



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0158365
(43) 공개일자 2024년11월04일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 A61K 31/4155 (2006.01) A61K 31/573 (2021.01)
 A61K 39/00 (2006.01) A61K 39/395 (2006.01)
 A61P 19/02 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
 A61P 37/00 (2006.01) C07K 16/28 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 A61K 31/4155 (2013.01)
 A61K 31/573 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2024-7035403(분할)</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2019년02월14일
 심사청구일자 없음</p> <p>(62) 원출원 특허 10-2020-7026669
 원출원일자(국제) 2019년02월14일
 심사청구일자 2022년02월11일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2024년10월23일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2019/018066</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2019/161098
 국제공개일자 2019년08월22일</p> <p>(30) 우선권주장
 62/710,446 2018년02월16일 미국(US)
 62/631,825 2018년02월18일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 인사이트 코퍼레이션
 미국 텔라웨어주 19803 윌밍턴 어거스틴 컷-오프 1801</p> <p>(72) 발명자
 오닐 몽고메리 마이클
 미국 텔라웨어주 19803 윌밍턴 어거스틴 컷-오프 1801
 나임 아흐마드
 미국 텔라웨어주 19803 윌밍턴 어거스틴 컷-오프 1801
 스노드그라스 수잔
 미국 텔라웨어주 19803 윌밍턴 어거스틴 컷-오프 1801</p> <p>(74) 대리인
 장훈</p> |
|---|---|

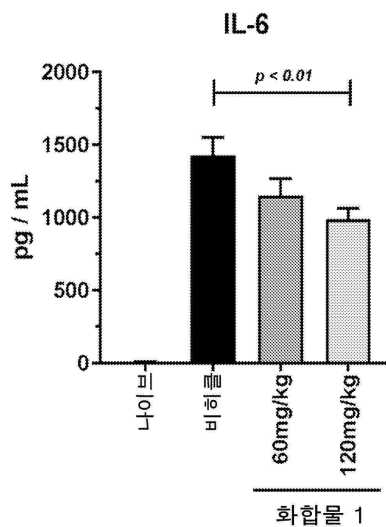
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 **사이토카인-관련 장애의 치료를 위한 JAK1 경로 억제제**

(57) 요약

본 개시는 사이토카인 방출 증후군 (CRS), 혈구탐식성 림프조직구증식증 (HLH), 대식세포 활성화 증후군 (MAS), 및 CAR-T-세포-관련 뇌병증 증후군 (CRES)과 같은 사이토카인-관련 질환 또는 장애를 치료하는 JAK1 경로 억제제 및 이의 용도에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 39/395 (2013.01)

A61P 19/02 (2018.01)

A61P 25/00 (2018.01)

A61P 37/00 (2018.01)

C07K 16/2866 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

명세서

청구범위

청구항 1

사이토카인 관련 질환 또는 장애를 치료하기 위한 억제학적 조성물로서,

상기 조성물은 4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 JAK1 경로 억제제를 포함하고,

상기 사이토카인 관련 질환 또는 장애는 사이토카인 방출 증후군 (CRS), 혈구탐식성 림프조직구증식증 (HLH), 대식세포 활성화 증후군 (MAS), 또는 CAR-T-세포-관련 뇌병증 증후군 (CRES)인, 억제학적 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 사이토카인-관련 질환 또는 장애는 사이토카인 방출 증후군 (CRS)인, 억제학적 조성물.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 상기 사이토카인-관련 질환 또는 장애는 혈구탐식성 림프조직구증식증 (HLH)인, 억제학적 조성물.

청구항 4

제 1 항에 있어서, 상기 사이토카인-관련 질환 또는 장애는 대식세포 활성화 증후군 (MAS)인, 억제학적 조성물.

청구항 5

제 4 항에 있어서, 상기 대식세포 활성화 증후군 (MAS)은 전신성 청소년 특발성 관절염과 관련된 것인, 억제학적 조성물.

청구항 6

제 1 항에 있어서, 상기 사이토카인-관련 질환 또는 장애는 CAR-T-세포-관련 뇌병증 증후군 (CRES)인, 억제학적 조성물.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 JAK1 경로 억제제가 4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 인산염인, 억제학적 조성물.

청구항 8

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료가 토실리주맙을 추가로 포함하는, 억제학적 조성물.

청구항 9

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료가 코르티코스테로이드를 추가로 포함하는, 억제학적 조성물.

청구항 10

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료가 프레드니손을 추가로 포함하는, 억제학적 조성물.

청구항 11

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료가 토실리주맙 및 코르티코스테로이드를 추가로 포함

하는, 약제학적 조성물.

청구항 12

단일치료법(monotherapy)으로서 사이토카인 관련 질환 또는 장애를 치료하기 위한 약제학적 조성물로서,

상기 조성물은 4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 JAK1 경로 억제제를 포함하고,

상기 사이토카인 관련 질환 또는 장애는 사이토카인 방출 증후군 (CRS), 혈구탐식성 림프조직구성식증 (HLH), 대식세포 활성화 증후군 (MAS), 또는 CAR-T-세포-관련 뇌병증 증후군 (CRES)인, 약제학적 조성물.

청구항 13

단일치료법(monotherapy)으로서 사이토카인 관련 질환 또는 장애를 치료하기 위한 약제학적 조성물로서,

상기 조성물은 4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 인산염인 JAK1 경로 억제제를 포함하고,

상기 사이토카인 관련 질환 또는 장애는 사이토카인 방출 증후군 (CRS), 혈구탐식성 림프조직구성식증 (HLH), 대식세포 활성화 증후군 (MAS), 또는 CAR-T-세포-관련 뇌병증 증후군 (CRES)인, 약제학적 조성물.

청구항 14

제 1 항 내지 제 6 항, 제 12 항 및 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료는 대상체에서 사이토카인 관련 질환 또는 장애를 개선 또는 억제하는 것을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 15

제 1 항 내지 제 6 항, 제 12 항 및 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료는 예방을 포함하는, 약제학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 개시는 사이토카인-관련 질환 또는 장애를 치료하기 위한 JAK1 경로 억제제 및 이의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 사이토카인-관련 질환 또는 장애는 과다 면역 활성화를 특징으로 하고 사이토카인 방출 증후군 (CRS), 혈구탐식성 림프조직구성식증 (HLH), 대식세포 활성화 증후군 (MAS), 및 CAR-T-세포-관련 뇌병증 증후군 (CRES)을 포함한다.

[0003] 사이토카인 방출 증후군 (CRS)은 과생리적 수준의 면역 활성화로 인한 염증성 사이토카인의 과잉 생산의 직접적인 결과이며 발열, 구토, 피로, 근육통, 불쾌감, 저혈압, 저산소증, 모세 혈관 누출을 포함하는 증상의 임상적 집합으로 나타나며, 잠재적 다기관 독성을 초래한다.

[0004] CRS는 예를 들어, 암과 같은 심각한 질환을 위한 면역 기반 요법의 원치 않는 부작용이다. CRS를 초래할 수 있는 면역 기반 요법은 단클론 항체 (mAb)의 투여 및, 더욱 최근에는, 암에 대한 입양 T-세포 요법을 포함한다. Lee et al. *Blood*. **2014**, 124(2): 188-195. 예를 들어, 키메라 항체 수용체 (CAR) T-세포 요법은 암을 표적으로 하기 위해 변경된 T-세포를 사용하고 특정 형태의 불응성 비호지킨 림프종 및 소아 재발성 림프아구성 백혈병 (ALL)에 사용하도록 이미 FDA의 승인을 받았다.

[0005] CRS에 관련된 사이토카인 프로파일은 두 가지 주요 세포 공급원을 포함한다: 인터페론-감마 (IFN)- γ , IL-2, IL-6, 가용성 IL-6 수용체 (IL-6R) 및 과립구-대식세포 콜로니 자극 인자 (GM-CSF)를 포함하는 T 림프구 유래 사이토카인; 및 IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, 및 중앙 피사 인자 (TNF)- α 와 같은 단핵구 및/또는 대식세포에 의해 주로 분비되는 사이토카인. Xu XJ, Tang YM. *Cancer Lett*. **2014**;343:172-8. Zhang Y., et al. *Sci China Life Sci*. **2016**;59:379-85. Brentjens R., et al. *Mol Ther*. **2010**;18:666-8.

- [0006] CRS를 초래하는 과장된 사이토카인 반응의 조절은 상당한 임상적 이점을 제공할 가능성이 있다. 예를 들어, 토실리주맙, IL-6 수용체 (IL-6R)에 대한 항체는 심각한 CRS의 비율을 감소시키며 CRS에서의 사용을 위해 FDA 승인을 받았다. 그러나, 토실리주맙의 작용 기전은 항-IL-6R로만 제한된다.
- [0007] 혈구탐식성 림프조직구증식증 (HLH), 과도한 또는 제어되지 않은 면역 활성화의 또 다른 증후군은 대부분 출생에서 18개월까지의 영아에서 발생하지만, 성인에서도 발생할 수 있다. HLH는 일차적 (가족적) 또는 이차적일 수 있으며, 이는 다른 감염성, 악성, 류마티스 또는 대사 조건의 환경에서 발생함을 의미한다. HLH의 증상은 혈구 감소증, 간비종대, 및 발열을 포함한다. Schram, A. and Berliner, N. *Blood*. **2005**. 125(19), 2908-2914.
- [0008] 대식세포 활성화 증후군 (MAS)은 HLH와 유사한 방식으로 임상적으로 나타나며 (심지어 HLH에 대해 이차 또는 후천적이라고 간주되고) 감염, 류마티스 질환 또는 악성 종양과 관련된 증가된 염증의 에피소드이다. Borgia, R. E. et al. *Arthritis Rheumatol.*, **2018**, doi: 10.1002/art.40417, 출판 전. MAS는 처음에는 청소년 특발성 관절염과 관련된 것으로 설명되었지만, 소아 발병 전신성 홍반성 루푸스 (cSLE)와 같은 다른 질환의 합병증으로 점차 인식되고 있다. Shimizu M., et al. *Clin Immunol.* **2013** Feb;146(2):73-6. MAS의 발달은 수많은 전염증성 사이토카인의 상당한 증가, 즉, 사이토카인 폭풍을 특징으로 한다. Borgia, R. E. et al. *Arthritis Rheumatol.*, **2018**, doi: 10.1002/art.40417, 출판 전. MAS는 사망률이 높은 생명을 위협하는 병태이다: 일반적으로 소아 자가 면역 질환에서 8-22% 및 MAS 복합 cSLE에서 10-22%. Borgia, R. E. et al. *Arthritis Rheumatol.*, **2018**, doi: 10.1002/art.40417, 출판 전.
- [0009] CAR-T-세포-관련 뇌병증 증후군 (CRES)은 CAR-T-세포 요법과 관련된, CRS 이후에 두 번째로 흔한 부작용이다. CRES는 일반적으로 혼돈 및 섬망 및 간헐적 발작 및 뇌부종의 증상이 있는 독성 뇌병증 상태를 특징으로 한다. CRES의 발현은 세포 면역요법 후 처음 5일 및/또는 3-4 주 이내에 발생하는 증상과 함께 이상성일 수 있다. 병태 생리학적 기전은 CAR-T-세포 요법으로 치료받은 환자의 뇌로 사이토카인의 수동적 확산을 포함하는 것으로 여겨진다. 이러한 기전의 감소 또는 제거는 그러한 환자에게 유익할 수 있다. Neelapu, et al. *Nat Rev Clin Oncol.* **2018**, 15(1) 47-62.
- [0010] 따라서, 사이토카인-관련 질환 또는 장애의 치료를 위한 새로운 치료법 개발이 필요하다. 본 출원은 이러한 요구 및 기타 사항을 다룬다.

발명의 내용

도면의 간단한 설명

- [0011] **도 1**은 항-CD3 항체 유도 사이토카인 방출 증후군 동안 혈액 구획 내에서 화합물 1의 투여 시 IL-6 농도의 용량 의존적 억제를 나타낸다 (실시예 B 참조).
- 도 2a-2c**는 콘카나발린 A 유도 사이토카인 방출 증후군 동안 화합물 1의 투여 시의 T-세포 유래 사이토카인 (즉, IL-6, IFN γ , 및 GM-CSF)의 용량 의존적 억제를 나타낸다 (실시예 C 참조). **도 2a**는 IL-6의 억제를 나타낸다. **도 2b**는 IFN γ 의 억제를 나타낸다. **도 2c**는 GM-CSF의 억제를 나타낸다.
- 도 3a-3c**는 콘카나발린 A 유도 사이토카인 방출 증후군 동안 화합물 1의 투여 시 단핵구 및/또는 대식세포 유래 사이토카인 (즉, IL-12, IL-1 β , 및 IL-18)의 용량 의존적 억제를 나타낸다 (실시예 C 참조). **도 3a**는 IL-12의 억제를 나타낸다. **도 3b**는 IL-1 β 의 억제를 나타낸다. **도 3c**는 IL-18의 억제를 나타낸다.
- 도 4**는 사이토카인 IL-5가 콘카나발린 A 유도 사이토카인 방출 증후군 동안 화합물 1 처리에 의해 영향을 받지 않음을 나타낸다 (실시예 C 참조).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0012] **개요**
- [0013] 본원에서 이를 필요로 하는 대상체에서 사이토카인-관련 질환 또는 장애의 치료를 위한 방법이 제공되며, 상기 환자에 대해 치료적 유효량의 JAK1 경로 억제제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 것을 포함한다.
- [0014] 본원에서 제공되는 것은 이를 필요로 하는 대상체에서 사이토카인-관련 질환 또는 장애의 치료를 위한, JAK1 경로 억제제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

- [0015] 본원에서 제공되는 것은 이를 필요로 하는 대상체에서 사이토카인-관련 질환 또는 장애를 치료하기 위해 사용되는 약제의 제조를 위한, JAK1 경로 억제제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 용도이다.
- [0016] **상세한 설명**
- [0017] 본 발명은 특히, 사이토카인-관련 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 사이토카인-관련 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 치료적 유효량의 JAK1 경로 억제제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 상기 대상체에 투여하는 것을 포함한다.
- [0018] 본원에서 기술된 방법은 JAK1 경로 억제제, 특히 JAK1 선택적 억제제를 사용한다. JAK1 선택적 억제제는 다른 야누스 키나제보다 JAK1 활성을 우선적으로 억제하는 화합물이다. JAK1는 조절이 되지 않으면, 질환 상태를 초래하거나 기여할 수 있는, 다수의 사이토카인 및 성장 인자 신호전달 경로에서 중심적인 역할을 한다. 예를 들어, IL-6 수준은 해로운 영향을 갖는 것으로 제시되었던 질환인 류마티스 관절염에서 상승된다 (Fonesca, et al., *Autoimmunity Reviews*, 8:538-42, 2009). IL-6이 적어도 부분적으로, JAK1을 통해, 신호 전달하기 때문에, IL-6은 JAK1 억제를 통해 간접적일 수 있고, 잠재적 임상적 이점을 초래한다 (Guschin, et al. *Embo J* 14:1421, 1995; Smolen, et al. *Lancet* 371:987, 2008). 더욱이, 일부 암에서 JAK1이 돌연변이되어 구성적으로 바람직하지 않은 종양 세포 성장 및 생존을 초래한다 (Mullighan, *Proc Natl Acad Sci U S A*.106:9414-8, 2009; Flex, *J Exp Med*. 205:751-8, 2008). 다른 자가면역 질환 및 암에서, JAK1을 활성화시키는 상승한 전신 수준의 염증성 사이토카인은 질환 및/또는 관련 증상에 기여할 수 있다. 따라서, 이러한 질환을 가진 환자는 JAK1 억제로부터 이익을 얻을 수 있다. JAK1의 선택적 억제제는 다른 JAK 키나제를 억제하는 것의 불필요하고 잠재적으로 바람직하지 않은 효과를 피하면서 효과적일 수 있다.
- [0019] JAK1 경로 억제제, 구체적으로 화합물 1 (즉, {1-{1-[3-플루오로-2-(트리플루오로메틸)이소니코티노일]피페리딘-4-일}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]아세티딘-3-일}아세토니트릴, 표 1 참조)은 CRS-관련 염증성 사이토카인의 매우 효과적인 용량 의존적 조절을 달성한다 (예를 들어, 실시예 B 및 C, 및 도 1, 2a-2c, 및 3a-3c 참조). 놀랍게도, 치료학적 프로파일은 여러 병원성 사이토카인을 포함하며 IL-6 / IL-6R 축에만 한정되지는 않는다 (예를 들어, 토실리주맙과 달리). CRS 발병에 대해 높은 임상적 관련성을 갖는 T-세포 및 단핵구 / 대식세포로부터 유래된 사이토카인을 억제함으로써 효능이 달성된다. 또한, JAK1 억제제 화합물 1 과 관련하여 본원에 제시된 데이터는 광범위 사이토카인 면역억제 없이 치료 이점이 달성됨을 보여준다 (변하지 않은 IL-5 수준에 의해 입증된 바와 같이) (도 4).
- [0020] 일부 양태에서, 사이토카인-관련 질환 또는 장애는 사이토카인 방출 증후군 (CRS), 혈구탐식성 림프조직구성식증 (HLH), 대식세포 활성화 증후군 (MAS), 또는 CAR-T-세포-관련 뇌병증 증후군 (CRES)이다.
- [0021] 일부 양태에서, 사이토카인-관련 질환 또는 장애는 사이토카인 방출 증후군 (CRS)이다.
- [0022] 일부 양태에서, 사이토카인-관련 질환 또는 장애는 혈구탐식성 림프조직구성식증 (HLH)이다.
- [0023] 일부 양태에서, 사이토카인-관련 질환 또는 장애는 대식세포 활성화 증후군 (MAS)이다. 일부 양태에서, 대식세포 활성화 증후군은 전신성 청소년 특발성 관절염과 관련된다. 일부 양태에서, 대식세포 활성화 증후군은 소아 전신성 홍반루푸스와 관련된다.
- [0024] 일부 양태에서, 사이토카인-관련 질환 또는 장애는 CAR-T-세포-관련 뇌병증 증후군 (CRES)이다.
- [0025] 일부 양태에서, 본 출원은 대상체에서 사이토카인 방출 증후군을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 대상체에 대해 CAR-T 세포 요법 및 JAK1 경로 억제제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 것을 포함한다. 일부 양태에서, 치료는 개선 또는 억제이다. 일부 양태에서, 치료는 예방이다.
- [0026] 일부 양태에서, JAK1 경로 억제제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 CAR-T 세포 요법과 동시에 투여된다.
- [0027] 일부 양태에서, JAK1 경로 억제제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 CAR-T 세포 요법의 투여 후에 투여된다.
- [0028] 일부 양태에서, CAR-T 세포 요법은 액시캅타젠 실로루셀(axicabtagene ciloleucel)이다.
- [0029] 일부 양태에서, CAR-T 세포 요법은 티사젠렉루셀(tisagenlecleucel)이다.
- [0030] 일부 양태에서, 대상체는 B-세포 악성 종양을 앓고 있다.
- [0031] 일부 양태에서, 대상체는 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL), 원발성 종격동 거대 B-세포 림프종, 고급 B-세포

림프종, 형질전환 소포 림프종, 또는 급성 림프모구 백혈병을 앓고 있다.

[0032]

일부 양태에서, JAK1 경로 억제제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 JAK2, JAK3, 및 TYK2 보다 JAK1에 대해 선택적이다 (즉, JAK1 선택적 억제제). 예를 들어, 본원에서 기술된 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 JAK2, JAK3, 및 TYK2 중 하나 이상보다 JAK1을 우선적으로 억제한다. 일부 양태에서, 화합물은 JAK1을 JAK2 보다 우선적으로 억제한다 (예를 들어, JAK2/JAK1 IC₅₀ 비율 >1을 가짐). 일부 양태에서, 화합물 또는 염은 JAK2 보다 JAK1에 대해 약 10배 이상 선택적이다. 일부 양태에서, 화합물 또는 염은 1 mM ATP에서 IC₅₀를 측정하여 계산한 바와 같이 JAK2 보다 JAK1에 대해 약 3배, 약 5배, 약 10배, 약 15배, 또는 약 20배 이상 선택적이다 (예를 들어, 실시예 A 참조).

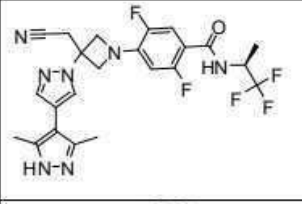
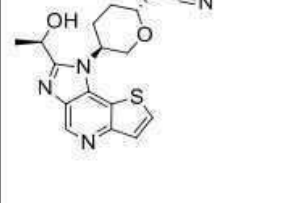
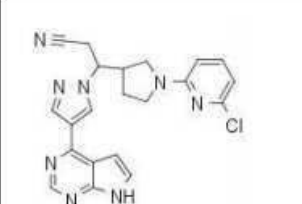
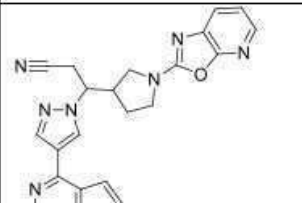
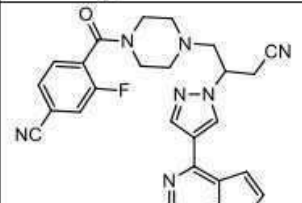
[0033]

일부 양태에서, JAK1 경로 억제제는 표 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 표 1의 화합물은 선택적 JAK1 억제제이다 (JAK2, JAK3, 및 TYK2 보다 선택적). 1 mM ATP에서 실시예 A의 방법에 의해 수득된 IC₅₀ 값을 표 1에 나타낸다.

표 1

화합물 번호	제조	명칭	구조	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2/JAK1
1	US 2011/0224190 (실시예 1)	{1-[1-[3-플루오로-2-(트리플루오로메틸)이소티오티노일]피페리딘-4-일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]아제티딘-3-일}아세토니트릴		+	>10
2	US 2011/0224190 (실시예 154)	4-[3-(시아노메틸)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]아제티딘-1-일]-N-[4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐]피페리딘-1-카복사미드		+	>10
3	US 2011/0224190 (실시예 85)	[3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-1-(1-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]카르보닐]피페리딘-4-일]아제티딘-3-일}아세토니트릴		+	>10

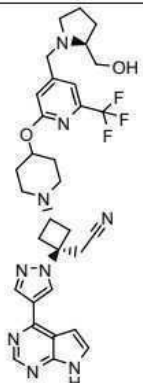
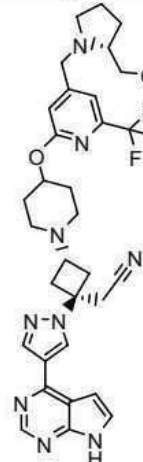
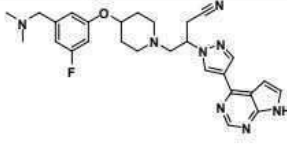
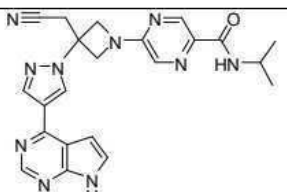
[0034]

화합물 번호	제조	명칭	구조	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2/ JAK1
4	US 2014/0343030 (실시예 7)	4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'- 디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸- 1-일)아제티딘-1-일]-2,5- 디플루오로-N-[(1S)-2,2,2- 트리플루오로-1- 메틸에틸]벤즈아미드		+++	>10
5	US 2014/0121198 (실시예 20)	((2R,5S)-5-[2-[(1R)-1- 히드록시에틸]-1H- 이미다조[4,5-d]티에노[3,2- b]피리딘-1- 일]테트라히드로-2H-피란-2- 일)아세트나이트릴		++	>10
6	US 2010/ 0298334 (실시예 2) ^a	3-[1-(6-클로로피리딘-2- 일)피롤리딘-3-일]-3-[4-(7H- 피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)- 1H-피라졸-1- 일]프로판나이트릴		+	>10
7	US 2010/ 0298334 (실시예 13c)	3-(1-[1,3]옥사졸로[5,4- b]피리딘-2-일)피롤리딘-3- 일]-3-[4-(7H-피롤로[2,3- d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸- 1-일]프로판나이트릴		+	>10
8	US 2011/ 0059951 (실시예 12)	4-[(4-[3-시아노-2-[4-(7H- 피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)- 1H-피라졸-1- 일]프로필]피페라진-1- 일)카르보닐]-3- 플루오로벤조나이트릴		+	>10

[0035]

화합물 번호	제조	명칭	구조	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2/JAK1
9	US 2011/0059951 (실시예 13)	4-[(4-{3-시아노-2-[3-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피롤-1-일]프로필}피페라진-1-일)카르보닐]-3-플루오로벤조니트릴		+	>10
10	US 2012/0149681 (실시예 7b)	[트랜스-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-3-(4-{2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일}카르보닐)피페라진-1-일]시클로부틸아세토니트릴		+	>10
11	US 2012/0149681 (실시예 157)	{트랜스-3-(4-{4-(3-히드록시아제티딘-1-일)메틸}-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시}피페리딘-1-일]-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]시클로부틸아세토니트릴		+	>10

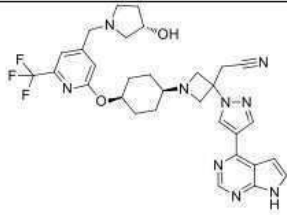
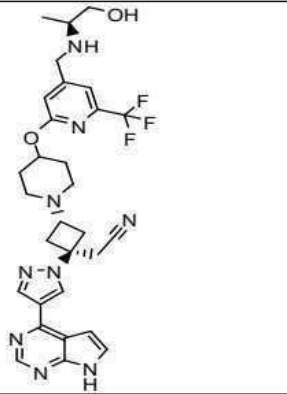
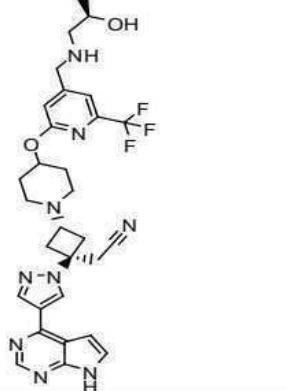
[0036]

화합물 번호	제조	명칭	구조	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2/ JAK1
12	US 2012/ 0149681 (실시예 161)	{트랜스-3-(4-[[4-[[{(2S)-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일]메틸]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]옥시]피페리딘-1-일)-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]시클로부틸}아세트니트릴		+	>10
13	US 2012/ 0149681 (실시예 162)	{트랜스-3-(4-[[4-[[{(2R)-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일]메틸]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]옥시]피페리딘-1-일)-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]시클로부틸}아세트니트릴		+	>10
14	US 2012/ 0149682 (실시예 20) ^b	4-(4-{3-[[디메틸아미노]메틸]-5-플루오로페녹시]피페리딘-1-일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]부탄니트릴		+	>10
15	US 2013/ 0018034 (실시예 18)	5-{3-(시아노메틸)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]아제티딘-1-일}-N-이소프로필피라진-2-카르복사미드		+	>10

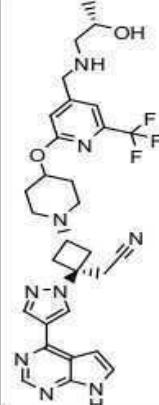
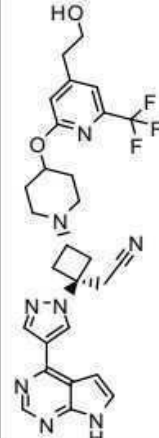
[0037]

화합물 번호	제조	명칭	구조	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2/ JAK1
16	US 2013/ 0018034 (실시예 28)	4-{3-(시아노메틸)-3-[4-(7H- 피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H- 피라졸-1-일]아제티딘-1-일}-2,5- 디플루오로-N-[(1S)-2,2,2- 트리플루오로-1- 메틸에틸]벤즈아미드		+	>10
17	US 2013/ 0018034 (실시예 34)	5-{3-(시아노메틸)-3-[4-(1H- 피롤로[2,3-b]피리딘-4-일)-1H- 피라졸-1-일]아제티딘-1-일}-N- 이소프로필피라진-2- 카르복사미드		+	>10
18	US 2013/ 0045963 (실시예 45)	{1-스스-4-}[[6-(2-히드록시에틸)- 2-(트리플루오로메틸)피리미딘- 4-일]옥시;시클로헥실]-3-[4-(7H- 피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H- 피라졸-1-일]아제티딘-3- 일}아세토니트릴		+	>10
19	US 2013/ 0045963 (실시예 65)	{1-스스-4-}[[4- [(에틸아미노)메틸]-6- (트리플루오로메틸)피리딘-2- 일]옥시;시클로헥실]-3-[4-(7H- 피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H- 피라졸-1-일]아제티딘-3- 일}아세토니트릴		+	>10
20	US 2013/ 0045963 (실시예 69)	{1-스스-4-}[[4-(1-히드록시-1- 메틸에틸)-6- (트리플루오로메틸)피리딘-2- 일]옥시;시클로헥실]-3-[4-(7H- 피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H- 피라졸-1-일]아제티딘-3- 일}아세토니트릴		+	>10
21	US 2013/ 0045963 (실시예 95)	{1-스스-4-}[[4-}[(3R)-3- 히드록시피롤리딘-1-일]메틸]-6- (트리플루오로메틸)피리딘-2- 일]옥시;시클로헥실]-3-[4-(7H- 피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H- 피라졸-1-일]아제티딘-3- 일}아세토니트릴		+	>10

[0038]

화합물 번호	제조	명칭	구조	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2/JAK1
22	US 2013/0045963 (실시예 95)	{1-(<i>s/s</i> -4-{4-{{(3S)-3-히드록시피롤리딘-1-일}메틸}-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일}옥시)시클로헥실)-3-[4-(7H-피롤로[2,3- <i>d</i>]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]아제티딘-3-일}아세토니트릴		+	>10
23	US 2014/0005166 (실시예 1)	{ <i>트랜스</i> -3-(4-{{4-{{(1S)-2-히드록시-1-메틸에틸}아미노}메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일}옥시)피페리딘-1-일)-1-[4-(7H-피롤로[2,3- <i>d</i>]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]시클로부틸}아세토니트릴		+	>10
24	US 2014/0005166 (실시예 14)	{ <i>트랜스</i> -3-(4-{{4-{{(2R)-2-히드록시프로필}아미노}메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일}옥시)피페리딘-1-일)-1-[4-(7H-피롤로[2,3- <i>d</i>]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]시클로부틸}아세토니트릴		+	>10

[0039]

화합물 번호	제조	명칭	구조	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2/JAK1
25	US 2014/0005166 (실시예 15)	{트렌스-3-(4-{[4-((2S)-2-히드록시프로필)아미노]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]옥시}피페리딘-1-일)-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]시클로부틸;아세트니트릴		+	>10
26	US 2014/0005166 (실시예 20)	{트렌스-3-(4-{[4-(2-히드록시에틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]옥시}피페리딘-1-일)-1-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]시클로부틸;아세트니트릴		+	>10

+<10 nM 을 의미함 (분석 조건에 대해 실시예 A 참조)

++ ≤ 100 nM 을 의미함 (분석 조건에 대해 실시예 A 참조)

+++ ≤ 300 nM 을 의미함 (분석 조건에 대해 실시예 A 참조)

*거울상이성질체 1 에 대한 데이터

*거울상이성질체 2 에 대한 데이터

[0040]

[0041]

일부 양태에서, JAK1 경로 억제제는 {1-{1-[3-플루오로-2-(트리플루오로메틸)이소니코티노일]피페리딘-4-일}-3[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]아제티딘-3-일}아세트니트릴, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0042]

일부 양태에서, JAK1 경로 억제제는 {1-{1-[3-플루오로-2-(트리플루오로메틸)이소니코티노일]피페리딘-4-일}-3[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]아제티딘-3-일}아세트니트릴 아디핀산염이다.

[0043]

{1-{1-[3-플루오로-2-(트리플루오로메틸)이소니코티노일]피페리딘-4-일}-3[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]아제티딘-3-일}아세트니트릴 및 이들의 아디핀산염의 합성 및 제조는 예를 들어, 각각 그 전문이 본원에 참고로 포함된 2011년 3월 9일 출원된 미국 특허 공개 번호 2011/0224190, 2012년 9월 6일 출원된 미국 특허 공개 번호 2013/0060026, 및 2014년 3월 5일 출원된 미국 특허 공개 번호 2014/0256941에서 찾을 수 있다.

[0044]

일부 양태에서, JAK1 경로 억제제는 4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0045]

일부 양태에서, JAK1 경로 억제제는 4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 인산염이다.

[0046]

4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드 및 이들의 인산염의 합성 및 제조는 예를 들어, 그 전문이 본원에

참고로 포함된 2014년 5월 16일 출원된 미국 특허 공개 번호 2014/0343030에서 찾을 수 있다.

[0047] 일부 양태에서, JAK1 경로 억제제는 ((2R,5S)-5-{2-[(1R)-1-히드록시에틸]-1H-이미다조[4,5-d]티에노[3,2-b]피리딘-1-일}테트라히드로-2H-피란-2-일)아세토니트릴, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

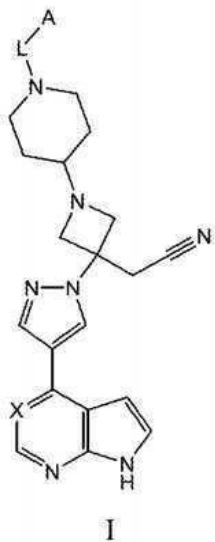
[0048] 일부 양태에서, JAK1 경로 억제제는 ((2R,5S)-5-{2-[(1R)-1-히드록시에틸]-1H-이미다조[4,5-d]티에노[3,2-b]피리딘-1-일}테트라히드로-2H-피란-2-일)아세토니트릴 일수화물이다.

[0049] ((2R,5S)-5-{2-[(1R)-1-히드록시에틸]-1H-이미다조[4,5-d]티에노[3,2-b]피리딘-1-일}테트라히드로-2H-피란-2-일)아세토니트릴의 합성 및 이들의 무수 및 일수화물 형태의 특징규명은 각각 그 전문이 본원에 참고로 포함된 2013년 10월 31일 출원된 미국 특허 공개 번호 2014/0121198, 및 2015년 4월 29일 출원된 미국 특허 공개 번호 2015/0344497에 기술되어 있다.

[0050] 일부 양태에서, 표 1의 화합물은 각각 그 전문이 본원에 참고로 포함된 2011년 3월 9일 출원된 미국 특허 공개 번호 2011/0224190, 2014년 5월 16일 출원된 미국 특허 공개 번호 2014/0343030, 2013년 10월 31일 출원된 미국 특허 공개 번호 2014/0121198, 2010년 5월 21일 출원된 미국 특허 공개 번호 2010/0298334, 2010년 8월 31일 출원된 미국 특허 공개 번호 2011/0059951, 2011년 11월 18일 출원된 미국 특허 공개 번호 2012/0149681, 2011년 11월 18일 출원된 미국 특허 공개 번호 2012/0149682, 2012년 6월 19일 출원된 미국 특허 공개 번호 2013/0018034, 2012년 8월 17일 출원된 미국 특허 공개 번호 2013/0045963, 및 2013년 5월 17일 출원된 미국 특허 공개 번호 2014/0005166에 기술된 합성 공정에 의해 제조된다.

[0051] 일부 양태에서, JAK1 경로 억제제는 각각 그 전문이 본원에 참고로 포함된 2011년 3월 9일 출원된 미국 특허 공개 번호 2011/0224190, 2014년 5월 16일 출원된 미국 특허 공개 번호 2014/0343030, 2013년 10월 31일 출원된 미국 특허 공개 번호 2014/0121198, 2010년 5월 21일 출원된 미국 특허 공개 번호 2010/0298334, 2010년 8월 31일 출원된 미국 특허 공개 번호 2011/0059951, 2011년 11월 18일 출원된 미국 특허 공개 번호 2012/0149681, 2011년 11월 18일 출원된 미국 특허 공개 번호 2012/0149682, 2012년 6월 19일 출원된 미국 특허 공개 번호 2013/0018034, 2012년 8월 17일 출원된 미국 특허 공개 번호 2013/0045963, 및 2013년 5월 17일 출원된 미국 특허 공개 번호 2014/0005166의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된다.

[0052] 일부 양태에서, JAK1 경로 억제제는 식 I의 화합물



[0053]

[0054] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고, 식 중:

[0055] X는 N 또는 CH이고;

[0056] L은 C(=O) 또는 C(=O)NH이고;

[0057] A는 이들 각각이 1 또는 2개의 독립적으로 선택된 R¹ 기로 임의로 치환된 페닐, 피리디닐, 또는 피리미디닐이고; 그리고

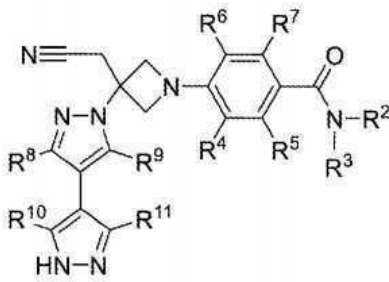
[0058] 각각의 R¹은 독립적으로 플루오로 또는 트리플루오로메틸이다.

[0059] 일부 양태에서, 식 I의 화합물은 {1-{1-[3-플루오로-2-(트리플루오로메틸)이소니코티노일]피페리딘-4-일}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]아제티딘-3-일}아세트니트릴, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0060] 일부 양태에서, 식 I의 화합물은 4-{3-(시아노메틸)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]아제티딘-1-일}-N-[4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐]피페리딘-1-카르복사미드, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0061] 일부 양태에서, 식 I의 화합물은 [3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]-1-(1-{[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]카르보닐}피페리딘-4-일)아제티딘-3-일]아세트니트릴, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0062] 일부 양태에서, JAK1 경로 억제제는 식 II의 화합물



II

[0063]

[0064] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고, 식 중:

[0065] R²는 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₃₋₆ 시클로알킬, 또는 C₃₋₆ 시클로알킬-C₁₋₃ 알킬이고, 여기서 상기 C₁₋₆ 알킬, C₃₋₆ 시클로알킬, 및 C₃₋₆ 시클로알킬-C₁₋₃ 알킬은 각각 플루오로, -CF₃, 및 메틸로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0066] R³는 H 또는 메틸이고;

[0067] R⁴는 H, F, 또는 Cl이고;

[0068] R⁵는 H 또는 F이고;

[0069] R⁶는 H 또는 F이고;

[0070] R⁷은 H 또는 F이고;

[0071] R⁸은 H 또는 메틸이고;

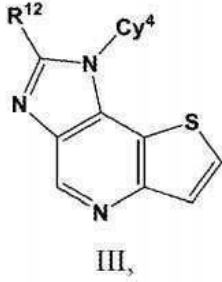
[0072] R⁹은 H 또는 메틸이고;

[0073] R¹⁰은 H 또는 메틸이고; 그리고

[0074] R¹¹은 H 또는 메틸이다.

[0075] 일부 양태에서, 식 II의 화합물은 4-[3-(시아노메틸)-3-(3',5'-디메틸-1H,1'H-4,4'-비피라졸-1-일)아제티딘-1-일]-2,5-디플루오로-N-[(1S)-2,2,2-트리플루오로-1-메틸에틸]벤즈아미드, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0076] 일부 양태에서, JAK1 경로 억제제는 식 III의 화합물



[0077]

[0078] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고, 식 중:

[0079] Cy⁴는 테트라히드로-2H-피란 고리이고, 이는 CN, OH, F, Cl, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 할로알킬, 시아노-C₁₋₃ 알킬, HO-C₁₋₃ 알킬, 아미노, C₁₋₃ 알킬아미노, 및 디(C₁₋₃ 알킬)아미노로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 기로 임의로 치환되고, 여기서 상기 C₁₋₃ 알킬 및 디(C₁₋₃ 알킬)아미노는 F, Cl, C₁₋₃ 알킬아미노술폰, 및 C₁₋₃ 알킬술폰으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고; 그리고

[0080] R¹²는 -CH₂-OH, -CH(CH₃)-OH, 또는 -CH₂-NHSO₂CH₃이다.

[0081] 일부 양태에서, 식 III의 화합물은 ((2R,5S)-5-(2-[(1R)-1-히드록시에틸]-1H-이미다조[4,5-d]티에노[3,2-b]피리딘-1-일)테트라히드로-2H-피란-2-일)아세트니트릴, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0082] 일부 양태에서, JAK1 경로 억제제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 유리 염기 기준으로 약 100 mg 내지 약 600 mg의 일일 양으로 투여된다. 따라서, 일부 양태에서, 선택적 JAK1 경로 억제제는 유리 염기 기준으로 약 100 mg, 약 150 mg, 약 200 mg, 약 250 mg, 약 300 mg, 약 350 mg, 약 400 mg, 약 450 mg, 약 500 mg, 약 550 mg, 또는 약 600 mg의 일일 양으로 투여된다.

[0083] 일부 양태에서, JAK1 경로 억제제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 유리 염기 기준으로 약 200 mg의 일일 양으로 투여된다.

[0084] 일부 양태에서, JAK1 경로 억제제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 유리 염기 기준으로 약 300 mg의 일일 양으로 투여된다.

[0085] 일부 양태에서, JAK1 경로 억제제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 유리 염기 기준으로 약 400 mg의 일일 양으로 투여된다.

[0086] 일부 양태에서, JAK1 경로 억제제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 유리 염기 기준으로 약 500 mg의 일일 양으로 투여된다.

[0087] 일부 양태에서, JAK1 경로 억제제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 유리 염기 기준으로 약 600 mg의 일일 양으로 투여된다.

[0088] 일부 양태에서, JAK1 경로 억제제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 유리 염기 기준으로 약 200 mg의 양으로 1일 1회 투여된다.

[0089] 일부 양태에서, JAK1 경로 억제제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 유리 염기 기준으로 약 300 mg의 양으로 1일 1회 투여된다.

[0090] 일부 양태에서, JAK1 경로 억제제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 유리 염기 기준으로 약 400 mg의 양으로 1일 1회 투여된다.

[0091] 일부 양태에서, JAK1 경로 억제제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 유리 염기 기준으로 약 500 mg의 양으로 1일 1회 투여된다.

[0092] 일부 양태에서, JAK1 경로 억제제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 유리 염기 기준으로 약 600 mg의 양으로 1일 1회 투여된다.

[0093] 일부 양태에서, JAK1 경로 억제제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 각각 JAK1 경로 억제제 또는 이의 약

학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 하나 이상의 서방형 제형으로 투여된다.

- [0094] 본원에서 제공되는 것은 대상체에서 이를 필요로 하는 대상체에서 사이토카인-관련 질환 또는 장애를 치료하는 방법이며, JAK1 경로 억제제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 유리 염기 기준으로 약 100 mg 내지 600 mg의 일일 용량을 대상체에 대해 투여하는 것을 포함하고, 여기서 JAK1 경로 억제제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 JAK1 경로 억제제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 하나 이상의 서방형 제형으로 투여된다.
- [0095] 본원에 기술된 양태는 양태가 다중 의존 청구항인 것처럼 임의의 적합한 조합으로 조합되도록 의도된다 (예를 들어, 선택적 JAK1 경로 억제제 및 이들의 용량에 관련된 양태, 본원에 개시된 화합물의 임의의 염 형태에 관련된 양태, 사이토카인-관련 질환 또는 장애의 개별 유형에 관련된 양태, 및 조성물 및/또는 투여에 관련된 양태는 임의의 조합으로 조합될 수 있음).
- [0096] 예를 들어, 본원에서 제공되는 것은 대상체에서 사이토카인 방출 증후군 (CRS), 혈구탐식성 림프조직구성식증 (HLH), 대식세포 활성화 증후군 (MAS), 또는 CAR-T-세포-관련 뇌병증 증후군 (CRES)으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 사이토카인-관련 질환 또는 장애를 치료하는 방법이며, 방법은 대상체에게 유리 염기 기준으로 약 200 mg의 1일 1회 용량의 {1-{1-[3-플루오로-2-(트리플루오로메틸)이소니코티노일]피페리딘-4-일}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]아제티딘-3-일}아세트니트릴, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 용량은 각각 {1-{1-[3-플루오로-2-(트리플루오로메틸)이소니코티노일]피페리딘-4-일}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]아제티딘-3-일}아세트니트릴, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 하나 이상의 서방형 제형을 포함한다.
- [0097] {1-{1-[3-플루오로-2-(트리플루오로메틸)이소니코티노일]피페리딘-4-일}-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]아제티딘-3-일}아세트니트릴, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 (표 1, 화합물 1)의 서방형 제형은 그 전문이 본원에 참고로 포함된 2014년 8월 6일 출원된 미국 공개 번호 2015/0065484에서 찾을 수 있다.
- [0098] 간결함을 위해 모든 가능한 조합이 본원에 별도로 열거되지 않는다.
- [0099] 본원에서 기술된 화합물은 비대칭일 수 있다 (예를 들어, 하나 이상의 입체 중심을 가짐). 모든 입체이성질체, 예를 들어 거울상이성질체 및 부분입체이성질체는 달리 명시되지 않는 한 의도된다. 비대칭으로 치환된 탄소 원자를 함유하는 화합물은 광학 활성 또는 라세미 형태로 분리될 수 있다. 예를 들어 라세미 혼합물의 분해 또는 입체선택적 합성에 의한, 광학적으로 불활성인 출발 물질로부터 광학적으로 활성인 형태를 제조하는 법에 대한 방법은 당 업계에 공지되어 있다. 올레핀의 많은 기하 이성질체, C=N 이중 결합 등이 또한 본원에 기술된 화합물에 존재할 수 있으며, 모든 이러한 안정한 이성질체가 본 발명에서 고려된다. 본 발명의 화합물의 시스 및 트랜스 기하 이성질체가 기술되어 있으며 이성질체의 혼합물 또는 분리된 이성질체 형태로 분리될 수 있다.
- [0100] 일부 양태에서, 화합물은 (R)-배열을 가진다. 일부 양태에서, 화합물은 (S)-배열을 가진다.
- [0101] 화합물의 라세미 혼합물의 분해는 당 업계에 공지된 임의의 수많은 방법에 의해 수행될 수 있다. 예시적인 방법은 광학적으로 활성인 염 형성 유기산인 키랄 분해산을 사용하는 분별 재결정화를 포함한다. 분별 재결정화 방법에 적합한 분해제는 예를 들어, 광학 활성산, 예를 들어 타르타르산의 D 및 L 형태, 디아세틸타르타르산, 디벤조일타르타르산, 만델산, 말산, 젯산 또는 β- 캄포르술폰산과 같은 캄포르술폰산이다. 분별 재결정화 방법에 대한 적합한 다른 분해제는 α-메틸벤질아민의 입체이성질체적으로 순수 형태 (예를 들어, S 및 R 형태, 또는 부분입체이성질체적으로 순수 형태), 2-페닐글리시놀, 노르에페드린, 에페드린, N-메틸에페드린, 시클로헥실 에틸아민, 1,2-디아미노시클로헥산 등을 포함한다.
- [0102] 라세미 혼합물의 분해는 또한 광학 활성 분해제 (예를 들어, 디니트로벤조일페닐글리신)로 채워진 컬럼에서 용리에 의해 수행될 수 있다. 적합한 용출 용매 조성물은 당업자에 의해 결정될 수 있다.
- [0103] 본원에 기술된 화합물은 또한 호변이성질체 형태를 포함한다. 호변이성질체 형태는 양성자의 수반되는 이동과 함께 단일 결합과 인접한 이중 결합의 교환으로부터 생성된다. 호변이성질체 형태는 동일한 실험식 및 총 전하를 갖는 이성질체 양성자화 상태인 양성자성 호변이성질체를 포함한다. 예시 양성자성 호변이성질체는 케톤 - 에놀 쌍, 아미드 - 이미드산 쌍, 락탐 - 락탐 쌍, 예나민 - 이민 쌍, 및 양성자가 이중고리 시스템의 두 개 이상의 위치를 차지할 수 있는 고리 모양 형태, 예를 들어, 1H- 및 3H-이미다졸, 1H-, 2H- 및 4H-1,2,4-트리아졸, 1H- 및 2H- 이소인돌, 및 1H- 및 2H-피라졸을 포함한다. 호변이성질체 형태는 평형 상태이거나

적절한 치환에 의해 입체적으로 하나의 형태로 고정될 수 있다.

- [0104] 본원에 기술된 화합물은 또한 본 개시의 동위원소-표지된 화합물을 포함한다. "동위원소" 또는 "방사선-표지된" 화합물은 하나 이상의 원자가 자연에서 전형적으로 발견되는 (즉, 자연 발생) 원자 질량 또는 질량 수와 다른 원자 질량 또는 질량 수를 갖는 원자로 대체되거나 치환되는 본 개시의 화합물이다. 본 개시의 화합물에 포함될 수 있는 적합한 방사성핵종은 ^2H (또한 중수소에 대해 D로 작성), ^3H (또한 삼중수소에 대해 T로 작성), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I 및 ^{131}I 를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 예를 들어, 본 개시의 화합물에서 하나 이상의 수소 원자는 중수소 원자로 임의로 치환될 수 있다 (예를 들어, 식 (I), (II), 또는 (III) 또는 표 1의 화합물의 C_{1-6} 알킬 기의 하나 이상의 수소 원자가 중수소 원자로 임의로 치환될 수 있음, 예를 들어 $-\text{CH}_3$ 에 대해 $-\text{CD}_3$ 로 치환됨). 본원에서 사용된 바와 같이, 용어, "화합물"은 명칭이 특정 입체이성질체를 나타내지 않는 한, 묘사된 구조의 모든 입체이성질체, 기하 이성질체, 호변이성질체, 및 동위원소를 포함하는 것을 의미한다. 하나의 특정 호변이성질체 형태로서 명칭 또는 구조에 의해 본원에서 확인된 화합물은 달리 명시되지 않는 한 다른 호변이성질체 형태를 포함하도록 의도된다.
- [0105] 모든 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 물 및 용매와 같은 다른 물질과 함께 발견될 수 있거나 (예를 들어 수화물 및 용매화물) 분리될 수 있다.
- [0106] 일부 양태에서, 본원에서 기술된 화합물, 또는 이의 염은 실질적으로 분리된다. "실질적으로 분리된"은 화합물이 형성되거나 검출된 환경으로부터 적어도 부분적으로 또는 실질적으로 분리된 것을 의미한다. 부분적 분리는 예를 들어, 본원에서 기술된 화합물이 풍부한 조성물을 포함할 수 있다. 실제적 분리는 본원에서 기술된 화합물, 또는 이의 염의 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 97%, 또는 적어도 약 99 중량%를 함유하는 조성물을 포함할 수 있다. 화합물 및 이의 염을 분리하는 방법은 당 업계에서 일상적이다.
- [0107] 문구 "약학적으로 허용 가능한"은 건전한 의학적 판단 범위 내에서, 합리적인 이익/위험 비율에 비례하는, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 기타 문제 또는 합병증 없이 인간 또는 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한, 이들 화합물, 재료, 조성물, 및/또는 제형을 지칭하기 위해 본원에서 사용된다.
- [0108] 본원에서 사용된 바와 같이, 표현 "주위 온도" 및 "실온" 또는 "rt"는 당 업계에서 이해되고, 일반적으로 온도, 예를 들어 반응 온도, 즉 반응이 수행되는 실내 온도, 예를 들어, 약 20°C 내지 약 30°C 의 온도를 지칭한다.
- [0109] 본 발명은 또한 본원에서 기술된 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 본원에서 사용된 바와 같이, "약학적으로 허용 가능한 염"은 개시된 화합물의 유도체를 지칭하며 모 화합물은 기존 산 또는 염기 모이어티를 그의 염 형태로 전환함으로써 변형된다. 약학적으로 허용 가능한 염의 예시는 아민과 같은 염기성 잔기의 무기 또는 유기산 염; 카르복실 산과 같은 산성 잔기의 알칼리 또는 유기 염 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 본 발명의 약학적으로 허용 가능한 염은 예를 들어, 무독성 무기 또는 유기산으로부터, 형성된 모 화합물의 통상적인 무독성 염을 포함한다. 본 발명의 약학적으로 허용 가능한 염은 통상적인 화학적 방법에 의해 염 기성 또는 산성 모이어티를 함유하는 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를 물 또는 유기 용매, 또는 이 둘의 혼합물에서 화학량론적 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시켜 제조할 수 있고; 일반적으로, 에테르, 에틸 아세테이트, 알코올 (예를 들어, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 또는 부탄올) 또는 아세토니트릴 (ACN)과 같은 비수성 매체가 바람직하다. 적합한 염의 목록은 각각 그 전문이 본원에 참고로 포함된, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 및 *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977)에서 찾을 수 있다.
- [0110] 본원에서 사용된 바와 같이, 상호교환적으로 사용되는 용어 "대상체", "개체," 또는 "환자"는 포유동물, 바람직하게는 마우스, 랫트, 다른 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말, 또는 영장류, 및 가장 바람직하게는 인간을 포함하는 임의의 동물을 지칭한다. 일부 양태에서, "대상체", "개체," 또는 "환자"는 상기 치료를 필요로 한다.
- [0111] 일부 양태에서, 억제제는 치료학적 유효량으로 투여된다. 본원에서 사용된 바와 같이, 문구 "치료학적 유효량"은 연구자, 의사, 또는 다른 임상의로 인해 조직, 계, 동물, 개체 또는 인간에서 찾고 있는 생물학적 또는 의학적 반응을 유도하는 활성 화합물 또는 약학 제제의 양을 지칭한다. 일부 양태에서, 환자 또는 개체에 투여되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 투여량은 약 1 mg 내지 약 2 g, 약 1 mg 내지 약 1000 mg, 약 1 mg 내지 약 500 mg, 약 1 mg 내지 약 200 mg, 약 1 mg 내지 약 100 mg, 약 1 mg 내지 50 mg, 또

는 약 50 mg 내지 약 500 mg이다. 일부 양태에서, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 투여량은 약 200 mg이다.

[0112] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 (1) 질환을 억제하는 것; 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애의 병리 또는 증상을 경험하거나 나타내는 개체에서 질환, 병태 또는 장애를 억제하는 것 (즉, 병리 및/또는 증상의 추가 발달을 저지함); (2) 질환을 개선하는 것; 예를 들어, 질환의 중증도를 감소시키는 것과 같이 질환, 병태 또는 장애의 병리 또는 증상을 경험하거나 나타내는 개체에서 질환, 병태 또는 장애를 개선하는 것 (즉, 병리 및/또는 증상을 반전시키는 것); 또는 (3) 질환, 병태 또는 장애에 취약할 수 있지만 아직 질환의 병리 또는 증상을 경험하거나 나타내지 않는 개체에서 질환, 병태 또는 장애를 예방하는 것 중 하나 이상을 지칭한다. 일부 양태에서, 치료는 질환을 억제하거나 개선하는 것을 의미한다. 일부 양태에서, 치료는 질환을 예방하는 것이다.

[0113] *병용 요법*

[0114] 본원에서 기술된 방법은 하나 이상의 추가 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 하나 이상의 추가 치료제는 환자에게 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다.

[0115] 일부 양태에서, 추가 치료제는 IL-6 길항제 또는 수용체 길항제이다. 일부 양태에서, IL-6 수용체 길항제는 토실리주맙이다.

[0116] 일부 양태에서, 추가 치료제는 MCP-1의 억제제이다. 일부 양태에서, 추가 치료제는 MIP1B의 억제제이다. 일부 양태에서, 추가 치료제는 IL-2R의 억제제이다. 일부 양태에서, 추가 치료제는 IL-1R의 억제제이다. 일부 양태에서, 추가 치료제는 TNF- α 의 억제제이다.

[0117] 일부 양태에서, 추가 치료제는 항-CD25 항체이다. 일부 양태에서, 항-CD25 항체는 다클리주맙이다.

[0118] 일부 양태에서, 추가 치료제는 IL-1 β 의 길항제이다.

[0119] 일부 양태에서, 추가 치료제는 IL1 수용체 길항제 (IL1Ra)이다. 일부 양태에서, IL1 수용체 길항제 (IL1Ra)는 아나킨라이드.

[0120] 일부 양태에서, 추가 치료제는 코르티코스테로이드이다. 일부 양태에서, 코르티코스테로이드는 프레드니손이다.

[0121] 일부 양태에서, 임의의 전술한 추가 치료제가 코르티코스테로이드 (예를 들어, 프레드니손)와 추가로 조합하여 사용된다.

[0122] 일부 양태에서, 추가 치료제는 토실리주맙 및 코르티코스테로이드를 포함한다. 일부 양태에서, 추가 치료제는 토실리주맙 및 프레드니손을 포함한다.

[0123] *약학적 제제 및 제형*

[0124] 약제로서 사용되는 경우, JAK1 경로 억제제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약학 조성물의 형태로 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 제약 분야에서 잘 알려진 방식으로 제조될 수 있고, 국소 또는 전신 치료가 바람직한 지 여부 및 치료될 부위에 따라 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여는 국부 (경피, 상피, 안구 및 비강 내, 질 및 직장 전달을 포함하는 점막까지 포함), 폐 (예를 들어, 분무기에 의한 것을 포함하는, 분말 또는 에어로졸의 흡입 또는 주입에 의해; 기관 내 또는 비강 내), 경구 또는 비경구일 수 있다. 비경구 투여는 정맥 내, 동맥 내, 피하, 복강 내 근육 내 또는 주사 또는 주입; 또는 두개 내, 예를 들어, 척수 강내 또는 심실 내, 투여를 포함한다. 비경구 투여는 단일 볼루스(bolus) 용량의 형태일 수 있거나, 예를 들어, 연속 관류 펌프에 의해 이루어질 수 있다. 국부 투여를 위한 약학 조성물 및 제제는 경피 패치, 연고, 로션, 크림, 젤, 점적제, 좌약, 스프레이, 액체 및 분말을 포함할 수 있다. 통상적인 약제학적 담체, 수성, 분말 또는 유성 베이스, 증점제 등이 필요하거나 바람직할 수 있다.

[0125] 본 발명은 또한 활성 성분으로서, 본원에 기술된 JAK1 경로 억제제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체 (부형제)와 조합하여, 함유하는 약학 조성물을 포함한다. 일부 양태에서, 조성물은 국부 투여에 적합하다. 조성물을 제조할 때, 활성 성분은 전형적으로 부형제와 혼합되고, 부형제에 의해 희석되거나 담체 예를 들어, 캡슐, 봉지(sachet), 종이 또는 기타 용기의 형태로 이러한 담체 내에 포함된다. 부형제가 희석제 역할을 하는 경우, 이는 활성 성분의 매개체, 담체 또는 매질 역할을 하는, 고체, 반고체 또는 액체 물질일 수 있다. 따라서, 조성물은 정제, 환제, 분말, 로젠지, 봉지, 카세제(cachet), 엘릭시르제, 현탁액, 에멀전, 용액, 시럽, 에어로졸 (고체로서 또는 액체 매질 중), 예를 들어 최대 10 중량%의 활성 화

합물을 함유하는 연고, 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 좌약, 멸균 주사 용액, 및 멸균 포장 분말의 형태일 수 있다.

- [0126] 제제를 제조할 때, 활성 화합물을 밀링하여 다른 성분과 결합하기 전에 적절한 입자 크기를 제공할 수 있다. 활성 화합물이 실질적으로 불용성이면, 200 메쉬 미만의 입자 크기로 밀링할 수 있다. 활성 화합물이 실질적으로 수용성이면, 입자 크기는 제제에서 실질적으로 균일한 분포를 제공하기 위해 밀링(milling)에 의해, 예를 들어 약 40 메쉬로 조정될 수 있다.
- [0127] JAK1 경로 억제제는 정제 제제 및 기타 제제 유형에 적합한 입자 크기를 획득하기 위해 습식 밀링과 같은 공지된 밀링 절차를 사용하여 밀링될 수 있다. JAK1 선택적 억제제의 미분 (나노미립자) 조제물은 당 업계에 공지된 공정에 의해 제조될 수 있다, 예를 들어, 국제 출원 번호 WO 2002/000196 참조.
- [0128] 적합한 부형제의 일부 예시는 락토오스, 텍스트로스, 수크로오스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 검, 인산 칼슘, 알긴산염, 트라가칸트, 젤라틴, 규산 칼슘, 미세결정질 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로오스, 물, 시럽 및 메틸 셀룰로오스를 포함한다. 제제는 추가로 다음을 포함할 수 있다: 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 미네랄 오일과 같은 윤활제; 습윤제; 유화제 및 현탁제; 메틸-및 프로필히드록시-벤조에이트와 같은 보존제; 감미제; 및 향료. 본 발명의 조성물은 당 업계에 공지된 절차를 사용하여 환자에게 투여한 후 활성 성분의 신속, 지속 또는 지연 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다.
- [0129] 조성물은 단위 투여 형태로 제형화될 수 있으며, 각 투여량은 약 5 내지 약 1000 mg (1 g), 보다 일반적으로 약 100 내지 약 500 mg의 활성 성분을 함유한다. 용어 "단위 투여 형태"는 인간 대상체 및 다른 포유동물에 대한 단위 투여량으로 적합한 물리적으로 분리된 단위를 지칭하며, 각 단위는 적합한 약제학적 부형제와 함께, 원하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 미리 결정된 양의 활성 물질을 함유한다.
- [0130] 일부 양태에서, 본 발명의 조성물은 약 5 내지 약 50 mg의 활성 성분을 함유한다. 당업자는 약 5 내지 약 10, 약 10 내지 약 15, 약 15 내지 약 20, 약 20 내지 약 25, 약 25 내지 약 30, 약 30 내지 약 35, 약 35 내지 약 40, 약 40 내지 약 45, 또는 약 45 내지 약 50 mg의 활성 성분을 함유하는 조성물을 구현함을 이해할 것이다.
- [0131] 일부 양태에서, 본 발명의 조성물은 약 50 내지 약 500 mg의 활성 성분을 함유한다. 당업자는 약 50 내지 약 100, 약 100 내지 약 150, 약 150 내지 약 200, 약 200 내지 약 250, 약 250 내지 약 300, 약 350 내지 약 400, 또는 약 450 내지 약 500 mg의 활성 성분을 함유하는 조성물을 구현함을 이해할 것이다.
- [0132] 일부 양태에서, 본 발명의 조성물은 약 500 내지 약 1000 mg의 활성 성분을 함유한다. 당업자는 약 500 내지 약 550, 약 550 내지 약 600, 약 600 내지 약 650, 약 650 내지 약 700, 약 700 내지 약 750, 약 750 내지 약 800, 약 800 내지 약 850, 약 850 내지 약 900, 약 900 내지 약 950, 또는 약 950 내지 약 1000 mg의 활성 성분을 함유하는 조성물을 구현함을 이해할 것이다.
- [0133] 유사한 투여량이 본 발명의 방법 및 용도에서 본원에서 기술된 화합물에 사용될 수 있다.
- [0134] 활성 화합물은 광범위한 투여량 범위에 걸쳐 효과적일 수 있으며 일반적으로 약학적 유효량으로 투여된다. 그러나, 실제로 투여되는 화합물의 양은 일반적으로 치료될 병태, 선택된 투여 경로, 투여되는 실제 화합물, 연령, 체중, 개별 환자의 반응, 환자 증상의 중증도 등을 포함하는 관련 상황에 따라 의사에 의해 결정되는 것으로 이해될 것이다.
- [0135] 정제와 같은 고체 조성물을 제조하기 위해, 주요 활성 성분은 본 발명의 화합물의 균일한 혼합물을 함유하는 고체 프리포물레이션 조성물을 형성하기 위해 약제학적 부형제와 혼합된다. 이러한 프리포물레이션 조성물을 균일한 것으로 언급할 때, 활성 성분은 전형적으로 조성물 전체에 고르게 분산되어 조성물이 정제, 환제 및 캡슐과 같은 동등하게 효과적인 단위 투여 형태로 쉽게 세분될 수 있다. 그런 다음, 이러한 고체 프리포물레이션은 예를 들어, 약 0.1 내지 약 1000 mg의 본 발명의 활성 성분을 함유하는 상기 기재된 유형의 단위 투여 형태로 세분된다.
- [0136] 본 발명의 정제 또는 환제는 코팅되거나 그렇지 않으면 배합되어 연장된 작용의 이점을 제공하는 투여 형태를 제공할 수 있다. 예를 들어, 정제 또는 환제는 내부 투여 및 외부 투여 성분을 포함할 수 있으며, 후자는 전자를 덮는 외피 형태이다. 두 성분은 위장에서 봉해에 저항하고 내부 성분이 십이지장으로 온전히 통과하거나 방출이 지연되도록 하는 장용 층에 의해 분리될 수 있다. 다양한 물질이 이러한 장용 층 또는 코팅을 위해 사용될 수 있으며, 이러한 물질은 다수의 중합체 산 및 셀락, 세틸 알코올 및 셀룰로오스 아세테이트와 같은 물질과 중합체 산의 혼합물을 포함한다.

- [0137] 본 발명의 화합물 및 조성물이 경구 투여 또는 주사 투여를 위해 혼입될 수 있는 액체 형태는 수용액, 적절한 향의 시럽, 수성 또는 오일 현탁액, 및 면실유, 참기름, 코코넛 오일, 땅콩 오일과 같은 식용 오일의 향미 에멀전, 뿐만 아니라 엘릭시르 및 유사한 약학적 비히클을 포함한다.
- [0138] 흡입 또는 주입용 조성물은 약학적으로 허용 가능한, 수성 또는 유기 용매, 또는 이들의 혼합물 중의 용액 및 현탁액, 및 분말을 포함한다. 액체 또는 고체 조성물은 상기 기술된 바와 같은 적합한 약학적으로 허용 가능한 부형제를 함유할 수 있다. 일부 양태에서, 조성물은 국소 또는 전신 효과를 위해 경구 또는 비강 호흡 경로에 의해 투여된다. 불활성 기체를 사용하여 조성물을 분무할 수 있다. 분무 용액은 분무 장치로부터 직접 호흡할 수 있거나 분무 장치를 안면 마스크, 텐트 또는 간헐적 양압 호흡 기계에 부착할 수 있다. 용액, 현탁액 또는 분말 조성물은 적절한 방식으로 제재를 전달하는 장치로부터 경구 또는 비강으로 투여될 수 있다.
- [0139] 국부 제제는 하나 이상의 통상적 담체를 함유할 수 있다. 일부 양태에서, 연고는 물 및 예를 들어, 액체 파라핀, 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 프로필렌 글리콜, 백색 바셀린 등으로부터 선택된 하나 이상의 소수성 담체를 함유할 수 있다. 크림의 담체 조성물은 글리세롤 및 하나 이상의 다른 성분, 예를 들어 글리세린모노스테아레이트, PEG-글리세린모노스테아레이트 및 세틸스테아릴 알코올과 조합된 물을 기반으로 할 수 있다. 젤은 이소프로필 알코올 및 물을 사용하여, 적합하게 예를 들어 글리세롤, 히드록시 에틸셀룰로오스 등과 같은 다른 성분과 조합하여 제형화될 수 있다. 일부 양태에서, 국부 제제는 적어도 약 0.1, 적어도 약 0.25, 적어도 약 0.5, 적어도 약 1, 적어도 약 2, 또는 적어도 약 5 중량%의 본원에서 기술된 화합물을 함유한다. 국부 제제는 선별된 적응증, 예를 들어, 건선 또는 다른 피부 병태의 치료를 위한 설명서와 임의로 연결되어 예를 들어, 100 g의 튜브에 적합하게 포장될 수 있다.
- [0140] 환자에게 투여되는 화합물 또는 조성물의 양은 투여되는 대상, 예방 또는 치료와 같은, 투여 목적, 환자의 상태, 투여 방식 등에 따라 달라질 것이다. 치료적 적용에서, 조성물은 질환의 증상 및 그 합병증을 치료하거나 적어도 부분적으로 저지하기에 충분한 양으로 이미 질환을 앓고 있는 환자에게 투여될 수 있다. 유효 용량은 치료 중인 질환 상태뿐만 아니라 환자의 질환 중증도, 연령, 체중 및 일반적인 상태 등과 같은 요인에 따른 담당 임상사의 판단에 따라 달라질 것이다.
- [0141] 환자에게 투여되는 조성물은 전술한 약학 조성물의 형태일 수 있다. 이들 조성물은 통상적인 멸균 기술에 의해 멸균될 수 있거나, 또는 멸균 여과될 수 있다. 수용액은 그대로 사용하기 위해 포장되거나, 동결건조될 수 있고, 동결건조된 제조물은 투여 전에 멸균된 수성 담체와 결합된다. 화합물 제조물의 pH는 전형적으로 3 내지 11, 더욱 바람직하게는 5 내지 9 및 가장 바람직하게는 7 내지 8일 것이다. 전술한 특정 부형제, 담체, 또는 안정화제의 사용이 약제학적 염의 형성을 초래할 것이라는 점은 이해될 것이다.
- [0142] 본 발명의 화합물의 치료 용량은 예를 들어, 치료가 이루어지는 특정 용도, 화합물의 투여 방식, 환자의 건강 및 상태, 및 처방 의사의 판단에 따라 달라질 수 있다. 약학 조성물에서 본원에서 기술된 화합물의 비율 또는 농도는 투여량, 화학적 특성 (예를 들어, 소수성), 및 투여 경로를 포함하는 다수의 인자에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 본원에서 기술된 화합물은 약 0.1 내지 약 10% w/v의 비경구 투여용 화합물을 함유하는 수성 생리학적 완충 용액으로 제공될 수 있다. 일부 전형적인 용량 범위는 하루에 체중의 약 1 µg/kg 내지 약 1 g/kg 이다. 일부 양태에서, 용량 범위는 하루에 체중의 약 0.01 mg/kg 내지 약 100 mg/kg이다. 투여량은 질환 또는 장애의 진행 유형 및 정도, 특정 환자의 전반적인 건강 상태, 선택한 화합물의 상대적 생물학적 효능, 부형제의 제형, 및 투여 경로와 같은 변수에 따라 달라질 수 있다. 유효 용량은 시험관내 또는 동물 모델시험 시스템으로부터 유도된 용량 반응 곡선에서 외삽할 수 있다.
- [0143] 본 발명의 조성물은 화학 요법, 스테로이드, 항-염증 화합물, 또는 면역 억제제와 같은 하나 이상의 추가 약제를 추가로 포함할 수 있으며, 이들의 예시는 본원에 열거되어 있다.
- [0144] **키트**
- [0145] 본 발명은 또한 예를 들어, 사이토카인-관련 질환 또는 장애, 예를 들어 CRS의 치료 및/또는 예방에 유용한 약학 키트를 포함하며, 이는 치료적 유효량의 본원에서 기술된 화합물을 포함하는 약학 조성물을 함유하는 하나 이상의 용기를 포함한다. 이러한 키트는 원하는 경우, 예를 들어, 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체를 갖는 용기, 추가 용기 등과 같은 당업자에게 쉽게 자명할 바와 같은, 다양한 통상적인 약학 키트 구성성분 중 하나 이상을 추가로 포함할 수 있다. 삽입물 또는 라벨로서, 투여할 성분의 양, 투여 지침, 및/또는 성분 혼합 지침을 나타내는, 설명서가 또한 키트에 포함될 수 있다.
- [0146] **실시예**

[0147] 본 발명은 특정 실시예를 통해 더욱 상세히 설명될 것이다. 하기 실시예는 예시 목적으로 제공되며, 어떤 방식으로든 본 발명을 한정하려고 의도되지 않는다. 당업자는 본질적으로 동일한 결과를 산출하기 위해 변경되거나 수정될 수 있는 다양한 비-중요 파라미터를 쉽게 인식할 것이다. 실시예의 화합물은 본원에 기재된 적어도 하나의 분석에 따라 JAK 억제제인 것으로 밝혀졌다.

[0148] **실시예 A: 시험관내 JAK 키나제 분석**

[0149] 사이토카인-관련 질환 또는 장애의 치료를 위해 사용될 수 있는 JAK1 경로 억제제를 Park *et al.*, *Analytical Biochemistry* **1999**, *269*, 94-104에 기술된 하기 *시험관내* 분석에 따라 JAK 표적의 억제 활성을 시험하였다. N-말단 His 태그를 갖는 인간 JAK1 (a.a. 837-1142), JAK2 (a.a. 828-1132) 및 JAK3 (a.a. 781-1124)의 촉매 도메인을 곤충 세포에서 바칼로바이러스를 사용하여 발현하고 정제하였다. JAK1, JAK2 또는 JAK3의 촉매 활성은 비오틴화된 펩티드의 인산화를 측정하여 분석하였다. 인산화된 펩티드를 균질 시간 분해 형광발광 (HTRF, *h*omogenous *t*ime *r*esolved *f*luorescence)에 의해 측정하였다. 화합물의 IC₅₀를 100 mM NaCl, 5 mM DTT, 및 0.1 mg/mL (0.01%) BSA가 있는 50 mM 트리스 (pH 7.8) 완충액 중 효소, ATP 및 500 nM 펩티드를 함유하는 40 마이크로리터 반응액에서 각각의 키나제에 대해 측정하였다. 1 mM IC₅₀ 측정의 경우, 반응액 중 ATP 농도는 1 mM이다. 반응을 1시간 동안 실온에서 수행한 다음 분석 완충액 (Perkin Elmer, Boston, MA) 중 20 uL 45 mM EDTA, 300 nM SA-APC, 6 nM Eu-Py20으로 중지하였다. 유포품 표지된 항체에 대한 결합이 40분 동안 발생하고 HTRF 신호를 융합 플레이트 판독기 (Perkin Elmer, Boston, MA) 상에서 측정하였다. 표 1의 화합물을 이 분석에서 시험하였으며 표 1에서도 찾을 수 있는 IC₅₀ 값을 갖는 것으로 나타났다.

[0150] **실시예 B: BALB/c 마우스에서 항-CD3 항체-유도된 사이토카인 방출 증후군**

[0151] JAK1 경로 억제제를 Ferran, C. *et al.* *Clin. Exp. Immunol.* **1991**, *86*, 537-543에 기술된 *생체내* 분석에 따라 CRS에 대한 효능에 대해 시험할 수 있다. 구체적으로, 이 연구는 BALB/c 마우스에서 항-CD3 항체-유도된 사이토카인 방출 증후군 (CRS)을 감소 또는 개선하는 화합물의 능력을 시험할 수 있다. 항체, 클론 145-2C11은 CD3 쥐 분자의 ε 사슬에 대해 특이적인 면역글로불린 G (IgG) 햄스터 MoAb이다 (Léon, O. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1987**, *34*, 1374). 145-2C11으로 처리하면 비장 T-세포의 표면에서 고친화도 IL-2 수용체를 유도하고 종양 괴사 인자 (TNF-α), IL-2, IL-3, IL-6, 및 인터페론-감마 (IFN-γ)와 같은 일부 사이토카인의 방출을 초래한다 (Ferran, *et al.* *Eur. J. Immunol.* **1990**, *20*, 509-515 및 Algre, M. *et al.*, *Eur. J. Immunol.*, **1990**, 707). 이러한 사이토카인의 방출은 동물의 행동 변화 (예를 들어, 비활동성, 입모 등)를 초래한다.

[0152] A. 재료 및 방법

종/계통:	마우스: 수컷 BALB/c
생리적 상태:	정상
연구 시작시 연령/체중 범위:	6-8 주령
동물 공급자:	Charles River Laboratories
동물의 수/성별:	총 32 마리의 수컷 마우스
무작위화:	마우스는 연구 시작 전에 (8)마리의 마우스로 구성된 (4)개의 그룹으로 무작위 배정될 것임.
타당성:	항-CD3 항체 (클론 145-2C11)의 주입은 문헌에서 사이토카인 방출 증후군을 유도하는 것으로 나타났으며 잠재적인 요법의 효능을 시험하는 모델로 사용됨.
교체	연구 기간 동안 동물은 대체되지 않음.

항-CD3 ϵ	
식별 및 로트 번호:	항-CD3 ϵ 클론 145-2C11
공급원:	BioXCell
저장 조건:	4°C
비히클:	멸균 식염수
용량:	10 μ g
투약 경로/부피	IV, 동물 당 100 μ L

화합물:	화합물 1 (Jak1 억제제)^A
저장 조건:	RT (튜브 회전장치 상의 제형 RT)
비히클:	0.5% 메틸셀룰로오스
용량(들):	60 mg/kg 및 120 mg/kg
투약 경로/부피	PO, 0.1mL/20g (5mL/kg)
투약 빈도 및 기간:	0일에 QD

[0153]

[0154] ^A 표 1의 화합물 1 또는 {1-([3-플루오로-2-(트리플루오로메틸)이소니코티노일]피페리딘-4-일)-3[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]아제티딘-3-일}아세트니트릴 및 이들의 아디핀산염의 합성 및 제조는 예를 들어, 각각 그 전문이 본원에 참고로 포함된 2011년 3월 9일 출원된 미국 특허 공개 번호 2011/0224190, 2012년 9월 6일 출원된 미국 특허 공개 번호 2013/0060026, 및 2014년 3월 5일 출원된 미국 특허 공개 번호 2014/0256941에서 찾을 수 있다.

[0155] B. 실험 설계

[0156] 이 연구의 주요 목적은 BALB/c 마우스에서 항-CD3 항체-유도된 사이토카인 방출 증후군 (CRS)을 감소 또는 개선시키는 JAK1 경로 억제제 (예를 들어, 화합물 1)의 능력을 시험하기 위한 것이었다. 총 서른두 (32) 마리의 BALB/c 마우스를 이 하루 연구에 사용하였다. 동물을 시험 물품 투여 전에 칭량하고, 실험 기간 동안 모니터링 하였다. 0일에, 항-CD3 항체 투여 1시간 전, 비히클 (0.5% 메틸셀룰로오스) 또는 화합물 1을 표 1A에 상세히 설명된 바와 같이 그룹 2-4의 동물에 대해 경구 위관 영양법 (PO)을 통해 단일 용량으로 제공하였다. 그룹 1은 나 이브 대조군으로 역할을 하며 처리되지 않았다. 비히클 또는 화합물 1로의 1시간 전처리 후, 그룹 2-4의 동물에 CRS를 유도하기 위해 정맥 주사 (IV)를 통해 10 ug의 항-CD3 ϵ 항체 (클론 145-2C11)를 투여하였다. 항-CD3 투여 1.5 시간 후 모든 동물을 CO₂ 흡입을 통해 안락사시켰다. 전혈을 심장 천자를 통해 K₂EDTA 튜브로 수집하고 혈장 처리가 발생할 때까지 얼음 상에 저장하였다. 혈장을 수집하고 사이토카인 멀티플렉스를 수행할 때까지 -80 °C에 저장하였다.

표 1A. 실험 설계

그룹	동물 수	TA 전처리 (PO)	투약 일정	항-CD3 (10 µg, (IV))	희생 일정/수집	종결점
1	8/수컷	나이브(Naïve)	항-CD3 60 분 전	-	항-CD3 투여 후 1.5 시간 심장 천자를 통한 전혈 (K ₂ EDTA 튜브)	다중 사이토카인 분석을 위한 혈장 수집
2	8/수컷	비히클		+		
3	8/수컷	화합물 1 (60 mg/kg)		+		
4	8/수컷	화합물 1 (120 mg/kg)		+		

[0157]

[0158] C. 실험 절차

[0159] I. 시험 물품 전처리

[0160] 0일에, 표 1A에 나타난 바와 같이 비히클 또는 시험 물품 또는 화합물 1을 동물에 투약하였다. 그룹 2는 0.1 mL/20g으로 PO를 통해 단일 용량의 비히클 (0.5% 메틸셀룰로오스)을 받았다. 그룹 3은 0.1 mL/20g으로 PO를 통해 단일 용량의 60 mg/kg 화합물 1을 받았다. 그룹 4는 0.1 mL/20g으로 PO를 통해 단일 용량의 120 mg/kg 화합물 1을 받았다. 그룹 1은 나이브 대조군으로 역할을 하며 처리되지 않았다.

[0161] II. 항-CD3 ε 항체 투여

[0162] 시험 물품 투여 한 (1) 시간 후, 그룹 2-4에 IV 주사를 통해 항-CD3 ε 항체 (클론 145-2C11)를 투여하였다. 그룹 2-4의 각 동물은 0.1 mL 중 10 µg의 항-CD3 ε 항체를 받았다.

[0163] III. 생전 모니터링

[0164] 항-CD3 항체의 투여 후, 전신성 염증 반응으로 인한 고통의 징후에 대해 동물을 면밀하게 모니터링하였다. 스스로 지탱할 수 없고, 만지기에 차갑거나, 빈사상태인 동물을 안락사시켰다. 빈사상태의 동물을 CO₂ 흡입으로 안락사시키고, 전혈을 심장 천자를 통해 수집하고 혈장을 보유하였다.

[0165] IV. 희생

[0166] 항-CD3 항체 투여 한 시간 반 (1.5) 후 모든 동물을 CO₂ 흡입으로 안락사시켰다.

[0167] V. 샘플 수집

[0168] 희생 시, 전혈을 각 동물로부터 심장 천자를 통해 K₂EDTA 튜브로 수집하였다. 혈액을 원심분리하고 혈장을 저온 유리병에 수집하였다. 혈장을 동결하고 다운스트림 사이토카인 멀티플렉스 분석을 위해 -80°C에서 저장하였다.

[0169] VI. 사이토카인 멀티플렉스 분석

[0170] 혈장 샘플을 얼음 상에서 해동하고 제조자 프로토콜 (ThermoFisher)에 따라 사이토카인 멀티플렉스에 사용하였다.

[0171] D. 결과

[0172] 화합물 1은 혈액 구획 내에서 IL-6 농도를 용량 의존적으로 억제하였다 (도 1). 이는 실시예 C에서 하기에 기술된 Con A 전임상 모델에서 관찰된 생물학적 활성의 확인으로 역할을 한다. 시닥(Sidak)의 다중 검사 비교를 포함하는 비쌍 일원 분산 분석 (ANOVA)을 그래프패드 프리즘 (버전 4.00; GraphPad Software, San Diego California, USA)을 사용하여 수행하였다. p < 0.05의 값은 유의한 것으로 간주되었다.

[0173] 실시예 C: 콘카나발린 A 유도 사이토카인 방출 중후군

[0174] 콘카나발린 A (Con A)는 광범위 염증성 사이토카인 방출 및 CD4 및 CD8 T-세포의 증식을 초래하는 선택적 T 림

프구 미토겐이다. Con-A의 주입은 문헌에서 사이토카인 방출 증후군을 유도하는 것으로 나타났으며 사이토카인 방출 증후군 요법의 효능을 시험하기 위한 모델로서 사용된다 (Gantner, F. at al. *Hepatology*, 1995, 21, 190-198). 미토겐 반응은 T-세포 수용체의 발현에 의존적이다. 동물은 발열, 불쾌감, 저혈압, 저산소증, 모세혈관 누출, 및 잠재적 다기관 독성과 같은 행동 변화를 나타낸다.

[0175] A. 재료 및 방법

종/계통:	마우스: 암컷 BALB/c
생리적 상태:	정상
연구 시작시 연령/체중 범위:	6-8 주령
동물 공급자:	Taconic
동물의 수/성별:	총 40 마리 마우스
무작위화:	마우스는 연구 시작 전에 (8)마리의 마우스로 구성된 (5)개의 그룹으로 무작위 배정되었음.
타당성:	Con-A 의 주입은 문헌에서 사이토카인 방출 증후군을 유도하는 것으로 나타났으며 잠재적 요법의 효능을 시험하기 위한 모델로서 사용됨.

[0176]

[0177] B. 실험 설계

[0178] 특히, 이 연구는 BALB/c 마우스에서 Con A-유도된 사이토카인 방출 증후군 (CRS)을 감소 또는 개선하는 선택적 JAK1 억제제 (예를 들어, 화합물 1, 표 1)의 능력을 시험한다. 총 마흔 (40) 마리의 BALB/c 마우스를 이 하루 연구에 사용하였다. 동물을 시험 물품 투여 전에 칭량하고, 실험 기간 동안 모니터링하였다. 0일에, Con A 투여 육십 (60) 분 전에, 비히클 (0.5% 메틸셀룰로오스) 또는 화합물 1 (60 및 120 mg/kg)을 표 2A에 상세히 설명한 바와 같이 그룹 2-4의 동물에 경구 위관 영양법 (PO)을 통해 단일 용량으로 제공하였다. 그룹 1은 나이브 대조군으로 역할을 하며 처리되지 않았다. 비히클 또는 화합물 1로의 전처리 45분 후, 그룹 2-4의 동물에 CRS를 유도하기 위해 정맥 주사 (IV)를 통해 20 mg/kg의 Con A를 투여하였다. Con A 투여 2시간 후 모든 동물을 CO₂ 흡입을 통해 안락사시켰다. 전혈을 심장 천자를 통해 K₂EDTA 튜브로 수집하고 혈장 처리가 발생할 때까지 얼음 상에 저장하였다. 혈장을 수집하고 사이토카인 멀티플렉스를 수행할 때까지 -80°C에서 저장하였다.

표 2A. 실험 설계

그룹	동물 수	전처리 (PO)	투약 일정	Con-A (IV)	희생 일정/수집	종결점
1	10	나이브	Con A 60 분 전	-	Con A 투여 후 2시간 심장 천자를 통한 전혈	다중 사이토카인 분석을 위한 혈장 수집
2	10	비히클		+		
3	10	화합물 1 (60 mg/kg)		+		
4	10	화합물 1 (120 mg/kg)		+		

[0179]

[0180] C. 실험 절차

[0181] -1일

[0182] 동물을 칭량하고 Con-A 용량 (20 mg/kg)을 계산하였다.

[0183] 비히클 및 화합물 1을 상응하는 용량으로 제조하였다.

[0184] 0일

[0185] I. 시험 물품 전처리

[0186] 0일에, 동물을 표 2A에서와 같이, 비히클 또는 화합물 1로 투약하였다. 그룹 1은 나이브 대조군으로 역할을 하

고 처리되지 않았다. 그룹 2는 0.1 mL/20g으로 PO를 통해 단일 용량의 비히클 (0.5% 메틸셀룰로오스)을 받았다. 그룹 3은 0.1 mL/20g으로 PO를 통해 단일 용량의 60 mg/kg 화합물 1을 받았다. 그룹 4는 0.1 mL/20g으로 PO를 통해 단일 용량의 120 mg/kg 화합물 1을 받았다.

[0187] II. Con-A 투여

[0188] 시험 물품 투여 육십 (60) 분 후, 그룹 2-4에 대해 IV 주사를 통해 Con-A를 투여하였다. 그룹 2-4의 각 동물은 0.2 mL 중 20 mg/kg의 Con-A를 받았다.

[0189] III. 생전 모니터링

[0190] Con-A의 투여 후, 동물을 전신성 염증 반응으로 인한 고통의 징후를 면밀히 모니터링하였다.

[0191] IV. 희생

[0192] Con-A 투여 2시간 후 모든 동물을 CO₂ 흡입에 의해 안락사시켰다.

[0193] V. 샘플 수집

[0194] 희생 시, 전혈을 각 동물로부터 심장 천자를 통해 K₂EDTA 튜브로 수집하였다. 혈액을 원심분리하고 혈장을 저온 유리병에 수집하였다. 혈장을 동결하고 다운스트림 사이토카인 멀티플렉스 분석을 위해 -80°C에서 저장하였다.

[0195] VI. 사이토카인 멀티플렉스 분석

[0196] 혈장 샘플을 얼음 상에서 해동하고 제조자 프로토콜 (ThermoFisher)에 따라 사이토카인 멀티플렉스를 위해 사용하였다.

[0197] D. 결과

[0198] 화합물 1은 혈액 구획 내에서 용량 의존적으로 IL-6 농도를 억제하였다 (도 2a). 이러한 사이토카인이 CRS 병태 생리학의 핵심 매개체이다. T-세포 유래 IFN γ 및 GM-CSF 사이토카인이 또한 유의하게 억제되는 화합물 1이 토실리주맙의 제한된 작용 기전 이상의 치료 잠재력을 가짐을 시사한다 (항-IL-6R 단독) (도 2b 및 2c).

[0199] 단핵구 및/또는 대식세포 유래 사이토카인이 또한 감소되었다. IL-1 β (도 3b) 및 IL-18 (도 3c)을 사용한 치료 효과에 대한 경향뿐만 아니라 통계적으로 유의한 용량 의존적 IL-12 감소 (도 3a)가 관찰됨은 JAK1 특이적 억제제가 CRS 병리학에서 면역 세포 유형에 걸쳐 치료 잠재력을 가짐을 시사한다.

[0200] 중요하게, 사이토카인 IL-5 (도 4)는 화합물 1 치료에 의해 영향을 받지 않았고, JAK1 독립적이고 CRS 병리와 관련이 없다. 이러한 데이터는 화합물 1 기반 효능이 광범위한, 비특이적, 면역 억제를 통해 매개되지 않음을 시사한다.

[0201] 시닥의 다중 검사 비교를 포함하는 비쌍 일원 분산 분석 (ANOVA)을 그래프패드 프리즘 (버전 4.00; GraphPad Software, San Diego California, USA)을 사용하여 수행하였다. $p < 0.05$ 의 값은 유의한 것으로 간주되었다.

[0202] **실시예 D: 화합물 1의 서방형 제제의 제조**

[0203] 화합물 1을 포함하는 서방형 정제를 하기 표에 나타난 양인 부형제를 사용하여 제조하였다. 프로토콜 A는 SR1 정제에 대해 사용하였고, 프로토콜 B는 SR2 정제에 대해 사용하였고, 프로토콜 C는 SR3 정제 및 25 mg SR 정제에 대해 사용하였고, 프로토콜 D는 SR4 정제에 대해 사용하였다. 이들 절차는 미국 특허 공개 번호 2015/0065484에 개시되었고, 이는 화합물 1의 서방형 제형에 관한 것이다.

[0204] 프로토콜 A:

[0205] 단계 1. 화합물 1의 아디핀산염, 미결정 셀룰로오스, 히프로멜로스 (메토셀 K100 LV 및 메토셀 K4M), 및 락토오스 일수화물을 개별적으로 선별한다.

[0206] 단계 2. 단계 1에서 선별된 재료를 적절한 혼합기로 옮기고 혼합한다.

[0207] 단계 3. 단계 2의 혼합물을 적합한 파립기로 옮기고 혼합한다.

[0208] 단계 4. 혼합하면서 정제수를 추가한다.

[0209] 단계 5. 단계 4의 파립을 적합한 건조기로 옮기고 LOD가 3% 미만일 때까지 건조한다.

- [0210] 단계 6. 단계 5의 과립을 선별한다.
- [0211] 단계 7. 단계 6의 과립을 선별된 마그네슘 스테아레이트와 적합한 혼합기에서 혼합한다.
- [0212] 단계 8. 단계 7의 최종 혼합물을 적합한 회전식 정제 프레스에서 압축한다.
- [0213] 프로토콜 B:
- [0214] 단계 1. 화합물 1의 아디핀산염, 미결정 셀룰로오스, 히프로멜로오스 및 호화 전분을 개별적으로 선별한다.
- [0215] 단계 2. 단계 1에서 선별된 재료를 적절한 혼합기로 옮기고 혼합한다.
- [0216] 단계 3. 단계 2의 혼합물을 적합한 과립기로 옮기고 혼합한다.
- [0217] 단계 4. 혼합하면서 정제수를 추가한다.
- [0218] 단계 5. 단계 4의 과립을 적합한 건조기로 옮기고 LOD가 3% 미만이 될 때까지 건조한다.
- [0219] 단계 6. 단계 5의 과립을 선별한다.
- [0220] 단계 7. 폴리옥스, 부틸화 히드록시톨루엔 및 콜로이드성 이산화규소를 개별적으로 선별한다.
- [0221] 단계 8. 단계 6의 과립과 단계 7의 재료를 적절한 혼합기로 옮기고 혼합한다.
- [0222] 단계 9. 선별된 마그네슘 스테아레이트를 단계 8의 재료에 첨가하고 혼합을 계속한다.
- [0223] 단계 10. 단계 9의 최종 혼합물을 적합한 회전식 정제 프레스에서 압축한다.
- [0224] 프로토콜 C:
- [0225] 단계 1. 락토오스 일수화물, 화합물 1의 아디핀산염, 미결정 셀룰로오스 및 히프로멜로오스를 적합한 스크린을 통해 개별적으로 선별한다.
- [0226] 단계 2. 단계 1에서 선별된 재료를 적절한 혼합기로 옮기고 혼합한다.
- [0227] 단계 3. 단계 2의 혼합물을 적합한 과립기로 옮기고 혼합한다.
- [0228] 단계 4. 혼합하면서 정제수를 추가한다.
- [0229] 단계 5. 적합한 스크린을 통해 습식 과립을 선별한다.
- [0230] 단계 6. 단계 5의 과립을 적합한 건조기로 옮기고 LOD가 3% 미만이 될 때까지 건조한다.
- [0231] 단계 7. 단계 6의 과립을 밀링한다.
- [0232] 단계 8. 선별된 마그네슘 스테아레이트를 적합한 혼합기에서 단계 7의 과립과 혼합한다.
- [0233] 단계 9. 단계 8의 최종 혼합물을 적합한 회전식 정제 프레스에서 압축한다.
- [0234] 프로토콜 D:
- [0235] 단계 1. 호화 전분, 화합물 1의 아디핀산염, 히프로멜로오스, 및 일부의 필요한 미결정 셀룰로오스를 적합한 스크린을 통해 개별적으로 선별한다.
- [0236] 단계 2. 단계 1에서 선별된 재료를 적절한 혼합기로 옮기고 혼합한다.
- [0237] 단계 3. 단계 2의 혼합물을 적합한 과립기로 옮기고 혼합한다.
- [0238] 단계 4. 혼합하면서 정제수를 추가한다.
- [0239] 단계 5. 적합한 스크린을 통해 습식 과립을 선별한다.
- [0240] 단계 6. 단계 5의 과립을 적합한 건조기로 옮기고 LOD가 3% 미만이 될 때까지 건조한다.
- [0241] 단계 7. 단계 6의 과립을 밀링한다.
- [0242] 단계 8. 미결정 셀룰로오스의 나머지 부분 및 중탄산 나트륨의 절반을 선별한다.
- [0243] 단계 9. 단계 7의 밀링된 과립 및 단계 8의 선별된 재료를 적절한 혼합기로 옮기고 혼합한다.

- [0244] 단계 10. 중탄산 나트륨의 나머지 부분을 선별하고 단계 9의 혼합물과 혼합한다.
- [0245] 단계 11. 마그네슘 스테아레이트를 선별하고 단계 10의 혼합물과 혼합한다.
- [0246] 단계 12. 단계 11의 최종 혼합물을 적합한 회전식 정제 프레스에서 압축한다.

SR1: 100 mg 서방형 정제의 조성물

구성 성분	기능	중량 (mg/정)	조성 (중량%)
화합물 1의 아디핀산염 ^a	활성	126.42 ^a	21.1
미결정 셀룰로오스	충전제	60.0	10.0
히프로멜로스 (메토셀 K100LV)	방출 제어	60.0	10.0
히프로멜로스 (메토셀 K4M)	방출 제어	60.0	10.0
락토오스 일수화물	충전제	290.58	48.4
마그네슘 스테아레이트 ^b	윤활제	3.0	0.5
정제수 ^c	과립화 액체	충분량	--
합계		600.0	100

^a 유리염기로서의 아디핀산염의 변환 계수는 0.7911임.

^b 과립화 후 첨가됨

^c 처리 중 제거됨

[0247]

SR2: 100 mg 서방형 정제의 조성물

구성 성분	기능	중량 (mg/정)	조성 (중량%)
화합물 1의 아디핀산염 ^a	활성	126.4 ^a	21.1
미결정 셀룰로오스	충전제	180.0	30.0
히프로멜로스 (메토셀 K100LV)	결합제	6.0	1.0
폴리에틸렌 옥사이드 (폴리옥스 WRS 1105) ^b	방출 제어	180.0	30.0
호화 전분	충전제	101.6	16.9
콜로이드성 이산화규소 ^b	활택제	3.0	0.5
부틸화 히드록시톨루엔 ^b	항산화제	0.012	0.002
마그네슘 스테아레이트 ^b	윤활제	3.0	0.5
정제수 ^c	과립화 액체	충분량	--
합계		600.0	100.0

^a 유리염기로서의 아디핀산염의 변환 계수는 0.7911

^b 과립화 후 첨가됨

^c 처리 중 제거됨

[0248]

SR3 (100 mg): 100 mg 서방형 정제의 조성물

구성 성분	기능	중량 (mg/정)	조성 (중량%)
화합물 1의 아디핀산염 ^a	활성	126.4 ^a	21.1
미결정 셀룰로오스	충전제	108.0	18.0
히프로멜로스 (메토셀 K100LV)	방출 제어	42.0	7.0
히프로멜로스 (메토셀 K4M)	방출 제어	30.0	5.0
락토오스 일수화물	충전제	290.6	48.4
마그네슘 스테아레이트 ^b	윤활제	3.0	0.5
정제수 ^c	과립화 액체	충분량	--
합계		600.0	100.0

^a 유리염기로서의 아디핀산염의 변환 계수는 0.7911

^b 과립화 후 첨가됨

^c 처리 중 제거됨

[0249]

SR4: 100 mg 서방형 정제의 조성물

부형제	기능	중량 (mg/정)	조성 (중량%)
화합물 1의 아디핀산염 ^a	활성	126.4 ^a	21.1
미결정 셀룰로오스 ^d	충전제	104.6	17.4
히프로멜로스 (메토셀 K100LV)	방출 제어	210.0	35.0
호화 전분	충전제	60.0	10.0
중탄산 나트륨 ^b	위 부유 보조제	96.0	16.0
마그네슘 스테아레이트 ^b	윤활제	3.0	0.5
정제수 ^c	과립화 액체	충분량	--
합계		600.0	100.0

^a 유리염기로서의 아디핀산염의 변환 계수는 0.7911

^b 과립화 후 첨가됨

^c 처리 중 제거됨

^d 과립화 전 후 부분적으로 첨가됨

[0250]

25mg SR: 25 mg 서방형 정제의 조성물

구성 성분	기능	중량 (mg/정)	조성 (중량%)
화합물 1의 아디핀산염 ^a	활성	31.6 ^a	12.6
미결정 셀룰로오스	충전제	105.0	42.0
히프로멜로스, (메토셀 K100LV)	방출 제어	25.0	10.0
히프로멜로스, (메토셀 K4M)	방출 제어	25.0	10.0
락토오스 일수화물	충전제	62.15	24.9
마그네슘 스테아레이트 ^b	윤활제	1.25	0.5
정제수 ^c	과립화 액체	충분량	--
합계		250	100.0

^a 유리염기로서의 아디핀산염의 변환 계수는 0.7911

^b 과립화 후 첨가됨

^c 처리 중 제거됨

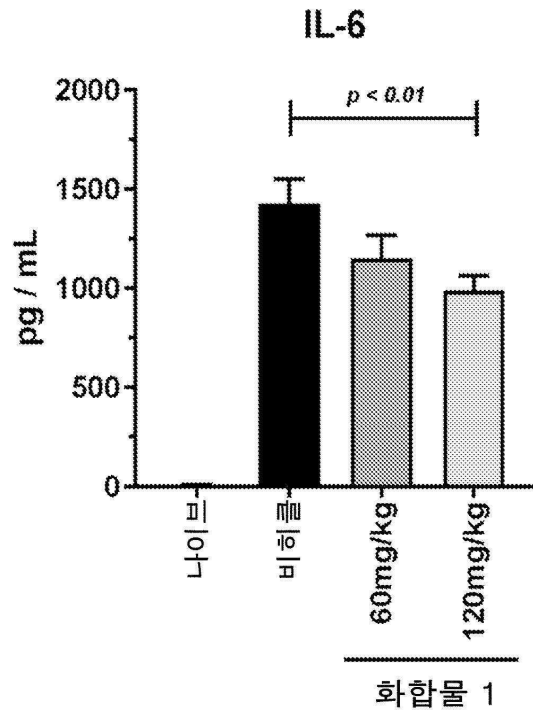
[0251]

[0252]

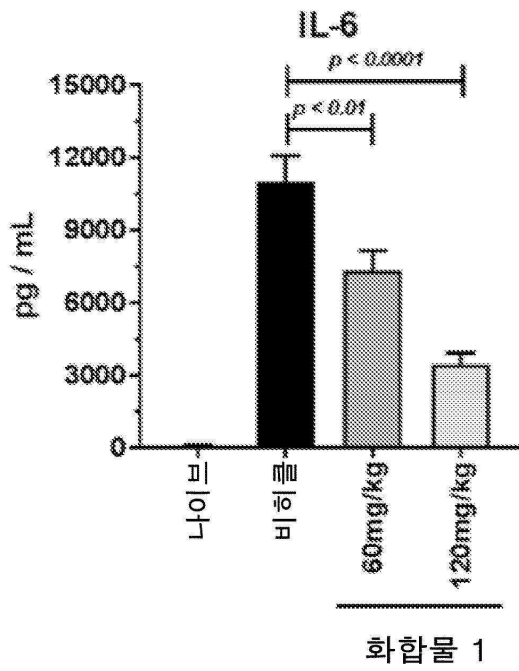
본 명세서에 기술된 것들에 더하여, 본 발명의 다양한 변형은 전술한 설명으로부터 당업자에게 명백할 것이다. 이러한 변형은 또한 첨부된 청구항의 범위 내에 속하도록 의도된다. 본 출원에 인용된, 모든 특허, 특허 출원, 및 간행물을 포함하는 각 참고 문헌은 그 전문이 본원에 참고로 포함된다.

도면

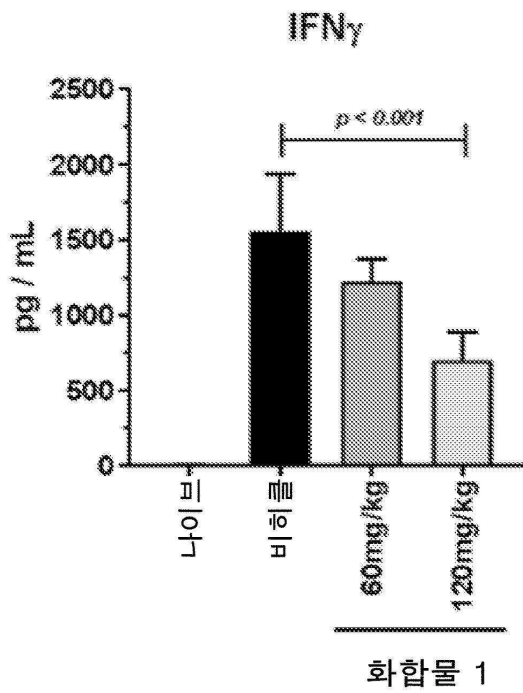
도면1



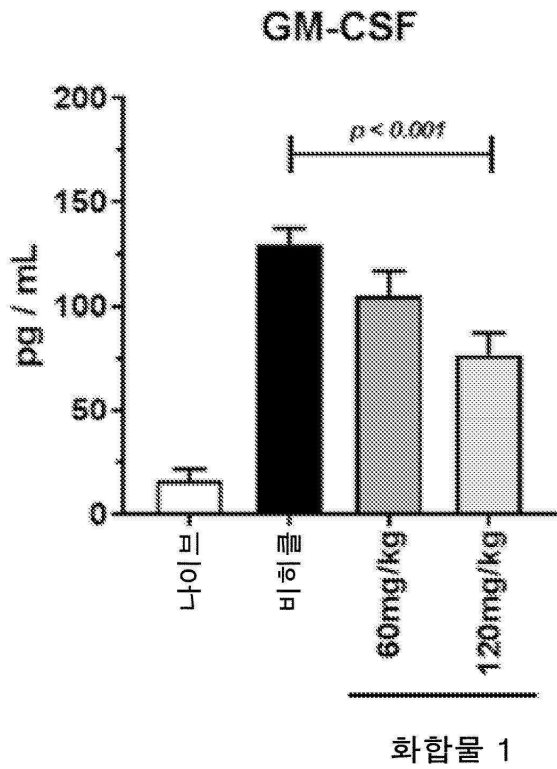
도면2a



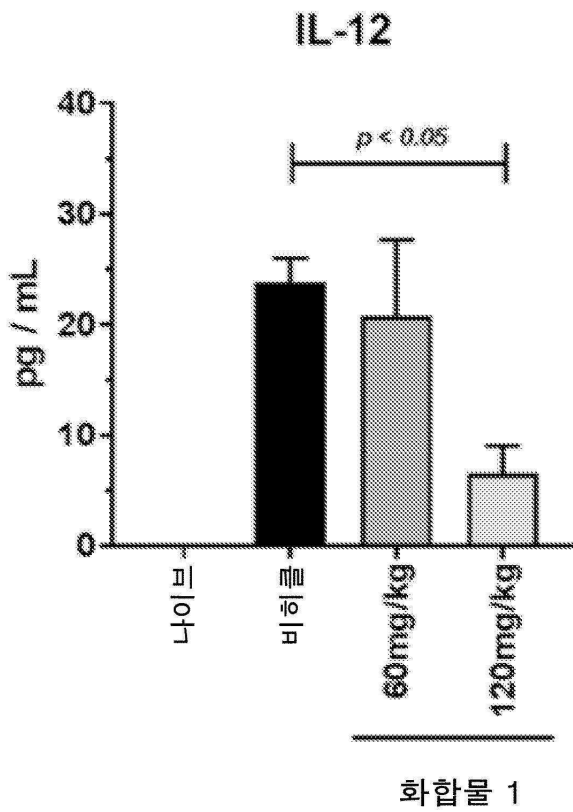
도면2b



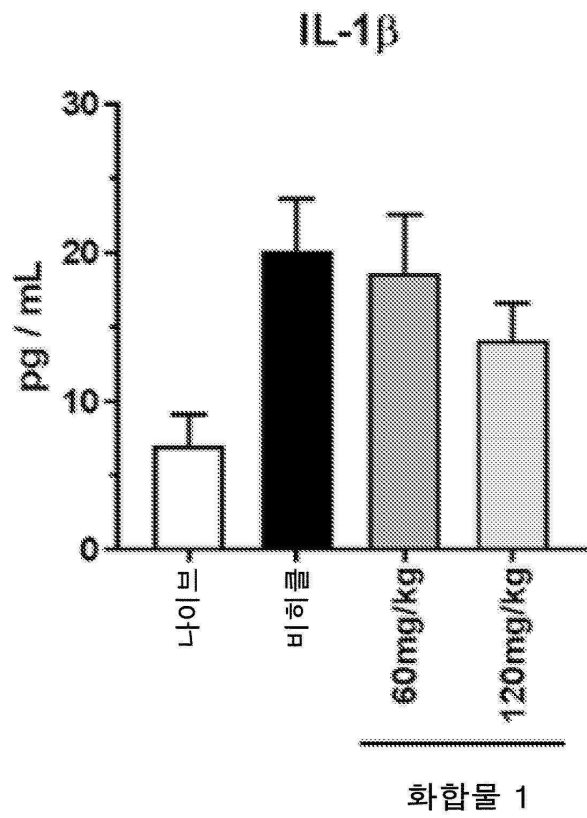
도면2c



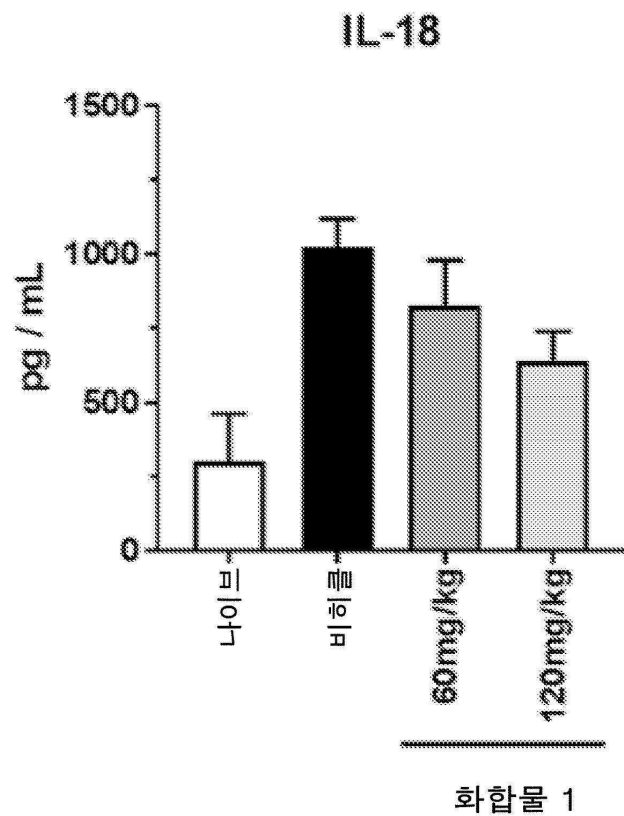
도면3a



도면3b



도면3c



도면4

