(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0035480
(43) 공개일자 2024년03월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/5377 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01) *A61P 19/02* (2006.01)
A61P 29/00 (2023.01) *A61P 37/02* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/5377 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7002501
(22) 출원일자(국제) 2022년07월11일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년01월22일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2022/069362
(87) 국제공개번호 WO 2023/285405
국제공개일자 2023년01월19일
(30) 우선권주장
21305971.0 2021년07월12일
유럽특허청(EPO)(EP)
22315039.2 2022년02월24일
유럽특허청(EPO)(EP)

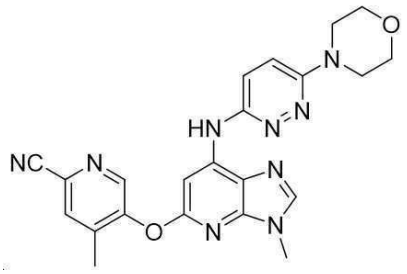
(71) 출원인
갈라파고스 엔.브이.
벨기에 메헬렌 비-2800, 제너럴 드 위텔란 엘11/에이3
(72) 발명자
다오, 저스틴
스위스, 로잔 1004, 루 드 발렌틴 62시
갈리엔, 르네, 알렉산드르
프랑스, 로맹빌 93230, 가스통 루셀 102 애비뉴, 갈라파고스 에스에이에스유 시/오
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
한라특허법인(유한)

전체 청구항 수 : 총 32 항

(54) 발명의 명칭 **염증성 질병의 치료**

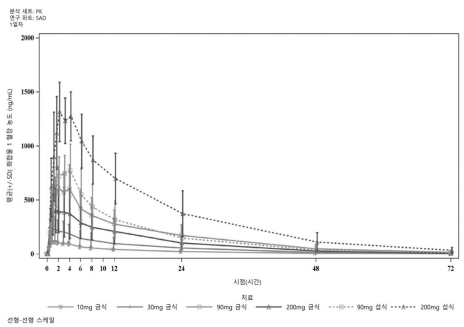
(57) 요 약

본 발명은 염증성 질병, 및/또는 IFNα 및/또는 인터페론("인터페론병증", 특히 I형 인터페론병증), IL-12 및/또는 IL-23의 과다분비와 연관된 질병을 치료함에 있어, 하기 화합물(1)을 포함하는 의약 단위 투여량 조성물을 사용하기 위한, 신규하고 개선된 방법에 관한 것이다:



(I).

대 표 도



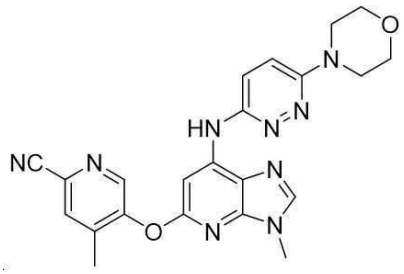
(52) CPC특허분류
A61P 17/06 (2018.01)
A61P 19/02 (2018.01)
A61P 29/00 (2023.02)
A61P 37/02 (2018.01)
(72) 발명자
펫코바, 막달레나 욘코바
벨기에, 메헬렌 2800, 제너럴 드 위텔란 엘11/에이3
시메이어, 크리스천 알렉산더
스위스, 바젤 4051. 에센그라벤 27
헬롯, 에두아르
프랑스, 로맹빌 93230, 가스통 루셀 102 애비뉴
루에다 린콘, 나탈리아
벨기에, 안트베르펜, 호보켄, 2660, 파리즈슬란 63

명 세 서

청구범위

청구항 1

염증성 질병, IFNα 및/또는 인터페론("인터페론병증", 특히 I형 인터페론병증), IL-12 및/또는 IL-23의 과다분비와 연관된 질병, 특히 전신홍반루푸스, 피부홍반루푸스, 루푸스신염, 피부근염, 다발근염, 쇼그렌 증후군, 건선, 류마티스 관절염, 건선 관절염, 궤양성 대장염 및/또는 크론병으로부터 선택된 질병의 치료에 사용하기 위해, 하기 화합물(1)이 적어도 80 mg/일 내지 200 mg/일의 총 1일 투여량으로 투여되는, 하기 화합물(1) 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염/공결정, 또는 용매화물 또는 그의 염/공결정의 용매화물:



(I).

청구항 2

염증성 질병, IFNα 및/또는 인터페론("인터페론병증", 특히 I형 인터페론병증), IL-12 및/또는 IL-23의 과다분비와 연관된 질병, 특히 전신홍반루푸스, 피부홍반루푸스, 루푸스신염, 피부근염, 다발근염, 쇼그렌 증후군, 건선, 류마티스 관절염, 건선 관절염, 궤양성 대장염 및/또는 크론병으로부터 선택된 질병의 치료용 약제의 제조에 있어, 화합물(1)이 적어도 80 mg/일 내지 200 mg/일의 총 1일 투여량으로 투여되는, 화합물(1) 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염/공결정, 또는 용매화물 또는 그의 염/공결정의 용매화물의 용도.

청구항 3

염증성 질병, IFNα 및/또는 인터페론("인터페론병증", 특히 I형 인터페론병증), IL-12 및/또는 IL-23의 과다분비와 연관된 질병, 특히 전신홍반루푸스, 피부홍반루푸스, 루푸스신염, 피부근염, 다발근염, 쇼그렌 증후군, 건선, 류마티스 관절염, 건선 관절염, 궤양성 대장염 및/또는 크론병으로부터 선택된 질병을 치료함에 있어,

환자에게 화합물(1), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염/공결정, 또는 용매화물 또는 이의 염/공결정의 용매화물을 투여하는 것을 포함하며, 화합물(1)이 적어도 80 mg/일 내지 200 mg/일의 총 1일 투여량으로 투여되는, 치료방법.

청구항 4

제1항, 제2항 또는 제3항에 있어서,

화합물(1)의 총 1일 투여량은 1일 1회 투여량(q.d.)으로 투여되는 것을 특징으로 하는, 화합물(1), 화합물(1)의 용도, 또는 방법.

청구항 5

제1항, 제2항, 제3항 또는 제4항에 있어서,

화합물(1)은 적어도 90 mg/일 내지 200 mg/일, 바람직하게는 150 mg/일 내지 200 mg/일의 총 1일 투여량으로 투여되는 것을 특징으로 하는, 화합물(1), 화합물(1)의 용도, 또는 방법.

청구항 6

제1항, 제2항, 제3항, 제4항 또는 제5항에 있어서,

화합물(1)은 90 mg/일, 100 mg/일, 110 mg/일, 120 mg/일, 125 mg/일, 130 mg/일, 140 mg/일, 150 mg/일, 160

mg/일, 170 mg/일, 175 mg/일, 180 mg/일, 190 mg/일 또는 200 mg/일의 총 1일 투여량으로 투여되는 것을 특징으로 하는, 화합물(1), 화합물(1)의 용도, 또는 방법.

청구항 7

제1항, 제2항, 제3항, 제4항, 제5항 또는 제6항에 있어서,

화합물(1)은 90 mg/일, 150 mg/일, 또는 200 mg/일의 총 1일 투여량으로 투여되는 것을 특징으로 하는, 화합물(1), 화합물(1)의 용도, 또는 방법.

청구항 8

제1항, 제2항, 제3항, 제4항, 제5항, 제6항 또는 제7항에 있어서,

화합물(1)은 경구 투여되는 것을 특징으로 하는, 화합물(1), 화합물(1)의 용도, 또는 방법.

청구항 9

제1항, 제2항, 제3항, 제4항, 제5항, 제6항, 제7항 또는 제8항에 있어서,

화합물(1)은 섭식 상태의 환자에게 경구 투여되는 것을 특징으로 하는, 화합물(1), 화합물(1)의 용도, 또는 방법.

청구항 10

제1항, 제2항, 제3항, 제4항, 제5항, 제6항, 제7항, 제8항 또는 제9항에 있어서,

치료는 CYP 억제제 및/또는 P-gp 억제제인 하나 이상의 화합물의 병용 또는 공동 투여를 회피하거나 금기하거나 중단하는 것을 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는, 화합물(1), 화합물(1)의 용도, 또는 방법.

청구항 11

제1항, 제2항, 제3항, 제4항, 제5항, 제6항, 제7항, 제8항, 제9항 또는 제10항에 있어서,

치료가 필요한 환자는 현재 CYP 억제제 및/또는 P-gp 억제제인 하나 이상의 화합물로 치료를 받고 있는 것을 특징으로 하는, 화합물(1), 화합물(1)의 용도, 또는 방법.

청구항 12

제1항, 제2항, 제3항, 제4항, 제5항, 제6항, 제7항, 제8항, 제9항, 제10항 또는 제11항에 있어서,

용도 또는 방법은 요법을 시작하기 전 또는 시작과 동시에 CYP 억제제 및/또는 P-gp 억제제인 하나 이상의 화합물의 사용 또는 치료를 중단하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는, 화합물(1), 화합물(1)의 용도, 또는 방법.

청구항 13

제1항, 제2항, 제3항, 제4항, 제5항, 제6항, 제7항, 제8항, 제9항, 제10항, 제11항 또는 제12항에 있어서,

용도 또는 방법은 요법을 수행하기 전에 적어도 12 시간, 바람직하게는 적어도 24 시간 동안 CYP 억제제 및/또는 P-gp 억제제인 하나 이상의 화합물의 사용 또는 치료를 중단하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는, 화합물(1), 화합물(1)의 용도, 또는 방법.

청구항 14

제1항, 제2항, 제3항, 제4항, 제5항, 제6항, 제7항, 제8항, 제9항, 제10항, 제11항, 제12항 또는 제13항에 있어서,

용도 또는 방법은, 동일한 종류의 약제 또는 작용 메커니즘으로부터 유래하는 약제, 또는 개개의 요법에 적합한 대체 약제로 알려진 약제, 및 CYP 억제제 및/또는 P-gp 억제제가 아니고, 특히 CYP3A4 억제제 및/또는 P-gp 억제제가 아니고, 더욱 특히 강력한 CYP3A4 억제제가 아니고 및/또는 강력하지 않은 P-gp 억제제인 하나 이상의 화합물 또는 약제의 병용 또는 공동 투여를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는, 화합물(1), 화합물(1)의

용도, 또는 방법.

청구항 15

제1항, 제2항, 제3항, 제4항, 제5항, 제6항, 제7항, 제8항, 제9항, 제10항, 제11항, 제12항, 제13항 또는 제14항에 있어서,

용도 또는 방법은,

CYP 억제제 및/또는 P-gp 억제제인 하나 이상의 화합물에 의한 치료를 중단하는 단계; 및

동일한 종류의 약제 또는 작용 메커니즘으로부터 유래하는 약제, 또는 개개의 치료에 적합한 대체 약제로 알려진 약제, 및 CYP 억제제 및/또는 P-gp 억제제가 아니고, 특히 CYP3A4 억제제 및/또는 P-gp 억제제가 아니고, 더욱 특히 강력한 CYP3A4 억제제가 아니고, 및/또는 강력하지 않은 P-gp 억제제인 하나 이상의 화합물 또는 약제에 의한 치료를 개시하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는, 화합물(1), 화합물(1)의 용도, 또는 방법.

청구항 16

제1항, 제2항, 제3항, 제4항, 제5항, 제6항, 제7항, 제8항, 제9항, 제10항, 제11항, 제12항, 제13항, 제14항 또는 제15항에 따른 화합물(1)의 용도 또는 방법을 위해, 화합물(1)의 약학적으로 허용 가능한 담체 및 약학적 유효량의 화합물(1)을 포함하는, 의약 조성물.

청구항 17

i. 화학식(I)에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염/공결정, 용매화물, 또는 이의 염/공결정의 용매화물, 및

ii. CYP 억제제 및/또는 P-gp 억제제인 하나 이상의 화합물의 병용 또는 공동 투여를 회피하거나 중단하거나 금기하는 지침을 포함하는, 패키지 삽입물, 패키지 라벨, 지침 또는 기타 라벨링

을 포함하는, 패키지 또는 키트.

청구항 18

제17항에 있어서,

제1항, 제2항, 제3항, 제4항, 제5항, 제6항, 제7항, 제8항, 제9항, 제10항, 제11항, 제12항, 제13항, 제14항, 제15항 또는 제16항에 따른 하나 이상의 특징을 추가로 포함하는, 패키지 또는 키트.

청구항 19

CYP 억제제가 CYP3A4 억제제인 것을 특징으로 하는, 제1항, 제2항, 제3항, 제4항, 제5항, 제6항, 제7항, 제8항, 제9항, 제10항, 제11항, 제12항, 제13항, 제14항 또는 제15항에 따른 화합물(1), 화합물(1)의 용도, 또는 방법, 또는 제17항 또는 제18항에 따른 키트,

청구항 20

CYP 억제제가 CYP3A4 억제제이며, 아타자나비르, 보세프레비르, 클라리스로마이신, 코비시스타트, 코니밥탄, 다노프레비르, 다루나비르, 델라비르딘, 딜티아젬, 엘비테그라비르, 자몽 주스, 이델라리십, 인디나비르, 이트라코나졸, 케토코나졸, 로나파르닙, 로피나비르, 네파조돈, 넬피나비르, 닐로티닙, 포사코나졸, 리토나비르, 사퀴나비르, 스티리펜톨, 텔리스로마이신, 티프라나비르, 트롤레안도마이신, 보리코나졸, 아프레피탄트, 시프로플록사신, 크리조티닙, 시클로스포린, 드로네다론, 에리스로마이신, 플루코나졸, 플루복사민, 이마티닙, 베라파밀, 클로르족사존, 실로스타졸, 시메티딘, 포사프레피탄트, 이스트라데필린, 이바카프터, 로미타피드, 라니티딘, 라놀라진, 티카그레로, (S)-오메프라졸(에소메프라졸)-고용량, ACT-178882, ACT-539313, 알모렉산트, AMD070, ANS-6637, 아파라레논, ASP8477, 아토르바스타틴, AZD2327, 아지스로마이신, 베르베린, 베로트랄스타트, 비칼루타미드, 브로달루맙, 카소피탄트, 세리티닙, 클로트리마졸, 크랜베리 주스, 두벨리십, 엔트렉티닙, 에바세트라피드, 에베로리무스, 팔다프레비르, 페드라티닙, 페네브루티닙, FK1706, 포스타마티닙, 은행(은행 빌로바), 글레카프레비르/피브렌타스비르, 골든실(히드라스티스 카나덴시스), 그라조프레비르(제파티어의 성분), GSK2248761, 이사부코나졸, 라파티닙, 라로트렉티닙, LCL161, 레파물린, 레터모비르, 루마테페론, 루라시돈, M100240, 미베프라딜, 네투피탄트, 오베티콜산, 올라파립, 오실로드로스타트, 팔보시클립, 파조파닙, 포사코나

졸, 프로피베린, 라부코나졸, 리보시클립, 리메게판트, 록시스로마이신, 루카파립, 쉬산드라 스페난테라, 스쿠텔라린(브레비스카핀), 셀퍼카티닙, 시메프레비르, 수보렉산트, 타비모렐린, 타크로리무스, 텔라프레비르, 테리플루노미드, 토피소팜, 투카티닙, 베라파밀, 및 복셀로터로부터 선택된 하나 이상의 약제인 것을 특징으로 하는, 제1항, 제2항, 제3항, 제4항, 제5항, 제6항, 제7항, 제8항, 제9항, 제10항, 제11항, 제12항, 제13항, 제14항, 제15항 또는 제19항에 따른 화합물(1), 화합물(1)의 용도, 또는 방법, 또는 제17항, 제18항 또는 제19항에 따른 키트,

청구항 21

CYP 억제제가 강력한 CYP3A4 억제제이고, 보세프레비르, 클라리스로마이신, 코비시스타트, 코니밥탄, 다노프레비르, 엘비테그라비르, 이델라리십, 인디나비르, 이트라코나졸, 케토코나졸, 로나파르닙, 로피나비르, 네파조돈, 넬피나비르, 포사코나졸, 리보시클립, 리토나비르, 사퀴나비르, 텔라프레비르, 텔리스로마이신, 티프라나비르, 트롤레안도마이신, 보리코나졸, 세리티닙, 자몽 주스, LCL161, 미베프라딜, 및 투카티닙으로부터 선택된 하나 이상의 약제인 것을 특징으로 하는, 제1항, 제2항, 제3항, 제4항, 제5항, 제6항, 제7항, 제8항, 제9항, 제10항, 제11항, 제12항, 제13항, 제14항, 제15항, 제19항 또는 제20항에 따른 화합물(1), 화합물(1)의 용도, 또는 방법, 또는 제17항, 제18항, 제19항 또는 제20항에 따른 키트.

청구항 22

P-pg 억제제가 아미오다론, 아지스로마이신, 칸나비디올, 캡마티닙, 카르베딜롤, 클라리스로마이신, 코비시스타트, 시클로스포린, 다클라타스비르, 디오스민, 드로네다론, 엘라골릭스, 엘라골릭스-에스트라디올-노레틴드론, 엘리글루스타트, 엘렉사카프터-테자카프터-이바카프터, 에리스로마이신, 플리반세린, 포스타마티닙, 글레카프레비르-피브렌타스비르, 케토코나졸, 이트라코나졸, 이바카프터, 케토코나졸, 라파티닙, 레디파스비르, 레보케토코나졸, 네라티닙, 옴비타스비르-파리타프레비르-리토나비르, 오시머티닙, 프로파페논, 퀴니딘, 퀴닌, 라놀라진, 리토나비르, 롤라피탄트, 록시스로마이신, 시메프레비르, 타목시펜, 텔리스로마이신, 테포티닙, 테자카프터-이바카프터, 티카그렐러, 투카티닙, 벨파타스비르, 베무라페닙, 베라파밀, 및 보클로스포린으로부터 선택된 하나 이상의 약제인 것을 특징으로 하는, 제1항, 제2항, 제3항, 제4항, 제5항, 제6항, 제7항, 제8항, 제9항, 제10항, 제11항, 제12항, 제13항, 제14항, 제15항, 제19항, 제20항 또는 제21항에 따른 화합물(1), 화합물(1)의 용도, 또는 방법, 또는 제17항, 제18항, 제19항, 제20항 또는 제21항에 따른 키트.

청구항 23

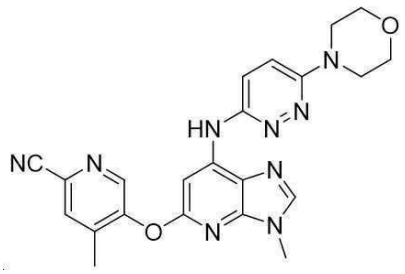
P-gp 억제제는 강력한 P-gp 억제제이고, 아미오다론, 아지스로마이신, 클라리스로마이신, 에리스로마이신, 록시트로마이신, 텔리스로마이신, 시클로스포린, 이트라코나졸, 케토코나졸, 타목시펜, 및 베라파밀로부터 선택된 하나 이상의 약제인 것을 특징으로 하는, 제1항, 제2항, 제3항, 제4항, 제5항, 제6항, 제7항, 제8항, 제9항, 제10항, 제11항, 제12항, 제13항, 제14항, 제15항, 제19항, 제20항, 제21항 또는 제22항에 따른 화합물(1), 화합물(1)의 용도, 또는 방법, 또는 제17항, 제18항, 제19항, 제20항, 제21항 또는 제22항에 따른 키트.

청구항 24

CYP 억제제 및/또는 P-gp 억제제인 하나 이상의 화합물은 조합된 CYP3A4/P-gp 억제제, 특히 이트라코나졸인 것을 특징으로 하는, 제1항, 제2항, 제3항, 제4항, 제5항, 제6항, 제7항, 제8항, 제9항, 제10항, 제11항, 제12항, 제13항, 제14항, 제15항, 제19항, 제20항, 제21항, 제22항 또는 제23항에 따른 화합물(1), 화합물(1)의 용도, 또는 방법, 또는 제17항, 제18항, 제19항, 제20항, 제21항, 제22항 또는 제23항에 따른 키트.

청구항 25

단위 투여량 형태는 1일 최대 총 투여량 200 mg의 화합물(1)을 경구 투여하기에 적합한 것을 특징으로 하는, 하기 화합물(1) 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염/공결정, 또는 용매화물 또는 그의 염/공결정의 용매화물 80 mg 내지 200 mg을 포함하는, 의약 단위 투여량 조성물:



(1).

청구항 26

제25항에 있어서,

단위 투여량 형태로 90 mg 내지 200 mg의 화합물(1)을 포함하는, 투여량 형태.

청구항 27

제25항 또는 제26항에 있어서,

단위 투여량 형태로 90 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 190 mg 또는 200 mg의 화합물(1)을 포함하는, 투여량 형태.

청구항 28

제25항, 제26항 또는 제27항에 있어서,

단위 투여량이 액체, 정제, 캡슐 또는 젤캡으로부터 선택되는 형태인 것을 특징으로 하는, 투여량 형태.

청구항 29

제25항, 제26항, 제27항 또는 제28항에 있어서,

단위 투여량이 정제 또는 캡슐 형태인 것을 특징으로 하는, 투여량 형태.

청구항 30

제25항, 제26항, 제27항, 제28항 또는 제29항에 있어서,

염증성 질병, IFNα 및/또는 인터페론("인터페론병증", 특히 I형 인터페론병증), IL-12 및/또는 IL-23의 과다분비와 연관된 질병, 특히 전신홍반루푸스, 피부홍반루푸스, 루푸스신염, 피부근염, 다발근염, 쇼그렌 증후군, 건선, 류마티스 관절염, 건선 관절염, 궤양성 대장염 및/또는 크론병으로부터 선택된 질병의 치료에 사용하기 위한, 투여량 형태.

청구항 31

염증성 질병, IFNα 및/또는 인터페론("인터페론병증", 특히 I형 인터페론병증), IL-12 및/또는 IL-23의 과다분비와 연관된 질병, 특히 전신홍반루푸스, 피부홍반루푸스, 루푸스신염, 피부근염, 다발근염, 쇼그렌 증후군, 건선, 류마티스 관절염, 건선 관절염, 궤양성 대장염 및/또는 크론병으로부터 선택된 질병의 치료용 약제를 제조하기 위한, 제25항, 제26항, 제27항, 제28항 또는 제29항에 따른 투여량 형태의 용도.

청구항 32

염증성 질병, IFNα 및/또는 인터페론("인터페론병증", 특히 I형 인터페론병증), IL-12 및/또는 IL-23의 과다분비와 연관된 질병, 특히 전신홍반루푸스, 피부홍반루푸스, 루푸스신염, 피부근염, 다발근염, 쇼그렌 증후군, 건선, 류마티스 관절염, 건선 관절염, 궤양성 대장염 및/또는 크론병으로부터 선택된 질병을 치료하는 방법으로서,

제25항, 제26항, 제27항, 제28항 또는 제29항에 따른 투여량 형태를 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 치료방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 염증성 질병, 및/또는 IFNα 및/또는 인터페론, IL-12 및/또는 IL-23의 과다분비와 연관된 질병(“인터페론병증(interferonopathies)”, 특히 I형 인터페론병증)을 치료하기 위한, 신규하고 개선된 방법, 및 이에 사용하기 위한 화합물(1)을 포함하는 의약 단위 투여량 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 야누스 키나제(Janus kinases, JAK)는 막(membrane) 수용체로부터 STAT 전사 인자로 사이토카인(cytokine) 시그날을 전달하는 세포질 티로신 키나제이다. 4가지 JAK 계열 구성원인, JAK1, JAK2, JAK3 및 TYK2가 설명되어 있다. 사이토카인이 그의 수용체에 결합하면, JAK 계열 구성원은 서로 자기 인산화 및/또는 트랜스인산화하고, 연이어 STAT가 인산화되고, 그 후 핵으로 이동하여 전사를 조절한다. JAK-STAT 세포내 신호전달은 인터페론, 대부분의 인터루킨뿐만 아니라 EPO, TPO, GH, OSM, LIF, CNTF, GM-CSF 및 PRL과 같은 다양한 사이토카인 및 내분비 인자를 제공한다(Vainchenker 등, 2008)

[0003] 유전자 모델과 소분자 JAK 억제제 연구의 조합에 의해, JAK 억제제(JAKinibs)의 치료 가능성이 밝혀졌다(Babon 등, 2014). 지난 10년 동안 JAK 계열 구성원에 비해 다양한 수준의 선택성 프로필을 갖춘 JAKinibs가 개발되어 왔다. 특히, 복수의 JAK를 표적으로 삼는 것이 해로울 수는 없지만(Broekman 등, 2011), 선택적 JAKinibs를 개발하는 것은, 그것이 나타내는 과제에도 불구하고, 환자의 필요에 맞는 치료 과정을 개발하는 데 매우 바람직할 것이다(Fabian 등, 2005). 예를 들어, JAK2 억제가 적혈구증가증과 골수 섬유증의 치료에 유용한 것으로 입증된 반면, JAK2 억제와 연관된 바람직하지 않은 효과가 관찰되었으므로(O'Shea 및 Plenge, 2012), JAK2 억제 성분이 함유된 화합물을 JAK2 비매개 질병의 치료에 부적합하게 되었다.

[0004] TYK2 정신 잃은(knock out) 마우스를 사용하여, IL-6, IL-10, IL-11, IL12, IL-13, IL-19, IL-20, IL-22, IL-23, IL-27, IL-28, IL-29, IL-31, IL-35 및/또는 I형 인터페론 신호전달은 TYK2에 의존하고 있다(Schwartz 등, 2016). 그러나 최근 JAK1이 IFNα, IL6, IL10 및 IL22 신호전달의 주요 동인(driver)인 반면, TYK2는 I형 인터페론(IFNα, INFβ 포함), IL23 및 IL12 신호전달에 관여하는 것으로 나타났다(Gillooly 등, 2016; Sohn 등, 2013). IL12 및 IL23의 활성은 건선 및/또는 염증성 장 질병과 같은 자가면역 질병 환자에서 특히 증가하기 때문에(O'Shea 및 Plenge, 2012), 선택적 TYK2 억제는 JAK2 의존성 에리스로포이에틴(EPO) 및 트롬보포이에틴(TPO) 신호전달을 피하면서 이러한 질병의 치료에 특히 유리할 수 있다(Neubauer 등, 1998; Parganas 등, 1998).

[0005] 더욱이, TYK2는 다수의 자가면역 질병의 표적으로 보고되었으며, 면역체계에 제한된 영향을 미치면서 염증성 질병뿐만 아니라 2형 당뇨병에 대한 보호를 제공한다(Dendrou 등, 2016).

[0006] 화합물(1)은 티로신 키나제 계열인 JAK, 특히 TYK2의 소분자 억제제이며, 염증성 질병 및/또는 IFNα 및/또는 인터페론("인터페론병증", 특히 I형 인터페론병증), IL-12 및/또는 IL-23의 과다분비와 연관된 질병의 치료용 약물로서 현재 연구 중에 있다. 화합물(1)의 식별 및 합성은 WO 2019/076716에 이미 기재되어 있다.

[0007] 염증성 질병, 및/또는 IFNα 및/또는 인터페론("인터페론병증", 특히 I형 인터페론병증), IL-12 및/또는 IL-23의 과다분비와 연관된 질병, 특히 전신홍반루푸스(systemic lupus erythematosus), 피부홍반루푸스(cutaneous lupus erythematosus), 루푸스신염(lupus nephritis), 피부근염(dermatomyositis), 다발근염(polymyositis), 쇼그렌 증후군(Sjogren's syndrome), 건선(psoriasis), 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis), 건선 관절염(psoriatic arthritis), 다발성 경화증(multiple sclerosis), 21번 삼염색체증(trisomy 21), 궤양성 대장염(ulcerative colitis) 및/또는 크론병(Crohn's disease)과 같은 질병의 새롭고 개선된 치료법의 개발에 대한 충족되지 않은 의학적 필요가 지속적으로 존재하고 있다.

[0008] 시토크롬(Cytochrome) P450(CYP) 효소는 많은 의약품 및 내약성 화합물의 대사에 필수적이다(Danielson 2002). 시토크롬 P450 3A 계열은 간에 가장 풍부하게 존재하는 CYP 이소형의 하위 계열이다. 성인에게는 적어도 세 가지 이소형, 즉 3A4, 3A5 및 3A7이 있으며, 그중 3A4는 간에 있는 모든 CYP 효소 중 가장 중요한 것으로 간주된다(Ince 등. 2013).

[0009] CYP 효소는 약물에 의해 억제되거나 유도될 수 있으며, 이는 예상치 못한 부작용이나 치료 실패를 유발할 수 있는 임상적으로 중요한 약물-약물(drug-drug) 상호 작용을 초래할 수 있다(Lynch 및 Price 2007). 따라서 어떤

약물 조합을 금기해야 하는지 또는 공동 투여를 피해야 하는지 이해하는 것이 중요하다.

[0010] 다양한 시토크롬 P450 3A4(CYP3A4) 억제제는 공지되어 있고(https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers), 그리고 강력한 CYP3A 억제를 제공하는 이트라코나졸은 임상 약물-약물 상호작용(DDI) 연구를 평가하기 위한 프로브(probe)로 등장하였다(Liu 등. 2016).

[0011] (Hu 등의 2020)의 연구에 의하면, FDA 승인 소분자 약물(2005-2016)의 64%가 CYP3A4에 의해 대사되는 것으로 나타났으므로, 약물의 원하는 임상 프로필에 의해 보장되는 경우, CYP3A4 매개 피해자-약물-약물 상호작용 위험을 완화하는 것이 중요하다.

[0012] 약물의 노출은 CYP3A4 억제제(Teo, Ho, 및 Chan 2015)의 공동 투여에 의해 영향을 받을 수 있으며, 이는 해당 약물의 용량 부족 또는 과다 투여로 이어질 수 있다. 따라서 바람직하지 않은 부작용이나 독성을 피하기 위해서는 안정적인 용량과 노출을 보장하는 것이 필수적이다.

[0013] "다중약물 저항성 단백질(Multidrug Resistance Protein, MDR1)"라고도 지칭되고, 유전자 이름 "ABCB1"로 지칭되는 P-당단백질(P-glycoprotein, P-gp)은, 장, 신장, 간과 같은 인체의 다양한 조직의 세포막 및 혈액 뇌 장벽에 위치한, "ATP 결합 카세트" 전달체(transporter) 또는 "ABC" 전달체라고 불리는 전달 분자 클래스의 구성원이다. P-당단백질은 약물 물질을 세포 외부로 전달(유출)하여, 신체로부터 약물 물질을 제거하는 데 영향을 미치는 중요한 역할을 한다. CYP 효소와 함께, P-당단백질은 약물-약물 상호작용의 중요한 매개체이다. P-당단백질을 억제하거나 유도하는 화합물과 공동 투여하면, 약물의 약동학(pharmacokinetics)이 변경될 수 있다(Konig, Muller 및 Fromm 2013). 따라서 어떤 약물 조합을 금기해야 하는지 또는 공동 투여를 피해야 하는지 이해하는 것이 중요하다.

[0014] FDA는 다양한 약물을 잠재적인 P-gp 억제제로 인식하고 열거하였다(https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers).

[0015] 또한, CYP 억제제로도 작용할 수 있는 P-gp 억제제로 작용하는 물질을 공동 투여할 경우, 이중 효과로 인해 치료 효과가 경감될 수 있다. 한편으로는, P-gp 억제 매개성은 모 약물(parent drug)의 세포내 축적을 강화하고, 다른 한편으로는, CYP 억제 매개성은 모 약물의 과도한 약물 축적을 유발하고 독성을 증가시켜 치료제의 용량을 줄여야 할 필요성을 초래할 수 있다. 그러므로 어떤 약물 조합을 금기해야 하는지 또는 공동 투여를 피해야 하는지를 이해하는 것이 중요하다(Wandel 등, 1999).

발명의 내용

과제의 해결 수단

[0016] **발명의 개요**

[0017] 본 명세서에 기술된 발명은 본 발명의 화합물의 다음과 같은 발견을 기초로 한다:

[0018] i. 특정 투여량으로 투여하면, 염증성 질병 및/또는 IFNα, 및/또는 인터페론("인터페론병증", 특히 I형 인터페론병증), IL-12 및/또는 IL-23의 과다분비와 연관된 질병의 치료에 예상치 못한 이점을 제공한다는 점; 및

[0019] ii. CYP3A4에 의해 대사되고 및/또는 P-gp에 의해 전달되기 때문에, CYP 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 특히 CYP3A4 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 더욱 특히 강력한 CYP3A4 억제제 및/또는 강력한 P-gp 억제제인 하나 이상의 화합물과 조합하여 투여하면, 바람직하지 않은 약물-약물 상호작용을 초래할 수 있다는 점.

[0020] 따라서, 제1 양태에서, 본 발명은 염증성 질병, 및/또는 IFNα 및/또는 인터페론("인터페론병증", 특히 I형 인터페론병증), IL-12 및/또는 IL-23의 과다분비와 연관된 질병, 특히 전신홍반루푸스, 피부홍반루푸스, 루푸스신염, 피부근염, 다발근염, 쇼그렌 증후군, 건선, 류마티스 관절염, 건선 관절염, 다발성 경화증, 21번 삼염색체증, 궤양성 대장염 및/또는 크론병으로부터 선택된 질병을 치료하는 데 사용하기 위한 것으로, 화합물(1)이 적어도 80 mg/일 내지 200 mg/일의 총 1일 투여량으로 투여되는 본 발명의 화합물을 제공한다.

[0021] 제2 양태에서, 본 발명은, 본 발명의 화합물 치료가 필요한 환자를 치료하는데 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공하는 것으로서, 이러한 치료는 CYP 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 특히 CYP3A4 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 더욱 특히 강력한 CYP3A4 억제제 및/또는 강력한 P-gp 억제제인 하나 이상의 화합물을 병용(concomitant

use)하거나, 공동 투여(co-administration)하는 것을 회피, 금기 또는 중단하는 것을 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0022] 추가적인 양태에서, 본 발명은 염증성 질병, 및/또는 IFNα 및/또는 인터페론("인터페론병증", 특히 I형 인터페론병증), IL-12 및/또는 IL-23의 과다분비와 연관된 질병, 특히 전신홍반루푸스, 피부홍반루푸스, 루푸스신염, 피부근염, 다발근염, 쇼그렌 증후군, 건선, 류마티스 관절염, 건선 관절염, 다발성 경화증, 21번 삼염색체증, 궤양성 대장염 및/또는 크론병으로부터 선택된 질병의 치료용 약제 제조에 있어서, 본 발명의 화합물의 용도를 제공하며, 여기서 화합물(1)은 적어도 80 mg/일 내지 200 mg/일의 총 1일 투여량으로 투여된다.

[0023] 또 다른 양태에서, 본 발명은, 환자에게 본 발명의 화합물을 적어도 80 mg/일 내지 200 mg/일의 총 1일 투여량으로 투여함으로써, 염증성 질병, 및/또는 IFNα 및/또는 인터페론("인터페론병증", 특히 I형 인터페론병증), IL-12 및/또는 IL-23의 과다분비와 연관된 질병, 특히 전신홍반루푸스, 피부홍반루푸스, 루푸스신염, 피부근염, 다발근염, 쇼그렌 증후군, 건선, 류마티스 관절염, 건선 관절염, 다발성 경화증, 21번 삼염색체증, 궤양성 대장염 및/또는 크론병으로부터 선택된 질병을 치료하는 방법을 제공한다.

[0024] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 80 mg/일 내지 200 mg/일을 포함하는 의약 단위 투여량 조성물을 제공하며, 여기서 단위 투여량 형태는 1일 최대 총 투여량 200 mg까지의 경구 투여에 적합하다.

[0025] 또 다른 양태에서, 본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 사용하는 치료가 필요한 환자를 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서, 본 발명의 화합물의 용도를 제공하는 것으로서, 상기 치료는 CYP 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 특히 CYP3A4 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 더욱 특히 강력한 CYP3A4 억제제 및/또는 강력한 P-gp 억제제인 하나 이상의 화합물을 병용하거나, 공동 투여하는 것을 회피, 금기 또는 중단하는 것을 포함하는 것을 특징으로 한다.

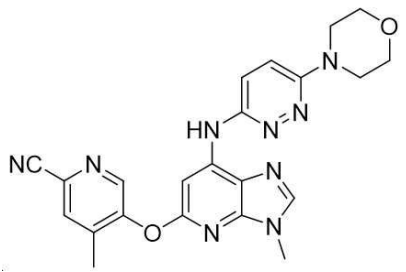
[0026] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 사용하는 치료에서, 치료가 필요한 환자에게, 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하고, CYP 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 특히 CYP3A4 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 더욱 특히 강력한 CYP3A4 억제제 및/또는 강력한 P-gp 억제제인 하나 이상의 화합물의 병용, 공동 투여를 회피, 금기 또는 중단하는 것을 포함하는 투여 방법을 제공한다.

[0027] 특정 구현예에서, 치료가 필요한 환자는 염증성 질병, 및/또는 IFNα 및/또는 인터페론("인터페론병증", 특히 I형 인터페론병증), IL-12 및/또는 IL-23의 과다분비와 연관된 질병을 앓고 있는 환자이다, 특히 전신홍반루푸스, 피부홍반루푸스, 루푸스신염, 피부근염, 다발근염, 쇼그렌 증후군, 건선, 류마티스 관절염, 건선 관절염, 다발성 경화증, 21번 삼염색체증, 궤양성 대장염 및/또는 크론병과 같은 질병이다.

[0028] 특정 구현예에서, 본 발명의 화합물과 공동 투여 시, 잠재적으로 심각한 부작용 또는 독성을 생성하거나 유해한 약물 상호작용을 나타낼 수 있는 하나 이상의 화합물은, CYP 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 더욱 특히 CYP3A4 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 더욱 특히 강력한 CYP3A4 억제제 및/또는 강력한 P-gp 억제제이다.

[0029] 특정 구현예에서, 치료할 질병 또는 치료는 전신홍반루푸스, 피부홍반루푸스, 루푸스신염, 피부근염, 다발근염, 쇼그렌증후군, 건선, 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 궤양성 대장염 및/또는 크론병으로부터 선택된 질병에 대한 것이다.

[0030] 화합물(1)은 하기 화학식(I)에 따른 화합물을 의미한다:

[0031] 

(I)

[0032] 화합물(1)의 화학명은 "4-메틸-5-[3-메틸-7-[(6-모르폴린-4-일피리다진-3-일)아미노]이미다조[4,5-b]피리딘-5-일]옥시피리딘-2-카르보니트릴"이다.

[0033] 더욱이, 본 명세서에 개시된 의약 조성물 및 치료 방법에 유용한 화합물(1)은 제조 및 사용되는 바와 같이 약학적으로 허용된다.

[0034] 다른 양태, 구현예, 목적 및 이점은 하기 상세한 설명을 고려함으로써 본 기술분야의 숙련자는 명백하게 이해할 것이다.

도면의 간단한 설명

[0035] 도 1은 평균(±SD) 화합물(1) 혈장 농도 대 시간-프로필-파트 1-(SAD)-PK 분석 세트(선형-선형 스케일)를 도시한다.

도 2는 평균(±SD) 화합물(1) 혈장 농도 대 시간 프로필-파트 1-(SAD)-PK 분석 세트(로그-선형 스케일)을 도시한다.

도 3은 평균(±SD) 화합물(1) 혈장 농도 대 시간 프로필-파트 2(MAD)-PK 분석 세트(선형-선형 스케일)를 도시한다.

도 4는 평균(±SD) 화합물(1) 혈장 농도 대 시간 프로필-파트 2(MAD)-PK 분석 세트(로그-선형 스케일)를 도시한다.

도 5는 11일차-파트 2(MAD)-PD 분석 세트에서 화합물(1) 투여 및 IFN-α 시험감염(challenge) 후 시간 경과에 따른 IFN-α-유도 네오프테린(Neopterin) 방출의 억제를 도시한다.

도 6은 생체내 IFN-α-시험감염 후 지원자의 전혈(whole blood) 내 IFN-반응 유전자에 대한 화합물(1)의 경구 투여 효과를 나타내는 2차원 히트맵(heatmap)을 도시한다.

도 7은 상 1b(Phase 1b) 임상 연구의 4주차 기준선 대비 변화율(% CfB)에 대한 PASI 누적 분포를 도시한다.

도 8은 PASI 50 응답률을 각 방문 시 PASI 50 응답을 받은 피험자의 % 수로 도시한다.

도 9는 PASI 75 응답률을 각 방문 시 PASI 75 반응을 보인 피험자의 % 수로 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0036] **용어 정의**

[0037] 다음 용어는 아래에 제시된 의미를 갖도록 의도되었으며, 본 발명의 설명 및 의도된 범위를 이해하는 데 유용하다.

[0038] 화합물(I), 상기 화합물을 함유하는 의약 조성물, 및 상기 화합물 및 조성물의 사용 방법을 포함할 수 있는 본 발명을 개시할 때, 하기의 용어들(존재하는 경우)은 달리 나타내지 않는 한 하기의 의미를 갖는다. 본 명세서에 개시될 때 하기 정의되는 모이어티들 중 어느 한 모이어티가 다양한 치환체들로 치환될 수 있으며, 개개의 정의가 하기에 설명되는 바와 같은 그의 범위 내에 있는 치환된 모이어티를 포함하고자 하는 것을 의도한다. 달리 설명되지 않는 한, "치환된"이란 용어는 하기에 설명되는 바와 같이 정의되어야 한다. "기" 및 "라디칼"이란 용어는 본 발명에서 사용시 호환 가능한 것으로 간주될 수 있음도 이해해야 한다.

[0039] 관사 'a' 또는 'an'은 본 발명에서 관사의 문법적 대상의 하나 또는 그 이상의(즉, 적어도 하나)을 지칭하는데 사용될 수 있다. 예로서, '하나의 유사체'는 하나의 유사체 또는 하나보다 많은 유사체를 의미한다.

[0040] "본 발명의 화합물"은 화학식(I)의 화합물 또는 화합물(1)을 의미하며, 이는 약학적으로 허용 가능한 염/공결정 및 용매화물, 예를 들어 문맥이 허용하는 경우, 수화물, 및 약학적으로 허용 가능한 염/공결정의 용매화물을 포함하는 의미이다. 마찬가지로, 중간체에 대한 언급은 그 자체가 특허청구되어 있는지의 여부에 관계없이, 문맥이 허용하는 경우, 그 염/공결정 및 용매화물을 포함하는 것을 의미한다.

[0041] '약학적으로 허용 가능한'은 연방 정부 또는 주 정부의 규제 기관 또는 미국 이외 국가의 해당 당국에 의해 승인되거나 승인 가능하거나, 또는 동물, 특히 인간에의 사용에 대해 미국 약전 또는 다른 일반적으로 인정된 약전에 나열된 것을 의미한다.

[0042] '약학적으로 허용 가능한 염/공결정'은 약학적으로 허용 가능하고 모 화합물의 목적하는 약물학적 활성을 갖는 화합물(1)의 염 및/또는 공결정을 지칭한다. 특히, 이와 같은 염 또는 공결정은 무독성이며 무기 또는 유기산 부가염 및 염기 부가염일 수 있다.

[0043] '약학적으로 허용 가능한 비히클'은 본 발명의 화합물과 함께 투여되는 희석제, 보조제, 부형제 또는 담체를 지칭한다.

[0044] '용매화물'은, 통상은 가용매 분해 반응에 의해 용매와 결합된 화합물의 형태를 지칭한다. 이러한 물리적 결합은 수소 결합을 포함한다. 통상적인 용매는 물, EtOH, 아세트산 등을 포함한다. 본 발명의 화합물은, 예를 들어 결정성 형태로 제조될 수 있으며, 용매화 또는 수화될 수 있다. 적합한 용매화물은 약학적으로 허용 가능한 용매화물, 예를 들어 수화물을 포함하며, 화학량론적 용매화물 및 비-화학량론적 용매화물을 모두 추가로 포함한다. 특정 예에서, 용매화물은, 예를 들어 하나 이상의 용매 분자가 결정성 고체의 결정 격자 중에 혼입된 경우 단리될 수 있을 것이다. '용매화물'은 용액-상 및 단리 가능한 용매화물 모두를 포함한다. 대표적인 용매화물은 수화물, 에탄올레이트 및 메탄올레이트를 포함한다.

[0045] "공결정"은 동일한 결정 격자 내의 화합물(1) 및 공결정 형성제('코포머')로 구성된 결정질 물질을 지칭한다. 용어 "공결정" 및 "공-결정"은 본 명세서에서 상호교환적으로 사용된다.

[0046] 본 발명에 따른 화합물의 특정 '용량' 또는 '투여량'은 투여되는 유리 염기 화합물의 당량을 지칭하며, 즉 염, 용매화물 또는 공결정 대응물 또는 성분의 중량은 포함되지 않는다.

[0047] '피험자'는 인간을 포함한다. '인간', '환자' 및 '피험자'란 용어들은 본 발명에서 호환적으로 사용된다.

[0048] '유효량'은 질병의 치료를 위해 환자에게 투여 시, 질병에 대해 상기와 같은 치료를 수행하기에 충분한, 본 발명 화합물의 양을 의미한다. '유효량'은 질병 및 그 중증도, 피험자의 연령, 체중 등에 따라 달라질 수 있다.

[0049] '예방하는' 또는 '예방'은 질병 또는 질병을 얻거나 발병할 위험을 경감시킴(즉 질병 유발제에 노출되거나, 또는 질병 개시에 앞서 질병의 소인이 있을 수 있는 피험자에게서 질병의 임상적인 증상들 중 적어도 하나가 발생하지 않게 함)을 지칭한다.

[0050] '예방법(prophylaxis)'이란 용어는 '예방'과 관련되며, 질병의 치료 또는 치유보다는 예방을 목적으로 하는 조치 또는 시술을 지칭한다. 예방적 조치의 비제한적인 예는 백신의 투여; 예를 들어 고정화에 기인하여 혈전증의 위험이 있는 입원 환자에 대한 저 분자량 헤파린의 투여; 말라리아가 풍토병이거나 또는 말라리아와 접촉할 위험성이 높은 지리학적 지역의 방문에 앞서 항-말라리아제, 예를 들어 클로로퀸의 투여를 포함할 수 있다.

[0051] 일 구현예에서, 임의의 질병 또는 장해의 '치료하는' 또는 '치료'는 질병 또는 장해를 경감하는 것(즉, 질병을 저지시키거나 이의 임상 증상 중 적어도 하나의 발현, 정도 또는 중증도를 경감시키는 것)을 지칭한다. 또 다른 구현예에서, '치료하는' 또는 '치료'는 피험자가 알아차릴 수 없는 적어도 하나의 물리적 매개변수의 개선을 지칭한다. 더욱 또 다른 구현에서, '치료하는' 또는 '치료'는 질병 또는 장해를 물리적으로(예를 들어, 알아차릴 수 있는 증상의 안정화), 생리적으로(예를 들어, 물리적 매개변수의 안정화), 또는 이들 둘 모두 조절하는 것을 지칭한다. 추가의 구현예에서, "치료하는" 또는 "치료"는 질병의 진행을 늦추는 것에 관한 것이다.

[0052] 본 명세서에 사용된, '염증성 질병(들)'이란 용어는 류마티스성 관절염, 골관절염(osteoarthritis), 소아 특발성 관절염(juvenile idiopathic arthritis), 건선, 건선성 관절염, 강직성 척추염(ankylosing spondylitis), 알러지성 기도 질병(예를 들어, 천식, 비염), 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 염증성 간 질병(예를 들어, 원발성 담즙성 담관염(PBC) 및/또는 원발성 경화성 담관염(PSC)), 염증성 장 질병(예를 들어, 크론병, 궤양성 대장염), 내독소 유발 질병 상태(예를 들어, 우회 수술 후 합병증 또는 만성 심부전의 원인이 되는 만성 내독소 상태), 및 관절과 같은 연골과 관련된 질병을 포함하는 병태의 그룹을 지칭한다. 특히, 이 용어는 류마티스성 관절염, 골관절염, 알러지성 기도 질병(예를 들어, 천식), 만성 폐쇄성 폐 질병(COPD) 및 염증성 장 질병을 지칭한다. 더욱 특히, 이 용어는 류마티스성 관절염, 만성 폐쇄성 폐 질병(COPD), 원발성 담즙성 담관염(PBC), 및 원발성 경화성 담관염(PSC)), 염증성 장 질병을 지칭한다. 가장 특히, 이 용어는 류마티스 관절염, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 및 염증성 장 질환을 지칭한다.

[0053] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, IFNα 및/또는 인터페론("인터페론병증", 특히 I형 인터페론병증), IL-12 및/또는 IL-23의 과다분비와 연관된 질병(들)은 전신홍반루푸스, 피부홍반루푸스, 루푸스신염, 피부근염, 쇼그렌 증후군, 건선, 류마티스 관절염, 건선 관절염, 다발성 경화증, 21번 삼염색체증, 궤양성 대장염 및/또는 크론병과 같은 병태를 포함한다.

[0054] 본 명세서에 사용된 용어 "유해 사례(Adverse Event, AE)"는 의약품이 투여된 환자 또는 임상 조사 피험자에서 임의의 예상치 못한 의학적 발생을 지칭하며, 이는 반드시 이 치료와 인과 관계를 가질 필요는 없다. 따라서 유해 사례(AE)는, 의약품과 관련이 있는지 여부에 관계없이, 의약품 사용과 일시적으로 연관된, 바람직하지 않은 및/또는 의도하지 않은 징후(예를 들어, 비정상적인 실험실 소견 포함), 증상 또는 질병이 될 수 있다. AE에는 또한 프로토콜에 따른 절차, 효능 부족, 과다 복용 또는 약물 남용/오용 보고의 결과로 발생하는 치료 전 또는

치료 후 합병증도 포함될 수 있다. 임상 연구 참여 중 또는 참여 결과로서 중증도가 증가하거나 성질 변화가 발생한 기존 사례도 AE로 간주될 것이다.

[0055] 본 명세서에 사용된 용어 "치료 중 발생 유해 사례(Treatment Emergent Adverse Event, TEAE)"는 발병일이 개개 치료의 시작일 또는 그 이후, 및 개개 치료의 마지막 투여 후 30일 이내에 있는 임의의 유해 사례(AE)(또는 임의의 유해 사례(AE)의 악화)를 지칭한다.

[0056] 본 명세서에 사용된 용어 "중대한 유해 사례(Serious Adverse Event, SAE)"는 다음 중 하나를 초래하는 유해 사례(AE)를 지칭한다: 사망, 생명 위협 사례(사례 당시 피험자가 사망 위험에 처해 있었던 사례; 상황이 더 심각했다면 가정되는 사망에 이를 수 있었던 사례를 지칭하지 않음), 피험자의 입원 또는 기존 입원 기간의 연장, 지속적 또는 심각한 장해/무능력, 선천적 이상/출생 이상, 또는 의학적으로 중대한 사례(즉시 생명을 위협하지 않거나 사망 또는 입원을 초래할 수는 없지만 피험자를 위험에 빠뜨릴 수 있거나 위 정의에 나열된 다른 결과 중 하나를 방지하기 위해 개입이 필요할 수 있는 중요한 의학적 사례와 같은 다른 상황을 심각한 것으로 간주해야 하는지 여부를 결정할 때 의학적 및 과학적 판단을 해야 함).

[0057] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "회피하다"라는 용어 및 그 형태는 대안으로서 삼가하다(abstain), 단념하다(desist), 참다(forbear) 및 자제하다(refrain)의 용어 및 그 형태를 갖는 것을 의도한다.

[0058] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "개개의 약제", "상기 약제" 또는 "금기의 약제"라는 용어는, 본 발명의 화합물과 공동 투여될 때, 잠재적으로 심각한 부작용 또는 독성을 생성하거나 유해한 약물 상호작용을 나타낼 수 있는 약제 또는 하나 이상의 화합물을 지칭한다.

[0059] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "병용 또는 공동 투여를 회피하는 것"이라는 용어는 개개의 약제를 사용하는 치료가 필요한 환자에서 개개의 약제에 대한 대안을 조사함으로써 금기 약제의 사용을 회피하는 것을 포함하거나 이와 관련된다.

[0060] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "중단" 및 그 형태는 대안으로서 정지, 중지, 일시 정지 및 종료라는 용어 및 그 형태를 갖는 것으로 고려된다.

[0061] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "금기", 및 "금기"와 같은 이의 형태는 금기 활동에 참여하지 말라는 지시를 포함하는 것으로 고려된다.

[0062] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "CYP 억제제"는 주어진 CYP 기질의 AUC를 증가시키는 하나 이상의 화합물을 지칭한다. CYP 억제제는 약하거나(weak), 중간이거나(moderate) 또는 강력한(strong) 억제제일 수 있다. 특히, 이 용어는 CYP3A4 억제제를 지칭한다. CYP3A4 억제제의 예로는 아타자나비르, 보세프레비르, 클라리스로마이신, 코비시스타트, 코니밥탄, 다노프레비르, 다루나비르, 델라비르딘, 딜티아젬, 엘비테그라비르, 자몽 주스, 이델라리십, 인디나비르, 이트라코나졸, 케토코나졸, 로나파르닙, 로피나비르, 네파조돈, 넬피나비르, 닐로티닙, 포사코나졸, 리토나비르, 사퀴나비르, 스티리펜톨, 텔리스로마이신, 티프라나비르, 트롤레안도마이신, 보리코나졸, 아프레피탄트, 시프로플록사신, 크리조티닙, 시클로스포린, 드로네다론, 에리스로마이신, 플루코나졸, 플루복사민, 이마티닙, 베라파밀, 클로르족사존, 실로스타졸, 시메티딘, 포사프레피탄트, 이스트라데필린, 이바카프터, 로미타피드, 라니티딘, 라놀라진, 티카그레로, (S)-오메프라졸(에소메프라졸)-고용량, ACT-178882, ACT-539313, 알모렉산트, AMD070, ANS-6637, 아파라레논, ASP8477, 아토르바스타틴, AZD2327, 아지스로마이신, 베르베린, 베로트랄스타트, 비칼루타미드, 브로달루맙, 카소피탄트, 세리티닙, 클로트리마졸, 크랜베리 주스, 두벨리십, 엔트렉티닙, 에바세트라피드, 에베로리무스, 팔다프레비르, 페드라티닙, 페네브루티닙, FK1706, 포스타마티닙, 은행(은행 빌로바), 글레카프레비르/피브렌타스비르, 골든실(히드라스티스 카나덴시스), 그라조프레비르(제파티어의 성분), GSK2248761, 이사부코나졸, 라파티닙, 라로트렉티닙, LCL161, 레파물린, 레터모비르, 루마테페론, 루라시돈, M100240, 미베프라딜, 네투피탄트, 오베티콜산, 올라파립, 오실로드로스타트, 팔보시클립, 파조파닙, 포사코나졸, 프로피베린, 라부코나졸, 리보시클립, 리메게판트, 록시스로마이신, 루카파립, 쉬산드라 스페난테라, 스쿠텔라린(브레비스카핀), 셀퍼카티닙, 시메프레비르, 수보렉산트, 타비모렐린, 타크로리무스, 텔라프레비르, 테리플루노미드, 토피소팜, 투카티닙, 베라파밀, 및 복셀로터가 있다. 보다 구체적으로, 이 용어는 아타자나비르, 보세프레비르, 클라리스로마이신, 코비시스타트, 코니밥탄, 다노프레비르, 다루나비르, 델라비르딘, 딜티아젬, 엘비테그라비르, 자몽 주스, 이델라리십, 인디나비르, 이트라코나졸, 케토코나졸, 로나파르닙, 로피나비르, 네파조돈, 넬피나비르, 닐로티닙, 포사코나졸, 리보시클립, 리토나비르, 사퀴나비르, 스티리펜톨, 텔라프레비르, 텔리스로마이신, 티프라나비르, 트롤레안도마이신, 보리코나졸, 아프레피탄트, 시프로플록사신, 크리조티닙, 시클로스포린, 딜티아젬, 드로네다론,

에리스로마이신, 플루코나졸, 플루복사민, 이마티닙, 토피소팜, 베라파밀, 클로르족사존, 실로스타졸, 시메티딘, 클로트리마졸, 포사프레피탄트, 이스트라데필린, 이바카프터, 로미타피드, 라니티딘, 라놀라진, 및 티카그레로를 지칭한다.

[0063] 본 명세서에 사용된 용어, "약한 CYP3A4 억제제"는 경구 미다졸람 또는 다른 특정 3A4 기질의 AUC를 1.25 내지 2배 증가시키거나 이의 클리어런스(clearance)를 20 내지 50% 감소시키는 하나 이상의 화합물을 지칭한다. 약한 CYP3A4 억제제의 예로는 클로르족사존, 실로스타졸, 클로트리마졸, 시클로스포린, 포사프레피탄트, 플루복사민, 이스트라데필린, 이바카프터, 요오미타피드, 라니티딘, 라놀라진, 및 티카그렐러가 있다(https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers).

[0064] 본 명세서에 사용된 용어, "중등도(moderate) CYP3A4 억제제"는 경구 미다졸람 또는 기타 특정 3A4 기질의 AUC를 ≥2 내지 <5배 증가시키거나 이의 클리어런스를 50 내지 80% 감소시키는 하나 이상의 화합물을 지칭한다. 중등도 CYP3A4 억제제의 예로는 아프레피탄트, 시메티딘, 시프로플록사신, 크리조티닙, 딜티아젬, 드로네다론, 에리스로마이신, 플루코나졸, 이마티닙, 토피소팜, 및 베라파밀이 있다(https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers).

[0065] 본 명세서에 사용된 용어, "강력한 CYP3A4 억제제"는 경구 미다졸람 또는 기타 특정 3A4 기질의 AUC를 5배 이상 증가시키거나 이의 클리어런스를 80% 이상 감소시키는 하나 이상의 화합물을 지칭한다. 강력한 CYP3A4 억제제의 예로는, 보세프레비르, 클라리스로마이신, 코비시스타트, 코니밥탄, 다노프레비르, 엘비테그라비르, 이델라리십, 인디나비르, 이트라코나졸, 케토코나졸, 로나파르닙, 로피나비르, 네파조돈, 넬피나비르, 포사코나졸, 리보시클립, 리토나비르, 사퀴나비르, 텔라프레비르, 텔리스로마이신, 티프라나비르, 트롤레안도마이신, 보리코나졸, 세리티닙, 자몽 주스, LCL161, 미베프라딜, 및 투카티닙이 있다(https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers).

[0066] 본 명세서에 사용된 용어, "P-gp 억제제"는 P-gp 기질의 AUC를 증가시키는 하나 이상의 화합물, 예를 들어 미다졸람 및 프라조신을 지칭한다. 또한, P-pg 억제제의 예로는, 아미오다론, 아지스로마이신, 칸나비디올, 캡마티닙, 카르베딜롤, 클라리스로마이신, 코비시스타트, 시클로스포린, 다클라타스비르, 디오스민, 드로네다론, 엘라골릭스, 엘라골릭스-에스트라디올-노레틴드론, 엘리글루스타트, 엘렉사카프터-테자카프터-이바카프터, 에리스로마이신, 플리반세린, 포스타마티닙, 글레카프레비르-피브렌타스비르, 케토코나졸, 이트라코나졸, 이바카프터, 케토코나졸, 라파티닙, 레디파스비르, 레보케토코나졸, 네라티닙, 옴비타스비르-파리타프레비르-리토나비르, 오시머티닙, 프로파페논, 퀴니딘, 퀴닌, 라놀라진, 리토나비르, 롤라피탄트, 록시스로마이신, 시메프레비르, 타목시펜, 텔리스로마이신, 테포티닙, 테자카프터-이바카프터, 티카그렐러, 투카티닙, 벨파타스비르, 베무라페닙, 베라파밀, 및 보클로스포린이 있다(https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers).

[0067] 용어 "강력한 P-gp 억제제"는 경구 P-gp 기질의 AUC를 5배 이상 증가시키는 하나 이상의 화합물, 예를 들어 미다졸람 및 프라조신을 지칭한다. 또한, 강력한 P-gp 억제제의 예로는, 아미오다론, 아지스로마이신, 클라리스로마이신, 에리스로마이신, 록시트로마이신, 텔리스로마이신, 시클로스포린, 이트라코나졸, 케토코나졸, 타목시펜, 및 베라파밀이 있다(https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers).

[0068] 조합된 CYP3A4/P-gp 억제제는 피험자에게 투여 시 CYP3A4 및 P-gp 매개 활성을 감소시키는 물질이다. 구체적인 구현예에서, CYP3A4/P-gp 억제제는 이트라코나졸이다.

[0069] 본 개시내용은, 하기 형태(i) 또는 (ii)에 관계없이, 본 명세서에 제공된 본 발명의 화합물의 모든 동위원소 형태를 포함한다:

[0070] (i) 주어진 원자 번호의 모든 원자는 자연에서 가장 지배적인 질량수(또는 질량수의 혼합)를 갖는 형태(본 명세서에서는 "천연 동위원소 형태"라고 함), 또는

[0071] (ii) 하나 이상의 원자가 동일한 원자 번호를 갖지만 자연에서 우세한 원자의 질량수와는 다른 질량수를 갖는 원자로 대체되는 형태(본 명세서에서는 "비천연 변이 동위원소 형태"라고 함).

[0072] 원자는 자연적으로 질량수의 혼합물로 존재할 수 있다는 것이 이해된다. "비천연 변이 동위원소 형태"라는 용어

는, 자연에서 덜 일반적으로 발견되는 질량수를 갖는 주어진 원자 번호의 원자(본 명세서에서는 "흔하지 않은 동위원소"라고 함)의 비율이 자연적으로 발생하는 원자 수를 기준으로, 예를 들어 >20%, >50%, >75%, >90%, >95% 또는 >99% 수준까지 증가된 구현예를 포함한다(후자의 구현예는 "동위원소 농축 변이 형태"라고 함), "비천연 변이 동위원소 형태"라는 용어는 또한 자연 발생 동위원소에 비해 흔하지 않은 동위원소의 비율이 감소된 구현예도 포함한다. 동위원소 형태는 방사성 형태(즉, 방사성 동위원소가 포함됨)와 비방사성 형태를 포함할 수 있다. 방사성 형태는 일반적으로 동위원소가 풍부한 변이 형태이다.

[0073] 따라서 화합물의 비천연 변이 동위원소 형태는 하나 이상의 원자 중에 하나 이상의 인공적인 또는 흔하지 않은 동위원소, 예를 들어 중수소(^{2}H 또는 D), 탄소-11(^{11}C), 탄소-13(^{13}C), 탄소-14(^{14}C), 질소-13(^{13}N), 질소-15(^{15}N), 산소-15(^{15}O), 산소-17(^{17}O), 산소-18(^{18}O), 인-32(^{32}P), 황-35(^{35}S), 염소-36(^{36}Cl), 염소-37(^{37}Cl), 불소-18(^{18}F) 요오드-123(^{123}I), 요오드-125(^{125}I)를 함유하거나, 또는 하나 이상의 원자 중에 자연에서 지배적인 비율과 비교하여 증가된 비율의 상기 동위원소를 함유할 수 있다.

[0074] 방사성 동위원소를 포함하는 비천연 변이 동위원소 형태는, 예를 들어 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에 사용될 수 있다. 방사성 동위원소인 삼중 수소(즉, ^{3}H) 및 탄소-14(즉, ^{14}C)는 혼입이 용이하고 검출이 용이하다는 점에서 이러한 목적에 특히 유용하다. 중수소, 즉 ^{2}H 또는 D를 혼입한 비천연 변이 동위원소 형태는 더 큰 대사 안정성, 예를 들어 생체 내 반감기 증가 또는 투여량 요건 감소로 인한 특정 치료 이점을 제공할 수 있으므로, 일부 상황에서는 바람직할 수 있다. 또한, ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O 및 ^{13}N과 같은 양전자 방출 동위원소를 혼입하는 비천연 변이 동위원소 형태가 제조될 수 있으며, 이는 기질 수용체 점유를 조사하기 위한 양전자 방출 단층촬영(PET) 연구에 유용할 것이다.

[0075] 동일한 분자식을 갖지만 원자들의 결합 성질 또는 순서 또는 상기 원자들의 공간 배열이 상이한 화합물을 '이성질체'라 칭함을 또한 이해하여야 한다. 원자들의 공간 배열이 상이한 이성질체를 '입체 이성질체'라 칭한다.

[0076] '토오토머'는 특정한 화합물 구조의 상호전환 가능한 형태이고 수소 원자 및 전자의 치환이 다양한 화합물을 지칭한다. 따라서, 2 개의 구조는 π 전자 및 원자(대개는 H)의 이동을 통해 평형으로 존재할 수 있다. 예를 들어, 에놀과 케톤은, 산 또는 염기의 처리에 의해 신속하게 상호전환되기 때문에 토오토머이다. 토오토머화의 또 다른 예는 산 또는 염기의 처리에 의해 마찬가지로 형성되는 페닐니트로메탄의 산- 및 질소-형태이다. 토오토머 형태는 관심 화합물의 최적의 화학 반응성 및 생물 활성의 획득과 관련될 수 있다.

[0077] 본 명세서에서 상기 및 하기에 언급된 임의의 범위는 한계를 포함하여 이 범위의 최저 한계와 최고 한계 사이의 모든 값과 하위 값을 포함한다.

[0078] **치료에 사용하기 위한 화합물 및 치료 방법**

[0079] 일 구현예에서, 본 발명은 염증성 질병, 및/또는 IFNα 및/또는 인터페론("인터페론병증", 특히 I형 인터페론병증), IL-12 및/또는 IL-23의 과다분비와 연관된 질병, 특히 전신홍반루푸스, 피부홍반루푸스, 루푸스신염, 피부근염, 다발근염, 쇼그렌 증후군, 건선, 류마티스 관절염, 건선 관절염, 다발성 경화증, 21번 삼염색체증, 궤양성 대장염 및/또는 크론병으로부터 선택된 질병을 치료하는 데 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 의약 조성물을 제공하며, 여기서 화합물(1)은 적어도 80 mg/일 내지 200 mg/일의 총 1일 투여량으로 투여된다.

[0080] 특정 구현예에서, 질병은 전신 홍반 루푸스, 피부 홍반 루푸스, 루푸스 신염, 피부근염, 다발근염, 쇼그렌 증후군, 건선, 류마티스 관절염, 건선 관절염, 궤양성 대장염 또는 크론병이다.

[0081] 가장 특정한 구현예에서, 질병은 건선성 관절염이다. 또 다른 가장 특정한 구현예에서, 질병은 궤양성 대장염이다. 또 다른 가장 특정한 구현예에서, 질병은 건선이다. 또 다른 가장 특정한 구현예에서, 질병은 크론병이다. 또 다른 가장 특정한 구현예에서, 질병은 전신홍반루푸스이다. 또 다른 가장 특정한 구현예에서, 질병은 피부홍반루푸스이다. 또 다른 가장 특정한 구현예에서, 질병은 루푸스 신염이다. 또 다른 가장 특정한 구현예에서, 질병은 피부근염이다. 또 다른 가장 특정한 구현예에서, 질병은 다발성 근염이다.

[0082] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 염증성 질병, 및/또는 IFNα 및/또는 인터페론("인터페론병증", 특히 I형 인터페론병증), IL-12 및/또는 IL-23의 과다분비와 연관된 질병, 특히 전신홍반루푸스, 피부홍반루푸스, 루푸스신염, 피부근염, 다발근염, 쇼그렌 증후군, 건선, 류마티스 관절염, 건선 관절염, 다발성 경화증, 21번

삼염색체증, 궤양성 대장염 및/또는 크론병으로부터 선택된 질병을 치료하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 의약 조성물을 제공하고, 여기서, 화합물(1)은 적어도 80 mg/일 내지 200 mg/일의 총 1일 투여량으로 투여된다. 특정 구현예에서, 질병은 전신홍반루푸스, 피부홍반루푸스, 루푸스신염, 피부근염, 다발근염, 쇼그렌 증후군, 건선, 류마티스 관절염, 궤양성 대장염 또는 크론병이다. 가장 특정한 구현예에서, 질병은 건선 관절염이다. 또 다른 가장 특정한 구현예에서, 질병은 궤양성 대장염이다. 또 다른 가장 특정한 구현예에서, 질병은 건선이다. 또 다른 가장 특정한 구현예에서, 질병은 크론병이다. 또 다른 가장 특정한 구현예에서, 질병은 전신홍반루푸스이다. 또 다른 가장 특정한 구현예에서, 질병은 피부홍반루푸스이다. 또 다른 가장 특정한 구현예에서, 질병은 루푸스 신염이다. 또 다른 가장 특정한 구현예에서, 질병은 피부근염이다. 또 다른 가장 특정한 구현예에서, 질병은 다발성 근염이다.

[0083] 치료 양태의 추가적인 방법에서, 본 발명은, 염증성 질병, 및/또는 IFNα 및/또는 인터페론("인터페론병증", 특히 I형 인터페론병증), IL-12 및/또는 IL-23의 과다분비와 연관된 질병, 특히 전신홍반루푸스, 피부홍반루푸스, 루푸스신염, 피부근염, 다발근염, 쇼그렌 증후군, 건선, 류마티스 관절염, 건선 관절염, 다발성 경화증, 21번 삼염색체증, 궤양성 대장염 또는 크론병으로부터 선택된 질병을 치료하기 위한 방법으로서, 환자에게, 화합물(1), 약학적으로 허용 가능한 그의 염/공결정, 용매화물 또는 염/공결정의 용매화물을 투여하는 단계를 포함하고, 화합물(1)은 적어도 80 mg/일 내지 200 mg/일의 총 1일 투여량으로 투여되는 치료방법을 제공한다. 또 다른 특정 구현예에서, 질병은 전신홍반루푸스, 피부홍반루푸스, 루푸스신염, 피부근염, 다발근염, 쇼그렌 증후군, 건선, 류마티스 관절염, 궤양성 대장염 또는 크론병이다. 가장 특정한 구현예에서, 질병은 건선 관절염이다. 또 다른 가장 특정한 구현예에서, 질병은 궤양성 대장염이다. 또 다른 가장 특정한 구현예에서, 질병은 건선이다. 또 다른 가장 특정한 구현예에서, 질병은 크론병이다. 또 다른 가장 특정한 구현예에서, 질병은 전신홍반루푸스이다. 또 다른 가장 특정한 구현예에서, 질병은 피부홍반루푸스이다. 또 다른 가장 특정한 구현예에서, 질병은 루푸스 신염이다. 또 다른 가장 특정한 구현예에서, 질병은 피부근염이다. 또 다른 가장 특정한 구현예에서, 질병은 다발성 근염이다.

[0084] 본 발명의 방법에 따르면, 본 발명의 화합물은 단독 활성제로서 투여될 수 있거나, 또는 다른 치료제와 조합하여 투여될 수 있으며, 상기 다른 치료제는 동일하거나 유사한 치료 활성을 나타낼 수 있고, 그러한 조합된 투여에 안전하고 효과적인 것으로 결정된다. 특정 구현예에서, 2 개(또는 그 이상) 제제의 동시 투여는 각각의 더 낮은 용량이 사용되도록 하여 어느 약제로부터든 잠재적인 부작용을 경감시킨다.

[0085] 일 구현예에서, 본 발명의 화합물은 경구로 투여된다. 특정 구현예에서, 본 발명의 화합물은 섭식 상태의 환자에게 경구 투여된다.

[0086] 일 구현예에서, 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 함유하는 의약 조성물은 약제로서 투여된다. 특정 구현예에서, 상기 의약 조성물은 추가 활성 성분을 추가로 포함한다.

[0087] 일 구현예에서, 본 발명의 화합물은 동위원소 변이체가 아니다.

[0088] 일 양태에서, 본 명세서에 기재된 구현예들 중 어느 하나에 따른 본 발명의 화합물은 유리 염기로서 존재한다.

[0089] 일 양태에서, 본 명세서에 기재된 구현예들 중 어느 하나에 따른 본 발명의 화합물은 약학적으로 허용 가능한 염 또는 공결정이다.

[0090] 일 양태에서, 본 명세서에 기재된 구현예들 중 어느 하나에 따른 본 발명의 화합물은 화합물의 용매화물이다.

[0091] 일 양태에서, 본 명세서에 기재된 구현예들 중 어느 하나에 따른 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 공결정의 용매화물이다.

[0092] 대안적으로, 그룹, 구현예, 또는 이들의 조합으로부터 지정된 변수 중 하나 이상을 제외하는 것도 본 발명에 의해 고려된다.

[0093] **의약 조성물**

[0094] 약제로서 사용되는 경우, 본 발명의 화합물은 전형적으로 의약 조성물의 형태로 투여된다. 이러한 조성물은 약학 분야에 널리 공지된 방식으로 제조될 수 있으며, 화학식(I)에 따른 본 발명의 적어도 하나의 활성 화합물을 포함한다. 일반적으로, 본 발명의 화합물은 약학적 유효량으로 투여된다. 실제로 투여되는 본 발명에 따른 화합물의 양은 일반적으로 치료할 병태, 선택된 투여 경로, 실제 투여되는 본 발명의 화합물, 개별 환자의 연령, 체중, 및 반응, 환자 증상의 중증도 등을 비롯한 관련 상황을 고려하여 의사에 의해 결정될 것이다.

[0095] 본 발명의 의약 조성물은 경구, 직장, 경피, 피하, 관절내, 정맥내, 근육내 및 비강내를 포함하는 다양한 경로로 투여될 수 있다. 의도된 분배 경로에 따라, 본 발명의 화합물은 바람직하게는 주사제 또는 경구 조성물로 제제화되거나, 경피 투여를 위한 고약, 로션 또는 패치로 제제화된다.

[0096] 경구 투여용 조성물은 벌크 액체 용액 또는 현탁액, 또는 벌크 분말의 형태를 취할 수 있다. 그러나 보다 일반적으로, 조성물은 정확한 투여를 용이하게 하기 위해 단위 투여량 형태로 제공된다. '단위 투여량 형태'라는 용어는 인간 피험자 및 기타 포유동물을 위한 단위 투여량으로 적합한, 물리적으로 분리된 단위를 지칭하며, 각 단위는 적절한 약학적 부형제, 비히클 또는 담체와 함께 원하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 미리 결정된 양의 활성 물질을 함유한다. 전형적인 단위 투여량 형태는 액체 조성물의 사전 충전, 사전 측정된 앰플 또는 주사기, 또는 고체 조성물의 경우 알약, 정제, 캡슐 등을 포함한다. 이러한 조성물에서, 화학식(I)에 따른 본 발명의 화합물은, 일반적으로 미량 성분(약 0.1 내지 약 50 중량%, 바람직하게는 약 1 내지 약 40 중량%)이고, 나머지는 원하는 투여 형태를 형성하는 데 도움이 되는 다양한 비히클 또는 담체 및 가공 보조제이다.

[0097] 경구 투여에 적합한 액체 형태는 완충제, 현탁제 및 분산제, 착색제, 향미제 등을 포함하는 적합한 수성 또는 비수성 비히클을 포함할 수 있다. 고체 형태는, 예를 들어 다음 성분 중 하나의 성분, 또는 유사한 성질의 본 발명의 화합물을 포함할 수 있다: 미소결정 셀룰로오스, 검 트라가칸스, 젤라틴 등의 결합제; 전분, 락토오스 등의 부형제, 알긴산, 프리모겔, 옥수수 전분 등의 붕해제; 스테아르산마그네슘 등의 윤활제; 콜로이드성 이산화규소 등의 활택제; 수크로스 또는 사카린과 같은 감미제; 또는 페퍼민트 또는 오렌지 향료와 같은 향료.

[0098] 경구 투여 가능한 조성물에 대해 상기 기재된 성분은 단지 대표적인 것이다. 다른 재료 및 가공 기술 등은 Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania의 Part 8에 기재되어 있으며, 이는 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0099] 본 발명의 화합물은 또한 서방성 형태로 또는 서방성 약물 전달 시스템으로부터 투여될 수 있다. 대표적인 서방성 물질에 대한 설명은 Remington's Pharmaceutical Sciences에서 확인할 수 있다.

[0100] 다음 제제 실시예는 본 발명에 따라 제조될 수 있는 대표적인 의약 조성물을 예시한다. 그러나 본 발명은 하기 의약 조성물에 제한되지 않는다.

[0101] 제제 1 - 정제

[0102] 본 발명의 화합물은 건조 분말로서 건조 젤라틴 결합제와 대략 1:2 중량비로 혼합될 수 있다. 윤활제로 소량의 스테아르산마그네슘을 첨가할 수 있다. 혼합물은 정제 프레스에서 270 mg 정제(정제 당 화학식(I)에 따른 본 발명의 활성 화합물 90 mg)로 형성될 수 있다.

[0103] 제제 2 - 캡슐

[0104] 본 발명의 화합물은 대략 1:1 중량비로 전분 희석제와 건조 분말로서 혼합될 수 있다. 혼합물은 250 mg 캡슐(캡슐 당 화학식(I)에 따른 본 발명의 활성 화합물 125 mg)에 충전될 수 있다.

[0105] 제제 3 - 액체

[0106] 본 발명의 화합물(125 mg)을 수크로스(1.75 g) 및 잔탄검(4 mg)과 혼합하여 생성된 혼합물을 혼합하고, 10호 메쉬 U.S. 체를 통과시킨 후, 그 다음 미리 제조된 미결정 셀룰로오스와 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스(11:89, 50 mg)을 물에 용해한 용액과 혼합하였다. 벤조산나트륨(10 mg), 향료 및 색소를 물로 희석하고 교반과 동시에 첨가할 수 있다. 그 다음, 교반하면서 충분한 물을 첨가할 수 있다. 그 다음, 총 부피 5 mL를 생성하기 위해 충분한 양의 물을 추가할 수 있다.

[0107] 제제 4 - 정제

[0108] 본 발명의 화합물은 건조 분말로서 건조 젤라틴 결합제와 대략 1:2 중량비로 혼합될 수 있다. 윤활제로 소량의 마그네슘 스테아레이트를 첨가할 수 있다. 혼합물은 정제 프레스에서 450 mg 정제(화학식(I)에 따른 본 발명의 활성 화합물 150 mg)로 형성될 수 있다.

[0109] **의약 단위 투여량 조성물**

[0110] 본 발명은 의약 단위 투여량 조성물을 추가로 제공한다.

[0111] 일 구현예에서, 본 발명은 80 mg 내지 200 mg의 본 발명의 화합물을 포함하는 의약 단위 투여량 조성물을 제공한다.

[0112] 특정 구현예에서, 단위 투여량은 액체, 정제, 캡슐 또는 젤캡(gelcap)으로부터 선택된 형태이다. 가장 특정한 구현예에서, 단위 투여량은 정제 형태이다. 또 다른 가장 특정한 구현예에서, 단위 투여량은 캡슐 형태이다.

[0113] **치료 방법**

[0114] 일 구현예에서, 본 발명은, 본 발명의 화합물을 사용하는 치료가 필요한 환자를 치료하는데 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 본 발명의 화합물을 포함하는 의약 조성물을 제공하는 것으로서, 상기 치료는 CYP 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 특히 CYP3A4 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 더욱 특히 강력한 CYP3A4 억제제 및/또는 강력한 P-gp 억제제인 하나 이상의 화합물을 병용하거나, 공동 투여하는 것을 회피, 금기 또는 중단하는 것을 포함하는 것을 특징으로 한다. 특정 구현예에서, 치료가 필요한 환자는 하나 이상의 염증성 질병, 및/또는 INFα 및/또는 인터페론("인터페론병증", 특히 I형 인터페론병증), IL-12 및/또는 IL-23의 과다분비와 연관된 질병을 앓고 있는 사람이다. 더욱 특정한 구현예에서, 질병은 전신 홍반 루푸스, 피부 홍반 루푸스, 루푸스 신염, 피부근염, 다발근염, 쇼그렌 증후군, 건선, 류마티스 관절염, 건선 관절염, 다발성 경화증, 21번 삼염색체증, 궤양성 대장염 또는 크론병이다.

[0115] 또 다른 구현예에서, 본 발명은, 본 발명의 화합물 치료가 필요한 환자를 치료하는데 사용하는 약제 제조에 사용하기 위한 본 발명의 화합물, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 의약 조성물을 제공하는 것으로서, 상기 치료는 CYP 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 특히 CYP3A4 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 더욱 특히 강력한 CYP3A4 억제제 및/또는 강력한 P-gp 억제제인 하나 이상의 화합물을 병용하거나, 공동 투여하는 것을 회피, 금기 또는 중단하는 것을 포함하는 것을 특징으로 한다. 더욱 특정한 구현예에서, 치료가 필요한 환자는 하나 이상의 염증성 질병, 및/또는 IFNα 및/또는 인터페론("인터페론병증", 특히 I형 인터페론병증), IL-12 및/또는 IL-23의 과다분비와 연관된 질병을 앓고 있다. 보다 특정한 구현예에서, 질병은 전신홍반루푸스, 피부홍반루푸스, 루푸스신염, 피부근염, 다발근염, 쇼그렌 증후군, 건선, 류마티스 관절염, 건선 관절염, 다발성 경화증, 21번 삼염색체증, 궤양성 대장염 또는 크론병이다.

[0116] 치료 양태의 추가적인 방법에서, 본 발명은, 치료가 필요한 환자의 치료 방법을 제공하며, 이 방법은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 본 명세서에 기재된 하나 이상의 의약 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 치료는 CYP 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 특히 CYP3A4 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 더욱 특히 강력한 CYP3A4 억제제 및/또는 강력한 P-gp 억제제인 하나 이상의 화합물을 병용하거나, 공동 투여하는 것을 회피, 금기 또는 중단하는 것을 추가로 포함한다. 특정 구현예에서, 치료가 필요한 환자는, 하나 이상의 염증성 질병, 및/또는 IFNα 및/또는 인터페론("인터페론병증", 특히 I형 인터페론병증), IL-12 및/또는 IL-23의 과다분비와 연관된 질병을 앓고 있는 사람이다. 보다 특정한 구현예에서, 질병은 전신홍반루푸스, 피부홍반루푸스, 루푸스신염, 피부근염, 다발근염, 쇼그렌 증후군, 건선, 류마티스 관절염, 건선 관절염, 다발성 경화증, 21번 삼염색체증, 궤양성 대장염 또는 크론병이다.

[0117] 일 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 치료가 필요한 환자에게 본 발명의 화합물을 투여하는 방법을 제공하는 것으로서, 환자에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하고, CYP 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 특히 CYP3A4 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 더욱 특히 강력한 CYP3A4 억제제 및/또는 강력한 P-gp 억제제인 하나 이상의 화합물의 (동시)사용 또는 공동(투여)를 회피하는 것을 포함한다.

[0118] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 본 발명의 화합물의 치료가 필요한 환자에게 본 발명의 화합물을 투여하는 방법을 제공하는 것으로서, CYP 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 특히 CYP3A4 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 더욱 특히 강력한 CYP3A4 억제제 및/또는 강력한 P-gp 억제제인 하나 이상의 화합물의 투여를 중단한 다음, 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0119] 일 구현예에서, CYP 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 특히 CYP3A4 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 더욱 특히 강력한 CYP3A4 억제제 및/또는 강력한 P-gp 억제제인 하나 이상의 화합물 또는 약제는 본 발명의 화합물의 투여 시작과 동시에 중단된다.

[0120] 또 다른 구현예에서, CYP 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 특히 CYP3A4 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 더욱 특히 강력한 CYP3A4 억제제 및/또는 강력한 P-gp 억제제인 하나 이상의 화합물 또는 약제는 본 발명의 화합물 치료 시작 전 또는 시작 후 적어도 12시간 내지 1주 동안 중단된다. 예를 들어, 이 기간이라면, 부작용 없이 점감(tapering) 및 중단하는데 적절한 시간을 확보할 수 있다.

[0121] 또 다른 구현예에서, CYP 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 특히 CYP3A4 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 더욱 특히 강력한 CYP3A4 억제제 및/또는 강력한 P-gp 억제제인 하나 이상의 화합물 또는 약제는 약물의 유해 상호작용을 회

피하기 위해 또는 부작용을 회피하기 위해 중단된다. 특히, 치료 중 발생 유해 사례(TEAE)의 경우, 금기 약제는 바람직하게는 본 발명의 화합물 치료를 시작하기 적어도 3일 이내에 중단된다.

[0122] 다양한 구현예에서, CYP 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 특히 CYP3A4 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 더욱 특히 강력한 CYP3A4 억제제 및/또는 강력한 P-gp억제제인 하나 이상의 화합물 또는 약제는, 본 발명의 화합물 치료를 시작하기 적어도 4일, 또는 적어도 5일, 또는 적어도 6일, 또는 적어도 7일(또는 1주), 또는 적어도 8일, 또는 적어도 9일, 또는 적어도 10일, 또는 적어도 11일, 또는 적어도 12일 이상, 또는 적어도 13일, 또는 적어도 14일(또는 2주), 또는 적어도 15일, 또는 적어도 16일, 또는 적어도 17일, 또는 적어도 18일, 또는 적어도 19일, 또는 적어도 20일, 또는 적어도 21일(또는 3주), 또는 적어도 22일, 또는 적어도 23일, 또는 적어도 24일, 또는 적어도 25일, 또는 적어도 26일, 또는 적어도 27일, 또는 적어도 28일(또는 4주), 또는 적어도 29일, 또는 적어도 30일, 또는 적어도 1개월 이내에 중단된다.

[0123] 또 다른 다양한 구현예에서, CYP 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 특히 CYP3A4 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 더욱 특히 강력한 CYP3A4 억제제 및/또는 강력한 P-gp 억제제인 하나 이상의 화합물 또는 약제는, 본 발명의 화합물 치료를 시작하기 전, 적어도 2 반감기, 또는 적어도 3 반감기, 또는 적어도 4 반감기, 또는 적어도 5 반감기, 또는 적어도 6 반감기, 또는 적어도 7 반감기, 또는 적어도 8 반감기, 또는 적어도 9 반감기, 또는 적어도 10 반감기 후에 중단된다.

[0124] 일 구현예에서, CYP 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 특히 CYP3A4 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 더욱 특히 강력한 CYP3A4 억제제 및/또는 강력한 P-gp 억제제인 하나 이상의 화합물 또는 약제는, 본 발명의 화합물 치료를 시작하기 1개월 이상, 3주, 2주 또는 1주 전에 중단된다. 바람직하게는, 금기 약제의 점감 및/또는 중단에 충분한 시간이 주어진다.

[0125] CYP 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 특히 CYP3A4 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 더욱 특히 강력한 CYP3A4 억제제 및/또는 강력한 P-gp 억제제인 하나 이상의 화합물 또는 약제가 본 발명의 화합물 치료 전에 중단될 수 없거나 중단되지 않는 구현예에서, 금기 약제는 바람직하게는 화합물(1) 요법 시작 후 적어도 3일 이내에 중단된다.

[0126] 환자는 바람직하게는, 본 발명의 화합물 치료를 시작한 후 유해한 약물 상호작용 또는 유해 사례를 회피하기에 충분한 시간을 허용하기 위해, CYP 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 특히 CYP3A4 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 더욱 특히 강력한 CYP3A4 억제제 및/또는 강력한 P-gp 억제제인 하나 이상의 화합물 또는 약제의 사용을 회피한다.

[0127] 일부 양태에서, 본 발명은, CYP3A4 억제제 및/또는 P-gp 억제제와 함께 또는 이와 함께 투여될 때, 심각한 부작용 또는 독성을 생성하거나 유해한 약물 상호작용을 나타낼 수 있는 또 다른 약제를 사용하여 치료가 필요한 환자에게 본 발명의 화합물을 투여하는 방법을 제공하고, 이 방법은, 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 환자에게 투여하고, 그리고 CYP 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 특히 CYP3A4 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 더욱 특히 강력한 CYP3A4 억제제 및/또는 강력한 P-gp 억제제인 하나 이상의 화합물의 약제를 이용한 대체 요법을 투여 적용하는 것을 포함한다. 이들 양태에 따른 일 구현예에서, 이 방법은 동일한 종류 또는 작용 기전의 약제 또는 개개의 요법에 적합한 대체 약제로 알려져 있고, CYP 억제제 및/또는 P-gp 억제제가 아닌, 특히 CYP3A4 억제제 및/또는 P-gp 억제제가 아닌, 더욱 특히 강력한 CYP3A4 억제제 및/또는 강력한 P-gp 억제제가 아닌 약제를 병용 또는 공동 투여하는 것을 포함한다. 이들 양태에 따른 또 다른 구현예에서, 이 방법은 CYP3A4 억제제 및/또는 P-gp 억제제와 병용 또는 공동 투여 시 심각한 부작용 또는 독성을 유발할 수 있거나 유해한 약물 상호작용을 나타낼 수 있는 약제에 의한 치료를 중단하는 단계, 및 동일한 종류 또는 작용 기전의 약제 또는 개개의 요법에 적합한 대체 약제로 알려져 있고, CYP 억제제 및/또는 P-gp 억제제가 아닌, 특히 CYP3A4 억제제 및/또는 P-gp 억제제가 아닌, 더욱 특히 강력한 CYP3A4 억제제 및/또는 강력한 P-gp 억제제가 아닌 약제의 치료를 개시하는 단계를 포함한다.

[0128] 본 발명 화합물의 치료가 필요한 환자에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것이 개선될 수 있다. 일부 구현예에서, 환자에게 본 발명의 화합물을 CYP 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 특히 CYP3A4 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 더욱 특히 강력한 CYP3A4 억제제 및/또는 강력한 P-gp 억제제인 하나 이상의 화합물 또는 약제와 공동 투여하는 것이 권고되고, 본 발명의 화합물 및/또는 개개 약제의 치료 효과 또는 유해 반응 프로필을 변경할 수 있다.

[0129] 일부 구현예에서, CYP 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 특히 CYP3A4 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 더욱 특히 강력한 CYP3A4 억제제 및/또는 강력한 P-gp 억제제인 하나 이상의 화합물 또는 약제로 치료를 받는 환자의 경우, 본

발명의 화합물과 개개 약제의 공동 투여는 본 발명의 화합물 및/또는 개개 약제의 치료 효과 또는 유해 반응 프로파일을 변경하고, 개개 약제를 사용한 요법은 본 발명 화합물의 요법을 시작하기 전에 중단되어야 하는 것이 권고된다.

[0130] 주사 용량 수준은 약 0.01 mg/kg/h 내지 적어도 10 mg/kg/h 범위이고, 모두 약 1 내지 약 120 시간, 특히 24 내지 96시간 동안이다. 적절한 항정 상태(steady state) 수준을 달성하기 위해 사전 로딩 볼루스(bolus)를 투여할 수도 있다. 최대 총 용량은, 40 내지 80 kg의 인간 환자의 경우, 약 1 g/일을 초과하지 않을 것으로 예상된다.

[0131] 퇴행성 병태와 같은 장기간 병태의 예방 및/또는 치료를 위해, 치료 계획은 일반적으로 수개월 또는 수년에 걸쳐 연장되므로, 경구 투여는 환자 편의성 및 내성을 위해 바람직하다. 경구 투여의 경우, 매일 1 내지 4회의 정기 복용량, 특히 매일 1 내지 3회의 정기 복용량, 일반적으로 매일 1 내지 2회의 정기 복용량, 가장 일반적으로 매일 1일 정기 투여가 대표적인 요법이다. 대안으로, 효과가 장기간 지속되는 약물의 경우, 경구 투여에 의한 격주, 매주 1회, 1일 1회의 투여가 대표적인 요법이다. 특히, 투여량 계획은 1 내지 14일마다, 더욱 특히 1 내지 10일마다, 더욱 더 특히 1 내지 7일마다, 가장 특히 1 내지 3일마다일 수 있다.

[0132] 이들 투여 패턴을 이용하여, 각각의 용량은 본 발명의 화합물의 1일 용량 약 1 mg 내지 약 1,000 mg을 제공하고, 특정 용량은 각각 약 10 mg 내지 약 600 mg의 일일 용량을 제공한다. 특정 구현예에서, 본 발명의 화합물은, 1일 용량 약 60 mg 내지 200 mg으로 투여된다. 보다 특정한 구현예에서, 본 발명의 화합물은, 염증성 질병, 및/또는 IFNα 및/또는 인터페론("인터페론병증", 특히 I형 인터페론병증), IL-12 및/또는 IL-23의 과다분비와 연관된 질병의 치료 및/또는 예방을 위해, 1일 용량 약 80 mg, 90 mg, 100 mg, 125 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 190 mg, 또는 200 mg 용량으로 투여된다.

[0133] 경피 용량은 일반적으로 주사 용량을 사용하여 달성되는 것과 유사하거나 더 낮은 혈액 수준을 제공하도록 선택된다.

[0134] 본 발명의 방법에 따르면, 본 발명의 화합물은 단독 활성제로서 투여될 수 있거나, 다른 치료제와 조합하여 투여될 수 있다. 단, CYP 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 특히 CYP3A4 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 더욱 특히 강력한 CYP3A4 억제제 및/또는 강력한 P-gp 억제제인 하나 이상의 화합물 또는 약제와 병용 또는 공동 투여는, 회피, 금기 또는 중단되고, 상기 다른 치료제는 동일하거나 유사한 치료 활성을 나타낼 수 있으며, 이러한 조합 투여에 안전하고 효과적인 것으로 결정된다. 특정 구현예에서, 2 개(또는 그 이상) 제제의 공동 투여는 사용되는 각각의 용량을 현저히 낮춰서 나타내고, 그에 의해 부작용을 경감시킨다.

[0135] 일 구현예에서, 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 의약 조성물은 약제로서 투여된다. 특정 구현예에서, 상기 의약 조성물은 추가 활성 성분을 추가로 포함하며, 단, 상기 추가 활성 성분은 CYP 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 특히 CYP3A4 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 더욱 특히 강력한 CYP3A4 억제제 및/또는 강력한 P-gp 억제제인 하나 이상의 화합물로부터 선택되지 않는다.

[0136] 일 구현예에서, 본 발명의 화합물은 동위원소 변이체가 아니다.

[0137] 일 양태에서, 본 명세서에 기재된 구현예들 중 어느 하나에 따른 본 발명의 화합물은 유리 염기로서 존재한다.

[0138] 일 양태에서, 본 명세서에 기재된 구현예들 중 어느 하나에 따른 본 발명의 화합물은 약학적으로 허용 가능한 염 또는 공결정이다.

[0139] 일 양태에서, 본 명세서에 기재된 구현예들 중 어느 하나에 따른 본 발명의 화합물은 화합물의 용매화물이다.

[0140] 일 양태에서, 본 명세서에 기재된 구현예들 중 어느 하나에 따른 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 공결정의 용매화물이다.

[0141] 대안적으로, 그룹, 구현예, 또는 이들의 조합으로부터 지정된 변수 중 하나 이상을 제외하는 것도 본 발명에 의해 고려된다.

[0142] **패키지, 키트, 포장 방법 및 분배 방법**

[0143] 또 다른 양태에서, 일반적으로 다양한 양태 및 구현예에서 설명된 바와 같이, 용기에 본 발명의 화합물, 선택적으로 CYP 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 특히 CYP3A4 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 더욱 특히 강력한 CYP3A4 억제제 및/또는 강력한 P-gp 억제제인 하나 이상의 화합물의 병용 또는 공동 투여의 회피, 금기 또는 중단에 관한 정보, 권장 사항 또는 지시 사항이 있는, 패키지 삽입물, 패키지 라벨, 기타 패키지 라벨링을 포함하는 패키지

또는 키트가 제공된다. 이러한 패키지 삽입물, 패키지 라벨, 지시 사항 또는 기타 라벨링에는 다음 정보, 권장 사항 또는 지시 사항 중 하나 이상을 포함할 수 있다:

[0144] - CYP 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 특히 CYP3A4 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 특히 강력한 CYP3A4 억제제 및/또는 강력한 P-gp 억제제인 하나 이상의 화합물을 동시에 사용함을 회피해야 함을 환자에게 알리거나 권고하는 사항;

[0145] - CYP 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 특히 CYP3A4 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 더욱 특히 강력한 CYP3A4 억제제 및/또는 강력한 P-gp 억제제인 하나 이상의 화합물을 동시에 사용함을 금기하는 것을 환자에게 알리거나 권고하는 사항;

[0146] - CYP 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 특히 CYP3A4 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 더욱 특히 강력한 CYP3A4 억제제 및/또는 강력한 P-gp 억제제인 하나 이상의 화합물의 동시 사용이, 예를 들어 화합물(1)의 치료 전에, 적어도 12시간, 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 1주, 적어도 2주, 적어도 3주 또는 적어도 4주 동안 중단되어야 함을 환자에 알리거나 권고하는 사항;

[0147] - CYP 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 특히 CYP3A4 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 더욱 특히 강력한 CYP3A4 억제제 및/또는 강력한 P-gp 억제제인 하나 이상의 화합물의 동시 사용이 개개의 약제 또는 본 발명의 화합물의 치료 효과를 변경할 수 있고, 예를 들어 화합물(1) 또는 개개 약제의 치료 효과를 경감시키고, 및/또는 유해한 약물 상호작용 또는 유해 사례를 초래하며, 이 경우 지시 사항은 동시 사용이 금기된다고 추가로 명시할 수 있음을 환자에게 알리거나 권고하는 사항;

[0148] - CYP 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 특히 CYP3A4 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 더욱 특히 강력한 CYP3A4 억제제 및/또는 강력한 P-gp 억제제인 하나 이상의 화합물의 동시 사용을 중단함을 환자에게 지시하는 사항;

[0149] - CYP 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 특히 CYP3A4 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 더욱 특히 강력한 CYP3A4 억제제 및/또는 강력한 P-gp 억제제인 하나 이상의 화합물을 동시에 사용 또는 투여하지 않을 것을, 화합물(1)의 치료를 필요로 하는 환자에게 지시하는 사항; 및

[0150] - CYP 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 특히 CYP3A4 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 더욱 특히 강력한 CYP3A4 억제제 및/또는 강력한 P-gp 억제제인 하나 이상의 화합물을 동시 사용 또는 투여함을 금기하는 사항.

[0151] 본 발명의 상술한 구현예 및 양태에서, CYP3A4 억제제는 다음으로부터 선택된다: 아타자나비르, 보세프레비르, 클라리스로마이신, 코비시스타트, 코니밥탄, 다노프레비르, 다루나비르, 델라비르딘, 딜티아젬, 엘비테그라비르, 자몽 주스, 이델라리십, 인디나비르, 이트라코나졸, 케토코나졸, 로나파르닙, 로피나비르, 네파조돈, 넬피나비르, 닐로티닙, 포사코나졸, 리토나비르, 사퀴나비르, 스티리펜톨, 텔리스로마이신, 티프라나비르, 트롤레안도마이신, 보리코나졸, 아프레피탄트, 시프로플록사신, 크리조티닙, 시클로스포린, 드로네다론, 에리스로마이신, 플루코나졸, 플루복사민, 이마티닙, 베라파밀, 클로르족사존, 실로스타졸, 시메티딘, 포사프레피탄트, 이스트라데필린, 이바카프터, 로미타피드, 라니티딘, 라놀라진, 티카그레로, (S)-오메프라졸(에소메프라졸)-고용량, ACT-178882, ACT-539313, 알모렉산트, AMD070, ANS-6637, 아파라레논, ASP8477, 아토르바스타틴, AZD2327, 아지스로마이신, 베르베린, 베로트랄스타트, 비칼루타미드, 브로달루맙, 카소피탄트, 세리티닙, 클로트리마졸, 크랜베리 주스, 두벨리십, 엔트렉티닙, 에바세트라피드, 에베로리무스, 팔다프레비르, 페드라티닙, 페네브루티닙, FK1706, 포스타마티닙, 은행(은행 빌로바), 글레카프레비르/피브렌타스비르, 골든실(히드라스티스 카나덴시스), 그라조프레비르(제파티어의 성분), GSK2248761, 이사부코나졸, 라파티닙, 라로트렉티닙, LCL161, 레파물린, 레터모비르, 루마테페론, 루라시돈, M100240, 미베프라딜, 네투피탄트, 오베티콜산, 올라파립, 오실로드로스타트, 팔보시클립, 파조파닙, 포사코나졸, 프로피베린, 라부코나졸, 리보시클립, 리메게판트, 록시스로마이신, 루카파립, 쉬산드라 스페난테라, 스쿠텔라린(브레비스카핀), 셀퍼카티닙, 시메프레비르, 수보렉산트, 타비모렐린, 타크로리무스, 텔라프레비르, 테리플루노미드, 토피소팜, 투카티닙, 베라파밀, 및 복셀로터. 특히, 이 용어는 아타자나비르, 보세프레비르, 클라리스로마이신, 코비시스타트, 코니밥탄, 다노프레비르, 다루나비르, 델라비르딘, 딜티아젬, 엘비테그라비르, 자몽 주스, 이델라리십, 인디나비르, 이트라코나졸, 케토코나졸, 로나파르닙, 로피나비르, 네파조돈, 넬피나비르, 닐로티닙, 포사코나졸, 리보시클립, 리토나비르, 사퀴나비르, 스티리펜톨, 텔라프레비르, 텔리스로마이신, 티프라나비르, 트롤레안도마이신, 보리코나졸, 아프레피탄트, 시프로플록사신, 크리조티닙, 시클로스포린, 딜티아젬, 드로네다론, 에리스로마이신, 플루코나졸, 플루복사민, 이마티닙, 토피소팜, 베라파밀, 클로르족사존, 실로스타졸, 시메티딘, 클로트리마졸, 포사프레피탄트, 이스트라데필린, 이바카프터, 로미타피드, 라니티딘, 라놀라진, 및 티카그레로를 지칭한다.

[0152] 특정 구현예에서, CYP3A4 억제제는 다음 중에서 선택된다: 아타자나비르, 보세프레비르, 클라리스로마이신, 코비시스타트, 코니왑탄, 다노프레비르, 다루나비르, 델라비르딘, 딜티아젬, 엘비테그라비르, 자몽 주스, 이델라리십, 인디나비르, 이트라코나졸, 케토코나졸, 로나파르닙, 로피나비르, 네파조돈, 넬피나비르, 닐로티닙, 포사코나졸, 리보시클립, 리토나비르, 사퀴나비르, 스티리펜톨, 텔라프레비르, 텔리스로마이신, 티프라나비르, 트롤레안도마이신, 보리코나졸, 아프레피탄트, 시프로플록사신, 크리조티닙, 시클로스포린, 딜티아젬, 드로네다론, 에리스로마이신, 플루코나졸, 플루복사민, 이마티닙, 토피소팜, 베라파밀, 클로르족사존, 실로스타졸, 시메티딘, 클로트리마졸, 포사프레피탄트, 이스트라데필린, 이바카프터, 로미타피드, 라니티딘, 라놀라진, 및 티카그레로.

[0153] 더욱 특정한 구현예에서, 강력한 CYP3A4 억제제는 다음으로부터 선택된다: 보세프레비르, 클라리스로마이신, 코비시스타트, 코니밥탄, 다노프레비르, 엘비테그라비르, 이델라리십, 인디나비르, 이트라코나졸, 케토코나졸, 로나파르닙, 로피나비르, 네파조돈, 넬피나비르, 포사코나졸, 리보시클립, 리토나비르, 사퀴나비르, 텔라프레비르, 텔리스로마이신, 티프라나비르, 트롤레안도마이신, 보리코나졸, 세리티닙, 자몽 주스, LCL161, 미베프라딜, 및 투카티닙.

[0154] 본 발명의 상기 언급한 구현예 및 양태에서, P-gp 억제제는 다음으로부터 선택된다: 아미오다론, 아지스로마이신, 칸나비디올, 캡마티닙, 카르베딜롤, 클라리스로마이신, 코비시스타트, 시클로스포린, 다클라타스비르, 디오스민, 드로네다론, 엘라골릭스, 엘라골릭스-에스트라디올-노레틴드론, 엘리글루스타트, 엘렉사카프터-테자카프터-이바카프터, 에리스로마이신, 플리반세린, 포스타마티닙, 글레카프레비르-피브렌타스비르, 케토코나졸, 이트라코나졸, 이바카프터, 케토코나졸, 라파티닙, 레디파스비르, 레보케토코나졸, 네라티닙, 옴비타스비르-파리타프레비르-리토나비르, 오시머티닙, 프로파페논, 퀴니딘, 퀴닌, 라놀라진, 리토나비르, 롤라피탄트, 록시스로마이신, 시메프레비르, 타목시펜, 텔리스로마이신, 테포티닙, 테자카프터-이바카프터, 티카그렐러, 투카티닙, 벨파타스비르, 베무라페닙, 베라파밀, 및 보클로스포린.

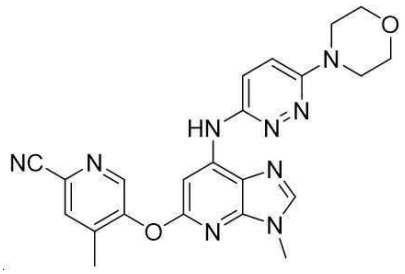
[0155] 더욱 특정한 구현예에서, 강력한 P-gp 억제제는 다음으로부터 선택된다: 아미오다론, 아지스로마이신, 클라리스로마이신, 에리스로마이신, 록시스로마이신, 텔리스로마이신, 시클로스포린, 이트라코나졸, 케토코나졸, 타목시펜 및 베라파밀.

[0156] 본 발명의 상기 언급된 구현예 및 양태에서, 조합된 CYP3A4/P-gp 억제제는 피험자에게 투여 시 CYP3A4 및 P-gp 매개 활성을 경감시키는 물질이다. 특정 구현예에서, 조합된 CYP3A4/P-gp 억제제는 이트라코나졸이다.

[0157] **제1 양태에 따른 발명의 구현예**

[0158] 본 발명의 구현예의 추가 실시예는 바로 아래에 제시된 것들을 포함한다:

[0159] 001. 염증성 질병, 및/또는 IFNα 및/또는 인터페론("인터페론병증", 특히 I형 인터페론병증), IL-12 및/또는 IL-23의 과다분비와 연관된 질병, 특히 전신홍반루푸스, 피부홍반루푸스, 루푸스신염, 피부근염, 다발근염, 쇼그렌 증후군, 건선, 류마티스 관절염, 건선 관절염, 다발성 경화증, 21번 삼염색체증, 궤양성 대장염 및/또는 크론병으로부터 선택된 질병의 치료에 사용하기 위해, 하기 화합물(1)이 적어도 80 mg/일 내지 200 mg/일의 총 1일 투여량으로 투여되는, 하기 화합물(1) 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염/공결정, 또는 용매화물 또는 그의 염/공결정의 용매화물:

[0160] 
(1)

[0161] 002. 염증성 질병, 및/또는 IFNα 및/또는 인터페론("인터페론병증", 특히 I형 인터페론병증), IL-12 및/또는 IL-23의 과다분비와 연관된 질병, 특히 전신홍반루푸스, 피부홍반루푸스, 루푸스신염, 피부근염, 다발근염, 쇼그렌 증후군, 건선, 류마티스 관절염, 건선 관절염, 다발성 경화증, 21번 삼염색체증, 궤양성 대장염 및/또는 크론병으로부터 선택된 질병의 치료용 약제의 제조에서, 화합물(1)이 적어도 80 mg/일 내지 200 mg/일의 총 1일 투여량으로 투여되는, 화합물(1), 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염/공결정, 또는 용매화물 또는 그의 염/

공결정의 용매화물.

[0162] 003. 염증성 질병, 및/또는 IFNα 및/또는 인터페론("인터페론병증", 특히 I형 인터페론병증), IL-12 및/또는 IL-23의 과다분비와 연관된 질병, 특히 전신홍반루푸스, 피부홍반루푸스, 루푸스신염, 피부근염, 다발근염, 쇼그렌 증후군, 건선, 류마티스 관절염, 건선 관절염, 다발성 경화증, 21번 삼염색체증(trisomy 21), 궤양성 대장염 및/또는 크론병으로부터 선택된 질병을 치료하는 방법으로서, 화합물(1) 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염/공결정, 또는 용매화물 또는 그의 염/공결정의 용매화물을 환자에게 투여하는 것을 포함하고, 화합물(1)이 적어도 80 mg/일 내지 200 mg/일의 총 1일 투여량으로 투여되는, 치료 방법.

[0163] 004. 화합물(1)의 총 1일 투여량이 1일 1회 투여량(q.d.)으로 투여되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른, 화합물(1), 화합물(1)의 용도, 또는 방법.

[0164] 005. 화합물(1)이 적어도 90 mg/일 내지 200 mg/일, 바람직하게는 150 mg/일 내지 200 mg/일의 총 1일 투여량으로 투여되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른, 화합물(1), 화합물(1)의 용도, 또는 방법.

[0165] 006. 화합물(1)이 90 mg/일, 100 mg/일, 110 mg/일, 120 mg/일, 125 mg/일, 130 mg/일, 140 mg/일, 150 mg/일, 160 mg/일, 170 mg/일, 175 mg/일, 180 mg/일, 190 mg/일 또는 200 mg/일의 1일 총 투여량으로 투여되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 화합물(1), 화합물(1)의 용도, 또는 방법.

[0166] 007. 화합물(1)이 90 mg/일 또는 150 mg/일 또는 200 mg/일의 1일 총 투여량 으로 투여되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 화합물(1), 화합물(1)의 용도, 또는 방법.

[0167] 008. 화합물(1)이 150 mg/일 또는 200 mg/일의 1일 총 투여량으로 투여되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 화합물(1), 화합물(1)의 용도, 또는 방법.

[0168] 009. 화합물(1)이 150 mg/일의 1일 총 투여량으로 투여되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 화합물(1), 화합물(1)의 용도, 또는 방법.

[0169] 010. 치료가 건선에 대한 것인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 화합물(1), 화합물(1)의 용도, 또는 방법.

[0170] 011. 치료가 건선성 관절염에 대한 것인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 화합물(1), 화합물(1)의 용도, 또는 방법.

[0171] 012. 치료가 크론병에 대한 것인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 화합물(1), 화합물(1)의 용도, 또는 방법.

[0172] 013. 치료가 궤양성 대장염에 대한 것인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 화합물(1), 화합물(1)의 용도, 또는 방법.

[0173] 014. 치료가 전신 홍반 루푸스에 대한 것인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 화합물(1), 화합물(1)의 용도, 또는 방법.

[0174] 015. 치료가 피부 홍반 루푸스에 대한 것인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 화합물(1), 화합물(1)의 용도, 또는 방법.

[0175] 016. 치료가 루푸스 신염에 대한 것인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 화합물(1), 화합물(1)의 용도, 또는 방법.

[0176] 017. 치료가 피부근염에 대한 것인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 화합물(1), 화합물(1)의 용도, 또는 방법.

[0177] 018. 치료가 다발성 근염에 대한 것인, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 화합물(1), 화합물(1)의 용도, 또는 방법.

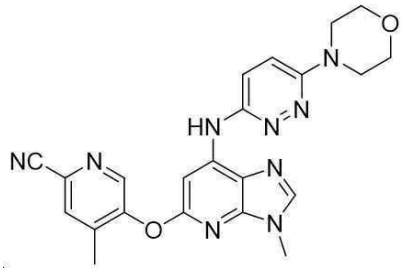
[0178] 019. 화합물(1)이 경구 투여되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 화합물(1), 화합물(1)의 용도, 또는 방법.

[0179] 020. 화합물(1)이 섭식 상태의 환자에게 경구 투여되는, 전술한 구현예들 중 어느 하나에 따른 화합물(1), 화합물(1)의 용도, 또는 방법.

[0180] 021. 구현예 001 내지 020 중 어느 하나에 따른, 화합물(1), 화합물(1)의 용도 또는 방법에서, 약학적으로 허용

가능한 담체 및 약학적으로 유효한 양의 화합물(1)을 포함하는 의약 조성물.

[0181] 022. 80 mg 내지 200 mg의 하기 화합물(1), 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염/공결정, 또는 용매화물 또는 그의 염/공결정의 용매화물을 포함하는 의약 단위 투여량 조성물로서, 단위 투여량 형태는 하기 화합물(1)의 1일 최대 총 투여량, 200 mg/일의 경구 투여에 적합한, 조성물:

[0182] 

(1)

[0183] 023. 단위 투여량 형태로 90 mg 내지 200 mg의 화합물(1)을 포함하는, 구현예 022의 투여량 형태.

[0184] 024. 단위 투여량 형태로 90 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 190 mg, 또는 200 mg의 화합물(1)을 포함하는, 구현예 022 또는 023의 투여량 형태.

[0185] 025. 단위 투여량 형태로 150 mg 또는 200 mg의 화합물(1)을 포함하는, 구현예 022 또는 023의 투여량 형태.

[0186] 026. 단위 투여량 형태로 150 mg의 화합물(1)을 포함하는, 구현예 022, 023, 024 또는 025의 투여 형태.

[0187] 027. 단위 투여량이 액체, 정제, 캡슐 또는 젤캡으로부터 선택되는 형태인, 구현예 022, 023, 024, 025 또는 026 중 어느 하나에 따른 투여량 형태.

[0188] 028. 단위 투여량이 정제 또는 캡슐 형태인, 구현예 022, 023, 024, 025, 026 또는 027 중 어느 하나에 따른 투여량 형태.

[0189] 029. 단위 투여량이 정제 형태인, 구현예 022, 023, 024, 025, 026, 027 또는 028 중 어느 하나에 따른 투여량 형태.

[0190] 030. 염증성 질병, 및/또는 IFNα 및/또는 인터페론("인터페론병증", 특히 I형 인터페론병증), IL-12 및/또는 IL-23의 과다분비와 연관된 질병, 특히 전신홍반루푸스, 피부홍반루푸스, 루푸스신염, 피부근염, 다발근염, 쇼그렌 증후군, 건선, 류마티스 관절염, 건선 관절염, 다발성 경화증, 21번 삼염색체증, 궤양성 대장염 및/또는 크론병으로부터 선택된 질병을 치료하는 데 사용하기 위한, 구현예 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028 또는 029 중 어느 하나에 따른 투여량 형태.

[0191] 031. 염증성 질병, 및/또는 IFNα 및/또는 인터페론("인터페론병증", 특히 I형 인터페론병증), IL-12 및/또는 IL-23의 과다분비와 연관된 질병, 특히 전신홍반루푸스, 피부홍반루푸스, 루푸스신염, 피부근염, 다발근염, 쇼그렌 증후군, 건선, 류마티스 관절염, 건선 관절염, 다발성 경화증, 21번 삼염색체증, 궤양성 대장염 및/또는 크론병으로부터 선택된 질병의 치료용 약제의 제조에서, 구현예 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028 또는 029에 따른 투여량 형태의 용도.

[0192] 032. 염증성 질병, 및/또는 IFNα 및/또는 인터페론("인터페론병증", 특히 I형 인터페론병증), IL-12 및/또는 IL-23의 과다분비와 연관된 질병, 특히 전신홍반루푸스, 피부홍반루푸스, 루푸스신염, 피부근염, 다발근염, 쇼그렌 증후군, 건선, 류마티스 관절염, 건선 관절염, 다발성 경화증, 21번 삼염색체증, 궤양성 대장염 및/또는 크론병으로부터 선택된 질병의 치료 방법에서, 구현예 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028 또는 029에 따른 투여량 형태를 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 치료 방법.

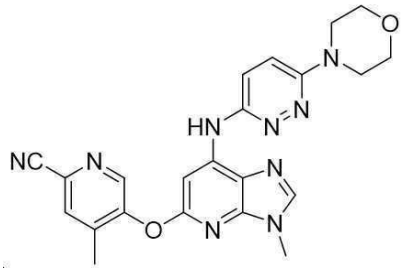
[0193] **제2 양태에 따른 발명의 구현예**

[0194] 본 발명의 구현예의 추가 실시예는 바로 아래에 제시된 것들을 포함한다:

[0195] 1. 치료가 필요한 환자를 치료하는 데 사용하기 위한, 본 발명에 따른 하기 화학식(I)의 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 이의 염/공결정, 또는 용매화물 또는 이의 염/공결정의 용매화물로서,

[0196] 상기 치료가 CYP 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 특히 CYP3A4 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 더욱 특히 강력한 CYP3A4 억제제 및/또는 강력한 P-gp 억제제인 하나 이상의 화합물의 병용 또는 공동 투여를 회피, 금기 또는 중

단하는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는, 하기 화학식(I)에 따른 본 발명의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염/공결정, 또는 용매화물 또는 그의 염/공결정의 용매화물:

[0197] 

(I)

[0198] 2. 치료가 필요한 환자를 치료하기 위한 약제의 제조에서, 화학식(I)에 따른 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 이의 염/공결정, 또는 용매화물 또는 이의 염/공결정의 용매화물의 용도로서,

[0199] 상기 치료가 CYP 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 특히 CYP3A4 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 더욱 특히 강력한 CYP3A4 억제제 및/또는 강력한 P-gp 억제제인 하나 이상의 화합물의 병용 또는 공동 투여를 회피, 금기, 또는 중단하는 것을 포함하는 것을 특징으로 하는, 용도.

[0200] 3. 치료가 필요한 환자에게, 화학식(I)에 따른 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 이의 염/공결정, 또는 용매화물 또는 이의 염/공결정의 용매화물을 사용하는 치료를 위한 투여 방법으로서,

[0201] 환자에게 화합물(1)의 치료 유효량을 투여하는 단계, 및 CYP 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 특히 CYP3A4 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 더욱 특히 강력한 CYP3A4 억제제 및/또는 강력한 P-gp 억제제인 하나 이상의 화합물의 병용 또는 공동 투여를 회피, 금기, 또는 중단하는 단계를 포함하는, 투여 방법.

[0202] 4. 치료가 필요한 환자는 CYP 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 특히 CYP3A4 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 더욱 특히 강력한 CYP3A4 억제제 및/또는 강력한 P-gp 억제제인 하나 이상의 화합물로 현재 치료를 받고 있는, 구현예 1에 따라 사용하기 위한 화합물, 구현예 2에 따른 화합물의 용도, 또는 구현예 3에 따른 방법.

[0203] 5. 구현예 1 또는 4에 따라 사용하기 위한 화합물, 구현예 2 또는 4에 따른 화합물의 용도, 또는 구현예 3 또는 4에 따른 방법으로서,

[0204] 상기 용도 또는 방법은, 치료를 시작하는 단계 전 또는 동시에, CYP 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 특히 CYP3A4 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 더욱 특히 강력한 CYP3A4 억제제 및/또는 강력한 P-gp 억제제인 하나 이상의 화합물의 사용 또는 치료를 중단하는 단계를 포함하는, 구현예 1 또는 4에 따라 사용하기 위한 화합물, 구현예 2 또는 4에 따른 화합물의 용도, 또는 구현예 3 또는 4에 따른 방법.

[0205] 6. 구현예 1, 4 또는 5에 따라 사용하기 위한 화합물, 구현예 2, 4 또는 5에 따른 화합물의 용도, 또는 구현예 3, 4 또는 5에 따른 방법으로서,

[0206] 상기 용도 또는 방법은, 치료를 수행하기 전 적어도 12 시간, 또는 적어도 24 시간 동안, CYP 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 특히 CYP3A4 억제제 및/또는 P-gp 억제제, 더욱 특히 강력한 CYP3A4 억제제 및/또는 강력한 P-gp 억제제인 하나 이상의 화합물의 사용 또는 치료를 중단하는 단계를 포함하는, 구현예 1, 4 또는 5에 따라 사용하기 위한 화합물, 구현예 2, 4 또는 5에 따른 화합물의 용도, 또는 구현예 3, 4 또는 5에 따른 방법.

[0207] 7. 구현예 1, 4, 5 또는 6에 따라 사용하기 위한 화합물, 구현예 2, 4, 5 또는 6에 따른 화합물의 용도, 또는 구현예 3, 4, 5 또는 6에 따른 방법으로서,

[0208] 상기 용도 또는 방법은, 동일한 종류 또는 작용 기전의 약제 또는 개개의 요법에 적합한 대체 약제로 알려져 있고, CYP 억제제 및/또는 P-gp 억제제가 아니고, 특히 CYP3A4 억제제 및/또는 P-gp 억제제가 아니고, 더욱 특히 강력한 CYP3A4 억제제 및/또는 강력한 P-gp 억제제가 아닌 약제를 병용 또는 공동 투여하는 것을 추가로 포함하는, 구현예 1, 4, 5 또는 6에 따라 사용하기 위한 화합물, 구현예 2, 4, 5 또는 6에 따른 화합물의 용도, 또는 구현예 3, 4, 5 또는 6에 따른 방법.

[0209] 8. 구현예 1, 4, 5, 6 또는 7에 따라 사용하기 위한 화합물, 구현예 2, 4, 5, 6 또는 7에 따른 화합물의 용도, 또는 구현예 3, 4, 5, 6 또는 7에 따른 방법으로서,

[0210] 상기 용도 또는 방법은, CYP 억제제 및/또는 P-gp 억제제인 하나 이상의 화합물의 치료를 중단하고, 그리고 동

일한 종류 또는 작용 기전의 약제 또는 개개의 요법에 적합한 대체 약제로 알려져 있고, CYP 억제제 및/또는 P-gp 억제제가 아니고, 특히 CYP3A4 억제제 및/또는 P-gp 억제제가 아니고, 더욱 특히 강력한 CYP3A4 억제제 및/또는 강력한 P-gp 억제제가 아닌 약제의 치료를 수행하는 것을 포함하는, 구현예 1, 4, 5, 6 또는 7에 따라 사용하기 위한 화합물, 구현예 2, 4, 5, 6 또는 7에 따른 화합물의 용도, 또는 구현예 3, 4, 5, 6 또는 7에 따른 방법.

[0211] 9. 치료가 필요한 환자는 하나 이상의 염증성 질병, IFNα 및/또는 인터페론("인터페론병증", 특히 I형 인터페론병증), IL-12 및/또는 IL-23의 과다분비와 연관된 질병을 앓고 있는, 구현예 1, 4, 5, 6, 7 또는 8에 따라 사용하기 위한 화합물, 구현예 2, 4, 5, 6, 7 또는 8에 따른 화합물의 용도, 또는 구현예 3, 4, 5, 6, 7 또는 8에 따른 방법.

[0212] 10. 치료가 필요한 환자는 전신홍반루푸스를 앓고 있는, 구현예 1, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9에 따라 사용하기 위한 화합물, 구현예 2, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9에 따른 화합물의 용도, 또는 구현예 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9에 따른 방법.

[0213] 11. 치료가 필요한 환자는 피부홍반루푸스를 앓고 있는, 구현예 1, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9에 따라 사용하기 위한 화합물, 구현예 2, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9에 따른 화합물의 용도, 또는 구현예 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9에 따른 방법.

[0214] 12. 치료가 필요한 환자는 루푸스 신염을 앓고 있는, 구현예 1, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9에 따라 사용하기 위한 화합물, 구현예 2, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9에 따른 화합물의 용도, 또는 구현예 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9에 따른 방법.

[0215] 13. 치료가 필요한 환자는 피부근염을 앓고 있는, 구현예 1, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9에 따라 사용하기 위한 화합물, 구현예 2, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9에 따른 화합물의 용도, 또는 구현예 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9에 따른 방법.

[0216] 14. 치료가 필요한 환자는 다발성 근염을 앓고 있는, 구현예 1, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9에 따라 사용하기 위한 화합물, 구현예 2, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9에 따른 화합물의 용도, 또는 구현예 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9에 따른 방법.

[0217] 15. 치료가 필요한 환자는 쇼그렌 증후군을 앓고 있는, 구현예 1, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9에 따라 사용하기 위한 화합물, 구현예 2, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9에 따른 화합물의 용도, 또는 구현예 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9에 따른 방법.

[0218] 16. 치료가 필요한 환자는 건선을 앓고 있는, 구현예 1, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9에 따라 사용하기 위한 화합물, 구현예 2, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9에 따른 화합물의 용도, 또는 구현예 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9에 따른 방법.

[0219] 17. 치료가 필요한 환자는 류마티스 관절염을 앓고 있는, 구현예 1, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9에 따라 사용하기 위한 화합물, 구현예 2, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9에 따른 화합물의 용도, 또는 구현예 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9에 따른 방법.

[0220] 18. 치료가 필요한 환자는 건선성 관절염을 앓고 있는, 구현예 1, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9에 따라 사용하기 위한 화합물, 구현예 2, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9에 따른 화합물의 용도, 또는 구현예 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9에 따른 방법.

[0221] 19. 치료가 필요한 환자는 다발성 경화증을 앓고 있는, 구현예 1, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9에 따라 사용하기 위한 화합물, 구현예 2, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9에 따른 화합물의 용도, 또는 구현예 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9에 따른 방법.

[0222] 20. 치료가 필요한 환자는 21번 삼염색체증을 앓고 있는, 구현예 1, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9에 따라 사용하기 위한 화합물, 구현예 2, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9에 따른 화합물의 용도, 또는 구현예 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9에 따른 방법.

[0223] 21. 치료가 필요한 환자는 궤양성 대장염을 앓고 있는, 구현예 1, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9에 따라 사용하기 위한 화합물, 구현예 2, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9에 따른 화합물의 용도, 또는 구현예 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9에 따른 방법.

[0224] 22. 치료가 필요한 환자는 크론병을 앓고 있는, 구현예 1, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9에 따라 사용하기 위한 화합물,

구현예 2, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9에 따른 화합물의 용도, 또는 구현예 3, 4, 5, 6, 7, 8 또는 9에 따른 방법.

[0225] 23. 시토크롬 P450(CYP) 억제제가 CYP3A4 억제제이고, 다음으로부터 선택된 하나 이상의 약제인, 구현예 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 또는 22에 따라 사용하기 위한 화합물, 구현예 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 또는 22에 따른 화합물의 용도, 또는 구현예 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 또는 22에 따른 방법:

[0226] 아타자나비르, 보세프레비르, 클라리스로마이신, 코비시스타트, 코니밥탄, 다노프레비르, 다루나비르, 델라비르딘, 딜티아젬, 엘비테그라비르, 자몽 주스, 이델라리십, 인디나비르, 이트라코나졸, 케토코나졸, 로나파르닙, 로피나비르, 네파조돈, 넬피나비르, 닐로티닙, 포사코나졸, 리토나비르, 사퀴나비르, 스티리펜톨, 텔리스로마이신, 티프라나비르, 트롤레안도마이신, 보리코나졸, 아프레피탄트, 시프로플록사신, 크리조티닙, 시클로스포린, 드로네다론, 에리스로마이신, 플루코나졸, 플루복사민, 이마티닙, 베라파밀, 클로르족사존, 실로스타졸, 시메티딘, 포사프레피탄트, 이스트라데필린, 이바카프터, 로미타피드, 라니티딘, 라놀라진, 티카그레로, (S)-오메프라졸(에소메프라졸)-고용량, ACT-178882, ACT-539313, 알모렉산트, AMD070, ANS-6637, 아파라레논, ASP8477, 아토르바스타틴, AZD2327, 아지스로마이신, 베르베린, 베로트랄스타트, 비칼루타미드, 브로달루맙, 카소피탄트, 세리티닙, 클로트리마졸, 크랜베리 주스, 두벨리십, 엔트렉티닙, 에바세트라피드, 에베로리무스, 팔다프레비르, 페드라티닙, 페네브루티닙, FK1706, 포스타마티닙, 은행(은행 빌로바), 글레카프레비르/피브렌타스비르, 골든실(히드라스티스 카나덴시스), 그라조프레비르(제파티어의 성분), GSK2248761, 이사부코나졸, 라파티닙, 라로트렉티닙, LCL161, 레파물린, 레터모비르, 루마테페론, 루라시돈, M100240, 미베프라딜, 네투피탄트, 오베티콜산, 올라파립, 오실로드로스타트, 팔보시클립, 파조파닙, 포사코나졸, 프로피베린, 라부코나졸, 리보시클립, 리메게판트, 록시스로마이신, 루카파립, 쉬산드라 스페난테라, 스쿠텔라린(브레비스카핀), 셀퍼카티닙, 시메프레비르, 수보렉산트, 타비모렐린, 타크로리무스, 텔라프레비르, 테리플루노미드, 토피소팜, 투카티닙, 베라파밀, 및 복셀로터.

[0227] 24. P-pg 억제제가 다음으로부터 선택된 하나 이상의 약제인, 구현예 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 또는 23에 따라 사용하기 위한 화합물, 구현예 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 또는 23에 따른 화합물의 용도, 또는 구현예 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 또는 23에 따른 방법:

[0228] 아미오다론, 아지스로마이신, 칸나비디올, 캡마티닙, 카르베딜롤, 클라리스로마이신, 코비시스타트, 시클로스포린, 다클라타스비르, 디오스민, 드로네다론, 엘라골릭스, 엘라골릭스-에스트라디올-노레틴드론, 엘리글루스타트, 엘렉사카프터-테자카프터-이바카프터, 에리스로마이신, 플리반세린, 포스타마티닙, 글레카프레비르-피브렌타스비르, 케토코나졸, 이트라코나졸, 이바카프터, 케토코나졸, 라파티닙, 레디파스비르, 레보케토코나졸, 네라티닙, 옴비타스비르-파리타프레비르-리토나비르, 오시머티닙, 프로파페논, 퀴니딘, 퀴닌, 라놀라진, 리토나비르, 롤라피탄트, 록시스로마이신, 시메프레비르, 타목시펜, 텔리스로마이신, 테포티닙, 테자카프터-이바카프터, 티카그렐러, 투카티닙, 벨파타스비르, 베무라페닙, 베라파밀, 및 보클로스포린.

[0229] 25. 화학식(I)에 따른 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 이의 염/공결정, 또는 용매화물 또는 이의 염/공결정의 용매화물이 약 80 mg 내지 약 200 mg의 1일 투여량으로 투여되는, 구현예 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 또는 24에 따라 사용하기 위한 화합물, 구현예 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 또는 24에 따른 화합물의 용도, 또는 구현예 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 또는 24에 따른 방법.

[0230] 26. 화학식(I)에 따른 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 이의 염/공결정, 또는 용매화물 또는 이의 염/공결정의 용매화물이 약 80 mg, 90 mg, 100 mg, 125 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 190 mg, 또는 200mg 의 1일 용량으로 투여되는, 구현예 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 또는 25에 따라 사용하기 위한 화합물, 구현예 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 또는 25에 따른 화합물(1)의 용도, 또는 구현예 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 또는 25에 따른 방법.

[0231] 27. i. 화학식(I)에 따른 화합물 또는 약학적으로 허용 가능한 이의 염/공결정, 또는 용매화물 또는 이의 염/공결정의 용매화물, 및

[0232] ii. CYP 억제제인 하나 이상의 화합물의 병용 또는 공동투여를 회피, 중단 또는 금기하는 지시 사항을 포함하는, 패키지 삽입물, 패키지 라벨, 지시 사항 또는 기타 라벨링을 포함하는 패키지 또는 키트.

[0233] 28. 구현예 1 내지 26에 따른 특징 중 하나 이상을 추가로 포함하는 구현예 27에 따른 패키지 또는 키트.

[0234] 29. CYP 억제제가 CYP3A4 억제제인, 구현예 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 또는 26에 따라 사용하기 위한 화합물, 또는 구현예 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 또는 26에 따른 화합물의 용도, 또는 구현예 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 또는 26에 따른 방법, 또는 구현예 27 또는 28에 따른 패키지 또는 키트.

[0235] 30. CYP 억제제가 강력한 CYP3A4 억제제인, 구현예 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 또는 29에 따라 사용하기 위한 화합물, 또는 구현예 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 또는 29에 따른 화합물의 용도, 또는 구현예 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 또는 29에 따른 방법, 또는 구현예 27, 28 또는 29에 따른 패키지 또는 키트.

[0236] 31. 시토크롬 P450(CYP) 억제제가 CYP3A4 억제제이고, 다음으로부터 선택된 하나 이상의 약제인, 구현예 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 29 또는 30에 따라 사용하기 위한 화합물, 또는 구현예 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 29 또는 30에 따른 화합물의 용도, 또는 구현예 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 29 또는 30에 따른 방법, 또는 구현예 27, 28, 29 또는 30에 따른 패키지 또는 키트:

[0237] 아타자나비르, 보세프레비르, 클라리스로마이신, 코비시스타트, 코니밥탄, 다노프레비르, 다루나비르, 델라비르딘, 딜티아젬, 엘비테그라비르, 자몽 주스, 이델라리십, 인디나비르, 이트라코나졸, 케토코나졸, 로나파르넙, 로피나비르, 네파조돈, 넬피나비르, 닐로티닙, 포사코나졸, 리토나비르, 사퀴나비르, 스티리펜톨, 텔리스로마이신, 티프라나비르, 트롤레안도마이신, 보리코나졸, 아프레피탄트, 시프로플록사신, 크리조티닙, 시클로스포린, 드로네다론, 에리스로마이신, 플루코나졸, 플루복사민, 이마티닙, 베라파밀, 클로르족사존, 실로스타졸, 시메티딘, 포사프레피탄트, 이스트라데필린, 이바카프터, 로미타피드, 라니티딘, 라놀라진, 티카그레로, (S)-오메프라졸(에소메프라졸)-고용량, ACT-178882, ACT-539313, 알모렉산트, AMD070, ANS-6637, 아파라레논, ASP8477, 아토르바스타틴, AZD2327, 아지스로마이신, 베르베린, 베로트랄스타트, 비칼루타미드, 브로달루맙, 카소피탄트, 세리티닙, 클로트리마졸, 크랜베리 주스, 두벨리십, 엔트렉티닙, 에바세트라피드, 에베로리무스, 팔다프레비르, 페드라티닙, 페네브루티닙, FK1706, 포스타마티닙, 은행(은행 빌로바), 글레카프레비르/피브렌타스비르, 골든실(히드라스티스 카나덴시스), 그라조프레비르(제파티어의 성분), GSK2248761, 이사부코나졸, 라파티닙, 라로트렉티닙, LCL161, 레파물린, 레터모비르, 루마테페론, 루라시돈, M100240, 미베프라딜, 네투피탄트, 오베티콜산, 올라파립, 오실로드로스타트, 팔보시클립, 파조파닙, 포사코나졸, 프로피베린, 라부코나졸, 리보시클립, 리메게판트, 록시스로마이신, 루카파립, 쉬산드라 스페난테라, 스쿠텔라린(브레비스카핀), 셀퍼카티닙, 시메프레비르, 수보렉산트, 타비모렐린, 타크로리무스, 텔라프레비르, 테리플루노미드, 토피소팜, 투카티닙, 베라파밀, 및 복셀로터.

[0238] 32. 시토크롬 P450 억제제(CYP)가 CYP3A4 억제제이고, 다음으로부터 선택된 하나 이상의 약제인, 구현예 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 29, 30 또는 31에 따라 사용하기 위한 화합물, 또는 구현예 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 29, 30 또는 31에 따른 화합물의 용도, 또는 구현예 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 29, 30 또는 31에 따른 방법, 또는 구현예 27, 28, 29, 30 또는 31에 따른 패키지 또는 키트:

[0239] 아타자나비르, 보세프레비르, 클라리스로마이신, 코비시스타트, 코니밥탄, 다노프레비르, 다루나비르, 델라비르딘, 딜티아젬, 엘비테그라비르, 자몽 주스, 이델라리십, 인디나비르, 이트라코나졸, 케토코나졸, 로나파르넙, 로피나비르, 네파조돈, 넬피나비르, 닐로티닙, 포사코나졸, 리보시클립, 리토나비르, 사퀴나비르, 스티리펜톨, 텔라프레비르, 텔리스로마이신, 티프라나비르, 트롤레안도마이신, 보리코나졸, 아프레피탄트, 시프로플록사신, 크리조티닙, 시클로스포린, 딜티아젬, 드로네다론, 에리스로마이신, 플루코나졸, 플루복사민, 이마티닙, 토피소팜, 베라파밀, 클로르족사존, 실로스타졸, 시메티딘, 클로트리마졸, 포사프레피탄트, 이스트라데필린, 이바카프터, 로미타피드, 라니티딘, 라놀라진, 및 티카그레로.

[0240] 33. 시토크롬 P450(CYP) 억제제가 CYP3A4 억제제이고, 다음으로부터 선택된 하나 이상의 약제인, 구현예 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 29, 30, 31 또는 32

에 따라 사용하기 위한 화합물, 또는 구현예 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 29, 30, 31 또는 32에 따른 화합물의 용도, 또는 구현예 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 29, 30, 31 또는 32에 따른 방법, 또는 구현예 27, 28, 29, 30, 31 또는 32에 따른 패키지 또는 키트:

[0241] 보세프레비르, 클라리스로마이신, 코비시스타트, 코니밥탄, 다노프레비르, 엘비테그라비르, 이델라리십, 인디나비르, 이트라코나졸, 케토코나졸, 로나파르닙, 로피나비르, 네파조돈, 넬피나비르, 포사코나졸, 리보시클립, 리토나비르, 사퀴나비르, 텔라프레비르, 텔리스로마이신, 티프라나비르, 트롤레안도마이신, 보리코나졸, 세리티닙, 자몽 주스, LCL161, 미베프라딜 및 투카티닙.

[0242] 34. P-gp 억제제가 다음으로부터 선택된 하나 이상의 약제인, 구현예 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 29, 30, 31, 32 또는 33에 따라 사용하기 위한 화합물, 또는 구현예 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 29, 30, 31, 32 또는 33에 따른 화합물의 용도, 또는 구현예 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 29, 30, 31, 32 또는 33에 따른 방법, 또는 구현예 27, 28, 29, 30, 31, 32 또는 33에 따른 패키지 또는 키트:

[0243] 아미오다론, 아지스로마이신, 칸나비디올, 캡마티닙, 카르베딜롤, 클라리스로마이신, 코비시스타트, 시클로스포린, 다클라타스비르, 디오스민, 드로네다론, 엘라골릭스, 엘라골릭스-에스트라디올-노레틴드론, 엘리글루스타트, 엘렉사카프터-테자카프터-이바카프터, 에리스로마이신, 플리반세린, 포스타마티닙, 글레카프레비르-피브렌타스비르, 케토코나졸, 이트라코나졸, 이바카프터, 케토코나졸, 라파티닙, 레디파스비르, 레보케토코나졸, 네라티닙, 옴비타스비르-파리타프레비르-리토나비르, 오시머티닙, 프로파페논, 퀴니딘, 퀴닌, 라놀라진, 리토나비르, 롤라피탄트, 록시스로마이신, 시메프레비르, 타목시펜, 텔리스로마이신, 테포티닙, 테자카프터-이바카프터, 티카그렐러, 투카티닙, 벨파타스비르, 베무라페닙, 베라파밀, 및 보클로스포린.

[0244] 35. P-gp 억제제가 강력한 P-gp 억제제인, 구현예 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 29, 30, 31, 32, 33 또는 34에 따라 사용하기 위한 화합물, 또는 구현예 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 29, 30, 31, 32, 33 또는 34에 따른 화합물의 용도, 또는 구현예 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 29, 30, 31, 32, 33 또는 34에 따른 방법, 또는 구현예 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33 또는 34에 따른 패키지 또는 키트.

[0245] 36. 강력한 P-gp 억제제가 다음으로부터 선택된 하나 이상의 약제인, 구현예 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 29, 30, 31, 32, 33, 34 또는 35에 따라 사용하기 위한 화합물, 또는 구현예 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 29, 30, 31, 32, 33, 34 또는 35에 따른 화합물의 용도, 또는 구현예 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 29, 30, 31, 32, 33, 34 또는 35에 따른 방법, 또는 구현예 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34 또는 35에 따른 패키지 또는 키트:

[0246] 아미오다론, 아지스로마이신, 클라리스로마이신, 에리스로마이신, 록시트로마이신, 텔리스로마이신, 시클로스포린, 이트라코나졸, 케토코나졸, 타목시펜, 및 베라파밀.

[0247] 37. CYP3A4 억제제 및/또는 P-gp 억제제가 조합된 CYP3A4/P-gp 억제제, 특히 이트라코나졸인, 구현예 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 또는 36에 따라 사용하기 위한 화합물, 또는 구현예 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 또는 36에 따른 화합물의 용도, 또는 구현예 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 또는 36에 따른 방법, 또는 구현예 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35 또는 36에 따른 패키지 또는 키트.

[0248] **본 발명에 따른 화합물의 합성 제조**

[0249] 본 발명에 따른 화합물의 제조 방법은 WO 2019/076716(본 발명의 화합물은 WO 2019/076716에 "화합물 38"로 지칭됨)에 기재되어 있고, 요약이 하기에 제공된다.

[0250] **일반적인 합성 방법**

[0251] 본 발명의 화합물은 다음의 일반적인 방법 및 절차를 이용하여 쉽게 입수할 수 있는 출발 물질로부터 제조될 수 있다. 전형적이거나 바람직한 공정 조건(즉, 반응 온도, 시간, 반응물의 몰비, 용매, 압력 등)이 주어지는 경우, 달리 언급하지 않는 한 다른 공정 조건도 이용될 수 있음이 이해될 것이다. 최적의 반응 조건은 사용된 특정 반응물 또는 용매에 따라 달라질 수 있지만, 이러한 조건은 본 기술분야의 숙련자가 일상적인 최적화 절차에 의해 결정할 수 있다.

[0252] 추가적으로, 본 기술분야의 숙련자에게 명백한 바와 같이, 특정 작용기가 바람직하지 않은 반응을 일으키는 것을 방지하기 위해 통상적인 보호기가 필요할 수 있다. 특정 작용기에 대한 적합한 보호기의 선택뿐만 아니라 보호 및 탈보호를 위한 적합한 조건은 본 기술 분야에 잘 알려져 있다(Greene, T W; Wuts, P G M;, 1991).

[0253] 하기 방법은 상기 정의된 바와 같은 본 발명의 화합물의 제조에 대한 세부사항 및 비교예와 함께 제시된다. 본 발명의 화합물은 유기 합성 분야의 숙련자에 의해 공지되거나 시중에서 구입 가능한 출발 물질 및 시약으로부터 제조될 수 있다.

[0254] 모든 시약은 상업용 등급이었으며, 달리 명시되지 않는 한, 추가 정제 없이 수취한 대로 사용되었다. 불활성 분위기에서 수행된 반응에는 시중에서 판매되는 무수 용매를 사용하였다. 달리 명시하지 않는 한, 다른 모든 경우에 시약 등급 용매가 사용되었다. 컬럼 크로마토그래피는 실리카겔 60(35 내지 70 μm)에서 수행되었다. 미리 코팅된 실리카겔 F-254 플레이트(두께 0.25 mm)를 사용하여 박층 크로마토그래피를 수행하였다. ^{1}H NMR 스펙트럼은 Bruker Advance 300 NMR 분광계(300MHz)에서 기록되었다. ^{1}H NMR 스펙트럼에 대한 화학적 이동(δ)은 테트라메틸실란(δ 0.00) 또는 내부 표준으로서 적절한 잔류 용매 피크, 즉 $CHCl_3$(δ 7.27)를 기준으로 한 백만분율(ppm)로 보고되었다. 다중도는 단일선(s), 이중선(d), 삼중선(t), 사중선(q), 오중선(quin), 다중선(m) 및 넓은 선(br)으로 제공되었다. 전자분무 MS 스펙트럼은 Waters platform LC/MS 분광계에서 또는 Waters Mass 검출기 3100 분광계에 연결된 Waters Acquity H-클래스 UPLC를 사용하여 얻어졌다. 사용된 컬럼: Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7μm, 2.1mm ID x 50mm L, Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7μm, 2.1mm ID x 30mm L 또는 Waters Xterra MS 5μm C18, 100 x 4.6mm. 이 방법에서는, MeCN/H_2O 구배(H_2O에는 0.1% TFA 또는 0.1% NH_3가 포함됨) 또는 MeOH/H_2O 구배(H_2O에는 0.05% TFA가 포함됨)를 사용하였다. 마이크로파 가열은 Biotage Initiator를 사용하여 수행되었다.

[0255] 라세미 혼합물은 UV 검출 기능이 있는 Agilent HP1100 시스템에서 분리되었다. 사용된 컬럼: Chiralpak 1A(10x250mm, 5μm). 사용된 용매: iPrOH 및 tBME. 거울상 이성질체 순도는 UV 검출 기능을 갖춘 Agilent HP1100 시스템에서 측정되었다. 사용된 컬럼: Chiralpak IA(4.6x250mm, 5μm). 사용된 용매: iPrOH 및 tBME.

표 1

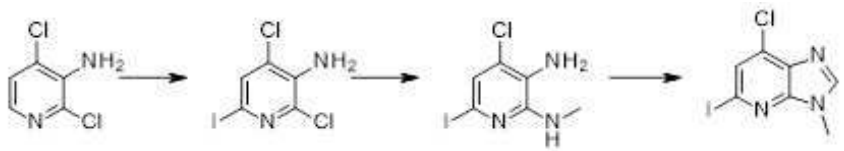
[0256]

화학 합성 실험 섹션에 사용된 약어 목록	
약어	**정의**
DCM	디클로로메탄
MeCN	아세토니트릴
DMF	N,N-디메틸포름아미드
TFA	트리플루오로아세트산
THF	테트라하이드로푸란
NMR	핵자기공명
DMSO	디메틸설폭사이드
LC-MS	액체 크로마토그라피-질량 분석
EtOAc	에틸 아세테이트
Rt	보유 시간
s	단일선
br s	넓은 단일선
d	이중선
dd	이중 이중선
m	다중선
min	분
mL	밀리리터
μL	마이크로리터
g	그램

mg	밀리그램
TEA	트리에틸아민
mmol	밀리몰
ppm	백만율
$Pd(OAc)_2$	팔라듐(II) 아세테이트
μm	마이크로미터
*t*BME	tert-부틸메틸에테르
*i*PrOH	*이*소-프로판올
TFA	트리플루오로아세트산
NIS	N-요오도숙신이미드
XantPhos	4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메토틸헥산텐
TMHD	2,2,6,6-테트라메틸 헵탄디온

[0257] **중간체의 합성**

[0258] **중간체 1: 7-클로로-5-요오도-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘**



[0259]

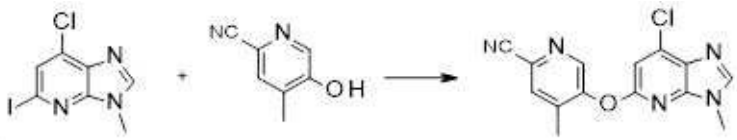
[0260] 단계 1: 2,4-디클로로-6-요오도-피리딘-3-일아민: 실온의 N_2 분위기 하에, 무수 MeCN(1.2 L) 중의 2,4-디클로로-3-아미노피리딘(250 g, 1.54 mmol, 1 eq)의 용액에 NIS(382 g, 1.70 mmol, 1.1 eq) 및 TFA(35.45 mL, 0.46 mmol, 0.3 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 3L 둥근바닥 플라스크에서 40℃에서 18시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 포화 $Na_2S_2O_3$(500 mL) 및 $NaHCO_3$(700 mL)로 켄칭(quencning)하였다. 유기 층을 포화 $NaHCO_3$로 세척하고, 수성 층을 EtOAc(2x700 mL)로 2회 세척하였다. 조합된 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과한 후, 농축 건조하여 미정제 생성물을 얻었다. 시클로헥산 및 EtOAc(10%)를 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 미정제 생성물을 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. LCMS: m/z = 289 [M+H]

[0261] 단계 2: 4-클로로-6-요오도-N_2-메틸-피리딘-2,3-디아민

[0262] 2,4-디클로로-6-요오도-피리딘-3-아민(20 g, 0.07 mmol, 1 eq)을 오토클레이브(600 mL)에서 n-부탄올(300 mL)에 용해하였다. 메틸아민(EtOH 중 33%, 28.72 mL, 0.28 mmol, 4 eq)을 실온의 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 180℃에서 18시간 동안 교반한 후 실온으로 냉각하였다. 이 단계를 2회 반복하였고, 최종적으로 모든 반응 혼합물을 조합 및 농축하여, 다음 단계에서 그대로 사용되는 표제 화합물 60 g을 얻었다. LCMS: m/z = 284 [M+H].

[0263] 단계 3: 7-클로로-5-요오도-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘: 포름산(30 mL) 중의 4-클로로-6-요오도-N-2-메틸-피리딘-2,3-디아민(60 g, 0.21 mmol, 1 eq)의 용액에 트리메틸 오르토포르메이트(69.5 mL, 0.64 mmol, 3 eq)에 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축 건조한 후, 잔류물을 DCM으로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 켄칭하였다. DCM으로 추출한 후, 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과한 후, 농축 건조시켜 미정제 물질을 얻었다. 10 내지 60%의 EtOAc로부터의 용리액 시클로헥산/EtOAc를 사용하는 컬럼 크로마토그래피에 의해 미정제 물질을 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. LCMS: m/z = 294 [M+H]. ^1H NMR(300 MHz, DMSO-d_6) δppm: 8.46(s, 1H), 7.83(s, 1H), 3.81(s, 3H).

[0264] **중간체 2: 5-(7-클로로-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시)-4-메틸-피리딘-2-카르보니트릴**

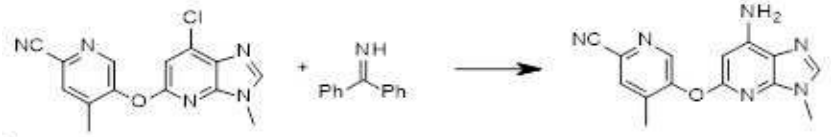


[0265]

[0266] 중간체 1(68.51 g, 233.83 mmol, 1.0 eq), 중간체 21(47.00 g, 350.75 mmol, 1.5 eq), CuI(8.89 g, 46.77

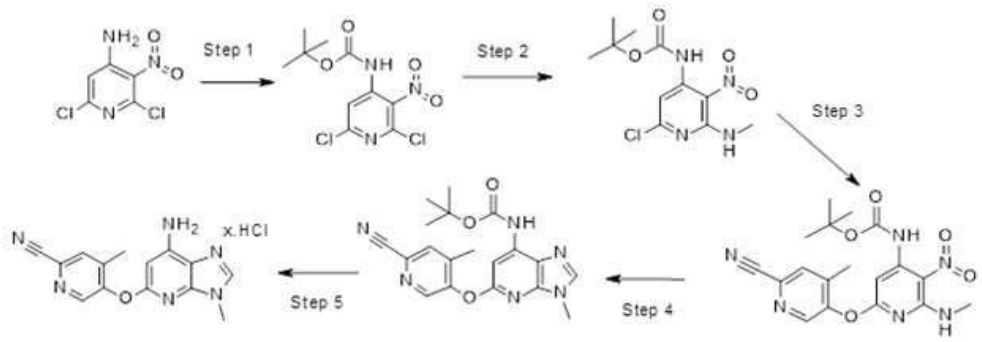
mmol, 0.2 eq), TMHD(97.45 mL, 467.66 mmol, 2 eq) 및 Cs_2CO_3(152 g, 467.66 mmol, 2 eq)를 공기 중에서 함께 혼합하고, DMF(234 mL)를 첨가한 후, 혼합물을 85℃에서 이틀 밤 동안 교반하였다. 완전한 변환에 도달하지 못한 경우, CuI(0.1 eq) 및 TMHD(1 eq)를 첨가한 후, 혼합물을 85℃에서 하루 밤 더 교반하였다. 그 다음, 혼합물을 0℃로 냉각하였다. 이어서 생성된 농후한 페이스트를 여과하고, 케이크를 얼음 냉각된 DMF(2 x 20 mL)로 세척하였다. 그 다음, 얼음 냉각된 MTBE(3x150 mL)로 세척하였다. 케이크를 건조한 후, 이를 10% TMEDA 수용액 500 mL에 현탁하였다. 이를 2시간 동안 교반하고, 여과한 후, 케이크를 H_2O로 세척하여 원하는 생성물을 얻었다. LCMS: m/z = 300 $[M+H]^+$.

[0267] **중간체 3: 5-(7-아미노-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시)-4-메틸-피리딘-2-카르보니트릴**

[0268] 

[0269] 중간체 2(5.0 g, 16.72 mmol, 1.0 eq), 벤조페논 이민(CAS [1013-88-3], 2.81 mL, 16.72 mmol, 1.0 eq), $Pd_2CL_2(알릴)_2$(122 mg), 0.33 mmol, 0.02 eq), XantPhos(387 mg, 0.67 mmol, 0.04 eq) 및 Cs_2CO_3(6.54 g, 20.07 mmol, 1.2 eq)의 혼합물에, N_2 분위기 하에서 1,4-디옥산(100 mL)을 첨가하고, 혼합물을 110℃에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각한 후, EtOAc로 희석한 다음, 셀라이트를 통해 여과하였다. 케이크를 EtOAc(100 mL)로 세척한 후, 여액을 2N HCl 수용액(200 mL)에 붓고 10분 동안 교반하였다. EtOAc로 추출한 후, $NaHCO_3$를 사용하여 수성 상을 pH = 7로 중화하였다. 이어서 EtOAc(5x100 mL)로 추출한 후, 조합된 유기 층을 $MgSO_4$로 건조하고, 여과한 후 농축 건조하여 미정제 물질을 얻었고, 이를 DCM으로 분쇄하여 원하는 생성물을 얻었다. LCMS: m/z = 281 $[M+H]^+$.

[0270] **중간체 3의 대체 합성: 5-(7-아미노-3-메틸-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시)-4-메틸-피리딘-2-카르보니트릴**

[0271] 

[0272] 단계 1(Step 1): 2,6-디클로로-4-아미노-5-니트로피리딘(520 g, 2.5 mol, 1.0 eq)을 실온에서 아세토니트릴(5.2 L)에 첨가하였다. 실온에서 교반하면서 혼합물에 Boc_2O(710 g, 3.25 mol, 1.3 eq) 및 K_3PO_4(1,000 g, 4.71 mol, 1.9 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1 내지 2시간 동안 환류 가열하였다. 이어서, 아세토니트릴(100 mL) 중의 Boc_2O(110 g, 0.5 mol, 0.2 eq) 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 환류 온도에서 추가로 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 패드 Na_2SO_4 상에서 여과하였다. Na_2SO_4를 아세토니트릴(2 L)로 세척하였다. 여액을 감압 하에 증발시키고 DCM(5 L)에 재용해하였다. DCM 층을 물로 세척하였다. 유기 층을 DCM(5 L)으로 추출하고, 조합된 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조한 후, 여과 및 증발시켜 원하는 생성물을 얻었다. LCMS: m/z = 306/308 [M+H].

[0273] 단계 2(Step 2): 2,6-디클로로-4 Boc-아미노-5-니트로피리딘(770 g, 2.5 mol, 1.0 eq)을 실온에서 이소프로판올(11 L)에 첨가하였다. 실온에서 교반하면서, 혼합물에 EtOH(800 mL, 3.0 eq) 중 메틸아민 33%를 1시간 30분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 30분 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하고 이소프로판올(1 L)로 세척한 다음, 물(4 L)로 세척하였다. 건조 후, 원하는 생성물을 얻었다. LCMS: m/z = 302.9/304.8 [M+H].

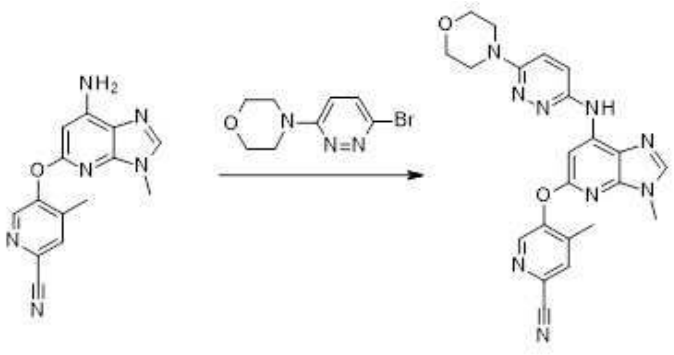
[0274] 단계 3(Step 3): tert-부틸 N-[6-클로로-2-(메틸아미노)-3-니트로-4-피리딜]카르바메이트(788 g, 2.6 mol, 1.0

eq)를 실온에서 아세토니트릴(5.5 L)에 첨가하였다. 혼합물에 실온에서 교반하면서 5-히드록시-4-메틸-피리딘-2-카르보니트릴(384 g, 2.86 mol, 1.1 eq) 및 Na_2CO_3(414 g, 3.9 mol, 1.5 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 48시간 동안 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 불용성 물질을 여과한 후, 아세토니트릴(2 L)로 세척하였다. 조합된 유기 층을 증발시켰다. 미정제 물질을 물(5 L)로 세척한 후, 수집하고 건조하여 원하는 생성물을 얻었다. LCMS: m/z = 401.1 [M+H]; m/z = 399.2 [M-H]. ^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ 10.70(s, 1H), 9.05(q, 1H), 8.62(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.23(s, 1H), 2.59(d, 3H), 2.24(s, 3H), 1.50(s, 9H).

[0275] 단계 4(Step 4): tert-부틸 N-[6-[(6-시아노-4-메틸-3-피리딜)옥시]-2-(메틸아미노)-3-니트로-4-피리딜]카르바메이트(150 g, 375 mmol, 1.0 eq)을 아세트산(750 mL, 35 eq)과 트리메틸 오르토포르메이트(750 mL, 18 eq)의 혼합물에 실온에서 첨가하였다. 혼합물에 20 내지 21℃에서 세게 교반하면서 Zn 더스트(dust) < 10 μm(총 120 g, 4.9 eq, 15 g씩 첨가)를 조금씩 첨가하였다. 각각의 첨가는, 반응 혼합물이 20 내지 21℃로 냉각된 후에 수행되었다. 반응 혼합물을 마지막 첨가 후 1시간 동안 교반하였다. 현탁액을 Dicalite 4158(Carlo Erba, 참조 번호 P8880014)에서 여과하고, THF(1 L)로 세척한 후, 조합된 유기 층을 증발시켰다. 잔류물을 20% 암모니아 용액(100 mL)과 물(2 L)의 차가운 혼합물에 천천히 부었다. 생성된 고체를 여과하고, 물(2 L)로 세척한 후, 건조하여 원하는 생성물을 얻었다. LCMS: m/z = 381.0 [M+H]; m/z = 379.2 [M-H]. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.32(bs, 1H), 8.55(s, 1H), 8.22(s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.54(s, 1H), 3.60(s, 3H), 2.27(s, 3H), 1.49(s, 9H).

[0276] 단계 5(Step 5): tert-부틸 N-[6-[(6-시아노-4-메틸-3-피리딜)옥시]-2-(메틸아미노)-3-니트로-4-피리딜]카르바메이트(197 g, 0.518 mol, 1.0 eq)을 염산, 물(1 L) 중의 4N 용액 및 및 THF(1 L)의 혼합물에 현탁하였다. 반응 혼합물을 5시간 동안 60℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 고체를 여과한 후, THF(1 L)로 세척한 다음, 건조하여 원하는 생성물을 염산염으로 얻었다. LCMS: m/z = 281.4 [M+H]. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δppm: 9.28(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.57(bs, 2-3H), 6.33(s, 1H), 3.67(s, 3H), 2.25(s, 3H).

[0277] **화합물(1): 4-메틸-5-[3-메틸-7-(6-모르폴린-4-일-피리다진-3-일아미노)-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-일옥시]-피리딘-2-카르보니트릴**

[0278]  (1)

[0279] 루트(route) 1

[0280] 중간체 3(1.0 eq, 409 g, 1.459 몰) 및 4-(6-브로모피리다진-3-일)모르폴린(CAS [66346-91-6], 1.1 eq, 392 g)을 이성질체(8 L)의 크실렌 혼합물에 실온에서 첨가하였다. 혼합물에 실온에서 교반하면서 3염기성 인산칼륨(3.0 eq, 929 g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 30분 내에 실온으로부터 135℃로 가열하였다. 이어서, 크실렌(50 mL) 중의 $Pd(OAc)_2$(2 mol%, 6.6 g) 및 잔트포스(Xantphos)(4 mol%, 33.8 g)의 현탁액을 뜨거운 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 1시간 30분 동안 환류 하에 가열하였다. 이어서, 크실렌(50 mL) 중의 $Pd(OAc)_2$(2 mol%, 6.6 g) 및 잔트포스(4 mol%, 33.8 g)의 현탁액을 첨가하고, 반응물을 추가로 1시간 30분 동안 환류 하에 가열하였다. 그 다음, 자일렌(50 mL) 중의 $Pd(OAc)_2$(2 mol%, 6.6 g) 및 잔트포스(4 mol%, 33.8 g)의 현탁액을 마지막으로 첨가하였다. 반응물을 추가로 1시간 30분 동안 환류하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각한 다음, 밤새 교반하였다. 현탁액을 여과하고, 아세토니트릴(5L)로 세척하였다. 고체를 중성 pH가 될 때까지 물(15 L)로 세척하고, 흡인 건조한 후, 아세토니트릴(6.5 L)에 현탁한 다음, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여

과하고, 아세토니트릴(2 L)로 세척하고 건조하였다. 용리액 $CHCl_3$/아세톤(70/30)에 이어 $CHCl_3$/MeOH(96/4)를 사용하여 SiO_2(원유 1g에 대해 SiO_2 1g)에 대한 크로마토그래피를 수행하여 원하는 생성물(화합물(1)을 얻었다.

[0281] 루트 2

[0282] 중간체 3(280 mg, 1 mmol, 1.0 eq), 4-(6-브로모피리다진-3-일)모르폴린(268 mg, 1.1 mmol, 1.1 eq) 및 $CsCO_3$(977 mg, 3 mmol, 3 eq) 실온에서 아르곤 하에 혼합하고, 탈기된 tert-아밀 알코올 또는 DMF(5 mL)를 첨가하였다. $[Pd(신나밀)Cl]_2$(5.18 mg, 0.010 mmol, 0.01 eq) 및 JosiPhos(CAS[1702311-34-9])(13 mg, 0.024 mmol, 0.024 eq)를 아르곤 하에서 고체 또는 탈기된 tert-아밀 알코올 또는 DMF 1 mL에 미리 혼합된 용액으로서 첨가하였다. 혼합물을 100℃로 적어도 2시간 동안 가열하였다.

[0283] 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 아세토니트릴을 첨가하였다. 현탁액을 여과하고, 고체를 먼저 물로, 그 다음 아세토니트릴로 분쇄한 후, 건조하여 원하는 생성물(화합물 1)을 얻었다.

[0284] **생물학적 실시예**

[0285] 본 발명의 화합물의 제조 방법 및 특정 생물학적 실시예는 WO 2019/076716에 기재되어 있다(본 발명의 화합물은 WO 2019/076716에서 "화합물 38"로 지칭됨).

[0286] 여기서 시토크롬 P450(CYP) 및 P-gp 기질로서 화합물(1)을 조사하는 추가적인 생물학적 실시예 및 데이터가 제공된다.

[0287] **실시예 1. 인간의 간 마이크로솜에서 화합물(1)의 시험관 내 안정성 연구**

[0288] ***1.1. 연구 목적***

[0289] 이러한 시험관 내 연구의 목적은 인간의 간 마이크로솜(HLM) 및 인간 재조합 시토크롬 P450(CYP) 효소에서 화합물(1)의 안정성을 결정하는 것이었다. CYP3A4가 유일한 CYP 대사 효소임을 확인한 후, 동역학 매개변수 Km(최대 반응 속도의 절반에 도달하는 기질 농도) 및 Vmax(최대 반응 속도) 매개변수는 재조합 효소를 사용하여 결정되었다.

[0290] ***1.2. 물질 및 방법***

[0291] 화합물(1)을 37℃에서 3가지 농도(0.1, 0.5 및 1 μM)로 0.5 및 2 mg/mL의 HLM(NADPH 포함)과 함께 최대 45분 동안 인큐베이션하여, 특정 화학적 억제제의 존재 하에서 추가 조사를 보장 만큼 충분한 대사가 관찰되었는 지의 여부를 결정하였다.

[0292] 또한 화합물(1)(0.1 μM)을 인간 재조합 CYP 효소(1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 및 3A4) 및 NADPH와 함께 37℃에서 최대 45분 동안 인큐베이션하여 화합물(1)의 대사에 관여하는 잠재적인 효소를 확인하고 추가 효소 동역학 조사를 위한 조건을 결정하였다.

[0293] 이어서, 화합물(1)을 11 가지 기질 농도(0.08 내지 200 μM)의 인간 CYP3A4 재조합 효소와 함께 37℃에서 NADPH와 함께 3회 인큐베이션하여, 각 농도에서 고갈 속도 상수를 결정하고, 이에 따라 Km 및 Vmax를 계산하였다.

[0294] 화합물(1)의 안정성은 LC-MS/MS 분석 방법을 이용하여 샘플 내의 화합물(1)의 농도를 정량화함으로써 평가되었다.

[0295] ***1.3. 연구 결과***

[0296] 화합물(1)은 HLM에서 낮은 대사를 나타내어, 최대 8.72 μL/min/mg 단백질의 고유 클리어런스를 나타냈다.

[0297] 재조합 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 및 CYP2D6과의 인큐베이션 후에 화합물(1)의 측정 가능한 대사가 관찰되지 않았다. CYP3A4와 함께 인큐베이션한 후 화합물(1)의 대사가 관찰되었다.

[0298] 기질 고갈 접근법을 이용하는 CYP3A4 재조합 효소의 존재 하에, 화합물(1)에 대한 Km은 4.19±0.414 μM이었고, 계산된 Vmax는 1.78 pmol/min/pmol P450(577pmol/min/mg 마이크로솜 단백질)이었다.

[0299] 결론적으로, 화합물(1)은 인간 CYP3A4 이소형의 시험관 내 기질이다.

[0300] **실시예 2. P-gp 기질로서 화합물(1)의 시험관 내 안정성 연구**

[0301] ***2.1. 연구 목적***

[0302] 이들 시험관 내 연구의 목적은 화합물(1)이 인간 ABC(유출) 전달체 MDR1(P-gp)의 잠재적인 기질인지 여부를 알린 다음, 인간 MDR1 전달체를 사용하여 화합물(1)의 동역학 매개변수 Km 및 Vmax 매개변수를 결정하는 것이었다.

[0303] ***2.2. 물질 및 방법***

[0304] 화합물(1)을, Madin-Darby 개(canine) 신장 다제(multidrug) 내성 1(MDCKII-MDR1) 형질감염된 세포와 함께 양방향 투과성 분석(단층 기질 분석)에서 0, 60 및 120분 동안 3가지 농도(0.625, 2.00 및 6.25 μM; 3중)로 인큐베이션하여 능동 전달(첨단으로부터 기저 외측 방향[A-B] 및 기저 외측으로부터 정점 방향[B-A])이 있었는지를 결정하였다. 능동 전달이 확인됨에 따라, 화합물(1)(2 μM; 삼중)을 강력한 MDR1 억제제(10 μM 발스포다르(valspodar))의 존재하에 MDCKII-MDR1 세포와 함께 120분 동안 인큐베이션하여, MDR1 전달체의 특이성을 확인하였다.

[0305] 이어서, 화합물(1)을 MDCKII-MDR1 세포와 함께 8가지 농도(0.50 내지 6.0 μM)로 15, 30, 60 및 120분 동안 3중으로 인큐베이션하고, Km 및 Vmax 값을 결정하여 일방향 투과성 B-A를 시험하였다.

[0306] 화합물(1)의 양방향 전달은 LC-MS/MS 분석 방법을 이용하여 샘플 내 화합물(1)의 정량화에 의해 결정되었다.

[0307] ***2.3. 연구 결과***

[0308] 화합물(1)은 A-B 방향보다 B-A 방향에서 더 높은 투과성을 나타냈으며, 이는 MDCKII-MDR1 세포에서 이 화합물의 능동 전달이 있음을 나타냈다. 6.25 μM에서 화합물(1)의 최고 회수율(>60%)을 고려하면, 관찰된 순 유출 비율(순 ER)은 60분 인큐베이션 후 34.6이었다. 추적(follow-up) 분석에서, 순 ER은 발스포다르의 존재하에 37.1로부터 0.5로 감소하여 MDCKII-MDR1 단층을 통한 화합물(1)의 전달에 대한 MDR1의 기여를 확인하였다.

[0309] 일방향 투과성 B-A에서, 순 ER은 이전 결과와 일치하였다. 동역학 매개변수 Km은 15.06 μM이었고, Vmax는 8.79 pmol/min이었다.

[0310] 결론적으로, 화합물(1)은 인간 MDR1 ABC 유출 전달체의 시험관 내 기질이다.

[0311] **임상 실시예**

표 2

[0312]

본 명세서에서 사용된 약어 목록	
AE	유해 사례
ALT	알라닌 아미노전이효소
AST	아스파라테이트 아미노전이효소
AUC	혈장 농도-시간 곡선 아래 면적
AUC_{0-24h}	0시부터 투여 후 24시간까지 혈장 농도-시간 곡선 아래 면적
AUC_{0-t}	0시부터 마지막으로 관찰된 정량화 가능한 농도까지 혈장 농도-시간 곡선 아래 면적
$AUC_{0-\infty}$	0시부터 무한대까지 혈장 농도-시간 곡선 아래 면적
AUC_{τ}	투여 간격에 대한 혈장 농도-시간 곡선 아래 면적
BA	생체이용율
b.i.d.	매일 2번
BMI	신체 비만 지수
BSA	신체 표면적
℃	섭씨
CI	신뢰 구간
CKD-EPI	만성 신장 질병 역학 협력
CL/F	겉보기 총 혈장 클리어런스, 용량/$AUC_{0-\infty}$로 계산
C_{max}	최대 관찰 혈장 농도
$C_{max,ss}$	항정 상태에서의 최대 관찰 혈장 농도
C_T	투여 간격 종료 시 관찰된 최저 혈장 농도
CSP	임상 연구 프로토콜
CYP	시토크롬 P450

DDI	약물-약물 상호작용
DLQI	피부과의 생활의 질 지수
DMSO	디메틸설폭시드
ECG	심전도
eGFR	추정 사구체 여과율
EtOH	에탄올
FACS	형광 활성화 세포 분류
FDA	미국 식품 의약청
FE	섭식 효과
FIH	최초 인간
FSH	난포 자극 호르몬
FU	추적
g	그램
g'	G 포스
GM-CSF	과립구-대식세포-집락 자극 인자
GMR	기하 평균 비
h	시간
HBsAg	B형 간염 바이러스 표면 항원
HCV	C형 간염 바이러스
HED	인간 등가 용량
HIV	인간 면역 결핍 바이러스
hWBA	인간 전혈 분석
IB	조사자의 소책자
ICF	사전 동의서
IEC	독립윤리위원회
IFN	인터페론
INFα	인터페론 알파
IL	인터루킨
IMP	연구용 의약품
IP	연구 대상 제품
IRB	기관 검토위원회
JAK	야누스 키나제
K_I	최대 불활성화 속도의 절반을 제공하는 억제제 농도
K2EDTA	디포타슘 에틸렌디아민테트라아세트산
kg	킬로그램
L	리터
λz	겉보기 말단 제거율 상수
LC	액체 크로마토그라피
m	미터
MAD	다중 점증 용량
MDZ	미다졸람
	최대 권장 개시 용량
mg	밀리그램
min	분
mL	밀리리터
MS/MS	삼중 사중극 질량 분석법
NADPH	니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드 포스페이트
NC	비 임상
No.	수
OTC	일반 의약품
PASI	건선 부위 및 중증도 지수
PCR	중합효소 연쇄반응
PD	약력학
P-gp	투과성 당단백질
PK	약동학
q.d.	1일 1회
QT	심장의 전기적 특성의 일부를 평가하기 위해 사용되는 심전도로 행해지는 측정

QTcF	Fridericia의 공식, QTcF = QT / $RR^{1/3}$을 이용하여 심박수에 대해 보정된 QT 간격,RR = 하나의 QRS군이 시작되고 다음 QRS군이 시작될 때까지의 간격
R_{ac}	누적 비율
rBA	상대적 생체이용율
RT-PCR	실시간 중합효소 연쇄반응
SAD	단회 점증 용량
SAE	중대한 유해 사례
SARS-CoV-2	중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2
SD	표준 편차
sPGA	정적 의사의 종합 평가
(p)STAT	(인산화된) 신호 변환기 및 전사 활성화제
Th	T 헬퍼
$t_{1/2}$	제거 반감기
t_{max}	C_{max} 발생 시간
$t_{1/2,\lambda,z}$	말기 제거 반감기, (ln 2)/λz로부터 계산
TEAE	치료 중 발생 유해 사례
TYK	티로신 키나제
TYK2	티로신 키나제 2
ULN	정상 범위의 상한
Vd/F	겉보기 총 분포량, 용량/λz * $AUC_{0-\infty}$(단회 용량)으로서 계산
WBA	전혈 분석
WOCBP	가임 여성

[0313] **실시예 1. 최초 인간 임상 연구**

[0314] 본 실시예의 연구는 건강한 성인 남성 피험자에서 화합물(1)의 단회 및 다중 점증(ascending) 경구 용량의 안전성, 내약성 및 약동학을 평가하기 위한 최초 인간(FIH) 무작위, 이중 맹검(double-blind), 플라시보 대조 연구이었다.

[0315] 본 연구의 1차 목적은 플라시보와 비교하여 건강한 성인 남성 피험자에서 화합물(1)의 단회 및 다중 점증 경구 용량의 안전성 및 내약성을 평가하는 것이었다.

[0316] ***1.1 연구 엔드포인트***

[0317] 1차 결과 측정은 다음과 같다:

[0318] – 건강한 성인 남성 피험자를 대상으로, 치료 중 발생 유해 사례(TEAE), 치료 중 중대한 유해 사례(SAE) 및 치료 중단으로 이어지는 TEAE의 빈도와 중증도 평가.

[0319] 2차 결과 측정은 다음과 같다:

[0320] – 건강한 성인 남성 피험자의 혈장 내 화합물(1)의 PK 매개변수: C_{max}, AUC, $t_{1/2}$.

[0321] 기타 결과 측정은 다음과 같다:

[0322] – 건강한 성인 남성 피험자에서, 섭식 및 금식 상태에서 현탁액으로서 화합물(1)의 단회 경구 투여 후 C_{max} 및 AUC.

[0323] – 건강한 성인 남성 피험자에서, 현탁액 및 캡슐로서, 섭식 상태에서 화합물(1)의 단회 경구 투여 후 C_{max} 및 AUC.

[0324] – 건강한 성인 남성 피험자에서, 섭식 및 금식 상태에서 캡슐로서 화합물(1)의 단회 경구 투여 후 C_{max} 및 AUC.

[0325] – 유세포 분석법(flow cytometry)에 의해 측정된 전혈(whole blood) 세포의 체외 사이토카인 자극 후 인산화된 신호 변환기 및 전사 활성제(pSTAT) 억제.

[0326] – 생체 내 IFN-α 시험감염 후 전혈에서의 유전자 발현, 네오프테린 및 β2-마이크로글로불린의 혈청 수준, 심박수 및 체온.

[0327] – 화합물(1) 투여 전후의 내약성 바이오마커 비율.

[0328] *1.2 피험자의 수*

[0329] 최대 60명의 피험자가 등록되도록 계획되었으며; 즉, 파트 1(SAD)에 16명의 피험자, 파트 2(MAD)에 24명의 피험자, 파트 3(FE)에 8명의 피험자, 파트 4(rBA/FE)에 12명의 피험자. 총 52명의 피험자가 연구에 등록되었다.

[0330] *1.3. 포함 기준*

[0331] 자격을 갖추기 위해, 피험자는 다음 기준을 충족하였다:

[0332] – ICF 서명일 기준으로 18세에서 55세 사이의 남성(극단 연령 포함).

[0333] – 18 내지 30 kg/m^2의 신체 비만 지수(body mass index, BMI).

[0334] – 스크리닝(screeing) 시 및 무작위화(randomization) 전에 이용 가능한, 병력, 신체 검사, 활력 징후, 12-리드(lead) ECG 및 금식 임상 실험실 안전성 테스트 결과를 기반으로 연구자가 건강 상태가 양호하다고 판단한 경우. 헤모글로빈, 호중구, 림프구, 혈소판 수치가 정상 범위의 하한 이상이어야 함. 빌리루빈, 아스파테이트 아미노전이효소, 알라닌 아미노전이효소(ALT)는 정상 범위 내에 있어야 함. 기타 임상 실험실 안전성 테스트 결과는 참고 범위 내에 있어야 했으며, 참고 범위를 벗어난 테스트 결과는 조사자의 의견에 따라 임상적으로 유의하지 않은 것으로 간주되어야 함.

[0335] 주요 제외 기준: 다음 기준 중 하나 이상을 충족하는 피험자는 본 연구를 위해 선택되지 않았다:

[0336] – 연구 대상 제품(IP) 성분에 대해 알려진 과민증 또는 조사자가 판단한 IP 성분에 대한 심각한 알레르기 반응의 병력.

[0337] – IFN-α 또는 Intron-A®의 모든 성분에 대한 알려진 금기 사항 또는 과민증(참고: 이 기준은 MAD 부분의 피험자에게만 적용 가능).

[0338] – B형 간염 바이러스 표면 항원 또는 C형 간염 바이러스(HCV)에 대한 혈청 검사 양성(positive serology) 또는 IP의 첫 투여 전 적어도 3개월 전에 해결된 A형 간염을 제외한 모든 원인으로 인한 간염 병력.

[0339] *1.4. 연구 설계/방법론*

[0340] 이는 4개 파트로 구성된 최초의 인간 연구이었다.

[0341] 파트 1(단회 점증 용량[SAD])은 무작위화, 이중 맹검, 플라시보 대조되었으며, 8명의 피험자 각각으로 구성된 2개의 교대 코호트(코호트 A 및 B)를 포함하여, 총 16명의 피험자에 6개의 순차적 용량 수준을 포함하였다. 금식 상태(용량 수준 1 내지 4) 또는 섭식 상태(용량 수준 5 및 6)의 피험자에게 최대 3회 단회 용량의 화합물(1) 또는 플라시보를 투여하였다. 파트 1의 피험자 각각은 약 9주 동안(스크리닝부터 추적(FU) 방문까지) 연구에 참여하였다.

[0342] 파트 2(복수 점증 용량[MAD])는 무작위화, 이중 맹검, 플라시보 대조되었으며 각각 8명의 피험자 각각으로 구성된 3개의 순차적 코호트(코호트 C, D 및 E)를 포함하여 총 24명의 피험자가 되었다. 섭식 상태의 피험자에게 13일 동안 1일 1회(q.d.) 화합물(1) 또는 플라시보를 투여하였다. 11일째에, 피험자는 화합물(1)/플라시보 투여 후 30분 이내에 인터페론(IFN)-α 시험감염(즉, Intron A® 100만 IU를 복부에 단회 피하 주사)을 받았다. 파트 2의 각 피험자는 약 7주 동안(스크리닝부터 FU 방문까지) 연구에 참여하였다.

[0343] 현탁액에 대한 파트 3(섭식 효과[FE])은 수행되지 않았다.

[0344] 파트 4(상대적 생체 이용률[rBA]/FE)는 무작위 개방 표지(open label) 교차 설계에서 12명의 피험자로 된 1개 코호트(코호트 I)로 구성되었다. 섭식 상태의 피험자에게 화합물(1)을 경구 현탁액으로 1회, 경구 사용을 위한 캡슐로 1회 투여받았다. 또한, 경구 캡슐로 투여된 화합물(1)의 노출을 금식 조건하에서 평가하였다. 파트 4의 피험자 각각은 약 6주 동안(스크리닝부터 FU 방문까지) 연구에 참여하였다.

[0345] 파트 1 및 2에서, 피험자는 화합물(1) 또는 플라시보에 대해 3:1 비율로 무작위화되었다. 파트 4에서, 피험자는 1:1:1:1:1:1 비율로 6가지 치료 순서 중 1가지로 무작위 배정되었다.

[0346] 안전성 평가는 연구 전반에 걸쳐 수행되었으며, 부작용(AE), 임상 실험실 안전성 매개변수, 활력 징후, 신체적 검사 및 12-리드 심전도(ECG)의 평가를 포함하였다.

[0347] 혈장 및 소변 내 화합물(1)의 측정을 위해 혈액(모든 부분) 및 소변(단지 파트 1 및 2) 샘플을 수집하고, 선택된 PK 매개변수를 평가하였다.

[0348] ***1.5. 시험 생성물, 대조 생성물, 용량, 투여 방식***

[0349] 화합물(1)은 경구 현탁액(파트 1, 2 및 4) 또는 경구용 캡슐(파트 4만)로 제공되었다. 투여 전, 경구용 비히클에 무정형 고체 분산체 분말을 분산시켜 임상센터 약사가 경구용 현탁액을 제조하였다.

[0350] 시작 용량은 10 mg의 화합물(1)로 설정되었다. 연구 기간 동안 나타난 안전성/내약성 및 PK 데이터를 기반으로 다음 용량 수준이 규정되었다. 실제로 투여된 용량 수준은 다음과 같다:

[0351] – 파트 1(SAD): 코호트 A 연구 기간 1에서 10 mg(금식), 코호트 B 연구 기간 1에서 30 mg(금식), 코호트 A 연구 기간 2(금식) 및 3(섭식)에서 90 mg, 200 mg 코호트 B 연구 기간 2(금식) 및 3(섭식).

[0352] – 파트 2(MAD)(섭식): 코호트 C에서 30 mg(1일 1회), 코호트 D에서 90 mg q.d., 코호트 E에서 150 mg, q.d..

[0353] – 파트 4(rBA/FE): 코호트 I(현탁액[섭식] 및 캡슐[섭식 및 금식])에서 150 mg.

[0354] 플라시보는 파트 1과 2의 대조 제품이었으며, 경구 현탁액으로 제공되었다.

[0355] ***1.6. 치료 기간***

[0356] 파트 1에서, 피험자에게 각 연구 기간의 1일차에 단회 용량의 화합물(1) 또는 플라시보를 투여하였고, 휴약 기간은 14일이었다. 파트 2에서, 피험자는 화합물(1) 또는 플라시보를 1일차부터 13일차까지 1일 1회 투여받았다. 파트 4에서, 피험자에게 3회 치료 기간 동안 화합물(1)을 단회 용량으로 투여하였고, 휴약 기간은 4일이었다.

[0357] ***1.7. 안전 엔드포인트***

[0358] AE는 규제 활동에 대한 의학 사전 버전 23.0에 따라 코딩되었다. TEAE 분석이 수행되었다. 임상 실험실 평가, 활력 징후, 및 12-리드 ECG의 경우, 기술(descriptive) 통계를 사용하여 예정된 시점 및 치료군별로 실제 값과 기준선으로부터의 변화를 요약하였다. 정상 범위에 따른 기준선으로부터의 이동 표는 최악의 경우와 치료 중 발생하는 최악의 경우에 대해 치료군별로 제공되었다. 기준선 이후의 신체 검사 이상이 나열되었다. MAD 파트(파트 2)에서 11일차 IFN-α 투여에 대한 안전성 평가를 별도로 분석하였다.

[0359] ***1.8. 약동학적 평가***

[0360] 기술적 통계는, 혈장 농도, 소변량(해당되는 경우) 및 열거된 PK 매개변수에 대해서, 치료군(파트 1-SAD)별로, 치료군 및 일자(파트 2-MAD)별로 계산되었다. 화합물(1)의 평균(±표준 편차) 혈장 농도 대 시간을, 치료군 당(파트 1-SAD) 및 치료군 및 일당(파트 2-MAD)별로 플프로팅하였다.

[0361] 파트 1에서, 파워 모델(power model) 접근법을 이용하여 화합물(1)의 용량 비례성을 테스트하였다. 혼합 효과 모델을 화합물(1)의 로그 변환 PK 매개변수(C_{max} 및 $AUC_{0-\infty}$ 포함)에 적용하였다. C_{max}(t_{max}) 발생 시간에 대한 용량 효과는 비모수적(non-parametric) Kruskal-Wallis 테스트를 사용하여 평가되었다.

[0362] 파트 2에서, 파워 모델 접근법을 이용하여 화합물(1)의 용량 비례성을 테스트하였다. 혼합 효과 모델을 화합물(1)의 로그 변환 PK 매개변수(C_{max} 및 AUC0-τ 포함)에 적용하였다. t_{max}에 대한 용량 효과는 비모수적 Kruskal-Wallis 테스트를 사용하여 평가되었다. 항정 상태에 도달하는 시간은 화합물(1)의 최저(trough) 혈장 농도를 육안 검사하여 평가하였다.

[0363] ***1.9. 약동학적 측정***

[0364] 혈장 내 화합물(1)의 측정을 위한 혈액 샘플을 방문 시 수집하였다. 파트 1에서, 혈장 내 코프로포르피린 I 및 III의 측정을 위한 혈액 샘플을 방문 시 수집하였다. 파트 2에서, 방문 시 화합물 화합물(1)/플라시보 투여 전에 4-β-OH-콜레스테롤 및 혈장 내 콜레스테롤 측정을 위한 혈액 샘플을 수집하였다. 모든 혈액 샘플은 바람직하게는 팔뚝에서 정맥 천자(또는 유치 캐뉼라)를 통해 수집되었다.

[0365] 소변 내 화합물(1)의 측정을 위한 샘플은 방문 시 파트 1과 파트 2에서 수집되었다. 파트 1의 소변 샘플은 또한 티아민 측정에 사용되었다. 소변 샘플은 간격별로 수집되었다(투여와 관련하여, 필요한 경우 소변 생성과 수집

사이의 보다 정확한 관계를 갖기 위해 피험자에게 방광을 비우거나 비우도록 요청할 수 있음).

[0366] 소변 내 화합물(1)의 측정은 최고 용량이 투여된 MAD 코호트 피험자로부터의 샘플에 대해 수행되었다. 이 코호트에서 소변으로 변하지 않고 배설된 용량의 백분율에 기초하여, MAD 부분 및 SAD 부분의 다른 코호트로부터의 소변 샘플에서 화합물(1)을 정량화하지 않기로 결정하였다.

[0367] *1.10. 약동학적 결과*

[0368] SAD 부분에서, 피험자에게 금식 상태(10, 30, 90 또는 200 mg) 또는 섭식 상태(90 또는 200 mg)에서 단회 용량의 화합물(1)을 투여하였다. 파트 1(SAD)에 대한 화합물(1)의 주요 PK 매개변수의 산술 평균(변동 계수[CV], %)은 아래 표 3에 요약되어 있다. 화합물(1)의 단회 투여는 금식 상태에서 노출의 용량 비례 증가를 나타냈고, 최대 90 mg까지는 섭식에 영향을 미치지 않았다. 최대 200 mg까지 선형적으로 노출이 증가하는 섭식 조건에서 더 높은 노출이 달성되었다.

표 3

[0369]

PK 매개변수	화합물(1)					
	10 mg, 금식 (N=6)	30 mg, 금식 (N=6)	90 mg, 금식 (N=6)	90 mg, 섭식 (N=5)	200 mg, 금식 (N=6)	200 mg, 섭식 (N=6)
C_{max} (μg/mL)	0.117 (16.8)	0.248 (45.8)	0.669 (30.6)	0.826 (23.7)	0.457 (50.9)	1.42 (11.6)
t_{max} (h)	1.50 (1.00-2.00)	1.75 (1.00-4.00)	2.00 (1.00-4.00)	2.00 (1.00-4.00)	1.75 (0.50-4.00)	3.00 (1.50-6.00)
$AUC_{0-\infty}$(μg.h/mL)	1.60 (52.9)	3.62 (56.5)	10.9 (49.9)	11.1 (51.4)	7.00 (55.9)	25.1 (40.4)
$t_{1/2}$ (h)	10.8 (39.2)	12.0 (28.5)	11.3 (43.2)	9.53 (43.2)	12.3 (22.1)	12.3 (26.2)
$AUC_{0-\infty}$= 0시간부터 무한대까지 혈장 농도-시간 곡선 아래의 면적; N=피험자 수. 값은 t_{max} 을 제외한 산술 평균(CV%)이다: 중앙값(최소-최대)						

[0370] 금식 또는 섭식 상태(표준 아침 식사 후)에서 10 mg 내지 200 mg의 단회 경구 투여 후, 모든 피험자의 혈장에서 제1 샘플링 시점, 즉 투여 후 0.5 시간부터 화합물(1)을 정량화할 수 있었다. 그 후, 평균 혈장 농도는 빠르게 증가하여, 전체 용량에 걸쳐 투여 후 1 내지 4시간 범위의 시점에서 최대값에 도달하였다. 모든 용량 수준은 급속한 초기 분포/배출 단계와 그에 이은 약간 느린 최종 배출 단계를 수반하는 평균 혈장 농도의 2상성(bi-phasic) 감소를 보여주었다.

[0371] 가장 낮은 용량 그룹(10 mg 화합물(1))에서, 화합물(1) 혈장 수준은 6명의 피험자 중 3명에 대해 마지막 샘플링 시점(즉, 72시간)까지 정량 가능한 상태로 유지되었다. 다른 모든 치료군에서, 화합물(1) 혈장 수준은, 마지막 샘플링 시점(즉, 72시간)까지 정량 가능한 상태로 유지되었으며, 단 30 mg 및 90 mg(섭식 및 금식) 화합물(1) 그룹의 한 피험자를 제외하였다(도 1 및 2).

[0372] 금식 상태의 건강한 성인 남성 피험자에게 단회 경구 투여한 후, 화합물(1)은 1.5 내지 2시간 범위의 중앙값 t_{max}으로 빠르게 흡수되었다. 섭식 상태에서 투여한 후, 중앙값 t_{max}는 2 내지 3시간 범위이었다(표 4).

[0373] 화합물(1)의 평균 $t_{1/2}$는 9.53 내지 12.3시간 범위의 모든 용량 수준에서 유사하였다(표 4).

표 4

[0374]

PK 매개변수	화합물(1) 10 mg, 금식 N=6	화합물(1) 30 mg, 금식 N=6	화합물(1) 90 mg, 금식 N=6	화합물(1) 90 mg, 섭식 N=5	화합물(1) 200 mg, 금식 N=6	화합물(1) 200 mg, 섭식 N=6
C_{max} (μg/mL)	0.117 (16.8)	0.248 (45.8)	0.669 (30.6)	0.826 (23.7)	0.457 (50.9)	1.42 (11.6)
t_{max} (h)	1.50 (1.00-2.00)	1.75 (1.00-4.00)	2.00 (1.00-4.00)	2.00 (1.00-4.00)	1.75 (0.50-4.00)	3.00 (1.50-6.00)

AUC_{0-24h} (μg.h/mL)	1.19 (36.0)	2.66 (54.5)	7.61 (42.4)	8.70 (42.9)	5.24 (54.9)	17.7 (26.7)
AUC_{0-t} (μg.h/mL)	1.54 (51.3)	3.54 (57.1)	10.5 (48.2)	11.0 (50.7)	6.89 (56.1)	24.4 (38.7)
$AUC_{0-\infty}$ (μg.h/mL)	1.60 (52.9)	3.62 (56.5)	10.9 (49.9)	11.1 (51.4)	7.00 (55.9)	25.1 (40.4)
$t_{1/2}$ (h)	10.8 (39.2)	12.0 (28.5)	11.3 (43.2)	9.53 (43.2)	12.3 (22.1)	12.3 (26.2)
C_{max}/용량 (ng/mL/mg)	11.7 (16.8)	8.27 (45.8)	7.43 (30.6)	9.18 (23.7)	2.28 (50.9)	7.08 (11.6)
$AUC_{0-\infty}$/용량 (ng.h/mL/mg)	160 (52.9)	121 (56.5)	121 (49.9)	124 (51.4)	35.0 (55.9)	125 (40.4)
N=피험자의 수 값은 t_{max} 을 제외한 산술 평균(CV%)이다: 중앙값(최소-최대)						

[0375] MAD 부분에서, 화합물(1)을 매일 복수회(30, 90 또는 150 mg) 투여된 피험자의 PK를 섭식 상태에서 13일 동안 평가하였다. 파트 2(MAD)에 대한 화합물(1)의 주요 PK 매개변수의 산술 평균(CV%)이 아래 표 5에 요약되어 있다. 항정 상태에서는 용량 비례성으로부터 뚜렷한 편차가 없었다.

표 5

[0376]

PK 매개변수	화합물(1)					
	30 mg q.d., 섭식 (N=6)		90 mg q.d., 섭식 (N=6)			150 mg q.d., 섭식 (N=6)
	1일차	10일차	1일차	10일차	1일차	10일차
C_{max} (μg/mL)	0.367 (13.4)	0.468 (23.0)	0.973 (10.9)	1.13 (17.3)	1.29 (21.7)	1.68 (19.9)
t_{max} (h)	3.00 (2.00-4.00)	3.50 (2.00-4.00)	3.00 (2.00-4.00)	3.00 (1.50-4.00)	2.00 (1.50-4.00)	3.50 (3.00-4.00)
$AUC_{0-\tau}$ (μg.h/mL)	4.43 (19.3)	5.87 (24.7)	11.6 (22.3)	15.4 (21.5)	15.8 (30.8)	22.4 (25.9)
$t_{1/2}$ (h)[a]	NA	14.5 (36.4)	Na	14.5 (12.3)	NA	13.2 (11.5)
$AUC_{0-\tau}$= 투여 간격에 걸친 혈장 농도-시간 곡선 아래 면적; N=피험자 수; NA=해당 없음. [a] $t_{1/2}$ 는 13일차 마지막 투여 후 추정되었다. 값은 t_{max} 을 제외한 산술 평균(CV%)이다: 중앙값(최소-최대).						

[0377] 섭식 상태(표준 아침 식사 후)에서 매일 30, 90 또는 150 mg의 복수회 경구 투여 후, 화합물(1) 혈장 농도는 모든 피험자에 대해 1일차(투여 후 0.5시간)의 첫 번째 샘플링 시점부터 정량화 가능하였고, 마지막 샘플링 시점(즉, 16일차, 마지막 투여 후 72시간)까지 정량 가능한 상태로 유지되었다.

[0378] 1일차 단회 투여 또는 10일차 다중 투여 후, 평균 혈장 농도는 3시간 내지 4시간 범위의 시점에서 최대값에 도달하였다(도 3 및 4).

[0379] 단회 투여 후 결과와 일치하여, 모든 투여량 수준은 신속한 초기 분포/배출 상에 이어 더 느린 최종 배출 상을 수반하는 평균 혈장 화합물(1) 농도의 2상성 감소를 나타냈다(도 3 및 4).

[0380] 화합물(1)은 30, 90 및 150 mg q.d.의 섭식 조건하에서 단회 및 반복 투여 후 신속하게 흡수되고, t_{max} 중앙 값은 2 내지 3.5시간이고, 투여 전반에 걸쳐 유사하게 유지되었다(표 6).

[0381] 마지막 투여일(13일차)의 평균 $t_{1/2}$은 13.2 내지 14.5시간 범위로 3가지 용량 수준 모두에서 유사하였고, 단회 투여 후 결과로부터 크게 벗어나지 않았다(표 6).

[0382] 10일차에 1.32, 1.33 및 1.46의 정상 상태 수준(R_{ac})에 대한 중간 평균 축적 정도가 30, 90 및 150 mg q.d.의 용량 수준에 대해 각각 관찰되었다. 이 관찰은 추정된 $t_{1/2}$와 일치하며, 이는 뚜렷한 시간 의존적 효과가 없음을 시사한다(표 6).

표 6

[0383]

PK 매개변수	화합물(1) 30 mg q.d., 섭식 N=6		화합물(1) 90 mg q.d., 섭식 N=6			화합물(1) 150 mg q.d., 섭식 N=6
	1일차	10일차	1일차	10일차	1일차	10일차
C_{max} (μg/mL)	0.367 (13.4)	0.468 (23.0)	0.973 (10.9)	1.13 (17.3)	1.29 (21.7)	1.68 (19.9)
t_{max} (h)	3.00 (2.00-4.00)	3.50 (2.00-4.00)	3.00 (2.00-4.00)	3.00 (1.50-4.00)	2.00 (1.50-4.00)	3.50 (3.00-4.00)
C_{avg} (μg/mL)	0.185 (19.3)	0.244 (24.7)	0.484 (22.3)	0.642 (21.5)	0.656 (30.8)	0.933 (25.9)
$AUC_{0-\tau}$ (μg.h/mL)	4.43 (19.3)	5.87 (24.7)	11.6 (22.3)	15.4 (21.5)	15.8 (30.8)	22.4 (25.9)
AUC_{0-t} (μg.h/mL)[1]	NA	7.62 (37.8)	NA	21.3 (20.7)	NA	29.1 (24.5)
$AUC_{0-\infty}$ (μg.h/mL)[1]	NA	8.02 (42.6)	NA	22.1 (21.1)	NA	29.9 (25.6)
$t_{1/2}$ (h)[a]	NA	14.5 (36.4)	NA	14.5 (12.3)	NA	13.2 (11.5)
R_{ac} ($AUC_{0-\tau}$)	NA	1.32 (10.8)	NA	1.33 (7.38)	NA	1.46 (15.7)
C_{max}/용량 (ng/mL/mg)	12.2 (13.4)	15.6 (23.0)	10.8 (10.9)	12.6 (17.3)	8.57 (21.7)	11.2 (19.9)
$AUC_{0-\tau}$/용량 (ng.h/mL/mg)	148 (19.3)	196 (24.7)	129 (22.3)	171 (21.5)	105 (30.8)	149 (25.9)
$AUC_{0-\infty}$/용량(ng.h/mL/mg)[1]	NA	267 (42.6)	NA	246 (21.1)	NA	199 (25.6)
Ae_{0-24h} (% 용량)	NA	NA	NA	NA	3.52 (33.7)	6.10 (17.5)[n=5]
CL_R (L/h)	NA	NA	NA	NA	0.360 (42.1)	0.432 (48.2)[n=5]

N=피험자 수; n=데이터가 있는 피험자의 수; NA=해당 없음.

[1] PK 매개변수 AUC_{0-t}, $AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$, 및 $AUC_{0-\infty}$/용량은 13일차에 투여되었다.

값은 t_{max} 을 제외한 산술 평균(CV%)이다: 중앙값(최소-최대)

[0384] 화합물(1) 노출(C_{max} 및 $AUC_{0-\infty}$)은 섭식 조건하에서 캡슐 또는 현탁액으로서 화합물(1)의 단회 경구 투여 후 유사하였다(표 7).

표 7

[0385]

PK 매개변수	화합물(1) 현탁액 섭식 N=12	화합물(1) 캡슐 금식 N=12	화합물(1) 캡슐 섭식 N=12
C_{max} (μg/mL)	1.19 (20.6)	0.676 (26.6)	1.17 (15.7)
t_{max} (h)	4.00 (2.00-4.00)	2.50 (1.50-4.00)	3.50 (2.00-4.00)
AUC_{0-24h} (μg.h/mL)	15.4 (25.9)	8.59 (31.5)	14.5 (19.5)

AUC_{0-t} (μg.h/mL)	22.2 (35.8)	12.4 (42.4)	20.8 (26.6)
$AUC_{0-\infty}$(μg.h/mL)	23.2 (39.1)	13.1 (45.3)	21.6 (28.0)
$t_{1/2}$ (h)	13.6 (30.1)	14.9 (25.9)	13.8 (20.7)
caps=캡슐; N=피험자의 수; susp=현탁액. 값은 t_{max} 을 제외한 산술 평균(CV%)이다: 중앙값(최소-최대)			

[0386] 이는 C_{max}(85.92; 115.19) 및 $AUC_{0-\infty}$(83.65; 110.06)에 대한 최소 제곱 기하 평균 비율의 90% CI로 통계적으로 확인되었으며, 완전히 80% 내지 125%의 생물학적 동등성 범위 내에 속하였다(표 8).

표 8

[0387]

PK 매개변수	치료 쌍	쌍별 비교[1]
C_{max}	캡슐 섭식 대 현탁액 섭식 캡슐 섭식 대 캡슐 금식	99.48 (85.92; 115.19) 175.93 (151.95; 203.70)
$AUC_{0-\infty}$	캡슐 섭식 대 현탁액 섭식 캡슐 섭식 대 캡슐 금식	95.95 (83.65; 110.06) 171.66 (149.65; 196.90)
[1] 점 추정치와 최소 제곱 기하 평균비의 90% CI.		

[0388] 현탁액과 유사하게, 화합물(1) 캡슐이 섭식 상태하에 투여되었을 때, 금식 상태와 비교했을 때 각각 약 1.7배 내지 1.8배 더 높은 $AUC_{0-\infty}$ 과 C_{max}로 더 높은 노출이 관찰되었다.

[0389] 중간 t_{max}는 섭식 상태에서 현탁액(4시간) 및 캡슐(3.5시간)로서 화합물(1)을 투여한 후에는 유사했지만, 금식 상태에서 캡슐(2.5 시간)로서 화합물(1)을 투여한 후에는 약간 더 낮았다.

[0390] 평균 $t_{1/2}$는 13.6 내지 14.9시간 범위의 모든 치료군에서 유사하게 유지되었다.

[0391] *1.11. 약력학적(pharmacodynamic) 측정*

[0392] 바이오마커의 평가를 위한 혈액 샘플은 파트 1 및 2에서 바람직하게는 방문 시 팔뚝에 정맥 천자(또는 유치 캐뉼라)를 통해 수집되었다. PD 샘플은 PK 샘플 후에 수집되었다.

[0393] PK/PD 평가를 가능하게 하기 위해 PK 샘플링과 일치하는 여러 시점에서 PD 샘플을 수집하였다.

[0394] 화합물(1)의 선택성 및 효능은 STAT(JAK의 직접 표적)의 인산화 수준을 측정함으로써 전혈 세포의 사이토카인 자극에 의해 생체외에서 평가되었다. 유세포분석(형광 활성화 세포 분류[FACS])을 이용하여 다음 분석을 수행하였다:

[0395] - IL-6 유도 pSTAT1(JAK1 억제 측정)

[0396] - GM-CSF 유도 pSTAT5(JAK2 억제 측정)

[0397] - IFN-α 유도 pSTAT1(JAK1/TYK2 억제 측정)

[0398] - IL-12 유발 pSTAT4(JAK2/TYK2 억제 측정)

[0399] SAD 부분 동안 수집된 데이터를 확인하기 위해, 1일차, 10일차 및 16일차에 MAD 부분 동안 동일한 분석을 실시하였다. 10일째의 분석은 항정 상태에서 IP의 효능과 선택성 수준을 제공하였다.

[0400] 개별 IC_{50} 값은, SAD(연구 기간 1에만 해당) 및 MAD 부분에서 1일차에 수행된 IL-6 유도 pSTAT1, GM-CSF 유도 pSTAT5, IFNα 유도 pSTAT1, 및 IL-12 유도 pSTAT4의 억제를 측정하여 hWBA에서 시험관 내에서 결정되었다.

[0401] 생체내 IFNα 시험감염(MAD 부분의 11일차)은 IFNα-유도 바이오마커(네오프테린, β2-마이크로글로불린, 체온 및 심박수)의 측정에 의해 평가되었다. 또한, IFN-α 유전자 시그니처에 대한 화합물(1)의 영향을 평가하기 위해 PAXgene 튜브 샘플에 대해 유전자 발현 분석을 수행하였다. 선택된 관련 유전자 패널에 대한 유전자 발현 분석 데이터가 IFNα 유전자 시그니처에 대한 화합물(1)의 관련 영향을 입증하는 경우, RNA 서열분석 연구를 통한 전체 게놈 전사체 분석을 동일한 샘플에 대해 수행하였다.

[0402] *1.12. pSTAT 분석을 위한 FACS 분석*

[0403] 혈액 수집:

[0404] - 3 mL 혈액 샘플을 리튬 헤파린 진공관에 수집하였다(BD Vacutainer Heparin 튜브 참조 번호 366667).

[0405] - 튜브를 3 내지 4회 반전시켜 시료를 잘 혼합하였다.

[0406] - 샘플을 실온에서 30분 동안 벤치 락커(rocker)에 놓아 평형을 유지하였다.

[0407] *혈액 트리거(trigger):*

[0408] - 10 μL의 IL-6를 2 mL 둥근 바닥 에펜도르프(eppendorf)형 튜브(폴리프로필렌)에 이중으로 분배하였다.

[0409] - 각 반응 튜브에 190 μL의 혈액을 추가하고 튜브를 잠갔다.

[0410] - 궤도 진탕기에서 서서히 교반하면서 +37℃에서 20분(IL-12의 경우 60분) 동안 인큐베이션하였다.

[0411] *유세포 분석을 위한 샘플 준비*

[0412] - 인큐베이션 기간 후, 샘플 마다에, P200 Gilson 피펫으로 200 μL를 피펫팅하여 인큐베이션한 200 μL를 캡이 있는 5 mL 둥근 바닥 튜브(유세포 분석에 적합, 폴리스티렌) 1개에 옮겼다.

[0413] - 튜브당 4 mL의 예열된 1X Lyse/Fix 완충액을 추가하였다.

[0414] - 튜브를 +37℃ 수조에서 10분 동안 인큐베이션하였다.

[0415] - 실온에서 500xg에서 8분간 원심분리하여 세포를 펠렛화하였다.

[0416] - 튜브를 반전시켜 상등액을 폐기하였다(100 μL 정도 남김)

[0417] - 남아있는 용량을 빠르게 휘저어 펠렛을 다시 현탁시켰다.

[0418] - 펠릿을 4 mL의 PBS에 다시 현탁시키고, A 라벨이 붙은 캡이 있는 1개의 둥근 바닥 튜브에 2 mL를 옮기고, 나머지 튜브에는 B 라벨을 붙였다(튜브 라벨 참조).

[0419] - 튜브를 실온에서 8분간 500 x g로 다시 원심분리하였다.

[0420] - 튜브를 반전시켜 상등액을 완전히 버리고 깨끗한 종이 타월로 빨아들였다.

[0421] - 각 튜브에 와류를 일으키면서 부드럽게 교반하면서 1 mL의 얼음 냉각 Perm Buffer III를 한 방울씩 추가하였다.

[0422] - 튜브를 완전히 잠그고(캡의 두 번째 위치), 배송 전까지 약 -20℃에서 즉시 냉동(5분 이내)하였다.

[0423] *유세포 분석법에 의한 분석*

[0424] 분석 당일 메탄올에 있는 세포를 실온에서 500xg로 8분간 원심분리하여 펠릿화하고, 튜브를 반전시켜 상등액을 제거하였다. 2 mL의 PBS + 3% BSA 완충액을 각 샘플 튜브에 첨가하고 가볍게 와류시켰다. 실온에서 500xg로 8분간 원심분리하여 세포를 펠렛화하고, 튜브를 반전시켜 상등액을 제거하였다(약 100 μL 남음). 세포를 96-웰 플레이트(BD Falcon, CatN° 357711)로 옮기고, 다양한 세포 유형에 대한 다양한 pSTAT 및 CD 염색에 적합한 부피를 각 웰에 추가하였다.

[0425] - 패널 1(IFNα 또는 IL-6의 트리거 그룹): CD4 APC 20 μL, pSTAT1 PE 5 μL

[0426] - 패널 2(GM-CSF의 트리거 그룹): CD33 APC 5 μL, pSTAT5 PE 20 μL

[0427] - 패널 3(IL-12의 트리거 그룹): CD335 PE 20 μL, pSTAT4 AF647 20 μL

[0428] - 패널 4(IL-2의 트리거 그룹): CD4 V450 5 μL, pSTAT5 PE 20 μL

[0429] 염색 후, 샘플을 잠깐 와동시키고, 실온의 암실에서 적어도 1시간 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션이 끝나면, 각 웰에 150 μL의 PBS를 첨가하여 샘플을 PBS로 세척하고, 실온에서 500xg에서 8분간 원심분리하여 펠렛화하고 플레이트를 가볍게 두드려 상등액을 제거하였다. 각 웰에 230 μL의 PBS를 첨가하여 세척 단계를 반복하고, 플레이트를 실온에서 500xg에서 8분 동안 원심분리하고, 플레이트를 가볍게 두드려 상등액을 제거하였다. 마지막 세척 단계 후에, PBS 240 μL를 각 웰에 첨가하고, 피펫팅으로 재현탁하였다. 각 웰의 현탁액 절반(120

μL)을 기술 복제본으로 새 플레이트로 옮겼다. 120 μL의 PBS를 각 플레이트의 각 웰에 첨가하고, 샘플을 피펫팅으로 재현탁하였다. 분석 실행이 시작되기 전에, 염색이 적절하게 수행되었는지 확인하고 필요한 경우 전압을 조정하기 위해, 다양한 환자의 트리거되지 않은 대조군과 트리거된 대조군을 사용하여 각 검출기의 PMT 전압을 확인하였다. 플레이트 중 하나는 Attune NxT 세포계측기에서 분석을 위해 즉시 사용되었다. 다른 플레이트는 분석이 끝날 때까지 4℃에서 저장되었으며, 필요한 경우 당일 분석되었다.

[0430] 모든 샘플 분석에 동일한 분석 방법이 이용되었지만, 서로 다른 세포 유형 분석에는 별도의 분석 실행이 이용되었다. 세포 유형에 관계없이 각 분석 실행에는 환자 샘플과 빈 샘플이 포함되었다.

[0431] 각 실행은 다음으로 구성되었다:

[0432] – 8명의 환자로부터 얻은 64 내지 80개의 연구 샘플(환자당 8 내지 10개의 샘플). 각 샘플은 각 코호트의 피험자 각각에 대한 더미 ID(Fidelta d.o.o.에서 제공, 문자 2개와 숫자 1개 포함) 및 분취량 이름(SGS에서 제공, 문자 5개 또는 문자 4개와 숫자 1개 포함)으로 설명되었다.

[0433] – 하나의 빈 샘플(DPBS만)은 동일한 환자의 8개 샘플 뒤에 배치되었으며, 코호트 A1, B1, A2, B2, A3 및 B3에 대한 서로 다른 환자들 간의 세척으로 사용되었다. 이 샘플은 _E로 표시되었다.

[0434] – 동일한 환자의 7번째와 9번째 샘플(1일차 샘플과 2일차 샘플 사이) 또는 7번째와 10번째 샘플(10일차 샘플과 16일차 샘플 사이) 뒤에 2 개의 빈 샘플(DPBS만)을 배치하여, 동일한 환자의 자극되지 않은 샘플과 자극된 샘플 사이 및 코호트 C1, D1 및 E1에 대한 서로 다른 환자 사이의 세척에 사용되었다. 이 샘플은 _E로 표시되었다.

[0435] 게이팅 전략

[0436] – 유세포 분석법의 데이터 분석은 기본적으로 게이팅 원리를 기반으로 하였다. 게이트와 영역은 일반적으로 전방 산란, 측면 산란 및 마커 발현과 같은 공통 특성을 가진 세포 집단 주위에 배치되어 관심 집단을 조사하고 정량화하였다.

[0437] – 분석된 세포 유형 각각에 대해, 유사한 게이팅 전략이 수행되었다. 제1 게이트는 이중선 제외(단일 셀이라고 함)를 위해 수행되었으며, 그 다음 두 개의 게이트는 P1 및 P2라는 2개의 매개변수 밀도 플롯이었다. 이들 플롯은 2 개의 측정 매개변수(하나는 x축, 하나는 y축)를 표시하고, 사례를 밀도 플롯으로 표시하였다.

[0438] – P1 게이트는 각각 세포의 크기와 세분성(granularity)을 추정하는 전방(FSC) 및 측면(SSC) 산란을 기반으로 하였다.

[0439] – P2 게이트는 관심 세포 집단을 염색하는 데 사용된 SSC와 항체를 기반으로 하였다. 각 항체는 다양한 세포 집단(CD4 T 림프구의 경우 CD4 APC, 단핵구의 경우 CD33, 자연 킬러 세포의 경우 CD335)에 특이적이었다.

[0440] – P3 게이트 설정에는 단일 매개변수 히스토그램이 사용되었다. 일반적으로 포지티브 데이터 세트와 네가티브 데이터 세트로 해석될 수 있는 2 개의 피크가 있다. 관심 있는 Stat 단백질의 높은 배경 인산화가 검출되지 않거나 트리거 대조군이 적절하게 자극되지 않는 한, 게이팅된 1% 미만의 포지티브 세포로 P3 게이트를 설정하기 위해 트리거되지 않은 대조군을 사용하였다. 이 게이트는 동일한 트리거 그룹에 있는 동일한 환자의 8개 샘플 각각에 드래그하여 놓았다.

[0441] ***트리거 제조***

[0442] – IFNα 제조

[0443] 1. IFN-α 및 PBS + 0,1% BSA 분취량을 얼음 위에서 해동하였다. 해동한 후, 얼음 위에 IFN-α 희석액(10배 희석액)을 제조하였다.

[0444] 2. 원액에 180 μL의 얼음 냉각-PBS + 0.1% BSA를 추가하여 작업 용액을 제조하였다(튜브당 IFN-α 20μL).

[0445] 3. 2 내지 3회 상하 피펫팅하여 혼합하였다.

[0446] 4. 얼음에 보관하고, 희석 후 1시간 이내에 사용하였다.

[0447] – IL-2 제조

[0448] 1. 얼음 위에서 IL-2 및 PBS + 0,1% BSA 분취량을 해동하였다.

[0449] 2. 얼음 냉각 PBS + 0.1% BSA 의 180 μL를 원액에 추가함으로써 작업 용액을 제조하였다(튜브당 20μL의 IL-

2).

[0450] 3. 2 내지 3회 상하 피펫팅하여 혼합하였다.

[0451] 4. 얼음에 보관하고, 희석 후 1시간 이내에 사용하였다.

[0452] - IL-6 제조

[0453] 1. PBS + 0.1% BSA 1개 분취량과 IL-6 1개를 얼음 위에서 해동하였다.

[0454] 2. 원액에 180 μL의 얼음 냉각-PBS + 0.1% BSA를 추가하여 작업 용액을 제조하였다(튜브당 IL-6 20 μL).

[0455] 3. 2 내지 3회 상하 피펫팅하여 혼합하였다.

[0456] 4. 얼음에 보관하고, 희석 후 1시간 이내에 사용하였다.

[0457] - IL-12 제조

[0458] 1. 얼음 위에서 IL-12 및 PBS + 0,1% BSA 분취량을 해동하였다.

[0459] 2. 180 μL의 얼음 냉각 PBS + 0.1% BSA를 원액(튜브당 20 μL의 IL-12)에 추가함으로써 작업 용액을 제조하였다.

[0460] 3. 2 내지 3회 상하 피펫팅하여 혼합하였다.

[0461] 4. 얼음에 보관하고, 희석 후 1시간 이내에 사용하였다.

[0462] - GM-CSF 제조

[0463] 1. 얼음 위에서 GM-CSF 및 PBS + 0,1% BSA 분취량을 해동하였다.

[0464] 2. 995 μL의 얼음 냉각 PBS + 0.1% BSA를 원액(튜브당 GMCSF 5 μL)에 추가함으로써 작업 용액을 제조하였다.

[0465] 3. 2 내지 3회 상하 피펫팅하여 혼합하였다.

[0466] 4. 얼음에 보관하고, 희석 후 1시간 이내에 사용하였다.

[0467] ***재료***

표 9

[0468]

명칭 및 제조업체	**Cat. No.**	**저장**
Attune™ 집중 유체, Thermo Fischer Scientific	4449791	RT
Attune™ 세척액, Thermo Fischer Scientific	A24974	RT
Attune™ 셧다운 액(1X), Thermo Fischer Scientific	A24975	RT
Attune™ 성능 추적 비드	4449754	4℃
무지개 교정 입자, 8 피크, BioLegend	422903	4℃
소 혈청 알부민, Sigma	A3059-500G	4℃
DPBS, 칼슘 불포함, 마그네슘 불포함(1X), Gibco	14190-250	RT
V450 Mouse Anti-Human CD4 (Clone RPA-T4), BD Bioscience	561838	4℃
PE Mouse Anti-STAT1 (pY701) (Clone 4a), BD Bioscience	562069	4℃
Alexa Fluor® 647 Mouse Anti-STAT3 (pY705) (Clone 4/P-STAT3), BD Bioscience	557815	4℃
PE Mouse Anti-STAT5 (pY694) (Clone 47/Stat5(pY694)), BD Bioscience	612567	4℃
Alexa Fluor® 647 Mouse anti-Total STAT1 (Clone 1/STAT1), BD Bioscience	558560	4℃
Alexa Fluor® 488 Mouse Anti-STAT5 (Clone A9), Santa Cruz Biotechnology	sc-74442	4℃
PE Mouse Anti-Human CD335 (NKp46) (Clone 9E2/NKp46), BD Bioscience	557991	
Alexa Fluor® 647 Mouse Anti-Stat4 (pY693) (Clone 38/p-Stat4), BD Bioscience	558137	
Falcon® 5 mL 폴리스티렌 둥근 바닥, BD Falcon	352054	RT
Falcon® 96-웰 폴리스티렌 둥근 바닥 플레이트, BD Falcon	351177	RT

[0469] *1.13. IFN-α 생체 내 시험감염*

[0470] ***파트 1:*** *IFN-α 유도 바이오마커(네오프테린, β-2-마이크로글로불린)는 생체 내 IFN-α-알파 시험감염 후에 측정되었다.*

[0471] ***혈액 수집***

[0472] – IFN-α 주사 및 화합물(1) 투여 후, 네오프테린 및 β2 마이크로글로불린 단백질은 IFN-α 시험감염 5일 후에 수집된 혈청에서 정량화되었다.

[0473] – 혈액 3 mL를 혈청 튜브(3 mL 혈청 튜브, 응고 활성제, 13 x 75 mm, Vacuette Ref 454474 또는 대체 Ref 454095)에 수집). 프로토콜의 사례 일정 표에 따라 PK 및 PD 샘플이 동일한 시점에 수집되는 경우, PD 샘플은 항상 PK 샘플 이후에 수집되었다.

[0474] ***혈청 준비:***

[0475] – 혈청 튜브에 수집한 후, 응고를 가능하게 하기 위해 실온에서 30 내지 45분(60분 이하) 동안 똑바로 세운 자세로 인큐베이션하였다. 혈전 활성제 튜브를 사용하는 경우, 배양 전에 혈전 활성제와 혈액을 혼합하기 위해 조심스럽게 5 내지 6회 반전시켰다.

[0476] – 냉장 원심분리기(4℃)에서 제조업체가 권장하는 속도(통상 1,000 내지 2,000 RCF)로 15분 동안 원심분리하였다. 원심분리기를 정지시키기 위해 브레이크를 사용하지 않았다.

[0477] – 혈청의 탁도를 검사하였다. 탁한 샘플은 원심분리하고, 다시 흡인하여 남은 불용성 물질을 제거하였다.

[0478] – 상등액(혈청)을 조심스럽게 흡인하고, 혈청 500 µL(튜브당 500 µL)를 2개의 깨끗한 폴리프로필렌 튜브(1.5 mL 폴리프로필렌 마이크로튜브(투명, 자연색 나사 캡 포함, 눈금, 스커트형, 멸균) Cat No:211-0099(VWR)))으로 옮기고, 나머지는 2개의 추가 튜브(백업)로 나누었다. 샘플을 취급하는 동안 2 내지 8℃ 또는 젖은 얼음 위에서 유지해야 한다. -36℃ 내지 -20℃ 사이에 저장(직사광선을 피함)하였다.

[0479] 네오프테린 측정:

[0480] IBL International에서 제공하는 네오프테린 ELISA는 체외 진단(IVD) 경쟁 ELISA로, 인간 혈청, 혈장 및 소변에서 네오프테린을 정량화할 수 있었다.

[0481] 연구 중 샘플 분석은 제조업체의 기술 매뉴얼에 따라 수행되었다.

[0482] 분석 플레이트 각각은 다음으로 구성되었다:

[0483] – 키트가 제공된 5개의 0이 아닌 교정기(CAL B-F: 즉시 사용 가능),

[0484] – 키트가 제공된 하나의 제로 교정기(CAL A: 즉시 사용 가능),

[0485] – 키트가 제공된, 2개의 품질 대조군(즉시 사용 가능)

[0486] – 키트 지침에 따라 희석되지 않은(순수) 테스트된 최대 40개의 임상 샘플.

[0487] 이러한 모든 표준, QC, 및 임상 샘플은 두 번 테스트되었다.

[0488] ***β2-마크로글로불린 측정***

[0489] Biomerieux에서 제공하는 VIDAS® β2 마이크로글로불린 분석은 체외 진단 분석으로서, 인간 혈청 또는 혈장의 β2 마이크로글로불린을 정량화할 수 있다.

[0490] 연구 중 샘플 분석은 제조업체의 기술 매뉴얼에 따라 수행되었다.

[0491] 보정은 연구가 시작될 때 두 번 수행되었으며 14일 동안 유효하였다. 마찬가지로, 2개의 대조군인, 약한 양성 대조군(C1)과 강한 양성 대조군(C2)이 교정 단계 내에서 테스트되었다.

[0492] ***재료:***

표 10

[0493]

공급업체	제조업체 참조	지정
Biomerieux	30420	VIDAS β2-마이크로글로불린

IBL international	RE59321	네오프테린 ELISA

[0494] ***파트 2**: 생체 내 IFN-α 시험감염 후 유전자 발현(mRNA 분석)*

[0495] ***혈액 수집:***

[0496] 제조업체 지침에 따라 Paxgene Blood RNA 튜브에서 직접 정맥 천자를 통해 혈액을 수집하고, RNAseq 분석을 위해 Genewiz Europe(Bahnhofstraße 86, 04158 Leipzig, Germany)로 보냈다.

[0497] ***전사체 분석/RNA 서열결정 데이터 처리 및 분석***

[0498] 표준 추출 키트를 사용하여 8명의 피험자(플라시보 2명, 활성 치료 6명)로 구성된 3개 코호트의 전혈 총 RNA를 얻었다. RNA 무결성 수(RIN) 값을 평가하고, 모든 샘플을 분석하였다. mRNA는 글로빈 고갈 후 올리고(dT) 비드를 사용하여 전체 RNA로부터 얻어졌으며, 이중 가닥 cDNA 단편을 생성하는 데 사용되었다. cDNA는 돌출부를 무딘 말단으로 변환하기 위해 페어 엔드(paired-end) 복구를 거쳤다. 3'-모노아데닐화 및 어댑터 연결 후, cDNA를 정제하였다. 그 다음, 결찰된 어댑터에 특이적인 프라이머를 사용하여 PCR에 의해 cDNA를 증폭시켰다. 생성된 라이브러리(library)는 Illumina-HiSeq에서 시퀀싱되기 전에 품질 관리를 위해 제출되었다.

[0499] 유전자 발현 수준은 기본 매개변수를 사용하여 Kallisto 버전 0.46.0의 유사 얼라인먼트(pseudoalignment) 방법을 이용하여 정량화되었다(Nicolas L Bray, Harold Pimentel, Pall Melsted 및 Lior Pachter, Near-optimal probabilistic RNA-seq 정량화. Nature Biotechnology 34, 525-527(2016), doi:10.1038/nbt.3519).

[0500] Ensembl 인간 유전자 주석 버전 100(GRCh38)은 유전자 정량화를 위한 참조 자료로 선택되었다. 차등 발현 분석은 DESeq2 버전 1.30.0을 사용하여 수행되었다(Love MI, Huber W, Anders S. DESeq2를 사용한 RNA-seq 데이터의 배수 변화 및 분산에 대한 적절한 추정. Genome Biology, 15, 550(2014), doi: 10.1186/s13059-014-0550-8).

[0501] 간단히 말하면, DESeq2 모델에 포함된 각 유전자에 대해, log2 배수 변화(FC)가 계산되었으며, Wald 테스트 통계는 P 값과 조정된 P 값으로 평가되었다. 본 발명에서는, |log2FC| > 1인 경우, 유전자를 차별적으로 발현된(DE) 유전자로 간주하고, P 값 < 0.05을 조정하였다. 그래픽 시각화를 위해, 본 발명에서는 적어도 조건에 따라 차별적으로 발현된 유전자를 선택하였다. 히트맵(heatmap)은 각 조건에 대한 스케일된 표현 값(유전자 마다의 z-점수로의 스케일된 평균 정규화된 읽기의 수)이 표시된다. R 패키지 ComplexHeatmap 버전 2.8.0(Zuguang G, Roland Eils R, Schlesner M. Affiliations 붕괴 복잡한 히트맵은 다차원 게놈 데이터의 패턴과 상관관계를 나타냄. 15;32(18):2847-9. Bioinformatics, (2016), doi: 10.1093/bioinformatics/btw313)을 사용하여 도 6에 표시된 히트맵을 생성하였다.

[0502] ***1.14. 결론***

[0503] 10 내지 200 mg의 화합물(1) 또는 플라시보의 단회 점증 경구 용량, 및 매일 30 내지 150 mg의 화합물(1) 또는 플라시보의 다중 점증 경구 용량의 투여는 건강한 남성 성인에게 안전하고 내약성이 좋은 것으로 간주되었다.

[0504] 건강한 남성 성인에게 경구 현탁액으로서 화합물(1)을 단회 투여한 후, 최대 90 mg까지 음식에 영향을 주지 않고 금식 상태에서 노출의 용량 비례 증가가 관찰되었다. 금식 상태에서는 더 높은 용량으로 흡수가 포화되는 반면, 섭식 상태에서는 최대 200 mg까지 노출이 선형적으로 증가하여 더 높은 노출이 달성되었다.

[0505] 최대 150 mg q.d까지 섭식 조건 하에서 화합물(1)을 반복 투여한 후, 용량 비례성에서 뚜렷한 편차가 없었다. 화합물(1)은 투여 전반에 걸쳐 2 내지 3.5시간 범위의 중앙값 t_{max}로 빠르게 흡수되었고, 투여 전반에 걸쳐 평균 $t_{1/2}$ 범위가 13.2 내지 14.5시간인 이상성(bi-phasic) 감소를 나타냈다.

[0506] 화합물(1)은 단회 용량의 화합물(1) 투여 후, 항정 상태에서 IFN-α 경로에 대한 강력한 억제 효과를 나타냈다. 사용된 최고 용량 수준에서, 투여 후 24시간 동안 pSTAT1의 완전한 억제를 유도하는 용량-반응이 관찰되었다.

[0507] 150 mg의 화합물(1)을 1일 1회 투여하면, IFNα-유도 STAT1 및 STAT3 인산화를 완전히 억제했지만, IL-2- 및 GM-CSF-유도 STAT5 인산화에는 영향을 미치지 않았다.

[0508] **실시예 2.약물-약물 상호작용 임상 연구**

[0509] 본 실시예의 연구는, 건강한 피험자에서, CYP3A4의 민감한 지표 기질인 미다졸람(MDZ)의 단회 용량 PK에 대한

잠재적인 시토크롬 P450(CYP) 3A4 억제제인 화합물(1) 150 mg의 1일 1회(q.d.) 경구 투여의 효과를 평가하기 위한 개방형 라벨, 고정 서열, 약물-약물 상호 작용 연구이었다.

[0510] ***2.1. 연구 엔드포인트***

[0511] 1차 결과 측정은 다음과 같다:

[0512] 혈장 내 MDZ의 PK 매개변수: 0시간부터 무한대까지 혈장 농도-시간 곡선 아래의 면적($AUC_{0-\infty}$) 및 관찰된 최대 혈장 농도(C_{max}).

[0513] 2차 결과 측정은 다음과 같다:

[0514] - 혈장 내 화합물(1)의 PK 매개변수: C_{max}, 투여 간격에 걸친 혈장 농도-시간 곡선 아래 면적(AUC_{τ}), 투여 간격 종료 시 관찰된 최저 혈장 농도(C_{τ}).

[0515] - 치료 중 발생 유해 사례(TEAE), 치료 중 발생하는 중대한 유해 사례(SAE), 치료 중단으로 이어지는 TEAE의 빈도 및 중증도.

[0516] ***2.2. 연구 개입***

[0517] 이는, 건강한 피험자에서, 시토크롬 P450 3A4의 민감한 지표 기질인 MDZ의 단회 용량의 PK에 대한 화합물(1)의 1일 1회(q.d.) 효과를 평가하기 위한 개방 표지, 고정 배열 연구이었다.

[0518] ***2.3. 포함 기준***

[0519] 자격을 갖추기 위해, 피험자는 다음 기준을 충족하였다:

[0520] - 사전 동의서에 서명한 날짜를 기준으로, 18세 내지 55세(극단적 연령 포함)의 남성 또는 여성.

[0521] - 여성 피험자는 가임 가능성이 없어야 하며, 영구적으로 외과적 불임(양측 난소 절제술, 즉 난소 외과적 제거, 양측 난관 절제술, 즉 난관 외과적 제거 또는 자궁 적출술, 즉 자궁 외과적 제거)으로 규정되거나 대체 의학적 원인 없이 12개월 이상 월경이 없고, 폐경 후 범위의 난포 자극 호르몬 수치가 있어야 한다. 이러한 여성 피험자는 임신 테스트 결과도 음성이어야 한다. 수술적 불임의 경우, 문서화된 확인이 요청된다.

[0522] - 신체 비만 지수 18.0 내지 30.0 kg/m^2.

[0523] - 병력, 신체 검사, 활력 징후, 12-리드 심전도(ECG), 및 스크리닝 시 및 등록 전 이용 가능한 금식 임상 실험실 안전성 테스트 결과를 기반으로 시험자가 건강하다고 판단. 호중구, 림프구, 혈소판 수치는 정상 범위의 하한보다 높아야 한다. 총 빌리루빈, 아스파르테이트 아미노전이효소, 및 알라닌 아미노전이효소는 정상 범위 내에 있어야 한다. 기타 임상 실험실 안전성 테스트 결과는 참고 범위 내에 있어야 하며, 참고 범위를 벗어난 테스트 결과는 조사자의 의견으로 임상적으로 중요하지 않은 것으로 간주되어야 한다.

[0524] 주요 제외 기준: 다음 기준 중 하나 이상을 충족하는 피험자는 본 연구를 위해 선택되지 않았다:

[0525] - 연구 대상 제품(IP) 및/또는 MDZ 성분에 대해 알려진 과민증 또는 조사자가 판단한 IP 및/또는 MDZ 성분에 대한 심각한 알레르기 반응의 병력.

[0526] - 제1 투여 전, 마지막 2주 또는 약물의 5번의 반감기 중 더 긴 기간동안 가끔 파라세타몰(최대 용량 2g/일, 최대 10g/2주)을 제외한 모든 약물로 치료(일반의약품 및/또는 처방약, 식이 보조제, 기능식품, 비타민 및/또는 약초 보조제, 폐경기 피험자를 위한 호르몬 대체 요법 포함).

[0527] ***2.4 연구 설계/방법론***

[0528] 이는 건강한 피험자에서 시토크롬 P450 3A4의 민감한 지표 기질인 MDZ의 단회 용량의 PK에 대한 화합물(1)의 1일 1회(q.d.) 효과를 평가하기 위한 개방 표지, 고정 배열 연구이었다.

[0529] 총 14명의 피험자가 등록되어 연구를 완료하였다.

[0530] 스크리닝 기간은 21일차부터 2일차까지이었다.

[0531] 1일차 및 7일차에, 2 mg/mL MDZ를 함유하는 시판 액체 제제로서 2 mg MDZ의 단회 용량을 섭식 상태에서 경구 투여하였다.

[0532] 3일차부터 8일차까지, 75 mg의 2 캡슐을 섭취한 상태에서, 화합물(1) 150 mg q.d. 경구 투여하였다.

[0533] 마지막 연구 약물 투여 후, 14±3일에 추적 방문을 수행하였다.

[0534] *2.5. 약동학적 평가*

[0535] MDZ의 PK에 대한 화합물(1)의 효과는 치료일을 고정 효과로 하고 피험자를 무작위 효과로 하는 혼합 효과 모델 수단에 의해 로그 변환(자연 로그) MDZ 매개변수에 대해 평가되었다. 시험 처리로서 화합물(1)과 조합된 MDZ의 로그 변환된 PK 매개변수 대 기준 치료로서 MDZ 단독의 로그 변환된 PK 매개변수의 점 추정치를 기하 평균 비(GMR)로서 계산하고, 백분율로 표시하였다. 화합물(1)과 MDZ 사이의 잠재적 상호작용을 평가하기 위해, GMR의 90% 신뢰 구간(CI)을 계산하였다.

[0536] *2.6. 약동학적 결과*

[0537] 시험관 내 연구 결과, 화합물(1)이 CYP3A4의 잠재적인 시간 의존적 억제제인 것으로 나타났다. 따라서, 생체 내에서 CYP3A4 매개 약물-약물 상호작용을 야기하는 화합물(1)의 가능성은 CYP3A4의 민감한 지표 기질인 MDZ를 사용하여 평가되었다. 화합물(1)을 150 mg(1일 1회)로 투여한 결과, C_{max}에서는 약 1.10배, $AUC_{0-\infty}$에서는 1.21배의 MDZ 노출이 약간 증가하였다. 이는, 화합물(1)이 임상적으로 관련된 CYP3A4 억제를 유발하지 않았으며, 시험관 내에서 관찰된 시간 의존적 억제가 확인되지 않았음을 나타냈다.

[0538] MDZ의 주요 PK 매개변수의 산술 평균(변동 계수[CV%]) 및 GMR(90% CI)이 아래 표에 제공된다.

표 11

[0539]

	MDZ PK 매개변수에 대한 기술적 통계		**MDZ PK 매개변수에 대한 추론 통계**
	산술 평균(CV%)		**LS 기하 평균비 (90% CI)[a]**
매개변수	**MDZ 2 mg (1일차) (N=14)**	**MDZ 2 mg + 화합물(1) 150 mg q.d. (7일차) (N=14)**	**MDZ 2 mg + 화합물(1) 150 mg q.d. (7일차) vs MDZ 2 mg (1일차) (N=14)**
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/mL)	23.5 (39.6)	27.9 (41.4)	121 (109 ; 133)
C_{max} (ng/mL)	5.95 (37.8)	6.24 (22.0)	110 (95 ; 127)

LS=최소 제곱; N=피험자 수.

[a] 치료일을 고정 효과, 피험자를 무작위 효과로 하는 ln 변환 값에 대한 혼합 효과 모델로부터의 점 추정치와 최소 제곱 GMR의 90% CI.

[0540] 전체적으로, 화합물(1)의 150 mg의 노출(1일 1회)은, 단독으로 투여한 경우, 또는 단회 용량의 MDZ 2 mg과 동시 투여한 경우와 동일하였다. 약물-약물 상호작용 평가 시점, 즉 7일차에 항정 상태에 도달한 것으로 보인다.

[0541] *2.7. 약력학적 결과*

[0542] *2.7.1. IFN-α, IL6 및 IL2 pSTAT 경로에 대한 화합물(1)의 효과*

[0543] 화합물(1) 150 mg q.d.의 다중 투여 후, IFN-α, IL6 또는 IL2, pSTAT 단백질을 사용한 전혈 세포의 생체 외 자극을 $CD4^+$ T 세포에서 측정하였다. 시간 경과에 따른 IFN-α, IL6 및 IL2, pSTAT 경로에 대한 실제 값(평균 양성 세포 비율)의 동역학을 6일차에 육안으로 검사하였다. 잠재적으로 잘못 자극된 1일차 투여 전 값을 제외할 때, 화합물(1)에 의한 IFN-α/pSTAT1, IFNα/pSTAT3, 및 IL6/pSTAT1 경로의 억제가 6일차 투여 전에서 관찰된 반면, IL6/pSTAT3 및 IL2/pSTAT5의 경우 경로 1일차와 6일차 값은 유사하였다.

[0544] PD 데이터 및 PK/PD 상관관계 플롯의 시각적 검사 결과, 6일차에 화합물(1)에 의한 IFN-α/pSTAT1, IFNα/pSTAT3, 및 IL6/pSTAT1 경로의 농도 의존적 억제를 보여주었다. IL6/pSTAT3 및 IL2/pSTAT5 JAK1 의존 경로의 경우, 억제 및 농도 의존 효과가 뚜렷하지 않았는데, 이는 화합물(1)에 대한 이들 경로의 민감도가 낮음을 나타낸다.

[0545] *2.7.2. 비자극 조건에서의 STAT1/5 발현*

[0546] 자극되지 않은 조건에서 STAT1 및 STAT5에 대한 실제 값(양성 세포 백분율)을 시간 경과에 따른 변화에 대해 육안으로 검사하였다. 화합물(1)로 처리한 지 4일 후, 6일째에는 STAT1 또는 STAT5를 발현하는 $CD4^+$ T 세포의 백분율에 뚜렷한 차이가 관찰되지 않았다.

[0547] *2.8. 결론*

[0548] 150 mg q.d.의 화합물(1)을 투여한 결과, C_{max}에서 약 1.10 배, $AUC_{0-\infty}$에서 1.21배의 MDZ 노출의 한계가 증가하였으며, 이는 화합물(1)이 CYP3A4의 임상적으로 관련된 억제를 유발하지 않았음을 나타냈다.

[0549] 150 mg q.d.의 화합물(1)은 단독으로 투여되거나 단회 용량의 MDZ 2 mg과 함께 투여되는 경우와 유사하였다.

[0550] 2 mg의 MDZ과 함께 또는 MDZ 없이 투여된 150 mg q.d.의 화합물(1)의 다중 경구 용량은 양호한 내약성을 나타냈다.

[0551] **실시예 3. 약물-약물 상호작용 임상 연구**

[0552] *3.1. 연구 제목*

[0553] 본 실시예의 연구는 건강한 성인 피험자에서 화합물(1)의 단회 용량 약동학에 대한 이트라코나졸의 다중 용량의 효과를 평가하기 위한 비무작위화, 고정 배열, 개방 표지, 약물-약물 상호작용 연구이었다.

[0554] *3.2. 연구 목적*

[0555] 본 연구의 1차 목적은 화합물(1)의 PK에 대한 이트라코나졸의 효과를 평가하는 데 있다.

[0556] 본 연구의 2차 목적은, 단독으로 또는 이트라코나졸과 조합하여 투여되는 경우, 화합물(1)의 안전성 및 내약성을 평가하고, 이트라코나졸의 PK를 평가하고, CYP3A4 및 P-gp 억제에 대한 관련 노출을 확인하는 데 있다.

[0557] *3.3. 연구 엔드포인트*

[0558] 1차 결과 측정은 화합물(1)의 C_{max} 및 $AUC_{0-\infty}$이다.

[0559] 2차 결과 측정은 다음과 같다:

[0560] – 단독으로 또는 이트라코나졸과 조합하여 투여되는 경우, 화합물(1)의 안전성 및 내약성: TEAE, 치료 중 발생 SAE 및 치료 중단을 초래하는 TEAE의 발생률 및 중증도에 의해 평가되는 안전성 및 내약성;

[0561] – CYP3A4 및 P-gp에 대한 관련 노출을 확인하기 위한 이트라코나졸의 PK 매개변수의 효과: 이트라코나졸의 $C_{max,ss}$, AUC_{τ} 및 C_{τ}.

[0562] *3.4. 연구 설계*

[0563] 이는, 강력한 CYP3A4 억제제이자 강력한 P-gp 억제제인 이트라코나졸이 화합물(1)의 PK에 미치는 영향을 평가하기 위해, 14명의 건강한 남성 및 여성 성인 피험자로 구성된 한 코호트를 포함하는 개방 표지, 단일 고정 배열 연구이었다.

[0564] 연구는 3개의 상이한 기간으로 나누어졌다:

[0565] – 스크리닝 기간 : 21일차 내지 1일차

[0566] – 개방 표지 연구 기간: 1일차 내지 11일차, 기간은 다음과 같다:

[0567] i. 개방 표지 연구 기간 1: 1일차 내지 4일차

[0568] ii. 개방 표지 연구 기간 2: 5일차 내지 11일차

[0569] – 추적 기간: 화합물(1) 또는 이트라코나졸을 마지막으로 투여한 후 14(± 3)일

[0570] *3.4.1. 연구 설계 - 개방 표지 연구 기간 1: 1일차 내지 4일차*

[0571] 1일차에, 피험자에게 25 mg의 화합물(1)을 단회 경구 용량을 투여한 후, 72시간의 PK 혈액 샘플링 기간을 실시하였다.

[0572] *3.4.2. 연구 설계 - 개방 표지 연구 기간 2: 5일차 내지 11일차*

[0573] 피험자에게 용액(10 mg/mL)으로서 이트라코나졸 200 mg을 1일 1회 경구 투여하였다.

[0574] 8일차에, 피험자에게 이트라코나졸과 공동 투여된 화합물(1) 25 mg의 단회 경구 용량을 투여한 후 96시간의 PK 혈액 샘플링 기간을 지속하였다.

[0575] 연구 약물은 1일차(화합물(1) 단독) 및 8일차(화합물(1) + 이트라코나졸)에 금식 조건 하에 투여되었다.

[0576] 피험자는 모든 필수 평가가 수행된다는 조건으로 11일차에 임상 센터에서 퇴원하였다. 피험자 각각은 대략 7주 동안 연구에 참여하였다(스크리닝부터 추적 방문까지). 추적 방문은 마지막 연구 약물 투여 후 14 ± 3일에 수행되었다.

[0577] ***3.4.3. 제제 화합물(1)***

[0578] 화합물(1)은 경구 투여용 25 mg의 캡슐로 제공되었다.

[0579] ***3.4.4. 이트라코나졸 제제***

[0580] 이트라코나졸은 10 mg/mL 경구 용액(Sponarox로 시중에서 구입 가능)으로 투여되었다. 용액 조성: Sponarox 경구 용액 1밀리리터에는 이트라코나졸 10 mg과 하이드록시프로필-β-시클로덱스트린, 소르비톨, 프로필렌 글리콜, 염산, 향료, 사카린나트륨, 수산화나트륨 및 정제수가 포함되어 있다.

[0581] ***3.4.5. 투용량 투여 - 개방 표지 연구 기간 1: 1일차 내지 4일차***

[0582] 피험자에게 화합물(1)을 삼키기 전에 씹지 말고, 연구 약물 전체를 삼키도록 지시하였다.

[0583] 1일차에, 피험자는, 적어도 10시간 동안 밤새 금식한 후, 아침에 240 mL의 물과 함께 25 mg의 화합물(1)을 단회 경구 투여받았고, 투여 후 최대 4시간까지 금식을 유지하였다.

[0584] 1일차 내지 4일차에, 투여 시 물 섭취를 제외하고, 용량 투여 1시간 전부터 수액(물 포함) 섭취를 금지하였다. 수액 섭취는 투여 후 1시간부터 자유롭게 허용되었다. 그 이외의 모든 날에는 음료수 제한이 적용되지 않았다. 피험자는 연구 기간 동안 하루에 적어도 1 리터의 수액을 섭취하도록 권장되었다.

[0585] ***3.4.6. 투여량 투여 - 개방 표지 연구 기간 2: 5일차 내지 11일차***

[0586] 피험자에게 삼키기 전에 화합물(1)을 씹지 말고, 연구 약물 전체를 삼키도록 지시하였다.

[0587] 5일차부터 11일차까지, 피험자에게 경구 용액(10 mg/mL)으로서 200 mg 용량의 이트라코나졸을 1일 1회 투여하였다.

[0588] 8일차에는, 용량 투여 1시간 전부터 수액(물 포함) 섭취를 금지하였다. 그 다음, 25 mg의 화합물(1)의 단회 경구 용량을 아침에 이트라코나졸과 공동 투여하고, 적어도 10시간 동안 밤새 금식한 후 피험자는 투여 후 최대 4시간까지 금식을 유지하였다.

[0589] 5일차 내지 7일차 및 9일차 내지 10일차에는, 이트라코나졸 투여 30분 전에 간식이 제공되고, 이트라코나졸 섭취 1시간 후에 아침 식사가 제공되었다.

[0590] 모든 용량 투여는 조사자 또는 조사자가 지정한 임상 센터의 구성원에 의해 수행되었다.

[0591] 화합물(1)을 투여하는 날(1일차 및 8일차)에는, 용량 투여와 함께 240 mL 물을 섭취하는 것을 제외하고는, 용량 투여 전 1시간부터 용량 투여 후 1시간까지 수액 섭취가 금지되었다. 수액 섭취는 투여 후 1시간부터 자유롭게 허용되었다. 피험자는 24 시간당 적어도 1리터의 수액 섭취를 유지하도록 권고되었다. 다른 날에는 수액 섭취가 제한되었다.

[0592] ***3.5. 포함 기준***

[0593] 자격을 갖추기 위해, 피험자는 다음 포함 기준을 모두 충족해야 하였다.

[0594] – ICF 서명일 기준으로, 18 내지 55세(극단 연령 포함) 사이의 남성 또는 여성 피험자.

[0595] – BMI 18 내지 30 kg/m^2 (극단 포함).

[0596] – 병력, 신체 검사, 활력 징후, 12-리드 심전도(ECG) 및 금식 임상 실험실 안전성 테스트 결과를 기반으로 조사자가 건강하다고 판단. 호중구, 림프구, 혈소판 수치는 정상 범위의 하한보다 높아야 한다. 총 빌리루빈, 아스파르테이트 아미노전이효소(AST), 및 알라닌 아미노전이효소(ALT)가 정상 범위 내에 있어야 한다. 기타 임상

실험실 안전성 테스트 결과는 정상 범위 내에 있어야 하며, 정상 범위를 벗어난 테스트 결과는 조사자의 견해로 임상적으로 유의하지 않은 것으로 간주되어야 한다.

[0597] – 피험자는 이전 약물에 대한 제한 사항을 준수할 수 있고 기꺼이 준수해야 한다: 가끔 파라세타몰(최대 용량 2 g/일, 최대 10 g/2주)을 제외한 모든 약제(OTC 및/또는 처방약제, 식이 보조제, 기능성 식품, 비타민 및/또는 허브 보충제[예를 들어, St John's wort]포함, WOCBP용 경구 호르몬 피임약, 및 폐경기 피험자를 위한 호르몬 대체 요법)는 화합물(1)의 첫 번째 투여 전 및 연구 기간 동안 적어도 2주 또는 약물의 5회 반감기 중 더 긴 기간 동안 중단해야 한다.

[0598] – 약물(암페타민, 바르비투르산염, 벤조디아제핀, 대마초, 코카인, 아편류, 메타돈, 트리시클릭 항우울제) 및 알코올에 대한 음성 스크린.

[0599] – 스크리닝 평가 전에 CSP 요건을 준수하고, IEC/IRB가 승인한 대로 ICF에 서명할 수 있고 기꺼이 서명할 수 있다.

[0600] – 여성 피험자는 임신 가능성이 없어야 하며, 영구적으로 외과적 불임(양측 난소절제술, 즉 난소를 외과적으로 제거하는 수술, 양측 난관 절제술 또는 자궁절제술, 즉 자궁을 외과적으로 제거하는 수술)으로 규정되거나 대체 의학적 원인 없이 12개월 이상 월경이 없고 폐경 후 범위의 난포 자극 호르몬(FSH) 수치가 있어야 한다. 수술적 불임의 경우 문서화된 확인이 요청된다.

[0601] *여성 피험자*

[0602] o HMA의 임상시험 촉진 그룹 권장 사항에 따라, 여성 피험자는 다음 기준 중 하나를 충족하는 경우, 임신 가능성이 없는 것으로 간주한다.

[0603] o 대체 의학적 원인 없이 12 개월 이상 월경이 없다. 폐경 후 범위의 높은 FSH 수치는 호르몬 피임법이나 호르몬 대체 요법을 이용하지 않는 여성의 폐경 후 상태를 확인하는 데 사용될 수 있다. 그러나 12개월 동안 무월경이 없는 경우, 단일 FSH 측정으로는 충분하지 않다.

[0604] o 외과적으로 영구 불임 상태(양측 난소 적출술, 즉 난소의 외과적 제거, 양측 난관 절제술 또는 자궁 적출술, 즉 자궁의 외과적 제거).

[0605] o 다른 모든 여성 피험자는 WOCBP로 간주되며, 화합물(1)의 첫 번째 투여 전, 임상 연구 동안 및 화합물(1)의 마지막 투여 후 적어도 35일 동안 다음과 같은 매우 효과적인 피임 방법 중 하나를 사용해야 한다:

[0606] – 자궁내 장치(비 호르몬).

[0607] – 양측 난관 폐쇄.

[0608] – 성적 금욕은 연구 치료와 관련된 전체 위험 기간 동안 이성애 성교를 자제하는 것으로 정의된다. 성적 금욕의 신뢰성은 임상 연구 기간 및 피험자의 선호하고 일반적인 생활 방식과 관련하여 평가될 필요가 있다.

[0609] o 여성 피험자는 본 연구에서 다음 피임 방법을 사용하는 것이 허용되지 않는다:

[0610] – 배란 억제와 연관된 복합(에스트로겐 및 프로게스테론 함유)(경구, 질내, 경피) 호르몬 피임법.

[0611] – 배란 억제와 연관된 프로게스테론만의 호르몬(경구, 주사제, 이식형) 피임법.

[0612] – 자궁 내 호르몬 방출 시스템.

[0613] – 주기적 금욕(예를 들어, 달력, 증상 체온법, 배란 후 방법), 임상 연구 기간 동안 금욕 선언, 중단, 살정제만 사용, 수유기 무월경법.

[0614] o 호르몬 피임약은 약물-약물 상호작용 평가에 방해가 될 수 있으므로 허용되지 않는다.

[0615] o WOCBP에 정관 수술을 받은 파트너가 있는 경우, 파트너가 WOCBP 임상 연구 참가자의 유일한 성적 파트너이고 정관 수술 받은 파트너가 수술 성공에 대한 의학적 평가를 받았다면, 여성은 추가 피임법을 사용할 필요가 없다.

[0616] o 이러한 한도 내에서, 이용되는 특정 피임법은 피험자, 조사자 및/또는 피험자의 의사의 재량에 달려 있다.

[0617] o 모유 수유 중 화합물(1)의 안전성은 알려져 있지 않다. 수유 중인 여성은 본 임상 연구에 참여할 수 없다.

[0618] *남성 피험자*

[0619] o 가임기 여성 파트너가 있고 정관수술을 하지 않은 남성 피험자는 IP의 첫 번째 투여 시점부터 임상 연구 기간 동안 및 FU까지 콘돔을 기꺼이 사용해야 하며, 여성 파트너가 다음 피임법 중 하나를 사용하도록 해야 한다:

[0620] – 자궁 내 장치.

[0621] – 자궁 내 호르몬 방출 시스템.

[0622] – 배란 억제(경구, 질내, 경피)와 관련된 복합(에스트로겐 및 프로게스테론 함유) 호르몬 피임법.

[0623] – 배란 억제와 연관된 프로게스테론 단독 호르몬 피임법(경구, 주사제, 이식형).

[0624] o 이성애 성관계를 자제하는 것으로 정의되는 성적 금욕은 피험자가 선호하고 일반적인 생활 방식인 경우에만 매우 효과적인 피임 방법으로 간주된다. 성적 금욕의 신뢰성은 임상 연구 기간과 관련하여 평가될 필요가 있다.

[0625] o 주기적인 금욕(예를 들어, 달력, 증상체온법, 배란 후 방법), 임상 연구 기간 동안의 금욕 선언, 중단, 살정제만 사용, 수유기 무월경 방법은 허용 가능한 피임 방법이 아니다.

[0626] o 남성 피험자의 여성 파트너가 스크리닝 전 1년 이상 동안 불임수술을 받았다는 기록이 있는 경우, 피험자는 추가적인 피임법을 사용할 필요가 없다.

[0627] o 가임기 여성 파트너가 있는 정관수술을 받은 남성 피험자는, 외과적 불임이 성공적이었다면(정액 분석을 통해 무정자증으로 입증된 경우), 추가적인 피임 형태를 사용할 필요가 없다.

[0628] o 임상 연구 동안 화합물(1)의 첫 번째 투여부터 FU까지 정자 기증은 허용되지 않는다.

[0629] ***3.6. 배제 기준***

[0630] 주요 배제 기준: 다음 기준 중 하나 이상을 충족하는 피험자는 본 연구에 등록할 수 없다:

[0631] – 조사자가 판단한 대로 모든 약물에 대한 심각한 알레르기 반응의 병력(예를 들어, 입원이 필요한 아나필락시스) 및/또는 조사자가 판단한 대로 화합물(1) 및/또는 이트라코나졸 또는 기타 항진균제 또는 그 부형제에 대한 알려진 민감성.

[0632] – B형 간염 바이러스 표면 항원(HBsAg) 또는 C형 간염 바이러스(HCV)에 대한 혈청 검사 양성, 또는 첫 번째 투여 전 적어도 3개월 전에 해결된 A형 간염을 제외한 모든 원인으로 인한 간염 병력.

[0633] – 실시간 중합효소 연쇄반응(RT-PCR)에 의해 검출된 SARS-CoV-2 감염 양성 반응을 보인 피험자 또는 첫 투여 전 2주 동안 SARS CoV 2 감염자와 접촉한 피험자. 스크리닝 또는 기준선에서 검출된 SARS-CoV-2 감염 징후 또는 증상(예를 들어, 기침, 발열, 두통, 피로, 호흡곤란, 근육통, 후각 상실증, 미각이상, 거식증, 인후통 등)(BMJ, 2020a; BMJ, 2020b)을 나타내는 피험자는 신속 항원 검사(항원 검사가 음성인 경우 확증적인 RT-PCR 검사)를 받아야 하며 양성인 경우 제외되어야 한다. 국소적으로 적용 가능한 다른 표준 진단 기준도 SARS-CoV-2 감염 진단에 적용될 수 있다.

[0634] – 면역억제 상태(예를 들어, HIV 감염)의 병력 또는 현재 병력.

[0635] – 투여 전 3개월 이내에, 연구 참여에 대해 임상적으로 중요하다고 연구자가 판단한 질병.

[0636] – 위장관, 간, 신장(추정 사구체 여과율[eGFR] <90 mL/min/1.73 m^2, CKD-EPI 식을 사용) 또는 약물의 흡수, 분포, 대사 또는 배설을 방해하는 것으로 알려진 기타 질병의 존재 또는 후유증.

[0637] – 절제 및 근치 치료된 비 전이성 기저 세포 암종 또는 피부의 편평 세포 암종 또는 재발 위험이 최소화되어 완치된 것으로 간주되는 자궁경부 상피내 암종을 제외하고, 스크리닝 전 지난 5년 이내에 악성 종양의 병력.

[0638] – 리듬이나 전도의 12-리드 ECG로 검출된 임상적으로 중요한 이상 징후, 예를 들어 공지의 긴 QT 증후군 또는 QTcF >450 ms의 병력 또는 존재. 1도 방실(atrioventricular) 차단은 심각한 이상으로 간주되지 않는다.

[0639] – 포함 기준, 섹션 1.5에 설명된 피임 방법을 기꺼이 따르지 않는 남성 피험자.

[0640] – 임신 중이거나 모유 수유 중이거나 연구 기간 동안 임신 또는 모유 수유를 하려고 하는 여성 피험자.

[0641] – 상당한 혈액 손실(헌혈 [>450 mL] 포함) 또는 스크리닝 전 12주 이내에 혈액 제제 수혈.

[0642] – 투여 전 지난 3개월 동안 주요 장기 독성의 가능성이 있는 것으로 알려진 약물로 치료한 경우.

[0643] – 첫 번째 투여 전, 마지막 2주 또는 약물의 5번의 반감기 중 더 긴 기간 동안 가끔 파라세타몰(최대 용량 2g/일, 최대 10 g/2주)을 제외한, 모든 약제(일반 의약품[OTC] 및/또는 처방 약제, 식이 보조제, 기능성 식품, 비타민 및/또는 허브 보조제, 호르몬 대체 요법 포함)로 치료하는 경우.

[0644] – 투여 전 2년 이내에 활성 약물 남용 또는 알코올 남용(알코올 남용은 주당 14단위 이상을 정기적으로 섭취하는 것으로 정의되며, 1 단위 = 증류주 25 mL, 와인 125 mL, 맥주 또는 라거 250 mL).

[0645] – 활동적인 흡연자 및/또는 투여 전 지난 6개월 이내에 니코틴 또는 니코틴 함유 제품을 사용한 적이 있는 흡연자.

[0646] – 카페인 함유 커피, 차(하루 6잔 이상) 또는 이와 동등한 양의 정기적인 섭취.

[0647] – 최초 투여 전 12주 또는 연구 대상 제품의 5회 반감기 중 더 긴 기간 이내에 약물, 약물/장치 또는 생물학적 조사 연구에 동시 참여 또는 참여.

[0648] – 조사자의 의견으로는 피험자가 연구를 완료할 가능성이 없거나 불가능하거나 연구 절차 및 요건을 준수할 수 없게 만들 수 있는 모든 조건 또는 상황.

[0649] ***3.7. 약동학적 평가***

[0650] ***3.7.1. 혈장 내 화합물(1) 측정을 위한 혈액 샘플***

[0651] 샘플은 바람직하게는 팔뚝에 정맥 천자(또는 유치 캐뉼라)를 통해 K2EDTA가 포함된 튜브로 수집되고 즉시 냉각되었다(얼음 욕). 혈액 수집 후 30분 이내에, 혈장을 냉장 원심분리기에서 4℃, 약 1500g'에서 10분간 분리하고, 실험실 설명서에 설명된 대로 튜브로 옮겼다. 혈장 샘플은 생체분석 실험실로 배송될 때까지 임상 센터에서 <=-65℃에 저장되었다.

[0652] ***3.7.2. 혈장 내 이트라코나졸 측정을 위한 혈액 샘플***

[0653] 혈액 샘플은 바람직하게는 팔뚝에 정맥 천자(또는 유치 캐뉼라)를 통해 K2EDTA가 함유된 튜브로 수집된 후, 즉시 냉각되었다(얼음 욕). 혈액 수집 후 30분 이내에, 혈장을 냉장 원심분리기에서 4℃, 10분 동안 약 1,500g'으로 분리하고, 실험실 매뉴얼에 설명된 대로 튜브로 옮겼다. 혈장 샘플은 생체분석 실험실로 배송될 때까지 <=-20℃의 임상 센터에서 저장되었다.

[0654] 적절한 경우, 혈장 내 개별 농도-시간 프로파일을 사용하는 비 구획 분석에 의해 화합물(1) 및 이트라코나졸에 대해 다음 매개변수를 결정하였다:

[0655] 화합물(1)의 경우(1일차 및 8일차):

[0656] – C_{max}

[0657] – t_{max}

[0658] – $AUCO_{0-4}$

[0659] – $AUC_{0-\infty}$

[0660] – $t_{1/2,\lambda,z}$

[0661] – λz

[0662] – CL/F

[0663] – Vd/F

[0664] 이트라코나졸의 경우(8일차):

[0665] – C_{τ}

[0666] – C_{max}

[0667] — t_{max}

[0668] — AUC_{τ}

[0669] *3.8. 약동학적 분석 및 약물 상호작용 평가*

[0670] 모든 약동학적 분석은 이용 가능하고 평가 가능한 데이터(예를 들어, PK 분석에 영향을 미칠 수 있는 모든 프로토콜 편차 또는 AE 제외)가 있는 피험자에 대해 수행되었다.

[0671] 기술적 통계는 혈장 농도 및 나열된 PK 매개변수에 대한 처리를 통해 계산되었다. 화합물(1) 및 이트라코나졸 대 시간의 평균 ± SD 혈장 농도를 치료별로 플롯팅하였다.

[0672] 기준선은 화합물(1)을 처음 섭취하기 전 마지막으로 이용 가능한 평가로 규정되었다.

[0673] 화합물(1)의 PK에 대한 이트라코나졸의 효과는 로그 변환된 화합물(1)의 PK 매개변수 C_{max} 및 $AUC_{0-\infty}$에 관하여, 치료 일수를 고정 효과로 하고, 피험자를 무작위 효과로 하는 혼합 효과 모델 수단에 의해 평가하였다. 점 추정치는 테스트/기준 처리에 대한 각 매개변수의 개별 비율의 기하 평균으로 계산되며 백분율로 표시되었다. 점 추정치의 90% CI는 분산 분석의 평균 제곱 오차를 이용하여 계산되었다. 점 추정치 및 90% CI는 8일차(화합물(1) + 이트라코나졸)를 기준 치료로 하고, 1일차(화합물(1) 단독)를 참조 치료로서 사용하여 계산되었다.

[0674] *3.9. 연구 결과*

[0675] 본 임상 연구의 결과는 표 12의 임상 결과에서 확인할 수 있었다: 화합물(1)은 3120의 AUC_{0-t}를 가져오고, 화합물(1)과 이트라코나졸의 병용은 5750의 AUC_{0-4}을 가져오며, 이는 AUC_{0-t}에서 1.8배 증가에 해당하였다.

표 12

[0676]

약동학적 매개변수 화합물(1)		
	1일차 - 화합물(1) 단독 (n=14)	8 일차 - 화합물(1) + 이트라코나졸 (n=14)
C_{max} (ng/mL)	236 (21.7)*	267 (38.6)*
t_{max} (h)	2 (1 - 4)**	3 (1.5 - 5)**
AUC_{0-t} (ng.h/mL)	3120 (36.1)*	5750 (34.7)*
$t_{1/2}$(h)	15.1 (27.6)*	23.4 (20.3)*
8일차 대 1일차의 비교: GMR의 PE (90% CI), %		
C_{max}	112 (96 ; 131)***	
AUC_{0-t}	188 (165 ; 214)***	
$AUC_{0-\infty}$	196 (173 ; 222)***	
*대괄호 사이의 수에 대한 *, *, *** → *= 평균 (CV%); ** = 중간 (범위); *** = 상한과 하한 간격*		

[0677] **실시예 4. 상 1b 임상 연구**

[0678] 본 실시예의 연구는 중등도 내지 중증 판상 건선이 있는 피험자에서 화합물(1)의 안전성, 내약성 및 효능을 평가하기 위한 무작위, 이중 맹검, 플라시보-대조 연구이었다.

[0679] 본 연구의 주요 목적은 중등도 내지 중증 판상 건선이 있는 피험자에서, 플라시보와 비교하여 화합물(1)의 안전성 및 내약성을 평가하고, 중등도 내지 중증 판상 건선이 있는 피험자에서 플라시보와 비교하여 화합물(1)의 임상 효능 징후를 평가하는 데 있다.

[0680] *4.1. 연구 엔드포인트*

[0681] 1차 결과 측정은 다음과 같다:

[0682] — 중등도 내지 중증 판상 건선이 있는 피험자에서, 치료 중 발생 유해 사례(TEAE), 치료 중 발생하는 심각한

유해 사례(SAE) 및 치료 중단으로 이어지는 TEAE의 빈도 및 중증도.

[0683] – 건선 부위 및 중증도 지수(PASI)는 4주차에 기준선 대비 변화율(%)이다.

[0684] 2차 결과 측정은 다음과 같다:

[0685] – 관찰된 화합물(1) 혈장 최저 농도(C_{trough}).

[0686] – 치료군 및 시점 간 선택된 혈청/혈장 단백질(예를 들어, 인터루킨 17[IL-17]) 수준의 기준선 대비 변화.

[0687] 기타 결과 측정은 다음과 같다:

[0688] ◎ 탐색적 효능

[0689] – 1주차, 2주차, 6주차, 8주차에 기준선 대비 PASI % 변화.

[0690] – 1주차, 2주차, 4주차, 6주차, 8주차에 기준선 대비 PASI 점수가 적어도 50%/75%/90%/100% 감소.

[0691] – 1주차, 2주차, 4주차, 6주차, 8주차에 영향을 받은 신체 표면적(BSA)의 기준선 대비 변화.

[0692] – 4주차 및 8주차에 정적 의사의 건선 종합 평가(sPGA)(3개 구성요소 + 전체)의 기준선 대비 변화.

[0693] – 4주차와 8주차의 기준선으로부터의 피부과의 생활 질 지수(DLQI)의 변화(PRO 설문지, 10개 질문).

[0694] ◎ 탐색적 약력학

[0695] – 치료군과 시점 간 RNA 발현 수준의 기준선 대비 변화.

[0696] – 생체 외 시험감염 후 혈액 내 RNA 발현 및/또는 단백질 수준의 기준선 대비 변화.

[0697] ***4.2. 연구 개입***

[0698] 이는 중등도 내지 중증 판상 건선이 있는 피험자에서 화합물(1)의 안전성, 내약성 및 효능을 평가하기 위한 무작위, 이중 맹검, 플라시보 대조 연구이었다.

[0699] ***4.3. 포함 기준***

[0700] 자격을 갖추기 위해, 피험자는 다음 기준을 충족하였다.

[0701] – 피험자는 사전 동의서(ICF)에 서명하는 날짜를 기준으로, 18 내지 64세(극단적 연령 포함) 사이의 남성 또는 여성이어야 한다.

[0702] – 피험자는 중등도 내지 중증 강도의 판상 건선 진단을 받아야 한다(스크리닝 전 적어도 6개월 동안). 피험자의 판상 건선은 안정적이어야 하며, 스크리닝 방문 전 한 달 동안 발적(flare)이 없고, 스크리닝 방문과 기준선 방문 사이에 중증도의 변화가 없는 것으로 규정되어야 한다.

[0703] – 스크리닝과 기준선(1일차, 투여 전)에서, PASI >=12(중등도 ~ 중증) 및 전체 신체 표면적(BSA)의 적어도 10%를 차지하는 판형 건선.

[0704] – 스크리닝에서, 의사의 종합 평가(PGA) 점수가 3("중등") 또는 4("중증")이다.

[0705] – 피험자는 피부과 전문의 조사관에 의해 판상 건선의 전신 치료 후보로 간주되어야 한다(경험이 없거나 이전 전신 치료 병력).

[0706] 주요 제외 기준: 다음 기준 중 하나 이상을 충족하는 피험자는 본 연구를 위해 선택되지 않았다:

[0707] – IP 성분에 대해 알려진 과민증을 가지고 있거나, 조사자가 판단한 바에 따라 IP 성분에 대한 심각한 알레르기 반응의 병력이 있는 피험자.

[0708] – 플라크 유형 이외의 건선 또는 창상 건선, 홍피성 건선, 박탈성 건선, 역상 건선, 농포성 건선, 손바닥 발바닥 건선, 감염 또는 궤양성 건선과 같은 복잡한 건선을 앓고 있는 피험자.

[0709] – 스크리닝시 또는 기준선 방문 시에 건선 평가를 방해할 수 있는 건선 이외의 피부 상태(예를 들어, 습진)의 증거가 있는 피험자.

[0710] – 판상 건선 치료를 위해 금지된 치료법을 중단할 수 없고 및/또는 연구 개시 전부터 연구 종료까지 광선요법

(자외선 B[UVB] 또는 솔라렌 및 자외선 A[PUVA])을 중단할 수 없는 피험자.

[0711] – 면역억제 상태, 침습적 기회 감염(예를 들어, 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 감염, 히스토플라스마증, 리스테리아증, 콕시디오이데스진균증, 폐포증, 아스페르길루스증, 장기 또는 골수 이식)의 병력이 현재 있거나 알려져 있거나 의심되는 피험자.

[0712] – 임상적으로 심각한 활성 감염이 있거나 스크리닝 전 2주 이내에 경구 또는 전신 치료가 필요한 감염이 있거나, 현재 만성 감염에 대해 만성 경구 또는 전신 항감염 치료를 받고 있는 피험자.

[0713] – 실시간 중합효소 연쇄반응(RT-PCR)을 기반으로 한 스크리닝 또는 IgM 면역분석을 기반으로 한 기준선에서 검출된 SARS-CoV-2 감염 양성 반응을 보인 피험자, 또는 IP를 처음 투여하기 전 2주 내에 SARS-CoV-2 감염자와 접촉한 피험자. 신중한 신체 검사 후 스크리닝 또는 기준선에서 검출된 SARS-Cov-2 감염 징후 또는 증상(예를 들어, 기침, 발열, 두통, 피로, 호흡곤란, 근육통, 후각상실, 미각이상, 식욕부진, 인후염 등)을 나타내는 피험자.

[0714] – 다음에 정의된 결핵균(TB)에 의한 활성 또는 잠복 감염의 증거가 있는 피험자:

[0715] * 양성 QuantiFERON-TB Gold 테스트 결과, 및/또는

[0716] * 스크리닝 전 12주 이내에 촬영되고, 자격을 갖춘 방사선 전문의 또는 폐질병 전문의가 판독하고, 현재 활동성 결핵 또는 기존 비활동성 결핵의 증거가 기재된 흉부 방사선 사진(후방 전방 사진).

[0717] 성공적인 치료 문서를 보유한 TB 병력이 있는 피험자는 연구에 참여할 자격이 있었다.

[0718] ***4.4. 연구 설계/방법론***

[0719] 이는, 중등도 내지 중증 판상 건선 환자에서 50 mg 또는 150 mg의 화합물(1) 또는 플라시보를 28일 동안 경구 투여한 다회(1일 1회) 용량의 안전성, 내약성, 효능, PK 및 PD를 평가하기 위해 상 1b 무작위 배정, 이중 맹검, 플라시보 대조 다기관 연구이었다.

[0720] 31명의 피험자를 11:10:10으로 세 가지 치료군으로 무작위 배정하였다: 화합물(1) 50 mg q.d,, 화합물(1) 150 mg q.d., 및 플라시보 q.d..

[0721] 화합물(1) 및 플라시보는 섭식 상태에서 캡슐로 투여되었다.

[0722] 피험자는 치료 기간 시작 전 최대 28일 이내에 스크린되었다. 피험자는 1일차(치료 시작), 8±1일차, 15±2일차 및 28±2일차에 임상 현장을 방문하였다. 추적 방문은 마지막 연구 대상 제품(IP) 섭취 후 14±2일 및 28±2일이었다.

[0723] ***안전성 평가***

[0724] 연구 전반에 걸쳐 안전성 평가가 수행되었으며, 유해 사례(AE), 임상 실험실 안전성 매개변수, 활력 징후, 신체 검사 및 12 리드 심전도(ECG) 평가가 포함되었다.

[0725] ***효능 평가***

[0726] 연구자는 PASI, 영향을 받은 BSA의 정도 및 sPGA를 사용하여 효능을 평가하였다.

[0727] ***건선 부위 및 중증도 지수(PASI)***

[0728] PASI는 4 가지 해부학적 부위(머리, 몸통, 팔, 다리)의 신체 표면(body-surface) 침범 정도와 각 부위의 표피박리, 홍반, 플라크 경화/침윤(두께)의 중증도에 대한 평가를 조합하여, 건선이 없는 경우 0점, 심각한 질병인 경우 최대 72점까지 전체 점수를 산출한다. PASI는 임상 시험에서 가장 일반적으로 사용되고, 일반적으로 허용 가능한 1차 엔드포인트이자 건선 중증도의 척도이다(EMEA, 2004).

[0729] ***영향을 받은 신체 표면적(BSA)***

[0730] 영향을 받은 BSA의 비율(%)은 방문 시 평가되었다. 영향을 받은 BSA 비율(%)은 BSA 관련 비율로 정의되며, 여기서 1%는 대략 환자의 손자국 면적이다.

[0731] ***정적 의사의 종합 평가(sPGA) 점수***

[0732] 방문 시 sPGA 점수가 평가되었다. 건선의 sPGA는 주어진 시점에서 피험자 건선 병변을 전반적으로 결정하는 데 사용된다. 이 척도에는 리콜(recall) 기간이 없다. 피험자의 건선 질병 활성도는 0(완전함)부터 5(심각함)까지

의 6점 스케일을 사용하여 의사에 의해 평가되었다.

[0733] ***피부과 생활의 질 지수(DLQI)***

[0734] 방문 시 DLQI가 평가되었다. DLQI는 증상 및 감정, 일상 활동, 여가, 직장 및 학교, 개인 관계 및 치료를 포함한 6개 영역을 다루는 간단한 환자 관리형 10개 질문으로 구성된 검증된 삶의 질 설문지이었다. 응답 범주에는 “전혀 없음”, “약간”, “많음”, “매우 많음”이 포함되며, 해당 점수는 각각 0, 1, 2, 3점이며, 답변하지 않은(“관련 없음”) 응답도 "0”으로 점수를 매겼다. 리콜 기간은 1주일이었다.

[0735] ***4.5. 약동학적 평가***

[0736] 화합물(1)의 PK 평가를 위한 혈액 샘플을 방문 시 수집하였다. K2EDTA를 함유한 튜브 내부로의 정맥 천자(또는 내재 캐뉼라)에 의해 샘플을 얻었고 즉시 냉각하였다(얼음 욕). 채혈 후 30분 이내에 혈장을 냉장 원심분리기에서 4℃, 10분간 약 1,500 g으로 분리한 후 튜브에 옮겼다. 혈장 샘플은 중앙 실험실로 배송될 때까지 현장에서 약 -20℃에 저장되었다.

[0737] ***4.6. 약력학적 평가***

[0738] ***혈액 사이토카인 PD 마커***

[0739] 단백질 분석을 위한 혈액 샘플은 정맥 천자(또는 내재 캐뉼러)를 통해 혈청 분리 튜브(혈청) 및/또는 K2EDTA(혈장)가 포함된 튜브에 수집되고, 처리되고, 실험실 매뉴얼에 명시된 대로 저장되었다. 또한, 생체외 시험감염 실험(이하, '생체외 시험감염 실험' 섹션 참조)을 위한 샘플을 K2EDTA 및/또는 TruCulture 튜브가 포함된 튜브에 수집하여 처리하고 저장해야 한다. 1일차 투여 전 혈액 샘플을 수집한 후, 혈청 및/또는 혈장용으로 처리한다. 처리된 샘플은 중앙 실험실로 배송된 후, 혈청 및/또는 혈장을 사용하여 단백질 수준(예를 들어, IL-17), 및 매일 IP 투여에 대한 반응으로 기타 잠재적인 지표를 결정할 수 있는 생체분석 실험실로 배송되었다.

[0740] ***생체외 시험감염 실험***

[0741] 사이토카인(예를 들어, IFNα)을 사용한 생체외 시험감염을 위한 혈액 샘플을 투여 전 및 투여 후 1일차 및 15일차에 수집하고, 실험실 매뉴얼에 명시된 대로 배송을 위해 처리하고 저장하였다. 처리된 샘플은 중앙 실험실로 배송된 후, 단백질(예를 들어, IL-17) 및/또는 기타 잠재적 마커를 결정하는 데 샘플이 사용되는 생체분석 실험실로 전달되었다.

[0742] ***혈액 RNA PD 마커***

[0743] RNA 분석을 위한 혈액 샘플을 정맥 천자(또는 내지 캐뉼라)를 통해 PAXgene Blood RNA Tubes에 수집하고, 처리한 후, 저장하였다. 또한, 생체외 시험감염 실험을 위한 샘플을 K2EDTA 및/또는 TruCulture 튜브가 포함된 튜브에 수집하여 처리한 후, 저장하였다. 1일차 투여 전 혈액 샘플을 수집한 후, 처리한 다음, 배송을 위해 저장하였다. 처리된 샘플은 중앙 실험실로 배송된 후, 매일 IP 투여에 대한 반응으로, RNA 발현을 결정하는 데 샘플이 사용될 수 있는 생체분석 실험실로 전달되었다.

[0744] ***생체외 시험감염 실험***

[0745] 사이토카인(예를 들어, IFNα)을 사용한 생체외 시험감염을 위한 혈액 샘플을 투여 전 및 투여 후, 1일차 및 15일차에 수집하고, 처리하고 운송을 위해 저장하였다. 처리된 샘플은 중앙 실험실로 배송된 후, RNA 발현을 결정하기 위해 샘플이 사용되는 생물분석 실험실로 전달되었다.

[0746] 각각의 층에서의 분포를 포함하는, 환자 집단의 기준선 질병 특성을 이하의 표 13에 나타냈다.

표 13

[0747]

	화합물(1) 50 mg (N=11)	**화합물(1) 150 mg (N=10)**	**플라시보 (N=10)**	**모든 피험자 (N=31)**
건선 기간(년)				
평균 (SD) 최소-최대	16.3 (7.3) 6.1 - 26.0	14.0 (7.3) 1.8 - 31.1	11.7 (8.9) 0.9 - 24.9	14.1 (7.8) 0.9 - 31.1
PASI 스코어				
평균 (SD) 최소-최대	24.2 (11.7) 12.6 - 43.7	19.1 (5.9) 13.0 - 33.6	20.4 (9.3) 13.3 - 37.0	21.3 (9.3) 12.6 - 43.7
BSA (%)				

평균 (SD) 최소-최대	38.5 (25.8) 11.0 - 80.0	25.6 (10.8) 11.0 - 52.0	28.7 (20.5) 12.0 - 70.0	31.2 (20.4) 11.0 - 80.0
sPGA 스코어				
평균 (SD) 최소-최대	3.2 (0.4) 3.0 - 4.0	3.2 (0.4) 3.0 - 4.0	3.2 (0.4) 3.0 - 4.0	3.2 (0.4) 3.0 - 4.0
DLQI 스코어				
평균 (SD) 최소-최대	10.0 (3.4) 4.0 - 15.0	10.1 (3.5) 5.0 - 17.0	8.1 (4.0) 2.0 - 16.0	9.4 (3.6) 2.0 - 17.0

[0748] 기준선으로부터의 PASI 백분율 변화(% CfB - MMRM으로부터의 LS 평균)는 아래 표 14에 보고되어 있다.

표 14

[0749]

방문, 통계	**화합물(1) 50 mg**	**화합물(1) 150 mg**	**플라시보**	**화합물(1) 50 mg-플라시보**	**화합물(1) 150 mg-플라시보**
1주차					
LS 평균 (SE)	-3.6 (3.72)	-23.6 (3.87)	-13.7 (3.84)	10.1 (5.37)	-9.9 (5.43)
90% CI	(-9.9 ; 2.7)	(-30.2 ; -17.0)	(-20.2 ; -7.2)	(0.9 ; 19.2)	(-19.2 ; -0.7)
p-값				0.071	0.079
2주차					
LS 평균 (SE)	-10.8 (5.50)	-34.3 (5.73)	-20.0 (5.68)	9.3 (7.95)	-14.3 (8.03)
90% CI	(-20.1 ; -1.4)	(-44.1 ; -24.6)	(-29.7 ; -10.3)	(-4.3 ; 22.8)	(-28.0 ; -0.6)
p-값				0.254	0.086
4주차					
LS 평균 (SE)	-21.1 (6.66)	-40.8 (6.93)	-25.8 (6.87)	4.7 (9.62)	-15.0 (9.72)
90% CI	(-32.5 ; -9.8)	(-52.6 ; -29.0)	(-37.5 ; -14.1)	(-11.7 ; 21.1)	(-31.5 ; 1.6)
p-값				0.630	0.135
추적 1					
LS 평균 (SE)	-22.6 (9.01)	-30.1 (9.35)	-30.2 (9.28)	7.6 (13.00)	0.1 (13.12)
90% CI	(-38.0 ; -7.3)	(-46.1 ; -14.2)	(-46.0 ; -14.4)	(-14.6 ; 29.7)	(-22.3 ; 22.4)
p-값				0.564	0.996
추적 2					
LS 평균 (SE)	-27.9 (9.44)	-29.8 (9.83)	-30.2 (9.75)	2.3 (13.65)	0.4 (13.79)
90% CI	(-44.0 ; -11.8)	(-46.6 ; -13.1)	(-46.8 ; -13.6)	(-21.0 ; 25.5)	(-23.1 ; 23.9)
p-값				0.868	0.978

[0750] PASI 50 응답률(90% CI)은 아래 표 15에 보고되어 있다.

표 15

[0751]

방문, 응답율 (90% CI)	**화합물(1) 50 mg**	**화합물(1) 150 mg**	**플라시보**	**화합물(1) 50 mg-플라시보**	**화합물(1) 150 mg - 플라시보**
1주차	0.0% (0.0%;23.8%)	10.0% (0.5%;39.4%)	0.0% (0.0%;25.9%)	0.0% (-21.3%;19.7%)	10.0% (-12.7%;34.8%)
2주차	0.0% (0.0%;23.8%)	20.0% (3.7%;50.7%)	0.0% (0.0%;25.9%)	0.0% (-21.3%;19.7%)	20.0% (-5.0%;45.9%)

4주차	0.0% (0.0%;23.8%)	40.0% (15.0%;69.6%)	10.0% (0.5%;39.4%)	-10.0% (-34.8%;11.2%)	30.0% (-2.2%;56.0%)
추적 1	0.0% (0.0%;23.8%)	30.0% (8.7%;60.7%)	0.0% (0.0%;25.9%)	0.0% (-21.3%;19.7%)	30.0% (2.6%;55.8%)
추적 2	18.2% (3.3%;47.0%)	30.0% (8.7%;60.7%)	20.0% (3.7%;50.7%)	-1.8% (-30.4%;26.0%)	10.0% (-21.2%;39.0%)

[0752] PASI 75 응답률(90% CI)은 아래 표 16에 보고되어 있다.

표 16

[0753]

방문, 응답율 (90% CI)	**화합물(1) 50 mg**	**화합물(1) 150 mg**	**플라시보**	**화합물(1) 50 mg - 플라시보**	**화합물(1) 150 mg - 플라시보**
1주차	0.0% (0.0%;23.8%)	0.0% (0.0%;25.9%)	0.0% (0.0%;25.9%)	0.0% (-21.3%;19.7%)	0.0% (-21.3%;21.3%)
2주차	0.0% (0.0%;23.8%)	0.0% (0.0%;25.9%)	0.0% (0.0%;25.9%)	0.0% (-21.3%;19.7%)	0.0% (-21.3%;21.3%)
4주차	0.0% (0.0%;23.8%)	10.0% (0.5%;39.4%)	0.0% (0.0%;25.9%)	0.0% (-21.3%;19.7%)	10.0% (-12.7%;34.8%)
추적 1	0.0% (0.0%;23.8%)	10.0% (0.5%;39.4%)	0.0% (0.0%;25.9%)	0.0% (-21.3%;19.7%)	10.0% (-12.7%;34.8%)
추적 2	0.0% (0.0%;23.8%)	20.0% (3.7%;50.7%)	0.0% (0.0%;25.9%)	0.0% (-21.3%;19.7%)	20.0% (-5.0%;45.9%)

[0754] 기준선으로부터의 BSA 백분율 변화(% CfB - MMRM으로부터의 LS 평균)는 아래 표 17에 보고되어 있다.

표 17

[0755]

방문, 통계	**화합물(1) 50 mg**	**화합물(1) 150 mg**	**플라시보**	**화합물(1) 50 mg - 플라시보**	**화합물(1) 150 mg - 플라시보**
1주차					
LS 평균(SE)	0.3 (2.56)	-3.6 (2.66)	-0.7 (2.63)	1.0 (3.70)	-2.9(3.72)
90% CI	(-4.1;4.7)	(-8.1;0.9)	(-5.2;3.8)	(-5.3;7.3)	(-9.2;3.4)
p-값				0.791	0.441
2주차					
LS 평균(SE)	-6.8 (5.78)	-10.8 (5.99)	-4.6 (5.93)	-2.1(8.35)	-6.2(8.38)
90% CI	(-16.6;3.1)	(-21.0;-0.6)	(-14.7;5.5)	(-16.3;12.1)	(-20.4;8.1)
p-값				0.801	0.468
4주차					
LS 평균(SE)	-10.3 (8.24)	-14.5 (8.54)	-8.4 (8.45)	-1.9 (11.90)	-6.1(11.94)
90% CI	(-24.3;3.8)	(-29.0;0.1)	(-22.8;6.0)	(-22.2;18.4)	(-26.4;14.2)
p-값				0.875	0.614
추적 1					
LS 평균(SE)	-6.7 (14.89)	-1.3 (15.43)	-9.5 (15.26)	2.8(21.50)	8.2(21.57)
90% CI	(-32.1;18.6)	(-27.6;24.9)	(-35.5;16.5)	(-33.8;39.4)	(-28.6;44.9)
p-값				0.898	0.708
추적 2					
LS 평균(SE)	-8.2 (15.27)	-4.3 (15.83)	-9.3 (15.66)	1.1(22.05)	5.0(22.13)
90% CI	(-34.2;17.8)	(-31.3;22.7)	(-36.0;17.4)	(-36.4;38.7)	(-32.7;42.7)
p-값				0.960	0.823

[0756] 기준선으로부터의 sPGA 백분율 변화(% CfB - MMRM으로부터의 LS 평균)는 아래 표 18에 보고되어 있다.

표 18

[0757]

방문, 통계	화합물(1) 50 mg	화합물(1) 150 mg	플라시보	화합물(1) 50 mg - 플라시보	화합물(1) 150 mg - 플라시보
4주차					
LS 평균(SE)	-0.3(0.18)	-0.7(0.19)	-0.5(0.19)	0.2(0.26)	-0.2(0.27)
90% CI	(-0.6;0.0)	(-1.0;-0.4)	(-0.8;-0.2)	(-0.2;0.7)	(-0.7 ; 0.3)
p-값				0.414	0.467
추적 2					
LS 평균(SE)	-0.5(0.19)	-0.9(0.20)	-0.4(0.20)	-0.1(0.28)	-0.5(0.28)
90% CI	(-0.8;-0.1)	(-1.2;-0.6)	(-0.7;-0.1)	(-0.5;0.4)	(-1.0;-0.0)
p-값				0.818	0.088

[0758] 기준선으로부터의 DLQI 백분율 변화(% CfB - MMRM으로부터의 LS 평균)는 아래 표 19에 보고되어 있다.

표 19

[0759]

방문, 통계	화합물(1) 50 mg	화합물(1) 150 mg	플라시보	화합물(1) 50 mg - 플라시보	화합물(1) 150 mg - 플라시보
4주차					
LS 평균 (SE)	-2.7(1.29)	-3.4(1.35)	-3.8(1.37)	1.1(1.90)	0.4(1.95)
90% CI	(-4.9;-0.5)	(-5.7;-1.1)	(-6.2;-1.5)	(-2.1;4.4)	(-2.9;3.7)
p-값				0.560	0.848
추적 2					
LS 평균 (SE)	-2.7(1.56)	-2.5(1.64)	-2.9(1.66)	0.2(2.30)	0.4(2.36)
90% CI	(-5.4;-0.1)	(-5.3;0.3)	(-5.8;-0.1)	(-3.7;4.1)	(-3.6;4.5)
p-값				0.938	0.852

[0760] 화합물(1)은 치료 4주 후에 중등도 내지 중증 건선을 앓는 피험자에서 양호한 내약성을 나타냈다. 4주차의 효능 요약은 이하와 같다:

[0761] - PASI 50 반응률: 150 mg에서는 40%, 플라시보에서는 10%.

[0762] - PASI 75 반응률: 150 mg에서는 10%, 플라시보에서는 0%.

[0763] - PASI 평균 % CfB: 150 mg에서는 -42%, 플라시보에서는 -26%.

[0764] **<u>최종 요약</u>**

[0765] 본 기술분야의 숙련자는 전술한 설명이 본질적으로 예시적이고 설명적이며, 본 발명 및 그 바람직한 구현예를 예시하기 위한 것임을 이해할 것이다. 일상적인 실험을 통해, 본 기술분야의 숙련자는 본 발명의 정신을 벗어나지 않고 이루어질 수 있는 명백한 수정 및 변형을 인식할 것이다. 첨부된 청구항의 범위 내에 있는 이러한 모든 수정은 첨부된 청구항에 포함되도록 의도되었다. 따라서, 본 발명은 상기 설명에 의해서가 아니라 다음의 청구범위 및 그 등가물에 의해서 정의되도록 의도된다.

[0766] 본 명세서에 인용된 특허 및 특허 출원을 포함하되 이에 국한되지 않는 모든 문헌은, 각각의 개별 문헌이 마치 완전히 설명된 것처럼 본 명세서에 참조로 포함되도록 구체적이고 개별적으로 표시된 것처럼 참조로 본 명세서에 포함된다.

[0767] 화합물의 차등적인 세포 침투 능력과 같은 요인이 시험관 내 생화학적 분석과 세포 분석에서 화합물의 활성 사

이의 불일치에 기여할 수 있음을 이해해야 한다.

[0768] 본 명세서에 기재되고 설명된 본 발명의 화합물의 화학명 중 적어도 일부는 상업적으로 이용 가능한 화학 명명 소프트웨어 프로그램을 사용하여 자동화된 기반으로 생성되었을 수 있으며, 독립적으로 검증되지 않았다. 이 기능을 수행하는 대표적인 프로그램으로는 Open Eye Software, Inc.에서 판매하는 Lexichem 명명 툴과 MDL, Inc.에서 판매하는 Autonom Software 툴이 있다. 표시된 화학명과 표시된 구조가 다른 경우 표시된 구조가 우선한다.

[0769] **참고 문헌**

[0770] Babon, J.J., Lucet, I.S., Murphy, J.M., Nicola, N.A., Varghese, L.N., 2014. The molecular regulation of Janus kinase (JAK) activation. Biochem. J. 462, 1-13. https://doi.org/10.1042/BJ20140712

[0771] Broekman, F., Giovannetti, E., Peters, G.J., 2011. Tyrosine kinase inhibitors: Multi-targeted or single-targeted? World J. Clin. Oncol. 2, 80-93. https://doi.org/10.5306/wjco.v2.i2.80

[0772] Danielson, P. B. 2002. "The Cytochrome P450 Superfamily: Biochemistry, Evolution and Drug Metabolism in Humans." *Current Drug Metabolism* 3 (6): 561-97. https://doi.org/10.2174/1389200023337054.

[0773] Dendrou, C.A., Cortes, A., Shipman, L., Evans, H.G., Attfield, K.E., Jostins, L., Barber, T., Kaur, G., Kuttikkatte, S.B., Leach, O.A., Desel, C., Faergeman, S.L., Cheeseman, J., Neville, M.J., Sawcer, S., Compston, A., Johnson, A.R., Everett, C., Bell, J.I., Karpe, F., Ultsch, M., Eigenbrot, C., McVean, G., Fugger, L., 2016. Resolving TYK2 locus genotype-to-phenotype differences in autoimmunity. Sci. Transl. Med. 8, 363ra149. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aag1974

[0774] "Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers." 2021. FDA. FDA. January 21, 2021. https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers.

[0775] Fabian, M.A., Biggs, W.H., Treiber, D.K., Atteridge, C.E., Azimioara, M.D., Benedetti, M.G., Carter, T.A., Ciceri, P., Edeen, P.T., Floyd, M., Ford, J.M., Galvin, M., Gerlach, J.L., Grotzfeld, R.M., Herrgard, S., Insko, D.E., Insko, M.A., Lai, A.G., Lélias, J.-M., Mehta, S.A., Milanov, Z.V., Velasco, A.M., Wodicka, L.M., Patel, H.K., Zarrinkar, P.P., Lockhart, D.J., 2005. A small molecule-kinase interaction map for clinical kinase inhibitors. Nat. Biotechnol. 23, 329-336. https://doi.org/10.1038/nbt1068

[0776] Gillooly, K., Zhang, Y., Yang, X., Zupa-Fernandez, A., Cheng, L., Strnad, J., Cunningham, M., Heimrich, E., Zhou, X., Chen, J., Chaudhry, C., Li, S., McIntyre, K., Carman, J., Moslin, R., Wrobleski, S., Weinstein, D., Burke, J., 2016. BMS-986165 Is a Highly Potent and Selective Allosteric Inhibitor of Tyk2, Blocks IL-12, IL-23 and Type I Interferon Signaling and Provides for Robust Efficacy in Preclinical Models of Systemic Lupus Erythematosus and Inflammatory Bowel Disease. ACR Meet. Abstr.

[0777] "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Edition | Wiley." 2006. Wiley.Com. 2006. https://www.wiley.com/en-gb/Greene%27s+Protective+Groups+in+Organic+Synthesis%2C+4th+Edition-p-9780470053485.

[0778] Hu, Bingjie, Xin Zhou, Michael A. Mohutsky, and Prashant V. Desai. 2020. "Structure-Property Relationships and Machine Learning Mo." *Molecular Pharmaceutics* 17 (9): 3600-3608. https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.0c00637.

[0779] Ince, Ibrahim, Catherijne A. J. Knibbe, Meindert Danhof, and Saskia N. de Wildt. 2013. "Developmental Changes in the Expression and Function of Cytoc." *Clinical Pharmacokinetics* 52 (5): 333-45. https://doi.org/10.1007/s40262-013-0041-1.

[0780] König, Jörg, Fabian Müller, and Martin F. Fromm. 2013. "Transporters and Drug-Drug Interactions: Important Determinants." *Pharmacological Reviews* 65 (3): 944-66.

https://doi.org/10.1124/pr.113.007518.

[0781] Liu, Lichuan, Akintunde Bello, Mark J. Dresser, Donald Heald, Steven Ferenc Komjathy, Edward O'Mara, Mark Rogge, S. Aubrey Stoch, and Sarah M. Robertson. 2016. "Best Practices for the Use of Itraconazole as a Repla." *Journal of Clinical Pharmacology* 56 (2): 143-51. https://doi.org/10.1002/jcph.562.

[0782] Lynch, Tom, and Amy Price. 2007. "The Effect of Cytochrome P450 Metabolism on Drug Resp." *American Family Physician* 76 (3): 391-96.

[0783] Neubauer, H., Cumano, A., Müller, M., Wu, H., Huffstadt, U., Pfeffer, K., 1998. Jak2 Deficiency Defines an EssentialDevelopmental Checkpoint in DefinitiveHematopoiesis. Cell 93, 397-409. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81168-X

[0784] O'Shea, J.J., Plenge, R., 2012. JAKs and STATs in Immunoregulation and Immune-Mediated Disease. Immunity 36, 542-550. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2012.03.014

[0785] Parganas, E., Wang, D., Stravopodis, D., Topham, D.J., Marine, J.-C., Teglund, S., Vanin, E.F., Bodner, S., Colamonici, O.R., van Deursen, J.M., Grosveld, G., Ihle, J.N., 1998. Jak2 Is Essential for Signaling through a Variety of Cytokine Receptors. Cell 93, 385-395. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81167-8

[0786] Schwartz, D.M., Bonelli, M., Gadina, M., O'Shea, J.J., 2016. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. Nat. Rev. Rheumatol. 12, 25-36. https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.167

[0787] Sohn, S.J., Barrett, K., Abbema, A.V., Chang, C., Kohli, P.B., Kanda, H., Smith, J., Lai, Y., Zhou, A., Zhang, B., Yang, W., Williams, K., Macleod, C., Hurley, C.A., Kulagowski, J.J., Lewin-Koh, N., Dengler, H.S., Johnson, A.R., Ghilardi, N., Zak, M., Liang, J., Blair, W.S., Magnuson, S., Wu, L.C., 2013. A Restricted Role for TYK2 Catalytic Activity in Human Cytokine Responses Revealed by Novel TYK2-Selective Inhibitors. J. Immunol. 191, 2205-2216. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1202859

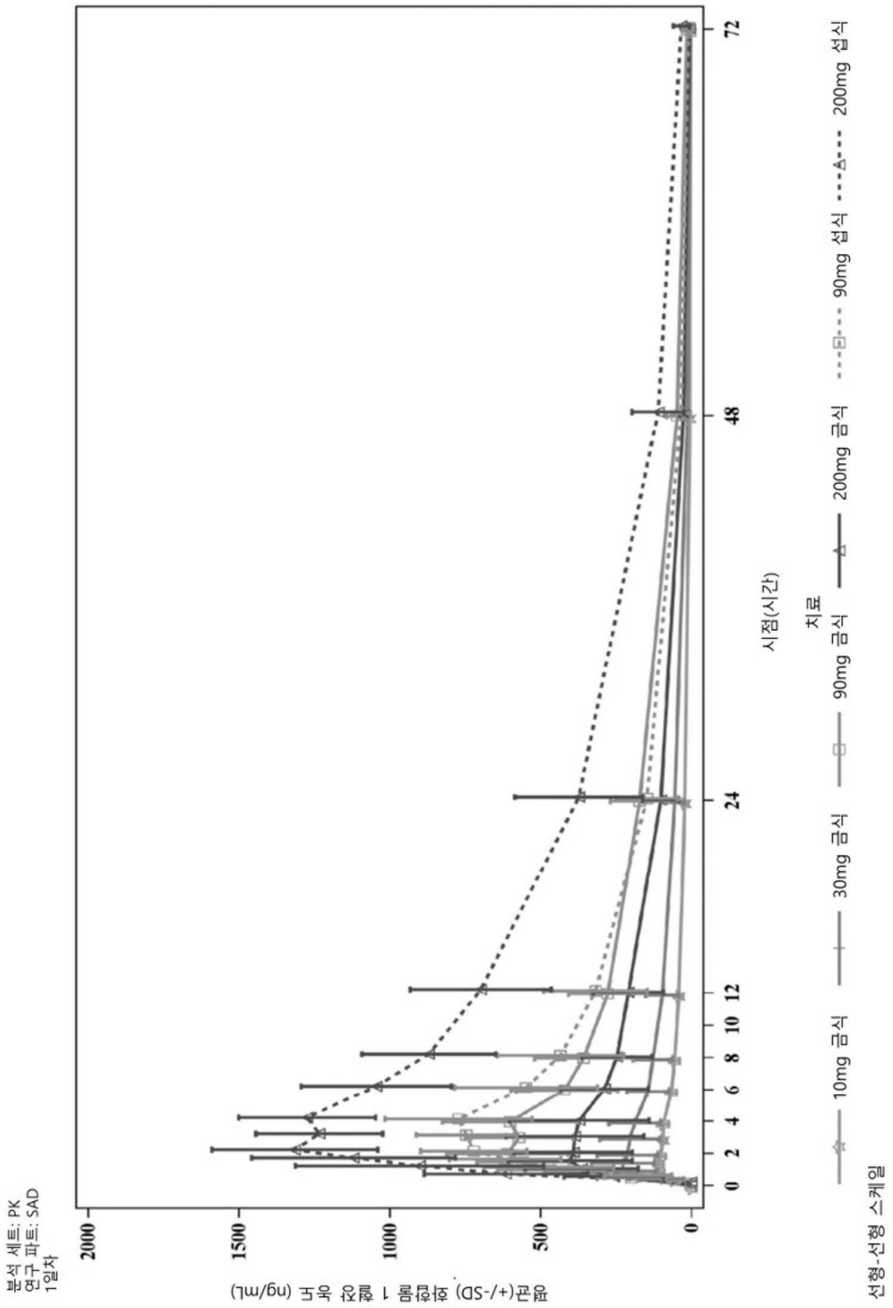
[0788] Teo, Yi Ling, Han Kiat Ho, and Alexandre Chan. 2015. "Metabolism-Related Pharmacokinetic Drug-drug Inter." *British Journal of Clinical Pharmacology* 79 (2): 241-53. https://doi.org/10.1111/bcp.12496.

[0789] Vainchenker, W., Dusa, A., Constantinescu, S.N., 2008. JAKs in pathology: Role of Janus kinases in hematopoietic malignancies and immunodeficiencies. Semin. Cell Dev. Biol. 19, 385-393. https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2008.07.002

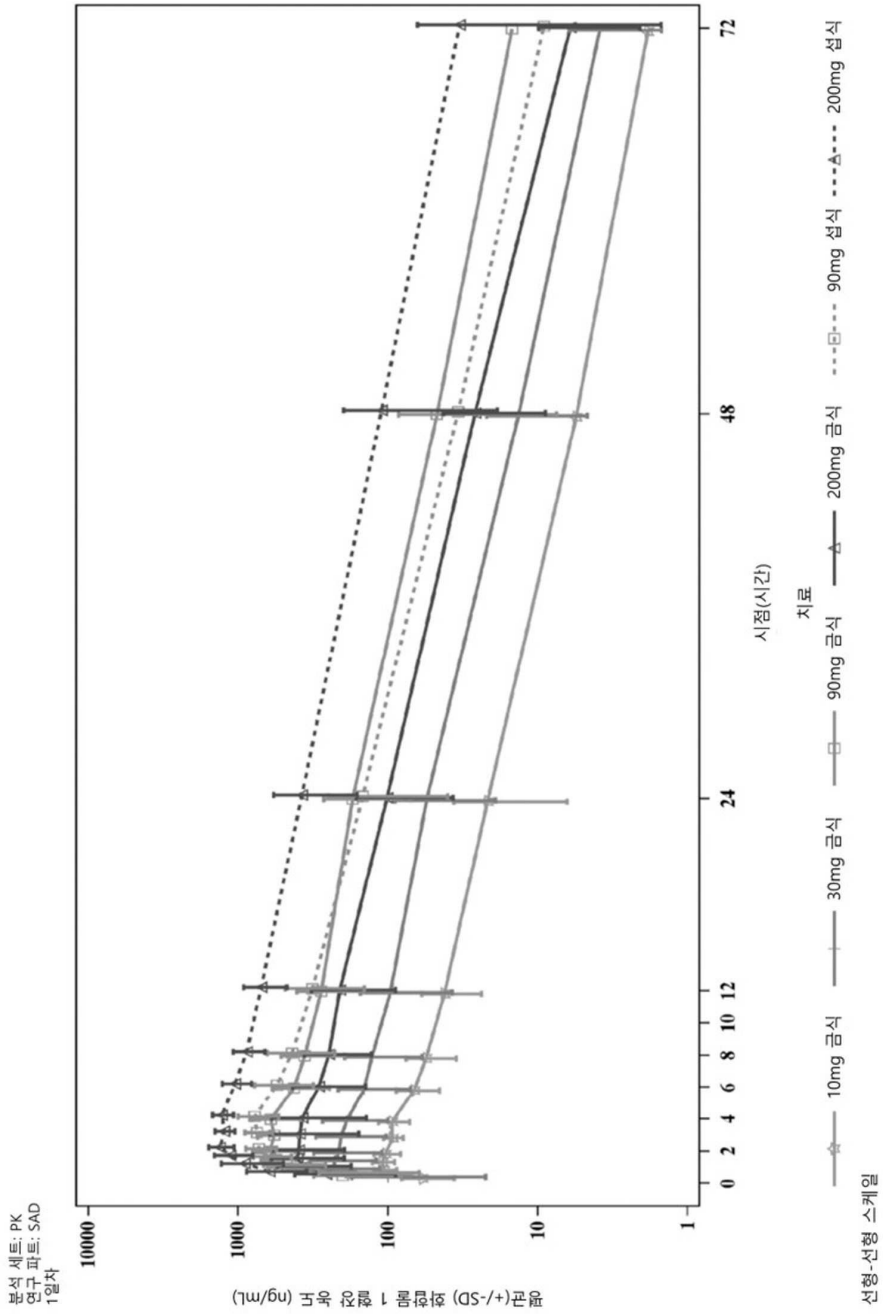
[0790] Wandel, C., R. B. Kim, S. Kajiji, P. Guengerich, G. R. Wilkinson, and A. J. Wood. 1999. "P-Glycoprotein and Cytochrome P-450 3A Inhibition: Dissociation Of." *Cancer Research* 59 (16): 3944-48.

도면

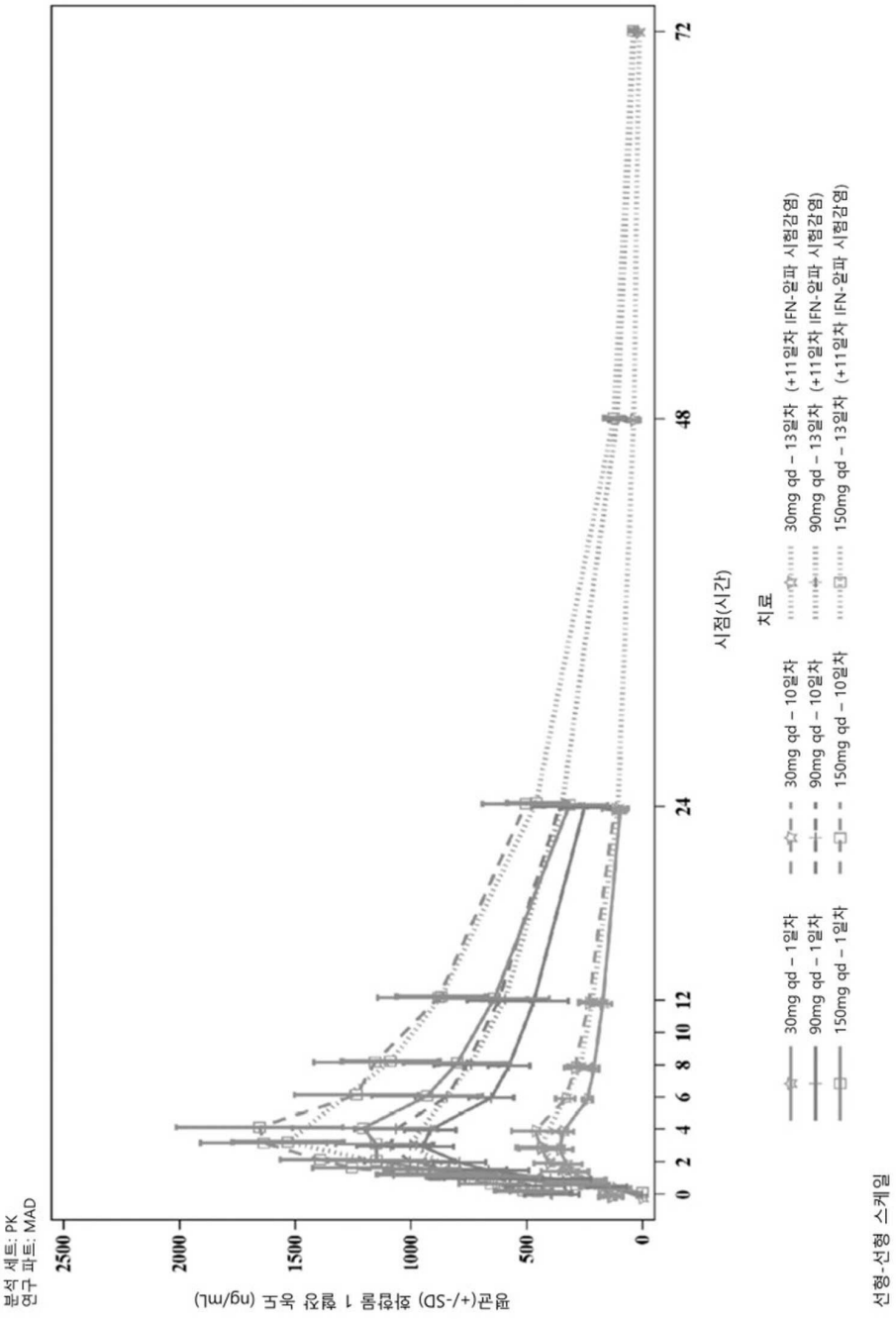
도면1


분석 세트: PK
연구 파트: SAD
1일차
평균(+/-SD) 화합물 1 혈장 농도 (ng/mL)
2000
1500
1000
500
0
0
2
4
6
8
10
12
24
48
72
시점(시간)
치료
10mg 금식
30mg 금식
90mg 금식
200mg 금식
90mg 섭식
200mg 섭식
선형-선형 스케일

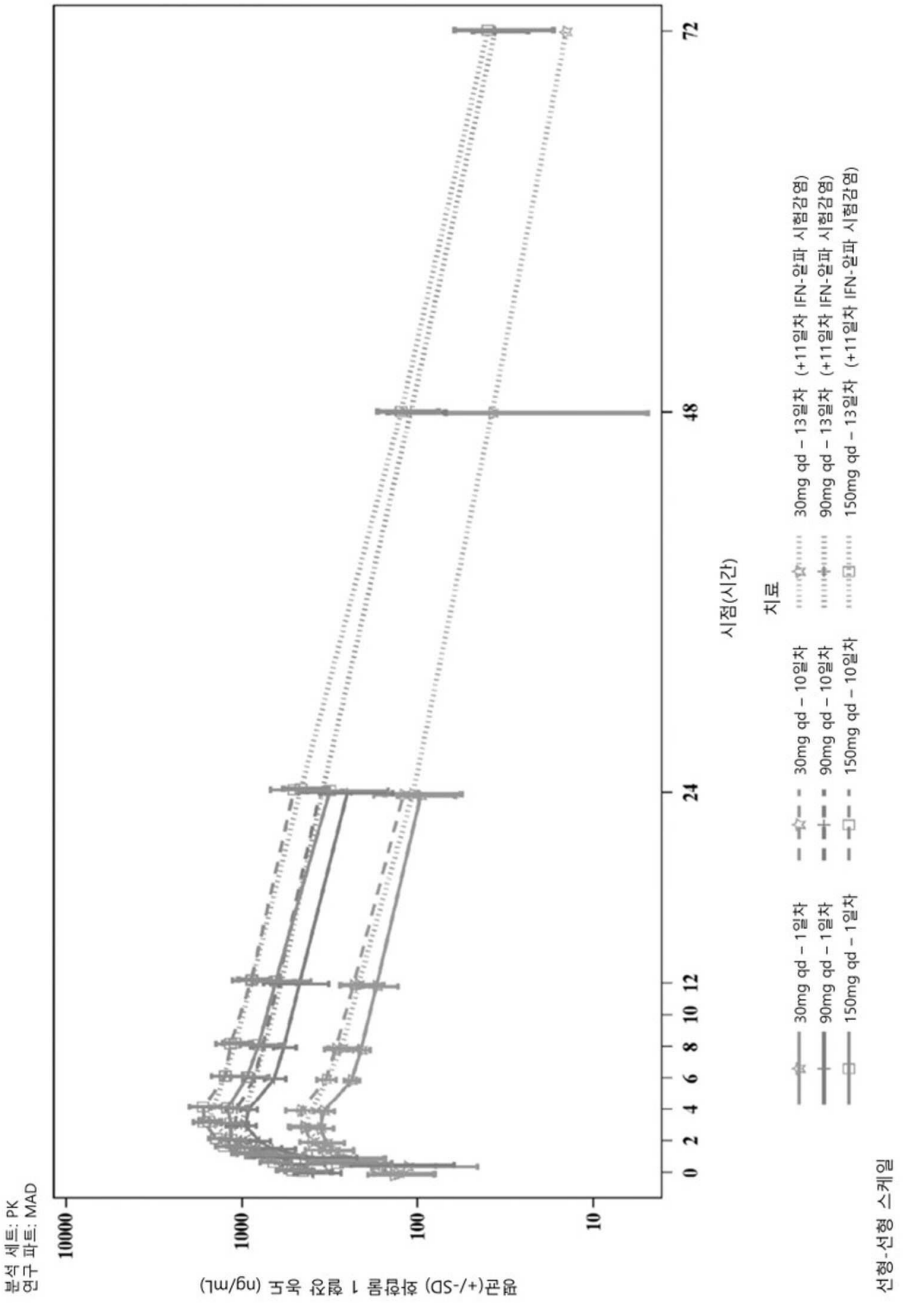
도면2


분석 세트: PK
연구 파트: SAD
1일차
평균(+/-SD) 약학물 1 혈장 농도 (ng/mL)
10000
1000
100
10
1
0 2 4 6 8 10 12 24 48 72
시점(시간)
치료
10mg 금식
30mg 금식
90mg 금식
200mg 금식
90mg 섭식
200mg 섭식
선형-선형 스케일

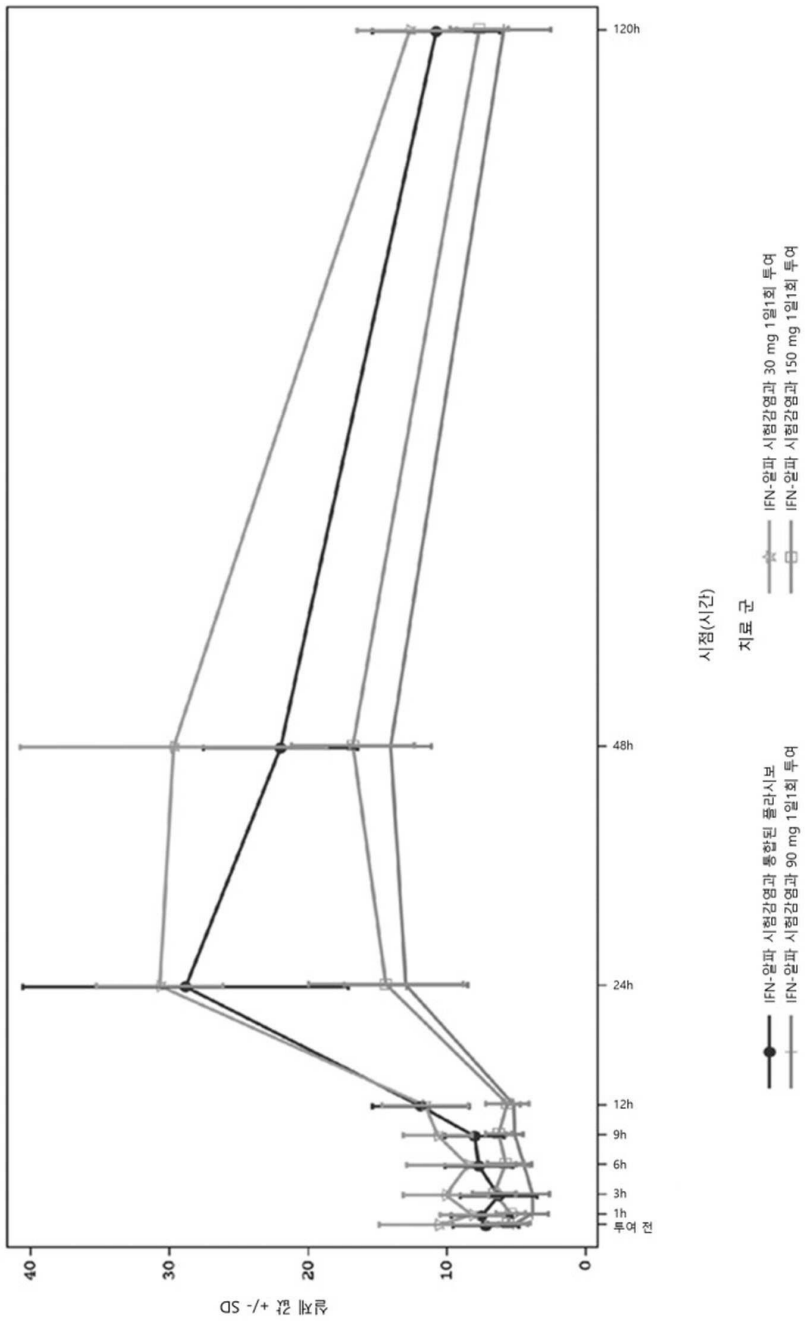
도면3


분석 셋트: PK
연구 파트: MAD
평균(+/-SD) 화합물 1 혈장 농도 (ng/mL)
2500
2000
1500
1000
500
0
0 2 4 6 8 10 12 24 48 72
시점(시간)
치료
30mg qd – 1일차
90mg qd – 1일차
150mg qd – 1일차
30mg qd – 10일차
90mg qd – 10일차
150mg qd – 10일차
30mg qd – 13일차 (+11일차 IFN-알파 시험감염)
90mg qd – 13일차 (+11일차 IFN-알파 시험감염)
150mg qd – 13일차 (+11일차 IFN-알파 시험감염)
선형-선형 스케일

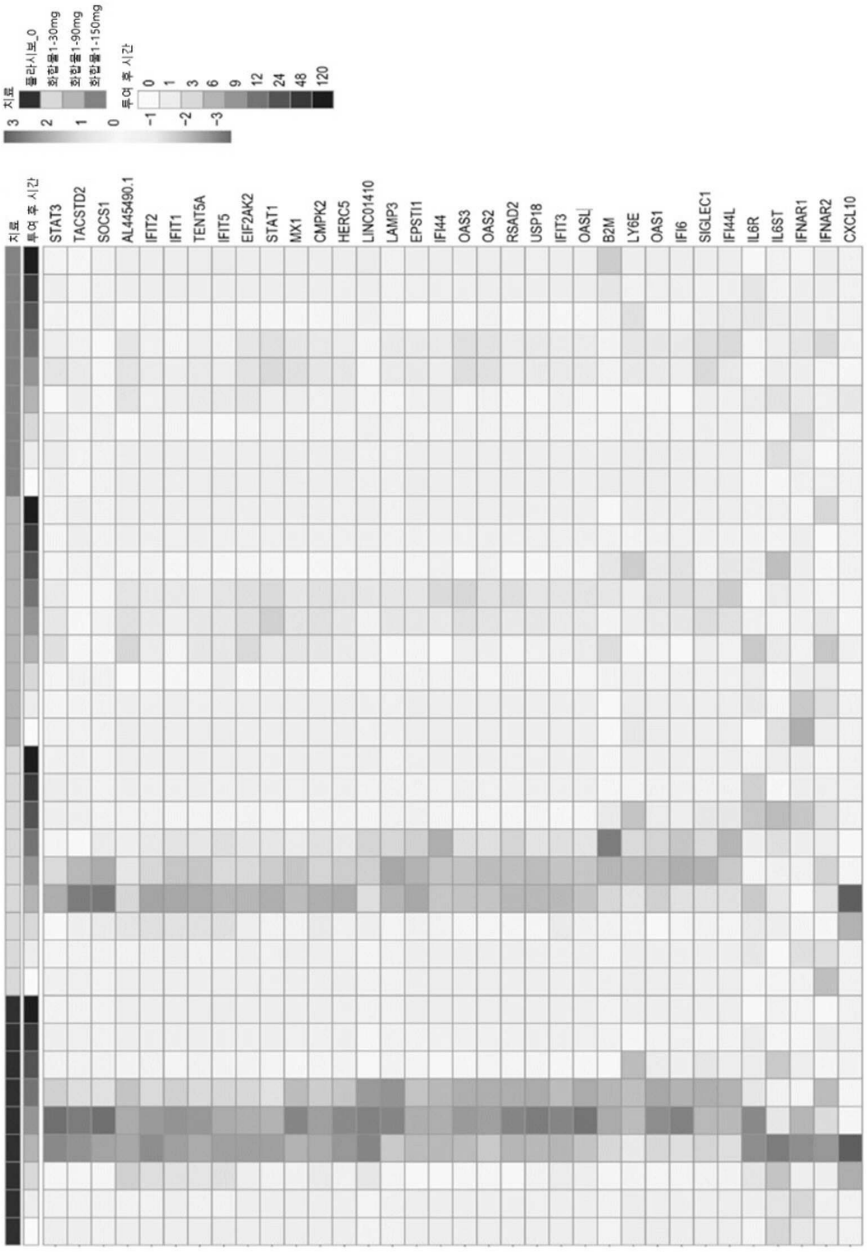
도면4


분석 셋트: PK
연구 파트: MAD
10000
1000
100
10
0 2 4 6 8 10 12 24 48 72
평균(+/-SD) 화합물 1 혈장 농도 (ng/mL)
시점(시간)
치료
30mg qd – 1일차
90mg qd – 1일차
150mg qd – 1일차
30mg qd – 10일차
90mg qd – 10일차
150mg qd – 10일차
30mg qd – 13일차 (+11일차 IFN-알파 시험감염)
90mg qd – 13일차 (+11일차 IFN-알파 시험감염)
150mg qd – 13일차 (+11일차 IFN-알파 시험감염)
선형-선형 스케일

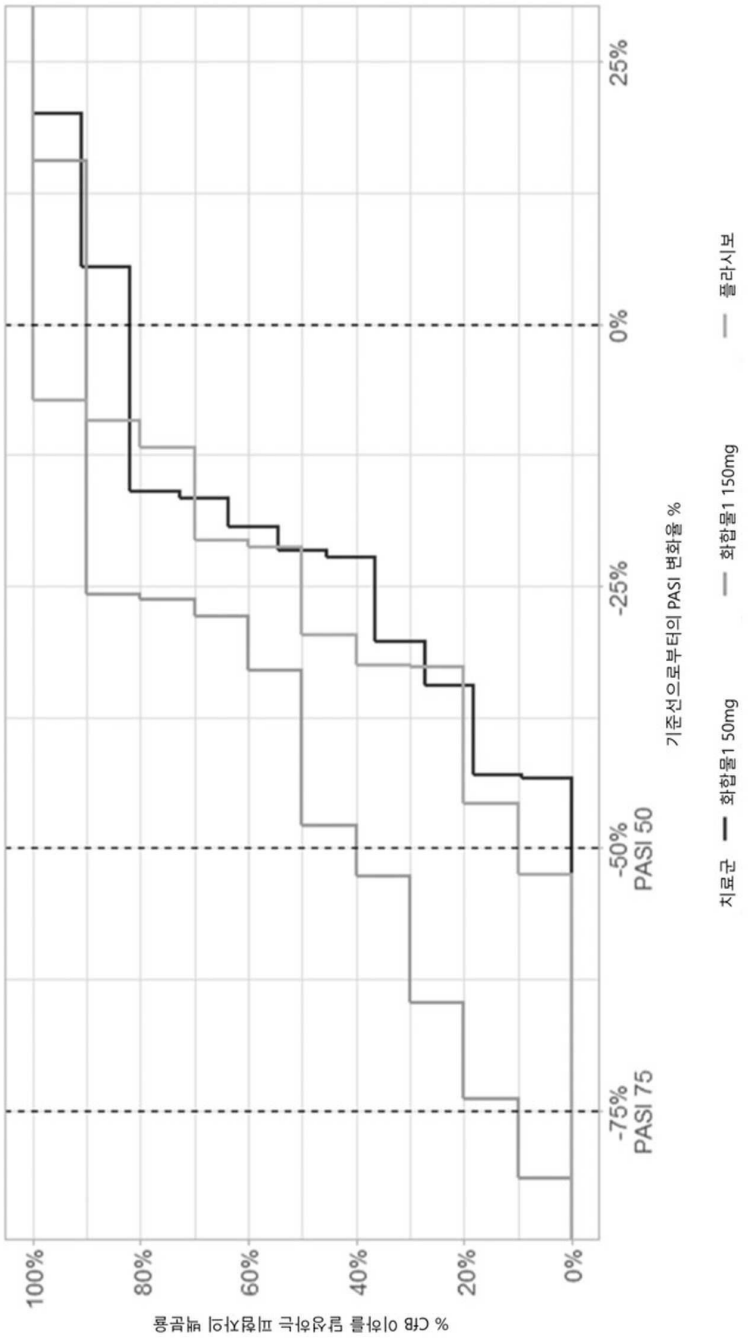
도면5


실제 값 +/- SD
0
10
20
30
40
투여 전
1h
3h
6h
9h
12h
24h
48h
120h
시점(시간)
치료 군
IFN-알파 시험감염과 통합된 플라시보
IFN-알파 시험감염과 90 mg 1일1회 투여
IFN-알파 시험감염과 30 mg 1일1회 투여
IFN-알파 시험감염과 150 mg 1일1회 투여

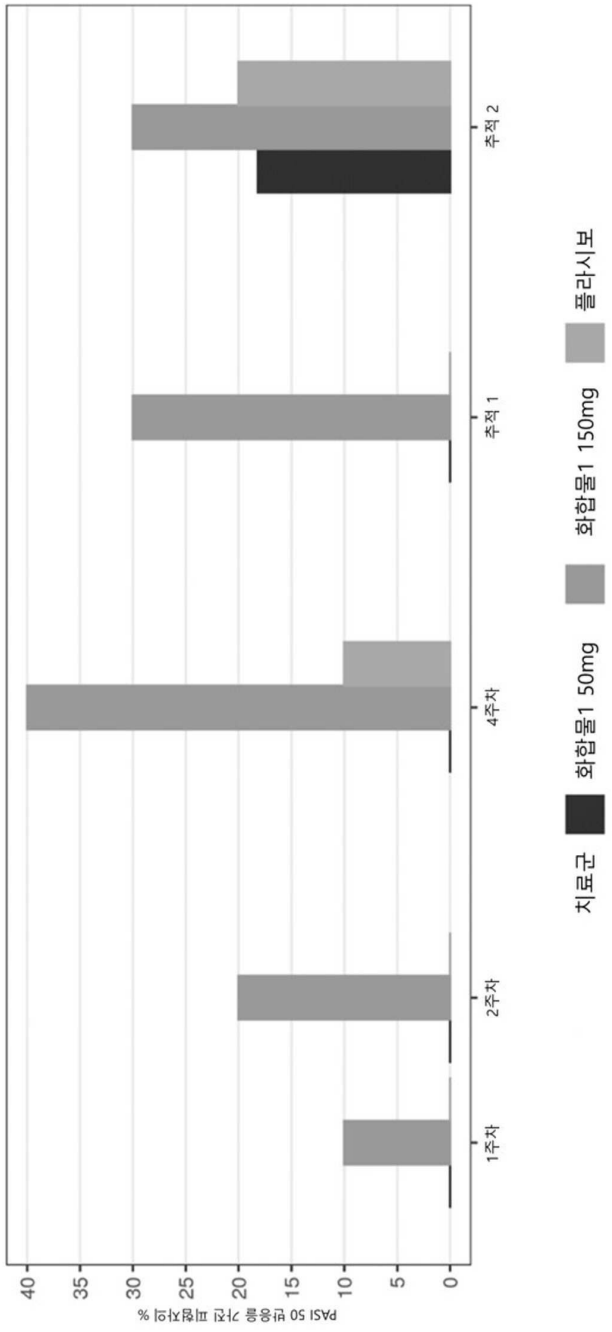
도면6


치료
플라시보_0
화합물1-30mg
화합물1-90mg
화합물1-150mg
투여 후 시간
0
1
3
6
9
12
24
48
120
STAT3
TACSTD2
SOCS1
AL445490.1
IFIT2
IFIT1
TENT5A
IFIT5
EIF2AK2
STAT1
MX1
CMPK2
HERC5
LINC01410
LAMP3
EPSTI1
IFI44
OAS3
OAS2
RSAD2
USP18
IFIT3
OASL
B2M
LY6E
OAS1
IFI6
SIGLEC1
IFI44L
IL6R
IL6ST
IFNAR1
IFNAR2
CXCL10

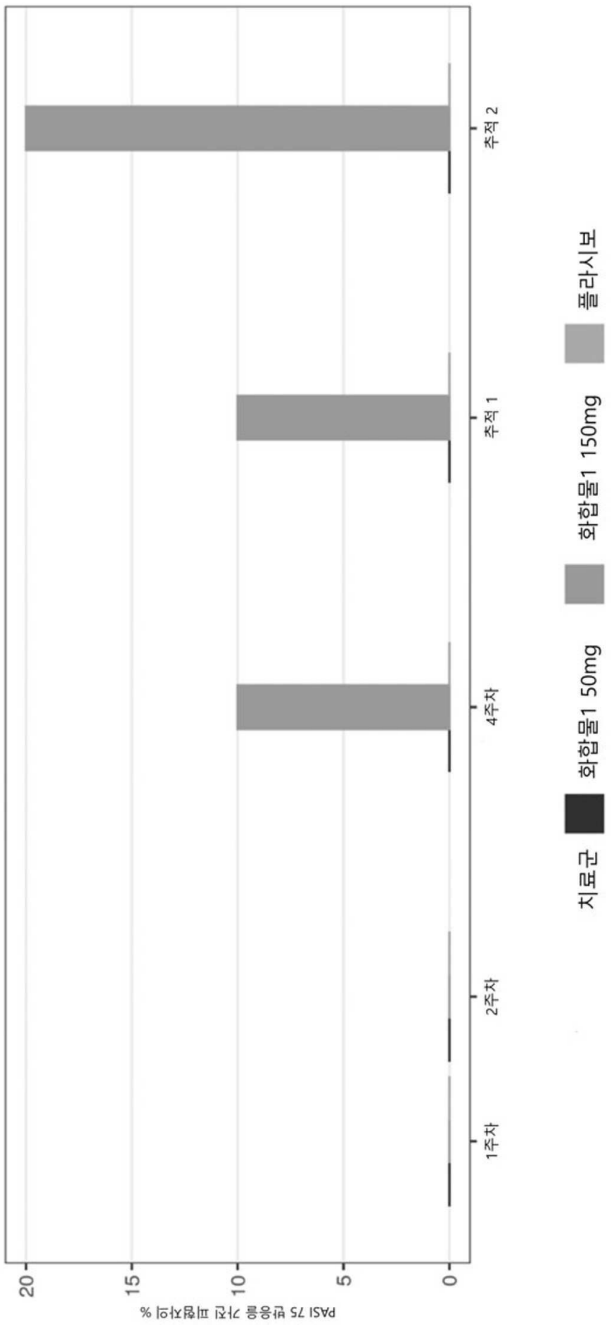
도면7


% CFB 이하를 달성하는 피험자의 백분율
100%
80%
60%
40%
20%
0%
-75%
PASI 75
-50%
PASI 50
-25%
0%
25%
기준선으로부터의 PASI 변화율 %
치료군
화합물1 50mg
화합물1 150mg
플라시보

도면8


PASI 50 반응률 가진 피험자의 %
0
5
10
15
20
25
30
35
40
1주차
2주차
4주차
추적 1
추적 2
치료군
화합물1 50mg
화합물1 150mg
플라시보

도면9


PASI 75 반응을 가진 피험자의 %
20
15
10
5
0
1주차
2주차
4주차
추적 1
추적 2
치료군
화합물1 50mg
화합물1 150mg
플라시보