



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0151634
(43) 공개일자 2022년11월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4045 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01) A61P 13/12 (2006.01)

(52) CPC특허분류
A61K 31/4045 (2013.01)
A61K 9/2054 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2022-7033783
(22) 출원일자(국제) 2021년03월05일
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2022년09월28일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/021037
(87) 국제공개번호 WO 2021/178768
국제공개일자 2021년09월10일

(30) 우선권주장
62/986,096 2020년03월06일 미국(US)

(71) 출원인
버텍스 파마슈티칼스 인코포레이티드
미국 매사추세츠주 02210 보스턴 15쓰 플로어 노
던 애비뉴 50

(72) 발명자
에그부나, 이페아투
미국 02210 매사추세츠 보스턴 노던 애비뉴 50
헤어, 브라이언 제이.
미국 02210 매사추세츠 보스턴 노던 애비뉴 50
(뒷면에 계속)

(74) 대리인
양영준, 김영

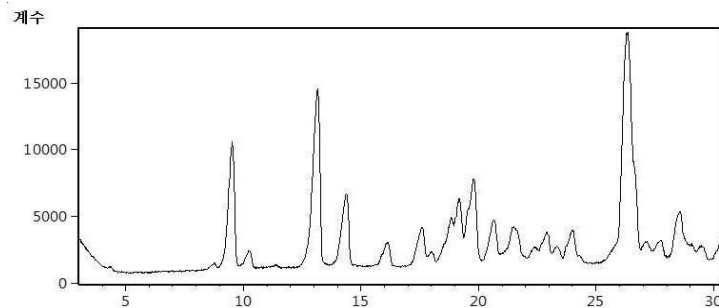
전체 청구항 수 : 총 39 항

(54) 발명의 명칭 APOL-1 의존성 국소 분절성 사구체경화증을 치료하는 방법

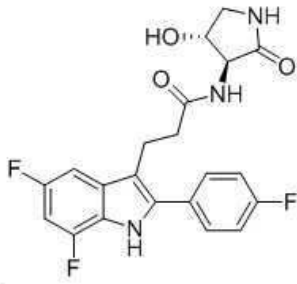
(57) 요약

본 출원은 화합물 I 및/또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는 APOL1을 억제하고
(뒷면에 계속)

대표도



APOL1-매개 질환을 치료하는 방법을 기술한다. 본 출원은 또한 화합물 I, 및/또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 기술한다.



화합물 I.

(52) CPC특허분류

A61K 9/2813 (2013.01)

A61K 9/284 (2013.01)

A61K 9/2853 (2013.01)

A61P 13/12 (2018.01)

(72) 발명자

크룩, 알렉산더 울프강

미국 02210 매사추세츠 보스턴 노던 애비뉴 50

말라류, 나비타

미국 02210 매사추세츠 보스턴 노던 애비뉴 50

우, 쉬-페이

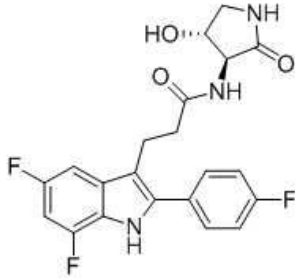
미국 02210 매사추세츠 보스턴 노던 애비뉴 50

명세서

청구범위

청구항 1

APOL1-매개 질환을 치료하는 방법으로서, 화합물 I:



화합물 I,

이의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염을 이룰 필요로 하는 환자에게 매일 2 mg 내지 100 mg의 양으로 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, APOL1-매개 질환은 APOL1 매개 신장 질환인, 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, APOL1-매개 신장 질환은 APOL1 의존성 국소 분절성 사구체경화증(FSGS)인, 방법.

청구항 4

제2항에 있어서, APOL1-매개 질환은 비당뇨병 신장 질환(NDKD)인, 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 *APOL1* 유전자형을 갖는, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 신장 범위의 단백뇨를 갖는, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 신장 범위의 단백뇨를 갖지 않는, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 I, 이의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염은 매일 5 mg 내지 200 mg, 10 mg 내지 150 mg, 15 mg 내지 100 mg, 20 mg 내지 80 mg, 25 내지 75 mg, 30 내지 60 mg, 또는 15 mg 내지 45 mg의 양으로 투여되는, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 I, 이의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염은 매일 2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 또는 100 mg의 양으로 투여되

는, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 I, 이의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염은 매일 15 mg 내지 45 mg의 양으로 투여되는, 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 I, 이의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회 또는 1일 다회 투여되는, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 I, 이의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염은 24시간마다(q24h) 투여되는, 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 방법은 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 14

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 방법은 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 I, 이의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염은 약학적 조성물 내에 포함되는, 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 약학적 조성물은 정제인, 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 정제는 경구 투여에 적합한, 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 경구 투여용 정제는 15 mg의 화합물 I을 포함하는, 방법.

청구항 19

제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 정제는 셀룰로오스, 크로스카멜로오스 나트륨, 및/또는 스테아릴 푸마르산염 나트륨을 포함하는, 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 정제는 폴리비닐 알코올(PVA), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 이산화티타늄, 및 탈크를 포함하는 코팅을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 공복 상태인, 방법.

청구항 22

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 환자는 섭식 상태인, 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 I, 이의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염은, 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제 (ARB), 나트륨-포도당 공동수송체-2(SGLT2) 억제제, 레닌 억제제, 네프릴리신 억제제, 전신 코르티코스테로이드, 타크롤리무스, 시클로스포린, 미코페놀레이트, 및 무기질코르티코이드 수용체 길항제로부터 선택되는 하나 이상의 치료제와 조합하여 투여되는, 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 전신 코르티코스테로이드는 프레드니손 또는 프레드니손 등가물인, 방법.

청구항 25

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 I, 이의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염은, 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제 (ARB), 레닌 억제제, 및 프레드니손 등가물로부터 선택되는 하나 이상의 치료제와 조합하여 투여되는, 방법.

청구항 26

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 I, 이의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염은 ACE 억제제(ACEi) 및 ARB와 조합하여 투여되는, 방법.

청구항 27

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 I, 이의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염은 ACEi, ARB, 및 프레드니손과 조합하여 투여되는, 방법.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 환자에게 전신 코르티코스테로이드, 타크롤리무스, 시클로스포린 및 미코페놀레이트 이외의 임의의 면역억제제를 공동으로 투여하지 않는, 방법.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 I은 실질적으로 순수한 결정질 형태 A인, 방법.

청구항 30

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 I은 결정질 형태 A인, 방법.

청구항 31

5 mg 내지 200 mg, 10 mg 내지 150 mg, 15 mg 내지 100 mg, 20 mg 내지 80 mg, 25 mg 내지 75 mg, 30 내지 60 mg, 또는 15 mg 내지 45 mg의 화합물 I, 이의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 32

제31항에 있어서, 조성물은 2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 또는 100 mg의 화합물 I, 이의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 33

제32항에 있어서, 조성물은 15 mg의 화합물 I을 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 34

제32항에 있어서, 조성물은 30 mg의 화합물 I을 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 35

제32항에 있어서, 조성물은 45 mg의 화합물 I을 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 36

제32항에 있어서, 조성물은 60 mg의 화합물 I을 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 37

제32항에 있어서, 조성물은 75 mg의 화합물 I을 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 38

제31항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 I은 실질적으로 순수한 결정질 형태 A인, 약학적 조성물.

청구항 39

제31항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 I은 결정질 형태 A인, 약학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2020년 3월 6일에 출원된 미국 특허 가출원 제62/986,096호에 대한 우선권을 주장하며, 그 내용은 그 전체가 참조로서 통합된다. 본 개시는 APOL1-매개 신장 질환, 예컨대 APOL1-매개 국소 분절성 사구체경화증(FSGS) 및/또는 APOL1-매개 비당뇨병 신장 질환(NDKD)을 포함하는 APOL1-매개 질환을 치료하는 방법에 관한 것으로서, 화합물 I, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및/또는 화합물 I 또는 이의 염의 중수소화 유도체를 투여하는 단계를 포함한다. 본 개시는 또한 화합물 I, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염의 치료적 투여량을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다

배경 기술

[0002] NDKD는 당뇨병에 기인하지 않는 족세포 또는 사구체 혈관상 손상을 수반하는 신장 질환이다. FSGS는 희귀 신장 질환으로서, 전 세계 발생률은 0.2 내지 1.1명/100,000명/년으로 추정된다. FSGS 및 NDKD는 사구체 여과 장벽의 일부인 족세포에 대한 손상에 의해 유발되어, 단백뇨를 초래한다. 단백뇨를 앓는 환자는 말기 신장 질환(ESKD)이 발생하고 감염 또는 혈전색전증 증상과 같은 단백뇨 관련 합병증이 발생할 위험이 더 높다. FSGS 또는 NDKD에 대한 표준화된 치료 요법이나 승인된 약물은 없다. FSGS 및 단백뇨 환자에 대한 현재의 치료 방법에는 소수의 환자에서 단백뇨의 관해를 유도하는 고용량 코르티코스테로이드가 포함된다. NDKD에 대한 현재의 치료 옵션은 혈압 조절 및 레닌 안지오텐신 시스템의 차단에 기초한다.

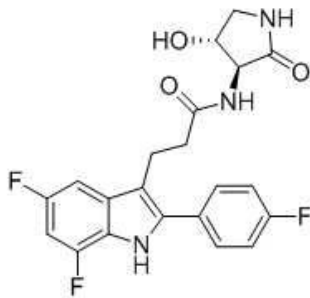
발명의 내용

[0003] FSGS 및 NDKD는 기저 병인에 기초하여 상이한 하위군으로 나누어질 수 있다. FSGS의 하나의 균질한 하위군은 "APOL1 위험 대립유전자"로서 지칭되는, G1 및 G2로 명명된 아포지질단백질 L1(APOL1) 유전자 중 독립적인 공통 서열 변이체가 존재하는 것을 특징으로 한다. G1은 비동의성 아미노산 변화의 상관된 쌍(S342G 및 I384M)을 암호화하고, G2는 단백질의 C 말단 부근에서 2개의 아미노산 결실(N388del:Y389del)을 암호화하며, G0은 조상(저위험) 대립유전자이다. NDKD의 뚜렷한 표현형은 APOL1 유전자 위험 변이체를 갖는 환자에서도 발견된다. APOL1-매개 FSGS 및 NDKD 둘 모두에서, 보다 높은 수준의 단백뇨 및 보다 가속화된 신장 기능 상실은, 동일한 질환을 앓고 있지만 APOL1 유전자 위험 변이체가 없거나 단 1개만 가진 환자와 비교 시, 2개의 위험 대립유전자를 가진 환자에서 발생한다.

[0004] APOL1 유전자는 간 및 신장을 포함하여, 인간 내의 다수의 기관에서 발현된다. APOL1은 *트리파노소마 브루세이 브루세이*(*Trypanosoma brucei brucei*, *T. b. 브루세이*)에 의한 기생충 감염으로부터 보호한다. APOL1은 *T. b. 브루세이*에 의해 세포내이입되고, 리소솜으로 수송되어 리소솜 막 내로 삽입되어, 기생충 부종 및 사멸을 초래하는 기공을 형성한다. *T. b. 브루세이*를 용해하는 능력은 3개의 APOL1 변이체(G0, G1, 및 G2) 모두에 의해 공유되지만, APOL1 G1 및 G2 변이체는 APOL1 G0를 억제하는 혈청 내성 연관 단백질(SRA)을 진화시키는 기생충 종(이러한 종은 수면병을 일으킴)에 대한 추가 보호를 제공한다. G1 및 G2 변이체는 SRA에 의한 억제를 회피한다; G1은 (서아프리카 수면병을 유발하는) *T. b. 감비엔스*(*gambiense*)에 대한 추가적인 보호를 제공하고, G2는 (동아프리카 수면병을 유발하는) *T. b. 로데시엔스*(*rhodesiense*)에 대한 추가 보호를 제공한다.

[0005] 신장에서, APOL1은 족세포, 내피 세포(사구체 내피 세포 포함), 및 일부 관상 세포에서 발현된다. 유전자 이식 마우스에서의 APOL1 G1 또는 G2(G0는 아님)의 족세포 특이적 발현은, 알부민뇨, 신장 기능 감소, 족세포 이상, 및 사구체경화증을 포함하는 구조적 및 기능적 변화를 유도한다. 이러한 데이터와 일관되게, APOL1의 G1 및 G2 변이체는 인간에서 FSGS를 유도하고 이의 진행을 가속화하는 데 원인이 되는 역할을 한다. APOL1 위험 대립유전자(즉, APOL1 G1 또는 APOL1 G2 대립유전자에 대해 동형접합성 또는 이형접합성인 화합물)를 가진 개체는 FSGS가 발생할 위험이 높고, 이들이 FSGS를 발생시키는 경우, 신장 기능의 급속한 저하의 위험에 처하게 된다. 따라서, APOL1의 억제는 APOL1 위험 대립유전자를 보유하는 개체에서 긍정적인 영향을 미칠 수 있다.

[0006] 3-[5,7-디플루오로-2-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-3-일]-N-[(3S,4R)-4-히드록시-2-옥소-피롤리딘-3-일]프로판아미드(화합물 I)는 APOL1-유도 세포 사멸 및 *T. b. 브루세이*의 APOL1-유도 용해의 소분자 억제제이다. 화합물 I은 다음의 구조를 갖는 것으로 도시될 수 있다:



[0007] 화합물 I.

[0009] 화합물 I, 이의 제조 방법, 및 물리화학적 데이터는 공개류 중인 미국 특허 출원 제16/717,099호 및 PCT 국제 출원 번호 PCT/US2019/066746호에 ("화합물 2"로서) 개시되어 있으며, 이들 모두는 본 개시에 대한 참조로서 본원에 통합된다.

[0010] 본 개시는, 화합물 I, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 화합물 I의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염의 치료적 유효량을 포함하는 약학적 조성물의 투여함으로써, APOL1-유도 세포 사멸을 억제하고 예를 들어 FSGS 및/또는 NDKD와 같은 APOL1-매개 신장 질환을 포함하는 APOL1-매개 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 본원에 개시된 방법 및 약학적 조성물은 하나 이상의 APOL1 위험 대립유전자와 연관되고 단백뇨가 있거나 없는(즉, 신장 범위의 단백뇨가 있는 개체의 경우 단백질 대 크레아티닌 비율 > 3 g/g; 서브 신장 범위 단백뇨가 있는 개체의 경우 단백질 대 크레아티닌 비율 > 0.15 g/g 내지 < 3.0 g/g) APOL1-매개 신장 질환을 가진 개체를 위한 치료를 제공한다. 본원에 개시된 방법 및 약학적 조성물은 하나 이상의 APOL1 위험 대립유전자와 연관되고 신장 범위 단백뇨가 있거나 없는 APOL1-매개 신장 질환을 가진 개체를 위한 치료를 제공한다.

[0011] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 I, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 화합물 I의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염의 치료적 투여량을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0012] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 I, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 화합물 I의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이며, 조성물은 적어도 하나의 추가 활성 약학적 성분 및/또는 적어도 하나의 담체를 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시는 FSGS 및/또는 NDKD를 포함하는 APOL1-매개 신장 질환을 치료하는 방법을 제공하며, 방법은, 선택적으로 적어도 하나의 추가 활성 성분을 포함하는 약학적 조성물의 일부로서, 화합물 I, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 화합물 I의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하

는 단계를 포함한다.

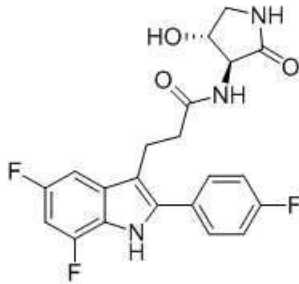
도면의 간단한 설명

- [0013] 도 1은 화합물 I 형태 A의 XRPD 회절도를 도시한다.
- 도 2는 화합물 I 형태 A의 고상 ¹³C NMR 스펙트럼을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014] **정의**

[0015] 본 개시 전체에 걸쳐 사용되는 바와 같이, "화합물 I"은 3-[5,7-디플루오로-2-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-3-일]-N-[(3S,4R)-4-히드록시-2-옥소-피롤리딘-3-일]프로판아미드를 지칭하며, 이는 다음의 구조를 갖는 것으로서 도시될 수 있다:



[0016]

[0017] 화합물 I

[0018] 화합물 I은 중수소화 유도체, 또는 해당 화합물 또는 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염의 형태일 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물 I은 결정질 또는 실질적으로 순수한 결정질 형태 A로 투여된다.

[0019] 본원에서 사용되는 용어 "APOL1"은 아포지질단백질 L1 단백질을 의미하며, 용어 "APOL1"은 아포지질단백질 L1 유전자를 의미한다.

[0020] 본원에서 사용되는 용어 "FSGS"는 국소 분절성 사구체경화증을 의미하며, 이는 단백뇨 및 신장 기능의 점진적인 퇴행의 원인이 되는 족세포(사구체 내장 상피 세포)의 질환이며, 2개의 공통 APOL1 유전자 변이체(G1: S342G:I384M 및 G2: N388del:Y389del)와 연관된다.

[0021] 본원에서 사용되는 용어 "NDKD"는 당뇨병에 기인하지 않는 족세포 또는 사구체 혈관상 손상을 수반하는 신장 질환인 비당뇨병 신장 질환이며, 2개의 공통 APOL1 유전자 변이체(G1: S342G:I384M 및 G2: N388del:Y389del)와 연관된다. 이는 고혈압성 신장 질환, 루푸스, 미세 변화증, 막성 신장병증, 스테로이드 저항성 또는 스테로이드 민감성 신증후군 및 신장 동종이식편 기능장애를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, 이는 고혈압 및 단백뇨 ≥ 0.2 g/g이지만 감염, 악성 종양, 폐색 또는 자가면역 장애에 의해 야기된 만성 신장 질환을 갖지 않는 비당뇨병 환자에서의 만성 신장 질환을 포함한다.

[0022] 용어 "환자(patient)" 및 "대상체(subject)"는 상호 교환적으로 사용되며 인간을 포함하는 동물을 지칭한다.

[0023] 본원에서 사용되는 용어 "치료", "치료하는" 등은 대체적으로, 대상체에서 FSGS 및/또는 NDKD 또는 이의 하나 이상의 증상과 같은(이에 국한되지 않음) APOL1-매개 신장 질환을 포함하는 APOL1-매개 질환의 개선, 및/또는 FSGS 및/또는 NDKD 또는 이의 하나 이상의 증상의 중증도의 완화를 의미한다. 본원에서 사용되는, "치료" 및 이의 관련어는 다음을 포함하나 이에 한정되지 않는다: 완전 또는 부분 관해, 신부전의 낮은 위험(예를 들어, ESRD), 및 질환 관련 합병증(예를 들어, 부종, 감염에 대한 민감성, 또는 혈전-색전성 증상). 이들 증상 중 어느 하나의 중증도에 있어서의 개선 또는 이를 완화시키는 것은 당업계에 공지되어 있거나 후속하여 개발되는 방법 및 기술에 따라 용이하게 평가될 수 있다.

[0024] 본원에서 사용되는, 화합물 I의 "치료적으로 유효한" 양은, 화합물 I, 화합물 1의 중수소화 유도체, 또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염의, 투여 시 원하는 효과(예를 들어, APOL1-매개 신장 질환의 증상 개선, APOL1-매개 신장 질환의 중증도 또는 APOL1-매개 신장 질환의 증상의 완화, 및/또는 APOL1-매개 신장 질환 또는 APOL1-매개 신장 질환의 증상의 진행 감소, FSGS 및/또는 NDKD의 증상 개선, FSGS

및/또는 NDKD의 증증도 또는 FSGS 및/또는 NDKD의 증상 완화, 및/또는 FSGS 및/또는 NDKD 또는 FSGS 및/또는 NDKD의 증상을 늦추거나 감소시키는 효과)를 생성하는 양을 지칭한다. 약학적 유효 투여량의 정확한 양은 치료의 목적에 따라 달라지게 되며, 당업자가 공지된 기술을 사용해 확인할 수 있을 것이다(예를 들어, Lloyd (1999) The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding 참조). 일부 구현예에서, 화합물 I의 치료적 유효 투여량은 2 mg 내지 250 mg이다. 다른 적절한 치료적 유효 투여량이 본원에 개시된다.

- [0025] 본원에서 사용되는 바와 같이, "ULN"은 "정상 상한치(upper limit of normal)"를 의미한다.
- [0026] 본원에서 사용되는, 2개 이상의 화합물, 제제, 또는 추가 활성 약학적 성분을 지칭할 때의 용어 "병용(in combination with)"은 환자에게 2개 이상의 화합물, 제제, 또는 활성 약학적 성분을 서로에 대해 먼저, 동시에, 나중에 투여하는 것을 의미한다.
- [0027] 본 개시의 화합물을 지칭할 때의 용어 "화합물(compound)"은, 분자의 구성 원자 사이에서 동위원소 변이가 있을 수 있다는 것을 제외하고는, 입체이성질체의 집합체(예를 들어, 라세미체의 집합체, 시스/트랜스 입체이성질체의 집합체, 또는 (E) 및 (Z) 입체이성질체의 집합체)로서 달리 명시되지 않는 한, 동일한 화학 구조를 갖는 분자의 집합체를 지칭한다. 따라서, 표시된 중수소 원자를 함유하는 특정 화학 구조로 표시되는 화합물은 해당 구조 내의 지정된 중수소 위치 중 하나 이상에서, 수소 원자를 갖는 더 적은 양의 동위 이성질체(isotopologue)도 함유하게 된다는 것이 당업자에게 명백할 것이다. 본 개시의 화합물 중 이러한 동위 이성질체의 상대적인 양은 화합물을 제조하는 데 사용되는 시약의 동위원소 순도, 및 화합물을 제조하는 데 사용되는 다양한 합성 단계에서 동위원소의 혼입 효율을 포함하는 다수의 인자에 따라 달라질 것이다. 그러나, 전술한 바와 같이, 이러한 동위 이성질체 전체의 상대적인 양은 화합물의 49.9% 미만일 것이다. 다른 구현예에서, 이러한 동위 이성질체 전체의 상대적인 양은 화합물의 47.5% 미만, 40% 미만, 32.5% 미만, 25% 미만, 17.5% 미만, 10% 미만, 5% 미만, 3% 미만, 1% 미만, 또는 0.5% 미만일 것이다.
- [0028] 본원에서 사용되는 용어 "결정질 형태(crystalline form)" 및 "형태(Form)"는 결정 격자 내에 특정 분자 충전 배열을 갖는 결정 구조(또는 다형체)를 상호 교환적으로 지칭한다. 결정질 형태는, 예를 들어, X-선 분말 회절(XRPD), 단결정 X-선 회절, 및 고상 핵 자기 공명(SSNMR)을 포함하는 하나 이상의 특성분석 기술에 의해 식별되고 서로 구별될 수 있다. 따라서, 본원에서 사용되는 용어 "화합물 I의 결정질 형태 A"는, 예를 들어, XRPD, 단결정 X-선 회절, 및 SSNMR을 포함하는 하나 이상의 특성분석 기술 중 어느 하나에 의해 식별되고 서로 구별될 수 있는 고유한 결정질 형태를 지칭한다. 일부 구현예에서, 화합물 I 결정질 형태 A는 하나 이상의 특정된 2θ 값($^{\circ} 2\theta$)에서 하나 이상의 신호를 갖는 X-선 분말 회절도를 특징으로 한다.
- [0029] 본원에서 사용되는 용어 "SSNMR"은 고상 핵 자기 공명의 분석적 특성분석 방법을 지칭한다. 샘플에 존재하는 임의의 자기 활성 동위원소에 대한 SSNMR 스펙트럼은 주변 조건에서 기록될 수 있다. 저분자 활성 약학적 성분을 위한 활성 동위원소의 전형적인 예는 ^1H , ^2H , ^{13}C , ^{19}F , ^{31}P , ^{15}N , ^{14}N , ^{35}Cl , ^{11}B , ^7Li , ^{17}O , ^{23}Na , ^{79}Br , 및 ^{195}Pt 를 포함한다.
- [0030] 본원에서 사용되는 용어 "XRPD"는 X-선 분말 회절의 분석적 특성분석 방법을 지칭한다. XRPD 패턴은 투과 또는 반사 기하학적 구조에 있어서의 주변 조건에서 회절계를 사용하여 기록될 수 있다.
- [0031] 본원에서 사용되는 용어 "X-선 분말 회절도", "X-선 분말 회절 패턴", "XRPD 패턴"은 세로 좌표 상의 신호 강도에 대한 (가로 좌표 상의) 신호 위치를 도표화하는, 실험적으로 수득한 패턴을 상호 교환적으로 지칭한다. 비정질 물질의 경우, X-선 분말 회절도는 하나 이상의 넓은 신호를 포함할 수 있고; 결정질 물질의 경우, X-선 분말 회절도는 하나 이상의 신호를 포함할 수 있고, 이들 신호 각각은 ...도 2θ ($^{\circ} 2\theta$)에서 측정했을 때의 이들의 각도 값에 의해 식별되며, "...도 2θ 에서의 신호", "...의 [a] 2θ [a] 값(들)에서의 신호" 및/또는 "...로부터 선택된 적어도 ... 2θ 값(들)에서의 신호"로서 표현될 수 있다.
- [0032] 본원에서 사용되는 "신호(signal)" 또는 "피크(peak)"는 계수(count)로서 측정된 강도가 국지적 최대인, XRPD 패턴의 한 지점을 지칭한다. 당업자는, XRPD 패턴 내의 하나 이상의 신호(또는 피크)가 중첩될 수 있고, 예를 들어 육안으로는 명백하지 않을 수 있음을 인식할 것이다. 실제로, 당업자는 당업계에서 인식된 일부 방법이 리트벨트 정제(Rietveld refinement)와 같은 패턴으로 신호가 존재하는지 여부를 결정할 수 있고 이에 적합하다는 것을 인식할 것이다.
- [0033] 본원에서 사용되는, "...도 $2-\theta$ 에서의 신호", "...의 [a] $2-\theta$ 값[]에서의 신호", 및/또는 "...로부터 선택된 적어도 ... $2-\theta$ 값(들)에서의 신호"는 X-선 분말 회절 실험($^{\circ} 2\theta$)에서 측정하고 관찰했을 때의 X-선 반사 위치

를 지칭한다.

- [0034] 각도 값의 반복성은 $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 의 범위 내에 있다. 즉, 각도 값은 인용된 각도 값 $+ 0.2^\circ 2-\theta$, 각도 값 $- 0.2^\circ 2-\theta$, 또는 이들 2개의 단부 지점(각도 값 $+0.2^\circ 2-\theta$ 및 각도 값 $-0.2^\circ 2-\theta$) 사이의 임의의 값일 수 있다.
- [0035] 용어 "신호 강도(signal intensities)" 및 "피크 강도(peak intensities)"는 주어진 X-선 분말 회절도 내의 상대 신호 강도를 상호 교환적으로 지칭한다. 상대 신호 또는 피크 강도에 영향을 미칠 수 있는 인자는 샘플 두께 및 바람직한 배향(예를 들어, 결정질 입자는 무작위로 분포되지 않음)을 포함한다.
- [0036] 본원에서 사용되는 용어 "... 2θ 값에서의 신호를 갖는 X-선 분말 회절도"는 X-선 분말 회절 실험($^\circ 2\theta$)에서 측정하고 관찰했을 때의 X-선 반사 위치를 포함하는 XRPD 패턴을 지칭한다.
- [0037] 본원에서 사용되는, X-선 분말 회절도는 2개의 회절도에서 신호의 적어도 90%, 예컨대 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%가 중첩될 때 "[특정] 도면에 표시된 것과 실질적으로 유사하다". "실질적 유사도"를 결정함에 있어서, 당업자는 동일한 결정질 형태라 할지라도 XRPD 회절도에서의 강도 및/또는 신호 위치에 있어서 변동이 있을 수 있음을 이해할 것이다. 따라서, 당업자는 XRPD 회절도(본원에서 $2-\theta$ 도($^\circ 2\theta$))로 지칭됨)에서의 신호 최대값이 보고된 2θ 값 $\pm 0.2^\circ$ 값(당업계에서 인지된 편차)을 의미한다는 것을 이해할 것이다.
- [0038] 본원에서 사용되는, SSNMR 스펙트럼은 2개의 스펙트럼에서 신호의 적어도 90%, 예컨대 적어도 95%, 적어도 98%, 또는 적어도 99%가 중첩될 때 "[특정] 도면에 표시된 것과 실질적으로 유사하다". "실질적 유사도"를 결정함에 있어서, 당업자는 동일한 결정질 형태라 할지라도 SSNMR 스펙트럼에서의 강도 및/또는 신호 위치에 있어서 변동이 있을 수 있음을 이해할 것이다. 따라서, 당업자는 SSNMR 스펙트럼(ppm 단위)에서의 신호 최대값이 보고된 값 ± 0.2 ppm 값(당업계에서 인지된 편차)을 의미한다는 것을 이해할 것이다.
- [0039] 본원에서 사용되는 바와 같이, 결정질 형태는, 정량적 XRPD와 같은 당업계의 방법에 의해 결정했을 때, 결정질 형태가 중량 기준으로 샘플 내 모든 고형분 형태(들)의 합의 90% 이상을 차지하는 경우, "실질적으로 순수"하다. 일부 구현예에서, 고형분 형태는, 고형분 형태가 중량 기준으로 샘플 내 모든 고형분 형태(들)의 합의 95% 이상을 차지하는 경우, "실질적으로 순수"하다. 일부 구현예에서, 고형분 형태는, 고형분 형태가 중량 기준으로 샘플 내 모든 고형분 형태(들)의 합의 99% 이상을 차지하는 경우, "실질적으로 순수"하다.
- [0040] 본원에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"은 본 개시의 화합물의 염 형태로서 비독성인 염의 형태를 지칭한다. 본 개시의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염은 적절한 무기 및 유기 산, 및 염기로부터 유래된 것들을 포함한다. 약학적으로 허용 가능한 염은 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, S. M. Berge 등은 *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19에 약학적으로 허용 가능한 염을 상세히 기술하고 있다.
- [0041] 적절한 약학적으로 허용 가능한 염은, 예를 들어, S. M. Berge 등의 *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19에 기술되어 있는 것들이다. 예를 들어, 아래에 재구성된 전술한 문헌의 표 1은 다음의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:

표 1

[0042]

예시적인 약학적으로 허용 가능한 염		
아세테이트	요오드화물	벤자틴
벤젠설포네이트	이세티오네이트	클로로프로카인
벤조에이트	젯산염	콜린
중탄산염	락토비온산염	다이에탄올아민
중주석산염	말산염	에틸렌다이아민
브롬화물	말레인산염	메글루민
에데트산칼슘	만델산염	프로카인
캡실레이트	메실레이트	알루미늄염
탄산염	메틸브롬화물	칼슘
염화물	메틸나트레이트	리튬
구연산염	메틸설페이트	마그네슘
중염산염	뮤케이트	칼륨
에데트산염	나프실레이트	나트륨
에디실레이트	질산염	아연
에스톨레이트	파모에이트(엠포네이트)	

에실레이트	판토테네이트	
푸마르산염	인산염/이인산염	
글루셴테이트	폴리갈락투론산염	
글루콘산염	살리실산염	
글루탐산염	스테아르산염	
글리콜릴라사닐레이트	서브아세테이트	
헥실레스르시네이트	숙신산염	
하이드라바민	황산염	
브롬화수소산염	탄닌산염	
염산염	타르타르산염	
하이드록시나프토에이트	테오시에이트	
	트리에티오디드	

[0043] 약학적으로 허용 가능한 산 부가염의 비제한적인 예는: 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산, 또는 과염소산과 같은 무기산으로 형성된 염; 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 구연산, 숙신산 또는 말론산과 같은 유기산으로 형성된 염; 및 당업계에서 사용되는 다른 방법, 예컨대 이온 교환을 사용하여 형성된 염을 포함한다. 약학적으로 허용 가능한 염의 비제한적인 예는 아디핀산염(adipate), 알긴산염(alginate), 아스코르브산염(ascorbate), 아스파르트산염(aspartate), 벤젠설폰산염(benzenesulfonate), 벤조산염(benzoate), 중황산염(bisulfate), 붕산염(borate), 부티르산염(butyrate), 캄페어산염(camphorate), 캄페어설폰산염(camphorsulfonate), 구연산염(citrate), 시클로펜탄프로피온산염(cyclopentanepropionate), 이글루콘산(digluconate), 도데실황산염(dodecylsulfate), 에탄설폰산염(ethanesulfonate), 포름산염(formate), 푸마르산염(fumarate), 글루코헵톤산염(glucoheptonate), 글리세로인산염(glycerophosphate), 글루콘산염(gluconate), 헤미황산염(hemisulfate), 헵타노에이트(heptanoate), 헥사노에이트(hexanoate), 하이드로아이오다이드(hydroiodide), 2-하이드록시-에탄설폰산염(2-hydroxy-ethanesulfonate), 락토바이온산염(lactobionate), 젖산염(lactate), 라우린산염(laurate), 라우릴 황산염(lauryl sulfate), 말산염(malate), 말레산염(maleate), 말론산염(malonate), 메탄설폰산염(methanesulfonate), 2-나프탈설폰산염(2-naphthalenesulfonate), 니코틴산염(nicotinate), 질산염(nitrate), 올레산염(oleate), 옥살산염(oxalate), 팔미트산염(palmitate), 파모산염(pamoate), 펙틴산염(pectinate), 과황산염(persulfate), 3-페닐프로피온산염(3-phenylpropionate), 인산염(phosphate), 피크르산염(picrate), 피발산염(pivalate), 프로피온산염(propionate), 스테아르산염(stearate), 숙신산염(succinate), 황산염(sulfate), 타르타르산염(tartrate), 티오시안산염(thiocyanate), p-톨루엔설폰산염(p-toluenesulfonate), 운데카노산염(undecanoate), 발레르산염(valerate)의 염을 포함한다. 적절한 염기로부터 유래된 약학적으로 허용 가능한 염은 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄, 및 N⁺(C₁₋₄알킬)₄ 염을 포함한다. 본 개시는 또한 본원에 개시된 화합물의 임의의 염기성 질소 함유 기의 사차화를 고려한다. 알칼리 금속 염 및 알칼리 토금속 염의 적절한 비제한적인 예는 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 및 마그네슘을 포함한다. 약학적으로 허용 가능한 염의 추가적인 비제한적인 예는 암모늄, 사차 암모늄, 및 할로젠화물, 수산화물, 카복실레이트, 황산염, 인산염, 질산염, 저급 알킬 설폰산염, 및 아릴 설폰산염과 같은 반대 이온을 사용하여 형성된 아민 양이온을 포함한다. 약학적으로 허용 가능한 염의 다른 적절한 비제한적인 예는 베실산염 및 글루코사민 염을 포함한다.

[0044] 본원에서 사용되는, "화합물 I의 중수소화 유도체"는 적어도 하나의 수소가 중수소 원자로 치환된 화합물 I의 형태를 지칭한다. 합성에 사용된 화학 물질의 기원에 따라 합성된 화합물에서 일부 천연 동위원소 풍부함이 발생한다는 것을 인식할 수 있을 것이다. 이러한 변화에도 불구하고, 자연적으로 풍부한 안정한 수소 동위원소의 농도는 본원에 기술된 중수소화된 유도체의 안정한 동위원소 치환의 정도와 비교하여 작고 중요하지 않다. 따라서, 달리 언급되지 않는 한, 본 개시의 화합물의 "중수소화 유도체"에 대한 참조가 이루어질 경우, 적어도 하나의 수소는 그의 천연 동위원소 풍부도(통상적으로 약 0.015%임)를 훨씬 초과하는 중수소로 치환된다. 일부 구현 예에서, 본 개시의 중수소화 유도체는 각각의 중수소 원자에 대해 적어도 3500개(각각의 지정된 중수소에서 52.5% 중수소 혼입), 적어도 4500개(67.5% 중수소 혼입), 적어도 5000개(75% 중수소 혼입), 적어도 5500개(82.5% 중수소 혼입), 적어도 6000개(90% 중수소 혼입), 적어도 6333.3개(95% 중수소 혼입), 적어도 6466.7개(97% 중수소 혼입), 또는 적어도 6600개(99% 중수소 혼입)의 동위원소 풍부화 인자를 갖는다.

[0045] 본원에서 사용되는 용어 "동위원소 농축 계수(isotopic enrichment factor)"는 특정 동위원소의 동위원소성 풍부함과 천연 풍부함 간의 비율을 의미한다.

- [0046] 일부 구현예에서, 본 개시는 또한 화합물 I의 동위원소 표지된 화합물(이는, 일부 구현예에서, 화합물 I'로 지칭됨) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염(들)을 사용하는 치료 방법에 관한 것으로서, 이러한 화합물 및 염의 화학식 및 변수는 각각 독립적으로 전술한 것 또는 전술한 임의의 다른 구현예와 같으며, 단, 식 중 하나 이상의 원자는 일반적으로 자연적으로 발생하는 (동위원소 표지된) 원자의 원자 질량 또는 질량 수와 다른 원자 질량 또는 질량 수를 갖는 원자/원자들로 치환된 것이다. 상업적으로 이용 가능하고 본 개시에 적합한 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소, 및 염소 각각의 동위원소, 예를 들어, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , 및 ^{36}Cl 를 포함한다.
- [0047] 동위원소 표지된 화합물 및 염은 다수의 유익한 방식으로 사용될 수 있다. 이들은 약물 및/또는 다양한 유형의 검정, 예컨대 기질 조직 분포 검정에 적합할 수 있다. 예를 들어, 삼중수소 (^3H) 표지된 화합물 및/또는 탄소-14 (^{14}C) -표지된 화합물은 제조가 비교적 간단하고 검출력이 뛰어나기 때문에 기재 조직 분포 검정과 같은 다양한 유형의 검정에 특히 유용하다. 예를 들어, 중수소(^2H) 표지된 화합물은 치료적으로 유용하고, 비- ^2H 표지된 화합물에 비해 잠재적으로 치료에 유리하다. 일반적으로, 중수소(^2H) 표지된 화합물 및 염은 후술하는 동역학 동위원소 효과로 인해 동위원소 표지되지 않은 것들에 비해 더 높은 대사 안정성을 가질 수 있다. 더 높은 대사 안정성은 생체 내 반감기 증가 또는 투여량 저감으로 직접적으로 바뀔 수 있고, 이는 바람직할 수 있다. 동위원소 표지된 화합물 및 염은, 본원의 실시예 부분 및 제조 부분의 합성 반응식 및 관련 설명에 기술된 절차를 수행하여, 비-동위원소 표지된 반응물을 쉽게 이용 가능한 동위원소 표지된 반응물로 치환함으로써 일반적으로 제조될 수 있다.
- [0048] 일부 구현예에서, 동위원소 표지된 화합물 및 염은 중수소(^2H) 표지된 화합물이다. 일부 특정 구현예에서, 동위원소 표지된 화합물 및 염은 중수소(^2H) 표지된 것으로서, 하나 이상의 수소 원자가 중수소로 치환된 것이다. 화학 구조에서, 중수소는 "D"로서 표시된다.
- [0049] 중수소(^2H)-표지된 화합물 및 염은 일차 동적 동위원소 효과를 통해 비-중수소(^1H)-표지된 화합물 또는 염에 비해 산화 대사 속도가 변경될 수 있다. 일차 동적 동위원소 효과는 동위원소 핵의 교환에 기인하는 화학 반응에 대한 속도의 변화이며, 이는 결국 이러한 동위원소 교환 후 공유 결합 형성에 필요한 기저 상태 에너지(ground state energy)의 변화에 의해 야기된다. 보다 무거운 동위원소 교환은 일반적으로 화학적 결합을 위한 기저 상태 에너지를 낮추고, 이에 따라 속도 제한 결합 파괴(rate-limiting bond breakage)를 감소시킨다. 결합 파괴가 다중 생성물 반응의 좌표를 따라 안장점 영역 내에서 또는 그 부근에서 발생하는 경우, 생성물 분포 비율이 실질적으로 변경될 수 있다. 예를 들어, 중수소가 교환 가능하지 않은 위치에서 탄소 원자에 결합되는 경우, k_M/k_D 의 속도 차이는 2 내지 7이 일반적이다. 추가적인 논의에 대해서는, S. L. Harbeson 및 R. D. Tung, *Deuterium In Drug Discovery and Development*, Ann. Rep. Med. Chem. 2011, 46, 403-417을 참조하고, 동 문헌은 참조로서 본원에 통합된다.
- [0050] 용어 "약" 및 "대략"은, 조성물 또는 투여 형태의 성분의 투여량, 양, 또는 중량%와 관련하여 사용될 때, 명시된 투여량, 양, 또는 중량%의 값, 또는 명시된 투여량, 양, 또는 중량%로부터 수득되는 것과 동등한 약리학적 효과를 제공하는 것으로 당업자가 인식하는 투여량, 양, 또는 중량%의 범위를 포함한다. 용어 "약" 및 "대략"은 당업자에 의해 결정되는 특정 값에 대한 허용 가능한 오차를 지칭할 수 있으며, 이는 값이 측정되거나 결정되는 방법에 따라 부분적으로 달라진다. 일부 구현예에서, 용어 "약" 및 "대략"은 주어진 값 또는 범위의 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 또는 0.5% 이내를 의미한다.
- [0051] 당업자는, "화합물 또는 이의 중수소화 유도체 또는 화합물 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염"의 양이 개시될 경우, 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염 형태의 양이 화합물 또는 이의 중수소화 유도체의 유리 염기의 농도와 등량이라는 것을 인식할 것이다. 본원의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 개시된 양이 이들의 유리 염기 형태에 기초한다는 것을 주목한다. 예를 들어, "화합물 I 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된 적어도 하나의 화합물의 100 mg"은 100 mg의 화합물 I, 및 100 mg의 화합물 I과 등량인 화합물 I의 약학적으로 허용 가능한 염의 농도를 포함한다.
- [0052] 본원에서 사용되는, 화합물 I, 또는 이의 중수소화 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 "일일" 량의 투여는 하루 동안 투여되는 총량을 지칭하지만, 1일당 투여 빈도를 제한하지는 않는다. 환자에게 투여되는 일일 투여량은 1일 1회, 또는 1일 2회 또는 1일 3회와 같이 하루에 여러 번 투여될 수 있다(여기에서, 다회 투여의

각각은 "매일" 투여량이 하루의 총 투여량을 지칭한다는 점을 감안하여, "매일" 양보다 적은 일부 양의 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다). 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 각각의 투여는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 단일 조성물의 형태(예를 들어, 단일 정제 또는 단일 캡슐과 같은 단일 투여량) 또는 다수의 조성물(예를 들어, 다수의(즉, 2개 이상) 정제 및/또는 캡슐과 같은 다중 투여량)의 형태로 투여하는 단계로 이루어질 수 있다.

[0053] 일부 구현예에서, 본 발명의 방법 및 조성물에 사용되는 화합물 I은 형태 A를 형성하는 결정질 형태이다. 일부 구현예에서, 화합물 I은 실질적으로 순수한 결정질 형태 A의 형태이다. 일부 구현예에서, 화합물 I 형태 A는 도 1에 도시된 것과 실질적으로 유사한 X-선 분말 회절도를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 I 형태 A는 9.5 ± 0.2 , 13.2 ± 0.2 , 14.4 ± 0.2 , 19.2 ± 0.2 , 19.5 ± 0.2 , 19.8 ± 0.2 , 26.3 ± 0.2 , 26.7 ± 0.2 , 및 28.6 ± 0.2 로부터 선택되는 적어도 2개의 $2-\theta$ 값에서 신호를 갖는 X-선 분말 회절도를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 I 형태 A는 9.5 ± 0.2 , 13.2 ± 0.2 , 14.4 ± 0.2 , 19.2 ± 0.2 , 19.5 ± 0.2 , 19.8 ± 0.2 , 26.3 ± 0.2 , 26.7 ± 0.2 , 및 28.6 ± 0.2 로부터 선택되는 적어도 3개의 $2-\theta$ 값에서 신호를 갖는 X-선 분말 회절도를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 I 형태 A는 9.5 ± 0.2 , 13.2 ± 0.2 , 14.4 ± 0.2 , 19.2 ± 0.2 , 19.5 ± 0.2 , 19.8 ± 0.2 , 26.3 ± 0.2 , 26.7 ± 0.2 , 및 28.6 ± 0.2 로부터 선택되는 적어도 4개의 $2-\theta$ 값에서 신호를 갖는 X-선 분말 회절도를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 I 형태 A는 9.5 ± 0.2 , 13.2 ± 0.2 , 14.4 ± 0.2 , 19.2 ± 0.2 , 19.5 ± 0.2 , 19.8 ± 0.2 , 26.3 ± 0.2 , 26.7 ± 0.2 , 및 28.6 ± 0.2 로부터 선택되는 적어도 5개의 $2-\theta$ 값에서 신호를 갖는 X-선 분말 회절도를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 I 형태 A는 9.5 ± 0.2 , 13.2 ± 0.2 , 14.4 ± 0.2 , 19.2 ± 0.2 , 19.5 ± 0.2 , 19.8 ± 0.2 , 26.3 ± 0.2 , 26.7 ± 0.2 , 및 28.6 ± 0.2 로부터 선택되는 적어도 6개의 $2-\theta$ 값에서 신호를 갖는 X-선 분말 회절도를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 I 형태 A는 9.5 ± 0.2 , 13.2 ± 0.2 , 14.4 ± 0.2 , 19.2 ± 0.2 , 19.5 ± 0.2 , 19.8 ± 0.2 , 26.3 ± 0.2 , 26.7 ± 0.2 , 및 28.6 ± 0.2 로부터 선택되는 적어도 7개의 $2-\theta$ 값에서 신호를 갖는 X-선 분말 회절도를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 I 형태 A는 9.5 ± 0.2 , 13.2 ± 0.2 , 14.4 ± 0.2 , 19.2 ± 0.2 , 19.5 ± 0.2 , 19.8 ± 0.2 , 26.3 ± 0.2 , 26.7 ± 0.2 , 및 28.6 ± 0.2 로부터 선택되는 적어도 8개의 $2-\theta$ 값에서 신호를 갖는 X-선 분말 회절도를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 I 형태 A는 다음의 $2-\theta$ 값, 9.5 ± 0.2 , 13.2 ± 0.2 , 14.4 ± 0.2 , 19.2 ± 0.2 , 19.5 ± 0.2 , 19.8 ± 0.2 , 26.3 ± 0.2 , 26.7 ± 0.2 , 및 28.6 ± 0.2 에서 신호를 갖는 X-선 분말 회절도를 특징으로 한다.

[0054] 일부 구현예에서, 본 발명의 방법 및 조성물에 사용되는 화합물 I 형태 A는, 9.5 ± 0.2 , 13.2 ± 0.2 , 14.4 ± 0.2 , 16.1 ± 0.2 , 17.7 ± 0.2 , 18.8 ± 0.2 , 19.2 ± 0.2 , 19.5 ± 0.2 , 19.8 ± 0.2 , 20.7 ± 0.2 , 21.4 ± 0.2 , 21.7 ± 0.2 , 22.4 ± 0.2 , 22.9 ± 0.2 , 23.3 ± 0.2 , 24.0 ± 0.2 , 26.3 ± 0.2 , 26.7 ± 0.2 , 27.1 ± 0.2 , 27.7 ± 0.2 , 28.6 ± 0.2 , 29.1 ± 0.2 , 및 29.5 ± 0.2 로부터 선택되는 적어도 하나의 $2-\theta$ 값에서 신호를 갖는 X-선 분말 회절도를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 I 형태 A는, 9.5 ± 0.2 , 13.2 ± 0.2 , 14.4 ± 0.2 , 16.1 ± 0.2 , 17.7 ± 0.2 , 18.8 ± 0.2 , 19.2 ± 0.2 , 19.5 ± 0.2 , 19.8 ± 0.2 , 20.7 ± 0.2 , 21.4 ± 0.2 , 21.7 ± 0.2 , 22.4 ± 0.2 , 22.9 ± 0.2 , 23.3 ± 0.2 , 24.0 ± 0.2 , 26.3 ± 0.2 , 26.7 ± 0.2 , 27.1 ± 0.2 , 27.7 ± 0.2 , 28.6 ± 0.2 , 29.1 ± 0.2 , 및 29.5 ± 0.2 로부터 선택되는 적어도 2개의 $2-\theta$ 값에서 신호를 갖는 X-선 분말 회절도를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 I 형태 A는, 9.5 ± 0.2 , 13.2 ± 0.2 , 14.4 ± 0.2 , 16.1 ± 0.2 , 17.7 ± 0.2 , 18.8 ± 0.2 , 19.2 ± 0.2 , 19.5 ± 0.2 , 19.8 ± 0.2 , 20.7 ± 0.2 , 21.4 ± 0.2 , 21.7 ± 0.2 , 22.4 ± 0.2 , 22.9 ± 0.2 , 23.3 ± 0.2 , 24.0 ± 0.2 , 26.3 ± 0.2 , 26.7 ± 0.2 , 27.1 ± 0.2 , 27.7 ± 0.2 , 28.6 ± 0.2 , 29.1 ± 0.2 , 및 29.5 ± 0.2 로부터 선택되는 적어도 3개의 $2-\theta$ 값에서 신호를 갖는 X-선 분말 회절도를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 I 형태 A는, 9.5 ± 0.2 , 13.2 ± 0.2 , 14.4 ± 0.2 , 16.1 ± 0.2 , 17.7 ± 0.2 , 18.8 ± 0.2 , 19.2 ± 0.2 , 19.5 ± 0.2 , 19.8 ± 0.2 , 20.7 ± 0.2 , 21.4 ± 0.2 , 21.7 ± 0.2 , 22.4 ± 0.2 , 22.9 ± 0.2 , 23.3 ± 0.2 , 24.0 ± 0.2 , 26.3 ± 0.2 , 26.7 ± 0.2 , 27.1 ± 0.2 , 27.7 ± 0.2 , 28.6 ± 0.2 , 29.1 ± 0.2 , 및 29.5 ± 0.2 로부터 선택되는 적어도 4개의 $2-\theta$ 값에서 신호를 갖는 X-선 분말 회절도를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 I 형태 A는, 9.5 ± 0.2 , 13.2 ± 0.2 , 14.4 ± 0.2 , 16.1 ± 0.2 , 17.7 ± 0.2 , 18.8 ± 0.2 , 19.2 ± 0.2 , 19.5 ± 0.2 , 19.8 ± 0.2 , 20.7 ± 0.2 , 21.4 ± 0.2 , 21.7 ± 0.2 , 22.4 ± 0.2 , 22.9 ± 0.2 , 23.3 ± 0.2 , 24.0 ± 0.2 , 26.3 ± 0.2 , 26.7 ± 0.2 , 27.1 ± 0.2 , 27.7 ± 0.2 , 및 28.6 ± 0.2 로부터 선택되는 적어도 5개의 $2-\theta$ 값에서 신호를 갖는 X-선 분말 회절도를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 I 형태 A는, 9.5 ± 0.2 , 13.2 ± 0.2 , 14.4 ± 0.2 , 16.1 ± 0.2 , 17.7 ± 0.2 , 18.8 ± 0.2 , 19.2 ± 0.2

0.2, 19.5 ± 0.2 , 19.8 ± 0.2 , 20.7 ± 0.2 , 21.4 ± 0.2 , 21.7 ± 0.2 , 22.4 ± 0.2 , 22.9 ± 0.2 , 23.3 ± 0.2 , 24.0 ± 0.2 , 26.3 ± 0.2 , 26.7 ± 0.2 , 27.1 ± 0.2 , 27.7 ± 0.2 , 및 28.6 ± 0.2 로부터 선택되는 적어도 6개의 $2-\theta$ 값에서 신호를 갖는 X-선 분말 회절도를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 I 형태 A는, 9.5 ± 0.2 , 13.2 ± 0.2 , 14.4 ± 0.2 , 16.1 ± 0.2 , 17.7 ± 0.2 , 18.8 ± 0.2 , 19.2 ± 0.2 , 19.5 ± 0.2 , 19.8 ± 0.2 , 20.7 ± 0.2 , 21.4 ± 0.2 , 21.7 ± 0.2 , 22.4 ± 0.2 , 22.9 ± 0.2 , 23.3 ± 0.2 , 24.0 ± 0.2 , 26.3 ± 0.2 , 26.7 ± 0.2 , 27.1 ± 0.2 , 27.7 ± 0.2 , 및 28.6 ± 0.2 로부터 선택되는 적어도 7개의 $2-\theta$ 값에서 신호를 갖는 X-선 분말 회절도를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 I 형태 A는, 9.5 ± 0.2 , 13.2 ± 0.2 , 14.4 ± 0.2 , 16.1 ± 0.2 , 17.7 ± 0.2 , 18.8 ± 0.2 , 19.2 ± 0.2 , 19.5 ± 0.2 , 19.8 ± 0.2 , 20.7 ± 0.2 , 21.4 ± 0.2 , 21.7 ± 0.2 , 22.4 ± 0.2 , 22.9 ± 0.2 , 23.3 ± 0.2 , 24.0 ± 0.2 , 26.3 ± 0.2 , 26.7 ± 0.2 , 27.1 ± 0.2 , 27.7 ± 0.2 , 및 28.6 ± 0.2 로부터 선택되는 적어도 8개의 $2-\theta$ 값에서 신호를 갖는 X-선 분말 회절도를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 I 형태 A는, 9.5 ± 0.2 , 13.2 ± 0.2 , 14.4 ± 0.2 , 16.1 ± 0.2 , 17.7 ± 0.2 , 18.8 ± 0.2 , 19.2 ± 0.2 , 19.5 ± 0.2 , 19.8 ± 0.2 , 20.7 ± 0.2 , 21.4 ± 0.2 , 21.7 ± 0.2 , 22.4 ± 0.2 , 22.9 ± 0.2 , 23.3 ± 0.2 , 24.0 ± 0.2 , 26.3 ± 0.2 , 26.7 ± 0.2 , 27.1 ± 0.2 , 27.7 ± 0.2 , 및 28.6 ± 0.2 로부터 선택되는 적어도 9개의 $2-\theta$ 값에서 신호를 갖는 X-선 분말 회절도를 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 I 형태 A는, 9.5 ± 0.2 , 13.2 ± 0.2 , 14.4 ± 0.2 , 16.1 ± 0.2 , 17.7 ± 0.2 , 18.8 ± 0.2 , 19.2 ± 0.2 , 19.5 ± 0.2 , 19.8 ± 0.2 , 20.7 ± 0.2 , 21.4 ± 0.2 , 21.7 ± 0.2 , 22.4 ± 0.2 , 22.9 ± 0.2 , 23.3 ± 0.2 , 24.0 ± 0.2 , 26.3 ± 0.2 , 26.7 ± 0.2 , 27.1 ± 0.2 , 27.7 ± 0.2 , 및 28.6 ± 0.2 로부터 선택되는 적어도 10개의 $2-\theta$ 값에서 신호를 갖는 X-선 분말 회절도를 특징으로 한다.

[0055] 일부 구현예에서, 본 발명의 방법 및 조성물에 사용되는 화합물 I은 화합물 I 형태 A이다. 일부 구현예에서, 본 발명의 방법 및 조성물에 사용되는 화합물 I은 실질적으로 순수한 형태 A이다.

[0056] 일부 구현예에서, 본 발명의 방법 및 조성물에 사용되는 화합물 I 형태 A는 178.7 ± 0.2 ppm, 154.4 ± 0.2 ppm, 127.8 ± 0.2 ppm, 125.2 ± 0.2 ppm, 102.0 ± 0.2 ppm, 59.3 ± 0.2 ppm, 38.9 ± 0.2 ppm, 및 24.4 ± 0.2 ppm으로부터 선택되는 적어도 하나의 ppm 값에서의 신호를 갖는 ^{13}C NMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 I 형태 A는 178.7 ± 0.2 ppm, 154.4 ± 0.2 ppm, 127.8 ± 0.2 ppm, 125.2 ± 0.2 ppm, 102.0 ± 0.2 ppm, 59.3 ± 0.2 ppm, 38.9 ± 0.2 ppm, 및 24.4 ± 0.2 ppm으로부터 선택되는 적어도 2개의 ppm 값에서의 신호를 갖는 ^{13}C NMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 I 형태 A는 178.7 ± 0.2 ppm, 154.4 ± 0.2 ppm, 127.8 ± 0.2 ppm, 125.2 ± 0.2 ppm, 102.0 ± 0.2 ppm, 59.3 ± 0.2 ppm, 38.9 ± 0.2 ppm, 및 24.4 ± 0.2 ppm으로부터 선택되는 적어도 3개의 ppm 값에서의 신호를 갖는 ^{13}C NMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 화합물 I 형태 A는 178.7 ± 0.2 ppm, 154.4 ± 0.2 ppm, 127.8 ± 0.2 ppm, 125.2 ± 0.2 ppm, 102.0 ± 0.2 ppm, 59.3 ± 0.2 ppm, 38.9 ± 0.2 ppm, 및 24.4 ± 0.2 ppm에서의 신호를 갖는 ^{13}C NMR 스펙트럼을 특징으로 한다.

[0057] 일부 구현예에서, 화합물 I은 실질적으로 결정질 고형분이다. 일부 구현예에서, 결정질 고형분은 결정질 고형분 화합물 I의 총 중량에 대해 75% 내지 99%의 형태 A로 이루어진다. 일부 구현예에서, 결정질 고형분은 결정질 고형분 화합물 I의 총 중량에 대해 80% 내지 99%의 형태 A로 이루어진다. 일부 구현예에서, 결정질 고형분은 결정질 고형분 화합물 I의 총 중량에 대해 85% 내지 99%의 형태 A로 이루어진다. 일부 구현예에서, 결정질 고형분은 결정질 고형분 화합물 I의 총 중량에 대해 90% 내지 99%의 형태 A로 이루어진다. 일부 구현예에서, 결정질 고형분은 결정질 고형분 화합물 I의 총 중량에 대해 95% 내지 99%의 형태 A로 이루어진다.

[0058] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 I, 화합물 I 형태 A, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염을 사용하여 APOL1-매개 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 화합물 I, 화합물 I 형태 A, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염은 매일 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 I, 화합물 I 형태 A, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회, 또는 1일 2회 또는 1일 3회와 같이 1일 다회 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 I, 화합물 I 형태 A, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회

투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 I, 화합물 I 형태 A, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염은 1일 2회 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 I, 화합물 I 형태 A, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염은 1일 3회 투여된다.

[0059] 일부 구현예에서, 화합물 I, 화합물 I 형태 A, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염은 단일 조성물로서 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 I, 화합물 I 형태 A, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염은 다중 조성물로서(예를 들어, 단일 투여당 다중 정제 및/또는 다중 알약으로서) 투여된다. 따라서, 일부 구현예에서, 화합물 I, 화합물 I 형태 A, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염은 단일 조성물로서 1일 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 I, 화합물 I 형태 A, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염은 동시에 투여되는 다중 조성물로서 1일 1회 투여된다.

[0060] 일부 구현예에서, 화합물 I, 화합물 I 형태 A, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염의 치료적 유효량은 2 mg 내지 250 mg, 5 mg 내지 200 mg, 10 mg 내지 150 mg, 15 mg 내지 100 mg, 20 mg 내지 80 mg, 또는 25 mg 내지 75 mg의 일일 투여량으로 투여된다. 소정의 구현예에서, 화합물 I, 화합물 I 형태 A, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염의 치료적 유효량은 15 mg 내지 30 mg, 15 mg 내지 45 mg, 15 mg 내지 60 mg, 15 mg 내지 75 mg, 30 mg 내지 45 mg, 30 mg 내지 60 mg, 또는 30 mg 내지 75 mg의 일일 투여량으로 투여된다.

[0061] 일부 구현예에서, 화합물 I, 화합물 I 형태 A, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염은 2 mg 내지 250 mg, 5 mg 내지 200 mg, 10 mg 내지 150 mg, 15 mg 내지 100 mg, 20 mg 내지 80 mg, 25 내지 75 mg, 30 내지 60 mg, 또는 15 mg 내지 45 mg의 일일 총 투여량으로 1일 1회, 1일 2회, 또는 1일 3회 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 I, 화합물 I 형태 A, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염은 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 또는 100 mg의 양으로 1일 1회, 1일 2회, 또는 1일 3회 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 I, 화합물 I 형태 A, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염은 2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 또는 100 mg의 1일 양으로 1일 1회 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 I, 화합물 I 형태 A, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염은 2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 또는 100 mg의 일일 양(즉, 일일 총량)으로 하루 동안 두번에 나뉘어(이는 서로 같은 양 또는 다른 양일 수 있음) 투여된다. "1일 2회"의 양으로 화합물 I, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염의 투여한다는 언급은, 화합물 I, 화합물 I 형태 A, 이의 중수소화 유도체 또는 약학적으로 허용 가능한 염의 일정량을 하루에 2회 투여한다는 것을 지칭하며, 여기에서 2회의 투여는 각각 1일 양보다 적은 양의 화합물 I, 화합물 I 형태 A, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염의 투여를 포함하지만, 1일에 투여되는 이들 양의 합계는 1일 양과 동일하다.

[0062] 일부 구현예에서, 화합물 I, 화합물 I 형태 A, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염은 8시간마다("q8h"), 12시간마다("q12h"), 또는 24시간마다("q24h") 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 I, 화합물 I 형태 A, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염은 8시간마다(q8h) 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 I, 화합물 I 형태 A, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염은 12시간마다(q12h) 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 I, 화합물 I 형태 A, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염은 24시간마다(q24h) 투여된다.

- [0063] 일부 구현예에서, 화합물 I, 화합물 I 형태 A, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염은 12시간마다(q12h) 2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 또는 75 mg의 양으로 투여된다.
- [0064] 일부 구현예에서, 화합물 I, 화합물 I 형태 A, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염은 24시간마다(q24h) 2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 또는 100 mg의 양으로 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 I, 화합물 I 형태 A, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 24시간마다(q24h) 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 또는 80 mg의 양으로 투여된다.
- [0065] 일부 구현예에서, 화합물 I, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염은 24시간마다(q24h) 15 mg의 양으로 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 I, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염은 24시간마다(q24h) 30 mg의 양으로 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 I, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염은 24시간마다(q24h) 45 mg의 양으로 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 I, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염은 24시간마다(q24h) 60 mg의 양으로 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 I, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염은 24시간마다(q24h) 75 mg의 양으로 투여된다.
- [0066] 일부 구현예에서, 화합물 I 형태 A는 24시간마다(q24h) 15 mg의 양으로 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 I 형태 A는 24시간마다(q24h) 30 mg의 양으로 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 I 형태 A는 24시간마다(q24h) 45 mg의 양으로 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 I 형태 A는 24시간마다(q24h) 60 mg의 양으로 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 I 형태 A는 24시간마다(q24h) 75 mg의 양으로 투여된다.
- [0067] 일부 구현예에서, 화합물 I 형태 A는 24시간마다(q24h) 15 mg 내지 30 mg의 양으로 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 I 형태 A는 24시간마다(q24h) 30 mg 내지 45 mg의 양으로 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 I 형태 A는 24시간마다(q24h) 45 mg 내지 60 mg의 양으로 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 I 형태 A는 24시간마다(q24h) 60 mg 내지 75 mg의 양으로 투여된다.
- [0068] 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 I, 화합물 I 형태 A, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 제공하며, 조성물은 적어도 하나의 추가 활성 약학적 성분 및/또는 적어도 하나의 담체를 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시는 화합물 I, 화합물 I 형태 A, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.
- [0069] 화합물 I, 화합물 I 형태 A, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염은 단일 약학적 조성물 또는 별도의 약학적 조성물로 투여될 수 있다. 이러한 약학적 조성물은 1일 1회 투여(즉, 24시간마다(q24h)), 또는 1일 2회 또는 1일 3회와 1일 다회 투여를 위해 제형화될 수 있다.
- [0070] 일부 구현예에서, 화합물 I, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염은 하나 이상의 다른 약학적 제제와 병용하여 투여된다. 일부 구현예에서, 다른 치료제(들)는, 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), 네프릴리신 억제제, 나트륨-포도당 공동수송체-2(SGLT2) 억제제, 레닌 억제제, 면역억제제, 예컨대, 예를 들어 타크로리무스, 미코페놀레이트, 시클로스포린, 또는 예를 들어 프레드니손 또는 프레드니손 등가물과 같은 전신 코르티코스테로이드, 및 무기질 코르티코이드 수용체 길항제로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 다른 치료제(들)는 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), 나트륨-포도당 공동수송체 2(SGLT2) 억제제, 레닌 억제제, 네프릴리신 억제제, 전신 코르티코스테로이드(예를 들어, 프레드니손 또는 프레드니손 등가물)로부터 선택된다. 소정의 구현예에서, 화합물 I, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염은 ACE 억제제(ACEi) 및 ARB와 조합하여 투여된다. 소정의 구현예에서, 화합물 I, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염은 ACE 억제제

(ACEi), ARB, 및 프레드니손 또는 프레드니손 등가물과 조합하여 투여된다.

- [0071] 본원에서 사용되는 용어 "안지오텐신 전환 효소 억제제" 또는 "ACE 억제제"는, 소분자 유기 화학 화합물(≤ 1 kDa) 또는 펩티드(예를 들어, 가용성 펩티드), 단백질(예를 들어, 항체), 핵산(예를 들어, siRNA) 또는 전술한 것 중 임의의 2개 이상을 조합하는 접합체와 같은 거대 생체분자와 같은 의약의 부류를 지칭하며, 이는 혈관을 좁게 하는 천연 화학물질인 안지오텐신 I의 형성을 차단함으로써 혈관을 이완시키고 혈액을 감소시켜, 혈압을 낮추고 심장의 산소 요구량을 감소시킨다. ACE 억제제의 비제한적인 예는 리시노프릴(Prinivil[®], Zestril[®], Qbrelis[®]), 리시노프릴과 히드로클로로티아지드의 조합(Zestoretic[®]), 베나제프릴(Lotensin), 캅토프릴(Capoten), 에날라프릴(Vasotec[®], Renitec[®], Epaned[®], Enacard[®]), 제페노프릴, 페린도프릴(Aceon[®]), 트란도프릴(Mavik[®]), 퀴나프릴(Accupril[®]), 및 라미프릴(Altace[®])을 포함한다.
- [0072] 본원에서 사용되는 용어 "안지오텐신 수용체 차단제" 또는 "ARB"는, 소분자 유기 화학 화합물(≤ 1 kDa) 또는 펩티드(예를 들어, 가용성 펩티드), 단백질(예를 들어, 항체), 핵산(예를 들어, siRNA) 또는 전술한 것 중 임의의 2개 이상을 조합하는 접합체와 같은 거대 생체분자와 같은 물질과 같은 의약의 부류를 지칭하며, 이는 혈관을 좁게 하는 안지오텐신 I의 작용(ACE 억제제에서와 같이 형성되지 않음)을 차단함으로써 혈관을 이완시키고 혈액을 감소시켜, 혈압을 낮추고 심장의 산소 요구량을 감소시킨다. ARB의 비제한적인 예는 로사르탄(Cozaar[®]), 이르베사르탄(Avapro[®]), 올메사르탄(Benicar[®]), 텔미사르탄(Micardis[®]), 칸데사르탄(Atacand[®]), 발사르탄(Diovan[®]), 피마사르탄, 아질사르탄(Edarbi[®]), 에르포사르탄, 및 이오사르탄 칼륨-히드로클로라이드티아지드(Hyzaar[®])를 포함한다.
- [0073] 본원에서 사용되는 용어 "레닌 억제제"는 소분자 유기 화학 화합물(≤ 1 kDa) 또는 펩티드(예컨대, 예를 들어, 가용성 펩티드), 단백질(예컨대, 예를 들어, 항체), 핵산(예컨대, 예를 들어, siRNA) 또는 전술한 것 중 임의의 2개 이상을 조합하는 접합체와 같은 거대 생체분자와 같은 물질과 같은 의약의 부류를 지칭하며, 이는, 안지오텐신 I의 생성을 포함하여, 혈압을 증가시키는 일련의 반응을 개시하는 신장에 의해 생성되는 효소인 레닌의 생성을 지연시킨다. 이 부류에서 최초로 승인된 약물은 알리스키렌(Tekturna[®])이다. 뇌졸중을 포함한 심각한 합병증의 위험으로 인해, ACE 억제제 또는 ARB 없이는 알리스키렌을 복용할 수 없다.
- [0074] 본원에서 사용되는 용어 "네프릴리신 억제제"는 소분자 유기 화학 화합물(≤ 1 kDa) 또는 펩티드(예를 들어, 가용성 펩티드), 단백질(예를 들어, 항체), 핵산(예를 들어, siRNA) 또는 전술한 것 중 임의의 2개 이상을 조합하는 접합체와 같은 거대 생체분자와 같은 물질과 같은 의약의 부류를 지칭하며, 이는, 엔케팔린, 물질 P, 엔도텔린, 심방 나트륨이노 펩티드와 같은 신호 전달 펩티드에 대한 네프릴리신의 활성을 방지한다. 네프릴리신은 다수의 유형의 조직에서 발견되지만, 특히 신장에서 풍부하게 발견되며, 글루카곤, 엔케팔린, 물질 P, 뉴로텐신, 옥시토신, 및 브라디키닌을 포함하는 여러 펩티드 호르몬을 절단하고 불활성화시키는 아연 의존성 메탈로프로테아제이다. 네프릴리신 억제제의 비제한적인 예는 사큐비트릴/발사르탄(Entresto/LCZ696), 사큐비트릴(AHU-377), 사큐비트릴라트(LBQ657), RB-101, UK-414, UK-495, 오마파트릴라트, 에카도트릴, 및 칸독사트릴을 포함한다.
- [0075] 본원에서 사용되는 용어 "포도당 공동 수송체 2 억제제" 또는 "SGLT2 억제제"는 소분자 유기 화학 화합물(≤ 1 kDa) 또는 펩티드(예를 들어, 가용성 펩티드), 단백질(예를 들어, 항체), 핵산(예를 들어, siRNA) 또는 전술한 것 중 임의의 2개 이상을 조합하는 접합체와 같은 거대 생체분자와 같은 물질과 같은 의약의 부류를 지칭하며, 이는, 나트륨-포도당 수송 단백질(SGLT2)를 억제하는 활성을 가진다. SGLT2 억제제의 비제한적인 예는 엠파글리프로진(Jardiance[®]), 카나글리프로진(Invokana[®]), 다과글리프로진(Farxiga[®]), 레모글리프로진(레모글리프로진 에타보네이트 BHV091009, 이프라글리프로진 IASP-1941 또는 Suglat[®]을 포함함), HM41322, 백사글리프로진, 에르투글리프로진(Steglatro[®]), 소타글리프로진, 루세오글리프로진, 토포글리프로진(Apleway[®], Beberza[®]), 세르글리프로진 에타보네이트, 또는 전술한 것 중 어느 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. SGLT2 억제제의 추가의 예는 W001/027128, W004/013118, W004/080990, EP1852439A1, W001/27128, W003/099836, W02005/092877, W02006/034489, W02006/064033, W02006/117359, W02006/117360, W02007/025943, W02007/028814, W02007/031548, W02007/093610, W02007/128749, W02008/049923, W02008/055870, 및 W02008/055940에 개시되어 있으며, 이들 각각의 전체는 본원에 참조로서 통합된다.
- [0076] 본원에서 사용되는 용어 "전신 코르티코스테로이드"는 경구 또는 주사에 의해 투여되는 코르티코스테로이드를 지칭하며, 눈, 귀 또는 코, 및 피부 상에 사용되는 코르티코스테로이드를 포함하지 않는다. 전신 코르티코스테로이드의 비제한적인 예는 프레드니손 또는 프레드니손 등가물(예를 들어, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론), 베클로메타손, 베타메타손, 텍사메타손, 히드로코르티손 및 트리암시놀론을 포함한다.
- [0077] 본원에서 사용되는 용어 "무기질코르티코이드 수용체 길항제"는 소분자 유기 화학 화합물(≤ 1 kDa) 또는 펩티

드(예를 들어, 가용성 펩티드), 단백질(예를 들어, 항체), 핵산(예를 들어, siRNA) 또는 전술한 것 중 임의의 2 개 이상을 조합하는 접합체와 같은 거대 생체분자와 같은 물질과 같은 의약의 부류를 지칭하며, 이는, 무기질코르티코이드 수용체에서 알도스테론(무기질코르티코이드)의 작용을 길항하는 활성을 가진다. 소분자 무기질코르티코이드 수용체 길항제는 스테로이드성 또는 비스테로이드성 화합물일 수 있고, 다른 고리 시스템에 스피로가 부착된 고리형 에스테르의 구조적 특징을 가진 스피로라кт론일 수 있다. 무기질코르티코이드 수용체 길항제의 비제한적인 예는 스피로노락톤, 에프레논, 칸레논, 피네레논 및 맥스레논을 포함한다.

[0078] 일부 구현예에서, 본 개시는 2 mg 내지 250 mg의 화합물 I, 화합물 I 형태 A, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 2 mg 내지 250 mg, 5 mg 내지 200 mg, 10 mg 내지 150 mg, 15 mg 내지 100 mg, 20 mg 내지 80 mg, 25 내지 75 mg, 30 내지 60 mg, 또는 15 mg 내지 45 mg의 화합물 I, 화합물 I 형태 A, 화합물 I의 중수소화 유도체 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 개시는, 2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 또는 100 mg의 화합물 I, 화합물 I의 중수소화 유도체, 화합물 I 형태 A, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 선택적으로 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 개시는, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 또는 60 mg의 화합물 I, 화합물 I 형태 A, 화합물 I의 중수소화 유도체 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0079] 일부 구현예에서, 본 개시는, 15 mg의 화합물 I, 화합물 I의 중수소화 유도체 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 개시는, 30 mg의 화합물 I, 화합물 I의 중수소화 유도체 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 개시는, 45 mg의 화합물 I, 화합물 I의 중수소화 유도체 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 개시는, 60 mg의 화합물 I, 화합물 I의 중수소화 유도체 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 개시는, 75 mg의 화합물 I, 화합물 I의 중수소화 유도체 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0080] 일부 구현예에서, 본 개시는 15 mg의 화합물 I 형태 A 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 개시는 30 mg의 화합물 I 형태 A 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 개시는 45 mg의 화합물 I 형태 A 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 개시는 60 mg의 화합물 I 형태 A 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 개시는 75 mg의 화합물 I 형태 A 및 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0081] 일부 구현예에서, 화합물 I, 화합물 I 형태 A, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이를 포함하는 약학적 조성물을 투여받은 환자는 공복 상태이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "공복 상태"에 있는 환자는, 화합물 I, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이를 포함하는 약학적 조성물의 투여 전 적어도 2시간 동안 및 투여 후 적어도 2시간 동안(예컨대, 적어도 4시간 동안) 모든 음식 및 음료(물 제외)를 자제한다.

[0082] 일부 구현예에서, 화합물 I, 화합물 I 형태 A, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이를 포함하는 약학적 조성물이 투여되는 환자는 섭식 상태이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "섭식 상태"에 있는 환자는, 식사의 시작 전 적어도 8시간 동안(예컨대, 적어도 10시간 동안) 모든 음식 및 음료(물 제외)를 자제하고, 화합물 I, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이를 포함하는 약학적 조성물의 투여로부터 30분 이내에 식사를 시작하며, 전체 식사를 30분 이내에 섭취한다. 일부 구현예에서, 화합물 I, 화

합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이를 포함하는 약학적 조성물의 투여 후 적어도 2시간 동안(예컨대, 4시간 동안) 추가 음식은 허용되지 않는다. 일부 구현예에서, 물은 화합물 I, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이를 포함하는 약학적 조성물의 투여 후부터 제한 없이 섭취될 수 있다. 일부 구현예에서, 물은 투여 후 적어도 1시간부터 제한 없이 섭취될 수 있다. 일부 구현예에서, 식단은 고지방 식단, 예컨대 총 약 800 내지 1000 칼로리를 함유하고, 지방으로부터 500 내지 600 칼로리 및/또는 55 내지 65 그램의 지방을 함유하는 식단이다. 일부 구현예에서, 식단은 저지방 식단, 예컨대 총 약 500 내지 600 칼로리를 함유하고, 지방으로부터 100 내지 125 칼로리 및/또는 11 내지 14 그램의 지방을 함유하는 식단이다. 일부 구현예에서, 식단은 중지방 식단, 예컨대 총 약 500 내지 600 칼로리를 함유하고 30 내지 35% 지방 및/또는 약 20 g의 지방을 함유하는 식단이다.

[0083] 화합물 I, 화합물 I 형태 A, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물은, 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체를 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체는 약학적으로 허용 가능한 비히클 및 약학적으로 허용 가능한 보조제(adjutant)로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 제제는 약학적으로 허용 가능한 필러, 붕해제, 계면활성제, 결합제, 윤활제로부터 선택된다.

[0084] 본원에서 사용되는 바와 같이, "적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 담체"는 원하는 특정 투여 형태에 적합한 경우, 임의의 및 모든 용매, 희석제, 기타 액체 비히클, 분산 보조제, 현탁 보조제, 표면 활성제, 등장화제, 증점제, 유화제, 보존제, 고흡분 결합제, 및 윤활제를 포함한다. Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21판, 2005, ed. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 및 *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, eds. J. Swarbrick 및 J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York에는 약학적 조성물을 제형화하는데 사용된 다양한 담체, 및 이의 제조를 위한 공지된 기술이 개시되어 있다. 임의의 종래 담체가, 예컨대 임의의 바람직하지 않은 생물학적 효과를 생성하거나, 달리 약학적 조성물의 임의의 다른 성분(들)과 유해한 방식으로 상호 작용함으로써 본 개시의 화합물과 호환되지 않는 경우를 제외하고, 이러한 종래 담체를 사용하는 것도 본 개시의 범위에 포함되는 것으로 본다. 약학적으로 허용 가능한 적절한 담체의 비제한적인 예는 이온 교환기, 알루미늄, 스테아린산 알루미늄, 레시틴, 혈청 단백질(예를 들어, 인간 혈청 알부민), 완충 물질(예를 들어, 인산염, 글리신, 소르브산, 및 소르브산칼륨), 포화 식물성 지방산, 물, 염, 및 전해질(예를 들어, 황산프로타민, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 및 아연 염)의 부분 글리세리드 혼합물, 콜로이드성 실리카, 삼규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 울 지방, 당류(예를 들어, 락토오스, 포도당, 및 수크로오스), 전분(예를 들어, 옥수수 전분 및 감자 전분), 셀룰로오스 및 이의 유도체(예를 들어, 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 및 셀룰로오스 아세테이트), 분말 트라가칸스, 맥아, 젤라틴, 탈크, 부형제(예를 들어, 코코아 버터 및 좌제 왁스), 오일(예를 들어, 땅콩유, 면실유, 홍화유, 참기름, 올리브유, 옥수수유, 및 대두유), 글리콜(예를 들어, 프로필렌 글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜), 에스테르(예를 들어, 올레산 에틸 및 라우린산 에틸), 환천, 완충제(예를 들어, 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄), 알긴산, 발열원이 없는 물, 등장성 식염수, 링거 용액, 에틸 알코올, 인산염 완충액, 비독성의 호환 윤활제(예를 들어, 라우릴 황산 나트륨 및 스테아린산 마그네슘), 착색제, 방출제, 코팅제, 감미제, 향미제, 방향제, 보존제, 및 항산화제를 포함하지만, 이들로 한정되지는 않는다.

[0085] 본원에 기술된 약학적 조성물은 APOL1 매개 신장 질환, 예를 들어 FSGS 및/또는 NDKD를 포함하는 APOL1-매개 질환을 치료하는 데 유용하다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 약학적 조성물은 APOL1-매개 신장 질환을 치료하는 데 유용하다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 약학적 조성물은 FSGS를 치료하는 데 유용하다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 약학적 조성물은 NDKD를 치료하는 데 유용하다.

[0086] 당업계에 공지된 임의의 적절한 약학적 제형이 화합물 I, 화합물 I 형태 A, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물에 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시의 치료에 사용된 약학적 조성물은 정제이다. 일부 구현예에서, 정제는 경구 투여에 적합하다.

[0087] 일부 구현예에서, 본 개시의 약학적 조성물(정제를 포함하나 이에 한정되지 않음)은 화합물 I, 화합물 I 형태 A, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 셀룰로오스를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시의 약학적 조성물(정제를 포함하나 이에 한정되지 않음)은 화합물 I, 화합물 I 형태 A, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학

적으로 허용 가능한 염, 및 크로스카멜로오스 나트륨을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시의 약학적 조성물(정제를 포함하나 이에 한정되지 않음)은 화합물 I, 화합물 I 형태 A, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 스테아릴 푸마르산염 나트륨을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시의 약학적 조성물(정제를 포함하나 이에 한정되지 않음)은 화합물 I, 화합물 I 형태 A, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 락토오스 일수화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시의 약학적 조성물(정제를 포함하나 이에 한정되지 않음)은 화합물 I, 화합물 I 형태 A, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 히프로멜로오스 아세테이트 숙신산염을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시의 약학적 조성물(정제를 포함하나 이에 한정되지 않음)은 화합물 I, 화합물 I 형태 A, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염, 셀룰로오스, 및 크로스카멜로오스 나트륨을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시의 약학적 조성물(정제를 포함하나 이에 한정되지 않음)은 화합물 I, 화합물 I 형태 A, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염, 셀룰로오스, 크로스카멜로오스 나트륨, 및 락토오스 일수화물을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시의 약학적 조성물(정제를 포함하나 이에 한정되지 않음)은 화합물 I, 화합물 I 형태 A, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염, 셀룰로오스, 크로스카멜로오스 나트륨, 락토오스 일수화물, 히프로멜로오스 아세테이트 숙신산염, 및 스테아릴 푸마르산염 나트륨을 포함한다.

[0088] 일부 구현예에서, 화합물 I, 화합물 I 형태 A, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 정제는 선택적으로 코팅을 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물 I, 화합물 I 형태 A, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 정제는 폴리비닐 알코올(PVA), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 이산화티타늄 및 탈크를 포함하는 코팅을 추가로 포함하며, 이는 본원에서 "비기능성 필름 코팅"으로 지칭된다. 표 2는 250 mg의 화합물 I, 화합물 I의 중수소화 유도체, 화합물 I 형태 A, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하고, 비기능성 필름 코팅을 추가로 포함하는 정제의 예시적인 구현예를 나타낸다. 비기능성 필름 코팅은 전통적인 정제 필름 코팅 방법을 사용하여, 화합물 I, 화합물 I 형태 A, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 정제에 도포될 수 있다.

[표 2] 15 mg의 화합물 I 및 필름 코팅을 포함하는 예시적인 정제.

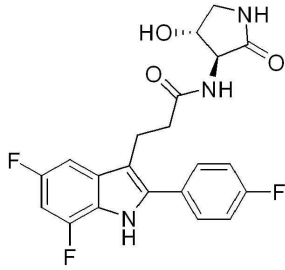
성분	성분 기능	함량(% w/w)	정제 당 양(mg)
화합물 I	활성	15.00	15.00
미세결정 셀룰로오스	희석제	78.50	78.50
크로스카멜로오스 나트륨	붕해제	3.90	3.90
스테아릴 푸마르산염 나트륨	윤활제	2.60	2.60
합계	-	100.00	100.00

[0089]

[0090] 일부 구현예에서, 본원은 환자에서 FSGS 및/또는 NDKD와 같은 APOL1 매개 신장 질환을 포함하는 APOL1 매개 질환을 치료하거나, 그의 중증도를 완화시키거나, 또는 증상적으로 치료하는 방법을 개시하며, 방법은, 화합물 I, 화합물 I 형태 A, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염; 또는 본원에 개시된 바와 같은 화합물 I, 화합물 I 형태 A, 화합물 I의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염의 유효량을 FSGS 또는 NDKD를 앓고 있는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0091] 본 개시의 비제한적인 구현예는 다음을 포함한다:

[0092] 1. APOL1-매개 질환을 치료하는 방법으로서, 화합물 I:



[0093]

[0094] 화합물 I

[0095] 이의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염을 이를 필요로 하는 환자에게 매일 2 mg 내지 100 mg의 양으로 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0096] 2. 구현예 1에 있어서, APOL1-매개 질환은 APOL1 매개 신장 질환인, 방법.

[0097] 3. 구현예 2에 있어서, APOL1-매개 신장 질환은 APOL1 의존성 국소 분절성 사구체경화증(FSGS)인, 방법.

[0098] 4. 구현예 2에 있어서, APOL1-매개 질환은 비당뇨병 신장 질환(NDKD)인, 방법.

[0099] 5. 구현예 1 내지 구현예 4 중 어느 하나에 있어서, 환자는 APOL1 유전자형을 갖는, 방법.

[0100] 6. 구현예 1 내지 구현예 4 중 어느 하나에 있어서, 환자는 신장 범위의 단백뇨를 갖는, 방법.

[0101] 7. 구현예 1 내지 구현예 4 중 어느 하나에 있어서, 환자는 신장 범위의 단백뇨를 갖지 않는, 방법.

[0102] 8. 구현예 1 내지 구현예 7 중 어느 하나에 있어서, 화합물 I, 이의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염은 매일 5 mg 내지 200 mg, 10 mg 내지 150 mg, 15 mg 내지 100 mg, 20 mg 내지 80 mg, 25 내지 75 mg, 30 내지 60 mg, 또는 15 mg 내지 45 mg의 양으로 투여되는, 방법.

[0103] 9. 구현예 1 내지 구현예 7 중 어느 하나에 있어서, 화합물 I, 이의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염은 매일 2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 또는 100 mg의 양으로 투여되는, 방법.

[0104] 10. 구현예 1 내지 구현예 9 중 어느 하나에 있어서, 화합물 I, 이의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염은 매일 15 mg 내지 45 mg의 양으로 투여되는, 방법.

[0105] 11. 구현예 1 내지 구현예 10 중 어느 하나에 있어서, 화합물 I, 이의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회 또는 1일 다회 투여되는, 방법.

[0106] 12. 구현예 1 내지 구현예 10 중 어느 하나에 있어서, 화합물 I, 이의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염은 24시간마다(q24h) 투여되는, 방법.

[0107] 13. 구현예 1 내지 구현예 12 중 어느 하나에 있어서, 방법은 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체를 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0108] 14. 구현예 1 내지 구현예 12 중 어느 하나에 있어서, 방법은 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0109] 15. 구현예 1 내지 구현예 14 중 어느 하나에 있어서, 화합물 I, 이의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염은 약학적 조성물 내에 포함되는, 방법.

[0110] 16. 구현예 15에 있어서, 약학적 조성물은 정제인, 방법.

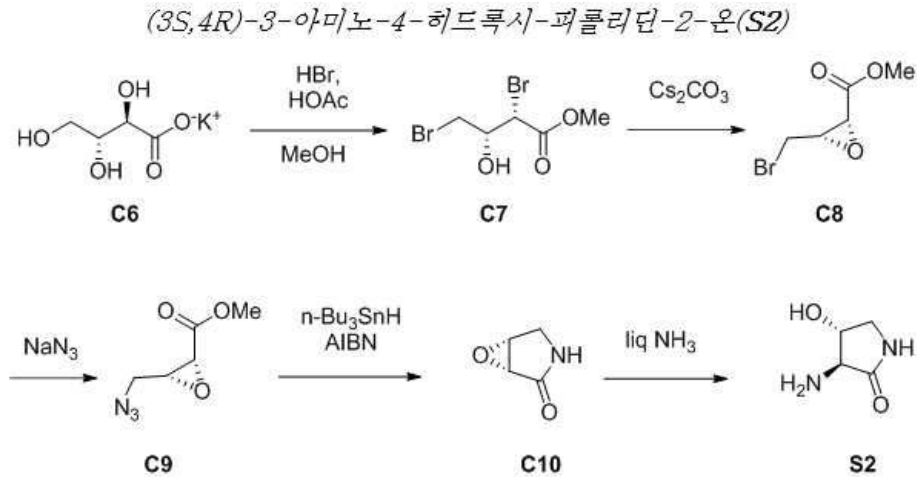
[0111] 17. 구현예 16에 있어서, 정제는 경구 투여에 적합한, 방법.

[0112] 18. 구현예 17에 있어서, 경구 투여용 정제는 15 mg의 화합물 I을 포함하는, 방법.

[0113] 19. 구현예 16 내지 구현예 18 중 어느 하나에 있어서, 정제는 셀룰로오스, 크로스카멜로오스 나트륨, 및/또는 스테아릴 푸마르산염 나트륨을 포함하는, 방법.

- [0114] 20. 구현에 19에 있어서, 정제는 폴리비닐 알코올(PVA), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 이산화티타늄, 및 탈크를 포함하는 코팅을 추가로 포함하는, 방법.
- [0115] 21. 구현에 1 내지 구현에 20 중 어느 하나에 있어서, 환자는 공복 상태인, 방법.
- [0116] 22. 구현에 1 내지 구현에 20 중 어느 하나에 있어서, 환자는 섭식 상태인, 방법.
- [0117] 23. 구현에 1 내지 구현에 22 중 어느 하나에 있어서, 화합물 I, 이의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염은, 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), 나트륨-포도당 공동수송체-2(SGLT2) 억제제, 레닌 억제제, 네프릴리신 억제제, 면역억제제, 및 무기질코르티코이드 수용체 길항제로부터 선택되는 하나 이상의 치료제와 조합하여 투여되는, 방법.
- [0118] 23(a). 구현에 23에 있어서, 면역억제제는 타크롤리무스, 시클로스포린, 미코페놀레이트, 및 전신 코르티코스테로이드로부터 선택되는, 방법.
- [0119] 24. 구현에 23(a)에 있어서, 전신 코르티코스테로이드는 프레드니손 또는 프레드니손 증가물인, 방법.
- [0120] 25. 구현에 1 내지 구현에 22 중 어느 하나에 있어서, 화합물 I, 이의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염은, 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), 레닌 억제제, 및 프레드니손 증가물로부터 선택되는 하나 이상의 치료제와 조합하여 투여되는, 방법.
- [0121] 26. 구현에 1 내지 구현에 22 중 어느 하나에 있어서, 화합물 I, 이의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염은 ACE 억제제(ACEi) 및 ARB와 조합하여 투여되는, 방법.
- [0122] 27. 구현에 1 내지 구현에 22 중 어느 하나에 있어서, 화합물 I, 이의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염은 ACEi, ARB, 및 프레드니손과 조합하여 투여되는, 방법.
- [0123] 28. 구현에 1 내지 구현에 27 중 어느 하나에 있어서, 환자에게 전신 코르티코스테로이드, 타크롤리무스, 시클로스포린 및 미코페놀레이트 이외의 임의의 면역억제제를 공동으로 투여하지 않는, 방법.
- [0124] 29. 구현에 1 내지 구현에 28 중 어느 하나에 있어서, 화합물 I은 실질적으로 순수한 결정질 형태 A인, 방법.
- [0125] 30. 구현에 1 내지 구현에 28 중 어느 하나에 있어서, 화합물 I은 결정질 형태 A인, 방법.
- [0126] 31. 5 mg 내지 200 mg, 10 mg 내지 150 mg, 15 mg 내지 100 mg, 20 mg 내지 80 mg, 25 mg 내지 75 mg, 30 내지 60 mg, 또는 15 mg 내지 45 mg의 화합물 I, 이의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0127] 32. 구현에 31에 있어서, 조성물은 2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 또는 100 mg의 화합물 I, 이의 중수소화 유도체, 및/또는 화합물 I 또는 이의 중수소화 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0128] 33. 구현에 32에 있어서, 조성물은 15 mg의 화합물 I을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0129] 34. 구현에 32에 있어서, 조성물은 30 mg의 화합물 I을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0130] 35. 구현에 32에 있어서, 조성물은 45 mg의 화합물 I을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0131] 36. 구현에 32에 있어서, 조성물은 60 mg의 화합물 I을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0132] 37. 구현에 32에 있어서, 조성물은 75 mg의 화합물 I을 포함하는, 약학적 조성물.
- [0133] 38. 구현에 31 내지 구현에 37 중 어느 하나에 있어서, 화합물 I은 실질적으로 순수한 결정질 형태 A인, 약학적 조성물.
- [0134] 39. 구현에 31 내지 구현에 37 중 어느 하나에 있어서, 화합물 I은 결정질 형태 A인, 약학적 조성물.
- [0135] **실시예 1: 화합물 I의 합성**
- [0136] **파트 A: 출발 물질의 합성**

[0137] S2의 제조



[0138]

[0139] 단계 1. 메틸 (2*S*, 3*R*)-2, 4-디브로모-3-히드록시-부타노에이트(C7)의 합성

[0140] 칼륨 (2*R*, 3*R*)-2, 3, 4-트리히드록시부타노에이트(C6, 10 g, 57.1 mmol)을 아세트산 중 HBr(154 g, 103 mL의 30% w/w, 570.8 mmol)과 함께 16시간 동안 교반하였다. 무수 MeOH(250 mL)를 첨가하고, 혼합물을 환류 하에 4시간 동안 가열하였다. 혼합물을 농축 건조시키고, 잔류물을 EtOAc(100 mL)에 용해시켰다. 용액을 물(50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척한 다음, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헥산 중 15 내지 20% EtOAc)로 정제하여 생성물을 무색 액체로서 수득하였다(13 g, 83%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.71 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.17-4.14 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.53 - 3.44 (m, 2H).

[0141] 단계 1. 메틸 (2*S*, 3*R*)-2, 4-디브로모-3-히드록시-부타노에이트(C7)의 합성에 대한 대안적인 절차

[0142] 칼륨 (2*R*, 3*R*)-2, 3, 4-트리히드록시부타노에이트(C6, 280 g)을 아세트산(1 L) 중 HBr의 33% 용액과 함께 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 MeOH(5 L)에 부었다. 혼합물을 실온에서 8시간 동안 교반한 다음, 65°C에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 MeOH(1.2 L)에 용해시킨 다음, 농축 황산(30 mL)을 서서히 첨가하였다. 혼합물을 환류 하에 6시간 동안 가열한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc(400 mL)에 녹였다. 생성된 용액을 물(250 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에 농축시켜, 생성물을 4°C에서 보관 시 고형화된 오일로서 수득하였다(375 g, 74%).

[0143] 단계 2. 메틸 (2*R*, 3*S*)-3-(브로모메틸)옥시란-2-카르복실레이트(C8)의 합성

[0144] 메틸 (2*R*, 3*R*)-2, 4-디브로모-3-히드록시-부타노에이트(C7, 524.8 g, 1.9 mol)을 오버헤드 교반기가 구비된 12 L 둥근 바닥 플라스크 중 아세톤(4.5 L)에 용해시켰다. 반응물을 얼음조에서 0°C까지 냉각시키고, Cs₂CO₃(994 g, 3.1 mol)을 첨가하였다. 반응물을 0°C에서 30분 동안 교반한 다음, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 아세톤으로 세척한 다음, 진공 하에 농축시켜 짙은 회색 오일 잔류물을 수득하였다. 생성물을 CH₂Cl₂에 용해시키고, CH₂Cl₂(약 1 L)로 용리하는 실리카 겔의 짧은 플러그를 통해 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 생성물을 투명한 황색 오일로서 수득하였다(377.3 g, 정량적). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.83 (s, 3H), 3.71 - 3.61 (m, 2H), 3.61 - 3.53 (m, 1H), 3.46 (dd, *J* = 9.9, 6.6 Hz, 1H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167.58, 55.89, 53.52, 52.77, 26.83 ppm.

[0145] 단계 2. 메틸 (2*R*, 3*S*)-3-(브로모메틸)옥시란-2-카르복실레이트(C8)의 합성에 대한 대안적인 절차

[0146] 아세톤(2.0 L) 중 메틸 (2*R*, 3*R*)-2, 4-디브로모-3-히드록시-부타노에이트(C7, 200 g, 0.73 mol)의 용액에 무수 K₂CO₃(151.1 g, 1.1 mol)을 첨가하고, 그 동안 반응 온도를 0 내지 5°C로 유지하였다. 반응물을 0 내지 5°C에서 2시간 동안 교반한 다음, 4시간에 걸쳐 실온까지 서서히 가온하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 진공 하 75 내지 80°C/200 내지 300 Pa에서 증류시켜 생성물을 무색 액체로서 수득

하였다(105 g, 74%).

[0147] 단계 3. 메틸 (2R,3R)-3-(아지도메틸)옥시란-2-카르복실레이트(C9)의 합성

[0148] 메틸 (2R,3S)-3-(브로모메틸)옥시란-2-카르복실레이트(C8, 52.6 g, 269.7 mmol)을 자기 교반 막대가 구비된 3 L 둥근 바닥 플라스크 중 DMF(500 mL)에 용해시켰다. NaN₃(25.3 g, 388.4 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 물에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 추출물을 물로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 짙은 적색 오일을 수득하였다. 오일 잔류물을 CH₂Cl₂에 용해시키고, CH₂Cl₂로 용리하는 실리카 겔의 플러그를 통해 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 생성물을 투명한 밝은 적색 오일로서 수득하였다(40.8 g, 96%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.87 - 3.74 (m, 3H), 3.67 - 3.55 (m, 2H), 3.47 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 3.38 (ddd, J = 6.3, 5.0, 4.4 Hz, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167.76, 54.81, 52.67, 51.32, 48.74.

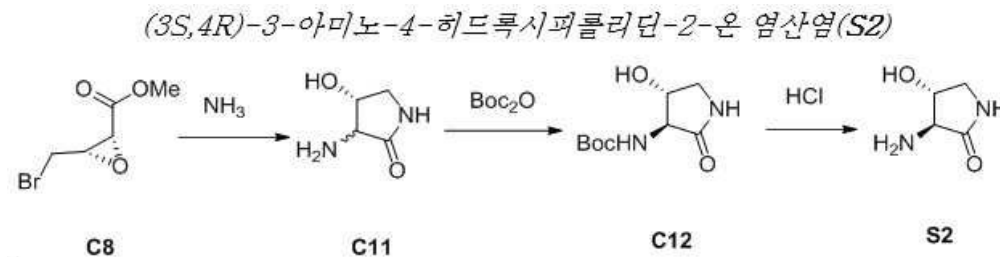
[0149] 단계 4. (1R,5R)-6-옥사-3-아자비시클로[3.1.0]hexan-2-온 (C10)의 합성

[0150] 오버헤드 교반기가 구비된 2 L 3-구 플라스크를 톨루엔(500 mL) 중 메틸 (2R,3R)-3-(아지도메틸)옥시란-2-카르복실레이트(C9, 67 g, 402.5 mmol)로 채우고, 10분 동안 교반한 다음, 80°C로 가온시켰다. Bu₃SnH(220 mL, 817.8 mmol) 및 AIBN(2 g, 12.2 mmol)을 톨루엔(500 mL)에 용해시킨 다음, 추가 깔때기를 사용하여 3시간에 걸쳐 반응물에 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 80 내지 87°C에서 1시간 동안 교반한 다음, 주변 온도로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴(2 L)과 헵탄(1 L) 사이에서 분리시키고, 10분 동안 교반한 다음, 아세토니트릴 상(하단)을 분리하였다. 아세토니트릴 상을 헵탄(2 x 500 mL)으로 세척하고, 진공 하에 농축시켜 연황색 고형분을 수득하였다. 고형분 잔류물을 헵탄(약 200 mL)으로 분쇄하여 생성물을 황색 고형분으로서 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다(52 g, 98%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.89 (s, 1H), 4.00 (q, J = 2.5 Hz, 1H), 3.74 - 3.50 (m, 2H), 3.44 (dd, J = 12.4, 2.4 Hz, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 173.24, 53.28, 52.18, 44.00.

[0151] 단계 5. (3S,4R)-3-아미노-4-히드록시피롤리딘-2-온 (S2)의 합성

[0152] (1R,5R)-6-옥사-3-아자비시클로[3.1.0]hexan-2-온(C10, 60 g, 605.5 mmol) 및 NH₃(1.5 L, 58.6 mol)을 함유하는 파르(parr) 용기를 200 psi로 가압하고, 18°C에서 2일 동안 교반하였다. NH₃을 용기로부터 방출하여 회색 고형분을 수득하였다. 헵탄을 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 고형분을 여과한 다음, 필터 케이크를 분리시키고, 이어서 EtOAc 및 헵탄을 고형분에 첨가하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켜 생성물을 수득하였다(55 g, 78%). ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 4.13 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 10.4, 7.4 Hz, 1H), 3.36 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.05 (dd, J = 10.4, 6.8 Hz, 1H).

[0153] S2의 대안적인 제조



[0154] 단계 1 및 2 N-Boc-(3S,4R)-3-아미노-4-히드록시피롤리딘-2-온(C12)의 합성

[0156] -60°C에서, 암모니아 가스를 1,4-디옥산(160 mL) 중 메틸 (2R,3S)-3-(브로모메틸)옥시란-2-카르복실레이트(C8, 81 g, 0.42 mol)의 냉동 용액을 함유하는 가압처리기(autoclave) 내에 약 400 mL의 액체가 수집될 때까지 농축시켰다. 가압처리기를 닫고, 실온까지 서서히 가온시킨 다음, 50 내지 60°C에서 2시간 동안 가열하였다. 그런 다음, 가압처리기를 -60°C로 다시 냉각시키고 감압시켰다. 반응 혼합물을 서서히 가온시켜 액체 암모니아가 증

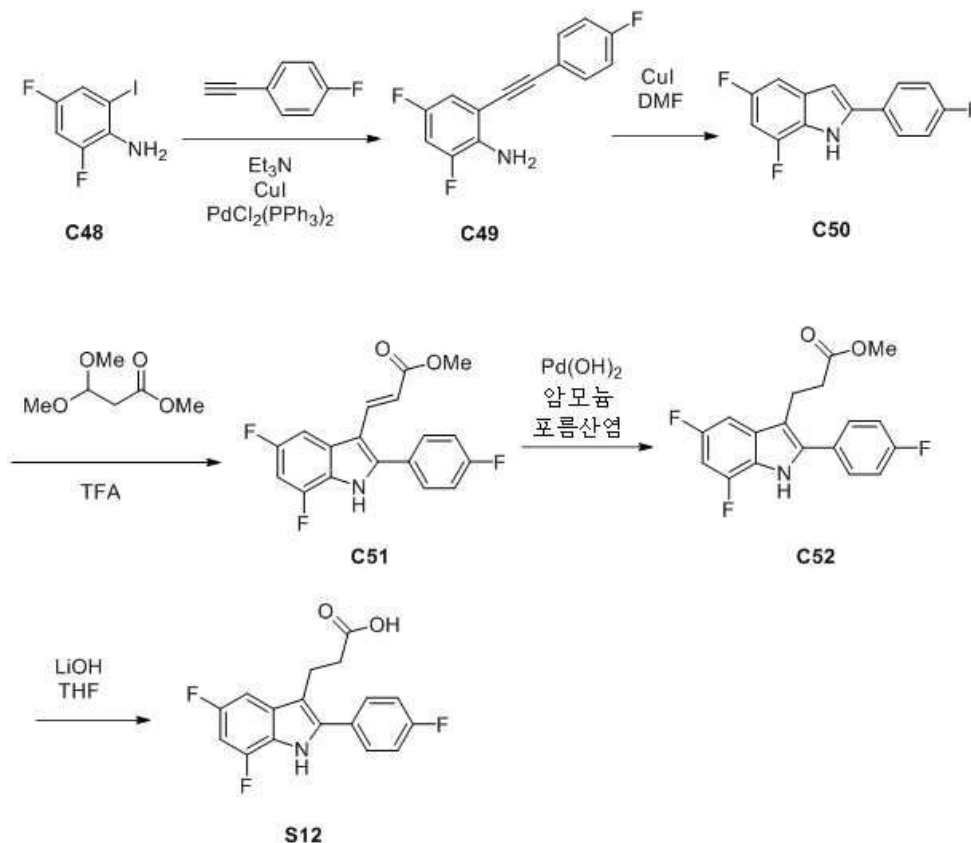
받시키고, 점성 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 MeOH(500 mL)에 녹이고, 현탁액을 MeOH 중 28 % 나트륨 메톡사이드 용액(86 g, 0.42 mol)으로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 농축시켰다. 잔류물을 물(500 mL)에 용해시킨 다음, Na₂CO₃(89 g, 0.84 mol) 및 THF(200 mL) 중 Boc₂O(110 g, 0.5 mol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 수성상을 NaCl로 포화시키고, THF(3 X 200 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 가온된 MTBE(200 mL)로 분쇄하고, 침전된 고형분을 여과로 수집하고, MTBE로 세척하고 진공 하에 건조시켜, 생성물을 백색 고형분으로 수득하였다(28 g, 31% 수율).

[0157] 단계 3. (3S,4R)-3-아미노-4-히드록시피롤리딘-2-온 염산염(S2)의 합성

[0158] 50 내지 60°C에서 가열된 EtOH(300 mL) 중 N-Boc-(3S,4R)-3-아미노-4-히드록시피롤리딘-2-온(C12, 28 g, 129 mmol)의 용액에 EtOH 중 HCl(5.0 M, 75 mL)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50 내지 60°C로 2시간 동안 유지시켰다. 현탁액을 실온으로 냉각시키고, 여과로 고형분을 수집하고, EtOH로 세척하고 진공 하에 건조시켜 생성물을 회백색 고형분으로서 수득하였다(18 g, 90%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.73 (brs, 3H), 8.28 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.42-4.37 (m, 1H), 3.74 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.48-3.39 (m, 1H), 3.03-3.00 (m, 1H).

[0159] S12의 제조

(3-[5,7-디플루오로-2-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-3-일]프로판오산)(S12)



[0160] ...

[0161] 단계 1. 2,4-디플루오로-6-[2-(4-플루오로페닐)에틸닐]아닐린(C49)의 합성

[0162] 방법 A: 소나가시라(Sonagashira) 커플링 방법. 2,4-디플루오로-6-요오드-아닐린(C48, 134 g, 525.5 mmol)을 함유하는 플라스크에 NEt₃(1.3 L)을 첨가한 다음, DMF(250 mL), 1-에틸닐-4-플루오로-벤젠(83.5 g, 695.1 mmol), CuI(20.5 g, 107.6 mmol), 및 PdCl₂(PPh₃)₂(25 g, 35.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 감압 하에 용매를 제거하고 물(500 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 여과하고 진공 하에 농축시켰다. 생성 혼합물을 실리카 겔 플러그(용리제: CH₂Cl₂)를 통해 여과한 다음, 제2 실리카 플러그 여과(용리제: 헵탄 중 30 내지 40% EtOAc)를 수행하였다. 실리카 겔 크로마토그래피(구배: 헵탄 중

0 내지 20% EtOAc)로 정제하여 생성물을 연황색 고형분으로서 수득하였다(87 g, 60%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.58 - 7.45 (m, 2H), 7.14 - 7.02 (m, 2H), 6.92 (ddd, J = 8.8, 2.8, 1.7 Hz, 1H), 6.87 - 6.71 (m, 1H), 4.15 (s, 2H). LCMS *m/z* 248.0 [M+H]⁺.

[0163] 단계 2. 5,7-디플루오로-2-(4-플루오로페닐)-1H-인돌(C50)의 합성

[0164] 방법 B: 아민-알킨 고리화 방법(CuI 촉진됨). DMF(600 mL) 중 2,4-디플루오로-6-[2-(4-플루오로페닐)에티닐]아닐린(C49, 46 g, 167.5 mmol)의 용액에 CuI(1.9 g, 10.0 mmol)를 첨가하고, 반응물을 환류 하에 가열하였다. 물(800 mL)을 첨가하고, 혼합물을 MTBE로 추출하였다. 혼합물을 포화 NaCl 용액으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 다음, 진공 하에 농축시켜 생성물을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다(41 g, 87%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (s, 1H), 7.72 - 7.58 (m, 2H), 7.27 - 7.15 (m, 2H), 7.09 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 6.85 - 6.63 (m, 2H). LCMS *m/z* 248.0 [M+H]⁺.

[0165] 단계 3. 메틸 (E)-3-[5,7-디플루오로-2-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-3-일]프로프-2-엔오에이트(C51)의 합성

[0166] 방법 C: 환원성 알킬화 방법(TFA 촉진됨). 오버헤드 교반기가 구비된 12 L 플라스크에 5,7-디플루오로-2-(4-플루오로페닐)-1H-인돌(C50, 300 g, 1.2 mol), CH₂Cl₂(3 L), 메틸 3,3-디메톡시프로파노에이트(195 mL, 1.4 mol) 및 TFA(300 mL, 3.9 mol)를 채웠다. 반응물을 환류하며 4시간 동안 가열하였다. 추가의 CH₂Cl₂를 첨가하여 교반을 용이하게 하였다. 실온으로 냉각되었을 때, 고형분 생성물을 여과하고, 최소량의 CH₂Cl₂로 세척하고 건조하여 생성물을 수득하였다(388 g, 96%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.66 (s, 1H), 7.77 - 7.57 (m, 4H), 7.56 - 7.37 (m, 2H), 7.19 (ddd, J = 11.0, 9.7, 2.1 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H). LCMS *m/z* 332.4 [M+H]⁺.

[0167] 단계 4. 메틸 3-[5,7-디플루오로-2-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-3-일]프로파노에이트(C52)의 합성

[0168] 방법 D: Pd(OH)₂ 촉매 전달 수소화. 질소 분위기 하 EtOH(1.5 L) 중 메틸 (E)-3-[5,7-디플루오로-2-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-3-일]프로프-2-엔오에이트(C51, 80 g, 236.5 mmol)의 현탁액에 Pd(OH)₂(6 g의 20% w/w 8.5 mmol) 및 암모늄 포름산염(160 g, 2.5 mol)을 첨가하였다. 혼합물을 환류하며 약 3시간 동안 가열한 다음, 여과하여 촉매를 제거하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 생성물을 회백색 고형분으로서 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다(82 g, 100%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (s, 1H), 7.65 - 7.47 (m, 2H), 7.27 - 7.14 (m, 2H), 7.14 - 7.00 (m, 1H), 6.76 (ddd, J = 10.8, 9.4, 2.2 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.27 - 3.04 (m, 2H), 2.75 - 2.49 (m, 2H). LCMS *m/z* 334.3 [M+H]⁺.

[0169] 단계 5. 3-[5,7-디플루오로-2-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-3-일]프로파노산(S12)의 합성

[0170] 방법 E: LiOH를 사용하는 에스테르 가수분해. LiOH(67 g, 2.8 mol)를 THF(1 L) 및 물(100 mL) 중 메틸 3-[5,7-디플루오로-2-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-3-일]프로파노에이트(C52, 217 g, 651.1 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 환류하며 2시간 동안 가열한 다음, 밤새 냉각시켰다. 감압 하에 농축하여 THF를 제거하고, 물(약 1 L)을 첨가하였다. 혼합물을 얼음조 상에서 냉각시키고 HCl(250 mL의 11.7 M, 2.9 mol)을 첨가하여 pH를 약 4로 조정하였다. EtOAc(300 mL)를 첨가하고, 수성층을 추가의 EtOAc(100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 황산나트륨(Na₂SO₄) 상에서 건조시키고, EtOAc로 세정하는 실리카 겔의 플러그를 통해 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 오렌지색 오일을 수득하였다(50 내지 75 mL). 헵탄(약 50 mL)을 첨가하고, 혼합물을 드라이아이스 상에서 냉각시켰다. 교반 시, 결정질 고형분이 형성되었다. 결정화 과정이 완료될 때까지 혼합물을 얼음조 상에서 교반하였다. 고형분을 여과하고, 헵탄으로 세척하고, 공기 건조시켜 생성물을 수득하였다(208 g, 96%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (s, 1H), 7.60 - 7.46 (m, 2H), 7.27 - 7.15 (m, 2H), 7.09 (dd, J = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 6.77 (ddd, J = 10.8, 9.4, 2.2 Hz, 1H), 3.26 - 3.05 (m, 2H), 2.78 - 2.57 (m, 2H). LCMS *m/z* 320.0 [M+H]⁺.

[0171] S12의 대안적인 제조

[0172] 단계 3. 메틸 (E)-3-[5,7-디플루오로-2-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-3-일]프로프-2-엔오에이트(C51)의 합성

[0173] 반응기를 5,7-디플루오로-2-(4-플루오로페닐)-1H-인돌(C50, 4.0 kg, 16.5 mol), CH₂Cl₂(37 L) 및 메틸 3,3-디메톡시프로파노에이트(2.6 L, 18.1 mol)에 이어서 TFA(3.9 L, 51.0 mol)를 주변 온도에서 채웠다. 생성된 혼합물을 환류하며 6시간 동안 가열하였다. 그런 다음, 배치를 20°C까지 냉각시키고, n-헵탄(2 vol)으로 채우고 여과하였다. 필터 케이크를 진공 하 45°C에서 건조시켜 생성물을 약 90% 수율로 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.63 (s, 1H), 7.76 - 7.54 (m, 4H), 7.55 - 7.39 (m, 2H), 7.18 (ddd, J = 11.1, 9.7, 2.2 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H). LCMS m/z 332.1 [M+H]⁺.

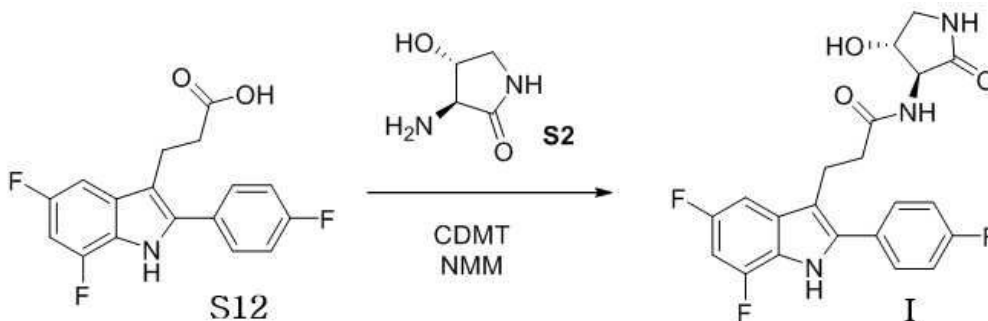
[0174] 단계 4. 메틸 3-[5,7-디플루오로-2-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-3-일]프로파노에이트(C52)의 합성

[0175] 메틸 (E)-3-[5,7-디플루오로-2-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-3-일]프로프-2-엔오에이트(C51, 1.5 kg, 9.06 mol)을 THF(7 L)로 용기 중에서 슬러리화하였다. Pd(OH)₂(10 g의 20% w/w, 약 50% 물, 0.014 mol)를 채웠다. 혼합물을 N₂로 3회 퍼징한 다음, H₂로 1회 퍼징하고, H₂로 용기를 50 psi로 가압하였다. 혼합물을 H₂ 흡수가 중단될 때까지 20°C에서 교반하였다. 1.5시간 후, 혼합물을 N₂로 퍼징하고(x 3), THF(2 vol) 세정을 사용하는 Solka-Floc를 통해 여과하였다. 생성된 여과물을 진공 하 45°C에서 (1.5 vol까지) 농축시키고, 시클로헥산으로 (1 vol까지) 채우고, 45°C에서 다시 (1.5 vol까지) 농축시켰다. 슬러리를 15 내지 20°C로 냉각시키고 여과하였다. 그런 다음, 필터 케이크를 차가운 시클로헥산(1 vol)으로 세척하고, 진공 하 45°C에서 건조시켜 생성물을 95% 수율로 수득하였다.

[0176] 단계 5. 3-[5,7-디플루오로-2-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-3-일]프로파노산(S12)의 합성

[0177] 2-MeTHF(54 L, 6 vol) 및 MeOH(8.1 L, 0.9 vol) 중 메틸 3-[5,7-디플루오로-2-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-3-일]프로파노에이트(C52, 9 kg, 27 mmol)의 혼합물을 20% KOH(2 당량, 54 mol)로 채웠다. 혼합물을 35°C에서 6시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 진공 하에 27 L(3 vol)까지 증류시키고 10°C 내지 15°C까지 냉각시켰다. 물(7.5 L) 및 2-MeTHF(16 L)를 채우고, 생성된 이상성 혼합물을 6 M HCl로 pH 약 2까지 pH를 조정하였다. 온도를 20°C로 조정하고 상을 분리하였다. 유기상을 물(15 L)로 세척하고, 2-MeTHF 세정(18 L, 2 vol)을 사용하는 셀라이트®를 통해 여과하고, 진공 하에 18 L(2 vol)로 농축시켰다. 18 L(2 vol)의 n-헵탄을 채우고, 진공 하에 배치를 18 L(3 vol)로 다시 농축시켰다. 이 사이클을 1회 더 반복하고 배치를 시딩하였다. 16 L(1.8 vol)의 n-헵탄을 채우고, 온도를 20°C로 조정하였다. 슬러리를 2시간 동안 교반하고, 여과하고, 케이크를 2 x 18 L(2 x 2 vol) n-헵탄으로 세척하였다. 필터 케이크를 진공 하 45°C에서 건조시켜 원하는 생성물을 90% 수율로 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (s, 1H), 7.53 (ddd, J = 8.7, 5.4, 2.8 Hz, 2H), 7.27 - 7.13 (m, 2H), 7.08 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 1H), 6.76 (ddd, J = 11.3, 9.4, 2.2 Hz, 1H), 3.91 - 3.69 (m, 4H), 3.28 - 3.07 (m, 2H), 2.79 - 2.53 (m, 2H), 2.00 - 1.74 (m, 3H). LCMS m/z 320.4 [M+H]⁺.

[0178] 파트 B: 화합물 (I)의 합성



[0179]

[0180] 3-[5,7-디플루오로-2-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-3-일]-N-[(3S,4R)-4-히드록시-2-옥소-피롤리딘-3-일]프로판아미드(I)의 합성

[0181] 자기 교반기, 온도 프로브 및 질소 유입구를 갖는 2 L 3-구 RB 플라스크에 DMF(1.65 L) 중 3-[5,7-디플루오로-2-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-3-일]프로파노산(S12, 90.5 g, 283.5 mmol) 및 (3S,4R)-3-아미노-4-히드록시-피롤

리딘-2-온(S2, 39.9 g, 343.6 mmol)를 채우고 15분 동안 교반하였다. CDMT(61.1 g, 348 mmol)를 첨가하였다. 그런 다음, 혼합물을 얼음조 상에서 약 2°C까지 냉각시켰다. N-메틸모르폴린(131 mL, 1.2 mol)을 20분에 걸쳐 적가하고, 혼합물을 30°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 약 4.5 L의 얼음물에 첨가하고, EtOAc(1.2 L x 4)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 1.2 L의 1 M HCl(x 3)로 세척한 다음, 물(1.2 L) 및 염수(1.2 L)로 세척하였다. 합쳐진 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 혼합물을 실리카 겔 플러그(1.8 L의 실리카 겔)를 통해 세척하고, 먼저 디클로로메탄(8 L) 중 25% EtOAc로 용리시켜 불순물을 제거하고, 이어서 고온 EtOAc(8 L)를 세척하여 생성물을 용리시켰다. EtOAc 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 그런 다음, TBME(400 mL)를 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 생성된 고형분을 여과하여 생성물을 백색 고형분으로서 수득하였다(62 g, 52%). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.70 - 7.58 (m, 2H), 7.29 - 7.13 (m, 3H), 6.73 (ddd, J = 11.1, 9.6, 2.2 Hz, 1H), 4.34 (td, J = 7.6, 6.8 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 9.9, 7.6 Hz, 1H), 3.20 - 3.04 (m, 3H), 2.65 - 2.53 (m, 2H). LCMS m/z 418.2 [M+H]⁺.

[0182] 선광도(Optical rotation): [α]_D^{20.7} = -14.01 (c = 1.0, 1 mL의 MeOH 중 10 mg).

[0183] **화합물 I의 합성을 위한 대안적인 절차**

[0184] 단계 1. 메틸 (E)-3-[5,7-디플루오로-2-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-3-일]프로프-2-엔오에이트(C51)의 합성

[0185] 디클로로메탄(850 mL, 8.5 vol) 중 5,7-디플루오로-2-(4-플루오로페닐)-1H-인돌(C50, 100 g, 1.0 당량)의 용액을 22°C에서 교반하였다. 메틸 3,3-디메톡시프로피오네이트(63 mL, 1.1 당량)에 이어서 트리플루오로아세트산(96 mL, 3.1 당량)을 채우고, 이를 디클로로메탄(25 mL, 0.25 vol)으로 앞으로 세정하였다. 배치를 38°C로 가열하고 그 온도에서 교반하였다. 4시간 후, 배치를 22°C로 냉각시키고, n-헵탄(200 mL, 2 vol)을 채웠다. 혼합물을 22°C에서 1시간 이상 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 반응기 및 필터 케이크를 n-헵탄(1 x 2 vol(200 mL) 및 1 x 3 vol(300 mL))으로 세척하였다. 생성된 고형분을 진공 하 45°C에서 질소 블리드로 건조시켜 생성물 C51을 수득하였다(127.7 g, 95% 수율).

[0186] 단계 2. 메틸 3-[5,7-디플루오로-2-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-3-일]프로파노에이트(C52)의 합성

[0187] 수소화제에 메틸 (E)-3-[5,7-디플루오로-2-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-3-일]프로프-2-엔오에이트(C51, 100.4 g, 1.0 당량)에 이어서 Pd(OH)₂/C(0.014 당량)를 채웠다. 용기를 밀봉하고, N₂로 3회의 진공/퍼징 사이클을 수행하였다. 2-MeTHF(2000 mL, 20 vol)를 잔류 진공을 사용하여 채우고, 생성된 혼합물을 22°C에서 교반하였다. 용기를 밀봉하고, N₂로 3회의 진공/퍼징 사이클을 수행한 다음, 수소(H₂)로 1회의 진공 퍼징 사이클을 수행하였다. 온도를 22°C로 조정하고, 용기를 20 psi H₂로 가압하였다. 혼합물을 22°C에서 4시간 동안 교반하였다. 질소 N₂로 3회의 진공/퍼징 사이클을 수행하였다. 배치를 Hyflo® 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 2-MeTHF(2 x 300 mL, 2 x 3 vol)로 세정하였다. 합쳐진 여과물을 진공 하에 두고 ≤ 45.0°C에서 2.0 내지 3.0 총 부피까지 증류시켰다. 배치 온도를 22°C로 조정하고, 용기를 적어도 1시간에 걸쳐 n-헵탄(1000 mL, 10 vol)으로 채웠다. 진공을 적용하고, 여과물을 ≤ 45.0°C에서 3.5 내지 4.5 총 부피로 증류시켰다. 슬러리를 22°C까지 냉각시키고, 1시간 이상 동안 교반하였다. 슬러리를 여과하고 필터 케이크를 n-헵탄(1 x 1 vol(100 mL) 및 1 x 0.5 vol(50 mL))으로 세척하였다. 고형분을 진공 하 45°C에서 질소 블리드로 건조시켜 생성물 C52를 수득하였다(91.9 g, 91% 수율).

[0188] 단계 3. 3-[5,7-디플루오로-2-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-3-일]프로파노산(S12)의 합성

[0189] 메틸 3-[5,7-디플루오로-2-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-3-일]프로파노에이트(C52, 80.0 g, 1.0 당량) 및 2-MeTHF(480 mL, 6 vol)의 혼합물을 22°C에서 교반하고 메탄올(72 mL, 0.9 vol)로 처리하였다. 물(107 mL, 1.3 vol) 중 KOH(27.1 g, 2.0 당량)의 용액을 대략 20분에 걸쳐 채웠다. 생성된 혼합물을 35°C의 내부 온도로 가열하고 3시간 동안 교반하였다. 온도를 22°C로 조정하였다. 진공을 적용하고, 혼합물을 ≤ 45°C에서 3.0 총 부피로 증류시켰다. 내부 온도를 12°C로 조정하였다. 그런 다음, 혼합물을 물(64 mL, 0.8 vol) 및 2-MeTHF(304 mL, 3.8 vol)로 채웠다. 6 N HCl(75 mL, 0.9 vol)을, 배치가 pH < 3에 도달할 때까지 격렬하게 교반하면서 혼합물에 서서히 첨가하였다. 내부 온도를 22°C로 조정하고, 이상성 혼합물을 0.5시간 이상 교반하였다. 교반을 중단하고, 상을 0.5시간 이상 분리시켰다. 하부 수성상을 제거하였다. 22°C의 반응기에 물(160 mL, 2 vol)을 채우고, 이상성 혼합물을 0.5시간 이상 교반하였다. 교반을 중단하고, 상을 0.5시간 이상 동안 분리시켰다. 하부 수성 상을 제거하고, 배치를 Hyflo® 패드를 통해 여과하였다. 반응기와 필터 케이크를 2-MeTHF(160 mL, 2

vol)로 세정하였다. 진공을 적용하고, 합쳐진 여과물을 $\leq 40.0^{\circ}\text{C}$ 에서 2 내지 3 층 부피로 증류시켰다. 용기를 n-헵탄(160 mL, 2 vol)으로 채우고, 진공을 적용하고, 여과물을 $\leq 40.0^{\circ}\text{C}$ 에서 총 2 부피로 증류시켰다(이 단계를 1회 추가로 반복함). 그런 다음, 혼합물을 추가의 n-헵탄(144 mL, 1.8 vol)으로 채웠다. 내부 온도를 40°C 로 조정하고, 2시간 이상 교반하였다. 내부 온도를 최소 5시간에 걸쳐 22°C 로 조정하고, 16시간 이상 교반하였다. 슬러리를 여과하였다. 필터 케이크를 n-헵탄(3 x 40 mL, 3 x 0.5 vol)으로 세척하였다. 고형분을 진공 하 45°C 에서 질소 블리드로 건조시켜 생성물 **S12**를 수득하였다(72.6 g, 95% 수율).

[0190] 단계 4. 3-[5,7-디플루오로-2-(4-플루오로페닐)-1H-인돌-3-일]-N-[(3S,4R)-4-히드록시-2-옥소-피롤리딘-3-일]프로판아미드(**화합물 I**)의 합성

[0191] DMF(250 mL, 5 vol) 중 **S12**(50.0 g, 1.0 당량), (3S,4R)-3-아미노-4-히드록시피롤리딘-2-온 염산염(**S2**, 25.1 g, 1.05 당량) 및 CDMT(30.3 g, 1.1 당량)의 혼합물을 교반하고 0°C 까지 냉각시켰다. 내부 온도를 $\leq 5^{\circ}\text{C}$ 로 유지하면서, 반응기에 NMM(60 mL, 3.5 당량)을 1시간 이상에 걸쳐 채웠다. 배치를 약 5°C 에서 1시간 이상 교반하였다. 배치를 적어도 1시간에 걸쳐 22°C 까지 가온하고, 22°C 에서 16시간 동안 교반하였다. 배치를 0°C 까지 냉각시켰다. 내부 온도를 $< 20^{\circ}\text{C}$ 로 유지하면서, 물(250 mL, 5 vol)을 채웠다. 혼합물을 EtOAc/IPA의 90/10 혼합물(1000 mL, 20 vol)로 채웠다. 그런 다음, pH 약 1 내지 3이 달성될 때까지, 내부 온도 $< 10^{\circ}\text{C}$ 를 유지하면서 6 N HCl(40 mL, 0.8 vol)을 채웠다. 내부 온도를 22°C 로 조정하고, 이상성 혼합물을 0.5시간 이상 교반하였다. 교반을 중단하고, 상을 0.5시간 이상 동안 분리시켰다. 하부 수성상을 제거하였다. 수성층을 EtOAc/IPA의 90/10 혼합물(2 x 250 mL, 2 x 5 vol)로 22°C 에서 다시 추출하였다. 추출물로부터의 합쳐진 유기상을 물(5 x 500 mL, 5 x 10 vol)로 22°C 에서 세척하고, 0.5시간 이상 혼합하고, 각 세척에 대해 0.5시간 이상 침전시켰다. 배치를 조심스럽게 여과하였다. 진공을 적용하고, 유기상을 $< 50^{\circ}\text{C}$ 에서 9.5 내지 10.5 층 부피로 증류시켰다. 혼합물을 EtOAc(500 mL, 10 vol)로 채우고, 진공을 적용하고, 유기상을 $< 50^{\circ}\text{C}$ 에서 9.5 내지 10.5 층 부피로 증류시켰다(이 단계를 1회 더 반복함). 혼합물을 EtOAc(300 mL, 6 vol) 및 n-헵탄(200 mL, 4 vol)으로 채웠다. 생성된 슬러리를 50°C 까지 가열하고 17시간 이상 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 2시간에 걸쳐 22°C 까지 냉각시키고, 1시간 이상 동안 교반하였다. 슬러리를 여과하였다. 필터 케이크를 1:1 EtOAc/n-헵탄(2 x 150 mL, 2 x 3 vol)으로 세척하였다. 고형분을 진공 하 $\leq 45^{\circ}\text{C}$ 에서 질소 블리드로 건조시켜 **화합물 I**을 수득하였다(52.6 g, 80% 수율).

[0192] **화합물 I의 재결정화**

[0193] 화합물 2(37.6 g, 1.0 당량)를 반응기에 채운 다음, IPA/물의 3:1 혼합물(240 mL, 6.4 vol)을 채웠다. 슬러리를 내부 온도 75°C 로 가열하였다. 배치를 55°C 의 내부 온도로 냉각시키고, 그 온도에서 적어도 0.5시간 동안 교반하였다. 3:1 IPA/물(4 mL, 0.1 vol)의 혼합물 중 현탁액으로서, 배치를 0.5 wt%의 이전에 생성된 화합물 2의 배치로 시딩하였다. 혼합물을 55°C 에서 1.5시간 이상 교반하였다. 55°C 에서 온도를 유지하면서, 물(218 mL, 5.8 vol)을 최소 5시간에 걸쳐 첨가하였다. 슬러리를 22°C 까지 5시간 이상에 걸쳐 냉각시키고 2시간 이상 교반하였다. 슬러리를 여과하였다. 필터 케이크를 2:3 IPA/물(2 x 114 mL, 2 x 3 vol)로 세척하였다. 고형분을 진공 하 $\leq 45^{\circ}\text{C}$ 에서 질소 블리드로 건조시켜 **화합물 I**을 수득하였다(34.5 g, 92% 수율).

[0194] **화합물 I 형태 A**

[0195] 12.3 kg의 화합물 I을 반응기에 채운 다음, 2-프로판올/물의 3:1의 혼합물을 채웠다. 교반을 개시하고, 혼합물을 75°C 로 가열하여 완전히 용해시켰다. 혼합물을 1시간에 걸쳐 55°C 까지 냉각시키고, 30분 동안 그 온도에서 교반하였다. 교반을 1.5시간 동안 계속하였다. 물(5.8 vol)을 55°C 에서 5시간에 걸쳐 채운 후, 혼합물을 6시간에 걸쳐 22°C 로 냉각시켰다. 혼합물을 22°C 에서 2시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 여과하였다. 생성된 습식 케이크를 2-프로판올/물(2.74 vol x 2)의 3:1 혼합물로 세척하고 진공 하에 건조 상태로 만들었다. 습식 케이크를 진공 하 45°C 에서 질소 블리드로 추가로 건조시켜 11.2 kg의 형태 A를 수득하였다.

[0196] **화합물 I 형태 A에 대한 X-선 분말 회절**

[0197] 화합물 I 형태 A의 분말 X-선 분말 회절도(도 1)를 PIXcel 1D 검출기가 구비된 PANalytical Empyrean 회절계를 사용하여 실온에서 수득하였다. 피크를 아래의 표 11에 열거하였다.

[표 3] 형태 A 의 분말 X-선 분말 회절 회절도로부터의 피크 목록

각도 (2-θ ± 0.2 도)	강도 %
26.3	100.0
13.2	76.6
9.5	53.9
26.7	40.9
19.8	38.7
14.4	32.5
19.2	30.5
28.6	25.0
19.5	23.5
18.8	22.3
20.7	21.2
21.4	17.7
17.7	17.6
24.0	16.7
22.9	16.4
21.7	15.7
27.7	12.7
27.1	12.4
16.1	12.0
29.1	11.0
29.5	10.4
23.3	10.3
22.4	10.1

[0198]

[0199]

화합물 I 형태 A의 고상 NMR

[0200]

화합물 I 형태 A의 ¹³C CPMAS(도 2)를 275 K에서 다음의 파라미터로 획득하였다: 12.5 kHz 스피닝; 기준 아다만 탄 29.5 ppm. 피크를 아래의 표 12에 열거하였다. 굵은 글씨체로 강조된 탄소 피크는 다음의 형태와 관련하여 형태 A에 대해 고유하다: 수화물 A, 수화물 C 및 비정질 형태.

[표 4] 형태 A 의 ¹³C CPMAS 로부터의 피크 목록

화학적 이동 [ppm]	강도 [상대]
178.7	46.1
176.7	46
162.5	6.6
160.3	9.6
157.0	11.4
154.4	16.2
148.8	7.6
132.8	30.8
131.5	39.0
127.8	100.0
125.2	28.7
119.4	23.3
117.5	35.0
115.5	30.8
112.1	55.8
102.0	47.5
97.0	16.7
73.3	67.0
59.3	48.0
46.6	49.1
38.9	68.3
24.4	66.5

[0201]

[0202]

실시예 3: 15 mg의 화합물 I을 함유하는 코팅된 정제의 제조

[0203]

표 3에 열거된 바와 같이, 다음의 물질은 15 mg의 화합물 I을 함유하는 정제의 이러한 예시적인 제조에 사용될 수 있다.

[표 5] 15 mg의 화합물 I을 포함하는 예시적인 정제.

물질	% W/W 코어 정제	정제 용량(mg)
화합물 I(형태 A)	15.00	15.00
미세결정 셀룰로오스, NF Avicel PH-101(과립내)	61.00	61.00
크로스카멜로오스 나트륨, Ac-Di-Sol, NF(과립내)	2.40	2.40
스테아릴 푸마르산 나트륨, NF(과립내) ^a	1.60	1.60
미세결정 셀룰로오스, Avicel PH-102(과립외)	17.50	17.50
크로스카멜로오스 나트륨, Ac-Di-Sol, NF(과립외)	1.50	1.50
스테아릴 푸마르산 나트륨, NF(과립외) ^a	1.00	1.00
합계	100.00	100.00

[0204]

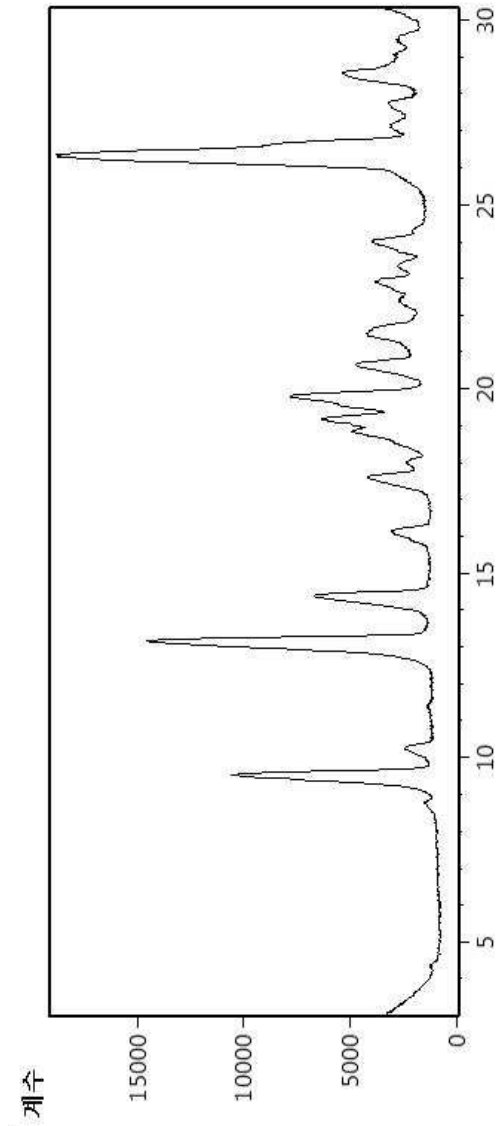
- [0205] 이러한 예시적인 제조에서, 화합물 I 및 과립내 미세결정 셀룰로오스 및 크로스카멜로오스 나트륨을 체에 거르고, 빈 블렌더에서 조합하고, 배합한다. 체에 걸러진 과립내 스테아릴 푸마르산 나트륨은 빈 블렌더에 첨가되고, 혼합물은 배합된다. 그런 다음, 혼합물은 건식 과립화되고 밀링되어 밀링된 과립으로 형성된다. 이들 밀링된 과립은 빈 블렌더에 첨가되고, 여기에 체로 걸러진 과립외 미세결정 셀룰로오스 및 체로 걸러진 과립외 크로스카멜로오스 나트륨이 첨가된다. 혼합물은 배합된다. 체에 걸러진 과립외 스테아릴 푸마르산 나트륨은 빈 블렌더에 첨가되고, 혼합물은 배합된다. 생성된 배합물은 방출된 후, 정제 프레스에 충전된다. 배합물을 정제로 압축한 다음, 이를 방출한다. 비기능성 필름 코팅은 선택적으로, 전통적인 정제 필름 코팅 방법을 사용하여 화합물 I을 포함하는 정제에 도포된다.
- [0206] **실시예 4: APOL1-매개 국소 분절성 사구체경화증을 치료하기 위한 화합물 I의 효능**
- [0207] 2상, 오픈 라벨, 단일 아암, 화합물 I의 2-부 연구에 대한 포함 기준:
- [0208] 1. 참여자는 18세에서 65세 사이이다.
- [0209] 2. 참여자는 체질량 지수(BMI)가 18.0 내지 40.0 kg/m^2 이고(포함), 총 체중 > 50 kg이다.
- [0210] 3. 참여자는 적격성 검토 프로세스(Eligibility Review Process)를 통해 확인된 바와 같은, 팁 변이체를 제외한 신장 생검에 의한 FSGS로 진단된다.
- [0211] 4. 참여자는 임상시험 검정으로 획득한 G1/G1, G2/G2 또는 G1/G2의 APOL1 유전자형을 가지며, 이는 Sanger 시퀀싱으로 확인될 수 있다.
- [0212] 5. 참여자는, 선별 기간 동안, 7일 기간 이내에 적어도 별개의 3개의 날짜에서 수집된 3회의 측정에서, 최초의 아침 배뇨 중 UPCR 비율 $\geq 3 \text{ g/g}$ 및 $< 10 \text{ g/g}$ (코호트 1) 또는 UPCR 비율 $\geq 1 \text{ g/g}$ 및 $< 2.7 \text{ g/g}$ (코호트 2)을 갖는다(모든 3회 측정은 이 기준을 충족해야 함).
- [0213] 6. 참여자는, 만성 신장 질환 역학 협회(Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, CKD-EPI) 방정식에 기초하여, 추정된 사구체 여과율(eGFR) $\geq 45 \text{ mL/분/1.73 m}^2$ (코호트 1) 또는 eGFR $\geq 30 \text{ mL/분/1.73 m}^2$ (코호트 2)을 갖는다; eGFR이 ≥ 30 내지 $< 40 \text{ mL/분/1.73 m}^2$ 인 참여자는 반드시 $\leq 50\%$ 의 요세관간질 섬유증을 갖거나, 신장 생검에서 무증상, 경증 또는 중등도인 것으로 기술되어야 한다(코호트 2).
- [0214] 7. 참여자는 선별 전 28일부터 추적관찰 기간까지 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), 네프릴리신 억제제, 나트륨-포도당 공동수송체-2(SGLT2) 억제제, 레닌 억제제, 전신 코르티코스테로이드, 타크롤리무스 또는 미코페놀레이트 투여를 시작, 중단 또는 변경할 계획을 갖지 않는다.
- [0215] 8. 저용량 코르티코스테로이드($\leq 10 \text{ mg/일}$ 의 프레드니손 또는 프레드니손 등가물)를 투여 중이거나 허용된 면역억제제(예를 들어, 타크롤리무스 또는 미코페놀레이트)를 투여 중인 참여자는 선별 전 28일 동안 안정적인 용량을 유지해야 한다.
- [0216] 임상시험에는 2개의 코호트가 포함된다. 코호트 1 및 코호트 2는 안정적인 저용량의 전신 코르티코스테로이드($\leq 10 \text{ mg/일}$ 의 프레드니손 또는 프레드니손 등가물), 타크롤리무스 및 미코페놀레이트를 복용하는 것이 허용되지만, 다른 면역억제제는 허용되지 않는다. 코호트 1 및 코호트 2의 목적 및 투여 일정은 동일하다.
- [0217] 처음에, 참여자는 28일의 선별 기간 동안 선별 평가를 받고 시험대상자 동의를 제공한다. 선별 평가는 활력 징후, 신장 및 체중, 심전도 측정, 혈청 화학, UPCR(요단백 대 크레아티닌 비율) 등의 분석을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 위험-대립유전자 상태(APOL1 유전자형)는 치료 개시 전(예를 들어, 선별 기간 동안) 임의의 시점에 평가된다.
- [0218] 모든 참여자는 2주 동안 15 mg q24h의 투여량을 투여받고, 그 후 11주 동안 45 mg q24h의 투여량을 투여받는다. 마지막 투여 후, 참여자는 치료 후 단백뇨 평가를 위해 최대 12주 동안 추적관찰을 받는다. 화합물 I의 복용을 조기에 중단하는 참여자는, 연구 약물 치료를 종료하기로 결정한 후 가능한 한 빨리 조기 치료 종료 방문을 예약하고; 이러한 참여자는 마지막 추적관찰 방문이 완료될 때까지 효능 평가를 위해 다른 모든 예정된 연구 방문을 연속적으로 완료한다(즉, UPCR(요단백 대 크레아티닌 비율), UACR(요알부민 대 크레아티닌 비율)). 연구 약물의 마지막 투여 후, 참여자는 최대 12주 동안 또는 UPCR이 베이스라인으로 회복될 때까지 중 먼저 도래하는 시점까지 매일 추적관찰을 받는다. 모든 대상체는 연구 약물의 마지막 투여 후 28(± 7)일차에 안전성 추적관찰 방문을 완료한다.

- [0219] 단백뇨는 전체 치료 및 추적관찰 기간 동안 여러 시점에서 평가된다. 일차 분석을 위한 시점은 1일차 및 13주차이다.
- [0220] 연구 참여자는 확인된 *APOL1* 유전자형을 가진, FSGS 진단을 받은 남성 및 여성 대상체를 포함한다. 참여자는 2주 동안 화합물 I의 15 mg q24h 투여량을 투여받고, 11주 동안 화합물 I의 45 mg q24h 투여량을 투여받는다.
- [0221] FSGS에 대한 효과를 평가하기 위한 일차 평가변수는 13주차에서의 UPCR의 베이스라인 대비 백분율 변화이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "베이스라인 값"은 연구 약물의 최초 투여 전에 수집된 가장 최근의 (예정된 또는 예정되지 않은) 측정치이다. ECG의 경우, 베이스라인 값은 화합물 I의 최초 투여 전의 전치료 측정치(3회 반복)의 평균으로서 정의된다. "베이스라인 대비 변화(절대 변화)"는 Post-베이스라인 값 - 베이스라인 값으로 계산된다. "베이스라인 대비 상대 변화"를, $100\% \times (\text{post-베이스라인 값} - \text{베이스라인 값}) / \text{베이스라인 값}$ 으로 계산하고 백분율로 표현한다.
- [0222] **실시예 5: APOL1-매개 비당뇨성 신장 질환을 치료하기 위한 화합물 I의 효능**
- [0223] 2상, 이중-맹검, 위약-대조, 화합물 I의 용량 범위 연구에 대한 포함 기준:
- [0224] 1. 참여자는 18세에서 60세 사이이다.
- [0225] 2. 참여자는 체질량 지수(BMI)가 18.0 내지 40.0 kg/m²이고(포함), 총 체중 > 50 kg이다.
- [0226] 3. 참여자는 임상시험 검정으로 획득한 *G1/G1*, *G2/G2* 또는 *G1/G2*의 *APOL1* 유전자형을 가진다.
- [0227] 4. 참여자는, 선별 기간 동안, 7일 기간 이내에 적어도 별개의 3개의 날짜에서 수집된 3회의 측정에서, 최초의 아침 배뇨 중 UPCR 비율 ≥ 0.2 g/g 및 < 3 g/g을 갖는다(모든 3회 측정은 이 기준을 충족해야 함).
- [0228] 5. 참여자는, 만성 신장 질환 역학 협회(CKD-EPI) 방정식에 기초하여, 사구체 여과율(GFR) ≥ 30 mL/분/1.73 m²를 갖는다.
- [0229] 6. 참여자는 치료 기간 동안 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), 네프릴리신 억제제, 나트륨-포도당 공동수송체-2(SGLT2) 억제제, 레닌 억제제 투여를 시작, 중단 또는 변경할 계획을 갖지 않는다.
- [0230] 7. 참여자는 고혈압 병력이 있고, 현재 항고혈압제를 안정적 용량으로 투여받고 있다(적어도 4주).
- [0231] 처음에, 참여자는 28일의 선별 기간 동안 선별 평가를 받고 시험대상자 동의를 제공한다. 선별 평가는 활력 징후, 신장 및 체중, 심전도 측정, 혈청 화학, UPCR(요단백 대 크레아티닌 비율) 등의 분석을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 위험-대립유전자 상태(*APOL1* 유전자형)는 치료 개시 전(예를 들어, 선별 기간 동안) 임의의 시점에 평가된다.
- [0232] 참여자는 화합물 I의 투여량 또는 위약을 투여 받도록 무작위 배정된다. 참여자는 그 후 13주 동안 화합물 I의 저 투여량, 중간 투여량, 또는 고 투여량을 투여받는다. 화합물 I 투여량은 임상 및 비임상 연구에서 이용 가능한 데이터를 사용하여 연구 시작 전에 결정된다. 화합물 I의 복용을 조기에 중단하는 참여자는, 연구 약물 치료를 종료하기로 결정한 후 가능한 한 빨리 조기 치료 종료 방문을 예약하고; 이러한 참여자는 마지막 추적관찰 방문이 완료될 때까지 효능 평가를 위해 다른 모든 예정된 연구 방문을 연속적으로 완료한다(즉, UPCR(요단백 대 크레아티닌 비율), UACR(요알부민 대 크레아티닌 비율)). 모든 대상체는 연구 약물의 마지막 투여 후 28(±7)일차에 안전성 추적관찰 방문을 완료한다.
- [0233] 단백뇨는 전체 치료 및 추적관찰 기간 동안 여러 시점에서 평가된다. 일차 분석을 위한 시점은 1일차 및 13주차이다.
- [0234] 연구 참여자는 확인된 *APOL1* 유전자형을 갖는, 당뇨병/자가면역 유발성 신병증이 없는 남성 및 여성 대상체를 포함한다. 참여자는 13주 동안 위약 또는 화합물 I의 저 투여량, 중간 투여량 또는 고 투여량을 투여받는다.
- [0235] APOL1-매개 비당뇨성 신장 질환에 대한 효과를 평가하기 위한 일차 평가변수는 13주차에서의 UPCR의 베이스라인 대비 백분율 변화이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "베이스라인 값"은 적격성을 결정하는 데 사용된 3개의 선별 UPCR 값의 평균이다. 일차 분석은 베이스라인 대비 변화를 종속 변수로 하는 반복 측정에 대한 혼합 효과 모델(MMRM)에 기반한다.
- [0236] 전술한 논의는 본 개시의 단지 예시적인 구현예를 개시하고 기술한다. 당업자는 다음의 청구범위에서 정의된 바

와 같은 본 개시의 사상 및 범주로부터 벗어나지 않고도 다양한 변화, 변형, 및 변경이 그 안에서 이루어질 수 있다는 것을 이러한 논의로부터 및 첨부된 도면 및 청구범위로부터 쉽게 인식할 것이다.

도면

도면1



도면2

