주 및 4주 후에 분석하였다.

[0344]

블렌드 제조: 약 500 mg의 Lactohale200[®]과 약 10 mg의 마그네슘 스테아레이트를 아케이트 유발에 넣고 막자와 플라스틱 블레이드(Feton)를 사용하여 5분 동안 혼합하였다. 약 500 mg의 (미분화된)무수 화학식 (I) 화합물을 혼합물에 첨가하고 블렌드를 다시 5분 동안 혼합하였다. 이후, 블렌드의 샘플을 실시예 6에 기술된 다양한 조건 하에 보관하였다.

[0345]

(미분화된)고체 결정질 무수물 형태, 락토스 및 마그네슘 스테아레이트의 블렌드 샘플의 참조 IR 스펙트럼을 도 18에 나타내었다. 다양한 보관 조건 후 IR 스펙트럼을 얻었다. 1주와 4주 안정성 샘플의 IR 스펙트럼과 출발시의 IR 스펙트럼 사이에서 차이는 관찰되지 않았다. 무수물 형태; 락토스 및 마그네슘 스테아레이트 간의 상호작용은 관찰되지 않았고 무수물 형태는 모든 보관 조건 하에서 안정하였다.

[0346]

(미분화된)고체 결정질 무수물 형태와, 락토스 및 마그네슘 스테아레이트의 블렌드 샘플의 참조 XRPD 패턴을 도 19에 나타내었다. 다양한 보관 조건 후 XRPD 패턴을 얻었다. 1주 및 4주 안정성 샘플에 대해 생성된 XRPD 패턴은 출발시의 회절 패턴과 유사하였다. 무수물 형태의 전형적인 회절 피크가 Lactohale200[®] 및 마그네슘 스테아레이트 존재 하에서 변하지 않는 것을 분명하게 볼 수 있어서, 무수물 형태가 락토스와 마그네슘 스테아레이트 존재 하에서 물리적으로 안정한 것으로 나타났다.

[0347]

IR 스펙트럼에서는 무수물 형태, 락토스 및 마그네슘 스테아레이트 간의 상호작용은 나타나지 않았고, XRPD 결과에서는 무수물 형태의 고체 상태 전환이 없는 것으로 나타났다. 이와 같이, 무수물 형태는 락토스 및 마그네슘 스테아레이트와 물리적으로 상용가능한 것으로 결론지을 수 있다.

[0348]

실시예 9 - 락토스와 마그네슘 스테아레이트를 포함하는 무수물 형태의 화학식 (I) 화합물에 대한 HPLC 분석

[0349]

고체 결정질 무수물 형태의 화학식 (I) 화합물과 락토스 및 1% 마그네슘 스테아레이트를 조합하여 화학적 상용성을 HPLC 분석으로 측정하였다.

[0350]

(미분화된)무수물 형태의 화학식 (I) 화합물 3.704 mg, Lactohale200 6017.90 mg 및 마그네슘 스테아레이트

67.33 mg을 함유하는 원액으로부터 시험 뱃치를 취하였다.

[0351] 표 11에 나타낸 데이터는 80 °C에서 1주 동안 보관 후에 관찰된 적은 양의 분해(예를 들어, RRT 0.86, 0.28% 참조)만으로 알 수 있는 바와 같이 마그네슘 스테아레이트가 없는 동일한 조성물과 비교하여 화학적 안정성에서 유의한 증가를 나타내고 있다. 이러한 결과는 락토스를 갖는 (미분화된)무수물 형태의 화학식 (I) 화합물의 화학적 안정성이 조성물에 마그네슘 스테아레이트를 첨가하여 상당히 향상되는 것을 시사하는 것이다. 이와 같이, 마그네슘 스테아레이트의 첨가는 락토스와 조합한 (미분화된)무수물 형태의 화학식 (I) 화합물의 화학적 상용성을 향상시켜서 이들은 약학 제제에서 상용화될 수 있다.

표 11-(미분화된)무수물 형태의 화학식 (I) 화합물, 락토스 및 마그네슘 스테아레이트의 안정성
[Table]

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

*표시된 RRT에서 UPLC에 의한 면적%. 화학식 (I) 화합물의 RRT는 1.0이다.

[0353] 실시예 10 - 락토스와 스테아르산의 금속염을 포함하는 무수물 형태의 화학식 (I) 화합물에 대한 UPLC 분석

[0354] (미분화된)고체 결정질 무수물 형태의 화학식 (I) 화합물과 락토스 및 1% 스테아르산의 금속염(마그네슘 스테아레이트, 소듐 스테아레이트 및 칼슘 스테아레이트)을 조합하여 화학적 상용성을 UPLC 분석으로 측정하였다(실시 예 4에 기술된 바와 같이 화학식 (I) 화합물의 미분화).

[0355] 시험 샘플은 다음 표 12에 기술된 바와 같이 제조하였다:

표 12 - 가속 안정성 시험 후 UPLC 분석을 위한 시험 샘플

샘플	(미분화된)고체 결정질 무수물 형태의 화학식 (I) 화합물 샘플 1 / 샘플 2	Lactohale 200 샘플 1 / 샘플 2	스테아르산의 금속염 샘플 1 / 샘플 2
화합물 단독	0.50 mg / 0.47 mg		
화합물과 락토스	0.58 mg / 0.47 mg	749.84 mg / 750.06 mg	
화합물, 락토스, Mg 스테아레이트	0.46 mg / 0.51 mg	749.97 mg / 751.59 mg	7.40 mg / 7.55 mg
화합물, 락토스, Ca 스테아레이트	0.49 mg / 0.45 mg	751.08 mg / 753.53 mg	7.67 mg / 7.80 mg
화합물, 락토스, Na 스테아레이트	0.48 mg / 0.45 mg	750.20 mg / 750.42 mg	7.78 mg / 7.59 mg

[0356] [0357] 샘플들을 바이알에 나누어 담고, 뚜껑으로 밀폐하여 80 °C에서 1주 또는 2주 동안 유지하였다. 샘플 1은 1주 시험에 사용하였고, 샘플 2는 2주 시험에 사용하였다.

[0358]

결과를 다음 표 13에 기재하였다:

표 13 – 가속 안정성 시험 후 UPLC 분석 결과

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

*표시된 RRT에서 UPLC에 의한 면적%. 화학식 (I) 화합물의 RRT는 1.0이다.

[0359]

[0360] 질량분광분석 결과, RRT 0.87을 갖는 물질은 D019493이고 RRT 0.92를 갖는 물질은 D019492(NMR로 확인)인 것으로 나타났다(반응식 1 참조). D019492의 NMR 공명 할당을 표 14에 기재하였다:

표 14 – D019492에 대한 ^1H NMR 공명 할당

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

[0361]

[0362] 표 13의 데이터는 1주 또는 2주 동안 80 °C에서 보관한 후에 관찰된 비교적 소량의 분해로 알 수 있는 바와 같이 스테아르산의 금속염이 없는 동일한 조성물과 비교하여 스테아르산 금속염을 함유하는 제제의 화학적 안정성이 상당히 증가한 것을 나타내고 있다. 이러한 결과는 무수물 형태의 화학식 (I) 화합물과 락토스의 화학적 안정성이 조성물에 스테아르산의 금속염을 첨가하여 상당히 향상되는 것을 보여준다. 따라서, 스테아르산 금속염의 첨가는 락토스와 조합한 무수물 형태의 화학식 (I) 화합물의 화학적 상용성을 향상시켜서 이들은 약학 제제에서 상용화될 수 있다.

[0363]

실시예 11 – 본 발명에 따른 약학 제제의 제조

[0364]

본 발명에 따른 예시적인 약학 제제는 0.5 wt.%의 화학식 (I) 화합물(고체 결정질 무수물 형태, 미분화), 98.5 wt.%의 락토스 일수화물(흡입용 등급) 및 1.0 wt.% 마그네슘 스테아레이트를 포함하며, 여기서 모든 성분들의 wt.%는 건조한 약학 제제의 중량에 대한 것이다.

[0365]

실시예에 기술된 결과의 요약

[0366]

고체 결정질 무수물 및 수화물 형태의 화학식 (I) 화합물이 확인되었다.

[0367]

TGA, DVS, XRPD, IR 및 DSC 분석으로부터, 수화물 형태가 건조한 조건 하에서 약간의 수분을 잃는 경향이 있지만 추측컨대 그의 결정질 구조에는 영향 없이 고체 결정질 무수물 형태의 화학식 (I) 화합물(미분화 및 미분화되지 않은 형태 모두)과 고체 결정질 수화물 형태 모두 안정한 것이 분명하다. 수화물 및 무수물 형태의 화학식 (I) 화합물의 화학적 안정성은 비슷하다.

[0368]

고체 결정질 수화물 및 무수물 형태를 락토스와의 이들의 화학적 상용성을 시험하였을 때, 두 형태가 물리적으로 상용가능한 것으로 확인되었지만 락토스의 존재 하에 고체 결정질 무수물 형태에서 화학적 분해가 관찰되었

다.

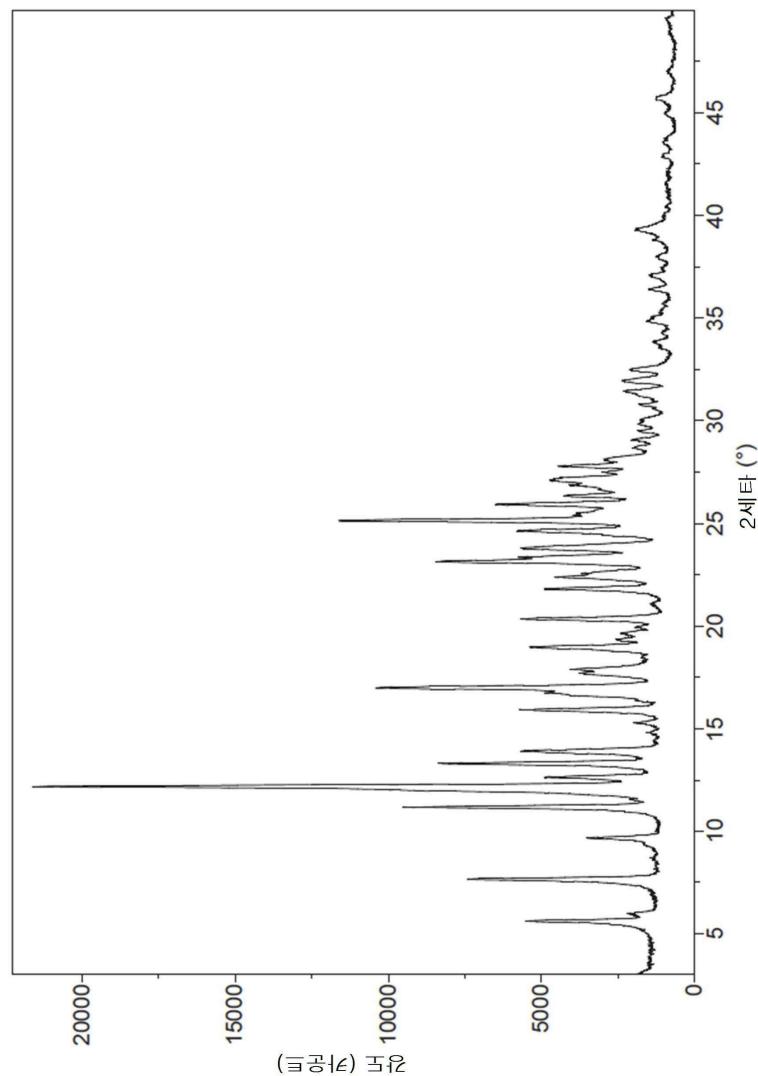
[0369] 그러나, 고체 결정질 무수물 형태의 화학식 (I) 화합물과 락토스의 조합물에 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트 또는 소듐 스테아레이트(스테아르산 금속염의 예)를 첨가하므로써, 놀라울정도로 화학적 분해를 상당히 감소시키는 것을 발견하였다. 이와 같이, 고체 결정질 무수물 형태, 락토스 및 마그네슘 스테아레이트 같은 스테아르산의 금속염을 포함하는 약학 제제는 양호한 물리적 및 화학적 안정성을 갖는다.

[0370] 본 원에서 참조된 모든 참고문헌은, 특히 및 특허출원을 포함하여 가능한 최대 범위까지 참조로 여기에 포함되었다.

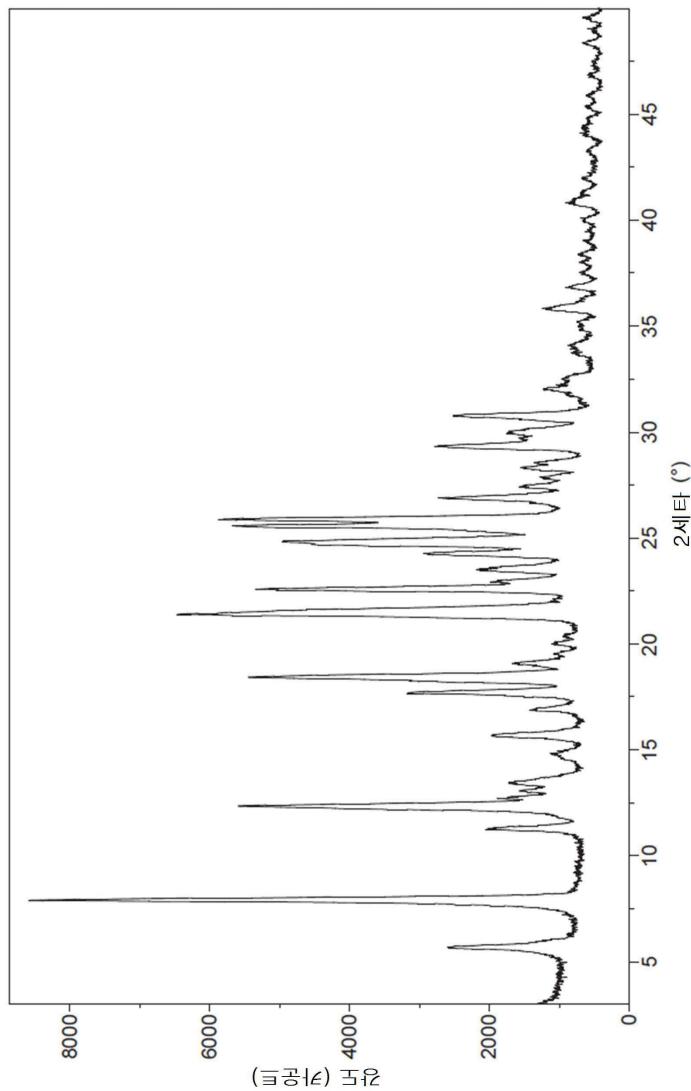
[0371] 명세서 및 이하의 특허청구범위에서 내용상 달리 표시되지 않는 한, 용어 '포함하다', 및 '포함' 및 '포함하는' 같은 변형은 기재된 정수, 단계, 정수 또는 단계의 군의 포함을 의미하는 것으로, 임의의 다른 정수, 단계, 정수의 군 또는 단계의 군의 배제를 의미하는 것은 아니다.

도면

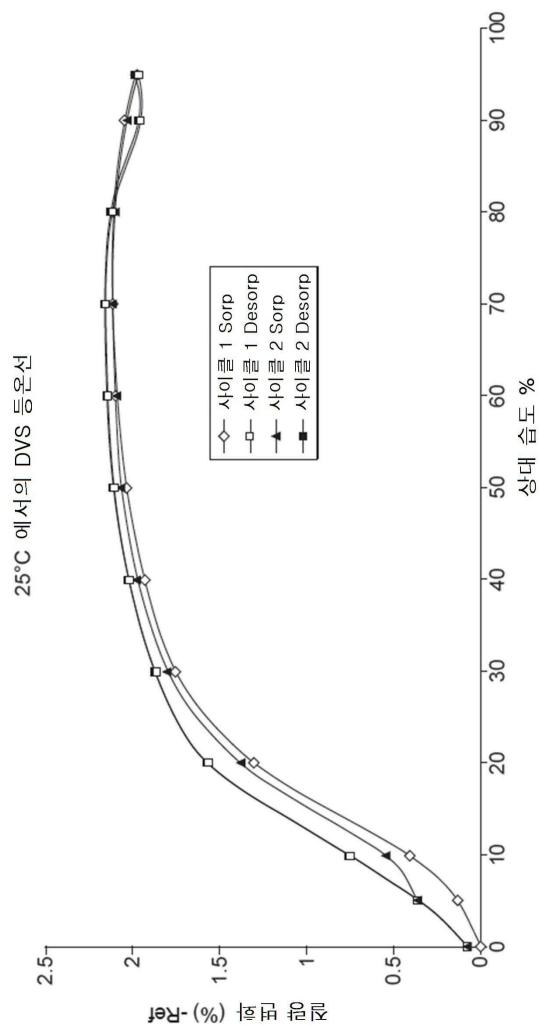
도면1



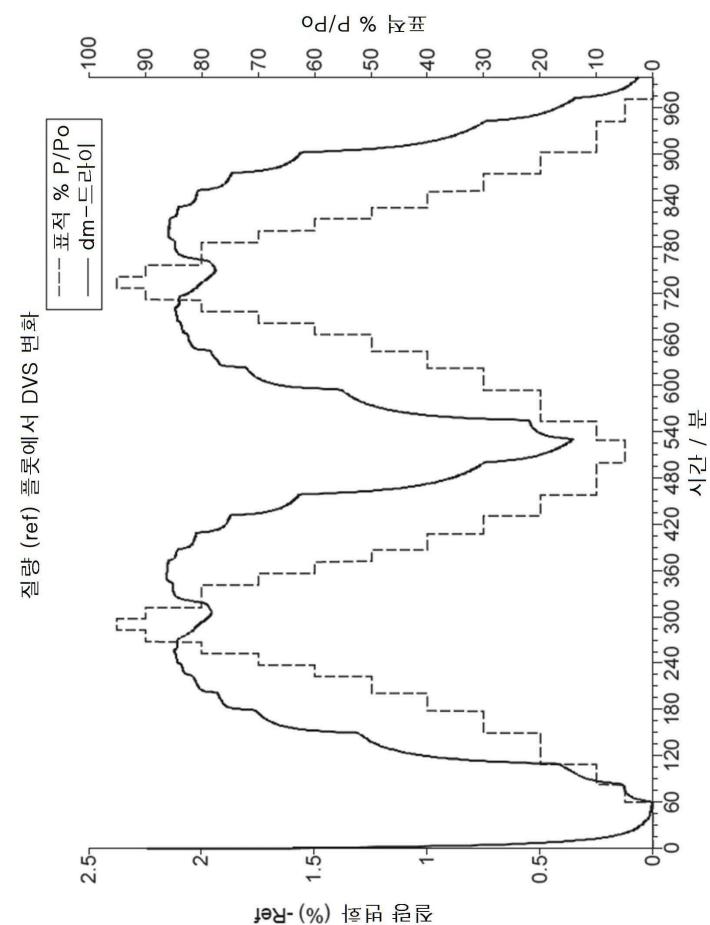
도면2



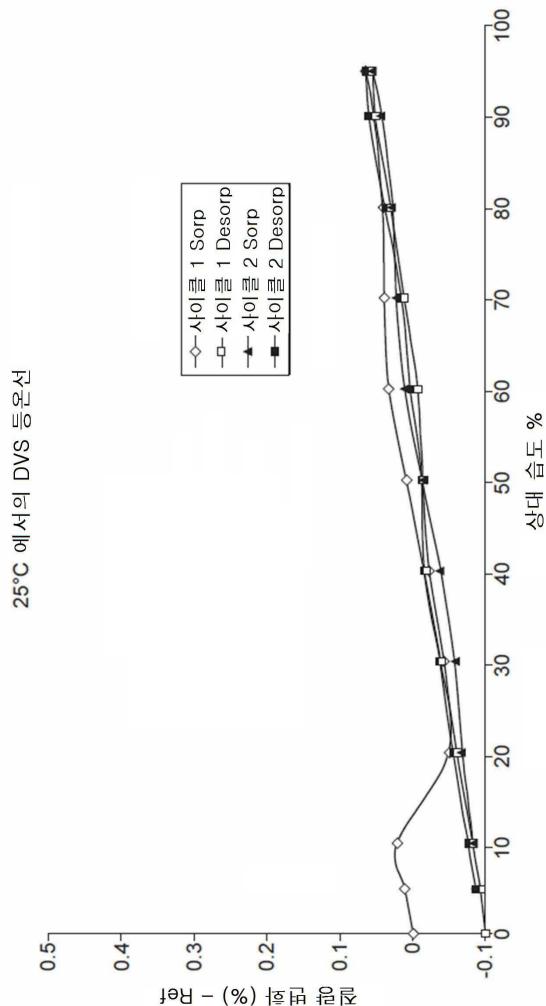
도면3



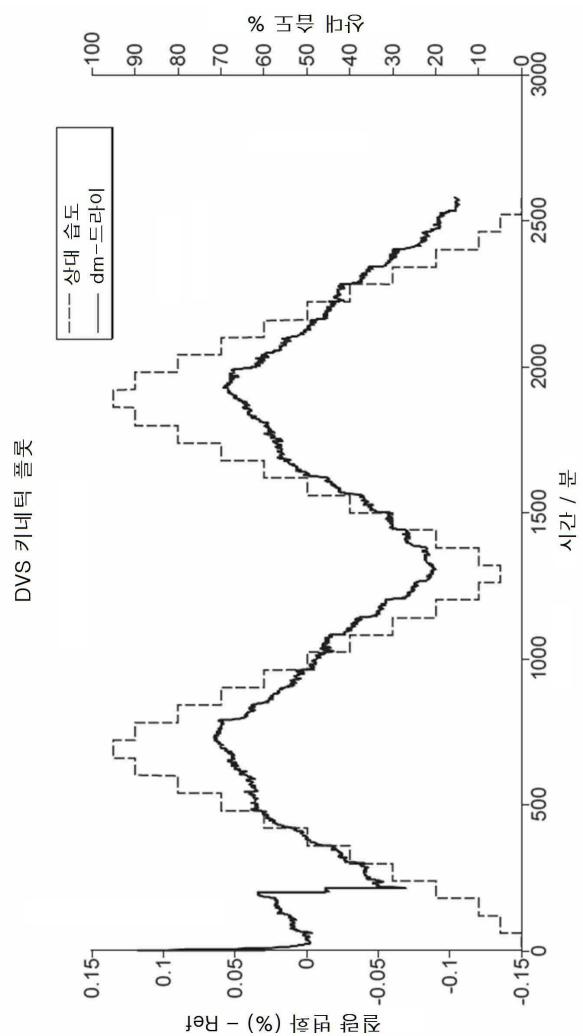
도면4



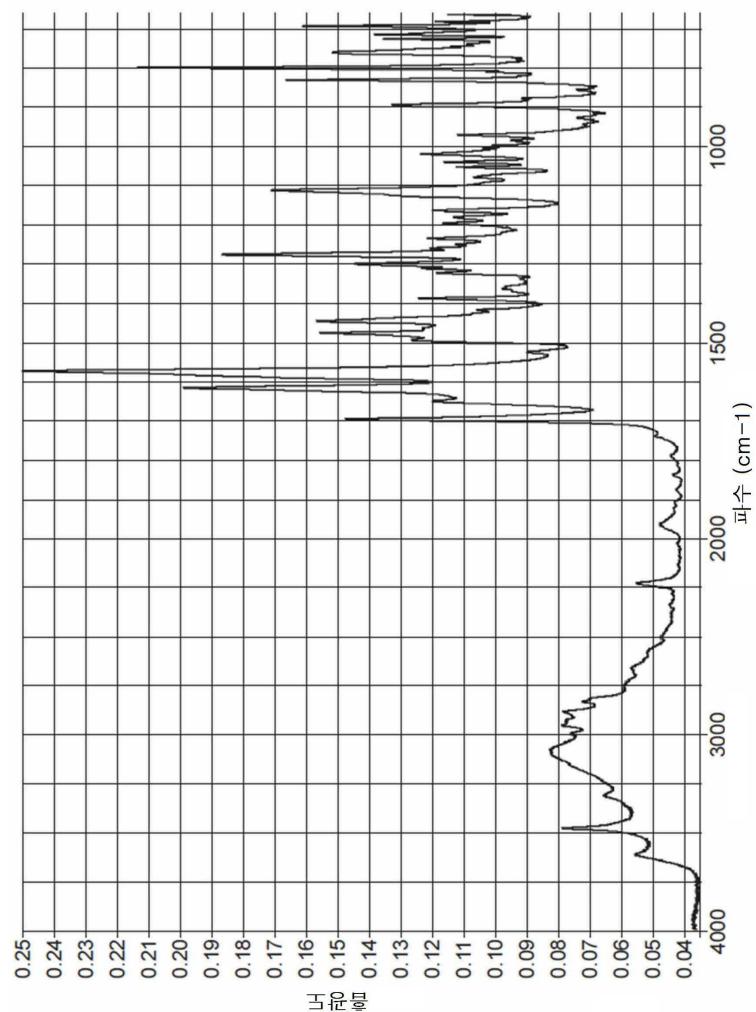
도면5



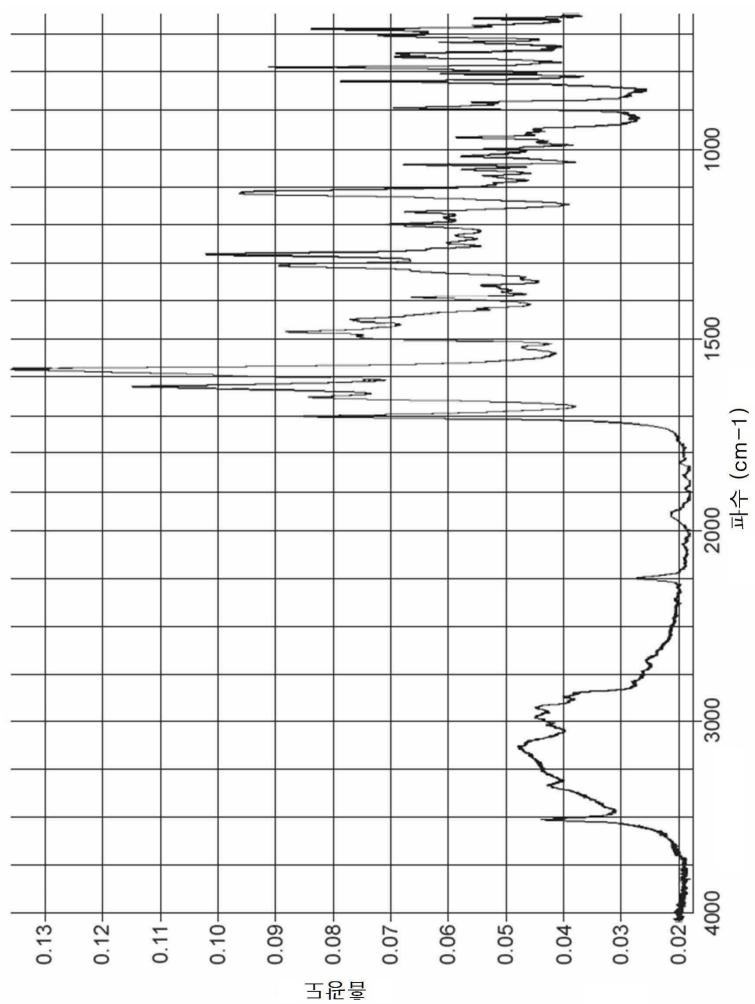
도면6



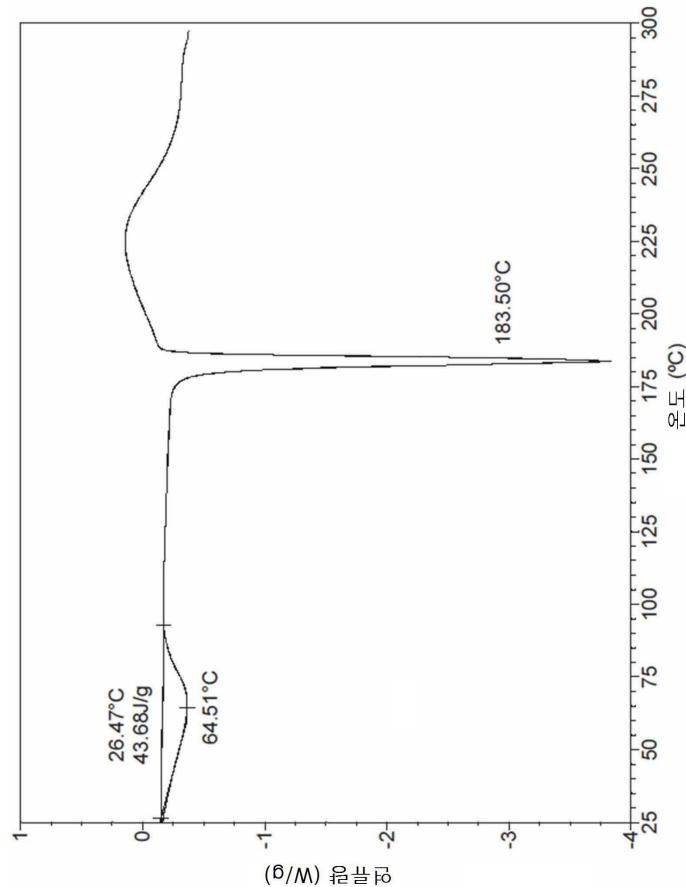
도면7



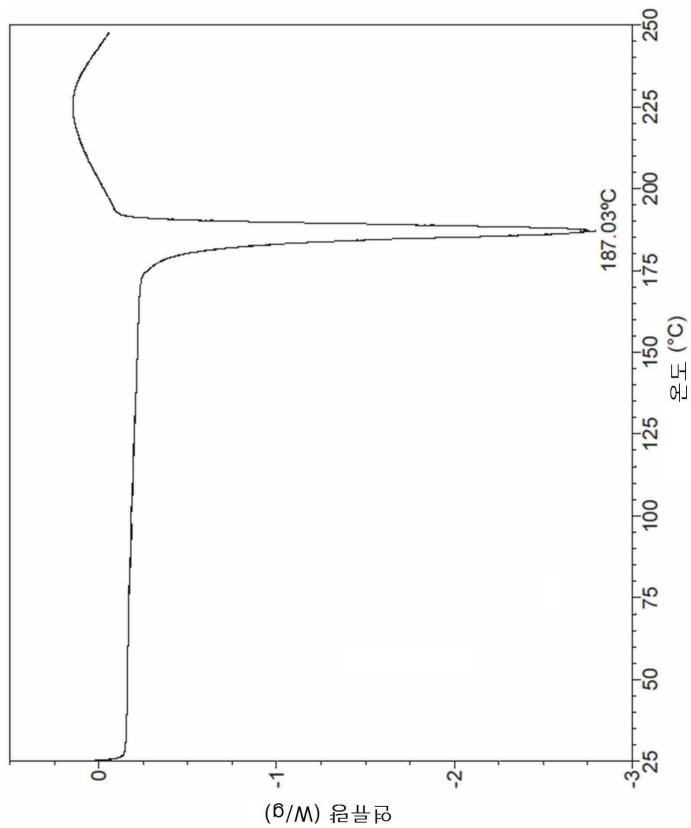
도면8



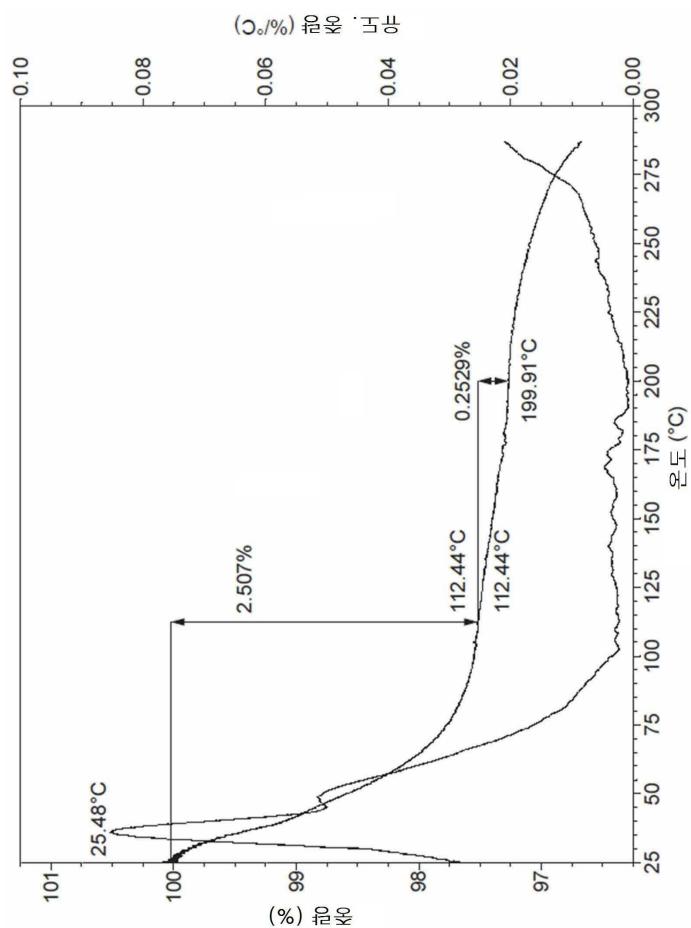
도면9



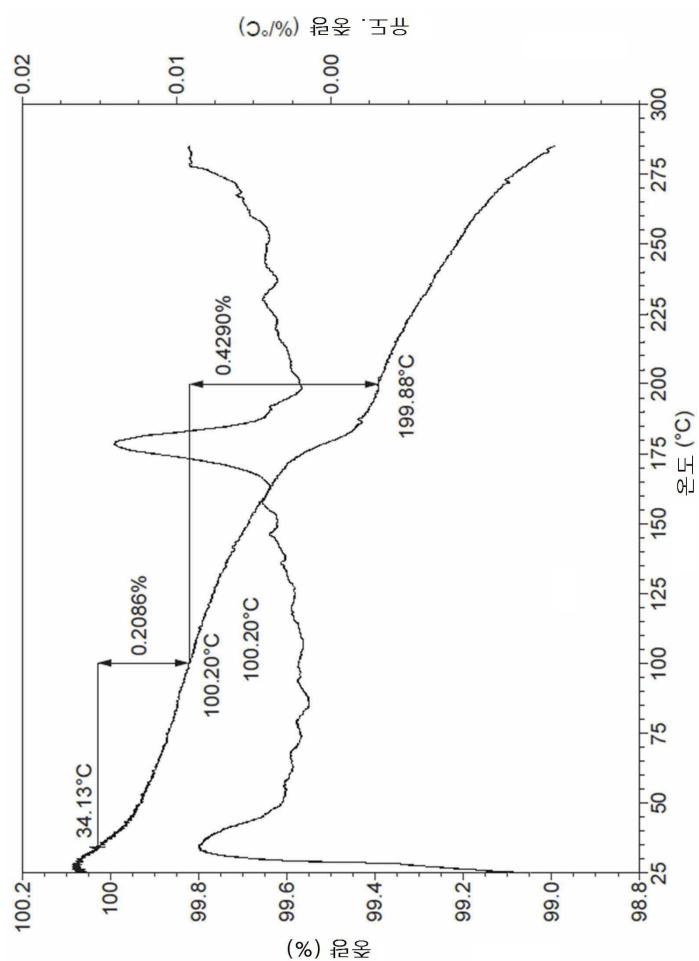
도면10



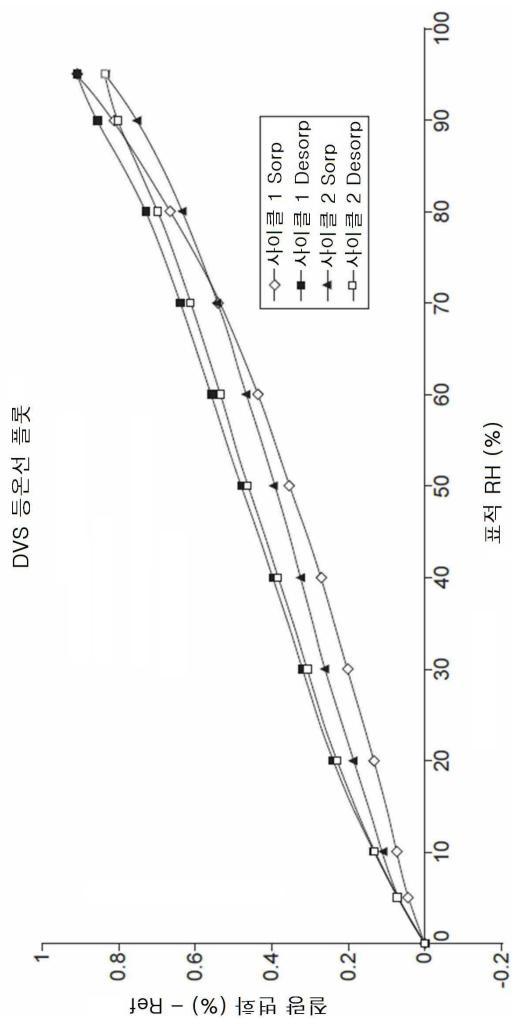
도면11



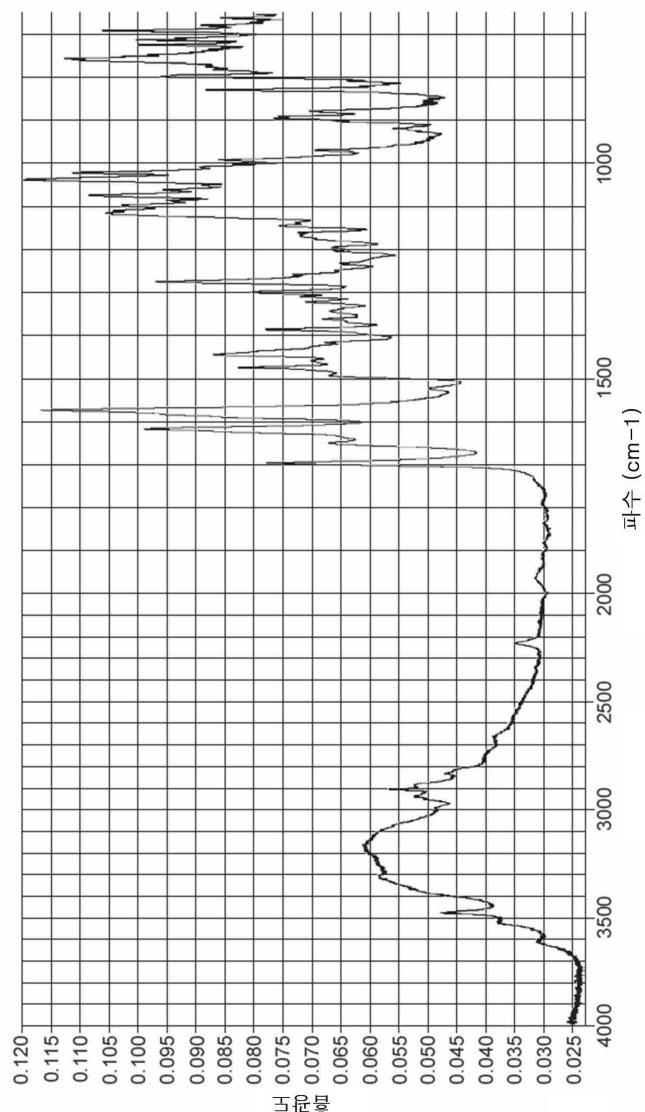
도면12



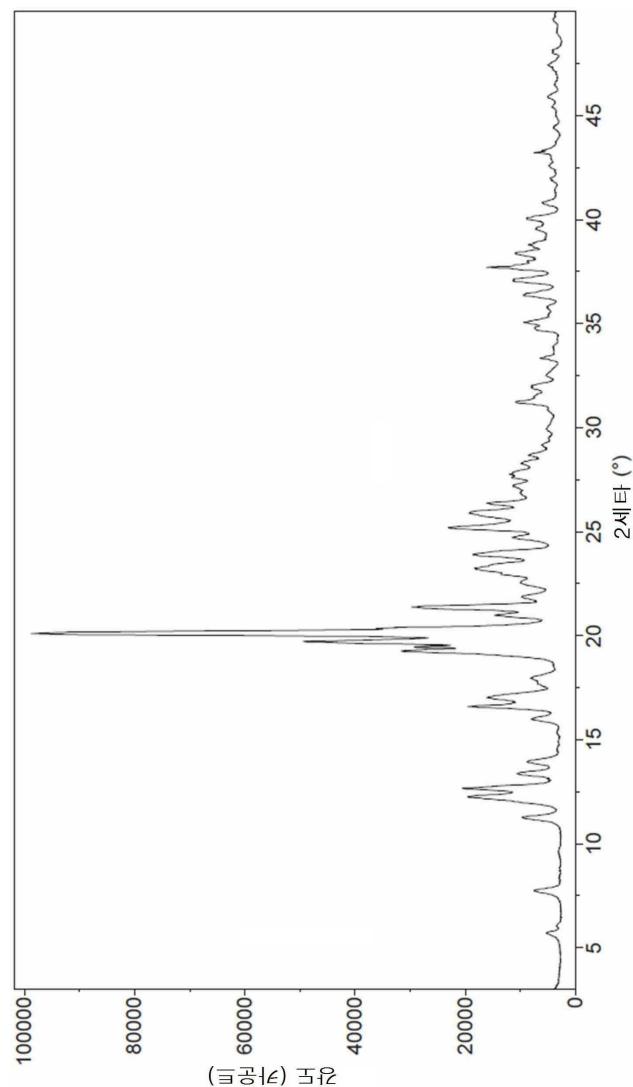
도면13



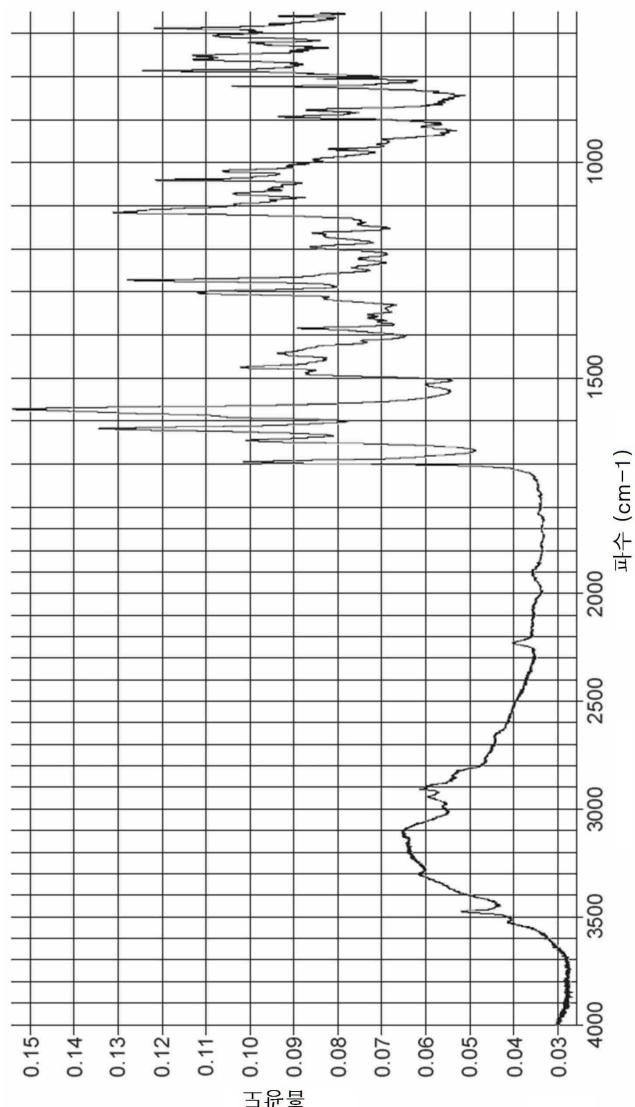
도면14



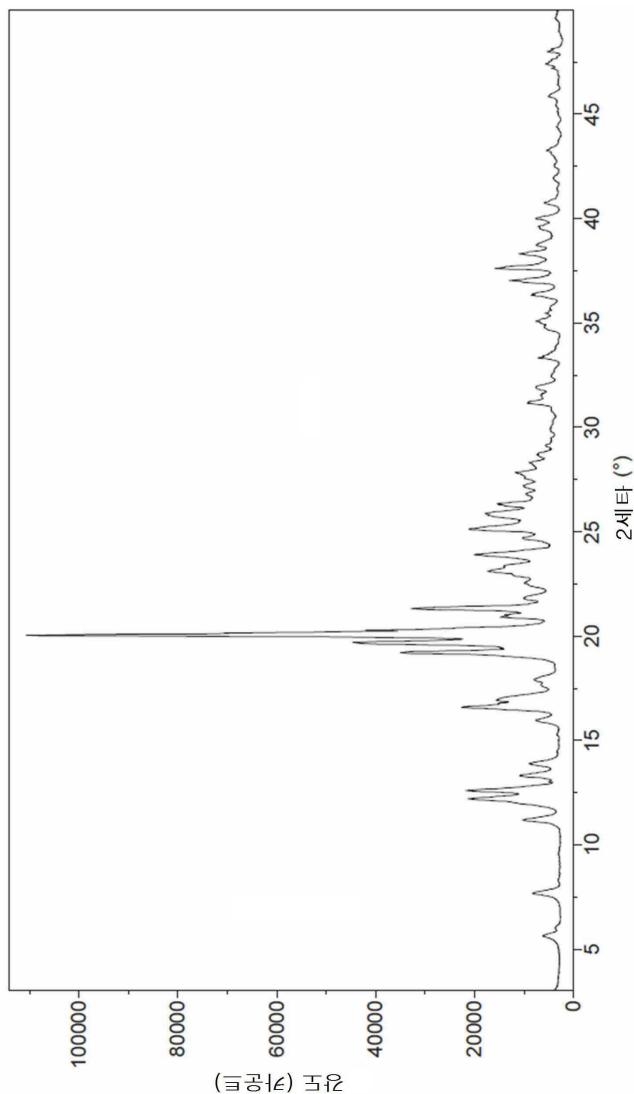
도면15



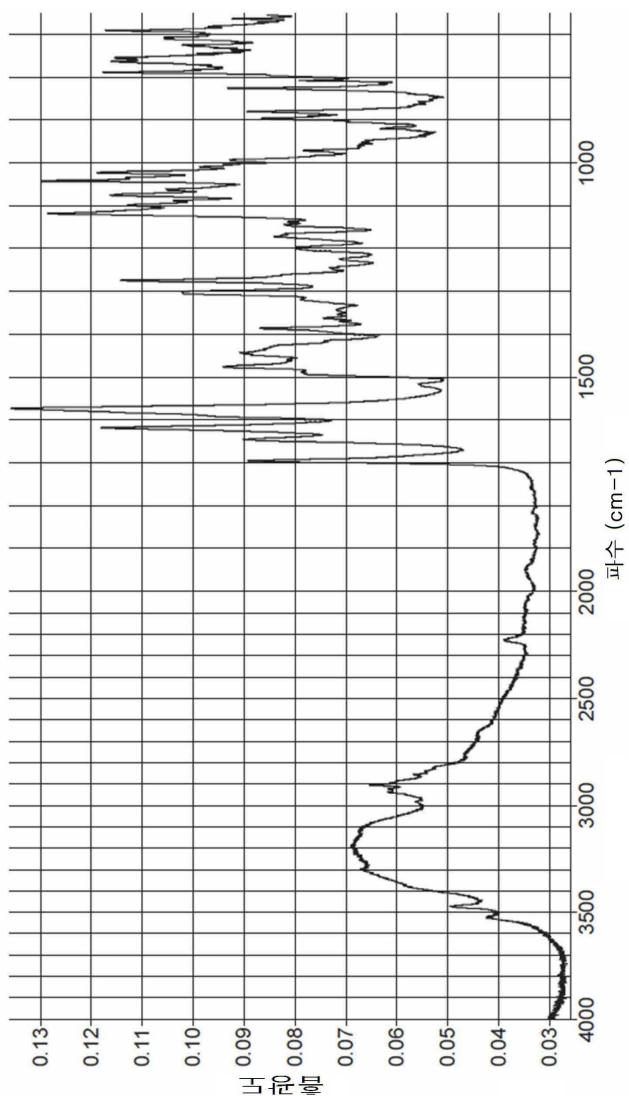
도면16



도면17



도면18



도면19

