(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0010141
(43) 공개일자 2025년01월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/14 (2006.01) *A61K 31/4985* (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01) *A61K 9/20* (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01) *A61P 17/06* (2006.01)
A61P 17/14 (2006.01) *A61P 19/02* (2006.01)
A61P 29/00 (2023.01) *A61P 37/00* (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 487/14 (2013.01)
A61K 31/4985 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7000604(분할)
(22) 출원일자(국제) 2016년10월17일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2018-7013644
원출원일자(국제) 2016년10월17일
심사청구일자 2021년10월15일
(85) 번역문제출일자 2025년01월08일
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/057372
(87) 국제공개번호 WO 2017/066775
국제공개일자 2017년04월20일
(30) 우선권주장
62/242,797 2015년10월16일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
애브비 인코포레이티드
미국 일리노이주 60064 놀스 시카고 놀스 워키건 로드 1
(72) 발명자
알리안 아이맨 디.
미국 캘리포니아주 91320 뉴버리 파크 시크릿 할로우 레인 48
자얀트 자얀티
미국 일리노이주 60089 버팔로 그로브 파인 트리 서클 915
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장훈

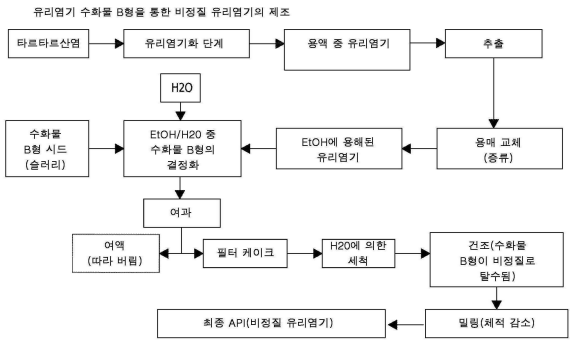
전체 청구항 수 : 총 116 항

(54) 발명의 명칭 **(3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]-피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복스아미드 및 이의 고체상 형태의 제조 방법**

(57) 요 약

본 개시는 (3S,4R)-3-에틸-4-(3*H*-이미다조[1,2-*a*]피롤로[2,3-*e*]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드, 그의 고체 상태 형태 및 상응하는 약제학적 조성물의 제조 공정, 치료법(류머티스 관절염의 치료 포함), 키트, 합성 방법 및 공정별 산물에 관한 것이다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 47/12 (2013.01)
A61K 9/2013 (2013.01)
A61K 9/2054 (2013.01)
A61P 1/00 (2018.01)
A61P 17/06 (2018.01)
A61P 17/14 (2018.01)
A61P 19/02 (2018.01)
A61P 29/00 (2023.02)
A61P 37/00 (2018.01)

(72) 발명자
모하메드 모하메드-에스람 에프.
미국 일리노이주 60031 거니 알마덴 레인 1500
멀헨 매튜 엠.
미국 일리노이주 60046 레이크 빌라 오크트리 테라스 1009
노르드스트롬 프레드릭 라르스
미국 일리노이주 60064 노스 시카고 쉐리단 로드 1401
오트만 아메드 에이.
미국 일리노이주 60048 리버티빌 사우스 서머셋 서클 14615
로제마 마이클 제이.
미국 위스콘신주 53144 케노샤 41스트 스트리트 5215
바가바툴라 라크쉬미
미국 일리노이주 60061 버논 힐즈 노블 서클 272
마룸 패트릭 제이.
미국 버지니아주 22152 스프링필드 블라니 스톤 드라이브 9114
메이어 피터 티.
미국 일리노이주 60048 리버티빌 아발론 레인 1117
세이크 아마드 와이.
미국 일리노이주 60015 디어필드 파인 스트리트 700
보르차르트 토마스 비.
미국 위스콘신주 53144 케노샤 55쓰 애비뉴 2433
클륀더 벤
독일 67061 루드비히샤펜 크놀슈트라쎄 50 아비에 도이치란트 게엠베하 운트 콤파니 카게

(30) 우선권주장
62/267,672 2015년12월15일 미국(US)
62/301,537 2016년02월29일 미국(US)
62/352,380 2016년06월20일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

(3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 결정질 수화물.

청구항 2

제1항에 있어서, 수화물은 반수화물인 결정질 수화물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 13.4 ± 0.2, 15.1 ± 0.2 및 21.7 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 수화물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

결정질 수화물은

a) 실질적으로 도 3c에 도시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴;

b) 실질적으로 도 4e에 도시된 바와 같은 열중량 분석 프로파일;

c) 실질적으로 도 5c에 도시된 바와 같은 시차 주사 열량계 프로파일;

d) 실질적으로 도 6b에 도시된 바와 같은 등온흡습곡선 프로파일;

e) $P2_12_12_1$ 공간군, 약 12.7 Å의 단위셀 a 값, 약 13.1 Å의 단위셀 b 값 및 약 22.6 Å의 단위셀 c 값을 갖는 사방정 격자형; 및

f) a) 내지 e)의 임의의 조합

으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 특징을 갖는, 결정질 수화물.

청구항 5

제1항에 있어서, 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 3.1 ± 0.2, 9.3 ± 0.2 및 12.0 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 수화물.

청구항 6

제1항 또는 제5항에 있어서,

결정질 수화물은

a) 실질적으로 도 3b에 도시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴;

b) 실질적으로 도 4d에 도시된 바와 같은 열중량 분석 프로파일;

c) 실질적으로 도 5b에 도시된 바와 같은 시차 주사 열량계 프로파일; 및

d) a) 내지 c)의 임의의 조합

으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 특징을 갖는, 결정질 수화물.

청구항 7

비정질 유리염기

(3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드.

청구항 8

(3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 결정질 무수물.

청구항 9

제8항에 있어서, 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 8.0 ± 0.2, 9.7 ± 0.2, 14.2 ± 0.2, 14.5 ± 0.2 및 20.3 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 무수물.

청구항 10

제8항 또는 제9항에 있어서,

결정질 무수물은

a) 실질적으로 도 3j에 도시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴;

b) 실질적으로 도 4i에 도시된 바와 같은 열중량 분석 프로파일;

c) 실질적으로 도 5e에 도시된 바와 같은 시차 주사 열량계 프로파일;

d) 실질적으로 도 6d에 도시된 바와 같은 등온흡습곡선 프로파일;

e) $P2_12_12$ 공간군, 약 43.8 Å의 단위셀 a 값, 약 8.6 Å의 단위셀 b 값 및 약 9.2 Å의 단위셀 c 값을 갖는 사방정 격자형; 및

f) a) 내지 e)의 임의의 조합

으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 특징을 갖는, 결정질 무수물.

청구항 11

약제학적으로 허용 가능한 담체 및 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 고체 상태 형태를 포함하는 약제학적 조성물로서, 고체 상태 형태는

a) 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 결정질 수화물;

b) 제7항의 비정질 유리염기 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드; 및

c) 제8항 내지 제10항 중 어느 한 항의 결정질 무수물

로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 조성물 중 약 90 중량% 초과의 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드는

a) 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 13.4 ± 0.2, 15.1 ± 0.2 및 21.7 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 (3S,4R)-3-에틸-4-(3*H*-이미다조[1,2-*a*]피롤로[2,3-*e*]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-피롤리딘-1-카복사미드의 결정질 수화물;

b) 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 3.1 ± 0.2, 9.3 ± 0.2 및 12.0 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 (3S,4R)-3-에틸-4-(3*H*-이미다조[1,2-*a*]피롤로[2,3-*e*]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-피롤리딘-1-카복사미드의 결정질 수화물;

c) 비정질 유리염기 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로

에틸)피롤리딘-1-카복사미드; 및

d) 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 8.0 ± 0.2, 9.7 ± 0.2, 14.2 ± 0.2, 14.5 ± 0.2 및 20.3 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 (3S,4R)-3-에틸-4-(3*H*-이미다조[1,2-*a*]피롤로[2,3-*e*]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-피롤리딘-1-카복사미드의 결정질 무수물

로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 13

(3S,4R)-3-에틸-4-(3*H*-이미다조[1,2-*a*]피롤로[2,3-*e*]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드 타르타르산염, 타르타르산, 푸마르산, 시트르산, 숙신산, 말산 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약 10 w/w% 내지 약 35 w/w%의 유기산 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 타르타르산염은 결정질(3S,4R)-3-에틸-4-(3*H*-이미다조[1,2-*a*]피롤로[2,3-*e*]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드 타르타르산염 4수화물인, 약제학적 조성물.

청구항 15

제13항 또는 제14항에 있어서, 타르타르산염은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 3.9 ± 0.2, 6.8 ± 0.2 및 14.1 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는, 약제학적 조성물.

청구항 16

제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 타르타르산염은

a) 실질적으로 도 3d에 도시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴;

b) 실질적으로 도 4f에 도시된 바와 같은 열중량 분석 프로파일;

c) 실질적으로 도 5d에 도시된 바와 같은 시차 주사 열량계 프로파일;

d) 실질적으로 도 6c에 도시된 바와 같은 등온흡습곡선 프로파일; 및

e) a) 내지 d)의 임의의 조합

으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 특징을 갖는, 약제학적 조성물.

청구항 17

제13항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물 중 약 90 중량% 초과의 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드는 결정질(3S,4R)-3-에틸-4-(3*H*-이미다조[1,2-*a*]피롤로[2,3-*e*]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드 타르타르산염 4수화물인, 약제학적 조성물.

청구항 18

JAK-1 관련 질환을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체에서, 이러한 질환의 치료에서의 용도를 위한 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 치료적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 19

류머티스 관절염, 소아 특발성 관절염, 크론병, 궤양성 대장염, 건선, 판상 건선, 손톱 건선, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 원형 탈모증, 화농성한선염, 아토피성 피부염 및 전신홍반루프스로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체에서 이러한 질환의 치료에서의 용도를 위한 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항의 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오

로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 치료적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 20

제18항 또는 제19항에 있어서, (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 치료적 유효량은 7.5 mg 1일 1회, 15 mg 1일 1회, 30 mg 1일 1회 및 45 mg 1일 1회로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서, (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드는 유리염기 수화물 C형인 약제학적 조성물.

청구항 22

제2항 또는 제3항의 결정질 수화물의 제조 방법으로서, 이러한 방법은

(3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드를 용매 또는 용매의 혼합물 중에 용해시키는 단계; 및

결정화를 개시시킴으로써, 결정질 수화물을 제공하는 단계

를 포함하는, 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 결정화 개시 단계는 용매 또는 용매의 혼합물에 제2항 또는 제3항의 결정질 수화물의 결정을 시딩하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 24

제22항 또는 제23항에 있어서, 결정화 개시 단계는 용매 또는 용매의 혼합물을 혼합하는 단계 및 용매 또는 용매의 혼합물에 제2항 또는 제3항의 결정질 수화물의 결정을 시딩하는 단계 둘 모두를 포함하는, 방법.

청구항 25

제22항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 이러한 방법은 용매 또는 용매의 혼합물에 반용매를 첨가하는 단계, 및 용매 또는 용매의 혼합물에 제2항 또는 제3항의 결정질 수화물의 결정을 시딩하는 단계 및 용매 또는 용매의 혼합물을 혼합하는 단계 둘 모두를 포함하는, 방법.

청구항 26

제22항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 결정화는 습식 밀링기(wet mill)에서 이루어지는, 방법.

청구항 27

제5항의 결정질 수화물의 제조 방법으로서, 이러한 방법은

(3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드를 반용매를 포함하는 용매 또는 용매의 혼합물 중에 용해시키는 단계; 및

용매 또는 용매의 혼합물을, 결정질 수화물의 결정화가 개시되기에 충분한 시간 동안 약 15℃ 미만의 온도에서 유지시키는 단계

를 포함하는, 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 이러한 공정은 용매 또는 용매의 혼합물에 제5항의 결정질 수화물의 결정을 시딩하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 29

제7항의 비정질 유리염기 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 제조 방법으로서, 이러한 방법은 제5항의 결정질 수화물을 탈수시킴으로써, 비정질 유리염기 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드를 제공하는 단계를 포함하는, 비정질 유리염기 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 제조 방법.

청구항 30

제7항의 비정질 유리염기 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 제조 방법으로서, 이러한 방법은

(3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드를 용매 또는 용매의 혼합물 중에 용해시키는 단계; 및

용매 또는 용매의 혼합물의 pH를 약 8 초과의 pH로 조정함으로써, 비정질 유리염기 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 침전을 개시시키는 단계

를 포함하는, 방법.

청구항 31

제8항 또는 제9항의 결정질 무수물의 제조 방법으로서, 이러한 방법은

(3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드를 용매 또는 용매의 혼합물 중에 용해시키는 단계로서, 용매 또는 용매의 혼합물은 약 0.15 중량% 미만의 물을 포함하는 단계; 및

결정화를 개시시킴으로써, 결정질 무수물을 제공하는 단계

를 포함하는, 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 용매 또는 용매의 혼합물은 약 2.4% 이하의 수분 활성도를 갖는, 방법.

청구항 33

제31항 또는 제32항에 있어서, 결정화 개시 단계는:

a) 용매 또는 용매의 혼합물을 혼합하는 단계;

b) 용매 또는 용매의 혼합물에 제8항 또는 제9항의 결정질 무수물의 결정을 시딩하는 단계; 또는

c) a) 및 b) 둘 모두

를 포함하는, 방법.

청구항 34

제22항 내지 제26항 중 어느 한 항의 공정에 의해 제조된 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 결정질 수화물.

청구항 35

제27항 또는 제28항의 공정에 의해 제조된 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 결정질 수화물.

청구항 36

제29항 또는 제30항의 공정에 의해 제조된 비정질 유리염기 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-

e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드.

청구항 37

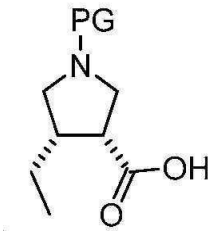
제31항 내지 제33항 중 어느 한 항의 공정에 의해 제조된 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 결정질 무수물.

청구항 38

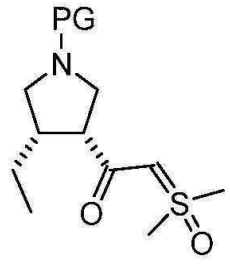
(3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드, 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염의 제조 공정으로서, 이러한 공정은:

a) 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 트리메틸술폭소늄 클로라이드와 반응시킴으로써, 화학식 (II)의 화합물을 형성시키는 단계로서:

[화학식 I]



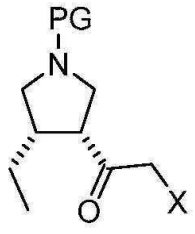
[화학식 II]



상기 식에서, PG는 보호기인 단계;

b) 화학식 (II)의 화합물을 LiX 및 술폰산과 접촉시킴으로써, 화학식 (III)의 화합물을 형성시키는 단계로서:

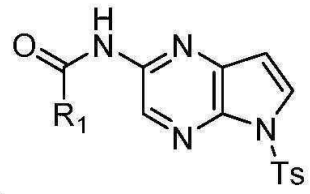
[화학식 III]



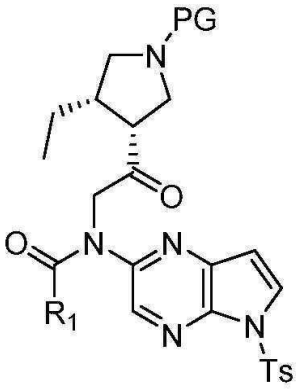
상기 식에서, X는 Br 또는 Cl인 단계;

c) 화학식 (III)의 화합물을 화학식 (IV)의 화합물과 반응시킴으로써, 화학식 (V)의 화합물을 생성시키는 단계로서:

[화학식 IV]



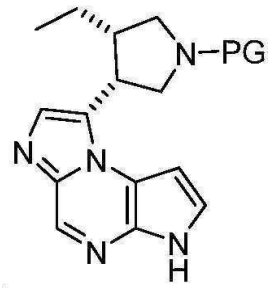
[화학식 V]



상기 식에서, R_1은 알킬, 아릴 및 $-OR_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고; R_2는 알킬이고; Ts는 토실인 단계;

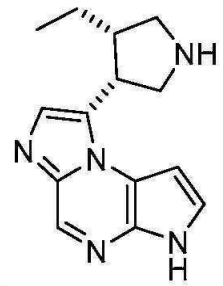
d) 화학식 (V)의 화합물을 과불화 산 무수물 및 유기 염기와 접촉시킴으로써, 화학식 (VI)의 화합물을 형성시키는 단계:

[화학식 VI]



e) 화학식 (VI)의 화합물을 탈보호시키고, 및 화학식 (VII)의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염을 형성시키는 단계:

[화학식 VII]



f) 화학식 (VII)의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염을 2,2,2-트리플루오로에틸아민과 반응시킴으로써, (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드를 생성시키는 단계

를 포함하는, 공정.

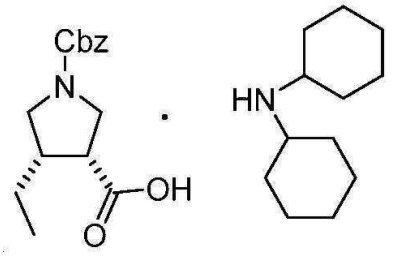
청구항 39

제38항에 있어서, 단계 e)는 화학식 (VII)의 화합물을 산과 접촉시킴으로써, 화학식 (VII)의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염을 형성시키는 단계를 포함하는, 공정.

청구항 40

제38항 또는 제39항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염은 화학식 (Ib)의 화합물이고:

[화학식 Ib]

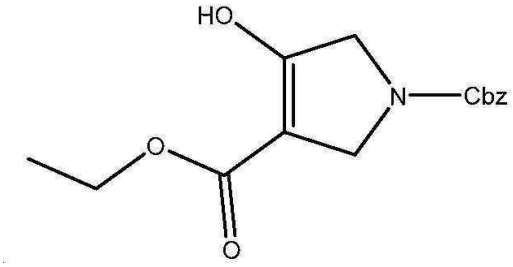


,

화학식 (Ib)의 화합물은

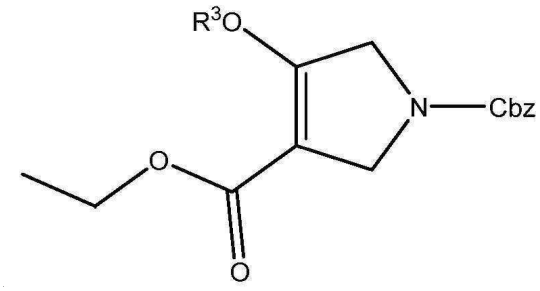
(i) 카복시벤질-글리신 에틸 에스테르를 에틸 아크릴레이트와 반응시킴으로써, 화학식 (VIII)의 화합물을 형성시키는 단계:

[화학식 VIII]



(ii) 화학식 (VIII)의 화합물을 보호함으로써, 화학식 (IX)의 화합물을 형성시키는 단계로서:

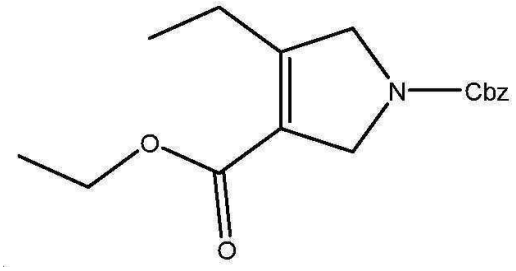
[화학식 IX]



상기 식에서, R^3은 CF_3SO_2-; CH_3SO_2-; 및 토실로 이루어진 군으로부터 선택되는 단계;

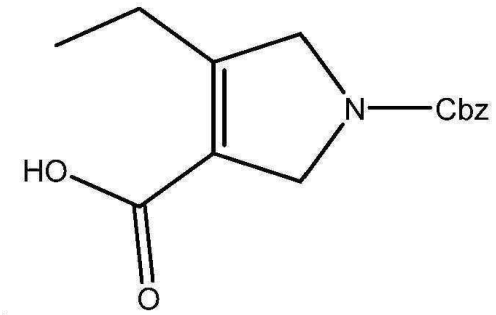
(iii) 화학식 (IX)의 화합물을 촉매의 존재하에 에틸 보론산, 에틸 브롬화마그네슘, 또는 에틸 염화아연 중 하나와 접촉시킴으로써, 화학식 (X)의 화합물을 형성시키는 단계:

[화학식 X]



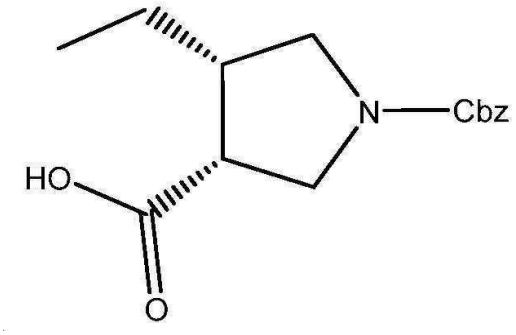
(iv) 화학식 (X)의 화합물을 가수분해시킴으로써, 화학식 (XI)의 화합물을 생성시키는 단계:

[화학식 XI]



(v) 화학식 (XI)의 화합물을 화학식 (XII)의 화합물로 전환시키는 단계:

[화학식 XII]



(vi) 화학식 (XII)의 화합물을 디사이클로헥실아민과 접촉시킴으로써, 화학식 (Ib)의 화합물을 형성시키는 단계로서;

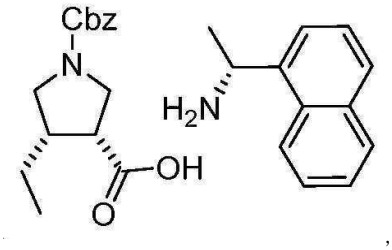
상기 식에서, Cbz는 카복시벤질인 단계

에 의해 제조되는, 공정.

청구항 41

제38항 또는 제39항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염은 화학식 (Ia)의 화합물이고:

[화학식 Ia]



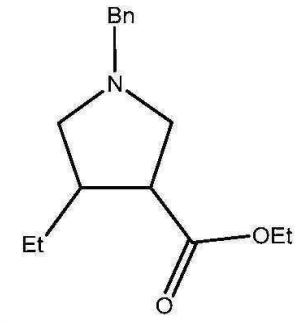
,

화학식 (Ia)의 화합물은:

(i) 에틸 펜트-2-이노에이트를 Lindlar 촉매에 의해 수소화시킴으로써, (Z)-에틸 펜트-2-에노에이트를 형성시키는 단계;

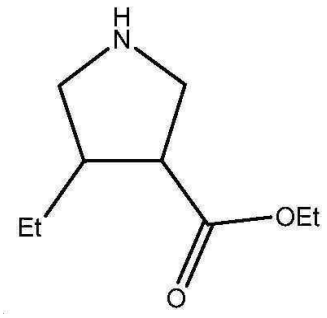
(ii) (Z)-에틸 펜트-2-에노에이트를 N-(메톡시메틸)-N-(트리메틸실릴 메틸)벤질아민과 반응시킴으로써, 화학식 (XIII)의 화합물을 형성시키는 단계:

[화학식 XIII]



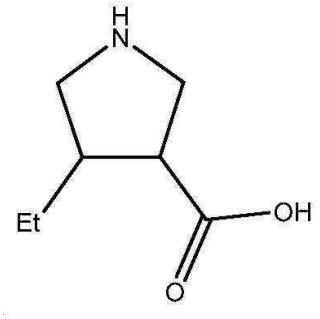
(iii) 화학식 (XIII)의 화합물을 탈보호시킴으로써, 화학식 (XIV)의 화합물을 형성시키는 단계:

[화학식 XIV]



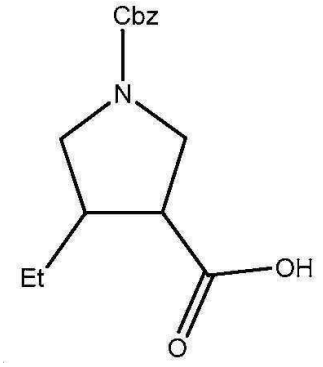
(iv) 화학식 (XIV)의 화합물을 가수분해시킴으로써, 화학식 (XV)의 화합물을 형성시키는 단계:

[화학식 XV]



(v) 화학식 (XV)의 화합물을 N-벤질옥시카보닐옥시 숙신이미드와 반응시킴으로써, 화학식 (XVI)의 화합물을 형성시키는 단계:

[화학식 XVI]



(vi) 화학식 (XVI)의 화합물을 (R)-1-(나프탈렌-1-일)에탄아민과 접촉시킴으로써, 화학식 (Ia)의 화합물을 형성시키는 단계로서;

상기 식에서, Cbz는 카복시벤질이고; Bn은 벤질이며; Et는 에틸인 단계

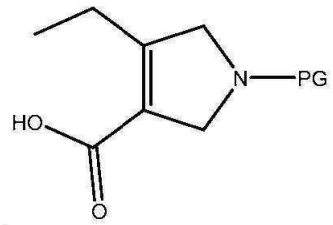
에 의해 제조되는, 공정.

청구항 42

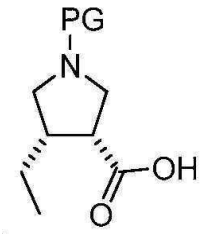
(3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드, 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염의 제조 공정으로서, 이러한 공정은

a) 화학식 (XIa)의 화합물을 화학식 (I)의 화합물로 전환시키는 단계로서:

[화학식 XIa]



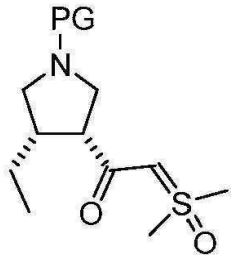
[화학식 I]



상기 식에서, PG는 보호기인 단계;

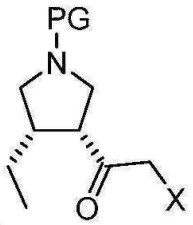
b) 화학식 (I)의 화합물을 트리메틸술폭소늄 클로라이드와 반응시킴으로써, 화학식 (II)의 화합물을 형성시키는 단계:

[화학식 II]



c) 화학식 (II)의 화합물을 HBr 또는 HCl의 무수 공급원과 접촉시킴으로써, 화학식 (III)의 화합물을 형성시키는 단계로서:

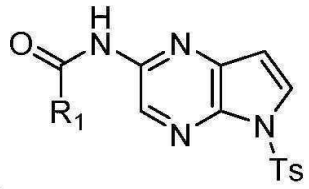
[화학식 III]



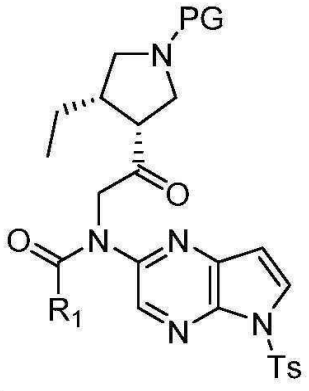
상기 식에서, X는 Br 또는 Cl인 단계;

d) 화학식 (III)의 화합물을 화학식 (IV)의 화합물과 반응시킴으로써, 화학식 (V)의 화합물을 생성시키는 단계로서:

[화학식 IV]



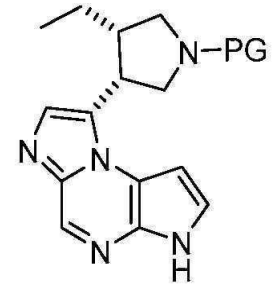
[화학식 V]



상기 식에서서, R_1은 알킬, 아릴 및 $-OR_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고; R_2는 알킬이고; Ts는 토실인 단계;

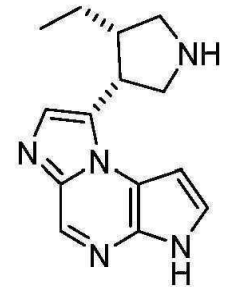
e) 화학식 (V)의 화합물을 과불화 산 무수물 및 유기 염기와 접촉시킴으로써, 화학식 (VI)의 화합물을 형성시키는 단계:

[화학식 VI]



f) 화학식 (VI)의 화합물을 탈보호시키고, 화학식 (VII)의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염을 형성시키는 단계:

[화학식 VII]



; 및

g) 화학식 (VII)의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염을 2,2,2-트리플루오로에틸아민과 반응시킴으로써, (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드를 생성시키는 단계

를 포함하는, 공정.

청구항 43

제42항에 있어서, 단계 f)는 화학식 (VII)의 화합물을 산과 접촉시킴으로써, 화학식 (VII)의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염을 형성시키는 단계를 포함하는, 공정.

청구항 44

제42항 또는 제43항에 있어서, 보호기는 카복시벤질인, 공정.

청구항 45

제42항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, HBr 또는 HCl의 무수 공급원은 0.2% 이하의 물(용적당)을 포함하는, 공정.

청구항 46

제42항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서:

단계 b)는 화학식 (I)의 화합물을 카보닐디이미다졸 및 강염기의 존재하에 트리메틸술폭소늄 클로라이드와 반응시킴으로써, 화학식 (II)의 화합물을 형성시키는 단계를 포함하고;

단계 c)는 테트라하이드로푸란 중에서 수행되고, 화학식 (II)의 화합물을 HBr의 무수 공급원과 접촉시킴으로써, 화학식 (III)의 화합물을 형성시키는 단계를 포함하고;

단계 d)는 화학식 (III)의 화합물을 리튬 3급-부톡사이드의 존재하에 화학식 (IV)의 화합물과 반응시킴으로써, 화학식 (V)의 화합물을 생성시키는 단계를 포함하는, 공정.

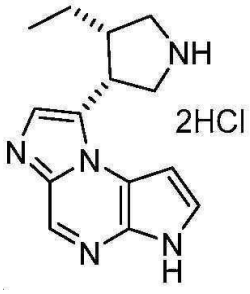
청구항 47

제46항에 있어서, HBr의 무수 공급원은 HBr/HOAc인, 공정.

청구항 48

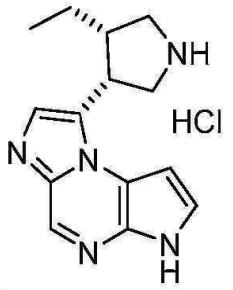
제38항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (VII)의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염은

[화학식 VIIa]



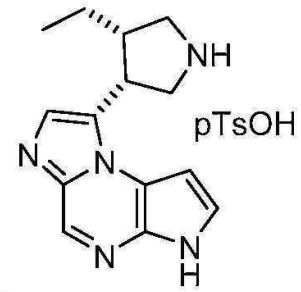
,

[화학식 VIIb]



및

[화학식 VIIc]



로 이루어진 군으로부터 선택되는, 공정.

청구항 49

제38항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 결정질 수화물의 제조 단계를 추가로 포함하고, 이러한 공정은

(3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드를 용매 또는 용매의 혼합물 중에 용해시키는 단계; 및

결정화를 개시시킴으로써, 결정질 수화물을 제공하는 단계

를 포함하고;

결정질 수화물은 반수화물인, 공정.

청구항 50

제49항에 있어서, 결정질 반수화물은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 13.4 ± 0.2,

15.1 ± 0.2 및 21.7 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는, 공정.

청구항 51

제49항 또는 제50항의 공정에 의해 제조된 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 결정질 수화물.

청구항 52

제38항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 결정질 수화물의 제조 단계를 추가로 포함하고, 이러한 공정은:

(3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드를 반용매를 포함하는 용매 또는 용매의 혼합물 중에 용해시키는 단계; 및

용매 또는 용매의 혼합물을, 결정질 수화물의 결정화가 개시되기에 충분한 시간 동안 약 15℃ 미만의 온도에서 유지시키는 단계를 포함하며;

결정질 수화물은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 3.1 ± 0.2, 9.3 ± 0.2 및 12.0 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는, 공정.

청구항 53

제52항의 공정에 의해 제조된 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 결정질 수화물.

청구항 54

제38항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 비정질 유리염기 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 제조 단계를 추가로 포함하고, 이러한 공정은 제52항의 공정에서 생성된 결정질 수화물을 탈수시킴으로써, 비정질 유리염기 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드를 제공하는 단계를 포함하는, 공정.

청구항 55

제38항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 비정질 유리염기 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 제조 단계를 추가로 포함하고, 이러한 공정은

(3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드를 용매 또는 용매의 혼합물 중에 용해시키는 단계; 및

용매 또는 용매의 혼합물의 pH를 약 8 초과의 pH로 조정함으로써, 비정질 유리염기 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 침전을 개시시키는 단계

를 포함하는, 공정.

청구항 56

제54항 또는 제55항의 공정에 의해 제조된 비정질 유리염기 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드.

청구항 57

제38항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 결정질 무수물의 제조 단계를 추가로 포함하고, 이러한 공정은

(3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드를 용매 또는 용매의 혼합물 중에 용해시키는 단계로서, 용매 또는 용매의 혼합물은 약 0.15 중량% 미만의 물을 포함하는 단계; 및

결정화를 개시시킴으로써, 결정질 무수물을 제공하는 단계

를 포함하는, 공정.

청구항 58

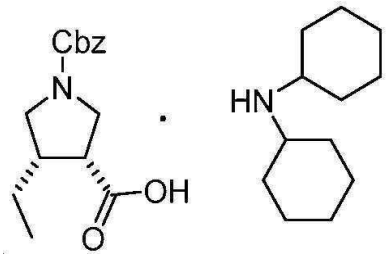
제57항의 공정에 의해 제조된 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 결정질 무수물.

청구항 59

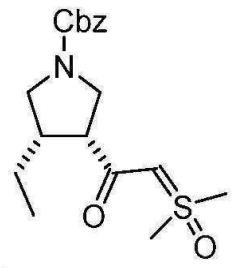
(3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드, 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염의 제조 공정으로서, 이러한 공정은

a) 화학식 (Ib)의 화합물을 카보닐디이미다졸 및 강염기의 존재하에 트리메틸술폭소늄 클로라이드와 반응시킴으로써, 화학식 (IIa)의 화합물을 형성시키는 단계로서:

[화학식 Ib]



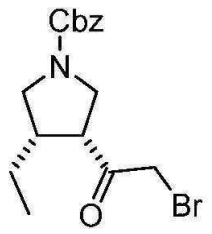
[화학식 IIa]



상기 식에서, Cbz는 카복시벤질인 단계;

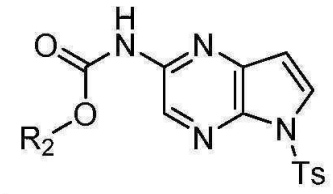
b) 화학식 (IIa)의 화합물을 브롬화리튬 및 술폰산과 접촉시킴으로서, 화학식 (IIIa)의 화합물을 형성시키는 단계:

[화학식 IIIa]

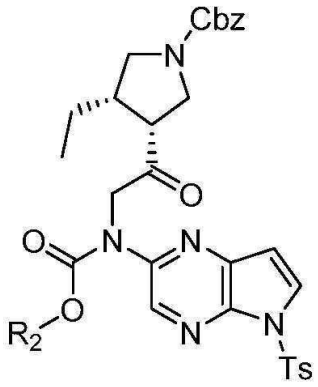


c) 화학식 (IIIa)의 화합물을 리튬 3급-부톡사이드의 존재하에 화학식 (IVa)의 화합물과 반응시킴으로써, 화학식 (Va)의 화합물을 생성시키는 단계로서:

[화학식 IVa]



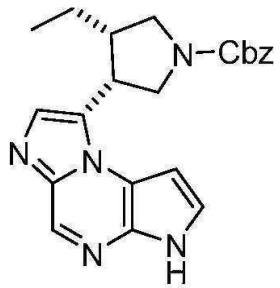
[화학식 Va]



상기 식에서, R_2는 메틸 또는 에틸이고; Ts는 토실인 단계;

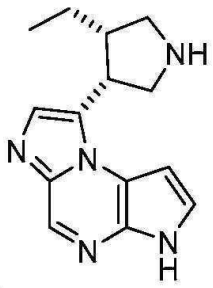
d) 화학식 (Va)의 화합물을 과불화 산 무수물 및 유기 염기와 접촉시킴으로써, 화학식 (VIa)의 화합물을 형성시키는 단계:

[화학식 VIa]



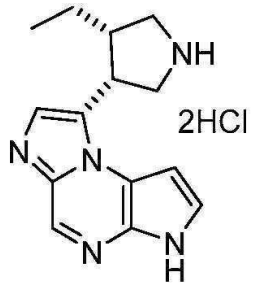
e) 화학식 (VIa)의 화합물을 탈보호시킴으로써, 화학식 (VII)의 화합물을 형성시키는 단계:

[화학식 VII]



f) 화학식 (VII)의 화합물을 염산과 접촉시킴으로써, 화학식 (VIIa)의 화합물을 형성시키는 단계:

[화학식 VIIa]



g) 화학식 (VIIa)의 화합물을 카보닐디이미다졸의 존재하에 2,2,2-트리플루오로에틸아민과 반응시킴으로써, (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드를 생성시키는 단계

를 포함하는, 공정.

청구항 60

제59항에 있어서,

단계 a)의 강염기는 포타슘 3급-부톡사이드이고;

단계 b)의 술폰산은 메탄술폰산 및 p-톨루엔술폰산으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

단계 d)의 과불화 산 무수물은 트리플루오로아세트산 무수물이고;

단계 d)의 유기 염기는 피리딘이고;

화학식 (VIa)의 화합물은 수소 기체 및 $Pd(OH_2)/C$를 사용하여 탈보호되고;

단계 g)의 반응은 디칼륨 인산염 및 수산화칼륨의 존재하에 수행되는, 공정.

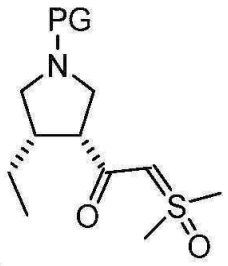
청구항 61

제59항 또는 제60항의 공정에 의해 제조된 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 결정질 수화물.

청구항 62

화학식 (II)의 화합물:

[화학식 II]

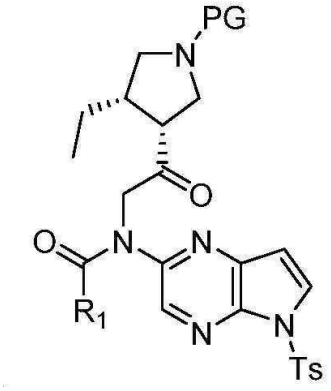


상기 식에서, PG는 보호기이다.

청구항 63

화학식 (V)의 화합물의 제조 공정으로서:

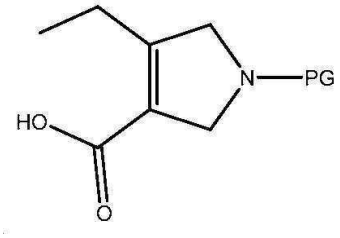
[화학식 V]



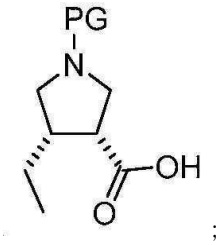
이러한 공정은:

a) 화학식 (XIa)의 화합물을 화학식 (I)의 화합물로 전환시키는 단계:

[화학식 XIa]

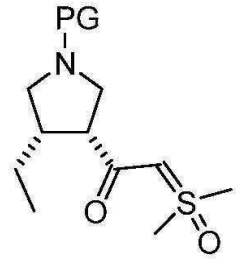


[화학식 I]


;

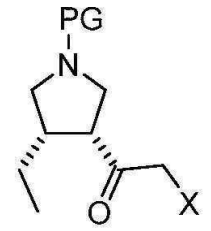
b) 화학식 (I)의 화합물을 트리메틸술폭소늄 클로라이드와 반응시킴으로써, 화학식 (II)의 화합물을 형성시키는 단계:

[화학식 II]



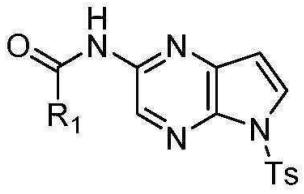
c) 화학식 (II)의 화합물을 HBr 또는 HCl의 무수 공급원과 접촉시킴으로써, 화학식 (III)의 화합물을 형성시키는 단계:

[화학식 III]



d) 화학식 (III)의 화합물을 화학식 (IV)의 화합물과 반응시킴으로써, 화학식 (V)의 화합물을 생성시키는 단계로서:

[화학식 IV]



상기 식에서,

PG는 보호기이고;

X는 Br 또는 Cl이고;

R_1은 알킬, 아릴 및 $-OR_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_2는 알킬이고;

Ts는 토실인 단계

를 포함하는, 공정.

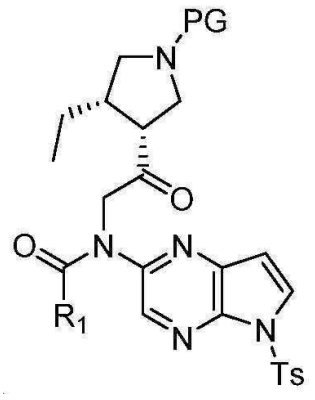
청구항 64

제63항에 있어서, 단계 c)는 테트라하이드로푸란 중에서 수행되고, 화학식 (II)의 화합물을 HBr의 무수 공급원과 접촉시킴으로써, 화학식 (III)의 화합물을 형성시키는 단계를 포함하는, 공정.

청구항 65

화학식 (V)의 결정질 화합물의 제조 공정으로서:

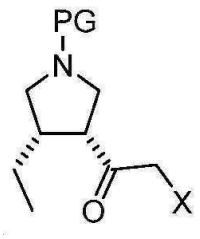
[화학식 V]



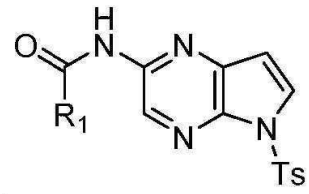
이러한 공정은

a) 화학식 (III)의 화합물을 화학식 (IV)의 화합물과 반응시킴으로써, 화학식 (V)의 화합물을 생성시키는 단계로서:

[화학식 III]



[화학식 IV]



상기 식에서,

PG는 보호기이고;

X는 Br 또는 Cl이고;

R_1은 $-OR_2$이고;

R_2는 메틸 또는 에틸이고;

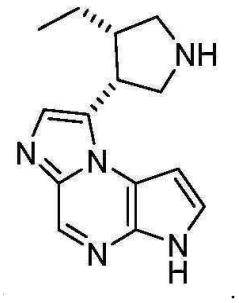
Ts는 토실인 단계

를 포함하는, 공정.

청구항 66

화학식 (VII)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염:

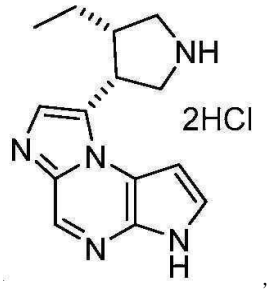
[화학식 VII]



청구항 67

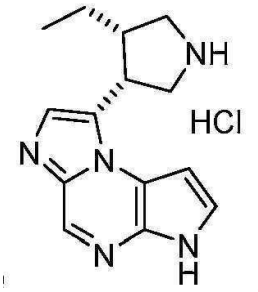
제66항에 있어서, 화학식 (VII)의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염은

[화학식 VIIa]



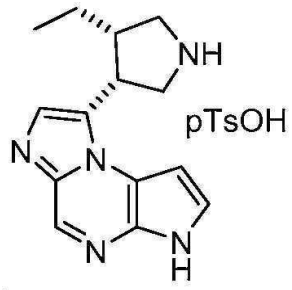
,

[화학식 VIIb]



, 및

[화학식 VIIc]

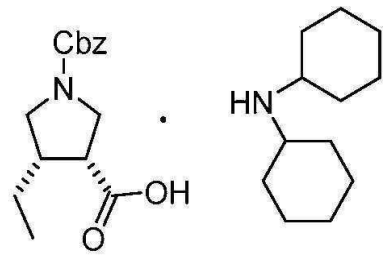


로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 68

화학식 (Ib)의 화합물의 제조 공정으로서:

[화학식 Ib]

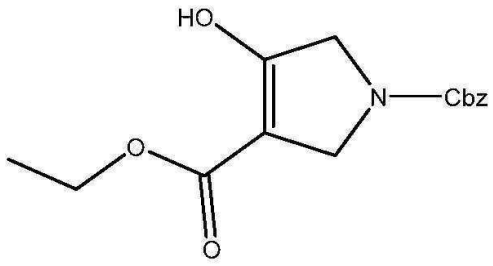


,

상기 식에서, Cbz는 카복시벤질이고, 이러한 공정은:

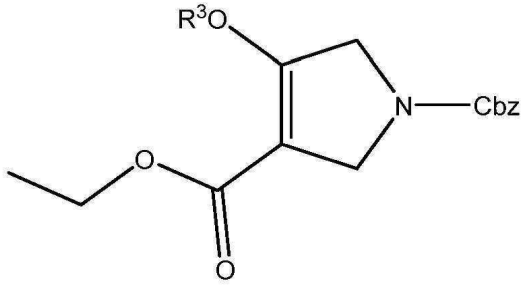
(i) 카복시벤질-글리신 에틸 에스테르를 에틸 아크릴레이트와 반응시킴으로써, 화학식 (VIII)의 화합물을 형성시키는 단계:

[화학식 VIII]



(ii) 화학식 (VIII)의 화합물을 보호시킴으로써, 화학식 (IX)의 화합물을 형성시키는 단계로서:

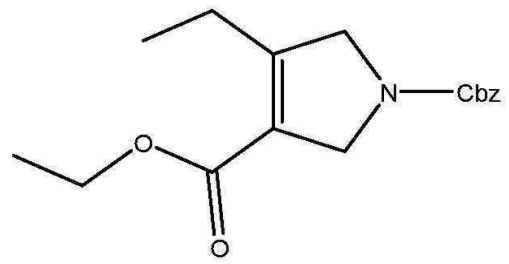
[화학식 IX]



상기 식에서, R^3은 CF_3SO_2-; CH_3SO_2-; 및 토실로 이루어진 군으로부터 선택되는 단계;

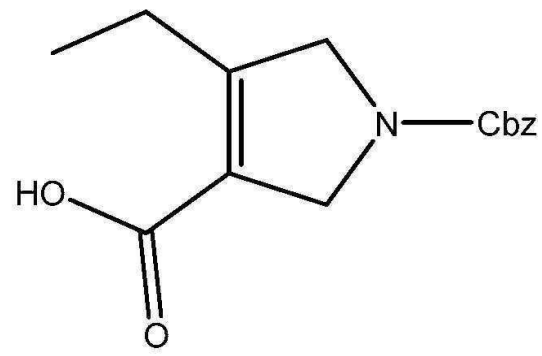
(iii) 화학식 (IX)의 화합물을 촉매의 존재하에 에틸 보론산, 에틸 브롬화마그네슘, 또는 에틸 염화아연 중 하나와 접촉시킴으로써, 화학식 (X)의 화합물을 형성시키는 단계:

[화학식 X]



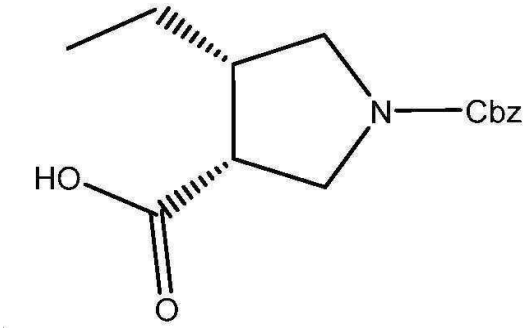
(iv) 화학식 (X)의 화합물을 가수분해시킴으로써, 화학식 (XI)의 화합물을 생성시키는 단계:

[화학식 XI]



(v) 화학식 (XI)의 화합물을 화학식 (XII)의 화합물로 전환시키는 단계:

[화학식 XII]



(vi) 화학식 (XII)의 화합물을 디사이클로헥실아민과 접촉시킴으로써, 화학식 (Ib)의 화합물을 형성시키는 단계를 포함하는, 공정.

청구항 69

중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염을 갖는 성인 대상체의 치료에서의 용도를 위한 약제학적 조성물로서, 이러한 약제학적 조성물은

a) 약 7.5 mg의 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드(화합물 1) 유리염기, 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 7.5 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물; 또는

b) 약 15 mg의 화합물 1 유리염기, 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 15 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물; 또는

c) 약 30 mg의 화합물 1 유리염기, 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 30 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물; 또는

d) 약 45 mg의 화합물 1 유리염기, 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 45 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물

을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 70

제69항에 있어서, 성인 대상체는 하나 이상의 질병-변형성 항류머티스성 약제(DMARD)에 대해 부적절한 반응 또는 내성을 갖는, 약제학적 조성물.

청구항 71

성인 대상체에서 류머티스 관절염과 관련된 구조적 손상의 치료에서의 용도를 위한 약제학적 조성물로서, 이러한 약제학적 조성물은 성인 대상체의 구조적 손상을 억제하거나, 완화하기 위해,

a) 약 7.5 mg/일의 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드(화합물 1) 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 7.5 mg/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물; 또는

b) 약 15 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 15 mg/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물; 또는

c) 약 30 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 30 mg/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물; 또는

d) 약 45 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 45 mg/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물

을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 72

성인 대상체에서 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염의 치료에서의 용도를 위한 약제학적 조성물로서, 이러한 약제학적 조성물은

a) 약 7.5 mg/일의 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드(화합물 1) 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 7.5 mg/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물; 또는

b) 약 15 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 15 mg/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물; 또는

c) 약 30 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 30 mg/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물; 또는

d) 약 45 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 45 mg/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물

을 포함하며, 대상체는 치료 전에 적어도 6개의 부종이 있는 관절, 적어도 6개의 압통이 있는 관절 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 증상을 갖는, 약제학적 조성물.

청구항 73

중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염을 가진 성인 대상체에서 류머티스 관절염의 징후 및 증상을 감소시키는 데 있어서의 용도를 위한 약제학적 조성물로서, 이러한 약제학적 조성물은

a) 약 7.5 mg/일의 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드(화합물 1) 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 7.5 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물; 또는

b) 약 15 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 15 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물; 또는

c) 약 30 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 30 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물; 또는

d) 약 45 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 45 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물

을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 74

제69항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 이러한 용도는 대상체에 약 7.5 mg, 또는 약 15 mg, 또는 약 30 mg, 또는 약 45 mg/일의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물을 투여하는 단계를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 75

제69항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 무수물은 유리염기 무수물 D형인, 약제학적 조성물.

청구항 76

제69항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1의 결정질 수화물은 대상체에 약 7.5 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양으로 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 77

제69항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1의 결정질 수화물은 대상체에 약 45 mg의 화합물 1 유리

염기 당량을 전달하기에 충분한 양으로 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 78

제69항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1의 결정질 수화물은 대상체에 약 15 mg의 화합물 1 유리 염기 당량을 전달하기에 충분한 양으로 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 79

제78항에 있어서, 결정질 수화물의 투여는 약 25 내지 약 70 ng/mL의 화합물 1의 평균 피크 혈장 농도(C_{max})를 달성하는, 약제학적 조성물.

청구항 80

제78항 또는 제79항에 있어서, 결정질 수화물의 투여는 약 1.0 내지 약 6.0시간의 화합물 1의 피크 혈장 농도까지의 시간(T_{max})을 달성하는, 약제학적 조성물.

청구항 81

제78항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 수화물의 투여는 약 220 내지 약 450 ng·h/mL의 화합물 1의 0시간 내지 무한대의 평균 혈장 농도 시간 곡선하 면적(AUC_{inf})을 달성하는, 약제학적 조성물.

청구항 82

제78항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 수화물의 투여는 약 10.0 내지 약 14.0시간의 화합물 1의 고조파 평균 최종 반감기($t_{1/2}$)를 달성하는, 약제학적 조성물.

청구항 83

제78항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 수화물이 급식 상태에서 투여되는 경우 대 금식 상태에서 투여되는 경우의 화합물 1의 C_{max}의 차이는 약 30% 이하, 약 20% 이하 및 약 10% 이하로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 84

제78항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 수화물의 투여는 약 27 내지 약 55 ng/mL의 화합물 1의 평균 피크 정상 상태 혈장 농도($C_{max,ss}$)을 달성하는, 약제학적 조성물.

청구항 85

제78항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 수화물의 투여는 약 1.5 내지 약 6.0시간의 정상 상태($T_{max,ss}$)의 피크 혈장 농도까지의 시간을 달성하는, 약제학적 조성물.

청구항 86

제78항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 수화물의 투여는 약 240 내지 약 325 ng·h/mL의 화합물 1의 0시간 내지 24시간의 평균 정상 상태 혈장 농도 시간 곡선하 면적($AUC_{24,ss}$)을 달성하는, 약제학적 조성물.

청구항 87

제78항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 수화물의 투여는 약 9.4 내지 약 10.5시간의 화합물 1의 고조파 평균 정상 상태 최종 반감기($t_{1/2,ss}$)를 달성하는, 약제학적 조성물.

청구항 88

제78항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 수화물의 투여는 약 2.8 내지 약 3.2 ng/mL의 화합물 1의 평균 최소 정상 상태 혈장 농도($C_{min,ss}$)를 달성하는, 약제학적 조성물.

청구항 89

제69항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1의 결정질 수화물은 대상체에 약 30 mg의 화합물 1 유리 염기 당량을 전달하기에 충분한 양으로 투여되는, 약제학적 조성물.

청구항 90

제89항에 있어서, 결정질 수화물의 투여는 약 55 내지 약 85 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}를 달성하는, 약제학적 조성물.

청구항 91

제89항 또는 제90항에 있어서, 결정질 수화물의 투여는 약 1.0 내지 약 8.0시간의 화합물 1의 T_{max}를 달성하는, 약제학적 조성물.

청구항 92

제89항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 수화물의 투여는 약 483 내지 약 660 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 AUC_{inf}를 달성하는, 약제학적 조성물.

청구항 93

제89항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 수화물의 투여는 약 9.0 내지 약 12.0시간의 화합물 1의 고조파 평균 최종 반감기($t_{1/2}$)를 달성하는, 약제학적 조성물.

청구항 94

제89항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 수화물이 급식 상태에서 투여되는 경우 대 금식 상태에서 투여되는 경우의 화합물 1의 C_{max}의 차이는 약 40% 이하, 약 30% 이하, 약 20% 이하 및 약 10% 이하로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 95

제89항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 수화물의 투여는 약 65 내지 약 86 ng/mL의 화합물 1의 평균 $C_{max,ss}$를 달성하는, 약제학적 조성물.

청구항 96

제89항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 수화물의 투여는 약 485 내지 약 658 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 $AUC_{24,ss}$를 달성하는, 약제학적 조성물.

청구항 97

제89항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 수화물의 투여는 약 1.5 내지 약 6.0시간의 $T_{max,ss}$를 달성하는, 약제학적 조성물.

청구항 98

제89항 내지 제97항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 수화물의 투여는 약 10.0 내지 약 14.5시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2,ss}$를 달성하는, 약제학적 조성물.

청구항 99

제89항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 수화물의 투여는 약 3.5 내지 약 5.3 ng/mL의 화합물 1의 평균 $C_{min,ss}$를 달성하는, 약제학적 조성물.

청구항 100

제69항 내지 제74항 및 제76항 내지 제99항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 수화물은 유리염기 수화물 C형인, 약제학적 조성물.

청구항 101

(3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드(화합물 1)의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물로서, 이러한 조성물은 약 7.5 mg의 화합물 1 유리염기 당량 또는 약 15 mg의 화합물 1 유리염기 당량 또는 약 30 mg의 화합물 1 유리염기 당량 또는 약 45 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 102

약 7.5 mg, 또는 약 15 mg, 또는 약 30 mg, 또는 약 45 mg의 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드(화합물 1)의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 103

제101항 또는 제102항에 있어서, 결정질 수화물은 유리염기 수화물 C형인, 조성물.

청구항 104

제103항에 있어서, 이러한 조성물은 약 15 mg의 유리염기 수화물 C형을 포함하며, 이러한 조성물의 대상체로의 투여는

(a) 약 25 내지 약 70 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max};

(b) 약 1.0시간 내지 약 6.0시간의 화합물 1의 T_{max};

(c) 약 10.0 내지 약 14.0시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2}$;

(d) 약 220 내지 약 450 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 AUC_{inf};

(e) 약 27 내지 약 55 ng/mL의 화합물 1의 평균 $C_{max,ss}$;

(f) 약 240 내지 약 325 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 $AUC_{24,ss}$;

(g) 약 1.5 내지 약 6.0시간의 화합물 1의 $T_{max,ss}$;

(h) 약 2.8 내지 약 3.2 ng/mL의 화합물 1의 평균 $C_{min,ss}$;

(i) 약 9.4 내지 약 10.5시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2,ss}$;

또는 이들의 임의의 조합

을 제공하는, 조성물.

청구항 105

제103항에 있어서, 이러한 조성물은 약 30 mg의 유리염기 수화물 C형을 포함하며, 이러한 조성물의 대상체로의 투여는

(a) 약 55 내지 약 85 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max};

(b) 약 1.0시간 내지 약 8.0시간의 화합물 1의 T_{max};

(c) 약 9.0 내지 약 12.0시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2}$;

(d) 약 483 내지 약 660 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 AUC_{inf};

(e) 약 65 내지 약 85 ng/mL의 화합물 1의 평균 $C_{max,ss}$;

(f) 약 485 내지 약 658 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 $AUC_{24,ss}$;

(g) 약 1.5 내지 약 6.0시간의 화합물 1의 $T_{max,ss}$;

(h) 약 3.5 내지 약 5.3 ng/mL의 화합물 1의 평균 $C_{min,ss}$;

(i) 약 10.0 내지 약 14.5시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2,ss}$;

또는 이들의 임의의 조합

을 제공하는, 조성물.

청구항 106

제101항 또는 제102항에 있어서, 결정질 무수물은 유리염기 무수물 D형인, 조성물.

청구항 107

제69항 내지 제100항 또는 제101항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서, 유리염기, 결정질 수화물, 또는 결정질 무수물은 1일 1회 연장 방출 제형 내에 존재하는, 약제학적 조성물.

청구항 108

(3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드(화합물 1) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 친수성 중합체 및 pH 조절제를 포함하는 경구 투여용 연장 방출 제형으로서, 친수성 중합체는 물과의 접촉하에, 화합물 1 및 pH 조절제가 용해되기에 적절한 환경을 제공하는 겔 층을 형성하는, 연장 방출 제형.

청구항 109

제108항에 있어서, 화합물 1이 용해되기에 적절한 환경은 37℃에서 3.8 이하의 pH를 갖는, 연장 방출 제형.

청구항 110

제108항 또는 제109항에 있어서, pH 조절제는 타르타르산, 푸마르산, 시트르산, 숙신산 및 말산 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 연장 방출 제형.

청구항 111

제108항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, pH 조절제는 10 내지 35 w/w%의 양으로 존재하는, 연장 방출 제형.

청구항 112

제108항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서, 친수성 중합체는 1000 내지 150000 mPa-s의 점도를 갖는 셀룰로스 유도체인, 연장 방출 제형.

청구항 113

제112항에 있어서, 친수성 중합체는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드로이에틸 셀룰로스 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는, 연장 방출 제형.

청구항 114

약제학적 조성물의 제조 공정으로서, 이러한 공정은:

(a) (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드(화합물 1) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 화합물 1의 고체 상태 형태를 하나의 추가적 조성물 성분의 적어도 일 분량과 조합함으로써, 건식 과립형성 혼합물을 형성시키는 단계;

(b) 건식 과립형성 혼합물을 과립형성 유체와 접촉시킴으로써, 습식 과립형성 혼합물을 형성시키는 단계;

(c) 습식 과립형성 혼합물을 건조함으로서, 과립 재료를 형성하는 단계;

(d) 과립 재료를 밀링함으로써, 밀링된 과립 재료를 형성하는 단계;

(e) 밀링된 과립형성 재료를 임의의 잔여 조성물 성분과 조합하는 단계; 및

(f) 조성물을 압착시킴으로써, 약제학적 조성물을 형성시키는 단계

를 포함하는, 공정.

청구항 115

약 15 mg의 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 결정질 수화물; 방출 제어 중합체; 및 약 20 w/w%의 타르타르산을 포함하고, 방출 제어 중합체는 하이드록시프로필메틸 셀룰로스를 포함하며, 수화물은 유리염기 수화물 C형인, 1일 1회 연장 방출 제형.

청구항 116

약 30 mg의 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 결정질 수화물; 방출 제어 중합체; 및 약 20 w/w%의 타르타르산을 포함하고, 방출 제어 중합체는 하이드록시프로필메틸 셀룰로스를 포함하며, 수화물은 유리염기 수화물 C형인, 1일 1회 연장 방출 제형.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 다음의 모든 문헌의 전문이 본 명세서에서 참조로 포함되는 2015년 10월 16일자로 출원된 미국 가출원 제 62/242,797호의 이익을 주장하고; 2015년 12월 15일자로 출원된 미국 가출원 제 62/267,672호의 이익을 주장하고; 2016년 2월 29일자로 출원된 미국 가출원 제 62/301,537호의 이익을 주장하며; 2016년 6월 20일자로 출원된 미국 가출원 제 62/352,380호의 이익을 주장한다.

[0003] 본 개시내용은 (a) (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드(본 명세서에서 "화합물 1"로서 지칭됨)의 제조 공정, (b) 화합물 1의 제조에 사용되는 중간체 및 이러한 중간체의 제조 공정; (c) 화합물 1의 고체 상태 형태, (d) 화합물 1의 하나 이상의 고체 상태 형태, 및, 선택적으로, 하나 이상의 추가적 치료제를 포함하는 약제학적 조성물; (e) 화합물 1의 하나 이상의 고체 상태 형태를 이것이 필요한 대상체에 투여함으로써, 야누스 키나제(Janus kinase)-관련 질환(류머티스 관절염 포함)을 치료하는 방법; (f) 화합물 1의 고체 상태 형태를 포함하는 제1 약제학적 조성물 및 선택적으로, 하나 이상의 추가적 치료제를 포함하는 제2 약제학적 조성물을 포함하는 키트; (g) 화합물 1의 고체 상태 형태의 제조 방법; 및 (h) 이러한 방법에 따라 제조되는 화합물 1의 고체 상태 형태에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0004] (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드("화합물 1")는 그 전문이 본 명세서에서 참조로 포함되는 국제 출원 WO2011/068881A1에 먼저 개시되었다. 이 화합물은 야누스 키나제("JAK") 억제제, 특히 JAK-1 억제제로서의 활성을 갖는다. 류머티스 관절염의 치료에서의 이 화합물의 용도를 평가하기 위한 임상 시험이 진행 중에 있다.

[0005] 허용 가능한 고체 상태 특성(화학적 안정성, 열 안정성, 용해도, 흡습성 및/또는 입자 크기 포함), 화합물 제조 가능성(수율, 결정화 동안의 불순물 제거율, 여과 특성, 건조 특성 및 밀링(milling) 특성 포함) 및 제형 실현 가능성(정제 중 압력 또는 압착력에 대한 안정성 포함)을 갖는 화합물 1의 고체 상태 형태 및 상응하는 약제학적 제형의 단리 및 상업적 규모의 제조는 하기에서 더욱 상세하게 논의되는 많은 문제점을 제시한다. 따라서, 이들 특성의 허용 가능한 균형을 가지며, 약제학적으로 허용 가능한 고체 투여형의 제조에 사용될 수 있는 화합물 1의 하나 이상의 고체 상태 형태가 현재 필요하다.

[0006] 추가로, 화합물 1의 제조를 위한 현재 공지되어 있는 공정은 특히 트리메틸실릴디아조메탄 또는 디아조메탄과

같은 특히 위험한 시약의 사용을 포함하며, 결정질 산물을 생성하지 않는다. 따라서, 특히 위험한 시약의 사용을 피하고, 결정질 산물 및 결정질 중간체를 생성시킬 수 있는 화합물 1 및 그의 약제학적으로 허용 가능한 염의 제조 공정에 대한 필요성이 또한 존재한다.

[0007] 추가로, 지속적인 피크 혈장 농도는 이론적으로 지속 방출 매트릭스 시스템의 수단에 의해 달성될 수 있다. 그러나, 이러한 시스템이 HPMC와 같은 친수성 중합체로 구성되는 경우, 이것은 pH 의존적 용해성 약제의 pH 독립적 약제 방출을 거의 제공하지 못하며, 실질적으로 불용성인 약제를 제외하고, 일반적으로 0차 방출을 획득할 수 없다. 예상외로, 이러한 시스템에서 pH 조절제로서, 타르타르산이 사용되는 경우, 이는 화합물 1이 환경의 pH에 관계없이 일정한 속도로 방출될 수 있도록 한다는 것이 밝혀졌다.

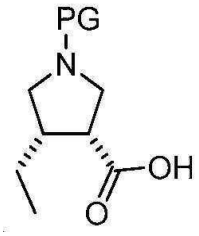
[0008] 뜻밖의 발견에서, 친수성 중합체 매트릭스 시스템을 함유하는 정제가 침식됨에 따라, 화합물 1은 HPMC와 반응함으로써, 더 두꺼운 겔 층을 생성하여, 정제로부터 화합물 1의 방출을 지연시킨다는 것이 밝혀졌다. 생성된 겔 층은 화합물 1이 용해되기에 적절한 환경을 제공하였다.

발명의 내용

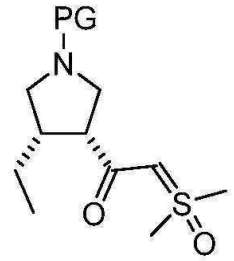
[0009] 일 양태에서, 본 개시내용은 화합물 1, 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염의 제조 공정에 관한 것이다. 이러한 공정은

[0010] a) 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 트리메틸술폭소늄 클로라이드과 반응시킴으로써, 화학식 (II)의 화합물을 형성시키는 단계로서:

[0011] [화학식 I]

[0012] 

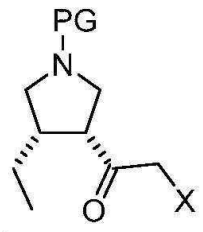
[0013] [화학식 II]

[0014] 

[0015] 상기 식에서, PG는 보호기인 단계;

[0016] b) 화학식 (II)의 화합물을 LiX 및 술폰산과 접촉시킴으로써, 화학식 (III)의 화합물을 형성시키는 단계로서:

[0017] [화학식 III]

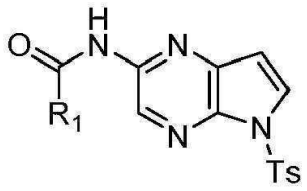
[0018] 

[0019] 상기 식에서, X는 Br 또는 Cl인 단계;

[0020] c) 화학식 (III)의 화합물을 화학식 (IV)의 화합물과 반응시킴으로써, 화학식 (V)의 화합물을 생성시키는 단계

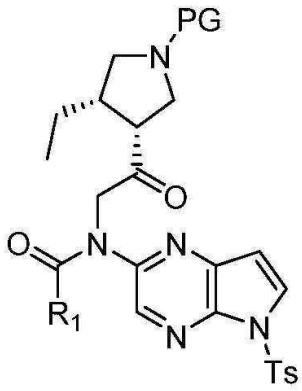
로서:

[0021] [화학식 IV]



[0022]

[0023] [화학식 V]

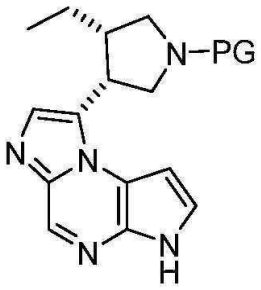


[0024]

[0025] 상기 식에서, R_1은 알킬, 아릴 및 $-OR_2$으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R_2는 알킬이고; Ts는 토실인 단계;

[0026] d) 화학식 (V)의 화합물을 과불화 산 무수물 및 유기 염기와 접촉시킴으로써, 화학식 (VI)의 화합물을 형성시키는 단계:

[0027] [화학식 VI]



[0028]

[0029] e) 화학식 (VI)의 화합물을 탈보호하고, 화학식 (VII)의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염을 형성시키는 단계:

[0030] [화학식 VII]



[0031]

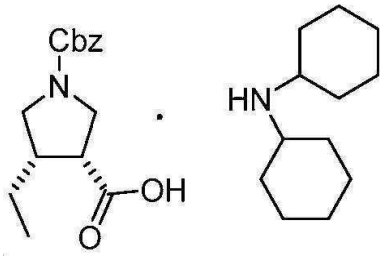
[0032] f) 화학식 (VII)의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염을 2,2,2-트리플루오로에틸아민과 반응시킴으로써, 화합물 1을 생성시키는 단계

[0033] 를 포함한다.

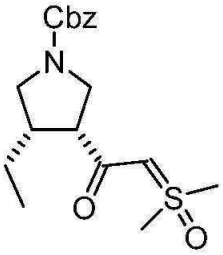
[0034] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 화합물 1, 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염의 제조 공정에 관한 것이다. 이러한 공정은

[0035] a) 화학식 (Ib)의 화합물을 카보닐디이미다졸 및 강염기의 존재하에 트리메틸술폭소늄 클로라이드와 반응시킴으로써, 화학식 (IIa)의 화합물을 형성시키는 단계로서:

[0036] [화학식 Ib]

[0037] 

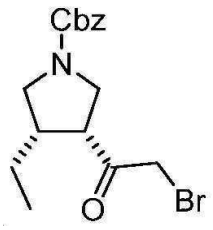
[0038] [화학식 IIa]

[0039] 

[0040] 상기 식에서, Cbz는 카복시벤질인 단계;

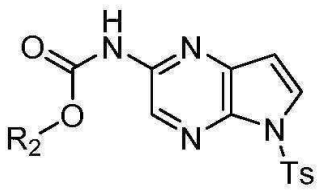
[0041] b) 화학식 (IIa)의 화합물을 브롬화리튬 및 술폰산과 접촉시킴으로써, 화학식 (IIIa)의 화합물을 형성시키는 단계:

[0042] [화학식 IIIa]

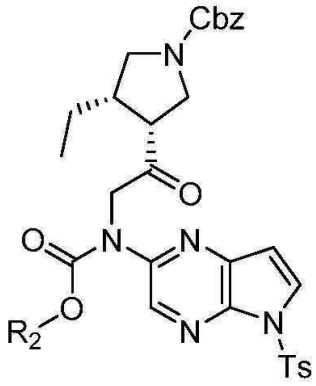
[0043] 

[0044] c) 화학식 (IIIa)의 화합물을 리튬 3급-부톡사이드의 존재하에 화학식 (IVa)의 화합물과 반응시킴으로써, 화학식 (Va)의 화합물을 생성시키는 단계로서:

[0045] [화학식 IVa]

[0046] 

[0047] [화학식 Va]

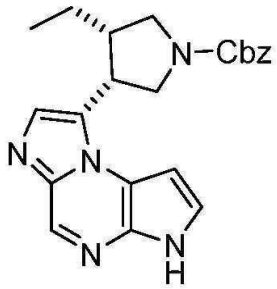


[0048]

[0049] 상기 식에서, R_2는 메틸 또는 에틸이고; Ts는 토실인 단계;

[0050] d) 화학식 (Va)의 화합물을 과불화 산 무수물 및 유기 염기와 접촉시킴으로써, 화학식 (VIa)의 화합물을 형성시키는 단계:

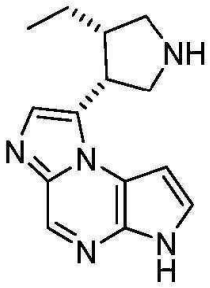
[0051] [화학식 VIa]



[0052]

[0053] e) 화학식 (VIa)의 화합물을 탈보호시킴으로써, 화학식 (VII)의 화합물을 형성시키는 단계:

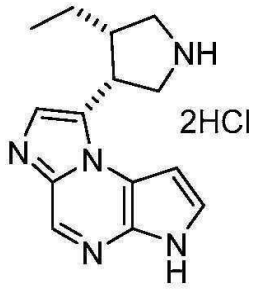
[0054] [화학식 VII]



[0055]

[0056] f) 화학식 (VII)의 화합물을 염산과 접촉시킴으로써, 화학식 (VIIa)의 화합물을 형성시키는 단계:

[0057] [화학식 VIIa]



[0058]

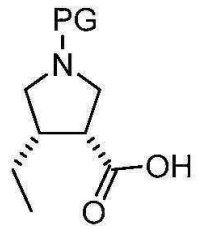
[0059] g) 화학식 (VIIa)의 화합물을 카보닐디이미다졸의 존재하에 2,2,2-트리플루오로에틸아민과 반응시킴으로써, 화합물 1을 생성시키는 단계

[0060] 를 포함한다.

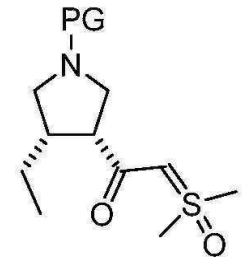
[0061] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 화합물 1의 제조 공정에 관한 것이다. 이러한 공정은

[0062] a) 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 트리메틸술폭소늄 클로라이드와 반응시킴으로써, 화학식 (II)의 화합물을 형성시키는 단계로서:

[0063] [화학식 I]

[0064] 

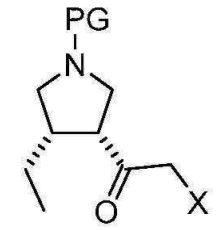
[0065] [화학식 II]

[0066] 

[0067] 상기 식에서, PG는 보호기인 단계;

[0068] b) 화학식 (II)의 화합물을 LiX 및 술폰산과 접촉시킴으로써, 화학식 (III)의 화합물을 형성시키는 단계로서:

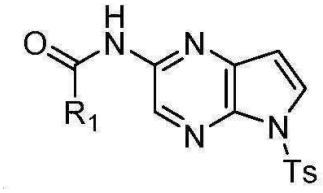
[0069] [화학식 III]

[0070] 

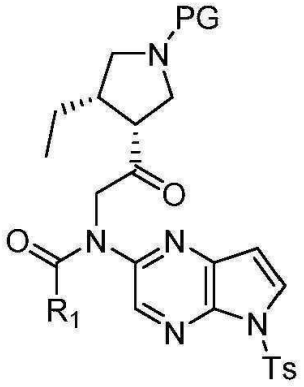
[0071] 상기 식에서, X는 Br 또는 Cl인 단계;

[0072] c) 화학식 (III)의 화합물을 화학식 (IV)의 화합물과 반응시킴으로써, 화학식 (V)의 화합물을 생성시키는 단계로서:

[0073] [화학식 IV]

[0074] 

[0075] [화학식 V]

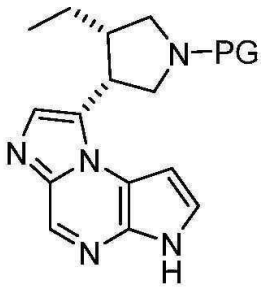


[0076]

[0077] 상기 식에서, R_1은 알킬, 아릴 및 $-OR_2$으로 이루어진 군으로부터 선택되고; R_2는 알킬이고; Ts는 토실인 단계;

[0078] d) 화학식 (V)의 화합물을 과불화 산 무수물 및 유기 염기와 접촉시킴으로써, 화학식 (VI)의 화합물을 생성시키는 단계로서:

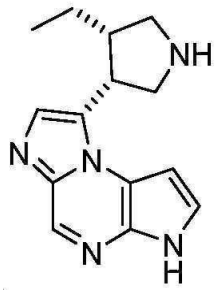
[0079] [화학식 VI]



[0080]

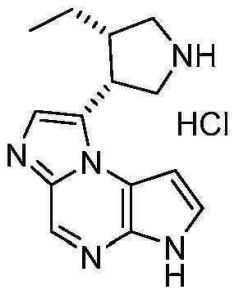
[0081] e) 화학식 (VI)의 화합물을 탈보호시킴으로써, 화학식 (VII)의 화합물을 형성시키고, 화학식 (VII)의 화합물을 염산과 접촉시킴으로써, 화학식 (VIIb)의 화합물을 형성시키는 단계:

[0082] [화학식 VII]



[0083]

[0084] [화학식 VIIb]



[0085]

[0086] f) 화학식 (VIIb)의 화합물을 염기와 접촉시킴으로써, 화학식 (VII)의 화합물을 형성시키는 단계;

[0087] g) 화학식 (VII)의 화합물을 2,2,2-트리플루오로에틸아민과 반응시킴으로써, 화합물 1을 생성시키는 단계;

[0088] h) 화합물 1을 L-타르타르산과 접촉시킴으로써, 화합물 1의 타르타르산염을 생성시키는 단계; 및

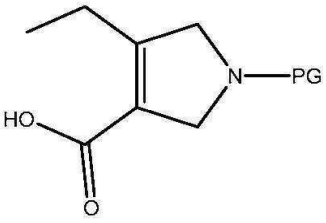
[0089] i) 타르타르산염을 탄산나트륨 및 중탄산나트륨과 접촉시킴으로써, 화합물 1을 생성시키는 단계

[0090] 를 포함한다.

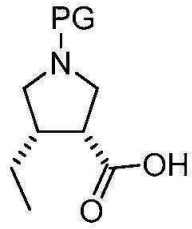
[0091] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 화합물 1, 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염의 제조 공정에 관한 것이다. 이러한 공정은

[0092] a) 화학식 (XIa)의 화합물을 화학식 (I)의 화합물로 전환시키는 단계로서:

[0093] [화학식 XIa]

[0094] 

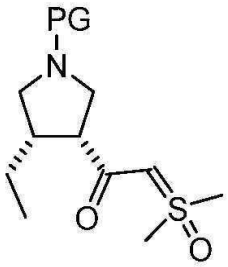
[0095] [화학식 I]

[0096] 

[0097] 상기 식에서, PG는 보호기인 단계;

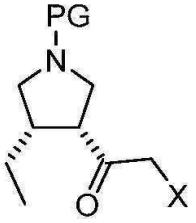
[0098] b) 화학식 (I)의 화합물을 트리메틸술폭소늄 클로라이드와 반응시킴으로써, 화학식 (II)의 화합물을 형성시키는 단계:

[0099] [화학식 II]

[0100] 

[0101] c) 화학식 (II)의 화합물을 HBr 또는 HCl의 무수 공급원과 접촉시킴으로써, 화학식 (III)의 화합물을 형성시키는 단계로서:

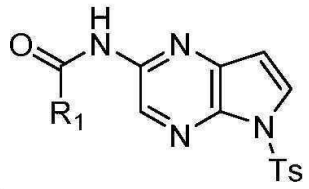
[0102] [화학식 III]

[0103] 

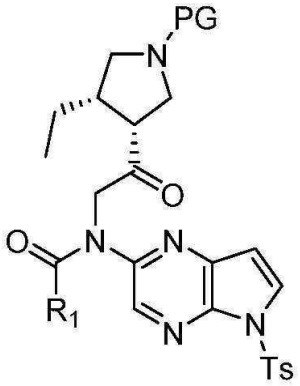
[0104] 상기 식에서, X는 Br 또는 Cl인 단계;

[0105] d) 화학식 (III)의 화합물을 화학식 (IV)의 화합물과 반응시킴으로써, 화학식 (V)의 화합물을 생성시키는 단계로서:

[0106] [화학식 IV]

[0107] 

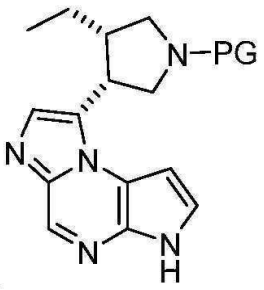
[0108] [화학식 V]

[0109] 

[0110] 상기 식에서, R_1은 알킬, 아릴 및 $-OR_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고; R_2는 알킬이고; Ts는 토실인 단계;

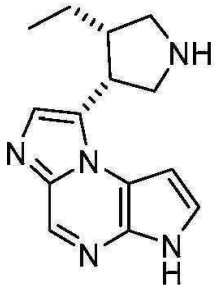
[0111] e) 화학식 (V)의 화합물을 과불화 산 무수물 및 유기 염기와 접촉시킴으로써, 화학식 (VI)의 화합물을 형성시키는 단계:

[0112] [화학식 VI]

[0113] 

[0114] f) 화학식 (VI)의 화합물을 탈보호시키고, 화학식 (VII)의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염을 형성시키는 단계:

[0115] [화학식 VII]

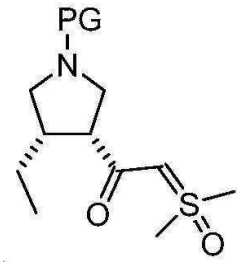
[0116]  ; 및

[0117] g) 화학식 (VII)의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염을 2,2,2-트리플루오로에틸아민과 반응시킴으로써, 화합물 1을 생성시키는 단계

[0118] 를 포함한다.

[0119] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 화학식 (II)의 화합물에 관한 것이며:

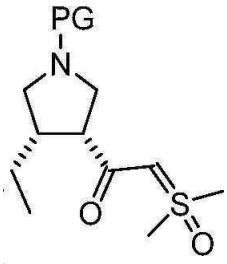
[0120] [화학식 II]

[0121] 

[0122] 상기 식에서, PG는 보호기이다.

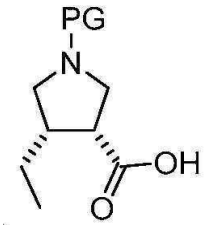
[0123] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 화학식 (II)의 화합물의 제조 공정에 관한 것이며:

[0124] [화학식 II]

[0125] 

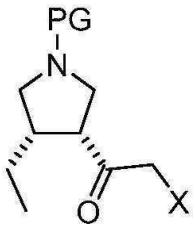
[0126] 상기 식에서, PG는 보호기이고, 이러한 공정은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 트리메틸술폭소늄 클로라이드과 반응시킴으로써, 화학식 (II)의 화합물을 형성시키는 단계를 포함한다:

[0127] [화학식 I]

[0128] 

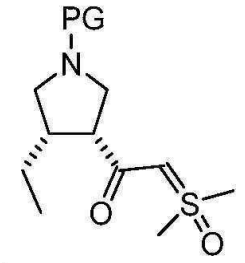
[0129] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 화학식 (III)의 화합물의 제조 공정에 관한 것이고:

[0130] [화학식 III]

[0131] 

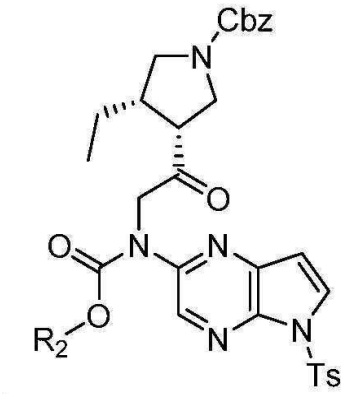
[0132] 이러한 공정은 화학식 (II)의 화합물을 LiX 및 술폰산과 접촉시킴으로써, 화학식 (III)의 화합물을 형성시키는 단계로서; 상기 식에서, PG는 보호기이고; X는 Br 또는 Cl인 단계를 포함한다:

[0133] [화학식 II]

[0134] 

[0135] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 화학식 (Va)의 화합물에 관한 것이며:

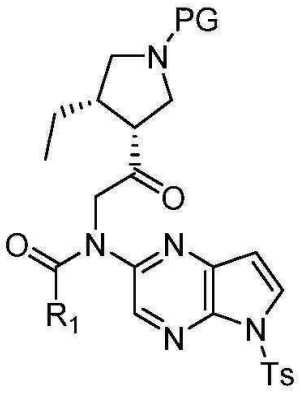
[0136] [화학식 Va]

[0137] 

[0138] 상기 식에서, R_2는 메틸 또는 에틸이고; Ts는 토실이다.

[0139] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 화학식 (V)의 화합물의 제조 공정에 관한 것이며:

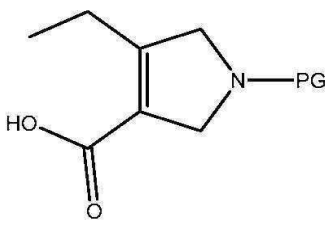
[0140] [화학식 V]

[0141] 

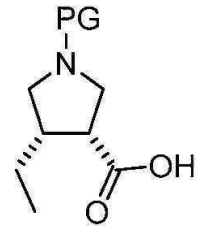
[0142] 이러한 공정은

[0143] a) 화학식 (XIa)의 화합물을 화학식 (I)의 화합물로 전환시키는 단계:

[0144] [화학식 XIa]

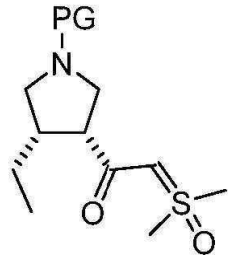
[0145] 

[0146] [화학식 I]

[0147]  ;

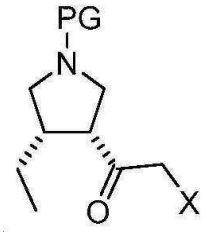
[0148] b) 화학식 (I)의 화합물을 트리메틸술폭소늄 클로라이드와 반응시킴으로써, 화학식 (II)의 화합물을 형성시키는 단계:

[0149] [화학식 II]

[0150] 

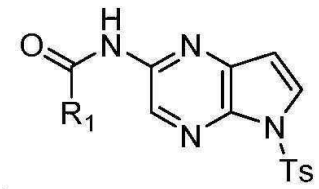
[0151] c) 화학식 (II)의 화합물을 HBr 또는 HCl의 무수 공급원과 접촉시킴으로써, 화학식 (III)의 화합물을 형성시키는 단계:

[0152] [화학식 III]

[0153] 

[0154] d) 화학식 (III)의 화합물을 화학식 (IV)의 화합물과 반응시킴으로써, 화학식 (V)의 화합물을 생성시키는 단계로서:

[0155] [화학식 IV]

[0156] 

[0157] 상기 식에서,

[0158] PG는 보호기이고;

[0159] X는 Br 또는 Cl이고;

[0160] R_1은 알킬, 아릴 및 $-OR_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

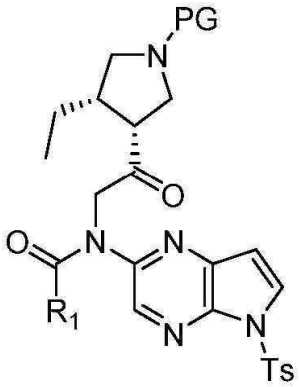
[0161] R_2는 알킬이고;

[0162] Ts는 토실인 단계

[0163] 를 포함한다.

[0164] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 화학식 (V)의 결정질 화합물의 제조 공정에 관한 것이며:

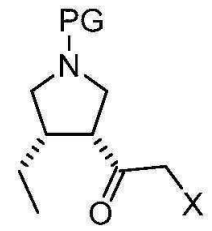
[0165] [화학식 V]

[0166] 

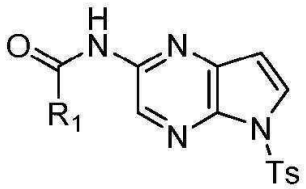
[0167] 이러한 공정은

[0168] a) 화학식 (III)의 화합물을 화학식 (IV)의 화합물과 반응시킴으로써, 화학식 (V)의 화합물을 생성시키는 단계로서:

[0169] [화학식 III]

[0170] 

[0171] [화학식 IV]

[0172] 

[0173] 상기 식에서,

[0174] PG는 보호기이고;

[0175] X는 Br 또는 Cl이고;

[0176] R_1은 $-OR_2$이고;

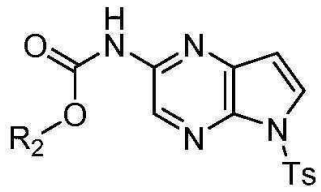
[0177] R_2는 메틸 또는 에틸이고;

[0178] Ts는 토실인 단계

[0179] 를 포함한다.

[0180] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 화학식 (IVa)의 화합물에 관한 것이며:

[0181] [화학식 IVa]

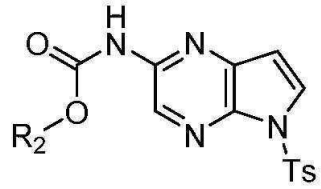


[0182]

[0183] 상기 식에서, R_2는 메틸 또는 에틸이고, Ts는 토실이다.

[0184] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 화학식 (IVa)의 화합물의 제조 공정에 관한 것이며:

[0185] [화학식 IVa]

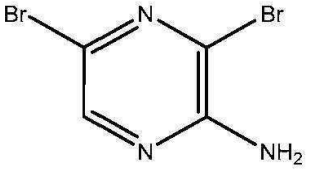


[0186]

[0187] 상기 식에서, R_2는 메틸 또는 에틸이고, Ts는 토실이고, 이러한 공정은

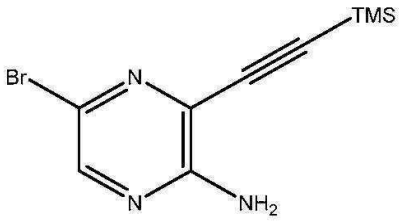
[0188] a) 화학식 (XVII)의 화합물의 화합물을 촉매의 존재하에 트리메틸실릴아세틸렌과 반응시킴으로써, 화학식 (XVIII)의 화합물을 형성시키는 단계로서:

[0189] [화학식 XVII]



[0190]

[0191] [화학식 XVIII]

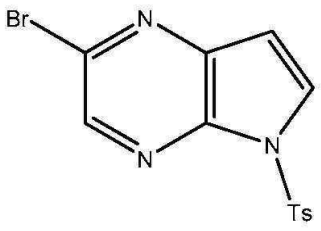


[0192]

[0193] 상기 식에서, TMS는 트리메틸실릴인 단계;

[0194] b) 화학식 (XVIII)의 화합물을 염기의 존재하에 p-톨루엔술포닐 클로라이드와 접촉시킴으로써, 화학식 (XIX)의 화합물을 형성시키는 단계:

[0195] [화학식 XIX]



[0196]

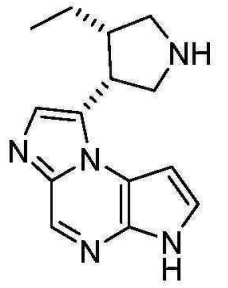
[0197] 상기 식에서, Ts는 토실인 단계;

[0198] c) 화학식 (XIX)의 화합물을 촉매 및 리간드의 존재하에 카바메이트와 반응시킴으로써, 화학식 (IVa)의 화합물을 형성시키는 단계로서, 카바메이트는 메틸 카바메이트 및 에틸 카바메이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 단계

[0199] 를 포함한다.

[0200] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 화학식 (VII)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다:

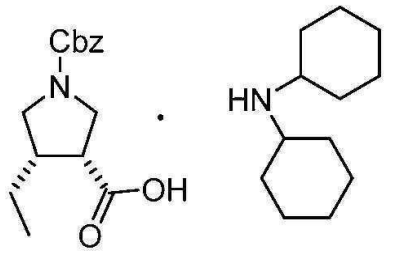
[0201] [화학식 VII]

[0202] 

.

[0203] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 화학식 (Ib)의 화합물의 제조 공정에 관한 것이며:

[0204] [화학식 Ib]

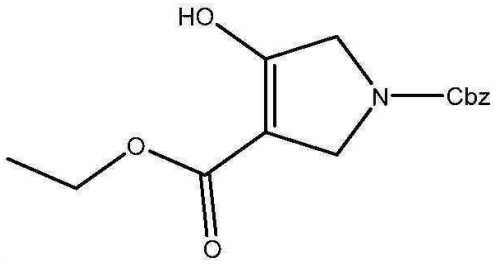
[0205] 

,

[0206] 상기 식에서, Cbz는 카복시벤질이고, 이러한 공정은

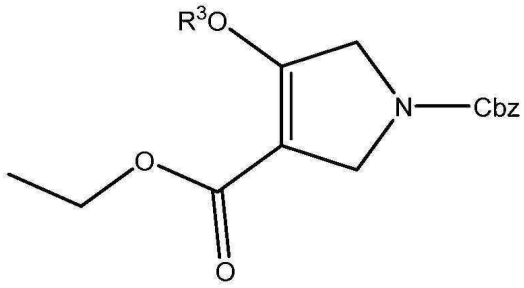
[0207] (i) 카복시벤질-글리신 에틸 에스테르를 에틸 아크릴레이트와 반응시킴으로써, 화학식 (VIII)의 화합물을 형성시키는 단계:

[0208] [화학식 VIII]

[0209] 

[0210] (ii) 화학식 (VIII)의 화합물을 보호함으로써, 화학식 (IX)의 화합물을 형성시키는 단계로서:

[0211] [화학식 IX]

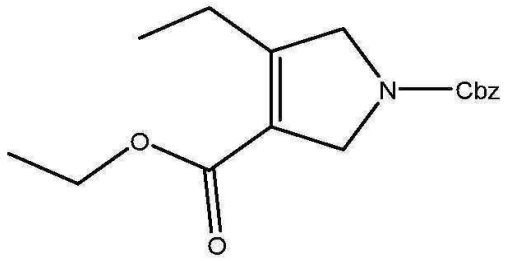


[0212]

[0213] 상기 식에서, R^3은 CF_3SO_2-; CH_3SO_2-; 및 토실로 이루어진 군으로부터 선택되는 단계;

[0214] (iii) 화학식 (IX)의 화합물을 촉매의 존재하에 에틸 보론산, 에틸 브롬화마그네슘, 또는 에틸 염화아연 중 하나와 접촉시킴으로써, 화학식 (X)의 화합물을 형성시키는 단계:

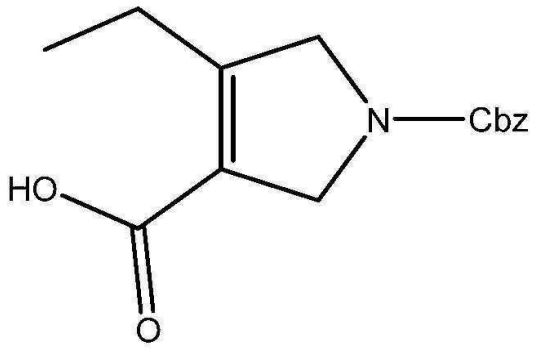
[0215] [화학식 X]



[0216]

[0217] (iv) 화학식 (X)의 화합물을 가수분해함으로써, 화학식 (XI)의 화합물을 생성시키는 단계:

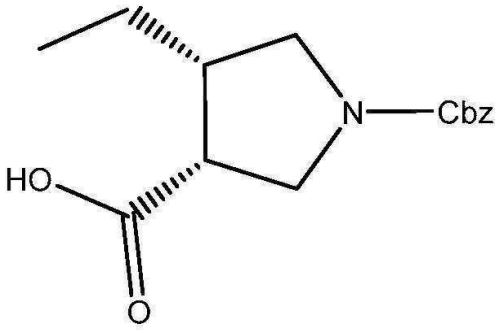
[0218] [화학식 XI]



[0219]

[0220] (v) 화학식 (XI)의 화합물을 화학식 (XII)의 화합물로 전환시키는 단계:

[0221] [화학식 XII]



[0222]

[0223] (vi) 화학식 (XII)의 화합물을 디사이클로헥실아민과 접촉시킴으로써, 화학식 (Ib)의 화합물을 형성시키는 단계

[0224] 를 포함한다.

[0225] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 (3R,4S)-1-((벤질옥시)카보닐)-4-에틸피롤리딘-3-카복실레이트의 디사이클로헥실아민 염에 관한 것이다.

[0226] 일 양태에서, 본 개시내용은 화합물 1의 약제학적으로 허용 가능한 고체 상태 형태에 관한 것이다.

[0227] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 화합물 1의 비정질 유리염기에 관한 것이다.

[0228] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 결정질 화합물 1에 관한 것이다.

[0229] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 화합물 1의 결정질 수화물에 관한 것이다.

[0230] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 화합물 1의 결정질 타르타르산염에 관한 것이다.

[0231] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 화합물 1의 유리염기 수화물 C형에 관한 것이다.

[0232] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 화합물 1의 유리염기 수화물 B형에 관한 것이다.

[0233] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 화합물 1의 결정질 무수물에 관한 것이다.

[0234] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 화합물 1의 유리염기 무수물에 관한 것이다.

[0235] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 화합물 1의 하나 이상의 고체 상태 형태 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0236] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 화합물 1의 하나 이상의 고체 상태 형태, 타르타르산, 푸마르산, 시트르산, 숙신산, 말산 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약 10 w/w% 내지 약 35 w/w%의 유기산 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 C형이다.

[0237] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 화합물 1의 하나 이상의 고체 상태 형태, 및, 선택적으로, 하나 이상의 추가적 치료제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0238] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 JAK-관련 질환(예를 들어, 류머티스 관절염)을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 인간 대상체에서 이러한 질환을 치료하는 방법으로서, 화합물 1의 고체 상태 형태의 치료적 유효량을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다. 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 JAK-관련 질환(예를 들어, 류머티스 관절염)을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체, 특히 인간 대상체에서 이러한 질환의 치료에서의 용도를 위한 것으로, 본 개시내용에 기재된 바와 같은 화합물 1의 고체 상태 형태의 치료적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0239] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 류머티스 관절염의 치료법에 관한 것이며, 용어 "류머티스 관절염"은 유년성 류머티스 관절염, 소아 특발성 관절염, 강직성 척추염 질병, 쇼그렌 증후군, 건선성 관절염을 포함한다.

[0240] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 염증성 장 질병의 치료법에 관한 것이며, 용어 "염증성 장 질병"은 크론병, 소아 크론병 및 궤양성 대장염을 포함한다.

[0241] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 류머티스 관절염, 소아 특발성 관절염, 크론병, 궤양성 대장염, 건선, 판상 건선, 손톱 건선, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 원형 탈모증, 화농성한선염, 아토피성 피부염 및 전신홍반루프스로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 인간 대상체에서 이러한 질환을 치료하는 방법에 관한 것이며, 이러한 방법은 화합물 1의 고체 상태 형태의 치료적 유효량을 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 류머티스 관절염, 소아 특발성 관절염, 크론병, 궤양성 대장염, 건선, 판상 건선, 손톱 건선, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 원형 탈모증, 화농성한선염, 아토피성 피부염 및 전신홍반루프스로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체, 특히 인간 대상체에서 이러한 질환의 치료에서의 용도를 위한 것으로, 본 개시내용에 기재된 바와 같은 화합물 1의 고체 상태 형태의 치료적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0242] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 JAK-관련 질환(예를 들어, 류머티스 관절염)을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 인간 대상체에서 이러한 질환을 치료하는 방법으로서, 화합물 1의 고체 상태 형태를 하나 이상의 추가적 치료제(예를 들어, JAK 억제제가 아닌 류머티스 관절염 치료용 치료제)와 조합하여 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다. 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 JAK-관련 질환(예를 들어, 류머티스 관절염)을

앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체, 특히 인간 대상체에서 이러한 질환의 치료에서의 용도를 위한 것으로, 하나 이상의 추가적 치료제(예를 들어, JAK 억제제가 아닌 류머티스 관절염 치료용 치료제)와 조합된 본 개시내용에 기재된 바와 같은 화합물 1의 고체 상태 형태를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0243] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 중등도(moderate) 내지 중증(severe)의 활동성 류머티스 관절염의 치료법에 관한 것이며, 이러한 방법은 이러한 질환을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체에 본 명세서에 개시된 바와 같은 하나 이상의 형태의 화합물 1의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 특정 양태에서, 이러한 방법 7.5 mg 1일 1회 또는 15 mg 1일 1회, 또는 30 mg 1일 1회, 또는 45 mg 1일 1회의 화합물 1을 본 명세서에 개시된 바와 같은 하나 이상의 형태로 대상체에 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 이러한 또는 또 다른 특정 양태에서, 대상체는 유리염기 C형의 화합물 1이 투여될 수 있다. 이러한 또는 추가의 또 다른 특정 양태에서, 대상체는 메토트랙세이트(methotrexate)에 대해 부적절한 반응을 가질 수 있다. 이러한 또는 추가의 또 다른 특정 양태에서, 대상체는 류머티스 관절염에 대해 승인된 생물학적 의약에 대한 부적절한 반응을 가질 수 있다. 이러한 또는 추가의 또 다른 특정 양태에서, 대상체는 류머티스 관절염에 대해 승인된 생물학적 의약이 이전에 투여된 적이 없을 수 있다.

[0244] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염을 갖는 성인 대상체의 치료법에 관한 것이며, 이러한 방법은 대상체에 a) 약 7.5 mg의 화합물 1 유리염기, 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 7.5 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물; 또는 b) 약 15 mg의 화합물 1 유리염기, 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 15 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물; 또는 c) 약 30 mg의 화합물 1 유리염기, 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 30 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물; 또는 d) 약 45 mg의 화합물 1 유리염기, 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 45 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 본 개시내용은 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염을 갖는 성인 대상체의 치료에서의 용도를 위한 약제학적 조성물에 관한 것이고, 이러한 용도는 대상체에 이러한 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하며, 이러한 약제학적 조성물은 a) 약 7.5 mg의 화합물 1 유리염기, 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 7.5 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물; 또는 b) 약 15 mg의 화합물 1 유리염기, 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 15 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물; 또는 c) 약 30 mg의 화합물 1 유리염기, 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 30 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물; 또는 d) 약 45 mg의 화합물 1 유리염기, 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 45 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물을 포함한다.

[0245] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 성인 대상체에서 류머티스 관절염과 관련된 구조적 손상의 치료법에 관한 것이며, 이러한 방법은 성인 대상체의 구조적 손상을 억제하거나, 완화하기 위해, 대상체에 a) 약 7.5 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 7.5 mg/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물; 또는 b) 약 15 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 15 mg/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물; 또는 c) 약 30 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 30 mg/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물; 또는 d) 약 45 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 45 mg/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 본 개시내용은 성인 대상체에서 류머티스 관절염과 관련된 구조적 손상의 치료에서의 용도를 위한 약제학적 조성물에 관한 것이며, 이러한 용도는 대상체에 이러한 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하며, 이러한 약제학적 조성물은 성인 대상체의 구조적 손상을 억제하거나, 완화하기 위해, a) 약 7.5 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 7.5 mg/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물; 또는 b) 약 15 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 15 mg/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물; 또는 c) 약 30 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적

으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 30 mg/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물; 또는 d) 약 45 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 45 mg/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물을 포함한다.

[0246] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 성인 대상체에서 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염의 치료법에 관한 것이고, 이러한 방법은 대상체에 a) 약 7.5 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 7.5 mg/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물; 또는 b) 약 15 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 15 mg/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물; 또는 c) 약 30 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 30 mg/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물; 또는 d) 약 45 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 45 mg/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물을 투여하는 단계를 포함하며; 대상체는 치료 전에 적어도 6개의 부종이 있는 관절, 적어도 6개의 압통이 있는 관절 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 증상을 갖는다. 일 구현예에서, 본 개시내용은 성인 대상체에서 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염의 치료에서의 용도를 위한 약제학적 조성물에 관한 것이고, 이러한 용도는 이러한 약제학적 조성물을 대상체에 투여하는 단계를 포함하고, 이러한 약제학적 조성물은 a) 약 7.5 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 7.5 mg/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물; 또는 b) 약 15 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 15 mg/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물; 또는 c) 약 30 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 30 mg/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물; 또는 d) 약 45 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 45 mg/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물을 포함하며; 대상체는 치료 전에 적어도 6개의 부종이 있는 관절, 적어도 6개의 압통이 있는 관절 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 증상을 갖는다.

[0247] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염을 가진 성인 대상체에서 류머티스 관절염의 징후 및 증상을 감소시키는 방법에 관한 것이며, 이러한 방법은 대상체에 a) 약 7.5 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 7.5 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물; 또는 b) 약 15 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 15 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물; 또는 c) 약 30 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 30 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물; 또는 d) 약 45 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 45 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 본 개시내용은 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염을 가진 성인 대상체에서 류머티스 관절염의 징후 및 증상의 감소에서의 용도를 위한 약제학적 조성물에 관한 것이고, 이러한 용도는 대상체에 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하며, 이러한 약제학적 조성물은 a) 약 7.5 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 7.5 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물; 또는 b) 약 15 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 15 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물; 또는 c) 약 30 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 30 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물; 또는 d) 약 45 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 45 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물을 포함한다.

[0248] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 화합물 1의 고체 상태 형태를 포함하는 하나 이상의 약제학적 조성물을 포함하는 키트에 관한 것이다. 이러한 키트는 선택적으로 하나 이상의 추가적 치료제 및/또는 지침서, 예를 들어,

키트의 사용 지침서를 포함하는 또 다른 약제학적 조성물을 포함할 수 있다.

[0249] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 화합물 1의 고체 상태 형태의 제조 방법에 관한 것이다.

[0250] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 이러한 방법에 따라 제조되는 화합물 1의 고체 상태 형태에 관한 것이다.

[0251] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염을 갖는 성인 대상체의 치료법에 관한 것이며, 이러한 방법은 대상체에 약 7.5 mg, 또는 약 15 mg, 또는 약 30 mg, 또는 약 45 mg의 화합물 1 유리염기, 또는 대상체에 약 7.5 mg, 또는 약 15 mg, 또는 약 30 mg, 또는 약 45 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물을 투여하는 단계를 포함한다. 이러한 또는 또 다른 특정 양태에서, 수화물은 반수화물일 수 있다. 이러한 또는 또 다른 양태에서, 반수화물은 유리염기 수화물 C형일 수 있다. 이러한 또는 추가의 또 다른 특정 양태에서, 대상체는 하나 이상의 질병-변형성 항류머티스성 약제(DMARD), 예를 들어, 메토트렉세이트에 대해 부적절한 반응 또는 내성을 가질 수 있다. 이러한 또는 추가의 또 다른 특정 양태에서, 대상체는 이전에 DMARD가 투여된 적이 없을 수 있다. 이러한 또는 추가의 또 다른 특정 양태에서, 대상체는 하나 이상의 DMARD가 추가로 투여될 수 있다.

[0252] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 성인 대상체에서 류머티스 관절염과 관련된 구조적 손상의 치료법에 관한 것이며, 이러한 방법은 성인 대상체의 구조적 손상을 억제하거나, 완화하기 위해, 대상체에 약 7.5 mg, 또는 약 15 mg, 또는 약 30 mg, 또는 약 45 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 대상체에 약 7.5 mg, 또는 약 15 mg, 또는 약 30 mg, 또는 약 45 mg/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물을 투여하는 단계를 포함한다. 이러한 또는 또 다른 특정 양태에서, 수화물은 반수화물일 수 있다. 이러한 또는 또 다른 양태에서, 반수화물은 유리염기 수화물 C형일 수 있다.

[0253] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 성인 대상체에서 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염의 치료법에 관한 것이고, 이러한 방법은 대상체에 약 7.5 mg, 또는 약 15 mg, 또는 약 30 mg, 또는 약 45 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 대상체에 약 7.5 mg, 또는 약 15 mg, 또는 약 30 mg, 또는 약 45 mg/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물을 투여하는 단계를 포함하며, 대상체는 치료 전에 적어도 6개의 부종이 있는 관절, 적어도 6개의 압통이 있는 관절 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 증상을 갖는다. 이러한 또는 또 다른 특정 양태에서, 수화물은 반수화물일 수 있다. 이러한 또는 또 다른 양태에서, 반수화물은 유리염기 수화물 C형일 수 있다.

[0254] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염을 가진 성인 대상체에서 류머티스 관절염의 징후 및 증상을 감소시키는 방법에 관한 것이며, 이러한 방법은 대상체에 약 7.5 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 대상체에 약 7.5 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물을 투여하는 단계를 포함한다. 이러한 또는 또 다른 특정 양태에서, 수화물은 반수화물일 수 있다. 이러한 또는 또 다른 양태에서, 반수화물은 유리염기 수화물 C형일 수 있다.

[0255] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염을 가진 성인 대상체에서 류머티스 관절염의 징후 및 증상을 감소시키는 방법에 관한 것이며, 이러한 방법은 대상체에 약 15 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 대상체에 약 15 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물을 투여하는 단계를 포함한다. 이러한 또는 또 다른 특정 양태에서, 수화물은 반수화물일 수 있다. 이러한 또는 또 다른 양태에서, 반수화물은 유리염기 수화물 C형일 수 있다.

[0256] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염을 가진 성인 대상체에서 류머티스 관절염의 징후 및 증상을 감소시키는 방법에 관한 것이며, 이러한 방법은 대상체에 약 30 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 대상체에 약 30 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물을 투여하는 단계를 포함한다. 이러한 또는 또 다른 특정 양태에서, 수화물은 반수화물일 수 있다. 이러한 또는 또 다른 양태에서, 반수화물은 유리염기 수화물 C형일 수 있다.

[0257] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염을 가진 성인 대상체에서 류머티스 관절염의 징후 및 증상을 감소시키는 방법에 관한 것이며, 이러한 방법은 대상체에 약 45 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 대상체에 약 45 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물을 투여하는 단계를 포함한다. 이러한 또는 또 다른 특정 양태에서, 수화물은 반수화물일 수 있다. 이러한 또는 또 다른 양태에서, 반수화물은 유리염기 수화물 C형일 수 있다.

[0258] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 화합물 1의 결정질 수화물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이며, 이러한 조성물은 약 7.5 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의

결정질 수화물을 포함한다. 이러한 또는 또 다른 특정 양태에서, 수화물은 반수화물일 수 있다. 이러한 또는 또 다른 양태에서, 반수화물은 유리염기 수화물 C형일 수 있다.

[0259] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 화합물 1의 결정질 수화물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이며, 이러한 조성물은 약 15 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 결정질 수화물을 포함한다. 이러한 또는 또 다른 특정 양태에서, 수화물은 반수화물일 수 있다. 이러한 또는 또 다른 양태에서, 반수화물은 유리염기 수화물 C형일 수 있다.

[0260] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 화합물 1의 결정질 수화물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이며, 이러한 조성물은 약 30 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 결정질 수화물을 포함한다. 이러한 또는 또 다른 특정 양태에서, 수화물은 반수화물일 수 있다. 이러한 또는 또 다른 양태에서, 반수화물은 유리염기 수화물 C형일 수 있다.

[0261] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 화합물 1의 결정질 수화물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이며, 이러한 조성물은 약 45 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 결정질 수화물을 포함한다. 이러한 또는 또 다른 특정 양태에서, 수화물은 반수화물일 수 있다. 이러한 또는 또 다른 양태에서, 반수화물은 유리염기 수화물 C형일 수 있다.

[0262] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염을 갖는 성인 대상체의 치료법에 관한 것이며, 이러한 방법은 대상체에 약 7.5 mg, 또는 약 15 mg, 또는 약 30 mg, 또는 약 45 mg의 화합물 1의 결정질 수화물을 투여하는 단계를 포함한다. 이러한 또는 또 다른 특정 양태에서, 수화물은 반수화물일 수 있다. 이러한 또는 또 다른 양태에서, 반수화물은 유리염기 수화물 C형일 수 있다.

[0263] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 성인 대상체에서 류머티스 관절염과 관련된 구조적 손상의 치료법에 관한 것이며, 이러한 방법은 성인 대상체의 구조적 손상을 억제하거나, 완화하기 위해, 대상체에 약 7.5 mg, 또는 약 15 mg, 또는 약 30 mg, 또는 약 45 mg/일의 화합물 1의 결정질 수화물을 투여하는 단계를 포함한다. 이러한 또는 또 다른 특정 양태에서, 수화물은 반수화물일 수 있다. 이러한 또는 또 다른 양태에서, 반수화물은 유리염기 수화물 C형일 수 있다.

[0264] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 성인 대상체에서 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염의 치료법에 관한 것이고, 이러한 방법은 대상체에 약 7.5 mg, 또는 약 15 mg, 또는 약 30 mg, 또는 약 45 mg/일의 화합물 1의 결정질 수화물을 투여하는 단계를 포함하며, 대상체는 치료 전에 적어도 6개의 부종이 있는 관절, 적어도 6개의 압통이 있는 관절 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 증상을 갖는다. 이러한 또는 또 다른 특정 양태에서, 수화물은 반수화물일 수 있다. 이러한 또는 또 다른 양태에서, 반수화물은 유리염기 수화물 C형일 수 있다.

[0265] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염을 가진 성인 대상체에서 류머티스 관절염의 징후 및 증상을 감소시키는 방법에 관한 것이며, 이러한 방법은 대상체에 약 7.5 mg, 또는 약 15 mg, 또는 약 30 mg, 또는 약 45 mg/일의 화합물 1의 결정질 수화물을 투여하는 단계를 포함한다. 이러한 또는 또 다른 특정 양태에서, 수화물은 반수화물일 수 있다. 이러한 또는 또 다른 양태에서, 반수화물은 유리염기 수화물 C형일 수 있다.

[0266] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 화합물 1 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 친수성 중합체 및 pH 조절제를 포함하는 경구 투여용 연장 방출 제형에 관한 것이며, 친수성 중합체는 물과의 접촉시에 화합물 1 및 pH 조절제가 용해되기에 적절한 환경을 제공하는 겔 층을 형성한다.

[0267] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 약제학적 조성물의 제조 공정에 관한 것이며, 이러한 공정은 (a) 화합물 1 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 화합물 1의 고체 상태 형태를 하나의 추가적 조성물 성분의 적어도 일 분량과 조합함으로써, 건식 과립형성 혼합물을 형성시키는 단계; (b) 건식 과립형성 혼합물을 과립형성 유체와 접촉시킴으로써, 습식 과립형성 혼합물을 형성시키는 단계; (c) 습식 과립형성 혼합물을 건조시킴으로써, 과립 재료를 형성시키는 단계; (d) 과립 재료를 밀링함으로써, 밀링된 과립 재료를 형성시키는 단계; (e) 밀링된 과립형성 재료를 임의의 잔여 조성물 성분과 조합하는 단계; 및 (f) 조성물을 압착함으로써, 약제학적 조성물을 형성시키는 단계를 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0268] 도 1a는 비정질 유리염기의 일 제조 방법을 도식적으로 예시한다.

도 1b는 유리염기 수화물 C형의 일 제조 방법을 도식적으로 예시한다.

도 1c는 타르타르산염 수화물의 일 제조 방법을 도식적으로 예시한다.

도 2a 및 도 2b는 각각 비정질 유리염기(침전에 의함) 및 비정질 유리염기(탈수에 의함)에 상응하는 분말 X-선 회절 패턴이다.

도 3a는 유리염기 용매화물 A형(이소프로필 아세테이트/물 용매화물)에 상응하는 분말 X-선 회절 패턴이다.

도 3b는 유리염기 수화물 B형에 상응하는 분말 X-선 회절 패턴이다.

도 3c는 유리염기 수화물 C형에 상응하는 분말 X-선 회절 패턴이다.

도 3d는 타르타르산염 수화물에 상응하는 분말 X-선 회절 패턴이다. 실험적 PXRD 패턴은 도 3d의 하단에 도시되며, 계산된 PXRD 패턴은 도 3d의 상단에 도시된다.

도 3e는 염산염 용매화물 AA형에 상응하는 분말 X-선 회절 패턴이다.

도 3f는 염산염 용매화물 BB형에 상응하는 분말 X-선 회절 패턴이다.

도 3g는 염산염 용매화물 CC형에 상응하는 분말 X-선 회절 패턴이다.

도 3h는 L-말레산염 AAA형에 상응하는 분말 X-선 회절 패턴이다.

도 3i는 L-말레산염 BBB형에 상응하는 분말 X-선 회절 패턴이다.

도 3j는 유리염기 무수물 D형에 상응하는 분말 X-선 회절 패턴이다.

도 4a 및 도 4b는 각각 비정질 유리염기(침전에 의함) 및 비정질 유리염기(탈수에 의함)에 상응하는 열중량 분석 서모그램이다.

도 4c는 유리염기 용매화물 A형에 상응하는 열중량 분석 서모그램이다.

도 4d는 유리염기 수화물 B형에 상응하는 열중량 분석 서모그램이다.

도 4e는 유리염기 수화물 C형에 상응하는 열중량 분석 서모그램이다.

도 4f는 타르타르산염 수화물에 상응하는 열중량 분석 서모그램이다.

도 4g는 염산염 용매화물 AA형에 상응하는 열중량 분석 서모그램이다.

도 4h는 L-말레산염 BBB형에 상응하는 열중량 분석 서모그램이다.

도 4i는 유리염기 무수물 D형에 상응하는 열중량 분석 서모그램이다.

도 5a는 비정질 유리염기(탈수에 의함)에 상응하는 시차 주사 열량계 서모그램이다.

도 5b는 유리염기 수화물 B형에 상응하는 시차 주사 열량계 서모그램이다.

도 5c는 유리염기 수화물 C형에 상응하는 시차 주사 열량계 서모그램이다.

도 5d는 타르타르산염 수화물에 상응하는 시차 주사 열량계 서모그램이다.

도 5e는 유리염기 무수물 D형에 상응하는 시차 주사 열량계 서모그램이다.

도 6a는 비정질 유리염기(탈수에 의함)에 상응하는 등온흡습곡선이다.

도 6b는 유리염기 수화물 C형에 상응하는 등온흡습곡선이다.

도 6c는 타르타르산염 수화물에 상응하는 등온흡습곡선이다.

도 6d는 유리염기 무수물 D형에 상응하는 등온흡습곡선이다.

도 7은 pH 6.8에서의 실시예 26(유리염기 수화물 C형) 및 실시예 27(비정질 유리염기)로부터의 연장 방출 정제의 용해 프로파일을 비교한 것이다.

도 8은 pH 6.8에서의 이중 pH 시스템의 실시예 24(ER1), 실시예 25(ER2) 및 실시예 26(ER3)으로부터의 연장 방출 정제의 용해 프로파일을 비교한 것이다.

도 9는 pH 1.2, pH 6.8, 또는 이중 pH 시스템에서의 실시예 32(ER4) 및 실시예 33(ER4, 만니톨 무함유)으로부터의 연장 방출 정제의 용해 프로파일을 비교한 것이다.

도 10은 pH 1.2, pH 6.8 및 이중 pH 시스템에서의 실시예 34(ER5)로부터의 연장 방출 정제의 용해 프로파일을 비교한 것이다.

도 11은 pH 1.2, pH 6.8 및 이중 pH 시스템에서의 실시예 35(ER6)로부터의 연장 방출 정제의 용해 프로파일을 비교한 것이다.

도 12는 이중 pH 시스템에서의 실시예 28(ER7) 및 실시예 32(ER4)로부터의 연장 방출 정제의 용해 프로파일을 비교한 것이다.

도 13은 이중 pH 시스템에서의 실시예 31(ER8) 및 실시예 32(ER4)로부터의 연장 방출 정제의 용해 프로파일을 비교한 것이다.

도 14는 이중 pH 시스템에서의 실시예 24(ER1), 실시예 26(ER3) 및 실시예 32(ER4)로부터의 연장 방출 정제의 용해 프로파일을 비교한 것이다.

도 15a 내지 도 15h는 방출 제어 중합체로서 HPMC(도 15a 내지 도 15d) 또는 Carbopol®(도 15e 내지 도 15h)을, pH 조절제로서 타르타르산(도 15a 및 도 15e), 시트르산(도 15b 및 도 15f), 숙신산(도 15c 및 도 15g), 또는 푸마르산(도 15d 및 도 15h)을 함유하는 실시예 43으로부터의 연장 방출 정제의 pH 1.2 및 6.8에서의 용해 프로파일을 비교한 것이다.

도 16a 및 도 16b는 선형(도 16a) 또는 반로그(도 16b) 척도를 사용한 것으로, 금식 조건하에 12 mg의 즉시 방출 캡슐(요법 A) 또는 15 mg 1일 1회 연장 방출 정제(요법 B)의 투여 후, 화합물 1의 평균 혈장 농도 대 시간을 도시한다.

도 17a 및 도 17b는 선형(도 17a) 또는 반로그(도 17b) 척도를 사용한 것으로, 금식 조건하에 24 mg 투여량(2 x 12 mg)의 즉시 방출 캡슐(요법 C) 또는 30 mg 1일 1회 연장 방출 정제(요법 D)의 투여 후, 화합물 1의 평균 혈장 농도 대 시간을 도시한다.

도 18a 및 18b는 선형(도 18a) 또는 반로그(도 18b) 척도를 사용한 것으로, 금식 조건하에 30 mg 1일 1회 연장 방출 정제의 투여(요법 D) 후 또는 고지방식 섭취 후에 30 mg 1일 1회 연장 방출 정제의 투여(요법 E) 후, 화합물 1의 평균 혈장 농도 대 시간을 도시한다.

도 19는 비금식 조건하에서 7일 동안 15 mg 1일 1회 연장 방출 정제(요법 F) 또는 30 mg 1일 1회 연장 방출 정제(요법 G)의 투여 후, 화합물 1의 평균 혈장 농도 대 시간을 도시한다.

도 20은 금식 조건하에서 7일 동안 6 mg 1일 2회 즉시 방출 캡슐(요법 K) 또는 15 mg 1일 1회 연장 방출 정제(요법 L)의 투여 후, 화합물 1의 평균 혈장 농도 대 시간을 도시한다.

도 21은 금식 조건하에서 7일에 걸쳐, 6 mg 1일 2회 즉시 방출 캡슐 또는 15 mg 1일 1회 연장 방출 정제의 투여 후, 화합물 1의 오전 투여량 전의 저점 농도(C_{trough})를 도시한다.

도 22는 금식 조건하에서 7일 동안 12 mg 1일 2회 즉시 방출 캡슐(요법 M) 또는 30 mg 1일 1회 연장 방출 정제(요법 N)의 투여 후, 화합물 1의 평균 혈장 농도 대 시간을 도시한다.

도 23은 금식 조건하에서 7일에 걸쳐, 12 mg 1일 2회 즉시 방출 캡슐 또는 30 mg 1일 1회 연장 방출 정제의 투여 후, 화합물 1의 오전 투여량 전의 저점 농도(C_{trough})를 도시한다.

도 24a 및 도 24b는 선형(도 24a) 또는 로그-선형(도 24b) 척도를 사용한 것으로, 다양한 농도의 타르타르산을 갖는 다양한 30 mg 1일 1회 연장 방출 정제를 금식 조건하에 투여한 후의 화합물 1의 평균 혈장 농도 대 시간을 도시한다.

도 25a 및 도 25b는 선형(도 25a) 또는 로그-선형(도 25b) 척도를 사용한 것으로, 30 mg 1일 1회 연장 방출 정제(ER10)를 금식 조건하 또는 고지방식 후(비금식)에 투여한 후의 화합물 1의 평균 혈장 농도 대 시간을 도시한다.

도 26a 및 도 26b는 30 mg 1일 1회 연장 방출 정제(ER10)를 금식 조건하 또는 고지방식 후(비금식)에 투여한 후

의 화합물 1의 C_{max}(도 26a) 및 AUC_{inf}(도 26b)에서의 개별 변화를 도시한다.

도 27a 및 도 27b는 선형(도 27a) 또는 로그-선형(도 27b) 척도를 사용한 것으로, 30 mg 1일 1회 연장 방출 정제(ER11)를 금식 조건하 또는 고지방식 후(비금식)에 투여한 후의 화합물 1의 평균 혈장 농도 대 시간을 도시한다.

도 28a 및 도 28b는 30 mg 1일 1회 연장 방출 정제(ER11)를 금식 조건하 또는 고지방식 후(비금식)에 투여한 후의 화합물 1의 C_{max}(도 28a) 및 AUC_{inf}(도 28b)에서의 개별 변화를 도시한다.

도 29a 및 도 29b는 선형(도 29a) 또는 로그-선형(도 29b) 척도를 사용한 것으로, 30 mg 1일 1회 연장 방출 정제(ER12)를 금식 조건하 또는 고지방식 후(비금식)에 투여한 후의 화합물 1의 평균 혈장 농도 대 시간을 도시한다.

도 30a 및 도 30b는 30 mg 1일 1회 연장 방출 정제(ER12)를 금식 조건하 또는 고지방식 후(비금식)에 투여한 후의 화합물 1의 C_{max}(도 30a) 및 AUC_{inf}(도 30b)의 개별 변화를 도시한다.

도 31은 다양한 양의 타르타르산을 포함하는 정제에 형성된 겔의 pH의 그래프를 도시한다.

도 32a 및 도 32b는 선형(도 32a) 또는 로그-선형(도 32b) 척도를 사용한 것으로, 건강한 대상체에 화합물 1 즉시 방출 캡슐의 1회 경구 투여량을 투여한 후의 화합물 1의 평균 혈장 농도 대 시간 프로파일을 도시한다.

도 33은 건강한 대상체에 화합물 1 즉시 방출 캡슐의 다회 1일 2회 경구 투여량을 투여한 후의 화합물 1의 평균 혈장 농도 대 시간 프로파일을 도시한다.

도 34a 내지 도 34d는 건강한 대상체에서 1회 투여량의 투여 후(도 34a - 1회 투여량, C_{max}; 도 34c - 1회 투여량, AUC_{∞}) 및 건강한 대상체 및 류머티스 관절염을 가진 대상체에서의 다회-투여량의 투여 후(도 34b - 다회-투여량, C_{max}; 도 34d - 다회-투여량, AUC_{0-12})의 투여량-정규화된 화합물 1의 평균 C_{max} 및 AUC를 도시한다.

도 35a 및 35b는 화합물 1 투여량-정규화된 AUC에 대한 메토트랙세이트의 병용 투여의 효과의 결여(도 35a) 및 메토트랙세이트 투여량-정규화된 AUC에 대한 화합물 1의 병용 투여의 효과의 결여(도 35b)를 도시한다.

도 36a는 활동성 류머티스 관절염 및 항-TNF 생물학적 제제에 대한 이전의 부적절한 반응 또는 불내성을 갖는 대상체에 위약 또는 다양한 투여량의 화합물 1의 투여 후 12주차의 ACR20, ACR50 및 ACR70 반응률을 도시한다(*P<0.05; **P<0.01; ***P<0.001 위약 대비; 변형된 예정 치료 집단(NRI)). 도 36b는 이전의 항-TNF 생물학적 제제의 수에 의해 하향 지향된, 동일한 집단에서의 12주차에서의 ACR20 반응률을 도시한다.

도 37a 내지 도 37d는 활동성 류머티스 관절염 및 항-TNF 생물학적 제제에 대한 이전의 부적절한 반응 또는 불내성을 갖는 대상체에 위약 또는 다양한 투여량의 화합물 1을 투여한 후의 시간 경과에 따른 ACR20(도 37a), ACR50(도 37b) 및 ACR70(도 37c) 반응 또는 기준선으로부터의 DAS28(CRP)의 평균 변화(도 37d)를 도시한다(*P<0.05; **P<0.01; ***P<0.001 위약 대비; 변형된 예정 치료 집단(NRI)). 도 37e는 동일한 집단에서 12주차에 3.2 이하 또는 2.6 미만의 DAS28(CRP) 점수를 달성한 대상체를 도시한다. 도 37f는 동일한 집단에서 12주차에 임상 질병 활성도 지수(CDAI) 기준을 기반으로 하여, 낮은 질병 활성도(LDA) 또는 임상 관해(CR)(LDA는 10 이하의 CDAI이고; CR은 2.8 이하의 CDAI임)를 달성한 대상체를 도시한다.

도 38a는 활동성 류머티스 관절염 및 항-TNF 생물학적 제제에 대한 이전의 부적절한 반응 또는 불내성을 갖는 대상체에 위약 또는 다양한 투여량의 화합물 1을 투여한 후의 모든 대상체에서의 시간 경과에 따른 평균 헤모글로빈 수준을 도시한다(관찰된 데이터를 갖는 안전성 집단(누락 값이 산입되지 않음)). 도 38b는 정상 경우의 상한선(ULN)을 초과하는 고-감응성 C-반응성 단백질(hsCRP)을 갖는 대상체에서 시간 경과에 따른 기준선으로부터의 헤모글로빈의 평균 변화를 도시한다(헤모글로빈의 정상 범위: 여성의 경우, 11.5 내지 15.5 g/dL, 남성의 경우, 13.2 내지 17.0 g/dL; hsCRP의 ULN = 5 mg/L).

도 39는 실시예 55에 기재된 연구의 대상체 분포를 도시한다.

도 40a 및 40b는 실시예 56에 기재된 연구의 대상체 분포를 도시한다.

도 41은 활동성 류머티스 관절염 및 메토트랙세이트에 대한 부적절한 반응을 갖는 대상체에의 위약 또는 다양한 투여량의 화합물 1의 투여 후 12주차의 ACR20, ACR50 및 ACR70 반응을 도시한다(*P<0.05; **P<0.01; ***P<0.001 위약 대비; 변형된 예정 치료 집단, NRI 누락 값).

도 42a 내지 도 42d는 활동성 류머티스 관절염 및 메토트랙세이트에 대한 부적절한 반응을 갖는 대상체에 위약 또는 다양한 투여량의 화합물 1을 투여한 후의, 시간 경과에 따른 ACR20(도 42a, NRI 분석), ACR50(도 42b, NRI 분석) 및 ACR70(도 42c, NRI 분석) 반응 또는 기준선으로부터의 DAS28(CRP)의 평균 변화(도 42d, 관찰 케이스)를 도시한다(*P<0.05; **P<0.01; ***P<0.001 위약 대비; 변형된 예정 치료 집단).

도 43a 및 43b는 활동성 류머티스 관절염 및 메토트랙세이트에 대한 부적절한 반응을 갖는 대상체에 위약 또는 다양한 투여량의 화합물 1을 투여한 후, 12주차에 3.2 이하 또는 2.6 미만의 DAS28(CRP) 점수(도 44a) 또는 10 이하 또는 2.8 이하의 CDAI)를 달성한 대상체를 도시한다(*P<0.05; **P<0.01; ***P<0.001 위약 대비; 변형된 예정 치료 집단(NRI)). 도 43a 및 43b에서, 하위 숫자는 컷오프 값 둘 모두를 달성한 대상체의 백분율을 나타내고, 중위 숫자는 엄격도가 낮은 컷오프 값을 달성하였으나, 엄격도가 높은 컷오프 값은 달성하지 못한 대상체의 백분율을 나타내며, 상위 숫자는 어느 하나의 컷오프 값을 달성한 환자의 백분율을 나타낸다.

도 44a 내지 도 44c는 활동성 류머티스 관절염 및 메토트랙세이트에 대한 부적절한 반응을 갖는 대상체에 위약 또는 다양한 투여량의 화합물 1을 투여한 후, 모든 대상체(도 44a), 기준선에 5 mg/mL 이하의 hsCRP를 갖는 대상체(도 44b) 및 기준선에 5 mg/mL 초과의 hsCRP를 갖는 대상체(도 44c)에서 처리 그룹에 의한 시간 경과에 따른 기준선으로부터의 헤모글로빈의 평균 변화를 도시한다(관찰된 데이터를 갖는 안전성 집단(누락 값이 산입되지 않음)).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0269] 서술된 본 기재내용은, 개시된 임의의 고체 상태 형태 또는 조성물의 제조 및 사용 단계 및 개시된 임의의 방법 또는 공정의 수행 단계를 포함하는 것으로, 본 발명을 개시하고, 당업자로 하여금, 본 발명을 실시할 수 있도록 하기 위한 실시예를 사용한다. 본 발명의 특허 범위는 청구범위에 의해 규정되며, 당업자에게 유발될 수 있는 다른 실시예를 포함할 수 있다. 이러한 다른 실시예는, 청구범위의 문자 그대로의 언어와 상이하지 않은 요소를 갖거나, 균등한 요소를 포함하는 경우, 청구범위의 범위 내에 있는 것으로 의도된다.

[0270] I. 정의

[0271] 이 섹션 및 전체 개시내용에서 사용되는 바와 같은 섹션 표제는 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

[0272] 수치 범위가 열거되어 있는 경우, 범위 내의 각각의 개재 수치는 동일한 정확도로 명시적으로 고려된다. 예를 들어, 범위 6 내지 9의 경우, 6 및 9 이외에 숫자 7 및 8이 고려되며, 범위 6.0 내지 7.0의 경우, 숫자 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9 및 7.0이 명시적으로 고려된다. 동일한 방식으로, 모든 인용 비율은 또한 더 광범위한 비율에 속하는 모든 하위 비율을 포함한다.

[0273] 단수형("a", "an" 및 "the")은 문맥상 명확하게 달리 지시되지 않는 한, 복수의 대상을 포함한다.

[0274] 용어 "약(about)"은 일반적으로, 당업자가 열거된 값과 균등한(즉, 동일한 기능 또는 결과를 갖는) 것으로 고려하는 범위의 수를 지칭한다. 많은 경우, 용어 "약"은 가장 최근사치의 유효 숫자로 반올림한 숫자를 포함할 수 있다.

[0275] 용어 "알킬"은 완전 포화 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 지칭한다. 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안되는 예시의 목적을 위해, 알킬의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 펜틸, 헥실 및 이들의 이성질체를 포함한다.

[0276] 용어 "알케닐"은, 하나 이상의 이중 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 포함하여, 2 내지 8개의 탄소를 함유하는 탄화수소 모이어티를 지칭한다. 알케닐의 비 제한적인 예는 에테닐, 프로페닐 및 부테닐이다.

[0277] 화합물에 적용되는 바와 같은 용어 "비정질"은, 물질이 분자 수준에서 장 범위 배열이 결여되고, 온도에 따라, 고체 또는 액체의 물리적 특성을 나타낼 수 있는 상태를 지칭한다. 통상적으로, 이러한 물질은 특유의 X-선 회절 패턴을 제공하지 않으며, 고체의 특성을 나타내지만, 더 정식으로는 액체로서 기재된다. 가열시, 통상적으로 2차 상 변화("유리 전이")를 특징으로 하는, 고상으로부터 액상으로의 변화가 발생한다.

[0278] 화합물에 적용되는 용어 "무수물"은, 화합물이 결정 격자 내에 구조적 물을 함유하지 않는 고체 상태를 지칭한다.

[0279] 용어 "아릴"은 모노-, 바이- 또는 트리사이클릭 방향족 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 예로는 페닐, 나프틸, 바이페닐 및 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸이 포함된다.

[0280] 문맥상 달리 요구되지 않는 한, 용어 "~들을 포함한다", "~를 포함한다" 및 "~를 포함하는"은, 이것이 배타적이 아닌 포괄적으로 해석되어야 하며, 본 출원인이 이들 단어 각각이 하기의 청구범위를 포함하여, 본 특허의 이해 시, 그와 같이 해석되도록 의도하는 기준 및 명확한 의미로 사용된다.

[0281] 화합물에 적용되는 용어 "결정질"은, 물질이 분자 수준에서 규칙적인 배열의 내부 구조를 가지며, 한정된 피크를 갖는 특유의 X-선 회절 패턴을 제공하는 고체 상을 지칭한다. 이러한 물질은, 충분히 가열되는 경우, 또한, 액체의 특성을 나타낼 것이나, 고체로부터 액체로의 변화는 통상적으로 1차 상 변화("용융점")를 특징으로 한다.

[0282] 용어 "결정질 순도"는 본 출원에 기재된 분말 X-선 회절 분석 방법에 의해 결정된 바와 같은 화합물의 특정 결정질 형태에 관한 화합물의 결정질 순도를 의미한다.

[0283] 본 출원 전반에 걸쳐 사용되는 바와 같은 용어 "결정화"는 화합물의 제조에 관한 적용 가능한 상황에 따라 결정화 및/또는 재결정화를 지칭할 수 있다.

[0284] 용어 "약제학적으로 허용 가능한"(예를 들어, "약제학적으로 허용 가능한 염" 또는 "약제학적으로 허용 가능한 희석제"의 열거시)은 인간 대상체에의 투여에 상용될 수 있는 물질을 지칭하며, 예를 들어, 이러한 물질은 바람직하지 않은 생물학적 효과를 야기하지 않는다. 약제학적으로 허용 가능한 염의 예는 문헌[Stahl and Wermuth(Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)의 "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use"]에 기재되어 있다. 약제학적으로 허용 가능한 부형제의 예는 문헌["Handbook of Pharmaceutical Excipients", Rowe et al., Ed. (Pharmaceutical Press, 7th Ed., 2012)]에 기재되어 있다.

[0285] 용어 "대상체"는 인간 대상체를 지칭한다.

[0286] 용어 "치료하는" 및 "치료"는 질환의 경감, 저해, 근절, 중증도의 감소, 발병률의 저하, 예방, 위험의 감소, 야기되는 손상의 진행의 지연 또는 발병의 지체 또는 질환을 앓고 있는 환자의 삶의 질의 개선을 지칭한다.

[0287] 용어 "Xantphos"은 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐을 지칭한다.

[0288] 약자 "2-Me THF"는 2-메틸 테트라하이드로푸란을 지칭한다.

[0289] 약자 "ACN"은 아세토니트릴을 지칭한다.

[0290] 약자 "AcOH"은 아세트산을 지칭한다.

[0291] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "$AUC_{24,ss}$"는 대상 약제의 투여 후, 0시간 내지 24시간의 정상 상태 혈장 농도 시간 곡선하 면적을 지칭한다. 용어 "$AUC_{12,ss}$"는 대상 약제의 투여 후, 0시간 내지 12시간의 정상 상태 혈장 농도 시간 곡선하 면적을 지칭한다.

[0292] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "AUC_{inf}"는 사다리꼴 공식을 사용하여 계산된 것으로서, 1회 투여량 후, 0시간 내지 무한대의 혈장 농도 시간 곡선하 면적을 지칭한다. $AUC_{inf} = AUC_t + C_{last}/k$, 상기 식에서, C_{last}는 최종 측정 농도이며, k는 계산된 최종 제거율 상수이다.

[0293] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "AUC_t"는 사다리꼴 공식을 사용하여 계산된 것으로서, 대상 약제의 투여 시간 내지 최종 측정 농도의 시간의 혈장 농도 시간 곡선하 면적을 지칭한다. "AUC_{24}"는 1회 투여량 후, 대상 약제의 투여 후의 0시간 내지 24시간의 혈장 농도 시간 곡선하 면적을 지칭한다.

[0294] 약자 "Bn"은 벤질을 지칭한다.

[0295] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "C_{12}"는 대상 약제의 1회 투여량 또는 지정 횟수의 투여량의 투여 후, 12시간째에 관찰된 대상 약제의 혈장 농도이다. 용어 "$C_{12,ss}$"는 정상 상태에서 측정된 바와 같은 C_{12}를 지칭한다.

[0296] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "C_{24}"는 대상 약제의 1회 투여량 또는 지정 횟수의 투여량의 투여 후, 24시간째에 관찰된 대상 약제의 혈장 농도이다. 용어 "$C_{24,ss}$"는 정상 상태에서 측정된 바와 같은 C_{24}를 지칭한다.

[0297] 약자 "Cbz"는 카복시벤질을 지칭한다.

[0298] 약자 "CDI"는 카보닐디이미다졸을 지칭한다.

[0299] 약자 "%CV"는 %로 표시되는 변이 계수를 지칭한다. %CV는 하기 식에 따라 계산된다: %CV =(SD/x) * 100, 상기 식에서, x는 평균 값이며, SD는 표준편차이다.

[0300] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "C_{max}"는 본 개시내용의 투여형 및 조성물과 같은 투여형 또는 약제학적 조성물의 1회 투여량 또는 지정 횟수의 투여량의 경구 섭취에 의해 생성되며, 본 명세서에서 ng/mL로 표시되는 것으로, T_{max}에서의 대상 약제의 혈장 농도를 지칭한다. 구체적으로 지정되지 않는 한, C_{max}는 전체 최대 관찰 농도를 지칭한다.

[0301] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "$C_{max,ss}$"는 투여 간격 동안의 대상 약제의 정상 상태 C_{max}를 지칭한다.

[0302] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "$C_{min,ss}$"는 투여 간격 동안의 대상 약제의 최소 정상 상태 혈장 농도를 지칭한다.

[0303] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "C_{trough}"는 정상 상태에서 투여 간격의 종료시 측정된 바와 같은 대상 약제의 저점 혈장 농도를 지칭한다.

[0304] 약자 "DBU"는 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데크-7-엔을 지칭한다.

[0305] 약자 "DCHA"는 디사이클로헥실아민을 지칭한다.

[0306] 약자 "DCM"은 디클로로메탄을 지칭한다.

[0307] 약자 "DIPEA"는 디이소프로필에틸아민을 지칭한다.

[0308] 약자 "DMA"는 디메틸아세트아미드, 또는 N,N-디메틸아세트아미드을 지칭한다.

[0309] 약자 "DMAP"는 4-디메틸아미노피리딘을 지칭한다.

[0310] 약자 "DSC"는 시차 주사 열량계를 의미한다.

[0311] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "사용 환경으로의 진입"은 본 개시내용의 제형과, 이것이 투여되는 대상체의 위액 또는 위액을 자극할 것으로 의도되는 유체의 접촉을 의미한다.

[0312] 약자 "$EtB(OH)_2$"는 에틸 보론산을 지칭한다.

[0313] 약자 "EtOAc"은 에틸 아세테이트를 지칭한다.

[0314] 약자 "$Fe(acac)_3$"는 철(III) 아세틸아세토네이트를 지칭한다.

[0315] 약자 "HDPE"는 고밀도의 폴리에틸렌을 지칭한다.

[0316] 약자 "HOAc"은 아세트산을 지칭한다.

[0317] 약자 "HPMC"는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스을 지칭한다.

[0318] 약자 "IPAc"은 이소프로필 아세테이트를 지칭한다.

[0319] 약자 "KOtBu"은 포타슘 3급-부톡사이드을 지칭한다.

[0320] 약자 LiOtBu"은 리튬 3급-부톡사이드을 지칭한다.

[0321] 약자 "Me_3SOCl"은 트리메틸술폭소늄 클로라이드을 지칭한다.

[0322] 약자 "MeOH" 및 "EtOH"은 각각 메탄올 및 에탄올을 지칭한다.

[0323] 약자 "MS"는 질량 분광분석을 의미한다.

[0324] 약자 "MTBE"는 메틸 3급-부틸 에테르를 지칭한다.

[0325] 약자 "MTX"는 메토트랙세이트를 지칭한다.

[0326] 약자 "NatOBu" 또는 "NaOtBu"은 소듐 3급-부톡사이드를 지칭한다.

[0327] 약자 "$Ni(acac)_2$"는 니켈(II) 아세틸아세토네이트를 지칭한다.

[0328] 약자 "NMM"은 N-메틸 모르폴린을 지칭한다.

[0329] 약자 "Pd/C"는 탄소 상 팔라듐을 지칭한다.

[0330] 약자 "$PdCl_2(dppf)$"는 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)을 지칭한다.

[0331] 약자 "$PdCl_2(Ph_3P)_2$"는 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드를 지칭한다.

[0332] 약자 "$Pd(OAc)_2$"는 팔라듐(II) 아세테이트를 지칭한다.

[0333] 약자 "$Pd(OH_2)/C$"는 탄소 상 수산화팔라듐을 지칭한다.

[0334] 약자 "PFPAA"는 펜타플루오로프로피온산 무수물을 지칭한다.

[0335] 약자 "pTsOH"은 p-톨루엔술폰산을 지칭한다.

[0336] 약자 "PVA"는 폴리비닐 아세테이트를 지칭한다.

[0337] 약자 "PXRD"는 분말 X-선 회절을 의미한다.

[0338] 약자 "(S)-Segphos $Ru(OAc)_2$" 또는 "$Ru(OAc)_2$-Segphos"는 디아세테이토[(S)-(-)5,5'-비스(디페닐포스피노)-4,4'-bi-1,3-벤조디옥솔]루테늄(II)를 지칭한다.

[0339] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "$t_{1/2}$"은 대상 약제의 1회 투여량 또는 지정 횟수의 투여량의 경구 섭취 후의 대상 약제의 최종 반감기를 지칭한다. 용어 "$t_{1/2,ss}$"는 정상 상태에서 측정된 바와 같은 최종 반감기를 지칭한다.

[0340] 약자 "TEA"는 트리에틸아민을 지칭한다.

[0341] 약자 "TFAA"는 트리플루오로아세트산 무수물을 지칭한다.

[0342] 약자 "TF_2O"는 트리플루오로메탄술폰 무수물을 지칭한다.

[0343] 약자 "TGA"는 열중량 분석을 의미한다.

[0344] 약자 "TGA-MS"는 열중량 분석-질량 분광분석계를 의미한다.

[0345] 약자 "THF"는 테트라하이드로푸란을 지칭한다.

[0346] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "T_{max}"는 대상 약제의 1회 투여량 또는 지정 횟수의 투여량의 경구 섭취 후의 대상 약제의 피크 혈장 농도까지의 시간을 지칭한다.

[0347] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "$T_{max,ss}$"는 정상 상태에서 대상 약제의 경구 섭취 후의 대상 약제의 피크 혈장 농도까지의 시간을 지칭한다.

[0348] 약자 "TMS"는 트리메틸실릴을 지칭한다.

[0349] 용어 "트리플레이트(triflate)"는 트리플루오로메탄술포네이트를 지칭한다.

[0350] 약자 "v/v"는 용적/용적을 지칭한다.

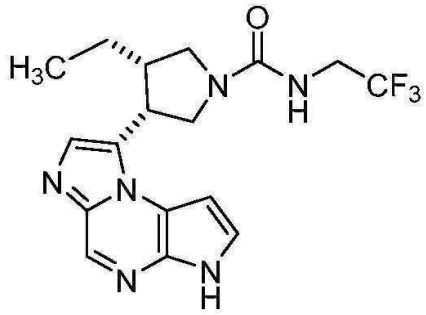
[0351] 약자 "w/w"는 중량/중량을 지칭한다.

[0352] 단지 명확성 및 편의상 목적을 위해, 약제 투여 또는 용해 시험의 개시 시간의 경우, 제로(0)시간(t=0시간)으로서 지정되고, 투여 후의 시간의 경우, 적절한 시간 단위, 예를 들어, t=30분 또는 t=2시간, 등으로 지정되는 방식이 본 명세서에서 사용된다.

[0353] II. (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드(화합물 1) 및 중간체의 제조 공정

[0354] 본 개시내용은 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드(본 명세서에서 "화합물 1" 또는 "화합물 1 유리염기"로 지칭됨)의 개선된 제조 공정, 화합물 1의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 화합물 1의 제조에 사용되는 중간체에 관한 것이다. 화합물 1은 하기

에 도시된 구조를 갖는다:



[0355] .

[0356] 본 화합물의 제조 및 사용 방법은, 예를 들어, 본 출원에서 참조로 포함되는 국제 출원 WO 2011/068881A1에 기재되어 있다.

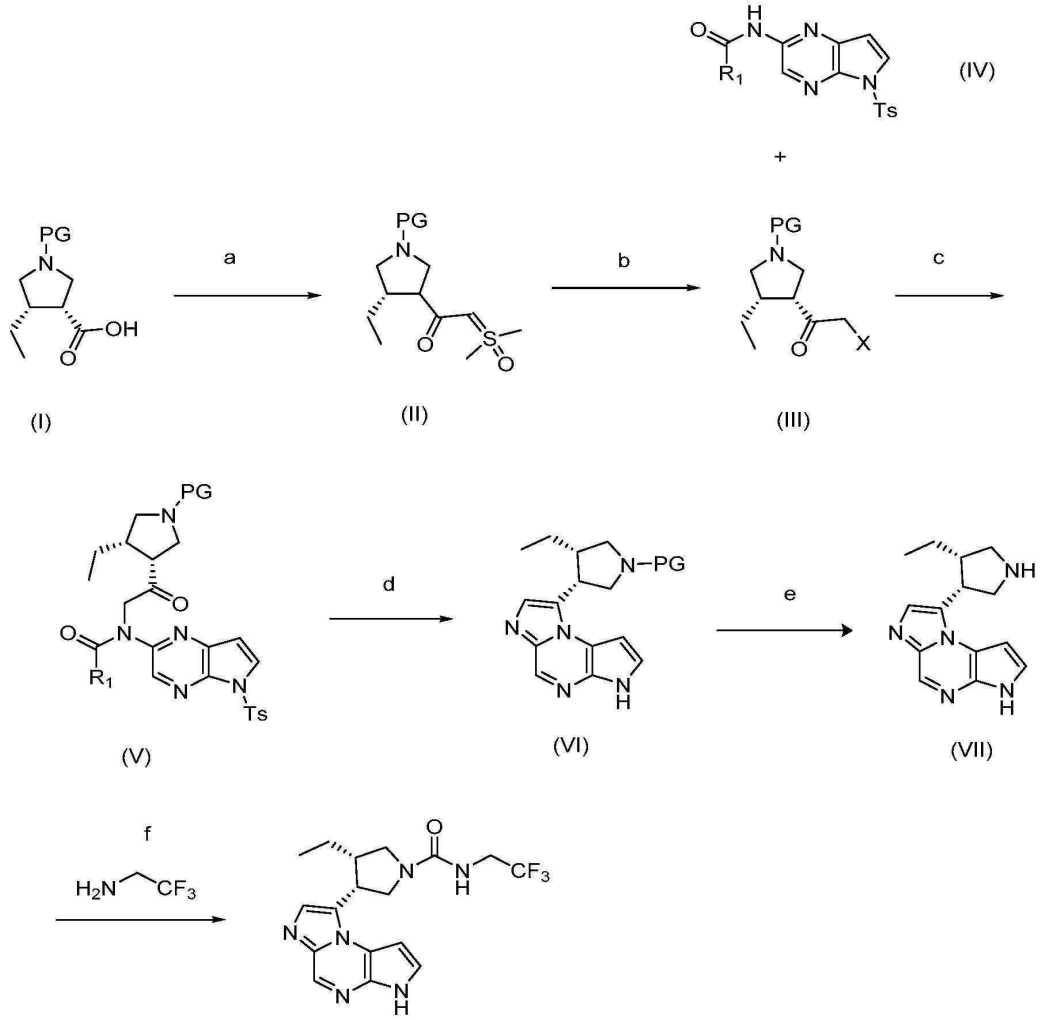
[0357] 종래에 개시된 화합물 1 및 그의 약제학적으로 허용 가능한 염의 제조 공정은 몇 가지 단점을 갖는다. 특히, 이들 공정은 트리메틸실릴디아조메탄 또는 디아조메탄과 같은 특히 위험한 시약의 사용을 포함하고/포함하거나, 결정질 산물을 생성하지 않는다. 본 개시내용의 공정은, 이러한 위험한 시약의 사용을 피하고, 정제를 지원하는 결정질 중간체를 생성함으로써, 이러한 단점을 극복한다.

[0358] 본 개시내용의 화합물은 반응식 I 내지 XVI에 예시된 것과 같은 합성 변환을 사용하여 제조될 수 있다. 출발 물질은 상업적으로 구매 가능하며, 본 명세서에 기재된 절차, 문헌 절차 또는 유기 화학 분야의 당업자에 잘 인식되어 있는 절차에 의해, 제조될 수 있다(예를 들어, 문헌[Larock, R.C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd edition", 1999, Wiley-VCH or Greene, T.W. and Wuts, P.G.M. "Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition", 1999, Wiley-Interscience] 참조).

[0359] A. 화합물 1의 제조

[0360] 일 양태에서, 본 개시내용은 화합물 1, 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염의 제조 공정에 관한 것이다. 화합물 1의 제조 공정이 반응식 I에 예시되어 있다. 보호된 (3R,4S)-4-에틸피롤리딘-3-카복실산(I) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 트리메틸술폭소늄 클로라이드와 반응시킴으로써, 황 일리드(II)를 제공한다. 황 일리드(II)를 LiX 및 술폰산과 접촉시킴으로써, 상응하는 할로메틸 케톤(III)을 생성시킨다. 염기의 존재하에 (III)을 (IV)와 반응시킴으로써, (V)를 생성시킨다. 과불화 산 무수물 및 유기 염기의 존재하에 (V)를 고리화하여 (VI)을 생성시킨다. 보호기를 제거하고, 탈보호된 화합물을 산과 접촉시킴으로써, (VII)의 약제학적으로 허용 가능한 염을 생성시킨다. (VII)의 약제학적으로 허용 가능한 염을 2,2,2-트리플루오로에틸아민과 반응시킴으로써, 화합물 1을 생성시킨다.

[0361] 반응식 I



[0362]

[0363] 상기 식에서,

[0364] PG는 보호기이고;

[0365] X는 Br 또는 Cl이고;

[0366] R_1은 알킬, 아릴 및 $-OR_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

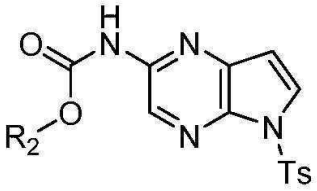
[0367] R_2는 알킬이며;

[0368] Ts는 토실이다.

[0369] 보호기는 당업계에 인식되어 있는 임의의 적절한 보호기일 수 있다. 일부 구현예에서, 보호기는 카복시벤질, *p*-메톡시벤질 카보닐, 벤질, *p*-메톡시벤질 및 3,4-디메톡시엔질로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 구현예에서, 보호기는 카복시벤질이다.

[0370] 또 다른 구현예에서, R_1은 $-OR_2$이고, R_2는 메틸 또는 에틸이다. 이러한 구현예에서, 화학식 (IV)의 화합물은 화학식 (IVa)의 화합물이며:

[0371] [화학식 IVa]

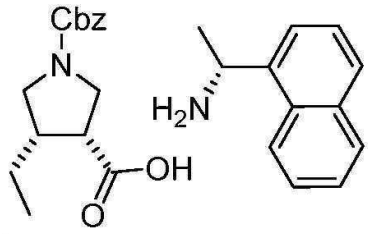


[0372]

[0373] 상기 식에서, R_2는 메틸 또는 에틸이다. 놀랍게도, R_2가 메틸 또는 에틸인 경우, 화학식 (V)의 화합물 및 후속 하류 화합물은 결정질 고체로서 단리될 수 있으며, 이는 이들 중간체의 정제를 지원한다는 것이 발견되었다. 이와 달리, R_2가 t-부틸인 화합물을 사용하는 종래에 공지된 공정은, 비정질 고체로서 단리되는 화학식 (V)의 화합물의 형성을 야기한다.

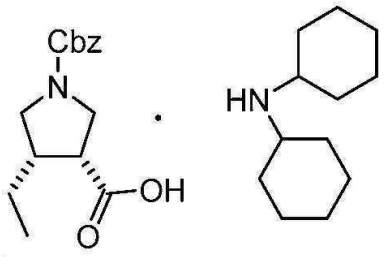
[0374] 특정 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물 중 하나의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염은 단계 (a)의 반응에 사용된다. 일 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염은 나프탈렌에탄 아민 염 (Ia) 및 디사이클로헥실아민 염 (Ib)로 이루어진 군으로부터 선택되고, Cbz는 카복시벤질이다.

[0375] [화학식 Ia]



[0376]

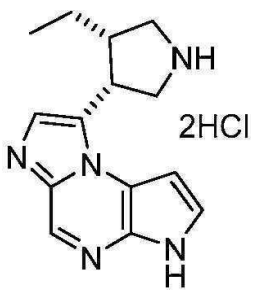
[0377] [화학식 Ib]



[0378] .

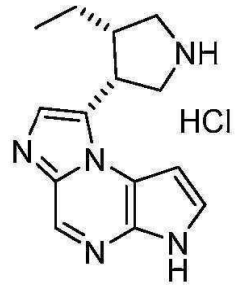
[0379] 일 구현예에서, 화합물 (VII)의 약제학적으로 허용 가능한 염은 (VIIa), (VIIb) 및 (VIIc)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0380] [화학식 VIIa]



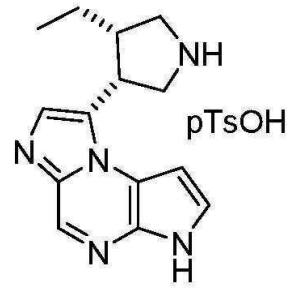
[0381] ,

[0382] [화학식 VIIb]

[0383] 

,

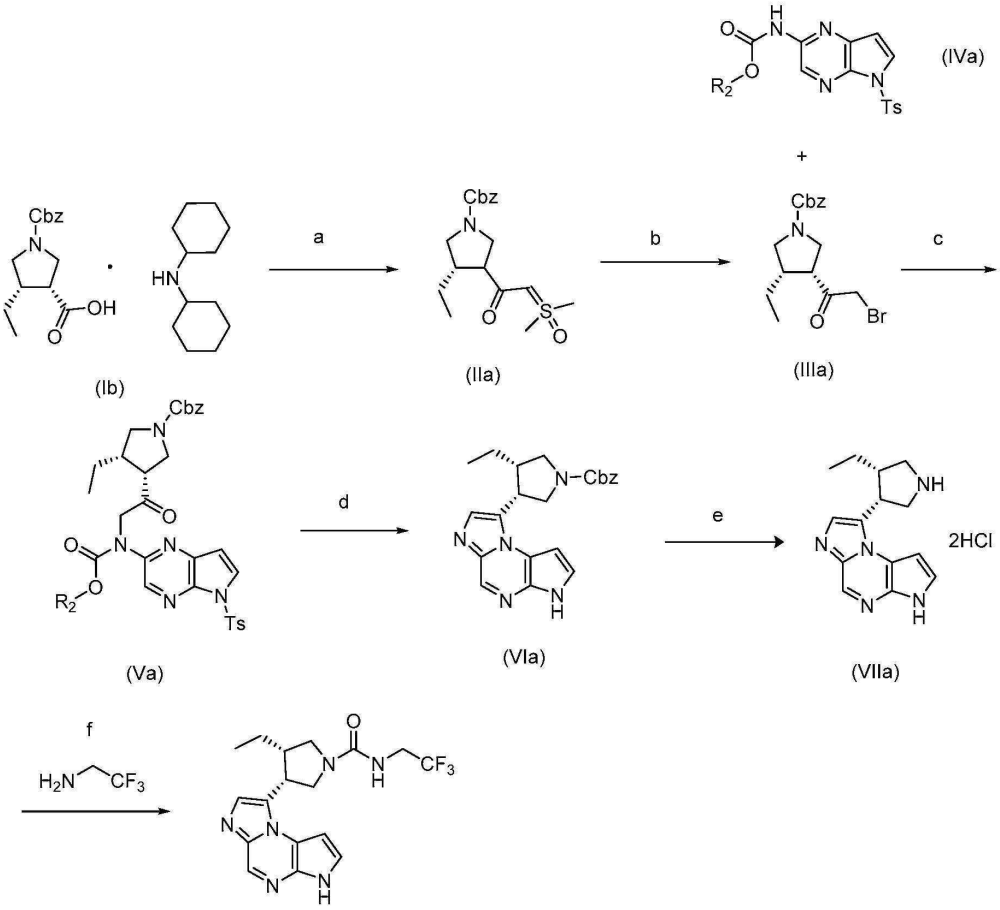
[0384] [화학식 VIIc]

[0385] 

.

[0386] 화합물 1의 또 다른 제조 공정이 반응식 Ia에 예시되어 있다. 카보닐디이미다졸 및 강염기의 존재하에 (3R,4S)-1-((벤질옥시)카보닐)-4-에틸피롤리딘-3-카복실레이트 디사이클로헥실아민 염 (Ib)을 트리메틸술폭소늄 클로라이드와 반응시킴으로써, 황 일리드(IIa)를 제공한다. 황 일리드(IIa)를 브롬화리튬 및 술폰산과 접촉시킴으로써, 상응하는 브로모메틸 케톤(IIIa)을 생성시킨다. 리튬 3급-부톡사이드의 존재하에 (IIIa)를 알킬 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일카바메이트(IVa)와 반응시킴으로써, (Va)를 생성시킨다. 과불화 산 무수물 및 유기 염기의 존재하에 (Va)를 고리화하여, (VIa)를 생성시킨다. 카복시벤질 보호기를 제거하고, 탈보호된 화합물을 염산과 접촉시킴으로써, 약제학적으로 허용 가능한 염 (VIIa)을 생성시킨다. 약제학적으로 허용 가능한 염 (VIIa)을 2,2,2-트리플루오로에틸아민과 반응시킴으로써, 화합물 1을 생성시킨다.

[0387] 반응식 Ia



[0388]

[0389] 상기 식에서,

[0390] Cbz는 카복시벤질이고;

[0391] Ts는 토실이고;

[0392] R_2는 메틸 또는 에틸이다.

[0393] 반응식 I 및 Ia의 단계 (a)에서의 반응은 일반적으로 커플링제, 예를 들어, 카보닐디이미다졸(CDI) 및 강염기의 존재하에 달성된다. 강염기는, 예를 들어, 포타슘 3급-부톡사이드, 소듐 3급-부톡사이드, 또는 이들의 조합일 수 있다. 단계 (a) 반응은 테트라하이드로푸란, 물 및 메틸 3급-부틸 에테르를 포함하지만, 이에 제한되지 않는 임의의 적절한 용매 중에서 수행될 수 있다. 일 구현예에서, 반응은 카보닐디이미다졸 및 포타슘 3급-부톡사이드의 존재하에 수행한다.

[0394] 더욱 특히, 특정 구현예에서, 용매 중 화학식 (I), (Ia), 또는 (Ib)의 화합물의 용액을 용매 중 CDI의 슬러리에 서서히 첨가하고(예를 들어, 30분 동안), 생성된 혼합물을 실온에서 30분 내지 12시간, 통상적으로 약 1시간 동안 교반한다. 내부 온도를 -1℃ 미만으로 유지시키면서, 생성된 용액을 트리메틸술폭소늄 클로라이드, 강염기 및 용매의 현탁액에 서서히 첨가한다(예를 들어, 15분 동안). 또 다른 구현예에서, 반응을 켄칭하고, 생성된 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물을 단계 (b) 전에 단리한다.

[0395] 일부 구현예에서, 단계 (a)의 반응은 (Ia) 또는 (Ib)를 산과 접촉시킨 후, 아민을 추출하기 위해, 트리메틸술폭소늄 클로라이드와 반응시킴으로써, 화학식 (I)의 화합물을 얻는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 적절한 산은 임의의 무기산 또는 유기산, 예를 들어, 인산, 염산(HCl), 아세트산(HOAc), 시트르산 등을 포함한다. 본 명세서에 기재된 바와 같이, 화학식 (I)의 화합물은 후속하여 적절한 용매 중에 넣어, 트리메틸술폭소늄 클로라이드와 반응시킬 수 있다. 일 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염은 단계 (a)에서 사용되고, 이러한 약제학적으로 허용 가능한 염은 (Ia) 또는 (Ib)이며, 단계 (a)의 반응은 실시예 3의 단계 A에 제시된 절차에 따라 수행한다.

[0396] 반응식 I 및 Ia의 단계 (b)에서, 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물을 LiX 및 술폰산과 접촉시킴으로써, 각각 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물을 형성시킨다. 일 구현예에서, 술폰산은 메탄술폰산 및 p-톨루엔술폰산으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 술폰산은 p-톨루엔술폰산이다. LiX는 브롬화리튬 및 염화리튬으로부터 선택될 수 있다. 일 구현예에서, LiX는 브롬화리튬이다. 일 구현예에서, 반응은 브롬화리튬 및 p-톨루엔술폰산 중에서 수행한다. 단계 (b)의 반응은 테트라하이드로푸란, 에틸 아세테이트, 헵탄, 에탄올, 물 및 이들의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 임의의 적합한 용매 중에서 수행될 수 있다.

[0397] 더욱 특히, 특정 구현예에서, 용매 중 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물 및 LiX의 용액에 술폰산을 첨가한다. 생성된 혼합물을 약 35℃ 내지 약 65℃까지 가온시키고, 밤새 교반한다. 일 구현예에서, 혼합물을 약 40℃까지 가온시키고, 밤새 교반한다. 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 세척한다. 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물을 단리하거나, 선택적으로 정제 단계 없이 다음 단계에서 사용할 수 있다.

[0398] 반응식 I 및 Ia의 단계 (c)에서, 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물을 화학식 (IV) 또는 (IVa)의 화합물(본 명세서에 기재된 바와 같이 제조됨)과 반응시킨다. 단계 (c) 반응은 염기, 예를 들어, 리튬 3급-부톡사이드, 소듐 3급-부톡사이드, 또는 이들의 조합의 존재하에 수행한다. 일 구현예에서, 염기는 리튬 3급-부톡사이드이다. 단계 (c)의 반응은 디메틸아세트아미드, 테트라하이드로푸란, 디클로로메탄, 에틸 아세테이트, 헵탄 및 이들의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 임의의 적절한 용매 중에서 수행될 수 있다.

[0399] 더욱 특히, 특정 구현예에서, 용매 중 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물의 냉각된 현탁액에 염기를 첨가한다. 생성된 용액을 약 30분 내지 약 12시간, 또는 약 30분 동안 교반하고, 약 -20℃ 내지 약 0℃ 또는 약 -10℃까지 냉각시킨다. 일 구현예에서, 용액을 약 30분 동안 교반하고, 약 -20℃ 내지 약 0℃까지 냉각시킨다. 용매 중 화학식 (IV) 또는 (IVa)의 화합물의 용액을 서서히 첨가하고(예를 들어, 30분 동안), 생성된 혼합물을 약 30분 내지 약 6시간, 또는 약 30분 동안, 약 -20℃ 내지 약 0℃, 또는 약 -10℃의 온도에서 교반한다. 일 구현예에서, 용매 중 화학식 (IV) 또는 (IVa)의 화합물의 용액을 첨가한 후, 생성된 혼합물을 약 30분 동안 약 -10℃의 온도에서 교반한다. 일 구현예에서, 반응을 켄칭하고, 일부 구현예에서, 생성된 산물 (V) 또는 (Va)를 단계 (d) 전에 단리한다.

[0400] 반응식 I 및 Ia의 단계 (d)에서, 화학식 (V) 또는 (Va)의 화합물을 과불화 산 무수물 및 유기 염기와 접촉시킴으로써, 화학식 (VI) 또는 (VIa)의 화합물을 형성시킨다. 적절한 유기 염기의 비제한 예는 피리딘, 트리에틸아민 및 이들의 조합을 포함한다. 적절한 과불화 산 무수물의 예는 트리플루오로아세트산 무수물, 펜타플루오로프로피온산 무수물, 헵타플루오로부티르 무수물 및 이들의 조합을 포함한다. 특정 구현예에서, 유기 염기는 피리딘 및 과불화 산 무수물은 트리플루오로아세트산 무수물이다. 다른 구현예에서, 유기 염기는 트리에틸아민 및 과불화 산 무수물은 펜타플루오로프로피온산 무수물이다. 단계 (d)에서 사용하기에 적절한 용매는 아세토니트릴, 톨루엔 및 이들의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0401] 더욱 특히, 특정 구현예에서, 유기 염기 및 과불화 산 무수물을 용매 중의 화학식 (V) 또는 (Va)의 화합물의 용액에 충전시킨다. 생성된 혼합물을 약 55℃ 내지 약 75℃, 또는 약 55℃까지 가온시키고, 약 4시간 내지 약 18시간, 또는 약 6시간 동안 교반한다. 일 구현예에서, 과불화 산 무수물 및 화학식 (V) 또는 (Va)의 화합물의 혼합물을 약 55℃까지 가온시키고, 약 4시간 내지 약 18시간 동안 교반한다. 일 구현예에서, 혼합물을 약 6시간 동안 교반한다. 반응의 완료 시에, 일부 구현예에서, 반응 혼합물을 냉각시키고, 농축한 후, 수산화물 용액과 접촉시킴으로써, 과량의 시약을 켄칭하고, 토실 보호기를 제거할 수 있다. 적절한 수산화물 용액은 수산화나트륨(NaOH) 용액, 수산화칼륨(KOH) 용액 등을 포함한다. 생성된 혼합물을 약 55℃에서 약 30분 내지 약 8시간 동안을 포함하여, 실온 내지 약 85℃까지 교반할 수 있다. 일 구현예에서, 혼합물을 약 1시간 동안 교반한다. 완료시에, 단계 (e) 전에, 용매를 선택적으로 제거하고, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 또는 다른 적절한 용매로 교체할 수 있다.

[0402] 반응식 I 및 Ia의 단계 (e)에서, 화학식 (VI) 또는 (VIa)의 화합물을 탈보호시키고, 화합물 (VII), 예를 들어, (VIIa), (VIIb), 또는 (VIIc)의 약제학적으로 허용 가능한 염을 형성시킨다. 화학식 (VI) 또는 (VIa)의 화합물의 보호기는 당업계에 인식되어 있는 임의의 적절한 수단을 사용하여 제거할 수 있다. 일 구현예에서, 탈보호는 수소 압력 하에 화학식 (VI) 또는 (VIa)의 화합물을 탄소 상의 팔라듐(예를 들어, Pd/C 또는 $Pd(OH_2)$/C)과 접촉시킴으로써, 이루어진다. 다른 구현예에서, 탈보호는 화학식 (VI) 또는 (VIa)의 화합물을 산과 접촉시킴으로써, 이루어진다. 적절한 산의 비제한적 예는 염산(HCl), 브롬화수소산(HBr), 아세트산 중 브롬화수소산(예를 들어, HBr/HOAc) 등을 포함한다. 다른 구현예에서, 탈보호는 화학식 (VI) 또는 (VIa)의 화합물을, 예를 들어, 약 50℃를 포함하여, 실온 내지 약 85℃의 온도에서의 가열에 적용함으로써, 이루어진다. 탈보호시에, 화학식 (VII)의

화합물을 적절한 산(예를 들어, 염산 또는 p-톨루엔술폰산)과 접촉시킴으로써, 약제학적으로 허용 가능한 염을 형성시킨다.

[0403] 단계 (e)는 에탄올, 이소프로필 아세테이트, 에틸 아세테이트 및 이들의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 임의의 적절한 용매 중에서 이루어질 수 있다.

[0404] 더욱 특히, 일부 구현예에서, 용매 중의 화학식 (VI) 또는 (VIa)의 화합물 및 탄소 상의 팔라듐을 약 1 psig 내지 약 100 psig의 수소 압력 하에서 혼합한다. 또 다른 구현예에서, 수소 압력은 약 20 psig이다. 혼합물을 약 50℃를 포함하여, 약 20℃ 내지 약 85℃에서 약 16시간을 포함하여, 약 2시간 내지 약 24시간 동안 아지테이션시킨다. 일 구현예에서, 혼합물을 약 20℃ 내지 약 80℃에서 약 16시간 동안 아지테이션시킨다. 일 구현예에서, 혼합물은 약 50℃에서 약 16시간 동안 아지테이션시킨다. 반응의 완료시에, 반응 혼합물을 냉각하고, 여과한 후, 적절한 산을 첨가한다. 생성된 염을 단계 (f) 전에 선택적으로 단리한다.

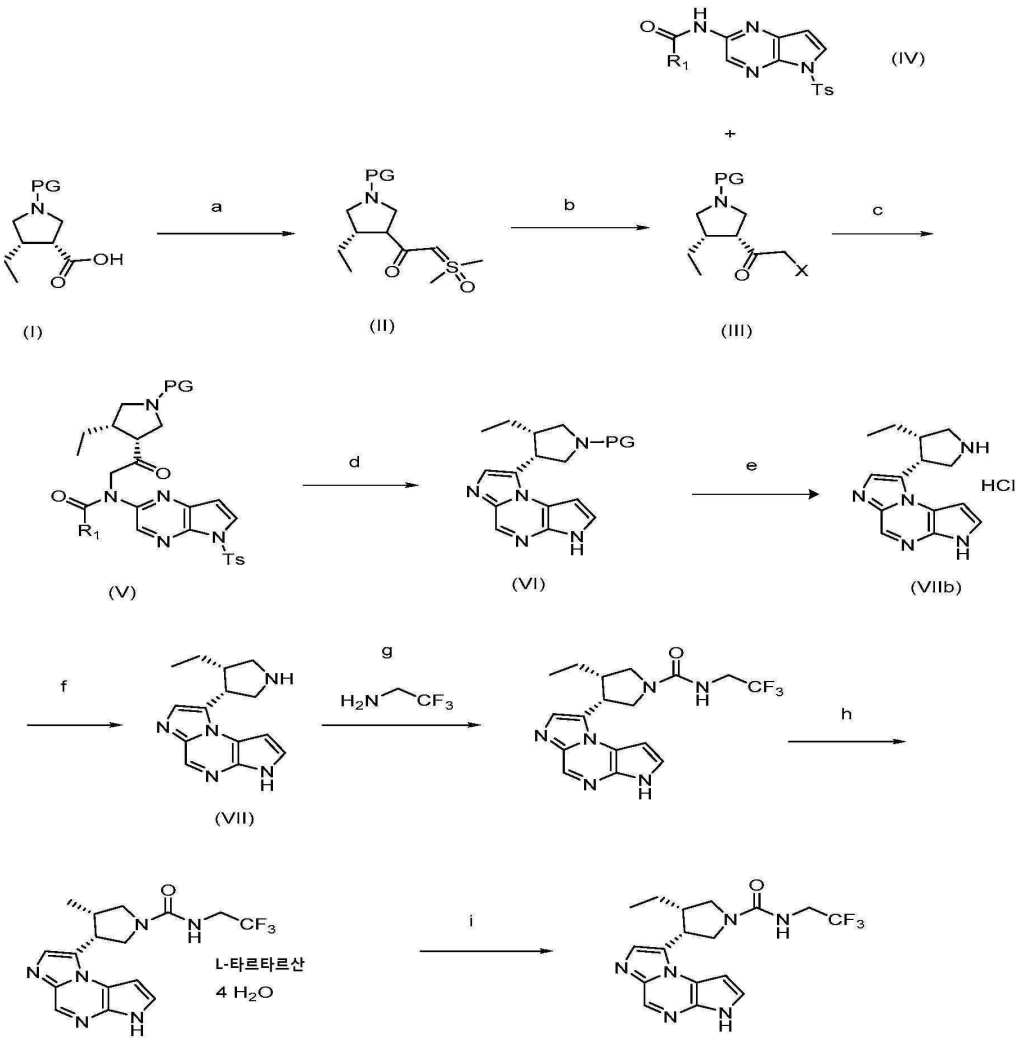
[0405] 단계 (f)에서, 단계 (e)에서 생성된 염을 2,2,2-트리플루오로에틸아민과 반응시킴으로써, 화합물 1을 생성시킨다. 단계 (f) 반응은 커플링제, 예를 들어, 카보닐디이미다졸(CDI) 및 선택적으로 완충제, 예를 들어, 디칼륨 인산염, 수산화칼륨 및 이들의 조합의 존재하에 수행한다. 일 구현예에서, 단계 (f) 반응은 CDI, 디칼륨 인산염 및 수산화칼륨의 존재하에 수행한다. 단계 (f) 반응은 테트라하이드로푸란, 에틸 아세테이트, 헵탄, 에탄올, 물 및 이들의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 임의의 적절한 용매 중에서 수행할 수 있다.

[0406] 더욱 특히, 특정 구현예에서, 내부 온도를 30℃ 미만으로 유지하면서, 용매 중 CDI의 슬러리에 2,2,2-트리플루오로에틸 아민을 서서히 첨가한다(예를 들어, 20분 동안). 생성된 용액을 약 10분 내지 약 12시간 동안, 일 구현예에서 약 1시간 동안 교반하여, 이미다졸라이드 용액을 형성시킨다. 용매 및 완충제 중의 단계 (e)로부터의 약제학적으로 허용 가능한 염의 2상 혼합물의 pH를, 염기를 첨가함으로써, 약 7 내지 약 11로, 일 구현예에서는 약 9로 조정한다. 이미다졸라이드 용액을 첨가하고, 약 30분 내지 약 18시간 동안 염기를 일 분량씩 첨가함으로써, 약 9의 pH로 유지하면서, 생성된 혼합물을 약 25℃에서 혼합한다. 일 구현예에서, 약 1시간 동안 염기를 일 분량씩 첨가함으로써, 약 9의 pH로 유지하면서, 이미다졸라이드 용액의 첨가 후 형성된 혼합물을 약 25℃에서 혼합한다. 일 구현예에서, 완료시에, 반응을 켄칭하고, 생성된 산물을 단리한다.

[0407] 일 구현예에서, 화합물 1은 반응식 Ia에 제시된 공정에 따라 제조된다. 특정 구현예에서, 이러한 공정은 본 명세서의 반응식 V에 제시된 공정에 따른 (Ib)의 제조 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0408] 화합물 1의 대안적 제조 공정이 반응식 II에 예시되어 있다. 보호된 (3R,4S)-4-에틸피롤리딘-3-카복실산(I) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 트리메틸술폭소늄 클로라이드와 반응시킴으로써, 황 일리드(II)를 제공한다. 황 일리드(II)를 LiX 및 술폰산과 접촉시킴으로써, 상응하는 할로메틸 케톤(III)을 생성시킨다. 염기의 존재하에 (III)을 (IV)와 반응시킴으로써, (V)를 생성시킨다. 과불화 산 무수물 및 유기 염기의 존재하에 (V)를 고리화하여 (VI)를 생성시킨다. 보호기를 제거하고, 탈보호된 화합물 (VII)(도시되지 않음)을 염산과 접촉시킴으로써, 약제학적으로 허용 가능한 염 (VIIb)을 생성시킨다. 약제학적으로 허용 가능한 염 (VIIb)을 유리염기 (VII)로 전환시킴으로써, 2,2,2-트리플루오로에틸아민 화합물 1을 생성시킨다. 화합물 1을 L-타르타르산과 접촉시킴으로써, 상응하는 타르타르산염을 형성시킨 후, 화합물 1 유리염기를 형성시킨다.

[0409] 반응식 II



[0410]

[0411] 상기 식에서, PG, Ts, X 및 R_1은 상기에서 규정된 바와 같다.

[0412] 보호기는 당업계에 인식되어 있는 임의의 적절한 보호기일 수 있다. 일부 구현예에서, 보호기는 카복시벤질, *p*-메톡시벤질 카보닐, 벤질, *p*-메톡시벤질 및 3,4-디메톡시엔질로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 보호기는 카복시벤질이다.

[0413] 일 구현예에서, R_1은 $-OR_2$이고, R_2는 에틸 또는 메틸이다.

[0414] 특정 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염은 단계 (a)의 반응에서 사용된다. 일 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염은 나프탈렌에탄 아민 염 (Ia) 및 디사이클로헥실아민 염 (Ib)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0415] 반응식 II의 단계 (a) 내지 (e)는 반응식 I에 대해 전술된 바와 같이 수행되며, 화학식 (VI)의 화합물의 탈보호 후, 탈보호된 화합물 (VII)을 염산과 접촉시킴으로써, 약제학적으로 허용 가능한 염 (VIIb)을 형성시킨다.

[0416] 반응식 II의 단계 (f)에서, 염 (VIIb)를 염기와 접촉시킴으로써, 상응하는 유리염기(VII)을 형성시킨다. 적절한 염기는 수산화물, 예를 들어, 수산화나트륨, 수산화칼륨 등 및 이들의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일 구현예에서, 염기는 수산화나트륨이다. 단계 (f)의 반응은 물을 단독으로 THF, 2-메틸 테트라하이드로푸란, 에탄올, 메탄올 등과 조합하여 포함하지만, 이에 제한되지 않는 임의의 적절한 물-함유 용매 중에서 수행될 수 있다.

[0417] 단계 (g)에서, 화합물 (VII)을 2,2,2-트리플루오로에틸아민과 반응시킴으로써, 화합물 1을 생성시킨다. 단계 (g) 반응은 커플링제, 예를 들어, CDI의 존재하에 수행한다. 반응식 II의 단계 (g)는 반응식 I의 단계 (f)에 대

해 상기에서 제시된 것과 유사한 조건하에서 그와 유사한 시약을 사용하여, 수행한다.

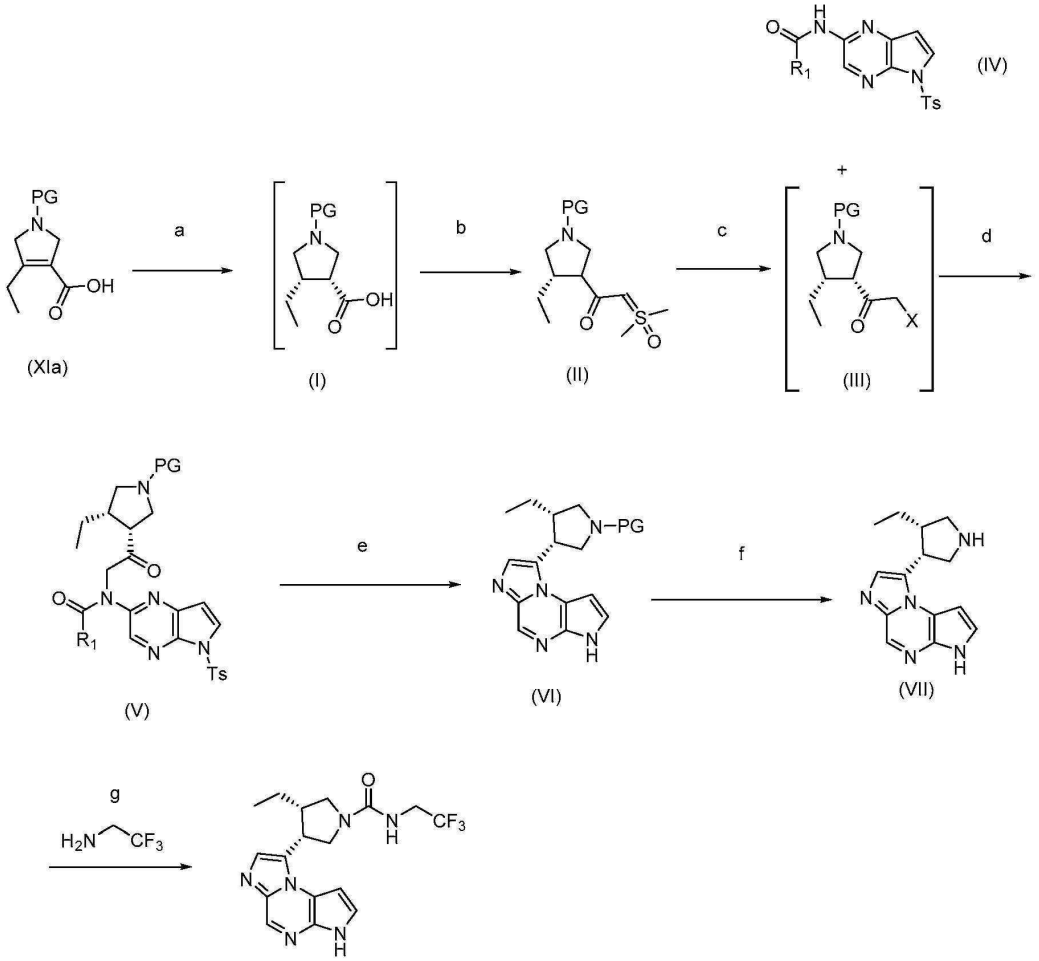
[0418] 반응식 II의 단계 (h)에서, 화합물 1을 L-타르타르산과 접촉시킴으로써, 상응하는 타르타르산염을 형성시킨다 (단계 (h)). 타르타르산염의 형성은 유리하게는 유리염기의 단리 전에, 불순물의 제거를 지원한다. 일 구현예에서, 단계 (i) 전에 타르타르산염의 건조 단계 없이, 실시예 8, 방법 B에 기재된 절차만을 사용하여 타르타르산염을 형성시킬 수 있다. 타르타르산염을 후속하여 유리염기 형태로 다시 전환시킴으로써(단계 (i)), 화합물 1을 생성시킨다. 특히, 단계 (i)에서, 타르타르산염을 염기, 예를 들어, 무기 염기와 접촉시킴으로써, 상응하는 유리염기를 생성시킬 수 있다. 적절한 염기는 중탄산나트륨, 탄산나트륨, 수산화나트륨, 탄산칼륨, 중탄산칼륨, 수산화칼륨 등, 또는 이들의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일 구현예에서, 타르타르산염을 중탄산나트륨 및 탄산나트륨과 접촉시킴으로써, 상응하는 유리염기를 생성시킨다.

[0419] 단계 (h)에 사용하기에 적절한 용매는 이소프로필 아세테이트, 메틸 3급-부틸 에테르, 물, 이소프로필 알콜 및 이들의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 단계 (i)에 사용하기에 적절한 용매는 에틸 아세테이트, 에탄올, 물 및 이들의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0420] 일부 구현예에서, 반응식 II의 단계 (d), (e), (g) 및 (h)의 산물은 후속 단계 전에 단리되지 않는다.

[0421] 화합물 1의 대안적 제조 공정이 반응식 III에 예시되어 있다. 화합물 (XIa)를 수소화함으로써, (I)를 생성시킨다. 보호된 (3R,4S)-4-에틸피롤리딘-3-카복실산(I)을 트리메틸술폭소늄 클로라이드와 반응시킴으로써, 황 일리드(II)를 제공한다. 황 일리드(II)를 HBr 또는 HCl의 무수 공급원과 접촉시킴으로써, 상응하는 할로메틸 케톤 (III)을 생성시킨다. 염기의 존재하에 (III)을 (IV)와 반응시킴으로써, (V)를 생성시킨다. 과불화 산 무수물 및 유기 염기의 존재하에 (V)를 고리화하여 (VI)를 생성시킨다. 보호기를 제거하고, 탈보호된 화합물을 산과 접촉시킴으로써, (VII)의 약제학적으로 허용 가능한 염을 생성시킨다. (VII)의 약제학적으로 허용 가능한 염을 2,2,2-트리플루오로에틸아민과 반응시킴으로써, 화합물 1을 생성시킨다.

[0422] 반응식 III



[0423]

[0424] 상기 식에서,

[0425] PG는 보호기이고;

[0426] X는 Br 또는 Cl이고;

[0427] R_1은 알킬, 아릴 및 $-OR_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

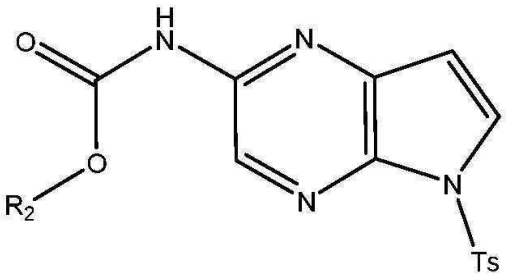
[0428] R_2는 알킬이고;

[0429] Ts는 토실이다.

[0430] 보호기는 당업계에 인식되어 있는 임의의 적절한 보호기일 수 있다. 일부 구현예에서, 보호기는 카복시벤질, *p*-메톡시벤질 카보닐, 벤질, *p*-메톡시벤질 및 3,4-디메톡시엔질로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 구현예에서, 보호기는 카복시벤질이다.

[0431] 또 다른 구현예에서, R_1은 $-OR_2$이고, R_2는 메틸 또는 에틸이다. 이러한 구현예에서, 화학식 (IV)의 화합물은 화학식 (IVa)의 화합물이며:

[0432] [화학식 IVa]

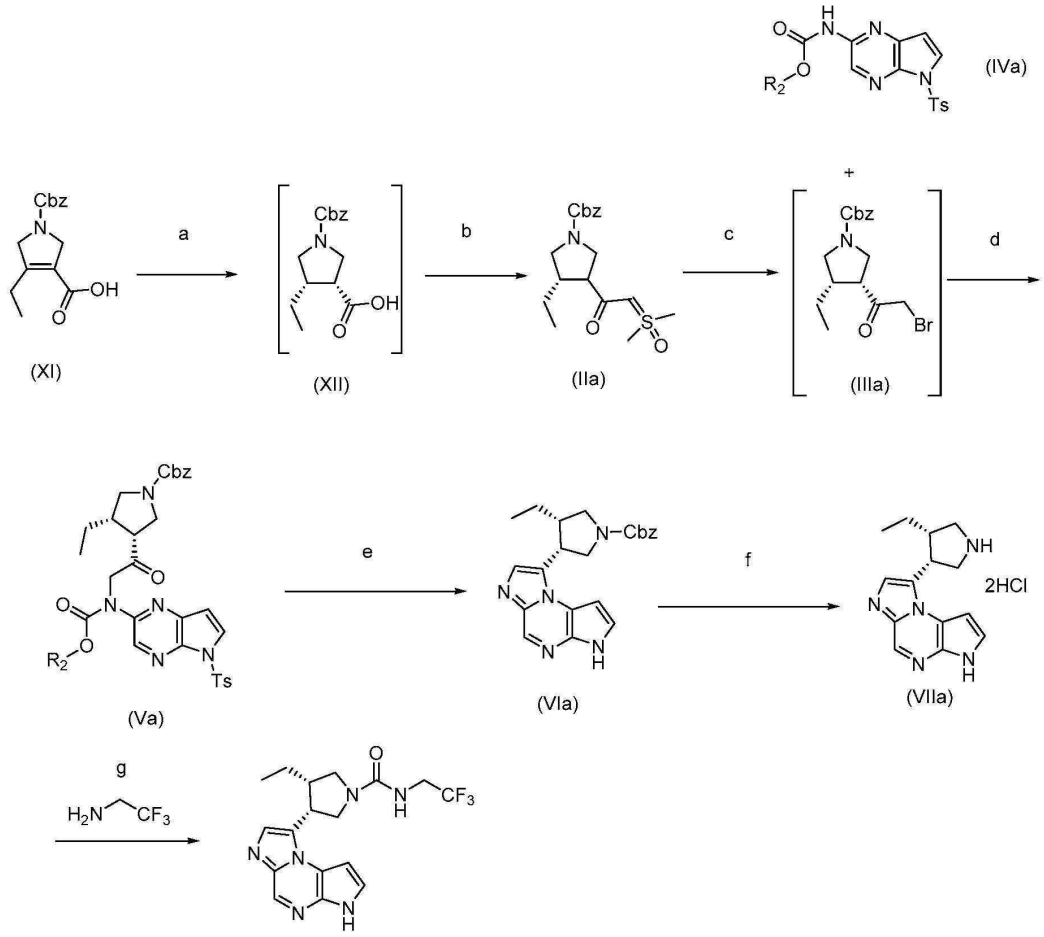


[0433]

[0434] 상기 식에서, R_2는 메틸 또는 에틸이다. 놀랍게도 R_2가 메틸 또는 에틸인 경우, 화학식 (V)의 화합물 및 후속 하류 화합물은 결정질 고체로서 단리될 수 있으며, 이는 이들 중간체의 정제를 지원한다는 것이 발견되었다. 이와 달리, R_2가 t-부틸인 화합물을 사용하는 종래에 공지된 공정은, 비정질 고체로서 단리되는 화학식 (V)의 화합물의 형성을 야기한다.

[0435] 화합물 1의 또 다른 제조 공정이 반응식 IIIa에 예시되어 있다. 1-((벤질옥시)카보닐)-4-에틸-2,5-디하이드로-1H-피롤-3-카복실산(XI)을 수소화함으로써, (XII)를 생성시킨다. (3R,4S)-1-((벤질옥시)카보닐)-4-에틸피롤리딘-3-카복실레이트(XII)를 트리메틸술폭소늄 클로라이드와 반응시킴으로써, 황 일리드(IIa)를 제공한다. 황 일리드(IIa)를 HBr의 무수 공급원과 접촉시킴으로써, 상응하는 브로모메틸 케톤(IIIa)을 생성시킨다. 리튬 3급-부톡사이드의 존재하에 (IIIa)를 알킬 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일카바메이트(IVa)와 반응시킴으로써, (Va)를 생성시킨다. 과불화 산 무수물 및 유기 염기의 존재하에 (Va)를 고리화하여 (VIa)를 생성시킨다. 카복시벤질 보호기를 제거하고, 탈보호된 화합물을 염산과 접촉시킴으로써, 약제학적으로 허용 가능한 염 (VIIa)를 생성시킨다. 약제학적으로 허용 가능한 염 (VIIa)을 2,2,2-트리플루오로에틸아민과 반응시킴으로써, 화합물 1을 생성시킨다.

[0436] 반응식 IIIa



[0437]

[0438] 상기 식에서,

[0439] Cbz는카복시벤질이고;

[0440] Ts는 토실이고;

[0441] R_2는 메틸 또는 에틸이다.

[0442] 반응식 III 및 IIIa의 단계 (a)에서, (XIa) 또는 (XI)(반응식 V에 기재된 바와 같이 제조될 수 있음)을 각각 (I) 또는 (XII)로 전환시킨다. 특히, 단계 (a)에서, 화합물 (XI) 또는 (XIa)는 촉매, 예를 들어, 루테늄 촉매와 접촉될 수 있다. 키랄 포스핀을 포함하는 임의의 촉매가 사용될 수 있다. 적절한 촉매의 특정 일례는 디아세테이토[(S)-(-)5,5'-비스(디페닐포스피노)-4,4'-bi-1,3-벤조디옥솔]루테늄(II)(즉, (S)-Segphos Ru(OAc)$_2$)이다. 단계 (a)에서 사용하기에 적절한 용매는 메탄올, 트리에틸아민 및 이들의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0443] 특히, 특정 구현예에서, 용매 중 (XI) 또는 (XIa)의 용액 및 촉매를 약 30℃ 내지 약 100℃에서 약 1시간 내지 약 18시간 동안 수소화시킨다. 일 구현예에서, 용매 중 (XI) 또는 (XIa)의 용액 및 촉매를 약 580 psi에서 수소화시킨다. 일 구현예에서, 용매 중 (XI) 또는 (XIa)의 용액 및 촉매를 약 200 psi 게이지(psig)에서 수소화시킨다. 일 구현예에서, 용매 중 (XI) 또는 (XIa)의 용액 및 촉매를 약 80℃에서 약 1시간 내지 약 8시간, 또는 약 2시간, 또는 약 4시간 동안 수소화시킨다. 완료시에, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 여과하고, 농축시킨다. 특정의 일 구현예에서, 반응식 III 및 IIIa의 단계 (a)는 실시예 4의 단계 A에 기재된 바와 같이 수행한다.

[0444] 반응식 III 및 IIIa의 단계 (b)에서의 반응은 일반적으로 커플링제, 예를 들어, 카보닐디이미다졸(CDI) 및 강염기의 존재하에 달성된다. 강염기는, 예를 들어, 포타슘 3급-부톡사이드, 소듐 3급-부톡사이드, 또는 이들의 조합일 수 있다. 단계 (b) 반응은 테트라하이드로푸란, 물 및 메틸 3급-부틸 에테르를 포함하지만, 이에 제한되지 않는 임의의 적절한 용매 중에서 수행될 수 있다. 일 구현예에서, 반응은 카보닐디이미다졸 및 포타슘 3급-부톡

사이드의 존재하에 수행한다.

[0445] 더욱 특히, 특정 구현예에서, 트리메틸술폭소늄 클로라이드, 강염기 및 용매의 현탁액을 약 30분 내지 약 8시간 또는 약 1시간 동안 (예를 들어, 약 35℃ 내지 약 65℃, 또는 약 45℃까지) 가열한 후, 냉각시킨다. 일 구현예에서, 현탁액을 약 -1℃ 이하의 온도까지, 또는 약 -5℃ 이하까지 냉각시킨다. 일부 구현예에서, 단계 (a)로부터의 농축 여액을 적절한 용매(예를 들어, 테트라하이드로푸란)에 의해 희석하고, 이 용액에 CDI를 (예를 들어, 30분 내지 1시간, 또는 30분에 걸쳐) 서서히 첨가한다. 생성된 혼합물을 실온에서 30분 내지 12시간, 통상적으로 약 1시간 동안 교반한다. 내부 온도를 -1℃ 미만으로 유지시키면서, 생성된 용액을 (예를 들어, 15분 내지 1시간에 걸쳐, 또는 1시간에 걸쳐) 트리메틸술폭소늄 클로라이드, 강염기 및 용매의 현탁액에 서서히 첨가한다. 구현예에서, 반응을 약 -1℃ 미만의 온도, 또는 약 -5℃에서 약 30분 내지 약 8시간, 또는 약 1시간 동안 교반할 수 있다. 또 다른 구현예에서, 반응을 켄칭하고, 생성된 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물을 단계 (c) 전에 단리한다. 특정의 일 구현예에서, 반응식 III 또는 IIIa의 단계 (b)는 실시예 4의 단계 A에 기재된 바와 같이 수행한다.

[0446] 반응식 III 및 IIIa의 단계 (a) 및 (b)는 나프탈렌에탄 아민 염 (Ia) 또는 디사이클로헥실아민 염 (Ib)의 형성 및 단리, 또는 (I) 또는 (XI)의 단리 단계 없이, 보호된 (3R,4S)-4-에틸피롤리딘-3-카복실산의 제조를 가능하게 한다.

[0447] 반응식 III 및 IIIa의 단계 (c)에서, 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물을 HBr 또는 HCl의 무수 공급원과 접촉시킴으로써, 각각 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물을 생성시킨다. 특히, HBr 또는 HCl의 무수 공급원은 0.2% 이하의 물(용적당), 또는 약 0.15% 이하의 물(용적당)을 포함한다. 단계 (c)의 반응은 테트라하이드로푸란을 포함하는 임의의 적절한 용매 중에서 수행될 수 있다.

[0448] 더욱 특히, 특정 구현예에서, (II) 또는 (IIa)를 적절한 용매 중에서 HBr 또는 HCl과 조합시킨다. 일 구현예에서, 용매는 테트라하이드로푸란 및 아세트산이다. 일 구현예에서, 용매는 0.2% 이하의 물(용적당)을 포함한다. 일 구현예에서, (II) 또는 (IIa)를 용매(예를 들어, THF) 및 HOAc 중의 HBr의 용액과 조합시킨다. 생성된 혼합물을 약 35℃ 내지 약 65℃, 또는 약 40℃까지 가온시키고, 아지테이션시킨다. 일 구현예에서, 혼합물을 약 4 내지 약 12시간, 또는 약 5시간 동안 아지테이션시킨다. 일 구현예에서, 혼합물을 약 40℃까지 가온시키고, 약 5시간 동안 아지테이션(예를 들어, 교반)시킨다. 일 구현예에서, 혼합물을 실온(예를 들어, 약 20℃)까지 냉각시키고, 증류한 후, 세척한다. 특정의 일 구현예에서, 산물(화합물 (III) 또는 (IIIa))을 농축 건조시키고, 용매(예를 들어, N,N-디메틸아세트아미드) 중에 재현탁시킴으로써, 단계 (d)에서 사용하기 위한 (III) 또는 (IIIa)의 용액을 형성시킨다. 일 구현예에서, 반응식 III 또는 IIIa의 단계 (c)는 실시예 4의 단계 B에 기재된 바와 같이 수행한다.

[0449] 단계 (c)는 유리하게는 반응식 I 또는 Ia보다 더 높은 순도의 할로메틸 케톤(III) 또는 (IIIa)를 생성한다.

[0450] 반응식 III 및 IIIa의 단계 (d)에서, 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물을 화학식 (IV) 또는 (IVa)의 화합물(본 명세서에 기재된 바와 같이 제조됨)과 반응시킨다. 단계 (d) 반응은 염기, 예를 들어, 리튬 3급-부톡사이드, 소듐 3급-부톡사이드, 또는 이들의 조합의 존재하에 수행한다. 일 구현예에서, 염기는 리튬 3급-부톡사이드이다. 단계 (d)의 반응은 디메틸아세트아미드, 테트라하이드로푸란, 디클로로메탄, 에틸 아세테이트, 헵탄 및 이들의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 임의의 적절한 용매 중에서 수행될 수 있다.

[0451] 더욱 특히, 특정 구현예에서, 염기를 용매 중 화학식 (IV) 또는 (IVa)의 화합물의 냉각된 현탁액에 (예를 들어, 약 30분에 걸쳐) 서서히 첨가한다. 일 구현예에서, 화학식 (IV) 또는 (IVa)의 화합물의 현탁액을 약 0℃까지 냉각시킨다. 생성된 용액을 약 30분 내지 약 12시간, 또는 약 30분 동안 교반하고, 약 -20℃ 내지 약 0℃, 또는 약 -10℃까지 냉각시킨다. 일 구현예에서, 용액을 약 30분 동안 교반하고, 약 -20℃ 내지 약 0℃, 또는 약 -10℃까지 냉각시킨다. 그런 다음, 단계 (c)에서 제조된 할로메틸 케톤 용액을 (예를 들어, 약 1시간에 걸쳐) 서서히 첨가하고, 생성된 혼합물을 약 30분 내지 약 6시간, 또는 약 30분 동안 약 -20℃ 내지 약 0℃, 또는 약 -10℃의 온도에서 아지테이션시킨다(예를 들어, 교반). 일 구현예에서, 단계 (c) 용액을 첨가한 후, 생성된 혼합물을 약 -10℃의 온도에서 약 30분 동안 교반한다. 일 구현예에서, 반응을 켄칭하고, 일부 구현예에서, 생성된 산물 (V) 또는 (Va)를 단계 (e) 전에 단리한다. 일 구현예에서, 반응식 III 및 IIIa의 단계 (d)는 실시예 4의 단계 C에 기재된 바와 같이 수행한다.

[0452] 반응식 III 및 IIIa의 단계(e) 내지 (g)는 각각 반응식 I의 단계 (d) 내지 (f)에 대해 전술된 바와 같이 수행할 수 있다.

[0453] 일 구현예에서, 화합물 1은 반응식 IIIa에 제시된 공정에 따라 제조한다.

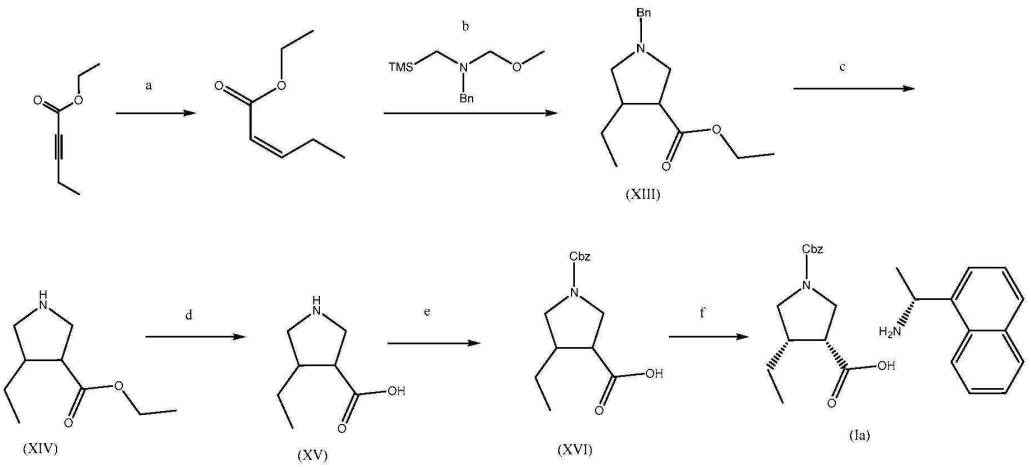
[0454] B. 화학식 (I), (Ia), (Ib) 및 (XIa)의 화합물의 제조

[0455] 본 명세서에 개시된 화합물 1의 제조 공정은 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및/또는 화학식 (XI) 또는 (XIa)의 화합물을 사용할 수 있다. 일 구현예에서, 이러한 공정은 화학식 (Ia)의 나프탈렌에탄 아민 염, 또는 화학식 (Ib)의 디사이클로헥실아민 염을 사용한다. 화학식 (I) 및 (Ia)의 화합물 및 그의 제조는, 예를 들어, 본 명세서에 참조로 포함되는 US 2013/0072470에 기재되어 있다. (Ia)는 또한 하기에서 제시되는 반응식 IV에 기재되는 바와 같이 제조될 수 있다. (Ib)는 하기에서 제시되는 반응식 V에 기재되는 바와 같이 제조될 수 있다. PG가 Cbz(즉, 화학식 (XII)의 화합물)인 화학식 (I)의 화합물은 반응식 IV 또는 V에 제시된 절차를 사용하여 제조될 수 있다. 화학식 (XI)의 화합물은 반응식 V에 제시된 절차를 사용하여 제조될 수 있다. 다른 보호기는 당업자에 인식되어 있는 기법을 사용하여, Cbz로 치환될 수 있다.

[0456] 화학식 (Ia)

[0457] (Ia)의 제조는 종래에 기재된 바 있다(예를 들어, 본 명세서에 참조로 포함되는 US 2013/0072470, 실시예 12 참조). 화학식 (I)의 화합물의 나프탈렌에탄 아민 염의 적절한 일 제조 공정이 반응식 IV에 예시되어 있다. 에틸 펜트-2-이노에이트를 Lindlar 촉매에 의해 수소화함으로써, (Z)-에틸 펜트-2-에노에이트를 형성시킨다. (Z)-에틸 펜트-2-에노에이트를 N-(메톡시메틸)-N-(트리메틸실릴 메틸)벤질아민과 반응시킴으로써, (XIII)을 형성시킨다. (XIII)을 탈보호시킴으로써, (XIV)를 형성시키고, 그 후, (XIV)의 가수분해에 의해, (XV)를 형성시킨다. (XV)를 N-(벤질옥시카보닐옥시) 숙신이미드과 반응시킴으로써, (XVI)을 형성시킨다. 보호된 (XVI)을 (R)-1-(나프탈렌-1-일)에탄아민과 접촉시킴으로써, (Ia)를 형성시킨다.

[0458] 반응식 IV

[0459] 

[0460] 상기 식에서,

[0461] TMS는 트리메틸실릴이고;

[0462] Cbz는 카복시벤질이고;

[0463] Bn은 벤질이다.

[0464] 반응식 IV의 단계 (a)에서, 에틸 펜트-2-이노에이트를 촉매에 의해 수소화하여, (Z)-에틸 펜트-2-에노에이트를 형성시킨다. 특히, 특정 구현예에서, 에틸 펜트-2-이노에이트를 유기 염기(예를 들어, 피리딘) 및 용매(예를 들어, THF) 중 Lindlar 촉매의 슬러리에 첨가한다. 반응 혼합물에 수소를 살포한다(예를 들어, 약 15시간 동안). 일 구현예에서, 반응 완료시, 반응 혼합물을 여과하고, 단계 (b) 전에 (Z)-에틸 펜트-2-에노에이트를 세척한다.

[0465] 반응식 IV의 단계 (b)에서, (Z)-에틸 펜트-2-에노에이트를 N-(메톡시메틸)-N-(트리메틸실릴 메틸)벤질아민과 반응시킴으로써, (XIII)을 형성시킨다. 특히, 트리플루오로아세트산(TFA)를 용매(예를 들어, 디클로로메탄(DCM)) 중의 (Z)-에틸 펜트-2-에노에이트 및 N-(메톡시메틸)-N-(트리메틸실릴 메틸)벤질아민의 용액에 첨가한다. 약 2일 후, 반응 혼합물을 농축시킴으로써, (XIII)을 제공한다.

[0466] 반응식 IV의 단계 (c) 및 (d)에서, (XIII)을 탈보호시킴으로써, (XIV)를 생성시킨 후, (XIV)의 가수분해에

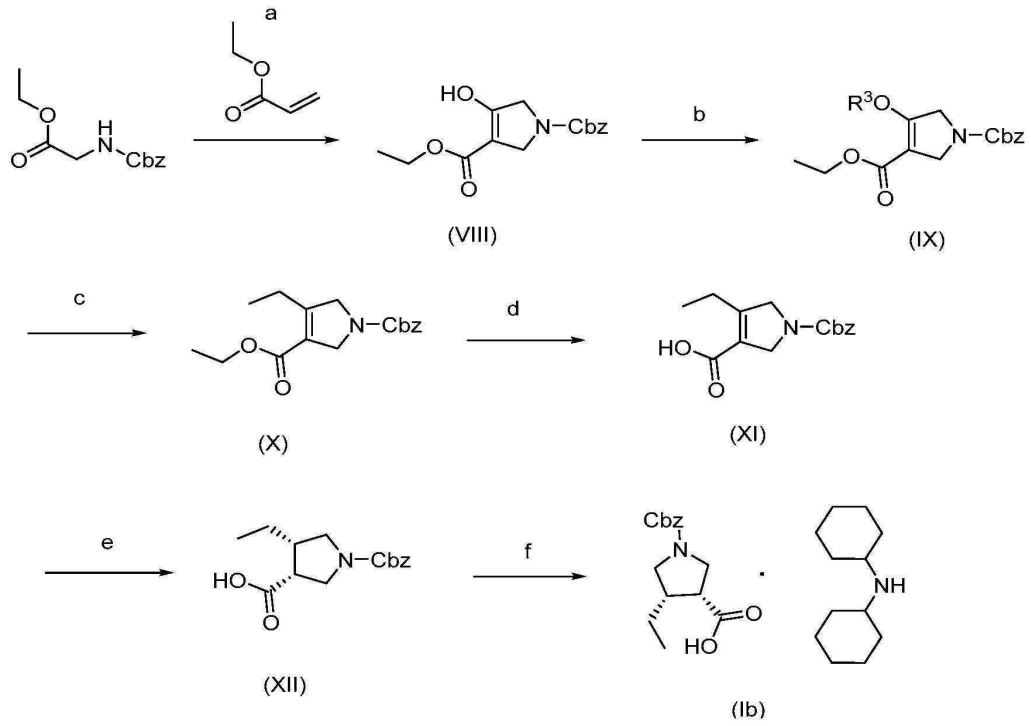
의해, (XV)를 형성시킨다. (XIII)은 반응식 I의 단계 (e)를 위해, 상기에 제시된 것들을 포함하여, 당업계에 인식되어 있는 임의의 적절한 수단을 사용하여, 탈보호될 수 있다. 일 구현예에서, 수소 압력하에 (XIII)을 촉매(예를 들어, 팔라듐 촉매, 예를 들어, Pd/C 또는 $Pd(OH_2)$/C)와 접촉시킴으로써, (XIII)을 탈보호시킨다. 일 구현예에서, 생성된 혼합물을 여과함으로써, (XIV)를 제공한다. 단계 (d)에서, (XIV)를 산(예를 들어, HCl)과 접촉시킨다. 일 구현예에서, 반응 혼합물을 통상적으로 약 24시간 동안 가열(예를 들어, 약 100℃까지)한다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 농축시킨다. 단계 (e)에서, (XV)를 함유하는 단계 (d)로부터의 반응 혼합물을 N-(벤질옥시카보닐옥시) 숙신이미드와 반응시킴으로써(예를 들어, 약 15시간 동안), (XVI)을 형성시킨다.

[0467] 반응식 IV의 단계 (f)에서, (XVI)이 (R)-1-(나프탈렌-1-일)에탄아민과 접촉시킴으로써, (Ia)를 형성시킨다.

[0468] 화학식 (Ib)

[0469] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 화합물 (Ib) 및 화합물 (Ib)의 제조 공정에 관한 것이다. 화학식 (I)의 화합물의 디사이클로헥실아민 염의 제조 공정이 반응식 V에 예시되어 있다. 카복시벤질-글리신 에틸 에스테르를 에틸 아크릴레이트와 반응시킴으로써, (VIII)을 형성시킨다. (VIII)의 보호는 (IX)를 생성시킨다. (IX)를 촉매의 존재하에 에틸 보론산, 에틸 브롬화마그네슘, 또는 에틸 염화아연 중 하나와 접촉시킴으로써, (X)를 생성시킨다. (X)을 가수분해함으로써, (XI)을 생성시키고, 그의 수소화에 의해, (XII)를 생성시킨다. (XII)를 디사이클로헥실아민과 접촉시킴으로써, (Ib)를 형성시킨다.

[0470] 반응식 V



[0471]

[0472] 상기 식에서,

[0473] Cbz는 카복시벤질이고;

[0474] R^3은 CF_3SO_2-, CH_3SO_2- 및 토실로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0475] 반응식 V의 단계 (a)에서, 카복시벤질-글리신 에틸 에스테르를 에틸 아크릴레이트와 반응시킴으로써, (VIII)을 형성시킨다. 단계 (a) 반응은 강염기의 존재하에 수행한다. 적절한 염기는 소듐 3급-부톡사이드, 포타슘 3급-부톡사이드 및 리튬 3급-부톡사이드를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일 구현예에서, 강염기는 소듐 3급-부톡사이드이다. 일 구현예에서, 단계 (a) 반응은 유기 용매, 예를 들어, 테트라하이드로푸란, 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 2-메틸 테트라하이드로푸란 등 및 이들의 조합 중에서 수행한다.

[0476] 특히, 특정 구현예에서, 염기를 약 -5℃ 내지 약 20℃에서 용매 중 카복시벤질-글리신 에틸 에스테르 및 에틸

아크릴레이트의 혼합물에 (예를 들어, 1시간에 걸쳐) 서서히 첨가한다. 일 구현예에서, 염기를 약 0℃에서 용매 중 카복시벤질-글리신 에틸 에스테르 및 에틸 아크릴레이트의 혼합물에 (예를 들어, 1시간에 걸쳐) 서서히 첨가한다. 생성된 혼합물을 실온까지 가온시키고, 밤새 교반하였다. 일 구현예에서, 완료시에, 반응을 켄칭하고, 산물을 결정화한다. 산물은 선택적으로 단계 (b) 전에 단리할 수 있다.

[0477] 반응식 V의 단계 (b)에서, 화학식 (VIII)의 화합물을 보호함으로써, (IX)를 형성시킨다. 일 구현예에서, 화학식 (VIII)의 화합물을 트리플루오로메탄술폰 무수물, 메탄술포닐 클로라이드 및 p-톨루엔술포닐 클로라이드로 이루어진 군으로부터 선택된 시약과 반응시킴으로써, (IX)를 형성시킨다. 일 구현예에서, 단계 (b) 반응은 유기 염기의 존재하에 수행한다. 적절한 유기 염기는 디이소프로필에틸아민(DIPEA), 4-디메틸아미노 피리딘(DMAP), 트리에틸아민(TEA), 피리딘, N-메틸모르폴린(NMM) 및 이들의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 단계 (b) 반응은 트리에틸아민, N-메틸모르폴린, 피리딘, 디이소프로필 에테르 및 이들의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 임의의 적절한 용매 중에서 수행될 수 있다.

[0478] 특히, 특정 구현예에서, 트리플루오로메탄술폰 무수물, 메탄술포닐 클로라이드, 또는 p-톨루엔술포닐 클로라이드를 약 -5℃ 내지 약 20℃에서 용매 중의 (VIII)의 혼합물에 첨가한다. 일 구현예에서, 트리플루오로메탄술폰 무수물, 메탄술포닐 클로라이드, 또는 p-톨루엔술포닐 클로라이드를 약 0℃의 온도에서 용매 중의 (VIII)의 혼합물에 첨가한다. 후속하여, 유기 염기를 (예를 들어, 약 30분에 걸쳐) 서서히 첨가하고, 혼합물을 실온까지 가온시키고, 약 30분 내지 약 18시간 동안 교반하였다. 일 구현예에서, 혼합물을 약 1시간 동안 교반하였다. 완료시에, 바람직하게는, 반응을 켄칭하고, 산물을 세척한다. 일부 구현예에서, 용매 중 (IX)의 용액을 제조하고, 단계 (c)에 직접 사용한다.

[0479] 반응식 V의 단계 (c)에서, (IX)를 촉매의 존재하에 에틸 보론산, 에틸 브롬화마그네슘, 또는 에틸 염화아연 중 하나와 접촉시킴으로써, (X)를 생성시킨다. 당업계에 인식되어 있는 임의의 적절한 촉매가 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 촉매는 팔라듐 촉매, 예를 들어, $PdCl_2(dppf)$이다. 일부 구현예에서, 촉매는 니켈 촉매, 예를 들어, $Ni(acac)_2$이다. 일부 구현예에서, 촉매는 철 촉매 및 특히 Fe(III) 촉매, 예를 들어, $FeCl_3$ 및 $Fe(acac)_3$이다. 단계 (c)는 완충제 중에서 수행될 수 있다. 적절한 완충제는 탄산칼륨, 탄산나트륨, 인산칼륨 삼염기 및 이들의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 단계 (c)에서 사용하기에 적절한 용매는 톨루엔, 물, 디옥산, 테트라하이드로푸란 및 이들의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0480] 특히, 특정 구현예에서, 에틸 보론산 및 완충제를 단계 (b)에서 제조된 용매 중의 (IX)의 용액에 첨가한다. 그런 다음, 적절한 촉매를 첨가하고, 생성된 혼합물을 약 75℃ 내지 약 110℃, 또는 약 85℃까지 가온시키고, 약 4시간 내지 약 18시간, 또는 약 6시간 동안 교반하였다. 일 구현예에서, 혼합물을 약 85℃까지 가온시키고, 약 6시간 동안 교반하였다. 완료시에, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 산물을 여과하였다. 일 구현예에서, 산물을 단계 (d) 전에 단리한다.

[0481] 단계 (d)에서, (X)를 가수분해함으로써, (XI)을 생성시킨다. (X)는 당업계에 인식되어 있는 임의의 적절한 수단을 사용하여 가수분해될 수 있다. 일 구현예에서, (X)는 알칼리 금속 수산화물과 접촉된다. 알칼리 금속 수산화물은 수산화나트륨 및 수산화리튬으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 일 구현예에서, 알칼리 금속 수산화물은 수산화나트륨이다. 테트라하이드로푸란, 물, 디옥산 및 이들의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 임의의 적절한 용매가 단계 (d) 반응에서 사용될 수 있다.

[0482] 특히, 특정 구현예에서, 알칼리 금속 수산화물을 용매 중의 (X)의 용액에 첨가한다. 생성된 혼합물은 약 20℃ 내지 약 65℃까지 가온시키고, 약 2시간 내지 약 18시간 동안 교반하였다. 일 구현예에서, 혼합물을 약 50℃까지 가온시키고, 약 2시간 내지 약 18시간 동안 교반하였다. 일 구현예에서, 혼합물을 약 7시간 동안 교반하였다. 완료시에, 혼합물을 실온까지 냉각시키고, pH를 약 9로 조정하고, 용매를 제거하였다. 일 구현예에서, 산물을 세척하고, 단계 (e) 전에 단리한다.

[0483] 반응식 V의 단계 (e) 및 (f)에서, (XI)을 (XII)로 전환시키고, (XII)를 디사이클로헥실아민과 접촉시킴으로써, (Ib)를 형성시킨다. 특히, 단계 (e)에서, 화합물 (XI)를 촉매, 예를 들어, 루테늄 촉매와 접촉시킬 수 있다. 키랄 포스핀을 포함하는 임의의 촉매가 사용될 수 있다. 적절한 촉매의 특정 일례는 디아세테이토[(S)-(-)5,5'-비스(디페닐포스피노)-4,4'-bi-1,3-벤조디옥솔]루테늄(II)(즉, (S)-Segphos $Ru(OAc)_2$)이다. 단계 (e)에서 사용하기에 적절한 용매는 메탄올, 트리에틸아민 및 이들의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0484] 특히, 특정 구현예에서, 용매 중 (XI)의 용액 및 촉매는 약 30℃ 내지 약 100℃에서 약 1시간 내지 약 18시간 동안 수소화된다. 일 구현예에서, 용매 중 (XI)의 용액 및 촉매는 약 580 psi에서 수소화된다. 일 구현예에서,

용매 중 (XI)의 용액 및 촉매는 약 80℃에서 약 1시간 내지 약 8시간 동안, 또는 약 2시간 동안 수소화된다. 완료시에, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 여과하고, 농축시킨다. 일 구현예에서, 단계 (f) 전에 산물을 세척하고, 적절한 용매, 예를 들어, 아세토니트릴에 옮긴다. 단계 (f)에서, 추가의 용매(예를 들어, 아세토니트릴) 및 디사이클로헥실아민을 첨가하고, 혼합물을 약 50℃ 내지 약 80℃까지 가열한다. 일 구현예에서, 혼합물을 약 80℃까지 가열한다. 생성된 용액을 실온까지 냉각시키고, 약 1시간 내지 약 18시간 동안 교반한다. 일 구현예에서, 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 약 1시간 동안 교반한다. 화합물 1의 제조에 사용하기 전에, 생성된 산물 (Ib)을 단리할 수 있다.

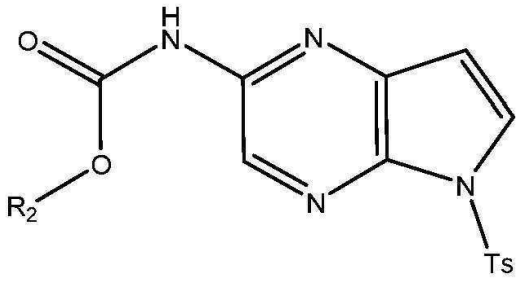
[0485] C. 중간체 화합물

[0486] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 화합물 1의 제조에 유용한 중간체 화합물뿐만 아니라, 중간체 화합물의 제조 공정에 관한 것이다.

[0487] 화학식 (IVa)

[0488] 일 구현예에서, 본 개시내용은 화학식 (IVa)의 화합물에 관한 것이며,

[0489] [화학식 IVa]



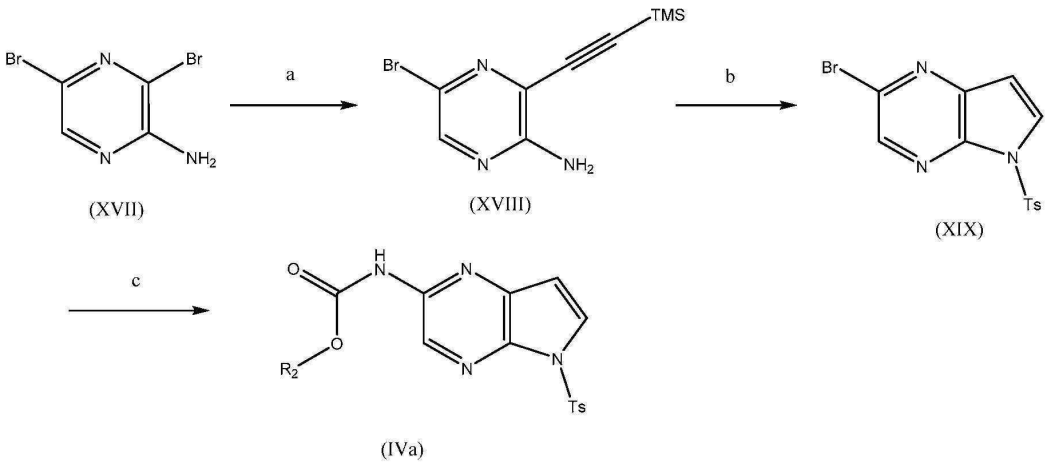
[0490]

[0491] 상기 식에서, R_2 및 Ts는 상기에서 규정된 바와 같다.

[0492] 본 명세서에 논의된 바와 같이, 반응식 I, II 및 III에 도시된 바와 같이, 화학식 (IVa)의 화합물을 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물과 반응시킴으로써, 화학식 (V) 또는 (Va)의 화합물이 생성될 수 있다. 유리하게는, 반응식 I, II, 또는 III에서, 화학식 (IVa)의 화합물이 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물과 반응하는 경우, 화학식 (IVa)의 화합물에 존재하는 메틸 또는 에틸 카바메이트 모이어티가 결정질 산물을 야기한다.

[0493] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 화학식 (IVa)의 화합물의 제조 공정에 관한 것이다. 화학식 (IVa)의 화합물의 적절한 일 제조 공정이 반응식 VI에 예시되어 있다. 특히, (XVII)을 촉매의 존재하에 트리메틸실릴아세틸렌과 반응시킴으로써, (XVIII)을 형성시킨다. (XVIII)을 염기의 존재하에 p-톨루엔술포닐 클로라이드와 접촉시킴으로써, (XIX)를 생성시킨다. (XIX)를 촉매 및 리간드의 존재하에 에틸 또는 메틸 카바메이트와 반응시킴으로써, 화학식 (IVa)의 화합물을 형성시킨다.

[0494] 반응식 VI



[0495]

[0496] 상기 식에서,

[0497] R_2는 메틸 또는 에틸이고;

[0498] Ts는 토실이고;

[0499] TMS는 트리메틸실릴이다.

[0500] 반응식 VI의 단계 (a)에서, 상업적으로 입수 가능한 화합물 (XVII)을 촉매의 존재하에 트리메틸실릴아세틸렌과 반응시킴으로써, (XVIII)을 형성시킨다. 당업계에 인식되어 있는 임의의 적절한 촉매가 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 촉매는 팔라듐 촉매, 예를 들어, 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드($PdCl_2(Ph_3P)_2$)이다.

단계 (a)는 통상적으로 요오드화구리(I)(CuI)의 존재하에 수행한다. 트리에틸아민을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 임의의 적절한 용매가 단계 (a)에 사용될 수 있다.

[0501] 특히, 특정 구현예에서, 촉매를 용매 중 (XVII) 및 CuI의 용액에 첨가한다. 반응 혼합물을 (예를 들어, 약 -5 내지 0℃까지) 냉각시키고, 용매 중 트리메틸실릴아세틸렌의 용액을 (예를 들어, 약 15분에 걸쳐) 서서히 첨가한다. 반응 혼합물을 약 -5 내지 0℃에서 (예를 들어, 약 1.5시간 동안) 교반하고, 밤새 실온까지 가온되도록 한다. 일 구현예에서, 반응 혼합물을 여과하고, 세척하고, 산물을 단계 (b) 전에 단리한다.

[0502] 반응식 VI의 단계 (b)에서, (XVIII)을 염기의 존재하에 p-톨루엔술포닐 클로라이드와 접촉시킴으로써, (XIX)를 형성시킨다. 단계 (b)에 사용하기에 적절한 염기는 포타슘 3급-부톡사이드, 수소화나트륨 등 및 이들의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 단계 (b)에 사용하기에 적절한 용매는 디메틸포름아미드를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0503] 특히, 특정 구현예에서, 염기를 (예를 들어, 약 0℃에서) 용매 중 (XVIII)의 용액에 첨가한다. 후속하여, p-톨루엔술포닐 클로라이드를 첨가하고, 혼합물을 실온까지 가온되도록 한다. (예를 들어, 약 16시간 동안) 반응 후, 반응 혼합물을 냉각된 얼음물에 붓고, 침전물을 수집한다. 일 구현예에서, 산물을 단계 (c) 전에 단리하고, 정제한다.

[0504] 반응식 VI의 단계 (c)에서, (XIX)를 촉매 및 리간드의 존재하에 에틸 또는 메틸 카바메이트와 반응시킴으로써, 화학식 (IVa)의 화합물을 형성시킨다. 반응은 완충제, 예를 들어, 탄산칼륨, 테트라메틸암모늄 하이드록사이드 등의 존재하에 수행될 수 있다. 당업계에 인식되어 있는 임의의 적절한 촉매가 단계 (c)에 사용될 수 있다. 일 구현예에서, 촉매는 팔라듐 촉매, 예를 들어, 팔라듐(II) 아세테이트이다. 단계 (c)에 사용하기에 적절한 리간드는 바이덴데이트 리간드, 예를 들어, Xantphos를 포함한다. 일 구현예에서, 촉매는 팔라듐(II) 아세테이트이고, 리간드는 Xantphos이다. 단계 (c)에 사용하기에 적절한 용매는 디옥산, 톨루엔 및 테트라하이드로푸란을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

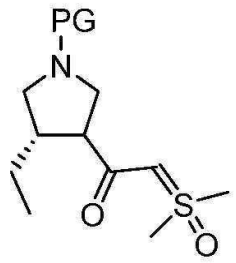
[0505] 특히, 특정 구현예에서, 용매 중 촉매, 리간드, (XIX), 카바메이트 및 완충제의 탈기된 혼합물을 약 75℃ 내지 약 110℃, 또는 약 95℃까지 가열시키고, 밤새 교반한다. 완료 후, 반응 혼합물을 약 30℃ 내지 약 60℃까지 냉각시킨다. 일 구현예에서, 반응 혼합물을 약 50℃까지 냉각시킨다. 선택적으로, 추가의 용매를 첨가할 수 있으며, 생성된 용액을 여과한다. 또 다른 구현예에서, 산물을 세척하고, 단리한 후, (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 제조에 사용한다.

[0506] 반응식 VI에 사용되는 화합물 (XVII)은 상업적으로 구매할 수 있다. 화합물(XVIII) 및 (XIX)의 제조는 또한, 본 명세서에서 참조로 포함되는 WO 2011/068881의 실시예 1에 기재되어 있다.

[0507] 화학식 (II)

[0508] 일 양태에서, 본 개시내용은 화학식 (II)의 화합물에 관한 것이며:

[0509] [화학식 II]



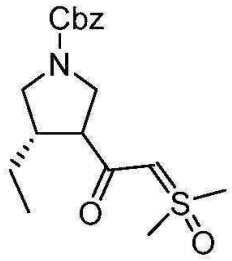
[0510]

[0511] 상기 식에서, PG는 보호기이다.

[0512] 보호기는 당업계에 인식되어 있는 임의의 적절한 보호기일 수 있다. 일부 구현예에서, 보호기는 카복시벤질, *p*-메톡시벤질 카보닐, 벤질, *p*-메톡시벤질 및 3,4-디메톡시엔질로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0513] 바람직한 일 구현예에서, 보호기는 카복시벤질이고, 화학식 (II)의 화합물은 화합물 (IIa)이며:

[0514] [화학식 IIa]

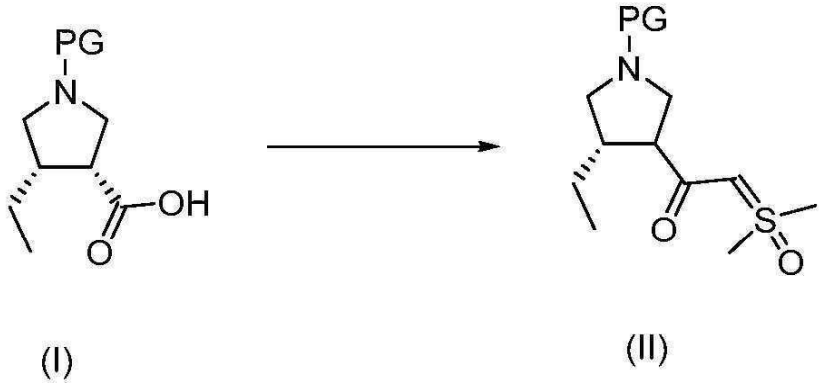


[0515]

[0516] 상기 식에서, Cbz는 카복시벤질이다.

[0517] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물의 제조 공정에 관한 것이다. 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물의 일 제조 공정이 반응식 VII에 예시되어 있다. 반응식 VII에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 트리메틸술폭소늄 클로라이드와 반응시킴으로써, 화학식 (II)의 화합물을 형성시킨다. 특정의 일 구현예에서, 약제학적으로 허용 가능한 염은 화학식 (Ib)의 화합물이다.

[0518] 반응식 VII



(I) (II)

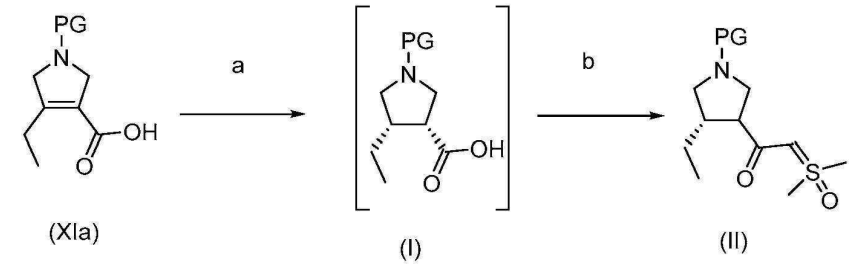
[0519]

[0520] 상기 식에서, PG는 본 명세서에서 규정된 바와 같은 보호기이다.

[0521] 반응식 VII의 반응은 일반적으로 커플링제, 예를 들어, 카보닐디이미다졸(CDI) 및 강염기의 존재하에 달성된다. 강염기는, 예를 들어 포타슘 3급-부톡사이드, 소듐 3급-부톡사이드, 또는 이들의 조합일 수 있다. 반응식 VII 반응은 테트라하이드로푸란, 물 및 메틸 3급-부틸 에테르를 포함하지만, 이에 제한되지 않는 임의의 적절한 용매 중에서 수행될 수 있다. 일 구현예에서, 반응은 카보닐디이미다졸 및 포타슘 3급-부톡사이드의 존재하에 수행한다. 일 구현예에서, 반응식 VII의 반응은 반응식 I의 단계 (a)에서 전술된 조건하에 수행한다.

[0522] 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물의 또 다른 제조 공정이 반응식 VIII에 예시되어 있다. 반응식 VIII의 단계 (a)에서, 화학식 (XIa)의 화합물을 화학식 (I)의 화합물로 수소화시키고, 반응식 VIII의 단계 (b)에서, 화학식 (I)의 화합물을 트리메틸술폭소늄 클로라이드와 반응시킴으로써, 화학식 (II)의 화합물을 형성시킨다.

[0523] 반응식 VIII

[0524] 

[0525] 상기 식에서, PG는 본 명세서에서 규정된 바와 같은 보호기이다.

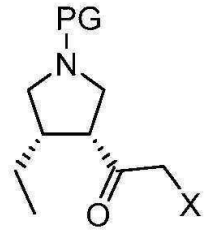
[0526] 반응식 VIII의 단계 (a)에서, 화학식 (XIa)의 화합물은 촉매, 예를 들어, 루테늄 촉매와 접촉될 수 있다. 키랄 포스핀을 포함하는 임의의 촉매가 사용될 수 있다. 적절한 촉매의 하나의 특정 예는 디아세테이토[(S)-(-)5,5'-비스(디페닐포스피노)-4,4'-bi-1,3-벤조디옥솔]루테늄(II)(즉, (S)-Segphos $Ru(OAc)_2$)이다. 단계 (a)에서 사용하기에 적절한 용매는 메탄올, 트리에틸아민 및 이들의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일 구현예에서, 반응식 VIII의 단계 (a)의 반응은 반응식 III의 단계 (a)에서 전술된 조건하에 수행한다.

[0527] 반응식 VIII의 단계 (b)의 반응은 일반적으로 커플링제, 예를 들어, 카보닐디이미다졸(CDI) 및 강염기의 존재하에 달성된다. 강염기는, 예를 들어 포타슘 3급-부톡사이드, 소듐 3급-부톡사이드, 또는 이들의 조합일 수 있다. 단계 (b) 반응은 테트라하이드로푸란, 물 및 메틸 3급-부틸 에테르를 포함하지만, 이에 제한되지 않는 임의의 적절한 용매 중에서 수행될 수 있다. 일 구현예에서, 반응은 카보닐디이미다졸 및 포타슘 3급-부톡사이드의 존재하에 수행한다. 일 구현예에서, 반응식 VIII의 단계 (b)의 반응은 반응식 III의 단계 (b)에서 전술된 조건하에 수행한다.

[0528] 화학식 (III)

[0529] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 화학식 (III)의 화합물의 제조 공정에 관한 것이며:

[0530] [화학식 III]

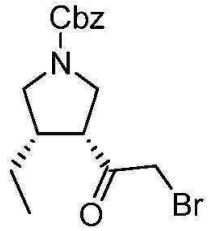
[0531] 

[0532] 상기 식에서, PG는 보호기이고, X는 Br 또는 Cl이다.

[0533] 보호기는 당업계에 인식되어 있는 임의의 적절한 보호기일 수 있다. 일부 구현예에서, 보호기는 카복시벤질, *p*-메톡시벤질 카보닐, 벤질, *p*-메톡시벤질 및 3,4-디메톡시벤질로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0534] 바람직한 일 구현예에서, 보호기는 카복시벤질이고, X는 Br이며, 화학식 (III)의 화합물은 화합물 (IIIa)이며:

[0535] [화학식 IIIa]

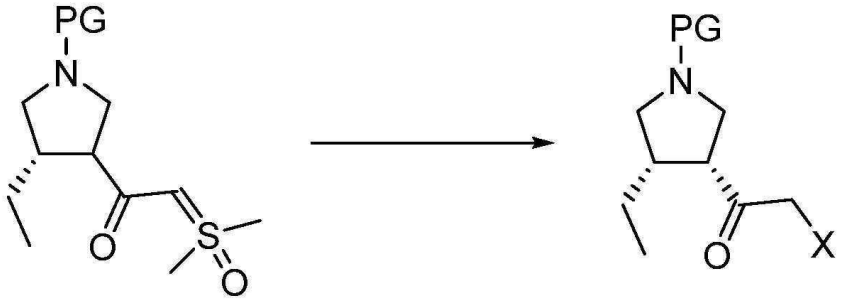


[0536]

[0537] 상기 식에서, Cbz는 카복시벤질이다.

[0538] 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물을 제조하는 일 공정이 반응식 IX에 예시되어 있다.

[0539] 반응식 IX



(II) (III)

[0540]

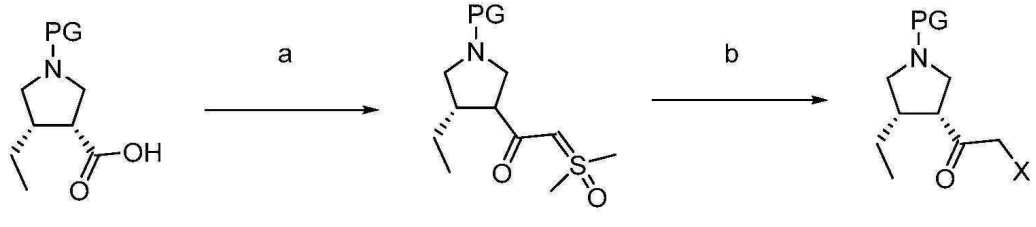
[0541] 상기 식에서, PG 및 X는 본 명세서에 규정된 바와 같다.

[0542] 반응식 IX와 관련하여, 일 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물을 LiX 및 술폰산과 접촉시킴으로써, 화학식 (III)의 화합물을 형성시킨다. 이 구현예에서, 술폰산은 메탄술폰산 및 p-톨루엔술폰산으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 술폰산은 p-톨루엔술폰산이다. LiX는 브롬화리튬 및 염화리튬으로부터 선택될 수 있다. 일 구현예에서, LiX는 브롬화리튬이다. 일 구현예에서, 반응은 브롬화리튬 및 p-톨루엔술폰산 중에서 수행한다. 반응은 테트라하이드로푸란, 에틸 아세테이트, 헵탄, 에탄올, 물 및 이들의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 임의의 적절한 용매 중에서 수행될 수 있다. 일 구현예에서, 반응식 XI의 반응은 반응식 I의 단계 (b)에서 전술된 조건하에 수행한다.

[0543] 반응식 IX와 관련하여, 대안적 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물을 HBr 또는 HCl의 무수 공급원과 접촉시킴으로써, 화학식 (III)의 화합물을 형성시킨다. 반응은 테트라하이드로푸란, 에틸 아세테이트, 아세트산, N,N-디메틸아세트아미드, 헵탄 및 이들의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 임의의 적절한 용매 중에서 수행될 수 있다. 일 구현예에서, 반응식 IX의 반응은 반응식 III의 단계 (c)에서 전술된 조건하에 수행한다.

[0544] 일부 구현예에서, 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물을 제조하는 공정은 화학식 (II)의 화합물의 제조 단계를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 일 공정은 반응식 X에 예시되어 있다.

[0545] 반응식 X



(I) (II) (III)

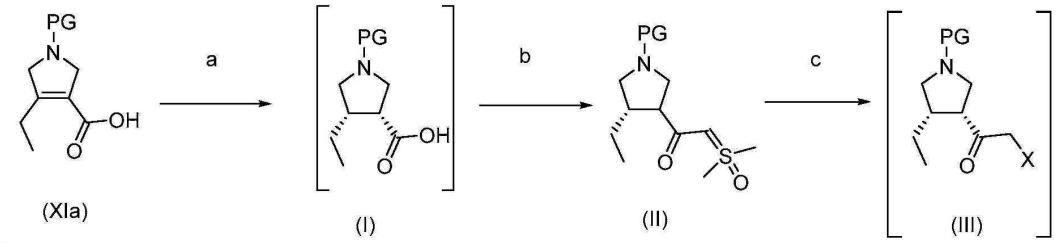
[0546]

[0547] 상기 식에서, PG 및 X는 상기에서 규정된 바와 같다.

[0548] 반응식 X에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 카보닐디이미다졸 및 강염기(예를 들어, 포타슘 3급-부톡사이드, 소듐 3급-부톡사이드 및 이들의 조합)의 존재하에 트리메틸술폭소늄 클로라이드와 반응시킴으로써, 화학식 (II)의 화합물을 형성시킨다. 반응식 IX에서 전술된 바와 같이, 화학식 (II)의 화합물을 그 후 LiX 및 술폰산과 접촉시킴으로써, 화학식 (III)의 화합물을 형성시킨다. 일 구현예에서, 반응식 X의 단계 (a)는 반응식 I의 단계 (a)에서 전술된 조건하에 수행한다. 일 구현예에서, 보호기는 카복시벤질이고, 화학식 (II)의 화합물은 화합물 (IIa)이다. 또 다른 구현예에서, 반응식 X의 단계 (a)에서, 화학식 (I)의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염을 트리메틸술폭소늄 클로라이드와 반응시킴으로써, 화학식 (II)의 화합물을 형성시킨다. 일 구현예에서, 염은 (Ia) 또는 (Ib)이다.

[0549] 일부 구현예에서, 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물의 제조 공정은 화학식 (I) 및 (II)의 화합물의 제조 단계를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 일 공정은 반응식 XI에 예시되어 있다.

[0550] 반응식 XI

[0551] 

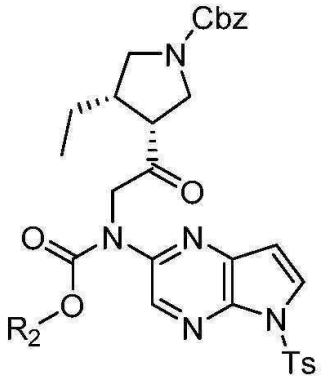
[0552] 상기 식에서, PG 및 X는 상기에서 규정된 바와 같다.

[0553] 반응식 XI의 단계 (a)에서, 화학식 (XIa)의 화합물을 화학식 (I)의 화합물로 수소화시키고, 단계 (b)에서, 화학식 (I)의 화합물을 CDI 및 강염기(예를 들어, KOtBu, NatOBu 및 이들의 조합)의 존재하에 트리메틸술폭소늄 클로라이드와 반응시킴으로써, 화학식 (II)의 화합물을 형성시킨다. 반응식 IX에서 전술된 바와 같이, 화학식 (II)의 화합물을 그 후 HBr 또는 HCl의 무수 공급원과 접촉시킴으로써, 화학식 (III)의 화합물을 형성시킨다. 일 구현예에서, 보호기는 카복시벤질이고, 화학식 (XIa), (I) 및 (II)의 화합물은 각각 화합물 (XI), (XII) 및 (IIa)이다. 일 구현예에서, 반응식 XI의 단계 (a), 단계 (b) 및 단계 (c)는 각각 반응식 III의 단계 (a), 단계 (b) 및 단계 (c)에서 전술된 조건하에 수행한다.

[0554] 화학식 (V) 및 (Va)

[0555] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 화학식 (Va)의 화합물에 관한 것이며:

[0556] [화학식 Va]

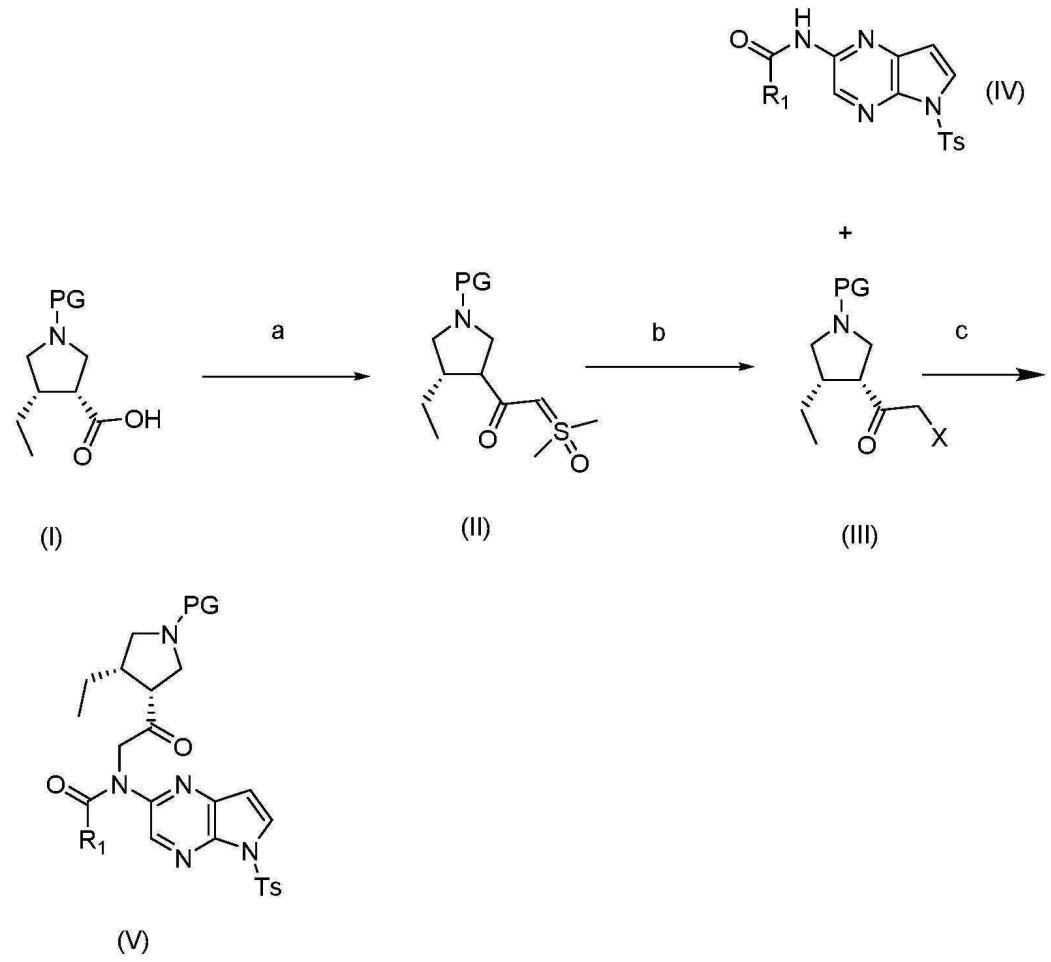
[0557] 

[0558] 상기 식에서, R_2, Cbz 및 Ts는 상기에서 규정된 바와 같다.

[0559] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 화학식 (V) 또는 (Va)의 화합물의 제조 공정에 관한 것이다. 화학식 (V) 또는 (Va)의 화합물의 제조를 위한 일 공정이 반응식 XII에 예시되어 있다. 반응식 XII에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 트리메틸술폭소늄 클로라이드와 반응시킴으로써, 화학식 (II)의 화합물

을 형성시킨다. 화학식 (II)의 화합물을 LiX 및 술폰산과 접촉시킴으로써, 할로메틸 케톤(III)을 생성시킨다. 염기의 존재하에 화학식 (III)의 화합물을 화학식 (IV)의 화합물과 반응시킴으로써, 화학식 (V)의 화합물을 생성시킨다.

[0560] 반응식 XII



[0561]

[0562] 상기 식에서, PG, Ts, R_1 및 X는 상기에서 규정된 바와 같다.

[0563] 보호기는 당업계에 인식되어 있는 임의의 적절한 보호기일 수 있다. 일부 구현예에서, 보호기는 카복시벤질, *p*-메톡시벤질 카보닐, 벤질, *p*-메톡시벤질 및 3,4-디메톡시엔질로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0564] 일 구현예에서, 보호기는 카복시벤질이고, 화합물은 화학식 (Va)의 화합물이다. 일 구현예에서, 보호기는 카복시벤질이고, X는 Br이다.

[0565] 일 구현예에서, R_1은 $-OR_2$이고, R_2는 메틸 또는 에틸이다. 이러한 구현예에서, 화학식 (IV)의 화합물은 화학식 (IVa)의 화합물이다.

[0566] 특정 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염은 반응식 XII의 단계 (a)의 반응에 사용된다. 일 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염은 나프탈렌에탄 아민 염 (Ia) 및 디사이클로헥실아민 염 (Ib)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0567] 반응식 XII의 단계 (a)의 반응은 일반적으로 커플링제, 예를 들어, 카보닐디이미다졸(CDI) 및 강염기의 존재하에 달성된다. 강염기는, 예를 들어, 포타슘 3급-부톡사이드, 소듐 3급-부톡사이드, 또는 이들의 조합일 수 있다. 단계 (a) 반응은 테트라하이드로푸란, 물 및 메틸 3급-부틸 에테르를 포함하지만, 이에 제한되지 않는 임의의 적절한 용매 중에서 수행될 수 있다. 일 구현예에서, 반응은 카보닐디이미다졸 및 포타슘 3급-부톡사이드의 존재하에 수행한다.

[0568] 반응식 XII의 단계 (b)에서, 화학식 (II) 또는 (IIa)의 화합물을 LiX 및 술폰산과 접촉시킴으로써, 각각 화학식

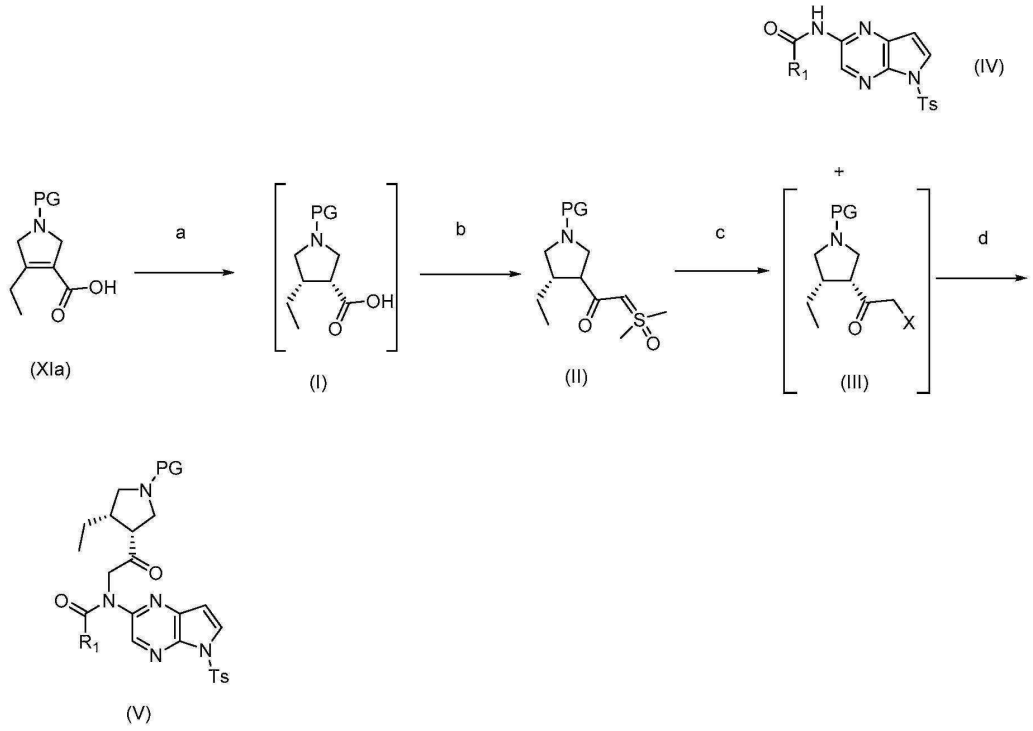
(III) 또는 (IIIa)의 화합물을 형성시킨다. 일 구현예에서, 술폰산은 메탄술폰산 및 p-톨루엔술폰산으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 술폰산은 p-톨루엔술폰산이다. LiX는 브롬화리튬 및 염화리튬으로부터 선택될 수 있다. 일 구현예에서, LiX는 브롬화리튬이다. 일 구현예에서, 반응은 브롬화리튬 및 p-톨루엔술폰산 중에서 수행한다. 단계 (b)의 반응은 테트라하이드로푸란, 에틸 아세테이트, 헵탄, 에탄올, 물 및 이들의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 임의의 적절한 용매 중에서 수행될 수 있다.

[0569] 반응식 XII의 단계 (c)에서, 화학식 (III) 또는 (IIIa)의 화합물은 화학식 (IV) 또는 (IVa)의 화합물(본 명세서에 기재된 바와 같이 제조됨)과 반응된다. 단계 (c) 반응은 염기, 예를 들어, 리튬 3급-부톡사이드, 소듐 3급-부톡사이드, 또는 이들의 조합의 존재하에 수행한다. 일 구현예에서, 염기는 리튬 3급-부톡사이드이다. 단계 (c)의 반응은 디메틸아세트아미드, 테트라하이드로푸란, 디클로로메탄, 에틸 아세테이트, 헵탄 및 이들의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 임의의 적절한 용매 중에서 수행될 수 있다.

[0570] 일 구현예에서, 반응식 XII의 단계 (a), (b) 및 (c)는 반응식 I의 상응하는 단계에 대해 본 명세서에서 제시된 조건하에 수행한다.

[0571] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 화학식 (V) 또는 (Va)의 화합물을 제조하는 대안적 공정에 관한 것이다. 화학식 (V) 또는 (Va)의 화합물을 제조하는 일 공정이 반응식 XIII에 예시되어 있다. 반응식 XIII에서, 화학식 (XIa)의 화합물을 화학식 (I)의 화합물로 수소화시키고, 화학식 (I)의 화합물을 트리메틸술폭소늄 클로라이드와 반응시킴으로써, 화학식 (II)의 화합물을 형성시킨다. 화학식 (II)의 화합물을 HBr 또는 HCl의 무수 공급원과 접촉시킴으로써, 상응하는 할로메틸 케톤(III)을 생성시킨다. 염기의 존재하에 화학식 (III)의 화합물을 화학식 (IV)의 화합물과 반응시킴으로써, 화학식 (V)의 화합물을 생성시킨다.

[0572] 반응식 XIII



[0573]

[0574] 상기 식에서, PG, Ts, R_1 및 X는 상기에서 규정된 바와 같다.

[0575] 보호기는 본 명세서에 기재된 것과 같은 임의의 적절한 보호기일 수 있다. 일 구현예에서, 보호기는 카복시벤질이고, 화학식 (XIa), (I), (II), (III), (IV) 및 (V)의 화합물은 각각 화합물 (XI), (XII), (IIa), (IIIa), (IVa) 및 (Va)이다. 일 구현예에서, 보호기는 카복시벤질이고, X는 Br이다. 일 구현예에서, R_1은 $-OR_2$이고, R_2는 메틸 또는 에틸이다. 이러한 구현예에서, 화학식 (IV)의 화합물은 화학식 (IVa)의 화합물이다.

[0576] 반응식 XIII의 단계 (a)에서, 화학식 (XIa)의 화합물은 촉매, 예를 들어, 루테늄 촉매와 접촉될 수 있다. 키랄 포스핀을 포함하는 임의의 촉매가 사용될 수 있다. 적절한 촉매의 특정 일례는 디아세테이토[(S)-(-)5,5'-비스

(디페닐포스피노)-4,4'-bi-1,3-벤조디옥솔]루테늄(II)(즉, (S)-Segphos $Ru(OAc)_2$)이다. 단계 (a)에 사용하기에 적절한 용매는 메탄올, 트리에틸아민 및 이들의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일 구현예에서, 반응식 XIII의 단계 (a)의 반응은 반응식 III의 단계 (a)에서 전술된 조건하에 수행한다.

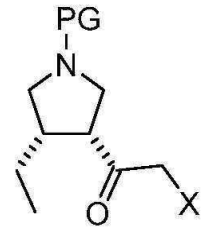
[0577] 반응식 XIII의 단계 (b)의 반응은 일반적으로 커플링제, 예를 들어, 카보닐디이미다졸(CDI) 및 강염기의 존재하에 달성된다. 강염기는, 예를 들어, 포타슘 3급-부톡사이드, 소듐 3급-부톡사이드, 또는 이들의 조합일 수 있다. 단계 (b) 반응은 테트라하이드로푸란, 물 및 메틸 3급-부틸 에테르를 포함하지만, 이에 제한되지 않는 임의의 적절한 용매 중에서 수행될 수 있다. 일 구현예에서, 반응은 카보닐디이미다졸 및 포타슘 3급-부톡사이드의 존재하에 수행한다. 일 구현예에서, 반응식 XIII의 단계 (b)의 반응은 반응식 III의 단계 (b)에서 전술된 조건하에 수행한다.

[0578] 반응식 XIII의 단계 (c)에서, 화학식 (II)의 화합물을 HBr 또는 HCl의 무수 공급원과 접촉시킴으로써, 화학식 (III)의 화합물을 형성시킨다. 반응은 테트라하이드로푸란, 에틸 아세테이트, 아세트산, N,N-디메틸아세트아미드, 헵탄 및 이들의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 임의의 적절한 용매 중에서 수행될 수 있다. 일 구현예에서, 반응식 XIII의 단계 (c)의 반응은 반응식 III의 단계 (c)에서 전술된 조건하에 수행한다.

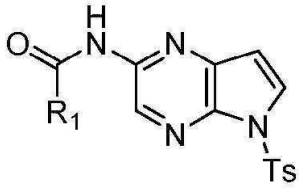
[0579] 반응식 XIII의 단계 (d)에서, 화학식 (III)의 화합물은 화학식 (IV) 또는 (IVa)의 화합물(본 명세서에 기재된 바와 같이 제조됨)과 반응된다. 단계 (d) 반응은 염기, 예를 들어, 리튬 3급-부톡사이드, 소듐 3급-부톡사이드, 또는 이들의 조합의 존재하에 수행한다. 일 구현예에서, 염기는 리튬 3급-부톡사이드이다. 단계 (d)의 반응은 디메틸아세트아미드, 테트라하이드로푸란, 디클로로메탄, 에틸 아세테이트, 헵탄 및 이들의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 임의의 적절한 용매 중에서 수행될 수 있다. 일 구현예에서, 반응식 XIII의 단계 (d)의 반응은 반응식 III의 단계 (d)에서 전술된 조건하에 수행한다.

[0580] 본 명세서에서 논의되는 바와 같이, 놀랍게도, R_1은 $-OR_2$이고, R_2는 메틸 또는 에틸인 경우, 화학식 (V)의 화합물 및 후속 하류 화합물은 결정질 고체로서 단리될 수 있으며, 이는 이들 중간체의 정제를 지원한다는 것이 발견되었다. 따라서, 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 화학식 (V)의 결정질 화합물의 제조 공정에 관한 것이다. 이러한 공정은 a) 화학식 (III)의 화합물을 화학식 (IV)의 화합물과 반응시킴으로써, 화학식 (V)의 화합물을 생성시키는 단계로서:

[0581] [화학식 III]

[0582] 

[0583] [화학식 IV]

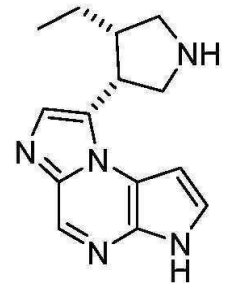
[0584] 

[0585] 상기 식에서, PG는 보호기이고; X는 Br 또는 Cl이고; R_1은 $-OR_2$이고; R_2는 메틸 또는 에틸이고; Ts는 토실인 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 이러한 공정은 반응식 XII의 단계 c) 또는 반응식 XIII의 단계 (d)에서 상기에서 제시된 조건하에 수행한다.

[0586] 화학식 (VII)

[0587] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 화합물 (VII) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다:

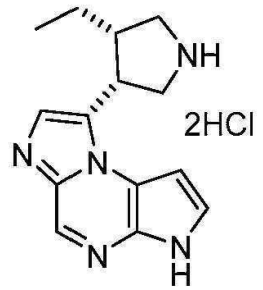
[0588] [화학식 VII]

[0589] 

.

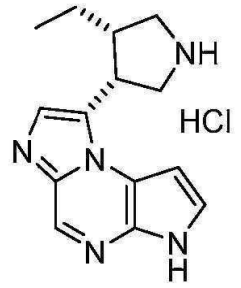
[0590] 일 구현예에서, (VII)의 약제학적으로 허용 가능한 염은 (VIIa), (VIIb) 및 (VIIc)으로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0591] [화학식 VIIa]

[0592] 

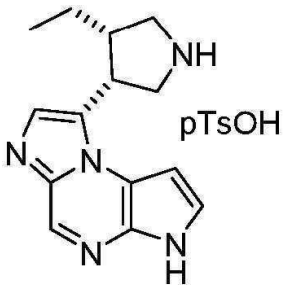
,

[0593] [화학식 VIIb]

[0594] 

,

[0595] [화학식 VIIc]

[0596] 

.

[0597] 일부 구현예에서, 본 명세서에 개시된 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 임의의 제조 공정은 본 명세서에서 섹션 III에서 본 명세서에 기재된 고체 상태 형태 중 하나를 형성시키는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0598] III. 고체 상태 형태

[0599] 본 개시내용은 또한 화합물 1의 고체 상태 형태에 관한 것이다. 모든 약제학적 화합물 및 조성물과 마찬가지로, 화합물 1의 화학적 및 물리적 특성은 상업적 개발에서 중요하다. 이러한 특성은 (1) 몰 부피, 벌크 밀도 및 흡습성과 같은 패킹(packing) 특성, (2) 용융 온도, 증기압 및 용해도와 같은 열역학적 특성, (3) 용해 속도 및 안정성(주위 조건, 특히 수분 및 저장 조건하의 안정성 포함)과 같은 동적 특성 (4) 표면적, 습윤성, 계면 장력

및 형상과 같은 표면 특성, (5) 경도, 인장 강도, 성형성, 취급성, 유동성 및 블렌딩(blending)과 같은 기계적 특성; 및 (6) 여과 특성을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 이러한 특성은, 예를 들어, 화합물 및 이러한 화합물을 포함하는 약제학적 조성물의 가공 및 저장에 영향을 미칠 수 있다.

[0600] 이러한 화합물의 다른 고체 상태 형태에 대비하여, 이들 특성 중 하나 이상을 개선시키는 화합물 1의 고체 상태 형태가 바람직하다. 상업적 규모로 제조되고, 제형화될 수 있는 약제학적으로 허용 가능한 고체 상태 형태의 화합물을 단리하는 것이 도전 과제였다.

[0601] 화합물 1의 비정질 유리염기 형태는 일반적으로 이러한 화합물의 상응하는 대부분의 결정질 형태에 대비하여, 더욱 큰 용해도 및 증가한 생체 이용률을 갖는다. 비정질 유리염기는 또한 허용 가능한 화학적 안정성을 갖는다. 그러나, 이는 흡습성이 있으며, 잠재적으로, 비정질 유리염기의 저장, 분배 및 취급 공정 동안 효능 및 수분 함량을 적절히 제어하기 위해, 환경 제어가 요구된다. 이에 더하여, 비정질 유리염기는 제조 중 용해도 곡선에 근사한 누유 한계(oiling-out limit)를 나타낸다.

[0602] 결정질 염산염 용매화물 AA형, 결정질 염산염 용매화물 BB형 및 결정질 염산염 용매화물 CC형은 일반적으로 주위 건조시에 비정질 염산염으로 전환된다. 생성된 비정질 염산염은 흡습성이다. 각각의 결정질 염산염의 획득 수율은 일반적으로 낮았다. 염산염 용매화물 AA형, 염산염 용매화물 BB형 및 염산염 용매화물 CC형은 대규모 제조에 적절하지 않을 수 있다.

[0603] 결정질 L-말레산염 형태는 일반적으로, 비정질 유리염기, 유리염기 수화물 C형 및 타르타르산염 수화물보다 화학적으로 덜 안정할 수 있으며, 약제학적 투여형에서 활성 구성분으로 사용하기에 약제학적으로 허용 가능한 안정성을 나타내지 않을 수 있다.

[0604] 타르타르산염 수화물 형태는 허용 가능한 화학적 안정성, 높은 용해도, 일반적으로, 단리 중 양호한 불순물 제거율을 가지며, 흡습성이 없다. 그러나, 타르타르산염 수화물은 물리적 안정성이 결여되어, 제조에 영향을 미친다는 점에서, 도전 과제를 제시하였다. 타르타르산염 수화물은 낮은 상대 습도 및 고온, 예를 들어, 25℃에서 10% 미만의 RH에서 비정질로 탈수되었다. 전단 및 압착은 비정질 타르타르산염으로의 전환을 야기할 수 있으므로, 정제 형태로 압착하기에 적합하지 않다. 추가로, 필터 케이크는 건조 중에 고형화되어, 건조 중 추가적 제어가 필요하게 된다.

[0605] 유리염기 수화물 B형은 분무 건조와 같은 노동 집약적인 고비용 기법의 필요 없이, 대규모로 제조되어 왔다. 또한, 비정질 유리염기의 벌크 특성을 적절하게 제어할 수 있다. 그러나, 비정질 유리염기는 유리염기 수화물 B형을 통해 단리된 경우, 좋지 않은 불순물 제거율을 나타냈으며, 저장을 위해 건조한 환경 및 제조와 포장 중 상대 습도의 제어가 요구되었다.

[0606] 유리염기 수화물 B형은 물리적으로 안정하지 않다. 이는 건조시에 탈용매화(또는, 탈수)되어, 비정질 유리염기로 전환된다. 유리염기 수화물 B형은 일반적으로, 약제학적 투여형에서 활성 구성분으로 사용하기에 약제학적으로 허용 가능한 물리적 안정성을 나타내지 않으나, 비정질 유리염기와 같은 다른 고체 상태 형태의 제조에 유용한 중간체일 수 있다.

[0607] 수년간의 실험 후에, 비정질 유리염기를 대규모화하고자 시도하던 중에, 우연히 유리염기 수화물 C형이 발견되었다. 이는 화합물 1의 비정질 유리염기, 타르타르산염 수화물 및 다른 형태에 비해 다수의 놀랍도록 월등한 특성을 제공한다.

[0608] 유리염기 수화물 C형은 일반적으로 뛰어난 화학적 안정성, 물리적 안정성 및 낮은 흡습성 및 프리즘 형태를 비롯한 고체 상태 특성을 나타낸다. 유리염기 수화물 C형은 제형화 공정에 유리한 분말 유동, 벌크 밀도와 같은 벌크 특성을 개선시켰다. 이에 더하여, 유리염기 수화물 C형은 다른 형태에 비해 다음의 예기치않은 장점을 제공한다: 1) 타르타르산염 결정을 사용할 필요가 없으므로, 효율적인 정제가 이루어지고; 2) 유리염기 수화물 C형이 정상 조건에서 저장될 수 있으므로, 시딩 단계(seeding step)가 간단하고; 3) 약 110℃까지 탈수가 일어나지 않기 때문에, 건조 단계가 정상 조건에서 표준 장비로 수행될 수 있으며; 4) 유리염기 수화물 C형은 상이한 입자 크기로 결정화될 수 있다. 유리염기 수화물 C형의 대규모 제조는 최소한의 규모 조정, 양호한 수율, 양호한 불순물 제거율, 빠른 여과, 통상의 건조 및 최소의 밀링 문제점으로 비교적 간단하다. 이에 더하여, 유리염기 수화물 C형은 상이한 입자 크기로 성장할 수 있다.

[0609] 유리염기 무수물 D형은 결정화 용매의 수분 함량이 낮은 경우에만 제조될 수 있으며, 높은 수분 함량의 용액 중에서 유리염기 수화물 C형으로 전환 될 것이다. 따라서, 유리염기 무수물 D형의 제조는 수분 함량을 엄격하게 제어할 필요가 있다. 유리염기 무수물 D형은 결정화가 느리고, 더 높은 수율로 제조하기가 어렵다. 이 무수물은

가역적 흡습성이며(25℃에서 90% RH에서 최대 1.8%의 물), 후속 공정을 위한 저장 동안 사용되는 통상적인 환경 조건(예를 들어, 23℃에서 2.4% RH 초과)에서 유리염기 수화물 C형에 대비하여 준 안정적이다. 유리염기 수화물 C형은 수분 함량이 낮은 에틸 아세테이트 용액에서 유리염기 무수물 D형으로 전환될 것이다.

[0610] 다음 섹션에서는 확인된 고체 상태 형태 및 이러한 고체 상태 형태의 선택된 특성에 대해 논의된다.

[0611] A. 비정질 유리염기

[0612] 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 비정질 화합물 1("비정질 유리염기")이다. 일 양태에서, 비정질 유리염기는 약 13 중량% 미만의 물을 포함한다. 또 다른 양태에서, 비정질 유리염기는 약 12 중량% 미만의 물을 포함한다. 또 다른 양태에서, 비정질 유리염기는 약 10 중량% 미만의 물을 포함한다. 또 다른 양태에서, 비정질 유리염기는 약 9 중량% 미만의 물을 포함한다. 또 다른 양태에서, 비정질 유리염기는 약 8 중량% 미만의 물을 포함한다. 또 다른 양태에서, 비정질 유리염기는 약 7 중량% 미만의 물을 포함한다. 또 다른 양태에서, 비정질 유리염기는 약 6 중량% 미만의 물을 포함한다. 또 다른 양태에서, 비정질 유리염기는 약 5 중량% 미만의 물을 포함한다. 또 다른 양태에서, 비정질 유리염기는 약 4 중량% 미만의 물을 포함한다. 또 다른 양태에서, 비정질 유리염기는 약 3 중량% 미만의 물을 포함한다. 또 다른 양태에서, 비정질 유리염기는 약 2 중량% 미만의 물을 포함한다. 또 다른 양태에서, 비정질 유리염기는 약 1 중량% 미만의 물을 포함한다. 또 다른 양태에서, 비정질 유리염기는 약 119℃의 유리 전이 온도 개시점을 갖는다. 또 다른 양태에서, 비정질 유리염기는 약 122℃의 유리 전이 온도 중점을 갖는다. 또 다른 양태에서, 비정질 유리염기는 약 119℃의 유리 전이 온도 개시점 및 약 122℃의 유리 전이 온도 중점을 갖는다. 비정질 유리염기는 본 출원의 실시예에서 추가로 기재된다.

[0613] 비정질 유리염기는 일반적으로 화합물의 상응하는 결정질 형태에 대비하여, 더욱 큰 용해도 및 증가한 생체 이용률을 갖는다. 비정질 유리염기는 또한 허용 가능한 화학적 안정성을 갖는다. 예를 들어, 화학적 안정성을 밀봉 바이알에서 12주에 걸쳐 30℃/65%의 상대 습도 및 40℃/75%의 상대 습도에서, 6주에 걸쳐 50℃/75%의 상대 습도에서 평가하는 경우, 임의의 이들 조건하의 밀봉 바이알에서 비정질 유리염기의 분해는 관찰되지 않았다. 이에 더하여, 비정질 유리염기는 광 및 과산화물에 대해 허용 가능한 안정성을 나타낸다. 그러나, 비정질 유리염기는 흡습성이며, 25℃/90%의 상대 습도에서 12 중량% 정도의 물을 포함할 수 있다. 잠재적으로, 비정질 유리염기의 저장, 분배 및 취급 공정 동안 효능 및 수분 함량을 적절히 제어하기 위해, 환경 제어가 요구된다.

[0614] 비정질 유리염기는, 예를 들어, 반용매 결정화를 사용하여, 유리염기 용매화물 A형 또는 유리염기 수화물 B형(후술됨)을 제조한 후, 이를 탈수하거나, 탈용매화하여, 비정질 유리염기를 생성시킴으로써, 제조될 수 있다. 이러한 결정화/탈수/탈용매화 방법은 분무 건조와 같은 노동 집약적인 고비용 기법의 필요 없이, 비정질 유리염기의 대규모 제조를 가능하게 한다. 이는 또한, 비정질 유리염기의 벌크 특성(즉, 입자 크기, 유동성 등)의 적절한 제어를 제공한다. 유리염기 용매화물 A형의 탈용매화 또는 유리염기 수화물 B형의 탈수에 의해 비정질 유리염기를 제조하는 경우, 비정질 유리염기는 일반적으로 유리염기 용매화물 A형 또는 유리염기 수화물 B형의 형태를 보유한다(즉, 유리염기 수화물 B형의 탈수에 의한 제조의 경우, 육방정 결정면을 갖는 블레이드형 또는 유리염기 용매화물 A형으로부터 탈용매화되는 경우, 불규칙형).

[0615] 유리염기 용매화물 A형 또는 유리염기 수화물 B형의 대규모 제조 동안 결정화에 필요한 공정 용적은 일반적으로 통상적인 공정 용적 내이나, 불순물 제거율은 잠재적으로 요망되는 것보다 낮을 수 있다. 유리염기 수화물 B형/유리염기 용매화물 A형의 비정질 유리염기로의 건조 및 탈수/탈용매화는 일반적으로 통상적인 조건에서 표준 장비를 사용하여 수행할 수 있으며, 단리된 비정질 유리염기는 통상적으로 비정질 상태에 악영향을 미치지 않고, 동시에 밀링할 수 있다.

[0616] B. 결정질 유리염기 용매화물 및 수화물

[0617] 또 다른 구현예에서, 고체 상태 형태는 화합물 1의 결정질 유리염기이다. 일 양태에서, 결정질 유리염기는 용매화물이다. 또 다른 양태에서, 결정질 유리염기는 이소프로필 아세테이트/물 용매화물("유리염기 용매화물 A형")이다. 또 다른 양태에서, 결정질 유리염기는 수화물("유리염기 수화물 B형")이다. 유리염기 용매화물 A형 및 유리염기 수화물 B형은 본 출원의 실시예에서 추가로 기재된다.

[0618] 일 구현예에서, 결정질 유리염기 용매화물 또는 수화물은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 3.1 ± 0.2, 9.3 ± 0.2 및 12.0 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0619] 일 구현예에서, 결정질 유리염기 용매화물 또는 수화물은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 3.1 ± 0.2, 9.3 ± 0.2 및 12.0 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하고, 13.7 ± 0.2, 20.8 ± 0.2 및

25.0 ± 0.2° 2Θ 중 하나 이상에서의 피크를 추가의 특징으로 하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0620] 일 구현예에서, 결정질 유리염기 용매화물 또는 수화물은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 3.1 ± 0.2, 9.3 ± 0.2, 12.0 ± 0.2 및 20.8 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0621] 일 구현예에서, 결정질 유리염기 용매화물 또는 수화물은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 3.1 ± 0.2, 9.3 ± 0.2, 12.0 ± 0.2 및 25.0 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0622] 일 구현예에서, 결정질 유리염기 용매화물 또는 수화물은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 3.1 ± 0.2, 9.3 ± 0.2, 12.0 ± 0.2, 20.8 ± 0.2 및 25.0 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0623] 일 구현예에서, 결정질 유리염기 용매화물 또는 수화물은 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 3.1 ± 0.2, 9.3 ± 0.2, 12.0 ± 0.2, 13.7 ± 0.2, 20.8 ± 0.2 및 25.0 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0624] 일 구현예에서, 결정질 유리염기 용매화물 또는 수화물은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 15.1 ± 0.2 및 21.7 ± 0.2° 2Θ 중 하나 이상에서 유의한 피크를 갖지 않는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0625] 일 구현예에서, 결정질 유리염기 용매화물 또는 수화물은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 3.9 ± 0.2, 6.8 ± 0.2 및 14.1 ± 0.2° 2Θ 중 하나 이상에서 유의한 피크를 갖지 않는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0626] 일 구현예에서, 결정질 유리염기 용매화물 또는 수화물은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 15.1 ± 0.2 및 21.7 ± 0.2° 2Θ 중 하나 이상에서 유의한 피크를 갖지 않고, 3.9 ± 0.2, 6.8 ± 0.2 및 14.1 ± 0.2° 2Θ 중 하나 이상에서 유의한 피크를 갖지 않는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0627] 일 구현예에서, 결정질 유리염기 용매화물 또는 수화물은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 3.1 ± 0.2, 9.3 ± 0.2 및 12.0 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하고, 15.1 ± 0.2 및 21.7 ± 0.2° 2Θ 중 하나 이상에서 유의한 피크를 갖지 않는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0628] 일 구현예에서, 결정질 유리염기 용매화물 또는 수화물은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 3.1 ± 0.2, 9.3 ± 0.2 및 12.0 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하고, 3.9 ± 0.2, 6.8 ± 0.2 및 14.1 ± 0.2° 2Θ 중 하나 이상에서 유의한 피크를 갖지 않는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0629] 일 구현예에서, 결정질 유리염기 용매화물 또는 수화물은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 3.1 ± 0.2, 9.3 ± 0.2 및 12.0 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하고, 15.1 ± 0.2 및 21.7 ± 0.2° 2Θ 중 하나 이상에서 유의한 피크를 갖지 않으며, 3.9 ± 0.2, 6.8 ± 0.2 및 14.1 ± 0.2° 2Θ 중 하나 이상에서 유의한 피크를 갖지 않는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0630] 일 구현예에서, 결정질 유리염기 용매화물 또는 수화물은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 3.1 ± 0.2, 9.3 ± 0.2 및 12.0 ± 0.2, 13.7 ± 0.2, 20.8 ± 0.2 및 25.0 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하고, 15.1 ± 0.2 및 21.7 ± 0.2° 2Θ 중 하나 이상에서 유의한 피크를 갖지 않는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0631] 일 구현예에서, 결정질 유리염기 용매화물 또는 수화물은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 3.1 ± 0.2, 9.3 ± 0.2 및 12.0 ± 0.2, 13.7 ± 0.2, 20.8 ± 0.2 및 25.0 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하고, 3.9 ± 0.2, 6.8 ± 0.2 및 14.1 ± 0.2° 2Θ 중 하나 이상에서 유의한 피크를 갖지 않는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0632] 일 구현예에서, 결정질 유리염기 용매화물 또는 수화물은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 3.1 ± 0.2, 9.3 ± 0.2 및 12.0 ± 0.2, 13.7 ± 0.2, 20.8 ± 0.2 및 25.0 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하고, 15.1 ± 0.2 및 21.7 ± 0.2° 2Θ 중 하나 이상에서 유의한 피크를 갖지 않으며, 3.9 ± 0.2, 6.8 ± 0.2 및 14.1 ± 0.2° 2Θ 중 하나 이상에서 유의한 피크를 갖지 않는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0633] 일 구현예에서, 결정질 유리염기 용매화물 또는 수화물은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경

우, 실질적으로 표 16-A에 나열된 위치에서 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0634] 일 구현예에서, 결정질 유리염기 용매화물 또는 수화물은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 실질적으로 표 16-B에 나열된 위치에서 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0635] 일 구현예에서, 결정질 유리염기 용매화물 또는 수화물은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 적어도 10.0%의 상대 강도를 갖는, 실질적으로 표 16-B에 나열된 위치에서 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0636] 각각의 상기 구현예의 추가의 양태에서, 유의한 피크 값은 ± 0.2° 2Θ가 아닌 ± 0.1° 2Θ의 변이를 갖는다. 각각의 상기 구현예의 더 추가의 양태에서, 유의한 피크 값은 ± 0.2° 2Θ가 아닌 ± 0.05° 2Θ의 변이를 갖는다.

[0637] 일 구현예에서, 결정질 유리염기는 실질적으로 도 3b에 도시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0638] 일 구현예에서, 결정질 유리염기는 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 100℃ 내지 약 160℃에서 약 5% 내지 약 6%의 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일을 갖는다.

[0639] 일 구현예에서, 결정질 유리염기는 실질적으로 도 4d에 도시된 바와 같은 열중량 분석 프로파일을 갖는다.

[0640] 일 구현예에서, 결정질 유리염기는 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 25℃ 내지 약 100℃의 제1 흡열공정을 포함하는 시차 주사 열량계 프로파일을 갖는다.

[0641] 일 구현예에서, 결정질 유리염기는 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 59.90℃ 내지 약 98.79℃의 제1 흡열공정을 포함하는 시차 주사 열량계 프로파일을 갖는다.

[0642] 일 구현예에서, 결정질 유리염기는 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 100℃ 내지 약 160℃의 제2 흡열공정을 포함하는 시차 주사 열량계 프로파일을 갖는다.

[0643] 일 구현예에서, 결정질 유리염기는 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 109.31℃ 내지 약 132.94℃의 제2 흡열공정을 포함하는 시차 주사 열량계 프로파일을 갖는다.

[0644] 일 구현예에서, 결정질 유리염기는 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 25℃ 내지 약 100℃의 제1 흡열공정 및 약 100℃ 내지 약 160℃의 제2 흡열공정을 포함하는 시차 주사 열량계 프로파일을 갖는다.

[0645] 일 구현예에서, 결정질 유리염기는 실질적으로 도 5b에 도시된 바와 같은 시차 주사 열량계 프로파일을 갖는다.

[0646] 일 구현예에서, 결정질 유리염기는 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 100℃ 내지 약 160℃에서 약 5% 내지 약 6%의 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일; 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 25℃ 내지 약 100℃의 제1 흡열공정 및/또는 약 100℃ 내지 약 160℃의 제2 흡열공정을 포함하는 시차 주사 열량계 프로파일을 갖는다. 일 양태에서, 시차 주사 열량계 프로파일은 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 25℃ 내지 약 100℃의 제1 흡열공정을 포함한다. 또 다른 양태에서, 시차 주사 열량계 프로파일은 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 100℃ 내지 약 160℃의 제2 흡열공정을 포함한다. 또 다른 양태에서, 시차 주사 열량계 프로파일은 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 25℃ 내지 약 100℃의 제1 흡열공정 및 약 100℃ 내지 약 160℃의 제2 흡열공정을 포함한다.

[0647] 일 구현예에서, 결정질 유리염기는 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 100℃ 내지 약 160℃에서 약 5% 내지 약 6%의 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일; 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 59.90℃ 내지 약 98.79℃의 제1 흡열공정 및/또는 약 109.31℃ 내지 약 132.94℃의 제2 흡열공정을 포함하는 시차 주사 열량계 프로파일을 갖는다. 일 양태에서, 시차 주사 열량계 프로파일은 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 59.90℃ 내지 약 98.79℃의 제1 흡열공정을 포함한다. 또 다른 양태에서, 시차 주사 열량계 프로파일은 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 109.31℃ 내지 약 132.94℃의 제2 흡열공정을 포함한다. 또 다른 양태에서, 시차 주사 열량계 프로파일은 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 59.90℃ 내지 약 98.79℃의 제1 흡열공정 및 약 109.31℃ 내지 약 132.94℃의 제2 흡열공정을 포함한다.

[0648] 일 구현예에서, 결정질 유리염기는 상기에서 전술된 바와 같은 X-선 회절 패턴을 가지며, 추가로 다음 중 적어도 하나를 갖는다:(a) 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 100℃ 내지 약 160℃에서 약 5% 내지 약 6%의 중량

손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일; 및 (b) 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 25℃ 내지 약 100℃의 제1 흡열공정 및/또는 약 100℃ 내지 약 160℃의 제2 흡열공정을 포함하는 시차 주사 열량계 프로파일. 일 양태에서, 시차 주사 열량계 프로파일은 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 25℃ 내지 약 100℃의 제1 흡열공정을 포함한다. 또 다른 양태에서, 시차 주사 열량계 프로파일은 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 100℃ 내지 약 160℃의 제2 흡열공정을 포함한다. 또 다른 양태에서, 시차 주사 열량계 프로파일은 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 25℃ 내지 약 100℃의 제1 흡열공정 및 약 100℃ 내지 약 160℃의 제2 흡열공정을 포함한다.

[0649] 일 구현예에서, 결정질 유리염기는 상기에서 전술된 바와 같은 X-선 회절 패턴을 가지며, 추가로, 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 100℃ 내지 약 160℃에서 약 5% 내지 약 6%의 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일을 갖는다.

[0650] 일 구현예에서, 결정질 유리염기는 상기에서 전술된 바와 같은 X-선 회절 패턴을 가지며, 추가로, 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 25℃ 내지 약 100℃의 제1 흡열공정 및/또는 약 100℃ 내지 약 160℃의 제2 흡열공정을 포함하는 시차 주사 열량계 프로파일을 갖는다. 일 양태에서, 시차 주사 열량계 프로파일은 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 25℃ 내지 약 100℃의 제1 흡열공정을 포함한다. 또 다른 양태에서, 시차 주사 열량계 프로파일은 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 100℃ 내지 약 160℃의 제2 흡열공정을 포함한다. 또 다른 양태에서, 시차 주사 열량계 프로파일은 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 25℃ 내지 약 100℃의 제1 흡열공정 및 약 100℃ 내지 약 160℃의 제2 흡열공정을 포함한다.

[0651] 일 구현예에서, 결정질 유리염기는 상기에서 전술된 바와 같은 X-선 회절 패턴; 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 100℃ 내지 약 160℃에서 약 5% 내지 약 6%의 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일; 및 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 25℃ 내지 약 100℃의 제1 흡열공정 및/또는 약 100℃ 내지 약 160℃의 제2 흡열공정을 포함하는 시차 주사 열량계 프로파일을 갖는다. 일 양태에서, 시차 주사 열량계 프로파일은 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 25℃ 내지 약 100℃의 제1 흡열공정을 포함한다. 또 다른 양태에서, 시차 주사 열량계 프로파일은 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 100℃ 내지 약 160℃의 제2 흡열공정을 포함한다. 또 다른 양태에서, 시차 주사 열량계 프로파일은 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 25℃ 내지 약 100℃의 제1 흡열공정 및 약 100℃ 내지 약 160℃의 제2 흡열공정을 포함한다.

[0652] 유리염기 용매화물 A형 및 유리염기 수화물 B형은 물리적으로 안정하지 않다. 상기에서 논의된 바와 같이, 이것은 건조 동안 탈용매화(또는, 탈수)되어, 비정질 유리염기로 전환된다. 유리염기 용매화물 A형 및 유리염기 수화물 B형은 일반적으로 약제학적 투여형에서 활성 구성분으로 사용하기에 약제학적으로 허용 가능한 물리적 안정성을 나타내지 않으나, 비정질 유리염기와 같은 다른 고체 상태 형태의 제조에 유용한 중간체이다.

[0653] C. 결정질 유리염기 수화물 C형(반수화물)

[0654] 또 다른 구현예에서, 고체 상태 형태는 결정질 수화물이며, 결정질 수화물은 반수화물이다. 또 다른 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 C형에 상응하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는 화합물 1의 결정질 반수화물이다. 유리염기 수화물 C형은 본 출원의 실시예에서 추가로 기재된다.

[0655] 일 구현예에서, 유리염기 수화물 C형은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 13.4 ± 0.2, 15.1 ± 0.2 및 21.7 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0656] 일 구현예에서, 유리염기 수화물 C형은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 13.4 ± 0.2, 15.1 ± 0.2 및 21.7 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하고, 7.7 ± 0.2, 7.9 ± 0.2, 9.6 ± 0.2, 10.3 ± 0.2, 13.9 ± 0.2, 15.5 ± 0.2, 15.9 ± 0.2, 17.0 ± 0.2, 17.2 ± 0.2, 17.8 ± 0.2, 18.1 ± 0.2, 18.3 ± 0.2, 19.3 ± 0.2, 19.7 ± 0.2, 20.5 ± 0.2, 20.9 ± 0.2, 21.9 ± 0.2, 22.2 ± 0.2, 23.5 ± 0.2, 24.4 ± 0.2, 24.9 ± 0.2, 28.2 ± 0.2 및 29.5 ± 0.2° 2Θ 중 하나 이상에서의 피크를 추가의 특징으로 하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0657] 일 구현예에서, 유리염기 수화물 C형은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 13.4 ± 0.2, 15.1 ± 0.2, 15.5 ± 0.2 및 21.7 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0658] 일 구현예에서, 유리염기 수화물 C형은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 13.4 ± 0.2, 15.1 ± 0.2, 17.0 ± 0.2 및 21.7 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0659] 일 구현예에서, 유리염기 수화물 C형은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 13.4 ± 0.2, 15.1 ± 0.2, 20.9 ± 0.2 및 21.7 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0660] 일 구현예에서, 유리염기 수화물 C형은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 13.4 ± 0.2, 15.1 ± 0.2, 15.5 ± 0.2, 17.0 ± 0.2, 20.9 ± 0.2 및 21.7 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0661] 일 구현예에서, 유리염기 수화물 C형은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 15.5 ± 0.2, 13.4 ± 0.2, 15.1 ± 0.2, 19.3 ± 0.2, 20.5 ± 0.2 및 21.7 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0662] 일 구현예에서, 유리염기 수화물 C형은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 3.1 ± 0.2, 9.3 ± 0.2 및 12.0 ± 0.2° 2Θ 중 하나 이상에서 유의한 피크를 갖지 않는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0663] 일 구현예에서, 유리염기 수화물 C형은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 3.9 ± 0.2, 6.8 ± 0.2 및 14.1 ± 0.2° 2Θ 중 하나 이상에서 유의한 피크를 갖지 않는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0664] 일 구현예에서, 유리염기 수화물 C형은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 3.1 ± 0.2, 9.3 ± 0.2 및 12.0 ± 0.2° 2Θ 중 하나 이상에서 유의한 피크를 갖지 않고, 3.9 ± 0.2, 6.8 ± 0.2 및 14.1 ± 0.2° 2Θ 중 하나 이상에서 유의한 피크를 갖지 않는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0665] 일 구현예에서, 유리염기 수화물 C형은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 13.4 ± 0.2, 15.1 ± 0.2 및 21.7 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하고, 3.1 ± 0.2, 9.3 ± 0.2 및 12.0 ± 0.2° 2Θ 중 하나 이상에서 유의한 피크를 갖지 않는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0666] 일 구현예에서, 유리염기 수화물 C형은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 13.4 ± 0.2, 15.1 ± 0.2 및 21.7 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하고, 3.9 ± 0.2, 6.8 ± 0.2 및 14.1 ± 0.2° 2Θ 중 하나 이상에서 유의한 피크를 갖지 않는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0667] 일 구현예에서, 유리염기 수화물 C형은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 13.4 ± 0.2, 15.1 ± 0.2 및 21.7 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하고, 3.1 ± 0.2, 9.3 ± 0.2 및 12.0 ± 0.2° 2Θ 중 하나 이상에서 유의한 피크를 갖지 않으며, 3.9 ± 0.2, 6.8 ± 0.2 및 14.1 ± 0.2° 2Θ 중 하나 이상에서 유의한 피크를 갖지 않는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0668] 일 구현예에서, 유리염기 수화물 C형은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 15.5 ± 0.2, 13.4 ± 0.2, 15.1 ± 0.2, 19.3 ± 0.2, 20.5 ± 0.2 및 21.7 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하고, 3.1 ± 0.2, 9.3 ± 0.2 및 12.0 ± 0.2° 2Θ 중 하나 이상에서 유의한 피크를 갖지 않는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0669] 일 구현예에서, 유리염기 수화물 C형은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 15.5 ± 0.2, 13.4 ± 0.2, 15.1 ± 0.2, 19.3 ± 0.2, 20.5 ± 0.2 및 21.7 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하고, 3.9 ± 0.2, 6.8 ± 0.2 및 14.1 ± 0.2° 2Θ 중 하나 이상에서 유의한 피크를 갖지 않는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0670] 일 구현예에서, 유리염기 수화물 C형은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 15.5 ± 0.2, 13.4 ± 0.2, 15.1 ± 0.2, 19.3 ± 0.2, 20.5 ± 0.2 및 21.7 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하고, 3.1 ± 0.2, 9.3 ± 0.2 및 12.0 ± 0.2° 2Θ 중 하나 이상에서 유의한 피크를 갖지 않으며, 3.9 ± 0.2, 6.8 ± 0.2 및 14.1 ± 0.2° 2Θ 중 하나 이상에서 유의한 피크를 갖지 않는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0671] 일 구현예에서, 유리염기 수화물 C형은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 실질적으로 표 16-C에 나열된 위치에서 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0672] 일 구현예에서, 유리염기 수화물 C형은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 적어도 10.0%의 상대 강도를 갖는, 실질적으로 표 16-C에 나열된 위치에서 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0673] 각각의 상기 구현예의 추가의 양태에서, 유의한 피크 값은 ± 0.2° 2Θ가 아닌 ± 0.1° 2Θ의 변이를 갖는다. 각각의 상기 구현예의 더 추가의 양태에서, 유의한 피크 값은 ± 0.2° 2Θ가 아닌 ± 0.05° 2Θ의 변이를 갖는다.

[0674] 일 구현예에서, 유리염기 수화물 C형은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 실질적으로 도

3c에 도시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0675] 일 구현예에서, 유리염기 수화물 C형은 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 120℃ 내지 160℃에서 약 2.3% 내지 약 2.6%의 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일을 갖는다.

[0676] 일 구현예에서, 유리염기 수화물 C형은 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 114.52℃ 내지 168.15℃에서 약 2.3% 내지 약 2.6%의 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일을 갖는다.

[0677] 일 구현예에서, 유리염기 수화물 C형은 실질적으로 도 4e에 도시된 바와 같은 열중량 분석 프로파일을 갖는다.

[0678] 일 구현예에서, 유리염기 수화물 C형은 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 120℃ 및 약 170℃의 흡열공정을 포함하는 시차 주사 열량계 프로파일을 갖는다.

[0679] 일 구현예에서, 유리염기 수화물 C형은 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 134.70℃ 및 약 167.53℃의 흡열공정을 포함하는 시차 주사 열량계 프로파일을 갖는다.

[0680] 일 구현예에서, 유리염기 수화물 C형은 실질적으로 도 5c에 도시된 바와 같은 시차 주사 열량계 프로파일을 갖는다.

[0681] 일 구현예에서, 유리염기 수화물 C형은 상대 습도가 25℃의 온도에서 약 0%의 상대 습도 내지 약 90%의 상대 습도만큼 증가하는 경우, 약 0% 내지 약 0.2%의 중량 획득을 나타내는 등온흡습곡선 프로파일을 갖는다.

[0682] 일 구현예에서, 유리염기 수화물 C형은 실질적으로 도 6b에 도시된 바와 같은 등온흡습곡선 프로파일을 갖는다.

[0683] 일 구현예에서, 유리염기 수화물 C형은 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 120℃ 내지 160℃에서 약 2.3% 내지 약 2.6%의 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일; 및 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 120 및 약 170℃의 흡열공정을 포함하는 시차 주사 열량계 프로파일을 갖는다.

[0684] 일 구현예에서, 유리염기 수화물 C형은 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 120℃ 내지 약 160℃에서 약 2.3% 내지 약 2.6%의 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일; 및 상대 습도가 25℃의 온도에서 약 0%의 상대 습도 내지 약 90%의 상대 습도만큼 증가하는 경우, 약 0% 내지 약 0.2%의 중량 획득을 나타내는 등온흡습곡선 프로파일을 갖는다.

[0685] 일 구현예에서, 유리염기 수화물 C형은 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 120 및 약 170℃의 흡열공정을 포함하는 시차 주사 열량계 프로파일; 및 상대 습도가 25℃의 온도에서 약 0%의 상대 습도 내지 약 90%의 상대 습도만큼 증가하는 경우, 약 0% 내지 약 0.2%의 중량 획득을 나타내는 등온흡습곡선 프로파일을 갖는다.

[0686] 일 구현예에서, 유리염기 수화물 C형은 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 120℃ 내지 약 160℃에서 약 2.3% 내지 약 2.6%의 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일; 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 120 및 약 170℃의 흡열공정을 포함하는 시차 주사 열량계 프로파일; 및 상대 습도가 25℃의 온도에서 약 0%의 상대 습도 내지 약 90%의 상대 습도만큼 증가하는 경우, 약 0% 내지 약 0.2%의 중량 획득을 나타내는 등온흡습곡선 프로파일을 갖는다.

[0687] 일 구현예에서, 유리염기 수화물 C형은 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 120℃ 내지 약 160℃에서 약 2.3% 내지 약 2.6%의 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일; 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 134.70 및 약 167.53℃의 흡열공정을 포함하는 시차 주사 열량계 프로파일; 및 상대 습도가 25℃의 온도에서 약 0%의 상대 습도 내지 약 90%의 상대 습도만큼 증가하는 경우, 약 0% 내지 약 0.2%의 중량 획득을 나타내는 등온흡습곡선 프로파일을 갖는다.

[0688] 일 구현예에서, 유리염기 수화물 C형은 사방정 격자형을 갖는다.

[0689] 일 구현예에서, 유리염기 수화물 C형은 P212121 공간군을 갖는다.

[0690] 일 구현예에서, 유리염기 수화물 C형은 각각 약 12.7 Å, 약 13.1 Å 및 약 22.6 Å의 단위셀 a, b 및 c 값을 갖는다.

[0691] 일 구현예에서, 유리염기 수화물 C형은 상기에서 전술된 바와 같은 X-선 회절 패턴 및 다음 중 적어도 하나를 갖는다: (a) 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 120℃ 내지 약 160℃에서 약 2.3% 내지 약 2.6%의 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일; (b) 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 120 및 약 170℃의 흡열공정을 포함하는 시차 주사 열량계 프로파일; 및/또는 (c) 상대 습도가 25℃의 온도에서 약 0%의 상대 습도 내지 약 90%

의 상대 습도만큼 증가하는 경우, 약 0% 내지 약 0.2%의 중량 획득을 나타내는 등온흡습곡선 프로파일.

[0692] 일 구현예에서, 유리염기 수화물 C형은 상기에서 전술된 바와 같은 X-선 회절 패턴 및 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 120℃ 내지 약 160℃에서 약 2.3% 내지 약 2.6%의 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일을 갖는다.

[0693] 일 구현예에서, 유리염기 수화물 C형은 상기에서 전술된 바와 같은 X-선 회절 패턴 및 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 120 및 약 170℃의 흡열공정을 포함하는 시차 주사 열량계 프로파일을 갖는다.

[0694] 일 구현예에서, 유리염기 수화물 C형은 상기에서 전술된 바와 같은 X-선 회절 패턴 및 상대 습도가 25℃의 온도에서 약 0%의 상대 습도 내지 약 90%의 상대 습도만큼 증가하는 경우, 약 0% 내지 약 0.2%의 중량 획득을 나타내는 등온흡습곡선 프로파일을 갖는다.

[0695] 일 구현예에서, 유리염기 수화물 C형은 상기에서 전술된 바와 같은 X-선 회절 패턴; 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 120℃ 내지 약 160℃에서 약 2.3% 내지 약 2.6%의 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일; 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 120 및 약 170℃의 흡열공정을 포함하는 시차 주사 열량계 프로파일을 갖는다.

[0696] 일 구현예에서, 유리염기 수화물 C형은 상기에서 전술된 바와 같은 X-선 회절 패턴; 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 120℃ 내지 약 160℃에서 약 2.3% 내지 약 2.6%의 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일; 및 상대 습도가 25℃의 온도에서 약 0%의 상대 습도 내지 약 90%의 상대 습도만큼 증가하는 경우, 약 0% 내지 약 0.2%의 중량 획득을 나타내는 등온흡습곡선 프로파일을 갖는다.

[0697] 일 구현예에서, 유리염기 수화물 C형은 상기에서 전술된 바와 같은 X-선 회절 패턴; 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 120 및 약 170℃의 흡열공정을 포함하는 시차 주사 열량계 프로파일; 및 상대 습도가 25℃의 온도에서 약 0%의 상대 습도 내지 약 90%의 상대 습도만큼 증가하는 경우, 약 0% 내지 약 0.2%의 중량 획득을 나타내는 등온흡습곡선 프로파일을 갖는다.

[0698] 일 구현예에서, 유리염기 수화물 C형은 상기에서 전술된 바와 같은 X-선 회절 패턴; 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 120℃ 내지 약 160℃에서 약 2.3% 내지 약 2.6%의 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일; 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 120 및 약 170℃의 흡열공정을 포함하는 시차 주사 열량계 프로파일; 및 상대 습도가 25℃의 온도에서 약 0%의 상대 습도 내지 약 90%의 상대 습도만큼 증가하는 경우, 약 0% 내지 약 0.2%의 중량 획득을 나타내는 등온흡습곡선 프로파일을 갖는다.

[0699] 유리염기 수화물 C형은 일반적으로 양호한 화학적 안정성, 물리적 안정성 및 고체 상태 특성(낮은 흡습성 포함)을 나타낸다. 유리염기 수화물 C형의 대규모 제조는 최소한의 규모 조정, 양호한 수율, 양호한 불순물 제거율, 빠른 여과, 통상의 건조 및 최소의 밀링 문제점(단리된 재료가 고 에너지 핀밀링(pinmilling)에 적용된 후에도)으로 비교적 간단하다. 이에 더하여, 결정화 공정의 적절한 제어를 통해, 상이한 입자 크기가 달성될 수 있다.

[0700] D. 결정질 유리염기 무수물 D형

[0701] 또 다른 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 무수물 D형에 상응하는 분말 X-선 회절 패턴을 갖는 화합물 1의 결정질 무수물 유리 염기이다. 유리염기 무수물 D형은 본 출원의 실시예에서 추가로 기재된다.

[0702] 일 구현예에서 유리염기 무수물 D형은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 8.0 ± 0.2, 9.7 ± 0.2, 14.2 ± 0.2, 14.5 ± 0.2 및 20.3 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0703] 일 구현예에서, 유리염기 무수물 D형은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 8.0 ± 0.2, 9.7 ± 0.2, 14.2 ± 0.2, 14.5 ± 0.2 및 20.3 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하고, 4.0 ± 0.2, 18.4 ± 0.2, 19.0 ± 0.2, 23.0 ± 0.2 및 24.7 ± 0.2° 2Θ 중 하나 이상에서의 피크를 추가의 특징으로 하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0704] 일 구현예에서, 유리염기 무수물 D형은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 4.0 ±0.2, 8.0 ± 0.2, 9.7 ± 0.2, 14.2 ± 0.2, 14.5 ± 0.2, 및 20.3 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0705] 일 구현예에서, 유리염기 무수물 D형은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 8.0 ± 0.2, 9.7 ± 0.2, 14.2 ± 0.2, 14.5 ± 0.2, 18.4 ± 0.2 및 20.3 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하는 X-선

분말 회절 패턴을 갖는다.

[0706] 일 구현예에서, 유리염기 무수물 D형은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 8.0 ± 0.2, 9.7 ± 0.2, 14.2 ± 0.2, 14.5 ± 0.2, 19.0 ± 0.2 및 20.3 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0707] 일 구현예에서, 유리염기 무수물 D형은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 4.0 ± 0.2, 8.0 ± 0.2, 9.7 ± 0.2, 14.2 ± 0.2, 14.5 ± 0.2, 19.0 ± 0.2 및 20.3 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0708] 일 구현예에서, 유리염기 무수물 D형은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 8.0 ± 0.2, 9.7 ± 0.2, 14.2 ± 0.2, 14.5 ± 0.2, 20.3 ± 0.2 및 23.0 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0709] 일 구현예에서, 유리염기 무수물 D형은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 8.0 ± 0.2, 9.7 ± 0.2, 14.2 ± 0.2, 14.5 ± 0.2, 20.3 ± 0.2 및 24.7 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0710] 일 구현예에서, 유리염기 무수물 D형은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 4.0 ± 0.2, 14.5 ± 0.2 및 19.0 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0711] 일 구현예에서, 유리염기 무수물 D형은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 4.0 ± 0.2, 14.5 ± 0.2 및 19.0 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하고, 8.0 ± 0.2, 9.7 ± 0.2, 14.2 ± 0.2, 18.4 ± 0.2, 20.3 ± 0.2, 23.0 ± 0.2 및 24.7 ± 0.2° 2Θ 중 하나 이상에서의 피크를 추가의 특징으로 하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0712] 일 구현예에서, 유리염기 무수물 D형은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 3.1 ± 0.2, 9.3 ± 0.2 및 20.8 ± 0.2° 2Θ 중 하나 이상에서 유의한 피크를 갖지 않는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0713] 일 구현예에서, 유리염기 무수물 D형은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 6.8 ± 0.2, 15.7 ± 0.2 및 21.9 ± 0.2° 2Θ 중 하나 이상에서 유의한 피크를 갖지 않는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0714] 일 구현예에서, 유리염기 무수물 D형은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 13.4 ± 0.2, 15.5 ± 0.2 및 21.7 ± 0.2° 2Θ 중 하나 이상에서 유의한 피크를 갖지 않는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0715] 일 구현예에서, 유리염기 무수물 D형은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 13.4 ± 0.2, 15.5 ± 0.2 및 21.7 ± 0.2° 2Θ 중 하나 이상에서 유의한 피크를 갖지 않고, 6.8 ± 0.2, 15.7 ± 0.2 및 21.9 ± 0.2° 2Θ 중 하나 이상에서 유의한 피크를 갖지 않으며, 3.1 ± 0.2, 9.3 ± 0.2 및 20.8 ± 0.2° 2Θ 중 하나 이상에서 유의한 피크를 갖지 않는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0716] 일 구현예에서 유리염기 무수물 D형은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 8.0 ± 0.2, 9.7 ± 0.2, 14.2 ± 0.2, 14.5 ± 0.2 및 20.3 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하고, 3.1 ± 0.2, 9.3 ± 0.2 및 20.8 ± 0.2° 2Θ 중 하나 이상에서 유의한 피크를 갖지 않는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0717] 일 구현예에서 유리염기 무수물 D형은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 8.0 ± 0.2, 9.7 ± 0.2, 14.2 ± 0.2, 14.5 ± 0.2 및 20.3 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하고, 6.8 ± 0.2, 15.7 ± 0.2 및 21.9 ± 0.2° 2Θ 중 하나 이상에서 유의한 피크를 갖지 않는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0718] 일 구현예에서 유리염기 무수물 D형은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 8.0 ± 0.2, 9.7 ± 0.2, 14.2 ± 0.2, 14.5 ± 0.2 및 20.3 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하고, 13.4 ± 0.2, 15.5 ± 0.2 및 21.7 ± 0.2° 2Θ 중 하나 이상에서 유의한 피크를 갖지 않는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0719] 일 구현예에서 유리염기 무수물 D형은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 8.0 ± 0.2, 9.7 ± 0.2, 14.2 ± 0.2, 14.5 ± 0.2 및 20.3 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하고, 3.1 ± 0.2, 9.3 ± 0.2 및 20.8 ± 0.2° 2Θ 중 하나 이상에서 유의한 피크를 갖지 않고, 6.8 ± 0.2, 15.7 ± 0.2 및 21.9 ± 0.2° 2Θ 중 하나 이상에서 유의한 피크를 갖지 않으며, 13.4 ± 0.2, 15.5 ± 0.2 및 21.7 ± 0.2° 2Θ 중 하나 이상에서 유의한 피크를 갖지 않는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0720] 일 구현예에서 유리염기 무수물 D형은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 4.0 ± 0.2, 8.0

± 0.2, 9.7 ± 0.2, 14.2 ± 0.2, 14.5 ± 0.2, 19.0 ± 0.2 및 20.3 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하고, 3.1 ± 0.2, 9.3 ± 0.2 및 20.8 ± 0.2° 2Θ 중 하나 이상에서 유의한 피크를 갖지 않는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0721] 일 구현예에서 유리염기 무수물 D형은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 4.0 ± 0.2, 8.0 ± 0.2, 9.7 ± 0.2, 14.2 ± 0.2, 14.5 ± 0.2, 19.0 ± 0.2 및 20.3 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하고, 6.8 ± 0.2, 15.7 ± 0.2 및 21.9 ± 0.2° 2Θ 중 하나 이상에서 유의한 피크를 갖지 않는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0722] 일 구현예에서 유리염기 무수물 D형은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 4.0 ± 0.2, 8.0 ± 0.2, 9.7 ± 0.2, 14.2 ± 0.2, 14.5 ± 0.2, 19.0 ± 0.2 및 20.3 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하고, 13.4 ± 0.2, 15.5 ± 0.2 및 21.7 ± 0.2° 2Θ 중 하나 이상에서 유의한 피크를 갖지 않는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0723] 일 구현예에서 유리염기 무수물 D형은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 4.0 ± 0.2, 8.0 ± 0.2, 9.7 ± 0.2, 14.2 ± 0.2, 14.5 ± 0.2, 19.0 ± 0.2 및 20.3 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하고, 3.1 ± 0.2, 9.3 ± 0.2 및 20.8 ± 0.2° 2Θ 중 하나 이상에서 유의한 피크를 갖지 않고, 6.8 ± 0.2, 15.7 ± 0.2 및 21.9 ± 0.2° 2Θ 중 하나 이상에서 유의한 피크를 갖지 않으며, 13.4 ± 0.2, 15.5 ± 0.2 및 21.7 ± 0.2° 2Θ 중 하나 이상에서 유의한 피크를 갖지 않는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0724] 일 구현예에서, 유리염기 무수물 D형은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 실질적으로 표 16-J에 나열된 위치에서 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0725] 일 구현예에서, 유리염기 무수물 D형은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 적어도 10.0%의 상대 강도를 갖는, 실질적으로 표 16-J에 나열된 위치에서 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0726] 각각의 상기 구현예의 추가의 양태에서, 유의한 피크 값은 ± 0.2° 2Θ가 아닌 ± 0.1° 2Θ의 변이를 갖는다. 각각의 상기 구현예의 더 추가의 양태에서, 유의한 피크 값은 ± 0.2° 2Θ가 아닌 ± 0.05° 2Θ의 변이를 갖는다.

[0727] 일 구현예에서, 유리염기 무수물 D형은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 실질적으로 도 3j에 도시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0728] 일 구현예에서, 유리염기 무수물 D형은 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 43℃ 내지 188℃에서 약 0.5% 내지 약 0.8%의 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일을 갖는다.

[0729] 일 구현예에서, 유리염기 무수물 D형은 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 41.36℃ 내지 190.48℃에서 약 0.5% 내지 약 0.8%의 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일을 갖는다.

[0730] 일 구현예에서, 유리염기 무수물 D형은 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 43℃ 내지 100℃에서 약 0.45% 내지 약 0.55%의 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일을 갖는다.

[0731] 일 구현예에서, 유리염기 무수물 D형은 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 43℃ 내지 100℃에서 약 0.5%의 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일을 갖는다.

[0732] 일 구현예에서, 유리염기 무수물 D형은 실질적으로 도 4i에 도시된 바와 같은 열중량 분석 프로파일을 갖는다.

[0733] 일 구현예에서, 유리염기 무수물 D형은 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 180℃ 및 약 220℃의 흡열공정을 포함하는 시차 주사 열량계 프로파일을 갖는다.

[0734] 일 구현예에서, 유리염기 무수물 D형은 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 199.55℃ 및 약 217.41℃의 흡열공정을 포함하는 시차 주사 열량계 프로파일을 갖는다.

[0735] 일 구현예에서, 유리염기 무수물 D형은 약 199.55℃의 용융 개시점 및 약 85.4 J/g의 용융 엔탈피를 갖는 흡열공정을 포함하는 시차 주사 열량계 프로파일을 갖는다.

[0736] 일 구현예에서, 유리염기 무수물 D형은 실질적으로 도 5e에 도시된 바와 같은 시차 주사 열량계 프로파일을 갖는다.

[0737] 일 구현예에서, 유리염기 무수물 D형은 상대 습도가 25℃의 온도에서 약 0%의 상대 습도 내지 약 90%의 상대 습

도만큼 증가하는 경우, 약 1.6% 내지 약 2.0%의 중량 획득을 나타내는 등온흡습곡선 프로파일을 갖는다.

[0738] 일 구현예에서, 유리염기 무수물 D형은 실질적으로 도 6d에 도시된 바와 같은 등온흡습곡선 프로파일을 갖는다.

[0739] 일 구현예에서, 유리염기 무수물 D형은 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 43℃ 내지 188℃에서 약 0.5% 내지 약 0.8%의 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일; 및 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 180℃ 및 약 220℃의 흡열공정을 포함하는 시차 주사 열량계 프로파일을 갖는다.

[0740] 일 구현예에서, 유리염기 무수물 D형은 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 43℃ 내지 188℃에서 약 0.5% 내지 약 0.8%의 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일; 및 상대 습도가 25℃의 온도에서 약 0%의 상대 습도 내지 약 90%의 상대 습도만큼 증가하는 경우, 약 1.6% 내지 약 2.0%의 중량 획득을 나타내는 등온흡습곡선 프로파일을 갖는다.

[0741] 일 구현예에서, 유리염기 무수물 D형은 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 180℃ 및 약 220℃의 흡열공정을 포함하는 시차 주사 열량계 프로파일; 및 상대 습도가 25℃의 온도에서 약 0%의 상대 습도 내지 약 90%의 상대 습도만큼 증가하는 경우, 약 1.6% 내지 약 2.0%의 중량 획득을 나타내는 등온흡습곡선 프로파일을 갖는다.

[0742] 일 구현예에서, 유리염기 무수물 D형은 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 43℃ 내지 188℃에서 약 0.5% 내지 약 0.8%의 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일; 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 180℃ 및 약 220℃의 흡열공정을 포함하는 시차 주사 열량계 프로파일; 및 상대 습도가 25℃의 온도에서 약 0%의 상대 습도 내지 약 90%의 상대 습도만큼 증가하는 경우, 약 1.6% 내지 약 2.0%의 중량 획득을 나타내는 등온흡습곡선 프로파일을 갖는다.

[0743] 일 구현예에서, 유리염기 무수물 D형은 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 43℃ 내지 188℃에서 약 0.5% 내지 약 0.8%의 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일; 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 199.55℃ 및 약 217.41℃의 흡열공정을 포함하는 시차 주사 열량계 프로파일; 및 상대 습도가 25℃의 온도에서 약 0%의 상대 습도 내지 약 90%의 상대 습도만큼 증가하는 경우, 약 1.6% 내지 약 2.0%의 중량 획득을 나타내는 등온흡습곡선 프로파일을 갖는다.

[0744] 일 구현예에서, 유리염기 무수물 D형은 사방정 격자형을 갖는다.

[0745] 일 구현예에서, 유리염기 무수물 D형은 $P2_12_12$ 공간군을 갖는다.

[0746] 일 구현예에서, 유리염기 무수물 D형은 각각 약 43.8Å, 약 8.6Å 및 약 9.2Å의 단위셀 a, b 및 c 값을 갖는다.

[0747] 일 구현예에서, 유리염기 무수물 D형은 상기에서 전술된 바와 같은 X-선 회절 패턴 및 다음 중 적어도 하나를 갖는다: (a) 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 43℃ 내지 188℃에서 약 0.5% 내지 약 0.8%의 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일; (b) 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 180℃ 및 약 220℃의 흡열공정을 포함하는 시차 주사 열량계 프로파일; 및/또는 (c) 상대 습도가 25℃의 온도에서 약 0%의 상대 습도 내지 약 90%의 상대 습도만큼 증가하는 경우, 약 1.6% 내지 약 2.0%의 중량 획득을 나타내는 등온흡습곡선 프로파일을 갖는다.

[0748] 일 구현예에서, 유리염기 무수물 D형은 상기에서 전술된 바와 같은 X-선 회절 패턴 및 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 43℃ 내지 188℃에서 0.5% 내지 약 0.8%의 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일을 갖는다.

[0749] 일 구현예에서, 유리염기 무수물 D형은 상기에서 전술된 바와 같은 X-선 회절 패턴 및 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 180℃ 및 약 220℃의 흡열공정을 포함하는 시차 주사 열량계 프로파일을 갖는다.

[0750] 일 구현예에서, 유리염기 무수물 D형은 상기에서 전술된 바와 같은 X-선 회절 패턴 및 상대 습도가 25℃의 온도에서 약 0%의 상대 습도 내지 약 90%의 상대 습도만큼 증가하는 경우, 약 1.6% 내지 약 2.0%의 중량 획득을 나타내는 등온흡습곡선 프로파일을 갖는다.

[0751] 일 구현예에서, 유리염기 무수물 D형은 상기에서 전술된 바와 같은 X-선 회절 패턴; 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 43℃ 내지 188℃에서 약 0.5% 내지 약 0.8%의 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일; 및 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 180℃ 및 약 220℃의 흡열공정을 포함하는 시차 주사 열량계 프로파일을 갖는다.

[0752] 일 구현예에서, 유리염기 무수물 D형은 상기에서 전술된 바와 같은 X-선 회절 패턴; 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 43℃ 내지 188℃에서 약 0.5% 내지 약 0.8%의 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일; 및 상대

습도가 25℃의 온도에서 약 0%의 상대 습도 내지 약 90%의 상대 습도만큼 증가하는 경우, 약 1.6% 내지 약 2.0%의 중량 획득을 나타내는 등온흡습곡선 프로파일을 갖는다.

[0753] 일 구현예에서, 유리염기 무수물 D형은 상기에서 전술된 바와 같은 X-선 회절 패턴; 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 180℃ 및 약 220℃의 흡열공정을 포함하는 시차 주사 열량계 프로파일; 및 상대 습도가 25℃의 온도에서 약 0%의 상대 습도 내지 약 90%의 상대 습도만큼 증가하는 경우, 약 1.6% 내지 약 2.0%의 중량 획득을 나타내는 등온흡습곡선 프로파일을 갖는다.

[0754] 일 구현예에서, 유리염기 무수물 D형은 상기에서 전술된 바와 같은 X-선 회절 패턴; 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 43℃ 내지 188℃에서 약 0.5% 내지 약 0.8%의 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일; 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 180℃ 및 약 220℃의 흡열공정을 포함하는 시차 주사 열량계 프로파일; 및 상대 습도가 25℃의 온도에서 약 0%의 상대 습도 내지 약 90%의 상대 습도만큼 증가하는 경우, 약 1.6% 내지 약 2.0%의 중량 획득을 나타내는 등온흡습곡선 프로파일을 갖는다.

[0755] 유리염기 무수물 D형은 가역적 흡습성이며(25℃에서 90% RH에서 최대 1.8%의 물), 후속 공정을 위한 저장 동안 사용되는 통상적인 환경 조건(예를 들어, 23℃에서 2.4% RH 초과)에서 유리염기 수화물 C형에 대비하여 준 안정적이다. 유리염기 무수물 D형은 결정화 용매의 수분 함량이 낮은 경우(예를 들어, 2.4%의 수분 활성도에 상응하는 것으로, 23℃에서 0.15% 미만인 경우)에만 제조될 수 있으며, 높은 수분 함량의 용액 중에서 유리염기 수화물 C형으로 전환 될 것이므로, 유리염기 무수물 D형의 제조는 수분을 엄격하게 제어할 필요가 있다. 유리염기 무수물 D형은 결정화가 느리고, 더 높은 수율로 제조하기가 어렵다.

[0756] E. 결정질 타르타르산염

[0757] 또 다른 구현예에서, 고체 상태 형태는 화합물 1의 타르타르산염이다. 일 양태에서, 타르타르산염은 비정질이다. 또 다른 양태에서, 타르타르산염은 결정질이다. 또 다른 양태에서, 결정질 타르타르산염은 용매화물이다. 또 다른 양태에서, 결정질 타르타르산염은 수화물이다. 또 다른 양태에서, 타르타르산염은 결정질 L-타르타르산염이다. 또 다른 양태에서, 결정질 L-타르타르산염은 수화물이다. 또 다른 양태에서, 결정질 타르타르산염은 4수화물("타르타르산염 수화물")이다. 타르타르산염 수화물(4수화물)는 본 출원의 실시예에서 추가로 기재된다.

[0758] 일 구현예에서, 타르타르산염 수화물은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 3.9 ± 0.2, 6.8 ± 0.2 및 14.1 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0759] 일 구현예에서, 타르타르산염 수화물은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 3.9 ± 0.2, 6.8 ± 0.2, 14.1 ± 0.2, 15.7 ± 0.2, 21.9 ± 0.2 및 25.9 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0760] 일 구현예에서, 타르타르산염 수화물은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 13.4 ± 0.2 및 15.1 ± 0.2° 2Θ 중 하나 이상에서 유의한 피크를 갖지 않는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0761] 일 구현예에서, 타르타르산염 수화물은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 3.1 ± 0.2, 9.3 ± 0.2 및 12.0 ± 0.2° 2Θ 중 하나 이상에서 유의한 피크를 갖지 않는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0762] 일 구현예에서, 타르타르산염 수화물은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 13.4 ± 0.2 및 15.1 ± 0.2° 2Θ 중 하나 이상에서 유의한 피크를 갖지 않고, 3.1 ± 0.2 및 9.3 ± 0.2° 2Θ 중 하나 이상에서 유의한 피크를 갖지 않는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0763] 일 구현예에서, 타르타르산염 수화물은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 3.9 ± 0.2, 6.8 ± 0.2 및 14.1 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하고, 13.4 ± 0.2 및 15.1 ± 0.2° 2Θ 중 하나 이상에서 유의한 피크를 갖지 않는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0764] 일 구현예에서, 타르타르산염 수화물은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 3.9 ± 0.2, 6.8 ± 0.2 및 14.1 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하고, 3.1 ± 0.2, 9.3 ± 0.2 및 12.0 ± 0.2° 2Θ 중 하나 이상에서 유의한 피크를 갖지 않는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0765] 일 구현예에서, 타르타르산염 수화물은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 3.9 ± 0.2, 6.8 ± 0.2 및 14.1 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하고, 13.4 ± 0.2 및 15.1 ± 0.2° 2Θ 중 하나 이상에서 유의한 피크를 갖지 않으며, 3.1 ± 0.2, 9.3 ± 0.2 및 12.0 ± 0.2° 2Θ 중 하나 이상에서 유의한 피크

를 갖지 않는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0766] 일 구현예에서, 타르타르산염 수화물은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 3.9 ± 0.2, 6.8 ± 0.2, 14.1 ± 0.2, 15.7 ± 0.2, 21.9 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하고, 13.4 ± 0.2 및 15.1 ± 0.2° 2Θ 중 하나 이상에서 유의한 피크를 갖지 않는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0767] 일 구현예에서, 타르타르산염 수화물은 3.9 ± 0.2, 6.8 ± 0.2, 14.1 ± 0.2, 15.7 ± 0.2, 21.9 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하고, 3.1 ± 0.2, 9.3 ± 0.2 및 12.0 ± 0.2° 2Θ 중 하나 이상에서 유의한 피크를 갖지 않는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0768] 일 구현예에서, 타르타르산염 수화물은 3.9 ± 0.2, 6.8 ± 0.2, 14.1 ± 0.2, 15.7 ± 0.2, 21.9 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하고, 13.4 ± 0.2 및 15.1 ± 0.2° 2Θ 중 하나 이상에서 유의한 피크를 갖지 않으며, 3.1 ± 0.2, 9.3 ± 0.2 및 12.0 ± 0.2° 2Θ 중 하나 이상에서 유의한 피크를 갖지 않는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0769] 각각의 상기 구현예의 추가의 양태에서, 유의한 피크 값은 ± 0.2° 2Θ가 아닌 ± 0.1° 2Θ의 변이를 갖는다. 각각의 상기 구현예의 더 추가의 양태에서, 유의한 피크 값은 ± 0.2° 2Θ가 아닌 ± 0.05° 2Θ의 변이를 갖는다.

[0770] 일 구현예에서, 타르타르산염 수화물은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 실질적으로 도 3d에 도시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0771] 일 구현예에서, 타르타르산염 수화물은 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 25℃ 내지 160℃에서 약 11.8% 내지 약 12.2%의 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일을 갖는다.

[0772] 일 구현예에서, 타르타르산염 수화물은 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 32.98℃ 내지 159.76℃에서 약 11.8% 내지 약 12.2%의 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일을 갖는다.

[0773] 일 구현예에서, 타르타르산염 수화물은 실질적으로 도 4f에 도시된 바와 같은 열중량 분석 프로파일을 갖는다.

[0774] 일 구현예에서, 타르타르산염 수화물은 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 60℃ 및 약 100℃의 흡열공정을 포함하는 시차 주사 열량계 프로파일을 갖는다.

[0775] 일 구현예에서, 타르타르산염 수화물은 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 75.74℃ 및 약 110.26℃의 흡열공정을 포함하는 시차 주사 열량계 프로파일을 갖는다.

[0776] 일 구현예에서, 타르타르산염 수화물은 실질적으로 도 5d에 도시된 바와 같은 시차 주사 열량계 프로파일을 갖는다.

[0777] 일 구현예에서, 타르타르산염 수화물은 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 25℃ 내지 160℃에서 약 11.8% 내지 약 12.2%의 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일; 및 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 60℃ 및 약 100℃의 흡열공정을 포함하는 시차 주사 열량계 프로파일을 갖는다.

[0778] 일 구현예에서, 타르타르산염 수화물은 상대 습도가 25℃의 온도에서 약 0%의 상대 습도 내지 약 90%의 상대 습도만큼 증가하는 경우, 약 1% 내지 약 2%의 중량 획득을 나타내는 등온흡습곡선 프로파일을 갖는다.

[0779] 일 구현예에서, 타르타르산염 수화물은 실질적으로 도 6c에 도시된 바와 같은 등온흡습곡선 프로파일을 갖는다.

[0780] 일 구현예에서, 타르타르산염 수화물은 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 25℃ 내지 160℃에서 약 11.8% 내지 약 12.2%의 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일; 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 60℃ 및 약 100℃의 흡열공정을 포함하는 시차 주사 열량계 프로파일; 및 상대 습도가 25℃의 온도에서 약 0%의 상대 습도 내지 약 90%의 상대 습도만큼 증가하는 경우, 약 1% 내지 약 2%의 중량 획득을 나타내는 등온흡습곡선 프로파일을 갖는다.

[0781] 일 구현예에서, 타르타르산염 수화물은 상기에서 전술된 바와 같은 X-선 회절 패턴 및 다음 중 적어도 하나를 갖는다: (a) 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 25℃ 내지 160℃에서 약 11.8% 내지 약 12.2%의 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일; (b) 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 60℃ 및 약 100℃의 흡열공정을 포함하는 시차 주사 열량계 프로파일; 및/또는 (c) 상대 습도가 25℃의 온도에서 약 0%의 상대 습도 내지 약 90%의 상대 습도만큼 증가하는 경우, 약 1% 내지 약 2%의 중량 획득을 나타내는 등온흡습곡선 프로파일.

[0782] 일 구현예에서, 타르타르산염 수화물은 상기에서 전술된 바와 같은 X-선 회절 패턴 및 10℃/분의 속도로 가열되

는 경우, 약 25℃ 내지 160℃에서 약 11.8% 내지 약 12.2%의 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일을 갖는다.

[0783] 일 구현예에서, 타르타르산염 수화물은 상기에서 전술된 바와 같은 X-선 회절 패턴 및 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 60℃ 및 약 100℃의 흡열공정을 포함하는 시차 주사 열량계 프로파일을 갖는다.

[0784] 일 구현예에서, 타르타르산염 수화물은 상기에서 전술된 바와 같은 X-선 회절 패턴 및 상대 습도가 25℃의 온도에서 약 0%의 상대 습도 내지 약 90%의 상대 습도만큼 증가하는 경우, 약 1% 내지 약 2%의 중량 획득을 나타내는 등온흡습곡선 프로파일을 갖는다.

[0785] 일 구현예에서, 타르타르산염 수화물은 상기에서 전술된 바와 같은 X-선 회절 패턴; 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 25℃ 내지 160℃에서 약 11.8% 내지 약 12.2%의 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일; 및 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 60℃ 및 약 100℃의 흡열공정을 포함하는 시차 주사 열량계 프로파일을 갖는다.

[0786] 일 구현예에서, 타르타르산염 수화물은 상기에서 전술된 바와 같은 X-선 회절 패턴; 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 25℃ 내지 160℃에서 약 11.8% 내지 약 12.2%의 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일; 및 상대 습도가 25℃의 온도에서 약 0%의 상대 습도 내지 약 90%의 상대 습도만큼 증가하는 경우, 약 1% 내지 약 2%의 중량 획득을 나타내는 등온흡습곡선 프로파일을 갖는다.

[0787] 일 구현예에서, 타르타르산염 수화물은 상기에서 전술된 바와 같은 X-선 회절 패턴; 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 60℃ 및 약 100℃의 흡열공정을 포함하는 시차 주사 열량계 프로파일; 및 상대 습도가 25℃의 온도에서 약 0%의 상대 습도 내지 약 90%의 상대 습도만큼 증가하는 경우, 약 1% 내지 약 2%의 중량 획득을 나타내는 등온흡습곡선 프로파일을 갖는다.

[0788] 일 구현예에서, 타르타르산염 수화물은 상기에서 전술된 바와 같은 X-선 회절 패턴; 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 25℃ 내지 160℃에서 약 11.8% 내지 약 12.2%의 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일; 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 60℃ 및 약 100℃의 흡열공정을 포함하는 시차 주사 열량계 프로파일; 및 상대 습도가 25℃의 온도에서 약 0%의 상대 습도 내지 약 90%의 상대 습도만큼 증가하는 경우, 약 1% 내지 약 2%의 중량 획득을 나타내는 등온흡습곡선 프로파일을 갖는다.

[0789] 타르타르산염 수화물은 허용 가능한 화학적 안정성을 가지며, 광 및 과산화물에 대해 허용 가능한 안정성을 나타낸다. 예를 들어, 화학적 안정성을 밀봉 바이알에서 12주에 걸쳐 30℃/65%의 상대 습도 및 40℃/75%의 상대 습도에서, 6주에 걸쳐 50℃/75%의 상대 습도에서 평가하는 경우, 임의의 이들 조건하의 밀봉 바이알에서 타르타르산염 수화물의 분해는 관찰되지 않았다. 타르타르산염 수화물은 양호한 용해도를 가지며(BCS 클래스 I), 흡습성이 없다. 그러나, 타르타르산염 수화물은 잠재적으로, 가열되거나, 압착되거나, 전단하에 적용되는 경우, 10% 미만의 상대 습도에서 비정질 타르타르산염으로 전환될 것이다.

[0790] 타르타르산염 수화물은, 예를 들어, 반용매 결정화를 사용하여 제조될 수 있다. 타르타르산염 수화물의 대규모 제조 동안의 불순물 제거율은 일반적으로 양호하나, 규모 조정은 요망되는 것보다 더 클 수 있으며, 잠재적으로, 특정 반용매 첨가 제어 및 공정 용적 제한이 요구될 수 있다. 이에 더하여, 단리된 재료 중 습식 케이크의 경화 및 경질 덩어리의 형성을 최소화하기 위해, 여과, 세척 및 건조 단계의 적절한 제어가 필요할 수 있다. 예를 들어, 단리된 재료 중 경질 덩어리의 형성을 최소화하기 위해, 건조 단계 동안 상대 습도(예를 들어, 10% 초과 및 100% 미만의 상대 습도), 온도(예를 들어, 약 10℃에서 결정화가 충분히 이루어짐) 및 혼합율의 제어가 필요할 수 있다. 건조 조건의 불충분한 제어는 잠재적으로 더 경질의 경화 재료를 생성할 것이며, 이는 후속 가공 동안 분해하기 어려울 수 있다. 상기에서 언급된 바와 같이, 전단 및 압착은 잠재적으로 비정질 타르타르산염으로의 전환을 야기할 것이다. 건조 재료는 통상적으로 기계적 충격 밀링기(예를 들어, Fitz 밀링기 및 핀 밀링기)에 의해 밀링하며, 이는 전단-기반 밀링기(예를 들어, 동시 밀링기(comill))는 결정도의 손실을 야기할 수 있기 때문이다. 이에 더하여, 결정도의 손실은 잠재적으로, (예를 들어, 정제에 필요한) 제형화 동안의 압력 또는 압착력으로부터 야기될 수 있다.

[0791] F. 결정질 염산염

[0792] 또 다른 구현예에서, 고체 상태 형태는 화합물 1의 결정질 염산염이다. 일 양태에서, 결정질 염산염은 결정질 염산염 용매화물 AA형에 상응한다. 또 다른 양태에서, 결정질 염산염은 결정질 염산염 용매화물 BB형에 상응한다. 또 다른 양태에서, 결정질 염산염은 결정질 염산염 용매화물 CC형에 상응한다. 염산염 용매화물 AA형, 염산

염 용매화물 BB형 및 염산염 용매화물 CC형은 본 출원의 실시예에서 추가로 기재된다.

[0793] 염산염 용매화물 AA형, 염산염 용매화물 BB형 및 염산염 용매화물 CC형은 용매화물인 것으로 나타나며, 일반적으로, 주위 환경 건조시 비정질 염산염으로 전환된다. 생성된 비정질 염산염은 흡습성이다. 각각의 결정질 염산염에 대해 얻어진 수율은 일반적으로 10% 내지 15%의 범위였다.

[0794] G. 결정질 L-말레산염

[0795] 또 다른 구현예에서, 고체 상태 형태는 화합물 1의 결정질 L-말레산염이다. 일 양태에서, 결정질 L-말레산염은 결정질 L-말레산염 AAA형에 상응한다. 또 다른 양태에서, 결정질 L-말레산염은 결정질 L-말레산염 BBB형에 상응한다. L-말레산염 AAA형 및 L-말레산염 BBB형은 본 출원의 실시예에서 추가로 기재된다.

[0796] L-말레산은 화합물 1과 반응할 것이므로, L-말레산염 AAA형 및 L-말레산염 BBB형은 일반적으로 비정질 유리염기, 유리염기 수화물 C형 및 타르타르산염 수화물보다 화학적으로 덜 안정하며, 약제학적 투여형에서 활성 구성분으로 사용하기에 약제학적으로 허용 가능한 안정성을 나타내지 않는다.

[0797] H. 결정질 순도

[0798] 앞서 논의된 고체 상태 형태의 추가의 구현예에서, 고체 상태 형태는 약제학적으로 허용 가능한 결정질 순도(또는, 비정질 유리염기의 경우 약제학적으로 허용 가능한 비정질 순도)를 갖는다. 예를 들어, 일 양태에서, 화합물 1은 적어도 약 75 중량%의 요망되는 고체 상태 형태를 포함한다. 또 다른 양태에서, 적어도 80 중량%는 요망되는 고체 상태 형태이다. 또 다른 양태에서, 적어도 85 중량%는 요망되는 고체 상태 형태이다. 또 다른 양태에서, 적어도 90 중량%는 요망되는 고체 상태 형태이다. 또 다른 양태에서, 적어도 95 중량%는 요망되는 고체 상태 형태이다. 또 다른 양태에서, 적어도 96 중량%는 요망되는 고체 상태 형태이다. 또 다른 양태에서, 적어도 97 중량%는 요망되는 고체 상태 형태이다. 또 다른 양태에서, 적어도 98 중량%는 요망되는 고체 상태 형태이다. 또 다른 양태에서, 적어도 99 중량%는 요망되는 고체 상태 형태이다. 또 다른 양태에서, 화합물 1은 실질적으로 순수 결정질(또는, 비정질 유리염기의 경우, 순수 비정질) 고체 상태 형태로 존재한다. 바람직한 양태에서, 고체 상태 형태는 비정질 유리염기이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 유리염기 무수물 D형이다. 더욱 바람직한 양태에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 B형이다. 특히 바람직한 양태에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 C형이다. 바람직한 양태에서, 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물이다.

[0799] IV. 치료법

[0800] 본 개시내용은 또한 JAK-관련 질환을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체, 특히 인간 대상체에서 이러한 질환을 치료하는 방법으로서, 본 개시내용에 기재된 바와 같은 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 하나 이상의 고체 상태 형태의 치료적 유효량을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다. 본 개시내용의 또 다른 양태는 JAK-관련 질환을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체, 특히 인간 대상체에서 이러한 질환의 치료에서의 용도를 위한 본 개시내용에 기재된 바와 같은 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 하나 이상의 고체 상태 형태에 관한 것이며, 이러한 용도는 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 하나 이상의 고체 상태 형태의 치료적 유효량을 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 일 양태에서, 이 질환은 JAK-1-관련 질환이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 비정질 유리염기이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 B형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 C형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 유리염기 무수물 D형이다.

[0801] 일 구현예에서, 본 개시내용은 대상체에서 면역조절, 염증 및 증식성 장애(예를 들어, 암)로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환의 치료법에 관한 것이며, 이러한 방법은 이러한 질환을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체, 특히 인간 대상체에 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 면역조절, 염증 및 증식성 장애(예를 들어, 암)로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체, 특히 인간 대상체에서 이러한 질환의 치료에 사용 위한 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태에 관한 것이며, 이러한 사용은 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태의 치료적 유효량을 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 일 양태에서, 고체 상태 형태는 비정질 유리염기이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 유리염기 무수물 D형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 B형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 C형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물이다.

[0802] 일 구현예에서, 본 개시내용은 대상체에서 류머티스 관절염, 다발성 경화증, 실험적 알러지성 뇌척수염, 전신홍반루프스, 크론병, 아토피성 피부염, 혈관염, 심근병증, 건선, 라이타 증후군, 사구체신염, 궤양성 대장염, 알러지성 천식, 인슐린 의존성 당뇨병, 말초 신경병증, 포도막염, 섬유성 폐포염, 제1형 당뇨병, 소아 당뇨병, 소아 관절염, 캐슬맨병, 호중구감소증, 자궁내막증, 자가면역 갑상선 질병, 정자 및 정소에 대한 자가면역, 피부경화증, 축삭 및 뉴런 신경병증, 알러지성 비염, 쇼그렌 증후군, 용혈성 빈혈, 그레이브즈병(graves' disease), 하시모토 갑상선염(hashimoto's thyroiditis), IgA 신증, 아밀로이드증, 강직성 척추염, 베체트병, 유육종증, 대소수포성 피부병, 근염, 원발성 담즙성 간경화증, 류머티스성 다발근통, 자가면역성 면역결핍증, 샤가스병(Chagas disease), 가와사키 증후군(Kawasaki syndrome), 건선성 관절염, 비열대성 스프루(celiac sprue), 중증 근무력증, 자가면역성 심근염, POEMS 증후군 및 만성 피로 증후군으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환의 치료법에 관한 것이며, 이러한 방법은 이러한 질환을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체, 특히 인간 대상체에 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 류머티스 관절염, 다발성 경화증, 실험적 알러지성 뇌척수염, 전신홍반루프스, 크론병, 아토피성 피부염, 혈관염, 심근병증, 건선, 라이타 증후군, 사구체신염, 궤양성 대장염, 알러지성 천식, 인슐린 의존성 당뇨병, 말초 신경병증, 포도막염, 섬유성 폐포염, 제1형 당뇨병, 소아 당뇨병, 소아 관절염, 캐슬맨병, 호중구감소증, 자궁내막증, 자가면역 갑상선 질병, 정자 및 정소에 대한 자가면역, 피부경화증, 축삭 및 뉴런 신경병증, 알러지성 비염, 쇼그렌 증후군, 용혈성 빈혈, 그레이브즈병, 하시모토 갑상선염, IgA 신증, 아밀로이드증, 강직성 척추염, 베체트병, 유육종증, 대소수포성 피부병, 근염, 원발성 담즙성 간경화증, 류머티스성 다발근통, 자가면역성 면역결핍증, 샤가스병, 가와사키 증후군, 건선성 관절염, 비열대성 스프루, 중증 근무력증, 자가면역성 심근염, POEMS 증후군 및 만성 피로 증후군으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체, 특히 인간 대상체에서 이러한 질환의 치료에서의 용도를 위한 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태에 관한 것이며, 이러한 용도는 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태의 치료적 유효량을 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 일 양태에서, 고체 상태 형태는 비정질 유리염기이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 B형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 C형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 유리염기 무수물 D형이다.

[0803] 일 구현예에서, 본 개시내용은 대상체에서 류머티스 관절염 (중등도 내지 중증 류머티스 관절염 포함), 전신홍반루프스, 다발성 경화증, 크론병(중등도 내지 중증 크론병 포함), 건선(중등도 내지 중증 만성 판상 건선 포함), 궤양성 대장염(중등도 내지 중증 궤양성 대장염 포함), 강직성 척추염, 건선성 관절염, 소아 특발성 관절염(중등도 내지 중증 다관절 소아 특발성 관절염 포함), 당뇨병성 신증, 건성안 증후군, 쇼그렌 증후군, 원형 탈모증, 백반증 및 아토피성 피부염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환의 치료법에 관한 것이며, 이러한 방법은 이러한 질환을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체, 특히 인간 대상체에 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 류머티스 관절염 (중등도 내지 중증 류머티스 관절염 포함), 전신홍반루프스, 다발성 경화증, 크론병(중등도 내지 중증 크론병 포함), 건선(중등도 내지 중증 만성 판상 건선 포함), 궤양성 대장염(중등도 내지 중증 궤양성 대장염 포함), 강직성 척추염, 건선성 관절염, 소아 특발성 관절염(중등도 내지 중증 다관절 소아 특발성 관절염 포함), 당뇨병성 신증, 건성안 증후군, 쇼그렌 증후군, 원형 탈모증, 백반증 및 아토피성 피부염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체, 특히 인간 대상체에서 이러한 질환의 치료에서의 용도를 위한 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태에 관한 것이며, 이러한 용도는 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태의 치료적 유효량을 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 일 양태에서, 고체 상태 형태는 비정질 유리염기이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 B형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 C형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 유리염기 무수물 D형이다.

[0804] 일 구현예에서, 본 개시내용은 대상체에서 안 질환, 전신성 염증성 반응 증후군, 소아 류머티스 관절염, 전신성 소아 발병 류머티스 관절염, III형 과민 반응, IV형 과민증, 대동맥 염증, 홍채모양체염/포도막염/시신경염, 소아 척수성 근위축증, 당뇨병성 망막증 또는 미세혈관병증, 만성 염증, 궤양성 대장염, 염증성 장 질병, 알러지성 질병, 피부염성 피부경화증, 장기 이식 관련 급성 또는 만성 면역 질병, 건선성 관절증, 궤양성 대장염 관절증, 자가면역 수포성 질병, 자가면역 용혈성 빈혈, 류머티스 관절염 관련 간질성 폐 질병, 전신홍반루프스 관련 폐 질병, 피부근염/다발성 근염 관련 폐 질병, 쇼그렌 증후군/질병 관련 폐 질병, 강직성 척추염 및 강직성 척

추염-관련 폐 질병, 자가면역성 간염, 1형 자가면역성 간염(정형적 자가면역성 또는 루포이드 간염), 2형 자가면역성 간염(항-LKM 항체 간염), 자가면역 매개 저혈당증, 1형 건선, 2형 건선, 판상 건선, 중등도 내지 중증 만성 판상 건선, 자가면역성 호중구감소증, 정자에 대한 자가면역, 다발성 경화증(모든 하위유형), 급성 류머티스 열, 류머티스 척추염, 쇼그렌 증후군 및 자가면역 저혈소판증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환의 치료법에 관한 것이며, 이러한 방법은 이러한 질환을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체, 특히 인간 대상체에 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 안 질환, 전신성 염증성 반응 증후군, 소아 류머티스 관절염, 전신성 소아 발병 류머티스 관절염, III형 과민 반응, IV형 과민증, 대동맥 염증, 홍채모양체염/포도막염/시신경염, 소아 척수성 근위축증, 당뇨병성 망막증 또는 미세혈관병증, 만성 염증, 궤양성 대장염, 염증성 장 질병, 알러지성 질병, 피부염성 피부경화증, 장기 이식 관련 급성 또는 만성 면역 질병, 건선성 관절증, 궤양성 대장염 관절증, 자가면역 수포성 질병, 자가면역 용혈성 빈혈, 류머티스 관절염 관련 간질성 폐 질병, 전신홍반루프스 관련 폐 질병, 피부근염/다발성 근염 관련 폐 질병, 쇼그렌 증후군/질병 관련 폐 질병, 강직성 척추염 및 강직성 척추염-관련 폐 질병, 자가면역성 간염, 1형 자가면역성 간염(정형적 자가면역성 또는 루포이드 간염), 2형 자가면역성 간염(항-LKM 항체 간염), 자가면역 매개 저혈당증, 1형 건선, 2형 건선, 판상 건선, 중등도 내지 중증 만성 판상 건선, 자가면역성 호중구감소증, 정자에 대한 자가면역, 다발성 경화증(모든 하위유형), 급성 류머티스 열, 류머티스 척추염, 쇼그렌 증후군 및 자가면역 저혈소판증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체, 특히 인간 대상체에서 이러한 질환의 치료에서의 용도를 위한 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태에 관한 것이며, 이러한 용도는 대상체에 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 일 양태에서, 고체 상태 형태는 비정질 유리염기이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 B형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 C형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 유리염기 무수물 D형이다.

[0805] 일 구현예에서, 본 개시내용은 대상체에서 류머티스 관절염, 소아 특발성 관절염, 크론병, 궤양성 대장염, 건선, 판상 건선, 손톱 건선, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 원형 탈모증, 화농성한선염, 아토피성 피부염 및 전신홍반루프스로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환을 치료하는 방법에 관한 것이며, 이러한 방법은 대상체에 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 류머티스 관절염, 소아 특발성 관절염, 크론병, 궤양성 대장염, 건선, 판상 건선, 손톱 건선, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 원형 탈모증, 화농성한선염, 아토피성 피부염 및 전신홍반루프스로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체, 특히 인간 대상체에서 이러한 질환의 치료에서의 용도를 위한 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태에 관한 것이며, 이러한 용도는 대상체에 화합물 1 유리염기 또는 화합물 1의 고체 상태 형태의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 일 양태에서, 고체 상태 형태는 비정질 유리염기이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 B형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 C형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 유리염기 무수물 D형이다.

[0806] 일 구현예에서, 본 개시내용은 대상체에서 류머티스 관절염, 크론병, 강직성 척추염, 건선성 관절염, 건선, 궤양성 대장염, 전신홍반루프스, 루푸스 신염, 당뇨병성 신증, 건성안 증후군, 쇼그렌 증후군, 원형 탈모증, 백반증 및 아토피성 피부염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환의 치료법에 관한 것이며, 이러한 방법은 대상체에 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 류머티스 관절염, 크론병, 강직성 척추염, 건선성 관절염, 건선, 궤양성 대장염, 전신홍반루프스, 루푸스 신염, 당뇨병성 신증, 건성안 증후군, 쇼그렌 증후군, 원형 탈모증, 백반증 및 아토피성 피부염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체, 특히 인간 대상체에서 이러한 질환의 치료에서의 용도를 위한 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태에 관한 것이며, 이러한 용도는 대상체에 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 일 양태에서, 고체 상태 형태는 비정질 유리염기이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 B형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 C형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 유리염기 무수물 D형이다.

[0807] 일 구현예에서, 본 개시내용은 대상체에서 관절염의 치료법에 관한 것이며, 이러한 방법은 대상체에 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 관절염을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체, 특히 인간 대상체에서 관절염의 치료에서의 용도를 위한 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태에 관한 것이며, 이러한 용도는 대상체에 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 일 양태에서, 관절염은 류머티스 관절염, 소아 특발성 관절염 및 건선성 관절염으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 양태에서, 관절염은 류머티스 관절염이다. 또 다른 양태에서, 관절염은 소아 특발성 관절염이다. 또 다른 양태에서, 관절염은 건선성 관절염이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 비정질 유리염기이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 B형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 C형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 유리염기 무수물 D형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 유리염기 용매화물 A형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 염산염 용매화물 AA형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 염산염 용매화물 BB형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 염산염 용매화물 CC형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 L-말레산염 AAA형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 L-말레산염 BBB형이다.

[0808] 일 구현예에서, 본 개시내용은 대상체에서 척추관절병증의 치료법에 관한 것이며, 이러한 방법은 대상체에 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 척추관절병증을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체, 특히 인간 대상체에서 척추관절병증의 치료에서의 용도를 위한 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태에 관한 것이며, 이러한 용도는 대상체에 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 일 양태에서, 척추관절병증은 강직성 척추염이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 비정질 유리염기이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 B형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 C형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 유리염기 무수물 D형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 유리염기 용매화물 A형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 염산염 용매화물 AA형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 염산염 용매화물 BB형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 염산염 용매화물 CC형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 L-말레산염 AAA형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 L-말레산염 BBB형이다.

[0809] 일 구현예에서, 본 개시내용은 대상체에서 위장 질환의 치료법에 관한 것이며, 이러한 방법은 대상체에 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 위장 질환을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 특히 인간 대상체에서 위장 질환의 치료에서의 용도를 위한 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태에 관한 것이며, 이러한 용도는 대상체에 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 일 양태에서, 위장 질환은 크론병 및 궤양성 대장염으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 양태에서, 위장 질환은 크론병이다. 또 다른 양태에서, 위장 질환은 궤양성 대장염이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 비정질 유리염기이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 B형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 C형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 유리염기 무수물 D형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 유리염기 용매화물 A형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 염산염 용매화물 AA형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 염산염 용매화물 BB형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 염산염 용매화물 CC형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 L-말레산염 AAA형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 L-말레산염 BBB형이다.

[0810] 일 구현예에서, 본 개시내용은 피부 질환의 치료법에 관한 것이며, 이러한 방법은 대상체에 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 피부 질환을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 특히 인간 대상체에서 피부 질환의 치료에서의 용도를 위한 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태에 관한 것이며, 이러한 용도는 대상체에 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 일 양태에서, 피부 질환은 건선, 판상 건선, 손톱 건선 및 화농성한선염으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 또 다른 양태에서,

피부 질환은 건선이다. 또 다른 양태에서, 피부 질환은 판상 건선이다. 또 다른 양태에서, 피부 질환은 손톱 건선이다. 또 다른 양태에서, 피부 질환은 화농성한선염이다. 또 다른 양태에서, 피부 질환은 아토피성 피부염이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 비정질 유리염기이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 B형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 C형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 유리염기 무수물 D형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 유리염기 용매화물 A형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 염산염 용매화물 AA형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 염산염 용매화물 BB형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 염산염 용매화물 CC형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 L-말레산염 AAA형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 L-말레산염 BBB형이다.

[0811] 임의의 특정 대상에 대한 치료적으로 유효한 투여량 수준은 구체적 상황에 좌우될 것이며, 치료되는 대상체의 유형, 연령, 중량, 성별, 식단 및 질환; 병리학 적 질환의 중증도; 사용된 구체적 화합물의 활성; 사용된 구체적 조성물; 대상체의 연령, 체중, 일반 건강상태, 성별 및 식단; 투여 경로; 치료의 지속기간; 사용된 특정 화합물 또는 염의 활성, 유효성, 약동학 및 독성학 프로파일과 같은 약리학적 고려사항; 약제 전달 시스템이 사용되는지 여부; 사용된 구체적 화합물과 조합하여 또는 그와 동시에 사용되는 약제; 및 의학 분야에 널리 인식되어 있는 유사 인자를 비롯한 다양한 인자에 따라 좌우될 수 있다. 본 출원의 개시내용이 제공된 통상의 숙련된 의료진은 대상체에 치료제를 투여하기 위한 적절한 투여 및 요법을 결정할 수 있고, 치료 공정 동안 필요에 따라, 이러한 투여 및 요법을 치료 분야에 널리 공지되어 있는 방법에 따라 조정할 수 있다. 요망되는 치료 효과를 달성하고, 요망되는 효과가 달성될 때까지 투여를 점차적으로 증가시키는데 필요한 것보다 더 낮은 수준으로 화합물의 투여량을 개시하는 것은 당업계의 기술 범위 내에 있다. 따라서, 실제로 사용되는 투여 요법은 다양하게 변화될 수 있으므로, 하기에서 제시되는 바람직한 투여 요법으로부터 유도될 수 있다.

[0812] 고체 상태 형태의 통 1일 투여량(1회 또는 분할 투여량으로 투여됨)은 통상적으로 약 0.001 내지 약 100 mg/kg, 또는 약 0.001 내지 약 30 mg/kg, 또는 약 0.001 내지 약 15 mg/kg이다. 또 다른 구현예에서, 총 1일 투여량은 약 0.01 내지 약 10 mg/kg(즉, 체중 kg당 화합물 또는 염의 mg)이다. 투여 단위 조성물은 1일 투여량을 구성하는 양 또는 그의 약수를 함유할 수 있다. 많은 예에서, 화합물 또는 염의 투여는 다회 반복될 것이다. 통상적으로, 요망되는 경우, 총 1일 투여량을 증가시키기 위해 1일 다회 투여량이 사용될 수 있다.

[0813] 일 구현예에서, 대상체에 투여되는 이러한 고체 상태 형태의 1일 투여량은 약 0.01 mg 내지 약 3000 mg이다. 일 양태에서, 1일 투여량은 약 0.1 mg 내지 약 1000 mg이다. 또 다른 양태에서, 1일 투여량은 약 1 mg 내지 약 500 mg이다. 또 다른 양태에서, 1일 투여량은 약 1 mg 내지 약 250 mg이다. 또 다른 양태에서, 1일 투여량은 약 1 mg 내지 약 100 mg이다. 또 다른 양태에서, 1일 투여량은 약 1 mg 내지 약 50 mg이다. 또 다른 양태에서, 1일 투여량은 약 1 mg 내지 약 45 mg이다. 또 다른 양태에서, 1일 투여량은 약 1 mg 내지 약 30 mg이다. 또 다른 양태에서, 1일 투여량은 약 1 mg 내지 약 25 mg이다. 또 다른 양태에서, 1일 투여량은 약 1 mg 내지 약 24 mg이다. 또 다른 양태에서, 1일 투여량은 약 1 mg 내지 약 15 mg이다. 또 다른 양태에서, 1일 투여량은 약 1 mg 내지 약 7.5 mg이다. 또 다른 양태에서, 1일 투여량은 약 25 mg 내지 약 50 mg이다. 또 다른 양태에서, 1일 투여량은 약 1 mg 내지 약 10 mg이다. 또 다른 양태에서, 1일 투여량은 약 10 mg 내지 약 20 mg이다. 또 다른 양태에서, 1일 투여량은 약 20 mg 내지 약 30 mg이다. 또 다른 양태에서, 1일 투여량은 약 30 mg 내지 약 40 mg이다. 또 다른 양태에서, 1일 투여량은 약 7.5 mg 내지 약 45 mg이다. 또 다른 양태에서, 1일 투여량은 약 15 mg 내지 약 30 mg이다. 또 다른 양태에서, 1일 투여량은 약 3 mg이다. 또 다른 양태에서, 1일 투여량은 약 6 mg이다. 또 다른 양태에서, 1일 투여량은 약 7.5 mg이다. 또 다른 양태에서, 1일 투여량은 약 12 mg이다. 또 다른 양태에서, 1일 투여량은 약 15 mg이다. 또 다른 양태에서, 1일 투여량은 약 18 mg이다. 또 다른 양태에서, 1일 투여량은 약 24 mg이다. 또 다른 양태에서, 1일 투여량은 약 30 mg이다. 또 다른 양태에서, 1일 투여량은 약 36 mg이다. 또 다른 양태에서, 1일 투여량은 약 45 mg이다.

[0814] 일 구현예에서, 약 3 mg, 약 6 mg, 약 12 mg, 또는 약 24 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1의 고체 상태 형태의 투여량은 인간 대상체에 경구로 BID(1일 2회)로 동량(예를 들어, 각각의 경우 1일 2회, 약 3 mg)으로 투여된다.

[0815] 일 구현예에서, 본 개시내용은 류머티스 관절염을 갖는 대상체의 치료법에 관한 것이며, 이러한 방법은 대상체에 약 3 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1의 고체 상태 형태를 경구로 BID(1일 2회)로 동량(예를 들어, 각각의 경우 1일 2회, 약 3 mg)으로 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 류머티스 관절염을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체, 특히 인간 대상체에서 류머티스 관절염의 치료에서의 용도를 위한 화합물 1의 고체 상태 형태에 관한 것이며, 이러한 용도는 대상체에 약 3 mg/단위 투여형

(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1의 고체 상태 형태를 경구로 BID(1일 2회)로 동량(예를 들어, 각각의 경우 1일 2회, 약 3 mg)으로 투여하는 단계를 포함한다.

[0816] 일 구현예에서, 본 개시내용은 류머티스 관절염을 갖는 대상체의 치료법에 관한 것이며, 이러한 방법은 대상체에 약 6 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1의 고체 상태 형태를 경구로 BID(1일 2회)로 동량(예를 들어, 각각의 경우 1일 2회, 약 6 mg)으로 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 류머티스 관절염을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체, 특히 인간 대상체에서 류머티스 관절염의 치료에서의 용도를 위한 화합물 1의 고체 상태 형태에 관한 것이며, 이러한 용도는 대상체에 약 6 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1의 고체 상태 형태를 경구로 BID(1일 2회)로 동량(예를 들어, 각각의 경우 1일 2회, 약 6 mg)으로 투여하는 단계를 포함한다.

[0817] 일 구현예에서, 본 개시내용은 류머티스 관절염을 갖는 대상체의 치료법에 관한 것이며, 이러한 방법은 대상체에 약 12 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1의 고체 상태 형태를 경구로 BID(1일 2회)로 동량(예를 들어, 각각의 경우 1일 2회, 약 12 mg)으로 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 류머티스 관절염을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체, 특히 인간 대상체에서 류머티스 관절염의 치료에서의 용도를 위한 화합물 1의 고체 상태 형태에 관한 것이며, 이러한 용도는 대상체에 약 12 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1의 고체 상태 형태를 경구로 BID(1일 2회)로 동량(예를 들어, 각각의 경우 1일 2회, 약 12 mg)으로 투여하는 단계를 포함한다.

[0818] 일 구현예에서, 본 개시내용은 류머티스 관절염을 갖는 대상체의 치료법에 관한 것이며, 이러한 방법은 대상체에 약 24 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1의 고체 상태 형태를 경구로 BID(1일 2회)로 동량(예를 들어, 각각의 경우 1일 2회, 약 24 mg)으로 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 류머티스 관절염을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체, 특히 인간 대상체에서 류머티스 관절염의 치료에서의 용도를 위한 화합물 1의 고체 상태 형태에 관한 것이며, 이러한 용도는 대상체에 약 24 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1의 고체 상태 형태를 경구로 BID(1일 2회)로 동량(예를 들어, 각각의 경우 1일 2회, 약 24 mg)으로 투여하는 단계를 포함한다.

[0819] 또 다른 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 인간 대상체에 약 7.5 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염의 투여량을 경구로 QD(1일 1회)로 투여하는 단계를 포함한다.

[0820] 또 다른 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 인간 대상체에 약 7.5 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1의 고체 상태 형태의 투여량을 경구로 QD(1일 1회)로 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 인간 대상체에 7.5 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 대상체에 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 경구로 QD(1일 1회)로 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 비정질 유리염기이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 B형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 C형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 유리염기 무수물 D형이다.

[0821] 또 다른 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 약 15 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염의 투여량을 인간 대상체에 경구로 QD(1일 1회)로 투여하는 단계를 포함한다.

[0822] 또 다른 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 인간 대상체에 약 15 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1의 고체 상태 형태의 투여량을 경구로 QD(1일 1회)로 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 인간 대상체에, 15 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 대상체에 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 경구로 QD(1일 1회)로 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 비정질 유리염기이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 B형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 C형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 유리염기 무수물 D형이다.

[0823] 또 다른 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 인간 대상체에 약 24 mg의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염의 투여량을 QD(1일 1회)로 투여하는 단계를 포함한다. 24 mg QD의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염의 투여량은 약 24 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 1회 투여형 또는 동시에 투여되는 약 12 mg/

단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 2회 투여형으로서 투여될 수 있다.

[0824] 또 다른 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 인간 대상체에 약 24 mg의 화합물 1의 고체 상태 형태의 투여량을 경구로 QD(1일 1회)로 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 인간 대상체에, 24 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 대상체에 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 경구로 QD(1일 1회)로 투여하는 단계를 포함한다. 24 mg QD의 화합물 1의 고체 상태 형태의 투여량은 약 24 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1의 고체 상태 형태를 포함하는 1회 투여형 또는 동시에 투여되는 약 12 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1의 고체 상태 형태를 포함하는 2회 투여형으로서 투여될 수 있다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 비정질 유리염기이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 B형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 C형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 유리염기 무수물 D형이다.

[0825] 또 다른 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 인간 대상체에 약 30 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염의 투여량을 경구로 QD(1일 1회)로 투여하는 단계를 포함한다.

[0826] 또 다른 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 인간 대상체에 약 30 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1의 고체 상태 형태를 경구로 QD(1일 1회)로 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 인간 대상체에, 30 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 대상체에 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 경구로 QD(1일 1회)로 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 비정질 유리염기이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 B형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 C형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 유리염기 무수물 D형이다.

[0827] 또 다른 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 인간 대상체에 약 36 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염의 투여량을 경구로 QD(1일 1회)로 투여하는 단계를 포함한다.

[0828] 또 다른 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 인간 대상체에 약 36 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1의 고체 상태 형태의 투여량을 경구로 QD(1일 1회)로 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 인간 대상체에, 36 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 대상체에 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 경구로 QD(1일 1회)로 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 비정질 유리염기이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 B형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 C형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 유리염기 무수물 D형이다.

[0829] 또 다른 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 인간 대상체에 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염의 투여량을 경구로 QD(1일 1회)로 투여하는 단계를 포함한다.

[0830] 또 다른 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 인간 대상체에 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1의 고체 상태 형태의 투여량을 경구로 QD(1일 1회)로 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 인간 대상체에, 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 대상체에 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 경구로 QD(1일 1회)로 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 비정질 유리염기이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 B형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 C형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 유리염기 무수물 D형이다.

[0831] 특정 구현예에서, 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 및/또는 그의 고체 상태 형태는 성인 대상체, 예를 들어, 중등도 내지 중증의 활동성 RA를 가진 성인 대상체에서 주요 임상 반응을 포함한 RA의 징후 및 증상의 감소, RA와 관련된 구조적 손상의 진행의 억제 또는 그의 치료 및 신체 기능의 개선을 포함하여, 류머티스 관절염 (RA)을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 일 구현예에서, 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 및/또는 그의 고체 상태 형태는 성인 대상체에서 RA를 치료하기 위해 사용된다. 일 구현예에서, 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 및/또는 그의 고체 상태

형태는 성인 대상체에서 RA의 징후 및 증상을 감소시키기 위해 사용된다. 일 구현예에서, 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 및/또는 그의 고체 상태 형태는 RA를 가진 성인 대상체에서 주요 임상 반응을 유도한다. 일 구현예에서, 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 및/또는 그의 고체 상태 형태는 성인 대상체에서 RA와 관련된 구조적 손상의 진행을 억제하기 위해 사용된다. 일 구현예에서, 화합물 1 유리염기 및/또는 그의 고체 상태 형태는 성인 대상체에서 RA와 관련된 구조적 손상을 치료하기 위해 사용된다. 일 구현예에서, 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 및/또는 그의 고체 상태 형태는 성인 대상체에서 신체 기능을 개선하기 위해 사용된다. 일 구현예에서, 성인 대상체는 RA를 갖는다. 또 다른 구현예에서, 성인 대상체는 중등도 내지 중증의 활동성 RA를 갖는다.

[0832] 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 그의 고체 상태 형태는 단독으로 또는 메토트랙세이트 또는 다른 비-생물학적 질병-변형성 항류머티스성 약제(DMARD)와 조합하여, 및/또는 항-TNFα 생물학적 제제, 예를 들어, 키메라, 인간화 또는 인간 TNF 항체와 같은 TNF 길항제, 아달리무맙(adalimumab)(예를 들어, HUMIRA™ 상표의 아달리무맙), 인플릭시맙(infliximab), 예를 들어, CA2(REMICADE™ 상표의 인플릭시맙), 골리무맙(golimumab), 예를 들어, SIMPONI™(골리무맙), 세르톨리주맙 페골(certolizumab pegol), 예를 들어, CIMZIA™ 토실리주맙(tocilizumab), 예를 들어, ACTEMRA™ CDP 571 및 용해성 p55 또는 p75 TNF 수용체, 그의 유도체, 에타너셉트(etanercept), 예를 들어, p75TNFR1gG(ENBREL™ 상표의 에타너셉트) 또는 p55TNFR1gG(레너셉트(lenercept))와 조합하여 사용될 수 있다.

[0833] 활동성 류머티스 관절염 (RA)을 가진 환자는 1987년 수정된 미국 류머티스 학회(American College of Rheumatology)(ACR) 분류 기준 또는 2010 ACR/EULAR 기준에 따라 진단될 수 있다. 특정 구현예에서, RA는 적어도 6개의 부종이 있는 관절 및 6개의 압통이 있는 관절을 가진 환자를 기반으로 진단될 수 있다. 특정 구현예에서, 화합물 1 또는 그의 고체 상태 형태에 의해 치료 가능한 환자는 적어도 하나의(예를 들어, 1종 이상, 4종 이하의) DMARD에 의한 치료법에 실패하고/거나, 메토트랙세이트, 아달리무맙, 인플릭시맙, 에타너셉트, 또는 다른 항-TNFα 생물학적 제제, 또는 비-항-TNF 생물학제에 대한 부적절한 반응을 갖는 자를 포함할 수 있다.

[0834] 특정 구현예에서, 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 그의 고체 상태 형태는 질병의 진행을 중단시키고/중단시키거나, 질병의 적어도 하나의 증상을 경감시키며, 이는 방사선 사진상의 관절 손상의 진행을 포함하여, X-선 결과에 의해 검출되거나, 모니터링될 수 있다.

[0835] 특정 구현예에서, 치료 유효성은 치료가 필요한 각각의 환자 또는 환자의 집단에서 ACR20, ACR50, 및/또는 ACR70의 개선에 의해 측정될 수 있다. 특정 구현예에서, 치료 기간(예를 들어, 1주, 2주, 4주, 6주, 8주, 12주, 2개월, 3개월, 6개월, 1년, 2년, 5년, 10년 이상)에 걸쳐, 하나 이상의 ACR 기준 중 통계적으로 유의한 개선(위약 또는 비치료 대조군과 비교하여)이 달성된다. 통계적 유의성은 0.05 미만, 또는 0.01 미만의 p 값에 의해 확정된다.

[0836] ACR 반응의 성분은 당업계에 잘 인식되어 있으며, 압통이 있는 관절 수의 중앙값, 부종이 있는 관절 수의 중앙값, 의료진의 전체 평가, 예를 들어, 시각적 유추 척도(VAS)에 의해 측정된 것, 환자의 전체 평가, 예를 들어, 시각적 유추 척도에 의해 측정된 것, 통증, 예를 들어, 시각적 유추 척도에 의해 측정된 것, 건강 평가 질문지의 장애 지수(HAQ-DI 점수) 및 C-반응성 단백질(CRP)(mg/dL)을 포함할 수 있다.

[0837] 특정 구현예에서, ACR20 반응은 압통이 있는 관절 개수(TJC) 및 부종이 있는 관절 개수(SJC) 및 환자의 통증 평가(VAS), 환자의 질병 활성도에 대한 전체 평가(VAS), 의료진의 질병 활성도에 대한 전체 평가(VAS), HAQ-DI, 또는 고-감응성 C-반응성 단백질(hsCRP)의 5개의 측정치 중 3개 이상에서의 20% 이상의 개선을 기반으로 결정된다. 일부 구현예에서, ACR50 반응은 TJC 및 SJC 및 환자의 통증 평가(VAS), 환자의 질병 활성도에 대한 전체 평가(VAS), 의료진의 질병 활성도에 대한 전체 평가(VAS), HAQ-DI, 또는 hsCRP의 5개의 측정치 중 3개 이상에서의 50% 이상의 개선을 기반으로 결정된다. ACR70 반응은 TJC 및 SJC 및 환자의 통증 평가(VAS), 환자의 질병 활성도에 대한 전체 평가(VAS), 의료진의 질병 활성도에 대한 전체 평가(VAS), HAQ-DI, 또는 hsCRP의 5개의 측정치 중 3개 이상에서의 70% 이상의 개선을 기반으로 결정된다. 특정 구현예에서, ACR20, ACR50, 또는 ACR70 반응은 치료 12주차에 의해 발생한다.

[0838] 특정 구현예에서, DAS28(조사된 28개의 관절을 기반으로 한 질병 활성도 점수) 점수는 다음의 측정치 중 4개로부터 유래되는 복합 점수로서 결정된다: 부종 및 압통에 대한 관절의 조사, 통증 및 전체 상태의 전체 점수, 염증의 혈액 마커(예를 들어, ESR(적혈구 침강 속도) 및 CRP(C 반응성 단백질), 본 명세서에서 DAS28(CRP)로서 지칭됨), 질문지(예를 들어, 기능을 평가하는 HAQ(건강 평가 질문지)) 및 X-선 및 다른 영상화 기법, 예를 들어, 초음파 및 MRI.

[0839] 특정 구현예에서, 구조적 관절 손상은 방사선 사진으로 평가될 수 있으며, 예를 들어, 기준선과 비교하여, 12주차 또는 기준선과 비교하여, 24주차의 총 샤프 점수(Total Sharp Score)(TSS) 및 그의 성분, 미란 점수 및 관절 간격 협착(JSN) 점수의 변화로서 표시된다.

[0840] 특정 구현예에서, 질병의 징후 및 증상의 개선은 환자의 신체 기능 반응, 예를 들어, 건강 평가 질문지의 장애 지수(HAQ-DI), 및/또는 간단한 양식의 건강 조사(SF 36)에 의해 평가되는 바와 같은 건강-결과에 의해 측정될 수 있다. 일 구현예에서, 질병의 징후 및 증상의 개선은 -0.22의 임상적으로 주요한 최소 차(MCID)를 포함하여, HAQ-DI에 의해 측정된다. 개선 여부는 또한, 신체적 성분 정리(PCS) 및 정신적 성분 정리(MCS) 중 하나 또는 둘 모두에 의해 측정될 수 있다. 추가로, 개선 여부는 RA에 대한 작업 불안정성 척도(RA-WIS)에 의해 측정될 수 있다(참조로 포함되는 문헌[Gilworth et al., Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research) 49(3): 349-354, 2003] 참조).

[0841] 일 구현예에서, 본 개시내용은 대상체에서 류머티스 관절염의 치료법에 관한 것이며, 이러한 방법은 류머티스 관절염을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체, 특히 인간 대상체에 약 7.5 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 경구로 QD(1일 1회)로 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 류머티스 관절염을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체, 특히 인간 대상체에서 류머티스 관절염의 치료에서의 용도를 위한 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이며, 이러한 용도는 대상체에 약 7.5 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 경구로 QD(1일 1회)로 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 대상체는 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염을 갖는다. 일 구현예에서, 대상체는 성인이다.

[0842] 일 구현예에서, 본 개시내용은 대상체에서 류머티스 관절염의 치료법에 관한 것이며, 이러한 방법은 류머티스 관절염을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체, 특히 인간 대상체에 약 7.5 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1의 고체 상태 형태를 경구로 QD(1일 1회)로 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 대상체에, 7.5 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 대상체에 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 경구로 QD(1일 1회)로 투여하는 단계를 포함하는 방법. 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 류머티스 관절염을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체, 특히 인간 대상체에서 류머티스 관절염의 치료에서의 용도를 위한 화합물 1의 고체 상태 형태에 관한 것이며, 이러한 용도는 대상체에 약 7.5 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1의 고체 상태 형태를 경구로 QD(1일 1회) 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 대상체에 약 7.5 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 전달한다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 B형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 C형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 무수물 D형이다. 일 구현예에서, 대상체는 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염을 갖는다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 유리염기 용매화물 A형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 염산염 용매화물 AA형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 염산염 용매화물 BB형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 염산염 용매화물 CC형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 L-말레산염 AAA형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 L-말레산염 BBB형이다. 일 구현예에서, 대상체는 성인이다.

[0843] 일 구현예에서, 본 개시내용은 대상체에서 류머티스 관절염의 치료법에 관한 것이며, 이러한 방법은 류머티스 관절염을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체, 특히 인간 대상체에 약 15 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 경구로 QD(1일 1회)로 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 류머티스 관절염을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체, 특히 인간 대상체에서 류머티스 관절염의 치료에서의 용도를 위한 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이며, 이러한 용도는 대상체에 약 15 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 경구로 QD(1일 1회)로 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 대상체는 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염을 갖는다. 일 구현예에서, 대상체는 성인이다.

[0844] 일 구현예에서, 본 개시내용은 대상체에서 류머티스 관절염의 치료법에 관한 것이며, 이러한 방법은 류머티스 관절염을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체, 특히 인간 대상체에 약 15 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1의 고체 상태 형태를 경구로 QD(1일 1회)로 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 대상체에, 15 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 대상체에 전달하기에

충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 경구로 QD(1일 1회)로 투여하는 단계를 포함하는 방법. 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 류머티스 관절염을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체, 특히 인간 대상체에서 류머티스 관절염의 치료에서의 용도를 위한 화합물 1의 고체 상태 형태에 관한 것이며, 이러한 용도는 대상체에 약 15 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1의 고체 상태 형태를 경구로 QD(1일 1회)로 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 이러한 고체 상태 형태는 대상체에 약 15 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 전달한다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 B형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 C형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 무수물 D형이다. 일 구현예에서, 대상체는 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염을 갖는다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 유리염기 용매화물 A형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 염산염 용매화물 AA형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 염산염 용매화물 BB형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 염산염 용매화물 CC형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 L-말레산염 AAA형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 L-말레산염 BBB형이다. 일 구현예에서, 대상체는 성인이다.

[0845] 일 구현예에서, 본 개시내용은 대상체에서 류머티스 관절염의 치료법에 관한 것이며, 이러한 방법은 류머티스 관절염을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체, 특히 인간 대상체에 약 24 mg의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 경구로 QD(1일 1회)로 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 류머티스 관절염을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체, 특히 인간 대상체에서 류머티스 관절염의 치료에서의 용도를 위한 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이며, 이러한 용도는 대상체에 약 24 mg의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 경구로 QD(1일 1회)로 투여하는 단계를 포함한다. 24 mg의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염의 투여량은 약 24 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 1회 투여량 또는 동시에 투여되는 약 12 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 2회 투여량으로서 투여될 수 있다. 일 구현예에서, 대상체는 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염을 갖는다. 일 구현예에서, 대상체는 성인이다.

[0846] 일 구현예에서, 본 개시내용은 대상체에서 류머티스 관절염의 치료법에 관한 것이며, 이러한 방법은 류머티스 관절염을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체, 특히 인간 대상체에 약 24 mg의 화합물 1의 고체 상태 형태를 경구로 QD(1일 1회)로 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 대상체에, 24 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 대상체에 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 경구로 QD(1일 1회)로 투여하는 단계를 포함하는 방법. 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 류머티스 관절염을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체, 특히 인간 대상체에서 류머티스 관절염의 치료에서의 용도를 위한 화합물 1의 고체 상태 형태에 관한 것이며, 이러한 용도는 대상체에 약 24 mg의 화합물 1의 고체 상태 형태를 경구로 QD(1일 1회)로 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 이러한 고체 상태 형태는 대상체에 약 24 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달한다. 24 mg의 화합물 1의 고체 상태 형태의 투여량은 약 24 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1의 고체 상태 형태를 포함하는 1회 투여형, 또는 동시에 투여되는 약 12 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1의 고체 상태 형태를 포함하는 2회 투여형으로서 투여될 수 있다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 B형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 C형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 무수물 D형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 유리염기 용매화물 A형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 염산염 용매화물 AA형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 염산염 용매화물 BB형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 염산염 용매화물 CC형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 L-말레산염 AAA형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 L-말레산염 BBB형이다. 일 구현예에서, 대상체는 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염을 갖는다. 일 구현예에서, 대상체는 성인이다.

[0847] 일 구현예에서, 본 개시내용은 대상체에 류머티스 관절염의 치료법에 관한 것이며, 이러한 방법은 류머티스 관절염을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체, 특히 인간 대상체에 약 30 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 경구로 QD(1일 1회)로 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 류머티스 관절염을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체, 특히 인간 대상체에서 류머티스 관절염의 치료에서의 용도를 위한 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이며, 이러한 용도는 대상체에 약 30 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 경구로 QD(1일 1회)로 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 대상체는 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염을 갖는다. 일 구현예에서, 대

상체는 성인이다.

[0848] 일 구현예에서, 본 개시내용은 대상체에서 류머티스 관절염의 치료법에 관한 것이며, 이러한 방법은 류머티스 관절염을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체, 특히 인간 대상체에 약 30 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1의 고체 상태 형태를 경구로 QD(1일 1회)로 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 대상체에, 30 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 대상체에 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 경구로 QD(1일 1회)로 투여하는 단계를 포함하는 방법. 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 류머티스 관절염을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체, 특히 인간 대상체에서 류머티스 관절염의 치료에서의 용도를 위한 화합물 1의 고체 상태 형태에 관한 것이며, 이러한 용도는 대상체에 약 30 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1의 고체 상태 형태를 경구로 QD(1일 1회)로 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 이러한 고체 상태 형태는 대상체에 약 30 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 전달한다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 B형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 C형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 무수물 D형이다. 일 구현예에서, 대상체는 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염을 갖는다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 유리염기 용매화물 A형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 염산염 용매화물 AA형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 염산염 용매화물 BB형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 염산염 용매화물 CC형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 L-말레산염 AAA형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 L-말레산염 BBB형이다. 일 구현예에서, 대상체는 성인이다.

[0849] 일 구현예에서, 본 개시내용은 대상체에서 류머티스 관절염의 치료법에 관한 것이며, 이러한 방법은 류머티스 관절염을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체, 특히 인간 대상체에 약 36 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 경구로 QD(1일 1회)로 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 류머티스 관절염을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체, 특히 인간 대상체에서 류머티스 관절염의 치료에서의 용도를 위한 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이며, 이러한 용도는 대상체에 약 36 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 경구로 QD(1일 1회)로 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 대상체는 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염을 갖는다. 일 구현예에서, 대상체는 성인이다.

[0850] 일 구현예에서, 본 개시내용은 대상체에서 류머티스 관절염의 치료법에 관한 것이며, 이러한 방법은 류머티스 관절염을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체, 특히 인간 대상체에 약 36 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1의 고체 상태 형태를 경구로 QD(1일 1회)로 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 대상체에, 36 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 대상체에 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 경구로 QD(1일 1회)로 투여하는 단계를 포함하는 방법. 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 류머티스 관절염을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체, 특히 인간 대상체에서 류머티스 관절염의 치료에서의 용도를 위한 화합물 1의 고체 상태 형태에 관한 것이며, 이러한 용도는 대상체에 약 36 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1의 고체 상태 형태를 경구로 QD(1일 1회)로 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 이러한 고체 상태 형태는 대상체에 약 36 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 전달한다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 B형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 C형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 무수물 D형이다. 일 구현예에서, 대상체는 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염을 갖는다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 유리염기 용매화물 A형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 염산염 용매화물 AA형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 염산염 용매화물 BB형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 염산염 용매화물 CC형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 L-말레산염 AAA형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 L-말레산염 BBB형이다. 일 구현예에서, 대상체는 성인이다.

[0851] 일 구현예에서, 본 개시내용은 대상체에서 류머티스 관절염의 치료법에 관한 것이며, 이러한 방법은 류머티스 관절염을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체, 특히 인간 대상체에 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 경구로 QD(1일 1회)로 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 류머티스 관절염을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체, 특히 인간 대상체에서 류머티스 관절염의 치료에서의 용도를 위한 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으

로 허용 가능한 염에 관한 것이며, 이러한 용도는 대상체에 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 경구로 QD(1일 1회)로 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 대상체는 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염을 갖는다. 일 구현예에서, 대상체는 성인이다.

[0852] 일 구현예에서, 본 개시내용은 대상체에서 류머티스 관절염의 치료법에 관한 것이며, 이러한 방법은 류머티스 관절염을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체, 특히 인간 대상체에 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1의 고체 상태 형태를 경구로 QD(1일 1회)로 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 대상체에, 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 대상체에 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 경구로 QD(1일 1회)로 투여하는 단계를 포함하는 방법. 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 류머티스 관절염을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체, 특히 인간 대상체에서 류머티스 관절염의 치료에서의 용도를 위한 화합물 1의 고체 상태 형태에 관한 것이며, 이러한 용도는 대상체에 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1의 고체 상태 형태를 경구로 QD(1일 1회)로 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 이러한 고체 상태 형태는 대상체에 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 전달한다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 B형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 C형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 무수물 D형이다. 일 구현예에서, 대상체는 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염을 갖는다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 유리염기 용매화물 A형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 염산염 용매화물 AA형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 염산염 용매화물 BB형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 염산염 용매화물 CC형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 L-말레산염 AAA형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 L-말레산염 BBB형이다. 일 구현예에서, 대상체는 성인이다.

[0853] 일 구현예에서, 본 개시내용은 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 성인 대상체, 특히 인간 대상체에서 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염의 치료법에 관한 것이며, 이러한 방법은 대상체에 화합물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 이러한 방법은 대상체에 약 7.5 mg 또는 약 15 mg 또는 약 30 mg 또는 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대상체에 약 7.5 mg 또는 약 15 mg 또는 약 30 mg 또는 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 이러한 방법은 대상체에 약 7.5 mg 또는 약 15 mg 또는 약 30 mg 또는 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태는 대상체에 경구로 QD(1일 1회)로 투여된다. 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 성인 대상체, 특히 인간 대상체에서 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염의 치료에서의 용도를 위한 본 개시내용에 기재된 바와 같은 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태(예를 들어, 결정질 수화물 또는 결정질 무수물)에 관한 것이며, 이러한 용도는 대상체에 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 결정질 수화물이다. 일 구현예에서, 결정질 수화물은 유리염기 수화물 B형이다. 일 구현예에서, 결정질 수화물은 반수화물이다. 일 구현예에서, 반수화물은 유리염기 수화물 C형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 결정질 무수물이다. 일 구현예에서, 결정질 무수물은 유리염기 무수물 D형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 용매화물 A형이다. 또 다른 양태에서, 고체 상태 형태는 염산염 용매화물 AA형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 염산염 용매화물 BB형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 염산염 용매화물 CC형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 L-말레산염 AAA형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 L-말레산염 BBB형이다. 일 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태는 1일 1회 연장 방출 제형 내에 존재한다. 일 구현예에서, 이러한 제형은 약 7.5 mg 또는 약 15 mg 또는 약 30 mg 또는 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1(유리염기 당량) 또는 화합물 1의 고체 상태 형태를 경구로 QD(1일 1회)로 전달한다.

[0854] 일 구현예에서, 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염을 갖는 대상체는 치료 전에 하기의 확인 특징 중 적어도 하나를 갖는다: 적어도 6개의 부종이 있는 관절(66개의 관절 개수를 기반으로 함), 적어도 6개의 압통이

있는 관절(68개의 관절 개수를 기반으로 함), 정상 경우의 상한선(ULN)을 초과하는 고-감응성 C-반응성 단백질(hsCRP), 또는 류머티스 인자(RF) 및 항-사이클릭 시트룰린화 펩타이드(CCP) 둘 모두에 대한 양성 시험 결과. 일 구현예에서, 대상체는 having 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염을 갖는 대상체는 치료 전에 적어도 6개의 부종이 있는 관절(66개의 관절 개수를 기반으로 함) 및 적어도 6개의 압통이 있는 관절(68개의 관절 개수를 기반으로 함)을 갖는다. 압통이 있는 관절 및 부종이 있는 관절의 평가 방법은 공지되어 있으며, 예를 들어 문헌[Scott, et al., Clinical and Experimental Rheumatology, 2014, Vol. 32 (Supp. 85), S7-S12]에 기재되어 있다.

[0855] 따라서, 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 활동성 류머티스 관절염을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 성인 대상체, 특히 인간 대상체에서 활동성 류머티스 관절염의 치료법에 관한 것이며, 이러한 방법은 대상체에 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태(예를 들어, 결정질 수화물 또는 결정질 무수물)의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하고, 대상체는 치료 전에 적어도 6개의 부종이 있는 관절, 적어도 6개의 압통이 있는 관절 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 증상을 갖는다. 일 구현예에서, 이러한 방법은 대상체에 약 7.5 mg 또는 약 15 mg 또는 약 30 mg 또는 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)/일의 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대상체에 약 7.5 또는 약 15 mg 또는 약 30 mg 또는 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함하며, 대상체는 치료 전에 적어도 6개의 부종이 있는 관절, 적어도 6개의 압통이 있는 관절 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 증상을 갖는다. 일 구현예에서, 이러한 방법은 대상체에 약 7.5 mg 또는 약 15 mg 또는 약 30 mg 또는 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 성인 대상체, 특히 인간 대상체에서 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염의 치료에서의 용도를 위한 본 개시내용에 기재된 바와 같은 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태(예를 들어, 결정질 수화물 또는 결정질 무수물)에 관한 것이고, 대상체는 치료 전에 적어도 6개의 부종이 있는 관절, 적어도 6개의 압통이 있는 관절 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 증상을 가지며, 이러한 용도는 대상체에 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 화합물 1의 고체 상태 형태의 치료적 유효량은 대상체에 약 7.5 mg 또는 약 15 mg 또는 약 30 mg 또는 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1(유리염기 당량) 또는 화합물 1의 고체 상태 형태를 경구로 QD(1일 1회)로 전달한다. 일 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태는 1일 1회 연장 방출 제형 내에 존재한다. 일 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태는 대상체에 경구로 QD(1일 1회)로 투여된다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 결정질 수화물이다. 일 구현예에서, 결정질 수화물은 유리염기 수화물 B형이다. 일 구현예에서, 결정질 수화물은 유리염기 수화물 C형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 결정질 무수물이다. 일 구현예에서, 결정질 무수물은 유리염기 무수물 D형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물이다. 일 구현예에서, 증상은 방사선 사진에 의해 평가되는 구조적 손상의 진행으로부터 야기된다.

[0856] 일 구현예에서, 본 개시내용은 활동성 류머티스 관절염을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 성인 대상체, 특히 인간 대상체에서 활동성 류머티스 관절염의 치료법에 관한 것이고, 이러한 방법은 대상체에 약 7.5 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)/일의 화합물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대상체에 약 7.5 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함하며, 대상체는 치료 전에 적어도 6개의 부종이 있는 관절, 적어도 6개의 압통이 있는 관절 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 증상을 갖는다. 일 구현예에서, 이러한 방법은 대상체에 약 7.5 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)/일의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 성인 대상체, 특히 인간 대상체에서 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염의 치료에서의 용도를 위한 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태에 관한 것이고, 대상체는 치료 전에 적어도 6개의 부종이 있는 관절, 적어도 6개의 압통이 있는 관절 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 증상을 가지며, 이러한 용도는 대상체에 약 7.5 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 결정질

수화물이다. 일 구현예에서, 결정질 수화물은 유리염기 수화물 B형이다. 일 구현예에서, 결정질 수화물은 유리염기 수화물 C형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 결정질 무수물이다. 일 구현예에서, 결정질 무수물은 유리염기 무수물 D형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물이다. 일 구현예에서, 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태는 경구로 QD(1일 1회)로 투여된다. 일 구현예에서, 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태는 1일 1회 연장 방출 제형 내에 존재한다. 일 구현예에서, 증상은 방사선 사진에 의해 평가되는 구조적 손상의 진행으로부터 야기된다.

[0857] 일 구현예에서, 본 개시내용은 활동성 류머티스 관절염을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 성인 대상체, 특히 인간 대상체에서 활동성 류머티스 관절염의 치료법에 관한 것이고, 이러한 방법은 대상체에 약 15 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)/일의 화합물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대상체에 약 15 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함하고, 대상체는 치료 전에 적어도 6개의 부종이 있는 관절, 적어도 6개의 압통이 있는 관절 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 증상을 갖는다. 일 구현예에서, 이러한 방법은 대상체에 약 15 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)/일의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 성인 대상체, 특히 인간 대상체에서 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염의 치료에서의 용도를 위한 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태에 관한 것이고, 대상체는 치료 전에 적어도 6개의 부종이 있는 관절, 적어도 6개의 압통이 있는 관절 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 증상을 가지며, 이러한 용도는 대상체에 약 15 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 결정질 수화물이다. 일 구현예에서, 결정질 수화물은 유리염기 수화물 B형이다. 일 구현예에서, 결정질 수화물은 유리염기 수화물 C형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 결정질 무수물이다. 일 구현예에서, 결정질 무수물은 유리염기 무수물 D형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물이다. 일 구현예에서, 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태는 경구로 QD(1일 1회)로 투여된다. 일 구현예에서, 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태는 1일 1회 연장 방출 제형 내에 존재한다. 일 구현예에서, 증상은 방사선 사진에 의해 평가되는 구조적 손상의 진행으로부터 야기된다.

[0858] 일 구현예에서, 본 개시내용은 활동성 류머티스 관절염을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 성인 대상체, 특히 인간 대상체에서 활동성 류머티스 관절염의 치료법에 관한 것이고, 이러한 방법은 대상체에 약 30 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)/일의 화합물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대상체에 약 30 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함하고, 대상체는 치료 전에 적어도 6개의 부종이 있는 관절, 적어도 6개의 압통이 있는 관절 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 증상을 갖는다. 일 구현예에서, 이러한 방법은 대상체에 약 30 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)/일의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염을 앓고 있거나, 이데 대해 감수성인 성인 대상체, 특히 인간 대상체에서, 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염의 치료에서의 용도를 위한 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태에 관한 것이고, 대상체는 치료 전에 적어도 6개의 부종이 있는 관절, 적어도 6개의 압통이 있는 관절 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 증상을 가지며, 이러한 용도는 대상체에 약 30 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 결정질 수화물이다. 일 구현예에서, 결정질 수화물은 유리염기 수화물 B형이다. 일 구현예에서, 결정질 수화물은 유리염기 수화물 C형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 결정질 무수물이다. 일 구현예에서, 결정질 무수물은 유리염기 무수물 D형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물이다. 일 구현예에서, 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태는 경구로 QD(1일 1회)로 투여된다. 일 구현예에서, 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태는 1일 1회 연장 방출 제형 내에 존재한다. 일 구현예에서, 증상은 방사선 사진에 의해 평가되는 구조적 손상의 진행으로부터 야기된다.

[0859] 일 구현예에서, 본 개시내용은 활동성 류머티스 관절염을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 성인 대상체, 특히

인간 대상체에서 활동성 류머티스 관절염의 치료법에 관한 것이며, 이러한 방법은 대상체에 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)/일의 화합물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대상체에 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함하고, 대상체는 치료 전에 적어도 6개의 부종이 있는 관절, 적어도 6개의 압통이 있는 관절 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 증상을 갖는다. 일 구현예에서, 이러한 방법은 대상체에 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)/일의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 활동성 류머티스 관절염을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 성인 대상체, 특히 인간 대상체에서 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염의 치료에서의 용도를 위한 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태에 관한 것이고, 대상체는 치료 전에 적어도 6개의 부종이 있는 관절, 적어도 6개의 압통이 있는 관절 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 증상을 가지며, 이러한 용도는 대상체에 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 결정질 수화물이다. 일 구현예에서, 결정질 수화물은 유리염기 수화물 B형이다. 일 구현예에서, 결정질 수화물은 유리염기 수화물 C형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 결정질 무수물이다. 일 구현예에서, 결정질 무수물은 유리염기 무수물 D형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물이다. 일 구현예에서, 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태는 경구로 QD(1일 1회)로 투여된다. 일 구현예에서, 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태는 1일 1회 연장 방출 제형 내에 존재한다. 일 구현예에서, 증상은 방사선 사진에 의해 평가되는 구조적 손상의 진행으로부터 야기된다.

[0860] 일 구현예에서, 이러한 치료를 받은 성인 대상체는 치료 후 ACR20 반응을 달성한다. 일 구현예에서, 성인 대상체는 적어도 12주의 치료 후(예를 들어, 치료 12주차)에 ACR20 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 이러한 치료를 받은 성인 대상체는 치료 후 ACR50 반응을 달성한다. 일 구현예에서, 성인 대상체는 적어도 12주의 치료 후(예를 들어, 치료 12주차)에, 또는 적어도 24주 후(예를 들어, 24주차)에 ACR50 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 이러한 치료를 받은 성인 대상체는 치료 후 ACR70 반응을 달성한다. 일 구현예에서, 성인 대상체는 적어도 12주의 치료 후(예를 들어, 치료 12주차)에 치료 후 ACR70 반응을 달성한다. 특정 구현예에서, 성인 대상체는 적어도 12주의 치료 후(예를 들어, 치료 12주차)에 ACR20 반응, ACR50 반응, 및/또는 ACR70 반응을 달성한다.

[0861] 일 구현예에서, 이러한 치료를 받은 성인 대상체는 적어도 8주의 치료 후(예를 들어, 치료 8주차)에 ACR20 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 이러한 치료를 받은 성인 대상체는 적어도 6주의 치료 후(예를 들어, 치료 6주차)에 ACR20 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 이러한 치료를 받은 성인 대상체는 적어도 4주의 치료 후(예를 들어, 치료 4주차)에 ACR20 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 이러한 치료를 받은 성인 대상체는 적어도 2주의 치료 후(예를 들어, 치료 2주차)에 ACR20 반응을 달성한다.

[0862] 일 구현예에서, 이러한 치료를 받은 성인 대상체는 적어도 8주의 치료 후(예를 들어, 치료 8주차)에 ACR50 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 이러한 치료를 받은 성인 대상체는 적어도 6주의 치료 후(예를 들어, 치료 6주차)에 ACR50 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 이러한 치료를 받은 성인 대상체는 적어도 4주의 치료 후(예를 들어, 치료 4주차)에 ACR50 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 이러한 치료를 받은 성인 대상체는 적어도 2주의 치료 후(예를 들어, 치료 2주차)에 ACR50 반응을 달성한다.

[0863] 일 구현예에서, 이러한 치료를 받은 성인 대상체는 적어도 8주의 치료 후(예를 들어, 치료 8주차)에 ACR70 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 이러한 치료를 받은 성인 대상체는 적어도 6주의 치료 후(예를 들어, 치료 6주차)에 ACR70 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 이러한 치료를 받은 성인 대상체는 적어도 4주의 치료 후(예를 들어, 치료 4주차)에 ACR70 반응을 달성한다.

[0864] 일 구현예에서, 이러한 치료를 받은 성인 대상체는 치료 후 DAS28 점수의 변화를 달성한다. 일 구현예에서, DAS 점수의 변화는 기준선(즉, 치료 전의 DAS28(CRP))에 비교한 DAS28(CRP)의 저하이다. 일 구현예에서, 성인 대상체는 적어도 12주의 치료 후(예를 들어, 치료 12주차)에 기준선에 비교하여, DAS28 점수의 저하를 달성한다. 일 구현예에서, 성인 대상체는 적어도 12주의 치료 후(예를 들어, 치료 12주차)에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성한다. 또 다른 구현예에서, 성인 대상체는 적어도 8주의 치료 후(예를 들어, 치료 8주차)에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성한다. 또 다른 구현예에서, 성인 대상체는 적어도 6주의 치료 후(예를 들어, 치료 6주차)에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성한다. 또 다른 구현예에서, 성인 대상체는

적어도 4주의 치료 후(예를 들어, 치료 4주차)에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성한다. 또 다른 구현예에서, 성인 대상체는 적어도 2주의 치료 후(예를 들어, 치료 2주차)에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성한다.

[0865] 또 다른 구현예에서, 이러한 치료를 받은 성인 대상체는 치료 후 낮은 질병 활성도(LDA) 점수 또는 임상 관해를 달성한다. 일 구현예에서, LDA 점수 또는 임상 관해는 3.2의 DAS28 점수(특히, DAS28(CRP))로서 측정된다. 또 다른 구현예에서, LDA 점수 또는 임상 관해는 2.6 미만의 DAS28(CRP)로서 측정된다. 또 다른 구현예에서, LDA 점수 또는 임상 관해는 임상 질병 활성도 지수(CDAI) 기준을 사용하여 평가된다. 일 구현예에서, 성인 대상체는 치료 후 10 이하의 CDAI 점수를 달성한다. 또 다른 구현예에서, 성인 대상체는 치료 후 2.8 이하의 CDAI 점수를 달성한다. 일 구현예에서, 성인 대상체는 적어도 12주의 치료 후(예를 들어, 치료 12주차)에 LDA 점수 또는 임상 관해를 달성한다. 일 구현예에서, 성인 대상체는 적어도 8주의 치료 후(예를 들어, 치료 8주차)에 LDA 점수 또는 임상 관해를 달성한다. 일 구현예에서, 성인 대상체는 적어도 6주의 치료 후(예를 들어, 치료 6주차)에 LDA 점수 또는 임상 관해를 달성한다. 일 구현예에서, 성인 대상체는 적어도 4주의 치료 후(예를 들어, 치료 4주차)에 LDA 점수 또는 임상 관해를 달성한다. 일 구현예에서, 성인 대상체는 적어도 2주의 치료 후(예를 들어, 치료 2주차)에 LDA 점수 또는 임상 관해를 달성한다.

[0866] 일 구현예에서, 이러한 치료를 받은 성인 대상체는 변형된 총 샤프 점수(mTSS)의 평균의 변화를 달성한다. 일 구현예에서, 이러한 치료를 받은 성인 대상체는 적어도 12주의 치료 후(예를 들어, 치료 12주차) 또는 적어도 24주의 치료 후(예를 들어, 치료 24주차)에 mTSS에서의 변화를 달성한다. 일 구현예에서, mTSS는 손/손목 및 발 관절의 미란 및 관절 간격 협착에 대한 X-선 기록에 의해 결정될 수 있다. 미란 점수 및 협착 점수는 총 점수를 결정하기 위해 첨가된다.

[0867] 일 구현예에서, 이러한 치료를 받은 성인 대상체는 HAQ-DI 점수의 변화를 달성한다. 일 구현예에서, 이러한 치료를 받은 성인 대상체는 적어도 12주의 치료 후(예를 들어, 치료 12주차)에 HAQ-DI 점수의 변화를 달성한다.

[0868] 일 구현예에서, 이러한 치료를 받은 성인 대상체는 간단한 양식의 36(SF-36) 신체 성분 점수(PCS)의 변화를 달성한다. 일 구현예에서, 이러한 치료를 받은 성인 대상체는 적어도 12주의 치료 후(예를 들어, 치료 12주차)에 SF-36 PCS의 변화를 달성한다. SF-36은 참여자의 건강 및 일일 활동량과 관련된 질문의 36개 항목의 참여자 질문지이다.

[0869] 일 구현예에서, 이러한 치료를 받은 성인 대상체는 임상 관해(CR)를 달성한다. 일 구현예에서, 이러한 치료를 받은 성인 대상체는 적어도 12주의 치료 후(예를 들어, 치료 12주차)에 CR을 달성한다. 일 구현예에서, CR은 DAS28 C-반응성 단백질 반응률(DAS28(CRP))을 기반으로 결정된다. 일 구현예에서, CR은 2.6 미만의 DAS28(CRP) 점수이다.

[0870] 일 구현예에서, 이러한 치료를 받은 성인 대상체는 만성병 치료법(FACIT-F)의 기능 평가의 변화를 달성한다. 일 구현예에서, 이러한 치료를 받은 성인 대상체는 적어도 12주의 치료 후(예를 들어, 치료 12주차)에 FACIT-F의 변화를 달성한다. FACIT-F는 5점의 척도로 등급화되는 13개의 지수의 참여자 질문지이다. 지수는 지난 7일 동안의 참여자의 피로 수준과 관련된 것이다.

[0871] 일 구현예에서, 이러한 치료를 받은 성인 대상체는 류머티스 관절염 (RA-WIS)에 대한 작업 불안정성 점수의 변화를 달성한다. 일 구현예에서, 이러한 치료를 받은 성인 대상체는 적어도 12주의 치료 후(예를 들어, 치료 12주차)에 RA-WIS의 변화를 달성한다. RA-WIS는 작업 환경에서 참여자의 기능과 관련된 23개의 질문이 함유된 참여자 질문지이다.

[0872] 일 구현예에서, 이러한 치료를 받은 성인 대상체는 조조 경직 중증도의 변화를 달성한다. 일 구현예에서, 이러한 치료를 받은 성인 대상체는 적어도 12주의 치료 후(예를 들어, 치료 12주차)에 조조 경직 중증도의 변화를 달성한다. 조조 경직 중증도는 조조 경직의 중증도 및 지속기간에 대한 환자 평가 질문지에 의해 결정된다.

[0873] 일 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 대상체에 약 7.5 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대상체에 약 7.5 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 대상체에 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함하며, 대상체는 치료 12주차에 ACR20 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 8주차에 ACR20 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 6주차에 ACR20 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 4주차에 ACR20 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 2주차에 ACR20 반응을 달성한다. 일 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 대상체에 약 7.5 mg/단위 투여형(예를 들어,

정제 또는 캡슐당)의 화합물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대상체에 약 7.5 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함하며, 대상체는 치료 12주차에 ACR50 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 8주차에 ACR50 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 6주차에 ACR50 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 4주차에 ACR50 반응을 달성한다. 일 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 대상체에 약 7.5 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대상체에 약 7.5 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함하며, 대상체는 치료 12주차에 ACR70 반응을 달성한다. 일 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 대상체에 약 7.5 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대상체에 약 7.5 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함하며, 대상체는 치료 12주차에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 8주차에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 6주차에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 기준선 치료 4주차에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 2주차에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성한다. 일 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 약 7.5 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 고체 상태 형태를 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 고체 상태 형태는 1일 1회 연장 방출 제형 내에 존재한다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 결정질 수화물이다. 일 구현예에서, 결정질 수화물은 유리염기 수화물 B형이다. 일 구현예에서, 결정질 수화물은 유리염기 수화물 C형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 결정질 무수물이다. 일 구현예에서, 결정질 무수물은 유리염기 무수물 D형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물이다.

[0874] 일 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 대상체에 약 15 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대상체에 약 15 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함하며, 대상체는 치료 12주차에 ACR20 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 8주차에 ACR20 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 6주차에 ACR20 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 4주차에 ACR20 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 2주차에 ACR20 반응을 달성한다. 일 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 대상체에 약 15 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대상체에 약 15 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함하며, 대상체는 치료 12주차에 ACR50 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 8주차에 ACR50 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 6주차에 ACR50 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 4주차에 ACR50 반응을 달성한다. 일 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 대상체에 약 15 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대상체에 약 15 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함하며, 대상체는 치료 12주차에 ACR70 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 8주차에 ACR70 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 6주차에 ACR70 반응을 달성한다. 일 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 대상체에 약 15 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대상체에 약 15 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함하며, 대상체는 치료 12주차에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 8주차에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 6주차에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 4주차에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 2주차에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성한다. 일 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 약 15 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 고체 상태 형태를 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 고체 상태 형태는 1일 1회 연장 방출 제형 내에 존재한다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 결정질 수화물이다. 일 구현예에서, 결정질 수화물은 유리염기 수화물 B형이다. 일 구현예에서, 결정질 수화물은 유리염기 수화물 C형이다.

일 구현예에서, 고체 상태 형태는 결정질 무수물이다. 일 구현예에서, 결정질 무수물은 유리염기 무수물 D형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물이다.

[0875] 일 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 대상체에 약 24 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대상체에 약 24 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함하며, 대상체는 치료 12주차에 ACR20 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 8주차에 ACR20 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 6주차에 ACR20 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 4주차에 ACR20 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 2주차에 ACR20 반응을 달성한다. 일 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 대상체에 약 24 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대상체에 약 24 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함하며, 대상체는 치료 12주차에 ACR50 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 8주차에 ACR50 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 6주차에 ACR50 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 4주차에 ACR50 반응을 달성한다. 일 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 대상체에 약 24 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대상체에 약 24 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함하며, 대상체는 치료 12주차에 ACR70 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 8주차에 ACR70 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 6주차에 ACR70 반응을 달성한다. 일 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 대상체에 약 24 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대상체에 약 24 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함하며, 대상체는 치료 12주차에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 8주차에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 6주차에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 4주차에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 2주차에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성한다. 일 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 약 24 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 고체 상태 형태를 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 고체 상태 형태는 1일 1회 연장 방출 제형 내에 존재한다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 결정질 수화물이다. 일 구현예에서, 결정질 수화물은 유리염기 수화물 B형이다. 일 구현예에서, 결정질 수화물은 유리염기 수화물 C형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 결정질 무수물이다. 일 구현예에서, 결정질 무수물은 유리염기 무수물 D형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물이다.

[0876] 일 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 대상체에 약 30 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대상체에 약 30 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함하며, 대상체는 치료 12주차에 ACR20 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 8주차에 ACR20 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 6주차에 ACR20 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 4주차에 ACR20 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 2주차에 ACR20 반응을 달성한다. 일 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 대상체에 약 30 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대상체에 약 30 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함하며, 대상체는 치료 12주차에 ACR50 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 8주차에 ACR50 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 6주차에 ACR50 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 4주차에 ACR50 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 2주차에 ACR50 반응을 달성한다. 일 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 대상체에 약 30 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대상체에 약 30 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함하며, 대상체는 치료 12주차에 ACR70 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 8주차에 ACR70 반응을 달성한다. 일 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 대상체에 약 30 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대

상체에 약 30 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함하며, 대상체는 치료 12주차에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 8주차에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 6주차에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 4주차에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 2주차에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성한다. 일 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 약 30 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 고체 상태 형태를 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 고체 상태 형태는 1일 1회 연장 방출 제형 내에 존재한다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 결정질 수화물이다. 일 구현예에서, 결정질 수화물은 유리염기 수화물 B형이다. 일 구현예에서, 결정질 수화물은 유리염기 수화물 C형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 결정질 무수물이다. 일 구현예에서, 결정질 무수물은 유리염기 무수물 D형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물이다.

[0877] 일 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 대상체에 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대상체에 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함하며, 대상체는 치료 12주차에 ACR20 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 8주차에 ACR20 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 6주차에 ACR20 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 4주차에 ACR20 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 2주차에 ACR20 반응을 달성한다. 일 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 대상체에 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대상체에 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함하며, 대상체는 치료 12주차에 ACR50 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 8주차에 ACR50 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 6주차에 ACR50 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 4주차에 ACR50 반응을 달성한다. 일 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 대상체에 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대상체에 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함하며, 대상체는 치료 12주차에 ACR70 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 8주차에 ACR70 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 6주차에 ACR70 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 4주차에 ACR70 반응을 달성한다. 일 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 대상체에 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대상체에 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함하며, 대상체는 치료 12주차에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 8주차에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 6주차에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 4주차에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 2주차에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성한다. 일 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 고체 상태 형태를 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 고체 상태 형태는 1일 1회 연장 방출 제형 내에 존재한다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 결정질 수화물이다. 일 구현예에서, 결정질 수화물은 유리염기 수화물 B형이다. 일 구현예에서, 결정질 수화물은 유리염기 수화물 C형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 결정질 무수물이다. 일 구현예에서, 결정질 무수물은 유리염기 무수물 D형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물이다.

[0878] 또 다른 구현예에서, 성인 대상체는 하나 이상의 질병-변형성 항류머티스성 약제(DMARD)에 대한 부적절한 반응 또는 불내성을 갖는 대상체이다. 일 구현예에서, DMARD는 종래의 합성 DMARD(csDMARD)이다. 또 다른 구현예에서, DMARD는 생물학적 DMARD(bDMARD)이다. csDMARD의 예는 메토트랙세이트(MTX), 술파살라진(sulfasalazine), 하이드록시클로로쿠인(hydroxychloroquine), 클로로쿠인(chloroquine), 레플루노미드(leflunomide) 및 아자티오프린(azathioprine)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. bDMARD의 예는 토실리주맙, 예를 들어, ACTEMRA™ 에타너셉트, 예를 들어, p75TNFR1gG(ENBREL™ 상표의 에타너셉트), 아달리무맙(예를 들어, HUMIRA™ 상표의 아달리무맙) 및 골리무맙, 예를 들어, SIMPONI™(골리무맙)을 포함하지만, 이에

제한되지 않는다. 일 구현예에서, csDMARD는 MTX이다. 일 구현예에서, bDMARD는 항-TNF 생물학제이다. 하나 이상의 DMARD에 대한 부적절한 반응 또는 불내성은 본 명세서에 기재된 임의의 지수(예를 들어, ACR20 반응의 달성의 실패)를 사용하여 측정될 수 있다. 일 구현예에서, DMARD에 대한 부적절한 반응을 갖는 대상체는 질병 활성도의 감소가 달성되지 않은 대상체, 신체 기능의 개선이 달성되지 않은 대상체, 질병의 진행이 중단되었다는 증거가 나타나지 않은 대상체 또는 DMARD에 의한 처리 후, 질병 재발을 경험한 대상체이다. 일 구현예에서, DMARD에 대해 부적절한 반응을 갖는 대상체는 DMARD에 의한 처리 후, ACR20 반응이 달성되지 않은 대상체이다. 일 구현예에서, DMARD에 대해 부적절한 내성(불내성)을 갖는 대상체는 DMARD에 의한 처리 후, 독성 또는 합병된 동반 질환을 경험한 대상체이다.

[0879] 일 구현예에서, 성인 대상체는 안정한 메토트랙세이트 치료법에 대한 부적절한 반응을 가졌던 대상체이다. 일 구현예에서, 성인 대상체는 처리 전에 적어도 3개월 동안 메토트랙세이트 치료법이 제공되었다. 또 다른 구현예에서, 성인 대상체는 처리 전에 적어도 4주 동안 약 7.5 내지 약 25 mg/주의 메토트랙세이트의 안정한 투여량이 제공되었다. 또 다른 구현예에서, 성인 대상체는 화합물 1에 의한 처리 단계 동안 메토트랙세이트의 안정한 투여량(예를 들어, 주당 약 7.5 내지 약 25 mg/주)이 투여되었다. 또 다른 구현예에서, 성인 대상체는 처리 전에 적어도 4주 동안 엽산 보충제가 제공되었다. 또 다른 구현예에서, 성인 대상체는 처리 단계 동안 엽산 보충제가 투여되었다.

[0880] 일 구현예에서, 성인 대상체는 적어도 하나의 항-TNF 치료법에 대한 부적절한 반응 또는 불내성을 갖았던 대상체이다. 항-TNF 생물학적 제제가 본 명세서의 다른 부분에 기재되어 있으며, TNF 길항제, 예를 들어, 키메라, 인간화 또는 인간 TNF 항체, 아달리무맙(예를 들어, HUMIRA™ 상표의 아달리무맙), 인플릭시맙, 예를 들어, CA2(REMICADE™ 상표의 인플릭시맙), 골리무맙, 예를 들어, SIMPONI™(골리무맙), 세르톨리주맙 페골, 예를 들어, CIMZIA™ 토실리주맙, 예를 들어, ACTEMRA™ CDP 571 및 용해성 p55 또는 p75 TNF 수용체, 그의 유도체, 에타너셉트, 예를 들어, p75TNFR1gG(ENBREL™ 상표의 에타너셉트) 또는 p55TNFR1gG(레너셉트)를 포함한다. 일 구현예에서, 성인 대상체는 처리 전에 적어도 3개월 동안 메토트랙세이트 치료법이 제공되었다. 또 다른 구현예에서, 성인 대상체는 처리 전에 적어도 4주 동안 약 7.5 내지 약 25 mg/주의 메토트랙세이트의 안정한 투여량이 제공되었다. 또 다른 구현예에서, 성인 대상체는 화합물 1에 의한 처리 단계 동안 메토트랙세이트의 안정한 투여량(예를 들어, 약 7.5 내지 약 25 mg/주)이 투여되었다. 또 다른 구현예에서, 성인 대상체는 화합물 1에 의한 처리 전에 적어도 3개월 동안 적어도 하나의 항-TNF 생물학적 제제로 처리되었다. 또 다른 구현예에서, 성인 대상체는 처리 전에 적어도 4주 동안 엽산 보충제가 제공되었다. 또 다른 구현예에서, 성인 대상체는 처리 단계 동안 엽산 보충제가 투여되었다.

[0881] 특정 구현예에서, 하나 이상의 DMARD(메토트랙세이트 및/또는 항-TNF 생물학적 제제 포함)에 대해 부적절한 반응 또는 내성을 갖는 성인 대상체는 적어도 12주의 치료 후(예를 들어, 치료 12주차) 및/또는 적어도 8주의 치료 후(예를 들어, 치료 8주차) 및/또는 적어도 6주의 치료 후(예를 들어, 치료 6주차) 및/또는 적어도 4주의 치료 후(예를 들어, 치료 4주차) 및/또는 적어도 2주의 치료 후(예를 들어, 치료 2주차)에 기준선에 비교하여, ACR20 반응, ACR50 반응, ACR70 반응, 및/또는 DAS28(CRP)의 저하를 달성한다.

[0882] 예를 들어, 일 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 대상체에 약 7.5 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대상체에 약 7.5 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함하며, 대상체는 하나 이상의 DMARD에 대해 부적절한 반응 또는 불내성을 가지며, 대상체는 치료 12주차에 ACR20 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 8주차에 ACR20 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 6주차에 ACR20 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 4주차에 ACR20 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 2주차에 ACR20 반응을 달성한다. 일 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 대상체에 약 7.5 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대상체에 약 7.5 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함하며, 대상체는 하나 이상의 DMARD에 대해 부적절한 반응 또는 불내성을 가지며, 대상체는 치료 12주차에 ACR50 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 8주차에 ACR50 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 6주차에 ACR50 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 4주차에 ACR50 반응을 달성한다. 일 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 대상체에 약 7.5 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대상체에 약 7.5 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는

단계를 포함하며, 대상체는 하나 이상의 DMARD에 대해 부적절한 반응 또는 불내성을 가지며, 대상체는 치료 12주차에 ACR70 반응을 달성한다. 일 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 대상체에 약 7.5 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대상체에 약 7.5 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함하며, 대상체는 하나 이상의 DMARD에 대해 부적절한 반응 또는 불내성을 가지며, 대상체는 치료 12주차에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 8주차에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 6주차에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 4주차에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 2주차에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성한다. 일 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 약 7.5 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 고체 상태 형태를 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 고체 상태 형태는 1일 1회 연장 방출 제형 내에 존재한다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 결정질 수화물이다. 일 구현예에서, 결정질 수화물은 유리염기 수화물 B형이다. 일 구현예에서, 결정질 수화물은 유리염기 수화물 C형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 결정질 무수물이다. 일 구현예에서, 결정질 무수물은 유리염기 무수물 D형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물이다.

[0883] 일 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 대상체에 약 15 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대상체에 약 15 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함하며, 대상체는 하나 이상의 DMARD에 대해 부적절한 반응 또는 불내성을 가지며, 대상체 치료 12주차에 ACR20 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 8주차에 ACR20 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 6주차에 ACR20 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 4주차에 ACR20 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 2주차에 ACR20 반응을 달성한다. 일 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 대상체에 약 15 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대상체에 약 15 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함하며, 대상체는 하나 이상의 DMARD에 대해 부적절한 반응 또는 불내성을 가지며, 대상체는 치료 12주차에 ACR50 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 8주차에 ACR50 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 6주차에 ACR50 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 4주차에 ACR50 반응을 달성한다. 일 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 대상체에 약 15 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대상체에 약 15 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함하며, 대상체는 하나 이상의 DMARD에 대해 부적절한 반응 또는 불내성을 가지며, 대상체는 치료 12주차에 ACR70 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 8주차에 ACR70 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 6주차에 ACR70 반응을 달성한다. 일 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 대상체에 약 15 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대상체에 약 15 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함하고, 대상체는 하나 이상의 DMARD에 대해 부적절한 반응 또는 불내성을 가지며, 대상체는 치료 12주차에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 8주차에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 6주차에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 4주차에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 2주차에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성한다. 일 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 약 15 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 고체 상태 형태를 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 고체 상태 형태는 1일 1회 연장 방출 제형 내에 존재한다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 결정질 수화물이다. 일 구현예에서, 결정질 수화물은 유리염기 수화물 B형이다. 일 구현예에서, 결정질 수화물은 유리염기 수화물 C형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 결정질 무수물이다. 일 구현예에서, 결정질 무수물은 유리염기 무수물 D형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물이다.

[0884] 일 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 대상체에 약 24 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합

물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대상체에 약 24 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함하고, 대상체는 하나 이상의 DMARD에 대해 부적절한 반응 또는 불내성을 가지며, 대상체 치료 12주차에 ACR20 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 8주차에 ACR20 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 6주차에 ACR20 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 4주차에 ACR20 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 2주차에 ACR20 반응을 달성한다. 일 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 대상체에 약 24 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대상체에 약 24 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함하고, 대상체는 하나 이상의 DMARD에 대해 부적절한 반응 또는 불내성을 가지며, 대상체는 치료 12주차에 ACR50 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 8주차에 ACR50 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 6주차에 ACR50 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 4주차에 ACR50 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 2주차에 ACR50 반응을 달성한다. 일 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 대상체에 약 24 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대상체에 약 24 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함하고, 대상체는 하나 이상의 DMARD에 대해 부적절한 반응 또는 불내성을 가지며, 대상체는 치료 12주차에 ACR70 반응을 달성한다. 일 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 대상체에 약 24 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대상체에 약 24 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함하고, 대상체는 하나 이상의 DMARD에 대해 부적절한 반응 또는 불내성을 가지며, 대상체는 치료 12주차에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 8주차에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 6주차에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 4주차에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 2주차에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성한다. 일 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 약 24 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 고체 상태 형태를 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 고체 상태 형태는 1일 1회 연장 방출 제형 내에 존재한다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 결정질 수화물이다. 일 구현예에서, 결정질 수화물은 유리염기 수화물 B형이다. 일 구현예에서, 결정질 수화물은 유리염기 수화물 C형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 결정질 무수물이다. 일 구현예에서, 결정질 무수물은 유리염기 무수물 D형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물이다.

[0885] 일 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 대상체에 약 30 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대상체에 약 30 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함하고, 대상체는 하나 이상의 DMARD에 대해 부적절한 반응 또는 불내성을 가지며, 대상체 치료 12주차에 ACR20 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 8주차에 ACR20 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 6주차에 ACR20 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 4주차에 ACR20 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 2주차에 ACR20 반응을 달성한다. 일 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 대상체에 약 30 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대상체에 약 30 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함하고, 대상체는 하나 이상의 DMARD에 대해 부적절한 반응 또는 불내성을 가지며, 대상체는 치료 12주차에 ACR50 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 8주차에 ACR50 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 6주차에 ACR50 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 4주차에 ACR50 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 2주차에 ACR50 반응을 달성한다. 일 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 대상체에 약 30 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대상체에 약 30 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함하고, 대상체는 하나 이상의 DMARD에 대해 부적절한 반응 또는 불내성을 가지며, 대상체는 치료 12주차에 ACR70 반응을 달성한다. 일 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 대상체에 약 30 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1(유리염기), 또는 그의

약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대상체에 약 30 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함하고, 대상체는 하나 이상의 DMARD에 대해 부적절한 반응 또는 불내성을 가지며, 대상체는 치료 12주차에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 8주차에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 6주차에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 4주차에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 2주차에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성한다. 일 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 약 30 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 고체 상태 형태를 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 고체 상태 형태는 1일 1회 연장 방출 제형 내에 존재한다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 결정질 수화물이다. 일 구현예에서, 결정질 수화물은 유리염기 수화물 B형이다. 일 구현예에서, 결정질 수화물은 유리염기 수화물 C형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 결정질 무수물이다. 일 구현예에서, 결정질 무수물은 유리염기 무수물 D형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물이다.

[0886] 일 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 대상체에 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대상체에 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함하고, 대상체는 하나 이상의 DMARD에 대해 부적절한 반응 또는 불내성을 가지며, 대상체 치료 12주차에 ACR20 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 8주차에 ACR20 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 6주차에 ACR20 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 4주차에 ACR20 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 2주차에 ACR20 반응을 달성한다. 일 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 대상체에 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대상체에 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함하고, 대상체는 하나 이상의 DMARD에 대해 부적절한 반응 또는 불내성을 가지며, 대상체는 치료 12주차에 ACR50 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 8주차에 ACR50 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 6주차에 ACR50 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 4주차에 ACR50 반응을 달성한다. 일 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 대상체에 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대상체에 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함하고, 대상체는 하나 이상의 DMARD에 대해 부적절한 반응 또는 불내성을 가지며, 대상체는 치료 12주차에 ACR70 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 8주차에 ACR70 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 6주차에 ACR70 반응을 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 4주차에 ACR70 반응을 달성한다. 일 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 대상체에 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대상체에 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함하고, 대상체는 하나 이상의 DMARD에 대해 부적절한 반응 또는 불내성을 가지며, 대상체는 치료 12주차에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 8주차에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 6주차에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 4주차에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 2주차에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성한다. 일 구현예에서, 이러한 방법 또는 용도는 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 고체 상태 형태를 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 고체 상태 형태는 1일 1회 연장 방출 제형 내에 존재한다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 결정질 수화물이다. 일 구현예에서, 결정질 수화물은 유리염기 수화물 B형이다. 일 구현예에서, 결정질 수화물은 유리염기 수화물 C형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 결정질 무수물이다. 일 구현예에서, 결정질 무수물은 유리염기 무수물 D형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물이다.

[0887] 또 다른 구현예에서, 성인 대상체는 또한 본 명세서에 기재된 바와 같은 조합 치료법에서 csDMARD 또는 bDMARD가 투여된다. 특정 구현예에서, DMARD는 MTX이다. 특정 구현예에서, 조합 치료법을 받은 성인 대상체는 치료 후 기준선에 비교하여, ACR20 반응, ACR50 반응, ACR70 반응, 및/또는 DAS28(CRP)의 저하를 달성한다. 특정 구현예에서, 조합 치료법을 받은 성인 대상체는 치료 12주차 및/또는 치료 8주차 및/또는 치료 6주차 및/또는 치료 4

주차 및/또는 치료 2주차에 기준선에 비교하여, ACR20 반응, ACR50 반응, ACR70 반응, 및/또는 DAS28(CRP)의 저하를 달성한다. 일 구현예에서, 이러한 조합 치료를 받는 성인 대상체는 약 7.5 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대상체에 약 7.5 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태가 투여된다. 일 구현예에서, 이러한 조합 치료를 받는 성인 대상체는 약 15 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대상체에 약 15 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태가 투여된다. 일 구현예에서, 이러한 조합 치료를 받는 성인 대상체는 약 30 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대상체에 약 30 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태가 투여된다. 일 구현예에서, 이러한 조합 치료를 받는 성인 대상체는 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대상체에 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태가 투여된다. 일 구현예에서, 이러한 방법은 약 7.5 mg 또는 약 15 mg 또는 약 30 mg 또는 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 고체 상태 형태를 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 고체 상태 형태는 1일 1회 연장 방출 제형 내에 존재한다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 결정질 수화물이다. 일 구현예에서, 결정질 수화물은 유리염기 수화물 B형이다. 일 구현예에서, 결정질 수화물은 유리염기 수화물 C형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 결정질 무수물이다. 일 구현예에서, 결정질 무수물은 유리염기 무수물 D형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물이다.

[0888] 또 다른 구현예에서, 본 명세서에 기재된 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염을 갖는 성인 대상체의 임의의 치료법은 골 미란, 연골 미란, 염증 및 맥관질로 이루어진 군으로부터 선택되는 증상 중 적어도 하나를 경감시키는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 또 다른 구현예에서, 관절염은 관절의 염좌, 부종, 관절의 변형, 굴곡시 강직 및 중증의 운동 손상으로 이루어진 군으로부터 선택되는 증상 중 적어도 하나를 경감시킴으로써, 추가로 치료된다.

[0889] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 류머티스 관절염과 관련된 구조적 손상을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 성인 대상체, 특히 인간 대상체에서, 류머티스 관절염과 관련된 구조적 손상의 치료법에 관한 것이다. 이러한 방법은 성인 대상체의 구조적 손상을 억제하거나, 완화하기 위해, 대상체에 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태(예를 들어, 결정질 수화물 또는 결정질 무수물)의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 이러한 방법은 성인 대상체의 구조적 손상을 억제하거나, 완화하기 위해, 대상체에 약 7.5 mg 또는 약 15 mg 또는 약 30 mg 또는 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)/일의 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대상체에 약 7.5 mg 또는 약 15 mg 또는 약 30 mg 또는 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 이러한 방법은 성인 대상체의 구조적 손상을 억제하거나, 완화하기 위해, 대상체에 약 7.5 mg 또는 약 15 mg 또는 약 30 mg 또는 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태는 대상체에 경구로 QD(1일 1회)로 투여된다. 일 구현예에서, 구조적 손상은 방사선 사진에 의해 측정되는 바와 같은 골 및/또는 연골의 손실, 골 미란, 관절 간격 협착 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 구조적 손상이 적어도 20%, 또는 적어도 25%, 또는 적어도 30%, 또는 적어도 50%만큼 감소하는 경우, 구조적 손상은 억제되거나, 완화된다. 다른 구현예에서, 방사선 사진상 구조적 손상이 추가로 진행되지 않은 경우, 구조적 손상은 억제되거나, 완화된다. 특정 구현예에서, 구조적 관절 손상은 방사선 사진으로 평가될 수 있으며, 예를 들어, 기준선과 비교하여, 12주차의 총 샤프 점수(TSS) 및 그의 성분, 미란 점수 및 관절 간격 협착(JSN) 점수의 변화로서 표시된다. 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 류머티스 관절염을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 성인 대상체, 특히 인간 대상체에서 류머티스 관절염과 관련된 구조적 손상의 치료에서의 용도를 위한 본 개시내용에 기재된 바와 같은 화합물 1의 고체 상태 형태(및, 특히 결정질 수화물)에 관한 것이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 결정질 수화물이다. 일 구현예에서, 결정질 수화물은 유리염기 수화물 B형이다. 일 구현예에서, 결정질 수화물은 반수화물이다. 일 구현예에서, 반수화물은 유리염기 수화물 C형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 결정질 무수물이다. 일 구현예에서, 결정질 무수물은 유리염기 무수물 D형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물

이다. 일 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 1일 1회 연장 방출 제형 내에 존재한다. 일 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 1일 1회 연장 방출 제형 내에 존재하며, 이러한 제형은 약 7.5 mg 또는 약 15 mg 또는 약 30 mg 또는 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1(유리염기 당량)을 경구로 QD(1일 1회)로 전달한다.

[0890] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 류머티스 관절염과 관련된 구조적 손상을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 성인 대상체, 특히 인간 대상체에서, 류머티스 관절염과 관련된 구조적 손상의 치료에서의 용도를 위한 것으로, 성인 대상체의 구조적 손상을 억제하거나, 완화하기 위한 본 개시내용에 기재된 바와 같은 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태(예를 들어, 결정질 수화물 또는 결정질 무수물)에 관한 것이고, 이러한 용도는 대상체에 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 결정질 수화물이다. 일 구현예에서, 결정질 수화물은 유리염기 수화물 B형이다. 일 구현예에서, 결정질 수화물은 반수화물이다. 일 구현예에서, 반수화물은 유리염기 수화물 C형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 결정질 무수물이다. 일 구현예에서, 결정질 무수물은 유리염기 무수물 D형이다. 일 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태는 1일 1회 연장 방출 제형 내에 존재한다. 일 구현예에서, 이러한 제형은 약 7.5 mg 또는 약 15 mg 또는 약 30 mg 또는 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1(유리염기 당량) 또는 화합물 1의 고체 상태 형태를 경구로 QD(1일 1회)로 전달한다.

[0891] 일 구현예에서, 본 개시내용은 류머티스 관절염과 관련된 구조적 손상을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 성인 대상체, 특히 인간 대상체에서, 류머티스 관절염과 관련된 구조적 손상의 치료법에 관한 것이고, 이러한 방법은 성인 대상체의 구조적 손상을 억제하거나, 완화하기 위해, 대상체에 약 7.5 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)/일의 화합물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대상체에 약 7.5 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 이러한 방법은 대상체에 약 7.5 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)/일의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 류머티스 관절염과 관련된 구조적 손상을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 성인 대상체, 특히 인간 대상체에서, 류머티스 관절염과 관련된 구조적 손상의 치료에서의 용도를 위한 것으로, 성인 대상체의 구조적 손상을 억제하거나, 완화하기 위한 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태에 관한 것이고, 이러한 용도는 대상체에 약 7.5 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 결정질 수화물이다. 일 구현예에서, 결정질 수화물은 유리염기 수화물 B형이다. 일 구현예에서, 결정질 수화물은 유리염기 수화물 C형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 결정질 무수물이다. 일 구현예에서, 결정질 무수물은 유리염기 무수물 D형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물이다. 일 구현예에서, 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태는 경구로 QD(1일 1회)로 투여된다. 일 구현예에서, 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태는 1일 1회 연장 방출 제형 내에 존재한다. 일 구현예에서, 구조적 손상은 방사선 사진에 의해 측정되는 바와 같은 골 및/또는 연골의 손실, 골 미란, 관절 간격 협착 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0892] 일 구현예에서, 본 개시내용은 류머티스 관절염과 관련된 구조적 손상을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 성인 대상체, 특히 인간 대상체에서, 류머티스 관절염과 관련된 구조적 손상의 치료법에 관한 것이고, 이러한 방법은 성인 대상체의 구조적 손상을 억제하거나, 완화하기 위해, 대상체에 약 15 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)/일의 화합물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대상체에 약 15 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 이러한 방법은 대상체에 약 15 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)/일의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 류머티스 관절염과 관련된 구조적 손상을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 성인 대상체, 특히 인간 대상체에서, 류머티스 관절염과 관련된 구조적 손상의 치료에서의 용도를 위한 것으로, 성인 대상체의 구조적 손상을 억제하거나, 완화하기 위한 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태에 고나한 것이고, 이러한 용도는 대상체에 약 15 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는

단계를 포함한다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 결정질 수화물이다. 일 구현예에서, 결정질 수화물은 유리염기 수화물 B형이다. 일 구현예에서, 결정질 수화물은 유리염기 수화물 C형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 결정질 무수물이다. 일 구현예에서, 결정질 무수물은 유리염기 무수물 D형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물이다. 일 구현예에서, 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태는 경구로 QD(1일 1회)로 투여된다. 일 구현예에서, 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태는 1일 1회 연장 방출 제형 내에 존재한다. 일 구현예에서, 구조적 손상은 방사선 사진에 의해 측정되는 바와 같은 골 및/또는 연골의 손실, 골 미란, 관절 간격 협착 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0893] 일 구현예에서, 본 개시내용은 류머티스 관절염과 관련된 구조적 손상을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 성인 대상체, 특히 인간 대상체에서, 류머티스 관절염과 관련된 구조적 손상의 치료법에 관한 것이며, 이러한 방법은 성인 대상체의 구조적 손상을 억제하거나, 완화하기 위해, 대상체에 약 30 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)/일의 화합물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대상체에 약 30 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 이러한 방법은 대상체에 약 30 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)/일의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 류머티스 관절염과 관련된 구조적 손상을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 성인 대상체, 특히 인간 대상체에서, 류머티스 관절염과 관련된 구조적 손상의 치료에서의 용도를 위한 것으로, 성인 대상체의 구조적 손상을 억제하거나, 완화하기 위한 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태에 관한 것이며, 이러한 용도는 대상체에 약 30 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 결정질 수화물이다. 일 구현예에서, 결정질 수화물은 유리염기 수화물 B형이다. 일 구현예에서, 결정질 수화물은 유리염기 수화물 C형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 결정질 무수물이다. 일 구현예에서, 결정질 무수물은 유리염기 무수물 D형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물이다. 일 구현예에서, 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태는 경구로 QD(1일 1회)로 투여된다. 일 구현예에서, 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태는 1일 1회 연장 방출 제형 내에 존재한다. 일 구현예에서, 구조적 손상은 방사선 사진에 의해 측정되는 바와 같은 골 및/또는 연골의 손실, 골 미란, 관절 간격 협착 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0894] 일 구현예에서, 본 개시내용은 류머티스 관절염과 관련된 구조적 손상을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 성인 대상체, 특히 인간 대상체에서, 류머티스 관절염과 관련된 구조적 손상의 치료법에 관한 것이며, 이러한 방법은 성인 대상체의 구조적 손상을 억제하거나, 완화하기 위해, 대상체에 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)/일의 화합물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대상체에 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 이러한 방법은 대상체에 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)/일의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 류머티스 관절염과 관련된 구조적 손상을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 성인 대상체, 특히 인간 대상체에서, 류머티스 관절염과 관련된 구조적 손상의 치료에서의 용도를 위한 것으로, 성인 대상체의 구조적 손상을 억제하거나, 완화하기 위한 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태에 관한 것이며, 이러한 용도는 대상체에 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 결정질 수화물이다. 일 구현예에서, 결정질 수화물은 유리염기 수화물 B형이다. 일 구현예에서, 결정질 수화물은 유리염기 수화물 C형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 결정질 무수물이다. 일 구현예에서, 결정질 무수물은 유리염기 무수물 D형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물이다. 일 구현예에서, 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태는 경구로 QD(1일 1회)로 투여된다. 일 구현예에서, 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태는 1일 1회 연장 방출 제형 내에 존재한다. 일 구현예에서, 구조적 손상은 방사선 사진에 의해 측정되는 바와 같은 골 및/또는 연골의 손실, 골 미란, 관절 간격 협착 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0895] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 성인 대상체, 특히 인간 대상체에서 류머티스 관절염의 징후 및 증상을 감소시키는 방법에 관한 것이다.

이러한 방법은 대상체에 본 명세서에 기재된 바와 같은 화합물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태(예를 들어, 결정질 수화물 또는 결정질 무수물)의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 이러한 방법은 대상체에 약 7.5 mg 또는 약 15 mg 또는 약 30 mg 또는 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)/일의 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대상체에 약 7.5 mg 또는 약 15 mg 또는 약 30 mg 또는 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 이러한 방법은 대상체에 약 7.5 mg 또는 약 15 mg 또는 약 30 mg 또는 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태는 대상체에 경구로 QD(1일 1회)로 투여된다. 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 성인 대상체, 특히 인간 대상체에서 류머티스 관절염의 징후 및 증상을 감소시키는 데 있어서의 용도를 위한 본 개시내용에 기재된 바와 같은 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태(및, 특히 결정질 수화물)에 관한 것이며, 이러한 용도는 대상체에 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태(및, 특히 결정질 수화물)의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태는 1일 1회 연장 방출 제형 내에 존재한다. 일 구현예에서, 이러한 제형은 약 7.5 mg 또는 약 15 mg 또는 약 30 mg 또는 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1(유리염기 당량) 또는 화합물 1의 고체 상태 형태를 대상체에 경구로 QD(1일 1회)로 전달한다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 결정질 수화물이다. 일 구현예에서, 결정질 수화물은 유리염기 수화물 B형이다. 일 구현예에서, 결정질 수화물은 유리염기 수화물 C형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 결정질 무수물이다. 일 구현예에서, 결정질 무수물은 유리염기 무수물 D형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물이다.

[0896] 일 구현예에서, 본 개시내용은 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 성인 대상체, 특히 인간 대상체에서 류머티스 관절염의 징후 및 증상을 감소시키는 방법에 관한 것이며, 이러한 방법은 대상체에 약 7.5 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)/일의 화합물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대상체에 약 7.5 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 이러한 방법은 대상체에 약 7.5 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)/일의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 성인 대상체, 특히 인간 대상체에서 류머티스 관절염의 징후 및 증상을 감소시키는 데 있어서의 용도를 위한 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태에 관한 것이며, 이러한 용도는 대상체에 약 7.5 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 결정질 수화물이다. 일 구현예에서, 결정질 수화물은 유리염기 수화물 B형이다. 일 구현예에서, 결정질 수화물은 반수화물이다. 일 구현예에서, 반수화물은 유리염기 수화물 C형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 결정질 무수물이다. 일 구현예에서, 결정질 무수물은 유리염기 무수물 D형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물이다. 일 구현예에서, 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태는 경구로 QD(1일 1회)로 투여된다. 일 구현예에서, 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태는 1일 1회 연장 방출 제형 내에 존재한다. 일 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태는 1일 1회 연장 방출 제형 내에 존재하며, 이러한 제형은 대상체에 약 7.5 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1(유리염기 당량) 또는 화합물 1의 고체 상태 형태를 경구로 QD(1일 1회)로 전달한다.

[0897] 일 구현예에서, 본 개시내용은 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 성인 대상체, 특히 인간 대상체에서 류머티스 관절염의 징후 및 증상을 감소시키는 방법에 관한 것이며, 이러한 방법은 대상체에 약 15 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)/일의 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대상체에 약 15 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 이러한 방법은 대상체에 약 15 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)/일의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 중등도 내지 중증의 활동성 류머

티스 관절염을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 성인 대상체, 특히 인간 대상체에서 류머티스 관절염의 징후 및 증상을 감소시키는 데 있어서의 용도를 위한 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태에 관한 것이며, 이러한 용도는 대상체에, 약 15 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 결정질 수화물이다. 일 구현예에서, 결정질 수화물은 반수화물이다. 일 구현예에서, 반수화물은 유리염기 수화물 C형이다. 일 구현예에서, 결정질 수화물은 유리염기 수화물 B형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 결정질 무수물이다. 일 구현예에서, 결정질 무수물은 유리염기 무수물 D형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물이다. 일 구현예에서, 화합물 1 유리염기 또는 화합물 1의 고체 상태 형태는 경구로 QD(1일 1회)로 투여된다. 일 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태는 1일 1회 연장 방출 제형 내에 존재한다. 일 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태는 1일 1회 연장 방출 제형 내에 존재하며, 이러한 제형은 대상체에 약 15 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1(유리염기 당량) 또는 화합물 1의 고체 상태 형태를 경구로 QD(1일 1회)로 전달한다.

[0898] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 성인 대상체, 특히 인간 대상체에서 류머티스 관절염의 징후 및 증상을 감소시키는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 대상체에 약 30 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)/일의 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대상체에 약 30 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 이러한 방법은 대상체에 약 30 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)/일의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 성인 대상체, 특히 인간 대상체에서 류머티스 관절염의 징후 및 증상을 감소시키는 데 있어서의 용도를 위한 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태에 관한 것이며, 이러한 용도는 대상체에 약 30 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 결정질 수화물이다. 일 구현예에서, 결정질 수화물은 반수화물이다. 일 구현예에서, 반수화물은 유리염기 수화물 C형이다. 일 구현예에서, 결정질 수화물은 유리염기 수화물 B형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 결정질 무수물이다. 일 구현예에서, 결정질 무수물은 유리염기 무수물 D형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물이다. 일 구현예에서, 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태는 경구로 QD(1일 1회)로 투여된다. 일 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 결정질 수화물은 1일 1회 연장 방출 제형 내에 존재한다. 일 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태는 1일 1회 연장 방출 제형 내에 존재하며, 이러한 제형은 대상체에 약 30 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1(유리염기 당량) 또는 화합물 1의 고체 상태 형태를 경구로 QD(1일 1회)로 전달된다.

[0899] 일 구현예에서, 본 개시내용은 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 성인 대상체, 특히 인간 대상체에서 류머티스 관절염의 징후 및 증상을 감소시키는 방법에 관한 것이며, 이러한 방법은 대상체에 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)/일의 화합물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대상체에 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 이러한 방법은 대상체에 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)/일의 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 성인 대상체, 특히 인간 대상체에서 류머티스 관절염의 징후 및 증상을 감소시키는 데에 있어서의 용도를 위한 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태에 관한 것이며, 이러한 용도는 대상체에 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태를 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 결정질 수화물이다. 일 구현예에서, 결정질 수화물은 유리염기 수화물 B형이다. 일 구현예에서, 결정질 수화물은 반수화물이다. 일 구현예에서, 반수화물은 유리염기 수화물 C형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 결정질 무수물이다. 일 구현예에서, 결정질 무수물은 유리염기 무수물 D형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물이다. 일 구현예에서, 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태는 경구로 QD(1일 1회)로 투여된다.

일 구현예에서, 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태는 1일 1회 연장 방출 제형 내에 존재한다. 일 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태는 1일 1회 연장 방출 제형 내에 존재하며, 이러한 제형은 대상체에 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1(유리염기 당량) 또는 화합물 1의 고체 상태 형태를 경구로 QD(1일 1회)로 전달된다.

[0900] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 류머티스 관절염을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 성인 대상체, 특히 인간 대상체에서 류머티스 관절염의 징후 및 증상을 감소시키는 데에 있어서의 용도를 위한 본 개시내용에 기재된 바와 같은 화합물 1의 고체 상태 형태(및, 특히 결정질 수화물)에 관한 것이다.

[0901] 또 다른 구현예에서, 본 명세서에 기재된 류머티스 관절염의 징후 및 증상을 감소시키는 임의의 방법은 골미란, 연골 미란, 염증 및 맥관질로 이루어진 군으로부터 선택되는 증상 중 적어도 하나를 경감시키는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 또 다른 구현예에서, 관절염은 관절의 염좌, 부종, 관절의 변형, 굴곡시 강직 및 중증의 운동 손상으로 이루어진 군으로부터 선택되는 증상 중 적어도 하나를 경감시킴으로써, 추가로 치료된다.

[0902] 또 다른 구현예에서, 본 명세서에 제시된 임의의 방법에서 사용되는 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 및/또는 화합물 1의 고체 상태 형태는 1일 1회 연장 방출 고체 경구 투여형으로 대상체에 투여될 수 있다. 특히, 일 구현예에서, 이러한 방법은 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태 및 실질적으로 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태의 방출의 변형의 원인이 되는 약제학적으로 허용 가능한 중합체성 담체를 포함하는 연장 방출(예를 들어, 변형 방출) 고체 경구 투여형을 대상체에 1일 1회 투여하는 단계를 포함한다. 일 양태에서, 이러한 투여형은 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태의 방출을 이러한 투여형의 사용 환경으로의 진입 후 약 4시간 내지 약 24시간 동안 지속시킨다. 일 구현예에서, 이러한 투여형은 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 4시간의 통과 후 약 60% 이하의 방출률을 갖는다. 용어 "사용 환경으로의 진입"은 이러한 투여형과 투여되는 대상체의 위액의 접촉을 지칭한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "방출률"은 일정한 기간 및 구체적 조건하에 방출되는, 투여형 내의 활성 구성분(예를 들어, 화합물 1 또는 화합물 1의 고체 상태 형태)의 백분율을 지칭한다. 일 구현예에서, 투여형은 약 7.5 mg 또는 약 15 mg 또는 약 30 mg 또는 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대상체에 약 7.5 mg 또는 약 15 mg 또는 약 30 mg 또는 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 고체 상태 형태를 포함한다. 일 구현예에서, 투여형은 약 7.5 mg 또는 약 15 mg 또는 약 30 mg 또는 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)/일의 화합물 1의 고체 상태 형태를 포함한다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 B형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 C형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 무수물 D형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물이다. 일 구현예에서, 약제학적으로 허용 가능한 중합체성 담체는 본 명세서에 제시된 바와 같은 방출 제어 중합체이다.

[0903] 따라서, 일 양태에서, 이러한 투여형은 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태의 방출을 약 4시간 내지 약 24시간 동안 지속시킨다. 일 구현예에서, 이러한 투여형은 사용 환경으로의 진입 후 약 1시간의 통과 후 약 25% 이하, 또는 약 10% 내지 약 25%, 또는 약 15% 내지 약 20%, 또는 약 20%의 방출률로 활성 구성분(즉, 화합물 1 또는 화합물 1의 고체 상태 형태)을 방출시킨다. 일 구현예에서, 이러한 투여형은 사용 환경으로의 진입 후 약 2시간의 통과 후 약 40% 이하, 또는 약 20% 내지 약 40%, 또는 약 25% 내지 약 35%의 방출률로 활성 구성분을 방출시킨다. 일 구현예에서, 이러한 투여형은 사용 환경으로의 진입 후 약 4시간의 통과 후 약 60% 이하, 또는 약 30% 내지 약 60%, 또는 약 40% 내지 약 60%, 또는 약 45% 내지 약 55%의 방출률로 활성 구성분을 방출시킨다. 일 구현예에서, 이러한 투여형은 사용 환경으로의 진입 후 약 6시간의 통과 후 약 70% 이하 또는 약 40% 내지 약 70%, 또는 약 55% 내지 약 70%의 방출률로 활성 구성분을 방출시킨다. 일 구현예에서, 이러한 투여형은 사용 환경으로의 진입 후 약 6시간의 통과 후 약 80% 이하 또는 약 55% 내지 약 80%, 또는 약 60% 내지 약 80%의 방출률로 활성 구성분을 방출시킨다. 일 구현예에서, 이러한 투여형은 사용 환경으로의 진입 후 약 8시간의 통과 후 약 80% 이하, 또는 약 50% 이상, 또는 약 60% 이상, 또는 약 70% 이상, 또는 약 75% 이상, 또는 약 50% 내지 약 80%, 또는 약 60% 내지 약 80%, 또는 약 65% 내지 약 80%의 방출률로 활성 구성분을 방출시킨다. 일 구현예에서, 이러한 투여형은 사용 환경으로의 진입 후 약 10시간의 통과 후 약 55% 이상, 또는 약 60% 이상 또는 약 70% 이상, 또는 약 80% 이상, 또는 약 85% 이상, 또는 약 55% 내지 약 90%, 또는 약 70% 내지 약 90%의 방출률로 활성 구성분을 방출시킨다. 일 구현예에서, 이

러한 투여형은 사용 환경으로의 진입 후 약 16시간의 통과 후 약 65% 이상, 또는 약 70% 이상, 또는 약 80% 이상, 또는 약 90% 이상, 또는 약 65% 내지 약 99%, 또는 약 80% 내지 약 99%, 또는 약 90% 내지 약 99%의 방출률로 활성 구성분을 방출시킨다. 일 구현예에서, 이러한 투여형은 사용 환경으로의 진입 후 약 20시간의 통과 후 약 70% 이상, 또는 약 80% 이상, 또는 약 90% 이상, 또는 약 70% 내지 100%, 또는 약 80% 내지 100%의 방출률로 활성 구성분을 방출시킨다. 일 양태에서, 이러한 투여형은 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 4시간의 통과 후 약 60% 이하, 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 8시간의 통과 후 약 50% 내지 약 80%, 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 10시간의 통과 후 약 55% 내지 약 90% 및 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 20시간의 통과 후 약 70% 내지 100%의 방출률을 갖는다.

[0904] 일 구현예에서, 본 개시내용은 류머티스 관절염, 소아 특발성 관절염, 크론병, 궤양성 대장염, 건선, 판상 건선, 손톱 건선, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 원형 탈모증, 화농성한선염, 아토피성 피부염 및 전신홍반루프스로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환의 치료법에 관한 것이고, 이러한 방법은 약 7.5 mg, 또는 약 15 mg, 또는 약 30 mg, 또는 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 대상체에 전달하기에 충분한 양의 약 7.5 mg 또는 약 15 mg 또는 약 30 mg 또는 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태 및 실질적으로 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태의 방출의 변형의 원인이 되는 약제학적으로 허용 가능한 중합체성 담체를 포함하는 연장 방출 고체 경구 투여형을 이러한 질환을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체에 1일 1회 투여하는 단계를 포함하고, 이러한 투여형은 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태의 방출을 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 4 내지 약 24시간 동안 지속시키며, 이러한 투여형은 상기 사용 환경으로의 상기 진입 후 약 4시간의 통과 후, 약 60% 이하의 방출률을 갖는다. 일 구현예에서, 이러한 투여형은 약 7.5 mg 또는 약 15 mg 또는 약 30 mg 또는 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1의 고체 상태 형태를 포함한다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 B형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 C형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 무수물 D형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물이다. 일 구현예에서, 이러한 투여형은 추가로 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 8시간의 통과 후 약 50% 내지 약 80%, 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 10시간의 통과 후 약 55% 내지 약 90%, 및/또는 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 20시간의 통과 후 약 70% 내지 100%의 방출률을 갖는다.

[0905] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 류머티스 관절염, 소아 특발성 관절염, 크론병, 궤양성 대장염, 건선, 판상 건선, 손톱 건선, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 원형 탈모증, 화농성한선염, 아토피성 피부염 및 전신홍반루프스로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환의 치료에서의 용도를 위한 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태를 포함하는 연장 방출 고체 경구 투여형에 관한 것이고, 이러한 용도는 이러한 질환을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체에 이러한 연장 방출 고체 경구 투여형을 1일 1회 투여하는 단계를 포함하고, 이러한 고체 투여형은 대상체에 약 7.5 mg, 또는 약 15 mg, 또는 약 30 mg, 또는 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 약 7.5 mg 또는 약 15 mg 또는 약 30 mg 또는 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기, 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태 및 실질적으로 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태의 방출의 변형의 원인이 되는 약제학적으로 허용 가능한 중합체성 담체를 포함하고, 이러한 투여형은 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태의 방출을 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 4 내지 약 24시간 동안 지속시키고, 이러한 투여형은 상기 사용 환경으로의 상기 진입 후 약 4시간의 통과 후 약 60% 이하의 방출률을 갖는다. 일 구현예에서, 투여형은 약 7.5 mg 또는 약 15 mg 또는 약 30 mg 또는 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1의 고체 상태 형태를 포함한다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 B형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 C형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 무수물 D형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물이다. 일 구현예에서, 이러한 투여형은 추가로 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 8시간의 통과 후 약 50% 내지 약 80%, 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 10시간의 통과 후 약 55% 내지 약 90%, 및/또는 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 20시간의 통과 후 약 70% 내지 100%의 방출률을 갖는다.

[0906] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염을 갖는 성인 대상체의 치료법에 관한 것이고, 이러한 방법은 류머티스 관절염을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체, 특히 인간 대상체에, 약 7.5 mg, 또는 약 15 mg, 또는 약 30 mg, 또는 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의

화합물 1 유리염기 당량을 대상체에 전달하기에 충분한 양의 약 7.5 mg, 또는 약 15 mg, 또는 약 30 mg, 또는 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태 및 실질적으로 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태의 방출의 변형의 원인이 되는 약제학적으로 허용 가능한 중합체성 담체를 포함하는 연장 방출 고체 경구 투여형을 1일 1회 투여하는 단계를 포함하고, 이러한 투여형은 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태의 방출을 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 4 내지 약 24시간 동안 지속시키고, 이러한 투여형은 상기 사용 환경으로의 상기 진입 후 약 4시간의 통과 후 약 60% 이하의 방출률을 갖는다. 일 구현예에서, 이러한 투여형은 약 7.5 mg 또는 약 15 mg 또는 약 30 mg 또는 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1의 고체 상태 형태를 포함한다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 B형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 C형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 무수물 D형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물이다. 일 구현예에서, 이러한 투여형은 추가로 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 8시간의 통과 후 약 50% 내지 약 80%, 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 10시간의 통과 후 약 55% 내지 약 90%, 및/또는 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 20시간의 통과 후 약 70% 내지 100%의 방출률을 갖는다. 일 구현예에서, 대상체는 치료 전에 적어도 6개의 부종이 있는 관절, 적어도 6개의 압통이 있는 관절 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 증상을 갖는다.

[0907] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염을 갖는 성인 대상체의 치료에서의 용도를 위한 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태를 포함하는 연장 방출 고체 경구 투여형에 관한 것이고, 이러한 용도는 이러한 대상체, 특히 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체에 연장 방출 고체 경구 투여형을 1일 1회 투여하는 단계를 포함하고, 이러한 고체 투여형은 대상체에 약 7.5 mg, 또는 약 15 mg, 또는 약 30 mg, 또는 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 약 7.5 mg 또는 약 15 mg 또는 약 30 mg 또는 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 화합물 1의 고체 상태 형태 및 실질적으로 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태의 방출의 변형의 원인이 되는 약제학적으로 허용 가능한 중합체성 담체를 포함하고, 이러한 투여형은 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태의 방출을 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 4 내지 약 24시간 동안 지속시키고, 이러한 투여형은 상기 사용 환경으로의 상기 진입 후 약 4시간의 통과 후 약 60% 이하의 방출률을 갖는다. 일 구현예에서, 이러한 투여형은 약 7.5 mg 또는 약 15 mg 또는 약 30 mg 또는 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1의 고체 상태 형태를 포함한다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 B형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 C형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 무수물 D형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물이다. 일 구현예에서, 이러한 투여형은 추가로 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 8시간의 통과 후 약 50% 내지 약 80%, 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 10시간의 통과 후 약 55% 내지 약 90%, 및/또는 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 20시간의 통과 후 약 70% 내지 100%의 방출률을 갖는다. 일 구현예에서, 대상체는 치료 전에 적어도 6개의 부종이 있는 관절, 적어도 6개의 압통이 있는 관절 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 증상을 갖는다.

[0908] 일 구현예에서, 본 개시내용은 성인 대상체에서 류머티스 관절염과 관련된 구조적 손상의 치료법에 관한 것이고, 이러한 방법은 류머티스 관절염을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체, 특히 인간 대상체에, 약 7.5 mg, 또는 약 15 mg, 또는 약 30 mg, 또는 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 당량을 대상체에 전달하기에 충분한 양의 약 7.5 mg, 또는 약 15 mg, 또는 약 30 mg, 또는 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태 및 실질적으로 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태의 방출의 변형의 원인이 되는 약제학적으로 허용 가능한 중합체성 담체를 포함하는 연장 방출 고체 경구 투여형을 1일 1회 투여하는 단계를 포함하고, 이러한 투여형은 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태의 방출을 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 4 내지 약 24시간 동안 지속시키고, 이러한 투여형은 상기 사용 환경으로의 상기 진입 후 약 4시간의 통과 후 약 60% 이하의 방출률을 갖는다. 일 구현예에서, 이러한 투여형은 약 7.5 mg 또는 약 15 mg 또는 약 30 mg 또는 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1의 고체 상태 형태를 포함한다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 B형이다. 일 구현예에서, 고

체 상태 형태는 유리염기 수화물 C형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 무수물 D형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물이다. 일 구현예에서, 이러한 투여형은 추가로 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 8시간의 통과 후 약 50% 내지 약 80%, 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 10시간의 통과 후 약 55% 내지 약 90%, 및/또는 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 20시간의 통과 후 약 70% 내지 100%의 방출률을 갖는다.

[0909] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 성인 대상체에서 류머티스 관절염과 관련된 구조적 손상의 치료에서의 용도를 위한 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태를 포함하는 연장 방출 고체 경구 투여형에 관한 것이고, 이러한 용도는 대상체, 특히 류머티스 관절염과 관련된 구조적 손상을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체에 연장 방출 고체 경구 투여형을 1일 1회 투여하는 단계를 포함하고, 이러한 고체 투여형은 대상체에 약 7.5 mg, 또는 약 15 mg, 또는 약 30 mg, 또는 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 약 7.5 mg 또는 약 15 mg 또는 약 30 mg 또는 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기, 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태 및 실질적으로 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태의 방출의 변형의 원인이 되는 약제학적으로 허용 가능한 중합체성 담체를 포함하고, 이러한 투여형은 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태의 방출을 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 4 내지 약 24시간 동안 지속시키고, 이러한 투여형은 약 60% 상기 사용 환경으로의 상기 진입 후 약 4시간의 통과 후 약 60% 이하의 방출률을 갖는다. 일 구현예에서, 이러한 투여형은 약 7.5 mg 또는 약 15 mg 또는 약 30 mg 또는 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1의 고체 상태 형태를 포함한다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 B형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 C형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 무수물 D형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물이다. 일 구현예에서, 이러한 투여형은 추가로 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 8시간의 통과 후 약 50% 내지 약 80%, 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 10시간의 통과 후 약 55% 내지 약 90%, 및/또는 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 20시간의 통과 후 약 70% 내지 100%의 방출률을 갖는다.

[0910] 일 구현예에서, 본 개시내용은 성인 대상체에서 류머티스 관절염의 징후 및 증상을 감소시키는 방법에 관한 것이고, 이러한 방법은 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체, 특히 인간 대상체에, 약 7.5 mg 또는 약 15 mg 또는 약 30 mg 또는 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 대상체에 전달하기에 충분한 양의 약 7.5 mg 또는 약 15 mg 또는 약 30 mg 또는 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태 및 실질적으로 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태의 방출의 변형의 원인이 되는 약제학적으로 허용 가능한 중합체성 담체를 포함하는 연장 방출 고체 경구 투여형을 1일 1회 투여하는 단계를 포함하고, 이러한 투여형은 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태의 방출을 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 4 내지 약 24시간 동안 지속시키고, 이러한 투여형은 상기 사용 환경으로의 상기 진입 후 약 4시간의 통과 후 약 60% 이하의 방출률을 갖는다. 일 구현예에서, 이러한 투여형은 약 7.5 mg 또는 약 15 mg 또는 약 30 mg 또는 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1의 고체 상태 형태를 포함한다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 B형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 C형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 무수물 D형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물이다. 일 구현예에서, 이러한 투여형은 추가로 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 8시간의 통과 후 약 50% 내지 약 80%, 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 10시간의 통과 후 약 55% 내지 약 90%, 및/또는 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 20시간의 통과 후 약 70% 내지 100%의 방출률을 갖는다.

[0911] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 성인 대상체에서 류머티스 관절염과 관련된 징후 및 증상을 감소시키는 데 있어서의 용도를 위한 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태를 포함하는 연장 방출 고체 경구 투여형에 관한 것이고, 이러한 용도는 대상체, 특히 류머티스 관절염을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체에 연장 방출 고체 경구 투여형을 1일 1회 투여하는 단계를 포함하고, 이러한 고체 투여형은 대상체에 약 7.5 mg, 또는 약 15 mg, 또는 약 30 mg, 또는 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 약 7.5 mg 또는 약 15 mg 또는 약 30 mg 또는 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1 유리염기, 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태 및 실질적으로 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으

로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태의 방출의 변형의 원인이 되는 약제학적으로 허용 가능한 중합체성 담체를 포함하고, 이러한 투여형은 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태의 방출을 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 4 내지 약 24시간 동안 지속시키고, 이러한 투여형은 약 60% 상기 사용 환경으로의 상기 진입 후 약 4시간의 통과 후 약 60% 이하의 방출률을 갖는다. 일 구현예에서, 이러한 투여형은 약 7.5 mg 또는 약 15 mg 또는 약 30 mg 또는 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1의 고체 상태 형태를 포함한다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 B형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 C형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 무수물 D형이다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물이다. 일 구현예에서, 이러한 투여형은 추가로 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 8시간의 통과 후 약 50% 내지 약 80%, 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 10시간의 통과 후 약 55% 내지 약 90%, 및/또는 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 20시간의 통과 후 약 70% 내지 100%의 방출률을 갖는다.

[0912] 전술된 방법에서, 일 구현예에서, 약제학적으로 허용 가능한 중합체성 담체는 방출 제어 중합체를 포함한다. 일 구현예에서, 방출 제어 중합체는 하이드록시프로필메틸 셀룰로스이다. 일 구현예에서, 이러한 투여형은 pH 조절제를 포함한다. 일 구현예에서, pH 조절제는 타르타르산이다. 일 구현예에서, 이러한 투여형은 약 10 w/w% 내지 약 35 w/w% 타르타르산을 포함한다. 일 구현예에서, 이러한 투여형은 약 10 w/w% 타르타르산을 포함한다. 일 구현예에서, 이러한 투여형은 약 20 w/w% 타르타르산을 포함한다. 일 구현예에서, 이러한 투여형은 약 30 w/w% 타르타르산을 포함한다.

[0913] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용의 방법은 화합물 1 또는 그의 고체 상태 형태를 적어도 8주 동안 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 개시내용의 방법은 화합물 1 또는 그의 고체 상태 형태를 적어도 12주 동안 투여하는 단계를 포함한다.

[0914] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 다양한 구현예에 기재된 바와 같은 질환의 치료를 위한 화합물 1의 고체 상태 형태의 용도에 관한 것이다.

[0915] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 다양한 구현예에 기재된 바와 같은 질환의 치료에서의 용도를 위한 화합물 1의 고체 상태 형태에 관한 것이다.

[0916] V. 조합 치료법 및 고정-투여량 조합

[0917] 본 개시내용은 추가로 (i) 하나 이상의 추가적 치료제(즉, 조합 치료법)의 투여를 추가로 포함하는 전술된 바와 같은 치료법 및 용도 및 (ii) 하나 이상의 추가적 치료제(즉, 고정-투여량 조합)를 추가로 포함하는 전술된 바와 같은 약제학적 조성물에 관한 것이다. 대상체에 하나 이상의 추가적 치료제와 조합하여 투여되는 경우, 화합물 1의 고체 상태 형태 및 추가적 치료제(들)는 화합물 1의 고체 상태 형태 및 추가적 치료제(들)를 포함하는 1회 투여형으로서 또는 개별 투여형으로서 투여될 수 있다. 개별 투여형으로 투여되는 경우, 추가적 치료제는 화합물 1의 고체 상태 형태를 포함하는 투여형과 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다.

[0918] 예를 들어, 본 개시내용의 고체 상태 형태는 포유류 면역계를 조절하는 하나 이상의 추가의 제제 또는 항염증제와 조합하여, 또는 단독으로 약제학적으로 허용 가능한 형태로 투여될 수 있다. 이러한 제제는 사이클로스포린 A(cyclosporin A)(예를 들어, SAND면역® 또는 NEORAL™ 라파마이신(rapamycin), FK-506(타크롤리무스(tacrolimus)), 레플루노미드, 데옥시스페르구알린(deoxyspergualin), 마이코페놀레이트(mycophenolate)(예를 들어, CELLCEPT®), 아자티오프린(예를 들어, IMURAN®), 다클리주맙(daclizumab)(예를 들어, ZENAPAX®), OKT3(예를 들어, ORTHOCLONE®), AtGam, 아스피린, 아세트아미노펜, 아미노살리실레이트, 시프로플록사신(ciprofloxacin), 코르티코스테로이드, 메트로니다졸(metronidazole), 프로바이오틱, 타크롤리무스, 이부프로펜(ibuprofen), 나프록센(naproxen), 피록시캄(piroxicam) 및 항-염증성 스테로이드(예를 들어, 프레드니솔론 또는 덱사메타손(dexamethasone))를 포함하지만 이에 제한되지 않을 수 있다. 특정 구현예에서, 하나 이상의 추가의 제제는 아스피린, 아세트아미노펜, 아미노살리실레이트, 시프로플록사신, 코르티코스테로이드, 사이클로스포린, 메트로니다졸, 프로바이오틱, 타크롤리무스, 이부프로펜, 나프록센, 피록시캄, 프레드니솔론, 덱사메타손, 항-염증성 스테로이드, 메토트랙세이트, 클로로쿠인, 아자티오프린, 하이드록시클로로쿠인, 페니실라민, 술파살라진, 레플루노미드, 토실주맙(tocilzumab), 아나킨라(anakinra), 아바타셉트(abatacept), 세르톨리주맙 페골, 골리무맙, 베돌리주맙(vedolizumab), 나탈리주맙(natalizumab), 우스테키누맙(ustekinumab), 리툭시맙(rituximab), 에팔리주맙(efalizumab), 벨리무맙(belimumab), 에타너셉트, 인플릭시맙, 아달리무맙 및 CD4+CD25+ T_{reg} 세포의 면역 조절인자(예를 들어, 활성인자)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0919] 본 발명의 화합물이 조합될 수 있는, 류머티스 관절염용 치료제의 비제한적 예는 다음을 포함한다: 사이토카인 저해성 항-염증성 약제(들)(CSAID); 다른 인간 사이토카인 또는 성장 인자, 예를 들어, TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-16, IL-21, IL-23, 인터페론, EMAP-II, GM-CSF, FGF 및 PDGF에 대한 항체 또는 그의 길항제. 본 발명의 화합물은 세포 표면 분자, 예를 들어, CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD80(B7.1), CD86(B7.2), CD90, CTLA 또는 CD154(gp39 또는 CD40L)를 포함하는 그의 리간드에 대한 항체와 조합될 수 있다. 치료제의 조합은 자가면역의 상이한 지점 및 후속 염증성 케스케이드에서 간섭할 수 있다. 이러한 예는 TNF 길항제 유사 키메라, 인간화 또는 인간 TNF 항체, 아달리무맙(예를 들어, HUMIRA™ 상표의 아달리무맙), 인플릭시맙, 예를 들어, CA2(REMICADE™ 상표의 인플릭시맙), 골리무맙, 예를 들어, SIMPONI™(골리무맙), 세르톨리주맙 페골, 예를 들어, CIMZIA™ 토실리주맙 예를 들어, ACTEMRA™ CDP 571 및 용해성 p55 또는 p75 TNF 수용체, 그의 유도체, 에타너셉트, 예를 들어, p75TNFR1gG(ENBREL™ 상표의 에타너셉트) 또는 p55TNFR1gG(레너셉트)를 포함할 수 있으며, 또한 TNFα 전환 효소(TACE) 억제제; 유사하게는 IL-1 억제제(인터류킨-1-전환 효소 억제제, IL-1RA 등)가 동일한 이유로 효과적일 수 있다. 다른 조합은 인터류킨 11을 포함한다.

[0920] 이러한 고체 상태 형태는 또한 비생물학적 DMARD 또는 다른 제제, 예를 들어, 메토트랙세이트, 6-메르캅토퓨린, 아자티오프린 술파살라진, 메살라진, 올살라진 클로로퀴닌(olsalazine chloroquinine) / 하이드록시클로로쿠인, 펜실라민, 아우로티오말레이트(근육내용 및 경구용), 아자티오프린, 코히친, 코르티코스테로이드(경구용, 흡입용 및 국소 주입), 베타-2 아드레날린수용체 작용제(살부타몰, 테르부탈린, 살메테랄), 크산틴(테오필린, 아미노필린), 크로모글리케이트, 네도크로밀, 케토티펜, 입라트로퓸 및 옥시트로, 사이클로스포린, FK506, 라파마이신, 마이코페놀레이트 모페틸, 레플루노미드, NSAID, 예를 들어, 이부프로펜, 코르티코스테로이드, 예를 들어, 프레드니솔론, 포스포디에스테라제 억제제, 아덴소신 작용제, 항혈전제, 보체 억제제, 아드레날린성 제제, 전염증성 사이토카인, 예를 들어, IL-1에 의한 신호전달을 간섭하는 제제(예를 들어, NIK, IKK, p38 또는 MAP 키나제 억제제), IL-1β 전환 효소 억제제, T-세포 신호전달 억제제, 예를 들어, 키나제 억제제, 금속단백분해효소 억제제, 술파살라진 및 6-메르캅토퓨린과 조합될 수 있다. 고체 상태 형태는 메토트랙세이트일 수 있거나, 그와 조합될 수 있다.

[0921] 이러한 고체 상태 형태가 조합될 수 있는 염증성 장 질병(IBD) 치료제의 비제한적 예는 다음을 포함할 수 있다(그러나, 이에 제한되지 않음): 부데노시드(budenoside); 표피 성장 인자; 코르티코스테로이드; 사이클로스포린, 술파살라진; 아미노살리실레이트; 6-메르캅토퓨린; 아자티오프린; 메트로니다졸; 리폭시게나제 억제제; 메살라민(mesalamine); 올살라진; 발살라지드(balsalazide); 산화방지제; 트롬복산 억제제(thromboxane inhibitor); IL-1 수용체 길항제; 항-IL-1β 단일클론 항체; 항-IL-6 단일클론 항체; 성장 인자; 엘라스타제 억제제(elastase inhibitor); 피리디닐-이미다졸 화합물; 다른 인간 사이토카인 또는 성장 인자, 예를 들어, TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-16, IL-23, EMAP-II, GM-CSF, FGF 및 PDGF에 대한 항체 또는 그의 길항제; 세포 표면 분자, 예를 들어, CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD90 또는 이들의 리간드; 메토트랙세이트; 사이클로스포린; FK506; 라파마이신; 마이코페놀레이트 모페틸(mycophenolate mofetil); 레플루노미드; NSAID, 예를 들어, 이부프로펜; 코르티코스테로이드, 예를 들어, 프레드니솔론; 포스포디에스테라제 억제제; 아데노신 작용제; 항혈전제; 보체 억제제; 아드레날린성 제제; 전염증성 사이토카인, 예를 들어, TNFα 또는 IL-1에 의한 신호전달을 간섭하는 제제(예를 들어, NIK, IKK, 또는 MAP 키나제 억제제); IL-1β 전환 효소 억제제; TNFα 전환 효소 억제제; T-세포 신호전달 억제제, 예를 들어, 키나제 억제제; 금속단백분해효소 억제제; 술파살라진; 아자티오프린; 6-메르캅토퓨린; 앤지오텐신(angiotensin) 전환 효소 억제제; 용해성 사이토카인 수용체 및 그의 유도체(예를 들어 용해성 p55 또는 p75 TNF 수용체, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R) 및 항-염증성 사이토카인(예를 들어, IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 및 TGFβ). 고체 상태 형태는 또한 메토트랙세이트와 조합될 수 있다.

[0922] 이러한 고체 상태 형태가 조합될 수 있는 크론병 치료제의 예는 다음을 포함한다: TNF 길항제, 예를 들어, 항-TNF 항체, 아달리무맙(예를 들어, HUMIRA™ 상표의 아달리무맙), 인플릭시맙, 예를 들어, CA2(REMICADE™ 상표의 인플릭시맙), 세르톨리주맙 페골, 예를 들어, CIMZIA™ 골리무맙, 예를 들어, SIMPONI™(골리무맙), CDP 571, TNFR-Ig 작제물, 에타너셉트, 예를 들어, p75TNFRIgG(ENBREL™ 상표의 에타너셉트) 및 레너셉트, 예를 들어, p55TNFRIgG(레너셉트™) 억제제 및 PDE4 억제제.

[0923] 이러한 고체 상태 형태는 코르티코스테로이드, 예를 들어, 부데노시드 및 덱사메타손; 술파살라진, 5-아미노살리실산; 올살라진; 및 전염증성 사이토카인, 예를 들어, IL-1의 합성 또는 작용을 간섭하는 제제, 예를 들어, IL-1β 전환 효소 억제제 및 IL-1ra; T 세포 신호전달 억제제, 예를 들어, 티로신 키나제 억제제; 6-메르캅토퓨

린; IL-11; 메살라민; 프레드니손(prednisone); 아자티오프린; 메르캅토퓨린; 메틸프레드니솔론 소듐 숙시네이트; 디페녹실레이트/아트로프 술페이트(atrop sulfate); 로페라미드 하이드로클로라이드; 메토트랙세이트; 오메프라졸; 폴레이트; 시프로플록사신/덱스트로스-물; 하이드로코돈 바이타르트레이트/아파프(hydrocodone bitartrate/apap); 테트라사이클린 하이드로클로라이드; 플루오시노니드(fluocinonide); 메트로니다졸; 티메로살(thimerosal)/붕산; 콜레스티라민(cholestyramine) / 수크로스; 시프로플록사신 하이드로클로라이드; 히오시아민 술페이트(hyoscyamine sulfate); 메페리딘 하이드로클로라이드(meperidine hydrochloride); 미다졸람 하이드로클로라이드(midazolam hydrochloride); 옥시코돈(oxycodone) HCl / 아세트아미노펜; 프로메타진 하이드로클로라이드(promethazine hydrochloride); 인산나트륨; 술파메톡사졸 / 트리메토프림(trimethoprim); 셀레콕십(celecoxib); 폴리카보필(polycarbophil); 프로폭시펜 나프실레이트(propoxyphene napsylate); 하이드로코르티손(hydrocortisone); 물티비타민스(multivitamins); 발살라지드 디소듐; 코데인 포스페이트(codeine phosphate)/아파프; 폴레세벨람(colesevelam) HCl; 시아노코발라민(cyanocobalamin); 엽산; 레보플록사신(levofloxacin); 메틸프레드니솔론; 나탈리주맙 및 인터페론-감마와 조합될 수 있다.

[0924] 이러한 고체 상태 형태가 조합될 수 있는 다발성 경화증(MS) 치료제의 비제한적 예는 다음을 포함한다: 코르티코스테로이드; 프레드니솔론; 메틸프레드니솔론; 아자티오프린; 사이클로포스파미드(cyclophosphamide); 사이클로스포린; 메토트랙세이트; 4-아미노피리딘; 티자니딘(tizanidine); 인터페론-β1a(AVONEX®; Biogen); 인터페론-β1b(BETASERON®; Chiron/Berlex); 인터페론 α-n3)(Interferon Sciences/Fujimoto), 인터페론-α(Alfa Wassermann/J&J), 인터페론 β1A-IF(Serono/Inhale Therapeutics), 페그인터페론 α 2b(Enzon/Schering-Plough), 공중합체 1(Cop-1; COPAXONE®; Teva Pharmaceutical Industries, Inc.); 고압 산소; 정맥내 면역글로불린; 클라드리빈(cladribine); 다른 인간 사이토카인 또는 성장 인자 및 그의 수용체, 예를 들어, TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-23, IL-15, IL-16, EMAP-II, GM-CSF, FGF 및 PDGF에 대한 항체 또는 그의 길항제. 본 발명의 화합물은 세포 표면 분자, 예를 들어, CD2, CD3, CD4, CD8, CD19, CD20, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD80, CD86, CD90 또는 이들의 리간드에 대한 항체와 조합될 수 있다. 이러한 고체 상태 형태는 메토트랙세이트, 사이클로스포린, FK506, 라파마이신, 마이코페놀레이트 모페틸, 레플루노미드, S1P1 작용제, NSAID, 예를 들어, 이부프로펜, 코르티코스테로이드, 예를 들어, 프레드니솔론, 포스포디에스테라제 억제제, 아덴소신 작용제, 항혈전제, 보체 억제제, 아드레날린성 제제, 전염증성 사이토카인에 의한 신호전달을 간섭하는 제제, 예를 들어, TNFα 또는 IL-1(예를 들어, NIK, IKK, p38 또는 MAP 키나제 억제제), IL-1β 전환 효소 억제제, TACE 억제제, T-cell 신호전달 억제제, 예를 들어, 키나제 억제제, 금속단백분해효소 억제제, 술파살라진, 아자티오프린, 6-메르캅토퓨린, 앤지오텐신 전환 효소 억제제, 용해성 사이토카인 수용체 및 그의 유도체(예를 들어, 용해성 p55 또는 p75 TNF 수용체, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R) 및 항-염증성 사이토카인(예를 들어 IL-4, IL-10, IL-13 및 TGFβ)과 같은 제제와 조합될 수 있다. 본 발명의 화합물이 조합될 수 있는 다발성 경화증 치료제의 예는 인터페론-β, 예를 들어, IFNβ1a 및 IFNβ1b; 코팍손(copaxone), 코르티코스테로이드, 카스파제 억제제, 예를 들어, 카스파제-1의 억제제, IL-1 억제제, TNF 억제제 및 CD40 리간드 및 CD80에 대한 항체를 포함한다.

[0925] 이러한 고체 상태 형태는 알렘투주맙(alemtuzumab), 드로나비놀(dronabinol), 다클리주맙, 미톡산트론(mitoxantrone), 크살리프로덴 하이드로클로라이드(xaliproden hydrochloride), 팜프리딘(fampridine), 글라티라머 아세테이트(glatiramer acetate), 나탈리주맙, 신나비돌(sinnabidol), α-이뮤노카인 NNSO3, ABR-215062, AnergiX.MS, 케모카인 수용체 길항제, BBR-2778, 칼라구알린(calagualine), CPI-1189, LEM(리포솜 캡슐화 미톡산트론), THC.CBD(칸나비노이드 작용제(cannabinoid agonist)), MBP-8298, 메소프람(PDE4 억제제), MNA-715, 항-IL-6 수용체 항체, 뉴로박스(neurovax), 피르페니돈 알로트랍(pirfenidone allotrap) 1258(RDP-1258), sTNF-R1, 탈람파넬(talampanel), 테리플루노미드(teriflunomide), TGF-베타2, 티플리모티드(tiplimotide), VLA-4 길항제(예를 들어, TR-14035, VLA4 Ultrahaler, Antegran-ELAN/Biogen), 인터페론 감마 길항제 및 IL-4 작용제와 같은 제제와 조합될 수 있다.

[0926] 이러한 고체 상태 형태는 조합될 수 있는 강직성 척추염(AS) 치료제의 비제한적 예는 다음을 포함한다: 이부프로펜, 디클로페낙(diclofenac), 미소프로스톨(misoprostol), 나프록센, 멜록시캄(meloxicam), 인도메타신(indomethacin), 디클로페낙, 셀레콕십, 로페콕십(rofecoxib), 술파살라진, 메토트랙세이트, 아자티오프린, 미노사이클린(minocyclin), 프레드니손 및 항-TNF 항체, 아달리무맙(예를 들어, HUMIRA™ 상표의 아달리무맙), 인플릭시맙, 예를 들어, CA2(REMICADE™ 상표의 인플릭시맙), CDP 571, TNFR-Ig 작제물, 에타너셉트, 예를 들어, p75TNFRIgG(ENBREL™ 상표의 에타너셉트) 및 레너셉트, 예를 들어, p55TNFRIgG(레너셉트™).

[0927] 이러한 고체 상태 형태가 조합될 수 있는 건선(Ps, 예를 들어, 중등도 내지 중증 판상 건선) 치료제의 비제한적

예는 다음을 포함한다: 살시포트리엔(calcipotriene), 플로베타솔 프로피오네이트(clobetasol propionate), 트리암시놀론 아세토니드(triamcinolone acetonide), 할로베타솔 프로피오네이트(halobetasol propionate), 타자로텐(tazarotene), 메토트랙세이트, 플루오시노니드, 베타메타손 디프롭 증강제(betamethasone diprop augmented), 플루오시놀론 아세토니드(fluocinolone acetonide), 아시트레틴(acitretin), 타르 샴푸, 베타메타손 발레르에이트, 모메타손 푸로에이트(mometasone furoate), 케토코나졸(ketoconazole), 프라목신(pramoxine)/플루오시놀론, 하이드로코르티손 발레르에이트, 플루란드레놀리드(flurandrenolide), 요소, 베타메타손(betamethasone), 플로베타솔 프로피오네이트/에몰, 플루티카손 프로피오네이트(fluticasone propionate), 아지트로마이신(azithromycin), 하이드로코르티손, 보습 성분, 엽산, 데소니드(desonide), 피메크롤리무스(pimecrolimus), 콜타르(coal tar), 디플로라손 디아세테이트, 에타너셉트 폴레이트, 젖산, 메톡살렌(methoxsalen), hc/비스무트 수브갈(subgal)/즈녹스(znox)/레소르(resor), 메틸프레드니솔론 아세테이트, 프레드니손, 순스크린(sunscreen), 할시노니드(halcinonide), 살리실산, 안트랄린(anthralin), 클로코르톨론 피발레이트(clocortolone pivalate), 석탄 추출물, 콜타르/살리실산, 콜타르/살리실산황, 데속시메타손(desoximetasone), 디아제팜(diazepam), 연화제, 플루오시노니드/연화제, 미네랄유/피마자유/나 락트(nalact), 미네랄유/땅콩유, 광유/이소프로필 미리스테이트, 프소랄렌(psoralen), 살리실산, 비누/트리브롬살란(tribromsalan), 티메로살/붕산, 셀레콕십, 인플릭시맙, 사이클로스포린, 알레파셉트(alefacept), 에팔리주맙, 타크롤리무스, 피메크롤리무스, PUVA, UVB, 술파살라진, ABT-874, 어스테키나맙(ustekinamab) 및 아달리무맙(예를 들어, HUMIRA™ 상표의 아달리무맙).

[0928] 이러한 고체 상태 형태가 조합될 수 있는 건선성 관절염(PsA) 치료제의 비제한적 예는 다음을 포함한다: 메토트랙세이트, 에타너셉트, 로페콕십, 셀레콕십, 엽산, 술파살라진, 나프록센, 레플루노미드, 메틸프레드니솔론 아세테이트, 인도메타신, 하이드록시클로로쿠인 술페이트, 프레드니손, 술린닥(sulindac), 베타메타손 디프롭 증강제, 인플릭시맙, 메토트랙세이트, 폴레이트, 트리암시놀론 아세토니드, 디클로페낙, 디메틸술폭사이드, 피록시캄, 디클로페낙 소듐, 케토프로펜(ketoprofen), 멜록시캄, 메틸프레드니솔론, 나부메톤(nabumetone), 톨메틴 소듐(tolmetin sodium), 살시포트리엔, 사이클로스포린, 디클로페낙 소듐/미소프로스톨, 플루오시노니드, 글루코사민 술페이트, 금티오말산나트륨, 하이드로코돈 바이타르트레이트/아파프, 이부프로펜, 리세드로네이트 소듐(risedronate sodium), 술파디아진(sulfadiazine), 티오구아닌, 발데콕십(valdecoxib), 알레파셉트, 아달리무맙(예를 들어, HUMIRA™ 상표의 아달리무맙) 및 에팔리주맙.

[0929] 이러한 고체 상태 형태가 조합될 수 있는 SLE(루푸스) 치료제의 비제한적 예는 다음을 포함한다: NSAID, 예를 들어, 디클로페낙, 나프록센, 이부프로펜, 피록시캄, 인도메타신; COX2 억제제, 예를 들어, 셀레콕십, 로페콕십, 발데콕십; 항-말라리아제, 예를 들어, 하이드록시클로로쿠인; 스테로이드, 예를 들어, 프레드니손, 프레드니솔론, 부데노시드, 덱사메타손; 세포독성제, 예를 들어, 아자티오프린, 사이클로포스파미드, 마이코페놀레이트 모페틸, 메토트랙세이트; PDE4의 억제제 또는 퓨린계 합성 억제제, 예를 들어 CELLCEPT®. 이러한 고체 상태 형태는 술파살라진, 5-아미노살리실산, 올살라진, IMURAN® 및 전염증성 사이토카인, 예를 들어, IL-1의 합성, 생성 또는 작용을 간섭하는 제제, 예를 들어, 카스파제 억제제 유사 IL-1β 전환 효소 억제제 및 IL-1ra와 같은 제제와 조합될 수 있다. 이러한 고체 상태 형태는 또한 T 세포 신호전달 억제제, 예를 들어, 티로신 키나제 억제제; 또는 T 세포 활성화 분자를 표적화하는 분자, 예를 들어, CTLA-4-IgG 또는 항-B7 부류 항체, 항-PD-1 부류 항체와 함께 사용될 수 있다. 이러한 고체 상태 형태는 IL-11 또는 항-사이토카인 항체, 예를 들어, 포노톨리주맙(fonotolizumab)(항-IFNg 항체), 또는 항-수용체 수용체 항체, 예를 들어, 항-IL-6 수용체 항체 및 B-세포 표면 분자에 대한 항체와 조합될 수 있다. 이러한 고체 상태 형태는 또한 LJP 394(아베티무스(abetimus)), B-세포를 고갈시키거나, 비활성화시키는 제제, 예를 들어, 리툭시맙(항-CD20 항체), 림포스타트(lymphostat)-B(항-BlyS 항체), TNF 길항제, 예를 들어, 항-TNF 항체, 아달리무맙(예를 들어, HUMIRA™ 상표의 아달리무맙), 인플릭시맙, 예를 들어, CA2(REMICADE™ 상표의 인플릭시맙), CDP 571, TNFR-Ig 작제물, 에타너셉트, 예를 들어, p75TNFRIgG(ENBREL™ 상표의 에타너셉트) 및 레너셉트, 예를 들어, p55TNFRIgG(레너셉트™)와 함께 사용될 수 있다.

[0930] 이러한 고체 상태 형태는 또한 CD4+CD25+ T_{reg} 세포의 면역 조절인자와 조합될 수 있다. T_{reg} 세포는 정상 면역 항상성 유지에 필수적이다. 자가면역 질병을 가진 환자에서, T_{reg} 세포의 수의 감소 또는 기능적 손상이 관찰되었으며, 이는 미세-조정 메커니즘의 손실로 이어진다. 인간화 작용성 단일클론 항체인 BT-061은 인간 CD4의 고유 에피토프와 결합하며, 기능적 활성화를 야기하는 T_{reg}-특이적 신호전달 이벤트를 유도한다. 단리된 T_{reg} 세포 및 류머티스 관절염 활액을 사용한 전임상 데이터는 BT-061이 CD4+ 및 CD8+ T 효과기 세포 증식의 저해, 염증전 사이토카인의 발현의 감소 및 항-염증성 사이토카인 TGFβ의 생성의 증가를 야기함을 시사한다. 따라서 CD4+CD25+

T_{reg} 세포의 유사한 면역 조절인자는 또한 류머티스 관절염, 크론병, 강직성 척추염, 건선성 관절염, 건선, 궤양성 대장염, 전신홍반루프스, 루푸스 신염, 당뇨병성 신증, 건성안 증후군, 쇼그렌 증후군, 원형 탈모증, 백반증, 또는 아토피성 피부염을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 본 명세서에 기재된 염증성 질병/장애, 또는 자가면역 질병/장애 중 임의의 것을 치료하기 위해, 본 발명의 화합물과 함께 동시-투여될 수 있다. 특정 구현예에서, 이러한 조합은 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염, 크론병, 건선, 또는 건선성 관절염을 포함하는 류머티스 관절염, 크론병, 건선, 또는 건선성 관절염을 치료한다. 특정 구현예에서, 치료 중인 류머티스 관절염, 크론병, 건선, 또는 건선성 관절염 환자는 1차 치료법(예를 들어, 메토트랙세이트를 포함하는 DMARD) 또는 항-TNFα 치료법의 반응의 손실 또는 불내성으로 인해, 이러한 치료법에 대해 부적절하게 반응하거나, 이를 중단하였다.

[0931] 특정 구현예에서, 면역 조절인자는 다음의 특성 중 하나 이상(또는, 그 전부)을 갖는다: (1) CD4+CD25+ 조절 T 세포(T_{reg}), 또는 CD4+CD25+ T_{reg} 세포를 포함하는 CD4+ T 세포의 하위세트를 활성화시키고, (2) 인간 CD4 항원의 특수 에피토프(예를 들어, CD4의 IgG-유사 C2 유형의 1 도메인)에만 결합하고, 인간 CD4의 상기 에피토프는 미국 특허 제 7,452,981호(본 명세서에서 참조로 포함됨, 상기 특허에 개시된 VH 및 VL 사슬의 전체 서열을 포함함)에 기재된 바와 같은 BT-061 hB-F5 항체 트레갈리주맙(tregalizumab)과 같은 마우스 IgG1 항-CD4 단일클론 항체 B-F5 또는 그의 인간화 버전과 결합할 수 있고; (3) 천연 유래의 T_{reg} 세포에 대한 활성화 신호를 제공하나, 통상의 T 세포(예를 들어,(1)에서 활성화되지 않는 CD4+ T 세포, CD8+ 세포독성 T 세포 등)를 활성화하지 않으며; (4) CD4+ T 세포를 고갈시키고/거나, ADCC 또는 CDC를 현저히 촉발시키지 않는 고갈성 항-CD4 항체가 아니다.

[0932] VI. 약제학적 조성물

[0933] 본 개시내용은 특히 추가로 화합물 1 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 화합물 1의 하나 이상의 고체 상태 형태를 포함하는 조성물에 관한 것이다. 고체 상태 형태는 단독으로 또는 약제학적 조성물의 형태로 투여될 수 있으나, 투여는 일반적으로 약제학적 조성물의 형태일 것이다. 일부 구현예에서, 이러한 조성물은 화합물 1 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 약제학적으로 허용 가능한 담체와 관련된 화합물 1의 고체 상태 형태를 포함한다. 바람직한 조성물은 투여 방법에 따르며, 통상적으로 하나 이상의 통상적 약제학적으로 허용 가능한 담체, 애주번트(adjuvant), 및/또는 비히클("부형제"로서 통칭됨)을 포함한다. 이러한 조성물은, 예를 들어 경구 투여, 국소 투여, 경점막 투여, 직장 투여, 질내 투여, 또는 피하, 척수강내, 정맥내, 근육내, 복강내, 비강내, 안내 또는 심실내 주입에 의한 투여에 의한 다양한 경로의 전신 또는 국소 전달을 위해 제형화될 수 있다.

[0934] 경구 투여용 고체 투여형은, 예를 들어, 캡슐, 정제, 알약, 분말 및 과립을 포함한다. 이러한 고체 투여형에서, 이러한 화합물 또는 염은 일반적으로 하나 이상의 부형제와 조합된다. 골단위마다 투여되는 경우, 이러한 화합물 또는 염은, 예를 들어, 락토스, 수크로스, 전분 분말, 알칸산의 셀룰로스 에스테르, 셀룰로스 알킬 에스테르, 탈크, 스테아르산, 스테아르산마그네슘, 산화마그네슘, 소듐 및 인산 및 황산의 칼슘염, 젤라틴, 아카시아검, 알긴산나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 및/또는 폴리비닐 알콜과 혼합될 수 있으며, 그 후, 간편 투여를 위해, 정제화하거나, 캡슐화될 수 있다. 이러한 캡슐 또는 정제는, 예를 들어, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 중의 화합물 또는 염의 분산액으로 제공될 수 있는 바와 같이, 제어-방출 제형을 함유할 수 있다. 캡슐, 정제 및 알약의 경우, 투여형은 또한 pH 조절제, 예를 들어, 시트르산나트륨; 탄산마그네슘, 탄산칼슘, 중탄산마그네슘 또는 중탄산칼슘; 타르타르산, 푸마르산, 시트르산, 숙신산, 말산 및 인산 및 이들의 조합을 포함할 수 있다. 정제 및 알약은 추가로 장용 코팅에 의해 제조될 수 있다.

[0935] 경구 투여용 액체 투여형은, 예를 들어, 당업계에서 통상적으로 사용되는 비활성 희석제를 함유하는 약제학적으로 허용 가능한 에멀션(수중유 및 유중수 에멀션 둘 모두 포함), 용액(수용액 및 비수용액 둘 모두 포함), 현탁액(수성 및 비수성 현탁액 둘 모두 포함), 시럽 및 엘릭시르제(elixir)를 포함한다. 이러한 조성물은 또한, 예를 들어 습윤제, 유화제, 현탁제, 감미료 및 착향료를 포함할 수 있다.

[0936] 비경구 투여는 피하 주사, 정맥내 주사, 근육내 주사, 흉골내 주사 및 주입을 포함한다. 주사용 제조물(예를 들어, 멸균 주사용 수성 또는 유성 현탁액)은 적절한 분산제, 습윤제 및/또는 현탁제를 사용하여, 당업계에 인식되어 있는 바에 따라 제형화될 수 있다. 허용 가능한 비히클 및 용매는, 예를 들어, 물, 1,3-부탄디올, 링거액, 염화나트륨 등장액, 무자극성 고정유(예를 들어, 합성 모노- 또는 디글리세라이드), 지방산(예를 들어, 올레산), 디메틸 아세트아미드, 계면활성제(예를 들어, 이온성 및 비-이온성 표면활성제), 및/또는 폴리에틸렌 글리

콜을 포함한다.

[0937] 비경구 투여용 제형은, 예를 들어, 경구 투여용 제형에서 사용되는 것으로 언급된 부형제 중 하나 이상을 가지는 멸균 분말 또는 과립으로부터 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물 또는 염은 물, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 에탄올, 옥수수유, 면실유, 땅콩유, 참깨유, 벤질 알콜, 염화나트륨, 및/또는 다양한 pH 조절제 중에 용해될 수 있다. pH는, 필요한 경우, 적절한 산, 염기, 또는 pH 조절제에 의해 조정될 수 있다.

[0938] 직장 투여용 좌제는, 예를 들어, 본 발명의 화합물 또는 염을, 상온에서 고체이나, 직장 온도에서 액체인 적절한 무자극성 부형제와 혼합함으로써, 제조될 수 있으며, 따라서 직장에서 용융되어, 약제를 방출시킬 것이다. 적절한 부형제는, 예를 들어, 코코아 버터; 합성 모노-, 디- 또는 트리글리세라이드, 지방산 및/또는 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

[0939] 본 개시내용의 화합물 1 또는 고체 상태 형태는 피부 또는 점막에 국소적으로, 즉 피부 또는 경피로 투여하기 위해 제형화될 수 있다. 이러한 투여는, 예를 들어, 경피 패치 또는 이온도입 장치의 사용을 포함할 수 있다.

[0940] 전술된 대표적인 투여형 외에도, 약제학적으로 허용 가능한 부형제 및 담체는 당업자에게 일반적으로 공지되어 있으며, 따라서 본 발명에 포함된다. 약제의 제형은 문헌[Hoover, J., Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., 1975) and Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (Lippincott Williams & Wilkins, 2005)]에 일반적으로 논의되어 있다.

[0941] 투여 경로 및 횟수에 따라, 본 발명의 약제학적 조성물은, 예를 들어, 약 0.1 중량% 내지 약 99 중량% 이상의 활성 구성분을 함유할 수 있다. 성인 인간 치료에 사용되는 투여 단위 조성물에 함유되는 활성 구성분의 양은 일반적으로, 예를 들어, 약 0.01 mg 내지 약 3000 mg의 범위이다. 본 출원에 기재된 치료 용도를 위해, 투여 단위 조성물에 함유되는 활성 구성분의 양은 일반적으로, 예를 들어, 약 0.1 mg 내지 약 1000 mg의 범위일 것이다. 일 구현예에서, 투여 단위 조성물 중에 함유된 활성 구성분의 양은 약 1 mg 내지 약 500 mg의 범위이다. 또 다른 구현예에서, 투여 단위 조성물 중에 함유된 활성 구성분의 양은 약 1 mg 내지 약 250 mg의 범위이다. 또 다른 구현예에서, 투여 단위 조성물 중에 함유된 활성 구성분의 양은 약 1 mg 내지 약 100 mg의 범위이다. 또 다른 구현예에서, 투여 단위 조성물 중에 함유된 활성 구성분의 양은 약 1 mg 내지 약 50 mg의 범위이다. 또 다른 구현예에서, 투여 단위 조성물 중에 함유된 활성 구성분의 양은 약 1 mg 내지 약 45 mg의 범위이다. 또 다른 구현예에서, 투여 단위 조성물 중에 함유된 활성 구성분의 양은 약 1 mg 내지 약 30 mg의 범위이다. 또 다른 구현예에서, 투여 단위 조성물 중에 함유된 활성 구성분의 양은 약 1 mg 내지 약 25 mg의 범위이다. 또 다른 구현예에서, 투여 단위 조성물 중에 함유된 활성 구성분의 양은 약 1 mg 내지 약 24 mg의 범위이다. 또 다른 구현예에서, 투여 단위 조성물 중에 함유된 활성 구성분의 양은 약 1 mg 내지 약 15 mg의 범위이다. 또 다른 구현예에서, 투여 단위 조성물 중에 함유된 활성 구성분의 양은 약 1 mg 내지 약 10 mg의 범위이다. 또 다른 구현예에서, 투여 단위 조성물 중에 함유된 활성 구성분의 양은 약 1 mg 내지 약 7.5 mg의 범위이다. 또 다른 구현예에서, 투여 단위 조성물 중에 함유된 활성 구성분의 양은 약 10 mg 내지 약 20 mg의 범위이다. 또 다른 구현예에서, 투여 단위 조성물 중에 함유된 활성 구성분의 양은 약 20 mg 내지 약 30 mg의 범위이다. 또 다른 구현예에서, 투여 단위 조성물 중에 함유된 활성 구성분의 양은 약 30 mg 내지 약 40 mg의 범위이다. 또 다른 구현예에서, 투여 단위 조성물 중에 함유된 활성 구성분의 양은 약 7.5 mg 내지 약 45 mg의 범위이다. 또 다른 구현예에서, 투여 단위 조성물 중에 함유된 활성 구성분의 양은 약 15 mg 내지 약 30 mg의 범위이다. 또 다른 구현예에서, 투여 단위 조성물 중에 함유된 활성 구성분의 양은 약 3 mg이다. 또 다른 구현예에서, 투여 단위 조성물 중에 함유된 활성 구성분의 양은 약 6 mg이다. 또 다른 구현예에서, 투여 단위 조성물 중에 함유된 활성 구성분의 양은 약 7.5 mg이다. 또 다른 구현예에서, 투여 단위 조성물 중에 함유된 활성 구성분의 양은 약 12 mg이다. 또 다른 구현예에서, 투여 단위 조성물 중에 함유된 활성 구성분의 양은 약 15 mg이다. 또 다른 구현예에서, 투여 단위 조성물 중에 함유된 활성 구성분의 양은 약 18 mg이다. 또 다른 구현예에서, 투여 단위 조성물 중에 함유된 활성 구성분의 양은 약 24 mg이다. 또 다른 구현예에서, 투여 단위 조성물 중에 함유된 활성 구성분의 양은 약 30 mg이다. 또 다른 구현예에서, 투여 단위 조성물 중에 함유된 활성 구성분의 양은 약 36 mg이다. 또 다른 구현예에서, 투여 단위 조성물 중에 함유된 활성 구성분의 양은 약 45 mg이다.

[0942] 일 구현예에서, 투여 단위 조성물 중에 함유된 활성 구성분은 화합물 1, 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 일 구현예에서, 본 개시내용의 조성물 중에 포함되어 제공되는 활성 구성분(예를 들어, 화합물 1)의 표적 또는 표지 양은 화합물 1 유리염기의 양을 지칭한다. 예를 들어, 본 명세서에서 논의되는 바와 같이, 화합물 1은 비정질 유리염기, 결정질 용매화물 및 수화물(예를 들어, 유리염기 용매화물 A형, 유리염기 수화물 B형), 결정질 반수화물(예를 들어, 유리염기 수화물 C형), 결정질 무수물(예를 들어, 유리염기 무수물 D형), 결정질

타르타르산염(예를 들어, 타르타르산염 수화물), 결정질 염산염 (예를 들어, 염산염 용매화물 AA형, 염산염 용매화물 BB형, 염산염 용매화물 CC형,) 및 결정질 L-말레산염 (예를 들어, L-말레산염 AAA형, L-말레산염 BBB형, L-말레산염 CCC형)을 포함하는 수 개의 고체 상태 형태로 제조될 수 있다. 투여 단위 조성물이, 예를 들어, 화합물 1의 용매화물, 수화물, 반수화물, 타르타르산염, 염산염, 또는 L-말레산염을 포함하는 구현예에서, 투여 단위 조성물 중에 존재하는 화합물 1의 용매화물, 수화물, 반수화물, 타르타르산염, 염산염, 또는 L-말레산염의 양은 화합물 1(활성 구성분)의 표적 양을 소량 초과할 수 있으며, 바람직하게는, 대상체에 화합물 1 유리염기 당량의 표적 양을 전달하기에 충분한 양으로 투여 단위 조성물 중에 존재할 것임이 이해되어야 한다. 예를 들어, 투여 단위 조성물 중 화합물 1(활성 구성분)의 표적 양이 15 mg인 경우, 예를 들어, 유리염기 수화물 C형을 포함하는 투여 단위 조성물은 15 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 유리염기 수화물 C형을 포함할 수 있다.

[0943] 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 정제 투여형이다. 일 양태에서, 정제는 약제학적으로 허용 가능한 중합체에 의해 코팅된다.

[0944] 일 구현예에서, 정제는 제어-방출 제형, 예를 들어, 연장 방출 정제 투여형(또한, 본 명세서에서 변형 방출 또는 지속 방출 제형으로 지칭됨)이다. 이러한 제형은, 단기간(예를 들어, 통상적으로 약 60분 이하) 동안 활성 구성분의 대부분 또는 그 전부의 방출을 허용하는 중간체 방출 고체 투여형과 비교하여, 연장된 기간 동안 활성 구성분의 지속적 방출을 허용한다. 일 양태에서, 정제는 활성 구성분 및 방출 제어 중합체, 충전재, 활택제, 윤활제(예를 들어, 과립 압축용), pH 조절제, 계면활성제 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 첨가제를 포함한다. 일 양태에서, 정제는 활성 구성분, 방출 제어 중합체, 충전재, 활택제 및 윤활제를 포함한다. 일 양태에서, 정제는 활성 구성분, 방출 제어 중합체, 충전재, 활택제, 윤활제 및 pH 조절제를 포함한다.

[0945] 특정 구현예에서, 방출 제어 중합체는 친수성 중합체일 것이다. 적절한 방출 제어 중합체의 예는 1000 내지 150,000 mPA-s의 점도를 갖는 셀룰로스 유도체, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스(예를 들어, Hypromellose 2208 또는 E, F 및 K 시리즈를 포함하는 제어 방출 등급의 하이드록시프로필메틸 셀룰로스), 폴리알케닐 폴리에테르과 교차연결된 아크릴산의 공중합체(예를 들어, Carbopol® 중합체), 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 에틸렌 옥사이드의 비이온성 동종중합체(예를 들어, Polyox™), 다당류의 수용성 검(예를 들어, 잔탄검, 알긴산염, 로커스트콩검 등), 교차연결된 전분, 폴리비닐 아세테이트, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐 아세테이트 및 폴리비닐 피롤리돈의 혼합물 및 이들의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일 구현예에서, 방출 제어 중합체는 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 폴리알케닐 폴리에테르과 교차연결된 아크릴산의 공중합체(예를 들어, Carbopol® 중합체) 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 적절한 충전재("벌킹제")의 예는 미세 결정질 셀룰로스(예를 들어, Avicel® PH 101; Avicel® PH 102;), 만니톨(예를 들어, Pearlitol® 100 SD 또는 Pearlitol® 200 SD), 락토스, 수크로스, 소르비톨 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일 구현예에서, 충전재는 미세 결정질 셀룰로스, 만니톨 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 적절한 활택제의 예는 이산화실리콘(예를 들어, 콜로이드성 이산화실리콘), 규산칼슘, 규산마그네슘, 탈크 및 이들의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일 구현예에서, 활택제는 콜로이드성 이산화실리콘. 적절한 윤활제의 예는 폴리에틸렌 글리콜(예를 들어, 1000 내지 6000의 분자량을 가짐), 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 탈크 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일 구현예에서, 윤활제는 스테아르산마그네슘이다. 적절한 pH 조절제의 예는 유기산, 예를 들어, 타르타르산, 시트르산, 숙신산, 푸마르산; 시트르산나트륨; 탄산마그네슘, 탄산칼슘, 중탄산마그네슘 또는 중탄산칼슘; 및 이들의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일 구현예에서, pH 조절제는 타르타르산이다. 적절한 계면활성제의 예는 소듐 라우릴 술페이트를 포함한다.

[0946] 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 10 w/w% 내지 약 35 w/w%의 pH 조절제 및 특히, 타르타르산, 푸마르산, 시트르산, 숙신산, 말산, 또는 이들의 조합을 포함한다. 다른 구현예에서, 제형은 약 20 w/w% 내지 약 35 w/w%, 또는 약 20 w/w% 내지 약 30 w/w%, 또는 약 20 w/w% 내지 약 25 w/w%, 또는 약 10 w/w%, 약 15 w/w.%, 약 20 w/w%, 약 25 w/w% 또는 약 30 w/w%의 pH 조절제를 포함한다. 일 구현예에서, pH 조절제는 타르타르산이다.

[0947] 본 명세서에서 논의되는 바와 같이, 지속적인 피크 혈장 농도는 이론적으로 지속 방출 매트릭스 시스템의 수단에 의해 달성될 수 있다. 그러나, 이러한 시스템이 HPMC와 같은 친수성 중합체로 구성되는 경우, 이것은 pH 의존적 용해성 약제의 pH 독립적 약제 방출을 거의 제공하지 못하며, 실질적으로 불용성인 약제를 제외하고, 일반적으로 0차 방출을 획득할 수 없다. 예상외로, pH 조절제, 예를 들어, 타르타르산, 푸마르산, 시트르산,

숙신산, 말산, 또는 이들의 조합이 친수성 지속 방출 매트릭스 시스템에 사용되는 경우, 이는 화합물 1 또는 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 그의 고체 상태 형태가 환경의 pH에 관계없이 일정한 속도로 방출될 수 있도록 한다는 것이 현재 밝혀졌다. 뜻밖의 발견에서, 친수성 중합체 매트릭스 시스템을 함유하는 정제가 침식됨에 따라, 화합물 1은 HPMC와 반응함으로써, 더 두꺼운 겔 층을 생성하여, 정제로부터 화합물 1의 방출을 지연시킨다는 것이 밝혀졌다. 생성된 겔 층은 화합물 1이 용해되기에 적절한 환경을 제공한다.

[0948] 따라서, 일 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 활성 구성분(화합물 1)의 pH-독립 방출을 나타낸다. 유리하게는, 조성물 중 pH 조절제로서 타르타르산과 같은 유기산을 포함하는 경우, 방출 프로파일이 개선되며, 활성 구성분의 pH 독립 방출이 야기된다. 임의의 특정 이론에 결부하고자 하는 것은 아니나, pH 조절제 및 친수성 중합체가, 활성 구성분이 용해되고, 그 후 방출되는 미세환경을 생성하는 것으로 생각된다. 미세환경으로부터의 방출은 pH와 무관하게, 대략적으로 동일한 속도로 이루어진다. 이는, 위장관의 pH가 위장(예를 들어, 약 1.5 내지 3)으로부터, 십이지장(예를 들어, 약 4 내지 5의 pH), 소장의 하부(예를 들어, 약 6.5 내지 7.5의 pH)에 이르기까지 현저히 상이할 수 있으므로 특히 유리하다.

[0949] 따라서, 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 화합물 1, 또는 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 그의 고체 상태 형태, 친수성 중합체 및 pH 조절제를 포함하는 연장 방출 제형이며, 친수성 중합체는 물과의 접촉시에 화합물 1, 또는 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 그의 고체 상태 형태가 용해되기에 적절한 환경을 제공하는 겔 층을 형성한다. 일부 구현예에서, 화합물 1, 또는 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 그의 고체 상태 형태가 용해되기에 적절한 환경은 37℃에서 약 3.8 이하의 pH를 갖는다. 일부 이러한 구현예에서, 이러한 환경은 약 1.5 내지 약 3.7, 또는 약 2.0 내지 약 3.7, 또는 약 2.5 내지 약 3.6, 또는 약 3.0 내지 약 3.6, 또는 약 3.0 내지 약 3.5의 pH를 갖는다.

[0950] 이러한 일 구현예에서, 화합물 1, 또는 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 그의 고체 상태 형태가 용해되기에 적절한 환경은 상기에서 제시된 바와 같으며, 연장 방출 제형은 약 10 w/w% 내지 약 35 w/w%의 pH 조절제 및 특히, 타르타르산, 푸마르산, 시트르산, 숙신산, 말산, 또는 이들의 조합을 포함한다. 다른 구현예에서, 제형은 약 20 w/w% 내지 약 35 w/w%, 또는 약 20 w/w% 내지 약 30 w/w%, 또는 약 20 w/w% 내지 약 25 w/w%, 또는 약 10 w/w%, 약 15w/w%, 약 20 w/w%, 약 25 w/w% 또는 약 30 w/w%의 pH 조절제를 포함한다. 임의의 이들 구현예에서, pH 조절제는 타르타르산, 푸마르산, 시트르산, 숙신산, 말산 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 이러한 일 구현예에서, pH 조절제는 타르타르산, 푸마르산, 시트르산, 숙신산 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이러한 일 구현예에서, pH 조절제는 타르타르산 및 푸마르산으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 구현예에서, pH 조절제는 타르타르산이다. 일 구현예에서, pH 조절제는 푸마르산 또는 시트르산이다. 본 명세서에 제시된 타르타르산 중량%는 비코팅 조성물(예를 들어, 비코팅 정제)의 중량에 대한 것이다. 임의의 전술된 구현예에서, 친수성 중합체는 1000 내지 150,000 mPA-s의 점도를 갖는 셀룰로스 유도체일 수 있다. 일 구현예에서, 친수성 중합체는 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스 및 혼합물 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 친수성 중합체는 하이드록시프로필메틸 셀룰로스이다. 일 구현예에서, 친수성 중합체는 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 등급 E, F, 또는 K이다. 일 구현예에서, 친수성 중합체는 Hypromellose 2208이다.

[0951] 일 구현예에서, 정제는 압착되고/압착되거나, 밀링된 정제이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 정제는 조성물 성분(예를 들어, 활성 구성분 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용 가능한 담체 포함)의 블렌딩에 의해 형성된다. 그 후, 조성물은 직접 압착될 수 있거나, 하나 이상의 조성물 성분이 압착 전에 과립으로 형성될 수 있다. 일 구현예에서, 밀링은 임의의 적절한 크기의 스크린이 설치된 밀링기(예를 들어, 약 600 내지 약 1400 μm 또는 약 610 μm 또는 약 1397 μm의 스크린 크기에 맞는 것)를 사용하여 수행된다. 압착은 타정기, 예를 들어 2개의 이동 펀치(punch) 사이의 강철 다이에서 수행될 수 있다.

[0952] 다른 구현예에서, 압착되고/압착되거나, 밀링된 정제는 습식 과립형성 공정을 사용함으로써, 제형화된다. 습식 과립형성을 사용하면, 정제의 제형화에 습식 과립형성이 부재하는 압착(예를 들어, 직접 압착)이 사용되는 경우, 발생할 수 있는 스티킹(sticking)이 감소하고/감소하거나, 제거된다. 일 구현예에서, 습식 과립형성 공정은 하기의 단계를 포함할 수 있다: (a) 활성 구성분(예를 들어, 화합물 1 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태)를 하나의 추가적 조성물 성분의 적어도 일 분량과 조합함으로써, 건식 과립형성 혼합물을 형성시키는 단계; (b) 건식 과립형성 혼합물을 과립형성 유체와 접촉시킴으로써, 습식 과립형성 혼합물을 형성시키는 단계; (c) 습식 과립형성 혼합물을 건조시킴으로써, 과립 재료를 형성시키는 단계; (d) 과립 재료를 밀링함으로써, 밀링된 과립 재료를 형성시키는 단계; (e) 밀링된 과립형성 재료를 잔여 조성물 성

분과 조합하는 단계; 및 (f) 조성물을 고체 투여 단위(예를 들어, 정제)로 압착하는 단계.

[0953] 이 공정의 단계 (a)에서, 활성 구성분을, 예를 들어, 일 분량의 방출 제어 중합체(예를 들어, HPMC), 일 분량의 충전재(예를 들어, 미세 결정질 셀룰로스, 예를 들어, Avicel® PH101), 또는 일 분량의 방출 제어 중합체 및 일 분량의 충전재 둘 모두와 조합함으로써, 건식 과립형성 혼합물을 형성시킨다. 임의의 적절한 분량의 방출 제어 중합체가 단계 (a)에 사용될 수 있다. 일 구현예에서, 조성물 중 방출 제어 중합체의 총량의 약 5 내지 10 중량% 또는 약 6 내지 8 중량%가 단계 (a)에 사용된다.

[0954] 특정 구현예에서, 단계 (b)에 사용되는 과립형성 유체는 물, 적절한 용매(예를 들어, 에탄올, 이소프로판올 등) 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 과립형성 유체는 물을 포함한다. 일 구현예에서, 활성 구성분을 일 분량의 충전재와 조합할 수 있으며, 일 분량의 방출 제어 중합체(예를 들어, HPMC)를 액체, 예를 들어, 물에 용해시킴으로써, 과립형성 유체를 형성시킨다. 일 구현예에서, 과립형성 유체를 건식 과립형성 혼합물에 분무한다.

[0955] 건조 과립형성 재료를, 예를 들어, 임의의 적절한 스크린 크기에 맞는 동시 밀링기를 사용함으로써, 밀링할 수 있다. 일 구현예에서, 스크린 크기는 약 600 내지 약 900 미크론, 또는 약 610 내지 약 813 미크론이다. 일 구현예에서, 과립 재료를 610 μm의 스크린이 설치된 동시 밀링기를 사용함으로써, 밀링한다. 일 구현예에서, 과립 재료를 813 μm의 스크린이 설치된 동시 밀링기를 사용함으로써, 밀링한다.

[0956] 단계 (e)에서, 밀링된 과립형성 재료를 임의의 잔여 조성물 성분, 예를 들어, 임의의 잔여 충전재(예를 들어, 미세 결정질 셀룰로스, 예를 들어, Avicel® PH102), 임의의 잔여 방출 제어 중합체, 활택제, 윤활제, pH 조절제, 계면활성제 등과 조합한다. 일 구현예에서, 과립 재료에 포함된 충전재 및/또는 방출 제어 중합체는 단계 (e)에 첨가된 충전재 및/또는 방출 제어 중합체와 동일하거나, 상이할 수 있다. 예를 들어, 일 구현예에서, 과립 재료에 포함된 충전재(예를 들어, Avicel®PH101)는 단계 (e)체 첨가된 충전재(예를 들어, Avicel®PH102)보다 더 작은 입자 크기 분포를 가질 수 있다.

[0957] 일 구현예에서, 이러한 조성물을 체에 걸러낼 수 있으며, 체에 거른 조성물을, 예를 들어, 단계 (e) 후 및 조성물의 압착(단계 (f)) 전에 블렌딩한다. 일 구현예에서, 임의의 윤활제의 첨가 전에 제형을 체에 거른다. 일 구현예에서, 과립 재료와 조합하기 전에, pH 조절제(예를 들어, 타르타르산)를 선택적으로 밀링한다.

[0958] 일 구현예에서, 본 개시내용은 약제학적 조성물의 제조 공정에 관한 것이며, 이러한 공정은 (a) 활성 구성분(예를 들어, 화합물 1 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태)을 하나의 추가적 조성물 성분의 적어도 일 분량과 조합함으로써, 건식 과립형성 혼합물을 형성시키는 단계; (b) 건식 과립형성 혼합물을 과립형성 유체와 접촉시킴으로써, 습식 과립형성 혼합물을 형성시키는 단계; (c) 습식 과립형성 혼합물을 건조시킴으로써, 과립 재료을 형성시키는 단계; (d) 과립 재료를 밀링함으로써, 밀링된 과립 재료을 형성시키는 단계; (e) 밀링된 과립형성 재료를 잔여 조성물 성분과 조합하는 단계; 및 (f) 조성물을 압착함으로써, 약제학적 조성물을 형성시키는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 이러한 방법은 추가로 선택적으로 약제학적 조성물을 코팅하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 본 개시내용은 이러한 습식 과립형성 공정에 의해 제조되는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 정제이다. 일 구현예에서, pH 조절제(예를 들어, 타르타르산)는 압착 전에 선택적으로 밀링된다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 C형이다.

[0959] 일부 구현예에서, 압착되고/압착되거나, 밀링된 정제는 결정질 화합물 1의 고체 상태 형태를 포함한다. 일 구현예에서, 결정질 고체 상태 형태는 결정질 수화물이다. 일 구현예에서, 결정질 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 C형이다. 유리하게는, 결정질 유리염기 수화물 C형이 기계적 가공 하에서 안정하고, 밀링시 최소의 문제점을 나타내는 것으로 밝혀졌다. 다른 구현예에서, 결정질 고체 상태 형태는 결정질 무수물이다. 일 구현예에서, 결정질 무수물은 유리염기 무수물 D형이다.

[0960] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 화합물 1을 포함하는 압착되고/압착되거나, 밀링된 정제이며, 이러한 정제에 존재하는 적어도 약 75 중량%의 화합물 1은 유리염기 수화물 C형이다. 일 양태에서, 적어도 80 중량%는 유리염기 수화물 C형이다. 또 다른 양태에서, 적어도 85 중량%는 유리염기 수화물 C형이다. 또 다른 양태에서, 적어도 90 중량%는 유리염기 수화물 C형이다. 또 다른 양태에서, 적어도 95 중량%는 유리염기 수화물 C형이다. 또 다른 양태에서, 적어도 96 중량%는 유리염기 수화물 C형이다. 또 다른 양태에서, 적어도 97 중량%는 유리염기 수화물 C형이다. 또 다른 양태에서, 적어도 98 중량%는 유리염기 수화물 C형이다. 또 다른 양태에서, 적어도 99

중량%는 유리염기 수화물 C형이다.

[0961] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 화합물 1을 포함하는 압착되고/압착되거나, 밀링된 정제이며, 이러한 정제에 존재하는 적어도 약 75 중량%의 화합물 1은 비정질 유리염기이다. 일 양태에서, 적어도 80 중량%는 비정질 유리염기이다. 또 다른 양태에서, 적어도 85 중량%는 비정질 유리염기이다. 또 다른 양태에서, 적어도 90 중량%는 비정질 유리염기이다. 또 다른 양태에서, 적어도 95 중량%는 비정질 유리염기이다. 또 다른 양태에서, 적어도 96 중량%는 비정질 유리염기이다. 또 다른 양태에서, 적어도 97 중량%는 비정질 유리염기이다. 또 다른 양태에서, 적어도 98 중량%는 비정질 유리염기이다. 또 다른 양태에서, 적어도 99 중량%는 비정질 유리염기이다.

[0962] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 화합물 1을 포함하는 압착되고/압착되거나, 밀링된 정제이며, 이러한 정제에 존재하는 적어도 약 75 중량%의 화합물 1은 유리염기 수화물 B형이다. 일 양태에서, 적어도 80 중량%는 유리염기 수화물 B형이다. 또 다른 양태에서, 적어도 85 중량%는 유리염기 수화물 B형이다. 또 다른 양태에서, 적어도 90 중량%는 유리염기 수화물 B형이다. 또 다른 양태에서, 적어도 95 중량%는 유리염기 수화물 B형이다. 또 다른 양태에서, 적어도 96 중량%는 유리염기 수화물 B형이다. 또 다른 양태에서, 적어도 97 중량%는 유리염기 수화물 B형이다. 또 다른 양태에서, 적어도 98 중량%는 유리염기 수화물 B형이다. 또 다른 양태에서, 적어도 99 중량%는 유리염기 수화물 B형이다.

[0963] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 화합물 1을 포함하는 압착되고/압착되거나, 밀링된 정제이며, 이러한 정제에 존재하는 적어도 약 75 중량%의 화합물 1은 유리염기 무수물 D형이다. 일 양태에서, 적어도 80 중량%는 유리염기 무수물 D형이다. 또 다른 양태에서, 적어도 85 중량%는 유리염기 무수물 D형이다. 또 다른 양태에서, 적어도 90 중량%는 유리염기 무수물 D형이다. 또 다른 양태에서, 적어도 95 중량%는 유리염기 무수물 D형이다. 또 다른 양태에서, 적어도 96 중량%는 유리염기 무수물 D형이다. 또 다른 양태에서, 적어도 97 중량%는 유리염기 무수물 D형이다. 또 다른 양태에서, 적어도 98 중량%는 유리염기 무수물 D형이다. 또 다른 양태에서, 적어도 99 중량%는 유리염기 무수물 D형이다.

[0964] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 화합물 1을 포함하는 압착되고/압착되거나, 밀링된 정제이며, 이러한 정제에 존재하는 적어도 약 75 중량%의 화합물 1은 결정질 타르타르산염이다. 일 양태에서, 적어도 80 중량%는 결정질 타르타르산염이다. 또 다른 양태에서, 적어도 85 중량%는 결정질 타르타르산염이다. 또 다른 양태에서, 적어도 90 중량%는 결정질 타르타르산염이다. 또 다른 양태에서, 적어도 95 중량%는 결정질 타르타르산염이다. 또 다른 양태에서, 적어도 96 중량%는 결정질 타르타르산염이다. 또 다른 양태에서, 적어도 97 중량%는 결정질 타르타르산염이다. 또 다른 양태에서, 적어도 98 중량%는 결정질 타르타르산염이다. 또 다른 양태에서, 적어도 99 중량%는 결정질 타르타르산염이다.

[0965] 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 화합물 1의 고체 상태 형태 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 정제이며, 이러한 정제는 화합물 1의 고체 상태 형태 및 약제학적으로 허용 가능한 담체의 압착에 의해 제조된다. 일 구현예에서, 화합물 1의 고체 상태 형태는 압착 전에 밀링된다. 일 구현예에서, 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 C형이다.

[0966] 일부 구현예에서, 이러한 정제는 필름 코팅을 추가로 포함한다. 정제의 필름 코팅은 추가로, 쉽게 부풀어 오를 수 있는 원인이 될 수 있다. 필름 코팅은 또한 맛을 개선할 수 있으며, 적절한 외형을 제공한다. 특정 구현예에서, 필름-코팅은 중합체성 필름-형성 재료, 예를 들어, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스 및 아크릴레이트 또는 메타크릴레이트 공중합체를 포함한다. 필름-형성 중합체 이외에, 필름-코팅은 가소제, 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜, 계면활성제, 예를 들어 폴리소르베이트 및 선택적으로 안료, 예를 들어 이산화티타늄 또는 산화철을 추가로 포함할 수 있다. 필름 코팅은 또한 항-접착제로서 탈크를 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 필름 코팅은 본 발명의 약제학적 조성물의 5 중량% 미만을 차지한다.

[0967] 또 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 캡슐 투여형이다.

[0968] 또 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 화합물 1의 결정질 수화물을 포함하며, 조성물 중에 존재하는 화합물 1의 적어도 약 75 중량%는 화합물 1의 결정질 수화물이다. 일 양태에서, 적어도 80 중량%는 결정질 수화물이다. 또 다른 양태에서, 적어도 85 중량%는 결정질 수화물이다. 또 다른 양태에서, 적어도 90 중량%는 결정질 수화물이다. 또 다른 양태에서, 적어도 95 중량%는 결정질 수화물이다. 또 다른 양태에서, 적어도 96 중량%는 결정질 수화물이다. 또 다른 양태에서, 적어도 97 중량%는 결정질 수화물이다. 또 다른 양태에서, 적어도 98 중량%는 결정질 수화물이다. 또 다른 양태에서, 적어도 99 중량%는 결정질 수화물이다. 또 다른 양태에서, 결정질 수화물은 유리염기 수화물 C형이다.

[0969] 또 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 화합물 1의 결정질 타르타르산염을 포함하며, 조성물 중에 존재하는 화합물 1의 적어도 약 75 중량%는 화합물 1의 결정질 타르타르산염이다. 일 양태에서, 적어도 80 중량%는 결정질 타르타르산염이다. 또 다른 양태에서, 적어도 85 중량%는 결정질 타르타르산염이다. 또 다른 양태에서, 적어도 90 중량%는 결정질 타르타르산염이다. 또 다른 양태에서, 적어도 95 중량%는 결정질 타르타르산염이다. 또 다른 양태에서, 적어도 96 중량%는 결정질 타르타르산염이다. 또 다른 양태에서, 적어도 97 중량%는 결정질 타르타르산염이다. 또 다른 양태에서, 적어도 98 중량%는 결정질 타르타르산염이다. 또 다른 양태에서, 적어도 99 중량%는 결정질 타르타르산염이다. 또 다른 양태에서, 결정질 수화물은 타르타르산염 수화물이다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 화합물 1의 결정질 타르타르산염, 타르타르산, 푸마르산, 시트르산, 숙신산, 말산 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약 10 w/w% 내지 약 35 w/w%의 유기산 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다. 일 구현예에서, 결정질 수화물은 타르타르산염 수화물이다.

[0970] 또 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 비정질 유리염기를 포함하며, 조성물 중에 존재하는 화합물 1의 적어도 약 75 중량%는 비정질 유리염기이다. 일 양태에서, 적어도 80 중량%는 비정질 유리염기이다. 또 다른 양태에서, 적어도 85 중량%는 비정질 유리염기이다. 또 다른 양태에서, 적어도 90 중량%는 비정질 유리염기이다. 또 다른 양태에서, 적어도 95 중량%는 비정질 유리염기이다. 또 다른 양태에서, 적어도 96 중량%는 비정질 유리염기이다. 또 다른 양태에서, 적어도 97 중량%는 비정질 유리염기이다. 또 다른 양태에서, 적어도 98 중량%는 비정질 유리염기이다. 또 다른 양태에서, 적어도 99 중량%는 비정질 유리염기이다.

[0971] 또 다른 구현예에서, 약제학적 조성물은 화합물 1의 결정질 무수물을 포함하며, 조성물 중에 존재하는 화합물 1의 적어도 약 75 중량%는 화합물 1의 결정질 무수물이다. 일 양태에서, 적어도 80 중량%는 결정질 무수물이다. 또 다른 양태에서, 적어도 85 중량%는 결정질 무수물이다. 또 다른 양태에서, 적어도 90 중량%는 결정질 무수물이다. 또 다른 양태에서, 적어도 95 중량%는 결정질 무수물이다. 또 다른 양태에서, 적어도 96 중량%는 결정질 무수물이다. 또 다른 양태에서, 적어도 97 중량%는 결정질 무수물이다. 또 다른 양태에서, 적어도 98 중량%는 결정질 무수물이다. 또 다른 양태에서, 적어도 99 중량%는 결정질 무수물이다. 또 다른 양태에서, 결정질 무수물은 유리염기 무수물 D형이다.

[0972] 일 구현예에서, 본 개시내용은 약 15 mg의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이며, 화합물 1의 고체 상태 형태는 비정질 유리염기, 유리염기 수화물 B형, 유리염기 수화물 C형 및 유리염기 무수물 D형으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 이러한 구현예에서, 약제학적 조성물은 1일 1회 연장 방출 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐)이다.

[0973] 일 구현예에서, 본 개시내용은 약 15 mg의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태, 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 pH 조절제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이며, 화합물 1의 고체 상태 형태는 비정질 유리염기, 유리염기 수화물 B형, 유리염기 수화물 C형 및 유리염기 무수물 D형으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 10 중량% 내지 약 30 중량%의 pH 조절제를 포함한다. 일 구현예에서, pH 조절제는 타르타르산이다. 일부 이러한 구현예에서, 약제학적 조성물은 1일 1회 연장 방출 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐)이다.

[0974] 일 구현예에서, 본 개시내용은 약 15 mg의 화합물 1의 고체 상태 형태, 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 약 10 w/w% 내지 약 35 w/w%의 타르타르산을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이며, 화합물 1의 고체 상태 형태는 비정질 유리염기, 유리염기 수화물 B형, 유리염기 수화물 C형 및 유리염기 무수물 D형으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 이러한 구현예에서, 약제학적 조성물은 1일 1회 연장 방출 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐)이다.

[0975] 일 구현예에서, 본 개시내용은 약 15 mg의 유리염기 수화물 B형, 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 약 10 w/w% 내지 약 35 w/w%의 타르타르산을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 일부 이러한 구현예에서, 약제학적 조성물은 1일 1회 연장 방출 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐)이다.

[0976] 일 구현예에서, 본 개시내용은 약 15 mg의 비정질 유리염기, 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 약 10 w/w% 내지 약 35 w/w%의 타르타르산을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 일부 이러한 구현예에서, 약제학적 조성물은 1일 1회 연장 방출 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐)이다.

[0977] 일 구현예에서, 본 개시내용은 약 15 mg의 유리염기 무수물 D형, 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 약 10 w/w% 내지 약 35 w/w%의 타르타르산을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 일부 이러한 구현예에서, 약제학적

조성물은 1일 1회 연장 방출 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐)이다.

[0978] 일 구현예에서, 본 개시내용은 약 15 mg의 유리염기 수화물 C형, 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 약 10 w/w% 내지 약 35 w/w%의 타르타르산을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 일부 이러한 구현예에서, 약제학적 조성물은 1일 1회 연장 방출 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐)이다.

[0979] 일 구현예에서, 본 개시내용은 약 15 mg의 유리염기 수화물 C형, 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 약 10 w/w%의 타르타르산을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 일부 이러한 구현예에서, 약제학적 조성물은 1일 1회 연장 방출 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐)이다.

[0980] 일 구현예에서, 본 개시내용은 약 15 mg의 유리염기 수화물 C형, 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 약 20 w/w%의 타르타르산을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 일부 이러한 구현예에서, 약제학적 조성물은 1일 1회 연장 방출 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐)이다.

[0981] 일 구현예에서, 본 개시내용은 약 15 mg의 유리염기 수화물 C형, 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 약 30 w/w%의 타르타르산을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 일부 이러한 구현예에서, 약제학적 조성물은 1일 1회 연장 방출 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐)이다.

[0982] 일 구현예에서, 본 개시내용은 약 30 mg의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이며, 화합물 1의 고체 상태 형태는 비정질 유리염기, 유리염기 수화물 B형, 유리염기 수화물 C형 및 유리염기 무수물 D형으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 이러한 구현예에서, 약제학적 조성물은 1일 1회 연장 방출 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐)이다.

[0983] 일 구현예에서, 본 개시내용은 약 30 mg의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태, 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 pH 조절제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이며, 화합물 1의 고체 상태 형태는 비정질 유리염기, 유리염기 수화물 B형, 유리염기 수화물 C형 및 유리염기 무수물 D형으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 10 중량% 내지 약 30 중량%의 pH 조절제를 포함한다. 일 구현예에서, pH 조절제는 타르타르산이다. 일부 이러한 구현예에서, 약제학적 조성물은 1일 1회 연장 방출 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐)이다.

[0984] 일 구현예에서, 본 개시내용은 약 30 mg의 화합물 1의 고체 상태 형태, 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 약 10 w/w% 내지 약 35 w/w%의 타르타르산을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이며, 화합물 1의 고체 상태 형태는 비정질 유리염기, 유리염기 수화물 B형, 유리염기 수화물 C형 및 유리염기 무수물 D형으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 이러한 구현예에서, 약제학적 조성물은 1일 1회 연장 방출 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐)이다.

[0985] 일 구현예에서, 본 개시내용은 약 30 mg의 유리염기 수화물 B형, 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 약 10 w/w% 내지 약 35 w/w%의 타르타르산을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 일부 이러한 구현예에서, 약제학적 조성물은 1일 1회 연장 방출 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐)이다.

[0986] 일 구현예에서, 본 개시내용은 약 30 mg의 비정질 유리염기, 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 약 10 w/w% 내지 약 35w/w%의 타르타르산을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 일부 이러한 구현예에서, 약제학적 조성물은 1일 1회 연장 방출 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐)이다.

[0987] 일 구현예에서, 본 개시내용은 약 30 mg의 유리염기 무수물 D형, 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 약 10 w/w% 내지 약 35 w/w%의 타르타르산을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 일부 이러한 구현예에서, 약제학적 조성물은 1일 1회 연장 방출 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐)이다.

[0988] 일 구현예에서, 본 개시내용은 약 30 mg의 유리염기 수화물 C형, 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 약 10 w/w% 내지 약 35w/w%의 타르타르산을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 일부 이러한 구현예에서, 약제학적 조성물은 1일 1회 연장 방출 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐)이다.

[0989] 일 구현예에서, 본 개시내용은 약 30 mg의 유리염기 수화물 C형, 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 약 10 w/w%의 타르타르산을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 일부 이러한 구현예에서, 약제학적 조성물은 1일 1회 연장 방출 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐)이다.

[0990] 일 구현예에서, 본 개시내용은 약 30 mg의 유리염기 수화물 C형, 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 약 20 w/w%

의 타르타르산을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 일부 이러한 구현예에서, 약제학적 조성물은 1일 1회 연장 방출 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐)이다.

[0991] 일 구현예에서, 본 개시내용은 약 30 mg의 유리염기 수화물 C형, 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 약 30 w/w%의 타르타르산을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 일부 이러한 구현예에서, 약제학적 조성물은 1일 1회 연장 방출 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐)이다.

[0992] 일 구현예에서, 본 개시내용은 약 7.5 mg 또는 약 15 mg 또는 약 30 mg 또는 약 45 mg의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이고, 이러한 약제학적 조성물은 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태의 방출을 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 4시간 내지 약 24시간 동안 지속시키는 1일 1회 연장 방출 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐)이며, 이러한 투여형은 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 4시간의 통과 후 약 60% 이하의 방출률을 갖는다. 일부 이러한 구현예에서, 이러한 투여형은 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 4시간의 통과 후 약 60% 이하, 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 8시간의 통과 후 약 50% 내지 약 80%, 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 10시간의 통과 후 약 55% 내지 약 90% 및 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 20시간의 통과 후 약 70% 내지 100%의 방출률을 갖는다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 고체 상태 형태는 비정질 유리염기, 유리염기 수화물 B형, 유리염기 수화물 C형 및 유리염기 무수물 D형으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0993] 일 구현예에서, 본 개시내용은 약 15 mg의 화합물 1의 고체 상태 형태, 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 약 10 w/w% 내지 약 35 w/w%의 타르타르산을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이며, 화합물 1의 고체 상태 형태는 비정질 유리염기, 유리염기 수화물 B형, 유리염기 수화물 C형 및 유리염기 무수물 D형으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 약제학적 조성물은 화합물 1 유리염기 또는 화합물 1의 고체 상태 형태의 방출을 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 4시간 내지 약 24시간 동안 지속시키는 1일 1회 연장 방출 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐)이고, 이러한 투여형은 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 4시간의 통과 후 약 60% 이하의 방출률을 갖는다. 일부 이러한 구현예에서, 이러한 투여형은 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 4시간의 통과 후 약 60% 이하, 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 8시간의 통과 후 약 50% 내지 약 80%, 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 10시간의 통과 후 약 55% 내지 약 90% 및 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 20시간의 통과 후 약 70% 내지 100%의 방출률을 갖는다.

[0994] 일 구현예에서, 본 개시내용은 약 15 mg의 유리염기 수화물 C형, 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 약 10 w/w% 내지 약 35 w/w%의 타르타르산을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이고, 이러한 약제학적 조성물은 화합물 1 유리염기 또는 화합물 1의 고체 상태 형태의 방출을 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 4시간 내지 약 24시간 동안 지속시키는 1일 1회 연장 방출 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐)이며, 이러한 투여형은 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 4시간의 통과 후 약 60% 이하, 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 8시간의 통과 후 약 50% 내지 약 80%, 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 10시간의 통과 후 약 55% 내지 약 90% 및 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 20시간의 통과 후 약 70% 내지 100%의 방출률을 갖는다.

[0995] 일 구현예에서, 본 개시내용은 약 30 mg의 화합물 1의 고체 상태 형태, 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 약 10 w/w% 내지 약 35 w/w%의 타르타르산을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이고, 화합물 1의 고체 상태 형태는 비정질 유리염기, 유리염기 수화물 B형, 유리염기 수화물 C형 및 유리염기 무수물 D형으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 약제학적 조성물은 화합물 1 유리염기 또는 화합물 1의 고체 상태 형태의 방출을 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 4시간 내지 약 24시간 동안 지속시키는 1일 1회 연장 방출 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐)이며, 이러한 투여형은 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 4시간의 통과 후 약 60% 이하의 방출률을 갖는다. 일부 이러한 구현예에서, 이러한 투여형은 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 4시간의 통과 후 약 60% 이하, 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 8시간의 통과 후 약 50% 내지 약 80%, 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 10시간의 통과 후 약 55% 내지 약 90% 및 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 20시간의 통과 후 약 70% 내지 100%의 방출률을 갖는다.

[0996] 일 구현예에서, 본 개시내용은 약 30 mg의 유리염기 수화물 C형, 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 약 10 w/w% 내지 약 35 w/w%의 타르타르산을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이고, 이러한 약제학적 조성물은 화합물 1 유리염기 또는 화합물 1의 고체 상태 형태의 방출을 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 4시간 내지

약 24시간 동안 지속시키는 1일 1회 연장 방출 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐)이며, 이러한 투여형은 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 4시간의 통과 후 약 60% 이하, 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 8시간의 통과 후 약 50% 내지 약 80%, 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 10시간의 통과 후 약 55% 내지 약 90% 및 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 20시간의 통과 후 약 70% 내지 100%의 방출률을 갖는다.

[0997] 일부 전술된 구현예에서, 이러한 투여형은 활성 구성분(즉, 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태)을 사용 환경으로의 진입 후 약 1시간의 통과 후 약 25% 이하, 또는 약 10% 내지 약 25%, 또는 약 15% 내지 약 20%, 또는 약 20%의 방출률로 방출한다. 일 구현예에서, 이러한 투여형은 활성 구성분을 사용 환경으로의 진입 후 약 2시간의 통과 후 약 40% 이하, 또는 약 20% 내지 약 40%, 또는 약 25% 내지 약 35%의 방출률로 방출한다. 일 구현예에서, 이러한 투여형은 활성 구성분을 사용 환경으로의 진입 후 약 4시간의 통과 후 약 60% 이하, 또는 약 30% 내지 약 60%, 또는 약 40% 내지 약 60%, 또는 약 45% 내지 약 55%의 방출률로 방출한다. 일 구현예에서, 이러한 투여형은 활성 구성분을 사용 환경으로의 진입 후 약 6시간의 통과 후 약 70% 이하 또는 약 40% 내지 약 70%, 또는 약 55% 내지 약 70%의 방출률로 방출한다. 일 구현예에서, 이러한 투여형은 활성 구성분을 사용 환경으로의 진입 후 약 6시간의 통과 후 약 80% 이하 또는 약 55% 내지 약 80%, 또는 약 60% 내지 약 80%의 방출률로 방출한다. 일 구현예에서, 이러한 투여형은 활성 구성분을 약 80% 이하, 또는 약 50% 이상, 또는 약 60% 이상, 또는 약 70% 이상, 또는 약 75% 이상, 또는 약 50% 내지 약 80%, 또는 약 60% 내지 약 80%, 또는 약 65% 내지 약 80% 사용 환경으로의 진입 후 약 8시간의 통과 후 의 방출률로 방출한다. 일 구현예에서, 이러한 투여형은 활성 구성분을 약 55% 이상, 또는 약 60% 이상 또는 약 70% 이상, 또는 약 80% 이상, 또는 약 85% 이상, 또는 약 55% 내지 약 90%, 또는 약 70% 내지 약 90% 사용 환경으로의 진입 후 약 10시간의 통과 후 의 방출률로 방출한다. 일 구현예에서, 이러한 투여형은 활성 구성분을 약 65% 이상, 또는 약 70% 이상, 또는 약 80% 이상, 또는 약 90% 이상, 또는 약 65% 내지 약 99%, 또는 약 80% 내지 약 99%, 또는 약 90% 내지 약 99% 사용 환경으로의 진입 후 약 16시간의 통과 후 의 방출률로 방출한다. 일 구현예에서, 이러한 투여형은 활성 구성분을 약 70% 이상, 또는 약 80% 이상, 또는 약 90% 이상, 또는 약 70% 내지 100%, 또는 약 80% 내지 100% 사용 환경으로의 진입 후 약 20시간의 통과 후 의 방출률로 방출한다. 일 양태에서, 이러한 투여형은 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 4시간의 통과 후 약 60% 이하, 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 8시간의 통과 후 약 50% 내지 약 80%, 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 10시간의 통과 후 약 55% 내지 약 90% 및 사용 환경으로의 이러한 투여형의 진입 후 약 20시간의 통과 후 약 70% 내지 100%의 방출률을 갖는다.

[0998] 일 구현예에서, 본 개시내용은 약 7.5 mg 또는 약 15 mg 또는 약 30 mg 또는 약 45 mg의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이고, 화합물 1의 고체 상태 형태는 비정질 유리염기, 유리염기 수화물 B형, 유리염기 수화물 C형 및 유리염기 무수물 D형으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 약제학적 조성물은 1일 1회 연장 방출 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐)이며, 이는, 패들이 75 rpm ± 4%에서 회전되는 경우, 패들 장비를 회전시키는 표준 USP 중에 37℃ ± 0.5℃의 50 mM pH 6.8 인산나트륨 완충제 900 mL를 포함하는 시험 매질에 첨가되는 경우, 약 4시간의 통과 후 약 60% 이하의 화합물 1 유리염기 또는 화합물 1의 고체 상태 형태, 약 8시간의 통과 후 약 50% 내지 약 80%의 화합물 1 유리염기 또는 화합물 1의 고체 상태 형태, 약 10시간의 통과 후 약 55% 내지 약 90%의 화합물 1 유리염기 또는 화합물 1의 고체 상태 형태 및 약 20시간의 통과 후 약 70% 내지 100%의 화합물 1 유리염기 또는 화합물 1의 고체 상태 형태를 용해시킨다.

[0999] 일 구현예에서, 본 개시내용은 약 15 mg의 화합물 1의 고체 상태 형태, 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 약 10 중량% 내지 약 30 중량%의 타르타르산을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이며, 화합물 1의 고체 상태 형태는 비정질 유리염기, 유리염기 수화물 B형, 유리염기 수화물 C형 및 유리염기 무수물 D형으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 약제학적 조성물은 1일 1회 연장 방출 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐)이며, 이는, 패들이 75 rpm ± 4%에서 회전되는 경우, 패들 장비를 회전시키는 표준 USP 중에 37℃ ± 0.5℃의 50 mM pH 6.8 인산나트륨 완충제 900 mL를 포함하는 시험 매질에 첨가되는 경우, 약 4시간의 통과 후 약 60% 이하의 화합물 1 유리염기 또는 화합물 1의 고체 상태 형태, 약 8시간의 통과 후 약 50% 내지 약 80%의 화합물 1 유리염기 또는 화합물 1의 고체 상태 형태, 약 10시간의 통과 후 약 55% 내지 약 90%의 화합물 1 유리염기 또는 화합물 1의 고체 상태 형태 및 약 20시간의 통과 후 약 70% 내지 100%의 화합물 1 유리염기 또는 화합물 1의 고체 상태 형태를 용해시킨다.

[1000] 일 구현예에서, 본 개시내용은 약 15 mg의 유리염기 수화물 C형, 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 약 10 중량

% 내지 약 30 중량%의 타르타르산을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이며, 이러한 약제학적 조성물은 1일 1회 연장 방출 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐)이며, 이는, 패들이 75 rpm ± 4%에서 회전되는 경우, 패들 장비를 회전시키는 표준 USP 중에 37℃ ± 0.5℃의 50 mM pH 6.8 인산나트륨 완충제 900 mL를 포함하는 시험 매질에 첨가되는 경우, 약 4시간의 통과 후 약 60% 이하의 화합물 1 유리염기 또는 화합물 1의 고체 상태 형태, 약 8시간의 통과 후 약 50% 내지 약 80%의 화합물 1 유리염기 또는 화합물 1의 고체 상태 형태, 약 10시간의 통과 후 약 55% 내지 약 90%의 화합물 1 유리염기 또는 화합물 1의 고체 상태 형태 및 약 20시간의 통과 후 약 70% 내지 100%의 화합물 1 유리염기 또는 화합물 1의 고체 상태 형태를 용해시킨다.

[1001] 일 구현예에서, 본 개시내용은 약 30 mg의 화합물 1의 고체 상태 형태, 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 약 10 중량% 내지 약 30 중량%의 타르타르산을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이며, 화합물 1의 고체 상태 형태는 비정질 유리염기, 유리염기 수화물 B형, 유리염기 수화물 C형 및 유리염기 무수물 D형으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 약제학적 조성물은 1일 1회 연장 방출 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐)이며, 이는, 패들이 75 rpm ± 4%에서 회전되는 경우, 패들 장비를 회전시키는 표준 USP 중에 37℃ ± 0.5℃의 50 mM pH 6.8 인산나트륨 완충제 900 mL를 포함하는 시험 매질에 첨가되는 경우, 약 4시간의 통과 후 약 60% 이하의 화합물 1 유리염기 또는 화합물 1의 고체 상태 형태, 약 8시간의 통과 후 약 50% 내지 약 80%의 화합물 1 유리염기 또는 화합물 1의 고체 상태 형태, 약 10시간의 통과 후 약 55% 내지 약 90%의 화합물 1 유리염기 또는 화합물 1의 고체 상태 형태 및 약 20시간의 통과 후 약 70% 내지 100%의 화합물 1 유리염기 또는 화합물 1의 고체 상태 형태를 용해시킨다.

[1002] 일 구현예에서, 본 개시내용은 약 30 mg의 유리염기 수화물 C형, 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 약 10 중량% 내지 약 30 중량%의 타르타르산을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이며, 이러한 약제학적 조성물은 1일 1회 연장 방출 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐)이며, 이는, 패들이 75 rpm ± 4%에서 회전되는 경우, 패들 장비를 회전시키는 표준 USP 중에 37℃ ± 0.5℃의 50 mM pH 6.8 인산나트륨 완충제 900 mL를 포함하는 시험 매질에 첨가되는 경우, 약 4시간의 통과 후 약 60% 이하의 화합물 1 유리염기 또는 화합물 1의 고체 상태 형태, 약 8시간의 통과 후 약 50% 내지 약 80%의 화합물 1 유리염기 또는 화합물 1의 고체 상태 형태, 약 10시간의 통과 후 약 55% 내지 약 90%의 화합물 1 유리염기 또는 화합물 1의 고체 상태 형태 및 약 20시간의 통과 후 약 70% 내지 100%의 화합물 1 유리염기 또는 화합물 1의 고체 상태 형태를 용해시킨다.

[1003] VII. 약동학적 매개변수

[1004] 15 mg 투여 제형

[1005] 특정 구현예에서, 본 개시내용의 방법은 성인 대상체(예를 들어, 인간 대상체)에 15 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 대상체에 전달하기에 충분한 양의 화합물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 화합물 1의 결정질 수화물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 유리염기 또는 수화물은 1일 1회 연장 방출 제형 내에 존재한다.

[1006] 달리 지정되지 않는 한, 하기의 약동학적 매개변수는 정상 상태를 달성하기 위해, 성인 대상체에 1회 15 mg 투여량의 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물(예를 들어, 유리염기 수화물 C형)을 투여한 후 또는 1일 1회 15 mg 투여량을 충분한 횟수로 투여한 후에 달성된다. 1회 15 mg 투여량은, 대상체에 15 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 유리염기 또는 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물의 양을 함유하는 1회 투여 단위를 의미한다. 일 구현예에서, 1회 투여 단위는 1일 1회 연장 방출 제형이다.

[1007] 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물의 성인 대상체로의 투여는 1회 15 mg 투여량 후에 약 25 내지 약 70 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}를 달성한다. 일부 구현예에서, 성인 대상체에 투여되는 경우, 화합물 1(유리염기) 또는 결정질 수화물은 1회 15 mg 투여량 후에 약 25.0 내지 약 60.0 ng/mL, 또는 약 25.0 내지 약 40.0 ng/mL, 약 25.0 내지 약 30.0 ng/mL, 또는 약 25.0 내지 약 28.0 ng/mL, 또는 약 25.0 내지 약 27.0 ng/mL, 또는 약 27.0 내지 약 40.0 ng/mL, 또는 약 27.0 내지 약 35.0 ng/mL, 또는 약 27.0 내지 약 30.0 ng/mL, 또는 약 27.0 내지 약 29.0 ng/mL, 또는 약 28.0 내지 약 30.0 ng/mL, 또는 약 29.0 내지 약 31.0 ng/mL, 또는 약 30.0 내지 약 32.0 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}를 달성한다. 일부 구현예에서, 성인 대상체에 투여되는 경우, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 1회 15 mg 투여량 후에 약 26.0 내지 약 26.4 ng/mL, 또는 약 26.2 내지 약 26.6 ng/mL, 또는 약 26.4 내지 약 26.8 ng/mL, 또는 약 26.6 내지 약 27.0 ng/mL, 또는 약 26.8 내지 약 27.2

ng/mL, 또는 약 27.0 내지 약 27.4 ng/mL, 또는 약 27.2 내지 약 27.6 ng/mL, 또는 약 27.4 내지 약 27.8 ng/mL, 또는 약 27.6 내지 약 28.0 ng/mL, 또는 약 27.8 내지 약 28.2 ng/mL, 또는 약 28.0 내지 약 28.4 ng/mL, 또는 약 28.2 내지 약 28.6 ng/mL, 또는 약 28.4 내지 약 28.8 ng/mL, 또는 약 28.6 내지 약 29.0 ng/mL, 또는 약 28.8 내지 약 29.2 ng/mL, 또는 약 29.0 내지 약 29.4 ng/mL, 또는 약 29.2 내지 약 29.6 ng/mL, 또는 약 29.4 내지 약 29.8 ng/mL, 또는 약 29.6 내지 약 30.0 ng/mL, 또는 약 29.8 내지 약 30.2 ng/mL, 또는 약 30.0 내지 약 30.4 ng/mL, 또는 약 30.2 내지 약 30.6 ng/mL, 또는 약 30.4 내지 약 30.8 ng/mL, 또는 약 30.6 내지 약 31.0 ng/mL, 또는 약 30.8 내지 약 31.2 ng/mL, 또는 약 31.0 내지 약 31.4 ng/mL, 또는 약 31.2 내지 약 31.6 ng/mL, 또는 약 31.4 내지 약 31.8 ng/mL, 또는 약 31.6 내지 약 32.0 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}를 달성한다.

[1008] 일부 구현예에서, 금식 상태의 성인 대상체에 투여되는 경우, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 1회 15 mg 투여량 후에 약 26 ng/mL 또는 약 32 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}를 달성한다. 다른 구현예에서, 비금식 상태의 성인 대상체에 투여되는 경우, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 1회 15 mg 투여량 후에 약 37 ng/mL 또는 약 40 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}를 달성한다.

[1009] 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물이 성인 대상체에 투여되는 경우, 급식 상태에서의 1회 15 mg 투여량 후 대 금식 상태에서의 1회 15 mg 투여량 후의 화합물 1의 C_{max}의 차이는 약 30% 이하, 약 20% 이하 및 약 10% 이하에서 선택된다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "급식" 상태(또한, 본 명세서에서 "비금식" 상태 또는 "비금식 조건"으로 지칭됨)의 대상체는 약제의 투여 전의 약 30분 이내에 표준 또는 고지방식을 섭취한 자이다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "금식" 상태(또한, 본 명세서에서 "금식 조건"으로 지칭됨)의 대상체는 약제의 초기 투여 전 적어도 10시간 동안 금식한 대상체를 지칭하거나, 대상체에 다수 일에 걸쳐 약제가 투여되는 경우, 각각의 후속 약제 투여 전에 적어도 2시간 동안 금식한 대상체를 지칭한다.

[1010] 성인 대상체에 투여되는 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 1회 15 mg 투여량 후에 약 1.0 내지 약 6.0시간의 화합물 1의 T_{max}를 달성한다. 일부 구현예에서, 성인 대상체에 투여되는 경우, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 1회 15 mg 투여량 후에 약 1.0 내지 약 5.0시간, 또는 약 1.0 내지 약 4.0시간, 또는 약 1.0 내지 약 3.0시간, 또는 약 1.0 내지 약 2.0시간, 또는 약 2.0 내지 약 6.0시간, 또는 약 3.0 내지 약 6.0시간, 또는 약 4.0 내지 약 6.0시간, 또는 약 5.0 내지 약 6.0시간, 또는 약 2.0 내지 약 5.0시간, 또는 약 2.0 내지 약 4.0시간, 또는 약 2.0 내지 약 3.0시간, 또는 약 3.0 내지 약 4.0시간, 또는 약 3.0 내지 약 5.0시간, 또는 약 4.0 내지 약 5.0시간의 화합물 1의 T_{max}를 달성한다. 일부 구현예에서, 성인 대상체에 투여되는 경우, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 1회 15 mg 투여량 후에 약 2.6 내지 약 3.0시간, 또는 약 2.8 내지 약 3.2시간, 또는 약 3.0 내지 약 3.4시간, 또는 약 3.2 내지 약 3.6시간, 또는 약 3.4 내지 약 3.8시간, 또는 약 3.6 내지 약 4.0시간, 또는 약 3.8 내지 약 4.2시간, 또는 약 4.0 내지 약 4.4시간의 화합물 1의 T_{max}를 달성한다.

[1011] 다른 구현예에서, 금식 조건하의 성인 대상체에 투여되는 경우, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 1회 15 mg 투여량 후에 약 1.0 내지 약 4.0시간의 화합물 1의 T_{max}를 달성하거나, 1회 15 mg 투여량 후에 약 1.5 내지 약 6.0시간의 화합물 1의 T_{max}를 달성하거나, 1회 15 mg 투여량 후에 약 3.0시간의 화합물 1의 중앙값 T_{max}를 달성한다. 다른 구현예에서, 비금식 조건하의 성인 대상체에 투여되는 경우, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 1회 15 mg 투여량 후에 약 3.0 내지 약 6.0시간의 화합물 1의 T_{max}를 달성하거나, 1회 15 mg 투여량 후에 약 4.0시간의 화합물 1의 중앙값 T_{max}를 달성한다.

[1012] 성인 대상체에 투여되는 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 1회 15 mg 투여량 후에 약 10.0 내지 약 14.0시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2}$를 달성한다. 다른 구현예에서, 성인 대상체에 투여되는 경우, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 1회 15 mg 투여량 후에 약 10.0 내지 약 13.0시간, 또는 약 10.0 내지 약

12.0시간, 또는 약 10.0 내지 약 11.0시간, 또는 약 11.0 내지 약 14.0시간, 또는 약 11.0 내지 약 13.0시간, 또는 약 11.0 내지 약 12.0시간, 또는 약 12.0 내지 약 14.0시간, 또는 약 12.0 내지 약 13.0시간, 또는 약 13.0 내지 약 14.0시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2}$를 달성한다. 다른 구현예에서, 성인 대상체에 투여되는 경우, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 1회 15 mg 투여량 후에 약 12.0 내지 약 12.4시간, 또는 약 12.2 내지 약 12.6시간, 또는 약 12.4 내지 약 12.8시간, 또는 약 12.6 내지 약 13.0시간, 또는 약 12.8 내지 약 13.2시간, 또는 약 13.0 내지 약 13.4시간, 또는 약 13.4 내지 약 13.8시간, 또는 약 13.6 내지 약 14.0시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2}$를 달성한다. 다른 구현예에서, 성인 대상체에 투여되는 경우, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 1회 15 mg 투여량 후에 약 12.5시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2}$를 달성한다.

[1013] 성인 대상체에 투여되는 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 1회 15 mg 투여량 후에 약 220 내지 약 450 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 AUC_{inf}를 달성한다. 성인 대상체에 투여되는 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 1회 15 mg 투여량 후에 약 220 내지 약 320 ng·h/mL, 또는 약 220 내지 약 260 ng·h/mL, 또는 약 220 내지 약 250 ng·h/mL, 또는 약 220 내지 약 245 ng·h/mL, 또는 약 230 내지 약 260 ng·h/mL, 또는 약 230 내지 약 250 ng·h/mL, 또는 약 230 내지 약 245 ng·h/mL, 또는 약 240 내지 약 260 ng·h/mL, 또는 약 240 내지 약 250 ng·h/mL, 또는 약 242 내지 약 250 ng·h/mL, 또는 약 240 내지 약 245 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 AUC_{inf}를 달성한다. 성인 대상체에 투여되는 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 1회 15 mg 투여량 후에 약 238 내지 약 240 ng·h/mL, 또는 약 239 내지 약 241 ng·h/mL, 또는 약 240 내지 약 242 ng·h/mL, 또는 약 242 내지 약 244 ng·h/mL, 또는 약 243 내지 약 245 ng·h/mL, 또는 약 244 내지 약 246 ng·h/mL, 또는 약 245 내지 약 247 ng·h/mL, 또는 약 246 내지 약 248 ng·h/mL, 또는 약 247 내지 약 249 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 AUC_{inf}를 달성한다.

[1014] 금식 조건하의 성인 대상체에 투여되는 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 1회 15 mg 투여량 후에 약 240 내지 약 245 ng·h/mL, 또는 약 242 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 AUC_{inf}를 달성한다.

[1015] 금식 조건하의 성인 대상체에 투여되는 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 1회 15 mg 투여량 후에 약 227 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 AUC_t를 달성하거나, 1회 15 mg 투여량 후에 약 249 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 AUC_{24}를 달성한다. 비금식 조건하의 성인 대상체에 투여되는 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 1회 15 mg 투여량 후에 약 305 ng·h/mL 또는 약 318 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 AUC_{24}를 달성한다.

[1016] 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물이 대상체에 투여되는 경우, 급식 상태에서의 15 mg 투여량 후 대 금식 상태에서의 15 mg 투여량 후의 화합물 1의 AUC_{inf}의 차이는 약 30% 이하, 약 20% 이하 및 약 10% 이하로부터 선택된다.

[1017] 성인 대상체에 투여되는 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 1회 15 mg 투여량 후에 약 1.4 내지 약 2.5 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{24}를 달성한다. 금식 조건하의 성인 대상체에 투여되는 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 1회 15 mg 투여량 후에 약 1.5 ng/mL 또는 약 1.9 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{24}를 달성한다. 비금식 조건하의 성인 대상체에 투여되는 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 약 2.4 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{24}를 달성한다.

[1018] 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 투여된 경우, 특정 구현예에서 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 약 27 내지 약 55 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}를 달성한다. 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 투여된 경우, 특정 구현예에서 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 약 27 내지 약 38 ng/mL, 또는 약 27 내지 약 36 ng/mL, 또는 약 27 내지 약 34 ng/mL, 또는

약 27 내지 약 32 ng/mL, 또는 약 27 내지 약 30 ng/mL, 또는 약 29 내지 약 38 ng/mL, 또는 약 29 내지 약 36 ng/mL, 또는 약 29 내지 약 34 ng/mL, 또는 약 29 내지 약 32 ng/mL, 또는 약 30 내지 약 36 ng/mL, 또는 약 30 내지 약 34 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}를 달성한다. 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 투여된 경우, 특정 구현예에서 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 약 31.0 내지 약 31.4 ng/mL, 또는 약 31.2 내지 약 31.6 ng/mL, 또는 약 31.4 내지 약 31.8 ng/mL, 또는 약 31.6 내지 약 32.0 ng/mL, 또는 약 31.8 내지 약 32.2 ng/mL, 또는 약 32.0 내지 약 32.4 ng/mL, 또는 약 32.2 내지 약 32.6 ng/mL, 또는 약 32.4 내지 약 32.8 ng/mL, 또는 약 32.6 내지 약 33.0 ng/mL, 또는 약 32.8 내지 약 33.2 ng/mL, 또는 약 33.0 내지 약 33.4 ng/mL, 또는 약 33.2 내지 약 33.6 ng/mL, 또는 약 33.4 내지 약 33.8 ng/mL, 또는 약 33.6 내지 약 34.0 ng/mL, 또는 약 33.8 내지 약 34.2 ng/mL, 또는 약 34.0 내지 약 34.4 ng/mL, 또는 약 34.2 내지 약 34.6 ng/mL, 또는 약 34.4 내지 약 34.8 ng/mL, 또는 약 34.6 내지 약 35.0 ng/mL, 또는 약 34.8 내지 약 35.2 ng/mL, 또는 약 35.0 내지 약 35.4 ng/mL, 또는 약 35.2 내지 약 35.6 ng/mL, 또는 약 35.4 내지 약 35.8 ng/mL, 또는 약 35.6 내지 약 36.0 ng/mL, 또는 약 35.8 내지 약 36.2 ng/mL, 또는 약 36.0 내지 약 36.4 ng/mL, 또는 약 36.2 내지 약 36.6 ng/mL, 또는 약 36.4 내지 약 36.8 ng/mL, 또는 약 36.6 내지 약 37.0 ng/mL, 또는 약 36.8 내지 약 37.2 ng/mL, 또는 약 37.0 내지 약 37.4 ng/mL, 또는 약 37.2 내지 약 37.6 ng/mL, 또는 약 37.4 내지 약 37.8 ng/mL, 또는 약 37.6 내지 약 38.0 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}를 달성한다.

[1019] 금식 조건하의 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 투여된 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 약 32 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}를 달성한다. 비금식 조건하의 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 투여되는 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 약 36 ng/mL 또는 약 37 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}를 달성한다.

[1020] 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 투여된 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 약 1.5 내지 약 6.0시간의 화합물 1의 $T_{max,ss}$를 달성한다. 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 투여된 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 약 1.5 내지 약 5.0시간, 또는 약 1.5 내지 약 4.0시간, 또는 약 1.5 내지 약 3.0시간, 또는 약 1.5 내지 약 2.0시간, 또는 약 2.0 내지 약 6.0시간, 또는 약 3.0 내지 약 6.0시간, 또는 약 4.0 내지 약 6.0시간, 또는 약 2.0 내지 약 5.0시간, 또는 약 2.0 내지 약 4.0시간, 또는 약 2.0 내지 약 3.0시간, 또는 약 3.0 내지 약 5.0시간, 또는 약 3.0 내지 약 4.0시간, 또는 약 4.0 내지 약 5.0시간의 화합물 1의 $T_{max,ss}$를 달성한다. 일부 구현예에서, 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 투여된 경우, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 약 2.6 내지 약 3.0시간, 또는 약 2.8 내지 약 3.2시간, 또는 약 3.0 내지 약 3.4시간, 또는 약 3.2 내지 약 3.6시간, 또는 약 3.4 내지 약 3.8시간, 또는 약 3.6 내지 약 4.0시간, 또는 약 3.8 내지 약 4.2시간, 또는 약 4.0 내지 약 4.4시간의 화합물 1의 $T_{max,ss}$를 달성한다.

[1021] 금식 조건하의 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 투여된 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 약 1.5 내지 약 4.0시간의 화합물 1의 $T_{max,ss}$를 달성하거나, 약 2.5시간의 화합물 1의 중앙값 $T_{max,ss}$를 달성한다. 비금식 조건하의 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 투여되는 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 약 2.0 내지 약 6.0시간의 화합물 1의 $T_{max,ss}$를 달성하거나, 약 4.0시간의 화합물 1의 중앙값 $T_{max,ss}$를 달성한다.

[1022] 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 투여된 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 약 2.5 내지 약 5.1 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{trough}를 달성한다. 금식 조건하의 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 투여된 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 약 2.8 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{trough}를 달성한다. 비금식 조건하의 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 투여되는 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 약 2.5 내지 약 5.1 ng/mL, 또는 약 2.5 내지 약 3.6 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{trough}를 달성하거나, 약 2.6 ng/mL 또는 약 3.2 ng/mL 또는 약 3.6 ng/mL, 또는 약 5.0 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{trough}를 달성한다.

[1023] 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 투여된 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용

가능한 염 또는 결정질 수화물은 약 240 내지 약 325 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 $AUC_{24,ss}$를 달성한다. 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 투여된 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 약 240 내지 약 290 ng·h/mL, 또는 약 240 내지 약 280 ng·h/mL, 또는 약 240 내지 약 260 ng·h/mL, 또는 약 250 내지 약 290 ng·h/mL, 또는 약 250 내지 약 280 ng·h/mL, 또는 약 260 내지 약 280 ng·h/mL, 또는 약 270 내지 약 280 ng·h/mL, 또는 약 275 내지 약 280 ng·h/mL, 또는 약 279 내지 약 280 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 $AUC_{24,ss}$를 달성한다. 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 투여된 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 약 240 내지 약 244 ng·h/mL, 또는 약 241 내지 약 245 ng·h/mL, 또는 약 242 내지 약 246 ng·h/mL, 또는 약 244 내지 약 248 ng·h/mL, 또는 약 246 내지 약 250 ng·h/mL, 또는 약 248 내지 약 252 ng·h/mL, 또는 약 250 내지 약 254 ng·h/mL, 또는 약 252 내지 약 256 ng·h/mL, 또는 약 254 내지 약 258 ng·h/mL, 또는 약 256 내지 약 260 ng·h/mL, 또는 약 258 내지 약 262 ng·h/mL, 또는 약 260 내지 약 264 ng·h/mL, 또는 약 262 내지 약 266 ng·h/mL, 또는 약 264 내지 약 268 ng·h/mL, 또는 약 266 내지 약 270 ng·h/mL, 또는 약 268 내지 약 272 ng·h/mL, 또는 약 270 내지 약 274 ng·h/mL, 또는 약 272 내지 약 276 ng·h/mL, 또는 약 274 내지 약 278 ng·h/mL, 또는 약 276 내지 약 280 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 $AUC_{24,ss}$를 달성한다.

[1024] 금식 조건하의 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 투여된 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 약 241 ng·h/mL 또는 약 279 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 $AUC_{24,ss}$를 달성한다. 비금식 조건하의 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 투여되는 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 약 317 ng·h/mL 또는 약 322 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 $AUC_{24,ss}$를 달성한다.

[1025] 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 투여된 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 약 2.8 내지 약 3.2 ng/mL의 화합물 1의 평균 $C_{min,ss}$를 달성한다. 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 투여된 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 약 2.8 내지 약 3.1 ng/mL, 또는 약 2.8 내지 약 3.0 ng/mL, 또는 약 2.8 내지 약 2.9 ng/mL, 또는 약 2.9 내지 약 3.2 ng/mL, 또는 약 2.9 내지 약 3.0 ng/mL, 또는 약 3.0 내지 약 3.2 ng/mL, 또는 약 3.0 내지 약 3.1 ng/mL, 또는 약 3.1 내지 약 3.2 ng/mL의 화합물 1의 평균 $C_{min,ss}$를 달성한다. 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 투여된 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 약 2.8 ng/mL 또는 약 3.0 ng/mL, 또는 약 3.1 ng/mL의 화합물 1의 평균 $C_{min,ss}$를 달성한다.

[1026] 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 투여된 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 약 2.9 내지 약 3.2시간의 화합물 1의 평균 $C_{24,ss}$를 달성한다. 금식 조건하의 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 투여된 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 약 3.1 ng/mL의 화합물 1의 평균 $C_{24,ss}$를 달성한다. 비금식 조건하의 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 투여되는 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 약 3.2 ng/mL의 화합물 1의 평균 $C_{24,ss}$를 달성한다.

[1027] 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 투여된 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 약 9.4 내지 약 10.5시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2,ss}$를 달성한다. 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 투여된 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 약 9.4 내지 약 10.4시간, 또는 약 9.4 내지 약 10.3시간, 또는 약 9.4 내지 약 10.1시간, 또는 약 9.4 내지 약 9.9시간, 또는 약 9.5 내지 약 10.4시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2,ss}$를 달성한다. 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 투여된 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 약 9.4 내지 약 9.8시간, 또는 약 9.6 내지 약 10.0시간, 또는 약 9.8 내지 약 10.2시간, 또는 약 10.0 내지 약 10.4시간, 또는 약 10.1 내지 약 10.5시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2,ss}$를 달성한다. 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 투여된 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 약 10.3시간 또는 약 9.4시간 또는 약 9.5시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2,ss}$를 달성한다.

[1028] 특정 구현예에서, 성인 대상체에 투여되는 경우, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 (a) 약 25 내지 약 70 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}; (b) 약 1.0시간 내지 약 6.0시간의 화합물 1의 T_{max}; (c) 약 10.0 내지 약 14.0시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2}$; (d) 약 220 내지 약 450 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 AUC_{inf}; (e) 약 27 내지 약 55 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}; (f) 약 240 내지 약 325 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 $AUC_{24,ss}$; (g) 약 1.5 내지 약 6.0시간의 화합물 1의 $T_{max,ss}$; (h) 약 2.8 내지 약 3.2 ng/mL의 화합물 1의 평균 $C_{min,ss}$; (i) 약 9.4 내지 약 10.5시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2,ss}$; 또는 이들의 조합을 제공한다.

[1029] 특정 구현예에서, 성인 대상체에 투여되는 경우, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 1회 15 mg 투여량 후에 (a) 약 25 내지 약 70 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}; (b) 약 1.0시간 내지 약 6.0시간의 화합물 1의 T_{max}; (c) 약 10.0 내지 약 14.0시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2}$; (d) 약 220 내지 약 450 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 AUC_{inf}; 또는 이들의 조합을 제공한다.

[1030] 특정 구현예에서, 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 투여된 경우, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 (a) 약 27 내지 약 55 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}; (b) 약 240 내지 약 325 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 $AUC_{24,ss}$; (c) 약 1.5 내지 약 6.0시간의 화합물 1의 $T_{max,ss}$; (d) 약 2.8 내지 약 3.2 ng/mL의 화합물 1의 평균 $C_{min,ss}$; (e) 약 9.4 내지 약 10.5시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2,ss}$; 또는 이들의 조합을 제공한다.

[1031] 특정 구현예에서, 금식 조건하의 성인 대상체에 투여되는 경우, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 1회 15 mg 투여량 후에 (a) 약 26 ng/mL 또는 약 32 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}; (b) 약 1.0 내지 약 4.0시간, 또는 약 1.5 내지 약 6.0시간의 화합물 1의 T_{max}, 또는 약 3.0시간의 화합물 1의 중앙값 T_{max}; (c) 약 12.5시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2}$; (d) 약 242 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 AUC_{inf}; 또는 이들의 조합을 제공한다.

[1032] 특정 구현예에서, 비금식 조건하의 성인 대상체에 투여되는 경우, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 1회 15 mg 투여량 후에 (a) 약 40 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}; (b) 약 3.0 내지 약 6.0시간의 화합물 1의 T_{max} 또는 약 4.0시간의 화합물 1의 중앙값 T_{max}; (c) 약 12.5시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2}$; 또는 이들의 조합을 제공한다.

[1033] 특정 구현예에서, 금식 조건하의 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 투여된 경우, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물 선택적으로 또는 추가로 (a) 약 32 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}; (b) 약 279 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 $AUC_{24,ss}$; (c) 약 1.5 내지 약 4.0시간의 화합물 1의 $T_{max,ss}$ 또는 약 2.5시간의 화합물 1의 중앙값 $T_{max,ss}$; (d) 약 3.0 ng/mL 또는 약 3.1 ng/mL의 화합물 1의 평균 $C_{min,ss}$; (e) 약 9.5시간 또는 약 10.3시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2,ss}$; 또는 이들의 조합을 제공할 수 있다.

[1034] 특정 구현예에서, 비금식 조건하의 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 투여되는 경우, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물 선택적으로 또는 추가로 (a) 약 36 ng/mL 또는 약 37 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}; (b) 약 317 ng·h/mL 또는 약 322 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 $AUC_{24,ss}$; (c) 약 2.0 내지 약 6.0시간의 화합물 1의 $T_{max,ss}$ 또는 약 4.0시간의 화합물 1의 중앙값 $T_{max,ss}$.; (d) 약 2.8 ng/mL 또는 약 3.0 ng/mL의 화합물 1의 평균 $C_{min,ss}$; (e) 약 9.4시간 또는 약 9.5시간 또는 10.3시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2,ss}$; 또는 이들의 조합을 제공할 수 있다.

[1035] 특정 구현예에서, 본 개시내용은 대상체에 15 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 특정 구현예에서, 결정질 수화물은 유리염기 수화물 C형이다. 일 구현예에서, 결정질 수화물은 1일 1회 연장 방출 제형 내에 존재한다. 일 구현예에서, 이러한 약제학적 조성물을 성인 대상체에 경구 투여하는 경우, 이러한 조성물은 (a) 약 25 내지 약 70 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}; (b) 약 1.0시간 내지 약 6.0시간의 화합물 1의 T_{max}; (c) 약 10.0 내지 약 14.0시간의 화합물 1의

고조파 평균 $t_{1/2}$; (d) 약 220 내지 약 450 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 AUC_{inf}; (e) 약 27 내지 약 55 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}; (f) 약 240 내지 약 325 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 $AUC_{24,ss}$; (g) 약 1.5 내지 약 6.0시간의 화합물 1의 $T_{max,ss}$; (h) 약 2.8 내지 약 3.2 ng/mL의 화합물 1의 평균 $C_{min,ss}$; (i) 약 9.4 내지 약 10.5시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2,ss}$; 또는 이들의 조합을 제공한다.

[1036] 일 구현예에서, 이러한 약제학적 조성물을 성인 대상체에 경구 투여하는 경우, 이러한 조성물은 1회 15 mg 투여량 후에 (a) 약 25 내지 약 70 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}; (b) 약 1.0시간 내지 약 6.0시간의 화합물 1의 T_{max}; (c) 약 10.0 내지 약 14.0시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2}$; (d) 약 220 내지 약 450 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 AUC_{inf}; 또는 이들의 조합을 제공한다.

[1037] 일 구현예에서, 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 투여되는 경우, 이러한 약제학적 조성물은 (a) 약 27 내지 약 55 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}; (b) 약 240 내지 약 325 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 $AUC_{24,ss}$; (c) 약 1.5 내지 약 6.0시간의 화합물 1의 $T_{max,ss}$; (d) 약 2.8 내지 약 3.2 ng/mL의 화합물 1의 평균 $C_{min,ss}$; (e) 약 9.4 내지 약 10.5시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2,ss}$; 또는 이들의 조합을 제공한다.

[1038] 일 구현예에서, 이러한 약제학적 조성물을 금식 조건하의 성인 대상체에 경구 투여하는 경우, 약제학적 조성물은 1회 15 mg 투여량 후에 (a) 약 26. ng/mL 또는 약 32 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}; (b) 약 1.0 내지 약 4.0시간, 또는 약 1.5 내지 약 6.0시간의 화합물 1의 T_{max} 또는 약 3.0시간의 화합물 1의 중앙값 T_{max}; (c) 약 12.5시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2}$; (d) 약 242 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 AUC_{inf}; 또는 이들의 조합을 제공한다. 일 구현예에서, 이러한 약제학적 조성물을 비금식 조건하의 성인 대상체에 경구 투여하는 경우, 이러한 조성물은 1회 15 mg 투여량 후에 (a) 약 40 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}; (b) 약 3.0 내지 약 6.0시간의 화합물 1의 T_{max} 또는 약 4.0시간의 화합물 1의 중앙값 T_{max}; (c) 약 12.5시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2}$; 또는 이들의 조합을 제공한다.

[1039] 일 구현예에서, 이러한 약제학적 조성물을 금식 조건하의 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 경구 투여하는 경우, 이러한 조성물은 선택적으로 또는 추가로 (a) 약 32 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}; (b) 약 279 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 $AUC_{24,ss}$; (c) 약 1.5 내지 약 4.0시간의 화합물 1의 $T_{max,ss}$, 또는 약 2.5시간의 화합물 1의 중앙값 $T_{max,ss}$; (d) 약 3.0 ng/mL 또는 약 3.1 ng/mL의 화합물 1의 평균 $C_{min,ss}$; (e) 약 9.5시간 또는 약 10.3시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2,ss}$; 또는 이들의 조합을 제공한다. 일 구현예에서, 이러한 약제학적 조성물을 비금식 조건하의 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 경구 투여하는 경우, 이러한 조성물은 선택적으로 또는 추가로 (a) 약 36 ng/mL 또는 약 37 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}; (b) 약 317 ng·h/mL 또는 약 322 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 $AUC_{24,ss}$; (c) 약 2.0 내지 약 6.0시간의 화합물 1의 $T_{max,ss}$ 또는 약 4.0의 화합물 1의 중앙값 $T_{max,ss}$; (d) 약 2.8 ng/mL 또는 약 3.0 ng/mL의 화합물 1의 평균 $C_{min,ss}$; (e) 약 9.4시간 또는 약 9.5시간 또는 약 10.3시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2,ss}$; 또는 이들의 조합을 제공한다.

[1040] 일 구현예에서, 본 개시내용은 약 15 mg의 유리염기 수화물 C형, 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 약 10 w/w% 내지 약 35 w/w%의 타르타르산을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이고, 이러한 약제학적 조성물은 1일 1회 연장 방출 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐)이며, 이러한 약제학적 조성물을 성인 대상체에 경구 투여하는 경우, 이러한 조성물은 (a) 약 25 내지 약 70 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}; (b) 약 1.0시간 내지 약 6.0시간의 화합물 1의 T_{max}; (c) 약 10.0 내지 약 14.0시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2}$; (d) 약 220 내지 약 450 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 AUC_{inf}; (e) 약 27 내지 약 55 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}; (f) 약 240 내지 약 325 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 $AUC_{24,ss}$; (g) 약 1.5 내지 약 6.0시간의 화합물 1의 $T_{max,ss}$; (h) 약 2.8 내지 약 3.2 ng/mL의 화합물 1의 평균 $C_{min,ss}$; (i) 약 9.4 내지 약 10.5시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2,ss}$; 또는 이들의 조합을 제공한다.

[1041] 일 구현예에서, 본 개시내용은 약 15 mg의 유리염기 수화물 C형, 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 약 10 w/w% 또는 약 20 w/w% 또는 약 30 w/w%의 타르타르산을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이고, 이러한 약제학적

조성물은 1일 1회 연장 방출 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐)이며, 이러한 약제학적 조성물을 성인 대상체에 경구 투여하는 경우, 이러한 조성물은 1회 15 mg 투여량 후에 (a) 약 25 내지 약 70 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}; (b) 약 1.0시간 내지 약 6.0시간의 화합물 1의 T_{max}; (c) 약 10.0 내지 약 14.0시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2}$; (d) 약 220 내지 약 450 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 AUC_{inf}; 또는 이들의 조합을 제공한다.

[1042] 일 구현예에서, 본 개시내용은 약 15 mg의 유리염기 수화물 C형, 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 약 10 w/w% 또는 약 20 w/w% 또는 약 30 w/w%의 타르타르산을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이고, 이러한 약제학적 조성물은 1일 1회 연장 방출 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐)이며, 이러한 약제학적 조성물을 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 경구 투여하는 경우, 이러한 조성물은 (a) 약 27 내지 약 55 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}; (b) 약 240 내지 약 325 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 $AUC_{24,ss}$; (c) 약 1.5 내지 약 6.0시간의 화합물 1의 $T_{max,ss}$; (d) 약 2.8 내지 약 3.2 ng/mL의 화합물 1의 평균 $C_{min,ss}$; (e) 약 9.4 내지 약 10.5시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2,ss}$; 또는 이들의 조합을 제공한다.

[1043] 30 mg 투여 제형

[1044] 특정 구현예에서, 본 개시내용의 방법은 성인 대상체(예를 들어, 인간 대상체)에 30 mg의 화합물 1(유리염기), 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 대상체에 30 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 유리염기 또는 수화물은 1일 1회 연장 방출 제형 내에 존재한다.

[1045] 달리 지정되지 않는 한, 하기의 약동학적 매개변수는 정상 상태를 달성하기 성인 대상체에 1회 30 mg 투여량의 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물(예를 들어, 유리염기 수화물 C형)을 투여한 후 또는 1일 1회 30 mg 투여량을 충분한 횟수로 투여한 후에 달성된다. 1회 30 mg 투여량은, 대상체에 30 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 유리염기 또는 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물의 양을 함유하는 1회 투여 단위를 의미한다. 일 구현예에서, 1회 투여 단위는 1일 1회 연장 방출 제형이다.

[1046] 특정 구현예에서, 성인 대상체에 투여되는 경우, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 1회 30 mg 투여량 후에 약 55 내지 약 85 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}를 달성한다. 특정 구현예에서, 성인 대상체에 투여되는 경우, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 1회 30 mg 투여량 후에 약 55 내지 약 70 ng/mL, 또는 약 55 내지 약 67 ng/mL, 또는 약 55 내지 약 66 ng/mL, 또는 약 70 내지 약 85 ng/mL, 또는 약 72 내지 약 85 ng/mL, 또는 약 74 내지 약 85 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}를 달성한다.

[1047] 특정 구현예에서, 금식 조건하의 대상체에 투여되는 경우, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 1회 30 mg 투여량 후에 약 55 ng/mL 내지 약 66 ng/mL, 또는 약 55 ng/mL, 또는 약 56 ng/mL, 또는 약 57 ng/mL, 또는 약 59 ng/mL, 또는 약 61 ng/mL, 또는 약 64 ng/mL, 또는 약 66 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}를 달성한다. 다른 구현예에서, 비금식 조건하의 대상체에 투여되는 경우, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 1회 30 mg 투여량 후에 약 74 ng/mL 내지 약 85 ng/mL, 또는 약 74 ng/mL, 또는 약 76 ng/mL, 또는 약 77 ng/mL, 또는 약 79 ng/mL, 약 82 ng/mL, 또는 약 84 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}를 달성한다.

[1048] 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물이 대상체에 투여되는 경우, 급식 상태에서의 30 mg 투여량 후 대 금식 상태에서의 30 mg 투여량 후의 화합물 1의 C_{max}의 차이는 약 55% 이하, 또는 약 53% 이하, 또는 약 30% 이하, 또는 약 20% 이하, 또는 약 10% 이하이다. 일 구현예에서, 급식 상태에서의 30 mg 투여량 후 대 금식 상태에서의 30 mg 투여량 후의 화합물 1의 C_{max}의 차이는 약 3% 내지 약 40%, 또는 약 15% 내지 약 55%이다.

[1049] 성인 대상체에 투여되는 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 1회 30 mg 투여량 후에 약 1.0 내지 약 8.0시간의 화합물 1의 T_{max}를 달성한다. 성인 대상체에 투여되는 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 1회 30 mg 투여량 후에 약 2.0 내지 약 6.0시간, 또는 약 1.0 내지 약 4.0시간, 또는 약 1.5 내지

약 4.0시간, 또는 약 1.5 내지 약 8.0시간, 또는 약 2.0 내지 약 4.0시간, 또는 약 2.0 내지 약 3.0시간의 화합물 1의 T_{max}를 달성한다.

[1050] 다른 구현예에서, 금식 조건하의 성인 대상체에 투여되는 경우, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 1회 30 mg 투여량 후에 약 1.0 내지 약 4.0시간, 또는 약 1.5 내지 약 4.0시간의 화합물 1의 T_{max} 또는 약 2.0시간, 또는 약 2.5시간, 또는 약 3.0시간의 화합물 1의 중앙값 T_{max}를 달성한다. 다른 구현예에서, 비금식 조건하의 성인 대상체에 투여되는 경우, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 1회 30 mg 투여량 후에 약 1.5 내지 약 8.0시간 또는 약 2.0 내지 약 6.0시간의 화합물 1의 T_{max} 또는 약 4.0시간의 화합물 1의 중앙값 T_{max}를 달성한다.

[1051] 성인 대상체에 투여되는 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 1회 30 mg 투여량 후에 약 9.0 내지 약 12.0시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2}$를 달성한다. 성인 대상체에 투여되는 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 1회 30 mg 투여량 후에 약 9.0 내지 약 11.0시간, 또는 약 9.0 내지 약 10.0시간, 또는 약 10.0 내지 약 12.0시간, 또는 약 10.0 내지 약 11.5시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2}$를 달성한다.

[1052] 성인 대상체에 투여되는 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 1회 30 mg 투여량 후에 약 9.0시간, 또는 약 9.5시간, 또는 약 10.0시간, 또는 약 10.5시간, 또는 약 11.0시간, 또는 약 11.5시간, 또는 약 12.0시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2}$를 달성한다.

[1053] 성인 대상체에 투여되는 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 1회 30 mg 투여량 후에 약 453 내지 약 660 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 AUC_{inf}를 달성한다. 성인 대상체에 투여되는 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 1회 30 mg 투여량 후에 약 483 내지 약 660 ng·h/mL, 약 483 내지 약 550 ng·h/mL, 또는 약 484 내지 약 515 ng·h/mL, 또는 약 484 내지 약 513 ng·h/mL, 또는 약 560 내지 약 660 ng·h/mL, 또는 약 570 내지 약 660 ng·h/mL, 또는 약 577 내지 약 657 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 AUC_{inf}를 달성한다.

[1054] 금식 조건하의 성인 대상체에 투여되는 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 1회 30 mg 투여량 후에 약 484 내지 약 550 ng·h/mL, 또는 약 484 ng·h/mL, 또는 약 491 ng·h/mL, 또는 약 495 ng·h/mL, 또는 약 499 ng·h/mL, 또는 약 513 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 AUC_{inf}를 달성한다. 금식 조건하의 성인 대상체에 투여되는 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 1회 30 mg 투여량 후에 약 473 ng·h/mL, 또는 약 477 ng·h/mL, 약 481 ng·h/mL, 또는 약 487 ng·h/mL, 또는 약 495 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 AUC_t 또는 약 454 ng·h/mL의 평균 AUC_{24}를 달성한다. 비금식 조건하의 성인 대상체에 투여되는 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 1회 30 mg 투여량 후에 약 560 내지 약 660 ng·h/mL, 또는 약 577 ng·h/mL, 또는 약 609 ng·h/mL, 또는 약 622 ng·h/mL, 또는 약 657 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 AUC_{inf}를 달성한다. 비금식 조건하의 성인 대상체에 투여되는 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 1회 30 mg 투여량 후에 약 517 ng·h/mL 또는 약 563 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 AUC_{24} 또는 약 564 ng·h/mL, 또는 약 605 ng·h/mL, 또는 약 615 ng·h/mL, 또는 약 648 ng·h/mL의 평균 AUC_t를 달성한다.

[1055] 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물이 대상체에 투여되는 경우, 급식 상태에서의 30 mg 투여량 후 대 금식 상태에서의 30 mg 투여량 후의 화합물 1의 AUC_{inf}의 차이는 약 30% 이하, 또는 약 20% 이하, 또는 약 10% 이하이다.

[1056] 성인 대상체에 투여되는 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 1회 30 mg 투여량 후에 약 2.3 내지 약 4.5 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{24}를 달성한다. 금식 조건하의 성인 대상체에 투여되는 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 1회 30 mg 투여량 후에 약 2.7 ng/mL, 또는 약 3.2 ng/mL, 또는 약 2.8 ng/mL, 또는 약 3.5 ng/mL, 또는 약 3.7 ng/mL, 또는 약 3.9 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{24}를 달성한다. 비금식

조건하의 성인 대상체에 투여되는 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 1회 30 mg 투여량 후에 약 2.4 ng/mL, 또는 약 2.6 ng/mL, 또는 약 2.8 ng/mL, 또는 약 2.9 ng/mL, 또는 약 4.3 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{24}를 달성한다.

[1057] 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 투여된 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 약 65 내지 약 86 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}를 달성한다. 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 투여된 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 약 65 내지 약 70 ng/mL, 또는 약 67 내지 약 68 ng/mL, 또는 약 78 내지 약 86 ng/mL, 또는 약 80 내지 약 84 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}를 달성한다.

[1058] 금식 조건하의 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 투여된 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 약 67 ng/mL 또는 약 68 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}를 달성한다. 비금식 조건하의 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 투여되는 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 약 80 ng/mL 또는 약 84 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}를 달성한다.

[1059] 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 투여된 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 약 1.5 내지 약 6.0시간의 $T_{max,ss}$를 달성한다. 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 투여된 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 약 1.5 내지 약 4.0시간, 또는 약 2.0 내지 약 4.0시간, 또는 약 3.0 내지 약 4.0시간, 또는 약 3.5 내지 약 4.0시간의 $T_{max,ss}$를 달성한다.

[1060] 금식 조건하의 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 투여된 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 약 2.0 내지 약 4.0시간의 $T_{max,ss}$ 또는 약 3.0시간의 화합물 1의 중앙값 $T_{max,ss}$를 달성한다. 비금식 조건하의 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 투여되는 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 약 1.5 내지 약 6.0시간의 $T_{max,ss}$ 또는 약 3.5시간 또는 약 4.0시간의 화합물 1의 중앙값 $T_{max,ss}$를 달성한다.

[1061] 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 투여된 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 결정질 수화물은 약 2.8 내지 약 6.1 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{trough}를 달성한다. 금식 조건하의 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 투여된 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 결정질 수화물은 약 4.9 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{trough}를 달성한다. 비금식 조건하의 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 투여되는 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 약 2.8 내지 약 6.1 ng/mL, 또는 약 4.6 내지 약 6.1 ng/mL, 또는 약 3.0 ng/mL, 또는 약 4.7 ng/mL 또는 약 5.3 ng/mL 또는 약 6.1 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{trough}를 달성한다.

[1062] 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 투여된 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 약 485 내지 약 658 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 $AUC_{24,ss}$를 달성한다. 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 투여된 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 약 520 내지 약 640 ng·h/mL, 또는 약 520 내지 약 630 ng·h/mL, 또는 약 525 내지 약 620 ng·h/mL, 또는 약 525 내지 약 585 ng·h/mL, 또는 약 580 내지 약 630 ng·h/mL, 또는 약 582 내지 약 620 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 $AUC_{24,ss}$를 달성한다.

[1063] 금식 조건하의 성인 대상체에 투여되는 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 약 525 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 $AUC_{24,ss}$를 달성한다. 비금식 조건하의 성인 대상체에 투여되는 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 약 582 ng·h/mL 또는 약 620 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 $AUC_{24,ss}$를 달성한다.

[1064] 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 투여된 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 약 3.5 내지 약 5.3 ng/mL의 화합물 1의 평균 $C_{min,ss}$를 달성한다. 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 투여된 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염

또는 결정질 수화물은 약 3.6 내지 약 5.2 ng/mL, 또는 약 3.8 내지 약 5.2 ng/mL, 또는 약 4.6 내지 약 5.2 ng/mL의 화합물 1의 평균 $C_{min,ss}$를 달성한다.

[1065] 금식 조건하의 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 투여된 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 약 3.8 ng/mL의 화합물 1의 평균 $C_{min,ss}$를 달성한다. 비금식 조건하의 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 투여되는 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 약 4.6 ng/mL 또는 약 5.2 ng/mL의 화합물 1의 평균 $C_{min,ss}$를 달성한다.

[1066] 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 투여된 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 약 4.0 내지 약 5.3시간의 화합물 1의 평균 $C_{24,ss}$를 달성한다. 금식 조건하의 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 투여된 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 약 4.3 ng/mL 또는 약 4.4 ng/mL의 화합물 1의 평균 $C_{24,ss}$를 달성한다. 비금식 조건하의 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 투여되는 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 약 5.3 ng/mL의 화합물 1의 평균 $C_{24,ss}$를 달성한다.

[1067] 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 투여된 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 약 10.0 내지 약 14.5시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2,ss}$를 달성한다. 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 투여된 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 결정질 수화물은 약 10.1 내지 약 14.4시간, 또는 약 10.1 내지 약 10.4시간, 또는 약 10.4시간 내지 약 14.4시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2,ss}$를 달성한다. 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 투여된 경우, 특정 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 약 14.4시간 또는 약 10.1시간 또는 약 10.4시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2,ss}$를 달성한다.

[1068] 특정 구현예에서, 성인 대상체에 투여되는 경우, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 (a) 약 55 내지 약 85 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}; (b) 약 1.0시간 내지 약 8.0시간의 화합물 1의 T_{max}; (c) 약 9.0 내지 약 12.0시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2}$; (d) 약 483 내지 약 660 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 AUC_{inf}; (e) 약 65 내지 약 85 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}; (f) 약 485 내지 약 658 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 $AUC_{24,ss}$; (g) 약 1.5 내지 약 6.0시간의 화합물 1의 $T_{max,ss}$; (h) 약 3.5 내지 약 5.3 ng/mL의 화합물 1의 평균 $C_{min,ss}$; (i) 약 10.0 내지 약 14.5시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2,ss}$; 또는 이들의 조합을 제공한다.

[1069] 특정 구현예에서, 성인 대상체에 투여되는 경우, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 1회 30 mg 투여량 후에 (a) 약 55 내지 약 85 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}; (b) 약 1.0시간 내지 약 8.0시간의 화합물 1의 T_{max}; (c) 약 9.0 내지 약 12.0시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2}$; (d) 약 483 내지 약 660 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 AUC_{inf}; 또는 이들의 조합을 제공한다.

[1070] 특정 구현예에서, 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 투여된 경우, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 (a) 약 65 내지 약 85 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}; (b) 약 485 내지 약 658 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 $AUC_{24,ss}$; (c) 약 1.5 내지 약 6.0시간의 화합물 1의 $T_{max,ss}$; (d) 약 3.5 내지 약 5.3 ng/mL의 화합물 1의 평균 $C_{min,ss}$; (e) 약 10.0 내지 약 14.5시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2,ss}$; 또는 이들의 조합을 제공한다.

[1071] 특정 구현예에서, 금식 조건하의 성인 대상체에 투여되는 경우, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 1회 30 mg 투여량 후에 (a) 약 55 ng/mL 내지 약 66 ng/mL, 또는 약 55 ng/mL, 또는 약 56 ng/mL, 또는 약 57 ng/mL, 또는 약 59 ng/mL, 또는 약 61 ng/mL, 또는 약 64 ng/mL 또는 약 66 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}; (b) 약 1.0시간 내지 약 4.0시간, 또는 약 1.5시간 내지 약 4.0시간의 화합물 1의 T_{max}, 또는 약 2.0시간, 또는 약 2.5시간, 또는 약 3.0시간의 화합물 1의 중앙값 T_{max}; (c) 약 9.0시간, 또는 약 9.5시간, 또는 약 10.0시간, 또는 약 10.5시간, 또는 약 11.0시간, 또는 약 11.5시간, 또는 약 12.0시간의

화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2}$; (d) 약 484 내지 약 550 ng·h/mL, 또는 약 484 ng·h/mL, 또는 약 491 ng·h/mL, 또는 약 495 ng·h/mL, 또는 약 499 ng·h/mL, 또는 약 513 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 AUC_{inf}; 또는 이들의 조합을 제공한다.

[1072] 특정 구현예에서, 비금식 조건하의 성인 대상체에 투여되는 경우, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 1회 30 mg 투여량 후에 (a) 약 76 ng/mL 내지 약 85 ng/mL, 또는 약 76 ng/mL, 또는 약 77 ng/mL, 또는 약 79 ng/mL, 약 82 ng/mL, 또는 약 84 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}; (b) 약 1.5시간 내지 약 8.0시간, 또는 약 2.0시간 내지 약 6.0시간의 화합물 1의 T_{max}, 또는 약 4.0시간의 화합물 1의 중앙값 T_{max}; (c) 약 9.0시간, 또는 약 9.5시간, 또는 약 10.0시간, 또는 약 10.5시간, 또는 약 11.0시간, 또는 약 11.5시간, 또는 약 12.0시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2}$; (d) 약 577 ng·h/mL, 또는 약 609 ng·h/mL, 또는 약 622 ng·h/mL, 또는 약 657 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 AUC_{inf}; 또는 이들의 조합을 제공한다.

[1073] 일 구현예에서, 금식 조건하의 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 투여된 경우, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물 선택적으로 또는 추가로 (a) 약 67 ng/mL 또는 약 68 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}; (b) 약 525 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 $AUC_{24,ss}$; (c) 약 2.0 내지 약 4.0시간의 화합물 1의 $T_{max,ss}$, 또는 약 3.0시간의 화합물 1의 중앙값 $T_{max,ss}$; (d) 약 3.8 ng/mL의 화합물 1의 평균 $C_{min,ss}$; (e) 약 10.1시간 또는 또는 약 10.4시간 또는 약 14.4시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2,ss}$; 또는 이들의 조합을 제공한다.

[1074] 일 구현예에서, 비금식 조건하의 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 투여되는 경우, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물 선택적으로 또는 추가로 (a) 약 80 ng/mL 또는 약 84 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}; (b) 약 582 ng·h/mL 또는 약 620 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 $AUC_{24,ss}$; (c) 약 1.5 내지 약 6.0시간의 화합물 1의 $T_{max,ss}$ 또는 약 3.5시간 또는 약 4.0시간의 화합물 1의 중앙값 $T_{max,ss}$; (d) 약 4.6 ng/mL 또는 약 5.2 ng/mL의 화합물 1의 $C_{min,ss}$; (e) 약 10.1시간 또는 약 10.4시간 또는 약 14.4시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2,ss}$; 또는 이들의 조합을 제공한다.

[1075] 특정 구현예에서, 본 개시내용은 대상체에 30 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 특정 구현예에서, 결정질 수화물은 유리염기 수화물 C형이다. 일 구현예에서, 결정질 수화물은 1일 1회 연장 방출 제형 내에 존재한다. 일 구현예에서, 이러한 약제학적 조성물을 성인 대상체에 경구 투여하는 경우, 이러한 조성물은 (a) 약 55 내지 약 85 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}; (b) 약 1.0시간 내지 약 8.0시간의 화합물 1의 T_{max}; (c) 약 9.0 내지 약 12.0시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2}$; (d) 약 483 내지 약 660 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 AUC_{inf}; (e) 약 65 내지 약 85 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}; (f) 약 485 내지 약 658 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 $AUC_{24,ss}$; (g) 약 1.5 내지 약 6.0시간의 화합물 1의 $T_{max,ss}$; (h) 약 3.5 내지 약 5.3 ng/mL의 화합물 1의 평균 $C_{min,ss}$; (i) 약 10.0 내지 약 14.5시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2,ss}$; 또는 이들의 조합을 제공한다.

[1076] 일 구현예에서, 이러한 약제학적 조성물을 성인 대상체에 경구 투여하는 경우, 이러한 조성물은 1회 30 mg 투여량 후에 (a) 약 55 내지 약 85 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}; (b) 약 1.0시간 내지 약 8.0시간의 화합물 1의 T_{max}; (c) 약 9.0 내지 약 12.0시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2}$; (d) 약 483 내지 약 660 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 AUC_{inf}; 또는 이들의 조합을 제공한다.

[1077] 일 구현예에서, 이러한 약제학적 조성물을 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 경구 투여하는 경우, 이러한 조성물은 (a) 약 65 내지 약 85 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}; (b) 약 485 내지 약 658 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 $AUC_{24,ss}$; (c) 약 1.5 내지 약 6.0시간의 화합물 1의 $T_{max,ss}$; (d) 약 3.5 내지 약 5.3 ng/mL의 화합물 1의 평균 $C_{min,ss}$; (e) 약 10.0 내지 약 14.5시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2,ss}$; 또는 이들의 조합을 제공한다.

[1078] 일 구현예에서, 이러한 약제학적 조성물을 금식 조건하의 성인 대상체에 경구 투여하는 경우, 이러한 조성물은 1회 30 mg 투여량 후에 (a) 약 55 ng/mL 내지 약 66 ng/mL, 또는 약 55 ng/mL, 또는 약 56 ng/mL, 또는 약 57

ng/mL, 또는 약 59 ng/mL, 또는 약 61 ng/mL, 또는 약 64 ng/mL 또는 약 66 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}; (b) 약 1.0시간 내지 약 4.0시간, 또는 약 1.5시간 내지 약 4.0시간의 화합물 1의 T_{max}, 또는 약 2.0시간, 또는 약 2.5시간, 또는 약 3.0시간의 화합물 1의 중앙값 T_{max}; (c) 약 9.0시간, 또는 약 9.5시간, 또는 약 10.0시간, 또는 약 10.5시간, 또는 약 11.0시간, 또는 약 11.5시간, 또는 약 12.0시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2}$; (d) 약 484 내지 약 550 ng·h/mL, 또는 약 484 ng·h/mL, 또는 약 491 ng·h/mL, 또는 약 495 ng·h/mL, 또는 약 499 ng·h/mL, 또는 약 513 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 AUC_{inf}; 또는 이들의 조합을 제공한다.

[1079] 일 구현예에서, 이러한 약제학적 조성물을 비금식 조건하의 성인 대상체에 경구 투여하는 경우, 이러한 조성물은 1회 30 mg 투여량 후에 (a) 약 76 ng/mL 내지 약 85 ng/mL, 또는 약 76 ng/mL, 또는 약 77 ng/mL, 또는 약 79 ng/mL, 약 82 ng/mL, 또는 약 84 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}; (b) 약 1.5시간 내지 약 8.0시간, 또는 약 2.0시간 내지 약 6.0시간의 화합물 1의 T_{max} 또는 약 4.0시간의 화합물 1의 중앙값 T_{max}; (c) 약 9.0시간, 또는 약 9.5시간, 또는 약 10.0시간, 또는 약 10.5시간, 또는 약 11.0시간, 또는 약 11.5시간, 또는 약 12.0시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2}$; (d) 약 577 ng·h/mL, 또는 약 609 ng·h/mL, 또는 약 622 ng·h/mL, 또는 약 657 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 AUC_{inf}; 또는 이들의 조합을 제공한다.

[1080] 일 구현예에서, 이러한 약제학적 조성물을 금식 조건하의 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 경구 투여하는 경우, 이러한 조성물은 선택적으로 또는 추가로 (a) 약 67 ng/mL 또는 약 68 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}; (b) 약 525 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 $AUC_{24,ss}$; (c) 약 2.0 내지 약 4.0시간의 화합물 1의 $T_{max,ss}$ 또는 약 3.0시간의 화합물 1의 중앙값 $T_{max,ss}$; (d) 약 3.8 ng/mL의 화합물 1의 평균 $C_{min,ss}$; (e) 약 10.1시간 또는 약 10.4시간 또는 약 14.4시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2,ss}$; 또는 이들의 조합을 제공한다.

[1081] 일 구현예에서, 이러한 약제학적 조성물을 비금식 조건하의 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 경구 투여하는 경우, 이러한 조성물은 선택적으로 또는 추가로 (a) 약 80 ng/mL 또는 약 84 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}; (b) 약 582 ng·h/mL 또는 약 620 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 $AUC_{24,ss}$; (c) 약 1.5 내지 약 6.0시간의 화합물 1의 $T_{max,ss}$ 또는 약 3.5시간 또는 약 4.0시간의 화합물 1의 중앙값 $T_{max,ss}$; (d) 약 4.6 ng/mL 또는 약 5.2 ng/mL의 화합물 1의 $C_{min,ss}$; (e) 약 10.1시간 또는 약 10.4시간 또는 약 14.4시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2,ss}$; 또는 이들의 조합; 또는 이들의 조합을 제공한다.

[1082] 일 구현예에서, 본 개시내용은 약 30 mg의 유리염기 수화물 C형, 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 약 10 w/w% 내지 약 35 w/w%의 타르타르산을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이며, 이러한 약제학적 조성물은 1일 1일 1회 연장 방출 제형이고, 이러한 약제학적 조성물을 성인 대상체에 경구 투여하는 경우, 이러한 조성물은 (a) 약 55 내지 약 85 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}; (b) 약 1.0시간 내지 약 8.0시간의 화합물 1의 T_{max}; (c) 약 9.0 내지 약 12.0시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2}$; (d) 약 483 내지 약 660 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 AUC_{inf}; (e) 약 65 내지 약 85 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}; (f) 약 485 내지 약 658 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 $AUC_{24,ss}$; (g) 약 1.5 내지 약 6.0시간의 화합물 1의 $T_{max,ss}$; (h) 약 3.5 내지 약 5.3 ng/mL의 화합물 1의 평균 $C_{min,ss}$; (i) 약 10.0 내지 약 14.5시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2,ss}$; 또는 이들의 조합을 제공한다.

[1083] 일 구현예에서, 본 개시내용은 약 30 mg의 유리염기 수화물 C형, 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 약 10 w/w% 또는 약 20 w/w% 또는 약 30 w/w%의 타르타르산을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이며, 이러한 약제학적 조성물은 1일 1일 1회 연장 방출 제형이고, 이러한 약제학적 조성물을 성인 대상체에 경구 투여하는 경우, 이러한 조성물은 1회 30 mg 투여량 후에 (a) 약 55 내지 약 85 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}; (b) 약 1.0시간 내지 약 8.0시간의 화합물 1의 T_{max}; (c) 약 9.0 내지 약 12.0시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2}$; (d) 약 483 내지 약 660 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 AUC_{inf}; 또는 이들의 조합을 제공한다.

[1084] 일 구현예에서, 본 개시내용은 약 30 mg의 유리염기 수화물 C형, 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 약 10 w/w% 또는 약 20 w/w.% 또는 약 30 w/w%의 타르타르산을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이며, 이러한 약제학적 조성물은 1일 1일 1회 연장 방출 제형이고, 이러한 약제학적 조성물을 성인 대상체에 QD(1일 1회)로 경구 투여

하는 경우, 이러한 조성물은 (a) 약 65 내지 약 85 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}; (b) 약 485 내지 약 658 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 $AUC_{24,ss}$; (c) 약 1.5 내지 약 6.0시간의 화합물 1의 $T_{max,ss}$; (d) 약 3.5 내지 약 5.3 ng/mL의 화합물 1의 평균 $C_{min,ss}$; (e) 약 10.0 내지 약 14.5시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2,ss}$; 또는 이들의 조합을 제공한다.

[1085] VIII. 연장 방출 정제

[1086] 일 구현예에서, 본 개시내용의 방법에 사용되는 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 1일 1회 연장 방출 제형 내에 존재한다. 일 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 1일 1회 연장 방출 제형 내에 존재하며, 이러한 제형은 약 7.5 mg 또는 약 15 mg 또는 약 30 mg 또는 약 45 mg/단위 투여형(예를 들어, 정제 또는 캡슐당)의 화합물 1(유리염기 당량)을 경구로 QD(1일 1회)로 전달한다. 특정의 일 구현예에서, 결정질 수화물은 유리염기 수화물 C형이다.

[1087] 일 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 1일 1회 연장 방출 제형 내에 존재하며, 이러한 제형은 7.5 mg의 화합물 1(유리염기 당량)을 경구로 QD(1일 1회)로 전달한다. 일부 이러한 구현예에서, 1일 1회 연장 방출 제형은 3 mg의 화합물 1(유리염기 당량)을 전달하는 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 그의 고체 상태 형태를 포함하는 즉시 방출 캡슐과 대략적으로 동등한 상대 생체 이용률을 가질 것이며, 이는 1일 2회(BID)로 투여된다. 일 구현예에서, 즉시 방출 캡슐은 화합물 1의 결정질 수화물을 포함한다. 일 구현예에서, 즉시 방출 캡슐은 유리염기 수화물 C형을 포함한다. 일 구현예에서, 즉시 방출 캡슐은 타르타르산염 수화물을 포함한다.

[1088] 일 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 1일 1회 연장 방출 제형 내에 존재하며, 이러한 제형은 15 mg의 화합물 1(유리염기 당량)을 경구로 QD(1일 1회)로 전달한다. 일부 이러한 구현예에서, 1일 1회 연장 방출 제형은 6 mg의 화합물 1(유리염기 당량)을 전달하는 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 그의 고체 상태 형태를 포함하는 즉시 방출 캡슐과 대략적으로 동등한 상대 생체 이용률을 가질 것이며, 이는 1일 2회(BID)로 투여된다. 일 구현예에서, 즉시 방출 캡슐은 화합물 1의 결정질 수화물을 포함한다. 일 구현예에서, 즉시 방출 캡슐은 유리염기 수화물 C형을 포함한다. 일 구현예에서, 즉시 방출 캡슐은 타르타르산염 수화물을 포함한다.

[1089] 일 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 1일 1회 연장 방출 제형 내에 존재하며, 이러한 제형은 30 mg의 화합물 1(유리염기 당량)을 경구로 QD(1일 1회)로 전달한다. 일부 이러한 구현예에서, 1일 1회 연장 방출 제형은 12 mg의 화합물 1(유리염기 당량)을 전달하는 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 그의 고체 상태 형태를 포함하는 즉시 방출 캡슐과 대략적으로 동등한 상대 생체 이용률을 가질 것이며, 이는 1일 2회(BID)로 투여된다. 일 구현예에서, 즉시 방출 캡슐은 화합물 1의 결정질 수화물을 포함한다. 일 구현예에서, 즉시 방출 캡슐은 유리염기 수화물 C형을 포함한다. 일 구현예에서, 즉시 방출 캡슐은 타르타르산염 수화물을 포함한다.

[1090] 일 구현예에서, 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 결정질 수화물은 1일 1회 연장 방출 제형 내에 존재하며, 이러한 제형은 45 mg의 화합물 1(유리염기 당량)을 경구로 QD(1일 1회)로 전달한다. 일부 이러한 구현예에서, 1일 1회 연장 방출 제형은 18 mg의 화합물 1(유리염기 당량)을 전달하는 화합물 1(유리염기) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 그의 고체 상태 형태를 포함하는 즉시 방출 캡슐과 대략적으로 동등한 상대 생체 이용률을 가질 것이며, 이는 1일 2회(BID)로 투여된다. 일 구현예에서, 즉시 방출 캡슐은 화합물 1의 결정질 수화물을 포함한다. 일 구현예에서, 즉시 방출 캡슐은 유리염기 수화물 C형을 포함한다. 일 구현예에서, 즉시 방출 캡슐은 타르타르산염 수화물을 포함한다.

[1091] 일 구현예에서, 본 개시내용은 약 15 mg의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것으며, 이러한 약제학적 조성물은 1일 1회 연장 방출 제형 및 화합물 1의 고체 상태 형태는 비정질 유리염기, 유리염기 수화물 B형, 유리염기 수화물 C형 및 유리염기 무수물 D형으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[1092] 일 구현예에서, 본 개시내용은 약 15 mg의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태, 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 pH 조절제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이며, 이러한 약제학적 조성물은 1일 1회 연장 방출 제형 및 화합물 1의 고체 상태 형태는 비정질 유리염기, 유리염기 수화물 B형, 유리염기 수화물 C형 및 유리염기 무수물 D형으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 구현

예에서, 약제학적 조성물은 약 10 중량% 내지 약 30 중량%의 pH 조절제이다. 일 구현예에서, pH 조절제는 타르타르산이다.

[1093] 일 구현예에서, 본 개시내용은 약 15 mg의 화합물 1의 고체 상태 형태, 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 약 10 w/w% 내지 약 35 w/w%의 타르타르산을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이며, 이러한 약제학적 조성물은 1일 1회 연장 방출 제형이고, 화합물 1의 고체 상태 형태는 비정질 유리염기, 유리염기 수화물 B형, 유리염기 수화물 C형 및 유리염기 무수물 D형으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[1094] 일 구현예에서, 본 개시내용은 약 15 mg의 유리염기 수화물 B형, 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 약 10 w/w% 내지 약 35 w/w%의 타르타르산을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이며, 이러한 약제학적 조성물은 1일 1회 연장 방출 제형이다.

[1095] 일 구현예에서, 본 개시내용은 약 15 mg의 비정질 유리염기, 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 약 10 w/w% 내지 약 35 w/w%의 타르타르산을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이며, 이러한 약제학적 조성물은 1일 1회 연장 방출 제형이다.

[1096] 일 구현예에서, 본 개시내용은 약 15 mg의 유리염기 무수물 D형, 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 약 10 w/w% 내지 약 35 w/w%의 타르타르산을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이며, 이러한 약제학적 조성물은 1일 1회 연장 방출 제형이다.

[1097] 일 구현예에서, 본 개시내용은 약 15 mg의 유리염기 수화물 C형, 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 약 10 w/w% 내지 약 35 w/w%의 타르타르산을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이며, 이러한 약제학적 조성물은 1일 1회 연장 방출 제형이다.

[1098] 일 구현예에서, 본 개시내용은 약 15 mg의 유리염기 수화물 C형, 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 약 10 w/w%의 타르타르산을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이며, 이러한 약제학적 조성물은 1일 1회 연장 방출 제형이다.

[1099] 일 구현예에서, 본 개시내용은 약 15 mg의 유리염기 수화물 C형, 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 약 20 w/w%의 타르타르산을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이며, 이러한 약제학적 조성물은 1일 1회 연장 방출 제형이다.

[1100] 일 구현예에서, 본 개시내용은 약 15 mg의 유리염기 수화물 C형, 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 약 30 w/w%의 타르타르산을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이며, 이러한 약제학적 조성물은 1일 1회 연장 방출 제형이다.

[1101] 일 구현예에서, 본 개시내용은 약 30 mg의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것으며, 이러한 약제학적 조성물은 1일 1회 연장 방출 제형이고, 화합물 1의 고체 상태 형태는 비정질 유리염기, 유리염기 수화물 B형, 유리염기 수화물 C형 및 유리염기 무수물 D형으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[1102] 일 구현예에서, 본 개시내용은 약 30 mg의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 화합물 1의 고체 상태 형태, 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 pH 조절제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이며, 이러한 약제학적 조성물은 1일 1회 연장 방출 제형이고, 화합물 1의 고체 상태 형태는 비정질 유리염기, 유리염기 수화물 B형, 유리염기 수화물 C형 및 유리염기 무수물 D형으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 10 중량% 내지 약 30 중량%의 pH 조절제를 포함한다. 일 구현예에서, pH 조절제는 타르타르산이다.

[1103] 일 구현예에서, 본 개시내용은 약 30 mg의 화합물 1의 고체 상태 형태, 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 약 10 w/w% 내지 약 35 w/w%의 타르타르산을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이며, 이러한 약제학적 조성물은 1일 1회 연장 방출 제형이고, 화합물 1의 고체 상태 형태는 비정질 유리염기, 유리염기 수화물 B형, 유리염기 수화물 C형 및 유리염기 무수물 D형으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[1104] 일 구현예에서, 본 개시내용은 약 30 mg의 유리염기 수화물 B형, 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 약 10 w/w% 내지 약 35 w/w%의 타르타르산을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이며, 이러한 약제학적 조성물은 1일 1회 연장 방출 제형이다.

[1105] 일 구현예에서, 본 개시내용은 약 30 mg의 비정질 유리염기, 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 약 10 w/w% 내

지 약 35 w/w%의 타르타르산을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이며, 이러한 약제학적 조성물은 1일 1회 연장 방출 제형이다.

[1106] 일 구현예에서, 본 개시내용은 약 30 mg의 유리염기 무수물 D형, 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 약 10 w/w% 내지 약 35 w/w%의 타르타르산을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이며, 이러한 약제학적 조성물은 1일 1회 연장 방출 제형이다.

[1107] 일 구현예에서, 본 개시내용은 약 30 mg의 유리염기 수화물 C형, 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 약 10 w/w% 내지 약 35 w/w%의 타르타르산을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이며, 이러한 약제학적 조성물은 1일 1회 연장 방출 제형이다.

[1108] 일 구현예에서, 본 개시내용은 약 30 mg의 유리염기 수화물 C형, 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 약 10 w/w%의 타르타르산을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이며, 이러한 약제학적 조성물은 1일 1회 연장 방출 제형이다.

[1109] 일 구현예에서, 본 개시내용은 약 30 mg의 유리염기 수화물 C형, 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 약 20 w/w%의 타르타르산을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이며, 이러한 약제학적 조성물은 1일 1회 연장 방출 제형이다.

[1110] 일 구현예에서, 본 개시내용은 약 30 mg의 유리염기 수화물 C형, 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 약 30 w/w%의 타르타르산을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이며, 이러한 약제학적 조성물은 1일 1회 연장 방출 제형이다.

[1111] IX. 키트

[1112] 본 개시내용은 또한 본 개시내용의 고체 상태 형태를 포함하는 하나 이상의 약제학적 고체 투여 단위(예를 들어, 정제 또는 캡슐)를 포함하는 키트에 관한 것이다. 키트는 선택적으로 하나 이상의 추가적 치료제 및/또는 지침서, 예를 들어, 키트의 사용 지침서를 포함할 수 있다. 일 양태에서, 키트는 본 개시내용의 고체 상태 형태를 포함하는 하나 이상의 약제학적 고체 투여 단위(예를 들어, 정제 또는 캡슐) 및 대상체에 하나 이상의 투여형을 투여하기 위한 지침서를 포함한다.

[1113] 일 구현예에서, 키트는 제1 투여 단위 및 제2 투여 단위를 포함하고, 제1 투여 단위는 본 개시내용의 고체 상태 형태를 포함하는 약제학적 고체 투여 단위이며, 제2 투여 단위는 제2 치료제를 포함한다. 일 양태에서, 제2 치료제는 조합 치료와 관련된 앞선 논의에서 확인되는 치료제 중 하나이다. 또 다른 양태에서, 제2 치료제는 면역억제제이다. 또 다른 양태에서, 제2 치료제는 전신홍반루프스 치료용 치료제이다. 또 다른 양태에서, 제2 치료제는 아세트아미노펜이다. 또 다른 양태에서, 제2 치료제는 메토트랙세이트이다. 또 다른 양태에서, 제2 치료제는 TNF 길항제, 예를 들어, 인간화 또는 인간 항-TNF 항체(예를 들어, 아달리무맙, 인플릭시맙, 골리무맙, 세르톨리주맙 페골, 토실리주맙, 또는 엔터라셉트(enteracept))이다.

[1114] X. 제조 방법

[1115] 본 개시내용은 또한 화합물 1의 고체 상태 형태의 제조 방법에 관한 것이다. 일 양태에서, 제조된 고체 상태 형태는 비정질 유리염기이다. 또 다른 양태에서, 제조된 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 B형이다. 또 다른 양태에서, 제조된 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 C형이다. 또 다른 양태에서, 제조된 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물이다. 또 다른 양태에서, 제조된 고체 상태 형태는 유리염기 무수물 D형이다.

[1116] A. 비정질 유리염기의 제조

[1117] 본 개시내용은 비정질 유리염기의 제조 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 이러한 방법은 유리염기 수화물 B형을 탈수시킴으로써, 비정질 유리염기를 제공하는 단계를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 이러한 방법은 유리염기 용매화물 A형을 탈용매화시킴으로써, 비정질 유리염기를 제공하는 단계를 포함한다. 다양한 공정 조건이 탈수/탈용매화에 사용될 수 있다. 탈수 단계는, 예를 들어, 주위 조건 또는 진공 오븐에서 수행될 수 있다. 도 1a는 유리염기 수화물 B형의 탕수에 의한 비정질 유리염기의 일 제조 방법을 도식적으로 예시한다.

[1118] 또 다른 구현예에서, 이러한 방법은 화합물 1을 용매 또는 용매의 혼합물 중에 용해시키는 단계; 및 용매 또는 용매의 혼합물의 pH를 약 8 초과의 pH로 조정함으로써, 비정질 유리염기의 침전을 개시시키는 단계를 포함한다. 일 양태에서, 용매 또는 용매의 혼합물은 물을 포함한다. 또 다른 양태에서, pH를 약 9 초과의 pH로 조정하였다. 또 다른 양태에서, pH를 약 10 초과의 pH로 조정하였다. 또 다른 양태에서, pH를 약 11 초과의 pH

로 조정하였다. 또 다른 양태에서, pH를 적어도 약 9의 pH로 조정하였다.

[1119] 추가의 다른 구현예에서, 이러한 방법은 충돌 제트(impinging jet), 분무 건조 및 고온 용융 압출로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법을 사용하여 비정질 유리염기를 제조하는 단계를 포함한다.

[1120] B. 결정질 유리염기 용매화물 A형 및 결정질 유리염기 수화물 B형의 제조

[1121] 본 개시내용은 추가로 유리염기 용매화물 A형 및 유리염기 수화물 B형의 제조 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 이러한 방법은 화합물 1을 반용매를 포함하는 용매 또는 용매의 혼합물 중에 용해시키는 단계; 및 용매 또는 용매의 혼합물을, 유리염기 용매화물 A형 또는 유리염기 수화물 B형의 결정화가 개시되기에 충분한 시간 동안 약 15℃ 미만의 온도에서 유지시키는 단계를 포함한다. 반용매는, 예를 들어 물을 포함할 수 있다. 용매 또는 용매의 혼합물은 극성 용매, 예를 들어, 메탄올, 에탄올, n-부틸아민, 아세톤, 아세토니트릴, 에틸 포르메이트, 메틸 아세테이트, 에틸 아세테이트, 메틸 에틸 케톤, 메틸 이소부틸 케톤, 메틸 이소부틸 케톤, 메틸 3급-부틸 에테르 및 이소프로필 아세테이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 용매를 포함할 수 있다. 유리염기 용매화물 A형 및 유리염기 수화물 B형은 유사한 PXRD 패턴을 나타내고, 따라서 등구조이다. 이러한 방법은 일반적으로 주위 온도 이하, 예를 들어, 약 10℃ 미만, 약 5℃ 미만, 또는 약 0℃ 미만에서 수행한다. 특정 양태에서, 이러한 공정은 용매 또는 용매의 혼합물에 유리염기 용매화물 A형 또는 유리염기 수화물 B형의 결정을 시딩하는 단계를 추가로 포함한다.

[1122] C. 결정질 유리염기 수화물 C형의 제조

[1123] 본 개시내용은 추가로 유리염기 수화물 C형의 제조 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 이러한 방법은 화합물 1을 용매 또는 용매의 혼합물 중에 용해시키는 단계; 및 결정화를 개시시킴으로써, 유리염기 수화물 C형을 제공하는 단계를 포함한다. 용매 또는 용매의 혼합물은 일반적으로, 화합물 1이 용매 또는 용매의 혼합물에 용해되기 전에 용매 또는 용매의 혼합물에 존재하거나, 그 후에 용매 또는 용매의 혼합물에 첨가될 수 있는 반용매(예를 들어, 물)를 포함할 것이다. 용매 또는 용매의 혼합물은, 예를 들어, 하나 이상의 극성 용매(예를 들어, 에탄올 및 에틸 아세테이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 극성 용매); 하나 이상의 비극성 용매(예를 들어, 헥산 및 헵탄으로 이루어진 군으로부터 선택되는 비극성 용매); 또는 적어도 하나의 극성 용매 및 적어도 하나의 비극성 용매를 포함할 수 있다. 일 양태에서, 용매 또는 용매의 혼합물은 에틸 아세테이트, 헵탄 및 물을 포함하는 삼중 용매 혼합물이다. 이러한 방법은 일반적으로 약 30℃ 미만, 약 20℃ 미만, 또는 약 10℃ 미만의 온도에서 수행한다. 특정 양태에서, 결정화 개시 단계는 용매 또는 용매의 혼합물을 혼합함으로써, 결정화가 개시되기에 충분한 아지테이션을 제공하는 단계를 포함한다. 특정 양태에서, 결정화 개시 단계는 용매 또는 용매의 혼합물에 유리염기 수화물 C형의 결정을 시딩하는 단계를 포함한다. 특정 양태에서, 결정화 개시 단계는 용매 또는 용매의 혼합물을 혼합하는 단계 및 용매 또는 용매의 혼합물에 유리염기 수화물 C형의 결정을 시딩하는 단계 둘 모두를 포함한다.

[1124] 일 구현예에서, 우선 화합물 1을 본 명세서에 제시된 방법 중 임의의 것에 따라 제조하고, 화합물 1을 포함하는 반응 혼합물을 여과하고, 생성된 용액을 용매 또는 용매의 혼합물 중에 현탁시킨다. 용매 또는 용매의 혼합물은, 예를 들어, 하나 이상의 극성 용매(예를 들어, 에탄올 및 에틸 아세테이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 극성 용매); 하나 이상의 비극성 용매(예를 들어, 고 헥산 및 헵탄으로 이루어진 군으로부터 선택되는 비극성 용매); 또는 적어도 하나의 극성 용매 및 적어도 하나의 비극성 용매를 포함할 수 있다. 특정의 일 구현예에서, 용매는 에틸 아세테이트, 또는 에틸 아세테이트 및 물의 혼합물이다. 특정 양태에서, 결정화 개시 단계는 용매 또는 용매의 혼합물에 유리염기 수화물 C형의 결정을 시딩하는 단계를 포함한다. 특정 일 양태에서, 결정화는 습식 밀링기에서 이루어진다.

[1125] 도 1b는 유리염기 수화물 C형의 일 제조 방법을 도식적으로 예시한다.

[1126] D. 결정질 유리염기 무수물 D형의 제조

[1127] 본 개시내용은 추가로 유리염기 무수물 D형의 제조 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 이러한 방법은 화합물 1을 용매 또는 용매의 혼합물 중에 용해시키는 단계; 및 결정화를 개시시킴으로써, 유리염기 무수물 D형을 제공하는 단계를 포함한다. 용매 또는 용매의 혼합물은 물-무함유이거나, 거의 물-무함유일 것이다. 구현예에서, 용매 또는 용매의 혼합물은 23℃에서 약 0.15 중량% 미만, 또는 약 0.10 중량% 미만, 또는 약 0.05 중량% 미만, 또는 약 0 중량%의 수분 함량을 가질 것이다. 일 구현예에서, 용매 또는 용매의 혼합물은 약 2.4% 이하, 또는 약 2.2% 이하, 또는 약 2.0% 이하, 또는 약 1.5% 이하의 수분 활성도를 가질 것이다. 용매 또는 용매의 혼합물은, 예를 들어, 에틸 아세테이트(EtOAc), 헵탄 및 이들의 조합을 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 용매 시스템

은 에틸 아세테이트 중 헵탄의 혼합물을 포함한다. 일부 구현예에서, 용매 시스템은 에틸 아세테이트 중 약 10 중량%, 또는 약 20 중량%, 또는 약 30 중량%, 또는 약 40 중량%의 헵탄을 포함한다. 이러한 방법은 일반적으로 적어도 약 7℃, 적어도 약 23℃, 적어도 약 25℃ 이하, 또는 적어도 약 30℃의 온도에서 수행한다. 일 구현예에서, 이러한 방법은 약 23℃에서 수행한다. 특정 양태에서, 결정화 개시 단계는 용매 또는 용매의 혼합물을 혼합함으로써, 결정화가 개시되기에 충분한 아지테이션을 제공하는 단계를 포함한다. 특정 양태에서, 결정화 개시 단계는 용매 또는 용매의 혼합물에 유리염기 무수물 D형의 결정을 시딩하는 단계를 포함한다. 특정 양태에서, 결정화 개시 단계는 용매 또는 용매의 혼합물을 혼합하는 단계 및 용매 또는 용매의 혼합물에 유리염기 무수물 D형의 결정을 시딩하는 단계를 둘 모두 포함한다.

[1128] E. 결정질 타르타르산염 수화물의 제조

[1129] 본 개시내용은 추가로 타르타르산염 수화물의 제조 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서, 이러한 방법은 화합물 1 및 L-타르타르산을 용매 또는 용매의 혼합물 중에 용해시킴으로써, 결정화 용액을 형성시키는 단계; 및 결정화 용액으로부터 타르타르산염 수화물을 결정화하는 단계를 포함한다. 용매 또는 용매의 혼합물은, 예를 들어, 물 및/또는, 예를 들어, 하나 이상의 극성 용매(예를 들어, 이소프로필 아세테이트)를 포함할 수 있다. 용매 또는 용매의 혼합물은 또한 반용매(예를 들어, 이소프로필 아세테이트)를 포함할 수 있다. 특정 양태에서, 이러한 공정은 용매 또는 용매의 혼합물에 타르타르산염 수화물의 결정을 시딩하는 단계를 추가로 포함한다.

[1130] 결정화는 일반적으로 약 40℃ 미만의 온도에서 수행된다. 반용매가 사용되는 경우, 고속의 첨가 속도는 통상적으로 비정질 타르타르산염의 침전을 야기하며, 저속의 첨가 속도는 생성된 슬러리를 두껍게 하므로, 반용매에 대해 중속의 첨가 속도가 사용된다. 용매 포집, 고체 특성(예를 들어, 단단하고 덩어리진 고체) 및 장비의 취급 및 손상을 포함하여, 필터 케이크의 경화와 관련된 잠재적 문제점을 피하기 위해서는 여과, 세척 및 건조의 적절한 제어가 필요할 수 있다. 건조된 타르타르산염 수화물 재료의 특성에 따라, 밀링에는 전단-기반 밀링기(예를 들어, 동시 밀링기)가 아닌 기계적 충격 유형의 밀링기가 필요할 수 있다.

[1131] 도 1c는 타르타르산염 수화물의 일 제조 방법을 도식적으로 예시한다.

[1132] XI. 산물별 공정

[1133] 본 개시내용은 또한 본 개시내용에 기재된 임의의 방법에 따라 제조된 화합물 1의 고체 상태 형태에 관한 것이다.

[1134] 일 구현예에서, 제조된 고체 상태 형태는 비정질 유리염기이다.

[1135] 일 구현예에서, 제조된 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 B형이다.

[1136] 일 구현예에서, 제조된 고체 상태 형태는 유리염기 수화물 C형이다.

[1137] 일 구현예에서, 제조된 고체 상태 형태는 타르타르산염 수화물이다.

[1138] 일 구현예에서, 제조된 고체 상태 형태는 유리염기 무수물 D형이다.

[1139] XII. 추가의 구현예

[1140] 일부 양태에서, 본 개시내용은 하기의 추가의 구현예에 관한 것이다:

[1141] 구현예 A: (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 결정질 수화물.

[1142] 구현예 A1: 구현예 A에 있어서, 이러한 수화물은 반수화물인 결정질 수화물.

[1143] 구현예 A2: 구현예 A 또는 구현예 A1에 있어서, 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 13.4 ± 0.2, 15.1 ± 0.2 및 21.7 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 수화물.

[1144] 구현예 A3: 구현예 A2에 있어서, X-선 분말 회절 패턴은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 15.5 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 추가의 특징으로 하는 결정질 수화물.

[1145] 구현예 A4: 구현예 A3에 있어서, X-선 분말 회절 패턴은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 17.0 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 추가의 특징으로 하는 결정질 수화물.

[1146] 구현예 A5: 구현예 A4에 있어서, X-선 분말 회절 패턴은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한

경우, 20.9 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 추가의 특징으로 하는 결정질 수화물.

[1147] 구현예 A6: 구현예 A 내지 A5 중 어느 하나에 있어서, 이러한 결정질 수화물은 실질적으로 도 3c에 도시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 수화물.

[1148] 구현예 A7: 구현예 A 내지 A6 중 어느 하나에 있어서, 이러한 결정질 수화물은 실질적으로 도 4e에 도시된 바와 같은 열중량 분석 프로파일을 갖는 결정질 수화물.

[1149] 구현예 A8: 구현예 A 내지 A7 중 어느 하나에 있어서, 이러한 결정질 수화물은 실질적으로 도 5c에 도시된 바와 같은 시차 주사 열량계 프로파일을 갖는 결정질 수화물.

[1150] 구현예 A9: 구현예 A 내지 A8 중 어느 하나에 있어서, 이러한 결정질 수화물은 실질적으로 도 6b에 도시된 바와 같은 등온흡습곡선 프로파일을 갖는 결정질 수화물.

[1151] 구현예 A10: 구현예 A 내지 A9 중 어느 하나에 있어서, 이러한 결정질 수화물은 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 120℃ 내지 160℃에서 약 2.3% 내지 약 2.6%의 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일; 및 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 120℃ 및 약 170℃의 흡열공정을 포함하는 시차 주사 열량계 프로파일을 갖는 결정질 수화물.

[1152] 구현예 A11: 구현예 A 내지 A10 중 어느 하나에 있어서, 이러한 결정질 수화물은 사방정 격자형을 갖는 결정질 수화물.

[1153] 구현예 A12: 구현예 A11에 있어서, 이러한 결정질 수화물은 $P2_12_12_1$ 공간군을 갖는 결정질 수화물.

[1154] 구현예 A13: 구현예 A11 또는 A12에 있어서, 이러한 결정질 수화물은 각각 약 12.7Å, 약 13.1Å 및 약 22.6Å의 단위셀 a, b 및 c 값을 갖는 결정질 수화물.

[1155] 구현예 A14: 구현예 A에 있어서, 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 3.1 ± 0.2, 9.3 ± 0.2 및 12.0 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 수화물.

[1156] 구현예 A15: 구현예 A14에 있어서, X-선 분말 회절 패턴은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 20.8 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 추가의 특징으로 하는 결정질 수화물.

[1157] 구현예 A16: 구현예 A15에 있어서, X-선 분말 회절 패턴은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 25.0 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하는 결정질 수화물.

[1158] 구현예 A17: 구현예 A 또는 A14 내지 A16 중 어느 하나에 있어서, 이러한 결정질 수화물은 실질적으로 도 3b에 도시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 수화물.

[1159] 구현예 A18: 구현예 A 또는 A14 내지 A17 중 어느 하나에 있어서, 이러한 결정질 수화물은 실질적으로 도 4d에 도시된 바와 같은 열중량 분석 프로파일을 갖는 결정질 수화물.

[1160] 구현예 A19: 구현예 A 또는 A14 내지 A18 중 어느 하나에 있어서, 이러한 결정질 수화물은 실질적으로 도 5b에 도시된 바와 같은 시차 주사 열량계 프로파일을 갖는 결정질 수화물.

[1161] 구현예 A20: 구현예 A 내지 A19 중 어느 하나의 결정질 수화물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

[1162] 구현예 A21: 구현예 A20에 있어서, 조성물 중의 약 90 중량% 초과의 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드는 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 13.4 ± 0.2, 15.1 ± 0.2 및 21.7 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 (3S,4R)-3-에틸-4-(3*H*-이미다조[1,2-*a*]피롤로[2,3-*e*]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-피롤리딘-1-카복사미드의 결정질 수화물인 약제학적 조성물.

[1163] 구현예 A22: 구현예 A20에 있어서, 조성물 중의 약 90 중량% 초과의 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드는 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 3.1 ± 0.2, 9.3 ± 0.2 및 12.0 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 (3S,4R)-3-에틸-4-(3*H*-이미다조[1,2-*a*]피롤로[2,3-*e*]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-피롤리딘-1-카복사미드의 결정질 수화물인 약제학적 조성물.

[1164] 구현예 B: 비정질 유리염기 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플

루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드.

[1165] 구현예 B1: 구현예 B에 있어서, 약 12 중량% 미만의 물을 포함하는 비정질 유리염기 (3S,4R)-3-에틸-4-(3*H*-이미다조[1,2-*a*]피롤로[2,3-*e*]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드.

[1166] 구현예 B2: 구현예 B 또는 B1에 있어서, 약 119℃에서 유리 전이 온도 개시점을 갖는 비정질 유리염기 (3S,4R)-3-에틸-4-(3*H*-이미다조[1,2-*a*]피롤로[2,3-*e*]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드.

[1167] 구현예 B3: 구현예 B 내지 B2 중 어느 하나에 있어서, 약 122℃에서 유리 전이 온도 중점을 갖는 비정질 유리염기 (3S,4R)-3-에틸-4-(3*H*-이미다조[1,2-*a*]피롤로[2,3-*e*]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드.

[1168] 구현예 B4: 구현예 B 내지 B3 중 어느 하나의 비정질 유리염기 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

[1169] 구현예 B5: 구현예 B4에 있어서, 조성물 중 약 90 중량% 초과의 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드는 비정질 유리염기 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드인 약제학적 조성물.

[1170] 구현예 C: (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 결정질 무수물.

[1171] 구현예 C1: 구현예 C에 있어서, 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 8.0 ± 0.2, 9.7 ± 0.2, 14.2 ± 0.2, 14.5 ± 0.2 및 20.3 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 무수물.

[1172] 구현예 C2: 구현예 C1에 있어서, X-선 분말 회절 패턴은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 4.0 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 추가의 특징으로 하는 결정질 무수물.

[1173] 구현예 C3: 구현예 C2에 있어서, X-선 분말 회절 패턴은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 19.0 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 추가의 특징으로 하는 결정질 무수물.

[1174] 구현예 C4: 구현예 C3에 있어서, X-선 분말 회절 패턴은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 18.4 ± 0.2, 23.0 ± 0.2 및 24.7 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 추가의 특징으로 하는 결정질 무수물.

[1175] 구현예 C5: 구현예 C 내지 C4 중 어느 하나에 있어서, 이러한 결정질 무수물은 실질적으로 도 3j에 도시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 무수물.

[1176] 구현예 C6: 구현예 C 내지 C5 중 어느 하나에 있어서, 이러한 결정질 무수물은 실질적으로 도 4i에 도시된 바와 같은 열중량 분석 프로파일을 갖는 결정질 무수물.

[1177] 구현예 C7: 구현예 C 내지 C6 중 어느 하나에 있어서, 이러한 결정질 무수물은 실질적으로 도 5e에 도시된 바와 같은 시차 주사 열량계 프로파일을 갖는 결정질 무수물.

[1178] 구현예 C8: 구현예 C 내지 C7 중 어느 하나에 있어서, 이러한 결정질 무수물은 실질적으로 도 6d에 도시된 바와 같은 등온흡습곡선 프로파일을 갖는 결정질 무수물.

[1179] 구현예 C9: 구현예 C 내지 C8 중 어느 하나에 있어서, 이러한 결정질 무수물은 사방정 격자형을 갖는 결정질 무수물.

[1180] 구현예 C10: 구현예 C 내지 C9 중 어느 하나에 있어서, 이러한 결정질 무수물은 $P2_12_12$ 공간군을 갖는 결정질 무수물.

[1181] 구현예 C11: 구현예 C 내지 C10 중 어느 하나에 있어서, 이러한 결정질 무수물은 각각 약 43.8Å, 약 8.6Å 및 약 9.2Å의 단위셀 a, b 및 c 값을 갖는 결정질 무수물.

[1182] 구현예 C12: 구현예 C 내지 C11 중 어느 하나에 있어서, 이러한 결정질 무수물은 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 43℃ 내지 188℃에서 약 0.5% 내지 약 0.8%의 중량 손실을 나타내는 열중량 분석 프로파일; 및 10℃/분의 속도로 가열되는 경우, 약 180℃ 및 약 220℃의 흡열공정을 포함하는 시차 주사 열량계 프로파일을 갖는 결

정질 무수물.

[1183] 구현예 C13: 구현예 C 내지 C12 중 어느 하나에 있어서, 이러한 결정질 무수물은 약 199.6℃의 용융 개시점을 갖는 결정질 무수물.

[1184] 구현예 C14: 청구항 C 내지 C13 중 어느 하나의 결정질 무수물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

[1185] 구현예 C15: 구현예 C14에 있어서, 조성물 중 약 90 중량% 초과의 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드는 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 8.0 ± 0.2, 9.7 ± 0.2, 14.2 ± 0.2, 14.5 ± 0.2 및 20.3 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 (3S,4R)-3-에틸-4-(3*H*-이미다조[1,2-*a*]피롤로[2,3-*e*]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-피롤리딘-1-카복사미드의 결정질 무수물인 약제학적 조성물.

[1186] 구현예 D: (3S,4R)-3-에틸-4-(3*H*-이미다조[1,2-*a*]피롤로[2,3-*e*]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드 타르타르산염, 타르타르산, 푸마르산, 시트르산, 숙신산, 말산 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약 10 w/w% 내지 약 35 w/w%의 유기산 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

[1187] 구현예 D1: 구현예 D에 있어서, 타르타르산염은 결정질(3S,4R)-3-에틸-4-(3*H*-이미다조[1,2-*a*]피롤로[2,3-*e*]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드 타르타르산염 4수화물인 약제학적 조성물.

[1188] 구현예 D2: 구현예 D 또는 구현예 D1에 있어서, 타르타르산염은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 3.9 ± 0.2, 6.8 ± 0.2 및 14.1 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 약제학적 조성물.

[1189] 구현예 D3: 구현예 D 내지 D2 중 어느 하나에 있어서, 타르타르산염은 실질적으로 도 3d에 도시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 약제학적 조성물.

[1190] 구현예 D4: 구현예 D 내지 D3 중 어느 하나에 있어서, 타르타르산염은 실질적으로 도 4f에 도시된 바와 같은 열중량 분석 프로파일을 갖는 약제학적 조성물.

[1191] 구현예 D5: 구현예 D 내지 D4 중 어느 하나에 있어서, 타르타르산염은 실질적으로 도 5d에 도시된 바와 같은 시차 주사 열량계 프로파일을 갖는 약제학적 조성물.

[1192] 구현예 D6: 구현예 D 내지 D5 중 어느 하나에 있어서, 타르타르산염은 실질적으로 도 6c에 도시된 바와 같은 등온흡습곡선 프로파일을 갖는 약제학적 조성물.

[1193] 구현예 D7: 구현예 D 내지 D6 중 어느 하나에 있어서, 조성물 중 약 90 중량% 초과의 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드는 결정질(3S,4R)-3-에틸-4-(3*H*-이미다조[1,2-*a*]피롤로[2,3-*e*]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드 타르타르산염 4수화물인 약제학적 조성물.

[1194] 구현예 E: 구현예 A20 내지 A22, B4, B5, C14, C15, 또는 D 내지 D7 중 어느 하나에 있어서, 이러한 조성물은 방출 제어 중합체를 포함하는 약제학적 조성물.

[1195] 구현예 E1: 구현예 E에 있어서, 방출 제어 중합체는 친수성 중합체인 약제학적 조성물.

[1196] 구현예 E2: 구현예 E 또는 E1에 있어서, 방출 제어 중합체는 1000 내지 150,000 mPa-s의 점도를 갖는 셀룰로스 유도체인 약제학적 조성물.

[1197] 구현예 E3: 구현예 E 내지 E2 중 어느 하나에 있어서, 방출 제어 중합체는 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 하이드로이에틸 셀룰로스 및 폴리알케닐 폴리에테르과 교차연결된 아크릴산의 공중합체 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약제학적 조성물.

[1198] 구현예 E4: 구현예 E 내지 E3 중 어느 하나에 있어서, 방출 제어 중합체는 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 하이드로이에틸 셀룰로스 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약제학적 조성물.

[1199] 구현예 E5: 구현예 E 내지 E4 중 어느 하나에 있어서, 방출 제어 중합체는 하이드록시프로필메틸 셀룰로스인 약제학적 조성물.

[1200] 구현예 E6: 구현예 E5에 있어서, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스는 등급 E, F, 또는 K인 약제학적 조성물.

[1201] 구현예 E6: 구현예 E5에 있어서, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스는 Hypromellose 2208인 약제학적 조성물.

[1202] 구현예 E7: 구현예 E 내지 E6 중 어느 하나에 있어서, 이러한 조성물은 충전재를 포함하는 약제학적 조성물.

[1203] 구현예 E8: 구현예 E7에 있어서, 충전재는 미세 결정질 셀룰로스, 만니톨 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약제학적 조성물.

[1204] 구현예 E9: 구현예 E 내지 E8 중 어느 하나에 있어서, 이러한 조성물은 윤활제를 포함하는 약제학적 조성물.

[1205] 구현예 E10: 구현예 E 내지 E9 중 어느 하나에 있어서, 이러한 조성물은 활택제를 포함하는 약제학적 조성물.

[1206] 구현예 E11: 구현예 E 내지 E10 중 어느 하나에 있어서, 이러한 조성물은 pH 조절제를 포함하는 약제학적 조성물.

[1207] 구현예 E12: 구현예 E11에 있어서, pH 조절제는 타르타르산, 푸마르산, 시트르산, 숙신산, 말산 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약제학적 조성물.

[1208] 구현예 E13: 구현예 E11 또는 E12에 있어서, pH 조절제는 타르타르산, 푸마르산, 시트르산, 숙신산 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약제학적 조성물.

[1209] 구현예 E14: 구현예 E11 내지 E13 중 어느 하나에 있어서, pH 조절제는 타르타르산, 푸마르산 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약제학적 조성물.

[1210] 구현예 E15: 구현예 E11 내지 E14 중 어느 하나에 있어서, pH 조절제는 타르타르산인 약제학적 조성물.

[1211] 구현예 E16: 구현예 E11 내지 E14 중 어느 하나에 있어서, pH 조절제는 푸마르산 또는 시트르산인 약제학적 조성물.

[1212] 구현예 E17: 구현예 E11 내지 E16 중 어느 하나에 있어서, pH 조절제는 약 10 내지 약 35 w/w%의 양으로 존재하는 약제학적 조성물.

[1213] 구현예 E18: 구현예 E11 내지 E17 중 어느 하나에 있어서, pH 조절제는 약 20 내지 약 35 w/w%의 양으로 존재하는 약제학적 조성물.

[1214] 구현예 E19: 구현예 E11 내지 E18 중 어느 하나에 있어서, pH 조절제는 약 20 내지 약 30 w/w%의 양으로 존재하는 약제학적 조성물.

[1215] 구현예 E20: 구현예 E11 내지 E19 중 어느 하나에 있어서, pH 조절제는 약 20 내지 약 25 w/w%의 양으로 존재하는 약제학적 조성물.

[1216] 구현예 E21: 구현예 E11 내지 E20 중 어느 하나에 있어서, pH 조절제는 약 10 w/w%의 양으로 존재하는 약제학적 조성물.

[1217] 구현예 E22: 구현예 E11 내지 E20 중 어느 하나에 있어서, pH 조절제는 약 20 w/w%의 양으로 존재하는 약제학적 조성물.

[1218] 구현예 E23: 구현예 E11 내지 E20 중 어느 하나에 있어서, pH 조절제는 약 30 w/w%의 양으로 존재하는 약제학적 조성물.

[1219] 구현예 F: JAK-1 관련 질환의 치료법으로서, 이러한 방법은 이러한 질환을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체에 구현예 A 내지 A19, B 내지 B3, 또는 C 내지 C13 중 어느 하나의 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1220] 구현예 F1: 구현예 F에 있어서, (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 치료적 유효량은 7.5 mg 1일 1회, 15 mg 1일 1회, 30 mg 1일 1회 및 45 mg 1일 1회로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

[1221] 구현예 F2: JAK-1 관련 질환의 치료법으로서, 이러한 방법은 이러한 질환을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체에 구현예 A20 내지 A22, B4, B5, C14, C15, D 내지 D7, 또는 E 내지 E23 중 어느 하나의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1222] 구현예 F2a: 구현예 F 내지 F2 중 어느 하나에 있어서, 이러한 질환은 면역조절, 염증 및 증식성 장애로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

[1223] 구현예 F2b: 구현예 F 내지 F2a 중 어느 하나에 있어서, (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드는 유리염기 수화물 C형인 방법.

[1224] 구현예 F3: 구현예 A 내지 A19, B 내지 B3, 또는 C 내지 C13 중 어느 하나에 있어서, JAK-1 관련 질환의 치료에서의 용도를 위한 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드. 구현예 E3의 특정 양태에서, 이러한 용도는 이러한 질환을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체에 구현예 A 내지 A19, B 내지 B3, 또는 C 내지 C13 중 어느 하나의 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 이러한 질환은 면역조절, 염증 및 증식성 장애로 이루어진 군으로부터 선택된다. 구현예 F3의 특정 양태에서, (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드는 유리염기 수화물 C형일 수 있다. 구현예 F3의 일부 양태에서, (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 치료적 유효량은 7.5 mg 1일 1회, 15 mg 1일 1회, 30 mg 1일 1회 및 45 mg 1일 1회로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[1225] 구현예 F4: 구현예 A20 내지 A22, B4, B5, C14, C15, D 내지 D7, 또는 E 내지 E23 중 어느 하나에 있어서, JAK-1 관련 질환의 치료에서의 용도를 위한 약제학적 조성물. 구현예 F4의 특정 양태에서, 이러한 용도는 이러한 질환을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체에 이러한 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 이러한 질환은 면역조절, 염증 및 증식성 장애로 이루어진 군으로부터 선택된다. 구현예 F4의 특정 양태에서, 이러한 조성물은 유리염기 수화물 C형을 포함한다.

[1226] 구현예 G: 류머티스 관절염, 소아 특발성 관절염, 크론병, 궤양성 대장염, 건선, 판상 건선, 손톱 건선, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 원형 탈모증, 화농성한선염, 아토피성 피부염 및 전신홍반루프스로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환의 치료법으로서, 이러한 방법은 이러한 질환을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체에 구현예 A 내지 A19, B 내지 B3, 또는 C 내지 C13 중 어느 하나의 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1227] 구현예 G1: 구현예 G에 있어서, (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 치료적 유효량은 7.5 mg 1일 1회, 15 mg 1일 1회, 30 mg 1일 1회 및 45 mg 1일 1회로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

[1228] 구현예 G2: 류머티스 관절염, 소아 특발성 관절염, 크론병, 궤양성 대장염, 건선, 판상 건선, 손톱 건선, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 원형 탈모증, 화농성한선염, 아토피성 피부염 및 전신홍반루프스로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환의 치료법으로서, 이러한 방법은 구현예 A20 내지 A22, B4, B5, C14, C15, D 내지 D7, 또는 E 내지 E23 중 어느 하나의 약제학적 조성물을 이러한 질환을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1229] 구현예 G3: 구현예 G 내지 G2 중 어느 하나에 있어서, 이러한 질환은 류머티스 관절염인 방법.

[1230] 구현예 G3a: 구현예 G 내지 G3 중 어느 하나에 있어서, (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드는 유리염기 수화물 C형인 방법.

[1231] 구현예 G4: 구현예 A 내지 A19, B 내지 B3, 또는 C 내지 C13 중 어느 하나에 있어서, 류머티스 관절염, 소아 특발성 관절염, 크론병, 궤양성 대장염, 건선, 판상 건선, 손톱 건선, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 원형 탈모증, 화농성한선염, 아토피성 피부염 및 전신홍반루프스로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환의 치료에서의 용도를 위한 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드. 구현예 G4의 특정 양태에서, 이러한 용도는 구현예 A 내지 A19, B 내지 B3, 또는 C 내지 C13 중 어느 하나의 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 치료적 유효량을 이러한 질환을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 이러한 질환은 류머티스 관절염이다. 구현예 G4의 일부 예에서, (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 치료적 유효량은 7.5 mg 1일 1회, 15 mg 1일 1회, 30 mg 1일 1회 및 45 mg 1일 1회로 이루어진 군

으로부터 선택될 수 있다. 구현예 G4의 특정 양태에서, (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드는 유리염기 수화물 C형일 수 있다.

[1232] 구현예 G5: 구현예 A20 내지 A22, B4, B5, C14, C15, D 내지 D7, 또는 E 내지 E23 중 어느 하나에 있어서, 류머티스 관절염, 소아 특발성 관절염, 크론병, 궤양성 대장염, 건선, 판상 건선, 손톱 건선, 건선성 관절염, 강직성 척추염, 원형 탈모증, 화농성한선염, 아토피성 피부염 및 전신홍반루프스로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환의 치료에서의 용도를 위한 약제학적 조성물. 구현예 G5의 특정 양태에서, 이러한 용도는 약제학적 조성물을 이러한 질환을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 이러한 질환은 류머티스 관절염이다. 구현예 G5의 특정 양태에서, 이러한 조성물은 유리염기 수화물 C형을 포함한다.

[1233] 구현예 H: 중등도 내지 중증 활동성 류머티스 관절염의 치료법으로서, 이러한 방법은 구현예 A 내지 A19, B 내지 B3, 또는 C 내지 C13 중 어느 하나의 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 치료적 유효량을 이러한 질환을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1234] 구현예 H1: 구현예 H에 있어서, (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 치료적 유효량은 약 7.5 mg 1일 1회인 방법.

[1235] 구현예 H2: 구현예 H에 있어서, (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 치료적 유효량은 약 15 mg 1일 1회인 방법.

[1236] 구현예 H3: 구현예 H에 있어서, (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 치료적 유효량은 약 30 mg 1일 1회인 방법.

[1237] 구현예 H4: 구현예 H에 있어서, (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 치료적 유효량은 약 45 mg 1일 1회인 방법.

[1238] 구현예 H5: 중등도 내지 중증 활동성 류머티스 관절염의 치료법으로서, 이러한 방법은 구현예 A20 내지 A22, B4, B5, C14, C15, D 내지 D7, 또는 E 내지 E23 중 어느 하나의 약제학적 조성물을 이러한 질환을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1239] 구현예 H6: 구현예 H 내지 H5 중 어느 하나에 있어서, (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드는 유리염기 수화물 C형인 방법.

[1240] 구현예 H7: 구현예 H 내지 H6 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 메토트랙세이트에 대해 부적절한 반응을 갖는 방법.

[1241] 구현예 H8: 구현예 H 내지 H7 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 류머티스 관절염에 대해 승인된 생물학적 의약에 대해 부적절한 반응을 가졌던 적이 있는 방법.

[1242] 구현예 H9: 구현예 H 내지 H8 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 류머티스 관절염에 대해 승인된 생물학적 의약이 이전에 투여된 적이 없는 방법.

[1243] 구현예 H10: 구현예 A 내지 A19, B 내지 B3, 또는 C 내지 C13 중 어느 하나에 있어서, 중등도 내지 중증 활동성 류머티스 관절염의 치료에서의 용도를 위한 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드. 구현예 H10의 특정 양태에서, 이러한 용도는 구현예 A 내지 A19, B 내지 B3, 또는 C 내지 C13 중 어느 하나의 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 치료적 유효량을 이러한 질환을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 구현예 H10의 일 양태에서, (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 치료적 유효량은 약 7.5 mg 또는 약 15 mg 또는 약 30 mg 또는 약 45 mg 1일 1회이다.

[1244] 구현예 H11: 구현예 A20 내지 A22, B4, B5, C14, C15, D 내지 D7, 또는 E 내지 E23 중 어느 하나에 있어서, 중등도 내지 중증 활동성 류머티스 관절염의 치료에서의 용도를 위한 약제학적 조성물. 구현예 H11의 특정 양태에서, 이러한 용도는 이러한 약제학적 조성물을 이러한 질환을 앓고 있거나, 이에 대해 감수성인 대상체에 투여하는 단계를 포함한다.

[1245] 구현예 I: 류머티스 관절염을 갖는 대상체의 치료법으로서, 이러한 방법은 대상체에 약 7.5 mg/단위 투여형의

(3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드를 경구로 1일 1회 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1246] 구현예 I1: 류머티스 관절염을 가진 대상체의 치료법으로서, 이러한 방법은 대상체에 약 7.5 mg/단위 투여형의 구현예 A 내지 A19, B 내지 B3, 또는 C 내지 C13 중 어느 하나의 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드를 경구로 1일 1회 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1247] 구현예 I1a: 구현예 A 내지 A19, B 내지 B3, 또는 C 내지 C13 중 어느 하나에 있어서, 류머티스 관절염을 가진 대상체의 치료에서의 용도를 위한 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드. 구현예 E1a의 특정 양태에서, 이러한 용도는 대상체에 약 7.5 mg/단위 투여형의 구현예 A 내지 A19, B 내지 B3, 또는 C 내지 C13 중 어느 하나의 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드를 경구로 1일 1회 투여하는 단계를 포함한다.

[1248] 구현예 I2: 류머티스 관절염을 가진 대상체의 치료법으로서, 이러한 방법은 대상체에 구현예 A20 내지 A22, B4, B5, C14, C15, D 내지 D7, 또는 E 내지 E23 중 어느 하나의 약제학적 조성물을 경구로 1일 1회 투여하는 단계를 포함하고, 이러한 조성물은 약 7.5 mg/단위 투여형의 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드를 포함하는 방법.

[1249] 구현예 I3: 구현예 A20 내지 A22, B4, B5, C14, C15, D 내지 D7, 또는 E 내지 E23 중 어느 하나에 있어서 류머티스 관절염을 가진 대상체의 치료에서의 용도를 위한 약제학적 조성물. 구현예 I3의 특정 양태에서, 이러한 용도는 이러한 약제학적 조성물을 대상체에 경구로 1일 1회 투여하는 단계를 포함하고, 이러한 조성물은 약 7.5 mg/단위 투여형의 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드를 포함한다.

[1250] 구현예 I4: 류머티스 관절염을 가진 대상체의 치료법으로서, 이러한 방법은 대상체에 약 15 mg/단위 투여형의 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드를 경구로 1일 1회 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1251] 구현예 I5: 류머티스 관절염을 가진 대상체의 치료법으로서, 이러한 방법은 대상체에 약 15 mg/단위 투여형의 구현예 A 내지 A19, B 내지 B3, 또는 C 내지 C13 중 어느 하나의 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드를 경구로 1일 1회 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1252] 구현예 I6: 구현예 A 내지 A19, B 내지 B3, 또는 C 내지 C13 중 어느 하나에 있어서, 류머티스 관절염을 가진 대상체의 치료에서의 용도를 위한 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드. 구현예 I6의 특정 양태에서, 이러한 용도는 대상체에 약 15 mg/단위 투여형의 구현예 A 내지 A19, B 내지 B3, 또는 C 내지 C13 중 어느 하나의 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드를 경구로 1일 1회 투여하는 단계를 포함한다.

[1253] 구현예 I7: 류머티스 관절염을 가진 대상체의 치료법으로서, 이러한 방법은 대상체에 구현예 A20 내지 A22, B4, B5, C14, C15, D 내지 D7, 또는 E 내지 E23 중 어느 하나의 약제학적 조성물을 경구로 1일 1회 투여하는 단계를 포함하고, 이러한 조성물은 약 15 mg/단위 투여형의 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드를 포함하는 방법.

[1254] 구현예 I8: 구현예 A20 내지 A22, B4, B5, C14, C15, D 내지 D7, 또는 E 내지 E23 중 어느 하나에 있어서, 류머티스 관절염을 가진 대상체의 치료에서의 용도를 위한 약제학적 조성물. 구현예 I8의 특정 양태에서, 이러한 용도는 대상체에 약제학적 조성물을 경구로 1일 1회 투여하는 단계를 포함하고, 이러한 조성물은 약 15 mg/단위 투여형의 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드를 포함한다.

[1255] 구현예 I9: 류머티스 관절염을 가진 대상체의 치료법으로서, 이러한 방법은 대상체에 약 30 mg/단위 투여형의 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드를 경구로 1일 1회 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1256] 구현예 I10: 류머티스 관절염을 가진 대상체의 치료법으로서, 이러한 방법은 대상체에 약 30 mg/단위 투여형의 구현예 A 내지 A19, B 내지 B3, 또는 C 내지 C13 중 어느 하나의 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드를 경구로 1일 1회 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1257] 구현예 I11: 구현예 A 내지 A19, B 내지 B3, 또는 C 내지 C13 중 어느 하나에 있어서, 류머티스 관절염을 가진 대상체의 치료에서의 용도를 위한 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드. 구현예 I11의 특정 양태에서, 이러한 용도는 대상체에 약 30 mg/단위 투여형의 구현예 A 내지 A19, B 내지 B3, 또는 C 내지 C13 중 어느 하나의 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드를 경구로 1일 1회 투여하는 단계를 포함한다.

[1258] 구현예 I12: 류머티스 관절염을 가진 대상체의 치료법으로서, 이러한 방법은 대상체에 구현예 A20 내지 A22, B4, B5, C14, C15, D 내지 D7, 또는 E 내지 E23 중 어느 하나의 약제학적 조성물을 경구로 1일 1회 투여하는 단계를 포함하고, 이러한 조성물은 약 30 mg/단위 투여형의 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드를 포함하는 방법.

[1259] 구현예 I13: 구현예 A20 내지 A22, B4, B5, C14, C15, D 내지 D7, 또는 E 내지 E23 중 어느 하나에 있어서, 류머티스 관절염을 가진 대상체의 치료에서의 용도를 위한 약제학적 조성물. 구현예 I13의 특정 양태에서, 이러한 용도는 대상체에 약제학적 조성물을 경구로 1일 1회 투여하는 단계를 포함하고, 이러한 조성물은 약 30 mg/단위 투여형의 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드를 포함한다.

[1260] 구현예 I14: 류머티스 관절염을 가진 대상체의 치료법으로서, 이러한 방법은 대상체에 약 45 mg/단위 투여형의 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드를 경구로 1일 1회 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1261] 구현예 I15: 류머티스 관절염을 가진 대상체의 치료법으로서, 이러한 방법은 대상체에 약 45 mg/단위 투여형의 구현예 A 내지 A19, B 내지 B3, 또는 C 내지 C13 중 어느 하나의 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드를 경구로 1일 1회 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1262] 구현예 I16: 구현예 A 내지 A19, B 내지 B3, 또는 C 내지 C13 중 어느 하나에 있어서, 류머티스 관절염을 가진 대상체의 치료에서의 용도를 위한 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드. 구현예 I16의 특정 양태에서, 이러한 용도는 대상체에 약 45 mg/단위 투여형의 구현예 A 내지 A19, B 내지 B3, 또는 C 내지 C13 중 어느 하나의 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드를 경구로 1일 1회 투여하는 단계를 포함한다.

[1263] 구현예 I17: 류머티스 관절염을 가진 대상체의 치료법으로서, 이러한 방법은 대상체에 구현예 A20 내지 A22, B4, B5, C14, C15, D 내지 D7, 또는 E 내지 E23 중 어느 하나의 약제학적 조성물을 경구로 1일 1회 투여하는 단계를 포함하고, 이러한 조성물은 약 45 mg/단위 투여형의 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드를 포함하는 방법.

[1264] 구현예 I18: 구현예 A20 내지 A22, B4, B5, C14, C15, D 내지 D7, 또는 E 내지 E23 중 어느 하나에 있어서, 류머티스 관절염을 가진 대상체의 치료에서의 용도를 위한 약제학적 조성물. 구현예 I18의 특정 양태에서, 이러한 용도는 대상체에 약제학적 조성물을 경구로 1일 1회 투여하는 단계를 포함하고, 이러한 조성물은 약 45 mg/단위 투여형의 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드를 포함한다.

[1265] 구현예 J: 구현예 A1 또는 A2의 결정질 수화물의 제조 방법으로서, 이러한 방법은

[1266] (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드를 용매 또는 용매의 혼합물 중에 용해시키는 단계; 및

[1267] 결정화를 개시시킴으로써, 결정질 수화물을 제공하는 단계

[1268] 를 포함하는 방법.

[1269] 구현예 J1: 구현예 J에 있어서, 용매 또는 용매의 혼합물은 반용매를 포함하는 방법.

[1270] 구현예 J2: 구현예 J 또는 J1에 있어서, 용매 또는 용매의 혼합물은 극성 용매를 포함하는 방법.

[1271] 구현예 J3: 구현예 J 또는 J1에 있어서, 용매 또는 용매의 혼합물은 비극성 용매를 포함하는 방법.

[1272] 구현예 J4: 구현예 J 내지 J3 중 어느 하나에 있어서, 결정화 개시 단계는 용매 또는 용매의 혼합물을 혼합하는 단계를 포함하는 방법.

[1273] 구현예 J5: 구현예 J 내지 J4 중 어느 하나에 있어서, 결정화 개시 단계는 용매 또는 용매의 혼합물에 구현예 A1 또는 A2의 결정질 수화물의 결정을 시딩하는 단계를 포함하는 방법.

[1274] 구현예 J6: 구현예 J 내지 J5 중 어느 하나에 있어서, 결정화 개시 단계는 용매 또는 용매의 혼합물을 혼합하는 단계 및 용매 또는 용매의 혼합물에 구현예 A1 또는 A2의 결정질 수화물의 결정을 시딩하는 단계를 둘 모두 포함하는 방법.

[1275] 구현예 J7: 구현예 J에 있어서, 이러한 방법은 용매 또는 용매의 혼합물에 반용매를 첨가하는 단계를 포함하고, 용매 또는 용매의 혼합물은 극성 용매를 포함하는 방법.

[1276] 구현예 J8: 구현예 J에 있어서, 이러한 방법은 용매 또는 용매의 혼합물에 반용매를 첨가하는 단계를 포함하고, 용매 또는 용매의 혼합물은 비극성 용매를 포함하는 방법.

[1277] 구현예 J9: 구현예 J, J7, 또는 J8 중 어느 하나에 있어서, 이러한 방법은 용매 또는 용매의 혼합물에 반용매를 첨가하는 단계 및 용매 또는 용매의 혼합물에 구현예 A1 또는 A2의 결정질 수화물의 결정을 시딩하는 단계를 포함하는 방법.

[1278] 구현예 J10: 구현예 J, J7, 또는 J8 중 어느 하나에 있어서, 이러한 방법은 용매 또는 용매의 혼합물에 반용매를 첨가하는 단계 및 용매 또는 용매의 혼합물을 혼합하는 단계를 포함하는 방법.

[1279] 구현예 J11: 구현예 J, J7, 또는 J8 중 어느 하나에 있어서, 이러한 방법은 용매 또는 용매의 혼합물에 반용매를 첨가하는 단계 및 용매 또는 용매의 혼합물에 청구범위의 제2항의 결정질 수화물의 결정을 시딩하는 단계 및 용매 또는 용매의 혼합물을 혼합하는 단계 둘 모두를 포함하는 방법.

[1280] 구현예 J12: 구현예 J 내지 J11 중 어느 하나에 있어서, 결정화는 습식 밀링기에서 이루어지는 방법.

[1281] 구현예 K: 구현예 A14의 결정질 수화물의 제조 방법으로서, 이러한 방법은

[1282] (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드를 반용매를 포함하는 용매 또는 용매의 혼합물 중에 용해시키는 단계; 및

[1283] 용매 또는 용매의 혼합물을, 결정질 수화물의 결정화가 개시되기에 충분한 시간 동안 약 15℃ 미만의 온도에서 유지시키는 단계

[1284] 를 포함하는 방법

[1285] 구현예 K1: 구현예 K에 있어서, 용매 또는 용매의 혼합물은 극성 용매를 포함하는 방법.

[1286] 구현예 K2: 구현예 K 또는 K11에 있어서, 온도는 약 10℃ 미만인 방법.

[1287] 구현예 K3: 구현예 K 내지 K2 중 어느 하나에 있어서, 이러한 공정은 추가로 용매 또는 용매의 혼합물에 구현예 A14의 결정질 수화물의 결정을 시딩하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

[1288] 구현예 L: 구현예 B의 비정질 유리염기 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 제조 방법으로서, 이러한 방법은 구현예 A14의 결정질 수화물을 탈수시킴으로써, 비정질 유리염기 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드를 제공하는 단계를 포함하는 방법.

[1289] 구현예 L1: 구현예 B의 비정질 유리염기 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 제조 방법으로서, 이러한 방법은

[1290] (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카

복사미드를 용매 또는 용매의 혼합물 중에 용해시키는 단계; 및

[1291] 용매 또는 용매의 혼합물의 pH를 약 8 초과의 pH로 조정함으로써, 비정질 유리염기 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 침전을 개시시키는 단계

[1292] 를 포함하는 방법.

[1293] 구현예 L2: 구현예 L1에 있어서, 용매 또는 용매의 혼합물은 물을 포함하는 방법.

[1294] 구현예 L3: 구현예 L1 또는 L2에 있어서, 용매 또는 용매의 혼합물의 pH가 약 12 이상의 pH로 조정되는 방법.

[1295] 구현예 M: 구현예 C의 결정질 무수물의 제조 방법으로서, 이러한 방법은

[1296] (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드를 용매 또는 용매의 혼합물 중에 용해시키는 단계로서, 용매 또는 용매의 혼합물은 약 0.15 중량% 미만의 물을 포함하는 단계; 및

[1297] 결정화를 개시시킴으로써, 결정질 무수물을 제공하는 단계

[1298] 를 포함하는 방법.

[1299] 구현예 M1: 구현예 M에 있어서, 용매 또는 용매의 혼합물은 약 2.4% 이하의 수분 활성도를 갖는 방법.

[1300] 구현예 M2: 구현예 M 또는 M1에 있어서, 결정화 개시 단계는 용매 또는 용매의 혼합물을 혼합하는 단계를 포함하는 방법.

[1301] 구현예 M3: 구현예 M2에 있어서, 혼합 단계는 적어도 23℃의 온도에서 이루어지는 방법.

[1302] 구현예 M4: 구현예 M 내지 M3 중 어느 하나에 있어서, 결정화 개시 단계는 용매 또는 용매의 혼합물에 구현예 C 또는 C1의 결정질 무수물의 결정을 시딩하는 단계를 포함하는 방법.

[1303] 구현예 N: 구현예 J 내지 J12 중 어느 하나의 공정에 의해 제조된 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 결정질 수화물.

[1304] 구현예 N1: 구현예 K 내지 K3 중 어느 하나의 공정에 의해 제조된 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 결정질 수화물.

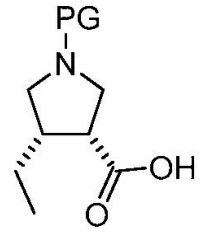
[1305] 구현예 N2: 구현예 L 내지 L3 중 어느 하나의 공정에 의해 제조된 비정질 유리염기 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드.

[1306] 구현예 N3: 구현예 M 내지 M4 중 어느 하나의 공정에 의해 제조된 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 결정질 무수물.

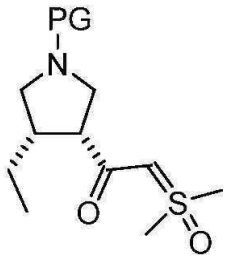
[1307] 구현예 O: (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드, 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염의 제조 공정으로서, 이러한 공정은

[1308] a) 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 트리메틸술폭소늄 클로라이드와 반응시킴으로써, 화학식 (II)의 화합물을 형성시키는 단계로서:

[1309] [화학식 I]

[1310] 

[1311] [화학식 II]

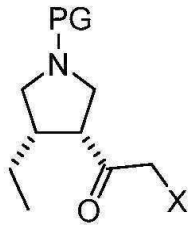


[1312]

[1313] 상기 식에서, PG는 보호기인 단계;

[1314] b) 화학식 (II)의 화합물을 LiX 및 술폰산과 접촉시킴으로써, 화학식 (III)의 화합물을 형성시키는 단계로서:

[1315] [화학식 III]

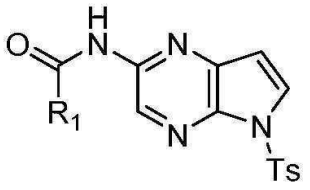


[1316]

[1317] 상기 식에서, X는 Br 또는 Cl인 단계;

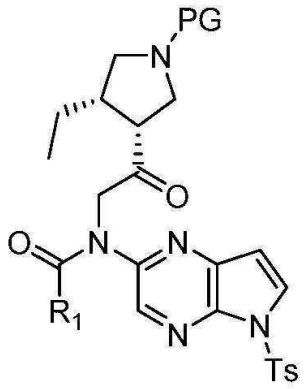
[1318] c) 화학식 (III)의 화합물을 화학식 (IV)의 화합물과 반응시킴으로써, 화학식 (V)의 화합물을 생성시키는 단계로서:

[1319] [화학식 IV]



[1320]

[1321] [화학식 V]

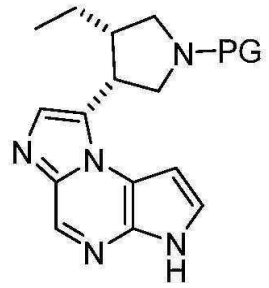


[1322]

[1323] 상기 식에서, R_1은 알킬, 아릴 및 $-OR_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고; R_2는 알킬이고; Ts는 토실인 단계;

[1324] d) 화학식 (V)의 화합물을 과불화 산 무수물 및 유기 염기와 접촉시킴으로써, 화학식 (VI)의 화합물을 형성시키는 단계;

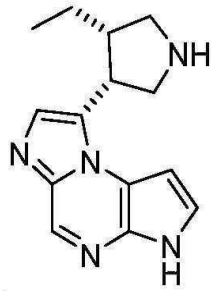
[1325] [화학식 VI]



[1326]

[1327] e) 화학식 (VI)의 화합물을 탈보호시키고, 화학식 (VII)의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염을 형성시키는 단계; 및

[1328] [화학식 VII]



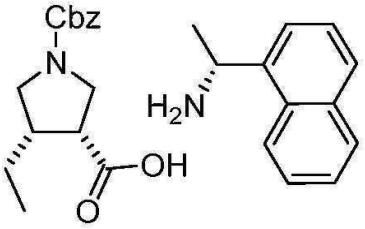
[1329]

[1330] f) 화학식 (VII)의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염을 2,2,2-트리플루오로에틸아민과 반응시킴으로써, (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드를 생성시키는 단계

[1331] 를 포함하는 공정.

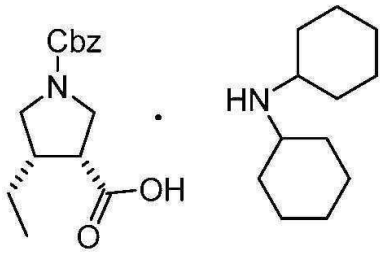
[1332] 구현예 O1: 구현예 O에 있어서, 화학식 (I)의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염은 화학식 (Ia)의 화합물 및 화학식 (Ib)의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되고:

[1333] [화학식 Ia]



[1334]

[1335] [화학식 Ib]



[1336]

[1337] 상기 식에서, Cbz는 카복시벤질인 공정.

[1338] 구현예 O2: 구현예 O1에 있어서, 트리메틸술폭소늄 클로라이드와의 반응 전에 화학식 (Ia) 또는 (Ib)의 화합물

을 산과 접촉시키는 단계를 추가로 포함하는 공정.

[1339] 구현예 03: 구현예 02에 있어서, 산은 무기산 또는 유기산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 공정.

[1340] 구현예 04: 구현예 03에 있어서, 산은 인산, 염산, 아세트산, 시트르산 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 공정.

[1341] 구현예 05: 구현예 04에 있어서, 산은 인산인 공정.

[1342] 구현예 06: 구현예 0 내지 05 중 어느 하나에 있어서, 단계 a의 공정은 카보닐디이미다졸 및 강염기의 존재하에 수행되는 공정.

[1343] 구현예 07: 구현예 0 내지 06 중 어느 하나에 있어서, 단계 a)의 반응은 테트라하이드로푸란, 물 및 메틸 3급-부틸 에테르로 이루어진 군으로부터 선택되는 용매 중에서 수행되는 공정.

[1344] 구현예 08: 구현예 0 내지 07 중 어느 하나에 있어서, 단계 b)의 반응은 테트라하이드로푸란, 에틸 아세테이트, 헵탄, 에탄올 및 물로 이루어진 군으로부터 선택되는 용매 중에서 수행되는 공정.

[1345] 구현예 09: 구현예 0 내지 08 중 어느 하나에 있어서, 단계 c)의 반응은 염기의 존재하에 수행되는 공정.

[1346] 구현예 010: 구현예 0 내지 09 중 어느 하나에 있어서, 단계 c)의 반응은 디메틸아세트아미드, 테트라하이드로푸란, 디클로로메탄, 에틸 아세테이트 및 헵탄 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 용매 중에서 수행되는 공정.

[1347] 구현예 011: 구현예 0 내지 010 중 어느 하나에 있어서, 단계 d)의 반응은 아세토니트릴, 톨루엔 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 용매 중에서 수행되는 공정.

[1348] 구현예 012: 구현예 0 내지 011 중 어느 하나에 있어서, 단계 d)에서 형성된 반응 혼합물을 수산화물과 접촉시키는 단계를 추가로 포함하는 공정.

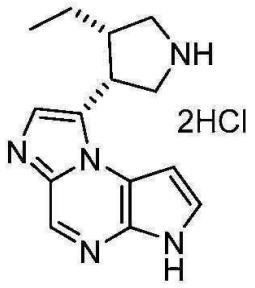
[1349] 구현예 013: 구현예 012에 있어서, 수산화물은 수산화나트륨인 공정.

[1350] 구현예 014: 구현예 0 내지 013 중 어느 하나에 있어서, 단계 e)의 반응은 에탄올, 이소프로필 아세테이트 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 용매 중에서 수행되는 공정.

[1351] 구현예 015: 구현예 0 내지 014 중 어느 하나에 있어서, 단계 e)는 화학식 (VII)의 화합물을 산과 접촉시킴으로써, 화학식 (VII)의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염을 형성시키는 단계를 포함하는 공정.

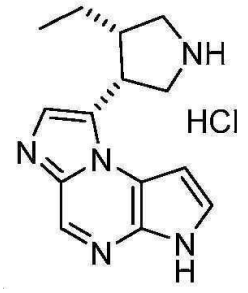
[1352] 구현예 016: 구현예 0 내지 015 중 어느 하나에 있어서, 화학식 (VII)의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염은

[1353] [화학식 VIIa]



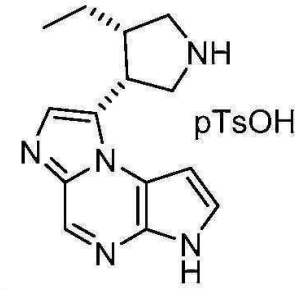
[1354] ,

[1355] [화학식 VIIb]

[1356] 

, 및

[1357] [화학식 VIIc]

[1358] 

[1359] 로 이루어진 군으로부터 선택되는 공정.

[1360] 구현예 017: 구현예 0 내지 016 중 어느 하나에 있어서, 단계 e)는 화학식 (VI)의 화합물을 산과 접촉시킴으로써, 화학식 (VII)의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염을 형성시키는 단계를 포함하는 공정.

[1361] 구현예 018: 구현예 0 내지 017 중 어느 하나에 있어서, 단계 f)의 화학식 (VII)의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염은 화학식 (VIIa)의 화합물, 화학식 (VIIb)의 화합물 및 화학식 (VIIc)의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 공정.

[1362] 구현예 019: 구현예 0 내지 018 중 어느 하나에 있어서, 단계 f)의 반응은 카보닐디이미다졸, 디칼륨 인산염 및 수산화칼륨의 존재하에 수행되는 공정.

[1363] 구현예 020: 구현예 0 내지 019 중 어느 하나에 있어서, (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 결정질 수화물의 제조 단계를 추가로 포함하고, 이러한 공정은

[1364] (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드를 용매 또는 용매의 혼합물 중에 용해시키는 단계; 및

[1365] 결정화를 개시시킴으로써, 결정질 수화물을 제공하는 단계

[1366] 를 포함하고;

[1367] 결정질 수화물은 반수화물인 공정.

[1368] 구현예 021: 구현예 020의 공정에 의해 제조된 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 결정질 수화물.

[1369] 구현예 022: 구현예 0 내지 019 중 어느 하나에 있어서, (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 결정질 수화물의 제조 단계를 추가로 포함하고, 이러한 공정은

[1370] (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드를 반용매를 포함하는 용매 또는 용매의 혼합물 중에 용해시키는 단계; 및

[1371] 용매 또는 용매의 혼합물을, 결정질 수화물의 결정화가 개시되기에 충분한 시간 동안 약 15℃ 미만의 온도에서 유지시키는 단계를 포함하며;

[1372] 결정질 수화물은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 3.1 ± 0.2, 9.3 ± 0.2 및 12.0 ±

0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 공정.

[1373] 구현예 023: 구현예 022의 공정에 의해 제조된 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 결정질 수화물.

[1374] 구현예 024: 구현예 0 내지 019 중 어느 하나에 있어서, 비정질 유리염기 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 제조 단계를 추가로 포함하고, 이러한 공정은 구현예 022의 공정에서 생성된 결정질 수화물을 탈수시킴으로써, 비정질 유리염기 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드를 제공하는 단계를 포함하는 공정.

[1375] 구현예 025: 구현예 0 내지 019 중 어느 하나에 있어서, 비정질 유리염기 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 제조 단계를 추가로 포함하고, 이러한 공정은

[1376] (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드를 용매 또는 용매의 혼합물 중에 용해시키는 단계; 및

[1377] 용매 또는 용매의 혼합물의 pH를 약 8 초과의 pH로 조정함으로써, 비정질 유리염기 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 침전을 개시시키는 단계

[1378] 를 포함하는 공정.

[1379] 구현예 026: 구현예 024 또는 025의 공정에 의해 제조된 비정질 유리염기 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드.

[1380] 구현예 027: 구현예 0 내지 019 중 어느 하나에 있어서, (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 결정질 무수물의 제조 단계를 추가로 포함하고, 이러한 공정은

[1381] (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드를 용매 또는 용매의 혼합물 중에 용해시키는 단계로서, 용매 또는 용매의 혼합물은 약 0.15 중량% 미만의 물을 포함하는 단계; 및

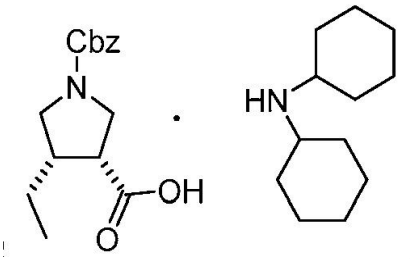
[1382] 결정화를 개시시킴으로써, 결정질 무수물을 제공하는 단계

[1383] 를 포함하는 공정.

[1384] 구현예 028: 구현예 027의 공정에 의해 제조된 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 결정질 무수물.

[1385] 구현예 029: 구현예 0 내지 019 중 어느 하나에 있어서, 화학식 (I)의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염은 화학식 (Ib)의 화합물이고:

[1386] [화학식 Ib]

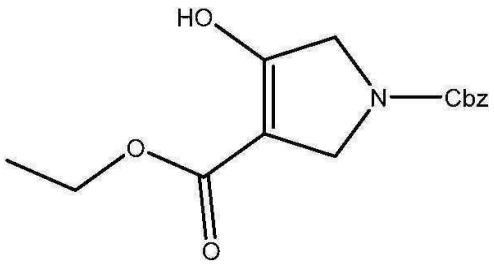
[1387] 

,

[1388] 화학식 (Ib)의 화합물은

[1389] (i) 카복시벤질-글리신 에틸 에스테르를 에틸 아크릴레이트와 반응시킴으로써, 화학식 (VIII)의 화합물을 형성시키는 단계:

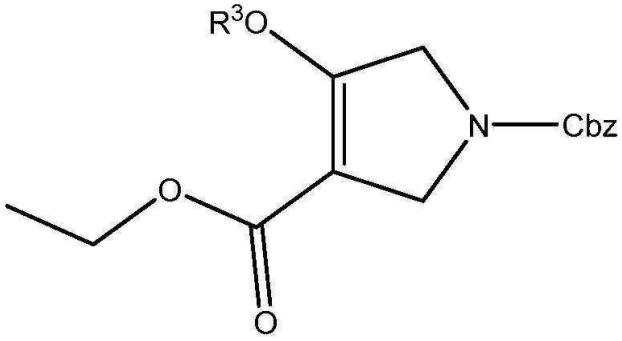
[1390] [화학식 VIII]



[1391]

[1392] (ii) 화학식 (VIII)의 화합물을 보호함으로써, 화학식 (IX)의 화합물을 형성시키는 단계로서:

[1393] [화학식 IX]

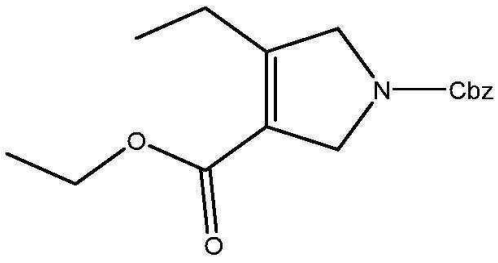


[1394]

[1395] 상기 식에서, R^3은 CF_3SO_2-; CH_3SO_2-; 및 토실로 이루어진 군으로부터 선택되는 단계;

[1396] (iii) 화학식 (IX)의 화합물을 촉매의 존재하에 에틸 보론산, 에틸 브롬화마그네슘, 또는 에틸 염화아연 중 하나와 접촉시킴으로써, 화학식 (X)의 화합물을 형성시키는 단계:

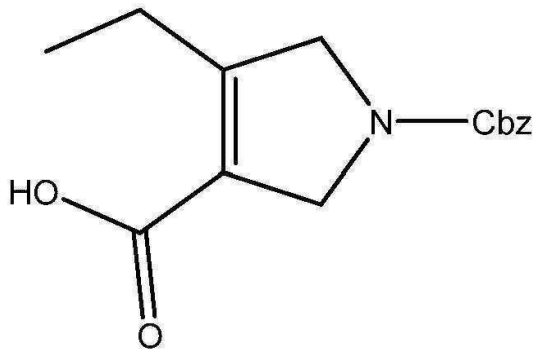
[1397] [화학식 X]



[1398]

[1399] (iv) 화학식 (X)의 화합물을 가수분해함으로써, 화학식 (XI)의 화합물을 생성시키는 단계;

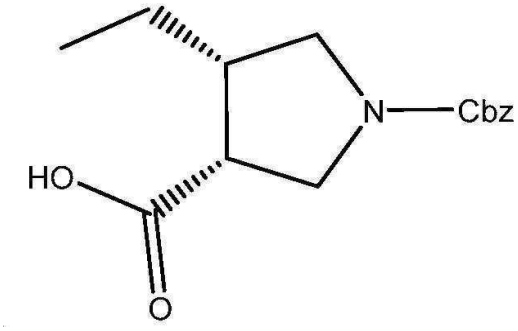
[1400] [화학식 XI]



[1401]

[1402] (v) 화학식 (XI)의 화합물을 화학식 (XII)의 화합물로 전환시키는 단계:

[1403] [화학식 XII]

[1404] 

[1405] (vi) 화학식 (XII)의 화합물을 디사이클로헥실아민과 접촉시킴으로써, 화학식 (Ib)의 화합물을 형성시키는 단계로서,

[1406] 상기 식에서, Cbz는 카복시벤질인 단계에 의해 제조되는 공정.

[1407] 구현예 029a: 구현예 029에 있어서, 단계 (i)의 반응은 강염기의 존재하에 수행되는 공정.

[1408] 구현예 029b: 구현예 029 또는 029a에 있어서, 단계 (ii)의 반응은 디이소프로필에틸아민의 존재하에 수행되는 공정.

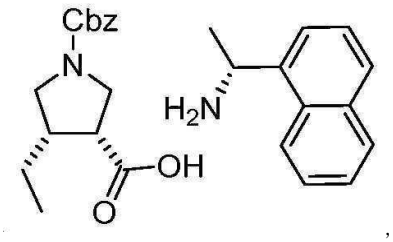
[1409] 구현예 029c: 구현예 029 내지 029b 중 어느 하나에 있어서, 단계 (iii)의 촉매는 팔라듐 촉매인 공정.

[1410] 구현예 029d: 구현예 029 내지 029c 중 어느 하나에 있어서, 화학식 (X)의 화합물을 알칼리 금속 수산화물과 접촉시킴으로써, 화학식 (XI)의 화합물을 형성시키는 공정.

[1411] 구현예 029e: 구현예 029 내지 029d 중 어느 하나에 있어서, 화학식 (XI)의 화합물을 루테늄 촉매와 접촉시킴으로써, 화학식 (XII)의 화합물을 형성시키는 공정.

[1412] 구현예 030: 구현예 0 내지 019 중 어느 하나에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (Ia)의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염이고:

[1413] [화학식 Ia]

[1414] 

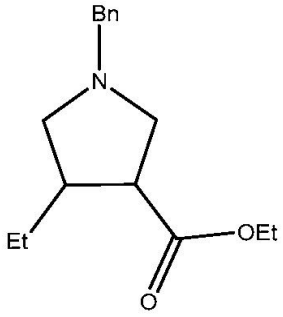
,

[1415] 화학식 (Ia)의 화합물은

[1416] (i) 에틸 펜트-2-이노에이트를 Lindlar 촉매에 의해 수소화함으로써, (Z)-에틸 펜트-2-에노에이트를 형성시키는 단계;

[1417] (ii) (Z)-에틸 펜트-2-에노에이트를 N-(메톡시메틸)-N-(트리메틸실릴 메틸)벤질아민과 반응시킴으로써, 화학식 (XIII)의 화합물을 형성시키는 단계:

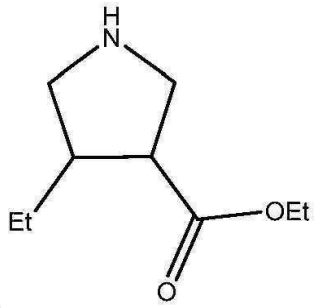
[1418] [화학식 XIII]



[1419]

[1420] (iii) 화학식 (XIII)의 화합물을 탈보호시킴으로써, 화학식 (XIV)의 화합물을 형성시키는 단계:

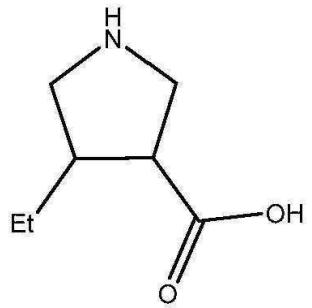
[1421] [화학식 XIV]



[1422]

[1423] (iv) 화학식 (XIV)의 화합물을 가수분해함으로써, 화학식 (XV)의 화합물을 형성시키는 단계:

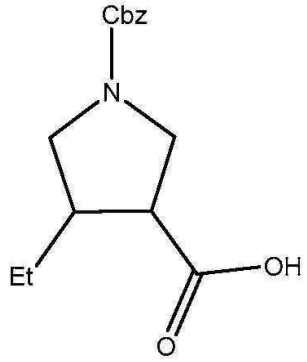
[1424] [화학식 XV]



[1425]

[1426] (v) 화학식 (XV)의 화합물을 N-벤질옥시카보닐옥시 숙신이미드와 반응시킴으로써, 화학식 (XVI)의 화합물을 형성시키는 단계:

[1427] [화학식 XVI]



[1428]

[1429] (vi) 화학식 (XVI)의 화합물을 (R)-1-(나프탈렌-1-일)에탄아민과 접촉시킴으로써, 화학식 (Ia)의 화합물을 형성

시키는 단계로서,

[1430] 상기 식에서, Cbz는 카복시벤질이고; Bn은 벤질이며; Et는 에틸인 단계에 의해 제조되는 공정.

[1431] 구현예 030a: 구현예 030에 있어서, 단계 (i)의 반응은 피리딘, 테트라하이드로푸란 및 이들의 조합으로부터 선택되는 용매 중에서 수행되는 공정.

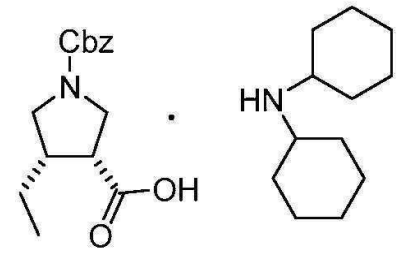
[1432] 구현예 030b: 구현예 030 또는 030a에 있어서, 화학식 (XIII)의 화합물을 촉매 및 수소 기체에 의해 수소화함으로써, 탈보호시키는 공정.

[1433] 구현예 030c: 구현예 030 내지 030b 중 어느 하나에 있어서, 화학식 (XIV)의 화합물을 염산과 접촉시킴으로써, 화학식 (XV)의 화합물을 형성시키는 공정.

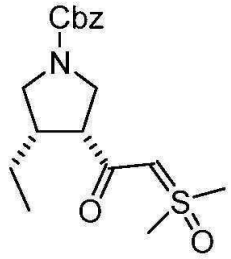
[1434] 구현예 P: (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드, 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염의 제조 공정으로서, 이러한 공정은

[1435] a) 화학식 (Ib)의 화합물을 카보닐디이미다졸 및 강염기의 존재하에 트리메틸술폭소늄 클로라이드와 반응시킴으로써, 화학식 (IIa)의 화합물을 형성시키는 단계로서:

[1436] [화학식 Ib]

[1437] 

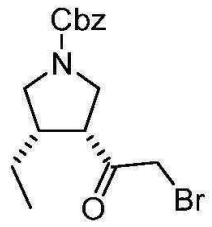
[1438] [화학식 IIa]

[1439] 

[1440] 상기 식에서, Cbz는 카복시벤질인 단계;

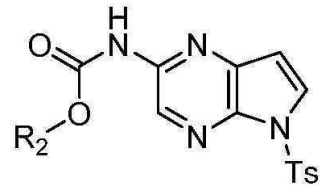
[1441] b) 화학식 (IIa)의 화합물을 브롬화리튬 및 술폰산과 접촉시킴으로써, 화학식 (IIIa)의 화합물을 형성시키는 단계:

[1442] [화학식 IIIa]

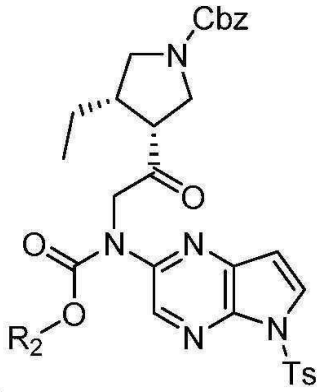
[1443] 

[1444] c) 화학식 (IIIa)의 화합물을 리튬 3급-부톡사이드의 존재하에 화학식 (IVa)의 화합물과 반응시킴으로써, 화학식 (Va)의 화합물을 생성시키는 단계로서:

[1445] [화학식 IVa]

[1446] 

[1447] [화학식 Va]

[1448] 

[1449] 상기 식에서, R_2는 메틸 또는 에틸이고; Ts는 토실인 단계;

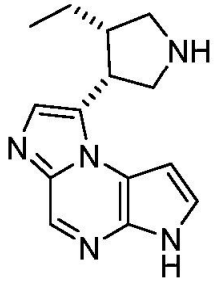
[1450] d) 화학식 (Va)의 화합물을 과불화 산 무수물 및 유기 염기와 접촉시킴으로써, 화학식 (VIa)의 화합물을 형성시키는 단계:

[1451] [화학식 VIa]

[1452] 

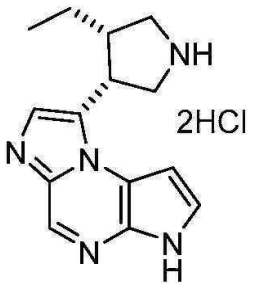
[1453] e) 화학식 (VIa)의 화합물을 탈보호시킴으로써, 화학식 (VII)의 화합물을 형성시키는 단계:

[1454] [화학식 VII]

[1455] 

[1456] f) 화학식 (VII)의 화합물을 염산과 접촉시킴으로써, 화학식 (VIIa)의 화합물을 형성시키는 단계:

[1457] [화학식 VIIa]



[1458]

[1459] g) 화학식 (VIIa)의 화합물을 카보닐디이미다졸의 존재하에 2,2,2-트리플루오로에틸아민과 반응시킴으로써, (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드을 생성시키는 단계

[1460] 를 포함하는 공정.

[1461] 구현예 P1: 구현예 P에 있어서,

[1462] 단계 a)의 강염기는 포타슘 3급-부톡사이드이고;

[1463] 단계 b)의 술폰산은 메탄술폰산 및 p-톨루엔술폰산으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1464] 단계 d)의 과불화 산 무수물은 트리플루오로아세트산 무수물이고;

[1465] 단계 d)의 유기 염기는 피리딘이고;

[1466] 화학식 (VIa)의 화합물은 수소 기체 및 $Pd(OH_2)/C$를 사용하여 탈보호되며;

[1467] 단계 g)의 반응은 디칼륨 인산염 및 수산화칼륨의 존재하에 수행되는 공정.

[1468] 구현예 P2: 구현예 P 또는 P1에 있어서, 트리메틸술폭소늄 클로라이드와의 반응 전에 화학식 (Ib)의 화합물을 산과 접촉시키는 단계를 추가로 포함하는 공정.

[1469] 구현예 P3: 구현예 P2에 있어서, 산은 무기산 또는 유기산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 공정.

[1470] 구현예 P4: 구현예 P3에 있어서, 산은 인산, 염산, 아세트산, 시트르산 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 공정.

[1471] 구현예 P5: 구현예 P4에 있어서, 산은 인산인 공정.

[1472] 구현예 P6: 구현예 P 내지 P5 중 어느 하나에 있어서, (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 결정질 수화물의 제조 단계를 추가로 포함하고, 이러한 공정은

[1473] (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드를 용매 또는 용매의 혼합물 중에 용해시키는 단계; 및

[1474] 결정화를 개시시킴으로써, 결정질 수화물을 제공하는 단계

[1475] 를 포함하며;

[1476] 결정질 수화물은 반수화물인 공정.

[1477] 구현예 P7: 구현예 P6의 공정에 의해 제조된 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 결정질 수화물.

[1478] 구현예 P8: 구현예 P 내지 P5 중 어느 하나에 있어서, (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 결정질 수화물의 제조 단계를 추가로 포함하고, 이러한 공정은

[1479] (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드를 반용매를 포함하는 용매 또는 용매의 혼합물 중에 용해시키는 단계; 및

[1480] 용매 또는 용매의 혼합물을, 결정질 수화물의 결정화가 개시되기에 충분한 시간 동안 약 15℃ 미만의 온도에서 유지시키는 단계를 포함하며;

[1481] 결정질 수화물은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 3.1 ± 0.2, 9.3 ± 0.2 및 12.0 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 공정.

[1482] 구현예 P9: 구현예 P8의 공정에 의해 제조된 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 결정질 수화물.

[1483] 구현예 P10: 구현예 P 내지 P5 중 어느 하나에 있어서, 비정질 유리염기 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 제조 단계를 추가로 포함하고, 이러한 공정은 구현예 P8의 공정에서 생성된 결정질 수화물을 탈수시킴으로써, 비정질 유리염기 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드를 제공하는 단계를 포함하는 공정.

[1484] 구현예 P11: 구현예 P 내지 P5 중 어느 하나에 있어서, 비정질 유리염기 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 제조 단계를 추가로 포함하고, 이러한 공정은

[1485] (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드를 용매 또는 용매의 혼합물 중에 용해시키는 단계; 및

[1486] 용매 또는 용매의 혼합물의 pH를 약 8 초과의 pH로 조정함으로써, 비정질 유리염기 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 침전을 개시시키는 단계

[1487] 를 포함하는 공정.

[1488] 구현예 P12: 구현예 P10 또는 P11의 공정에 의해 제조된 비정질 유리염기 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드.

[1489] 구현예 P13: 구현예 P 내지 P5 중 어느 하나에 있어서, (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 결정질 무수물의 제조 단계를 추가로 포함하고, 이러한 공정은

[1490] (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드를 용매 또는 용매의 혼합물 중에 용해시키는 단계로서, 용매 또는 용매의 혼합물은 약 0.15 중량% 미만의 물을 포함하는 단계; 및

[1491] 결정화를 개시시킴으로써, 결정질 무수물을 제공하는 단계

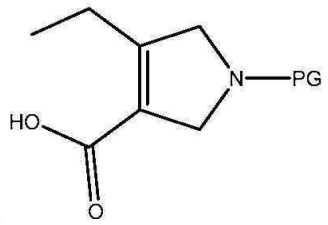
[1492] 를 포함하는 공정.

[1493] 구현예 P14: 구현예 P13의 공정에 의해 제조된 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 결정질 무수물.

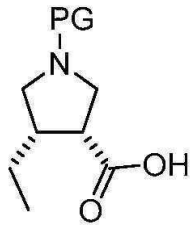
[1494] 구현예 Q: (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드, 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염의 제조 공정으로서, 이러한 공정은

[1495] a) 화학식 (XIa)의 화합물을 화학식 (I)의 화합물로 전환시키는 단계로서:

[1496] [화학식 XIa]

[1497] 

[1498] [화학식 I]

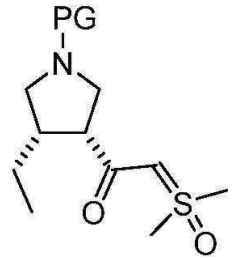


[1499]

[1500] 상기 식에서, PG는 보호기인 단계;

[1501] b) 화학식 (I)의 화합물을 트리메틸술폭소늄 클로라이드와 반응시킴으로써, 화학식 (II)의 화합물을 형성시키는 단계:

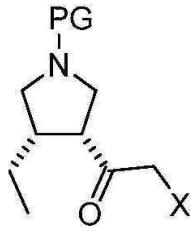
[1502] [화학식 II]



[1503]

[1504] c) 화학식 (II)의 화합물을 HBr 또는 HCl의 무수 공급원과 접촉시킴으로써, 화학식 (III)의 화합물을 형성시키는 단계로서:

[1505] [화학식 III]

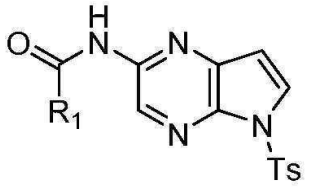


[1506]

[1507] 상기 식에서, X는 Br 또는 Cl인 단계;

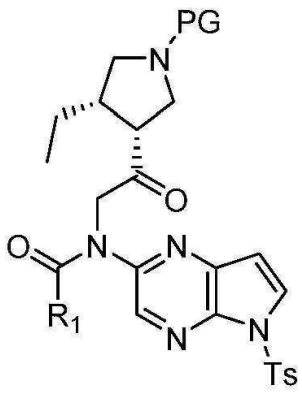
[1508] d) 화학식 (III)의 화합물을 화학식 (IV)의 화합물과 반응시킴으로써, 화학식 (V)의 화합물을 생성시키는 단계로서:

[1509] [화학식 IV]



[1510]

[1511] [화학식 V]

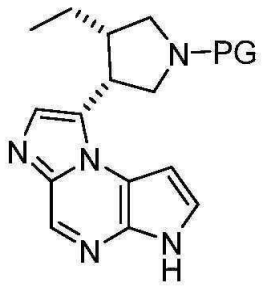


[1512]

[1513] 상기 식에서, R_1은 알킬, 아릴 및 $-OR_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고; R_2는 알킬이고; Ts는 토실인 단계;

[1514] e) 화학식 (V)의 화합물을 과불화 산 무수물 및 유기 염기와 접촉시킴으로써, 화학식 (VI)의 화합물을 형성시키는 단계:

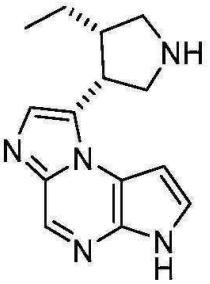
[1515] [화학식 VI]



[1516]

[1517] f) 화학식 (VI)의 화합물을 탈보호시키고, 화학식 (VII)의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염을 형성시키는 단계:

[1518] [화학식 VII]



[1519] ; 및

[1520] g) 화학식 (VII)의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염을 2,2,2-트리플루오로에틸아민과 반응시킴으로써, (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드를 생성시키는 단계

[1521] 를 포함하는 공정.

[1522] 구현예 Q1: 구현예 Q에 있어서, 단계 f)는 화학식 (VII)의 화합물을 산과 접촉시킴으로써, 화학식 (VII)의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염을 형성시키는 단계를 포함하는 공정.

[1523] 구현예 Q2: 구현예 Q 또는 Q1에 있어서, 보호기는 카복시벤질인 공정.

[1524] 구현예 Q3: 구현예 Q 내지 Q2 중 어느 하나에 있어서, HBr 또는 HCl의 무수 공급원은 0.2% 이하의 물(용적당)을 포함하는 공정.

[1525] 구현예 Q4: 구현예 Q 내지 Q3 중 어느 하나에 있어서, 단계 a)는 메탄올, 트리메틸아민 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 용매 중에서 수행되는 공정.

[1526] 구현예 Q5: 구현예 Q 내지 Q4 중 어느 하나에 있어서, 단계 b)는 화학식 (I)의 화합물을 카보닐디이미다졸 및 강염기의 존재하에 트리메틸술폭소늄 클로라이드와 반응시킴으로써, 화학식 (II)의 화합물을 형성시키는 단계를 포함하는 공정.

[1527] 구현예 Q6: 구현예 Q5에 있어서, 염기는 포타슘 3급-부톡사이드, 소듐 3급-부톡사이드 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 공정.

[1528] 구현예 Q7: 구현예 Q 내지 Q6 중 어느 하나에 있어서, 단계 b)는 테트라하이드로푸란, 물, 메틸 3급-부틸 에테르 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 용매 중에서 수행되는 공정.

[1529] 구현예 Q8: 구현예 Q 내지 Q7 중 어느 하나에 있어서, 단계 c)는 테트라하이드로푸란 중에서 수행되고, 화학식 (II)의 화합물을 HBr의 무수 공급원과 접촉시킴으로써, 화학식 (III)의 화합물을 형성시키는 단계를 포함하는 공정.

[1530] 구현예 Q9: 구현예 Q8에 있어서, HBr의 무수 공급원은 HBr/HOAc인 공정.

[1531] 구현예 Q10: 구현예 Q 내지 Q9 중 어느 하나에 있어서, 단계 d)는 화학식 (III)의 화합물을 리튬 3급-부톡사이드의 존재하에 화학식 (IV)의 화합물과 반응시킴으로써, 화학식 (V)의 화합물을 생성시키는 단계를 포함하는 공정.

[1532] 구현예 Q11: 구현예 Q 내지 Q10 중 어느 하나에 있어서, 단계 e)의 반응은 아세토니트릴, 톨루엔 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 용매 중에서 수행되는 공정.

[1533] 구현예 Q12: 구현예 Q 내지 Q11 중 어느 하나에 있어서, 단계 d)에서 형성된 반응 혼합물을 수산화물과 접촉시키는 단계를 추가로 포함하는 공정.

[1534] 구현예 Q13: 구현예 Q12에 있어서, 수산화물은 수산화나트륨인 공정.

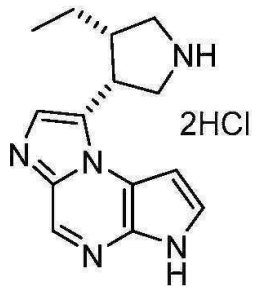
[1535] 구현예 Q14: 구현예 Q 내지 Q13 중 어느 하나에 있어서, 단계 f)의 반응은 에탄올, 이소프로필 아세테이트 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 용매 중에서 수행되는 공정.

[1536] 구현예 Q15: 구현예 Q 내지 Q14 중 어느 하나에 있어서, 단계 f)는 화학식 (VII)의 화합물을 산과 접촉시킴으로써, 화학식 (VII)의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염을 형성시키는 단계를 포함하는 공정.

[1537] 구현예 Q16: 구현예 Q 내지 O14 중 어느 하나에 있어서, 단계 f)는 화학식 (VI)의 화합물을 산과 접촉시킴으로써, 화학식 (VII)의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염을 형성시키는 단계를 포함하는 공정.

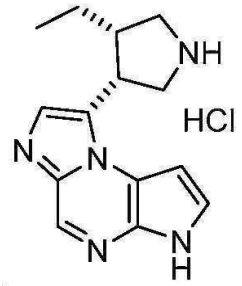
[1538] 구현예 Q17: 구현예 Q 내지 Q16 중 어느 하나에 있어서, 화학식 (VII)의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염은

[1539] [화학식 VIIa]

[1540] 

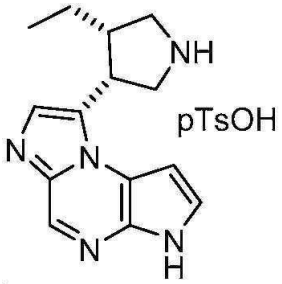
,

[1541] [화학식 VIIb]

[1542] 

, 및

[1543] [화학식 VIIc]

[1544] 

[1545] 로 이루어진 군으로부터 선택되는 공정.

[1546] 구현예 Q18: 구현예 Q 내지 Q17 중 어느 하나에 있어서, (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 결정질 수화물의 제조 단계를 추가로 포함하고, 이러한 공정은

[1547] (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드를 용매 또는 용매의 혼합물 중에 용해시키는 단계; 및

[1548] 결정화를 개시시킴으로써, 결정질 수화물을 제공하는 단계

[1549] 를 포함하며;

[1550] 결정질 수화물은 반수화물인 공정.

[1551] 구현예 Q19: 구현예 Q18의 공정에 의해 제조된 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 결정질 수화물.

[1552] 구현예 Q20: 구현예 Q 내지 Q17 중 어느 하나에 있어서, (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 결정질 수화물의 제조 단계를 추가로 포함하고, 이러한 공정은

[1553] (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드를 반용매를 포함하는 용매 또는 용매의 혼합물 중에 용해시키는 단계; 및

[1554] 용매 또는 용매의 혼합물을, 결정질 수화물의 결정화가 개시되기에 충분한 시간 동안 약 15℃ 미만의 온도에서 유지시키는 단계를 포함하며;

[1555] 결정질 수화물은 약 25℃에서 Kα1 단색광 조사를 사용하여 측정한 경우, 3.1 ± 0.2, 9.3 ± 0.2 및 12.0 ± 0.2° 2Θ에서의 피크를 특징으로 하는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 공정.

[1556] 구현예 Q21: 구현예 Q20의 공정에 의해 제조된 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 결정질 수화물.

[1557] 구현예 Q22: 구현예 Q 내지 Q17 중 어느 하나에 있어서, 비정질 유리염기 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 제조 단계를 추가로 포함하고, 이러한 공정은, 이러한 공정은 구현예 Q20의 공정에서 생성된 결정질 수화물을 탈수시킴으로써, 비정질 유리염기 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드를 제공하는 단계를 포함하는 공정.

[1558] 구현예 Q23: 구현예 Q 내지 Q17 중 어느 하나에 있어서, 비정질 유리염기 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 제조 단계를 추가로 포함하고, 이러한 공정은

[1559] (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드를 용매 또는 용매의 혼합물 중에 용해시키는 단계; 및

[1560] 용매 또는 용매의 혼합물의 pH를 약 8 초과의 pH로 조정함으로써, 비정질 유리염기 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 침전을 개시시키는 단계

[1561] 를 포함하는 공정.

[1562] 구현예 Q24: 구현예 Q22 또는 Q23의 공정에 의해 제조된 비정질 유리염기 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드.

[1563] 구현예 Q25: 구현예 Q 내지 Q17 중 어느 하나에 있어서, (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 결정질 무수물의 제조 단계를 추가로 포함하고, 이러한 공정은

[1564] (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드를 용매 또는 용매의 혼합물 중에 용해시키는 단계로서, 용매 또는 용매의 혼합물은 약 0.15 중량% 미만의 물을 포함하는 단계; 및

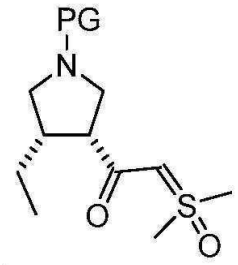
[1565] 결정화를 개시시킴으로써, 결정질 무수물을 제공하는 단계

[1566] 를 포함하는 공정.

[1567] 구현예 Q26: 구현예 Q25의 공정에 의해 제조된 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드의 결정질 무수물.

[1568] 구현예 R: 화학식 (II)의 화합물:

[1569] [화학식 II]

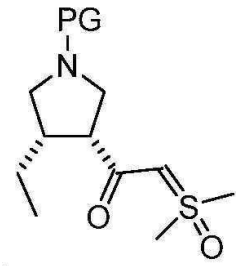
[1570] 

[1571] 상기 식에서, PG는 보호기이다.

[1572] 구현예 R1: 구현예 R에 있어서, 보호기는 카복시벤질, *p*-메톡시벤질 카보닐, 벤질, *p*-메톡시벤질 및 3,4-디메톡시벤질로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

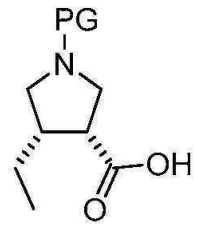
[1573] 구현예 R2: 화학식 (II)의 화합물의 제조 공정으로서:

[1574] [화학식 II]

[1575] 

[1576] 이러한 공정은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 트리메틸술폭소늄 클로라이드와 반응시킴으로써, 화학식 (II)의 화합물을 형성시키는 단계로서:

[1577] [화학식 I]



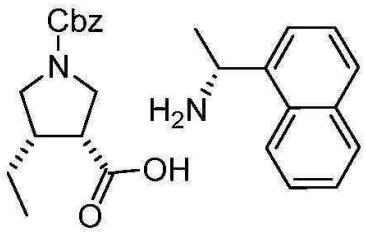
[1578]

[1579] 상기 식에서, PG는 보호기인 단계를 포함하는 공정.

[1580] 구현예 R2a: 구현예 R2에 있어서, 보호기는 카복시벤질, *p*-메톡시벤질 카보닐, 벤질, *p*-메톡시벤질 및 3,4-디메톡시벤질로 이루어진 군으로부터 선택되는 공정.

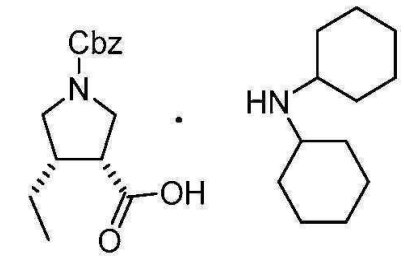
[1581] 구현예 R2b: 구현예 R2 또는 R2a에 있어서, 화학식 (I)의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염은 화학식 (Ia)의 화합물 및 화학식 (Ib)의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 공정:

[1582] [화학식 Ia]



[1583]

[1584] [화학식 Ib]



[1585] .

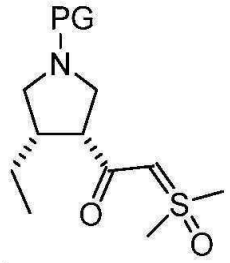
[1586] 구현예 R2c: 구현예 R2 내지 R2b 중 어느 하나에 있어서, 반응은 카보닐디이미다졸 및 강염기의 존재하에 수행되는 공정.

[1587] 구현예 R2d: 구현예 R2 내지 R2c 중 어느 하나에 있어서, 반응은 인산의 존재하에 수행되는 공정.

[1588] 구현예 R2e: 구현예 R2 내지 R2d 중 어느 하나에 있어서, 반응은 테트라하이드로푸란, 물 및 메틸 3급-부틸 에테르로 이루어진 군으로부터 선택되는 용매 중에서 수행되는 공정.

[1589] 구현예 R3: 화학식 (II)의 화합물의 제조 공정으로서:

[1590] [화학식 II]

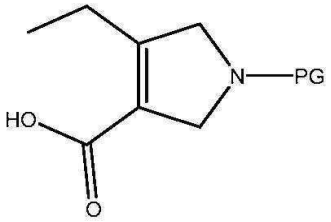


[1591]

[1592] 이러한 공정은

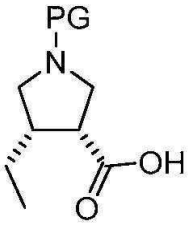
[1593] a) 화학식 (XIa)의 화합물을 화학식 (I)의 화합물로 전환시키는 단계로서:

[1594] [화학식 XIa]



[1595]

[1596] [화학식 I]



[1597]

[1598] 상기 식에서, PG는 보호기인 단계; 및

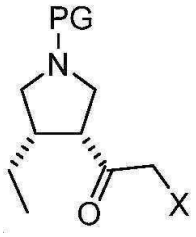
[1599] b) 화학식 (I)의 화합물을 트리메틸술폭소늄 클로라이드와 반응시킴으로써, 화학식 (II)의 화합물을 형성시키는 단계

[1600] 를 포함하는 공정

[1601] 구현예 R3a: 구현예 R3에 있어서, 단계 b)의 반응은 카보닐디이미다졸 및 강염기의 존재하에 수행되는 공정.

[1602] 구현예 S: 화학식 (III)의 화합물의 제조 공정으로서:

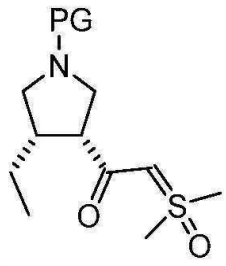
[1603] [화학식 III]



[1604]

[1605] 이러한 공정은 화학식 (II)의 화합물을 LiX 및 술폰산과 접촉시킴으로써, 화학식 (III)의 화합물을 형성시키는 단계로서:

[1606] [화학식 II]

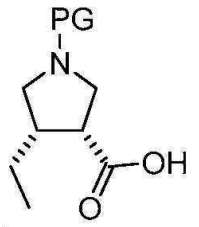


[1607]

[1608] 상기 식에서, PG는 보호기이고; 및 X는 Br 또는 Cl인 단계를 포함하는 공정.

[1609] 구현예 S1: 구현예 S에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 트리메틸술폭소늄 클로라이드와 반응시킴으로써, 화학식 (II)의 화합물을 형성시키는 공정:

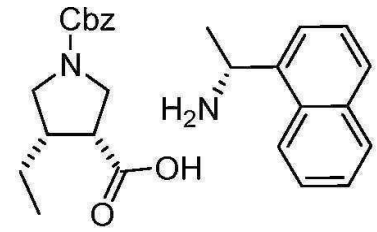
[1610] [화학식 I]



[1611] .

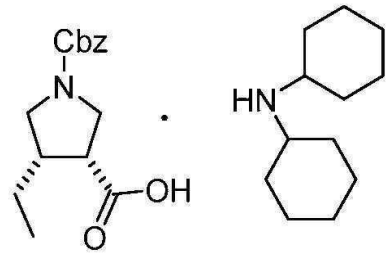
[1612] 구현예 S2: 구현예 S1에 있어서, 화학식 (I)의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염은 화학식 (Ia)의 화합물 및 화학식 (Ib)의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 공정:

[1613] [화학식 Ia]



[1614]

[1615] [화학식 Ib]

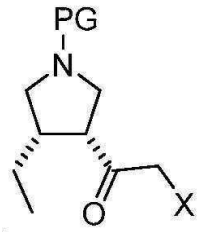


[1616] .

[1617] 구현예 S3: 구현예 S1 또는 S2에 있어서, 화학식 (I)의 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염을 카보닐디이미다졸 및 강염기의 존재하에 트리메틸술폭소늄 클로라이드와 반응시키는 공정.

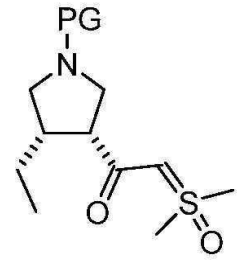
[1618] 구현예 S4: 화학식 (III)의 화합물의 제조 공정으로서,

[1619] [화학식 III]

[1620] 

[1621] 이러한 공정은 화학식 (II)의 화합물을 HBr 또는 HCl의 무수 공급원과 접촉시킴으로써, 화학식 (III)의 화합물을 형성시키는 단계로서:

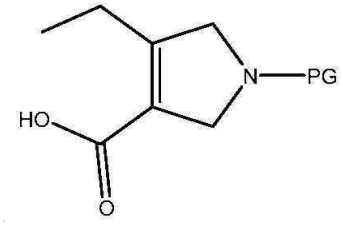
[1622] [화학식 II]

[1623] 

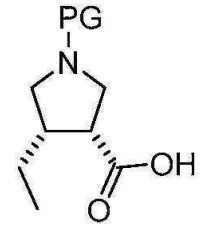
[1624] 상기 식에서, PG는 보호기이고, X는 Br 또는 Cl인 단계를 포함하는 공정.

[1625] 구현예 S4a: 구현예 S4에 있어서, 화학식 (XIa)의 화합물을 화학식 (I)의 화합물로 전환시키는 단계로서:

[1626] [화학식 XIa]

[1627] 

[1628] [화학식 I]

[1629] 

[1630] 상기 식에서, PG는 보호기인 단계;

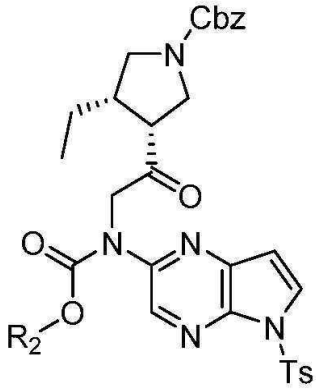
[1631] 화학식 (I)의 화합물을 트리메틸술폭소늄 클로라이드와 반응시킴으로써, 화학식 (II)의 화합물을 형성시키는 단계에 의해 화학식 (II)의 화합물을 형성시키는 공정.

[1632] 구현예 S4b: 구현예 S4 또는 S4a에 있어서, 화학식 (II)의 화합물을 HBr의 무수 공급원과 접촉시킴으로써, 화학식 (III)의 화합물을 형성시키는 공정.

[1633] 구현예 S4c: 구현예 S4b의 공정으로서, HBr의 무수 공급원은 HBr/HOAc인 공정.

[1634] 구현예 T: 화학식 (Va)의 화합물:

[1635] [화학식 Va]

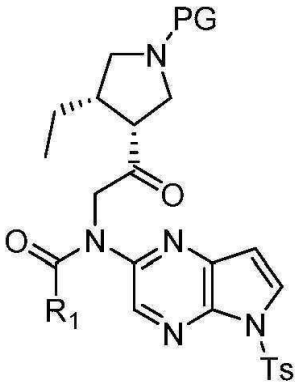


[1636]

[1637] 상기 식에서, R_2는 메틸 또는 에틸이고; Ts는 토실이고; 및 Cbz는 카복시벤질이다.

[1638] 구현예 T1: 화학식 (V)의 화합물의 제조 공정으로서:

[1639] [화학식 V]

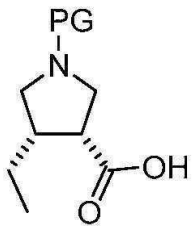


[1640]

[1641] 이러한 공정은

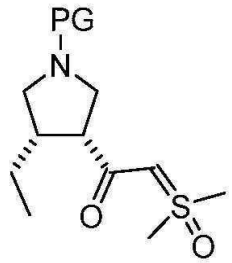
[1642] a) 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 트리메틸술폭소늄 클로라이드와 반응시킴으로써, 화학식 (II)의 화합물을 형성시키는 단계:

[1643] [화학식 I]



[1644]

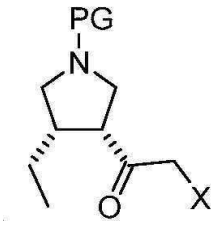
[1645] [화학식 II]



[1646]

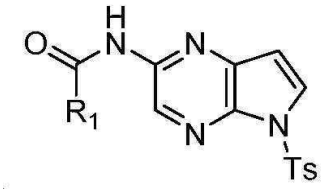
[1647] b) 화학식 (II)의 화합물을 LiX 및 술폰산과 접촉시킴으로써, 화학식 (III)의 화합물을 형성시키는 단계:

[1648] [화학식 III]

[1649] 

[1650] c) 화학식 (III)의 화합물을 화학식 (IV)의 화합물과 반응시킴으로써, 화학식 (V)의 화합물을 생성시키는 단계로서:

[1651] [화학식 IV]

[1652] 

[1653] 상기 식에서,

[1654] PG는 보호기이고;

[1655] X는 Br 또는 Cl이고;

[1656] R_1은 알킬, 아릴 및 $-OR_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

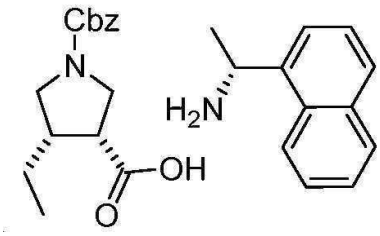
[1657] R_2는 알킬이고;

[1658] Ts는 토실인 단계

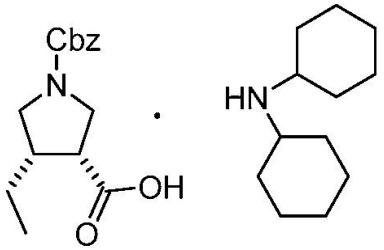
[1659] 를 포함하는 공정.

[1660] 구현예 T1a: 구현예 T1에 있어서, 화학식 (I)의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염은 화학식 (Ia)의 화합물 및 화학식 (Ib)의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 공정:

[1661] [화학식 Ia]

[1662] 

[1663] [화학식 Ib]

[1664] 

.

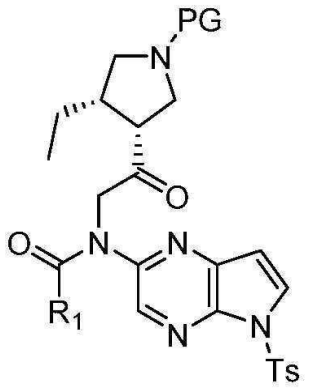
[1665] 구현예 T1b: 구현예 T1 또는 T1a에 있어서, 단계 a)의 반응은 카보닐디이미다졸 및 강염기의 존재하에 수행되는

공정.

[1666] 구현예 T1c: 구현예 T1 내지 T1b 중 어느 하나에 있어서, 단계 c)의 반응은 리튬 3급-부톡사이드, 소듐 3급-부톡사이드 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 염기의 존재하에 수행되는 공정.

[1667] 구현예 T2: 화학식 (V)의 화합물의 제조 공정으로서:

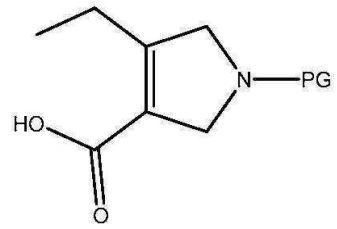
[1668] [화학식 V]

[1669] 

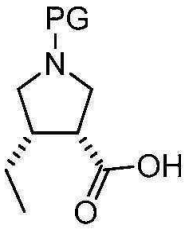
[1670] 이러한 공정은

[1671] a) 화학식 (XIa)의 화합물을 화학식 (I)의 화합물로 전환시키는 단계로서:

[1672] [화학식 XIa]

[1673] 

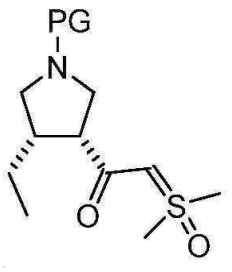
[1674] [화학식 I]

[1675] 

[1676] 상기 식에서, PG는 보호기인 단계;

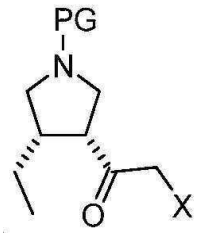
[1677] b) 화학식 (I)의 화합물을 트리메틸술폭소늄 클로라이드와 반응시킴으로써, 화학식 (II)의 화합물을 형성시키는 단계:

[1678] [화학식 II]

[1679] 

[1680] c) 화학식 (II)의 화합물을 HBr 또는 HCl의 무수 공급원과 접촉시킴으로써, 화학식 (III)의 화합물을 형성시키는 단계로서:

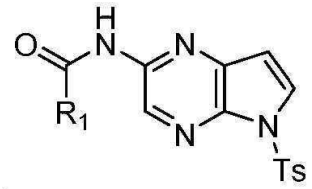
[1681] [화학식 III]

[1682] 

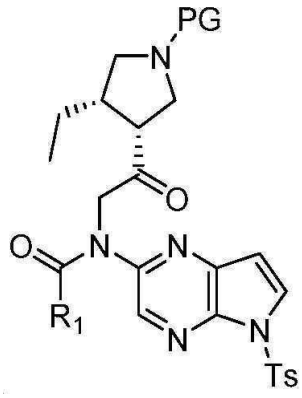
[1683] 상기 식에서, X는 Br 또는 Cl인 단계;

[1684] d) 화학식 (III)의 화합물을 화학식 (IV)의 화합물과 반응시킴으로써, 화학식 (V)의 화합물을 생성시키는 단계로서:

[1685] [화학식 IV]

[1686] 

[1687] [화학식 V]

[1688] 

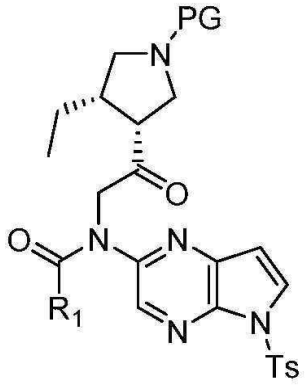
[1689] 상기 식에서, R_1은 알킬, 아릴 및 $-OR_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고; R_2는 알킬이고; Ts는 토실인 단계를 포함하는 공정.

[1690] 구현예 T2a: 구현예 T2에 있어서, 화학식 (II)의 화합물을 HBr의 무수 공급원과 접촉시킴으로써, 화학식 (III)의 화합물을 형성시키는 공정.

[1691] 구현예 T2b: 구현예 T2a에 있어서, HBr의 무수 공급원은 HBr/HOAc인 공정.

[1692] 구현예 T3: 화학식 (V)의 결정질 화합물의 제조 공정으로서:

[1693] [화학식 V]

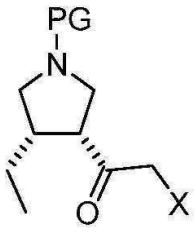


[1694]

[1695] 이러한 공정은

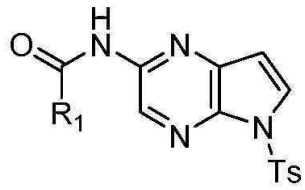
[1696] a) 화학식 (III)의 화합물을 화학식 (IV)의 화합물과 반응시킴으로써, 화학식 (V)의 화합물을 생성시키는 단계로서:

[1697] [화학식 III]



[1698]

[1699] [화학식 IV]



[1700]

[1701] 상기 식에서,

[1702] PG는 보호기이고;

[1703] X는 Br 또는 Cl이고;

[1704] R_1은 $-OR_2$이고;

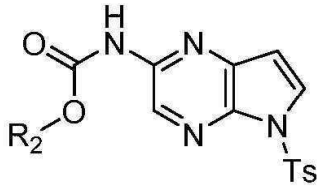
[1705] R_2는 메틸 또는 에틸이고;

[1706] Ts는 토실인

[1707] 단계를 포함하는 공정.

[1708] 구현예 U: 화학식 (IVa)의 화합물:

[1709] [화학식 IVa]

[1710] 

[1711] 상기 식에서, R_2는 메틸 또는 에틸이고, Ts는 토실이다.

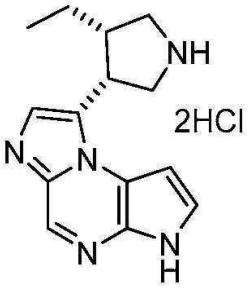
[1712] 구현예 V: 화학식 (VII)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염:

[1713] [화학식 VII]

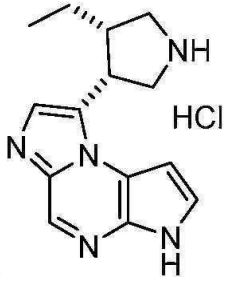
[1714]  .

[1715] 구현예 V1: 구현예 V의 화합물로서, 화학식 (VII)의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염은

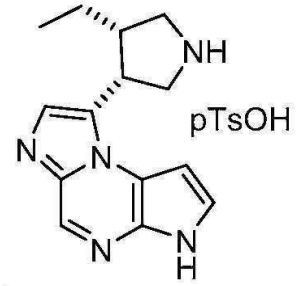
[1716] [화학식 VIIa]

[1717]  ,

[1718] [화학식 VIIb]

[1719]  , 및

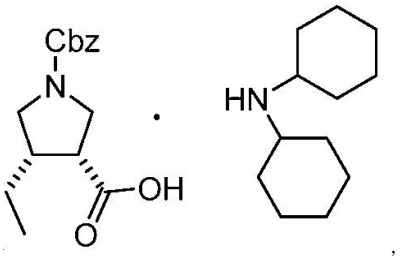
[1720] [화학식 VIIc]

[1721] 

[1722] 로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

[1723] 구현예 W: 화학식 (Ib)의 화합물의 제조 공정으로서:

[1724] [화학식 Ib]

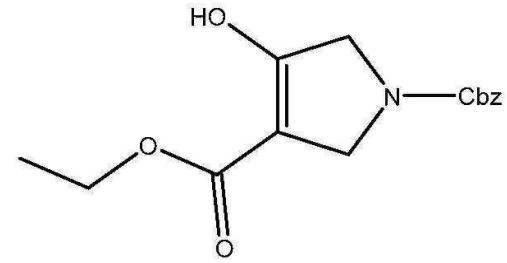
[1725] 

,

[1726] 상기 식에서, Cbz는 카복시벤질이고, 이러한 공정은

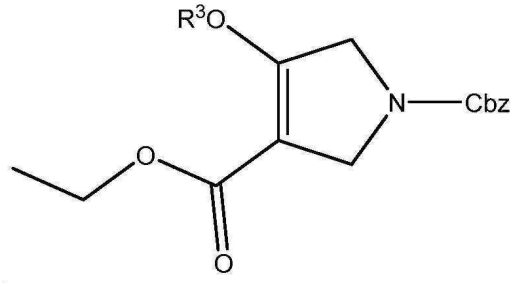
[1727] (i) 카복시벤질-글리신 에틸 에스테르를 에틸 아크릴레이트와 반응시킴으로서, 화학식 (VIII)의 화합물을 형성시키는 단계:

[1728] [화학식 VIII]

[1729] 

[1730] (ii) 화학식 (VIII)의 화합물을 보호시킴으로써, 화학식 (IX)의 화합물을 형성시키는 단계로서:

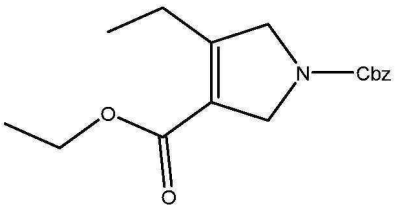
[1731] [화학식 IX]

[1732] 

[1733] 상기 식에서, R^3은 CF_3SO_2-; CH_3SO_2-; 및 토실로 이루어진 군으로부터 선택되는 단계;

[1734] (iii) 화학식 (IX)의 화합물을 촉매의 존재하에 에틸 보론산, 에틸 브롬화마그네슘, 또는 에틸 염화아연 중 하나와 접촉시킴으로써, 화학식 (X)의 화합물을 형성시키는 단계:

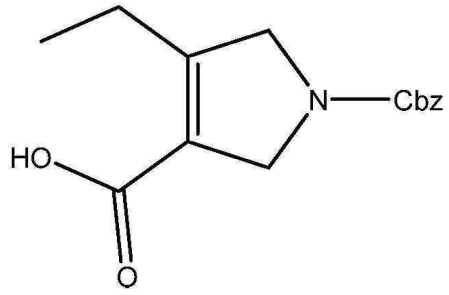
[1735] [화학식 X]



[1736]

[1737] (iv) 화학식 (X)의 화합물을 가수분해시킴으로써, 화학식 (XI)을 생성시키는 단계:

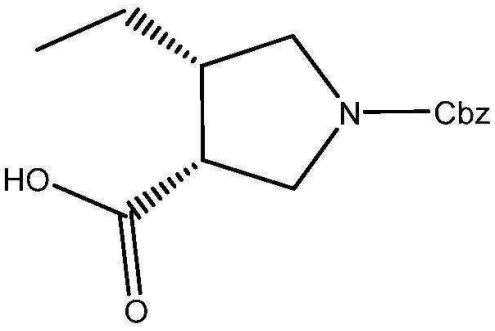
[1738] [화학식 XI]



[1739]

[1740] (v) 화학식 (XI)의 화합물을 화학식 (XII)의 화합물로 전환시키는 단계:

[1741] [화학식 XII]



[1742]

[1743] (vi) 화학식 (XII)의 화합물을 디사이클로헥실아민과 접촉시킴으로써, 화학식 (Ib)의 화합물을 형성시키는 단계

[1744] 를 포함하는 공정.

[1745] 구현예 W1: 구현예 W에 있어서, 단계 (i)의 반응은 강염기의 존재하에 수행되는 공정.

[1746] 구현예 W2: 구현예 W 또는 W1에 있어서, 단계 (i)의 반응은 유기 용매의 존재하에 수행되는 공정.

[1747] 구현예 W3: 구현예 W 내지 W2 중 어느 하나에 있어서, 단계 (ii)의 반응은 디이소프로필에틸아민의 존재하에 수행되는 공정.

[1748] 구현예 W4: 구현예 W 내지 W3 중 어느 하나에 있어서, 단계 (ii)의 반응은 트리에틸아민, N-메틸모르폴린, 피리딘, 디이소프로필 에테르 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 용매 중에서 수행되는 공정.

[1749] 구현예 W5: 구현예 W 내지 W4 중 어느 하나에 있어서, 단계 (iii)의 반응은 탄산칼륨, 탄산나트륨, 인산칼륨 삼염기 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 공정.

[1750] 구현예 W6: 구현예 W 내지 W5 중 어느 하나에 있어서, 단계 (iii)의 반응은 톨루엔, 물, 디옥산, 테트라하이드로푸란 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 용매 중에서 수행되는 공정.

[1751] 구현예 W7: 구현예 W 내지 W6 중 어느 하나에 있어서, 화학식 (X)의 화합물을 알칼리 금속 수산화물과 접촉시킴으로써, 화학식 (XI)의 화합물을 형성시키는 공정.

[1752] 구현예 W8: 구현예 W 내지 W7 중 어느 하나에 있어서, 화학식 (XI)의 화합물을 루테늄 촉매와 접촉시킴으로써,

화학식 (XII)의 화합물을 형성시키는 공정.

[1753] 구현예 W9: 구현예 W 내지 W8 중 어느 하나에 있어서,

[1754] 단계 (i)의 반응은 소듐 3급-부톡사이드의 존재하에 수행되고;

[1755] 단계 (ii)의 반응은 디이소프로필에틸아민의 존재하에 수행되고;

[1756] 단계 (iii)의 촉매는 $PdCl_2$(dppf)이고;

[1757] 단계 (iii)의 반응은 탄산칼륨 중에서 수행되고;

[1758] 화학식 (X)의 화합물을 수산화나트륨과 접촉시킴으로써, 화학식 (XI)의 화합물을 형성시키며;

[1759] 화학식 (XI)의 화합물을 루테늄 촉매와 접촉시킴으로써, 화학식 (XII)의 화합물을 형성시키는 공정.

[1760] 구현예 X: (3R,4S)-1-((벤질옥시)카보닐)-4-에틸피롤리딘-3-카복실레이트의 디사이클로헥실아민 염.

[1761] 구현예 Y: 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염을 갖는 성인 대상체의 치료법으로서, 이러한 방법은 대상체에

[1762] a) 약 7.5 mg의 화합물 1 유리염기, 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 7.5 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물; 또는

[1763] b) 약 15 mg의 화합물 1 유리염기, 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 15 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물; 또는

[1764] c) 약 30 mg의 화합물 1 유리염기, 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 30 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물; 또는

[1765] d) 약 45 mg의 화합물 1 유리염기, 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 45 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물

[1766] 을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1767] 구현예 Y1: 구현예 Y에 있어서, 결정질 수화물은 반수화물인 방법.

[1768] 구현예 Y2: 구현예 Y1에 있어서, 결정질 수화물은 유리염기 수화물 C형인 방법.

[1769] 구현예 Y3: 구현예 Y에 있어서, 결정질 무수물은 유리염기 무수물 D형인 방법.

[1770] 구현예 Y4: 구현예 Y 내지 Y3 중 어느 하나에 있어서, 유리염기, 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 수화물, 또는 무수물은 1일 1회 연장 방출 제형 내에 존재하는 방법.

[1771] 구현예 Y5: 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염을 갖는 성인 대상체의 치료에서의 용도를 위한 약제학적 조성물로서, 이러한 약제학적 조성물은

[1772] a) 약 7.5 mg의 화합물 1 유리염기, 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 7.5 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물; 또는

[1773] b) 약 15 mg의 화합물 1 유리염기, 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 15 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물; 또는

[1774] c) 약 30 mg의 화합물 1 유리염기, 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 30 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물; 또는

[1775] d) 약 45 mg의 화합물 1 유리염기, 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 45 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물

[1776] 을 포함하는 약제학적 조성물. 구현예 Y5의 특정 양태에서, 이러한 용도는 대상체에 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[1777] 구현예 Y6: 구현예 Y 내지 Y5 중 어느 하나에 있어서, 성인 대상체는 상기 치료 12주차에 ACR20 반응을 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1778] 구현예 Y7: 구현예 Y 내지 Y6 중 어느 하나에 있어서, 성인 대상체는 상기 치료 8주차에 ACR20 반응을 달성하는

방법 또는 약제학적 조성물.

[1779] 구현예 Y8: 구현예 Y 내지 Y7 중 어느 하나에 있어서, 성인 대상체는 상기 치료 6주차에 ACR20 반응을 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1780] 구현예 Y9: 구현예 Y 내지 Y8 중 어느 하나에 있어서, 성인 대상체는 상기 치료 4주차에 ACR20 반응을 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1781] 구현예 Y10: 구현예 Y 내지 Y9 중 어느 하나에 있어서, 성인 대상체는 상기 치료 2주차에 ACR20 반응을 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1782] 구현예 Y11: 구현예 Y 내지 Y10 중 어느 하나에 있어서, 성인 대상체는 상기 치료 12주차에 ACR50 반응을 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1783] 구현예 Y12: 구현예 Y 내지 Y11 중 어느 하나에 있어서, 성인 대상체는 상기 치료 8주차에 ACR50 반응을 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1784] 구현예 Y13: 구현예 Y 내지 Y12 중 어느 하나에 있어서, 성인 대상체는 상기 치료 6주차에 ACR50 반응을 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1785] 구현예 Y14: 구현예 Y 내지 Y13 중 어느 하나에 있어서, 성인 대상체는 상기 치료 4주차에 ACR50 반응을 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1786] 구현예 Y15: 구현예 Y 내지 Y14 중 어느 하나에 있어서, 성인 대상체는 상기 치료 2주차에 ACR50 반응을 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1787] 구현예 Y16: 구현예 Y 내지 Y15 중 어느 하나에 있어서, 성인 대상체는 상기 치료 12주차에 ACR70 반응을 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1788] 구현예 Y17: 구현예 Y 내지 Y16 중 어느 하나에 있어서, 성인 대상체는 상기 치료 8주차에 ACR70 반응을 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1789] 구현예 Y18: 구현예 Y 내지 Y17 중 어느 하나에 있어서, 성인 대상체는 상기 치료 6주차에 ACR70 반응을 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1790] 구현예 Y19: 구현예 Y 내지 Y18 중 어느 하나에 있어서, 성인 대상체는 상기 치료 4주차에 ACR70 반응을 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1791] 구현예 Y20: 구현예 Y 내지 Y19 중 어느 하나에 있어서, 성인 대상체는 상기 치료 12주차에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1792] 구현예 Y21: 구현예 Y 내지 Y20 중 어느 하나에 있어서, 성인 대상체는 상기 치료 8주차에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1793] 구현예 Y22: 구현예 Y 내지 Y21 중 어느 하나에 있어서, 성인 대상체는 상기 치료 6주차에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1794] 구현예 Y23: 구현예 Y 내지 Y22 중 어느 하나에 있어서, 성인 대상체는 상기 치료 4주차에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1795] 구현예 Y24: 구현예 Y 내지 Y23 중 어느 하나에 있어서, 성인 대상체는 상기 치료 2주차에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1796] 구현예 Y25: 구현예 Y 내지 Y5 중 어느 하나에 있어서, 성인 대상체는 하나 이상의 질병-변형성 항류머티스성 약제(DMARD)에 대해 부적절한 반응 또는 내성을 갖는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1797] 구현예 Y26: 구현예 Y25에 있어서, DMARD는 종래의 합성 DMARD 또는 생물학적 DMARD인 방법 또는 약제학적 조성물.

[1798] 구현예 Y27: 구현예 Y25에 있어서, DMARD는 항-TNF 생물학적 DMARD인 방법 또는 약제학적 조성물.

[1799] 구현예 Y28: 구현예 Y27에 있어서, 성인 대상체에 상기 치료 전에 적어도 3개월 동안 항-TNF 생물학적 DMARD가 제공되는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1800] 구현예 Y29: 구현예 Y25 내지 Y28 중 어느 하나에 있어서, DMARD는 메토트랙세이트인 방법 또는 약제학적 조성물.

[1801] 구현예 Y30: 구현예 Y29에 있어서, 성인 대상체에 상기 치료 전에 적어도 3개월 동안 메토트랙세이트가 제공되는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1802] 구현예 Y31: 구현예 Y25 내지 Y30 중 어느 하나에 있어서, 성인 대상체는 상기 치료 전에 적어도 3개월 동안 안정한 백그라운드 메토트랙세이트가 투여된 방법 또는 약제학적 조성물.

[1803] 구현예 Y32: 구현예 Y25 내지 Y31 중 어느 하나에 있어서, 성인 대상체는 상기 치료 중에 안정한 백그라운드 메토트랙세이트가 투여되는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1804] 구현예 Y33: 구현예 Y25 내지 Y32 중 어느 하나에 있어서, 성인 대상체에 상기 치료 전에 적어도 4주 동안 엽산 보충제가 제공되는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1805] 구현예 Y34: 구현예 Y25 내지 Y33 중 어느 하나에 있어서, 성인 대상체는 상기 치료 중에 엽산 보충제가 투여된 방법 또는 약제학적 조성물.

[1806] 구현예 Y35: 구현예 Y25 내지 Y34 중 어느 하나에 있어서, 성인 대상체는 상기 치료 12주차에 ACR20 반응을 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1807] 구현예 Y36: 구현예 Y25 내지 Y35 중 어느 하나에 있어서, 성인 대상체는 상기 치료 8주차에 ACR20 반응을 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1808] 구현예 Y37: 구현예 Y25 내지 Y36 중 어느 하나에 있어서, 성인 대상체는 반응 상기 치료 6주차에 ACR20 반응을 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1809] 구현예 Y38: 구현예 Y25 내지 Y37 중 어느 하나에 있어서, 성인 대상체는 상기 치료 4주차에 ACR20 반응을 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1810] 구현예 Y39: 구현예 Y25 내지 Y38 중 어느 하나에 있어서, 성인 대상체는 상기 치료 2주차에 ACR20 반응을 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1811] 구현예 Y40: 구현예 Y25 내지 Y39 중 어느 하나에 있어서, 성인 대상체는 상기 치료 12주차에 ACR50 반응을 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1812] 구현예 Y41: 구현예 Y25 내지 Y40 중 어느 하나에 있어서, 성인 대상체는 상기 치료 8주차에 ACR50 반응을 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1813] 구현예 Y42: 구현예 Y25 내지 Y41 중 어느 하나에 있어서, 성인 대상체는 상기 치료 6주차에 ACR50 반응을 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1814] 구현예 Y43: 구현예 Y25 내지 Y42 중 어느 하나에 있어서, 성인 대상체는 상기 치료 4주차에 ACR50 반응을 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1815] 구현예 Y44: 구현예 Y25 내지 Y43 중 어느 하나에 있어서, 성인 대상체는 상기 치료 2주차에 ACR50 반응을 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1816] 구현예 Y45: 구현예 Y25 내지 Y44 중 어느 하나에 있어서, 성인 대상체는 상기 치료 12주차에 ACR70 반응을 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1817] 구현예 Y46: 구현예 Y25 내지 Y45 중 어느 하나에 있어서, 성인 대상체는 상기 치료 8주차에 ACR70 반응을 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1818] 구현예 Y47: 구현예 Y25 내지 Y46 중 어느 하나에 있어서, 성인 대상체는 상기 치료 6주차에 ACR70 반응을 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1819] 구현예 Y48: 구현예 Y25 내지 Y47 중 어느 하나에 있어서, 성인 대상체는 상기 치료 4주차에 ACR70 반응을 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1820] 구현예 Y49: 구현예 Y25 내지 Y48 중 어느 하나에 있어서, 성인 대상체는 상기 치료 12주차에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1821] 구현예 Y50: 구현예 Y25 내지 Y49 중 어느 하나에 있어서, 성인 대상체는 상기 치료 8주차에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1822] 구현예 Y51: 구현예 Y25 내지 Y50 중 어느 하나에 있어서, 성인 대상체는 상기 치료 6주차에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1823] 구현예 Y52: 구현예 Y25 내지 Y51 중 어느 하나에 있어서, 성인 대상체는 상기 치료 4주차에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1824] 구현예 Y53: 구현예 Y25 내지 Y52 중 어느 하나에 있어서, 성인 대상체는 상기 치료 2주차에 기준선에 비교하여, DAS28(CRP)의 저하를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1825] 구현예 Y54: 구현예 Y25 내지 Y53 중 어느 하나에 있어서, 성인 대상체는 또한 종래의 합성 또는 생물학적 DMARD가 투여되는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1826] 구현예 Y55: 구현예 Y54에 있어서, DMARD는 메토트랙세이트인 방법 또는 약제학적 조성물.

[1827] 구현예 Y56: 구현예 Y54 또는 Y55에 있어서, 성인 대상체는 상기 치료 12주차에 ACR20 반응을 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1828] 구현예 Y57: 구현예 Y54 내지 Y56 중 어느 하나에 있어서, 성인 대상체는 상기 치료 8주차에 ACR20 반응을 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1829] 구현예 Y58: 구현예 Y54 내지 Y57 중 어느 하나에 있어서, 성인 대상체는 상기 치료 6주차에 ACR20 반응을 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1830] 구현예 Y59: 구현예 Y54 내지 Y58 중 어느 하나에 있어서, 성인 대상체는 상기 치료 4주차에 ACR20 반응을 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1831] 구현예 Y60: 구현예 Y54 내지 Y59 중 어느 하나에 있어서, 성인 대상체는 상기 치료 2주차에 ACR20 반응을 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1832] 구현예 Y61: 구현예 Y54 내지 Y60 중 어느 하나에 있어서, 성인 대상체는 상기 치료 후에 ACR50 반응을 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1833] 구현예 Y62: 구현예 Y54 내지 Y61 중 어느 하나에 있어서, 성인 대상체는 상기 치료 12주차에 ACR50 반응을 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1834] 구현예 Y63: 구현예 Y54 내지 Y62 중 어느 하나에 있어서, 성인 대상체는 상기 치료 8주차에 ACR50 반응을 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1835] 구현예 Y64: 구현예 Y54 내지 Y63 중 어느 하나에 있어서, 성인 대상체는 상기 치료 6주차에 ACR50 반응을 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1836] 구현예 Y65: 구현예 Y54 내지 Y64 중 어느 하나에 있어서, 성인 대상체는 상기 치료 4주차에 ACR50 반응을 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1837] 구현예 Y66: 구현예 Y54 내지 Y65 중 어느 하나에 있어서, 성인 대상체는 상기 치료 2주차에 ACR50 반응을 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1838] 구현예 Y67: 구현예 Y54 내지 Y66 중 어느 하나에 있어서, 성인 대상체는 상기 치료 후에 ACR70 반응을 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1839] 구현예 Y68: 구현예 Y54 내지 Y67 중 어느 하나에 있어서, 성인 대상체는 상기 치료 12주차에 ACR70 반응을 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1840] 구현예 Y69: 구현예 Y54 내지 Y68 중 어느 하나에 있어서, 성인 대상체는 상기 치료 8주차에 ACR70 반응을 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1841] 구현예 Y70: 구현예 Y54 내지 Y69 중 어느 하나에 있어서, 성인 대상체는 상기 치료 6주차에 ACR70 반응을 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1842] 구현예 Y71: 구현예 Y54 내지 Y70 중 어느 하나에 있어서, 성인 대상체는 상기 치료 4주차에 ACR70 반응을 달성

하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1843] 구현예 Y72: 구현예 Y54 내지 Y71 중 어느 하나에 있어서, 성인 대상체는 상기 치료 2주차에 ACR70 반응을 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1844] 구현예 Y73: 구현예 Y 내지 Y72 중 어느 하나에 있어서, 관절염은 골 미란, 연골 미란, 염증 및 맥관질로 이루어진 군으로부터 선택되는 증상 중 적어도 하나를 경감시킴으로써, 추가로 치료되는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1845] 구현예 Y74: 구현예 Y73에 있어서, 관절염은 관절의 염좌, 부종, 관절의 변형, 굴곡시 강직 및 중증의 운동 손상으로 이루어진 군으로부터 선택되는 증상 중 적어도 하나를 경감시킴으로써, 추가로 치료되는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1846] 구현예 Y75: 구현예 Y 내지 Y74 중 어느 하나에 있어서, 대상체에 7.5 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물이 투여되는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1847] 구현예 Y76: 구현예 Y 내지 Y74 중 어느 하나에 있어서, 대상체에 15 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물이 투여되는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1848] 구현예 Y77: 구현예 Y 내지 Y74 중 어느 하나에 있어서, 대상체에 30 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물이 투여되는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1849] 구현예 Y78: 구현예 Y 내지 Y74 중 어느 하나에 있어서, 대상체에 45 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물이 투여되는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1850] 구현예 Z: 성인 대상체에서 류머티스 관절염과 관련된 구조적 손상의 치료법으로서, 이러한 방법은 성인 대상체의 구조적 손상을 억제하거나, 완화하기 위해, 대상체에

[1851] a) 약 7.5 mg/일의 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드(화합물 1) 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 7.5 mg/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물; 또는

[1852] b) 약 15 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 15 mg/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물; 또는

[1853] c) 약 30 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 30 mg/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물; 또는

[1854] d) 약 45 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 45 mg/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물

[1855] 을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1856] 구현예 Z1: 성인 대상체에서 류머티스 관절염과 관련된 구조적 손상의 치료에서의 용도를 위한 약제학적 조성물로서, 이러한 약제학적 조성물은 성인 대상체의 구조적 손상을 억제하거나, 완화하기 위해,

[1857] a) 약 7.5 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 7.5 mg/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물; 또는

[1858] b) 약 15 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 15 mg/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물; 또는

[1859] c) 약 30 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 30 mg/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물; 또는

[1860] d) 약 45 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 45 mg/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물

[1861] 을 포함하는 약제학적 조성물. 구현예 Z1의 특정 양태에서, 이러한 용도는 이러한 약제학적 조성물을 대상체에 투여하는 단계를 포함한다.

[1862] 구현예 Z2: 성인 대상체에서 류머티스 관절염과 관련된 구조적 손상의 치료법으로서, 이러한 방법은 성인 대상체의 구조적 손상을 억제하거나, 완화하기 위해, 대상체에 약 7.5 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 15 mg/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1863] 구현예 Z3: 구현예 Z2에 있어서, 대상체에 7.5 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1864] 구현예 Z4: 성인 대상체에서 류머티스 관절염과 관련된 구조적 손상의 치료법으로서, 이러한 방법은 성인 대상체의 구조적 손상을 억제하거나, 완화하기 위해, 대상체에 약 15 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 15 mg/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1865] 구현예 Z5: 구현예 Z4에 있어서, 대상체에 15 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1866] 구현예 Z6: 성인 대상체에서 류머티스 관절염과 관련된 구조적 손상의 치료법으로서, 이러한 방법은 성인 대상체의 구조적 손상을 억제하거나, 완화하기 위해, 대상체에 약 30 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 30 mg/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1867] 구현예 Z7: 구현예 Z6에 있어서, 대상체에 30 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1868] 구현예 Z8: 성인 대상체에서 류머티스 관절염과 관련된 구조적 손상의 치료법으로서, 이러한 방법은 성인 대상체의 구조적 손상을 억제하거나, 완화하기 위해, 대상체에 약 45 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 45 mg/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1869] 구현예 Z9: 구현예 Z8에 있어서, 대상체에 45 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1870] 구현예 Z10: 구현예 Z 내지 Z9 중 어느 하나에 있어서, 수화물은 반수화물인 방법 또는 조성물.

[1871] 구현예 Z11: 구현예 Z10에 있어서, 수화물은 유리염기 수화물 C형인 방법 또는 조성물.

[1872] 구현예 Z12: 구현예 Z 내지 Z9 중 어느 하나에 있어서, 무수물은 유리염기 무수물 D형인 방법 또는 조성물.

[1873] 구현예 Z13: 구현예 Z 내지 Z12 중 어느 하나에 있어서, 유리염기 또는 수화물 또는 무수물은 1일 1회 연장 방출 제형 내에 존재하는 방법 또는 조성물.

[1874] 구현예 AA: 성인 대상체에서 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염의 치료법으로서, 이러한 방법은 대상체에

[1875] a) 약 7.5 mg/일의 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드(화합물 1) 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 7.5 mg/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물; 또는

[1876] b) 약 15 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 15 mg/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물; 또는

[1877] c) 약 30 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 30 mg/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물; 또는

[1878] d) 약 45 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 45 mg/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물

[1879] 을 투여하는 단계를 포함하고, 대상체는 치료 전에 적어도 6개의 부종이 있는 관절, 적어도 6개의 압통이 있는 관절 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 증상을 갖는 방법.

[1880] 구현예 AA1: 성인 대상체에서 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염의 치료에서의 용도를 위한 약제학적 조성물로서, 이러한 약제학적 조성물은

[1881] a) 약 7.5 mg/일의 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드(화합물 1) 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 7.5 mg/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물; 또는

[1882] b) 약 15 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 15 mg/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물; 또는

[1883] c) 약 30 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 30 mg/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물; 또는

[1884] d) 약 45 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 45 mg/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물

[1885] 을 포함하고, 대상체는 치료 전에 적어도 6개의 부종이 있는 관절, 적어도 6개의 압통이 있는 관절 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 증상을 갖는 약제학적 조성물. 구현예 AA1의 특정 양태에서, 이러한 약제학적 조성물을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 용도.

[1886] 구현예 AA2: 성인 대상체에서 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염의 치료법으로서, 이러한 방법은 대상체에 약 7.5 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 7.5 mg/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물을 투여하는 단계를 포함하며, 대상체는 치료 전에 적어도 6개의 부종이 있는 관절, 적어도 6개의 압통이 있는 관절 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 증상을 갖는 방법.

[1887] 구현예 AA3: 구현예 AA2에 있어서, 대상체에 7.5 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1888] 구현예 AA4: 성인 대상체에서 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염의 치료법으로서, 이러한 방법은 대상체에 약 15 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 15 mg/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물을 투여하는 단계를 포함하며, 대상체는 치료 전에 적어도 6개의 부종이 있는 관절, 적어도 6개의 압통이 있는 관절 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 증상을 갖는 방법.

[1889] 구현예 AA5: 구현예 AA4에 있어서, 대상체에 15 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1890] 구현예 AA6: 성인 대상체에서 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염의 치료법으로서, 이러한 방법은 대상체에 약 30 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 30 mg/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물을 투여하는 단계를 포함하며, 대상체는 치료 전에 적어도 6개의 부종이 있는 관절, 적어도 6개의 압통이 있는 관절 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 증상을 갖는 방법.

[1891] 구현예 AA7: 구현예 AA6에 있어서, 대상체에 30 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1892] 구현예 AA8: 성인 대상체에서 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염의 치료법으로서, 이러한 방법은 대상체에 약 45 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 45 mg/일의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물을 투여하는 단계를 포함하며, 대상체는 치료 전에 적어도 6개의 부종이 있는 관절, 적어도 6개의 압통이 있는 관절 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 증상을 갖는 방법.

[1893] 구현예 AA9: 구현예 AA8에 있어서, 대상체에 45 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1894] 구현예 AA10: 구현예 AA 내지 AA9 중 어느 하나에 있어서, 상기 증상은 방사선 사진에 의해 평가되는 구조적 손

상의 진행으로부터 야기되는 방법 또는 조성물.

[1895] 구현예 BB: 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염을 가진 성인 대상체에서 류머티스 관절염의 징후 및 증상을 감소시키는 방법으로서, 이러한 방법은 대상체에

[1896] a) 약 7.5 mg/일의 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드(화합물 1) 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 7.5 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물; 또는

[1897] b) 약 15 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 15 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물; 또는

[1898] c) 약 30 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 30 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물; 또는

[1899] d) 약 45 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 45 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물

[1900] 을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1901] 구현예 BB1: 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염을 가진 성인 대상체에서 류머티스 관절염의 징후 및 증상을 감소시키는 약제학적 조성물로서, 이러한 약제학적 조성물은

[1902] a) 약 7.5 mg/일의 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드(화합물 1) 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 7.5 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물; 또는

[1903] b) 약 15 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 15 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물; 또는

[1904] c) 약 30 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 30 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물; 또는

[1905] d) 약 45 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 45 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물

[1906] 을 포함하는 약제학적 조성물. 구현예 BB1의 특정 양태에서, 이러한 약제학적 조성물을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 용도.

[1907] 구현예 BB2: 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염을 가진 성인 대상체에서 류머티스 관절염의 징후 및 증상을 감소시키는 방법으로서, 이러한 방법은 대상체에 약 7.5 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 7.5 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1908] 구현예 BB3: 구현예 BB2에 있어서, 유리염기 또는 수화물 또는 무수물은 1일 1회 연장 방출 제형 내에 존재하는 방법.

[1909] 구현예 BB4: 구현예 BB2 또는 BB3에 있어서, 수화물은 반수화물인 방법.

[1910] 구현예 BB5: 구현예 BB4에 있어서, 반수화물은 유리염기 수화물 C형인 방법.

[1911] 구현예 BB6: 구현예 BB2 또는 BB3에 있어서, 무수물은 유리염기 무수물 D형인 방법.

[1912] 구현예 BB7: 구현예 BB2 내지 BB6 중 어느 하나에 있어서, 대상체에 7.5 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물이 투여되는 방법.

[1913] 구현예 BB8: 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염을 가진 성인 대상체에서 류머티스 관절염의 징후 및 증상을 감소시키는 방법으로서, 이러한 방법은 대상체에 약 15 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 15 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1914] 구현예 BB9: 구현예 BB8에 있어서, 유리염기 또는 수화물 또는 무수물은 1일 1회 연장 방출 제형 내에 존재하는

방법.

[1915] 구현예 BB10: 구현예 BB8 또는 BB9에 있어서, 수화물은 반수화물인 방법.

[1916] 구현예 BB11: 구현예 BB10에 있어서, 반수화물은 유리염기 수화물 C형인 방법.

[1917] 구현예 BB12: 구현예 BB8 또는 BB9에 있어서, 무수물은 유리염기 무수물 D형인 방법.

[1918] 구현예 BB13: 구현예 BB8 내지 BB12 중 어느 하나에 있어서, 대상체에 15 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물이 투여되는 방법.

[1919] 구현예 BB14: 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염을 가진 성인 대상체에서 류머티스 관절염의 징후 및 증상을 감소시키는 방법으로서, 이러한 방법은 대상체에 약 30 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 30 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1920] 구현예 BB15: 구현예 BB14에 있어서, 유리염기 또는 수화물 또는 무수물은 1일 1회 연장 방출 제형 내에 존재하는 방법.

[1921] 구현예 BB16: 구현예 BB14 또는 BB15에 있어서, 수화물은 반수화물인 방법.

[1922] 구현예 BB17: 구현예 BB16에 있어서, 반수화물은 유리염기 수화물 C형인 방법.

[1923] 구현예 BB18: 구현예 BB14 또는 BB15에 있어서, 무수물은 유리염기 무수물 D형인 방법.

[1924] 구현예 BB19: 구현예 BB14 내지 BB17 중 어느 하나에 있어서, 대상체에 30 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물이 투여되는 방법.

[1925] 구현예 BB20: 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염을 가진 성인 대상체에서 류머티스 관절염의 징후 및 증상을 감소시키는 방법으로서, 이러한 방법은 대상체에 약 45 mg/일의 화합물 1 유리염기 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 대상체에 약 45 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[1926] 구현예 BB21: 구현예 BB20에 있어서, 유리염기 또는 수화물 또는 무수물은 1일 1회 연장 방출 제형 내에 존재하는 방법.

[1927] 구현예 BB22: 구현예 BB20 또는 BB21에 있어서, 수화물은 반수화물인 방법.

[1928] 구현예 BB23: 구현예 BB22에 있어서, 반수화물은 유리염기 수화물 C형인 방법.

[1929] 구현예 BB24: 구현예 BB20 또는 BB21에 있어서, 무수물은 유리염기 무수물 C형인 방법.

[1930] 구현예 BB25: 구현예 BB20 내지 BB24 중 어느 하나에 있어서, 대상체에 45 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물이 투여되는 방법.

[1931] 구현예 BB26: 구현예 BB 내지 BB25 중 어느 하나에 있어서, 이러한 방법 또는 용도는 골 미란, 연골 미란, 염증 및 맥관질로 이루어진 군으로부터 선택되는 관절염의 증상 중 적어도 하나를 경감시키는 단계를 추가로 포함하는 방법 또는 조성물.

[1932] 구현예 BB27: 구현예 B26에 있어서, 이러한 방법 또는 용도는 추가로 관절의 염좌, 부종, 관절의 변형, 굴곡시 강직 및 중증의 운동 손상으로 이루어진 군으로부터 선택되는 관절염의 증상 중 적어도 하나를 경감시키는 단계를 추가로 포함하는 방법 또는 조성물.

[1933] 구현예 BB28: 구현예 Y 내지 Y78, Z 내지 Z13, AA 내지 AA10, 또는 BB 내지 BB27 중 어느 하나에 있어서, 유리염기 또는 수화물 또는 무수물은 적어도 8주 동안 투여되는 방법 또는 조성물.

[1934] 구현예 BB29: 구현예 BB28에 있어서, 유리염기 또는 수화물은 적어도 12주 동안 투여되는 방법 또는 조성물.

[1935] 구현예 CC: 구현예 Y 내지 Y78, Z 내지 Z13, AA 내지 AA10, 또는 BB 내지 BB29 중 어느 하나에 있어서, 대상체에 약 7.5 mg, 또는 약 15 mg, 또는 약 30 mg, 또는 약 45 mg/일의 화합물 1의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물을 투여하는 단계를 포함하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1936] 구현예 CC1: 구현예 Y 내지 Y78, Z 내지 Z13, AA 내지 AA10, 또는 BB 내지 BB29 중 어느 하나에 있어서, 결정

질 무수물은 유리염기 무수물 D형인 방법 또는 약제학적 조성물.

[1937] 구현예 CC2: 구현예 Y 내지 Y78, Z 내지 Z13, AA 내지 AA10, 또는 BB 내지 BB29 중 어느 하나에 있어서, 대상체에 약 7.5 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물이 투여되는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1938] 구현예 CC2a: 구현예 CC2에 있어서, 수화물은 반수화물인 방법 또는 약제학적 조성물.

[1939] 구현예 CC2b: 구현예 CC2a에 있어서, 수화물은 유리염기 수화물 C형인 방법 또는 약제학적 조성물.

[1940] 구현예 CC2c: 구현예 CC2 내지 CC2b 중 어느 하나에 있어서, 결정질 수화물은 1일 1회 연장 방출 제형 내에 존재하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1941] 구현예 CC3: 구현예 Y 내지 Y78, Z 내지 Z13, AA 내지 AA10, 또는 BB 내지 BB29 중 어느 하나에 있어서, 대상체에 약 45 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물이 투여되는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1942] 구현예 CC3a: 구현예 CC3에 있어서, 수화물은 반수화물인 방법 또는 약제학적 조성물.

[1943] 구현예 CC3b: 구현예 CC3a에 있어서, 수화물은 유리염기 수화물 C형인 방법 또는 약제학적 조성물.

[1944] 구현예 CC3c: 구현예 CC3 내지 CC3b 중 어느 하나에 있어서, 결정질 수화물은 1일 1회 연장 방출 제형 내에 존재하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1945] 구현예 CC4: 구현예 Y 내지 Y78, Z 내지 Z13, AA 내지 AA10, 또는 BB 내지 BB29 중 어느 하나에 있어서, 대상체에 약 15 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물이 투여되는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1946] 구현예 CC4a: 구현예 CC4에 있어서, 수화물은 반수화물인 방법 또는 약제학적 조성물.

[1947] 구현예 CC4b: 구현예 CC4a에 있어서, 수화물은 유리염기 수화물 C형인 방법 또는 약제학적 조성물.

[1948] 구현예 CC4c: 구현예 CC4 내지 CC4b 중 어느 하나에 있어서, 결정질 수화물은 1일 1회 연장 방출 제형 내에 존재하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1949] 구현예 CC4d: 구현예 CC4 내지 CC4c 중 어느 하나에 있어서, 결정질 수화물의 투여는 약 25 내지 약 70 ng/mL의 화합물 1의 평균 피크 혈장 농도(C_{max})를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1950] 구현예 CC4e: 구현예 CC4 내지 CC4d 중 어느 하나에 있어서, 결정질 수화물의 투여는 약 25 내지 약 40 ng/mL의 화합물 1의 평균 피크 혈장 농도(C_{max})를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1951] 구현예 CC4f: 구현예 CC4 내지 CC4e 중 어느 하나에 있어서, 금식 조건하의 이러한 수화물의 투여는 약 26.0 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1952] 구현예 CC4g: 구현예 CC4 내지 CC4e 중 어느 하나에 있어서, 금식 조건하의 이러한 수화물의 투여는 약 32 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1953] 구현예 CC4h: 구현예 CC4 내지 CC4g 중 어느 하나에 있어서, 비금식 조건하의 이러한 수화물의 투여는 약 37 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1954] 구현예 CC4i: 구현예 CC4 내지 CC4g 중 어느 하나에 있어서, 비금식 조건하의 이러한 수화물의 투여는 약 40 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1955] 구현예 CC4j: 구현예 CC4 내지 CC4i 중 어느 하나에 있어서, 수화물이 급식 상태에서 투여되는 경우 대 금식 상태에서 투여되는 경우의 화합물 1의 C_{max}의 차이는 약 30% 이하, 약 20% 이하 및 약 10% 이하로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1956] 구현예 CC4k: 구현예 CC4 내지 CC4j 중 어느 하나에 있어서, 결정질 수화물의 투여는 약 1.0 내지 약 6.0시간의 화합물 1의 피크 혈장 농도까지의 시간(T_{max})을 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1957] 구현예 CC4l: 구현예 CC4 내지 CC4k 중 어느 하나에 있어서, 금식 조건하의 이러한 수화물의 투여는 약 1.0 내

지 약 4.0시간의 화합물 1의 T_{max}를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1958] 구현예 CC4m: 구현예 CC4 내지 CC4k 중 어느 하나에 있어서, 금식 조건하의 이러한 수화물의 투여는 약 1.5 내지 약 6.0시간의 화합물 1의 T_{max}를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1959] 구현예 CC4n: 구현예 CC4 내지 CC4m 중 어느 하나에 있어서, 금식 조건하의 이러한 수화물의 투여는 약 3.0시간의 화합물 1의 중앙값 T_{max}를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1960] 구현예 CC4o: 구현예 CC4 내지 CC4n 중 어느 하나에 있어서, 비금식 조건하의 이러한 수화물의 투여는 약 3.0 내지 약 6.0시간의 화합물 1의 중앙값 T_{max}를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1961] 구현예 CC4p: 구현예 CC4 내지 CC4o 중 어느 하나에 있어서, 비금식 조건하의 이러한 수화물의 투여는 약 4.0시간의 화합물 1의 중앙값 T_{max}를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1962] 구현예 CC4q: 구현예 CC4 내지 CC4p 중 어느 하나에 있어서, 결정질 수화물의 투여는 약 220 내지 약 450 ng·h/mL의 화합물 1의 0시간 내지 무한대의 평균 혈장 농도 시간 곡선하 면적(AUC_{inf})을 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1963] 구현예 CC4r: 구현예 CC4 내지 CC4q 중 어느 하나에 있어서, 금식 조건하의 이러한 수화물의 투여는 약 242 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 AUC_{inf}를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1964] 구현예 CC4s: 구현예 CC4 내지 CC4r 중 어느 하나에 있어서, 결정질 수화물의 투여는 약 10.0 내지 약 14.0시간의 화합물 1의 고조파 평균 최종 반감기($t_{1/2}$)를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1965] 구현예 CC4t: 구현예 CC4 내지 CC4s 중 어느 하나에 있어서, 결정질 수화물의 투여는 약 12.5시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2}$를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1966] 구현예 CC4u: 구현예 CC4 내지 CC4t 중 어느 하나에 있어서, 결정질 수화물의 투여는 약 27 내지 약 55 ng/mL의 화합물 1의 평균 피크 정상 상태 혈장 농도($C_{max,ss}$)을 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1967] 구현예 CC4v: 구현예 CC4 내지 CC4u 중 어느 하나에 있어서, 금식 조건하의 이러한 수화물의 투여는 약 32 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1968] 구현예 CC4w: 구현예 CC4 내지 CC4v 중 어느 하나에 있어서, 비금식 조건하의 이러한 수화물의 투여는 약 37 또는 약 37 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1969] 구현예 CC4x: 구현예 CC4 내지 CC4w 중 어느 하나에 있어서, 결정질 수화물의 투여는 약 1.5 내지 약 6.0시간의 정상 상태($T_{max,ss}$)의 피크 혈장 농도까지의 시간을 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1970] 구현예 CC4y: 구현예 CC4 내지 CC4x 중 어느 하나에 있어서, 금식 조건하의 이러한 수화물의 투여는 약 1.5 내지 약 4.0시간의 $T_{max,ss}$를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1971] 구현예 CC4z: 구현예 CC4 내지 CC4y 중 어느 하나에 있어서, 금식 조건하의 이러한 수화물의 투여는 약 2.5시간의 중앙값 $T_{max,ss}$를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1972] 구현예 CC4aa: 구현예 CC4 내지 CC4z 중 어느 하나에 있어서, 비금식 조건하의 이러한 수화물의 투여는 약 2.0 내지 약 6.0시간의 $T_{max,ss}$를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1973] 구현예 CC4bb: 구현예 CC4 내지 CC4aa 중 어느 하나에 있어서, 비금식 조건하의 이러한 수화물의 투여는 약 4.0시간의 중앙값 $T_{max,ss}$를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1974] 구현예 CC4cc: 구현예 CC4 내지 CC4bb 중 어느 하나에 있어서, 결정질 수화물의 투여는 약 240 내지 약 325 ng·h/mL의 화합물 1의 0시간 내지 24시간의 평균 정상 상태 혈장 농도 시간 곡선하 면적($AUC_{24,ss}$)을 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1975] 구현예 CC4dd: 구현예 CC4 내지 CC4cc 중 어느 하나에 있어서, 금식 조건하의 이러한 수화물의 투여는 약 241

ng·h/mL의 화합물 1의 평균 $AUC_{24,ss}$를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1976] 구현예 CC4ee: 구현예 CC4 내지 CC4cc 중 어느 하나에 있어서, 금식 조건하의 이러한 수화물의 투여는 약 279 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 $AUC_{24,ss}$를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1977] 구현예 CC4ff: 구현예 CC4 내지 CC4ee 중 어느 하나에 있어서, 비금식 조건하의 이러한 수화물의 투여는 약 317 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 $AUC_{24,ss}$를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1978] 구현예 CC4gg: 구현예 CC4 내지 CC4ee 중 어느 하나에 있어서, 비금식 조건하의 이러한 수화물의 투여는 약 322 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 $AUC_{24,ss}$를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1979] 구현예 CC4hh: 구현예 CC4 내지 CC4gg 중 어느 하나에 있어서, 결정질 수화물의 투여는 약 9.4 내지 약 10.5시간의 화합물 1의 고조파 평균 정상 상태 최종 반감기($t_{1/2,ss}$)를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1980] 구현예 CC4ii: 구현예 CC4 내지 CC4hh 중 어느 하나에 있어서, 결정질 수화물의 투여는 약 9.4시간 또는 약 9.5시간 또는 약 10.3시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2,ss}$를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1981] 구현예 CC4jj: 구현예 CC4 내지 CC4ii 중 어느 하나에 있어서, 결정질 수화물의 투여는 약 2.8 내지 약 3.2 ng/mL의 화합물 1의 평균 최소 정상 상태 혈장 농도($C_{min,ss}$)를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1982] 구현예 CC4kk: 구현예 CC4 내지 CC4jj 중 어느 하나에 있어서, 결정질 수화물의 투여는 약 2.8 또는 약 3.0 ng/mL의 화합물 1의 평균 최소 정상 상태 혈장 농도($C_{min,ss}$)를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1983] 구현예 CC5: 구현예 Y 내지 Y78, Z 내지 Z13, AA 내지 AA10, 또는 BB 내지 BB29 중 어느 하나에 있어서, 대상체에 약 30 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 화합물 1의 결정질 수화물이 투여되는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1984] 구현예 CC5a: 구현예 CC5에 있어서, 수화물은 반수화물인 방법 또는 약제학적 조성물.

[1985] 구현예 CC5b: 구현예 CC5a에 있어서, 수화물은 유리염기 수화물 C형인 방법 또는 약제학적 조성물.

[1986] 구현예 CC5c: 구현예 CC5 내지 CC5b 중 어느 하나에 있어서, 결정질 수화물은 1일 1회 연장 방출 제형 내에 존재하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1987] 구현예 CC5d: 구현예 CC5 내지 CC5c 중 어느 하나에 있어서, 결정질 수화물의 투여는 약 55 내지 약 85 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1988] 구현예 CC5e: 구현예 CC5 내지 CC5d 중 어느 하나에 있어서, 금식 조건하의 이러한 수화물의 투여는 약 55 ng/mL 내지 약 66 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1989] 구현예 CC5f: 구현예 CC5 내지 CC5e 중 어느 하나에 있어서, 금식 조건하의 이러한 수화물의 투여는 약 55 ng/mL, 또는 약 56 ng/mL, 또는 약 57 ng/mL, 또는 약 59 ng/mL, 또는 약 61 ng/mL, 또는 약 64 ng/mL, 또는 약 66 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1990] 구현예 CC5g: 구현예 CC5 내지 CC5f 중 어느 하나에 있어서, 비금식 조건하의 이러한 수화물의 투여는 약 74 ng/mL 내지 약 85 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1991] 구현예 CC5h: 구현예 CC5 내지 CC5g 중 어느 하나에 있어서, 비금식 조건하의 이러한 수화물의 투여는 약 74 ng/mL, 또는 약 76 ng/mL, 또는 약 77 ng/mL, 또는 약 79 ng/mL, 약 82 ng/mL, 또는 약 84 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max}를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1992] 구현예 CC5i: 구현예 CC5 내지 CC5h 중 어느 하나에 있어서, 수화물이 급식 상태에서 투여되는 경우 대 금식 상태에서 투여되는 경우의 화합물 1의 C_{max}의 차이는 약 55% 이하, 약 53% 이하, 약 20% 이하, 약 10% 이하, 약 3% 내지 약 40% 및 약 15% 내지 약 55%으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1993] 구현예 CC5j: 구현예 CC5 내지 CC5i 중 어느 하나에 있어서, 결정질 수화물의 투여는 약 1.0 내지 약 8.0시간의 화합물 1의 T_{max}를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1994] 구현예 CC5k: 구현예 CC5 내지 CC5j 중 어느 하나에 있어서, 금식 조건하의 이러한 수화물의 투여는 약 1.0 내지 약 4.0시간의 화합물 1의 T_{max}를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1995] 구현예 CC5l: 구현예 CC5 내지 CC5k 중 어느 하나에 있어서, 금식 조건하의 이러한 수화물의 투여는 약 2.0시간 또는 약 2.5시간, 또는 약 3.0시간의 화합물 1의 중앙값 T_{max}를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1996] 구현예 CC5m: 구현예 CC5 내지 CC5l 중 어느 하나에 있어서, 비금식 조건하의 이러한 수화물의 투여는 약 1.5 내지 약 8.0시간의 화합물 1의 T_{max}를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1997] 구현예 CC5n: 구현예 CC5 내지 CC5m 중 어느 하나에 있어서, 비금식 조건하의 이러한 수화물의 투여는 약 4.0시간의 화합물 1의 중앙값 T_{max}를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1998] 구현예 CC5o: 구현예 CC5 내지 CC5n 중 어느 하나에 있어서, 결정질 수화물의 투여는 약 483 내지 약 660 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 AUC_{inf}를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[1999] 구현예 CC5p: 구현예 CC5 내지 CC5o 중 어느 하나에 있어서, 금식 조건하의 이러한 수화물의 투여는 약 484 내지 약 550 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 $AUC24_{inf}$를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[2000] 구현예 CC5q: 구현예 CC5 내지 CC5p 중 어느 하나에 있어서, 금식 조건하의 이러한 수화물의 투여는 약 484 ng·h/mL, 또는 약 491 ng·h/mL, 또는 약 495 ng·h/mL, 또는 약 499 ng·h/mL, 또는 약 513 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 AUC_{inf}를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[2001] 구현예 CC5r: 구현예 CC5 내지 CC5q 중 어느 하나에 있어서, 비금식 조건하의 이러한 수화물의 투여는 약 560 내지 약 660 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 AUC_{inf}를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[2002] 구현예 CC5s: 구현예 CC5 내지 CC5r 중 어느 하나에 있어서, 비금식 조건하의 이러한 수화물의 투여는 약 577 ng·h/mL, 또는 약 609 ng·h/mL, 또는 약 622 ng·h/mL, 또는 약 657 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 AUC_{inf}를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[2003] 구현예 CC5t: 구현예 CC5 내지 CC5s 중 어느 하나에 있어서, 결정질 수화물의 투여는 약 9.0 내지 약 12.0시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2}$를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[2004] 구현예 CC5u: 구현예 CC5 내지 CC5t 중 어느 하나에 있어서, 결정질 수화물의 투여는 약 65 내지 약 86 ng/mL의 화합물 1의 평균 $C_{max,ss}$를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[2005] 구현예 CC5v: 구현예 CC5 내지 CC5u 중 어느 하나에 있어서, 금식 조건하의 이러한 수화물의 투여는 약 67 ng/mL의 화합물 1의 평균 $C_{max,ss}$를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[2006] 구현예 CC5w: 구현예 CC5 내지 CC5u 중 어느 하나에 있어서, 금식 조건하의 이러한 수화물의 투여는 약 68 ng/mL의 화합물 1의 평균 $C_{max,ss}$를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[2007] 구현예 CC5x: 구현예 CC5 내지 CC5w 중 어느 하나에 있어서, 비금식 조건하의 이러한 수화물의 투여는 약 80 ng/mL의 화합물 1의 평균 $C_{max,ss}$를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[2008] 구현예 CC5y: 구현예 CC5 내지 CC5w 중 어느 하나에 있어서, 비금식 조건하의 이러한 수화물의 투여는 약 84 ng/mL의 화합물 1의 평균 $C_{max,ss}$를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[2009] 구현예 CC5z: 구현예 CC5 내지 CC5y 중 어느 하나에 있어서, 결정질 수화물의 투여는 약 485 내지 약 658 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 $AUC_{24,ss}$를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[2010] 구현예 CC5aa: 구현예 CC5 내지 CC5z 중 어느 하나에 있어서, 금식 조건하의 이러한 수화물의 투여는 약 525 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 $AUC_{24,ss}$를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[2011] 구현예 CC5bb: 구현예 CC5 내지 CC5aa 중 어느 하나에 있어서, 비금식 조건하의 이러한 수화물의 투여는 약 582 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 $AUC_{24,ss}$를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[2012] 구현예 CC5cc: 구현예 CC5 내지 CC5aa 중 어느 하나에 있어서, 비금식 조건하의 이러한 수화물의 투여는 약 620 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 $AUC_{24,ss}$를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[2013] 구현예 CC5dd: 구현예 CC5 내지 CC5cc 중 어느 하나에 있어서, 결정질 수화물의 투여는 약 1.5 내지 약 6.0시간의 $T_{max,ss}$를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[2014] 구현예 CC5ee: 구현예 CC5 내지 CC5dd 중 어느 하나에 있어서, 금식 조건하의 이러한 수화물의 투여는 약 2.0 내지 약 4.0시간의 $T_{max,ss}$를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[2015] 구현예 CC5ff: 구현예 CC5 내지 CC5ee 중 어느 하나에 있어서, 금식 조건하의 이러한 수화물의 투여는 약 3.0시간의 중앙값 $T_{max,ss}$를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[2016] 구현예 CC5gg: 구현예 CC5 내지 CC5ff 중 어느 하나에 있어서, 비금식 조건하의 이러한 수화물의 투여는 약 3.5시간 또는 약 4.0시간의 중앙값 $T_{max,ss}$를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[2017] 구현예 CC5hh: 구현예 CC5 내지 CC5gg 중 어느 하나에 있어서, 결정질 수화물의 투여는 약 10.0 내지 약 14.5시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2,ss}$를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[2018] 구현예 CC5ii: 구현예 CC5 내지 CC5hh 중 어느 하나에 있어서, 결정질 수화물의 투여는 약 10.1시간 또는 약 10.4시간, 또는 약 14.4시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2,ss}$를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[2019] 구현예 CC5jj: 구현예 CC5 내지 CC5ii 중 어느 하나에 있어서, 결정질 수화물의 투여는 약 3.5 내지 약 5.3 ng/mL의 화합물 1의 평균 $C_{min,ss}$를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[2020] 구현예 CC5kk: 구현예 CC5 내지 CC5jj 중 어느 하나에 있어서, 금식 조건하의 결정질 수화물의 투여는 약 3.8 ng/mL의 화합물 1의 평균 $C_{min,ss}$를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[2021] 구현예 CC5ll: 구현예 CC5 내지 CC5jj 중 어느 하나에 있어서, 비금식 조건하의 결정질 수화물의 투여는 약 4.6 ng/mL 또는 약 5.2 ng/mL의 화합물 1의 평균 $C_{min,ss}$를 달성하는 방법 또는 약제학적 조성물.

[2022] 구현예 DD: (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드(화합물 1)의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물로서, 이러한 조성물은 약 7.5 mg의 화합물 1 유리염기 당량 또는 약 15 mg의 화합물 1 유리염기 당량 또는 약 30 mg의 화합물 1 유리염기 당량 또는 약 45 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물을 포함하는 약제학적 조성물.

[2023] 구현예 DD1: 약 7.5 mg, 또는 약 15 mg, 또는 약 30 mg, 또는 약 45 mg의 (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드(화합물 1)의 결정질 수화물 또는 결정질 무수물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

[2024] 구현예 DD2: 화합물 1의 결정질 수화물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물로서, 이러한 조성물은 약 15 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 결정질 수화물을 포함하는 약제학적 조성물.

[2025] 구현예 DD3: 화합물 1의 결정질 수화물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물로서, 이러한 조성물은 약 30 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 결정질 수화물을 포함하는 약제학적 조성물.

[2026] 구현예 DD4: 구현예 DD 내지 DD3 중 어느 하나에 있어서, 수화물은 유리염기 수화물 C형인 조성물.

[2027] 구현예 DD5: 구현예 DD 내지 DD4 중 어느 하나에 있어서, 수화물 또는 무수물은 1일 1회 연장 방출 제형 내에 존재하는 조성물.

[2028] 구현예 DD6: 구현예 DD4 또는 DD5에 있어서, 이러한 조성물은 약 15 mg의 유리염기 수화물 C형을 포함하고, 이러한 조성물의 대상체로의 투여는:

[2029] (a) 약 25 내지 약 70 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max};

[2030] (b) 약 1.0시간 내지 약 6.0시간의 화합물 1의 T_{max};

[2031] (c) 약 10.0 내지 약 14.0시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2}$;

[2032] (d) 약 220 내지 약 450 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 AUC_{inf};

[2033] (e) 약 27 내지 약 55 ng/mL의 화합물 1의 평균 $C_{max,ss}$;

[2034] (f) 약 240 내지 약 325 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 $AUC_{24,ss}$;

[2035] (g) 약 1.5 내지 약 6.0시간의 화합물 1의 $T_{max,ss}$;

[2036] (h) 약 2.8 내지 약 3.2 ng/mL의 화합물 1의 평균 $C_{min,ss}$;

[2037] (i) 약 9.4 내지 약 10.5시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2,ss}$;

[2038] 또는 이들의 임의의 조합

[2039] 을 제공하는 조성물.

[2040] 구현예 DD7: 구현예 DD4 또는 DD5에 있어서, 이러한 조성물은 약 30 mg의 유리염기 수화물 C형을 포함하고, 이러한 조성물의 대상체에의 투여는

[2041] (a) 약 55 내지 약 85 ng/mL의 화합물 1의 평균 C_{max};

[2042] (b) 약 1.0시간 내지 약 8.0시간의 화합물 1의 T_{max};

[2043] (c) 약 9.0 내지 약 12.0시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2}$;

[2044] (d) 약 483 내지 약 660 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 AUC_{inf};

[2045] (e) 약 65 내지 약 85 ng/mL의 화합물 1의 평균 $C_{max,ss}$;

[2046] (f) 약 485 내지 약 658 ng·h/mL의 화합물 1의 평균 $AUC_{24,ss}$;

[2047] (g) 약 1.5 내지 약 6.0시간의 화합물 1의 $T_{max,ss}$;

[2048] (h) 약 3.5 내지 약 5.3 ng/mL의 화합물 1의 평균 $C_{min,ss}$;

[2049] (i) 약 10.0 내지 약 14.5시간의 화합물 1의 고조파 평균 $t_{1/2,ss}$;

[2050] 또는 이들의 임의의 조합

[2051] 을 제공하는 조성물.

[2052] 구현예 DD8: 화합물 1의 결정질 수화물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물로서, 이러한 조성물은 약 7.5 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 결정질 수화물을 포함하는 약제학적 조성물.

[2053] 구현예 DD9: 구현예 DD8에 있어서, 수화물은 유리염기 수화물 C형인 조성물.

[2054] 구현예 DD10: 구현예 DD8 또는 DD9에 있어서, 수화물은 1일 1회 연장 방출 제형 내에 존재하는 조성물.

[2055] 구현예 DD11: 구현예 DD8 내지 DD10 중 어느 하나에 있어서, 이러한 조성물은 7.5 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 수화물을 포함하는 조성물.

[2056] 구현예 DD12: 화합물 1의 결정질 수화물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물로서, 이러한 조성물은 약 45 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 결정질 수화물을 포함하는 약제학적 조성물.

[2057] 구현예 DD13: 구현예 DD12에 있어서, 수화물은 유리염기 수화물 C형인 조성물.

[2058] 구현예 DD14: 구현예 DD12 또는 DD13에 있어서, 수화물은 1일 1회 연장 방출 제형 내에 존재하는 조성물.

[2059] 구현예 DD15: 구현예 DD12 내지 DD14 중 어느 하나에 있어서, 이러한 조성물은 45 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 전달하기에 충분한 양의 수화물을 포함하는 조성물.

[2060] 구현예 EE: 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염을 갖는 성인 대상체의 치료법으로서, 이러한 방법은 대상체에 약 7.5 mg, 또는 약 15 mg, 또는 약 30 mg, 또는 약 45 mg의 화합물 1의 결정질 수화물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[2061] 구현예 EE1: 성인 대상체에서 류머티스 관절염과 관련된 구조적 손상의 치료법으로서, 이러한 방법은 성인 대상체의 구조적 손상을 억제하거나, 완화하기 위해, 대상체에 약 7.5 mg, 또는 약 15 mg, 또는 약 30 mg, 또는 약 45 mg/일의 화합물 1의 결정질 수화물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[2062] 구현예 EE2: 성인 대상체에서 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염의 치료법으로서, 이러한 방법은 대상체에 약 7.5 mg, 또는 약 15 mg, 또는 약 30 mg, 또는 약 45 mg/일의 화합물 1의 결정질 수화물을 투여하는 단계를 포함하며, 대상체는 치료 전에 적어도 6개의 부종이 있는 관절, 적어도 6개의 압통이 있는 관절 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 증상을 갖는 방법.

[2063] 구현예 EE3: 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염을 가진 성인 대상체에서 류머티스 관절염의 징후 및 증상을 감소시키는 방법으로서, 이러한 방법은 대상체에 약 7.5 mg, 또는 약 15 mg, 또는 약 30 mg, 또는 약 45 mg/일의 화합물 1의 결정질 수화물을 투여하는 단계를 포함하는 방법.

[2064] 구현예 EE4: 구현예 EE 내지 EE3 중 어느 하나에 있어서, 수화물은 반수화물인 방법.

[2065] 구현예 EE5: 구현예 EE4에 있어서, 수화물은 유리염기 수화물 C형인 방법.

[2066] 구현예 EE6: 구현예 EE 내지 EE5 중 어느 하나에 있어서, 수화물은 1일 1회 연장 방출 제형 내에 존재하는 방법.

[2067] 구현예 FF: 약 7.5 mg, 또는 약 15 mg, 또는 약 30 mg, 또는 약 45 mg의 화합물 1의 결정질 수화물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

[2068] 구현예 FF1: 구현예 FF에 있어서, 수화물은 반수화물인 조성물.

[2069] 구현예 FF2: 구현예 FF1에 있어서, 수화물은 유리염기 수화물 C형인 조성물.

[2070] 구현예 FF3: 구현예 FF 내지 FF2 중 어느 하나에 있어서, 유리염기 또는 수화물은 1일 1회 연장 방출 제형 내에 존재하는 조성물.

[2071] 구현예 GG: 화합물 1 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 친수성 중합체 및 pH 조절제를 포함하는 경구 투여용 연장 방출 제형으로서, 친수성 중합체는 물과의 접촉시에 화합물 1 및 pH 조절제가 용해되기에 적절한 환경을 제공하는 겔 층을 형성하는 연장 방출 제형.

[2072] 구현예 GG1: 화합물 1의 고체 상태 형태, 친수성 중합체 및 pH 조절제를 포함하는 경구 투여용 연장 방출 제형으로서, 친수성 중합체는 물과의 접촉시에 화합물 1의 고체 상태 형태 및 pH 조절제가 용해되기에 적절한 환경을 제공하는 겔 층을 형성하는 연장 방출 제형.

[2073] 구현예 GG1a: 구현예 GG1에 있어서, 고체 상태 형태는 결정질 수화물인 연장 방출 제형.

[2074] 구현예 GG1b: 구현예 GG1a에 있어서, 결정질 수화물은 반수화물인 연장 방출 제형.

[2075] 구현예 GG1c: 구현예 GG1b에 있어서, 반수화물은 유리염기 수화물 C형인 연장 방출 제형.

[2076] 구현예 GG1d: 구현예 GG1a에 있어서, 결정질 수화물은 유리염기 수화물 B형인 연장 방출 제형.

[2077] 구현예 GG1e: 구현예 GG1에 있어서, 고체 상태 형태는 결정질 무수물인 연장 방출 제형.

[2078] 구현예 GG1f: 구현예 GG1e에 있어서, 결정질 무수물은 유리염기 무수물 D형인 연장 방출 제형.

[2079] 구현예 GG2: 구현예 GG 내지 GG1f 중 어느 하나에 있어서, 화합물 1 또는 고체 상태 형태가 용해되기에 적절한 환경은 3.8 이하의 pH를 갖는 연장 방출 제형.

[2080] 구현예 GG2a: 구현예 GG 내지 GG2 중 어느 하나에 있어서, 화합물 1 또는 고체 상태 형태가 용해되기에 적절한

환경은 1.5 내지 3.7의 pH를 갖는 연장 방출 제형.

[2081] 구현예 GG3: 구현예 GG 내지 GG2a 중 어느 하나에 있어서, 화합물 1 또는 고체 상태 형태가 용해되기에 적절한 환경은 2.0 내지 3.7의 pH를 갖는 연장 방출 제형.

[2082] 구현예 GG4: 구현예 GG 내지 GG3 중 어느 하나에 있어서, 화합물 1 또는 고체 상태 형태가 용해되기에 적절한 환경은 2.5 내지 3.6의 pH를 갖는 연장 방출 제형.

[2083] 구현예 GG5: 구현예 GG 내지 GG4 중 어느 하나에 있어서, 화합물 1 또는 고체 상태 형태가 용해되기에 적절한 환경은 3.0 내지 3.6의 pH를 갖는 연장 방출 제형.

[2084] 구현예 GG6: 구현예 GG 내지 GG5 중 어느 하나에 있어서, 화합물 1 또는 고체 상태 형태가 용해되기에 적절한 환경은 3.0 내지 3.5의 pH를 갖는 연장 방출 제형.

[2085] 구현예 GG7: 구현예 GG 내지 GG6 중 어느 하나에 있어서, pH 조절제는 타르타르산, 푸마르산, 시트르산, 숙신산, 말산 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 연장 방출 제형.

[2086] 구현예 GG8: 구현예 GG 내지 GG7 중 어느 하나에 있어서, pH 조절제는 타르타르산, 푸마르산, 시트르산, 숙신산 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 연장 방출 제형.

[2087] 구현예 GG9: 구현예 GG 내지 GG8 중 어느 하나에 있어서, pH 조절제는 타르타르산, 푸마르산 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 연장 방출 제형.

[2088] 구현예 GG10: 구현예 GG 내지 GG9 중 어느 하나에 있어서, pH 조절제는 타르타르산인 연장 방출 제형.

[2089] 구현예 GG11: 구현예 GG 내지 GG10 중 어느 하나에 있어서, pH 조절제는 푸마르산 또는 시트르산인 연장 방출 제형.

[2090] 구현예 GG12: 구현예 GG 내지 GG11 중 어느 하나에 있어서, pH 조절제는 약 10 내지 약 35 w/w%의 양으로 존재하는 연장 방출 제형.

[2091] 구현예 GG13: 구현예 GG 내지 GG12 중 어느 하나에 있어서, pH 조절제는 약 20 내지 약 35%w/w의 양으로 존재하는 연장 방출 제형.

[2092] 구현예 GG14: 구현예 GG 내지 GG13 중 어느 하나에 있어서, pH 조절제는 약 20 내지 약 30%w/w의 양으로 존재하는 연장 방출 제형.

[2093] 구현예 GG15: 구현예 GG 내지 GG14 중 어느 하나에 있어서, pH 조절제는 약 20 내지 약 25%w/w의 양으로 존재하는 연장 방출 제형.

[2094] 구현예 GG16: 구현예 GG 내지 GG15 중 어느 하나에 있어서, pH 조절제는 약 30%w/w의 양으로 존재하는 연장 방출 제형.

[2095] 구현예 GG17: 구현예 GG 내지 GG16 중 어느 하나에 있어서, pH 조절제는 약 20%w/w의 양으로 존재하는 연장 방출 제형.

[2096] 구현예 GG18: 구현예 GG 내지 GG17 중 어느 하나에 있어서, pH 조절제는 약 10%w/w의 양으로 존재하는 연장 방출 제형.

[2097] 구현예 GG19: 구현예 GG 내지 GG18 중 어느 하나에 있어서, 친수성 중합체는 1000 내지 150000 mPa-s의 점도를 갖는 셀룰로스 유도체인 연장 방출 제형.

[2098] 구현예 GG20: 구현예 GG 내지 GG19 중 어느 하나에 있어서, 친수성 중합체는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드로이에틸 셀룰로스 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 연장 방출 제형.

[2099] 구현예 GG21: 구현예 GG 내지 GG20 중 어느 하나에 있어서, 친수성 중합체는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스인 연장 방출 제형.

[2100] 구현예 GG22: 구현예 GG21에 있어서, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스는 등급 E, F 또는 K인 연장 방출 제형.

[2101] 구현예 GG22: 구현예 GG21에 있어서, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스는 Hypromellose 2208인 연장 방출 제형.

[2102] 구현예 HH: 약제학적 조성물의 제조 공정으로서, 이러한 공정은

[2103] (a) (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드(화합물 1) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 화합물 1의 고체 상태 형태를 하나의 추가적 조성물 성분의 적어도 일 분량과 조합함으로써, 건식 과립형성 혼합물을 형성시키는 단계;

[2104] (b) 건식 과립형성 혼합물을 과립형성 유체와 접촉시킴으로써, 습식 과립형성 혼합물을 형성시키는 단계;

[2105] (c) 습식 과립형성 혼합물을 건조시킴으로써, 과립 재료를 형성시키는 단계;

[2106] (d) 과립 재료를 밀링함으로써, 밀링된 과립 재료를 형성시키는 단계;

[2107] (e) 밀링된 과립형성 재료를 임의의 잔여 조성물 성분과 조합하는 단계; 및

[2108] (f) 조성물을 압착시킴으로써, 약제학적 조성물을 형성시키는 단계

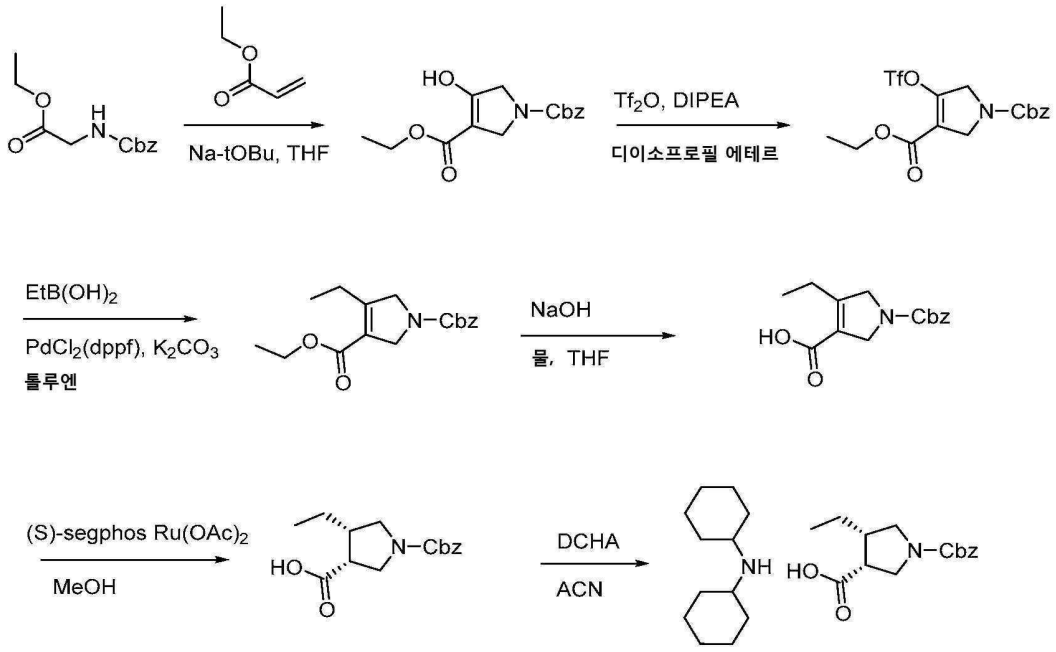
[2109] 를 포함하는 공정.

[2110] XIII. 실시예

[2111] 실시예 1: (3R,4S)-1-((벤질옥시)카보닐)-4-에틸피롤리딘-3-카복실레이트 디사이클로헥실아민 염의 제조

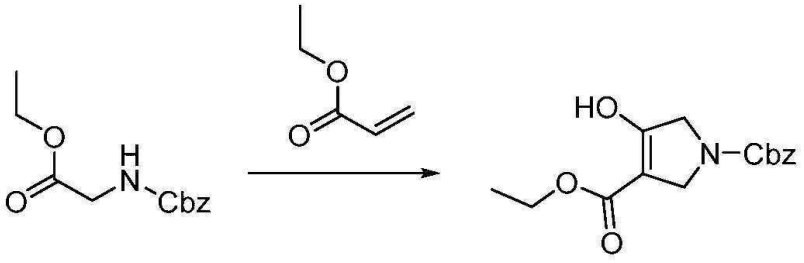
[2112] (3R,4S)-1-((벤질옥시)카보닐)-4-에틸피롤리딘-3-카복실레이트 디사이클로헥실아민 염을 다음의 반응식에 따라 제조하였다:

[2113] 반응식 XIV



[2114]

[2115] A. 단계 A: 1-벤질 3-에틸 4-하이드록시-1H-피롤-1,3(2H,5H)-디카복실레이트의 제조

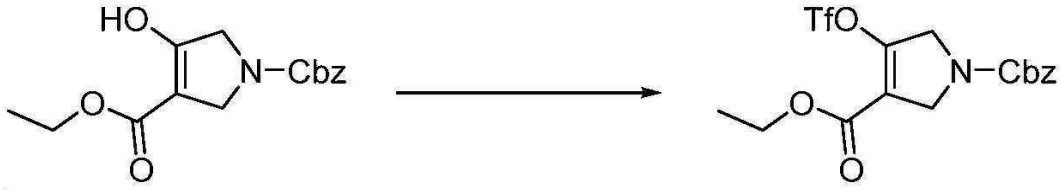


[2116]

[2117] 0℃에서 THF(55 mL) 중의 카복시벤질-글리신 에틸 에스테르(5.5 g, 23.2 mmol) 및 에틸 아크릴레이트(2.3 g, 23.2 mmol)의 혼합물에 NatOBu(2.2 g, 23.2 mmol)를 일 분량씩 1시간에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온까지 가온시키고, 밤새 교반하였다. 완료시, 반응을 물(30 mL)로 켄칭시키고, 농축 HCl에 의해 pH를 4.0으로 조정하고, 증류에 의해 THF를 제거하였다. 산물을 DCM(40 mL)으로 추출하고, 유기층을 물(15 mL)로 세척하였다.

DCM을 제거한 후, 산물을 디이소프로필 에테르/헵탄(30 mL/ 60 mL)으로부터 결정화하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 헵탄(6 mL)으로 세척하였다. 습식 재료(5.5 g 역가 조정됨, 82%)를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[2118] B. 단계 B: 1-벤질 3-에틸 4-(((트리플루오로메틸)술포닐)옥시)-1H-피롤-1,3(2H,5H)-디카복실레이트의 제조

[2119] 

[2120] 0℃에서 디이소프로필 에테르(150 mL) 중 1-벤질 3-에틸 4-하이드록시-1H-피롤-1,3(2H,5H)-디카복실레이트(16.2 g 건조 중량, 55.6 mmol)의 혼합물에 트리플루오로메탄술폰 무수물(17.3 g, 61.2 mmol)을 첨가한 후, 30분에 걸쳐 DIPEA(8.6 g, 66.7 mmol)를 서서히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온까지 가온시키고, 1시간 동안 교반하였다. 완료시, 0.5 M HCl(200 mL)로 반응을 조심스럽게 켄칭시키고, 추가의 디이소프로필 에테르(50 mL)를 첨가하고, 층을 분리시켰다. 유기층을 물(30 mL)로 2회 세척하고, 농축시켰다. 잔류물을 톨루엔으로 처리하고, 톨루엔 중에 넣어, 30 중량 % 용액 (21.7g 역가 조정됨, 92%)을 제공하고, 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[2121] ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 - 7.28(m, 5H), 5.20(s, 2H), 4.60 - 4.42(m, 4H), 4.42 - 4.23(m, 2H), 1.40 - 1.31(m, 3H), 정제된 샘플.

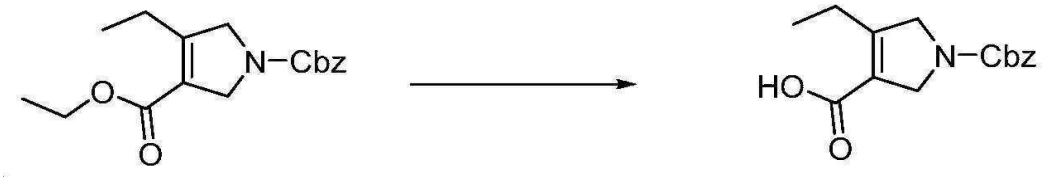
[2122] C. 단계 C: 1-벤질 3-에틸 4-에틸-1H-피롤-1,3(2H,5H)-디카복실레이트의 제조

[2123] 

[2124] 상기로부터의 트리플레이트의 톨루엔 용액(21.3 g 트리플레이트, 50.3 mmol)에 추가의 톨루엔(170 mL), 물(20 mL), 에틸 보론산($EtB(OH)_2$)(5.6 g, 75.4 mmol), 탄산칼륨 (10.4 g, 75.4 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 질소로 퍼징하였다. $PdCl_2$(dppf)(735 mg, 1.0 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 85℃까지 가온시키고, 6시간 동안 교반하였다. 완료시, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 층을 분리시켰다. 유기층을 물로 세척하고, 대략 15%의 용적(30 mL)로 농축시키고, 헵탄(120 mL)으로 희석시켰다. 산물 용액을 활성탄으로 처리하고, 여과하고, 농축 건조시킴으로써, 요망되는 산물(13.9 g, 91%)을 제공하였다.

[2125] ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 - 7.31(m, 5H), 5.20(s, 2H), 4.54 - 4.30(m, 4H), 4.24(q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.68(p, J = 7.8 Hz, 2H), 1.36 - 1.30(m, 3H), 1.22 - 1.00(m, 3H).

[2126] D. 단계 D: 1-((벤질옥시)카보닐)-4-에틸-2,5-디하이드로-1H-피롤-3-카복실산의 제조

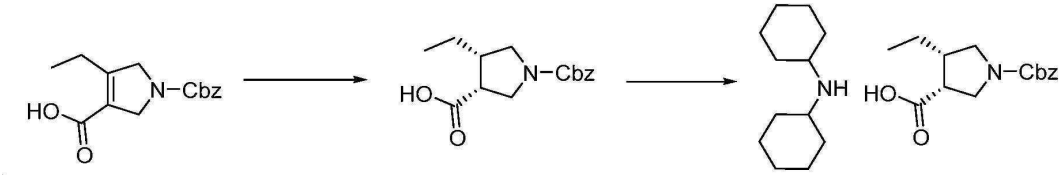
[2127] 

[2128] 1-벤질 3-에틸 4-에틸-1H-피롤-1,3(2H,5H)-디카복실레이트(13.9 g, 46.0 mmol)의 THF(90 mL) 용액에 30% 수성 NaOH(61.3 g, 460 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50℃까지 가온시키고, 7시간 동안 교반하였다. 완료시, 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 추가의 물(50 mL)을 첨가하고, 농축 HCl로 pH를 9로 조정하였다. THF를 증류에 의해 제거하고, 수성 층을 50℃에서 톨루엔(2 x 50 mL)으로 2회 세척하였다. 수성 층을 실온까지 냉각시키고, 농축 HCl에 의해 pH를 4로 조정하였다. 생성된 산물의 슬러리를 2시간 동안 교반한 후, 여과에 의해 고체를 수집하였다. 케이크를 물(50 mL)로 세척하고, 진공 오븐에서 건조시켰다. 산물을 75℃에서 EtOAc(275 mL) 중에 용해시키고, 활성탄으로 처리하고, 여과하였다. 0℃까지 냉각시켜, 결정화한 산물을 여과에 의해 수집하고,

EtOAc(2 x 10 mL)로 세척하고, 진공 오븐에서 건조시킴으로써, 요망되는 화합물(10.3 g, 83%)을 제공하였다.

[2129] ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.63 - 7.33(m, 5H), 5.20(s, 2H), 4.51 - 4.37(m, 4H), 2.78 - 2.58(m, 2H), 1.17 - 1.08(m, 3H).

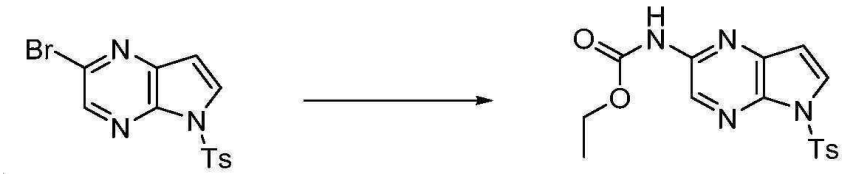
[2130] E. 단계 E: (3R,4S)-1-((벤질옥시)카보닐)-4-에틸피롤리딘-3-카복실레이트 디사이클로헥실아민 염의 제조

[2131] 

[2132] 1-((벤질옥시)카보닐)-4-에틸-2,5-디하이드로-1H-피롤-3-카복실산(9.9 g, 36 mmol), TEA(4.2 g, 41.4 mmol) 및 (S)-segphos $Ru(OAc)_2$(29.8 mg, 0.04 mmol)의 MeOH(100 mL) 용액을 580 psi 및 80℃에서 2시간 동안 수소화하였다. 완료시에, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 여과하고, 증류에 의해 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc(50 mL) 및 물(50 mL) 중에 넣고, 수성 층의 pH를 30% 수성 NaOH에 의해 11로 조정하였다. 층을 분리시키고, 수성 층의 pH를 농축 HCl에 의해 3으로 조정하고, EtOAc(50 mL)에 의해 산물을 추출하였다. EtOAc을 증류에 의해 제거하고, 잔류물을 ACN(75 mL) 중에 넣고, 여과하였다. 추가의 ACN(100 mL) 및 디사이클로헥실아민(6.3 g, 34.6 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 80℃까지 가열하였다. 생성된 용액을 서서히 실온까지 냉각시키고, 1시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, ACN(50 mL)에 의해 세척하고, 진공 오븐에서 건조시킴으로써, 요망되는 산물(14.9 g, 90%, >99% ee)을 제공하였다.

[2133] ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 - 7.18(m, 5H), 5.14(ddd, J = 15.5, 12.6, 3.7 Hz, 2H), 3.67(td, J = 10.5, 4.8 Hz, 1H), 3.61 - 3.47(m, 2H), 3.34(ddd, J = 13.4, 10.1, 7.5 Hz, 1H), 3.02 - 2.77(m, 3H), 2.33 - 2.14(m, 1H), 1.96(t, J = 8.0 Hz, 4H), 1.77(d, J = 10.0 Hz, 4H), 1.69 - 1.53(m, 3H), 1.49 - 1.30(m, 5H), 1.29 - 1.05(m, 6H), 0.98(td, J = 7.3, 2.5 Hz, 3H).

[2134] 실시예 2: 에틸(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)카바메이트의 제조

[2135] 

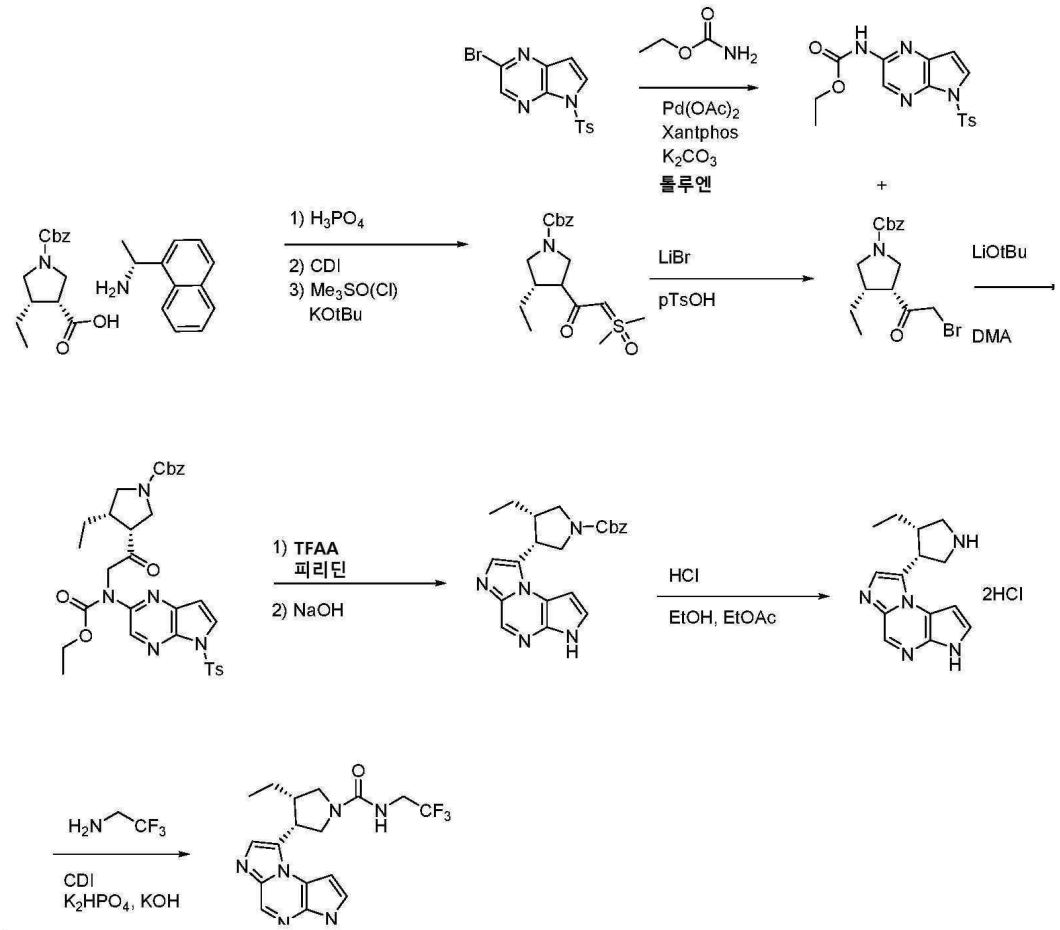
[2136] 톨루엔(1 L) 중 2-브로모-5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진(100 g, 284 mmol), K_2CO_3(118 g, 852 mmol), 에틸 카바메이트(50.6 g, 568 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트($Pd(OAc)_2$)(640 mg, 2.8 mmol) 및 Xantphos(3.3 g, 5.7 mmol)의 탈기된 혼합물을 95℃까지 가열하고, 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 50℃까지 냉각시키고, THF(1 L)를 첨가하고, 고체를 여과하여, 케이크를 THF(2 L)로 세정하였다. 생성된 용액을 포화 수성 중탄산나트륨(1 L) 중 시스테인(50 g)의 용액과 2시간 동안 혼합하였다. 층을 분리한 후, 유기층을 포화 수성 중탄산나트륨(1 L) 및 염수(500 mL)로 세척하고, 활성탄으로 처리하고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 고체를 EtOAc(500 mL)로 분말화하고, 고체를 수집하고, EtOAc(100 mL)로 세척하고, 50℃의 진공 오븐에서 건조시켜, 85 g(83 %)을 제공하였다.

[2137] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.45(s, 1H), 8.86(s, 1H), 8.22(d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.99(d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.55 - 7.29(m, 2H), 6.88(d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.18(q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.35(s, 3H), 1.26(t, J = 7.1 Hz, 3H).

[2138] 실시예 3: (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드(화합물 1)의 제조

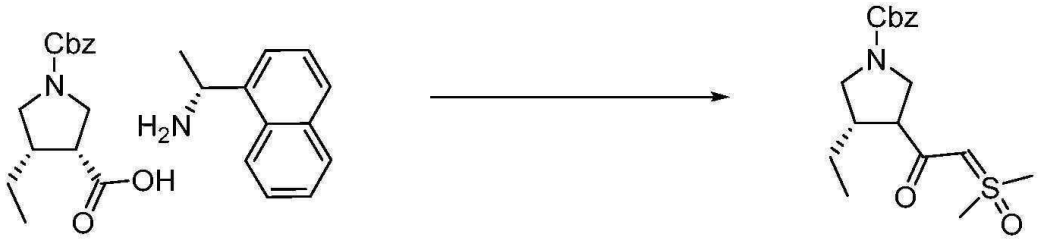
[2139] 화합물 1을 하기의 반응식에 따라 제조하였다:

[2140] 반응식 XV



[2141]

[2142] A. 단계 A: 디메틸술폭소늄 2-((3R,4S)-1-벤질옥시카보닐-4-에틸피롤리딘-3-일)-2-옥소-에틸라이드의 제조



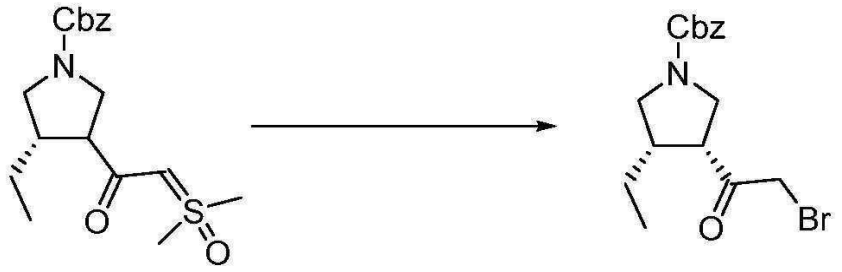
[2143]

[2144] (3R,4S)-1-((벤질옥시)카보닐)-4-에틸피롤리딘-3-카복실레이트, (R)-1-(나프탈렌-1-일)에탄아민 염(150 g, 334 mmol)을 MTBE(1.5 L)와 0.5 M H_3PO_4(750 mL) 사이에 분리하고, 30분 동안 교반하였다. 층을 분리한 후, 유기층을 0.25 H_3PO_4(750 mL) 및 포화 수성 NaCl(500 mL)로 세척하였다. 오일로 농축시킨 후, 유리 산을 THF(250 mL)에 넣고, 다음을 위해 저장하였다.

[2145] THF(400 mL) 중 CDI(81 g, 501 mmol)의 슬러리에 상기(93 g, 334 mmol)로부터의 (3R,4S)-1-(벤질옥시카보닐)-4-에틸피롤리딘-3-카복실산의 THF 용액을 30분에 걸쳐 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. THF(1 L) 중의 트리메틸술폭소늄 클로라이드(86 g, 668 mmol) 및 KOtBu(77 g, 685 mmol)의 현탁액을 2시간 동안 가열 환류시킨 다음, -5℃까지 냉각시켰다. 상기에서 제조한 (3S,4R)-벤질 3-에틸-4-(1H-이미다졸-1-카보닐)피롤리딘-1-카복실레이트 용액(109 g, 334 mmol)을, 내부 온도를 -1℃ 미만으로 유지하면서, 15분에 걸쳐 적가하였다. 첨가가 완료된 후, 용액을 5 % NaCl(1.2 L)로 켄칭시켰다. 층을 분리하고, 수성 층을 EtOAc(1 L)로 추출하였다. 조합된 유기층을 12% NaCl(600 mL)로 세척하고, 거의 건조될 때까지 농축시켰다. 미정제 황색 오일을 물(3 x 400 mL)로 처리하고, 매번 건조될 때까지 농축시켰으며, 이 공정 중에 고체가 형성되었다. 잔류물을 물(1.5 L)에 넣고, 70℃까지 가열하였다. 현탁액을 실온까지 냉각시켰다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 물(2 x 200 mL)로 세척하고, 진공 오븐에서 건조시켰다. 산물을 백색 고체로서 단리시켰다(96.1 g) (82%).

[2146] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO) δ 7.41 - 7.25(m, 5H), 5.11 - 4.93(m, 2H), 4.76(s, 1H), 3.54 - 3.23(m, 9H), 3.15(dd, *J* = 18.0, 9.6 Hz, 1H), 2.91 - 2.72(m, 1H), 2.26 - 2.02(m, 1H), 1.57 - 1.39(m, 1H), 1.20(tq, *J* = 14.1, 7.3 Hz, 1H), 0.88(td, *J* = 7.4, 2.7 Hz, 3H). MS(ESI+): 352.0 m/*e*(M+H).

[2147] B. 단계 B: (3R,4S)-벤질 3-(2-브로모아세틸)-4-에틸피롤리딘-1-카복실레이트의 제조

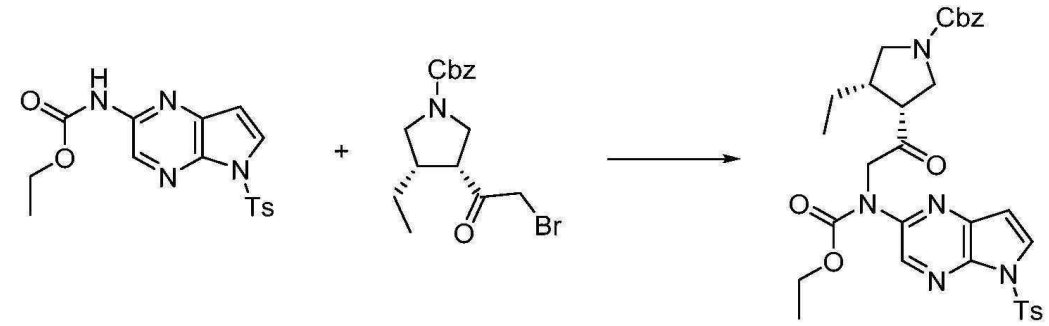


[2148]

[2149] 디메틸술폭소늄 2-((3R,4S)-1-벤질옥시카보닐-4-에틸피롤리딘-3-일)-2-옥소-에틸라이드(10.0 g, 28.5 mmol) 및 브롬화리튬(LiBr)(2.97 g, 34.1의 THF(100 mL) 용액에 p-톨루엔 술폰산 일 수화물(5.95 g, 31.3 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 40℃까지 가온하고, 밤새 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 EtOAc(100 mL)으로 희석시키고, 물(100 mL), 포화 수성 중탄산나트륨(100 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하였다. 유기층을 농축시키고, 정제 단계 없이 사용하였다.

[2150] ^{1}H NMR(400 MHz, CDCL3) δ 7.41 - 7.27(m, 5H), 5.22 - 5.03(m, 2H), 3.98 - 3.83(m, 2H), 3.76 - 3.65(m, 1H), 3.65 - 3.49(m, 3H), 3.46 - 3.27(m, 1H), 2.47 - 2.32(m, 1H), 1.48 - 1.21(m, 2H), 0.99 - 0.89(m, 3H). MS(ESI+): 353.9 m/*e*(M+H).

[2151] C. 단계 C: (3S,4R)-벤질 3-에틸-4-(2-((에톡시카보닐)(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)아미노)아세틸)피롤리딘-1-카복실레이트의 제조



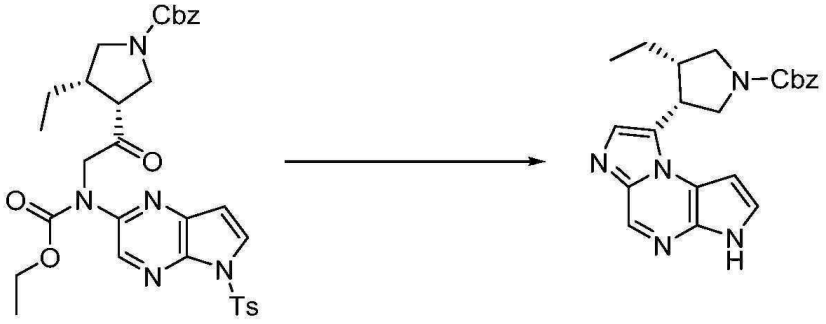
[2152]

[2153] 5℃까지 냉각된 에틸(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)카바메이트(8.25 g, 22.9 mmol)(실시예 2에 기재한 바와 같이 제조됨)의 DMA(40 mL) 현탁액에, LiOtBu(1.75 g, 21.9 mmol)의 N,N-디메틸아세트아미드(DMA)(20 mL) 용액을 첨가하였다. 생성된 용액을 30분 동안 교반하고, -10℃까지 냉각시켰다. 상기(대략 7.1 g, 19.9 mmol)로부터의 (3R,4S)-벤질 3-(2-브로모아세틸)-4-에틸피롤리딘-1-카복실레이트의 DMA(20mL) 용액을 30분에 걸쳐 첨가하고, -10℃에서 30분 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 HOAc(2.3 mL, 40 mmol)로 켄칭시키고, 25℃까지 가온시켰다. EtOH(40 mL)를 첨가하고, 혼합물에 요망되는 산물(500 mg)을 시딩하였다. 2시간 동안 추가로 교반한 후, EtOH(40 mL) 및 물(20 mL)의 혼합물을 8시간에 걸쳐 첨가하였다. 이어서, 산물을 수집하고, 에탄올(2 x 40 mL)로 세척하고, 건조시킴으로써, 10.7 g(88 중량% 순도, 12%의 출발 카바메이트 포함)을 제공하였다. 정제된 샘플을 EtOAc로부터 재결정화시킴으로써, 제조하였다.

[2154] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75(s, 1H), 8.20(dd, *J* = 9.0, 4.1 Hz, 1H), 8.06 - 7.86(m, 2H), 7.51 - 7.35(m, 2H), 7.33 - 7.23(m, 5H), 6.74(dd, *J* = 36.1, 4.1 Hz, 1H), 5.02(d, *J* = 4.1 Hz, 2H), 4.80(s, 2H), 4.14(qd, *J* = 7.1, 4.5 Hz, 2H), 3.64 - 3.34(m, 4H), 3.21 - 3.08(m, 1H), 2.46 - 2.34(m, 1H), 2.32(s, 3H), 1.41(d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 1.29 - 1.08(m, 4H), 0.86(td, *J* = 7.3, 4.8 Hz, 3H).

[2155] D. 단계 D: (3S,4R)-벤질 3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)피롤리딘-1-카복실레이트의

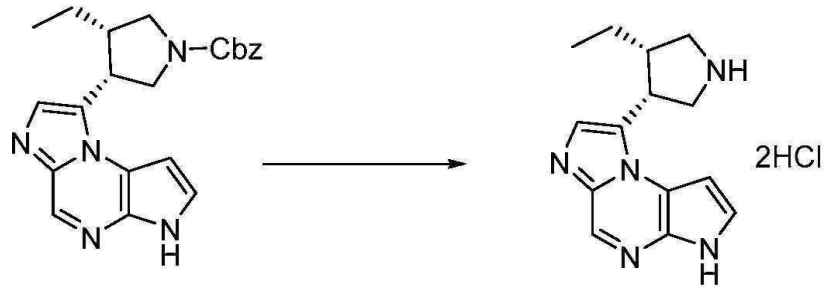
제조



[2156]

[2157] ACN(140 mL) 중 (3S,4R)-벤질 3-에틸-4-(2-(에톡시카보닐(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)아미노)아세틸)피롤리딘-1-카복실레이트 (27.0 g, 42.6 mmol)의 용액에 피리딘(9.3 mL, 115 mmol) 및 트리플루오로아세트산 무수물(24.1 mL, 170 mmol)을 충전하고, 혼합물을 75℃까지 가온시키고, 2시간 동안 교반하였다. 완료시, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 회전 증발기 상에서 농축시켰다. 잔류물을 2-메틸 테트라하이드로푸란(2-MeTHF)(200 mL)에 넣고, 20% NaOH 용액 (200 g)에 부어 넣고, 혼합물을 55℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료시, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 층을 분리시켰다. 유기층을 20% NaOH(100 g) 및 염수(100 g)로 세척하고, 용매를 EtOH로 교체하였다. EtOH 용액을 산물(15.2 g, 92%)에 대해 분석하고, 용액으로서 Cbz 제거 단계로 옮겼다.

[2158] E. 단계 E: 8-((3R,4S)-4-에틸피롤리딘-3-일)-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진 bis 염산염의 제조

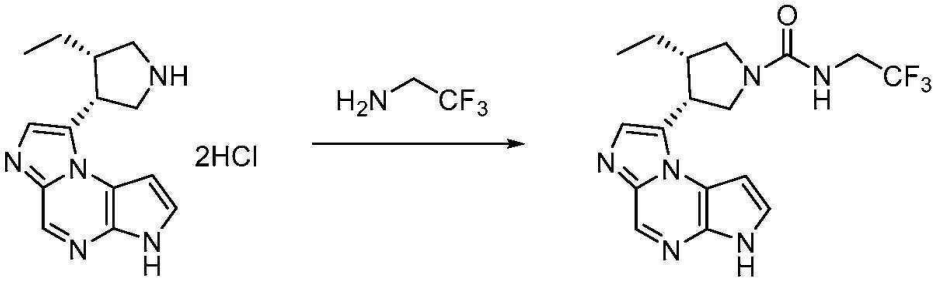


[2159]

[2160] EtOH(70 mL) 중 10% $Pd(OH)_2/C$(1 g) 및 (3S,4R)-벤질 3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)피롤리딘-1-카복실레이트(5.13 g, 13.2 mmol)의 혼합물을 20 psig의 수소 압력하에 혼합하였다. 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 아지테이션시켰다. 완료시, 반응물을 실온까지 냉각시키고, 짧은 플러그의 규조토를 통해 여과시켰다. 이 용액에 35% 수성 HCl(2.6 mL, 31.1 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 농축시켰다. 생성된 잔류물을 EtOH(17mL) 및 EtOAc(34 mL)에 현탁시키고, 1시간 동안 교반하였다. 결정질 고체를 수집하고, EtOAc/에탄올(2/1, 15 mL) 및 EtOAc(15 mL)로 세척하고, 진공 오븐에서 건조시킴으로써, 산물(3.63 g, 83 %)을 얻었다.

[2161] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.13(s, 1H), 10.32 - 9.91(m, 2H), 8.91(s, 1H), 8.60(s, 1H), 7.89(t, J = 3.3 Hz, 1H), 7.29(dd, J = 3.5, 1.9 Hz, 1H), 4.58(q, J = 7.4 Hz, 1H), 3.80 - 3.67(m, 1H), 3.67 - 3.55(m, 2H), 3.20 - 3.02(m, 1H), 2.75 - 2.59(m, 1H), 1.16 - 1.01(m, 1H), 1.01 - 0.87(m, 1H), 0.65(t, J = 7.3 Hz, 3H).

[2162] F1. 단계 F1: 화합물 1의 제조



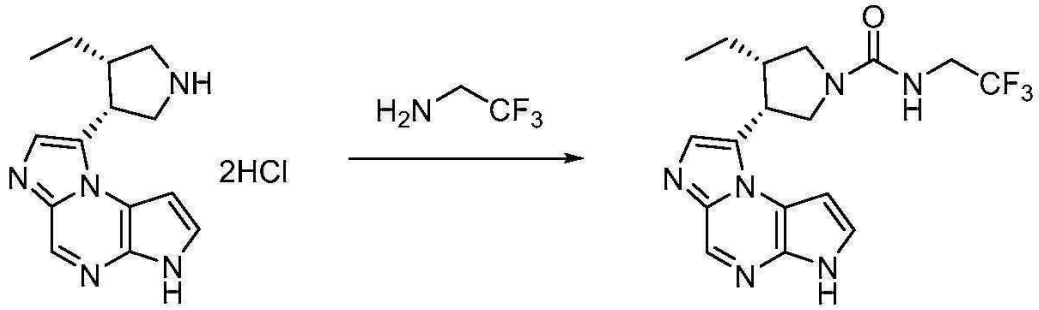
[2163]

[2164] CDI(8.7 g, 53.7 mmol)의 THF(60 mL) 슬러리에, 내부 온도를 30℃ 미만으로 유지하면서, 2,2,2-트리플루오로에틸 아민(4.52 mL, 57.5 mmol)을 20분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 용액을 1시간 동안 교반하였다.

[2165] THF(60 mL) 및 물(30 mL) 중 8-((3R,4S)-4-에틸피롤리딘-3-일)-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진 bis 염산염 (12.7 g, 38.7 mmol) 및 인산이수소칼륨(K_2HPO_4)(7.4 g, 42.6 mmol)의 2상 혼합물에 10% KOH를 첨가함으로써, pH를 9로 조정하였다. 상기로부터의 이미다졸라이드를 첨가하고, 1시간 동안 10% KOH를 일 분량씩 첨가함으로써, pH 9를 유지하면서, 생성된 혼합물을 25℃에서 혼합하였다. 완료시, 반응을 20% 수성 시트르산(50 mL)으로 켄칭시키고, 1시간 동안 교반하고, 산물을 EtOAc(2 x 50 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 15% 수성 KH_2PO_4(50 mL), 포화 수성 중탄산나트륨(50 mL) 및 염수 (25 mL)로 세척하였다. 산물 용액을 활성탄으로 처리하고, 증류에 의해 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc(70 mL) 중의 2% 물에 넣고, 시딩하고, 1시간 동안 교반하였다. 헵탄(35 mL)을 첨가하고, 1시간 동안 교반하고, 고체를 여과에 의해 수집하였다. 습식 케이크를 EtOAc/헵탄(2/1, 2 x 25 mL) 중 1% 물로 세척하고, 진공 오븐에서 건조시킴으로써, 요망되는 산물(12.8 g, 87%)을 생성시켰다.

[2166] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.24(s, 1H), 8.54(s, 1H), 7.47 - 7.35(m, 2H), 7.02 - 6.85(m, 2H), 4.31(q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.91 - 3.68(m, 4H), 3.65(dd, J = 10.2, 6.9 Hz, 1H), 3.23(dd, J = 10.3, 6.1 Hz, 1H), 2.59 - 2.48(m, 1H), 1.06(dtd, J = 14.7, 7.4, 4.7 Hz, 1H), 0.84 - 0.70(m, 1H), 0.60(t, J = 7.4 Hz, 3H).

[2167] F2. 단계 F2: 화합물 1의 대안적 제조

[2168] 

[2169] 단계 F1 절차 대신에, 단계 F2에 따라 화합물 1을 제조하였다.

[2170] 내부 온도를 30℃ 미만으로 유지하면서, CDI(67.1 g, 414 mmol)의 THF(500 mL) 슬러리에 2,2,2-트리플루오로에틸아민(34.6 mL, 441 mmol)을 20분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 용액을 1시간 동안 교반하였다.

[2171] THF(500 mL) 및 물(500 mL) 중의 8-((3R,4S)-4-에틸피롤리딘-3-일)-3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진 bis 염산염 (91.0 g, 276 mmol) 및 인산이수소칼륨(K_2HPO_4)(48.0 g, 276 mmol)의 2상 혼합물에 20% KOH를 첨가함으로써, pH를 9로 조정하였다. 상기로부터의 이미다졸라이드를 첨가하고, 20% KOH를 1시간 동안 일 분량씩 첨가함으로써, pH 9를 유지하면서, 생성된 혼합물을 25℃에서 혼합하였다. 완료시, 반응을 50% 수성 시트르산(200g)으로 켄칭시키고, 1시간 동안 교반하고, 산물을 2-MeTHF(2 x 500 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 50℃에서 30분 동안 20% KOH로 처리하고, 25℃까지 냉각시킨 후, 층을 분리하고, 유기층을 15% 수성 KH_2PO_4(2 x 500 mL) 및 염수(250 mL)로 세척하였다. 산물 용액을 활성탄으로 처리하였다.

[2172] G. (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드(화합물 1)의 결정화 및 단리의 대안적 공정

[2173] 실시 예 3의 단계 F2에서 50 g의 용해된 화합물 1을 함유하는 용액을 탄소 여과한 후, 용액을 증류 건조시켰다. 250 mL의 EtOAc의 2개의 연속 분량을 첨가하고, 대략 100 mL로 증류시킴으로써, 용액의 수분 함량을 1% w/w 미만이 되도록 하였다(전기량 칼 피셔 적정(coulometric Karl Fischer titration)에 의해 결정된 바와 같음). 이 용액을, 25% w/w EtOH 200 프루프(75 g) 및 EtOAc (500 g의 용액을 제공함)를 첨가함으로써, 총 중량으로 조정하였다. 그런 다음, 이 용액을 20 μm 테플론 광택 필터로 처리하여, 반응 후 처리로부터 잔류 염을 제거하였다. 여과 후, 용액을 대략 100 mL로 다시 증류한 후, 250 mL의 EtOAc의 2개의 연속 분량을 첨가하여, 각각 최소 용적이 될 때까지 증류하였다(최종 증류 후, 0.05% w/w 이하의 물의 수분 함량 및 1% w/w 이하의 EtOH을 달성함). 최종 용액을 대략 250 mL로 조정하고, 샘플을 HPLC로 분석하여, 화합물 1의 농도를 분석하였다(18% w/w 이상의 화합물 1의 목표 농도를 가짐).

[2174] 결정화

[2175] 증류 산물 용액(250 g의 총 용액)을 총 용적의 15%(37.5 g) 및 85%(212.5 g)의 2개의 분량으로 분리하였다. 15% 분량을 결정화 베슬(crystallization vessel)에 첨가하고, EtOAc(353 g) 및 물(3.95 g)의 미리 혼합된 용액으로 희석하여, 대략 1.9% w/w의 화합물 1 및 1% w/w의 물의 최종 용액을 달성하였다. 이 용액을 IKA 습식 밀링기(중-미세-미세 회전자-고정자 구성)를 통해 펌프에 의해 결정화 베슬로부터 재순환시키고, 결정화 베슬의 상부로 복귀시켰다. 습식 밀링기를 9 m/초의 회전자 선단 속도로 설정하고, 결정화 용액에 화합물 1의 요망되는 결정 형태인 유리염기 수화물 C형을 시딩하였다. 이 결정 슬러리를 습식 밀링기 설정을 통해, 결정화 용액을 최소 10회전시키는 재순환율로 2시간 이상 동안 연속적으로 습식 밀링되도록 하였다. 완료시, 습식 밀링 선단 속도를 4 m/초로 감소시키고, 화합물 1 산물 용액의 나머지 85%를 4시간 이상 동안 서서히 결정화 베슬에 첨가하였다. 전체 산물 용액을 첨가한 후, 반용매인 n-헵탄을 4시간 이상 동안 서서히 첨가하여, 최종 결정화 액에서 대략 30% w/w(260 g)의 n-헵탄을 달성하였다(4 m/초의 습식 밀링 선단 속도를 유지함). 완료시, 습식 밀링을 중단하고, 결정 슬러리 내용물을 결정화 베슬 내로 재순환시키고, 결정 슬러리를 1시간 이상 동안 혼합시켰다.

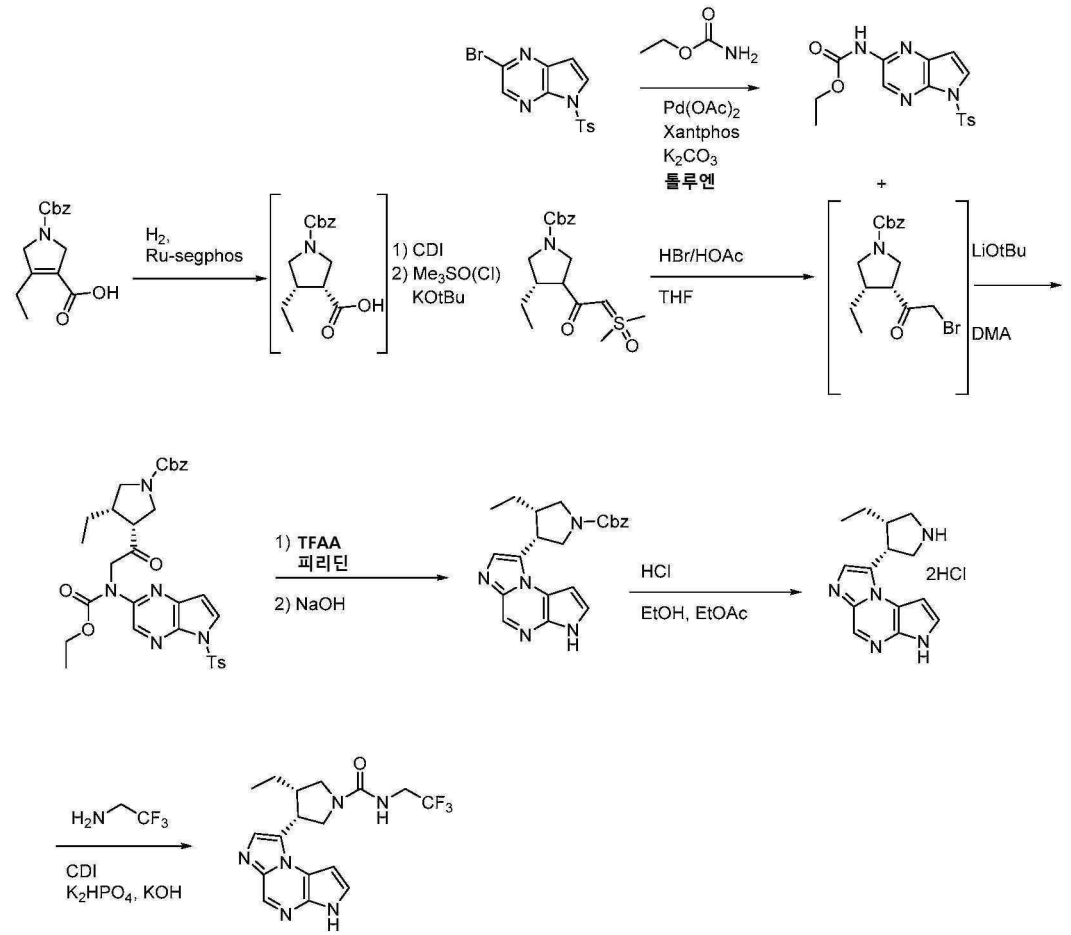
[2176] 단리 및 건조

[2177] 결정 슬러리를 저압(대략 10 psig의 질소)으로 여과하면서, 모액을 수집하고, 생성된 결정 케이크가 완전히 탈액(deliquoring)될 때까지 지속하였다. 세척액(69.4% w/w EtOAc, 30% w/w n-헵탄 및 0.4% w/w 물; 총 250 mL의 5배 용적 세척)을 습식 케이크에 2개의 분량씩 적용하고, 각각의 분량 후, 케이크를 완전히 탈액시켰다. 습식 케이크를 3시간 이상 동안 질소 스트림으로 퍼징시킨 후, 55℃ 이하의 50℃의 목표 온도로 서서히 가열하고(약 10℃/시간), 12시간 이상 동안 건조시켰다. 12시간 후, 샘플을 취하여, 샘플을 기체 크로마토그래피에 의해 잔여 에틸 아세테이트에 대해 분석하고, 칼 피셔 적정에 의해 수분 함량에 대해 분석하였다. 최종 건조 산물을 산물 동일성, 불순물 프로파일, 수분 함량 및 화합물 1의 효능에 대해 추가로 분석하였다.

[2178] 실시예 4: (3S,4R)-3-에틸-4-(3H-이미다조[1,2-a]피롤로[2,3-e]피라진-8-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-1-카복사미드(화합물 1)의 제조를 위한 대안적 공정

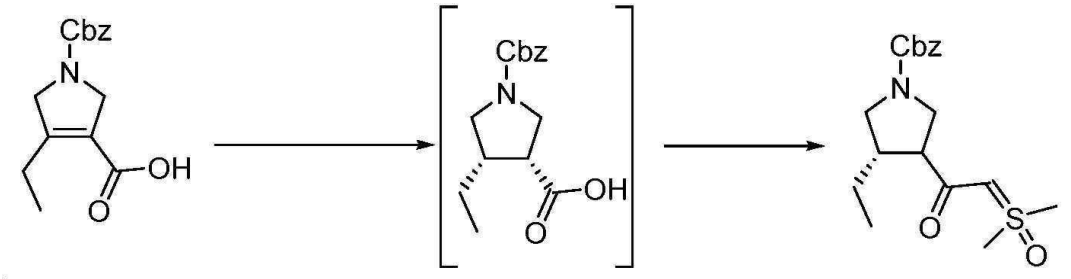
[2179] 이 실시예에서, 특정 후처리 단계 및 염의 단리를 제거하고, 브로모메틸 케톤의 순도를 향상시키기 위해, 실시예 3 공정의 단계 A 내지 C를 변형시켰다. 구체적으로, 하기의 반응식에 따라 화합물 1을 제조하였다:

[2180] 반응식 XVI



[2181]

[2182] A. 단계 A: 디메틸술폭소늄 2-((3R,4S)-1-벤질옥시카보닐-4-에틸피롤리딘-3-일)-2-옥소-에틸라이드의 제조



[2183]

[2184] 1-((벤질옥시)카보닐)-4-에틸-2,5-디하이드로-1H-피롤-3-카복실산(실시예 1에 기재된 바와 같이 제조됨)(10 g, 36.3 mmol) 및 $Ru(OAc)_2$-Segphos(0.030 g, 0.036 mmol)를 300 mL의 교반 SS Parr 반응기에 충전하고, 조절된 대기 글로브 박스로 옮겼다. MeOH(60 mL) 중 TEA(5.82 mL, 41.8 mmol)의 용액을 첨가한 후, 반응기를 닫고, 글러브 박스로부터 제거하였다. 반응기를 반응기 스테이션에 배치하고, 우선 비활성 기체로 퍼징한 다음, 수소(200 psig)로 가압하였다. 혼합물을 아지테이션시키고, 80℃에서 4시간 동안 가열하였다. 반응을 HPLC에 의해 전환에 대해 모니터링하였다.

[2185] 촉매를 제거하기 위해 반응 혼합물을 규조토/폴리에틸렌 유리 디스크(Chemglass 파트# OP-6603-12)가 구비된 폴리프로필렌 필터 깔대기를 통해 여과하고, MeOH(10 mL)을 세정액으로 사용하였다. 얻어진 조합 여액은 밝은 호박색 용액이었다.

[2186] 단계 1로부터의 조합 여액을 진공하에 대략 20 mL로 농축시켰다. 농축액을 THF(10g)로 희석시키고, 진공에서 대략 20mL로 농축시켰다. 이를 4번 더 반복하였다. 그런 다음, 농축액을 THF(40 mL)로 희석시켰다. 이 용액에 30분에 걸쳐 CDI(8.62 g, 53.2 mmol)를 일 분량씩 첨가하였다. 반응을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을

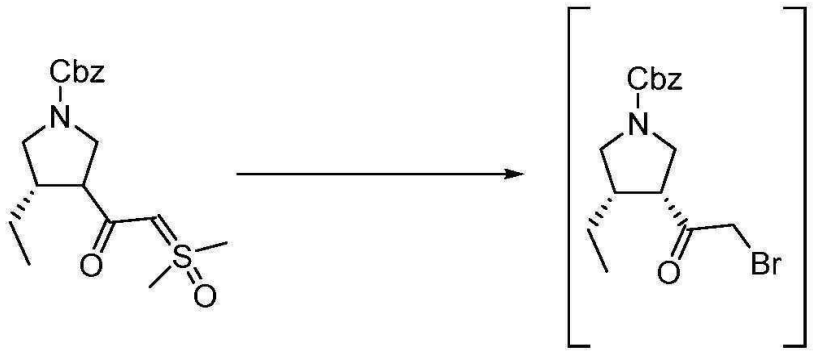
HPLC(MeOH 및 DBU에 의한 유도체화)에 의해 전환에 대해 모니터링하였다.

[2187] THF(70 mL) 중 트리메틸술폭소늄 클로라이드(9.29 g, 72.2 mmol) 및 KOtBu(7.18 g, 64.0 mmol)의 현탁액을 45℃에서 1시간 동안 가열한 후, -5℃까지 냉각시켰다. 내부 온도를 -1℃ 미만으로 유지하면서, (3S,4R)-벤질 3-에틸-4-(1H-이미다졸-1-카보닐)피롤리딘-1-카복실레이트 용액(상기 제조)을 1시간에 걸쳐 적가하였다. 첨가가 완료된 후, 반응을 -5℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 HPLC에 의해 전환에 대해 모니터링하였다.

[2188] 슬러리를 0℃까지 조정하고, 물(16 mL)로 켄칭시켰다. 이어서, 혼합물을 진공하에 대략 170 mL로 농축시켰다. 농축액을 물(22 mL)로 희석시키고, 진공하에 대략 170 mL로 농축시켰다. 이를 5번 더 반복하였다. 최종 농축에 의해, 내부 온도는 대략 45℃였다. 용액을 6시간에 걸쳐 5℃까지 감소시켰다. 그 공정 중에 산물이 침전되었다. 슬러리를 5℃에서 1시간 동안 유지시킨 다음, 산물을 진공 여과에 의해 수집하였다. 고체를 물(100 mL)로 세척하고, 진공 오븐에서 45℃에서 24시간 동안 건조시켰다. 디메틸술폭소늄 2-((3R,4S)-1-벤질옥시카보닐-4-에틸피롤리딘-3-일)-2-옥소-에틸라이드(9.62 g, 27.4 mmol)를 77% 수율로 단리하였다.

[2189] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO) δ 7.41 - 7.25(m, 5H), 5.11 - 4.93(m, 2H), 4.76(s, 1H), 3.54 - 3.23(m, 9H), 3.15(dd, *J* = 18.0, 9.6 Hz, 1H), 2.91 - 2.72(m, 1H), 2.26 - 2.02(m, 1H), 1.57 - 1.39(m, 1H), 1.20(tq, *J* = 14.1, 7.3 Hz, 1H), 0.88(td, *J* = 7.4, 2.7 Hz, 3H). MS(ESI+): 352.0 m/*e*(M+H).

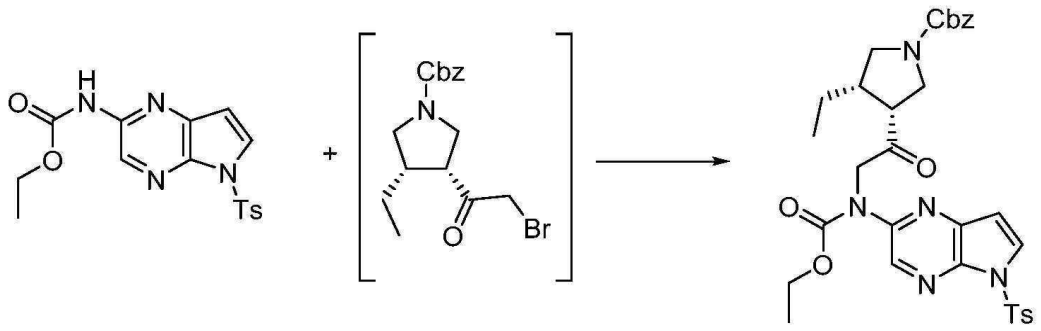
[2190] B. 단계 B: (3R,4S)-벤질 3-(2-브로모아세틸)-4-에틸피롤리딘-1-카복실레이트의 제조



[2191]

[2192] AcOH(8.37 g, 34.1 mmol, 1.2 당량) 중 디메틸술폭소늄 2-((3R,4S)-1-벤질옥시카보닐-4-에틸피롤리딘-3-일)-2-옥소-에틸라이드(10.0 g, 28.5 mmol, 1.0 당량), THF(100 mL) 및 33% HBr을 순차적으로 충전하고, 40℃까지 가열하였다. 반응 혼합물을 5시간 동안 아지테이션시키고, 20℃까지 냉각시킨 후, 진공하에 대략 65 mL로 증류시켰다. EtOAc(20 mL) 및 헵탄(50 mL)을 충전하고, 반응 혼합물을 물(5 x 50 mL)로 세척하였다. 유기층을 진공하에 농축시키고, EtOAc(2 x 50 mL)로 처리하고, 매번 건조될 때까지 농축시켰다. 이어서, N,N-디메틸아세트아미드(20 mL)를 충전하여, 30.8 g의 (3R,4S)-벤질 3-(2-브로모아세틸)-4-에틸피롤리딘-1-카복실레이트의 24.0 중량/중량% 용액(73% 수율)을 제공하였다. 용액을 다음 단계로 진행시켰다.

[2193] C. 단계 C: (3S,4R)-벤질 3-에틸-4-(2-((에톡시카보닐)(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)아미노)아세틸)피롤리딘-1-카복실레이트의 제조



[2194]

[2195] 0℃의 에틸 5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일카바메이트(5.0 g, 13.9 mmol, 1.0 당량) 및 N,N-디메틸아세트아미드(20 mL)의 현탁액에 LiOtBu(1.3 g, 16.0 mmol, 1.15 당량) 및 N,N-디메틸아세트아미드(10 mL)의 용액을 30분에 걸쳐 충전하였다. 30분 동안 아지테이션시킨 후, 반응 혼합물을 -10℃까지 냉각시켰다. 상기 단계 B로부

터의 일 분량의 브로모메틸 케톤 용액(23.6 g, DMA 중 24 중량/중량%, 16.0 mmol, 1.15 당량)을 1시간에 걸쳐 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 -10℃에서 30분 동안 아지테이션시키고, 아세트산(0.4 mL, 6.9 mmol, 0.5 당량)으로 켄칭시키고, 20℃까지 가온시켰다. 이어서, EtOH(40 mL)을 충전한 후, 시드(seed)(25 mg)를 충전하였다. 생성된 슬러리를 20℃에서 1시간 동안 숙성시키고, 1시간에 걸쳐 50℃까지 가열하고, 3시간에 걸쳐 20℃까지 냉각시켰다. 가열 사이클을 총 5회 수행하였다. 가열 사이클이 완료된 후, 물(10 mL)을 50℃에서 2시간에 걸쳐 충전하고, 슬러리를 3시간에 걸쳐 20℃까지 냉각시켰다. 슬러리를 20℃에서 2시간 동안 숙성시키고, 여과한 후, EtOH(2 x 25 mL)로 세척하였다. 단리된 고체를 45℃에서 진공 건조시킴으로써, 7.4 g의 (3S,4R)-벤질 3-에틸-4-(2-((에톡시카보닐)(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)아미노)아세틸)피롤리딘-1-카복실레이트를 84% 수율(99.6% 순도)로 제공하였다.

[2196] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75(s, 1H), 8.20(dd, J = 9.0, 4.1 Hz, 1H), 8.06 - 7.86(m, 2H), 7.51 - 7.35(m, 2H), 7.33 - 7.23(m, 5H), 6.74(dd, J = 36.1, 4.1 Hz, 1H), 5.02(d, J = 4.1 Hz, 2H), 4.80(s, 2H), 4.14(qd, J = 7.1, 4.5 Hz, 2H), 3.64 - 3.34(m, 4H), 3.21 - 3.08(m, 1H), 2.46 - 2.34(m, 1H), 2.32(s, 3H), 1.41(d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.29 - 1.08(m, 4H), 0.86(td, J = 7.3, 4.8 Hz, 3H).

[2197] 화합물 1을 (3S,4R)-벤질 3-에틸-4-(2-((에톡시카보닐)(5-토실-5H-피롤로[2,3-b]피라진-2-일)아미노)아세틸)피롤리딘-1-카복실레이트로부터 실시예 3의 단계 D 내지 F에 기재된 절차에 따라 제조할 수 있으며, 화합물 1을 실시예 3G에 기재된 절차에 따라 단리하고, 결정화할 수 있다.

[2198] 실시예 5: 비정질 유리염기의 제조

[2199] A. 방법 A: 물로부터의 침전

[2200] 화합물 1(대략 300 g)을 물(10 L)에 용해시키고, 50% 수산화나트륨(160 g)을 2시간에 걸쳐 적가하여, pH를 12 초과로 조정하였다. 즉시 고체가 형성되었다. 고체를 여과하고, 물 500 mL 분취량으로 2회 세척한 다음, 진공 오븐에서 건조시켰다. 주위 온도에서 단시간 동안 고체를 평형화시킨 후, 특성화하였다. 화합물 1의 비정질 유리염기로의 전환을 PXRD 분석에 의해 확인하였다.

[2201] B. 방법 B: 유리염기 수화물 B형의 탈수

[2202] 화합물 1의 유리염기 수화물 B형(하기 실시예 5, 방법 C에 기재된 바와 같이, 대기압 이하의 온도에서 에탄올/물로부터 결정화됨)의 샘플을 40℃의 진공 오븐에 밤새 배치하였다. 진공 오븐으로부터 제거된 고체를 23℃에서 단시간 동안 평형화시킨 후, 특성화하였다. 화합물 1의 비정질 유리염기로의 전환을 PXRD 분석에 의해 확인하였다.

[2203] 실시예 6: 유리염기 용매화물 A형 및 유리염기 수화물 B형의 제조

[2204] A. 방법 A: 유리염기 용매화물 A형(이소프로필 아세테이트/물 용매화물)

[2205] 화합물 1의 비정질 유리염기의 샘플(25 mg)을 바이알에 첨가한 후, 이소프로필 아세테이트(125 μL) 및 물(10 μL)을 첨가하였다. 모든 고체가 주위 온도에서 용해되었다. 용액을 -16℃에서 4일 동안 냉동고에 배치하였다. 액체를 따라 내고, 결정화된 고체를 단리하였다. 단리된 결정을 여전히 습식 상태에서 PXRD로 분석하였다. 화합물 1의 유리염기 용매화물 A형(이소프로필 아세테이트/물 용매화물)으로의 전환을 PXRD 분석에 의해 확인하였다.

[2206] B. 방법 B: 메탄올/물로부터의 유리염기 수화물 B형

[2207] 화합물 1의 비정질 유리염기의 샘플(164 mg) 및 MeOH(621 mg)을 바이알에 첨가하였다. 고체가 용해될 때까지 성분을 주위 온도에서 혼합하였다. 물(대략 680 μL)을 바이알에 첨가하고, 바이알을 대략 -3℃의 얼음/염화나트륨 조에 배치하였다. 유리염기 수화물 B형을 포함하는 결정 시드(crystal seed)를 바이알에 첨가하고, 바이알을 -16℃의 냉동고에 배치하였다. 샘플을 결정화된 현탁액으로부터 뽑아내고, 고체를 PXRD 및 TGA-MS로 즉시 분석하였다. 화합물 1의 유리염기 수화물 B형으로의 전환을 PXRD 및 TGA-MS 분석에 의해 확인하였다.

[2208] C. 방법 C: 에탄올/물로부터의 유리염기 수화물 B형

[2209] 화합물 1의 비정질 유리염기의 샘플(4.2 g)을 자켓식 반응기에서 EtOH(15.3g)에 용해시켰다. 물(23.3g)을 반응기에 서서히 첨가하였다. 반응기 용액을 대략 2℃까지 냉각시켰다. 유리염기 수화물 B형을 포함하는 소량의 분량의 시드 용액을 반응기에 충전하였다. 현탁액을 대략 2℃에서 3시간 동안 혼합하고, 대략 2℃의 온도에서 현

탁액을 유지하면서, 물(36 g)을 수 시간에 걸쳐 소량의 분취량씩 반응기에 충전하였다. 결정화된 현탁액을 대략 2℃에서 혼합하고, 고체를 여과를 통해 분리하였다. 화합물 1의 유리염기 수화물 B형으로의 전환을 PXRD 분석에 의해 확인하였다.

[2210] * * *

[2211] 유리염기 용매화물 A형 및 유리염기 수화물 B형은 용액으로부터 용이하게 결정화되지 않는다. 일반적으로 용액으로부터 유리염기 용매화물 A형 및 유리염기 수화물 B형을 결정화하기 위해서는 주위 온도 이하와 충분한 수분 활성도가 필요하다.

[2212] 결정질 유리염기 수화물 및 용매화물을 1차 핵 생성(시딩하지 않음)을 통하거나, 시딩을 통해 여러 용매 시스템으로부터 단리하였다. 이소프로필 아세테이트/물(상기 방법 A에 기재된 바와 같음)로부터의 결정화에 추가하여, 결정질 유리염기 수화물 또는 용매화물을 또한, 예를 들어 n-부틸아민/물 및 에탄올/물 용매 시스템으로부터의 1차 핵 형성(시딩하지 않음)을 통해 단리하였다. 메탄올/물(상기 방법 B에 기재된 바와 같음) 및 에탄올/물(상기 방법 C에 기재된 바와 같음)로부터의 결정화에 추가하여, 결정질 유리염기 수화물 또는 용매화물을 또한, 예를 들어 아세톤/물; 아세토니트릴/물; 에틸 포르메이트/물; 메틸 아세테이트/물; 에틸 아세테이트/물; 메틸 에틸 케톤/물; 메틸 이소부틸 케톤/물, 메틸 이소부틸 케톤/메틸 3급-부틸 에테르/물; 및 이소프로필 아세테이트/메틸 3급-부틸 에테르/물 용매 시스템으로부터 시딩을 통해 단리하였다. 상기 방법 A에서 제조된 유리염기 용매화물 A형(이소프로필 아세테이트/물 용매화물), 상기 방법 B 및 C에서 제조된 유리염기 수화물 B형 및 제조된 다른 이러한 결정질 유리염기 용매화물 또는 수화물은 등구조이며, 유사한 PXRD 패턴을 나타낸다. 주목할 만하게는, 이러한 결정질 유리염기 용매화물 및 수화물은 유리염기 수화물 C형(반수화물)과 구별되고, 그와 상이한 PXRD 패턴을 나타내며, 이는 아래에서 기재된다.

[2213] 제조된 유리염기 용매화물 A형 및 유리염기 수화물 B형은 주위 조건에서 단리 후에 안정하지 않았고, 비정질 유리염기로 쉽게 탈수되었다.

[2214] 실시예 7: 유리염기 수화물 C형의 제조

[2215] A. 방법 A: 에탄올/물로부터의 유리염기 수화물 C형

[2216] 화합물 1의 비정질 유리염기의 샘플(2 g)을 교반 막대가 장착된 500 mL 비커에 옮겼다. EtOH(50 g)을 비커에 첨가하고, 모든 고체가 용해될 때까지 교반하였다. 용액을 분산 장치가 장착된 250 mL 자켓식 플라스크로 옮겼다. 용액을 6℃까지 냉각시켰다. 물(150 g)을 용액에 첨가하고, 용액을 분산 장치를 사용하여, 2시간 동안 높은 전단을 적용하였다. 고체 형성이 관찰된 후, 추가의 양의 물(50 g)을 생성된 현탁액에 첨가하였다. 현탁액을 주위 온도에서 밤새 유지하였다. 다음날, 고체를 단리하고, 검사하였다. 화합물 1 유리염기 수화물 C형으로의 전환을 PXRD 분석에 의해 확인하였다.

[2217] B. 방법 B: 에틸 아세테이트/헵탄/물로부터의 유리염기 수화물 C형

[2218] 11.1 g의 화합물 1에 대해 분석되는 미정제 반응 혼합물을 EtOAc(70 g) 중 2% 물에 넣고, 유리염기 수화물 C형(100mg)을 시딩하였다. 현탁액을 밤새 교반하고, 헵탄(70 g)을 첨가하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 물 포화 EtOAc/헵탄(1/1, 100 mL)으로 세척하고, 50℃에서 진공하에 건조시켰다. 화합물 1 유리염기 수화물 C형으로의 전환을 PXRD 분석에 의해 확인하였다.

[2219] * * *

[2220] 유리염기 용매화물 A형 및 유리염기 수화물 B형에 의해 관찰된 바와 같이, 유리염기 수화물 C형은 또한 용액으로부터 쉽게 결정화되지 않는다.

[2221] 실시예 8: 타르타르산염 수화물의 제조

[2222] 화합물 1 타르타르산염 4수화물("타르타르산염 수화물")의 3가지 제조 방법이 하기에 기재되어 있다. 방법 A는 타르타르산염 4수화물을 제조하기 위해 사용되는 초기 절차를 기재한다. 방법 B는 타르타르산염 4수화물을 더 큰 규모로 제조하기 위해 사용되는 변형된 절차를 기재한다. 방법 C는 타르타르산염 4수화물을 제조하기 위해 사용되는 추가로 변형된 절차를 기재한다. 방법 B의 절차에 비해, 방법 C의 변형된 절차는, 잠재적으로 제조 가능성 및 후속 처리에 영향을 미칠 수 있는 잠재적 문제점인 필터 케이크의 응고를 감소시킨다.

[2223] A. 방법 A

[2224] 화합물 1의 비정질 유리염기의 샘플(28.2 mg)을 앰버 바이알에 옮겼다. 물(200 μL) 및 L-타르타르산(34.5 mg(대략 3 당량))을 바이알에 첨가하였다. 모든 고체가 용해될 때까지 현탁액을 주위 조건하에서 와류시켰다. 바이알 내의 용액을 0℃에서 자석 교반하였다. 다음날, 고체를 용액으로부터 단리하고, 단시간 동안 주위 온도에 방치한 후, 특성화하였다. 화합물 1 타르타르산염 수화물(4수화물)로의 전환을 PXRD 분석에 의해 확인하였다.

[2225] B. 방법 B

[2226] 자켓식 반응기에 화합물 1(4.6 g)을 첨가한 다음, 이소프로판올(6.5 mL) 및 IPAc(7.8 mL)을 첨가하였다. 고체가 용해될 때까지 슬러리를 주위 조건에서 혼합하였다. 별도의 바이알에 L-타르타르산(1.96 g)을 탈 이온수(3.92 mL)에 용해시켰다. L-타르타르산 용액을 반응기에 첨가한 다음, 타르타르산염 4수화물 시드 결정(28 mg)을 첨가하였다. 현탁액을 주위 조건하에서 30분 동안 혼합하였다. IPAc(71 mL)을 2시간에 걸쳐 소량의 분취량씩 첨가하였다. 결정화된 현탁액을 5℃까지 냉각시키고, 5℃에서 밤새 평형화시켰다. 현탁액을 필터 상으로 배출시키고, 필터 케이크를 20 mL의 물 포화 IPAc으로 세정하였다. 여과된 고체를 2일 동안 공기 건조시켰다. 화합물 1 타르타르산염 수화물(4수화물)로의 전환을 PXRD 분석에 의해 확인하였다.

[2227] C. 방법 C

[2228] 결정화: 화합물 1(104 g)을 이소프로판올(222.7 g) 및 IPAc(375.8 g)과 함께 플라스크에 첨가하였다. 고체가 용해될 때까지 성분을 주위 조건하에서 혼합하였다. 별도의 플라스크에 L-타르타르산(61.6 g)을 물(98.3 g)에 용해시켰다. 2개의 플라스크의 내용물을 자켓식 반응기에 첨가하였다. 타르타르산염 4수화물 시드 결정(1.55 g)을 반응기 용액에 첨가하였다. 생성된 현탁액을 주위 조건하에서 밤새 혼합하였다. IPAc(2542 g)를 8시간에 걸쳐 반응기 현탁액에 충전하였다.

[2229] 여과, 세척 및 건조: 결정화된 타르타르산염 현탁액의 대략 절반을 자켓식 아지테이션 필터 건조기에 충전하였다. 현탁액을 필터 건조기 내에서 대략 11℃까지 냉각시켰다. 습식 케이크가 얻어질 때까지 현탁액을 정압을 사용하여 여과하였다. 물 포화 IPAc(438 g)을 필터 건조기에 충전하고, 현탁액을 대략 11℃에서 밤새 혼합하였다. 습식 케이크가 얻어질 때까지 현탁액을 정압을 사용하여 여과하였다. 물 포화 MTBE(110 g)를 필터 건조기에 충전하였다. 10분 후, 습식 케이크가 얻어질 때까지 현탁액을 정압을 사용하여 여과하였다. 물 포화 MTBE(261 g)를 필터 건조기에 충전하고, 현탁액을 대략 11℃에서 3.5시간 동안 혼합하였다. 습식 케이크가 얻어질 때까지 정압을 사용하여 아지테이션하면서 현탁액을 여과하였다. 습식 케이크를 가습된 질소 및 정압하에 대략 11℃의 온도에서 일정한 아지테이션 하에 2일 동안 건조시켰다. 화합물 1 타르타르산염 수화물(4수화물)로의 전환을 PXRD 분석에 의해 확인하였다.

[2230] 실시예 9: 염산염 용매화물 AA형의 제조

[2231] 초기 제조: 화합물 1의 비정질 유리염기의 샘플(23.8 mg), EtOAc(200 μL) 및 농축 HCl(5 μL)을 바이알에 첨가하였다. 점성 용액을 50℃의 뜨거운 플레이트 상에서 가온시켰다. MeOH(20 μL)을 용액에 첨가하고, 지속적으로 교반하였다. EtOH(10 μL)를 첨가하고, 50℃에서 지속적으로 교반하였다. 생성된 용액은 2상이었다. 바이알을 자석 교반기로 지속적으로 혼합하면서 0℃의 조에 배치하였다. 대략 1.5시간 후에 백색 고체가 얻어졌다.

[2232] 더 큰 규모의 제조: 특성화를 위해 추가의 고체를 생성하기 위해 전술된 절차를 더 큰 규모로 반복하였다. 화합물 1의 비정질 유리염기의 샘플(50.3 mg), EtOAc(500 μL) 및 농축 HCl(11 μL)을 바이알에 첨가하였다. 용액을 뜨거운 플레이트 상에서 가온하였으며, 전술된 공정에서 관찰된 것과 동일한 점도의 상을 얻었다. EtOH(40 μL)를 용액에 첨가하고, 지속적으로 교반하였다. MeOH(40 μL)을 첨가하고, 바이알을 자석 교반기로 지속적으로 혼합하면서, 0℃의 조에 배치하였다. 용액이 냉각되면, 초기 제조물로부터 한 방울의 시드 슬러리를 첨가하였다. 현탁액을 냉각 조에서 30분 동안 혼합하였다. 바이알을 -16℃의 냉동고에 밤새 배치하였다. 바이알 내의 고체를 진공 여과를 통해 단리하였다. 여과된 고체를 단시간 동안 평형화시킨 후, 특성화하였다. 화합물 1 염산염 (염산염 용매화물 AA형)으로의 전환을 PXRD 분석에 의해 확인하였다.

[2233] 실시예 10: 염산염 용매화물 BB형의 제조

[2234] 화합물 1의 비정질 유리염기의 샘플(76 mg) 및 THF(대략 228 μL)를 바이알에 첨가하였다. 맑은 용액이 얻어질 때까지 슬러리를 초음파 처리하였다. 농축 HCl(12 μL)을 맑은 용액에 첨가하였다. 일부 침전이 즉시 발생하였다. 바이알을 -16℃의 냉동고에 4시간 동안 배치하였다. 더 많은 침전이 발생하였다. 며칠 후에 고체를 바이알로부터 단리하고, 주위 온도에서 단시간 동안 평형화시킨 후, 특성화하였다. 화합물 1 염산염(염산염 용매화물 BB형)으로의 전환을 PXRD 분석에 의해 확인하였다.

[2235] 실시예 11: 염산염 용매화물 CC형의 제조

[2236] 화합물 1의 비정질 유리염기의 샘플(50 mg)을 0.2 mL의 50/50 v/v EtOAc/EtOH에 용해시켰다. 농축 HCl(40 μL) 및 0.8 mL의 50/50 v/v EtOAc/EtOH을 용액에 첨가하였다. EtOAc을 기체 상을 통해 산물 용액으로 서서히 확산시켰다(즉, 증기 확산 절차). 대략 3주 후에 고체가 얻어졌다. 고체를 원심분리 여과를 통해 단리하고, 단시간 동안 평형화시킨 후, 특성화하였다. 화합물 1 염산염 (염산염 용매화물 CC형)으로의 전환을 PXRD 분석에 의해 확인하였다.

[2237] 실시예 12: L-말레산염 AAA형의 제조

[2238] 화합물 1(78.5 mg), L-말레산(32 mg) 및 물 포화 메틸 이소부틸 케톤(630 μL)을 바이알에 첨가하였다. 용매 첨가 후, 즉시 두꺼운 슬러리가 형성되었다. 추가의 메틸 이소부틸 케톤을 첨가하고, 현탁액을 3일에 걸쳐 혼합하였다. 단리된 습식 고체를 단시간 동안 평형화시킨 후, 특성화하였다. 화합물 1 L-말레산염 AAA형으로의 전환을 PXRD 분석에 의해 확인하였다.

[2239] 실시예 13: L-말레산염 BBB형의 제조

[2240] L-말레산염 BBB형은 진공하에 L-말레산염 AAA형을 건조시킴으로써 얻을 수 있다. L-말레산염 BBB형은 또한 후술되는 바와 같이 얻을 수 있다.

[2241] 화합물 1(500 mg), L-말레산(150 mg) 및 물 포화 메틸 이소부틸 케톤(4 mL)을 바이알에 첨가하였다. 바이알의 내용물을 밤새 혼합하였다. 대략 10 mg의 L-말레산염 BBB형 결정 시드를 바이알에 첨가하였다. 추가의 2 mL의 물 포화 메틸 이소부틸 케톤을 바이알에 첨가하였다. 결정화 후 고체를 단리하고, 50℃/75% 상대 습도에서 건조시켰다. 화합물 1 L-말레산염 BBB형으로의 전환을 PXRD 분석에 의해 확인하였다.

[2242] 실시예 14: 유리염기 무수물 D형의 제조

[2243] 화합물 1의 비정질 유리염기의 샘플을 19.6%(w/w)의 농도로 물-무함유 EtOAc에 용해시켰다. 대략 1 mL를 포함하는 분취량을 자석 교반기가 장착된 4 mL 바이알에 옮겼다. 바이알을 파라필름(parafilm)으로 밀봉하고, 약 8주 동안 약 23℃에서 자석 교반 플레이트에서 400 rpm으로 혼합하였다. 생성된 슬러리를 여과하고, 단시간 동안 주위 조건에서 방치한 후, 특성화하였다. 유리염기 무수물 D형으로의 전환을 PXRD 분석에 의해 확인하였다.

[2244] 실시예 15: 현미경/결정 형태론

[2245] 화합물 1의 고체 상태 형태를 현미경으로 평가하였다. 샘플을 편광 현미경(모델 Eclipse E-600 POL, Nikon Corp., 미국 뉴욕주 가든시티 소재)을 사용하여 현미경의 육안 검사에 의해 검사하였다. 컬러 비디오 카메라를 사용하여, 디지털 이미지(모델 DXC 390, Fryer Co., Inc., 미국 일리노이주 헌틀리 소재)를 기록하였다. MetaMorph 촬영 시스템(버전 4.6R8, Universal Imaging Corporation, 미국 펜실베니아주 다우닝타운 소재)을 사용하여 이미지를 캡쳐하였다. 샘플의 결정 형태론에 관한 관찰결과가 하기 표 15-A에 기록되어 있다. 당업자는 사용된 구체적 결정화 조건에 따라, 결정 모양 및 크기의 변이가 관찰될 수 있음을 인식할 것이다. 표 15-A에 기록된 용매화 상태 및 PXRD 프로파일은 본 출원의 도면 및 하기의 실시예에 제시된 정보에 상응한다.

[2246] [표 15A]

고체 형태 명	종류	용매화/수화 상태	형태론
비정질 유리염기	유리염기	무수	블레이드형(유리염기 수화물 B 형의 침전 또는 탈수를 통해 제조되는 경우)
유리염기 용매화물 A 형	유리염기	이소프로필 아세테이트/물 용매화물	불규칙형
유리염기 수화물 B 형	유리염기	불안정 수화물	블레이드형
유리염기 수화물 C 형	유리염기	반수화물	프리즘형
타르타르산염 수화물	타르타르산염	4 수화물	니들형
염산염 용매화물 AA 형,	염산염	용매화됨, 그러나 단리시에 비정질로 전환됨	결정되지 않음
염산염 용매화물 BB 형,	염산염	용매화됨, 그러나 단리시에 비정질로 전환됨	결정되지 않음
염산염 용매화물 CC 형,	염산염	용매화됨, 그러나 단리시에 비정질로 전환됨	불규칙형
L-말레산염 AAA 형,	L-말레산염	수화물 또는 메틸 이소부틸 케톤/물 용매화물로 나타난다.	니들형
L-말레산염 BBB 형,	L-말레산염	결정되지 않음	결정되지 않음
유리염기 무수물 D 형	유리염기	무수	결정되지 않음

[2247]

[2248] 실시예 16: PXRD 분석

[2249] 표 15-A에 열거된 화합물 1의 고체 상태 형태를 X-선 분말 회절("PXRD")에 의해 분석하였다. 곡선 위치 감지기 및 평행 광선 광학 장치가 장착된 G3000 회절계(Inel Corp., 프랑스 아터네 소재)를 사용하여 PXRD 데이터를 수집하였다. 40 kV 및 30 mA에서 구리 애노드 튜브(copper anode tube)(1.5 kW 미세 초점)로 회절계를 작동하였다. 입사 광선 게르마늄 단색광기는 Kα1 단색광 조사 λ = 1.540562 Å를 제공하였다. 회절계는 1도 간격으로 감쇠된 직사광선을 사용하여 보정하였다. 보정은 실리콘 분말 라인 위치 참조 표준(NIST 640c)을 사용하여 확인하였다. 알루미늄 샘플 홀더 상의 얇은 층에 샘플 분말을 분산시키고, 유리 현미경 슬라이드로 완만하게 레벨링함으로써, 샘플을 제조하였다. 장치는 Symphonix 소프트웨어(Inel Corp., 프랑스 아터네 소재)를 사용하여 컴퓨터로 제어되었으며, 데이터는 Jade 소프트웨어(버전 6.5, Materials Data, Inc., 미국 캘리포니아주 리버모어 소재)를 사용하여 분석되었다. 알루미늄 샘플 홀더를 G3000 회절계의 회전 샘플 홀더에 장착하고, 회절 데이터를 주위 조건에서 수집하였다.

[2250] 표 16-A 내지 표 16-J는 분석된 결정질 형태에 대한 2Θ 값 및 강도와 관련된 주요 피크의 유의한 매개변수를 제시한다. 당업계에는 측정 조건(예를 들어, 장비, 샘플 제조 또는 사용된 기계)에 따라 하나 이상의 측정 오차를 갖는 X-선 분말 회절 패턴이 얻어질 수 있음이 인식되어 있다. 특히, X-선 분말 회절 패턴의 강도는 측정 조건 및 샘플 준비에 따라 변동될 수 있다는 것이 일반적으로 인식되어 있다. 예를 들어, X-선 분말 회절 기술 분야의 당업자는 시험되는 샘플의 배향 및 사용된 장치의 유형 및 설정에 따라 피크의 상대 강도가 변할 수 있음을 인식할 것이다. 당업자는 또한 반사의 위치가, 샘플이 회절계에 위치하는 정확한 높이 및 회절계의 제로 보정에 의해 영향을 받을 수 있다는 것을 인식할 것이다. 샘플의 표면 평탄도가 또한 결과에 영향을 미칠 수 있다. 당업자는 하기에 제시된 회절 패턴 데이터가 절대치로 해석되어서는 안되며, 하기에 개시된 것과 실질적으로 동일한 출력 회절 패턴을 제공하는 임의의 결정질 형태가 본 개시내용의 범위 내에 있음을 인식할 것이다(추가 정보를 위해, 문헌[Jenkins, R & Snyder, R.L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry', John Wiley & Sons, 1996] 참조).

[2251] 비정질 유리염기(침전에 의함) 및 비정질 유리염기(탈수에 의함)에 상응하는 PXRD 패턴은 각각 도 2a 및 도 2b에 도시되어 있다.

[2252] 유리염기 용매화물 A형에 상응하는 PXRD 패턴은 도 3a에 도시되어 있다. 상대 강도를 갖는 실험적 PXRD 패턴의 피크 목록은 하기의 표 16-A에 제시되어 있다.

[2253] [표 16A]

PXRD 피크 목록
유리염기 용매화물 A 형(이소프로필 아세테이트/물 용매화물)

피크 위치(° 2Θ)	상대 강도
3.1	100.0
5.4	15.4
6.6	10.7
8.2	8.7
9.4	74.7
10.8	9.2
11.1	6.7
12.1	33.5
13.1	7.4
15.1	6.4
16.2	11.6
17.0	7.1
19.1	13.3
21.1	20.7
22.3	7.2
22.9	11.9
26.2	5.8
29.6	4.4

[2254]

[2255] 유리염기 수화물 B형에 상응하는 PXRD 패턴은 도 3b에 도시되어 있다. 상대 강도를 갖는 실험적 PXRD 패턴의 피크 목록은 하기의 표 16-B에 제시되어 있다.

[2256] [표 16B]

PXRD 피크 목록
유리염기 수화물 B 형

피크 위치(° 2Θ)	상대 강도
3.1	100.0
6.1	3.4
7.9	4.6
9.3	54.8
10.7	3.1
12.0	27.1
12.4	6.3
13.0	3.3
13.7	4.3
14.9	7.5
15.6	4.2
16.0	3.5
17.1	3.7
18.8	7.0
20.8	13.4
22.9	6.6
23.3	4.5
24.0	6.6
24.6	4.2
25.0	12.4
26.0	4.7
26.9	5.1
28.1	3.3
28.9	2.5
29.8	4.1

[2257]

[2258] 유리염기 수화물 C형에 상응하는 PXRD 패턴은 도 3c에 도시되어 있다. 상대 강도를 갖는 실험적 PXRD 패턴의 피크 목록은 하기의 표 16-C에 제시되어 있다.

[2259] [표 16C]

PXRD 피크 목록
유리염기 수화물 C 형

피크 위치(° 2Θ)	상대 강도
7.7	28.8
7.9	41.1
9.6	10.2
10.3	35.0
12.4	9.8
13.4	72.5
13.9	16.9
15.1	74.6
15.5	93.7
15.9	11.7
17.0	76.1
17.2	46.8
17.8	21.6
18.1	10.0
18.3	37.2
19.3	33.0
19.7	24.7
20.5	52.4
20.9	54.9
21.2	7.9
21.7	100.0
21.9	34.6
22.2	21.7
22.6	6.2
23.5	27.2
24.0	5.0
24.4	18
24.9	35.1
27.4	9.8
28.2	19.8
29.2	8.2
29.5	13.7
31.5	6.9

[2260]

[2261] 타르타르산염 수화물에 상응하는 PXRD 패턴은 도 3d에 도시되어 있다. 상대 강도를 갖는 실험적 PXRD 패턴의 피크 목록은 하기의 표 16-D에 제시되어 있다. 실험적 PXRD 패턴은 도 3d의 하단에 제시되며, 계산된 PXRD 패턴은 도 3d의 상단에 제시된다.

[2262] [표 16D]

PXRD 피크 목록
타르타르산염 수화물

피크 위치(° 2Θ)	상대 강도
3.9	80.3
6.8	24.6
10.4	12.8
11.8	21.6
14.1	100.0
15.7	63.3
16.1	10.4
17.1	4.5
18.0	22.1
18.4	11.6
18.8	12.4
19.7	5.2
20.0	3.1
21.2	15.2
21.9	55.9
24.0	11.9
24.8	3.0
25.2	3.6
25.9	32.6
26.7	9.2
27.0	6.8
27.6	11.5
28.7	6.3
30.4	4.9
30.9	4.9
32.4	4.3
33.4	3.0

[2263]

[2264] 염산염 용매화물 AA형에 상응하는 PXRD 패턴은 도 3e에 도시되어 있다. 상대 강도를 갖는 실험적 PXRD 패턴의 피크 목록은 하기의 표 16-E에 제시되어 있다.

[2265] [표 16E]

PXRD 피크 목록
염산염 용매화물 AA 형

피크 위치(° 2Θ)	상대 강도
4.6	29.3
8.0	31.7
8.4	100.0
11.2	52.1
11.7	16.3
12.4	62.5
15.6	17.8
16.8	30.1
17.1	44.8
17.7	32.5
18.2	18.7
19.8	63.5
22.5	30.2
23.0	28.0
24.0	55.8
24.8	39.2
25.3	51.6
27.2	26.8
30.8	10.7
32.6	15.5

[2266]

[2267] 염산염 용매화물 BB형에 상응하는 PXRD 패턴은 도 3f에 도시되어 있다. 상대 강도를 갖는 실험적 PXRD 패턴의 피크 목록은 하기의 표 16-F에 제시되어 있다.

[2268] [표 16F]

PXRD 피크 목록
염산염 용매화물 BB 형

피크 위치(° 2Θ)	상대 강도
2.48	100.0
2.9	6.4
4.9	60.1
7.2	83.8
7.8	16.4
8.4	19.8
9.1	15.7
9.5	7.2
10.2	11.6
10.5	26.0
11.0	24.8
12.0	13.7
12.7	27.6
13.4	11.5
13.7	8.0
14.7	23.6
16.4	13.3
16.9	18.2
17.4	15.1
18.2	25.4
18.4	17.2
19.2	14.9
19.4	16.2
19.7	15.3
20.3	16.1
20.5	36.1
20.7	29.4
21.6	9.7
21.8	14.1
22.1	17.8
22.4	11.2
22.8	36.7
23.2	17.1
23.9	43.0
25.1	12.1
25.7	9.3
26.6	8.8
28.1	8.1
29.9	9.3
30.5	9.7

[2269]

[2270] 염산염 용매화물 CC형에 상응하는 PXRD 패턴은 도 3g에 도시되어 있다. 상대 강도를 갖는 실험적 PXRD 패턴의 피크 목록은 하기의 표 16-G에 제시되어 있다.

[2271] [표 16G]

PXRD 피크 목록
염산염 용매화물 CC 형

피크 위치(° 2Θ)	상대 강도
8.3	100.0
10.8	19.2
11.1	8.4
16.7	19.6
20.2	7.0
22.9	7.5
23.8	18.4
24.6	11.7
25.1	32.2
27.1	13.7
28.1	5.3
30.6	6.9
32.3	7.8

[2272]

[2273] L-말레산염 AAA형에 상응하는 PXRD 패턴은 도 3h에 도시되어 있다. 상대 강도를 갖는 실험적 PXRD 패턴의 피크 목록은 하기의 표 16-H에 제시되어 있다.

[2274] [표 16H]

PXRD 피크 목록
L-말레산염 AAA 형

피크 위치(° 2Θ)	상대 강도
3.2	100.0
9.7	21.6
12.9	78.2
14.1	3.9
14.3	7.6
16.2	12.8
18.8	13.8
19.1	4.2
19.9	11.4
25.2	5.9
25.7	4.3
26.6	4.8

[2275]

[2276] L-말레산염 BBB형에 상응하는 PXRD 패턴은 도 3i에 도시되어 있다. 상대 강도를 갖는 실험적 PXRD 패턴의 피크 목록은 하기의 표 16-I에 제시되어 있다.

[2277] [표 16I]

PXRD 피크 목록
L-말레산염 BBB 형

피크 위치(° 2Θ)	상대 강도
3.6	100.0
9.6	14.2
10.8	62.2
12.4	18.4
14.1	14.4
14.5	8.5
15.7	15.5
16.9	4.1
17.9	14.8
19.0	22.2
20.1	14.9
21.3	2.7
22.5	9.8
22.9	9.2
25.2	14.1
25.5	9.6
26.0	7.1
26.3	12.4
27.1	3.5
27.7	4.8
28.4	5.6
28.9	2.9
29.3	4.3
29.6	7.8
32.3	2.2
33.9	3.9

[2278]

[2279] 유리염기 무수물 D형에 상응하는 PXRD 패턴은 도 3j에 도시되어 있다. 상대 강도를 갖는 실험적 PXRD 패턴의 피크 목록은 하기의 표 16-J에 제시되어 있다.

[2280] [표 16J]

PXRD 피크 목록
유리염기 무수물 D형

피크 위치(° 2Θ)	상대 강도
4.0	20.6
8.0	29.3
9.7	52.1
11.2	7.5
12.0	9.8
13.0	1.4
14.2	100.0
14.5	65.7
16.1	3.1
17.2	7.5
18.4	24.3
19.0	23.5
20.3	43.1
21.4	18.5
23.0	35.7
23.8	18.3
24.7	35.8
25.6	6.0
26.1	14.5
27.4	11.7
28.2	9.3
28.7	5.2
30.3	6.6
31.1	1.3
31.9	3.8
32.7	1.0
33.3	5.1
34.8	0.7

[2281]

[2282] 실시예 17: 단위셀 매개변수

[2283] 단결정 X-선 회절 연구를 기반으로 하여 유리염기 수화물 C형에 대한 단위셀 매개변수를 결정하였으며, 이는 하기 표 17-A에 기록되어 있다. 단결정 X-선 회절 데이터를 Apex II CCD 영역 검출기가 장착된 Bruker Apex II 회절계(Bruker AXS, 미국 위스콘신주 매디슨 소재)를 사용하여 수집하였다. 회절계는 50 kV 및 40 mA에서 몰리브덴 애노드 튜브(2.0 kW 미세 초점)로 작동시켰다. 입사 광선 실리콘 단색광기는 Mo-Kα1 단색광 조사를 제공하였다. Kryoflex 저온 장치(Bruker AXS, 미국 위스콘신주 매디슨 소재)를 사용하여 100 K의 냉각 질소 기체 스트림 하에 데이터를 수집하였다. 데이터 수집을 위한 광선 직경은 5 mm이고, 검출기 거리는 6 cm이다. 2-디메틸수푸라닐리덴-1,3-인단디온(YLID) 구형 결정을 사용하여, 고니오미터(goniometer)의 정렬을 확인하였다. 장치는 BIS 및 Apex 2 소프트웨어 프로그램(Bruker AXS, 미국 위스콘신주 매디슨 소재)을 사용하여 컴퓨터로 제어되었다. Apex 2 소프트웨어(버전 2011.2-0, Bruker AXS, 미국 위스콘신주 매디슨 소재)를 사용하여 데이터를 분석하였다.

[2284] [표 17A]

단위셀 매개변수
유리염기 수화물 C 형

격자형	사방정
공간군	$P2_12_12_1$
a(Å)	12.7373
b(Å)	13.0763
c(Å)	22.5650
α(°)	90.0
β(°)	90.0
γ(°)	90.0
용적($Å^3$)	3758.4
Z	8
밀도(g/cm^3)	1.376
R-인자(%)	2.4

[2285]

[2286] 또한, PXRD 연구로부터의 데이터를 기반으로 하여 타르타르산염 수화물에 대한 단위셀 매개변수를 결정하였으며, 이는 하기 표 17-B에 기록되어 있다. 그러나 타르타르산염 수화물에 대한 단위셀 변수는 단결정 X-선 회절 연구에서 확인되지 않았다. 비대칭 단위는 1 분자의 화합물 1, 1 분자의 L-타르타르산 및 4 분자의 물을 함유한다.

[2287] [표 17B]

단위셀 매개변수
타르타르산염 수화물

격자형	육방정
공간군	$P6_3$
a(Å)	26.0506
b(Å)	26.0506
c(Å)	7.1652
α(°)	90.0
β(°)	90.0
γ(°)	120.0
용적($Å^3$)	4211.09
Z	0

[2288]

[2289] 또한, 유리염기 수화물 C형에 대해 전술된 바와 같은 방법을 사용하여 수행된 단결정 X-선 회절 연구를 기반으로 하여 유리염기 무수물 D형에 대한 단위셀 매개변수를 결정하였으며, 이는 하기 표 17-C에 기록되어 있다.

[2290] [표 17C]

단위셀 매개변수
유리염기 무수물 D형

격자형	사방정
공간군	$P2_12_12$
a(Å)	43.819(8)
b(Å)	8.6147(16)
c(Å)	9.1957(17)
α(°)	90.00
β(°)	90.00
γ(°)	90.00
용적($Å^3$)	3471.26(11)
Z	8
밀도(g/cm^3)	1.456
R-인자(%)	4.94

[2291]

[2292] 실시예 18: 열중량 분석

[2293] 표 15-A에 열거된 화합물 1의 고체 상태 형태를 열중량 분석("TGA") 연구에서 분석하였다. TS0801R0 로봇 오토샘플러가 장착된 Mettler TGA/sDTA 851e(Mettler-Toledo International Incorporated, 스위스 슈바르젠바흐 소재)에 의해 TGA 서모그램을 수집하였다. Stare 소프트웨어(V9.01, Mettler-Toledo International Incorporated, 스위스 슈바르젠바흐 소재)에 의해, 장치를 작동시키고, 데이터를 평가하였다. 온도 축은 인듐 및 알루미늄 표준으로 보정되었다. 샘플 분말을 적절한 팬에 캡슐화하고, TGA 서모그램도에 명시된 특정 비율로 스캔하였다. 샘플 챔버로 50 mL/분의 질소 퍼징을 사용하였다. TGA를 TA 장치로 작동시킨 경우, 데이터 분석기(Universal Analysis 2000, 버전 4.5A, TA Instruments, 미국 델라웨어주 뉴캐슬 소재)가 장착된 열 평형(Q-500 또는 Q-5000, TA Instruments, 미국 델라웨어주 뉴캐슬 소재)으로 데이터를 수집하였다. 실험 동안, 퍼니스(furnace)를 60 mL/분의 질소로 퍼징하고, 평형 챔버를 40 mL/분으로 퍼징하였다. TGA 퍼니스의 온도는 알루미늄 및 니켈의 큐리 포인트를 사용하여 보정하였다. 샘플 크기는 2 mg에서 20 mg 범위였고, 10℃/분의 가열 속도가 사용되었다.

[2294] TGA-MS의 경우, 열중량 분석 파트는 상기와 동일하였다. 분출된 기체의 질량을 PFEIFFER GSD 301 T3 ThermoStar(PFEIFFER Vacuum, 독일 아슬라 소재)에 의해 분석하였다. 소프트웨어 Quadstar 32 비트 (V7.01, Inficon, LI-9496 Balzers, 리히텐슈타인 소재)에 의해 장치를 작동시키고, 데이터를 평가하였다.

[2295] Mettler TGA/sDTA 851e(Mettler-Toledo International Incorporated, 스위스 슈바르젠바흐 소재)에서 수행된 열중량 분석에서, 또한, Stare 소프트웨어(V9. 01, Mettler-Toledo International Incorporated, 스위스 슈바르젠바흐 소재)에 의해 동시 차동 열 분석(sDTA) 신호를 기록하고, 데이터를 분석하였다.

[2296] 비정질 유리염기(침전에 의함) 및 비정질 유리염기(유리염기 수화물 B형의 탈수에 의함)에 상응하는 TGA 서모그램이 각각 도 4a 및 도 4b에 도시되어 있다.

[2297] 유리염기 용매화물 A형에 상응하는 TGA 서모그램이 도 4c에 도시되어 있다.

[2298] 유리염기 수화물 B형에 상응하는 TGA 서모그램이 도 4d에 도시되어 있다.

[2299] 유리염기 수화물 C형에 상응하는 TGA 서모그램이 도 4e에 도시되어 있다.

[2300] 타르타르산염 수화물에 상응하는 TGA 서모그램이 도 4f에 도시되어 있다.

[2301] 염산염 용매화물 AA형에 상응하는 TGA 서모그램이 도 4g에 도시되어 있다.

[2302] L-말레산염 BBB형에 상응하는 TGA 서모그램이 도 4h에 도시되어 있다.

[2303] 유리염기 무수물 D형에 상응하는 TGA 서모그램이 도 4i에 도시되어 있다.

[2304] * * *

[2305] 비정질 유리염기: TGA는 비정질 유리염기의 경우에 10℃/분의 가열 속도에서 100℃ 또는 그 이전의 온도에서 대

부분의 물이 손실된다는 것을 나타낸다.

[2306] 유리염기 수화물 B형: TGA는 유리염기 수화물 B형이 불안정 수화물임을 나타낸다. 정확한 화학량론은 확인되지 않았다. 이용 가능한 데이터는 더 고도의 수화물, 가능하게는 유리염기의 분자당 4 내지 5개의 물 분자를 제시한다.

[2307] 유리염기 수화물 C형: TGA는 유리염기 수화물 C형은 단결정 X-선 회절 데이터와 일치하는 반 수화물임을 나타낸다. 일반적으로 10℃/분(주위 상대 습도)의 가열 속도에서의 TGA는 유리염기 수화물 C형이 대략 120℃ 내지 160℃ 사이에서 탈수되고, 이들 온도 사이에서 대략 2.3% 내지 2.6%의 중량이 손실됨을 보여준다.

[2308] 타르타르산염 수화물: TGA는 타르타르산염 수화물이 4수화물임을 나타낸다. 일반적으로, 10℃/분(주위 상대 습도)의 가열 속도에서의 TGA는 타르타르산염 수화물이 대략 25℃ 내지 160℃ 사이에서 탈수되고, 이들 온도 사이에서 대략 12%의 중량이 손실됨을 보여준다.

[2309] 유리염기 무수물 D형: 일반적으로, 10℃/분(주위 상대 습도)의 가열 속도에서의 TGA는 유리염기 무수물 D형이 약 43℃ 내지 18℃ 사이에서 탈수되고, 이들 온도 사이에서 대략 0.5%의 중량이 손실됨을 보여준다.

[2310] 실시예 19: 시차 주사 열량계

[2311] 표 15-A에 열거된 화합물 1의 고체 상태 형태를 시차 주사 열량계("DSC")로 분석하였다. TS0801RO 로봇 오토 샘플러가 장착된 Mettler DSC 823e(Mettler-Toledo International Incorporated, 스위스 슈바르젠바흐 소재)에 의해 DSC 데이터를 수집하였다. Stare 소프트웨어(V9.01, Mettler-Toledo International Incorporated, 스위스 슈바르젠바흐 소재)에 의해 장치를 작동시키고, 데이터를 평가하였다. 온도 축은 인듐 및 알루미늄 표준으로 보정되었다. 달리 언급되지 않는 한, 연구 과정 동안, 샘플(2mg 내지 5 mg)을 환기된 알루미늄 팬에서 캡슐화하고, 프릭(prick)한 직후, 측정 셀에 로딩하였으며, 50 mL/분의 질소 기체 유동 하에 10℃/분의 속도로 가열하였다.

[2312] 비정질 유리염기(탈수에 의함)에 상응하는 DSC 서모그램이 도 5a에 도시되어 있다.

[2313] 유리염기 수화물 B형에 상응하는 DSC 서모그램이 도 5b에 도시되어 있다.

[2314] 유리염기 수화물 C형에 상응하는 DSC 서모그램이 도 5c에 도시되어 있다.

[2315] 타르타르산염 수화물에 상응하는 DSC 서모그램이 도 5d에 도시되어 있다.

[2316] 유리염기 무수물 D형에 상응하는 DSC 서모그램이 도 5e에 도시되어 있다.

[2317] * * *

[2318] 비정질 유리염기: DSC는 비정질 유리염기가 약 119℃의 유리 전이 개시점 온도 및 약 122℃의 중점을 가짐을 나타낸다.

[2319] 유리염기 수화물 B형: 10℃/분(주위 상대 습도)의 가열 속도에서 유리염기 수화물 B형의 DSC 서모그램은 2번의 흡열공정을 보여준다. 제1 흡열공정은 물 손실(12.3 %)과 관련되며, 제2 흡열공정은 물 손실(5.5 %) 및 부적절한 용융과 관련된다.

[2320] 유리염기 수화물 C형: 10℃/분(주위 상대 습도)의 가열 속도에서 유리염기 수화물 C형의 DSC 서모그램은 대략 120 내지 170℃의 흡열공정을 보여주고, 개시점 온도는 134.7℃이며, 피크 온도는 149.9℃이다.

[2321] 타르타르산염 수화물: 10℃/분(주위 상대 습도)의 가열 속도에서 타르타르산염 수화물의 DSC 서모그램은 대략 60℃ 내지 100℃에서의 탈수과정에 상응하는 흡열공정을 보여준다.

[2322] 유리염기 무수물 D형: 10℃/분(주위 상대 습도)의 가열 속도에서 유리염기 무수물 D형의 DSC 서모그램은 약 180℃ 내지 약 220℃의 흡열공정을 보여주고, 용융 개시점은 약 199.55℃이며, 용융 엔탈피는 85.4 J/g이다.

[2323] 모든 열 분석과 마찬가지로, 당업자는 가열 속도, 샘플 입자 크기, 샘플 순도, 샘플 수분 함량, 주위 상대 습도 등과 같은 인자에 따라, DSC 서모그램이 일정 정도 변화할 수 있음을 인식할 것이다.

[2324] 실시예 20: 등온흡습곡선

[2325] 표 15-A에 열거된 화합물 1의 고체 상태 형태를 수증기 등온선 연구에서 분석하였다. 수증기 등온선 데이터는 DVS Advantage(Surface Measurement Systems Ltd, 영국 알퍼톤 소재)를 사용하여 수집하였다. 샘플 분말(5 mg

내지 20 mg)을 DVS Advantage의 테어드 팬(tared pan)에 로딩하였다. 등온흡습곡선 데이터는 10% 상대 습도 간격으로 30-0-90-0-30% 상대 습도로부터 수집하였다. 각 단계에서, dm/dt 기준은 5분 동안 0.001%이었고, 최소 dm/dt 시간은 30분이었으며, 최대 dm/dt는 120분이었다. 데이터는 25℃에서 200 cm^3/분의 질소 유속으로 등온적으로 수집하였다. 게시된 DVS 샘플은 PXRD 분석 전에 상대 습도가 대략 30%로 유지되었다.

[2326] 비정질 유리염기(탈수에 의함)에 상응하는 등온흡습곡선이 도 6a에 도시되어 있다.

[2327] 유리염기 수화물 C형(반수화물)에 상응하는 등온흡습곡선이 도 6b에 도시되어 있다.

[2328] 타르타르산염 수화물에 상응하는 등온흡습곡선이 도 6c에 도시되어 있다.

[2329] 유리염기 무수물 D형에 상응하는 등온흡습곡선이 도 6d에 도시되어 있다.

[2330] * * *

[2331] 비정질 유리염기: 등온흡습곡선 분석은 유리염기 수화물 B형의 탈수를 통해 얻어진 비정질 유리 염기의 경우, 25℃, 90% 상대 습도에서 최대 13%가 가역적으로 흡습됨을 나타낸다.

[2332] 유리염기 수화물 B형: 유리염기 수화물 B형의 경우, 등온흡습곡선을 얻을 수 없었다. 유리염기 수화물 B형은 주위 조건에서 안정하지 않으며, 비정질 유리염기로 쉽게 탈수된다.

[2333] 유리염기 수화물 C형: 등온흡습곡선 분석은 유리염기 수화물 C형이 흡습성이 아님을 나타낸다.

[2334] 타르타르산염 수화물: 등온흡습곡선 분석은 타르타르산염 수화물이 25℃, 10% 미만의 상대 습도에서 비정질 타르타르산염으로 탈수됨을 나타낸다. 등온흡습곡선 분석이 10% 내지 90%의 상대 습도 범위에 제한되는 경우, 등온흡습곡선의 모양은 일반적으로 도 6c에서 타르타르산염 수화물에 대해 도시된 수분 흡습에 상응할 것이다.

[2335] 유리염기 무수물 D형: 등온흡습곡선 분석은 유리염기 무수물 D형의 경우, 25℃, 90% 상대 습도에서 최대 1.8%의 물이 가역적으로 흡습됨을 나타낸다.

[2336] 실시예 21: 고체 상태 가속 안정성 연구

[2337] 표 15-A에 열거된 화합물 1의 고체 상태 형태를 고체 상태 가속 안정성 연구에서 분석하였다. 고체 상태 형태의 샘플(대략 1 mg 내지 2 mg)을 유리 바이알에 칭량하고, 후술되는 바와 같이 시험하였다. 비정질 유리염기, 유리염기 수화물 C형 및 타르타르산염 수화물의 경우의 화학적 안정성이 적합하였다. 그러나, L-말레산염은 화학적으로 쉽게 분해되었다.

[2338] 비정질 유리염기: 비정질 유리염기의 경우에는 50℃/75% 상대 습도에서 최대 6주의 저장(비밀봉 바이알 및 밀봉 바이알) 및 40℃/75% 상대 습도에서 최대 24주의 저장(비밀봉 바이알 및 밀봉 바이알) 후, 분해 산물의 성장이 나타나지 않았다. 평가된 임의의 속성(설명, 결정 형태, 분석, 불순물 및 수분 함량)에 대해 중요한 변화는 관찰되지 않았다.

[2339] 유리염기 수화물 C형: 유리염기 수화물 C형의 경우, 놀랍게도 표 16-A에 열거된 조건하(비밀봉 바이알 및 밀봉 바이알)에서 분해 산물의 성장이 나타나지 않았다:

[2340] [표 21A]

시험 조건

저장 조건 (온도 ℃ / %RH)	포장	지속기간	시험
80 / 75	비밀봉 바이알 및 밀봉 바이알	10 일	설명 결정 형태 분석 불순물 수분 함량
50 / 75	비밀봉 바이알 및 밀봉 바이알	6 주	
40 / 75	비밀봉 바이알 및 밀봉 바이알	24 주	
30 / 65	비밀봉 바이알 및 밀봉 바이알	24 주	
25 / 60	이중 폴리에틸렌 백, 트위스트 타이, HDPE 드럼 내	12 개월	

[2341]

[2342] 평가된 임의의 속성(설명, 결정 형태, 분석, 불순물 및 수분 함량)에 대해 중요한 변화는 관찰되지 않았다.

[2343] 타르타르산염 수화물: 타르타르산염 수화물의 경우에는 25℃/60% 상대 습도에서 최대 24개월의 저장(비밀봉 바이알 및 밀봉 바이알) 및 40℃/75% 상대 습도에서 적어도 1개월의 저장(비밀봉 바이알 및 밀봉 바이알), 50℃/75% 상대 습도에서 최대 6주의 저장(비밀봉 바이알 및 밀봉 바이알) 후, 분해 산물의 성장이 나타나지 않았다. 평가된 임의의 속성(설명, 결정 형태, 분석, 불순물 및 수분 함량)에 대해 중요한 변화는 관찰되지 않았다.

[2344] L-말레산염 BBB형: 50℃/75% 상대 습도에서 저장된 경우(비밀봉 바이알 및 밀봉 바이알), L-말레산염은 유리염기 수화물 C형 또는 타르타르산염 수화물의 경우에는 관찰되지 않은 산물로 분해되었다.

[2345] 실시예 22: 열 분해 연구

[2346] 표 15-A에 열거된 화합물 1의 고체 상태 형태를 열 분해 연구에서 분석하였다. 하기의 pH 용액을 제조하였다: 0.1 N 염산(HCl); 50 mM 인산나트륨 완충액(pH 7.4, 염화나트륨으로 0.155 M 이온 강도로 조정됨) 및 FasSIF(pH 6.5). 각 완충액에 대해, 약 1 mg의 고체 상태 형태를 섬광 바이알 내에서 미량 분석 평형을 사용하여 정확하게 칭량하여 약 100 μg/mL의 표적 농도를 제조하였다. 물(1 mL)을 첨가하여, 고체를 원액으로서 용해시켰다. 원액을 각종 완충제에 10배 희석하여, 반응 용액을 제조하였다. 이들 반응 용액 중의 화합물의 피크 영역을 HPLC에 의해 37℃에서 최대 총 32시간 동안 매 2시간마다 모니터링하였다.

[2347] 실시예 23: 용해도 안정성

[2348] 평형 용해도를 위해, 과량의 고체가 용해되지 않은 채 남아 있도록, 충분한 고체를 3 내지 4 mL의 액체 매질에 3회 반복 실험으로 첨가하였다. 혼합물을 항온 수조에서 엔드-오버-엔드 텀블러 모델 30-1200(Vankel, 미국 노스캐롤라이나주 캐리 소재)에서 25 rpm으로 24 내지 48시간 동안 평형화시켰다. 평형화 후, 혼합물을 검사하여, 과량의 고체의 양이 재 특성화가 가능할 만큼 충분하다는 것을 확인하였다. 그렇지 않은 경우, 고체를 추가로 첨가하고, 혼합물을 다시 24 내지 48시간 동안 평형화시켰다. 수성 현탁액의 pH를 평형화 후에 결정하였다. 평형화 온도(즉, 25℃ 또는 37℃)에서 3300 rpm으로 원심분리함으로써, 고체 상을 액체 상으로부터 분리하였다. 그런 다음, 상청액을 여과(0.45 μ GHP 막이 구비된 13 mm Acrodisc® 시린지 필터, Pall® Life Sciences, 미국 미시간주 앤아버 소재)하고, (필터를 포화시키기 위해) 초기 2 mL를 따라 버리고, 분석을 위해 마지막 1 mL를 담았다. 여액을 HPLC 방법으로 연구된 재료의 정량화에 필요한 바에 따라 희석시켰다(본 명세서의 다른 부분에서 상세히 설명됨). 회수된 고체의 물리적 형태를 분말 X-선 회절에 의해 특성화하여, 상 변화가 일어났는지를 조사하였다.

[2349] 그 결과가 표 23-A에 제시되어 있다.

[2350] [표 23A]

매질	비정질 유리염기(mg/mL)	유리염기 수화물 C 형(mg/mL)
25℃에서 pH 1	>3.5	55.3
25℃에서 pH 7.4	0.68	0.19
FasSIF(37℃에서 pH 6.5)	1.14	0.22
FedSIF(37℃에서 pH 5.0)	2.13	0.47

[2351]

[2352] 실시예 24-27: 연장 방출 정제

[2353] 표 15-A에 열거된 화합물 1의 유리염기 수화물 C형 및 비정질 유리염기 고체 상태 형태를 표 24-A에 제시된 제형에 따라, 24 mg의 연장 방출 정제로 제형화하였다.

[2354] [표 24A]

연장 방출 정제(pH 조절제 무함유)

구성성분	기능	Ex. 24(ER1) (mg)	Ex. 25(ER2) (mg)	Ex. 26(ER3) (mg)	Ex. 27(mg)
유리염기 수화물 C 형	활성제	24.0	24.0	24.0	---
비정질 유리염기	활성제	---	---	---	24.0
미세 결정질 셀룰로오스(Avicel® PH 102)	충전재	351.4	303.4	303.4	303.4
HPMC(Methocel® K100 Premium LVCRLH)	방출 제어 중합체	96.0	96.0	---	---
HPMC(Methocel® K4M Premium CR)	방출 제어 중합체	---	48.0	144.0	144.0
콜로이드성 이산화실리콘	활택제	3.8	3.8	3.8	3.8
스테아르산마그네슘 미립성 분말	윤활제	4.8	4.8	4.8	4.8
정제의 비코팅 중량		480.0	480.0	480.0	480.0

[2355]

[2356] 활성제, 미세 결정질 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스(HPMC) 및 콜로이드성 이산화실리콘을 조합하고, 블렌딩하여 제형을 제조하였다. 블렌드를 610 미크론 스크린이 설치된 모바일 밀링기를 사용하여 밀링하였다. 스테아르산마그네슘을 메쉬 #30을 통해 스크리닝하고, 빈(bin)에 첨가하고, 블렌딩하였다.

[2357] 윤활된 과립을 로타리 타정기를 사용하여, 480 mg 중량의 정제로 압착하였다. 정제는 임의의 적절한 필름 코팅에 의해 선택적으로 코팅될 수 있다.

[2358] 정제의 용해 프로파일에 대한 고체 상태 형태의 효과를 평가하였다. 특히, 실시예 26(활성제로서 유리염기 수화물 C형 함유) 및 실시예 27 (활성제로서 비정질 유리염기 함유) 정제의 용해 프로필을 pH 6.8(하부 창자의 대표적 pH)에서 평가하였다. 하기의 용해 매개변수 및 조건을 사용하여, 용해 시험을 수행하였다:

장비:	USP 용해 장비 2 및 분별 수집기
매질:	900 mL의 50 mM 인산나트륨 완충액, pH 6.8.
온도:	37°C ± 0.5°C
RPM:	75 RPM ± 4%
필터:	35 μm PE 필터, 또는 자동 샘플링의 경우의 균등물
샘플링 시간:	1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 및 20시간. 다른 샘플은 적당한 다른 시간에 채취될 수 있다.
샘플 용적:	1.5 m:, 매질 교체 없이 자동 획득.

[2359]

[2360] 연구에 사용된 매질은 pH 6.8 ± 0.05의 0.05 M 인산나트륨 완충액이었다. 산 단계 매질(0.1 N 염산 용액) 및 완충제 단계 농축물(0.05 M 인산나트륨 완충제 농축 용액, 약 41.4 g의 인산나트륨 일염기성 일수화물 및 약 14.4 g의 수산화나트륨 펠릿을 약 4 L의 물에 용해시키고, 물을 사용하여 6 L로 희석하고, 웰을 혼합함으로써, 제조됨)을 사용하여, 매질을 제조하였다. 적절한 크기의 용기 또는 직접적으로 용해 베슬에서 500 mL의 산 단계 매질 및 400 mL의 완충제 단계 농축물을 혼합하고, pH가 6.8 ± 0.05 이내가 아닌 경우, pH를 1 N 인산 또는 1 N 수산화나트륨에 의해 조정함으로써, 매질을 제조하였다.

[2361] 용해 시험을 위해, 37℃로 유지된, 0.05 M 인산나트륨 완충액 900 mL를 함유하는 용해 베슬에 하나의 정제를 각각 첨가하였다. 용해 장비의 패들을 75 RPM으로 작동시키고, 1.5 mL의 샘플을 지정된 시간에 자동으로 얻었다. 샘플 여액은 샘플 제조물이었다.

[2362] 샘플의 분석을 위해, 통상의 액체 크로마토그래피 방법을 사용하였으며, 방출된 활성제의 표지 양의 %(방출된 LA %)를 계산하였다. 결과는 도 7에 제시되어 있다.

[2363] 도 7로부터 인식될 수 있는 바와 같이, 활성제로서 유리염기 수화물 C형(실시예 26)을 함유하는 제형은 pH 6.8에서 활성제로서 비정질 유리염기(실시예 27)를 함유하는 제형보다 느린 용해 속도를 나타내었다.

[2364] 활성제로서 유리염기 수화물 C형을 포함하는 제형의 용해 프로필을 pH 6.8의 이중 pH 시스템에서 추가로 평가하였다. 특히, pH 6.8에서의 실시예 24(ER1), 실시예 25(ER2) 및 실시예 26(ER3) 정제의 용해 프로파일을 전술된 바와 같이 수행하였다. 또한, 실시예 24 내지 26의 정제의 용해 프로파일을 하기의 용해 매개변수 및 조건을 사용하여 이중 pH 시스템에서 수행하였다:

장비:	USP 용해 장비 2 및 분별 수집기
매질:	산 단계: 500 mL의 산 단계 매질(0.1 N 염산 용액) 완충제 단계: 900 mL의 50 mM 인산나트륨 완충액, pH 6.8.
온도:	37°C ± 0.5°C
RPM:	75 RPM ± 4%
필터:	35 μm PE 필터, 또는 자동 샘플링의 경우의 균등물
샘플링 시간:	산 단계: 1시간 완충제 단계: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 및 20시간. 다른 샘플은 적당한 다른 시간에 채취될 수 있다.
샘플 용적:	산: 1.5 mL, 매질 교체 없이 자동 획득.

[2365]

[2366] 산 단계 매질은 0.1 N 염산 용액이었다. 완충제 단계 농축물(0.05 M 인산나트륨 완충제 농축 용액, 약 41.4 g의 인산나트륨 일염기성 일수화물 및 약 14.4 g의 수산화나트륨 펠릿을 약 4 L의 물에 용해시키고, 물을 사용하여 6 L로 희석하고, 웰을 혼합함으로써, 제조됨)을 사용하여, 연구를 위한 완충제 단계 매질을 제조하였다. 적절한 크기의 용기 또는 직접적으로 용해 베슬에서 500 mL의 산 단계 매질 및 400 mL의 완충제 단계 매질 농축물을 혼합하고, pH가 6.8 ± 0.05 내가 아닌 경우, 완충제 단계 매질 농축물의 pH를 1 N 인산 또는 1 N 수산화나트륨에 의해 조정함으로써, pH 6.8 ± 0.05의 0.05 M 인산나트륨 완충액의 완충제 단계 매질을 제조하였다.

[2367] 용해 시험을 위해, 37℃로 유지된, 0.1 N 염산 용액 500 mL를 함유하는 용해 베슬에 하나의 정제를 각각 첨가하였다. 용해 장비의 패들을 1시간 동안 75 RPM으로 작동시킨 후, 용해 베슬로부터 1.5 mL의 샘플을 자동으로 얻었다. 산 단계 샘플을 얻은 후, 400 mL의 완충제 단계 매질 농축물을 첨가하고, 37℃로 유지시켰다. 패들을 75 RPM의 속도로 유지시킨 채, 용해 시험을 지속하였다. 샘플 여액은 샘플 제조물이었다.

[2368] 샘플의 분석을 위해, 통상의 액체 크로마토그래피 방법을 사용하였으며, 6회의 표준 주입의 각 세트에 대해, 피크 영역의 % 상대 표준편차(RSD)를 계산하였다. 결과는 도 8에 제시되어 있다.

[2369] 도 8로부터 인식될 수 있는 바와 같이, 낮은 pH(위장의 대표적 pH)에서의 초기 방출 후, 약제의 방출은 더 높은 pH(하부 창자의 대표적 pH)에서 더 느리다. 따라서, 요망되는 생체 이용률을 달성하기 위해, pH 독립 방출을 허용하는 제형이 요구되었다.

[2370] 실시예 28-35: 연장 방출 정제

[2371] 표 15-A에 열거된 화합물 1의 유리염기 수화물 C형 고체 상태 형태를 직접 압착을 사용하여, 표 28-A에 제시된 제형에 따라, 15 mg, 24 mg, 또는 30 mg의 연장 방출 정제로 제형화하였다.

[2372] [표 28A]

연장 방출 정제(타르타르산 pH 조절제)

구성성분	기능	Ex. 28(mg) (ER7)	Ex. 29 (mg)	Ex. 30 (mg)	Ex. 31 (mg) (ER8)	Ex. 32 (mg) (ER4)	Ex. 33(mg) (ER4, 만니톨 무함유)	Ex. 34(mg) (ER5)	Ex. 35(mg) (ER6)
유리염기 수화물 C 형	활성제	15.4[a]	15.4[a]	15.4[a]	30.7[b]	24.6[c]	24.6[c]	24.6[c]	24.6[c]
미세 결정질 셀룰로오스(Avicel® PH 102)	충전재	162.4	162.4	162.4	147.1	168.0	210.6	282.6	268.6
만니톨(Pearlitol® 100 SD)	충전재	52.6	52.4	---	52.6	52.7	---	---	---
만니톨(Pearlitol® 200 SD)	충전재	---	---	52.4	---	---	---	---	---
타르타르산	pH 조절제	144.0	144.0	144.0	144.0	144.0	144.0	96.0	96.0
HPMC(Hypromellose 2208)	방출 제어 중합체	96.0	---	---	96.0	---		---	---
HPMC(Methocel® K4M Premium CR)	방출 제어 중합체	---	96.0	96.0	---	96.0	96.0	---	---
Carbopol® 71G	방출 제어 중합체	---	---	---	---	---		48.0	72.1
Carbopol® 971P	방출 제어 중합체	---	---	---	---	---		24.0	24.0
콜로이드성 이산화실리콘	활택제	2.4	2.4	2.4	2.4	---	---	---	---
스테아르산마그네슘 미립성 분말	윤활제	7.2	7.2	7.2	7.2	4.8	4.8	4.8	4.8
정제의 비코팅 중량		480.0	479.8	479.8	480.0	480.1	480.0	480.0	480.1
Opadry® II Yellow(PVA 계)	필름 코팅	14.40	---	---	14.40	---	---	---	---
정제의 총 중량		494.39			494.43	---	---	---	---

[a] 15 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 제공한다.
[b] 30 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 제공한다.
[c] 24 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 제공한다.

[2373]

[2374] 우선, 1512-0027 스크린이 설치된 Fitz 밀링기 모델 M5A를 통해, 타르타르산을 밀링함으로써, 제형을 제조하였다. 유리염기 수화물 C형, 미세 결정질 셀룰로스, 만니톨(존재하는 경우), 밀링된 타르타르산, 방출 제어 중합체 및 콜로이드성 이산화실리콘(존재하는 경우)을 조합하고, 블렌딩하였다. 블렌드를 610 또는 1397 미크론 스크린이 설치된 모바일 밀링기를 사용하여 밀링하였다. 스테아르산마그네슘을 메쉬 #30을 통해 스크리닝하고, 빈에 첨가하고, 블렌딩하였다. 윤활된 과립을 로타리 타정기를 사용하여, 약 480 mg 중량의 정제로 압착하였다.

[2375] 14.40 mg의 코팅이 정제에 도포될 때까지, Opadry® II 황색 필름 코팅 및 정제수를 함유하는 용액을 분무하는 필름 코팅기를 사용하여, 실시예 28 및 31의 정제를 코팅하였다.

[2376] 실시예 32(ER4, 24 mg의 활성제), 실시예 33(ER4, 만니톨 무함유, 24 mg의 활성제), 실시예 34(ER5, 24 mg의 활성제) 및 실시예 35(ER6, 24 mg의 활성제) 정제의 용해 프로파일을 pH 1.2, pH 6.8의 이중 pH 시스템에서 평

가하였다. pH 6.8 연구를 실시예 26 및 27에서 전술된 바와 같이 수행하였다. 이중 pH 연구를 위해, pH 3.5 ± 0.05의 0.05 M 인산나트륨 용액의 산 단계 매질을, 약 41.4 g의 인산나트륨 일염기성 일수화물을 약 4 L의 물에 용해시키고, pH를 측정하고, 인산 85%를 표적 pH로 조정하기 위해 필요한 바와 같이 적가함으로써, 제조하였다. 혼합물을 물을 사용하여 6 L로 희석하고, 혼합하였다. 연구를 위한 완충제 단계 매질을 완충제 단계 농축물(0.05 M 인산나트륨 완충제 농축 용액, 약 41.4 g의 인산나트륨 일염기성 일수화물 및 약 14.4 g의 수산화나트륨 펠릿을 약 4 L의 물에 용해시키고, 물을 사용하여 6 L로 희석하고, 웰을 혼합함으로써, 제조됨)을 사용하여, 제조하였다. 적절한 크기의 용기 또는 직접적으로 용해 베슬에서 500 mL의 산 단계 매질 및 400 mL의 완충제 단계 매질 농축물을 혼합하고, pH가 6.8 ± 0.05 내가 아닌 경우, 완충제 단계 매질 농축물의 pH를 1 N 인산 또는 1 N 수산화나트륨에 의해 조정함으로써, pH 6.8 ± 0.05의 0.05 M 인산나트륨 완충액의 완충제 단계 매질을 제조하였다.

[2377] 하기의 용해 매개변수 및 조건을 사용하여, 용해 시험을 수행하였다:

장비:	**USP 용해 장비 2 및 분별 수집기**
매질:	**산 단계: 500 mL의 산 단계 매질** **완충제 단계: 900 mL의 50 mM 인산나트륨 완충액, pH 6.8.**
온도:	37°C ± 0.5°C
RPM:	75 RPM ± 4%
필터:	**35 μm PE 필터, 또는 자동 샘플링의 경우의 균등물**
샘플링 시간:	**산 단계: 1시간** **완충제 단계: 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 및 20시간.** **다른 샘플은 적당한 다른 시간에 채취될 수 있다.**
샘플 용적:	**산 및 완충제 단계: 1.5 mL, 매질 교체 없이 자동 획득.**

[2378]

[2379] 용해 시험을 위해, 37℃로 유지된, 500 mL의 산 단계 매질을 함유하는 용해 베슬에 하나의 정제를 각각 첨가하였다. 용해 장비의 패들을 1시간 동안 75 RPM으로 작동시킨 후, 용해 베슬로부터 1.5 mL의 샘플을 자동으로 얻었다. 산 단계 샘플을 얻은 후, 400 mL의 완충제 단계 매질 농축물을 첨가한 후, 혼합물을 37℃로 유지시켰다. 패들을 75 RPM의 속도로 유지시킨 채, 용해 시험을 지속하였다. 샘플 여액은 샘플 제조물이었다.

[2380] pH 1.2 연구의 경우, 하기의 용해 매개변수 및 조건을 사용하여, 용해 시험을 수행하였다:

장비:	**USP 용해 장비 2 및 분별 수집기**
매질:	**500 mL의 산 단계 매질, pH 1.2**
온도:	37°C ± 0.5°C
RPM:	75 RPM ± 4%
필터:	**35 μm PE 필터, 또는 자동 샘플링의 경우의 균등물**
샘플링 시간:	1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, **및 20시간** **다른 샘플은 적당한 다른 시간에 채취될 수 있다.**
샘플 용적:	**1.5 mL, 매질 교체 없이 자동 획득.**

[2381]

[2382] 이 연구를 위해, pH 3.5 ± 0.05의 0.05 M 인산나트륨 용액의 산성 매질을, 약 41.4 g의 인산나트륨 일염기성 일수화물을 약 4 L의 물에 용해시키고, pH를 측정하고, 인산 85%를 1.2의 표적 pH로 조정하기 위해 필요한 바와 같이 적가함으로써, 제조하였다.

[2383] 용해 시험을 위해, 하나의 정제를 각각 500 mL의 산성 매질을 함유하는 용해 베슬에 첨가하고, 37℃로 유지시켰다. 용해 장비의 패들을 75 RPM으로 작동시키고, 용해 베슬로부터 1.5 mL의 샘플을 지정 시간에 자동으로 얻었다. 샘플 여액은 샘플 제조물이었다.

[2384] 샘플의 분석을 위해, 통상의 액체 크로마토그래피 방법을 사용하였으며, 6회의 표준 주입의 각 세트에 대해, 피크 영역의 % 상대 표준편차(RSD)를 계산하였다. 결과는 도 9(실시예 32 및 33의 정제), 도 10(실시예 34의 정제) 및 도 11(실시예 35의 정제)에 제시되어 있다. 도 9 내지 도 11로부터 인식할 수 있는 바와 같이, pH 독립성은 1일 1회 제형에서 달성된다.

[2385] 실시예 28(ER7), 실시예 31(ER8) 및 실시예 32(ER4) 정제의 용해 프로파일을 전술된 바와 같은 이중 pH 시스템에서 평가하였다. 결과는 도 12 및 도 13에 제시되어 있다. 도 12 및 도 13으로부터 인식할 수 있는 바와 같이,

이들 제형은 약 8 내지 10시간 동안 80 내지 100%의 연장 방출 프로파일을 제공한다.

[2386] 실시예 28 및 31 내지 35의 제형 모두는 활성 구성분의 pH 독립 방출을 나타내었다. 이와 달리, 도 8로부터 인식할 수 있는 바와 같이, 낮은 pH에서의 초기 방출 후, 활성제의 방출은 실시예 24 내지 26의 제형의 경우, 더 높은 pH에서 느려진다. 임의의 특정 이론에 결부시키고자 하는 것은 아니나, 실시예 28 및 31 내지 35의 제형에 pH 조절제로서 타르타르산을 포함시키는 경우, 이는 이들 정제에서 관찰되는 pH 독립 방출에 기여하였다. 이중 pH 시스템에서 실시예 24(pH 조절제 무함유), 실시예 26(pH 조절제 무함유) 및 실시예 32(타르타르산 pH 조절제) 정제의 용해 프로파일의 비교가 도 14에 도시되어 있다.

[2387] 실시예 36: 연장 방출 정제

[2388] 표 15-A에 열거된 화합물 1의 유리염기 수화물 C형 고체 상태 형태를 표 36-A에 제시된 제형에 따라, 7.5 mg의 연장 방출 정제로 제형화하였다.

[2389] [표 36A]

연장 방출 정제(타르타르산 pH 조절제)

구성성분	기능	Ex. 34(mg) (ER9)
유리염기 수화물 C 형*	활성제	7.678[a]
미세 결정질 셀룰로오스(Avicel® PH 102)	충전재	170.1
만니톨(Pearlitol® 100 SD)	충전재	52.62
타르타르산(결정질)	pH 조절제	144.0
HPMC(Hypromellose 2208)	방출 제어 중합체	96.0
콜로이드성 이산화실리콘	활택제	2.4
스테아르산마그네슘	윤활제	7.2
정제의 비코팅 중량		479.998
Opadry® II Yellow	필름 코팅	14.40
정제수	가공 보조제	n/a
정제의 총 중량		494.398

[a] 7.5 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 제공한다.

[2390]

[2391] 우선, 1512-0027 스크린이 설치된 Fitz 밀링기 모델 M5A를 통해, 타르타르산을 밀링함으로써, 제형을 제조하였다. 유리염기 수화물 C형, 미세 결정질 셀룰로스, 만니톨, 밀링된 타르타르산, 방출 제어 중합체 및 콜로이드성 이산화실리콘을 조합하고, 블렌딩하였다. 블렌드를 610 미크론 스크린이 설치된 모바일 밀링기를 사용하여 밀링하였다. 스테아르산마그네슘을 메쉬 #30을 통해 스크리닝한 후, 빈에 첨가하고, 블렌딩하였다. 윤활된 과립을 로타리 타정기를 사용하여, 약 480 mg 중량의 정제로 압착하였다.

[2392] 14.40 mg의 코팅이 정제에 도포될 때까지, Opadry® II 황색 필름 코팅 및 정제수를 함유하는 용액을 분무하는 필름 코팅기를 사용하여, 정제를 코팅하였다.

[2393] 실시예 37-42: 연장 방출 정제

[2394] 표 15-A에 열거된 화합물 1의 유리염기 수화물 C형 고체 상태 형태를 표 37-A에 제시된 제형에 따라, 15 mg 또는 30 mg의 연장 방출 정제로 제형화하였다. 습식 과립형성 공정을 사용하여 정제를 제조하고, 약 480 mg의 코어 중량을 갖는 정제로 압착하였다.

[2395] [표 37A]

연장 방출 정제(타르타르산 pH 조절제)

구성성분	기능	Ex. 37(mg) (ER10)	Ex. 38(mg) (ER11)	Ex. 39(mg) (ER12)	Ex. 40(mg) (ER13)	Ex. 41(mg) (ER14)	Ex. 42(mg) (ER15)
정제 코어(과립내)							
유리염기 수화물 C 형	활성제	30.7[a]	30.7[a]	30.7[a]	15.4[b]	15.4[b]	15.4[b]
미세 결정질 셀룰로오스(Avicel® PH 101)	충전재	79.9	79.9	79.9	40.0	40.0	40.0
HPMC(Hypromellose 2208)	방출 제어 중합체	9.5	9.5	9.5	4.8	4.8	4.8
정제 코어(과립외)							
미세 결정질 셀룰로오스(Avicel® PH 102)	충전재	67.2	67.2	67.2	122.5	122.5	122.5
만니톨	충전재	52.6	100.6	148.6	52.6	100.6	148.6
타르타르산(결정질)	pH 조절제	144.0	96.0	48.0	144.0	96.0	48.0
HPMC(Hypromellose 2208)	방출 제어 중합체	86.5	86.5	86.5	91.2	91.2	91.2
콜로이드성 이산화실리콘/실리카	활택제	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4
스테아르산마그네슘	윤활제	7.2	7.2	7.2	7.2	7.2	7.2
정제의 비코팅 중량		480.0	480.0	480.0	480.1	480.1	480.1
Opadry® II Yellow[c]	필름 코팅	14.4	14.4	14.4	14.4	14.4	14.4
정제의 총 중량		494.4	494.4	494.4	494.5	494.5	494.5

[a] 30 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 제공한다.
[b] 15 mg의 화합물 1 유리염기 당량을 제공한다.
[c] 필름 코팅 중량은 대략적인 것이다.

[2396]

[2397] 우선, 1512-0027 스크린이 설치된 Fitz 밀링기 모델 M5A를 통해, 타르타르산을 밀링함으로써, 제형을 제조하였다. 과립내 분량의 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 방출 제어 중합체, 유리염기 수화물 C형 및 과립내 분량의 미세 결정질 셀룰로스 충전재를 제립기에 첨가하고, 혼합하였다. 물을 과립에 분무하였다. 이어서, 과립 재료를 건조시키고, 610 미크론 스크린이 설치된 동시 밀링기를 사용하여, 밀링하였다. 그런 다음, 밀링된 과립을 스테아르산마그네슘 이외의 과립외 정제 성분에 첨가하고, 1397 미크론이 설치된 동시 밀링기를 사용하여, 체에 거르고, 블렌딩하였다. 이어서, 스테아르산마그네슘을 빈에 첨가하고, 블렌딩하였다. 윤활된 과립을 로타리 타정기를 사용하여, 약 480 mg 중량의 정제로 압착하였다.

[2398] 14.40 mg의 코팅이 정제에 도포될 때까지, Opadry® II 황색 필름 코팅 및 정제수를 함유하는 용액을 분무하는 필름 코팅기를 사용하여, 정제를 코팅하였다.

[2399] 실시예 43: 연장 방출 정제의 용해 프로파일에 대한 유기산의 효과의 평가

[2400] 이 실시예에서, 24 mg 1일 1회 연장 방출(ER) 정제로부터 유리염기 수화물 C형의 방출률에 대한 다양한 유기산 pH 조절제(예를 들어, 타르타르산, 시트르산, 숙신산 및 푸마르산)의 효과를 평가하였다. 유리염기 수화물 C형을 표 43-A에 제시된 제형에 따라, 24 mg의 연장 방출 정제로 제형화하였다.

[2401] [표 43A]

연장 방출 정제

		타르타르산		시트르산		숙신산		푸마르산	
구성성분	기능	A	B	C	D	E	F	G	H
유리염기 수화물 C 형	활성제	24.6	24.6	24.6	24.6	24.6	24.6	24.6	24.6
미세 결정질 셀룰로오스(Avicel® PH102)	충전재	306.6	306.6	306.6	306.6	306.6	306.6	306.6	306.6
HPMC(Methocel® K4M)	방출 제어 중합체	96.0	--	96.0	--	96.0	--	96.0	--
Carbopol® 71G	방출 제어 중합체	--	96.0	--	96.0	--	96.0	--	96.0
유기산	pH 조절제	48.0	48.0	48.0	48.0	48.0	48.0	48.0	48.0
스테아르산마그네슘	윤활제	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8
총계		480.0	480.0	480.0	480.0	480.0	480.0	480.0	480.0

[2402]

[2403] 우선, 1512-0027 스크린이 설치된 Fitz 밀링기 모델 M5A를 통해, 유기산을 밀링함으로써, 제형을 제조하였다. 활성제, 미세 결정질 셀룰로스, 밀링된 유기산 및 방출 제어 중합체를 조합하고, 블렌딩하였다. 블렌드를 610 미크론 스크린이 설치된 모바일 밀링기를 사용하여 밀링하였다. 스테아르산마그네슘을 메쉬 #30을 통해 스크리닝하고, 빈에 첨가하고, 블렌딩하였다. 윤활된 과립을 로타리 타정기를 사용하여, 약 480 mg 중량의 정제로 압착하였다.

[2404] 정제의 용해 프로파일에 대한 유기산의 효과를 pH 1.2 및 pH 6.8에서 평가하였다. 실시예 26 및 27 및 32 내지 35에 전술된 바와 같은 용해 매개변수 및 조건을 사용하여, 용해 시험을 수행하였다. 샘플의 분석을 위해, 통상의 액체 크로마토그래피 방법을 사용하였으며, 방출된 활성제의 표지 양의 %(방출된 LA %)를 계산하였다. 결과는 도 15a 내지 도 15h에 제시되어 있다.

[2405] 이들 결과로부터 인식할 수 있는 바와 같이, 유기산은 높은 pH에서 용해 속도를 개선시켰으며, 타르타르산이 최대의 개선을 나타내었다. 타르타르산을 갖는 제어 방출 중합체 Carbopol®을 포함하는 제형은 pH 6.8에서 거의 선형 방출을 제공하였다.

[2406] 실시예 44: 다양한 양의 타르타르산을 갖는 정제의 겔 pH 측정

[2407] 화합물 1이 HPMC와 반응할 때 생성되는 환경의 pH를 측정하기 위해, 하기 실험을 수행하였다.

[2408] 화합물 1의 유리염기 수화물 C형 고체 상태 형태를 표 44-A에 제시된 제형에 따라, 30 mg의 연장 방출 정제로 제형화하였다. 실시예 37 내지 42에 기재된 바와 같이 습식 과립형성 공정을 사용하여 정제를 제조하였다.

[2409] 0.01 N HCl(pH 2) 및 113 mM 인산나트륨 완충제(pH 6.8)의 용해 매질을 37℃에서 제조하였다. 하나의 정제를 500 mL의 0.01 N HCl 매질에 첨가하고, Vankel VK 7010 용해 조에서 37℃에서 1시간 동안 75 rpm으로 교반하였다. 그런 다음, 400 mL의 인산나트륨 완충제를 첨가하였다. 이 용액을 추가로 3시간 동안 교반하였다. 정제를 제거하고, 물로 세정하고, 실험실 티슈를 사용하여 건조시켰다. 정제 상에 형성된 겔을 pH 측정용 건조 코어로부터 분리하였다. 이 공정을 각 제형에 대해 3회 반복하였다. 정제 상에 형성된 겔의 pH는 표 44-B에 제시되어

있다. pH 결과는 도 31에 도시되어 있다.

[2410] [표 44A]

제형

구성성분	제형 1	제형 2	제형 3	제형 4	제형 5
과립내					
	mg/정제	mg/정제	mg/정제	mg/정제	mg/정제
유리염기 수화물 C 형	30.71	30.71	30.71	30.71	30.71
HPMC(Methocel® K4M)	3.920	3.920	3.920	3.920	3.920
미세 결정질 셀룰로오스(Avicel® PH102)	30.71	30.71	30.71	30.71	30.71
과립외					
미세 결정질 셀룰로오스(Avicel® PH102)	116.4	164.4	188.4	212.4	260.4
타르타르산(밀링됨)	144.0	96.00	72.00	48.00	0.00
만니톨(Pearlitol® 100SD)	52.62	52.62	52.62	52.62	52.62
HPMC(Methocel® K4M)	92.08	92.08	92.08	92.08	92.08
콜로이드성 이산화실리콘	2.400	2.400	2.400	2.400	2.400
스테아르산마그네슘	7.200	7.200	7.200	7.200	7.200
총계	480.04	480.04	480.04	480.04	480.04

[2411]

[2412] [표 44B]

pH 결과

제형	타르타르산 %	제 1 정제	제 2 정제	제 3 정제	애버리지
1	30	2.63	2.68	2.81	2.71
2	20	3.17	3.09	3.23	3.16
3	15	3.42	3.94	3.65	3.67
4	10	3.88	3.67	3.77	3.77
5	0	6.26	6.21	6.55	6.34

[2413]

[2414] 실시예 45: 15 mg의 연장 방출 정제의 생체내 약동학적 프로파일(금식)의 평가

[2415] 실시예 28에서 제조된 15 mg 1일 1회 연장 방출(ER) 정제의 약동학적 프로파일을 평가하고, 활성제로서 타르타르산염 수화물을 포함하는 12 mg의 즉시-방출(IR) 캡슐의 약동학적 프로파일과 비교하였다.

[2416] 무작위 분류된 2기의 교차 혼합 연구 설계에서, 건강한 인간 대상체(n=11)에 금식 조건하에 12 mg IR 캡슐(요법 A) 및 실시예 28로부터의 15 mg ER(1일 1회) 정제(요법 B)의 1회 투여량을 투여하였다. 이들 대상체에 제1 연구 기간에는 요법 A를, 제2 연구 기간에는 요법 B를 투여하거나, 제1 연구 기간에는 요법 B를, 제2 연구 기간에는 요법 A를 투여하였다. 각각의 연구 기간에 투여 전 및 투여 후 72시간째에 일련의 혈액 샘플을 수집하였다. 수집 시에, 샘플을 즉시 얼음 조에 배치하고, 샘플 수집 후 2시간 이내에, 이를 약 4℃에서 원심분리하였다. 생성된 혈장 샘플을 투명한 폴리프로필렌-튜브에 배치하고, 분석시까지 냉동고에 저장하였다. 혈장 샘플을 적절한

액체 크로마토그래피 질량 분광분석 절차를 사용하여, 화합물 1에 대해 분석하였다. 비-구분 방법을 사용하여, 약동학적 매개변수를 예측하고, 통계 정리를 요법별로 각 매개변수에 대해 컴퓨팅하였다.

[2417] 이 결과는 표 45-A에 정리되어 있다. 선형(도 16a) 및 반로그(도 16b) 척도를 사용한, 2종의 요법 각각의 경우 각 시점에서의 화합물 1의 평균 농도가 도 16a 및 도 16b에 제시되어 있다.

[2418] [표 45A]

금식 조건하에서의 15 mg ER 정제 및 12 mg IR 캡슐 제형의 투여 후, 화합물 1의 평균(%CV)[c] 약동학적 매개변수

PK 매개변수	단위	요법 A (IR 캡슐, 12 mg)	요법 B (ER 정제, 15 mg)
C_{max}	ng/mL	64.6(16)	26.0(37)
T_{max}[a]	시간	1.0(0.5-1.5)	3.0(1.0-4.0)
$t_{1/2}$[b]	시간	9.2(119)	12.5(90)
AUC_t	ng · h/mL	231(15)	227(26)
AUC_{inf}	ng · h/mL	234(15)	242(26)

[a] - 중앙값(최소, 최대)
[b] - 고조파 평균(슈도-%CV)
[c] - 달리 지정되지 않는 한, 괄호 안의 데이터는 PK 매개변수의 변이 계수(% CV)이다.

[2419]

[2420] 이 데이터로부터 인식할 수 있는 바와 같이, 15 mg ER 정제는 금식 조건하에서 12 mg IR 캡슐보다 더 낮은 C_{max} 및 유사한 AUC를 제공하였다.

[2421] 또한, IR 캡슐 제형(요법 A)에 대비한, 1일 1회(ER) 정제 제형(요법 B)의 1회 투여량에 대한 상대 생체 이용률을 C_{max} 및 AUC의 자연 로그 분석을 기반으로 하여 결정하였다. 결과는 하기의 표 45-B에 정리되어 있다.

[2422] [표 45B]

생물학적 균등성 평가에 대한 상대 생체 이용률 및 90% 신뢰구간

	상대 생체 이용률	
PK 파라미터	점추정값	90% 신뢰구간
C_{max}	0.373	0.312-0.446
AUC_t	0.939	0.869-1.013
AUC_{inf}	0.992	0.909-1.082

[2423]

[2424] 요법 B 대 요법 A에서, AUC_t 및 AUC_{inf}의 비에 대한 점추정값은 거의 1이었으며, 90% 신뢰구간은 0.86 내지 1.09 범위이었다.

[2425] 실시예 46: 30 mg의 연장 방출 정제의 생체내 약동학적 프로파일(금식)의 평가

[2426] 실시예 31에서 제조된 30 mg 1일 1회 연장 방출(ER)의 약동학적 프로파일을 평가하고, 활성제로서 타르타르산염 수화물을 포함하는 24 mg 투여량의 즉시 방출(IR) 캡슐의 약동학적 프로파일과 비교하였다.

[2427] 무작위 분류된 2기의 교차 혼합 연구 설계에서, 건강한 인간 대상체(n=12)에 금식 조건하에 1회 24 mg 투여량(2개의 12 mg IR 캡슐)(요법 C) 및 실시예 31로부터의 30 mg ER(1일 1회) 정제(요법 D)를 투여하였다. 절반의 대상체에 제1 연구 기간에는 요법 C를, 제2 연구 기간에는 요법 D를 투여하고, 나머지 절반에는 제1 연구 기간에는 요법 D를, 제2 연구 기간에는 요법 C를 투여하였다. 각각의 연구 기간에 투여 전 및 투여 후 72시간째에 일련의 혈액 샘플을 수집하였다. 수집 시에, 샘플을 즉시 얼음 조에 배치하고, 샘플 수집 후 2시간 이내에, 이를 약 4℃에서 원심분리하였다. 생성된 혈장 샘플을 투명한 폴리프로필렌-튜브에 배치하고, 분석시까지 냉동고에

저장하였다. 혈장 샘플을 적절한 액체 크로마토그래피 질량 분광분석 절차를 사용하여, 화합물 1에 대해 분석하였다. 비-구분 방법을 사용하여, 약동학적 매개변수를 예측하고, 통계 정리를 요법별로 각 매개변수에 대해 컴퓨팅하였다.

[2428] 이 결과는 표 46-A에 정리되어 있다. 선형(도 17a) 및 반로그(도 17b) 척도를 사용한, 2종의 요법 각각의 경우 각 시점에서의 화합물 1의 평균 농도가 도 17a 및 도 17b에 제시되어 있다.

[2429] [표 46A]

금식 조건하에서의 30 mg ER 정제 및 24 mg 투여량(2 x 12 mg) IR 캡슐 제형의 투여 후, 화합물 1의 평균(%CV)[c] 약동학적 매개변수

PK 매개변수	단위	요법 C (IR 캡슐, 24 mg)	요법 D (ER 정제, 30 mg)
C_{max}	ng/mL	176(37)	63.7(33)
T_{max}[a]	시간	0.5(0.5-1.5)	2.0(1.5-4.0)
$t_{1/2}$[b]	시간	9.9(52)	10.8(67)
AUC_t	ng · h/mL	520(25)	477(27)
AUC_{inf}	ng · h/mL	524(25)	491(27)

[a] - 중앙값(최소-최대)
[b] - 고조파 평균(슈도 %CV)
[c] - 달리 지정되지 않는 한, 괄호 안의 데이터는 PK 매개변수의 변이 계수(% CV)이다.

[2430]

[2431] 이 데이터로부터 인식할 수 있는 바와 같이, 30 mg ER 정제는 금식 조건하에서 24 mg 투여량 IR 캡슐(2 x 12 mg)보다 더 낮은 C_{max} 및 그에 필적하는 AUC를 제공하였다.

[2432] 또한, IR 캡슐 제형(요법 C)에 대비한, 1일 1회(ER) 정제 제형(요법 D)의 1회 투여량에 대한 상대 생체 이용률을 C_{max} 및 AUC의 자연 로그 분석을 기반으로 하여 결정하였다. 결과는 하기의 표 46-B에 정리되어 있다.

[2433] [표 46B]

생물학적 균등성 평가에 대한 상대 생체 이용률 및 90% 신뢰구간

	PK 값		상대 생체 이용률	
PK 파라미터	요법 D	요법 C (참조)	점추정값	90% 신뢰구간
C_{max}	63.7	176	0.368	0.326-0.415
AUC_t	477	520	0.912	0.828-1.004
AUC_{inf}	491	524	0.933	0.845-1.029

[2434]

[2435] 요법 D 대 요법 C에서, AUC_t 및 AUC_{inf}의 비에 대한 점추정값은 거의 1이었으며, 90% 신뢰구간은 0.82-1.03 범위이었다.

[2436] 실시예 47: 금식 조건 대 급식 조건하에서의 30 mg의 연장 방출 정제의 생체내 약동학적 프로파일의 비교

[2437] 고지방식 후, 실시예 31에서 제조된 30 mg의 연장 방출 정제의 약동학적 프로파일을 평가하고, 금식 조건하에서의 30 mg의 연장 방출 정제의 약동학적 프로파일과 비교하였다(실시예 46 참조).

[2438] 실시예 46의 연구의 완료 후, 건강한 인간 대상체(n=12)에 고지방식 후, 실시예 31로부터의 30 mg ER(1일 1회) 정제(요법 E)의 1회 투여량을 투여하였다. 투여 전 및 투여 후 72시간째에 각각의 대상체로부터 일련의 혈액 샘플을 수집하였다. 수집 시에, 샘플을 즉시 얼음 조에 배치하고, 샘플 수집 후 2시간 이내에, 이를 약 4℃에서

원심분리하였다. 생성된 혈장 샘플을 투명한 폴리프로필렌-튜브에 배치하고, 분석시까지 냉동고에 저장하였다. 혈장 샘플을 적절한 액체 크로마토그래피 질량 분광분석 절차를 사용하여, 화합물 1에 대해 분석하였다.

[2439] 비-구분 방법을 사용하여, 약동학적 매개변수를 예측하고, 통계 정리를 각 매개변수에 대해 컴퓨팅하고, 금식 조건하에서 투여된 30 mg 정제의 약동학적 매개변수와 비교하였다(실시예 46, 요법 D 참조). 이 결과는 표 47-A에 정리되어 있다. 선형(도 18a) 및 반로그(도 18B) 척도를 사용한, 2종의 요법 각각의 경우 각 시점에서의 화합물 1의 평균 농도가 도 18a 및 도 18b에 제시되어 있다.

[2440] [표 47A]

금식 조건하 또는 고지방식 후, 30 mg ER 정제의 투여 후, 화합물 1의 평균(%CV)c 약동학적 매개변수

PK 매개변수	단위	요법 D (금식)	요법 E (고지방식 후)
C_{max}	ng/mL	63.7(33)	76.8(39)
T_{max}[a]	시간	2.0(1.5-4.0)	4.0(1.5-8.0)
$t_{1/2}$[b]	시간	10.8(67)	11.9(51)
AUC_t	ng · h/mL	477(27)	564(26)
AUC_{inf}	ng · h/mL	491(27)	577(27)

[a] - 중앙값(최소-최대)
[b] - 고조파 평균(슈도-CV%)
[c] - 달리 지정되지 않는 한, 괄호 안의 데이터는 PK 매개변수의 변이 계수(% CV)이다.

[2441]

[2442] 또한, 금식 조건하에서의 ER 30 mg 정제(요법 D)의 생체 이용률에 대비한, 고지방식 후의 1일 1회(ER) 30 mg 정제 제형(요법 E)의 1회 투여량의 상대 생체 이용률을 C_{max} 및 AUC의 자연 로그 분석을 기반으로 하여 결정하였다. 결과는 하기의 표 47-B에 정리되어 있다.

[2443] [표 47B]

생물학적 균등성 평가에 대한 상대 생체 이용률 및 90% 신뢰구간

	PK 값		상대 생체 이용률	
PK 파라미터	요법 E (고지방식 후)	요법 D (금식)	점추정값	90% 신뢰구간
C_{max}	76.8	63.7	1.197	1.027-1.395
AUC_t	564	477	1.184	1.042-1.344
AUC_{inf}	577	491	1.171	1.035-1.326

[2444]

[2445] 표 47-A 및 47-B로부터 인식할 수 있는 바와 같이, 30 mg ER 정제의 경우, 임상적으로 유의한 음식에 의한 영향은 없었다. 고지방식 후 투여된 경우, 화합물 1의 평균 AUC 및 C_{max}를 각각 17% 및 20%만큼 증가시켰다.

[2446] 실시예 48: 비금식 조건하에서 15 mg 및 30 mg의 연장 방출 정제의 경우 관찰된 정상 상태 노출

[2447] 15 mg 1일 1회 연장 방출(ER) 정제(실시예 28에서 제조됨) 및 30 mg 1일 1회 ER 정제(실시예 31에서 제조됨)의 정상 상태 약동학적 프로파일을 평가하였다.

[2448] 건강한 인간 대상체(n=24)에 2종의 요법 중 하나를 배정하였다. 요법 F의 대상체(n=12)에 비금식 조건하에 7일 동안 실시예 28로부터의 15 mg ER 정제를 1일 1회 투여하였다. 요법 G의 대상체(n=12)에 비금식 조건하에 7일 동안 실시예 31로부터의 30 mg ER 정제를 1일 1회 투여하였다. 1일차 및 7일차에, 1일 투여 전 및 투여 후 최대 24시간째에 각 대상체로부터 일련의 혈액 샘플을 수집하였다. 수집 시에, 샘플을 즉시 얼음 조에 배치하고, 샘플 수집 후 2시간 이내에, 이를 약 4℃에서 원심분리하였다. 생성된 혈장 샘플을 투명한 폴리프로필렌-튜브에

배치하고, 분석시까지 냉동고에 저장하였다. 혈장 샘플을 적절한 액체 크로마토그래피 질량 분광분석 절차를 사용하여, 화합물 1에 대해 분석하였다. 비-구분 방법을 사용하여, 약동학적 매개변수를 예측하고, 통계 정리를 요법별로 각 매개변수에 대해 컴퓨팅하였다.

[2449] 이 결과는 표 48-A에 정리되어 있다. 2종의 요법 각각에 대해 측정된 각 시점에서의 화합물 1의 평균 혈장 농도가 도 19에 제시되어 있다.

[2450] [표 48A]

7일 동안 15 mg ER 정제 또는 30 mg ER 정제 QD의 투여(비금식) 후, 화합물 1의 평균(%CV)[e] 약동학적 매개변수

PK 매개변수	단위	요법 F (15 mg ER 정제)		요법 G (30 mg ER 정제)	
		1일차	7일차	1일차	7일차
C_{max}	ng/mL	36.8(26)	36.0(24)	74.3(32)	79.5(40)
T_{max}[a]	시간	4.0(3.0 - 6.0)	4.0(2.0 - 6.0)	4.0(2.0 - 6.0)	4.0(1.5-6.0)
AUC_{24}	ng · h/mL	305(24)	317(21)	517(30)	582(30)
C_{24}	ng/mL	2.42(45)	3.22(46)	4.27(48)	5.25(44)
C_{trough}	ng/mL	--	2.96(35)	--	5.02(42)
$C_{min,ss}$	ng/mL	--	2.80(41)	--	4.62(38)
변이 지수	%	291(14)	251(14)	345(14)	306(17)
$t_{1/2}$[b]	시간	--	9.43(76)	--	10.4(44)
C_{max} 내지 C_{24} 비		17(7.8 - 44)	13(5.6 - 35)	17(9.9 - 38)	14(7.0 -30)
C_{max}/투여량	(ng/mL)/mg	2.46(26)	2.40(24)	2.48(32)	2.65(40)
C_{trough}/투여량	(ng/mL)/mg	0.16(45)	0.21(46)	0.14(48)	0.18(44)
AUC_{24}/투여량	(ng · h/mL)/mg	20.3(24)	21.2(21)	17.2(30)	19.4(30)
R_{AUC}[c]		--	1.02(0.91 - 1.40)	--	1.16(0.92 - 1.31)
R_{Cmax}[d]		--	1.00(0.84 - 1.26)	--	1.02(0.82 - 1.40)

[a] - 중앙값(최소-최대)
[b] - 고조파 평균(슈도-%CV)
[c] - R_{AUC} = AUC_{24} 7일차/AUC_{24} 1일차; 중앙값(범위)
[d] - R_{Cmax} = C_{max} 7일차/C_{max} 1일차; 중앙값(범위)
[e] - 달리 지정되지 않는 한, 괄호 안의 데이터는 PK 매개변수의 변이 계수(% CV)이다

[2451]

[2452] 이 데이터로부터 인식할 수 있는 바와 같이, 15 mg QD 및 30 mg QD의 투여 후, 관찰된 정상 상태 C_{max} 및 AUC_{24}는 일반적으로 실시예 45 내지 47에서 얻어진 1회 투여량 및 음식-영향 결과와 일치하였다. 15 mg 및 30 mg ER 정제의 생체 이용률은 IR 캡슐의 동일한 투여량 대비 70% 내지 80%이었다.

[2453] 실시예 49: 금식 조건하에서 15 mg의 연장 방출 정제 및 6 mg의 즉시 방출 캡슐의 경우 관찰된 정상 상태 노출

[2454] 금식 조건하에서의 15 mg 1일 1회 연장 방출(ER) 정제(실시예 28에서 제조됨)의 정상 상태 약동학적 프로파일을 평가하고, 활성제로서 타르타르산염 수화물을 포함하는 6 mg의 즉시 방출(IR) 1일 2회(BID) 캡슐의 정상 상태 약동학적 프로파일과 비교하였다.

[2455] 무작위 분류된 2기의 교차 혼합 연구 설계에서, 건강한 인간 대상체를 금식 조건하에서 2종의 요법 중 하나에 배정하였다. 요법 K의 대상체(n=12/개시점; n=11/7일차)에 7일 동안 금식 조건하에서 6 mg IR 캡슐을 1일 2회 투여하였다. 요법 L의 대상체(n=12)에 7일 동안 금식 조건하에서 실시예 28로부터의 15 mg ER 정제를 1일 1회 투여하였다. 1일차 및 7일차에, 일련의 혈액 샘플을 1일 투여 전 및 투여 후 최대 24시간째에 각 대상체로부터 수집하였다. 또한, 혈액 샘플을 초기 투여 후 48, 72, 96 및 120시간째에 수집하였다. 수집 시에, 샘플을 즉시 얼음 조에 배치하고, 샘플 수집 후 2시간 이내에, 이를 약 4℃에서 원심분리하였다. 생성된 혈장 샘플을 투명한 폴리프로필렌-튜브에 배치하고, 분석시까지 냉동고에 저장하였다. 혈장 샘플을 적절한 액체 크로마토그래피 질량 분광분석 절차를 사용하여, 화합물 1에 대해 분석하였다. 비-구분 방법을 사용하여, 약동학적 매개변수를 예

측하고, 통계 정리를 요법별로 각 매개변수에 대해 컴퓨팅하였다.

[2456] 이 결과는 표 49-A에 정리되어 있다. 2종의 요법 각각에 대해 측정된 각 시점에서의 화합물 1의 평균 혈장 농도가 도 20에 제시되어 있다.

[2457] [표 49A]

7일 동안 6 mg BID(IR) 캡슐 및 15 mg QD(ER) 정제의 투여(금식 조건) 후, 화합물 1의 평균(%CV)e 약동학적 매개변수

PK 매개변수	단위	요법 K (6 mg IR 캡슐(BID))		요법 L (15 mg ER 정제(QD))	
		1일차	7일차	1일차	7일차
C_{max}	ng/mL	36.5(25)	33.9(26)	31.7(40)	31.9(35)
T_{max}[a]	시간	1.0(1.0 - 13)	1.0(0.5 - 14)	3.0(1.5 - 6.0)	2.5(1.5-4.0)
AUC_{24}	ng · h/mL	289(21)	288(22)	249(29)	279(26)
C_{12}	ng/mL	2.0(30)	2.8(24)	--	--
C_{24}	ng/mL	3.2(36)	3.6(23)	1.9(42)	3.1(37)
C_{min}	ng/mL	--	2.7(26)	--	3.1(37)
변이 지수	%	303(13)	259(13)	299(22)	246(21)
$t_{1/2}$[b]	시간	--	14.7(77)	--	10.3(76)
C_{max} 내지 C_{24} 비 [a]	---	12(7.7 - 19)	8.8(7.4 - 13)	22(5.8 - 43)	12(4.2 -20)
C_{max} 내지 C_{min} 비 [a]	---	--	13(8.3 - 18)	--	12(4.2-20)
AUC_{24}/투여량	(ng · h/mL)/mg	24.8(23)	24.0(22)	16.6(29)	18.6(26)
R_{AUC}[c]	---	--	1.02(0.88 - 1.09)	--	1.11(0.87 - 1.99)
R_{Cmax}[d]	---	--	0.97(0.68 - 1.17)	--	1.01(0.65 - 3.01)

[a] - 중앙값(최소-최대)
[b] - 고조파 평균(슈도-%CV)
[c] - R_{AUC} = AUC_{24}Day7/AUC_{24}1 일차; 중앙값(범위)
[d] - R_{Cmax} = C_{max}7 일차/C_{max}1 일차; 중앙값(범위)
[e] - 달리 지정되지 않는 한, 괄호 안의 데이터는 PK 매개변수의 변이 계수(%CV)이다

[2458]

[2459] 또한, 정상 상태에서 1일 2회(IR) 캡슐 제형(요법 K)에 대비한 1일 1회(ER) 정제 제형(요법 L)의 상대 생체 이용률을 C_{max}, AUC_{24}, C_{min} 및 C_{24}의 자연 로그 분석을 기반으로 하여 결정하였다. 결과는 하기 표 49-B에 정리되어 있다.

[2460] [표 49B]

금식 조건하의 정상 상태에서의 6 mg BID 캡슐에 대비한 15 mg QD 정제의 상대 생체 이용률 예측치 및 90% 신뢰구간

	상대 생체 이용률	
PK 파라미터	점추정값	90% 신뢰구간
C_{max}	0.909	0.736 - 1.122
AUC_{24}	0.939	0.837 - 1.053
C_{min}	1.090	0.852 - 1.395

[2461]

[2462] 6 mg BID 캡슐에 대비한 15 mg QD 정제의 정상 상태 AUC의 비는 대략 1이었으며, 90% 신뢰구간은 균등성 한계

이내였다. 6 mg BID 캡슐에 대비한 15 mg QD 정제의 정상 상태 C_{min}의 비는 대략 1이었다.

[2463] 6 mg BID 캡슐 및 15 mg QD 정제의 경우, 오전 투여량 전의 저점 농도(C_{trough})를 2일 내지 8일차에 오전 투여량 전에 결정하였다. 결과는 도 21에 제시되어 있다.

[2464] 이 데이터로부터 인식할 수 있는 바와 같이, 금식 조건하의 정상 상태에서, 15 mg QD 정제는 6 mg BID 캡슐에 대비하여, 균등한 AUC_{24} 및 유사한 C_{max} 및 C_{min}을 제공하였다. 정상 상태 C_{max}는 15 mg QD 정제의 경우, 6 mg BID 캡슐과 비교하여, 10% 더 낮았다.

[2465] 실시예 50: 금식 조건하에서 30 mg의 연장 방출 정제 및 12 mg의 즉시 방출 캡슐의 경우 관찰된 정상 상태 노출

[2466] 금식 조건하에서의 30 mg 1일 1회 연장 방출(ER) 정제(실시예 31에서 제조됨)의 정상 상태 약동학적 프로파일을 평가하고, 활성제로서 타르타르산염 수화물을 포함하는 12 mg의 즉시 방출(IR) 1일 2회(BID) 캡슐의 정상 상태 약동학적 프로파일과 비교하였다.

[2467] 무작위 분류된 2기의 교차 혼합 연구 설계에서, 건강한 인간 대상체를 금식 조건하에서 2종의 요법 중 하나에 배정하였다. 요법 M의 대상체(n=11)에 7일 동안 금식 조건하에서 12 mg IR 캡슐을 1일 2회 투여하였다. 요법 N의 대상체(n=12/개시점; n=11/7일차)에 7일 동안 금식 조건하에서 실시예 31로부터의 30 mg ER 정제를 1일 1회 투여하였다. 1일차 및 7일차에, 일련의 혈액 샘플을 1일 투여 전 및 투여 후 최대 24시간째에 각 대상체로부터 수집하였다. 또한, 혈액 샘플을 초기 투여 후 48, 72, 96 및 120시간째에 수집하였다. 수집 시에, 샘플을 즉시 얼음 조에 배치하고, 샘플 수집 후 2시간 이내에, 이를 약 4℃에서 원심분리하였다. 생성된 혈장 샘플을 투명한 폴리프로필렌-튜브에 배치하고, 분석시까지 냉동고에 저장하였다. 혈장 샘플을 적절한 액체 크로마토그래피 질량 분광분석 절차를 사용하여, 화합물 1에 대해 분석하였다. 비-구분 방법을 사용하여, 약동학적 매개변수를 예측하고, 통계 정리를 요법별로 각 매개변수에 대해 컴퓨팅하였다.

[2468] 이 결과는 표 50-A에 정리되어 있다. 2종의 요법 각각에 대해 측정된 각 시점에서의 화합물 1의 평균 혈장 농도가 도 22에 제시되어 있다.

[2469] [표 50A]

7일 동안 12 mg BID(IR) 캡슐 및 30 mg QD(ER) 정제의 투여(금식 조건) 후, 화합물 1의 평균(%CV)e 약동학적 매개변수

PK 매개변수	단위	요법 M (12 mg IR 캡슐(BID))		요법 N (30 mg ER 정제(QD))	
		1일차	7일차	1일차	7일차
C_{max}	ng/mL	80.8(23)	73.9(19)	65.7(22)	68.2(30)
T_{max}[a]	시간	1.0(0.5 - 13)	1.0(0.5 - 1.5)	2.5(1.5 - 4.0)	3.0(2.0 - 4.0)
AUC_{24}	ng·h/mL	497(15)	534(18)	454(23)	525(23)
C_{12}	ng/mL	3.0(46)	4.1(55)	--	--
C_{24}	ng/mL	6.5(54)	6.9(37)	2.8(37)	4.4(39)
C_{min}	ng/mL	--	3.8(58)	--	3.8(43)
변이 지수	%	388(15)	317(14)	349(12)	291(17)
$t_{1/2}$[b]	시간	--	7.3(60)	--	14.4(64)
C_{max} 대 C_{24} 비[a]	---	15(5.4 - 20)	12(5.9 - 16)	29(13 - 38)	17(4.1 - 33)
C_{max} 대 C_{min} 비[a]	---	--	19(8.4 - 31)	--	17(11 - 37)
AUC_{24}/투여량	(ng·h/mL)/mg	21.1(15)	22.3(18)	15.1(22)	17.5(23)
R_{AUC}[c]	---	--	1.08(0.97 - 1.18)	--	1.11(0.79 - 1.67)
R_{Cmax}[d]	---	--	0.98(0.65 - 1.18)	--	1.03(0.40 - 1.82)

[a] - 중앙값(최소-최대)
[b] - 고조파 평균(슈도-%CV)
[c] - R_{AUC} = AUC_{24}Day7/AUC_{24}1 일차; 중앙값(범위)
[d] - R_{Cmax} = C_{max}7 일차/C_{max}1 일차; 중앙값(범위)
[e] - 달리 지정되지 않는 한, 괄호 안의 데이터는 PK 매개변수의 변이 계수(% CV)이다

[2470]

[2471] 또한, 1일 2회(IR) 캡슐 제형(요법 M)에 대비한 1일 1회(ER) 정제 제형(요법 N)의 1회 투여량의 상대 생체 이용률을 C_{max}, AUC_{24}, C_{min} 및 C_{24}의 자연 로그 분석을 기반으로 하여 결정하였다. 결과는 하기 표 50-B에 정리되어 있다.

[2472] [표 50B]

금식 조건하의 정상 상태에서의 12 mg BID 캡슐에 대비한 30 mg QD 정제의 상대 생체 이용률 예측치 및 90% 신뢰구간

	상대 생체 이용률	
PK 파라미터	점추정값	90% 신뢰구간
C_{max}	0.900	0.732 - 1.107
AUC_{24}	0.974	0.869 - 1.092
C_{min}	0.874	0.747 - 1.022

[2473]

[2474] 12 mg BID 캡슐에 대비한 30 mg QD 정제의 정상 상태 AUC의 비는 대략 1이었으며, 90% 신뢰구간은 균등성 한계 이내였다. 30 mg QD 정제의 정상 상태 C_{min}는 12 mg BID 캡슐보다 대략 13% 더 낮았다. 12 mg BID 투여량에서 높은 C_{min}를 갖는 극단치가 이러한 차이에 기여할 수 있다.

[2475] 12 mg BID 캡슐 및 30 mg QD 정제의 경우, 오전 투여량 전의 저점 농도(C_{trough})를 2일 내지 8일차에 오전 투여량 전에 결정하였다. 결과는 도 23에 제시되어 있다. 이 데이터로부터 인식할 수 있는 바와 같이, 금식 조건하의 정상 상태에서, 30 mg QD 정제는 12 mg BID 캡슐에 대비하여, 균등한 AUC_{24} 및 유사한 C_{max} 및 C_{min}를 제공하였다. 정상 상태 C_{max}는 30 mg QD 정제의 경우, 12 mg BID 캡슐과 비교하여, 10% 더 낮았다.

[2476] 실시예 51: 금식 조건 하에서 6 mg 또는 12 mg의 즉시 방출 캡슐의 투여 후 AM 대 PM 약동학적 프로파일의 비교

[2477] 6 mg의 즉시 방출(IR) 1일 2회(BID) 캡슐 및 12 mg IR 1일 2회 캡슐의 약동학적 프로파일을 오전(AM 투여량) 및 오후(PM 투여량)의 투여 후, 각각 요법 K(실시예 49) 및 요법 M(실시예 50)의 7일차에 결정하였다. 결과는 표 51-A에 정리되어 있다.

[2478] [표 51A]

7일차에 6 mg 및 12 mg의 즉시 방출 캡슐의 AM 및 PM 투여량(금식 조건) 후, 화합물 1의 평균(%CV)e 약동학적 매개변수

PK 매개변수	단위	요법 K (6 mg IR 캡슐)		요법 M (12 mg IR 캡슐)	
		AM 투여량	PM 투여량[c]	AM 투여량	PM 투여량[c]
C_{max}	ng/mL	33.6(28)	24.4(22)	73.9(19)	46.0(26)
T_{max}[a]	시간	1(0.5 - 1.5)	2(1.0 - 3.0)	1(0.5 - 1.5)	3(1.0 - 4.0)
AUC_{12}	ng · h/mL	152(26)	153(19)	290(19)	244(19)
C_{12}	ng/mL	2.76(24)	3.63(23)	4.1(55)	6.94(37)
C_{max}/C_{12}	---	12.3(23)	6.9(22)	18.0(30)	7.4(39)

[a] - 중앙값(최소-최대)
[b] - 달리 지정되지 않는 한, 괄호 안의 데이터는 PK 매개변수의 변이 계수(% CV)이다
[c] - PM 투여량을 석식 3시간 후 및 간식 4시간 전에 투여하였다.

[2479]

[2480] 실시예 52: 30 mg의 연장 방출 정제의 생체내 약동학적 프로파일의 평가

[2481] 습식 과립형성을 사용하여, 실시예 37(ER10, 30% 타르타르산), 38(ER11, 20% 타르타르산) 및 39(ER12, 10% 타르타르산)에서 제조된 30 mg 1일 1회 연장 방출(ER) 정제의 약동학적 프로파일을 평가하고, 직접 압착(습식 과립형성 아님)을 사용하여, 실시예 31(ER8, 30% 타르타르산)에서 제조된 30 mg ER 정제의 약동학적 프로파일과 비교하였다. 실시예 37, 38 및 39 제형에 대한 고지방식의 영향을 또한 평가하였다.

[2482] 공개-표지의 무작위 분류된 4기 비완료 교차 혼합 연구에서, 금식 조건 또는 고지방식 후(비금식), 실시예 31(ER8), 실시예 37(ER10), 실시예 38(ER11) 및 실시예 39(ER12)로부터의 30 mg ER(1일 1회) 정제의 1회 투여량을 건강한 인간 대상체(n=36)에 투여하였다. 4기의 투여량은 적어도 4일 별로 분리하였다. 투여 요법은 하기의 표 52-A에 제시된 바와 같았다.

[2483] [표 52A]

투여 요법

요법	투여량	제형	금식/비금식
A	1회 30 mg	실시예 31(ER8)	금식
B	1회 30 mg	실시예 37(ER10)	금식
C	1회 30 mg	실시예 37(ER10)	비금식
D	1회 30 mg	실시예 38(ER11)	금식
E	1회 30 mg	실시예 38(ER11)	비금식
F	1회 30 mg	실시예 39(ER12)	금식
G	1회 30 mg	실시예 39(ER12)	비금식

[2484]

[2485] 각각의 연구 기간에 투여 전 및 투여 후 72시간째에 일련의 혈액 샘플을 수집하였다. 수집 시에, 샘플을 즉시 얼음 조에 배치하고, 샘플 수집 후 1시간 이내에, 이를 약 4℃에서 원심분리하였다. 생성된 혈장 샘플을 투명한 폴리프로필렌-튜브에 배치하고, 분석시까지 냉동고에 저장하였다. 혈장 샘플을 적절한 액체 크로마토그래피 질량 분광분석 절차를 사용하여, 화합물 1에 대해 분석하였다. 비-구분 방법을 사용하여, 약동학적 매개변수를 예측하고, 통계 정리를 요법별로 각 매개변수에 대해 컴퓨팅하였다.

[2486] 금식 조건하의 생체 이용률

[2487] 금식 조건하의 투여의 결과가 표 52-B에 정리되어 있다. 4종의 금식 요법 각각의 경우, 선형(도 24A) 및 로그-선형(도 24B) 척도를 사용한 각 시점에서의 화합물 1의 평균 혈장 농도가 도 24a 및 도 24b에 제시되어 있다.

[2488] [표 52B]

금식 조건하에 직접 압착을 통해 제조된 화합물 1의 1일 1회 제형의 1회 30 mg 투여량의 투여와 비교한, 습식 과립형성을 사용하여 제조된 다양한 화합물 1의 1일 1회 제형의 1회 30 mg 투여량의 투여 후의 화합물 1의 평균(%CV)[c] 약동학적 매개변수

PK 매개변수	단위	요법 A (ER8) (n=36)	요법 B (ER10) (n=24)	요법 D (ER11) (n=24)	요법 F (ER12) (n=24)
C_{max}	ng/mL	57.0(33)	55.8(27)	61.0(25)	58.6(34)
T_{max}[a]	시간	2.5(1.0 - 4.0)	3.0(1.0 - 4.0)	2.0(1.0 - 4.0)	2.0(1.0 - 4.0)
AUC_t	ng · h/mL	495(24)	473(24)	487(22)	481(23)
AUC_{inf}	ng · h/mL	513(26)	484(24)	499(22)	495(23)
$t_{1/2}$[b]	시간	9.2(61)	10.1(50)	9.0(61)	9.3(63)

[a] - 중앙값(최소 - 최대)
[b] - 고조파 평균(슈도-%CV)
[c] - 달리 지정되지 않는 한, 괄호 안의 데이터는 PK 매개변수의 변이 계수(% CV)이다.

[2489]

[2490] 또한, 직접 압착(습식 과립형성 아님)을 통해 제조된 ER 정제(요법 A)에 대비한 습식 과립형성을 사용하여 제조된 3종의 1일 1회(ER) 정제 제형(요법 B, D 및 F)의 1회 투여량에 대한 상대 생체 이용률을 C_{max}, AUC_t 및 AUC_{inf}의 자연 로그 분석을 기반으로 결정하였다. 결과는 하기의 표 52-C에 정리되어 있다.

[2491] [표 52C]

금식 조건하에 직접 압착을 통해 제조된 제형(30 mg, ER8)에 대비한 습식 과립형성을 사용하여 제조된 3종의 화합물 1의 1일 1회 제형(30 mg; ER10, ER11, ER12)의 생체 이용률

		상대 생체 이용률	
요법	PK 파라미터	점추정값	90% 신뢰구간
요법 B(ER10) 대 요법 A(ER8)	C_{max}	1.024	0.917 - 1.143
	AUC_t	0.990	0.933 - 1.049
	AUC_{inf}	0.976	0.918 - 1.037
요법 D(ER11) 대 요법 A(ER8)	C_{max}	1.063	0.952 - 1.187
	AUC_t	0.985	0.929 - 1.044
	AUC_{inf}	0.977	0.919 - 1.038
요법 F(ER12) 대 요법 A(ER8)	C_{max}	1.034	0.926 - 1.154
	AUC_t	0.958	0.904 - 1.016
	AUC_{inf}	0.958	0.901 - 1.018

[2492]

[2493] 이 데이터로부터 인식할 수 있는 바와 같이, 습식 과립형성을 사용하여 제조된 3종의 30 mg 정제(ER10, ER11 및 ER12) 모두는 직접 압착(습식 과립형성 아님)을 통해 제조된 정제와 금식 조건하에 생물학적으로 균등하였다.

[2494] 실시예 37 제형(ER10)에 대한 고지방식의 영향

[2495] 실시예 37(ER10, 30 mg 활성제, 30% 타르타르산) 제형의 약동학적 매개변수에 대한 고지방식의 영향이 표 52-D에 정리되어 있다. 요법 B(ER10, 금식) 및 요법 C(ER10, 고지방식) 각각의 경우 선형(도 25A) 및 로그-선형(도 25B) 척도를 사용한 각 시점에서의 화합물 1의 평균 혈장 농도가 도 25a 및 도 25b에 도시되어 있다. 금식 조건하 및 고지방식 후, ER10 정제의 1회 30 mg 투여량의 투여 후, 화합물 1의 C_{max} 및 AUC_{inf}의 변화가 도 26a(C_{max}) 및 도 26b(AUC_{inf})에 도시되어 있다.

[2496] [표 52D]

금식 조건 및 고지방식 후의 1일 1회 정제 제형 ER10의 1회 30 mg 투여량의 투여 후 화합물 1의 평균(%CV)[c] 약동학적 매개변수

PK 매개변수	단위	요법 B (ER10, 금식) (n=24)	요법 C (ER10, 고지방식) (n=12)
C_{max}	ng/mL	55.8(27)	76.3(30)
T_{max}[a]	시간	3.0(1.0 - 4.0)	4.0(1.5 - 8.0)
AUC_t	ng · h/mL	473(24)	605(23)
AUC_{inf}	ng · h/mL	484(24)	609(23)
$t_{1/2}$[b]	시간	10.1(50)	9.1(35)

[a] - 중앙값(최소 - 최대)
[b] - 고조파 평균(슈도-%CV)
[c] - 달리 지정되지 않는 한, 괄호 안의 데이터는 PK 매개변수의 변이 계수(% CV)이다.

[2497]

[2498] 또한, 금식 조건하의 투여에 대비한 고지방식 후 투여된 실시예 37 제형(ER10)의 1회 투여량의 상대 생체 이용률을 C_{max}, AUC_t 및 AUC_{inf}의 자연 로그 분석을 기반으로 결정하였다. 결과는 하기의 표 52-E에 정리되어 있다.

[2499] [표 52E]

금식 조건하에 대비한 고지방식 후 투여된 30 mg 1일 1회 정제 ER10의 1회 투여량의 생체 이용률

		상대 생체 이용률	
	PK 파라미터	점추정값	90% 신뢰구간
요법 C(ER10, 고지방식) 대 요법 B(ER10, 금식)	C_{max}	1.322	1.134 - 1.541
	AUC_t	1.296	1.194 - 1.405
	AUC_{inf}	1.278	1.174 - 1.392

[2500]

[2501] 이 데이터로부터 인식할 수 있는 바와 같이, 고지방식은 ER10 제형(30 mg 활성제, 30% 타르타르산)의 C_{max} 및 AUC_{inf}를 각각 약 32% 및 28%만큼 증가시켰다.

[2502] 실시예 38 제형(ER11)에 대한 고지방식의 영향

[2503] 실시예 38(ER11, 30 mg, 20% 타르타르산) 제형의 약동학적 매개변수에 대한 고지방식의 영향이 표 52-F에 정리되어 있다. 요법 D(ER11, 금식) 및 요법 E(ER11, 고지방식) 각각의 경우 선형(도 27A) 및 로그-선형(도 27B) 척도를 사용한 각 시점에서의 화합물 1의 평균 혈장 농도가 도 27a 및 도 27b에 제시되어 있다. 금식 조건하 및 고지방식 후, ER11 정제의 1회 30 mg 투여량의 투여 후 화합물 1의 C_{max} 및 AUC_{inf}의 변화가 도 28a(C_{max}) 및 도 28b(AUC_{inf})에 도시되어 있다.

[2504] [표 52F]

금식 조건 및 고지방식 후 1일 1회 정제 제형 ER11의 1회 30 mg 투여량의 투여 후 화합물 1의 평균(%CV)[c] 약동학적 매개변수

PK 매개변수	단위	요법 D (ER11, 금식) (n=24)	요법 E (ER11, 고지방식) (n=12)
C_{max}	ng/mL	61.0(25)	82.2(33)
T_{max}[a]	시간	2.0(1.0 - 4.0)	4.0(3.0 - 8.0)
AUC_t	ng · h/mL	487(22)	648(24)
AUC_{inf}	ng · h/mL	499(22)	657(24)
$t_{1/2}$[b]	시간	9.0(61)	9.7(53)

[a] - 중앙값(최소 - 최대)
[b] - 고조파 평균(슈도-%CV)
[c] - 달리 지정되지 않는 한, 괄호 안의 데이터는 PK 매개변수의 변이 계수(% CV)이다.

[2505]

[2506] 또한, 금식 조건하의 투여에 대비한 고지방식 후 투여된 실시예 38 제형(ER11)의 1회 투여량의 상대 생체 이용률을 C_{max}, AUC_t 및 AUC_{inf}의 자연 로그 분석을 기반으로 결정하였다. 결과는 하기의 표 52-G에 정리되어 있다.

[2507] [표 52G]

금식 조건하에 대비한 고지방식 후 투여된 30 mg 1일 1회 정제 ER11의 1회 투여량의 생체 이용률

		상대 생체 이용률	
	PK 파라미터	점추정값	90% 신뢰구간
요법 E(ER11, 고지방식) 대 요법 D(ER11, 금식)	C_{max}	1.343	1.153 - 1.563
	AUC_t	1.305	1.204 - 1.415
	AUC_{inf}	1.285	1.181 - 1.398

[2508]

[2509] 이 데이터로부터 인식할 수 있는 바와 같이, 고지방식은 ER11 제형(30 mg 활성제, 20% 타르타르산)의 C_{max} 및 AUC_{inf}를 각각 약 34% 및 29%만큼 증가시켰으며, 실시예 37(ER10) 정제에서 관찰된 음식의 영향과 유사하였다.

[2510] 실시예 39 제형(ER12)에 대한 고지방식의 영향

[2511] 실시예 39(ER12, 30 mg 활성제, 10% 타르타르산) 제형의 약동학적 매개변수에 대한 고지방식의 영향이 표 52-H에 정리되어 있다. 요법 F(ER12, 금식) 및 요법 G(ER12, 고지방식) 각각의 경우 선형(도 29A) 및 로그-선형(도 29B) 척도를 사용한 각 시점에서의 화합물 1의 평균 혈장 농도가 도 29a 및 도 29b에 제시되어 있다. 금식 조건하 및 고지방식 후, ER12 정제의 1회 30 mg 투여량의 투여 후 화합물 1의 C_{max} 및 AUC_{inf}의 변화가 도 30a(C_{max}) 및 도 30b(AUC_{inf})에 도시되어 있다.

[2512] [표 52H]

금식 조건 및 고지방식 후 1일 1회 정제 제형 ER12의 1회 30 mg 투여량의 투여 후 화합물 1의 평균(%CV)[c] 약동학적 매개변수

PK 매개변수	단위	요법 E (ER12, 금식) (n=24)	요법 G (ER12, 고지방식) (n=12)
C_{max}	ng/mL	58.6(34)	84.2(33)
T_{max}[a]	시간	2.0(1.0 - 4.0)	4.0(4.0 - 6.0)
AUC_t	ng · h/mL	481(23)	615(24)
AUC_{inf}	ng · h/mL	495(23)	622(23)
$t_{1/2}$[b]	시간	9.3(63)	11.7(91)

[a] - 중앙값(최소 - 최대)
[b] - 고조파 평균(슈도-%CV)
[c] - 달리 지정되지 않는 한, 괄호 안의 데이터는 PK 매개변수의 변이 계수(% CV)이다.

[2513]

[2514] 또한, 금식 조건하에 대비한 고지방식 후 투여된 실시예 39 제형(ER12)의 1회 투여량의 상대 생체 이용률을 C_{max}, AUC_t 및 AUC_{inf}.의 자연 로그 분석을 기반으로 결정하였다. 결과는 하기의 표 52-I에 정리되어 있다.

[2515] [표 52I]

금식 조건하에 대비한 고지방식 후 투여된 30 mg 1일 1회 정제 ER12의 1회 투여량의 생체 이용률

		상대 생체 이용률	
	PK 파라미터	점추정값	90% 신뢰구간
요법 G(ER12, 고지방식) 대 요법 F(ER12, 금식)	C_{max}	1.527	1.314 - 1.774
	AUC_t	1.295	1.196 - 1.402
	AUC_{inf}	1.272	1.171 - 1.381

[2516]

[2517] 이 데이터로부터 인식할 수 있는 바와 같이, 고지방식은 ER12 제형(30 mg 활성제, 10% 타르타르산)의 C_{max} 및 AUC_{inf}를 약 53% 및 27%만큼 증가시켰다.

[2518] 실시예 53: 15 mg의 연장 방출 정제의 추정 약동학적 매개변수

[2519] 습식 과립형성을 사용하여 실시예 40(ER13), 41(ER14) 및 42(ER15)에서 제조된 1일 1회(QD) 15 mg의 연장 방출 정제의 경우 금식 조건하의 평균 약동학적 매개변수를 금식 조건하에 각각 실시예 37(ER10), 38(ER11) 및 39(ER12) 제형에 대해, 실시예 52에서 얻어진 1회 투여량 데이터로부터 추론하였다. 결과는 표 53-A에 제시되어 있다.

[2520] [표 53A]

1회 15 mg 1일 1회 제형의 투여 후, 화합물 1의 금식 조건하에 예측된 평균 약동학적 매개변수(30 mg 투여량에 대해, 실시예 52의 1회-투여량 프로파일로부터 추론됨)

PK 매개변수	단위	1회 15 mg 투여량(ER13)	1회 15 mg 투여량(ER14)	1회 15 mg 투여량(ER15)
C_{max}	ng/mL	27.9	30.5	29.3
T_{max} [a]	h	3.0	2.0	2.0
AUC_{inf}	ng · h/mL	242	250	248

[a] 중앙값(최소 - 최대)

[2521]

[2522] 실시예 54: 건강한 지원자 및 류머티스 관절염을 가진 환자에서의 1상 연구로부터의 예비조사 데이터

[2523] 우선, 인간에서 1회의 증량적 투여량 연구(연구 M13-401, WO 2015/061665에 이와 같이 기재되어 있으며, 본 명세서에서 연구 1로 지칭됨) 및 그 후, 다회의 증량적 투여량 연구(연구 M13-845, 또한 일반적으로 WO 2015/061665에서 이와 같이 지칭되며, 본 명세서에서 연구 2로 지칭됨)의 2회의 1상 연구에서 화합물 1을 연구하였다.

[2524] 연구 1에서, 총 42명의 건강한 지원자에 화합물 1의 1회 투여량을 제공하였다. 연구 2에서, 총 32명의 건강한 지원자에 14일 동안 화합물 1의 다회 투여량을 제공하였다(연구 2, 파트 1). 추가로, RA를 가진 14명의 환자가 연구 2의 이중-블라인드 파트 2에 등록하였으며, 이를 완료하였다. 연구는 다회-투여량의 무작위 분류된 다기관 시험으로 설계하였으며, 기본 목적은 건강한 성인 지원자에서 화합물 1의 다회의 증량적 투여량의 안전성, 내성 및 PK를 평가하고, 안정한 메토트랙세이트 요법의, RA를 가진 환자에서 화합물 1의 다회 투여량의 안전성, 내성 및 PK를 평가하는 것이였다.

[2525] 연구 1 및 연구 2의 상세사항 및 그로부터 얻어진 결과가 하기에서 제공된다.

[2526] 연구 1 - 건강한 대상체에서의 1회-투여량의 단계적 확대

[2527] 연구 1은 화합물 1의 1회-투여량의 단계적 확대에 대한 평가였다. 연구 1은 단일 장소의 무작위 분류된 이중 블라인드 위약-대조군 연구로서 설계하였다. 일반적으로 양호한 건강상태의 56명의 대상체에 타르타르산염 수화물(1, 3, 6, 12, 24, 36 및 48 mg)을 포함하는 화합물 1 즉시 방출 캡슐 또는 위약의 1회 투여량을 3:1의 비로 제공하였으며, 각각의 투여량 수준에 8명의 대상체가 포함되었다. 연구 약제는 적어도 10시간의 금식 후에 투여되었다. PPD 개발(미국 텍사스주 오스틴 소재)에서 연구를 수행하였다. 대상체는 연구 장소에 제한되었으며, 대략 연속 8일 동안 관리감독하였다. 연구 프로토콜 및 정보에 근거한 동의는 RCRC 기관 검토위원회(IRB)(미국 텍사스주 오스틴 소재)에 의해 승인되었다.

[2528] 연구 2 - 다회-투여량의 단계적 확대

[2529] 연구 2에서, 타르타르산염 수화물을 포함하는 즉시 방출 캡슐의 다회 1일 2회(BID) 투여량을 건강한 대상체(파트 1) 또는 메토트랙세이트의 안정한 투여가 제공된 류머티스 관절염(RA)을 가진 대상체(파트 2)에 투여하였다. 두 평가 모두 무작위 분류된 이중 블라인드 위약-대조군 설계를 따랐다. 파트 1은 PPD 개발(미국 텍사스주 오스틴 소재)에서 수행하였으며, 파트 2는 아스펜 임상 연구(Aspen Clinical Research)(미국 유타주 오렘 소재) 및 앨투나 임상 연구 센터(Altoona Center for Clinical Research)(미국 펜실베이아주 던컨스빌 소재)의 2곳의 장소에서 수행하였다. 연구 프로토콜 및 정보에 근거한 동의는 RCRC IRB(미국 텍사스주 오스틴 소재) 및 쿼럼 리뷰 IRB(Quorum Review IRB)(미국 워싱턴주 시애틀 소재)에 의해 승인되었다.

[2530] 연구 2-파트 1 - 건강한 대상체에서의 다회-투여량의 단계적 확대

[2531] 다회-투여량 연구의 파트 1의 목적은 건강한 대상체에서 타르타르산염 수화물을 포함하는 화합물 1 즉시 방출 캡슐의 다회 경구 투여의 약동학, 안전성 및 내성을 특성화하기 위한 것이다. 4종의 단계적 확대 투여 요법(3, 6, 12 및 24 mg 화합물 1 또는 대응 위약, 연속 13일 동안 1일 2회 및 14일차 오전에 1회)을 평가하였다. 표준 조식(오전) 또는 간식(오후) 후 대략 30분째에 연구 약제를 투여하였다. 44명의 건강한 대상체가 이 연구 파트에 참여하였으며, 투여량 그룹 당 11명의 대상체가 포함되었다(8:3 화합물 1: 위약 비). 대상체는 연구 장소에 제한되었으며, 대략 18일 동안 관리감독하였다.

[2532] 연구 2-파트 2 - RA를 가진 대상체에서의 다회-투여량 평가

[2533] 다회 투여량 연구의 파트 2의 목적은 안정한 메토트랙세이트 치료가 이루어진 경증(mild) 내지 중등도의 RA를 가진 대상체에서 타르타르산염 수화물을 포함하는 화합물 1 즉시 방출 캡슐의 다회 경구 투여의 약동학, 안전성 및 내성을 평가하는 것이었다. 이 평가는 1:1:1:1 비로 무작위 분류된 대략 32명의 대상체가 4종의 병렬식 1일 2회 요법(6, 12 및 24 mg 화합물 1 및 위약) 중 하나에 등록하도록 설계되었다. 대상체에 연속 26일 동안(연구 3일차 내지 28일차) 연구 약제가 제공되었으며, 연구 29일차에 연구 약제의 1회 오전 투여량이 제공되었다. 오전 투여량의 경우, 조식 후에, 오후 투여량의 경우, 석식 또는 간식 후 화합물 1을 투여하였다. 대상체는 적어도 3개월 동안, 연구 3일차에 투여된 연구 약제의 제1 투여량 전에 적어도 4주 동안 10 내지 25 mg/주의 메토트랙세이트의 안정한 투여량으로 메토트랙세이트 치료법이 이루어졌으며, 연구 1일, 8일, 15일, 22일 및 29일차에 그들의 메토트랙세이트의 주당 안정한 투여량을 지속적으로 투여하였다. 대상체는 1일차 내지 4일차 및 27일차 내지 31일차의 총 10일 동안 연구 장소에 제한되었다.

[2534] 연구 참여자

[2535] 대상체는 연구 약제의 초기 투여 전 30일 이내에 스크리닝 절차에 적용되었다. 대상체는 임의의 스크리닝 또는 연구-특이적 절차의 개시 전에 정보에 근거한 서면 동의서에 서명하였다. 18세 내지 55세(연구 1 및 연구 2 - 파트 1) 또는 18세 내지 75세(연구 2 - 파트 2)의 남성 또는 여성으로서; 병력, 검사 프로파일, 신체검사, 흉부 X-선 및 12 리드 심전도(ECG)의 결과를 기반으로 양호한 일반 건강 상태로 판단되며; 스크리닝시, 체질량 지수(BMI)가 19 내지 29 kg/m^2(연구 1 및 연구 2 - 파트 1) 또는 19 내지 39 kg/m^2(연구 2 - 파트 2)인 대상체가 연구 참여 적격이 있는 것으로 하였다. 6개월 이상의 2010 미국 류머티스 학회/유럽 연합 류머티즘 기준을 기반으로 RA로 진단된 바가 있고, 연구 3일차에 투여되는 연구 약제의 제1 투여량 전에 적어도 4주 동안 10 내지 25 mg/주의 안정한 메토트랙세이트 투여량으로 3개월 이상의 메토트랙세이트 치료법(및, 연구 1일차 전에 적어도 2주 동안 폴레이트 또는 균등물)이 이루어진 대상체를 연구 2 - 파트 2에 참여 적격이 있는 것으로 간주하였다.

[2536] 두 연구 모두에서, 임상적으로 유의한 임의의 이상, 감염, 주요 열병, 입원경력을 가지거나, 연구 약제의 제1 투여량 전에 30일 이내에 임의의 임상적 관련 외과적 절차가 진행되었거나; 스크리닝시, A형 간염 바이러스 면역글로불린 M, B형 간염 표면 항원 또는 C형 간염 바이러스 항체 또는 HIV 항체에 대한 양성 시험 결과를 갖거나; 활동성 또는 잠복 결핵에 대한 병력이나 증거가 있거나; 당뇨병이나 림프증식성 질병의 병력이나, 면역억제

의 증거가 있거나(연구 2 - 파트 2에서 메토트랙세이트가 사용된 경우 제외); 스크리닝에서 임상적으로 유의한 결과를 갖는 것으로 수석 연구가에 의해 결정된 경우의 대상체는 배제되었다. 추가로, RA 이외의 다른 원인의 급성 염증성 관절 질병의 병력이 있거나, 10 mg 초과의 프레드니손/일의 경구 섭취 또는 균등한 코르티코스테로이드 치료법을 현재 필요로 하거나, 필요할 것으로 예상되는 경우의 연구 2 - 파트 2의 대상체는 배제되었다.

[2537] 약동학적 샘플링

[2538] 건강한 대상체에서, 1회 투여(연구 1) 후 72시간 경과시 또는 연구 약제(연구 2-파트 1)의 제1 투여량(연구 1일차) 후 12시간 경과시 및 마지막 투여량(연구 14일차) 후 72시간 경과시에 일련의 혈액 샘플을 수집하였다. RA를 가진 대상체에서, 메토트랙세이트 분석을 위한 것으로, 연구 1일차에 48시간 경과시, 화합물 1의 분석을 위한 것으로, 연구 3일차에 제1 연구 약제 투여량 후 12시간 경과시, 화합물 1의 분석을 위한 것으로, 연구 28일차에 오전 연구 약제 투여향 후 12시간 경과시 및 화합물 1 및 메토트랙세이트 분석을 위한 것으로, 연구 29일차에 마지막 연구 약제 투여량 후 48시간 경과시에 일련의 혈액 샘플을 수집하였다. 정상 상태의 달성을 평가하기 위해, 연구 2- 파트 1에서 연구 5일, 6일, 7일, 13일 및 14일차에 오전 투여량 전에 투여량전 저점 샘플을 수집하였다.

[2539] 연구 2 - 파트 1에서 연구 14일차 및 연구 2 - 파트 2에서 연구 28 및 29일차에 마지막 투여량이 투여된 후, 12시간의 간격의 경과시에 화합물 1 분석용 소변을 수집하였다. 연구 1일차 및 연구 29일차에 48시간째에 메토트랙세이트 분석용 소변을 수집하였다.

[2540] 화합물 1 및 메토트랙세이트의 혈장 및 소변 농도를 질량 분광분석 검출법으로 검증된 액체 크로마토그래피 방법을 사용하여 결정하였다. 혈장 중 화합물 1 및 메토트랙세이트의 정량화 하한선(LLOQ)을 각각 0.0503 ng/mL 및 1.00 ng/mL로 확정하였다. 소변 중 화합물 1 및 메토트랙세이트의 LLOQ를 각각 1.01 ng/mL 및 0.0500 μg/mL로 확정하였다. LLOQ 미만으로 정량화된 샘플은 0으로 기록하였다. 화합물 1 분석의 경우, 구동 간 변이성(변이 계수 % [%CV]로 측정됨)은 혈장의 경우, 9.5% 이하이고, 소변의 경우, 8.4% 이하였으며, 평균 절대 편중치는 혈장의 경우 6.7% 이하이고, 소변의 경우 5.9% 이하였다. 메토트랙세이트 분석의 경우, 구동 간 변이성(변이 계수 % [%CV]로 측정됨)은 혈장의 경우, 3.9% 이하이고, 소변의 경우, 5.2% 이하였으며, 평균 절대 편중치는 혈장의 경우 5.4% 이하이고, 소변의 경우 13.1% 이하였다.

[2541] 약동학적 분석

[2542] 화합물 1 및 메토트랙세이트의 약동학적 매개변수를 Phoenix 소프트웨어(버전 6.3, Certara, 미국 뉴저지주 프린스턴 소재)에 의한 비-구분 분석을 사용하여 결정하였다. 계산된 약동학적 매개 변수는 관찰된 최대 혈장 농도(C_{max}), C_{max}까지의 시간(T_{max}), 저점 혈장 농도(C_{trough}), 겉보기 최종 단계 제거율 상수(β), 최종 단계 제거 반감기($t_{1/2}$), 혈장 농도-시간 곡선하 면적(AUC)[0시간 내지 최종 측정 가능 농도 시간(AUC_t), 1회 투여의 경우, 0시간 내지 무한대(AUC_∞) 및 다회 투여의 경우, 12시간의 투여 간격 경과시(AUC_{0-12}, 또는 $AUC_{12,ss}$) 및 겉보기 경구 청소율(CL/F)을 포함한다. 다회 투여 후, 화합물 1의 작용 반감기($t_{1/2}F$)는 정상 상태에서의 $\ln(2)/(\ln[C_{max}/C_{trough}]/\tau)$로 계산하였으며, 여기서 τ는 12시간 투여 간격이다(문헌[Dutta et al. Clin. Drug Investig., 2006, Vol.26 (12), pp.681-690]). 축적률(R_{ac})은 14일차 내지 1일차(연구 2 - 파트 1) 또는 28일차 내지 3일차(연구 2 - 파트 2)의 화합물 1의 AUC_{0-12}의 비로서 계산하였다. 정상 상태에서 변화되지 않은 채 소변으로 회수된 화합물 1 투여량의 백분율(f_e%)은 0 내지 12시간 간격 경과시에 소변으로 회수된 화합물 1의 양(Au_{0-12})을 투여된 투여량으로 나누고, 여기에 100을 곱한 값으로 계산하였다. 신장 제거율 (CLr)은 정상 상태에서 Au_{0-12}/ AUC_{0-12}로 계산하였다. 메토트랙세이트 f_e%는 0 내지 48시간 간격 경과시에 소변으로 회수된 메토트랙세이트의 양(Au_{0-48})을 투여된 투여량으로 나누고, 여기에 100을 곱한 값으로 계산하였다. 메토트랙세이트의 CLr은 Au_{0-48}/ AUC_{0-48}로서 계산하였다. 화합물 1 노출에 대한 메토트랙세이트의 동시 투여의 효과는 연구 29일차 내지 연구 28일차의 화합물 1의 AUC_{0-12} 및 C_{max}의 비로부터 평가하였다. 메토트랙세이트 노출에 대한 화합물 1의 효과는 연구 29일차 내지 연구 1일차의 메토트랙세이트 AUC_∞ 및 C_{max}의 비로부터 평가하였다.

[2543] 안전성 및 내성 평가

[2544] 부작용 이벤트, 생체 신호, 신체검사, 검사 측정치 및 12 리드 심전도(ECG)의 평가를 기반으로 하여 안전성을 평가하였다. 연구 약제의 적어도 하나의 투여량이 제공된 모든 대상체는 안전성 분석에 포함되었다. 위약이 투

여된 대상체를 각 연구 또는 연구 파트 내 단일 그룹으로 통합하였다. 참조 범위보다 높거나 낮은 검사 시험 값 및 생체 신호 측정치를 확인하였다. 대상체는 연구 1의 경우 총 7일 동안, 연구 2 - 파트 1의 경우 35일 동안, 연구 2 - 파트 2의 경우 57일 동안 추적 조사되었다. 건강한 대상체에서, 임상 부작용 이벤트는 예방 백신 임상 시험에 등록한 건강한 성인 및 소아 지원자에 대해 산업 독성 등급 판정 지침(2007년 9월)에 기재된 바와 같이 등급화하였다. RA를 가진 대상체에서, 부작용 이벤트의 중증도는 조사자에 의해 경증(일시적이며, 대상체에 의해 쉽게 내성됨), 중등도(대상체의 불편감을 야기하고, 대상체의 일상 활동을 방해함), 중증(대상체의 일상 활동에 대한 상당한 방해를 야기하며, 무능화를 야기하거나, 생명을 위협할 수 있음)으로 평가된다. 연구 2 - 파트 2의 한 명의 대상체를 위약 아암으로 무작위 분류하였으나, 오류에 의해 연구 10일차에서 16일차까지 화합물 1이 제공되었다. 따라서, 이 대상체는 안전성 평가를 위한 화합물 1 코호트(cohort)에 포함되었다.

[2545] 통계 분석

[2546] 건강한 대상체에서의 화합물 1에 대한 투여량 비례성을 1회 투여(연구 1) 후, 투여량-정규화된 C_{max} 및 AUC 또는 다회 투여(연구 2 - 파트 1) 평가 후, 정상 상태 투여량-정규화된 C_{max}, C_{trough} 및 AUC의 자연 로그를 사용하여 시험하였다. 건강한 지원자의 다회 투여 이후의 정상 상태의 달성을 반복 측정 분석에 의해, 연구 5일, 6일, 7일, 13일 및 14일차의 화합물 1의 오전 투여량전 농도의 로그 변환을 시험함으로써 평가하였다. 통계 분석은 SAS 소프트웨어(버전 9.3; SAS institute Inc., 미국 노스캐롤라이나주 캐리 소재)를 사용하여 수행하였다.

[2547] 결과

[2548] 인구통계 및 대상체 분포

[2549] 총 56명의 건강한 대상체가 1회-투여량 평가(연구 1)에 등록하고, 이를 완료하였으며, 44명의 건강한 대상체가 다회-투여량 평가(연구 2 - 파트 1)에 등록하고, 이를 완료하였다. RA를 가진 대상체의 다회-투여량 평가(연구 2 - 파트 2)의 등록은 느린 모집율로 인해 조기에 중단되었으며, RA를 가진 14명의 대상체가 실제로 이 평가에 등록하여, 이를 완료하였다. 3개의 평가 중 어느 것에서도 조기 철회가 이루어지지 않았다. 인구통계 데이터의 정리가 표 54-A에 제시되어 있다.

[2550] [표 54A]

연구 참여자의 기본 인구통계

	연구 1		연구 2 - 파트 1		연구 2 - 파트 2	
	화합물 1 N = 42	위약 N = 14	화합물 1 N = 32	위약 N = 12	화합물 1 N = 11	위약 N = 3
평균 연령, 연수 ± SD	31.0 ± 9.8	32.4 ± 8.6	33.3 ± 9.9	30.7 ± 6.0	59.3 ± 8.3	58.7 ± 14.3
평균 중량, kg ± SD	74.7 ± 10.1	74.3 ± 8.8	74.1 ± 9.9	78.4 ± 13.6	78.6 ± 14.9	62.6 ± 6.9
평균 신장, cm ± SD	171 ± 8.9	171 ± 10.2	172 ± 7.9	177 ± 6.2	171 ± 7.3	165 ± 9.9
성별, 수(%)	35 남성(83.3%), 7 여성(16.7%)	11 남성(79%), 3 여성(21%)	29 남성(91%), 3 여성(9%)	12 남성(100%)	6 남성(54.5%), 5 여성(45.5%)	3 여성(100%)
인종, 수(%)	30 백인(71%), 10 흑인(24%), 1 아시아인(2%), 1 기타(2%)	11 백인(79%), 3 흑인(21%)	23 백인(72%), 9 흑인(28%)	9 백인(75%), 2 흑인(17%), 1 아시아인(8%)	10 백인(91%), 1 흑인(9%)	2 백인(67%), 1 아시아인(33%)

[2551]

[2552] 건강한 지원자에서의 화합물 1의 1회- 및 다회-투여량 약동학

[2553] 화합물 1의 혈장 농도는 즉시 방출 캡슐 제형의 경구 투여 후, 대략 1 내지 2시간째에 피크 수준에 도달하였다. 화합물 1의 혈장 농도는 그 후 이중 지수적으로 저하되었으며, 최종 제거 $t_{1/2}$는 1회 투여 후 대략 6 내지 15시간이었으며(도 32a 및 도 32b, 표 54-B), 다회 1일 2회 투여 후 8 내지 16시간이었다(도 33, 표 54-C). 정상 상태에서의 C_{max} 대 C_{trough} 비로부터 예측되는 화합물 1의 작용 반감기는 대략 3시간이었다. 다회 투여 후, 연구 5일차와 비교하여, 연구 13일차에서의 화합물 1의 투여량전 농도(13% 더 낮음) 사이에는 작지만, 통계적으로 유의한 ($p < 0.05$) 차이가 있었다. 연구 13일차 및 연구 14일차에서의 화합물 1의 투여량전 농도에는 통계적으로

유의한 차이가 없었으며, 이는, 정상 상태가 연구 13일차에 달성되었음을 시사한다. 정상 상태에서, 화합물 1의 중앙값 축적률 AUC_{0-12}는 평가된 투여량 범위에 걸쳐 대략 1.0이었다(표 54-C).

[2554] 1회 및 다회 투여 후, 투여량-정규화된 C_{max} 및 AUC 값 대 투여량의 관계가 도 34a 내지 도 34d에 제시되어 있다. 1회 투여량 평가에서, 1 mg 투여량 그룹은, 최종 단계에서 수집된 샘플 대부분이 모든 대상체에서 정량화 한계 미만이었으므로, AUC_{∞}의 통계 분석으로부터 배제되었다. 화합물 1의 최고 투여량(48 mg)과 최저 투여량(1 mg) 사이의 투여량-정규화된 C_{max}에는 통계적으로 유의한 차이가 없었으며, 투여량에 의한 투여량-정규화된 C_{max} 값의 변화에는 통계적으로 유의한 경향성이 존재하지 않았다. 3 내지 36 mg 투여량 범위에 걸친 투여량에 의해, 화합물 1 투여량-정규화된 AUC_{∞}에서의 변화 경향성이 존재하지 않았으나($P>0.05$); 1회 48 mg 투여량 후의 투여량-정규화된 AUC_{∞}는 3 mg 투여량 후보다 40% 더 낮았다($p < 0.05$).

[2555] 건강한 대상체에서의 다회 투여 후, 3, 6, 또는 12 mg 1일 2회 요법과 비교하여, 24 mg 1일 2회 요법에서의 화합물 1 투여량-정규화된 정상 상태 C_{max}, C_{trough}, 또는 AUC에 통계적으로 유의한 차이가 없었다($p > 0.05$).

[2556] 종합하면, 화합물 1 노출은 3 내지 36 mg의 1회 투여량 범위 및 3 mg 내지 24 mg BID의 다회 투여량 범위에 걸쳐, 투여량 비례하는 것으로 나타났다.

[2557] [표 54B]

건강한 대상체에의 즉시 방출 제형의 1회 투여량의 투여 후, 화합물 1의 약동학적 매개변수(평균 ± 표준편차)

약동학적 매개변수(단위)	1 mg Cpd. 1 (N = 6)	3 mg Cpd. 1 (N = 6)	6 mg Cpd. 1 (N = 6)	12 mg Cpd. 1 (N = 6)	24 mg Cpd. 1 (N = 6)	36 mg Cpd. 1 (N = 6)	48 mg Cpd. 1 (N = 6)
C_{max} (ng/mL)	7.72 ± 2.36	26.0 ± 6.88	38.9 ± 9.96	82.9 ± 12.1	168 ± 18.4	277 ± 44.5	314 ± 81.9
T_{max}(h) [a]	1.3(1.0 - 2.0)	1.0(1.0 - 1.5)	1.0(1.0 - 1.5)	1.3(0.5 - 1.5)	1.3(1.0 - 1.5)	0.8(0.5 - 1.0)	1.0(0.5 - 1.0)
$t_{1/2}$(h) [b]	-	5.9 ± 2.4	11.0 ± 3.4	12.1 ± 7.4	14.5 ± 9.0	6.4 ± 4.0	12.2 ± 3.5
AUC_t(ng · h/mL)	29.8 ± 5.78	102 ± 27.5	159 ± 37.5	329 ± 48.9	612 ± 78.6	909 ± 201	1030 ± 174
AUC_{∞}(ng · h/mL)	-	103 ± 27.6	160 ± 37.6	331 ± 49.8	615 ± 78.1	911 ± 202	1040 ± 174
CL/F[L/h)	-	31.3 ± 10.4	39.1 ± 9.06	37.0 ± 6.32	39.5 ± 4.92	41.1 ± 8.35	47.6 ± 8.97

a. 중앙값(범위)

[2558] b. 최종 제거 반감기, 고조파 평균 ± 슈도-표준편차로서 제시된다.

[2559] [표 54C]

건강한 대상체에의 즉시 방출 제형의 다회 1 일 2 회 경구 투여량의 투여 후, 화합물 1 의 정상 상태(14 일차) 약동학적 매개변수(평균 ± 표준편차)

PK 매개변수(단위)	3 mg BID (N = 8)	6 mg BID (N = 8)	12 mg BID (N = 8)	24 mg BID (N = 8)
C_{max}(ng/mL)	18.5 ± 5.41	28.8 ± 3.67	57.6 ± 11.0	119 ± 16.9
T_{max}(h)	1.5(0.5 - 3.0)	2.0(1.5 - 3.0)	2.3(1.5 - 3.0)	1.8(1.5 - 2.0)
AUC_{0-12}(ng · h/mL)	78.3 ± 20.3	138 ± 16.7	271 ± 62.7	529 ± 62.6
C_{trough}(ng/mL)	1.46 ± 0.60	2.29 ± 0.41	4.64 ± 1.65	9.50 ± 2.67
$t_{1/2}$(h)[a]	15.7 ± 10.6	13.6 ± 8.5	7.6 ± 4.8	8.0 ± 4.2
$t_{1/2}F$(h)[b]	3.2 ± 0.4	3.3 ± 0.3	3.2 ± 0.5	3.3 ± 0.4
CL/F[1]L/h)	40.7 ± 10.6	43.9 ± 5.4	45.5 ± 8.04	46.1 ± 6.44
CL_r(L/h)	7.5 ± 2.34	8.1 ± 1.8	9.7 ± 2.3	8.6 ± 2.8
f_e(%)	19 ± 5	19 ± 6	21± 4	19 ± 6
R_{ac} AUC_{0-12}[c]	1.1(0.9 - 1.2)	1.0(0.9 - 1.2)	1.0(0.9 - 1.1)	1.0(0.8 - 1.3)

a. 최종 제거 반감기.
b. 정상 상태에서 C_{max} 대 C_{trough} 비로부터 계산된 기능적 반감기.
c. AUC_{0-12} 의 축적률.
고조과 평균 ± 슈도-표준편차는 $t_{1/2}$ 및 $t_{1/2}F$ 에 대해 제시된다. 중앙값 및 범위(최소 내지 최대)는 T_{max} 및 R_{ac} AUC_{0-12}에 대해 제시된다. BID: 1 일 2 회.

[2560]

[2561] RA를 가진 대상체에서의 화합물 1의 다회-투여량 약동학

[2562] 메토트랙세이트의 안정한 투여가 이루어진, RA를 가진 대상체에서, 화합물 1의 혈장 농도는 투여 후 1 내지 2시간째에 피크 수준에 도달하였다(표 54-D). 화합물 1의 평균 최종 제거 반감기는 대략 10 내지 14시간의 범위이었으며, 작용 반감기는 대략 4시간이었다. 1일 2회 투여의 26일 후 화합물 1의 중앙값 축적률은 0.8 내지 1.4의 범위이었다. 메토트랙세이트와 함께 투여되는 경우(연구 29일차)의 화합물 1의 C_{max} 및 AUC_{0-12} 대 메토트랙세이트 없이 투여되는 경우(연구 28일차)의 화합물 1의 C_{max} 및 AUC_{0-12}의 중앙값 비는 0.9 내지 1.2의 범위이었으며, 이는 메토트랙세이트 동시투여가 화합물 1의 약동학에 대해 유의한 영향이 결여됨을 시사한다(도 35a). 건강한 대상체와 비교하여, RA를 가진 대상체에서의 화합물 1의 정상 상태 투여량-정규화된 C_{max} 및 AUC_{0-12}가 도 34b 및 도 34d에 제시되어 있다. 류머티스 관절염을 가진 대상체에서의 화합물 1 노출 대 건강한 대상체에서의 화합물 1 노출의 비는 AUC_{0-12}의 경우, 1.1(24 mg 1일 2회 투여량) 내지 1.6(6 mg 1일 2회 투여량)의 범위이었으며, C_{max}의 경우, 1.2(24 mg 1일 2회 투여량) 내지 1.7(6 mg 1일 2회 투여량)이었다.

[2563] [표 54D]

메토트랙세이트의 안정한 투여가 이루어진, 경증 내지 중등도 류머티스 관절염을 가진 대상체에의 다회 1일 2회 경구 투여량의 투여 후의 화합물 1의 약동학적 매개변수(평균 ± 표준편차)

PK 매개변수(단위)	화합물 1 6 mg BID (N = 4)		화합물 1 12 mg BID (N = 3)		화합물 1 24 mg BID (N = 3)	
연구일	28 일차	29 일차	28 일차	29 일차	28 일차	29 일차
C_{max}(ng/mL)	47.1 ± 7.47	42.4 ± 8.86	71.1 ± 14.8	60.8 ± 4.01	129 ± 39.0	154 ± 39.5
T_{max}(h)	1.5(1.0 - 2.0)	2.0(1.5 - 3.0)	2.0(1.5 - 2.0)	2.0(1.5 - 3.0)	1.5(1.5 - 4.0)	1.0(0.5 - 1.5)
AUC_{0-12}(ng · h/mL)	231 ± 48.5	215 ± 49.2	334 ± 49.4	338 ±14.5	637 ± 143	665 ± 89.8
C_{trough}(ng/mL)	5.81 ± 3.06	4.63 ± 3.48	5.41 ± 0.98	6.44 ± 1.09	15.3 ± 1.86	14.9 ± 4.37
$t_{1/2}$(h)[a]	-	9.5 ± 3.6	-	14.4 ± 5.3	-	11.5 ± 7.6
$t_{1/2}F$(h)[b]	-	3.5 ± 0.9	-	3.7 ± 0.2	-	3.6 ± 0.1
CL/F(L/h)	26.7 ± 4.96	29.0 ± 5.92	36.4 ± 5.44	35.6 ± 1.66	39.1 ± 9.79	36.5 ± 4.70
CL_r(L/h)	6.94 ± 4.04	4.93 ± 2.41	6.27 ± 2.79	4.96 ± 3.34	6.31 ± 0.96	8.60 ± 1.30
f_e(%)	25± 14	16 ± 5	17 ± 8	14 ± 10	17 ± 5	24 ± 2
R_{ac} AUC_{0-12}[d]	1.4(1.0 - 1.8)	-	1.2(0.9 - 1.4)	-	1.3(1.2 - 1.4)	-
29 일차/28 일차 AUC_{0-12} 비[c]		0.9(0.9 - 1.0)		1.0(0.9 - 1.1)		1.0(0.9 - 1.2)

a. 최종 제거 반감기.
b. 정상 상태에서 Cmax 대 Ctrough 비로부터 계산된 기능적 반감기.
c. AUC_{0-12}의 축적률
고조과 평균 ± 슈도-표준편차는 $t_{1/2}$ 및 $t_{1/2}F$에 대해 제시된다
중앙값 및 범위(최소 내지 최대)는 T_{max}, 축적률, 및 29 일차/28 일차 비에 대해 제시된다.
BID: 1일 2회

[2564]

[2565] 메토트랙세이트 노출에 대한 화합물 1의 동시 투여의 영향

[2566] 화합물 1의 다회 투여량의 투여 전(연구 1일차) 및 투여 후(29일차)에 투여되는 경우의 메토트랙세이트의 약동학적 매개변수가 표 54-E에 정리되어 있다. 메토트랙세이트가 1주마다 투여되고, 짧은 혈장 반감기를 가지므로, 반복 투여되는 경우, 혈장에 축적되지 않을 것으로 예상되었으며, 1일차 및 29일차 둘 모두에 대해 AUC_{∞}를 계산하였다. 화합물 1의 다회 투여량 후, 투여되는 경우(연구 29일차)의 메토트랙세이트 AUC_{∞} 및 C_{max} 대 화합물 1이 없이 투여되는 경우(연구 1일차)의 메토트랙세이트 AUC_{∞} 및 C_{max} 의 중앙값 비는 각각 0.9 내지 1.1 및 0.8 내지 1.2이었다. 화합물 1과 함께 투여되는 경우 또는 화합물 1이 없이 투여되는 경우에 메토트랙세이트 투여량-정규화된 AUC_{∞}에서의 변화가 관찰되지 않았다(도 35b).

[2567] [표 54E]

RA를 가진 대상체에 단독 투여(1일차) 또는 화합물 1과의 병용 투여(29일차) 후의 메토트렉세이트의 약동학적 매개변수(평균 ± 표준편차)

	화합물 1 6 mg BID 그룹 (N = 4)		화합물 1 12 mg BID 그룹 (N = 3)		화합물 1 24 mg BID 그룹 (N = 3)		위약 (N = 4)	
메토트렉세이트 투여량(mg)	16.3 ± 6.6		14.2 ± 5.2		14.2 ± 1.4		17.6 ± 5.0	
PK 매개변수(단위)	1일차	29일차	1일차	29일차	1일차	29일차	1일차	29일차
C_{max}(ng/mL)	245 ± 63.6	228 ± 23.0	278 ± 44.0	255 ± 99.9	196 ± 58.6	256 ± 29.3	318 ± 138	354 ± 182
T_{max}(h)	2.5(1.5 - 6.0)	1.8(1.0 - 2.0)	3.0(2.0 - 3.0)	2.5(2.5 - 3.0)	3.0(0 - 3.0)	2.5(2.0 - 3.0)	1.8(1.5 - 3.0)	1.8(1.0 - 4.0)
AUC_{∞}(ng · h/mL)	1470 ± 494	1490 ± 424	1670 ± 393	1780 ± 791	966 ± 365	1370 ± 324	1640 ± 470	1590 ± 458
$t_{1/2}$(h)[a]	4.0 ± 2.6	4.7 ± 1.3	4.0 ± 0.3	4.2 ± 0.6	3.0 ± 1.1	3.1 ± 1.3	3.9 ± 0.5	3.8 ± 0.3
CL/F[f]L/h)	11.8 ± 6.43	10.9 ± 3.43	8.36 ± 1.28	8.14 ± 1.03	16.9 ± 8.89	10.6 ± 1.61	11.2 ± 3.81	11.3 ± 2.66
CL_r(L/h)	6.63 ± 3.79	5.43 ± 2.02	6.13 ± 1.93	4.78 ± 2.28	7.46 ± 0.70	6.43 ± 0.75	4.32 ± 1.12	5.80 ± 1.08
f_e(%)	58 ± 29	51 ± 20	74 ± 19	59 ± 26	54 ± 25	63 ± 4	45 ± 25	57 ± 26
AUC_{∞} 비[b]	-	1.0(0.8 - 1.4)	-	0.9(0.9 - 1.3)	-	1.1(1.0 - 3.1)	-	0.9(0.8 - 1.2)

a 는 고조파 평균 ± 슈도-표준편차로서 제시된 최종 제거 반감기.
b. 연구 29일차의 메토트렉세이트 노출(AUC_{∞}) 대 연구 1일차의 값의 비; 중앙값 및 범위(최소 내지 최대)가 제시된다.

[2568]

[2569] 안전성 및 내성

[2570] 3개의 평가 전체에 걸쳐, 총 74명의 건강한 대상체 및 RA를 가진 11명의 대상체에 화합물 1을 제공하고, 총 26명의 건강한 대상체 및 RA를 가진 3명의 대상체에 위약을 제공하였다. 48 mg 이하의 1회 투여량 또는 24 mg 1일 2회 이하의 다회 투여량으로부터의 화합물 1에 의한 투여량-제한 독성 또는 안전성 우려는 존재하지 않았다. 특히, 화합물 1의 안전성 및 내성 프로파일은, RA를 가진 대상체의 수가 제한된다 할지라도, 메토트렉세이트의 백그라운드 처리시, 건강한 대상체와 RA를 가진 대상체 사이 및 화합물 1 또는 위약이 제공된 대상체 사이에 유사하였다. 건강한 대상체 또는 RA를 가진 대상체에서 부작용 이벤트의 발생률에 있어서, 투여량 또는 시간 의존성의 증거는 존재하지 않았다. 임의의 대상체 또는 치료 그룹에서 부작용 이벤트로 인한 연구 중단, 중경증(serious) 부작용 이벤트 및 ECG 매개변수 또는 검사 측정치에서의 임상적으로 유의한 변화는 존재하지 않았다. 1회 또는 다회 투여량 연구에서, 화합물 1의 최대 내성 투여량에 이르지 않았다. 연구 1 또는 연구 2 - 파트 1의 화합물 1 또는 위약 그룹에서 적어도 2명의 대상체에 의해 보고된 부작용 이벤트가 표 54-F에 제시되어 있다.

[2571] [표 54F]

1회 및 다회의 증량적 투여량 평가에서 화합물 1 또는 위약이 투여된 2명 이상의 건강한 대상체에 의해 보고된 치료-응급 부작용 이벤트

	1회 투여량(연구 1)								
시스템 기관 클래스 MedDRA 선호 기간	위약 (N = 14)	1 mg 화합물 1 (N = 6)	3 mg 화합물 1 (N = 6)	6 mg 화합물 1 (N = 6)	12 mg 화합물 1 (N = 6)	24 mg 화합물 1 (N = 6)	36 mg 화합물 1 (N = 6)	48 mg 화합물 1 (N = 6)	총계 화합물 1 (N = 42)
임의의 부작용 이벤트	3(21.4%)	0	0	1(16.7%)	0	1(16.7%)	2(33.3%)	2(33.3%)	6(14.3%)
신경계 장애								0	
두통	0	0	0	0	0	0	0	2(33.3%)	2(4.8%)
전실신*	0	0	0	1(16.7%)	0	1(16.7%)	0	0	2(4.8%)

	다회 1일 2회 투여량(연구 2 - 파트 1)					
시스템 기관 클래스 MedDRA 선호 기간	위약 (N = 12)	3 mg 화합물 1 (N = 8)	6 mg 화합물 1 (N = 8)	12 mg 화합물 1 (N = 8)	24 mg 화합물 1 (N = 8)	총계 화합물 1 (n = 32)
임의의 부작용 이벤트	7(58.3%)	2(25.0%)	2(25.0%)	3(37.5%)	4(50.0%)	11(34.4%)
위장 장애						
복부 불편	3(25.0%)	0	0	0	0	0
복부 통증	0	0	1(12.5%)	0	1(12.5%)	2(6.3%)
설사	1(8.3%)	0	1(12.5%)	1(12.5%)	0	2(6.3%)
감염 및 침입 질환						
비인두염	2(16.7%)	1(12.5%)	1(12.5%)	0	0	2(6.3%)
신경계 장애						
두통	2(16.7%)	0	2(25.0%)	2(25.0%)	1(12.5%)	5(15.6%)

*2개의 경우의 전실신은 정맥천자와 관련된 것이었다.

[2572]

[2573] 연구 1에서 화합물 1(1, 3, 6, 12, 24, 36 및 48 mg) 또는 위약의 1회 투여량이 투여된 건강한 대상체에서, 대상체의 14.3%(6/42) 및 21.4%(3/14)가 각각 하나 이상의 치료-응급 부작용 이벤트(TEAE)가 있었던 것으로 보고하였다. 모든 TEAE는 중증도 중 경증으로 평가되었다. 화합물 1이 제공된 1명 초과의 대상체에 의해 보고된 부작용 이벤트는 정맥천자와 관련된 두통 및 전실신(6 mg 투여량 그룹에서 1명의 대상체 및 24 mg 투여량 그룹에서 1명의 대상체)이었다(표 54-F 참조).

[2574] 연구 2 - 파트 1에서 연속 14일 동안 화합물 1(3, 6, 12 및 24 mg BID) 또는 위약의 다회 투여량이 투여된 건강한 대상체에서, 대상체의 34%(11/32) 및 58%(7/12)가 각각 하나 이상의 TEAE를 보고하였다. TEAE의 전체 발생률은 3 mg, 6 mg, 12 mg 및 24 mg 투여량 그룹에서 각각 2명(25.0%), 2명(25.0%), 3명(37.5%) 및 4명(50%)의 대상체로서, 화합물 1의 더 높은 투여량에서 계수적으로 더 높았으나; 이러한 비율은 위약 그룹(58%)에서 관찰된 것보다 더 낮았다. 모든 TEAE는 중증도 중 경증으로 보고되었다. 두통, 복부 통증, 설사 및 비인두염의 4종의 이벤트가 화합물 1이 제공된 적어도 2명의 대상체에서 발생하였으며; 이들 이벤트 중 두통, 설사 및 비인두염의 3종의 이벤트는 위약이 제공된 대상체에서도 또한 발생하였다(표 54-F).

[2575] 14일 동안 건강한 대상체에서 다회-투여량 투여 후, 임의의 혈액학적 매개변수에서의 임상적으로 유의한 변화는 존재하지 않았다. 화합물 1의 투여량을 증가시킨 경우, 헤모글로빈, RBC, WBC 및 호중구의 평균 수준에 통계적으로 유의한 하향 경향성이 존재하였으나; 심지어 24 mg 투여량에서도, 평균 수준은 정상 참조 범위 이내였다. 위약과 비교하여, 화합물 1의 투여량이 증가함에 따른 망상적혈구 개수의 평균 변화는 통계적으로 유의하지 않았으며, 이는 화합물 1 치료 14일 후, 망상적혈구 개수에 대한 투여량 관련 효과의 증거가 없음을 시사한다. HDL-콜레스테롤 및 LDL-콜레스테롤의 전체 콜레스테롤은 위약과 비교하여, 화합물 1 투여량이 증가함에 따라 통계적으로 유의한 상승 경향을 보였으나; 화합물 1 투여량 그룹에서의 이들 지질 매개변수에 대한 최종 평균 값은 정상 참조 범위 내에 유지되었다.

[2576] 연구 2-파트 2에서 메토트랙세이트의 안정한 백그라운드 투여량에 대한 경증 내지 중등도 RA를 가진 대상체에 화합물 1의 다회 투여량(총 11명의 대상체) 또는 위약(총 3명의 대상체)을 투여하였다. 화합물 1 투여량 그룹 중 5명의 대상체 및 위약 그룹 중 2명의 대상체가 적어도 하나의 TEAE를 경험하였다. 화합물 1 투여량 그룹에서, 메스꺼움, 구토, 바이러스성 위장염, 상부 호흡기 감염, 외상 후 목 증후군, 요통, 불면증의 7가지의 TEAE가 보고되었다. 모든 TEAE는 조사자에 의해 경증 또는 중등도의 중증도로서 보고되었으며, 어떤 치료 그룹에서도 2명 초과의 대상체에서 부작용 이벤트가 보고되지 않았다. 이러한 이벤트와 투여량이 관계가 있다는 증거는 없었다. 특히, RA를 가진 이들 대상체에 메토트랙세이트의 안정한 백그라운드 투여량이 제공된 경우, 화합물 1이 제공된 이들에서 간 담즙 측정치에 변화가 없었다. RA를 가진 대상체에서 신장 기능에 대한 화합물 1 투여량 관련 효과의 증거 역시 없었으며, 이는 혈청 크레아티닌 및 혈액 요소 질소 값에 의해 평가되는 바와 같다.

[2577] 논의

[2578] 화합물 1은 화합물 1 즉시-방출 제형의 48 mg 이하의 1회 투여량 및 24 mg 이하의 다회 1일 2회 투여량 후 잘

내성되었다. 1회- 또는 다회-투여량 후 발생한 모든 부작용 이벤트는 본질적으로 경증 내지 중등도였으며, 화합물 1 또는 위약이 제공된 대상체 간에 빈도가 유사하였다. 건강한 지원자에 화합물 1 투여가 14일 동안 반복된 경우 또는 RA 환자에 27일 동안 투여된 경우에 빈혈, 중경증 감염, 또는 혈액, 간담즙 또는 신장의 검사 측정치에 임상적으로 유의한 변화가 관찰되지 않았다.

[2579] 화합물 1은 건강한 지원자 및 RA를 가진 대상체에서 즉시 방출 제형의 1일 2회 3 내지 24 mg의 투여량 범위에 걸쳐 3 내지 4시간의 작용 반감기를 갖는 다-지수 혈장 분포를 나타내었다. 화합물 1의 최종 제거 반감기는 상이한 투여량 수준에 걸쳐 6 내지 16시간의 범위였다. 그러나, 화합물 1의 다-지수 분포를 고려하면, 최종 반감기가 작용 반감기보다 더 길수록, 임상적으로 적절하지 않다(문헌[Dutta et al., Clin. Drug Investig., 2006, Vol. 26(12), pp. 681-690; Sahin, Pharm. Res., 2008, Vol. 25(12), pp. 2869-77]). 작용 반감기가 짧은 경우에 일관된 것으로, 평가된 3 내지 24 mg 1일 2회 투여량 범위에 걸쳐, 축적이 이루어지지 않았다. JAK 억제제의 유효성에 대한 연장된 노출이 필요하다고 제안하는(즉, 유효성이 농도에 의해 유도되는지 또는 AUC에 의해 유도되는지를 결정하는) 견고한 임상 데이터는 없지만, 즉시-방출 제형의 화합물 1의 약동학적 프로파일은 일반적으로 1일 1회 투여보다 1일 2회 투에에 더 적합하다.

[2580] 화합물 1은 특히 3 내지 36 mg 투여량 범위에 걸쳐 투여량-비례 약동학을 나타내었으며(도 34), 이는 RA의 경우, 임상 2b상 시험에서 평가된 투여량 범위(3 내지 18 mg BID 및 24 mg QD) 또는 크론병의 경우, 현재 평가되고 있는 투여량 범위(3 내지 24 mg BID)를 포괄한다.

[2581] JAK 억제제인 토파시티닙(tofacitinib) 및 필고티닙(filgotinib)가 건강한 지원자보다 RA를 가진 대상체에서 더 높은 노출을 갖는 것으로 종래에 보고된 바 있다(문헌[FDA, "Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review(s) - Tofacitinib", Application Number 203214Orig1s000, Center for Drug Evaluation and Research, 2011; Namour et al., *Clin. Pharmacokinet.*, 2015, Vol. 54, pp. 859-874] 참조). 화합물 1의 겉보기 경구 청소율은 건강한 대상체와 비교하여, 모든 투여량 그룹에서, RA를 가진 대상체에서 평균적으로 23% 더 낮았다(대략 30% 더 높은 노출로 이어짐). 일반적으로 고연령의 대상체는 저연령의 대상체와 비교하여, 신장 및 대사 용량이 더 낮을 것으로 예상된다(문헌[Mangoni, *Br.J Clin. Pharmacol.*, 2004, Vol. 57(1), pp. 6-14]). 화합물 1의 다회-투여량이 제공된 RA 대상체는 연구 2에서 평가된 건강한 대상체보다 평균적으로 26년 더 고령이었으며(표 54-A); 따라서, RA 대상체에서 화합물 1이 건강한 대상체보다 30% 더 많이 노출된 것으로 보이는 잠재적인 요인으로 연령을 배제할 수 없다.

[2582] 메토트랙세이트는 RA의 치료를 위한 제1 치료법으로 남아 있으며, 종종 생물학적 DMARD와 함께 또는 다른 csDMARD와 조합하여 사용된다(문헌[Ma, et al., *Rheumatology* (Oxford), 2010, Vol. 49(1), pp. 91-8; Singh, et al., *Arthritis Care Res.* (Hoboken), 2012, Vol. 64(5), pp. 625-39; Smolen, et al., *Ann. Rheum. Dis.*, 2014, Vol. 73(3), pp. 492-509] 참조). 따라서, 적어도 RA 환자의 하위세트에서는 화합물 1이 1차 치료법인 메토트랙세이트에 첨가될 것으로 예상되며; 따라서, 화합물 1과 메토트랙세이트 사이의 임의의 잠재적인 상호작용의 결여를 확인하는 것이 중요하였다. 메토트랙세이트와 함께 투여된 경우의 화합물 1의 AUC 및 C_{max} 값 대 단독 투여된 경우의 화합물 1의 AUC 및 C_{max} 값의 비는 화합물 1에 대한 메토트랙세이트의 유의한 효과가 결여됨을 시사한다(표 54-D; 도 35a). 유사하게는, 화합물 1은 메토트랙세이트 노출에 임의의 유의한 영향을 미치지 않았다(표 54-E; 도 35b). 이는 이 두 집단에서 관찰된 안전성과 내성 프로파일과 일치하였다.

[2583] 요약하면, 화합물 1은 건강한 대상체의 경우 14일 동안, 및 RA를 가진 대상체의 경우 27일 동안 48 mg 이하의 1회 투여량 및 24 mg 이하의 1일 2회 다회 투여량에 대해 양호한 안전성 및 내성 프로파일을 나타내었다. 화합물 1은 즉시 방출 제형의 1일 2회 투여에 적합한 약동학 프로파일을 나타내었다. 메토트랙세이트와 화합물 1 사이에는 약동학적 상호작용이 존재하지 않았으며, 반복 투여시 화합물 1이 축적되지 않았다.

[2584] <u>실시예 55: 항-TNF 치료법에 부적절하게 반응하거나, 불내성인 환자에서의 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염의 치료</u>

[2585] 다음의 실시예는, 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염(RA)을 가졌으며, 항-종양 괴사 인자(TNF) 치료법에 부적절하게 반응하였거나, 불내성이었던 성인 대상체를 화합물 1에 의해 치료하는 2b상의 12주의 무작위 분류된 이중-블라인드 병렬-그룹 위약-대조군 연구의 결과를 간략하게 기재한다.

[2586] 이 연구는 국제의약품 규제조화 위원회, 적용 규정 및 헬싱키 선언의 원칙에 따라 수행되었다. 연구 프로토콜은 독립적인 윤리위원회 또는 기관 검토위원회의 승인을 받았다. 모든 환자는 임의의 연구 관련 절차에 참여하기 전에 정보에 근거한 서면 동의서를 제공하였다.

[2587] 참여자

[2588] RA로 진단되었고, 1987년에 수정된 미국 류머티스 학회(ACR) 분류 기준(문헌[Arnett et al, *Arthritis Rheum.*, 1988, Vol. 31(3), pp. 315-324]) 또는 2010 ACR/유럽 연합 류머티즘(EULAR) 기준(문헌[Smolen et al, *Ann. Rheum. Dis.*, 2010, Vol. 69(6), pp. 964-975])을 충족하는 18세 이상의 성인 남성 및 여성이 이 연구에 등록하였다. 활동성 RA는 대상체가 6개 이상의 부종이 있는 관절(66개의 관절 개수를 기반으로 함); 6개 이상의 압통이 있는 관절(68개의 관절 개수를 기반으로 함); 및 정상 경우의 상한선을 초과하는 고-감응성 C-반응성 단백질(hsCRP)(ULN = 5 mg/L) 또는 류머티스 인자(RF) 및 항-사이클릭 시트룰린화 펩타이드(CCP) 둘 모두에 대한 혈청 반응 양성을 갖는 경우로서 규정된다. 적격 대상체는 3개월 이상 동안 1종 이상의 항-TNF 생물학적 제제에 의해 치료되어야 하나, 활동성 RA를 지속적으로 경험하거나, 불내성 또는 독성으로 인해, 항-TNF 생물학적 치료법을 중단하였어야 한다. 이에 더하여, 이전에 비-항-TNF 생물학적 치료법에 노출된 대상체는 1종 이상의 항-TNF 생물학제에 실패한 경우인 한 등록이 허용되었다. 모든 생물학적 치료법은 무작위 분류 전에 에타너셉트의 경우 4주 이상, 아달리무맙, 인플릭시맙, 세르톨리주맙 및 골리무맙의 경우 8주 이상, 아바타셉트의 경우 8주 초과, 토실리주맙의 경우 12주 초과 및 리툭시맙의 경우 1년 초과 동안 세척되어야 한다. 메토트랙세이트의 안정한 투여량(7.5 내지 25 mg/주)이 연구 전반에 걸쳐 요구되었다. 주요 배제 기준은 이전에 JAK 억제제에 대해 노출되었을 것, 또는 메토트랙세이트 이외의 임의의 면역억제제가 필요할 것이다. 스크리닝 시에 1.5 x ULN 초과의 혈청 아스파테이트 아미노기전달효소(AST) 또는 알라닌 아미노기전달효소(ALT) 또는 1,200/μL 미만의 절대 호중구 수(ANC) 또는 750/μL 미만의 절대 림프구 수를 갖는 대상체는 배제되었다.

[2589] 연구 설계 및 치료

[2590] 본 연구는 2b상의 12주의 무작위 분류된 이중 블라인드 병렬 그룹 위약-대조군 연구였고, 123곳의 장소에서 수행되었으며, 영국(176명의 환자, 64%) 및 푸에르토리코(11명의 환자, 4%); 오스트레일리아 및 뉴질랜드(6명의 환자, 2%); 벨기에, 스페인 및 그레이트브리튼을 포함하는 서유럽(29명의 환자, 11%); 체코, 헝가리, 폴란드를 포함하는 동유럽(54명의 환자, 20%)의 환자가 등록하였다.

[2591] 대상체는 12주 동안 3 mg BID, 6 mg BID, 12 mg BID 또는 18 mg BID의 화합물 1의 경구 즉시 방출 투여량(타르타르산염 수화물을 포함하는 즉시 방출 캡슐), 또는 대응 위약 BID가 제공되도록 동일하게 무작위 분류되었다. 무작위 분류는 상호 음성 응답 시스템을 통해 등록한 조사자에 의해 차단된 무작위 분류 일정에 따라 중앙 집중식으로 수행되었다. 대상체, 간병인, 조사자, 관절 평가자 및 연구팀은 투여된 치료에 대해 블라인드 처리되었다. 위약 및 화합물 1 캡슐은 외형이 동일하였다. 대상체는 기준선 4주 전으로부터 연구 전반에 걸쳐 경구용 엽산 보충제(또는, 균등물)를 복용하여야 한다. 대상체는 메토트랙세이트 및 비-스테로이드성 항-염증성 약제(NSAIDS), 아세트아미노펜, 또는 경구용 코르티코스테로이드(10 mg 이하의 프레드니손의 균등량)의 안정한 투여량을 지속하도록 허용되었다.

[2592] 평가

[2593] 1차 유효성 종점은 12주차에 ACR20 반응을 달성한 대상체의 비율이었다. 2차 종점은 12주차에 ACR50/ACR70 반응을 달성한 대상체의 비율 및 3.2 이하 또는 2.6 미만의 C-반응성 단백질에 기반한 28-관절 수의 질병 활성도 점수(DAS28(CRP))를 달성한 대상체의 비율을 포함하였다. 이중 다른 종점은 -0.22의 임상적으로 주요한 최소 차(MCID)를 달성한 대상체의 비율(문헌[Strand et al, *Rheumatology (Oxford)*, 2006, Vol. 45(12), pp. 1505-1513])을 포함하여, 임상 질병 활성도 지수(CDAI) 기준을 기반으로 한, 낮은 질병 활성도(LDA) 또는 임상 관해(CR)(LDA, 10 이하의 CDAI; CR, 2.8 이하); DAS28(CRP)의 변화 및 건강 평가 질문지-장애 지수(HAQ-DI)의 변화(문헌[Anderson et al, *Arthritis Care Res. (Hoboken)*, 2012, Vol. 64(5), pp. 640-647])를 달성한 대상체의 비율이다. 매 방문시(2, 4, 6, 8 및 12주차), ACR20 기준의 달성으로 규정되는 지속적인 ACR20 반응을 갖는 대상체의 비율을 결정하기 위해, 사후 분석을 수행하였다.

[2594] AE, 중경증 AE, 생체 신호 및 검사 시험(혈액학, 혈액 화학 및 소변 검사)을 기반으로 하여, 각각의 방문 일정시, 연구 약제의 치료 동안 및 최종 투여량 후 30일 동안 안전성을 평가하였다. 부작용 이벤트를 규제용 의학 사전(Medical Dictionary for Regulatory Activities; MedDRA, 버전 17.1)에 따라 코드화하였다. AE의 중증도 및 기준선 이후의 검사 변화에 대한 설명은 OMERACT 약제 안전성 워킹 그룹(OMERACT Drug Safety Working Group)에서 개발한 류머티스 일반 독성 기준 v.2.0(문헌[Woodworth et al., 2007, *J. Rheumatol.*, Vol. 34(6), ppl. 1401-14])을 기반으로 하였다.

[2595] 통계 방법

[2596] 연구 약제의 1회 이상의 투여량이 제공된 모든 무작위 분류된 환자로 이루어진 변형된 예정 치료 집단에서 일체의 유효성 분석을 수행하였다. ACR 반응률의 경우, 이월된 마지막 관찰치(LOCF)는 1차 누락 데이터 산입 방법이었으며, 결과의 항내성을 평가하기 위해, 비-반응자 산입(NRI)을 또한 사용하였다. DAS28(CRP)을 포함한 연속 종점의 경우, LOCF 누락 데이터 산입을 실행하였으며; NRI는 이원 종점에 보고된다. 각각의 화합물 1 치료 그룹을 위약 그룹과 비교하는 경우, ACR 반응률을 포함하는 이원 종점을 카이 제곱 시험(chi-square test)을 사용하여, 정규 근사법으로 분석하였다. 연속 종점은 치료 그룹을 인수로 하고, 기준선 측정치를 공변량으로 하여, 공분산 분석(ANCOVA) 모델을 사용하여 분석하였다. 다중 비교 절차 및 모델링(Multiple Comparison Procedure and Modeling)(MCPMod) 방법을 실행하여, 동일한 시간에 여러 개의 비-선형 투여량-반응 모델을 평가함으로써, 임의의 비-평활 투여량-반응 관계를 검출하였다. P 값은 다중 비교를 위해 보정되지 않았다.

[2597] 위약 그룹에서 25% 및 임의의 화합물 1 그룹에서 55%의 ACR20 반응률을 가정하면, 그룹당 50명의 대상체(총 250명의 환자)의 샘플 크기는, 0.05의 알파 수준의 1면 시험을 사용하는 경우, 적어도 80%의 출력을 제공함으로써, 위약 그룹과 화합물 1 그룹 사이에 30%의 반응률 차이가 검출될 것으로 예측되었다.

[2598] 결과

[2599] 대상체 분포 및 기준선 특징

[2600] 종합하면, 276명의 대상체가 무작위 분류되었으며; 모든 대상체에 그들의 예정된 치료가 제공되었다. 전체 연구 완료율은 88%였다(도 39). 기준선의 대상체 특징 및 질병 활성도는 일반적으로 치료 그룹 간에 유사하였다(표 55-A 참조). RA 진단 이후의 평균 지속기간은 12년이었다. 72%의 대상체는 이전에 단지 하나의 항-TNF에 노출되었고, 28%는 2종 이상의 항-TNF에 노출되었으며, 20%의 대상체는 또한 비-항-TNF 생물학제에 노출되었다. 기준선에서, 대상체는 평균적으로 각각 18개(66개의 관절 중)의 부종이 있는 관절 개수 및 28개(68개의 관절 중)의 압통이 있는 관절 개수를 가졌고; 60%의 대상체는 증대된 hsCRP를 가졌으며, 평균 DAS28(CRP)은 5.8이었다.

[2601] [표 55A]

기준선 환자 특징 및 질병 활성도

특징	위약 (n=66)	화합물 1 3 mg BID (n=65)	6 mg BID (n=65)	12 mg BID (n=65)	18 mg BID (n=65)
여성, 수(%)	48(86)	43(78)	43(78)	44(80)	42(76)
연령, 평균 연수(SD)	58(12)	57(13)	56(12)	59(11)	57(12)
RA 진단 이후의 지속기간, 평균 연수(SD)	12.1(9.0)	11.8(9.4)	12.3(10.6)	12.2(10.2)	10.9(7.7)
RF 양성, 수(%)	49(88)	43(78)	45(82)	45(82)	48(87)
항-CCP 양성, 수(%)	48(86)	45(82)	45(82)	45(82)	47(86)
이전에 1종 이상의 항-TNF제 사용, 수(%)	42(76)	39(71)	38(70)	38(72)	38(69)
이전에 2종 이상의 항-TNF제 사용, 수(%)	13(24)	16(29)	16(30)	15(28)	17(31)
이전에 비-항-TNF제 사용, 수(%)*	9(16)	10(18)	14(26)	14(26)	7(13)
질병 활성도					
TJC68, 평균(SD)	28(15)	28(15)	30(16)	26(16)	26(15)
SJC66, 평균(SD)	19(12)	17(10)	17(10)	17(10)	18(10)
HAQ-DI, 평균(SD)	1.6(0.7)	1.5(0.7)	1.6(0.7)	1.6(0.6)	1.5(0.6)
DAS28(CRP), 평균(SD)	5.8(0.9)	5.7(0.9)	5.9(0.9)	5.7(0.9)	5.8(1.0)
CDAI, 평균(SD)	41(12)	40(13)	42(12)	40(12)	41(14)
hsCRP, mg/L, 평균(SD)‡	10.1(13.2)	11.4(11.8)	18.6(27.4)	14.4(23.0)	14.0(15.1)
hsCRP >ULN,† n(%)‡	28(50)	35(64)	34(62)	33(60)	35(64)

[2602] 약자: BID - 1일 2회; CDAI - 임상 질병 활성도 지수; DAS28(CRP) - 질병 활성도 점수-C-반응성 단백질을 사용한 경우의 28개의 관절; HAQ-DI - 건강 평가 질문지-장애 지수; hsCRP - 고-감응성 C-반응성 단백질; RA - 류머티스 관절염; SJC66 - 66개의 관절을 사용한 경우의 부종이 있는 관절 개수; TJC68 - 68개의 관절을 사용한 경우의 압통이 있는 관절 개수; TNF - 종양 괴사 인자; ULN - 정상인 경우의 상한선.
*비-TNF 생물학적 제제.
†ULN = 5 mg/L.
‡ 류머티즘성 인자 및 항-사이클릭 시트룰린화 펩타이드에 대해 양성인 한, 정상 hsCRP를 가진 대상체로 등록될 수 있다.
변형된 의도 치료 집단.
백분율은 비-누락 값을 사용함으로써, 계산하였다.

[2603]

[2604] 유효성

[2605] LOCF를 기반으로 한 1차 분석에 의하면, 위약이 제공된 대상체의 35.2%와 비교하여, 3, 6, 12 및 18 mg BID의 화합물 1로 치료된 대상체에서 각각 55.6%(P=0.033), 63.5%(P=0.004), 72.7%(P<0.001) 및 70.9%(P<0.001)가

ACR20 반응을 달성한 것으로 밝혀졌다. NRI를 기반으로 한 분석에서 또한, 위약이 제공된 대상체와 비교하여, 임의의 투여량의 화합물 1이 제공된 대상체에서 ACR20 반응률이 통계적으로 유의하게 개선된 것으로 나타났다(도 36a). 화합물 1의 모든 투여량에서 유의한 투여량-반응 관계가 관찰되었다($P < 0.01$). 12주차의 ACR20 반응률(NRI)은 이전에 1종의 항-TNF가 제공된 환자 대 이전에 2종 이상의 항-TNF가 제공된 환자 사이에 유사하였다(도 36b). ACR50 및 ACR70 반응률은 위약에 대비하여, 6 mg 이상의 BID의 화합물 1 투여량에서 유의하게 더 높았다(도 36a).

[2606] ACR20 반응률의 유의한 차이(NRI)가 위약에 대비하여, 화합물 1의 12 mg BID 및 18 mg BID로 치료된 대상체에서 제1의 기준선 이후 평가(2주차)에서 관찰되었으며($P \leq 0.007$; 도 37a); 최대 반응률(71%)은 12 mg BID 투여량에서 8주차 관찰되었으며, 이후 안정 상태가 유지되었다. 4주차에 시작하여, ACR50 반응률은 위약에 대비하여, 6 mg 이상의 BID의 화합물 1 투여량에서 유의하게 더 컸으며; 최대 반응률(42%)은 18 mg BID 투여량에서 8주차에 관찰되었으며, 이후 안정 상태가 유지되었다(도 37b). 위약보다 우수한 ACR70 반응률의 개선이 관찰되었고, 6주차에 시작하여, 피크 반응은 12주차에 최대 25%이었다(도 37c). 지속적인 ACR20 반응(2 내지 12주차 사이의 매 방문시, NRI)은 위약 그룹의 4%에 대비하여, 화합물 1의 3 mg, 6 mg, 12 mg 및 18 mg BID 그룹의 대상체 중 각각 13%, 22%, 40% 및 27%에 의해 달성되었다. DAS28(CRP)(LOCF)에서의 유의한 개선은 위약에 대비하여, 6 mg 이상의 BID의 화합물 1에 의한 2주차의 평가에서 발생하였다($P<0.001$; 도 37d).

[2607] 화합물 1(임의의 투여량)이 제공된 더 높은 백분율의 대상체가 위약(각각, 25% 및 13%)과 비교하여, 12주차에 위약 대비, 3.2 이하 또는 2.6 미만의 DAS28(CRP)을 달성하였다(NRI, 도 37e 및 도 37f, 화합물 1의 12 mg BID 그룹의 경우, 통계적으로 유의한 차이가 존재함(3.2 이하의 DAS28(CRP), 49%; 2.6 미만의 DAS28(CRP), 33%, $P<0.01$)). 유사하게는, 임의의 투여량의 화합물 1에 의해 치료된 더 높은 백분율의 환자가 12주차에 위약에 대비하여, CDAI LDA 또는 CR 기준을 달성하였다(NRI, 도 37f). 12주차에, 12 mg BID의 화합물 1의 치료가 또한 위약과 비교하여, ACR 점수의 개별 성분에서 기준선으로부터 통계적으로 유의한 평균 변화를 야기하였다(표 55-B). 이에 더하여, 유의하게 더 큰 비율의 환자가 위약(44%)과 비교하여, 6 mg 이상의 BID의 화합물 1(58% 내지 64%)에 의해 HAQ-DI의 MCID를 달성하였다.

[2608] [표 55B]

12 주차에서의 ACR 성분의 기준선으로부터의 평균 변화

		화합물 1			
ACR 구성성분	위약(n=55)	3 mg BID(n=54)	6 mg BID(n=53)	12 mg BID(n=55)	18 mg BID(n=55)
TJC68	-0.3 (-12.5, -6.1)	-13.4 (-16.6, -10.1)	-15.7** (-19.0, -12.5)	-16.8** (-20.1, -13.6)	-15.1* (-18.3, -11.9)
SJC66	-6.4 (-8.7, -4.2)	-9.5 (-11.8, -7.2)	-9.2 (-11.4, -6.9)	-10.0* (-12.3, -7.8)	-9.2 (-11.5, -7.0)
환자의 통증 평가	-16.5 (-23.5, -9.5)	-24.7 (-31.8, -17.6)	-31.4**,† (-38.6, -24.2)	-36.3*** (-43.3, -29.3)	-35.0*** (-42.0, -27.9)
PhGA	-29.6‡ (-35.3, -23.8)	-33.8 (-39.4, -28.1)	-37.5 (-43.2, -31.7)	-43.5*** (-49.1, -37.9)	-42.4** (-48.0, -36.8)
PtGA	-20.0 (-27.0, -13.0)	-24.2 (-31.3, -17.1)	-29.9† (-37.1, -22.6)	-37.4*** (-44.4, -30.4)	-33.5**,† (-40.6, -26.5)
HAQ-DI	-0.2 (-0.4, -0.1)	-0.3 (-0.4, -0.1)	-0.5**,† (-0.6, -0.3)	-0.5* (-0.6, -0.3)	-0.5**,† (-0.7, -0.4)
HAQ-DI ≤MCID, § n(%), 95% CI	24(44), 31-57	27(50), 37-63	30(58), 44-71†	35(64), 51-76	34(63), 50-76†
hsCRP, mg/L	-0.4 (-4.6, 3.9)	-7.9* (-12.2, -3.6)	-9.7** (-14.1, -5.4)	-6.8* (-11.1, -2.6)	-6.9* (-11.1, -2.6)

달리 언급되지 않는 한, 데이터는 평균(95% CI)이다.
약자: ACR - 미국 류머티스 학회; BID - 1일 2회; HAQ-DI - 건강 평가 질문지-장애 지수; hsCRP - 고-감응성 C-반응성 단백질; LOCF - 이월된 마지막 관찰치; MCID - 임상적으로 주요한 최소 차; PhGA - 의료진의 질병 활성도에 대한 전체 평가; PtGA - 환자의 질병 활성도에 대한 전체 평가; RA - 류머티스 관절염; SJC66 - 66개의 관절을 사용한 경우의 부종이 있는 관절 개수; TJC68 - 68개의 관절을 사용한 경우의 압통이 있는 관절 개수.
*P<0.05; **P<0.01; ***P<0.001 위약 대비.
†1 데이터 누락 환자.
‡2 데이터 누락 환자.
§MCID = -0.22.
변형된 의도 치료 집단(LOCF).

[2609]

[2610] 안전성

[2611] 임의의 치료-응급 AE가 있었던 대상체의 백분율은 위약과 비교하여, 화합물 1의 6, 12 및 18 mg BID 치료 그룹에서 투여량-의존적 방식으로 수치상 더 높았다(표 55-C). 대부분의 보고된 AE는 중증도에서 경증 내지 중등도로 고려되었다. 통상적으로 관찰된 대부분의 AE는 두통, 메스꺼움, 상부 호흡기 감염 및 요로 감염이었다. 중경증 AE 및 중증 AE의 발생률은 낮았으며, 명확한 투여량-반응 관계는 존재하지 않았다(표 55-C). 화합물 1 투여량 그룹의 5명의 대상체가 7회의 중경증 AE를 보고하였다(3 mg BID; 한 명의 대상체가 각각 췌장염 및 폐색전증을 보고하였음, 6 mg BID; 한 명의 대상체가 폐색전증 및 심부정맥 혈전증을 보고하였고, 한 명의 환자가 TIA 및 양성 전립선 비대증을 보고하였음, 18 mg BID 투여량; 한 명의 대상체가 급성 호흡 부전을 보고하였음). 위약의 경우, 한 명의 대상체가 기관지 확장증의 중경증 AE를 경험하였다. 전체 감염률은 화합물 1의 3- 및 6 mg BID 투여량 그룹 및 위약의 경우 유사하였으나(각각, 20%, 22% 및 23%), 화합물 1의 12- 및 18 mg BID 투여량 그룹의 경우 더 높았다(40% 및 38%). 어떠한 화합물 1 치료 그룹에서도 중경증 감염은 보고되지 않았다. 위약 그룹 중 2명의 대상체(4%) 및 화합물 1이 제공된 3명의 대상체(1%, 3-, 12- 및 18 mg BID 그룹 각각에서 하나의 사례; 모두 단일 피부분절로 단리됨)에서 대상포진이 발생하였다. 18 mg BID 투여량 그룹에서 보고된 2개의 간 장애 이벤트 및 위약 그룹의 하나의 이벤트는 증가한 아미노기전달효소로 인한 것이었으며; 중경증인 경우는 없었다. 화합물 1의 6 mg BID 그룹에서 한 명의 대상체에서 일시적 허혈 발작(좌심실 비대, 경증으로 분류됨)의 판명 사례가 있었다. 6 mg BID 그룹의 한 명의 환자에서 기저 세포 암종 및 편평 세포 암종 각각의 하나의 이벤트가 있었다. 연구 기간 동안 기회 감염 또는 사망은 없었다.

[2612] 저-밀도 지질단백질 콜레스테롤(LDL-C) 및 고-밀도 지질단백질 콜레스테롤(HDL-C)에서의 투여량-의존적 증가가 관찰되었으나; LDL-C/HDL-C의 비는 12주 동안 동일하게 유지되었다. 기준선에서 AST 또는 ALT가 정상인 대상체 중, 화합물 1의 경우, 6 내지 18%의 환자에서 AST가 적어도 2배 증대되었고, 4 내지 11%에서 ALT가 적어도 2배

증대되었으며, 이에 대비하여, 위약의 경우, 각각 2% 및 6%이었다. 이러한 대상체의 수는 더 높은 투여량 그룹에서 더 높았다. 대부분의 증대는 등급 1(AST 및 ALT의 경우, 1.2 이상 내지 1.6 미만 x ULN) 및 등급 2(1.6 내지 3.0 x ULN)이었다. 화합물 1의 3 mg BID(2%) 및 위약 그룹(2%)의 각각 한 명의 대상체에서 ALT가 등급 3(3.0 내지 8.0 x ULN)만큼 증대되었다. 기준선에서 크레아티닌이 정상인 대상체 중, 화합물 1의 경우 4 내지 14%의 대상체에서 크레아티닌이 적어도 2배 증대되었으며, 위약 그룹의 경우, 증대되지 않았다. 18 mg BID 그룹 중 한 명의 대상체에서 등급 3(1.9 이상 내지 3.0 이하 x ULN)만큼 증대되었다. 이러한 증대로 인해, 대상체의 연구가 중단되지는 않았다.

[2613] 연구 동안 모든 투여량 그룹에서 평균 헤모글로빈 수준이 정상 범위 이내에 유지되었으나, 화합물 1에 의해 평균 헤모글로빈 수준이 투여량-의존적 방식으로 기준선으로부터의 저하되었음이 관찰되었다(도 38a). 화합물 1 그룹의 경우, 219명의 대상체 중 26명(11.9%)에서 헤모글로빈이 등급 2(15 내지 20 g/L)만큼 저하되었고; 14/219 대상체(6.4%)에서 등급 3(21 내지 29 g/L)만큼 저하되었으며; 8/219 대상체(3.7%)에서 등급 4(30 g/L 이상)만큼 저하되었다. 이들 질병 대부분(79%)은 일시적(단지, 1회 발생)이었으며, 보고된 낮은 헤모글로빈의 AE로 인해, 한 명의 대상체가 연구를 중단하였다. 그러나, 원질환인 전신 염증을 가진 대상체에서, 3- 또는 6 mg BID의 화합물 1에 의한 치료로 인해, 위약과 비교하여, 헤모글로빈 수준의 기준선으로부터의 평균 증가가 야기되었으며, 이는 증대된 기준선 hsCRP에 의해 측정된 바와 같다(도 38b).

[2614] 평균 순환 백혈구, 호중구(표 55-D) 및 자연 살해인자(NK) 세포의 저하가 또한 관찰되었으며, 한 명의 대상체가 백혈구감소증으로 인해 연구 약제를 중단하였다. 단지 NK 세포 감소만이 투여량-관련된 것으로 나타났다. NK 세포의 평균 백분율 변화는 위약 그룹의 경우 +16.5±46.6이었으며; 화합물 1에 의해 치료된 대상체에서 투여량-의존적 저하가 나타났다(3 mg BID 그룹의 경우 -15.8±25.3, 6 mg BID 그룹의 경우 -18.3±47.4, 12 mg BID 그룹의 경우 -28.0±37.3 및 18 mg BID 그룹의 경우 -42.6±31.7). 화합물 1의 모든 투여량에서, 총 림프구의 평균이 일시적으로 증가하였으며, 이는 18 mg 투여량 그룹을 제외하고, 12주차에 기준선 수준으로 환원되었다. 18 mg 투여량 그룹의 2명의 대상체에서 림프구가 등급 4만큼 감소하였으며; 한 명의 대상체에서 질 및 요로 감염 및 다른 대상포진이 보고되었다. 한 명의 대상체에서 호중구가 등급 4만큼 감소하였으며, 이는 중경증 감염과 관련된 것이 아니었다.

[2615] [표 55C]

부작용 이벤트 정리

		화합물 1			
AE, n(%)	위약 (n=66)	3 mg BID (n=66)	6 mg BID (n=66)	12 mg BID (n=66)	18 mg BID (n=66)
임의의 AE	26(45)	26(47)	31(66)	37(67)	39(71)
임의의 중경증 AE	1(2)	2(4)	2(4)	0	1(2)
임의의 중증 AE	2(4)	1(2)	2(4)	2(4)	1(2)
중단으로 이어진 임의의 AE	2(4)	0	6(11)	2(4)	3(5)
사망 이벤트	0	0	0	0	0
특히 주목되는 AE					
감염	13(23)	11(20)	12(22)	22(40)	21(38)
중경증 감염	1(2)	0	0	0	0
심혈관계 이벤트	0	0	1(2)†	0	0
대상포진	2(4)	1(2)	0	1(2)	1(2)
간 장애*	1(2)	0	0	0	2(4)
악성	0	0	1(2)‡	0	0

약자: AE - 부작용 이벤트; BID - 1일 2회.
*연구자에 의해 보고된 바와 같은 AE.
†심혈관계 이벤트는 일시적인 허혈성 발작으로 판명되었다..
‡기저 세포 및 편평 세포 암종을 가진 한 명의 환자.
안전성 집단

[2616]

[2617] [표 55D]

선택 혈액학 매개변수 및 이상증을 가진 환자의 발생률의 시간 경과에 따른 평균 변화

		화합물 1			
이상, 수(%)	위약 (n=66)*	3 mg BID (n=66)*	6 mg BID (n=66)*	12 mg BID (n=66)	18 mg BID (n=66)
호중구 × 10^9/L					
등급 2(1.0-1.4)	1(2)	0	3(6)	4(7)	7(13)
등급 3(0.5-0.9)	0	0	0	2(4)	1(2)
등급 4(<0.5)	0	0	0	1(2)	0
림프구 × 10^9/L					
등급 2(1.0-1.4)	18(33)	14(26)	19(35)	14(25)	26(47)
등급 3(0.5-0.9)	9(16)	8(15)	8(15)	11(20)	9(16)
등급 4(<0.5)	0	1(2)	1(2)	0	2(4)

BID - 1일 2회,
*한 명의 데이터가 누락됨,
안전성 집단,
OMERACT 류머티스 일반 독성 기준 v.2.0을 기반으로 하여 등급화됨

[2618]

[2619] 논의

[2620] 본 연구에서, 항-TNF 생물학적 치료법에 대한 부적절한 반응 또는 불내성을 갖는 대상체에서 유효성 및 안전성을 평가하기 위해, 광범위한 투여량 범위의 화합물 1(18 mg 이하의 BID가 투여됨)을 시험하였다. 모든 투여량에서, 화합물 1은, 위약과 비교하여, 임상 및 작용 결과에서의 유의하게 더 큰 개선에 의해 인식되는 바와 같이, 빠르고 강력한 유효성이 있는 것으로 나타났다. 화합물 1 치료에 의한 개선의 개시는 빠르게 나타났으며, 58% 이하의 대상체가 치료 후 2주만에 ACR20 반응을 달성하였다. ACR20 반응자의 비율은 8주차에 최대치에 도달하였으며, 12주에 걸쳐 71%에서 안정 상태가 유지되었다. 화합물 1 그룹에서의 ACR50(42% 이하) 및 ACR70(25% 이하) 반응률의 개선은 또한 12주차 전에 최대치에 도달하였다. 반응 속도는 TNF-IR 환자에서 많은 생물학적 치료법에서 관찰된 3 내지 6개월과는 대조적이었으며(문헌[Bathon, et al., *The New England Journal of Medicine*, 2000, Vol. 343(22), pp. 1586-93; Keystone, et al., *Arthritis and Rheumatism,* 2008, Vol. 58(11), pp. 3319-29; Keystone, et al., *Arthritis and Rheumatism*, 2004, Vol. 50(5), pp. 1400-11]), 다른 JAK 억제제, 바라시티닙(baracitinib) 및 토파시티닙에서 관찰된 것과 유사하였다(문헌[Burmester, et al., *Lancet* (London, England), 2013, Vol. 381(9865), pp. 451-60; Genovese, et al., *European League Against Rheumatism*, 2015; 2015]). 이에 더하여, ACR20 반응률은 이전에 2종 이상의 항 TNF 치료법을 받은 대상체와 이전에 단지 1종의 항-TNF를 받은 대상체 사이에 유사하였다. 일반적으로, 최대 유효성은 12 mg BID 투여량에서 관찰되었다.

[2621] 상이한 스펙트럼의 RA 환자에서 유의한 임상적 개선이 이루어지나, 주로, 빈혈과 관련될 수 있는 조혈 항상성의 변이뿐만 아니라, 바이러스 재활성화, 감염에 맞서 싸우는 신체의 능력의 손상과 관련하여, JAK 억제제에 대한 안전성 문제가 있다. JAK 억제제에서 가장 흔히 보고되는 부작용 이벤트는 감염, 대상 포진, 폐결핵, 크립토코커스 폐렴(cryptococcal pneumonia) 및 뉴모시스티스 간질성 폐렴(pneumocystis pneumonitis)이다(문헌[Fleischmann, et al., *Arthritis Rheumatol.*, 2015, Vol. 67(2), pp. 334-43; Genovese, et al., *Arthritis Rheumatol.*, 2016, Vol. 68(1), pp. 46-55]). 이에 더하여, 총 콜레스테롤의 증가, 아미노기전달효소 및 혈청 크레아티닌의 증대, 호중구 개수의 저하 및 빈혈이 또한 관찰된다(문헌[Burmester, et al., *Lancet* (London, England), 2013, Vol. 381(9865), pp. 451-60; Genovese, et al., *Arthritis Rheumatol.*, 2016, Vol. 68(1), pp. 46-55; Keystone, et al., *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2015, Vol.1 74(2), pp. 333-40]).

[2622] 현재의 연구에서, 생체내에서 화합물 1의 선택성을 평가하기 위해, 광범위한 투여량 범위의 화합물 1을 시험하였다. 전반적으로, 화합물 1은 이러한 치료저항성 RA 집단에서 모든 투여량에서 허용 가능한 안전성 및 내성 프로파일을 나타내었다. 화합물 1의 2개의 최대 투여량(12 mg 및 18 mg BID)에서 전체 감염률의 비율이 더 높았으나, 중경증의 감염은 없었다. 화합물 1에서 가장 흔히 관찰된 감염은 기관지염, 상기도 및 요로 감염이었다. 대상포진의 발생률은 위약 그룹(2명의 대상체, 4%) 및 화합물 1 치료 그룹(3명의 대상체, 1%)에서 유사하였으며, 모두 확산되지 않았다.

[2623] 12 mg BID 및 18 mg BID 투여량에서, 평균 헤모글로빈 수준은 정상 범위 이내에 유지되었으나, 12주차의 평균 헤모글로빈 수준은 완만하게 저하되었다. 특히, 기준선에서 hsCRP가 증대된 대상체에 3 또는 6 mg BID의 화합물 1이 제공된 경우, JAK2에 대한 억제 효과가 최소화되면서, 전신 염증이 감소함으로써, 평균 헤모글로빈 수준이

위약 치료와 비교하여, 증가하였다.

[2624] 악성 종양 및 감염에 대해 숙주 면역의 중요한 매개인자로서 기능하는 순환 NK 세포를 IL-15 억제의 약역학적 판독정보로서 측정하였다. 화합물 1의 투여량이 증가됨에 따라, 순환 NK 세포 개수의 평균이 더 크게 저하되었다. 최대 유효성의 투여량인 12 mg BID에서, NK 세포가 기준선으로부터 28%만큼 저하되었으며, 투여량이 더 낮을수록, 이에 비례하여, NK 세포의 저하가 더 적은 것으로 관찰되었다. IL-15 신호전달이 JAK1 및 JAK3의 이종이량체를 포함한다는 사실을 감안할 때, 화합물 1의 투여량이 더 높을 것으로 예상되었다. 전체 IL-15 신호전달에 기여하는 각각의 이종이량체 성분(JAK1 및 JAK3)의 양은 불분명하다. 그러나, 화합물 1에 더 많이 노출될수록, JAK3과 비교하여, JAK1에 대한 생체내 선택성의 임계값이 JAK1/JAK3 이종이량체의 관점에서 더 낮아질 수 있다. 특히, 5 mg BID의 토파시티닙의 경우, 24주차에 보고된 NK 세포의 저하의 중앙값은 약 35%이었으며, 10 mg 이상의 BID 투여량의 토파시티닙의 경우, 더 크게 감소하였다(문헌[van Vollenhoven, et al., *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2015, pp. 258-9; Addendum to Primary Clinical Review, NDA 203,214, Center for Drug Evaluation and Research]). 그러나, NK 세포 감소의 유의성, 특히, 임상 이벤트(즉, 바이러스 재활성화의 개시)를 예측한다는 관점에서, NK 세포의 임상적으로 의미 있는 감소로 고려되는 유의성이 결여되었음에 대한 인식은 중요하다. nadir NK 세포의 변화 및 치료된 감염률과 토파시티닙 치료의 유의한 연관성이 관찰되었다(문헌[van Vollenhoven, et al., *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2015, pp. 258-9]). NK 세포의 감소와 임상 이벤트에 연관성이 없음이 현 연구에서 관찰되었다.

[2625] 다른 JAK 억제제의 경우 보고된 바와 같이, 화합물 1의 경우, 저 밀도의 지질단백질 콜레스테롤 및 고 밀도의 지질단백질 콜레스테롤 수준의 투여량-의존적 증대가 관찰되었으나, LDL-C/HDL-C의 비는 변화되지 않은 채 유지되었다. 관심대상, 즉 혈청 아미노기전달효소, WBC, 호중구, 또는 림프구의 다른 검사 매개변수의 경우, 평균 변화율은 평이하였고, 명확한 투여량 연관성이 결여되었으며, 단지 한 명의 대상체가 백혈구감소증으로 인해, 조기에 연구를 중단하였다.

[2626] 요약하면, 현 연구의 결과는 항-TNF 생물학적 치료법에 대한 부적절한 반응 또는 불내성을 갖는 RA 환자의 치료하기 어려운 집단에서, 화합물 1인 선택성 JAK1 억제제의 안전성 및 유효성을 나타내었다.

[2627] 실시예 56: 메토트랙세이트에 대해 부적절하게 반응했던 환자에서의 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염의 치료

[2628] 다음의 실시예는 중등도 내지 중증의 활동성 류머티스 관절염 (RA)을 가지며, 안정한 메토트랙세이트 치료법에 대해 부적절하게 반응했던 성인 대상체를 화합물 1에 의해 치료한 2b상의 12주의 무작위 분류된 이중-블라인드 병렬-그룹 위약-대조군 연구의 결과를 간략하게 기재한다.

[2629] 환자

[2630] 활동성 RA를 가졌으며, 메토트랙세이트에 대해 부적절하게 반응하는 18세 이상의 남성 및 여성이 이 연구에 포함되었다. RA의 진단은 1987년에 수정된 미국 류머티스 학회(ACR) 분류 기준(문헌[Arnett et al, *Arthritis Rheum.*, 1988, Vol. 31(3), pp. 315-324]) 또는 2010 ACR/유럽 연합 류머티즘(EULAR) 기준(문헌[Smolen et al, *Ann. Rheum. Dis.*, 2010, Vol. 69(6), pp. 964-975])을 기반으로 하였다. 활동성 RA는, 스크리닝시 및 기준선에서 6개 이상의 부종이 있는 관절(66개의 관절 개수를 기반으로 함); 스크리닝시 및 기준선에서 6개 이상의 압통이 있는 관절(68개의 관절 개수를 기반으로 함); 및 스크리닝시 정상 경우의 상한선(ULN)을 초과하는 고-감응성 C-반응성 단백질(hsCRP) 또는 류머티스 인자 및 항-사이클릭 시트룰린화 펩타이드(CCP) 둘 모두에 대해 양성 시험 결과의 최소 질병 활성도 기준에 의해 규정된다. 적격 환자는 기준선 이전에 3개월 이상 동안 메토트랙세이트가 제공되었으며, 4주 이상 동안 안정한 처방(7.5 내지 25 mg/주)이 제공되었다. 메토트랙세이트의 안정한 투여량이 연구 전반에 걸쳐 지속되었다. 이에 더하여, 모든 환자는 기준선 4주 이전으로부터 연구 참여 전반에 걸쳐 경구용 엽산(또는, 균등물)의 식이 보충제의 섭취가 요구되었다. 모든 다른 경구용 질병-변형성 항류머티스성 약제(DMARD)는 확실히 세척되도록 하기 위해, 기준선으로부터 구체적 DMARD의 평균 최종 제거 반감기의 5배 이상 전에 중단되었다. 고 효능 아편류(예를 들어, 옥시코돈, 메타돈, 모르핀)는 기준선으로부터 4주 이상 전에 중단되었다. 모든 환자는 음성 결핵 스크리닝 평가를 갖거나, 잠복기의 결핵 감염의 증거가 있는 경우, 결핵 예방법을 2주 이상 완료하거나, 기준선 전에 전 공정의 결핵 예방법을 완료한 것으로 기록되었다. 환자들은 비스테로이드성 항-염증성 약제, 아세트아미노펜, 경구용/흡입용 코르티코스테로이드 및 저 효능 아편류를 제공받는 것이 허용되었다. JAK 억제제 치료법 또는 임의의 다른 임상단계이거나, 승인된 생물학적 RA 치료법이 제공된 환자는 배제되었다.

[2631] 치료

[2632] 환자는 12주 동안 이중 블라인드 방식으로 화합물 1(타르타르산염 수화물을 포함하는 즉시 방출 캡슐) 3 mg BID, 6 mg BID, 12 mg BID, 18 mg BID, 또는 24 mg QD(동일한 시간에 투여된 2알의 12 mg 정제), 또는 위약 BID의 경구 투여량으로 1:1:1:1:1:1의 비로 무작위 분류되었다. 환자는 차단된 무작위 분류 일정에 따라, 상호 음성/웹 반응 시스템을 사용하여 무작위 분류되었다. 조사자, 환자 및 다른 연구원은 연구 전반에 걸친 치료 배정에 대해 블라인드 처리되었다. 블라인드를 유지하기 위해, 위약 및 활성 치료는 외형이 동일하였다. 환자는 매일 대략 동일한 시간에 그의 투여량(총 6개의 캡슐, 3개 중 2개의 배취로 분할됨)을 복용하도록 지시되었다.

[2633] 평가

[2634] 1차 유효성 종점은 12주차에 ACR 기준(ACR20)이 20% 이상 개선된 것이었다. 다른 종점은 ACR50 및 ACR70 반응률; C-반응성 단백질을 사용한 28-관절 질병 활성도 점수(DAS28(CRP))의 변화; 임상 질병 활성도 지수(CDAI)의 변화; DAS28(CRP) 및 CDAI 기준을 기반으로 한, 낮은 질병 활성도(LDA) 또는 임상 관해를 달성한 환자의 비율; 및 건강 평가 질문지 장애 지수(HAQ-DI)의 변화를 포함하였다. 0.22 이상만큼 저하된 HAQ-DI의 임상적으로 주요한 최소 차(MCID)(문헌[Strand et al, 2006])를 또한 평가하였다.

[2635] 치료 동안 및 연구 약제의 마지막 투여량 후 30일 동안 부작용 이벤트(AE), 생체 신호, 신체검사 및 검사 시험을 기반으로 하여, 안전성을 평가하였다. AE를 규제용 의학 사전(MedDRA), 버전 17.1에 따라 코드화하였다.

[2636] 통계 분석

[2637] 이월된 마지막 관찰치(LOCF) 산입을 사용하여, 연구 약제의 적어도 1회 투여량을 복용한 모든 무작위 분류된 환자를 포함하는 변형된 예정 치료 집단에서 프로토콜전 1차 유효성 분석을 수행하였으며; 또한, 비-반응자 산입(NRI)을 사용하여 데이터를 분석하였다. 통계 분석은 유효성 분석을 위해 유의 수준 0.05 및 다른 모든 분석에 대해 유의 수준 0.05를 사용하여 양면 시험하였다. 270명의 환자(무작위 분류된 치료 그룹당 45명)의 샘플을 대상으로, 반응률이 위약 그룹에서 30%, 적어도 하나의 화합물 1 투여량 그룹에서 60%일 것으로 가정하는 경우, 1차 유효성 종점(12주차의 ACR20 반응률)에서의 실제 차이를 달성하기 위해, 80% 출력을 제공하였다.

[2638] 결과

[2639] 환자

[2640] 총 300명의 환자를 무작위 분류하여, 299명에 위약(n=50) 또는 화합물 1의 3 mg BID(n=50), 6 mg BID(n=50), 12 mg BID(n=50), 18 mg BID(n=50), 또는 24 mg QD(n=49)를 제공하였다. 종합하면, 91%의 환자가 연구를 완료하였고, 치료 그룹에 걸쳐 중단율이 유사하였으며, 화합물 1 투여량과 중단 사이에 명확한 연관성이 존재하지 않았다(도 40a 및 도 40b). 기준선에서의 인구통계 및 임상 특징은 치료 그룹 간에 균형을 이루었다(표 56-A). 환자는 동유럽(61%), 중앙/남아프리카(18%), 미국(10%), 서유럽(8%), 또는 다른 지역(4%) 출신이었다. 환자는 6.9년 및 17.7%의 평균 질병 지속기간을 가졌으며, 이전에 1종 이상의 비-메토트렉세이트 DMARD를 사용하였다. 특히, hsCRP가 정상인 환자는 류머티스 인자 및 항-CCP 항체에 대해 양성인 경우, 등록 가능하였다. 대략 43%의 환자가 기준선에 ULN 이하의 hsCRP 값을 가졌다.

[2641] [표 56A]

메토트렉세이트에 대해 부적절한 반응을 갖는 환자의 기준선 특징 및 질병 활성도

		화합물 1				
특징	위약(n=60)	3 mg BID(n=60)	6 mg BID(n=60)	12 mg BID(n=60)	18 mg BID(n=60)	24 mg QD(n=49)
여성, 수(%)	38(76)	40(80)	34(68)	41(82)	42(84)	42(86)
연령, 평균 연수(SD)	55(12)	53(12)	55(12)	56(12)	55(14)	56(12)
RA 진단 이후의 연수, 평균(SD)	6.9(6.3)	3.9(3.8)	7.0(6.5)	9.3(8.6)	7.3(7.9)	8.3(7.1)
RF 양성, 수(%)	41(82)	45(90)	46(92)	44(88)	41(82)	44(90)
항-CCP 양성, 수(%)	39(78)	40(80)	45(90)	43(86)	40(80)	45(92)
메토트렉세이트 투여량, mg, 평균(SD)	16(4)	16(4)	16(4)	14(4)	15(5)	15(4)
프레드니솔론 투여량, mg, 평균(SD)	0			0	0	0
이전의 1종 이상의 비-MTX DMARD, 수(%)	7(14)	6(12)	12(24)	11(22)	5(10)	12(24)
1	6(12)	4(8)	10(20)	9(18)	2(4)	8(16)
2	1(2)	2(4)	1(2)	1(2)	1(2)	3(6)
3 이상	0	0	1(2)	1(2)	2(4)	1(2)
질병 활성도						
TJC68, 평균(SD)	29(16)	27(15)	28(16)	28(13)	27(15)	28(16)
SJC66, 평균(SD)	19(12)	15(8)	19(12)	17(11)	17(12)	18(13)
HAQ-DI, 평균(SD)	1.4(0.7)	1.3(0.7)	1.6(0.7)	1.5(0.6)	1.6(0.6)	1.5(0.7)
DAS28(CRP), 평균(SD)	5.6(1.1)	5.5(1.1)	5.8(1.0)	5.6(0.9)	5.7(0.8)	5.7(1.0)
CDAI, 평균(SD)	40(14)	38(13)	43(14)	39(12)	40(13)	41(13)
hsCRP, mg/L, 평균(SD)	15(26)	11(15)	17(20)	11(15)	13(15)	14(16)
hsCRP >ULN,* 수(%)	27(54)	25(50)	31(62)	26(52)	28(56)	33(67)

[2642]

[2643] 유효성

[2644] 3 mg BID의 최저 투여량을 제외하고, 화합물 1의 모든 투여량에서 1차 프로토콜전 종점인 12주차의 ACR20(LOCF 산입)이 충족되었다. ACR20을 갖는 환자의 비율은 위약 반응률(50%)에 대비하여, 3 mg BID, 6 mg BID, 12 mg BID, 18 mg BID 및 24 mg QD의 경우 각각 65%(P=0.153), 73%(P=0.18), 82%(P=0.001), 77%(P=0.008) 및 82%(P=0.001)이었다. ACR20 반응(NRI)은 위약(46%; 도 41)에 대비하여, 6 mg BID(68%), 12 mg BID(80%) 및 24 mg QD(76%)의 화합물 1에서 유의하게 더 높았다. ACR70 반응의 경우 12 mg BID를 제외하고, 모든 투여량에서 위약에 대비하여, 화합물 1이 제공된 환자의 유의하게 더 높은 백분율에 의해 12주차에 더욱 엄격한 기준, 즉, ACR50 및 ACR70에 의한 반응률이 달성되었다(NRI; 도 41). ACR20 반응률은 화합물 1에 의한 경우, 시간 경과에 따라, 증가하였으며, 6 내지 12주차에 평균 최대 값에 도달하였다(도 42a). ACR50 반응은 4주차부터 경과할수록 유의하고, 8주차에 안정 상태가 유지되었고(도 42b); ACR70 반응은 또한 8주차에 안정 상태가 된 것으로 나타났으며, 최대 12주에 일부 추가로 개선되었다(도 42c). 1차 평가 시(2주차), 화합물 1에 의한 ACR20 반응은 30% 내지 44%의 범위였으며, 화합물 1이 제공된 환자에서 모든 투여량에서 위약(12%)에 대비하여, 유의하게 더 높았다. DAS28(CRP)의 평균 저하는 기준선으로부터 시간 경과에 따라 개선되었고, 화합물 1의 경우 12주차에 -2.2 내지 -2.6의 범위였으며, 화합물 1의 모든 투여량에서 전 시점에 위약(-1.3)과 비교하여, 유의하게 더 낮았다(도 42d).

[2645] 화합물 1이 제공된 환자의 더 높은 백분율에서 위약과 비교하여, 3.2 이하 또는 2.6 미만의 DAS28(CRP)이 달성되었다. 위약(20%)과 비교하여, 화합물 1의 모든 투여량에서 유의하게 더 높은 백분율의 환자(41% 내지 52%)에 의해, 3.2 이하의 DAS28(CRP) 컷오프가 달성되었으며; 24 mg QD(22%; 도 43a)를 제외하고, 화합물 1의 모든 투여량에서 위약(14%)과 비교하여, 유의하게 더 높은 백분율(34% 내지 40%)에 의해, 2.6 미만의 컷오프가 달성되었다. 유사하게는, 24 mg QD(35%; 도 43B)를 제외하고, 화합물 1의 모든 투여량에서 위약(20%)과 비교하여, 유의하게 더 높은 백분율의 환자(40% 내지 46%)에 의해 10 이하의 CDAI가 달성되었다.

[2646] ACR 성분 점수의 기준선으로부터의 개선은 화합물 1의 경우, 위약과 비교하여 더 컸으며, 6 mg 이상의 BID 투여량에서의 대부분의 비교에서 통계적 유의성에 도달하였다(표 56-B). 화합물 1에 의한 12주차에서의 HAQ-DI의 기준선으로부터의 변화는 -0.6 내지 -0.8의 범위였으며, 화합물 1의 24 mg QD 투여량(-0.6)을 제외하고, 모든 경우에 위약(-0.4)에서 나타난 것보다 유의하게 더 컸다. 수치상, 6 mg 이상의 BID의 화합물 1 투여량 그룹의 더

많은 환자(69% 내지 88%)가 위약(67%)과 비교하여, 12주차에 MCID를 충족하였고; 연구는 이 분석을 위한 것이 아니었으며, 위약에 대비한 비교는 통계적으로 유의하지 않았다.

[2647] [표 56B]

12주차의 ACR 성분의 기준선으로부터의 평균 변화

		화합물 1				
ACR 구성성분	위약(n=60)	3 mg BID (n=60)	6 mg BID (n=60)	12 mg BID (n=60)	18 mg BID (n=50)	24 mg QD (n=49)
TJC68	-14.4	-16.9	-19.2*	-19.2*	-17.4	-18.9*
SJC66	-9.9	-12.1	-11.9	-12.7*	-13.2*	-13.1*
환자의 통증 평가	-19.9	-25.3	-33.8**	-33.4**	-34.9**	-29.8*
의료진의 질병 활성도에 대한 전체 평가	-28.0	-34.7	-43.0***	-45.6***	-36.6*	-37.6*
환자의 질병 활성도에 대한 전체 평가	-17.5	-26.9	-31.4**	-23.8	-29.1*	-24.1
HAQ-DI	-0.4	-0.6*	-0.7**	-0.8***	-0.6*	-0.6
HAQ-DI ≤MCID,§ 수(%), 95% CI	30(67), 53-80	33(67), 54-81	34(69), 57-82	44(88), 79-97	35(74), 62-87	38(78), 66-89
hsCRP	-0.4	-10.5***	-8.8***	-8.9***	-7.5**	-8.4***

약자: ACR - 미국 류머티스 학회; BID - 1일 2회; HAQ-DI - 건강 평가 질문지 장애 지수; hsCRP - 고-감응성 C-반응성 단백질; LOCF - 이월된 마지막 관찰치; MCID - 임상적으로 주요한 최소 차; QD - 1일 1회; RA - 류머티스 관절염; SJC66 - 66개의 관절을 사용한 경우의 부종이 있는 관절 개수; TJC68 - 68개의 관절을 사용한 경우의 압통이 있는 관절 개수.
*P<0.05; **P<0.01; ***P<0.001 위약 대비.
§MCID = -0.22.
누락 값이 LOCF로 산입된 변형된 의도 치료 집단.
95% CI는 이항 분포에 대한 정규 근사치를 기반으로 계산되었다.

[2648]

[2649] 이러한 결과로부터 인식될 수 있는 바와 같이, 화합물 1은 메토트렉세이트에 대해 이전에 부적절한 반응이 나타난 대상체에서 작용이 조기에 개시된다. 특히, ACR20 반응률은 2주차에 개선되기 시작하여, 6주차 정도에 최대 효과가 달성되었으며, 일부 투여량 그룹에서 12주에 걸쳐 개선이 지속되었다. ACR50(50% 이하의 최대 유효성) 및 ACR70(28% 이하의 최대 유효성) 반응률은 또한 약 8주차에 빠르게 안정 상태가 되었다. 화합물 1은 투여량-의존적 유효성을 나타내었으며, 이는 12 mg BID에서 최대에 도달되는 것으로 나타났다.

[2650] 안전성

[2651] 투여량에 걸친 화합물 1의 안전성 및 내성 프로파일은 허용 가능한 것이었다(표 56-C). 임의의 AE의 발생률은 위약에 대비하여, 화합물 1 전체에서 통계적으로 유의하게 더 높았으며(26% vs 45%; P=0.012), 이는 투여량 의존적인 경향이 있었다. 일반적인 AE 중, 복부 통증, 상복부 통증, 요통, 혈액 크레아티닌 포스포키나제 증가, 기침, 설사, 이상지질혈증, 소화불량, 위장염, 두통, 대상포진, 인플루엔자, 백혈구감소증, 비인두염, 상부 호흡기 감염, 요로 감염, 백혈구 세포 개수 저하 및 상처가 임의의 그룹에서 3% 이상의 환자에서 발생하였다. 화합물 1 치료 그룹에서 대부분의 AE는 중증도에서 경증 또는 중등도였다. 6 mg BID(가족력 및 흡연 경력이 있는 79세 남성 환자의 치료 후 10일차의 폐암; 이 환자는 3개월 후에 사망하였음), 12 mg BID(발열), 18 mg BID(고빌리루빈혈증) 및 24 mg QD(두부 외상)의 화합물 1의 경우, 각 1명의 환자에서 중증 AE가 발생하였다. 화합물 1의 경우, 연구 약제와 관련된 것으로 고려될 수 있는 2종의 중경증 AE가 존재하였다: 12 mg BID에서의 지역사회 획득성 폐렴 및 24 mg QD에서의 실신. 전반적으로, 화합물 1이 제공된 환자의 20% 및 위약이 제공된 환자의 14%에서 감염이 발생하였으며, 투여량이 높을수록, 비율이 더 높아지는 경향성은 없었다. 3차례의 대상포진 감염으로서, 1차례는 3 mg BID의 화합물 1에서, 2차례는 24 mg QD의 화합물 1에서 발생하였으며, 환자당 1개의 피부분절을 포함하였다. 화합물 1의 6 mg BID 그룹에서, 흡연 경력이 있는 79세의 환자가 연구 치료를 중단한 후 10일째에 폐암으로 진단되었으며, 3개월 후 사망하였다.

[2652] 12주차에, 알라닌 아미노기전달효소(ALT)의 평균 값은 화합물 1의 18 mg BID에서 위약보다 유의하게 더 높았으며; 아스파테이트 아미노기전달효소(AST)의 평균 값은 3 mg 초과의 BID의 모든 화합물 1 투여량에서 위약보다 유의하게 더 높았다(표 56-D). 그러나, 연구 동안 등급 3/4의 ALT 또는 AST 이상이 산발적으로 발생하였으며,

명백한 투여량 의존성은 존재하지 않았다(표 56-E). 크레아티닌 및 크레아틴 포스포키나제 수준은 모든 화합물 1 투여량 그룹에서 위약과 비교하여 유의하게 더 높았다. 화합물 1은 고-밀도 및 저-밀도 지질단백질 콜레스테롤(HDL-C; LDL-C)의 증대와 관련되었고; HDL-C 증대는 6 mg BID에서 통계적으로 유의하였으며, LDL-C 값은 화합물 1의 모든 투여량에서 위약보다 유의하게 더 높았으나; LDL-C/HDL-C의 비는 12주에 걸쳐 동일하게 유지되었다. 12주차에 위약과 화합물 1 투여량 그룹 사이에 림프구 또는 호중구 수준에서의 유의한 저하는 존재하지 않았다. 등급 3의 림프구 값이 위약 및 화합물 1의 모든 투여량에서 발생하였으며, 등급 4의 값이 3 mg BID 및 18 mg BID의 화합물 1의 경우에 각각 1명의 환자에서 발생하였다(표 56-E). 등급 3의 호중구 값이 12 mg BID(1명의 환자), 18 mg BID(3명의 환자) 및 24 mg QD(1의 환자)의 화합물 1에서 발생하였다. 자연 살해인자(NK) 세포 백분율은 6 mg 이상의 BID의 화합물 1 투여량의 경우 위약보다 유의하게 더 낮았다(표 56-D).

[2653] 모든 환자, 5 mg/mL 이하의 hsCRP 값을 갖는 환자 및 5 mg/mL 초과의 hsCRP 값을 갖는 환자에서 시간 경과에 따른 헤모글로빈의 평균 변화가 도 44a 내지 도 44c에 도시되어 있다. 평균 헤모글로빈 값은 안정하게 유지되거나, 더 낮은 투여량에서, 가장 특히는 기준선에 CRP가 증대된 환자에서 증가하였다. 헤모글로빈의 투여량-의존적 저하가 더 높은 투여량에서 나타났으며, 임상적 영향은 없었다.

[2654] [표 56C]

부작용 이벤트 정리

		화합물 1				
AE, 수(%)	위약 (n=60)	3 mg BID (n=60)	6 mg BID (n=60)	12 mg BID (n=60)	18 mg BID (n=60)	24 mg QD (n=49)
전체 AE						
임의의 AE	13(26)	19(38)	23(46)	29(58)	25(50)	17(35)
가능한 약제 관련 임의의 AE*	6(12)	5(10)	6(12)	17(34)	11(22)	5(10)
임의의 중경증 AE	0	0	2(4)	1(2)	3(6)	2(4)
가능한 약제 관련 임의의 중경증 AE*	0	0	0	1(2)	0	1(2)
임의의 중증 AE	0	0	1(2)	1(2)	1(2)	1(2)
중단으로 이어진 임의의 AE	1(2)	1(2)	1(2)	1(2)	5(10)	1(2)
사망으로 이어진 임의의 AE	0	0	0	0	0	0
임의의 그룹에서의 3% 이상의 AE						
복부 통증	0	1(2)	1(2)	2(4)	0	1(2)
상복부 통증	0	0	0	2(4)	1(2)	1(2)
요통	0	1(2)	3(6)	1(2)	0	1(2)
혈액 크레아틴 포스포키나제 증가	0	0	0	3(6)	2(4)	1(2)
기침	0	1(2)	1(2)	3(6)	1(2)	0
설사	0	0	1(2)	3(6)	1(2)	1(2)
이상지질혈증	0	1(2)	0	3(6)	0	0
소화불량	1(2)	0	0	0	2(4)	0
위장염	0	2(4)	0	0	0	1(2)
두통	1(2)	2(4)	1(2)	3(6)	0	1(2)
대상포진	0	1(2)	0	0	0	2(4)
인플루엔자	0	0	0	4(8)	1(2)	0
백혈구감소증	0	0	0	3(6)	1(2)	0
비인두염	1(2)	1(2)	2(4)	4(8)	2(4)	3(6)
상부 호흡기 감염	0	0	1(2)	1(2)	2(4)	0
요로 감염	2(4)	2(4)	2(4)	2(4)	0	2(4)
백혈구 세포 개수 저하	0	0	1(2)	0	2(4)	0
상처	0	0	2(4)	0	0	0
특히 주목되는 AE						
감염	7(14)	10(20)	7(14)	12(24)	11(22)	9(18)
중경증 감염	0	0	0	1(2)	0	0
심혈관계 이벤트	0	0	0	0	0	1(2)*
대상포진†	0	1(2)	0	0	0	2(4)
간 장애	0	0	0	0	2(4)	0
악성	0	0	1(2)‡	0	0	0

약자: AE - 부작용 이벤트; BID - 1일 2회; QD - 1일 1회.
*심혈관계 이벤트는 뇌혈관 이벤트이었으며, 허혈성 뇌졸중으로 판명되었다.
†대상포진 이벤트는 환자당 하나의 피부분절을 포함하였다.
‡가족력 및 흡연 경력이 있는 79세 남성 환자에서의 치료 후 10일차의 폐암. 이 환자는 3개월 후에 사망하였다.
안전성 분석 집단.

[2655]

[2656] [표 56D]

12주차의 관심대상의 검사 값의 평균 변화

		화합물 1				
평균 (SD) 값	위약 (n=60)	3 mg BID (n=60)	6 mg BID (n=60)	12 mg BID (n=60)	18 mg BID (n=60)	24 mg QD (n=49)
ALT, U/L	-1.3(15.4)	-1.1(20.7)	6.5(10.0)	7.0(31.8)	8.5(18.5)*	5.3(20.7)
AST, U/L	-0.1(8.4)	1.9(11.9)	6.6(5.5)**	7.6(14.3)**	7.7(11.3)**	4.8(10.9)*
HDL-C, mmol/L	0.01(0.21)	0.12(0.32)	0.17(0.26)*	0.13(0.30)	0.13(0.43)	0.13(0.33)
LDL-C, mmol/L	-0.05(0.43)	0.28(0.82)*	0.34(0.71)*	0.49(0.93)**	0.27(0.83)*	0.32(0.62)**
크레아틴, μmol/L	-0.9(7.9)	2.0(8.2)**	4.9(9.1)**	4.3(7.1)**	4.6(10.2)**	5.4(8.5)**
크레아틴 포스포키나제, U/L	-7.7(90.1)	40.2(46.5)*	82.5(80.6)**	100.4(126.5)**	108.7(140.2)**	69.4(94.0)**
림프구, $\times 10^9$/L	-0.09(0.50)	0.12(0.58)	0.01(0.79)	-0.08(0.67)	-0.12(0.53)	-0.13(0.49)
호중구, $\times 10^9$/L	-0.5(2.20)	-1.1(2.13)	-0.9(1.60)	-0.9(1.90)	-0.9(2.16)	-0.4(1.99)
NK 세포, CD3-/16-/56+, %†	-0.1(4.46)	-1.3(4.54)	-3.1(4.09)**	-3.3(4.67)**	-5.3(4.24)**	-4.9(5.12)**

약자: ALT - 알라닌 아미노기전달효소; AST - 아스파테이트 아미노기전달효소; BID - 1일 2회; HDL-C - 고-밀도 지질단백질 콜레스테롤; LDL-C - 저-밀도 지질단백질 콜레스테롤; NK - 자연 살해인자; QD - 1일 1회.
*P<0.05; **P<0.01 위약 대비; 기준선에서의 치료 그룹 간의 차이 및 일방변이 분석 내에서의 대비를 사용한 기준선으로부터의 평균 변화에 대한 P 값.
†12주차에서의 기준선으로부터의 평균 변화율.
안전성 분석 집단.

[2657]

[2658] [표 56E]

12주차에 검사 이상을 갖는 환자의 발생률

		화합물 1				
	위약 (n=60)	3 mg BID(n=60)	6 mg BID(n=60)	12 mg BID(n=60)	18 mg BID(n=60)	24 mg QD(n=49)
ALT, U/L						
등급 3(3.0-8.0 × ULN)	0	0	1	2	1	0
등급 4(>8.0 × ULN)	0	0	0	0	1	0
AST, U/L						
등급 3(3.0-8.0 × ULN)	0	1	1	0	1	0
등급 4(>8.0 × ULN)	0	0	0	0	0	0
호중구, $\times 10^9$/L						
등급 3(0.5-0.9)	0	0	0	1	3	1
등급 4(<0.5)	0	0	0	0	0	0
림프구, $\times 10^9$/L						
등급 3(0.5-0.9)	7	8	13	16	17	15
등급 4(<0.5)	0	1	0	0	1	0

약자: ALT - 알라닌 아미노기전달효소; AST - 아스파테이트 아미노기전달효소; BID - 1일 2회; QD - 1일 1회; ULN - 정상인 경우의 상한선.

[2659]

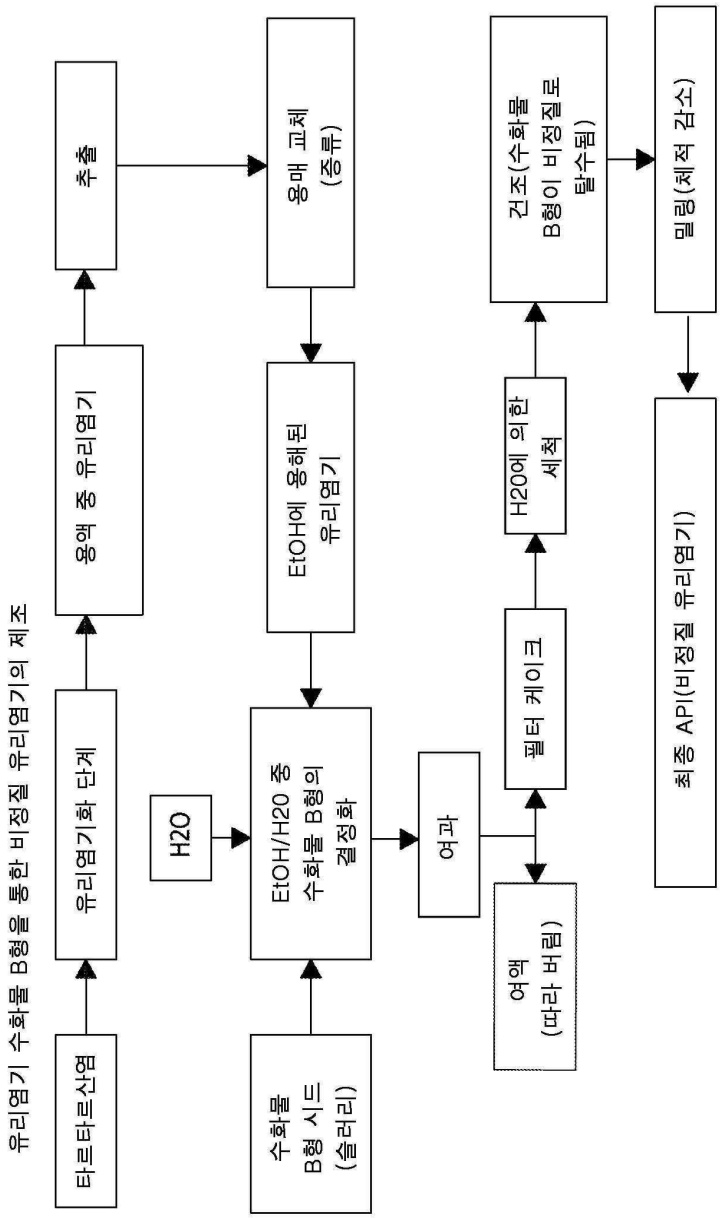
[2660] 이들 결과로부터 인식될 수 있는 바와 같이, 화합물 1의 안전성 및 내성 프로파일은 투여량에 걸쳐 허용 가능한 것이었다.

[2661] * * *

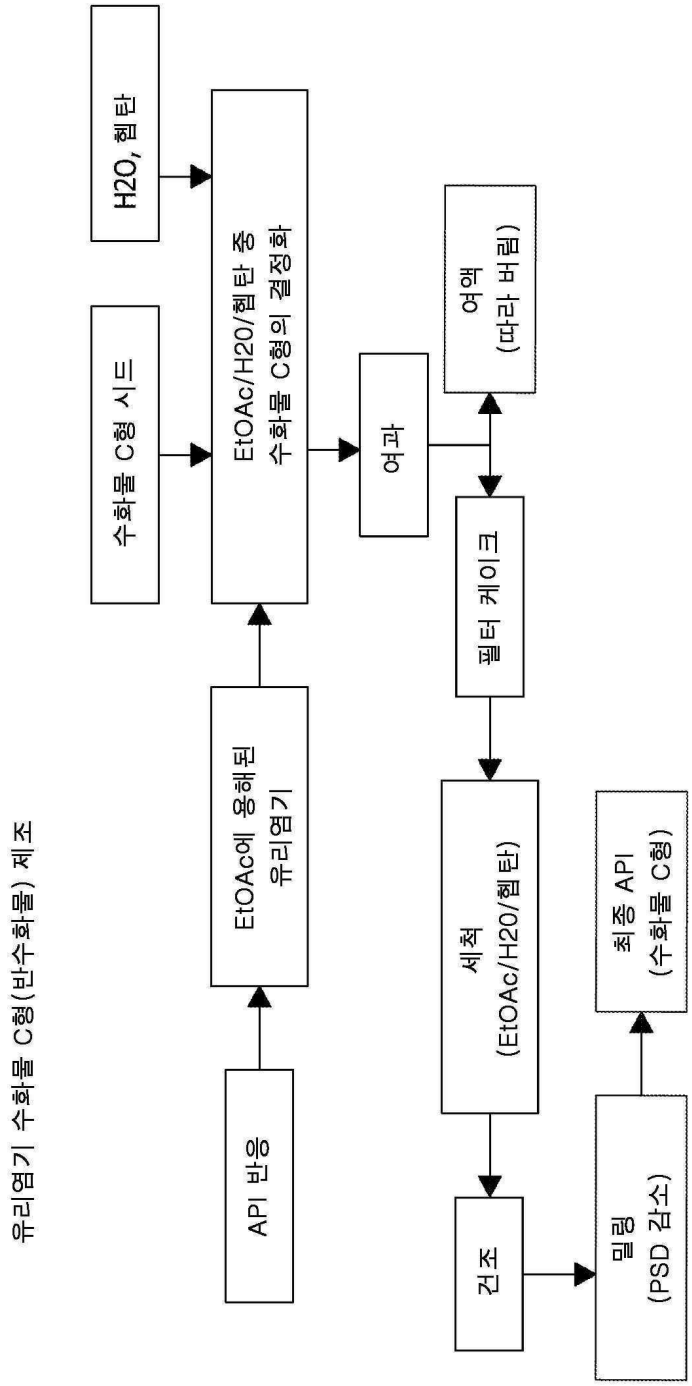
[2662] 상기에서 언급된 모든 참조문헌(특허 및 비특허)은 본 특허 출원에 참조로서 포함된다. 이러한 참조문헌의 논의는 단지, 저자가 주장한 내용을 요약하기 위한 것이다. 임의의 참조문헌(또는, 임의의 참조문헌의 일부)이 관련 선행 기술(또는, 전 분야의 선행 기술)임을 인정하는 것은 아니다. 출원인은 인용된 참조문헌의 정확성 및 적절성에 대해 이의를 제기할 수 있는 권리를 보유한다.

도면

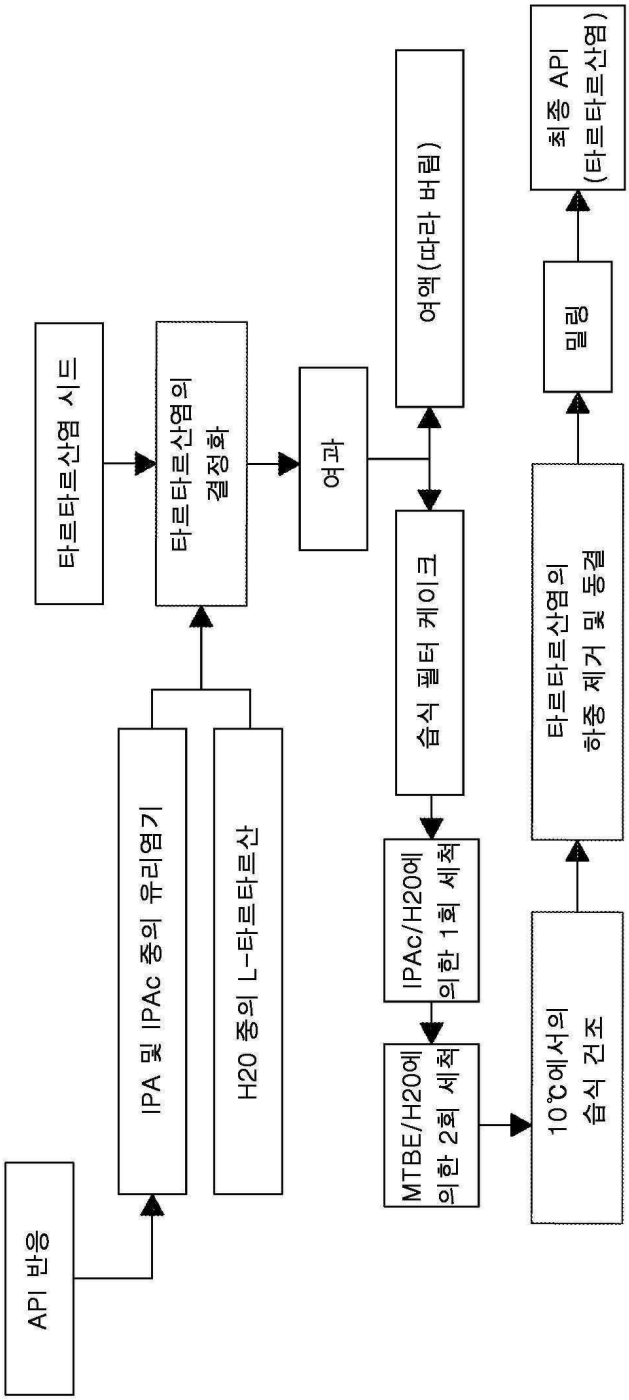
도면1a


유리염기 수화물 B형을 통한 비정질 유리염기의 제조
타르타르산염
유리염기화 단계
용액 중 유리염기
추출
수화물
B형 시드
(슬러리)
EtOH/H20 중
수화물 B형의
결정화
H2O
여과
여액
(따라 버림)
필터 케이크
H20에 의한
세척
EtOH에 용해된
유리염기
용매 교체
(증류)
건조(수화물
B형이 비정질로
탈수됨)
밀링(체적 감소)
최종 API(비정질 유리염기)

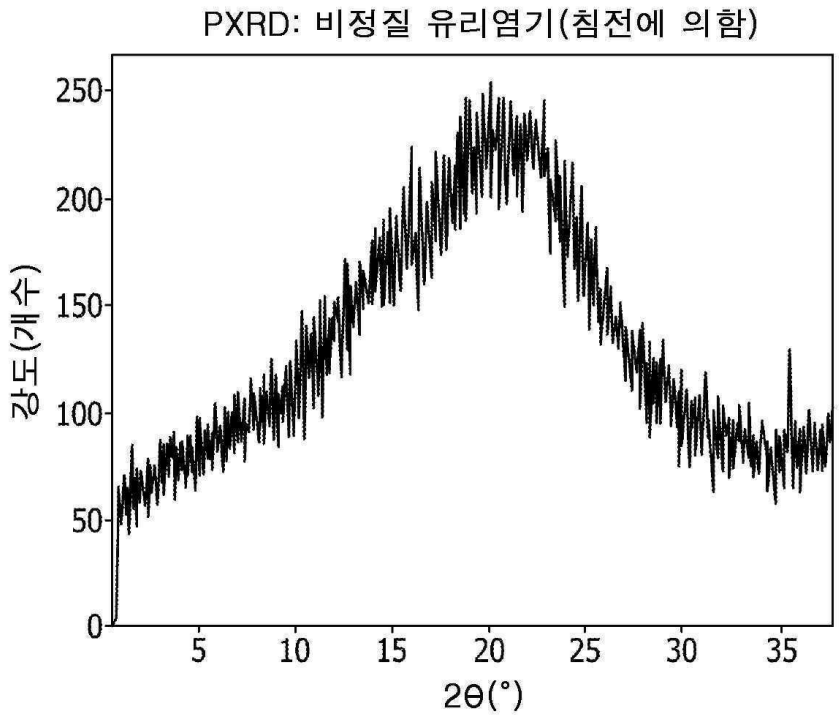
도면1b


유리염기 수화물 C형(반수화물) 제조
API 반응
EtOAc에 용해된 유리염기
H2O, 헵탄
수화물 C형 시드
EtOAc/H2O/헵탄 중 수화물 C형의 결정화
여과
여액 (따라 버림)
필터 케이크
세척 (EtOAc/H2O/헵탄)
건조
밀링 (PSD 감소)
최종 API (수화물 C형)

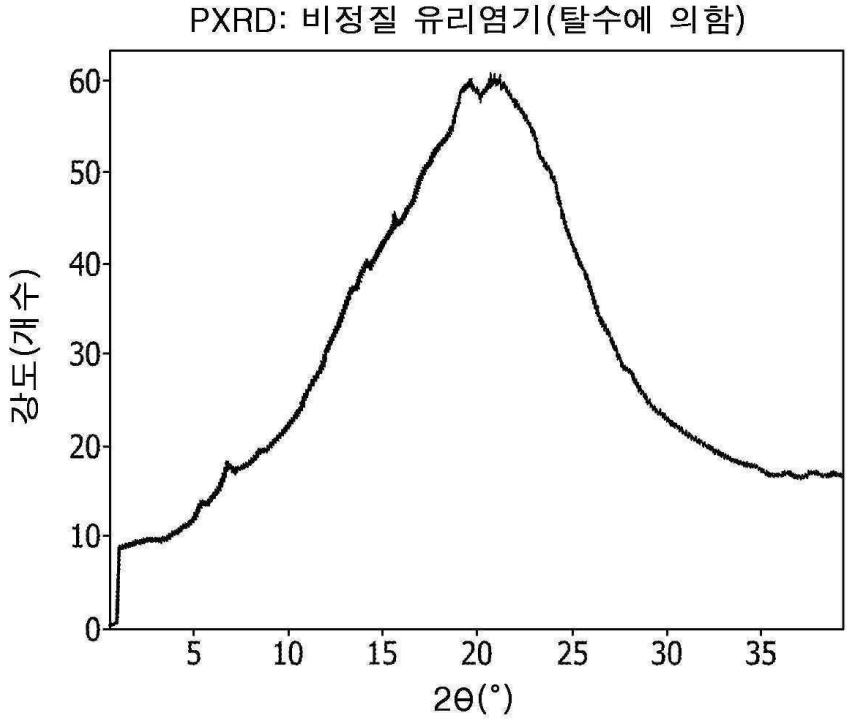
도면1c


API 반응
IPA 및 IPAc 중의 유리염기
H20 중의 L-타르타르산
타르타르산염 시드
타르타르산염의 결정화
여과
여액(따라 버림)
습식 필터 케이크
IPAc/H20에 의한 1회 세척
MTBE/H20에 의한 2회 세척
10℃에서의 습식 건조
타르타르산염의 하중 제거 및 동결
밀링
최종 API (타르타르산염)

도면2a

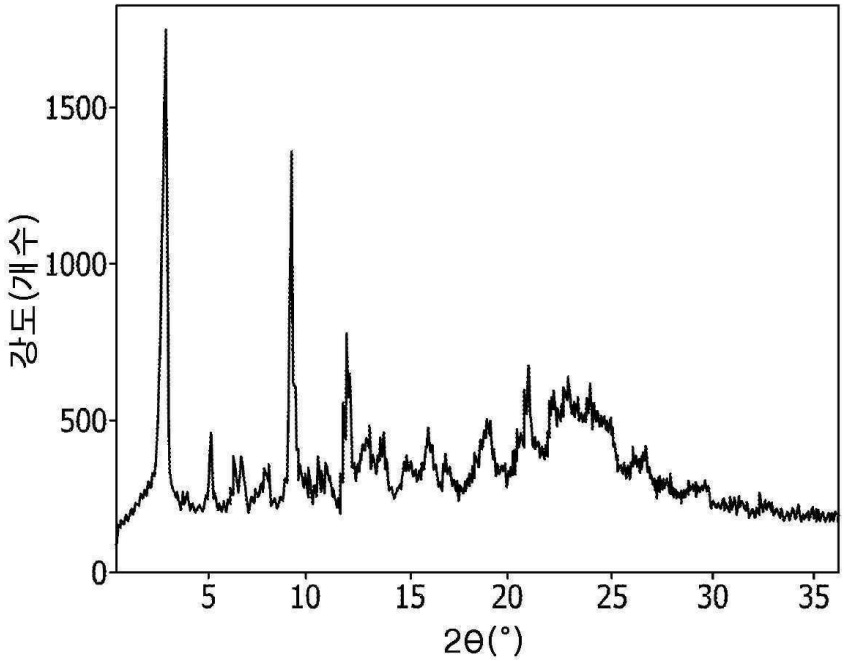

PXRD: 비정질 유리염기(침전에 의함)
강도(개수)
250
200
150
100
50
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ(°)

도면2b


PXRD: 비정질 유리염기(탈수에 의함)
강도(개수)
60
50
40
30
20
10
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ(°)

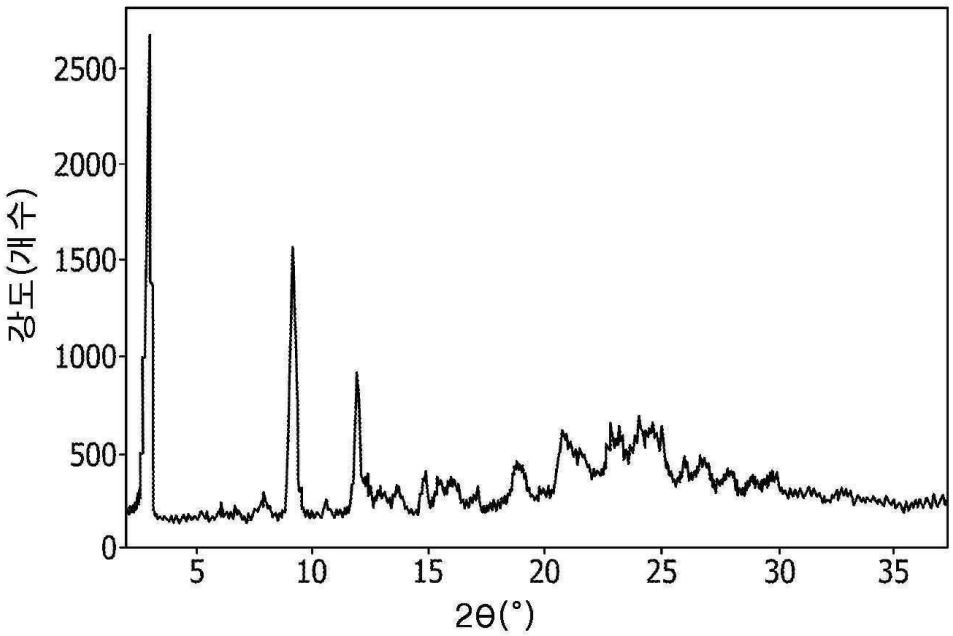
도면3a

PXRD: 유리염기 용매화물 A형(이소프로필 아세테이트/물 용매화물)

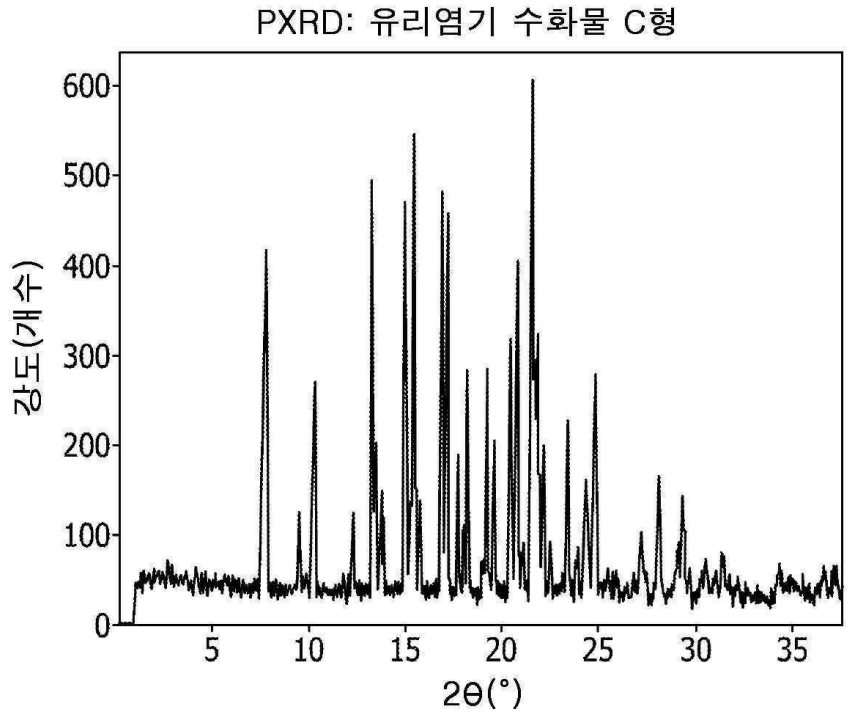


도면3b

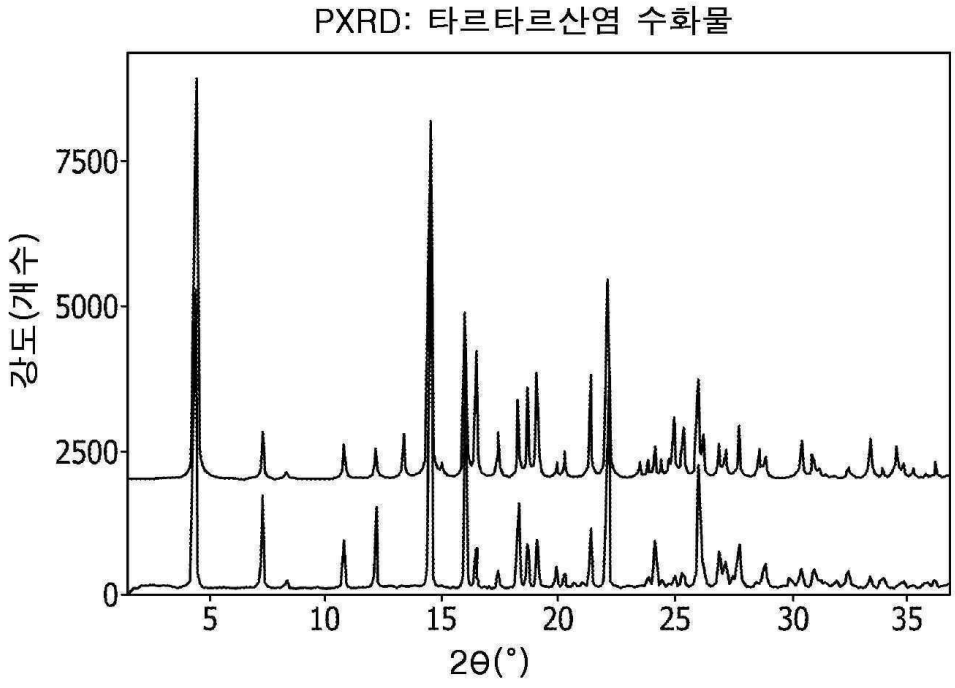
PXRD: 유리염기 수화물 B형



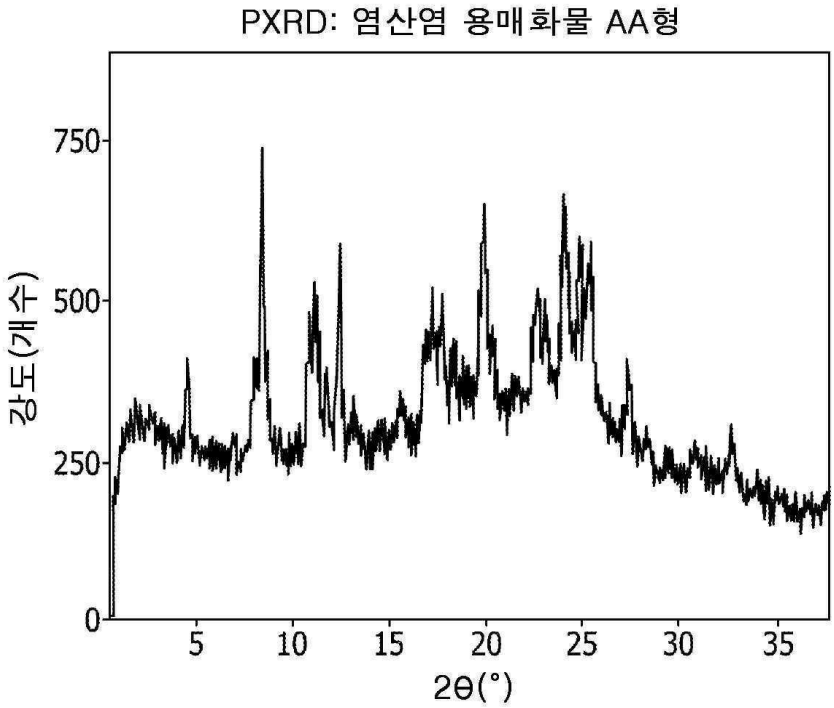
도면3c


PXRD: 유리염기 수화물 C형
강도(개수)
600
500
400
300
200
100
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ(°)

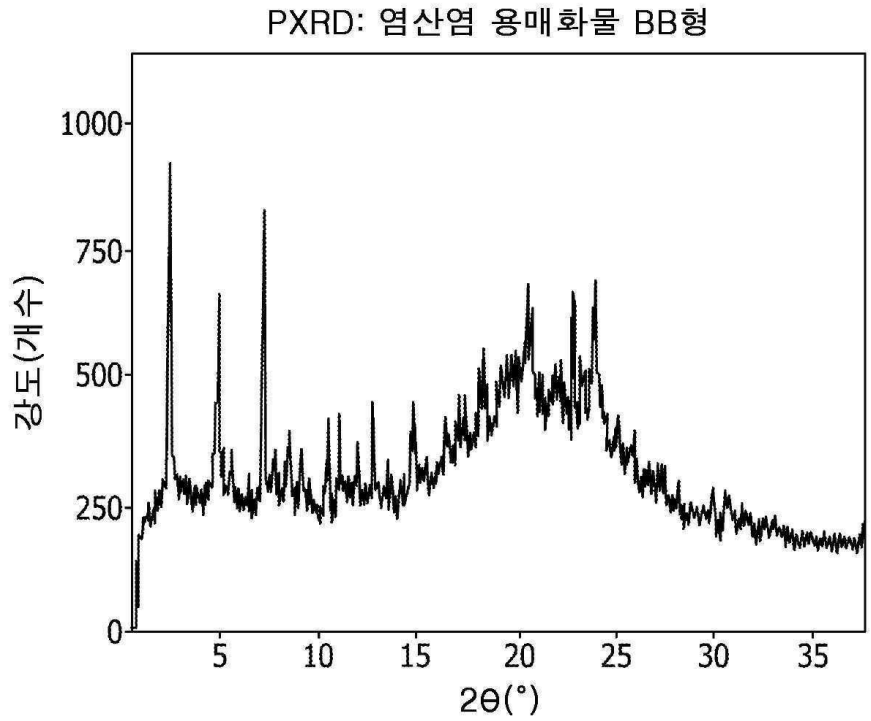
도면3d


PXRD: 타르타르산염 수화물
강도(개수)
7500
5000
2500
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ(°)

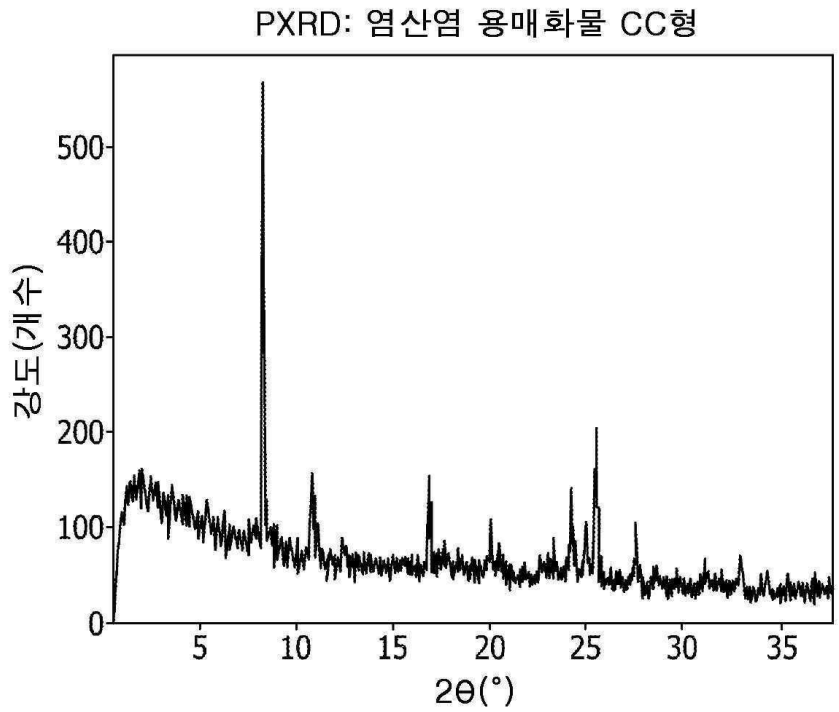
도면3e


PXRD: 염산염 용매화물 AA형
강도(개수)
750
500
250
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ(°)

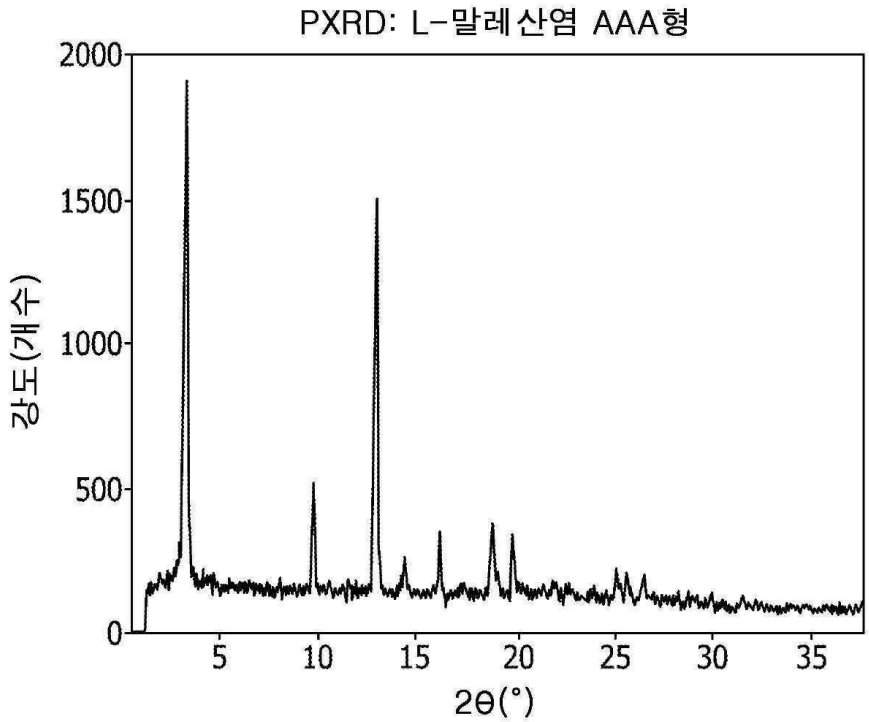
도면3f


PXRD: 염산염 용매화물 BB형
강도(개수)
1000
750
500
250
0
5
10
15
20
25
30
35
2θ(°)

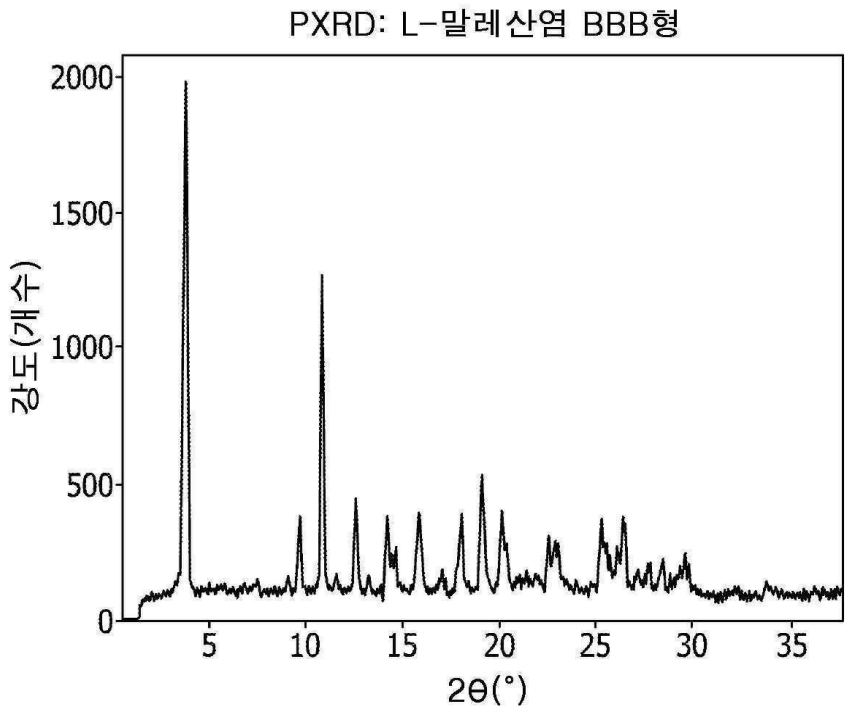
도면3g


PXRD: 염산염 용매화물 CC형
강도(개수)
0
100
200
300
400
500
5
10
15
20
25
30
35
2θ(°)

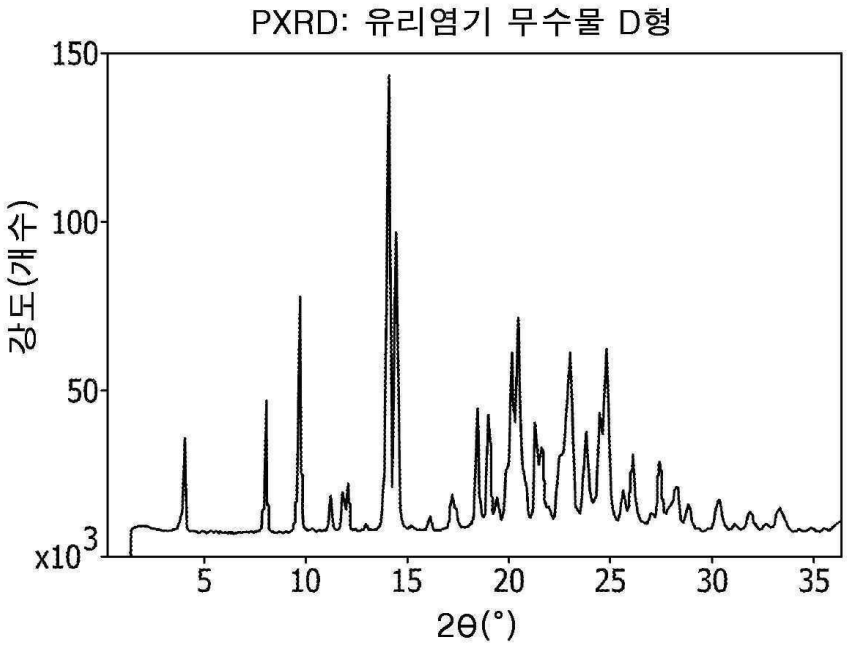
도면3h


PXRD: L-말레산염 AAA형
강도(개수)
0
500
1000
1500
2000
5
10
15
20
25
30
35
2θ(°)

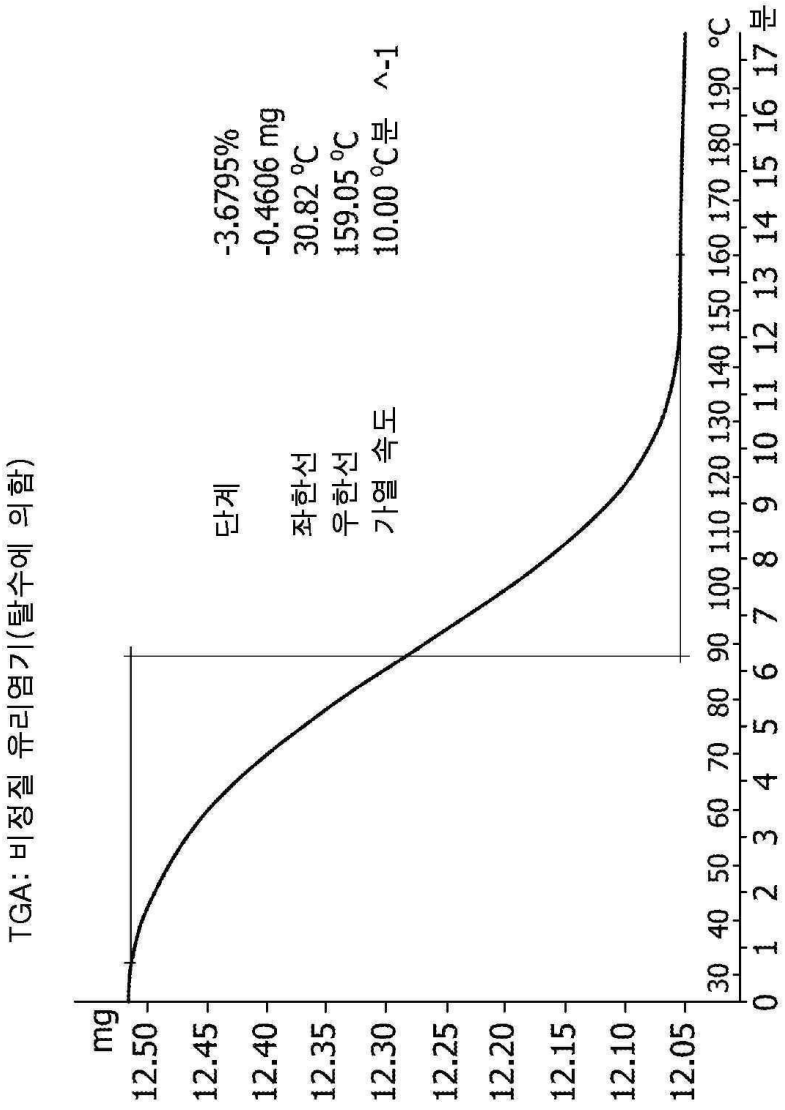
도면3i


PXRD: L-말레산염 BBB형
2000
1500
1000
500
0
강도(개수)
5
10
15
20
25
30
35
2θ(°)

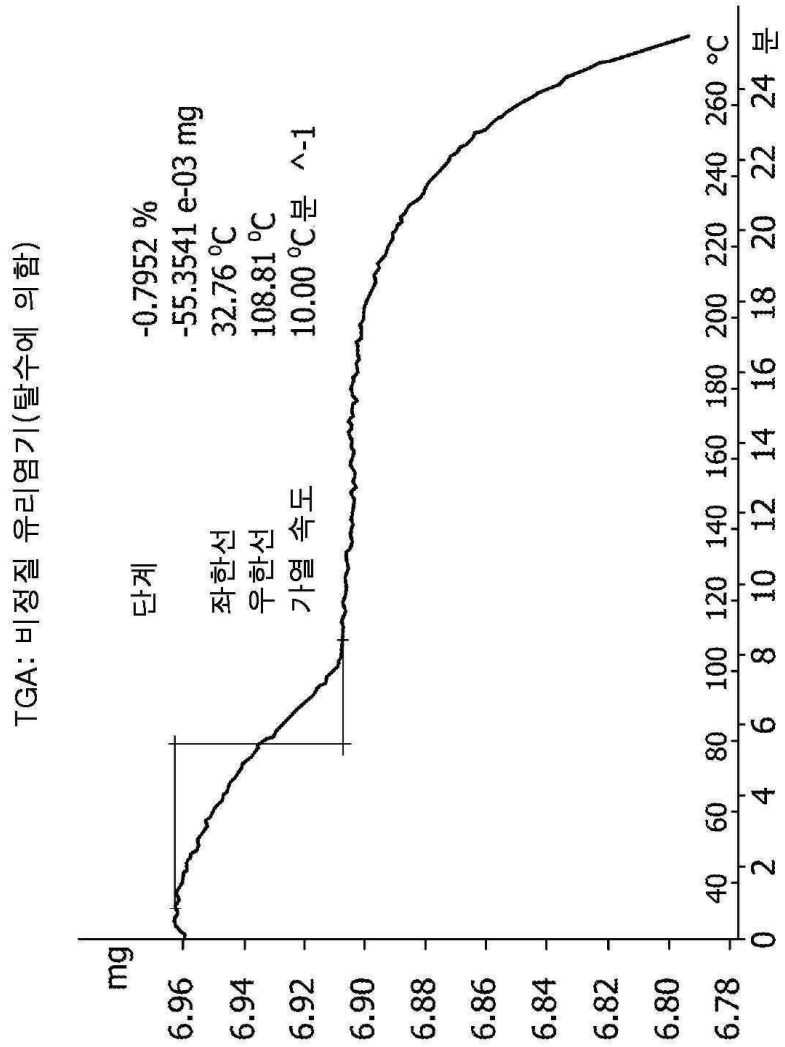
도면3j


PXRD: 유리염기 무수물 D형
150
100
50
x10^3
강도(개수)
5
10
15
20
25
30
35
2θ(°)

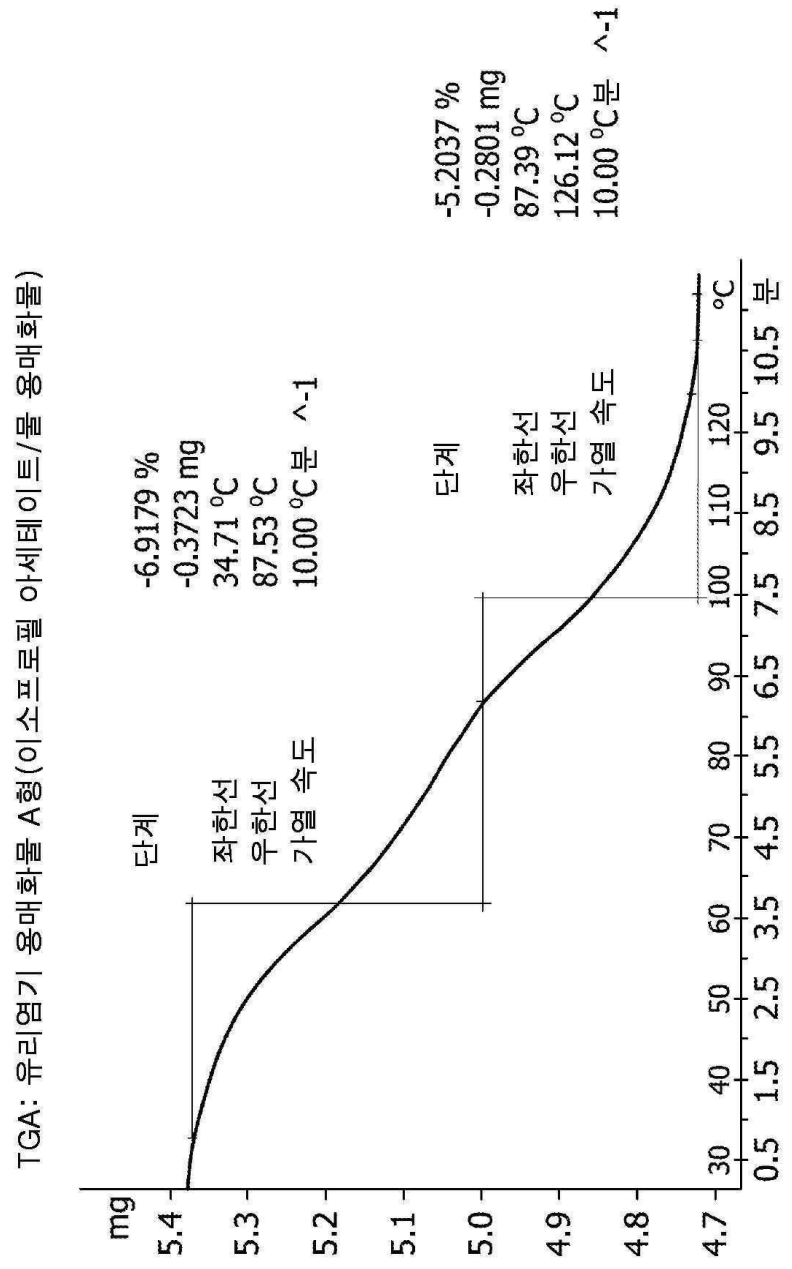
도면4a


TGA: 비정질 유리염기(탈수에 의함)
단계
좌한선
우한선
가열 속도
-3.6795%
-0.4606 mg
30.82 °C
159.05 °C
10.00 °C분 ^-1
mg
12.50
12.45
12.40
12.35
12.30
12.25
12.20
12.15
12.10
12.05
°C
분

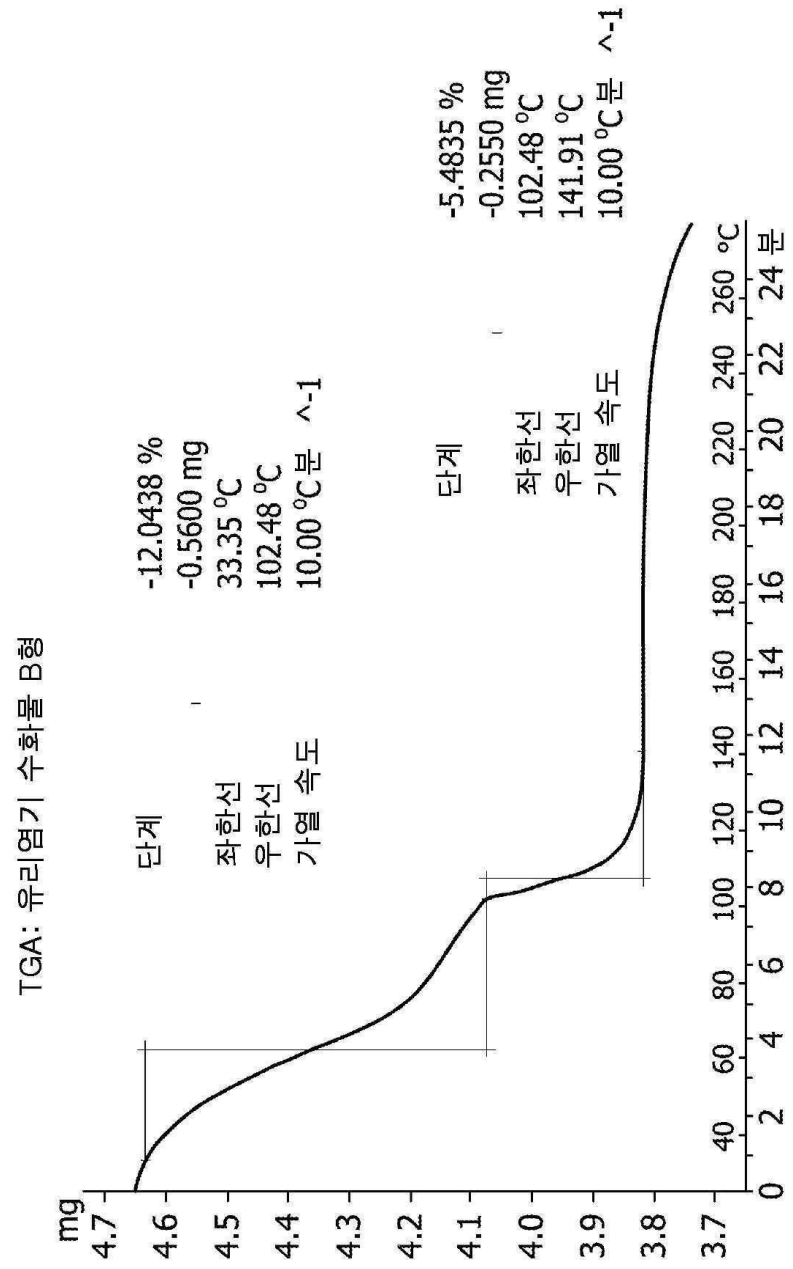
도면4b


TGA: 비정질 유리염기(탈수에 의함)
단계
-0.7952 %
-55.3541 e-03 mg
좌한선 32.76 °C
우한선 108.81 °C
가열 속도 10.00 °C 분 ^-1
mg
6.96
6.94
6.92
6.90
6.88
6.86
6.84
6.82
6.80
6.78
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 분
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 °C

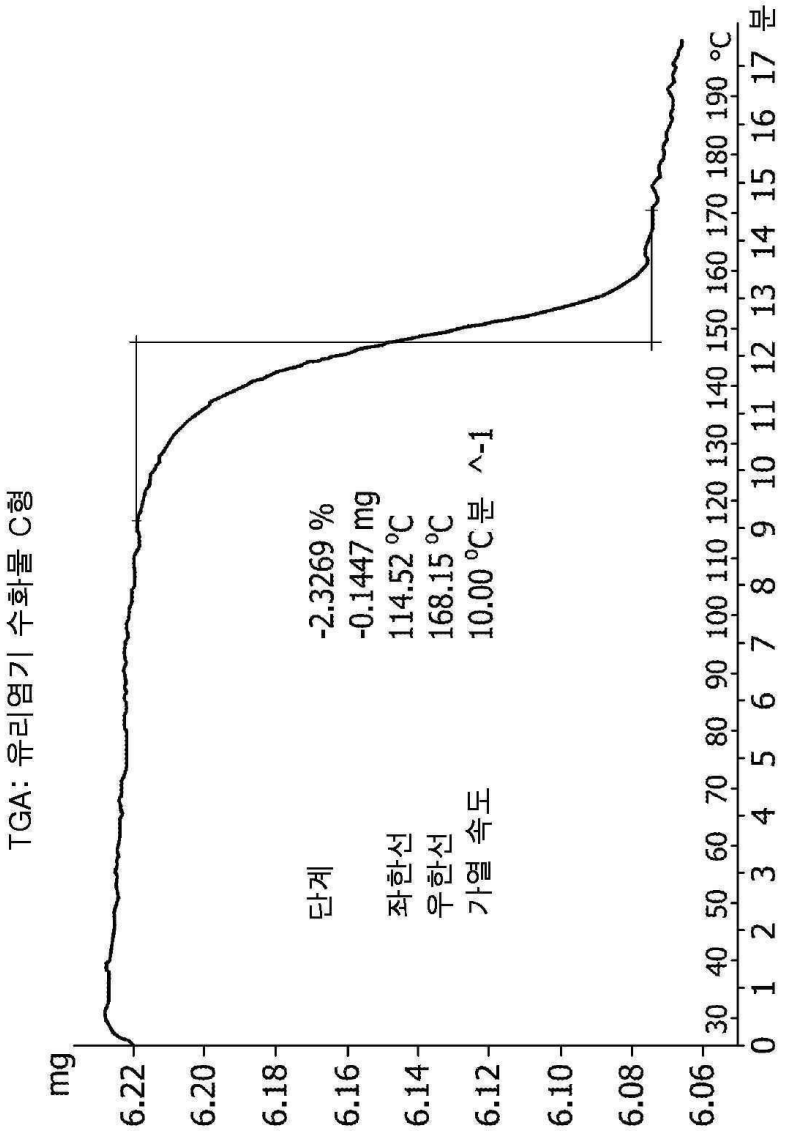
도면4c


TGA: 유리염기 용매화물 A형(이소프로필 아세테이트/물 용매화물)
단계
좌한선
우한선
가열 속도
-6.9179 %
-0.3723 mg
34.71 °C
87.53 °C
10.00 °C분 ^-1
단계
좌한선
우한선
가열 속도
-5.2037 %
-0.2801 mg
87.39 °C
126.12 °C
10.00 °C분 ^-1
mg
5.4
5.3
5.2
5.1
5.0
4.9
4.8
4.7
30
40
50
60
70
80
90
100
110
120
°C
0.5
1.5
2.5
3.5
4.5
5.5
6.5
7.5
8.5
9.5
10.5
분

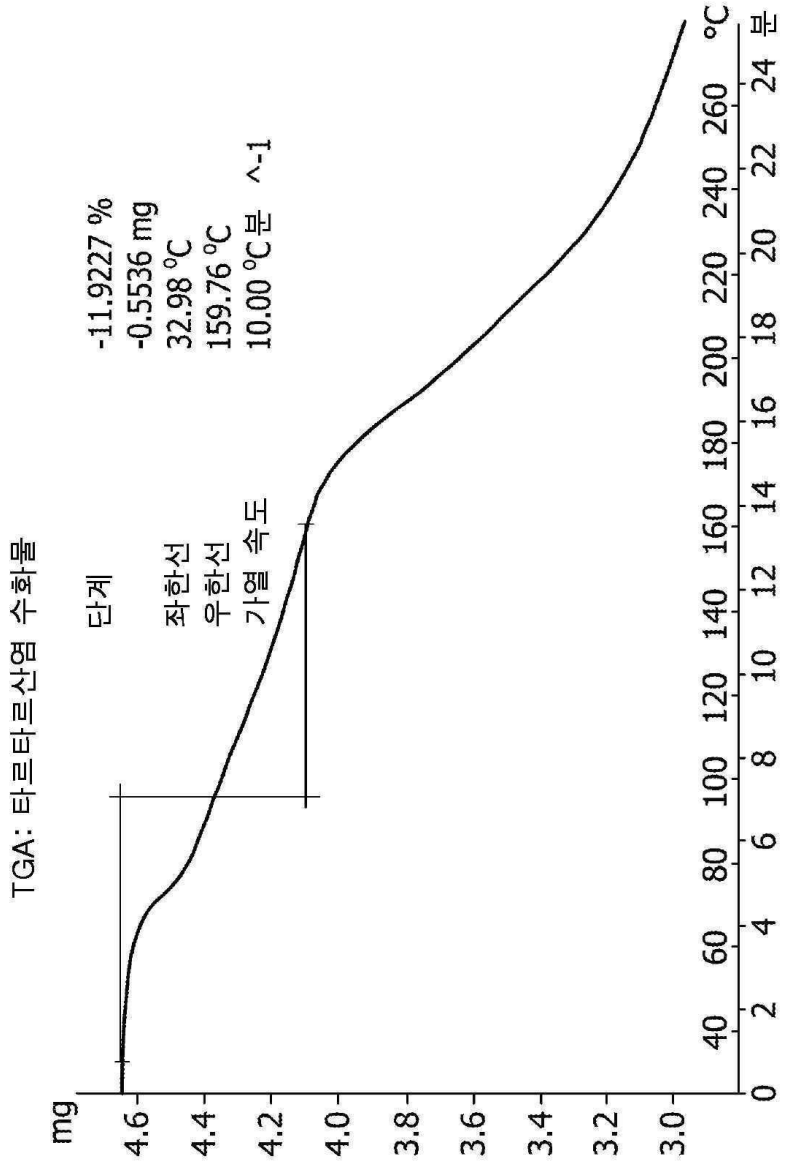
도면4d


TGA: 유리염기 수화물 B형
단계
-12.0438 %
-0.5600 mg
33.35 °C
102.48 °C
10.00 °C분 ^-1
좌한선
우한선
가열 속도
단계
-5.4835 %
-0.2550 mg
102.48 °C
141.91 °C
10.00 °C분 ^-1
좌한선
우한선
가열 속도
mg
4.7
4.6
4.5
4.4
4.3
4.2
4.1
4.0
3.9
3.8
3.7
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24 분
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260 °C

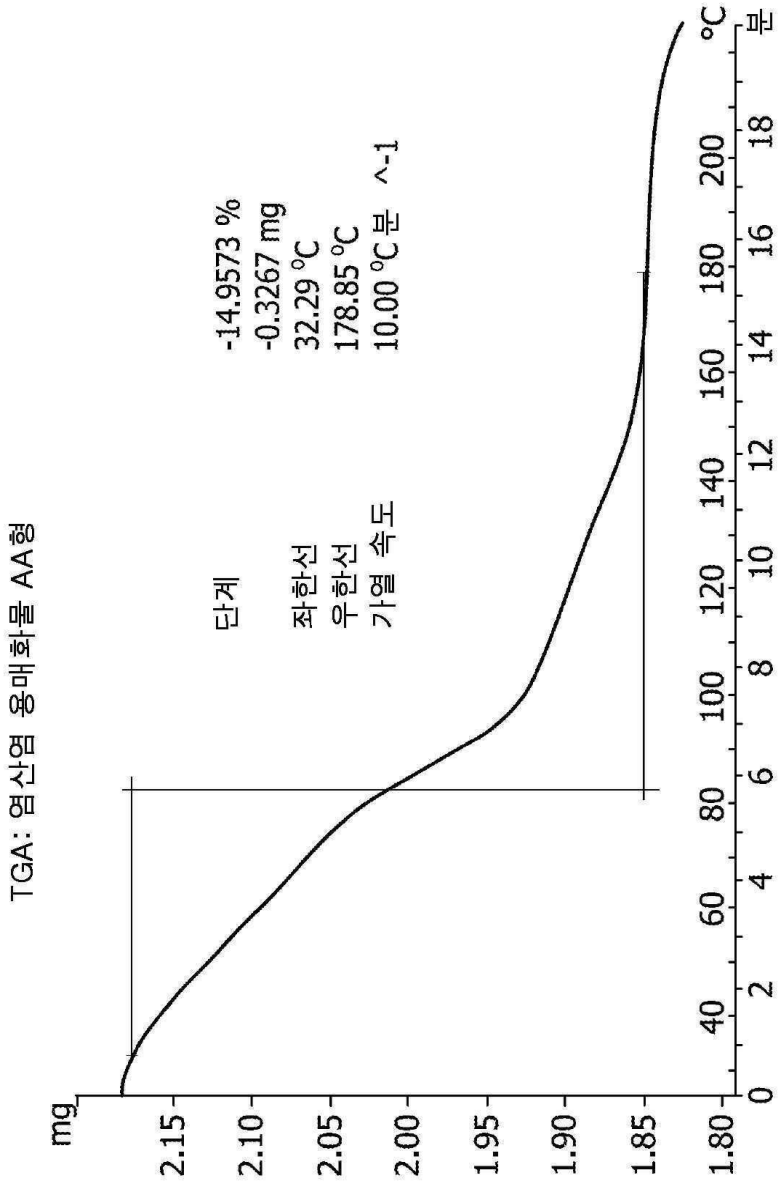
도면4e


TGA: 유리염기 수화물 C형
mg
6.22
6.20
6.18
6.16
6.14
6.12
6.10
6.08
6.06
단계
좌한선
우한선
가열 속도
-2.3269 %
-0.1447 mg
114.52 °C
168.15 °C
10.00 °C 분 ^-1
30 40 50 60 70 80 90 100 110 120 130 140 150 160 170 180 190 °C
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 분

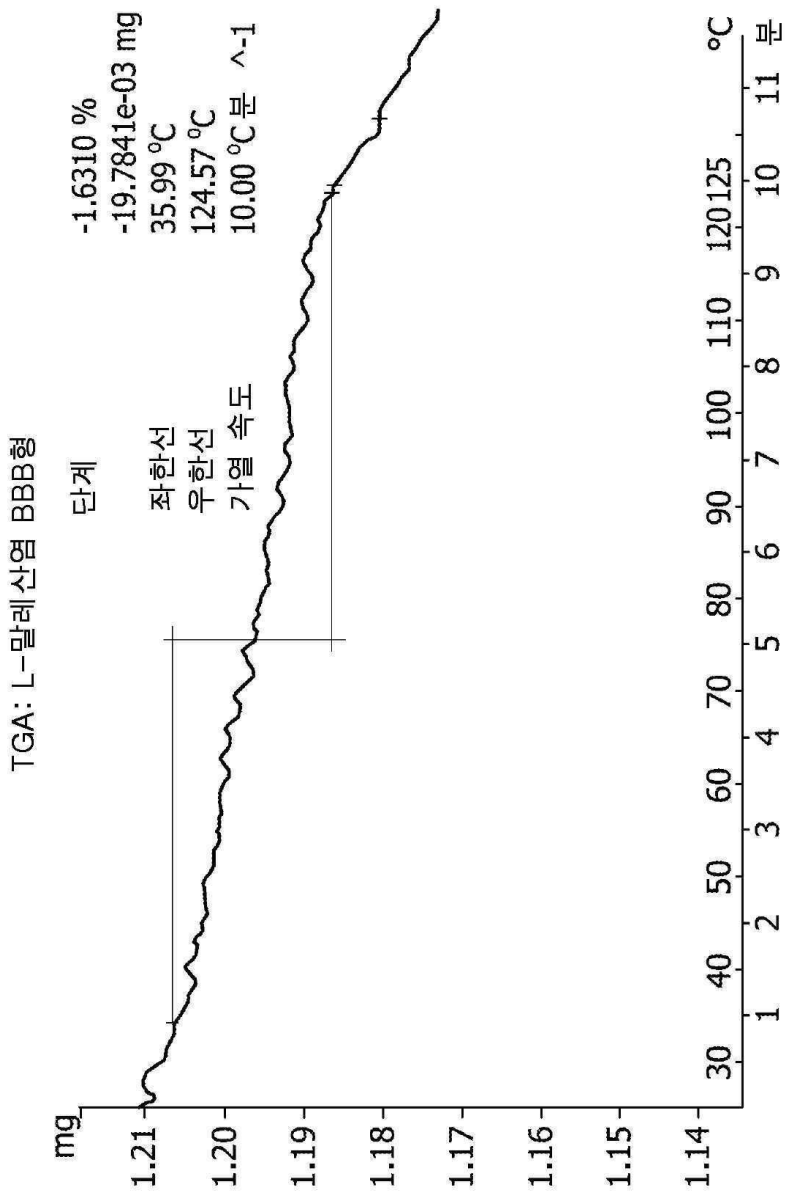
도면4f


TGA: 타르타르산염 수화물
단계
-11.9227 %
-0.5536 mg
32.98 °C
159.76 °C
10.00 °C분 ^-1
좌한선
우한선
가열 속도
mg
4.6
4.4
4.2
4.0
3.8
3.6
3.4
3.2
3.0
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
분
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260
°C

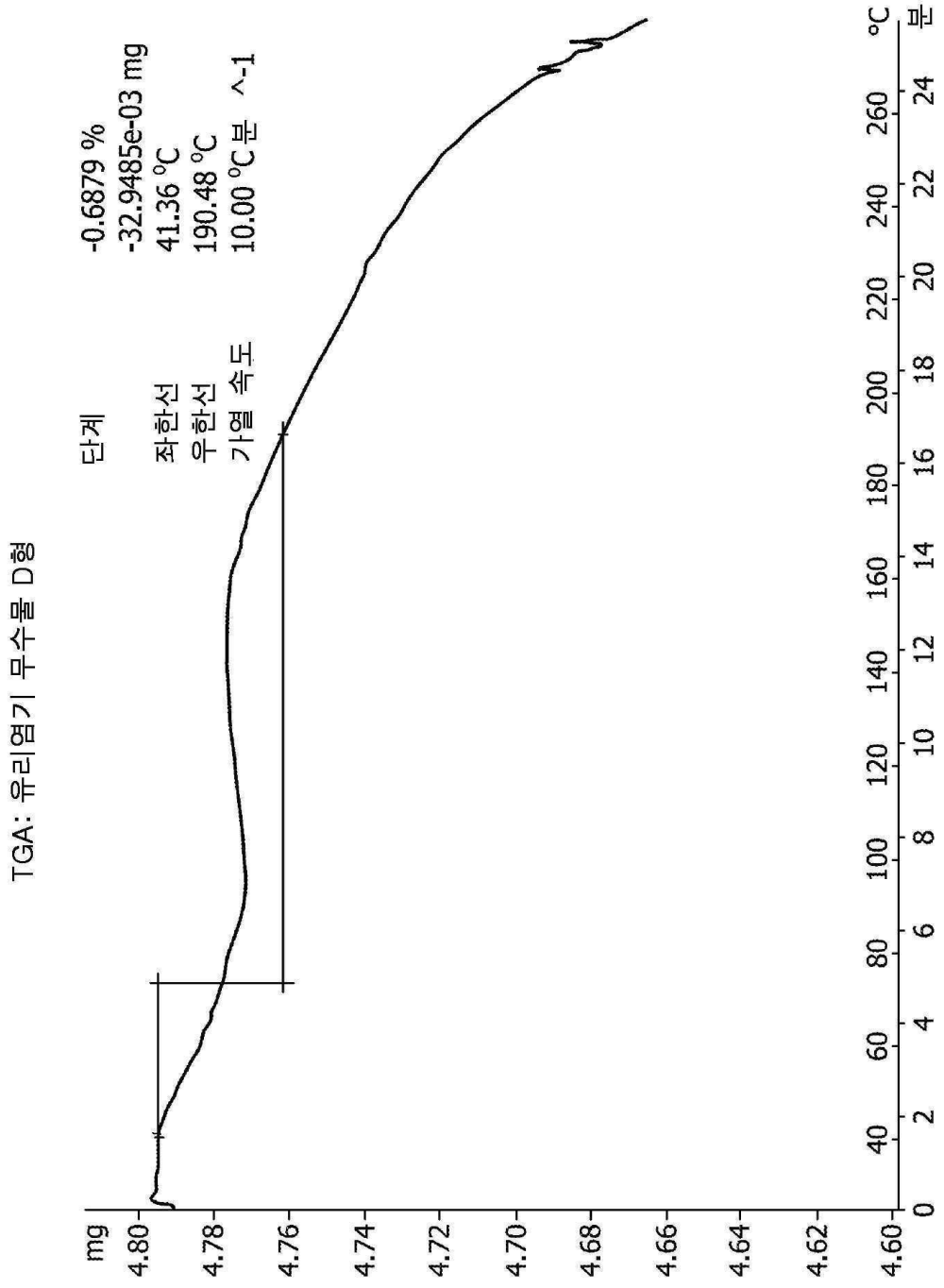
도면4g


TGA: 염산염 용매화물 AA형
mg
2.15
2.10
2.05
2.00
1.95
1.90
1.85
1.80
0
40
2
60
4
80
6
100
8
120
10
140
12
160
14
180
16
200
18
분
°C
단계
-14.9573 %
좌한선
-0.3267 mg
우한선
32.29 °C
가열 속도
178.85 °C
10.00 °C분 ^-1

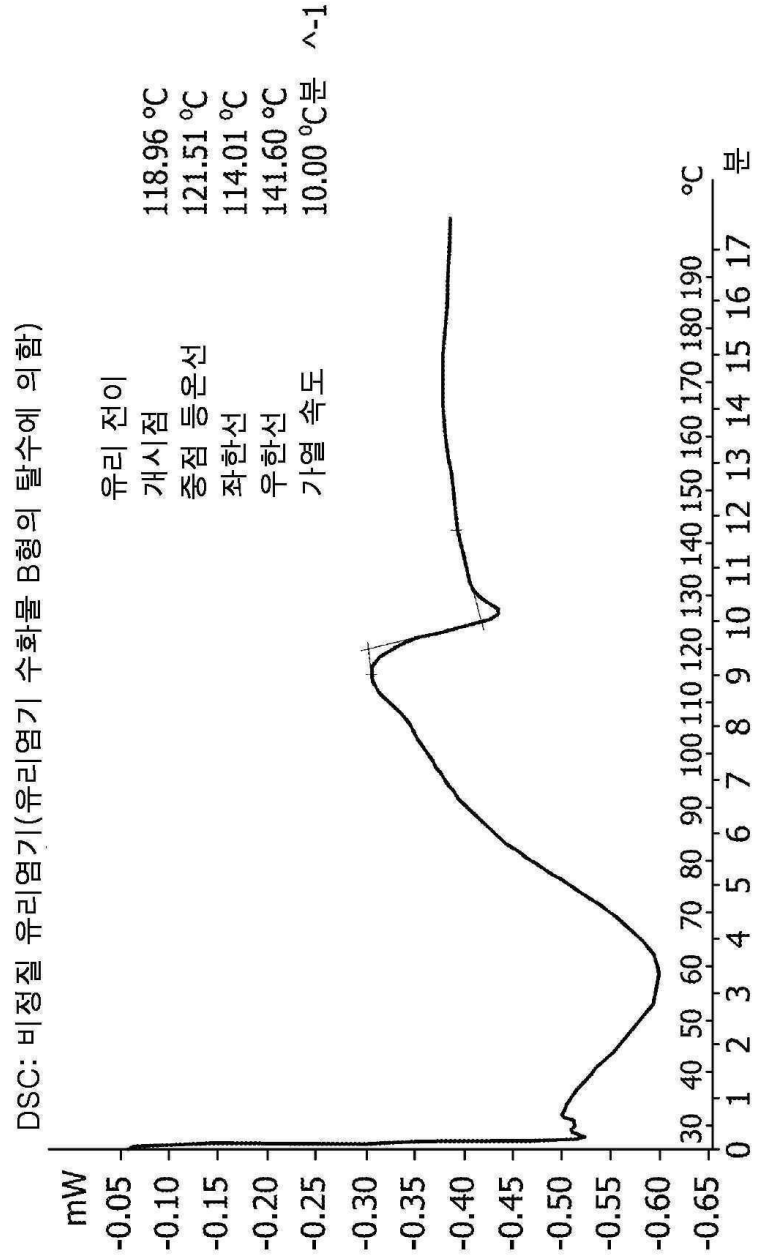
도면4h


TGA: L-말레산염 BBB형
단계
-1.6310 %
-19.7841e-03 mg
좌한선 35.99 °C
우한선 124.57 °C
가열 속도 10.00 °C분 ^-1
mg
1.21
1.20
1.19
1.18
1.17
1.16
1.15
1.14
30 40 50 60 70 80 90 100 110 120125
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11
°C
분

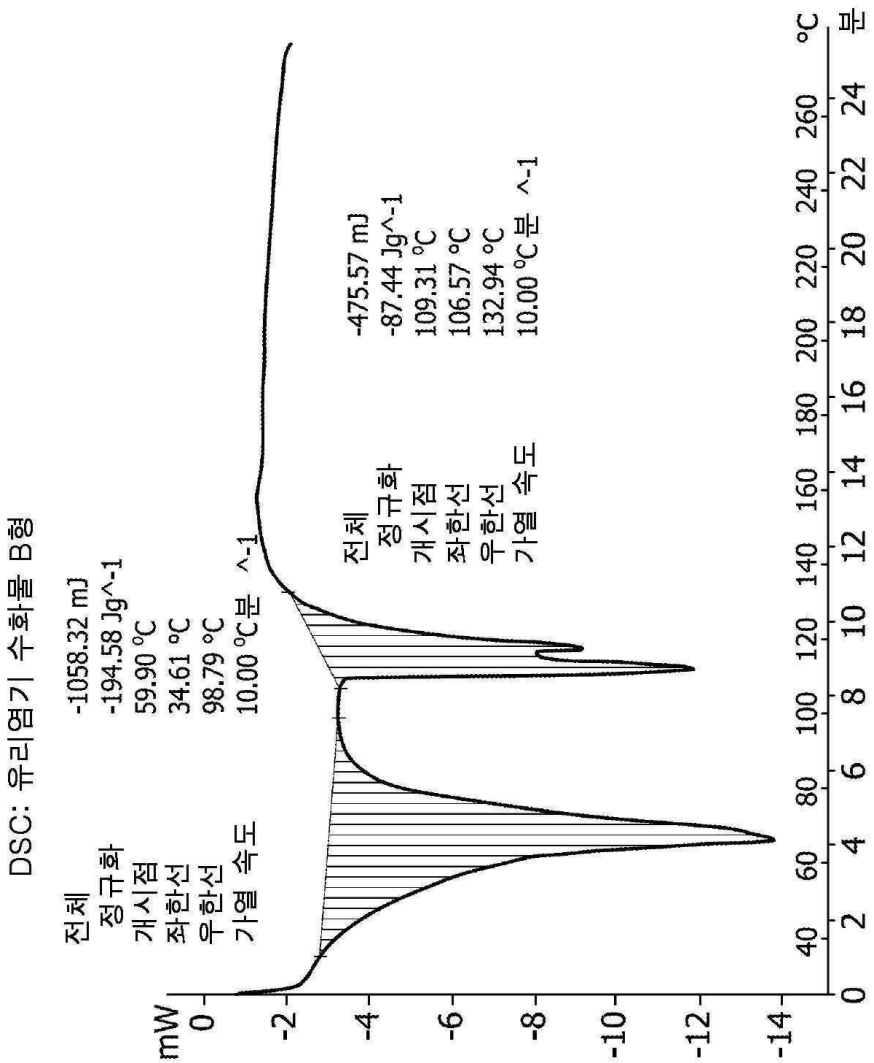
도면4i


TGA: 유리염기 무수물 D형
단계
좌한선
우한선
가열 속도
-0.6879 %
-32.9485e-03 mg
41.36 °C
190.48 °C
10.00 °C분 ^-1
mg
°C
분

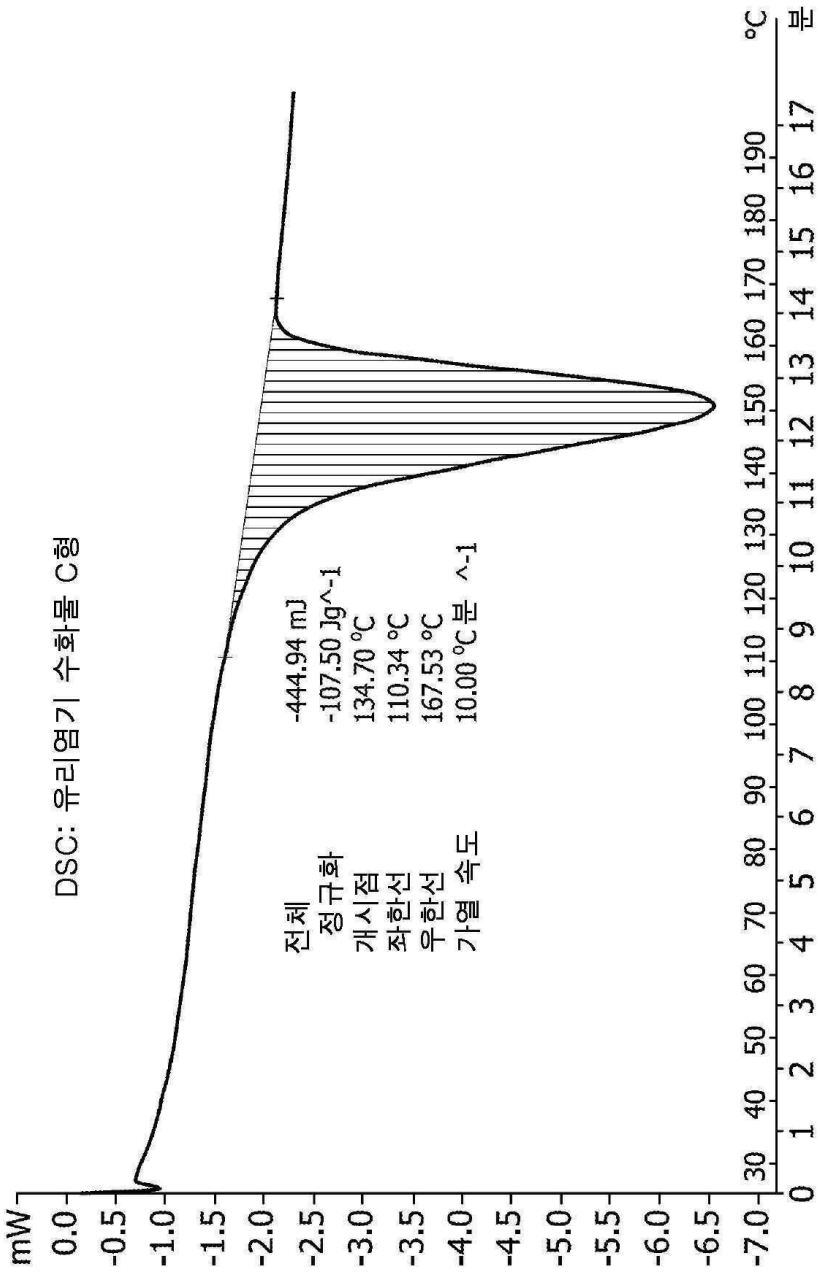
도면5a


DSC: 비정질 유리염기(유리염기 수화물 B형의 탈수에 의함)
유리 전이
개시점 118.96 °C
중점 등온선 121.51 °C
좌한선 114.01 °C
우한선 141.60 °C
가열 속도 10.00 °C분 ^-1
mW
-0.05
-0.10
-0.15
-0.20
-0.25
-0.30
-0.35
-0.40
-0.45
-0.50
-0.55
-0.60
-0.65
30 40 50 60 70 80 90 100 110 120 130 140 150 160 170 180 190 °C
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 분

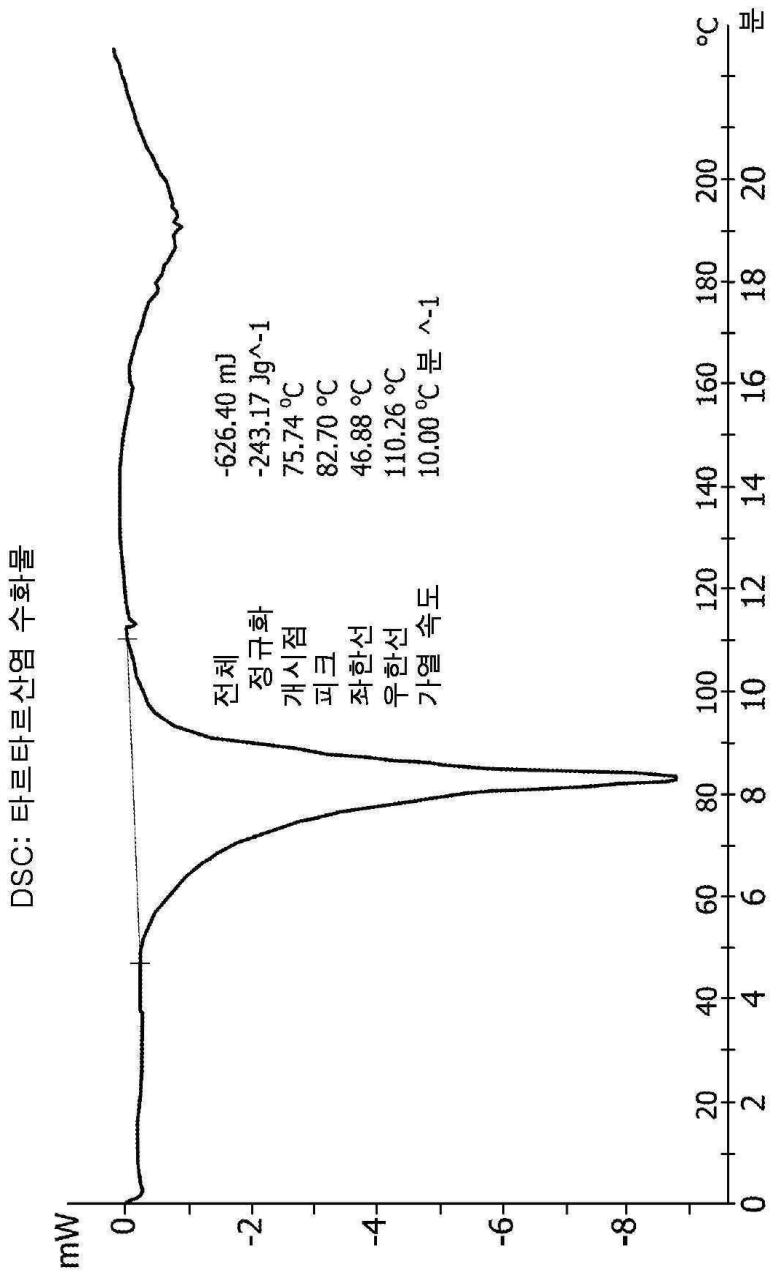
도면5b


DSC: 유리염기 수화물 B형
전체 -1058.32 mJ
정규화 -194.58 Jg^-1
개시점 59.90 °C
좌한선 34.61 °C
우한선 98.79 °C
가열 속도 10.00 °C분 ^-1
전체 -475.57 mJ
정규화 -87.44 Jg^-1
개시점 109.31 °C
좌한선 106.57 °C
우한선 132.94 °C
가열 속도 10.00 °C분 ^-1
mW
°C
분

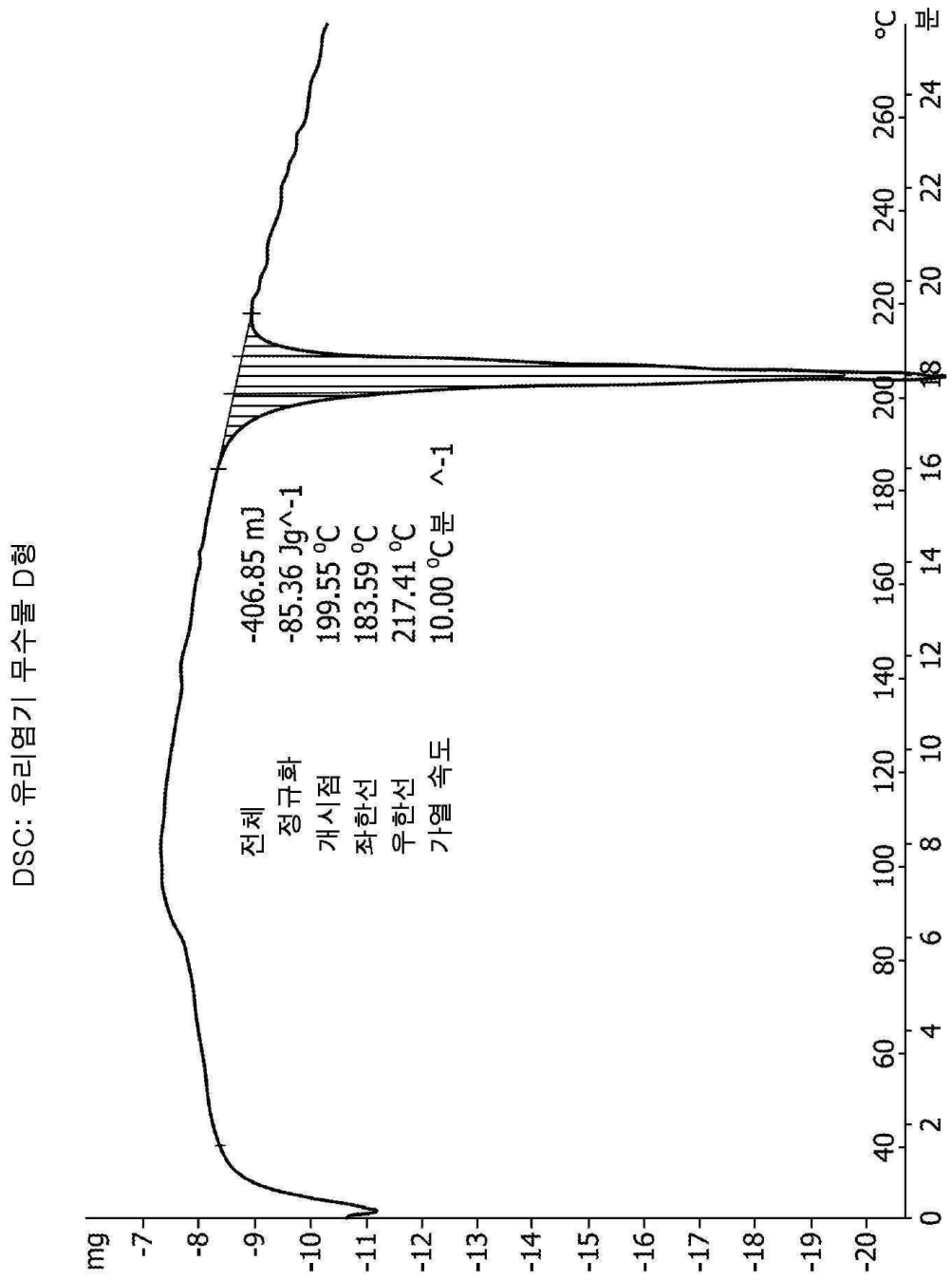
도면5c


DSC: 유리염기 수화물 C형
mW
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
-2.0
-2.5
-3.0
-3.5
-4.0
-4.5
-5.0
-5.5
-6.0
-6.5
-7.0
°C
분
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17
30 40 50 60 70 80 90 100 110 120 130 140 150 160 170 180 190
전체 -444.94 mJ
정규화 -107.50 Jg^-1
개시점 134.70 °C
좌한선 110.34 °C
우한선 167.53 °C
가열 속도 10.00 °C분 ^-1

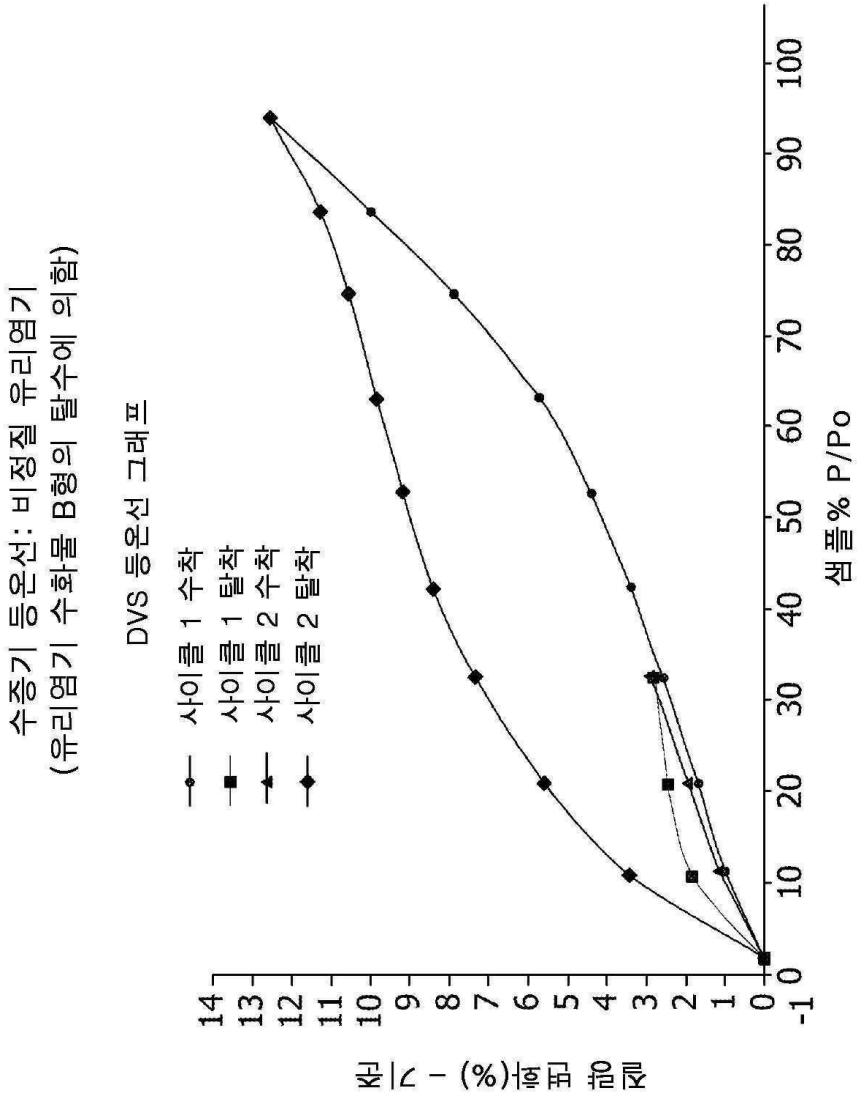
도면5d


DSC: 타르타르산염 수화물
mW
0
-2
-4
-6
-8
0
20
2
40
4
60
6
80
8
100
10
120
12
140
14
160
16
180
18
200
20
°C
분
전체 -626.40 mJ
정규화 -243.17 Jg^-1
개시점 75.74 °C
피크 82.70 °C
좌한선 46.88 °C
우한선 110.26 °C
가열 속도 10.00 °C 분 ^-1

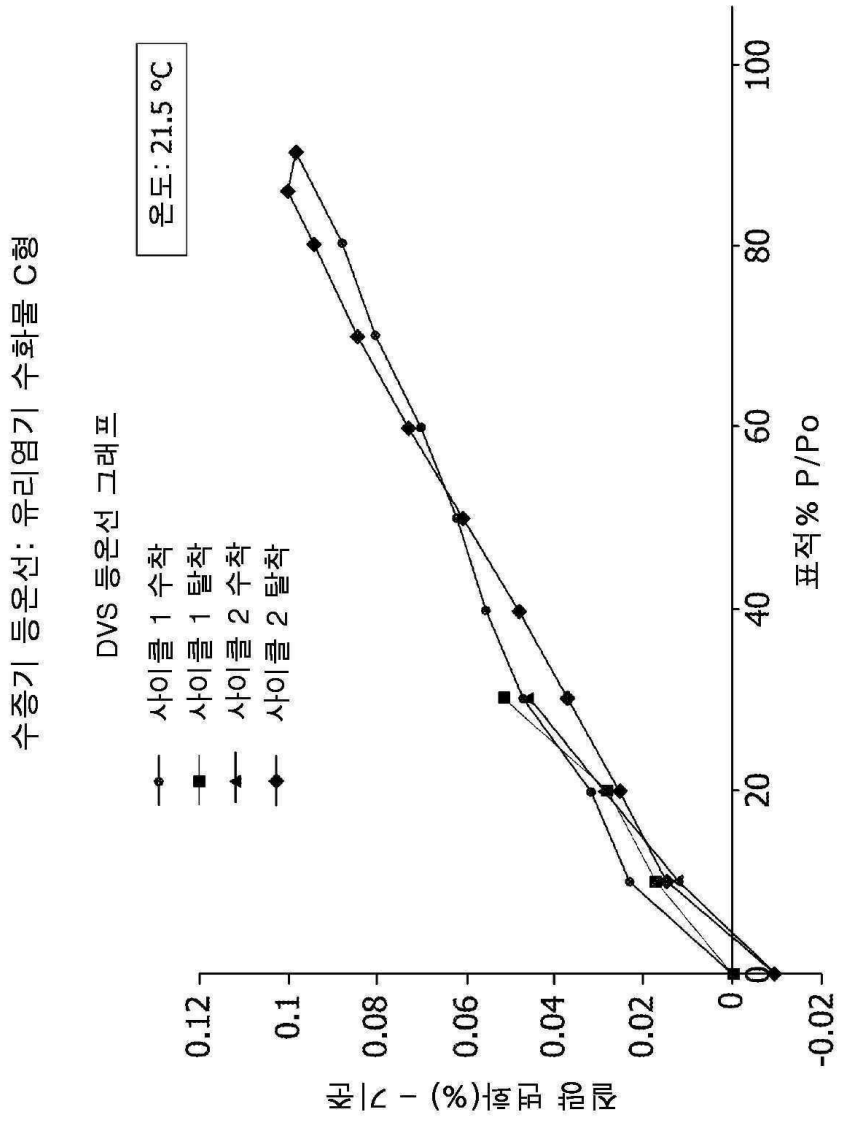
도면5e


DSC: 유리염기 무수물 D형
전체 -406.85 mJ
정규화 -85.36 Jg^-1
개시점 199.55 °C
좌한선 183.59 °C
우한선 217.41 °C
가열 속도 10.00 °C분 ^-1
mg
°C
분

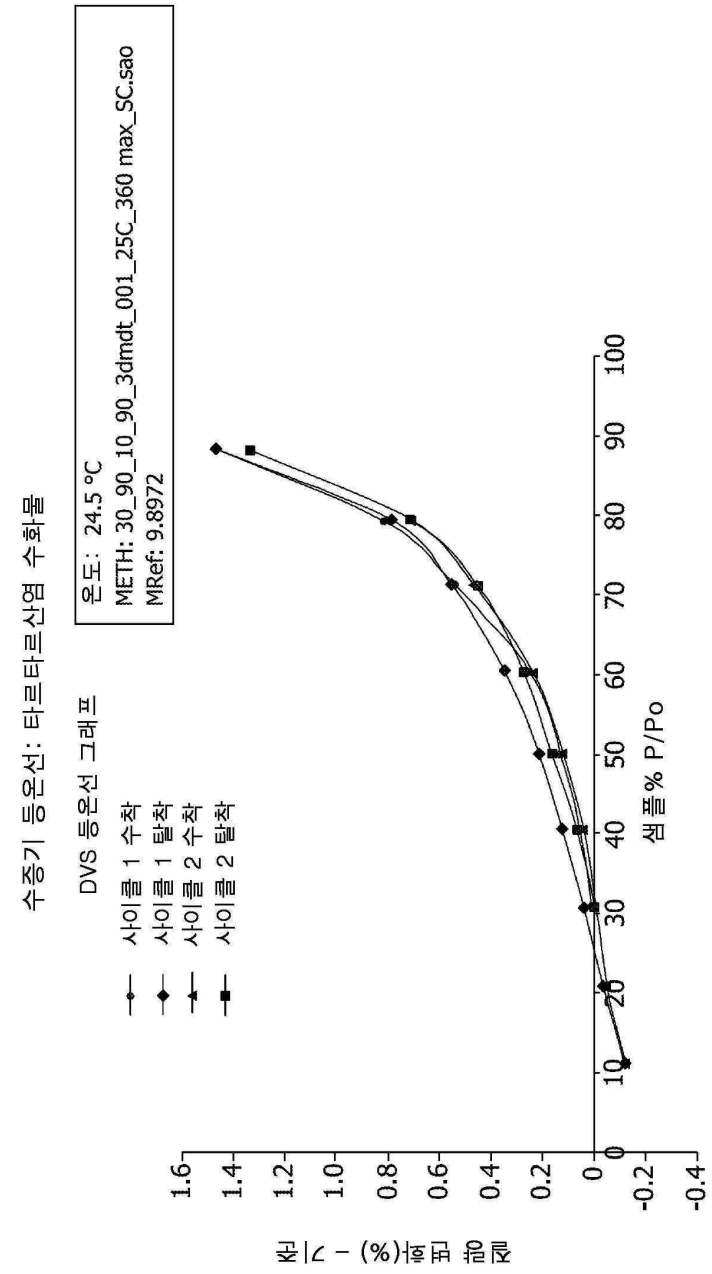
도면6a


수증기 등온선: 비정질 유리염기
(유리염기 수화물 B형의 탈수에 의함)
DVS 등온선 그래프
사이클 1 수착
사이클 1 탈착
사이클 2 수착
사이클 2 탈착
질량 변화(%) - 기준
샘플% P/Po
-1
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100

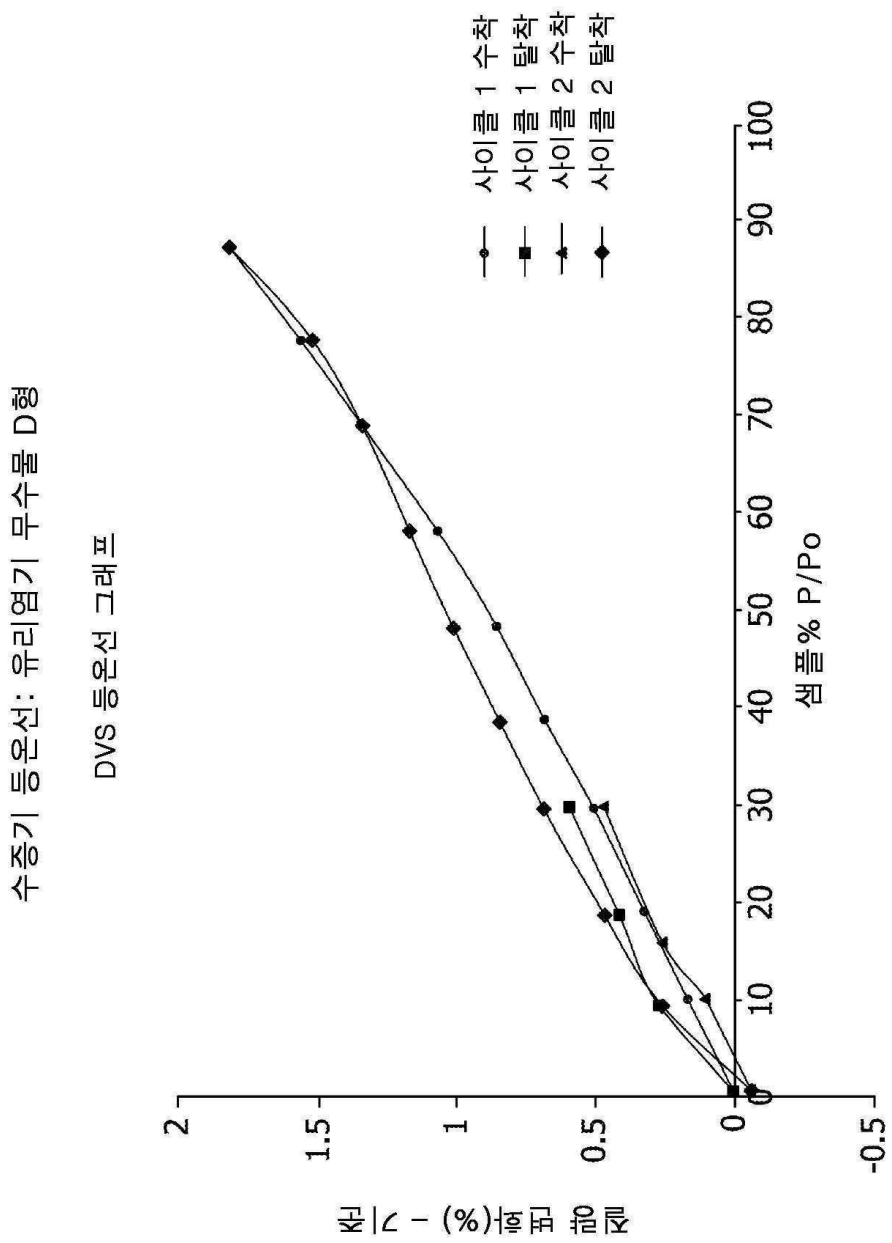
도면6b


수증기 등온선: 유리염기 수화물 C형
DVS 등온선 그래프
온도: 21.5 °C
사이클 1 수착
사이클 1 탈착
사이클 2 수착
사이클 2 탈착
질량 변화(%) - 기준
0.12
0.1
0.08
0.06
0.04
0.02
0
-0.02
0
20
40
60
80
100
표적% P/Po

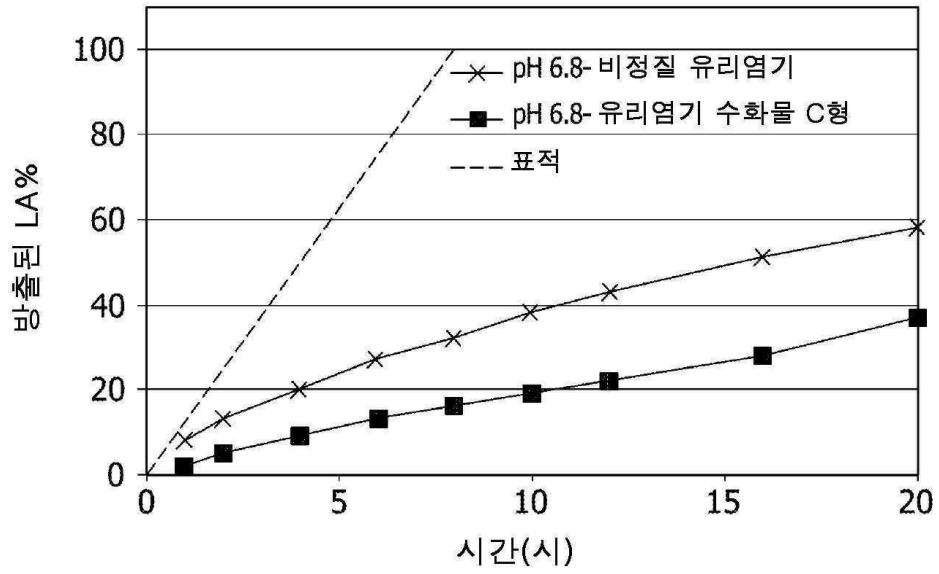
도면6c


수증기 등온선: 타르타르산염 수화물
DVS 등온선 그래프
온도: 24.5 °C
METH: 30_90_10_90_3dmdt_001_25C_360 max_SC.sao
MRef: 9.8972
사이클 1 수착
사이클 1 탈착
사이클 2 수착
사이클 2 탈착
질량 변화(%) - 기준
샘플% P/Po
1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0
-0.2
-0.4
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100

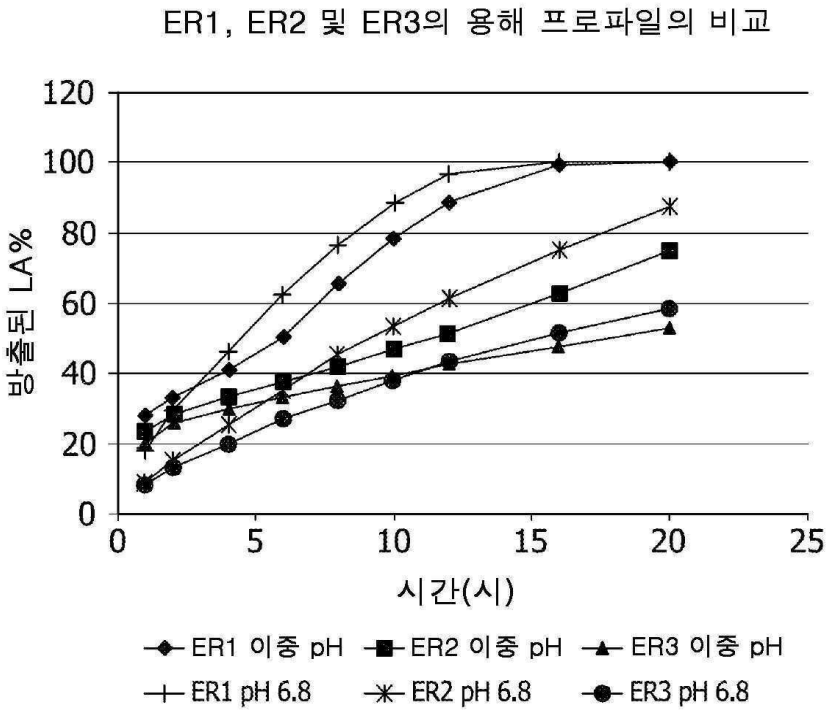
도면6d


수증기 등온선: 유리염기 무수물 D형
DVS 등온선 그래프
사이클 1 수착
사이클 1 탈착
사이클 2 수착
사이클 2 탈착
샘플% P/Po
질량 변화(%) - 기준
2
1.5
1
0.5
0
-0.5
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100

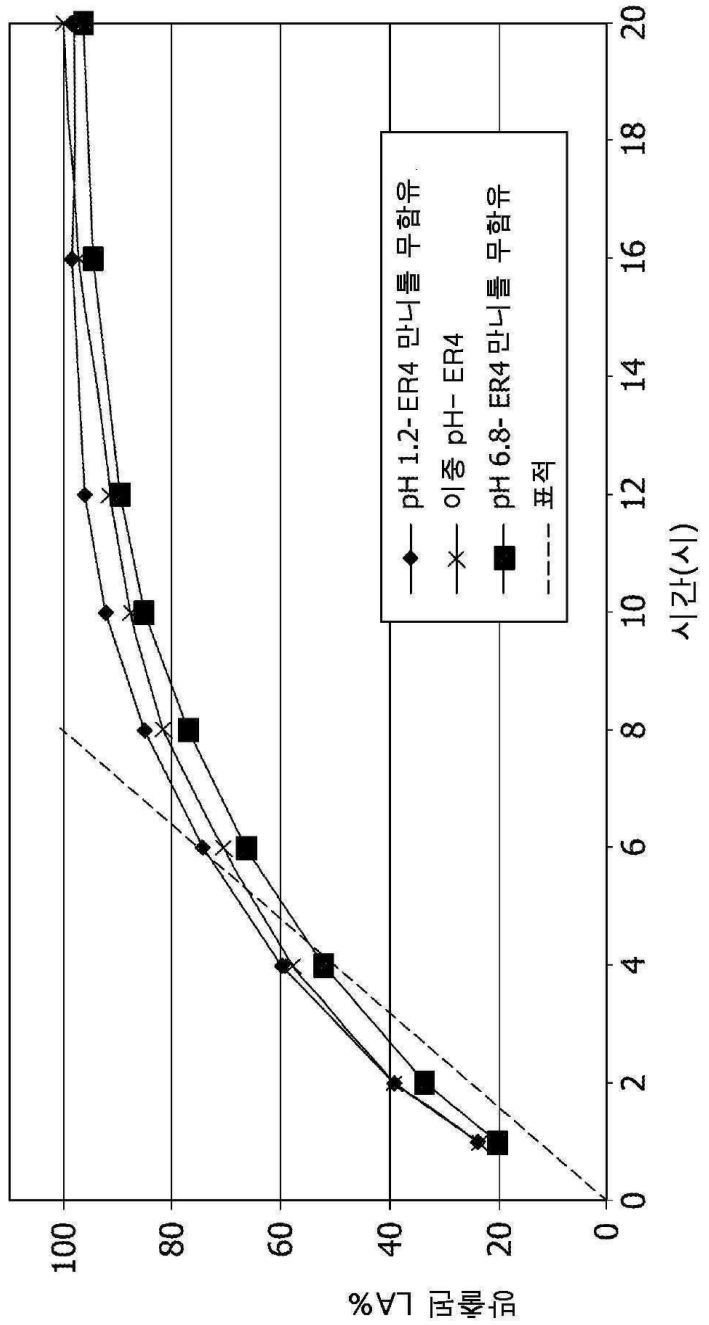
도면7


100
80
60
40
20
0
방출된 LA%
0
5
10
15
20
시간(시)
pH 6.8- 비정질 유리염기
pH 6.8- 유리염기 수화물 C형
표적

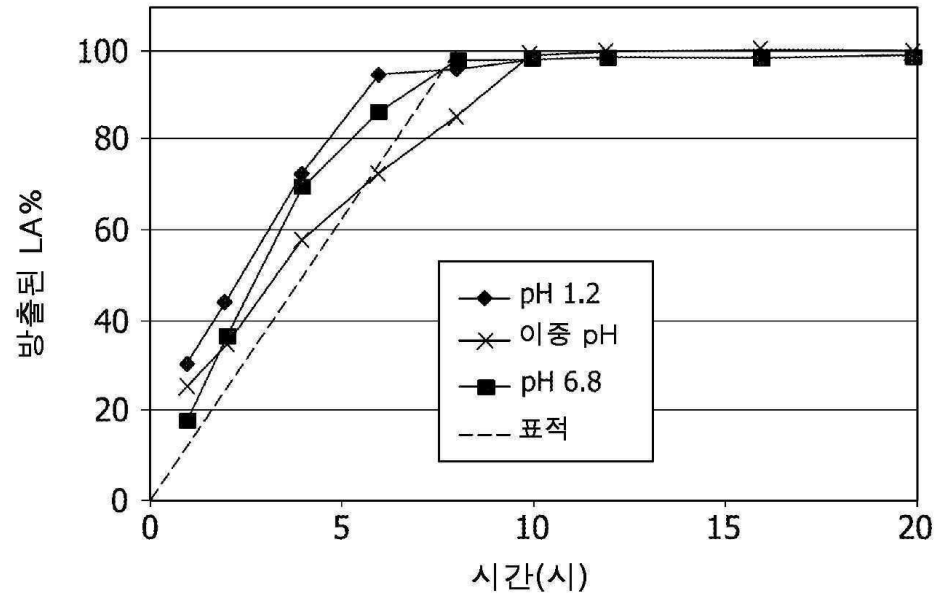
도면8


ER1, ER2 및 ER3의 용해 프로파일의 비교
120
100
80
60
40
20
0
방출된 LA%
0
5
10
15
20
25
시간(시)
ER1 이중 pH
ER2 이중 pH
ER3 이중 pH
ER1 pH 6.8
ER2 pH 6.8
ER3 pH 6.8

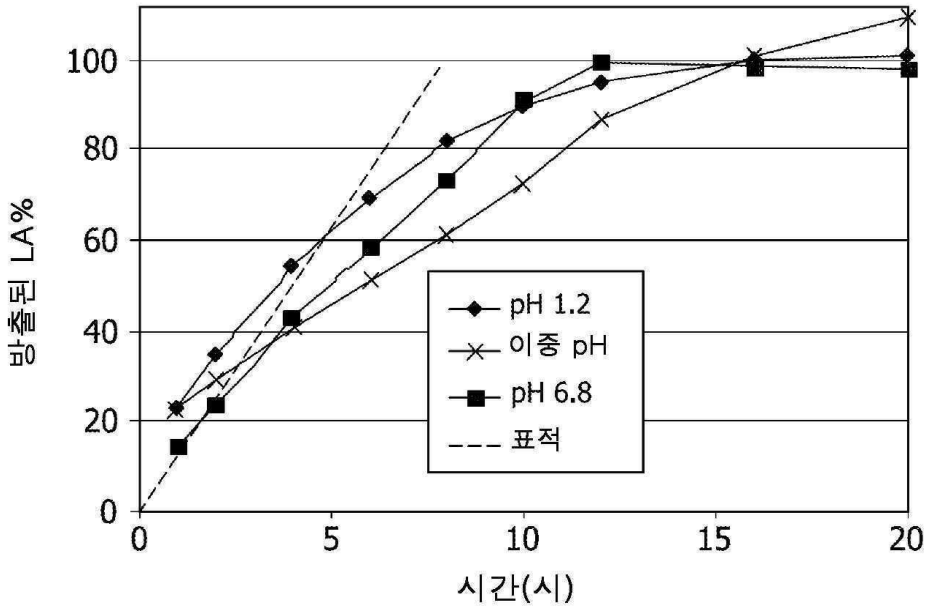
도면9


pH 1.2-ER4 만니톨 무함유
이중 pH- ER4
pH 6.8- ER4 만니톨 무함유
표적
방출된 LA%
시간(시)
0
20
40
60
80
100
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20

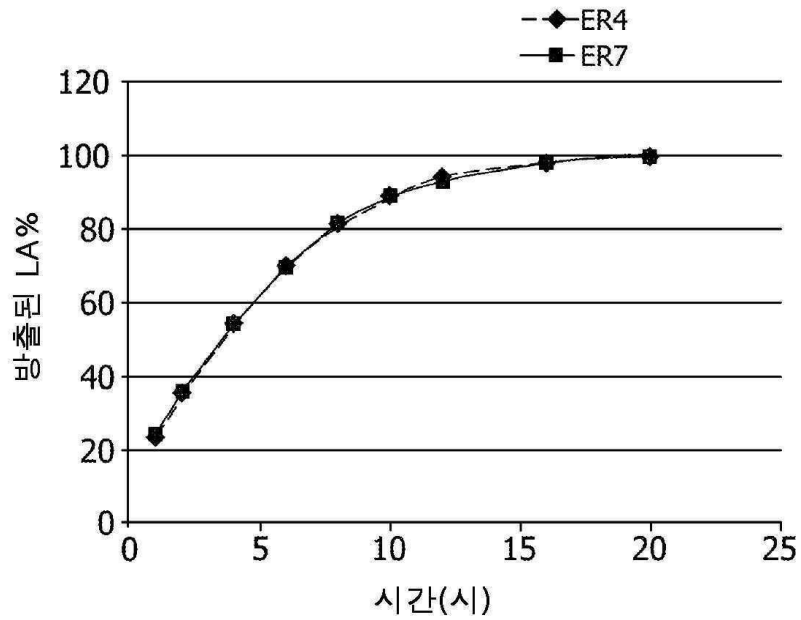
도면10


100
80
60
40
20
0
방출된 LA%
0
5
10
15
20
시간(시)
pH 1.2
이중 pH
pH 6.8
표적

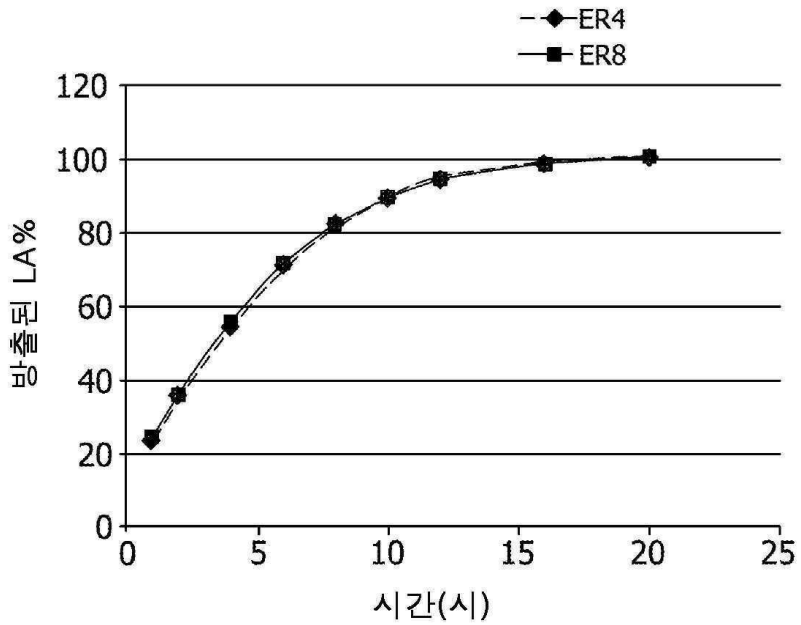
도면11


100
80
60
40
20
0
방출된 LA%
0
5
10
15
20
시간(시)
pH 1.2
이중 pH
pH 6.8
표적

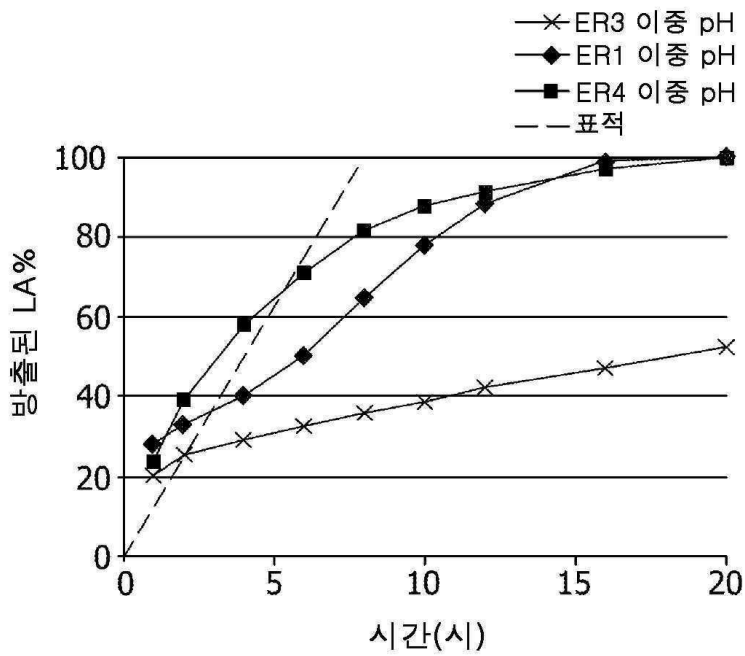
도면12


ER4
ER7
120
100
80
60
40
20
0
방출된 LA%
0
5
10
15
20
25
시간(시)

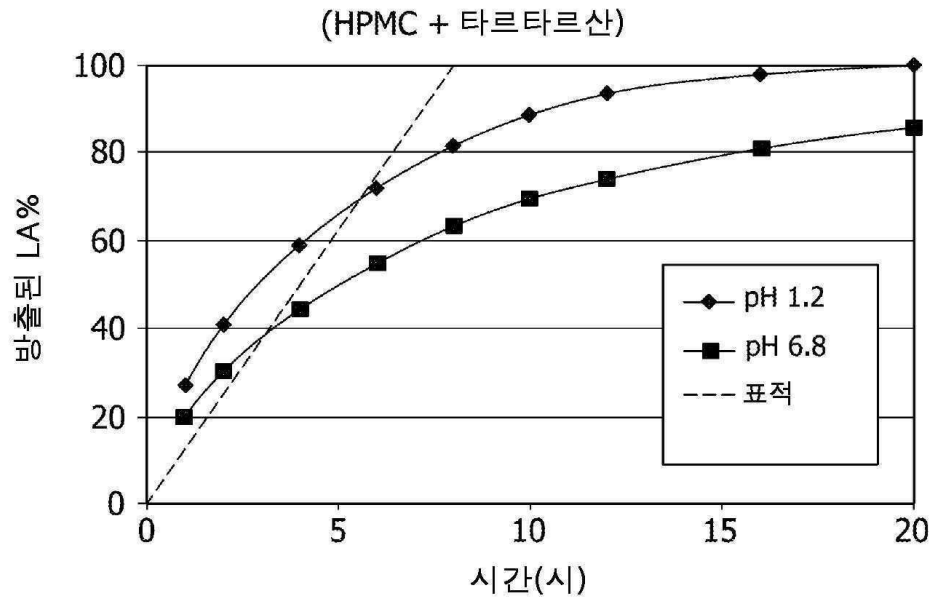
도면13


ER4
ER8
120
100
80
60
40
20
0
방출된 LA%
0
5
10
15
20
25
시간(시)

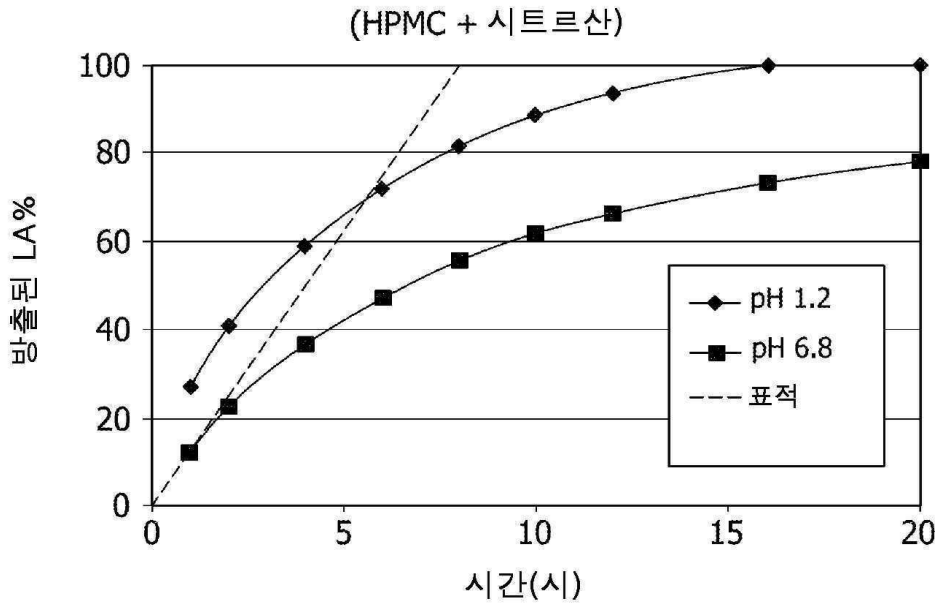
도면14


ER3 이중 pH
ER1 이중 pH
ER4 이중 pH
표적
100
80
60
40
20
0
방출된 LA%
0
5
10
15
20
시간(시)

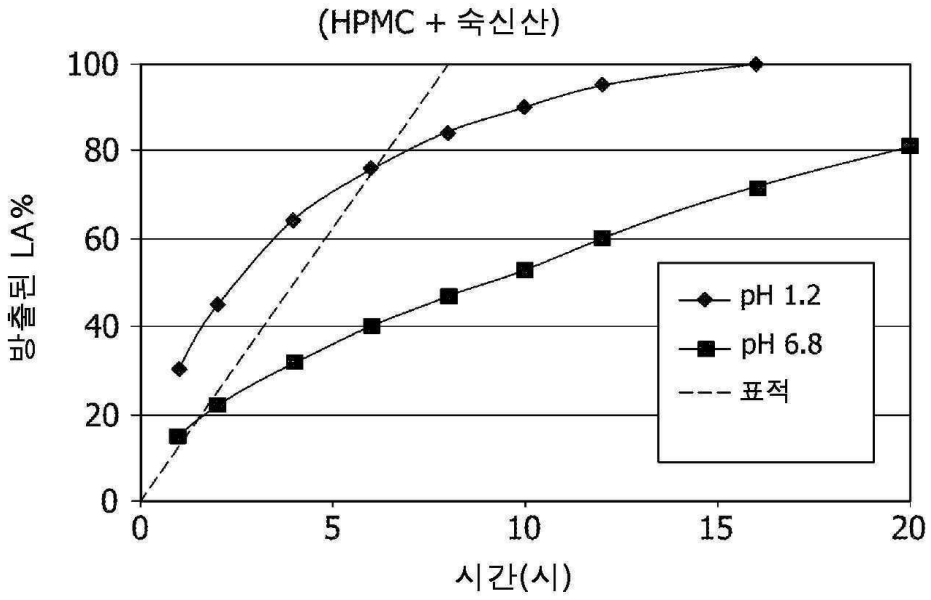
도면15a


(HPMC + 타르타르산)
100
80
60
40
20
0
방출된 LA%
0
5
10
15
20
시간(시)
pH 1.2
pH 6.8
표적

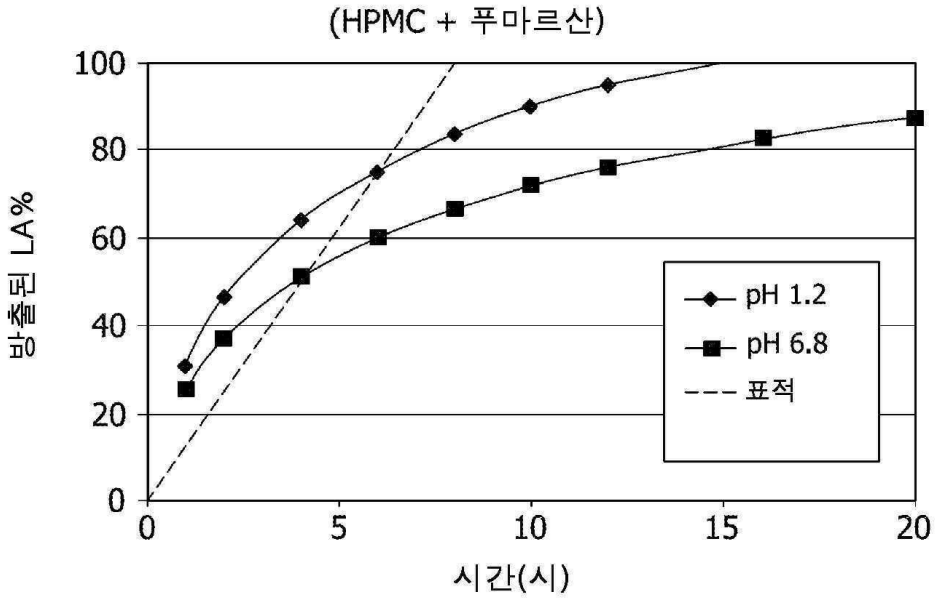
도면15b


(HPMC + 시트르산)
방출된 LA%
100
80
60
40
20
0
0
5
10
15
20
시간(시)
pH 1.2
pH 6.8
표적

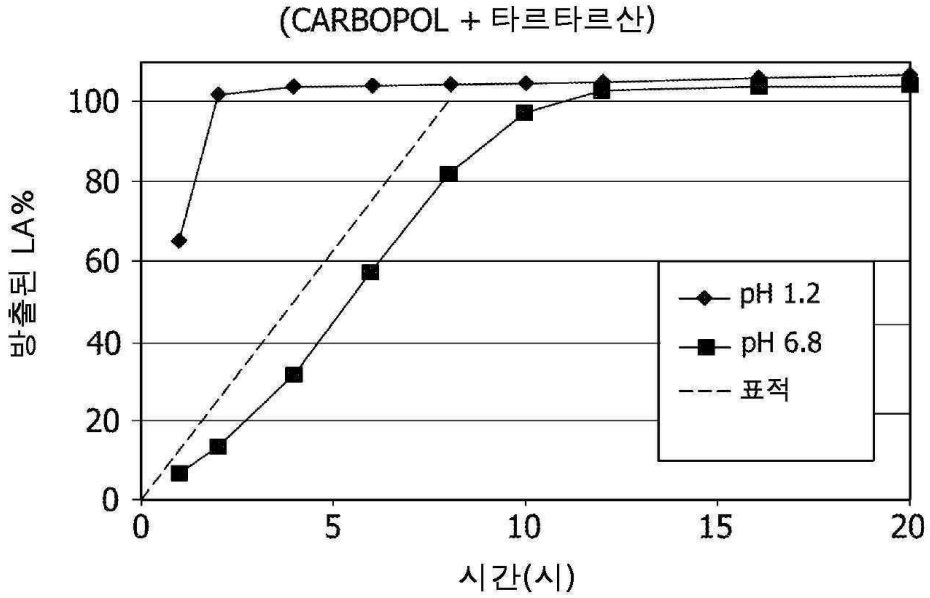
도면15c


(HPMC + 숙신산)
방출된 LA%
100
80
60
40
20
0
0
5
10
15
20
시간(시)
pH 1.2
pH 6.8
표적

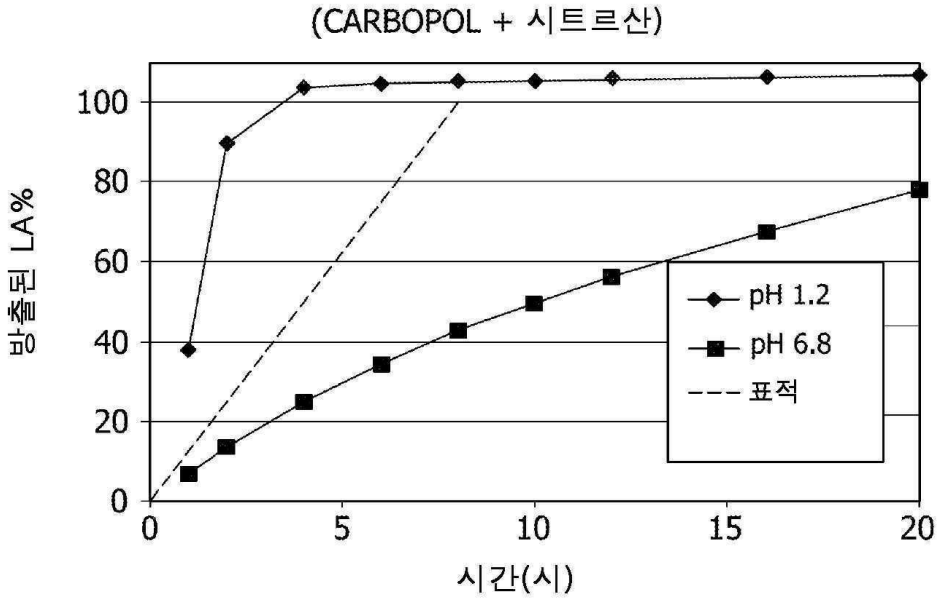
도면15d


(HPMC + 푸마르산)
방출된 LA%
100
80
60
40
20
0
0
5
10
15
20
시간(시)
pH 1.2
pH 6.8
표적

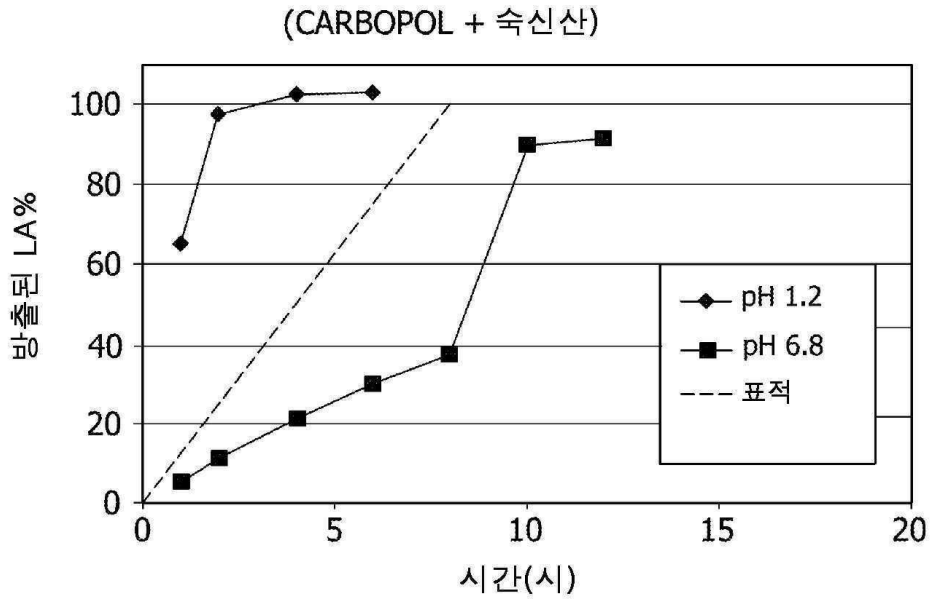
도면15e


(CARBOPOL + 타르타르산)
방출된 LA%
100
80
60
40
20
0
0
5
10
15
20
시간(시)
pH 1.2
pH 6.8
표적

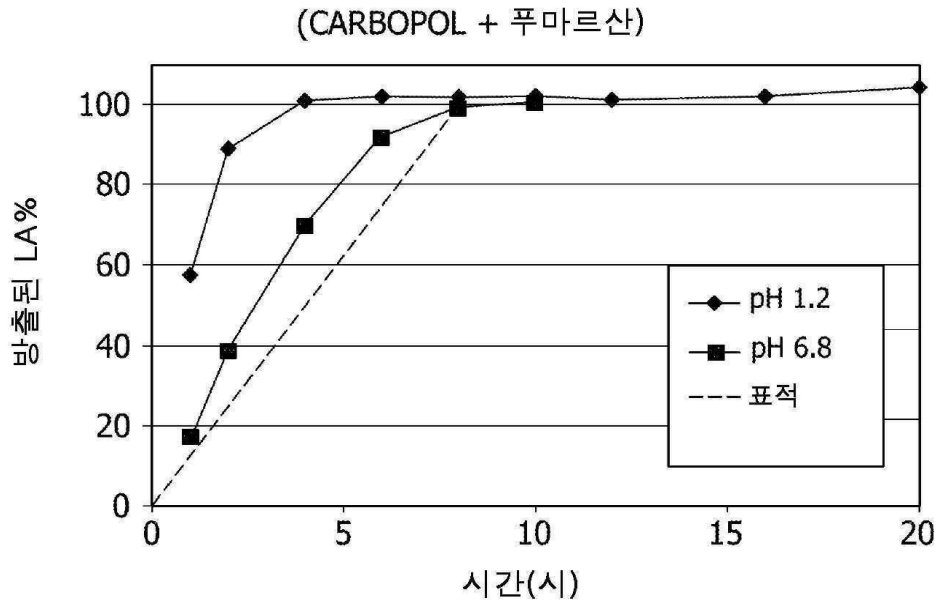
도면15f


(CARBOPOL + 시트르산)
방출된 LA%
100
80
60
40
20
0
0
5
10
15
20
시간(시)
pH 1.2
pH 6.8
표적

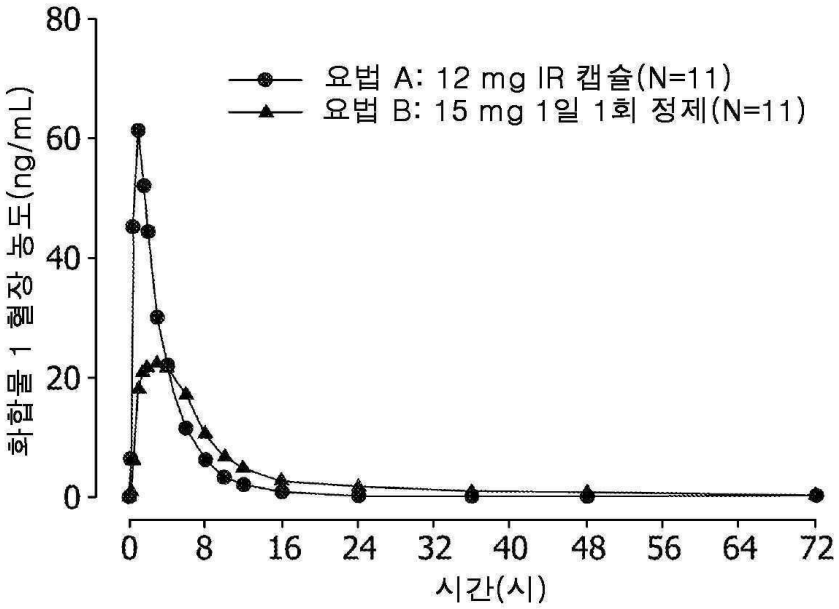
도면15g


(CARBOPOL + 숙신산)
방출된 LA%
100
80
60
40
20
0
0
5
10
15
20
시간(시)
pH 1.2
pH 6.8
표적

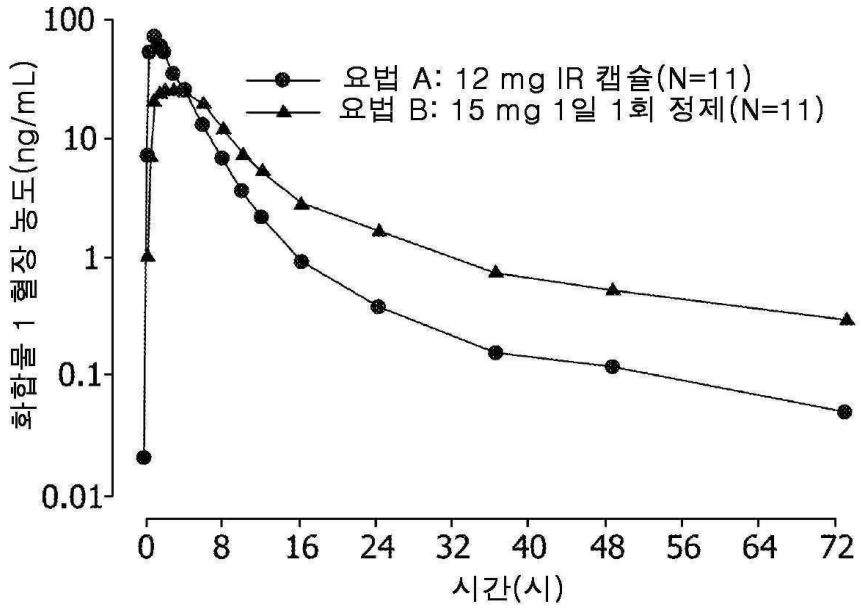
도면15h


(CARBOPOL + 푸마르산)
방출된 LA %
100
80
60
40
20
0
0
5
10
15
20
시간(시)
pH 1.2
pH 6.8
표적

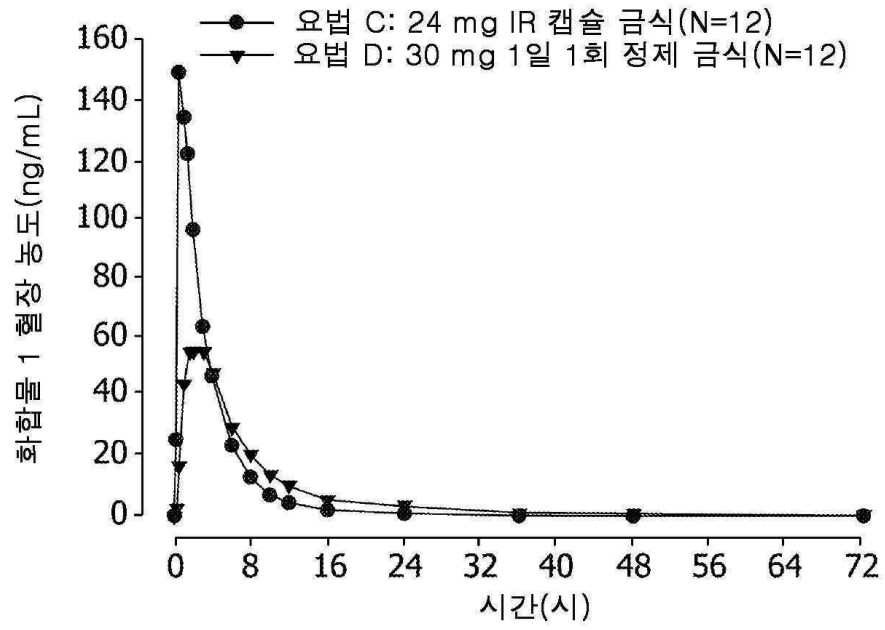
도면16a


화합물 1 혈장 농도(ng/mL)
80
60
40
20
0
0
8
16
24
32
40
48
56
64
72
시간(시)
요법 A: 12 mg IR 캡슐(N=11)
요법 B: 15 mg 1일 1회 정제(N=11)

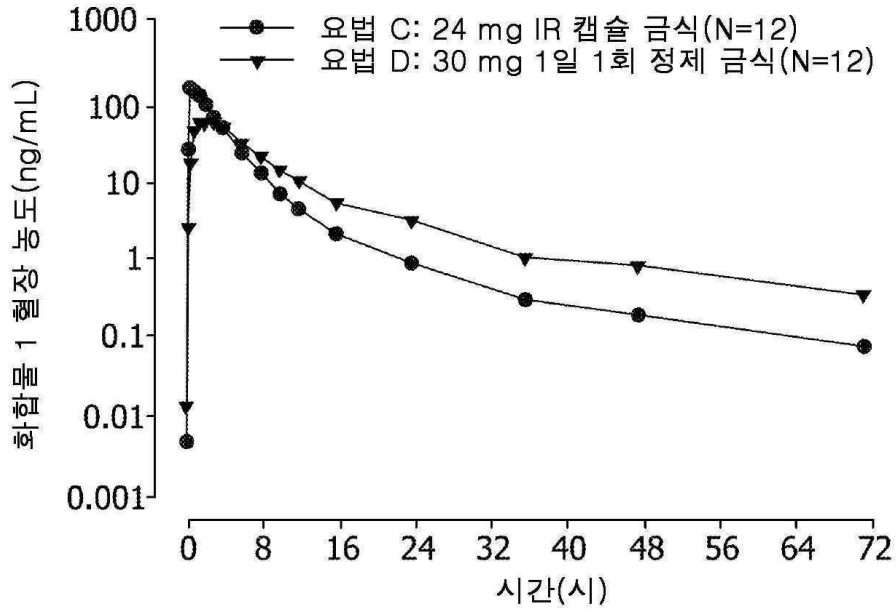
도면16b


요법 A: 12 mg IR 캡슐(N=11)
요법 B: 15 mg 1일 1회 정제(N=11)
화합물 1 혈장 농도(ng/mL)
100
10
1
0.1
0.01
0
8
16
24
32
40
48
56
64
72
시간(시)

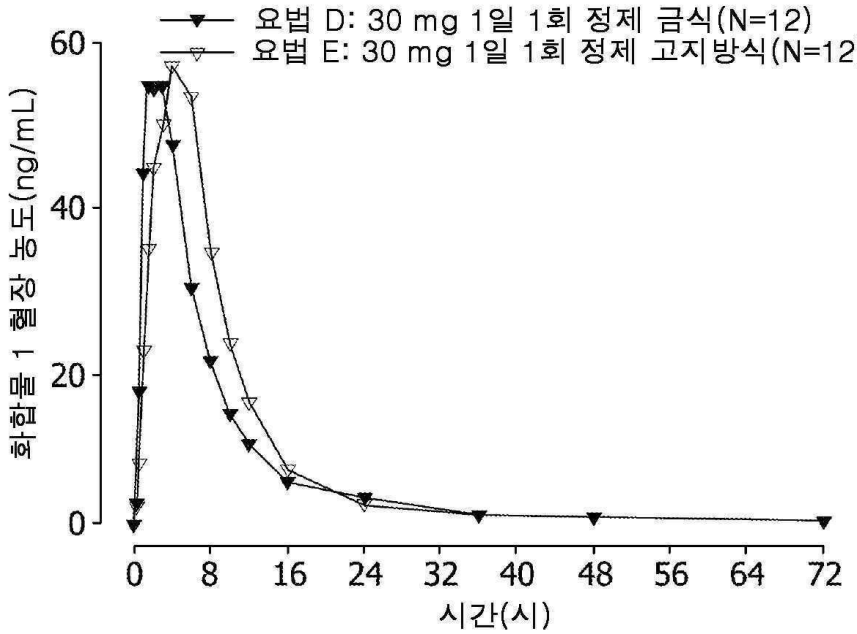
도면17a


요법 C: 24 mg IR 캡슐 금식(N=12)
요법 D: 30 mg 1일 1회 정제 금식(N=12)
화합물 1 혈장 농도(ng/mL)
160
140
120
100
80
60
40
20
0
0
8
16
24
32
40
48
56
64
72
시간(시)

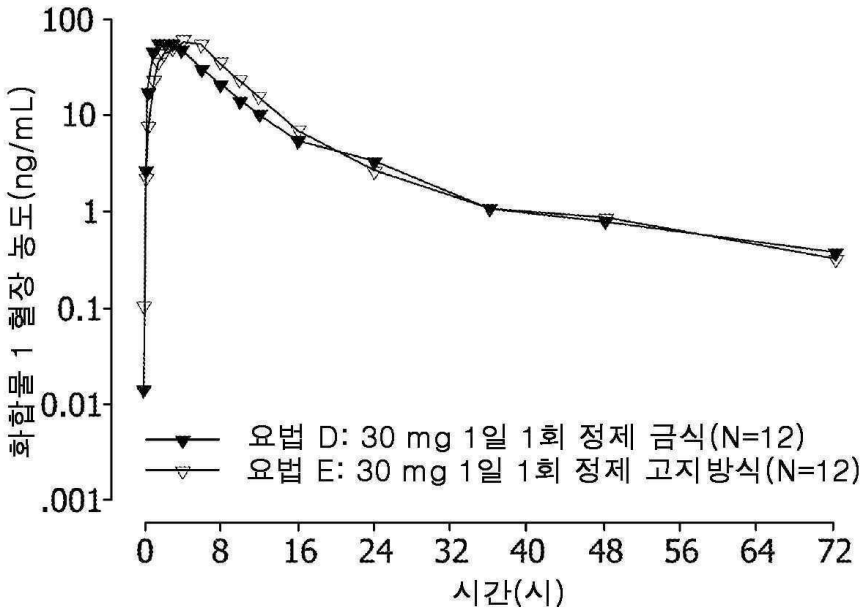
도면17b


요법 C: 24 mg IR 캡슐 금식(N=12)
요법 D: 30 mg 1일 1회 정제 금식(N=12)
화합물 1 혈장 농도(ng/mL)
1000
100
10
1
0.1
0.01
0.001
0
8
16
24
32
40
48
56
64
72
시간(시)

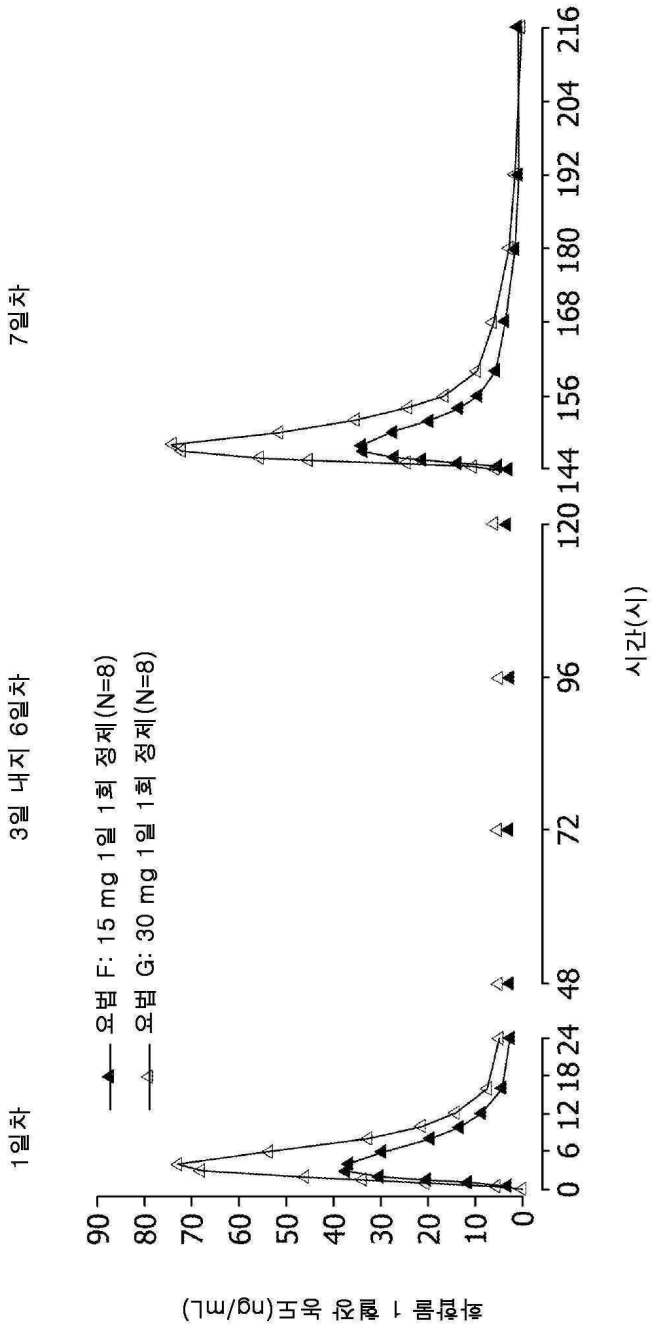
도면18a


요법 D: 30 mg 1일 1회 정제 금식(N=12)
요법 E: 30 mg 1일 1회 정제 고지방식(N=12)
화합물 1 혈장 농도(ng/mL)
60
40
20
0
0
8
16
24
32
40
48
56
64
72
시간(시)

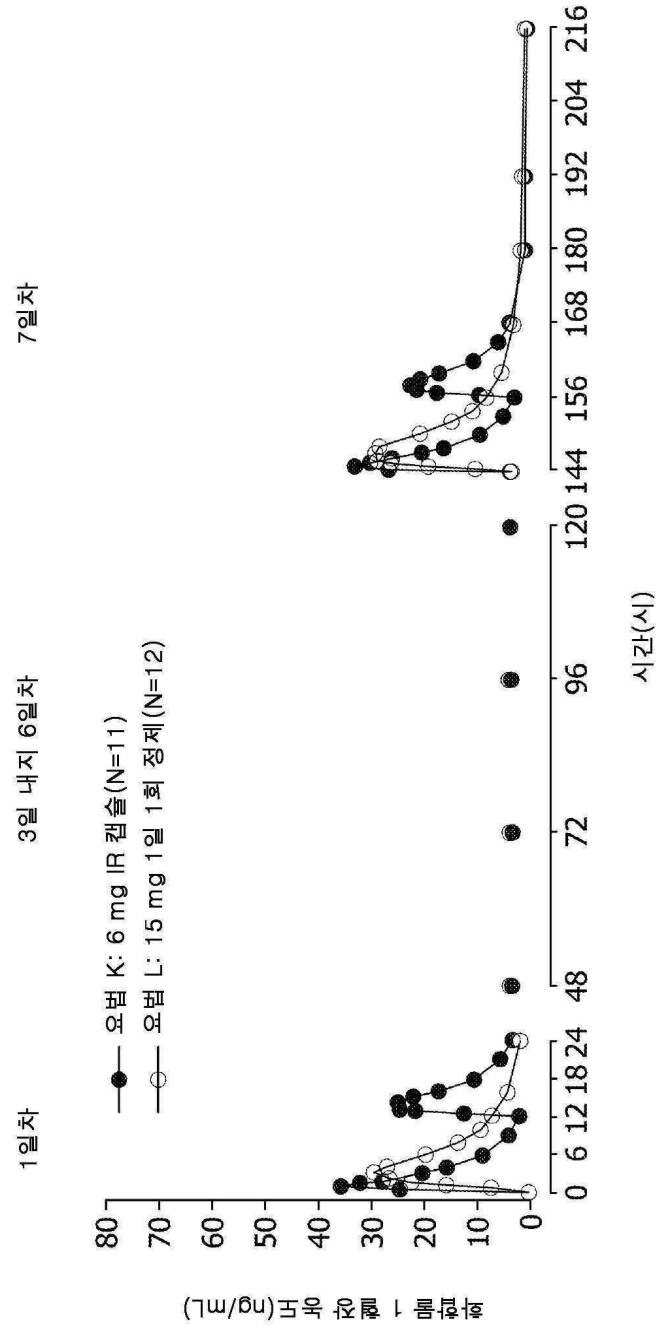
도면18b


100
10
1
0.1
0.01
.001
화합물 1 혈장 농도(ng/mL)
요법 D: 30 mg 1일 1회 정제 금식(N=12)
요법 E: 30 mg 1일 1회 정제 고지방식(N=12)
0
8
16
24
32
40
48
56
64
72
시간(시)

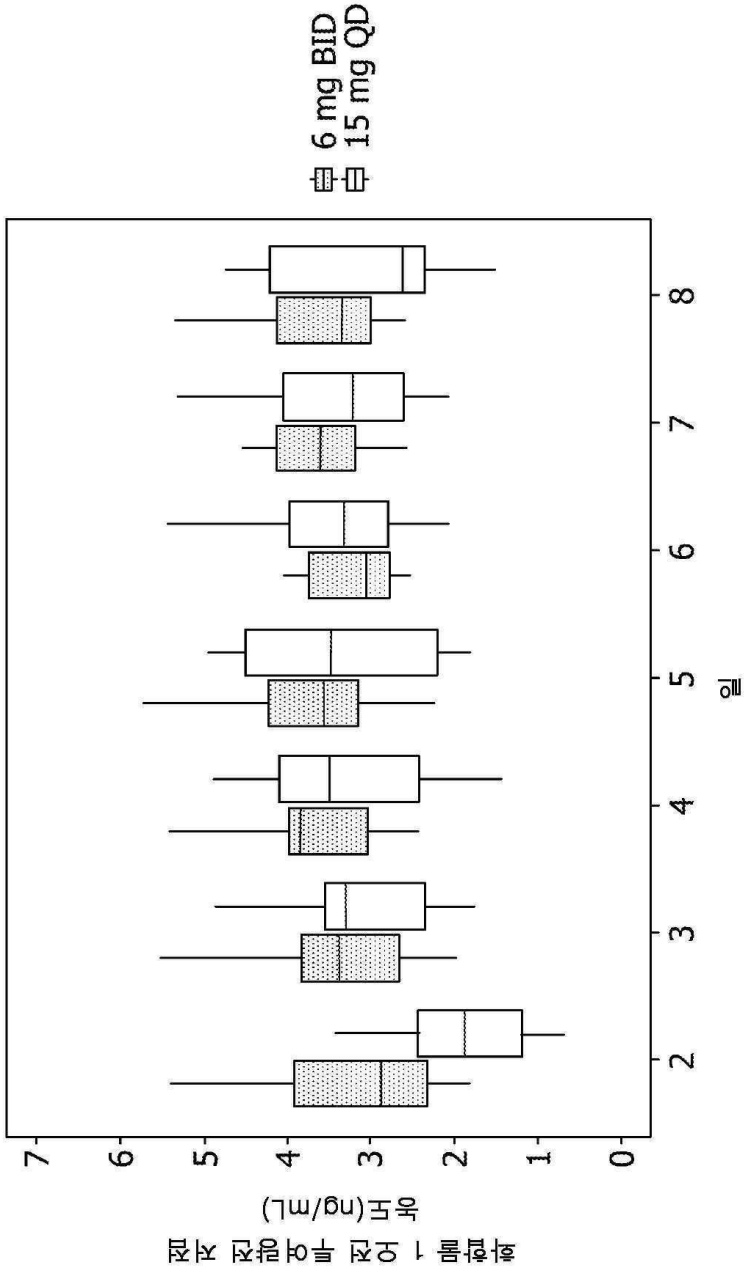
도면19


1일차
3일 내지 6일차
7일차
오법 F: 15 mg 1일 1회 정제(N=8)
오법 G: 30 mg 1일 1회 정제(N=8)
화합물 1 혈장 농도(ng/mL)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
0 6 12 18 24 48 72 96 120 144 156 168 180 192 204 216
시간(시)

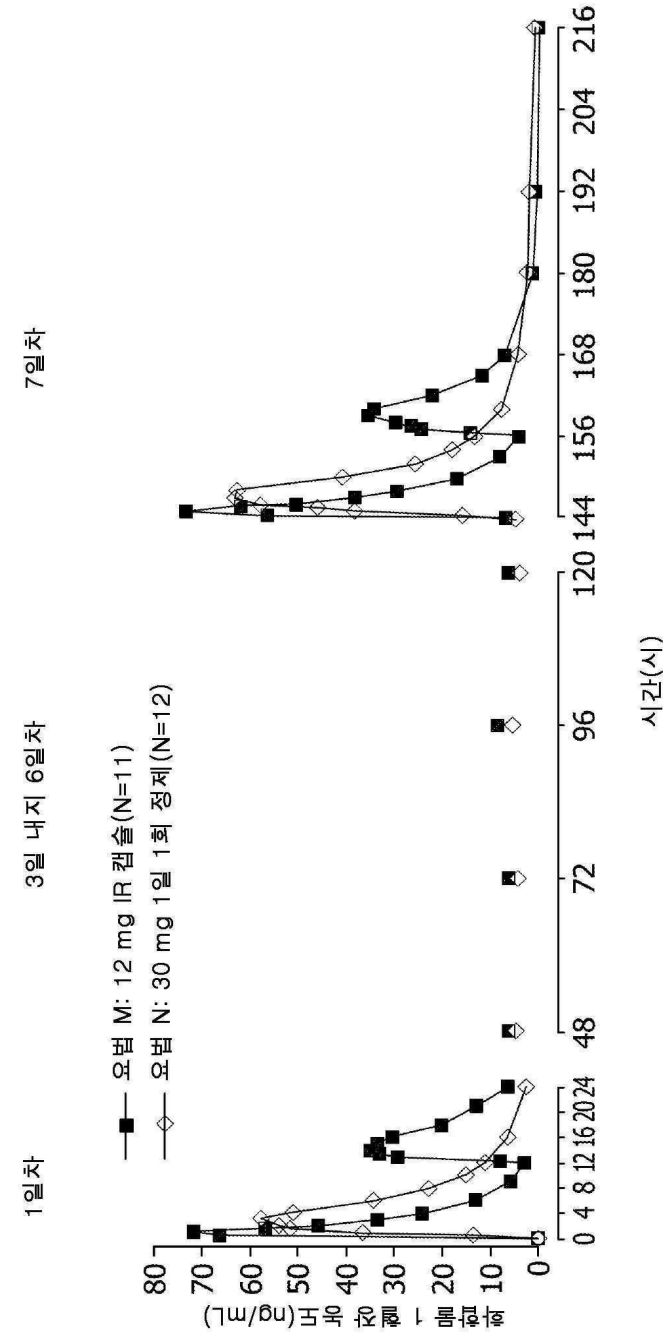
도면20


1일차
3일 내지 6일차
7일차
요법 K: 6 mg IR 캡슐(N=11)
요법 L: 15 mg 1일 1회 정제(N=12)
화합물 1 혈장 농도(ng/mL)
시간(시)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
0
6
12
18
24
48
72
96
120
144
156
168
180
192
204
216

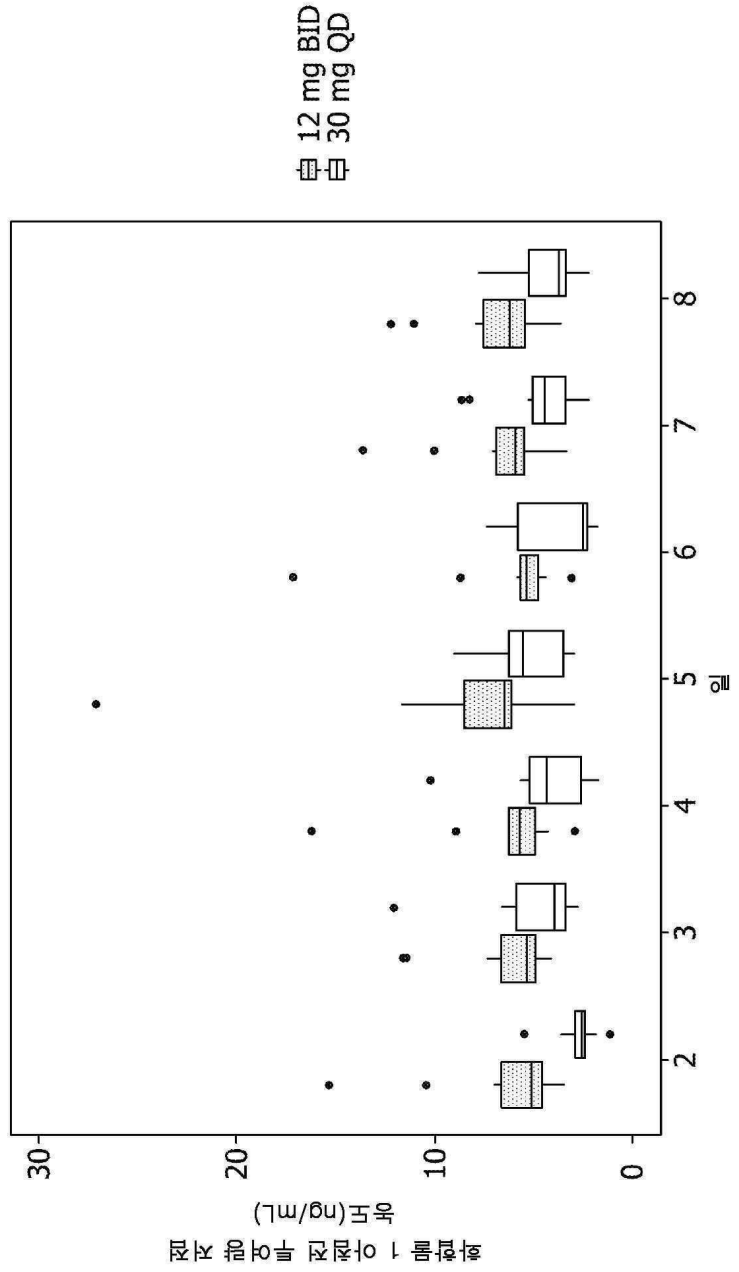
도면21



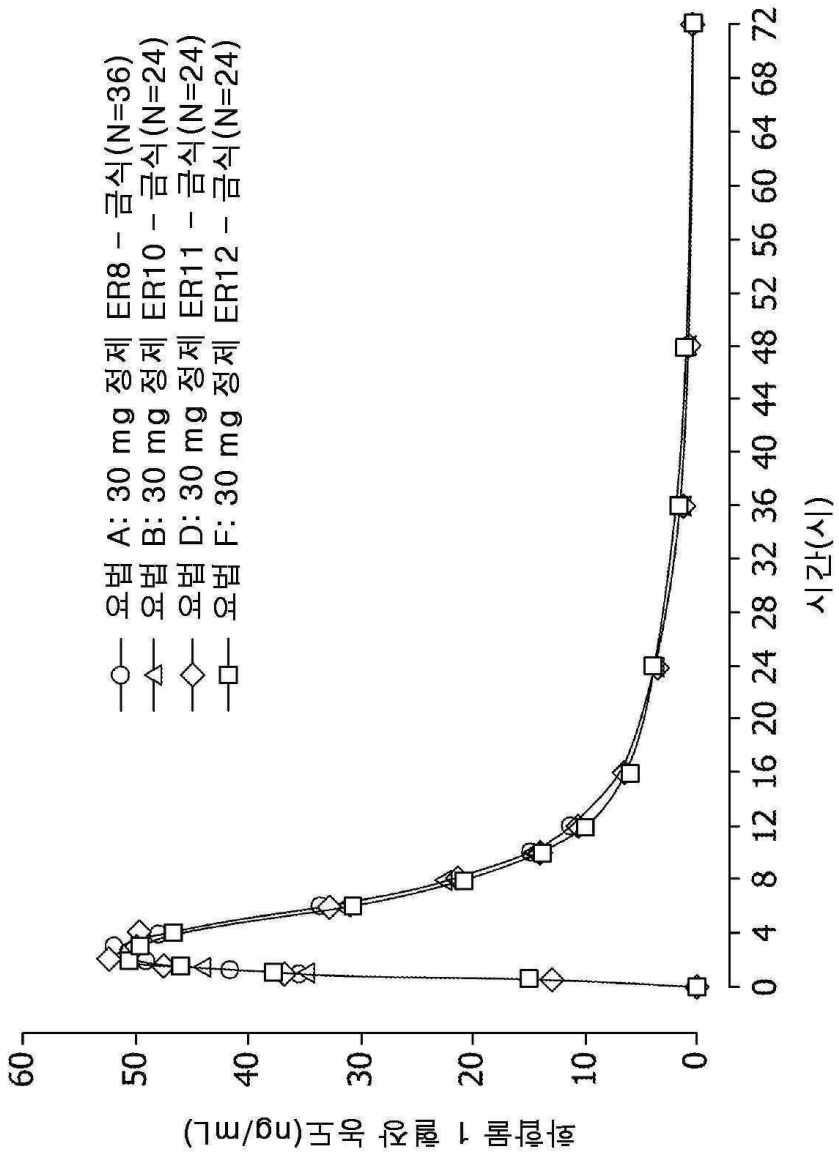
도면22


1일차
3일 내지 6일차
7일차
요법 M: 12 mg IR 캡슐(N=11)
요법 N: 30 mg 1일 1회 정제(N=12)
화합물 1 혈장 농도(ng/mL)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
0 4 8 12 16 20 24 48 72 96 120 144 156 168 180 192 204 216
시간(시)

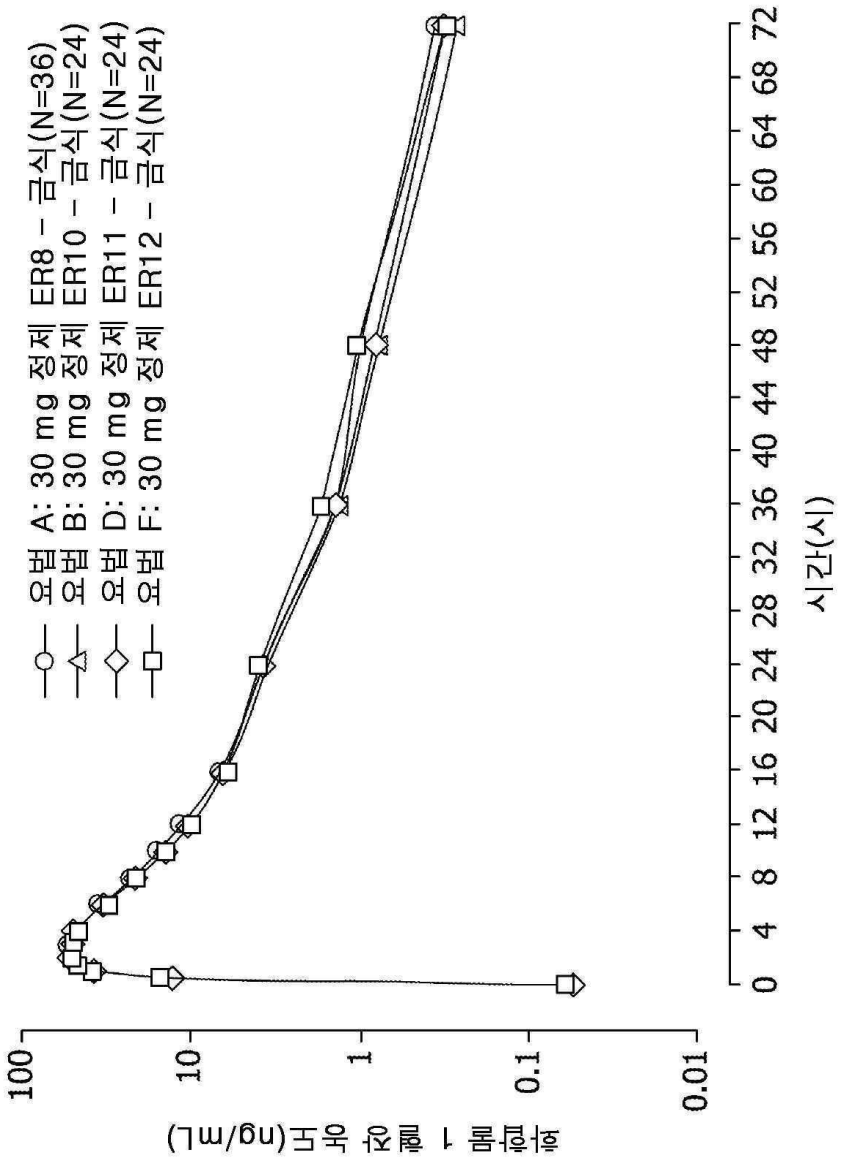
도면23



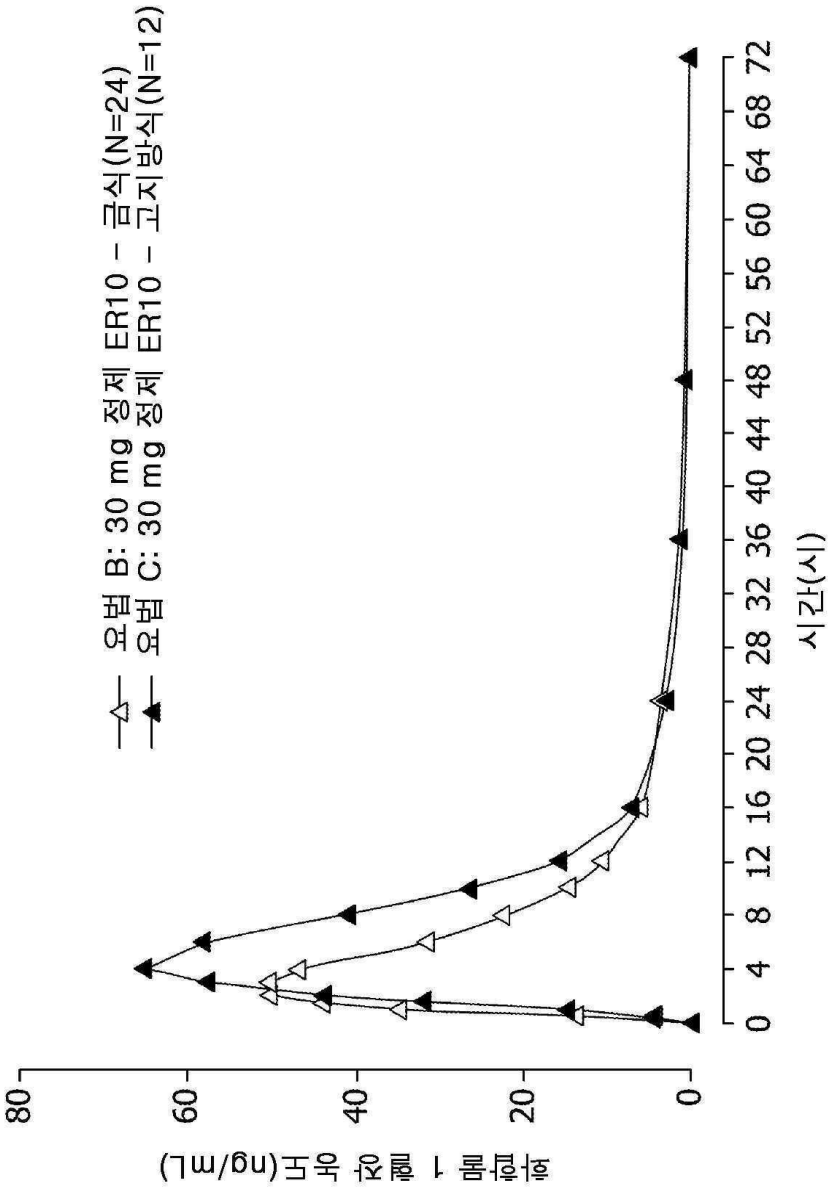
도면24a


요법 A: 30 mg 정제 ER8 – 금식(N=36)
요법 B: 30 mg 정제 ER10 – 금식(N=24)
요법 D: 30 mg 정제 ER11 – 금식(N=24)
요법 F: 30 mg 정제 ER12 – 금식(N=24)
화합물 1 혈장 농도(ng/mL)
0
10
20
30
40
50
60
시간(시)
0 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52 56 60 64 68 72

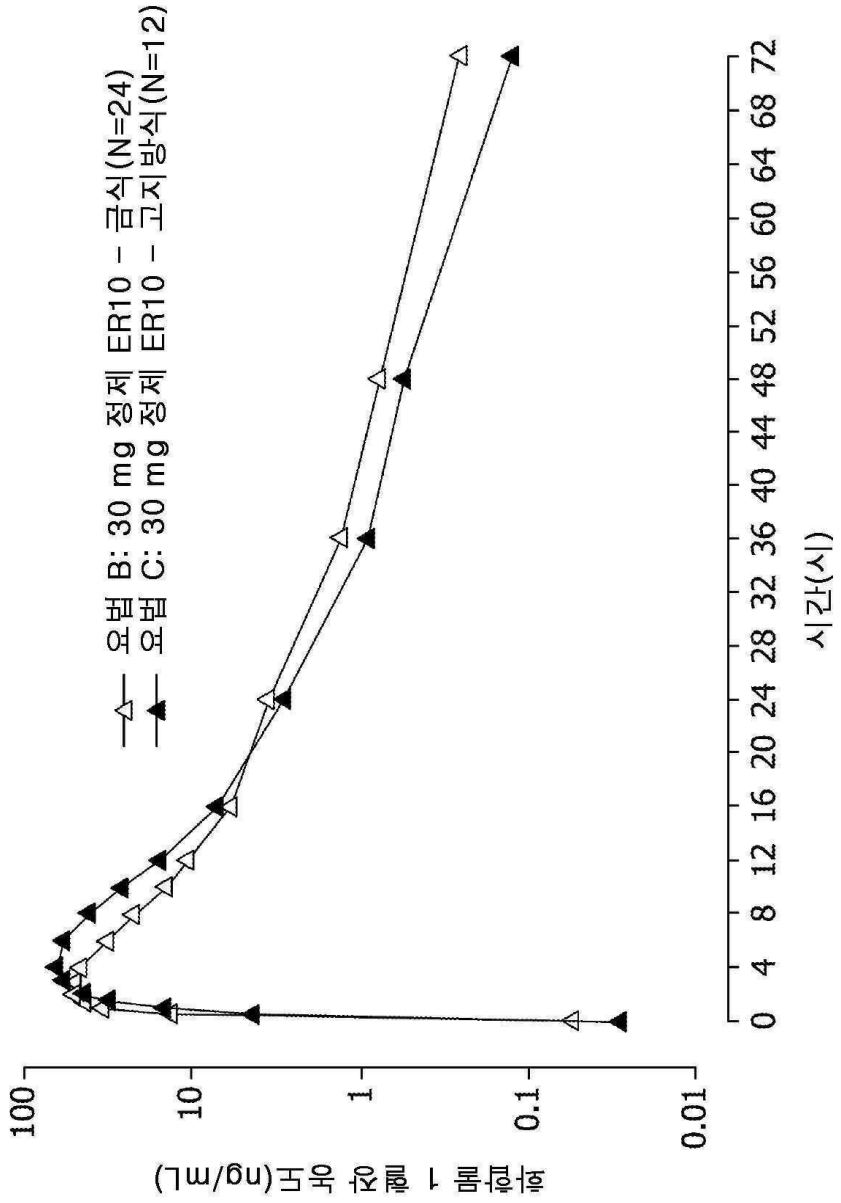
도면24b


요법 A: 30 mg 정제 ER8 – 금식(N=36)
요법 B: 30 mg 정제 ER10 – 금식(N=24)
요법 D: 30 mg 정제 ER11 – 금식(N=24)
요법 F: 30 mg 정제 ER12 – 금식(N=24)
화합물 1 혈장 농도(ng/mL)
100
10
1
0.1
0.01
0 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52 56 60 64 68 72
시간(시)

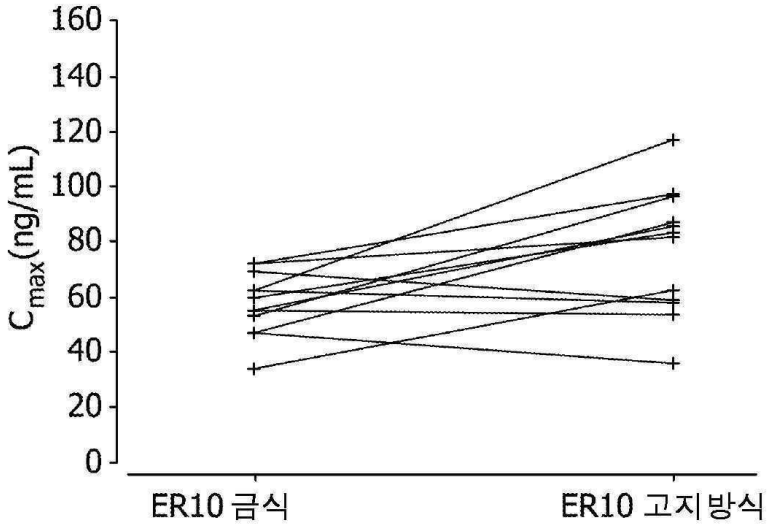
도면25a


요법 B: 30 mg 정제 ER10 – 금식(N=24)
요법 C: 30 mg 정제 ER10 – 고지방식(N=12)
화합물 1 혈장 농도(ng/mL)
0
20
40
60
80
0 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52 56 60 64 68 72
시간(시)

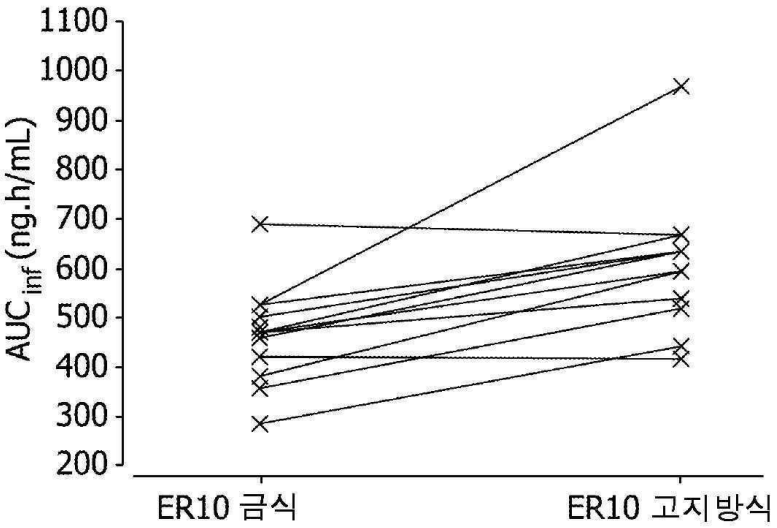
도면25b


오법 B: 30 mg 정제 ER10 – 금식(N=24)
오법 C: 30 mg 정제 ER10 – 고지방식(N=12)
화합물 1 혈장 농도(ng/mL)
100
10
1
0.1
0.01
0 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52 56 60 64 68 72
시간(시)

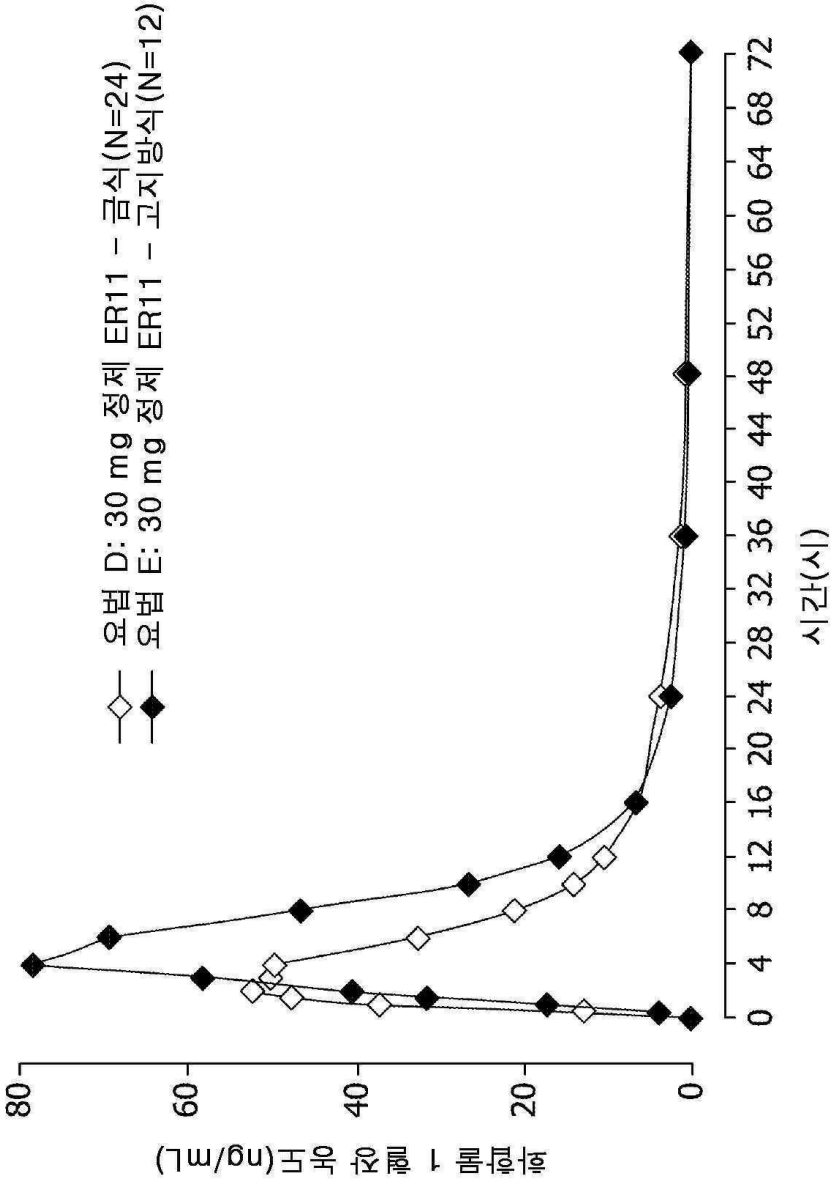
도면26a


160
140
120
100
80
60
40
20
0
C_{max}(ng/mL)
ER10 금식
ER10 고지방식

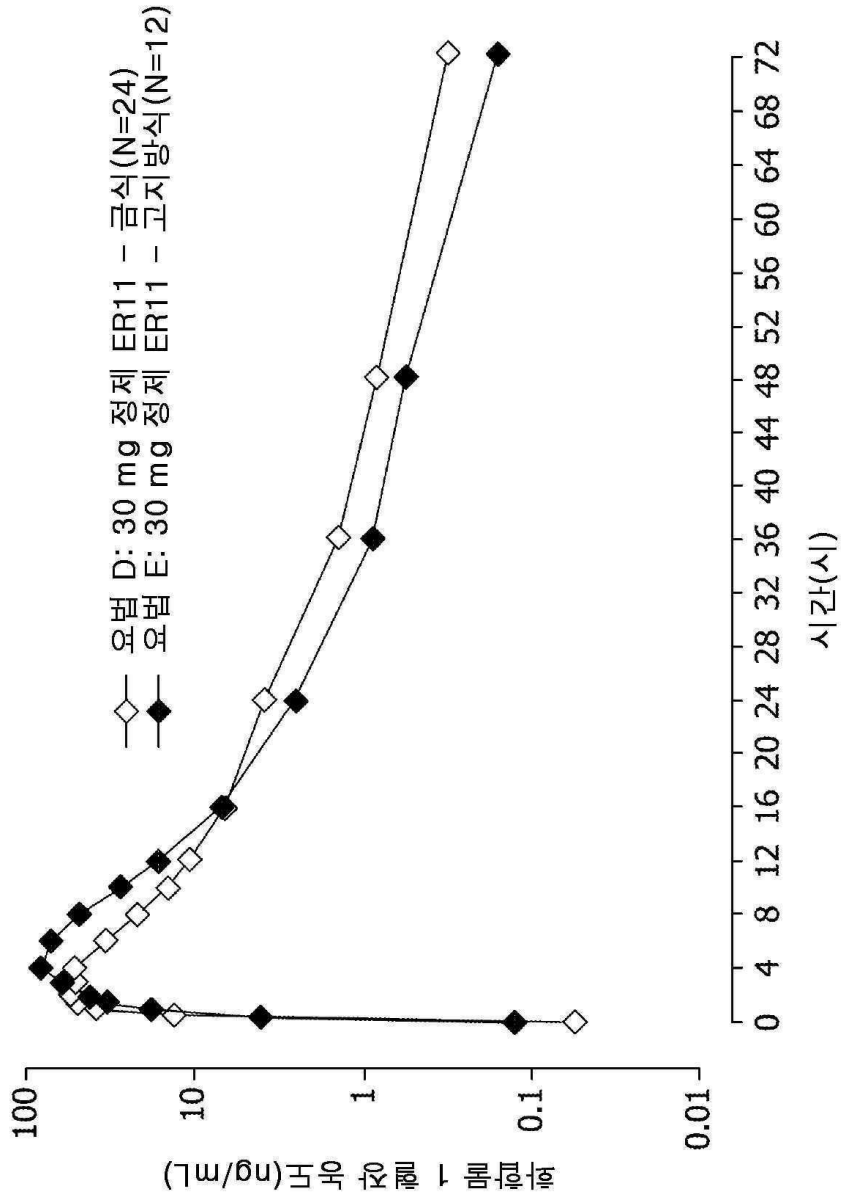
도면26b


1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
AUC_{inf}(ng.h/mL)
ER10 금식
ER10 고지방식

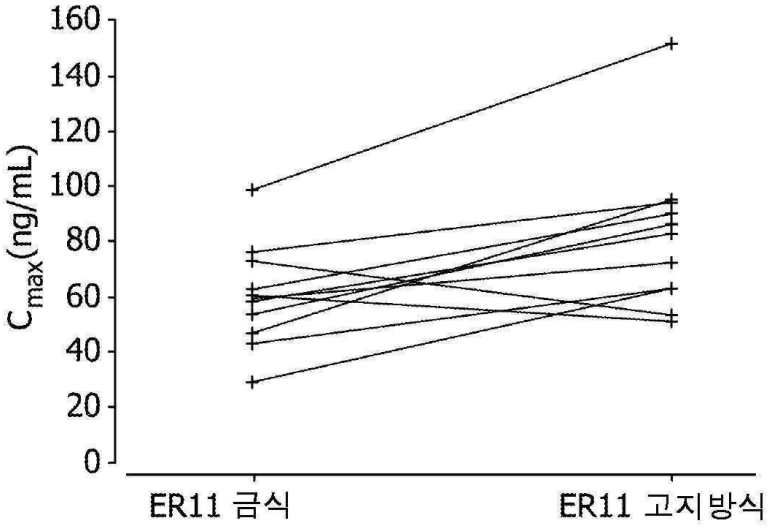
도면27a


요법 D: 30 mg 정제 ER11 – 금식(N=24)
요법 E: 30 mg 정제 ER11 – 고지방식(N=12)
화합물 1 혈장 농도(ng/mL)
0
20
40
60
80
0 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52 56 60 64 68 72
시간(시)

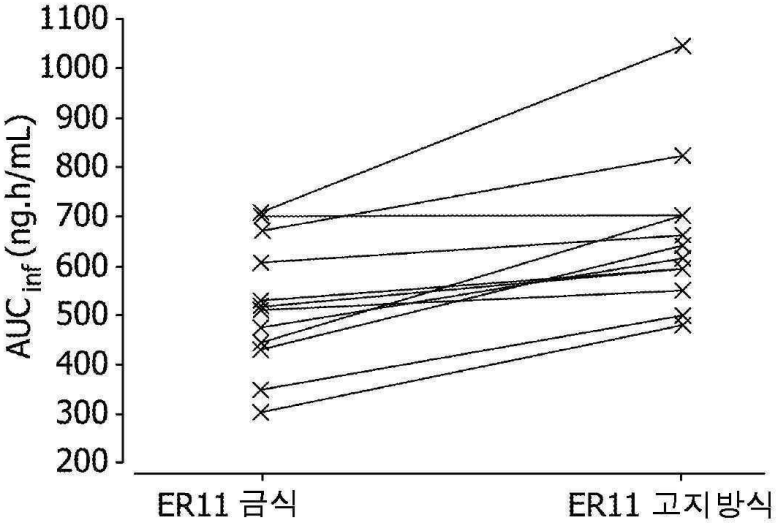
도면27b


요법 D: 30 mg 정제 ER11 – 금식(N=24)
요법 E: 30 mg 정제 ER11 – 고지방식(N=12)
화합물 1 혈장 농도(ng/mL)
100
10
1
0.1
0.01
0 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52 56 60 64 68 72
시간(시)

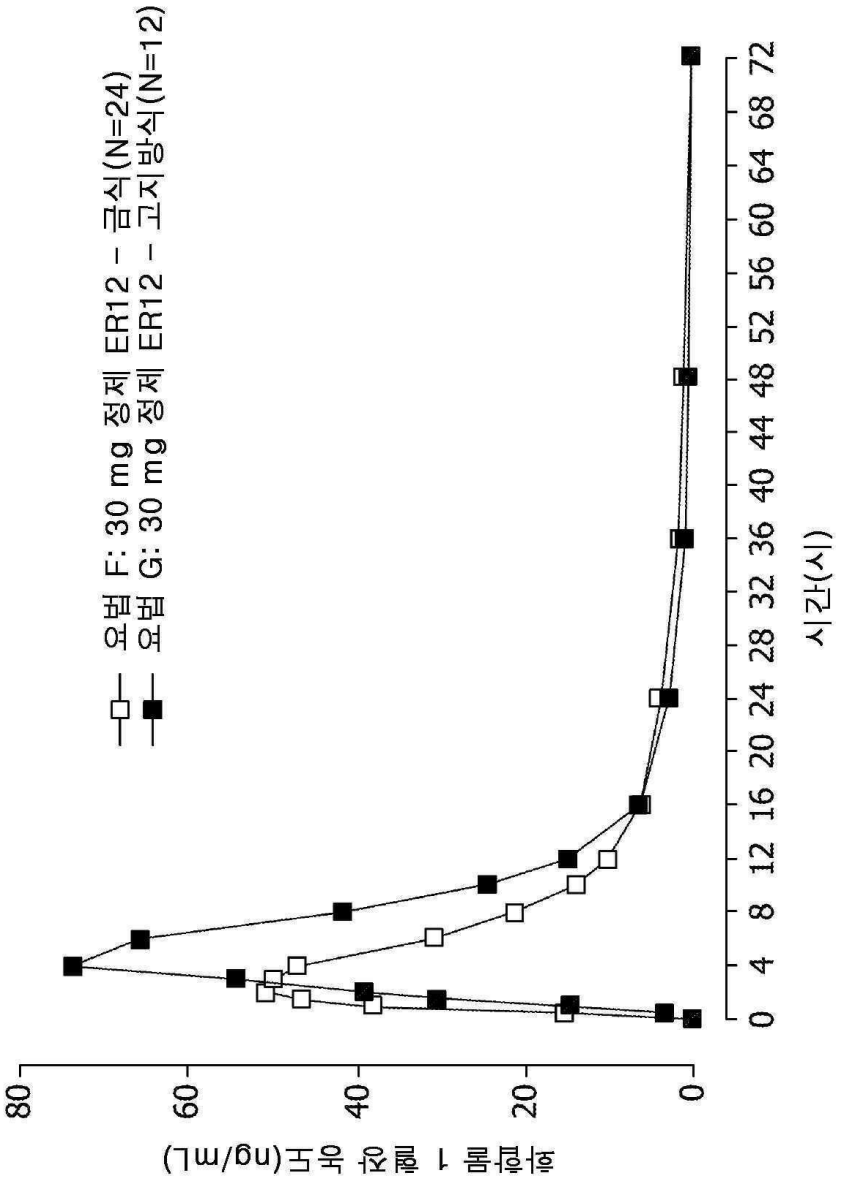
도면28a


160
140
120
100
80
60
40
20
0
C_{max}(ng/mL)
ER11 금식
ER11 고지방식

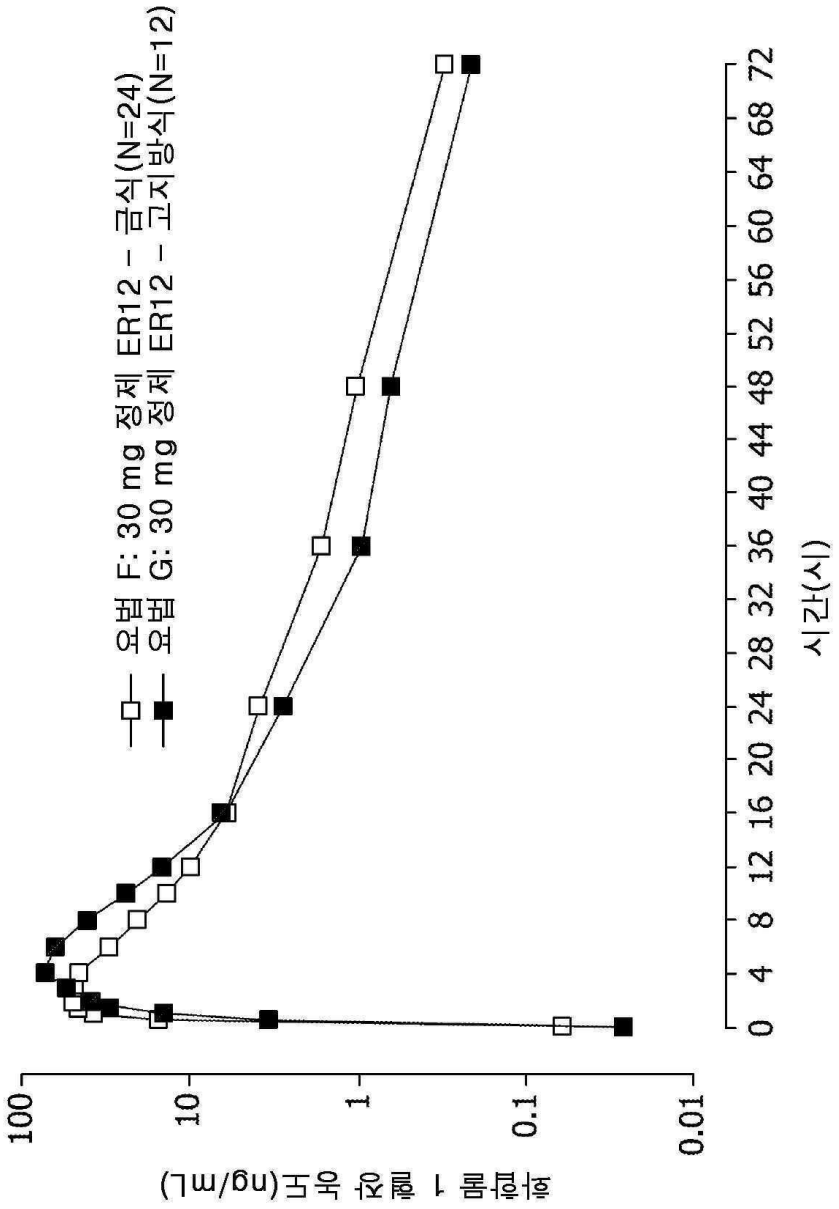
도면28b


1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
AUC_{inf}(ng.h/mL)
ER11 금식
ER11 고지방식

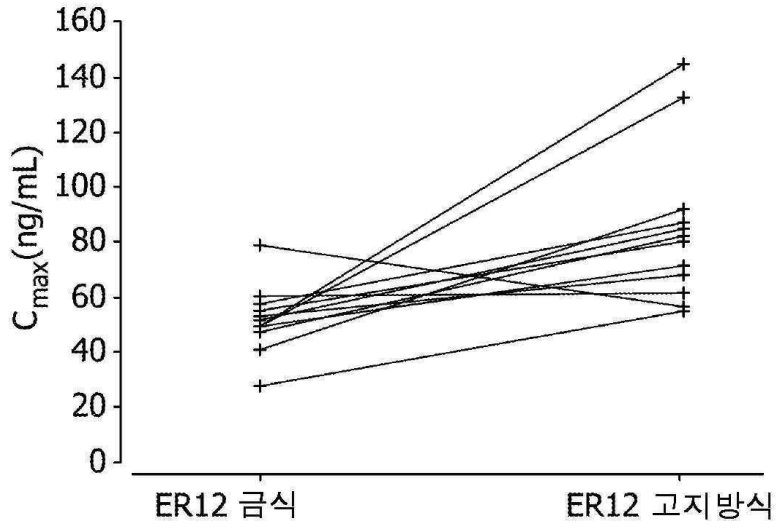
도면29a


요법 F: 30 mg 정제 ER12 – 금식(N=24)
요법 G: 30 mg 정제 ER12 – 고지방식(N=12)
화합물 1 혈장 농도(ng/mL)
0
20
40
60
80
0 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52 56 60 64 68 72
시간(시)

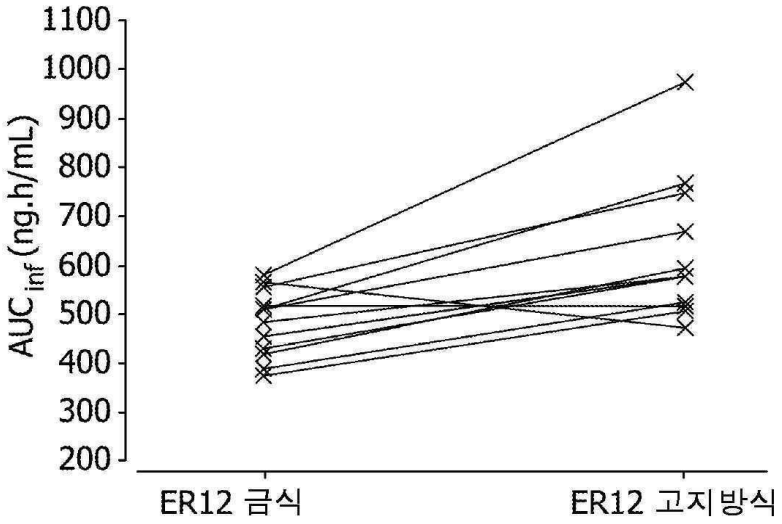
도면29b


요법 F: 30 mg 정제 ER12 – 금식(N=24)
요법 G: 30 mg 정제 ER12 – 고지방식(N=12)
화합물 1 혈장 농도(ng/mL)
100
10
1
0.1
0.01
0 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52 56 60 64 68 72
시간(시)

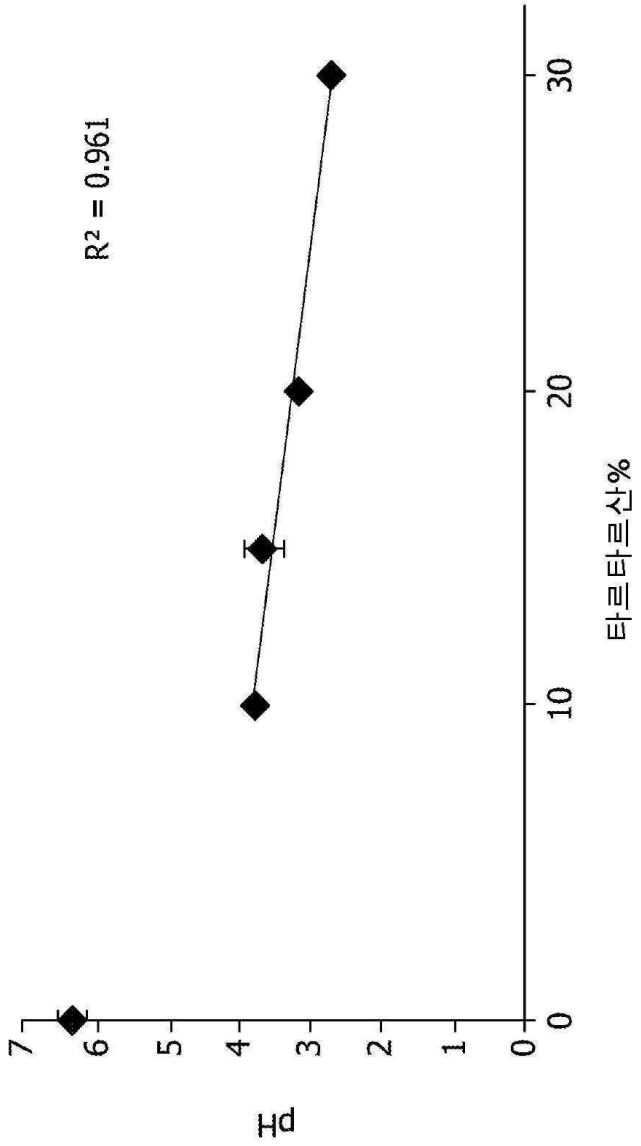
도면30a


160
140
120
100
80
60
40
20
0
C_{max}(ng/mL)
ER12 금식
ER12 고지방식

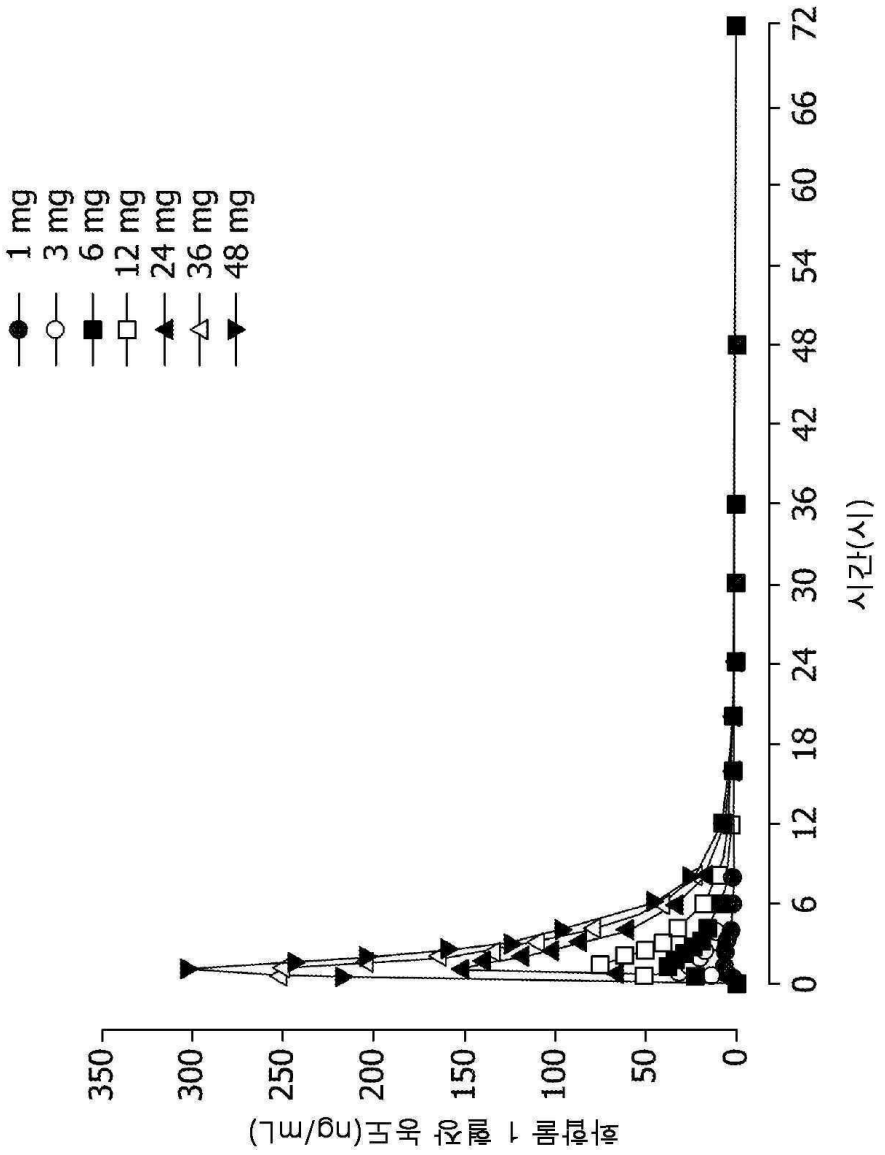
도면30b


1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
AUC_{inf} (ng.h/mL)
ER12 금식
ER12 고지방식

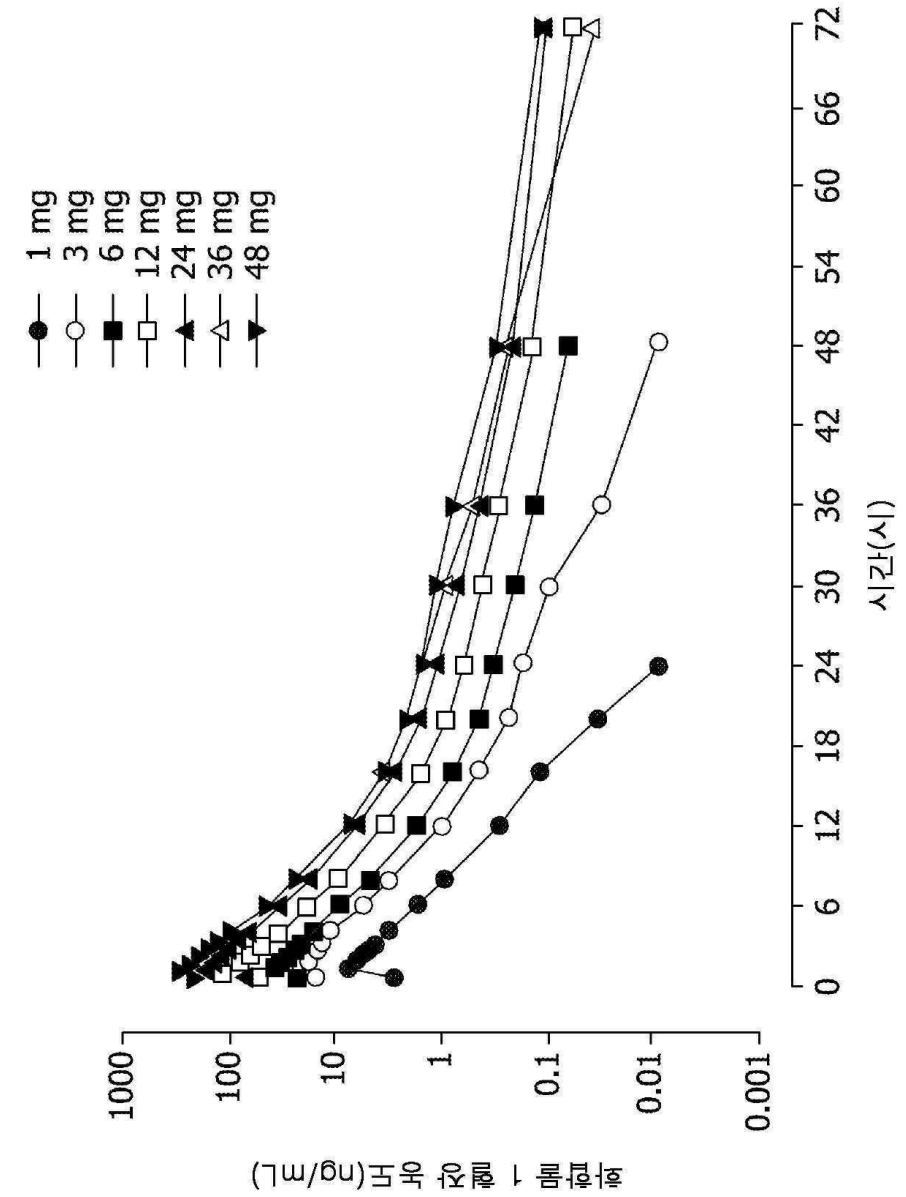
도면31



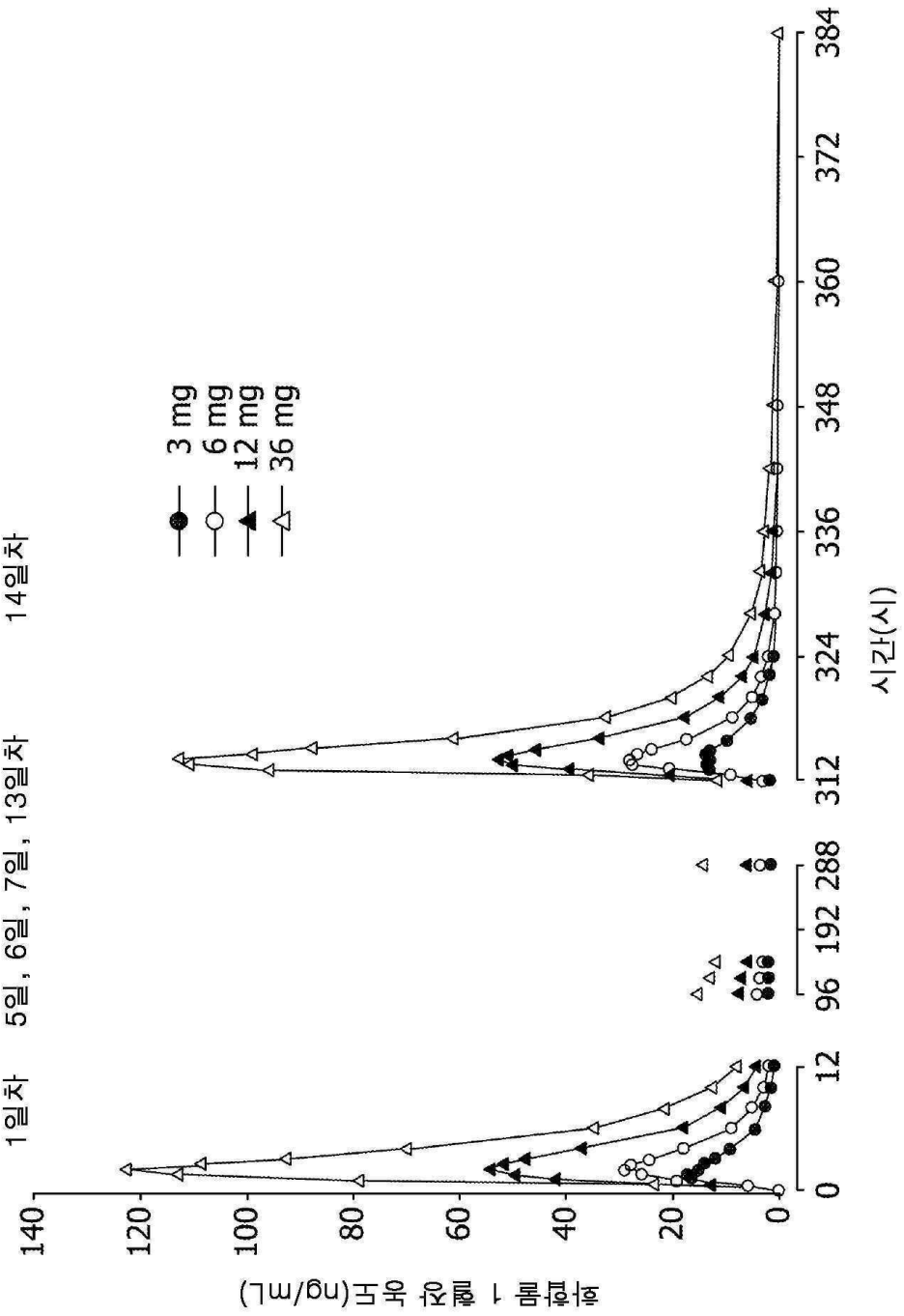
도면32a


1 mg
3 mg
6 mg
12 mg
24 mg
36 mg
48 mg
화합물 1 혈장 농도(ng/mL)
0
50
100
150
200
250
300
350
시간(시)
0
6
12
18
24
30
36
42
48
54
60
66
72

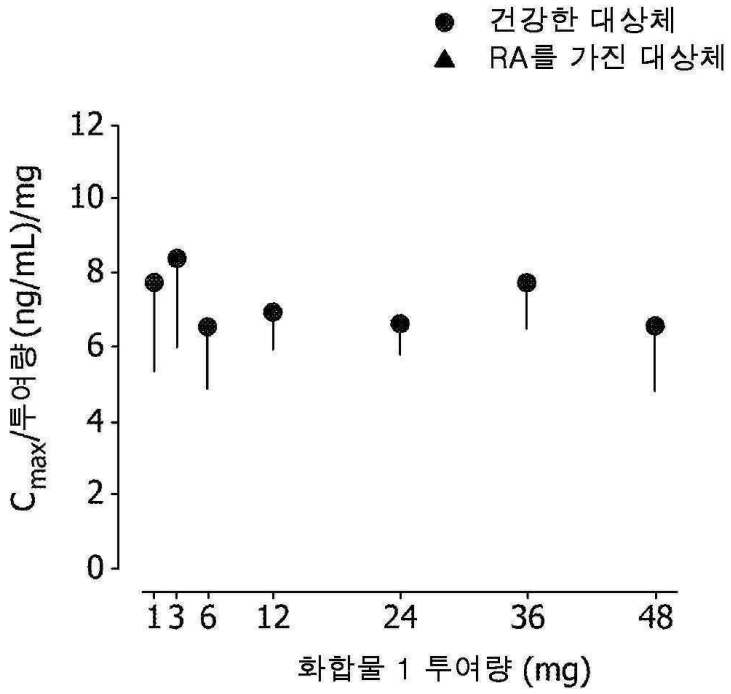
도면32b


1 mg
3 mg
6 mg
12 mg
24 mg
36 mg
48 mg
1000
100
10
1
0.1
0.01
0.001
화합물 1 혈장 농도(ng/mL)
0
6
12
18
24
30
36
42
48
54
60
66
72
시간(시)

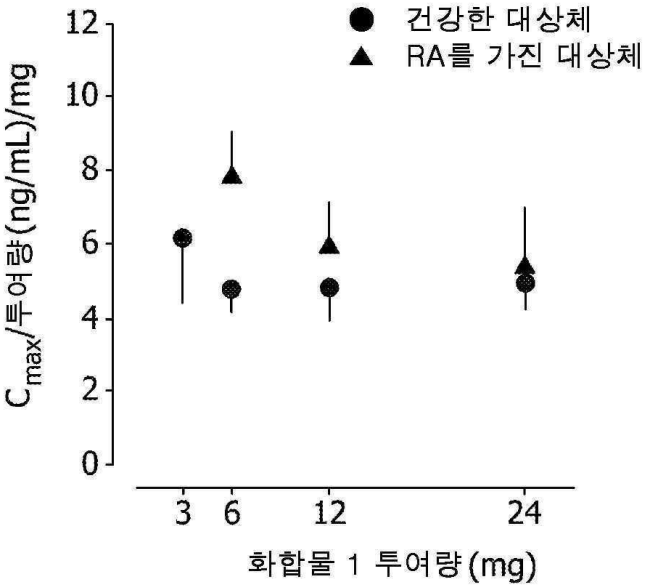
도면33


1일차
5일, 6일, 7일, 13일차
14일차
3 mg
6 mg
12 mg
36 mg
화합물 1 혈장 농도(ng/mL)
시간(시)
0
20
40
60
80
100
120
140
0
12
96
192
288
312
324
336
348
360
372
384

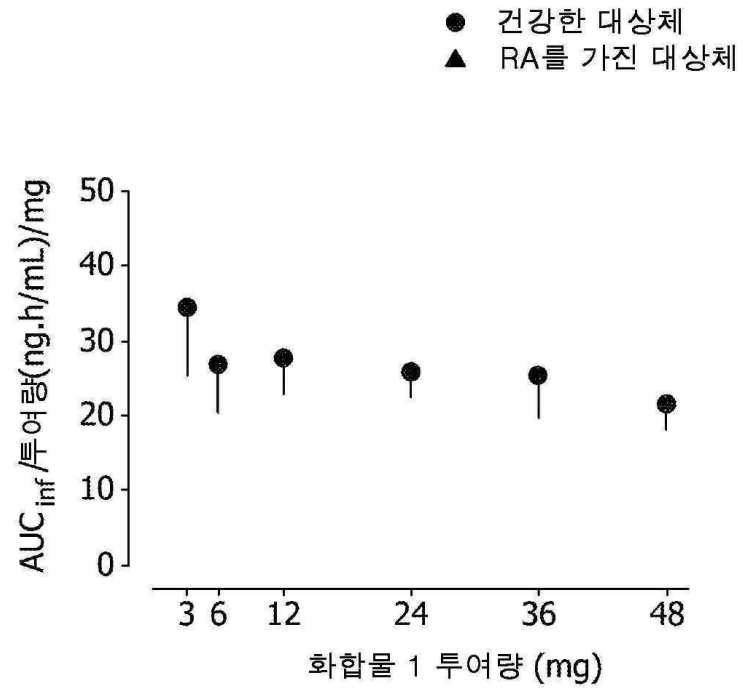
도면34a


건강한 대상체
RA를 가진 대상체
12
10
8
6
4
2
0
C_{max}/투여량 (ng/mL)/mg
1 3 6 12 24 36 48
화합물 1 투여량 (mg)

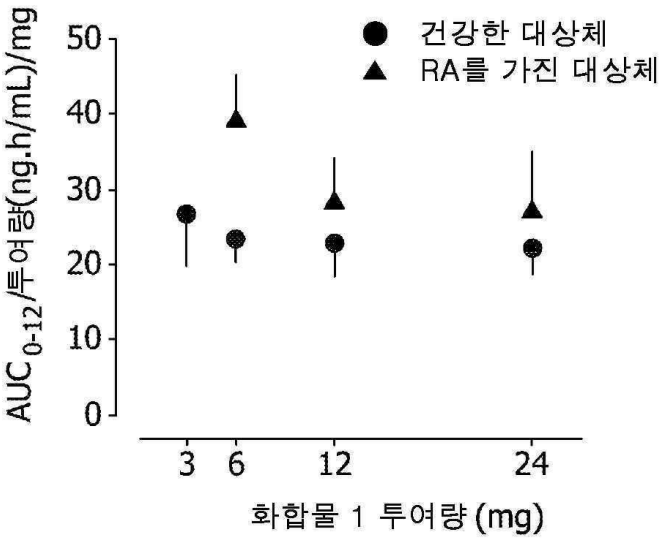
도면34b


건강한 대상체
RA를 가진 대상체
12
10
8
6
4
2
0
C_{max}/투여량 (ng/mL)/mg
3 6 12 24
화합물 1 투여량 (mg)

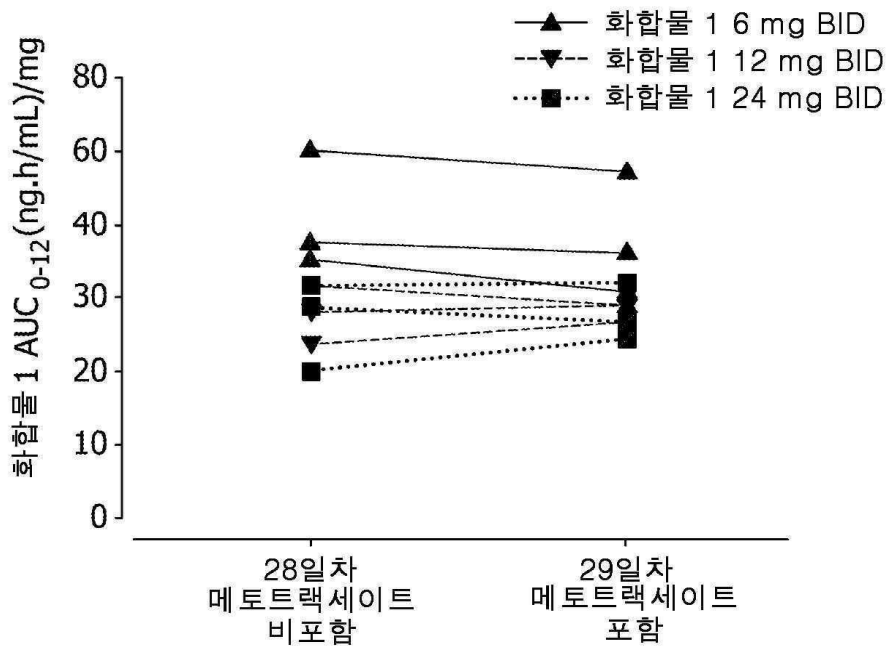
도면34c


건강한 대상체
RA를 가진 대상체
AUCinf/투여량(ng.h/mL)/mg
50
40
30
20
10
0
3 6 12 24 36 48
화합물 1 투여량 (mg)

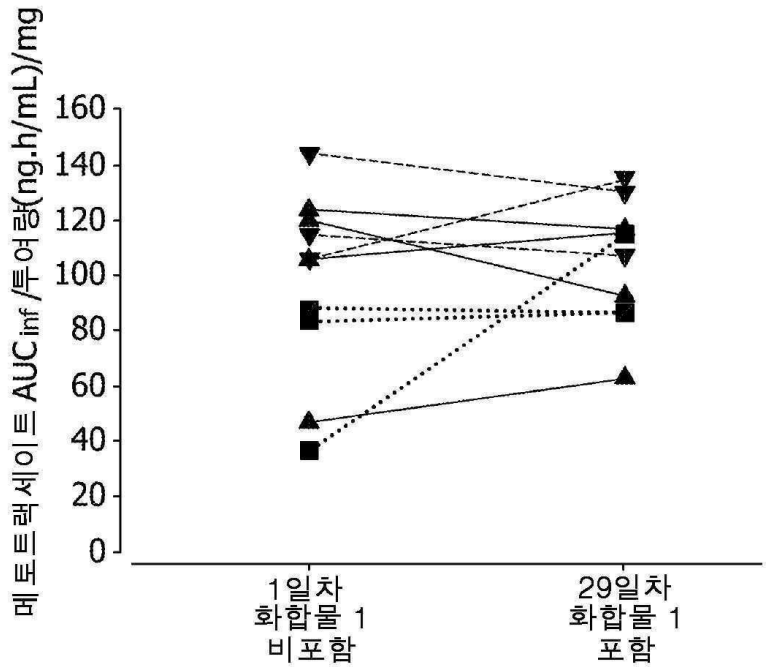
도면34d


건강한 대상체
RA를 가진 대상체
AUC0-12/투여량(ng.h/mL)/mg
50
40
30
20
10
0
3 6 12 24
화합물 1 투여량 (mg)

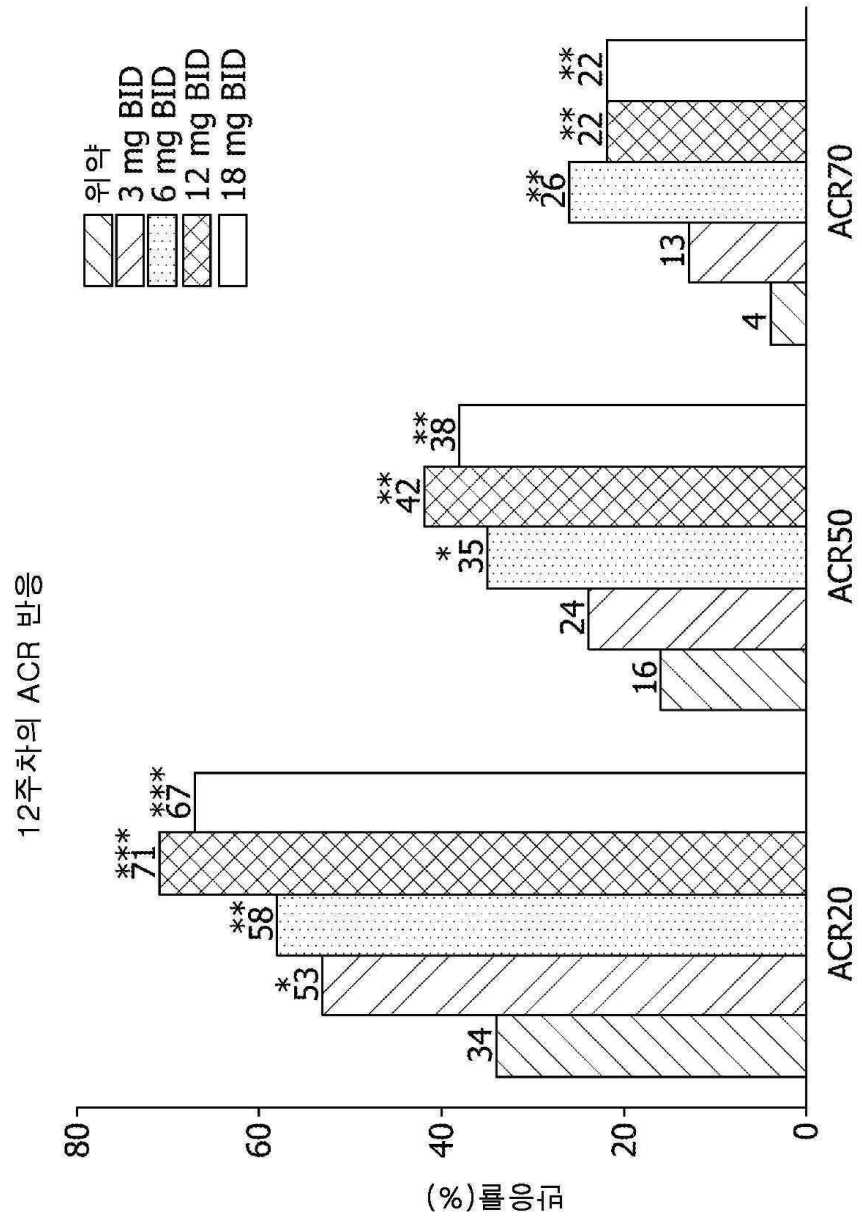
도면35a


화합물 1 6 mg BID
화합물 1 12 mg BID
화합물 1 24 mg BID
화합물 1 AUC0-12(ng.h/mL)/mg
80
60
40
30
20
10
0
28일차
메토트랙세이트
비포함
29일차
메토트랙세이트
포함

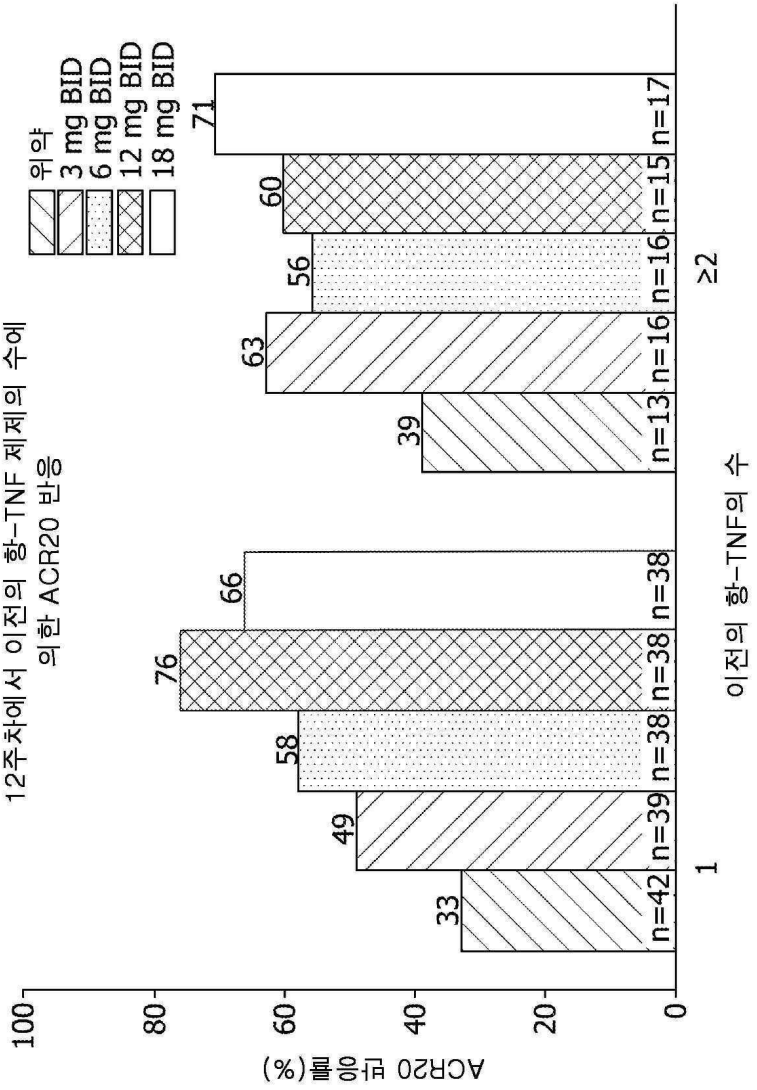
도면35b


메토트랙세이트 AUCinf /투여량(ng.h/mL)/mg
160
140
120
100
80
60
40
20
0
1일차
화합물 1
비포함
29일차
화합물 1
포함

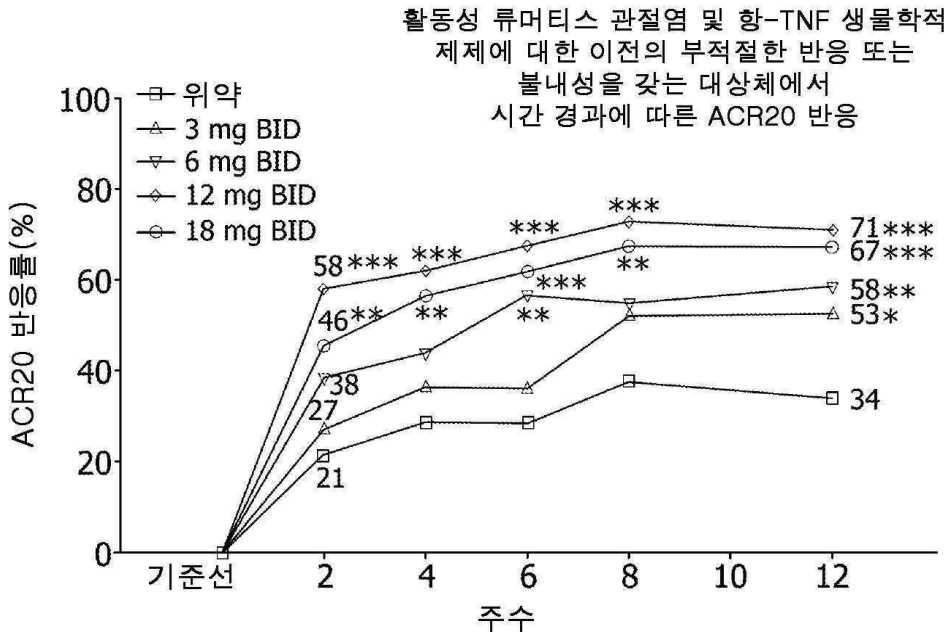
도면36a


12주차의 ACR 반응
반응률(%)
0
20
40
60
80
위약
3 mg BID
6 mg BID
12 mg BID
18 mg BID
ACR20
34
*53
**58
***71
***67
ACR50
16
24
*35
**42
**38
ACR70
4
13
**26
**22
**22

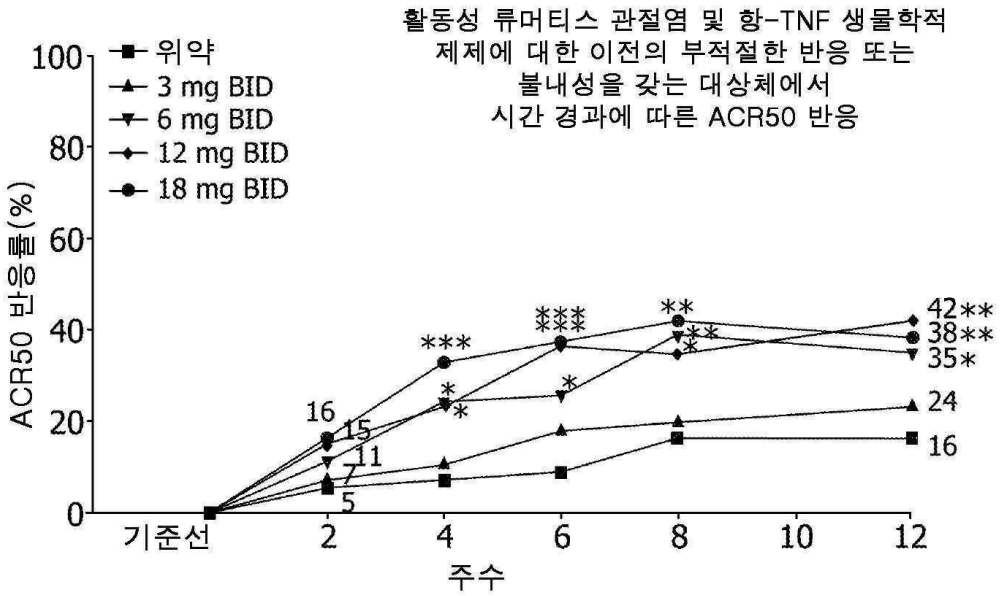
도면36b


12주차에서 이전의 항-TNF 제제의 수에 의한 ACR20 반응
위약
3 mg BID
6 mg BID
12 mg BID
18 mg BID
ACR20 반응률(%)
0
20
40
60
80
100
33
49
58
76
66
39
63
56
60
71
n=42
n=39
n=38
n=38
n=38
n=13
n=16
n=16
n=15
n=17
1
≥2
이전의 항-TNF의 수

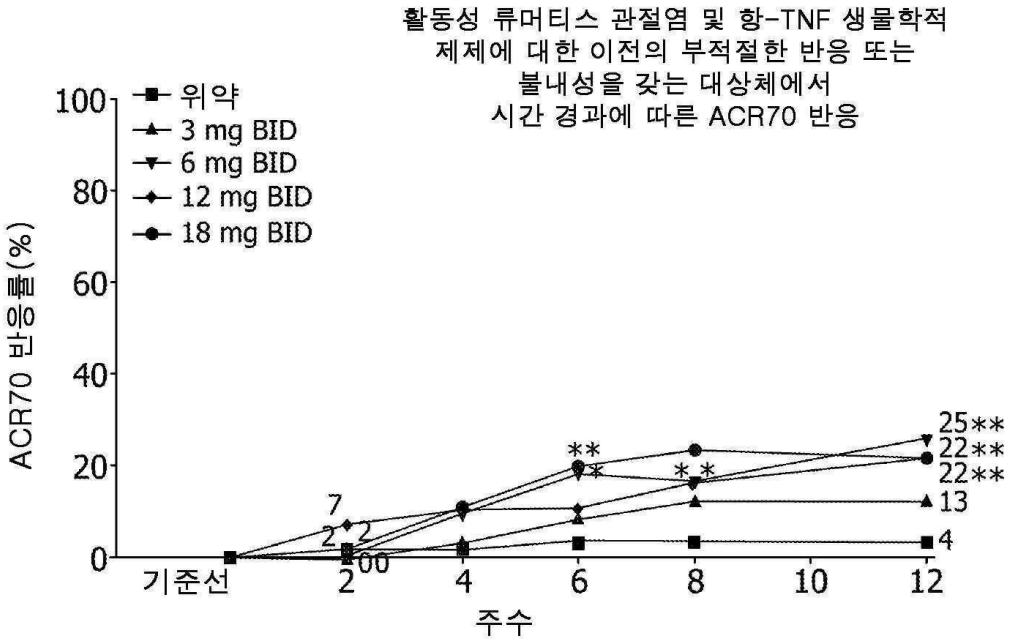
도면37a


활동성 류머티스 관절염 및 항-TNF 생물학적
제제에 대한 이전의 부적절한 반응 또는
불내성을 갖는 대상체에서
시간 경과에 따른 ACR20 반응
위약
3 mg BID
6 mg BID
12 mg BID
18 mg BID
ACR20 반응률(%)
100
80
60
40
20
0
기준선
2
4
6
8
10
12
주수
58***
46**
38
27
21
71***
67***
58**
53*
34

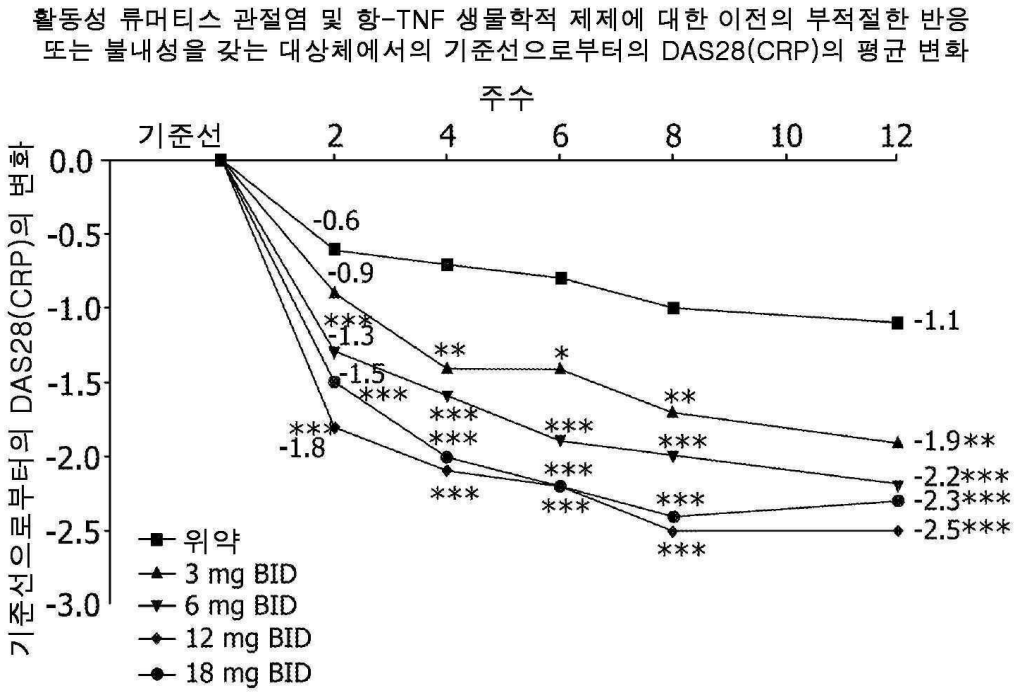
도면37b


활동성 류머티스 관절염 및 항-TNF 생물학적
제제에 대한 이전의 부적절한 반응 또는
불내성을 갖는 대상체에서
시간 경과에 따른 ACR50 반응
위약
3 mg BID
6 mg BID
12 mg BID
18 mg BID
ACR50 반응률(%)
100
80
60
40
20
0
기준선
2
4
6
8
10
12
주수
16
15
11
7
5
42**
38**
35*
24
16

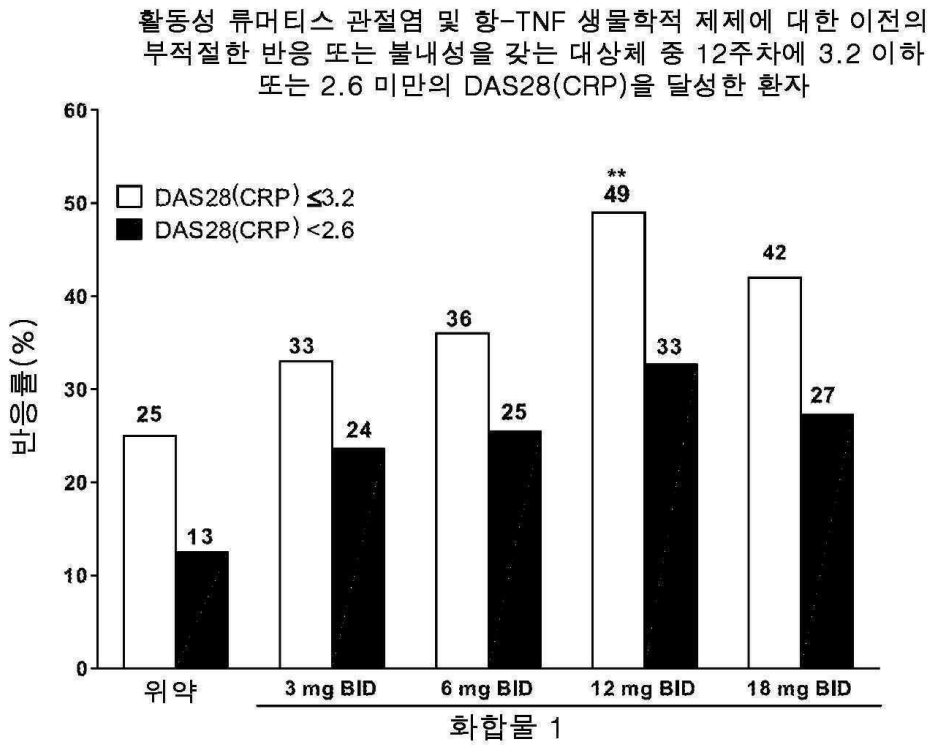
도면37c


활동성 류머티스 관절염 및 항-TNF 생물학적
제제에 대한 이전의 부적절한 반응 또는
불내성을 갖는 대상체에서
시간 경과에 따른 ACR70 반응
위약
3 mg BID
6 mg BID
12 mg BID
18 mg BID
ACR70 반응률(%)
100
80
60
40
20
0
기준선
2
4
6
8
10
12
주수
25**
22**
22**
13
4
7
2
2
0
0
**
**
*

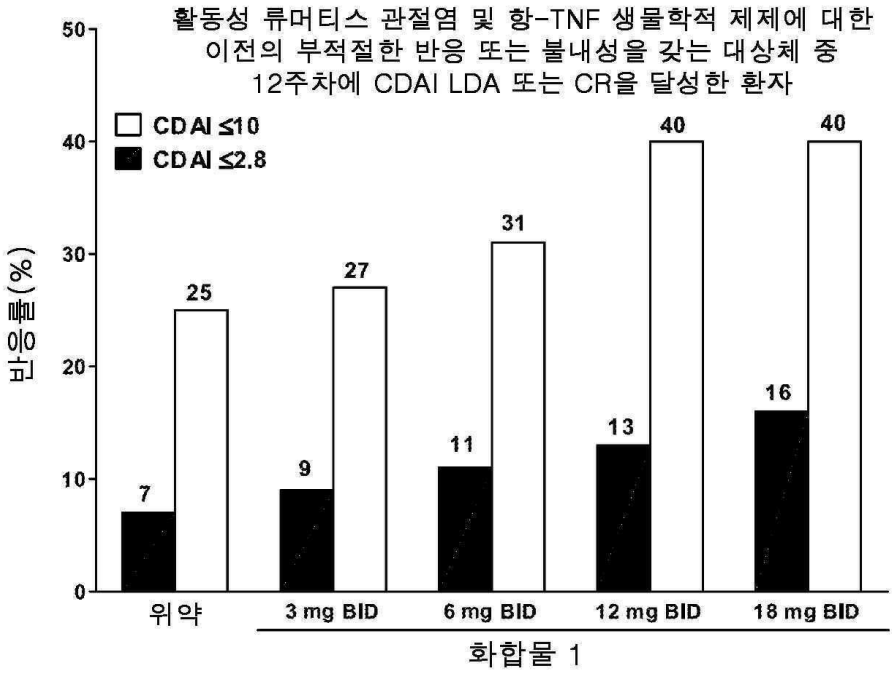
도면37d


활동성 류머티스 관절염 및 항-TNF 생물학적 제제에 대한 이전의 부적절한 반응
또는 불내성을 갖는 대상체에서의 기준선으로부터의 DAS28(CRP)의 평균 변화
주수
기준선
2
4
6
8
10
12
기준선으로부터의 DAS28(CRP)의 변화
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
-2.0
-2.5
-3.0
위약
3 mg BID
6 mg BID
12 mg BID
18 mg BID
-0.6
-0.9
-1.3
-1.5
-1.8
-1.1
-1.9**
-2.2***
-2.3***
-2.5***
***
**
*

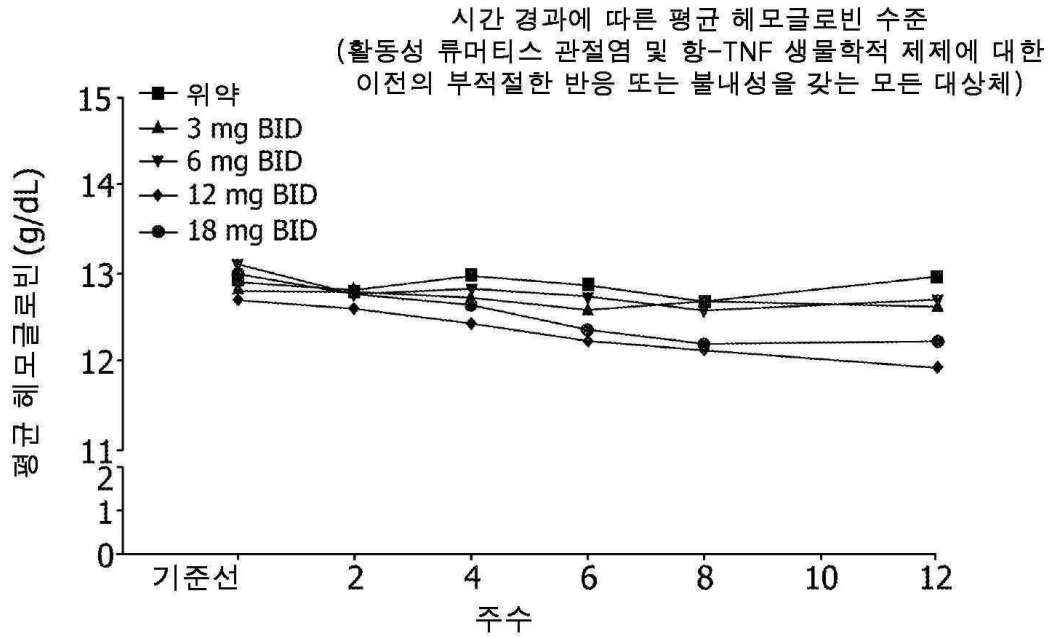
도면37e


활동성 류머티스 관절염 및 항-TNF 생물학적 제제에 대한 이전의 부적절한 반응 또는 불내성을 갖는 대상체 중 12주차에 3.2 이하 또는 2.6 미만의 DAS28(CRP)을 달성한 환자
DAS28(CRP) ≤3.2
DAS28(CRP) <2.6
반응률 (%)
60
50
40
30
20
10
0
25
13
33
24
36
25
**
49
33
42
27
위약
3 mg BID
6 mg BID
12 mg BID
18 mg BID
화합물 1

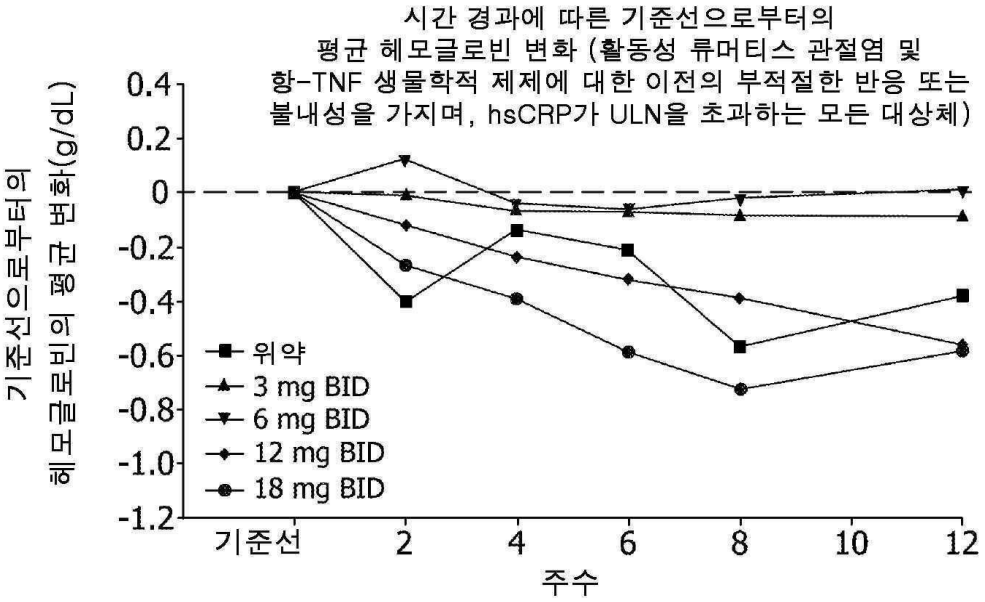
도면37f


활동성 류머티스 관절염 및 항-TNF 생물학적 제제에 대한 이전의 부적절한 반응 또는 불내성을 갖는 대상체 중 12주차에 CDAI LDA 또는 CR을 달성한 환자
CDAI ≤10
CDAI ≤2.8
반응률 (%)
50
40
30
20
10
0
7
25
9
27
11
31
13
40
16
40
위약
3 mg BID
6 mg BID
12 mg BID
18 mg BID
화합물 1

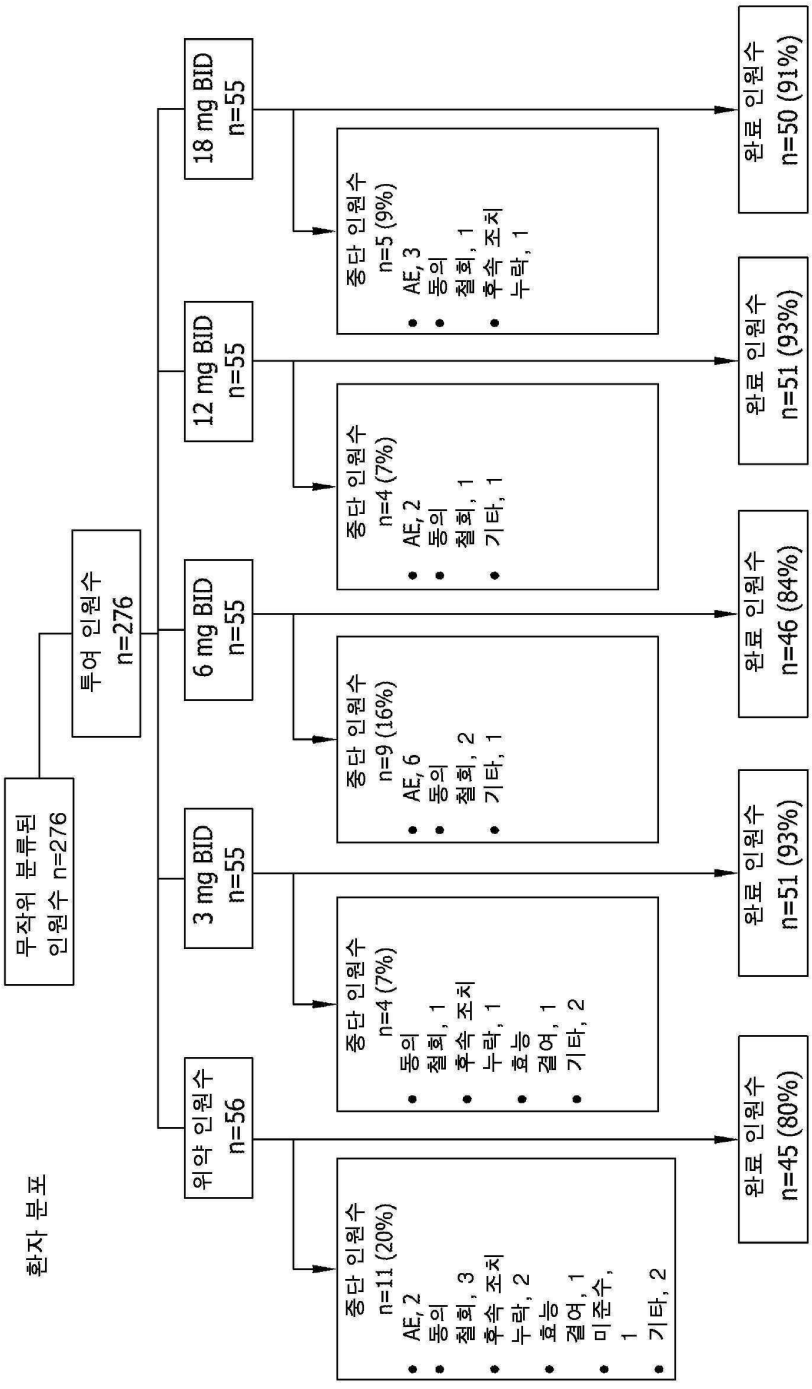
도면38a


시간 경과에 따른 평균 헤모글로빈 수준
(활동성 류머티스 관절염 및 항-TNF 생물학적 제제에 대한
이전의 부적절한 반응 또는 불내성을 갖는 모든 대상체)
위약
3 mg BID
6 mg BID
12 mg BID
18 mg BID
평균 헤모글로빈 (g/dL)
15
14
13
12
11
2
1
0
기준선
2
4
6
8
10
12
주수

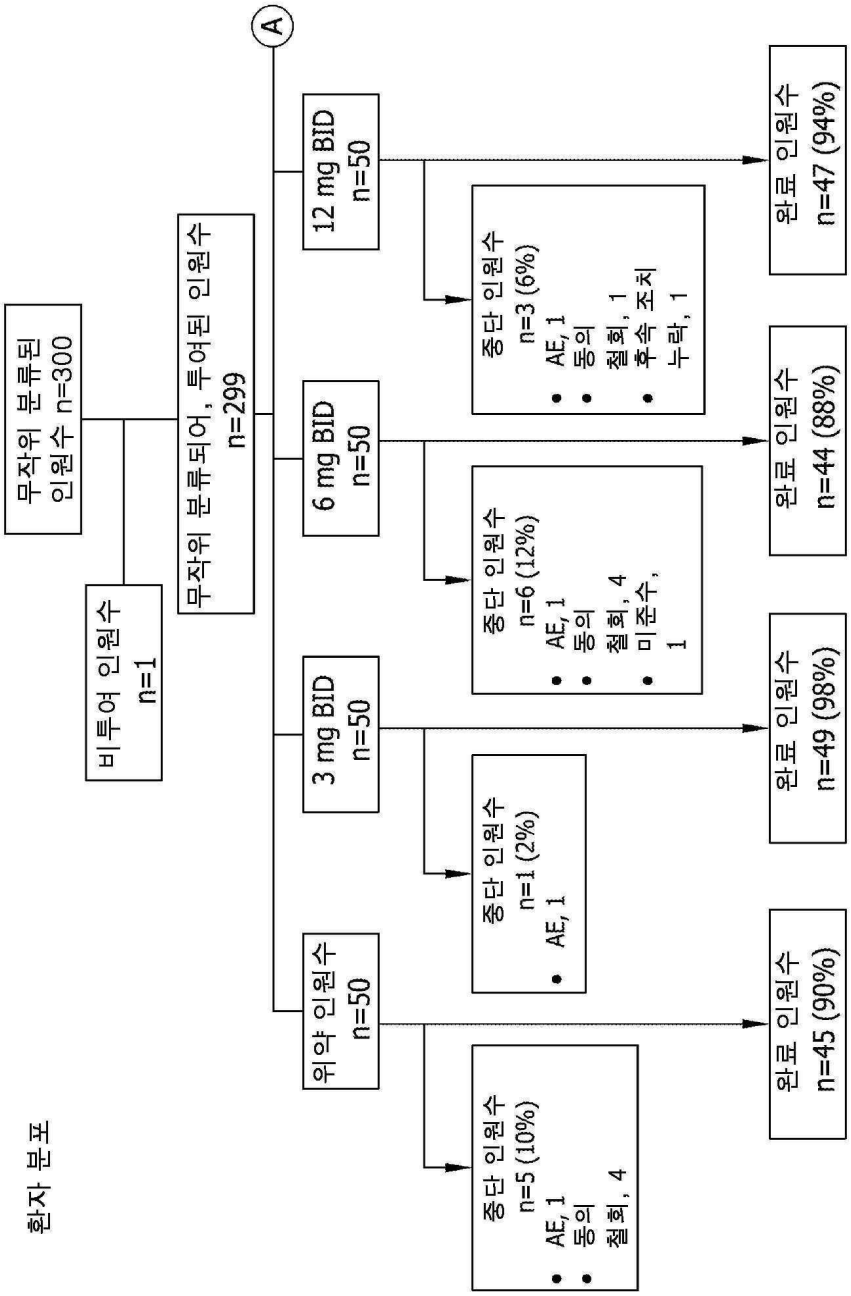
도면38b


시간 경과에 따른 기준선으로부터의
평균 헤모글로빈 변화 (활동성 류머티스 관절염 및
항-TNF 생물학적 제제에 대한 이전의 부적절한 반응 또는
불내성을 가지며, hsCRP가 ULN을 초과하는 모든 대상체)
기준선으로부터의
헤모글로빈의 평균 변화(g/dL)
0.4
0.2
0
-0.2
-0.4
-0.6
-0.8
-1.0
-1.2
위약
3 mg BID
6 mg BID
12 mg BID
18 mg BID
기준선
2
4
6
8
10
12
주수

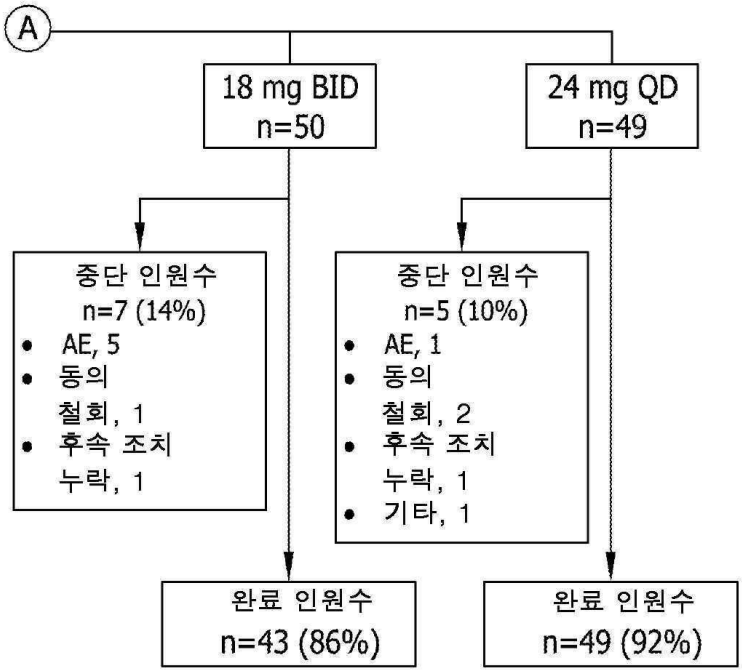
도면39


환자 분포
무작위 분류된 인원수 n=276
투여 인원수 n=276
위약 인원수 n=56
중단 인원수 n=11 (20%)
• AE, 2
• 동의 철회, 3
• 후속 조치 누락, 2
• 효능 결여, 1
• 미준수, 1
• 기타, 2
완료 인원수 n=45 (80%)
3 mg BID n=55
중단 인원수 n=4 (7%)
• 동의 철회, 1
• 후속 조치 누락, 1
• 효능 결여, 1
• 기타, 2
완료 인원수 n=51 (93%)
6 mg BID n=55
중단 인원수 n=9 (16%)
• AE, 6
• 동의 철회, 2
• 기타, 1
완료 인원수 n=46 (84%)
12 mg BID n=55
중단 인원수 n=4 (7%)
• AE, 2
• 동의 철회, 1
• 기타, 1
완료 인원수 n=51 (93%)
18 mg BID n=55
중단 인원수 n=5 (9%)
• AE, 3
• 동의 철회, 1
• 후속 조치 누락, 1
완료 인원수 n=50 (91%)

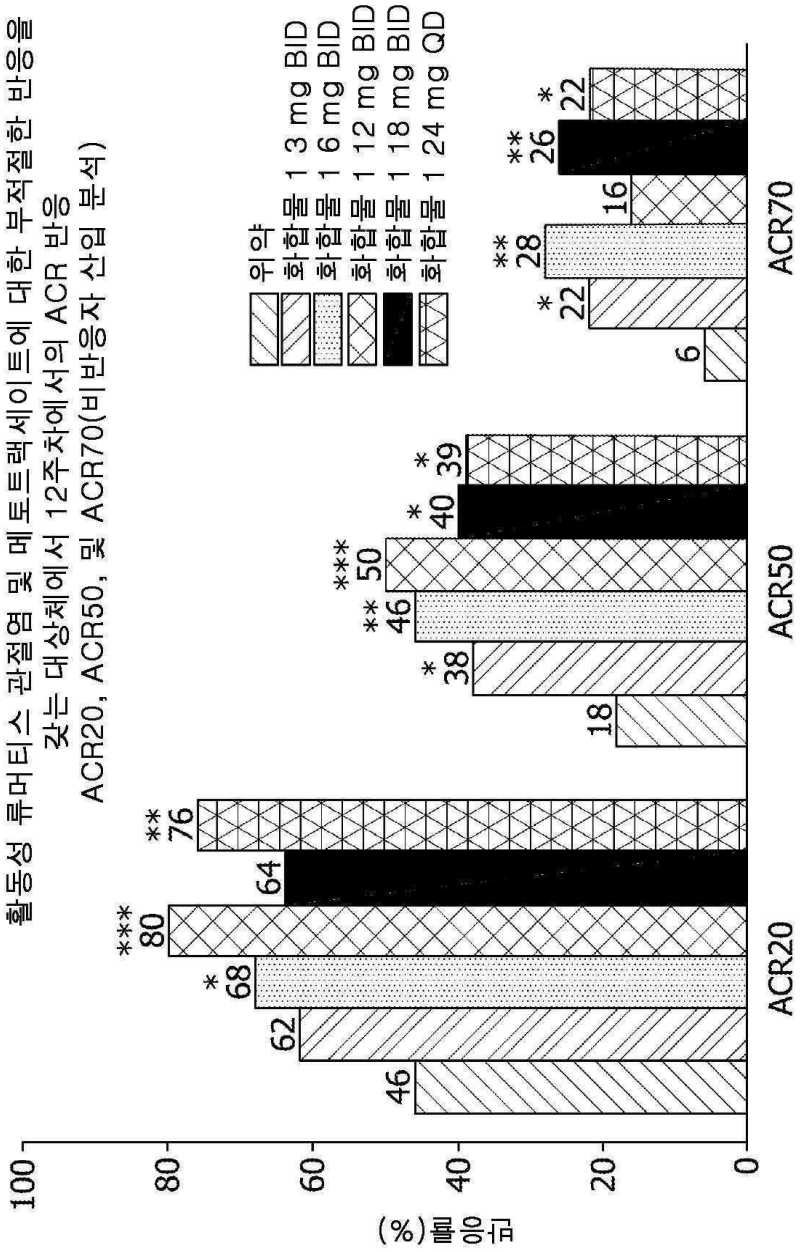
도면40a


환자 분포
무작위 분류된 인원수 n=300
비투여 인원수 n=1
무작위 분류되어, 투여된 인원수 n=299
A
위약 인원수 n=50
중단 인원수 n=5 (10%)
• AE, 1
• 동의 철회, 4
완료 인원수 n=45 (90%)
3 mg BID n=50
중단 인원수 n=1 (2%)
• AE, 1
완료 인원수 n=49 (98%)
6 mg BID n=50
중단 인원수 n=6 (12%)
• AE, 1
• 동의 철회, 4
• 미준수, 1
완료 인원수 n=44 (88%)
12 mg BID n=50
중단 인원수 n=3 (6%)
• AE, 1
• 동의 철회, 1
• 후속 조치 누락, 1
완료 인원수 n=47 (94%)

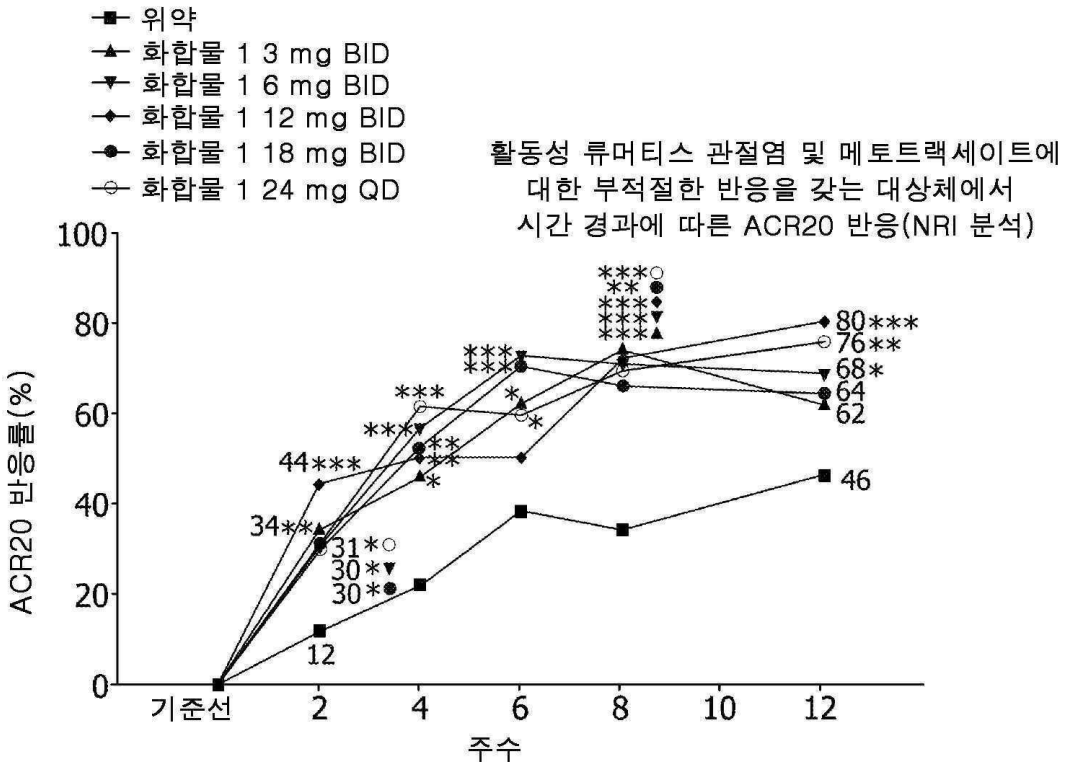
도면40b


A
18 mg BID
n=50
24 mg QD
n=49
중단 인원수
n=7 (14%)
AE, 5
동의 철회, 1
후속 조치 누락, 1
중단 인원수
n=5 (10%)
AE, 1
동의 철회, 2
후속 조치 누락, 1
기타, 1
완료 인원수
n=43 (86%)
완료 인원수
n=49 (92%)

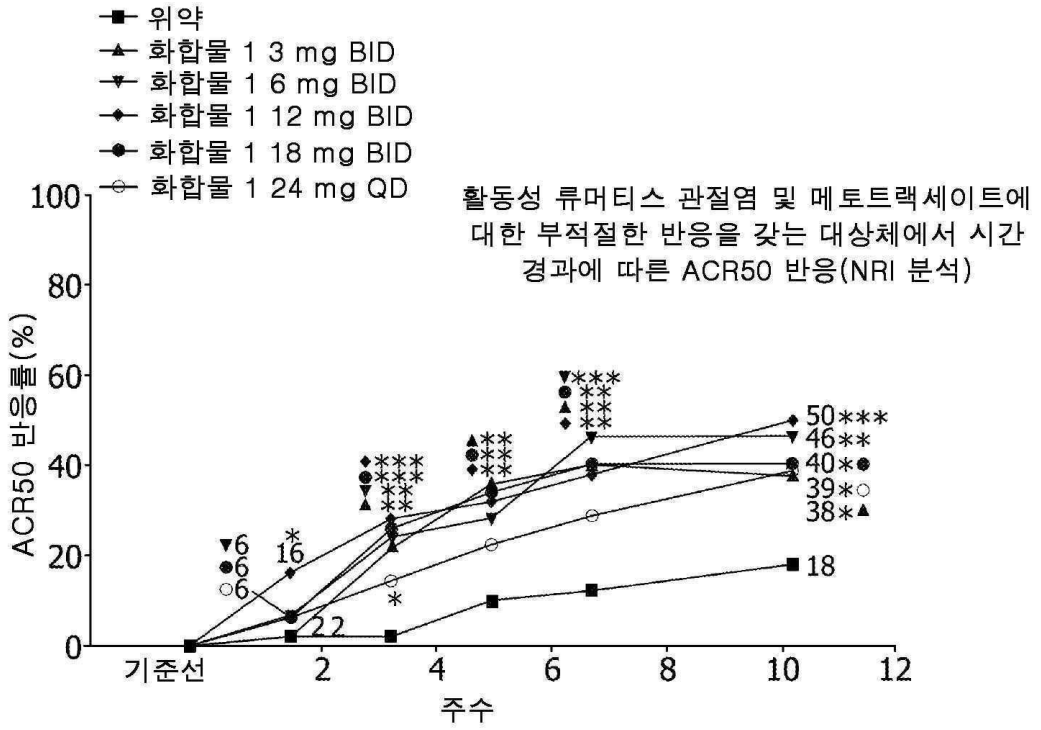
도면41


활동성 류머티스 관절염 및 메토트렉세이트에 대한 부적절한 반응을 갖는 대상체에서 12주차에서의 ACR 반응
ACR20, ACR50, 및 ACR70(비반응자 산입 분석)
위약
화합물 1 3 mg BID
화합물 1 6 mg BID
화합물 1 12 mg BID
화합물 1 18 mg BID
화합물 1 24 mg QD
반응률(%)
100
80
60
40
20
0
46
62
68
80
64
76
18
38
46
50
40
39
6
22
28
16
26
22
ACR20
ACR50
ACR70

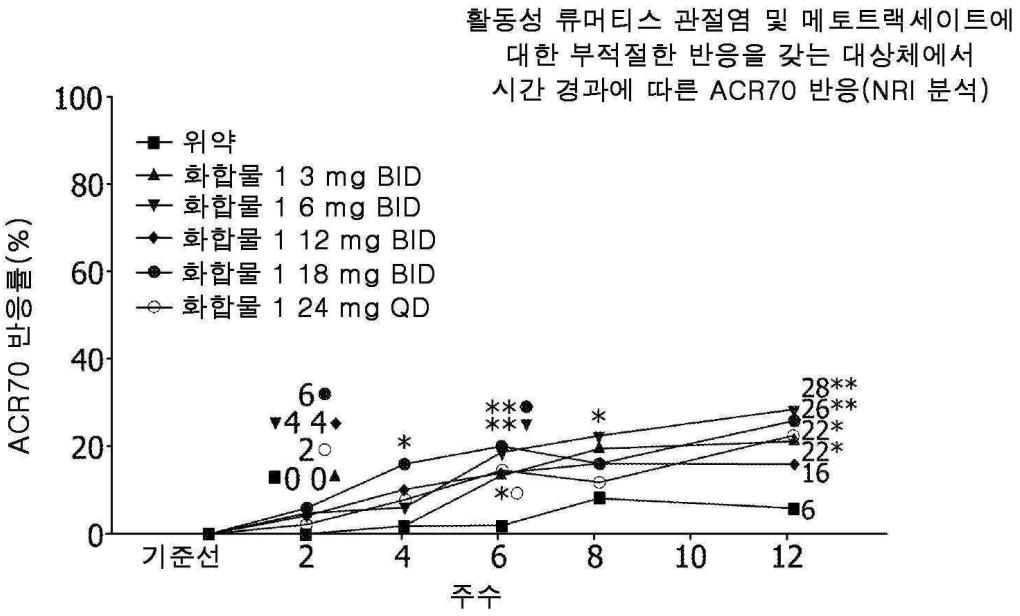
도면42a


위약
화합물 1 3 mg BID
화합물 1 6 mg BID
화합물 1 12 mg BID
화합물 1 18 mg BID
화합물 1 24 mg QD
활동성 류머티스 관절염 및 메토트렉세이트에 대한 부적절한 반응을 갖는 대상체에서 시간 경과에 따른 ACR20 반응(NRI 분석)
ACR20 반응률(%)
주수
기준선
80***
76**
68*
64
62
46
44***
34**
31*
30*
30*
12

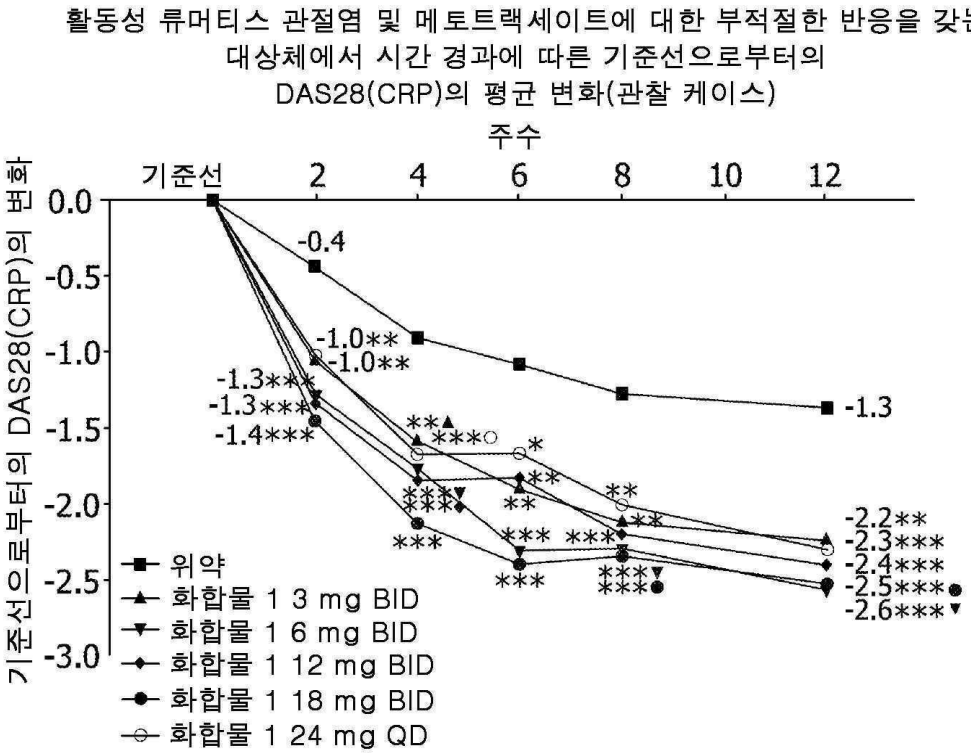
도면42b


위약
화합물 1 3 mg BID
화합물 1 6 mg BID
화합물 1 12 mg BID
화합물 1 18 mg BID
화합물 1 24 mg QD
활동성 류머티스 관절염 및 메토트렉세이트에 대한 부적절한 반응을 갖는 대상체에서 시간 경과에 따른 ACR50 반응(NRI 분석)
ACR50 반응률(%)
주수
기준선
50***
46**
40*
39*
38*
18
16
6
6
6
22

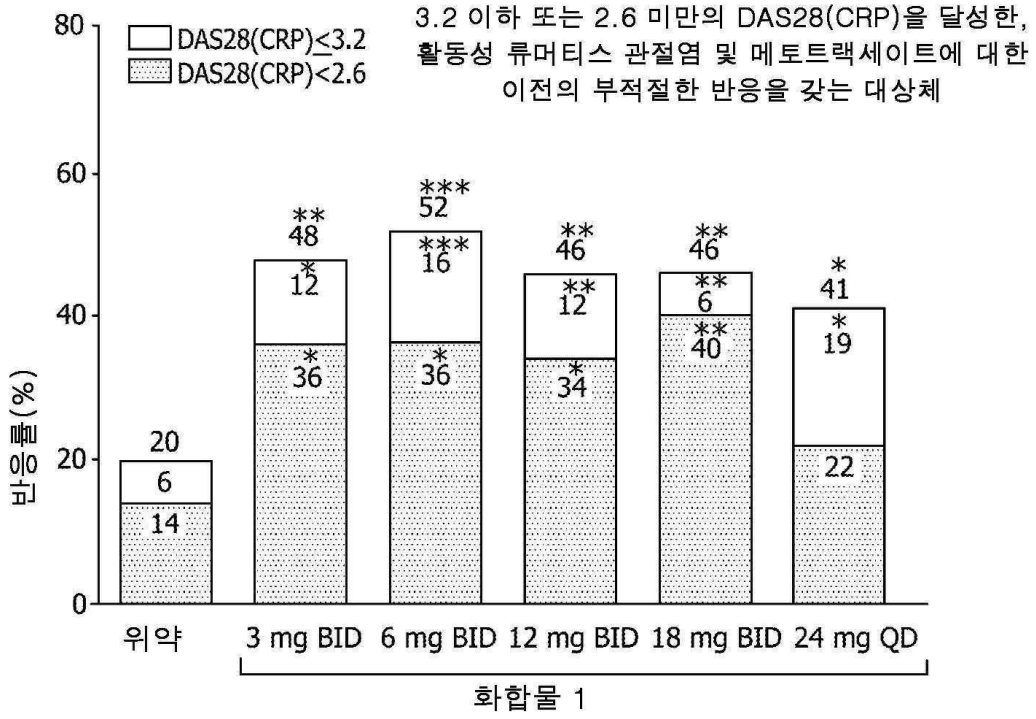
도면42c


활동성 류머티스 관절염 및 메토트렉세이트에
대한 부적절한 반응을 갖는 대상체에서
시간 경과에 따른 ACR70 반응(NRI 분석)
ACR70 반응률(%)
100
80
60
40
20
0
위약
화합물 1 3 mg BID
화합물 1 6 mg BID
화합물 1 12 mg BID
화합물 1 18 mg BID
화합물 1 24 mg QD
기준선
2
4
6
8
10
12
주수
28**
26**
22*
22*
16
6

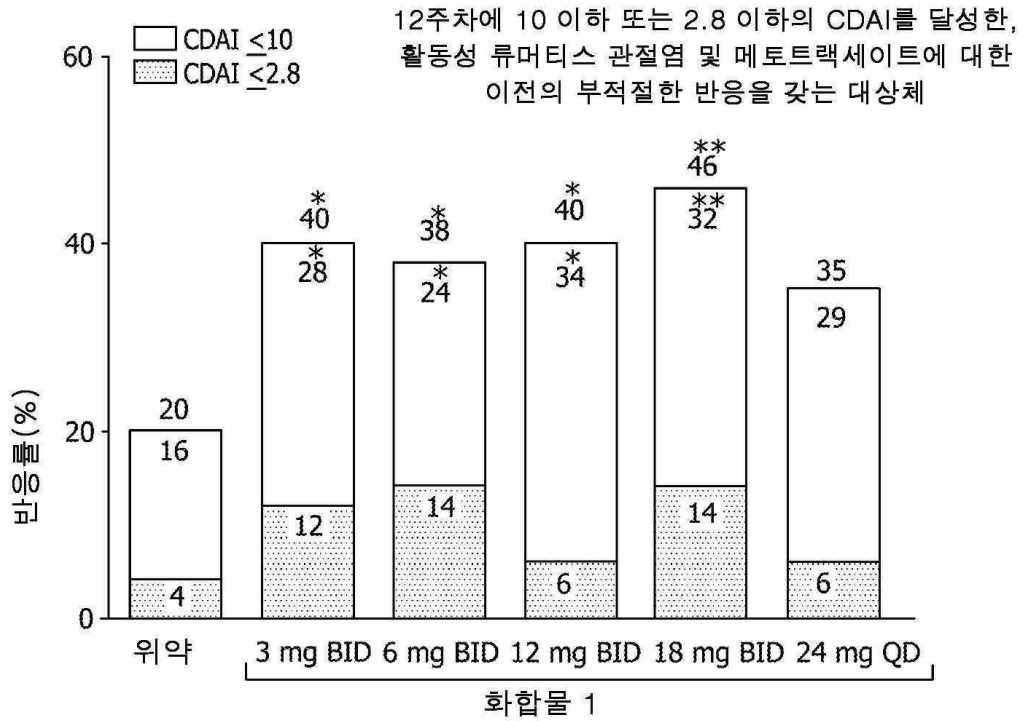
도면42d


활동성 류머티스 관절염 및 메토트렉세이트에 대한 부적절한 반응을 갖는
대상체에서 시간 경과에 따른 기준선으로부터의
DAS28(CRP)의 평균 변화(관찰 케이스)
주수
기준선
2
4
6
8
10
12
기준선으로부터의 DAS28(CRP)의 변화
0.0
-0.5
-1.0
-1.5
-2.0
-2.5
-3.0
-0.4
-1.0**
-1.0**
-1.3***
-1.3***
-1.4***
-1.3
-2.2**
-2.3***
-2.4***
-2.5***
-2.6***
위약
화합물 1 3 mg BID
화합물 1 6 mg BID
화합물 1 12 mg BID
화합물 1 18 mg BID
화합물 1 24 mg QD

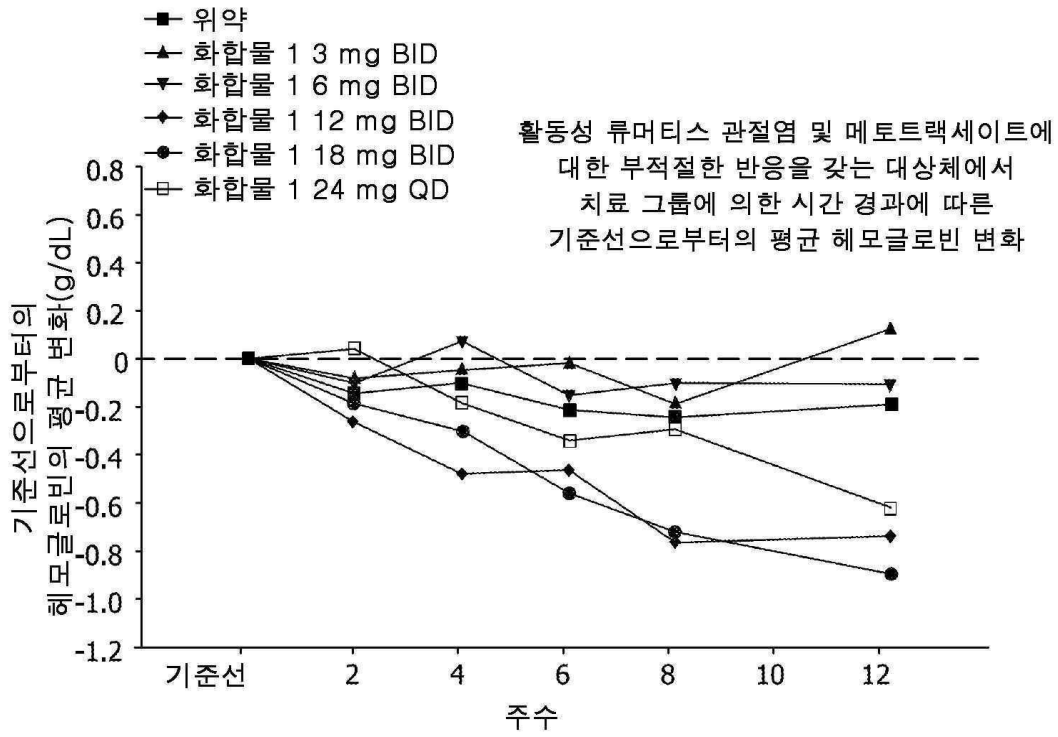
도면43a


3.2 이하 또는 2.6 미만의 DAS28(CRP)을 달성한,
활동성 류머티스 관절염 및 메토트랙세이트에 대한
이전의 부적절한 반응을 갖는 대상체
DAS28(CRP)≤3.2
DAS28(CRP)<2.6
반응률(%)
80
60
40
20
0
20
6
14
48
12
36
52
16
36
46
12
34
46
6
40
41
19
22
위약
3 mg BID
6 mg BID
12 mg BID
18 mg BID
24 mg QD
화합물 1

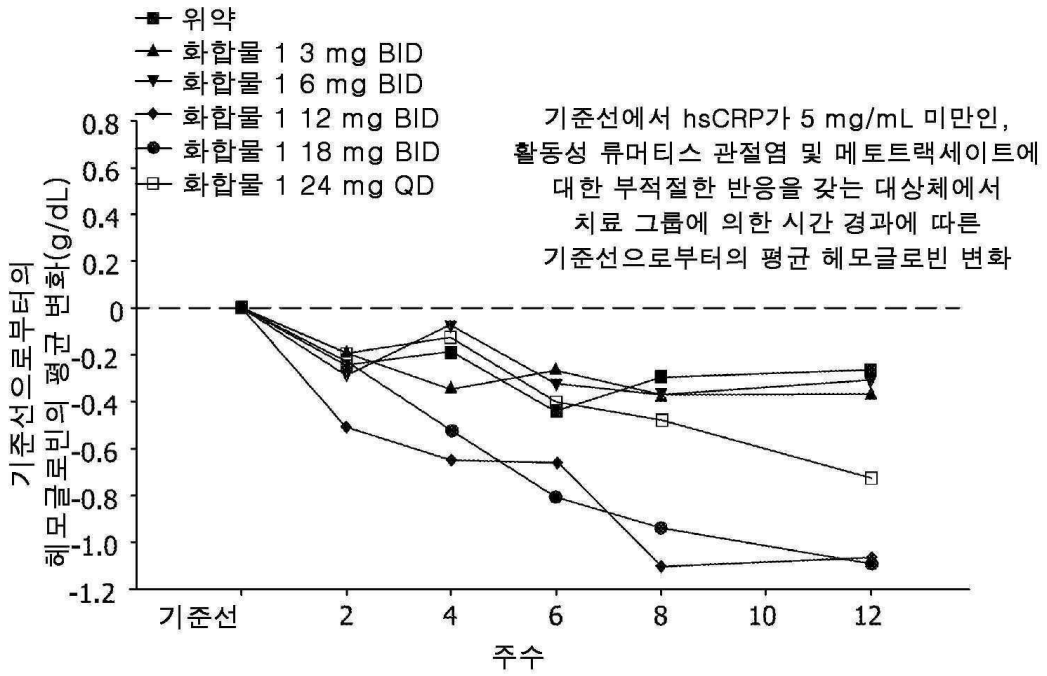
도면43b


12주차에 10 이하 또는 2.8 이하의 CDAI를 달성한,
활동성 류머티스 관절염 및 메토트랙세이트에 대한
이전의 부적절한 반응을 갖는 대상체
CDAI ≤10
CDAI ≤2.8
반응률(%)
60
40
20
0
20
16
4
40
28
12
38
24
14
40
34
6
46
32
14
35
29
6
위약
3 mg BID
6 mg BID
12 mg BID
18 mg BID
24 mg QD
화합물 1

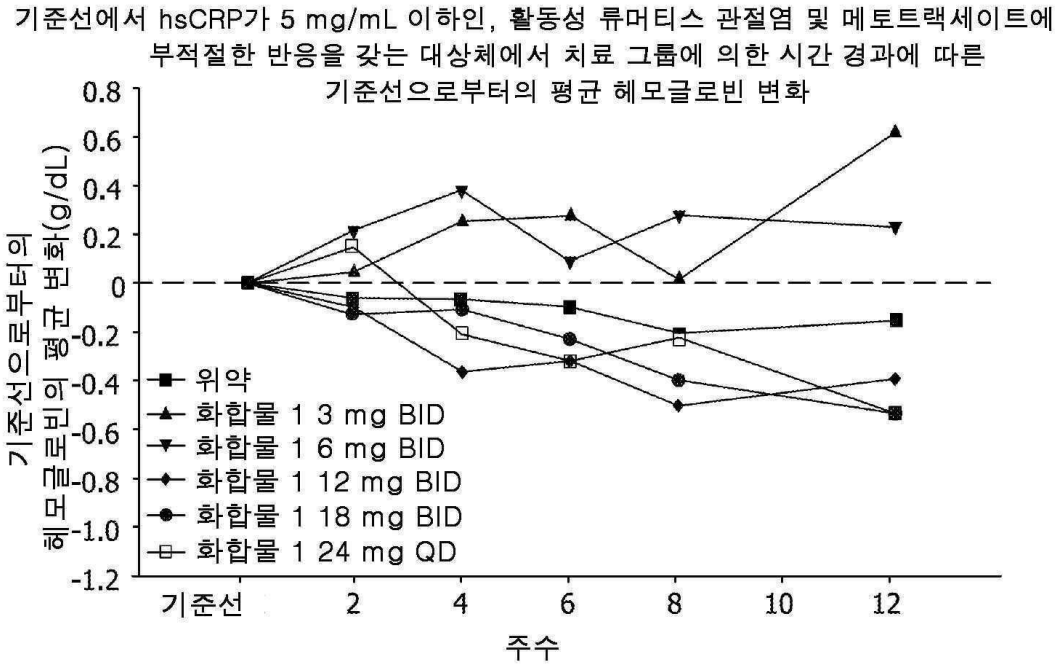
도면44a


위약
화합물 1 3 mg BID
화합물 1 6 mg BID
화합물 1 12 mg BID
화합물 1 18 mg BID
화합물 1 24 mg QD
활동성 류머티스 관절염 및 메토트랙세이트에
대한 부적절한 반응을 갖는 대상체에서
치료 그룹에 의한 시간 경과에 따른
기준선으로부터의 평균 헤모글로빈 변화
기준선으로부터의 헤모글로빈의 평균 변화(g/dL)
0.8
0.6
0.4
0.2
0
-0.2
-0.4
-0.6
-0.8
-1.0
-1.2
기준선
2
4
6
8
10
12
주수

도면44b


위약
화합물 1 3 mg BID
화합물 1 6 mg BID
화합물 1 12 mg BID
화합물 1 18 mg BID
화합물 1 24 mg QD
기준선에서 hsCRP가 5 mg/mL 미만인,
활동성 류머티스 관절염 및 메토트랙세이트에
대한 부적절한 반응을 갖는 대상체에서
치료 그룹에 의한 시간 경과에 따른
기준선으로부터의 평균 헤모글로빈 변화
기준선으로부터의 헤모글로빈의 평균 변화(g/dL)
0.8
0.6
0.4
0.2
0
-0.2
-0.4
-0.6
-0.8
-1.0
-1.2
기준선
2
4
6
8
10
12
주수

도면44c


기준선에서 hsCRP가 5 mg/mL 이하인, 활동성 류머티스 관절염 및 메토트랙세이트에
부적절한 반응을 갖는 대상체에서 치료 그룹에 의한 시간 경과에 따른
기준선으로부터의 평균 헤모글로빈 변화
기준선으로부터의 헤모글로빈의 평균 변화(g/dL)
0.8
0.6
0.4
0.2
0
-0.2
-0.4
-0.6
-0.8
-1.0
-1.2
위약
화합물 1 3 mg BID
화합물 1 6 mg BID
화합물 1 12 mg BID
화합물 1 18 mg BID
화합물 1 24 mg QD
기준선
2
4
6
8
10
12
주수