



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0008042
(43) 공개일자 2025년01월14일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 413/04 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07D 413/04 (2013.01)
A61K 31/4439 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2024-7034686</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2023년03월22일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2024년10월17일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2023/015966</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2023/183428
국제공개일자 2023년09월28일</p> <p>(30) 우선권주장
63/322,446 2022년03월22일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
알릭스 테라퓨틱스, 인크.
미국 06511 코네티컷 뉴헤이븐 롱 워프 드라이브 555
예일 유니버시티
미국, 코네티컷 06511, 뉴 헤븐, 투 휘트니 애비뉴</p> <p>(72) 발명자
시거트, 티모시, 라이언
미국 06513 코네티컷 뉴헤이븐 제임스 스트리트 470 스위트 007
스트럿매터, 스티븐
미국 06510 코네티컷 뉴헤이븐 투 휘트니 애비뉴
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
양영준, 김영</p> |
|---|---|

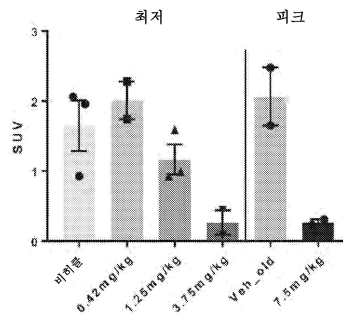
전체 청구항 수 : 총 65 항

(54) 발명의 명칭 MGLUR5 조정 화합물, 조성물, 및 사용 방법

(57) 요약

본 개시내용은 (4R,5R)-5-(2-클로로페닐)-4-(5-(페닐에티닐)피리딘-3-일)옥사졸리딘-2-온 (화합물 1)의 조성물을 제공한다. 화합물의 결정질 및 용매화물 형태 및 화합물을 포함하는 제제가 또한 제공된다. CNS 장애, 예컨대 알츠하이머병을 치료 또는 예방하기 위해 화합물을 사용하는 방법 및 그를 필요로 하는 대상체에게 제제를 투여하는 방법이 제공된다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61P 25/28 (2018.01)

C07B 2200/13 (2013.01)

(72) 발명자

스카라벨리, 페데리코

이탈리아 37135 베로나 비아 알레산드로 플레밍 4
캄푸스 레비-몬탈치니

코라, 카밀라

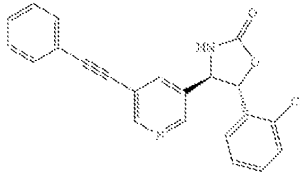
이탈리아 37135 베로나 비아 알레산드로 플레밍 4
캄푸스 레비-몬탈치니

명세서

청구범위

청구항 1

(4R,5R)-5-(2-클로로페닐)-4-(5-(페닐에티닐)피리딘-3-일)옥사졸리딘-2-온



(화합물 1)의 무수 (AH) 결정질 형태 (형태 A)로서,

Cu K α X선 조사에 의한 X선 회절측정법에 의해 측정 시 9.02, 11.65 및 11.86 도 2 θ , 각각 ± 0.2 도 2 θ 에서의 2 θ 각도의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 AH 결정질 형태.

청구항 2

제1항에 있어서, XRPD 패턴이 Cu K α X선 조사에 의한 X선 회절측정법에 의해 측정 시 12.15, 14.99, 28.99 및 44.03 도 2 θ , 각각 ± 0.2 도 2 θ 에서의 2 θ 각도의 피크를 추가로 포함하는 것인 AH 결정질 형태.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, XRPD 패턴이 Cu K α X선 조사에 의한 X선 회절측정법에 의해 측정 시 21.09, 21.49 및 21.88 도 2 θ , 각각 ± 0.2 도 2 θ 에서의 2 θ 각도의 3개의 피크를 추가로 포함하는 것인 AH 결정질 형태.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, XRPD 패턴이 Cu K α X선 조사에 의한 X선 회절측정법에 의해 측정 시 9.02, 11.65, 11.86, 12.15, 14.99, 21.09, 21.49, 21.88, 28.99 및 44.03 도 2 θ 에서의 2 θ 각도의 피크를 포함하는 것인 AH 결정질 형태.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 도 3에 제시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는 AH 형태.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 시차 주사 열량측정 (DSC) 온도기록도에서 약 134 $^{\circ}$ C-138 $^{\circ}$ C에서의 용융 흡열 피크를 갖는 AH 형태.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 도 4에 제시된 DSC 그래프와 같은 DSC 온도기록도를 갖는 AH 형태.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 주위 및 약 250 $^{\circ}$ C 사이에서 약 0.02% (w/w)의 열중량측정 분석 (TGA) 중량 손실을 갖는 AH 형태.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 도 4에 제시된 TGA 그래프와 같은 TGA를 갖는 AH 형태.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 정제된 AH 형태.

청구항 11

(4R,5R)-5-(2-클로로페닐)-4-(5-(페닐에티닐)피리딘-3-일)옥사졸리딘-2-온 (화합물 1)의 무수 (AH) 결정질 형태를 제조하는 방법으로서, 화합물 1 및 에틸 아세테이트 (EtOAc), 헵탄, 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 용매를 포함하는 용액으로부터 무수 결정질 형태를 침전시키는 단계를 포함하는 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 용매가 EtOAc 및 헵탄의 혼합물인 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, EtOAc 및 헵탄의 비가 90:10, 80:20, 70:30, 60:40, 50:50, 40:60, 30:70, 20:80 또는 10:90인 방법.

청구항 14

제11 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 용액을 냉각시키는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 여과에 의해 AH 결정질 형태를 분리하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 16

제11항 내지 제15항 중 어느 한 항의 방법에 의해 제조된 화합물 1의 무수 (AH) 결정질 형태.

청구항 17

(4R,5R)-5-(2-클로로페닐)-4-(5-(페닐에티닐)피리딘-3-일)옥사졸리딘-2-온 (화합물 1)의 용매화물 형태 (형태 B)로서, Cu K α X선 조사에 의한 X선 회절측정법에 의해 측정 시 16.07, 16.27, 16.58 및 16.77 도 2 θ , 각각 ± 0.2 도 2 θ 에서의 2 θ 각도의 피크 중 적어도 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 용매화물 형태 B.

청구항 18

제17항에 있어서, XRPD 패턴이 Cu K α X선 조사에 의한 X선 회절측정법에 의해 측정 시 13.18, 13.4, 13.54, 13.54 및 13.70 도 2 θ , 각각 ± 0.2 도 2 θ 에서의 2 θ 각도의 피크 중 3개 이상을 추가로 포함하는 것인 용매화물 형태 B.

청구항 19

제17항 또는 제18항에 있어서, XRPD 패턴이 Cu K α X선 조사에 의한 X선 회절측정법에 의해 측정 시 37.31 및 39.92 도 2 θ , 각각 ± 0.2 도 2 θ 에서의 2 θ 각도의 피크를 추가로 포함하는 것인 용매화물 형태 B

청구항 20

제17항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, XRPD 패턴이 Cu K α X선 조사에 의한 X선 회절측정법에 의해 측정 시 13.18, 13.4, 13.54, 13.54, 13.70, 16.07, 16.27, 16.58, 16.77, 37.31 및 39.92 도 2 θ , 각각 ± 0.2 도 2 θ 에서의 2 θ 각도의 피크를 포함하는 것인 용매화물 형태 B.

청구항 21

제17항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 도 5에 제시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는 용매화물 형태 B.

청구항 22

제17항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 시차 주사 열량측정 (DSC) 온도기록도에서 약 134 $^{\circ}$ C-138 $^{\circ}$ C에서의 용융 흡열 피크를 갖는 용매화물 형태 B.

청구항 23

제17항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 도 6에 제시된 DSC 그래프와 같은 DSC 온도기록도를 갖는 용매화물 형태 B.

청구항 24

제17항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 주위 및 약 200℃ 사이에서 열중량측정 분석 (약 6.7% (w/w)의 TGA 중량 손실)을 갖는 용매화물 형태 B.

청구항 25

제17항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 도 6에 제시된 TGA 그래프와 같은 TGA를 갖는 용매화물 형태 B.

청구항 26

제17항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 용매화물이 이소프로필 알콜 용매화물인 용매화물 형태 B.

청구항 27

제17항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 정제된 용매화물 형태 B.

청구항 28

(4R,5R)-5-(2-클로로페닐)-4-(5-(페닐에티닐)피리딘-3-일)옥사졸리딘-2-온 (화합물 1)의 용매화물 형태 B를 제조하는 방법으로서, 화합물 1 및 이소프로필 알콜의 혼합물을 드라이 박스에서 불활성 분위기 하에 증발시키는 단계를 포함하는 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 증발이 1-2 주의 기간에 걸쳐서 발생하는 것인 방법.

청구항 30

제28항 또는 제29항에 있어서, 진공 하에 결정질 형태 B를 건조시키는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 31

제28항 내지 제30항 중 어느 한 항의 방법에 의해 제조된 화합물 1의 결정질 형태 B.

청구항 32

(4R,5R)-5-(2-클로로페닐)-4-(5-(페닐에티닐)피리딘-3-일)옥사졸리딘-2-온 (화합물 1)의 용매화물 형태 (형태 C)로서, Cu K α X선 조사에 의한 X선 회절측정법에 의해 측정 시 13.32 및 13.82 도 2 θ , 각각 ± 0.2 도 2 θ 사이에서 단지 2개의 피크만을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 용매화물 형태 C.

청구항 33

제32항에 있어서, XRPD 패턴이 추가로 Cu K α X선 조사에 의한 X선 회절측정법에 의해 측정 시 32.22 및 32.96 도 2 θ , 각각 ± 0.2 도 2 θ 사이에서 단지 3개의 피크만을 포함하거나 또는 3.4, 8.33, 10.94, 16.32 및 16.66 도 2 θ , 각각 ± 0.2 도 2 θ 에서의 2 θ 각도의 피크를 포함하는 것인 용매화물 형태 C.

청구항 34

제32항 또는 제33항에 있어서, XRPD 패턴이 Cu K α X선 조사에 의한 X선 회절측정법에 의해 측정 시 3.4, 8.33, 10.94, 13.32, 13.82, 16.32, 16.66, 32.22, 32.59, 32.96 도 2 θ , 각각 ± 0.2 도 2 θ 에서의 2 θ 각도의 피크를 포함하는 것인 용매화물 형태 C.

청구항 35

제32항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 도 7에 제시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는 용매화물 형태 C.

청구항 36

제32항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 도 9에 제시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는 용매화물 형태 C.

청구항 37

제32항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 시차 주사 열량측정 (DSC) 온도기록도에서 약 129-133℃에서의 용융 흡열 피크를 갖는 용매화물 형태 C.

청구항 38

제32항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 도 8에 제시된 DSC 그래프와 같은 DSC 온도기록도를 갖는 용매화물 형태 C.

청구항 39

제32항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 주위 및 약 200℃ 사이에서 약 3.4% (w/w)의 열중량측정 분석 (TGA) 중량 손실을 갖는 용매화물 형태 C.

청구항 40

제32항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 도 8에 제시된 TGA 그래프와 같은 TGA를 갖는 용매화물 형태 C.

청구항 41

제32항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 용매화물이 이소프로필 알콜 용매화물인 용매화물 형태 C.

청구항 42

제32항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 정제된 용매화물 형태 C.

청구항 43

(4R,5R)-5-(2-클로로페닐)-4-(5-(페닐에틸닐)피리딘-3-일)옥사졸리딘-2-온 (화합물 1)의 용매화물 형태 C를 제조하는 방법으로서, 화합물 1 및 이소프로필 알콜을 포함하는 용액으로부터 용매화물 형태를 침전시키는 단계를 포함하는 방법.

청구항 44

제43항에 있어서, 용액을 2주에 걸쳐 20℃에서 교반시키는 것인 방법.

청구항 45

제43항 또는 제44항에 있어서, 여과에 의해 결정질 형태 C를 분리하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 46

제43항 내지 제45항 중 어느 한 항의 방법에 의해 제조된 화합물 1의 결정질 형태 C.

청구항 47

제32항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 시차 주사 열량측정 (DSC) 온도기록도에서 약 89.4℃ 및 약 134.2℃에서의 흡열 피크를 갖는 용매화물 형태 C.

청구항 48

제32항 내지 제36항 및 47항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 도 10에 제시된 DSC 그래프와 같은 DSC 온도기록도를 갖는 용매화물 형태 C.

청구항 49

제32항 내지 제36항, 제47항 및 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 주위 및 약 200℃ 사이에서 약 3.2% (w/w)의 열중량측정 분석 (TGA) 중량 손실을 갖는 용매화물 형태 C.

청구항 50

제32항 내지 제36항 및 제47항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 도 10에 제시된 TGA 그래프와 같은 TGA를 갖는 용매화물 형태 C.

청구항 51

(4R,5R)-5-(2-클로로페닐)-4-(5-(페닐에틸닐)피리딘-3-일)옥사졸리딘-2-온 (화합물 1)의 용매화물 형태 C를 제조하는 방법으로서,

- (i) 화합물 1을 이소프로필 알콜에 용해시켜 포화 용액을 형성하는 단계;
 - (ii) 단계 (i)의 혼합물을 역용매를 함유하는 외부 바이알이 배치된 새로운 바이알로 여과하는 단계;
 - (iii) 단계 (ii)의 내부 바이알 혼합물을 교반하여 고체를 침전시키는 단계; 및
 - (iv) 단계 (iii)의 고체를 여과하고 고체를 진공 하에 실온에서 건조시키는 단계
- 를 포함하는 방법.

청구항 52

제51항에 있어서, 역용매가 펜탄인 방법.

청구항 53

제51항 또는 제52항의 방법에 의해 제조된 화합물 1의 용매화물 형태 C.

청구항 54

제1항 내지 제10항, 제16항 내지 제27항, 제31항 내지 제42항, 제46항 내지 제51항 및 제53항 중 어느 한 항의 결정질 또는 용매화물 형태의 유효량을 포함하는 제약 조성물.

청구항 55

제54항에 있어서, 약 5% (w/w) 내지 약 30% (w/w)의 결정질 또는 용매화물 형태를 포함하는 제약 조성물.

청구항 56

제55항에 있어서, 약 5% (w/w), 10% (w/w), 24% (w/w) 또는 약 25% (w/w)의 결정질 또는 용매화물 형태를 포함하는 제약 조성물.

청구항 57

제54항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 나노밀링된 현탁액 또는 분무 건조된 나노현탁액인 제약 조성물.

청구항 58

제54항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 제약상 허용되는 가소제, 결합제, 벌킹제, 담체, 부형제, 윤활제, 봉해제 및/또는 계면활성제를 추가로 포함하는 제약 조성물.

청구항 59

제58항에 있어서, 히프로멜로스, 소듐 라우릴 술페이트 또는 락토스 1수화물 중 적어도 하나를 추가로 포함하는 제약 조성물.

청구항 60

제59항에 있어서, 크로스카르멜로스 또는 마그네슘 스테아레이트 중 적어도 하나를 추가로 포함하는 제약 조성물.

청구항 61

제54항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 캡슐 형태인 제약 조성물.

청구항 62

제54항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 캡슐이 경질 히드록시 프로필 메틸셀룰로스 캡슐, 경질 젤라틴 캡슐 또는 연질 젤라틴 캡슐로부터 선택된 것인 제약 조성물.

청구항 63

제54항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 표의 성분을 포함하며:

성분	중량 백분율 (w/w)
화합물 1	5%-30%
결합제	0-10%
계면활성제	0-5%
담체 및 별킹제	0-95%
붕해제	0-10%
윤활제	0-5%

단, 결합제, 계면활성제, 담체, 붕해제 및 윤활제의 양은 모두 0%가 아닌 것인 제약 조성물.

청구항 64

제63항에 있어서, 결합제가 히프로멜로스이고, 계면활성제가 소듐 라우릴 술페이트이고, 담체 및 결합제가 락토스 1수화물이고, 붕해제가 크로스카르멜로스이고, 윤활제가 마그네슘 스테아레이트인 제약 조성물.

청구항 65

알츠하이머병의 치료, 발작의 예방, 시냅스 손실의 역전 또는 타우 축적의 감소를 필요로 하는 대상체를 제1항 내지 제10항, 제16항 내지 제27항, 제31항 내지 제42항, 제46항 내지 제51항 및 제53항 중 어느 한 항의 결정질 또는 용매화물 형태의 치료 유효량을 사용하여 치료하는 단계를 포함하는, 상기 대상체의 알츠하이머병을 치료하거나, 발작을 예방하거나, 시냅스 손실을 역전시키거나 또는 타우 축적을 감소시키는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 연방 후원 연구 또는 개발에 관한 진술

[0002] 본 발명은 국립보건원에 의해 수여된 U01 AG058608 하에 정부 지원으로 이루어졌다. 정부는 본 발명에 특정 권리를 갖는다.

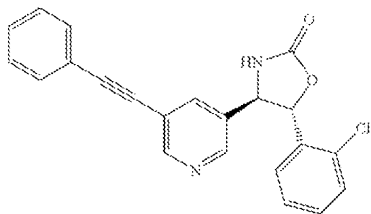
배경 기술

[0003] 글루타메이트는 뇌에서의 1차 흥분성 신경전달물질이고, 다양한 정신 및 의학적 상태에 관여한다. 글루타메이트는 이온성 및 대사성 수용체의 작용을 통하여 중추 신경계 기능을 조절한다. 대사성 (mGlu) 수용체의 3개의 군은 G-단백질 커플링된 신호전달을 통하여 뉴런 활성을 변형시킨다. 특히, I군 수용체, mGluR5 수용체는 정신 건강 및 다양한 중추 신경계 (CNS) 장애에서 중요한 역할을 한다. 여러 mGluR5 길항제, 예컨대 3-[2-메틸-1,3-티아졸-4일]에티닐]피리딘 (MTEP), 아캄프로스테이트, 메만틴, AFQ056, 및 페노밤이 설계되었다. mGluR5의 알로스테릭 조절제는 양성 알로스테릭 조절제 (PAM), 음성 알로스테릭 조절제 (NAM) 및 침묵 알로스테릭 조절제 (SAM)로 분류될 수 있다.

[0004] 정신 건강을 개선하고 CNS 장애를 치료하기 위해 mGluR5를 조정하는 화합물 및 조성물에 대한 필요가 남아있다.

발명의 내용

[0005] 본 개시내용의 한 측면에서, (4R,5R)-5-(2-클로로페닐)-4-(5-(페닐에티닐)피리딘-3-일)옥사졸리딘-2-온



(화합물 1)을 포함하는 제약 조성물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 화합물 1, 락토스 1수화물, 크로스카르멜로스 소듐 및/또는 마그네슘 스테아레이트를 포함한다.

[0006] 본 개시내용의 또 다른 측면은 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염의 치료 유효량을 CNS 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써 CNS 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, CNS 장애는 알츠하이머병이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1 또는 그의 제약상 허용되는 염의 치료 유효량은 발작의 예방, 시냅스 손실의 역전, 또는 타우 축적의 감소를 필요로 하는 대상체에서 발작을 예방하거나, 시냅스 손실을 역전시키거나, 또는 타우 축적을 감소시키는 데에 사용된다.

[0007] 본 개시내용은 화합물 1의 결정질 형태, 예를 들어, 무수 결정질 형태를 추가로 제공한다. 본 개시내용은 화합물 1의 용매화물, 예를 들어, 이소프로필 용매화물을 추가로 제공한다.

[0008] 한 측면에서, 본 발명은 Cu K α X선 조사에 의한 X선 회절측정법에 의해 측정 시, 9.02, 11.65 및 11.86 도 2 θ , 각각 ± 0.2 도 2 θ 에서의 2 θ 각도의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 화합물 1의 무수 (AH) 결정질 형태 (형태 A)를 특색으로 한다. 일부 실시양태에서, XRPD 패턴은 Cu K α X선 조사에 의한 X선 회절측정법에 의해 측정 시 12.15, 14.99, 28.99 및 44.03 도 2 θ , 각각 ± 0.2 도 2 θ 에서의 2 θ 각도의 피크를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, XRPD 패턴은 Cu K α X선 조사에 의한 X선 회절측정법에 의해 측정 시 21.09, 21.49 및 21.88 도 2 θ , 각각 ± 0.2 도 2 θ 에서의 2 θ 각도의 3개의 피크를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, XRPD 패턴은 Cu K α X선 조사에 의한 X선 회절측정법에 의해 측정 시 9.02, 11.65, 11.86, 12.15, 14.99, 21.09, 21.49, 21.88, 28.99 및 44.03 도 2 θ 에서의 2 θ 각도의 피크를 포함한다. 일부 실시양태에서, XRPD 패턴은 실질적으로 도 3에 제시된 바와 같다.

[0009] 일부 실시양태에서, AH 형태는 시차 주사 열량측정 (DSC) 온도기록도에서 약 134 $^{\circ}$ C-138 $^{\circ}$ C에서의 용융 흡열 피크를 갖는다. 일부 실시양태에서, AH 형태는 실질적으로 도 4에 제시된 DSC 그래프와 같은 DSC 온도기록도를 갖는다. 일부 실시양태에서, AH 형태는 주위 및 약 250 $^{\circ}$ C 사이에서 약 0.02% (w/w)의 열중량측정 분석 (TGA) 중량 손실을 갖는다. 일부 실시양태에서, AH 형태는 실질적으로 도 4에 제시된 TGA 그래프와 같은 TGA를 갖는다. 일부 실시양태에서, AH 형태는 실질적으로 정제된다.

[0010] 한 측면에서, 본 발명은 화합물 1의 무수 (AH) 결정질 형태 (형태 A)를 제조하는 방법으로서, 화합물 1 및 에틸 아세테이트 (EtOAc), 헵탄, 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 용매를 포함하는 용액으로부터 무수 결정질 형태를 침전시키는 단계를 포함하는 방법을 특색으로 한다. 일부 실시양태에서, 용매는 EtOAc 및 헵탄의 혼합물이다. 일부 실시양태에서, EtOAc 및 헵탄의 비는 90:10, 80:20, 70:30, 60:40, 50:50, 40:60, 30:70, 20:80, 또는 10:90이다. 일부 실시양태에서, 방법은 용액을 냉각시키는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 AH 결정질 형태를 여과에 의해 분리하는 단계를 추가로 포함한다.

[0011] 한 측면에서, 본 발명은 Cu K α X선 조사에 의한 X선 회절측정법에 의해 측정 시 16.07, 16.27, 16.58 및 16.77 도 2 θ , 각각 ± 0.2 도 2 θ 에서의 2 θ 각도의 피크 중 적어도 3개를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 화합물 1의 용매화물 형태 (형태 B)를 특색으로 한다. 일부 실시양태에서, XRPD 패턴은 Cu K α X선 조사에 의한 X선 회절측정법에 의해 측정 시 13.18, 13.4, 13.54, 13.54 및 13.70 도 2 θ , 각각 ± 0.2 도 2 θ 에서의 2 θ 각도의 피크 중 3개 이상을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, XRPD 패턴은 Cu K α X선 조사에 의한 X선 회절측정법에 의해 측정 시 37.31 및 39.92 도 2 θ , 각각 ± 0.2 도 2 θ 에서의 2 θ 각도의 피크를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, XRPD 패턴은 Cu K α X선 조사에 의한 X선 회절측정법에 의해 측정 시 13.18, 13.4, 13.54, 13.54, 13.70, 16.07, 16.27, 16.58, 16.77, 37.31 및 39.92 도 2 θ , 각각 ± 0.2 도 2 θ 에서의 2 θ 각도의 피크를 포함한다. 일부 실시양태에서, 용매화물 형태 B는 실질적으로 도 5에 제시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다.

[0012] 일부 실시양태에서, 용매화물 형태 B는 시차 주사 열량측정 (DSC) 온도기록도에서 약 134 $^{\circ}$ C-138 $^{\circ}$ C에서의 용융 흡열 피크를 갖는다. 일부 실시양태에서, 용매화물 형태 B는 실질적으로 도 6에 제시된 DSC 그래프와 같은 DSC

온도기록도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 용매화물 형태 B는 주위 및 약 200℃ 사이에서 약 6.7% (w/w)의 열중량측정 분석 (TGA) 중량 손실을 갖는다. 일부 실시양태에서, 용매화물 형태 B는 실질적으로 도 6에 제시된 TGA 그래프와 같은 TGA를 갖는다. 일부 실시양태에서, 용매화물 형태 B는 이소프로필 알콜 용매화물이다. 일부 실시양태에서, 용매화물 형태 B는 실질적으로 정제된다.

[0013] 한 측면에서, 본 발명은 화합물 1의 용매화물 형태 B를 제조하는 방법으로서, 화합물 1 및 이소프로필 알콜의 혼합물을 드라이 박스에서 불활성 분위기 하에 증발시키는 단계를 포함하는 방법을 특색으로 한다. 일부 실시양태에서, 증발은 1-2 주의 기간에 걸쳐서 발생한다. 일부 실시양태에서, 방법은 진공 하에 용매화물 형태 B를 건조시키는 단계를 추가로 포함한다.

[0014] 한 측면에서, 본 발명은 Cu K α X선 조사에 의한 X선 회절측정법에 의해 측정 시 13.32 및 13.82 도 2 θ , 각각 ± 0.2 도 2 θ 사이에서 단지 2개의 피크만을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 화합물 1의 용매화물 형태 (형태 C)를 특색으로 한다. 일부 실시양태에서, XRPD 패턴은 Cu K α X선 조사에 의한 X선 회절측정법에 의해 측정 시 32.22 및 32.96 도 2 θ , 각각 ± 0.2 도 2 θ 의 2 θ 각도 사이에서 단지 3개의 피크만을 추가로 포함하거나 또는 3.4, 8.33, 10.94, 16.32 및 16.66 도 2 θ , 각각 ± 0.2 도 2 θ 에서의 2 θ 각도의 피크를 포함한다. 일부 실시양태에서, XRPD 패턴은 Cu K α X선 조사에 의한 X선 회절측정법에 의해 측정 시 3.4, 8.33, 10.94, 13.32, 13.82, 16.32, 16.66, 32.22, 32.59, 32.96 도 2 θ , 각각 ± 0.2 도 2 θ 에서의 2 θ 각도의 피크를 포함한다. 일부 실시양태에서, 용매화물 형태 C는 실질적으로 도 7에 제시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 용매화물 형태 C는 실질적으로 도 9에 제시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다.

[0015] 일부 실시양태에서, 용매화물 형태 C는 시차 주사 열량측정 (DSC) 온도기록도에서 약 129-133℃에서의 용융 흡열 피크를 갖는다. 일부 실시양태에서, 용매화물 형태 C는 실질적으로 도 8에 제시된 DSC 그래프와 같은 DSC 온도기록도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 용매화물 형태 C는 주위 및 약 200℃ 사이에서 약 3.4% (w/w)의 열중량측정 분석 (TGA) 중량 손실을 갖는다. 일부 실시양태에서, 용매화물 형태 C는 실질적으로 도 8에 제시된 TGA 그래프와 같은 TGA를 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 C는 이소프로필 알콜 용매화물이다. 일부 실시양태에서, 형태 C는 실질적으로 정제된다.

[0016] 한 측면에서, 본 발명은 장기 슬러리를 사용하여 화합물 1의 용매화물 형태 C를 제조하는 방법을 특색으로 한다. 일부 실시양태에서, 방법은 화합물 1 및 이소프로필 알콜을 포함하는 용액으로부터 용매화물 형태를 침전시키는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 용액을 2주에 걸쳐 20℃에서 교반하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 여과에 의해 용매화물 형태 C를 분리하는 단계를 추가로 포함한다.

[0017] 일부 실시양태에서, 용매화물 형태 C는 시차 주사 열량측정 (DSC) 온도기록도에서 약 89.4℃ 및 약 134.2℃에서의 흡열 피크를 갖는다. 일부 실시양태에서, 용매화물 형태 C는 실질적으로 도 10에 제시된 DSC 그래프와 같은 DSC 온도기록도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 용매화물 형태 C는 주위 및 약 200℃ 사이에서 약 3.2% (w/w)의 열중량측정 분석 (TGA) 중량 손실을 갖는다. 일부 실시양태에서, 용매화물 형태 C는 실질적으로 도 10에 제시된 TGA 그래프와 같은 TGA를 갖는다.

[0018] 한 측면에서, 본 발명은 증기 확산을 사용하여 화합물 1의 용매화물 형태 C를 제조하는 방법을 특색으로 한다. 일부 실시양태에서, 방법은

[0019] (i) 화합물 1을 이소프로필 알콜에 용해시켜 포화 용액을 형성하는 단계;

[0020] (ii) 단계 (i)의 혼합물을 역용매를 함유하는 외부 바이알이 배치된 바이알로 여과하는 단계;

[0021] (iii) 단계 (ii)의 내부 바이알 혼합물을 교반하여 고체를 침전시키는 단계; 및

[0022] (iv) 단계 (iii)의 고체를 여과하고 고체를 진공 하에 실온에서 건조시키는 단계

[0023] 를 추가로 포함한다.

[0024] 일부 실시양태에서, 역용매는 펜탄이다.

[0025] 일부 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 치료 유효량의 본 발명의 결정질 또는 용매화물 형태를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 약 5% (w/w) 내지 약 30% (w/w)의 본 발명의 결정질 또는 용매화물 형태를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 약 5% (w/w), 10% (w/w), 24% (w/w) 또는 약 25% (w/w)의 본 발명의 결정질 또는 용매화물 형태를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 나노현탁액 또는

분무 건조된 나노현탁액이다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 제약상 허용되는 가스제, 결합제, 벌킹제, 담체, 부형제, 윤활제, 봉해제 및/또는 계면활성제를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 히프로멜로스, 소듐 라우릴 술페이트 및 락토스 1수화물 중 적어도 하나를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 크로스카르멜로스 및 마그네슘 스테아레이트 중 적어도 하나를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 캡슐 형태이다. 일부 실시양태에서, 캡슐은 경질 히드록시 프로필 메틸셀룰로스 캡슐, 경질 젤라틴 캡슐 또는 연질 젤라틴 캡슐로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 하기 표의 성분을 포함한다:

성분	중량 백분율 (w/w)
화합물 1	5%-30%
결합제	0-10%
계면활성제	0-5%
담체 및 벌킹제	0-95%
봉해제	0-10%
윤활제	0-5%

[0026]

[0027]

단, 결합제, 계면활성제, 담체, 봉해제 및 윤활제의 양은 모두 0%가 아니다. 일부 실시양태에서, 결합제는 히프로멜로스이고, 계면활성제는 소듐 라우릴 술페이트이고, 담체 및 결합제는 락토스 1수화물이고, 봉해제는 크로스카르멜로스이며, 윤활제는 마그네슘 스테아레이트이다.

[0028]

일부 실시양태에서, 제약 조성물은 PSD에 의해 측정 시, < 400 μm 의 x90, 예를 들어, 약 300의 x90, 약 135의 x50 및/또는 70의 x10을 갖는 화합물 1 (예를 들면, 형태 A, 형태 B, 또는 형태 C)의 나노현탁액을 포함한다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 화합물 1 (예를 들면, 형태 A, 형태 B, 또는 형태 C)의 나노현탁액이 예를 들어 벌킹제 (예를 들어, 락토스)와 조합하여 분무된 담체 (예를 들어, 락토스)를 포함하는 과립을 포함한다.

[0029]

한 측면에서, 본 발명은 알츠하이머병의 치료, 발작의 예방, 시냅스 손실의 역전 또는 타우 축적의 감소를 필요로 하는 대상체를 화합물 1의 형태 A, 형태 B, 형태 C의 치료 유효량을 사용하여 치료하는 단계를 포함하는, 상기 대상체의 알츠하이머병을 치료하거나, 발작을 예방하거나, 시냅스 손실을 역전시키거나 또는 타우 축적을 감소시키는 방법을 특색으로 한다. 일부 실시양태에서, 약 10 mg, 40 mg, 70 mg, 100 mg, 150 mg 또는 200 mg의 화합물 1이 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 경구로 투여된다.

도면의 간단한 설명

[0030]

유사한 참조 문자가 상이한 견지에 걸쳐 동일한 부분을 지칭하는 첨부 도면에 설명된 바와 같이, 상기 및 다른 목적, 특색 및 이점이 본 개시내용의 특정한 실시양태의 하기 설명으로부터 명백할 것이다. 도면은 반드시 일정한 척도로 되어 있지 않고, 대신에 본 개시내용의 다양한 실시양태의 원리를 설명하는 것에 중점을 둔다.

도 1은 [^{18}F]FPEB의 화합물 1 변위의 용량 반응을 나타낸다.

도 2는 화합물 1 처리가 PAM-유도 발작을 예방한다는 것을 나타낸다.

도 3은 화합물 1 AH 형태 A의 XRPD 데이터를 나타낸다.

도 4는 화합물 1 AH 형태 A의 TGA/DSC 데이터를 나타낸다. TGA는 250°C 초과에서 발생한 분해 사건을 나타내었다. DSC 트레이스는 결정질 물질의 용융으로 인해 135.1°C에서 개시되고 136.5°C에서 피크 정점을 갖는 단일 흡열 사건을 나타내었다.

도 5는 화합물 1 형태 B의 XRPD 데이터를 나타낸다.

도 6은 화합물 1 형태 B의 TGA/DSC 데이터를 나타낸다. TGA는 약 200°C까지 발생한 탈용매화 사건을 나타내었다. DSC 트레이스는 탈용매화로 인한 약 83.4°C에서의 제1 개시 및 90.3°C에서의 피크 정점, 및 결정질 물질의 용융으로 인한 133.8°C에서의 제2 개시 및 136.0°C에서의 피크 정점을 갖는 흡열 사건을 나타내었다.

도 7은 이소프로필 알콜을 사용하여 장기 슬러리로부터 제조된 화합물 1 형태 C의 XRPD 데이터를 나타낸다.

도 8은 이소프로필 알콜을 사용하여 장기 슬러리로부터 제조된 화합물 1 형태 C의 TGA/DSC 데이터를 나타낸다.

TGA는 약 200℃까지 발생한 탈용매화 사건을 나타내었다. DSC 트레이스는 탈용매화로 인한 86.1℃에서의 개시 및 89.1℃에서의 피크 정점을 갖는 제1 흡열 사건, 및 결정질 물질의 용융으로 인한 129.1℃에서의 개시 및 131.7℃에서의 피크 정점을 갖는 제2 흡열 사건을 나타내었다.

도 9는 이소프로필 알콜을 사용하여 증기 확산으로부터 제조된 화합물 1 형태 C의 XRPD 데이터를 나타낸다.

도 10은 이소프로필 알콜을 사용하여 증기 확산으로부터 제조된 화합물 1 형태 C의 TGA/DSC 데이터를 나타낸다. TGA는 약 200℃까지 발생한 탈용매화 사건을 나타내었다. DSC 트레이스는 78.7.1℃에서의 개시 및 89.4℃에서의 피크 정점을 갖는 제1 흡열 사건, 및 132.7℃에서의 개시 및 134.2℃에서의 피크 정점을 갖는 제2 흡열 사건을 나타내었다.

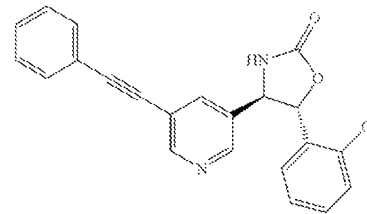
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0031] 본 개시내용은 mGluR5 수용체를 조정하기 위한 화합물 및 조성물 및 상기 화합물 및 조성물을 사용하는 방법을 제공한다. mGluR5 수용체는 시냅스전 발현이 또한 존재하지만, 우세한 시냅스후 국제화와 함께 CNS 전반에 걸쳐 광범위하게 발현된다. 이는 Gαq-커플링된 수용체로서 포스포리파제 C를 활성화시키고 세포내 칼슘 수준을 상승시키며, 이는 하류 신호전달 분자의 활성화로 이어진다. 많은 연구는 N-메틸-D-아스파르테이트 (NMDA) 수용체 활성화 뿐만 아니라 시냅스 가소성을 조절하는 데 있어서 이 수용체의 역할을 입증하였고, 이는 이 수용체가 글루타메이트성 신호 전달에서 핵심 역할을 한다는 것을 시사한다.

[0032] 본 개시내용의 화합물은 mGluR5에 결합하고, mGluR5의 알로스테릭 조정제이다. 일부 실시양태에서, 화합물은 mGluR5 침묵 알로스테릭 조정제이다. 따라서, 본원에 기재된 화합물 및 조성물은, mGluR5를 조정하고, mGluR5와 관련된 질환, 장애 및/또는 상태, 예컨대 비제한적으로 CNS 장애를 갖는 개별 대상체를 치료하기 위해 투여될 수 있다.

[0033] I. 본 개시내용의 화합물

[0034] 본 개시내용의 화합물은 본원에 참조로 포함되는 미국 특허번호 8,691,821에 기재된 바와 같은 (4R,5R)-5-(2-클



로로페닐)-4-(5-(페닐에틸닐)피리딘-3-일)옥사졸리딘-2-온 (화합물 1) 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0035] 본 개시내용의 화합물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 임의의 편리한 방법론, 예컨대 미국 특허번호 8,691,821에 개시된 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

[0036] 화합물 1의 고체 형태

[0037] 고체는 무정형 또는 결정질 형태로 존재한다. 다형성은 화학 물질의 다양한 결정질 형태와 관련된다. 이들 고체 형태 및 결정질 형태는 구조 및 물리적 특성, 예컨대 XRPD 스펙트럼, IR 스펙트럼 및 용점에서 상이한 특징을 갖는다. 특정한 고체 형태 또는 다형체 형태는 다른 형태에 비해 이점을 가질 수 있고, 약물 물질의 제조 및 사용에 더 적합할 수 있다.

[0038] 화합물 1의 무수 (AH) 형태 (형태 A), 2개의 용매화된 형태 (용매화물 S1 및 S2, 각각 형태 B 및 형태 C로 상호 교환가능하게 지칭됨) 및 다수의 무정형 형태가 발견되었다. 무정형 형태는 다양한 용매 시스템에서 증발 후에 겔을 생성하였다. 무수 형태 A는 예를 들어 DSC 및 TGA 분석에 의해 결정된 바와 같이, 가장 안정한 형태이다.

[0039] AH 형태 A는 Cu Kα X선 조사에 의한 단결정 X선 분말 회절 (XRPD)로 확인될 수 있다. 형태 A의 주요 피크가 확인되었고, 그의 상대 강도는 표 1에 열거되어 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해될 바와 같이, 표 1 내의 피크의 상대 강도는 다양한 인자, 예컨대 분석되는 물질의 순도, X-선 빔에서의 결정의 배향 효과, 샘플의 결정화도의 정도 등으로 인해 달라질 수 있다. 피크 위치가 또한 샘플 높이의 변동에 따라 이동할 수 있지만, 피크 위치는 실질적으로 표 1에 정의된 것과 같이 유지될 것이다. 관련 기술 분야의 통상의 기술자는 또한 상이한 파장을 사용하는 측정이 브래그 방정식 ($n\lambda = 2d \sin \theta$)에 따라 상이한 이동을 초래할 것임을 이해할 것이다. 대안적 파장의 사용에 의해 생성된 이러한 추가의 XRPD 패턴은 결정질 물질의 XRPD 패턴의 대

안적 표현이다.

[0040] 표 1. 형태 A에 대한 XRPD 피크 목록

스캔 1				스캔 2				평균 위치 [°2θ]	평균 d-간격 [Å]
위치 [°2θ]	높이 [cts]	d-간격 [Å]	상대 강도 [%]	위치 [°2θ]	높이 [cts]	d-간격 [Å]	상대 강도 [%]		
6.74	2780.79	13.11	37.19	6.77	965.33	13.05	36.02	6.75	13.08
6.87	1591.51	12.86	21.28	6.89	427.17	12.82	15.94	6.88	12.84
9.01	2852.25	9.81	38.15	9.03	903.15	9.79	33.70	9.02	9.80
11.65	2579.35	7.59	34.50	11.66	1026.93	7.58	38.32	11.65	7.59
11.85	2702.90	7.46	36.15	11.87	863.80	7.45	32.24	11.86	7.46
12.14	1407.87	7.29	18.83	12.16	550.33	7.27	20.54	12.15	7.28
13.53	3336.83	6.54	44.63	13.56	1311.85	6.53	48.96	13.55	6.53
14.98	80.72	5.91	1.08	15.00	30.92	5.90	1.15	14.99	5.90
15.58	405.33	5.68	5.42	15.61	150.97	5.67	5.63	15.59	5.68
17.84	5285.83	4.97	70.69	17.25	40.08	5.14	1.50	17.55	5.05
18.07	563.88	4.91	7.54	17.86	2378.92	4.96	88.78	17.97	4.93
18.82	1346.22	4.71	18.00	18.08	215.72	4.90	8.05	18.45	4.81
19.01	1481.62	4.66	19.81	18.84	557.62	4.71	20.81	18.93	4.69
19.90	6593.53	4.46	88.18	19.02	587.76	4.66	21.93	19.46	4.56
20.77	7477.32	4.27	100.00	19.92	2679.63	4.45	100.00	20.34	4.36
21.40	874.05	4.15	11.69	20.78	2567.51	4.27	95.82	21.09	4.21
21.56	413.19	4.12	5.53	21.41	337.05	4.15	12.58	21.49	4.13
22.20	2651.80	4.00	35.46	21.56	184.99	4.12	6.90	21.88	4.06
22.37	606.52	3.97	8.11	22.20	1161.04	4.00	43.33	22.29	3.99
23.15	5660.54	3.84	75.70	22.35	416.94	3.97	15.56	22.75	3.91
24.03	2770.47	3.70	37.05	23.16	2206.67	3.84	82.35	23.59	3.77
24.43	1652.16	3.64	22.10	24.05	1055.99	3.70	39.41	24.24	3.67
24.63	120.01	3.61	1.60	24.44	653.73	3.64	24.40	24.54	3.63
25.54	356.43	3.48	4.77	24.63	334.35	3.61	12.48	25.08	3.55
25.72	213.92	3.46	2.86	25.53	191.14	3.49	7.13	25.63	3.47
26.14	2867.60	3.41	38.35	26.14	902.51	3.41	33.68	26.14	3.41
26.64	675.40	3.34	9.03	26.23	623.52	3.39	23.27	26.44	3.37
26.96	656.82	3.31	8.78	26.67	294.78	3.34	11.00	26.81	3.32
27.27	544.99	3.27	7.29	26.98	265.85	3.30	9.92	27.12	3.29
27.76	452.52	3.21	6.05	27.29	252.78	3.27	9.43	27.53	3.24
28.16	1939.19	3.17	25.93	27.78	210.61	3.21	7.86	27.97	3.19
28.66	638.67	3.11	8.54	28.17	819.35	3.17	30.58	28.41	3.14
29.28	608.80	3.05	8.14	28.69	252.58	3.11	9.43	28.99	3.08
29.60	151.87	3.02	2.03	29.30	253.45	3.05	9.46	29.45	3.03
30.06	327.79	2.97	4.38	29.60	68.53	3.02	2.56	29.83	2.99
30.47	1132.52	2.93	15.15	30.09	103.24	2.97	3.85	30.28	2.95
30.76	419.02	2.90	5.60	30.48	457.90	2.93	17.09	30.62	2.92
30.94	965.50	2.89	12.91	30.80	185.44	2.90	6.92	30.87	2.89
31.36	307.89	2.85	4.12	30.95	444.54	2.89	16.59	31.15	2.87
31.93	246.24	2.80	3.29	31.38	150.99	2.85	5.63	31.65	2.82
32.58	84.71	2.75	1.13	31.93	118.39	2.80	4.42	32.25	2.77

[0041]

33.04	260.30	2.71	3.48	32.61	56.84	2.74	2.12	32.82	2.73
33.24	463.75	2.69	6.20	33.02	114.28	2.71	4.26	33.13	2.70
33.31	262.78	2.69	3.51	33.28	259.31	2.69	9.68	33.29	2.69
34.24	233.43	2.62	3.12	34.22	96.21	2.62	3.59	34.23	2.62
34.91	261.55	2.57	3.50	34.94	124.15	2.57	4.63	34.93	2.57
35.76	468.82	2.51	6.27	35.77	220.59	2.51	8.23	35.76	2.51
36.66	405.30	2.45	5.42	36.65	191.58	2.45	7.15	36.66	2.45
37.85	88.21	2.37	1.18	37.86	36.47	2.37	1.36	37.86	2.37
38.65	211.71	2.33	2.83	38.62	89.21	2.33	3.33	38.64	2.33
39.01	146.75	2.31	1.96	39.03	52.43	2.31	1.96	39.02	2.31
40.40	293.92	2.23	3.93	40.45	108.07	2.23	4.03	40.43	2.23
40.98	253.43	2.20	3.39	40.99	94.52	2.20	3.53	40.99	2.20
41.67	190.55	2.17	2.55	41.69	89.05	2.16	3.32	41.68	2.17
42.31	225.89	2.13	3.02	42.33	83.60	2.13	3.12	42.32	2.13
44.01	136.98	2.06	1.83	44.06	100.21	2.05	3.74	44.03	2.05

[0042]

[0043]

형태 A는 표 1에서의 그의 피크 중 임의의 것을 특징으로 할 수 있다. 예를 들면, 형태 A는 특히 하기 피크 중 임의의 것을 특징으로 할 수 있다: 6.75, 6.88, 9.02, 11.65, 11.86, 12.15, 13.55, 14.99, 15.59, 17.55, 17.97, 18.45, 18.93, 19.46, 20.34, 21.09, 21.49, 21.88, 22.29, 22.75, 23.59, 24.24, 24.54, 25.08, 25.63, 26.14, 26.44, 26.81, 27.12, 27.53, 27.97, 28.41, 28.99, 29.45, 29.83, 30.28, 30.62, 30.87,

31.15, 31.65, 32.25, 32.82, 33.13, 33.29, 34.23, 34.93, 35.76, 36.66, 37.86, 38.64, 39.02, 40.43, 40.99, 41.68, 42.32 또는 44.03 도 2θ , 각각 ± 0.2 도 2θ . 형태 A는 또한 특히 하기 d-간격 중 임의의 것을 특징으로 할 수 있다: 13.08, 12.84, 9.80, 7.59, 7.46, 7.28, 6.53, 5.90, 5.68, 5.05, 4.93, 4.81, 4.69, 4.56, 4.36, 4.21, 4.13, 4.06, 3.99, 3.91, 3.77, 3.67, 3.63, 3.55, 3.47, 3.41, 3.37, 3.32, 3.29, 3.24, 3.19, 3.14, 3.08, 3.03, 2.99, 2.95, 2.92, 2.89, 2.87, 2.82, 2.77, 2.73, 2.70, 2.69, 2.62, 2.57, 2.51, 2.45, 2.37, 2.33, 2.31, 2.23, 2.20, 2.17, 2.13, 2.05 Å, 각각 ± 0.2 Å. 형태 A는 또한 실질적으로 도 3에 제시된 바와 같은 XRPD 패턴을 특징으로 할 수 있다.

[0044] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 무수 결정질 형태는 형태 A이고, 6.75, 6.88, 9.02, 11.65, 11.86, 12.15, 13.55, 14.99, 15.59, 17.55, 17.97, 18.45, 18.93, 19.46, 20.34, 21.09, 21.49, 21.88, 22.29, 22.75, 23.59, 24.24, 24.54, 25.08, 25.63, 26.14, 26.44, 26.81, 27.12, 27.53, 27.97, 28.41, 28.99, 29.45, 29.83, 30.28, 30.62, 30.87, 31.15, 31.65, 32.25, 32.82, 33.13, 33.29, 34.23, 34.93, 35.76, 36.66, 37.86, 38.64, 39.02, 40.43, 40.99, 41.68, 42.32 또는 44.03 도 2θ , 각각 ± 0.2 도 2θ 중 어느 것의 1개 이상의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는다.

[0045] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 무수 결정질 형태는 형태 A이고, 6.75, 6.88, 9.02, 11.65, 11.86, 12.15, 13.55, 14.99, 15.59, 17.55, 17.97, 18.45, 18.93, 19.46, 20.34, 21.09, 21.49, 21.88, 22.29, 22.75, 23.59, 24.24, 24.54, 25.08, 25.63, 26.14, 26.44, 26.81, 27.12, 27.53, 27.97, 28.41, 28.99, 29.45, 29.83, 30.28, 30.62, 30.87, 31.15, 31.65, 32.25, 32.82, 33.13, 33.29, 34.23, 34.93, 35.76, 36.66, 37.86, 38.64, 39.02, 40.43, 40.99, 41.68, 42.32 및 44.03 도 2θ , 각각 ± 0.2 도 2θ 의 모든 피크를 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는다.

[0046] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 무수 결정질 형태는 형태 A이고, 9.02, 11.65 및 11.86 도 2θ , 각각 ± 0.2 도 2θ 의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 무수 결정질 형태는 형태 A이고, 12.15, 14.99, 28.99 및 44.03 도 2θ , 각각 ± 0.2 도 2θ 의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 무수 결정질 형태는 형태 A이고, 21.09, 21.49 및 21.88 도 2θ , 각각 ± 0.2 도 2θ 에서의 2θ 각도의 3개의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 무수 결정질 형태는 형태 A이고, 9.02, 11.65, 11.86, 12.15, 14.99, 21.09, 21.49, 21.88, 28.99 및 44.03 도 2θ , 각각 ± 0.2 도 2θ 의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는다.

[0047] 일부 실시양태에서, 시차 주사 열량측정 (DSC) 온도기록도에 의해 분석된 형태 A는 도 4에 제시된 바와 같이 약 134°C-138°C에서의 용융 흡열 피크를 나타낸다.

[0048] 일부 실시양태에서, 열중량측정 분석 (TGA)에 의해 분석된 형태 A는 도 4에 제시된 바와 같이 약 0.02% (w/w)의 중량 손실로 주위로부터 약 250°C까지 탈수를 나타낸다.

[0049] 일부 실시양태는 화합물 1의 무수 (AH) 결정질 형태를 제조하는 방법으로서, 화합물 1 및 에틸 아세테이트 (EtOAc), 헵탄, 및 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 용매를 포함한 용액으로부터 무수 결정질 형태를 침전시키는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 용매는 EtOAc 및 헵탄의 혼합물일 수 있다. EtOAc 및 헵탄의 비는 90:10, 80:20, 70:30, 60:40, 50:50, 40:60, 30:70, 20:80 또는 10:90이다. 방법은 용액을 냉각시키는 단계 및/또는 여과에 의해 AH 결정질 형태를 분리하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0050] 형태 B는 Cu K α X선 조사에 의해 단결정 X선 분말 회절 (XRPD)로 확인될 수 있다. 형태 B의 주요 피크가 확인되었고, 그의 상대 강도는 표 2에 열거되어 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해될 바와 같이, 표 2 내의 피크의 상대 강도는 다양한 인자, 예컨대 분석되는 물질의 순도, X선 빔에서 결정의 배향 효과, 샘플의 결정화도의 정도 등으로 인해 달라질 수 있다. 피크 위치가 또한 샘플 높이의 변동에 따라 이동할 수 있지만, 피크 위치는 실질적으로 표 2에 정의된 것과 같이 유지될 것이다. 관련 기술 분야의 통상의 기술자는 또한 상이한 파장을 사용하는 측정이 브래그 방정식 ($n\lambda = 2d \sin \theta$)에 따라 상이한 이동을 초래할 것임을 이해할 것이다. 대안적 파장의 사용에 의해 생성된 이러한 추가의 XRPD 패턴은 결정질 물질의 XRPD 패턴의 대안적 표현이다.

[0051] 표 2. 형태 B에 대한 XRPD 피크 목록

위치 [2θ]	높이 [cts]	d-간격 [Å]	상대 강도[%]
3.36	61.60	26.31	1.75
6.75	1416.59	13.09	40.26
6.85	509.62	12.90	14.48
8.19	369.60	10.79	10.5
10.14	11.35	8.72	0.32
10.84	253.71	8.15	7.21
13.18	122.51	6.71	3.48
13.40	117.88	6.60	3.35
13.54	282.19	6.54	8.02
13.70	1567.79	6.46	44.56
15.65	50.32	5.66	1.43
16.07	429.49	5.51	12.21
16.27	3518.31	5.45	100
16.58	1033.66	5.34	29.38
16.77	122.09	5.28	3.47
17.15	87.86	5.17	2.5
17.74	126.15	4.99	3.59
18.63	659.62	4.76	18.75
18.73	310.84	4.73	8.83
19.16	573.48	4.63	16.3
19.44	1293.36	4.56	36.76
19.63	857.16	4.52	24.36
19.95	432.1	4.45	12.28
20.21	349.07	4.39	9.92
20.36	354.79	4.36	10.08
20.60	175.19	4.31	4.98
21.56	1694.51	4.12	48.16
21.78	1489.37	4.08	42.33
22.42	648.49	3.96	18.43
22.88	924.23	3.88	26.27
23.06	506.07	3.85	14.38
23.22	1210.94	3.83	34.42
23.43	249.07	3.79	7.08
23.75	627.13	3.74	17.82
23.99	2134.33	3.71	60.66
24.53	910.49	3.63	25.88
24.88	426.02	3.58	12.11
25.23	249.95	3.53	7.1
25.43	559.47	3.50	15.9
26.03	482.33	3.42	13.71
26.63	511.02	3.34	14.52
26.89	560.15	3.31	15.92
27.27	38.44	3.27	1.09

[0052]

위치 [2θ]	높이 [cts]	d-간격 [$\text{\AA}$]	상대 강도[%]
27.70	28.66	3.22	0.81
28.22	681.80	3.16	19.38
29.44	97.09	3.03	2.76
29.95	56.56	2.98	1.61
30.24	37.57	2.95	1.07
30.51	82.92	2.93	2.36
30.71	66.32	2.91	1.89
31.14	283.87	2.87	8.07
31.72	164.07	2.82	4.66
32.01	98.64	2.79	2.8
32.27	242.08	2.77	6.88
32.47	448.45	2.75	12.75
32.85	170.23	2.72	4.84
33.48	65.35	2.67	1.86
33.62	129.03	2.66	3.67
34.15	204.29	2.62	5.81
34.63	278.19	2.59	7.91
35.23	48.56	2.55	1.38
35.91	65.65	2.50	1.87
36.16	89.48	2.48	2.54
36.71	81.75	2.45	2.32
37.31	75.67	2.41	2.15
37.79	61.02	2.38	1.73
38.20	119.43	2.35	3.39
38.83	38.49	2.32	1.09
39.92	44.75	2.26	1.27
40.26	95	2.24	2.7
40.58	74.17	2.22	2.11
41.37	31.17	2.18	0.89
42.56	74.2	2.12	2.11
43.38	50.74	2.08	1.44
44.67	26.4	2.03	0.75

[0053]

[0054]

형태 B는 표 2에서의 그의 피크 중 임의의 것을 특징으로 할 수 있다. 예를 들면, 형태 B는 특히 하기 피크 중 임의의 것을 특징으로 할 수 있다: 3.36, 6.75, 6.85, 8.19, 10.14, 10.84, 13.18, 13.4, 13.54, 13.7, 15.65, 16.07, 16.27, 16.58, 16.77, 17.15, 17.74, 18.63, 18.73, 19.16, 19.44, 19.63, 19.95, 20.21, 20.36, 20.6, 21.56, 21.78, 22.42, 22.88, 23.06, 23.22, 23.43, 23.75, 23.99, 24.53, 24.88, 25.23, 25.43, 26.03, 26.63, 26.89, 27.27, 27.7, 28.22, 29.44, 29.95, 30.24, 30.51, 30.71, 31.14, 31.72, 32.01, 32.27, 32.47, 32.85, 33.48, 33.62, 34.15, 34.63, 35.23, 35.91, 36.16, 36.71, 37.31, 37.79, 38.2, 38.83, 39.92, 40.26, 40.58, 41.37, 42.56, 43.38, 또는 44.67 도 2θ , 각각 ± 0.2 도 2θ . 형태 B는 또한 특히 하기 d-간격 중 임의의 것을 특징으로 할 수 있다: 26.31, 13.09, 12.9, 10.79, 8.72, 8.15, 6.71, 6.6, 6.54, 6.46, 5.66, 5.51, 5.45, 5.34, 5.28, 5.17, 4.99, 4.76, 4.73, 4.63, 4.56, 4.52, 4.45, 4.39, 4.36, 4.31, 4.12, 4.08, 3.96, 3.88, 3.85, 3.83, 3.79, 3.74, 3.71, 3.63, 3.58, 3.53, 3.5, 3.42, 3.34, 3.31, 3.27, 3.22, 3.16, 3.03, 2.98, 2.95, 2.93, 2.91, 2.87, 2.82, 2.79, 2.77, 2.75, 2.72, 2.67, 2.66, 2.62, 2.59, 2.55, 2.5, 2.48, 2.45, 2.41, 2.38, 2.35, 2.32, 2.26, 2.24, 2.22, 2.18, 2.12, 2.08 또는 2.03, 각각 ± 0.2 $\text{\AA}$. 형태 B는 또한 실질적으로 도 5에 제시된 바와 같은 XRPD 패턴을 특징으로 할 수 있다.

[0055]

일부 실시양태에서, 화합물 1의 용매화물 형태는 형태 B이고, 3.36, 6.75, 6.85, 8.19, 10.14, 10.84, 13.18, 13.4, 13.54, 13.7, 15.65, 16.07, 16.27, 16.58, 16.77, 17.15, 17.74, 18.63, 18.73, 19.16, 19.44, 19.63, 19.95, 20.21, 20.36, 20.6, 21.56, 21.78, 22.42, 22.88, 23.06, 23.22, 23.43, 23.75, 23.99, 24.53, 24.88, 25.23, 25.43, 26.03, 26.63, 26.89, 27.27, 27.7, 28.22, 29.44, 29.95, 30.24, 30.51, 30.71, 31.14, 31.72, 32.01, 32.27, 32.47, 32.85, 33.48, 33.62, 34.15, 34.63, 35.23, 35.91, 36.16, 36.71, 37.31, 37.79, 38.2, 38.83, 39.92, 40.26, 40.58, 41.37, 42.56, 43.38, 또는 44.67 도 2θ , 각각 ± 0.2 도 2θ 중 어느 것의 1개 이상의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는다.

[0056]

일부 실시양태에서, 화합물 1의 용매화물 형태는 형태 B이고, 3.36, 6.75, 6.85, 8.19, 10.14, 10.84, 13.18, 13.4, 13.54, 13.7, 15.65, 16.07, 16.27, 16.58, 16.77, 17.15, 17.74, 18.63, 18.73, 19.16, 19.44, 19.63,

19.95, 20.21, 20.36, 20.6, 21.56, 21.78, 22.42, 22.88, 23.06, 23.22, 23.43, 23.75, 23.99, 24.53, 24.88, 25.23, 25.43, 26.03, 26.63, 26.89, 27.27, 27.7, 28.22, 29.44, 29.95, 30.24, 30.51, 30.71, 31.14, 31.72, 32.01, 32.27, 32.47, 32.85, 33.48, 33.62, 34.15, 34.63, 35.23, 35.91, 36.16, 36.71, 37.31, 37.79, 38.2, 38.83, 39.92, 40.26, 40.58, 41.37, 42.56, 43.38, 및 44.67 도 2 θ , 각각 ± 0.2 도 2 θ 의 모든 피크를 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는다.

[0057] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 용매화물 형태는 형태 B이고, 16.07, 16.27, 16.58, 및 16.77 도 2 θ , 각각 ± 0.2 도 2 θ 에서의 2 θ 각도의 피크 중 적어도 3개를 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 용매화물 형태는 형태 B이고, 13.18, 13.4, 13.54, 13.54 및 13.70 도 2 θ , 각각 ± 0.2 도 2 θ 에서의 2 θ 각도의 피크 중 3개 이상을 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 용매화물 형태는 형태 B이고, 37.31 및 39.32 도 2 θ , 각각 ± 0.2 도 2 θ 에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 용매화물 형태는 형태 B이고, 13.18, 13.4, 13.54, 13.54, 13.70, 16.07, 16.27, 16.58, 16.77, 37.31 및 39.92 도 2 θ , 각각 ± 0.2 도 2 θ 에서의 2 θ 각도의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 용매화물 형태는 형태 B이고, 15.65, 17.74, 27.7, 31.14, 37.79, 38.83, 40.23, 40.58, 41.37 도 2 θ , 각각 ± 0.2 도 2 θ 에서의 2 θ 각도의 피크 중에서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8개 또는 모든 피크를 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 용매화물 형태는 형태 B이고, 3.36, 8.19, 10.84, 43.38 및 44.67 도 2 θ , 각각 ± 0.2 도 2 θ 에서의 2 θ 각도의 피크 중에서 1, 2, 3, 4개 또는 모든 피크를 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는다.

[0058] 일부 실시양태에서, 시차 주사 열량측정 (DSC) 온도기록도에 의해 분석된 형태 B는 도 6에 제시된 바와 같이 약 134-138 $^{\circ}\text{C}$ 에서의 용융 흡열 피크를 나타낸다.

[0059] 일부 실시양태에서, 열중량측정 분석 (TGA)에 의해 분석된 형태 B는 도 6에 제시된 바와 같이 약 6.7% (w/w)의 중량 손실로 주위로부터 약 200 $^{\circ}\text{C}$ 까지 탈용매화를 나타낸다. 일부 실시양태는 화합물 1의 형태 B를 제조하는 방법으로서, 화합물 1 및 이소프로필 알콜의 혼합물을 드라이 박스에서 불활성 분위기, 예를 들어 질소 기체 하에 증발시키는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 증발은 1-2 주의 기간에 걸쳐 발생할 수 있다. 일부 실시양태에서, 방법은 진공 하에 결정질 형태 B를 건조시키는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0060] 이소프로필 알콜을 사용하여 장기 슬러리로부터 제조된 형태 C는 Cu K α X선조사에 의해 단결정 XRPD로 확인될 수 있다. 형태 C의 주요 피크가 확인되었고, 그의 상대 강도는 표 3에 열거되어 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해될 바와 같이, 표 3 내의 피크의 상대 강도는 다양한 인자, 예컨대 분석되는 물질의 순도, X-선 빔에서의 결정의 배향 효과, 샘플의 결정화도의 정도 등으로 인해 달라질 수 있다. 피크 위치가 또한 샘플 높이의 변동에 따라 이동할 수 있지만, 피크 위치는 실질적으로 표 3에 정의된 것과 같이 유지될 것이다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 또한 상이한 파장을 사용하는 측정이 브래그 방정식 ($n\lambda = 2d \sin \theta$)에 따라 상이한 이동을 초래할 것임을 이해할 것이다. 대안적 파장의 사용에 의해 생성된 이러한 추가의 XRPD 패턴은 결정질 물질의 XRPD 패턴의 대안적 표현이다.

[0061] 표 3. 이소프로필 알콜을 사용하여 장기 슬러리로부터 제조된 형태 C에 대한 XRPD 피크 목록

위치 [2θ]	높이 [cts]	d-간격 [Å]	상대 강도 [%]
3.40	114.39	25.93	5.51
6.83	2075.69	12.92	100.00
8.33	330.50	10.61	15.92
10.94	95.09	8.08	4.58
13.32	143.33	6.64	6.90
13.82	597.53	6.40	28.79
16.32	1503.18	5.43	72.42
16.66	591.16	5.32	28.48
16.95	121.30	5.23	5.84
17.24	69.38	5.14	3.34
18.76	448.85	4.73	21.62
19.27	208.51	4.60	10.05
19.60	660.49	4.53	31.82
20.13	453.96	4.41	21.87
20.31	282.83	4.37	13.63
20.81	195.56	4.26	9.42
21.86	764.5	4.06	36.83
22.72	172.54	3.91	8.31
23.15	728.32	3.84	35.09
23.38	78.88	3.80	3.80
23.57	327.26	3.77	15.77
23.86	405.15	3.73	19.52
24.30	328.60	3.66	15.83
24.89	330.49	3.57	15.92
25.61	299.01	3.48	14.41
26.24	128.37	3.39	6.18
26.92	139.98	3.31	6.74
27.28	132.49	3.27	6.38
28.53	172.30	3.13	8.30
29.51	107.49	3.02	5.18
30.63	56.99	2.92	2.75
31.64	50.31	2.83	2.42
32.22	41.39	2.78	1.99
32.59	207.50	2.75	10.00
32.96	105.52	2.72	5.08
33.72	107.37	2.66	5.17
34.34	74.88	2.61	3.61
34.80	162.69	2.58	7.84
35.36	34.06	2.54	1.64
36.25	52.56	2.48	2.53
36.91	66.84	2.43	3.22

[0062]

위치 [2θ]	높이 [cts]	d-간격 [Å]	상대 강도 [%]
38.24	37.92	2.35	1.83
42.75	37.28	2.11	1.80
43.52	17.75	2.08	0.85
44.99	11.58	2.01	0.56

[0063]

[0064] 이소프로필 알콜을 사용하여 장기 슬러리로부터 제조된 형태 C는 표 3에서 그의 피크 중 임의의 것을 특징으로 할 수 있다. 예를 들면, 형태 C는 특히 하기 피크 중 임의의 것을 특징으로 할 수 있다: 3.40, 6.83, 8.33, 10.94, 13.32, 13.82, 16.32, 16.66, 16.95, 17.24, 18.76, 19.27, 19.6, 20.13, 20.31, 20.81, 21.86, 22.72, 23.15, 23.38, 23.57, 23.86, 24.30, 24.89, 25.61, 26.24, 26.92, 27.28, 28.53, 29.51, 30.63, 31.64, 32.22, 32.59, 32.96, 33.72, 34.34, 34.8, 35.36, 36.25, 36.91, 38.24, 42.75, 43.52 또는 44.99 도 2θ , 각각 ± 0.2 도 2θ . 이소프로필 알콜로부터의 장기 슬러리로부터 제조된 형태 C는 또한 특히 하기 d-간격

중 임의의 것을 특징으로 할 수 있다: 25.93, 12.92, 10.61, 8.08, 6.64, 6.4, 5.43, 5.32, 5.23, 5.14, 4.73, 4.6, 4.53, 4.41, 4.37, 4.26, 4.06, 3.91, 3.84, 3.8, 3.77, 3.73, 3.66, 3.57, 3.48, 3.39, 3.31, 3.27, 3.13, 3.02, 2.92, 2.83, 2.78, 2.75, 2.72, 2.66, 2.61, 2.58, 2.54, 2.48, 2.43, 2.35, 2.11, 2.08 또는 2.01, 각각 ± 0.2 Å. 이소프로필 알콜을 사용하여 장기 슬러리로부터 제조된 형태 C는 또한 실질적으로 도 7에 제시된 바와 같은 XRPD 패턴을 특징으로 할 수 있다.

[0065] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 용매화물 형태는 이소프로필 알콜을 사용하여 장기 슬러리로부터 제조된 형태 C이고, 3.40, 6.83, 8.33, 10.94, 13.32, 13.82, 16.32, 16.66, 16.95, 17.24, 18.76, 19.27, 19.6, 20.13, 20.31, 20.81, 21.86, 22.72, 23.15, 23.38, 23.57, 23.86, 24.30, 24.89, 25.61, 26.24, 26.92, 27.28, 28.53, 29.51, 30.63, 31.64, 32.22, 32.59, 32.96, 33.72, 34.34, 34.8, 35.36, 36.25, 36.91, 38.24, 42.75, 43.52 또는 44.99 도 2θ , 각각 ± 0.2 도 2θ 중 어느 것의 1개 이상의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는다.

[0066] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 용매화물 형태는 이소프로필 알콜을 사용하여 장기 슬러리로부터 제조된 형태 C이고, 3.40, 6.83, 8.33, 10.94, 13.32, 13.82, 16.32, 16.66, 16.95, 17.24, 18.76, 19.27, 19.6, 20.13, 20.31, 20.81, 21.86, 22.72, 23.15, 23.38, 23.57, 23.86, 24.30, 24.89, 25.61, 26.24, 26.92, 27.28, 28.53, 29.51, 30.63, 31.64, 32.22, 32.59, 32.96, 33.72, 34.34, 34.8, 35.36, 36.25, 36.91, 38.24, 42.75, 43.52 및 44.99 도 2θ , 각각 ± 0.2 도 2θ 의 모든 피크를 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는다.

[0067] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 용매화물 형태는 이소프로필 알콜을 사용하여 장기 슬러리로부터 제조된 형태 C이고, 13.32 및 13.82 도 2θ , 각각 ± 0.2 도 2θ 사이에서 단지 2개의 피크, 예를 들어 13.32 및 13.82 도 2θ , 각각 ± 0.2 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 용매화물 형태는 이소프로필 알콜을 사용하여 장기 슬러리로부터 제조된 형태 C이고, 32.22 및 32.96 도 2θ , 각각 ± 0.2 도 2θ 사이에서 단지 3개의 피크, 예를 들어 32.22, 32.59 및 32.96 도 2θ , 각각 ± 0.2 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 용매화물 형태는 이소프로필 알콜을 사용하여 장기 슬러리로부터 제조된 형태 C이고, 3.4, 8.33, 10.94, 16.32 및 16.66 도 2θ , 각각 ± 0.2 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 용매화물 형태는 이소프로필 알콜을 사용하여 장기 슬러리로부터 제조된 형태 C이고, 3.4, 8.33, 10.94, 13.32, 13.82, 16.32, 16.66, 32.22, 32.59, 32.96 도 2θ , 각각 ± 0.2 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 용매화물 형태는 이소프로필 알콜을 사용하여 장기 슬러리로부터 제조된 형태 C이고, 16.95, 36.25, 42.75, 43.52 및 44.99 도 2θ , 각각 ± 0.2 도 2θ 에서의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는다.

[0068] 일부 실시양태에서, 시차 주사 열량측정법 (DSC) 온도기록도에 의해 분석된, 이소프로필 알콜을 사용하여 장기 슬러리로부터 제조된 형태 C는 도 8에 제시된 바와 같이 약 129-133°C에서의 용융 흡열 피크를 나타낸다.

[0069] 일부 실시양태에서, 열중량측정 분석 (TGA)에 의해 분석된, 이소프로필 알콜을 사용하여 장기 슬러리로부터 제조된 형태 C는 도 8에 제시된 바와 같이 약 3.4% (w/w)의 중량 손실로 주위로부터 약 200°C까지 탈수를 나타낸다.

[0070] 일부 실시양태는 화합물 1의 형태 C를 제조하는 방법으로서, 화합물 1 및 이소프로필 알콜을 포함하는 용액으로부터 용매화물 형태를 침전시키는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 용액은 10-30°C, 예를 들어, 20°C에서 2주에 걸쳐 교반될 수 있다. 방법은 여과에 의해 용매화물을 분리하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0071] 이소프로필 알콜을 사용하여 증기 확산으로부터 제조된 형태 C는 Cu K α X선 조사에 의해 단결정 XRPD로 확인될 수 있다. 형태 C의 주요 피크가 확인되었고, 그의 상대 강도는 표 4에 열거되어 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해될 바와 같이, 표 4 내의 피크의 상대 강도는 다양한 인자, 예컨대 분석되는 물질의 순도, X-선 빔에서의 결정의 배향 효과, 샘플의 결정화도의 정도 등으로 인해 달라질 수 있다. 피크 위치가 또한 샘플 높이의 변동에 따라 이동할 수 있지만, 피크 위치는 실질적으로 표 4에 정의된 것과 같이 유지될 것이다. 관련 기술 분야의 통상의 기술자는 또한 상이한 파장을 사용하는 측정이 브래그 방정식 ($n\lambda = 2d \sin \theta$)에 따라 상이한 이동을 초래할 것임을 이해할 것이다. 대안적 파장의 사용에 의해 생성된 이러한 추가의 XRPD 패턴은 결정질 물질의 XRPD 패턴의 대안적 표현이다.

[0072] 표 4. 이소프로필 알콜을 사용하여 증기 확산으로부터 제조된 형태 C에 대한 XRPD 피크 목록

위치 [2θ]	높이 [cts]	d-간격 [Å]	상대 강도 [%]
3.38	28.72	26.12	2.76
6.85	1041.25	12.90	100.00
8.35	136.82	10.58	13.14
10.95	26.05	8.07	2.50
13.31	71.42	6.65	6.86
13.84	224.21	6.39	21.53
16.31	638.67	5.43	61.34
16.65	260.45	5.32	25.01
16.99	66.38	5.21	6.38
17.23	45.42	5.14	4.36
18.76	176.23	4.73	16.93
19.33	105.99	4.59	10.18
19.60	227.91	4.53	21.89
20.13	258.97	4.41	24.87
20.30	135.22	4.37	12.99
20.80	75.82	4.27	7.28
21.05	30.05	4.22	2.89
21.86	307.79	4.06	29.56
22.68	86.26	3.92	8.28
23.13	237.36	3.84	22.80
23.60	131.05	3.77	12.59
23.88	158.79	3.72	15.25
24.30	158.25	3.66	15.20
24.90	134.33	3.57	12.90
25.64	150.40	3.47	14.44
26.24	59.59	3.39	5.72
26.88	54.13	3.31	5.20
27.26	59.17	3.27	5.68
28.00	31.11	3.18	2.99
28.53	79.40	3.13	7.63
29.53	68.23	3.02	6.55
30.66	29.9	2.91	2.87
31.64	23.45	2.83	2.25
32.59	64.00	2.75	6.15
32.95	33.61	2.72	3.23
33.74	37.32	2.65	3.58
34.78	59.85	2.58	5.75
36.21	28.95	2.48	2.78
36.94	54.09	2.43	5.19
38.24	14.02	2.35	1.35
40.17	13.28	2.24	1.28
40.80	12.38	2.21	1.19
43.55	26.21	2.08	2.52

[0073]

[0074] 이소프로필 알콜을 사용하여 증기 확산으로부터 제조된 형태 C는 또한 표 4에서의 그의 피크 중 임의의 것을 특징으로 할 수 있다. 예를 들면, 형태 C는 특히 하기 피크 중 임의의 것을 특징으로 할 수 있다: 3.38, 6.85, 8.35, 10.95, 13.31, 13.84, 16.31, 16.65, 16.99, 17.23, 18.76, 19.33, 19.6, 20.13, 20.30, 20.80, 21.05, 21.86, 22.68, 23.13, 23.6, 23.88, 24.3, 24.9, 25.64, 26.24, 26.88, 27.26, 28, 28.53, 29.53, 30.66, 31.64, 32.59, 32.95, 33.74, 34.78, 36.21, 36.94, 38.24, 40.17, 40.80 또는 43.55 도 2θ , 각각 ± 0.2 도 2θ . 이소프로필 알콜을 사용하여 증기 확산으로부터 제조된 형태 C는 또한 특히 하기 d-간격 중 임의의 것을 특징으로 할 수 있다: 26.12, 12.9, 10.58, 8.07, 6.65, 6.39, 5.43, 5.32, 5.21, 5.14, 4.73, 4.59, 4.53, 4.41, 4.37, 4.27, 4.22, 4.06, 3.92, 3.84, 3.77, 3.72, 3.66, 3.57, 3.47, 3.39, 3.31, 3.27, 3.18, 3.13, 3.02, 2.91, 2.83, 2.75, 2.72, 2.65, 2.58, 2.48, 2.43, 2.35, 2.24, 2.21, 또는 2.08, 각각 ± 0.2 Å. 이소프로필 알콜을 사용하여 증기 확산으로부터 제조된 형태 C는 또한 실질적으로 도 9에 제시된 바와 같은 XRPD 패턴을 특징으로 할 수 있다.

- [0075] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 용매화물 형태는 이소프로필 알콜을 사용하여 증기 확산으로부터 제조된 형태 C이고, 3.38, 6.85, 8.35, 10.95, 13.31, 13.84, 16.31, 16.65, 16.99, 17.23, 18.76, 19.33, 19.6, 20.13, 20.30, 20.80, 21.05, 21.86, 22.68, 23.13, 23.6, 23.88, 24.3, 24.9, 25.64, 26.24, 26.88, 27.26, 28, 28.53, 29.53, 30.66, 31.64, 32.59, 32.95, 33.74, 34.78, 36.21, 36.94, 38.24, 40.17, 40.80 또는 43.55 도 2θ , 각각 ± 0.2 도 2θ 중 어느 것의 1개 이상의 피크를 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는다.
- [0076] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 용매화물 형태는 이소프로필 알콜을 사용하여 증기 확산으로부터 제조된 형태 C이고, 3.38, 6.85, 8.35, 10.95, 13.31, 13.84, 16.31, 16.65, 16.99, 17.23, 18.76, 19.33, 19.6, 20.13, 20.30, 20.80, 21.05, 21.86, 22.68, 23.13, 23.6, 23.88, 24.3, 24.9, 25.64, 26.24, 26.88, 27.26, 28, 28.53, 29.53, 30.66, 31.64, 32.59, 32.95, 33.74, 34.78, 36.21, 36.94, 38.24, 40.17, 40.80 및 43.55 도 2θ , 각각 ± 0.2 도 2θ 의 모든 피크를 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는다.
- [0077] 일부 실시양태에서, 시차 주사 열량측정법 (DSC) 온도기록도에 의해 분석된, 이소프로필 알콜을 사용하여 증기 확산으로부터 제조된 형태 C는 도 10에 제시된 바와 같이 약 89.4°C에서의 흡열 피크 및 약 134.2°C에서의 보다 작은 흡열 피크를 나타낸다.
- [0078] 일부 실시양태에서, 열중량측정 분석 (TGA)에 의해 분석된, 이소프로필 알콜을 사용한 증기 확산으로부터 제조된 형태 C는 도 10에 제시된 바와 같이 약 3.2% (w/w)의 중량 손실로 주위로부터 약 200°C까지 탈수를 나타낸다.
- [0079] 일부 실시양태는 화합물 1의 형태 C를 제조하는 방법으로서: (i) 화합물 1을 이소프로필 알콜에 용해시켜 포화 용액을 형성하는 단계; (ii) 단계 (i)의 혼합물을 역용매를 함유하는 외부 바이알이 배치된 새로운 바이알로 여과하는 단계; (iii) 단계 (ii)의 내부 바이알 혼합물을 교반하여 고체를 침전시키는 단계; 및 (iv) 단계 (iii)의 고체를 여과하고 고체를 진공 하에 실온에서 건조시키는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.
- [0080] II. 제약 조성물
- [0081] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 및 조성물은 인간, 인간 환자 또는 대상체에게 투여된다. 본 개시내용의 목적을 위해, 어구 "활성 성분"은 일반적으로 본원에 기재된 바와 같은 화합물을 지칭한다. 본 개시내용의 한 측면은 적어도 1종의 제약상 허용되는 담체 및 본 개시내용의 화합물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0082] 본원에 제공된 제약 조성물의 설명은 주로 인간에게 투여하기에 적합한 제약 조성물에 관한 것이지만, 통상의 기술자는 이러한 조성물이 일반적으로 임의의 다른 동물, 예를 들어 비-인간 동물, 예를 들어 비-인간 포유동물에게 투여하기에 적합하다는 것을 이해할 것이다. 인간에 대한 투여에 적합한 제약 조성물을 다양한 동물에게 투여하기에 적합하게 만들기 위한 이러한 조성물의 변형은 널리 이해되며, 통상의 숙련된 수의학 약리학자는, 존재하는 경우, 단지 통상의 실험에 의해 이러한 변형을 설계하고/거나 수행할 수 있다. 제약 조성물의 투여가 고려되는 대상체는 인간 및/또는 다른 영장류; 상업적으로 관련된 포유동물 예컨대 소, 돼지, 말, 양, 고양이, 개, 마우스 및/또는 래트를 포함한 포유동물; 및/또는 상업적으로 관련된 조류 예컨대 가금류, 닭, 오리, 거위 및/또는 칠면조를 포함한 조류를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0083] 본원에 기재된 제약 조성물의 제제는 약리학 기술분야에 공지되어 있거나 또는 이후에 개발될 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 이러한 제조 방법은 활성 성분을 부형제 및/또는 1종 이상의 다른 보조 성분과 회합하는 단계, 및 이어서, 필요한 경우 및/또는 바람직한 경우, 생성물을 목적하는 단일- 또는 다중-용량 단위로 나누고/거나, 성형하고/거나, 패키징하는 단계를 포함한다.
- [0084] 본 개시내용에 따른 제약 조성물은 벌크, 단일 단위 용량, 및/또는 복수의 단일 단위 용량으로 제조, 패키징, 및/또는 판매될 수 있다. 본원에 사용된 "단위 용량"은 미리 결정된 양의 활성 성분을 포함하는 제약 조성물의 개별 양이다. 활성 성분의 양은 일반적으로 대상체에게 투여될 활성 성분의 투여량 및/또는 이러한 투여량의 편리한 분획, 예컨대 예를 들어 이러한 투여량의 1/2 또는 1/3과 동일하다.
- [0085] 본 개시내용에 따른 제약 조성물 중 활성 성분, 제약상 허용되는 부형제 및/또는 임의의 추가의 성분의 상대량은 치료되는 대상체의 정제, 크기 및/또는 상태에 따라 및 추가로 조성물이 투여되는 경로에 따라 달라질 것이다. 예로서, 조성물은 0.1% 내지 100%, 예를 들어, 0.5 내지 50%, 1-30%, 5-80%, 적어도 80% (w/w)의 활성 성분을 포함할 수 있다.
- [0086] 본 개시내용의 화합물은 (1) 안정성을 증가시키고; (2) 지속 또는 지연 방출을 허용하고; (3) 생체분포를 변경

하고; (4) 생체내 화합물의 방출 프로파일을 변경하기 위해 1종 이상의 부형제를 사용하여 제제화될 수 있다. 부형제의 비제한적인 예는 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 희석제 또는 다른 액체 비히클, 분산액 또는 현탁 보조제, 표면 활성제, 등장화제, 증점제 또는 유화제, 및 보존제를 포함한다. 따라서, 본 개시내용의 제제는 1종 이상의 부형제를, 각각 화합물의 안정성을 함께 증가시키는 양으로 포함할 수 있다.

[0087] 부형제

[0088] 제약 제제는 제약상 허용되는 부형제를 포함할 수 있고, 이는 본원에 사용된 바와 같이, 임의의 모든 용매, 분산 매질, 희석제, 또는 다른 액체 비히클, 분산액 또는 현탁 보조제, 표면 활성제, 등장화제, 증점제 또는 유화제, 보존제, 고체 결합제, 율활제 등을 목적하는 특정한 투여 형태에 적합한 것으로 포함한다. 그 전문이 본원에 참조로 포함된 문헌 [Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, A. R. Gennaro (Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2006)]은 제약 조성물을 제제화하는 데 사용되는 다양한 부형제 및 그의 제조를 위한 공지된 기술을 개시한다. 임의의 통상적인 부형제 매질이, 예컨대 임의의 바람직하지 않은 생물학적 효과를 생성하거나 또는 달리 제약 조성물의 임의의 다른 성분(들)과 유해한 방식으로 상호작용함으로써 물질 또는 그의 유도체와 비상용성인 경우를 제외하고, 그의 사용은 본 개시내용의 범주 내에 있는 것으로 고려된다.

[0089] 일부 실시양태에서, 제약상 허용되는 부형제는 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99% 또는 100% 순수하다. 일부 실시양태에서, 부형제는 인간에서의 사용 및 수의학적 사용에 대해 승인된 것이다. 일부 실시양태에서, 부형제는 미국 식품 의약품국에 의해 승인된 것이다. 일부 실시양태에서, 부형제는 제약 등급이다. 일부 실시양태에서, 부형제는 미국 약전 (USP), 유럽 약전 (EP), 영국 약전, 및/또는 국제 약전의 표준을 충족한다.

[0090] 제약 조성물의 제조에 사용되는 제약상 허용되는 부형제는 불활성 희석제, 분산제 및/또는 과립화제, 표면 활성제 및/또는 유화제, 붕해제, 결합제, 보존제, 완충제, 율활제 및/또는 오일을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 이러한 부형제는 제약 조성물에 임의로 포함될 수 있다.

[0091] 예시적인 희석제는 탄산칼슘, 탄산나트륨, 인산칼슘, 인산이칼슘, 황산칼슘, 인산수소칼슘, 인산나트륨 락토스, 수크로스, 셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 카올린, 만니톨, 소르비톨, 이노시톨, 염화나트륨, 건조 전분, 옥수수 전분, 분말화 당 및/또는 그의 조합을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0092] 예시적인 과립화제 및/또는 분산제는 감자 전분, 옥수수 전분, 타피오카 전분, 소듐 스타치 글리콜레이트, 점토, 알긴산, 구아 검, 시트러스 펄프, 한천, 벤토나이트, 셀룰로스 및 목재 생성물, 천연 스폰지, 양이온-교환 수지, 탄산칼슘, 실리카이트, 탄산나트륨, 가교 폴리(비닐-피롤리돈) (크로스포비돈), 소듐 카르복시메틸 스타치 (소듐 스타치 글리콜레이트), 카르복시메틸 셀룰로스, 가교 소듐 카르복시메틸 셀룰로스 (크로스카르멜로스), 메틸셀룰로스, 예비젤라틴화 전분 (전분 1500), 미세결정질 전분, 수불용성 전분, 칼슘 카르복시메틸 셀룰로스, 규산알루미늄마그네슘 (비검(VEEGUM)®), 소듐 라우릴 술페이트, 4급 암모늄 화합물, 및/또는 그의 조합을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0093] 예시적인 표면 활성제 및/또는 유화제는 천연 유화제 (예를 들어, 아카시아, 한천, 알긴산, 알긴산나트륨, 트라가칸트, 콘드릭스, 콜레스테롤, 크산탄, 펙틴, 젤라틴, 난황, 카세인, 양모 지방, 콜레스테롤, 왁스 및 레시틴), 콜로이드성 점토 (예를 들어, 벤토나이트 [규산알루미늄] 및 비검® [규산알루미늄마그네슘]), 장쇄 아미노산 유도체, 고분자량 알콜 (예를 들어, 스테아릴 알콜, 세틸 알콜, 올레일 알콜, 트리아세틴 모노스테아레이트, 에틸렌 글리콜 디스테아레이트, 글리세릴 모노스테아레이트 및 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 폴리비닐 알콜), 카르보머 (예를 들어, 카르복시 폴리메틸렌, 폴리아크릴산, 아크릴산 중합체 및 카르복시비닐 중합체), 카라기난, 셀룰로스성 유도체 (예를 들어, 카르복시메틸셀룰로스 소듐, 분말화 셀룰로스, 히드록시메틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스), 소르비탄 지방산 에스테르 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트 [트윈(TWEEN)®20], 폴리옥시에틸렌 소르비탄 [트윈®60], 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트 [트윈®80], 소르비탄 모노팔미테이트 [스팬(SPAN)®40], 소르비탄 모노스테아레이트 [스팬®60], 소르비탄 트리스테아레이트 [스팬®65], 글리세릴 모노올레이트, 소르비탄 모노올레이트 [스팬®80]), 폴리옥시에틸렌 에스테르 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 모노스테아레이트 [미르즈(MYRJ)®45], 폴리옥시에틸렌 수산화 피마자 오일, 폴리에톡실화 피마자 오일, 폴리옥시메틸렌 스테아레이트 및 콜리포르(Kolliphor)® (솔루톨(SOLUTOL)®)), 수크로스 지방산 에스테르, 폴리에틸렌 글리콜 지방산 에스테르 (예를 들어, 크레모포르(CREMOPHOR)®, 폴리옥시에틸렌 에테르, (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르 [브리즈(BRIJ)®30]), 폴리(비닐-피롤리돈), 디에틸렌 글리콜 모노라우레이트, 트리에탄올아민 올레이트, 올레산

나트륨, 올레산칼륨, 에틸 올레이트, 올레산, 에틸 라우레이트, 소듐 라우릴 술페이트, 플루로닉(PLURONIC)® F 68, 폴록사머(PLOXAMER)®188, 세트리모늄 브로마이드, 세틸피리디늄 클로라이드, 벤즈알코늄 클로라이드, 도큐세이트 소듐, 콜리포르 SLS, 및/또는 그의 조합을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0094] 예시적인 결합제는 전분 (예를 들어 옥수수 전분 및 전분 페이스트); 젤라틴; 당 (예를 들어 수크로스, 글루코스, 텍스트로스, 텍스트린, 당밀, 락토스, 락티톨, 만니톨,); 천연 및 합성 검 (예를 들어 아카시아, 알긴산나트륨, 아이리쉬 모스의 추출물, 판위 검, 가티 검, 이사폴 허스크의 점액, 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 폴리(비닐-피롤리돈), 규산알루미늄마그네슘 (비검®) 및 라치 아라보갈락탄); 알기네이트; 폴리에틸렌 옥시드; 폴리에틸렌 글리콜; 무기 칼슘 염; 규산; 폴리메타크릴레이트; 왁스; 물; 알콜; 및 그의 조합을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0095] 예시적인 보존제는 항산화제, 킬레이트화제, 향미생물 보존제, 항진균 보존제, 알콜 보존제, 산성 보존제 및/또는 다른 보존제를 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 항산화제는 알파 토코페롤, 아스코르브산, 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 히드록시아니솔, 부틸화 히드록시톨루엔, 모노티오글리세롤, 메타중아황산칼륨, 프로피온산, 프로필 갈레이트, 아스코르브산나트륨, 중아황산나트륨, 메타중아황산나트륨, 및/또는 아황산나트륨을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 킬레이트화제는 에틸렌디아민테트라아세트산 (EDTA), 시트르산 1수화물, 에데트산나트륨, 에데트산이칼륨, 에데트산, 푸마르산, 말산, 인산, 에데트산나트륨, 타르타르산, 및/또는 에데트산삼나트륨을 포함한다. 예시적인 향미생물 보존제는 벤즈알코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 벤질 알콜, 브로노폴, 세트리미드, 세틸피리디늄 클로라이드, 클로르헥시딘, 클로로부탄올, 클로로크레졸, 클로로크실레놀, 크레졸, 에틸 알콜, 글리세린, 헥세티딘, 이미디우레아, 페놀, 페녹시에탄올, 페닐에틸 알콜, 질산페닐제2수은, 프로필렌 글리콜, 및/또는 티메로살을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 항진균 보존제는 부틸 파라벤, 메틸 파라벤, 에틸 파라벤, 프로필 파라벤, 벤조산, 히드록시벤조산, 벤조산칼륨, 소르브산칼륨, 벤조산나트륨, 프로피온산나트륨, 및/또는 소르브산을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 알콜 보존제는 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 페놀, 페놀계 화합물, 비스페놀, 클로로부탄올, 히드록시벤조에이트, 및/또는 페닐에틸 알콜을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 산성 보존제는 비타민 A, 비타민 C, 비타민 E, 베타-카로틴, 시트르산, 아세트산, 테히드로아세트산, 아스코르브산, 소르브산, 및/또는 피트산을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 다른 보존제는 토코페롤, 토코페롤 아세테이트, 데테록시메 메실레이트, 세트리미드, 부틸화 히드록시아니솔 (BHA), 부틸화 히드록시톨루엔 (BHT), 에틸렌디아민, 소듐 라우릴 술페이트 (SLS), 소듐 라우릴 에테르 술페이트 (SLES), 중아황산나트륨, 메타중아황산나트륨, 아황산칼륨, 메타중아황산칼륨, 글리დან트 플러스(GLYDANT PLUS)®, 페노립(PHENONIP)®, 메틸파라벤, 저몰 (GERMALL)®115, 게르마벤(GERMABEN)® II, 네올론(NEOLONE)™, 카톤(KATHON)™, 및/또는 에옥실(EUXYL)®을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0096] 예시적인 완충제는 시트레이트 완충제 용액, 아세테이트 완충제 용액, 포스페이트 완충제 용액, 염화암모늄, 탄산칼슘, 염화칼슘, 시트르산칼슘, 글루비온산칼슘, 글루셉트산칼슘, 글루콘산칼슘, D-글루콘산, 글리세로인산칼슘, 락트산칼슘, 프로판산, 레볼린산칼슘, 펜탄산, 이염기성 인산칼슘, 인산, 삼염기성 인산칼슘, 수산화인산칼슘, 아세트산칼륨, 염화칼륨, 글루콘산칼륨, 칼륨 혼합물, 이염기성 인산칼륨, 일염기성 인산칼륨, 인산칼륨 혼합물, 아세트산나트륨, 중탄산나트륨, 염화나트륨, 시트르산나트륨, 락트산나트륨, 이염기성 인산나트륨, 일염기성 인산나트륨, 인산나트륨 혼합물, 트로메타민, 수산화마그네슘, 수산화알루미늄, 알긴산, 발열원-무함유물, 등장성 염수, 링거액, 에틸 알콜, 및/또는 그의 조합을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0097] 예시적인 윤활제는 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 스테아르산, 실리카, 활석, 맥아, 글리세릴 베하네이트, 수소화 식물성 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨, 염화나트륨, 류신, 마그네슘 라우릴 술페이트, 소듐 라우릴 술페이트 및 그의 조합을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0098] 예시적인 오일은 아몬드, 살구 커널, 아보카도, 바바수, 베르가모트, 블랙 커런트 종자, 보리지, 케이트, 카모마일, 카놀라, 캐러웨이, 카르나우바, 피마자, 시나몬, 코코아 버터, 코코넛, 대구 간, 커피, 옥수수, 목화 종자, 예뮬, 유칼립투스, 달맞이꽃, 어류, 아마씨, 게라니올, 고드, 포도씨, 헤이즐넛, 히속, 이소프로필 미리스테이트, 호호바, 쿠쿠이 넛, 라반딘, 라벤더, 레몬, 리트세아 쿠베바, 마카다미아 넛, 아욱, 망고씨, 메도우폼씨, 밍크, 넛맥, 올리브, 오렌지, 오렌지 라피, 팜, 팜 커널, 복숭아 커널, 땅콩, 양귀비씨, 호박씨, 평지씨, 쌀겨, 로즈마리, 홍화, 샌달우드, 사스쿠아나, 세이보리, 산자나무, 참깨, 시어 버터, 실리콘, 대두, 해바라기, 티트리, 엉겅퀴, 츠바키, 베티버, 호두 및 밀 배아 오일을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 오일은 부틸 스테아레이트, 카프릴산 트리글리세리드, 카프르산 트리글리세리드, 시클로메티콘, 디에틸 세바케이트,

디메티콘 360, 이소프로필 미리스테이트, 미네랄 오일, 옥틸도데칸올, 올레일 알콜, 실리콘 오일, 및/또는 그의 조합을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0099] 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌제 왁스, 착색제, 코팅제, 감미제, 향미제 및/또는 퍼폼제는 제제화자의 판단에 따라 조성물에 존재할 수 있다.

[0100] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 조성물은 화합물 1, 예컨대 화합물 1의 AH 결정질 형태 (예를 들어, 형태 A), 화합물 1의 용매화물 형태 (예를 들어, 형태 B 및 형태 C) 또는 그의 혼합물, 임의로 적어도 1종의 담체 (예컨대 락토스 1수화물, 그러나 이에 제한되지는 않음), 임의로 적어도 1종의 봉해제 (예컨대 크로스카르멜로스 나트륨, 그러나 이에 제한되지는 않음), 및/또는 임의로 적어도 1종의 윤활제 (예컨대 마그네슘 스테아레이트, 그러나 이에 제한되지는 않음)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 화합물 1을 포함하는 조성물은 나노밀링된 현탁액 또는 분무 건조된 나노현탁액이다. 조성물은 임의로 히프로멜로스 (HPMC; 예컨대 HPMC 63), 소듐 라우릴 술페이트 (SLS; 예컨대 콜리포르 SLS), 락토스 1수화물, 크로스카르멜로스, 마그네슘 스테아레이트 또는 그의 혼합물을 포함한다. 이들 조성물 중 화합물 1의 양은 약 5% (w/w) 내지 약 30% (w/w), 예컨대 약 5% (w/w), 약 10% (w/w), 약 15% (w/w), 약 20% (w/w), 약 25% (w/w), 또는 약 30% (w/w)이다. 나노-현탁액 및 활성 과립 조성물의 비제한적 예는 하기 표 2에 제시되어 있다. 활성 캡슐 조성물의 비제한적 예는 하기 표 3에 제시되어 있다. DL = 약물 로딩.

[0101] 표 2. 나노-현탁액 및 활성 과립 조성물

	투입 나노현탁액	25% DL 과립		5% DL 과립	
	% (w/w)	g/ 배치	% (w/w)	g/ 배치	% (w/w)
화합물 1	10.00	250.00	25.06	70.00	5.05
히프로멜로스 (HPMC 603)	2.00	50.00	5.01	14.00	1.01
소듐 라우릴 술페이트 (콜리포르 SLS 파인 (Kolliphor SLS fine)) SLS	0.50	12.50	1.25	3.50	0.25
물	87.50	분무 동안 제거됨			
락토스 1수화물 (11SD)		685.00	68.67	1300.00	93.69
합계	100.00	997.50	100.00	1387.50	100.00

[0102]

[0103] 표 3. 활성 캡슐 조성물

	5 mg 농도		50 mg 농도		100 mg 농도	
	%(w/w)	mg/cps	%(w/w)	mg/cps	%(w/w)	mg/cps
화합물 1	4.79	5.00	23.81	50.00	23.81	100.00
히프로멜로스 (HPMC 603)	0.96	1.00	4.76	10.00	4.76	20.00
소듐 라우릴 술페이트 (콜리포르 SLS 파인) SLS	0.24	0.25	1.19	2.50	1.19	5.00
락토스 1수화물 (11SD)	89.01	92.86	65.24	137.00	65.24	274.00
크로스카르멜로스 (Ac-디-졸)	4.00	4.17	4.00	8.40	4.00	16.80
마그네슘 스테아레이트 (리가메드(Ligamed) MF-2-V)	1.00	1.04	1.00	2.10	1.00	4.20
합계	100.00	104.32	100.00	210.00	100.00	420.00

[0104]

[0105] 본 출원의 일부 실시양태는 유효량의 화합물 1, 예컨대 화합물 1의 AH 결정질 형태 (예를 들면, 형태 A), 화합물 1의 용매화물 형태 (예를 들면, 형태 B 및 형태 C) 또는 그의 혼합물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 약 5% (w/w) 내지 약 30% (w/w)의 화합물 1 (예컨대 형태 A, 형태 B 또는 형태 C)이 제약 조성물 중에 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, 약 5% (w/w), 10% (w/w), 24% (w/w) 또는 약 25% (w/w)의

화합물 1 (예컨대 형태 A, 형태 B 또는 형태 C)이 제약 조성물 중에 존재할 수 있다. 제약 조성물은 히프로멜로스 (예컨대 HPMC 603), 소듐 라우릴 술페이트 (예컨대 콜리포르 SLS) 또는 락토스 1수화물 (예컨대 11SD) 중 적어도 1종, 및 임의로 크로스카르멜로스 (예컨대 Ac-디-졸) 또는 마그네슘 스테아레이트 (예컨대 리가메드 (Ligamed) MF-2-V) 중 적어도 1종을 추가로 포함할 수 있다. 성분의 중량 백분율의 예는 표 4에 제시되어 있다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 캡슐, 예컨대 5 mg, 50 mg 또는 100 mg의 화합물 1 (예를 들면, 형태 A, 형태 B, 또는 형태 C)을 포함하는 캡슐 형태일 수 있다.

표 4. 성분의 중량 백분율

성분	중량 백분율
화합물 1 (예컨대 형태 A, 형태 B, 또는 형태 C)	5%-30% (예컨대 약 5% 내지 약 10%, 약 10% 내지 약 20%, 약 20% 내지 약 30%; 예컨대 약 5%, 약 10%, 약 24%, 약 25%)
결합제, 예를 들어, 히프로멜로스	0-10% (예컨대 약 1% 내지 약 2%, 약 2% 내지 약 3%, 약 3% 내지 약 4%, 약 4% 내지 약 5%; 예컨대 약 1%, 약 2%, 약 5%)
계면활성제, 예를 들어, 소듐 라우릴 술페이트	0-5% (예컨대 약 0.1% 내지 약 0.5%, 약 0.5% 내지 약 1%, 약 1% 내지 약 1.5%; 예컨대 약 0.2%, 0.25%, 약 0.5%, 약 1.2%, 약 1.25%)
담체, 예를 들어, 락토스 1수화물	0-95% (예컨대 약 50% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 70%, 약 70% 내지 약 80%, 약 80% 내지 약 90%, 약 90% 내지 약 95%; 예컨대 약 65%, 약 68%, 약 90%, 약 93%)
붕해제, 예를 들어, 크로스카르멜로스	0-10% (예컨대 약 1% 내지 약 5%, 약 5% 내지 약 10%; 예컨대 약 4%)
윤활제, 예를 들어, 마그네슘 스테아레이트	0-5% (예컨대 약 0.5% 내지 약 1.5%; 예컨대 약 1%)

III. 사용 방법

mGluR5 수용체는 수많은 질환 상태에서 잠재적 치료 유용성을 갖는 표적으로서 출현하였다. mGluR5의 발현 패턴 및 기능적 역할에 기초하여, 이 수용체는 수많은 치료 적응증에서의 약물 발견을 위한 중요한 표적이다. mGluR5가 결여된 유전자 변형된 마우스 뿐만 아니라 수용체 기능을 조절하는 화합물의 평가는 mGluR5 수용체 기능을 조절하는 리간드가 정신분열증, 인지 장애, 알츠하이머병, 파킨슨병, 파킨슨병 레보도파-유도 이상운동증, 중독, 불안, 우울증, 정신병, 간질, 유약 X, 위식도 역류 질환, 편두통, 통증, 감염성 또는 유전성 후천성 프리온 질환 (예컨대 크로이츠펠트-야콥병 (CJD), 게르스트만-스트라우슬러-샤잉커 증후군 (GSS) 및 치명적 가족성 불면증, 이에 제한되지는 않음), 타우병증 (예컨대 전두측두엽 치매, 피질기저 증후군, 리차드슨 증후군, 파킨슨증, 보행 동결을 갖는 순수한 무운동증 및 드물게 운동 뉴런 증상 또는 소뇌 운동실조, 이에 제한되지는 않음), 파킨슨병과 유사한 회귀 신경변성 질환 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는 CNS 및 말초 질환 상태에서 치료 유용성을 갖는다는 것을 시사한다.

일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 조성물의 치료 유효량은 CNS 장애 및 신경계 또는 정신 장애, 예컨대 비제한적으로, 정신분열증, 인지 장애, 알츠하이머병, 파킨슨병, 파킨슨병 레보도파-유도 이상운동증, 중독, 불안, 우울증, 정신병, 간질, 유약 X, 위식도 역류 질환, 편두통, 통증, 경계성 인격 장애, 양극성 장애 또는 글루타메이트 기능장애와 연관된 다른 신경계 및/또는 정신 장애의 치료에 사용될 수 있다.

한 실시양태에서, 알츠하이머병의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 알츠하이머병의 치료 방법이 제공된다. 화합물은 화합물 1일 수 있다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 조성물은 시냅스 밀도 감소 또는 시냅스 손실, 예컨대 피질 및 해마 시냅스 밀도 감소의 역전이 필요한 대상체의 시냅스 밀도 감소 또는 시냅스 손실, 예컨대 피질 및 해마 시냅스 밀도 감소를 역전시키는 데 사용된다. 일부 실시양태에서, 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 조성물은 타우 축적의 감소가 필요한 대상체의 타우 축적을 감소시키는 데 사용된다.

일부 실시양태에서, 발작의 예방을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 발작을 예방하는 방법이 제공된다. 화합물은 화합물 1일 수 있다.

일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 및 조성물은 CNS 장애 및 신경계 또는 정신 장애, 예컨대 비제한적으로, 정신분열증, 인지 장애, 알츠하이머병, 파킨슨병, 파킨슨병 레보도파-유도 이상운동증, 중독, 불안, 우울증, 정신병, 간질, 유약 X, 위식도 역류 질환, 편두통, 통증, 경계성 인격 장애, 양극성 장애 또는 글루타메이트 기능장애와 관련된 다른 신경계 및/또는 정신 장애의 치료를 위한 의약의 제조에 사용된다.

한 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 조성물은 알츠하이머병의 치료를 위한 의약의 제조에 사용된다. 화합물은 화합물 1일 수 있다.

- [0115] 알츠하이머병
- [0116] 수백만명의 개체가 고통받음에도 불구하고, 알츠하이머병 (AD)을 위한 질환-변형 요법은 남아있지 않다. 이론에 얽매이지는 않지만, AD 진단을 위해 Aβ 펩티드 축적의 증거가 요구된다. 주요 동반은 미스폴딩된 타우 (MAPT) 축적, 인산화 및 확산, 및 소교세포 및 성상교세포 반응성이다. APP 및 프레세닐린에서, 다운 증후군으로부터, 및 보호 APP 대립유전자로부터, 우세한 조기 발병 AD 돌연변이로부터의 유전적 증거는 모두 Aβ에 대한 원인적 역할과 일치한다. 바이오마커 연구는 증상 20년 전 Aβ 축적을 기록하였으며, 이는 Aβ에 대한 촉발 인자와 일치한다. 그러나, Aβ 축적과 증상 사이의 시간적 단절, 뿐만 아니라 다수의 Aβ-저하 요법의 임상 실패는 AD 병리생리학의 초점을 확장시켰다. 유전학 연구는 AD 위험 및 진행에서 소교세포를 연관시켜, 증후성 AD에서 뇌 선천성 면역의 역할에 대한 관심이 증가하였다. 예를 들면, TREM2 신호전달은 Aβ-유발 병리상태에 대해 다수의 효과를 갖는다. 게다가, 시냅스 선택성의 기초가 정의되어 있지 않더라도, 전형적 보체 캐스케이드 성분은 AD에서의 식세포 시냅스 제거에 직접적으로 연루되었다.
- [0117] 증상-전으로부터 경도 인지 장애 (MCI)에서 치매까지로의 임상 AD 진행에 결정적인 것은 시냅스의 손실이다. 시냅스 손실은 처음에 부검에서 초미세구조적으로 문서화되었으나, 이는 이제 FDG-PET에 의해 간접적으로 또는 SV2A PET에 의해 직접적으로 추적될 수 있다. PET 트레이서는 시냅스 소포에서 편재적으로 발현되는 시냅스 소포 당단백질 2A (SV2A)를 표적으로 하는 것으로서, 이는 비-침습성 스캔으로부터 시냅스 밀도의 정량화를 허용하여, 신경변성 질환 진행의 추적 및 약물 개발을 용이하게 한다. [¹¹C]UCB-J를 사용한 PET 영상화는 이전에 손상되지 않은 대조군에 비해 알츠하이머 MCI 환자들의 해마 시냅스 밀도가 유의하게 감소한 것을 입증하였고, 또한 마우스 AD 모델에서 시냅스 손실의 약물 구제를 검출할 수 있었다 (APP^{swe}/PS1^{ΔE9}; 이하, APP/PS1). 제 2세대 트레이서인, [¹⁸F]SynVesT-1은, 임상 전환에 대한 보다 큰 잠재력과 함께, 보다 긴 반감기 및 보다 높은 해상도를 가지며, APP/PS1 마우스와 대조군 한배새끼 사이의 시냅스 밀도의 차이를 식별할 수 있었다.
- [0118] 실패한 AD 시냅스에서의 생화학적 사건과 관련하여, 세포성 프리온 단백질 (PrP^C)은 유일하게 보고된 비편향 게놈-전반 발현 클로닝 스크린을 통하여 Aβ 올리고머 (Aβ_o)에 대한 고친화도 수용체로서 확인되었다. PrP^C는 올리고머 Aβ에 대한 독특한 선택성을 나타낸다. AD 모델에서, Aβ_o가 PrP^C에 결합하는 것은 시냅스 가소성 손상, 학습 및 기억 결핍, 및 시냅스 손실에서 역할을 한다. Aβ_o 및 PrP^C를 뉴런내 신호전달에 연결하는 시냅스 후 막횡단 단백질에 대한 스크린은 뉴런 대사성 글루타메이트 수용체 5 (mGluR5)가 Fyn 및 Pyk2 (PTK2B)에 연결하기 위한 핵심임을 확인하였다. 중요하게는, 이들 키나제는 타우에 연결되고 AD 위험에 연관된다. 유전적 손실 및 약리학적 억제 연구는 감소된 mGluR5 활성이 다수의 AD 모델에서 시냅스 및 기억 결핍을 완화시킨다는 것을 입증하였다. 그러나, 신경-아교세포 상호작용 및 보체-유발 시냅스 포식세포작용을 포함한 AD 시냅스 손실에서의 mGluR5의 역할에 대한 분자 및 세포 기초는 여전히 불명확하다.
- [0119] 알로스테릭 mGluR5 조절제는 양성 (PAM), 음성 (NAM) 및 침묵 (SAM)으로 세분되었다. PAM은 글루타메이트-유도 G-단백질-매개 Ca²⁺ 가동화 및/또는 이동 글루타메이트 효능을 향상시키고 NAM는 이를 억제한다. 다수의 NAM는 생리학적 글루타메이트 신호전달 및 Aβ_o-PrP^C-의존적 시냅스 결핍 둘 다를 감소시킨다. 용량-제한 부작용으로서, NAM으로 mGluR5에서의 글루타메이트를 차단하는 것은 AD와 독립적으로 학습 및 기억을 손상시킨다. 놀랍게도, 화합물 1은 기저 또는 글루타메이트 신호전달을 변경하지 않지만, PrP^C-mGluR5 상호작용을 억제하여 병리학적인 Aβ_o 신호전달을 방지한다. 화합물 1은 질환-변형 AD 표적으로서 mGluR5에 대한 잠재적 치료 범위를 크게 확장시킨다.
- [0120] 일부 실시양태에서, 화합물 1은 뉴런 및 신경교 유전자의 발현을 조절하고, AD 시냅스 손실에서 신경-면역 상호작용을 조절하고, 시냅스 밀도를 복원하고, 총 C1q 수준 또는 전체 신경교증을 변경하지 않으면서 C1q의 시냅스 국재화를 방지하는 데 사용된다.
- [0121] 일부 실시양태에서, 화합물 1은 시냅스 밀도를 증가시키고, 시냅스 밀도의 손실을 느리게 하고, 시냅스 밀도의 손실을 감소시키고, 시냅스-전 및 시냅스-후 마커 수준 (SV2A 및 PSD-95)을 증가시키고, 시냅스 마커 (SV2A 및 PSD-95)의 손실을 회복시키고, 발작을 예방하고, 인간 수송체 P-당단백질 (P-gp), 유기 이온 수송 폴리펩티드 (OATP)1B1 및 OATP1B3을 억제하는 데 사용된다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 뇌척수액 (CSF) 또는 혈장 바이오마커, 예컨대 비제한적으로, 총 타우 단백질 수준, 포스포-타우 단백질 수준, SNAP-24, 신경필라멘트 경쇄, GAP-43, 시냅토타그민-1, 알파-시뉴클레인 (인산화된 버전 포함), 및 뉴로그라닌을 조절하는 데 사용된다. 일

부 실시양태에서, 화합물 1은 보체 활성화 바이오마커를 조절하는 데 사용된다.

[0122] 일부 실시양태에서, 화합물 1을 받은 환자는 플루오로데옥시글루코스 (FDG)-양전자 방출 단층촬영 (PET) 영상화, 시냅스 소포 당단백질 2A (SV2A)-PET 영상화, 대사성 글루타메이트 수용체 하위유형 5 (mGluR5)-PET 영상화, 타우 PET 영상화, 아밀로이드 베타 PET 영상화, 뇌파검사 (EEG) 활성화, 기능적 자기 공명 영상화 및/또는 용적측정 자기 공명 영상화에서의 변화를 갖는다.

[0123] 일부 실시양태에서, 환자는 예를 들어 하기에 기초하여, 기억상실성 정도 인지 장애 (aMCI), 또는 AD로 인한 경도 치매로 진단된다:

AD로 인한 경도 치매	AD로 인한 aMCI
(i) 가능성 있는 AD로 인한 치매를 위한 국립 노화 연구소(NIA)-알츠하이머 협회 코어 임상 기준	(i) 주관적 기억 호소는 바람직하게는 정보제공자에 의해 입증되었다.
(ii) 간이 정신상태 검사(MMSE) 점수 18 내지 26(포함)	(ii) 웨슬러 기억 척도-개정판(Wechsler Memory Scale - Revised)(최대 점수는 25)에서 논리적 기억 II 하위척도(Logical Memory II subscale)(지연된 문단 회상)의 교육 보정된 컷오프보다 1.5 표준편차(SD) 아래의 점수에 의해 문서화된 비정상적 기억 기능에 의해 입증된 aMCI
(iii) 임상 치매 등급 척도 (CDR) 종합 점수 0.5 또는 1	: 16년 이상의 교육을 받은 경우에서 ≤8; 8-15년의 교육을 받은 경우에서 ≤4; 0-7년의 교육을 받은 경우에서 ≤2
	(iii) 일상 생활에서의 정상적인 활동
	(iv) CDR 종합 점수 0.5

[0124]

조합 요법

[0125]

[0126] 일부 실시양태에서, 본 발명은 본 개시내용의 화합물 또는 조성물을 1종 이상의 추가의 활성제 또는 요법과 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 본원에 기재된 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 본 개시내용의 화합물과 조합하여 사용할 수 있는 적합한 제약 작용제 또는 요법은 항-아밀로이드 면역요법, 항-타우 면역요법, 임의의 형태로 아밀로이드 베타 수준을 감소시키는 것을 목표로 하는 활성제, 아밀로이드-베타 올리고머 독성을 차단하는 것을 특히 목표로 하는 활성제, 소교세포 염증 표적화 요법, 아세틸콜린에스테라제 억제제, 및 NMDA 수용체 길항제 (예컨대 도네페질 및 메만틴, 이에 제한되지는 않음)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0127] 본 개시내용의 화합물 또는 조성물 및 추가의 활성제(들)는 동시에, 순차적으로, 또는 임의의 순서로 투여될 수 있다. 본 개시내용의 화합물 또는 조성물 및 추가의 활성제(들)는 상이한 투여량으로, 상이한 투여 빈도로, 또는 상이한 경로를 통해, 어느 것이든 적합한 것으로 투여될 수 있다.

[0128] IV. 투약 및 투여

[0129] 본 개시내용은 약물 전달의 과학에서의 진전 가능성을 고려한 임의의 적절한 경로에 의한 임의의 치료, 예방, 제약, 진단 또는 영상화 사용을 위한 본 개시내용의 화합물 또는 조성물의 전달을 포괄한다.

[0130] 본 개시내용의 화합물 또는 조성물은 치료상 유효한 결과를 생성하는 임의의 경로에 의해 투여될 수 있다. 이들은 경구, 정맥내 (정맥 안으로), 척수강내 (CSF에 도달하기 위해 척추관 안으로 또는 지주막하 공간 안으로), 실질내 (뇌 실질 안으로), 점막제, 비강 에어로졸 또는 흡입을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 구체적인 실시양태에서, 화합물 또는 조성물은 혈액-뇌 장벽, 혈관 장벽 또는 다른 상피 장벽을 가로지르도록 하는 방식으로 투여될 수 있다.

[0131] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 조성물은 캡슐, 정제 및 수성 현탁액 및 용액을 포함하나 이에 제한되지는 않는 임의의 경구 허용가능한 투여 형태로 경구로 투여될 수 있다. 경구 사용을 위한 정제의 경우에, 통상적으로 사용되는 담체는 락토스 및 옥수수 전분을 포함한다. 윤활제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트가 또한 전형적으로 첨가된다. 캡슐 형태로의 경구 투여를 위해, 유용한 희석제는 락토스 및 건조 옥수수 전분을 포함한다. 수성 현탁액이 경구로 투여되는 경우, 활성 성분은 유화제 및 현탁화제와 조합될 수 있다. 원하는 경우에, 특정 감미제 및/또는 향미제 및/또는 착색제가 첨가될 수 있다.

[0132] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 조성물은 관련 기술분야에 공지된 경로, 예컨대 비제한적으로, 직접 실질내 투여, 척수강내 전달 및 뇌실내 주입에 의해 CNS에 투여되도록 제제화될 수 있다.

- [0133] 투여 형태
- [0134] 본원에 기재된 제약 조성물은 본원에 기재된 투여 형태, 예컨대 캡슐, 정제, 수성 현탁액 또는 용액, 국소, 비강내, 기관내, 또는 주사가능한 (예를 들어, 정맥내, 안내, 유리체내, 근육내, 심장내, 복강내, 피하) 형태로 제제화될 수 있다. 본 개시내용의 조성물의 총 1일 용법은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서 담당 의사에 의해 결정될 수 있다는 것이 이해될 것이다. 임의의 특정한 환자에 대한 특정 치료상 유효한, 예방상 유효한, 또는 적절한 영상화 용량 수준은 치료되는 장애 및 장애의 중증도; 사용되는 특정 화합물의 활성; 사용되는 특정 조성물; 환자의 연령, 체중, 일반적 건강, 성별 및 식이; 사용되는 특정 화합물의 투여 시간, 투여 경로 및 배출 속도; 치료 지속기간; 사용되는 특정 화합물과 조합하여 또는 동시에 사용되는 약물; 및 의학 분야에 널리 공지되어 있는 유사한 인자를 포함한 다양한 인자에 따라 달라질 것이다.
- [0135] 일부 실시양태에서, 본 개시내용에 따른 조성물은 목적하는 치료, 진단, 예방, 또는 영상화 효과를 수득하기 위해 1일에 약 0.0001 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 약 0.001 mg/kg 내지 약 0.05 mg/kg, 약 0.005 mg/kg 내지 약 0.05 mg/kg, 약 0.001 mg/kg 내지 약 0.005 mg/kg, 약 0.05 mg/kg 내지 약 0.5 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 40 mg/kg, 약 0.5 mg/kg 내지 약 30 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 또는 약 1 mg/kg 내지 약 25 mg/kg, 약 25 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 약 50 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 약 100 mg/kg 내지 약 125 mg/kg, 약 125 mg/kg 내지 약 150 mg/kg, 약 150 mg/kg 내지 약 175 mg/kg, 약 175 mg/kg 내지 약 200 mg/kg, 약 200 mg/kg 내지 약 250 mg/kg 대상체 체중을 1일 1회 이상으로 전달하기에 충분한 투여량 수준으로 투여될 수 있다. 목적하는 투여량은 1일 3회, 1일 2회, 1일 1회, 격일, 3일마다, 매주, 2주마다, 3주마다, 또는 4주마다 전달될 수 있다. 일부 실시양태에서, 목적하는 투여량은 다중 투여 (예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14회 또는 그 초과회 투여)를 사용하여 전달될 수 있다. 다중 투여가 사용되는 경우에, 본원에 기재된 것과 같은 분할 투여 요법이 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 조성물은 연속 주입에 의해 투여된다.
- [0136] 본원에 사용된 "분할 용량"은 단일 단위 용량 또는 총 1일 용량을 2회 이상의 용량으로, 예를 들어 단일 단위 용량을 2회 이상의 투여로 나눈 것이다. 본원에 사용된 "단일 단위 용량"은 1회 용량/한 번에/단일 경로/단일 접촉 지점, 즉 단일 투여 사건으로 투여되는 임의의 치료제의 용량이다. 본원에 사용된 "총 1일 용량"은 24시간 기간에 주어지거나 또는 처방되는 양이다. 이는 단일 단위 용량으로서 투여될 수 있다.
- [0137] 본 개시내용의 화합물 또는 조성물의 투여는 만성 또는 급성 요법으로서 사용될 수 있다. 단일 투여 형태를 제조하기 위해 담체와 조합될 수 있는 약물의 양은 치료되는 숙주 및 특정한 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 전형적인 제제는 약 5% 내지 약 95% 활성 화합물 (w/w)을 함유할 것이다.
- [0138] 환자의 상태 개선 시에, 본 개시내용의 화합물, 조성물 또는 조합물의 유지 용량이 필요한 경우에 투여될 수 있다. 후속적으로, 투여량 또는 투여 빈도, 또는 둘 다는 증상의 함수로서 개선된 상태가 유지되는 수준으로 감소될 수 있으며, 증상이 목적하는 수준으로 완화된 경우에 치료는 중지되어야 한다. 그러나, 환자는 장기적으로 질환 증상의 임의의 재발 시 간헐적 치료를 필요로 할 수 있다.
- [0139] 통상의 기술자들이 이해하는 바와 같이, 상기 언급된 것보다 낮은 또는 높은 용량이 필요할 수 있다. 임의의 특정한 환자에 대한 특정 투여량 및 치료 요법은 사용되는 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적 건강 상태, 성별, 식이, 투여 시간, 배출 속도, 약물 조합, 감염의 중증도 및 과정, 감염에 대한 환자의 소질 및 치료 전문의의 판단을 포함한 다양한 인자에 따라 달라질 것이다.
- [0140] 일부 실시양태에서, 대상체는 약 10mg, 약 40mg, 약 70mg, 약 100mg, 약 150mg, 또는 약 200mg의 화합물 1로 처리된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 1일 1회 또는 2회 처리된다. 비제한적 예에서, 대상체는 약 75mg 내지 약 125mg의 화합물 1로 1일 2회 처리된다. 또 다른 비제한적 예에서, 대상체는 적어도 200mg의 화합물 1로 1일 1회 처리된다.
- [0141] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 화합물 또는 조성물은 경구 경로를 통하여 캡슐로 투여된다. 일부 실시양태에서, 캡슐은 약 5mg, 약 25 mg, 약 50 mg, 약 75 mg 또는 약 100 mg의 화합물을 함유한다. 일부 실시양태에서, 캡슐은 락토스 1수화물, 크로스카르멜로스 소듐 및/또는 마그네슘 스테아레이트를 추가로 포함한다. 락토스 1수화물은 분무 건조될 수 있다. 크로스카르멜로스 소듐 및 마그네슘 스테아레이트는 과립의 형태이다. 일부 실시양태에서, 캡슐 중 화합물의 농도는 약 1% (w/w) 내지 약 50% (w/w), 예컨대 약 1% (w/w) 내지 약 5% (w/w), 약 6% (w/w) 내지 약 10% (w/w), 약 11% (w/w) 내지 약 20% (w/w), 약 21% (w/w) 내지 약 30% (w/w), 약 31% (w/w) 내지 약 40% (w/w), 또는 약 41% (w/w) 내지 약 50% (w/w)이다. 한 실시양태에서, 캡슐은 약

5mg의 화합물 1을 갖고, 화합물 1은 캡슐 중 약 5% (w/w)의 농도를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 캡슐은 약 50mg 또는 100 mg의 화합물 1을 갖고, 화합물 1은 캡슐 중 약 25% (w/w)의 농도를 갖는다.

[0142] 일부 실시양태에서, 캡슐은 25℃/60% 상대 습도 (RH)에서 저장된다. 캡슐 내의 화합물은 적어도 30개월 동안 안정하고, 캡슐은 가속화된 장기 안정성 조건 하에 적어도 1개월 동안 안정하다.

[0143] V. 키트 및 장치

[0144] 본 개시내용은 또한 본 개시내용의 방법을 편리하게 및/또는 효과적으로 수행하기 위한 다양한 키트 및 장치를 제공한다. 전형적으로, 키트는 사용자가 대상체(들)의 다중 치료를 수행하고/거나 다중 실험을 수행하도록 하기 위해 충분한 양 및/또는 횟수의 성분을 포함할 것이다.

[0145] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물 또는 조성물을 임의로 다른 임의의 활성제와 조합하여 포함하는, CNS 장애를 치료하기 위한 키트를 제공한다.

[0146] 키트는 포장 및 지침서 및/또는 제제 조성물을 형성하기 위한 전달 작용제를 추가로 포함할 수 있다. 전달 작용제는 염수, 완충 용액, 또는 본원에 개시된 임의의 전달 작용제를 포함할 수 있다. 각각의 성분의 양은 일관되고 재현가능한 보다 높은 농도의 염수 또는 단순 완충제 제제를 가능하게 하기 위해 달라질 수 있다. 성분은 또한 일정 기간에 걸쳐 및/또는 다양한 조건 하에 완충제 용액 중 화합물의 안정성을 증가시키기 위해 달라질 수 있다.

[0147] 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물 또는 조성물을 혼입할 수 있는 장치를 제공한다. 이들 장치는 안정한 제제를 필요로 하는 대상체, 예컨대 인간 환자에게 즉시 전달되도록 이용가능한 안정한 제제를 함유한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 CNS 장애를 갖는다.

[0148] 장치의 비제한적 예는 펌프, 카테터, 바늘, 경피 패치, 가압 코 전달 장치, 이온영동 장치, 다중 마이크로유체 장치를 포함한다. 장치는 단일, 다중- 또는 분할- 투여 요법에 따라 본 개시내용의 화합물 또는 조성물을 전달하는 데 사용될 수 있다. 장치는 생물학적 조직을 가로질러, 피내로, 피하로, 또는 근육내로 본 개시내용의 화합물 또는 조성물을 전달하는 데 사용될 수 있다.

[0149] VI. 정의

[0150] 편의상, 본 명세서, 실시예 및 첨부된 특허청구범위에 사용된 특정 용어 및 어구의 의미는 하기에 제공된다. 본 명세서의 다른 부분에서의 용어의 용법과 본 섹션에서 제공된 그의 정의 사이에 명백한 모순이 존재하는 경우에, 본 섹션에서의 정의가 우선할 것이다.

[0151] 본원에 사용된 약어는 과학 기술 분야 내에서 그의 통상적인 의미를 갖는다. 화학 원소는 [Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed.]에 따라 확인된다. 추가적으로, 유기 화학의 일반 원리는 문헌 [M. Loudon, Organic Chemistry, 5th Ed., Roberts and Company, Greenwood Village, Colo.: 2009] 및 [M. B. Smith, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure, 7th Ed., John Wiley & Sons, Hoboken: 2013]에 기재되어 있으며, 상기 문헌의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0152] 본원에 사용된 용어 "약"은 인용된 값의 +/- 10%를 의미한다.

[0153] 본원에 사용된 용어 "화합물"은 도시된 구조의 모든 입체이성질체, 기하이성질체, 호변이성질체 및 동위원소를 포함하는 것을 의미한다.

[0154] 용어 "실질적으로 정제된"은 본 발명의 결정질 형태가 그의 자연 상태에서 통상적으로 회합되는 다른, 상이한 화합물 및 불순물이 없는 상태를 지칭하며, 따라서 "실질적으로 정제된" 결정질 형태가 주어진 샘플의 중량 기준 질량의 적어도 95%이다.

[0155] 본원에 사용된 용어 "대상체" 또는 "환자"는, 예를 들어, 실험, 치료, 진단, 및/또는 예방 목적을 위해, 입자가 투여될 수 있는 임의의 유기체를 지칭한다. 전형적인 대상체는 동물 (예를 들어, 포유동물 예컨대 마우스, 래트, 토끼, 기니 피그, 소, 돼지, 양, 말, 개, 고양이, 햄스터, 라마, 비-인간 영장류, 및 인간)을 포함한다.

[0156] 본원에 사용된 용어 "치료하는" 또는 "예방하는"은, 질환, 장애 및/또는 상태에 걸리기 쉬울 수 있지만 아직 질환, 장애 또는 상태를 갖는 것으로 진단되지 않은 동물에서 질환, 장애 또는 상태가 발생하는 것을 예방하는 것; 질환, 질병 또는 상태를 억제하는 것, 예를 들어, 그의 진행을 방해하는 것; 및 질환, 질병 및 상태를 경감

시키는 것, 예를 들어, 질환, 장애 및/또는 상태의 퇴행을 유발하는 것을 포함할 수 있다. 질환, 장애 또는 상태를 치료하는 것은 기저 병리생리상태가 영향을 받지 않더라도 특정한 질환, 장애 또는 상태의 적어도 하나의 증상을 개선시키는 것, 예컨대 진통제가 통증의 원인을 치료하지 않더라도 진통제의 투여에 의해 대상체의 통증을 치료하는 것을 포함할 수 있다.

[0157] 본원에 사용된 용어 "관리하는" 또는 "유지하는"은, 질환의 증상(들)을 감소시키는 것, 질환의 증상(들)의 중증도를 감소시키는 것, 또는 질환의 증상(들)이 악화되는 것을 방지하는 것을 지칭할 수 있다.

[0158] 용어 "치료 효과"는 관련 기술분야에 인식되어 있으며, 약리학적 활성 물질에 의해 유발되는 동물, 특히 포유동물, 보다 특히 인간에서의 국부 및/또는 전신 효과를 지칭한다. 상기 용어는 따라서 동물, 예를 들어 인간에서 질환, 장애 또는 상태의 진단, 치유, 경감, 치료 또는 예방 또는 바람직한 신체 또는 정신 발달 및 상태의 향상에 사용하기 위해 의도되는 임의의 물질을 의미한다.

[0159] 용어 "조정"은 관련 기술분야에 인식되어 있으며, 반응의 상향 조절 (즉, 활성화 또는 자극), 하향 조절 (즉, 억제 또는 저해) 또는 조합하여 또는 별개로 둘 다를 지칭한다. 조정은 일반적으로 기준선 또는 치료되는 엔티티에 내부적이거나 외부적일 수 있는 참조와 비교된다.

[0160] 용어 "충분한" 및 "효과적인"은, 본원에서 상호교환가능하게 사용되며, 하나 이상의 목적하는 결과(들)를 달성하기 위해 필요한 양 (예를 들어, 질량, 부피, 투여량, 농도 및/또는 시간 기간)을 지칭한다. "치료 유효량"은 적어도, 적어도 하나의 증상 또는 특정한 상태 또는 장애의 측정가능한 개선 또는 예방을 달성하거나, 기대 수명의 측정가능한 향상을 달성하거나, 또는 일반적으로 환자 삶의 질을 개선하는 데 필요한 최소 농도이다. 치료 유효량은 따라서 특정 생물학적 활성 분자 및 치료될 특정 상태 또는 장애에 따라 달라진다. 많은 활성제, 예컨대 항체의 치료 유효량은 관련 기술분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 특정 장애를 치료하기 위한 본원에 기재된 화합물 및 조성물의 치료 유효량은 통상의 기술자, 예컨대 의사의 크라프트 내에 있는 기술에 의해 결정될 수 있다.

[0161] 용어 "생물활성제" 및 "활성제"는, 본원에서 상호교환가능하게 사용되며, 비제한적으로, 신체에서 국부적으로 또는 전신적으로 작용하는 생리학상 또는 약리학상 활성인 물질을 포함한다. 생물활성제는 치료 (예를 들어, 치료제), 예방 (예를 들어, 예방제), 진단 (예를 들어, 진단제), 질환 또는 질병의 치유 또는 완화를 위해 사용되는 물질로서, 신체의 구조 또는 기능에 영향을 미치는 물질, 또는 전구 약물이며, 이는 미리 결정된 생리학적 환경에 배치된 후에 생물학적으로 활성이 되거나 더 활성이 된다.

[0162] 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는"은, 타당한 의학적 판단의 범주 내에서, 미국 식품 의약품국과 같은 기관의 지침에 따른 합리적인 이익/위험 비에 상응하여, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉시켜 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭한다. 본원에 사용된 "제약상 허용되는 담체"는, 생체 내에서 조성물의 전달을 용이하게 하는 제약 체제의 모든 성분을 지칭한다. 제약상 허용되는 담체는 희석제, 보존제, 결합제, 윤활제, 붕해제, 팽윤제, 충전제, 안정화제 및 그의 조합을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0163] 용어 "제약상 허용되는 염(들)"은 본 발명의 조성물에 사용된 화합물에 존재할 수 있는 산성 또는 염기성 기의 염을 지칭한다.

[0164] 용어 "실질적으로 정제된"은 화합물의 다른 형태에 비해 적어도 90%, 예를 들어, 약 90, 약 95, 또는 약 99%의 화합물의 순도를 지칭한다.

[0165] 본 개시내용의 하나 이상의 실시양태의 세부사항은 하기 첨부된 설명에 제시되어 있다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 임의의 물질 및 방법이 본 개시내용의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 바람직한 물질 및 방법이 여기서 기재된다. 본 개시내용의 다른 특색, 목적 및 이점은 설명으로부터 명백할 것이다. 설명에서, 단수 형태는 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 복수를 또한 포함한다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 개시내용이 속하는 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 상충되는 경우에, 본 설명이 우선할 것이다.

[0166] 본 개시내용은 하기 비제한적 실시예에 의해 추가로 예시된다.

[0167] 실시예

[0168] 실시예 1. 다형체 스크리닝 및 특징화

[0169] 결정화 개발

[0170] 다형체 연구 프로토콜은 화합물 1의 용해도가 초기에 평가된 용매의 선택의 사용을 수반하였다. 이어서, 4가지 유형의 실험이 설정되었다: 온도 순환, 증발, 장기 슬러리 및 증기 확산. 각각의 실험에 사용될 용매의 수, 용매 부피 및 물질의 양은 용해도 값 및 실험의 종류에 기초하였다.

[0171] 화합물 1의 대략적 용해도 (시각적)를 용매/물 혼합물을 포함한 부류 다양성에 기초하여 선택된 용매의 목록에서 평가하였다 (표 5). 화합물 1 (5.0 ± 0.2 mg)을 바이알에서 칭량하고, 용매의 기지의 분취물을 투명한 용액이 시각적으로 관찰될 때까지 20°C에서 점진적으로 첨가하고; 자기 교반을 적용하였다. 최종 용액을 실온에서 밤새 교반하여 임의의 재결정화 현상을 평가하였다.

[0172] 표 5. 화합물 1의 대략적 용해도

용매	대략적 용해도 (mg/mL)
아세톤	> 100
메틸 에틸 케톤 (MEK)	> 100
메틸 이소부틸 케톤 (MIK)	> 100
아세토니트릴	$50 < S < 100$
벤조니트릴	> 100
톨루엔	$25 < S < 30$
디클로로메탄	> 100
메틸 tert-부틸 에테르 (MTBE)	$17 < S < 25$
테트라히드로푸란 (THF)	> 100
2-메틸테트라히드로푸란 (MeTHF)	> 100
에틸 아세테이트	> 100
i-프로필 아세테이트	$50 < S < 100$
t-부틸 아세테이트	$25 < S < 30$
에탄올	> 100
이소프로필 알콜 (IPA)	$25 < S < 30$
2-부탄올	$50 < S < 100$
헵탄	< 2
물	< 2
아세톤/물 90:10	> 100
아세톤/물 50:50	$S \sim 5$
2-프로판올/물 90:10	$30 < S < 50$
2-프로판올/물 80:20	$50 < S < 100$
2-프로판올/물 50:50	$S \sim 5$

[0173]

[0174] 일반적으로, 화합물은 대부분의 스크리닝된 용매에서 중간/높은 용해도를 나타내었다. 단지 헵탄 및 물만이 역용매로서 작용하였다. 높은 용해도로 인해, 하기 실험을 위한 용매는 용매 특성 (예를 들어, 비점, 혼화성) 및

용해도에 따라 선택되었다.

- [0175] 총 38개의 샘플을 제조하였다. 프로토콜에 수반된 실험은 온도 순환, 증발, 장기 슬러리 및 증기 확산 실험이었다.
- [0176] 온도 순환
- [0177] 화합물 1의 슬러리를 용해도 < 30 mg/mL를 갖는 8종의 용매 시스템 중에서 제조하였다. 완전성 워크스테이션에서, 슬러리를 자기 교반 (650 rpm) 하에 6회의 온도 사이클에 적용하였다. 각각의 사이클은 2°C/분의 속도에서의 가열/냉각 램프 및 20°C 및 40°C에서의 110분의 스텝 지속시간을 포함하였다. 고온 조건에서 고체의 존재는 육안 검사에 의해 보장되었다. 고체 샘플을 20 µm PTFE 필터 시린지 상에서 여과에 의해 단리하고, 20°C에서 진공 하에 약 2시간 동안 건조시킨 후, XRPD 분석을 수행하였다.
- [0178] 증발 실험
- [0179] 용해도가 15 mg/mL 초과인 110°C 미만의 비점을 갖는 12종의 유기 용매를 증발 실험을 위해 선택하였다.
- [0180] 화합물 1의 거의 포화된 용액을 선택된 용매 시스템 중에서 제조하고, 실온에서 약 1시간 동안 교반하여 용해 평형을 최대화하였다. 혼합물을 0.45 µm PTFE 필터를 통해 새로운 바이알 내로 여과하였다. 생성된 투명한 용액을 불활성 분위기, 예를 들어 질소 기체 하에 드라이 박스에서 증발시켰다 (개방 바이알, 교반은 적용되지 않음).
- [0181] 장기 슬러리
- [0182] 화합물 1의 슬러리를 용해도 < 30 mg/mL를 고려하여 선택된 8종의 용매 시스템 중에서 제조하였다. 슬러리를 20°C에서 항온 블록에 넣고, 2주에 걸쳐 교반하였다.
- [0183] 용매화물 형태 B (즉, 용매화물 S1)를 증발 실험을 사용하여 제조하였다. 화합물 1의 거의 포화된 용액을 이소프로필 알콜 중에서 제조하고, 실온에서 약 1시간 동안 교반하여 용해 평형을 최대화하였다. 혼합물을 0.45 µm PTFE 필터를 통해 새로운 바이알 내로 여과하였다 (개방 바이알, 교반은 적용되지 않음). 1주 내에, 거의 모든 이소프로필 알콜이 증발하였다. 잔류물을 진공 오븐에서 20°C에서 1시간 동안 건조시켰다.
- [0184] 용매화물 형태 C (즉, 용매화물 S2)를 이소프로필 알콜 중에서 장기 슬러리를 사용하여 제조하였다. 슬러리를 20°C에서 항온 블록에 넣고, 2주에 걸쳐 교반하였다. 고체 샘플은 20 µm PTFE 필터 시린지 상에서 여과에 의해 단리하고, 약 2시간 동안 진공 하에 건조시켰다.
- [0185] 또한, 용매화물 형태 C (즉, 용매화물 S2)를 이소프로필 알콜 및 펜탄을 역용매로서 사용하여 증기 확산을 사용하여 제조하였다. 화합물 1의 농축된 용액을 이소프로필 알콜 중에서 제조하고 실온에서 약 1시간 동안 교반하여 용해 평형을 최대화하였다. 혼합물을 0.45 µm PTFE 필터를 통해 새로운 바이알 내로 여과하였고, 캡 없이 배치된 펜탄을 함유하는 외부 바이알에 배치하였다. 시스템을 밀봉하고, 실온에서 저장하고, 교반하고, 고체 형성에 대해 주기적으로 체크하였다. 형태 C의 고체는 혼합물을 교반한 경우에만 형성되었다. 고체를 상청액 제거에 의해 단리하고 적어도 30분 동안 진공 오븐에서 실온에서 건조시켰다.
- [0186] 결과의 개요가 하기 표에 제시된다.

표 6. 상이한 공정을 사용한 다양한 용매의 결과

용매 시스템	온도 순환	증발성	장기 슬러리	증기 확산
아세톤		무정형		형태 A
메틸 에틸 케톤				형태 A
메틸 이소부틸 케톤				형태 A
아세토니트릴		무정형		
톨루엔	형태 A	형태 A	형태 A	형태 A
디클로로메탄		무정형		
메틸 tert-부틸 에테르	형태 A	형태 A	형태 A	형태 A
테트라히드로푸란		무정형		형태 A
2-메틸테트라히드로푸란		형태 A		
에틸 아세테이트		형태 A		형태 A
i-프로필 아세테이트		형태 A		형태 A
t-부틸 아세테이트	형태 A		형태 A	
메탄올		무정형		
2-프로판올	형태 A	용매화물 S1 (형태 B)	용매화물 S2 (형태 C)	용매화물 S2 (형태 C)
2-부탄올		형태 A		형태 A
헵탄	형태 A		형태 A	
물	형태 A		형태 A	
아세톤/물 50:50	형태 A		형태 A	
2-프로판올/물 50:50	형태 A		형태 A	

추가적 연구를 수행하고, 형태 A가 무수 (AH) 형태라는 것을 발견하였으며, EtOAc 및 헵탄의 혼합물을 사용하여 분리하여 유의한 수율 및 고순도 등급을 갖는 결정질 물질을 제공하였다.

용해도 데이터는 하기 프로토콜을 적용하여 생성하였다: 화합물 1의 슬러리를 제조하고, 약 18시간 동안 교반 하에 20°C에서 평형화되도록 하였다. 상청액 중 농도를 결정하기 위해, 슬러리 약 0.1 mL를 시린지로 샘플링하고, 여과하고, 칭량하고, MeCN으로 희석하고, HPLC에 주입하였다. 슬러리를 약 3시간 동안 45°C에서 가열하고, 이어서 샘플링을 반복하여 고온 조건에서의 용해도 데이터를 얻었다. 샘플을 20°C로 냉각시키고, 고체 잔류물을 20-µm PTFE 필터 상에서 여과에 의해 분리하고, 40°C에서 진공 하에 건조시키고, XRPD 분석을 수행하였다. 각각의 샘플에 대한 화합물 1 피크 면적을 기록하고, 용해도 데이터를 이전에 결정된 반응 인자 (245 nm, 1460 mAU*sec/mg/mL, 표 7)를 사용하여 계산하였다. 데이터를 합하고, 부피 기준 헵탄의 백분율의 함수로서 용해도로 차트 상에서 가시화하였다. 화합물 1은 순수 EtOAc 중에서 뿐만 아니라 비교적 높은 백분율의 헵탄 (10-20)의 존재 하에서도 높은 용해도를 나타내었다. 용해도는 헵탄 양의 증가에 따라 원활하게 감소하였다. 모든 고체 잔류물은 형태 A와 일치하는 물리적 형태를 나타내었다.

표 7. 화합물 1 용해도 데이터

화합물 1 용해도 데이터 (mg/mL) - EtOAc/헵탄 혼합물 (% v/v)				
EtOAc	헵탄	20 °C	45 °C	XRPD
100	0	115	187	형태 A
90	10	95	177	형태 A
80	20	69	124	형태 A
70	30	49	85	형태 A
60	40	33	61	형태 A
50	50	20	34	형태 A
40	60	11	17	형태 A
32	68	6	10	형태 A
20	80	2	3	형태 A
0	100	0	0	형태 A

용해도 데이터에 기초하여, 적절한 작동 조건/시딩점을 확인하기 위해, 80:20, 70:30 및 60:40 비의 EtOAc/헵탄

중 준안정 구역 폭을 시험하였다.

- [0194] 준안정 구역 폭은 IR 탁도 프로브와 커플링된 전기열 완전성 장비를 사용하여 생성하였다. 상이한 양의 물질을 갖는 샘플을 바이알에서 칭량하고, 1 mL의 적절한 용매 혼합물로 희석하였다. 스크리닝된 농도는 약 1 부피에 상응하는 것으로 추정된 고체의 기여도를 고려하여 115-215 mg/mL의 범위 내에 있었다. 스텝/플레토 온도 프로그램을 설정하였다: 0.1°C/분의 가열 속도, 1°C의 스텝 및 1분의 플레토 지속시간. 스텝 업 가열을 78°C (최저 비점을 갖는 용매 성분에 의해 허용되는 최대 온도)로 설정하였다; 동일한 파라미터로, 스텝 다운 냉각을 적용하였다. 바이알을 탁도 프로브에 의해 모니터링하여 각 농도에 대한 용해 온도 (과열 램프) 및 자기-결정화 온도 (과냉각 램프)를 수득하였다.
- [0195] 모든 용매 조성물은 이전에 수집된 용해도 데이터에 잘 피팅된 규칙적 용해 프로파일을 제공하였다. 선택된 샘플을 여과에 의해 단리하고, XRPD에 의해 분석하였다: 형태 A와의 일치 확인되었다. 전반적으로, EtOAc/헵탄 80:20 비는 용해를 위한 우수한 옵션인 것으로 보였고, 한편 조성물 70:30은 시딩점으로서 바람직하였다. 후자는, 실제로, 초기 용액을 과포화 영역을 향해 편안하게 구동시키는 것이 가능한 실제 농도 범위를 제공하였다. 다른 측면에서, 60:40 용매 비에 대한 MSZW는 작동적 관점에서 너무 좁고 위험한 것으로 간주되었다.
- [0196] 특징화
- [0197] XRPD
- [0198] 표준 방법을 사용하여 엑스'셀레이터(X'Celerator) 검출기를 갖춘 패널리티컬 엑스퍼트 프로(Panalytical X'Pert Pro) 또는 엠피리안(Empyrean) 기기 상에서 투과 모드로 XRPD 스펙트럼을 수집하였다. 샘플에 Cu K α X 선을 조사하였다. 데이터를 패널리티컬 데이터 뷰어(Panalytical Data Viewer) 소프트웨어를 사용하여 평가하였다. 표준 스크리닝 데이터 수집 방법의 세부사항은 하기에 열거된다. AH 형태 A에 대한 대표적인 XRPD 그래프는 도 3에 제시된다. 형태 B에 대한 대표적인 XRPD 그래프는 도 5에 제시된다. 형태 C에 대한 대표적인 XRPD 그래프는 도 7 및 도 9에 제시된다.
- [0199] 시작 위치 [$^{\circ}$ 2 θ] 2.0104
- [0200] 종료 위치 [$^{\circ}$ 2 θ] 44.9864
- [0201] 스텝 크기 [$^{\circ}$ 2 θ] 0.0170
- [0202] 스캔 스텝 시간 [s] 59.6900
- [0203] 스캔 유형 연속식
- [0204] PSD 모드 스캐닝
- [0205] PSD 길이 [$^{\circ}$ 2 θ] 2.12
- [0206] 오프셋 [$^{\circ}$ 2 θ] 0.0000
- [0207] 발산 슬릿 유형 고정
- [0208] 발산 슬릿 크기 [$^{\circ}$] 0.4354
- [0209] 시편 길이 [mm] 10.00
- [0210] 측정 온도 [$^{\circ}$ C] 25.00
- [0211] 애노드 물질 Cu
- [0212] 의도된 파장 유형 K-알파
- [0213] K-알파1 [$\text{\AA}$] 1.54060
- [0214] K-알파2 [$\text{\AA}$] 1.54443
- [0215] K-베타 [$\text{\AA}$] 1.39225
- [0216] K-A2 / K-A1 비 0.50000
- [0217] 발생기 설정 40 mA, 40 kV

[0218] 회절계 유형 0000000011016732

[0219] 회절계 번호 0

[0220] 측각기 반경 [mm] 240.00

[0221] Dist. 포커스-발산 슬릿 [mm] 100.00

[0222] 입사 빔 단색기 없음

[0223] 스피닝 있음

[0224] TGA

[0225] TGA 분석은 TA Q5000 기기 상에서 실행하였다. TGA 방법 세부사항은 하기에 열거된다. AH 형태 A에 대한 대표적인 그래프는 도 4에 제시된다. 형태 B에 대한 대표적인 그래프는 도 6에 제시된다. 형태 C에 대한 대표적인 그래프는 도 8 및 도 10에 제시된다.

기기 파라미터	값
저울 퍼징 기체 [mL/min]	10
샘플 퍼징 기체 [mL/min]	25
기체	질소
온도-시간-속도	전형적으로 10 °C/min에서 실온에서 250/350 °C까지
전형적인 샘플 양 [mg]	통상적으로 2mg에서 20mg까지
Pan [Pt/Al]	밀봉된 알루미늄(편칭됨)

[0226]

[0227] DSC

[0228] DSC 분석은 TA Q5000 기기 상에서 실행하였다. DSC 방법 세부사항은 하기에 열거된다. AH 형태 A에 대한 대표적인 그래프는 도 4에 제시된다. 형태 B에 대한 대표적인 그래프는 도 6에 제시된다. 형태 C에 대한 대표적인 그래프는 도 8 및 도 10에 제시된다.

기기 파라미터	값
저울 퍼징 기체 [mL/min]	10
샘플 퍼징 기체 [mL/min]	25
기체	질소
온도-시간-속도	전형적으로 10 °C/min에서 실온에서 250/350 °C까지
전형적인 샘플 양 [mg]	통상적으로 1mg에서 5mg까지
Pan [Pt/Al]	밀봉된 알루미늄(편칭됨)

[0229]

[0230] 실시예 2. 수컷 CD 래트에서의 정맥내 및 경구 조사 교차 약동학적 연구

[0231] 본 연구는 수컷 스프라그 돌리 래트 (3마리/군)에서, 물 중 2.5% N-메틸-2-피롤리돈 (NMP) + 1% 솔루톨 HS15의 용액으로서 1 mg/kg에서의 단일 IV (정맥내) 투여 또는 7일 회복과 함께 교차로 동일한 동물에게 투여된 5 및 50 mg/kg에서의 3종의 제제의 PO (경구) 투여 후 화합물 1 AH 형태 A의 PK를 평가하였다. PO 투여를 위해 화합물을 나노밀링된 현탁액 (제제 A)으로서 또는 2종의 상이한 용액 (제제 B 또는 C)으로서 제제화하였다.

[0232] 일련의 혈장 샘플을 투여 후 24시간까지 때때로 수집하고, 화합물 1의 수준을 각각의 혈장 샘플에서 LC-MS/MS에 의해 결정하였다. 약동학적 파라미터를 결정하였고, 이를 표 8에 제시한다.

[0233] 표 8. 수컷 래트에게 단일 정맥내 경구 투여 후 화합물 1의 혈장 약동학적 파라미터

용량(mg/kg)	경로	제제	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng.h/mL)	F%
1	IV		NA	595	2910 ¹	NA
5	PO	A	8.00	1130	9140	62.8
50	PO	A	6.00	8850	168000	100
5	PO	B	8.00	2740	26800	100
50	PO	B	8.00	7980	140000	96.5
5	PO	C	6.00	1310	14200	97.7
50	PO	C	8.00	7210	128000	87.6

[0234]

[0235] NA - 해당 없음

[0236] ¹ - AUC_{inf}를 IV 용량에 대해 보고하고, F%를 결정하는 데 사용하였다.

[0237] A - 밀리큐(MilliQ) 물 중 2% (w/w)의 HPMC 603 및 0.5% (w/w) SLS 중 나노밀링된 현탁액 (10% (w/w) 화합물 1).

[0238] B - 물 중 40% PEG 400, 20% 트랜스큐톨(Transcutol), 10% Vit E TPGS, 0.5% 폴록사머(Poloxamer) 407

[0239] C - 물 중 5% DMSO, 0.5% HPMC

[0240] 각각의 PO 용량 후에 용량 후 0.5 내지 2시간 후에 초기 혈장 피크가 존재하였고, 이어서 수준이 감소하였고, 용량 후 6 - 8시간에 제2의 보다 높은 피크가 존재하였다. IV에 대한 AUC_{inf} 및 PO 용량에 대한 AUC_{last}로부터 계산된 F%는 모든 제제에 대해 높았다.

[0241] 제제 A는 각각 5 및 50 mg/kg에서의 표준 제제 C의 값보다 0.6 및 1.3배 더 높은 PO 노출 (AUC_{last}로서)을 나타내었다.

[0242] 제제 B는 각각 5 및 50 mg/kg에서의 표준 제제 C의 값보다 1.8 및 1.1배 더 높은 PO 노출 (AUC_{last}로서)을 나타내었다.

[0243] 50 mg/kg에서, 화합물 1에 대한 가장 높은 전신 노출 (AUC_{last}, 168000 ng.h/mL)뿐만 아니라 가장 높은 C_{max} (8847 ng/mL)를 나노현탁액 제제 (형태 A)에서 관찰하였고, 이 제제를 래트 및 원숭이에서 28일 독성학 연구에 사용하였다.

[0244] IV 용량 후, T_{1/2}는 4.49시간이고, V_{dss}는 2.23 L/kg이고, CL은 5.98mL/분/kg 이었다.

[0245] 실시예 3. 화합물의 제제를 제조하는 방법

[0246] 1. 나노현탁액 조성물

[0247] 화합물 1의 AH 형태 A에 적합한 나노-현탁액 조성물을 선택하기 위해 연구를 수행하였다. 이들 배지 중에 나노-밀링된 현탁액의 실행가능성 및 안전성을 검증하기 위해 3종의 정성적으로 상이한 비히클을 각각 200g의 규모로 제조하였다.

[0248] 적절한 양의 중합체 및 계면활성제를 정제수 (밀리큐®) 중에서 가용화시킴으로서 비히클을 미리 제조하였다. 물질의 완전한 가용화를 자기 교반에 의해 달성하였다. 이어서, 화합물 1 형태 A를 제조된 비히클에 첨가하고, 현탁시켰다 (균질 현탁액은 모든 조성물에 대해 대략 15분 내에 달성되었음).

[0249] 물질의 목록은 표 9에 제시된다. 정성적 및 정량적 제제 조성물은 표 10에 제시된다.

[0250] 표 9. 물질의 목록

물질	기능	상표명
화합물 1 형태 A	활성 물질	N/A
폴리포르 PS80	계면활성제	트윈(Tween) 80
소듐 라우릴 술페이트	계면활성제	폴리포르 SLS 파인
히프로멜로스 2910	중합체	파마코트(Pharmacoat) 603
히프로멜로스 2910	중합체	파마코트 606
이트륨 지르코니아 비드 0.4 mm	연마재	N/A
이트륨 지르코니아 비드 0.1 mm	연마재	N/A
정제수	용매	N/A

[0251]

[0252] 표 10. 조사된 정성적 조성물

현탁액 조성물						
배치 번호	조성물 1		조성물 2		조성물 3	
물질	% (w/w)	g/배치	% (w/w)	g/배치	% (w/w)	g/배치
화합물 1 형태 A	10.00	20.00	10.00	20.00	10.00	20.00
폴리소르베이트 80	2.50	5.00	--	--	--	--
HPMC 606	--	--	2.00	4.00	--	--
HPMC 603	--	--	--	--	2.00	4.00
SLS	--	--	0.50	1.00	0.50	1.00
밀리큐 물	87.50	175.00	87.50	175.00	87.50	87.50
합계	100.00	200.00	100.00	200.00	100.00	200.00

[0253]

[0254] 나노밀링 공정의 실행가능성을 조사하기 위해, 소규모 다이노밀(Dynomill) (다이노밀 RL)을 이 단계에서 사용하였다. 조립 시, 밀링 챔버를 분쇄 매질 비드로 총 부피 (50 mL)의 65%까지 충전하였다 (32.5 mL의 0.4 mm YTZ 밀링 비드와 동등함, 대략 120g에 상응함). 제조된 나노-현탁액을 말변 마스터사이저(Malvern Mastersizer) (LLS)에 의해 입자 크기 분포 (PSD)에 대해 특징화하였다.

[0255] 말변 제타 사이저(Malvern Zeta sizer) (Z-사이저)에 의한 입자 크기 분포;

[0256] Z-전위; X선 회절 (XRPD);

[0257] 검정/ HPLC에 의한 불순물; 및

[0258] HPLC에 의한 균질성.

[0259] 나노밀링된 조성물의 물리적 및 화학적 특징화에 기초하여, 하기 결론을 내릴 수 있다:

[0260] - 조성물 2 및 조성물 3은 60분의 밀링 후에 도달된 표적 크기를 갖는 유사한 PSD 특징 (일봉 분포)을 나타낸 반면, 조성물 1은 > 1 μ m의 입자의 존재 하에 이봉 분포를 나타내었다.

[0261] - 조성물 2 및 조성물 3은 전형적인 안정한 나노-현탁액 생성물과 비슷하게 보다 우수한 Z-전위 값을 나타낸다 (-25 mV 보다 낮은 값).

[0262] - XRPD 데이터는 나노-밀링 공정이 모든 3종의 조성물에 대해 결정질 형태에 영향을 미치지 않음을 나타내었다.

[0263] 모든 3종의 나노-현탁액 조성물을 안정성 연구 (냉장 조건만)에 적용하였다. 7일 안정성의 결과는 제제의 외관, 교반 방법 및 샘플링 지점에 초점을 맞추었다.

[0264] 비공식 안정성: 7일 시점

[0265] 3종의 제조된 나노-현탁액을 7일 후에 특징화하고, 냉장 조건에서 저장하였다. 수행된 분석은 하기와 같았다:

[0266] 말변 마스터사이저에 의한 레이저 광 산란에 의한 입자 크기 분포;

[0267] 말변 제타사이저에 의한 Z-전위 측정;

- [0268] X선 패턴 회절; 및
- [0269] HPLC에 의한 균질성 및 불순물.
- [0270] 물리적 및 화학적 특성화로부터의 결과에 기초하여, 조성물 1은 보다 불안정하고 균질하지 않은 것으로 확인되었다.
- [0271] 비공식 안정성: 14일
- [0272] 조성물 2 및 3의 안정성을 냉장 조건 하에 저장하면서 14일에 걸쳐 평가하였다. 하기 시험을 수행하였다:
- [0273] 말번 마스터사이저에 의한 레이저 광 산란에 의한 입자 크기 분포;
- [0274] 말번 제타사이저에 의한 Z-전위 측정; X선 패턴 회절; 및 HPLC에 의한 균질성 및 불순물
- [0275] 물리적 및 화학적 특성화로부터의 결과에 기초하여, 조성물 2 및 3 둘 다는 냉장조건 하에 14일 동안 안정한 것으로 간주될 수 있다. 그러나, 조성물 3은 보다 바람직한 Z-전위 값을 나타내었다.
- [0276] 이러한 고려사항에 기초하여, 하기 조성물을 사용하여 하기 활성을 수행하였다.
- [0277] 표 11. 진행될 조성물

물질	% (w/w)
화합물 1 AH 형태 A	10.0
HPMC 603 - 히프로멜로스 603	2.0
SLS - 콜리포르 SLS 파인	0.5
정제수	87.5
합계	100.0

[0278]

[0279] 2. 경구 제제 개발

[0280] 표 12. 물질의 목록

물질	기능	상표명
화합물 1 AH 형태 A	활성 물질	N/A
소듐 라우릴 술페이트	계면활성제	콜리포르 SLS 파인
히프로멜로스 2910	중합체	파마코트 603
YTZ (이트리아-안정화된 지르코니아) 비드 0.4 mm	연마재	N/A
이트륨 지르코니아 비드 0.2 mm	연마재	N/A
정제수	용매	N/A
락토스 1수화물	담체	슈퍼탭(Supertab) 11 SD
만니톨	담체	펄리톨(Pearlitol) 200 SD
마그네슘 스테아레이트	윤활제	리가메드 MF-2-V
크로스카르멜로스	붕해제	Ac-디-졸
HPMC 크기 0 스웨덴-오렌지 캡슐	캡슐 쉼	N/A
HPMC 크기 00 스웨덴-오렌지 캡슐	캡슐 쉼	N/A

[0281]

[0282] 제조된 나노-현탁액을 서브로트 (4개의 분취물)로 나누고, 상부 분무 과립화를 조사하는 데 사용하였다. 2종의 수용성 별킹제 / 담체를 시험하였다:

[0283] - 락토스 1수화물, 슈퍼탭(Supertab) 11 SD (분무 건조 등급)

[0284] - 만니톨, 펄리톨(Pearlitol) 200 SD (분무 건조 등급)

[0285] 결정 성장을 억제하는 화합물-담체 매트릭스를 달성하기 위해, 소량의 상기 언급된 물질을 분무될 나노밀링된 현탁액의 분취물에 가용화시켰다 (화합물 1 농도와 1:1 비). 상부 분무 과립화 (2 약물 로드에서 2종의 담체)의 4가지 시험을 하기와 같이 수행하였다:

[0286] - 330g의 나노밀링된 물질 (별킹제로서 + 락토스 11SD 또는 만니톨 200 SD)을 550 g의 선택된 담체 상에 분무하여, 5 mg 캡슐 농도를 제조하기에 적합한 약물 로드인 대략 5%의 과립 DL을 수득하였다.

[0287] - 550g의 나노밀링된 물질 (별킹제로서 + 락토스 11SD 또는 만니톨 200 SD)을 100 g의 선택된 담체 상에 분무하

여, 50 mg 및 100 mg 캡슐 농도를 제조하기에 적합한 약물 로드인 대략 20%의 과립 DL을 획득하였다.

하기 표 13은 벌킹제로 희석 시 나노-현탁액의 조성물을 나타낸다:

표 13. 희석된 나노현탁액 조성물

	초기 나노-현탁액 조성물	5% DL 과립을 위한 희석된 나노-현탁액		21% DL 과립을 위한 희석된 나노-현탁액	
	% (w/w)	g/ 330g	% (w/w)	g/ 550g	% (w/w)
화합물 1	10.00	30.00	9.09	50.00	9.09
HPMC 603	2.00	6.00	1.82	10.00	1.82
SLS	0.50	1.50	0.45	2.50	0.45
물	87.50	262.50	79.55	437.50	79.55
벌킹제로서 펄리톨 200SD/락토스 11SD	N/A	30.00	9.09	50.00	9.09
합계	100.00	330.00	100.00	550.00	100.00

나노-현탁액의 분취물 중 벌킹제의 첨가 및 가용화 시, 상부 분무 과립화를 시작하기 전에 가온될 과립화기 용기에 담체를 로딩하였다. 하기 표 14 및 표 15는 제조된 4종의 과립의 조성물을 나타낸다:

표 14. 만니톨을 사용한 이론적 과립 조성물

	캡슐 1		캡슐 2	
	g/ 617.5g	% (w/w) 과립	g/ 500g	% (w/w) 과립
화합물 1	30.00	4.86	50.00	21.05
HPMC 603	6.00	0.97	10.00	4.21
SLS	1.50	0.24	2.50	1.05
벌킹제로서 만니톨 펄리톨 200SD	30.00	4.86	50.00	21.05
담체로서 만니톨 펄리톨 200SD	550.00	89.07	125.00	52.63
합계	617.50	100.00	237.50	100.00

표 15. 락토스를 사용한 이론적 과립 조성물

	캡슐 3		캡슐 4	
	g/ 617.5g	% (w/w) 과립	g/ 500g	% (w/w) 과립
화합물 1	30.00	4.86	50.00	21.05
HPMC 603	6.00	0.97	10.00	4.21
SLS	1.50	0.24	2.50	1.05
벌킹제로서 락토스 11SD	30.00	4.86	50.00	21.05
담체로서 락토스 11SD	550.00	89.07	125.00	52.63
합계	617.50	100.00	237.50	100.00

공정 실행가능성을 조사하고 후속 캡슐 제조를 위한 충분한 물질을 생성하기 위해 4개의 상부 분무 과립화를 수행하였다. 생성된 과립 (5% 및 20% DL)은 시각적으로 상이하게 보였다: 락토스 및 만니톨 기반 과립 둘 다에 대한 조대 응집체는 20% DL인 반면, 매우 미세한 응집체는 5% 과립 DL로 보였다.

하기 제조 배치에 대한 일반적 관찰로서, 이들 실행가능성 시험을 특히 20% DL에 대해 준최적 배치 규모로 수행하였고 (담체의 적은 양으로 인한), 두 약물 로드 모두에서 과립화기 벽에 대한 미세한 입자의 약간의 부착이 관찰되었다. 이어서, 배치 규모 및 공급 속도의 조정을 하기 배치로 수행하였다.

4종의 제조된 과립을 하기에 대해 특징화하였다: 건조 감량 (LOD) (IPC); 입자 크기 분포 (PSD); X선 패턴 회절 (XRPD); 재구성 시의 입자 크기; 재구성된 XRPD; 벌크 및 탭 밀도; 과립 균질성; 및 불순물 프로파일.

공정 능력 관점에서, 락토스 조성물은 만니톨과 비교하여 더 우수한 특성을 갖는다 (과립화기 챔버에서의 분말

블렌드 이동). 또한, 락토스를 사용한 21% DL의 과립은 투입 나노-현탁액 PSD로 재구성될 수 있는 유일한 조성물이었다.

[0300] 이러한 고려사항에 기초하여, 락토스는 담체로서 유리하다.

[0301] 과립의 부형제를 수동 캡슐 충전 전에 4개의 과립 배치에 첨가하였다. 이 단계에서, 4% (w/w)의 붕해제 (크로스카르멜로스, Ac-디-줄) 및 1% (w/w)의 윤활제 (마그네슘 스테아레이트)를 각각의 과립 배치에 첨가하였다.

[0302] 과립을 추가의 과립상 물질과 블렌딩하는데 사용한 장비는 적절한 보울 크기 (20% (w/w) 과립의 경우 1 L 보울 및 5% (w/w) 과립의 경우 2 L 보울)가 장착된 저전단 블렌더 (파마텍(Pharmatec))였다.

[0303] 붕해제 및 윤활제를 500 마이크로미터 스크린을 통해 직접 과립을 함유하는 보울 내로 체질하고, 각각 17 rpm에서 10분 및 17 rpm에서 3분 동안 블렌딩하였다.

[0304] 사용된 각각의 담체에 대해 2개의 약물 로드를 제조하였고, 이는 구체적으로:

[0305] - 4.62%에서의 최종 블렌드를 사용하여 5 mg 캡슐 농도를 제조하였다.

[0306] - 20.00%에서의 최종 블렌드를 사용하여 50 mg 및 100 mg 캡슐 농도 둘 다를 제조하였다.

[0307] 최종 블렌드 조성을 % (w/w)로서 표 16에 기록하였다:

[0308] 표 16. 최종 블렌드 조성

담체	만니톨	만니톨	락토스	락토스
	%(w/w)	%(w/w)	%(w/w)	%(w/w)
과립내 상				
화합물 1 형태 A	4.62	20.00	4.62	20.00
HPMC	0.92	4.00	0.92	4.00
SLS	0.23	1.00	0.23	1.00
별킹제	4.62	20.00	4.62	20.00
담체	84.62	50.00	84.62	50.00
과립외 상				
크로스카르멜로스	4.00	4.00	4.00	4.00
마그네슘 스테아레이트	1.00	1.00	1.00	1.00
합계	100.00	100.00	100.00	100.00

[0309]

[0310] 별킹제 조사

[0311] 1,800g의 나노밀링된 물질 (별킹제 없음)을 500g의 락토스 11 SD (담체) 상에 분무하여 대략 24% 과립 DL을 수득하였다. 하기 표 17은 제조된 과립의 조성물을 나타낸다:

[0312] 표 17. 벌킹제가 없는 과립 조성물

	과립 조성물	
	% (w/w)	g/ 배치
화합물 1	24.83	180.00
히프로멜로스 603	4.97	36.00
소듐 라우릴 설페이트	1.24	9.00
물	건조 동안 제거됨	
담체로서 락토스 11SD	68.97	500.00
합계	100.00	725.00

[0313]

[0314] 가공성의 관점에서, 보다 많은 양의 담체 (500g)가 과립화기 보울 용량에 적합하여, 가열 및 과립화 동안 담체의 적절한 이동을 가능하게 하였다: 과립화기 및 담체의 예열 시, 분무를 매우 낮은 공급 속도 (대략 2g/분)로 시작한 다음, 28-35℃의 생성물 온도를 유지함으로써 대략 12g/분에 도달할 때까지 공정 동안 증가시켰다. 제조된 과립은 미세하지만 시각적으로 과립화된 것으로 보였고, 92.14%의 최종 수율을 가졌다 (669g의 과립).

[0315] 입자 크기 분포 (LLS 및 체 분석에 의함)

[0316] PSD의 관점에서, 배치는 이전 실시예에 따라 조밀한 일봉 크기 분포를 나타내지만, 보다 작은 x90이 관찰되었다 (실행가능성으로부터 340 마이크로미터 대 500 마이크로미터). 레이저 광 산란에 의해 검출된 값은 체 분석 결과와 일치한다.

[0317] 나노현탁액에 대한 예시적인 PSD는 표 18에 제시된다.

[0318] 표 18. 과립 조성물의 PSD 특징화. 보고된 값은 3회 실행의 분석으로부터 평균내었다.

	과립 조성물		
	실행 1	실행 2	실행 3
x10 (마이크로미터)	0.070	0.070	0.070
x50 (마이크로미터)	0.135	0.134	0.134
x90 (마이크로미터)	0.301	0.287	0.288

[0319]

[0320] X선 패턴 회절 (XRPD):

[0321] 20% DL 과립의 XRPD (담녹색 트레이스)는 화합물 1의 존재를 나타낸다.

[0322] 재구성 시 입자 크기 분포

[0323] 제조된 과립을 나노 범위까지의 재구성에 대해 시험하였다. 재구성 동역학은 이전 실시예 동안 제조된 락토스 조성물과 비교하여 더 낮다: 이전에 관찰된 보다 빠른 동역학은 화합물-화합물 입자 사이의 "안정화제" 및 "입체 억제제"로서 작용하는 벌킹제의 존재에 기인할 수 있고, 이는 응집체의 형성을 방지한다. 이것에도 불구하고, 화합물 입자의 일부는 동일한 나노-범위의 투입 나노현탁액에서 자유롭게 재구성되었다.

[0324] 재구성 시 벌크 및 탭 밀도

[0325] 조성물은 "하우스너(Hausner) 비" 지수에 의해 확인된 바와 같이, 이전 실시예에 비해 유동 특성에서의 개선을

나타내었다.

[0326] 과립 균질성

[0327] 과립을 균질성에 대해 체크하였다. 6개의 샘플을 벌크로부터 취하였다. 하기 표에 보고된 바와 같이, 실행가능성 시험 동안 검출된 보다 낮은 평균 (87% (w/w))과 대조적으로, 평균 100.76%의 이론적 약물 로드를 갖는 과립에 대해 우수한 효능을 획득하였으며, 이는 해당 단계에서 부적합한 배치 크기의 영향을 확인시켜 준다. 다소 더 높은 RSD가 관찰되었으나, 허용가능성의 한계 내에 있다 ($RSD < 5\%$).

[0328] 불순물은 검출되지 않았다 (0.05% 미만).

[0329] 용해 평가를 위한 캡슐 충전

[0330] 벌킹제의 부제가 화합물 방출에 영향을 미치는지를 이해하기 위해, 과립으로 100 mg 농도로 제조된 6개의 수동 충전된 캡슐에 대해 용해 시험을 수행하였다. 용해 시험은 벌킹제의 부제가 화합물 방출을 개선시킨다는 것을 확인하였다. 개별 캡슐 사이에 매우 높은 가변성이 여전히 존재하더라도 (이전에 관찰된 바와 같음), 90% 초과 방출이 모든 샘플에 대해 60분에 달성된다.

[0331] 실시예 4. 시험관내 연구

[0332] 인간 수송체 P-gp, OATP1B1, OATP1B3 및 BSEP의 시험관내 억제

[0333] 화합물 1 형태 A가 인간 수송체 P-당단백질 (P-gp), 유기 이온 수송 폴리펩티드 (OATP)1B1 및 OATP1B3의 억제제가 될 수 있는 시험관내 잠재력을 다양한 시험관내 세포 시험 시스템에서, 및 BSEP에 대해서는 막 소포에서 평가하였다.

[0334] 시험 화합물과 함께 실행된 인큐베이션으로부터 결정된, 양성 대조군 억제제의 존재 하의 프로브 기질의 수송체-매개 활성의 감소는, 시험관내 시험 시스템이 수송체 억제제를 확인할 수 있음을 확인시켜 주었다.

[0335] 현재 검정 조건 하에, 화합물 1 형태 A는 각각 27.7, 6.74, 32.0 및 13.9 μM 의 IC_{50} 으로, P-gp, OATP1B1, OATP1B3 및 BSEP를 통해 매개되는 프로브 기질 수송의 억제제였다.

[0336] 인간 CYP 효소를 과다-발현하는 슈퍼숨™에서의 시험관내 CYP450 반응 표현형결정 연구

[0337] 화합물 1 형태 A의 I상 대사에 관련된 CYP450 효소를 시험관내에서 조사하였다. 화합물 1 형태 A는 CYP1A2, CYP2D6 및 CYP3A4에 의해 각각 64, 14 및 176분의 $T_{1/2}$ 값으로, 및 각각 0.261, 0.984, 및 0.0786 $\mu\text{L}/\text{분}/\text{pmol}$ CYP의 CL_{int} 로 대사되었다. CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 및 CYP2C19에 의한 화합물 1 대사의 증거는 관찰되지 않았다.

[0338] 화합물 1 형태 A 대사에 대한 각각의 CYP의 예측된 기여를 인자 방법의 상대 활성을 사용하여 평가하였다. 이들 계산은 CYP1A2, CYP3A4 및 CYP2D6이 각각 총 대사의 43.1, 38.9 및 18%를 담당한다는 것을 나타내었다.

[0339] 인간 간 마이크로솜에서의 CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 및 CYP3A4의 시험관내 CYP 억제

[0340] 본 연구는 CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 및 CYP3A4를 향한 화합물 1 형태 A의 잠재적 억제 효과를 평가하였다. 각각의 CYP의 공지된 억제제를 양성 대조군으로 사용하였다.

[0341] 결과는 화합물 1 형태 A가 각각 1.95, 6.17, 12.4, 52.1 및 55.7 μM 의 IC_{50} 으로의 CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2C8 및 CYP3A4 (단지 아토르바스타틴)에 대한 IC_{50} 으로 여러 CYP 효소를 억제하였음을 보여주었다.

[0342] 기질로서 미다졸람 또는 니페디핀을 사용한 CYP2D6 또는 CYP3A4의 억제는 없었다.

[0343] 인간 간 마이크로솜에서의 CYP2D6 및 CYP3A4의 시험관내 대사 의존성 억제 연구

[0344] 본 연구는 인간 간 마이크로솜에서 CYP3A4 및 CYP2D6을 향한 화합물 1 형태 A의 대사 의존성 억제 잠재력을 평가하였다. 트롤레안도마이신 및 파록세틴은, CYP3A4 및 CYP2D6의 공지된 대사 의존성 억제제이고, 각각 양성 대조군으로서 사용하였다.

[0345] 전체적인 결과는 화합물 1 형태 A가 CYP3A4 및 CYP2D6의 대사 의존성 억제제가 아님을 보여주었다.

[0346] 화합물 1 형태 A에 의한 PXR 및 AhR 수용체 활성화

[0347] 본 연구의 목적은 화합물 1 형태 A의 인간 및 래트 프로그난 X 수용체 (PXR) 및 인간 및 래트 아릴 탄화수소 수용체 (AhR) 수용체 활성화 잠재력을 결정하는 것이었다. PXR의 활성화는 CYP3A4/5 및 CYP2C6의 유도에 대한 마

커이고, AhR의 활성화는 CYP1A의 유도에 대한 마커이다.

- [0348] 화합물 1은 5.05 μ M의 계산된 F2 값으로 인간에서 4.58의 평균 최대 배수 활성화 (양성 대조군의 29.6%)로 PXR 수용체를 활성화시켰다. 평균 활성화는 30 μ M에서 래트에서 4.70배였다.
- [0349] 화합물 1은 30 μ M에서 인간에서 1.78 (양성 대조군의 1.11 %) 및 래트에서 1.42 (양성 대조군의 0.946%)의 평균 최대 배수 활성화로 AhR 수용체를 활성화시켰다. 이는 화합물 1이 CYP3A4 및 CYP2C6의 잠재적 유도제임을 시사한다.
- [0350] 실시예 5. 생체내 연구
- [0351] 화합물 1 (예를 들면, 형태 A)은 생리학적 Glu 활성화를 보존하면서 알츠하이머의 촉발된 이상 시냅스 신호전달을 방지하였다. 연구는 설치류 및 비-인간 영장류에서 유해 효과 수준보다 250배 더 낮은 용량에서 경구 화합물 1이 뇌의 mGluR5 부위를 효과적으로 점유하였음을 [^{18} F]FPEB PET에 의해 가시적으로 보여주기 위해 수행되었다. 노화된 트랜스제닉 및 이중 녹-인 마우스 알츠하이머 모델의 경우, [^{18} F]SynVesT-1을 사용한 SV2A PET 영상화는 피질 및 해마 시냅스 밀도의 감소를 밝혀내었고, 이는 화합물 1을 사용한 처리에 의해 완전히 회복되었다. 질환-변형 이익은 약물 휴약 후에도 지속된다. 이중 녹-인 마우스에서의 타우 축적은 화합물 1 처리에 의해 또한 감소하였다. 단일 핵 전사체학은 화합물 1 처리가 신경교보다 뉴런에서 훨씬 더 큰 정도로 발현 패턴을 정상화하였음을 입증하였다. 소교세포 매개자 C1q의 생산은 화합물 1에 의해 변경되지 않았지만, 시냅스로의 알츠하이머-유전자-의존성 C1q 국제화 및 시냅스 포식이 방지되었다. 따라서, mGluR5의 선택적 조절은 뉴런 유전자 발현 변화를 역전시켜 소교세포 매개자에 의한 손상으로부터 시냅스를 보호하였다.
- [0352] [^{18} F]FPEB 변위 연구
- [0353] mGluR5 PET 리간드인 [^{18} F]FPEB를 사용하여 마우스에게 수용체 점유율을 평가하였다. 마우스에게 상이한 용량의 화합물 1을 1일 2회 경구로 투여하였다. 뇌에서 이용가능한 mGluR5 부위를 마취된 마우스에서 단일 용량 1시간 후 피크에서, 및 7일의 1일 2회 (b.i.d.) 경구 투여 후 최저에서 둘 다 평가하였다. 3.75 mg/kg b.i.d. 용량은 투여 기간 전반에 걸쳐 >90% 수용체 점유율을 유지한다. 이는 15 nM의 유리 최저 약물 수준 및 mGluR5로부터의 [^{3} H]-MPEPy 변위에 대한 화합물 1의 억제제 상수 (K_i)가 0.6 nM인 것과 일치한다. 3.75 mg/kg b.i.d. 투여 요법은 K_i 를 25배 초과하는 유리 약물을 유지한다. 도 1에 제시된 바와 같이, 화합물 1은 마우스의 뇌 내로의 [^{18} F]FPEB의 흡수를 차단할 수 있다. 변위 연구를 예상 최저 수준에서 수행하였고, 3가지 용량 수준: 0.42, 1.25 및 3.75 mg/kg에서 수행하였다. 3.75 mg/kg 용량은 최저에서 >90% 수용체 점유율을 달성할 수 있었다.
- [0354] 휴약 기간을 갖는 APP/PS1 마우스 모델에서의 PET 영상화 및 면역조직화학 연구
- [0355] 본 연구의 목적은 화합물 1로의 처리 전 및 후에 대조군 및 APP/PS1 마우스의 시냅스 밀도를 평가하고, 약물 휴약 기간 후에 임의의 관찰된 효과의 가역성을 평가하는 것이었다.
- [0356] 비히클 (95% 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 400/5% 솔투름) 또는 7.5mg/kg/일 (3.75mg/kg q12)에서의 화합물 1을 대조군 및 APP/PS1 마우스에게 적어도 28일 동안 경구 투여에 의해 제공하였다. 마우스의 하위세트는 4주 후에 처리를 중단한 다음, 4-주 휴약 기간을 겪었다.
- [0357] 전환 관련성을 추가로 최대화하기 위해, 다른 연구에서 마우스를 시냅스 손실이 SV2A PET를 사용하여 검출가능한 지점까지 노화시켰다. 12개월령에, 해마/뇌간 [^{18} F]SDM-8 SUVR-1에 의해 측정된 바와 같은 시냅스 밀도가 야생형에 비해 APP/PS1 마우스에서 감소하였다. 중요하게는, 화합물 1로의 1-개월 처리 과정 후 동일한 마우스의 리스캔은 야생형 마우스와 매칭되는 수준으로의 시냅스 밀도의 매우 유의한 증가를 나타내었다.
- [0358] 대조군에 비해 APP/PS1 샘플에서 감소된 시냅스 밀도가 해마 및 피질 절편에서 시냅스전 및 시냅스후 마커 (SV2A 및 PSD-95)의 면역조직화학적 염색에 의해 확인되었다. 화합물 1-처리된 APP/PS1 샘플은 두 마커 모두 및 두 영역 모두에서 (비히클-처리된 샘플에 비해) 유의한 증가를 나타내었고; 시냅스 밀도의 관찰된 구제는 1개월 휴약 기간 후에 보존되었다.
- [0359] APP^{NLGF}/MAPT 마우스 모델에서의 SV2A PET 영상화 및 면역조직화학 연구
- [0360] 본 연구의 목적은 화합물 1로의 처리 전 및 후에 대조군 및 NL-GF 돌연변이를 보유하는 아밀로이드 전구체 단

백질/미세관-연관 단백질 타우 (APP^{NLGF}/MAPT) (dKI - 이중 녹-인) 마우스의 시냅스 밀도를 평가하는 것이었다. 비히클 (95% PEG-400/5% 솔루톨) 또는 7.5mg/kg/일 (3.75 mg/kg q12)에서의 화합물 1을 대조군 및 dKI 마우스에게 적어도 28일 동안 경구 투여에 의해 제공하였다.

[0361] 전환 관련성을 추가로 최대화하기 위해, 다른 연구에서 마우스를 시냅스 손실이 SV2A PET를 사용하여 검출가능한 지점까지 노화시켰다. 12개월령에, 해마/뇌간 [¹⁸F]SDM-8 SUVR-1에 의해 측정된 바와 같은 시냅스 밀도는 야생형에 비해 dKI 마우스에서 감소하였다. 중요하게는, 화합물 1로의 1개월 처리 과정 후 동일한 마우스의 리스캔은 시냅스 밀도의 매우 유의한 증가를 나타내었다.

[0362] 대조군에 비해 dKI 샘플에서 감소된 시냅스 밀도가 해마 및 피질 절편에서 시냅스전 및 시냅스후 마커 (SV2A 및 PSD-95)의 면역조직화학적 염색에 의해 확인되었다. 화합물 1-처리된 dKI 샘플은 (비히클-처리된 샘플에 비해) 해마에서 SV2A의 유의한 증가 및 대뇌 피질에서 두 마커 모두의 유의한 증가를 나타내었다.

[0363] 양성 알로스테릭 조정제 유도 발작의 예방

[0364] 본 연구의 목적은 mGluR5 수용체에 대한 화합물 1의 거울상이성질체 선택성을 발작 예방의 함수로서 평가하는 것이었다. mGluR5의 PAM은 C57/B16J 마우스에서 발작을 유도할 수 있는 것으로 이전에 보고되었다. 또한 단일 7.5 mg/kg 용량에서의 화합물 1이 (4R,5R)-5-(4-플루오로페닐)-4-(5-((5-플루오로피리딘-3-일)에티닐)피리딘-3-일)옥사졸리딘-2-온 (PAM)에 의해 유도된 발작을 예방하는 것으로 이전에 밝혀졌다.

[0365] 화합물 1 (0.12, 0.24, 0.47, 0.94, 1.88, 3.75 또는 7.5 mg/kg), 화합물 1의 거울상이성질체 (7.5, 15 또는 30 mg/kg) 또는 비히클을 3-11개월령의 C57/B16J 마우스에게 경구 위관영양에 의해 투여하였다. 2시간 후, PAM 화합물을 복강내 주사를 통해 20 mg/kg에서 투여하였다. 이어서, 동물을 투여 후 2시간 동안 관찰 및 비디오 기록을 위해 10 인치 직경 아크릴 케이지에 넣고, 발작을 라신 발작 점수화 기준을 사용하여 점수화하고, 0-1의 척도로 정규화하였다.

[0366] 화합물 1은 C57/B16J 마우스에서 mGluR5 PAM 유도 발작 활성의 용량 의존성 예방을 나타내었다. 화합물 1 (도 2의 SAM)은 1.09 mg/kg의 IC50으로 PAM-유도 발작을 억제하였다 (도 2). 고용량의 화합물 1의 거울상이성질체 (도 2의 eSAM)로의 전처리는 발작 예방 활성을 나타내지 않았다.

[0367] 화합물 1의 발작 예방 활성은 C57/B16J 마우스의 뇌에서 mGluR5 수용체의 용량 의존성 점유를 입증하였다. 고용량의 화합물 1의 거울상이성질체는 발작 활성의 감소를 나타내지 않았으며, 이는 수용체 결합이 입체선택적임을 시사한다.

[0368] 실시예 6. I상 임상 연구

[0369] 연구 설계의 개관

[0370] 이는 화합물 1의 단일 경구 용량의 안전성을 평가하기 위한 인지 장애의 병력이 없는 50 내지 80세 (포함)의 건강한 남성 및 여성 참가자에서의 개방-표지 단일 상승 용량 (SAD) 연구였다.

[0371] 각각 6명의 참가자의 6개의 코호트는 하기 용량 수준에서 공복 상태로 화합물 1의 단일 경구 용량을 받았고: 10, 40, 70, 100, 150 및 200 mg, 이어서 7일 동안 추적되었고; 10mg의 출발 용량은 15mg/kg의 GLP 28-일 래트 연구에서 래트 NOAEL의 140 mg 인간 등가 용량 (HED)의 <10%였다.

[0372] 연구 의약은 5, 50 또는 100 mg의 나노-밀링된 활성 제약 성분을 함유하는 캡슐이었고; 각각의 코호트에 대한 용량은 이들 캡슐의 조합을 사용하여 달성하였다. 용량은 입원환자 환경에서 투여되었으며 여기서 모든 참가자는 제3일에 퇴원 전에 면밀히 모니터링되었고, 추적 직접 방문은 제4일 및 제7일에 이루어지고, 일반적 건강에 대해 문의하는 전화 통화는 제5일에 이루어졌다.

[0373] 화합물 1 투여를 코호트 내에서 및 그 사이에서 주의깊게 모니터링하여 환자 안전성을 보장하고, 주어진 코호트 내의 모든 참가자가 연구를 완료한 후에 다음 용량 코호트를 개방할지 여부를 결정하고, 모든 이용가능한 임상 및 안전성 데이터를 조사자, 의료 모니터, DSMB 및 IND 스폰서가 검토하였다.

[0374] 연구 약물 투여 후, 활력 징후를 처음 8시간 동안 1시간마다, 이어서 제3일에 퇴원할 때까지 3시간마다 모니터링하고, ECG를 약물 투여 후 대략 6, 24, 및 48시간에 수행하였다. 의식의 변화를 모니터링하기 위해, 글래스고 코마 척도 (Glasgow Coma Scale) (GCS)를 투여 전에 시행하고, 이어서 처음 8시간 동안 2시간마다, 이어서 제3일에 퇴원할 때까지 3시간마다 시행하였다. 인지 또는 정신적 부작용을 모니터링하기 위해, MOCA, GDS, 및

NPIQ를 경구 용량 투여 전에 시행하고, 다시 투여후 대략 6시간 (대략 피크 농도), 및 투여후 대략 24시간에 시행하였다. 유해 사건을 계속적으로 모니터링하였다. 약물 용량 투여 전 및 제2일 및 제3일에 안전성 실험실 연구를 위해 혈액을 수집하였다.

[0375] 참가자 배치, 인구통계 및 기준선 특징

[0376] 총 36명의 참가자 (용량 코호트당 6명)가 시험에 등록되어 이를 완료하였다. 코호트에 걸쳐, 기준선에서의 평균 연령 및 체질량 지수 (BMI)는 각각 68.3 내지 72.8세 및 24.8 내지 27.8 범위였다.

[0377] 대다수의 참가자는 백인 (97%) 및 여성 (58.3%)이었고, 기준선에서 시행된 인지 및 우울증 척도에 대한 평균 점수는 인지 장애 또는 임상적으로 의미있는 우울증 징후를 나타내지 않았다 (표 20).

[0378] 표 20. 참가자 인구통계 및 기준선 특징

파라미터	코호트 1 (10 mg)	코호트 2 (40 mg)	코호트 3 (70 mg)	코호트 4 (100 mg)	코호트 5 (150 mg)	코호트 6 (200 mg)
연령, 평균 (SD)	70.9 (3.2)	71.3 (5.6)	70.3 (2.5)	68.3 (5.5)	72.8 (6.1)	68.1 (9.1)
성별						
남성 N (%)	2 (33.3 %)	2 (33.3 %)	2 (33.3 %)	2 (33.3%)	3 (50.0%)	4 (66.7%)
여성 N (%)	4 (66.7%)	4 (66.7%)	4 (66.7%)	4 (66.7%)	3 (50.0%)	2 (33.3%)
체중 (kg), 평균 (SD)	77.6 (13.3)	77.7 (23.5)	69.0 (7.3)	71.3 (10.8)	70.6 (9.3)	72.4 (15.4)
BMI (kg/m ²), 평균 (SD)	26.5 (4.6)	27.8 (6.2)	24.8 (3.3)	26.7 (3.5)	26.0 (2.2)	24.8 (3.5)
CDR, 평균 (SD) ¹	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)
논리적 기억 II 하위척도, 지연된, 평균 (SD) ²	14.2 (3.1)	13.8 (2.4)	11.2 (4.0)	11.3 (3.6)	13.2 (3.4)	13.8 (4.4)
MMSE, 평균 (SD) (점수 >25은 정상) ³	29.3 (0.5)	28.8 (1.5)	29.5 (0.5)	29.0 (0.6)	29.5 (0.8)	29.5 (0.8)

[0379]

파라미터	코호트 1 (10 mg)	코호트 2 (40 mg)	코호트 3 (70 mg)	코호트 4 (100 mg)	코호트 5 (150 mg)	코호트 6 (200 mg)
GCS, 평균 (SD) ⁴	15.0 (0.0)	15.0 (0.0)	15.0 (0.0)	15.0 (0.0)	15.0 (0.0)	15.0 (0.0)
GDS, 평균 (SD) ⁵	0.0 (0.0)	0.3 (0.8)	1.5 (1.5)	0.8 (1.0)	1.2 (1.9)	1.0 (0.9)
MoCA, 평균 (SD) ⁶	28.2 (2.1)	26.8 (2.3)	26.5 (3.4)	26.0 (2.9)	27.5 (1.4)	27.2 (1.6)

[0380]

[0381]

약어: BMI = 체질량 지수; CDR = 임상 치매 등급화 척도; GCS = 글래스고 코마 척도; GDS = 노인성 우울증 척도; MMSE = 간이 정신 상태 검사; MoCA = 몬트리올 인지 평가; SD = 표준 편차.

[0382]

¹ 0 초과와 점수는 인지 장애로 인한 진행성 저하를 나타낸다.

[0383]

² 1 내지 19의 범위의 점수; 점수가 높을수록 지연된 언어 회상이 더 우수함을 나타낸다.

[0384]

³ 1 내지 30의 범위의 점수; 점수가 높을수록 인지 성능이 더 우수함을 나타낸다.

[0385]

⁴ 3 내지 15의 범위의 점수; 점수가 낮을수록 의식 장애를 나타낸다.

[0386]

⁵ 0 내지 15의 범위의 점수; 점수가 높을수록 우울증의 가능성이 더 높음을 나타낸다.

[0387]

⁶ 0 내지 30의 범위의 점수; 점수가 높을수록 인지 성능이 더 우수함을 나타낸다.

[0388]

안전성 결과

[0389]

화합물 1의 단일 경구 용량은 임의의 참가자에서 사망, SAE, 또는 중증 TEAE가 관찰되지 않고 내약성이 우수하였다. 또한 임의의 참가자에서 GCS에 의해 측정된 바와 같은 의식의 임상적으로 유의한 변화, 또는 MOCA, GDS, 및 NPIQ에 의해 측정된 바와 같은 인지 또는 정신적 부작용의 어떠한 증거도 없었다. 모든 TEAE는 강도가 경도 또는 중등도였고, 8개의 TEAE는 치료와 관련될 가능성이 있는 것으로 고려되었고; 다른 모든 것은 관련될 가능성이 없는 것으로 평가되었다. 이들 관련될 가능성이 있는 TEAE는 3개의 짧은 구강 감각 (비정상적인 맛, 혀 자통, 구강 통증)의 보고, 1개의 짧은 어지럼증 에피소드, 2개의 일시적 두통 (아세트아미노펜 500 mg의 단일 용량으로 치료된 것)의 보고, 1개의 일시적 고혈압 에피소드, 및 고트리글리세리드혈증의 병력을 갖는 참가자에서 제7일에 트리글리세리드 증가의 1개의 실험실 측정으로 이루어졌다.

[0390]

등가물 및 범주

[0391]

관련 기술분야의 통상의 기술자는 상용 실험 만을 사용하여 본원에 기재된 개시내용에 따른 구체적 실시양태에 대한 많은 등가물을 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 본 개시내용의 범주는 상기 설명으로 제한되는 것으로 의도되지 않으며, 오히려 첨부된 청구범위에 제시된 바와 같다.

[0392]

청구범위에서, 단수형은 달리 나타내지 않는 한 또는 달리 문맥으로부터 명백하지 않는 한 하나 또는 하나 초과를 의미할 수 있다. 군의 하나 이상의 구성원 사이에 "또는"을 포함하는 청구범위 또는 설명은 달리 나타내지 않는 한 또는 달리 문맥으로부터 명백하지 않는 한, 군 구성원 중 하나, 하나 초과 또는 모두가 주어진 생성물 또는 공정에 존재하거나, 그에 사용되거나 또는 달리 그와 관련되는 경우에 충족된 것으로 간주된다. 본 개시내용은 군의 정확히 하나의 구성원이 주어진 생성물 또는 공정에 존재하거나, 그에 사용되거나, 또는 달리 그와 관련되는 실시양태를 포함한다. 개시내용은 하나 초과와 또는 전체 군 구성원이 주어진 생성물 또는 공정에 존재하거나, 그에 사용되거나, 또는 달리 그와 관련되는 실시양태를 포함한다.

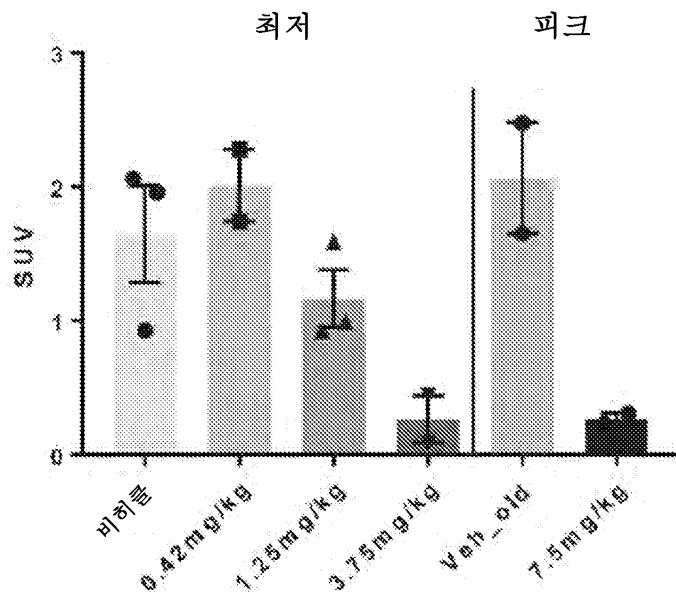
[0393]

또한, 용어 "포함하는"은 개방형이도록 의도되며, 추가의 요소 또는 단계를 허용하지만 그를 필요로 하지는 않는다는 것에 주목한다. 용어 "포함하는"이 본원에 사용되는 경우에, 용어 "로 이루어진"은 그에 따라 또한 포함되고 개시된다.

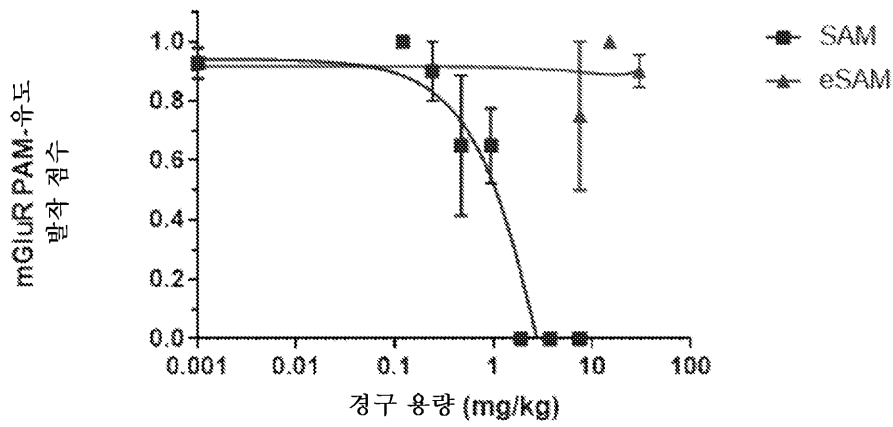
- [0394] 범위가 주어지는 경우, 중점이 포함된다. 추가로, 달리 나타내지 않는 한 또는 달리 문맥 및 관련 기술분야의 통상의 기술자의 이해로부터 명백하지 않는 한, 범위로서 표현된 값은 개시내용의 상이한 실시양태에서 언급된 범위 내의 임의의 구체적 값 또는 하위범위를, 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 범위의 하한치 단위의 1/10까지 가정할 수 있다.
- [0395] 또한, 선행 기술에 포함되는 본 개시내용의 임의의 특정한 실시양태는 청구항 중 어느 한 항 이상으로부터 명백하게 배제될 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 이러한 실시양태는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 것으로 간주되므로, 본원에서 명시적으로 배제를 제시하지 않더라도 이들 실시양태는 배제될 수 있다. 개시내용의 조성물의 임의의 특정한 실시양태 (예를 들어, 임의의 항생제, 치료제 또는 활성 성분; 임의의 제조 방법; 임의의 사용 방법 등)는 선행 기술의 존재와 관련되어 있든지 아니든지 간에, 임의의 이유로 어느 한 항 이상의 청구항으로부터 배제될 수 있다.
- [0396] 사용된 단어는 제한보다는 설명의 단어이고, 보다 넓은 측면에서 본 개시내용의 진정한 범주 및 취지로부터 벗어나지 않으면서 첨부된 청구범위의 범위 내에서 변화가 이루어질 수 있음을 이해하여야 한다.
- [0397] 본 개시내용이 여러 기재된 실시양태와 관련하여 어느 정도 길게 및 어느 정도 구체적으로 기재되었지만, 이는 임의의 이러한 특정사항 또는 실시양태 또는 임의의 특정 실시양태로 제한되어야 하는 것으로 의도되지 않으며, 선행 기술을 고려하여 이러한 청구범위의 가능한 가장 넓은 해석을 제공하고, 따라서 본 개시내용의 의도된 범주를 효과적으로 포괄하도록 첨부된 청구범위를 참조하여 해석되어야 한다.

도면

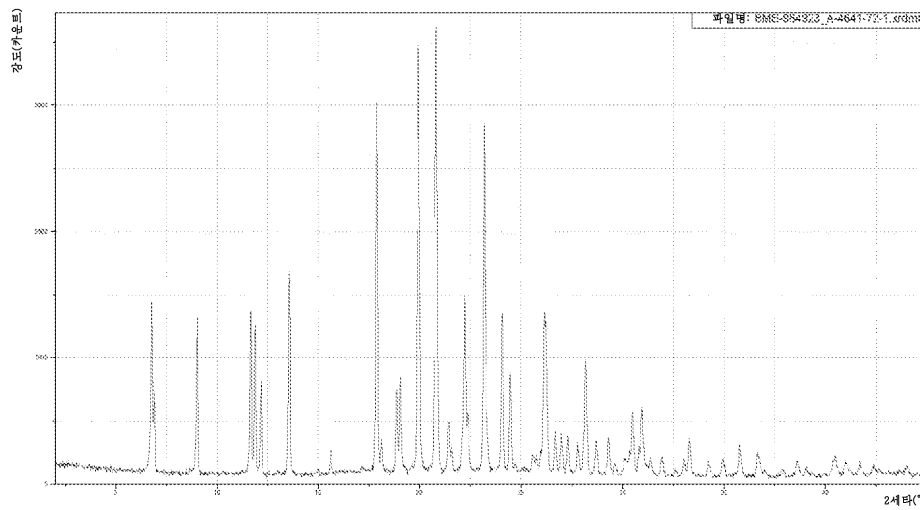
도면1



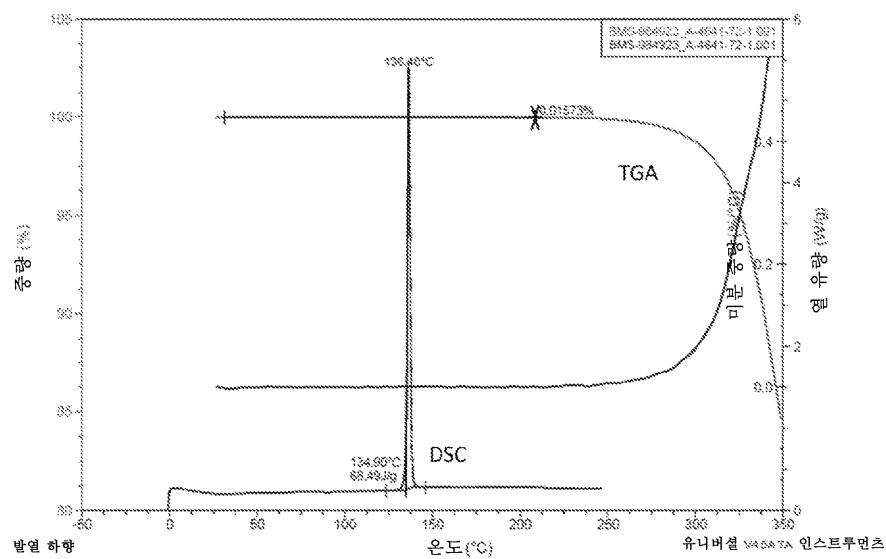
도면2



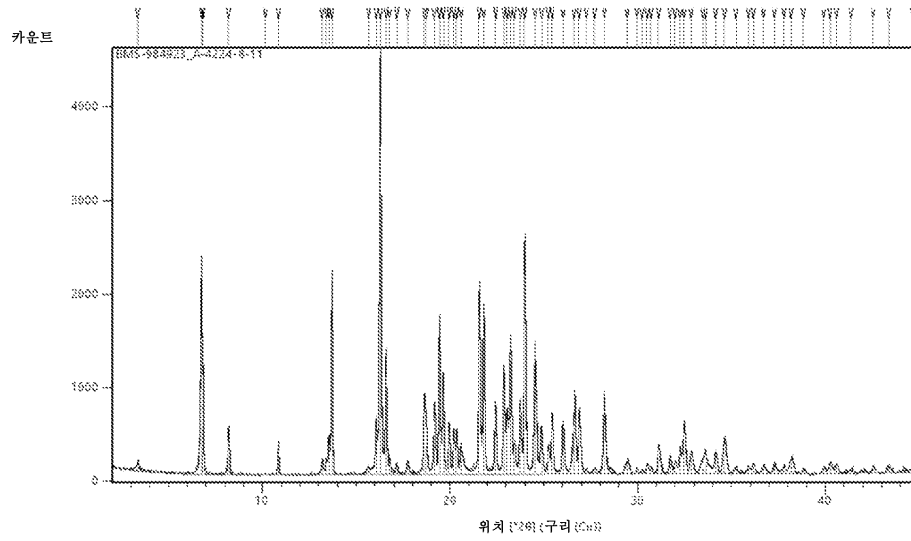
도면3



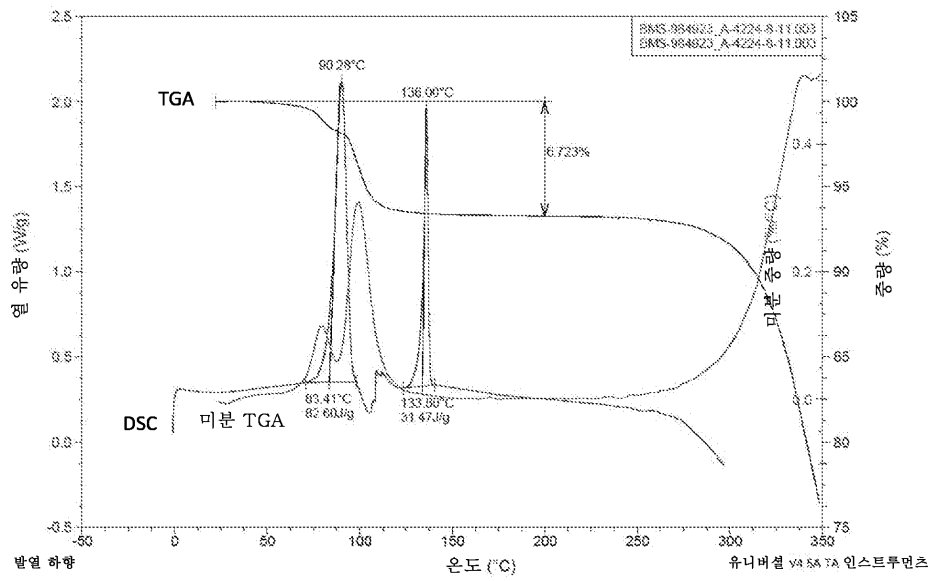
도면4



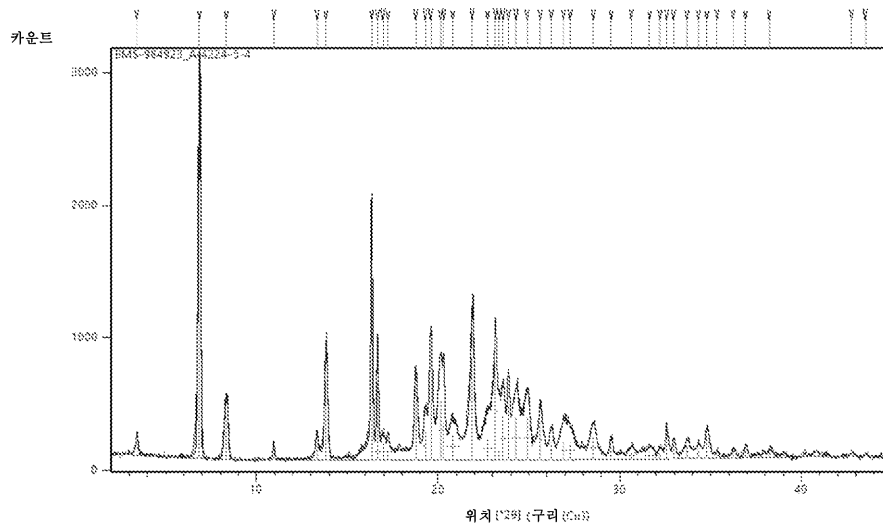
도면5



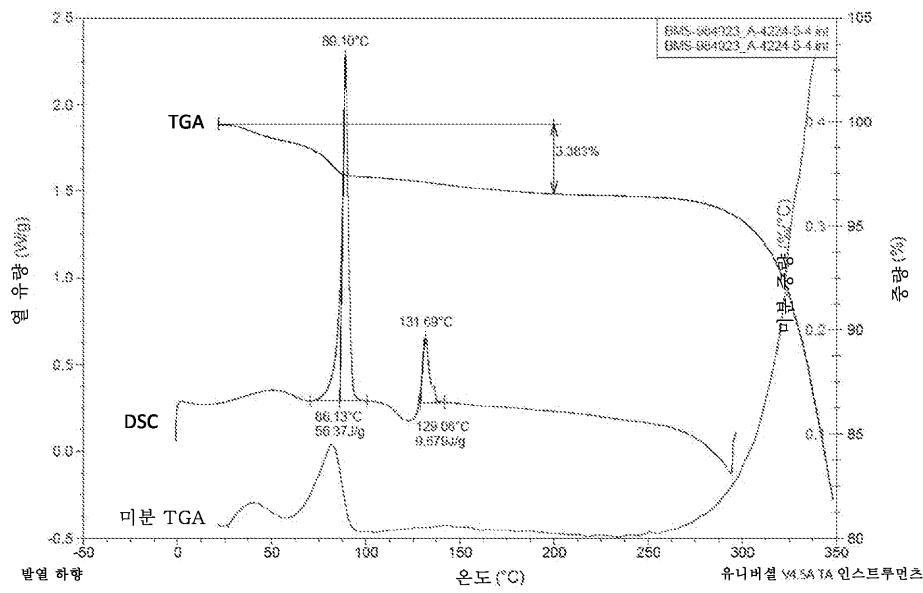
도면6



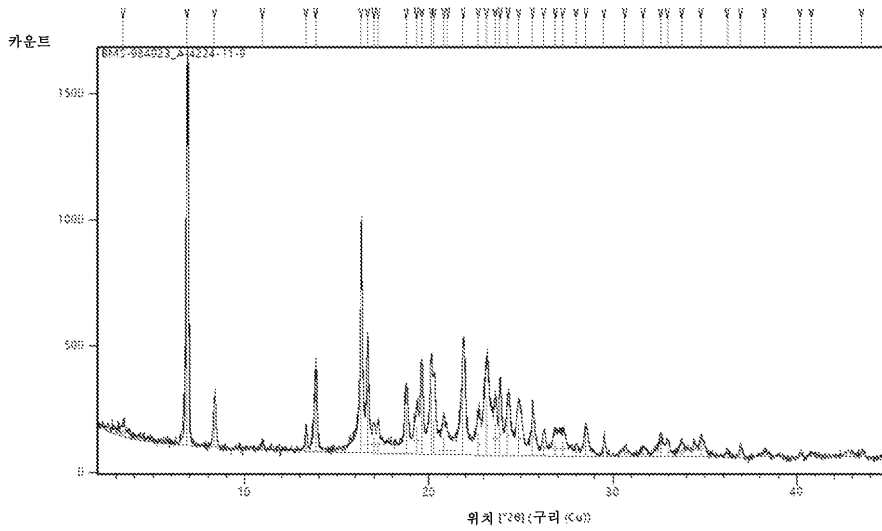
도면7



도면8



도면9



도면10

