(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0124925
(43) 공개일자 2024년08월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 405/14 (2006.01) *A61K 31/4439* (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01) *A61P 29/00* (2023.01)
(52) CPC특허분류
C07D 405/14 (2013.01)
A61K 31/4439 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7020622
(22) 출원일자(국제) 2022년12월23일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년06월20일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2022/087698
(87) 국제공개번호 WO 2023/118555
국제공개일자 2023년06월29일
(30) 우선권주장
21217736.4 2021년12월24일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
인터벳 인터내셔널 비.브이.
네덜란드 안 복스메어 5831 빔 데 쾨르페어슈트라아트 35
(72) 발명자
호스폴, 린다
네덜란드 5831 안 복스머 빔 데 쾨르페르스트라트 35
코왈스키, 티모시
미국 07940 뉴저지 매디슨 지랄다 팜스 2
뮐러, 크리스티나
독일 55270 슈바벤하임 추어 프롭스타이
(74) 대리인
양영준, 김영

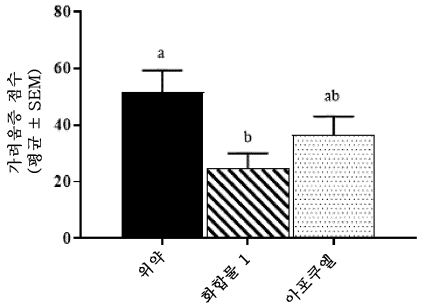
전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 **아미노피라졸 화합물의 용도**

(57) 요 약

본 발명은 JAK 억제제이며 그에 따라 어린 동물에서의 아토피성- 및 알레르기성 피부염과 같은 JAK-1 매개 질환의 치료를 위한 것인 화학식 (I)의 사용 화합물을 제공한다.

대 표 도



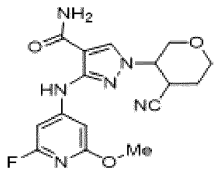
(52) CPC특허분류
A61P 17/00 (2018.01)
A61P 29/00 (2023.02)
A61P 37/08 (2018.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

개, 고양이 및 말에서 선택되는 반려 동물의 JAK-1 매개 질환의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체로서:



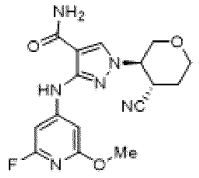
화학식 (I)

치료 유효 투여량의 상기 화합물이 12개월령보다 더 어린 동물에게 투여되는 것을 특징으로 하는

화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 하기인 것을 특징으로 하는 화합물:



.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 동물이 대략 6 내지 12개월령인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 동물이 대략 8 내지 12개월령인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 동물이 개인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 아토피성 질환이 알레르기성 피부염 또는 아토피성 피부염인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 7

제6항에 있어서, 아토피성 피부염의 임상 징후의 치료에 사용되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 8

제6항에 있어서, 알레르기성 피부염과 연관된 가려움증의 치료 또는 제어에 사용되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물의 치료 유효 투여량이 1일에 약 0.1 mg/kg 내지 약 6.0

mg/kg인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 10

제9항에 있어서, 치료 유효 투여량이 1일에 약 0.25 mg/kg 내지 약 3.0 mg/kg, 바람직하게는 1일에 0.6 내지 약 1.8 mg/kg 체중인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 11

제9항에 있어서, 치료 유효 투여량이 1일에 약 0.6 mg/kg 내지 약 1.2 mg/kg 체중인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 치료 유효 투여량이 경구로 투여되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 투여가 적어도 4개월 동안 매일 반복되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 14

제13항에 있어서, 투여가 적어도 1년 동안 매일 반복되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물의 투여량이 처음에는 2 내지 6주 동안 1일 2회, 이후에는 1일 1회 투여되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 16

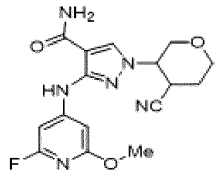
제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 1종 이상의 추가적인 활성 성분과의 조합으로 투여되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 추가적인 활성 성분이 면역조절제, 항-염증제 또는 항생제 또는 항진균제인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 18

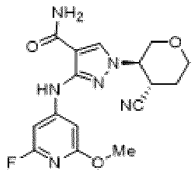
제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물:



.

청구항 19

제18항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물이 하기인 것을 특징으로 하는 제약 조성물:



.

청구항 20

제18항 또는 제19항에 있어서, 경구 투여를 위한 단위 투여량, 바람직하게는 의도된 반려 동물의 입맛에 맞는 향미를 포함하는 정제인 것을 특징으로 하는 제약 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 예를 들면 아토피성 피부염 또는 알레르기성 피부염과 같은 동물의 JAK-1 매개 질환 치료에 사용하기 위한 화합물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 알레르기성 질환은 개, 고양이 및 말과 같은 반려 동물의 가장 심각한 문제 중 하나이다. 그와 같은 질환의 증상은 그들의 건강 및 삶의 질에 영향을 준다.

[0003] 알레르기성 질환에 연관된 잠재적인 인자는 다수이며, 잘 알려져 있지 않다. 이러한 질환은 면역 시스템과 신체에 대하여 외래성인 물질 사이의 상호작용에 의해 야기되는 장애 또는 질환인 알레르기 반응과 관련된다. 그와 같은 외래 물질은 "알레르기원"으로 지칭된다. 통상적인 알레르기원에는 공중알레르기원(aeroallergen), 예컨대 꽃가루, 먼지, 곰팡이, 집먼지 진드기 단백질, 곤충에 물려 주입된 침 등이 포함된다.

[0004] 포유동물 야누스 키나제 (JAK) 계열의 비-수용체 티로신 키나제에는 하기 4종의 구성원이 있다: JAK-1, JAK-2, JAK-3 및 TYK-2. JAK 계열은 >70종의 상이한 시토카인에서의 세포내 신호 전달에 연관되어 있다. 시토카인은 그의 세포 표면 수용체에 결합함으로써, 수용체 이량체화 및 이어지는 JAK 티로신 키나제의 활성화/인산화를 초래한다. 이후, 활성화된 JAK에 의해 수용체상의 특정 티로신 잔기가 인산화되어 STAT 단백질의 결합 부위로 작용한다. STAT는 JAK에 의해 인산화되고, 이량체화된 다음, 핵으로 전위되며, 거기에서 그것이 특정 DNA 요소에 결합하여 유전자 전사를 활성화한다. JAK-1은 시토카인 의존성인 방식으로 모든 JAK 동형과 함께 신호를 전달한다.

[0005] JAK은 다수의 생리학적 기능에 필수적이다. 이는 특정 JAK가 결핍되어 있는 유전자 조작 마우스 모델을 사용한 연구 (문헌 [K. Ghoreschi, A. Laurence, J. J. O'Shea, Immunol. Rev. 228,273 (2009)]), 및 인간에서의 질환과 연관된 JAK 효소에서의 돌연변이 확인 (문헌 [J. J. O'Shea, M. Pesu, D. C. Borie, P. S. Changelian, Nat. Rev. Drug Discov. 3, 555 (2004)]) (문헌 [Y. Minegishi et al., Immunity. 25, 745 (2006)])에 의해 입증되어 있다.

[0006] 이러한 마우스 및 인간 유전자 데이터는 비제한적으로 과다증식 장애 및 암 예컨대 백혈병 및 림프종, 면역학 및 염증 장애 예컨대 이식 거부, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환, 알레르기, 류마티스 관절염, 알레르기성 및 아토피성 피부염, 유형 I 당뇨병, 근위축성 측삭 경화증 및 다발성 경화증을 포함한 다양한 질환 및 장애에 Jak/STAT 경로를 연관시키고 있다.

[0007] 최근에는, 알레르기의 병태생리학에서의 포유동물 야누스 키나제 (JAK)의 역할이 조사되어, 더 잘 알려져 있다. 그의 활성 성분이 오클라시티닙 말레에이트인 동물 약물인 시중에서 구입가능한 JAK 억제제인 아포쿠엘 (Apoquel)®은 아토피성 피부염과 연관된 가려움증의 제어 및 개에서의 아토피성 피부염의 제어를 위한 것으로 승인되어 있다. 오클라시티닙은 부분적으로 선택적인 JAK-1 억제제이다.

[0008] JAK 억제제는 JAK 효소 활성에 의존성인 다양한 시토카인의 기능을 억제할 수 있다. 수많은 이러한 시토카인이 알레르기성 피부 질환/개 아토피성 피부염의 병태생리학에서 역할을 가지고 있다. 이러한 시토카인 중 일부가 전염증성이거나 알레르기 반응/가려움증에 연관되어 있기는 하지만, 이들 및 다른 것들은 다양한 세포 유형에서 광범위한 반응을 나타낸다. 예를 들면, 수많은 JAK-의존성 시토카인이 숙주 방어에 중요한 구성요소이거나, 또

는 정상적인 조혈에서 역할을 가지고 있다.

[0009] 따라서, JAK 억제제는 시토카인 신호전달의 조절장애를 포함하는 아토피성 피부염과 같은 질환에서 효용을 가질 수 있기는 하지만, 일련의 다른 비-표적 효과 (예컨대 숙주 방어, 조혈 등에 대한 원치않는 효과)의 가능성이 있다.

[0010] 중요한 공지의 수의학적 JAK-1 매개 질환에는 예를 들면 피부, 위장관로 및 기도의 알레르기성 질환 또는 이상과 같은 이상 또는 질환이 포함된다. 예로는 알레르기 반응, 알레르기성 피부염, 아토피성 피부염, 습진, 여름 습진, 두드러기, 히브(heave), 염증성 기도 질환, 재발성 기도 폐쇄, 기도 과다-반응성, 만성 폐쇄성 폐 질환, 비-인간 동물, 특히 반려 동물의 자가면역 및 염증성 질환에 기인하는 염증 과정이 있다.

[0011] 수많은 JAK-1 매개 질환이 경감을 달성하기 위하여 피부를 문지르거나 긁도록 재촉하는 매우 가려운 감각을 특징으로 하는 가려움증 이상, 질환 또는 장애를 포함한다. 동물은 일반적으로 긁는 것에 의해 임상적으로 가려운 감각을 나타낸다. 그러나, 그것은 핥기, 빨기, 물기, 씹기, 문지르기 또는 구르기로 나타날 수도 있다.

[0012] 가려움증이 특히 장기간에 걸쳐 제어되지 않고 유지될 경우, 종종 이차적인 피부 이상이 치료를 복잡하게 한다.

[0013] 동물에서의 가려움증에 기인하는 피부 이상은 예를 들면 탈모, 낙설(scaling) 및 과다색소침착, 홍반, 과다색소침착, 낙설, 딱지형성, 구진 및 농포일 수 있다. 더 어린 개 (또는 어린 동물로서의 질환의 발병에 기원하는 오래된 이력을 가지는 나이든 개)에서는, 그것이 만성 또는 만성 재발성 화농피부증을 나타날 수 있다.

[0014] 아토피성 피부염의 유병률은 총 개 개체수의 10 %인 것으로 추산된다. 전 세계적으로 약 4백 5십만 마리의 개들이 이와 같은 만성 및 평생 이상으로 영향을 받고 있으며, 발생률은 증가될 것으로 보인다. 가장 빈번하게 관찰되는 임상 징후는 강한 가려움증으로써, 동물 및 그의 소유자 모두의 삶의 질에 상당한 영향을 준다. 진단은 다른 가려움증 피부병의 배제와 연관되는 이력 및 특징적인 임상 징후를 바탕으로 하는 임상적인 것이다. 개 사육 및 성적 편애가 의심받고 있으나, 지리적 영역에 따라 크게 달라질 수 있다.

[0015] 알레르기성 피부염은 모두 환경, 식품 및/또는 곤충 알레르기원은 물론, 다른 질환에 의해 야기될 수 있는 다수의 피부 반응 패턴으로 나타난다. 알레르기성 피부염은 건강한 고양이 또는 개에서는 반응을 유도하지 않는 물질에 대한 면역 시스템의 비정상적인 반응에 의해 야기되는 것으로 생삭되고 있다. 알레르기성 피부염의 가장 부합하는 특징은 만성 재발성 가려움증이다. 알레르기성 피부염에 연관된 잠재적인 인자는 다수이며, 잘 알려져 있지 않다.

[0016] 현재의 치료는 임상 징후의 중증도, 기간 및 소유자 선호도에 따라 달라지며, 알레르기원-특이적 면역치료법 및 항가려움증 약물 예컨대 글루코코르티코이드 및 시클로스포린이 포함된다. 글루코코르티코이드 및 시클로스포린과 같은 면역억제 약물이 일반적으로 효과적이기는 하나, 장-기 사용은 종종 바람직하지 않은 부정적인 효과를 초래한다. 이들 약물이 효과적이기는 하지만, 그의 장-기 사용을 방해할 수 있는 상당한 부작용을 그것이 가지고 있다. 예를 들면, 이들 약물은 동물의 면역 시스템을 제어하는데, 이는 감염으로 이어질 수 있다. 코르티코스테로이드는 또한 개 및 고양이는 물론 다른 비-인간 동물에서 골다공증, 내분비 문제 및 백내장을 야기할 수 있다. 또한, 코르티코스테로이드는 동물이 자주 먹고, 마시고, 소변을 보게 하는 경향이 있는데, 이는 애완동물 소유자에게는 바람직하지 않은 것으로 간주된다.

[0017] 면역치료법 치료는 일부 환자에 대해서는 효과적이나, 빈번한 주사를 필요로 하며, 6-9개월 동안 임상 개선이 드러나지 않을 수 있다.

[0018] 야누스 키나제 또는 JAK 억제제로 알려진 최근에 승인된 제품은 아토피성 피부염을 치료하는 데에도 가용하다.

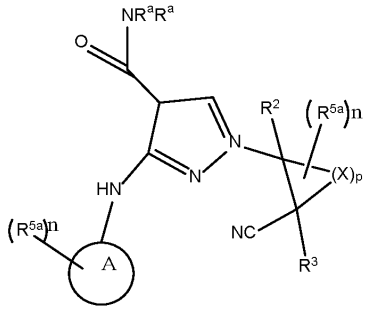
[0019] JAK-1 효소는 아토피성 피부염과 연관된 전-염증성, 전-알레르기성 및 가려움증성 시토카인의 신호전달 및 신호전달에 연관되어 있다.

[0020] 알레르기성 또는 아토피성 피부염이 있는 개에서, 오클라시티닙의 투여는 가려움증의 빠른 개선을 산출하며, 병변을 감소시킨다 (문헌 [Cosgrove et al., Vet. Derm. (2013), 24:479]; [Cosgrove et al., Vet. Derm. (2013), 24:587]). 고도 투여량에서, 오클라시티닙은 적혈구용적률, 헤모글로빈 및 망상적혈구 계수의 감소를 산출하는데, JAK-2의 억제로 인한 것일 수 있다 (문헌 [FOI Summary NADA 141-345]; [Gonzales et al., J. Vet. Pharmacol. Therapeut. (2014), 37:317]).

[0021] 합쳐보면, 이러한 데이터는 JAK-1의 억제가 알레르기성 및 아토피성 피부염의 효과적인 치료라는 것을 강하게 시사한다.

[0022] 개 및 고양이에서의 아토피성 피부염이 종종 만성 이상이기 때문에, 이러한 안전성 및 부작용 문제는 안전하고 효과적인 장-기 치료에 대한 상당한 충족되지 않는 의학적 요구를 창출한다.

[0023] 대안적인 JAK 억제제가 알려져 있다. WO 2013/041042호는 류마티스 관절염, 천식, COPD 및 암의 치료에 유용한 야누스 키나제 억제제로서 피라졸 카르복스아미딘을 개시하고 있다. 이와 같은 개시 화합물은 하기의 화학식을 가진다:



[0024] .

[0025] WO2013/040863호는 예를 들면 천식, 폐쇄성 기도 질환, 관절염, 폐기종, 암, 중증 근육무력증, 그레이브병 및 알츠하이머병을 치료하는 데에 유용한 야누스 키나제-1 억제제인 치환된 시클로알킬니트릴 피라졸 카르복스아미드를 개시하고 있다.

[0026] WO2014/146490호는 치환된 2-(3-아미노-4-옥소-4,5-디히드로-피라졸(4,3-c)피리딘-1-일)-시클로부탄카르보니트릴 화합물이 야누스 키나제 억제제라고 개시하고 있다.

[0027] WO 2018/108969호는 선택적 야누스-1 키나제 (JAK) 억제제이며 그에 따라 아토피성 피부염, 관절염 및 암과 같은 JAK-매개 질환의 치료에 유용한 화합물에 대해 개시하고 있다. 구체적으로, 화학식 (I)의 화합물로서의 1-[(3R,4S)-4-시아노테트라히드로피란-3-일]-3-[(2-플루오로-6-메톡시-4-피리딜)아미노]피라졸-4-카르복스아미드가 개시되어 있다.

[0028] 아포쿠엘(Apoquel)®은 적어도 12개월령인 개에서 아토피성 피부염과 연관된 가려움증의 제어 및 아토피성 피부염의 제어를 위한 것으로 승인된, 활성 성분이 오클라시티닙인 동물 약물이다 (문헌 [FOI Summary for NADA 141-345, May 14, 2013] 참조). U.S. 특허 제6,890,929호; 7,687,507호; 8,133,899호 및 8,987,283호도 참조하라.

[0029] 아포쿠엘에 대하여, 안전역(margin of safety) (MOS) 연구가 수행되었다. 이와 같은 GLP 연구는 연구 개시시 대략 6개월령이었던 어린 성체 비글 개에서 수행되었다. 오클라시티닙은 1일에 2회 0.6 mg/kg인 최대 노출 투여량의 0, 1, 3 및 5배로 개에게 투여되었다. 예정 연구 기간은 26주였다. 치료 4개월 후, 2 마리의 개는 안락사를 필요로 하였으며, 중간 및 고도 투여량 군의 몇 마리 개는 치료-관련 면역억제에 기인하는 임상 모낭충증을 발병하였다. 면역억제에 부수하는 감염은 오클라시티닙 말레에이트의 중단 28일 후에 발생한 1 마리의 사망을 포함하여 2 마리의 사망을 초래하였다.

[0030] 연구는 16주에 이르게 종료되었다.

[0031] 가장 심각한 부정적인 임상 효과는 1년 미만 연령의 개에서 관찰된다는 것이 발견되었다. 어린 개에서 나타난 효과의 결과로서, 1년령을 초과하는 개로 그의 사용을 제한하는 결정이 이루어졌다.

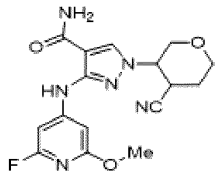
[0032] 이에 따라, 유일한 가용한 JAK-1 억제제인 아포쿠엘은 12개월령 미만의 동물에서는 사용이 금기시된다.

[0033] 반려 동물, 특히 12개월령보다 더 어린 동물에서의 아토피성 및 알레르기성 피부염의 안전하고 효과적인 대안적 치료에 대한 현재의 충족되지 않는 요구로 볼 때, 새로운 효과적이고 안전한 치료 선택사항을 제공한다면 바람직할 것이다.

발명의 내용

[0034] **[발명의 개요]**

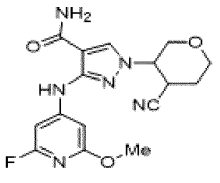
[0035] 본 발명은 개, 고양이 및 말에서 선택되는 반려 동물의 JAK-1 매개 질환의 치료에 사용하기 위한 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체로서:



[0036] 화학식 (I)

[0037] 치료 유효 투여량의 상기 화합물이 12개월령보다 더 어린 동물에게 투여되는 것을 특징으로 하는 화합물에 관한 것이다.

[0038] 또 다른 실시양태는 상기에서 나타낸 바와 같이 사용하기 위한, 치료 유효 투여량의 하기 화학식 (I) 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물이다:



[0039] 화학식 (I) .

[0040] 또 다른 측면은 상기 용도를 위한, 치료 유효 투여량의 상기한 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물이다.

[0041] 특정 실시양태에서, 상기 질환은 개의 아토피성 피부염 또는 알레르기성 피부염이다.

도면의 간단한 설명

[0042] 도 1은 IL-31 유도 가려움 모델에서 시험되었을 때의 화합물 1의 결과를 나타낸다.

도 1a는 위약 및 아포쿠엘에 대한 화합물 1의 비교를 나타낸다.

도 1b는 화합물 1의 상이한 3종 투여량의 효과를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0043] 본 발명은 효과적이며 12개월령 미만의 동물에게 안전하게 투여될 수 있는, JAK-매개 질환용의 효과적이고 안전한 화합물을 제공한다는 목적을 가진다. 본 발명은 이와 같은 요구를 해소한다.

[0044] 본 발명이 본원에서 개시되는 예시 방법 또는 조성물로 제한되는 것은 아니라는 것이 이해되어야 한다. 본원에서 사용되는 전문용어가 오로지 본 발명의 구체적인 실시양태를 기술할 목적의 것으로, 제한하고자 하는 것이 아니라는 것 또한 이해되어야 한다.

[0045] 본 발명을 상세하게 기술하기 전에, 본 발명의 문맥에서 사용되는 일부 용어를 정의할 것이다. 이러한 용어 이외의 다른 것은 필요에 따라 명세서의 다른 어딘가에서 정의된다.

[0046] 본원에서 명시적으로 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 기술분야의 용어는 그의 기술분야-인지 의미를 가지게 된다.

[0047] 명세서 및 청구범위에서 사용될 때, 단수 형태인 "하나"는 문맥상 분명하게 달리 지정되지 않는 한 복수의 언급을 포함한다.

[0048] 본원에서 사용될 때, "포함하는"이라는 용어는 조성물 및 방법이 언급되는 요소를 포함하나, 다른 것을 배제하지는 않는다는 것을 의미하고자 하는 것이다.

[0049] 본 발명자들은 화학식 (I)의 화합물이 놀랍게도 개, 고양이 및 말, 특히 개와 같은 반려 동물의 JAK-1 매개 질환을 치료하기 위하여 12개월령보다 더 어린 어린 동물에게 투여될 수 있다는 것을 발견하였다.

[0050] 화학식 (I)의 화합물은 JAK-1 억제제인 것으로 기술된다. 그와 같은 작용 양태를 가지는 유일한 시중의 수의학적 제품은 그의 활성 성분이 오클라시티닙이며 적어도 12개월령인 개에서 아토피성 피부염과 연관된 가려움증의 제어 및 아토피성 피부염의 제어를 위한 것으로 승인된 수의학적 약물인 제품 아포쿠엘이다 (문헌 [FOI Summary

for NADA 141-345, May 14, 2013] 참조). U.S. 특허 제6,890,929호; 7,687,507호; 8,133,899호 및 8,987,283호도 참조하라.

[0051] 아포쿠엘의 경우, 안전역 연구에서, 1년 미만의 연령인 개에서 가장 중증의 부정적인 임상 효과가 관찰된다는 것이 발견되었다. 어린 개 (성체 동물에 대비한 것)에서 관찰되는 효과 중 일부는 면역 시스템 적격성의 차이로 인한 것일 수 있다. 어린 개에서 보이는 효과의 결과로서, 1년령 초과의 개로 그의 사용을 제한하는 결정이 이루어졌다.

[0052] 이에 따라, 유일한 가용한 JAK-1 억제제인 아포쿠엘은 12개월령 아래에서는 사용이 금기시된다.

[0053] 동물의 건강 및 질환에서의 표현형 변화를 고려할 때, 연령은 일반적으로 중요한 인자인 것으로 알려져 있다. 환자의 연령은 질환의 경과 및 진행에 영향을 줄 수 있거나, 또는 올바른 치료 과정을 결정하는 데에 중요할 수 있다.

[0054] 따라서, 가용한 정보로 볼 때, JAK 억제제가 12개월보다 더 어린 반려 동물에서 성공적으로 사용될 수 있을 것으로는 예상되지 않는다.

[0055] 그러나, 아토피성 피부염의 징후는 12개월령 미만의 그와 같이 어린 성체 동물에서 이미 발생한다. 개 아토피성 피부염의 발병 연령은 통상적으로 6개월 내지 3년이다.

[0056] 이와 같은 연령의 개는 종종 아토피 증후군, 특히 알레르기성 피부염과 연계되는 아토피성 피부염 또는 가려움증의 증상을 나타낸다.

[0057] 이에 따라, 특히 피부학적 증상 (예컨대 가려움증)이 있는 12개월보다 더 어린 동물이 어린 연령에 그와 같은 증상의 발병시 (빨리) 치료될 수 있는 것이 바람직하다.

[0058] 이는 그와 같은 질환의 진행 제어에 매우 중요하다. 조기 치료는 한편으로는 그와 같은 연령에서의 증상의 악화를 방지하며, 다른 한편으로는 동물의 피부 장벽이 긁은 후에 파괴되는 경우에 보이는 병원체에 의한 이차적인 감염의 발생을 방지한다.

[0059] 아토피성 피부염이 있는 동물은 이차적인 피부 감염, 귀 감염 및 말라쎄지아(Malassezia) (효모) 감염의 경향이 있으며, 빈번하게 민감성 피부를 가진다. 임의의 피부 감염, 자극성 물질 또는 벼룩이 알레르기성 이상을 악화시키게 되며, 제어되는 경우에는 돌발(flare-up)을 야기할 수 있다.

[0060] 알레르기성 피부염을 가지는 개는 빈번하게 피부 및 귀의 동시 감염을 나타낸다. 아토피 개는 그의 피부상에 *스태필로코쿠스(Staphylococcus)* spp., 특히 보통 화농피부증에 연관된 *스태필로코쿠스 슈드인테르메디우스(Staphylococcus pseudintermedius)*의 더 높은 풍부도를 가진다. 연구상, 스태필로코쿠스는 염증 피부 및 아토피성 피부에 대하여 증가된 부착성을 가지고 있는 것으로 추론되는데, 이로써 이와 같은 생물체의 증가된 풍부도를 설명할 수 있다. 이러한 박테리아는 가장 일반적으로는 초항원으로 작용하는 스태필로코쿠스 성분 또는 독소로 인하여 과민성 반응에도 연관된다는 것이 제안되어 있다. 치료는 종종 국소 및/또는 전신성의 항박테리아 치료법을 필요로 한다.

[0061] 결론적으로, 화농피부증은 종종 충분히 조기에 치료되지 않은 가려움증에 의해 야기된다.

[0062] 따라서, 어린 동물, 특히 12개월령 미만의 개의 치료는 아토피성 피부염 및 알레르기성 피부염의 치료에 상당한 이익을 제공하게 된다.

[0063] 놀랍게도, 치료 유효 투여량의 화학식 (I) 화합물에 대하여 안전역이 확립된다는 것을 보여주는 실시예 1에 나타낸 바와 같이, 화학식 (I)의 화합물이 어린 동물, 특히 대략 6 내지 12개월령인 개에게 투여될 수 있다는 것이 발견되었다.

[0064] 상기 연령은 치료 개시시의 동물의 연령이며, 치료는 이와 같은 연령을 지나 계속된다.

[0065] 화학식 (I)의 화합물이 반려 동물에서 가려움증을 효과적으로 제어한다는 것이 발견되었다.

[0066] 그 결과, 일 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 개에서의 알레르기성 피부염과 연관되는 가려움증의 치료, 또는 반려 동물, 특히 12개월령보다 더 어린 개에서의 아토피성 피부염 임상 징후의 치료에 사용된다.

[0067] 일 실시양태에서, 치료되는 동물의 연령은 대략 8 내지 12개월령이다.

[0068] 화학식 (I)의 화합물은 반려 동물, 특히 12개월령보다 더 어린 개에서의 알레르기성 피부염과 연관된 가려움증

의 제어 및 아토피성 피부염의 제어에 사용될 수 있다. 일 실시양태에서, 치료되는 동물의 연령은 대략 8 내지 12개월령이다.

[0069] 이에 따라, 본 발명의 목적 중 하나는 화학식 (I)의 화합물, 또는 그와 같은 화합물을 포함하는 제약 조성물 또는 수의학적 생성물의, 그와 같은 어린 반려 동물에서의 JAK-1 매개 아토피성 질환의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 용도이다.

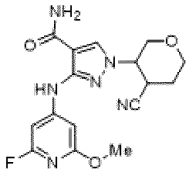
[0070] 그것은 아토피성 피부염, 알레르기성 피부염, 습진 또는 여름 습진 (특히 말의 것)과 같이 가려움증 이상이 있는 JAK-1 매개 질환에 특히 유용하다.

[0071] 특정 실시양태에서, 질환은 알레르기성 피부염 또는 아토피성 피부염이다. 바람직하게는, 질환은 개 또는 고양이, 특히 개의 아토피성 피부염이다.

[0072] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 개에서의 아토피성 피부염의 임상 징후의 치료에 사용된다.

[0073] 또 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 개에서의 알레르기성 피부염과 연관된 가려움증의 치료에 사용된다.

[0074] 본 발명에서 사용하기 위한 화합물은 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체이다:

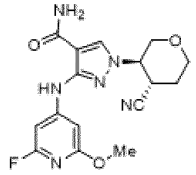


화학식 (I)

[0075] .

[0076] 화학식 (I)의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 포함하며, 그에 따라 라세미체 및 라세미 혼합물, 단일 거울상이성질체, 부분입체이성질체 혼합물 및 개별 부분입체이성질체로 나타날 수 있다. 본 발명은 단일 종 또는 그의 혼합물 중 어느 하나로서의 모든 그와 같은 이성질체 형태의 화학식 (I) 화합물을 포괄하여 의미한다.

[0077] 바람직한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기이다:



[0078] .

[0079] 일 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 JAK-2 및 JAK-3에 비해 선택적인 JAK-1 억제제이다. 일 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 JAK-2 또는 JAK-3에 비해 선택적인 JAK-1 억제제이다. JAK1 제어에 대한 주어진 화합물에서의 상대적 선택성의 결정은 (JAK2 IC_{50} 값/JAK1 IC_{50} 값)의 상대적 비가 적어도 2일 때 정해진다. 또한, (JAK3 IC_{50} 값/JAK1 IC_{50} 값)의 상대적 비는 적어도 500이다.

[0080] 또 다른 실시양태에서는, 주어진 화합물에 있어서, (JAK2 IC_{50} 값/JAK1 IC_{50} 값)의 상대적 비가 적어도 5이거나, 적어도 10이다. 또 다른 실시양태에서, (JAK3 IC_{50} 값/JAK1 IC_{50} 값)의 상대적 비는 적어도 500이거나, 적어도 750이거나, 또는 적어도 1000이다.

[0081] "제약상 허용되는 염"이라는 용어는 무기 염기 및 유기 염기를 포함한 제약상 허용되는 비-독성 염기로부터 제조되는 염을 지칭한다. 본 발명의 화합물이 염기성인 경우, 염은 무기 및 유기 산을 포함한 제약상 허용되는 비-독성 산으로부터 제조될 수 있다.

[0082] 달리 상술되지 않는 한, 화학식 (I)의 화합물에 대한 언급은 그의 입체이성질체 또는 그의 제약상 허용되는 염도 포함하여 의미하는 것임은 이해될 것이다.

[0083] 화학식 (I)의 화합물은 반려 동물의 JAK-1 매개 질환을 치료하는 데에 사용될 수 있다.

[0084] 일 실시양태에서, JAK-1 매개 질환은 JAK2 및 JAK3에 비해 야누스 키나제 JAK-1의 선택적인 제어에 의해 개선될 수 있는 것이다.

[0085] 중요한 공지의 수의학적인 JAK-1 매개 질환에는 예를 들면 피부, 위장관로 및 기도의 알레르기성 질환 또는 이상인 이상 또는 질환이 포함된다. 예로는 알레르기 반응, 알레르기성 피부염, 아토피성 피부염, 습진, 여름 습진, 두드러기, 히브, 염증성 기도 질환, 재발성 기도 폐쇄, 기도 과다-반응성, 만성 폐쇄성 폐 질환, 비-인간 동물, 특히 반려 동물의 자가면역 및 염증성 질환에 기인하는 염증 과정이 있다.

[0086] 특정 실시양태에서, JAK-1 매개 질환은 알레르기성 피부염 또는 아토피성 피부염이다. 바람직하게는, 질환은 반려 동물, 특히 개 또는 고양이, 바람직하게는 개의 아토피성 피부염이다.

[0087] 이들 질환은 알레르기 반응과 관련된다. "알레르기 반응"이라는 용어는 본원에서 면역 시스템과 신체에 대하여 외래성인 물질 사이의 상호작용에 의해 야기되는 장애 또는 질환으로 정의된다. 그와 같은 외래 물질은 "알레르기원"으로 지칭된다. 통상적인 알레르기원에는 공중알레르기원, 예컨대 꽃가루, 먼지, 곰팡이, 집먼지 진드기 단백질, 곤충에 물려 주입된 침 등이 포함된다. 아토피성 피부염은 개에서 두 번째로 가장 흔한 알레르기성 피부 이상으로, 벼룩 알레르기만이 이를 능가한다.

[0088] 수많은 JAK-1 매개 질환이 가려움증 이상을 포함한다. 가려움증 이상을 포함하는 JAK-1 매개 질환의 예에는 하기가 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다: 아토피성 피부염, 알레르기성 피부염, 습진 및 여름 습진.

[0089] 아토피성 또는 알레르기성 피부염이 있는 반려 동물은 종종 가려움증, 털 상실, 심한 긁음으로 인한 피부의 찰과상, 빈번한 그의 발 핥음 및 과도한 눈물 생성으로 고통받는다.

[0090] 가려움증은 감각으로, 가려움(itch)과 동의어이다. 동물은 일반적으로 긁는 것에 의해 임상적으로 가려운 감각을 나타낸다. 그러나, 그것은 핥기, 빨기, 물기, 씹기, 문지르기 또는 구르기로 나타날 수도 있다. 가려움증이 특히 장기간에 걸쳐 제어되지 않고 유지될 경우, 종종 이차적인 피부 이상이 치료를 복잡하게 만든다.

[0091] 동물에서 가려움증에 기인하는 피부 이상은 예를 들면 탈모, 낙설, 과다색소침착, 홍반, 딱지형성, 구진 및 농포일 수 있다. 더 어린 개 (또는 어린 동물로서의 질환의 발병에 기원하는 오래된 이력을 가지는 나이든 개)에서는, 그것이 만성 또는 만성 재발성 화농피부증을 나타날 수 있다.

[0092] 화학식 (I)의 화합물이 실시예 2에 나타낸 바와 같이 가려움증을 효과적으로 제어한다는 것이 발견되었다.

[0093] 결과적으로, 일 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 개에서의 알레르기성 피부염과 연관된 가려움증의 치료에 사용될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물은 반려 동물, 특히 개에서의 아토피성 피부염의 임상 징후 치료에 사용될 수 있다.

[0094] 화학식 (I)의 화합물은 반려 동물, 특히 12개월령보다 더 어린 개에서의 알레르기성 피부염과 연관된 가려움증의 치료 또는 제어, 및 아토피성 피부염의 제어에 사용될 수 있다.

[0095] 상기 반려 동물은 개 (예컨대 가정용 개), 고양이 (예컨대 집고양이), 말과 동물 (예컨대 말)이다. 바람직한 것은 개 또는 고양이, 특히 개의 치료이다.

[0096] 또한, 관련 기술분야에 잘 알려져 있을 바와 같이, 본원에서 사용될 때, "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"라는 용어는 예를 들면 대상체 이상 (예컨대 1종 이상 증상)의 개선, 장애, 질환 또는 병 진행의 지연, 및/또는 이상, 장애, 질환 또는 병의 임상 파라미터 변화 등을 포함하여, 예를 들면 이상, 장애, 질환 또는 병에 걸린 동물에게 유익하고/거나 치료 효과적일 수 있는 조절 효과를 부여하는 임의 유형의 작용을 지칭한다.

[0097] 또한, 본원에서 사용될 때, "예방하다", "예방하는" 또는 "예방"이라는 용어는 동물에서의 질환, 장애 및/또는 임상 증상(들)의 발병 및/또는 진행의 부재, 회피 및/또는 지연, 및/또는 본 발명 방법의 부재하에서 발생하였을 것에 대비한 질환, 장애 및/또는 임상 증상(들)의 발병 중증도의 감소를 초래하는 임의 유형의 작용을 지칭한다. 예방은 완전한 것, 예컨대 질환, 장애 및/또는 임상 증상(들)의 완전한 부재일 수 있다. 예방은 동물에서의 질환, 장애 및/또는 임상 증상(들)의 발생, 및/또는 발병의 중증도가 본 발명의 부재하에서 발생하였을 것 미만이 되도록 하는 부분적인 것일 수도 있다.

[0098] 본 발명에서의 "치료"라는 용어에는 상기한 바와 같은 예방의 측면이 포함된다.

[0099] "치료 유효 투여량" 또는 "치료 유효량"은 치료 효과 및/또는 유익한 효과일 수 있는 원하는 효과를 산출하기에 충분한 본 발명 화합물 또는 조성물의 양을 지칭한다. 그것은 동물에 대하여 비-독성이며 질환 또는 장애와 연

관된 징후 및 증상을 감소시키는 것에 의해 원하는 효과를 달성하기에 충분한 양이다.

[0100] 알레르기성 질환의 경우, 그와 같은 효과는 예를 들면 아토피성 또는 알레르기성 피부염이 있는 동물에서의 증상의 중증도 및/또는 빈도에 있어서의 감소 또는 제거, 및/또는 위험성의 개선 또는 교정 (예컨대 발적의 감소, 지연 및/또는 예방), 및/또는 병변 및/또는 가려움증의 감소, 제어, 경감 또는 예방이다.

[0101] 본 문서에서의 비-독성은 특정 투약시에 치료되는 동물에서 중증의 부반응이 없다는 것을 의미한다. 이는 구체적으로는 부작용이 관찰되는 경우 그것이 허용가능하다는 것, 예를 들면 임상적 또는 현미경적 발견이 일시적이며 (장기) 치료 또는 다른 개입의 필요성 없이 해결되거나, 또는 작은 변화 크기 (예컨대 혈액학 파라미터에 있어서의 것)만을 나타낸다는 것을 의미한다.

[0102] 그와 같은 만성 질환의 또 다른 중요한 측면은 가려움증을 제어하는 화학식 (I) 화합물의 치료 유효 투약량 및 비-독성 투약량을 사용한 치료가 동물 (및 애완동물 소유자) 삶의 질의 상당한 향상을 초래한다는 것이다. 그와 같은 만성 질환은 동물의 계속되는 불편함을 초래하기 때문에, 이는 동물 복지 관점에서도 중요하다. 특히 대략 6개월 내지 12개월령 어린 개의 경우, 계속되는 가려움증은 정신 및 신체 발달을 교란하고, 원치 않는 동물의 거동을 초래할 수 있으며, 어린 (개) 동물의 사회화에 부정적인 영향을 줄 수 있다.

[0103] 놀랍게도, 12개월령 미만인 어린 개에서 치료 유효 투약량이 충분히 허용성이며 비-독성이라는 것이 관찰되었다. 이와 같은 발견은 심각한 부작용 및 12개월보다 더 어린 개에서의 사용 금기를 초래하였던 시중에서 구입가능한 JAK-억제제인 아포쿠엘에 의한 그의 연구에서 어린 개를 사용하여 관찰되었던 부작용 보고의 관점에서는 예상치 못한 것이었다.

[0104] 화학식 (I) 화합물의 치료 유효 1일 투약량은 약 0.1 mg/kg 내지 약 6.0 mg/kg이다. 일 실시양태에서, 치료 유효 투여량은 1일에 약 0.25 mg/kg 내지 약 3.0 mg/kg, 바람직하게는 1일에 0.5 내지 약 1.8 mg/kg 체중, 또는 약 0.6 mg/kg 내지 약 1.2 mg/kg 체중 또는 대안적으로는 1 mg/kg 체중이다.

[0105] 바람직하게는, 화학식 (I) 화합물의 치료 유효 투여량은 동물에게 경구로 투여된다. 이는 투여가 수의사의 개입을 필요로 하지 않으며 장기간의 시간 동안 계속될 수 있다는 장점을 가진다.

[0106] 아토피성 피부염 또는 알레르기성 피부염은 종종 그와 같은 이상의 생애 치료를 필요로 한다. 많은 실시양태에서, 치료는 나머지 동물 생애는 아니라 할지라도 많은 주수 동안 연속 매일 기준 (유지 치료법으로서의 것)으로 계속되게 된다.

[0107] 통상적으로, 치료는 적어도 14 연속일, 아니면 더 길게, 즉 적어도 1개월, 바람직하게는 적어도 4개월 동안 반복되는 매일 투여에 의해 계속된다. 많은 실시양태에서, 매일 치료는 적어도 1년, 아니면 더 길게, 즉 5년 내지 나머지 동물 생애 동안 계속된다.

[0108] 일 실시양태에서, 투여는 적어도 4개월 동안 매일 반복된다.

[0109] 또 다른 실시양태에서, 투여는 적어도 1년 동안 매일 반복된다.

[0110] 원하는 치료 유효 투여량은 편리하게는 단일 1일 투여량으로, 또는 적절한 간격으로 투여되는 분할 투여량, 예를 들면 1일에 2회, 3회, 4회 또는 그 초과의 분할-투여량으로 제공될 수 있다.

[0111] 또한, 원하는 혈장 농도를 빠르게 달성하기 위하여, 투여되는 최초 투약량은 상기 상위 수준을 넘어 증가될 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 다른 한편으로는, 최초 투약량이 최적에 것에 비해 더 작을 수 있으며, 치료 과정 동안 구체적인 상황에 따라 1일 투약량이 점진적으로 증가될 수 있다.

[0112] 하루 투여량은 예컨대 1일에 2회 투여를 위한 다수의 투여량으로 분할될 수도 있는데, 예를 들면 하루 투여량이 대략 12시간 간격으로 1일에 2회 투여되는 하루 투여량의 ½로 분할된다.

[0113] 일 실시양태에서, 화학식 (I) 화합물의 투여량은 처음에는 2 내지 6주 동안 1일 2회, 이후에는 1일 1회 유지 치료법으로서 동일한 투여량이 투여된다.

[0114] 바람직한 일 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 14일, 바람직하게는 2주까지 동안 1일 2회 경구 투여된 다음, 4개월, 1년 또는 그 초과 동안 지속될 수 있는 유지 치료법 동안 1일 1회 투여된다.

[0115] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 화학식 (I) 화합물의 치료 유효 투여량은 6주 동안 1일 2회 경구 투여된 다음, 유지 치료법 동안 1일 1회 동일한 투여량이 투여된다.

[0116] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 1종 이상의 추가적인 활성 성분과의 조합으로 투여된다. 그와 같은

추가적인 활성 성분은 예를 들면 면역조절제, 항-염증제 또는 항생제일 수 있다.

[0117] 화학식 (I)의 화합물은 단독, 또는 포유동물 면역 시스템을 조절하는 1종 이상의 추가적인 활성 성분 또는 항-염증제 예컨대 NSAID 또는 항-염증 스테로이드 (예컨대 프레드니솔론 또는 덱사메타손)와의 조합 중 어느 하나로서 제약상 허용되는 형태로 투여될 수 있다. 그러한 작용제는 관련 기술분야 통상의 기술자에게 알려져 있는 표준 제약 관례에 따라 동일하거나 상이한 투여 경로 및 동일하거나 상이한 투여 일정을 통해 동일하거나 별도인 투약 형태의 일부로서 투여될 수 있다.

[0118] 바람직하게는, 화학식 (I)의 화합물은 제약 조성물 중으로 투여된다. 제약 조성물에서와 같은 "조성물"이라는 용어는 활성 성분(들), 그리고 담체를 구성하는 불활성 성분(들) (제약상 허용되는 부형제)을 포함하는 생성물은 물론, 임의의 2종 이상의 성분의 조합, 복합체화 또는 응집으로부터, 또는 1종 이상의 성분의 해리로부터, 또는 1종 이상의 성분의 다른 유형의 반응 또는 상호작용으로부터 직간접적으로 기인하는 임의의 생성물을 포괄하고자 하는 것이다.

[0119] 이에 따라, 본 발명의 제약 조성물은 화학식 (I)의 화합물, 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 혼합하는 것에 의해 제조되는 임의의 조성물을 포괄한다.

[0120] 다양한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 정제 또는 캡슐로서의 단위 투여 형태로 제제화된다. 일부 실시양태에서, 상기 정제 또는 캡슐은 저작성이다. 또한, 고양이용 단위 투여 형태의 질감 및 배합이 일반적으로 개의 것과 동일하거나 실질적으로 유사하기는 하지만, 고양이의 단위 투여 형태는 더 작은 동물에 더 적절한 더 작은 크기 및/또는 농도로 이용가능하도록 될 수 있다.

[0121] 일 실시양태에서, 본 발명에서 사용하기 위한 제약 조성물은 경구 투여를 위한 단위 투여량, 바람직하게는 의도된 반려 동물의 입맛에 맞는 향미를 포함하는 정제이다.

[0122] 다양한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 의도된 반려 동물의 입맛에 맞는 향미를 포함하는 조성물 중으로 제제화된다. 예를 들어, 일부 경우에서는, 개의 입맛에 맞는 향미를 포함하는 제제가 제공된다. 다른 예에서는, 고양이의 입맛에 맞는 향미를 포함하는 제제가 제공된다. 적합한 향미에는 쇠고기, 닭, 돼지고기, 어류 및 칠면조 향미, 또는 개 및 고양이 식품에 사용되는 임의의 다른 향미가 포함된다. 일 실시양태에서, 향미는 쇠고기 간, 닭 간, 돼지고기 간 및 칠면조 간 중 1종 이상을 포함하는 조제물이다.

[0123] 일 실시양태에서, 본 발명은 반려 동물, 예를 들면 개 또는 고양이, 바람직하게는 개에서의 아토피성 또는 알레르기성 피부염의 치료를 위한, 화학식 (I) 화합물의 경구로 투여되는 저작성의 가향 제약 조성물을 제공한다. 바람직하게는, 그와 같은 반려 동물은 치료 개시시에 12개월령에 비해 더 어리다.

[0124] 본 발명은 또한 치료 유효 투여량의 화학식 (i) 화합물을 함유하는 페이스트 및 젤 형태의 제약 제제를 제공한다. 말에의 투여에 특히 적합한 일 실시양태에서, 적절한 투여량은 말의 잇몸 및/또는 치아에 적용되는 페이스트 형태로 투여된다. 고양이에의 투여에 특히 적합한 또 다른 실시양태에서, 적절한 투여량은 고양이의 발 및/또는 모피에 적용되는 페이스트 형태로 투여된다.

[0125] 그와 같은 제약 조성물은 일반적으로 표준 제제화 과정 및 장비를 사용하여 제제화될 수 있으며, 예컨대 전기한 바와 같이 화학식 (I)의 화합물 이외에 추가적인 활성 성분을 포함할 수 있다.

[0126] **[실시예]**

[0127] 하기의 실시예에서, 화합물 1은 1-((3R,4S) 또는 (3S,4R)-4-시아노테트라히드로-2H-피란-3-일)-3-((2-플루오로-6-메톡시피리딘-4-일)아미노)-1H-피라졸-4-카르복스아미드)이다.

[0128] 실시예 1

[0129] 파일롯 표적 동물 안전성 연구를 수행하였다.

[0130] 본 연구의 목적은 4개월 (112 연속일) 동안 경구로 제공되었을 때의 8-개월-령 비글 개 (투여 개시시)에서의 상업용 최대 권장 투여량 (2주 동안 1일 2회 및 이후 1일 1회 0.6 mg/kg 체중 (BID), 또는 매일 1.2 mg/kg 체중 (SID))의 1, 3 및 5배로의 화합물 1에 대한 안전역 정보를 제공하는 것이었다. 본 연구에서는, VICH GL43에 따라 BID 치료 일정을 위한 2주의 임상 로딩(loading) 단계를 6주까지 연장하였다 (제안 기간의 3배).

[0131] 시험 항목은 투여량 투여를 위하여 젤라틴 캡슐에 충전된 조사용 수의 제품의 최종 제제화된 블렌드였다. 대조 물품은 블랭크 (빈) 젤라틴 캡슐이었다.

[0132] 거기에 더하여, 처음 6주에 걸쳐 1일 2회 (로딩 단계) 및 이후 1일 1회로 감소시키는 0.6, 1.8 또는 3.0 mg/kg 중 어느 하나의 투여량 (BID), 또는 전체 연구 기간에 걸쳐 1일 1회 투여되는 6.0 mg/kg의 투여량 (SID)을 이용하여, 6-개월령 개에서 4-개월 파일롯 표적 동물 안전성 연구를 수행하였는데, 대조 군과 비교하였으며, 군 당 3 마리의 수컷 및 3 마리의 암컷을 사용하였다 (문헌 [Robertson, 2021]).

[0133] 모든 투여량이 체중, 식품 소비, 안과 검사, 심전도 또는 혈압 변화에 있어서의 변화 없이 수컷 및 암컷 개에서 충분히 허용되었다.

[0134] 1.2 mg/kg/체중 (BID 또는 SID 투여)인 상업용 권장 최대 투여량의 5배까지에서의 화합물 1의 매일 경구 투여는 수컷 및 암컷 6-개월-령 비글 개에서 충분히 허용되었다는 결론을 내릴 수 있다. 과량투여된 동물에서의 사소한 임상적 발견 (예컨대 발가락사이 낭종, 결막염, 치은염, 설사)이 관찰되었다. 낭종은 근골격 시스템의 전체적인 기능 (파행)에는 영향을 주지 않았다. 또한, 상기에서 언급된 다른 발견은 수의학적 치료하에 해결되었다. 결막염, 치은염, 설사는 물론 발가락사이 낭종과 같은 사소한 감염은 일반적으로 많은 개 집락에서 재발되는 문제일 수 있으며, 종종 환경중 박테리아와 연관되는 것이다 (문헌 [Ledbetter et al., 2009]; [Kovacs et al., 2005]; [Saleh et al., 2016]).

[0135] 요약하면, 화합물 1을 사용한 반복되는 과다투여도 환경중 박테리아와 연관된 사소한 감염 (예컨대 결막염, 치은염, 설사, 발가락사이 낭종)에 대한 민감성의 증가로 이어졌을 뿐이었다. 상업용 권장 최대 투여량에서는, 사소한 감염에 대한 민감성 증가가 관찰되지 않았다.

[0136] 따라서, 화합물 1은 어린 개에서 사용하기에 안전한 것으로 생각된다는 결론이 내려진다.

[0137] 실시예 2

[0138] 생체 내에서 JAK1 신호전달을 억제하는 데에 요구되는 화합물 1의 투여량에 대한 정보를 제공하기 위하여, 비글 개에서의 개 인터류킨-31 (cIL-31) 유도 가려움증 모델을 사용하였다. cIL-31 유도 가려움증 모델은 개에서의 아토피성 및 알레르기성 피부염과 연관된 급성 가려움증의 적격 모델이다. JAK 억제제에 의한 cIL-31 유도 가려움증 제어의 크기는 알레르기성 또는 아토피성 피부염이 있는 환자에서의 그의 가려움증 제어를 예측해 준다.

[0139] 생체 내에서의 JAK-1 억제의 척도로서, 그리고 화합물 1의 예상되는 임상 효능의 연장선상에서, 본 발명자들은 적격인 약력학적 모델에서 화합물 1을 평가하고, 임상 참조에 포함시켰다. 개 인터류킨-31 (cIL-31)은 개에서의 아토피성 및 알레르기성 피부염과 연관된 가려움증에 연관되는 것으로 입증되어 있으며 (문헌 [Gonzales *et al., Vet Dermatol* 2013; 24: 48]), IL-31은 그의 수용체 복합체에의 결합 후 JAK-1 및 JAK-2 신호전달 분자를 활성화할 수 있다 (문헌 [Zhang *et al., Cytokine & Growth Factor Reviews* 19 (2008) 347-356]).

[0140] 비글 개에의 cIL-31 투여는 JAK 억제제인 오클라시티닙을 사용한 사전 치료에 의해 제어될 수 있는 강력한 가려움증 반응을 산출한다 (문헌 [Gonzales et al., Vet Dermatol 2016; 27: 34-e10]).

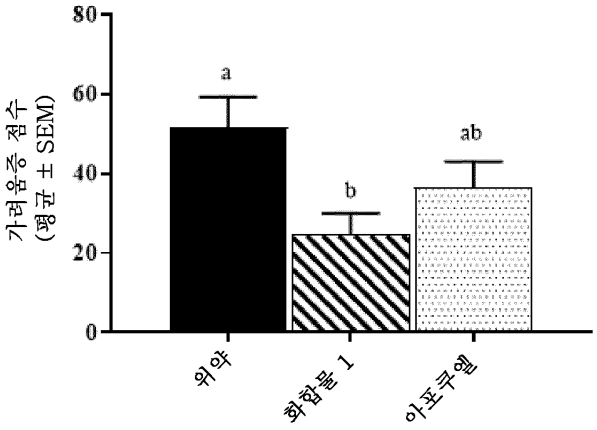
[0141] 무작위화 비-맹검 교차 연구 설계를 사용하여, 화합물 1 (1 mg/kg 체중), 아포쿠엘® 또는 위약을 cIL-31 적용 (대략 화합물 1 및 아포쿠엘®의 T_{max}) 2시간 전에 실험실 비글 개에게 경구로 투여하였다. cIL-31 적용 후 2시간 동안 개를 관찰하고, 동물이 가려움증 거동을 나타내는 시간을 기록하였다.

[0142] 이와 같은 연구에서, 화합물 1은 cIL-31 유도 가려움증을 상당히 억제하였으며; 그 크기는 아포쿠엘과 유사하였다. 무작위 비-맹검 교차 설계를 사용한 두 번째 연구에서는, 화합물 1의 몇 가지 투여량을 평가하였으며 (0.5, 0.1 및 0.05 mg/kg 체중); 아포쿠엘® 및 위약 치료도 포함시켰다.

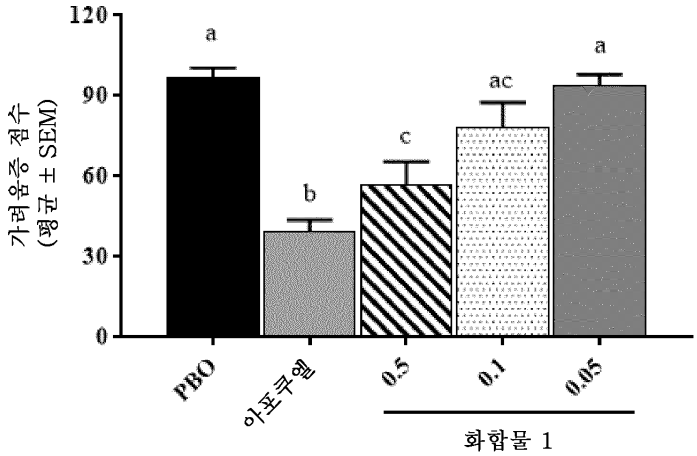
[0143] 화합물 1은 0.5 mg/kg 체중 투여량에서는 가려움증을 상당히 억제하였으나, 0.1 및 0.05 mg/kg 체중 투여량에서는 그렇지 않았다. 효과의 크기는 0.5 mg/kg 화합물 1과 아포쿠엘® 사이에 유사하였다. 도 1a 및 1b를 참조한다.

도면

도면1a


80
60
40
20
0
가려움증 점수
(평균 ± SEM)
a
b
ab
위약
화합물 1
아포쿠엘

도면1b


120
90
60
30
0
가려움증 점수
(평균 ± SEM)
a
b
c
ac
a
PBO
아포쿠엘
0.5
0.1
0.05
화합물 1