



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2019-0003711  
(43) 공개일자 2019년01월09일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 31/519 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)  
A61P 17/14 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
A61K 31/519 (2013.01)  
A61K 9/2009 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7034867
- (22) 출원일자(국제) 2017년05월04일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2018년11월30일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/031142
- (87) 국제공개번호 WO 2017/192905  
국제공개일자 2017년11월09일
- (30) 우선권주장  
62/331,827 2016년05월04일 미국(US)  
(뒷면에 계속)

- (71) 출원인  
콘서트 파마슈티컬즈, 인크.  
미국 매사추세츠 렉싱턴 스위트 500 헤이든 애비뉴 99 (우: 02421)
- (72) 발명자  
와그너, 아만다, 티.  
미국 02421 매사추세츠 렉싱턴 헤이든 애비뉴 99 스위트 500  
카셀라, 제임스, 브이.  
미국 02421 매사추세츠 렉싱턴 헤이든 애비뉴 99 스위트 500  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
특허법인 남앤남

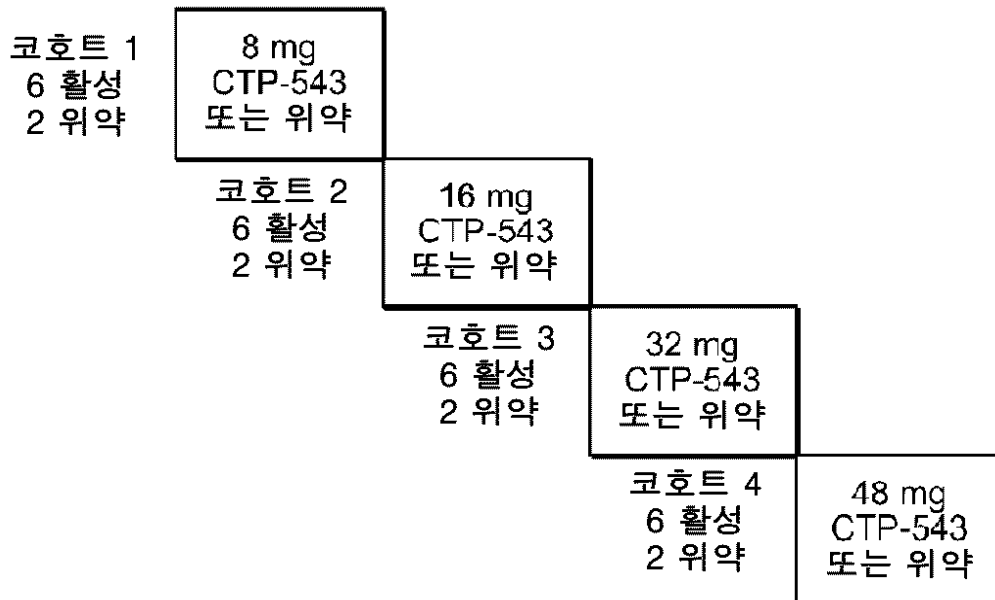
전체 청구항 수 : 총 31 항

(54) 발명의 명칭 중수소화된 JAK 저해제를 이용한 탈모 장애의 치료

**(57) 요약**

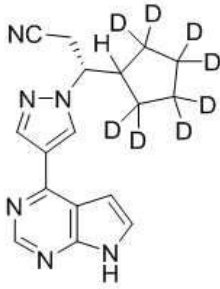
대상체에서 JAK1 및/또는 JAK2 저해제를 투여함으로써 유익하게 치료되는 탈모 장애를 치료하는 방법이 개시된다. 방법은 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 약 4 mg 내지 약 50 mg 범위의 양으로 대상체에 투여하는 것을 포함한다. 본 발명은 또한 화합물 (I)을 포함하는 조성물 및 기재된 방법에서의 이러한 조성물 (뒷면에 계속)

**대표도** - 도1a



물의 용도를 제공한다.

[화합물 I]



(52) CPC특허분류

*A61K 9/2013* (2013.01)

*A61K 9/2027* (2013.01)

*A61K 9/2054* (2013.01)

*A61P 17/14* (2018.01)

(72) 발명자

**그레이엄, 필립, 비.**

미국 02421 매사추세츠 렉싱턴 헤이든 애비뉴 99  
스위트 500

**브라만, 버지니아**

미국 02421 매사추세츠 렉싱턴 헤이든 애비뉴 99  
스위트 500

**유타싱, 비니타**

미국 02421 매사추세츠 렉싱턴 헤이든 애비뉴 99  
스위트 500

**본 헤혼, 제나**

미국 02421 매사추세츠 렉싱턴 헤이든 애비뉴 99  
스위트 500

**해밀턴, 폴린, 이.**

미국 02421 매사추세츠 렉싱턴 헤이든 애비뉴 99  
스위트 500

(30) 우선권주장

62/338,869 2016년05월19일 미국(US)

62/418,774 2016년11월07일 미국(US)

62/419,237 2016년11월08일 미국(US)

62/434,404 2016년12월14일 미국(US)

62/466,358 2017년03월02일 미국(US)

62/492,758 2017년05월01일 미국(US)

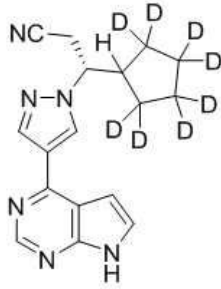
**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

포유류 대상체의 탈모 장애를 치료하는 방법으로서, 방법은 다음 구조식으로 나타나는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 일일 4 mg 내지 50 mg 범위의 양으로 대상체에 투여하는 것을 포함하는 방법:

[화합물 1]



**청구항 2**

제1항에 있어서, 탈모 장애는 원형 탈모증인, 방법.

**청구항 3**

제1항 내지 제2항 중 어느 한 항에 있어서, 약 5 mg/일, 약 10 mg/일, 약 20 mg/일, 약 30 mg/일, 약 40 mg/일, 또는 약 50 mg/일의 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 방법.

**청구항 4**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 약 8 mg/일, 약 12 mg/일, 약 16 mg/일, 또는 약 24 mg/일의 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 방법.

**청구항 5**

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 경구 투여되는, 방법.

**청구항 6**

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 정제인 약학적 제형으로 투여되는, 방법.

**청구항 7**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 일일 1 회 투여되는, 방법.

**청구항 8**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 일일 2 회 투여되는, 방법.

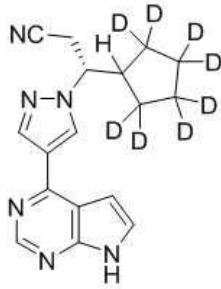
**청구항 9**

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 (I)에서 중수소로 지정되지 않은 임의의 원자는 그의 자연적 동위원소 존재비로 존재하는, 방법.

**청구항 10**

약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제 및 4 내지 50 mg의 다음 구조식으로 나타나는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학적 조성물:

[화합물 I]



**청구항 11**

제10항에 있어서, 약 5 mg, 약 10 mg, 약 20 mg, 약 30 mg, 약 40 mg, 또는 약 50 mg의 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는, 약학적 조성물.

**청구항 12**

제10항 또는 제11항에 있어서, 약학적 조성물은 경구 투여에 적합한, 약학적 조성물.

**청구항 13**

제10항 또는 제11항에 있어서, 조성물은 정제인, 약학적 조성물.

**청구항 14**

제10항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 일일 1 회 투여되는, 약학적 조성물.

**청구항 15**

제10항에 있어서,

조성물은

- (i) 약 5.2 wt%의 화합물 (I) 포스페이트 염;
- (ii) 약 90.8 wt%의 미정질 셀룰로스;
- (iii) 약 2.5 wt%의 포비돈;
- (iv) 약 0.5 wt%의 콜로이드성 이산화 규소; 및
- (v) 약 1.0 wt%의 마그네슘 스테아레이트를 포함하는 정제인, 약학적 조성물.

**청구항 16**

제15항에 있어서, 조성물은 약 10.5 mg의 화합물 (I) 포스페이트 염을 포함하는 200 mg 정제인, 약학적 조성물.

**청구항 17**

제10항에 있어서,

조성물은

- (i) 약 5.3 wt%의 화합물 (I) 포스페이트 염;
- (ii) 약 88.2 wt%의 미정질 셀룰로스;
- (iii) 약 5.0 wt%의 포비돈;

- (iv) 약 0.5 wt%의 콜로이드성 이산화 규소; 및
- (v) 약 1.0 wt%의 마그네슘 스테아레이트를 포함하는 정제인, 약학적 조성물.

**청구항 18**

제17항에 있어서, 조성물은 약 10.6 mg의 화합물 (I) 포스페이트 염을 포함하는 200 mg 정제인, 약학적 조성물.

**청구항 19**

제10항에 있어서,

조성물은

- (i) 약 10.6 wt%의 화합물 (I) 포스페이트 염;
- (ii) 약 82.9 wt%의 미정질 셀룰로스;
- (iii) 약 5.0 wt%의 포비돈;
- (iv) 약 0.5 wt%의 콜로이드성 이산화 규소; 및
- (v) 약 1.0 wt%의 마그네슘 스테아레이트를 포함하는 정제인, 약학적 조성물.

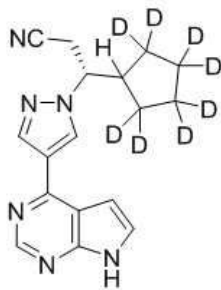
**청구항 20**

제19항에 있어서, 조성물은 약 21.1 mg의 화합물 (I) 포스페이트 염을 포함하는 200 mg 정제인, 약학적 조성물.

**청구항 21**

포유류 대상체의 탈모 장애를 치료하는 방법으로서, 방법은 약 4 mg의 다음 구조식으로 나타나는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 일일 2 회 대상체에 투여하는 것을 포함하는 방법:

[화합물 I]



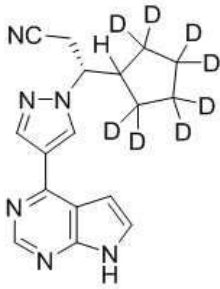
**청구항 22**

제21항에 있어서, 화합물 (I)은 약 5.3 mg의 포스페이트 염으로서 일일 2 회 투여되는, 방법.

**청구항 23**

포유류 대상체의 탈모 장애를 치료하는 방법으로서, 방법은 약 8 mg의 다음 구조식으로 나타나는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 일일 2 회 대상체에 투여하는 것을 포함하는 방법:

[화합물 I]



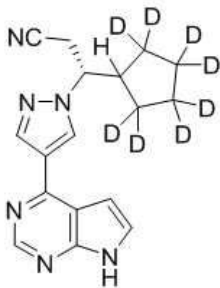
**청구항 24**

제23항에 있어서, 화합물 (I)은 약 10.5 mg의 포스페이트 염으로서 일일 2 회 투여되는, 방법.

**청구항 25**

포유류 대상체의 탈모 장애를 치료하는 방법으로서, 방법은 약 12 mg의 다음 구조식으로 나타나는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 일일 2 회 대상체에 투여하는 것을 포함하는 방법:

[화합물 I]



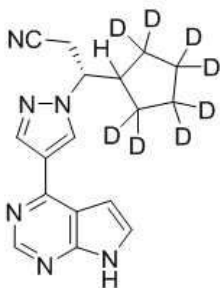
**청구항 26**

제25항에 있어서, 화합물 (I)은 약 15.8 mg의 포스페이트 염으로서 일일 2 회 투여되는, 방법.

**청구항 27**

포유류 대상체의 탈모 장애를 치료하는 방법으로서, 방법은 약 16 mg의 다음 구조식으로 나타나는 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 일일 2 회 대상체에 투여하는 것을 포함하는 방법:

[화합물 I]



**청구항 28**

제27항에 있어서, 화합물 (I)은 약 21.1 mg의 포스페이트 염으로서 일일 2 회 투여되는, 방법.

**청구항 29**

제21항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 탈모 장애는 원형 탈모증인, 방법.

**청구항 30**

제21항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 경구 투여되는, 방법.

**청구항 31**

제21항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 정제인 약학적 제형으로 투여되는, 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2016년 5월 4일에 출원된 미국 가출원 번호 제62/331,827호, 2016년 5월 19일에 출원된 제 62/338,869호, 및 2016년 11월 7일에 출원된 제62/418,774호, 2016년 11월 8일에 출원된 제62/419,237호, 2016년 12월 14일에 출원된 제62/434,404호, 2017년 3월 2일에 출원된 제62/466,358호, 2017년 5월 1일에 출원된 제62/492,758호의 이익을 주장한다. 상기 출원의 전체 교시는 본원에 참조로서 편입된다.

**배경 기술**

[0003] 현재의 많은 의약은 불량한 흡수, 분포, 대사 및/또는 배설(ADME) 특성으로 더 광범위한 사용이 방해받거나 일정 적응증에서의 사용이 제한된다. 불량한 ADME 특성은 또한 임상 시험에서 약물 후보의 실패에 대한 주된 이유이다. 일정 ADME 특성을 개선하기 위해 제형 기술 및 프로드러그 전략이 일부 경우에서 사용될 수 있지만, 이들 접근법은 종종 많은 약물 및 약물 후보에 존재하는 근본적인 ADME 문제를 해결하지 못한다. 하나의 이러한 문제는, 그렇지 않았으면 질병을 치료하는 데 매우 효과적인 수많은 약물을 신체에서 너무 급속히 제거되도록 하는, 급속한 대사이다. 급속한 약물 제거에 대한 가능한 해법은 충분히 높은 혈장 수준의 약물에 이르기 위한 빈번한 또는 높은 투여량이다. 그러나, 이것은 투여량 요법에의 불량한 환자 순응도, 더 높은 투여량에 따라 더 심각해지는 부작용, 및 증가되는 치료 비용과 같은 많은 잠재적인 치료 문제를 도입한다. 급속히 대사되는 약물은 또한 환자를 원하지 않는 독성 또는 반응성 대사 산물에 노출시킬 수 있다.

[0004] 많은 의약에 영향을 미치는 또 다른 ADME 제한은 독성 또는 생물학적 반응성 대사 산물의 형성이다. 결과적으로, 약물을 투여받는 일부 환자는 독성을 경험할 수 있거나, 이러한 약물의 안전한 투여량은 환자가 최적이지 아닌 양의 활성제를 투여받도록 제한이 될 수 있다. 일정 경우에서, 투여 간격 또는 제형 접근법을 변경하는 것이 임상적 부작용을 감소시키는 데 도움이 될 수 있으나, 종종 이러한 원하지 않는 대사 산물의 형성은 화합물의 대사에 본질적이다.

[0005] 일부 선택된 경우에서, 대사 저해제가 너무 급속히 제거되는 약물과 함께 투여될 것이다. HIV 감염을 치료하는 데 사용되는 프로테아제 저해제 분류의 약물이 그러한 경우이다. FDA는 이들 약물이 전형적으로 대사의 원인이 되는 효소인, 시토크롬 P450 효소 3A4(CYP3A4)의 저해제인, 리토나비르(Ritonavir)와 병용투여되는 것을 권고한다(문헌[Kempf, D.J. et al., Antimicrobial agents and chemotherapy, 1997, 41(3): 654-60] 참고). 그러나 리토나비르는 이미 상이한 약물들을 병용해야 하는 HIV 환자에게 부작용을 초래하고 약 부담을 가중시킨다. 유사하게, CYP2D6 저해제 퀴니딘은 감정실금 치료에서 텍스트로메토르판의 급속한 CYP2D6 대사를 감소시키기 위해 텍스트로메토르판에 첨가되어 왔다. 그러나 퀴니딘은 잠재적인 병용 요법에의 사용을 크게 제한하는 원하지 않는 부작용을 가진다(문헌[Wang, L et al., Clinical Pharmacology and Therapeutics, 1994, 56(6 Pt 1): 659-67]; 및 [www.accessdata.fda.gov](http://www.accessdata.fda.gov)에 있는 퀴니딘에 대한 FDA 라벨 참고).

[0006] 일반적으로, 시토크롬 P450(CYP) 저해제와 함께 약물을 병용하는 것은 약물 제거를 감소시키는 데 만족스러운 전략이 아니다. CYP 효소 활성의 저해는 그 동일 효소에 의해 대사되는 다른 약물의 대사 및 제거에 영향을 미칠 수 있다. CYP 저해는 다른 약물이 독성 수준까지 신체에 축적되도록 초래할 수 있다.

[0007] 약물의 대사 특성을 개선하기 위한 잠재적으로 매력적인 전략은 중수소 변형이다. 이 접근법에서, 하나 이상의 수소 원자를 중수소 원자로 대체함으로써 약물의 CYP-매개 대사를 느리게 하거나 원하지 않는 대사 산물의 형성을 감소시키는 것이 시도된다. 중수소는 안전하고 안정하며 비-방사성인 수소의 동위원소이다. 수소와 비교하여, 중수소는 탄소와 더 강한 결합을 형성한다. 선택된 경우에, 중수소에 의해 부여된 증가된 결합 강도

는 약물의 ADME 특성에 긍정적으로 영향을 줄 수 있어, 개선된 약물 효능, 안전성 및/또는 내약성에 대한 가능성을 만들어낼 수 있다. 동시에, 중수소의 크기 및 형태는 수소의 그것과 본질적으로 동일하기 때문에 중수소로 수소를 대체하는 것은 수소만을 함유하는 원래의 화학적 실체와 비교하여 약물의 생화학적 효능 및 선택성에 영향을 미치지 않을 것으로 기대될 것이다.

[0008] 지난 35 년 동안, 승인된 약물의 매우 적은 백분율에 대해 대사 속도에 대한 중수소 치환의 효과가 보고되었다 (예를 들어, 문헌[Blake, MI et al., J Pharm Sci, 1975, 64: 367-91]; 문헌[Foster, AB, Adv Drug Res, 1985, 14: 1-40("Foster"), Kushner, DJ et al, Can J Physiol Pharmacol, 1999, 79-88; Fisher, MB et al.], 문헌[Curr Opin Drug Discov Devel, 2006, 9: 101-09("Fisher")] 참고). 결과는 가변적이고 예측할 수 없었다. 일부 화합물에서는 중수소화가 감소된 생체내 대사 제거를 초래하였다. 다른 것들에서는, 대사에 변화가 없었다. 또 다른 것들은 증가된 대사 제거를 입증하였다. 중수소 효과의 가변성은 또한 전문가들로 하여금 불리한 대사를 저해하기 위한 실행 가능한 약물 설계 전략으로서 중수소 변형에 의문을 갖거나 묵살하도록 하였다 (Foster p.35 및 Fisher p.101 참고).

[0009] 약물의 대사 특성에 대한 중수소 변형의 효과는 중수소 원자가 대사의 알려진 부위에 편입될 때조차도 예측할 수 없다. 오직 실제로 중수소화 약물을 제조하고 시험함으로써 대사 속도가 비-중수소화 대응물의 그것과 상이할 지 여부 및 정도를 결정할 수 있다. 예를 들어, 문헌[Fukuto et al. (J. Med. Chem., 1991, 34, 2871-76)] 참고. 많은 약물은 대사가 가능한 다수의 부위를 갖는다. 중수소 치환이 요구되는 부위(들) 및, 있는 경우, 대사에 대한 효과를 보기 위해 필요한 중수소화의 정도는 각각의 약물에 대해 상이할 것이다.

[0010] 록솔리티닙 포스페이트는 3(R)-사이클로펜틸-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판나트릴 포스페이트 및 (R)-3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-사이클로펜틸프로판나트릴 포스페이트로도 알려져있는 헤테로아릴-치환된 피롤로[2,3-d]피리미딘으로서, 야누스(Janus) 관련 키나제(JAK) JAK1 및 JAK2를 저해한다. 이들 키나제는 조혈 및 면역 기능에 중요한 여러 사이토카인 및 성장 인자의 신호 전달을 매개한다. JAK 신호 전달은 사이토카인 수용체로의 STAT(전사의 신호 전달체 및 활성화제)의 동원, 유전자 발현의 조절을 유도하는 STAT의 활성화 및 뒤따르는 핵으로의 국소화를 수반한다.

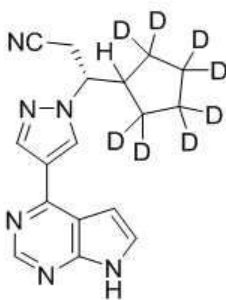
[0011] 록솔리티닙 포스페이트는 현재 일차성 골수섬유증, 진성혈소판증가증 후 골수섬유증 및 본태 혈소판증가증 후 골수섬유증을 포함하는, 중 또는 고-위험 골수섬유증 환자의 치료를 위해 승인되었다. 록솔리티닙 포스페이트는 또한 현재 추가 상태의 치료를 위한 임상 시험 중에 있다.

[0012] 록솔리티닙의 유익한 활성화에도 불구하고, 전술한 질병 및 상태를 치료하기 위한 새로운 화합물에 대한 지속적인 필요가 존재한다.

**발명의 내용**

[0013] ((R)-3-(4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일)-3-(사이클로펜틸-2,2,3,3,4,4,5,5-d<sub>8</sub>))프로판나트릴로도 지칭되는 화합물 (I), 또는 D8-록솔리티닙을 포함하는) 록솔리티닙의 중수소화된 유사체가 원형 탈모증을 포함하는, 탈모 장애의 치료에 유용함이 이제 밝혀졌다. 화합물 (I)은 다음의 구조식으로 나타난다:

[0014] [화합물 I]



[0015] .

[0016] 일정 구현예에서, 화합물 (I)은 포스페이트 염과 같은, 약학적으로 허용되는 염으로서 투여된다. 화합물 (I)은 일일 약 4 mg 내지 약 50 mg (또는 화합물 (I) 포스페이트 염과 같은 염을 기준으로 한 당량 중량) 범위의 투여량으로 투여될 수 있으며, 단일 일일 투여량으로서 또는 분할된 투여량으로(예를 들어 일일 2 회) 투여될 수 있다. 이들 발견에 기초하여, 포유류 대상체의 탈모 장애를 치료하기 위한, 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허

용되는 염을 사용하는 신규한 치료법이 본원에 개시된다.

- [0017] 본 발명의 일 양태는 야누스 관련 키나제 1(JAK1) 및/또는 야누스 관련 키나제2 (JAK2)의 활성을 조절하는 화합물에 의해 치료될 수 있는 탈모 장애를 치료하는 방법이다. 방법은 유효량의 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염(즉, 포스페이트 염과 같은 약학적으로 허용되는 염의 등가량)을 일일 1 회 또는 2회 대상체(예를 들어, 포유류 대상체)에 투여하는 것을 포함하고, 여기서 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 약 4 mg/일 내지 약 50 mg/일의 범위, 예를 들어, 약 5 mg/일, 약 10 mg/일, 약 20 mg/일, 약 30 mg/일, 약 40 mg/일, 또는 약 50 mg/일이다. 일정 구현예에서, 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 약 4 mg/일, 8 mg/일, 16 mg/일, 32 mg/일 또는 48 mg/일이다. 일정 구현예에서, 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 8 mg/일, 16 mg/일, 24 mg/일 또는 32 mg/일이다. 일정 구현예에서, 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 8 mg/일, 16 mg/일, 24 mg/일 또는 32 mg/일이다. 일정 구현예에서, 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 4 mg, 8 mg, 12 mg 또는 16 mg 일일 2회이다. 일정 구현예에서, 탈모 장애는 원형 탈모증이다. 일정 구현예에서, 대상체는 인간이다. 바람직하게는, 화합물 (I), 또는 (포스페이트 염과 같은) 이의 약학적으로 허용되는 염은 상기 투여량 중 임의의 양으로 경구 투여된다. 바람직하게는, 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 정제인 약학적 제형의 상기 투여량 중 임의의 양으로 경구 투여된다.
- [0018] 대안적인 양태에서, 본 발명은 탈모 장애의 치료 방법을 제공하며, 방법은 유효량의 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염(즉, 포스페이트 염과 같은 약학적으로 허용되는 염의 등가량)을 대상체(예를 들어, 포유류 대상체)에 국소 투여하는 것을 포함한다. 일정 구현예에서, 화합물은 크림, 연고, 로션, 폼 등과 같은 국소 투여용으로 제형화된 약학적 조성물로 투여된다.
- [0019] 또 다른 양태에서, 본 발명은 대상체에서 모발 성장을 유도하는 방법을 제공한다. 방법은 포유류 대상체에게 유효량의 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염(즉, 포스페이트 염과 같은 약학적으로 허용되는 염의 등가량)을 일일 1 회 또는 2 회 투여하는 것을 포함하며, 여기서 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 약 4 mg/일 내지 약 50 mg/일의 범위, 예를 들어, 약 5 mg/일, 약 10 mg/일, 약 20 mg/일, 약 30 mg/일, 약 40 mg/일, 또는 약 50 mg/일이다. 일정 구현예에서, 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 약 4 mg/일, 8 mg/일, 16 mg/일, 32 mg/일 또는 48 mg/일이다. 일정 구현예에서, 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 8 mg/일, 16 mg/일, 24 mg/일, 또는 32 mg/일이다. 일정 구현예에서, 대상체는 탈모 장애를 앓고; 추가의 구현예에서, 탈모 장애는 원형 탈모증이다. 일정 구현예에서, 대상체는 인간이다. 일정 구현예에서, 대상체는 6 세 이상의 인간이다. 바람직하게는, 화합물 (I), 또는 (포스페이트 염과 같은) 이의 약학적으로 허용되는 염은 상기 투여량 중 임의의 양으로 경구 투여된다. 바람직하게는, 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 정제인 약학적 제형의 상기 투여량 중 임의의 양으로 경구 투여된다.
- [0020] 본 발명의 또 다른 양태는 야누스 관련 키나제 1(JAK1) 및/또는 야누스 관련 키나제2(JAK2)의 활성을 조절하는 화합물에 의해 치료될 수 있는 자가 면역 피부 장애 장애를 치료하는 방법이다. 방법은 유효량의 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염(즉, 포스페이트 염과 같은 약학적으로 허용되는 염의 등가량)을 대상체(예를 들어, 포유류 대상체)에 일일 1 회 또는 2 회 투여하는 것을 포함하며, 여기서 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 약 4 mg/일 내지 약 50 mg/일의 범위, 예를 들어, 약 5 mg/일, 약 10 mg/일, 약 20 mg/일, 약 30 mg/일, 약 40 mg/일, 또는 약 50 mg/일이다. 일정 구현예에서, 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 약 4 mg/일, 8 mg/일, 16 mg/일, 32 mg/일 또는 48 mg/일이다. 일정 구현예에서, 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 8 mg/일, 16 mg/일, 24 mg/일, 또는 32 mg/일이다. 일정 구현예에서, 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 8 mg/일, 16 mg/일, 24 mg/일, 또는 32 mg/일이다. 일정 구현예에서, 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 4 mg, 8 mg, 12 mg 또는 16 mg 일일 2회이다. 일정 구현예에서, 자가 면역 피부 장애는 원형 탈모증, 백반증, 아토피성 피부염(습진), 또는 건선이다. 일정 구현예에서, 대상체는 인간이다. 바람직하게는, 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 (포스페이트 염과 같은)은 상기 투여량 중 임의의 양으로 경구 투여된다. 바람직하게는, 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 정제인 약학적 제형의 상기 투여량 중 임의의 양으로 경구 투여된다.
- [0021] 본 발명의 또 다른 양태는 야누스 키나제 1(JAK1) 및/또는 야누스 키나제2(JAK2)의 활성을 조절하는 화합물에 의해 치료될 수 있는 탈모 장애의 치료에의 사용을 위한 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염(즉, 포스페이트 염과 같은 약학적으로 허용되는 염의 등가량)이다. 화합물은 본원에 개시된 투여량 요법으로 투여될 수 있다. 일정 구현예에서, 탈모 장애는 원형 탈모증이다.

[0022] 본 발명의 더욱 또 다른 양태는 야누스 관련 키나제 1(JAK1) 및/또는 야누스 관련 키나제2 (JAK2)의 활성을 조절하는 화합물에 의해 치료될 수 있는 탈모 장애의 치료 방법을 위한 약제의 제조를 위한, 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염(즉, 포스페이트 염과 같은 약학적으로 허용되는 염의 등가량)의 용도이다. 화합물은 본원에 개시된 투여량 요법으로 투여될 수 있다. 일정 구현예에서, 탈모 장애는 원형 탈모증이다.

[0023] 본 발명의 또 다른 양태는 약 4 mg 내지 약 50 mg의 범위(예를 들어, 약 5 mg, 약 10 mg, 약 20 mg, 약 30 mg, 약 40 mg, 또는 약 50 mg)의 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 등가량(즉, 포스페이트 염과 같은 약학적으로 허용되는 염의 등가량)을, 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 포함하는 약학적 조성물이다. 일정 구현예에서, 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 약 4 mg, 8 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg 또는 48 mg이다. 일정 구현예에서, 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 4 mg, 8 mg, 12 mg 또는 16 mg이다. 일정 구현예에서, 약학적 조성물은 정제이다.

**도면의 간단한 설명**

[0024] 도 1은 건강한 지원자에서의 단일 투여량 상승(SAD) 시험의 설계 및 결과를 나타낸다. 도 1a는 SAD 연구 설계를 묘사하고; 도 1b는 투여 후 0 내지 48 시간의 CTP-543(화합물 (I))의 혈장 농도를 나타내는 그래프이고; 도 1c는 SAD 연구에서 CTP-543(화합물 (I))에 대한 평균 PK 파라미터를 나타내는 표이다.

도 2는 건강한 지원자에서의 다중 투여량 상승(MAD) 시험의 설계 및 결과를 나타낸다. 도 2 2a는 MAD 연구 설계를 묘사하고; 도 2b는 MAD 연구의 1 일제 및 7 일제에 0 내지 24 시간의 CTP-543(화합물 (I))의 혈장 농도를 나타내는 그래프이고; 도 2c는 MAD 연구에서 CTP-543(화합물 (I))에 대한 평균 PK 파라미터를 나타내는 표이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0025] **정의**

[0026] 용어 "치료하다"는 질병(예를 들어, 본원에 기술된 질병 또는 장애)의 발전 또는 진행을 감소, 억제, 약화, 축소, 정지, 또는 안정화시키는 것, 질병의 중증도를 완화시키는 것, 또는 질병과 관련된 증상을 개선시키는 것을 의미한다. 예를 들어, 탈모 장애의 치료에는 모발 재생장, 추가 탈모 방지, 또는 탈모 속도의 축소가 포함된다.

[0027] "탈모 장애"는 신체의 하나 이상의 영역에서 모발 손실을 초래하는 임의의 상태 또는 장애를 의미한다. 탈모 장애에는, 제한 없이, 안드로겐성 탈모, 원형 탈모증, 휴지기 탈모, 원형 탈모증, 전두 탈모증, 및 전신 탈모증이 포함된다.

[0028] 본원에서 사용된 용어 "포유 동물"은 인간뿐만 아니라 고양이, 개, 양, 소, 돼지, 염소, 비인간 영장류(원숭이 및 유인원 포함) 등과 같은 비인간 포유 동물을 포함한다.

[0029] 합성에 사용되는 화학 물질의 기원에 따라 합성된 화합물 내 자연적 동위원소 존재비의 일부 변이가 발생한다는 것이 인식될 것이다. 따라서, 록솔리티닙의 제조는 내재적으로 소량의 중수소화된 동위원소를 함유할 것이다. 자연적으로 풍부한 안정 수소 및 탄소 동위원소의 농도는, 이 변이에도 불구하고, 본 발명의 화합물의 안정한 동위원소 치환 정도와 비교하여 작고 중요하지 않다. 예를 들어, 문헌[Wada, E et al., Seikagaku, 1994, 66:15; Gannes, LZ et al., Comp Biochem Physiol Mol Integr Physiol, 1998, 119: 725] 참고.

[0030] 화합물 (I)에서, 구체적인 동위원소로 명확히 지정되지 않은 임의의 원자는 그 원자의 임의의 안정 동위원소를 나타내는 것으로 의도된다. 달리 명시되지 않는 한, 위치가 "H" 또는 "수소"로 명확히 지정된 경우, 위치는 자연적 존재비 동위원소 조성의 수소를 갖는 것으로 이해된다. 또한 달리 명시되지 않는 한, 위치가 "D" 또는 "중수소"로 명확히 지정된 경우, 위치는 0.015%인 중수소의 자연적 존재비보다 적어도 3000 배 더 큰 존재비의 중수소를 갖는 것으로 이해된다(즉, 중수소가 적어도 45% 편입).

[0031] 본원에서 사용된 용어 "동위원소 강화 인자"는 특정 동위원소의 동위원소 존재비 및 자연적 존재비 사이의 비율을 의미한다.

[0032] 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 적어도 3500(각각의 지정된 중수소 원자에서 52.5% 중수소 편입), 적어도 4000(60% 중수소 편입), 적어도 4500(67.5% 중수소 편입), 적어도 5000(75% 중수소), 적어도 5500(82.5% 중수소 편입), 적어도 6000(90% 중수소 편입), 적어도 6333.3(95% 중수소 편입), 적어도 6466.7(97% 중수소 편입), 적어도 6600(99% 중수소 편입), 또는 적어도 6633.3(99.5% 중수소 편입)의 각각의 지정된 중수소 원자에 대한 동위원소 강화 인자를 갖는다.

- [0033] 용어 "동위이성질체"는 화학 구조가 동위원소 조성에서만 화합물 (I)과 상이한 종을 지칭한다.
- [0034] 본 발명의 화합물을 지칭할 때, 용어 "화합물"은, 분자의 구성 원자들 사이에 동위원소 변이가 있을 수 있다는 것을 제외하고는, 동일한 화학 구조를 갖는 분자들의 집합을 지칭한다. 따라서, 표시된 중수소 원자를 함유하는 구체적인 화학 구조에 의해 나타나는 화합물은 또한 그 구조에서 지정된 중수소 위치 중 하나 이상에 수소 원자를 갖는 동위이성질체를 더 적은 양으로 함유할 것이 당업자에게 명확할 것이다. 본 발명의 화합물에서 이러한 동위이성질체의 상대적 양은 화합물을 제조하는 데 사용된 중수소화 시약의 동위원소 순도 및 화합물을 제조하는 데 사용되는 다양한 합성 단계에서의 중수소의 편입 효율을 포함하는 다수의 인자에 좌우될 것이다.
- [0035] 본 발명은 또한 화합물 (I)의 염을 제공한다. 본 발명의 화합물의 염은 아미노 작용기와 같은 화합물의 염기성기와 산 사이에, 또는 카르복실 작용기와 같은 화합물의 산성기와 염기 사이에 형성된다. 또 다른 구현예에 따르면, 화합물은 포스페이트 염과 같은, 약학적으로 허용되는 산 부가 염이다.
- [0036] 본원에서 사용된 용어 "약학적으로 허용되는"은 건전한 의학적 판단 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등이 없이 인간 및 다른 포유 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고 합리적인 이익/위험 비율에 상응하는 성분을 지칭한다. "약학적으로 허용되는 염"은 수용자에게 투여시 본 발명의 화합물을 직접 또는 간접적으로 제공할 수 있는 임의의 비 독성 염을 의미한다. "약학적으로 허용되는 반대 이온"은 수용자에게 투여시 염으로부터 방출될 때 독성이 없는 염의 이온성 부분이다.
- [0037] 약학적으로 허용되는 염을 형성하는 데 통상적으로 사용되는 산에는 이황화 수소, 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산 및 인산과 같은 무기산뿐만 아니라 파라-톨루엔설폰산, 살리실산, 타르타르산, 바이타르타르산, 아스코르브산, 말레산, 베실산, 푸마르산, 글루콘산, 글루쿠론산, 포름산, 글루탐산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, 락트산, 옥살산, 파라-브로모페닐설폰산, 탄산, 숙신산, 시트르산, 벤조산 및 아세트산과 같은 유기산, 뿐만 아니라 관련 무기산 및 유기산이 포함된다. 따라서 이러한 약학적으로 허용되는 염에는 설페이트, 파이로설페이트, 바이설페이트, 설페이트, 바이설페이트, 포스페이트, 모노하이드로젠포스페이트, 디하이드로젠포스페이트, 메타포스페이트, 파이로포스페이트, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포르메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 숙시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말레에이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥신-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 설포네이트, 자일렌 설포네이트, 페닐 아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트,  $\beta$ -하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레에이트, 타르트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 만델레이트 및 다른 염이 포함된다. 일 구현예에서, 약학적으로 허용되는 산 부가 염에는 염산 및 브롬화수소산과 같은 무기산으로 형성된 것, 및 특히 말레산과 같은 유기산으로 형성된 것이 포함된다.
- [0038] 본원에서 사용된 용어 "안정한 화합물"은 제조를 가능하게 할 충분한 안정성을 지니며, 본원에 상세히 설명된 목적(예를 들어, 치료 생산물로의 제형, 치료 화합물의 생산에 사용하기 위한 중간체, 단리 가능 또는 저장 가능한 중간체 화합물, 치료제에 반응하는 질병 또는 상태의 치료)에 유용하기에 충분한 시간 동안 화합물의 무결성을 유지하는 화합물을 지칭한다.
- [0039] "D" 및 "d" 둘 모두 중수소를 지칭한다. "입체이성질체"는 거울상이성질체 및 부분입체이성질체 둘 모두를 지칭한다. "Tert" 및 "t-"는 각각 3 차를 지칭한다. "US"는 미국을 지칭한다.
- [0040] "중수소로 치환된"은 하나 이상의 수소 원자의 상응 수의 중수소 원자로의 대체를 지칭한다.
- [0041] 일 양태에서, 본 발명은 JAK(JAK1, JAK2 및/또는 JAK3)의 활성을 조절(예를 들어, 저해)하는 화합물에 의해 치료될 수 있는 탈모 장애의 치료 방법을 제공한다. 방법은 유효량의 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염(즉, 포스페이트 염과 같은 약학적으로 허용되는 염의 등가량)을 일일 1 회 또는 2회 포유류 대상체에 투여하는 것을 포함하고, 여기서 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 약 4 mg/일 내지 약 50 mg/일의 범위(4 mg/일 내지 50 mg/일과 같은), 예를 들어, 약 5 mg/일(5 mg/일과 같은), 약 10 mg/일(10 mg/일과 같은), 약 20 mg/일(20 mg/일과 같은), 약 30 mg/일(30 mg/일과 같은), 약 40 mg/일(40 mg/일과 같은), 또는 약 50 mg/일(50 mg/일과 같은)이다.
- [0042] 일정 구현예에서, 탈모 장애의 치료 방법에서 투여되는 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염(즉, 포스페이트 염과 같은 약학적으로 허용되는 염의 등가량)의 양은 약 4 mg/일(4 mg/일과 같은), 약 8 mg/일(8 mg/일과 같은), 약 16 mg/일(16 mg/일과 같은), 약 32 mg/일(32 mg/일과 같은) 또는 약 48 mg/일(48 mg/일과 같은)이다.

같은)이다.

- [0043] 일정 구현예에서, 탈모 장애의 치료 방법에서 투여되는 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 약 8 mg/일(8 mg/일과 같은), 약 16 mg/일(16 mg/일과 같은), 약 24 mg/일(24 mg/일과 같은) 또는 약 32 mg/일(32 mg/일과 같은)이다. 일정 구현예에서, 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 약 8 mg/일(8 mg/일과 같은), 약 12 mg/일(12 mg/일과 같은), 약 16 mg/일(16 mg/일과 같은) 또는 약 24 mg/일(24 mg/일과 같은)이다.
- [0044] 일정 구현예에서, 탈모 장애의 치료 방법에서 투여되는 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 10.6 mg/일의 화합물 (I) 포스페이트이고, 예를 들어 5.3 mg 투여량으로 일일 2 회 투여된다. 일정 구현예에서, 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 21.1 mg/일의 화합물 (I) 포스페이트이고, 예를 들어 10.5 mg 투여량으로 일일 2 회 투여된다. 일정 구현예에서, 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 31.6 mg/일의 화합물 (I) 포스페이트이고, 예를 들어 15.8 mg 투여량으로 일일 2 회 투여된다. 일정 구현예에서, 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 42.2 mg/일의 화합물 (I) 포스페이트이고, 예를 들어 21.1 mg 투여량으로 일일 2 회 투여된다.
- [0045] 일정 구현예에서, 탈모 장애의 치료 방법에서 투여되는 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 약 4 mg(4 mg과 같은) 일일 2 회이다. 특정 구현예에서, 화합물 (I)은 약 5.3 mg(5.3 mg과 같은)의 화합물 (I)의 포스페이트 염으로 일일 2 회 투여된다. 일정 구현예에서, 탈모 장애의 치료 방법에서 투여되는 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 약 8 mg(8 mg과 같은) 일일 2 회이다. 특정 구현예에서, 화합물 (I)은 약 10.5 mg(10.5 mg과 같은)의 화합물 (I)의 포스페이트 염으로 일일 2 회 투여된다.
- [0046] 일정 구현예에서, 탈모 장애의 치료 방법에서 투여되는 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 약 12 mg(12 mg과 같은) 일일 2 회이다. 특정 구현예에서, 화합물 (I)은 약 15.8 mg(15.8 mg과 같은)의 화합물 (I)의 포스페이트 염으로 일일 2 회 투여된다. 일정 구현예에서, 탈모 장애의 치료 방법에서 투여되는 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 약 16 mg(16 mg과 같은) 일일 2 회이다. 특정 구현예에서, 화합물 (I)은 약 21.1 mg(21.1 mg과 같은)의 화합물 (I)의 포스페이트 염으로 일일 2 회 투여된다. 일정 구현예에서, 탈모 장애는 원형 탈모증이다. 일정 구현예에서, 대상체는 인간이다. 일 구현예에서, 대상체는 6 세 이상의 인간이다. 바람직하게는, 화합물 (I), 또는 (포스페이트 염과 같은) 이의 약학적으로 허용되는 염은 본원에 기재된 투여량 중 임의의 양으로 경구 투여된다. 바람직하게는, 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 정제인 약학적 제형의 본원에 기재된 투여량 중 임의의 양으로 경구 투여된다.
- [0047] 또 다른 양태에서, 본 발명은 대상체에서 모발 성장을 유도하는 방법을 제공한다. 방법은 유효량의 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염(즉, 포스페이트 염과 같은 약학적으로 허용되는 염의 등가량)을 일일 1 회 또는 2회 포유류 대상체에 투여하는 것을 포함하고, 여기서 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 약 4 mg/일 내지 약 50 mg/일의 범위(4 mg/일 내지 50 mg/일과 같은), 예를 들어, 약 5 mg/일(5 mg/일과 같은), 약 10 mg/일(10 mg/일과 같은), 약 20 mg/일(20 mg/일과 같은), 약 30 mg/일(30 mg/일과 같은), 약 40 mg/일(40 mg/일과 같은), 또는 약 50 mg/일(50 mg/일과 같은)이다.
- [0048] 일정 구현예에서, 모발 성장 유도 방법에서 투여되는 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 약 4 mg/일(4 mg/일과 같은), 약 8 mg/일(8 mg/일과 같은), 약 16 mg/일(16 mg/일과 같은), 약 32 mg/일(32 mg/일과 같은) 또는 약 48 mg/일(48 mg/일과 같은)이다.
- [0049] 일정 구현예에서, 모발 성장 유도 방법에서 투여되는 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 약 8 mg/일(8 mg/일과 같은), 약 16 mg/일(16 mg/일과 같은), 약 24 mg/일(24 mg/일과 같은) 또는 약 32 mg/일(32 mg/일과 같은)이다. 일정 구현예에서, 모발 성장 유도 방법에서 투여되는 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 약 8 mg/일(8 mg/일과 같은), 약 12 mg/일(12 mg/일과 같은), 약 16 mg/일(16 mg/일과 같은) 또는 약 24 mg/일(24 mg/일과 같은)이다.
- [0050] 일정 구현예에서, 모발 성장 유도 방법에서 투여되는 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 10.6 mg/일의 화합물 (I) 포스페이트이고, 예를 들어 5.3 mg 투여량으로 일일 2 회 투여된다. 일정 구현예에서, 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 21.1 mg/일의 화합물 (I) 포스페이트이고, 예를 들어 10.5 mg 투여량으로 일일 2 회 투여된다. 일정 구현예에서, 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 31.6 mg/일의 화합물 (I) 포스페이트이고, 예를 들어 15.8 mg 투여량으로 일일 2 회 투여된다. 일정 구현예에서, 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 42.2 mg/일의 화합물 (I) 포스페이트이고, 예를

들어 21.1 mg 투여량으로 일일 2 회 투여된다.

- [0051] 일정 구현예에서, 모발 성장 유도 방법에서 투여되는 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 약 4 mg(4 mg과 같은) 일일 2 회이다. 특정 구현예에서, 화합물 (I)은 약 5.3 mg(5.3 mg과 같은)의 화합물 (I)의 포스페이트 염으로 일일 2 회 투여된다.
- [0052] 일정 구현예에서, 모발 성장 유도 방법에서 투여되는 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 약 8 mg(8 mg과 같은) 일일 2 회이다. 특정 구현예에서, 화합물 (I)은 약 10.5 mg(10.5 mg과 같은)의 화합물 (I)의 포스페이트 염으로 일일 2 회 투여된다.
- [0053] 일정 구현예에서, 모발 성장 유도 방법에서 투여되는 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 약 12 mg(12 mg과 같은) 일일 2 회이다. 특정 구현예에서, 화합물 (I)은 약 15.8 mg(15.8 mg과 같은)의 화합물 (I)의 포스페이트 염으로 일일 2 회 투여된다.
- [0054] 일정 구현예에서, 모발 성장 유도 방법에서 투여되는 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 약 16 mg(16 mg과 같은) 일일 2 회이다. 특정 구현예에서, 화합물 (I)은 약 21.1 mg(21.1 mg과 같은)의 화합물 (I)의 포스페이트 염으로 일일 2 회 투여된다.
- [0055] 일정 구현예에서, 대상체를 탈모 장애를 앓고, 추가 구현예에서, 탈모 장애는 원형 탈모증이다. 일정 구현예에서, 대상체는 인간이다. 일 구현예에서, 대상체는 6 세 이상의 인간이다. 바람직하게는, 화합물 (I), 또는 (포스페이트 염과 같은) 이의 약학적으로 허용되는 염은 상기 투여량 중 임의의 양으로 경구 투여된다. 바람직하게는, 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 정제인 약학적 제형의 상기 투여량 중 임의의 양으로 경구 투여된다.
- [0056] 탈모 장애에는, 제한 없이, 안드로겐성 탈모, 원형 탈모증, 휴지기 탈모, 전두 탈모증, 및 전신 탈모증이 포함된다.
- [0057] 원형 탈모증은 임의의 특정 시기에 650,000 명까지의 미국인에게 영향을 줄 수 있는 두피 및 신체 상 모발의 부분 또는 완전 손실을 초래하는 자가 면역 질병이다. 두피는 가장 통상적으로 영향을 받는 부분이지만, 임의의 모발을 갖는 부위는 단독으로 또는 두피와 함께 영향을 받을 수 있다. 질병의 발병은 생애에 걸쳐 발생할 수 있으며 여성과 남성 둘 모두에게 영향을 미친다. 원형 탈모증은 불안 및 우울증을 포함한 심각한 심리적 결과와 관련될 수 있다. 현재 원형 탈모증 치료를 위해 미국 식품의약국(FDA)으로부터 승인 받은 약물은 없다.
- [0058] 특정 구현예에서, 상태는 이를 필요로 하는 포유류(예를 들어, 인간) 환자와 같은 대상체의 원형 탈모증이다. 일정 구현예에서, 원형 탈모증은 중간 내지 중증 원형 탈모증이다(예를 들어, 두피의 적어도 30% 이상의 탈모, 두피의 적어도 40% 이상의 탈모, 또는 두피의 적어도 50% 이상의 탈모).
- [0059] 임의의 양태의 일 구현예에서, 화합물은 일일 1 회 경구 투여된다. 임의의 양태의 다른 구현예에서, 화합물은 일일 2 회 경구 투여된다.
- [0060] 유효 투여량은 또한, 당업자에 의해 인식되는 바와 같이, 치료되는 질병, 질병의 중증도, 투여 경로, 대상체의 성별, 연령 및 일반 건강 상태, 부형제 용법, 다른 제제의 사용과 같은 다른 치료법과 함께 사용할 가능성 및 치료 의사의 판단에 따라 달라질 것이다.
- [0061] 화합물 (I), 또는 (포스페이트 염과 같은) 이의 약학적으로 허용되는 염의 투여는 탈모 장애를 치료하는 데 필요한 만큼 동안, 예를 들어 1 주, 2 주, 1 개월, 2 개월, 3 개월, 4 개월, 6 개월, 1 년, 2 년, 5 년, 10 년 이상 동안 계속할 수 있다.
- [0062] 원형 탈모증과 같은 탈모 장애의 치료의 효능은 다양한 방법으로 측정될 수 있으며, 이 중 일부는 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 달리 SALT로 알려진 "탈모증의 중증도 툴"은 탈모 정도를 평가하기 위해-기관 [National Alopecia Areata Foundation] 실무 위원회에 의해 개발된-검증된 평가 척도이다. 예를 들어, 문헌 [Olsen EA, Hordinsky MK, Price VH, et al. Alopecia areata investigational assessment guidelines - Part II. J Am Acad Dermatol 2004; 51: 440-447](참조로서 본원에 편입됨) 참고. SALT 점수는 두피의 4 개 구역 각에서 탈모의 백분율을 측정하고 종합 점수를 얻기 위해 합계를 추가함으로써 환자에 대해 계산된다. 모발 재성장은 SALT 점수의 감소에 의해 반영된다. 예를 들어, 완전한 모발 재성장은 0의 SALT 점수일 것인 반면 두피 상에 모발이 없는 것은 100의 SALT 점수를 가질 것이다. 일정 구현예에서, 본원에 기재된 치료 방법은 치료 후 적어도 10 점의 SALT 점수 개선을 제공할 수 있다(예를 들어 치료 전 100의 SALT 점수에서 치료 후 90의 SALT 점수까지). 추가의 구현예에서, 본원에 기재된 치료 방법은 적어도 20 점, 30 점, 40 점, 50 점, 60 점, 70 점,

80 점, 90 점 또는 100 점의 SALT 점수 개선을 제공할 수 있다. 일정 구현예에서, 본원에 기재된 치료 방법은 치료 후 환자의 SALT 점수에서 기준선으로부터 적어도 20%의 개선, 또는 환자의 SALT 점수에서 기준선으로부터 적어도 30%의 개선, 또는 환자의 SALT 점수에서 기준선으로부터 적어도 40%의 개선, 또는 환자의 SALT 점수에서 기준선으로부터 적어도 50%의 개선, 또는 환자의 SALT 점수에서 기준선으로부터 적어도 60%의 개선, 또는 환자의 SALT 점수에서 기준선으로부터 적어도 70%의 개선을 제공할 수 있다.

[0063] 일정 구현예에서, 치료는 적어도 4 주, 또는 적어도 8 주, 또는 적어도 12 주, 또는 적어도 16 주, 또는 적어도 20 주, 또는 적어도 24 주, 또는 적어도 28 주, 또는 적어도 32 주, 또는 적어도 36 주, 또는 적어도 40 주, 또는 적어도 44 주, 또는 적어도 48 주, 또는 적어도 52 주의 기간동안 계속된다.

[0064] 일정 구현예에서, 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 제2 치료제와 병용하여 투여된다. 바람직하게는, 제2 치료제는 JAK1, JAK2, 또는 JAK3, 및/또는 STAT1의 저해제와 같은, 탈모 장애 또는 자가 면역 상태의 치료에 유용한 제제이다. 이러한 저해제에는 록솔리티닙, 토파시티닙, 바리시티닙, 필고티닙 등이 포함된다. 다른 경우 투여되는 제2 치료제는, 예를 들어 경구 코르티코스테로이드를 포함하는, 원형 탈모증의 치료에 사용되는 제제를 포함한다.

[0065] 제2 치료제를 포함하는 약학적 조성물에 대해, 제2 치료제의 유효량은 그 제제만을 사용하는 단일 요법 체제에서 보통 사용되는 투여량의 약 20% 및 100% 사이이다. 바람직하게는, 유효량은 보통의 단독 요법 투여량의 약 70% 및 100% 사이이다. 이들 제2 치료제의 보통의 단독 요법 투여량은 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어 문헌[Wells et al., eds., Pharmacotherapy Handbook, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, Conn.(2000); PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif.(2000)]; 록솔리티닙 및 토파시티닙에 대한 FDA 승인된 라벨 정보; 및 바리시티닙 및 필고티닙에 대한 임상 시험 정보 참고, 이들 참고 문헌 각각은 그 전체가 본원에 참조로서 편입된다.

[0066] 상기 언급된 제2 치료제 중 일부는 본 발명의 화합물과 상승적으로 작용할 것으로 기대된다. 이것이 일어나는 경우, 이는 제2 치료제 및/또는 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 유효 투여량이 단일 요법에서 요구되는 것으로부터 감소되는 것을 가능하게 할 것이다. 이것은 제2 치료제 또는 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 독성 부작용 최소화, 효능의 상승적 개선, 투여 또는 사용의 개선된 용이성 및/또는 화합물 제조 또는 제형의 전체 비용의 감소의 이점을 갖는다.

[0067] 또 다른 구현예에서, 상기 치료 방법 중 임의의 것은 이를 필요로 하는 대상체에게 하나 이상의 제2 치료제를 병용 투여하는 추가 단계를 포함한다. 제2 치료제의 선택은 원형 탈모증과 같은 탈모 장애의 치료에 유용한 것으로 공지된 임의의 제2 치료제로부터 될 수 있다. 제2 치료제의 선택은 또한 치료될 구체적인 질병 또는 상태에 좌우된다. 본 발명의 방법에 사용될 수 있는 제2 치료제의 예는 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 제2 치료제를 포함하는 병용 조성물의 사용을 위해 상기 제시된 것들이다. 추가적인 치료제는, 예를 들어, 국소용 미녹시딜, 주사 코르티코스테로이드, 및 안트랄린 크림 또는 연고를 포함하는, 원형 탈모증의 치료에 사용되는 제제를 포함한다.

[0068] 본원에서 사용된 용어 "병용 투여된"은 제2 치료제가 (본 발명의 화합물 및 상기 기재된 제2 치료제를 포함하는 본 발명의 조성물과 같은) 단일 투여량 형태의 일부로서 또는 개별적 다중 투여량 형태로서 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 함께 투여될 수 있음을 의미한다. 대안적으로, 추가적인 제제는 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 투여 전에, 연속하여, 또는 후에 투여될 수 있다. 이러한 병용 요법 치료에서, 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 제2 치료제(들) 둘 모두는 통상적인 방법에 의해 투여된다. 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 제2 치료제 모두를 포함하는, 본 발명의 조성물을 대상체에게 투여하는 것은 치료 과정 중 또 다른 시간에 상기 대상체에게 그 동일한 치료제, 임의의 다른 제2 치료제 또는 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 개별적 투여하는 것을 제외하지 않는다.

[0069] 이들 제2 치료제의 유효량은 당업자에게 잘 알려져 있으며, 투여량을 위한 지침은 본원에 언급된 특허 및 공개된 특허 출원뿐만 아니라 문헌[Wells et al., eds., Pharmacotherapy Handbook, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, Conn.(2000); PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif.(2000)], 및 기타 의학 문헌에서 찾을 수 있다. 그러나, 제2 치료제의 최적 유효량 범위를 결정하는 것은 충분히 당업자의 영역 내에 있다.

[0070] 제2 치료제가 대상체에게 투여되는, 본 발명의 일 구현예에서, 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 유효량은 제2 치료제가 투여되지 않는 경우의 유효량보다 더 적다. 또 다른 구현예에서, 제2 치료제의 유효

량은 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 투여되지 않는 경우의 유효량보다 더 적다. 이 방식으로, 어느 제제의 고 투여량과 관련된 원하지 않는 부작용이 최소화될 수 있다. 다른 잠재적 이점(제한 없이, 개선된 투여량 요법 및/또는 감소된 약물 비용 포함)은 당업자에게 명백할 것이다.

[0071] 또한 또 다른 양태에서, 본 발명은 상기 제시된 질병, 장애 또는 증상의 대상체에서 치료 또는 예방을 위한, 단일 조성물로서 또는 개별적인 투여량 형태로서의, 약제의 제조에 있어서, 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염(즉, 포스페이트 염과 같은 약학적으로 허용되는 염의 등가량)을 단독으로 또는 하나 이상의 상기 기재된 제2 치료제와 함께 사용하는 것을 제공한다. 본 발명의 또 다른 양태는 본원에 기술된 질병, 장애 또는 증상의 대상체에서의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

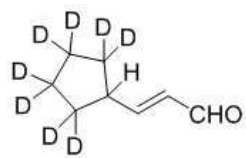
[0072] 본 발명의 또 다른 양태는 약 4 mg 내지 약 50 mg의 범위(예를 들어, 약 5 mg, 약 10 mg, 약 20 mg, 약 30 mg, 약 40 mg 또는 약 50 mg)의 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 등가량을, 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 포함하는 약학적 조성물이다. 일정 구현예에서, 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 약 4 mg, 8 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg 또는 48 mg이다. 일정 구현예에서, 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 4 mg, 8 mg, 12 mg, 또는 16 mg이다. 일정 구현예에서, 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 5.3 mg의 화합물 (I) 포스페이트이다. 일정 구현예에서, 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 10.5 또는 10.6 mg의 화합물 (I) 포스페이트이다. 일정 구현예에서, 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 15.8 mg의 화합물 (I) 포스페이트이다. 일정 구현예에서, 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 21.1 mg의 화합물 (I) 포스페이트이다. 일정 구현예에서, 약학적 조성물은 정제이다.

[0073] 본 발명의 또 다른 양태는 약 4 mg 내지 약 50 mg 범위(예를 들어, 약 5 mg, 약 10 mg, 약 20 mg, 약 30 mg, 약 40 mg, 또는 약 50 mg)의 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 등가량을 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 포함하는 단위 투여량 형태이다. 일정 구현예에서, 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 약 4 mg, 8 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg 또는 48 mg이다. 일정 구현예에서, 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 4 mg, 8 mg, 12 mg, 또는 16 mg이다. 일정 구현예에서, 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 5.3 mg의 화합물 (I) 포스페이트이다. 일정 구현예에서, 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 10.5 또는 10.6 mg의 화합물 (I) 포스페이트이다. 일정 구현예에서, 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 15.8 mg의 화합물 (I) 포스페이트이다. 일정 구현예에서, 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 21.1 mg의 화합물 (I) 포스페이트이다. 일정 구현예에서, 단위 투여량 형태는 정제이다.

[0074] 일 구현예에서, 중수소로 지정되지 않은 임의의 원자는 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에서 그 의 자연적 동위원소 존재비로 존재한다.

[0075] 화합물 (I), 또는 (포스페이트 염과 같은) 이의 약학적으로 허용되는 염의 합성은, 이의 교시가 참조로서 본원에 편입되어 있는, 미국 특허 제9,249,149호에 기재된 방법에 의해 적절한 변형과 함께 용이하게 달성될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 제9,249,149호는 D9-록솔리리넵 생산물을 생산하기 위해 D9-중간체 15의 사용을 기재하고; 미국 특허 제9,249,149호에 기재된 방법에서 중간체 A의 사용은 화합물 (I)을 제공한다.

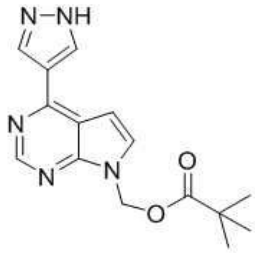
[0076] [중간체 A]



[0077]

[0078] 추가적으로, 화합물 (I)을 제조하기 위해 미국 특허 제9,249,149호의 중간체 14 대신에 중간체 B를 사용할 수 있고;

[0079] [중간체 B]



[0080]

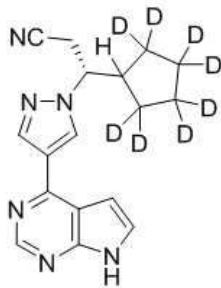
[0081] 아미노 보호기의 제거는 염기성 분해로(예를 들어 소듐 하이드록사이드로) 달성될 수 있다. 화합물 (I)(유리 염기)을 포스페이트 염으로 전환시키기 위하여 인산이 사용될 수 있다. 록솔리티닙(즉, 비-중수소화 화합물 (I))의 추가적인 제조 방법은 미국 특허 제9,000,161호에 개시되어 있으며, 적합한 중수소화된 시약의 사용과 함께, 화합물 (I)을 제조하기 위해 사용될 수 있다.

[0082] 이러한 방법은 본원에 기술된 화합물을 합성하기 위해 상응하는 중수소화되고 선택적으로, 다른 동위원소-함유하는 시약 및/또는 중간체를 사용하거나, 동위원소 원자를 화학 구조에 도입하기 위한 당업계에 공지된 표준 합성 프로토콜을 적용하여 수행될 수 있다.

[0083] 본 발명은 또한 유효량의 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염(즉, 포스페이트 염과 같은 약학적으로 허용되는 염의 등가량); 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 담체(들)는 제형 중 다른 성분들과 양립할 수 있다는 의미에서 "허용되는" 것이고, 약학적으로 허용되는 담체의 경우, 약제에 사용되는 양으로 이의 수용자에게 유해하지 않다. 일정 구현예에서, 약학적 조성물은 단위 투여량 형태로서 제공된다.

[0084] 본 발명은 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제 및 다음의 구조식으로 나타나는 화합물 4 내지 50 mg 또는 이의 약학적으로 허용되는 염(즉, 포스페이트 염과 같은, 약학적으로 허용되는 염의 등가량)을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다:

[0085] [화합물 I]



[0086]

[0087] 본 발명의 약학적 조성물에 사용될 수 있는 약학적으로 허용되는 담체, 보조제 및 비히클로는 이온 교환제, 알루미늄, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 인간 혈청 알부민과 같은 혈청 단백질, 포스페이트와 같은 완충제 물질, 글리신, 소르브산, 포타슘 소르베이트, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세라이드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예를 들어 프로타민 설페이트, 디소듐 하이드로젠 포스페이트, 포타슘 하이드로젠 포스페이트, 소듐 클로라이드, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로스-기반 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 올 지방이 포함되나 이에 한정되지 않는다.

[0088] 필요한 경우, 약학적 조성물 중 본 발명의 화합물의 용해도 및 생체이용률은 당업계에 잘 알려진 방법에 의해 향상될 수 있다. 일 방법은 제형에서 지질 부형제의 사용을 포함한다. 문헌["Oral Lipid-Based Formulations: Enhancing the Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs (Drugs and the Pharmaceutical Sciences)," David J. Hauss, ed. Informa Healthcare, 2007; 및 "Role of Lipid Excipients in Modifying Oral and Parenteral Drug Delivery: Basic Principles and Biological Examples," Kishor M. Wasan, ed. Wiley-

Interscience, 2006] 참고.

- [0089] 생체이용률을 향상시키는 또 다른 공지된 방법은 LUTROL™ 및 PLURONIC™ (BASF 사)과 같은 폴록사머, 또는 에틸렌 옥사이드와 프로필렌 옥사이드의 블록 공중합체로 선택적으로 제형화된 비정질 형태의 본 발명의 화합물의 사용이다. 미국 특허 7,014,866; 및 미국 특허 공보 20060094744 및 20060079502 참고.
- [0090] 본 발명의 약학적 조성물은 경구 투여에 적합한 것들을 포함한다. 다른 제형은 단위 투여량 형태, 예를 들어 정제, 서방형 캡슐, 과립, 및 리포솜으로 편리하게 제공될 수 있으며, 약학 분야에 잘 알려진 임의의 방법으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD (20th ed. 2000)] 참고.
- [0091] 이러한 제조 방법은 하나 이상의 부대 성분을 구성하는 담체와 같은 투여 성분이 되는 분자와 결합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 조성물은 활성 성분을 액체 담체, 리포솜 또는 미분된 고체 담체, 또는 모두와 균일하고 밀접하게 결합시킨 후, 필요한 경우 생산물을 성형함으로써 제조된다.
- [0092] 일정 구현예에서, 화합물은 경구 투여된다. 경구 투여에 적합한 본 발명의 조성물은 소정량의 활성 성분을 각각 함유하는 캡슐, 사체(sachet), 또는 정제와 같은 별개의 단위; 분말 또는 과립; 수성 액체 또는 비 수성 액체 중의 용액 또는 현탁액; 수중유 액체 에멀전; 유중수 액체 에멀전; 리포솜에 싸는 것; 또는 덩어리 등으로 제공될 수 있다. 연질 젤라틴 캡슐은 화합물 흡수 속도를 유리하게 증가시킬 수 있는, 이러한 현탁액을 함유하는 데 유용할 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물은 정제로서 경구 투여된다.
- [0093] 경구용 정제의 경우, 통상적으로 사용되는 담체로는 락토스 및 옥수수 전분이 포함된다. 마그네슘 스테아레이트와 같은 활택제 또한 전형적으로 첨가된다. 캡슐 형태의 경구 투여를 위해, 유용한 희석제로는 락토스 및 건조 옥수수 전분이 포함된다. 수성 현탁액이 경구 투여되는 경우, 활성 성분은 유화제 및 현탁화제와 조합된다. 원하는 경우, 일정 감미료 및/또는 착향료 및/또는 착색제가 첨가될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 조성물은 정제의 형태이다. 일정 구현예에서, 정제에 대한 예시적인 제형은 미국 특허 제8,754,224호에 개시되어있으며, 이의 교시는 참조로서 본원에 편입된다.
- [0094] 구체적인 구현예에서, 정제 제형은 약 4 mg 내지 약 50 mg의 화합물 (I), 또는 (포스페이트 염과 같은) 이의 약학적으로 허용되는 염의 등가량, 및 다음의 비활성 성분을 함유한다: 콜로이드성 이산화 규소, 마그네슘 스테아레이트, 미정질 셀룰로스, 및 포비돈. 습식 과립화 후 압착은 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 정제를 제공한다. 예를 들어, 16 mg의 화합물 (I)의 당량을 포함하는 200 mg 정제를 제조하기 위해, 10.6 wt%의 화합물 (I) 포스페이트 및 64.44 wt% Avicel PH-101 미정질 셀룰로스를 고 전단 과립기에서 혼합하고, 8.5% w/w 수성 Kollidon 30 용액(Kollidon 30, 폴리비닐피롤리돈(포비돈) 함유; 5 wt%(총 제형 중량 기준)이 혼합 동안 첨가되어 과립을 형성한다. 과립은 60±10°C의 오븐에서 트레이 건조되고 Quadro Comil U5 분쇄기를 사용하여 분쇄된다. comil 스크린 상에 남아있는 과립은 스테인리스 강 주걱을 사용하여 #20 그물망 체를 통과하도록 강제된다. 생성된 분쇄된 과립은 Avicel PH-200 미정질 셀룰로스(18.5 wt%), Aerosil 200 콜로이드성 이산화 규소(0.5 wt%) 및 Hyqual 마그네슘 스테아레이트(1 wt%)와 Turbula 혼합기에서 혼합되어 최종 혼합물을 형성한다. 최종 혼합물은 0.451"×0.229" D 형 변형 캡슐 형태 도구로 설비된 Riva Piccola 회전 프레스를 사용하여 200 mg 정제로 압착된다. 각각의 정제는 21.1 mg 화합물 (I)(16 mg의 화합물 (I) 유리 염기에 상당함)을 함유한다.
- [0095] 구체적인 구현예에서, 정제는 약 10.5 mg 또는 약 10.6 mg의 화합물 (I)의 포스페이트 염(8 mg의 화합물 (I) 유리 염기에 상당함)을 함유한다.

[0096] 구체적인 구현예에서, 정제는 다음의 성분을 포함한다:

**4 mg 정제**

성분	기능	Wt%	단위 당 양 (mg)
화합물 (I) 포스페이트	활성	2.6	5.3*
미정질 셀룰로스	희석제/결합제	90.9	181.7
포비돈	결합제	5.0	10.0
콜로이드성 이산화 규소	유동화제	0.5	1.0
마그네슘 스테아레이트	활택제	1.0	2.0
정제수	용매	가공 중 제거됨	
총		100.0	200.0

\* 4 mg 화합물 (I) 유리 염기에 상당함

[0097]

[0098] 또 다른 구체적인 구현예에서, 정제는 다음의 성분을 포함한다:

**8 mg 정제**

성분	기능	Wt%	단위 당 양 (mg)
화합물 (I) 포스페이트	활성	5.2	10.5*
미정질 셀룰로스	희석제/결합제	90.8	181.5
포비돈	결합제	2.5	5.0
콜로이드성 이산화 규소	유동화제	0.5	1.0
마그네슘 스테아레이트	활택제	1.0	2.0
정제수	용매	가공 중 제거됨	
총		100.0	200.0

\* 8 mg 화합물 (I) 유리 염기에 상당함

[0099]

[0100] 대안적인 구체적인 구현예에서, 정제는 다음의 성분을 포함한다:

**8 mg 정제**

성분	기능	Wt%	단위 당 양 (mg)
화합물 (I) 포스페이트	활성	5.3	10.6*
미정질 셀룰로스	희석제/결합제	88.2	176.4
포비돈	결합제	5.0	10.0
콜로이드성 이산화 규소	유동화제	0.5	1.0
마그네슘 스테아레이트	활택제	1.0	2.0
정제수	용매	가공 중 제거됨	
총		100.0	200.0

\* 8 mg 화합물 (I) 유리 염기에 상당함

[0101]

[0102] 또한 또 다른 구체적인 구현예에서, 정제는 다음의 성분을 포함한다:

**16 mg 정제**

성분	기능	Wt%	단위 당 양 (mg)
화합물 (I) 포스페이트	활성	10.6	21.1*
미정질 셀룰로스	희석제/결합제	82.9	165.9
포비돈	결합제	5.0	10.0
콜로이드성 이산화 규소	유동화제	0.5	1.0
마그네슘 스테아레이트	활택제	1.0	2.0
정제수	용매	가공 중 제거됨	
총		100.0	200.0

\* 16 mg 화합물 (I) 유리 염기에 상당함

[0103]

[0104]

또 다른 구현예에서, 본 발명의 조성물은 제2 치료제를 추가로 포함한다. 제2 치료제는 록솔리티닙과 동일한 작용 기전을 갖는 화합물과 함께 투여될 때 유리한 특성을 갖는 것으로 알려지거나 나타내는 임의의 화합물 또는 치료제로부터 선택될 수 있다.

[0105]

바람직하게는, 제2 치료제는 JAK1, JAK2, 또는 JAK3, 및/또는 STAT1의 저해제를 포함하는, 탈모 장애 또는 자가면역 상태의 치료에 유용한 제제이다. 이러한 저해제로는 록솔리티닙, 토파시티닙, 바리시티닙, 필고티닙 등이 포함된다. 다른 제2 치료제로는 경구 코르티코스테로이드가 포함된다.

[0106]

또 다른 구현예에서, 본 발명은 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 상기 기재된 제2 치료제 중 임의의 하나 이상의 개별적 투여량 형태를 제공하며, 여기서 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 제2 치료제는 서로 관련되어 있다. 본원에서 사용된 용어 "서로 관련된"은 별개의 투여량 형태가 함께 포장되거나 다른 방법으로 서로 부착되어 별개의 투여량 형태가 함께 판매되고 투여(서로의 24 시간 미만 내에, 연속하여 또는 동시에)되는 것으로 의도됨이 용이하게 명백함을 의미한다.

[0107]

본 발명의 약학적 조성물에서, 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 유효량으로 존재한다. 본원에서 사용된 용어 "유효량"은 적절한 투여량 요법으로 투여될 때, 표적 장애를 치료하기에 충분한 양을 지칭한다.

[0108]

동물 및 인간에 대한 투여량의 상호 관계(신체 표면적 제곱 미터 당 밀리그램 기준)는 문헌[Frederich et al., Cancer Chemother. Rep, 1966, 50: 219]에 기재되어 있다. 신체 표면적은 대상체의 신장 및 체중으로부터 대략적으로 결정될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N.Y., 1970, 537] 참고.

[0109]

일 구현예에서, 유효량의 화합물 (I)은(유리 염기로서, 또는 포스페이트 염과 같은, 약학적으로 허용되는 염의 등가량으로서) 일일 약 4 내지 50 mg(일일 4 mg 내지 50 mg과 같은) 범위일 수 있으며, 예를 들어 약 5 mg/일(5 mg/일과 같은), 약 10 mg/일(10 mg/일과 같은), 약 20 mg/일(20 mg/일과 같은), 약 30 mg/일(30 mg/일과 같은), 약 40 mg/일(40 mg/일과 같은), 또는 약 50 mg/일(50 mg/일과 같은)일 수 있다. 일정 구현예에서, 양은 약 4 mg/일(4 mg/일과 같은), 약 8 mg/일(8 mg/일과 같은), 약 16 mg/일(16 mg/일과 같은), 약 24 mg/일(24 mg/일과 같은), 약 32 mg/일(32 mg/일과 같은) 또는 약 48 mg/일(48 mg/일과 같은)이다. 일 구현예에서, 약 4 mg/일(4 mg/일과 같은), 약 8 mg/일(8 mg/일과 같은), 약 16 mg/일(16 mg/일과 같은), 약 24 mg/일(24 mg/일과 같은), 약 32 mg/일(32 mg/일과 같은) 또는 약 48 mg/일(48 mg/일과 같은)의 투여량이 일일 1 회 투여된다. 특정 예에서, 16 mg/일의 투여량은 함께 투여되는(즉, 단일 투여량으로서) 2 개의 8 mg 정제의 화합물 (I)로서(유리 염기로서, 또는 포스페이트 염과 같은, 약학적으로 허용되는 염의 등가량으로서) 투여된다. 또 다른 특정 예에서, 16 mg/일의 투여량은 1개의 16 mg 정제의 화합물 (I)로서(유리 염기로서, 또는 포스페이트 염과 같은, 약학적으로 허용되는 염의 등가량으로서) 투여된다. 또 다른 구현예에서, 4 mg/일, 8 mg/일, 16 mg/일, 24 mg/일, 32 mg/일 또는 48 mg/일의 투여량은 분할된 투여량으로, 일일 2 회(예를 들어 48 mg/일 투여량은 매일 24 mg 2 회로서 투여된다) 투여된다. 또 다른 구현예에서, 8 mg/일, 16 mg/일, 24 mg/일, 또는 32 mg/일의 투여량은 분할된 투여량으로, 일일 2 회 투여된다(예를 들어, 32 mg/일 투여량은 매일 16 mg의 화합물 (I)(유리 염기로서, 또는 포스페이트 염과 같은, 약학적으로 허용되는 염의 등가량으로서) 2회로서, 즉, 별개의 투여량으로 투여된

다. 일 특정 구현예에서, 16 mg/일의 투여량은 매일 8 mg의 화합물 (I)(유리 염기로서, 또는 포스페이트 염과 같은, 약학적으로 허용되는 염의 증가량으로서) 2회로서, 즉, 별개의 투여량으로 투여된다. 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양에 대한 언급은 유리 염기로서 화합물 (I)의 명시된 양에 상당하는 화합물 (I)의 약학적으로 허용되는 염(포스페이트 염과 같은)의 양을 포함함(예를 들어 10.5 mg의 화합물 (I) 포스페이트 염은 8 mg의 화합물 (I) 유리 염기에 상당함)이 이해될 것이다.

[0110] 일정 구현예에서, 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 유효량은 약 4 mg(4 mg과 같은) 일일 2 회이다. 특정 구현예에서, 화합물 (I)의 유효량은 화합물 (I)의 포스페이트 염 약 5.3 mg(5.3 mg과 같은) 일일 2 회로서 투여된다. 일정 구현예에서, 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 유효량은 약 8 mg(8 mg과 같은) 일일 2 회이다. 특정 구현예에서, 화합물 (I)은 화합물 (I)의 포스페이트 염 약 10.5 mg(10.5 mg과 같은)을 일일 2 회로서 투여된다.

[0111] 일정 구현예에서, 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 유효량은 약 12 mg(12 mg과 같은) 일일 2 회이다. 특정 구현예에서, 화합물 (I)의 유효량은 화합물 (I)의 포스페이트 염 약 15.8 mg(15.8 mg과 같은) 일일 2 회이다. 일정 구현예에서, 화합물 (I), 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 유효량은 약 16 mg(16 mg과 같은) 일일 2 회이다. 특정 구현예에서, 화합물 (I)의 유효량은 화합물 (I)의 포스페이트 염 약 21.1 mg(21.1 mg과 같은) 일일 2 회이다.

[0112] **실시예**

[0113] **실시예 1.** CYP3A4 Supersome을 이용한 D-룩솔리티닙의 대사 안정성 결정

[0114] **재료 및 방법:**

[0115] **재료:** CYP3A4 supersome™은 Corning Gentest로부터 입수하였다. β-니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드 포스페이트, 환원형(NADPH), 마그네슘 클로라이드(MgCl<sub>2</sub>), 및 디메틸 설펝사이드(DMSO)는 Sigma-Aldrich에서 구입했다. 중수소화된 시험 화합물은 Concert Pharmaceuticals이 제공하였다.

[0116] **대사 안정성 결정:** 시험 화합물의 10 mM 모액을 DMSO 중에 제조하였다. 7.5 mM 모액을 아세토니트릴(ACN) 중 12.75 μM로 희석시켰다. CYP3A4 supersome을 3 mM MgCl<sub>2</sub>를 함유하는 0.1 M 포타슘 포스페이트 완충액, pH 7.4 에 희석시켰다. 희석된 supersome을 96-웰 깊은-웰 폴리프로필렌 플레이트의 웰에 3 회 첨가하였다. 12.75 μM 시험 화합물의 10 μL 분취물을 supersome에 첨가하고 혼합물을 10 분 동안 예열하였다. 반응은 예열된 NADPH 용액을 첨가함으로써 개시하였다. 최종 반응 부피는 0.5 mL였고, 0.1 M 포타슘 포스페이트 완충액, pH 7.4, 및 3 mM MgCl<sub>2</sub> 중 50 pmol/mL CYP3A4 supersome, 0.25 μM 시험 화합물, 및 2 mM NADPH를 함유하였다. 반응 혼합물을 37°C에서 인큐베이션하고 50 μL 분취물을 0, 5, 10, 20 및 30 분에 떼어내고 내부 표준과 함께 50 μL의 얼음 냉각된 ACN을 함유한 얇은-웰 96-웰 플레이트에 첨가하여 반응을 중지시켰다. 플레이트를 4°C에서 20 분 동안 보관한 후 100 μL의 물을 플레이트의 웰에 첨가하고 원심분리하여 침전된 단백질을 펠렛화하였다. 상층액을 또 다른 96-웰 플레이트로 옮기고 Applied Bio-systems 질량 분광기를 사용하여 LC-MS/MS에 의해 잔존하는 모 물질 양을 분석하였다.

[0117] **데이터 분석:** 시험 화합물에 대한 시험관내 t<sub>1/2</sub>는 % 잔존 모 물질(ln) 대 인큐베이션 시간 관계의 선형 회귀의 기울기로부터 계산하였다.

[0118] 시험관내 t<sub>1/2</sub> = 0.693/k

[0119] k= -[% 잔존 모 물질(ln) 대 인큐베이션 시간의 선형 회귀의 기울기]

[0120] 데이터 분석은 Microsoft Excel 소프트웨어를 사용하여 수행하였다.

[0121] 화합물 (I)은 비-중수소화된 룩솔리티닙의 t<sub>1/2</sub>보다 약 80% 더 긴 t<sub>1/2</sub>를 갖는다는 것이 밝혀졌다. 이들 결과는 화합물 (I)이 CYP3A4 supersome 분석에서 룩솔리티닙보다 실질적으로 대사적으로 더 안정함을 나타낸다.

[0122] **실시예 2.** 인간 간 마이크로솜을 이용한 D-룩솔리티닙의 대사 안정성 결정

[0123] **재료:** 인간 간 마이크로솜(20 mg/mL)은 Xenotech, LLC(Lenexa, KS)로부터 입수하였다. β-니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드 포스페이트, 환원형(NADPH), 마그네슘 클로라이드(MgCl<sub>2</sub>), 및 디메틸 설펝사이드(DMSO)는

Sigma-Aldrich에서 구입했다. 중수소화된 시험 화합물은 Concert Pharmaceuticals이 제공하였다.

[0124] **대사 안정성 결정:** 시험 화합물의 7.5 mM 모액을 DMSO 중에 제조하였다. 7.5 mM 모액을 아세토니트릴(ACN) 중 12.5 μM로 희석시켰다. 인간 간 마이크로솜을 3 mM MgCl<sub>2</sub>를 함유하는 0.1 M 포타슘 포스페이트 완충액, pH 7.4에 희석시켰다. 희석된 마이크로솜을 96-웰 깊은-웰 폴리프로필렌 플레이트의 웰에 3 회 첨가하였다. 12.5 μM 시험 화합물의 10 μL 분취물을 마이크로솜에 첨가하고 혼합물을 10 분 동안 예열하였다. 반응은 예열된 NADPH 용액을 첨가함으로써 개시하였다. 최종 반응 부피는 0.5 mL였고, 0.1 M 포타슘 포스페이트 완충액, pH 7.4, 및 3 mM MgCl<sub>2</sub> 중 5 mg/mL 인간 간 마이크로솜, 0.25 μM 시험 화합물, 및 2 mM NADPH를 함유하였다. 반응 혼합물을 37°C에서 인큐베이션하고 50 μL 분취물을 0, 5, 10, 20 및 30 분에 떼어내고 내부 표준과 함께 50 μL의 열음 냉각된 ACN을 함유한 얇은-웰 96-웰 플레이트에 첨가하여 반응을 중지시켰다. 플레이트를 4°C에서 20 분 동안 보관한 후 100 μL의 물을 플레이트의 웰에 첨가하고 원심분리하여 침전된 단백질을 펠렛화하였다. 상층액을 또 다른 96-웰 플레이트로 옮기고 Applied Bio-systems 질량 분광기를 사용하여 LC-MS/MS에 의해 잔존하는 모 물질 양을 분석하였다.

[0125] **데이터 분석:** 시험 화합물에 대한 시험관내 t<sub>1/2</sub>는 % 잔존 모 물질(ln) 대 인큐베이션 시간 관계의 선형 회귀의 기울기로부터 계산하였다.

[0126] 시험관내 t<sub>1/2</sub> = 0.693/k

[0127] k= -[% 잔존 모 물질(ln) 대 인큐베이션 시간의 선형 회귀의 기울기]

[0128] 데이터 분석은 Microsoft Excel 소프트웨어를 사용하여 수행하였다.

[0129] 화합물 (I)은 비-중수소화된 록솔리티닙의 t<sub>1/2</sub>보다 약 75% 더 긴 t<sub>1/2</sub>를 갖는다는 것이 밝혀졌다. 이들 결과는 화합물 (I)이 HLM 분석에서 록솔리티닙보다 실질적으로 대사적으로 더 안정함을 나타낸다.

[0130] **실시예 3 - 인간 연구**

[0131] 단일 투여량 상승(SAD) 연구: 건강한 자원자에게 절식된 상태에서 화합물 (I) 또는 위약의 투여량을 투여하였다. 연구의 목적은 8 mg, 16 mg, 32 mg 또는 48 mg 단일 투여량의 포스페이트 염으로서 화합물 (I)(예를 들어, 10.5 mg의 화합물 (I) 포스페이트 염은 8 mg의 화합물 (I) 유리 염기에 상당함)의 약물동력학을 평가하는 것이었다. 각각의 투여량 군에 대해, 6 명의 대상체는 화합물 (I)을 투여 받았고, 2 명의 대상체는 위약을 투여 받았다. 연구 설계가 도 1a에 나타난다. 화합물 (I)의 대사 산물을 분석하였다. 화합물 (I)의 투여량을 물과 함께 투여되는 캡슐 내 분말로서의 화합물 (I) 포스페이트 염으로서 투여하였다. 예비 결과가 도 1b 및 1c에 나타난다.

[0132] 다중 투여량 상승(MAD) 연구: 건강한 자원자에게 절식된 상태에서 화합물 (I) 또는 위약의 투여량을 투여하였다. 본 연구의 목적은 8 mg, 16 mg, 24 mg, 또는 32 mg의 포스페이트 염으로서 화합물 (I)(예를 들어, 10.5 mg의 화합물 (I) 포스페이트 염은 8 mg의 화합물 (I) 유리 염기에 상당함)의 매일 투여의 약물동력학을 평가하는 것이었다. 화합물 (I)을 연속 7 일 동안 일일 1 회(QD)(8 mg, 24 mg, 32 mg 투여량) 또는 일일 2 회(BID)(8 mg 투여량 2 회로 총 16 mg/일, 또는 16 mg 투여량 2 회로 총 32 mg/일) 투여하였다. 각각의 투여량 군에 대해, 8 명의 대상체는 화합물 (I)을 투여 받았고, 2 명의 대상체는 위약을 투여 받았다. 연구 설계는 도 1a에 나타난다. 화합물 (I)의 대사 산물을 분석하였다. 화합물 (I)의 투여량을 물과 함께 8 mg 정제로서 투여하였다. 예비 결과가 도 1b 및 1c에 나타난다.

[0133] 최종 결과는 다음 표에 나타난다:

치료	중양값 (범위)	산술 평균 (CV %)						
		T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-24hr</sub> (hr*ng/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> (hr*ng/mL)	C <sub>24hr</sub> (ng/mL)	CL/F (L/hr)
CTP-543 8 mg (n=6)	1.25 (0.50 – 1.50)	118 (28.4%)	3.14 (28.4%)	584 (31.3%)	589 (31.6%)	1.02 (94.9%)	14.92 (34.9%)	64.1 (27.8%)
CTP-543 16 mg (n=6)	1.50 (0.50 – 3.20)	260 (39.2%)	3.32 (25.9%)	1329 (34.7%)	1347 (35.2%)	2.77 (78.4%)	13.87 (52.4%)	61.0 (28.0%)
CTP-543 32mg (n=6)	1.25 (0.50 – 2.00)	535 (29.0%)	3.52 (15.9%)	2424 (25.2%)	2462 (26.3%)	5.60 (104.5%)	13.88 (30.2%)	68.4 (21.3%)
CTP-543 48mg (n=5)	1.50 (0.50 – 2.00)	853 (25.7%)	3.61 (21.4%)	4095 (34.2%)	4159 (35.1%)	9.26 (80.1%)	12.75 (34.1%)	63.2 (25.6%)

[0134]

[0135] SAD 연구의 예비 결과는 도 1b 및 1c에 나타내었다. MAD 연구의 예비 결과는 도 2b 및 2c에 나타내었다. MAD 연구의 최종 결과는 다음 표에 나타내었다. 도 1 및 2에서, CTP-543은 포스페이트 염으로서 투여되는, 화합물 (I)이다.

CTP-543 투여량 수준	연구 일	중양값 (범위)	산술 평균 (CV %)			
			T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>tau</sub> /AUC <sub>0-24hr</sub> (hr*ng/mL)	C <sub>24hr</sub> (ng/mL)
8 mg QD (n=7)	1 일째	1.00 (0.50-2.00)	156 (31.2%)	704 (26.4%)	0.86 (45.3%)	3.23 (9.6%)
	7 일째	1.00 (0.25-1.50)	151 (34.1%)	668 (27.8%)	1.01 (75.0%)	3.51 (20.9%)
24 mg QD (n=8)	1 일째	0.50 (0.25-2.00)	384 (22.2%)	1672 (25.7%)	2.48 (134%)	3.14 (28.8%)
	7 일째	1.00 (0.50-2.00)	310 (22.9%)	1534 (25.2%)	3.39 (160%)	3.50 (25.2%)
32 mg QD (n=8)	1 일째	0.75 (0.50-2.00)	509 (32.8%)	2219 (36.2%)	2.95 (141%)	2.86 (32.1%)
	7 일째	0.75 (0.50-2.00)	492 (18.0%)	2104 (27.8%)	5.12 (153%)	3.45 (37.1%)

[0136]

CTP-543 투여량 수준	연구 일	중양값 (범위)	산술 평균 (CV %)			
			T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>tau</sub> /AUC <sub>0-12hr</sub> (hr*ng/mL)	C <sub>12hr</sub> (ng/mL)
8 mg BID (n=4)	1 일째	1.00 (0.50-1.50)	160 (17.5%)	703 (24.5%)	13.7 (55.9%)	3.77 (23.4%)
	7 일째	1.50 (0.25-2.00)	183 (25.7%)	844 (39.8%)	13.2 (59.6%)	4.20 (32.3%)
16 mg BID (n=8)	1 일째	1.00 (0.50-2.00)	290 (19.7%)	1062 (22.5%)	15.3 (53.9%)	2.89 (31.4%)
	7 일째	0.75 (0.50-2.00)	288 (36.3%)	1127 (26.6%)	16.5 (71.6%)	3.53 (19.3%)

[0137]

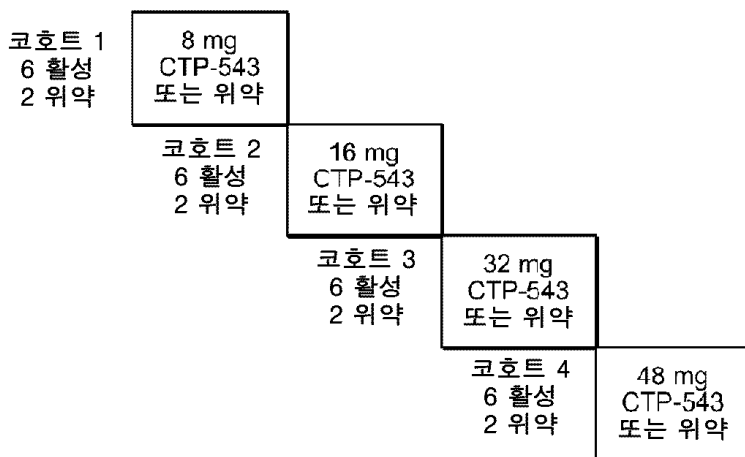
[0138] SAD 및 MAD 조합한 연구에서, 총 77 명의 대상체에 투여하였다(60 명은 CTP-543를 투여 받고, 17 명은 위약을 투여 받음). CTP-543은 급속히 흡수되어 반복 투여량으로 축적되지 않았다. 심각한 부작용은 보고되지 않았고; 보고된 가장 통상적인 부작용은 두통이었다. CTP-543과 관련된 휴약 또는 투여량 변경은 발생하지 않았다. 경미

한 호중구 감소증의 경우 투여량 완료 후 자연 치유되거나 회복의 방향으로 갔다. 심한 호중구 감소증(3 등급 또는 4 등급)은 관찰되지 않았다.

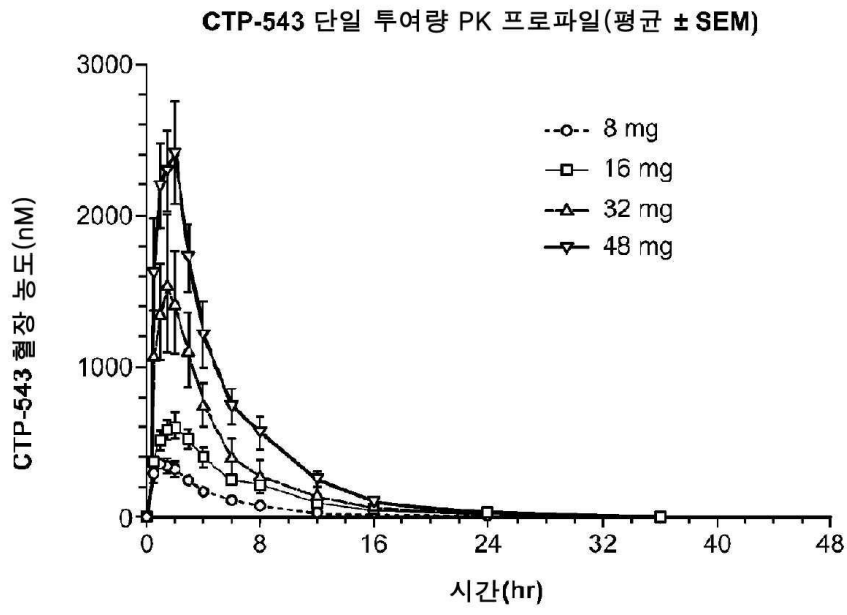
- [0139] 1 상 연구에서, 화합물 (I)은 일반적으로 내약성이 좋았다. 이들 연구에 근거하여, 8 mg BID(일일 2 회), 12 mg BID, 16 mg BID 및 32 mg BID의 투여량을 선택하였다.
- [0140] 1 상 연구로부터의 추가 연구 결과는, 하기 기재된 2a 상 시험에서 평가되는 가장 높은 투여량인, 16 mg BID의 화합물 (I)의 평균 전신 노출이 중간 내지 중증 탈모 환자에서 모발 재성장을 유도하기에 효과적인 것으로 나타난 20 mg BID 특솔리티닙 투여량의 평균 보고된 노출에 대한 공개된 연구 결과와 유사해 보임을 나타낸다.(예를 들어 *JCI Insight*, 2016; 1(15):e89790,doi:10.1172/jci.insight.89790 참고)
- [0141] IL-6- 및 IFN- $\gamma$ -매개 JAK/STAT 신호 전달의 저해를 평가하기 위해 1 상 시험의 MAD 연구 동안 약물력학적 분석을 또한 수행하였다. CTP-543(화합물 (I))의 확립된 약리 활성과 일치하여, IL-6-자극된 인산화된 STAT3(pSTAT3)에 있어서의 투여량-관련 감소가 관찰되었다. 일반적으로, 모든 치료군에서 pSTAT3 저해는 투여 후 24 시간에 대략적인 기준선 값으로 되돌아갔다. 또한, 원형 탈모증 발병에서 핵심적인 역할을 하는 것으로 여겨지는, IFN- $\gamma$ -매개 STAT1 신호 전달은 평가된 모든 투여량에서 질병-관련 면역 세포 유형에서 유의미하게 저해되었다.
- [0142] 2a 상 시험은 24 주째 일차 효능 분석으로 12 개월의 투여량 후 화합물 (I)의 안전성 및 효능을 평가하기 위해 설계하였다. 2a 상 시험은 중간-내지-중증 원형 탈모증을 가진 성인 환자에서 화합물 (I)의 안전성 및 효능을 평가하기 위한 이중 맹검, 무작위, 위약-대조, 병행 투여량 시험이다. 약 100 명의 환자에 포스페이트 염으로서 화합물 I(예를 들어, 10.5 mg의 화합물 (I) 포스페이트 염은 8 mg의 화합물 (I) 유리 염기에 상당함)의 4 가지 투여량 중 하나를 투여하기 위해 무작위 배정할 것이다. 화합물 (I)의 4 가지 투여량은 4, 8(즉, 약 10.5 mg의 화합물 (I) 포스페이트 염), 12 및 16 mg 일일 2 회이며, 또한 위약을 투여 받는 환자군이 있다. 일차 결과 측정은 24 주의 투여 후 탈모증의 중증도 툴(SALT)을 이용할 것이다. 연구에 등록된 모든 환자에게 화합물 (I)을 투여할 추가적 28 주의 투여가 시험에 포함될 것이다.
- [0143] 추가의 설명 없이, 당업자는 전술한 설명 및 예시적인 실시예를 사용하여 본 발명의 화합물을 제조 및 이용하고 청구된 방법을 실시할 수 있을 것으로 여겨진다. 전술한 논의 및 실시예는 단지 일정 바람직한 구현예에 대한 상세한 설명을 제공한다는 것이 이해되어야 한다. 본 발명의 사상 및 범위를 벗어나지 않고 다양한 변형 및 균등물이 제조될 수 있다는 것은 당업자에게 명백할 것이다.

**도면**

**도면1a**



도면1b



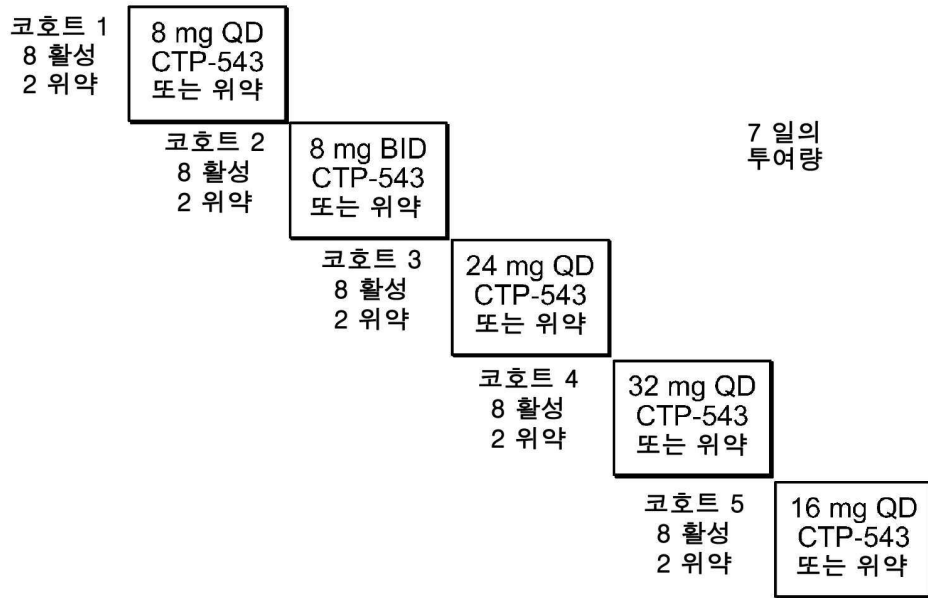
도면1c

평균(CV%) 단일 투여량 상승 PK 파라미터

CTP-543 투여량	C <sub>max</sub> (nM)	T <sub>max</sub> <sup>a</sup> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-inf</sub> (nM*hr)	CL/F (L/hr)
8 mg	376 (28%)	1.25 (0.5-1.5)	3.1 (29%)	1875 (32%)	14.9 (35%)
16 mg	687 (24%)	1.75 (0.5-3.0)	3.3 (26%)	3959 (30%)	14.5 (47%)
32 mg	1702 (29%)	1.25 (0.5-2.0)	3.5 (16%)	7831 (26%)	13.9 (30%)
48 mg	2714 (26%)	1.50 (0.5-2.0)	3.6 (21%)	13237 (35%)	12.7 (34%)

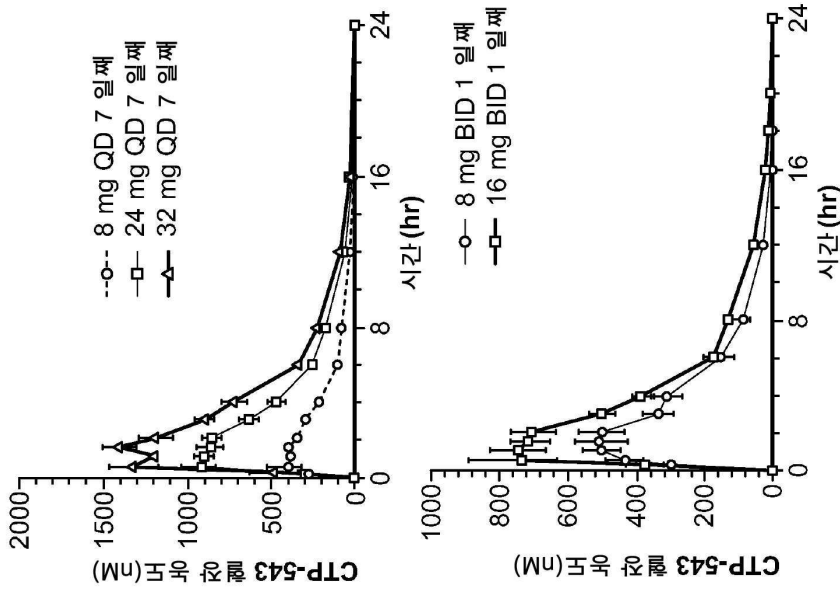
제시된 데이터는 예비 결과이다; <sup>a</sup> 중앙값(범위)

도면2a

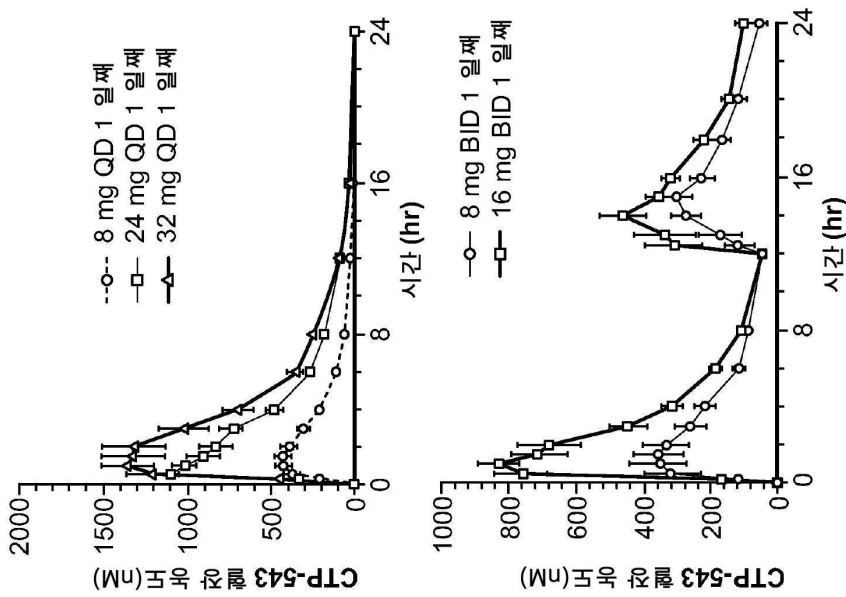


도면2b

CTP-543 7 일째 PK 프로파일(평균 ± SEM)



CTP-543 1 일째 PK 프로파일(평균 ± SEM)



도면2c

평균(CV%) 다중 투여량 상승 항정 상태 PK 파라미터

CTP-543 투여량	C <sub>max</sub> (nM)	T <sub>max</sub> <sup>a</sup> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-24</sub> (nM*hr)	CL <sub>ss</sub> /F (L/hr)
8 mg QD	480 (34%)	1.0 (0.25-1.5)	3.5 (21%)	2131 (28%)	12.7 (25%)
24 mg QD	986 (23%)	1.0 (0.5-2.0)	3.5 (25%)	4868 (25%)	16.5 (22%)
32 mg QD	1564 (18%)	0.75 (0.5-2.0)	3.5(37%)	6684 (28%)	16.5(33%)
CTP-543 투여량	C <sub>max</sub> (nM)	T <sub>max</sub> <sup>a</sup> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-12</sub> (nM*hr)	CL <sub>ss</sub> /F (L/hr)
8 mg BID	564 (24%)	1.5 (0.25-2.0)	3.9 (34%)	2615 (36%)	10.7 (34%)
16 mg BID	917 (36%)	0.75 (0.5-2.0)	3.5 (19%)	3577 (26%)	15.0 (24%)

제시된 데이터는 예비 결과이다; <sup>a</sup> 중앙값(범위)