



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0114613
(43) 공개일자 2022년08월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/00 (2006.01) A61K 31/496 (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01) A61K 9/08 (2006.01)
A61M 11/00 (2006.01) A61M 15/08 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) A61P 25/06 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 9/0043 (2013.01)
A61K 31/496 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2022-7024199

(22) 출원일자(국제) 2020년12월17일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2022년07월13일

(86) 국제출원번호 PCT/US2020/065452

(87) 국제공개번호 WO 2021/127070

국제공개일자 2021년06월24일

(30) 우선권주장

62/949,351 2019년12월17일 미국(US)

(71) 출원인

바이오하벤 파마슈티컬 홀딩 컴퍼니 엘티디.

미국 06510 코네티컷주 뉴 하벤 처치 스트리트 215

(72) 발명자

코릭 블라디미르

미국, 코네티컷 06510, 뉴 하벤, 215 처치 스트리트

콘웨이 찰스 엠.

미국, 코네티컷 06510, 뉴 하벤, 215 처치 스트리트

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준, 이상남

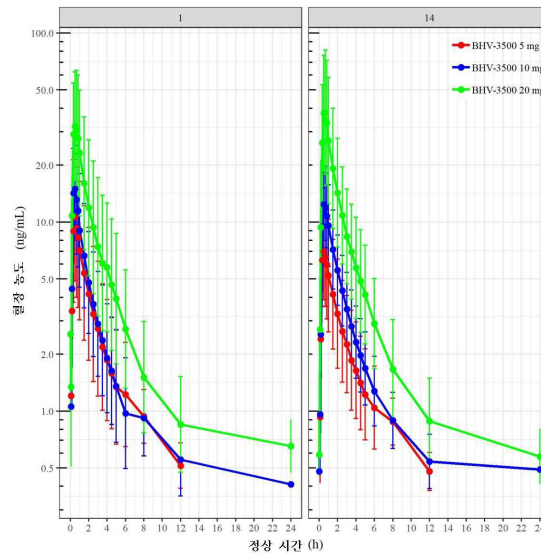
전체 청구항 수 : 총 47 항

(54) 발명의 명칭 CGRP 저해제의 비강내 약제학적 조성물

(57) 요약

비강내 전달을 위한 약제학적 조성물이 제공되며, 상기 약제학적 조성물은 CGRP 저해제를 포함하는 치료 활성 성분을 포함한다. 또한 대상체에게 CGRP 저해제를 전달하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 상기 대상체에게 CGRP 저해제를 포함하는 치료 활성 성분을 포함하는 조성물을 비강내로 투여하는 단계를 포함한다.

대표도 - 도2d



(52) CPC특허분류

A61K 47/10 (2013.01)

A61K 9/08 (2013.01)

A61M 11/007 (2015.01)

A61M 15/08 (2013.01)

A61P 25/00 (2018.01)

A61P 25/06 (2018.01)

A61M 2202/0468 (2013.01)

(72) 발명자

크롭 로버트

미국, 코네티컷 06510, 뉴 하벤, 215 처치 스트리트

쿠마르 라제쉬

미국, 코네티컷 06510, 뉴 하벤, 215 처치 스트리트

명세서

청구범위

청구항 1

비강내 생체 이용 가능한 CGRP 저해제를 포함하는 치료 활성 성분을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 비강내 생체 이용 가능한 CGRP 저해제는 CGRP 항체, CGRP 수용체 항체, CGRP 항체 또는 CGRP 수용체 항체로부터의 항원-결합 단편, CGRP 주입 저해성 단백질, CGRP 생물-중화제(bio-neutralizing agent), 소분자 CGRP 수용체 길항제, 소분자 CGRP 저해제 또는 폴리펩타이드 CGRP 저해제인, 약제학적 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 소분자 CGRP 수용체 길항제는 자베게판트(zavegepant), 이의 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염인, 약제학적 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 상기 치료 활성 성분을 가용화시키기에 효과적인 양의 약제학적으로 허용 가능한 가용화제를 더 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 가용화제는 물, 알코올 또는 이들의 조합물인, 약제학적 조성물.

청구항 6

제4항 또는 제5항에 있어서, 상기 가용화제는 물인, 약제학적 조성물.

청구항 7

제4항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 상기 대상체 내의 또는 상기 대상체 상의 투여 부위에서 또는 투여 부위 근처에서 상기 약제학적 조성물에 대한 바람직하지 않은 반응을 완화시킬 수 있는 수용성제(receptivity agent)를 더 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 수용성제는 천연 감미료, 합성 감미료, 향미료, 방향족 화합물, 맛-차폐 화합물 또는 이들의 조합물을 포함하는 감각수용성 향상제(organoleptic enhancing agent)인, 약제학적 조성물.

청구항 9

(a) 비강내 생체 이용 가능한 CGRP 저해제를 포함하는 치료 활성 성분을 포함하는 분무 가능한 액체 조성물을 포함하는 저장소, (b) 콧구멍에 삽입하도록 구성된 미립화 장치(atomization device) 및 (c) 상기 조성물의 소적을 상기 콧구멍에 전달하기 위해서 장치를 작동하기 위한 수단을 포함하는 장치.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 비강내 생체 이용 가능한 CGRP 저해제는 CGRP 항체, CGRP 수용체 항체, CGRP 항체 또는 CGRP 수용체 항체로부터의 항원-결합 단편, CGRP 주입 저해성 단백질, CGRP 생물-중화제, 소분자 CGRP 수용체 길항제, 소분자 CGRP 저해제 또는 폴리펩타이드 CGRP 저해제인, 장치.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 소분자 CGRP 수용체 길항제는 자베게판트(zavegepant), 이의 용매화물 또는 약제학적으로

로 허용 가능한 염인, 장치.

청구항 12

제8항 또는 제9항에 있어서, 상기 장치는 단회투여 장치, 2회-투여 장치 또는 다회-투여 장치인, 장치.

청구항 13

대상체에게 CGRP 저해제를 전달하는 방법으로서, 상기 대상체에게 CGRP 저해제를 포함하는 치료 활성 성분을 포함하는 조성물을 비강내로 투여하는 단계를 포함하는, CGRP 저해제를 전달하는 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 CGRP 저해제는 CGRP 항체, CGRP 수용체 항체, CGRP 항체 또는 CGRP 수용체 항체로부터의 항원-결합 단편, CGRP 주입 저해성 단백질, CGRP 생물-중화제, 소분자 CGRP 수용체 길항제, 소분자 CGRP 저해제 또는 폴리펩타이드 CGRP 저해제인, CGRP 저해제를 전달하는 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 소분자 CGRP 수용체 길항제는 자베게판트, 이의 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염인, CGRP 저해제를 전달하는 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 단일 용량으로서의 10mg의 상기 자베게판트의 비강내 투여는 상기 대상체에서 적어도 22.5% 통증 자유를 초래하는, CGRP 저해제를 전달하는 방법.

청구항 17

제15항에 있어서, 단일 용량으로서의 20mg의 상기 자베게판트의 비강내 투여는 상기 대상체에서 적어도 23.1% 통증 자유를 초래하는, CGRP 저해제를 전달하는 방법.

청구항 18

제15항에 있어서, 단일 용량으로서의 10mg의 상기 자베게판트의 비강내 투여는 상기 대상체에서 광선공포증(photophobia), 소리공포증(phonophobia) 또는 구역의 성가신 증상(most bothersome symptom)으로부터의 적어도 41.9% 자유를 초래하는, CGRP 저해제를 전달하는 방법.

청구항 19

제15항에 있어서, 단일 용량으로서의 10mg의 상기 자베게판트의 비강내 투여는 상기 대상체에서 광선공포증, 소리공포증 또는 구역의 성가신 증상으로부터의 적어도 42.5% 자유를 초래하는, CGRP 저해제를 전달하는 방법.

청구항 20

제15항에 있어서, 10mg 또는 20mg의 상기 자베게판트의 비강내 투여는 단일 용량을 사용하여 2시간에 통증 자유 및 광선공포증, 소리공포증 또는 구역을 포함하는 성가신 증상으로부터 자유의 공동 1차 평가변수(co-primary endpoint)에 대해서 위약보다 통계학적으로 우수한, CGRP 저해제를 전달하는 방법.

청구항 21

제15항에 있어서, 5mg, 10mg 또는 20mg의 상기 자베게판트의 비강내 투여는 상기 투여 2 내지 48시간 후 지속적인 통증 자유를 초래하는, CGRP 저해제를 전달하는 방법.

청구항 22

제15항에 있어서, 5mg, 10mg 또는 20mg의 상기 자베게판트의 비강내 투여는 상기 투여 2 내지 24시간 후 지속적인 통증 자유를 초래하는, CGRP 저해제를 전달하는 방법.

청구항 23

제15항에 있어서, 5mg, 10mg 또는 20mg의 상기 자베게판트의 비강내 투여는 상기 투여 2 내지 24시간 후 지속적인 통증 경감을 초래하는, CGRP 저해제를 전달하는 방법.

청구항 24

제15항에 있어서, 5mg 또는 10mg의 상기 자베게판트의 비강내 투여는 상기 투여 2 내지 48시간 후 지속적인 통증 경감을 초래하는, CGRP 저해제를 전달하는 방법.

청구항 25

CGRP의 비정상적인 수준과 연관된 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 CGRP의 비정상적인 수준과 연관된 병태를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 CGRP 저해제를 포함하는 치료 활성 성분을 포함하는 조성물을 비강내 투여하는 단계를 포함하는, CGRP의 비정상적인 수준과 연관된 병태를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 CGRP 저해제는 CGRP 항체, CGRP 수용체 항체, CGRP 항체 또는 CGRP 수용체 항체로부터의 항원-결합 단편, CGRP 주입 저해성 단백질, CGRP 생물-중화제, 소분자 CGRP 수용체 길항제, 소분자 CGRP 저해제 또는 폴리펩타이드 CGRP 저해제인, CGRP의 비정상적인 수준과 연관된 병태를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 소분자 CGRP 수용체 길항제는 자베게판트, 이의 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염인, CGRP의 비정상적인 수준과 연관된 병태를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 28

제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 병태는 급성 편두통, 만성 편두통, 군발성 두통, 만성 긴장형 두통, 약물 과용 두통(medication overuse headache), 외상 후 두통(post-traumatic headache), 뇌진탕 후 증후군, 뇌 외상 및 현기증으로부터 선택된 장애인, CGRP의 비정상적인 수준과 연관된 병태를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 29

제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 병태는 만성 통증, 신경성 혈관확장, 신경원성 염증, 염증성 통증, 신경병성 통증, 당뇨병성 말초 신경병성 통증, 소섬유 신경병성 통증, 모턴 신경종(Morton's neuroma), 만성 무릎 통증, 만성 허리 통증, 만성 고관절 통증, 만성 손가락 통증, 운동-유발성 근육 통증, 암 통증, 만성 염증성 피부 통증, 화상으로부터의 통증, 흉터로부터의 통증, 복합 부위 통증 증후군, 구강 작열감 증후군, 알코올성 다발신경염, 만성 염증성 탈수초성 다발신경병증, 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 또는 후천성 면역결핍 증후군(AIDS)-관련 신경병증, 약물-유발 신경병증, 산업 신경병증, 림프종 신경병증, 골수종성 신경병증, 다초점성 운동 신경병증, 만성 특발성 감각 신경병증, 암성, 신경병증, 급성 통증 자율 신경병증, 압박 신경병증, 맥관염/허혈성 신경병증, 측두하악 관절(tempero-mandibular joint) 통증, 대상포진 후 신경통, 삼차 신경통, 만성 부위 통증 증후군, 눈 통증 및 이 통증으로부터 선택된 장애인, CGRP의 비정상적인 수준과 연관된 병태를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 30

제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 병태는 인슐린 비의존형 당뇨병, 혈관 장애, 염증, 관절염, 온열 손상(thermal injury), 순환 쇼크(circulatory shock), 패혈증, 알코올 금단 증후군, 오피오이드 금단 증후군, 몰핀 내성(morphine tolerance), 남성 및 여성에서의 열감(hot flash), 갱년기 연관 홍조(flushing associated with menopause), 알레르기 피부염, 건선, 뇌염, 허혈, 뇌졸중, 뇌전증, 신경염증성 장애s, 신경변성 질환, 피부 질환, 신경성 피부 홍조, 피부 주사(skin rosaceousness), 홍반, 이명, 비만, 염증성 장 질환, 과민성 장 증후군, 외음부 통증(vulvodinia), 다낭성 난소 증후군, 자궁 근종(uterine fibroid), 신경섬유종증(neurofibromatosis), 감 섬유증, 신장 섬유증, 국소조각토리글로머루증(focal segmental glomerulosclerosis), 사구체신염, IgA 신장병증, 다발성 골수종, 중증 근육무력증, 쇼그렌 증후군, 팔관절염, 골관절염 퇴행성 디스크 질환, 측두하악 관절 장애, 편타성 손상(whiplash injury), 류마티스 관절염 및 간질성 방광염으로부터 선택된

장애인, CGRP의 비정상적인 수준과 연관된 병태를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 피부 질환은 재발성 포진, 접촉 과민증, 결정성 양진, 만성 소양증 및 요독성 소양증으로부터 선택되는, CGRP의 비정상적인 수준과 연관된 병태를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 32

제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 병태는 만성 폐쇄성 폐 질환, 폐 섬유증, 기관지 과민반응, 천식, 낭포성 섬유증, 만성 특발성 기침 및 독성 손상으로부터 선택된 장애인, CGRP의 비정상적인 수준과 연관된 병태를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, 상기 독성 손상은 염소 가스 손상, 머스타드 가스 손상, 아크롤레인 손상, 연기 손상(smoke injury), 오존 손상, 전쟁 화학물질 노출 및 산업용 화학물질 노출로부터 선택되는, CGRP의 비정상적인 수준과 연관된 병태를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 34

환자에서 CGRP의 비정상적인 수준과 연관된 병태를 치료하기 위한 키트로서,

(a) 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물; 및

(b) 약제학적 조성물을 투여하기 위한 지침서

를 포함하는 키트.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 약제학적 조성물을 투여하기 위한 장치를 더 포함하는, 키트.

청구항 36

약물 과용 두통의 치료 방법으로서, 대상체에게 치료적 유효량의 CGRP 저해제를 포함하는 치료 활성 성분을 포함하는 조성물을 비강내 투여하는 단계를 포함하는, 약물 과용 두통의 치료 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 상기 CGRP 저해제는 CGRP 항체, CGRP 수용체 항체, CGRP 항체 또는 CGRP 수용체 항체로부터의 항원-결합 단편, CGRP 주입 저해성 단백질, CGRP 생물-중화제, 소분자 CGRP 수용체 길항제, 소분자 CGRP 저해제 또는 폴리펩타이드 CGRP 저해제인, 약물 과용 두통의 치료 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 소분자 CGRP 수용체 길항제는 자베게판트, 이의 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염인, 약물 과용 두통의 치료 방법.

청구항 39

외상 후 두통의 치료 방법으로서, 대상체에게 치료적 유효량의 CGRP 저해제를 포함하는 치료 활성 성분을 포함하는 조성물을 비강내 투여하는 단계를 포함하는, 외상 후 두통의 치료 방법.

청구항 40

제39항에 있어서, 상기 CGRP 저해제는 CGRP 항체, CGRP 수용체 항체, CGRP 항체 또는 CGRP 수용체 항체로부터의 항원-결합 단편, CGRP 주입 저해성 단백질, CGRP 생물-중화제, 소분자 CGRP 수용체 길항제, 소분자 CGRP 저해제 또는 폴리펩타이드 CGRP 저해제인, 외상 후 두통의 치료 방법.

청구항 41

제40항에 있어서, 상기 소분자 CGRP 수용체 길항제는 자베게판트, 이의 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염인, 외상 후 두통의 치료 방법.

청구항 42

뇌진탕 후 증후군의 치료 방법으로서, 대상체에게 치료적 유효량의 CGRP 저해제를 포함하는 치료 활성 성분을 포함하는 조성물을 비강내 투여하는 단계를 포함하는, 뇌진탕 후 증후군의 치료 방법.

청구항 43

제42항에 있어서, 상기 CGRP 저해제는 CGRP 항체, CGRP 수용체 항체, CGRP 항체 또는 CGRP 수용체 항체로부터의 항원-결합 단편, CGRP 주입 저해성 단백질, CGRP 생물-중화제, 소분자 CGRP 수용체 길항제, 소분자 CGRP 저해제 또는 폴리펩타이드 CGRP 저해제인, 뇌진탕 후 증후군의 치료 방법.

청구항 44

제43항에 있어서, 상기 소분자 CGRP 수용체 길항제는 자베게판트, 이의 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염인, 뇌진탕 후 증후군의 치료 방법.

청구항 45

현기증의 치료 방법으로서, 대상체에게 치료적 유효량의 CGRP 저해제를 포함하는 치료 활성 성분을 포함하는 조성물을 비강내 투여하는 단계를 포함하는, 현기증의 치료 방법.

청구항 46

제45항에 있어서, 상기 CGRP 저해제는 CGRP 항체, CGRP 수용체 항체, CGRP 항체 또는 CGRP 수용체 항체로부터의 항원-결합 단편, CGRP 주입 저해성 단백질, CGRP 생물-중화제, 소분자 CGRP 수용체 길항제, 소분자 CGRP 저해제 또는 폴리펩타이드 CGRP 저해제인, 현기증의 치료 방법.

청구항 47

제46항에 있어서, 상기 소분자 CGRP 수용체 길항제는 자베게판트, 이의 용매화물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염인, 현기증의 치료 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원의 상호 참조

[0002] 본 출원은 미국 가특허 출원 제62/949351호(출원일: 2019년 12월 17일)에 대한 우선권 및 35 U.S.C. § 119 하에서 이로부터의 발생한 모든 이익을 주장하며, 이 기초출원의 내용은 이의 전문이 참조에 의해 인용된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 칼시토닌 유전자-관련 펩타이드(calcitonin gene-related peptide: CGRP) 길항제의 비강내 약제학적 조성물 및 이의 전달 방법에 관한 것이다. 이러한 조성물 및 방법은 CGRP-관련 장애, 예컨대, 편두통을 치료하기 위해서 사용될 수 있다.

배경 기술

[0005] 편두통은 구역 또는 구토와 연관된 중등도 내지 중증 통증 강도의 전형적으로 단측인 맥동성 두통 및/또는 소리에 대한 민감성(소리공포증(phonophobia)) 및 광에 대한 민감성(광선공포증(photophobia))을 포함한 여러 증상과 함께 4 내지 72시간 동안 지속되는 재발성 발작을 특징으로 하는 만성 및 쇠약 장애이다. 편두통은 전형적으로 시각 장애, 예컨대, 번쩍이는 광을 수반하는 아우라로 공지된 일시적인 신경학적 경고 증상이 종종 선행되지만, 또한 신체 일부에서 무감각 또는 저림을 수반할 수 있다. 편두통은 광범위하며 무력화시키는 것이다. 편두통 연구 재단(Migraine Research Foundation)은 편두통을 세계에서 3번째로 가장 만연한 질병으로 순위 매기며, 세계 질병 부담 연구(Global Burden of Disease Study) 2015는 편두통을 전세계적으로 7번째로 높은 특정 무력

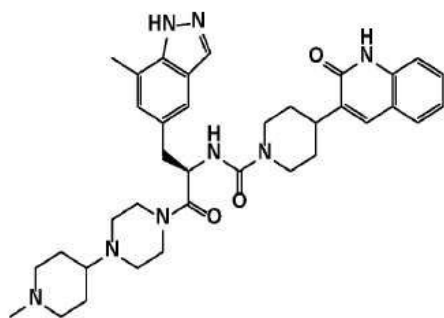
화 원인으로 평가하였다. 편두통 연구 재단에 따르면, 미국에서, 대략 3600만명의 사람들이 편두통 발작을 앓는다. 대부분의 환자는 한 달에 1회 또는 2회 편두통 발작을 경험하는 반면, 400만명 초과 사람들은 만성 편두통을 갖는데, 이는 3개월 초과 동안 적어도 15일의 월간 두통 일수를 경험하고, 이 중 적어도 8일이 편두통인 것으로 정의된다. 다른 사람들은 15일 미만의 월간 편두통 일수를 경험하는 것을 특징으로 하는 삽화성 편두통(episodic migraine)을 갖는다. 삽화성 편두통을 갖는 사람들은 시간 경과에 따라 만성 편두통으로 진행할 수 있다. 편두통 발작은 4시간 또는 최대 3일 동안 지속될 수 있다. 편두통 발작을 앓는 사람들의 90% 초과는 편두통 발작 동안 정상적으로 일하거나 기능을 할 수 없으며, 다수가 동반이환 병태, 예컨대, 우울증, 불안증 및 불면증을 경험한다. 또한, 편두통을 앓는 사람들은 종종 구역을 동반하고, 발작 동안 음식 또는 액체 섭취를 혐오한다.

[0006] CGRP(칼시토닌 유전자-관련 펩타이드)는 37개 아미노산 뉴로펩타이드인데, 이것은 칼시토닌, 아드레노메둘린 및 아밀린을 포함하는 펩타이드의 패밀리에 속한다. 인간에서, 두 가지 형태의 CGRP(α -CGRP 및 β -CGRP)가 존재하며, 이것은 유사한 활성을 갖는다. 이들은 3개의 아미노산에 의해 달라지며, 차등 분포를 나타낸다. 적어도 2개의 CGRP 수용체 하위유형이 또한 차등 활성을 설명할 수 있다. CGRP 수용체는 통증-신호전달 경로, 두개내 동맥 및 비만 세포 내에 위치하며, 이의 활성화는 편두통 병태생리학에서 인과적 역할을 한다고 생각된다. 예를 들어, 연구 및 임상 연구는, CGRP의 혈청 수준이 편두통 발작 동안 상승된다는 것, 정맥내 CGRP의 주입이 편두통 환자 및 비-편두통 환자에서 지속적인 통증을 생성한다는 것 그리고 항-편두통 약물로의 치료가 CGRP 활성을 정상화한다는 것을 나타내었다.

[0007] 현재, 임상에는 편두통의 급성 치료를 위해 수많은 약리학적 작용제를 사용한다. 2015년 미국 두통 협회(American Headache Society)에서 공개한 연구는 편두통의 급성 치료에 효과적인 것으로 간주되는 의약이 하기 클래스에 속한다고 결론을 내렸다: 트립탄, 에르고타민 유도체, 비스테로이드성 항염증 약물(non-steroidal anti-inflammatory drug: "NSAID"), 오피오이드 및 병용 의약. 편두통의 급성 치료를 위한 현재 치료 표준은 세로토닌 5-HT_{1B/1D} 수용체 효능제인 트립탄의 처방이다. 트립탄은 지난 20년에 걸쳐 편두통의 급성 치료를 위해 개발되고 승인되었다. 트립탄의 초기 도입은 의심되는 편두통의 병태생리학을 보다 선택적으로 표적화하는 약물로의 이동을 나타내었다. 트립탄은 의료서비스 제공자에 의해서 진료 방문시 처방되는 항-편두통 요법의 거의 80%를 차지하지만, 이슈, 예컨대, 불완전한 효과 또는 두통 재발은 중요한 임상 한계로 남아있다. 사실, 임상 시험으로부터의 환자의 약 30%만 트립탄 복용 후 2시간에 통증이 없다. 또한, 트립탄은 5-HT_{1B}-매개 효과로부터 잠재적인 전신 또는 뇌혈관 혈관 수축으로 인해서 심혈관 질환, 뇌혈관 질환 또는 유의한 위험 인자를 갖는 환자에서 금기시된다. 또한, 저널 *Headache*에서 공개된 2017년 1월 연구에 따르면, 미국에서 추정 260만명의 편두통 환자는 치료 옵션으로서의 트립탄의 잠재력을 제한하는 심혈관 사건, 병태 또는 절차를 갖는다. 따라서, 기존 요법과 비교하여 향상된 환자 이익을 제공하는 신규한 편두통-특이적 의약에 대한 충족되지 않은 상당한 의학적 요구가 남아있다.

[0008] 편두통에서 가능한 CGRP 관련은 예를 들어, 고급 임상 후보물질 리메게판트(rimegepant)(BHV-3000) 및 자베게판트(zavegepant)(BHV-3500)를 비롯한 다수의 화합물의 개발 및 임상 시험을 위한 기초가 되며, 이것은 바이오하벤 파마슈티컬 홀딩 컴퍼니 엘티디.(Biohaven Pharmaceutical Holding Company Ltd.)(미국 코네티컷주 뉴 하벤 소재)에 의해서 개발되고 있다.

[0009] 자베게판트(바제게판트(vazegepant)라고도 공지됨)는 하기 화학식 I을 갖는 3세대의 고 친화성이고 선택적인 구조적으로 고유한 소분자 CGRP 수용체 길항제이다:



I

[0010]

- [0011] 자베게판트는, 예를 들어, 국제 공개 제WO 03/104236호(공개일: 2003년 12월 18일) 및 미국 특허 제8,481,546호(등록일: 2013년 7월 9일)에 기재되어 있고, 이들은 이들의 전문이 참조에 의해 본 명세서에 원용된다.
- [0012] 자베게판트는 고도로 가용성인 분자이고, 이의 생체이용률 특징은 경구 투여 형태로 약물을 제조하는 것을 도전적으로 만들 수 있다. 따라서 상이한 투여 경로에 의해서 자베게판트 및 다른 CGRP 저해제의 생체이용률을 향상시키는 것이 바람직할 것이다.

발명의 내용

- [0013] 본 발명은 CGRP 저해제를 포함하는 약제학적으로 활성 성분을 포함하는 약제학적 조성물의 비강내 투여에 의해서 CGRP 관련 병태, 예를 들어, 편두통 또는 비-편두통-관련 장애를 치료하는 것에 관한 것이다.
- [0014] 일 실시형태에서, 약제학적 조성물이 제공되며, 여기서 약제학적 조성물은 비강내 생체 이용 가능한 CGRP 저해제를 포함하는 치료 활성 성분을 포함한다.
- [0015] 또 다른 실시형태에서, 장치가 제공되며, 이 장치는 (a) 비강내 생체 이용 가능한 CGRP 저해제를 포함하는 치료 활성 성분을 포함하는 분무 가능한 액체 조성물을 갖는 저장소, (b) 콧구멍에 삽입하도록 구성된 미립화 장치(atomization device) 및 (c) 조성물의 소적을 콧구멍에 전달하기 위한 장치를 작동하기 위한 수단을 포함한다.
- [0016] 또 다른 실시형태에서, 대상체에게 자베게판트를 전달하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 상기 대상체에게 CGRP 저해제를 포함하는 치료 활성 성분을 포함하는 조성물을 비강내로 투여하는 단계를 포함한다.
- [0017] 또 다른 실시형태에서, CGRP의 비정상적인 수준과 연관된 병태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 CGRP의 비정상적인 수준과 연관된 병태를 치료 또는 예방하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 치료적 유효량의 CGRP 저해제를 포함하는 치료 활성 성분을 포함하는 조성물을 비강내 투여하는 단계를 포함한다.
- [0018] 또 다른 실시형태에서, 환자에서 CGRP의 비정상적인 수준과 연관된 병태를 치료하기 위한 키트가 제공되며, 키트는 (a) 비강내 전달을 위한 상기 약제학적 조성물 및 (b) 약제학적 조성물을 투여하기 위한 지침서를 포함한다. 키트는 약제학적 조성물을 투여하기 위한 장치를 더 포함한다.

도면의 간단한 설명

- [0019] 이들 및/또는 다른 양상은 첨부 도면과 함께 하기 실시형태의 설명으로부터 자명해지거나 보다 쉽게 인식될 것이다.
- 도 1a는 실시형태에 따른 조성물의 비강내 투여를 위한 Aptar Pharma Unidose System의 영상;
- 도 1b는 실시형태에 따른 조성물의 비강내 투여를 위한 Aptar Pharma Unidose System의 단면 영상;
- 도 2a 내지 도 2f는 정상 시간(시간, h)에 대한 평균 혈장 농도(밀리리터당 나노그램, ng/ml)의 그래프인데, 이는 일 단위의 혈장 농도 수준 및 실시형태에 따른 조성물로의 치료를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0020] 하기 상세한 설명은 본 발명의 실시에서 당업자를 돕기 위해 제공된다. 당업자는 본 개시내용의 사상 또는 범주를 벗어나지 않으면서 본 명세서에 기재된 실시형태에서 변형 및 변동을 수행할 수 있다. 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 개시내용이 속한 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 설명에서 사용되는 용어는 단지 특정 실시형태를 설명하기 위한 것이며, 제한하려는 것이 아니다. 통상적으로 사용되는 사전에서 정의되는 것과 같은 용어는, 관련 기술분야 및 본 개시내용과 관련하여 이들의 의미와 일치되는 의미를 갖는 것으로 해석되어야 하며, 본 명세서에서 명시적으로 그렇게 정의되지 않는 한 이상화된 또는 지나치게 형식적인 의미로 해석되지 않을 것이다.
- [0021] 본 출원에서 사용되는 바와 같이, 본 명세서에 달리 명시적으로 제공된 경우를 제외하고, 하기 용어 각각은 하기에 기재된 의미를 갖는다. 추가 정의는 본 출원 전반에 걸쳐 기재되어 있다. 용어가 본 명세서에 구체적으로 정의되지 않은 경우, 그 용어는 본 발명을 설명하는 데 있어 이의 사용과 관련하여 그 용어를 적용하는 당업자에 의해 관련 기술분야에서 인식하는 의미가 제공된다.
- [0022] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 단수 표현은 그 문맥이 달리 명백하게 지시되지 않는 한 하나 또는 하나 초과(즉, 적어도 하나)의 문법적 대상을 지칭한다. 예를 들어, "요소"는 하나의 요소 또는 하나 초과의 요소를 의

미한다.

- [0023] 용어 "또는"은 "및/또는"을 의미한다. 용어 "포함하다(comprise, include)" 및/또는 "포함하는" 및/또는 "포함하는"이 본 명세서에서 사용되는 경우, 언급된 특징, 영역, 정수, 단계, 작업, 요소, 및/또는 구성요소의 존재를 특정하지만, 하나 이상의 다른 특징, 영역, 정수, 단계, 작업, 요소, 구성요소 및/또는 이들의 군의 존재 또는 첨가를 배제하는 것이 아님이 추가로 이해될 것이다.
- [0024] 용어 "약"은 당업자에 의해 결정된 바와 같은 특정 값 또는 조성에 대한 허용 가능한 오차 범위 내에 있는 값 또는 조성을 지칭하며, 이는 값 또는 조성이 측정되거나 결정되는 방법, 즉, 측정 시스템의 한계에 부분적으로 좌우될 것이다. 예를 들어, "약"은 당업계의 실시예에 대해 1 내의 또는 1 초과와 표준 편차를 의미할 수 있다. 대안적으로, "약"은 최대 10% 또는 20%(즉, $\pm 10\%$ 또는 $\pm 20\%$)의 범위를 의미할 수 있다. 예를 들어, 약 3mg은 2.7mg 내지 3.3mg(10%의 경우) 또는 2.4mg 내지 3.6mg(20%의 경우)의 임의의 수를 포함할 수 있다. 더욱이, 특히 생물학적 시스템 또는 공정과 관련하여, 이 용어는 값의 최대 10배 또는 최대 5배를 의미할 수 있다. 특정 값 또는 조성이 본 출원 및 청구범위에서 제공되는 경우, 달리 언급되지 않는 한, "약"의 의미는 그 특정 값 또는 조성에 대한 허용 가능한 오차 범위 내에 있는 것으로 가정되어야 한다.
- [0025] 용어 "투여"는 당업자에게 공지된 다양한 방법 및 전달 시스템 중 임의의 것을 사용하여 치료제를 포함하는 조성물을 대상체에게 물리적으로 도입하는 것을 지칭한다. 투여는 또한 예를 들어, 1회, 복수 회, 및/또는 1회 이상의 연장된 기간에 걸쳐 수행될 수 있으며, 치료적 유효 용량 또는 치료적 용량보다 적을 수 있다.
- [0026] 용어 "AUC"(곡선 하 면적)는 대상체에게 흡수되거나 노출된 약물의 총량을 지칭한다. 일반적으로, AUC는 농도가 무시 가능할 때까지 시간 경과에 따라 대상체에서 약물 농도 플롯에서 수학적 방법으로부터 얻을 수 있다. 용어 "AUC"(곡선 하 면적)는 또한 명시된 시간 간격에서 부분적인 AUC를 지칭할 수 있다.
- [0027] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 " $AUC_{[0-t]}$ "는 0시간에서 마지막으로 측정 가능한 농도까지의 농도-시간 곡선 하 면적을 지칭한다.
- [0028] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 " $AUC_{[0-inf]}$ "는 0시간에서 무한대까지의 농도-시간 곡선 하 면적을 지칭한다.
- [0029] 용어 " C_{max} "는 제1 용량의 투여와 제2 용량의 투여 사이에 대상체의 혈액, 혈청, 명시된 구획 또는 시험 구역에서 약물의 최대 농도를 지칭한다. 용어 C_{max} 는 또한 명시된 경우 용량 정규화 비율을 지칭할 수 있다.
- [0030] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "와 조합하여"는 또 다른 치료 양상에 추가하여 하나의 치료 양상의 투여를 지칭한다. 이와 같이, "와 조합하여"는 대상체에 대한 다른 치료 양상의 투여 전, 동안 또는 후의 하나의 치료 양상의 투여를 지칭한다.
- [0031] 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염"은 화합물의 용해 및 생체이용률을 촉진시키기 위해 환자의 위장관의 위액 또는 위장 액에서 화합물의 용해도를 증가시키기 위해 제공되는 본 명세서에 기재된 하나 이상의 화합물 또는 전구약물의 염 형태를 지칭한다. 약제학적으로 허용 가능한 염은 적용 가능한 경우 약제학적으로 허용 가능한 무기 또는 유기 염기 및 산으로부터 유래된 것을 포함한다. 적합한 염은 제약 분야에 널리 공지된 수많은 다른 산 및 염기 중에서 알칼리 금속, 예컨대, 칼륨 및 나트륨, 알칼리 토금속, 예컨대, 칼슘, 마그네슘 및 암모늄 염으로부터 유래되는 것을 포함한다.
- [0032] 용어 "대상체" 및 "환자"는 임의의 인간 또는 비-인간 동물을 지칭한다. 용어 "비-인간 동물"은 척추동물, 예컨대, 비-인간 영장류, 양, 개, 및 설치류, 예컨대, 마우스, 래트 및 기니피그를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 용어 "대상체" 및 "환자"는 본 명세서에서 상호 호환적으로 사용된다.
- [0033] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 작용제(또한 때로는 본 명세서에서 "약물"이라고도 지칭됨)의 유효량, "치료적 유효량", "치료적 유효 투여량" 및 "치료적 유효 용량"은 단독으로 또는 또 다른 작용제와 조합하여 사용될 때, 질환의 발병으로부터 대상체를 보호하거나, 질환 증상의 중증도의 감소, 질환 무증상 기간의 빈도 및 지속시간의 증가 또는 질환 고통으로 인한 손상 또는 무력의 방지에 의해 입증되는 질환 퇴행을 촉진하는 작용제의 임의의 양을 지칭한다. 작용제의 치료적 유효량은 숙련된 의사에게 공지된 다양한 방법을 사용하여, 예컨대, 임상 시험 동안 인간 대상체에서, 인간에서의 효능을 예측하는 동물 모델 시스템에서 또는 시험관내 검정에서 작용제의 활성을 검정함으로써 평가될 수 있다.

- [0034] 용어 " $T_{\max}$ "는 대상체의 혈액, 혈청, 명시된 구획 또는 시험 구역에서 최대 농도($C_{\max}$)에 도달될 때 약물의 투여 후 시간 또는 기간을 지칭한다.
- [0035] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "BID"는 1일 2회 투여를 지칭한다.
- [0036] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "CV"는 변동 계수를 지칭한다.
- [0037] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "GM"은 기하 평균을 지칭한다.
- [0038] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 " K_{el} "은 제거 속도 상수를 지칭한다.
- [0039] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "max"는 "최대"를 의미하고, 용어 "min"은 "최소"를 의미한다.
- [0040] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "QD"는 1일 1회 투여를 지칭한다.
- [0041] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 " $t_{1/2\text{el}}$ "은 겉보기 제거 반감기를 지칭한다.
- [0042] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "치료"는 대상체에서 병태 또는 질환의 임의의 치료를 지칭하며, 하기를 포함할 수 있다: (i) 질환에 걸리기 쉬울 수 있지만 질환을 갖는 것으로 아직 진단되지 않은 대상체에서 질환 또는 병태가 발생하는 것을 방지하는 것; (ii) 질환 또는 병태의 저해, 즉, 이의 발병의 정지; 질환 또는 병태의 완화, 즉, 병태의 퇴행의 유발; 또는 (iii) 질환에 의해 야기되는 병태, 즉, 질환의 증상의 호전 또는 완화. 치료는 다른 표준 요법과 조합하여 또는 단독으로 사용될 수 있다. 대상체의 치료 또는 "요법"은 또한, 질환과 연관된 증상, 합병증 또는 병태 또는 생화학적 징후의 발병, 진행, 발달, 중증도 또는 재발의 반전, 경감, 호전, 저해, 둔화 또는 방지를 목적으로 대상체에게 수행되는 개입 또는 과정 또는 이에 대한 작용제의 투여의 임의의 유형을 포함한다.
- [0043] CGRP-관련 질환과 관련하여, "치료" 또는 "치료하는"은 유익한 또는 바람직한 임상 결과를 얻기 위한 접근법이다. 본 발명의 목적을 위해서, 유익한 또는 바람직한 임상 결과는 하기 중 하나 이상을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다: 중증도 약화, 주요 증상 강도의 경감 및 다른 연관 증상의 경감, 재발 빈도의 감소, 그 증상을 앓고 있는 사람들의 삶의 질의 증가 및 그 증상을 치료하는 데 필요한 다른 의학의 용량의 감소를 포함한다.
- [0044] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "비강내 생체 이용 가능한 CGRP 저해제"는 비강내 투여 후 1% 이상, 2% 이상, 3% 이상, 4% 이상, 5% 이상, 10% 이상, 15% 이상, 20% 이상, 25% 이상, 30% 이상, 35% 이상, 40% 이상, 45% 이상, 50% 이상, 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상 또는 95% 이상의 생체이용률을 갖는 CGRP 저해제를 지칭한다.
- [0045] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "소분자"는 1000g/mol 이하, 950g/mol 이하, 900g/mol 이하, 850g/mol 이하, 800g/mol 이하, 750g/mol 이하, 700g/mol 이하, 650g/mol 이하, 600g/mol 이하, 550g/mol 이하, 500g/mol 이하, 450g/mol 이하, 400g/mol 이하, 350g/mol 이하, 300g/mol 이하, 250g/mol 이하 또는 200g/mol 이하의 물질량을 갖는 분자를 지칭한다.
- [0046] 본 발명은 비강내 생체 이용 가능한 CGRP 저해제를 포함하는 비강내 투여를 위한 조성물을 포함한다. 본 발명은 CGRP를 조절하는 방법 및 조성물을 비강내 투여함으로써 CGRP 또는 CGRP 수용체의 비정상적인 수준과 연관된 의학적 병태를 갖는 환자를 치료하는 방법을 추가로 포함한다.
- [0047] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "CGRP 저해제"는 CGRP 리간드 또는 CGRP 수용체의 저해제일 수 있는 화학적 실체를 지칭한다. 따라서, 용어 "CGRP 저해제"는 CGRP 수용체 저해제를 포함한다. CGRP 저해제는 CGRP 저해제 또는 CGRP 수용체 저해제일 수 있다. CGRP(칼시토닌 유전자-관련 펩타이드)는 37개 아미노산 뉴로펩타이드인데, 이것은 칼시토닌, 아드레노메들린 및 아밀린을 포함하는 펩타이드의 패밀리에 속한다. CGRP가 편두통의 병태생리학에 연루되어 있다는 것을 나타내기 위해서 실질적인 증거를 수집하였다. CGRP 저해제가 편두통의 치료에 효과적이라는 것을 증명하기 위해서 임상 시험을 수행하였다.
- [0048] CGRP 저해제는 CGRP 항체, CGRP 수용체 항체, CGRP 항체 또는 CGRP 수용체 항체로부터의 항원-결합 단편, CGRP 주입 저해성 단백질, CGRP 생물-중화제(bio-neutralizing agent), 소분자 CGRP 수용체 길항제, 소분자 CGRP 저해제 또는 폴리펩타이드 CGRP 저해제일 수 있다. 예를 들어, CGRP 저해제는 소분자 CGRP 수용체 길항제일 수 있다.
- [0049] 비강내 생체 이용 가능한 CGRP 저해제는 모든 약제학적으로 허용 가능한 염 형태로 조성물에 포함될 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 염은 그 화합물의 반대 이온이 생리학적 활성 또는 독성에 유의하게 기여하지 않아서

약리학적 등가물로서 기능하는 것이다. 이들 염은 상업적으로 입수 가능한 시약을 사용하여 일반적인 유기 기술에 따라서 제조될 수 있다. 일부 음이온성 염 형태는 아세테이트, 아시스트레이트(acistrate), 베실레이트, 브로마이드, 클로라이드, 시트레이트, 푸마레이트, 글루쿠로네이트, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 하이드로아이오다이드, 아이오다이드, 락테이트, 말레이트, 메실레이트, 니트레이트, 파모에이트, 포스페이트, 석신에이트, 설페이트, 타트레이트, 토실세이트 및 시노포에이트를 포함한다. 일부 양이온성 염 형태는 암모늄, 알루미늄, 벤자틴, 비스무트, 칼슘, 콜린, 다이에틸아민, 다이에탄올아민, 리튬, 마그네슘, 메글루민, 4-페닐사이클로헥실아민, 피페라진, 칼륨, 나트륨, 트로메타민 및 아연을 포함한다.

[0050] 본 발명은 CGRP 저해제에서 발생하는 원자의 모든 동위원소를 포함하도록 의도된다. 동위 원소는 동일한 원자 번호를 갖지만 상이한 질량수를 갖는 원자를 포함한다. 제한 없이 일반적인 예로서, 수소의 동위원소는 중수소 및 삼중수소를 포함한다. 탄소의 동위 원소는 ^{13}C 및 ^{14}C 를 포함한다. 본 발명의 동위원소-표지된 화합물은 일반적으로 달리 사용되는 비-표지된 시약 대신에 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여, 당업자에게 공지된 통상적인 기술에 의해서 또는 본 명세서에 기재된 것과 유사한 공정에 의해 제조될 수 있다. 이러한 화합물은 예를 들어, 생물학적 활성을 결정하는 표준 및 시약과 같은 다양한 잠재적 용도를 가질 수 있다. 안정적인 동위원소의 경우, 이러한 화합물은 생물학적, 약리학적 또는 약동학적 특성을 유리하게 변형시킬 가능성이 있다.

[0051] 치료 활성 성분은 2종 이상의 화합물을 포함할 수 있으며, 이들 각각은 비강내 생체 이용 가능한 활성 약제학적 성분("API"), 예를 들어, 항-편두통 약물일 수 있다.

[0052] 약제학적 조성물은 비강내 투여에 적합하다. 이는 조성물이 치료 활성 성분의 비강내 전달에 물리적으로 적합한 형태로 존재한다는 것을 의미한다. 일 실시양태에서, 조성물은 분무 가능한 액체의 형태이다. 다른 실시양태에서, 조성물은 반고체 형태, 예를 들어, 크림, 젤 또는 연고이다. 특정 이론에 얽매이고자 함은 아니지만, 비강내 투여 시 CGRP 저해제의 대부분의 흡수는 비점막을 통한 것으로 여겨진다.

[0053] 일부 실시형태에 따르면, CGRP 저해제는 적어도 약 1mg/ml, 적어도 약 2mg/ml 적어도 약 3mg/ml, 적어도 약 4mg/ml, 적어도 약 5mg/ml, 적어도 약 10mg/ml, 적어도 약 15mg/ml, 적어도 약 20mg/ml, 적어도 약 25mg/ml, 적어도 약 30mg/ml, 적어도 약 35mg/ml, 적어도 약 45mg/ml, 적어도 약 50mg/ml, 적어도 약 55mg/ml, 적어도 약 60mg/ml, 적어도 약 65mg/ml, 적어도 약 70mg/ml, 적어도 약 75mg/ml, 적어도 약 80mg/ml, 적어도 약 85mg/ml, 적어도 약 90mg/ml, 적어도 약 95mg/ml, 적어도 약 100mg/ml, 적어도 약 125mg/ml, 적어도 약 150mg/ml, 적어도 약 175mg/ml 또는 적어도 약 200mg/ml의 농도로 조성물에 존재할 수 있다. CGRP 저해제의 농도는 상기 값 중 임의의 값 사이의 범위일 수 있다. 예를 들어, CGRP 저해제는 약 1 내지 약 200mg/ml, 약 2 내지 약 100mg/ml, 약 5 내지 약 100mg/ml 또는 약 5 내지 약 50mg/ml의 농도로 존재할 수 있다.

[0054] CGRP 저해제는 1일당 약 1 내지 1000mg의 용량으로 투여될 수 있다. 예를 들어, CGRP 저해제는 1일당 약 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 250, 300, 400, 500, 750 또는 1000mg의 용량으로 투여될 수 있다. CGRP 저해제의 1일 용량은 상기 값 중 임의의 값 사이의 범위일 수 있다. CGRP 저해제를 포함하는 조성물은 단일 용량으로서 투여될 수 있다.

[0055] CGRP 저해제는 적어도 1주 동안 그리고 필요한 만큼 투여될 수 있다. 예를 들어, CGRP 저해제는 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 11주 또는 12주 동안 투여될 수 있다.

[0056] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "단일 용량으로 비강내 투여 가능한 조성물의 양"이라는 어구는 CGRP 저해제의 단일 용량을 제공하기 위해 인간 또는 비인간 대상체의 한쪽 또는 양쪽 콧구멍에 적합하게 투여될 수 있는 조성물의 총 부피를 의미한다. 이러한 양은 실제 부피이고; 임의의 공지된 장치로 투여될 수 없을 정도로 작지는 않지만, 용량의 상당 부분이 콧구멍에 남아 있지 않을 정도로 크지는 않다. 예를 들어, 각각의 콧구멍에 하나씩, 2개의 분취량으로 인간 대상체에게 투여할 의도의 분무 가능한 제형과 관련하여, 약 0.05 내지 약 0.25ml의 부피가 용량당 약 0.1ml 내지 약 0.5 ml의 총량에 대해 각각의 콧구멍에 적합하게 투여될 수 있다. 일반적으로 비인두 통로를 통한 배액(drainage)에 의해 조성물이 부분적으로 손실되는 임의의 경향을 줄이기 위해서, 실시 가능한 한 적은 부피를 투여하는 것이 바람직하다. 따라서, 특히 적합한 부피는 일반적으로 콧구멍당 약 0.05 내지 약 0.15ml이다. 그러나 목적하는 경우 전체 용량을 한쪽 콧구멍에 투여할 수 있다.

[0057] 본 명세서의 개시내용으로부터 명백한 바와 같이, 약제학적 조성물은 임의의 포유동물 종의 대상체, 특히 인간 대상체에게 투여하는 데 유용하다.

[0058] 조성물은 가용화제를 포함할 수 있다. 가용화제는 CGRP 저해제를 위한 용매 또는 용매계를 포함할 수 있고, 1종 이상의 용매를 포함하는 이 용매계 자체가 CGRP 저해제가 용해되는 매질의 벌크를 형성할 수 있다. 가용화제의

성질 및 그것이 1종 이상의 용매를 포함하는지의 여부에 관계없이, 본질적으로 모든 CGRP 저해제를 가용화시키기에 충분한 양의 가용화제가 존재한다. 가용화제는 CGRP 저해제를 가용화시키는 데 필요한 양으로 존재할 때 약제학적으로 허용 가능해야 한다. 예를 들어, 가용화제는 비강 내벽 조직에 독성을 나타내거나 과도한 자극을 일으키지 않아야 한다. 일 실시형태에서, 용매는 물, 알코올 또는 이들의 조합물일 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 용매는 물일 수 있다.

[0059] 조성물은 선택적으로 수용성제(receptivity agent)를 추가로 포함한다. 본 명세서에서 용어 "수용성제"는 대상체에게 투여되는 약제학적 조성물에 포함될 때 대상체 내의 또는 대상체 상의 투여 부위에서 또는 투여 부위 근처에서 조성물에 대한 바람직하지 않은 반응을 완화시킬 수 있는 작용제를 의미한다. 구체적으로, 투여 부위가 비강내인 경우, 완화될 수 있는 이러한 바람직하지 않은 반응은 비자발적 또는 반사 반응, 예컨대, 재채기, 과도한 콧물 또는 비강 조직의 자극 및/또는 인지 반응, 예컨대, 불편한 미각 또는 냄새를 포함할 수 있다. 인지 반응은 조성물의 사용을 줄이거나 끝내기 위한 의식적 또는 무의식적 결정을 포함할 수 있으며, 따라서 환자의 순응도에 영향을 미칠 수 있다. 수용성제는 하나 이상의 이러한 바람직하지 않은 응답을 완화시킬 수 있다.

[0060] 일부 실시형태에서, 수용성제는 감각수용성 향상제를 포함한다. 감각수용성 향상제의 예시적인 예는 자연 및/또는 합성 감미료, 향미료, 방향제, 맛-차폐 화합물 또는 이들의 조합물을 포함한다.

[0061] 일부 실시형태에서, 수용성제로서 포함된 감각수용성 향상제는 감미료를 포함한다. 예시적인 감미료는 사카린, 아스파탐, 네오탐, 사이클라메이트, 글루코스, 프럭토스, 수크로스, 자일리톨, 타가토스, 수크랄로스, 말티톨, 아이소말톨로스, 수소화 아이소말톨로스, 락티톨, 솔비톨, 만니톨, 트레할로스, 말토덱스트린, 폴리덱스트로스, 글리세린, 에리트리톨, 말톨, 아세설팜, 아세설팜 칼륨, 알리탐, 네오헤스페리딘 다이하이드로칼콘, 스테비오사이드, 타우마틴, 당 또는 이들의 조합물을 포함한다.

[0062] 일 실시양태에서, 수용성제는 재채기를 저해할 수 있는 작용제, 즉, 재채기 방지제(anti-sternutatory agent)를 포함한다.

[0063] 약제학적 조성물은 선택적으로 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 성분, 예를 들어, 담체, 보존제, 희석제, 안정화제, pH 조절제 등으로 유용한 성분을 추가로 포함한다. 일 실시형태에 따르면, 조성물은 1종 이상의 보존제를 포함한다. 보존제는 항미생물 활성을 가질 수 있고/있거나 항산화제 역할을 할 수 있다. 예시적인 보존제는 부틸화 하이드록시톨루엔, 부틸화 하이드록시아니솔 또는 이들의 조합물을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0064] 조성물이 수성 매질 중에 제형화되는 경우, 이것은 예를 들어, 조성물을 실질적으로 등장성이 되게 하는 양으로 1종 이상의 등장성 조절제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 식염수 용액은 이러한 조성의 기초를 형성할 수 있다.

[0065] 또한 CGRP 저해제의 비강내 투여를 위한 장치가 제공된다. 장치는 (a) 비강내 생체 이용 가능한 CGRP 저해제를 포함하는 치료 활성 성분을 포함하는 분무 가능한 액체 조성물을 갖는 저장소, (b) 콧구멍에 삽입하도록 구성된 미립화 장치 및 (c) 조성물의 소적을 콧구멍에 전달하기 위해서 장치를 작동시키기 위한 수단을 포함할 수 있다.

[0066] 미립자 장치는 장치가 콧구멍에 삽입될 수 있는 한 저장소로부터 조성물이 공급될 때 액체 조성물의 소적을 생성할 수 있는 임의의 장치일 수 있다. 일 실시형태에서, 장치는 액체 조성물이 압력 하에 이를 통과할 때 액체를 소적으로 분해하는 노즐 또는 수축된 통로를 포함한다. 미립화 장치를 작동시키기 위해 당업계에 공지된 임의의 수단, 예를 들어, 저장소를 쥐어 짜거나 플런저를 누르는 것과 같은 압력의 적용 또는 전기적으로 작동되는 장치의 경우 스위치를 활성화하는 방법이 사용될 수 있다.

[0067] 장치에 의해 생성된 소적 크기의 범위는 조성물의 물성, 예를 들어, 점도, 미립화 장치의 특성(예를 들어, 노즐 개구의 크기) 및 장치가 조성물을 배출하도록 작동되는 방식에 좌우된다. 소적은 일반적으로 흡입 가능한 에어로졸을 형성할 정도로 미세하지는 않아야 하지만 비점막에 쉽게 부착되지 않을 정도로 거칠어서는 안 된다.

[0068] 선택적으로, 장치는 계량된 양의 조성물, 예를 들어, 약 0.05 내지 약 0.25mL, 보다 전형적으로 약 0.05 내지 약 0.15mL의 양을 콧구멍으로 전달하도록 작동 가능하다. 장치는 다른 계량된 양을 전달하도록 선택적으로 조정 가능하다. 일부 실시양태에서, 장치는 압타그룹사(AptarGroup, Inc.)(미국 일리노이주 크리스탈레이크 소재)의 일부인 압타 파마사(Aptar Pharma)에 의해 판매되는 것과 같이 상업적으로 입수 가능한 비강 스프레이 장치 또는 이의 변형을 포함할 수 있다. 장치는 1회 투여 기구, 2회 투여 기구 또는 다중 투여 기구일 수 있다.

[0069] 또한 대상체에게 CGRP 저해제를 전달하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 CGRP 저해제를 포함하는 치료

활성 성분을 포함하는 조성물을 비강내 투여하는 단계를 포함한다.

- [0070] 또한 CGRP의 비정상적인 수준과 연관된 병태의 치료를 필요로 하는 대상체에서 CGRP의 비정상적인 수준과 연관된 병태를 치료하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 치료적 유효량의 CGRP 저해제를 포함하는 치료 활성 성분을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0071] 일 실시형태에서, 병태는 급성 편두통, 만성 편두통, 군발성 두통, 만성 긴장형 두통, 약물 과용 두통 (medication overuse headache), 외상 후 두통(post-traumatic headache), 뇌진탕 후 증후군, 뇌 외상 및 현기증으로부터 선택된 질환 또는 장애일 수 있다.
- [0072] 또 다른 실시형태에서, 병태는 만성 통증, 신경성 혈관확장, 신경원성 염증, 염증성 통증, 신경병성 통증, 당뇨병성 말초 신경병성 통증, 소섬유 신경병성 통증, 모턴 신경종(Morton's neuroma), 만성 무릎 통증, 만성 back 통증, 만성 hip 통증, 만성 손가락 통증, 운동-유발성 근육 통증, 암 통증, 만성 염증성 피부 통증, 화상으로부터의 통증, 흉터로부터의 통증, 복합 부위 통증 증후군, 구강 작열감 증후군, 알코올성 다발신경염, 만성 염증성 탈수초성 다발신경병증, 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 또는 후천성 면역결핍 증후군(AIDS)-관련 신경병증, 약물-유발 신경병증, 산업 신경병증, 림프종 신경병증, 골수종성 신경병증, 다초점성 운동 신경병증, 만성 특발성 감각 신경병증, 압성, 신경병증, 급성 통증 자율 신경병증, 압박 신경병증, 맥관염/허혈성 신경병증, 측두하악 관절(tempero-mandibular joint) 통증, 대상포진 후 신경통, 삼차 신경통, 눈 통증 및 이 통증으로부터 선택된 질환 또는 장애일 수 있다.
- [0073] 일례에서, 병태는 약물 과용 두통(medication overuse headache: MOH)일 수 있고, 이 병태를 갖는 대상체는 통증에 대한 치료를 받고 있을 수 있고, 통증에 대한 치료는 급성 통증 의약 및 만성 통증 의약으로부터 선택된 의약을 포함할 수 있다. 예를 들어, 통증 치료는 트립탄, 맥각 알칼로이드, 진통제 및 오피오이드로부터 선택된 약제를 포함한다. 트립탄은 리자트립탄, 수마트립탄, 나라트립탄, 엘레트립탄, 도니트립탄, 알모트립탄, 프로바트립탄, 아비트립탄 및 졸미트립탄으로부터 선택될 수 있다. 맥각 알칼로이드는 클라빈, 리세르그산 아마이드 및 에르고캡틴으로부터 선택될 수 있다. 맥각 알칼로이드는 또한 에르고노빈, 메틸에르고노빈, 메티세르자이드, 에르고타민, 다이하이드로에르고타민, 브로모크립틴, 에르골로이드 메실레이트 및 리세르그산 다이에틸아마이드 또는 이들의 조합물로부터 선택될 수 있다.
- [0074] MOH는 1종 이상의 진통제를 만성적으로 사용하여 발생할 수 있다. 대상체는 편두통, 군발성 두통 또는 긴장형 두통으로부터 선택된 원발성 두통 장애가 있을 수 있다. 대상체는 현재 치료를 받고 있거나 원발성 두통 장애에 대한 치료를 받은 적이 있을 수 있다.
- [0075] 통증 치료는 아스피린, 다이클로페낙; 다이플루니살, 에토돌락, 페노프로펜, 플피비프로펜, 이부프로펜, 인도메타신, 케토프로펜, 케토로락, 메클로페나메이트, 메페남산, 멜록시캄, 나부메톤, 나프록센, 옥사프로진, 피록시캄, 살살레이트, 설린달, 톨메틴, 셀레콕시브, 로페콕시브, 에토리콕시브, 발데콕시브, 파레콕시브, 멜록시캄, 루미라콕시브 또는 이들의 조합물을 포함할 수 있다.
- [0076] MOH는 케타민, 에스케타민, 알펜타닐, 알리메마진, 알프라졸람, 암페타민, 부프레노르핀, 부토르파놀, 클로나제팜, 코데인, 사이클로벤자프린, 다이아제팜, 다이히드로코데인, 다이히드로몰핀, 드로나비놀, 에스타졸람, 에조피클론, 펜타닐, 플루라제팜, 하이드로코돈, 하이드로몰폰, 로라제팜, 메토바르비탈, 메틸페니데이트, 메타돈, 몰핀, 옥시코돈, 옥시몰론, 페노바르비탈, 세코바르비탈, 템파제팜, 트라마돌, 트리아졸람, 잘레폴론, 조피클론 및 졸피뎀으로부터 선택된 의약으로의 치료로부터 발생할 수 있다.
- [0077] MOH는 알리메마진, 알프라졸람, 암페타민, 부프레노르핀, 부토르파놀, 클로나제팜, 코데인, 사이클로벤자프린, 다이아제팜, 다이히드로코데인, 다이히드로몰핀, 드로나비놀, 에스타졸람, 에조피클론, 펜타닐, 플루라제팜, 하이드로코돈, 하이드로몰폰, 로라제팜, 메토바르비탈, 메틸페니데이트, 메타돈, 몰핀, 옥시코돈, 옥시몰론, 페노바르비탈, 세코바르비탈, 템파제팜, 트라마돌, 트리아졸람, 잘레폴론, 조피클론 및 졸피뎀으로부터 선택된 의약을 만성적으로 사용하여 발생할 수 있다.
- [0078] MOH는 아스피린, 이부프로펜, 나프록센, 아세트아미노펜, 다이클로페낙, 플루르비프로펜, 메클로페나메이트, 아이소메토펜, 인도메타신; 코데인, 몰핀, 하이드로코돈, 아세틸다이히드로코데인, 옥시코돈, 옥시몰론, 파파베린, 펜타닐, 알펜타닐, 수펜타닐, 레미펜타닐, 트라마돌, 프로클로르페라진, 셀레콕시브, 데콕시브, 로페콕시브, 맥록시캄, 피록시캄, JTE-522, L-745,337, NS388, 데라콕시브, 발데콕시브, 루미라콕시브, 에토리콕시브, 파레콕시브, 4-(4-사이클로헥실-2-메틸옥사졸-5-일)-2-플루오로벤젠설폰아미드, (2-(3,5-다이플루오로페닐)-3-(4-(메틸설포닐)페닐)-2-사이클로펜텐-1-온, N-[2-(사이클로헥실옥시)-4-나이트로페닐]메탄설폰아미드,

2-(3,4-다이플루오로페닐)-4-(3-하이드록시-3-메틸부톡시)-5-[4-(메틸설포닐)페닐]-3(2H) 피리다진온, 2-[(2,4-다이클로로-6-메틸페닐)아미노]-5-에틸-벤젠아세트산, (3Z) 3-[(4-클로로페닐)[4-(메틸설포닐)페닐]메틸렌]다이하이드로-2(3H)-퓨란온, (S)-6,8-다이클로로-2-(트라이플루오로메틸)-2H-1-벤조피란-3-카복실산, 아모바르비탈, 부탈비탈, 사이클로바르비탈, 펜토바르비탈, 알로바르비탈, 메틸페노바르비탈, 페노바르비탈, 세코바르비탈, 바이닐비탈, 베라파밀, 실티아캡, 니페다피린, 리도카인, 테트라카인, 프릴로카인, 부피비카인, 메피바카인, 에티도카인, 프로카인, 벤조카인, 페헬진, 아이소카복사지드, 다이클로랄페나존, 니모피딘, 메토클로프라마이드, 캡사이신 수용체 효능제, 캅토프릴, 티오스피론, 스테로이드, 카페인, 메토클로프라마이드, 돔페리돈, 스코폴라민, 다이멘하이드리네이트, 다이펜하이드라민, 하이드록시진, 다이아제팜, 로라제팜, 클로르프로마진, 메토타리메프라진, 페르페나진, 프로클로르페라진, 프로메타진, 트라이플루페라진, 트라이플루프로마진, 벤즈퀴나마이드, 비스무쓰 서브살리실레이트, 부클리진, 신나리진, 사이클리진, 다이페니돌, 돌라세트론, 돔페리돈, 드로나비롤, 드로페리돌, 할로페리돌, 메토클로프라마이드, 나빌론, 티에틸페라진, 트라이메토펜제마이드 및 에지오피탄트, 메클리진, 돔페리돈, 온단세트론, 트로피세트론 그라니세트론 돌라세트론, 하이드로돌라세트론, 팔로노세트론, 알로세트론, 실란세트론, 시사프라이드, 렌자프리드 메토클로프라마이드, 갈라놀락톤, 펜사이클리딘, 케타민, 텍스트로메토판 및 이들의 이성질체, 약제학적으로 허용 가능한 염, 에스터, 접합체 또는 전구약물로부터 선택된 의약을 만성적으로 사용함으로써 발생할 수 있다.

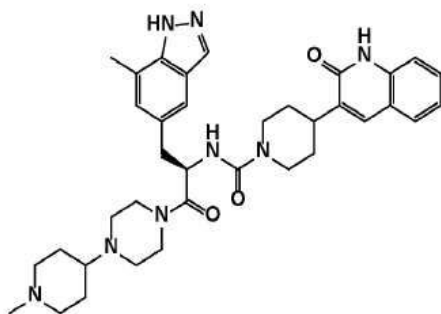
[0079] 또 다른 예에서, 병태는 외상후 두통(post-traumatic headache: PTH) 두통일 수 있고, 병태를 갖는 대상체는 외상성 사건 후 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일 또는 7일 후에 PTH를 경험할 수 있다. 외상성 사건은 뇌진탕 또는 의식 상실을 초래할 수 있다. 대상체는 현기증, 불면증, 집중력 저하, 기억력 문제, 광선공포증, 소리공포증 또는 피로 또는 이들의 조합으로 고통받을 수 있다.

[0080] 또 다른 실시형태에서, 병태는 인슐린 비의존형 당뇨병, 혈관 장애, 염증, 관절염, 온열 손상(thermal injury), 순환 쇼크(circulatory shock), 패혈증, 알코올 금단 증후군, 오피에이트 금단 증후군, 몰핀 내성(morphine tolerance), 남성 및 여성에서의 열감(hot flash), 갱년기 연관 홍조(flushing associated with menopause), 알레르기 피부염, 건선, 뇌염, 허혈, 뇌졸중, 뇌전증, 신경염증성 장애s, 신경변성 질환, 피부 질환, 신경성 피부 홍조, 피부 주사(skin rosaceousness), 홍반, 이명, 비만, 염증성 장 질환, 과민성 장 증후군, 외음부 통증(vulvodynia), 다낭성 난소 증후군, 자궁 근종(uterine fibroid), 신경섬유종증(neurofibromatosis), 감 섬유증, 신장 섬유증, 국소조각토리글로머로클로스clerosis), 사구체신염, IgA 신장병증, 다발성 골수종, 중증 근육무력증, 쇼그렌 증후군, 팔관절염, 골관절염 퇴행성 디스크 질환, 측두하악 관절 장애, 편타성 손상(whiplash injury), 류마티스 관절염 및 간질성 방광염으로부터 선택된 질환 또는 장애일 수 있다. 피부 질환은 재발성 포진, 접촉 과민증, 결정성 양진, 만성 소양증 및 요독성 소양증으로부터 선택될 수 있다.

[0081] 또 다른 실시형태에서, 병태는 만성 폐쇄성 폐 질환, 폐 섬유증, 기관지 과민반응, 천식, 낭포성 섬유증, 만성 특발성 기침 및 독성 손상으로부터 선택된 질환 또는 장애일 수 있다. 독성 손상은 염소 가스 손상, 머스타드 가스 손상, 아크롤레인 손상, 연기 손상(smoke injury), 오존 손상, 전쟁 화학물질 노출 및 산업용 화학물질 노출로부터 선택될 수 있다.

[0082] 또 다른 실시형태에서, 환자에서 CGRP의 비정상적인 수준과 연관된 병태를 치료하기 위한 키트가 제공되며, 키트는 (a) 비강내 생체 이용 가능한 CGRP 저해제를 포함하는 치료 활성 성분을 포함하는 상기 약제학적 조성물 및 (b) 약제학적 조성물을 투여하기 위한 지침서를 포함한다. 키트는 약제학적 조성물을 투여하기 위한 장치를 더 포함한다.

[0083] 일 실시양태에서, 본 발명은 소분자 CGRP 수용체 길항제로서 (R)-N-(3-(7-메틸-1H-인다졸-5-일)-1-(4-(1-메틸피페리딘-4-일)피페라진-1-일)-1-옥소프로판-2-일)-4-(2-옥소-1,2-다이하이드로퀴놀린-3-일)피페리딘-1-카복스아마이드(BHV-3500, 자베게판트 또는 하기 화학식 I을 갖는 화합물)를 포함하는 비강내 투여용 조성물을 포함한다:



I

자베게판트는 또한 대안적 명칭 "바제게판트"라고도 공지되어 있으며, "자베게판트" 및 "바제게판트"는 모두 상기 화학식 I을 갖는 동일한 분자를 지칭한다.

자베게판트 합성 방법은 다음에 설명한다.

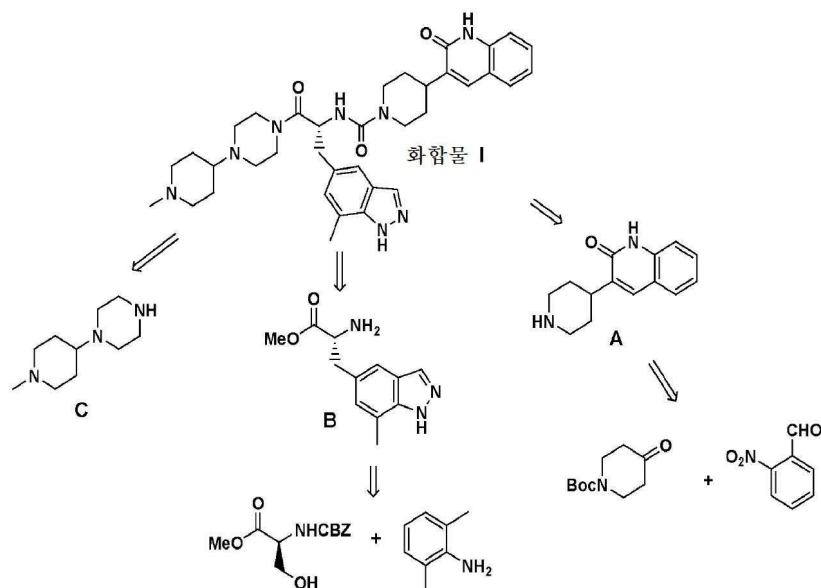
합성 방법

약어는 일반적으로 당업계에서 사용되는 관례를 따른다. 본 명세서 및 실시예에 사용된 화학 약어는 다음과 같이 정의된다: 소듐 비스(트라이메틸실릴)아미드의 경우 "NaHMDS"; N,N-다이메틸폼아마이드의 경우 "DMF"; 메탄올의 경우 "MeOH"; N-브로모석신이미드의 경우 "NBS"; 아릴의 경우 "Ar"; 트라이플루오로아세트산의 경우 "TFA"; 리튬 알루미늄 하이드라이드의 경우 "LAH"; "BOC", 다이메틸설폭사이드의 경우 "DMSO"; 시간의 경우 "h"; 실온 또는 체류 시간의 경우 "rt"(문맥이 정의할 것임); 분의 경우 "min"; 에틸 아세테이트의 경우 "EtOAc"; 테트라하이드로푸란의 경우 "THF"; 에틸렌다이아민테트라아세트산의 경우 "EDTA"; 다이에틸 에터의 경우 "Et₂O"; 4-다이메틸아미노피리딘의 경우 "DMAP"; 1,2-다이클로로에탄의 경우 "DCE"; 아세토나이트릴의 경우 "ACN"; 1,2-다이메톡시에탄의 경우 "DME"; 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물의 경우 "HOBt"; 다이아이소프로필에틸아민의 경우 "DIEA", CF₃(CF₂)₃SO₂-의 경우 "Nf"; 및 트라이메틸오소폼에이트의 경우 "TMOF".

본 명세서에 사용된 약어는 하기와 같이 정의된다: 1회의 경우 "1×", 2회의 경우 "2×", 3회의 경우 "3×", 섭씨의 경우 "°C", 당량 또는 당량들의 경우 "eq", 그램 또는 그램들의 경우 "g", 밀리그램 또는 밀리그램들의 경우 "mg", 리터 또는 리터들의 경우 "L"(또는 ℓ), 밀리리터 또는 밀리리터들의 경우 "mL" 또는 "ml", 마이크로리터 또는 마이크로리터들의 경우 "μl", 노르말의 경우 "N", 몰농도의 경우 "M", 밀리몰 또는 밀리몰들의 경우 "mmol", 분 또는 분들의 경우 "min", 시간 또는 시간들의 경우 "h", 실온의 경우 "rt", 체류 시간의 경우 "RT", 대기압의 경우 "atm", 제곱인치당 파운드의 경우 "psi"; 농축액의 경우 "conc.", 포화의 경우 "sat" 또는 "sat'd", 분자량의 경우 "MW", 융점의 경우 "mp", 거울상이성질체 과잉의 경우 "ee", 질량 분석법의 경우 "MS" 또는 "Mass Spec", 전자분무 이온화 질량 분석기의 경우 "ESI", 고분해능의 경우 "HR", 고분해능 질량 분석기의 경우 "HRMS", 액체 크로마토그래피 질량 분석기의 경우 "LCMS" 고압 액체 크로마토그래피의 경우 "HPLC", 역상 HPLC의 경우 "RP HPLC", 박층 크로마토그래피의 경우 "TLC" 또는 "tlc", 핵 자기 공명 분광법의 경우 "NMR", 양성자의 경우 "1H", 델타의 경우 "δ", 단일항의 경우 "s", 이중항의 경우 "d", 삼중항의 경우 "t", 사중항의 경우 "q", 다중항의 경우 "m", 넓은의 경우 "br", 헤르츠의 경우 "Hz" 및 "α", "β", "R", "S", "E" 및 "Z"는 당업자에게 친숙한 입체화학 지정이다.

화합물 I은 반응식 1에 따라서 제조될 수 있다. 이러한 합성법은 14개의 화학 단계이고, 마지막 3개의 단계에서 3개의 주요 단편을 상당히 수렴되게 커플링시킨다. 이와 같이, 합성은 주요 단편 A(반응식 2) 및 B(반응식 3)의 제조로 시작한다.

[0092] [반응식 1]

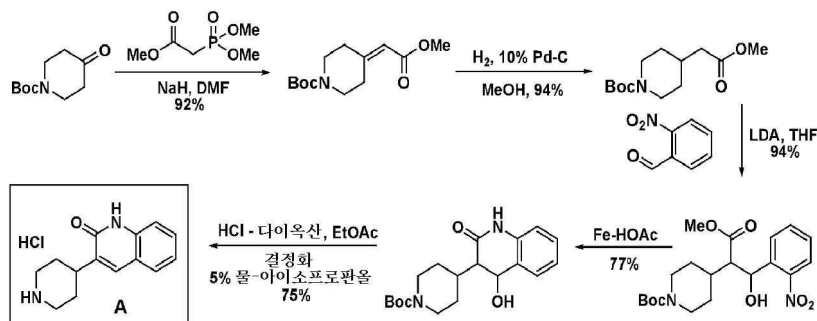


[0093]

[0094]

단편 A의 합성은 *N*-Boc-4-피페리돈과 트라이메틸포스포노아세트이트로부터 생성된 일리드의 호너-에몬스(Horner-Emmons) 반응으로 시작하여 *tert*-부틸 4-(2-메톡시-2-옥소에틸리덴)피페리딘-1-카복실레이트를 우수한 수율로 얻는다(반응식 2). 탄소 상의 팔라듐에 의해서 매개된 촉매적 수소화는 불포화 이중 결합을 환원시킨다. *tert*-부틸 4-(2-메톡시-2-옥소에틸)피페리딘-1-카복실레이트의 LDA로의 처리는 엔올레이트를 생성시키고, 이것은 2-나이트로벤즈알데하이드로의 트래핑 시 나이트로 알코올을 제공한다. 아세트산 중에서 나이트로기를 철로 환원시키고, 그 다음 다이옥산 중에서 염화수소로 처리하면 단편 A의 합성이 완결된다.

[0095] [반응식 2]



[0096]

[0097]

인다졸 아미노산 B의 합성은 2,6-다이메틸아닐린의 아이오딘 모노클로라이드의 아이오딘화로 시작한다(반응식 3). 이러한 중간체를 일시적으로 따로 두었다. *N*-CBZ-L-세린 메틸 에스터를 윈-콧 메탄설폰닐화/제거 반응시켜 *N*-CBZ-데하이드로알라닌 메틸 에스터를 제공한다. 아이오다이드 및 데하이드로알라닌을 사용하여, 이들을 헵(Heck) 커플링으로 팔라듐(II) 아세테이트를 사용하여 효율적으로 커플링시켜 생성물을 65% 수율로 제공한다.

[0098]

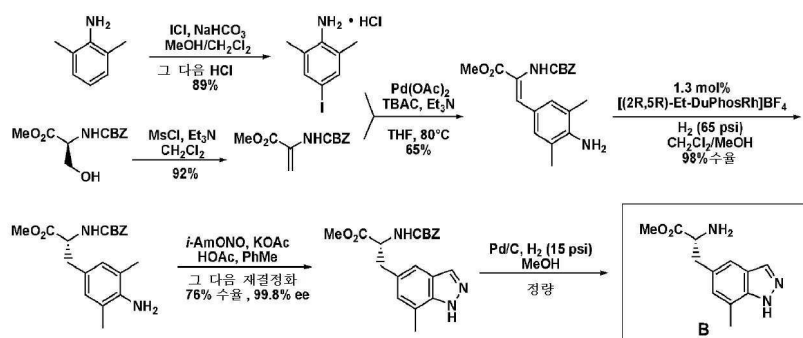
이 시점에, (-)-1,2-비스((2*R*,5*R*)-2,5-다이에틸포스포라노)벤젠(사이클로옥타다이엔) 로튬(I) 테트라플루오로보레이트 및 수소(60psi)를 사용한 촉매적 비대칭 수소화를 사용하여 카이랄 중심을 설정하여 카이랄 아미노산을 약 96% ee로 제공하였다. 그 다음 아이소-아밀 나이트리드의 작용으로 인다졸 고리를 형성한다. 생성된 인다졸은 고도로 결정질이다. 아세톤/헥산으로부터의 재결정화는 인다졸 아미노산을 우수한 순도 및 개선된 99.8% ee로 제공한다. 수소화 조건 하에서의 CBZ 보호기의 제거는 단편 B의 제조를 완결한다.

[0099]

라세미체 아미노산 또는 케토산의 효소적 분할을 사용하여 인다졸 아미노산 B를 또한 제조할 수 있다(문헌 [Hanson, Ronald L.; Davis, Brian L.; Goldberg, Steven L.; Johnston, Robert M.; Parker, William L.; Tully, Thomas P.; Montana, Michael A.; Patel, Ramesh N. Process Research and Development, Bristol-Myers Squibb, New Brunswick, NJ, USA. *Organic Process Research & Development* (2008), 12(6), 1119-

1129]).

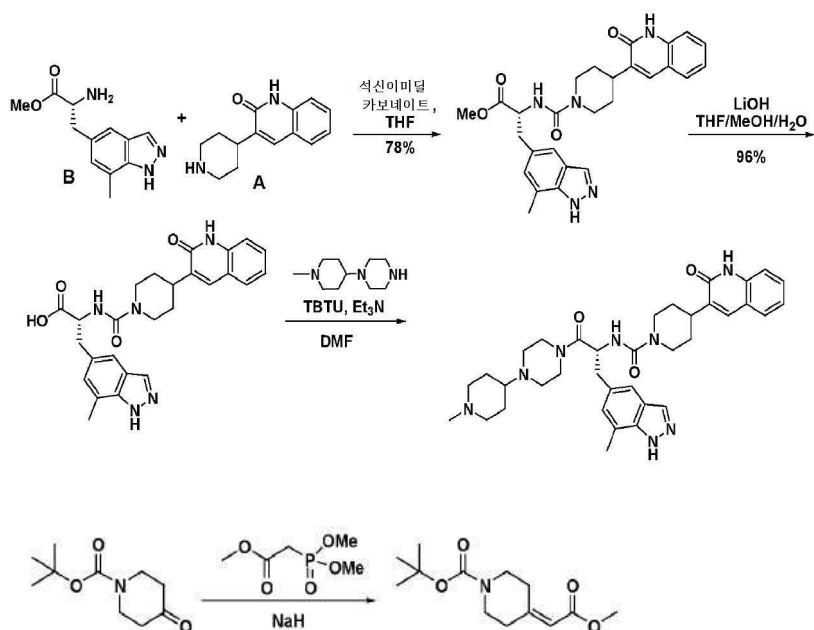
[0100] [반응식 3]



[0101]

[0102] 단편 A 및 단편 B를 *N,N'*-다이석신이미딜 카보네이트를 사용하여 효율적으로 커플링시켜 유레아 모이어티를 78% 수율로 설정한다(반응식 4). 메틸 에스테르를 수산화리튬으로 비누화시켜 카복실산을 거의 정량적인 수율로 제공한다. 산과 1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페라진인 TBTU[®] 매개된 커플링은 화합물 I의 합성을 완결한다. 플래시 크로마토그래피는 생성물을 비정질 분말로 제공하고, 이것을 아세톤으로부터 결정화시켜 화합물 I을 미세한 백색 결정질 분말로서 제공할 수 있다.

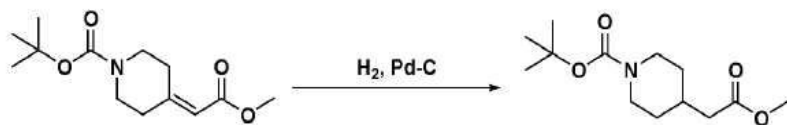
[0103] [반응식 4]



[0104]

[0105]

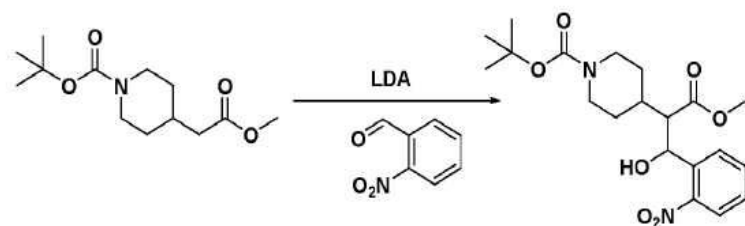
[0106] *tert*-부틸 4-(2-메톡시-2-옥소에틸리덴)피페리딘-1-카복실레이트. 광유 중의 소듐 하이드라이드(60%, 7.92g, 198.02mmol)를 헥산으로 세척하고, 그 다음 다이메틸폼아이드(220ml) 중에 현탁시켰다. 혼합물을 0℃까지 냉각시켰다. 트라이메틸 포스포노아세테이트(29.0ml, 189.82mmol)를 교반되는 반응 혼합물에 적가하였다. 0℃에서 20분 후, 다이메틸폼아이드(80ml) 중의 *N-tert*-부톡시카보닐-4-피페리돈(30.41g, 152.62mmol)의 용액을 혼합물에 적가하였다. 반응을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 그 다음 다이에틸 에터(650ml)로 희석시켰다. 혼합물을 물로 1회 세척하고, 수성층을 다이에틸 에터로 1회 추출하였다. 합한 유기층을 물로 4회 세척하고, 수성상을 버렸다. 유기상을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시켰다. 표제 화합물을 백색 고체로서 92% 수율로 얻었다. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ=5.68 (s, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 3.40-3.51 (m, 4 H), 2.90 (t, *J* = 5.49, 2 H), 2.25 (t, *J* = 5.49, 2 H), 1.44 (s, 9 H).



[0107]

[0108]

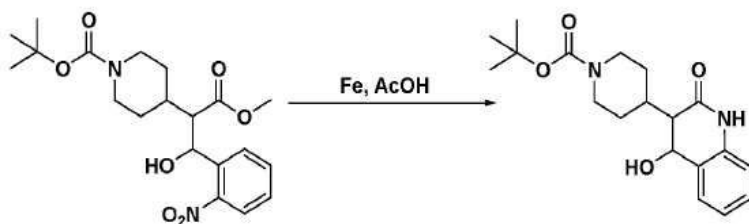
tert-부틸 4-(2-메톡시-2-옥소에틸)피페리딘-1-카복실레이트. 1:1 에틸 아세테이트/메탄올의 혼합물(220ml) 중의 tert-부틸 4-(2-메톡시-2-옥소에틸리텐)피페리딘-1-카복실레이트(35.71g, 140mmol)의 용액을 탄소 상의 50% 습식 10% 팔라듐(3.3g)으로 조심스럽게 처리하였다. 반응 용기에 55psi의 수소 가스를 충전시키고, 혼합물을 Parr 장치에서 실온에서 16시간 동안 진탕하였다. 그 다음 반응 혼합물을 여과하여 촉매를 제거하고, 여과액을 진공에서 농축시켰다. 표제 화합물을 투명한 무색 오일로서 97% 수율로 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 4.04 (d, J = 10.25, 2 H), 3.64 (s, 3 H), 2.68 (t, J = 12.44, 2 H), 2.21 (d, J = 6.95, 2 H), 1.98-1.77 (m, 1 H), 1.64 (d, J = 13.54, 2 H), 1.41 (s, 9 H), 1.25-0.99 (m, 2 H).



[0109]

[0110]

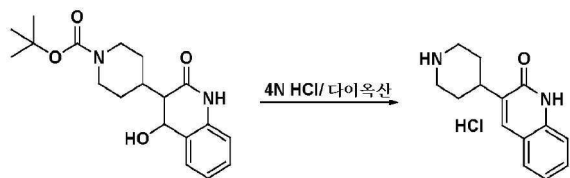
4-[2-하이드록시-1-메톡시카보닐-2-(2-나이트로-페닐)-에틸]-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스터. N,N -다이아이소프로필아민(4.40ml, 31.3mmol)을 테트라하이드로퓨란(50ml)에 용해시켰다. 혼합물을 -78°C 까지 냉각시켰다. 부틸리튬(헥산 중의 2.5M, 12.4ml, 31mmol)을 교반되는 용액에 적가하였다. -78°C 에서 30분 동안 교반한 후, 테트라하이드로퓨란(15ml) 중의 tert-부틸 4-(2-메톡시-2-옥소에틸)피페리딘-1-카복실레이트(6.65g, 25.8mmol)의 용액을 혼합물에 적가하였다. 교반을 -78°C 에서 1시간 동안 계속하였다. 그 다음 테트라하이드로퓨란(20ml) 중의 2-나이트로벤즈알데하이드(3.90g, 25.8mmol)의 용액을 혼합물에 적가하고, 그 다음 -78°C 에서 추가 2.5시간 동안 교반을 계속하였다. 반응을 차가운 수성 염화암모늄으로 반응정지시키고, 그 다음 물로 희석시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 수성상을 버렸다. 물질을 건조시키고(황산마그네슘), 여과하고, 농축 건조시켰다. 실리카겔 크로마토그래피는 목적하는 생성물을 94% 수율로 밝은 황색 발포체로서 제공하였다. $\text{MS m/e (M-C}_4\text{H}_8\text{+H)}^+ = 353.1$.



[0111]

[0112]

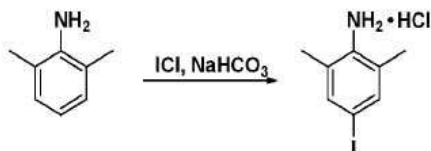
4-(4-하이드록시-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-3-일)-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스터. 질소 주입구, 온도계 및 기계적 교반기가 장치된 3구 플라스크에, 4-[2-하이드록시-1-메톡시카보닐-2-(2-나이트로-페닐)-에틸]-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스터(9.93g, 24.3mmol)를 아세트산(1.75mol, 100ml)에 용해시켰다. 교반하면서 철 분말(8.90g, 159mmol)을 용기에 첨가하였다. 교반되는 혼합물을 30분 동안 80°C 까지 서서히 가열시키고, 그 다음 실온까지 냉각시켰다. 그 다음 그것을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 셀라이트 패드로 여과시켰다. 고체를 20% 메탄올/에틸 아세테이트로 세척하고, 그 다음 메탄올로 세척하였다. 여과액을 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트와 수성 중탄산나트륨 사이에 분배시켰다. 층을 분리시켰다. 생성된 수성상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 유기층을 합하였다. 그 다음 혼합물을 물로 2회 세척하고, 수성상을 버렸다. 물질을 건조시키고(황산마그네슘), 여과하고, 농축 건조시켰다. 실리카겔 크로마토그래피는 표제 화합물을 밝은 황색 발포체로서 77% 수율로 제공하였다. $\text{MS m/e (M-H)}^- = 345.1$.



[0113]

[0114]

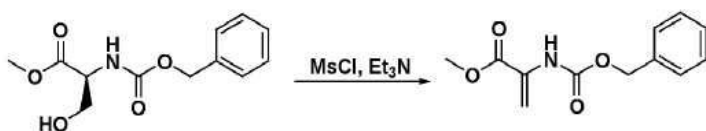
3-(피페리딘-4-일)퀴놀린-2(1H) 염산염. 에틸 아세테이트(70ml) 중의 4-(4-하이드록시-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로-퀴놀린-3-일)-피페리딘-1-카복실산 *tert*-부틸 에스터(5.60g, 16.2mmol)의 교반되는 용액을 다이옥산 중의 HCl(4N, 40mmol, 10ml)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반하였다. 그 다음 추가의 다이옥산 중의 HCl(4N, 120mmol, 30ml)을 첨가하고, 교반을 실온에서 16시간 동안 교반을 계속하였다. 생성된 고체를 여과로 수집하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 그 다음 그것을 5% 물-아이소프로판올(100ml) 중에 현탁시키고, 혼합물을 환류까지 가온시키고, 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 고체를 여과로 수집하고, 아이소프로판올로 세척하고, 고 진공 하에서 건조시켰다. 표제 화합물을 백색 고체로서 75% 수율로 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 11.85 (s, 1 H), 9.02 (bs, 1 H), 8.88 (bs, 1 H), 7.70 (t, J = 3.81 Hz, 2 H), 7.53 - 7.30 (d, J = 8.24 Hz, 1 H), 7.17 (t, J = 7.48 Hz, 2 H), 3.36 (d, J = 12.51 Hz, 2 H), 3.10 - 2.94 (m, 3 H), 2.01 (d, J = 13.43 Hz, 2 H), 1.87 - 1.73 (m, 2 H); MS m/e (M+H) $^+$ = 229.0.



[0115]

[0116]

4-아이오도-2,6-다이메틸벤젠아민 염산염. 메탄올(700ml) 중의 중탄산나트륨(126g, 1.5mol) 및 2,6-다이메틸아닐린(61.5ml, 500mmol)의 현탁액에 아이오딘 모노클로라이드(다이클로로메탄 중의 1.0M, 550ml, 550mmol)를 실온에서 1시간에 걸쳐서 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 교반을 3시간 동안 계속하였다. 반응을 여과하여 과량의 중탄산나트륨을 제거하고, 용매를 진공 하에서 제거하였다. 잔류물을 다이에틸 에터(1.5L) 중에 재용해시키고, 염산(에터 중의 2M, 375ml, 750mmol)으로 처리하였다. 생성된 현탁액을 냉동고(-15℃)에 밤새 저장하였다. 고체를 여과하고, 무색이 될 때까지 다이에틸 에터로 세척하여 126.5g(89%)을 회녹색 분말로서 제공하였다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 2.33 (s, 6 H), 7.48 (s, 2 H), 9.05 (bs, 3 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 17.4, 91.5, 133.1, 131.2, 136.9.

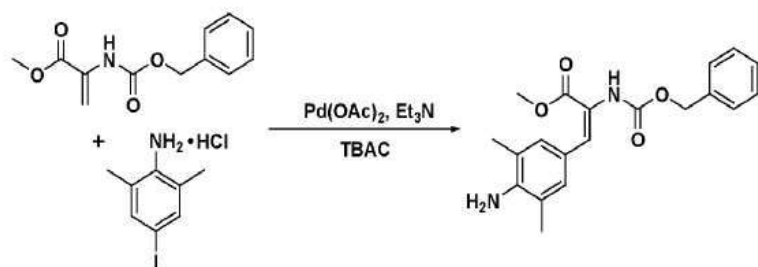


[0117]

[0118]

메틸 2-(벤질옥시카보닐)아크릴레이트 기계 교반기가 장치된 화염 건조된 3구 둥근 플라스크에 (S)-메틸 2-(벤질옥시카보닐)-3-하이드록시프로판오에이트(129g, 509mmol), 무수 다이클로로메탄(2ℓ) 및 메탄설폰일 클로라이드(49.3ml, 636mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 -15℃까지 냉각시키고, 트라이에틸아민(213ml, 1527mmol)을 적가로 처리하여, 반응 혼합물의 온도가 0℃를 초과하지 않도록 하였다. 첫 번째 당량의 트라이에틸아민의 첨가는 발열성이었다. 트라이에틸아민의 첨가 후, 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 냉각을 제거하고, 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 메탄올(21ml)을 첨가하여 반응을 반응정지시켰다. 혼합물을 세척액이 pH 5 일 때까지 0.5% 수성 중화산칼륨으로 세척하고, 그 다음 포화 중탄산나트륨 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피(실리카겔, 1:9 에틸 아세테이트/헥산)는 111g(92%)을 점성 무색 오일로서 제공하였고, 이것은 정치 시 결정화되었다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 3.71 (s, 3 H), 5.10 (s, 2 H), 5.60 (s, 1 H), 5.76 (s, 1 H), 7.39-7.35 (m, 5 H), 8.96 (s, 1 H); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 52.3, 65.9,

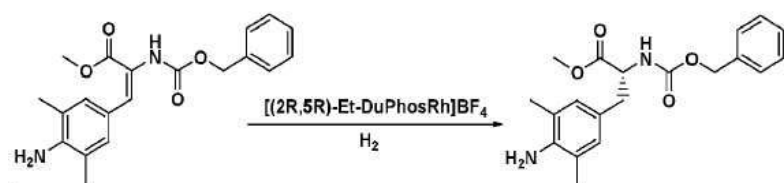
127.8, 128.1, 128.3, 128.8, 133.3, 136.3, 153.5, 163.7.



[0119]

[0120]

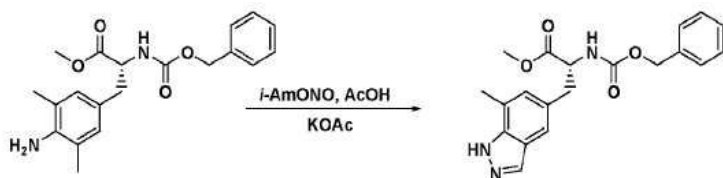
(Z)-메틸 3-(4-아미노-3,5-다이메틸페닐)-2-(벤질옥시카보닐)아크릴레이트. 2L 둥근 바닥 플라스크에 4-아이오도-2,6-다이메틸벤젠아민 염산염(55g, 194mmol), 메틸 2-(벤질옥시카보닐)아크릴레이트(59.2g, 252mmol), 테트라부틸염화암모늄(59.2g, 213mmol), 팔라듐(II) 아세테이트(4.34g, 19.4mmol) 및 테트라하이드로퓨란(1.2L, 30분 동안 질소를 유동시켜 탈기시킴)을 넣었다. 혼합물을 교반하여 현탁액을 형성시키고, 그 다음 30분 동안 질소를 유동시켜 탈기시켰다. 트라이에틸아민(110ml, 789mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 3시간 동안 환류 가열시켰다. 실온까지 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 셀라이트 패드로 여과시키고, 테트라하이드로퓨란(2×100ml)으로 세척하고, 농축시켰다. 잔류물을 다이클로로메탄에 용해시키고, 물(3×) 및 염수(2×)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피(실리카겔, 1:9 에틸 아세테이트/다이클로로메탄 사용)는 진갈색 고체를 제공하였다. 고체를 따뜻한 메탄올(210ml) 및 물(100ml)로부터 재결정화시켰다. 혼합물을 실온에서 밤새 유지시키고, 그 다음 0℃에서 2시간 동안 유지시키고, 마지막으로 -15℃에서 2시간 동안 유지시켰다. 생성된 고체를 여과하고, 얼음 냉각된 1:1 메탄올/물로 세척하고, 고진공 하에서 밤새 건조시켜 44.7g(65%)을 밝은 갈색 고체로서 제공하였고, 이것은 Z/E 이성질체의 혼합물(73:27)이었다. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ, 2.05 (s, 6 H), 3.61 (s, 0.8 H), 3.68 (s, 2.2 H), 5.00 (s, 0.54 H), 5.13 (s, 1.46 H), 5.24 (s, 2 H), 7.40-7.21 (m, 8 H), 8.51 (s, 0.27 H), 8.79 (s, 0.73 H); ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ 17.8, 51.7, 65.3, 119.4, 120.0, 120.3, 127.3, 127.7, 128.3, 130.9, 135.8, 137.2, 146.9, 154.7, 166.0.



[0121]

[0122]

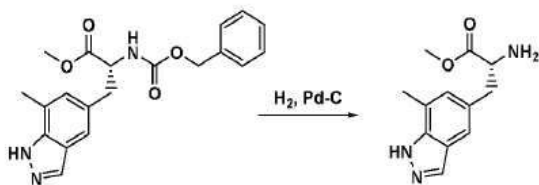
(R)-메틸 3-(4-아미노-3,5-다이메틸페닐)-2-(벤질옥시카보닐)프로판오에이트. 화염 건조된 2L Parr 수소화병에 (Z)-메틸 3-(4-아미노-3,5-다이메틸페닐)-2-(벤질옥시카보닐)아크릴레이트(84.5g, 239mmol), 다이클로로메탄(300 ml) 및 메탄올(300ml)을 넣었다. 병을 흔들어서 밝은 갈색 현탁액을 형성시켰다. 30분 동안 질소를 유동시켜 혼합물을 탈기시켰다. 이것에 (-)-1,2-비스((2R,5R)-2,5-다이에틸포스폴라노)-벤젠(사이클로옥타다이엔) 로듐(I) 테트라플루오로보레이트([(2R,5R)-Et-DuPhosRh]BF₄)(2.11g, 3.20mmol)를 재빨리 첨가하였다. 병을 Parr 수소화기에 즉시 부착시켰다. 수소(60psi) 및 진공의 5회 주기 후, 병을 65psi로 가압하고, 현탁액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 균질해졌다. 반응 혼합물을 농축시키고, 생성된 잔류물을 플래시 크로마토그래피로 정제시켜 (실리카겔, 1:9 에틸 아세테이트/다이클로로메탄) 82.9g(98%)을 제공하였다. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.04 (s, 6 H), 2.65 (dd, J = 13.4, 9.8 Hz, 1H), 2.82 (dd, J = 13.7, 5.2 Hz, 1 H), 3.62 (s, 3 H), 4.15-4.10 (m, 1H), 4.41 (s, 2 H), 5.00 (s, 2 H), 6.68 (s, 2 H), 7.37-7.28 (m, 5 H), 7.70 (d, J = 7.9 Hz, 1 H); ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ 17.7, 35.9, 51.7, 56.1, 65.3, 120.4, 124.0, 127.5, 127.7, 128.2, 128.3, 136.9, 142.6, 155.9, 172.5.



[0123]

[0124]

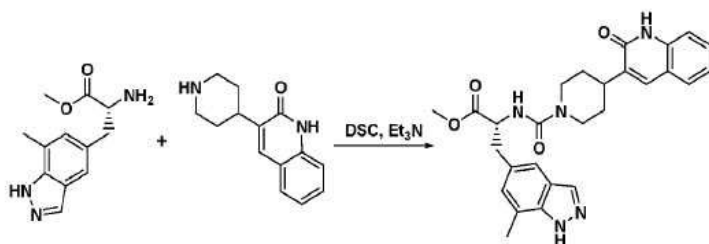
(R)-메틸 2-(벤질옥시카보닐)-3-(7-메틸-1H-인다졸-5-일)프로판오에이트. (R)-메틸 3-(4-아미노-3,5-다이메틸페닐)-2-(벤질옥시카보닐)프로판오에이트(50.0g, 140mmol)을 화염 건조된 5L 3구 둥근 바닥 플라스크에서 칭량하고, 그 다음 톨루엔(2.4ℓ) 및 빙초산(120ml, 2.1mol)을 첨가하였다. 혼합물을 기계적으로 교반하여 투명한 용액을 형성하였고, 그 다음 아세트산칼륨(103g, 1.05mol)을 첨가하였다. 생성된 백색 현탁액에, 아이소-아밀 나이트리트(20.7ml, 154mmol)를 실온에서 적가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 포화 중탄산나트륨(1ℓ)을 첨가하고, 그 다음 고체 중탄산나트륨을 주의깊게 첨가하여 아세트산을 중화시켰다. 혼합물을 다이클로로메탄(2ℓ)과 염수(1.5ℓ)의 혼합물로 추출하였다. 분리 후, 수성층을 다이클로로메탄(500ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 제거하여 진갈색 고체를 제공하였고, 이것을 헥산(2ℓ) 및 톨루엔(150ml)으로 세척하였다. 고체를 고온 아세톤(260ml) 및 헥산(700ml)으로부터 재결정화시켰다. 약간 뿌연 혼합물을 서서히 실온까지 냉각시키고, 그 다음 0℃에서 1.5시간 동안 냉각시키고, 마지막으로 -15℃에서 1.5시간 동안 냉각시켰다. 생성된 고체를 여과하고, 얼음 냉각된 아세톤/헥산(1:1, 200ml)으로 세척하여 39.1g(76% 수율)을 제공하였다. 분석용 HPLC는 98% 초과 UV 순도를 나타내었다. 입체이성질체 과잉(ee)은 99.8%인 것으로 결정되었다(조건: Chiralpak AD 칼럼, 4.6×250mm, 10μm; A = 에탄올, B = 0.05% 다이에틸아민/헵탄; 85%B, 1.0ml/분에서, 55분 동안. R에 대한 체류 시간은 44.6분이었고, S의 경우에는 28.8분이었다). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.48 (s, 3 H), 2.93 (dd, J = 13.4, 10.7 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 13.7, 4.9 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 4.32-4.27 (m, 1 H), 4.97 (s, 2 H), 7.03 (s, 1 H), 7.24-7.22 (m, 2 H), 7.29 -7.27 (m, 3 H), 7.41 (s, 1 H), 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 13.1 (s, 1 H); ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ 16.7, 36.5, 51.8, 56.0, 65.3, 117.6, 119.6, 122.7, 127.2, 127.4, 127.6, 128.2, 129.3, 133.4, 136.8, 139.2, 155.9, 172.4. 질량 스펙트럼: 368.16 (MH)⁺.



[0125]

[0126]

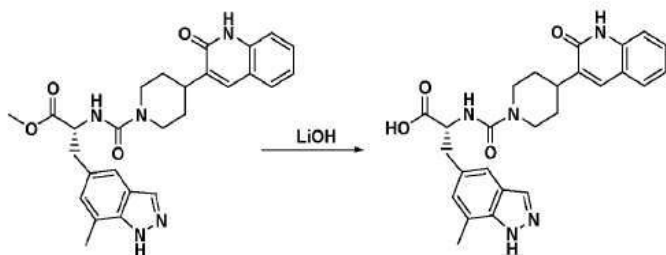
(R)-메틸 2-아미노-3-(7-메틸-1H-인다졸-5-일)프로판오에이트. Parr 수소화병에 (R)-메틸 2-(벤질옥시카보닐)-3-(7-메틸-1H-인다졸-5-일)프로판오에이트(11.0g, 29.9mmol) 및 메탄올(75ml)을 넣었다. 현탁액을 질소로 퍼징시키고, 팔라듐(차콜 상의 10%, 700mg)으로 처리하였다. 병을 수소(15psi) 하에서 밤새 진탕하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해서 여과하여 촉매를 제거하였다. 용리액의 농축은 7.7g(정량)을 오일로서 제공하였고, 이것을 추가로 정제시키지 않고 사용하였다. ¹H-NMR (CD₃OD) δ 2.54 (s, 3 H), 2.98 (dd, J = 13.5, 7.0 Hz, 1 H), 3.09 (dd, J = 13.5, 5.9 Hz, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.75 (dd, J = 7.0, 6.2 Hz, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H). 질량 스펙트럼: 232.34 (M-H)⁻.



[0127]

[0128]

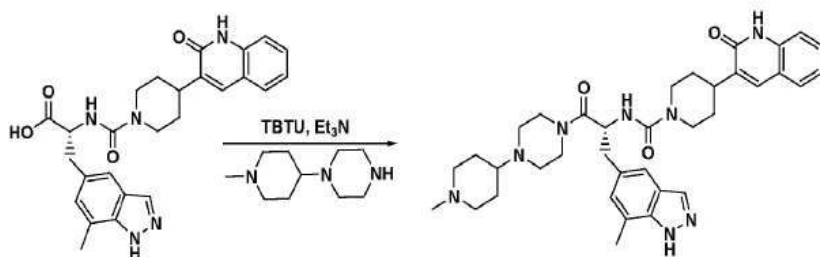
(R)-메틸 3-(7-메틸-1H-인다졸-5-일)-2-(4-(2-옥소-1,2-다이하이드로퀴놀린-3-일)피페리딘-1-카복사미도)프로판오에이트. 실온에서 다이메틸폼아마이드(50ml) 중의 (R)-메틸 2-아미노-3-(7-메틸-1H-인다졸-5-일)프로판오에이트 염산염(7.26g, 27.0mmol)의 용액에 *N,N'*-다이석신이미딜 카보네이트(7.60g, 29.7mmol), 그 다음 트라이에틸아민(11.29ml, 81mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 30분 동안 교반하고, 3-(피페리딘-4-일)퀴놀린-2(1H)-온(6.77g, 29.9mmol)으로 나누어 처리하였다. 반응을 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 에틸 아세테이트에 용해시키고, 물, 염수 및 0.5N HCl(2×)로 순차적으로 세척하였다. 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 플래시 크로마토그래피(실리카겔, 20:1 에틸 아세테이트/메탄올)로 정제시켜 11.9g(78%)을 제공하였다. ¹H-NMR (CD₃OD) δ 13.0 (s, 1 H), 11.8 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.45 - 7.41 (m, 2 H), 7.27 (d, *J* = 8.2Hz, 1 H), 7.16 (t, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 6.85 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 4.31 - 4.26 (m, 1 H), 4.10 - 4.08 (m, 2 H), 3.60 (s, 3 H), 3.07 - 3.01 (m, 2 H), 2.93 - 2.88 (m, 1 H), 2.77 - 2.67 (m, 2 H), 2.48 (s, 3 H), 1.78 - 1.72 (m, 2 H), 1.34 - 1.26 (m, 2 H). 질량 스펙트럼: 488.52 (MH)⁺.



[0129]

[0130]

(R)-3-(7-메틸-1H-인다졸-5-일)-2-(4-(2-옥소-1,2-다이하이드로퀴놀린-3-일)피페리딘-1-카복사미도)프로판산. 테트라하이드로퓨란(50ml) 및 메탄올(10ml) 중의 (R)-메틸 3-(7-메틸-1H-인다졸-5-일)-2-(4-(2-옥소-1,2-다이하이드로퀴놀린-3-일)피페리딘-1-카복사미도)프로판오에이트(5.50g, 11.3mmol)의 용액을 0℃까지 냉각시켰다. 이 용액에 물(20ml) 중의 수산화리튬 일수화물(0.95g, 22.6mmol)의 차가운(0℃) 용액을 15분에 걸쳐서 적가하였다. 반응을 실온에서 추가로 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 유기 용매를 제거하였다. 생성된 잔류물을 소량의 물에 용해시키고, 0℃까지 냉각시키고, 차가운(0℃) 1N HCl로 pH 2에 도달할 때까지 처리하였다. 생성된 고체를 여과로 수집하고, 차가운 물 및 에테르로 세척하고, 그 다음 고 진공 하에서 밤새 건조시켜 5.0g(94%)을 백색 고체로서 제공하였다. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 13.05 (bs, 1 H), 11.77 (s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.44 (d, *J* = 8.2Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.27 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 6.65 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 4.27 - 4.22 (m, 1 H), 4.10 - 4.07 (m, 2 H), 3.12 - 3.07 (m, 1 H), 3.03 - 2.99 (m, 1 H), 2.93 - 2.88 (m, 1 H), 2.77 - 2.66 (m, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 1.77 - 1.74 (m, 2 H), 1.34 - 1.27 (m, 2 H). 질량 스펙트럼: 474.30 (MH)⁺.



[0131]

[0132]

(R)-N-(3-(7-메틸-1H-인다졸-5-일)-1-(4-(1-메틸피페리딘-4-일)피페라진-1-일)-1-옥소프로판-2-일)-4-(2-옥소-1,2-다이하이드로퀴놀린-3-일)피페리딘-1-카복사미드(I). 플라스크에 (R)-3-(7-메틸-1H-인다졸-5-일)-2-(4-(2-옥소-1,2-다이하이드로퀴놀린-3-일)피페리딘-1-카복사미도)프로판산(2.9g, 6.11mmol), 트라이에틸아민(3.00 ml, 21.5mmol), 1-(1-메틸피페리딘-4-일)피페라진(1.23g, 6.72mmol) 및 다이메틸폼아마이드(10ml)를 넣었다. 생성된 용액을 2-(1H-벤조트라이아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(2.26g, 7.03mmol)로 나누어 처리하였다. 반응을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축시켜 다이메틸폼아마이드를

제거하였다. 조 생성물을 다이클로로메탄 중의 7% 메탄올에 용해시키고, 용리액으로서 2% 수성 수산화암모늄을 함유하는 다이클로로메탄 중의 7% 에탄올을 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제시켰다. 순수한 분획을 수집하고, 용매를 진공 하에서 제거하였다. 목적하는 생성물을 뜨거운 아세톤으로부터 결정화시켜 화학식 I을 갖는 화합물을 77% 수율로 제공하였다. 분석용 HPLC는 230nm에서 99.0% UV 순도를 나타내었다. 거울상이성질체 과잉 (ee)은 99.9% 초과인 것으로 결정되었다(조건: Chiralpak AD 칼럼, 4.6×250mm, 10 μ m; 용리액: 70%(0.05% 다이 에틸아민)/헵탄/30% 에탄올; 1.0ml/분에서 45분 동안. 체류 시간은 R의 경우 18.7분이었고, S의 경우 28.1분이 었다). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.01 (s, 1 H), 11.76 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 7.62 (d, *J* = 7.10 Hz, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.42 (m, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.26 (d, *J* = 8.25 Hz, 1 H), 7.14 (m, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 6.69 (d, *J* = 8.25 Hz, 1 H), 4.78 (q, *J* = 7.79 Hz, 1 H), 4.14 (d, *J* = 12.37 Hz, 2 H), 3.54 (dd, *J* = 9.16, 4.58 Hz, 1 H), 3.24 (m, 1 H), 3.11 (m, 1 H), 2.97 (m, 1 H), 2.89 (m, 2 H), 2.69 (m, 4 H), 2.32 (m, 1 H), 2.21 (m, 1 H), 2.07 (m, 4 H), 1.95 (t, *J* = 8.25 Hz, 1 H), 1.87 (m, *J* = 11.28, 11.28, 3.55, 3.44 Hz, 1 H), 1.76 (t, *J* = 12.03 Hz, 2 H), 1.68 (t, *J* = 11.11 Hz, 2 H), 1.53 (t, *J* = 8.25 Hz, 1 H), 1.32 (m, 4 H), 1.16 (m, 2 H); ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ 16.80, 27.30, 30.51, 30.51, 30.67, 35.50, 38.04, 41.74, 44.00, 44.16, 45.35, 45.78, 48.14, 48.39, 51.45, 54.76, 54.76, 60.61, 114.53, 117.79, 119.29, 119.34, 121.57, 122.78, 127.46, 127.79, 129.29, 129.79, 133.31, 133.72, 136.98, 137.41, 139.12, 156.50, 161.50, 170.42. 정확한 질량 분석: *m/z* 639.3770, [MH]⁺, Δ =-0.2ppm. 광학 회전: -27.36°, 589nm에서, 농도 = 메탄올 중의 4.71mg/ml.

[0133] 설명 및 투여 형태

[0134] 자베게판트(BHV-3500) 약물 물질 일염산염 형태의 물성 및 화학적 특성을 하기 표 1에 제공한다.

표 1

물성 및 화학적 특성

바이오하벤 번호	BHV-3500
분자식	C ₃₆ H ₄₇ ClN ₈ O ₃
분자량	675.26 (HCl 염); 638.82 (유리 염기)
외관	백색에서 회백색 분말
융점	약 178°C
pH-용해도 프로파일	pH = 8.2 에서 105mg/mL 그리고 더 낮은 pH 에서 300mg/mL 초과
pKa	4.8 및 8.8
logD	1.21

[0135]

[0136] 본 연구에서 사용된 제형을 하기 표 2에 제공한다.

표 2

자베게판트 비강 용액 제안된 제형 및 농도 - 장치당 전달 가능한 내용물

성분	농도, mg/mL							
	위약	1.0	3.0	10.0	30.0	50.0	100.0	200.0
BHV-3500 (유리-염기에 대한 당량)	0	0.11 (0.10)	0.32 (0.32)	1.06 (1.00)	3.17 (3.00)	5.29 (5.00)	10.57 (10.00)	21.46 (20.00)
석신산, USP/NF					0.59			
덱스트로스 일수화물, USP/NF					0.13			
NaOH 10N 및/또는 HCl 1N				충분한 양 pH 6.0 ± 0.2				
주사용수, USP				충분한 양				
제조용				100 μ L				

[0137]

[0138] **자배계판트의 비강내 투여**

[0139] 약물 생성물은 50mM 석신에이트 용액에 1mg/ml 내지 200mg/ml로 컴파운딩되고, pH6.0에서 1.25%(w/w) 텍스트로스(보존제 무함유)를 함유하는 BHV-3500을 포함한다. 제조는 필요한 주사용수(WFI) USP의 일부에 부형제를 가용화시키고, 수산화나트륨 또는 염산을 사용하여 pH를 6.0 ± 0.2 로 조정하는 것을 포함한다. 배취를 WFI를 사용하여 목표 부피로 만들고, 바이오버든(bioburden)을 위해서 샘플링하고, 0.22 μ m 필터를 통해 여과하여 바이오버든 감소를 제공한다.

[0140] 그 다음 여과된 용액을 유형 1 유리 바이알에 채우고(125 μ l), 고무 마개로 밀봉하여 100 μ l의 약물 제품을 전달한다. 그 다음 밀봉된 바이알을 Aptar Pharma UDS(Unidose System) 장치(도 2)에 조립한 다음 적절한 2차 포장에 넣는다. 장치 및 2차 포장은 연구 번호, 제품 이름, 농도, 저장 조건, 제조업체 및 FDA가 요구하는 연구 사용 및 어린이의 접근 제한에 관한 경고 문구를 포함하는 정보가 한쪽 또는 양쪽에 모두 라벨링되어 있다. 상업용 제품의 경우, 각각의 BHV-3500 제품을 필 오프 뚜껑(peel off lid)을 갖는 단일 블리스터에 추가로 포장할 것이고, 이것을 차례로 상업적 유통을 위해 다른 3차 포장(예를 들어 카톤)에 포장할 것이다. 도 2a는 모든 성분의 위치와 함께 단면도(도 2B)와 함께 Aptar Pharma UDS 장치를 도시한다. BHV-3500 비강 용액은 실온 저장을 지정하기 위해 20 $^{\circ}$ C 내지 25 $^{\circ}$ C (68 $^{\circ}$ F 내지 77 $^{\circ}$ F)에서 저장되어야 한다. 15 $^{\circ}$ C 내지 30 $^{\circ}$ C로의 이동은 광으로부터 보호된 제공된 2차 포장에서 허용된다.

[0141] BHV-3500은 즉시 사용할 수 있는 단위 용량의 일회용 비강 스프레이 약물-장치 복합 제품이다. 복합 제품의 장치 구성성분은 액추에이터 하위어셈블리(강철 캐플라가 있는 폴리프로필렌 성형 성분의 하위어셈블리 - 압타 파마사(Aptar Pharma)에서 공급) 및 바이알 홀더(폴리프로필렌 성형 성분 - 압타 파마사에서 공급)(즉, 2차 포장 성분)와 조립된 고무 마개(검정 클로로부틸 마개, 실리콘 처리 - 웨스트 파마슈티컬 서비시즈사(West Pharmaceutical Services)에서 공급)가 있는 투명 유리 바이알(단위-용량, 투명, USP 유형 I 유리 바이알 - 니프로 글래스사(Nipro Glass) 또는 옴피사(Ompi)에서 공급)(즉, 1차 포장 성분)을 포함한다.

[0142] BHV-3500 비강 스프레이 장치는 다음 하위 어셈블리 및 하위성분으로 이루어진다:

[0143] 액추에이터 ASM(하위어셈블리)은 다음으로 구성된다:

[0144] • 액추에이터(구성 재료 - 폴리프로필렌 - 흰색, 압타 파마에서 공급)

[0145] • 스프레이 핀(폴리프로필렌 - 자연색 - 압타 파마에서 공급)

[0146] • 캐플라(스테인리스강 - 자연색 - 압타 파마에서 공급)

[0147] • 바이알 홀더(폴리프로필렌 - 흰색 - 압타 파마에서 공급)

[0148] • 마개가 있는 약물 제형 충전 바이알

[0149] • 유리 바이알 - 다음 두 공급업체에서 제조 및 공급:

[0150] • 니프로 글래스, 저머니 에이지사

[0151] • 뉴오바 옴피사.

[0152] 두 공급업체의 바이알 구성 재료는 USP 유형 I 투명 유리이다. 두 공급업체로부터의 바이알은 USP 660: 유리 용기; USP 211: 비소; 및 USP 1660: 유리 용기의 내부 표면 내구성 평가에 언급된 요건을 준수한다.

[0153] • 고무 마개 - 웨스트 파마슈티컬 서비시즈사(West Pharmaceutical Services, Inc.)에서 제조 및 공급. 구성 재료는 클로로부틸 고무(천연 고무 라텍스를 사용하지 않음)이며, 색상은 검정색이다. 마개는 USP 381 "주사용 엘라스토머 클로저"에 기재된 물리화학적 시험을 준수한다.

[0154] 액추에이터 하위어셈블리는 압타 파마사에서 사전 조립된 대로 제공된다. 모든 성능 요구 사항이 충족된다는 보장을 제공하는 시각적 외관, 실체 및 치수 검사를 포함하는 공급업체의 적합성 인증서 및 인커밍 성분 검사에 기초하여 르네상스사(Renaissance)(BHV-3500 제품 제조업체)에서 하위어셈블리와 성분 둘 다를 제공받고, 배포

한다.

[0155] **임상 약리학: 단일 상승 용량 연구**

[0156] BHV3500-101은 완료된 1상, 단일 센터, 위약 대조, 무작위, 이중 맹검, 순차적 SAD 연구이다. 본 연구는 최대 11개의 코호트로 이루어졌다. 각각의 코호트에서, 대상체를 무작위 배정하여 총 8명의 대상체에 대해 3:1 비율로 단일 용량의 자베게판트 또는 위약을 제공하였다. 연구의 1차 목적은 건강한 대상체에서 0.1mg 내지 40mg 범위의 단일 상승 용량을 IN 투여한 후 자베게판트의 안전성 및 내약성을 평가하는 것이었다. 2차 목적은 단일 용량 후 자베게판트의 PK 프로파일을 특징규명하고; 40mg 미만인 경우 자베게판트의 최대 허용 용량(maximum tolerated dose: MTD)을 확인하고; ECG 매개변수(즉, QTc, PR 간격, QRS 복합체, 심박수[HR] 및 T파 형태)에 대한 자베게판트의 효과를 설명하는 것이었다.

[0157] BHV3500-101은 이 화합물에 대한 후속 임상 연구를 지원하기 위해 안전성, 내약성 및 PK 정보를 수집하기 위해 자베게판트로 수행된 최초의 임상 연구였다. 자베게판트를 단일 100 μ l 스프레이를 전달하는 일회용 장치인 Aptar Pharma UDS를 사용하여 투여하였다. 자베게판트 0.1mg 및 0.3mg을 제공받은 모든 대상체뿐만 아니라 자베게판트 1mg 코호트의 대상체는 PK 분석에서 제외되었는데, 그 이유는 이들 대상체가 측정된 모든 시점에서 검출 가능한 혈장 농도(정량 하한[LLOQ] 미만)가 없었기 때문이었다. 총, 41명의 대상체가 PK 분석에 포함되었다. PK 기술 통계의 요약을 표 10에 제공하고, 결과의 개요를 하기에 요약한다:

[0158] • 5mg 내지 20mg의 단일 IN으로서의 자베게판트의 투여는 비임상 모델로부터 효능을 갖는다고 예측되는 치료 범위 내에서 전신 노출을 생성시켰다.

[0159] • 흡수율 및 흡수 정도는 저용량 군 및 중간 용량 군(자베게판트 1mg, 3mg, 5mg 및 10mg)과 비교할 때 20mg 용량군에서 더 높았다. 최고 용량군(자베게판트 40mg[2 $\times$ 20mg])의 흡수율 및 흡수 정도는 자베게판트 20mg(1 $\times$ 20mg) 용량군보다 더 낮았다.

[0160] • 자베게판트는 빠르게 흡수되었으며, 최고 자베게판트 농도는 단일 IN 용량(자베게판트 10mg)의 투여 후 0.54 시간에 관찰되었고, 중위 T_{max}는 모든 용량에 걸쳐 0.54 내지 0.96시간 범위, 5mg 내지 20mg 범위에 걸쳐 0.54 내지 0.77시간 범위였다.

[0161] • 자베게판트의 중위 t_{1/2}은 모든 용량에 걸쳐 1.6 내지 4.7시간 범위였고, 5mg 내지 20mg의 경우 2.5 내지 4.4시간 범위였다.

[0162] • 자베게판트의 평균 잔류 면적은 1mg(31.66%)을 제외한 모든 용량에서 20% 미만이었는데, 이는 96시간의 샘플링 기간이 자베게판트의 PK 프로파일을 특징규명하기에 충분하였다는 것을 나타낸다. 이는 평균 AUC_[0-t] 대 AUC_[0-inf] 비율이 80% 초과인 것과 동등하다.

[0163] 단일 상승 용량 연구의 결과를 표 3에 나타낸다.

표 3

비강내 단일 상승 용량 투여 후 자베게판트 약동학적 매개변수에 대한 통계 요약

약동학적 매개변수	비강내 용량(100 μ L ^a)						
	1mg (n = 5)	3mg (n = 6)	5mg (n = 6)	10mg (n = 6)	20mg (n = 6)	20mg (2 × 10mg 스프레이) (n = 6)	40mg (2 × 20mg 스프레이) (n = 6)
C _{max} (ng/mL) GM (CV%)	1.34 (43.69)	3.68 (49.37)	7.80 (67.73)	13.40 (52.87)	22.64 (142.17)	33.95 (133.76)	26.67 (42.70)
T _{max} (h) 중위 (최소, 최대)	0.96 (0.37, 1.59)	0.78 (0.38, 1.59)	0.60 (0.56, 0.73)	0.54 (0.38, 0.59)	0.77 (0.38, 1.26)	0.55 (0.34, 1.29)	0.59 (0.36, 1.31)
AUC _[0-∞] (ng•h/mL) GM (CV%)	2.34 (76.12)	7.85 (66.36)	18.78 (48.72)	26.19 (52.33)	56.33 (147.68)	84.68 (99.44)	81.51 (34.14)
AUC _[0-inf] (ng•h/mL) GM (CV%)	3.50 (55.63)	9.75 (57.42)	20.90 (44.88)	28.51 (49.20)	58.91 (145.75)	89.10 (97.04)	85.75 (32.50)
t _{1/2 el} (h) 중위 (Min, Max)	1.64 (0.72, 2.37)	2.24 (1.50, 2.86)	2.36 (2.24, 3.32)	2.92 (2.29, 3.66)	2.39 (1.81, 5.00)	4.03 (2.58, 6.77)	4.40 (2.76, 7.22)
간류 면적 (%) 평균 (CV%)	31.66 (50.24)	18.90 (56.27)	10.04 (39.35)	8.08 (37.99)	4.38 (42.69)	4.93 (51.83)	4.93 (35.39)
K _{el} (1/h) 평균 (CV%)	0.52 (51.57)	0.33 (23.36)	0.28 (13.50)	0.25 (16.38)	0.28 (30.66)	0.18 (35.23)	0.17 (38.13)

^a Aptar Pharma UDS 장치

[0164]

[0165] 임상 약리학: 다중 상승 용량 연구

[0166]

2개의 대체 투여군을 사용하여 1상, 단일 센터, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조, 순차적인 다중 상승 용량 (MAD) 연구를 수행하였다. 자베게판트(위약)를 단일 100 μ L 스프레이를 전달하는 일회용 장치인 Aptar Pharma UDS를 사용하여 투여하였다. 연구의 MAD 부분은 4개의 코호트로 이루어졌고, 3개의 코호트에서 최대 14일 동안 1일 1회 최대 용량 20mg을 투여하고, 제4 코호트에서 최대 8일 동안 20mg을 1일 2회 투여한다.

[0167]

4개의 MAD 코호트에 더하여, 각각 1일 투여로 이루어진 2개의 대체 투여 코호트가 있었다. 제1 대체 투여 코호트는 20mg(대체 콧구멍에서 20mg 스프레이[200mg/mL의 100 μ L])의 2회 연속 투여의 효과를 평가하였고; 투여 사이는 30분 간격이었다. 제2 대체 투여 코호트는 20mg(대체 콧구멍에서 20mg 스프레이[200mg/mL의 100 μ L])의 2회 연속 투여의 효과를 평가하였고; 코를 풀고, 투여 사이는 5분 간격이었다.

[0168]

PK 데이터를 코호트 1 내지 4의 대상체로부터 수집하였다. 코호트 1 내지 4에서 자베게판트를 제공받은 36명의 대상체 모두를 PK 분석에 포함시켰다. PK 기술 통계의 요약을 표 4에 제공하고, 결과를 하기에 요약한다:

[0169]

- 자베게판트의 단일 용량 IN 투여(제1일) 후, C_{max}의 기하 평균은 5, 10 및 20mg 용량 수준에 대해 각각 11.37, 16.31 및 34.71ng/mL이다. AUC₀₋₂₄의 기하 평균은 각각 24.95, 29.61 및 80.09ng • h/mL이다.

[0170]

- 자베게판트의 다중 용량 IN 투여(제14일) 후, C_{max}의 기하 평균은 5, 10 및 20mg 용량 수준에 대해 각각 7.58, 12.98 및 40.93ng/mL이다. AUC_{tau}의 평균은 각각 20.66, 32.85 및 90.98ng • h/mL이다.

[0171]

- T_{max}는 투여된 용량과 무관하게 IN 투여 후 대략 30분에 발생하였다.

[0172]

- 평균 제거 반감기는 3.69 내지 4.93시간 범위였고, 용량에 따라 증가하는 경향이 있었다.

[0173]

- 자베게판트의 모든 소변 농도는 코호트 1 내지 3의 모든 샘플에 대해서 정량 한계 미만이었다.

[0174]

연구된 용량 수준에 걸쳐 자베게판트 없음 내지 최소 축적이 관찰되었다(C_{max} 및 AUC₀₋₂₄의 경우 제14일 대 제1일의 비율은 2배 미만이고, 범위는 0.67 내지 1.18 범위였다).

[0175]

다중 상승 용량 연구의 결과를 표 4 및 표 5a 내지 5c에 제시한다.

표 4

비강내 다중 상승 용량 투여 후 자베게판트 약동학적 매개변수에 대한 기술 통계 요약

변수	처리											
	BHV-3500 5mg (코호트 1)				BHV-3500 10mg (코호트 2)				BHV-3500 20mg (코호트 3)			
	N	평균*	SD	CV%*	N	평균*	SD	CV%*	N	평균*	SD	CV%*
제 1 일												
AUC ₀₋₂₄ (ng*h/mL)	9	24.95	21.88	104.32	9	29.61	31.51	77.28	9	80.09	76.55	85.25
C _{max} (ng/mL)	9	11.37	11.28	91.31	9	16.31	13.91	61.79	9	34.71	22.59	72.80
T _{max} (h)	9	0.52	0.19	37.51	9	0.44	0.14	32.55	9	0.57	0.22	38.72
제 14 일												
AUC _{0-12h} (ng*h/mL)	8	20.66	15.35	75.50	9	32.85	18.32	53.96	9	90.98	89.45	69.05
AUC ₀₋₄ (ng*h/mL)	8	19.02	14.06	74.13	9	30.91	18.41	54.87	9	87.91	90.56	72.24
AUC _{0-inf} (ng*h/mL)	8	22.41	14.08	60.16	9	33.85	19.29	51.42	9	92.44	91.87	69.82
C _{max} (ng/mL)	8	7.58	5.87	74.80	9	12.98	6.78	52.61	9	40.93	40.25	79.17
C _{min} (ng/mL)	8	0.00	0.00	NC	9	0.05	0.16	300.00	9	0.20	0.31	158.02
C _{avg} (ng/mL)	8	1.04	0.64	61.72	9	1.53	0.76	49.95	9	4.63	3.73	80.45
FI% (%)	8	921.40	295.40	32.06	9	961.21	185.42	19.29	9	1094.77	226.75	20.71
T _{max} (h)	8	0.52	0.23	43.43	9	0.57	0.12	21.09	9	0.56	0.12	21.25
T _{1/2 α} (h)	8	3.69	0.28	7.47	9	3.84	1.61	42.00	9	4.93	2.07	41.89
K _a (1/h)	8	0.19	0.01	7.40	9	0.20	0.06	29.96	9	0.16	0.06	35.88
Cl/F (L/h)	8	293.27	188.72	64.35	9	341.09	176.38	51.71	9	254.40	129.48	50.89
Vz/F (L)	8	1573.9	1073.24	68.19	9	1657.78	535.67	32.31	9	1741.37	1196.05	68.68

*기하 평균 및 CV%를 AUC₀₋₂₄, AUC_{0-12h}, AUC₀₋₄, AUC_{0-inf} 및 C_{max}에 대해서 제공한다.

[표 5a]

비강내 다중 상승 용량 투여 후 자베게판트 혈장 농도에 대한 통계 요약

분석물				정상 시간(h)									
				0.00	0.083	0.167	0.333	0.500	0.667	0.833	1.00	1.50	2.00
처리				혈장 농도 (ng/mL)									
BH3500	BH3-3500 5mg	1	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
			평균	0.00	0.89	4.95	12.49	13.80	12.15	10.84	9.14	6.94	5.39
			SD	0.00	0.84	4.36	11.10	11.06	9.08	7.48	6.12	4.83	3.87
			CV%	NC	94.22	88.12	88.89	80.10	74.70	68.98	66.98	69.53	71.81
BH3500	BH3-3500 5mg	14	N	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
			평균	0.00	1.17	3.12	7.34	8.08	7.57	7.22	6.44	5.08	3.96
			SD	0.00	1.54	2.95	4.90	4.42	4.32	4.78	4.70	3.63	2.64
			CV%	NC	131.65	94.34	66.82	54.67	57.15	66.19	72.96	71.43	66.58
BH3500	BH3-3500 10mg	1	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
			평균	0.00	0.80	5.18	16.21	18.25	16.49	14.65	11.65	8.21	5.85
			SD	0.00	0.77	2.47	9.01	13.94	14.18	12.91	10.88	6.98	4.74
			CV%	NC	96.85	47.63	55.56	76.39	85.97	88.14	93.43	85.04	80.94
BH3500	BH3-3500 10mg	14	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
			평균	0.05	1.01	2.85	10.36	13.42	13.39	12.22	10.73	7.96	6.04
			SD	0.16	0.79	1.33	4.32	5.14	6.61	6.97	5.74	4.16	2.70
			CV%	300.00	78.54	46.68	41.65	38.28	49.38	57.04	53.49	52.28	44.80
BH3500	BH3-3500 20mg	1	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
			평균	0.28	2.28	12.03	34.52	38.04	37.40	34.38	29.07	21.13	16.31
			SD	0.85	3.18	6.37	21.51	21.68	21.49	20.73	19.15	17.39	15.61
			CV%	300.00	139.63	52.92	62.31	57.01	57.44	60.30	65.89	82.32	95.72
BH3500	BH3-3500 20mg	14	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
			평균	0.27	3.90	11.98	32.50	47.31	49.29	43.65	35.57	25.34	18.19
			SD	0.33	2.90	7.50	21.70	36.35	40.72	38.43	32.66	24.48	16.96
			CV%	124.16	74.24	62.60	66.76	76.83	82.60	88.04	91.83	96.60	93.21

[0179] [표 5b]

비강내 다중 상승 용량 투여 후 자베게판트 혈장 농도에 대한 통계 요약

				정상 시간 (h)									
				2.50	3.00	3.50	4.00	4.50	5.00	6.00	8.00	12.0	24.0
분석물	처리	일	통계학	혈장 농도 (ng/mL)									
BHV3500	BHV-3500 5mg	1	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
			평균	4.31	3.59	2.80	2.31	1.90	1.63	1.29	0.66	0.24	0.00
			SD	3.50	2.83	2.18	1.59	1.16	1.05	0.98	0.58	0.30	0.00
			CV%	81.17	78.94	77.87	68.81	61.08	64.04	75.99	88.82	125.58	NC
BHV3500	BHV-3500 5mg	14	N	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
			평균	3.13	2.64	2.19	1.91	1.62	1.39	1.16	0.57	0.31	0.00
			SD	1.94	1.62	1.36	1.13	0.89	0.73	0.58	0.51	0.27	0.00
			CV%	62.18	61.30	62.32	59.34	54.85	52.57	49.76	90.60	88.22	NC
BHV3500	BHV-3500 10mg	1	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
			평균	4.50	3.53	2.96	2.36	2.01	1.69	1.22	0.56	0.27	0.05
			SD	3.52	2.69	2.39	1.84	1.56	1.34	1.03	0.65	0.37	0.14
			CV%	78.35	76.07	80.83	78.09	77.38	79.05	84.48	116.26	138.62	300.00
BHV3500	BHV-3500 10mg	14	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
			평균	4.71	3.78	3.06	2.52	2.15	1.84	1.38	0.84	0.38	0.05
			SD	2.11	1.71	1.35	1.12	0.98	0.83	0.64	0.46	0.33	0.16
			CV%	44.82	45.13	44.18	44.38	45.57	45.09	45.92	54.78	87.84	300.00
BHV3500	BHV-3500 20mg	1	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
			평균	13.04	10.54	8.59	7.77	6.43	5.44	3.56	1.90	0.89	0.23
			SD	13.96	11.66	9.52	7.84	6.90	5.86	3.50	1.62	0.73	0.36
			CV%	107.03	110.55	110.86	100.85	107.45	107.74	98.28	85.24	82.14	158.48
BHV3500	BHV-3500 20mg	14	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
			평균	13.11	10.03	8.32	7.02	5.94	4.97	3.39	2.04	1.03	0.27
			SD	10.70	7.82	6.27	5.71	4.54	3.69	2.37	1.73	0.71	0.35
			CV%	81.63	78.00	75.38	81.41	76.41	74.29	69.69	84.67	69.69	129.91

[0180]

[0181] [표 5c]

비강내 다중 상승 용량 투여 후 자베게판트 혈장 농도에 대한 통계 요약

				정상 시간 (h)		
				48.0	72.0	96.0
분석물	처리	일	통계학	혈장 농도 (ng/mL)		
BHV3500	BHV-3500 5mg	1	N	-	-	-
			평균	-	-	-
			SD	-	-	-
			CV%	-	-	-
BHV3500	BHV-3500 5mg	14	N	8	8	8
			평균	0.00	0.00	0.00
			SD	0.00	0.00	0.00
			CV%	NC	NC	NC
BHV3500	BHV-3500 10mg	1	N	-	-	-
			평균	-	-	-
			SD	-	-	-
			CV%	-	-	-
BHV3500	BHV-3500 10mg	14	N	9	9	8
			평균	0.00	0.00	0.00
			SD	0.00	0.00	0.00
			CV%	NC	NC	NC
BHV3500	BHV-3500 20mg	1	N	-	-	-
			평균	-	-	-
			SD	-	-	-
			CV%	-	-	-
BHV3500	BHV-3500 20mg	14	N	9	9	9
			평균	0.00	0.00	0.00
			SD	0.00	0.00	0.00
			CV%	NC	NC	NC

[0182] NC = 계산하지 않음

[0183] 혈장 농도 데이터를 도 2a 내지 도 2f에 도시한다.

[0184] BHV-3500 효능 및 안전성의 평가

[0185] 비강내 자베게판트 5, 10 및 20mg 대 위약의 효능 및 안전성을 무작위 배정, 투여 범위, 위약 대조 중추적 2/3 상 임상 시험(BHV3500-201 또는 연구 201)에서 평가하였고, 여기서 1,673명의 환자에게 편두통의 급성 치료를 제공하였다.

[0186] 연구 201에서, 단일 용량으로서 투여된 5, 10, 및 20mg의 자베게판트는 계층화 CMH 시험 mITT 대상체를 사용하여 투여 후 15분 후에 통증 경감을 나타내었다(표 6).

표 6

계층화 CMH 시험 mITT 대상체를 사용하여 투여 15분 후 통증 경감

무작위 배정 계층		통계학	BHV-3500 5 mg (N=387)	BHV-3500 10 mg (N=391)	BHV-3500 20 mg (N=402)	위약 (N=401)
전체	n/N (%)		55/387 (14.2)	71/391 (18.2)	59/402 (14.7)	40/401 (10.0)
	ASE		1.8	1.9	1.8	1.5
	(98.3% CI)		(10.0, 18.5)	(13.5, 22.8)	(10.5, 18.9)	(6.4, 13.6)
	계층화 백분율 차이 (BHV-3500 - 위약)		4.2	8.2	4.7	
	* ASE		2.3	2.5	2.3	
예방적 편두통 의약 사용: 예	n/N (%)		6/54 (11.1)	12/50 (24.0)	13/57 (22.8)	5/54 (9.3)
	ASE		4.3	6.0	5.6	3.9
	(98.3% CI)		(0.9, 21.3)	(9.5, 38.5)	(9.5, 36.1)	(0.0, 18.7)
	백분율 차이 (BHV-3500 - 위약)		1.9	14.7	13.5	
	* ASE		5.9	7.2	6.8	
예방적 편두통 의약 사용: 아니오	n/N (%)		49/333 (14.7)	59/341 (17.3)	46/345 (13.3)	35/347 (10.1)
	ASE		1.9	2.0	1.8	1.6
	(98.3% CI)		(10.1, 19.4)	(12.4, 22.2)	(9.0, 17.7)	(6.2, 14.0)
	백분율 차이 (BHV-3500 - 위약)		4.6	7.2	3.2	
	* ASE		2.5	2.6	2.4	
	n/N (%)		49/333 (14.7)	59/341 (17.3)	46/345 (13.3)	35/347 (10.1)
	ASE		1.9	2.0	1.8	1.6
	(98.3% CI)		(10.1, 19.4)	(12.4, 22.2)	(9.0, 17.7)	(6.2, 14.0)
	백분율 차이 (BHV-3500 - 위약)		4.6	7.2	3.2	
	* ASE		2.5	2.6	2.4	
	n/N (%)		49/333 (14.7)	59/341 (17.3)	46/345 (13.3)	35/347 (10.1)
	ASE		1.9	2.0	1.8	1.6
	(98.3% CI)		(10.1, 19.4)	(12.4, 22.2)	(9.0, 17.7)	(6.2, 14.0)
	백분율 차이 (BHV-3500 - 위약)		4.6	7.2	3.2	
	* ASE		2.5	2.6	2.4	

* (1) 투여 15분 후 데이터가 누락되거나(MC=F) 또는 (2) 투여 15분에 또는 그 전에 구제 의약을 복용한(RM=F) 코크란-만텔-헨젤(CMH) 가중 대상체를 사용한 무작위 배정에서 예방적 편두통 의약에 의한 계층화

[0187]

[0188] 또한, 연구 201에서, 10 및 20mg 자베게판트는 단일 용량을 사용하여 2시간에 통증 자유 및 성가신 증상(most bothersome symptom: MBS)으로부터의 자유의 공동 1차 평가변수(co-primary endpoint)에 대해서 위약보다 통계학적으로 우수하였다(표 7)($p < 0.05$). 지속적인 통증 자유 2 내지 24시간(5, 10 및 20mg); 지속적인 통증 자유 2 내지 48시간(5, 10 및 20mg); 지속적인 통증 경감 2 내지 24시간(5, 10 및 20mg); 지속적인 통증 경감 2 내지 48(5 및 10mg)을 포함한 자베게판트의 이익은 48시간(명목 $p < 0.05$)로부터 구제 의약 없이 지속적이었다.

표 7

자베게판트는 통증 자유 및 성가신 증상으로부터의 자유의 공동 1차 평가변수를 충족하였다.

2 시간 평가변수	자베게판트			위약
	5mg (N=387)	10mg (N=391)	20mg (N=402)	(N=401)
통증 자유	19.6%	22.5%*	23.1%*	15.5%
MBS ¹ 로부터의 자유	39.0%	41.9%*	42.5%*	33.7%

1. 광선공포증, 소리공포증 또는 구역의 성가신 증상

* $p < 0.05$

[0189]

[0190] 자베게판트는 또한 다중 2차 평가변수에 대해서 위약보다 우수하였는데, 이는 조기 활성을 입증하였다(공칭 $p < 0.05$). 자베게판트는 투여 후 15분에 통증 경감의 신속한 개시를 나타내었고(10 및 20mg), 투여 후 2시간에서 24시간까지 통증 경감을 지속하였고(3개 모두의 자베게판트 군), 투여 후 2시간에서 24시간까지 통증 자유를 지속하였고(3개 모두의 자베게판트 군), 투여 후 2시간에서 48시간까지 통증 경감을 지속하였고(자베게판트 5mg 및 10mg), 투여 후 2시간에서 48시간까지 자유를 지속하였고(3개 모두의 자베게판트 군), 30분만에 정상적인 기능으로 되돌아갔다(20mg). 10 및 20mg 용량은 2시간에 통증 경감 및 정상 기능으로의 복귀 둘 다에서 치료적 이점을 나타내었다(표 8).

표 8

2차 효능 평가변수의 요약 - mITT 대상제

2차 평가변수	통계학	자배개판트 5 mg 군 (N = 387)	자배개판트 10 mg 군 (N = 391)	자배개판트 20 mg 군 (N = 402)	위약 (N = 401)
(1)투여 2시간 후 통증 경감	n/N (%)	224/387 (57.9)	237/391 (60.6)	246/402 (61.2)	215/401 (53.6)
	(98.3% CI)	(51.9, 63.9)	(54.7, 66.5)	(55.4, 67.0)	(47.7, 59.6)
	계승화 백분율 차이 (자배개판트 - 위약) ^a	4.2	7.1	7.5	NA
	(98.3% CI)	(-4.2, 12.7)	(-1.3, 15.4)	(-0.8, 15.9)	NA
(2)투여 2시간 후 정상 기능으로의 복귀 ^b	n/N (%)	115/363 (31.7)	122/354 (34.5)	129/372 (34.7)	101/369 (27.4)
	(98.3% CI)	(25.8, 37.5)	(28.4, 40.5)	(28.8, 40.6)	(21.8, 32.9)
	계승화 백분율 차이 (자배개판트 - 위약) ^a	4.3	7.1	7.3	NA
	(98.3% CI)	(-3.8, 12.3)	(-1.1, 15.3)	(-0.8, 15.4)	NA
(3)투여 후 24시간 이내에 구제 의약 사용 ^c	n/N (%)	96/385 (24.9)	101/388 (26.0)	80/397 (20.2)	109/400 (27.3)
	(98.3% CI)	(19.7, 30.2)	(20.7, 31.4)	(15.3, 25.0)	(21.9, 32.6)
	계승화 백분율 차이 (자배개판트 - 위약) ^a	-2.4	-1.1	-7.1	NA
	(98.3% CI)	(-9.8, 5.1)	(-8.7, 6.4)	(-14.3, 0.0)	NA
(4)투여 2시간 후에 광선 공포증 자유 ^d	n/N (%)	118/337 (35.0)	121/340 (35.6)	134/354 (37.9)	109/358 (30.4)
	(98.3% CI)	(28.8, 41.2)	(29.4, 41.8)	(31.7, 44.0)	(24.6, 36.3)
	계승화 백분율 차이 (자배개판트 - 위약) ^a	4.6	5.1	7.4	NA
	(98.3% CI)	(-3.9, 13.1)	(-3.4, 13.6)	(-1.0, 15.9)	NA
	p-값	0.1986	0.1494	0.0352	NA

[0191]

2차 평가변수	통계학	자배개판트 5 mg 군 (N = 387)	자배개판트 10 mg 군 (N = 391)	자배개판트 20 mg 군 (N = 402)	위약 (N = 401)
(5) 투여 2시간 후 소리공포증 자유 ^d	n/N (%)	115/260 (44.2)	107/239 (44.8)	114/263 (43.3)	94/276 (34.1)
	(98.3% CI)	(36.9, 51.6)	(37.1, 52.5)	(36.0, 50.7)	(27.2, 40.9)
	계승화 백분율 차이 (자배개판트 - 위약) ^a	10.1	10.8	9.3	NA
	(98.3% CI)	(0.1, 20.1)	(0.6, 21.1)	(-0.6, 19.3)	NA
(6) 투여 60분 후 통증 경감	n/N (%)	182/387 (47.0)	180/391 (46.0)	200/402 (49.8)	168/401 (41.9)
	(98.3% CI)	(41.0, 53.1)	(40.0, 52.1)	(43.8, 55.7)	(36.0, 47.8)
	계승화 백분율 차이 (자배개판트 - 위약) ^a	5.1	4.2	7.8	NA
	(98.3% CI)	(-3.4, 13.5)	(-4.2, 12.6)	(-0.6, 16.2)	NA
(7)투여 60분후 정상 기 능으로의 복귀 ^b	n/N (%)	82/363 (22.6)	67/354 (18.9)	70/372 (18.8)	63/369 (17.1)
	(98.3% CI)	(17.3, 27.8)	(13.9, 23.9)	(14.0, 23.7)	(12.4, 21.8)
	계승화 백분율 차이 (자배개판트 - 위약) ^a	5.5	1.8	1.7	NA
	(98.3% CI)	(-1.6, 12.5)	(-5.0, 8.7)	(-5.1, 8.4)	NA
(8) 투여 30분 후 통증 경감	n/N (%)	103/387 (26.6)	117/391 (29.9)	107/402 (26.6)	99/401 (24.7)
	(98.3% CI)	(21.2, 32.0)	(24.4, 35.5)	(21.3, 31.9)	(19.5, 29.8)
	계승화 백분율 차이 (자배개판트 - 위약) ^a	1.9	5.3	1.9	NA
	(98.3% CI)	(-5.5, 9.4)	(-2.3, 12.8)	(-5.5, 9.3)	NA
	p-값	0.5359	0.0953	0.5398	NA

[0192]

2차 평가변수	통계학	자베게판트 5 mg 군 (N = 387)	자베게판트 10 mg 군 (N = 391)	자베게판트 20 mg 군 (N = 402)	위약 (N = 401)
(9) 투여 30분 후 정상 기능으로의 복귀 ^b	n/N (%) (98.3% CI) 계층화 백분율 차이 (자베게판트 - 위약) ^a (98.3% CI) p-값	32/363 (8.8) (5.3, 12.4) 3.4 (-1.2, 7.9) 0.0753	27/354 (7.6) (4.2, 11.0) 2.1 (-2.3, 6.6) 0.2445	37/372 (9.9) (6.2, 13.7) 4.5 (-0.2, 9.1) 0.0216	20/369 (5.4) (2.6, 8.2) NA NA NA
(10) 투여 후 2시간에서 24시간까지 지속적인 통증 경감	n/N (%) (98.3% CI) 계층화 백분율 차이 (자베게판트 - 위약) ^a (98.3% CI) p-값	169/387 (43.7) (37.6, 49.7) 8.0 (-0.3, 16.4) 0.0205	166/391 (42.5) (36.5, 48.4) 6.8 (-1.5, 15.1) 0.0495	179/402 (44.5) (38.6, 50.5) 8.9 (0.7, 17.1) 0.0098	143/401 (35.7) (29.9, 41.4) NA NA NA
(11) 투여 후 2시간에서 24시간까지 지속적인 통증 자유	n/N (%) (98.3% CI) 계층화 백분율 차이 (자베게판트 - 위약) ^a (98.3% CI) p-값	55/387 (14.2) (10.0, 18.5) 5.3 (-0.2, 10.7) 0.0210	59/391 (15.1) (10.8, 19.4) 6.1 (0.6, 11.6) 0.0081	63/402 (15.7) (11.3, 20.0) 6.7 (1.2, 12.2) 0.0036	36/401 (9.0) (5.6, 12.4) NA NA NA
(12) 투여 후 2시간에서 48시간까지 지속적인 통증 경감	n/N (%) (98.3% CI) 계층화 백분율 차이 (자베게판트 - 위약) ^a (98.3% CI) p-값	155/387 (40.1) (34.1, 46.0) 7.4 (-0.8, 15.6) 0.0297	155/391 (39.6) (33.7, 45.6) 7.0 (-1.2, 15.1) 0.0404	156/402 (38.8) (33.0, 44.6) 6.2 (-1.9, 14.2) 0.0676	131/401 (32.7) (27.1, 38.3) NA NA NA

2차 평가변수	통계학	자베게판트 5 mg 군 (N = 387)	자베게판트 10 mg 군 (N = 391)	자베게판트 20 mg 군 (N = 402)	위약 (N = 401)
(13) 투여 후 2시간에서 48시간까지 지속적인 통증 자유	n/N (%) (98.3% CI) 계층화 백분율 차이 (자베게판트 - 위약) ^a (98.3% CI) p-값	50/387 (12.9) (8.8, 17.0) 5.5 (0.3, 10.6) 0.0111	54/391 (13.8) (9.6, 18.0) 6.3 (1.1, 11.6) 0.0038	53/402 (13.2) (9.1, 17.2) 5.7 (0.6, 10.8) 0.0075	30/401 (7.5) (4.3, 10.6) NA NA NA
(14) 투여 2시간 후 구역 자유 ^d	n/N (%) (98.3% CI) 계층화 백분율 차이 (자베게판트 - 위약) ^a (98.3% CI) p-값	126/237 (53.2) (45.4, 60.9) 1.8 (-9.2, 12.7) 0.6987	131/243 (53.9) (46.3, 61.6) 2.9 (-8.0, 13.7) 0.5279	145/265 (54.7) (47.4, 62.0) 3.7 (-7.0, 14.3) 0.4092	122/239 (51.0) (43.3, 58.8) NA NA NA
(15) 투여 후 2시간에서 48시간까지 통증 제별 ^e	n/N (%) (98.3% CI) 계층화 백분율 차이 (자베게판트 - 위약) ^a (98.3% CI) p-값	24/76 (31.6) (18.8, 44.3) -18.9 (-38.6, 0.9) 0.0221	29/88 (33.0) (21.0, 45.0) -17.0 (-36.4, 2.5) 0.0366	35/93 (37.6) (25.6, 49.7) -12.5 (-31.9, 7.0) 0.1242	31/62 (50.0) (34.8, 65.2) NA NA NA

약어: CI=신뢰 구간; NA=해당 없음
그 시점에 또는 그 전에 구제 약품을 복용한 대상체는 실패자로서 입력함
^a CMH 가중을 갖는 무작위 배정 시에 예상적 편도통 약품 사용에 의해서 계층화됨
^b 연구 중 편도통 발작 시작 시에 기능 무능력을 갖는 대상체
^c 구제 약품 시작일이 연구 약물 시작일 +1일 이하이고, 구제 약품 시작 시간을 놓친 대상체는 제외하였다.
^d 연구 중 편도통 발작 시작 시에 존재하는 증상을 갖는 대상체
^e 투여 후 2시간에 통증 자유를 갖는 대상체

비강내 자베게판트는 이러한 단일 용량 시험에서 양호하게 내약성이었고, 안전하였다. 5% 초과와 개별 이상 반응(adverse event: AE)은 미각장애(자베게판트 아암에서 13.5 내지 16.1% 및 위약 아암에서 3.5%) 및 코 불편감(자베게판트 아암에서 1.3 내지 5.2% 및 위약 아암에서 0.2%)이었다. AE의 대부분(80% 초과)은 강도가 경증이었다. 어떠한 치료 아암에서도 대상체가 3× ULN 초과와 AST 또는 ALT 또는 2× ULN 초과와 총 빌리루빈을 갖지 않았기 때문에 간독성의 신호가 없었다(표 9).

[표 8]
간 기능 시험(Liver Function Test: LFT) 프로파일

적도 ¹	자베게판트				위약
	5mg (N=388)	10mg (N=394)	20mg (N=403)	모두 (N=1185)	(N=403)
ALT 또는 AST > 3x ULN	0	0	0	0	0
빌리루빈 > 2x ULN	0	0	0	0	0

1. ALT 알라닌 아미노트랜스퍼라제; AST 아스파테이트 아미노트랜스퍼라제; ULN 정상치의 상한

본 출원 전체에서 다양한 간행물이 저자명 및 날짜 또는 특허 번호 또는 특허 공개 번호로 참조된다. 이들 간행

물의 개시내용은 본 명세서에 기재되고 청구된 본 발명의 날짜 이후로 그 내에서 당업자에게 공지된 바와 같은 기술의 상태를 보다 완전히 기재하기 위해서 이의 전문이 참조에 의해서 본 출원에 원용된다. 그러나, 본 명세서의 참고문헌의 인용은 이러한 참고문헌이 본 발명의 선행 기술이라는 승인으로서 간주되어서는 안 된다.

[0199]

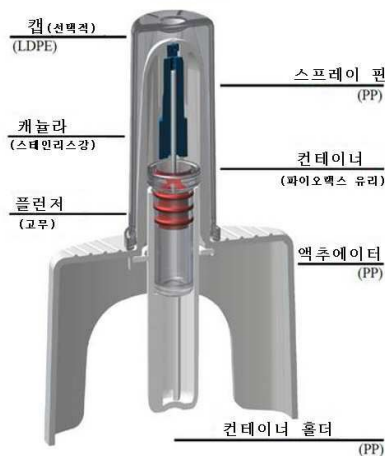
당업자는 본 명세서에 기재된 특정 절차에 대한 많은 동등한 일상적인 실험을 사용하여 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 이러한 등가는 본 발명의 범주 내에 있는 것으로 간주되며, 하기 청구범위에 포함된다. 예를 들어, 상세한 설명에 구체적으로 개시된 것 이외의 약제학적으로 허용 가능한 염이 사용될 수 있다. 또한, 항목 목록 또는 더 큰 항목 군 내의 항목의 하위세트 군 내의 구체적인 항목은 하기 조합을 식별하는 구체적인 개시 내용이 있든 없든 간에 다른 구체적인 항목, 항목의 하위세트 군 또는 항목의 더 큰 군과 조합될 수 있도록 의도된다.

도면

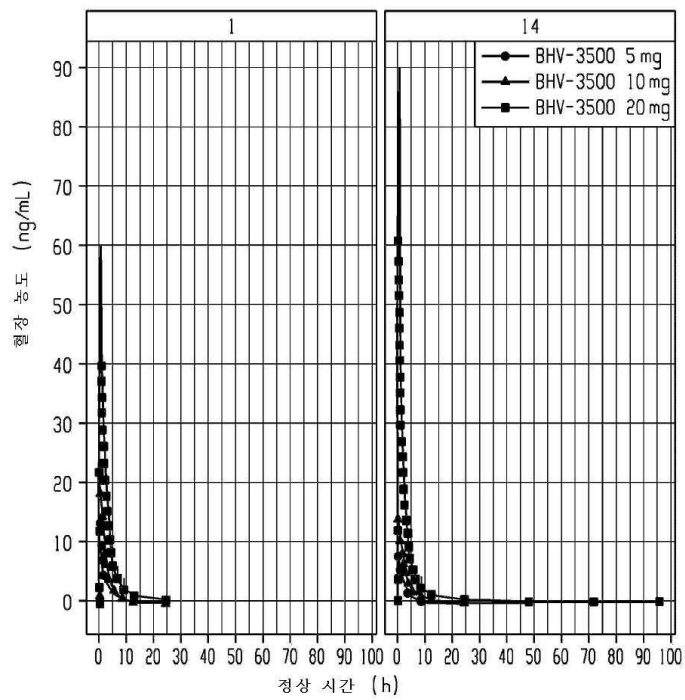
도면1a



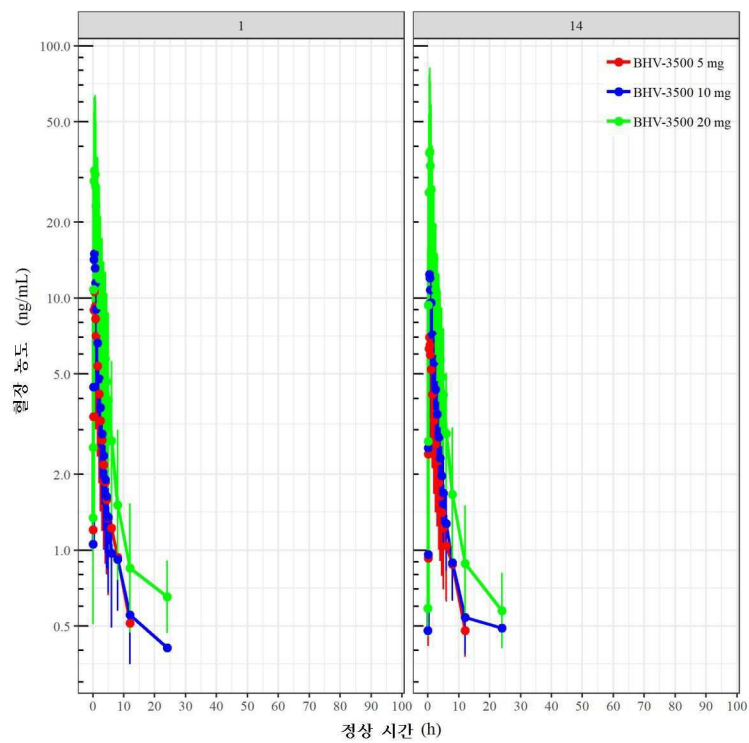
도면1b



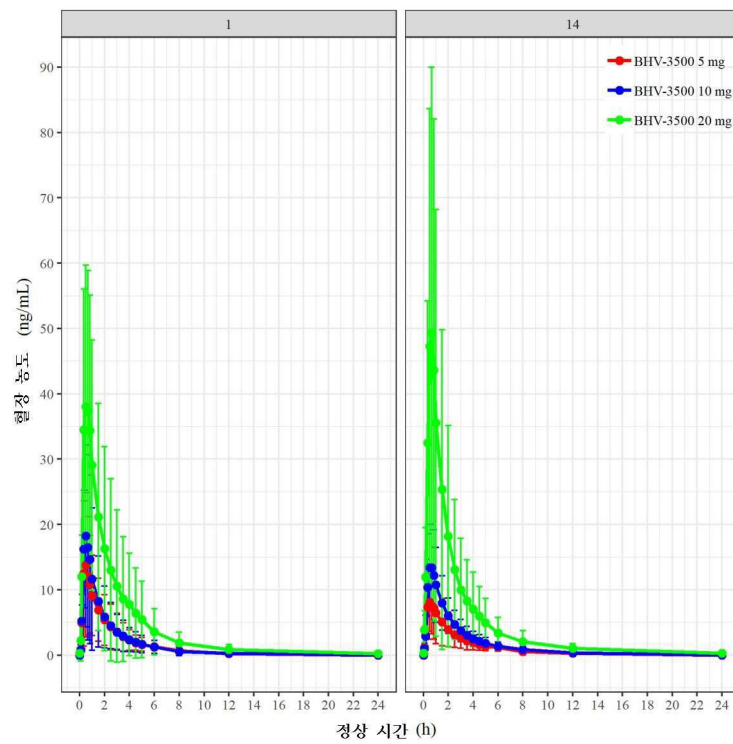
도면2a



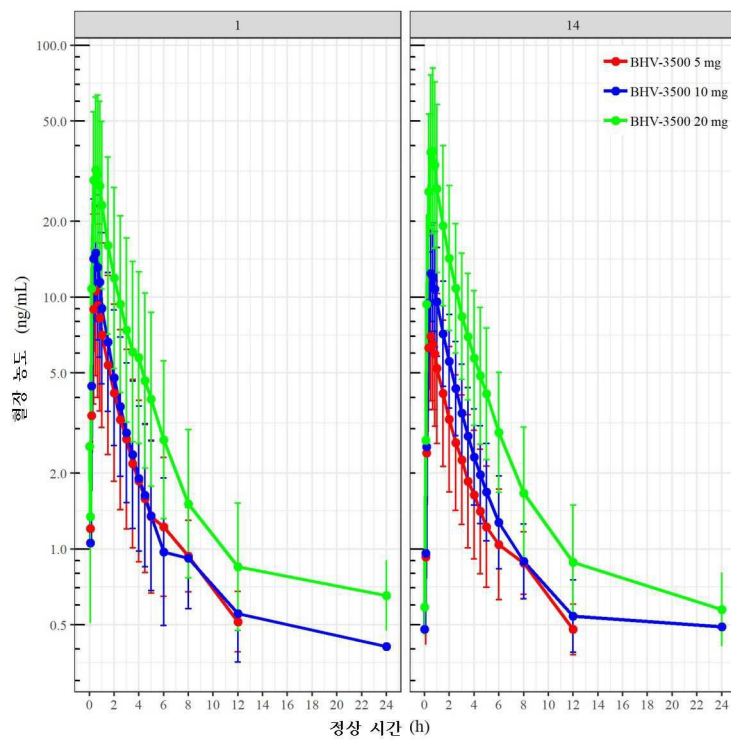
도면2b



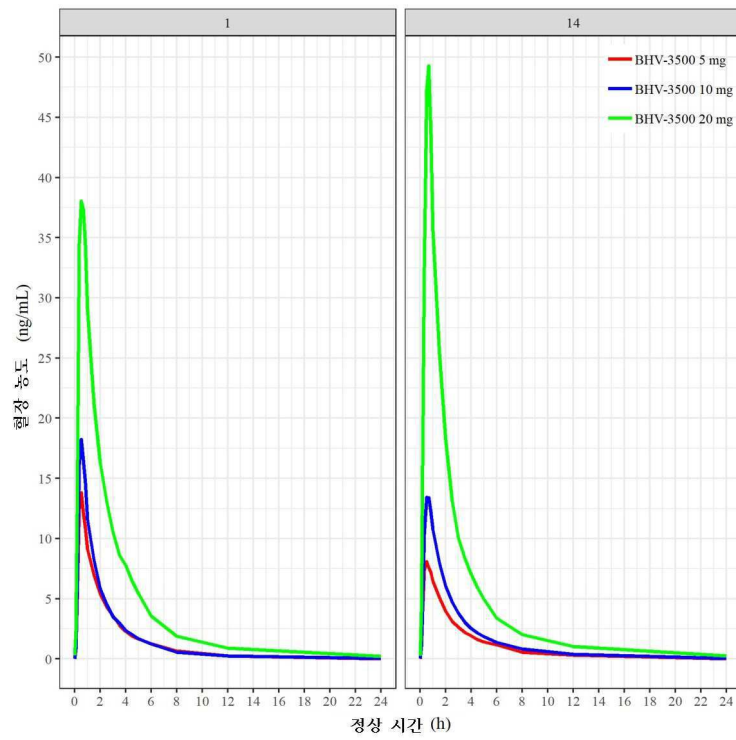
도면2c



도면2d



도면2e



도면2f

