



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년06월25일  
(11) 등록번호 10-2824401  
(24) 등록일자 2025년06월19일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
G01N 33/68 (2006.01) A61K 31/404 (2006.01)  
A61P 1/00 (2006.01) A61P 1/04 (2006.01)  
A61P 29/00 (2023.01)
- (52) CPC특허분류  
G01N 33/68 (2013.01)  
A61K 31/404 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7019803  
(22) 출원일자(국제) 2019년11월26일  
심사청구일자 2022년11월23일  
(85) 번역문제출일자 2021년06월25일  
(65) 공개번호 10-2021-0098487  
(43) 공개일자 2021년08월10일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/063413  
(87) 국제공개번호 WO 2020/112880  
국제공개일자 2020년06월04일  
(30) 우선권주장  
62/773,936 2018년11월30일 미국(US)  
62/850,464 2019년05월20일 미국(US)  
(56) 선행기술조사문헌  
JP2018531936 A\*  
KR1020170109578 A\*  
Mihaela Dranga et al., Turk J Gastroenterol.,  
2016, Vol. 27, pp 149-155. 1부.\*  
KR1020170005058 A  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자  
아레나 파마슈티칼스, 인크.  
미국 10001-2192 뉴욕 뉴욕 허드슨 불러바드 이스  
트 66  
(72) 발명자  
나이크, 스니할  
미국 92130 캘리포니아주 샌디에이고 시브리즈 팜  
드라이브 12939  
(74) 대리인  
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 11 항

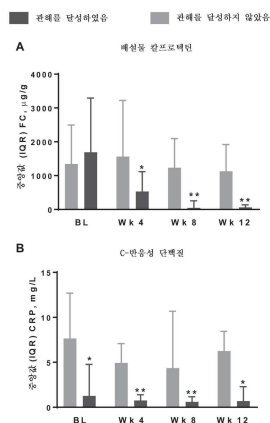
심사관 : 차명훈

(54) 발명의 명칭 SIP1 수용체와 관련된 병태의 치료 방법

(57) 요약

개체가 (R)-2-(7-(4-사이클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라하이드로사이클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산(화합물 1), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물에 의한 치료에 대한 반응자(responder)인지 결정하는 방법이 제공된다.

대표도 - 도7



(52) CPC특허분류

*A61P 1/00* (2018.01)

*A61P 1/04* (2018.01)

*A61P 29/00* (2023.02)

*G01N 2800/52* (2021.08)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

염증성 장질환의 치료가 필요한 개체에서 이를 치료하는 방법에 사용하기 위한, (R)-2-(7-(4-사이클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라하이드로사이클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산(화합물 1) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 포함하는 약학적 조성물로서, 상기 방법은

상기 약학적 조성물을 개체에게 제1 기간 동안 투여하는 단계;

제 1 기간 후 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물에 대한 개체의 반응도 (responsiveness)를 측정하여, 개체가 치료에 대한 반응자인지 결정하는 단계; 및

개체가 제1 기간에 의해 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 또는 95%의 배설물 칼프로텍틴 (fecal calprotectin) 감소를 달성하고 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 또는 95%의 C-반응성 단백질 감소를 달성한다면 상기 약학적 조성물의 투여를 제2 기간 동안 계속하는 단계를 포함하며,

여기서 제1 치료 기간이 4주의 치료이고, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 2 mg의 화합물 1의 양과 동등한 것인 약학적 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 개체가 TNF 길항제, 인테그린 길항제, 및 면역억제제로부터 선택되는 적어도 하나의 제제를 이전에 투여를 받았던 것인 약학적 조성물.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 개체가 베돌리주맙(vedolizumab)을 이전에 투여를 받았던 것인 약학적 조성물.

#### 청구항 4

제2항에 있어서, 개체가 적어도 하나의 제제와 불충분한 반응(inadequate response)을 가졌거나, 적어도 하나의 제제에 대한 반응을 상실하였거나, 적어도 하나의 제제에 불내성적(intolerant)이었던 것인 약학적 조성물.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, 치료가 임상 반응을 유도하고/거나 유지시키고/거나; 점막의 내시경적 외관(endoscopic appearance)을 개선하고/거나; 임상 관해를 유도하고/거나 유지시키는 것을 포함하는 것인 약학적 조성물.

#### 청구항 6

제1항에 있어서, 염증성 장질환이 궤양성 대장염인 약학적 조성물.

#### 청구항 7

제1항에 있어서, 염증성 장질환이 중등도 내지 중증 활성 궤양성 대장염(moderately to severely active ulcerative colitis)인 약학적 조성물.

#### 청구항 8

제1항에 있어서, 상기 투여 전 개체가 적어도 6의 3-구성요소 메이요 클리닉 점수(3-component Mayo Clinic Score)를 갖는 것인 약학적 조성물.

#### 청구항 9

제1항에 있어서, 상기 투여가 개체의 총 메이요 클리닉 점수(Total Mayo Clinic Score)의 개선을 야기하는 것인 약학적 조성물.

**청구항 10**

제1항에 있어서, 상기 투여가 개체의 점막의 내시경적 외관의 개선을 야기하는 것인 약학적 조성물.

**청구항 11**

제1항에 있어서, 상기 투여가 개체에서 임상 관해의 유도를 야기하는 것인 약학적 조성물.

**청구항 12**

삭제

**청구항 13**

삭제

**청구항 14**

삭제

**청구항 15**

삭제

**청구항 16**

삭제

**청구항 17**

삭제

**청구항 18**

삭제

**청구항 19**

삭제

**청구항 20**

삭제

**청구항 21**

삭제

**청구항 22**

삭제

**청구항 23**

삭제

**청구항 24**

삭제

**청구항 25**

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

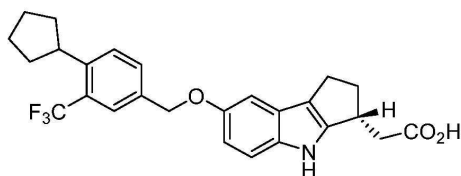
## 발명의 설명

## 기술 분야

[0001] 스펡고신 1-포스페이트 서브타입 1(S1P<sub>1</sub> 또는 SIP1) 수용체-관련 장애의 치료에 유용한 방법이 제공된다.

[0002] 스펡고신-1-포스페이트(S1P) 수용체 1-5는 7개의 막관통 도메인을 갖는 G 단백질-연결 수용체 패밀리를 구성한다. S1P<sub>1</sub> 내지 S1P<sub>5</sub>로 지칭되는 이들 수용체(이전 명칭은 내피 분화 유전자(EDG) 수용체-1, -5, -3, -6 및 -8로 각각 지칭됨; 문헌[Chun *et al.*, Pharmacological Reviews, 54:265 -269, 2002])는 스펡고신의 스펡고신 키나제-촉매화 인산화에 의해 생성되는 스펡고신-1-포스페이트에 의한 결합을 통해 활성화된다. S1P<sub>1</sub>, S1P<sub>4</sub> 및 S1P<sub>5</sub> 수용체는 Gi를 활성화시키지만 Gq는 활성화시키지 않는 반면, S1P<sub>2</sub> 및 S1P<sub>3</sub> 수용체는 Gi와 Gq 둘 다 활성화시킨다. S1P<sub>1</sub> 수용체가 아니라 S1P<sub>3</sub> 수용체는 세포내 칼슘의 증가를 갖는 작용제에 반응한다.

[0003] S1P<sub>1</sub> 수용체-관련 장애의 치료에 유용한 S1P<sub>1</sub> 작용제에 대한 요구가 늘어남에 따라, 화합물 (R)-2-(7-(4-사이클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라하이드로사이클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산(화합물 1, APD334), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물이 중요한 새로운 화합물로 대두되었다.



[0004]

[0005] 그 전체가 참조에 의해 본원에 포함된 PCT 국제 출원, 일련 번호 PCT/US2009/004265호를 참조한다. 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물은 스펡고신 1-포스페이트 서브타입 1(S1P<sub>1</sub>) 수용체-관련 장애의 치료용으로 의도된 조사 약물 후보이다.

[0006] 많은 S1P<sub>1</sub> 작용제들이 부작용을 야기하고, 특히 의사가 환자에게 유지 용량을 천천히 적정할 것을 필요로 하는 심혈관 관련 유해 사건을 야기한다. 적정(titration) 기간은 수주 또는 심지어 1개월이 소요될 수 있다. 적정 요법의 복잡성 및 길이는 유지 용량에 도달하기도 전에 환자가 치료법을 조기에 중단하게 하거나 의사가 다른 치료적 옵션을 선호하게 할 수 있다.

[0007] 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물에 의한 치료가 필요한 개체를 효과적으로 치료하는 필요성, 및 더욱 특히 개체가 이러한 치료에 대한 반응자(responder)일 수 있는지 결정하는 방법이 존재한다. 본 개시내용은 이러한 필요성을 충족시키고, 뿐만 아니라 관련된 이점을 제공한다.

[0008] 본 출원 전체에서 임의의 참조문헌의 인용은 이러한 참조문헌이 본 출원에 대한 선행 기술임을 인정하는 것으로 간주되어서는 안된다.

## 발명의 내용

[0009] 개체가 (R)-2-(7-(4-사이클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라하이드로사이클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산(화합물 1), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물에 의한 치료에 대한 반응자인지 결정하는 방법이 제공되며, 상기 방법은

[0010] 개체에게의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 제1 투여 기간 후, 화합물

1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물에 대한 개체의 반응도(responsiveness)를 측정하는 단계를 포함하고,

- [0011] 개체가 상기 제1 투여 기간 후 역치 효과를 달성하였다면, 상기 개체는 반응자이다.
- [0012] 또한, 체중 관리가 필요한 복수의 개체로부터 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물에 의한 치료를 위한 개체를 선택하는 방법이 제공되며, 상기 방법은
- [0013] 개체에게의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 제1 투여 기간 후, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물에 대한 개체의 반응도를 측정하는 단계; 및
- [0014] 개체가 상기 제1 투여 기간 후 역치 효과를 달성하였다면, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물에 의한 치료를 위한 개체를 선택하는 단계를 포함한다.
- [0015] 또한, 스펅고신 1-포스페이트 서브타입 1(S1P<sub>1</sub>) 수용체-관련 장애의 치료가 필요한 개체에서 이의 치료 방법이 제공되며, 상기 방법은
- [0016] 치료적 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 개체에게 투여하는 단계를 포함하며,
- [0017] 상기 개체는 본원에 기재된 방법에 따른 치료에 대한 반응자인 것으로 이전에 결정되었거나 선택되었다.
- [0018] 또한, 스펅고신 1-포스페이트 서브타입 1(S1P<sub>1</sub>) 수용체-관련 장애의 치료가 필요한 개체에서 이의 치료 방법이 제공되며, 상기 방법은
- [0019] 치료적 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 개체에게 투여하는 단계;
- [0020] 상기 개체가 본원에 기재된 방법에 따른 치료에 대한 반응자이거나 이를 위해 선택되는지의 여부를 결정하는 단계; 및
- [0021] 상기 개체가 반응자로서 식별된다면 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 투여를 계속하는 단계; 또는
- [0022] 상기 개체가 반응자로서 식별되지 않는다면 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 투여를 변형시키는 단계를 포함한다.
- [0023] 또한, 스펅고신 1-포스페이트 서브타입 1(S1P<sub>1</sub>) 수용체-관련 장애의 치료가 필요한 개체에서 이의 치료 방법이 제공되며, 상기 방법은
- [0024] 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 개체에게 제1 기간 동안 투여하는 단계;
- [0025] 개체가 제1 기간에 의해 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 또는 95%의 배설물 칼프로텍틴(fecal calprotectin) 감소를 달성한다면 화합물 1의 투여를 제2 기간 동안 계속하는 단계를 포함한다.
- [0026] 또한, 스펅고신 1-포스페이트 서브타입 1(S1P<sub>1</sub>) 수용체-관련 장애의 치료가 필요한 개체에서 이의 치료 방법이 제공되며, 상기 방법은
- [0027] 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 개체에게 제1 기간 동안 투여하는 단계;
- [0028] 개체가 제1 기간에 의해 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 또는 95%의 C-반응성 단백질을 감소를 달성한다면 화합물 1의 투여를 제2 기간 동안 계속하는 단계를 포함한다.
- [0029] 또한, 스펅고신 1-포스페이트 서브타입 1(S1P<sub>1</sub>) 수용체-관련 장애의 치료가 필요한 개체에서 이의 치료 방법이 제공되며, 상기 방법은
- [0030] 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 개체에게 제1 기간 동안 투여하는 단



계;

- [0031] 개체가 제1 기간에 의해 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 또는 95%의 배설물 칼프로텍틴 감소를 달성하지 않는다면 화합물 1의 투여를 제2 기간 동안 중단하는 단계를 포함한다.
- [0032] 또한, 스펅고신 1-포스페이트 서브타입 1(S1P<sub>1</sub>) 수용체-관련 장애의 치료가 필요한 개체에서 이의 치료 방법이 제공되며, 상기 방법은
- [0033] 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 개체에게 제1 기간 동안 투여하는 단계;
- [0034] 개체가 제1 기간에 의해 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 또는 95%의 C-반응성 단백질 감소를 달성하지 않는다면 화합물 1의 투여를 제2 기간 동안 중단하는 단계를 포함한다.
- [0035] 본원에 개시된 본 발명의 이들 및 다른 양태들은 특허 개시내용이 진행됨에 따라 보다 상세히 제시될 것이다.

### 도면의 간단한 설명

- [0036] **도 1**은 안전성 집단에서의 관찰된 림프구 카운트(observed lymphocyte count)( $10^3/\mu\text{L}$ )를 도시한다.
- 도 2**는 안전성 집단에서의 관찰된 호중구 카운트( $10^3/\mu\text{L}$ )를 도시한다.
- 도 3**은 안전성 집단에서 시점에 의한 기준선으로부터의 변화로서의 심전도(ECG: electrocardiogram) 심박동수(heart rate)(bpm)를 도시한다.
- 도 4**는 에트라시모드(etrasimod)(화합물 1의 L-아르기닌 염), 오자니모드(ozanimod), XELJANZ®(토파시티닙 시트레이트(tofacitinib citrate)), ENTYVIO®(베돌리주맙(vedolizumab)), SIMPONI®(골리무맙(golimumab)), 및 HUMIRA®(아달리무맙(adalimumab))에 대한 내시경 개선(endoscopic improvement)을 갖는 환자의 백분율의 비교를 도시한다.
- 도 5**는 에트라시모드(화합물 1의 L-아르기닌 염), 오자니모드, XELJANZ®(토파시티닙 시트레이트), ENTYVIO®(베돌리주맙), SIMPONI®(골리무맙), 및 HUMIRA®(아달리무맙)에 대한,  $\leq 2$ 점(point)의 총 메이요 점수(total Mayo score)를 갖고  $>1$ 의 서브점수(subscore)를 갖지 않는 환자의 비율로서 정의되는, 임상 관해(clinical remission)에서의 환자의 백분율의 비교를 도시한다.
- 도 6의 A 및 B**는 시간 경과에 따른 (A) 배설물 칼프로텍틴 및 (B) C-반응성 단백질 수준에 미치는 위약, 에트라시모드 1 mg, 및 에트라시모드 2 mg의 효과를 도시한다. 위약 대비 P 값: \*  $P \leq 0.05$ , \*\*  $P \leq 0.001$ . BL, 기준선; CRP, C-반응성 단백질; IQR, 4분위수 범위; Wk, 주(week).
- 도 7의 A 및 B**는 제12주에서 관해를 달성하고 있는 환자 및 달성하고 있지 않는 환자에서 시간 경과에 따른 (A) 배설물 칼프로텍틴 및 (B) C-반응성 단백질 수준에 미치는 에트라시모드 2 mg의 효과를 도시한다. P 값은 관해를 달성한 환자 대 관해를 달성하지 않은 환자를 비교한다: \*  $P \leq 0.005$ , \*\*  $P \leq 0.0001$ . BL, 기준선; CRP, C-반응성 단백질; IQR, 4분위수 범위; Wk, 주.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0037] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 하기 단어 및 어구는 이들이 사용되는 문맥이 달리 나타내는 경우를 제외하고는, 아래에 제시된 바와 같은 의미를 일반적으로 갖는 것으로 의도된다.
- [0038] **화합물 1:** 본원에 사용된 바와 같이, "화합물 1"은 (R)-2-(7-(4-사이클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라하이드로사이클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산을 이의 결정질 형태를 포함하여 의미한다. 비제한적인 예로서, 화합물 1은 국제공개 WO 2010/011316호(그 전체는 본원에 참조에 의해 포함됨)에 기재된 바와 같이 무수, 비-용매화된 결정질 형태로서 제시될 수 있다. 또 다른 비제한적인 예로서, 화합물 1의 L-아르기닌은 국제공개 WO 2010/011316호 및 WO 2011/094008호(이들은 각각 그 전체가 본원에 참조에 의해 포함됨)에 기재된 바와 같이 무수, 비-용매화된 결정질 형태로서 제시될 수 있다. 또 다른 비제한적인 예로서, 화합물 1의 칼슘 염은 국제공개 WO 2010/011316호(그 전체는 본원에 참조에 의해 포함됨)에 기재된 바와 같이 결정질 형태로서 제

시될 수 있다.

- [0039] **투여하는:** 본원에 사용된 바와 같이, "투여하는"은 개체가 화합물을 내재화(internalize)하도록 화합물 또는 다른 치료법, 요법 또는 치료를 제공하는 것을 의미한다.
- [0040] **처방하는:** 본원에 사용된 바와 같이, "처방하는"은 약물 또는 다른 치료법, 요법, 또는 치료의 사용을 지시하거나, 허가하거나, 권장하는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 건강관리 전문 종사자는 개체에게 화합물, 투약 요법 또는 다른 치료의 사용을 구두로 조언하거나, 권장하거나, 허가할 수 있다. 이 경우에, 건강관리 전문 종사자는 화합물, 투약 요법 또는 치료에 대한 처방전을 제공하거나 제공하지 않을 수 있다. 나아가, 건강관리 전문 종사자는 권장되는 화합물 또는 치료를 제공하거나 제공하지 않을 수 있다. 예를 들어, 건강관리 전문 종사자는 개체에게 화합물을 제공하지 않으면서 화합물 입수처에 대해 조언할 수 있다. 일부 구현예에서, 건강관리 전문 종사자는 개체에게 화합물, 투약 요법 또는 치료에 대한 처방전을 제공할 수 있다. 예를 들어, 건강관리 전문 종사자는 개체에게 서면 또는 구두 처방을 제공할 수 있다. 처방전은 종이 상에, 또는 전자 매체, 예컨대, 컴퓨터 파일 상에, 예를 들어, 휴대용 컴퓨터 장치 상에 작성될 수 있다. 예를 들어, 건강관리 전문 종사자는 종이 또는 전자 매체를 화합물, 투약 요법 또는 치료에 대한 처방전으로 변환시킬 수 있다. 게다가, 처방전은 약국 또는 조제실에 전화하거나(구두), 팩스로(서면), 또는 인터넷을 통해 전자적으로 제출될 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물 또는 치료의 샘플이 개체에게 제공될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 화합물의 샘플을 제공하는 것이 화합물에 대한 묵시의 처방이 된다. 전세계의 상이한 건강관리 시스템은 화합물 또는 치료를 처방하고/거나 투여하기 위한 상이한 방법을 사용할 것이며, 이들 방법은 본 개시내용에 포괄된다.
- [0041] 처방전은 예를 들어, 개체의 이름 및/또는 예컨대, 생년월일과 같은 식별 정보를 포함할 수 있다. 게다가, 예를 들어, 예를 들어, 처방전은 의약품, 의약 약효, 용량, 투여 빈도, 투여 경로, 조제 개수 또는 조제량, 리필(refill) 수, 의사 이름, 의사 서명 등을 포함할 수 있다. 나아가, 예를 들어, 처방전은 DEA 번호 또는 주 번호를 포함할 수 있다.
- [0042] 건강관리 전문 종사자는 예를 들어, 스펡고신-1-포스페이트 서브타입 1(S1P<sub>1</sub>) 수용체-관련 장애의 치료를 위한 화합물(약물)을 처방하거나 투여할 수 있는 의사, 간호사, 간호 종사자 또는 다른 관련된 건강관리 전문 종사자를 포함할 수 있다. 게다가, 건강관리 전문 종사자는 개체에게 화합물 또는 약물을 권장하거나, 처방하거나, 투여하거나, 개체가 화합물 또는 약물을 받지 못하도록 할 수 있는 어느 누구든지, 예를 들어, 보험 제공자를 포함할 수 있다.
- [0043] **예방하다, 예방하는, 또는 예방:** 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "예방하다", "예방하는", 또는 "예방", 예컨대, 스펡고신-1-포스페이트 서브타입 1(S1P<sub>1</sub>) 수용체-관련 장애 또는 특정 장애와 관련된 하나 이상의 증상의 발생 또는 발병의 예방은 반드시 장애의 완전한 예방을 의미하는 것은 아니다. 예를 들어, 용어 "예방하다", "예방하는", 또는 "예방"은, 궁극적으로 질환 또는 병태의 적어도 하나의 증상을 보일 수 있지만 아직까지는 그렇지 않은 개체에게 예방학적 또는 예방적 기준으로 치료법을 투여하는 것을 의미한다. 이러한 개체는 질환의 후속 발생과 상관관계가 있는 것으로 알려진 위험 인자에 기초하여 식별될 수 있다. 대안적으로, 예방학적 조치로서 예방 치료법은 위험 인자의 사전 식별 없이 투여될 수 있다. 적어도 하나 이상의 증상의 발병을 지연시키는 것이 또한, 예방 또는 예방법으로서 간주될 수 있다.
- [0044] **치료하다, 치료하는, 또는 치료:** 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료하다", "치료하는", 또는 "치료"는 질환 또는 병태의 적어도 하나의 증상을 이미 나타내고 있거나, 질환 또는 병태의 적어도 하나의 증상을 이전에 나타냈던 개체에게 치료법을 투여하는 것을 의미한다. 예를 들어, "치료하는"은 질환 또는 병태 증상을 완화, 약화 또는 호전시키거나, 추가 증상을 예방하거나, 증상의 근본적인 대사상의 원인을 호전시키거나, 질환 또는 병태를 저해시키거나, 예를 들어, 질환 또는 병태의 진행을 정지시키거나, 질환 또는 병태를 경감시키거나, 질환 또는 병태의 퇴행을 야기하거나, 질환 또는 병태에 의해 야기된 병태를 경감시키거나, 질환 또는 병태의 증상을 중단시키는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어, 장애와 관련하여 용어 "치료하는"은 특정 장애와 관련된 하나 이상의 증상의 중증도 감소를 의미한다. 따라서, 장애를 치료한다는 것이 반드시 장애와 연관된 모든 증상의 중증도를 감소시킨다는 것을 의미하는 것은 아니며, 반드시 장애와 연관된 하나 이상의 증상의 중증도를 완전히 감소시킨다는 것을 의미하는 것도 아니다.
- [0045] **견디다(내성이 있다):** 본원에 사용된 바와 같이, 해당 개체에게 해당 용량의 투여가 허용 불가능한 부작용 또는 허용 불가능한 부작용들의 조합을 초래하지 않는 경우 개체는 화합물의 용량을 "견디다"라고 한다. 당업자는, 내성이 주관적인 척도이고, 하나의 개체에게 내성이 있을 수 있는 것이 상이한 개체에게는 내성이 없을 수도 있

음을 인지할 것이다. 예를 들어, 하나의 개체는 두통을 견딜 수 없는 반면, 제2 개체는 두통을 견딜 수 있으나 구토를 견딜 수 없는 반면, 제3 개체의 경우 두통 단독 또는 구토 단독을 견딜 수 있으나 해당 개체는 심지어 두통과 구토의 중증도가 단독으로 경험한 것보다 적은 경우에도 이들 두통과 구토의 조합을 견딜 수 없다.

[0046] **부작용:** 본원에 사용된 바와 같이, "부작용"은 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물에 의한 치료와 관련된 뜻밖의 의학적 발생이다. 일 구현예에서, 부작용은 백혈구감소증, 변비, 설사, 메스꺼움, 복통, 호중구감소증, 구토, 요통, 및 월경 장애로부터 선택된다. 일 구현예에서, 부작용은 심장 차단, 예를 들어, 제1도 방실 심장 차단이다. 일 구현예에서, 부작용은 급성 심박동수 감소이다. 일 구현예에서, 부작용은 비정상적인 폐기능 시험 결과, 예컨대 80% 미만의 FEV1, FVC이다. 일 구현예에서, 부작용은 비정상적인 간 기능 시험, 예컨대 ALT & AST>2X ULN이다. 일 구현예에서, 부작용은 황반 부종이다.

[0047] **치료를 필요로 하는 및 이를 필요로 하는:** 본원에 사용된 바와 같이, 치료를 지칭할 때 "치료를 필요로 하는" 및 "이를 필요로 하는"은 개체 또는 동물이 필요로 하거나 치료로부터 이익을 얻게 될 간병인(예를 들어, 인간의 경우 의사, 간호사, 간호 종사자 등; 비-인간 포유류를 포함한 동물의 경우 수의사)에 의해 이루어지는 판단을 의미하기 위해 상호 교환적으로 사용된다. 이 판단은 간병인의 전문 지식의 영역에 있는 다양한 인자들에 기초하여 이루어지거나, 본 발명의 화합물에 의해 치료 가능한 질환, 병태 또는 장애의 결과로서 개체나 동물이 병에 걸리거나 병에 걸릴 것이라는 지식을 포함한다. 이에, 본 발명의 화합물은 보호적 또는 예방적 방식으로 사용될 수 있거나; 본 발명의 화합물은 질환, 병태 또는 장애를 경감시키거나, 저해시키거나 호전시키는 데 사용될 수 있다.

[0048] **개체:** 본원에 사용된 바와 같이, "개체"는 포유류, 바람직하게는 마우스, 래트, 다른 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말, 또는 영장류, 가장 바람직하게는 인간을 포함하는 임의의 동물을 의미한다. 일부 구현예에서, 인간 개체는 "환자"로 지칭된다.

[0049] **급성 심박동수 감소:** 본원에 사용된 바와 같이, "급성 심박동수 감소"는 약물 투여 후 수시간, 예를 들어 1시간 내지 3시간 이내에 최대인, 정상 동조율(normal sinus rhythm)으로부터의 심박동수 저하, 예를 들어, 분당 10 이상의 맥박수(bpm), 예컨대 약 5 bpm 미만, 예를 들어, 약 4 bpm 미만 또는 약 3 bpm 미만 또는 2 bpm 미만의 심박동수 저하를 의미하고, 이후 심박동수는 투약-전 값으로 되돌아간다.

[0050] **정상 동조율:** 본원에 사용된 바와 같이, "정상 동조율"은 치료를 받고 있지 않는 경우의 개체의 동조율을 의미한다. 정상 동조율의 평가는 의사의 재량 내에 있다. 정상 동조율은 일반적으로 60 bpm 내지 100 bpm의 범위에서 심박동수를 야기할 것이다.

[0051] **용량:** 본원에 사용된 바와 같이, "용량"은 하나의 특정 시기에서 질환 또는 장애를 치료하거나 예방하기 위해 개체에게 주어지는 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 양을 의미한다.

[0052] **공복 상태의 개체:** 본원에 사용된 바와 같이, "공복 상태의 개체"는 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물의 투여 전 임의의 음식물을 섭취하지 않았으며, 즉, 적어도 6시간 내지 8시간, 예컨대 약 8시간 동안 공복 상태였고, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물의 투여 후 임의의 음식물을 섭취하지 않았으며, 적어도 1시간 동안 공복 상태를 계속 유지한 개체를 의미한다. 소정의 구현예에서, 개체는 공복 기간 동안 소정의 비-음식 성분의 섭취를 삼가할 수 있다. 예를 들어, 소정의 구현예에서, 개체는 공복 기간 동안 임의의 보조제 및/또는 약물을 섭취하지 않는다. 소정의 구현예에서, 개체는 공복 기간 동안 임의의 고칼로리 액체를 섭취하지 않는다. 소정의 구현예에서, 개체는 공복 기간 동안 물 이외의 임의의 액체를 섭취하지 않는다. 소정의 구현예에서, 개체는 소량의 저칼로리 음료, 예컨대 차, 커피 또는 희석된 주스를 섭취할 수 있다.

[0053] **메이요 클리닉 점수(MCS: MAYO CLINIC SCORE):** 본원에 사용된 바와 같이, "메이요 클리닉 점수(Mayo Clinic Score)", "메이요 클리닉 점수(Mayo clinic Score)", "메이요 점수(Mayo score)" 또는 "MCS"는 궤양성 대장염의 질환 활성을 측정하도록 설계된 기기를 의미하고, 4개 이하의 서브점수: 대변 빈도, 직장 출혈, 가요성 직장 S상결장경검사(flexible proctosigmoidoscopy), 및 의사의 종합 평가로 구성되고, 이때 각각의 구성요소의 범위는 0 내지 3(0=정상, 1=경증, 2=중등도, 3=중증)이다. 따라서, 총 점수는 0 내지 12의 범위이고, 이때 더 높은 점수는 더 중증의 질환을 나타낸다. 6-점 메이요 점수는 전자적 환자 일지를 사용하여 매일 수집된 대변 빈도 및 직장 출혈 PRO에 기초하고, 내시경검사에서의 발견 및 의사의 종합 평가를 배제한다. 3-점 메이요 점수는 대변 빈도, 직장 출혈, 및 내시경검사에서의 발견에 기초하고, 0 내지 9의 범위의 총 점수를 가진다. 2-점 메이요 점수는 직장 출혈 및 내시경검사에서의 발견에 기초하고, 0 내지 6의 범위의 총 점수를 가진다. 의사의 종합 평

가는 MCS의 3개의 다른 범주 발견, 복부 불편감에 대한 개체의 매일의 기록 및 복지의 일반적인 의미, 및 다른 관찰, 예컨대 신체적 발견 및 개체의 행동을 인정한다.

- [0054] **경증 내지 중등도 활성 궤양성 대장염:** 본원에 사용된 바와 같이, "경증 내지 중등도 활성 궤양성 대장염"은 4 내지 10의 4-구성요소 MCS를 특징으로 하는 궤양성 대장염을 의미한다.
- [0055] **중등도 내지 중증 활성 궤양성 대장염:** 본원에 사용된 바와 같이, "중등도 내지 중증 활성 궤양성 대장염"은  $\geq 2$ 의 내시경 서브점수 및  $\geq 1$ 의 직장 출혈 점수를 포함한 4 내지 9의 3-구성요소 MCS를 특징으로 하는 궤양성 대장염을 의미한다. 3-구성요소 MCS는 완전 MCS의 4개 구성요소 중 3개(내시경적 발견, 직장 출혈, 및 대변 빈도)를 사용한다.
- [0056] **임상 관해:** 본원에 사용된 바와 같이, 궤양성 대장염에 관하여 "임상 관해"는 하기와 같은 3-구성요소 메이요 클리닉 점수: 0 또는 1의 내시경 점수(가요성 직장S상결장경검사를 사용함),  $\leq 1$ 의 직장 출혈 점수, 및 0 또는 1의 대변 빈도 점수를 의미하고, 이때 기준선 서브점수로부터  $\geq 1$  점의 저하가 존재한다. 일부 구현예에서, 궤양성 대장염에 관하여 "임상 관해"는 하기와 같은 3-구성요소 메이요 클리닉 점수: 0 또는 1의 내시경 점수(가요성 직장S상결장경검사를 사용함), 0의 직장 출혈 점수, 및 0 또는 1의 대변 빈도 점수를 의미하고, 이때 기준선 서브점수로부터  $\geq 1$  점의 저하가 존재한다.
- [0057] **임상 반응:** 본원에 사용된 바와 같이, 궤양성 대장염에 관하여 "임상 반응"은  $\geq 1$ 의 직장 출혈 서브점수에서 동반되는 저하 또는 0 또는 1의 절대 직장 출혈 점수와 함께  $\geq 2$ 점의 3-구성요소 메이요 클리닉 점수의 감소 및 기준선으로부터  $\geq 30\%$ 의 저하를 의미한다.
- [0058] **내시경 개선:** 본원에 사용된 바와 같이, 궤양성 대장염에 관하여 "내시경적 개선"은  $\leq 1$  점의 메이요 내시경적 서브점수(가요성 직장S상결장경검사의 발견을 사용함)를 특징으로 하는 궤양성 대장염을 의미한다.
- [0059] **내시경 관해:** 본원에 사용된 바와 같이, 궤양성 대장염에 관하여 "내시경적 관해"는 = 0의 메이요 클리닉 점수의 가요성 직장S상결장경검사의 서브점수로부터의 발견을 특징으로 하는 궤양성 대장염을 의미한다.
- [0060] **직장 출혈 개선:** 본원에 사용된 바와 같이, 궤양성 대장염에 관하여 "직장 출혈 개선"은 기준선으로부터  $< 0$ 의 변화를 의미한다.
- [0061] **조직학적 치유:** 본원에 사용된 바와 같이, 궤양성 대장염에 관하여 "조직학적 치유"는 게보스 지수(Geboes Index)에서  $< 3.1$ 의 점수를 의미한다.
- [0062] **조직학적 관해:** 본원에 사용된 바와 같이, 궤양성 대장염에 관하여 "조직학적 관해," 또는 "조직학적인 관해"는 게보스 지수에서  $< 2.0$ 의 점수를 의미한다.
- [0063] **점막 치유:** 본원에 사용된 바와 같이, "점막 치유"는 내시경적 개선과 조직학적인 관해 둘 다이다.
- [0064] **대변 빈도 개선:** 본원에 사용된 바와 같이, 궤양성 대장염에 관하여 "대변 빈도 개선"은 기준선으로부터  $< 0$ 의 변화를 의미한다.
- [0065] **5-아미노살리실레이트:** 본원에 사용된 바와 같이, "5-아미노살리실레이트"는 예를 들어, CANASA®(메살라민(mesalamine)), COLAZAL®(발살라자이드 디소듐), ASACOL®(메살라민), DELZICOL®(메살라민), 및 DIPENTUM®(올살라진(olsalazine))을 포함하는 약물 클래스(class)를 의미한다.
- [0066] **면역억제제:** 본원에 사용된 바와 같이, "면역억제제"는 예를 들어, AZASAN®(아자티오프린), IMURAN®(아자티오프린), GENGRAF®(사이클로스포린), NEORAL®(사이클로스포린), 및 SANDIMMUNE®(사이클로스포린)을 포함하는 약물 클래스를 의미한다.
- [0067] **글루코코르티코스테로이드:** 본원에 사용된 바와 같이, "글루코코르티코스테로이드"는 예를 들어, UCERIS®(부데소나이드); DELTASONE®(프레드니손), MEDROL®(메틸프레드니솔론), 및 하이드로코티손을 포함하는 약물 클래스를 의미한다.
- [0068] **TNF  $\alpha$  길항제:** 본원에 사용된 바와 같이, "TNF  $\alpha$  길항제" 또는 "중양 피사 인자- $\alpha$  길항제"는 예를 들어, SIMPONI®(골리무맙(golimumab)), REMICADE®(인플릭시맙(infliximab)), 및 HUMIRA®(아달리무맙(adalimumab))을 포함하는 약물 클래스를 의미한다.
- [0069] **인테그린 수용체 길항제:** 본원에 사용된 바와 같이, "인테그린 수용체 길항제"는 예를 들어, ENTYVIO®(베돌리주맙)을 포함하는 약물 클래스를 의미한다.



- [0070] **약학적 조성물:** 본원에 사용된 바와 같이, "약학적 조성물"은 적어도 하나의 활성 성분, 예컨대, 비제한적으로 화학식 1의 염, 용매화물 및 수화물을 포함하여; 화합물 1을 포함하는 조성물을 의미하며, 이로써 상기 조성물은 포유류(예를 들어, 이에 제한되는 것은 아니나, 인간)에서 명시된, 효과적인 성과에 대해 조사받기 쉽다. 당업자는 활성 성분이 당업자의 필요에 기초하여 요망되는 효과적인 성과를 갖는지의 여부를 결정하기에 적절한 기법을 이해하고 인식할 것이다.
- [0071] **작용제:** 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "작용제"는 G-단백질-연결 수용체, 예컨대, S1P<sub>1</sub> 수용체와 상호작용하여 이를 활성화시키고, 예컨대 이로써 해당 수용체의 생리학적 또는 약리학적 반응 특징을 개시할 수 있는 모이어터를 의미한다. 예를 들어, 작용제는 수용체에 결합 시 세포내 반응을 활성화시키거나 막으로의 GTP 결합을 증강시킨다. 소정의 구현예에서, 본 발명의 작용제는 지속된 S1P<sub>1</sub> 수용체 내재화를 용이하게 할 수 있는 S1P<sub>1</sub> 수용체 작용제이다(예를 들어, 문헌[Matloubian *et al.*, Nature, 427, 355, 2004] 참조).
- [0072] **길항제:** 본원에 사용된 바와 같이, "길항제"는 작용제(예를 들어, 내인성 리간드)와 동일한 부위에서 수용체에 경쟁적으로 결합하지만, 활성 형태의 수용체에 의해 개시되는 세포내 반응을 활성화시키지 않고 이로써 작용제 또는 부분 작용제에 의한 세포내 반응을 저해시킬 수 있는 모이어터를 의미한다. 길항제는 작용제 또는 부분 작용제의 부재 하에서는 기준선 세포내 반응을 약화시키지 않는다.
- [0073] **수화물:** 본원에 사용된 바와 같이, "수화물"은 비-공유 분자간 힘에 의해 결합된 화학량론적 또는 비-화학량론적 양의 물을 추가로 포함하는 본 발명의 화합물 또는 이의 염을 의미한다.
- [0074] **안전성 집단:** 본원에 사용된 바와 같이, "안전성 집단"은 연구 약제를 받은 모든 무작위화된 대상체들을 의미한다.
- [0075] **용매화물:** 본원에 사용된 바와 같이, "용매화물"은 비-공유 분자간 힘에 의해 결합된 화학량론적 또는 비-화학량론적 양의 용매를 추가로 포함하는 본 발명의 화합물 또는 이의 염을 의미한다. 바람직한 용매는 미량으로 인간에게 투여되기에 휘발성, 무독성 및/또는 허용 가능하다.
- [0076] 본 발명에 따른 화합물은 무기산 및 유기산을 포함한 약학적으로 허용 가능한 무독성 산으로부터 제조된 약학적으로 허용 가능한 산 부가염을 포함하는 약학적으로 허용 가능한 염으로서 선택적으로 존재할 수 있다. 대표적인 산은 그 전체가 본원에 참조로서 포함된 문헌[Berge *et al.*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66:1-19 (1977)]에 의해 나열된 약학적으로 허용 가능한 염으로서, 아세트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 캄포설폰산, 시트르산, 에텐설폰산, 디클로로아세트산, 포름산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 히프루산, 하이드로브롬산, 염산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄설폰산, 뮤신산, 질산, 옥살산, 파모산, 판토텐산, 인산, 숙신산, 황산, 타르타르산, 옥살산, *p*-톨루엔설폰산 등이 포함된다.
- [0077] 산 부가염은 화합물 합성의 직접적인 생성물로서 수득될 수 있다. 대안으로, 유리(free) 염기는 용매를 증발시키거나 다르게는 염 및 용매를 분리함으로써 분리되는 적절한 산 및 염을 함유하는 적합한 용매에서 용해될 수 있다. 본 발명의 화합물은 당업자에게 알려진 방법을 사용하여 표준 저분자량 용매로 용매화물을 형성할 수 있다.
- [0078] 어구 "약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 및 수화물" 또는 어구 "약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 수화물"이 화합물 1을 지칭하는데 사용되는 경우, 이는 화합물 1의 약학적으로 허용 가능한 용매화물 및/또는 수화물, 화합물 1의 약학적으로 허용 가능한 염, 뿐만 아니라 화합물 1의 약학적으로 허용 가능한 염의 약학적으로 허용 가능한 용매화물 및/또는 수화물을 포괄하는 것으로 이해된다. 어구 "약학적으로 허용 가능한 용매화물 및 수화물" 또는 어구 "약학적으로 허용 가능한 용매화물 또는 수화물"이 염인 화합물 1을 지칭하는데 사용되는 경우, 이는 약학적으로 허용 가능한 용매화물 및/또는 수화물을 포괄하는 것으로 또한 이해된다.
- [0079] 본원에 기재된 투약 형태는 활성 성분으로서 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하거나 이의 용매화물 또는 수화물로서 포함할 수 있음이 당업자에게 명백할 것이다. 더욱이, 화합물 1의 다양한 수화물들 및 용매화물들 및 이들의 염은 약학적 조성물의 제조에서 중간체로서 사용될 것이다. 본원에 언급된 것들 이외의 적합한 수화물 및 용매화물을 제조하고 식별하기 위한 전형적인 절차는 당업자에게 잘 알려져 있으며; 예를 들어 문헌[K.J. Guillory, "Generation of Polymorphs, Hydrates, Solvates, and Amorphous Solids," in: *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, ed. Harry G. Britain, Vol. 95, Marcel Dekker, Inc., New York, 1999]의 페이지 202-209를 참조한다. 이에, 본 개시내용의 일 양태는 당업계에 알려진 방법, 예컨대 열중량측정 분석(TGA), TGA-질량 분광학, TGA-적외선 분광학, 분말 X-선 회절(XRPD), 칼 피서 적정, 고해상도 X-선 회절 등

에 의해 단리되고 특징화될 수 있는 화합물 1 및/또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 수화물 및 용매화물을 처방하고/하거나 투여하는 방법에 관한 것이다. 통상의 기준으로 용매화물 및 수화물을 식별하기 위한 신속하고 효율적인 서비스를 제공하는 여러 상업적인 실체(entity)가 존재한다. 이들 서비스를 제공하는 회사의 예는 Wilmington PharmaTech(미국 델라웨어주 윌밍턴 소재), Avantium Technologies(네덜란드 암스테르담 소재) 및 Aptuit(미국 코네티컷주 그린위치 소재)를 포함한다.

[0080] 본 개시내용은 본 발명의 화합물, 염, 용매화물 및 수화물에서 발생하는 원자의 모든 동위원소들을 포함한다. 동위원소는 원자 번호는 동일하지만 질량수는 상이한 원자들을 포함한다. 본 발명의 일 양태는 원자 번호는 동일하지만 질량수는 상이한 원자로 대체되는, 본 화합물, 염, 용매화물 및 수화물 내의 하나 이상의 원자의 모든 조합을 포함한다. 하나의 이러한 예는 본 화합물, 염, 용매화물 및 수화물 중 하나에서 발견되는 가장 자연스럽게 풍부한 동위원소, 예컨대  $^1\text{H}$  또는  $^{12}\text{C}$ 를 가장 자연스럽게 풍부한 동위원소가 아닌 상이한 원자, 예컨대  $^2\text{H}$  또는  $^3\text{H}$ ( $^1\text{H}$ 를 대체함), 또는  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  또는  $^{14}\text{C}$ ( $^{12}\text{C}$ 를 대체함)로 대체하는 것이다. 이러한 대체가 발생한 경우, 이는 동위원소적으로 표지되고 있는 것으로서 일반적으로 지칭된다. 본 화합물, 염, 용매화물 및 수화물의 동위원소-표지는 당업자에게 알려진 여러 가지 상이한 합성 방법들 중 임의의 하나를 사용하여 달성될 수 있고, 이들 당업자는 이러한 동위원소-표지를 수행하는 데 필요한 합성 방법 및 입수 가능한 시약을 이해하고 있는 것으로 쉽게 신뢰를 받고 있다. 일반적인 예로서, 그리고 이에 제한되는 것은 아니나, 수소의 동위원소는  $^2\text{H}$ (중수소) 및  $^3\text{H}$ (삼중수소)를 포함한다. 탄소의 동위원소는  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ , 및  $^{14}\text{C}$ 를 포함한다. 질소의 동위원소  $^{13}\text{N}$  및  $^{15}\text{N}$ 을 포함한다. 산소의 동위 원소는  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  및  $^{18}\text{O}$ 를 포함한다. 불소의 동위원소는  $^{18}\text{F}$ 를 포함한다. 황의 동위원소는  $^{35}\text{S}$ 를 포함한다. 염소의 동위원소는  $^{36}\text{Cl}$ 을 포함한다. 브롬의 동위 원소는  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$  및  $^{82}\text{Br}$ 을 포함한다. 요오드의 동위 원소는  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  및  $^{131}\text{I}$ 를 포함한다. 본 발명의 또 다른 양태는 본 화합물, 염, 용매화물 및 수화물 중 하나 이상을 포함하는, 조성물, 예컨대 합성, 예비제형화 등 동안에 제조되는 조성물, 및 약학적 조성물, 예컨대 본원에 기재된 장애 중 하나 이상의 치료를 위해 포유류에서 사용할 의도로 제조되는 조성물을 포함하며, 여기서, 상기 조성물 내 동위원소의 자연 발생적인 분포는 교란된다. 본 발명의 또 다른 양태는 본원에 기재된 바와 같은 화합물, 염, 용매화물 및 수화물을 포함하는 조성물 및 약학적 조성물을 포함하며, 여기서, 상기 염은 가장 자연적으로 풍부한 동위원소 이외의 동위원소로 하나 이상의 위치에서 농화(enrich)된다. 이러한 동위원소 교란 또는 농화를 측정하는 방법, 예컨대, 질량 분광법이 쉽게 이용 가능하고, 방사성-동위원소인 동위원소의 경우는 추가 방법, 예컨대, HPLC 또는 GC와 연계되어 사용되는 무선-검출기가 이용 가능하다.

[0081] 본 발명의 화합물은 "전구약물"로 전환될 수 있다. 용어 "전구약물"은 당업계에 알려진 특정 화학기로 변형되었고 개체에게 투여되는 경우 생물변환을 받아 모(parent) 화합물을 제공하는 화합물을 의미한다. 그러므로, 전구약물은 화합물의 특성을 변경시키거나 제거하기 위해 일시적인 방식으로 사용되는 하나 이상의 특수화된 무독성 보호기를 함유하는 본 발명의 화합물로서 간주될 수 있다. 하나의 일반적인 양태에서, "전구약물" 접근법은 경구 흡수를 용이하게 하기 위해 이용된다. 철저한 논의는 문헌[T. Higuchi and V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series]; 및 문헌[Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]에 제공되어 있으며, 이들 문헌은 둘 다 그 전체가 참조에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0082] 정수가 본원에 개시된 방법에 사용되는 경우, 용어 "약"은 정수 앞에 삽입될 수 있다.

[0083] 본 명세서 전반에 걸쳐, 문맥상 다르게 요구되지 않는 한, 단어 "포함하다", 또는 파생어, 예컨대, "포함한다" 또는 "포함하는"은 언급된 단계 또는 요소 또는 정수, 또는 단계들 또는 요소들 또는 정수들의 군을 포함한다는 것을 암시하지만, 임의의 다른 단계 또는 요소 또는 정수, 또는 요소들 또는 정수들의 군을 배제하지 않는다는 것을 암시하는 것으로 이해될 것이다.

[0084] 본 명세서 전반에 걸쳐, 구체적으로 다르게 언급되지 않는 한 또는 문맥상 다르게 요구되지 않는 한, 단일 단계, 물질의 조성물, 단계들의 군 또는 물질의 조성물들의 군에 대한 지칭은 하나 및 복수(즉, 하나 이상)의 이들 단계들, 물질의 조성물들, 단계들의 군 또는 물질의 조성물들의 군을 포괄하는 것으로 간주되어야 한다.

[0085] 본원에 기재된 각각의 구현에는 구체적으로 다르게 언급되지 않는 한, 각각의 그리고 모든 다른 구현에 준용되는 것으로 한다.

- [0086] 당업자는 본원에 기재된 발명(들)이 구체적으로 기재된 것 이외의 것으로 쉽게 변화 및 변형될 수 있음을 이해할 것이다. 본 발명(들)은 모든 이러한 변화 및 변형들을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 본 발명(들)은 본 명세서에서 개별적으로 또는 집합적으로 지칭되거나 언급된 모든 단계들, 특징들, 조성물들, 및 화합물들, 및 구체적으로 다르게 언급되지 않는 한, 상기 단계들 또는 특징들의 임의의 그리고 모든 조합들, 또는 임의의 2가지 이상을 또한 포함한다.
- [0087] 본 발명(들)은 단지 예시 목적으로 의도된 것인, 본원에 기재된 구체적인 구현예에 의해 범위가 제한되지 않아야 한다. 기능적으로 등가인 생성물, 조성물, 및 방법은 본원에 기재된 바와 같이, 본 발명의 범주 내에 명확하게 포함된다.
- [0088] 명확하게 하기 위해 문맥상 별개의 구현예로 기재된 본 발명(들)의 소정의 특징은 단일 구현예에서 조합되어 또한 제공될 수 있는 것으로 이해된다. 대조적으로, 간략하게 하기 위해 단일 구현예의 문맥에서 기재된 본 발명(들)의 다양한 특징들은 별개로 또는 임의의 적합한 서브조합으로 또한 제공될 수 있다. 예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 처방하고/하거나 투여하는 단계를 나열하는 방법은 2가지 방법으로 분리될 수 있으며; 하나의 방법은 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 처방하는 단계를 나열하고, 다른 방법은 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 투여하는 단계를 나열한다. 게다가, 예를 들어, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 처방하는 단계 나열하는 방법 및 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 투여하는 단계를 나열하는 본 발명의 별개의 방법은 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 처방하고/하거나 투여하는 단계를 나열하는 단일 방법으로 조합될 수 있다.
- [0089] 개체가 (R)-2-(7-(4-사이클로펜틸-3-(트리플루오로메틸)벤질옥시)-1,2,3,4-테트라하이드로사이클로펜타[b]인돌-3-일)아세트산(화합물 1), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물에 의한 치료에 대한 반응자인지 결정하는 방법이 제공되며, 상기 방법은
- [0090] 개체에게 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 제1 투여 기간 후, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물에 대한 개체의 반응도를 측정하는 단계를 포함하고,
- [0091] 개체가 상기 제1 투여 기간 후 역치 효과를 달성하였다면, 상기 개체는 반응자이다.
- [0092] 또한, 체중 관리가 필요한 복수의 개체로부터 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물에 의한 치료를 위한 개체를 선택하는 방법이 제공되며, 상기 방법은
- [0093] 개체에게 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 제1 투여 기간 후, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물에 대한 개체의 반응도를 측정하는 단계; 및
- [0094] 개체가 상기 제1 투여 기간 후 역치 효과를 달성하였다면, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물에 의한 치료를 위한 개체를 선택하는 단계를 포함한다.
- [0095] 또한, 스펅고신 1-포스페이트 서브타입 1(S1P<sub>1</sub>) 수용체-관련 장애의 치료가 필요한 개체에서 이의 치료 방법이 제공되며, 상기 방법은
- [0096] 치료적 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 개체에 투여하는 단계를 포함하며,
- [0097] 상기 개체는 본원에 기재된 방법에 따른 치료에 대한 반응자인 것으로 이전에 결정되었거나 선택되었다.
- [0098] 또한, 스펅고신 1-포스페이트 서브타입 1(S1P<sub>1</sub>) 수용체-관련 장애의 치료가 필요한 개체에서 이의 치료 방법이 제공되며, 상기 방법은
- [0099] 치료적 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 개체에 투여하는 단계;
- [0100] 상기 개체가 본원에 기재된 방법에 따른 치료에 대한 반응자이거나 이를 위해 선택되는지의 여부를 결정하는 단계; 및
- [0101] 상기 개체가 반응자로서 식별된다면 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물의

투여를 계속하는 단계; 또는

- [0102] 상기 개체가 반응자로서 식별되지 않는다면 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 투여를 변형시키는 단계를 포함한다.
- [0103] 일부 구현예에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 투여를 변형시키는 단계는 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 투여의 용량 및/또는 빈도를 감소시키는 것을 포함한다.
- [0104] 일부 구현예에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 투여를 변형시키는 단계는 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 투여의 용량 및/또는 빈도를 증가시키는 것을 포함한다.
- [0105] 일부 구현예에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 투여를 변형시키는 단계는 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물의 처방 또는 투여를 중단하는 것을 포함한다.
- [0106] 또한, 스펅고신 1-포스페이트 서브타입 1(S1P<sub>1</sub>) 수용체-관련 장애의 치료가 필요한 개체에서 이의 치료 방법이 제공되며, 상기 방법은
- [0107] 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 개체에게 제1 기간 동안 투여하는 단계;
- [0108] 개체가 제1 기간에 의해 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 또는 95%의 배설물 칼프로텍틴 감소를 달성한다면 화합물 1의 투여를 제2 기간 동안 계속하는 단계를 포함한다.
- [0109] 또한, 스펅고신 1-포스페이트 서브타입 1(S1P<sub>1</sub>) 수용체-관련 장애의 치료가 필요한 개체에서 이의 치료 방법이 제공되며, 상기 방법은
- [0110] 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 개체에게 제1 기간 동안 투여하는 단계;
- [0111] 개체가 제1 기간에 의해 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 또는 95%의 C-반응성 단백질 감소를 달성한다면 화합물 1의 투여를 제2 기간 동안 계속하는 단계를 포함한다.
- [0112] 또한, 스펅고신 1-포스페이트 서브타입 1(S1P<sub>1</sub>) 수용체-관련 장애의 치료가 필요한 개체에서 이의 치료 방법이 제공되며, 상기 방법은
- [0113] 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 개체에게 제1 기간 동안 투여하는 단계;
- [0114] 개체가 제1 기간에 의해 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 또는 95%의 배설물 칼프로텍틴 감소를 달성하지 않는다면 화합물 1의 투여를 제2 기간 동안 중단하는 단계를 포함한다.
- [0115] 또한, 스펅고신 1-포스페이트 서브타입 1(S1P<sub>1</sub>) 수용체-관련 장애의 치료가 필요한 개체에서 이의 치료 방법이 제공되며, 상기 방법은
- [0116] 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 수화물을 개체에게 제1 기간 동안 투여하는 단계;
- [0117] 개체가 제1 기간에 의해 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 또는 95%의 C-반응성 단백질 감소를 달성하지 않는다면 화합물 1의 투여를 제2 기간 동안 중단하는 단계를 포함한다.
- [0118] 일부 구현예에서, 역치 효과는 배설물 칼프로텍틴의 측정이다.
- [0119] 일부 구현예에서, 반응도는 배설물 칼프로텍틴 수준에 의해 측정된다.



- [0120] 일부 구현예에서, 반응도는 배설물 칼프로텍틴 수준의 감소에 의해 측정된다.
- [0121] 일부 구현예에서, 반응도는 약 1000, 975, 950, 925, 900, 875, 850, 825, 800, 775, 750, 725, 700, 675, 650, 625, 600, 575, 550, 525, 500, 475, 450, 425, 400, 375, 350, 325, 300, 275, 250, 200, 175, 174, 173, 172, 171, 170, 169, 168, 167, 166, 165, 164, 163, 162, 161, 160, 159, 158, 157, 156, 155, 154, 153, 152, 151, 150, 149, 148, 147, 146, 145, 144, 143, 142, 141, 140, 139, 138, 137, 136, 135, 134, 133, 132, 131, 130, 129, 128, 127, 126, 125, 124, 123, 122, 121, 120, 119, 118, 117, 116, 114, 113, 112, 111, 110, 109, 108, 107, 106, 105, 104, 103, 102, 101, 100, 99, 98, 97, 96, 95, 94, 93, 92, 91, 90, 89, 88, 87, 86, 85, 84, 83, 82, 81, 80, 79, 78, 77, 76, 75, 74, 73, 72, 71, 70, 69, 68, 67, 66, 65, 64, 63, 62, 61, 60, 59, 58, 57, 56, 55, 54, 53, 52, 51, 50, 49, 48, 47, 46, 45, 44, 43, 42, 41, 또는 40 ug/g 미만의 배설물 칼프로텍틴 수준에 의해 측정된다.
- [0122] 일부 구현예에서, 개체는 배설물 칼프로텍틴의 측정에 의해 반응자인 것으로 결정된다.
- [0123] 일부 구현예에서, 배설물 칼프로텍틴 수준은 치료 동안 개체에서 감소된다.
- [0124] 일부 구현예에서, 역치 효과는 C-반응성 단백질의 측정이다.
- [0125] 일부 구현예에서, 반응도는 C-반응성 단백질 수준에 의해 측정된다.
- [0126] 일부 구현예에서, 반응도는 C-반응성 단백질 수준의 감소에 의해 측정된다.
- [0127] 일부 구현예에서, 반응도는 약 5, 4.75, 4.5, 4.25, 4, 3.75, 3.5, 3.25, 3, 2.75, 2.5, 2.25, 2, 1.75, 1.5, 또는 1 mg/L 미만의 C-반응성 단백질 수준에 의해 측정된다.
- [0128] 일부 구현예에서, 개체는 C-반응성 단백질의 측정에 의해 반응자인 것으로 결정된다.
- [0129] 일부 구현예에서, C-반응성 단백질 수준은 치료 동안 개체에서 감소된다.
- [0130] 일부 구현예에서, 제1 치료 기간은 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 또는 24주의 치료이다.
- [0131] 일부 구현예에서, 반응은 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 또는 24주의 치료에서 측정된다.
- [0132] 일부 구현예에서, 상기 방법은 활성 감염에 대해 상기 개체를 모니터링하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0133] 일부 구현예에서, 상기 방법은 상기 개체가 활성 감염을 발달시키는 경우 투여를 중단하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0134] 일부 구현예에서, 상기 활성 감염은 중증 활성 감염이다.
- [0135] 일부 구현예에서, 상기 방법은 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물의 투여 동안 부작용을 모니터링하는 단계, 및 선택적으로, 상기 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물의 투여를 방해하거나 종료시키는 단계를 추가로 포함한다.
- [0136] 일부 구현예에서, 치료는 투여 동안 심박동수를 모니터링하는 단계, 투여 동안 폐 기능을 모니터링하는 단계, 또는 투여 동안 간 기능을 모니터링하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0137] 일부 구현예에서, 치료는 투여 동안 심박동수를 모니터링하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0138] 일부 구현예에서, 치료는 투여 동안 폐 기능을 모니터링하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0139] 일부 구현예에서, 치료는 투여 동안 간 기능을 모니터링하는 단계를 추가로 포함한다.
- [0140] 일부 구현예에서, 상기 방법은 스펅고신 1-포스페이트 서브타입 1(S1P<sub>1</sub>) 수용체-관련 장애의 치료로 인한 부작용의 발생률 및 중증도를 감소시킨다.
- [0141] 일부 구현예에서, 부작용은 중증 부작용이다.
- [0142] 일부 구현예에서, 상기 중증 부작용은 백혈구감소증, 변비, 설사, 메스꺼움, 복통, 호중구감소증, 구토, 요통, 및 월경 장애로부터 선택된다.

- [0143] 일부 구현예에서, 상기 방법은 중증 부작용을 초래하지 않는다.
- [0144] 일부 구현예에서, 화합물 1은 심박동수에서 6 bpm 초과와 감소를 야기하지 않으면서 투여된다.
- [0145] 일부 구현예에서, 화합물 1은 다른 SIP 수용체 조절제로 관찰되는 바와 같이 심박동수에 대한 최초-용량(first-dose) 효과 없이 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 다른 SIP 수용체 조절제로 관찰되는 바와 같이 AV 전도에 대한 최초-용량 효과 없이 투여된다.
- [0146] 일부 구현예에서, 개체는 TNF 길항제, 인테그린 길항제, 및 면역억제제로부터 선택되는 적어도 하나의 제제에 이전에 투여를 받았다.
- [0147] 일부 구현예에서, 개체는 베돌리주맙을 이전에 투여받았다.
- [0148] 일부 구현예에서, 개체는 적어도 하나의 제제에 불충분한 반응(inadequate response)을 가졌거나, 제제에 대한 반응을 상실했거나, 제제에 불내성적(intolerant)이었다.
- [0149] 일부 구현예에서, 개체는 경구 5-아미노살리실레이트, 코르티코스테로이드, 면역억제제, TNF  $\alpha$  길항제, 및 인테그린 길항제로부터 선택되는 적어도 하나의 제제에 대한 불충분한 반응, 제제에 대한 반응의 손실, 또는 제제의 불내성(intolerance)을 이전의 3개월에 걸쳐 실증하였었다. 일부 구현예에서, 개체는 경구 5-아미노살리실레이트, 코르티코스테로이드, 면역억제제, TNF  $\alpha$  길항제, 및 인테그린 길항제로부터 선택되는 적어도 하나의 제제에 대한 불충분한 반응, 제제에 대한 반응의 손실, 또는 제제의 불내성을 이전의 6개월에 걸쳐 실증하였었다. 일부 구현예에서, 개체는 경구 5-아미노살리실레이트, 코르티코스테로이드, 면역억제제, TNF  $\alpha$  길항제, 및 인테그린 길항제로부터 선택되는 적어도 하나의 제제에 대한 불충분한 반응, 제제에 대한 반응의 손실, 또는 제제의 불내성을 이전의 9개월에 걸쳐 실증하였었다. 일부 구현예에서, 개체는 경구 5-아미노살리실레이트, 코르티코스테로이드, 면역억제제, TNF  $\alpha$  길항제, 및 인테그린 길항제로부터 선택되는 적어도 하나의 제제에 대한 불충분한 반응, 제제에 대한 반응의 손실, 또는 제제의 불내성을 이전의 1년에 걸쳐 실증하였었다. 일부 구현예에서, 개체는 경구 5-아미노살리실레이트, 코르티코스테로이드, 면역억제제, TNF  $\alpha$  길항제, 및 인테그린 길항제로부터 선택되는 적어도 하나의 제제에 대한 불충분한 반응, 제제에 대한 반응의 손실, 또는 제제의 불내성을 이전의 2년에 걸쳐 실증하였었다. 일부 구현예에서, 개체는 경구 5-아미노살리실레이트, 코르티코스테로이드, 면역억제제, TNF  $\alpha$  길항제, 및 인테그린 길항제로부터 선택되는 적어도 하나의 제제에 대한 불충분한 반응, 제제에 대한 반응의 손실, 또는 제제의 불내성을 이전의 3년에 걸쳐 실증하였었다. 일부 구현예에서, 개체는 경구 5-아미노살리실레이트, 코르티코스테로이드, 면역억제제, TNF  $\alpha$  길항제, 및 인테그린 길항제로부터 선택되는 적어도 하나의 제제에 대한 불충분한 반응, 제제에 대한 반응의 손실, 또는 제제의 불내성을 이전의 4년에 걸쳐 실증하였었다. 일부 구현예에서, 개체는 경구 5-아미노살리실레이트, 코르티코스테로이드, 면역억제제, TNF  $\alpha$  길항제, 및 인테그린 길항제로부터 선택되는 적어도 하나의 제제에 대한 불충분한 반응, 제제에 대한 반응의 손실, 또는 제제의 불내성을 이전의 5년에 걸쳐 실증하였었다.
- [0150] 일부 구현예에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물은 걱정 없이 투여된다.
- [0151] 일부 구현예에서, 개체는 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물을 투여받기 전에 공복이었다.
- [0152] 일부 구현예에서, 치료는 임상 반응을 유도하고/하거나 유지시키며; 점막의 내시경적 외관(endoscopic appearance)을 개선하며; 및/또는 임상 관해를 유도하고/하거나 유지시키는 것을 포함한다.
- [0153] 일부 구현예에서, 투여 전 개체는 적어도 6의 3-구성요소 메이요 클리닉 점수를 갖는다.
- [0154] 일부 구현예에서, 상기 방법은 개체의 3-구성요소 메이요 클리닉 점수의 개선을 초래한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 개체의 2-구성요소 메이요 클리닉 점수의 개선을 초래한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 개체의 총 메이요 클리닉 점수의 개선을 초래한다.
- [0155] 염증성 장질환, 예를 들어, 궤양성 대장염, 예컨대 중등도 내지 중증 활성 궤양성 대장염의 치료 방법의 일부 구현예에서, 상기 치료는 내시경적 개선을 초래하며, 예를 들어, 점막의 내시경적 외관을 개선한다.
- [0156] 염증성 장질환, 예를 들어, 궤양성 대장염, 예컨대 중등도 내지 중증 활성 궤양성 대장염의 치료 방법의 일부 구현예에서, 상기 치료는 임상 관해의 유도를 초래한다. 염증성 장질환, 예를 들어, 궤양성 대장염, 예컨대 중등도 내지 중증 활성 궤양성 대장염의 치료 방법의 일부 구현예에서, 상기 치료는 임상 관해의 유지를 초래한다. 염증성 장질환, 예를 들어, 궤양성 대장염, 예컨대 중등도 내지 중증 활성 궤양성 대장염의 치료 방

법의 일부 구현예에서, 상기 치료는 임상 관해의 유도 및 유지를 초래한다.

- [0157] 염증성 장질환, 예를 들어, 궤양성 대장염, 예컨대 중등도 내지 중증 활성 궤양성 대장염의 치료 방법의 일부 구현예에서, 상기 치료는 임상 반응의 유도를 초래한다. 염증성 장질환, 예를 들어, 궤양성 대장염, 예컨대 중등도 내지 중증 활성 궤양성 대장염의 치료 방법의 일부 구현예에서, 상기 치료는 임상 반응의 유지를 초래한다. 염증성 장질환, 예를 들어, 궤양성 대장염, 예컨대 중등도 내지 중증 활성 궤양성 대장염의 치료 방법의 일부 구현예에서, 상기 치료는 임상 반응의 유도 및 유지를 초래한다.
- [0158] 일부 구현예에서, 치료는 개체에서 림프구 카운트를 적어도 40%만큼 감소시킨다. 일부 구현예에서, 치료는 개체에서 림프구 카운트를 적어도 45%, 50%, 55%, 60%, 또는 65%만큼 감소시킨다.
- [0159] 염증성 장질환, 예를 들어, 궤양성 대장염, 예컨대 중등도 내지 중증 활성 궤양성 대장염의 치료 방법의 일부 구현예에서, 상기 치료는 코르티코스테로이드-부재(free) 관해를 초래한다.
- [0160] 염증성 장질환, 예를 들어, 궤양성 대장염, 예컨대 중등도 내지 중증 활성 궤양성 대장염의 치료 방법의 일부 구현예에서, 상기 치료는 내시경적 관해를 초래한다.
- [0161] 염증성 장질환, 예를 들어, 궤양성 대장염, 예컨대 중등도 내지 중증 활성 궤양성 대장염의 치료 방법의 일부 구현예에서, 상기 치료는 직장 출혈의 개선을 초래한다.
- [0162] 염증성 장질환, 예를 들어, 궤양성 대장염, 예컨대 중등도 내지 중증 활성 궤양성 대장염의 치료 방법의 일부 구현예에서, 상기 치료는 조직학적 개선을 초래한다.
- [0163] 염증성 장질환, 예를 들어, 궤양성 대장염, 예컨대 중등도 내지 중증 활성 궤양성 대장염의 치료 방법의 일부 구현예에서, 상기 치료는 조직학적 치유를 초래한다.
- [0164] 염증성 장질환, 예를 들어, 궤양성 대장염, 예컨대 중등도 내지 중증 활성 궤양성 대장염의 치료 방법의 일부 구현예에서, 상기 치료는 조직학적 관해를 초래한다.
- [0165] 염증성 장질환, 예를 들어, 궤양성 대장염, 예컨대 중등도 내지 중증 활성 궤양성 대장염의 치료 방법의 일부 구현예에서, 상기 치료는 점막 치유를 초래한다.
- [0166] 염증성 장질환, 예를 들어, 궤양성 대장염, 예컨대 중등도 내지 중증 활성 궤양성 대장염의 치료 방법의 일부 구현예에서, 상기 치료는 대변 빈도의 개선을 초래한다.
- [0167] 염증성 장질환, 예를 들어, 궤양성 대장염, 예컨대 중등도 내지 중증 활성 궤양성 대장염의 치료 방법의 일부 구현예에서, 상기 치료는 배설물 칼프로텍틴의 수준을 모니터링하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 칼프로텍틴은 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물을 투여받는 환자에서 임상 및/또는 내시경 성과에 대한 대리 마커(surrogate marker)이다. 일부 구현예에서, 칼프로텍틴 수준의 저하는, 환자가 치료에 반응하고 있음을 나타낸다.
- [0168] 염증성 장질환, 예를 들어, 궤양성 대장염, 예컨대 중등도 내지 중증 활성 궤양성 대장염의 치료 방법의 일부 구현예에서, 상기 치료는 c-반응성 단백질(CRP)의 수준을 모니터링하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, CRP는 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물을 투여받는 환자에서 임상 및/또는 내시경 성과에 대한 대리 마커이다. 일부 구현예에서, CRP 수준의 저하는, 환자가 치료에 반응하고 있음을 나타낸다.
- [0169] 일부 구현예에서, 치료는 궤양성 대장염의 징후 및/또는 증상을 감소시키고 있다. 일부 구현예에서, 치료는 궤양성 대장염의 징후를 감소시키고 있다. 일부 구현예에서, 치료는 궤양성 대장염의 증상을 감소시키고 있다. 일부 구현예에서, 치료는 크론병의 징후 및/또는 증상을 감소시키고 있다. 일부 구현예에서, 치료는 크론병의 증상을 감소시키고 있다. 일부 구현예에서, 치료는 크론병의 증상을 감소시키고 있다.
- [0170] 일부 구현예에서, 치료는 임상 관해를 유도하고/하거나 유지시키고 있다. 일부 구현예에서, 치료는 임상 관해를 유도하고 유지시키고 있다. 일부 구현예에서, 치료는 임상 관해 및/또는 임상 반응을 유도하고/하거나 유지시키고 있다. 일부 구현예에서, 치료는 임상 관해 및 임상 반응을 유도하고 유지시키고 있다. 일부 구현예에서, 치료는 임상 관해 및/또는 임상 반응을 유도하고 있다. 일부 구현예에서, 치료는 임상 관해 및/또는 임상 반응을 유도하고 있다. 일부 구현예에서, 치료는 임상 관해 및 임상 반응을 유지시키고 있다. 일부 구현예에서, 치료는 임상 관해 및/또는 점막 치유를 유도하고/하거나 유지시키고 있다. 일부 구현예에서, 치료는 임상 관해 및 점막 치유를 유도하고 유지시키고 있다. 일부

구현예에서, 치료는 점막 치유를 유도하고 유지시키고 있다. 일부 구현예에서, 치료는 임상 관해를 유도하고 유지시키고 있다. 일부 구현예에서, 치료는 임상 관해를 유도하고 있다. 일부 구현예에서, 치료는 점막 치유를 유도하고 있다. 일부 구현예에서, 치료는 임상 관해를 유지시키고 있다. 일부 구현예에서, 치료는 점막 치유를 유지시키고 있다. 일부 구현예에서, 치료는 유도 반응자에서 임상 관해를 달성하고/하거나 지속시키고 있다. 일부 구현예에서, 치료는 유도 반응자에서 임상 관해를 달성하고 지속시키고 있다. 일부 구현예에서, 치료는 유도 반응자에서 임상 관해를 달성하고 있다. 일부 구현예에서, 치료는 유도 반응자에서 임상 관해를 지속시키고 있다. 일부 구현예에서, 치료는 임상 반응을 유도하고/하거나 유지시키고 있다. 일부 구현예에서, 치료는 임상 반응을 유도하고 유지시키고 있다. 일부 구현예에서, 치료는 임상 반응을 유도하고 있다. 일부 구현예에서, 치료는 임상 반응을 유지시키고 있다. 일부 구현예에서, 치료는 내시경적 개선을 유도하고 있다. 일부 구현예에서, 치료는 내시경적 개선을 유지시키고 있다. 일부 구현예에서, 치료는 내시경적 개선을 달성하고 있다. 일부 구현예에서, 치료는 내시경적 관해를 개선하고 있다. 일부 구현예에서, 치료는 내시경적 관해를 유지시키고 있다. 일부 구현예에서, 치료는 조직학적 치유를 유도하고 있다. 일부 구현예에서, 치료는 조직학적 치유를 유지시키고 있다. 일부 구현예에서, 치료는 대변 빈도를 개선하고 있다. 일부 구현예에서, 치료는 대변 빈도의 개선을 유지시키고 있다. 일부 구현예에서, 치료는 점막의 내시경적 외관을 개선하고 있다. 일부 구현예에서, 치료는 점막의 내시경적 개선을 유지시키고 있다. 일부 구현예에서, 치료는 유도 동안 점막의 내시경적 외관을 개선하고 있다. 일부 구현예에서, 치료는 코르티코스테로이드 사용에 대한 필요성을 배제한다. 일부 구현예에서, 치료는 감소된 코르티코스테로이드 사용을 가능하게 한다. 일부 구현예에서, 치료는 더 낮은 용량의 코르티코스테로이드 사용을 가능하게 한다. 일부 구현예에서, 치료는 코르티코스테로이드-부재 관해를 달성하고 있다. 일부 구현예에서, 치료는 코르티코스테로이드-부재 관해를 지속시키고 있다. 일부 구현예에서, 치료는 직장 출혈을 개선하고 있다. 일부 구현예에서, 치료는 직장 출혈의 개선을 유지시키고 있다. 일부 구현예에서, 치료는 내시경적 서브점수를 개선하고 있다. 일부 구현예에서, 치료는 내시경적 서브점수의 개선을 유지시키고 있다.

[0171] 일부 구현예에서, 궤양성 대장염은 2-구성요소 메이요 클리닉 점수를 사용하여 진단되어 왔다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 궤양성 대장염은 직장 출혈 및 내시경적 발견에 대해 0 내지 9의 범위의 점수를 사용하여 진단되어 왔다. 일부 구현예에서, 궤양성 대장염은 3-구성요소 메이요 클리닉 점수를 사용하여 진단되어 왔다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 궤양성 대장염은 대변 빈도, 직장 출혈 및 내시경적 발견에 대해 0 내지 9의 범위의 점수를 사용하여 진단되어 왔다. 일부 구현예에서, 궤양성 대장염은 총 메이요 점수를 사용하여 진단되어 왔다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 궤양성 대장염은 대변 빈도, 직장 출혈, 내시경적 발견, 및 의사의 종합 평가(Physicians Global Assessment)에 대해 0 내지 12의 범위의 점수를 사용하여 진단되어 왔다.

[0172] 일부 구현예에서, 궤양성 대장염의 개선은 2-구성요소 메이요 클리닉 점수를 사용하여 측정된다. 일부 구현예에서, 궤양성 대장염의 개선은 3-구성요소 메이요 클리닉 점수를 사용하여 측정된다. 일부 구현예에서, 궤양성 대장염의 개선은 총 메이요 점수를 사용하여 측정된다. 일부 구현예에서, 궤양성 대장염의 개선은 임상 관해에 의해 측정된다. 일부 구현예에서, 궤양성 대장염의 개선은 림프구 감소에 의해 측정된다. 일부 구현예에서, 궤양성 대장염의 개선은 내시경 개선에 의해 측정된다. 일부 구현예에서, 궤양성 대장염의 개선은 6-점 메이요 점수에 의해 측정된다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 궤양성 대장염의 개선은 대변 빈도 및 직장 출혈에 의해 측정된다. 일부 구현예에서, 궤양성 대장염의 개선은 통계학적으로 유의하다.

[0173] 일부 구현예에서, 화합물 1은 활성, 중증 감염을 가진 개체에서는 권장되지 않는다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 활성 감염을 가진 개체에서는 권장되지 않는다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 중증 감염을 가진 개체에서는 권장되지 않는다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 감염이 제어될 때까지 활성, 중증 감염을 가진 개체에서는 권장되지 않는다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 감염이 제어될 때까지 활성 감염을 가진 개체에서는 권장되지 않는다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 감염이 제어될 때까지 중증 감염을 가진 개체에서는 권장되지 않는다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 투여는 활성 감염 동안 시작되지 않는다. 일부 구현예에서, 개체는 감염에 대해 모니터링된다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 투여는 개체가 감염을 발달시키는 경우 중단된다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 투여는 감염이 중증으로 되는 경우 중단된다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 투여는 개체가 감염을 발달시키는 경우 중지된다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 감염을 가진 개체에게 투여되지 않는다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 활성 감염 동안 투여되지 않는다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 투여는 활성 감염 동안 시작되지 않으며; 개체는 감염이 투여 동안 발달하는 경우 모니터링되고; 투여는 감염이 중증으로 되는 경우 중단된다. 일부 구현예에서, 감염은 경증이다. 일부 구현예에서, 감염은 중등도이다. 일부 구현예에서, 감염은 중증이다. 일부 구현예에서, 감염은 심각하다. 일부 구현예에서, 감염은 중증 부작용이다. 일부 구현예에서, 감염은 호흡기 감염이다.



- [0174] 일부 구현예에서, 화합물 1은 중증 부작용을 야기하지 않으면서 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 심박동수와 관련된 중증 부작용을 야기하지 않으면서 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 심박동수 변화와 관련된 중증 부작용을 야기하지 않으면서 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 상승된 심박동수와 관련된 중증 부작용을 야기하지 않으면서 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 서맥과 관련된 중증 부작용을 야기하지 않으면서 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 AV 차단과 관련된 중증 부작용을 야기하지 않으면서 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 AV 전도와 관련된 중증 부작용을 야기하지 않으면서 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 서맥을 야기하지 않으면서 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 AV 차단을 야기하지 않으면서 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 치료 첫날에 심박동수의 온건한 것을 초과한 저하(예를 들어, >10 bpm)를 야기하지 않으면서 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 다른 S1P 수용체 조절제로 관찰되는 최초-용량 효과 없이 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 다른 S1P 수용체 조절제로 관찰되는 최초-용량 심혈관 효과 없이 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 심박동수에서 증상적 변화(symptomatic change) 없이 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 심장 리듬(heart rhythm)에서 증상적 변화 없이 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 다른 S1P 수용체 조절제로 관찰되는 최초-용량 효과를 피하기 위해 적정을 필요로 하지 않으면서 투여된다.
- [0175] 일부 구현예에서, 화합물 1은 간 기능 검사(LFT)를 증가시키지 않으면서 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 상승된 LFT를 야기하지 않으면서 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 ALT를 증가시키지 않으면서 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 AST를 증가시키지 않으면서 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 ALT >3X ULN을 증가시키지 않으면서 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 ALT >2.5X ULN을 증가시키지 않으면서 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 ALT >2X ULN을 증가시키지 않으면서 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 ALT >1.5X ULN을 증가시키지 않으면서 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 AST >3X ULN을 증가시키지 않으면서 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 AST >2.5X ULN을 증가시키지 않으면서 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 AST >2X ULN을 증가시키지 않으면서 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 AST >1.5X ULN을 증가시키지 않으면서 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 빌리루빈을 증가시키지 않으면서 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 빌리루빈 >3X ULN을 증가시키지 않으면서 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 빌리루빈 >2.5X ULN을 증가시키지 않으면서 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 빌리루빈 >2X ULN을 증가시키지 않으면서 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 빌리루빈 >1.5X ULN을 증가시키지 않으면서 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 감마-글루타밀 트랜스퍼라제(GGT)를 증가시키지 않으면서 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 GGT >3X ULN을 증가시키지 않으면서 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 GGT >2.5X ULN을 증가시키지 않으면서 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 GGT >2X ULN을 증가시키지 않으면서 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 GGT >1.5X ULN을 증가시키지 않으면서 투여된다.
- [0176] 일부 구현예에서, 화합물 1은 폐 기능 검사에서 비정상을 야기하지 않으면서 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 황반 부종을 야기하지 않으면서 투여된다.
- [0177] 일부 구현예에서, 개체는 염증성 장 질환의 치료를 위한 또 다른 제제와 불충분한 반응을 가졌었거나, 제제에 대한 반응을 상실하였거나, 제제에 대해 불내성이었거나, 제제에 대한 의존도를 실증하였었다. 일부 구현예에서, 개체는 염증성 장 질환의 치료를 위한 다른 제제와 불충분한 반응을 가졌었다. 일부 구현예에서, 개체는 염증성 장 질환의 치료를 위한 또 다른 제제에 대한 반응을 상실하였었다. 일부 구현예에서, 개체는 염증성 장 질환의 치료를 위한 또 다른 제제에 대해 불내성이었었다. 일부 구현예에서, 개체는 연속적인 스테로이드 치료법을 필요로 한다. 일부 구현예에서, 다른 제제는 종양 괴사 종양 괴사 인자(TNF) 길항제, 코르티코스테로이드, 인테그린 길항제, 및 면역억제제, 및 아미노살리실레이트로부터 선택되는 적어도 하나의 제제이다.
- [0178] 일부 구현예에서, 개체는 종래의 치료법과 불충분한 반응을 가졌었거나, 치료법에 대한 반응을 상실하였거나, 치료법에 대해 불내성이었었다. 일부 구현예에서, 개체는 종래의 치료법과 불충분한 반응을 가졌었다. 일부 구현예에서, 개체는 종래의 치료법에 대한 반응을 상실하였었다. 일부 구현예에서, 개체는 종래의 치료법에 대해 불내성이었었다. 일부 구현예에서, 종래의 치료법은 종양 괴사 종양 괴사 인자(TNF) 길항제, 코르티코스테로이드, 인테그린 길항제, 및 면역억제제, 및 아미노살리실레이트로부터 선택된다.
- [0179] 일부 구현예에서, 개체는 코르티코스테로이드 및/또는 아미노살리실레이트를 이전에 투여받았다. 일부 구현예에서, 개체는 종양 괴사 종양 괴사 인자(TNF) 길항제, 인테그린 길항제, 및/또는 면역억제제를 이전에 투여받았다.
- [0180] 일부 구현예에서, 코르티코스테로이드는 경구 코르티코스테로이드이다. 일부 구현예에서, TNF 길항제는 TNF- $\alpha$  차단제이다. 일부 구현예에서, 아미노살리실레이트는 5-아미노살리실레이트이다. 일부 구현예에서, 인테그린 길

항제는 인테그린 수용체 길항제로 지칭된다. 일부 구현예에서, TNF 길항제는 TNF 차단제로 지칭된다. 일부 구현예에서, 면역억제제는 면역조절제로 지칭된다. 일부 구현예에서, 이전의 종래의 치료법은 선행 치료로 지칭된다.

[0181] SIP<sub>1</sub> 수용체에 대해 작용제 활성을 갖는 SIP 수용체 작용제는 림프구감소증을 신속하게 그리고 가역적으로 유도하는 것으로 제시되었다(말초 림프구 저하(PLL: peripheral lymphocyte lowering)로도 지칭됨; 문헌[Hale *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14:3351-3355, 2004]). 이는 2차 림프양 조직(림프절 및 페이에르판(Peyer's patch))에서, 그러므로 염증 및 장기 이식 부위로부터 이격되어 T-세포 및 B-세포를 격리시킴으로써 임상적으로 유용한 면역억제에 의해 수반된다(문헌[Rosen *et al.*, *Immunol. Rev.*, 195:160-177, 2003]; 문헌[Schwab *et al.*, *Nature Immunol.*, 8:1295-1301, 2007]). 예를 들어, 림프절에서 이러한 림프구 격리는 T-세포 상에서 SIP<sub>1</sub> 수용체의 수반 작용제-구동(driven) 기능적 길항작용(이로써 림프절로부터의 T-세포 배출(egress)을 동원하는 SIP의 능력) 및 림프절 내피 상에서 SIP<sub>1</sub> 수용체의 지속적인 작동작용(작동작용)(이로써 림프구의 이행(transmigration)을 반대하는 장벽 기능이 증가됨)의 결과인 것으로 생각된다(문헌[Matloubian *et al.*, *Nature*, 427:355-360, 2004]; 문헌[Baumruker *et al.*, *Expert Opin. Investig. Drugs*, 16:283-289, 2007]). SIP<sub>1</sub> 수용체 단독의 작동작용은 림프구 격리를 달성하기에 충분하고(문헌[anna *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 279:13839-13848, 2004]) 이는 전신 감염에 대한 면역 반응의 손상 없이 발생하는 것으로(문헌[Brinkmann *et al.*, *Transplantation*, 72:764-769, 2001]; 문헌[Brinkmann *et al.*, *Transplant. Proc.*, 33:530-531, 2001]) 보고되었다.

[0182] 내피 SIP<sub>1</sub> 수용체의 작동작용이 혈관 온전성을 촉진하는 데 더 광범위한 역할을 갖는다는 것은 마우스 피부 및 폐에서 모세관 온전성에 SIP<sub>1</sub> 수용체를 관여시키는 연구에 의해 뒷받침된다(문헌[Sanna *et al.*, *Nat. Chem. Biol.*, 2:434-441, 2006]). 혈관 온전성은 염증 과정에 의해 손상될 수 있으며, 그러므로 예를 들어, 패혈증, 주요 외상(major trauma) 및 수술로부터 유래되어 급성 폐 손상 또는 호흡 곤란 증후군을 유발할 수 있다(문헌[Johan Groeneveld, *Vascul. Pharmacol.*, 39:247-256, 2003]).

[0183] 일 구현예에서, 본 발명은 SIP<sub>3</sub> 수용체를 증가하는 선택성을 갖는 SIP<sub>1</sub> 수용체의 작용제인 화합물을 포괄한다. SIP 수용체 비존재(null) 마우스를 이용한 조합된 화학적 접근법을 사용하여, Sanna 등은, 지속된 서맥이 야생형 마우스에서 비선택적 SIP 수용체 면역억제제 작용제에 의해 유도되었으나 SIP<sub>3</sub><sup>-/-</sup> 마우스에서는 없어진 반면, SIP<sub>1</sub>-선택적 작용제는 서맥을 생성하지 않았음을 보고하였다. 그러므로, SIP<sub>1</sub> 수용체가 아니라 SIP<sub>3</sub> 수용체가 서맥에 관여하였음을 시사하였다(문헌[Sanna *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 279:13839-13848, 2004]). 따라서, 적어도 SIP<sub>3</sub> 수용체를 증가하여 선택적인 SIP<sub>1</sub> 수용체 작용제는 증강된 치료 범주(window)로 인해 현재의 치료법을 증가하는 이점을 가져서, 더 높은 용량에서 더 양호한 내약성을 가능하게 하므로 치료법으로서의 효능을 개선한다. 본 발명은 SIP<sub>1</sub> 수용체의 작용제이고 수컷 Sprague-Dawley® 래트에서 서맥을 나타내지 않았거나 실질적으로 나타내지 않은 화합물 1(및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 및 용매화물)을 포괄한다(국제공개 WO2010/011316호, 실시예 9 참조).

[0184] 화합물 1에 의한 1상 연구는 0.1 mg, 0.35 mg, 1 mg, 3 mg, 및 5 mg에서 단일 투약으로 수행되었다. 화합물 1은 L-아르기닌 염으로서 투여되었다. 0.1 mg 내지 3 mg의 더 낮은 용량은 대상체가 잘 견뎠으며, 이때 보고된 부작용은 단지 미미하였고, 이들 부작용 중 가장 흔한 것은 두통 및 접촉 피부염이었다. 심박동수에서 용량-의존적 감소는 >0.35 mg의 모든 용량들에서 나타났으나, 서맥과 관련된 부작용은 5 mg 용량 미만의 용량에서는 보고되지 않았다. 용량 제한적 부작용은 5 mg의 용량에서 관찰되었으며, 이때 3명(50%)의 대상체는 제1도(degree) 또는 제2도 방실(AV) 차단과 함께 서맥의 4개의 AE를 경험하였고, 용량 상승의 중지를 초래하였다. 이 연구에서 최대 내약량(maximum tolerated dose)은 3 mg이었다. 연구에서 사망 또는 중증 부작용은 없었다.

[0185] 말초 혈액 림프구 카운트에 대해 예상되는 약리학적 효과를 제외하고는, 활력 징후, ECG, 폐 기능 검사, 검안경 검사(ophthalmoscopy), 또는 임상 실험실 시험에 관하여 다른 임상적으로 유의한 안전성 문제는 없었다. 3 mg 및 5 mg에서의 투약은 말초 혈액 B 세포, T 세포, NK 세포, 및 TEM 세포를 제외한 모든 T 세포 하위세트의 절대수에서 용량 반응성 하락을 유도하였다. 총 말초 혈액 림프구(PBL) 카운트는 투약 후 2시간 내지 4시간까지 감소되어, 8시간째에는 최저점(nadir)에 도달하였고 이는 24시간 동안 지속되었으며, 다음 4일에 걸쳐 기준선으로 회복되었다. PBL 카운트는 3 mg 및 5 mg 용량 수준에서 약 40% 및 약 55%만큼 감소되었다. TEM 세포는 CCR7을 발현하지 않고, SIP 수용체 발현과는 독립적으로 재순환될 수 있다. 따라서, 이들 발견은 예비임상 연구에서 그

리고 인간에서 S1P 수용체 작용제의 기대되는 약력학적 효과와 일관된다(문헌[Gergely *et al.*, *Br J Pharmacol* 167(5):1035-1047, 2012]; 문헌[Brossard *et al.*, *Br J Clin Pharmacol* 2013 Apr 18. doi:10.1111/bcp.12129. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23594176], 및 문헌[Kovarik *et al.*, *J Clin Pharmacol* 44(5):532-537, 2004]).

- [0186] S1P<sub>1</sub> 수용체 작용제는, 면역계의 억제 또는 S1P<sub>1</sub> 수용체의 작동작용이 순서대로 되어 있는 병태, 예컨대 림프구에 의해 매개되는 질환 및 장애, 이식 거부, 자가면역 질환 및 장애, 염증성 질환 및 장애, 및 혈관 온전성에서 근본적인 결함을 갖거나 병리학적인 수 있는 혈관신생과 관련된 병태를 치료하거나 예방하는 데 유용하다.
- [0187] 일 구현예에서, 본 발명은 양호한 전반적인 물리적 특성 및 생물학적 활성을 갖고 S1P<sub>1</sub> 수용체에서 활성을 갖는 선행 화합물의 효과성과 실질적으로 적어도 효과성을 갖는 S1P<sub>1</sub> 수용체의 작용제인 화합물을 포괄한다.
- [0188] S1P<sub>1</sub> 수용체 작용제는, 면역계의 억제 또는 S1P<sub>1</sub> 수용체의 작동작용이 순서대로 되어 있는 병태, 예컨대 림프구에 의해 매개되는 질환 및 장애, 이식 거부, 자가면역 질환 및 장애, 염증성 질환 및 장애(예를 들어, 급성 및 만성 염증성 병태), 암, 및 혈관 온전성에서 근본적인 결함을 갖거나 병리학적인 수 있는(예를 들어, 염증, 종양 발달 및 아테롬성 동맥경화증에서 발생할 수 있는 바와 같이) 혈관신생과 관련된 병태를 치료하거나 예방하는 데 유용하다. 면역계의 억제 또는 S1P<sub>1</sub> 수용체의 작동작용이 순서대로 되어 있는 이러한 병태는 림프구에 의해 매개되는 질환 및 장애; 혈관 온전성에서 근본적인 결함을 갖는 병태; 자가면역 질환 및 장애; 염증성 질환 및 장애(예를 들어, 급성 및 만성 염증성 병태); 급성 또는 만성 세포 거부; 조직 또는 고형 기관 이식; 건선성 관절염 및 류마티스 관절염을 포함한 관절염; I형 당뇨병을 포함한 당뇨병; 다발성 경화증을 포함한 탈수초 질환; 신장 및 심장 허혈-재관류 손상을 포함한 허혈-재관류 손상; 건선, 아토피 피부염, 및 여드름을 포함한 염증성 피부 질환; 여드름을 포함한 과다증식성 피부 질환; 크론병 및 궤양성 대장염을 포함한 염증성 장질환; 전신 홍반성 루푸스; 천식; 포도막염; 심근염; 알레르기; 아테롬성 동맥경화증; 알츠하이머 질환 및 외상 뇌 손상 후 뇌 염증성 반응을 포함한 뇌 염증; 강직성 척추염; 척수 손상, 또는 뇌경색을 포함한 중추신경계 질환; 원발성 및 전이성 종양 성장에서 발생할 수 있는 바와 같은 것을 포함한 병리학적인 혈관신생; 류마티스 관절염; 당뇨병성 망막병증, 아테롬성 동맥경화증; 암; 만성 폐질환; 급성 폐 손상; 급성 호흡기 질환 증후군; 패혈증 등을 포함한다. 게다가, S1P<sub>1</sub> 수용체 작용제는 미생물 감염, 및 바이러스 감염 또는 질환을 치료하는 데 유용하다.
- [0189] 일부 구현예에서, 스펅고신 1-포스페이트 서브타입 1(S1P<sub>1</sub>) 수용체-관련 장애는 림프구에 의해 매개되는 질환 또는 장애, 자가면역 질환 또는 장애, 염증성 질환 또는 장애, 강직성 척추염, 담즙성 간경변, 암, 건선, 건선성 관절염, 류마티스 관절염, 크론병, 이식 거부, 다발성 경화증, 전신 홍반성 루푸스, 염증성 장질환, 궤양성 대장염, I형 당뇨병, 고혈압성 신병증, 사구체경화증, 심근 허혈-재관류 손상 및 여드름으로부터 선택된다.
- [0190] 일부 구현예에서, S1P<sub>1</sub> 수용체-관련 장애는 림프구에 의해 매개되는 질환 또는 장애이다.
- [0191] 일부 구현예에서, S1P<sub>1</sub> 수용체-관련 장애는 자가면역 질환 또는 장애이다.
- [0192] 일부 구현예에서, S1P<sub>1</sub> 수용체-관련 장애는 염증성 질환 또는 장애이다.
- [0193] 일부 구현예에서, S1P<sub>1</sub> 수용체-관련 장애는 강직성 척추염이다.
- [0194] 일부 구현예에서, S1P<sub>1</sub> 수용체-관련 장애는 담즙성 간경변이다.
- [0195] 일부 구현예에서, S1P<sub>1</sub> 수용체-관련 장애는 원발 담즙성 담관염(primary biliary cholangitis)이다.
- [0196] 일부 구현예에서, S1P<sub>1</sub> 수용체-관련 장애는 암이다.
- [0197] 일부 구현예에서, S1P<sub>1</sub> 수용체-관련 장애는 건선이다.
- [0198] 일부 구현예에서, S1P<sub>1</sub> 수용체-관련 장애는 결절성 홍반이다.
- [0199] 일부 구현예에서, S1P<sub>1</sub> 수용체-관련 장애는 괴저성 농피증이다.
- [0200] 일부 구현예에서, S1P<sub>1</sub> 수용체-관련 장애는 건선성 관절염이다.

- [0201] 일부 구현예에서, S1P<sub>1</sub> 수용체-관련 장애는 류마티스 관절염이다.
- [0202] 일부 구현예에서, S1P<sub>1</sub> 수용체-관련 장애는 크론병이다.
- [0203] 일부 구현예에서, S1P<sub>1</sub> 수용체-관련 장애는 이식 거부이다.
- [0204] 일부 구현예에서, S1P<sub>1</sub> 수용체-관련 장애는 다발성 경화증이다.
- [0205] 일부 구현예에서, S1P<sub>1</sub> 수용체-관련 장애는 전신 홍반성 루프스이다.
- [0206] 일부 구현예에서, S1P<sub>1</sub> 수용체-관련 장애는 염증성 장질환(IBD)이다.
- [0207] 일부 구현예에서, S1P<sub>1</sub> 수용체-관련 장애는 과민성 장 증후군(irritable bowel syndrome)이다.
- [0208] 일부 구현예에서, S1P<sub>1</sub> 수용체-관련 장애는 염증성 장질환의 활성 피부 장외 발현(active skin extra-intestinal manifestation)이다. 일부 구현예에서, S1P<sub>1</sub> 수용체-관련 장애는 궤양성 대장염의 활성 피부 장외 발현이다. 일부 구현예에서, 활성 피부 장외 발현은 건선이다. 일부 구현예에서, 활성 피부 장외 발현은 결절성 홍반이다. 일부 구현예에서, 활성 피부 장외 발현은 괴저성 농피증이다.
- [0209] 일부 구현예에서, S1P<sub>1</sub> 수용체-관련 장애는 궤양성 대장염이다. 일부 구현예에서, S1P<sub>1</sub> 수용체-관련 장애는 중등도 내지 중증 활성 궤양성 대장염이다. 일부 구현예에서, S1P<sub>1</sub> 수용체-관련 장애는 중등도 활성 궤양성 대장염이다. 일부 구현예에서, S1P<sub>1</sub> 수용체-관련 장애는 중증 활성 궤양성 대장염이다. 일부 구현예에서, S1P<sub>1</sub> 수용체-관련 장애는 경증 내지 중등도 활성 궤양성 대장염이다. 일부 구현예에서, S1P<sub>1</sub> 수용체-관련 장애는 경증 활성 궤양성 대장염이다.
- [0210] 일부 구현예에서, S1P<sub>1</sub> 수용체-관련 장애는 I형 당뇨병이다.
- [0211] 일부 구현예에서, S1P<sub>1</sub> 수용체-관련 장애는 고혈압성 신병증이다.
- [0212] 일부 구현예에서, S1P<sub>1</sub> 수용체-관련 장애는 사구체경화증이다.
- [0213] 일부 구현예에서, S1P<sub>1</sub> 수용체-관련 장애는 심근 허혈-재관류 손상이다.
- [0214] 일부 구현예에서, S1P<sub>1</sub> 수용체-관련 장애는 여드름이다.
- [0215] 일부 구현예에서, S1P<sub>1</sub> 수용체-관련 장애는 자가면역 간염이다.
- [0216] 일부 구현예에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물은 약 0.5 내지 약 5.0 mg의 화합물 1에 상당하는 양으로 투여된다.
- [0217] 일부 구현예에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물은 약 0.5, 0.6, 0.7, 0.75, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.25, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.75, 1.8, 1.9, 2.0, 2.1, 2.2, 2.25, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.75, 2.8, 2.9, 3.0, 3.1, 3.2, 3.25, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.75, 3.8, 3.9, 4.0, 4.1, 4.2, 4.25, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.75, 4.8, 4.9, 또는 5.0 mg의 화합물 1에 상당하는 양으로 투여된다.
- [0218] 일부 구현예에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물은 약 1 mg의 화합물 1에 상당하는 양으로 투여된다.
- [0219] 일부 구현예에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물은 약 1.5 mg의 화합물 1에 상당하는 양으로 투여된다.
- [0220] 일부 구현예에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물은 약 2 mg의 화합물 1에 상당하는 양으로 투여된다.
- [0221] 일부 구현예에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물은 약 2.5 mg의 화합물 1에 상당하는 양으로 투여된다.



- [0222] 일부 구현예에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물은 약 3 mg의 화합물 1에 상당하는 양으로 투여된다.
- [0223] 일부 구현예에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물은 일일 1회 개체에게 투여된다.
- [0224] 일부 구현예에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물은 경구 투여된다.
- [0225] 일부 구현예에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물은 경구 투여에 적합한 캡슐 또는 정제로서 제형화된다.
- [0226] 일부 구현예에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물은 화합물 1; 화합물 1의 칼슘 염; 및 화합물 1의 L-아르기닌 염으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 화합물 1의 L-아르기닌 염이다. 일부 구현예에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 화합물 1의 L-아르기닌 염의 무수, 비-용매화된 결정질 형태이다. 일부 구현예에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 화합물 1의 무수, 비-용매화된 결정질 형태이다.
- [0227] 일부 구현예에서, 개체는 치료적 용량의 경구 5-ASA 화합물을 또한 투여받는다.
- [0228] 일부 구현예에서, 개체는 치료적 용량의 경구 코르티코스테로이드 치료법을 또한 투여받는다. 일부 구현예에서, 코르티코스테로이드는 프레드니손, 예를 들어,  $\leq 20$  mg/일의 용량, 또는 등가의 스테로이드이다. 일부 구현예에서, 코르티코스테로이드는 예를 들어,  $\leq 9$  mg/일 용량의 부테소나이드, 또는 등가의 스테로이드이다.
- [0229] 일부 구현예에서, 개체는 치료적 용량의 면역억제제를 또한 투여받는다. 일부 구현예에서, 개체는 치료적 용량의 아자티오프린을 또한 투여받는다. 일부 구현예에서, 개체는 치료적 용량의 6-머캅토피린을 또한 투여받는다.
- [0230] 일부 구현예에서, 개체는 치료적 용량의 프로바이오틱을 또한 투여받는다. 일부 구현예에서, 개체는 치료적 용량의 컬처렐(Culturelle)을 또한 투여받는다. 일부 구현예에서, 개체는 치료적 용량의 *사카로마이세스 보울라르디*(*Saccharomyces boulardii*)를 또한 투여받는다.
- [0231] 일부 구현예에서, 개체는 치료적 용량의 지사제를 또한 투여받는다. 일부 구현예에서, 개체는 치료적 용량의 로페라미드를 또한 투여받는다. 일부 구현예에서, 개체는 치료적 용량의 디페녹실레이트를 아트로핀과 함께 또한 투여받는다.
- [0232] 본 발명의 일부 구현예는 본원에 개시된 임의의 화합물 구현예에 따른 적어도 하나의 화합물을 본원에 기재된 바와 같은 적어도 하나의 알려진 약학적 제제 및 약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 혼합하는 단계를 포함하는 "조합-치료법"을 위한 약학적 조성물의 제조 방법을 포함한다.
- [0233] 또한, 화합물 1, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물, 및 선택적으로, 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 또한, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물, 선택적으로, 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물이 제공된다. 담체(들)는 제형의 다른 성분과 용화성이고 이의 수혜자에게 지나치게 해롭지 않다는 의미에서 "허용 가능"해야 한다.
- [0234] 일부 구현예에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 원(raw) 또는 순수한 화합물로서, 예를 들어, 캡슐 제형 중 분말로서 투여된다.
- [0235] 일부 구현예에서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물 또는 용매화물은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체를 추가로 포함하는 약학적 조성물로서 제형화된다.
- [0236] 약학적 조성물은 임의의 적합한 방법에 의해, 전형적으로 활성 화합물(들)을 액체 또는 미분된 고체 담체 또는 둘 다와 함께 요구되는 비율로 균일하게 혼합한 다음, 필요한 경우, 생성된 혼합물을 요망되는 형상으로 형성시킴으로써 제조될 수 있다.
- [0237] 결합제, 충전제, 허용 가능한 습윤제, 정제 윤활제 및 붕해제와 같은 통상적인 부형제는 경구 투여용 정제 및 캡슐에 사용될 수 있다. 본원에 제공된 화합물은 당업자에게 잘 알려진 기법을 사용하여 약학적 조성물로 제형화될 수 있다. 본원에서 언급된 것 이외의, 적합한 약학적으로 허용 가능한 담체는 당업계에 알려져 있으며; 예를 들어, 문헌[Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 20<sup>th</sup> Edition, 2000, Lippincott Williams

& Wilkins, (Editors: Gennaro 등)]를 참조한다.

[0238] 경구 투여의 경우, 약학적 조성물은 예를 들어 정제 또는 캡슐의 형태일 수 있다. 약학적 조성물은 바람직하게는 특정 양의 활성 성분을 함유하는 투약 단위 형태로 제조된다. 이러한 투약 단위의 예는 락토스, 만니톨, 옥수수 전분 또는 감자 전분과 같은 통상적인 첨가제를 갖고; 결정질 셀룰로스, 셀룰로스 유도체, 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴과 같은 결합제를 갖고; 옥수수 전분, 감자 전분 또는 소듐 카르복시메틸-셀룰로스와 같은 붕해제를 갖고; 그리고 탈크 또는 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제를 갖는, 캡슐, 정제, 분말, 과립 또는 현탁액이다. 고체 형태 조제물은 분말, 정제, 알약, 캡슐, 카세제(cachet), 좌제 및 분산성 과립을 포함한다. 고체 담체는 희석제, 붕해제, 용해제, 윤활제, 현탁제, 결합제, 보존제, 정제 붕해제, 또는 캡슐화 물질로서 작용할 수 있는 하나 이상의 성분일 수 있다.

[0239] 분말에서, 담체는 미분된 활성 구성요소와의 혼합물 내에 있는 미분된 고체이다.

[0240] 정제에서, 활성 구성요소는 필요한 결합능을 갖는 담체와 적합한 비율로 혼합되고, 요망되는 형상 및 크기로 압축된다.

[0241] 분말 및 정제는 다양한 백분율 양의 활성 화합물을 함유할 수 있다. 분말 또는 정제에서 대표적인 양은 활성 화합물의 0.5% 내지 약 90%일 수 있다. 그러나, 당업자는 이 범위를 벗어난 양이 필요한 시기를 알고 있을 것이다. 분말 및 정제에 적합한 담체는 마그네슘 카르보네이트, 마그네슘 스테아레이트, 탈크, 당, 락토스, 펙틴, 텍스트린, 전분, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로스, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 저용융점 왁스, 코코아 버터 등을 포함한다. 용어 "조제물"은 캡슐을 제공하는 담체로서의 캡슐화 물질과 활성 화합물의 제형을 포함하며, 여기서 담체가 있거나 없는 활성 구성요소는 담체에 의해 둘러싸이므로, 담체와 회합되어 있다. 유사하게, 카세제 및 로젠지가 포함된다. 정제, 분말, 캡슐, 알약, 카세제 및 로젠지는 경구 투여에 적합한 고체 형태로 사용될 수 있다.

[0242] 약학적 조제물은 바람직하게는 단위 투약 형태이다. 이러한 형태에서, 상기 조제물은 적절한 양의 활성 구성요소를 함유하는 단위 용량으로 세분된다. 단위 투약 형태는 포장된 조제물일 수 있고, 상기 포장재는 분리된 양의 조제물, 예컨대, 패킷된 정제 또는 캡슐을 함유한다. 또한, 단위 투약 형태는 그 자체가 캡슐 또는 정제일 수 있거나, 단위 투약 형태는 포장된 형태에서 적절한 수의 이들 중 임의의 것일 수 있다.

[0243] 추가의 구현예는 하기 실시예에서 개시된 구현예를 포함하며, 이러한 실시예는 임의의 방식으로 제한하는 것으로 간주되어서는 안된다.

## [0244] 실시예

### [0245] 실시예 1

[0246] 화합물 1의 L-아르기닌 염을 함유하는 즉시-방출, 경질 젤라틴 캡슐로 이루어진 제형을 표 1에 제시된 바와 같이 제조하였다.

## 표 1

|                         | 제형     |         |        |       |       |
|-------------------------|--------|---------|--------|-------|-------|
|                         | 0.1 mg | 0.35 mg | 0.5 mg | 1 mg  | 2 mg  |
| 화합물 1의 L-아르기닌 염 (mg/캡슐) | 0.14   | 0.48    | 0.69   | 1.38  | 2.76  |
| 빈 캡슐 중량 (mg)*           | 38.0   | 61.0    | 61.0   | 61.0  | 61.0  |
| 총 캡슐 표적 중량 (mg)**       | 38.14  | 61.48   | 61.69  | 62.38 | 63.76 |

\*대략적인 중량. 캡슐 사양에 기초함

\*\*이론적 총 중량은 충전 캡슐 중량을 빈 캡슐 중량과 함께 조합함으로써 계산됨

[0247]

[0248] 미세결정질 셀룰로스를 함유하는 경질 젤라틴 캡슐로 이루어진 위약 제형을 또한 표 2에 제시된 바와 같이 제조하였다.

표 2

표 2

|                                       | 0.1 mg에<br>대한 위약 | 0.35 mg 및 1<br>mg에 대한 위약 | 0.5 mg, 1 mg, 및 2<br>mg에 대한 위약 |
|---------------------------------------|------------------|--------------------------|--------------------------------|
| 미세결정질 셀룰로스 - Avicel<br>PH102 (mg/캡슐)* | 0.0              | 0.0                      | 1.0*                           |
| 빈 캡슐 중량 (mg) **                       | 38.0             | 61.0                     | 61.0                           |
| 총 캡슐 표적 중량 (mg)***                    | 38.0             | 61.0                     | 62.0                           |

\*대략적인 중량 ± 15%

\*\*대략적인 중량, 캡슐 사양에 기초함

\*\*\*이론적 총 중량은 충전 캡슐 중량을 빈 캡슐 중량과 함께 조합함으로써 계산됨

[0249]

[0250]

실시예 2

[0251]

건강한 성인 대상체에게 투여된 화합물 1의 L-아르기닌 염의 안전성, 내약성, 및 약물동력학을 평가하기 위해 무작위화된, 이중-맹검, 위약-대조, 순차적, 상향(ascending), 다중 용량 연구를 수행하였다. 이 연구는 화합물 1의 L-아르기닌 염의 안전성, 내약성, 약물동력학, 및 약력학을 평가하기 위해 설계되었다.

[0252]

하기 표 3 및 4는 치료군에 의한 인구 통계 데이터의 요약 및 안전성 집단의 더욱 상세한 분석을 제공한다.

표 3

표 3

|   | 위약             | 0.7 mg         | 1.35 mg        | 2.0 mg         | 0.35 mg,<br>2.0 mg | 0.5 mg,<br>3.0 mg |
|---|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|-------------------|
| 무작위화된<br>대상체의 수                             | 10             | 10             | 10             | 10             | 10                 | 10                |
| 안전성 집단 내<br>대상체의 수 (%) <sup>a</sup>         | 10<br>(100.0%) | 10<br>(100.0%) | 10<br>(100.0%) | 10<br>(100.0%) | 10<br>(100.0%)     | 10<br>(100.0%)    |
| 연구를 완료한<br>대상체의 수 (%) <sup>a</sup>          | 10<br>(100.0%) | 10<br>(100.0%) | 9<br>(90.0%)   | 10<br>(100.0%) | 10<br>(100.0%)     | 10<br>(100.0%)    |
| 연구로부터<br>조기에 철회된<br>대상체의 수 (%) <sup>a</sup> | 0<br>(0.0%)    | 0<br>(0.0%)    | 1<br>(10.0%)   | 0<br>(0.0%)    | 0<br>(0.0%)        | 0<br>(0.0%)       |
| 정보 고지에<br>입각한 동의서의<br>철회                    | 0              | 0              | 1<br>(100.0%)  | 0              | 0                  | 0                 |

<sup>a</sup> 각각의 컬럼의 대상체 군의 수는 백분을 계산에 대한 분모로서 사용됨.

[0253]

표 4

표 4

| 인구 통계                       | 위약<br>(N=10)   | 0.7 mg<br>(N=10) | 1.35 mg<br>(N=10) | 2.0 mg<br>(N=10) | 0.35 mg,<br>2.0 mg<br>(N=10) | 0.5 mg,<br>3.0 mg<br>(N=10) |
|-----------------------------|----------------|------------------|-------------------|------------------|------------------------------|-----------------------------|
| 평균 (년)                      |                |                  |                   |                  |                              |                             |
| N                           | 10             | 10               | 10                | 10               | 10                           | 10                          |
| 평균 (SD)                     | 35.6<br>(7.4)  | 34.2<br>(8.8)    | 31.4<br>(9.0)     | 30.1<br>(7.0)    | 32.8<br>(6.0)                | 29.0<br>(7.2)               |
| 중앙값                         | 36.0           | 35.0             | 29.5              | 26.5             | 33.5                         | 27.0                        |
| 최소 - 최대                     | 21 - 45        | 18 - 44          | 19 - 45           | 21 - 44          | 22 - 41                      | 20 - 41                     |
| CV                          | 20.8%          | 25.6%            | 28.7%             | 23.2%            | 18.2%                        | 24.7%                       |
| 연령 군                        |                |                  |                   |                  |                              |                             |
| 18-24                       | 1<br>(10.0%)   | 2<br>(20.0%)     | 2<br>(20.0%)      | 1<br>(10.0%)     | 1<br>(10.0%)                 | 3<br>(30.0%)                |
| 25-34                       | 3<br>(30.0%)   | 2<br>(20.0%)     | 5<br>(50.0%)      | 6<br>(60.0%)     | 5<br>(50.0%)                 | 4<br>(40.0%)                |
| 35-45                       | 6<br>(60.0%)   | 6<br>(60.0%)     | 3<br>(30.0%)      | 3<br>(30.0%)     | 4<br>(40.0%)                 | 3<br>(30.0%)                |
| 인종                          |                |                  |                   |                  |                              |                             |
| 백인                          | 8<br>(80.0%)   | 7<br>(70.0%)     | 8<br>(80.0%)      | 7<br>(70.0%)     | 6<br>(60.0%)                 | 3<br>(30.0%)                |
| 흑인 또는<br>아프리카계 미국인          | 2<br>(20.0%)   | 3<br>(30.0%)     | 1<br>(10.0%)      | 3<br>(30.0%)     | 4<br>(40.0%)                 | 5<br>(50.0%)                |
| 아시아인                        | 0<br>(0.0%)    | 0<br>(0.0%)      | 1<br>(10.0%)      | 0<br>(0.0%)      | 0<br>(0.0%)                  | 0<br>(0.0%)                 |
| 아메리칸 인디언<br>또는 알래스카<br>원주민  | 0<br>(0.0%)    | 0<br>(0.0%)      | 0<br>(0.0%)       | 0<br>(0.0%)      | 0<br>(0.0%)                  | 2<br>(20.0%)                |
| 민족성                         |                |                  |                   |                  |                              |                             |
| 히스패닉계 또는<br>라틴계             | 6<br>(60.0%)   | 3<br>(30.0%)     | 5<br>(50.0%)      | 5<br>(50.0%)     | 3<br>(30.0%)                 | 5<br>(50.0%)                |
| 히스패닉계 또는<br>라틴계 어느 것도<br>아님 | 4<br>(40.0%)   | 7<br>(70.0%)     | 5<br>(50.0%)      | 5<br>(50.0%)     | 7<br>(70.0%)                 | 5<br>(50.0%)                |
| 성별                          |                |                  |                   |                  |                              |                             |
| 남성                          | 2<br>(20.0%)   | 5<br>(50.0%)     | 3<br>(30.0%)      | 4<br>(40.0%)     | 5<br>(50.0%)                 | 4<br>(40.0%)                |
| 여성                          | 8<br>(80.0%)   | 5<br>(50.0%)     | 7<br>(70.0%)      | 6<br>(60.0%)     | 5<br>(50.0%)                 | 6<br>(60.0%)                |
| 체중 (kg)                     |                |                  |                   |                  |                              |                             |
| N                           | 10             | 10               | 10                | 10               | 10                           | 10                          |
| 평균 (SD)                     | 75.7<br>(8.7)  | 79.6<br>(14.2)   | 73.9<br>(12.9)    | 74.4<br>(17.3)   | 78.2<br>(12.1)               | 79.1<br>(9.4)               |
| 중앙값                         | 76.3           | 82.7             | 73.2              | 73.1             | 76.2                         | 79.8                        |
| 최소 - 최대                     | 64.3 -<br>88.7 | 54.5 -<br>97.8   | 54.7 -<br>95.3    | 51.6 -<br>98.1   | 62.4 -<br>96.9               | 67.0 -<br>98.4              |
| CV                          | 11.5%          | 17.9%            | 17.5%             | 23.2%            | 15.5%                        | 11.9%                       |

[0254]

| 키 (cm)                   |                  |                  |                  |                  |                  |                  |
|--------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| N                        | 10               | 10               | 10               | 10               | 10               | 10               |
| 평균 (SD)                  | 160.6<br>(10.6)  | 166.0<br>(8.4)   | 165.4<br>(9.0)   | 166.0<br>(12.2)  | 169.2<br>(9.0)   | 169.0<br>(6.4)   |
| 중앙값                      | 161.0            | 165.3            | 162.0            | 165.8            | 168.3            | 168.5            |
| 최소 - 최대                  | 145.0 -<br>180.5 | 156.0 -<br>179.0 | 157.0 -<br>183.0 | 150.0 -<br>186.5 | 156.0 -<br>185.0 | 154.5 -<br>176.5 |
| CV                       | 6.6%             | 5.0%             | 5.5%             | 7.3%             | 5.3%             | 3.8%             |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) |                  |                  |                  |                  |                  |                  |
| N                        | 10               | 10               | 10               | 10               | 10               | 10               |
| 평균 (SD)                  | 29.5<br>(3.8)    | 28.9<br>(4.5)    | 26.9<br>(3.1)    | 27.0<br>(5.8)    | 27.2<br>(2.1)    | 27.7<br>(2.2)    |
| 중앙값                      | 29.9             | 29.8             | 27.3             | 26.0             | 27.4             | 27.9             |
| 최소 - 최대                  | 23.8 -<br>34.1   | 21.5 -<br>33.8   | 21.8 -<br>30.8   | 19.1 -<br>40.1   | 24.1 -<br>30.5   | 23.5 -<br>31.6   |
| CV                       | 12.7%            | 15.6%            | 11.4%            | 21.6%            | 7.7%             | 8.0%             |

[0255]

[0256]

코호트 1에게 0.7 mg(2개의 0.35 mg 제형을 투여함으로써)을 21일 동안 투약하였다. 코호트 2에게 1.35 mg(0.35 mg 제형과 1 mg 제형 둘 다 투여함으로써)을 21일 동안 투약하였다. 코호트 3에게 2.0 mg을 21일 동안 투약하였다. 코호트 4에게 0.35 mg을 7일 동안, 그 후에 2.0 mg을 14일 동안 투약하였다. 코호트 5에게 0.5 mg을 7일 동안, 그 후에 3.0 mg(1 mg 제형과 2 mg 제형 둘 다 투여함으로써)을 14일 동안 투약하였다.

[0257]

하기 안전성 평가를 수행하였다: 검안경검사(ophthalmoscopy)와 함께 신체 검사, 임상 실험 시험(혈청 화학, 응고, 및 소변검사), 활력 징후, 연속 텔레메트리(continuous telemetry)(12 리드 ECG(12 lead ECG)), 안전성 ECG, 폐 기능 검사(PFT), 혈청 단백질 전기영동(SPEP) 및 혈청 면역전기영동(IEP), 및 부작용 보고.

[0258]

화합물 1의 L-아르기닌 염은 모든 용량 수준에서 견뎌졌다. 가장 불편적인 부작용은 접촉 피부염 및 백혈구 감소증(leukopenia), 뒤이어 변비, 설사, 구역질, 및 복통을 포함하였다. 관찰된 접촉 피부염은, 연구에 사용된 ECG 리드로부터 접착제 테이프로 일반적으로 관찰되는 것과 일관되고, 치료군에서 더욱 빈번하게 발생하지 않았다. 대부분의 부작용은 경증이었다. 활력 징후, ECG, PFT, 검안경검사, 또는 임상 실험실 시험에 관하여 다른 임상적으로 유의한 안전성 문제는 없었다. 어떠한 대상체도 부작용으로 인해 중단되지 않았다. SAE 또는 사망 중 어느 것도 연구 동안 발생하지 않았다.

[0259]

제2도 심장 차단(second degree heart block)은 발견되지 않았다. 3명의 대상체가 새로 제1도 방실 차단: 위약군에서 1명의 대상체, 2 mg 군에서 1명의 대상체, 및 0.5, 3 mg 군에서 1명의 대상체가 발증하였다(투약 전에는 존재하지 않음). 1명의 대상체(1.35 mg 용량)는 투약-후 경미하게 비정상적인 재현 가능한(NCS) 폐 기능 검사 발견(80% 미만의 FEV1, FVC)을 가졌다.

[0260]

2명의 대상체는 경미하게 비정상적인 비-임상적으로 유의한 치료-후 간 기능 검사(상승된 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT) & 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제(AST) > 2X 정상치 상한(ULN: upper limit of normal))을 가졌다: 2 mg 군에서 1명의 대상체 및 0.5 상승 내지 3 mg 군에서 1명의 대상체.

[0261]

검안경검사서 기준선으로부터 어떠한 임상적으로 유의한 변화도 검사에서 발견되지 않았다. **도 1**은 안전성 집단에서의 관찰된 림프구 카운트( $10^3/\mu l$ )를 도시한다. **도 2**는 안전성 집단에서의 관찰된 호중구 카운트( $10^3/\mu l$ )를 도시한다. **표 5**는 림프구( $10^3/\mu l$ )에서 제21일에 기준선으로부터의 변화 백분율의 요약을 도시한다: 안전성 집단.



표 5

표 5

| 매개변수                      |    | 기준선            | 치료중            | 기준선으로부터의 변화 백분율  |        |                         |
|---------------------------|----|----------------|----------------|------------------|--------|-------------------------|
| 치료                        | N  | 평균 (SD)        | 평균 (SD)        | 평균 (SE)          | 중앙값    | 최소, 최대                  |
| 위약                        | 10 | 1.81<br>(0.44) | 1.86<br>(0.31) | 5.08<br>(4.24)   | 7.67   | -17.39<br>내지<br>23.08   |
| 0.7 mg                    | 10 | 1.82<br>(0.46) | 1.06<br>(0.28) | -41.03<br>(3.19) | -40.37 | -55.56<br>내지 -<br>23.08 |
| 1.35 mg                   | 9  | 2.03<br>(0.83) | 0.89<br>(0.32) | -53.43<br>(4.74) | -51.85 | -68.75<br>내지 -<br>30.77 |
| 2.0 mg                    | 10 | 2.05<br>(0.61) | 0.62<br>(0.18) | -68.81<br>(2.60) | -69.44 | -80.00<br>내지 -<br>55.56 |
| 0.35, 2.0 mg              | 10 | 1.93<br>(0.45) | 0.62<br>(0.18) | -67.34<br>(2.13) | -67.54 | -77.27<br>내지 -<br>57.14 |
| 0.5, 3.0 mg               | 10 | 1.90<br>(0.60) | 0.62<br>(0.25) | -66.16<br>(3.40) | -65.02 | -85.19<br>내지 -<br>53.85 |
| 주: 기준선은 제1 용량 전 마지막 척도였다. |    |                |                |                  |        |                         |

[0262]

[0263]

표 6은 심박동수(BPM)에서 용량-후(제1일 내지 제28일)에 대한 최소값에서 기준선으로부터의 변화의 요약을 도시한다: 안전성 집단. 또한 도 3 참조.

표 6

표 6

| 매개변수                                  |    | 기준선              | 치료중             | 기준선으로부터의 변화      |       |                    |
|---------------------------------------|----|------------------|-----------------|------------------|-------|--------------------|
| 치료                                    | N  | 평균 (SD)          | 평균 (SD)         | 평균 (SE)          | 중앙값   | 최소, 최대             |
| 심박동수(BPM)에서 용량-후(제1일 내지 제28일)에 대한 최소값 |    |                  |                 |                  |       |                    |
| 위약                                    | 10 | 61.20<br>(9.73)  | 56.50<br>(5.99) | -4.70<br>(2.17)  | -2.00 | -17.00<br>내지 4.00  |
| 0.7 mg                                | 10 | 59.70<br>(3.89)  | 54.20<br>(4.05) | -5.50<br>(0.95)  | -5.00 | -12.00<br>내지 -1.00 |
| 1.35 mg                               | 10 | 60.60<br>(6.62)  | 54.40<br>(4.09) | -6.20<br>(1.91)  | -5.00 | -18.00<br>내지 3.00  |
| 2.0 mg                                | 10 | 59.30<br>(4.72)  | 51.00<br>(4.78) | -8.30<br>(1.40)  | -7.50 | -16.00<br>내지 -3.00 |
| 0.35, 2.0 mg                          | 10 | 62.60<br>(12.14) | 52.00<br>(4.74) | -10.60<br>(3.51) | -7.00 | -35.00<br>내지 3.00  |
| 0.5, 3.0 mg                           | 10 | 61.10<br>(3.93)  | 53.80<br>(4.73) | -7.30<br>(1.33)  | -6.50 | -14.00<br>내지 -2.00 |
| 주: 기준선은 용량-전 값의 최소로서 정의되었다.           |    |                  |                 |                  |       |                    |

[0264]

[0265]

표 7은 수축기 BP(mmHg)에서 용량-후(제1일 내지 제28일)에 대한 최소값에서 기준선으로부터의 변화의 요약을 도시한다: 안전성 집단.

표 7

| 매개변수                                     |    | 기준선               | 치료중              | 기준선으로부터의 변화      |        |                    |
|--|----|-------------------|------------------|------------------|--------|--------------------|
| 치료                                       | N  | 평균 (SD)           | 평균 (SD)          | 평균 (SE)          | 중앙값    | 최소, 최대             |
| 수축기 BP(mmHg)에서 용량-후(제1일 내지 제28일)에 대한 최소값 |    |                   |                  |                  |        |                    |
| 위약                                       | 10 | 104.90<br>(4.84)  | 95.40<br>(6.19)  | -9.50<br>(1.75)  | -8.00  | -23.00<br>내지 -3.00 |
| 0.7 mg                                   | 10 | 105.80<br>(8.24)  | 96.10<br>(7.72)  | -9.70<br>(1.57)  | -9.50  | -16.00<br>내지 -1.00 |
| 1.35 mg                                  | 10 | 109.00<br>(10.62) | 100.10<br>(8.99) | -8.90<br>(2.79)  | -8.00  | -22.00<br>내지 3.00  |
| 2.0 mg                                   | 10 | 100.60<br>(8.18)  | 90.80<br>(8.73)  | -9.80<br>(1.50)  | -9.00  | -18.00<br>내지 -4.00 |
| 0.35, 2.0 mg                             | 10 | 107.30<br>(8.60)  | 94.30<br>(12.50) | -13.00<br>(3.03) | -13.00 | -28.00<br>내지 0.00  |
| 0.5, 3.0 mg                              | 10 | 101.00<br>(12.00) | 93.20<br>(8.66)  | -7.80<br>(2.36)  | -5.00  | -18.00<br>내지 5.00  |
| 주: 기준선은 용량-전 값의 최소로서 정의되었다.              |    |                   |                  |                  |        |                    |

[0266]

[0267]

표 8은 이완기 BP(mmHg)에서 용량-후(제1일 내지 제28일)에 대한 최소값에서 기준선으로부터의 변화의 요약을 도시한다: 안전성 집단.

표 8

| 매개변수                                     |    | 기준선             | 치료중             | 기준선으로부터의 변화      |       |                    |
|--|----|-----------------|-----------------|------------------|-------|--------------------|
| 치료                                       | N  | 평균 (SD)         | 평균 (SD)         | 평균 (SE)          | 중앙값   | 최소, 최대             |
| 이완기 BP(mmHg)에서 용량-후(제1일 내지 제28일)에 대한 최소값 |    |                 |                 |                  |       |                    |
| 위약                                       | 10 | 58.50<br>(4.97) | 52.20<br>(4.71) | -6.30<br>(1.44)  | -5.50 | -13.00<br>내지 1.00  |
| 0.7 mg                                   | 10 | 62.10<br>(8.84) | 56.00<br>(8.31) | -6.10<br>(1.92)  | -6.00 | -16.00<br>내지 2.00  |
| 1.35 mg                                  | 10 | 58.90<br>(7.96) | 53.70<br>(4.03) | -5.20<br>(1.93)  | -7.50 | -11.00<br>내지 6.00  |
| 2.0 mg                                   | 10 | 56.50<br>(5.62) | 45.30<br>(7.42) | -11.20<br>(1.88) | -9.00 | -21.00<br>내지 -4.00 |
| 0.35, 2.0 mg                             | 10 | 58.70<br>(6.48) | 50.80<br>(5.65) | -7.90<br>(2.00)  | -6.00 | -19.00<br>내지 -1.00 |
| 0.5, 3.0 mg                              | 10 | 56.50<br>(6.77) | 50.20<br>(4.21) | -6.30<br>(1.89)  | -7.00 | -13.00<br>내지 3.00  |
| 주: 기준선은 용량-전 값의 최소로서 정의되었다.              |    |                 |                 |                  |       |                    |

[0268]

[0269]

표 9는 QTc(MS)에서 용량-후(제1일 내지 제23일)에 대한 최대값에서 기준선으로부터의 변화의 요약을 도시한다: 안전성 집단.

표 9

| 표 9                                 |    |                   |                   |                 |       |                       |
|-------------------------------------|----|-------------------|-------------------|-----------------|-------|-----------------------|
| 매개변수                                |    | 기준선               | 치료중               | 기준선으로부터의 변화     |       |                       |
| 치료                                  | N  | 평균 (SD)           | 평균 (SD)           | 평균 (SE)         | 중앙값   | 최소, 최대                |
| QTc(MS)에서 용량-후(제1일 내지 제23일)에 대한 최대값 |    |                   |                   |                 |       |                       |
| 위약                                  | 10 | 416.70<br>(10.40) | 416.10<br>(14.79) | -0.60<br>(3.39) | -2.50 | -11.00<br>내지<br>24.00 |
| 0.7 mg                              | 10 | 414.80<br>(15.90) | 418.40<br>(16.56) | 3.60<br>(2.20)  | 3.50  | -8.00<br>내지<br>16.00  |
| 1.35 mg                             | 10 | 415.40<br>(14.65) | 423.60<br>(16.14) | 8.20<br>(3.10)  | 6.00  | -5.00<br>내지<br>25.00  |
| 2.0 mg                              | 10 | 417.20<br>(6.51)  | 421.20<br>(10.61) | 4.00<br>(2.53)  | 4.50  | -8.00<br>내지<br>13.00  |
| 0.35, 2.0 mg                        | 10 | 411.20<br>(19.10) | 411.10<br>(19.88) | -0.10<br>(3.24) | 0.50  | -19.00<br>내지<br>17.00 |
| 0.5, 3.0 mg                         | 10 | 419.50<br>(15.34) | 425.10<br>(13.90) | 5.60<br>(2.18)  | 5.00  | -5.00<br>내지<br>15.00  |
| 주: 기준선은 용량-전 값의 최대로서 정의되었다.         |    |                   |                   |                 |       |                       |

[0270]

[0271]

결론적으로, 임상 시험은 2 mg 용량에서의 최대 효과와 함께 림프구 저하에 미치는 용량-의존적 효과를 나타내었다. 화합물 1의 L-아르기닌 염은 모든 시험된 용량에서 잘 견뎌졌다.

[0272]

### 실시예 3

[0273]

퀘양성 대장염 환자에서 2개의 경구 투여된 용량(1 mg 및 2 mg)의 에트라시모드의 안전성 및 효능을 평가하기 위한 무작위, 이중-맹검, 위약-대조, 병행군, 용량-범위 연구를 수행하였다. 표 10은 치료군에 의한 인구 통계 데이터의 요약을 제공한다.



표 10

표 10

|   |              | 위약<br>(n=54)         | 화합물 1의 L-아르기닌 염<br>1 mg (n=52) | 화합물 1의 L-아르기닌 염<br>2 mg (n=50) |
|---|--------------|----------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 평균 연령, 세(year)                                    |              | 44.8 ± 14.9          | 43.2 ± 12.2                    | 40.4 ± 12.4                    |
| 성별, n (%)   | 남성           | 32 (59.3)            | 30 (57.7)                      | 27 (54.0)                      |
|   | 여성           | 22 (40.7)            | 22 (42.3)                      | 23 (46.0)                      |
| 인종, n (%)   | 백인           | 51 (94.4)            | 48 (92.3)                      | 49 (98.0)                      |
|   | 백인이 아님       | 3 (5.6)              | 4 (7.7)                        | 1 (2.0)                        |
| 체중, kg  |              | 75.8 ± 16.2          | 73.7 ± 13.4                    | 70.4 ± 16.7                    |
| UC의 연속기간, 년 (평균 ± SD)                             |              | 8.6 ± 7.2            | 7.0 ± 6.1                      | 6.2 ± 4.7                      |
| 평균 총 메이요 클리닉 점수 (총 MCS)                           |              | 8.7 ± 1.7            | 8.8 ± 1.4                      | 8.9 ± 1.5                      |
| 3-구성요소 메이요 클리닉 점수 (직장 출혈, 대변 빈도, 내시경검사) (변형된 MCS) |              | 6.5 ± 1.5            | 6.5 ± 1.2                      | 6.6 ± 1.2                      |
| 동반 약제 사용, n (%)                                   | 경구 코르티코스테로이드 | 16 (29.6)            | 13 (25.0)                      | 18 (36.0)                      |
| 이전의 약제 사용, n (%)                                  | 아미노살리실레이트    | 53 (98.1)            | 49 (94.2)                      | 46 (92.0)                      |
|   | TNF-길항제      | 18 (33.3)            | 15 (28.8)                      | 17 (34.0)                      |
|   | 인테그린 길항제     | 12 (22.2)            | 4 (7.7)                        | 7 (14.0)                       |
|   | 면역억제제        | 33 (61.1)            | 17 (32.7)                      | 26 (52.0)                      |
| CRP, 중앙값 (범위), mg/L                               |              | 3.63<br>(0.31-59.10) | 4.85<br>(0.21-245.00)          | 4.92<br>(0.29-76.90)           |
| FC, 중앙값 (범위), µg/g                                |              | 1429<br>(67-16,226)  | 1210<br>(30-24,190)            | 1449<br>(71-21,559)            |

[0274]

표 11

표 11

|              | 위약        | 화합물 1의 L-아르기닌 염 | 화합물 1의 L-아르기닌 염 |
|--------------|-----------|-----------------|-----------------|
| 받은 연구 치료     | 54        | 52              | 50              |
| 완료, n (%)    | 48 (88.9) | 47 (90.4)       | 46 (92.0)       |
| 조기 중단, n (%) | 6 (11.1)  | 5 (9.6)         | 4 (8.0)         |

[0275]

[0276] 환자를 일일 1회(q.d.) 용량의 화합물 1의 L-아르기닌 염(1 mg 또는 2 mg) 또는 1.1:1 비의 매칭하는 위약을 12 주 동안 받도록 이중-맹검, 위약-대조 연구로 무작위화하였다. 시험은 중등도 내지 중증 궤양성 대장염(≥2의 내시경 서브점수, ≥1의 직장 출혈 점수를 포함하는 4 내지 9의 3-구성요소 메이요 점수)을 갖는 156명의 환자를 등록하였다.

[0277] 치료 제형은 화합물 1의 L-아르기닌 염을 함유하는 즉시-방출, 경질 젤라틴 캡슐로 이루어졌다. 위약은 미세결정질 셀룰로스를 함유하는 경질 젤라틴 캡슐로 이루어졌다.

[0278] 환자는 적어도 하나의 하기 제제에 대한 불충분한 반응, 제제에 대한 반응의 손실, 또는 제제의 불내성을 이전

의 5-년에 걸쳐 실증하였었다:

- [0279] 경구 5-아미노살리실레이트(5-ASA)(예를 들어, 메살라민(mesalamine));
- [0280] 코르티코스테로이드로서, 여기서, 환자는 일일 프레드니손 30 mg과 동등한 용량을 포함한 적어도 하나의 4-주 유도 요법의 이력에도 불구하고 지속적으로 활성인 질환의 징후 및 증상; 또는 코르티코스테로이드를 일일 프레드니손 10 mg과 동등한 용량 미만까지 차츰 줄이기(taper) 위한 2개의 실패된 시도; 또는 코르티코스테로이드의 불내성 이력을 나타내었음(비제한적으로 쿠싱 증후군(cushing's syndrome), 골감소증(osteopenia)/골다공증(osteoporosis), 고혈당증(hyperglycemia), 불면증(insomnia), 및 감염 포함);
- [0281] 면역억제제로서, 여기서, 환자는 경구 아자티오프린(azathioprine)( $\geq 1.5$  mg/kg) 또는 6-머캅토피린 mg/kg( $\geq 0.75$  mg/kg)의 적어도 하나의 8-주 요법의 이력에도 불구하고 지속적으로 활성인 질환의 징후 및 증상; 또는 이들 면역억제제 중 적어도 하나의 불내성 이력을 나타내었음(비제한적으로 구역질/구토, 복통, 췌장염, LFT 비정상, 백혈구 감소증, TPMT 유전적 돌연변이, 감염 포함);
- [0282] TNF $\alpha$  길항제로서, 여기서, 환자는 하기: 현재의 표지 및/또는 기관의 표준 치유에 따른 용량에서 인플릭시맙(infliximab), 아달리무맙(adalimumab), 또는 골리무맙(golimumab) 중 적어도 하나를 이용한 유도 요법을 완료한 이력에도 불구하고 지속적으로 활성인 질환의 징후 및 증상; 또는 이전의 임상 이익(임상 이익에도 불구하고 중단이 정성화되지 않음) 후 인플릭시맙, 아달리무맙, 또는 골리무맙을 이용한 유지 투약 동안 증상의 재발; 또는 인플릭시맙, 아달리무맙, 또는 골리무맙에 대한 불내성 이력을 나타내었음(비제한적으로 주입-관련 또는 주사-관련 반응, 탈수초화(demyelination), 율혈성 심부전, 감염 포함); 또는
- [0283] 인테그린 길항제로서, 여기서, 환자는 이전의 임상 이익(임상 이익에도 불구하고 중단이 정성화되지 않음) 후 베돌리주맙을 이용한 유지 투약 동안 증상의 재발; 또는 베돌리주맙에 대한 불내성 이력을 나타내었음(비제한적으로 주입-관련 반응 포함).
- [0284] 환자에게 빈속에(대략 8시간의 밤새 공복) 캡슐을 복용하고 투약 후 대략 1시간 동안 식사를 피할 것을 지시하였다.
- [0285] 이러한 개념 증명(proof-of-concept) 연구의 1차 목적은 12주째에 3-구성요소 메이요 클리닉 점수(대변 빈도, 직장 출혈 및 내시경검사에서의 발견을 포함하여 0 내지 9 범위의 점수)를 변화시키는 데 있어서 화합물 1의 L-아르기닌 염에 의한 치료의 효과를 결정하는 것이었다.
- [0286] 2차 종점은 제12주에 내시경 개선; 제12주에 2-구성요소 메이요 점수(직장 출혈 및 내시경검사에서의 발견을 포함하여 0 내지 6 범위의 점수); 및 제12주에 총 메이요 점수(대변 빈도, 직장 출혈, 내시경검사에서의 발견, 및 의사의 총체적인 평가를 포함하여 0 내지 12 범위의 점수)의 변화를 달성하는 환자의 비율이었다.
- [0287] 탐색적 종점(exploratory endpoint)은 제1주, 제2주, 제4주, 제8주 및 제12주에 기준선으로부터 림프구 카운트의 변화; 제12주에 임상 관해를 달성하는 환자의 비율; 및 제12주에 임상 반응을 달성하는 환자의 비율을 포함하였다.
- [0288] TNF-알파 길항제에의 노출 전 현재의 경구 코르티코스테로이드 사용 및 기준선 값에 대해 조정된 ANCOVA 모델을 사용하여 메이요 클리닉 점수에서의 변화를 추정하였다. 만텔-헨켈 방법(Mantel-Haenszel method)(현재의 경구 코르티코스테로이드 사용 및 TNF-알파 길항제에의 노출 전 조정함으로써 추정된 치료 차이)은 이분 매개변수(dichotomous parameter)에 대한 비율 차이(proportion difference)를 추정하는 데 사용되었다. 효능 척도에 영향을 미치는 결측(missing) 개별 메이요 서브점수를, 민감성에 대한 관찰된 사례 분석과 함께 다중 대체(multiple imputation) 방법을 사용하여 귀속시켰다(impute). 통계학적 시험은 단측으로서 예비-명시되었고,  $p < 0.025$ 는 종래의 통계학적 유의성을 반영하였다. 0.05 알파 수준에서의 1차 종점 및 2차 종점에 대한 계층적 폐쇄 시험 절차(hierarchical closed testing procedure)를 사용하였다.
- [0289] 고용량(2 mg)의 화합물 1의 L-아르기닌 염을 받는 환자는 통계학적 유의성으로 1차 및 모든 2차 종점을 달성하였다.
- [0290] 위약과 비교하여, 제12주에 2 mg에서 화합물 1의 L-아르기닌 염을 이용한 3-구성요소 부분 메이요 점수(PMS; 대변 빈도, 직장 출혈 및 내시경검사에서의 발견을 포함하여 0 내지 9 범위의 점수)에서 0.99 개선이 존재하였으며, 이는 통계학적으로 유의하였다( $p=0.009$ ). 저용량(1 mg) 군에서, 제12주에 위약과 비교하여 PMS에서 0.43 개선이 존재하였으며, 이는 통계학적으로 유의하지 않았다( $p=0.146$ ).

- [0291] 화합물 1의 L-아르기닌 염(2 mg) 군에서 유의하게 더 많은 환자가 위약과 비교하여 내시경 개선을 달성하였다(41.8% 대 17.8%,  $p=0.003$ ). 1 mg 군에서, 22.5%의 환자는 내시경 개선을 달성하였다( $p=0.306$ ).
- [0292] 위약과 비교하여, 제12주에 2-구성요소 메이요 점수(직장 출혈 및 내시경검사에서의 발견을 포함하여 0 내지 6 범위의 점수)에서 0.84 개선이 존재하였으며, 이는 통계학적으로 유의하였다( $p=0.002$ ). 저용량(1 mg) 군에서, 위약과 비교하여 0.39 개선이 존재하였으며, 이는 통계학적으로 유의하지 않았다( $p=0.086$ ).
- [0293] 위약과 비교하여, 제12주( $p=0.010$ )에 2 mg 군에 대해 총 메이요 점수(대변 빈도, 직장 출혈, 내시경검사에서의 발견, 및 의사의 총체적인 평가를 포함하여 0 내지 12 범위의 점수)에서 1.27 개선이 존재하였다. 저용량(1 mg) 군에서, 위약과 비교하여 0.60 개선이 존재하였으며, 이는 통계학적으로 유의하지 않았다( $p=0.128$ ).
- [0294] 탐색적 분석에서, 3-구성요소 메이요 점수에 의해 정의된 임상 관해를 달성하는 환자의 비율은 위약군에 대해 8.1%와 비교하여 화합물 1의 L-아르기닌 염(2 mg)에서 33.0%였다( $p < 0.001$ ). 1 mg 군에서, 16.0%의 환자는 임상 관해를 달성하였다( $p=0.136$ ).
- [0295] 4-구성요소 총 메이요 점수에 의해 정의된 관해는 화합물 1의 L-아르기닌 염 및 위약 각각에 대해 24.5% 및 6.0%였다( $p=0.004$ ). 1 mg 군에 대한 관해는 15.4%( $p=0.077$ )였다.
- [0296] 위약에 비해, 각각 12주에서 림프구에서 2 mg 군에 대해서는 57% 감소( $p<0.001$ ) 및 1 mg 군에 대해서는 37% 감소가 있었다.
- [0297] 도 4는 궤양성 대장염에 대한 다양한 치료에 대한 내시경 개선을 갖는 환자의 백분율의 비교를 도시한다. 도 5는 궤양성 대장염에 대한 다양한 치료에 대한,  $\leq 2$ 점의 총 메이요 점수를 갖고  $>1$ 의 서브점수를 갖지 않는 환자의 비율로서 정의되는, 임상 관해에서의 환자의 백분율의 비교를 도시한다. 관해의 정의는 연구에 걸쳐 상이하였고, 비교는 직접적인 헤드-투-헤드(head-to-head) 연구로부터의 것이 아니었음을 주목한다.
- [0298] 화합물 1의 L-아르기닌 염은 잘 견뎌졌고, 위약과 비교하여 더 적은 중증 부작용(SAE)이 있었다(2 mg에서 0%; 1 mg에서 5.8%; 및 위약에서 11.1%).

표 12

표 12

|                                       | 위약<br>(n=54) | 화합물 1의 L-<br>아르기닌 염<br>1 mg (n=52) | 화합물 1의 L-<br>아르기닌 염<br>2 mg (n=50) |
|---------------------------------------|--------------|------------------------------------|------------------------------------|
| 임의의 TEAE를 갖는 환자의 수 (%)                | 27 (50.0)    | 31 (59.6)                          | 28 (56.0)                          |
| 연구 약물의 중단을 유발하는 TEAE를 갖는<br>환자의 수 (%) | 0            | 3 (5.8)                            | 4 (8.0)                            |
| 중증 TEAE를 갖는 환자의 수 (%)                 | 6 (11.1)     | 3 (5.8)                            | 0                                  |
| 임의의 원인의 사망의 수 (%)                     | 0            | 0                                  | 0                                  |

- [0299]
- [0300] 심박동수 및 AV 전도에 미치는 영향은 서맥 또는 AV 차단과 관련된 연구로부터 어떠한 중단도 없이 연구 전과정에 걸쳐 낮았다. 위약과 비교하여 간 기능 검사(LFT)에서 어떠한 증가도 없었고, 황반 부종 또는 폐 기능 검사 비정상에 대한 어떠한 보고도 없었다.
- [0301] 가능한 심장 사건에 관하여, 1 mg 군과 2 mg 군 둘 다에서 제1일에 시간별(hourly) ECG는 심박동수에서 경미한 저하를 나타내었으며 임의의 시점에서 어느 군에서도  $\geq 10$  bpm의 심박동수의 평균 변화는 없었다. 제1일에, 기준선으로부터 심박동수의 평균 저하는 12주를 통해 어느 용량 군에서도 6 bpm을 초과하지 않았다. 심박동수 변화 또는 AV 차단과 관련된 어떠한 중증 부작용도 보고되지 않았다.
- [0302] 위약과 비교하여 간 기능 검사에서 어떠한 증가도 없었으며; 황반 부종의 보고도 없었고; 비정상적인 폐 기능 검사의 보고도 없었다.
- [0303] 감염 및 침투(infestation)에서의 부작용은 조사자에 의해 경증 또는 중등도인 것으로 평가되었다. 어떠한 중증 또는 생명-위협적 감염은 발생하지 않았다. 대부분의 부작용은 상기도 감염이었다.

[0304] 실시예 4

[0305] 환자는 에트라시모드(화합물 1의 L-아르기닌 염) 1 mg(n=52), 에트라시모드 2 mg(n=50), 또는 위약(n=54)을 받도록 무작위화되었다. 임상 및 내시경 성과를 메이요 클리닉 점수를 사용하여 기준선 및 제12주에 평가하였다. 변형된 메이요 클리닉 점수(변형된 MCS)는 내시경검사, 직장 출혈(RB), 및 대변 빈도(SF) 서브점수를 포함하였다. 관해는  $\leq 1$ (마손도(friability)의 부재와 함께)의 내시경 서브점수,  $\leq 1$ 의 RB 및 SF 점수,  $\geq 1$ 의 기준선으로부터의 SF 저하로서 정의되었다. 반응은  $\geq 1$ 의 RB 저하 또는  $\leq 1$ 의 RB 점수와 함께  $\geq 2$ 점의 변형된 MCS에서의 임상 관해 또는 저하 및 기준선으로부터의  $\geq 30\%$  저하로서 정의되었다. 내시경 개선은  $\leq 1$ 의 서브점수로서 정의되었다. 배설물 칼프로텍틴(FC) 및 C-반응성 단백질(CRP)을 기준선 및 제4주, 제8주 및 제12주에 대변 및 혈액 시료 각각으로부터 측정하였다. 시간 경과에 따른 치료 효과 경향을, TNF- $\alpha$  길항제에의 노출 전에, 현재의 경구 코르티코스테로이드 사용, 인자(factor)로서 치료, 주(week), 및 치료-대(by)-주 상호작용, 및 공변량으로서 기준선 값과 함께 반복 척도(단측(1-sided) P 값)에 대한 혼합-모델로 분석하였다. 서브그룹 사이의 비교를 윌콕슨 순위합 검정(Wilcoxon rank-sum test)(양측(2-sided) P 값)으로 평가하였다. 변수 사이의 상관관계의 분석을 스피어만 순위 계수(양측 P 값)를 사용하여 수행하였다.

[0306] 에트라시모드 2 mg을 받은 환자는 연구에 걸쳐 위약과 비교하여 FC 및 CRP에서 유의한 저하를 가졌다(각각 0.42 [ $P<0.001$ ] 및 0.70 [ $P=0.01$ ]). 에트라시모드 1 mg을 받은 환자는 연구에 걸쳐 위약과 비교하여 CRP에서 유의한 저하(0.72 [ $P=0.02$ ]), 및 통계학적 유의성에 도달하지 않은 위약과 비교하여 FC에서 저하를 가졌다(0.71 [ $P=0.08$ ]). 위약과 비교하여 에트라시모드 2 mg을 받은 환자에서 FC 및 CRP 수준의 저하는 제4주에서 처음으로 관찰되었고, 제12주를 통해 지속되었다(도 6 참조).

[0307] 에트라시모드 2 mg을 받았고 제12주에 관해를 달성한 환자는, 관해를 달성하지 않은 환자와 비교하여 모든 기준선-후(post-baseline) 시점에서 유의하게 더 낮은 FC 수준을 가졌다(도 7의 A 참조). 관해를 달성한 환자 대 관해를 달성하지 않은 환자에 대한 제12주에서의 중앙값 FC는 62.0 대 1129  $\mu\text{g/g}$  ( $P<0.001$ )이었다. 에트라시모드 2 mg을 받았고 제12주에 관해를 달성한 환자는, 관해를 달성하지 않은 환자와 비교하여 기준선을 포함한 모든 시점에서 유의하게 더 낮은 CRP 수준을 가졌다(도 7의 B 참조). 기준선에서의 높은 CRP 수준은 유도 치료법 동안 더 낮은 관해율(remission rate)과 관련이 있었다.

[0308] 제12주에서 임상 및 내시경 성과와 FC 사이에 양호한 상관관계가 있었다(각각 rho 0.71 및 0.70, 둘 다에 대해  $P<0.001$ ). 에트라시모드 2 mg 군에서, 강한 상관관계( $>0.5$ )는 변형된 MCS와 FC 사이에, 내시경 성과와 FC 사이에, 그리고 변형된 MCS와 CRP 사이에서 관찰되었다. 중등도 상관관계(0.3 내지  $\leq 0.5$ )는 내시경 성과와 CRP 사이에서 관찰되었다(표 13). 에트라시모드 2 mg 군에서, CRP와 FC 사이에 강한 상관관계가 있었다.

표 13

표 13  
제 12 주에서 임상 및 내시경 질환 활성, 배설물 칼프로텍틴, 및 C-반응성 단백질 사이의 상관관계

| 비교된 변수                    | 에트라시모드 1 mg               | 에트라시모드 2 mg               | 위약                        |
|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 변형된 MCS 대 FC<br>스피어만 계수   | n=42<br>0.40<br>$P=0.009$ | n=37<br>0.71<br>$P<0.001$ | n=47<br>0.46<br>$P=0.001$ |
| 내시경 서브점수 대 FC<br>스피어만 계수  | n=42<br>0.29<br>$P=0.067$ | n=37<br>0.70<br>$P<0.001$ | n=47<br>0.32<br>$P=0.030$ |
| 변형된 MCS 대 CRP<br>스피어만 계수  | n=46<br>0.42<br>$P=0.003$ | n=42<br>0.55<br>$P<0.001$ | n=47<br>0.45<br>$P=0.002$ |
| 내시경 서브점수 대 CRP<br>스피어만 계수 | n=46<br>0.36<br>$P=0.014$ | n=42<br>0.44<br>$P=0.003$ | n=47<br>0.40<br>$P=0.005$ |
| CRP 대 FC<br>스피어만 계수       | n=42<br>0.30<br>$P=0.050$ | n=34<br>0.61<br>$P=0.001$ | n=46<br>0.35<br>$P=0.016$ |

[0309] CRP, C-반응성 단백질; FC, 배설물 칼프로텍틴; MCS, 메이요 클리닉 점수.

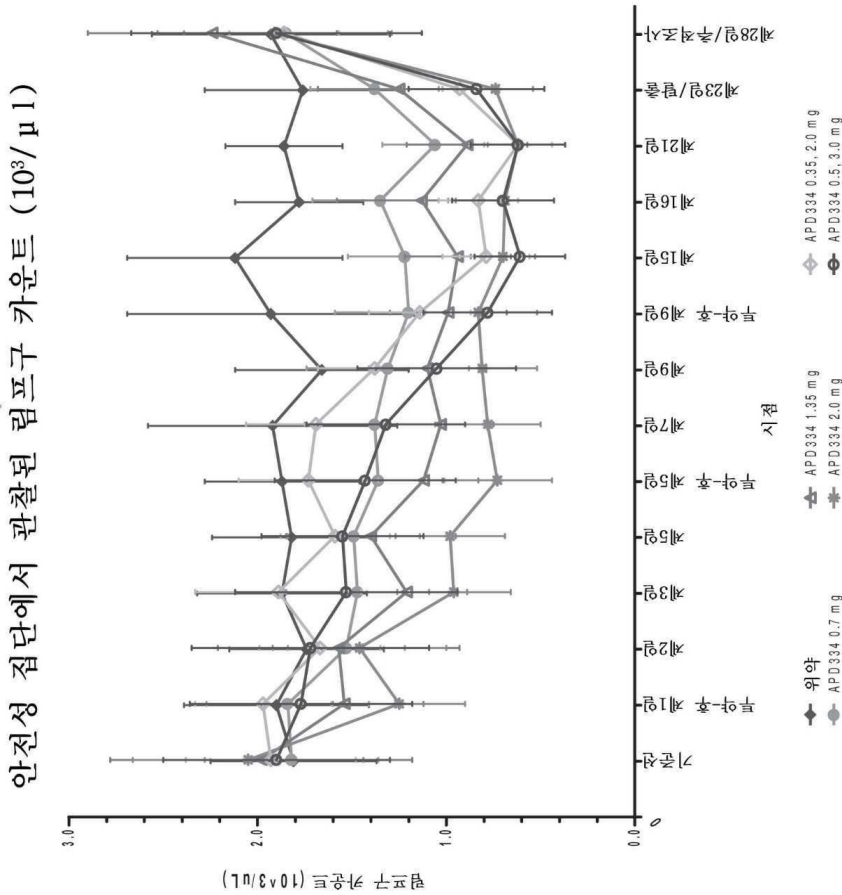
[0310] FC 및 CRP는 에트라시모드를 받고 있는 궤양성 대장염 환자에서 임상 및 내시경 반응의 대리 마커이다. 에트라

시모드 2 mg을 받고 있는 환자는 치료 동안 FC 및 CRP에서 유의한 저하를 가졌다.

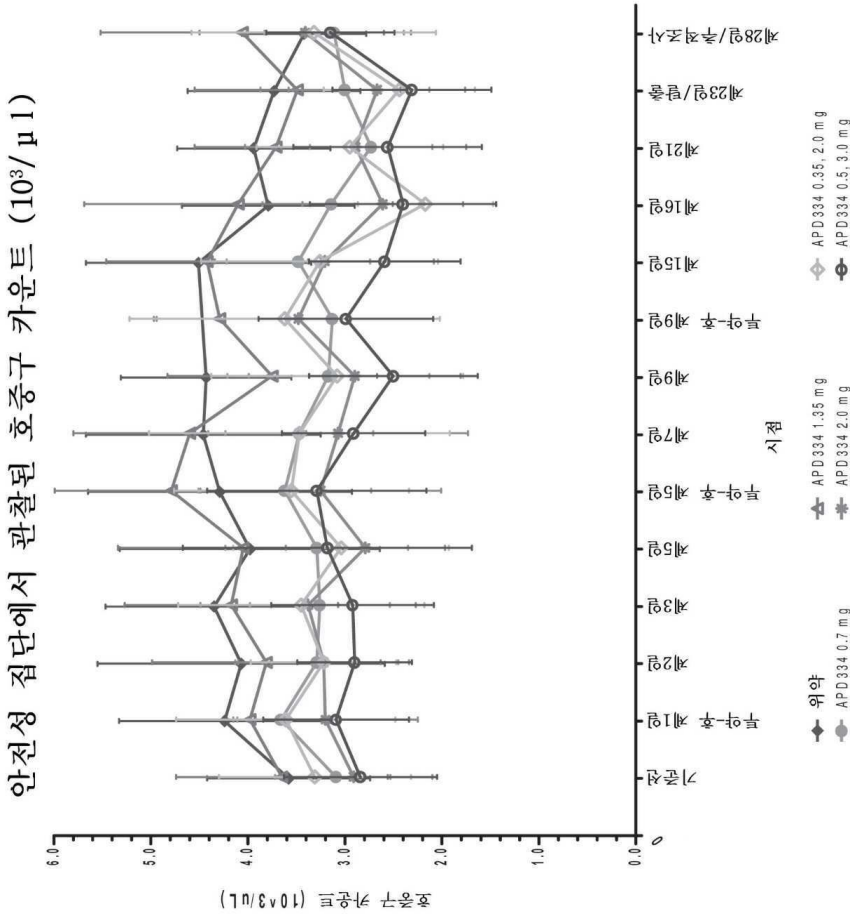
개시된 방법의 다른 용도는 특히 본 특허 문헌의 검토에 기초하여 당업자에게 명백해질 것이다.

도면

도면1

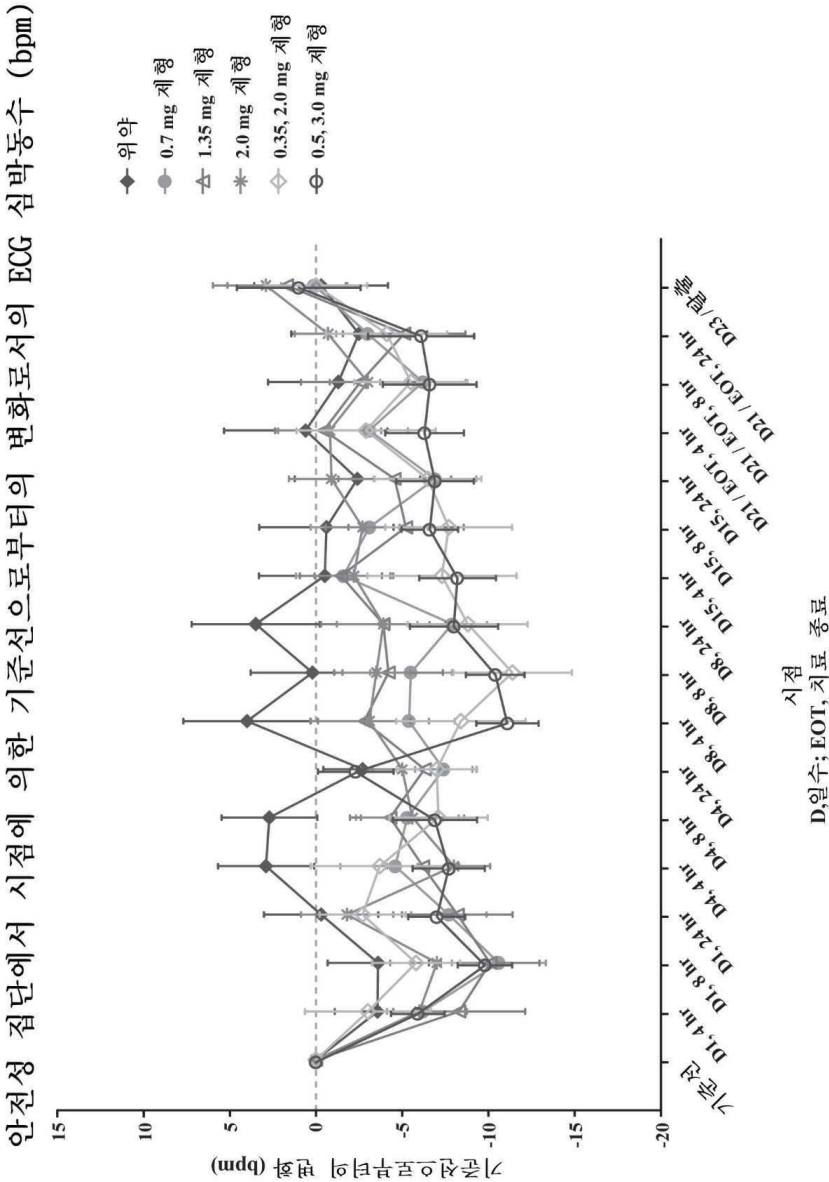


도면2





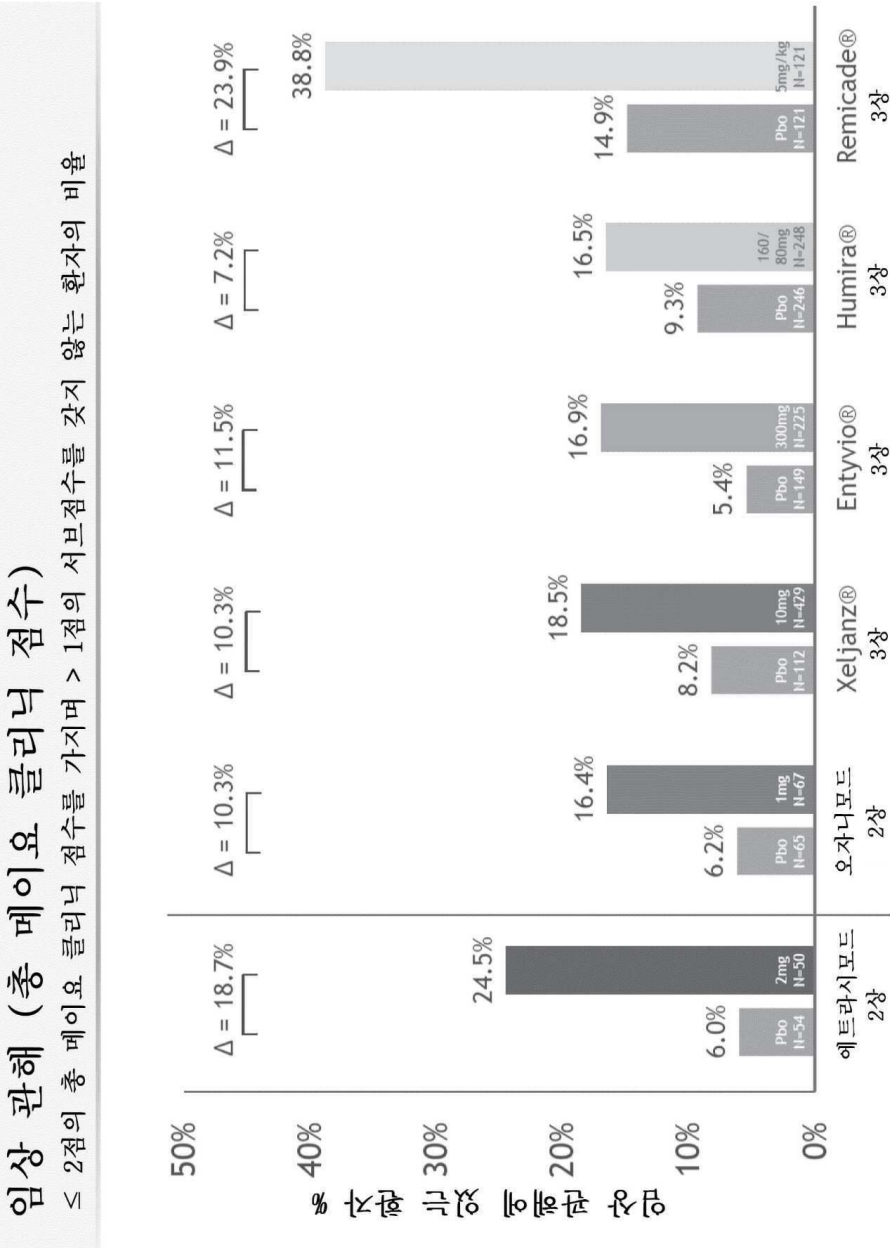
도면3



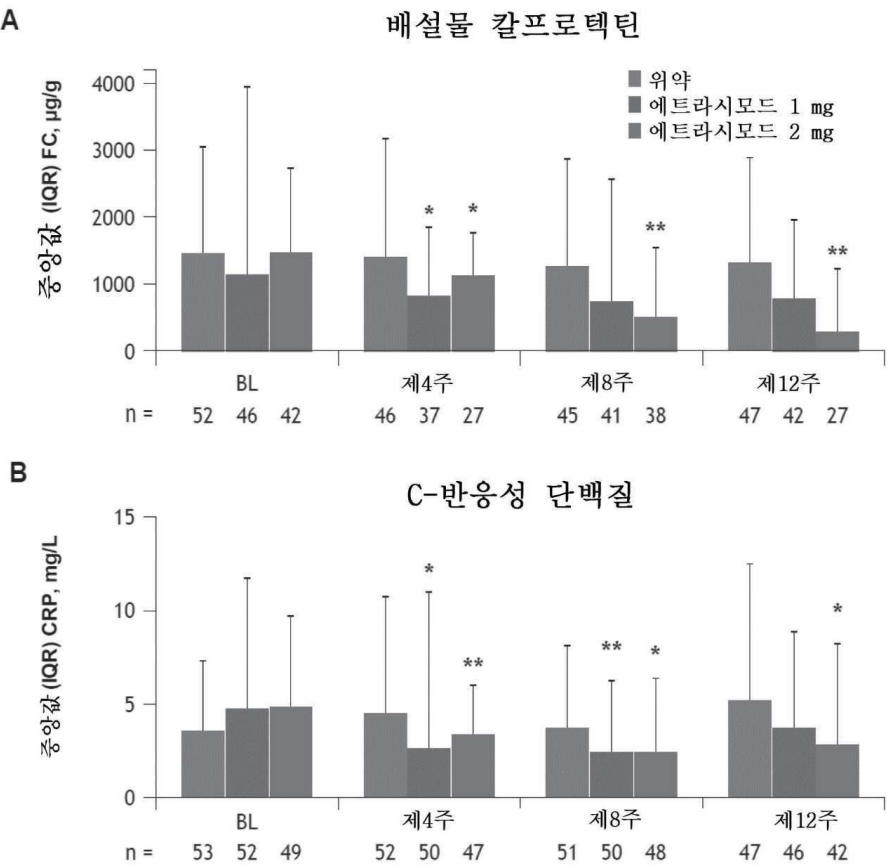




도면5



도면6



위약은 각각의 시점에 대해 좌측 막대로 표시됨 (예를 들어, 기준선에서 FC에 대해 n = 52)  
에트라시모드 1 mg은 각각의 시점에 대해 중간 막대로 표시됨 (예를 들어, 기준선에서 FC에 대해 n = 46)  
에트라시모드 2 mg은 각각의 시점에 대해 우측 막대로 표시됨 (예를 들어, 기준선에서 FC에 대해 n = 42)

도면7

■ 관해를 달성하였음      ■ 관해를 달성하지 않았음

