



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0002550
(43) 공개일자 2017년01월06일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/551 (2006.01) A61K 31/5517 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
A61K 31/551 (2013.01)
A61K 31/5517 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2016-7033941</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2015년05월01일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2016년12월02일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2015/028798</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2015/168555
국제공개일자 2015년11월05일</p> <p>(30) 우선권주장
61/987,813 2014년05월02일 미국(US)
(뒷면에 계속)</p> | <p>(71) 출원인
은코에틱스 게엠베하
스위스 6006 루체른 바이스트라체 20</p> <p>(72) 발명자
노엘 케이
미국 94530 캘리포니아주 엘 세리토 테라스 드라
이브 8371</p> <p>(74) 대리인
김진희, 김태홍</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 29 항

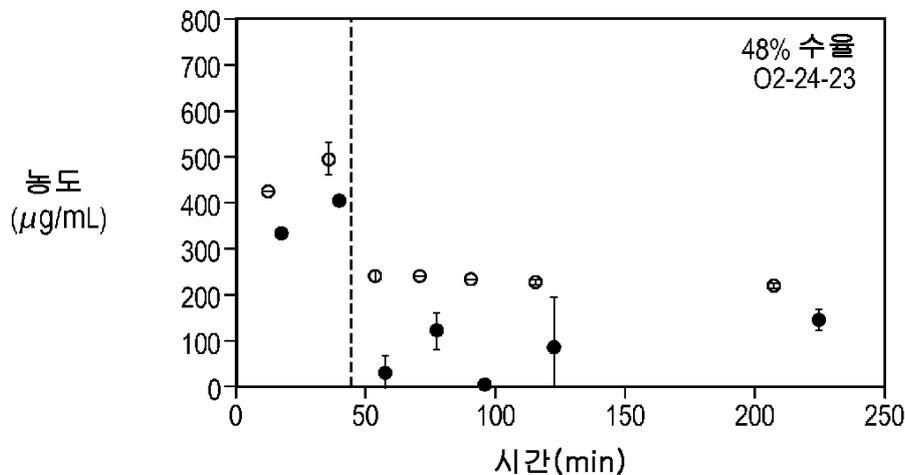
(54) 발명의 명칭 **티에노트리아졸로디아제핀 화합물을 사용한 내성 비호지킨 림프종, 수아세포종, 및/또는 ALK+ 비소세포 폐암의 치료 방법**

(57) 요약

화학식 (1)의 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물(여기서 R¹은 탄소수가 1-4인 알킬이고, R²는 수소 원자; 할로겐 원자; 또는 할로겐 원자 또는 하이드록실 기로 임의로 치환된 탄소수가 1-4인 알킬이고, R³은 할로겐 원자; 할로겐 원자, 탄소수가 1-4인 알킬, 탄소수가 1-4인 알콕시 또는 시아노로 임의로 치환된 페닐; -NR⁵-(CH₂)_mR⁶(여기서 R⁵는 수소 원자 또는 탄소수가 1-4인 알킬이고, m은 0-4의 정수이고, R⁶은 할로겐 원자로 임의로 치환된 페닐 또는 피리딜임)을 포함하는 고체 분산물을 투여하여 포유동물에서 내성 비호지킨 림프종, 수아세포종, 및/또는 ALK+ 비소세포 폐암을 치료하는 방법.

대표도 - 도1a

25% 제제(1-1)/유드라짓 L100-55 고체 분산물



(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

(30) 우선권주장

61/990,459 2014년05월08일 미국(US)

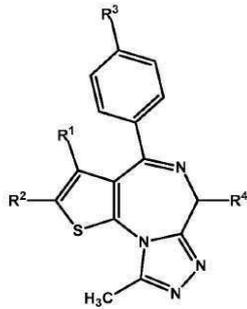
61/990,469 2014년05월08일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

포유동물에서 내성 비호지킨 림프종, 수아세포종, 및/또는 ALK+ 비소세포 폐암을 치료하는 방법으로서, 약학적으로 허용되는 양의 화합물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하며, 상기 화합물은 하기 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이의 수화물 또는 용매화물인 치료 방법:



상기 식에서, R¹은 탄소수가 1-4인 알킬이고, R²는 수소 원자; 할로젠 원자; 또는 할로젠 원자 또는 하이드록실기로 임의로 치환된 탄소수가 1-4인 알킬이고, R³은 할로젠 원자; 할로젠 원자, 탄소수가 1-4인 알킬, 탄소수가 1-4인 알콕시 또는 시아노로 임의로 치환된 페닐; -NR⁵-(CH₂)_m-R⁶(여기서, R⁵는 수소 원자 또는 탄소수가 1-4인 알킬이고, m은 0-4의 정수이고, R⁶은 할로젠 원자로 임의로 치환된 페닐 또는 피리딜임); 또는 -NR⁷-CO-(CH₂)_n-R⁸(여기서, R⁷은 수소 원자 또는 탄소수가 1-4인 알킬이고, n은 0-2의 정수이고, R⁸은 할로젠 원자로 임의로 치환된 페닐 또는 피리딜임)이고, R⁴는 -(CH₂)_a-CO-NH-R⁹(여기서, a는 1-4의 정수이고, R⁹는 탄소수가 1-4인 알킬; 탄소수가 1-4인 하이드록시알킬; 탄소수가 1-4인 알콕시; 또는 탄소수가 1-4인 알킬, 탄소수가 1-4인 알콕시, 아미노 또는 하이드록실기로 임의로 치환된 페닐 또는 피리딜임) 또는 -(CH₂)_b-COOR¹⁰(여기서, b는 1-4의 정수이고, R¹⁰은 탄소수가 1-4인 알킬임)이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 (1)로 표시되는 티에노트리아졸로디아제핀 화합물이 (i) (S)-2-[4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]-N-(4-하이드록시페닐)아세트아미드 또는 이의 이수화물, (ii) 메틸 (S)-{4-(3'-시아노비페닐-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트, (iii) 메틸 (S)-{2,3,9-트리메틸-4-(4-페닐아미노페닐)-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트; 및 (iv) 메틸 (S)-{2,3,9-트리메틸-4-[4-(3-페닐프로피오닐아미노)페닐]-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 치료 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 화학식 (1)로 표시되는 티에노트리아졸로디아제핀 화합물이 (S)-2-[4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]-N-(4-하이드록시페닐)아세트아미드 이수화물인 치료 방법.

청구항 4

제2항에 있어서, 화학식 (1)로 표시되는 티에노트리아졸로디아제핀 화합물이 (S)-2-[4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]-N-(4-하이드록시페닐)아세트아미드인 치

료 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물이 고체 분산물로서 형성되는 것인 치료 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 고체 분산물이 약 130℃ 내지 약 140℃ 범위의 단일 유리 전이 온도(Tg) 변곡점을 나타내는 것인 치료 방법.

청구항 7

제5항에 있어서, 고체 분산물이 약 175℃ 내지 약 185℃ 범위의 단일 유리 전이 온도(Tg) 변곡점을 나타내는 것인 치료 방법.

청구항 8

제5항에 있어서, 고체 분산물이 (S)-2-[4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]-N-(4-하이드록시페닐)아세트아미드 이수화물의 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이의 수화물; 및 약학적으로 허용되는 중합체를 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 고체 분산물이 (S)-2-[4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]-N-(4-하이드록시페닐)아세트아미드 이수화물의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 관련된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타내는 것인 치료 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 고체 분산물이 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 관련된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타내는 것인 치료 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 고체 분산물이 분무 건조에 의해 얻어지는 것인 치료 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 고체 분산물이 화학식 (1)의 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이의 수화물; 및 약학적으로 허용되는 중합체를 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 약학적으로 허용되는 중합체가 PVP인 치료 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 고체 분산물이 1:3 내지 1:1의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 PVP 중량비를 갖는 것인 치료 방법.

청구항 15

제12항에 있어서, 약학적으로 허용되는 중합체가 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS)인 치료 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 고체 분산물이 1:3 내지 1:1의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 HPMCAS 중량비를 갖는 것

인 치료 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 수아세포종이 전형적 수아세포종, 결합조직형성 결절성 수아세포종, 대세포 수아세포종, 신경아세포 또는 신경세포 분화를 갖는 수아세포종, 신경교세포 분화를 갖는 수아세포종, 수질근아세포종, 또는 흑색증성 수아세포종인 치료 방법.

청구항 18

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 수아세포종이 Wnt 수아세포종, Shh 수아세포종, 3군 수아세포종 또는 4군 수아세포종인 치료 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, Wnt 수아세포종이 Wnt α 수아세포종 또는 Wnt β 수아세포종인 치료 방법.

청구항 20

제18항에 있어서, Shh 수아세포종이 Shh α 수아세포종, Shh β 수아세포종, 또는 Shh γ 수아세포종인 치료 방법.

청구항 21

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, ALK+ 비소세포 폐암이 약 10%가 넘는 ALK 유전자 활성을 갖는 종양 세포를 특징으로 하는 것인 치료 방법.

청구항 22

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, ALK+ 비소세포 폐암이 약 15%가 넘는 ALK 유전자 활성을 갖는 종양 세포를 특징으로 하는 것인 치료 방법.

청구항 23

제21항 또는 제22항에 있어서, ALK+ 비소세포 폐암이 ALK 유전자에 융합된 EML4 유전자를 갖는 종양 세포를 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 24

제21항 또는 제22항에 있어서, ALK+ 비소세포 폐암이 ALK 유전자에 융합된 KIF5B 유전자, TFG 유전자, 또는 KLC1 유전자를 갖는 종양 세포를 포함하는 것인 치료 방법.

청구항 25

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 내성 비호지킨 림프종이 B-세포 비호지킨 림프종 또는 T-세포 비호지킨 림프종인 치료 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 내성 비호지킨 림프종이 버킷 림프종, 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종, 소포성 림프종, 면역아세포성 대세포 림프종, 전구 B-림프아구성 림프종, 및 외투 세포 림프종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 치료 방법.

청구항 27

제25항에 있어서, 내성 비호지킨 림프종이 균상 식육종, 역형성 대세포 림프종, 및 전구 T-림프아구성 림프종으로 이루어진 목록으로부터 선택되는 것인 치료 방법.

청구항 28

제25항에 있어서, 내성 비호지킨 림프종이 미만성 거대 B-세포 림프종 또는 외투 세포 림프종인 치료 방법.

청구항 29

제25항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 작용제를 투여하는 단계를 더 포함하고, 상기 제2 작용제는 mTOR 억제제, BTK 억제제, HDAC 억제제, 항-CD20 단일클론 항체, DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제, 면역조절제, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 치료 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본원은 용해도 및 생체이용률이 개선되고 고체 분산물의 형태로 제공될 수 있는 티에노트리아졸로디아제핀 화합물을 사용하여 내성 비호지킨 림프종, 수아세포종, 및/또는 ALK+ 비소세포 폐암을 치료하는 방법을 기술한다.

배경 기술

[0002] 하기 본원에 기술된 화학식 (1)의 화합물은 BRD2, BRD3, 및 BRD4를 포함하는, BET(bromodomains and extraterminal) 단백질이라고 알려진 전사 조절인자의 종열 브로모도메인(BRD) 함유 패밀리에 아세틸화 히스톤 H4가 결합하는 것을 억제하는 것으로 확인되었다. 미국 공개 특허 출원 제2010/0286127호 A1를 참조하며, 이를 그 전체로 참조로 본원에 편입시킨다. BET 단백질은 증식 및 분화의 주요 후성적 조절인자로서 알려졌고 또한 그 전체로 참조로 본원에 편입된, 문헌 [Denis, G.V. "Bromodomain coactivators in cancer, obesity, type 2 diabetes, and inflammation," *Discov Med* 2010; 10:489-499]에서 보고된 바와 같이, 이상지질혈증 또는 지방 형성의 부적절한 조절에 대한 소인, 높은 염증성 프로파일 및 심혈관 질환 및 2형 당뇨병의 위험성, 및 자가면역 질환 예컨대 류마티스성 관절염 및 전신 홍반성 루푸스에 대한 높은 감수성과 연관되어 있다. 따라서, 화학식 II의 화합물은 다양한 암, 심혈관 질환, 2형 당뇨병, 및 자가면역 질병 예컨대 류마티스성 관절염 및 전신 홍반성 루푸스의 치료에 유용할 수 있다.

발명의 내용

[0003] 일부 구체예에서, 본원은 본원에 기술된 조성물을 사용해 내성 비호지킨 림프종, 수아세포종, 및/또는 ALK+ 비소세포 폐암을 치료하는 방법을 제공한다.

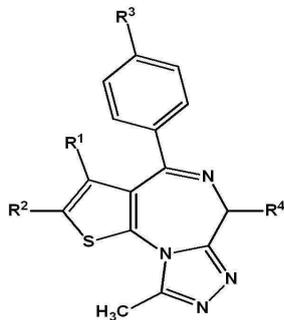
[0004] 일부 구체예에서, 본원은 본원에 기술한 섹션 III, IV, V 및 VI에 기술된 임의 조성물에 따른 고체 분산물을 포함하는 조성물의 약학적으로 허용되는 양을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 포유동물에서 내성 비호지킨 림프종, 수아세포종, 및/또는 ALK+ 비소세포 폐암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0005] 일부 구체예에서, 본원은 포유동물에서 내성 비호지킨 림프종을 치료하는 방법을 제공하고 이때 내성 비호지킨 림프종은 B-세포 비호지킨 림프종 또는 T-세포 비호지킨 림프종일 수 있다. 일부 구체예에서 B-세포 비호지킨 림프종은 버킷 림프종, 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종, 소포성 림프종, 면역아세포성 대세포 림프종, 전구 B-림프아구성 림프종, 및 외투 세포 림프종일 수 있다. 일부 구체예에서 T-세포 내성 비호지킨 림프종은 균상 식육종, 역형성 대세포 림프종, 및 전구 T-림프아구성 림프종으로 이루어진 목록으로부터 선택될 수 있다. 일부 구체예에서 내성 비호지킨 림프종은 미만성 거대 B-세포 림프종 또는 외투 세포 림프종일 수 있다.

[0006] 일부 구체예에서 수아세포종은 전형적 수아세포종, 결합조직형성 결절성 수아세포종, 대세포 수아세포종, 신경아세포 또는 신경세포 분화를 수반하는 수아세포종, 신경교세포 분화를 갖는 수아세포종, 수질근모세포종, 또는 흑색증성 수아세포종일 수 있다. 일부 구체예에서 수아세포종은 Wnt 수아세포종, Shh 수아세포종, 3군 수아세포종 또는 4군 수아세포종일 수 있다. 일부 구체예에서 Wnt 수아세포종은 Wnt α 수아세포종 또는 Wnt β 수아세포종이다. 일부 구체예에서 Shh 수아세포종은 Shh α 수아세포종, Shh β 수아세포종, 또는 Shh γ 수아세포종일 수 있다.

[0007] 일부 구체예에서 ALK+ 비소세포 폐암은 약 15%가 넘는 ALK 양성도를 갖는 종양 세포를 특징으로 한다. 일부 구체예에서 ALK+ 비소세포 폐암은 약 10%가 넘는 ALK 양성도를 갖는 종양 세포를 특징으로 한다. 일부 구체예에서 ALK+ 비소세포 폐암은 ALK 유전자에 융합된 EML4 유전자를 갖는 종양 세포를 포함한다. 다른 구체예에서 ALK+ 비소세포 폐암은 ALK 유전자에 융합된 KIF5B 유전자, TFG 유전자, 또는 KLCI 유전자를 갖는 종양 세포를 포함한다.

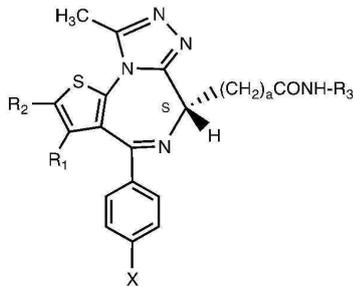
- [0008] 일부 구체예에서, 본원은 환자에게 조성물의 약학적으로 허용되는 양을 투여하는 단계를 포함하는 포유동물에서 내성 비호지킨 림프종을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 조성물은 (1) 본원의 섹션 III, IV 또는 V에 기술된 임의의 티에노트리아졸로디아제핀 조성물; 및 (2) mTOR 억제제, BTK 억제제, HDAC 억제제, 항-CD20 단일클론 항체, DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제 및 면역조절제, 또는 이들의 조합을 포함한다. 티에노트리아졸로디아제핀 조성물 및 mTOR 억제제(또는 BTK 억제제, HDAC 억제제, 항-CD20 단일클론 항체, DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제, 또는 면역조절제)는 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 일부 구체예에서 이러한 조합은 상승 효과를 생성시킬 수 있다.
- [0009] 일부 구체예에서, 본원은 포유동물에서 내성 비호지킨 림프종을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 BTK 억제제는 이브루티닙, GDC-0834, CGI-560, CGI-1746, HM-71224, CC-292, ONO-4059, CNX-774, LFM-A13, 텔테산, QL47, 및 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 및 착체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0010] 일부 구체예에서, 본원은 포유동물에서 내성 비호지킨 림프종을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 mTOR 억제제는 BEZ235, 에버롤리무스, 라파마이신, AZD8055, PI-103, 테미시롤리무스, Ku-0063794, GDC-0349, 토린 2, INK128, AZD2014, NVP-BGT226, PF-04691502, CH5132799, GDC-0980, 토린 1, WAY-600, WYE-125132, WYE-687, GSK2126458, PF-05212384, PP-121, OSI-027, 팔로미드 529, PP242, XL765, GSK1059615, WYE-354, 데포롤리무스, 및 이의 에스테르, 유도체, 15 프로드러그, 염, 및 착체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0011] 일부 구체예에서, 본원은 포유동물에서 내성 비호지킨 림프종을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 HDAC 억제제는 보리노스타트, 엔티노스타트, 파비노스타트, 트리코스타틴 A, 모세티노스타트, 벨리노스타트, MC1568, LAQ824, ITF2357, 투바스타틴 A HCl, CUDC-101, 프라시노스타트, 드로시노스타트, 퀴시노스타트, PCI-24781, 20 로미렙신, AR-42, 발프로산 나트륨 염, PCI-34051, 타세디날린, M344, PI3K/HDAC 억제제 I, 로실리노스타트, 아피시딘, 스크립타이드, 투바스타틴 A, 나트륨 페닐부티레이트, 레스미노스타트, 및 이의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 및 착체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0012] 일부 구체예에서, 본원은 포유동물에서 내성 비호지킨 림프종을 치료하는 방법을 제공하고, 여기서 DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제는 데시타빈이다. 일부 구체예에서, 본원은 포유동물에서 내성 비호지킨 림프종을 치료하는 방법을 제공하고 여기서 면역조절제는 레날리도미드이다.
- [0013] 일부 구체예에서, 본원은 포유동물에서 내성 비호지킨 림프종을 치료하는 방법을 제공하고 여기서 병용 조성물은 고체 분산물로서 형성된다.
- [0014] 포유동물에서 비호지킨 림프종을 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 비호지킨 림프종은 내성 비호지킨 림프종이다.
- [0015] 일부 구체예에서, 본원은 그의 임의 염, 이성질체, 거울상이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 대사산물, 및 다형체를 포함하여, 하기 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물을 사용해 내성 비호지킨 림프종, 수아세포종, 및/또는 ALK+ 비소세포 폐암을 치료하는 방법을 제공한다:



- [0016]
- [0017] 상기 식에서,
- [0018] R^1 은 탄소수가 1-4인 알킬이고, R^2 는 수소 원자; 할로겐 원자; 또는 알킬 할로겐 원자 또는 하이드록실 기로 임의로 치환된 탄소수가 1-4인 알킬이고, R^3 은 할로겐 원자; 할로겐 원자, 탄소수가 1-4인 알킬, 탄소수가 1-4인 알콕시 또는 시아노로 임의로 치환된 페닐; $-NR^5-(CH_2)_m-R^6$ (여기서, R^5 는 수소 원자 또는 탄소수가 1-4인 알킬이고, m 은 0-4의 정수이고, R^6 은 할로겐 원자로 임의로 치환된 페닐 또는 피리딜임); 또는 $-NR^7-CO-(CH_2)_n-R^8$ (여기

서, R⁷은 수소 원자 또는 탄소수가 1-4인 알킬이고, n은 0-2의 정수이고, R⁸은 할로젠 원자로 임의로 치환된 페닐 또는 피리딜임)이고, R⁴는 -(CH₂)_a-CO-NH-R⁹(여기서, a는 1-4의 정수이고, R⁹는 탄소수가 1-4인 알킬; 탄소수가 1-4인 하이드록시알킬; 탄소수가 1-4인 알콕시; 탄소수가 1-4인 알킬, 탄소수가 1-4인 알콕시, 아미노 또는 하이드록실 기로 임의로 치환된 페닐 또는 피리딜임) 또는 -(CH₂)_b-COOR¹⁰(여기서, b는 1-4의 정수이고, R¹⁰은 탄소수가 1-4인 알킬임)이다.

[0019] 일부 구체예에서, 화학식 (1)의 화합물은 하기 화학식 (1A)의 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이의 수화물; 및 약학적으로 허용되는 중합체로부터 선택된다:



[0020]

[0021] 여기서, X는 할로젠이고, R¹은 C₁-C₄ 알킬이고, R²는 C₁-C₄ 알킬이고, a는 1-4의 정수이고, R³은 C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 하이드록시알킬, C₁-C₄ 알콕시, 임의로 치환기(들)를 갖는 페닐, 또는 임의로 치환기(들)를 갖는 헤테로아릴이다. 이러한 일 구체예에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물을 포함하는 고체 분산물로서 제제화된다.

[0022] 일 구체예에서, 화학식 (1A)의 화합물은 (i) (S)-2-[4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로-4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]-N-(4-하이드록시페닐)아세트아미드 또는 이의 이수화물, (ii) 메틸 (S)-{4-(3'-시아노비페닐-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트, (iii) 메틸 (S)-{2,3,9-트리메틸-4-(4-페닐아미노페닐)-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트; 및 (iv) 메틸 (S)-{2,3,9-트리메틸-4-[4-(3-페닐프로피오닐아미노)페닐]-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 일 구체예에서, 화학식 (1A)의 화합물은 (S)-2-[4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]-N-(4-하이드록시페닐)아세트아미드이다.

[0023] 일부 구체예에서, 약학적으로 허용되는 중합체는 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트이다. 이러한 일부 구체예에서, 고체 분산물은 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS)의 중량비가 1:3 내지 1:1이다. 이러한 일부 구체예에서, 고체 분산물은 약 130°C 내지 약 140°C 범위의 단일 유리 전이 온도(Tg) 변곡점을 나타낸다. 이러한 일부 구체예에서, 적어도 1개월 동안 40°C에 75%의 상대 습도에 노출 후 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 농도는 그러한 노출 전 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 농도의 적어도 90%이다.

[0024] 다른 구체예에서, 약학적으로 허용되는 중합체는 PVP이다. 이러한 일부 구체예에서, 고체 분산물은 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 PVP 중량비가 1:3 내지 1:1이다. 이러한 일부 구체예에서, 고체 분산물은 약 175°C 내지 약 185°C 범위의 단일 유리 전이 온도(Tg) 변곡점을 나타낸다. 이러한 일부 구체예에서, 적어도 1개월 동안 40°C에서 75%의 상대 습도에 노출 후 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 농도는 그러한 노출 전 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 농도의 적어도 90%이다.

[0025] 다른 구체예에서, 고체 분산물은 분무 건조에 의해 얻어진다.

[0026] 다른 구체예에서, 고체 분산물은 화학식 (1A)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 관련된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다.

[0027] 또 다른 구체예에서, 고체 분산물은 정맥내로 투여된 대조군 조성물에 의해 제공되는 상응하는 곡선하 면적(AUC) 값의 적어도 0.5배인 곡선하 면적값을 제공하고, 상기 대조군 조성물은 균등한 양의 화학식 (1A)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물을 포함한다.

- [0028] 여전히 또 다른 구체예에서, 고체 분산물은 pH가 5.0 내지 7.0인 시험 매질의 대조군 시험관내 시험 매질 중에서, 중합체 없는 화학식 (1A)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 농도보다 적어도 5배 큰, pH 5.0 내지 7.0인 수성 시험관내 시험 매질 중 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 농도를 제공한다.
- [0029] 또 다른 구체예에서, pH가 1.0 내지 2.0인 수성 시험관내 시험 매질 중 고체 분산물로부터의 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 농도는 pH가 5.0 내지 7.0인 시험관내 시험 매질 중 중합체 없는 화학식 (1A)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 농도보다 적어도 50% 높다.
- [0030] 일 구체예에서, 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 농도는 화학식 (1A)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물, 및 하이프로멜로스 프탈레이트 및 에틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트-트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 클로라이드 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택된 약학적으로 허용되는 중합체의 고체 분산물로부터, 화학식 (1A)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 농도와 비교하여, 적어도 50% 높고, 여기서 각각의 고체 분산물은 pH가 1.0 내지 2.0인 수성 시험관내 시험 매질에 위치시켰다.
- [0031] 일 구체예에서, 화학식 (1A)의 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 농도는 화학식 (1A)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물, 및 하이프로멜로스 프탈레이트 및 에틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트-트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 클로라이드 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택된 약학적으로 허용되는 중합체의 고체 분산물로부터, 화학식 (1A)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 농도와 비교하여, 적어도 50% 높고, 여기서 각각의 고체 분산물은 pH가 1.0 내지 2.0인 수성 시험관내 시험 매질에 위치시켰다.
- [0032] 본원은 본원에 기술된 바와 같은 분무 건조된 고체 분산물, 및 락토스 일수화물; 미세결정질 셀룰로스; 크로스카멜로스 나트륨; 콜로이드성 이산화규소; 스테아르산마그네슘; 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는, 내성 비호지킨 림프종, 수아세포종, 및/또는 ALK+ 비소세포 폐암을 치료하는데 사용되는 약학 제제를 더 제공한다. 일부 구체예에서, 약학 제제는 체적 밀도가 0.55 g/cc 내지 0.60 g/cc 범위이다. 일부 구체예에서, 약학 제제는 약학 캡슐일 수 있다. 일부 구체예에서, 약학 제제는 약학 정제일 수 있다.
- [0033] 본원은 10-15 중량%의 본원에 기술된 바와 같은, 분무 건조된 고체 분산물, 및 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS); 45-50 중량%의 락토스 일수화물; 35-40 중량%의 미세결정질 셀룰로스; 4-6 중량%의 크로스카멜로스 나트륨; 0.8-1.5 중량%의 콜로이드성 이산화규소; 및 0.8-1.5 중량%의 스테아르산마그네슘을 포함하고, 여기서 티에노트리아졸로디아제핀화합물은 분산물에서 비정질이고 티에노트리아졸로디아제핀화합물 대 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS) 중량비가 1:3 내지 1:1인, 내성 비호지킨 림프종, 수아세포종, 및/또는 ALK+ 비소세포 폐암을 치료하는데 사용되는, 약학 제제를 더 제공한다.
- [0034] 본원은 화학식 (1)에 따른 화합물 및 알킬화제를 투여하는 단계를 포함하는 내성 비호지킨 림프종, 수아세포종, 및/또는 ALK+ 비소세포 폐암을 치료하는 방법을 더 제공한다. 일부 구체예에서, 화학식 I에 따른 화합물 및 알킬화제는 순차적으로 투여되는 한편, 다른 구체예에서, 화학식 (1)에 따른 화합물 및 알킬화제는 동시에 투여된다. 일부 구체예에서 알킬화제는 테모졸로미드를 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0035] 전술한 요약을 비롯하여, 티에노트리아졸로디아제핀 제제를 포함한 약학 조성물 및 본 발명의 방법에 관한 하기의 상세한 설명은 예시적인 구체예의 첨부된 도면과 함께 읽으면 더욱 잘 이해될 것이다. 그러나, 본 발명을 도시한 상세한 방식 및 수단에 제한하는 것으로 이해해서는 안 된다.

도면에서,

도 1a는 25% 화합물 (1-1) 및 유드라짓(Eudragit) L100-55를 포함하는 고체 분산물을 포함하는 비교 제제의 용해 프로파일을 도시한다;

도 1b는 50% 화합물 (1-1) 및 유드라짓 L100-55를 포함하는 고체 분산물을 포함하는 비교 제제의 용해 프로파일을 도시한다;

도 1c는 25% 화합물 (1-1) 및 폴리비닐피롤리돈(PVP)을 포함하는 고체 분산물을 포함하는 예시적인 제제의 용해 프로파일을 도시한다;

도 1d는 50% 화합물 (1-1) 및 PVP를 포함하는 고체 분산물을 포함하는 예시적인 제제의 용해 프로파일을 도시한다;

- 도 1e는 25% 화합물 (1-1) 및 PVP-비닐 아세테이트(PVP-VA)를 포함하는 고체 분산물을 포함하는 예시적인 제제의 용해 프로파일을 도시한다;
- 도 1f는 50% 화합물 (1-1) 및 PVP-VA를 포함하는 고체 분산물을 포함하는 예시적인 제제의 용해 프로파일을 도시한다;
- 도 1g는 25% 화합물 (1-1) 및 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS-M)를 포함하는 고체 분산물을 포함하는 예시적인 제제의 용해 프로파일을 도시한다;
- 도 1h는 50% 화합물 (1-1) 및 HPMCAS-M을 포함하는 고체 분산물을 포함하는 예시적인 제제의 용해 프로파일을 도시한다;
- 도 1i는 25% 화합물 (1-1) 및 하이프로멜로스 프탈레이트(HPMCP-HP55)를 포함하는 고체 분산물을 포함하는 예시적인 제제의 용해 프로파일을 도시한다;
- 도 1j는 50% 화합물 (1-1) 및 HPMCP-HP55를 포함하는 고체 분산물을 포함하는 예시적인 제제의 용해 프로파일을 도시한다;
- 도 2a는 25% 화합물 (1-1) 및 PVP의 고체 분산물을 포함하는 예시적인 제제의 생체내 스크리닝의 결과를 도시한다;
- 도 2b는 25% 화합물 (1-1) 및 HPMCAS-M의 고체 분산물을 포함하는 예시적인 제제의 생체내 스크리닝의 결과를 도시한다;
- 도 2c는 50% 화합물 (1-1) 및 HPMCAS-M의 고체 분산물을 포함하는 예시적인 제제의 생체내 스크리닝의 결과를 도시한다;
- 도 3은 화합물 (1-1)의 고체 분산물의 분말 X선 회절 프로파일을 도시한다;
- 도 4a는 대기 조건 하에서 평형화시킨 25% 화합물 (1-1) 및 PVP의 고체 분산물의 변형된 시차 주사 열량측정법 기록을 도시한다;
- 도 4b는 대기 조건 하에서 평형화시킨 25% 화합물 (1-1) 및 HPMCAS-M의 고체 분산물의 변형된 시차 주사 열량측정법 기록을 도시한다;
- 도 4c는 대기 조건 하에서 평형화시킨 50% 화합물 (1-1) 및 HPMCAS-M의 고체 분산물의 변형된 시차 주사 열량측정법 기록을 도시한다;
- 도 5는 25% 화합물 (1-1) 및 PVP 또는 HPMCAS-M 및 50% 화합물 (1-1) 및 HPMCAS-MG의 고체 분산물의 상대 습도 (RH)에 대한 유리 전이 온도(Tg)의 플롯을 도시한다;
- 도 6은 75% 상대 습도 하에서 평형화시킨 25% 화합물 (1-1) 및 PVP의 고체 분산물의 변형된 시차 주사 열량측정법 기록을 도시한다;
- 도 7은 25% 화합물 (1-1):PVP(열린 원형), 25% 화합물 (1-1):HPMCAS-MG(열린 삼각형), 및 50% 화합물 (1-1):HPMCAS-MG(열린 역삼각형)로서 1 mg/kg 정맥내 투약(단한 직사각형) 및 3 mg/kg 경구 투약 후 화합물 (1-1)의 시간에 따른 혈장 농도 곡선을 도시한다. 삽도는 반로그 스케일로 플로팅된 동일한 데이터를 도시한다;
- 도 8은 25% 화합물 (1-1):PVP(열린 원형), 25% 화합물 (1-1):HPMCAS-MG(열린 삼각형), 및 50% 화합물 (1-1):HPMCAS-MG(열린 역삼각형)로 3 mg/kg 경구 투약 후 화합물 (1-1)의 시간에 따른 혈장 농도 곡선을 도시한다. 삽도는 반로그 스케일로 플로팅된 동일한 데이터를 도시한다;
- 도 9는 안정성 검사의 0시에 HPMCAS-MG 중 화합물 (1-1)의 고체 분산물의 분말 X선 회절 프로파일을 도시한다;
- 도 10은 40°C 및 75% 상대 습도에서 1개월 후 HPMCAS-MG 중 화합물 (1-1)의 고체 분산물의 분말 X선 회절 프로파일을 도시한다;
- 도 11은 40°C 및 75% 상대 습도에서 2개월 후 HPMCAS-MG 중 화합물 (1-1)의 고체 분산물의 분말 X선 회절 프로파일을 도시한다;
- 도 12는 40°C 및 75% 상대 습도에서 3개월 후 HPMCAS-MG 화합물 (1-1)의 고체 분산물의 분말 X선 회절 프로파일을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0036] 본 발명의 주제는 이제 대표적인 구체예를 나타낸, 첨부 도면 및 실시예를 참조하여 이하에서 보다 완전하게 설명한다. 그러나, 본 주제는 다양한 형태로 구체화될 수 있고 본원에 기재된 구체예들에 국한되는 것으로 이해해서는 안 된다. 그보다는, 이들 구체예들은 당업자에게 설명하여 할수 있게 하기 위해 제공된다. 달리 정의하지 않으면, 본원에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 그 주제가 관련된 분야의 통상의 숙련자 중 한 명이 통상적으로 이해하는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에 언급된 모든 출판물, 특허 출원, 특허, 및 다른 참조문헌은 그들 전체로 참조로 편입시킨다.
- [0037] **I. 정의:**
- [0038] 본원에서 사용되는 용어 "알킬 기"는 포화된 직선 또는 분지된 탄화수소를 의미한다.
- [0039] 용어 "치환된 알킬 기"는 탄화수소 골격의 1 이상의 탄소 또는 수소를 치환하는 1 이상의 치환기를 갖는 알킬 모이어티를 의미한다.
- [0040] 용어 "알케닐 기"는 단독으로 또는 치환기 예를 들어, "C₁₋₄알케닐(아릴)"의 일부로 사용되건 무관하게 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 가지는 부분 불포화된 분지쇄 또는 직쇄 1가 탄화수소 라디칼을 의미하는데, 이중 결합은 부모 알킬 분자의 2개의 인접한 탄소 원자 각각에서 하나의 수소 원자의 제거에 의해 유도되고 라디칼은 단일 탄소 원자에서 하나의 수소 원자의 제거에 의해 유도된다. 원자는 시스(Z) 또는 트랜스(E) 입체형태로 이중 결합에 대해 배향될 수 있다. 전형적인 알케닐 라디칼은 제한없이, 에테닐, 프로페닐, 알릴(2-프로페닐), 부테닐 등을 포함한다. 예에는 C₂₋₈알케닐 또는 C₂₋₄알케닐 기를 포함한다.
- [0041] 용어 "C_(j-k)"(여기서, j 및 k는 지정된 개수의 탄소 원자를 의미하는 정수임)는 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시 또는 시클로알킬 라디칼을 의미하거나 또는 알킬이 j 부터 k개의 탄소 원자를 함유하는 접두근으로 표시되는 라디칼의 알킬 부분을 의미한다. 예를 들어, C₍₁₋₄₎는 1, 2, 3 또는 4개 탄소 원자를 함유하는 라디칼을 의미한다.
- [0042] 본원에서 사용되는 용어 "할로" 또는 "할로젠"은 F, Cl, Br, 또는 I를 의미한다.
- [0043] 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 당분야에서 인식되는 것이고 예를 들어, 본 발명의 조성물에 함유되는 것을 포함하여, 화합물의 비교적 무독성의, 무기 및 유기 산 부가염, 또는 무기 또는 유기 염기 부가염을 의미한다.
- [0044] 본원에서 사용되는 용어 "고체 분산물"은 적어도 2종의 상이한 성분, 대체로 친수성 담체 및 소수성 약물(활성 성분)로 이루어진 고체 생성물 균을 의미한다.
- [0045] 용어 "키랄"은 당분야에서 인식되는 것이고, 거울상 파트너의 비중첩 특성을 갖는 분자를 의미하는 반면, 용어 "비키랄"은 그들의 거울상 파트너에 중첩될 수 있는 분자를 의미한다. "프로키랄 분자"는 특정한 과정으로 키랄 분자로 전환되는 잠재력을 갖는 분자이다.
- [0046] 기호 "-----"는 단일, 이중 또는 삼중 결합일 수 있는 결합을 의미하는데 사용된다.
- [0047] 본원에서 사용되는 용어 "거울상이성질체", 및 거울상이성질체를 묘사하는 구조식은 그의 광학 이성질체가 없는 "순수한" 거울상이성질체를 비롯하여 거울상이성질체가 거울상이성질체 과잉물, 예를 들어 적어도 10%, 25%, 50%, 75%, 90%, 95%, 98%, 또는 99% 거울상이성질체 과잉물로 존재하는 거울상이성질체와 그 광학 이성질체의 혼합물을 포함하는 것을 의미한다.
- [0048] 본원에서 사용시 용어 "입체이성질체"는 모든 기하이성질체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체로 이루어진다. 본 발명은 이들 화합물의 다양한 입체이성질체 및 이의 혼합물을 포함한다. 본원에 개시된 화합물의 형태 이성질체 및 회전이성질체가 또한 고려된다.
- [0049] 본원에서 사용되는 용어 "입체선택적 합성"은 단일 반응물이 새로운 입체중심의 생성 동안 또는 미리 존재하는 것의 변형 동안 입체이성질체의 불균일한 혼합물을 형성시키는 화학 또는 효소 반응을 의미하고, 당분야에서 잘 알려져 있다. 입체선택적 합성은 거울상이성질선택적 및 부분입체이성질선택적 변형 둘 모두를 포함한다. 예를 들어, 문헌 [Carreira, E. M. and Kvaerno, L., *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, 2009]을 참조한다.
- [0050] 용어 "분무 건조"는 소형 액적으로 공급 현탁물 또는 용액의 원자화, 및 증발을 위한 강력한 구동력(예를 들어, 고온 건조 가스 또는 부분 진공 또는 이들의 조합)이 존재하는 프로세서 챔버 내 혼합물에서 용매의 신속한 제

거를 포함하는 과정을 의미한다.

[0051] 본원에서 사용하는 용어 "치료적 유효량"은 티에노트리아졸로디아제핀 또는 다른 약학 활성제의 그러한 일정량을 받지 않은 해당 환자와 비교하여, 질환, 질병 또는 부작용의 개선된 치료, 치유, 예방 또는 완화를 일으키거나, 또는 질환 또는 질병의 진행률을 감소시키는 본 발명의 티에노트리아졸로디아제핀 또는 임의의 다른 약학적 활성제의 임의량을 의미한다.

[0052] 용어 "약"은 +/- 10%를 의미한다.

[0053] 본 출원 전반 및 이하의 청구항에서, 달리 요구하지 않으면, 단어 "포함하다", 또는 "포함한다" 또는 "포함하는"과 같은 변형은 언급한 완전체 단계 또는 완전체들 또는 단계들의 군을 포함하는 것을 의미하는 것으로 이해해야 하지만 임의의 다른 완전체 또는 단계 또는 완전체들 또는 단계들의 군을 배제하는 것이 아니다.

[0054] 이하 본원에 기술된 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 위장관으로부터 순환계로 약학 성분의 높은 흡수를 제공하는 경구 제제를 제공하기 위해, 약학적으로 허용되는 중합체와 고체 분산물로서 제제화될 수 있음을 발견하였다. 일 구체예에서, 약학적으로 허용되는 중합체는 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트(또한 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 또는 HPMCAS라고도 함)이다. 일 구체예에서, 약학적으로 허용되는 중합체는 폴리비닐피롤리돈(PVP)이다.

[0055] 일부 구체예에서, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS)는 9% 아세틸/11% 숙시노일(예를 들어, 평균 입자 크기가 5 μm(즉, HPMCAS-MF, 세말 등급) 또는 평균 입자 크기가 1 mm(즉, HPMCAS-MG, 과립 등급)인 HPMCAS)을 갖는 M 등급, 12% 아세틸/6% 숙시노일(예를 들어, 평균 입자 크기가 5 μm(즉, HPMCAS-HF, 세말 등급) 또는 평균 입자 크기가 1 mm(즉, HPMCAS-HG, 과립 등급)인 HPMCAS)를 갖는 H 등급, 및 8% 아세틸/15% 숙시노일(예를 들어, HPMCAS 평균 입자 크기가 5 μm(즉, HPMCAS-LF, 세말 등급) 또는 평균 입자 크기가 1 mm(즉, HPMCAS-LG, 과립 등급)인 HPMCAS)을 갖는 L 등급을 포함할 수 있다.

[0056] 일부 구체예에서, 폴리비닐 피롤리돈은 약 2,500(Kollidon® 12 PF, 2,000 내지 3,000의 중량 평균 분자량), 약 9,000(Kollidon® 17 PF, 7,000 내지 11,000의 중량 평균 분자량), 약 25,000(Kollidon® 25, 28,000 내지 34,000의 중량 평균 분자량), 약 50,000(Kollidon® 30, 44,000 내지 54,000의 중량 평균 분자량), 및 약 1,250,000(Kollidon® 90 또는 Kollidon® 90F, 1,000,000 내지 1,500,000의 중량 평균 분자량)의 분자량을 가질 수 있다.

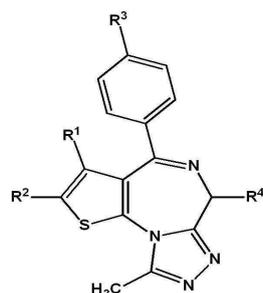
[0057] **II. 치료 방법**

[0058] 일부 구체예에서, 본원은 본원에 기술된 조성물을 사용해 내성 비호지킨 림프종, 수아세포종, 및/또는 ALK+ 비소세포 폐암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0059] 일부 구체예에서, 본원은 본원에 기술된 섹션 III, IV, V 및 VI에 기술된 임의의 조성물에 따른 고체 분산물을 포함하는 조성물의 약학적으로 허용되는 양을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 포유동물에서 내성 비호지킨 림프종, 수아세포종, 및/또는 ALK+ 비소세포 폐암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0060] 일부 구체예에서, 본원은 본원에 기술된 섹션 III, IV, V 및 VI에 기술된 임의의 조성물에 따른 약학 제제를 포함하는 조성물의 약학적으로 허용되는 양을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 내성 비호지킨 림프종, 수아세포종, 및/또는 ALK+ 비소세포 폐암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0061] 일부 구체예에서, 그의 임의 염, 이성질체, 거울상이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 대사산물, 및 다형체를 포함하여, 하기 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물을 사용해 내성 비호지킨 림프종, 수아세포종, 및/또는 ALK+ 비소세포 폐암을 치료하는 방법을 제공한다:

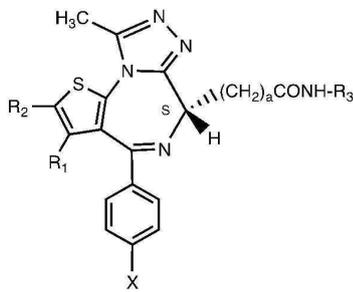


[0062]

[0063] 상기 식에서,

[0064] R^1 은 탄소수가 1-4인 알킬이고, R^2 는 수소 원자; 할로겐 원자; 또는 할로겐 원자 또는 하이드록실 기로 임의로 치환된 탄소수가 1-4인 알킬이고, R^3 은 할로겐 원자; 할로겐 원자, 탄소수가 1-4인 알킬, 탄소수가 1-4인 알콕시 또는 시아노로 임의로 치환된 페닐; $-NR^5-(CH_2)_m-R^6$ (여기서, R^5 는 수소 원자 또는 탄소수가 1-4인 알킬이고, m 은 0-4의 정수이고, R^6 은 할로겐 원자로 임의로 치환된 페닐 또는 피리딜임); 또는 $-NR^7-CO-(CH_2)_n-R^8$ (여기서, R^7 은 수소 원자 또는 탄소수가 1-4인 알킬이고, n 은 0-2의 정수이고, R^8 은 할로겐 원자로 임의로 치환된 페닐 또는 피리딜임)이고, R^4 는 $-(CH_2)_a-CO-NH-R^9$ (여기서, a 는 1-4의 정수이고, R^9 는 탄소수가 1-4인 알킬; 탄소수가 1-4인 하이드록시알킬; 탄소수가 1-4인 알콕시; 또는 탄소수가 1-4인 알킬, 탄소수가 1-4인 알콕시, 아미노 또는 하이드록실 기로 임의로 치환된 페닐 또는 피리딜임) 또는 $-(CH_2)_b-COOR^{10}$ (여기서, b 는 1-4의 정수이고, R^{10} 은 탄소수가 1-4인 알킬임)이다.

[0065] 일부 구체예에서, 화학식 (1)의 화합물은 하기 화학식 (1A)의 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이의 수화물; 및 약학적으로 허용되는 중합체로부터 선택된다:



[0066] 상기 식에서, X는 할로겐이고, R^1 은 C₁-C₄ 알킬이고, R^2 는 C₁-C₄ 알킬이며, a는 1-4의 정수이고, R^3 은 C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 하이드록시알킬, C₁-C₄ 알콕시, 임의로 치환기(들)를 갖는 페닐, 또는 임의로 치환기(들)를 갖는 헤테로아릴이다. 이러한 일 구체예에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물을 포함하는 고체 분산물로서 제제화된다.

[0068] 일부 구체예에서, 본원은 본원에 기술된 섹션 III, IV, V 및 VI에 기술된 임의의 조성물에 따른 약학 제제를 포함하는 조성물의 약학적으로 허용되는 양을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 포유동물에서 수아세포종을 치료하는 방법을 제공한다.

[0069] 수아세포종(천막하 원시 신경외배엽성 종양(PNET)이라고도 함)은 뇌의 소뇌(또는 후두와)에서 기원하는 임의의 종양일 수 있다.

[0070] 수아세포종은 제한없이, 전형적 수아세포종, 결합조직형성 결절성 수아세포종, 대세포 수아세포종, 신경아세포 또는 신경세포 분화를 수반하는 수아세포종, 신경교세포 분화를 수반하는 수아세포종, 수질근모세포종, 및 흑색 증성 수아세포종을 포함한다. 전형적 수아세포종 조직은 거대한 검은 핵을 갖는 조밀하게 채워진, 소형의 둥근 세포를 특징으로 할 수 있다. 결합조직형성 결절성 수아세포종은 더 느슨하고, 더 적은 세포 영역과 상호혼합된 조밀하게 채워진 종양 세포의 섬을 특징으로 할 수 있다. 대세포 수아세포종(역형성 수아세포종이라고도 함)은 크고 둥근 종양 세포를 특징으로 할 수 있다.

[0071] 수아세포종은 제한없이, Wnt, Shh, 3군, 및 4군 수아세포종을 포함한다. Wnt는 특정 작용 이론에 국한되지 않고, 그 병인에 Wnt 신호전달 경로가 관여될 수 있는, 수아세포종의 아형을 의미한다. Wnt는 제한없이, Wnt α 및 Wnt β 수아세포종을 포함한다. Shh(소뇌 헤지호그라고도 함)는 특정 작용 이론에 국한되지 않고, 그 병인에 Shh 신호전달 경로가 관여될 수 있는, 수아세포종의 아형을 의미한다. Shh는 제한없이, Shh α, Shh β 및 Shh γ 수아세포종을 포함한다.

[0072] 일부 구체예에서, 본원은 본원에 기술된 섹션 III, IV, V 및 VI에 기술된 임의의 조성물에 따른 약학 제제를 포함하는 조성물의 약학적으로 허용되는 양을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 포유동물에서 ALK+

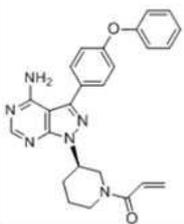
비소세포 폐암을 치료하는 방법을 제공한다.

- [0073] ALK+ 비소세포 폐암은 ALK 유전자가 활성화된 임의의 비소세포 폐암을 의미한다. ALK 유전자는 ALK+ 비소세포 폐암이 예를 들어 형광발광 인시츄 혼성화(FISH)를 사용해 측정시 약 15%가 넘는 양성도를 갖는 종양 세포를 특징으로 하면 활성화된 것으로 이해할 수 있다. 그러나, 일부 구체예에서 약 10%가 넘는 ALK 양성도를 갖는 종양 세포가 ALK+로 이해될 수 있다.
- [0074] 특정 이론에 제한되지 않고, ALK 유전자는 다른 근처 유전자와 융합되는 경우 암을 유발하도록 활성화될 수 있다. 일부 구체예에서, ALK+ 비소세포 폐암은 특정 이론에 제한되지 않고, 염색체 2p33 상의 EML4 유전자의 5' 말단과 ALK 유전자의 3' 말단 간에 융합이 일어난 EML4-ALK 재배열을 포함한다. 다른 구체예에서, ALK+ 비소세포 폐암은 KIF5B, TFG, 또는 KLC1 유전자와 ALK 유전자의 융합을 특징으로 한다.
- [0075] 일부 구체예에서, 본원은 본원에 기술된 섹션 III, IV, V 및 VI에 기술된 임의의 조성물에 따른 약학 제제를 포함하는 조성물의 약학적으로 허용되는 양을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 포유동물에서 내성 비호지킨 림프종을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0076] 상기 방법의 일부 구체예에서, 비호지킨 림프종은 화학식 (1)로 표시되는 티에노트리아졸로디아제핀 화합물을 제외하고 1 이상의 항암 약물에 의한 치료에 내성이다. 이러한 비호지킨 림프종을 또한 본원에서 "내성 비호지킨 림프종"이라고 한다.
- [0077] 포유동물에서 내성 비호지킨 림프종을 치료하는 방법의 일부 구체예에서, 포유동물의 내성 비호지킨 림프종은 B-세포 비호지킨 림프종이다. B-세포 비호지킨 림프종은 제한없이, 버킷 림프종, 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종(CLL/SLL), 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 소포성 림프종, 면역아세포성 대세포 림프종, 전구 B-림프아구성 림프종, 및 외투 세포 림프종을 포함한다. 다른 구체예에서 내성 비호지킨 림프종은 T-세포 비호지킨 림프종이다. T-세포 비호지킨 림프종은 제한없이, 균상 식육종, 역형성 대세포 림프종, 및 전구 T-림프아구성 림프종을 포함한다. 바람직한 구체예에서, 비호지킨 림프종은 DLBCL 또는 외투 세포 림프종이다.
- [0078] 일부 구체예에서, 포유동물에서 내성 비호지킨 림프종을 치료하는 방법은 환자에게 조성물의 약학적으로 허용되는 양을 투여하는 단계를 포함하고, 상기 조성물은 (1) 본원의 섹션 III, IV, 또는 V에 기술된 임의의 티에노트리아졸로디아제핀 조성물; 및 (2) mTOR 억제제, BTK 억제제, HDAC 억제제, 항-CD20 단일클론 항체, DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제 및 면역조절제, 또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0079] 일부 구체예에서, 내성 비호지킨 림프종을 치료하는 방법은 mTOR 억제제, BTK 억제제, HDAC 억제제, 항-CD20 단일클론 항체, DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제, 면역조절제, 또는 이들의 조합과 조합하여 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물을 사용한다. 일부 구체예에서, 내성 비호지킨 림프종을 치료하는 방법은 mTOR 억제제, BTK 억제제, HDAC 억제제, 항-CD20 단일클론 항체, DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제, 면역조절제, 또는 이들의 조합과 조합하여 화학식 (1A)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물을 사용한다.
- [0080] 티에노트리아졸로디아제핀 조성물 및 mTOR 억제제(또는 BTK 억제제, HDAC 억제제, 항-CD20 단일클론 항체, DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제, 또는 면역조절제)는 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 일부 구체예에서 이러한 조합은 상승 효과를 생성시킬 수 있다.
- [0081] 본 발명의 내성 비호지킨 림프종을 치료하는 방법에서 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 조합하여 사용하기에 적합한 예시적인 BTK 억제제는 하기 표 A에 열거된 BTK 억제제를 포함한다.

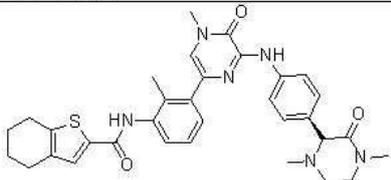
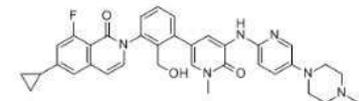
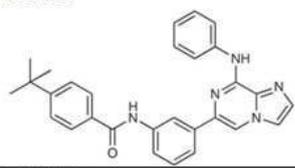
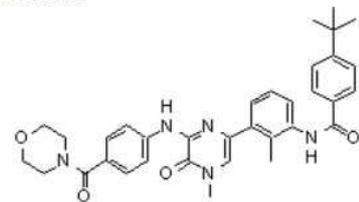
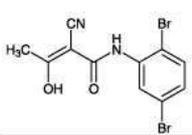
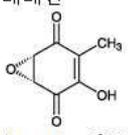
[0082]

[표 A]

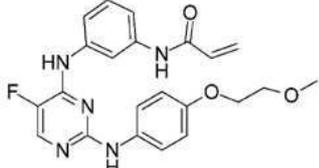
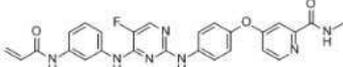
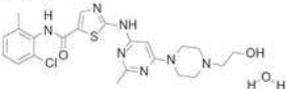
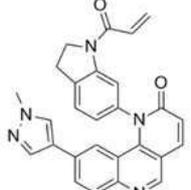
표 A

억제제 명칭	억제제 정보	문헌 인용
PCI-32765 (이브루티닙) 	PCI-32765 (이브루티닙)는 강력한 고도의 선택적 Btk 억제제로서 IC50가 0.5 nM이다.	Cancer Cell, 2012, 22(5):656-67. Blood, 2012, 120(19), 3978-3985; Cell Signal, 2013, 25(1):106-12.
GDC-0834	GDC-0834는 신규의 강력한 고 선택적인 BTK 억제제이고 IC50이 5.9 nM이다.	J. Hematol. Onco 1. 2013 Aug 19; 6:59;

[0083]

억제제 명칭	억제제 정보	문헌 인용
		
RN-486 		J. Hematol. Onco 1. 2013 Aug 19; 6:59;
CGI-560 		J. Hematol. Onco 1. 2013 Aug 19; 6:59;
CGI-1746 		J. Hematol. Onco 1. 2013 Aug 19; 6:59;
LFM-A13 	브루톤 티로신 키나제 (BTK) 억제제 IC50=2.5 μM. JAK-1, JAK-2, JAK-3, SYK, HCK, EGFR 키나제, IR 키나제에 대한 IC50은 모두 >300 μM	J. Hematol. Onco 1. 2013 Aug 19; 6:59;
테레산  (1R,6S)-3-히드록시-4-메틸-7-옥사비시클로 [4.1.0]헵트-3-엔-2,5-디온	브루톤 티로신 키나제 (BTK)의 선택적 억제제. BTK의 촉매 활동뿐만 아니라 PKC에 영향 없이, 온전한 세포 및 무세포 시스템에서 BTK 및 PKCβII 간 상호작용을 억제한다. 테레산은 Lyn, Syk, PKA,	

[0084]

억제제 명칭	억제제 정보	문헌 인용
	카제인 키나제 I, ERK1, ERK2 및 p38 키나제의 활성에 영향이 적거나 없다. 세포내 신호전달에서 BTK의 역할 연구에 유용한 도구.	
<p>CC-292</p> 		<p>J. Pharmacol. Exp. Ther. 2013 Aug; 346(2): 219-228; Leukemia 2014 Mar 7 (epub); J. Hematol. Oncol. 2013 Aug 19; 6:59;</p>
<p>CNX-774</p> 		<p>J. Hematol. Oncol. 2013 Aug 19; 6:59;</p>
<p>다사티닙</p> 		<p>N Eng J Med; 2006 Jun 15; 354(24): 2531-41</p>
<p>QL47</p> 		<p>ACS Chem Biol; 2013 Mar 17</p>

[0085]

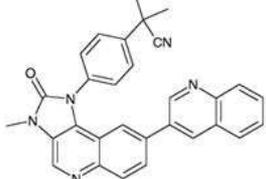
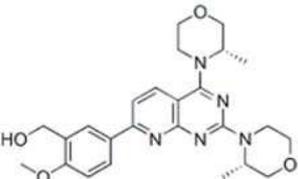
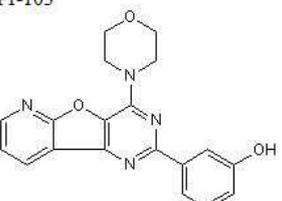
[0086]

본 발명의 내성 비호지킨 림프종을 치료하는 방법에서 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀과 조합하여 사용하기 적합한 예시적인 mTOR(mammalian target of rapamycin) 억제제는 제한없이, 하기 표 B에 열거된 mTOR 억제제를 포함한다.

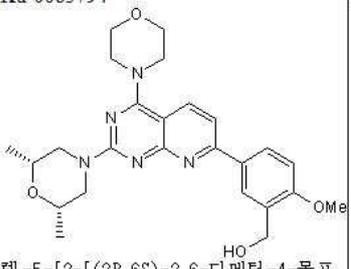
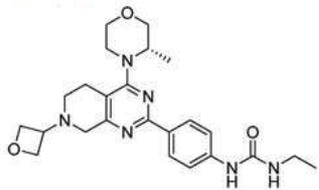
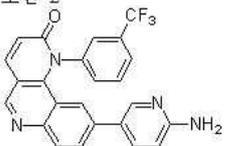
[0087]

[표 B]

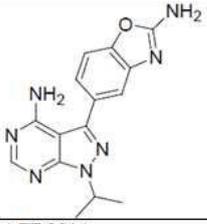
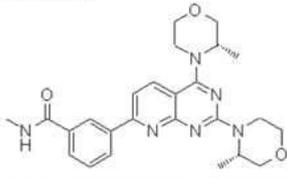
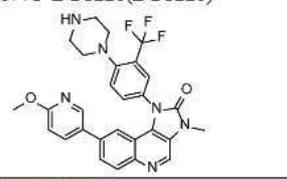
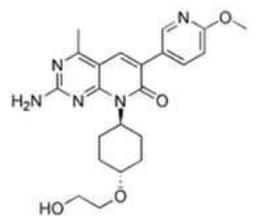
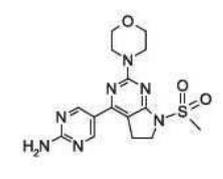
표 B

번호	억제제 명칭	설명	문헌 인용
1	BEZ235 (NVP-BEZ235) 	BEZ235 (NVP-BEZ235)는 p110 α , p110 γ , p110 δ 및 p110 β 의 이중 ATP-경쟁적 PI3K 및 mTOR 억제제로서, IC50이 각각 4 nM, 5 nM, 7 nM 및 75 nM이고, 또한, 21nM의 IC50으로 ATR을 억제한다.	Nature, 2012, 487 (7408):505-9;Blood, 2011, 118(14), 39 11-3921;Cancer Res, 2011, 71(15), 50 67-5074.
2	에버롤리무스 (RAD001)	에버롤리무스(RAD001)는 FKBP12의 mTOR 억제제이고, IC50가 1.6-2.4 nM이다.	Cell, 2012, 149(3): 656-70;;Cancer Cell, 2012, 21(2), 155-167; Clin Cancer Res, 2013, 19(3):598 -609.
3	라파마이신(시롤리무스, AY22989, NSC226080)	라파마이신(시롤리무스, AY-22989, WY-090217)은 특이적인 mTOR 억제제로서, IC50이 ~0.1 nM이다.	Cancer Cell, 2011, 19(6), 792-804;;Cancer Res, 2013, ;Cell Res, 2012, 22(6): 1003-21.
4	AZD8055 	AZD8055는 mTOR의 신규한 ATP-경쟁적 억제제이고, IC50은 0.8 nM이다.	Autophagy, 2012, Am J Transplant, 2 013, ;Biochem Pharmacol, 2012, 83(9), 1183-1194
5	PI-103  3-[4-(4-몰포리닐피리도 [3',2':4,5]푸로[3,2-d]피리미딘 -2-일]페놀	PI-103은 DNA-PK, p110 α , mTORC1, PI3KC2 β , p110 δ , mTORC2, p110 β , 및 p110 γ 의 강력한, ATP-경쟁적 PI3K 억제제이고, IC50이 각각 2 nM, 8 nM, 20 nM, 26 nM, 48 nM, 83 nM, 88 nM 및 150 nM이다.	Leukemia, 2013, 27 (3):650-60;Leukemia, 2012, 26(5):927-33;Biochem Pharmacol, 2012, 83(9), 1 183-1194.
6	템시롤리무스 (CCI-779, NSC-683864)	템시롤리무스 (CCI-779, 토리셀)는 선택적인	Autophagy, 2011, 7 (2), 176-187;Tuberc

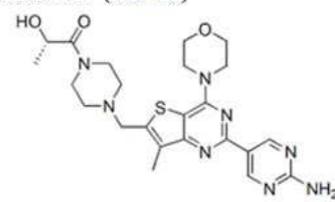
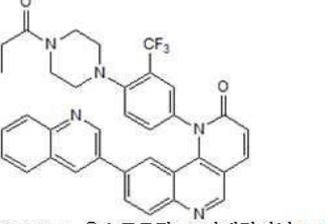
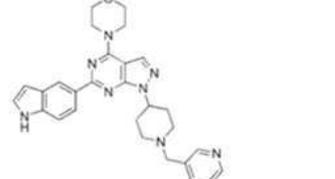
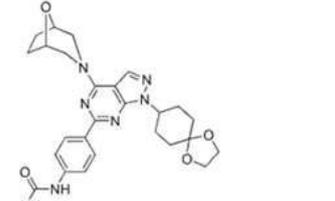
[0088]

번호	억제제 명칭	설명	문헌 인용
		mTOR 억제제이고, IC50이 1.76 μM이다.	Respir Dis (Seoul), 2012, 72(4), 343-351; PLoS One, 2013, 8(5):e62104.
7	KU-0063794  텔-5-[2-[(2R,6S)-2,6-디메틸-4-몰포리닐]-4-(4-몰포리닐)피리도[2,3-d]피리미딘-7-일]-2-메톡시벤젠메탄올	KU-0063794는 mTORC1 및 mTORC2 둘 모두에 대한 강력하고 고도로 특이적인 mTOR 억제제이며 IC50은 ~10 nM이다.	Cell Stem Cell, 2012, 10(2):210-7; Circ Res, 2010, 107(10), 1265-1274; J Immunol, 2013, 190(7), 3246-55.
8	GDC-0349 	GDC-0349는 mTOR의 강력하고 선택적인 ATP-경쟁적 억제제로서, Ki가 3.8 nM이다.	
9	토린 2  9-(6-아미노-3-피리디닐)-1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-벤조[h]-1,6-나프티리딘-2(1H)-온	토린 2는 IC50이 0.25 nM인 고도로 강력하고 선택적인 mTOR 억제제이고, 또한 각각 28 nM, 35 nM 및 118 nM의 EC50으로 ATM/ATR/DNA-PK에 대해 강력한 세포 활성을 나타낸다.	
10	INK 128 (MLN-0128)	INK 128은 강력하고 선택적인 mTOR 억제제이고 IC50이 1 nM이다.	

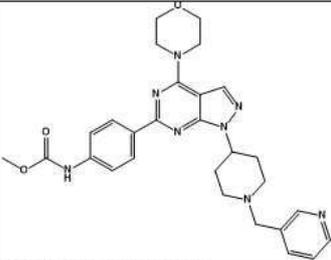
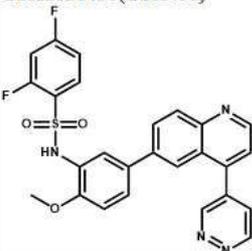
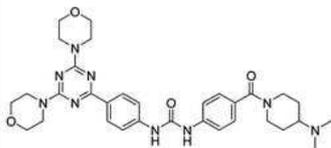
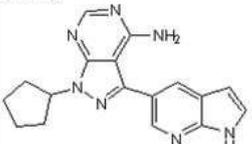
[0089]

번호	억제제 명칭	설명	문헌 인용
			
11	AZD2014 	AZD2014는 잠재적인 항신생물성 활성을 갖는 신규한 이중 mTORC1 및 mTORC2 억제제이다.	
12	NVP-BGT226(BGT226) 	NVP-BGT226은 신규한 이중 PI3K/mTOR 억제제로서, IC50이 1nM이다.	
13	PF-04691502 	PF-04691502은 Ki가 1.8 nM/2.1 nM/1.6 nM/1.9 nM 및 16 nM인 PI3K($\alpha/\beta/\delta/\gamma$)/mTOR의 ATP-경쟁적, 선택적 억제제이고, 또한 7.5 nM/3.8 nM의 IC50으로 T308/S473상의 Akt 인산화를 억제한다.	
14	CH5132799 	CH5132799는 14 nM의 IC50으로 특히 PI3K α 에 대해 강력한 억제 활성을 나타내고 또한 1.6 μ M의 IC50으로 mTOR을 억제한다.	

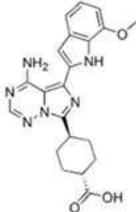
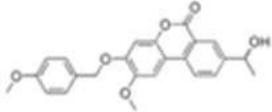
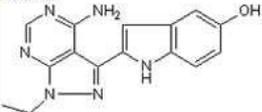
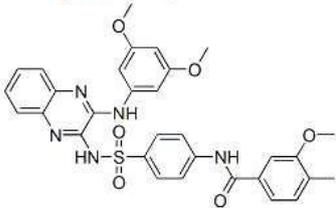
[0090]

번호	억제제 명칭	설명	문헌 인용
15	GDC-0980 (RG7422) 	GDC-0980 (RG7422)은 PI3K α , PI3K β , PI3K δ 및 PI3K γ 의 강력하고, 선택적인 억제제로서, IC50이 5 nM, 27 nM, 7 nM, 및 14 nM이고, 또한 Ki가 17 nM인 mTOR 억제제이다.	
16	토란 1  1-[4-[4-(1-옥소프로필)-1-피페라지닐]-3-(트리플루오로메틸)페닐]-9-(3-퀴놀리닐)-벤즈- <i>o</i> [h]-1,6-나프티리딘-2(1H)-온	토란 1은 mTOR의 강력한 억제제이고 IC50이 2-10 nM이다.	
17	WAY-600 	WAY-600은 mTOR의 강력한, ATP-경쟁적이고 선택적인 억제제이고, IC50은 9 nM이다.	
18	WYE-125132(WYE-132) 	WYE-125132는 고도로 강력한, ATP-경쟁적인 특이적 mTOR 억제제이고 IC50은 0.19 nM이다.	
19	WYE-687	WYE-687은 mTOR의 ATP-경쟁적인 선택적 억제제로서, IC50은 7	

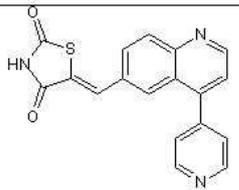
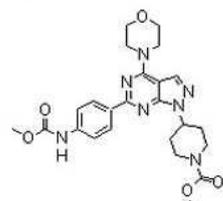
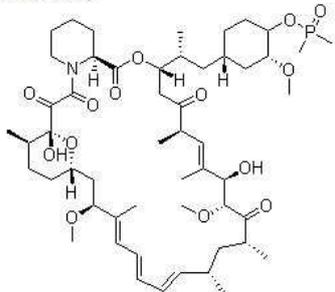
[0091]

번호	억제제 명칭	설명	문헌 인용
		nM이다.	
20	GSK2126458(GSK458) 	GSK2126458은 p110 α , p110 β , p110 γ , p110 δ , mTORC1 및 mTORC2의 고도로 선택적인 강력한 억제제로서, Ki가 각각 0.019 nM, 0.13 nM, 0.024 nM, 0.06 nM, 0.18 nM 및 0.3 nM이다.	
21	PF-05212384 (PKI-587) 	PKI-587은 PI3K α , PI3K γ 및 mTOR의 고도로 강력한 이중 억제제이고 IC50이 각각 0.4 nM, 5.4 nM 및 1.6 nM이다.	
22	PP-121  1-시클로펜틸-3-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-5-일)-1H-피라졸로[3,4-d]피리딘-4-아민	PP-121은 PDGFR, Hck, mTOR, VEGFR2, Src 및 Abl의 다중 표적 억제제로서, IC50이 각각 2 nM, 8 nM, 10 nM, 12 nM, 14 nM 및 18 nM이고, 또한 60 nM의 IC50으로 DNA-PK를 억제한다.	
23	OSI-027(ASP4786)	OSI-027은 mTORC1 및 mTORC2의 선택적인 강력한 이중 억제제이고 IC50이 각각 22 nM 및 65 nM이다.	Exp Eye Res, 2013, 113C, 9-18

[0092]

번호	억제제 명칭	설명	문헌 인용
			
24	팔로미드 529(P529) 	팔로미드 529는 mTORC1 및 mTORC2 복합체 둘 모두를 억제하고, pAktS473, pGSK3β S9, 및 pS6의 인산화를 감소시키지만 pMAPK나 pAktT308은 아니다. 1상.	
25	PP242  2-[4-아미노-1-(1-메틸에틸)-1H-피라졸로[3,4-d]피리미딘-3-일]-1H-인돌-5-올	PP242는 선택적인 mTOR 억제제이고 IC50은 8 nM이다.	Autophagy, 2012, 8 (6), 903-914
26	XL765(SAR245409) 	XL765는 mTOR, p110α, p110β, p110γ 및 p110δ에 대한 mTOR/PI3k의 이중 억제제이고 IC50은 각각 157 nM, 39 nM, 113 nM, 9 nM 및 43 nM이다.	Endocrinology, 2013, 154(3):1247-59
27	GSK1059615	GSK1059615는 PI3Kα, PI3Kβ, PI3Kδ, PI3Kγ 및 mTOR의 신규한 이중 억제제이고 IC50은 각각 0.4 nM, 0.6 nM, 2 nM, 5 nM 및 12 nM이다.	Nature, 2012, 486 (7404), 532-536

[0093]

번호	억제제 명칭	설명	문헌 인용
	 <p>5-[[4-(4-피리디닐)-6-퀴놀리닐]메틸렌]-2,4-티아졸리딘디온</p>		
28	 <p>WYE-354</p>	WYE-354는 mTOR의 강력하고, 특이적이며 ATP-경쟁적인 억제제이고, IC50은 5 nM이다.	Mol Cancer Res, 2012, 10(6), 821-833.
29	 <p>데포롤리무스 (리다포롤리무스, MK-8669)</p>	데포롤리무스(리다포롤리무스; AP23573; MK-8669; 42-(디메틸포스피네이트) 라파마이신; 리다포롤리무스)는 선택적 mTOR 억제제이고 IC50은 0.2 nM이다.	Mol Genet Meta, 2010, 100(4), 309-315.

[0094]

[0095]

본 발명의 내성 비호지킨 림프종을 치료하는 방법에서 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀과 조합하여 사용하기 적합한 예시적인 히스톤 디아세틸라제(HDAC) 억제제는 제한없이, 하기 표 C에 열거된 HDAC 억제제를 포함한다.

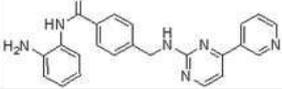
[0096]

[표 C]

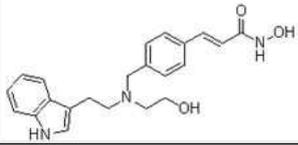
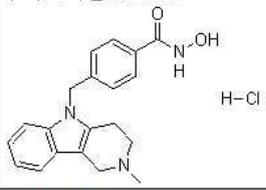
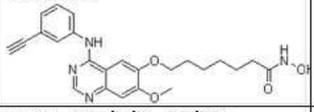
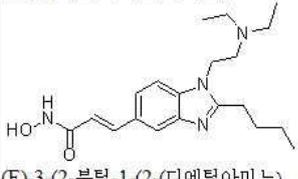
표 C

억제제 명칭	억제제 정보	문헌 인용
보리노스타트 (SAHA, MK0683)	보리노스타트 (수베로일아닐리드 히드록삼산, SAHA, 졸린자)는 HDAC 억제제로서 IC50이 ~10 nM이다.	Nature, 2011, 471(7337):235-9; Nat

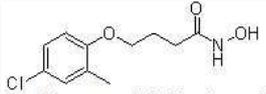
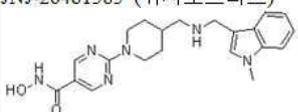
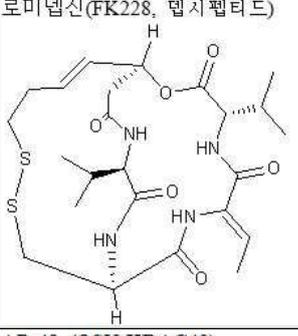
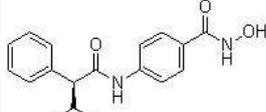
[0097]

억제제 명칭	억제제 정보	문헌 인용
		Biotechnol, 2011, 29(3), 255-265; J Exp Med, 2012, 209(1):35-50.
엔티노스타트(MS-275, SNDX-275)	MS-275는 HDAC1 및 HDAC3의 HDAC 억제제로서, IC50이 각각 0.51 μM 및 1.7 μM이다.	Nat Biotechnol, 2011, 29(3), 255-265; Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(49):19629-34; Circ Res, 2012, 110(5):739-48.
파노비노스타트 (LBH589, NVP-LBH589)	LBH589 (파노비노스타트)는 신규한 광범위 HDAC 억제제이고, IC50이 MOLT-4 및 Reh 세포에서 각각 5 nM 및 20 nM이다.	Nat Biotechnol, 2011, 29(3), 255-265; Blood, 2012, 119(6):1450-8; Acta Neuropathol, 2011, 122(5):637-50
트리코스타틴 A(TSA)	트리코스타틴 A (TSA)는 HDAC 억제제로서, IC50이 ~1.8 nM이다.	Plant J, 2013, 74(5), 815-828; Epigenetics, 2012, 7(10), 1161-1172.
모세티노스타트(MGCD0103, MG0103) 	MGCD0103 (모세티노스타트)는 HDAC1, HDAC2 및 HDAC3에 대한 강력한 HDAC 억제제이고, IC50이 각각 0.15 μM, 0.29 μM 및 1.66 μM이다.	Nat Struct Mol Biol, 2013, 20(3):317-25; Circ Res, 2012, 110(5):739-48; Oncogene, 2011, 30(27), 3062-3072.
벨리노스타트 (PXD101)	벨리노스타트 (PXD101)는 신규한 HDAC 억제제이고 IC50이 HeLa 세포 추출물에서 27 nM이다.	Nat Biotechnol, 2011, 29(3), 255-265; Breast Cancer Res Treat, 2011, 131(3), 777-789; PLoS One, 2011, 6(2), e17138.
MC1568	MC1568은 선택적인 HDAC 억제제이고 IC50은 220 nM이다.	Proc Natl Acad Sci U S A, 2

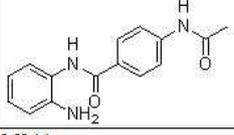
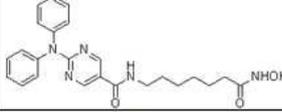
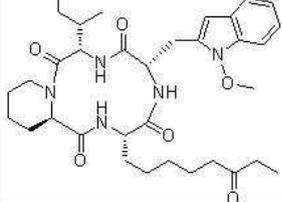
[0098]

억제제 명칭	억제제 정보	문헌 인용
		012, 109(34):E 2284-93; <i>Oncogene</i> , 2013, ; <i>J Biol Chem</i> , 2011, 286(27), 23842-23851.
<p>LAQ824 (NVP-LAQ824, 다시노스타트)</p> 	<p>LAQ824 (NVP-LAQ824)는 신규한 HDAC 억제제이고 IC50은 32 nM이다.</p>	<p><i>Nat Biotechnol</i>, 2011, 29(3), 255-265; <i>Diabetologia</i>, 2012, 55(9):2421-31; <i>Mol Pain</i>, 2010, 6, 51.</p>
ITF2357 (지비노스타트)	ITF2357 (지비노스타트)는 HDAC의 강력한 억제제이고 IC50이 7.5-16 nM이다.	<i>J Neurosci</i> , 2013, 33(17), 7535-7547.
<p>투바스타틴 A HCl</p> 	투바스타틴 A는 강력한 HDAC6 억제제이고 IC50이 15 nM이다.	
<p>CUDC-101</p> 	CUDC-101은 HDAC, EGFR 및 HER2을 표적으로 삼는 강력한 다중-표적 억제제이고, IC50이 각각 4.4 nM, 2.4 nM, 및 15.7 nM이다.	
<p>SB939 (프라시노스타트)</p>  <p>(E)-3-(2-부틸-1-(2-(디에틸아미노)에틸)-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-N-히드록시아크릴아미드</p>	SB939는 강력한 HDAC 억제제이고 IC50은 40-140 nM이다.	<i>Antimicrob Agents Chemother</i> , 2012, 56(7), 3849-3856
드록시노스타트	드록시노스타트 (CMH, 5809354)는 HDAC3, HDAC6 및 HDAC8의 선택적 억제제이고 IC50은 각각 16.9 μ	<i>Nat Struct Mol Biol</i> , 2013, 20(3):317-25

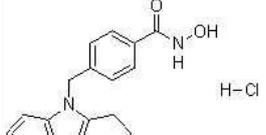
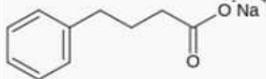
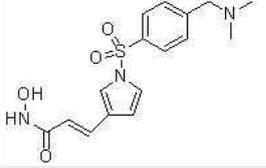
[0099]

억제제 명칭	억제제 정보	문헌 인용
 <p>4-(4-클로로-2-메틸페녹시)-N-히드록시부탄아미드</p>	M, 2.47μM 및 1.46 μM이다.	
 <p>JNJ-26481585 (퀴시노스타트)</p> <p>N-히드록시-2-(4-(((1-메틸-1H-인돌-3-일)메틸)아미노)메틸)피페리딘-1-일)피리미딘-5-카복사미드</p>	JNJ-26481585 (퀴시노스타트)는 HDAC1, HDAC2, HDAC4, HDAC10 및 HDAC11에 대한 HDAC 억제제이고, IC50이 각각 0.11 nM, 0.33 nM, 0.64 nM, 0.46 nM 및 0.37 nM이다.	
PCI-24781(CRA-024781)	PCI-24781(CRA-024781)는 HDAC1, HDAC2, HDAC3, HDAC6, HDAC8 및 HDAC10을 표적으로 삼는 신규한 광범위 HDAC 억제제이고, Ki가 각각 7 nM, 19 nM, 8.2 nM, 17 nM, 280 nM, 24 nM이다.	PLoS One, 2013, 8(5), e65369; Nat Biotechnol, 2011, 29(3), 255-265.
 <p>로미덱신(FK228, 덱시펩티드)</p>	로미덱신 (FK228, FR901228, 덱시펩티드, NSC 630176)은 강력한 HDAC1 및 HDAC2 억제제이고 IC50이 각각 36 nM 및 47 nM이다.	J Neurosci, 2013, 33(17):7535-7547; Br J Haematol, 2013.
 <p>AR-42 (OSU-HDAC42)</p> <p>(S)-N-히드록시-4-(3-메틸-2-페닐부탄아미도)벤자미드</p>	AR-42 (HDAC-42, OSU-HDAC42)는 범-HDAC 억제제이고, IC50은 30 nM이다.	
발프로산 나트륨 염(나트륨 발프로에이트)	발프로산 나트륨 염(나트륨 발프로에이트)은 IC50이 0.4 mM인 HDAC	J Neurosci, 2013, 33(17), 75

[0100]

억제제 명칭	억제제 정보	문헌 인용
	억제제이고 또한 GABA-트랜스아미나제 또는 숙신산 세미알데히드 디히드로게나제를 억제한다.	35-7547.
PCI-34051	PCI-34051은 강력하고 특이적인 HDAC8 억제제이고 IC50이 10 nM이다.	
CI994 (타세디날린)	CI994 (타세디날린)은 HDAC1을 억제하는 IC50이 0.57 μM인 항암 약물이다. 	
M344	M344는 강력한 HDAC 억제제이고, IC50은 100 nM이다.	
PI3K/HDAC 억제제 I	PI3K/HDAC 억제제 I은 PI3Kα, HDAC1, HDAC2, HDAC3 및 HDAC10에 대한 이중 PI3K 및 HDAC 억제제로서, IC50이 각각 19 nM, 1.7 nM, 5 nM, 1.8 nM 및 2.8 nM이다.	
로실리노스타트 (ACY-1215)	로실리노스타트 (ACY-1215)는 선택적인 HDAC6 억제제이고 IC50은 5 nM이다. 	
아피시딘 (OSI-2040)	아피시딘은 강력한 HDAC 억제제이고 IC50이 0.7 nM이다. 	(3S,6S,9S,15aR)-9-((R)-sec-부틸)-6-((1-메톡시-1H-인돌-2-일)메틸)-3-(6-옥소옥틸)데카히드로-1H-피리도[1,2-a][1,4,7,10]테트라아자시클로데신-1,4,7,10(12H)-테트라온
스크립타이드	스크립타이드는 HDAC의 억제제이다.	
투바스타틴 A	투바스타틴 A는 IC50이 15 nM인 HDAC6의 강력하고 선택적인 억제제이다.	J Biol Chem, 2013, 288(20), 14400-7.

[0101]

억제제 명칭	억제제 정보	문헌 인용
 N-히드록시-4-((2-메틸-3,4-디히드로-1H-피리도[4,3-b]인돌-5(2H)-일)메틸)벤자미드 히드로클로라이드		
나트륨 페닐 부티레이트 	나트륨 페닐부티레이트는 HDAC 활성의 조절을 통해 염색질 구조를 변경하여 작용하는 전사 조절인자이다.	
레스미노스타트 (RAS2410) 	(E)-3-(1-((4-(디메틸아미노)페닐)페닐)술포닐)-1H-피롤-3-일)-N-히드록시아크릴아미드	

[0102]

[0103] 본 발명의 내성 비호지킨 림프종을 치료하는 방법에서 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 조합하여 사용하기 적합한 예시적인 항-CD20 단일클론 항체는 하기 표 D에 열거된 항-CD20 단일클론 항체를 포함한다.

[0104] [표 D]

표 D

번호	억제제 명칭	형태	제조사
1	리톡시맙	키메라 IgG1	Genentech/Biogen
2	Y ⁹⁰ .이브리투모맙 티옥세탄	젯과동물 (90Y)	iogen/IDEC
3	I ¹³¹ 토시투모맙	젯과동물 (131I)	GSK
4	오파투무맙	인간 IgG1	Genmab AC/GSK
5	오크렐리주맙	인간화 IgG1	Genentech/Roche/Biogen
6	TRU-015	항-CD20 scFv에 직접 연결된 인간 IgG1 Fc 및 힌지 영역(힌지, CH ₂ , 및 CH ₃)으로 구성된 소형 모듈 면역약학(SMIP™) 약물	Trubion Pharma/Wyeth
7	벨투주맙	인간화	Immunomedics
8	AME-133v	인간화 IgG1	Applied Molecular Evolution/Eli Lilly
9	PRO131921 인간화 (버전 114)	IgG1	Genentech
10	GA101	인간화 IgG1	Glycart/Roche

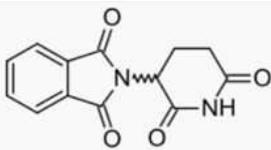
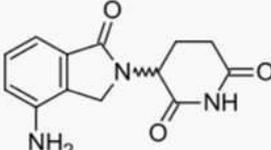
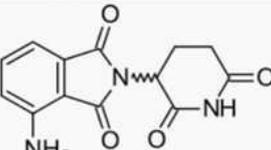
[0105]

[0106] 일부 구체예에서, 면역조절제는 탈리도미드, 레날리도미드, 포말리도미드, 및 그의 에스테르, 유도체, 프로드러그, 염, 및 착체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0107] 본 발명의 방법에서 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 조합하여 사용하기 적합한 면역조절제는 하기 표 E에 열거된 면역조절제를 포함한다.

[0108] [표 E]

표 E

번호	면역조절제 명칭	구조
1	탈리도미드(인무노프린, 탈리덱스, 탈리저, 탈로미드)	
2	레날리도미드(CC-5013, 레브리미드)	
3	포말리도미드(CC-4047, 포말리스트)	

[0109]

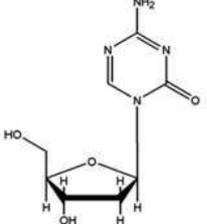
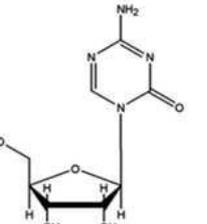
[0110] 본 발명의 방법에서 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 조합하여 사용하기 위한 예시적인 DNA 메틸트랜스퍼라제 억제제는 하기 표 F에 열거된 화합물들을 포함한다. 본 발명의 내성 비호지킨 림프종을 치료하는 방법에서 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 조합하여 사용하기 적합한 예시적인 DNA 메틸트

랜스퍼라제 억제제는 데시타빈을 포함한다.

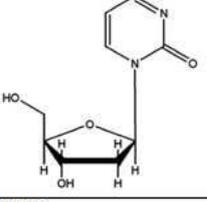
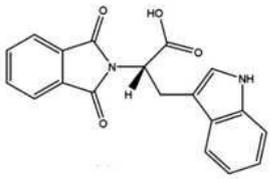
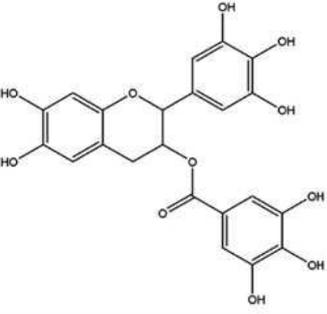
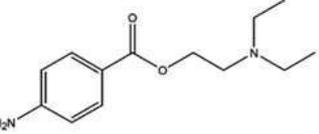
[0111]

[표 F]

표 F

억제제 명칭	억제제 정보	문헌 인용
데시타빈 (5-아자-2'-데옥시시타딘) 		J Natl Cancer Inst 2005;97:1498-1506
5-아자시타딘 		Experientia 1964; 20:202-3; Cell 1980; 20:85-93; J Natl Cancer Inst 2005;97:1498-1506
제블라린		J Natl Cancer Inst 2005;97:1498-1506

[0112]

억제제 명칭	억제제 정보	문헌 인용
		
RG108 		J Natl Cancer Inst 2005;97:1498-1506
에피 갈로카테킨-3-갈레이트 (EGCG) 		J Natl Cancer Inst 2005;97:1498-1506
프로카인 		J Natl Cancer Inst 2005;97:1498-1506

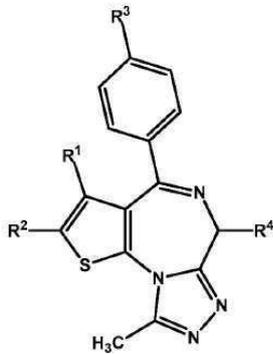
[0113]

[0114] 본원에서 사용되는 포유류 대상체는 임의의 포유동물일 수 있다. 일 구체예에서, 포유류 대상체는 제한없이, 인간; 인간 이외의 영장류; 설치류 예컨대 마우스, 래트, 또는 기니 피그; 가정 애완동물 예컨대 고양이 또는 개; 말, 소, 돼지, 양, 염소 또는 토끼를 포함한다. 일 구체예에서, 포유류 대상체는 제한없이, 조류 예컨대 오리, 거위, 닭, 또는 칠면조를 포함한다. 일 구체예에서, 포유류 대상체는 인간이다. 일 구체예에서, 포유류 대상체는 양쪽 성별이고 임의 연령일 수 있다.

[0115] 본 발명에서, "치료" 또는 "치료하다"는 예를 들어, 내성 비호지킨 림프종, 수아세포종, 및/또는 ALK+ 비소세포 폐암(또는 이의 증상)을 완화시키거나, 내성 비호지킨 림프종, 수아세포종, 및/또는 ALK+ 비소세포 폐암(또는 이의 증상)의 개시를 예방하거나, 또는 내성 비호지킨 림프종, 수아세포종, 및/또는 ALK+ 비소세포 폐암의 개시 전 상태를 복원하기 위한 목적으로, 내성 비호지킨 림프종, 수아세포종, 및/또는 ALK+ 비소세포 폐암을 갖거나 또는 내성 비호지킨 림프종, 수아세포종, 및/또는 ALK+ 비소세포 폐암이 발병할 위험성이 있다고 의사가 진단한 개인(환자)에게 본 발명의 활성 성분의 투여를 조치하거나 또는 이러한 투여의 조치를 의미한다.

[0116] **III. 티에노트리아졸로디아제핀 화합물:**

[0117] 일 구체예에서, 본 발명의 제제에서 사용되는 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 그의 임의의 염, 이성질체, 거울상 이성질체, 라세미체, 수화물, 용매화물, 대사산물, 및 다형체를 포함하여, 하기 화학식 (1)로 표시된다:



[0118] 상기 식에서,
 [0119]

[0120] R¹은 탄소수가 1-4인 알킬이고, R²는 수소 원자; 할로젠 원자; 또는 할로젠 원자 또는 하이드록실 기로 임의로 치환된 탄소수가 1-4인 알킬이고, R³은 할로젠 원자; 할로젠 원자, 탄소수가 1-4인 알킬, 탄소수가 1-4인 알콕시 또는 시아노로 임의로 치환된 페닐; -NR⁵-(CH₂)_m-R⁶(여기서, R⁵는 수소 원자 또는 탄소수가 1-4인 알킬이고, m은 0-4의 정수이고, R⁶은 할로젠 원자로 임의로 치환된 페닐 또는 피리딜임); 또는 -NR⁷-CO-(CH₂)_n-R⁸(여기서, R⁷은 수소 원자 또는 탄소수가 1-4인 알킬이고, n은 0-2의 정수이고, R⁸은 할로젠 원자로 임의로 치환된 페닐 또는 피리딜임)이고, R⁴는 -(CH₂)_a-CO-NH-R⁹(여기서, a는 1-4의 정수이고, R⁹는 탄소수가 1-4인 알킬; 탄소수가 1-4인 하이드록시알킬; 탄소수가 1-4인 알콕시; 또는 탄소수가 1-4인 알킬, 탄소수가 1-4인 알콕시, 아미노 또는 하이드록실 기로 임의로 치환된 페닐 또는 피리딜임) 또는 -(CH₂)_b-COOR¹⁰(여기서, b는 1-4의 정수이고, R¹⁰은 탄소수가 1-4인 알킬임)이다.

[0121] 일 구체예에서, 적합한 알킬 기는 1개의 탄소 원자 내지 4개 탄소 원자를 포함하는 선형 또는 분지형 아킬 라디칼을 포함한다. 일 구체예에서, 적합한 알킬 기는 1개 탄소 원자 내지 3개 탄소 원자를 포함하는 선형 또는 분지형 아킬 라디칼을 포함한다. 일 구체예에서, 적합한 알킬 기는 1개 탄소 원자 내지 2개 탄소 원자를 포함하는 선형 또는 분지형 아킬 라디칼을 포함한다. 일 구체예에서, 예시적인 알킬 라디칼은 제한없이, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸을 포함한다. 일 구체예에서, 예시적인 알킬 기는 제한없이, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 2-메틸-1-프로필, 및 2-메틸-2-프로필을 포함한다.

[0122] 일부 구체예에서, 본 발명은 본원에 기술된 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 약학적으로 허용되는 염, 수화물을 포함한, 용매화물, 및 동위원소 표시된 형태를 제공한다. 일 구체예에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 약학적으로 허용되는 염은 무기 산과 형성된 산 부가 염을 포함한다. 일 구체예에서, 티에노트리아졸로디아제핀의 약학적으로 허용되는 무기 산 부가 염은 염산, 브롬산, 요오드산, 인산, 메타인산, 질산 및 황산의 염

을 포함한다. 일 구체예에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 약학적으로 허용되는 염은 유기 산과 형성된 산 부가 염을 포함한다. 일 구체예에서, 티에노트리아졸로디아제핀의 약학적으로 허용되는 유기 산 부가 염은 타르타르산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 시트르산, 말산, 락트산, 푸마르산, 벤조산, 포름산, 프로피온산, 글리콜산, 글루콘산, 말레산, 숙신산, 캄페실론산, 이소티온산, 무스산, 젠티스산, 이소니코틴산, 사카르산, 글루쿠론산, 푸로산, 글루탐산, 아스코르브산, 안트라닐산, 살리실산, 페닐아세트산, 만델산, 엠본산(과오산), 메탄설폰산, 에탄설폰산, 판토텐산, 스테아르산, 설피닐산, 알긴산, 갈락투론산, 및 아릴설폰산, 예를 들어 벤젠설폰산 및 4-메틸 벤젠설폰산의 염을 포함한다.

[0123] 본 발명은 본원에 기술된 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 약학적으로 허용되는 동위원소 표지된 형태를 제공하며, 이때 1 이상의 원자가 원자 번호는 같지만, 원자 질량 또는 질량수는 일반적으로 자연계에서 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 다른 원자로 치환된다. 티에노트리아졸로디아제핀 화합물에 포함시키기 적합한 동위원소의 예는 수소의 동위원소, 예를 들어, ^2H 및 ^3H , 탄소의 동위원소, 예를 들어, ^{11}C , ^{13}C 및 ^{14}C , 염소의 동위원소, 예를 들어, ^{36}Cl , 불소의 동위원소, 예를 들어, ^{18}F , 요오드의 동위원소, 예를 들어, ^{123}I 및 ^{125}I , 질소의 동위원소, 예를 들어, ^{13}N 및 ^{15}N , 산소의 동위원소, 예를 들어, ^{15}O , ^{17}O 및 ^{18}O , 및 황의 동위원소, 예를 들어, ^{35}S 를 포함한다. 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 동위원소 표지된 형태는 대체로 당업자에게 공지된 통상의 기술로 제조할 수 있다.

[0124] 화학식 (1)의 화합물의 일부 동위원소-표지된 형태, 예를 들어 방사성 동위원소를 도입시킨 것들은 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에 유용하다. 방사성 동위원소 삼중 수소(^3H) 및 탄소-14(^{14}C)는 그들의 도입 용이성 및 준비된 검출수단이라는 점에서 그 목적에 특히 유용하다. 보다 무거운 동위원소 예컨대 중수소(^2H)로의 치환은 보다 높은 대사적 안정성, 예를 들어 생체내 반감기 증가 또는 복용량 요건 감소에 따른 일정 치료적 장점을 제공하여, 일부 상황에서 바람직할 수 있다. 양전자 방출 동위원소, 예컨대 ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O , 및 ^{13}N 으로의 치환은 기질 수용기 점유를 조사하기 위한 양전자 방출 단층촬영술(PET) 연구에 사용될 수 있다.

[0125] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 약학적으로 허용되는 용매와의 용매화된 형태를 비롯하여 비용매화된 형태로 존재할 수 있다. 용매화물은 용질(이 경우에는, 본원에 기술된 티에노트리아졸로디아제핀 화합물)과 용매에 의해 형성된 다양한 화학양론의 착체라는 것을 당업자는 이해할 것이다. 이러한 용매는 용질(티에노트리아졸로디아제핀 화합물)의 생물학적 활성을 방해하지 않는 것이 바람직하다. 용매화물 형성을 위해 적합한 용매의 예에는 제한없이, 물, 메탄올, 디메틸 설펝시드, 에탄올 및 아세트산이 포함된다. 적합하게 사용되는 용매는 약학적으로 허용되는 용매이다. 적합하게 사용되는 용매는 물이다. 일 구체예에서, 본원에 기술된 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 약학적으로 허용되는 용매화물은 에탄올 용매화물, 이소프로판올 용매화물, 디옥솔란 용매화물, 테트라하이드로퓨란 용매화물, 디메틸 설펝시드 용매화물, tert-부탄올 용매화물, 2-부탄올 용매화물, 디옥솔란 용매화물, 1,3-디메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2(1H)-피리미딘은("DMPU") 용매화물, 1,3-디메틸이미다졸리딘("DMI") 용매화물, 및 1,3-디메틸이미다졸리딘("DMP") 용매화물, 또는 이의 혼합물을 포함한다.

[0126] 일부 구체예에서, 본원에 기술된, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 1 이상의 키랄 중심 및/또는 이중 결합을 함유하므로, 기하이성질체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체로서 존재할 수 있다. 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 거울상이성질체 및 부분입체이성질체는 전체 분자의 입체형태를 그 체계적인 명칭으로 기술자를 포함시켜 고유하게 각 입체중심(또한 종종 키랄 중심이라고도 함)을 특정할 수 있도록 "R" 또는 "S" 기술어로 지정하고 각각의 탄소-탄소 이중 결합을 E 또는 Z로 지정(기하이성질체를 표기하기 위함)하는 칸-인골드-프리로그(Cahn-Ingold-Prelog) 협약에 따라 표시할 수 있다.

[0127] 일부 구체예에서, 본원에 기술된, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 키랄 분자의 좌완 및 우완 거울상이성질체를 균등량으로 포함하는, 라세미 혼합물, 또는 라세미체로서 존재할 수 있다. 이러한 라세미 혼합물은 우선성 및 좌선성 이성질체의 균등(1:1) 혼합물을 표시하는, 접두사 (±)- 또는 dl-로 표시할 수 있다. 또한, 접두사 rac-(또는 racem-) 또는 기호 RS 및 SR은 라세미 혼합물을 표시하는데 사용될 수 있다.

[0128] 탄소-탄소 이중 결합 주변 치환기의 배열 또는 시클로알킬 또는 복소환 고리 주변 치환기의 배열에 의한, 기하이성질체가 또한 본 발명의 화합물에 존재할 수 있다. 일부 구체예에서, 기호 -----는 단일, 이중 또는 삼중 결합일 수 있는 결합을 표시하는데 사용될 수 있다. 탄소-탄소 이중 결합 주변 치환기는 "Z" 또는 "E" 입체형태로서 표시되는데 용어 "Z" 및 "E"는 IUPAC 표준에 따라 사용된다. 달리 특정하지 않으면, 이중 결합을 묘사하는

구조는 "E" 및 "Z" 이성질체 둘 모두를 포함한다. 탄소-탄소 이중 결합 주변 치환기는 대안적으로 "cis" 또는 "trans"로 표시되는데, "cis"는 이중 결합의 동일 면 상의 치환기를 의미하고, "trans"는 이중 결합의 반대면 상의 치환기를 의미한다. 탄소환 고리 주변 치환기의 배열을 또한 "cis" 또는 "trans"로서 표시할 수 있다. 용어 "cis"는 고리 평면의 동일면 상의 치환기를 의미하고 용어 "trans"는 고리 평면의 반대면 상의 치환기를 의미한다. 치환기가 고리 평면의 동일면 및 반대면 둘 모두에 배치된 화합물의 혼합물을 "cis/trans" 또는 "Z/E"라고 표시한다.

[0129] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 단일 또는 다수 결정질 형태 또는 다형체로 존재할 수 있다. 일 구체예에서, 본원에 개시된 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 이의 비정질 형태를 포함한다. 일 구체예에서, 본원에 개시된 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 이의 단일 다형체를 포함한다. 다른 구체예에서, 본원에 개시된 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 이의 다형체의 혼합물을 포함한다. 다른 구체예에서, 화합물은 결정질 형태이다.

[0130] 일부 구체예에서, 본원에 개시된 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 단일 거울상이성질체로서 또는 거울상이성질체 농축 형태로서 존재할 수 있다. 일 구체예에서, 본원에 개시된 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 80%가 넘는 거울상이성질체 과잉률로 존재한다. 일 구체예에서, 본원에 개시된 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 90%가 넘는 거울상이성질체 과잉률로 존재한다. 일 구체예에서, 본원에 개시된 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 98%가 넘는 거울상이성질체 과잉률로 존재한다. 일 구체예에서, 본원에 개시된 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 99%가 넘는 거울상이성질체 과잉률로 존재한다. 일부 구체예에서, 본원에 개시된 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 적어도 10%, 적어도 25%, 적어도 50%, 적어도 75%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 및 적어도 99% 거울상이성질체 과잉률로 이루어진 군으로부터 선택된 거울상이성질체 과잉률로 존재한다.

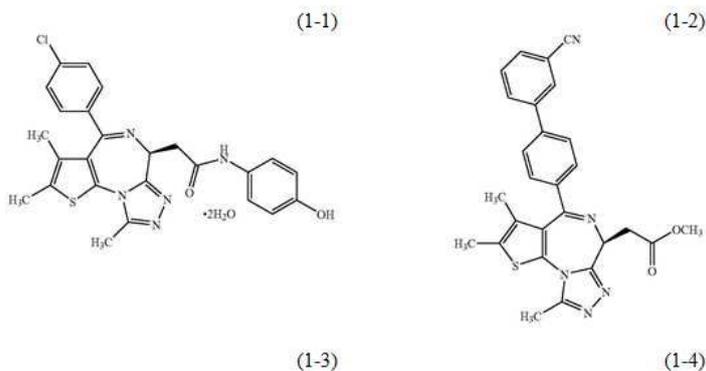
[0131] 거울상이성질체 쌍에서, 거울상이성질체 E2에 대한 거울상이성질체 E1의 거울상이성질체 과잉률(ee)은 하기 식 (1)을 사용해 계산할 수 있다:

$$E1 \text{의 거울상이성질체 과잉률(\%)} = \frac{(E1 - E2) \times 100\%}{(E1 + E2)} \quad \text{식 (1)}$$

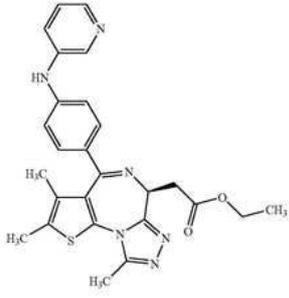
[0132] E1 및 E2의 상대량은 키랄 고성능 액상 크로마토그래피(HPLC), 핵 자기 공명법(NMR) 또는 임의의 다른 적합한 방법으로 결정할 수 있다. 일부 구체예에서, 거울상이성질체 화합물의 순도는 뚜렷하게 부산물 및/또는 미반응된 반응물 또는 시약을 포함할 수도 있는, 다른 물질의 양에 대한, 거울상이성질체 E1 및 E2의 양을 의미한다.

[0134] 일부 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 제한없이, 하기 표 A에 열거된, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1) 내지 (1-18)을 포함한다.

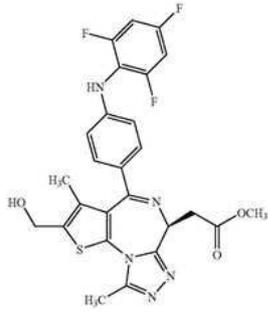
[0135] 표 A: 본원에 기술된 제제에서 사용할 수 있는 예시적인 화합물:



[0136]



(1-5)



(1-6)

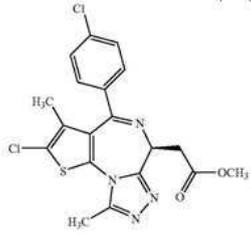
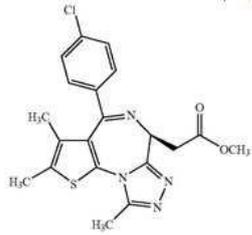
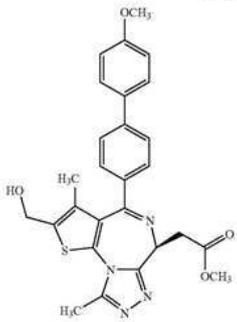


표 A (계속) :

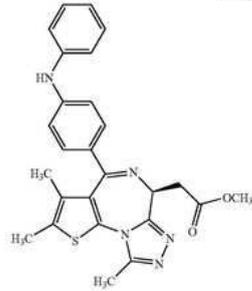
(1-7)



(1-8)

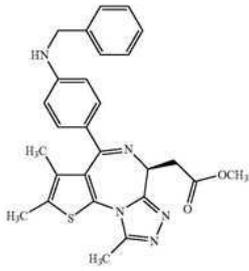


(1-9)

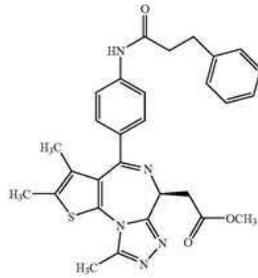


(1-10)

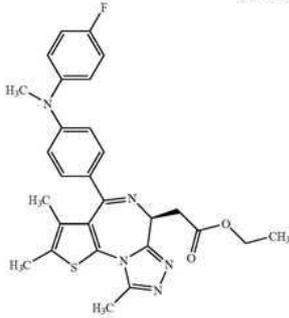
[0137]



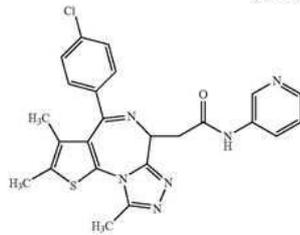
(1-11)



(1-12)

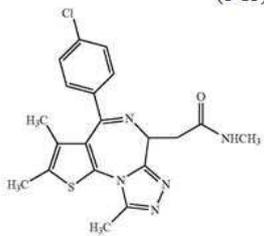


(1-13)

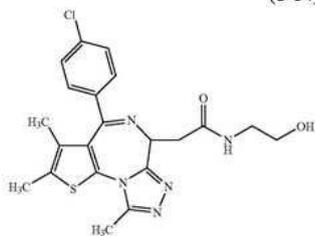


(1-14)

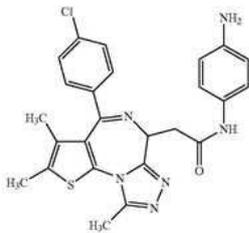
표 A (계속):



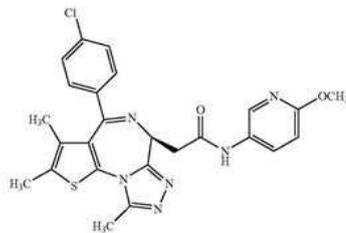
(1-15)



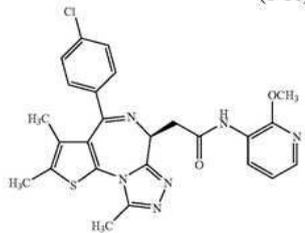
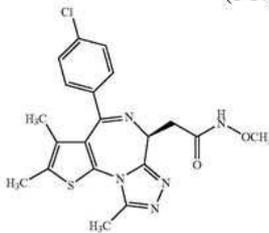
(1-16)



(1-17)



(1-18)



[0138]

[0139]

[0140]

일부 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 (i) (S)-2-[4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로- [4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]-N-(4-하이드록시페닐)아세트아미드 또는 이의 이수화물, (ii) 메틸 (S)-{4-(3'-시아노비페닐-4-일)-2,3,9-트리메틸-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로 [4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트, (iii) 메틸 (S)-{2,3,9-트리메틸-4-(4-페닐아미노페닐)-6H-티에노 [3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트; 및 (iv) 메틸 (S)-{2,3,9-트리메틸-4-[4-(3-페닐프로피오닐아미노)페닐]-6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일}아세테이트를 포함한다.

[0141]

일부 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 (S)-2-[4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-

6H-티에노[3,2-f][1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]-N-(4-하이드록시페닐)아세트아미드를 포함한다.

[0142] **IV. 제제:**

[0143] 화학식 (1)의 화합물은 구체적으로 약물 생체이용률의 특정 문제 및 환자내 및 환자간 용량 반응의 가변성, 실제적으로 화합물의 수분용성에 대한 비정상적인 제형의 필수적 개발을 포함해, 대체로 투여 및 갈레노스 조성물 제조와 관련하여 고도로 특이적인 차이점을 제시한다.

[0144] 이전에, 화학식 (1)의 화합물은 궤양성 결장염 및 크론병과 같은 염증성 장질환의 치료를 위해 하단 대장에서 약학적 성분을 우선적으로 방출하는 경구 제제를 제공하도록 담체 에틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트-트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 클로라이드 공중합체(유드라짓 RS, Rohm에서 제조)와 고체 분산물로서 제제화될 수 있음이 확인되었다(2009년 1월 8일 공개된, 미국 공개 특허 출원 제20090012064 A1호). 염증성 장질환에서, 병변 내 약물 방출 및 염증성 병변 상에서 그의 직접 작용이 위장관으로부터 순환계로의 약물 흡수보다 더 중요함이 동물 실험을 포함한, 다양한 실험을 통해 확인되었다.

[0145] 화학식 (1)에 따른, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물, 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물을 포함한, 용매화물, 라세미체, 거울상이성질체, 이성질체 및 동위원소 표지된 형태는 염증성 장질환 이외의 질환 치료를 위해 위장관으로부터 순환계로 약학적 성분의 높은 흡수를 제공하는 경구 제제를 제공하도록 약학적으로 허용되는 중합체와 고체 분산물로서 제제화될 수 있음을 예상치않게 발견하였다. 개와 인간에서의 실험은 염증성 장 질환의 치료를 위해 이전에 개발된 유드라짓 고체 분산물 제제와 비교하여 이들 고체 분산물의 높은 경구 생체이용률을 확인시켜 주었다.

[0146] 고체 분산물은 난수용성 약물의 경구 생체이용률을 개선시키기 위한 전략이다.

[0147] 본원에서 사용하는 용어 "고체 분산물"은 적어도 2종의 상이한 성분들, 대체로 친수성 담체 및 소수성 약물, 화학식 (1)에 따른 티에노트리아졸로디아제핀 화합물을 포함하는 고휘 생성물군을 의미한다. 분산물 내에서 약물의 분자 배열을 기반으로, 6종의 상이한 유형의 고체 분산물을 구별지을 수 있다. 통상적으로, 고체 분산물은 단순 공용 혼합물, 고체 용액, 유리 용액 및 현탁물, 및 결정질 담체 중 비정질 침전물로서 분류된다. 또한, 일정 조합이, 예를 들어 일부 분자는 집합체로 존재하는 한편 일부는 분자적으로 분산된, 동일 샘플 중에서 조우할 수 있다.

[0148] 일 구체예에서, 화학식 (1)에 따른, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 비정질 입자(무리)로, 분자적으로 분산될 수 있다. 다른 구체예에서, 화학식 (1)에 따른, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 결정질 입자로서 분산될 수 있다. 일 구체예에서, 담체는 결정질일 수 있다. 다른 구체예에서, 담체는 비정질일 수 있다.

[0149] 일 구체예에서, 본 발명은 화학식 (1)에 따른 티에노트리아졸로디아제핀 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물을 포함한, 용매화물, 라세미체, 거울상이성질체, 이성질체, 또는 동위원소 표지된 형태의 고체 분산물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 일 구체예에서, 약학적으로 허용되는 중합체는 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트(하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 또는 HPMCAS라고도 함)이다. 일 구체예에서, 분산물은 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS) 중량비가 1:3 내지 1:1이다. 일 구체예에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 적어도 일부분은 고체 분산물 전체에서 균질하게 분산된다. 다른 구체예에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산물 전체에서 균질하게 분산된다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은 유리 전이 온도(Tg)에 대해 단일 변곡을 나타낸다. 일부 구체예에서, 단일 Tg는 130°C 내지 140°C에서 일어난다. 다른 이러한 구체예에서, 단일 Tg는 약 135°C에서 일어난다. 이러한 일부 구체예에서, 고체 분산물은 적어도 1개월 동안 40°C에서 75%의 상대 습도에 노출되었다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 관련된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 이러한 용도의 목적에서, "실질적으로 없는"은 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀과 관련된 약 21° 2-세타에서, 비정질 할로 위에, 회절선이 부재함을 의미한다.

[0150] 일 구체예에서, 본 발명은 약학적으로 허용되는 중합체 중에 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물을 포함한, 용매화물, 라세미체, 거울상이성질체, 이성질체, 또는 동위원소 표지된 형태의 고체 분산물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 일 구체예에서, 약학적으로 허용되는 중합체는 폴리비닐피롤리돈(포비돈 또는 PVP라고도 함)이다. 일 구체예에서, 분산물은 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 PVP 중량비가 1:3 내지 1:1이다. 일 구체예에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 적어도 일부분은 고체 분산물 전체에서 균질하게 분산된다. 다른 구체예에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산물 전체에서 균질하게 분산된다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은 유리 전이 온도(Tg)에 대해 단일 변곡을 나타

낸다. 일부 구체예에서, 단일 Tg는 175°C 내지 약 185°C에서 일어난다. 다른 이러한 구체예에서, 단일 Tg는 약 179°C에서 일어난다. 이러한 일부 구체예에서, 고체 분산물은 적어도 1개월 동안 40°C에서 75%의 상대 습도에 노출되었다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 관련된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 이러한 용도의 목적에서, "실질적으로 없는"은 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀과 관련된 약 21° 2-세타에서, 비정질 할로위에, 회절선이 부재함을 의미한다.

[0151] 일 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 비정질 형태 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물을 포함한, 용매화물, 라세미체, 거울상이성질체, 이성질체, 또는 동위원소 표지된 형태 및 약학적으로 허용되는 중합체의 고체 분산물을 포함한다. 일 구체예에서, 약학적으로 허용되는 중합체는 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트이다. 일 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트의 중량비는 1:3 내지 1:1 범위이다. 일 구체예에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 적어도 일부분은 고체 분산물 전체에서 균질하게 분산된다. 다른 구체예에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산물 전체에서 균질하게 분산된다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은 유리 전이 온도(Tg)에 대해 단일 변곡을 나타낸다. 일부 구체예에서, 단일 Tg는 130°C 내지 140°C에서 일어난다. 다른 이러한 구체예에서, 단일 Tg는 약 135°C에서 일어난다. 이러한 일부 구체예에서, 고체 분산물은 적어도 1개월 동안 40°C에서 75%의 상대 습도에 노출되었다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 관련된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 이러한 용도의 목적을 위해서, "실질적으로 없는"은 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 관련된, 약 21° 2-세타에서, 비정질 할로 위에, 회절선이 부재함을 의미한다.

[0152] 일 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 비정질 형태 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물을 포함한, 용매화물, 라세미체, 거울상이성질체, 이성질체, 또는 동위원소 표지된 형태 및 약학적으로 허용되는 중합체의 고체 분산물을 포함한다. 일 구체예에서, 약학적으로 허용되는 중합체는 폴리비닐피롤리돈이다. 일 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 폴리비닐피롤리돈의 중량비는 1:3 내지 1:1 범위이다. 일 구체예에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 적어도 일부분은 고체 분산물 전체에서 균질하게 분산된다. 다른 구체예에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산물 전체에서 균질하게 분산된다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은 유리 전이 온도(Tg)에 대해 단일 변곡을 나타낸다. 일부 구체예에서, 단일 Tg는 175°C 내지 약 185°C에서 일어난다. 다른 이러한 구체예에서, 단일 Tg는 약 179°C에서 일어난다. 이러한 일부 구체예에서, 고체 분산물은 적어도 1개월 동안 40°C에서 75%의 상대 습도에 노출되었다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 관련된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 이러한 용도의 목적을 위해서, "실질적으로 없는"은 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 관련된 약 21° 2-세타에서, 비정질 할로 위에, 회절선의 부재를 의미한다.

[0153] 일 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 결정질 형태 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물을 포함한, 용매화물, 라세미체, 거울상이성질체, 이성질체, 또는 동위원소 표지된 형태 및 약학적으로 허용되는 중합체의 고체 분산물을 포함한다. 일 구체예에서, 약학적으로 허용되는 중합체는 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트이다. 일 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트의 중량비는 1:3 내지 1:1 범위이다.

[0154] 일 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 결정질 형태 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물을 포함한, 용매화물, 라세미체, 거울상이성질체, 이성질체, 또는 동위원소 표지된 형태 및 약학적으로 허용되는 중합체의 고체 분산물을 포함한다. 일 구체예에서, 약학적으로 허용되는 중합체는 폴리비닐피롤리돈이다. 일 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 폴리비닐피롤리돈의 중량비는 1:3 내지 1:1 범위이다.

[0155] 일부 구체예에서, 고체 분산물을 포함하는 약학 조성물은 분무 건조에 의해 제조된다.

[0156] 일 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물을 포함한, 용매화물, 라세미체, 거울상이성질체, 이성질체 또는 동위원소 표지된 형태 및 약학적으로 허용되는 중합체의 분무 건조된 고체 분산물을 포함한다. 일 구체예에서, 약학적으로 허용되는 중합체는 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트이다. 일 구체예에서, 화합물 (1) 대 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트의 중량비는 1:3 내지 1:1 범위이다. 일 구체예에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 적어도 일부

분은 고체 분산물 전체에서 균질하게 분산된다. 다른 구체예에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산물 전체에서 균질하게 분산된다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은 유리 전이 온도(Tg)에 대해 단일 변곡을 나타낸다. 일부 구체예에서, 단일 Tg는 130°C 내지 140°C에서 일어난다. 다른 이러한 구체예에서, 단일 Tg는 약 135°C에서 일어난다. 이러한 일부 구체예에서, 고체 분산물은 적어도 1개월 동안 40°C에서 75%의 상대 습도에 노출되었다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 관련된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 이러한 용도의 목적을 위해서, "실질적으로 없는"은 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 관련된 약 21° 2-세타에서, 비정질 할로 위에, 회절선의 부재를 의미한다.

[0157] 일 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물을 포함한, 용매화물, 라세미체, 거울상이성질체, 이성질체 또는 동위원소 표지된 형태 및 약학적으로 허용되는 중합체의 분무 건조된 고체 분산물을 포함한다. 일 구체예에서, 약학적으로 허용되는 중합체는 폴리비닐피롤리돈이다. 일 구체예에서, 화합물 (1) 대 폴리비닐피롤리돈의 중량비는 1:3 내지 1:1 범위이다. 일 구체예에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 적어도 일부는 고체 분산물 전체에서 균질하게 분산된다. 다른 구체예에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산물 전체에서 균질하게 분산된다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은 유리 전이 온도(Tg)에 대해 단일 변곡을 나타낸다. 일부 구체예에서, 단일 Tg는 175°C 내지 185°C에서 일어난다. 다른 이러한 구체예에서, 단일 Tg는 약 179°C에서 일어난다. 이러한 일부 구체예에서, 고체 분산물은 적어도 1개월 동안 40°C에서 75%의 상대 습도에 노출시켰다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 관련된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 이러한 용도의 목적을 위해서, "실질적으로 없는"은 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 관련된 약 21° 2-세타에서, 비정질 할로 위에, 회절선의 부재를 의미한다.

[0158] 일 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 비정질 형태 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물을 포함한, 용매화물, 라세미체, 거울상이성질체, 이성질체 또는 동위원소 표지된 형태 및 약학적으로 허용되는 중합체의 분무 건조된 고체 분산물을 포함한다. 일 구체예에서, 약학적으로 허용되는 중합체는 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트이다. 일 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트의 중량비는 1:3 내지 1:1 범위이다. 일 구체예에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 적어도 일부는 고체 분산물 전체에서 균질하게 분산된다. 다른 구체예에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산물 전체에서 균질하게 분산된다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은 유리 전이 온도(Tg)에 대해 단일 변곡을 나타낸다. 일부 구체예에서, 단일 Tg는 130°C 내지 140°C에서 일어난다. 이러한 일부 구체예에서, 고체 분산물은 적어도 1개월 동안 40°C에서 75%의 상대 습도에 노출되었다. 다른 이러한 구체예에서, 단일 Tg는 약 135°C에서 일어난다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 관련된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 이러한 용도의 목적을 위해서 "실질적으로 없는"은 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 관련된 약 21° 2-세타에서, 비정질 할로 위에, 회절선의 부재를 의미한다.

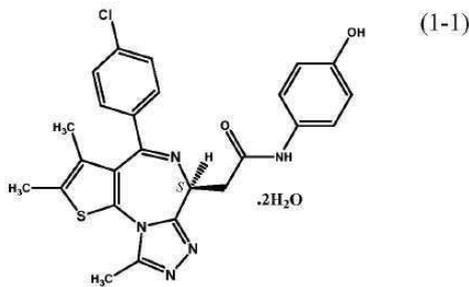
[0159] 일 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 비정질 형태 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물을 포함한, 용매화물, 라세미체, 거울상이성질체, 이성질체 또는 동위원소 표지된 형태 및 약학적으로 허용되는 중합체의 분무 건조된 고체 분산물을 포함한다. 일 구체예에서, 약학적으로 허용되는 중합체는 폴리비닐피롤리돈이다. 일 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 폴리비닐피롤리돈의 중량비는 1:3 내지 1:1 범위이다. 일 구체예에서, 티에노트리아졸로디아제핀의 적어도 일부는 고체 분산물 전체에서 균질하게 분산된다. 다른 구체예에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산물 전체에서 균질하게 분산된다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은 유리 전이 온도(Tg)에 대해 단일 변곡을 나타낸다. 일부 구체예에서, 단일 Tg는 175°C 내지 185°C에서 일어난다. 다른 이러한 구체예에서, 단일 Tg는 약 179°C에서 일어난다. 이러한 일부 구체예에서, 고체 분산물은 적어도 1개월 동안 40°C에서 75%의 상대 습도에 노출되었다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 관련된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 이러한 용도의 목적을 위해서, "실질적으로 없는"은 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 관련된 약 21° 2-세타에서, 비정질 할로위에, 회절선의 부재를 의미한다.

[0160] 일 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 결정질 형태 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물을 포함한, 용매화물, 라세미체, 거울상이성질체, 이성질체 또는 동위원소 표지된 형태 및 약학적으로 허용되는 중합체의 분무 건조된 고체 분산물을 포함한다. 일 구체예에서, 약학적으로

로 허용되는 중합체는 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트이다. 일 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트의 중량비는 1:3 내지 1:1 범위이다.

[0161] 일 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 결정질 형태 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물을 포함한, 용매화물, 라세미체, 거울상이성질체, 이성질체 또는 동위원소 표지된 형태 및 약학적으로 허용되는 중합체의 분무 건조된 고체 분산물을 포함한다. 일 구체예에서, 약학적으로 허용되는 중합체는 폴리비닐피롤리돈이다. 일 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 폴리비닐피롤리돈의 중량비는 1:3 내지 1:1 범위이다.

[0162] 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 2-[(6S)-4-(4-클로로페닐)-2,3,9-트리메틸-6H-티에놀[3,2-f]-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-6-일]-N-(4-하이드록시페닐)아세트아미드 이수화물, 화합물 (1-1) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물을 포함한, 용매화물, 라세미체, 거울상이성질체, 이성질체, 또는 동위원소 표지된 형태 및 약학적으로 허용되는 중합체의 고체 분산물을 포함하는 약학 조성물을 제공한다:



[0163] 일 구체예에서, 약학적으로 허용되는 중합체는 HPMCAS이다. 일 구체예에서, 분산물은 화합물 (1-1)과 HPMCAS를 1:3 내지 1:1의 중량비로 갖는다. 일 구체예에서, 티에노트리아졸로디아제핀의 적어도 일부는 고체 분산물 전체에서 균질하게 분산된다. 다른 구체예에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산물 전체에서 균질하게 분산된다. 일 구체예에서, 고체 분산물은 분무 건조된다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은 유리 전이 온도 (Tg)에 대해 단일 변곡을 나타낸다. 일부 구체예에서, 단일 Tg는 130°C 내지 140°C에서 일어난다. 다른 이러한 구체예에서, 단일 Tg는 약 135°C에서 일어난다. 이러한 일부 구체예에서, 고체 분산물은 적어도 1개월 동안 40°C에서 75%의 상대 습도에 노출되었다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)과 관련된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 이러한 용도의 목적을 위해서 "실질적으로 없는"은 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)과 관련된 약 21° 2-세타에서, 비정질 할로 위에, 회절선의 부재를 의미한다.

[0165] 다른 구체예에서, 약학 조성물은 화합물 (1-1) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물을 포함한, 용매화물, 라세미체, 거울상이성질체, 이성질체, 또는 동위원소 표지된 형태; 및 약학적으로 허용되는 중합체의 고체 분산물을 포함한다. 일 구체예에서, 약학적으로 허용되는 중합체는 PVP이다. 일 구체예에서, 분산물은 화합물 (1-1)과 PVP를 1:3 내지 1:1의 중량비로 갖는다. 일 구체예에서, 티에노트리아졸로디아제핀의 적어도 일부는 고체 분산물 전체에서 균질하게 분산된다. 다른 구체예에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산물 전체에서 균질하게 분산된다. 일 구체예에서, 고체 분산물은 분무 건조된다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은 유리 전이 온도(Tg)에 대해 단일 변곡을 나타낸다. 일부 구체예에서, 단일 Tg는 175°C 내지 185°C에서 일어난다. 다른 이러한 구체예에서, 단일 Tg는 약 179°C에서 일어난다. 이러한 일부 구체예에서, 고체 분산물은 적어도 1개월 동안 40°C에서 75%의 상대 습도에 노출되었다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 관련된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 이러한 용도의 목적을 위해서 "실질적으로 없는"은 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)과 관련된 약 21° 2-세타에서, 비정질 할로 위에, 회절선의 부재를 의미한다.

[0166] 일 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)의 비정질 형태 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물을 포함한, 용매화물, 라세미체, 거울상이성질체, 이성질체 또는 동위원소 표지된 형태; 및 약학적으로 허용되는 중합체의 고체 분산물을 포함한다. 일 구체예에서, 약학적으로 허용되는 중합체는 HPMCAS이다. 일 구체예에서, 분산물은 화합물 (1-1) 및 HPMCAS를 1:3 내지 1:1의 중량비로 갖는다. 일 구체예에서, 티에노트리아졸로디아제핀의 적어도 일부는 고체 분산물 전체에서 균질하게 분산된다. 다른 구체예에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산물 전체에서 균질하게 분산된다. 일 구체예에서, 고체 분산물은 분무 건조된다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은 유리 전이 온도(Tg)에 대해 단일 변곡을 나타낸다. 일부 구

체에에서, 단일 Tg는 130°C 내지 140°C에서 일어난다. 다른 이러한 구체예에서, 단일 Tg는 약 135°C에서 일어난다. 이러한 일부 구체예에서, 고체 분산물은 적어도 1개월 동안 40°C에서 75%의 상대 습도에 노출되었다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)과 관련된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 이러한 목적의 용도를 위해서, "실질적으로 없는"은 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)과 관련된 약 21° 2-세타에서, 비정질 할로 위에, 회절선의 부재를 의미한다.

[0167] 일 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)의 비정질 형태 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물을 포함한, 용매화물, 라세미체, 거울상이성질체, 이성질체 또는 동위원소 표지된 형태; 및 약학적으로 허용되는 중합체의 고체 분산물을 포함한다. 일 구체예에서, 약학적으로 허용되는 중합체는 PVP이다. 일 구체예에서, 분산물은 화합물 (1-1) 및 PVP를 1:3 내지 1:1의 중량비로 갖는다. 일 구체예에서, 티에노트리아졸로디아제핀의 적어도 일부는 고체 분산물 전체에서 균질하게 분산된다. 다른 구체예에서, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산물 전체에서 균질하게 분산된다. 일 구체예에서, 고체 분산물은 분무 건조된다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은 유리 전이 온도(Tg)에 대해 단일 변곡을 나타낸다. 일부 구체예에서, 단일 Tg는 175°C 내지 185°C에서 일어난다. 다른 이러한 구체예에서, 단일 Tg는 약 189°C에서 일어난다. 이러한 일부 구체예에서, 고체 분산물은 적어도 1개월 동안 40°C에서 75%의 상대 습도에 노출되었다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)과 관련된 회절선이 실질적으로 없는 X선 분말 회절 패턴을 나타낸다. 이러한 용도의 목적을 위해서, 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)과 관련된 약 21° 2-세타에서, 비정질 할로 위에, 회절선의 부재를 의미한다.

[0168] 일 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)의 결정질 형태 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물을 포함한, 용매화물, 라세미체, 거울상이성질체, 이성질체 또는 동위원소 표지된 형태; 및 약학적으로 허용되는 중합체의 고체 분산물을 포함한다. 일 구체예에서, 약학적으로 허용되는 중합체는 HPMCAS이다. 일 구체예에서, 분산물은 화합물 (1-1) 및 HPMCAS를 1:3 내지 1:1의 중량비로 갖는다. 일 구체예에서, 고체 분산물은 분무 건조된다.

[0169] 일 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)의 결정질 형태 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물을 포함한, 용매화물, 라세미체, 거울상이성질체, 이성질체 또는 동위원소 표지된 형태; 및 약학적으로 허용되는 중합체의 고체 분산물을 포함한다. 일 구체예에서, 약학적으로 허용되는 중합체는 PVP이다. 일 구체예에서, 분산물은 화합물 (1-1) 및 PVP를 1:3 내지 1:1의 중량비로 갖는다. 일 구체예에서, 고체 분산물은 분무 건조된다.

[0170] 본원에 기술된 본 발명의 고체 분산물은 경구 투여시 특히 유리한 특성을 나타낸다. 고체 분산물의 유리한 특성의 예는 제한없이, 동물 또는 인간에서 표준 생체이용률 시도로 투여시 일관적이고 높은 수준의 생체이용률을 포함한다. 본 발명의 고체 분산물은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 중합체 및 첨가제를 포함하는 고체 분산물을 포함한다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 약물이 물과 대부분의 수성 매질에서 용해도가 무시할 정도이므로 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물과 첨가제를 단지 혼합하여 얻을 수 없는 혈류로의 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 흡수성을 달성할 수 있다. 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)의 생체이용률은 다양한 시험관내 및/또는 생체내 실험을 사용해 측정할 수 있다. 생체내 실험은 예를 들어, 래트, 개 또는 인간을 사용해 수행할 수 있다.

[0171] 생체이용률은 가로 좌표(X-축)에 따른 시간에 대해 세로 좌표(Y-축)에 따라, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)의 혈청 또는 혈장 농도를 플로팅하여 얻은 곡선하 면적(AUC) 값으로 측정할 수 있다. 이어서, 고체 분산물로부터의 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)의 AUC 값은 중합체가 없는 균등한 농도의 결정질 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)의 AUC 값과 비교된다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은 개에게 경구로 투여시, 개에게 정맥내로 투여된 대조군 조성물에 의해 제공된 상응하는 AUC 값의 적어도 0.4배, 0.5배, 0.6배, 0.8배, 1.0배에서 선택된 곡선하 면적(AUC)을 제공하며, 여기서 대조군 조성물은 균등한 양의 화학식 (1)의 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물을 포함한다.

[0172] 생체이용률은 위 환경 및 장 환경의 pH 값을 모의한 시험관내 시험으로 측정할 수 있다. 이러한 측정은 pH가 1.0 내지 2.0인 수성의 시험관내 시험 매질에 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)의 고체 분산물을 현탁시켜 수행될 수 있고, 이어서 pH를 대조군 시험관내 시험 매질에서, pH 5.0 내지 7.0으로 조정한다. 비정질 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 비정질 티

에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)의 농도는 pH 조정 후 처음 2시간 동안 임의 시점에 측정할 수 있다. 일부 구체예에서, 고체 분산물은 중합체없는, 결정질 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 결정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)의 농도와 비교하여, 적어도 5배 높거나, 적어도 6배 높거나, 적어도 7배 높거나, 적어도 8배 높거나, 적어도 9배 높거나, 또는 적어도 10배 높은 농도에서 선택된, pH 5.0 내지 7.0인 수성의 시험관내 시험 매질 중의 비정질 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)의 농도를 제공한다.

[0173] 다른 구체예에서, pH가 1.0 내지 2.0인 수성의 시험관 내 시험 매질에 위치한 고체 분산물로부터의 비정질 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)의 농도는 중합체가 없는 결정질 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 농도보다 적어도 40%, 적어도 50% 높고, 적어도 60%, 적어도 70%; 적어도 80%이다. 이러한 일부 구체예에서, 고체 분산물의 중합체는 HPMCAS이다. 이러한 일부 구체예에서, 고체 분산물의 중합체는 PVP이다.

[0174] 다른 구체예에서, 고체 분산물로부터의, 비정질 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 비정질 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)의 농도는 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 및 하이프로멜로스 프탈레이트 및 에틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트-트리메틸암모니오에틸 메타크릴레이트 클로라이드 공중합체로 이루어진 균으로부터 선택된 약학적으로 허용되는 중합체의 고체 분산물로부터의 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 농도와 비교하여, 적어도 40%, 적어도 50% 높고, 적어도 60%, 적어도 70%; 적어도 80%이며, 이때 각각의 고체 분산물은 pH가 1.0 내지 2.0인 수성의 시험관내 시험 매질에 위치되었다. 이러한 일부 구체예에서, 고체 분산물의 중합체는 HPMCAS이다. 이러한 일부 구체예에서, 고체 분산물의 중합체는 PVP이다.

[0175] 일부 구체예에서, 본원에 기술된 고체 분산물은 시간 경과에 따라 습도 및 온도에 노출시 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)의 재결정화에 안정성을 나타낸다. 일 구체예에서, 비정질로 남아 있는 비정질 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 (1-1)의 농도는 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98% 및 적어도 99%에서 선택된다.

[0176] **V. 제형:**

[0177] 본 발명의 고체 분산물과 사용할 수 있는 적합한 제형은 제한없이, 캡슐, 정제, 미니 정제, 비드, 비들렛, 펠렛, 세립, 과립, 및 분말을 포함한다. 적합한 제형은 예를 들어 장용 제피를 사용해 코팅될 수 있다. 적합한 코팅제는 제한없이, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로스(HPMC), 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트, 폴리메틸아크릴산 공중합체, 또는 하이드록실프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS)를 포함한다. 일부 구체예에서, 일정 조합이 예를 들어 본 발명의 티에노트리아졸로디아제핀의 일부 분자는 집합체로 존재하는 한편 일부는 담체와 분자적으로 분산된 동일 샘플에서, 조우할 수 있다.

[0178] 일부 구체예에서, 본 발명의 고체 분산물은 정제, 캡슐, 또는 캡슐로서 제제화될 수 있다. 일부 일 구체예에서, 본 발명의 고체 분산물은 미니-정제 또는 입에 부어 넣는 과립, 또는 구성용 경구 분말로 제제화될 수 있다. 일부 구체예에서, 본 발명의 고체 분산물은 즉석 현탁물 제제를 제공하도록 다른 부형제(예를 들어, 재결정화/침전 억제 중합체, 풍미-차폐 성분 등)와 조합하여 적합한 희석제에 분산된다. 일부 구체예에서, 본 발명의 고체 분산물은 소아과 치료용으로 제제화될 수 있다.

[0179] 일 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 경구 투여용으로 제제화된다. 일 구체예에서, 약학 조성물은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물을 포함한, 용매화물, 라세미체, 거울상이성질체, 이성질체 또는 동위원소 표지된 형태; 및 중합체 담체를 포함하는, 본원에 기술된 다양한 구체예에 따른 고체 분산물을 포함한다. 일 구체예에서, 약학 조성물은 1 이상의 첨가제 예컨대 붕해제, 운활제, 활택제, 결합제 및 충전제를 더 포함한다.

[0180] 약학 조성물에 사용하기 적합한 약학적으로 허용되는 운활제 및 약학적으로 허용되는 활택제의 예에는 제한없이, 콜로이드성 실리카, 삼실리케이이트산마그네슘, 전분, 탈크, 3염기성 인산칼슘, 스테아르산마그네슘, 스테아르산알루미늄, 스테아르산칼슘, 탄산마그네슘, 산화마그네슘, 폴리에틸렌 글리콜, 분말화 셀룰로스, 글리세릴 베헤네이트, 스테아르산, 수소화 피마자유, 글리세릴 모노스테아레이트, 및 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 포함한다.

[0181] 약학 조성물과 사용하기 적합한 약학적으로 허용되는 결합제의 예에는 제한없이, 셀룰로스 및 이의 유도체, 예

를 들어, 미세결정질 셀룰로스(예를 들어, FMC의 아비셀 PH), 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 및 하이드록실프로필메틸셀룰로스(HPMC, 예를 들어, Dow Chemical의 메토셀); 수크로스, 텍스트로스, 콘시럽; 다당류; 및 젤라틴이 포함된다.

[0182] 약학 조성물과 사용하기 적합한 약학적으로 허용되는 충전제 및 약학적으로 허용되는 희석제의 예에는 제한없이, 당과점 당, 압축성 당, 텍스트레이트, 텍스트린, 텍스트로스, 락토스, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스(MCC), 분말화 셀룰로스, 솔비톨, 수크로스 및 탈크가 포함된다.

[0183] 일부 구체예에서, 부형제는 약학 조성물에서 1 이상의 기능을 제공한다. 예를 들어, 충전제 또는 결합제는 또한 봉해제, 활택제, 부착 방지제, 윤활제, 감미제 등일 수 있다.

[0184] 일부 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 첨가제 또는 성분들, 예컨대 향산화제(예를 들어, 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 하이드록시아니솔(BHA), 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT), α-토코페롤, 프로필 갈레이트, 및 푸마르산), 향미생물제, 효소 억제제, 안정화제(예를 들어, 말론산), 및/또는 보호제를 더 포함할 수 있다.

[0185] 대체로, 본 발명의 약학 조성물은 임의의 적합한 고형 제형으로 제제화될 수 있다. 일부 구체예에서, 본 발명의 고체 분산물은 투여를 위한 단위 제형, 예를 들어 캡슐, 또는 정제, 또는 복수-입자제 예컨대 세립 또는 과립 또는 분말로서 배합된다.

[0186] 일 구체예에서, 약학 조성물은 본원에 기술된 고체 분산물의 다양한 구체예에 따른, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 고체 분산물, 및 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS), 45-50 중량%의 락토스 일수화물; 35-40 중량%의 미세결정질 셀룰로스; 4-6 중량%의 크로스카멜로스 나트륨; 0.8-1.5 중량%의 콜로이드성 이산화규소; 및 0.8-1.5 중량%의 스테아르산마그네슘을 포함하고, 여기서 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 고체 분산물에서 비정질이고, 티에노트리아졸로디아제핀 화합물 대 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS)는 중량비가 1:3 내지 1:1이다.

[0187] **VI. 용량:**

[0188] 일 구체예에서, 본 발명은 임의의 적합한 고형 제형으로 제제화될 수 있는 약학 조성물을 제공한다. 일 구체예에서, 본 발명에 따른 약학 조성물은 약 10 mg 내지 약 100 mg 범위의 투여량으로 본원에 기술된 바와 같은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀의 다양한 구체예들의 1 이상을 포함한다. 일 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 약 10 mg 내지 약 100 mg, 약 10 mg 내지 약 90 mg, 약 10 mg 내지 약 80 mg, 약 10 mg 내지 약 70 mg, 약 10 mg 내지 약 60 mg, 약 10 mg 내지 약 50 mg, 약 10 mg 내지 약 40 mg, 약 10 mg 내지 약 30 mg, 및 약 10 mg 내지 약 20 mg으로 이루어진 군으로부터 선택된 투여량으로 본원에 기술된 바와 같은 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀의 다양한 구체예의 1 이상을 포함한다. 일 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 약 10 mg, 약 50 mg, 약 75 mg, 약 100 mg으로 이루어진 군으로부터 선택된 투여량으로 본원에 기술된 바와 같은 화학식 1의 티에노트리아졸로디아제핀의 다양한 구체예들의 1 이상을 포함한다.

[0189] 일 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 약 1 mg, 약 2 mg, 약 2.5 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 7.5 mg, 약 10 mg, 약 15 mg, 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 35 mg, 약 40 mg, 약 45 mg, 약 50 mg, 약 55 mg, 약 60 mg, 약 65 mg, 약 70 mg, 약 75 mg, 약 80 mg, 약 85 mg, 약 90 mg, 약 95 mg, 약 100 mg, 약 110 mg, 약 120 mg, 약 130 mg, 약 140 mg, 및 약 150 mg으로 이루어진 군으로부터 선택된 투여량으로, 그리고 주 1회, 6일마다 1일 1회, 5일마다 1일 1회, 4일마다 1일 1회, 3일마다 1일 1회, 2일마다 1일 1회, 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회, 및 1일 5회로 이루어진 군으로부터 선택된 투여 형태로, 본원에 기술된 바와 같은 화학식 (I)의 티에노트리아졸로디아제핀의 다양한 구체예의 1 이상을 이를 필요로 하는 피험체에게 투여하는 것을 포함한다. 다른 구체예에서, 임의의 전술한 투여량 또는 투여 형태는 주기적으로 감소하거나 또는 주기적으로 증가된다. 일 구체예에서, 본 발명의 약학 조성물은 약 1 mg, 약 2 mg, 약 2.5 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 7.5 mg, 약 10 mg, 약 15 mg, 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 35 mg, 약 40 mg, 약 45 mg, 약 50 mg, 약 55 mg, 약 60 mg, 약 65 mg, 약 70 mg, 약 75 mg, 약 80 mg, 약 85 mg, 약 90 mg, 약 95 mg, 약 100 mg, 약 110 mg, 약 120 mg, 약 130 mg, 약 140 mg, 및 약 150 mg으로 이루어진 군으로부터 선택된 투여량, 및 주 1회, 6일마다 1일 1회, 5일마다 1일 1회, 4일마다 1일 1회, 3일마다 1일 1회, 2일마다 1일 1회, 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회, 및 1일 5회로 이루어진 군으로부터 선택된 투여 형태로, 화합물 (1-1), (1-2), (1-3), (1-4), (1-5), (1-6), (1-7), (1-8), (1-9), (1-10), (1-11), (1-12), (1-13), (1-14), (1-15), (1-16), (1-17), 및 (1-18)로 이루어진 군으로부터 선택된 티에노트리아졸로디아제핀을 이를 필요로 하는 피험체에게 투여하는 것을 포함한다. 다른 구체예에서, 임의의 전술한 투여량 또는 투여 형태는 주기적으로 감소되거나 또는

주기적으로 증가된다.

[0190] 이러한 단위 제형은 요법의 특정 목적, 요법의 기간 등에 의존적으로 1일 1회 내지 5회 투여에 적합하다. 일 구체예에서, 투여 형태는 적어도 2 연속일 동안 적어도 1일 1회로 이를 필요로 하는 피험체에게 투여될 수 있다. 일 구체예에서, 투여 형태는 격일로 적어도 1일 1회 이를 필요로 하는 피험체에게 투여될 수 있다. 일 구체예에서, 투여 형태는 적어도 매주 이를 필요로 하는 피험체에게 투여될 수 있고 균등 및/또는 비균등 용량으로 나뉠 수 있다. 일 구체예에서, 투여 형태는 3일마다 및/또는 주 당 6회를 고려해, 매주 이를 필요로 하는 피험체에게 투여될 수 있다. 일 구체예에서, 투여 형태는 격일, 3일마다, 4일마다, 5일 마다, 6일 마다 및/또는 매주 분할 용량으로 이를 필요로 하는 피험체에게 투여될 수 있다. 일 구체예에서, 투여 형태는 1개월 당 2 또는 그 이상의 균등하거나 또는 비균등하게 분할된 용량이 이를 필요로 하는 피험체에게 투여될 수 있다.

[0191] 예를 들어, 캡슐, 정제, 미니-정제, 비드, 비들렛, 펠렛, 세립, 과립, 또는 분말에서 사용되는 투여 형태는 예를 들어, 장용 제형을 사용해 코팅될 수 있다. 적합한 코팅제는 제한없이, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로스(HPMC), 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트, 폴리메틸아크릴산 공중합체, 또는 하이드록실프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS)를 포함한다.

[0192] **VII. 방법:**

[0193] 본원에 개시된 티에노트리아졸로디아제핀 화합물은 본 명세서, 또는 본 출원에 그 전체로 참조로 편입된, 미국 공개 특허 출원 제2010/0286127호에 기술된 과정에 따라 얻을 수 있는 산 부가 염 또는 자유 염기로서 존재할 수 있다. 본 발명의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 개별 거울상이성질체 및 부분입체이성질체는 비대칭 또는 입체 중심을 함유하는 상업적으로 입수할 수 있는 출발 물질로부터 합성으로 제조하거나, 또는 당업자에게 잘 알려진 분할 방법에 따라 라세미 혼합물의 제조에 의해 제조할 수 있다. 이들 분할의 방법은 (1) 키랄 보조제에 거울상이성질체의 혼합물의 부착, 재결정화 또는 크로마토그래피에 의한 부분입체이성질체의 얻어진 혼합물의 분리 및 보조제로부터 광학적으로 순수한 산물의 유리, (2) 광학 활성 분할제를 적용하는 염 형성, (3) 키랄 액상 크로마토그래피 컬럼 상에서 광학 거울상이성질체의 혼합물의 직접 분리 또는 (4) 입체선택적 화학 또는 효소 시약을 사용한 동역학적 분할로 예시된다. 라세미 혼합물은 또한 잘 알려진 방법들, 예컨대 키랄-상 가스 크로마토그래피 또는 키랄 용매 중 화합물의 결정화에 의해 그들 성분 거울상이성질체로 분할될 수 있다.

[0194] 바람직하다면, 본원에 개시된 티에노트리아졸로디아제핀 화합물의 특정 거울상이성질체는 비대칭 합성에 의해, 또는 키랄 보조제와의 유도체화에 의해 제조되는데, 여기서 얻어진 부분입체이성질체 혼합물이 분리되고 보조기가 절단되어 순수한 원하는 거울상이성질체가 제공된다. 대안적으로, 분자가 염기성 작용기, 예컨대 아미노, 또는 산성 작용기, 예컨대 카르복실을 함유하는 경우, 부분입체이성질체 염을 적절한 광학 활성 산 또는 염기와 형성시킨 후, 부분입체이성질체를 분할하여서, 당분야에 잘 알려진 기능적 결정화 또는 크로마토그래피 수단에 의해 형성시키고난 후, 순수한 거울상이성질체를 회수한다. 당분야에 잘 알려진 다양한 방법을 사용하여 거울상이성질체 과잉물이 대체로 약 80%가 넘는 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 화합물을 제조할 수 있다. 유리하게, 바람직한 거울상이성질체 과잉물은 80% 초과, 바람직하게는 90% 초과, 보다 바람직하게는 95% 초과이고, 가장 바람직하게는 99% 및 그 이상이다.

[0195] 본 발명의 고체 분산물은 용융 및 용매 증발을 포함한, 수많은 방법들로 제조될 수 있다. 본 발명의 고체 분산물은 또한 문헌 [Chiou WL, Riegelman S: "Pharmaceutical applications of solide dispersion systems", *J. Pharm. Sci.* 1971; 60:1281-1302]; [Serajuddin ATM: "Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs", *J. Pharm. Sci.* 1999; 88:1058-1066]; [Leuner C, Dressman J: "Improving drug solubility for oral delivery using Solid dispersions", *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2000; 50:47-60]; 및 [Vasconcelos T, Sarmento B, Costa P: "Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs", *Drug Discovery Today* 2007; 12:1068-1075]에 기술된 방법들에 따라 제조될 수 있고, 이들 모두를 그들 전체로 참조로 본원에 편입시킨다.

[0196] 일 구체예에서, 본 발명의 고체 분산물은 용융 방법으로 제조된다. 일 구체예에서, 용융 방법은 담체 내에서 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀의 다양한 구체예 중 1 이상을 용융시키는 단계를 포함한다. 일 구체예에서, 용융 방법은 본 발명의 용융된 화합물 및 담체를 냉각시키는 단계를 포함한다. 일 구체예에서, 용융 방법은 용융된 화합물 및 담체의 분쇄 단계를 포함한다. 일 구체예에서, 본 발명의 용융된 화합물 및 담체는 냉각 단계 후에 분쇄된다.

[0197] 일부 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물을

포함한, 용매화물, 라세미체, 거울상이성질체, 이성질체 또는 동위원소 표지된 형태 및 담체가 비화합성인 경우, 계면활성제를 용융 단계동안 부가하여 가열된 혼합물 중 현탁물 또는 2개 액체층의 형성을 방지한다. 일부 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀의 다양한 구체예들 중 1 이상을 용융된 상태로 약물과 담체를 사용하는 대신, 이전에 용융된 담체에 현탁시켜서, 공정 온도를 낮춘다. 일 구체예에서, 용융된 약물 및 담체 혼합물은 얼음조 교반으로 냉각시킨다. 일 구체예에서, 용융된 약물 및 담체 혼합물은 분무 냉각(대안적으로 분무 콘질링)으로 냉각 및 고화시킨다.

- [0198] 일 구체예에서, 용융된 약물 및 담체 혼합물은 대기 또는 냉각된, 저온 공기가 통과되는 냉각 챔버로 용융물을 분무하여 용융물을 입자로 형성시켜서 냉각 및 고화시킨다. 일 구체예에서, 용융된 약물 및 담체 혼합물은 적합한 유체층 프로세서에서 용융된 분산물의 원자화 및 재고체화에 의해 냉각 및 고화된다. 일 구체예에서, 용융된 약물 및 담체 혼합물은 가열가능한 고전단 혼합기에서 용융-과립화에 의해 냉각 및 고화된다.
- [0199] 일부 구체예에서, 발열기 압출 또는 용융 응집을 사용해 약물의 용융 한계를 피할 수 있다. 발열기 압출은 단기간 동안 용융 온도에서, 이전에 혼합된, 약물 및 담체의 고회전 속도에서의 압출로 이루어지고, 얻어진 생성물은 실온에서 냉각 후 회수되고 밀링된다.
- [0200] 일 구체예에서, 화학식 (1)의 티에노트리아졸로디아제핀의 다양한 구체예 중 1 이상은 임의의 열적으로 불안정한 화합물의 분해를 피하기 위해 낮은 프로세싱 온도에서 처리된다. 일 구체예에서, 낮은 프로세싱 온도는 일시적인 가소제 예컨대 이산화탄소와 발열기 압출을 회합시켜 달성된다. 일 구체예에서, 용융 응집은 통상의 고전단 혼합기 또는 회전식 프로세서에서 본 발명에 따른 고체 분산물의 제조에 사용된다. 일 구체예에서, 본 발명에 따른 고체 분산물은 가열된 부형체에 본 발명에 따른 티에노트리아졸로디아제핀 화합물을 함유하는 용융된 담체를 부가하여 제조된다. 일 구체예에서, 본 발명에 따른 고체 분산물은 본 발명에 따른 티에노트리아졸로디아제핀 및 1 이상의 부형체의 가열된 혼합물에 용융된 담체를 부가하여 제조된다. 일 구체예에서, 본 발명에 따른 고체 분산물은 본 발명에 따른 티에노트리아졸로디아제핀 화합물, 담체 및 1 이상의 부형체의 혼합물을 담체의 용융 범위 내 또는 그보다 높은 온도로 가열하여 제조된다.
- [0201] 일부 구체예에서, 화학식 (1)에 따른 티에노트리아졸로디아제핀의 제제에 대한 다양한 구체예의 1 이상은 용매 증발 방법으로 제조된다. 일 구체예에서, 용매 증발 방법은 이후에 증발되는 휘발성 용매에 화학식 (1)에 따른 티에노트리아졸로디아제핀 화합물, 담체의 가용화 단계를 포함한다. 일 구체예에서, 휘발성 용매는 1 이상의 부형체일 수 있다. 일 구체예에서, 1 이상의 부형체는 제한없이, 점착 방지제, 불활성 충전제, 계면활성제 습윤제, pH 조정제 및 첨가제를 포함한다. 일 구체예에서, 부형체는 휘발성 용매 중에 용해되거나 또는 현탁되거나 또는 팽창된 상태일 수 있다.
- [0202] 일 구체예에서, 본 발명에 따른 고체 분산물의 제조는 휘발성 용매에 현탁된 1 이상의 부형체를 건조하는 단계를 포함한다. 일 구체예에서, 건조는 진공 건조, 저온에서 휘발성 용매의 느린 증발, 회전식 증발기의 사용, 분무 건조, 분무 과립화, 동결 건조, 또는 초임계 유체의 사용을 포함한다.
- [0203] 일 구체예에서, 소형 액적으로 조성물의 현탁액 또는 용액의 원자화에 이어, 제제로부터 신속한 용매 제거를 포함하는, 화학식 (1)에 따른 티에노트리아졸로디아제핀 조성물에 대한 제제의 분무 건조가 사용된다. 일 구체예에서, 본 발명에 따른 제제의 제조는 용매 중 조성물의 용액 또는 현탁액을 적합한 화학적 및/또는 물리적 불활성 충전제, 예컨대 락토스 또는 만니톨 상에 분무시키는 분무 과립화를 포함한다. 일 구체예에서, 조성물의 용액 또는 현탁액의 분무 과립화는 2방향 또는 3방향 노즐을 통해 얻어진다.
- [0204] 일부 구체예에서, 본 발명에 따른 고체 분산물의 제조는 초임계 유체의 사용을 포함한다. 용어 "초임계 유체"는 그들의 임계 온도 및 임계 압력 위에서 단일 유체상으로 존재하는 물질을 의미한다. 일 구체예에서, 본 발명에 따른 제제의 제조는 초임계 이산화탄소 유체의 사용을 포함한다. 일 구체예에서, 초임계 유체 기술을 사용하는, 본 발명에 따른 제제의 제조는 화학식 (1)에 따른 티에노트리아졸로디아제핀 화합물, 및 담체를 이산화탄소와 동시에, 노즐을 통해 입자 형성 용기에 도입되는 일반적인 용매에 용해시키는 단계; 및 상기 용액을 분무하여 용매가 초임계 유체에 의해 신속하게 추출되도록 하여, 용기 벽 상에 고체 분산물 입자의 침전물이 생성되도록 하는 단계를 포함한다.
- [0205] 일부 구체예에서, 본 발명에 따른 고체 분산물의 제조는 공침전 방법의 사용을 포함한다. 일 구체예에서, 일정한 교반 하에서, 화학식 (1)에 따른, 티에노트리아졸로디아제핀 조성물, 및 담체 용액에 비용매가 점적된다. 일 구체예에서, 화학식 (1)에 따른 티에노트리아졸로디아제핀 조성물, 및 담체는 비용매의 부가 동안 미립자가 형성되도록 공침전된다. 일 구체예에서, 얻어진 미립자를 여과하고 건조시켜 원하는 고체 분산물을 제공한다.

- [0206] 혼합되는 화학식 (1)의 화합물 및 다형성 담체(들)의 비율은 화학식 (1)의 화합물의 생체이용률을 개선시킬 수 있는 한, 특별히 제한되지 않으며, 중합체의 종류에 따라 가변적이다.
- [0207] 본 발명은 다음의 비제한적인 실시예로 예시한다.
- [0208] **VIII. 실시예:**
- [0209] 본 발명을 이하의 비제한적인 실시예에서 설명한다.
- [0210] 실시예 1: 화합물 (1-1)의 고체 분산물의 시험관내 스크리닝
- [0211] 10종의 고체 분산물은 화합물 (1-1) 및 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS-M), 하이프로멜로스 프탈레이트(HPMCP-HP55), 폴리비닐피롤리돈(PVP), PVP-비닐 아세테이트(PVP-VA), 및 유라깃 L100-55을 포함하는, 5종의 중합체 중 하나를 사용해, 각 중합체에 대해 25% 및 50%의 화합물 (1-1) 적재량으로 제조하였다. 고체 분산물은 분무 건조 후 저온 대류식 오븐에서 2차 건조를 사용하는, 용매 증발 방법으로 제조하였다. 각 고체 분산물의 성능은 시간 경과에 따라 용액에 존재하는 유리 약물의 양 및 총 약물의 양 둘 모두를 측정하는 비함침 용해 성능 시험을 통해 평가하였다. 비함침 용해는 저용해성 화합물에 대한 생체내 상황을 최적으로 대표하므로 선택하였다. 이 시험은 생체내 상태를 모의하는, 시험 매질에 분산물을 도입 후 대략 30분 내지 40분간 위 pH(0.1N NaCl, pH 1.0)에서 장 pH(FaFSSIF, pH 6.5)로 분산물의 "위 수송"을 포함한다. [FaFSSIF는 3 mM 나트륨 타우로콜레이트, 0.75 mM 레시틴, 0.174 g NaOH 펠렛, 1.977 g NaH₂PO₄ · H₂O, 3.093 g NaCl, 및 순수qs 500 mL를 포함하는, 공복 상태 모의 장 유체이다]. 용해된 약물의 양은 고성능 액상 크로마토그래피(HPLC) 방법 및 Agilent 1100 시리즈 HPLC를 사용해 정량하였다. 제제의 용해 프로파일(도 1a-1j)은 동일 매질 내 비제제화된 화합물에 비해 모든 분산물 후보에서 약물 용해도가 많이 증가함을 보여주었다. 고체 분산물 중에서, PVP 중 25% 화합물 (1-1), HPMCAS-M 중 25% 화합물 (1-1), 및 HPMCAS-M 중 50% 화합물 (1-1) 분산물은 장 pH에서 방출하는 유리 약물의 높은 수준 발견을 기반으로, 비제제화된 화합물과 비교해, 향상된 경구 흡수성을 제공하였다.
- [0212] 실시예 2: 화합물 (1-1)의 고체 분산물의 생체내 스크리닝
- [0213] 화합물 (1-1)의 고체 분산물, 즉 PVP 중 25% 화합물 (1-1), HPMCAS-MG 중 25% 화합물 (1-1), 및 HPMCAS-M 중 50% 화합물 (1-1)의 분산물은 생체내 실험을 위해 보다 큰 규모로 제조하였다. 각각의 제제는 실시예 1에 기술된 시험관내 용해 시험으로 평가하였다. 이들 분산물이 비정질이고 균질함을 보장하기 위해, 각각의 분산물을 분말 X선 회절법(PXRD) 및 변조된 시차 주사 열량측정법(mDSC)으로 평가하였다. X선 회절계는 Bruker D-2 페이지였다. 부가적으로, 각 분산물의 유리 전이 온도(Tg)에 대한 물의 효과를 이해하기 위해서, mDSC는 적어도 18 시간 동안 설정된 상대 습도(즉, 25%, 50%, 및 75% RH)에서 처음 평형화시킨 샘플에서 수행하였다. [물은 고체 분산물에 가스체로서 작용할 수 있고 활성 화합물 또는 중합체로 인한 시스템의 흡수성은 이들 시스템에 의한 물 흡수량에 영향을 미칠 수 있다].
- [0214] 비함침 용해 결과(도 2a-2c)는 실시예 1의 분산물에서 발견된 것과 비슷하였다. PXRD 결과(도 3)는 임의 분산물에서 결정질 화합물의 증거를 보이지 않았고 mDSC 결과(도 4a-4c)는 각 분산물의 단일 유리 전이 온도(Tg)를 보여주어서, 각 분산물이 균질함을 시사한다. Tg와 상대 습도간 반비례 관계가 각각에 대해 관찰되었다(도 5). 주목할 것은, 75% RH에서 평형화시킨 PVP 중 25% 화합물 (1-1)의 고체 분산물의 경우, 2개 Tg가 나타나서, 상분리가 일어났음을 시사하였고, 이러한 분산물은 또한 75% RH에서 용융 사건을 보여서, RH 평형화 동안 결정화가 일어났음을 시사하였다(도 6). 이러한 발견은 PVP 중 25% 화합물 (1-1)의 분산물이 HPMCAS-M 분산물보다 덜 안정함을 의미한다.
- [0215] 이들 분산물의 생체이용률을 평가하기 위해서, 숫컷 비글개 군(군당 3마리)에게 3 mg/kg 용량의 화합물 (1-1)의 고체 분산물의 수성 현탁액을 경구 위관영양법으로 투여하여 제공하거나 또는 1 mg/kg 용량의 화합물 (1-1)을 물:에탄올:폴리에틸렌 글리콜(PEG) 400(60:20:20)에 용해시키고 정맥내 볼러스로서 요측피정맥에 투여하였다. 혈액 샘플은 정맥내 투여 후 0(투약전), 5, 15, 및 30분 및 1, 2, 4, 8, 12, 및 24시간, 그리고 경구 위관영양 투여 후 0(투약전), 15 및 30분 및 1, 2, 4, 8, 12, 및 24시간에 각 동물의 경정맥에서 채취하였다. 각 샘플에 존재하는 화합물 (1-1)의 양은 0.5 ng/mL의 정량 하한치로 적격한 LC-MS/MS 방법을 사용해 검출하였다. 혈장 농도-시간 곡선하 면적(AUC)은 무한대까지 말단 소실기의 외삽없이 마지막 측정가능한 농도까지 선형 사다리꼴 공식 사용으로 결정하였다. 제거 반감기(t_{1/2})는 로그 농도-시간 곡선의 말단 선형 부분의 최소 제곱 회귀 분석으로 계산하였다. 최고 혈장 농도(C_{max}) 및 C_{max}에 대한 시간(t_{max})은 혈장 농도 데이터로부터 직접 유도하였다. 경구 생체이용률(F)은 경구 투여 후 용량 정규화된 AUC를 정맥내 투여 후 용량 정규화된 AUC로 나누어 계산하였고

백분율(%)로 기록하였다. 하기 표 1에 요약한 결과들은 PVP 중 25% 화합물 (1-1), HPMCAS-M 중 25% 화합물 (1-1), 및 HPMCAS-M 중 50% 화합물 (1-1)의 고체 분산물의 평균 경구 생체이용률이 각각 58%, 49%, 및 74%였다.

표 1

[0216]

개에게 경구(po) 및 정맥내(iv) 투여 후 화합물 (1-1)의 약동학적 매개변수(값은 3마리 개의 평균임)						
화합물 (1-1) 제제	용량 & 경로	C _{max} (ng/L)	t _{max} (hr)	AUC (ng·분/mL)	t _{1/2} (hr)	F(%)
물:에탄올: PEG400(60:20:20) 중 용액	1 mg/kg IV	769	0.083	53,312	1.5	----
25% 화합물 (1-1)의 수현탁물/PVP 고체 분산물	3 mg/kg PO	487	1.0	93,271	1.6	58
25% 화합물 (1-1)의 수현탁물/HPMCAS-M 고체 분산물	3 mg/kg PO	228	0.5	78,595	2.0	49
50% 화합물 (1-1)의 수현탁물/HPMCAS-M 고체 분산물	3 mg/kg PO	371	1.0	118,174	1.5	74

AUC: 혈장 농도-시간 곡선하 면적; C_{max}: 최대 혈장 농도; F: 생체이용률; HPMCAS: 하이프로멜로스 아세테이트 나트륨; IV: 정맥내; PEG: 폴리에틸렌 글리콜; PO: 입으로, 경구; PVP: 폴리비닐피롤리돈; t_{max}: C_{max}의 시간; t_{1/2}: 혈장 제거 반감기

[0217]

실시에 3: 화합물 (1-1)의 고체 분산물을 함유하는 캡슐의 제조 및 임상적 사용

[0218]

10 mg 농도의 젤라틴 캡슐을 혈액 약성종양 환자에서 초기 임상 실험을 위해 준비하였다. 실시에 1 및 2에 기술한 바와 같이, 화합물 (1-1)의 고체 분산물에 관한 시험관내 및 생체내 시험 결과를 기초로, HPMCAS-M 중 50% 화합물 (1-1)의 고체 분산물을 캡슐 개발을 위해 선택하였다. 캡슐 개발은 크기 3 경질 젤라틴 캡슐에 190 mg의 충전량을 목표로 시작하였는데, 이러한 구성이 잠재적으로 약학 조성물을 유지하면서 보다 큰 크기 캡슐을 충전하여 캡슐 강도를 증가시킬 수 있게 하기 때문이다. 경험을 기반으로, 상이한 양의 봉해제와 습윤제가 존재하고 존재하지 않는 4가지 캡슐 제제를 디자인하였다. 이들 모든 4가지 제제가 유사한 봉해 시험 및 용해 시험 결과를 보였기 때문에, 가장 단순한 제제(습윤제는 없고 봉해제는 최소)를 제조에 선택하였다. 제조 공정 개발 및 규모 확장 실험을 수행하여 고체 분산물에 대한 분무 건조 공정 및 건조후 시간; 블렌딩 매개변수; 대략 0.60 g/cc의 목표 부피 밀도를 획득하기 위한 블렌드의 롤러 압밀화 및 밀링; 및 캡슐 충전 조건을 확인하였다.

[0219]

결정질 화합물 (1-1) 및 중합체 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS-M)를 아세톤에 용해시키고 분무 건조하여 50% 화합물 (1-1) 적재물을 함유하는 고체 분산물 중간체(SDI) 과립을 생성시켰다. SDI는 PXRD 분석에 의해 비정질로 확인되었고 mDSC 분석에 의해 균질한 것으로 확인되었다(즉, 주위 조건 하에서 단일 Tg). HPMCAS-M 중 50% 화합물 (1-1)의 고체 분산물(1000 g) 및 미세결정질 셀룰로스 충전제-결합제(4428 g), 크로스 카멜로스 나트륨 봉해제(636 g), 콜로이드성 이산화규소 분산제/윤활제(156 g), 스테아르산마그네슘 분산제/윤활제(156 g), 및 락토스 일수화물 충전제(5364 g)를 포함한, 부형제를 V-블렌더의 스테이지에서 블렌딩하였다. 이 블렌드를 압착하고 과립화시켜서 대략 0.6 g/mL의 부피 밀도를 얻었다. 블렌드를 자동화 충전 기계를 사용해 크기 3 경질 젤라틴 캡슐(목표 충전량: 190 mg)에 분배하고 최종 캡슐은 캡슐 연마기로 연마하였다.

[0220]

HPMCAS 중 50% 화합물 (1-1)의 고체 분산물을 함유하는 10 mg 캡슐의 경구 투약 후 약동학 평가를 수행하였고 결과는 건강한 지원자에게 화합물 (1-1)의 유드라짓 고체 분산물을 함유하는 4 x 10 mg 캡슐의 투여의 경구 투약 후 수행된 약동학 평가와 비교하였다.

[0221]

2종 약학 조성물의 비교 결과를 하기 표 2A 및 2B에 제공하였다. 이전의 유드라짓 제제는 2009년 1월 8일 공개된 미국 공개 특허 출원 제2009/0012064 A1호의 실시에 5에 기술되어 있다. 이 출원은 유드라짓 고체 분산물 제제는 화학식 (A)의 티에노트리아졸로디아제핀, 및 암모니오 메타크릴레이트 공중합체 B형(유드라짓 RS), 메타크릴산 공중합체 C형(유드라짓 L100-55), 탈크 및 마그네슘 알루미늄실리케이트를 포함한 코팅 부형제를 물과 에탄올의 혼합물에 용해 및/또는 분산시켜 제조하였다고 언급하고 있다. 이후 이러한 비균질 혼합물을 원심분리 유동층 제립기를 사용해 미세결정질 셀룰로스구(논파레일 101, Freund)에 도포해서 크기 2 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 캡슐에 분배된 과립을 생성시켰다.

[0222]

양쪽 임상 실험에서, 화합물 (1-1)의 혈액 농도는 검증된 LC-MS/MS 방법을 사용해 결정하였고 캡슐 투여 후 24

시간 동안 다양한 시점에 측정된 화합물 (1-1)의 혈장 농도를 기초로 약동학 분석을 수행하였다. 결과를 하기 표 3에 요약하였고, HPMCAS-M 고체 분산물 제제가 AUC를 기반으로 유드라짓 고체 분산물 제제보다 인간에서 생체이용률이 3배 더 높은 것으로 확인되었다(924*4/1140, 투여된 용량 차이에 대해 조정). 부가적으로, 관찰된 T_{max}를 기반으로, HPMCAS 제제는 유드라짓 제제보다 더 신속하게 흡수되었다(T_{max}가 1시간 대 4-6시간). HPMCAS-M 고체 분산물 제제에 전신 노출시 두드러진 개선점은 예상밖이었다.

표 2

표 2A: 임상적 사용을 위한 화합물 (1-1)의 고형 분산물 캡슐
 화합물 (1-1)의 50% HPMCAS 고체 분산물 함유 약학 조성물: 10 mg 농도, 크기 3 경질 젤라틴 캡슐

성분	기능	캡슐 함량	
		mg	Wt %
화학식 (II)의 화합물	활성제	10.0*	5.56
하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS-M)	고체 분산물의 담체	10.0	5.56
락토스 일수화물	충전제	85.0	47.22
미세결정질 셀룰로스	충전제-결합제	70.0	38.89
크로스카멜로스 나트륨	붕해제	10.0	5.56
콜로이드성 이산화규소	분산제/윤활제	2.5	1.39
스테아르산마그네슘	분산제/윤활제		
전체		190.0	100.0

[0223]

표 2B: 화합물 (1-1)의 유드라짓 L100-55 고체 분산물 함유 약학 조성물: 10 mg 강도, 크기 2 경질 젤라틴 캡슐

성분	기능	캡슐 함량	
		mg	Wt %
화합물 (1-1)	활성제	10.0*	3.8
코어:			
미세결정질 셀룰로스구 (논파레일 101, Freund, Inc)	비히클	100.0	38.5
화합물/중합체 층:			
암모니오 메타크릴레이트 공중합체, B형 (NF, PhEur)(유드라짓 RS, Evonik)	코팅제	10.8	4.2
메타크릴산 공중합체, C형 (NF)/ 메타크릴산-에틸 아크릴레이트 공중합체 (1:1) A형 (PhEur) (유드라짓 L100-55, Evonik)	코팅제	25.2	9.7
탈크	코팅제	88.2	33.9
마그네슘 알루미늄노페타실리케이트 (뉴슬린, Fuji Chemical)	코팅제	20.0	7.7
트리에틸 시트레이트	가소제	5.0	1.9
이산화규소	유동화제	0.8	0.3
		260.0	100.0

* 무수물로서

[0224]

표 3

[0225]

인간에 화합물 (1-1)의 고체 분산물의 경구 투여 후 약동학적 매개변수

화합물 (1-1)제제	#환자	투여 및 경로	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-24h} (ng · h/mL)
유드라짓 고체 분산물 제제	7	40 mg PO	83	4 내지 6	1140
50% HPMCAS-M 고체 분산물 제제	7	10 mg PO	286	1	925

AUC_{0-24h}: 24시간 동안 시간에 따른 OTX015 혈장 농도 곡선하 면적
 C_{max}: 혈장에서의 최대 농도
 hr: 시간
 HPMCAS: 하이프로멜로스 아세테이트 숙시네이트
 mL: 밀리리터
 ng: 나노그램
 PO: 입으로, 경구
 T_{max}: C_{max}의 시간

[0226] 실시예 4. 래트에서 경구 노출

[0227] 화합물 (1-1)의 고체 분산물의 3중 제제의 경구 생체이용률을 래트에서 결정하였다. 선택된 3중 분산물은 PVP 중 화합물 (1-1)의 25% 분산물, HPMCAS-MG 중 화합물 (1-1)의 25% 분산물, 및 HPMCAS-MG 중 화합물 (1-1)의 50% 분산물이었다. 실험에 사용된 동물은 핀란드 소재, 터쿠 대학의 중앙 동물 실험실에서 얻은 특이적 병원체 무함유(SPF) Hsd:스프라그 다우리 래트였다. 래트는 원래 네덜란드의 할란에서 구매하였다. 래트는 암컷이고 10 주령이었으며, 12마리 래트를 실험에 사용하였다. 동물은 폴리카보네이트 마크롤론 II 우리(우리 당 3마리 동물)에 수용하였고, 동물실 온도는 21 +/- 3°C였으며, 동물실 상대 습도는 55 +/- 15%였고, 동물실 밝기는 인공적으로 하여 12시간 명암 주기로 순환시켰다(암주기가 18:00시에서 06:00시). 베딩에 아스펜 칩(Tapvei Oy, Estonia)을 사용하였고, 베딩은 1주일에 적어도 1회 바뀌주었다. 사료와 물은 동물 투약전에 제공하였지만 투여 후 처음 2시간 동안은 치워 두었다.

[0228] PVP 중 화합물 (1-1)의 25% 분산물, HPMCAS-MG 중 화합물 (1-1)의 25% 분산물, 및 HPMCAS-MG 중 화합물 (1-1)의 50% 분산물을 함유하는 경구 투약 용액은 0.75 mg/mL의 화합물 (1-1) 농도를 얻기 위해 적절한 양을 사용해 분산물을 보유하는 용기에 주사용 멸균수의 사전 계산된 양을 부가하여 제조하였다. 경구 투약 용액은 각각의 투약 전 20초간 와류 혼합하였다. 0.25 mg/mL의 화합물 (1-1)을 함유하는 정맥내 투여용 투약 용액은 4 mL의 평균 분자량 400 Da의 폴리에틸렌 글리콜(PEG400), 4 mL의 에탄올(96% 순도), 및 12 mL의 주사용 멸균수를 함유하는 혼합물에 5 mg의 화합물 (1-1)을 용해시켜 제조하였다. PVP 중 화합물 (1-1)의 25% 분산물을 함유하는 투약 용액은 물 부가 후 30분 내에 사용하였다. HPMCAS-MG 중 화합물 (1-1)의 25% 분산물 및 HPMCAS-MG 중 화합물 (1-1)의 50% 분산물을 함유하는 투약 용액은 물 부가 후 60분 이내에 사용하였다. 4 mL/kg의 투약 부피를 사용해 정맥 내 투여를 위해 1 mg/kg 및 경구 투여를 위해 3 mg/kg의 화합물 (1-1)의 용량 수준을 제공하였다. 투약 계획은 하기 표 4에 제공한다.

표 4

[0229]

래트 경구 노출 실험을 위한 투약 계획				
래트	체중	용량 (mL)	시험 항목	경로
1	236.5	0.95	화합물 (1-1)	정맥내
2	221	0.88	화합물 (1-1)	정맥내
3	237.5	0.95	화합물 (1-1)	정맥내
4	255.5	1.02	PVP 중 화합물 (1-1)의 25% 분산물	경구
5	224.2	0.90	PVP 중 화합물 (1-1)의 25% 분산물	경구
6	219.2	0.88	PVP 중 화합물 (1-1)의 25% 분산물	경구
7	251.6	1.01	HPMCAS-MG 중 화합물 (1-1)의 25% 분산물	경구
8	240.4	0.96	HPMCAS-MG 중 화합물 (1-1)의 25% 분산물	경구
9	238	0.95	HPMCAS-MG 중 화합물 (1-1)의 25% 분산물	경구
10	226.6	0.91	HPMCAS-MG 중 화합물 (1-1)의 50% 분산물	경구
11	228.4	0.91	HPMCAS-MG 중 화합물 (1-1)의 50% 분산물	경구
12	228.5	0.91	HPMCAS-MG 중 화합물 (1-1)의 50% 분산물	경구

[0230] 투약 후 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 및 24시에 5 µL의 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA) 용액을 함유하는 에펜도르프 튜브에 대략 50 µL의 혈액 샘플을 수집하였고, 각 샘플은 정해진 시점부터 5분 창이내에 채취하였다.

각 샘플에서, 20 μ l의 혈장을 얻었고, 분석을 위해 드라이 아이스 온도에서 보관하였다. 화합물 (1-1)의 농도에 대한 각 샘플 분석은 0.5 ng/mL의 하한치 양으로 검증된 액상 크로마토그래피 텐덤 질량 분광분석(LC-MS/MS) 방법을 사용해 수행하였다.

[0231] 약동학적 매개변수는 표준 비구획 방법을 사용하여 피닉스 윈놀린(Phoenix WinNonlin) 소프트웨어 패키지(버전 6.2.1, Pharsight Corp., CA, USA)로 계산하였다. 제거기 반감기($t_{1/2}$)는 로그 농도-시간 곡선의 말단 선형 부분의 최소 제곱 회귀 분석으로 계산하였다. 혈장 농도-시간 곡선하 면적(AUC)은 마지막 측정가능한 농도까지 선형 사다리꼴 공식의 사용과 이어서 무한대까지 말단 제거기의 외삽에 의해 결정하였다. 구획 또는 전신에 남아있는 화합물의 평균 시간량을 의미하는 평균 체류 시간(MRT)은 무한대까지 약물 농도 프로파일을 외삽하여 계산하였다. 최대 혈장 농도(C_{max}) 및 C_{max} 까지의 시간(t_{max})은 혈장 농도 데이터에서 직접 유도하였다. 잠정적인 경구 생체이용률(F)은 경구 투여 후 용량 정규화된 AUC를 정맥내 투여 후 용량 정규화된 AUC로 나누어, 즉, $F = (AUC(경구)/용량(경구))/(AUC(정맥내) / 용량(정맥내))$ 으로 계산하였고 백분율(%)로 기록하였다.

[0232] 약동학적 매개변수는 하기 표 5에 제공하였으며, 시간에 따른 혈장 농도 플롯을 도 7 및 8에 도시하였다.

표 5

[0233] 경구 및 정맥내 투여 후 화합물 (1-1)의 약동학적 매개변수. 값은 3마리 동물의 평균이다.

화합물	매개변수	1 mg/kg 정맥내	3 mg/kg 경구	F(%)
화합물 (1-1) 물:에탄올:PEG400 (60:20:20)	AUC (분*ng/mL)	74698		
	C_{max} (ng/mL)	730		
	T_{max} (시간)	0.25		
	$t_{1/2}$ (시간) 8.5	8.5		
	CI/F (mL/분/kg)	13.4		
	MRT (시간)	7.4		
	PVP 중 화합물 (1-1)의 25% 분산물	AUC (분*ng/mL)		39920
C_{max} (ng/mL)			77.9	
T_{max} (시간)			1	
$t_{1/2}$ (시간) 8.5			13.8	
CI/F (mL/분/kg)			75.2	
MRT (시간)			18.0	
HPCAS-MG 중 화합물 (1-1)의 25% 분산물		AUC (분*ng/mL)		35306
	C_{max} (ng/mL)		48.3	
	T_{max} (시간)		0.5	
	$t_{1/2}$ (시간) 8.5		11.0	
	CI/F (mL/분/kg)		85.0	
	MRT (시간)		17.1	
	HPCAS-MG 중 화합물 (1-1)의 50% 분산물	AUC (분*ng/mL)		40238
C_{max} (ng/mL)			67.0	
T_{max} (시간)			2	
$t_{1/2}$ (시간) 8.5			9.5	
CI/F (mL/분/kg)			74.6	
MRT (시간)			12.8	

[0234] 실시예 5. 분무 건조된 분산물의 제조

[0235] 화합물 (1-1)의 분무 건조된 분산물은 HPCAS-MG(Shin Etsu Chemical Co., Ltd.), HPMCP-HP55(Shin Etsu Chemical Co., Ltd.), PVP(ISP, a division of Ashland, Inc.), PVP-VA(BASF Corp.), 유드라트 L100-55(Evonik Industries AG)의 선택된 5종의 중합체를 사용해 제조하였다. 모든 분무 건조 용액은 25 중량% 및 50 중량%의 각 중합체로 제조하였다. 모든 용액은 아세톤에서 제조하였지만, PVP 용액은 예외적으로 에탄올에 제조하였다. 각 용액에 대해, 1.0 g의 고체(중합체 및 화합물 (1-1))를 10 g의 용매에 제조하였다. 용액은 노즐이 1.5 mm인 Buchi B-290, PE-024 분무 건조기 및 Buchi B-295, P-002 컨덴서를 사용해 분무 건조하였다. 분무 건

조기 노출 압력은 80 psi로 설정하였고, 목표 배출 온도는 40℃로 설정하였으며, 냉각기는 -20℃로 설정하였고, 펌프 속도는 100%로 설정하였으며, 흡인기 설정값은 100%로 하였다. 분무 건조 후, 고체 분산물을 수집하고 저온 대류식 오븐에서 밤새 건조하여 잔여 용매를 제거하였다.

[0236] 실시예 6: 습도 및 온도에 따른 안정성

표 6

표 6

시험	절차	허용 기준	T=0 (초기)	T-1 개월 (40°C/75%RH 에 저장)	T- 2 개월 (40°C/75%RH 에 저장)	T= 개월 (40°C/75%RH 에 저장)				
외관	AM-0002	백색 내지 회백색 분말	시험일/참조: 06Aug2012/02-41-2	시험일/ 참조: 24Sep2012/02-41-59	시험일/ 참조:24Oct2012/02-37-106	시험일/ 참조:17Dec2012/02-37-119				
			백색 분말	백색 분말	백색 분말	백색 분말				
역가 (HPLC)	AM-0028	45.0 + 55.0 wt%	시험일/참조: 25Jul2012/02-37-21	시험일/참조: 25Sep2012/02-4H10	참조:24Oct2012/02-37-105	/참조: 29Nov2012/02-34-107				
			50.0	49.4	49.8	49.2				
개별 관련 물질 (HPLC)	AM-0029	결과 보고	시험일 / 참조: 25Jul2012/02-34-49	시험일 / 참조: 26Sep2012/02-41-64	시험일 / 참조: 24Oct2012/02-37-105	시험일 / 참조: 29Nov2012/02-34-107				
			RRT	면적%	RRT	면적%	RRT	면적%		
			보고가능한 관련 물질 없음		보고가능한 관련 물질 없음		0.68	0.06	0.68	0.07
					0.77	0.06	0.77	0.09		
전체 관련 물질 (HPLC)	AM-0029	결과 보고	시험일 / 참조: 25Jul2012/02-34-49	시험일 / 참조: 26Sep2012/02-41-64	시험일 / 참조: 24Oct2012/02-37-105	시험일 / 참조: 29Nov2012/02-34-107				
			보고가능한 관련 물질 없음		보고가능한 관련 물질 없음		0.12%	0.16%		
수분 함량 (KF)	AM-0030 USP <921>	결과 보고 (wt%)	시험일 / 참조: 02Aug2012/02-41-1	시험일 / 참조: 27Sep2012/02-37-99	시험일 / 참조: 25Oct2012/02-37-110	시험일 / 참조: 29Nov2012/02-37-116				
			1.52	2.53	2.70	3.43				
X-선 분말 회절 (XRPD)	USP <941>	비정질 형태와 일관	시험일 / 참조: 24Jul2012/02-24-131	시험일 / 참조: 01Oct2012/02-41-73	시험일 / 참조: 24Oct2012/02-37-107	시험일 / 참조: 17Dec2012/02-37-120				
			일관도 9 참조	비정질 형태와 일관도 10 참조	비정질 형태와 일관도 11 참조	비정질 형태와 일관도 12 참조				
변조된 시차 주사 열량측정법 (mDSC)	USP <891> (n = 2 반복)	개별 및 평균 유리 전이 온도 (T _g , °C)	시험일 / 참조: 24Jul2012/02-24-130	시험일 / 참조: 26Sep2012/02-37-98	시험일 / 참조: 24Oct2012/02-37-108	시험일 / 참조: 17Dec2012/02-37-121				
			반복 1 = 134.30°C, 반복 2 = 134.23°C, 반복 3 = 135.28°C, 평균 = 134.60°C	반복 1 = 134.65°C, 반복 2 = 134.43°C, 평균 = 134.54°C	반복 1 = 135.35°C, 반복 2 = 134.93°C, 평균 = 135.14°C	반복 1 = 134.36°C, 반복 2 = 137.16°C, 평균 = 135.76°C				

[0237]

[0238]

HPMCAS-MG 중 화합물 (1-1)의 분무 건조된 분산물은 고온에서 수분에 노출시켜 안정성을 평가하였다. 상대 습도 함수에 따른 유리 전이 온도(Tg)는 1, 2, 및 3개월 동안 75% 상대 습도, 40℃에서 결정하였다. 분무 건조된 분산물은 대량 제품 포장을 모의하기 위해 HDPE 병 내부 LDPE 백에 저장하였다. 결과를 표 6에 요약하였다. 0시에, Tg는 134℃였고, 1개월에, Tg는 134℃였고, 2개월에 Tg는 135℃였으며 3개월에 Tg는 134℃였고 각 측정 시 오직 하나의 변곡점이 관찰되었다. X선 회절 패턴을 또한 각 샘플에서 얻었다. 도 9는 안정성 시험의 0시에 HPMCAS-MG 중 화합물 (1-1)의 고체 분산물의 분말 X선 회절 프로파일을 도시한다. 도 10, 11 및 12는 중의 화합물 (1-1)의 고체 분산물의 분말 X선 회절 패턴을 도시한다.

[0239]

당업자는 그의 광범위한 발명 개념을 벗어나지 않으면서 상기에 도시하고 설명한 예시적인 구체예들을 변화시킬 수 있음을 이해할 것이다. 따라서, 본 발명은 도시하고 설명한 예시적인 구체예에 한정되지 않으며, 청구항이 정의하는 바와 같은 본 발명의 정신 및 범주 내에서 변형들을 포괄하고자 함을 이해한다. 예를 들어, 예시적인 구체예의 특별한 특징들은 청구된 본 발명의 일부분이거나 또는 일부분이 아닐 수 있고 개시된 구체예들의 특징을 조합할 수 있다. 본원에서 특별히 기재하지 않으면, "한", "하나", 및 "그"는 하나의 성분에 국한되는 것이 아니고 그 대신 "적어도 하나"를 의미하는 것으로 이해되어야 한다.

[0240]

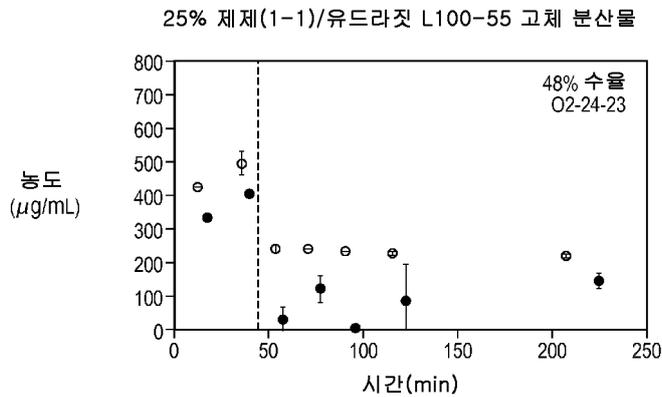
본 발명의 도면 및 설명의 적어도 일부는 본 발명의 명확한 이해와 관련된 성분들에 집중하기 위해 단순화시킨 한편, 명확함의 목적으로, 제거되었지만, 당업자가 인식할 수 있는 다른 성분들도 역시 본 발명의 일부에 포함될 수 있음을 이해해야 한다. 그러나, 이러한 성분들이 당분야에서 잘 알려져 있고, 그들이 반드시 본 발명의 보다 나은 이해를 가능케하는 것은 아니므로, 이러한 성분들에 관한 설명은 본원에서 제공하지 않는다.

[0241]

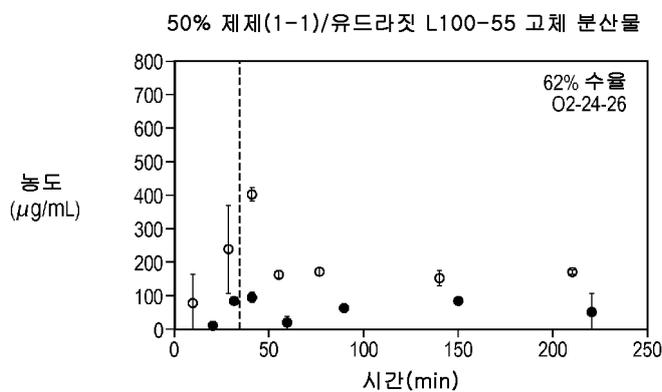
더 나아가, 방법이 본원에 기재된 특정 순서의 단계에 의존되지 않는 정도로, 특정 순서의 단계들은 청구항에 대한 제한으로 이해해서는 안 된다. 본 발명의 방법에 대한 청구항들은 기재된 순서의 그들 단계의 수행에 제한해서는 안 되고, 당업자는 단계들이 다양하고 본 발명의 정신 및 범주 내에 여전히 남아 있음을 쉽게 이해할 수 있다.

도면

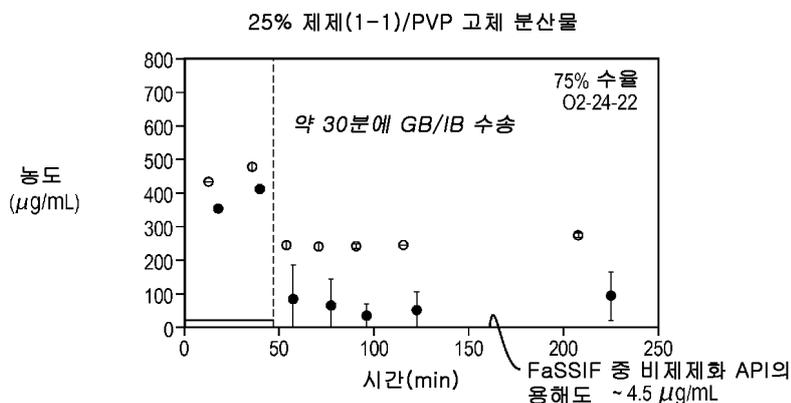
도면1a



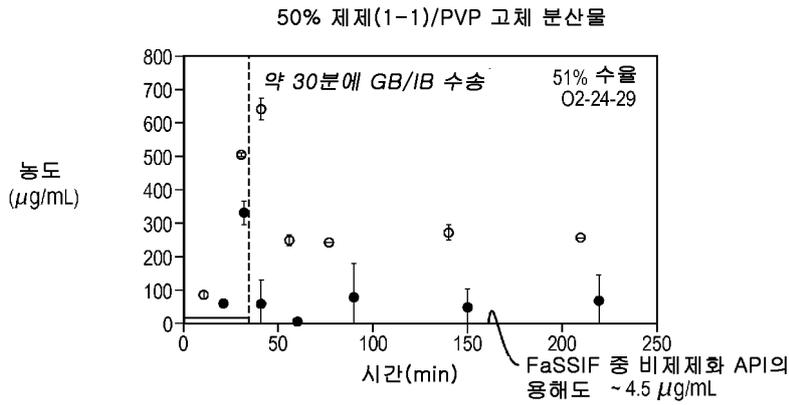
도면1b



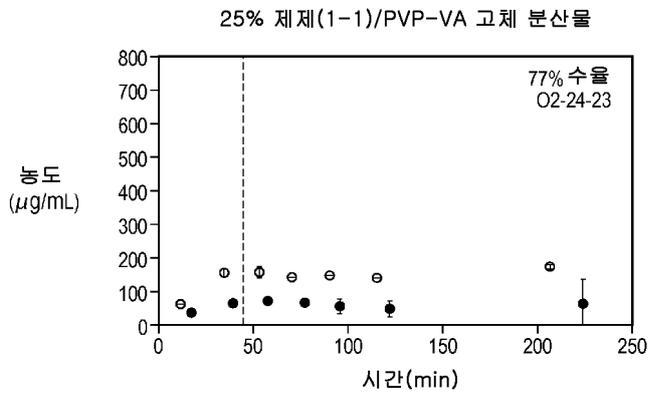
도면1c



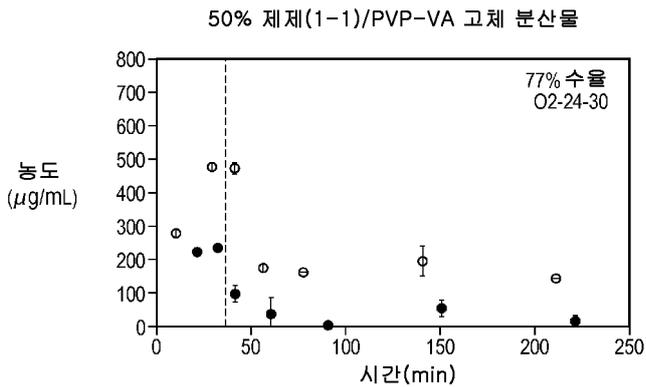
도면1d



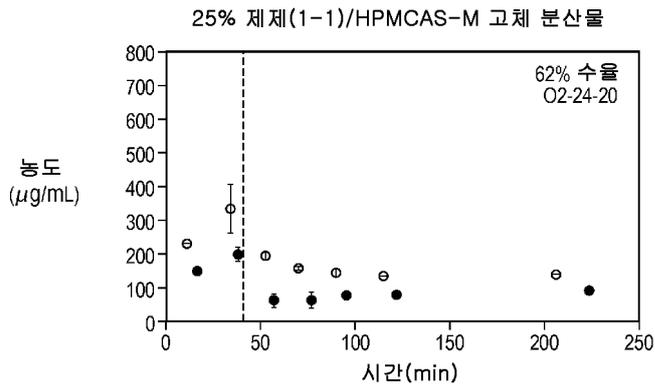
도면1e



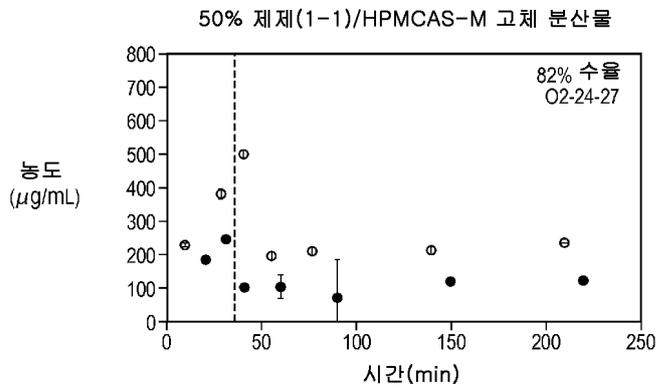
도면1f



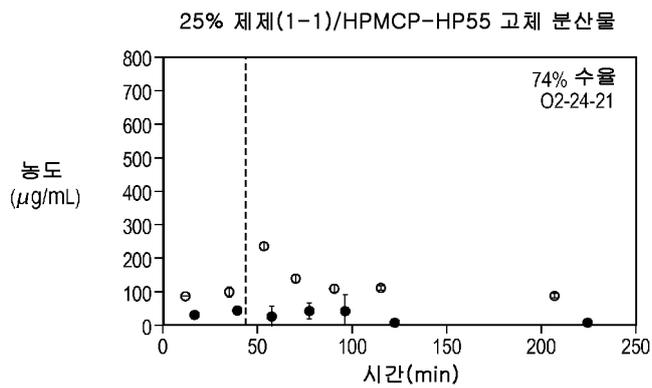
도면1g



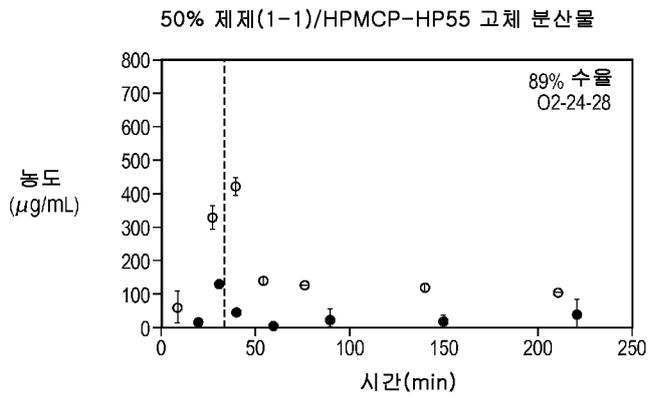
도면1h



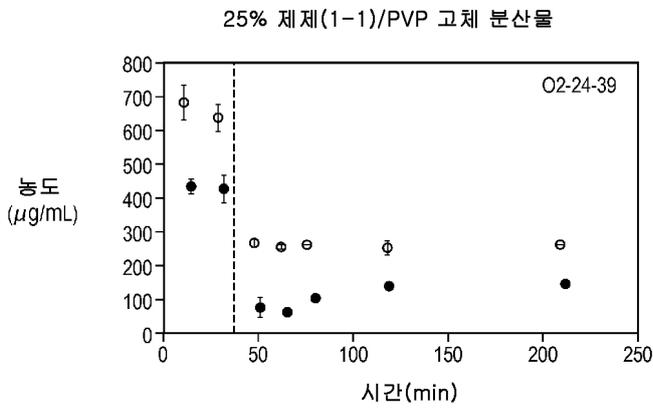
도면1i



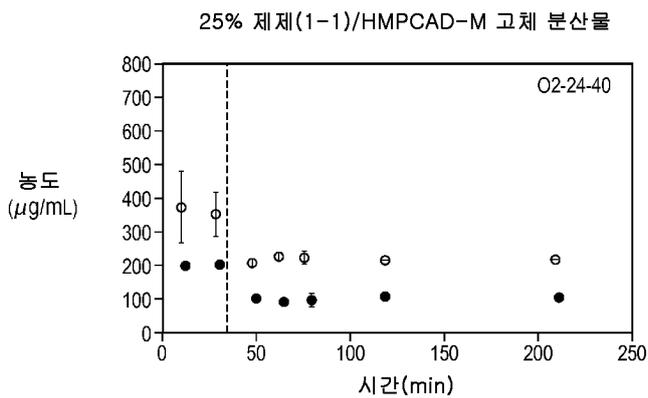
도면1j



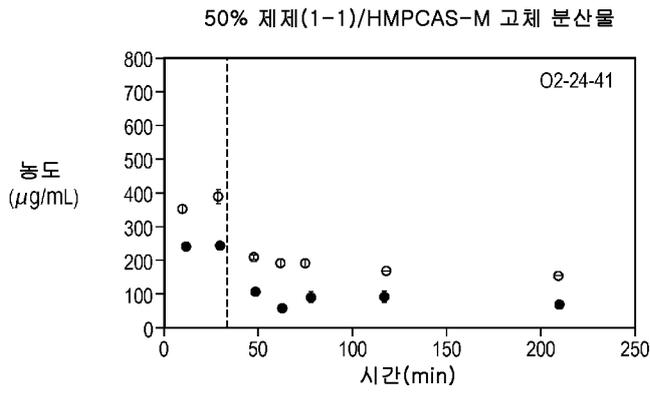
도면2a



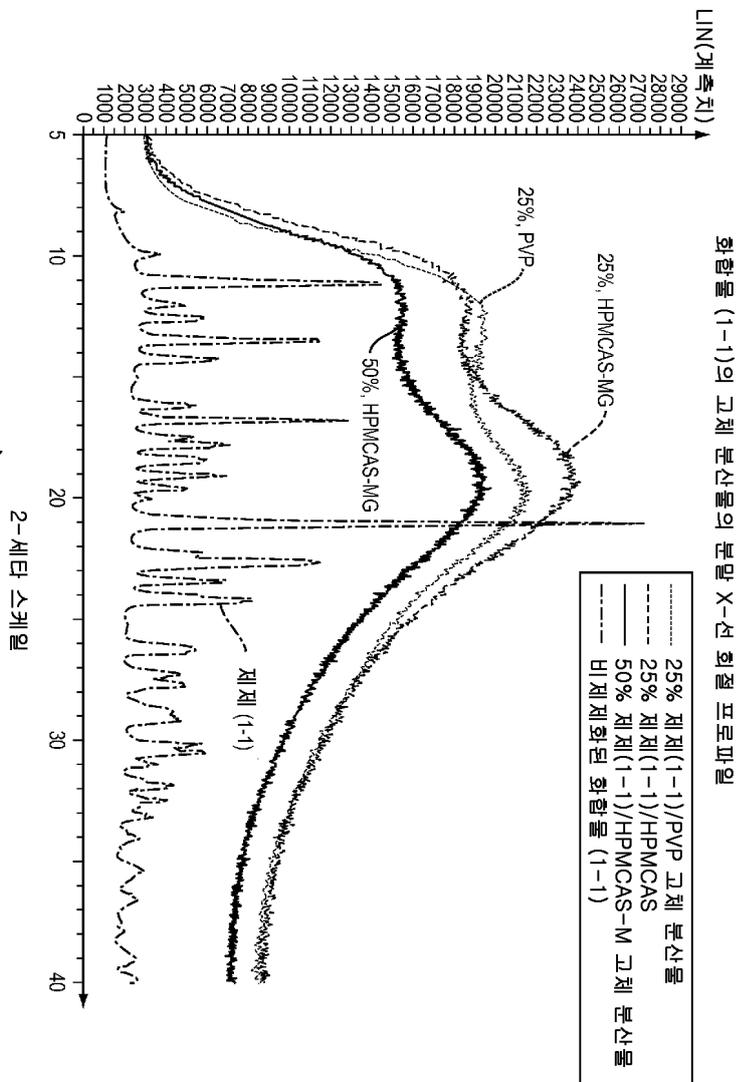
도면2b



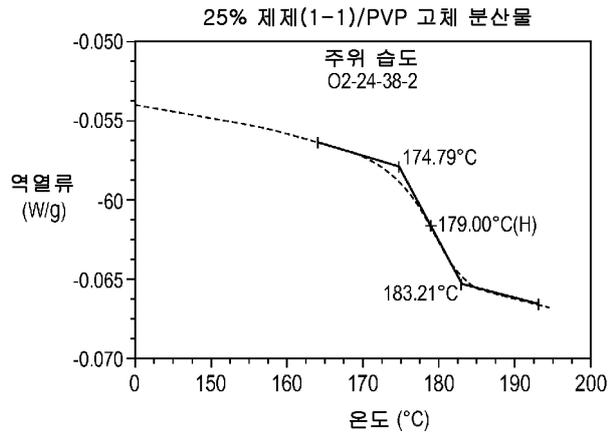
도면2c



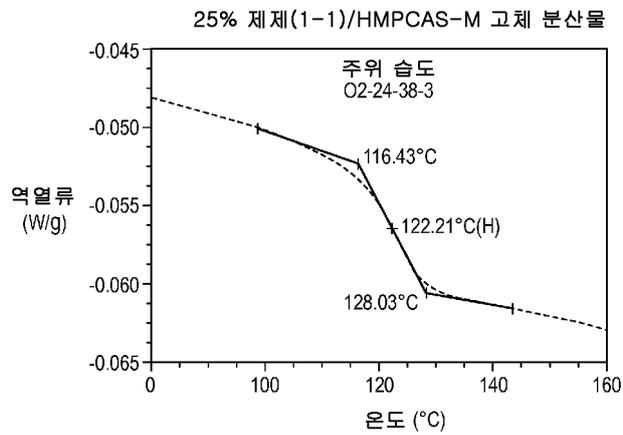
도면3



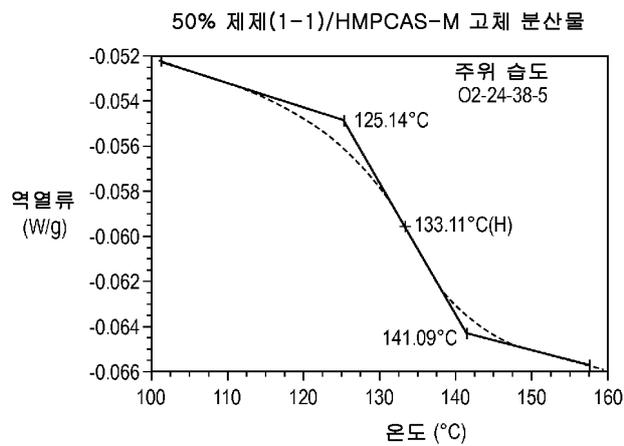
도면4a



도면4b

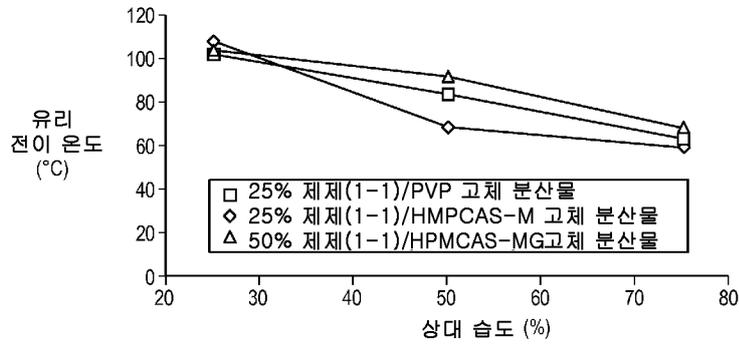


도면4c



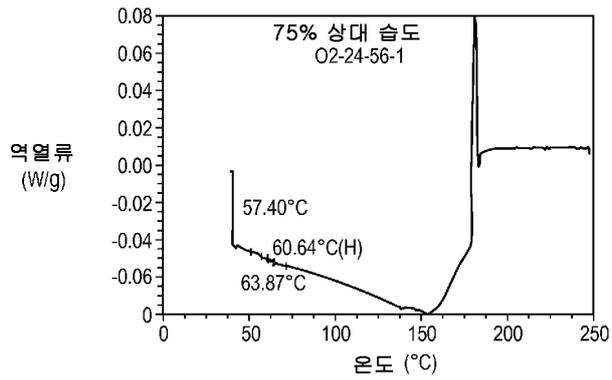
도면5

화합물 (1-1)의 고체 분산물의 상대 습도(RH)에 대한 유리 전이 온도(Tg)의 플롯

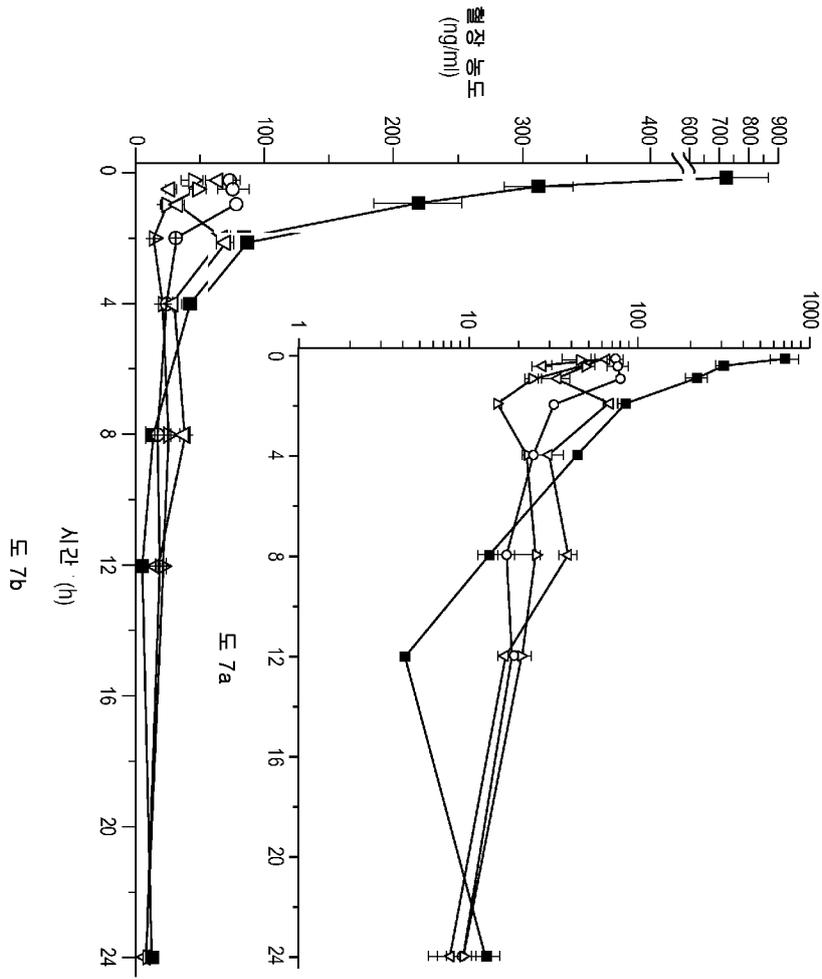


도면6

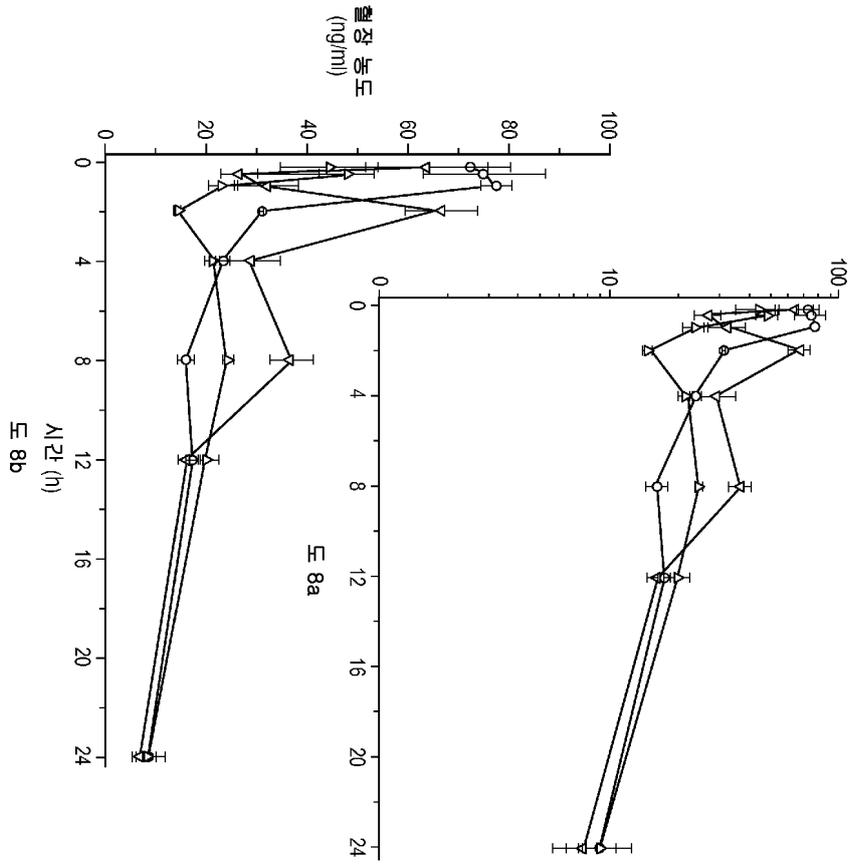
75% 상대 습도 하에서 평형화시킨 25% 제제(1-1)/화합물 (1-1)의 PVP 고체 분산물의 변형된 시차 주사 열량측정 기록



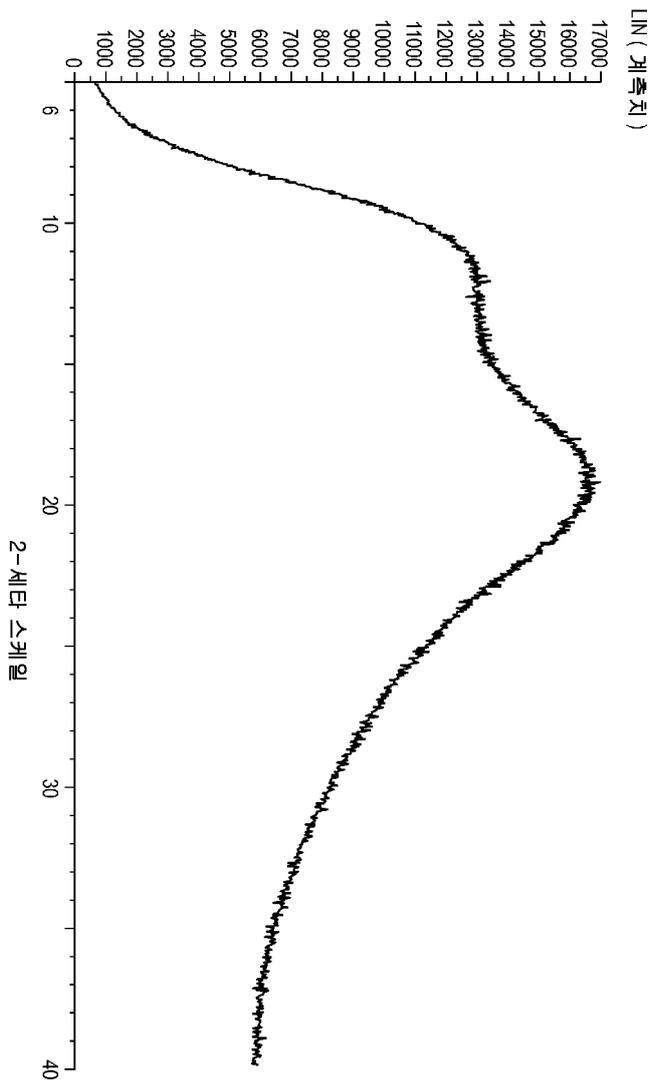
도면7



도면8

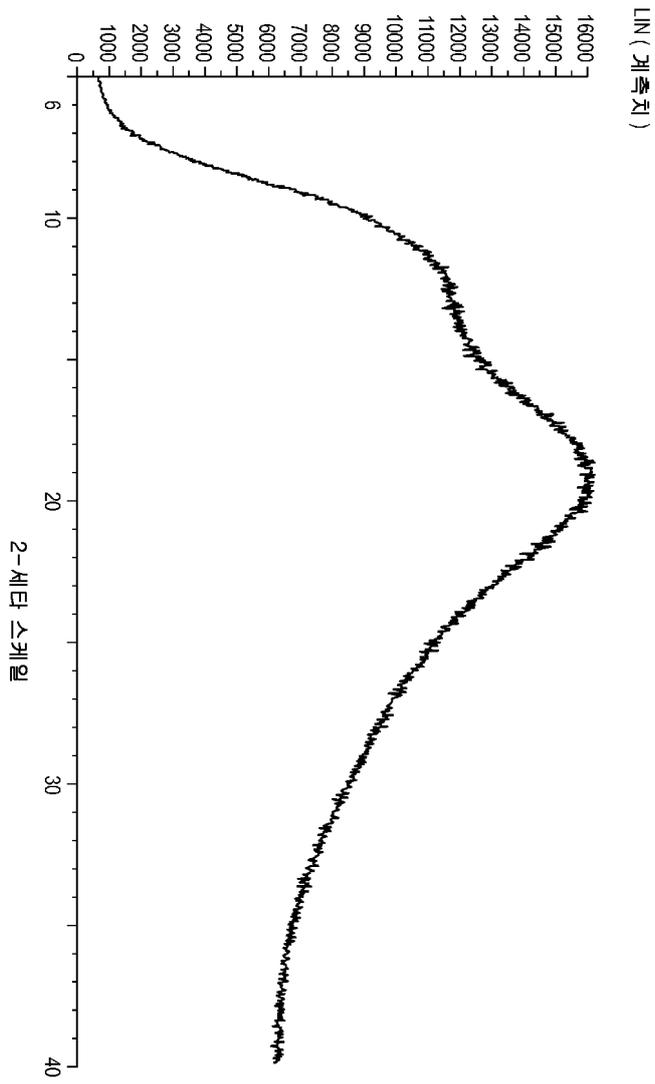


도면9

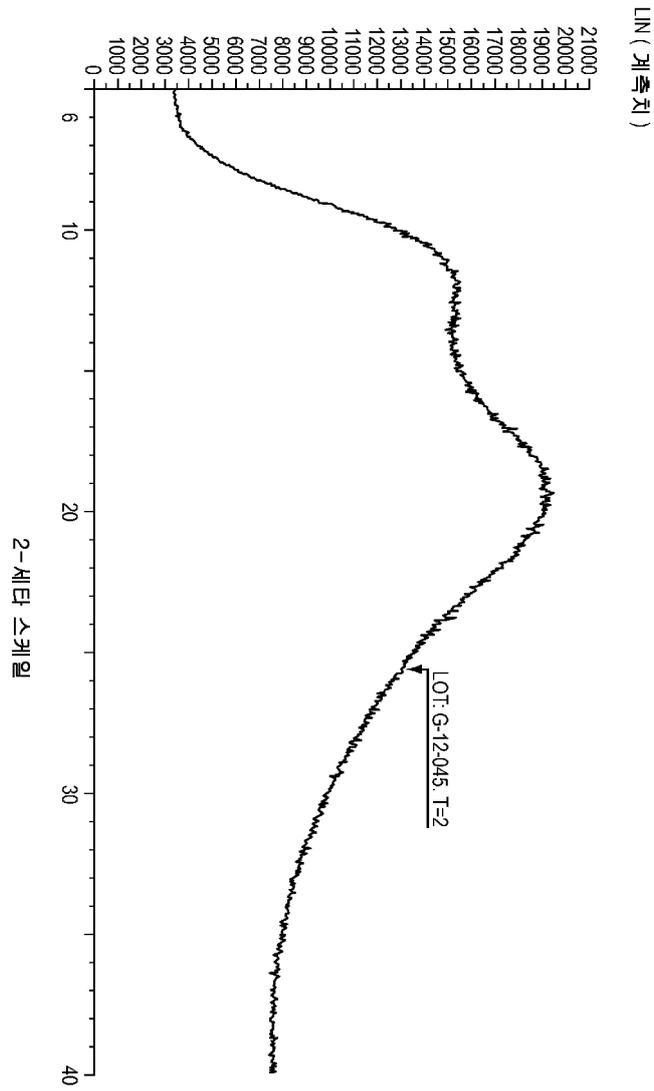


T = 0 샘플 (LNR 02-24-131) 의 PXRD 결과

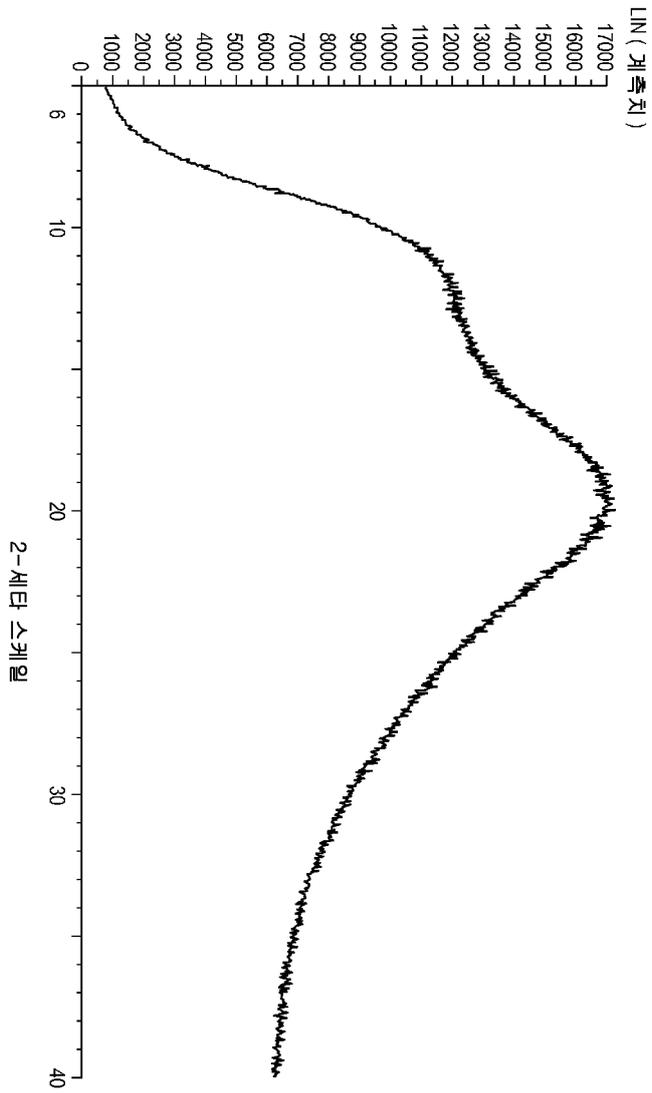
도면10



도면11



도면12



3개월 안정성 샘플 (LNR 02-37-120) 의 PXRD 결과