(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0115849
(43) 공개일자 2024년07월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
*C07D 487/04* (2006.01) *A61K 31/4985* (2006.01)
*A61P 19/02* (2006.01) *C07C 309/04* (2006.01)
*C07C 55/08* (2006.01)
(52) CPC특허분류
*C07D 487/04* (2022.08)
*A61K 31/4985* (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7020481
(22) 출원일자(국제) 2022년12월08일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년06월19일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2022/085060
(87) 국제공개번호 WO 2023/104998
국제공개일자 2023년06월15일
(30) 우선권주장
21213418.3 2021년12월09일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
**사익손 아베**
스웨덴, 21532 말뫼, 힐리에 블러바드 34
(72) 발명자
**달비 브라운 윌리엄**
덴마크, 디케이-2860 쇠보르그, 회이토프테베이 12
**반 핀스테렌 로렌스 아드리아누스 헨드리쿠스**
네덜란드, 2596 에스이 덴 하그, 존더단크스트라트 6
*(뒷면에 계속)*
(74) 대리인
**특허법인한얼**

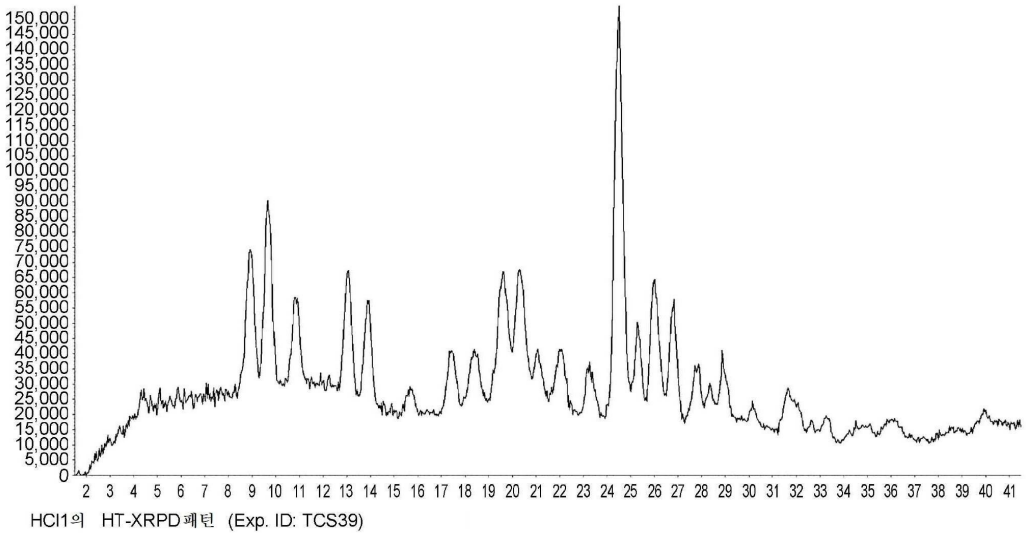
전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 발명의 명칭 **라벡시모드 화합물**

## (57) 요 약

본 발명은 라벡시모드의 Hcl 염, 메탄설폰산 염 및 말론산 염으로부터 선택되는 라벡시모드 화합물에 관한 것이다.

## 대 표 도



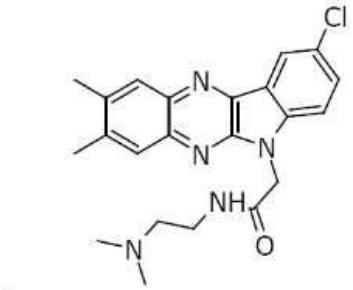
(52) CPC특허분류
***A61P 19/02*** (2018.01)
***C07C 309/04*** (2013.01)
***C07C 55/08*** (2013.01)
*C07B 2200/13* (2013.01)
(72) 발명자
**스틴담 리엔크 엘리버트**
네덜란드, 1105 에이제트 암스테르담, 마이베르그 드리프 31
**크니베 조나단**
네덜란드, 1105 에이제트 암스테르담, 마이베르그 드리프 31
**베르톨트 말린 잉그리드**
스웨덴, 185 55 드쥬숄름, 비르카배겐 19

# 명 세 서

## 청구범위

### 청구항 1

화학식 ( I )의 화합물의 HCl 염, 메탄설폰산(메실레이트) 염 및 말론산 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물:




( I ).

### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화합물은 고체 형태인, 화합물.

### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 화합물은 결정질 형태(crystalline form)인, 화합물.

### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이 HCl, 말론산 및 메탄설폰산으로부터 선택되는 산과 라벡시모드(Rabeximod)의 반응에 의해 얻어질 수 있는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이, 결정질 형태, 바람직하게는 하기 XRPD 피크를 특징으로 하는 결정질 형태인 HCl 염인, 화합물:

| 피크 번호 | 2θ° | d (Å) | 강도[%] |
|---|---|---|---|
| 1 | 4.38 | 20.18 | 4 |
| 2 | 8.92 | 9.90 | 35 |
| 3 | 9.68 | 9.13 | 52 |
| 4 | 10.84 | 8.16 | 27 |
| 5 | 13.04 | 6.78 | 63 |
| 6 | 13.90 | 6.37 | 49 |
| 7 | 15.66 | 5.65 | 14 |
| 8 | 17.42 | 5.09 | 30 |
| 9 | 18.28 | 4.85 | 13 |
| 10 | 18.53 | 4.79 | 14 |
| 11 | 19.42 | 4.57 | 13 |
| 12 | 19.65 | 4.51 | 33 |
| 13 | 20.27 | 4.38 | 29 |
| 14 | 20.49 | 4.33 | 13 |
| 15 | 21.07 | 4.21 | 12 |
| 16 | 22.07 | 4.02 | 16 |
| 17 | 23.24 | 3.82 | 17 |
| 18 | 23.50 | 3.78 | 10 |
| 19 | 24.44 | 3.64 | 100 |
| 20 | 24.80 | 3.59 | 11 |
| 21 | 25.28 | 3.52 | 33 |
| 22 | 25.96 | 3.43 | 49 |
| 23 | 26.22 | 3.40 | 18 |
| 24 | 26.78 | 3.33 | 42 |

.

**청구항 6**

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이, 결정질 형태인, 바람직하게는 하기 XRPD 피크를 특징으로 하는 결정질 형태인 메탄설폰산 염인, 화합물:

| 피크 번호 | 2θ° | d (Å) | 강도[%] |
|---|---|---|---|
| 1 | 3.30 | 26.79 | 43 |
| 2 | 8.04 | 10.98 | 38 |
| 3 | 8.65 | 10.22 | 64 |
| 4 | 10.45 | 8.46 | 21 |
| 5 | 12.48 | 7.09 | 12 |
| 6 | 12.91 | 6.85 | 28 |
| 7 | 15.00 | 5.90 | 5 |
| 8 | 16.15 | 5.48 | 18 |
| 9 | 17.40 | 5.09 | 14 |
| 10 | 19.10 | 4.64 | 14 |
| 11 | 20.49 | 4.33 | 21 |
| 12 | 20.72 | 4.28 | 25 |
| 13 | 24.79 | 3.59 | 100 |
| 14 | 27.39 | 3.25 | 24 |

.

**청구항 7**

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물이, 결정질 형태인, 바람직하게는 하기 XRPD 피크를 갖는 것을 특징으로 하는 결정질 형태인 말론산 염인, 화합물:

| 피크번호 | 2θ° | d (Å) | 강도[%] |
|---|---|---|---|
| 1 | 6.37 | 13.87 | 64 |
| 2 | 7.12 | 12.41 | 54 |
| 3 | 8.62 | 10.25 | 56 |
| 4 | 9.96 | 8.87 | 9 |
| 5 | 10.39 | 8.51 | 20 |
| 6 | 10.88 | 8.13 | 11 |
| 7 | 12.64 | 7.00 | 2 |
| 8 | 13.08 | 6.76 | 4 |
| 9 | 13.54 | 6.54 | 4 |
| 10 | 14.25 | 6.21 | 53 |
| 11 | 14.50 | 6.10 | 22 |
| 12 | 15.46 | 5.73 | 6 |
| 13 | 15.69 | 5.64 | 5 |
| 14 | 16.25 | 5.45 | 6 |
| 15 | 16.67 | 5.31 | 6 |
| 16 | 17.26 | 5.13 | 5 |
| 17 | 18.49 | 4.80 | 18 |
| 18 | 18.86 | 4.70 | 29 |
| 19 | 19.13 | 4.64 | 48 |
| 20 | 19.54 | 4.54 | 31 |
| 21 | 21.66 | 4.10 | 16 |
| 22 | 25.36 | 3.51 | 100 |
| 23 | 21.55 | 4.12 | 24 |

.

**청구항 8**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 하기의 단계를 포함하는 공정에 의해 얻어질 수 있는 염인 화합물:

a) 현탁액 또는 용액으로서의 HCl, 메탄설폰산 또는 말론산을 고체, 현탁액 또는 용액으로서와 같은 라벡시모드의 유리 염기(free base)에 첨가하여 대응하는 염의 용액 또는 현탁액을 제공하는 단계;

b) 냉각, 용매의 증발, 항용매(antisolvent)의 첨가 또는 항용매에의 첨가, 또는 공결정화제(co-crystallizing agent)의 첨가와 같은, 침전 또는 결정화에 의해 고체로서의 염을 얻고, 이어서 염을 여과 또는 원심분리하고 선택적으로 염을 정제하는 단계.

**청구항 9**

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 본 명세서의 실험 섹션에 기재된 바와 같은 공정에 의해 얻어질 수 있는 염인, 화합물.

**청구항 10**

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 실온에서 물에서의 용해도가 적어도 5 mg/ml, 예컨대 5 내지 15 mg/ml인, 화합물.

**청구항 11**

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 화합물, 및 선택적으로 약학적으로 허용 가능한 첨가제를 포함하는 약학적 조성물.

**청구항 12**

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis), 바람직하게는 중등도(moderate) 류마티스 관절염, 중증(severe) 류마티스 관절염 또는 중등도 내지 중증 류마티스 관절염을 앓고 있거나 이로 진단된 인간 대상체(human subject)와 같은 포유동물을 치료하기 위한 방법에서 사용하기 위한, 화합물.

**청구항 13**

하기 류마티스 관절염을 치료하는데 효과적인 양의 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 화합물을 포유동물 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 류마티스 관절염, 바람직하게는 중등도 류마티스 관절염, 중증 류마티스 관절염 또는 중등도 내지 중증 류마티스 관절염을 앓고 있거나 이로 진단된 인간 대상체와 같은 포유동물의 치료 방법.

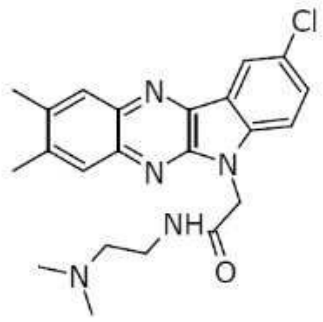
## *발명의 설명*

### *기 술 분 야*

[0001] 본 발명은 신규한 라벡시모드(rabeximod) 화합물에 관한 것이다. 나아가, 본 발명은 본 라벡시모드 화합물을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 라벡시모드의 염산(HCl)염, 메탄설폰산 염 및 말론산 염으로부터 선택되는 라벡시모드 화합물은, 예를 들어 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis)을 앓고 있거나 진단받은 인간 대상체(human subject)와 같은 포유동물을 치료하는데 특히 유용하다.

### *배 경 기 술*

[0002] INN '라벡시모드'로 공지된 화합물은 IUPAC 명칭이 9-클로로-2,3-디메틸-6-(N,N-디메틸아미노에틸아미노-2-옥소에틸)-6H-인돌로-[2,3-b]퀴녹살린이고 하기 분자 구조를 갖는다.

[0003] 


[0004] 화합물 라벡시모드는 유럽 특허출원 공개공보 EP1756111A1 및 이의 미국 대응 출원 공개공보 US 2005/288296에 기재되었다. 라벡시모드의 제조는 이들 특허 공보에 화합물 E로서 구체적으로 기재되어 있다. 기재된 공정은 소규모 공정으로, 유리 염기(free base) 형태의 라벡시모드를 수득한다. 유리 염기로서의 라벡시모드는 매우 안정한 화합물이고 실온에서 물에 불용성에 가깝다. EP1756111 및 US 2005/288296은 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis) 및 다발성 경화증(multiple sclerosis)에 대한 동물 모델에서 라벡시모드(화합물 E)의 초기 테스트를 기재한다. 미공개 국제출원 PCT/EP2021/065697는 라벡시모드(유리 염기)의 경구 투여에 의한 인간 RA 환자의 치료를 개시한다. 미공개 국제 출원 번호 PCT/EP2021/065693은 급성 호흡기 증후군(acute respiratory syndrome), 특히 인플루엔자 바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스(respiratory syncytial virus), 필로바이러스(filovirus), 아레나바이러스 및 코로나 바이러스 감염과 같은 병원성 감염과 연관된 급성 호흡기 증후군의 치료에 있어 라벡시모드(유리 염기)의 사용을 설명한다.

[0005] 임상 관행에서 이들(및 다른) 치료적 이용분야에서 라벡시모드의 잠재력을 충분히 이용하기 위해서는, 양호한 제조, 제형 및 안정도 속성을 갖는 높은(상대적) 생체이용률, 낮은 피크-앤-스루(peak-and-through) 변동 및/또는 낮은 환자간 변동성과 같은 보다 유리한 약동학적('PK') 특성을 조합하는 라벡시모드 화합물을 개발하는 것이 바람직하다. 양호한 제조가능성은 전형적으로 화합물이 대규모로 그리고 경제적으로 실행가능한 방식으로 쉽게 고순도로 얻어질 수 있음을 의미한다. 제형 관점에서, 화합물이 고체 경구 투여 형태와 같은 원하는 제형(들)으로 쉽게 가공 처리될 수 있을 뿐만 아니라, 예를 들어, 고령의 환자 또는 산소가 부족한 환자와 같은 고체 경구 제형을 삼키는데 어려움이 있는(또는 능력이 없는) 환자의 하위 그룹에 대한 관점에서, 다른 유형의 제형으로도 용이하게 가공 처리될 수 있을 것이 요구된다. 물론, 약물 화합물은 (벌크) 약물 화합물로서 및 완제 의약품으로서 모두 보관 시 충분한 화학적 및/또는 물리화학적 안정성을 가져야 하고, 부형제와 적합성이어야 한다.

[0006] 실제로, 이러한 목표들은 종종 조화시키기가 매우 어렵다는 것을 증명하고 양호한 PK 특성과 최적의 제형, 제조

및 안정성 특성을 조합하는 약물 화합물을 개발하는 데 있어 직접적인 접근법은 없다.

[0007] 본 발명의 목적은 라벡시모드 유리 염기보다 우수한 PK, 제형, 제조 및/또는 안정성 속성을 갖는, 전반적으로 임상 관행에서 실제 사용하기에 더 유리한 후보 물질인 신규한 라벡시모드 화합물을 제공하는 것이다.

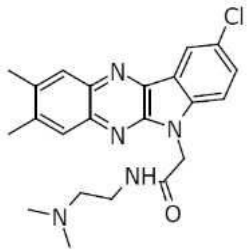
## *발명의 내용*

[0008] 본 발명은 상기 목적을 만족하는 신규한 라벡시모드 화합물을 제공한다. 보다 구체적으로, 본 발명은 염산염, 메탄설폰산 염 및 말론산 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 염 형태의 라벡시모드를 제공한다.

[0009] 실시예에 나타낸 바와 같이, 본 라벡시모드 화합물은 동일한 용량에서 AUC의 증가에 의해 반영되는 바와 같이 마우스에서 실질적으로 개선된 (경구) 생체 이용률을 갖는 것으로 확인되었다. 게다가, 본 라벡시모드 화합물은 혈장 농도 보다 점진적인 감소를 특징으로 하는, (단일) 경구 투여 시 보다 유리한 혈장 프로파일을 생성하는 것으로 밝혀졌다.

[0010] 본 라벡시모드 화합물은 또한, 유리염기보다 상당히 더 수용성이 높다(<0.005 mg/ml). 동시에, 본 라벡시모드 화합물은 낮은 흡습성(hygroscopicity)을 가지며 다양한 습도 조건에 노출되어도 안정하게 유지된다.

[0011] 따라서, 일 양태에서, 본 발명은 화학식 ( I )의 화합물의 Hcl 염, 메탄설폰산(메실레이트) 염 및 말론산 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물에 관한 것이다

[0012] 


[0013] ( I )

[0014] 일 구현예에서, 화합물은 Hcl 염이다.

[0015] 추가의 구현예에서, 화합물은 메탄설폰산 염이다.

[0016] 또 다른 추가의 구현예에서, 화합물은 말론산 염이다.

[0017] 추가의 구현예들에서, 본 발명의 화합물은 고체 형태, 바람직하게는 결정질 형태(crystalline form)이고, 특히 염은 다형성(polymorphic) 형태이다.

[0018] 추가의 구현예에서, 화합물은 유리 염기로서의 라벡시모드의 HCl, 말론산 및 메탄설폰산으로부터 선택된 산과의 반응에 의해 얻어지는 염으로부터 선택된다.

[0019] 일 구현예에서, 화합물은 고체 및/또는 비-해리된 형태(non-dissociated form), 즉 비정질 형태 또는 결정질 형태이다. 다른 구현예에서, 화합물은 용해 및/또는 해리된 형태이다. 추가의 구현예에서, 화합물은 결정질 형태이다. 또 다른 구현예에서, 화합물은 수화된 형태이다.

[0020] 추가의 구현예에서, 화합물은 유리 염기로서의 라벡시모드의 HCl, 말론산 및 메탄 술폰산으로부터 선택된 산과의 반응에 의해 얻어지는 염으로부터 선택된다.

[0021] 구체적인 구현예에서 화합물은 결정질 형태의 Hcl 염, 보다 바람직하게는, 하기 XRPD 피크를 특징으로 하는 결정질 형태의 Hcl 염이다:

| 피크 번호 | 2θ° | d (Å) | 강도[%] |
|---|---|---|---|
| 1 | 4.38 | 20.18 | 4 |
| 2 | 8.92 | 9.90 | 35 |
| 3 | 9.68 | 9.13 | 52 |
| 4 | 10.84 | 8.16 | 27 |
| 5 | 13.04 | 6.78 | 63 |
| 6 | 13.90 | 6.37 | 49 |
| 7 | 15.66 | 5.65 | 14 |
| 8 | 17.42 | 5.09 | 30 |
| 9 | 18.28 | 4.85 | 13 |
| 10 | 18.53 | 4.79 | 14 |
| 11 | 19.42 | 4.57 | 13 |
| 12 | 19.65 | 4.51 | 33 |
| 13 | 20.27 | 4.38 | 29 |
| 14 | 20.49 | 4.33 | 13 |
| 15 | 21.07 | 4.21 | 12 |
| 16 | 22.07 | 4.02 | 16 |
| 17 | 23.24 | 3.82 | 17 |
| 18 | 23.50 | 3.78 | 10 |
| 19 | 24.44 | 3.64 | 100 |
| 20 | 24.80 | 3.59 | 11 |
| 21 | 25.28 | 3.52 | 33 |
| 22 | 25.96 | 3.43 | 49 |
| 23 | 26.22 | 3.40 | 18 |
| 24 | 26.78 | 3.33 | 42 |

[0022]

[0023] 다른 구체적인 구현예에서, 화합물은 결정질 형태의 메탄설폰산 염, 보다 바람직하게는, 하기 XRPD 피크를 특징으로 하는 결정질 형태의 메탄설폰산 염이다:

| 피크 번호 | 2θ° | d (Å) | 강도[%] |
|---|---|---|---|
| 1 | 3.30 | 26.79 | 43 |
| 2 | 8.04 | 10.98 | 38 |
| 3 | 8.65 | 10.22 | 64 |
| 4 | 10.45 | 8.46 | 21 |
| 5 | 12.48 | 7.09 | 12 |
| 6 | 12.91 | 6.85 | 28 |
| 7 | 15.00 | 5.90 | 5 |
| 8 | 16.15 | 5.48 | 18 |
| 9 | 17.40 | 5.09 | 14 |
| 10 | 19.10 | 4.64 | 14 |
| 11 | 20.49 | 4.33 | 21 |
| 12 | 20.72 | 4.28 | 25 |
| 13 | 24.79 | 3.59 | 100 |
| 14 | 27.39 | 3.25 | 24 |

[0024]

[0025] 보다 구체적인 구현예에서, 화합물은 결정질 형태의 말론산 염, 보다 바람직하게는, 하기 XRPD 피크를 특징으로 하는 결정질 형태의 말론산 염이다:

| 피크번호 | 2θ° | d (Å) | 강도[%] |
|---|---|---|---|
| 1 | 6.37 | 13.87 | 64 |
| 2 | 7.12 | 12.41 | 54 |
| 3 | 8.62 | 10.25 | 56 |
| 4 | 9.96 | 8.87 | 9 |
| 5 | 10.39 | 8.51 | 20 |
| 6 | 10.88 | 8.13 | 11 |
| 7 | 12.64 | 7.00 | 2 |
| 8 | 13.08 | 6.76 | 4 |
| 9 | 13.54 | 6.54 | 4 |
| 10 | 14.25 | 6.21 | 53 |
| 11 | 14.50 | 6.10 | 22 |
| 12 | 15.46 | 5.73 | 6 |
| 13 | 15.69 | 5.64 | 5 |
| 14 | 16.25 | 5.45 | 6 |
| 15 | 16.67 | 5.31 | 6 |
| 16 | 17.26 | 5.13 | 5 |
| 17 | 18.49 | 4.80 | 18 |
| 18 | 18.86 | 4.70 | 29 |
| 19 | 19.13 | 4.64 | 48 |
| 20 | 19.54 | 4.54 | 31 |
| 21 | 21.66 | 4.10 | 16 |
| 22 | 25.36 | 3.51 | 100 |
| 23 | 21.55 | 4.12 | 24 |

[0026]

[0027] 또 다른 구현예에서, 화합물은 하기의 단계들을 포함하는 공정에 의해 얻어질 수 있다:

[0028] a) 액체 또는 용매에서, HCl, 메탄설폰산 또는 말론산을 라벡시모드 유리 염기와 조합하여 대응하는 염의 용액 또는 현탁액을 생성하는 단계;

[0029] b) 냉각, 용매의 증발, 항용매(antisolvent)의 첨가 또는 항용매에의 첨가, 또는 공결정화제(co-crystallizing agent)의 첨가와 같은, 침전 또는 결정화에 의해 고체로서의 염을 얻고, 이어서 염을 여과 또는 원심분리하고 선택적으로 염을 정제하는 단계. 전형적으로, 염은 본 명세서의 실험 섹션에 기재된 바와 같은 공정에 의해 얻어질 수 있다.

[0030] 본 발명의 각 화합물들은 실온에서 0.3 mg/ml 이상의 물에서의 용해도를 가진다. 일부 화합물들은 실온에서 적어도 약 5 mg/ml, 예컨대 5 내지 15 mg/ml의 물에서의 용해도를 가진다.

[0031] 추가적인 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 예컨대 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 화합물을 포함하는 조성물에 관련된다. 추가적인 구현예에서, 상기 조성물은 고체 및/또는 비-해리 형태의 화합물, 예를 들어서, 조성물이 벌크 분말(bulk powder), 과립 또는 고체 완성 투여 형태인 경우를 포함한다. 추가적인 구현예에서, 상기 조성물은 , 예를 들어서, 액체 완제 투여 형태 또는 고체 투여 형태 등의 제조에서 형성 및/또는 사용되는 수용액인 경우에, 용해 및/또는 해리된 형태의 염을 포함한다.

[0032] 추가적인 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 예컨대, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 화합물, 및 선택적으로 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0033] 여전히 추가적인 양태에서, 예컨대 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis)을 앓고 있거나 이로 진단된 인간 대상체, 바람직하게는 중등도(moderate) 류마티스 관절염, 중증(severe) 류마티스 관절염 또는 중등도 내지 중증 류마티스 관절염 또는 병원성 감염과 관련될 수 있는 급성 호흡기 증후군(acute respiratory syndrome)을 앓고 있는 인간 대상체를 치료하는 방법에서 사용하기 위한, 본 발명은 본 발명의 화합물, 예컨대 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다. 추가적인 양태에서, 본 발명은 류마티스 관절염, 바람직하게는 중등도 류마티스 관절염, 중증 류마티스 관절염 또는 중등도 내지 중증 류마티스 관절염의 치료 방법에서 사용하기 위한, 또는 이를 필요로 하는 인간 대상체와 같은 포유동물에서 병원성 감염과 관련될 수 있는 급성 호흡기 증후군을 치료하기 위한, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 화합물에 관한 것이다.

[0034] 추가적인 양태에서, 본 발명은 류마티스 관절염을 앓고 있거나 이로 진단된 인간 대상체, 바람직하게는 중등도 류마티스 관절염, 중증 류마티스 관절염 또는 중등도 내지 중증 류마티스 관절염을 앓고 있는 인간 대상체 또는

병원성 감염과 관련될 수 있는 급성 호흡기 증후군을 앓고 있는 인간 대상체와 같은 포유동물, 바람직하게는 인간 대상체의 치료 방법에 관련되며, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 염과 같은 본 발명의 화합물을 포유동물에 투여하는 단계를 포함한다. 추가적인 양태에서, 본 발명은 류마티스 관절염, 바람직하게는 중등도 류마티스 관절염, 중증 류마티스 관절염 또는 중등도 내지 중증 류마티스 관절염을 치료하는 방법 또는 인간 대상체에서 병원성 감염과 연관될 수 있는 급성 호흡기 증후군을 치료하는 방법에 관련되며, 전술된 구현예들 중 어느 하나에 따른 염과 같은 본 발명의 화합물을 포유동물에 투여하는 단계를 포함한다.

[0035] 본 명세서 전체에 걸쳐, "라벡시모드" 및 "9-클로로-2,3-디메틸-6-(N,N-디메틸아미노에틸아미노-2-옥소에틸)-6H-인돌로-[2,3-b]퀴녹살린"이라는 용어는 서로 바꾸어 사용될 수 있으며, 주어진 상황에 따라 달리 표시되거나 암시되지 않는 한, 임의의 고체 형태 또는 액체 형태의 화합물을 의미한다.

[0036] 라벡시모드는 EP1756111A1 및 US2005/288296에 기재된 바와 같은 공정으로부터 얻을 수 있으며, 이후 정제 및 분리될 수 있다. 나아가, 결정질 형태로서의 라벡시모드 유리 염기는 유럽 특허 출원 20179279.3(미공개)에 기재된 바와 같이 얻을 수 있다.

[0037] 라벡시모드의 몇몇 HCl, Mao 및 Mes염이 결정화되어, 라벡시모드 유리염기와 비교하여 개선된 물리화학적 특성을 갖는 신규한 염 형태가 수득되었다. 이러한 라벡시모드 화합물은 실험 섹션에 기재된 실험에 의해 예시된 바와 같이 용해도, 결정성, 물리적 안정성, 열 거동, 가공성 및 수화 특성과 관련하여 매우 유리한 특성들의 조합을 갖는다.

[0038] 본 명세서에서 사용된 용어, "반대이온(counterion)"은 양성자화된 라벡시모드 유리 염기와 염을 형성하는 산 반대이온을 의미한다. 라벡시모드 염이 본 명세서에서 기재될 때, 이는 반대이온을 식별하는 3-문자 코드(3-letter code)를 사용하여 언급될 수 있다. 아래 표는 본 문서에서 사용된 각각의 특정 3-문자 코드를 나열하고 정의한다. 3-문자 코드의 사용은 라벡시모드의 염을 식별하는데, 예컨대, 라벡시모드의 염산염은 코드 HCl에 의해 표시된다. HCl과 같은 라벡시모드 염의 기재는 고체, 비정질, 용존, 또는 다형성과 같은 어떤 형태의 염도 포함한다.

[0039] 상기 언급한 바와 같이, 본 명세서에 개시된 바와 같은 조성물 및 특히 약학적 조성물은 본 명세서에 개시된 화합물 외에, 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 보조제(adjuvant), 희석제(diluent), 부형제(excipient) 및/또는 담체(carrier)를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 약학적으로 허용가능한 보조제, 희석제, 부형제 및/또는 담체는 제한 없이 올레산, Tween 80, 나트륨 카르복시 메틸셀룰로오스로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0040] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 본 명세서에 개시된 바와 같은 1 내지 99 중량%의 상기 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 보조제, 희석제, 부형제 및/또는 담체  및 1 내지 99 중량%의 화학식 I의 화합물을 포함한다. 활성 성분 및 약학적으로 허용가능한 보조제, 희석제, 부형제 및/또는 담체의 조합된 양은 조성물, 특히 약학적 조성물 100 중량%(100 % w/w)를 초과하지 않을 수 있다.

[0041] 본 발명의 다양한 양태에 따라, 조성물은 바람직하게는 단위 투여량 형태로 제공된다. 용어 '단위 투여량 형태'는 인간 대상체에 대한 단일 투여량으로 적합한 물리적으로 개별적인 단위를 말하며, 각 단위는 임의의 적합한 약학적 담체(들) 및/또는 부형제(들)와 관련하여 목적하는 치료학적 효과를 생성하도록 계산된 미리 결정된 양의 활성 물질을 함유한다. 예시적으로, 비-제한적인 단위 투여량 형태는 정제(즉, 씹을 수 있는 정제), 캐플렛(caplet), 캡슐(즉, 경질 캡슐 또는 연질 캡슐) 등을 포함한다. 본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 단위 투여량 형태는, 경구 투여에 적합한 단위 투여량 형태이다. 가장 바람직하게는 정제 또는 캡슐과 같은 고체 단위 투여량 형태, 가장 바람직하게는 본 명세서 다른 곳에서 정의된 바와 같은 분말로 충전된 표준 젤라틴 캡슐과 같은 캡슐이다.

[0042] 본 발명의 다른 구현예에서, 본 라벡시모드 화합물은 액체 경구 제형의 형태로 제공될 수 있다. 액체 경구 제형은 삼키는 것이 어려운 환자를 위해 선호되거나 요구되는 경구 투여량 형태이다. 액체 경구 제형은 방출, 생체이용률, 안정성 및 미각 요구사항을 충족하는 안정한, 용해된 또는 현탁된 형태의 약물을 필요로 한다.

[0043] 본 발명의 다른 구현예에서, 본 라벡시모드 화합물은 정맥 내 주사 또는 주입에 의한 투여와 같은 비경구 투여에 적합한 멸균 액체의 형태로 제공될 수 있다. 이러한 비경구 제형은 심각한 호흡 조건을 겪는 환자, 즉, 삽관되어 유도된 혼수 상태로 유지되는 환자를 위해 선호되거나 요구되는 투여 제형일 수 있다. 멸균 비경구 제형은 방출, 생체 이용률 및 안정성 요건을 충족하는 안정한, 용해된, 또는 현탁된 형태의 약물을 필요로 한다.

[0044] 본 발명의 가르침에 기초하고 전체 개시내용은 본 명세서에 참조로 포함되는 Remington's Pharmaceutical Sciences(Meade Publishing Co., Easton, Pa., 20th Ed., 2000)와 같은 교과서에 반영된 바와 같은 통상의 일

반적인 지식에 의존하여, 적합한 제형을 구상하고 개발하는 것은 그 기술에 있어 통상의 기술자의 범위 내에 있다.

[0045] 넓은 양태에서, 본 발명은 또한 본 발명의 라벡시모드 화합물의 바람직하게는 본 명세서에서 정의된 바와 같은 상기 라벡시모드 화합물을 포함하는 조성물, 제형 또는 단위 투여량 형태, 상기 대상체에 대한 투여를 포함하는, 필요로 하는 대상체를 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 바람직한 구현예에서, 치료 대상체는 인간 대상체, 바람직하게는 인간이다.

[0046] 제1 구현예에서, 본 발명은 또한 류마티스 관절염, 또는 관련 병태(condition)로 고통받는 및/또는 진단된 대상체를 치료하는 방법에 관한 것으로, 방법은 본 발명의 라벡시모드 화합물의 투여를 포함한다.

[0047] 추가적인 실시형태에서, 본 발명은 또한 선택적으로 코로나 바이러스 감염과 같은 병원성 감염과 연관된, 급성 호흡기 증후군으로 고통받는 대상체를 치료하는 방법에 관한 것으로, 방법은 본 발명의 라벡시모드 화합물의 투여를 포함한다.

[0048] 본 명세서에서 사용되는 용어 "치료(treatment)" 및 "치료하다(treating)"란 질병 또는 장애와 같은 병태의 퇴치를 목적으로 환자를 관리하고 돌보는 것을 말한다. 이 용어는 증상 또는 합병증을 완화하기 위해, 질병, 장애 또는 병태의 진행을 지연시키기 위해, 증상 및 합병증의 완화 또는 경감을 위해, 및/또는 질병, 장애 또는 병태의 치료 또는 제거 뿐만 아니라 병태를 예방하기 위해 활성 화합물의 투여와 같은, 환자가 겪고 있는 주어진 병태에 대한 치료의 전체 스펙트럼을 포함하는 것을 의도하며, 여기서 예방은 질병, 병태 또는 장애와 싸우기 위한 목적으로 환자를 관리하고 돌보는 것으로 이해되고 증상 또는 합병증의 발병을 예방하기 위한 활성 화합물의 투여를 포함한다. 치료는 급성 또는 만성적인 방법 중 어느 하나로 수행될 수 있다. 치료 되는 환자는 바람직하게는 포유동물, 특히 사람이지만 개, 고양이, 소, 양 및 돼지와 같은 동물도 포함할 수 있다.

[0049] 본 화합물들의 제조를 위한 공정의 특정 구현예들은 본 명세서의 실험 섹션에 기재되어 있으며, 각각의 개별 공정 뿐만 아니라 각각의 출발 물질들은 구현예들을 이루며 구현예들의 일부를 형성할 수도 있다.

[0050] 본 명세서에서 사용되는 용어 "및/또는"은 두 대안들 뿐만 아니라 각각의 대안들을 개별적으로 의미하는 것으로 의도된다. 예를 들어, "xxx 및/또는 yyy"라는 표현은 "xxx 및 yyy"; "xxx"; 또는 "yyy"를 의미하며, 세 대안 모두 개별적인 구현예의 대상이다.

[0051] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "약학적으로 허용가능한 첨가제"는 약학적 조성물을 제조하기 위해 기술자가 라벡시모드를 조제할 때 사용할 것을 고려할 수 있는 담체, 부형제, 희석제, 보조제, 착색제, 향료, 보존제 등을 제한 없이 포함하도록 의도된다.

[0052] 본 발명의 조성물에 사용될 수 있는 보조제, 희석제, 부형제 및/또는 담체는 라벡시모드 및 약학적 조성물의 다른 성분들과 적합성이고, 이의 수용자에 유해하지 않다는 면에서 약학적으로 허용가능해야 한다. 조성물은 알레르기 반응과 같은 부작용을 야기할 수 있는 임의의 물질을 함유하지 않는 것이 바람직하다. 본 발명의 약학적 조성물에 사용될 수 있는 보조제, 희석제, 부형제 및 담체는 통상의 기술자에게 잘 알려져 있다.

[0053] 달리 언급되지 않는 한, 본 명세서에 제공된 모든 정확한 값들은 대응하는 근사 값들을 나타낸다(예를 들면, 특정 인자 또는 측정과 관련하여 제공된 모든 정확한 예시 값들은 또한, 적절한 경우 "약"에 의해 수정된, 대응하는 근사 측정을 제공하는 것으로 간주될 수 있다).

[0054] 본 명세서에 기술된 모든 방법은 본 명세서에 달리 표시되거나 문맥에 의해 명백하게 모순되지 않는 한 임의의 적합한 순서로 수행될 수 있다.

[0055] 본 명세서에 제공된 임의의 및 모든 실시예, 또는 예시적인 언어(즉, "예컨대", "와 같은")의 사용은 단지 본 발명을 더 잘 조명하기 위한 것이며, 달리 표시되지 않는 한 본 발명의 범위에 제한을 가하지 않는다. 명세서의 어떠한 언어도 명시적으로 많이 언급되지 않는 한, 어떤 요소가 본 발명의 실시에 필수적임을 나타내는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0056] 본 명세서에서 특허 문서의 인용 및 통합은 단지 편의를 위해 행해지는 것이며 그러한 특허 문서의 유효성, 특허성 및/또는 집행가능성에 대한 어떠한 견해도 반영하지 않는다.

[0057] 본 명세서에서 요소 또는 요소들을 언급하여 "포함하는", "갖는", "포함한다" 또는 "함유하는"과 같은 용어를 사용하는 본 발명의 임의의 양태 또는 구현예에 대한 기재는 달리 언급되거나 문맥상 명백하게 모순되지 않는 한, 구체적인 요소 또는 요소들로 "이루어지는", "본질적으로 이루어지는" 또는 "실질적으로 포함하는" 본 발명

의 유사한 양태 또는 구현예에 대한 지지를 제공하는 것으로 의도된다(예를 들어, 본 명세서에서 구체적인 요소를 포함하는 것으로 기재된 조성물은 달리 언급되거나 문맥상 명백하게 모순되지 않는 한, 해당 요소로 이루어진 조성물을 또한 기재하는 것으로 이해되어야 한다).

[0058] 본 발명은 본 명세서에 제시된 양태들 또는 청구항들에서 열거된 주제의 모든 변형들 및 등가물들을 적용가능한 법률에 의해 허용되는 최대 범위 내로 포함한다.

[0059] 본 발명은, 다음의 실시예들에 의해 추가로 예시되나 그러나 보호 범위를 제한하는 것으로 해석되지 않는 된다. 전술한 설명 및 다음의 실시예들에서 개시된 특징들은 별개로 그리고 이들의 임의의 조합으로 본 발명을 다양한 형태들로 발명을 실현하기 위한 재료일 수 있다.

[0060] 상기 구현예들은 구현예가 본 발명의 특정 양태 또는 양태들에 관한 것임을 명시하지 않는 한, 본 명세서에 기재된 양태들(예컨대, '치료 방법', '약학적 조성물', '의약으로서의 사용하기 위한 화합물' 또는 '방법에서 사용하기 위한 화합물') 중 어느 하나를 지칭하는 것으로 보아야 한다.

[0061] 본 명세서에 인용된 간행물들, 특허 출원들 및 특허들을 포함한 모든 참고문헌은 마치 각 참고문헌이 개별적이고 구체적으로 참고로 의해 통합되도록 표시되고 그 전체가 본 명세서에 제시된 것과 동일한 정도로 참조에 의해 통합된다.

[0062] 모든 제목 및 부제목은 단지 편의상 본 명세서에서 사용되며, 어떠한 방식으로도 발명을 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0063] 모든 가능한 변형들로 전술한 요소들의 어떤 조합도 여기에 달리 표시되거나 문맥상 명백하게 모순되지 않는 한, 본 발명에 의해 포함된다.

[0064] 본 명세서에서 값들의 범위의 열거는 본 명세서에서 달리 표시되지 않는 한, 범위 내에 속하는 각각의 개별 값을 개별적으로 언급하는 약식 방법으로서 역할하기 위한 것일 뿐이며, 각각의 개별 값은 본 명세서에서 개별적으로 열거된 것처럼 명세서에 통합된다. 달리 언급되지 않는 한, 본 명세서에서 제공되는 모든 정확한 값은 대응하는 근사 값들을 나타낸다(예를 들어, 구체적인 인자 또는 측정과 관련하여 제공되는 모든 정확한 예시 값들은 적절한 경우 "약"에 의해 수정된 대응하는 근사 측정을 또한 제공하는 것으로 간주될 수 있다).

[0065] 본 명세서에 기술된 모든 방법은 본 명세서에 달리 표시되거나 문맥에 의해 명백하게 모순되지 않는 한 임의의 적합한 순서로 수행될 수 있다.

[0066] 본 명세서에 제공된 임의의 및 모든 실시예, 또는 예시적인 언어(예를 들어, "예컨대", "와 같은")의 사용은 단지 본 발명을 더 잘 조명하기 위한 것이며, 달리 표시되지 않는 한 본 발명의 범위에 제한을 가하지 않는다. 명세서의 어떠한 언어도 명시적으로 많이 언급되지 않는 한, 임의의 요소가 본 발명의 실시에 필수적임을 나타내는 것으로 해석되어서는 안 된다.

## *도면의 간단한 설명*

[0067] 도 1은 제조된 결정질 Hcl 염 형태에 대한 XRPD 회절도를 예시한다.

도 2는 제조된 결정질 Mao염 형태에 대한 XRPD 회절도를 예시한다.

도 3은 제조된 결정질 Mes염 형태에 대한 XRPD 회절도를 예시한다.

도 4는 메탄설폰산 염 결정화 실험에 적용된 온도 프로파일을 나타낸다. 온도는 5 내지 50℃ 사이에서 0.17℃/분의 속도로 변화되었다. 초기 및 최종 온도는 25℃였다.

도 5는 염산과 말론산 염 결정화 실험에 적용된 온도 프로파일을 보여준다. 온도는 5 내지 50℃ 사이에서 0.17℃/min의 속도로 변화되었다. 초기 및 최종 온도는 25℃였다.

도 6은 Mes염(Exp. ID: TCS35)의 25 내지 300℃(가열 속도 10℃/min) 사이의 TGMS 분석을 나타낸다. 25 내지 220℃ 사이에서 4.9%의 질량 손실이 측정되었다.

도 7은 Mes염(Exp. ID: TCS35)의 25 내지 300℃(가열 속도 10℃/min) 사이의 DSC 자취를 나타낸다. RT-110℃ 사이의 흡열 이벤트는 물의 손실에 기인할 수 있다. API의 용융은 257℃에서의 급격한 흡열 이벤트와 연관될 수 있다.

도 8은 Mes염(Exp. ID: TCS35)의 LCMS 크로마토그램을 나타낸다. API의 체류 시간은 1.66 분이었다. MS 스펙트

럼은 m/z 410.3의 [M+H]+ 이온을 갖는 화합물의 분자 질량을 409.9 g/mol로 확인하였다.

도 9는 DMSO-$d_6$에서 측정된 Mes염(Exp. ID: TCS35, top)과 유리염기(SM, top)의 $^{1}$H-NMR 스펙트럼을 나타낸다. 라벡시모드 이외에 물(3.4 ppm), DMSO(2.5 ppm) 및 메탄설폰산(2.53 ppm에서 $CH_3$, 9.3 ppm에서 OH) 신호가 검출되었다.

도 10은 DMSO-$d_6$에서 측정한 Mes염 (Exp. ID: TCS35)의 $^{13}$C-NMR-APT 스펙트럼을 나타낸다. CH 및 $CH_3$ 기는 양의 신호이고, 반면 $CH_2$ 및 4차 탄소는 음의 신호이다. API 이외에 메탄설폰산 및 DMSO의 신호가 존재한다.

도 11a 및 b는 Mes염(Exp. ID: TCS35)에 대한 수분 흡착 운동(A) 및 등온(B) 플롯을 보여주며, 첫 번째 흡착 사이클은 40% RH에서 95% RH로, 이후 95% RH에서 0% RH로 탈착 및 0% RH에서 40% RH로 흡착이 최소 단계 시간은 10분 및 최대 단계 시간은 6시간으로 10% RH의 단계들로 이어진다.

도 12는 Hcl 염(Exp. ID: TCS160)의 25 내지 300℃(가열 속도 10℃/min) 사이의 TGMS 분석을 나타낸다. 대략 0.3%의 질량 손실이 ~25 내지 80℃ 사이에서 기록되었다. 285℃에서의 흡열 이벤트는 아마도 용융을 의미한다.

도 13은 Hcl 염(Exp. ID: TCS160)의 25 내지 300℃(가열 속도 10℃/min) 사이의 DSC 자취를 나타낸다. API의 용융은 294℃에서의 급격한 흡열 현상과 관련될 수 있다.

도 14는 Hcl 염(Exp. ID: TCS160)의 $^{1}$H-NMR 스펙트럼을 나타낸다. API 이외에 DMSO-$d_6$, 2-프로판올 및 TMS의 신호가 검출되었다.

도 15a 및 b는 Hcl 염(Exp. ID: TCS160)에 대한 수분 흡착 운동(A) 및 등온(B) 플롯을 보여주며, 첫 번째 흡착 사이클은 40% RH에서 95% RH로, 이후 95% RH에서 0% RH로 탈착 및 0% RH에서 40% RH로 흡착이 최소 단계 시간은 10분 및 최대 단계 시간은 6시간으로 10% RH의 단계로 이어진다.

도 16은 3.00 mg/kg의 공칭 용량에서 수컷 CD1 마우스(시점당 n=3)에 정맥 내 투여 후 라벡시모드 및 라벡시모드 염의 평균(±SD) 혈장 농도 대 시간 프로파일을 보여준다.

도 17은 30.00 mg/kg의 공칭 용량에서 수컷 CD1 마우스(시점당 n=3)에 대한 경구 투여 후 라벡시모드 및 라벡시모드 염의 평균(±SD) 혈장 농도 대 시간 프로파일을 보여준다.

## *발명을 실시하기 위한 구체적인 내용*

[0068] **실시예**

[0069] *일반 실험 정보*

[0070] *일반 약어*

[0071] $^{1}$H-NMR 양성자 핵자기공명

[0072] $^{13}$C-NMR 탄소-13 핵자기공명

[0073] AAC 가속 노화 조건(40℃ 및 75% RH)

[0074] Am 비정질

[0075] APT 부착 양성자 시험

[0076] API 활성 약학적 성분

[0077] DSC 시차 주사 열량측정법

[0078] GEN 비정질 타당성 시험을 위한 실험 ID

[0079] HR-XRPD 고해상도 X선 분말 회절

[0080] HT-XRPD 고처리량 X선 분말 회절

[0081] LCMS 질량 분석을 결합한 고성능 액체 크로마토그래피

[0082] MS 질량분석법

[0083] Pc 불량한 결정성

[0084] PAMPA 병렬 인공막 투과도 분석

[0085] PLM 편광 현미경

[0086] RF 반응 인자

[0087] RH 상대 습도

[0088] RT 실온

[0089] Ssm 등온 조건에서의 염 결정화 실험을 위한 실험 ID

[0090] TCS 열사이클링을 수반한 염 결정화 실험을 위한 실험 ID

[0091] TGMS 질량분광학과 결합된 열중량 분석

[0092] *화학 물질*

[0093] Ace 아세톤

[0094] AcN 아세토나이트릴

[0095] EtOH 에탄올

[0096] IPA 이소프로판올, 2-프로판올

[0097] MeOH 메탄올

[0098] MEK 메틸 에틸 케톤

[0099] THF 테트라하이드로푸란

[0100] *분석 방법*

[0101] *X선 분말 회절*

[0102] XRPD 패턴들은 고처리량 XRPD 셋업을 사용하여 얻었다. 플레이트는 강도 및 기하학적 변화들에 대해 보정된 VÅNTEC-500 가스 영역 검출기가 장착된 브루커 일반 영역 검출기 회절 시스템(Bruker General Area Detector Diffraction System, GADDS)에 장착되었다. 측정 정확도(피크 위치)의 보정은 NIST SRM1976 표준(Corundum)을 사용하여 수행되었다.

[0103] 데이터 수집은 XRPD 패턴의 가장 특징적인 부분인 1.5° 및 41.5° 사이의 2Θ 영역에서, 단색의 Cu Kα 방사선을 사용하여 실온에서 수행하였다. 각 웰의 회절 패턴은 프레임별로 90초의 노출 시간으로 두 개의 2Θ 범위(첫 번째 프레임의 경우 1.5° ≤ 2Θ ≤ 21.5° , 및 두 번째 프레임의 경우 19.5° ≤ 2Θ ≤ 41.5° )에서 수집되었다. XRPD 패턴들에 배경 감산 또는 곡선 평활화는 적용되지 않았다.

[0104] *고해상도 X선 분말 회절 측정*

[0105] HR-XRPD 데이터는 실온에서 게르마늄 단색화 장치가 있는 Cu $K_{\alpha 1}$ 방사선(1.54056 Å)을 사용하여 D8 어드밴스 회절계에서 수집되었다. 회절 데이터는 2Θ 범위 2 - 41.5° 2Θ에서 수집되었다. 고체 상태 LynxEye 검출기에 대한 검출기 스캔은 10 초/스텝 스캔 속도로 스텝당 0.015° 를 사용하여 수행되었다. 샘플은 0.5 mm 외경의 8 mm 길이의 유리 모세관에서 측정되었다.

[0106] *TGA/SDTA 및 TGMS 분석*

[0107] 결정으로부터 용매 또는 물 손실로 인한 질량 손실은 TGA/DSC에 의해 측정되었다. TGA/DSC 3+ STARe 시스템(Mettler-Toledo GmbH, 스위스)에서 가열하는 동안 샘플 중량을 모니터링하여 중량 대 온도 곡선 및 열 흐름 신호가 생성되었다. TGA/DSC 3+는 인듐 및 알루미늄 샘플로 온도에 대해 교정되었다. 샘플(약 1 mg)을 100 μL 알루미늄 도가니에서 칭량하고 밀봉했다. 뚜껑들에 핀 홀을 뚫고, 도가니를 TGA에서 10℃/분의 가열 속도로 25 내지 300℃로 가열했다. 정화(purging)를 위해 건조 $N_2$ 가스를 사용했다.

[0108] TGA 샘플에서 나오는 기체는 질량분석기 Omnistar GSD 301 T2 (Pfeiffer Vacuum GmbH, 독일)에 의해 분석되었다. 후자는 4중극자 질량분석기인데, 0 내지 200 amu의 온도 범위에서 질량을 분석한다.

[0109] *DSC 분석*

[0110] 열 이벤트는 열 플럭스 DSC3+ STARe 시스템(Mettler-Toledo GmbH, 스위스)으로 기록된 DSC 써모그램에서 얻었다. DSC3+는 작은 인듐 조각(m.p = 156.6℃; δHf = 28.45 J/g) 및 아연(m.p = 419.6℃; δHf = 107.5 J/g)을 사용하여 온도 및 엔탈피에 대해 보정되었다. 샘플(약 1 mg)은 표준 40 μL 알루미늄 팬에서 밀봉되었고, 핀 홀을 뚫었으며 그리고 DSC에서 다르게 명시하지 않은 경우 10℃/분의 가열 속도로 25℃에서 300℃까지 가열되었다. 측정 중에 DSC 장비를 정화하기 위해 50 mL/분의 유량으로 건조 $N_2$ 가스가 사용되었다.

[0111] *cDSC 분석*

[0112] 사이클링 DSC는 표준 40 μL 알루미늄 팬에서 측정되었으며, 핀-홀을 뚫고 DSC에서 25℃로부터 가변 온도들로 가열된 다음, 다시 25℃로 냉각되었다. 가열 및 냉각 속도는 10℃/분이었다. 50 mL/분의 유량으로 건조 $N_2$ 가스를 사용하여 측정 중 DSC 장비를 정화시켰다. 실험 후, 고체는 팬에서 제거되었고 HT-XRPD에 의해 분석되었다.

[0113] *편광 현미경*

[0114] 편광 현미경 사진들은 Leica DM 2500M 광학 현미경으로 수집되었다. 샘플을 유리 슬라이드에 장착하고 건조 고체로 측정하였다.

[0115] *LCMS 분석법*

[0116] LC 파라미터:

[0117]

| | | | |
|---|---|---|---|
| **기구** | 다이오드 어레이 UV 검출기 및 MSD XT 단일 쿼드 질량 검출기를 갖는 Agilent 1290 시리즈 | | |
| **이동상 A** | 물 중의 10 mM 암모늄 아세테이트 | | |
| **이동상 B** | 아세토나이트릴 | | |
| **컬럼** | Agilent Eclipse Plus C18 HD (50 x 2.1mm; 1.8μm) | | |
| **검출:** | 274 nm 에서의 UV, 대역폭 4 nm, UV 스펙트럼 200 내지 400 nm. 포지티브 스캔모드 100 내지 1000 m/z, 250 ms 스캔 시간에서의 MS | | |
| **유량:** | 0.6 mL/분 | | |
| **런타임** | 3.5 분 | | |
| **주입 부피** | 1.0 μL | | |
| **컬럼 온도** | 40 °C | | |
| **자동샘플러 온도** | 주변 | | |
| **구배:** | 시간 [분] | 구배: | 시간 [분] |
| | 0 | 95 | 0 |
| | 0.1 | 95 | 0.1 |
| | 2.5 | 10 | 2.5 |
| | 2.55 | 10 | 2.55 |
| | 2.56 | 95 | 2.56 |
| | 3.5 | 95 | 3.5 |
| **샘플** | 농도: 약 0.2 mg/mL | | |
| | 용매: 메탄올 | | |

[0118] 화합물 일체성은 '주입 피크'를 제외한, 크로마토그램의 각 피크의 면적, 및 총 피크 면적으로부터 계산된 피크-면적 백분율로서 다음과 같이 표현되었다:

$$\text{피크 면적}(\%) = \frac{\text{피크 면적}}{\text{모든 피크들의 총 면적}} \cdot 100\%$$

[0119]

[0120] 관심 화합물의 피크 면적 백분율은 샘플 중의 성분의 순도를 나타내는 표시로서 이용된다.

[0121] HPLC 분석을 위해, 라벡시모드(SM)의 용액을 기준으로서 측정하였고 TGMS에 의해 측정된 용매의 양을 고려한 후 피크 면적을 100% 회수율에 할당하였다. 염의 샘플은 동일한 방법으로 측정하였고 % 회수율은 용매의 양을 고려하여 다시 계산하였다. 모든 측정된 염들을 가지고, <100% 회수율은 API에 할당하고 나머지 % 회수율은 반대이온에 할당할 수 있었고 이로부터 비율 API:반대이온이 측정될 수 있었다.

[0122] *$^{1}$H-NMR*

[0123] DMSO-$d_6$의 $^{1}$H-NMR 분광법은 화합물 일체성 특성화 및 염의 화학량론을 측정하는 데 사용되었다. 스펙트럼은 표준 펄스 시퀀스를 사용하여 500MHz 기기(Bruker BioSpin GmbH)에서 실온에서 기록되었다(32 스캔). 데이터는 ACD Labs 소프트웨어 Spectrus Processor 2016.2.2(Advanced Chemistry Development Inc. 캐나다)로 처리되었다.

[0124] *$^{13}$C-NMR*

[0125] 화합물 일체성 특성화를 위해 DMSO-$d_6$의 $^{13}$C-NMR-APT 분광법을 사용하였다. 스펙트럼은 표준 펄스 시퀀스를 사용하여 500 MHz 기기(Bruker BioSpin GmbH)에서 실온(2048 스캔)에서 기록되었다. 데이터는 ACD Labs 소프트웨어 Spectrus Processor 2016.2.2(Advanced Chemistry Development Inc. Canada)로 처리되었다.

[0126] *동적 증기 흡착*

[0127] 고체 물질의 다양한 형태의 흡습성(습기 흡수) 차이는 상대 습도를 증가시킬 때 상대적 안정성의 척도를 제공했다. 작은 샘플들의 수분 흡착 등온은 표면 측정 시스템(런던, 영국)의 DVS-1 시스템을 사용하여 얻었다. 이 기기는 정확도가 0.1 μg으로 몇 밀리그램의 샘플과 함께 사용하기에 적합하다. 상대 습도는 25℃의 일정한 온도에서 흡착-탈착-흡착(40-95-0-40% RH) 동안 변화되었다. 단계당 중량 평형은 최소 1시간 또는 최대 6시간 동안 dm/dt <0.0002 mg/분으로 설정되었다. 그 후 샘플은 HT-XRPD에 의해 측정되었다.

[0128] 흡습성은 유럽 약전 흡습성 분류(European Pharmacopoeia Hygroscopicity classification)에 따라 분류되었다. 25℃/80% RH(24시간)에서의 수분 흡수 백분율은 다음과 같다:

[0129] • 질량 변화 <0.2% - 비흡습성

[0130] • 질량 변화 > 0.2% & < 2% - 약간의 흡습성

[0131] • 질량 변화 > 2% & < 15% - 적당히 흡습성

[0132] • 질량 변화 >15% - 매우 흡습성

[0133] 특정 결정질 형태의 라벡시모드 유리 염기를 '형태 1'로 지칭하였다. 형태 1은 260℃에서 용융되는 무수 물질이었다. 출발 물질의 화학적 순도는 $^{1}$H-NMR 및 LCMS에 의해 측정되는 바와 같이 높았다. 형태 1은 약간 흡습성이었고 0 내지 95% 사이의 상대 습도 값에 노출시 물리적으로 안정하게 유지되었다.

[0134] *실시예 1: 본 발명의 화합물의 제조*

[0135] *물질과 방법*

[0136] 모든 화학 물질들은 Fisher Scientific 또는 Sigma Aldrich에서 얻었다. 사용된 화학 물질은 적어도 연구 등급이다. UPLC 분석에 사용된 용매는 HPLC 등급이다.

[0137] *염 형성 및 결정화*

[0138] 각각 20 mg의 라벡시모드 유리염기를 함유하는 1.8 ml 바이알의 세트를 준비하였다. 각각의 바이알에, 자기 교반 막대를 첨가하고, 1.1 당량의 선택된 산을 첨가하였다. 산들은 1M 또는 2M 수용액으로서 첨가되었다. 추가로, API만을 함유하는 1.8 ml 바이알의 세트를 준비하였다. 그 후, 750 μl의 선택된 용매가 첨가되었다. 바이알을 Crystal16™ 평행 결정화기로 옮기고 현탁액을 750 rpm에서 교반하였다. 메탄설폰산을 수반하는 실험을 도 4에 나타낸 온도 프로파일에 적용하였다. 약간 다른 온도 프로파일을 염산 및 말론산에 대해 적용하였다(도 5).

[0139] 모든 혼합물을 25℃에서 50℃로 가열한 후, 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반 하였다. 그 후, 온도를 5℃로 감소시키고, 혼합물을 5℃에서 1시간 동안 교반 하였다. 혼합물을 다시 50℃에서 1시간 동안 교반하는 또 다른 가열-냉각 사이클을 적용하였다. 적용된 가열 및 냉각 속도는 -0.17℃/분이었다. 사용된 산의 유형에 따라, 온도 프로그램의 최종 단계는 다음을 수반하였다:

[0140] 염산을 수반하는 실험들에서, 온도는 50℃로부터 즉시 25℃로 설정되었다. 25℃에 도달한 후, 혼합물들은 25℃에서 3일 동안 교반 없이 인큐베이션되었다.

[0141] 온도 프로그램 완료 후, 현탁액을 원심분리하고 고체를 분리하고, 진공(50℃, 5 mbar, 18시간) 하에서 건조시키고 HT-XRPD로 분석하였다. 현탁액이 수득되지 않은 실험들로부터 용매들을 완전히 증발시켰다. 고체가 형성된 대부분의 실험들 로부터의 모액(mother liquor)들도 또한 건조될 때까지 증발시켰다. 용매 증발들의 생성된 고체를 HT-XRPD로 분석하였다.

[0142] 모든 고체들을 AAC(3일 동안 40℃/75% RH)에 노출시키고 HT-XRPD로 재측정하였다. 그 후, 선택된 용매 750 μl를 첨가하였다. 바이알을 Crystal16™ 평행 결정화기로 옮기고 현탁액을 50℃에서 18시간 동안 750 rpm에서 교반한 후, 현탁액을 원심분리하고 고체를 분리하고 진공(50℃, 5 mbar, 18시간) 하에서 건조시키고 HT-XRPD로 분석하였다. 상기 실험 조건 및 결과를 하기 표 1에 나타내었다.

[0143] **표 1.**

[0144]

| Exp. ID | API 질량 (mg) | 용매 | API 농도 (mg/ml) | CI | API:CI (1:x) | 고체 상 | 고체 상(AAC) | 액체 상 | 액체 상(AAC) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TCS4 | 19.7 | AcN | 26.3 | Mes | 1.1 | Mes | Mes | - | - |
| TCS9 | 20.3 | MeOH | 27.1 | Mes | 1.1 | - | - | Mes | Mes |
| TCS14 | 20.4 | EtOH | 27.2 | Mes | 1.1 | - | - | Mes | Mes |
| TCS19 | 20.4 | IPA | 27.2 | Mes | 1.1 | Mes | Mes | - | - |
| TCS24 | 19.6 | THF | 26.1 | Mes | 1.1 | - | Mes | - | - |
| TCS29 | 20.6 | Ace | 27.5 | Mes | 1.1 | Mes | Mes | - | - |

[0145] 메탄설폰산의 실험 조건 및 결과. 모든 실험에서 750 μl의 용매가 사용되었다. 반대이온(CI) 약어는 순수한 반대이온을 나타내는 반면, 숫자를 갖는 반대이온은 신규한 염 형태를 나타낸다. API:CI 현탁액을 열사이클(TCS 실험) 또는 등온 조건(Ssm 실험)에 적용 후, 고체를 분리하고, 건조시키고(5 mbar, 50℃, 18시간) XRPD로 분석하였다. 일부 실험에서, 액체를 건조하고 생성된 고체를 XRPD로 분석하였다. 대부분의 고체를 AAC(40℃, 75% RH, 3일)에 적용하고 XRPD로 재측정하였다.

[0146] 제1 및 제2 세트의 실험 각각에 대하여 표 2에 나타내었다. 얻어진 결정질 염에 대하여 얻어진 XRPD 패턴을 도 1(HCl), 2(Mao) 및 3(Mes)에 나타내었다.

[0147] **표 1.**

[0148]

| Exp. ID | API 질량 (mg) | 용매 | API 농도 (mg/ml) | CI | API:CI (1:x) | 고체 상 | 고체 상(AAC) | 액체 상 | 액체 상(AAC) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TCS4 | 19.7 | AcN | 26.3 | Mes | 1.1 | Mes | Mes | - | - |
| TCS9 | 20.3 | MeOH | 27.1 | Mes | 1.1 | - | - | Mes | Mes |
| TCS14 | 20.4 | EtOH | 27.2 | Mes | 1.1 | - | - | Mes | Mes |
| TCS19 | 20.4 | IPA | 27.2 | Mes | 1.1 | Mes | Mes | - | - |
| TCS24 | 19.6 | THF | 26.1 | Mes | 1.1 | - | Mes | - | - |
| TCS29 | 20.6 | Ace | 27.5 | Mes | 1.1 | Mes | Mes | - | - |

[0149] 메탄설폰산의 실험 조건 및 결과. 모든 실험에서 750 μl의 용매가 사용되었다. 반대이온(CI) 약어는 순수한 반대이온을 나타내는 반면, 숫자를 갖는 반대이온은 신규한 염 형태를 나타낸다. API:CI 현탁액을 열사이클(TCS 실험) 또는 등온 조건(Ssm 실험)에 적용 후, 고체를 분리하고, 건조시키고(5 mbar, 50℃, 18시간) XRPD로 분석하였다. 일부 실험에서, 액체를 건조하고 생성된 고체를 XRPD로 분석하였다. 대부분의 고체를 AAC(40℃, 75% RH, 3일)에 적용하고 XRPD로 재측정하였다.

[0150] **표 2.**

[0151]

| Exp. ID | API 질량 (mg) | 용매 | API 농도 (mg/ml) | CI | API:CI (1:x) | 고체 상 | 고체 상(AAC) | 액체 상 | 액체 상(AAC) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TCS39 | 17.0 | IPA | 22.7 | HCl | 1.1 | HCl | HCl1 | HCl1 (ly) | HCl1 (ly) |
| TCS105 | 18.2 | THF | 24.3 | Mao | 1.1 | Mao + 형태 1 | 형태 1 pc | 형태 1 (ly) | 형태 1 (ly) |
| TCS144 | 15.5 | Ace | 20.7 | Mao | 1.1 | Mao | Mao | - | - |

[0152] 염산염 및 말론산 염 결정화 실험의 실험 조건 및 결과. 모든 실험에서 750 μl의 용매가 사용되었다. 반대이온(CI) 약어는 순수한 반대이온을 나타내는 반면, 숫자를 갖는 반대이온은 신규한 염 형태를 나타낸다. API:CI 현탁액에 열사이클을 가한 후, 고체를 분리하고, 건조시키고(5 mbar, 50℃, 18시간) XRPD로 분석하였다. 액체상을 건조시키고, 생성된 고체를 XRPD로 분석하였다. 대부분의 고체를 AAC(40℃, 75% RH, 3일)에 적용하고 XRPD로 재측정하였다.

[0153] **표 3.**

| 반대이온 | 염 형태 | AAC 후 염 형태 | 물에의 용해도(mg/ml) | TGMS ( 물 %) | 물:API (x:1) | 물 흡수 | DVS 후 형태 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 메탄설폰산 | **Mes** | Mes | 13.3 | 4.9 | 1.6 | 12.2 | Mes1 |
| 염산 | **HCl** | HCl | 2.0-5.7 | 0.0 | 0.0 | | |
| 말론산 | **Mao** | Mao | 5.5-10.2 | 0.1* | 0.0 | | |

[0154]

[0155] * = 열 분해 <150° C

[0156] AAC는 가속 노화 조건(40℃ 및 75% RH에서 3일)을 의미한다.

[0157] 표 3은 본 연구에서 얻어진 염 형태의 개관을 나타낸다. 염이 용해될 때까지 염에 물을 첨가함으로써 RT에서 물에서의 염의 용해도를 추정하였다. 염이 물과 상호작용하는 방식에 의해 알 수 있듯이, 모든 염은 유리염기(<0.005 mg/ml)보다 더 높은 용해도를 나타냈다. 유리염기는 용해의 징후를 나타내지 않은 반면, 모든 염은 물에서 양호한 용액이 되었다. TGMS 데이터로부터 염이 화학량론적 수화물인지 아닌지가 추정되었다.

[0158] *실시예 2: 규모-확대(Scale-up) 실험*

[0159] 추가의 분석적 특성화를 위한 추가 물질을 얻기 위해 선택된 염의 제조는 더 큰 규모로 수행되었다. 실험은 100 mg(제1 세트) 또는 1200 mg(제2 세트)의 라벡시모드 유리 염기(형태 1, 출발 물질)로 시작되었다. 100 mg 실험을 위해, 출발 물질을 자기 교반 봉(magnetic stir bar)을 함유하는 8 ml 바이알에 칭량하였다. 1200 mg 실험은 오버헤드 교반기가 장착된 100 ml Mettler Toledo MultiMax™ 결정화 셋업에서 수행되었다. 선택된 산을 1M 또는 2M 수용액으로서 첨가하였다. 그 후, 선택된 용매를 첨가하고 750 rpm의 교반 속도로 교반을 적용하였다. 교반된 현탁액을 도 5에 기재된 프로파일과 유사한 온도 프로파일을 가하되 25℃에서 최종 9시간 인큐베이션 기간을 갖도록 하였다.

[0160] 온도 사이클 후에, 현탁액을 Buchner 깔때기와 조합하여 진공 여과를 사용하여 여과하였다. 고체를 18시간 동안 주변 조건에서 건조시키고 샘플을 XRPD에 의해 측정하였다. 실험 TCS32-34 및 TCS36으로부터 얻어진 고체를 50℃ 및 5 mbar에서 18시간 동안 추가로 건조시켰다. 실험 TCS35로부터 얻어진 고체를 RT 및 200 mbar에서 4일 동안 추가로 건조시킨 반면, 실험 TCS37로부터 얻어진 고체를 50℃ 및 5 mbar에서 4일 동안 추가로 건조시켰다.

[0161] 선택된 라벡시모드 염의 규모-확대 실험에 대한 실험 조건 및 XRPD 결과를 표 4에 나타내었다. 반대이온(CI) 약어는 순수한 반대이온을 나타내는 반면, 번호를 갖는 반대이온은 API의 신규한 염 형태를 나타낸다. "AAC"는 XRPD에 의한 분석 전에 샘플을 3일 동안 40℃/75% RH에 노출시켰다는 것을 의미한다. 물질을 진공 조건 하에서 건조하였고 이러한 세부 사항을 하기에 기재하였다.

| Exp. ID | API 질량 (mg) | 반대이온 | API:CI (1:x) | 용매 | 용매 (ml) | API 농도 (mg/ml) | 분리된 수율 (g) | 분리된 수율 (%) | 결정성 (XRPD) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | 주변 | 진공 | 진공 AAC |
| TCS31 | 100.8 | Mes | 1.1 | 아세톤 | 3.8 | 26.7 | - | - | 높음 | | 높음 |
| TCS35 | 1202.3 | Mes | 1.1 | 아세톤 | 42.0 | 28.6 | 1.4 | 70.2 | 높음 | 높음 [a] | |
| TCS160 | 1198.9 | HCl | 1:1 | IPA | 45.0 | 26.6 | 1.2 | 84.2 | 높음 | 높음 [b] | |
| TCS161 | 1201.8 | Mao | 1:1 | IPA | 45.0 | 26.7 | 1.4 | 74.1 | 높음 | 높음 [b] | |

[0162]

[0163] [a] RT 및 200 mbar에서 4일, [b] RT 및 5 mbar에서 1일

[0164] MES 및 HCl 염들의 TGMS, DSC, LCMS, $^{1}$H-NMR, $^{13}$C-NMR-APT 및 수분 흡착 분석의 결과들을 각각 도 6 내지 11 및 도 7 내지 15에 나타내었다. 이러한 결과는 각각의 생성물이 고순도이며 양호한 안정성 특질을 가짐을 확인시켜 준다.

[0165] *실시예 3: 용해도*

[0166] *정성적 용해도 측정*

[0167] 염 스크린으로부터 선택된 염의 물에서의 용해도를 실온에서 추산하였다. 대략 2 mg의 염에, 육안으로 관찰된 바와 같이 물질이 용해될 때까지 50 μl의 용매 엘리콧을 단계로 첨가하였다.

[0168] *정량적 용해도 측정*

[0169] 라벡시모드 유리 염기(형태 1)의 열역학적 용해도는 pH 1.2 내지 pH 7.4 범위의 3가지 상이한 USP 완충제(50 mM) 및 물(Exp. ID: QSA21-24)에서 25℃에서 진탕-플라스크 방법으로 측정되었다(표 5).

[0170] 대략 30 mg을 선택된 완충제 약 1 ml에 첨가하고 생성된 현탁액을 연속적인 교반 하에 실온에서 4시간 동안 평형화시켰다. 15분 후 및 4시간의 교반 후, 용액의 pH를 기록하였다. 평형화 시간이 완료되면, 현탁액을 원심분리하였다. 용액 내 API 농도를 결정하기 위해, 용액을 여과하고 LCMS 분석 전에 희석시켰다. 잔류물을 진공 하에서 건조시키고 수득된 건조된 고체를 XRPD로 분석하였다. 표준 LC 검량 곡선을 제조하고, 희석된 모액을 측정하여 API 농도를 결정하였다.

[0171] 유리염기(형태 1) 및 규모-확대에 의해 제조된 염의 용해도를 실온의 물에서 측정하였다. 현탁액을 18시간 동안 교반한 후 액체상을 분리하고 검량선에 대해 LCMS에 의해 측정하였다. 고체를 건조시키고 XRPD에 의해 측정하여 고체 형태를 측정하였다. 그 결과를 하기 표에 요약하였다. 가장 낮은 용해도는 유리염기(형태 1)에 대해 결정되었다. 신호는 검량선보다 낮았고 따라서 용해도는 <0.005 mg/ml로 측정되었다. 2개의 무수 염 Mao1 및 HCl1은 각각, 물에서의 용해도가 5.3 mg/ml 및 5.5 mg/ml이었다. 가장 높은 용해도는 13.3 mg/ml의 용해도를 나타내는 Mes1에 대해 시험되었다. 실험 세부 사항은 표 5에 기술하였다.

[0172] **표 5**. 라벡시모드 유리 염기 형태 1) 뿐만 아니라 물 및 pH 범위 1.2 내지 7.4의 3 완충제 중 염 Mes1에 대한 용해도 측정의 실험 내용 및 결과를 보고하였다. 15분 및 4시간 후 용액의 pH를 보고하였다. 용해도는 검량선에 대하여 LCMS로 액체상을 측정하여 4시간 평형 후에 측정되었다.

[0173]

| Exp. ID | 형태 (Exp. ID 로부터의) | 매질 | pH 완충제 | 15 분 후 pH | 4 시간 후 pH | 용해도 (mg/ml) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| QSA9 | 형태 1 (SM) | HCl | 1.2 | 1.2 | 1.4 | 0.013 |
| QSA10 | Mes (TCS35) | | | 1.5 | 1.3 | 0.014 |
| QSA13 | 형태 1 (SM) | 인산염 완충제 | 6.5 | 6.0 | 6.2 | 0.005* |
| QSA14 | Mes (TCS35) | | | 4.2 | 4.4 | 0.042 |
| QSA17 | 형태 1 (SM) | 인산염 완충제 | 7.4 | 7.3 | 7.4 | <LOD |
| QSA18 | Mes (TCS35) | | | 6.0 | 6.1 | 0.003* |
| QSA21 | 형태 1 (SM) | 물 | - | - | - | <0.005 |
| QSA22 | Mes (TCS35) | | | | | 13.26 |
| QSA23 | HCl (TCS160) | | | | | 5.45 |
| QSA24 | Mao (TCS161) | | | | | 5.26 |

[0174] *실시예 4: 약동학적 특성*

[0175] *제형 제조*

[0176] 정맥 내 제형들은 투여 당일에 제조하였다. 제형은 화합물을 갈색 유리 바이알에 칭량하여 제조하였고; 투여 당일에 ClinOleic 20% 정맥 내 지방 에멀젼(200 μg/mL, Tamro)을 튜브(20% ClinOleic 중 1,5 mg/mL)에 첨가하였다. 제형은 투여 5분 전에 균질화하였다. 정맥 내 제형은 제조 후 5시간 이내에 투여되었다.

[0177] 경구 제형은 투여 전날 제조하였다. 제형은 시험 항목들을 경구 비히클에서 조제함으로써 제조하였다(수돗물에서 0.45%(v/v) 트윈 80 - 0.11%(w/v) 나트륨 카르복시 메틸셀룰로오스(CMC) 중의 6 mg/ml). 현탁액을 와류로 혼합하고 밤새 냉장(+4 ℃) 보관하였다. 투여 당일 제형은 투여 15분 전에 균질화하였다.

[0178] *동물 실험*

[0179] 나이브 동물(Naive animal)들이 연구에 사용되었다(표 6 참조). 그들은 6마리의 마우스 그룹으로 개별 환기형(IVC) 케이지에 수용되었다. 케이지에는 둥지 재료로 아스펜 침구(4HP 및 PM90L, Tapvei, 에스토니아)와 종이 가닥(Sizzleneest, Datesand, 영국)이 제공되었고, 케이지 장식물로 종이 펄프 캐빈과 적색 폴리카보네이트 실린더(Datesand, 영국)가 제공되었다. 동물 보관실의 IVC-케이지의 온도(22±2℃), 습도(55±10 %) 및 공기 교환율(75 회/시간) 및 동물 보관실의 12/12시간 명/암 주기(오전 6시에 500 럭스 조명, 오후 6시에 1.5 럭스 조명)는 자동으로 제어 및 유지되었다. 동물들은 연구 전에 최소 5일 동안 현장에 적응하도록 두었다. 동물들은 음식(SDS 다이어트, RM1(E) 801002, Special Diet Service, 영국) 및 수돗물에 항상 자유롭게 접근할 수 있었

고, 매일 관찰을 통해 그들의 복지가 보장되었다.

[0180] **표 6**. 동물 및 치료 군

| 동물 | | |
|---|---|---|
| 계통, 종 | CD-1 마우스 | |
| 성별 | 수컷 | |
| 나이 | 5 주; 14/12/2020 출생 | |
| 중량* | 25-32 g | |
| 공급처 | Charles River Laboratories, 독일 | |
| | **샘플링** | |
| 시점 (정맥 내) | 0.083, 0.167, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 and 24 시간 | |
| 시점 (경구) | 0.083, 0.167, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 and 24 시간 | |
| 샘플링 방법 | 복재 정맥 천자 / 심장 천자 | |
| 샘플링 튜브 | K2EDTA 튜브 | |
| | **치료 군** | |
| **화합물** | **투여량, 경로, 부피** | **n / 군** |
| 라벡시모드 형태 1 | 3 mg/kg, 정맥내, 2 ml/kg | 12 |
| 라벡시모드 형태 1 | 30 mg/kg, 경구, 5 ml/kg | 12 |
| Mao1 | 3 mg/kg, 정맥내, 2 ml/kg | 12 |
| Mao1 | 30 mg/kg, 경구, 5 ml/kg | 12 |
| HCl | 3 mg/kg, 정맥내, 2 ml/kg | 12 |
| HCl | 30 mg/kg, 경구, 5 ml/kg | 12 |
| Mes1 | 3 mg/kg, 정맥내, 2 ml/kg | 12 |
| Mes1 | 30 mg/kg, 경구, 5 ml/kg | 12 |
| 블랭크, 화합물 없음 | 투여 없음 | 10 |

[0181]

[0182] * 모든 동물은 투여 하루 전 중량을 쟀다.

[0183] 연구 화합물을 지정된 경로를 통해 투여하고, 투여 시간 및 혈액 샘플링을 기록하였다. 샘플링 후 30분 이내에, 혈장 분리를 위해 혈액을 원심분리하였다(실온; 10 분; 2700 G). 혈장 샘플을 플라스틱 튜브로 옮기고, 냉동시키고, 분석할 때까지 -20℃에서 보관하였다. 필요한 경우, 동물의 임상 징후 및 일반적인 행동을 기록하였다.

[0184] *약동학적 분석*

[0185] 약동학적 파라미터는 비-구획 방법(NCA)을 사용하여, Phoenix 64(빌드 6.4.0.768) WinNonlin(버전 6.4) 소프트웨어를 사용하여 계산되었다. 공칭 용량이 모든 동물에 사용되었다. 종말 단계 반감기($T_{1/2}$)는 로그 농도-시간 곡선의 종말 선형 부분의 최소 제곱 회귀 분석에 의해 계산되었다. 혈장 농도-시간 곡선 (AUC) 아래의 면적은 값을 증가시키는 선형 사다리꼴 규칙과 마지막 측정 가능한 농도($AUC_{0-마지막}$)까지 값을 감소시키는 로그 사다리꼴 규칙으로 측정되었으며, 가능한 경우 터미널 제거 단계를 무한대로 외삽하는 방법이 사용되었다; 다음 평가 기준이 사용되었다:

[0186] · 람다를 계산하는 데 사용되는 최소 3점($C_{max}$를 포함하지 않음)($R^2$ 조정값은 >0.85)

[0187] · 람다를 계산하는 데 사용되는 시간-범위보다 짧은 $T_{1/2}$

[0188] · $AUC_{Inf_Extrap}$ % < 20%

[0189] 최대 혈장 농도($C_{max}$) 및 $C_{max}$에 도달하는 시간($t_{max}$)은 혈장 농도 데이터에서 직접 도출하였다.

[0190] 정맥 내 및 경구 투여 후 라벡시모드 및 라벡시모드 염에 대한 평균(±SD) 혈장 농도 대 시간 프로파일을 도 16 및 도 17에 나타내었다. 이들 도면은 다음 발견들을 예시한다.

[0191] 3.00 mg/kg에서 유리 염기로서 라벡시모드의 정맥 내 투여 후, 혈장 농도는 투여 후 첫 번째 샘플 시간인

0.0833시간에 최고점을 찍었고, 평균 $C_{max}$는 150 ng/ml, 평균 $C_0$은 351 ng/ml였다. $AUC_{0-inf}$ 및 $T_{1/2}$의 값은 각각 681 시간*ng/ml 및 8.99시간이었다. CL 및 $V_{ss}$의 값은 각각 73.4 ml*분/kg (마우스 간 혈류(mouse liver blood flow)(120 ml/분/kg; Ring et al, 2011)의 61.2%) 및 49.4 l/kg이었다. 30.0 mg/kg에서 라벡시모드를 경구 투여한 후, 혈장 농도는 투여 후 4.00시간에서 최고점을 기록했고 평균 $C_{max}$ 728 ng/ml이었다. $AUC_{0-last}$의 값은 8330 시간*ng/ml였다.

[0192] 3.00 mg/kg의 라벡시모드 HCl을 정맥 내 투여한 후, 혈장 농도는 투여 후 첫 번째 샘플 시간인 0.0833시간에 최고점을 기록했으며 평균 $C_{max}$는 454 ng/ml, 평균 $C_0$은 600 ng/ml였다. $AUC_{0-inf}$ 및 $T_{1/2}$의 값은 각각 2220 시간*ng/ml 및 8.43시간이었다. CL 및 $V_{ss}$의 값은 각각 22.6 ml*분/kg(마우스 간 혈류(120ml/분/kg)의 18.8%) 및 14.2 l/kg이었다. 30.0 mg/kg의 라벡시모드 HCl을 경구 투여 후, 혈장 농도는 투여 후 4.00시간에서 최고치를 기록했고 평균 $C_{max}$ 893 ng/ml이었다. $AUC_{0-last}$의 값은 13700 시간*ng/ml였다.

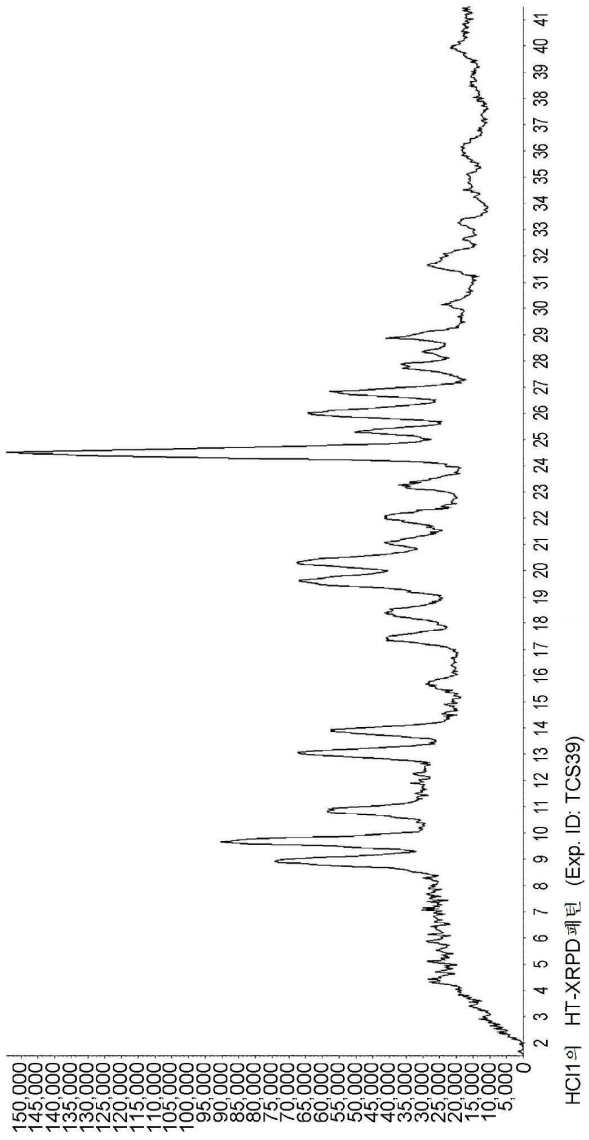
[0193] 라벡시모드 Mao를 3.00 mg/kg으로 정맥 내 투여한 후, 혈장 농도는 투여 후 첫 번째 샘플 시간인 0.0833시간에 최고점을 찍었고, 평균 $C_{max}$는 355 ng/ml, 평균 $C_0$은 390 ng/ml였다. $AUC_{0-inf}$ 및 $T_{1/2}$의 값은 각각 1870 시간*ng/ml 및 8.43 시간이었다. CL 및 $V_{ss}$의 값은 각각 26.8 ml*분/kg(마우스 간 혈류(120ml/분/kg)의 22.3%) 및 16.9 l/kg이었다. 라벡시모드 Mao를 30.0 mg/kg으로 경구 투여 후, 혈장 농도는 투여 후 0.17시간에서 최고점을 찍었고 평균 $C_{max}$가 1140 ng/ml이었다. $AUC_{0-last}$의 값은 11400 시간*ng/ml였다.

[0194] 라벡시모드 Mes를 3.00 mg/kg으로 정맥 내 투여한 후, 혈장 농도는 투여 후 첫 번째 샘플 시간인 0.0833시간에 최고점을 찍었고, 평균 $C_{max}$는 383 ng/ml, 평균 $C_0$은 507 ng/ml였다. $AUC_{0-inf}$와 $T_{1/2}$의 값은 각각 2320 시간*ng/ml와 9.80 시간이었다. CL과 $V_{ss}$의 값은 각각 21.5 ml*분/kg(마우스 간 혈류(120ml/분/kg)의17.9%) 및 15.9 l/kg이었다. 라벡시모드 Mes를 30.0 mg/kg으로 경구 투여 후, 혈장 농도는 투여 후 2.00시간에서 최고점을 찍었고 평균 $C_{max}$ 707 ng/ml이었다. $AUC_{0-last}$와 $T_{1/2}$의 값은 각각 11600 시간*ng/ml와 8.93시간이었다.

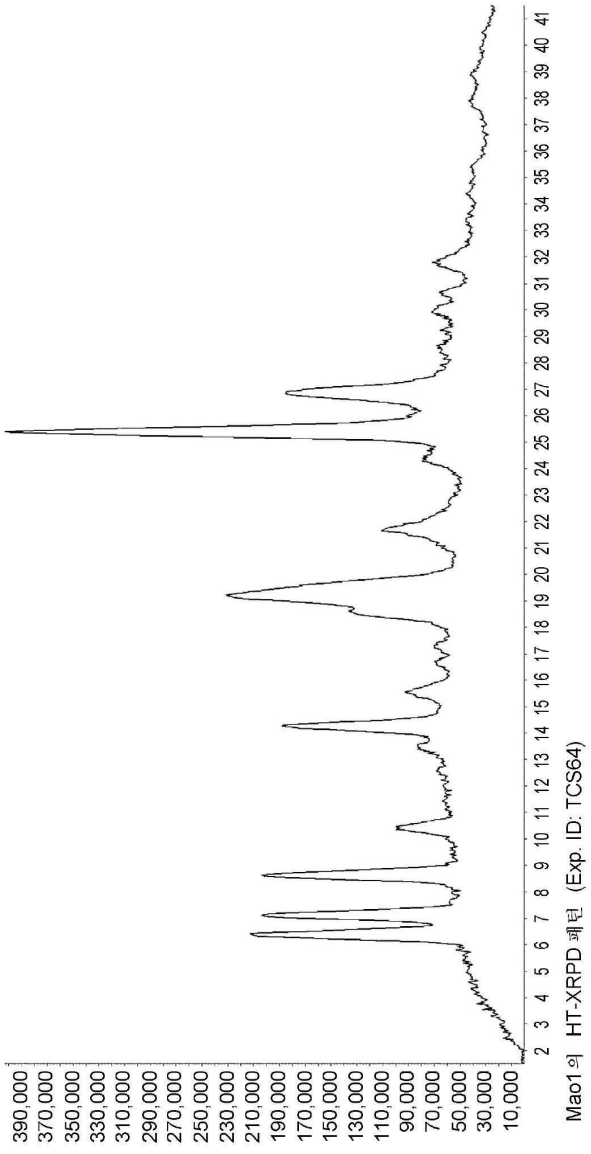
[0195] 결론적으로 $AUC_{0-last}$에 대한 값을 비교하였을 때 경구 투여 후 노출 순위는 라벡시모드 HCl > 라벡시모드 Mes > 라벡시모드 Mao > 라벡시모드이다.

## 도면

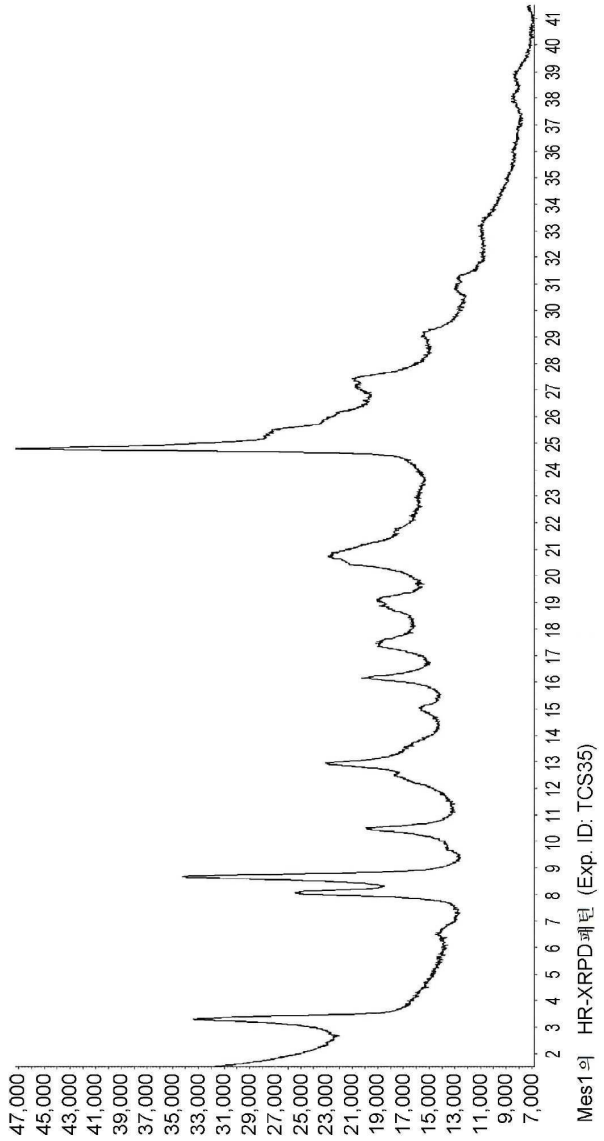
### 도면1



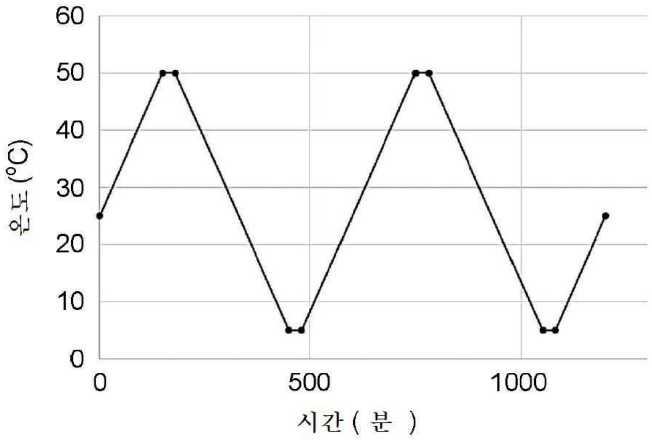
도면2


390,000
370,000
350,000
330,000
310,000
290,000
270,000
250,000
230,000
210,000
190,000
170,000
150,000
130,000
110,000
90,000
70,000
50,000
30,000
10,000
2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41
Mao1의 HT-XRPD 패턴 (Exp. ID: TCS64)

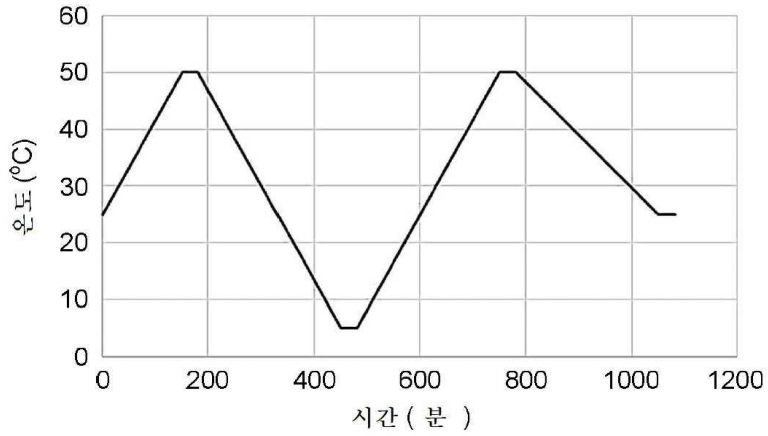
도면3



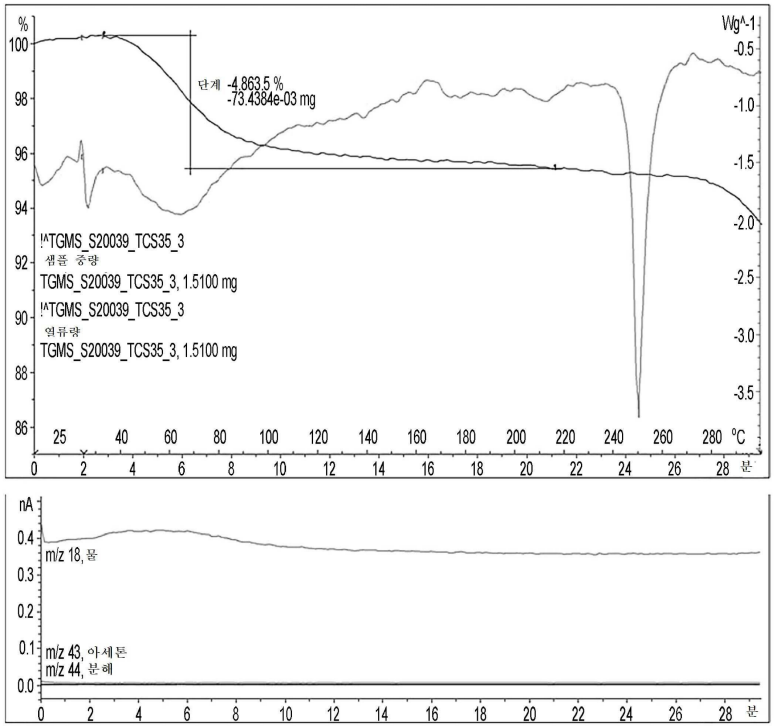

도면4



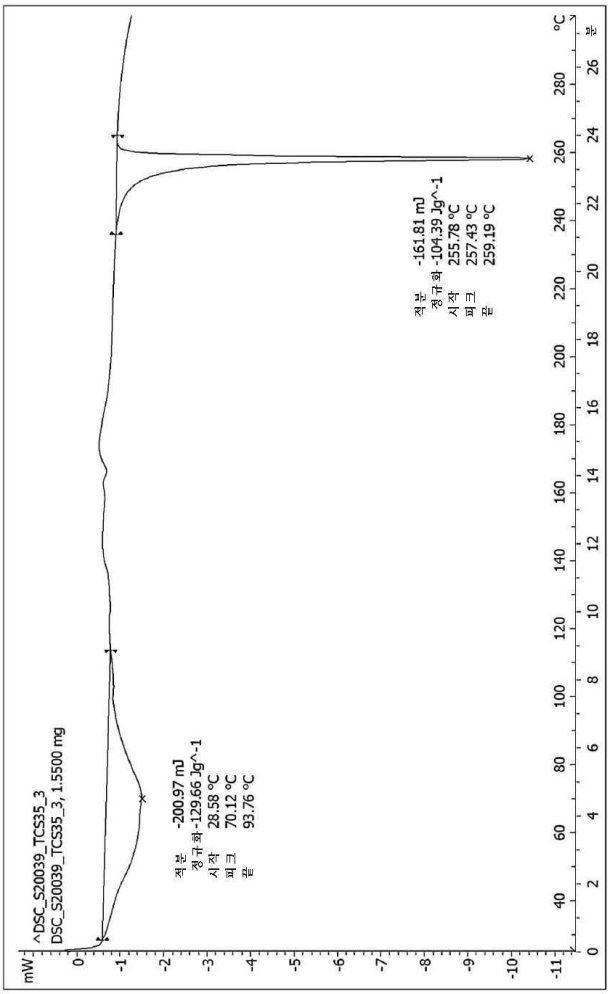
도면5


60
50
40
30
20
10
0
온도 (°C)
0
200
400
600
800
1000
1200
시간 ( 분 )

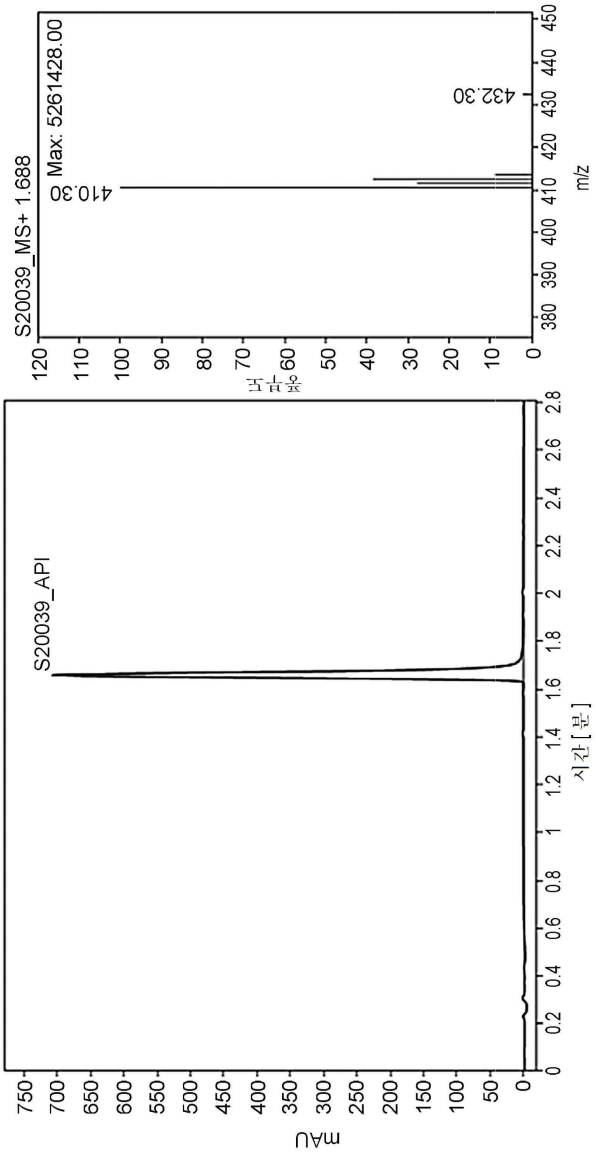
도면6


%
W/g^-1
단계 -4.863.5 %
-73.4384e-03 mg
!^TGMS_S20039_TCS35_3
샘플 중량
TGMS_S20039_TCS35_3, 1.5100 mg
!^TGMS_S20039_TCS35_3
열류량
TGMS_S20039_TCS35_3, 1.5100 mg
°C
분
nA
m/z 18, 물
m/z 43, 아세톤
m/z 44, 분해
분

도면7

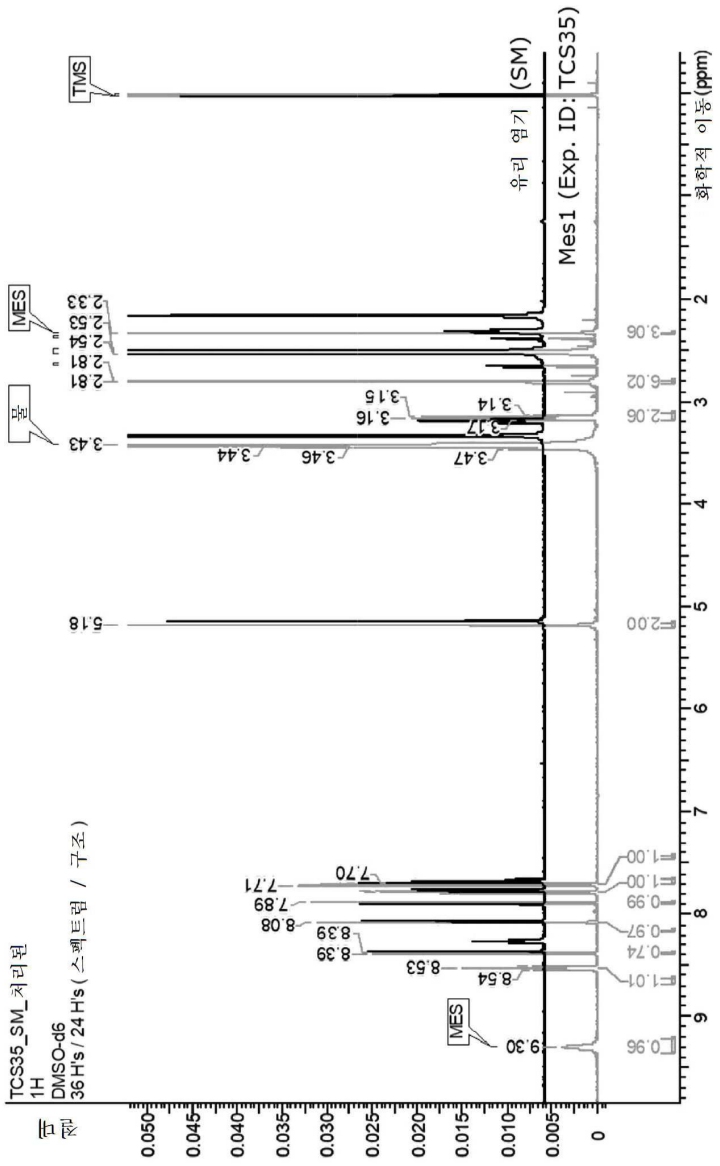

mW
^DSC_S20039_TCS35_3
DSC_S20039_TCS35_3, 1.5500 mg
적분 -200.97 mJ
정규화 -129.66 Jg^-1
시작 28.58 °C
피크 70.12 °C
끝 93.76 °C
적분 -161.81 mJ
정규화 -104.39 Jg^-1
시작 255.78 °C
피크 257.43 °C
끝 259.19 °C
°C
분

도면8

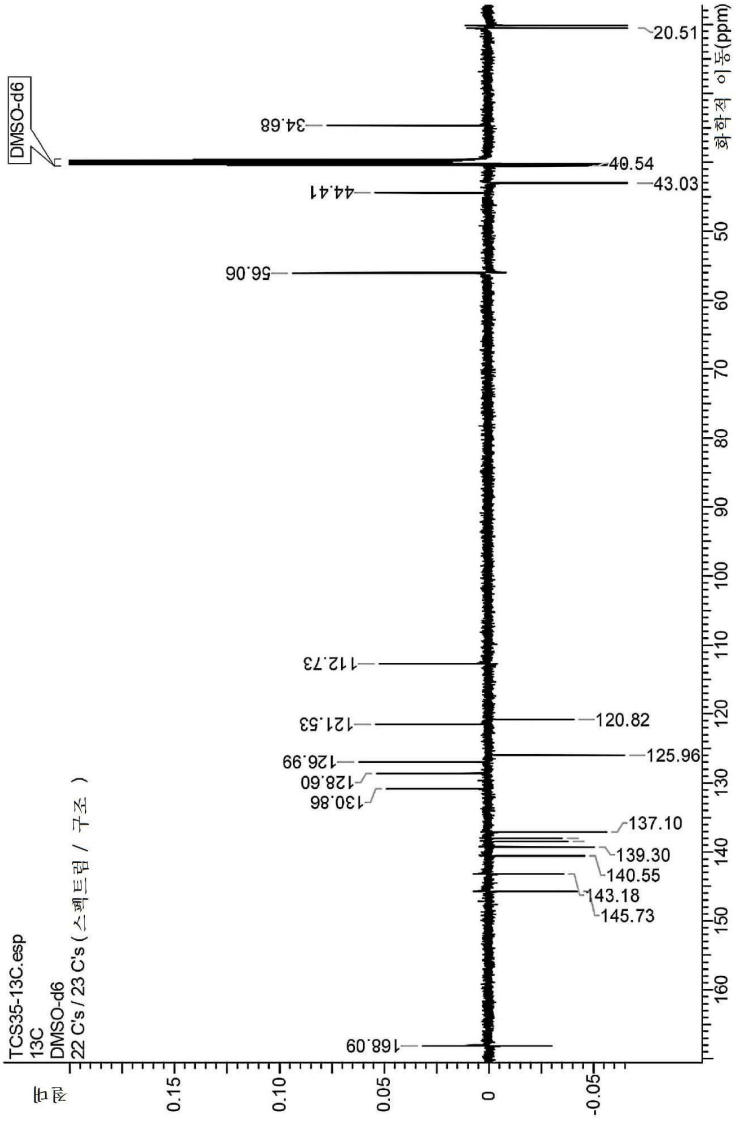



| 이름 | RT [분] | 면적 [mAU*s] | 높이 [mAU] | 면적 [%] |
|---|---|---|---|---|
| S20039_API | 1.66 | 1244.8 | 707.9 | 100.0 |

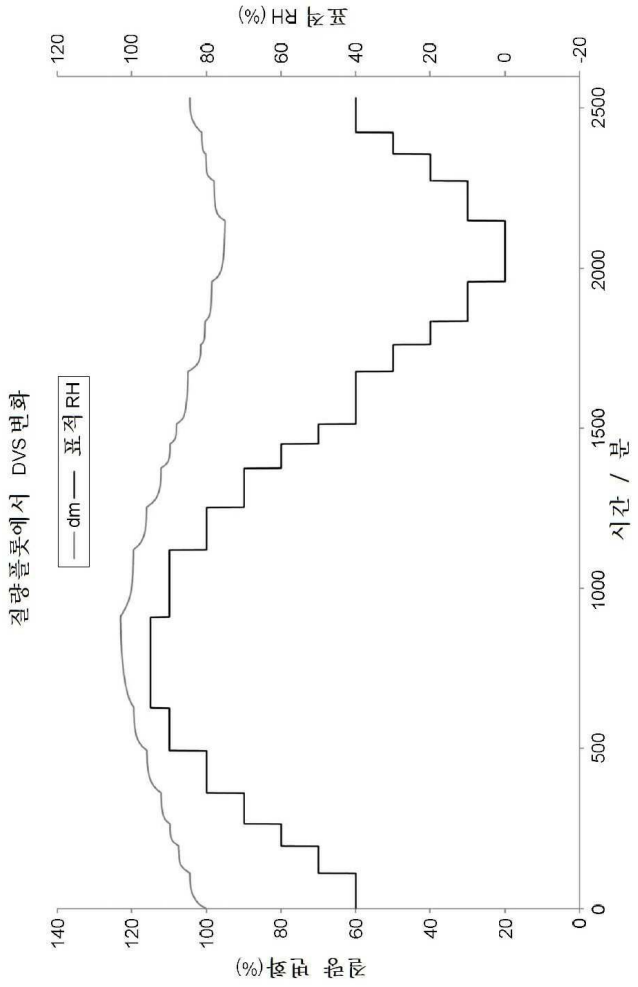
도면9


TCS35_SM_처리된
1H
DMSO-d6
36 H's / 24 H's ( 스펙트럼 / 구조 )
Mes1 (Exp. ID: TCS35)
유리 염기 (SM)
화학적 이동(ppm)
TMS
MES
물
MES
9.30
8.54
8.53
8.39
8.39
8.08
7.89
7.71
7.70
5.18
3.47
3.46
3.44
3.43
3.17
3.16
3.15
3.14
2.81
2.81
2.53
2.33
0.96
1.01
0.74
0.97
0.99
1.00
1.00
2.00
2.06
6.02
3.06

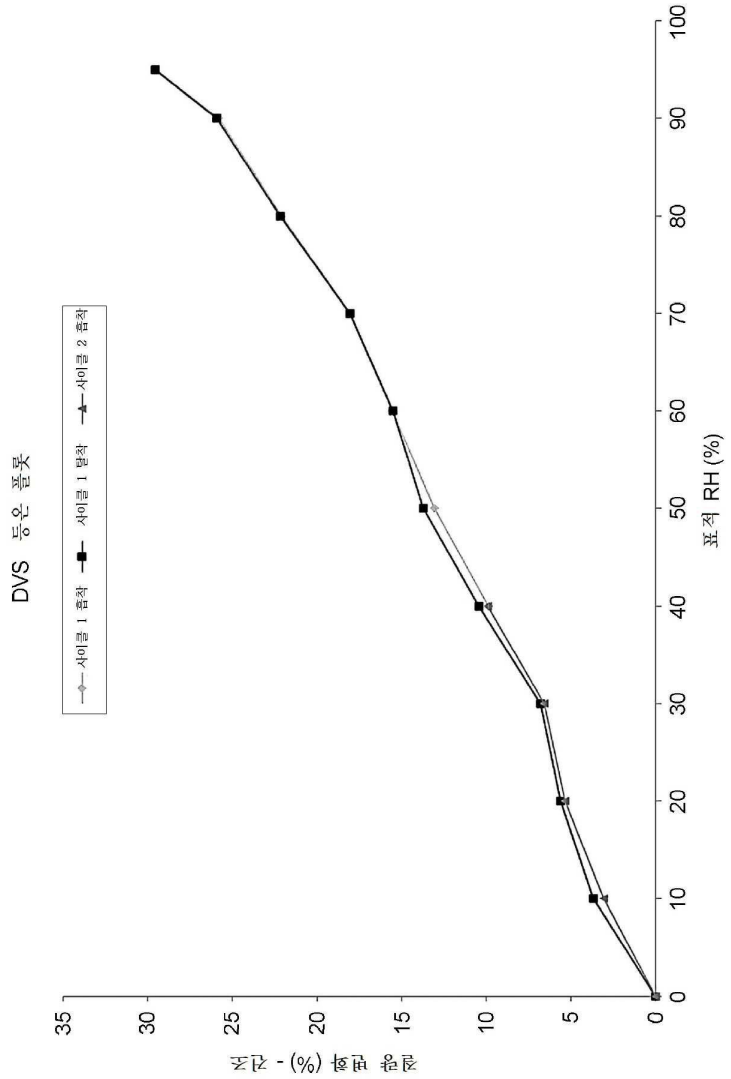
도면10


DMSO-d6
20.51
34.68
40.54
43.03
44.41
56.06
112.73
120.82
121.53
125.96
126.99
128.60
130.86
137.10
139.30
140.55
143.18
145.73
168.09
화학적 이동(ppm)
TCS35-13C.esp
13C
DMSO-d6
22 C's / 23 C's ( 스펙트럼 / 구조 )
정규화

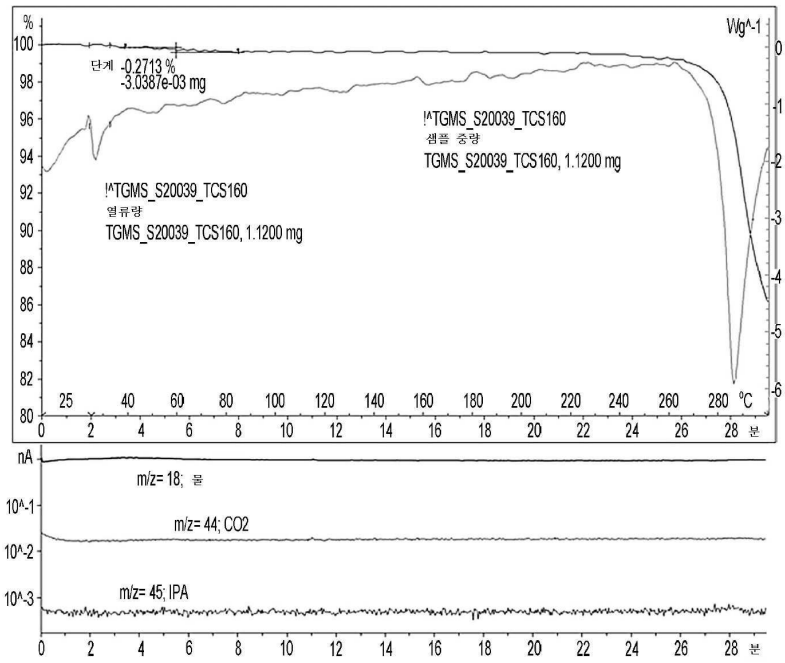
도면11a


질량 플롯에서 DVS 변화
dm
표적 RH
질량 변화(%)
시간 / 분
표적 RH(%)
0
20
40
60
80
100
120
140
500
1000
1500
2000
2500
-20
0
20
40
60
80
100
120

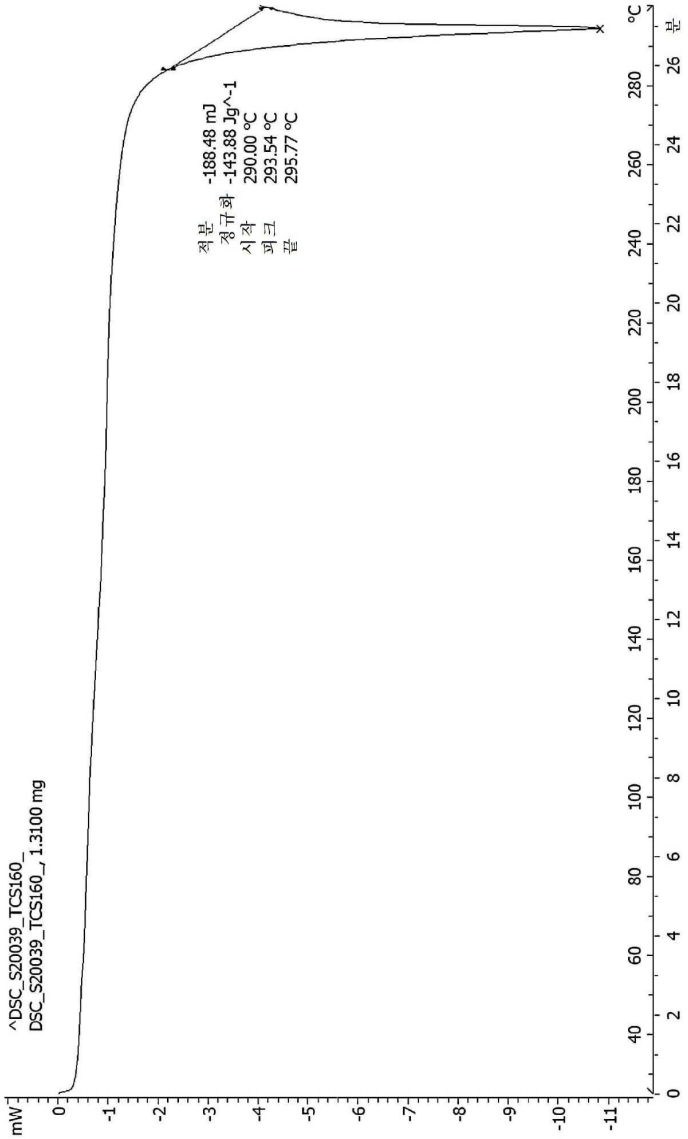
도면11b


DVS 등온 플롯
사이클 1 흡착
사이클 1 탈착
사이클 2 흡착
질량 변화 (%) - 건조
표적 RH (%)
0
5
10
15
20
25
30
35
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100

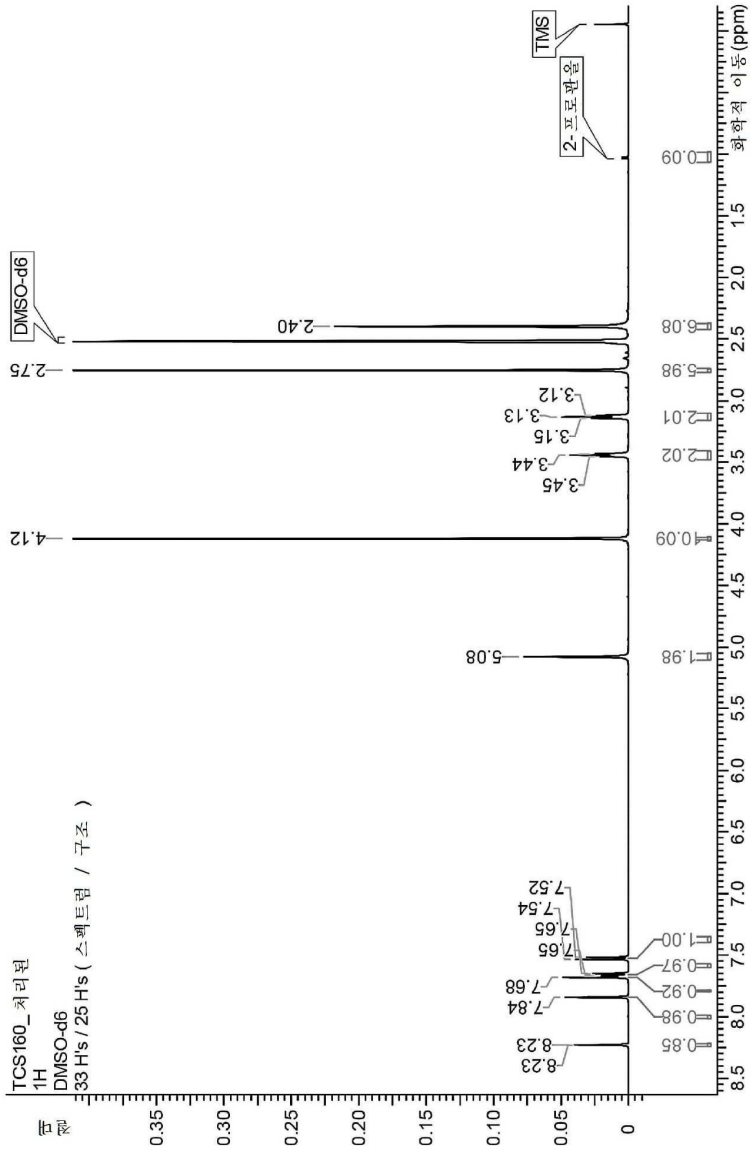
도면12


%
100
98
96
94
92
90
88
86
84
82
80
단계 -0.2713 %
-3.0387e-03 mg
!^TGMS_S20039_TCS160
열류량
TGMS_S20039_TCS160, 1.1200 mg
!^TGMS_S20039_TCS160
샘플 중량
TGMS_S20039_TCS160, 1.1200 mg
W/g^-1
0
-1
-2
-3
-4
-5
-6
25 40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 °C
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 분
nA
10^-1
10^-2
10^-3
m/z= 18; 물
m/z= 44; CO2
m/z= 45; IPA
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 분

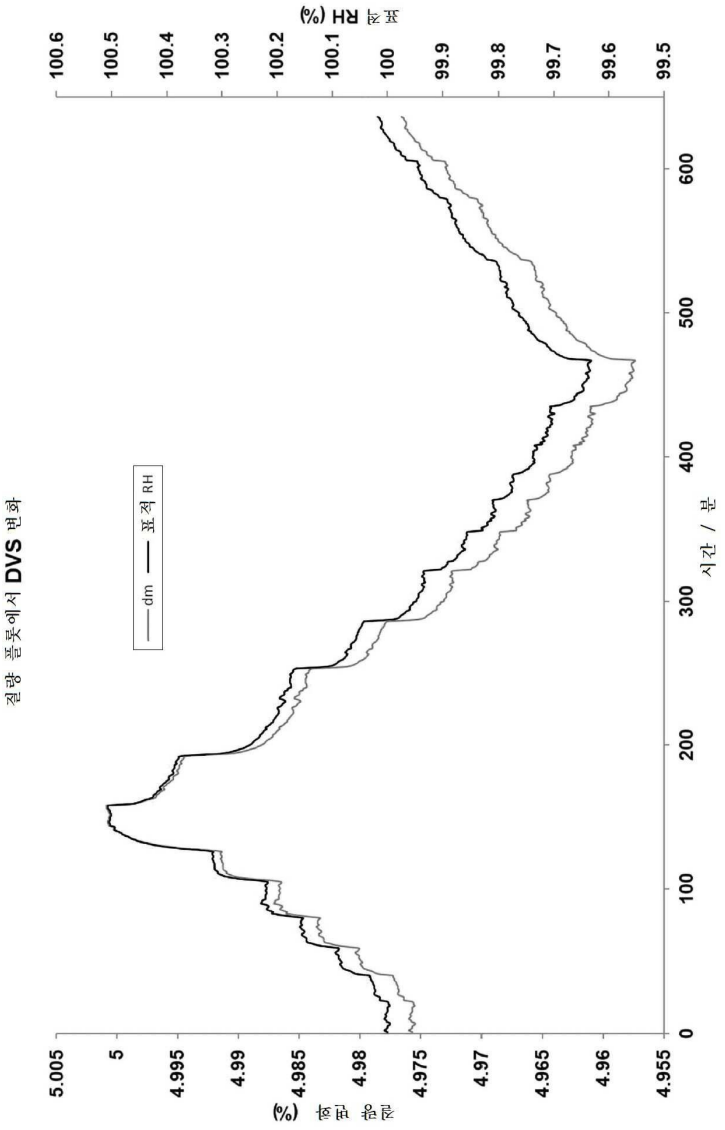
도면13


^DSC_S20039_TCS160_
DSC_S20039_TCS160_,1.3100 mg
mW
°C
분
적분 -188.48 mJ
정규화 -143.88 Jg^-1
시작 290.00 °C
피크 293.54 °C
끝 295.77 °C

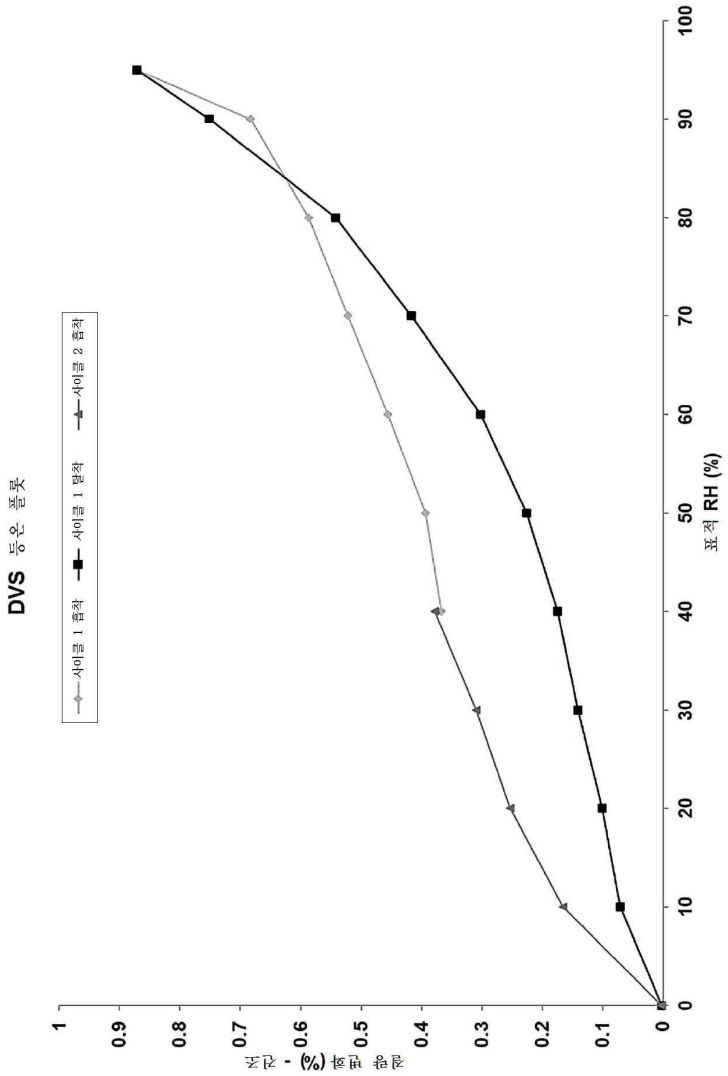
도면14


TCS160_처리된
1H
DMSO-d6
33 H's / 25 H's ( 스펙트럼 / 구조 )
TMS
2-프로판올
DMSO-d6
8.23
7.84
7.68
7.65
7.65
7.54
7.52
5.08
4.12
3.45
3.44
3.15
3.13
3.12
2.75
2.40
화학적 이동(ppm)

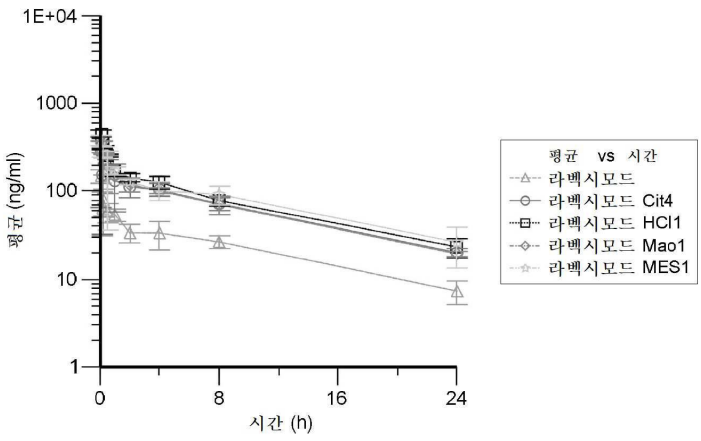
도면15a


질량 플롯에서 DVS 변화
dm
표적 RH
질량 변화 (%)
표적 RH (%)
시간 / 분
5.005
5
4.995
4.99
4.985
4.98
4.975
4.97
4.965
4.96
4.955
100.6
100.5
100.4
100.3
100.2
100.1
100
99.9
99.8
99.7
99.6
99.5
0
100
200
300
400
500
600

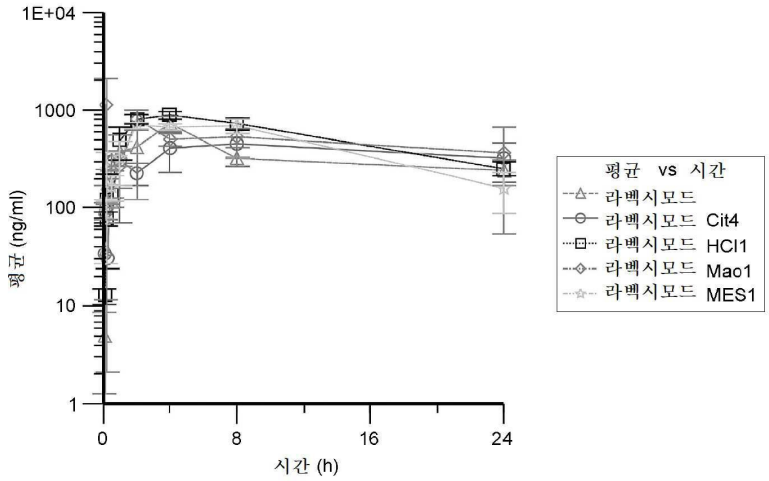
도면15b


DVS 등온 플롯
사이클 1 흡착
사이클 1 탈착
사이클 2 흡착
표적 RH (%)
질량 변화 (%) - 건조
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
1
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0

도면16


1E+04
1000
100
10
1
평균 (ng/ml)
0
8
16
24
시간 (h)
평균 vs 시간
라벡시모드
라벡시모드 Cit4
라벡시모드 HCl1
라벡시모드 Mao1
라벡시모드 MES1

도면17


1E+04
1000
100
10
1
평균 (ng/ml)
0
8
16
24
시간 (h)
평균 vs 시간
라벡시모드
라벡시모드 Cit4
라벡시모드 HCl1
라벡시모드 Mao1
라벡시모드 MES1