(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0080347
(43) 공개일자 2021년06월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 409/14 (2006.01) *A61K 31/4439* (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01) *A61K 9/20* (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 409/14 (2013.01)
A61K 31/4439 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7004016
(22) 출원일자(국제) 2019년07월12일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2021년02월09일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/041699
(87) 국제공개번호 WO 2020/014669
국제공개일자 2020년01월16일
(30) 우선권주장
62/697,817 2018년07월13일 미국(US)

(71) 출원인
베르선 인터내셔널 코포레이션
미국 19901 델라웨어주 도버 에스티이 에이 더 그린 8
(72) 발명자
쇼트 케빈 마이클
미국 94538 캘리포니아주 프리몬트 베이사이드 파크웨이 47071
에스티아르테-마르티네즈 마리아 데 로스 엔젤레스
미국 94538 캘리포니아주 프리몬트 베이사이드 파크웨이 47071
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김진희, 김태홍

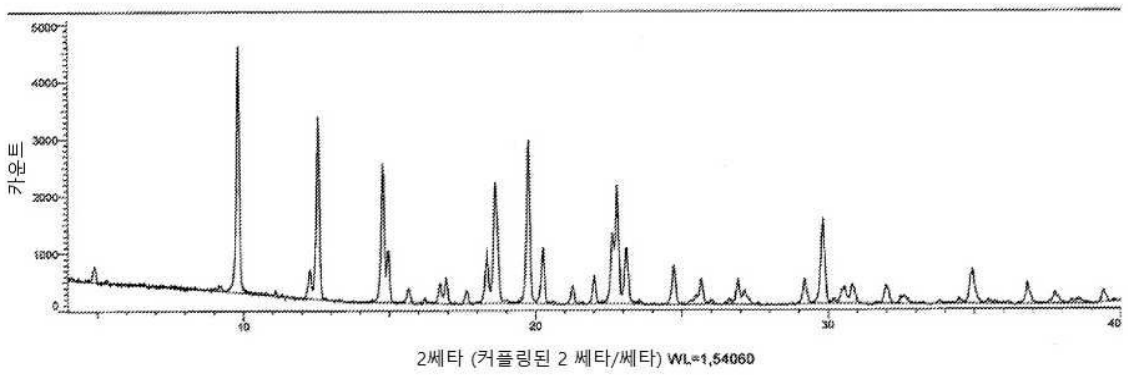
전체 청구항 수 : 총 72 항

(54) 발명의 명칭 **트롬빈 억제제, 제제, 및 그의 용도**

(57) 요 약

트롬빈-억제 아실화 피라졸-피리돈 화합물, 또한, 아실화 피라졸-피리돈 화합물을 함유하는 정제를 포함하는 약제학적 조성물이 여기서 개시된다. 이들 화합물은 트롬빈-관련 관련 질환 및 장애의 치료 및 예방에 유용하다. 아실화 피라졸-피리돈를 함유하는 정제 제조 공정이 또한 포함된다.

대 표 도 - 도1



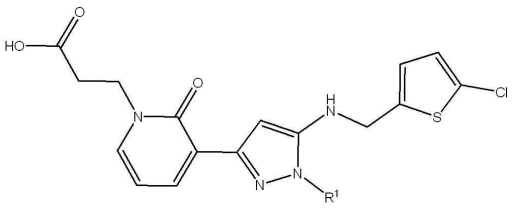
(52) CPC특허분류
A61K 47/12 (2013.01)
A61K 9/2013 (2013.01)
A61K 9/2018 (2013.01)
A61K 9/2027 (2013.01)
A61K 9/2054 (2013.01)
A61P 7/02 (2018.01)
C07B 2200/13 (2013.01)
(72) 발명자
키타 데이비드 벤
미국 94538 캘리포니아주 프리몬트 베이사이드 파크웨이 47071
시리소마 니란타 수다스
미국 94538 캘리포니아주 프리몬트 베이사이드 파크웨이 47071

명 세 서

청구범위

청구항 1

구조 I에 따르는 화합물:



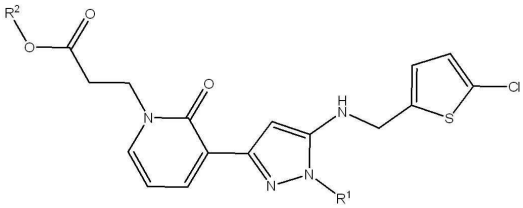
(구조 I)

또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 공결정,

여기서 R^1는 수소 및 피발로일로 이루어진 그룹으로부터 선택됨.

청구항 2

일반 구조 II에 따르는 청구항 제 1항에 따르는 화합물의 프로드럭:



(구조 II)

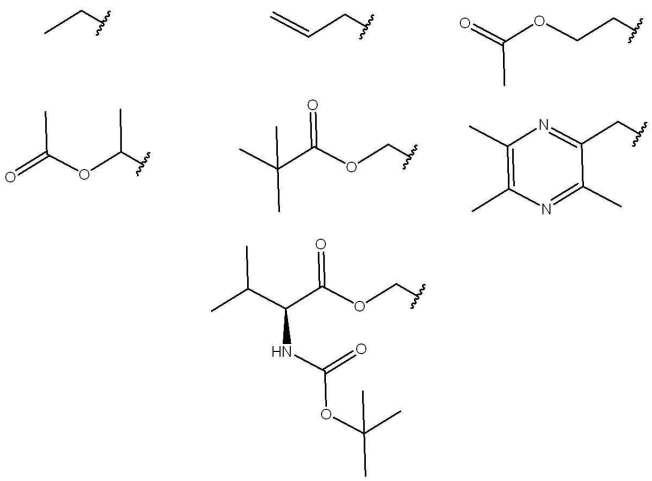
또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 공결정;

여기서 R^1는 수소 및 피발로일로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; 및

여기서 R^2는 치환된 또는 비치환된 알킬 및 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택됨.

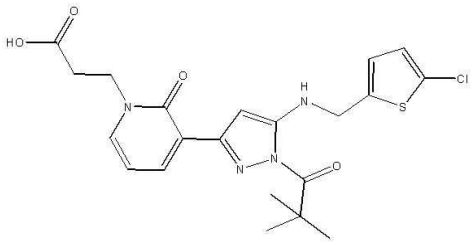
청구항 3

제 2항에 있어서, R^2는 다음 기로부터 선택되는 프로드럭:



청구항 4

제 1항에 있어서, 화합물 1로서 R^1는 피발로일인 화합물:



(화합물 1).

청구항 5

제 4항에 있어서, 상기 화합물은 결정질 형태인 화합물.

청구항 6

제 5항에 있어서, 결정질 형태는 9.9°, 12.3°, 12.6°, 14.7°, 15.0°, 16.7°, 17.0°, 17.7°, 18.4°, 18.7°, 19.7°, 20.3°, 22.1°, 22.5°, 23.2°, 및 24.7°로 이루어진 그룹으로부터 선택된 적어도 다섯 개의 2Θ 값을 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 가지고, 여기서 각각의 상기 적어도 다섯 개의 2Θ 값은 ±0.3°의 오차 범위 이내인 화합물.

청구항 7

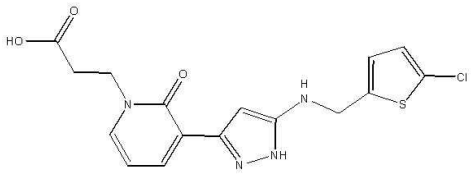
제 5항에 있어서, 결정질 형태는 4.9°, 9.7°, 14.4°, 16.0°, 16.5°, 17.0°, 18.2°, 18.5°, 19.2°, 19.7°, 20.2°, 22.8°, 23.3°, 24.0°, 24.5°, 및 24.8°로 이루어진 그룹으로부터 선택된 적어도 다섯 개의 2Θ 값을 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 가지고, 여기서 각각의 상기 적어도 다섯 개의 2Θ 값은 ±0.3°의 오차 범위 이내인 화합물.

청구항 8

제 5항에 있어서, 결정질 형태는 8.6°, 9.5°, 11.8°, 12.4°, 12.9°, 14.2°, 15.2°, 15.5°, 16.5°, 17.2°, 18.8°, 19.1°, 20.1°, 20.9°, 및 22.9°로 이루어진 그룹으로부터 선택된 적어도 다섯 개의 2Θ 값을 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 가지고, 여기서 각각의 상기 적어도 다섯 개의 2Θ 값은 ±0.3°의 오차 범위 이내인 화합물.

청구항 9

제 1항에 있어서, 화합물 2로서 R^1는 수소인 화합물:



(화합물 2).

청구항 10

제 1항에 있어서, 상기 화합물은 약제학적으로 허용가능한 염의 형태인 화합물.

청구항 11

제 10항에 있어서, 약제학적으로 허용가능한 염은 소듐, 포타슘, 칼슘, L-아르기닌, L-라이신, 메글루민, 및 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 반대-이온을 가지는 화합물.

청구항 12

제 11항에 있어서, 상기 반대-이온은 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄인 화합물.

청구항 13

제 12항에 있어서, R^1는 피발로일인 화합물.

청구항 14

제 13항에 있어서, 상기 화합물은 6.8°, 10.0°, 13.0°, 15.1°, 16.0°, 16.5°, 18.0°, 18.4°, 19.8°, 20.5°, 20.8°, 21. 2°, 21.5°, 22.8°, 23.3°, 25.9°로 이루어진 그룹으로부터 선택된 적어도 다섯 개의 2Θ 값을 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 형태이고, 여기서 각각의 상기 적어도 다섯 개의 2Θ 값은 ±0.3° 의 오차 범위 이내인 화합물.

청구항 15

선행하는 항 중 어느 하나에 있어서, 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물 또는 프로드럭:

3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파논산;

3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파논산;

2-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]아세트산;

4-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]부탄산;

3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]-2,2-디플루오로프로파논산;

3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로펜아미드;

1-(2-아미노-2-메틸프로필)-3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(푸란-3-카르보닐)-1H-피라졸-3-일)-1,2-디하이드로피리딘-2-온;

3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로파노일)-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파논산;

3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸부타노일)-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파논산;

3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(푸란-3-카르보닐)-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파논산;

3-[3-(5-{[(5-클로로-1-옥소-1람다4-티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파논산;

(2S,3S,4S,5R,6S)-6-({3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파노일}옥시)-3,4,5-트리하이드록시옥산-2-카르복실산;

에틸 3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파노에이트;

프로프-2-엔-1-일 3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H- 피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파노에이트; 2-(아세틸옥시)에틸;

3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H- 피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파노에이트;

1-(아세틸옥시)에틸 3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H- 피라졸-3-

일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파노에이트;

({3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파노일}옥시)메틸 2,2-디메틸프로파노에이트;

(3,5,6-트리메틸피라진-2-일)메틸 3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파노에이트;

({3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파노일}옥시)메틸 (2S)-2-{[(tert-부톡시)카르보닐]아미노}-3-메틸부타노에이트;

3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일](2H4)프로파논산;

3-{3-[5-({[5-클로로(3,4-2H2)티오펜-2-일](2H2)메틸}아미노)-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H-피라졸-3-일]-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일}프로파논산; 및

3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)(2H2)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파논산.

청구항 16

제 1 내지 15항 중 어느 하나에 따르는 화합물 또는 프로드럭, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 공결정, 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 17

제 1 내지 15항 중 어느 하나에 따르는 화합물 또는 프로드럭 또는 제 16항에 따르는 약제학적 조성물을 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기에 효과적인 양으로 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 질환 또는 장애를 치료 및/또는 예방하기 위한 방법.

청구항 18

제 17항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 혈전성 질환 또는 장애이고 및/또는 혈전 또는 혈전의 잠재적 형성을 수반하는 방법.

청구항 19

제 18항에 있어서, 상기 혈전성 질환 또는 장애는 급성 관상 동맥 증후군, 혈전 색전증, 및/또는 혈전증을 포함하는 방법.

청구항 20

제 19항에 있어서, 상기 혈전 색전증은 정맥 혈전 색전증, 동맥 혈전 색전증, 및/또는 심인성 혈전 색전증을 포함하는 방법.

청구항 21

제 20항에 있어서, 상기 정맥 혈전 색전증은 심정맥 혈전증 및/또는 폐 색전증을 포함하는 방법.

청구항 22

제 21항에 있어서, 상기 심정맥 혈전증 및/또는 폐 색전증은 의료 절차 후에 발생하는 방법.

청구항 23

제 18항에 있어서, 상기 혈전성 질환 또는 장애는 기능장애성 응고 또는 파종성 혈관내 응고를 수반하는 방법.

청구항 24

제 23항에 있어서, 대상체는 경피적 관상 동맥 중재술 (PCI)을 겪는 방법.

청구항 25

제 18항에 있어서, 혈전 또는 혈전의 잠재적 형성을 수반하는 혈전성 질환 또는 장애는 추가로 뇌졸중 및/또는 하나 이상의 일시적 허혈발작 (TIA)을 수반하는 방법.

청구항 26

제25 항에 있어서, 상기 혈전성 질환 또는 장애 혈전 또는 혈전의 잠재적 형성을 수반하고 추가로 뇌졸중을 수반하고 여기서 대상체는 비-판막성 심방세동을 가지는 방법.

청구항 27

제 18항에 있어서, 상기 혈전성 질환 또는 장애는 혈전 또는 혈전의 잠재적 형성을 수반하고 추가로 폐 고혈압을 수반하는 방법.

청구항 28

제 27항에 있어서, 상기 폐 고혈압은 하나 이상의 좌 심장 장애 및/또는 만성 혈전색전성 질환에 의해 유발되는 방법.

청구항 29

제 27항에 있어서, 상기 폐 고혈압은 폐 섬유증 (특발성 또는 기타), 및/또는 저산소증을 포함하는 하나 이상의 폐 질환과 관련되는 방법.

청구항 30

제 17항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 섬유증, 알츠하이머병, 다발성 경화증, 통증, 암, 염증, 및/또는 타입 I 당뇨병을 포함하는 방법.

청구항 31

제 17항에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 심근 경색 후 재발성 심장 사건을 수반하는 방법.

청구항 32

제 20항에 있어서, 상기 정맥 혈전 색전증은 하나 이상의 후천성 또는 유전성 위험 인자 및/또는 분리된 혈전에 의해 유발된 말초 정맥의 색전증과 관련된 정맥 내 혈전 형성과 관련되는 방법.

청구항 33

제 32항에 있어서, 상기 하나 이상의 위험 인자는 이전 정맥 혈전 색전증을 포함하는 방법.

청구항 34

제 20항에 있어서, 상기 심인성 혈전 색전증은 분리된 혈전에 의해 유발된 심장 부정맥, 심장 판막 결함, 인공 심장 판막성 또는 심장 질환, 및/또는 말초 동맥색전증과 관련된 심장 내 혈전 형성에 기인하는 방법.

청구항 35

제 34항에 있어서, 상기 분리된 혈전은 뇌 (허혈 뇌졸중) 내에 있는 방법.

청구항 36

제 35항에 있어서, 상기 분리된 혈전은 일시적 허혈 발작 (TIA)을 유발하는 방법.

청구항 37

제34 항에 있어서, 상기 심인성 혈전 색전증은 비-판막성 심방세동에 기인하는 방법.

청구항 38

제 19항에 있어서, 상기 혈전증은 동맥 혈전증인 방법.

청구항 39

제 38항에 있어서, 상기 동맥 혈전증은 동맥 내 하나 이상의 기저 죽상 경화 과정에 기인하는 방법.

청구항 40

제 39항에 있어서, 상기 동맥 내 하나 이상의 기저 죽상 경화 과정은 동맥을 폐쇄 또는 폐색, 심근 허혈증 (협심증, 급성 관상 동맥 증후군)을 유발, 심근 경색을 유발, 말초 동맥을 폐쇄 또는 폐색 (허혈 말초 동맥 질환), 및/또는 혈관 절차후 동맥을 폐쇄 또는 폐색 (내장경유 관상 동맥 혈관형성술 후 재폐색 또는 재발협착증, 재폐색 또는 말초 동맥경피적 내장경유 혈관형성술 후 재발협착증)하는 방법.

청구항 41

제 17항에 있어서, 상기 치료 또는 예방은 보조 요법을 포함하는 방법.

청구항 42

제 41항에 있어서, 대상체는 심근 경색을 가지고, 상기 보조 요법은 혈전용해 치료법과 연관되는 방법.

청구항 43

제 41항에 있어서, 대상체는 불안정한 협심증, 혈전증, 및/또는 헤파린-유도 저혈소판증을 가지고, 상기 보조 요법은 항혈소판 치료법과 조합되는 방법.

청구항 44

제 41항에 있어서, 대상체는 비-판막성 심방세동을 가지고, 상기 보조 요법은 하나 이상의 다른 치료법과 연관되는 방법.

청구항 45

제41 항에 있어서, 대상체는 관상 동맥 동맥 질환 및 심부전 중 적어도 하나를 가지고, 여기서 상기 보조 요법은 항혈소판 치료법과 조합되는 방법.

청구항 46

제 45항에 있어서, 대상체는 판막성 또는 비-판막성 심방세동을 추가로 가지는 방법.

청구항 47

제 41항에 있어서, 대상체는 판막성 또는 비-판막성 심방세동을 가지고 스텐트를 사용한 경피적 관상 동맥 중재술을 격고, 여기서 상기 보조 요법은 항혈소판 치료법과 조합되는 방법.

청구항 48

제 4항에 따르는 화합물 1를 포함하는 약제학적 조성물을 포함하는 정제.

청구항 49

제48항에 있어서, 화합물 1은 무정형 고체 분산체 내 무정형 고체로서 존재하는 정제.

청구항 50

제 49항에 있어서, 상기 무정형 고체 분산체는 제 1 중합체를 포함하는 정제.

청구항 51

제 50항에 있어서, 상기 제 1 중합체는 비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체인 정제.

청구항 52

제 51항에 있어서, 화합물 1 및 상기 제 1 중합체는 1:3의 중량 비로 존재하는 정제.

청구항 53

제 49항에 있어서, 적어도 하나의 붕해제를 추가로 포함하는 정제.

청구항 54

제 53항에 있어서, 상기 붕해제는 크로스포비돈을 포함하는 정제.

청구항 55

제 49항에 있어서, 적어도 하나의 충전제를 추가로 포함하는 정제.

청구항 56

제 55항에 있어서, 상기 충전제는 미세결정질 셀룰로스 또는 만니톨을 포함하는 정제.

청구항 57

제 49항에 있어서, 적어도 하나의 윤활제 또는 활택제를 추가로 포함하는 정제.

청구항 58

제 57항에 있어서, 상기 윤활제 또는 활택제는 마그네슘 스테아레이트 또는 탈크를 포함하는 정제.

청구항 59

제 48항에 있어서, 외부 층 또는 필름을 추가로 포함하는 정제.

청구항 60

제 59항에 있어서, 상기 외부 층 또는 필름은 적어도 제 2 중합체를 포함하는 정제.

청구항 61

제 60항에 있어서, 상기 제 2 중합체는 pH 5.5 아래의 상기 정제의 용출을 예방하는 정제.

청구항 62

제 60항에 있어서, 상기 제 2 중합체는 Eudragit® L 30 D-55을 포함하는 정제.

청구항 63

제 60항에 있어서, 상기 외부 층 또는 필름은 57% Eudragit® L 30 D-55, 14.6 Plasacryl® HTP20, 및 28.4% 물을 포함하는 정제.

청구항 64

제 60항에 있어서, 상기 제 2 중합체는 메타크릴산 - 에틸 아크릴레이트 공중합체를 포함하는 정제.

청구항 65

제 49항에 있어서, 상기 무정형 고체 분산체는 중량으로 정제의 50%을 포함하는 정제.

청구항 66

제 52항에 있어서, 제 2 중합체의 외부 층을 추가로 포함하고, 여기서 상기 외부 층이 없는 정제는 50 중량% 무정형 고체 분산체, 10 중량% 크로스포비돈, 2 중량% 마그네슘 스테아레이트, 19 중량% 미세결정질 셀룰로스, 18 중량% 만니톨, 및 1 중량% 탈크인 정제.

청구항 67

제 66항에 있어서, 상기 제 2 중합체는 Eudragit® L 30 D-55을 포함하는 정제.

청구항 68

제 66항에 있어서, 상기 외부 층이 없는 정제는 180 mg ± 9 mg의 총질량을 가지는 정제.

청구항 69

제 66항에 있어서, 상기 외부 층이 없는 정제는 1000 mg ± 50 mg의 총질량을 가지는 정제.

청구항 70

제 2항에 따르는 일반 구조 II를 갖는 프로드럭을 포함하는 약제학적 조성물을 포함하는 정제.

청구항 71

제 48-69항 중 어느 항의 약제학적 조성물을 갖는 정제 제조 공정, 상기 공정은 다음을 포함함:

(1) 화합물 1의 무정형 고체 분산체를 제조; (2) 단계 (1)의 무정형 고체 분산체를 건조 조건에서 과립내 원재료와 함께 과립화; (3) 단계 (2)의 과립을 과립외 원재료와 함께 블렌딩하여 최종 혼합물을 형성; (4) 단계 (3)의 최종 혼합물을 정제로 압축; 및 (5) 단계 (4)의 정제를 필름 또는 층으로 코팅.

청구항 72

제 71항에 있어서, 상기 공정은 다음을 추가로 포함하는 공정:

(1) 분무-건조 분산체 (SDD) 기술을 사용하여 화합물 1의 무정형 고체 분산체를 제조; (2) 단계 (1)의 무정형 고체 분산체를 적어도 하나의 붕해제 및 적어도 하나의 윤활제를 포함하는 과립내 원재료와 혼합; (3) 단계 (2)의 혼합물을 건조 과립화, 여기서 과립화 공정은 롤러 콤팩터를 사용하여 압축 리본을 제조하는 것을 포함하고, 여기서 압축 리본은 과립으로 순차적으로 분쇄됨; (4) 단계 (3)의 과립을 붕해제 및 윤활제를 포함하는 분쇄된 과립외 원재료와 블렌딩; (5) 단계 (4)의 블렌드를 정제로 압축; 및 (6) 단계 (5)의 정제를 필름 또는 층으로 코팅.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 발명의 분야

[0002] 본개시물은 일반적으로 세린 프로테아제 억제제, 제제, 및 그의 용도에 관한 것이다. 본개시물은 특히 트롬빈 억제를 수행하기 위한 화합물, 제제, 및 방법에 관한 것이다.

[0003] 우선권 및 관련 출원에 대한 상호 참고

[0004] 본 출원은 현재 여기에 공동 계류 중인, 2018 년 7 월 13 일에 제출된 미국 가출원 번호 62/697,817, THROMBIN INHIBITORS, FORMLATIONS, AND USES THEREOF에 대해 35 U.S.C. 119 (e) 하에서 우선권의 이점을 주장하고, 이는 전체 및 모든 목적을 위해 참고로서 포함된다.

배 경 기 술

[0005] 배경

[0006] 세린 프로테아제는 다양한 생물학적 기능을 갖는 효소의 큰 계열이며, 이들의 공통성은 활성 부위 세린 잔기의 존재 및 중요한 기능이다. 이들의 중심 기능은 활성 부위 내에서 Ser, His, Asp 삼련구조를 통한 펩티드 결합 기질의 촉매 절단이다 (Kraut, 1977 *J. Annual Review of Biochemistry*, 46:331-358).

[0007] 트롬빈 (fIIa, 프로트롬빈의 활성 형태)은 포유류 시스템에서 출혈로 인한 혈관 손상을 다루는 시스템인 혈액응고 캐스케이드에 관여하는 세린 프로테아제이다. 캐스케이드는 최소 13 개의 상호 연결된 인자와 다양한 보조 인자 및 기타 조절 단백질의 활성화를 포함하는 외인성 및 내인성 경로를 포함한다. 혈관 손상시, 혈장 인자 VII는 노출된 조직 인자 (TF)와 상호작용하고 결과적인 TF-fVIIa 복합체는 복잡한 일련의 사건을 시작한다. 인자 Xa는 TF-fVIIa 복합체로부터 '하류'로 직접 생산되며 내재 경로를 통해 다중 증폭된다. FXa는 이후 트롬빈 (fIIa)의 형성을 위한 촉매 역할을 하며, 이는 차례로 프로테아제 활성화 수용체의 절단에 의해 혈소판을

활성화하고 피브리노겐에서 피브린을 생성하여 혈전을 강화시킨다. 결과는 출혈을 멈추게 하는 섬유소용해성 응고이다. 중합체 응고가 섬유소 단량체로 섬유소 분해되면 용해되고 시스템이 응고-전 상태로 돌아간다. 캐스케이드는 인자 및 공-인자 요인의 복잡한 균형이며 엄격하게 조절된다.

[0008] 질병 상태에서, 임의의 인자의 바람직하지 않은 상향 또는 하향 조절은 출혈 또는 혈전증과 같은 상태를 유발한다. 역사적으로, 항응고제는 협심증, 뇌졸중 및 심장 마비와 같은 혈전성 합병증으로 고통받을 위험이 있는 환자에게 사용되었다. 와파린은 비타민 K 길항제이며 무엇보다도 인자 II, VII, IX 및 X를 억제한다. 와파린은 섬유소생성을 억제하지만 심각한 약물-약물 상호 작용이 있으며 매우 긴 반감기 (> 2 일)는 쉽게 되돌릴 수 없은 부작용을 일으킬 수 있다. 또한, 비타민 K는 응고 캐스케이드 내에서 편재하는 공인자이기 때문에 길항 작용은 많은 응고 인자를 동시에 억제하여 심각한 출혈 합병증을 유발할 수 있다.

[0009] 응고 캐스케이드의 많은 인자의 내인성 억제제인 안티트롬빈 III (AT III)을 활성화시키는 천연-발생 다당류인 헤파린에 많은 관심이 집중되어 왔다. 헤파린-유래 치료제에 대한 비경구 투여의 필요성과 경구로 이용가능한 와파린에 대한 면밀한 감독에 대한 불편한 요구조건으로 인해 안전성과 효능을 위한 넓은 치료 범위를 가진 경구 이용가능한 약물을 발견하고 개발하려는 요구가 생겼다.

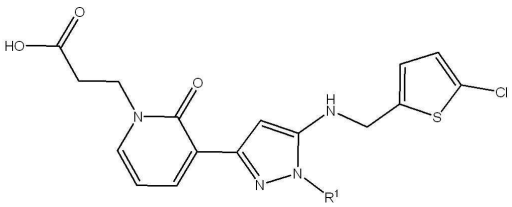
[0010] 응고 캐스케이드에서의 트롬빈의 위치로 인해 약물 발견을 위한 인기있는 표적이 되었다. 트롬빈은 응고 과정의 중심 단백질로서 혈관 손상시 활성화되고 증폭된다. 트롬빈 생성은 응고 캐스케이드의 다양한 요인에서 캐스케이드를 촉진하여, 궁극적으로 응고의 프레임워크인 피브린을 침착시킨다. 혈전은 혈관 손상을 수반하는 출혈 사건을 중단시킨다. 트롬빈 및 관련 단백질은 궁극적으로 '섬유소 용해'를 통해 혈전을 용해시켜 시스템을 손상-전 상태로 되돌린다. '정상적인' 손상 상태에서, 이러한 트롬빈 생성 및 혈전 침착이 바람직하다. 질병 상태에서 혈전 침착은 바람직하지 않다. 일반적인 혈전증 사건은 동맥, 정맥 또는 심장 내에서 혈전 침착 및 축적의 임상 결과이다. 축적된 혈전 구조가 혈관계로 결국 분리되면 혈전이 뇌 및/또는 폐로 이동하여 뇌졸중, 심근 경색 (심장 마비), 폐색전증, 마비 및 그에 따른 사망을 초래할 수 있다. 트롬빈을 억제하는 화합물은 시험관 내 및 생체 내에서 항응고제로 유용한 것으로 문헌에서 밝혀졌으며, 이러한 화합물은 임상에서 환자에 대한 매우 충족되지 않은 의학적 요구를 충족시킬 수 있다.

[0011] 응고 과정에서 트롬빈과 이의 역할에 대한 철저한 논의는 다음을 포함한 다양한 참고 문헌에서 찾을 수 있고, 이는 여기에 그 전체가 모든 목적을 위해 참고로 포함된다: Wieland, H. A., et al., 2003, *Curr Opin Investig Drugs*, 4:264-71; Gross, P. L. & Weitz, J. I., 2008, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 28:380-6; Hirsh, J., et al., 2005, Blood, 105:453-63; Prezelj, A., et al., 2007, *Curr Pharm Des*, 13:287-312. 어떤 이론에 얽매이지 않고, 직접적 트롬빈 억제제 (DTI)의 사용은 히루딘-기초 항응고제보다 매우 선행하기 때문에 새로운 DTI의 발견 및 개발에 큰 관심이 있다고 생각된다.

발명의 내용

[0012] 요약

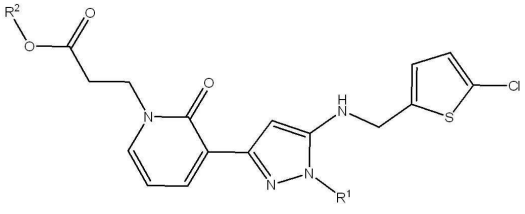
[0013] 본발명은 구조 I에 따르는 화합물:



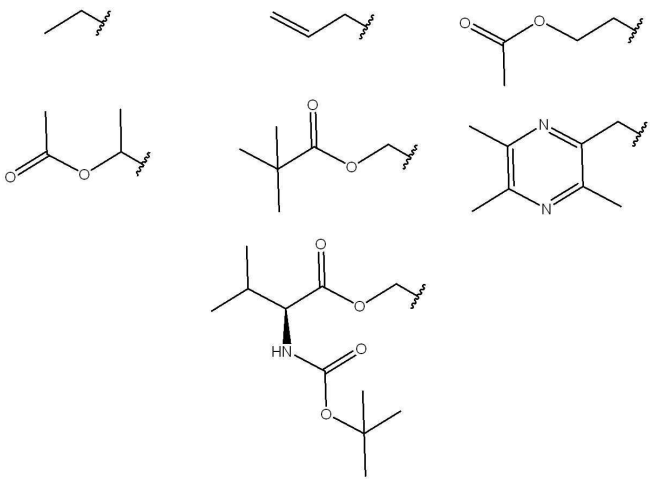
[0014] (구조 I)

[0015] 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 및 공결정, 및 그의 용도를 포함하고, 여기서 R^1는 수소 또는 피발로일일 수 있다.

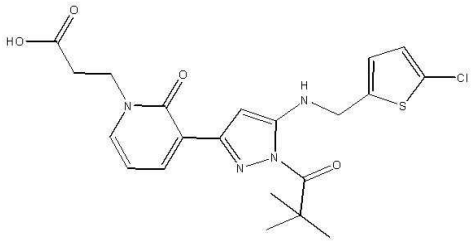
[0016] 본발명의 구체예는 일반 구조 II에 따르는 청구항 제 1항에 따르는 화합물의 프로드럭:

[0017]  (구조 II)

[0018] 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 및 공결정을 포함하고, 여기서 R^1는 수소 및 피발로일일 수 있고; 및 여기서 R^2는 치환된 또는 비치환된 알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬일 수 있다. 일부 구체예에서, R^2는 다음 기를 포함할 수 있다:

[0019] 

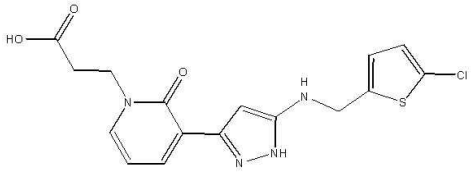
[0020] 본발명의 추가 구체예는 청구항 제 1항에 따르는 화합물을 포함하고, 화합물 1로서 R^1는 피발로일일 수 있다:

[0021]  (화합물 1).

[0022] 일부 구체예에서, 상기 화합물은 결정질 형태일 수 있다.

[0023] 일부 구체예에서, 여기서 R^1은 화합물 1에서와 같이 피발로일이고, 결정질 형태는 9.9°, 12.3°, 12.6°, 14.7°, 15.0°, 16.7°, 17.0°, 17.7°, 18.4°, 18.7°, 19.7°, 20.3°, 22.1°, 22.5°, 23.2°, 및 24.7°로 이루어진 그룹으로부터 선택된 적어도 다섯 개의 2Θ 값을 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 가질 수 있고, 여기서 각각의 상기 적어도 다섯 개의 2Θ 값은 ±0.3° 의 오차 범위 이내일 수 있다. 일부 구체예에서, 결정질 형태는 4.9°, 9.7°, 14.4°, 16.0°, 16.5°, 17.0°, 18.2°, 18.5°, 19.2°, 19.7°, 20.2°, 22.8°, 23.3°, 24.0°, 24.5°, 및 24.8°로 이루어진 그룹으로부터 선택된 적어도 다섯 개의 2Θ 값을 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 가질 수 있고, 여기서 각각의 상기 적어도 다섯 개의 2Θ 값은 ±0.3° 의 오차 범위 이내일 수 있다. 일부 구체예에서, 결정질 형태는 8.6°, 9.5°, 11.8°, 12.4°, 12.9°, 14.2°, 15.2°, 15.5°, 16.5°, 17.2°, 18.8°, 19.1°, 20.1°, 20.9°, 및 22.9°로 이루어진 그룹으로부터 선택된 적어도 다섯 개의 2Θ 값을 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 가질 수 있고, 여기서 각각의 상기 적어도 다섯 개의 2Θ 값은 ±0.3° 의 오차 범위 이내일 수 있다.

[0024] 본발명의 구체예는 또한 구조 I에 따르는 화합물을 포함하고, 화합물 2로서 R^1는 수소일 수 있다:



[0025] (화합물 2).

[0026] 일부 구체예에서, 구조 I에 따르는 화합물은 약제학적으로 허용가능한 염의 형태일 수 있다. 일부 구체예에서, 약제학적으로 허용가능한 염은 포타슘, 칼슘, L-아르기닌, L-라이신, 메글루민, 및/또는 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄을 포함하는 반대-이온을 가질 수 있다. 일부 구체예에서, 반대-이온은 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄일 수 있다. 일부 구체예에서, 반대-이온은 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄일 수 있고, R^1는 피발로일일 수 있다. 일부 구체예에서, 여기서 반대-이온은 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄일 수 있고, R^1는 피발로일일 수 있고, 상기 화합물은 6.8°, 10.0°, 13.0°, 15.1°, 16.0°, 16.5°, 18.0°, 18.4°, 19.8°, 20.5°, 20.8°, 21. 2°, 21.5°, 22.8°, 23.3°, 25.9°로 이루어진 그룹으로부터 선택된 적어도 다섯 개의 2Θ 값을 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 형태일 수 있고, 여기서 각각의 상기 적어도 다섯 개의 2Θ 값은 ±0.3° 의 오차 범위 이내일 수 있다.

[0027] 일부 구체예에서, 상기 화합물 또는 프로드럭은 다음 화합물 중 하나일 수 있다:

[0028] 3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파논산;

[0029] 3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파논산;

[0030] 2-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]아세트산;

[0031] 4-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]부탄산;

[0032] 3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]-2,2-디플루오로프로파논산;

[0033] 3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로펜아미드;

[0034] 1-(2-아미노-2-메틸프로필)-3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(푸란-3-카르보닐)-1H-피라졸-3-일)-1,2-디하이드로피리딘-2-온;

[0035] 3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로파노일)-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파논산;

[0036] 3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸부타노일)-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파논산;

[0037] 3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(푸란-3-카르보닐)-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파논산;

[0038] 3-[3-(5-{[(5-클로로-1-옥소-1람다4-티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파논산;

[0039] (2S,3S,4S,5R,6S)-6-({3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파노일}옥시)-3,4,5-트리하이드록시옥산-2-카르복실산;

[0040] 에틸 3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파노에이트;

[0041] 프로프-2-엔-1-일 3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H- 피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파노에이트; 2-(아세틸옥시)에틸;

[0042] 3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H- 피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이

드로피리딘-1-일]프로파노에이트;

[0043] 1-(아세틸옥시)에틸 3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H- 피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파노에이트;

[0044] ({3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파노일}옥시)메틸 2,2-디메틸프로파노에이트;

[0045] (3,5,6-트리메틸피라진-2-일)메틸 3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파노에이트;

[0046] ({3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파노일}옥시)메틸 (2S)-2-{[(tert-부톡시)카르보닐]아미노}-3-메틸부타노에이트;

[0047] 3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일](2H4)프로파논산;

[0048] 3-{3-[5-({[5-클로로(3,4-2H2)티오펜-2-일](2H2)메틸}아미노)-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H-피라졸-3-일]-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일}프로파논산; 및

[0049] 3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)(2H2)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파논산.

[0050] 본발명의 구체예는 또한 상기한 화합물 또는 그의 프로드럭, 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 공결정 중 어느 것 중 하나 이상, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다.

[0051] 본발명의 구체예는 또한 상기한 화합물 또는 프로드럭, 또는 상기한 바와 같은 약제학적 조성물 중 어느 것 중 하나 이상을, 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기에 효과적인 양으로 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 질환 또는 장애를 치료 및/또는 예방하기 위한 방법을 포함한다.

[0052] 상기 방법의 일부 구체예에서, 상기 질환 또는 장애는 혈전성 질환 또는 장애일 수 있고 및/또는 혈전 또는 혈전의 잠재적 형성을 수반할 수 있다. 일부 구체예에서, 혈전성 질환 또는 장애는 급성 관상 동맥 증후군, 혈전 색전증, 및/또는 혈전증을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 혈전 색전증은 정맥 혈전 색전증, 동맥 혈전 색전증, 및/또는 심인성 혈전 색전증을 포함한다. 일부 구체예에서, 정맥 혈전 색전증은 심정맥 혈전증 및/또는 폐 색전증을 포함한다. 일부 구체예에서, 심정맥 혈전증 및/또는 폐 색전증은 의료 절차 후에 발생할 수 있다. 일부 구체예에서, 혈전성 질환 또는 장애는 기능장애성 응고 또는 파종성 혈관내 응고를 수반할 수 있다. 일부 구체예에서, 대상체는 경피적 관상 동맥 중재술 (PCI)을 격을 수 있다. 일부 구체예에서, 혈전성 질환 또는 장애는 혈전 또는 혈전의 잠재적 형성을 수반할 수 있고 뇌졸중 및/또는 하나 이상의 일시적 허혈발작 (TIA)을 수반할 수 있다. 일부 구체예에서, 혈전 또는 혈전의 잠재적 형성을 수반할 수 있는 혈전성 질환 또는 장애는 뇌졸중을 수반할 수 있고, 대상체는 비-판막성 심방세동을 가질 수 있다.

[0053] 일부 구체예에서, 혈전성 질환 또는 장애는 혈전 또는 혈전의 잠재적 형성을 수반할 수 있고 폐 고혈압을 수반할 수 있다. 일부 구체예에서, 폐 고혈압은 하나 이상의 좌 심장 장애 및/또는 만성 혈전색전성 질환에 의해 유발될 수 있다. 일부 구체예에서, 폐 고혈압은 폐 섬유증 (특발성 또는 기타), 및/또는 저산소증을 포함하는 하나 이상의 폐 질환과 관련될 수 있다.

[0054] 일부 구체예에서, 상기 질환 또는 장애는 섬유증, 알츠하이머병, 다발성 경화증, 통증, 암, 염증, 및/또는 타입 I 당뇨병을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 상기 질환 또는 장애는 심근 경색 후 재발성 심장 사건을 수반할 수 있다.

[0055] 일부 구체예에서, 정맥 혈전 색전증은 하나 이상의 후천성 또는 유전성 위험 인자 및/또는 분리된 혈전에 의해 유발된 말초 정맥의 색전증과 관련된 정맥 내 혈전 형성과 관련될 수 있다. 일부 구체예에서, 하나 이상의 위험 인자는 이전 정맥 혈전 색전증을 포함할 수 있다.

[0056] 일부 구체예에서, 심인성 혈전 색전증은 분리된 혈전에 의해 유발된 심장 부정맥, 심장 판막 결함, 인공 심장 판막성 또는 심장 질환, 및/또는 말초 동맥색전증과 관련된 심장 내 혈전 형성에 기인할 수 있다. 일부 구체예에서, 분리된 혈전은 뇌 내일 수 있다 (허혈 뇌졸중). 일부 구체예에서, 분리된 혈전은 일시적 허혈 발작 (TIA)을 유발할 수 있다. 일부 구체예에서, 심인성 혈전 색전증은 비-판막성 심방세동에 기인할 수 있다.

[0057] 일부 구체예에서, 혈전증은 동맥 혈전증일 수 있다. 일부 구체예에서, 동맥 혈전증은 동맥 내 하나 이상의 기저 죽상 경화 과정에 기인할 수 있다. 일부 구체예에서, 동맥 내 하나 이상의 기저 죽상 경화 과정은 동맥을 폐쇄 또는 폐색, 심근 허혈증 (협심증, 급성 관상 동맥 증후군)을 유발, 심근 경색을 유발, 말초 동맥을 폐쇄 또는 폐색 (허혈 말초 동맥 질환), 및/또는 혈관 절차후 동맥을 폐쇄 또는 폐색 (내장경유 관상 동맥 혈관형성술 후 재폐색 또는 재발협착증, 재폐색 또는 말초 동맥경피적 내장경유 혈관형성술 후 재발협착증)할 수 있다.

[0058] 일부 구체예에서, 치료 또는 예방은 보조 요법을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 대상체는 심근 경색을 가질 수 있고, 상기 보조 요법은 혈전용해 치료법과 연관될 수 있다. 일부 구체예에서, 대상체는 불안정한 협심증, 혈전증, 및/또는 헤파린-유도 저혈소판증을 가질 수 있고, 상기 보조 요법은 항혈소판 치료법과 조합될 수 있다. 일부 구체예에서, 대상체는 비-판막성 심방세동을 가질 수 있고, 상기 보조 요법은 하나 이상의 다른 치료법과 연관될 수 있다. 일부 구체예에서, 대상체는 관상 동맥 동맥 질환 및 심부전 중 적어도 하나를 가질 수 있고, 여기서 상기 보조 요법은 항혈소판 치료법과 조합될 수 있다.

[0059] 일부 구체예에서, 대상체는 판막성 또는 비-판막성 심방세동을 추가로 가질 수 있다. 일부 구체예에서, 대상체는 판막성 또는 비-판막성 심방세동을 가질 수 있고 스텐트를 사용한 경피적 관상 동맥 중재술을 격을 수 있고 보조 요법은 항혈소판 치료법과 조합될 수 있다.

[0060] 본발명의 구체예는 또한 R^1는 피발로일인 화합물 1를 포함하는 약제학적 조성물을 포함하는 정제를 포함한다.

[0061] 일부 구체예에서, 화합물 1은 무정형 고체 분산체 내 무정형 고체로서 존재할 수 있다. 일부 구체예에서, 무정형 고체 분산체는 중량으로 정제의 50%일 수 있다. 일부 구체예에서, 무정형 고체 분산체는 제 1 중합체를 포함한다. 일부 구체예에서, 제 1 중합체는 비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체일 수 있다. 일부 구체예에서, 화합물 1 및 제 1 중합체는 1:3의 중량 비로 존재한다.

[0062] 일부 구체예에서, 정제는 적어도 하나의 붕해제를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 붕해제는 크로스포비돈을 포함한다. 일부 구체예에서, 정제는 적어도 하나의 충전제를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 충전제는 미세결정질 셀룰로스 또는 만니톨을 포함한다. 일부 구체예에서, 정제는 적어도 하나의 윤활제 또는 활택제를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 윤활제 또는 활택제는 마그네슘 스테아레이트 또는 탈크를 포함한다.

[0063] 일부 구체예에서, 정제는 외부 층 또는 필름을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 외부 층 또는 필름은 적어도 제 2 중합체를 포함한다. 일부 구체예에서, 제 2 중합체는 pH 5.5 아래의 정제의 용출을 예방할 수 있다. 일부 구체예에서, 제 2 중합체는 Eudragit® L 30 D-55일 수 있다. 일부 구체예에서, 외부 층 또는 필름은 57% Eudragit® L 30 D-55, 14.6 Plasacryl® HTP20, 및 28.4% 물을 포함한다. 일부 구체예에서, 제 2 중합체는 메타크릴산 - 에틸 아크릴레이트 공중합체이다.

[0064] 일부 구체예에서, 정제는 제 2 중합체의 외부 층을 포함하고, 여기서 상기 외부 층이 없는 정제는 50 중량% 무정형 고체 분산체, 10 중량% 크로스포비돈, 2 중량% 마그네슘 스테아레이트, 19 중량% 미세결정질 셀룰로스, 18 중량% 만니톨, 및 1 중량% 탈크일 수 있다. 일부 구체예에서, 제 2 중합체는 Eudragit® L 30 D-55일 수 있다. 일부 구체예에서, 외부 층이 없는 정제는 180 mg ± 9 mg의 총질량을 가진다. 일부 구체예에서, 외부 층이 없는 정제는 1000 mg ± 50 mg의 총질량를 가질 수 있다.

[0065] 본발명의 구체예는 또한 일반 구조 II를 갖는 프로드럭을 포함하는 약제학적 조성물을 포함하는 정제를 포함하고, 여기서 R^1는 수소 또는 피발로일일 수 있고, 여기서 R^2는 치환된 또는 비치환된 알킬 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬일 수 있다.

[0066] 본발명의 구체예는 또한 상기한 정제 제조 공정을 포함하고, 여기서 공정은 다음을 포함할 수 있다: (1) 화합물 1의 무정형 고체 분산체를 제조; (2) 단계 (1)의 무정형 고체 분산체를 건조 조건에서 과립내 원재료와 함께 과립화; (3) 단계 (2)의 과립을 과립외 원재료와 함께 블렌딩하여 최종 혼합물을 형성; (4) 단계 (3)의 최종 혼합물을 정제로 압축; 및 (5) 단계 (4)의 정제를 필름 또는 층으로 코팅. 일부 구체예에서, 상기 공정은 추가로 다음을 포함할 수 있다: (1) 분무-건조 분산체 (SDD) 기술을 사용하여 화합물 1의 무정형 고체 분산체를 제조; (2) 단계 (1)의 무정형 고체 분산체를 적어도 하나의 붕해제 및 적어도 하나의 윤활제를 포함하는 과립내 원재료와 혼합; (3) 단계 (2)의 혼합물을 건조 과립화, 여기서 과립화 공정은 롤러 콤팩터를 사용하여 압축 리본을 제조하는 것을 포함하고, 여기서 압축 리본은 과립으로 순차적으로 분쇄됨; (4) 단계 (3)의 과립을 붕해제 및 윤활제를 포함하는 분쇄된 과립외 원재료와 블렌딩; (5) 단계 (4)의 블렌드를 정제로 압축; 및 (6) 단계 (5)의 정제를 필름 또는 층으로 코팅.

[0067] 다음 상세한 설명은 첨부된 도면과 함께 본발명의 특성과 장점에 대한 보다 나은 이해를 제공할 것이다.

도면의 간단한 설명

[0068] 도면의 간단한 설명

본업계에서의 숙련가는 아래에 기술된 도면이 단지 예시적 목적임을 이해할 것이다. 도면은 어떤 식으로도 본 교시의 범위를 제한하는 의도가 아니다.

본개시물에 따른 다양한 구체예가 도면을 참고하여 기술되는데, 여기서:

도 1은 화합물 1의 결정질 형태 1의 xRPD 스펙트럼을 나타낸다.

도 2은 화합물 1의 결정질 형태 2의 xRPD 스펙트럼을 나타낸다.

도 3은 화합물 1의 결정질 형태 3의 xRPD 스펙트럼을 나타낸다.

도 4은 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄와의 염으로서의 화합물 1의 결정질 형태 4의 xRPD 스펙트럼을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0069] 상세한 설명

[0070] 이하의 설명에서, 다양한 구체예가 설명될 것이다. 설명의 목적을 위해, 구체예들의 완전한 이해를 제공하기 위해 특정 구성 및 세부 사항이 제시된다. 그러나, 그러한 특정 세부 사항 없이 구체예가 실시될 수 있다는 것이 업계에서의 숙련가에게 또한 명백할 것이다. 또한, 설명되는 구체예를 모호하게 하지 않기 위해 잘 알려진 특징을 생략하거나 단순화할 수 있다.

[0071] 본 명세서에 설명되고 제안된 기술은 본 발명의 다양한 양상을 포함한다.

[0072] I. 정의

[0073] 다르게 언급되지 않는다면, 용어는 관련 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자에 의해 통상적인 사용법에 따라 이해되어야 한다.

[0074] 본 출원에 사용된 약어는 화학 및 생물 분야에서 통상적인 의미를 갖는다. 여기에 제시된 화학 구조 및 식은 화학 분야에 알려진 화학 원자가의 표준 규칙에 따라 구성된다.

[0075] 치환기가 왼쪽에서 오른쪽으로 표기된 통상적인 화학식에 의해 지정되는 경우, 이들은 구조를 오른쪽에서 왼쪽으로 표기함으로써 생성되는 화학적으로 동일한 치환기를 똑같이 포함하고, 예를 들어, $-CH_2O-$는 $-OCH_2-$와 동등하다.

[0076] 본 출원에 사용된 용어 "부착된"은 안정한 공유 결합을 의미하며, 특정 바람직한 부착 지점은 업계에서의 숙련가에게 명백하다.

[0077] 용어 "할로겐" 또는 "할로"는 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 포함한다. 추가로, "할로 알킬"과 같은 용어는 모노할로알킬 및 폴리할로알킬을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 용어 "할로 알킬"은 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 4-클로로부틸, 3-브로모프로필, 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0078] 용어 "알킬," 그 자체로 또는 또다른 치환기의 일부로서, 다르게 언급되지 않는다면, 지정된 탄소 원자의 수를 갖는 (즉, C_1-C_{10}는 1 내지 10 탄소를 의미한다), 완전히 포화, 모노- 또는 폴리불포화될 수 있는 직쇄 (즉, 비분지) 또는 분지 사슬, 또는 그의 조합을 의미한다. 포화 탄화수소 라디칼의 예는 예를 들어, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 1-메틸프로필 (*sec*-부틸), 1,1-디메틸에틸 (*tert*-부틸), 등의 동족체 및 이성질체, 등을 포함하는 기 가령 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 불포화 알킬 기는 하나 이상의 이중 결합 또는 삼중 결합을 갖는 것이다. 불포화 알킬기의 예는 비닐, 2-프로페닐, 크로틸, 2-이소펜테닐,에티닐, 1- 및 3-프로피닐, 3-부티닐, 및 고급 동족체 및 이성질체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 따라서, 용어 "알킬"은 직쇄 포화, 분지 포화, 직쇄 불포화 또는 분지 불포화 지방족 탄화수소 기 등을 지칭할 수 있다. 전형적으로, 알킬 기는 1 내지 24 개의 탄소 원자를 가질 것이며, 10 개 이하의 탄소 원자

를 갖는 기가 본 출원에 개시된 화합물에서 바람직하다. "저급 알킬"은 일반적으로 8 개 이하의 탄소 원자를 갖는 더 짧은 사슬 알킬기이다.

[0079] 용어 "알킬렌"은 그 자체로 또는 또 다른 치환기의 일부로서 다르게 언급되지 않는다면, 상기 정의되고 비제한적으로 $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH=CHCH_2-$ 등에 의해 예시된 바와 같은 분지형 또는 비분지형, 포화 또는 불포화 알킬로부터 유도된 2가 라디칼을 의미하지만 이에 제한되지는 않는다. 전형적으로, 알킬렌 기는 1 내지 24 개의 탄소 원자를 가질 것이며, 10 개 이하의 탄소 원자를 갖는 기가 본 출원에 개시된 화합물에서 바람직하다. "저급 알킬렌"은 일반적으로 8 개 이하의 탄소 원자를 갖는 더 짧은 사슬 알킬렌 기이다.

[0080] 용어 "헤테로알킬"은 그 자체로 또는 또다른 용어와 조합하여, 다르게 언급되지 않는다면, 적어도 하나의 탄소 원자 및 O, N, Si, P, 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자로 이루어진 직쇄 또는 분지 사슬, 또는 그의 조합을 의미하고 여기서 질소 및 황 원자는 임의로 산화될 수 있고, 질소 헤테로원자는 임의로 4차화될 수 있다. 헤테로원자(들) O, N, Si, P, 및 S는 사슬의 내부 위치에 배치될 수 있다. 헤테로알킬 기는 완전히 포화, 모노- 또는 폴리불포화될 수 있다. 따라서, 용어 "알헤테로킬"은 포화 또는 불포화, 직쇄 또는 분지 사슬, 등을 지칭할 수 있다. 예는 다음을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다: $-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2-S-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$, $-CH=CH-O-CH_3$, $-CH_2-CH=N-OCH_3$, $-CN$, 등. 예를 들어, $-CH_2-NH-OCH_3$와 같이 최대 둘 또는 셋의 헤테로원자가 연속적일 수 있다.

[0081] 유사하게, 용어 "헤테로알킬렌"은 그 자체로 또는 다른 치환기의 일부로서, 달리 언급되지 않으면, 위에서 정의된 바와 같은 헤테로알킬로부터 유도된 이가 라디칼을 의미하며, $-CH_2-CH_2-S-CH_2-CH_2-$ 및 $-CH_2-S-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$, 등으로서 예시되지만 이에 제한되지 않는다. 또한, 알킬렌 및 헤테로알킬렌 연결기의 경우, 연결기의 화학식이 쓰여진 방향에 의해 연결기의 배향이 암시되지 않는다. 예를 들어, 식 $-CO_2CH_2-$은 $-C(=O)OCH_2-$ 및 $-CH_2OC(=O)-$ 둘 다를 나타낸다.

[0082] 용어 "시클로알킬," "시클로알킬렌," "헤테로시클로알킬," 및 "헤테로시클로알킬렌"은 그 자체로 또는 다른 용어와 조합하여, 다르게 언급되지 않는다면, "알킬," "알킬렌, "헤테로알킬," 및 "헤테로알킬렌," 각각의 시클릭 버전을 의미한다. "시클로알킬," "시클로알킬렌," "헤테로시클로알킬," 및 "헤테로시클로알킬렌," 기는, 예를 들어, 3-8 링 구성원을 갖는 모노시클릭 링, 또한 4-16 링 구성원을 갖는 바이시클릭 링, 5-24 링 구성원을 갖는 트리시클릭 링, 등을 포함한다. 시클로알킬의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 1-시클로헥세닐, 3-시클로헥세닐, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 헤테로시클로알킬의 예는 1-(1,2,5,6-테트라하이드로피리딜), 2-피페리디닐, 3-피페리디닐, 3-모르폴리닐, 테트라하이드로푸란-2-일, 테트라하이드로푸란-3-일, 테트라하이드로티엔-2-일, 테트라하이드로티엔-3-일, 2-피페라지닐, 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. "시클로알킬렌" 및 "헤테로시클로알킬렌"은 그 자체로 또는 또다른 치환기의 일부로서, 시클로알킬 및 헤테로시클로알킬, 각각으로부터 유래된 2가 라디칼을 의미한다.

[0083] 용어 "알콕시"는 산소 가교를 통해 부착된, 표시된 수의 탄소 원자를 갖는, 위에서 정의된 바와 같은 알킬 기를 나타낸다. 예는 메톡시, 에톡시 등을 포함한다. 용어 "알킬렌옥시"는 다르게 언급되지 않는다면, 2가 알콕시 기를 나타낸다. 알킬렌옥시 기의 예는 $-OCH_2-$, OCH_2CH_2-, $-OCH=CHCH_2-$, 등을 포함한다.

[0084] 용어 "알킬아미노"은 아민 가교를 통해 부착된, 표시된 수의 탄소 원자를 갖는, 위에서 정의된 바와 같은 1 또는 2 알킬 또는 헤테로알킬 기를 나타낸다. 예는 디메틸아미노, 에틸아미노, 등을 포함한다) 2 알킬 및/또는 헤테로알킬 기는 자신들이 부착된 질소와 함께 결합하여 하나의 C_1-C_{16}알킬, 아릴C_0-C_{16}알킬, 또는 C_0-C_{16}알킬아릴 치환기를 갖거나 없는, 3 내지 8 탄소 원자를 함유하는 시클릭 시스템을 형성할 수 있다. 용어 "알킬렌아미노"는 다르게 언급되지 않는다면, 2가 알킬아미노 기를 나타낸다. 알킬렌아미노 기의 예는 $-NHCH_2-$, $-NHCH_2CH_2-$, $-N(CH_3)CH_2CH_2-$, 등을 포함한다.

[0085] 용어 "알케닐"은 직쇄 사슬 또는 분지 불포화 알킬 기를 지칭한다. 이중 결합은 사슬을 따라 안정한 점에서 발생할 수 있고 탄소-탄소 이중 결합은 *cis* 또는 *trans* 구성을 가질 수 있다. 예를 들어, 이 정의는 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 펜테닐, 헥세닐, 헵테닐, 옥테닐, 노네닐, 데세닐, 운데세닐, 1,5-옥타디에닐, 1,4,7-노나트리에닐 등을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. "시클로알케닐"은 그 자체로 또는 또다른 치환기의 일부로서, 알케닐 기의 시클릭 버전을 의미한다. 시클로알케닐의 예는 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵옥닐, 시클로옥테닐, 에틸시클로헥세닐, 부테닐시클로펜틸, 1-펜테닐-3-시클로헥세닐, 등을 포함한다. 유사하게, "헤테로알

케닐"은 하나 이상의 이중 결합을 갖는 헤테로알킬을 지칭하고, 여기서 헤테로알킬은 위에서 정의된 바와 같고, "헤테로시클로알케닐"은 위에서 정의된 바와 같은 헤테로알케닐 기의 시클릭 버전을 지칭한다.

[0086] 용어 "알키닐" 은, 하나 이상의 삼중 결합을 갖는 직쇄 사슬 또는 분지 불포화 알킬 기를 지칭한다. 용어 "시클로알키닐"은, 부가적으로 하나 이상의 삼중 결합을 갖는, 위에서 정의된 바와 같은 시클로알킬을 지칭한다. 용어 "헤테로시클로알키닐"은 부가적으로 하나 이상의 삼중 결합을 갖는 헤테로시클로알킬을 지칭한다.

[0087] 용어 "아실"은, 다르게 언급되지 않는다면, 식 -C(O)R (대안적으로 -C(=O)R로 도시된), 여기서 R은 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴임, 의 알킬 기를 지칭한다.

[0088] 용어 "아릴"은, 다르게 언급되지 않는다면, 함께 융합 (즉, 융합 링 아릴) 또는 공유적으로 연결될 수 있는 단일 링 또는 다중 링 (바람직하게는 1 내지 3 링)일 수 있는 폴리불포화, 방향족, 탄화수소 치환기를 의미하고, 여기서 각각의 링은 4-20 사이의 원자, 및 바람직하게는 5-10사이의 원자를 함유한다. 융합 링 아릴은 함께 융합된 다중 링을 지칭하고 여기서 융합 링 중 적어도 하나는 아릴 링이고 여기서 각각의 링은 4-20 사이의 원자, 및 바람직하게는 5-10 사이의 원자를 함유한다. 용어 "헤테로아릴"은 N, O, 및 S로부터 선택된 1 내지 4 헤테로원자를 함유하는, 위에서 정의된 바와 같은 아릴 기 (또는 링)를 지칭하고 여기서 질소 및 황 원자는 임의로 산화되고, 질소 원자(들)는 임의로 4차화된다. 따라서, 용어 "헤테로아릴"은 융합 링 헤테로아릴 기 (즉, 융합 링 중 적어도 하나는 헤테로방향족 링인 함께 융합된 다중 링)를 포함한다. 5,6-융합 링 헤테로아릴렌은 함께 융합된 2 링을 지칭하고, 여기서 하나의 링은 5 구성원을 가지고 다른 링은 6 구성원을 가지고 여기서 적어도 하나의 링은 헤테로아릴 링이다. 6,6-융합 링 헤테로아릴렌은 함께 융합된 2 링을 지칭하고, 여기서 하나의 링은 6 구성원을 가지고 다른 링은 6 구성원을 가지고 여기서 적어도 하나의 링은 헤테로아릴 링이다. 6,5-융합 링 헤테로아릴렌은 함께 융합된 2 링을 지칭하고, 여기서 하나의 링은 6 구성원을 가지고 다른 링은 5 구성원을 가지고 여기서 적어도 하나의 링은 헤테로아릴 링이다. 아릴 및 헤테로아릴 기의 비-제한적 예는 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 4-비페닐, 2-피롤릴, 3-피롤릴, 3-피라졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴, 피라지닐, 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴, 2-페닐-4-옥사졸릴, 5-옥사졸릴, 3-이속사졸릴, 4-이속사졸릴, 5-이속사졸릴, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 5-티아졸릴, 2-푸릴, 3-푸릴, 2-티에닐, 3-티에닐, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-피리미딜, 4-피리미딜, 5-벤조티아졸릴, 푸리닐, 2-벤조이미다졸릴, 5-인돌릴, 1-이소퀴놀릴, 5-이소퀴놀릴, 2-퀴녹살리닐, 5-퀴녹살리닐, 3-퀴놀릴, 6-퀴놀릴, 2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신, 등을 포함한다. 업계에서의 숙련가는 특정 고리 시스템에서 헤테로아릴 시스템의 하나 이상의 헤테로 원자가 임의로 치환될 수 있음을 인식할 것이다 (예를 들어 1- 피라졸).

[0089] "아릴렌" 및 "헤테로아릴렌"은 단독으로 또는 또다른 치환기의 일부로서 각각 아릴 및 헤테로아릴로부터 유도된 2가 라디칼을 의미한다. 따라서, 용어 "아릴"은 안정한 공유 결합을 형성할 수 있는 임의의 고리 위치에서 공유적으로 부착된 비치환된, 모노-, 디-, 또는 트리-치환된 모노시클릭, 폴리시클릭, 바이아릴 및 헤테로시클릭 방향족 기를 나타낼 수 있으며, 특정 바람직한 부착 지점은 업계에서의 숙련가에게 자명하다 (예를 들어 3-인돌릴, 4- 이미다졸릴).

[0090] 간결함을 위해, 다른 용어 (예를 들어, 아릴옥시, 아릴티옥시, 아릴알킬)와 조합하여 사용될 때 용어 "아릴"은 상기 정의된 바와 같은 아릴 및 헤테로아릴 고리를 모두 포함한다. 따라서, 용어 "아릴 알킬" 등은 알킬렌 기가 아릴기를 분자의 다른 부분 (예를 들어, 벤질, 페네틸, 피리딜 메틸 등)에 연결하는 라디칼을 포함하는 것을 의미한다. 용어 "아릴알킬"에 포함되는 알킬렌 기는 탄소 원자 (예를 들어 메틸렌 기가 예를 들어 산소 원자 (예를 들어 페녹시메틸, 2- 피리딜옥시메틸, 3- (1-나프틸옥시)프로필 등), 또는 황 원자로 대체된 알킬렌 기를 포함한다.

[0091] 용어 "아미도"는 다르게 언급되지 않는다면, 일반적으로 기 -C(O)NR-를 지칭하고, 여기서 R는 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 아미도라는 용어만으로는 특별한 부착 방향을 의미하지 않다.

[0092] 용어 "카복시"는 다르게 언급되지 않는다면, 일반적으로 기 -C(O)O- 또는 $-CO_2-$를 지칭한다. 카복시라는 용어만으로는 특별한 부착 방향을 의미하지 않다.

[0093] 본 출원에 사용된 용어 "옥소"는 탄소 원자에 이중 결합된 산소를 의미한다.

[0094] 각각의 상기 용어 (예를 들어, "알킬", "헤테로알킬", "아릴", "헤테로아릴"등)는 표시된 라디칼의 치환 및 비치환 형태를 모두 포함한다.

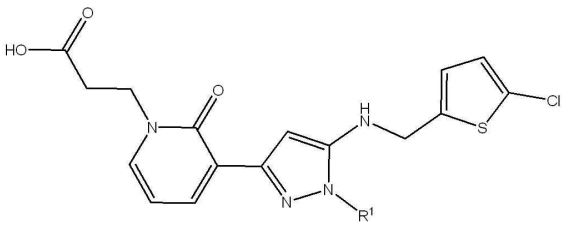
[0095] 치환된 라디칼에 대한 치환기 기는 일반적으로, 비제한적으로, -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR''''R'''''', -SR', -할로g엔, -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO_2R', -CONR''''R'''''', -OC(O)NR''''R'''''', -NR'C(O)R'', -NR'-C(O)NR''''R'''''', -NR'C(O)$_2$R'', -NR'-C(NR''''R'''''')=NR'', -S(O)R', -S(O)$_2$R', -S(O)$_2$NR''''R'''''', -NR'SO_2R'', -CN, -NO_2, 트리할로메틸, C_{1-16}알킬, 아릴C_{1-16}알킬, C_0-$_{16}$알킬옥시C_0-$_{16}$알킬, 아릴C_0-$_{16}$알킬옥시C_0-$_{16}$알킬, C_0-$_{16}$알킬티오C_0-$_{16}$알킬, 아릴C_0-$_{16}$알킬티오C_0-$_{16}$알킬, C_0-$_{16}$알킬아미노C_0-$_{16}$알킬, 아릴C_0-$_{16}$알킬아미노C_0-$_{16}$알킬, 디(아릴C_1-$_{16}$알킬)아미노C_0-$_{16}$알킬, C_1-$_{16}$알킬카르보닐C_0-$_{16}$알킬, 아릴C_{1-16}알킬카르보닐C_0-$_{16}$알킬, C_1-$_{16}$알킬카복시C_0-$_{16}$알킬, 아릴C_1-$_{16}$알킬카복시C_0-$_{16}$알킬, C_{1-16}알킬아미도C_0-$_{16}$알킬, 아릴C_1-$_{16}$알킬아미도C_0-$_{16}$알킬,-C_0-$_{16}$알킬COOR', -C_0-$_{16}$알킬CONR''''R''''''로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 R', R'', R''', R'''' 및 R''''''는 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 아릴, 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되고, 임의로 여기서 R'''' 및 R''''''는 자신들이 부착된 질소와 함께 결합하여 하나의 C_{1-16}알킬, 아릴C_0-C_{16}알킬, 또는 C_0-C_{16}알킬아릴 치환기를 갖거나 없는 3 내지 8 탄소 원자를 함유하는 시클릭 시스템을 형성한다. 치환된 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로시클로알킬, 및 헤테로시클로알케닐 기는 0 내지 (2n+1)의 임의의 수의 치환기를 가질 수 있고 여기서 n은 그러한 라디칼 내 탄소 원자의 총수이다. 치환된 아릴 및 헤테로아릴 기는 링 시스템 상에 0 내지 원자가 총수의 임의의 수의 치환기를 가질 수 있다. 2 치환기는 임의로 연결되어 알킬렌 또는 헤테로알킬렌 기를 형성할 수 있다. 한 구체예에서, 고리-형성 치환기는 기본 구조의 인접한 구성원에 부착된다. 예를 들어, 환형 기본 구조의 인접한 구성원에 부착된 두 고리-형성 치환기는 접합 고리 구조를 생성한다 (예를 들어, 2-아미노-3-에틸 벤젠는 환화되어 7-(2,3-디하이드로인돌) 기를 형성할 수 있다). 다른 구체예에서, 고리-형성 치환기는 기본 구조의 단일 구성원에 부착된다. 예를 들어, 환형 기본 구조의 단일 구성원에 부착된 둘의 고리-형성 치환기는 스피로환형 구조를 생성한다(예를 들어, 2-(하이드록시메틸)-2-메틸-시클로헥산는 환화되어 2-옥사스피로[3.5]노난 기를 형성할 수 있다). 또 다른 구체예에서, 고리-형성 치환기는 기본 구조의 비-인접 구성원에 부착된다. 예를 들어, 환형 기본 구조의 비-인접 구성원에 부착된 둘의 고리-형성 치환기는 가교 시클릭 구조를 생성한다 (예를 들어, 1-아미노시클로옥탄는 환화되어 9-아자-[3.3.1]비시클로노난을 형성할 수 있다).

[0096] 숫자 값과 관련하여 사용된 용어 "약"은 달리 명시적으로 표시하지 않는 한 숫자 값의 +/- 10 % 범위를 나타낸다.

[0097] II. 화합물

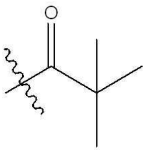
[0098] 본개시물은 치환된 아실화 피라졸-피리돈 화합물에 관한 것이다. 이들 화합물은 세린 프로테아제인 트롬빈에 대해 생물학적 활성, 가령 억제 활성을 나타낸다.

[0099] 본발명의 구체예는 다음 구조 I을 갖는 화합물:

[0100] 

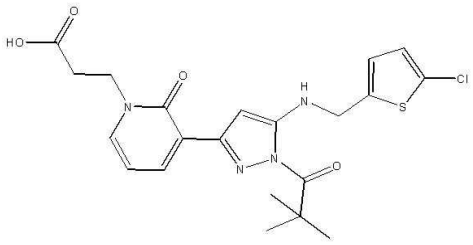
(구조 I)

[0101] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 공결정을 포함하고, 여기서 R^1는 수소 및 피발로일로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 이는 아래에 도시된 바와 같이 식 -C(O)C(CH_3)$_3$를 기술한다:



[0102] (피발로일 기의 도시)

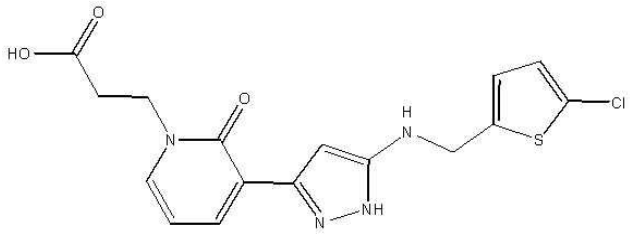
[0103] 일부 구체예에서, R^1는 피발로일이어서 아래에 화합물 1로서 나타낸 바와 같이 3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파논산이 된다:



[0104] (화합물 1).

[0105] 일부 구체예에서, 화합물 1은 결정질 형태로 존재한다. 하나의 구체예에서, 결정질 형태는 도 1에서 결정 형태 1로서 나타낸 바와 같이, 9.9° , 12.3° , 12.6° , 14.7° , 15.0° , 16.7° , 17.0° , 17.7° , 18.4° , 18.7° , 19.7° , 20.3° , 22.1° , 22.5° , 23.2° , 및 24.7° , 각각은 ±0.3° 의 오차 범위 이내임, 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5 또는 그 이상의 2Θ 값의 선택을 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 가진다. 또다른 구체예에서, 도 2에서 결정 형태 2로서 나타낸 바와 같이, 4.9° , 9.7° , 14.4° , 16.0° , 16.5° , 17.0° , 18.2° , 18.5° , 19.2° , 19.7° , 20.2° , 22.8° , 23.3° , 24.0° , 24.5° , 및 24.8° , 각각은 ±0.3° 의 오차 범위 이내임, 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5 또는 그 이상의 2Θ 값의 선택을 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 가진다. 또다른 구체예에서, 결정질 형태는 도 3에서 결정 형태 3로서 나타낸 바와 같이, 8.6° , 9.5° , 11.8° , 12.4° , 12.9° , 14.2° , 15.2° , 15.5° , 16.5° , 17.2° , 18.8° , 19.1° , 20.1° , 20.9° , 및 22.9° , 각각은 ±0.3° 의 오차 범위 이내임, 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5 또는 그 이상의 2Θ 값의 선택을 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 가진다.

[0106] 일부 구체예에서, R^1은 수소이어서 아래에 화합물 2로서 나타낸 바와 같이 3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파논산이 된다:

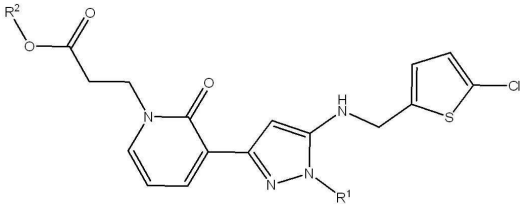


[0107] (화합물 2).

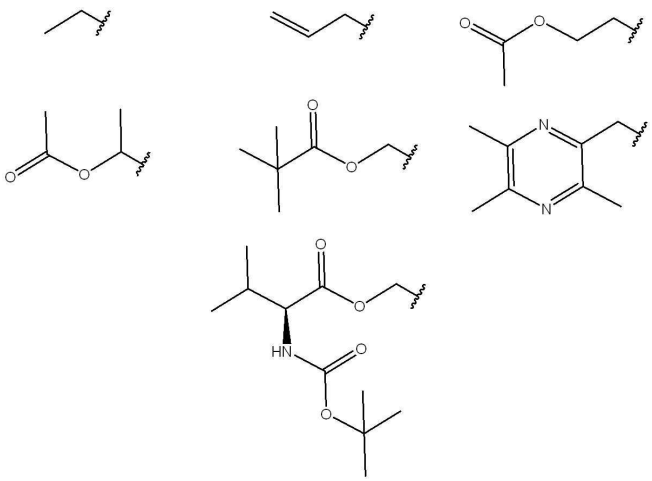
[0108] 부가적 구체예는 화합물 1를 포함하는 구조 I에 포함되는 화합물의 염 형태를 포함한다. 이들 구체예에서, 상기 화합물은 반대-이온을 갖는 대전된 상태로 존재한다. 일부 구체예에서, 반대-이온은 소듐, 포타슘, 칼슘, L-아르기닌, L-라이신, 메글루민, 및 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다.

[0109] 일부 구체예에서 화합물 1이 반대-이온으로서 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄을 갖는 염 형태일 때, 상기 물질은 결정질 형태이다. 일부 구체예에서, 반대-이온으로서 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄을 갖는 염 형태인 화합물 1의 결정질 형태는 도 4에서 결정 형태 4로서 나타낸 바와 같이, 6.8° , 10.0° , 13.0° , 15.1° , 16.0° , 16.5° , 18.0° , 18.4° , 19.8° , 20.5° , 20.8° , 21. 2° , 21.5° , 22.8° , 23.3° , 및 25.9° , 각각은 ±0.3° 의 오차 범위 이내임, 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5 또는 그 이상의 2Θ 값의 선택을 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 가진다.

[0110] 특정의 본발명의 구체예는 구조 I의 특정의 프로드럭에 관한 것이고, 이는 구조 II의 일반 식을 가진다:

[0111]  (구조 II)

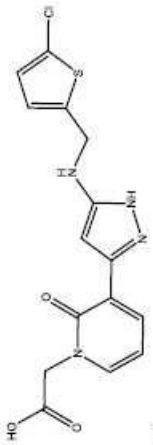
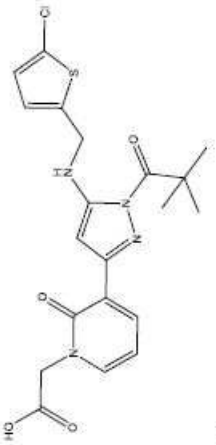
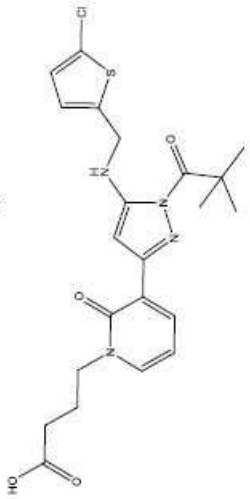
[0112] 여기서 R^1는 수소 및 피발로일로 이루어진 리스트로부터 선택되고, R^2는 치환된 또는 비치환된 알킬 및 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬의 리스트로부터 선택된다. 추가 구체예에서, R^2는 다음 구조로 이루어진 리스트로부터 선택된다:

[0113] 

[0114] 일부 구체예에서, 구조 I의 프로드럭은 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 및 공결정으로서 제제화될 수 있다.

[0115] 여기서 개시된 부가적 화합물은 아래의 표 A에서 나열된 다음 화합물을 포함한다:

표 A.

Comp. 번호	IUPAC 명칭	구조
3	2-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1*H*피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]아세트산	
4	2-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1*H*피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]아세트산	
5	4-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1*H*피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]부탄산	

[0116]

6

3-[3-({5-[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]-2,2-디플루오로프로파논산

7

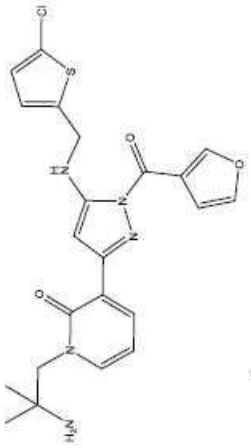
3-({5-[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H-피라졸-3-일)-1-(2-메톡시에틸)-1,2-디하이드로피리딘-2-온

8

3-[3-({5-[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로판아미드

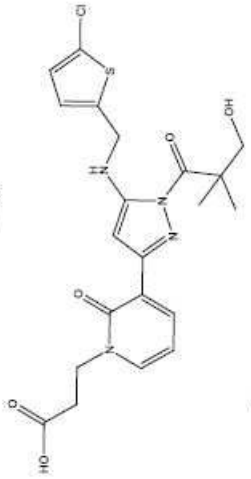
[0117]

9



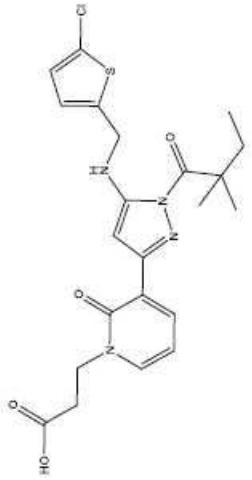
1-(2-아미노-2-메틸프로필)-3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(푸란-3-카르보닐)-1*H*-피라졸-3-일)-1,2-디하이드로피리딘-2-온

10



3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로파노일)-1*H*-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로판산

11



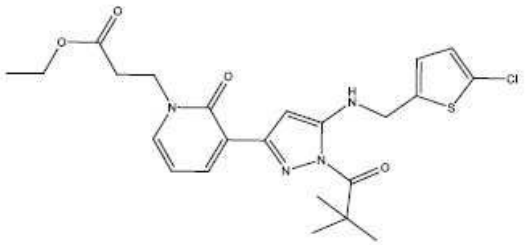
3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸부타노일)-1*H*-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로판산

[0118]

12		3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(푸란-3-카르보닐)-1*H*-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로판산
13		3-[3-(5-{[(5-클로로-1-옥소-1 람다 4-티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1*H*-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로판산
14		(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-6-({3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1*H*-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파노일}옥시)-3,4,5-트리하이드록시옥산-2-카르복실산

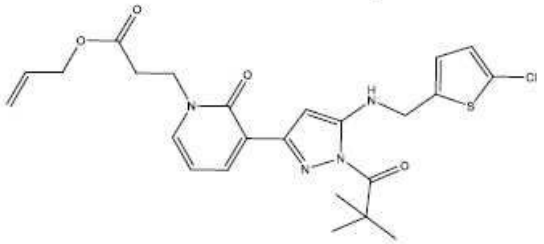
15

에틸 3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파노에이트



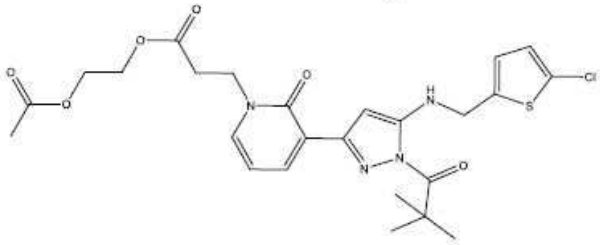
16

프로프-2-엔-1-일 3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H- 피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파노에이트



17

2-(아세틸옥시)에틸 3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H- 피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파노에이트

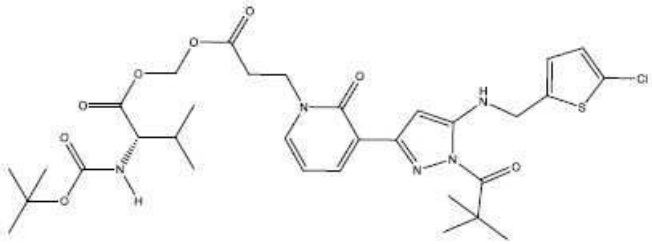
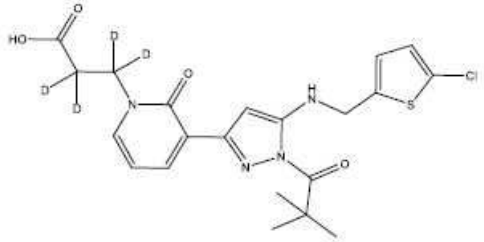
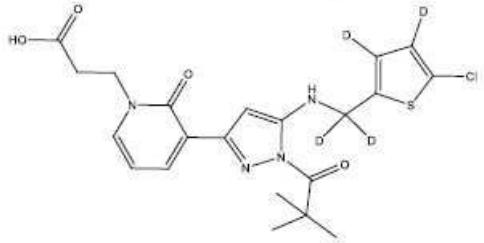


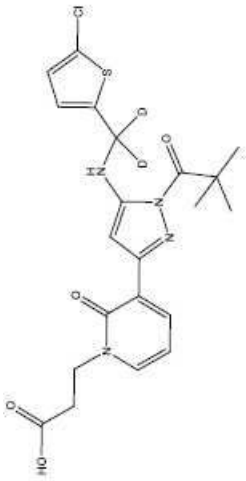
공개특허 10-2021-0080347

[0119]

18		1-(아세틸옥시)에틸 3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H- 피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파노에이트
19		({3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파노일}옥시)메틸 2,2-디메틸프로파노에이트
20		(3,5,6-트리메틸피라진-2-일)메틸 3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파노에이트

[0120]

21	({3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파노일}옥시)메틸 (2S)-2-{[(tert-부톡시)카르보닐]아미노}-3-메틸부타노에이트	
22	3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일](2H4)프로파논산	
23	3-{3-[5-({[5-클로로(3,4-2H2)티오펜-2-일](2H2)메틸}아미노)-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H-피라졸-3-일]-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일}프로파논산	



3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)(2H2)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파논산

24

[0121]

[0122] 여기서 개시된 화합물은 또한 하나 이상의 부가적 화합물과의 혼합물, 및/또는 동위원소적으로-표지된 및 방사-표지된 화합물을 포함하는 혼합물로서 존재할 수 있다. 예를 들어, Goding,1986, MONOCLONAL ANTIBODIES PRINCIPLES AND PRACTICE; Academic Press, p. 104 참고. 그러한 이성질체는, 예를 들어, 분별 결정화, 카이랄 크로마토그래피화를 포함하는 표준 분해 기술에 의해 분리될 수 있다. 예를 들어, Eliel, E. L. & Wilen S. H., 1993, STEREOCHEMISTRY IN ORGANICCOMPOUNDS; John Wiley & Sons, New York 참고. 일부 구체예에서, 그러한 혼합물은 화합물 1, 화합물 2, 또는 화합물 1 및 화합물 2 둘 다를 포함하고, 여기서 그러한 혼합물은 동위원소적으로-표지된 및 방사-표지된 화합물, 가령, 예를 들어, 화합물 1의, 화합물 2, 또는 둘 다의 동위원소적으로-표지된 및 방사-표지된 버전을 임의로 추가로 포함할 수 있다.

[0123] 여기서 개시된 화합물은 또한 그러한 화합물을 구성하는 하나 이상의 원자에서 비천연 비율의 원자 동위 원소를 함유할 수 있다. 예를 들어, 상기 화합물은 중수소화 및/또는 탄소-13 (^{13}C) 및/또는 방사성 동위 원소, 예를 들어 삼중수소 (^{3}H) 또는 탄소-14 (^{14}C)으로 표지되고; 업계에서의 숙련가는 본 발명의 범위 내에 어떤 동위 원소가 존재할 수 있는지 이해할 것이다. 방사성 여부에 관계없이 본 출원에 개시된 화합물의 모든 동위 원소 변형은 고려되는 범위 내에 포함된다. 본 발명에 따른 예시적인 중수소화 화합물은 표 A의 화합물 번호 22, 23 및 24를 포함한다; 이들 화합물은 본 발명에 따른 화합물이 중수소화될 수 있는 예시적인 위치를 나타내며, 화학 원리를 이해하는 업계에서의 숙련가는 어느 화합물이 중수소화될 수 있는지, 및 그리고 표 A의 화합물 번호 22, 23 및 24에서 제시된 위치를 포함하나 이에 제한되지 않는 어느 위치를 인식할 것이다.

[0124] 일부 구체예에서, 본 출원에 개시된 화합물의 대사체는 본 출원에 개시된 방법에 유용하다.

[0125] 본 출원에 개시된 특정 화합물은 수화된 형태를 포함하여 용매화된 형태뿐만 아니라 용매화되지 않은 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태는 용매화되지 않은 형태와 동등하며 고려되는 화합물의 범위 내에 포함된다. 본 발명의 특정 화합물은 다중 결정질 또는 무정형 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 모든 물리적 형태는 본 출원에서 고려되는 화합물 및 방법에 대해 동등하며 본 출원에 개시된 범위 내에 있는 것으로 의도된다.

[0126] III. 분석

[0127] 본 출원에 기재된 화합물은 다양한 화학적 특성 및 다양한 생물학적 활성에 대해 당해 분야에 공지되고 본 출원에 기재된 다양한 방법에 의해 분석될 수 있다. 예를 들어, 이러한 매개 변수는 트롬빈 억제, 용해도 및 안정성, 약동학 적 특성을 포함한다.

[0128] 인간 트롬빈 생성 분석

[0129] 인간 트롬빈 생성 분석 (TGA; 다른 곳에서 사용되고 동일한 약어를 포함하는 "열중량 분석"과 혼동하지 말 것. 업계에서의 숙련가는 주변기술 정보의 맥락에 기초하여 어떤 의미가 의도되는지를 이해할 것이다.)에 대한 결과는 다음과 같이 생성되었다. 96-웰 플레이트에서 DMSO 내 시험 화합물의 100, 33.3, 11.1, 3.7, 1.23, 0.41, 0.137 및 0.046 μM 용액 4 μL를 68 μL의 "TGA 작업 용액"으로 충전된 순차 웰에 부가했다. 이 용액에 대한 설명과 아래의 기타 관련 용액 참고. 플레이트를 실온에서 10 분 동안 배양한 후 8 μL의 따뜻한 "기질 용액"을 각 웰에 부가하여 각 웰 내 500 μM 농도의 기질 Z-GGR-AMC (Z-Gly-Gly-Arg- 7-아미노-4-메틸쿠마린·HCl)을 얻었다. 형광 강도 데이터 (Ex/Em 380/460 nm) 수집은 4 초 동안 이중-궤도 진탕 후 90 분의 데이터 수집 시간 동안 37 ℃에서 플레이트를 배양하도록 설정된 Cytation ™ 또는 Synergy ™ H1 96-웰 플레이트 판독기를 사용하여 즉시 시작되었다. 시험 화합물은 표준 형광 곡선을 생성하기 위해 완충액에서 다양한 농도 (2.50, 0.833, 0.278, 0.093mM)에서 DMSO에서 기질의 웰뿐만 아니라 블랭크 및 대조군과 평행하게 측정되었다. 데이터 값은 내인성 트롬빈 전위 AUC를 50 %까지 감소시키는 화합물의 농도인 AUC의 ETP EC_{50} 값을 포함하여 자동으로 계산되었다.

[0130] 다양한 용액을 다음과 같이 제조했다. 7.5 mL의 5M NaCl, 1.19 g의 4-(2- 하이드록시에틸) 피페라진-1-에탄설폰산 (HEPES) 및 230 mL의 물을 조합하여 HEPES/NaCl 분석 완충액을 제조했다. 위의 HEPES/NaCl 분석 완충액 450 μL 내에서 20 μL의 Siemens Dade Innovin 재조합 조직 인자, 및 트롬보플라스틴을 DiaPharma®에서 얻은 0.5 mM 인지질-TGT 50 μL와 조합하여 "Innovin 마스터 용액"을 제조했다. 이 용액을 몇 초 동안 볼텍싱시켰다. 다음으로 DMSO 3.2 mL를 Z-GGR-AMC (Z-Gly-Gly-Arg-7-아미노-4-메틸쿠마린 · HCl) 100 mg에 부가하고 폴리스티렌 튜브에서 볼텍싱하여 "기질 마스터 용액"을 제조했다. 이 용액은 -20 ℃에서 보관되었다. 6.2 mL의 인간 혈장, 50 μL의 Innovin 마스터 용액 및 80 μL의 인지질을 2.6 mL의 HEPES/NaCl 분석 완충액에 부가하여 "TGA 작업 용액"을 제조했다. 1.46 mL의 HEPES/NaCl 분석 완충액과 340 μL의 1M $CaCl_2$의 미리 데워진 (37 ℃) 혼합물에 200 μL의 상기 "기질 마스터 용액"을 부가하여 분석 플레이트에 부가하기 직전에 "기질 작업 용액"을 제조했다.

[0131] 이 분석의 부가적 설명은 Robert, S. *et al.* 'Is thrombin generation the new rapid, reliable and relevant pharmacological tool for the development of anticoagulant drugs?' 2009, *Pharmacol Res* 59:160-6 그리고 Hemker, H.C. *et al.* 'Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma.' 2003, *Pathophysiol Haemost Thromb* 33:4-15 참고.

[0132] 마우스 및 래트 혈장 안정성

[0133] 마우스 (CD-1) 및 래트 (SD) 혈장 안정성에 대한 결과는 다음과 같이 생성되었다. 프로판텔린 브로마이드의 양성 대조군과 함께 DMSO에 포함된 각 시험 화합물의 1mM 용액 8 μL를 "희석 플레이트"라고 하는 Nunc ™ 96-웰 플레이트의 두 웰에 배치했다. 한 웰에 392 μL의 HyClone ™ 물을 부가하고 피펫으로 혼합했다. 다른 웰에는 Innovative Research에서 구입한 소듐 시트레이트로 안정화된 마우스 또는 쥐 혈장 392 μL를 부가하고 피펫으로 혼합했다. 용매 증발을 줄이기 위해 희석 플레이트를 덮고 37 ℃의 인큐베이터에서 가열했다. 아래 열거된 각 시점에서 플레이트를 인큐베이터에서 제거하고 시험 화합물/물 또는 시험 화합물/혈장 용액 50 μL를 내부 표준 물질 (아세토니트릴 중 20uM 디클로페낙)을 포함하는 150 μL의 급냉 용액을 포함하는 "급냉 플레이트"(96 웰 Costar® 플레이트)의 고유한 해당 웰로 옮겼다. 이어서 희석 플레이트를 인큐베이터로 되돌렸다. 이 과정은 희석 플레이트에서 시험 화합물을 물 또는 혈장과 원래 혼합한 후 0, 5, 10, 20, 40, 80 및 160 분에 수행되었다. 160-분 시점의 급냉 담금질 후, 급냉 플레이트를 4 ℃에서 1000 x g에서 10 분 동안 원심분리했다. 100

μL의 각 웰의 상층액을 100 μL의 HyClone ™ 물로 채워진 "판독 플레이트"(96-웰 Costar® 플레이트)의 해당 고유 웰로 옮겼다. 그런 다음 플레이트를 밀봉하고 로딩 버퍼 (95: 5 물: 아세토 니트릴)로 사전 평형화된 Phenomenex® Kinetex 컬럼을 통해 10μL 샘플 주입을 사용하여 UHPLC를 통해 분석했다. 매개 변수는 다음과 같다. 이동상 A: 물, 0.025% 포름산. 이동상 B: 아세토니트릴, 0.025% 포름산. 유량: 0.5 mL/min. LC 구배: 0.0-0.5 min: 5% B 유지; 0.5-2.5 min: 5%-95% B; 2.5-3.0 min: 95% B 유지; 3.0-3.05 min: 95%-5% B; 3.0-4.0 min: 5% B 유지. 흡광도는 254 nm 및 280 nm에서 모니터링되었으며, 화합물 농도는 화합물이 더 강한 흡광도를 나타내는 파장에서 얻은 통합 피크 면적에 따라 선형 적으로 변하는 것으로 가정되었다. 반감기 (t½) 시간은 시간 함수로서 화합물 농도에 대한 지수 감쇠 모델에 피크 면적을 맞추기 위해 카이-제곱 분석을 사용하여 계산되었다. 마지막 시점인 160 분까지 반감기의 절반 미만이 경과하면 추출된 반감기 값의 오류가 클 수 있다. 따라서 이 문서에서는 이러한 상황에서 계산된 반감기 시간이 "≥ 300 분"으로 보고된다.

[0134] 마우스 및 래트 간 마이크로솜 안정성

[0135] 마우스 (CD-1) 및 래트 (SD) 간 마이크로솜 안정성에 대한 결과는 다음과 같이 생성되었다. 96-웰 Nunc ™ 플레이트에, DMSO 내 시험 화합물의 200 μM 용액 1.5 μL를 웰에 배치했다. 이 플레이트, "반응 플레이트"를 오븐에서 37℃로 데웠다. 제 2 96-웰 Nunc ™ 플레이트인 "Quench Plate", 6 개의 웰에 아세토니트릴 중 100nM 디클로페낙으로 구성된 내부 표준 급냉 용액 180μL를 채웠다. 이 6 개의 웰은 0, 0.5, 5, 15, 30 및 60 분:의 데이터 수집을 위한 6 개의 시점에 해당한다. "분석 완충액"은 6.96 g 포타슘 포스페이트, 2염기성, 1.36 g 포타슘 포스페이트, 1염기성, 및 0.30 g의 마그네슘 클로라이드 6 수화물을 조합시키고, 이후 필요에 따라 물에 500 mL의 최종 농도로 희석하고 pH 7.4로 조정하여 제조했다. 분석 완충액을 37 ℃로 가온하고 12 mL를 NADPH 10-mg 바이알에 부가했다. 그 후 300 μL의 20 mg/mL 간 마이크로솜 현탁액을 부가하여 0.5 mg/mL 간 마이크로솜 현탁액을 얻었다. 300 μL의이 간 마이크로솜 현탁액을 반응 플레이트의 시험 화합물 용액에 부가하고 피펫 팁으로 완전히 혼합했다. 각 시점에서 이 혼합물 30μL를 Quench Plate의 해당 웰로 옮겼다. 시점 사이에 반응 플레이트를 밀봉하고 37 ℃의 인큐베이터에서 데웠다. 마지막 시점이 완료되었을 때, 급냉 플레이트를 4 ℃에서 1000 x g에서 10 분 동안 원심 분리했다. 그 후, 각 웰의 상층액 50 μL을 150 μL의 50:50 아세토니트릴: HyClone ™ 물로 채워진 96-웰 Costar® 플레이트의 "분석 플레이트"의 고유한 해당 웰로 옮겼다. 분석 플레이트를 10 μL 주입으로 적절한 LCMS 방법을 통해 분석하기 전에 예비-슬릿 플레이트 밀봉으로 밀봉시켰다. 추출된 AUC 데이터는 μL/min/mg 단위로 고유 클리어런스를 계산하기 위해 자동으로 플로팅되었다. 이 실험은 양성 및 음성 대조군과 함께 실행되었다. 이 절차의 매개 변수로 인해, 업계에서의 숙련가는 이 분석이 5 μL/min/mg의 더 낮은 측정 가능한 경계를 갖는다; 따라서 특정 화합물의 클리어런스는 ≤ 5 μL/min/mg으로 표시됨을 인식할 것이다.

[0136] 마우스 약동학

[0137] 마우스 약동학 데이터는 다음과 같이 생성되었다. 화합물을 체중이 18 내지 25g인 수컷 CD-1 마우스에 꼬리 정맥을 통해 단일 용량으로 정맥 내 (IV)로 투여하거나, 위 위관을 통해 단일 용량으로 경구 (PO)로 투여했다. 공칭 용량은 IV 및 PO 투여에 대해 각각 1mg/kg 및 5mg/kg이었다. IV에 대한 용량은 시험 화합물을 5 % N, N-디메틸 아세트 아미드 (DMA), 15 % Kolliphor® (Solutol®) HS15 및 80 % 멸균 수의 혼합물 (v/v/v)에 0.25 mg/mL의 투여 농도에서 용해시켜 제제화했다. PO에 대한 용량은 0.25mg/mL의 투여 농도에서 90 % Kolliphor® (Solutol®) HS15 및 10 % 순수 에탄올의 혼합물 (v/v)에 시험 화합물을 용해시켜 제제화했다.

[0138] 동물을 PO 투여에 사용된 것을 제외하고는 자유롭게 이용가능한 음식과 물이 있는 표준 보관 케이지에 수용하고, 투여 전에 밤새 단식시켰다. 투약 전과 투약 후 각 시점 (5 분 (IV 만), 15 분, 30 분, 60 분, 120 분, 4 시간, 8 시간, 12 시간 및 24 시간)에서, 두 마리의 동물을 희생시키고 심장 천자를 통해 혈액 샘플을 세 번 채취했다. 혈장을 원심 분리기로 얻은 후, Phenomenex®에서 입수한 Luna® Omega 1.6 μm Polar C18 100Å, 50x2.1 mm가 장착된 Shimadzu Nexera X2와 결합된 AB Sciex ™ QTrap® 5500을 사용하여 LC-MS/MS로 분석될 때까지 냉동 보관했다. 샘플은 10,000 내지 0.3 ng/mL 범위의 농도에서 시험 화합물의 표준 곡선과 비교되었다.

[0139] 약동학적 매개 변수는 하기 기술되고 업계에서의 숙련가에게 명백한 바와 같이 비-구획 분석을 사용하여 평균 농도 값으로부터 계산된다. IV에 대한 시간 0 (C_0)에서의 농도는 처음 세 개의 샘플 시점에서 동일한 가중치를 사용하여 로그-선형 회귀를 외삽하여 설정되었다. 곡선 아래 면적 (AUC) 값은 선형 사다리꼴 적분을 사용하여 계산되었다.

[0140] 래트 약동학

[0141] 래트 약동학 데이터는 다음과 같이 생성되었다. 화합물을 250 내지 275g인 경정맥 카테터 (JVC)가 외과적으로 이식된 Sprague-Dawley 래트에 꼬리 정맥을 통해 정맥 내 (IV)로 투여하거나, 공칭 중량이 위내 위관 영양법을 통해 경구 (PO)로 투여했다. 공칭 용량은 IV 및 PO에 대해 각각 1mg/kg 및 5mg/kg이었다. IV 투여에 대한 용량은 시험 화합물을 5 % N, N- 디메틸아세트아미드 (DMA), 15 % Kolliphor® (Solutol®) HS15 및 80 % 멸균수의 혼합물 (v/v/v)에 0.25 mg/mL의 투여 농도에서 용해시켜 제제화했다. PO 투여를 위한 용량은 옵션 A 또는 옵션 B로 제제화했다. 옵션 A는 0.25mg/mL의 투여 농도에서 90 % Kolliphor® (Solutol®) HS15 및 10 % 순수 에탄올의 혼합물 (v/v)에 시험 화합물을 용해시켜 제제화했다. 옵션 B는 pH 6.8에서 20 % Labrasol® 및 80 % 인산염 완충액의 혼합물 (v/v)에 시험 화합물을 용해시켜 제제화했다.

[0142] 동물을 PO 투여에 사용된 동물을 제외하고는 자유롭게 이용가능한 음식과 물이 있는 표준 보관 케이지에 수용하고, 투여 전에 밤새 단식시켰다. 각 실험에 1 ~ 3 마리의 래트가 사용되었다. 샘플은 JVC를 통해 투여 직전에, 뿐만 아니라 5 분, 15 분, 30 분, 60 분, 120 분, 4 시간, 8 시간, 12 시간 및 24 시간 시점에서 수동으로 수집했다. 대안적으로, 실험 기간 동안 동물을 BASi Culex® 자동 혈액 샘플링 시스템으로 옮겨 샘플을 자동으로 수집했다. 혈장을 원심 분리기로 얻은 후, Phenomenex®에서 입수한 Luna® Omega 1.6 µm Polar C18 100Å, 50x2.1 mm가 장착된 Shimadzu Nexera X2와 결합된 AB Sciex ™ QTrap® 5500을 사용하여 LC-MS/MS로 분석될 때까지 냉동 보관했다. 샘플은 10,000 내지 0.3 ng/mL 범위의 농도에서 시험 화합물의 표준 곡선과 비교되었다.

[0143] 약동학적 매개 변수는 하기 기술되고 업계에서의 숙련가에게 명백한 바와 같이 비-구획 분석을 사용하여 평균 농도 값으로부터 계산했다. IV에 대한 시간 0 (C_0)에서의 농도는 처음 세 개의 샘플 시점에서 동일한 가중치를 사용하여 로그 선형 회귀를 외삽하여 설정되었다. 곡선 아래 면적 (AUC) 값은 선형 사다리꼴 적분을 사용하여 계산되었다.

[0144] CD-1 마우스 혈장에서 혈소판 활성화 억제

[0145] 마우스 혈장에서 혈소판 활성화 억제에 대한 분석은 다음 절차에 의해 수행되었다. 시험 화합물과 양성 대조군은 먼저 DMSO에서 3 배 시리즈로 희석하여 각각 1500 내지 0.08 µM 범위의 농도를 생성했다. 이후, 각 샘플 용액 2µL를 아래에 설명된 88µL의 혈소판-풍부 혈장 (PRP) 혼합물을 포함하는 96-웰 플레이트 ("분석 플레이트")의 해당 웰에 배치했다. 분석 완충액 (아래에 설명됨) 내 마우스 트롬빈의 10 nM 용액 10 µL를 분석 플레이트의 각 웰에 부가했다. 이후 플레이트를 300 RPM에서 2 분 동안 Lab-Line Instruments Inc. 역가 플레이트 진탕기에서 흔들었다. 10 uL의 Chrono-Lume® 용액을 각 웰에 부가했다. 플레이트를 300RPM에서 3 분 동안 다시 흔들었다. 발광 데이터는 플레이트 판독기에서 기록되었다. 배경 및 최대 신호 측정을 기록하기 위해 마우스 트롬빈이 있거나 없는 블랭크에 대해 각 샘플을 이중으로 측정했다. IC_{50} 데이터는 업계에서의 숙련가가 인식하는 수단에 의해 측정된 발광 카운트로부터 자동으로 계산되었다.

[0146] 이 절차에 관련된 다양한 용액은 다음과 같이 설명된다. 500 mL 플라스크에서 7.5 mL의 5 M NaCl과 1.19 g의 HEPES 분말, 0.5 mL의 1 M $MgCl_2$, 1.5 mL의 1 M KCl 및 235 mL의 물을 조합하여 분석 완충액을 제조했다. 용액의 pH는 10N NaOH를 사용하여 7.4로 조정한 다음 물을 사용하여 최종 부피가 250mL가 되었다. 이 분석 완충액에서 H-Gly-Pro-Arg-Pro-OH (GPRP)의 20mM 용액은 상업적으로 얻은 분말로 제조했다. 먼저 Eppendorf 5810 R 원심 분리기에서 실온에서 10 분 동안 100 x g의 1.8 mL 소듐 시트레이트 액포에서 600 µL의 CD-1 마우스 전혈을 원심 분리하여 PRP Mix를 제조했다. 이후 혈장 층을 가능한 한 많은 버피 코트와 함께 저장 바이알 내로 추출했다. 여러 동물의 추출물을 종종 함께 모았다. 최종 믹스를 만들기 위해 2.3 mL의 이러한 혈장 추출을 7.2 mL의 상기 분석 완충액 및 0.5 mL의 20 mM GPRP 용액과 조합시켰다. 이 최종 PRP 믹스에서 혈소판 수는 약 200 x 10^6 mL^{-1}이었다. Haematological Technologies, Inc.에서 얻은 마우스 트롬빈을 위의 분석 완충액에 혼합하여 100 nM 용액을 생성함으로써 마우스 트롬빈 용액을 제조했다.

[0147] 생물학적 활성

[0148] 아래의 생물학적 데이터 제시는 구체예의 다양한 측면을 설명하기 위한 것이며 본 개시 내용을 제한하려는 것이 아니다.

[0149] 아래의 표 B는 인간 트롬빈 생성 분석에서 선택된 화합물에 대한 ETP EC_{50} 값을 나타낸다; "ND"는 출원 당시 데

이터를 사용할 수 없었던 화합물을 나타낸다.

[0150] 표 B.

화합물 번호	ETP EC_{50} (μM)
1	0.93-1.7
2	>100
3	>100
4	2.8-6.2
5	1.4
6	5.4
7	0.85-0.97
8	0.99
9	0.43
10	1.7-10
11	0.96
12	1.4-2.1
13	ND
14	ND
15	2.9
16	1.9
17	1.2
18	1.3
19	ND
20	2.4
21	4.8
22	1.9
23	ND
24	2.4

[0151]

[0152] 아래의 표 C는 선택된 화합물에 대한 마우스 및 래트 혈장 안정성 및 간 마이크로솜 클리어런스를 나타낸다.

[0153] 표 C.

화합물 번호	마우스 혈장 안정성 $t_{½}$ (min)	마우스 간 마이크로솜 안정성 CL_{int} (μL/min/mg)	래트 혈장 안정성 $t_{½}$ (min)	래트 간 마이크로솜 안정성 CL_{int} (μL/min/mg)
1	180 - ≥ 300	≤ 5-11	68-110	≤ 5
2	≥ 300	≤ 5	≥ 300	≤ 5
3	≥ 300	≤ 5	≥ 300	≤ 5
4	≥ 300	≤ 5	180	≤ 5
5	230	29	68	10
6	7	9	-	-
7	≥ 300	290	-	-
8	160	100	68	-
9	160	11	68	≤ 5
10	70	4	-	-
11	≥ 300	31	≥ 300	14
12	220	≤ 5	180	-

[0154]

[0155] 아래의 표 D은 CD-1 마우스에서 선택된 화합물의 다양한 약동학 데이터를 나타낸다.

[0156] 표 D.

화합물 번호	IV C_0 (ng/mL)	IV AUC (h•ng/mL)	PO C_{max} (ng/mL)	PO AUC (h•ng/mL)
1	6800	8200	3600	31000
2	6300	850	700	1300
3	7200	2200	-	-
4	9500	6200	1500	15000
8	1700	530	-	-
11	7400	3900	-	-
12	4200	1000	-	-

[0157]

[0158] 아래의 표 E은 SD 래트에서 선택된 화합물의 다양한 약동학 데이터를 나타낸다.

[0159] 표 E.

화합물 번호	제제	IV C_0 (ng/mL)	IV AUC (h•ng/mL)	PO C_{max} (ng/mL)	PO AUC (h•ng/mL)
1	A	6500	3000	240	2200
2	B	5600	760	150	140
4	A	12000	2300	260	2300
5	B	5400	3300	930	2100
8	B	-	-	230	120
9	B	94	180	5.8	73
11	B	6100	3200	1200	2100
12	A	4600	930	19	28

[0160]

[0161] 아래의 표 F의CD-1 마우스에서 억제된 혈소판 활성화에 대한 선택된 화합물의 EC_{50}을 나타낸다.

[0162] 표 F.

화합물 번호	EC_{50} (μM)
1	15
4	15
9	0.032

[0163]

[0164] IV. 질환 치료 및 예방 방법

[0165] 혈전성 질환은 응고 캐스케이드에서 트롬빈의 위치와 혈액 응고 과정의 진행에서 응고 캐스케이드의 중요성 때문에 트롬빈 억제의 주요 징후이다. 그러나 이론에 얽매이지 않고 일반적으로 응고 캐스케이드, 특히 트롬빈은 다양한 다른 질병 상태에서 중요하다고 생각된다.

[0166] 일반적으로, 용어 "치료하는", "치료" 등은 원하는 약리학적 및/또는 생리학적 효과를 얻기 위해 대상체, 조직 또는 세포에 영향을 미치는 것을 의미하기 위해 본 출원에서 사용된다. 효과는 질병 또는 장애 또는 이의 징후 또는 증상을 완전히 또는 부분적으로 예방하는 측면에서 예방적일 수 있고, 및/또는 장애 및/또는 그에 기인하는 부작용, 예를 들어 의학적 시술 후 폐색전증에 대한 부분적 또는 완전한 치료 측면에서 치료적일 수 있다. 본 출원에 사용된 "치료"는 척추 동물, 포유 동물, 특히 인간의 질병 또는 장애의 임의의 치료 또는 예방을 포함하며, (a) 질병 또는 장애가 발생하기 쉽지만 질병이나 장애가 있지만 아직 진단되지 않은 대상에서 발생하는 것을 방지하는 것; (b) 질병 또는 장애 억제, 즉 발병 억제; 또는 (c) 질병 또는 장애의 완화 또는 개선, 즉 질병 또는 장애의 퇴행을 유발하는 것;을 포함한다.

[0167] 여기서 기술된 화합물, 예를 들어, 3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1*H*-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파논산, 또한 표 A에 도시된 화합물은 트롬빈 (활성화된 혈액-응고 인자 II; EC 3.4.21.5)에 대해 억제 작용을 나타낸다고 발견되었다. 이것은 차례로 혈액 응고 과정을 억제한다.

[0168] 이러한 억제 작용은 급성 관상 동맥 증후군; 정맥, 동맥 및 심장 혈전 색전증과 같은 급성 혈관 질환; 파종성 혈관 내 응고와 같은 다른 상태 또는 혈전 혈전의 존재 또는 잠재적 형성을 수반하는 기타 상태의 예방;과 같은, 그러나 이에 제한되지 않는 다양한 혈전 장애의 치료;에 유용하다. 아래에 설명된 방법에 대한 다른 적응증.

[0169] 공지된 트롬빈 억제제는 급성 관상 동맥 증후군 (ACS)의 치료 및 예방에 유용한 것으로 보고되었다 (Clemens, A. et al. WIPO 특허 출원 WO/2008/009638). ACS는 심근 허혈로 인한 증상 군이다. 이 약물은 심근 경색 또는 사건 후 특정 시간 (예를 들어 심근 경색 후, MI 후; 즉 만성 요법, 2 차 예방)에 대한 예방책으로 사용될 수 있다. 더 이상 어떤 이론에 얽매이지 않고, 일반적으로 트롬빈 억제가 급성 관상 동맥 증후군을 치료하고 예방하기 위해 유용할 수 있다고 믿는 것이 합리적이다.

[0170] 비-판막성 심방 세동은 종종 심장 질환과 관련된 지속적인 심장 장애이다. 자이멜라가트란과 같은 알려진 트롬빈 억제제는 비-판막성 심방 세동 환자의 뇌졸중 예방에 유용한 것으로 보고되었다 (Diener H.-C. *Cerebrovasc Dis* 2006; 21: 279-293).

[0171] 선택적 트롬빈 억제제인 자이멜라가트란은 비-판막성 심방 세동 환자에서 심색전 사건의 예방을 위해 자이멜라가트란과 와파린을 비교한 2 개의 임상 III 상 시험 ((SPORTIF III 및 SPORTIF V)에서 연구되었다. SPORTIFIII 임상 시험에 대한 연구자는 응고 모니터링없이 고정된 용량으로 투여되는 자이멜라가트란이 혈전 색전증에 대해 심방 세동이 있는 고-위험 환자를 혈전 색전증에 대해 최소한 효과적으로 통제된 와파린만큼 보호하고 출혈이 적다는 것을 발견했다. SPORTIF III 및 V가 결합될 때, 자이멜라가트란은 모든 뇌졸중 (허혈 또는 출혈성), 전신 색전증 사건, 주요 출혈 및 사망의 복합 결과 측정에서 16 % 상대적 위험 감소와 관련이 있었다. (Olsson, S.B., 2003, *Lancet*, 362 (9397): 1691-1698; Hirsh, J., 2005 *et al. Blood*, 105 (2): 453-463; Clemens, A. *et al.* WIPO Patent Application WO/2008/009638). 더 이상 어떤 이론에 얽매이지 않고, 일반적으로 트롬빈 억제가 심방 세동이 있는 개인의 뇌졸중 예방에 유용할 수 있다고 믿는 것이 합리적이다.

[0172] 일시적 허혈 발작 (TIA)은 일반적으로 1 시간 미만 지속되는 일시적인 신경학적 기능 장애의 급성 에피소드이며; 초점 뇌성, 척수 또는 망막 허혈의 결과이고; 급성 조직 경색과 관련이 없다. TIA가 있는 사람의 경우 후속 뇌졸중 발생률은 향후 7 일 동안 11 %, 이후 5 년 동안 24-29 %로 높다. TIA 후 뇌졸중의 높은 단기 위험을 고려하여 많은 의사들은 두개 내 출혈이 배제되는 즉시 항혈전 요법을 시작해야 한다고 생각한다. 심색전성 TIA에 일반적으로 권장되는 뇌졸중 예방 약물은 다음과 같다: TIA 후 심방세동 환자의 경우, 와파린을 사용한 장기 항응고제 (경구 항응고제를 복용할 수 없은 경우 아스피린 325mg/일); 좌심실 혈전이 있는 급성 심근 경색증 (MI)에서 와파린을 사용한 경구 항응고제; 허혈 관상 동맥 질환 [CAD]의 경우 동시 아스피린 최대 162mg/일; 확장성 심근병증에서 와파린 또는 항혈소판 요법을 사용한 경구 항응고; 류마티스 승모판 질환에서, 와파린을 사용한 경구 항응고. 심방 세동으로 인한 TIA 및 심장 기원의 허혈 뇌졸중 환자의 경우, 비타민 K 길항제 (VKA)는 재발성 허혈 뇌졸중을 예방하기 위해 매우 효과적이지만 중요한 한계가 있어서 사용이 잘 되지 않는다. 항혈소판 요법은 VKA보다 훨씬 덜 효과적이다. 직접 트롬빈 억제제인 다비가트란 에텍실레이트는 임상 시험에서 와파린보다 우수한 효능을 입증했다. 경구 인자 Xa 억제제, 리바록사반, 아픽사반 및 에독사반, 비경구 인자 Xa 억제제, 이드라비오타파리눅스 및 새로운 VKA인 테카르파린을 포함한 다른 새로운 항응고제가 2010 년에 평가되었다. (Hankey, G. J.; Eikelboom, J. W., 2010, 'Antithrombotic Drugs for Patients with Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack to Prevent Recurrent Major Vascular Events.' *The Lancet Neurology,* 9 (3): 273-284.)

[0173] 공지된 트롬빈 억제제는 후천적 (장기간 침상, 수술, 손상, 악성, 임신 및 산후 상태) 또는 유전적 (천연 응고 억제제의 결핍) 위험 인자와 관련된 정맥 내 혈전 형성 (정맥 혈전증)으로 인한 정맥 혈전 색전증의 치료에 유용한 것으로 보고되었다 (Marsic, LP et al. WIPO 특허 출원 WO/2003/048155). 더 이상 어떤 이론에 얽매이지 않고, 일반적으로 트롬빈 억제가 후천적 또는 유전적 위험 인자 및/또는 색전증과 관련된 정맥 내 혈전 형성으로 인해 정맥 혈전 색전증의 치료에 유용할 수 있다고 믿는 것이 합리적이다. 후천적 위험 인자의 예로는 이전의 정맥 혈전 색전증이 있다.

[0174] 공지된 트롬빈 억제제는 심장 부정맥, 심장 판막 결함, 인공 심장 판막성 또는 심장 질환과 관련된 심장의 혈전 형성으로 인한 심인성 혈전 색전증, 분리된 혈전에 의해, 가장 일반적으로 뇌에서 발생하는 말초 동맥의 색전증 (허혈성 뇌졸중)의 치료에 유용한 것으로 보고되었다. Marsic, L.P. et al. WIPO 특허 출원 WO/2003/048155 참고. 더 이상 어떤 이론에 얽매이지 않고, 일반적으로 트롬빈 억제가 심인성 혈전 색전증의 치료을 치료하기 위해 유용할 수 있다고 믿는 것이 합리적이다.

[0175] 공지된 트롬빈 억제제는 동맥을 폐쇄 또는 폐색하고 심근 허혈 (협심증, 급성 관상 동맥 증후군) 또는 심근 경색을 유발, 말초 동맥을 폐쇄 또는 폐색 (허혈성 말초 동맥 질환) 및 혈관 수술 후 동맥을 폐쇄 또는 폐색 (내장경유 관상 동맥 혈관형성술 후 재폐색 또는 재발협착증, 재폐색 또는 말초 동맥경피적 내장경유 혈관형성술 후 재발협착증)하는 동맥의 기저 죽상 경화 과정으로 인한 동맥 혈전증의 치료에 유용한 것으로 보고되었다. Marsic, L.P. et al. WIPO 특허 출원 WO/2003/048155 참고. 더 이상 어떤 이론에 얽매이지 않고, 일반적으로 트롬빈 억제가 동맥 혈전증의 치료을 치료하기 위해 유용할 수 있다고 믿는 것이 합리적이다.

[0176] 공지된 트롬빈 억제제는 심근 경색 후 재발성 심장 사건의 예방에 유용한 것으로 보고되었다. 선택적 트롬빈 억제제인 자이멜라가트란은 최근 심근 손상 환자에서 경구 직접 트롬빈 억제제 자이멜라가트란의 효능과 안전성을 측정하는 ESTEEM이라는 II 상 임상 시험에서 연구되었다. ESTEEM 시험의 결과는 경구 직접 트롬빈 억제제를 사용한 장기 치료가 동맥 혈전 발생을 감소시킨다는 개념을 뒷받침한다. 아세틸 살리실산과 병용한 경구용 자이멜라가트란은 최근 심근 경색 환자에서 치료 6 개월 동안 주요 심혈관 사건의 빈도를 줄이기 위해 아세틸 살리실산 단독보다 더 효과적이었다. (Hirsh, J., 2005, *et al. Blood,* 105 (2): 453-463.). 더 이상 어떤 이론에 얽매이지 않고, 트롬빈 억제가 일반적으로 심근 경색 후 재발성 심장 사건 예방에서 유용할 수 있다고 믿는 것이 합리적이다.

[0177] 공지된 트롬빈 억제제는 심부 정맥 혈전증의 수술 후 예방에 유용한 것으로 보고되었다. 선택적 트롬빈 억제제인 자이멜라가트란은 엉덩이 전체 또는 무릎 교체와 같은 의학적 시술 후 정맥 혈전 색전증 예방에 효과적인 것으로 밝혀졌다 (Francis, C.W. *et al.,* 2002, *Ann Intern Med,* 137:648-55; Heit, J.A., 2001, *et al. Arch Intern Med,* 161: 2215-21; Eriksson BI *et al.*, 2003, *Thromb Haemost,* 89: 288-96). 더 이상 어떤 이론에 구속되기를 바라지 않고, 일반적으로 트롬빈 억제가 심부 정맥 혈전증의 수술 후 예방에 유용할 수 있다고 믿는 것이 합리적이다.

[0178] 다비가트란과 같은 공지된 트롬빈 억제제는 폐색전증의 장기 치료에 유용한 것으로 보고되었다. (Robertson L, Kesteven P, McCaslin JE. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Dec 4;12). 더 이상 어떤 이론에 얽매이지 않고, 트롬빈 억제가 일반적으로 폐 색전증 치료에서 유용할 수 있다고 믿는 것이 합리적이다.

[0179] 공지된 트롬빈 억제제는 폐동맥 고혈압의 치료에 유용한 것으로 보고되었다. 선택적 트롬빈 억제제인 다비가트란이 폐동맥 고혈압 (PAH) 치료에 유용한 약물로 발표되었다. 더욱이, 다비가트란은 다음의 치료법으로 사용을 발견했다: (i); 왼쪽 심장 질환으로 인한 폐 고혈압, (ii); 폐 섬유증, 특히 특발성 폐 섬유증 및/또는 저산소증과 같은 폐 질환과 관련된 폐 고혈압, (iii); 만성 혈전 색전성 질환으로 인한 폐 고혈압. (Feuring, M. WIPO Patent Application WO/2010/020600). 더 이상 어떤 이론에 얽매이지 않고, 트롬빈 억제가 폐동맥 고혈압의 치료에 유용할 수 있다고 믿는 것이 합리적이다.

[0180] 공지된 트롬빈 억제제는 좌 심장 질환으로 인한 폐동맥 고혈압의 치료에 유용한 것으로 보고되었다 (Feuring, M. WIPO 특허 출원 WO/2010/020600). 더 이상 어떤 이론에 얽매이지 않고, 일반적으로 트롬빈 억제가 좌 심장 질환으로 인한 폐동맥 고혈압의 치료에 유용할 수 있다고 믿는 것이 합리적이다.

[0181] 공지된 트롬빈 억제제는 폐 섬유증, 특히 특발성 폐 섬유증 및/또는 저산소증과 같은 폐 질환과 관련된 폐동맥 고혈압의 치료에 유용한 것으로 보고되었다 (Feuring, M. WIPO 특허 출원 WO/2010/020600). 더 이상 어떤 이론에 얽매이지 않고, 일반적으로 트롬빈 억제가 폐 질환과 관련된 폐동맥 고혈압의 치료에 유용할 수 있다고 믿는 것이 합리적이다.

[0182] 공지된 트롬빈 억제제는 만성 혈전색전성 질환에 의해 유발된 폐 고혈압의 치료에 유용한 것으로 보고되었다 (Feuring, M. WIPO 특허 출원 WO/2010/020600). 더 이상 어떤 이론에 얽매이지 않고, 트롬빈 억제가 일반적으로 만성 혈전색전성 질환에 의해 유발된 폐 고혈압의 치료에 유용할 수 있다고 믿는 것이 합리적이다.

[0183] 공지된 트롬빈 억제제는 혈전 생성 활성화가 혈관계 내에서 혈전이 광범위하게 형성되는 응고 기능 장애를 유발할 때 여러 상태 (예를 들어, 임신 합병증, 악성 전이 전이, 광범위한 손상 후, 세균 패혈증)에서 파종성 혈관 내 응고의 치료에 유용한 것으로 보고되었다. Marsic, L.P. et al. WIPO 특허 출원 WO/2003/048155 참고. 더 이상 어떤 이론에 얽매이지 않고, 트롬빈 억제가 일반적으로 파종성 혈관내 응고의 치료에 유용할 수 있다고 믿는 것이 합리적이다.

[0184] 공지된 트롬빈 억제제는 경피적 관상 동맥 중재술을 받는 환자의 응고 예방에 유용한 것으로 보고되었다. 경피적 관상 동맥 중재술 (PCI)은 적극적인 항응고 요법이 필요하며 역사적으로 비분획 헤파린으로 달성되었다. 그러나 많은 환자에서 특히 헤파린 유발 혈소판 감소증 (HIT) 환자에서 헤파린은 금기이다. 이러한 경우,

HIT를 특징으로하는 혈관 내 파괴 및 과응고 상태는 환자가 PCI 동안 혈전증의 위험에 놓이게 됨을 의미한다. (Lewis, B.E. *et al.*, 2002, *Catheterization and cardiovascular interventions,* 57 (2): 177-184; Kokolis, S *et al.*, 2004, *Progress in cardiovascular diseases,* 46 (6): 506-523.) 임상 환경에서 트롬빈 억제제 및 유용한 항응고제로 이미 주장된 다비가트란은 경피적 중재술 심장 캐터리 삽입에서 2 차 약물로도 발표되었다. (Reilly *et al.* WIPO 특허 출원 WO/2010/020602). 더 이상 어떤 이론에 얽매이지 않고, 일반적으로 트롬빈 억제가 경피적 관상 동맥 중재술를받는 환자의 응고를 예방하기 위해 유용할 수 있다고 믿는 것이 합리적이다.

[0185] 공지된 트롬빈 억제제는 경피적 경막 혈관 성형술을 받도록 고안된 불안정 협심증 환자에서 아스피린과 병용하여 최근 심근 경색증에서 혈전 용해 요법과 병행하여 혈전용해 치료와 함께 보조 요법으로서 및 혈전증 환자 및 헤파린-유도된 혈소판 감소증의 치료에 유용한 보고되었다. (Marsic, LP et al. WIPO 특허 출원 WO/2003/048155). 더 이상 어떤 이론에 얽매이지 않고, 일반적으로 트롬빈 억제가 다른 항 혈전 요법과 함께 보조 요법으로 유용할 수 있다고 믿는 것이 합리적이다.

[0186] 암의 진행이 정맥 혈전증을 동반한다는 것은 오랫동안 인식되어 왔지만, 각 질병이 어떻게 관련되어 있는지는 이해되지 않았다. VTE 치료를 연구하는 여러 임상 시험에서 메타 분석을 통해 저 분자량 헤파린 (LMWH)이 암 환자 하위 그룹의 전체 생존율을 향상시키는 것으로 나타났다. 예를 들어, Zacharski, L. R. & Lee, A. Y., 2008, *Expert Opin Investig Drugs*, 17:1029-1037; Falanga, A. & Piccioli, A., 2005, *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 11:403-407; Smorenburg, S. M., *et al.*, 1999, *Thromb Haemost*, 82:1600-1604; Hettiarachchi, R. J., *et al.*, 1999, *Thromb Haemost*, 82:947-952 *참고*. 이 발견은 암 환자의 생존율을 구체적으로 측정한 이후의 임상 시험에서 입증되었다. 예를 들어, Lee, A. Y.*et al.*, 2005, *J Clin Oncol*, 23:2123-2129; Klerk, C. P.*et al.*, *J Clin Oncol* 2005, 23:2130-2135; Kakkar, A. K., *et al.*, 2004, *J Clin Oncol*, 22:1944-1948; Altinbas, M., *et al.*, 2004, *J Thromb Haemost*, 2:1266-1271 참고.

[0187] 최근에 연구자들은 DTI의 특정 항암 효과에 초점을 맞추고 있다. 예를 들어, 헤파린은 제한된 소세포 폐암 환자의 생존을 크게 연장하는 것으로 나타났다. 예를 들어, Akl, E. A., *et al.*, 2008, *J Exp Clin Cancer Res*, 27:4 참고. 다른 연구자들은 아르가트로반의 전신 사용이 쥐 신경 교종 모델에서 종양 질량을 감소시키고 생존 시간을 연장시켜 아르가트로반이 암 유형을 치료하기 어려운 것으로 악명 높은 신경 교종에 대한 새로운 치료제로 간주되어야 한다는 결론을 내 렸다. 예를 들어, Hua, Y., *et al.*, 2005, *Acta Neurochir*, Suppl 2005, 95:403-406; Hua, Y., *et al.*, 2005, *J Thromb Haemost,* 3:1917-1923 참고. 아주 최근에 DVT 적응증에 대해 FDA 승인을 받은 DTI인 다비가트란 에텍실레이트 (예를 들어 Hughes, B., 2010, *Nat Rev Drug Discov*, 9: 903-906 참고)가 악성 유방 종양의 침윤과 전이를 모두 억제한다는 것이 입증되었다. 예를 들어, DeFeo, K.*et al.*, 2010, *Thrombosis Research*, 125 (Supplement 2): S188-S188; Defeo, K., *et al.*, 2010, *Cancer Biol Ther*, 10:1001-1008 참고. 따라서, 다비가트란 에텍실레이트 처리는 처리된 마우스에서 체중 감소 없이 4 주에 종양 부피를 50 % 감소시켰다. 다비가트란 에텍실레이트는 또한 혈액과 간 미세전이의 종양 세포를 50-60 %까지 감소시켰다. 이 연구자들은 다비가트란 에텍실레이트가 암 환자의 혈전 발생을 예방할 뿐만 아니라 악성 종양을 치료하기 위한 보조 요법으로도 유익할 수 있다고 결론지었다.

[0188] 추가 연구는 관상 동맥 질환 및/또는 말초 동맥 질환을 가진 환자를 치료하기 위한 항응고제의 적용 가능성을 조사했다. COMPASS 시험은 항혈소판 치료와 함께 리바록사반으로 치료받은 환자의 심혈관 결과를 개선했다. 예를 들어, Eikelboom, J.W., *et al*. 2017, *N Engl J Med*, 377:1319-30 참고. 또한, COMMANDER 임상 시험은 심부전, 특히 박출률이 감소된 심부전 (HF-rEF)이 있는 환자를 포함하여 관상 동맥 질환 환자에서 심혈관 결과를 개선하기 위한 리바록사반의 유용성을 조사했다. 예를 들어, Zannad, F., *et al.*, 2015 *European Journal of Heart Failure*, 17:735-42 참고. 따라서, 항응고제는 관상 동맥 질환 및 심부전 중 적어도 하나가 있는 피험자에서 보조 요법에 유용할 수 있으며, 보조 요법은 항혈소판 요법을 추가로 포함하는 것으로 제안된다.

[0189] 유럽 심장 학회 (European Society of Cardiology)는 판막성 또는 비-판막성 심방 세동 및 최소 한 번의 이전 급성 관상 동맥 증후군 환자에게 항혈소판 요법과 함께 항응고제 사용을 권장한다. 예를 들어 Kirchhof, P., *et al.*, 2016, *European Heart Journal*, 37:2893-2962 참고. 따라서, 항응고제는 심방 세동 및 관상 동맥 질환 및 심부전 중 적어도 하나가 있는 대상체에서 보조 요법에 유용할 수 있으며, 보조 요법은 항혈소판 요법을 추가로 포함하는 것으로 제안된다. 유럽 심장 학회는 또한 스텐트로 선택적인 경피적 관상 동맥 중재술 (PCI)을 받는 판막성 또는 비-판막성 심방 세동이 있는 피험자에게 항혈소판 요법과 함께 항응고제를 사용할 것을 권장한다. 예를 들어, Kirchhof, P., *et al.*, 2016, *European Heart Journal*, 37:2893-2962 참고. 따라서, 항응고제는 스텐트로 경피적 관상 동맥 중재술을 받는 판막성 또는 비-판막성 심방 세동이있는 피험자에서 보조 요

법에 유용할 수 있으며, 보조 요법은 항혈소판 요법을 추가로 포함하는 것으로 제안된다.

[0190] 추가로, 히루딘 및 LMWH 나드로파린은 암세포 접종 전에 투여될 때 폐 전이의 수를 극적으로 감소시켰다. 예를 들어, Hu, L., *et al.*, 2004, *Blood*, 104:2746-51 *참고*.

[0191] 신규 트롬빈 억제제 d-Arg-Oic-Pro-d-Ala-Phe (p-Me)는 농도 의존적 방식으로 전립선 암 세포주 PC-3의 트롬빈-자극된 침윤을 차단하는 것으로 밝혀졌다. 예를 들어, Nieman, M. T., *et al.*, 2008, *J Thromb Haemost*, 6:837-845 참고. 음용수를 통해 펜타펩티드를 투여한 마우스에서 종양 성장의 감소된 속도가 관찰되었다. 마우스는 또한 치료되지 않은 마우스에 비해 종양 크기가 감소하고 전체 종양 무게가 감소했다. 치료된 종양을 현미경으로 관찰한 결과, 대혈관 수가 감소하여 펜타펩티드가 종양 혈관 신생을 방해한다는 결론을 내렸다. Nieman, M. T., *et al.*, 2010, *Thromb Haemost*, 104:1044-8.

[0192] 이들 및 관련 연구의 관점에서, 항응고제가 종양 전이; 즉, 혈관 신생, 암세포 부착, 이동 및 침입 과정에 영향을 미친다는 것이 제안되었다. 예를 들어, Van Noorden, C. J., *et al.*, 2010, *Thromb Res*, 125 Suppl 2:S77-79 *참고*.

[0193] 여러 연구에서 섬유성 장애에서 항응고 요법의 유용성을 보여주었다. 예를 들어, CCl_4- 유도성 만성 간 손상의 쥐 모델에서 DTI SSR182289는 투여 7 주 후 간 섬유생성을 현저하게 감소시켰다. LMWHs 나드로파린, 틴자파린, 에녹사파린 및 달테파린 소듐을 사용한 다른 연구에서도 유사한 관찰이 이루어졌다. 예를 들어, Duplantier, J. G., *et al.*, 2004, *Gut*, 53:1682-1687; Abdel-Salam, O. M., *et al.*, 2005, *Pharmacol Res*, 51:59-67; Assy, N., *et al.*, 2007, *Dig Dis Sci*, 52:1187-1193; Abe, W., *et al.*, 2007, *J Hepatol*, 46:286-294 참고. 따라서, 항응고제로서의 트롬빈 억제제는 섬유소용해성 질환의 치료에 유용할 수 있다.

[0194] 다른 예에서, DTI 멜라가트란은 큰 백돈의 신장 이식 모델에서 허혈 재관류 손상을 크게 감소시켰다. 이로 인해 3 개월에 신장 이식편 생존율이 크게 향상되었다. 예를 들어, Favreau, F., *et al.*, 2010, *Am J Transplant*, 10:30-39 참고.

[0195] 최근 연구는 폐 섬유증의 블레오마이신-유도된 마우스 모델에서 다비가트란 에텍실레이트 처리가 콜라겐 및 결합 조직 성장 인자의 생성을 포함하여 폐 섬유 아세포에서 중요한 전섬유화 이벤트를 감소시키는 것으로 나타났다. 예를 들어, Silver, R. M., *et al.*, 2010, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 181:A6780; Bogatkevich, G. S., *et al.*, 2009, *Arthritis Rheum*, 60:3455-3464 참고.

[0196] 상기 실험적 증거는 트롬빈과 섬유증 사이의 밀접한 관계를 지적하고 트롬빈 억제제를 사용하는 섬유증에 대한 새로운 치료 기회를 제안한다. 예를 들어, Calvaruso, V., *et al.*, 2008, *Gut*, 57:1722-1727; Chambers, R. C., 2008, *Br J Pharmacol*, 153 Suppl 1:S367-378; Chambers, R. C. & Laurent, G. J., 2002, *Biochem Soc Trans*, 30:194-200; Howell, D. C., *et al.*, 2001, *Am J Pathol*, 159:1383-1395 참고.

[0197] 매우 최근의 실험은 알츠하이머병 환자의 뇌 내피 세포에서 더 높은 트롬빈 수준을 확인했다. '정상' 트롬빈 수치는 조절하는 CNS 기능과 관련이 있지만 뇌에 축적되는 트롬빈은 독성이 있다. 또한 신경 트롬빈 억제제인 프로테아제 넥신 1 (PN-1)은 PN-1 mRNA 수치가 변하지 않았음에도 불구하고 알츠하이머병 뇌에서 현저하게 감소하는 것으로 밝혀졌다. 이러한 관찰로 인해 일부 연구자들은 CNS 상주 트롬빈의 감소가 알츠하이머 병 (AD) 치료에 유용함을 입증할 것이라고 제안했다. 예를 들어, Vaughan, P. J., *et al.*, 1994, *Brain Res*, 668:160-170; Yin, X., *et al.*, 2010, *Am J Pathol*, 176:1600-1606; Akiyama, H., *et al.*, 1992, *Neurosci Lett*, 146:152-154 참고.

[0198] 연구자들은 다발성 경화증 (MS)의 동물 모델에서 히루딘 치료가 질병 중증도에서 극적인 개선을 보여주었다는 것을 발견했다. 예를 들어, Han, M. H., *et al.*, 2008, *Nature*, 451:1076-1081 참고. 헤파린 (DTI)과 또 다른 응고 억제제인 더마탄 설페이트로 처리한 후에도 유사한 결과가 얻어졌다. 예를 들어, Chelmicka-Szorc, E. & Arnason, B. G., 1972, *Arch Neurol*, 27:153-158; Inaba, Y., *et al.*, 1999, *Cell Immunol*, 198:96-102 참고. 다른 증거는 자연적으로 발생하는 항트롬빈 III가 내독소혈증 및 기타 패혈증 관련 질환과 같은 질병에서 항염증 효과를 갖는다는 것을 나타낸다. 예를 들어, Wiedermann, C. J. & Romisch, J., 2002, *Acta Med Austriaca*, 29:89-92 참고. 자연적으로 발생하는 트롬빈 억제제는 아마도 현장에서 합성되고 CNS 염증에서 보호 역할을 한다. 따라서 치료적 트롬빈 억제가 잠재적인 MS 치료법으로 제안되었다. 예를 들어, Luo, W., *et al.*, 2009, In: Thrombin, Maragoudakis, M. E.; Tsopanoglou, N. E., Eds. Springer New York: 2009; pp 133-159 *참고*.

[0199] 좌골 신경의 부분 병변이 있는 래트 통증 모델에서 척수강 내 히루딘은 7 일 동안 신경병성 통증의 발생을 예방하고 통증 반응을 억제했다. 연구자들은 부상 후 신경병성 통증이 트롬빈 생성에 의해 매개되고, 이는 차례로 척수에서 PAR-1 수용체를 활성화한다는 것을 발견했다. 히루딘은 트롬빈 생성을 억제하고 궁극적으로 통증 완화를 유도했다. 예를 들어, Garcia, P. S., *et al.*, 2010, *Thromb Haemost*, 103:1145-1151; Narita, M., *et al.*, 2005, *J Neurosci*, 25:10000-10009 참고. 연구자들은 트롬빈과 PAR이 응고 캐스케이드의 일부로서뿐만 아니라 염증, 통각 및 신경 발달에 관여한다고 가정한다. 이용되지 않은 약리학을 교차하는 DTI의 개발은 단점이 잘 기록된 오피오이드 및 NSAID와 구별되는 통증 치료제로 이어질 것이다. 예를 들어, Garcia 2010, *Id* 참고.

[0200] 공지된 트롬빈 억제제는 염증 (Kirk, I. WIPO 특허 출원 WO/2000/041716), 타입 I 당뇨병 (Korsgren, O.; Nillson, B. WIPO 특허 출원 WO/2003/061682), 암 (Kakkar, A.K. *et al.*, 2004, *J Clin Oncol*, **2**, (10): 1944-8; Hua, Y. *et al.*, 2005, *Acta Neurochir Suppl*, 95: 403-6; Nieman, M.T. *et al.*, 2008, *J Thromb Haemost*, 6: 837-845; Van Ryn, J.; Clemens, A. WIPO 특허 출원 WO/2010/020601), 섬유증 (Duplantier, J.G. *et al.*, 2004, *Gut*, 53:1682-1687; Seijo, S. *et al.*, 2007, *J Hepatol*, 46:286-294; Assy, N. *et al.*, 2007, *Dig Dis Sci,* 52:1187-1193; Bogatkevich, G.S. *et al.*, 2009, *Arthritis Rheum*, 60:3455-3464), 및 통증 (Garcia, P.S. *et al.*, 2010, *Thromb Haemost*, 103:1145-1151; Narita, M. *et al.*, 2005, *J Neurosci*, 25:10000-10009)의 치료에 유용한 것으로 보고되었다. 종양학 환자에서 항응고제 사용을 연구한 임상 시험의 메타 분석은 저분자량 헤파린 (LMWH), 선택적 트롬빈 억제제가 암 환자 하위 그룹의 전체 생존을 향상시키는 것을 나타냈다. 이 발견은 암 환자의 생존을 구체적으로 측정한 후기 임상 시험, 특히 FAMOUS 임상 시험에서 입증되었다. 더 이상 어떤 이론에 얽매이지 않고, 트롬빈 억제가 일반적으로 염증, 당뇨병, 암, 섬유증, 또는 통증의 치료에 유용할 수 있다고 믿는 것이 합리적이다.

[0201] V. 약제학적 조성물

[0202] 또 다른 양상에서, 본 출원에 개시된 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 화합물은 본 출원에 개시된 구조 I의 화합물, 또는 본 출원의 화합물 1 또는 화합물 2로서 제시된 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물이다.

[0203] 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 본 출원에 기재된 화합물에서 발견되는 특정 치환기에 따라 상대적으로 무독성인 산 또는 염기로 제조된 활성 화합물의 염을 포함하는 것을 의미한다. 상대적으로 무독성인 산 또는 염기로 활성 화합물을 처리하면 이온 형태의 활성 화합물과 반대 이온이 생성된다.

[0204] 본 출원에 개시된 화합물이 $-NHSO_3H$, -COOH 및 $-P(O)(OH)_2$와 같은 비교적 산성 작용기를 함유하는 경우, 이러한 화합물의 중성 형태를 순수하거나 적절한 불활성 용매 내의 충분한 양의 원하는 염기와 접촉시켜 염기 부가 염을 얻을 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 염기 부가 염의 예는 소듐, 포타슘, 칼슘, 암모늄, 유기 아미노, 또는 마그네슘 염, 또는 유사한 염을 포함한다.

[0205] 특정의 구체예에서, 상기 화합물은 화합물 I이고 반대이온은 소듐, 포타슘, 칼슘, L-아르기닌, L-라이신, 메글루민, 및 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0206] 여기서 개시된 특정의 특이적 화합물은 화합물이 염기 또는 산 부가 염으로 전환될 수 있도록 하는 염기성 및 산성 작용기를 모두 함유한다. 화합물의 중성 형태는 바람직하게는 염을 염기 또는 산과 접촉시키고 모 화합물을 통상적인 방식으로 단리하여 재생된다. 화합물의 모 형태는 극성 용매에서의 용해도와 같은 특정한 물리적 특성에 있어서 다양한 염 형태와 상이하다.

[0207] 또한, 본 명세서에 개시된 일부 화합물은 물 또는 일반적인 유기 용매와 함께 용매화물을 형성할 수 있다. 이러한 용매화물은 본 출원에서 고려되는 방법의 범위 내에 포함된다.

[0208] 또한, 일부 구체예는 본 출원에 개시된 화합물을 포함하는 공 결정을 포함한다. 공 결정은 다른 방법으로는 염 또는 용매화물로 분류될 수 없는 정의된 화학양론적 비율로 공형성제로 알려진 둘 이상의 별개의 화학 물질을 포함하는 결정 형태의 임의의 단일 물질로 이해될 수 있다. 업계에서의 숙련가는 현재 청구된 화합물과 공결정을 형성하기 위해 본 발명에 따라 어떤 공형성제가 사용될 수 있는지 이해할 것이다. 예를 들어, FDA (Food and Drug Administration) SCOGS (Select Committee on GRAS Substances)는 GRAS (Generally Regarded As Safe) 물질 데이터베이스에 현재 청구된 화합물과 공 결정을 형성하기 위해 본 발명에 따라 사용할 수 있는 많은 공통 공형성제를 유지한다. 2019 년 7 월 현재 SCOGS 목록에는 아래 표 G에 나열된 GRAS 물질이 포함되었다. 업계에서의 숙련가는 FDA가 시간이 지남에 따라이 목록을 업데이트, 수정 또는 이름을 바꿀 수 있으며 추가 화합물이 일반적으로 안전한 것으로 간주될 수 있으며 이러한 화합물도 본 발명에 따라 사용될 수 있

음을 인식할 것이다. 공형성제는 예를 들어 소듐, 포타슘, 칼슘, L-아르기닌, L-라이신, 메글루민, 및 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 등과 같은 하나 이상의 반대이온을 포함할 수 있다. 따라서, 본 발명은 FDA가 유지하는 GRAS 물질 목록의 화합물, 또는 표 G에 나열된 화합물, 또는 일반적으로 안전하다고 간주되고/또는 예를 들어, 나트륨, 칼륨, 칼슘, L- 아르기닌, L- 리신, 메 글루 민 및 트리스 (히드 록시 메틸) 아미노 메탄 등과 같은 하나 이상의 반대이온을 포함할 수 있는 다른 화합물과의 공결정을 포함한다.

[0209] 표 G.

GRAS 물질
아세트산
아세트화 2 전분 아디페이트
아세트화 2 전분 글리세롤
아세트화 2 전분 포스페이트
아세트화 2 전분 옥시프로파놀
산 변형 전분
아코니트산
아디프산
아가-아가
알릴 이소티오시아네이트
알루미늄 암모늄 설페이트
알루미늄 칼슘 실리케이트
알루미늄 하이드록사이드
알루미늄 올레에이트 (포장)
알루미늄 팔미테이트 (포장)
알루미늄 포타슘 설페이트
알루미늄 소듐 설페이트
알루미늄 설페이트
암모늄 알기네이트
암모늄 비카보네이트
암모늄 카보네이트
암모늄 클로라이드
암모늄 시트레이트
암모늄 하이드록사이드
암모늄 포스페이트 2 염기성 (Report 32)
암모늄 포스페이트 2 염기성 (Report 34)
암모늄 포스페이트 1 염기성 (Report 32)
암모늄 포스페이트 1 염기성 (Report 34)
암모늄 설페이트
애로루트 전분
L-아스코르브산
아스코르빌 팔미테이트 (팔미토일 L-아스코르브산)
밀랍 (황색 또는 백색)
벤토나이트
벤조산
비오틴
표백 전분
갈색 조류
부트화 하이드록시아니솔 (BHA)
부트화 하이드록시톨루엔 (BHT)
카페인
칼슘 아세테이트

[0210]

칼슘 알기네이트
칼슘 카보네이트
칼슘 카제네이트
칼슘 클로라이드
칼슘 시트레이트
칼슘 글루코네이트
칼슘 글리세로포스페이트
칼슘 글리세로포스페이트 (포장)
칼슘 헥사메타포스페이트
칼슘 하이드록사이드
칼슘 하이포포스파이트
칼슘 아이오데이트
칼슘 L-아스코르베이트
칼슘 락테이트
L(+)-칼슘 락테이트
칼슘 옥사이드
D- 또는 DL- 칼슘 판토테네이트
칼슘 포스페이트 2염기성
칼슘 포스페이트 1염기성
칼슘 포스페이트 3염기성
칼슘 파이테이트
칼슘 프로피오네이트
칼슘 파이로포스페이트
칼슘 실리케이트
칼슘 소르베이트
칼슘 스테아레이트
카프릴산
카라멜
탄소 디옥사이드
카르보닐 철
카르보닐 철 (포장)
카복시메틸셀룰로스 (포장)
카르나우바 왁스
캐럽 콩 검
카로텐 (베타-카로텐)
카라기난
카제인
효소적으로 카수분해된 카제인
셀룰로스
셀룰로스 아세테이트(포장)
셀룰로스, 미세결정질
콜린산
콜린 비타르트레이트

[0211]

콜린 클로라이드
시트르산
클레이 (카올린) (포장)
클로브 버드 추출물
클로브 버드 오일
클로브 버드 올레오레진
클로브 잎 오일
클로브 구리 오일
코코넛 오일 (포장)
구리 (제 2 구리) 글루코네이트
구리 (제 2 구리) 설페이트
옥수수 실크
옥수수 슈가 (덱스트로스)
옥수수 시럽
옥수수전분
옥화 제 1 동
데스옥시콜린산
덱스트란
덱스트린
옥수수 덱스트린 (포장)
디아세틸
규조토 (필터 보조제)
식용 철
디라우릴 티오디프로피오네이트
2 전분 글리세롤
2 전분 옥시프로파놀
2 전분 포스페이트
전해질 철
전해질 철 (포장)
에리토르브 산 (D-이소아스코르브산)
에틸 아크릴레이트, 단량체 (포장)
에틸 아크릴레이트, 중합체 (포장)
에틸셀룰로스 (포장)
에틸 포르메이트
페릭 암모늄 시트레이트
페릭 클로라이드 (포장)
페릭 시트레이트
페릭 옥사이드
페릭 옥사이드 (포장)
페릭 포스페이트
페릭 파이로포스페이트
페릭 소듐 파이로포스페이트
페릭 설페이트 (포장)

[0212]

페러스 아스코르베이트
페러스 카보네이트
페러스 시트레이트
페러스 푸마레이트
페러스 글루코네이트
페러스 락테이트
페러스 설페이트
페러스 설페이트 (포장)
생선 오일, 수소화 (포장)
포름산 (포장)
마늘 및 마늘오일
젤라틴
L-글루탐산
L-글루탐산 하이드로클로라이드
글리세린 및 글리세라이드
글리코콜린산
감초
암모늄화 글리시리진
구아 검
아라비아검
가티검
과이액 검
트라가칸트 검
헬륨 가스
고 아밀로스 옥수수전분
염산
수소 퍼옥사이드
수소화 콩 오일
수소화 수지 (포장)
p-하이드록시벤조일 이소티오시아네이트
하이드록시프로필 2 전분 글리세롤
하이드록시프로필 2 전분 포스페이트
하이드록시프로필 전분
하이드록시프로필 전분, 산화
하이드록시프로필메틸셀룰로스
인도 딜 씨앗
이노시톨
전화당
철 - 철의 생물학적이용율 및 이용성에 대한 보고
철 - 철 증가의 유해 가능성을 규명하기 위한 임상 연구 프로토콜에 대한 보고
시리얼 제품 보강제
철 카프릴레이트 (포장)
철 리놀레에이트 (포장)

[0213]

철 나프테네이트
철 옥사이드 (포장)
철 펩토네이트
철 폴리비닐피롤리돈
철 팔레이트 (포장)
철, 원소 (포장)
이소프로필 시트레이트
일본 왁스 (포장)
D(-)-젖산
젖산
L(+)-젖산
라드 (포장)
라드 오일 (포장)
레시틴
레시틴, 수소 퍼옥사이드 표백
감초
리놀레산
마그네슘 카보네이트
마그네슘 클로라이드
마그네슘 글루코네이트
마그네슘 글리세로포스페이트 (포장)
마그네슘 하이드록사이드
마그네슘 옥사이드
마그네슘 포스페이트, 2 염기성
마그네슘 포스페이트, 3 염기성
마그네슘 실리케이트
마그네슘 스테아레이트
마그네슘 설페이트
말산
L-말산
망간 글리세로포스페이트
망간 클로라이드
망간 시트레이트
망간 글루코네이트
망간 하이포포스파이트
망간 옥사이드
망간 설페이트
만니톨
메틸 아크릴레이트, 단량체 (포장)
메틸 아크릴레이트, 중합체 (포장)
메틸 파라벤
메틸셀룰로스
밀로 전분

[0214]

모노암모늄 L-글루타메이트
모노포타슘 L-글루타메이트
모노소듐 L-글루타메이트
모노전분 포스페이트
머스타드 및 머스타드오일 (갈색 및 황색)
니아신 (니코틴산)
니아신아미드 (니코틴아미드)
니켈 (원소)
육두구 및 말린 육두구 껍질
오일 루타
올레산 (포장)
소 담즙 추출물
D-판토테닐 알콜
파파인
땅콩 오일 (포장)
펙틴, 아미드화
펙틴, 고 에스테르
펙틴, 낮은 산
펙티네이트
펙틴산
필라이트 (필터 보조제)
인산화 2 전분 포스페이트
인산
L(+)-포타슘 산 타르트레이트
포타슘 알기네이트
포타슘 비카보네이트
포타슘 카보네이트
포타슘 클로라이드
포타슘 시트레이트
포타슘 글루코네이트
포타슘 글리세로포스페이트
포타슘 하이드록사이드
포타슘 하이포포스파이트
포타슘 아이오데이트
포타슘 아이오다이드
포타슘 메타비설파이트
포타슘 포스페이트 2 염기성
포타슘 포스페이트 1 염기성
포타슘 포스페이트 3 염기성
포타슘 폴리메타포스페이트
포타슘 파이로포스페이트
포타슘 실리케이트
포타슘 소르베이트

[0215]

포타슘 트리폴리포스페이트
감자 전분
예비젤라틴화 전분
프로피온산
프로필 갈레이트
프로필 파라벤
프로필렌 글리콜
프로필렌 글리콜 알기네이트
프로필렌 글리콜 모노스테아레이트
산 카수분해된 단백질
효소적으로 카수분해된 단백질
펄프 (포장)
피리독신
피리독신 하이드로클로라이드
적색 조류
환원 철
환원 철 (포장)
레닛
리보플라빈
리보플라빈-5'-포스페이트
쌀 전분
실리카 에어로겔
실리콘 디옥사이드
소듐 아세테이트
소듐 산 파이로포스페이트
소듐 알기네이트
소듐 알루미네이트 (포장)
소듐 알루미노실리케이트
소듐 알루미늄 포스페이트, 산성
소듐 알루미늄 포스페이트, 염기성
소듐 벤조에이트
소듐 비카보네이트
소듐 비설파이트
소듐 칼슘 알루미노실리케이트
소듐 카보네이트
소듐 카복시메틸셀룰로스
소듐 카제네이트
소듐 클로라이드
소듐 시트레이트
소듐 디아세테이트
소듐 에리토르베이트 (소듐 D-이소아스코르베이트)
소듐 페릭 EDTA
소듐 페릭이트로파이로포스페이트

[0216]

소듐 포르메이트 (포장)
소듐 글루코네이트
소듐 헥사메타포스페이트
소듐 하이드로설파이트 (포장)
소듐 하이드록사이드
소듐 하이드록사이드 겔라틴화 전분
소듐 하이포포스파이트
소듐 L-아스코르베이트
소듐 메타비설파이트
소듐 메타포스페이트
소듐 올레에이트 (포장)
소듐 팔미테이트 (포장)
D- 또는 DL- 소듐 판토테네이트
소듐 포스페이트 2염기성
소듐 포스페이트 1염기성
소듐 포스페이트 3염기성
소듐 포스포알루미네이트 (포장)
L(+)-소듐 포타슘 타르트레이트
소듐 프로피오네이트
소듐 파이로포스페이트, 테트라염기성
소듐 세스퀴카보네이트
소듐 실리케이트
소듐 소르베이트
소듐 설파이트
L(+)-소듐 타르트레이트
소듐 테트라메타포스페이트
소듐 테트라포스페이트
소듐 티오설페이트
소듐 트리메타포스페이트
소듐 트리폴리포스페이트
소르브산
솔비톨
소르보스 (포장)
콩 단백질 단리물
콩 소스
주석 클로라이드
전분 아세테이트
전분 알루미늄 옥테닐 숙시네이트
전분 소듐 옥테닐 숙시네이트
전분 소듐 숙시네이트
전분, 소듐 하이포클로라이트 산화
스타터 증류물
스테아르산 (포장)

[0217]

스테아릴 시트레이트
스테르콜리아 검 (카라야 검)
숙신산
숙시닐 2 전분 글리세롤
수크로스
설팜산 (포장)
황 디옥사이드
황산
탈크 (염기성 마그네슘 실리케이트)
톨 오일 (포장)
수지 (포장)
탄난산 (가수분해가능한 갈로탄닌)
타피오카 전분
L(+)-타르타르산
타우로콜린산
티아민 하이드로클로라이드
티아민 모노니트레이트
티오디프로피온산
알파-토코페롤 아세테이트
토코페롤
트리칼슘 실리케이트
트리에틸 시트레이트
우레아
비타민 A
비타민 A 아세테이트
비타민 A 팔미테이트
비타민 B12 (시아노코발라민)
비타민 D2 (에르고칼시페롤)
비타민 D3 (콜레칼시페롤)
왁스성 옥수수 전분
밀 전분
이스트 자기분해물
아연 아세테이트
아연 카보네이트
아연 클로라이드
아연 글루코네이트
아연 하이드로설파이트 (포장)
아연 옥사이드
아연 설페이트

[0218]

[0219] A. 제제

[0220] 본 출원에 개시된 화합물은 다양한 경구, 비경구 및 국소 투여 형태로 제조 및 투여될 수 있다. 본 출원에 기재된 방법의 바람직한 구체예는 본 출원에 기재된 하나 이상의 화합물의 경구 투여를 포함한다. 본 출원에 기재된 화합물은 추가로 주사에 의해 투여될 수 있다 (예를 들어, 정맥 내, 근육 내, 피내, 피하, 십이지장 내 또는 복강 내). 또한, 본 출원에 기술된 화합물은 흡입, 예를 들어 비강으로 투여될 수 있다. 추가로, 본 출원에 개시된 화합물은 경피 투여될 수 있다. 또한 다중 투여 경로 (예를 들어, 근육 내, 경구 등)를 사용하여 본 출원에 개시된 화합물을 투여할 수 있다고 생각된다.

[0221] 화합물은 원하는 투여 방법에 따라 적절하게 고체 또는 액체 형태로 투여된다. 경구 투여를 위해, 화합물은 다양한 구체예에서 고체 또는 액체로 투여될 수 있다. 주사로 투여되는 일부 구체예에서, 화합물은 액체 또는 액체 현탁액으로 전달될 수 있다.

[0222] 일부 경구 구체예에서, 본 출원에 개시된 화합물은 고체, 보다 구체적으로 정제, 로젠지, 트로키, 분말, 과립 또는 캡슐의 형태로 투여될 수 있다. 일부 다른 경구 구체예에서, 본 출원에 개시된 화합물은 용액, 수성 또는 유성 현탁액, 캡슐, 에멀전, 시럽 또는 엘릭시르로서 보다 구체적으로 액체로서 투여될 수 있다. 경구용 조성

물은 약제학적으로 우아하고 맛있는 제제를 생산하기 위해 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제의 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 물질를 함유할 수 있다. 따라서, 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제 및 본 출원에 개시된 하나 이상의 화합물을 포함하는 제약 조성물이 또한 제공된다.

[0223] 분말에서, 담체는 미분된 활성 성분과의 혼합물에서 미분된 고체이다. 정제에서, 활성 성분은 적절한 비율로 필요한 결합 특성을 갖는 담체와 혼합되고 원하는 모양 및 크기로 압축된다. 적합한 담체는 마그네슘 카보네이트, 마그네슘 스테아레이트, 탈크, 슈가, 락토스, 펙틴, 덱스트린, 전분, 젤라틴, 트라가칸스, 메틸셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 만니톨, 저융점 왁스, 코코아 버터 등이다. 용어 "제제"는 다른 담체를 포함하거나 포함하지 않는 활성 성분이 담체에 의해 둘러싸여 있고, 따라서 이와 관련되는 캡슐을 제공하는 담체로서 캡슐화 물질을 갖는 활성 화합물의 제형을 포함하는 것으로 의도된다. 유사하게, 카세제 및 로젠지제가 포함된다.

[0224] 일부 구체예에서, 정제는 정제의 제조에 적합한 비-독성 약제학적으로 허용가능한 부형제와 혼합된 활성 성분을 함유한다. 이러한 부형제는 예를 들어 (1) 칼슘 카보네이트, 락토스, 칼슘 포스페이트, 카복시메틸셀룰로스, 또는 소듐 포스페이트와 같은 불활성 희석제; (2) 옥수수 전분, 알긴산 및 크로스포비돈으로도 알려진 Kollidon® CL과 같은 중합체과 같은 과립화 및 붕해제; (3) 전분, 젤라틴 또는 아카시아와 같은 결합제; 및 (4) 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 탈크와 같은 윤활제일 수 있다. 이들 정제는 위장관에서 붕해 및 흡수를 지연시켜 장기간에 걸쳐 지속적인 작용을 제공하는 공지된 기술에 의해 코팅되지 않거나 필름 또는 층으로 코팅될 수 있다. 예를 들어, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 시간 지연 물질이 사용될 수 있다. 다른 예는 공중합 메타크릴레이트를 포함하고 pH 5.5 미만의 용해를 방지하는 폴리머인 Eudragit® L 30 D-55를 포함한다.

[0225] 일부 구체예에서, 정제는 무정형 고체로서 활성 성분을 함유한다. 이는 활성 성분과 하나 이상의 중합체를 포함하는 무정형 고체 분산체를 생성함으로써 달성될 수 있다. 일부 구체예에서, 그 중합체는 비닐 피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체인 Kollidon® VA64이다. 업계에서의 숙련가는 활성 성분을 무정형 상태로 유지하기 위해 활성 성분 대 중합체의 특정 중량비가 필요하다는 것을 이해할 것이다. 이 활성 성분: 폴리머 중량비는 1:1에서 1:10 이상까지 범위일 수 있다. 일부 구체예에서, 활성 성분: 중합체 중량비는 1: 3이다. 업계에서의 숙련가는 또한 홀트 용융 압출 및 분무-건조 분산 (SDD) 방법을 포함하는 무정형 고체 분산체를 생성하기 위해 이용가능한 다양한 기술이 있음을 인식할 것이다.

[0226] 특정 구체예에서, 입자 크기 분포를 제어하는 것이 바람직할 수 있다. 주어진 제형의 특정 구체예에서 원하는 입자 크기 분포를 생성하기 위해 미분화 기술을 포함하는 많은 기술이 사용될 수 있다.

[0227] 또한 사용 직전에 경구 투여용 액체 형태 제제로 전환되도록 의도된 고체 형태 제제가 포함된다. 이러한 액체 형태는 용액, 현탁액 및 에멀전을 포함한다. 이러한 용액은 물 또는 물/프로필렌 글리콜 혼합물일 수 있다. 이들 제제는 활성 성분에 더하여 하나 이상의 착색제, 향미제, 안정제, 완충제, 인공 및 천연 감미료, 계면활성제, 분산제, 증점제, 가용화제 등을 함유할 수 있다.

[0228] 경구 사용에 적합한 수용액은 활성 성분을 물에 용해시키고 필요시 적합한 착색제, 향료, 안정제 및 증점제를 부가하여 제조할 수 있다. 경구 사용에 적합한 수성 현탁액은 천연 또는 합성 검, 수지, 메틸셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스 및 기타 잘 알려진 현탁제와 같은 점성 물질과 함께 미분된 활성 성분을 물에 분산시킴으로써 제조될 수 있다.

[0229] 비경구 적용이 필요하거나 요망되는 경우, 본 출원에 개시된 화합물에 특히 적합한 혼합물은 주사가능한 멸균 용액, 바람직하게는 유성 또는 수용액, 뿐만 아니라 좌약을 포함하는 현탁액, 에멀전 또는 임플란트이다. 특히, 비경구 투여용 담체는 덱스트로스, 식염수, 순수, 에탄올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 땅콩유, 참기름, 폴리옥시에틸렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 등의 수용액을 포함한다. 앰플은 편리한 단위 용량이다. 본 출원에 개시된 화합물은 또한 리포솜에 혼입되거나 경피 펌프 또는 패치를 통해 투여될 수 있다. 본 출원에 개시된 약제학적 조성물 및 방법에 사용하기에 적합한 약제학적 혼합물은 예를 들어 PHARMACEUTICAL SCIENCES (17th Ed., Mack Pub. Co., Easton, PA) 및 WO 96/05409에 기재된 것들을 포함하며, 이들 둘 모두의 교시내용은 참고로 포함된다.

[0230] 일부 구체예에서, 비경구 투여용 제제는 멸균 수성 또는 비-수성 용액, 현탁액 및 에멀전을 포함한다. 비-수성 용매의 예는 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름 및 에틸 올레이트와 같은 주사가능한 유기 에스테르이다. 수성 담체는 물, 알코올성/수성 용액, 에멀전 또는 현탁액 (식염수 및 완충 매

체 포함)를 포함한다. 비경구용 비히클은 염화나트륨 용액, 링거 덱스트로스, 덱스트로스 및 염화나트륨, 수액 및 영양 보충제를 포함한 젖산화 링거 정맥 내 비히클, 전해질 보충제 (예를 들어 링거 덱스트로스 기초) 등을 포함한다. 예를 들어, 항균제, 항산화제, 킬레이트제, 성장 인자 및 불활성 가스 등과 같은 방부제 및 기타 부가제가 또한 존재할 수 있다.

[0231] 일부 화합물은 물에서 제한된 용해도를 가질 수 있으므로 조성물에 계면 활성제 또는 기타 적절한 공용매가 필요할 수 있다. 이러한 공용매는 다음을 포함한다: 폴리소르베이트 20, 60 및 80; Pluronic F-68, F-84 및 P-103; 시클로덱스트린; 및 폴리옥실 35 피마자유. 이러한 공용매는 전형적으로 약 0.01 중량 % 내지 약 2 중량 % 수준으로 사용된다.

[0232] 단순한 수용액의 점도보다 더 큰 점도는 제형을 분배할 때 가변성을 감소시키고, 제형의 현탁액 또는 에멀전의 성분의 물리적 분리를 감소시키고, 및/또는 제형을 개선하기 위해 바람직할 수 있다. 이러한 점도 결합제는 예를 들어, 폴리비닐 알콜, 폴리비닐 피롤리돈, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스, 콘드로이틴 설페이트 및 이의 염, 히알루론산 및 이의 염, 및 이들의 조합을 포함한다. 이러한 물질은 일반적으로 약 0.01 % 내지 약 2 중량%의 수준으로 사용된다.

[0233] 수성 현탁액은 일반적으로 수성 현탁액의 제조에 적합한 부형제와 혼합된 활성 물질을 함유한다. 이러한 부형제는 다음일 수 있다: (1) 소듐 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 소듐 알기네이트, 폴리비닐피롤리돈, 트라가칸트 검 및 아카시아 검과 같은 현탁제; (2) 다음일 수 있는 분산제 또는 습윤제: (a) 레시틴과 같은 자연 발생 포스 파티드; (b) 알킬렌 옥사이드와 지방산, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 스테아레이트의 축합 생성물; (c) 에틸렌 옥사이드와 장쇄 지방족 알코올, 예를 들어, 헵타데카에틸렌옥시세타놀의 축합 생성물; (d) 에틸렌 옥사이드와 지방산 및 헥시톨에서 유래된 부분 에스테르 (예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레에이트), 또는 (e) 에틸렌 옥사이드와 부분 에스테르와 지방산 및 헥시톨 무수물의 축합 생성물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트.

[0234] 보존제는 항균제, 항산화제, 킬레이트제 및 불활성 가스를 포함한다. 다른 약제학적으로 허용가능한 담체는 예를 들어 Remington 's Pharmaceutical Sciences, 15th ed. Easton: Mack Publishing Co., 1405-1412, 1461-1487 (1975) 및 The National Formulary XIV., 14th ed. Washington: American Pharmaceutical Association (1975)에 기술된 바와 같이, 염, 방부제, 완충제 등을 포함하는 수용액, 무독성 부형제를 포함하고, 그 내용은 여기에 참고로 포함된다. 약제학적 조성물의 다양한 성분의 pH 및 정확한 농도는 당해 분야의 일상적인 기술에 따라 조정된다. 예를 들어 Goodman and Gilman (eds.), 1990, THE PHARMACOLOGICAL BASIS FOR THERAPEUTICS (7^{th} ed.) 참고.

[0235] 본 명세서에 개시된 화합물은 또한 약물의 직장 투여를 위한 좌약 형태로 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 약물을, 상온에서는 고체이지만 직장 온도에서는 액체이고 따라서 직장에서 녹아 약물을 방출하는 적절한 비자극성 부형제와 혼합하여 제조할 수 있다. 이러한 재료는 코코아 버터와 폴리에틸렌 글리콜를 포함한다.

[0236] 좌약 제조를 위해, 지방산 글리세리드 또는 상기 언급된 코코아 버터의 혼합물과 같은 저융점 왁스를 먼저 용융시키고 교반에 의해 활성 성분을 그 안에 균일하게 분산시킨다. 용융된 균질 혼합물을 편리한 크기의 주형에 붓고 냉각시켜 응고시킨다.

[0237] 국소 사용을 위해, 본 출원에 개시된 화합물을 함유하는 크림, 연고, 젤리, 용액 또는 현탁액 등이 사용된다.

[0238] 본 출원에 개시된 방법에 사용된 본 출원에 개시된 화합물은 또한 작은 단층 소포, 큰 단층 소포 및 다층 소포와 같은 리포솜 전달 시스템의 형태로 투여될 수 있다. 리포좀은 콜레스테롤, 스테아릴아민 또는 포스파티딜콜린과 같은 다양한 인지질로부터 형성될 수 있다.

[0239] 생체 내 적용을 위해, 본 출원에 개시된 화합물은 시간 경과에 따라 주사 또는 점진적 관류에 의해 비경구적으로 투여될 수 있다. 투여는 정맥 내, 복강 내, 근육 내, 피하, 공동 내 또는 경피로 이루어질 수 있다. 시험관 내 연구를 위해 화합물을 적절한 생물학적으로 허용가능한 완충액에 부가하거나 용해하고 세포 또는 조직에 부가할 수 있다.

[0240] 약제학적 제제는 바람직하게는 단위 투여 형태이다. 이러한 형태에서, 제제는 적절한 양의 활성 성분을 포함하는 단위 용량으로 세분된다. 단위 투여 형태는 바이알 또는 앰플에 포장된 정제, 캡슐 및 분말과 같은 개별적

인 양의 제제를 포함하는 포장된 제제일 수 있다. 또한, 단위 투여 형태는 캡슐, 정제, 카세 또는 로젠지 자체일 수 있거나, 포장된 형태의 이들 중 임의의 적절한 수일 수 있다.

[0241] 단위 용량 제제에서 활성 성분의 양은 특정 적용 및 활성 성분의 효능에 따라서, 0.1 mg 내지 10000 mg, 더욱 전형적으로 1.0 mg 내지 1000 mg, 가장 전형적으로 10 mg 내지 500 mg로 다양하거나 조정될 수 있다 원하는 경우, 조성물은 또한 다른 적합한 치료제를 함유할 수 있다.

[0242] 약제학적 조성물은 바람직하게는 투여 단위로 제조 및 투여된다. 대상체의 치료를 위해, 화합물의 활성, 투여 방식, 질병 또는 장애의 성질 및 중증도, 대상체의 연령 및 체중에 따라 상이한 일일 투여량이 사용될 수 있다. 전형적으로, 시험관내 사용된 투여량은 약제학적 조성물의 원위치 투여에 유용한 양으로 유용한 지침을 제공할 수 있고, 동물 모델은 특정 장애의 치료를 위한 효과적인 투여량을 결정하는데 사용될 수 있다.

[0243] 그러나 특정 상황에서는 더 높거나 더 낮은 일일 투여량이 적절할 수 있다. 1 일 투여량의 투여는 개별 용량 단위의 형태로 단일 투여 또는 다른 여러 개의 더 작은 용량 단위 및 또한 특정 간격으로 분할된 용량의 다중 투여에 의해 수행될 수 있다.

[0244] 다양한 고려 사항이 예를 들어 Langer, 1990, *Science*, 249:1527; Goodman and Gilman's (eds.), 1990, Id.에 기술되어 있고, 이들 각각은 모든 목적을 위해 참고로 여기에 포함된다. 활성 약제의 투여량의 비경구 투여는 적절한 전환 인자를 비경구 투여량에 곱함으로써 경구 투여를 위한 상응하는 투여량으로 전환될 수 있다. 일반적인 적용과 관련하여, 생체 내 동물 연구의 투여량은 주어진 생체 내 동물에 대한 mg/kg 비율에 적절한 동물 척도 계수를 적용하여 인간 등가 용량 (HED)으로 조정할 수 있다. 성인의 평균 체중은 약 60kg이다. 예를 들어, GUIDANCE FOR INDUSTRY: Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers (FDA Guidance; July 2005) 참고

[0245] B. 효과적인 투여량

[0246] 본 출원에 제공된 약제학적 조성물은 활성 성분이 치료적 유효량, 즉 의도된 목적을 달성하기 위해 효과적인 양으로 함유되는 조성물을 포함한다. 특정 적용에 효과적인 실제 양은 특히 치료되는 상태에 따라 다르다.

[0247] 투여되는 화합물의 투여량 및 빈도 (단일 또는 다중 투여)는 투여 경로; 수혜자의 크기, 나이, 성별, 건강, 체중, 체질량 지수 및 식단; 치료할 질병의 증상의 성격 및 정도 (예를 들어 트롬빈 억제에 반응하는 질병); 다른 질병 또는 기타 건강 관련 문제의 존재; 병행 치료의 종류; 및 모든 질병 또는 치료 요법으로 인한 합병증을 포함하는 다양한 인자에 따라 달라질 수 있다. 다른 치료 요법 또는 물질도 본 출원에 개시된 방법 및 화합물과 함께 사용될 수 있다.

[0248] 본 출원에 기재된 임의의 화합물에 대해, 치료 유효량은 당업계에 공지된 다양한 기술, 예를 들어 트롬빈 억제의 생화학적 특성화, 세포 배양 검정 등으로부터 초기에 결정될 수 있다. 표적 농도는 예를 들어 설명된 방법을 사용하여 측정된 효소 활성을 감소시킬 수 있는 활성 화합물 (들)의 농도 일 것이다.

[0249] 인간에서 사용하기 위한 치료적 유효량은 동물 모델로부터 결정될 수 있다. 예를 들어, 인간을 위한 용량은 동물에서 효과적인 것으로 밝혀진 농도를 달성하도록 제형화될 수 있다. 인간의 투여량은 효소 억제를 모니터링하고 위에서 설명한 바와 같이 투여량을 상향 또는 하향 조정하여 조정할 수 있다.

[0250] 투여량은 환자 및 사용되는 화합물의 요구 사항에 따라 달라질 수 있다. 본 출원에 개시된 방법의 맥락에서 환자에게 투여되는 용량은 시간이 지남에 따라 환자의 유익한 치료 반응에 영향을 미치기에 충분해야 한다. 용량의 크기는 부작용의 존재, 성격 및 정도에 따라 결정된다. 일반적으로 치료는 화합물의 최적 용량보다 적은 용량으로 시작된다. 그러므로, 투여량은 상황 하에서 최적 효과에 도달할 때까지 작은 증분씩 증가된다. 본 출원에 개시된 방법의 일부 구체예에서, 투여량 범위는 0.001 % 내지 10 % w/v이다. 일부 구체예에서 투여 량 범위는 0.1 % 내지 5 % w/v이다.

[0251] 투여량 및 간격은 치료되는 특정 임상 적응증에 효과적인 투여된 화합물의 수준을 제공하기 위해 개별적으로 조정될 수 있다. 이것은 개인의 질병 상태의 중증도에 상응하는 치료 요법을 제공할 것이다.

[0252] 본 출원에 제공된 교시를 이용하여, 실질적인 독성을 유발하지 않고 특정 환자에 의해 입증된 임상 증상을 치료하기 위해 전적으로 효과적인, 효과적인 예방 또는 치료 요법을 계획할 수 있다. 이 계획에는 화합물 효능, 상대적 생체 이용률, 환자 체중, 부작용의 존재 및 심각도, 선호되는 투여 방식, 선택한 약제의 독성 프로필과 같은 요인을 고려하여 활성 화합물을 신중하게 선택해야 한다.

[0253] 따라서, 일부 구체예에서, 본 방법에 사용된 본 출원에 개시된 화합물의 투여량 수준은 예를 들어, 평균 성인 체중은 60kg이며 체중 1kg 당 약 0.1 mg 내지 약 1 mg, 약 1 mg 내지 약 10 mg, 약 0.5 mg 내지 약 20mg, 바람직한 투여량 범위는 1 일 1kg 체중 당 약 0.1mg 내지 약 20mg (환자 당 1 일 약 6.0mg 내지 약 1.2g)이다. 단일 투여량을 생성하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 본 출원에 개시된 화합물의 양은 치료되는 숙주 및 특정 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 인간에게 경구 투여하기 위한 제형은 총 조성물의 5 내지 95 %로 변할 수 있는 적절하고 편리한 양의 담체 물질과 함께 본 출원에 개시된 화합물 약 5 ㎍ 내지 1g을 함유할 수 있다. 투여 단위 형태는 일반적으로 약 0.1 mg 내지 500 mg의 본 출원에 개시된 화합물을 함유할 것이다.

[0254] 그러나, 임의의 특정 환자에 대한 특정 용량 수준은 사용된 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 식이 요법, 투여 시간, 투여 경로, 배설 속도, 약물 조합 및 치료중인 특정 질병의 중증도 등 다양한 요인에 따라 달라진다는 것이 이해될 것이다.

[0255] C. 독성

[0256] 특정 화합물에 대한 독성과 치료 효과 사이의 비율은 그의 치료 지수이며 LD_{50} (집단의 50 %에서 치명적인 화합물의 양)과 ED_{50} (집단의 50 %에서 효과적인 화합물의 양) 사이의 비율로 표현될 수 있다. 높은 치료 지수를 나타내는 화합물이 바람직하다. 체외 분석, 세포 배양 분석 및/또는 동물 연구에서 얻은 치료 지수 데이터는 인간에게 사용하기 위한 다양한 용량을 공식화하기 위해 사용할 수 있다. 이러한 화합물의 투여량은 바람직하게는 독성이 거의 또는 전혀 없는 ED_{50}을 포함하는 혈장 농도 범위 내에 있다. 투여량은 사용되는 투여 형태 및 사용되는 투여 경로에 따라 이 범위 내에서 달라질 수 있다. 예를 *들어* Fingl *et al.*, In: THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS, Ch.1, p.1, 1975 참고. 정확한 제형, 투여 경로 및 투여량은 화합물이 사용되는 환자의 상태와 특정 방법을 고려하여 개별 의사가 선택할 수 있다. 시험관내 제형의 경우, 정확한 제형 및 투여량은 환자의 상태 및 화합물이 사용되는 특정 방법을 고려하여 개별 의사가 선택할 수 있다.

[0257] 본 발명을 상세하게 설명하였으므로, 첨부된 청구범위에 정의된 본 발명의 범위를 벗어나지 않고 변형예, 변경예 및 균등한 구체예가 가능하다는 것이 명백할 것이다. 또한, 본 개시 내용의 모든 예는 비-제한적인 예로서 제공된다는 것을 이해해야 한다.

[0258] 실시예

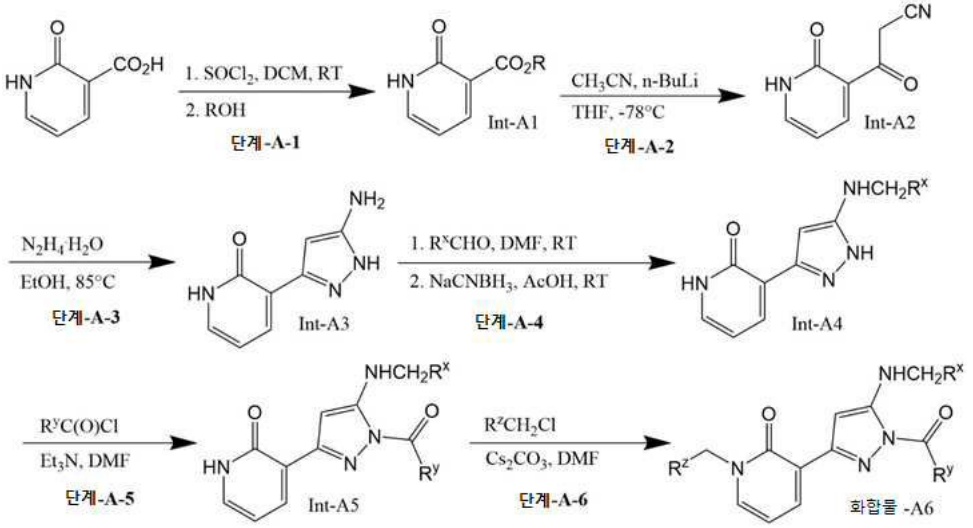
[0259] 다음의 비-제한적 실시예는 본 명세서에 개시된 본 발명의 구체예를 추가로 예시하고 본 개시 내용의 범위를 제한하지 않기 위해 제공된다. 다음의 실시예에 개시된 기술은 본 발명의 실시에서 잘 기능하는 것으로 밝혀진 접근법을 나타내며, 따라서 실시를 위한 모드의 예를 구성하는 것으로 간주될 수 있음을 업계에서의 숙련가는 인식해야 한다. 그러나, 업계에서의 숙련가는 본 개시 내용에 비추어 볼 때, 개시된 특정 구체예에서 많은 변경이 이루어질 수 있고 여전히 본 발명의 사상 및 범위를 벗어나지 않고 유사하거나 유사한 결과를 얻을 수 있음을 인식해야 한다.

[0260] 실시예 1

[0261] **피라졸-피리돈 화합물의 일반 합성**

[0262] 아래 도시된 일반 합성 반응식 1은 개시된 바와 같은 아실화 피라졸-피리돈 화합물에 대한 일반 합성을 제공한다. 다음 일반 반응식 I에서, 용어 "R^x", "R^y" 및 "R^z"는 독립적으로 수소, 치환된 또는 비치환된 알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 시클로알케닐, 치환된 또는 비치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬, 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알케닐, 치환된 또는 비치환된 아릴, 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 업계에서의 숙련가에게 명백한 다른 기이다.

[0263] **일반 합성 반응식 I**



[0264]

[0265] 단계-A-1 - 예시적 Int-A1의 합성

[0266] 디클로로메탄 (500 mL, 10 V) 내 2-하이드록시니코틴산 (50.0 g, 0.359 몰, 1.0 equiv.)의 용액에 0℃에서 티오닐 클로라이드 (133.6 mL, 1.798 몰, 5.0 equiv., 2.67 V)를 한방울씩 부가했다. 30 min 후 테트라하이드로푸란 (500 mL, 10 V)를 부가하고 반응물을 14-15 시간 동안 주변 온도에서 교반했다. 반응물 혼합물을 0℃까지 냉각시키고, 거기에 메탄올 (150 mL, 3 V)을 한방울씩 부가하고, 혼합물을 추가 30 min 동안 실온에서 교반했다. 반응물 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 고체를 얻었고, 이를 이후 수성 소듐 비카보네이트 (pH 7-8)로 중화시키고, 다시 농축시켜 고체 생성물을 얻었다. 고체를 메탄올 내에 용해시키고, 여과하고, 여액을 농축시켜 소정의 생성물, 예시적 Int-A1, 메틸-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트 (45.0 g, 81.8 % 수율)를 얻었다 m/z 153.99 [M+H]+ 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.051-074 (1H, q), 7.661-7.682 (1H, q), 6.259-6.292 (1H, m), 3.734 (3H, s) ppm.

[0267] 단계-A-2 - Int-A2의 합성

[0268] 테트라하이드로푸란 (300 mL, 15 V) 내 아세토니트릴 (8.18 mL, 0.156 몰, 1.2 equiv., 0.41 V)의 냉 (-78℃) 용액에 n-BuLi (헥산 내 2.5M; 62.68 mL, 0.156 몰, 1.2 equiv., 3.13 V)를 한방울씩 60 min에 걸쳐 부가했다. 부가 후, 반응물을 또다른 60 min 동안 교반하고, 이후 거기에 메틸 2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-카르복실레이트 (Int-A1, 20.0 g, 130 mmol, 1.0 eq)를 조금씩 반응 혼합물에 부가하고 -78℃를 3 hr 동안 유지했다. 반응물을 물로 급냉하고 에틸 아세테이트로 세척했다. 수성 층을 증발시켜 미정제 생성물을 얻었고, 이를 메탄올 내에 현탁시키고 30 min 동안 실온에서 교반했다. 고체를 흡입을 통해 여과하고 고 진공 상에서 건조시켜 Int-A2를 얻었다(11.5g, 54% 수율).

[0269] 단계-A-3 - Int-A3의 합성

[0270] 이소프로파놀 (600 mL, 30 V) 및 아세트산 (22.2 mL, 1.11 V) 내 Int-A2 (20.0 g, 0.123 몰, 1.0 equiv.)의 용액에 히드라진 모노하이드레이트 (7.40 mL, 0.148 몰, 1.2 equiv., 0.37 V)를 한방울씩 부가하고 반응물을 85℃에서 4-5 시간 동안 가열했다. 냉각 후, 반응물 혼합물을 농축시켜 미정제 생성물을 얻었고, 이를 구배로서 디클로로메탄 내 10-25% 메탄올로 용리시켜 중성 실리카 겔 (60-120 메쉬)을 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜, 소정의 생성물 Int-A3 (13.25 g, 61% 수율)를 얻었다 m/z 177.06 [M+H]+ 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 11.831 (1H, s), 7.857-7.879 (1H, q), 7.383-7.403 (1H, q), 6.303-6.336 (1H, m), 6.048 (1H, s) 4.633 (2H, s) ppm.

[0271] 단계-A-4 - 예시적 Int-A4의 합성

[0272] 디메틸포름아미드 (100 mL, 10 V) 내 Int-A3 (10.0 g, 0.0568 mol)의 용액에 10-15℃에서 아세트산 (11.2 mL, 1.12 V)를 한방울씩 부가하고, 이후 5-클로로티오펜-2-카르브알데히드 (9.15 g, 0.0624 몰, 1.1 equiv.)를 조금씩 부가했다. 반응물을 30-45 min 동안 실온에서 교반했다. 소듐 시아노보로하이드리드 (5.35 g, 0.0851 몰, 1.5 equiv.)를 조금씩 45 min에 걸쳐 부가하고 반응을 2 시간 동안 교반했다. 반응완료 후, 혼합물을 교반 하에

서 얼음 냉수 내로 붓고 생성물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켜 미정제 생성물을 얻었고, 이를 중성 실리카 겔을 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시키고 생성물을 이동상으로서 디클로로메탄 내 10-12% 메탄올로 용리시켜 순수한 소정의 생성물, 예시적 Int-A4, 3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1H-피라졸-3-일)-1,2-디하이드로피리딘-2-온 (7.3 g, 42.7% 수율)를 얻었다 m/z[M+H]+ 307.10 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 12.034 (1H, s), 11.815 (1H, s), 7.869-7.882 (1H, q), 7.404-7.415 (1H, d), 6.922-6.931 (1H, d), 6.862-6.871 (1H, d), 6.314-6.331 (1H, d), 6.117 (1H, s), 5.867-5.898 (1H, t), 4.348-4.363 (2H, d) ppm. 숙련가는 유사한 결과를 이루기 위해 이 단계에서 다양한 보로하이드리드 시약이 사용될 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0273] 단계-A-5 - 예시적 Int-A5의 합성

[0274] 트리에틸아민 (2.98 mL, 0.0215 몰, 3.0 equiv.) 및 디클로로메탄 (40 mL) 내 상기 예시적 Int-A4의 냉각 (0 ℃) 용액에 피발로일 클로라이드 (0.776 g, 0.00647 몰, 0.9 equiv.)를 한방울씩 30 분에 걸쳐 부가했다. 반응물을 온도를 10℃ 아래로 유지시켜 2-3 시간 동안 교반했다. 완료 후, 반응물을 교반 하에서 얼음 냉수로 희석하고 생성물을 디클로로메탄으로 추출했다. 유기상을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고 감압 하에서 농축시켰다. 결과의 미정제 생성물을 디클로로메탄 내 5-8% 메탄올로 용리시켜 중성 실리카 겔을 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜, 순수한 소정의 생성물, 및 예시적 Int-A5, 3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H-피라졸-3-일)-1,2-디하이드로피리딘-2-온 (0.76 g, 43.6% 수율)를 얻었다 m/z[M+H]+ 391.24 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 11.250 (1H, s), 8.086-8.109 (1H, q), 7.731-7.761 (1H, t), 7.484 (1H, s), 6.974-6.984 (1H, d), 6.934-6.944 (1H, d), 6.317-6.350 (1H, t), 6.213 (1H, s), 4.471-4.486 (2H, d), 1.47 (9H, s) ppm. 업계에서의 숙련가는 다양한 방법 및 시약이 피라졸 중심을 아실화시켜, 가령 활성 에스테르를 생성하기 위해 사용될 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0275] 단계-A-6 - 예시적 화합물-A6의 합성

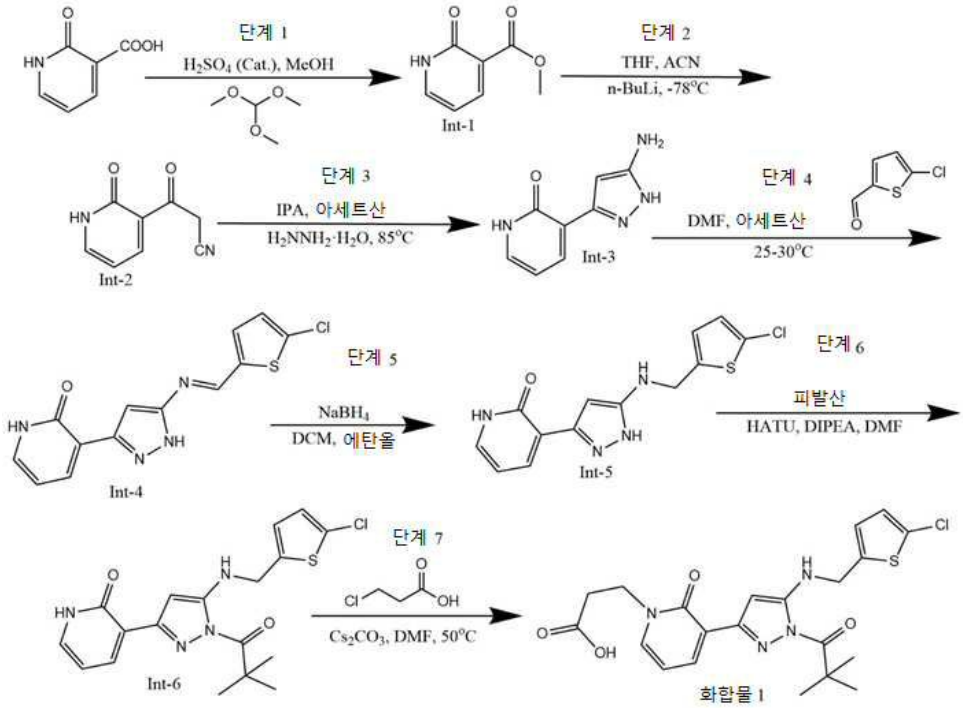
[0276] 예시적 Int-A5 (0.200 g, 5.1 x 10^{-6} mol)를 디메틸 포름아미드 (5 mL, 25 V) 내에 용해시키고 교반했다. 세슘 카보네이트 (0.400 g, 1.2 x 10^{-3} mol)를 이후 부가하고 10 내지 15 분 동안 교반했다. 이후 2-브로모 에틸 메틸 에테르 (0.075 g. 8.1 x 10-6 mol, 1.5 equiv.)를 부가하고 반응물을 TLC 모니터링에 결정된 완료시까지 실온에서 추가 교반했다. 반응물 전체를 이후 과량의 물 내에서 희석하고 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제 전에 에틸 아세테이트로 추출시켜 또한 표 A에서 화합물 7로 위에서 나열된 예시적 화합물-A6, 3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H-피라졸-3-일)-1-(2-메톡시에틸)-1,2-디하이드로피리딘-2-온 (0.030 g, 13.2% 수율)를 얻었다 1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.094-8.071 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.757 (m, 2H), 6.984 (d, J = 4 Hz, 1H), 6.945 (d, J = 3.6, 1H), 6.358 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.215 (s, 1H), 4.479 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.138 (t, J = 5.2, 2H), 3.598 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.243 (s, 3H), 1.471 (s, 9H) ppm. 업계에서의 숙련가는 사용된 시약의 상세에 따라서 특정의 유사한 반응에서 포타슘 카보네이트가 세슘 카보네이트보다 바람직할 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0277] 실시예 2

[0278] **화합물 1의 특이적 합성**

[0279] 아래에 도시된 특이적 합성 반응식 I은 화합물 1, 3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파논산에 대한 특이적 합성을 제공한다.

[0280] 특이적 합성 반응식 I

[0281] 

[0283] 단계 1 - Int-1의 합성

[0284] 트리메틸 오르토포르메이트 (286.06 g, 2.696 mol, 1.5 equiv.)를 25-30℃에서 메탄올 (3750 mL, 15 V) 내 2-하이드록시니코틴산 (250 g, 1.797 mol)의 혼합물에 부가했다. 혼합물을 15 분 동안 교반하고, 이후 농축 H_2SO_4 (52.87g, 0.539 mol, 0.3 equiv.)를 25-30℃에서 부가했다. 혼합물을 이후 65-70℃에서 2 시간 동안 환류시켰다. 환류 응축기를 증류 장치로 교체한 후, 반응물을 4 시간 동안 일정한 부피로 증류하여 미반응 트리메틸 오르토포르메이트를 제거했다. 25-30 ℃로 냉각한 후 반응 혼합물을 MeOH (500 mL) 내 $NaHCO_3$ (200 g, 2.381 mol, 1.32 equiv.)의 혼합물에 천천히 부가하여 pH를 7.0으로 만든 다음 15 분 동안 같은 온도에서 교반했다. 생성된 반응 혼합물을 Celite®를 통해 여과하고 MeOH (250 mL, 1 V)로 세척했다. 다음으로 반응 혼합물 온도를 55 ℃ 이하로 유지하여 여액을 진공 하에서 내부 부피가 약 2 부피로 감소될 때까지 증류했다. 그런 다음 반응 혼합물을 톨루엔 (1250 mL, 5 V)으로 희석하고 다시 약 2 부피로 증류했는데, 이 과정을 톨루엔을 사용한 "용매 추적"이라고 한다. 이 과정을 반응 혼합물의 MeOH 함량이 3 % 미만이 될 때까지 반복했다. 마지막으로, 반응 혼합물을 25-30 ℃로 냉각시키고, 톨루엔 (750 mL, 3 V)으로 희석하고, 여과하고, 톨루엔 (500 mL, 2 V)으로 세척한 후 진공하에 65-70 ℃에서 건조하여 정제되지 않은 Int-1 (315g, 76 % 수율)를 얻었다. [1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 12.107 (s, 1H), 8.056 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 7.663 (dd, J = 6.4, 2.4 Hz, 1H), 6.269 (t, 6.8 Hz, 1H), 3.776 (s, 3H)].

[0285] 단계 2 - Int-2의 합성

[0286] n-부틸리튬 (549 mL, 헥산 내 2.5 M, 1.37 mol, 2.1 equiv.)의 용액을 한방울씩 테트라하이드로푸란 (4500 mL, 45 V) 내 아세토니트릴 (71.3 mL, 1.37 mol, 2.1 equiv.)의 용액에 -70 내지 -80℃에서 부가했다. 얻어진 반응물을 이후 1 시간 동안 -70 내지 -80℃에서 교반했다. Int-1 (100 g, 0.653 mol)를 이후 부가했다. 총 혼합물을 부가적 3 시간 동안 -70 내지 -80℃에서 교반하고, 이후, 반응물을 DM H_2O (1500 mL, 15 V)로 -70 내지 0℃에서 급냉하고, 10-15 분 동안 0-5℃에서 교반하고, 에틸 아세테이트 (2000 mL, 20 V)로 희석했다. 혼합물을 이후 25-30℃까지 데우고 15 분 동안 교반한 후에 유기층을 분리했다. 수성 층을 이후 내지 10-15℃로 냉각시키고 6N 수성 HCl로 2-3로 pH를 조정했다. 슬러리를 여과 전에 30 분 10-15℃에서 동안 교반하고, DM H_2O (400 mL, 4 V)로 세척하고, 진공 하에서 50-55℃에서 6 시간 동안 건조시켜 Int-2 (40.2 g, 38% 수율)를 얻었다. [1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8.185 (dd, J = 7.6, 2.4 Hz, 1H), 7.808 (dd, J = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 6.441 (t, J =

6.8 Hz, 1H), 3.716 (s, 2H)].

[0287] 단계 3 - Int-3의 합성

[0288] 아세트산 (45.6 mL, 1.14 V)를 25-30℃에서 이소프로파놀 (400 mL, 10 V) 내 Int-2 (40 g, 0.2466 mol)의 혼합물에 부가했다. 얻어진 반응물을 10-15 분 동안 동일 온도에서 교반했다. 이후 히드라진 하이드레이트 (14.81 g, 0.296 mol, 1.2 equiv.)를 반응물에 부가하고 이후 혼합물을 80-85℃로 가열하고 Int-2가 HPLC 분석에 의해 면적으로 1% 미만인 약 3 시간 동안 교반했다. 얻어진 반응물을 25-30℃까지 냉각시키고, 여과하고, 이소프로파놀 (2 x 40 mL)로 세척하고, 최종적으로 50-55℃에서 진공 건조시켜 Int-3 (36.0 g, 83.3% 수율)을 얻었다. [1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 11.784 (s, 2H), 7.867 (dd, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.391 (dd, J = 6.4, 2.0 Hz, 1H), 6.319 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.047 (s, 1H), 4.622 (s, 1H)].

[0289] 단계 4 - Int-4의 합성

[0290] 5-클로로티오펜-2-카르브알데히드 (31.81 g, 0.2185 mol, 1.1 equiv.)를 DMF (350 mL, 10 V) 내 Int-3 (35.0 g, 0.1986 mol)의 혼합물에 25-30℃에서 부가하고 이후 15 분 동안 교반했다. 이후 아세트산 (41.75 g, 0.695 mol, 1.1 equiv.)를 부가했다. 혼합물을 Int-3 함량이 HPLC 분석에 의해 면적으로 1% 미만이 될 때까지 약 2 시간 동안 교반했다. 얻어진 반응물을 이후 DM H_2O (1750 mL, 50 V)에 25-30℃에서 천천히 부가하고, 여과하고, DM H_2O (350 mL, 10 V)로 세척하고, 50-55℃에서 진공 건조시켜 Int-4 (55.0 g, 90.9% 수율)를 얻었다.

[0291] 단계 5 - Int-5의 합성

[0292] 소듐 보로하이드리드 (7.7 g, 0.2035 mol, 2 equiv.)를 디클로로메탄 (310 mL, 10 V) 및 에탄올 (310 mL, 10 V) 내 Int-4 (31.0 g, 0.1017 mol, 1 equiv.)의 현탁액에 0-5℃에 천천히 부가했다. 얻어진 혼합물을 이후 25-30℃까지 데우고, 30 분 동안 교반했다. 이후 부가적 소듐 보로하이드리드 (7.7 g, 0.20 mol, 2 equiv. 및 3.85 g, 0.1018 mol, 1 equiv.)를 두 부분으로 30분 간격으로 부가했다. 혼합물을 이후 1 시간 동안 25-30℃에서 교반했다 이후 Int-4 함량은 HPLC 분석에 의해 면적으로 1% 미만이었다. 혼합물을 이후 10-20℃로 냉각시키고, pH를 1 N 수성 HCl (355 mL, 11.45 V)을 사용하여 7-8로 조정했다. 반응물을 이후 1 시간 동안 25-30℃ 온도에서 교반하고, 이후 여과하고, DM H_2O (155 mL, 5 V)로 세척하고 감압 하에서 60-65℃에서 10 시간 동안 건조시켜 Int-5를 얻었다. 이 절차를 사용하여, 업계에서의 숙련가는 업계에서의 숙련가에 의해 이해되는 바와 같이, 본 출원에 기술된 기술 및 방법, 또는 기능적으로 동등한 것으로 이해되는 기술 및 방법을 사용하여 이 단계에 대해 100 %에 가까운 화학적 수율을 기대할 수 있다. [1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 11.867 (s, 2H), 7.859 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.406 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.890 (dd, J = 22.8, 3.6 Hz, 2H), 6.323 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.106 (s, 1H), 5.860 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.353 (d, J = 6 Hz, 2H)].

[0293] 단계 6 - Int-6의 합성

[0294] HATU (46.47 g, 0.122 mol, 1.5 equiv.)를 25-30℃에서 DMF (250 mL, 10 V) 내 피발산 (16.64 g, 0.163 mol, 2 equiv.)의 용액에 부가했다. 혼합물을 이후 30 분 동안 25-30℃에서 교반하고, 이후 Int-5 (25.0 g, 0.0815 mol, 1 equiv.)를 로트 별로 부가하고 추가 5 분 동안 교반했다. 이후, DIPEA (42.58 mL, 0.245 mol, 3 equiv.)를 한방울씩 25-30℃에서 부가하고 부가적 1 시간 동안 25-30 ℃에서 교반했다. 반응물 전체를 이후 15 ℃로 냉각시키고, DM H_2O (250 mL, 10V)로 희석하고 이후 pH를 반응물 온도를 25℃ 아래로 유지하면서 1% 수성 시트르산으로 5.8-6.3로 조정했다. 얻어진 반응물을 이후 30 분 동안 25-30℃에서 교반하고, 여과하고, DM H_2O (250 mL, 10 V)로 세척하고 감압 하에서 55-60℃에서 10 시간 동안 건조시켜 Int-6를 얻었다. 이 절차를 사용하여, 업계에서의 숙련가는 업계에서의 숙련가에 의해 이해되는 바와 같이, 본 출원에 기술된 기술 및 방법, 또는 기능적으로 동등한 것으로 이해되는 기술 및 방법을 사용하여 이 단계에 대해 59%의 평균 화학적 수율을 기대할 수 있다. [1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.92 - 11.86 (m, 1H), 8.09 (dd, J = 7.0, 2.1 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 6.4, 2.2 Hz, 1H), 7.00 - 6.90 (m, 2H), 6.33 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.47 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H)].

[0295] 단계 7 - 화합물 1의 합성

[0296] 세슘 카보네이트 (333.4 g, 1.023 mol, 4.0 equiv.)를 DMF (500 mL, 5 V) 내 Int-6 (100 g, 0.256 mol, 1.0 equiv.)의 현탁액에 25-30℃에서 천천히 부가했다. 혼합물을 10 분 동안 교반했다. DMF (250 mL, 2.5 V) 내 3-클로로프로피온산 (41.64 g, 0.384 mol, 1.5 equiv.)의 용액을 한방울씩 25-30℃에서 부가했다. 얻어진 반응

물을 1시간 동안 교반하고, 이후 여과하고 DMF (100 mL, 1 V)로 2회 세척했다. 여액을 이후 반응물 온도를 20-30℃에서 유지하면서 DM H_2O (4000 mL, 40 V)에 천천히 부가하고 10 분 동안 교반했다. pH를 2N 수성 HCl을 사용하여 20-30℃에서 4.5 내지 5.0로 조정했다. 반응물 전체를 이후 30 분 동안 교반하고, 여과하고, 200 mL의 DM H_2O로 2회 세척하여 화합물 1를 얻었다. 이 절차를 사용하여, 업계에서의 숙련가는 업계에서의 숙련가에 의해 이해되는 바와 같이, 본 출원에 기술된 기술 및 방법, 또는 기능적으로 동등한 것으로 이해되는 기술 및 방법을 사용하여 19%의 평균 화학적 수율을 기대할 수 있다. [1H NMR (DMSO-d6, 300 MHz) δ 12.43 (s, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 6.95 (dd, J = 12.0, 3.0 Hz, 2H), 6.35 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.46 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.69 (t. J = 6.0 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H)].

[0297] 최종 생성물을 정제하기 위해, 에틸 아세테이트 (400 mL, 4 V)를 미정제 습윤 생성물 (216 g)에 부가하고 1 시간 동안 25-30℃에서 교반했다. 수성 층 제거후, 유기층을 이후 차콜 (8.0 g)로 30 분 동안 25-30℃에서 처리했다. 이를 이후 규조토 (12 g)를 통해 여과하고, 규조토를 순차적으로 에틸 아세테이트 (120 mL)로 세척했다. 반응물 온도를 40℃ 아래로 유지하면서 내부 온도가 대략 150 mL (1.5 V)에 도달할 때까지 에틸 아세테이트를 여액으로부터 증발시켰다. 반응물을 이후 25-30℃까지 냉각시키고, 30 분 동안 교반하고, 이후 순수한 int-5 (0.1% w/w)로 파종했다. 슬러리를 0-5℃ 냉각시키고 1 시간 동안 교반했다. 슬러리를 이후 여과하고 미리 냉각시킨 (0-5℃) 에틸 아세테이트 (20 mL, 0.2 V)로 2회 세척했다. 반응물을 이후 진공 하에서 25-30℃에서 건조시켰다.

[0298] n-헵탄 (670 mL, 10 V)을 디클로로메탄 (670 mL, 10 V) 내 화합물 1 (67 g)의 용액에 25-30℃에서 한방울씩 부가시켜 생성물을 추가 정제시켰다. 슬러리를 이후 30 분 동안 25-30℃에서 교반하고, 여과하고 n-헵탄 (134 mL)로 세척했다. 고체를 이후 진공 하에서 25-30℃에서 건조시켰다.

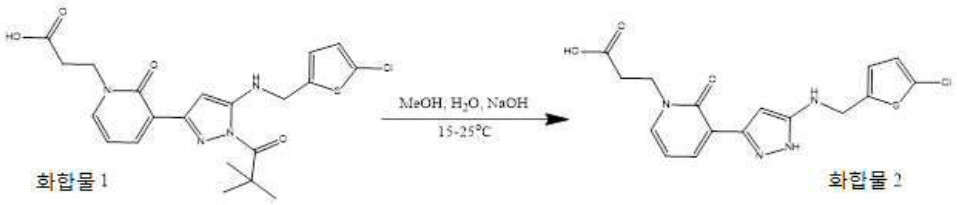
[0299] 이 합성으로 도 1에서 결정 형태 1로서 나타낸 바와 같이, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 2Θ 값으로부터 선택된 리스트로 이루어진 9.9°, 12.3°, 12.6°, 14.7°, 15.0°, 16.7°, 17.0°, 17.7°, 18.4°, 18.7°, 19.7°, 20.3°, 22.1°, 22.5°, 23.2°, 및 24.7°, 각각은 ±0.3° 의 오차 범위 이내임, 의 선택을 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 고체를 얻었다. 고체를 Bruker D8Advance X-선 분말 회절계 상에서 분석했다 (튜브: Cu:Kα (λ=1.54179 Å), 생성기: 40 kV; 40 mA, 및 스캔 범위: 3 - 40 도). 업계에서의 숙련가는 다양한 소스로부터 XRPD 플롯상 편차가 발생할 수 있음을 이해할 것이다. 따라서, 이 개시물 내 모든 XRPD 플롯에 대해, 각각의 피크에 대한 오차 범위가 ±0.0°, ±0.1°, ±0.2°, ±0.3°, ±0.4°, ±0.5°, ±0.6°, ±0.7°, ±0.8°, ±0.9°, 또는 ±1.0° 인 특정의 구체예가 있다.

[0300] 실시예 3

[0301] 화합물 2의 특이적 합성

[0302] 아래에 도시된 특이적 합성 반응식 II은 화합물 2, 3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파논산의 합성을 제공한다.

[0303] 특이적 합성 반응식 II

[0304] 

[0305] 단일 단계로, 화합물 1 (1 g, 2.16 mmol)를 메탄올 (10 mL, 10 V), 및 시약-등급 물 (2 mL, 2 V) 내에 용해시키고. 이후, 혼합물을 15-25℃에 두면서 NaOH (431.97 mg, 10.80 mmol, 5 equiv.)를 한번에 부가했다. 혼합물을 이후 1 hr동안 15-25℃에서 교반했다. 얼음 물 (10 mL, 10 V)을 이후 혼합물에 부가하고, pH를 순차적으로 6N HCl (11 mL, 11 V)을 사용하여 5-6로 조정했다. 얻어진 고체를 여과하고 물 (10 mL, 10 V)로 세척하고 화합물 2 (0.5 g, 1.32 mmol, 61.10% 수율)를 수집했다. [1H NMR 400 MHz, DMSO-d6) δ 7.839 (m, 1H), 7.704 (m, 1H), 6.860 (dd, 2H), 6.334 (t, 1H), 6.107 (s, 1H), 4.331 (s, 2H), 4.141 (t, 2 H), 2.695 (t, 2H)]

[0306] 실시예 4

[0307] **다형체**

[0308] 일부 구체예는 다수의 다형체로 존재할 수 있는 화합물 1의 결정질 고체이다. 한 예에서, 고체 물질은 도 1에 도시된 바와 같은 다형체를 갖는다. 일정량의 화합물 1을 도 1의 다형체로 변환하기 위해, 다음 절차가 수행되었다. 화합물 1을 30 ℃에서 THF/EA (4V/10V) 혼합물에 용해시키고 여과했다. 용액을 이후 5℃까지 냉각시키고 상기 특이적 합성 반응식 I에 기술된 합성 공정의 씨드 결정으로 파종했다. 혼합물을 이후 5℃ 에서 3 시간 동안 교반한 후 15 V의 n-헵탄을 10 시간 5℃에서 10 시간에 걸쳐 부가했다. 그 후, 21V의 n- 헵탄을 5 ℃에서 5 시간 동안 추가로 부가한 다음 고체를 수집하기 전에 5 ℃에서 추가로 22-24 시간 동안 교반했다. XRPD로 검사된 때, 얻어진 스펙트럼은 도 1에서 결정 형태 1로서 나타낸 바와 같이, 9.9°, 12.3°, 12.6°, 14.7°, 15.0°, 16.7°, 17.0°, 17.7°, 18.4°, 18.7°, 19.7°, 20.3°, 22.1°, 22.5°, 23.2°, 및 24.7°, 각각은 ±0.3° 의 오차 범위 이내임, 에서의 피크를 포함하는 피크를 나타냈다. XRPD 데이터를 Bruker D8Advance X-선 분말 회절계 상에서 취했다(튜브: Cu:Kα (λ=1.54179 Å), 생성기: 40 kV; 40 mA, 스캔 범위: 3 - 40 도, 샘플 회전 속도: 15 rpm, 및 스캐닝 속도: 10 도/min). 열중량 분석 (TGA) 및 시차 주사 열량계 (DSC) 데이터가 아래의 표 H에서 보고된다.

[0309] 또다른 구체예에서, 화합물 1 은 도 2에서 결정 형태 2로서 나타낸 바와 같이, 4.9°, 9.7°, 14.4°, 16.0°, 16.5°, 17.0°, 18.2°, 18.5°, 19.2°, 19.7°, 20.2°, 22.8°, 23.3°, 24.0°, 24.5°, 및 24.8°, 각각은 ±0.3° 의 오차 범위 이내임, 에서 피크를 나타내는 xRPD 스펙트럼을 갖는 결정질 고체였다. 이 구체예에서, 화합물 1 (35 mg)를 이소프로필 알콜 (0.5 mL)와 혼합하고 실온 및 500 rpm에서 2 일 동안 광으로부터 보호하면서 슬러리화했다. 고체를 이후 Eppendorf 5418 원심분리를 통해 14000 rpm에서 10 분 동안 분리하고 이후 진공하에서 실온에서 3 일에 걸쳐 건조시켰다. 샘플을 이후 XRPD, TGA, 및 DSC에 의해 확인했다. XRPD 데이터를 Bruker D8Advance X-선 분말 회절계 상에서 취했다(튜브: Cu:Kα (λ=1.54179 Å), 생성기: 40 kV; 40 mA, 스캔 범위: 3 - 40 도, 샘플 회전 속도: 15 rpm, 및 스캐닝 속도: 10 도/min). TGA 및 DSC 데이터가 아래의 표 H에서 보고된다.

[0310] 또다른 구체예에서, 화합물 1은 도 3에서 결정 형태 3로서 나타낸 바와 같이, 적어도 ±0.3° 이내에서 8.6°, 9.5°, 11.8°, 12.4°, 12.9°, 14.2°, 15.2°, 15.5°, 16.5°, 17.2°, 18.8°, 19.1°, 20.1°, 20.9°, 및 22.9° 에서 피크를 나타내는 xRPD 스펙트럼을 갖는 결정질 고체였다. 이 구체예에서, 화합물 1 (15.6 mg)를 1:1 에탄올:물 혼합물 (0.3 mL)와 혼합하고 40 ℃ 및 500 rpm에서 1일 동안 슬러리화했다. 고체를 이후 Eppendorf 5418 원심분리를 통해 14000 rpm에서 10 분 동안 분리하고 이후 진공 하에서 실온에서 3 일에 걸쳐 건조시켰다. 샘플을 이후 XRPD, TGA, 및 DSC에 의해 확인했다. XRPD 데이터를 Bruker D8Advance X-선 분말 회절계 상에서 취했다(튜브: Cu:Kα (λ=1.54179 Å), 생성기: 40 kV; 40 mA, 스캔 범위: 3 - 40 도, 샘플 회전 속도: 15 rpm, 및 스캐닝 속도: 10 도/min). TGA 및 DSC 데이터가 아래의 표 H에서 보고된다.

[0311] 실시예 5

[0312] **염 합성**

[0313] 일부 구체예는 적절한 반대 이온을 갖는 염으로서 화합물 1을 포함한다. 일부 구체예에서, 이 반대 이온은 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄이며, 이후 "트리스"로 지칭된다. 화합물 1의 트리스 염을 생성하기 위해 320 mg의 화합물 1을 유리 바이알에 넣고 10.7 mL의 아세톤에 용해시켰다. 그런 다음 바이알을 몇분 동안 초음파 처리하여 흐릿한 현탁액을 생성했다. 이 현탁액을 Xiangyi H1650 원심 분리기에서 5 분 동안 10,000 rpm으로 원심 분리하고 1.67mL의 상청액을 나머지 펠릿 및 부피로부터 분리했다. 이 1.67 mL 부분의 상청액에 0.059 mL의 Tris (물 중의 2N 용액)를 부가하여 1: 1.1의 화합물 1: Tris의 몰비를 생성했다. 그 다음 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반했다. 얻어진 현탁액을 Eppendorf Centrifuge 5418에서 10,000 rpm으로 10 분 동안 원심분리하여 고체 물질을 분리한 다음 Boxun DZF-6050 진공 오븐에서 40 ℃에서 밤새 건조했다. 고체를 이후 Bruker D8Advance X-선 분말 회절계 상에서 분석했다 (튜브: Cu:Kα (λ=1.54179 Å), 생성기: 40 kV; 40 mA, 스캔 범위: 3 - 40 도, 샘플 회전 속도: 15 rpm, 및 스캐닝 속도: 10 도/min). 도 4은 얻어진 XRPD 스펙트럼을 나타낸다. 이 구체예에서, 화합물 1은 도 4에서 결정 형태 4로서 나타낸 바와 같이, 6.8°, 10.0°, 13.0°, 15.1°, 16.0°, 16.5°, 18.0°, 18.4°, 19.8°, 20.5°, 20.8°, 21. 2°, 21.5°, 22.8°, 23.3°, 및 25.9°, 각각은 ±0.3° 의 오차 범위 이내임, 로 이루어진 리스트로부터 선택된 1, 2, 3, 4, 5 또는 그 이상의 2Θ 값의 선택을 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 형태로 존재한다. TGA 및 DSC 데이터가 아래의 표 H에서 보고된다.

[0314] 업계에서의 숙련가는 혼합물에서 1: 1.1의 화합물 1: 반대 이온의 몰비를 생성하기 위해 적절한 양의 또 다른

반대 이온을 사용하는 유사한 공정에 의해 유사한 염이 제조될 수 있음을 이해할 것이다. 대체 반대 이온의 예는 소듐, 포타슘, 칼슘, L- 아르기닌, L- 라이신, 및 메글루민을 포함한다. 얻어진 염은 위에서 표현한 것과 유사한 방법으로 수집할 수 있다.

[0315] 표 H.

형태	TGA 중량 손실 %	TGA 온도 범위 (° C)	DSC 온셋 온도 (° C)	DSC 특이적 엔탈피 (J/g)
1	0.06%	35.91 - 120.40	147.06	Endo 101.47
2	0.34% 3.20%	22.21 - 120.00 120.00 - 156.59	158.85	Endo 53.97
3	2.03%	28.61 - 98.54	87.70 116.36	Endo 73.80 Endo 19.16
4	0.39%	28.00 - 100.00	162.2	Endo 89.10

[0316]

[0317] 열 중량 분석 (TGA) 데이터는 10℃/min의 속도로 실온에서 250℃ 가열된 개방된 백금 팬에서 0.5 내지 5.0mg의 질량을 가진 샘플을 사용하여 TA Q5000IR에서 측정되었다.

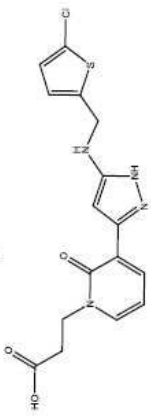
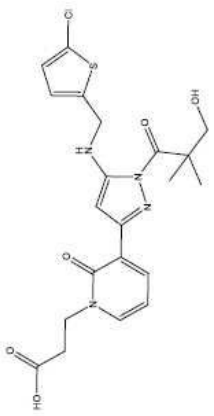
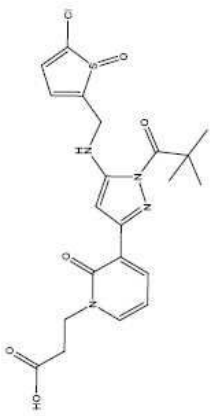
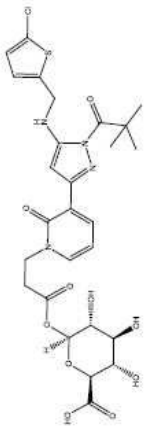
[0318] 시차 주사 열량 측정 (DSC) 데이터는 실온에서 10℃/min로 속도로 250 ℃로 가열된 뚜껑에 작은 구멍이 있는 주름진 알루미늄 팬에서 질량이 0.5 내지 1.0mg인 샘플을 사용하여 TA Q2000에서 측정되었다.

[0319] 실시예 6

[0320] **화합물 1의 대사체**

[0321] 화합물 1의 특정 대사체는 다양한 생체 내 및 시험관 내 연구에서 검출되었다. 이러한 화합물은 아래 표 I에 나열된 화합물을 포함한다. 화합물 10, 13 및 14는 제안된 대사체이다.

표 I.

화합물 번호	구조	IUPAC
2		3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1*H*-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파논산
10		3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로파노일)-1*H*-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파논산
13		3-[3-(5-{[(5-클로로-1-옥소-1λ^4-티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1*H*-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파논산
14		(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-6-({3-[5-({[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1*H*-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파노일}옥시)-3,4,5-트리하이드록시옥산-2-카르복실산

[0322]

[0323] 대사체 화합물 1은 본업계에서의 숙련가가 이해하는 바와 같이 다양한 용도를 가진다. 특정의 대사체, 가령 화합물 10은, 생물학적 활성을 가진다 (위 표 B 참고). 화합물 1의 대사체는 또한 생물학적 분석 및 인간 환자를 포함한 유기체에서 화합물 1의 약동학적 지표로서 유용할 수 있다.

[0324] 실시예 7

[0325] **약제학적 조성물**

[0326] 실시예 7a - 화합물 1의 무정형 고체 분산체

[0327] 비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체인 중합체 Kollidon® VA64와 함께 무정형 고체 분산체에 무정형 고체로서 화합물 1을 함유하는 약제학적 조성물을 제조했다. 무정형 고체 분산체는 1: 3 중량비의 화합물 1 대 Kollidon® VA64를 함유하고, THF를 용매로 사용하고 다음 공정 매개 변수를 사용하여 업계에서의 숙련가가 인식하는 바와 같이 분무 건조 분산 (SDD) 기술에 의해 제조되었다: 노즐 온도 = 40 ℃; 공정 온도 = 80 ℃, 노즐 가스 유량 = 4.0kg/hr, 챔버 가스 유량 = 35.0kg/hr, 스프레이 속도 = 32g/min. 이후 물질을 50 ℃의 대류 오븐에서 48 시간 동안 건조시킨 다음 60℃ 에서 추가로 18 시간 동안 건조시켰다. 업계에서의 숙련가는 화합물 1 대 Kollidon® VA64의 다양한 중량비가 무정형 고체 분산액에서 화합물 1의 원하는 무정형 상태를 달성하기 위해 사용될 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0328] 실시예 7b - 무정형 고체 분산체로서의 화합물 1의 정제 제제

[0329] 상기 실시예 7a에 기재된 바와 같은 무정형 고체 분산체로서의 화합물 1을 정제로 제제화했다. 업계에서의 숙련가는 본 발명의 구체예가 다양한 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함할 수 있다는 것을 인식할 것이며, 이는 업계에서의 숙련가에게 공지될 것이다. 예를 들어, 이들 부형제는 붕해제 가령 크로스포비돈, 충전제 가령 미세결정질 셀룰로스 및 만니톨, 및 윤활제 또는 활택제 가령 마그네슘 스테아레이트 및/또는 탈크를 포함할 수

있다. 본 실시예에서, 정제의 총 질량과 비교하여 하기 나열된 중량비로 하기 성분을 포함하도록 정제를 제조했다.

[0330] 표 J.

성분	wt/wt%
화합물 1의 무정형 고체 분산체	50.00
크로스포비돈 (Kollidon® CL)	10.00
마그네슘 스테아레이트	2.00
미세결정 셀룰로스	19.00
만니톨	18.00
탈크	1.00

[0331]

[0332] 한 제제에서, 정제는 180 mg ± 9 mg의 총 질량을 가졌다. 다른 제제에서, 정제는 1000mg ± 50mg의 총 질량을 가졌다.

[0333] 추가 구체예에서, 정제는 장용 코팅이라 불리는 외부 필름 또는 층으로 코팅된다. 중합체 및/또는 기타 물질을 포함하는 이 층은 pH 5.5 미만의 환경에서 용해에 대한 저항성과 같은 추가 특성을 제공할 수 있다. 일부 구체예에서, 중합체는 공중합된 메타크릴레이트를 포함하는 공중합체이다. 본 실시예에서, 이 외부 필름 또는 층의 중합체는 Eudragit® L 30 D-55였다.

[0334] 실시예 7c - 실시예 7b의 정제의 제조 공정

[0335] 상기 개시된 바와 같은 실시예 7b의 정제를 제조하기 위해 사용된 공정이 본 출원에서 제공된다. 먼저, 상기 실시예 7a에 기재된 바와 같이, 화합물 1 대 Kollidon® VA64의 1: 3 중량비를 사용하는 분무-건조 분산 기술을 통해 화합물 1의 비정질 고체 분산체를 제조했다.

[0336] 다음으로, 이 무정형 고체 분산체를 과립내 원재료와 혼합했다. 본 발명의 한 구체예에서, 이러한 물질은 적어도 하나의 붕해제 및 적어도 하나의 윤활제를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 과립내 원재료는 부가적으로 적어도 하나의 충전제를 포함한다. 본 실시예에서 붕해제는 크로스포비돈 (Kollidon® CL)을 포함하고 윤활제는 마그네슘 스테아레이트이며 과립내 원재료는 부가적으로 미세결정질 셀룰로스 (Avicel® PH 101) 및 만니톨 (Partek® M 100)을 포함했다. 업계에서의 숙련가는 이러한 과립 내 성분이 메쉬 스크린을 사용하여 탈집될 수 있음을 이해할 것이다. 본 실시예에서, 충진제, 붕해제 및 무정형 고체 분산액을 탈집하고 10 분 동안 블렌딩한 후 탈집된 윤활제를 혼합물에 부가하고 추가로 3 분 동안 블렌딩했다.

[0337] 과립내 재료 및 무정형 고체 분산체의 이 블렌딩 혼합물을 이후 압축 및 순차적으로 분쇄할 수 있다. 본 실시예에서, 5 kN의 힘을 발휘하는 롤러 콤팩터를 사용했고 반응물을 20 rpm에서 1,000 μm 스크린으로 리본으로 분쇄했다. 이들 압축된 리본를 이후 업계에서의 숙련가가 이해하는 방법으로 추가로 과립으로 분쇄했다.

[0338] 하나의 구체예에서, 상기 혼합을 건조 조건 하에서 수행하고, 수행된 과립화는 건조 과립화였다. 본 실시예에서, 건조 혼합 및 건조 과립화를 사용했다.

[0339] 다음, 상기 단계의 건조 과립을 과립외 원재료와 추가 혼합했다. 하나의 본발명의 구체예에서, 이들 재료는 적어도 하나의 붕해제 및 적어도 하나의 윤활제 및/또는 활택제 및 적어도 하나의 충전제를 포함한다. 본 실시예에서, 붕해제는 크로스포비돈 (Kollidon® CL)을 포함하고, 윤활제 및/또는 활택제는 마그네슘 스테아레이트 및 탈크를 포함하고, 과립외 원재료는 부가적으로 미세결정질 셀룰로스 및 만니톨 (Partek® M 100)를 포함했다. 업계에서의 숙련가는 메쉬 스크린의 사용으로 이들 과립외 성분이 탈집될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 본 실시예에서, 탈집된 윤활제(들) 및/또는 활택제(들)를 혼합물에 부가하고 부가적 3 분 동안 블렌딩하여 최종 혼합물을 생성하기 전에 10 분 동안 탈집된 충전제(들) 및 붕해제(들)를 먼저 과립과 블렌딩했다.

[0340] 그 다음,이 최종 혼합물을 표 J에 나타낸 특성을 갖는 원하는 모양 및 크기의 정제로 압축했다.

[0341] 일부 제제에서 정제의 질량은 180mg ± 9mg이었고, 다른 제제에서는 정제의 질량이 1000mg ± 50mg이었다. 업계에서의 숙련가는 프레스 속도 및 압축력과 같은 압축 단계의 매개 변수가 원하는 형태, 크기, 질량 및 정제의 선택된 구체예의 다른 특성에 따라 변한다는 것을 이해할 것이다.

[0342] 본 실시예에서, 총 정제 중량의 중량 백분율로서 과립내 부분과 과립외 부분 사이의 성분 분포는 하기 표 K에

나타낸 바와 같았다.

[0343] 표 K.

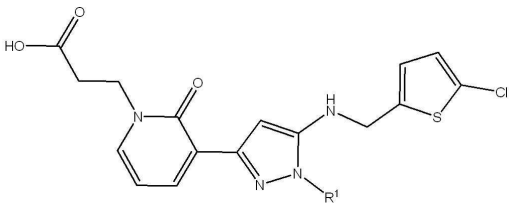
성분	과립내 wt/wt%	과립외 wt/wt%	총 wt/wt%
화합물 1의 무정형 고체 분산체	50	0	50
크로스포비돈 (Kollidon® CL)	5	5	10
마그네슘 스테아레이트	1	1	2
미세결정질 셀룰로스	9.5	9.5	19
만니톨	9	9	18
탈크	0	1	1

[0344]

[0345] 최종적으로, 압축된 정제를 필름 또는 층으로 코팅했다. 일부 구체예에서, 이 외부 층은 중합체를 포함하고 5.5 미만의 pH에서 용출을 방지하는 것과 같이 정제에 대한 추가 특성을 전달한다. 일부 구체예에서, 중합체는 중합된 메타크릴산-에틸 아크릴레이트를 함유한다. 본 실시예에서, 이 중합체는 Eudragit® L 30 D-55였다. 또한, 이 중합체는 57 % Eudragit® L 30 D-44, 14.6 % Plasacryl HTP20 및 28.4 % 물의 혼합물로 사용되었다. 업계에서의 숙련가는 증발 기술이 물 증발로 인해 최종 물 조성을 잘 감소시킬 수 있음을 이해할 것이다. 업계에서의 숙련가는 이 외부 층으로 정제를 코팅하기 위해 이용가능한 다양한 기술이 있다는 것을 이해할 것이다. 일부 구체예에서 팬 코팅 기술이 사용된다.

[0346] 본개시물의 구체예는 다음 항목으로 기술될 수 있다:

[0347] 1. 구조 I에 따르는 화합물:

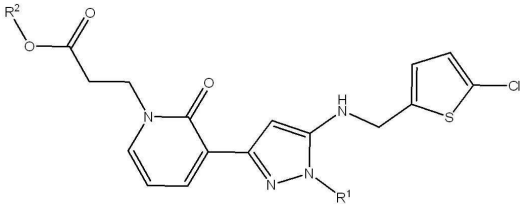
[0348] 

(구조 I)

[0349] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 공결정,

[0350] 여기서 R^1는 수소 및 피발로일로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0351] 2. 일반 구조 II에 따르는 항목 1에 따르는 화합물의 프로드럭:

[0352] 

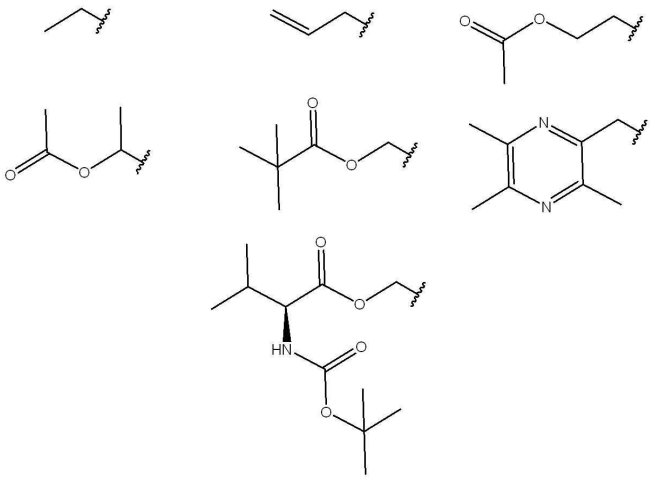
(구조 II)

[0353] 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 공결정;

[0354] 여기서 R^1는 수소 및 피발로일로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; 및

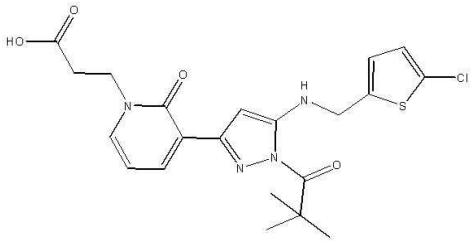
[0355] 여기서 R^2는 치환된 또는 비치환된 알킬 및 치환된 또는 비치환된 헤테로알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택됨.

[0356] 3. 항목 2에 있어서, R^2는 다음 기로부터 선택되는 프로드럭:



[0357]

[0358] 4. 항목 1에 있어서,화합물 1로서 R^1는 피발로일인 화합물:



[0359] (화합물 1).

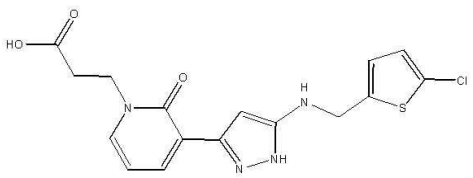
[0360] 5. 항목 1 또는 4에 있어서, 상기 화합물은 결정질 형태인 화합물.

[0361] 6. 항목 5에 있어서, 결정질 형태는 9.9° , 12.3° , 12.6° , 14.7° , 15.0° , 16.7° , 17.0° , 17.7° , 18.4° , 18.7° , 19.7° , 20.3° , 22.1° , 22.5° , 23.2° , 및 24.7° 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 적어도 다섯 개의 2Θ 값을 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 가지고, 여기서 각각의 상기 적어도 다섯 개의 2Θ 값은 ± 0.3° 의 오차 범위 이내인 화합물.

[0362] 7. 항목 5에 있어서, 결정질 형태는 4.9° , 9.7° , 14.4° , 16.0° , 16.5° , 17.0° , 18.2° , 18.5° , 19.2° , 19.7° , 20.2° , 22.8° , 23.3° , 24.0° , 24.5° , 및 24.8° 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 적어도 다섯 개의 2Θ 값을 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 가지고, 여기서 각각의 상기 적어도 다섯 개의 2Θ 값은 ±0.3° 의 오차 범위 이내인 화합물.

[0363] 8. 항목 5에 있어서, 결정질 형태는 8.6° , 9.5° , 11.8° , 12.4° , 12.9° , 14.2° , 15.2° , 15.5° , 16.5° , 17.2° , 18.8° , 19.1° , 20.1° , 20.9° , 및 22.9° 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 적어도 다섯 개의 2Θ 값을 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 가지고, 여기서 각각의 상기 적어도 다섯 개의 2Θ 값은 ±0.3° 의 오차 범위 이내인 화합물.

[0364] 9. 항목 1 또는 4-8 중 어느 하나에 있어서, 화합물 2로서 R^1은 수소인 화합물:



[0365] (화합물 2).

[0366] 10. 항목 1 또는 4-9 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물은 약제학적으로 허용가능한 염의 형태인 화합물.

[0367] 11. 항목 10에 있어서, 약제학적으로 허용가능한 염은 소듐, 포타슘, 칼슘, L-아르기닌, L-라이신, 메글루민, 및 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 반대-이온을 가지는 화합물.

[0368] 12. 항목 11에 있어서, 상기 반대-이온은 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄인 화합물.

[0369] 13. 항목 1 또는 4-12 중 어느 하나에 있어서, R^1는 피발로일인 화합물.

[0370] 14. 항목 13에 있어서, 상기 화합물은 6.8°, 10.0°, 13.0°, 15.1°, 16.0°, 16.5°, 18.0°, 18.4°, 19.8°, 20.5°, 20.8°, 21. 2°, 21.5°, 22.8°, 23.3°, 25.9°로 이루어진 그룹으로부터 선택된 적어도 다섯 개의 2Θ 값을 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 형태이고, 여기서 각각의 상기 적어도 다섯 개의 2Θ 값은 ±0.3°의 오차 범위 이내인 화합물.

[0371] 15. 선행하는 항목 중 어느 하나에 있어서, 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물 또는 프로드럭:

[0372] 3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파논산;

[0373] 3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파논산;

[0374] 2-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]아세트산;

[0375] 4-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]부탄산;

[0376] 3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]-2,2-디플루오로프로파논산;

[0377] 3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로펜아미드;

[0378] 1-(2-아미노-2-메틸프로필)-3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(푸란-3-카르보닐)-1H-피라졸-3-일)-1,2-디하이드로피리딘-2-온;

[0379] 3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(3-하이드록시-2,2-디메틸프로파노일)-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파논산;

[0380] 3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸부타노일)-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파논산;

[0381] 3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(푸란-3-카르보닐)-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파논산;

[0382] 3-[3-(5-{[(5-클로로-1-옥소-1람다4-티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파논산;

[0383] (2S,3S,4S,5R,6S)-6-({3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파노일}옥시)-3,4,5-트리하이드록시옥산-2-카르복실산;

[0384] 에틸 3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파노에이트;

[0385] 프로프-2-엔-1-일 3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H- 피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파노에이트; 2-(아세틸옥시)에틸;

[0386] 3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H- 피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파노에이트;

[0387] 1-(아세틸옥시)에틸 3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H- 피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파노에이트;

[0388] ({3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파노일}옥시)메틸 2,2-디메틸프로파노에이트;

[0389] (3,5,6-트리메틸피라진-2-일)메틸 3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H-

피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파노에이트;

[0390] ({3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파노일}옥시)메틸 (2S)-2-{[(tert-부톡시)카르보닐]아미노}-3-메틸부타노에이트;

[0391] 3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일](2H4)프로파논산;

[0392] 3-{3-[5-({[5-클로로(3,4-2H2)티오펜-2-일](2H2)메틸}아미노)-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H-피라졸-3-일]-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일}프로파논산; 및

[0393] 3-[3-(5-{[(5-클로로티오펜-2-일)(2H2)메틸]아미노}-1-(2,2-디메틸프로파노일)-1H-피라졸-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일]프로파논산.

[0394] 16. 항목 1 내지 15 중 어느 하나에 따르는 화합물 또는 프로드럭, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 공결정, 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

[0395] 17. 항목 1 내지 15 중 어느 하나에 따르는 화합물 또는 프로드럭 또는 항목 16에 따르는 약제학적 조성물을 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기에 효과적인 양으로 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 질환 또는 장애를 치료 및/또는 예방하기 위한 방법.

[0396] 18. 항목 17에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 혈전성 질환 또는 장애이고 및/또는 혈전 또는 혈전의 잠재적 형성을 수반하는 방법.

[0397] 19. 항목 18에 있어서, 상기 혈전성 질환 또는 장애는 급성 관상 동맥 증후군, 혈전 색전증, 및/또는 혈전증을 포함하는 방법.

[0398] 20. 항목 19에 있어서, 상기 혈전 색전증은 정맥 혈전 색전증, 동맥 혈전 색전증, 및/또는 심인성 혈전 색전증을 포함하는 방법.

[0399] 21. 항목 20에 있어서, 상기 정맥 혈전 색전증은 심정맥 혈전증 및/또는 폐 색전증을 포함하는 방법.

[0400] 22. 항목 21에 있어서, 상기 심정맥 혈전증 및/또는 폐 색전증은 의료 절차 후에 발생하는 방법.

[0401] 23. 항목 18-22 중 어느 하나에 있어서, 상기 혈전성 질환 또는 장애는 기능장애성 응고 또는 파종성 혈관내 응고를 수반하는 방법.

[0402] 24. 항목 23에 있어서, 대상체는 경피적 관상 동맥 중재술 (PCI)을 격는 방법.

[0403] 25. 항목 18-24 중 어느 하나에 있어서, 혈전성 질환 또는 장애는 혈전 또는 혈전의 잠재적 형성을 수반하고 추가로 뇌졸중 및/또는 하나 이상의 일시적 허혈발작 (TIA)을 수반하는 방법.

[0404] 26. 항목 25에 있어서, 상기 혈전성 질환 또는 장애 혈전 또는 혈전의 잠재적 형성을 수반하고 추가로 뇌졸중을 수반하고 여기서 대상체는 비-판막성 심방세동을 가지는 방법.

[0405] 27. 항목 18-26 중 어느 하나에 있어서, 상기 혈전성 질환 또는 장애는 혈전 또는 혈전의 잠재적 형성을 수반하고 추가로 폐 고혈압을 수반하는 방법.

[0406] 28. 항목 27에 있어서, 상기 폐 고혈압은 하나 이상의 좌 심장 장애 및/또는 만성 혈전색전성 질환에 의해 유발되는 방법.

[0407] 29. 항목 27에 있어서, 상기 폐 고혈압은 폐 섬유증 (특발성 또는 기타), 및/또는 저산소증을 포함하는 하나 이상의 폐 질환과 관련되는 방법.

[0408] 30. 항목 17-29 중 어느 하나에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 섬유증, 알츠하이머병, 다발성 경화증, 통증, 암, 염증, 및/또는 타입 I 당뇨병을 포함하는 방법.

[0409] 31. 항목 17-30 중 어느 하나에 있어서, 상기 질환 또는 장애는 심근 경색 후 재발성 심장 사건을 수반하는 방법.

[0410] 32. 항목 20-31 중 어느 하나에 있어서, 상기 정맥 혈전 색전증은 하나 이상의 후천성 또는 유전성 위험 인자 및/또는 분리된 혈전에 의해 유발된 말초 정맥의 색전증과 관련된 정맥 내 혈전 형성과 관련되는 방법.

[0411] 33. 항목 32에 있어서, 상기 하나 이상의 위험 인자는 이전 정맥 혈전 색전증을 포함하는 방법.

[0412] 34. 항목 20-33 중 어느 하나에 있어서, 상기 심인성 혈전 색전증은 분리된 혈전에 의해 유발된 심장 부정맥, 심장 판막 결함, 인공 심장 판막성 또는 심장 질환, 및/또는 말초 동맥색전증과 관련된 심장 내 혈전 형성에 기인하는 방법.

[0413] 35. 항목 34에 있어서, 상기 분리된 혈전은 뇌 (허혈 뇌졸중) 내에 있는 방법.

[0414] 36. 항목 35에 있어서, 상기 분리된 혈전은 일시적 허혈 발작 (TIA)을 유발하는 방법.

[0415] 37. 항목 34-36 중 어느 하나에 있어서, 상기 심인성 혈전 색전증은 비-판막성 심방세동에 기인하는 방법.

[0416] 38. 항목 19-37 중 어느 하나에 있어서, 상기 혈전증은 동맥 혈전증인 방법.

[0417] 39. 항목 38에 있어서, 상기 동맥 혈전증은 동맥 내 하나 이상의 기저 죽상 경화 과정에 기인하는 방법.

[0418] 40. 항목 39에 있어서, 상기 동맥 내 하나 이상의 기저 죽상 경화 과정은 동맥을 폐쇄 또는 폐색, 심근 허혈증 (협심증, 급성 관상 동맥 증후군)을 유발, 심근 경색을 유발, 말초 동맥을 폐쇄 또는 폐색 (허혈 말초 동맥 질환), 및/또는 혈관 절차후 동맥을 폐쇄 또는 폐색 (내장경유 관상 동맥 혈관형성술 후 재폐색 또는 재발협착증, 재폐색 또는 말초 동맥경피적 내장경유 혈관형성술 후 재발협착증)하는 방법.

[0419] 41. 항목 17-40 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료 또는 예방은 보조 요법을 포함하는 방법.

[0420] 42. 항목 41에 있어서, 대상체는 심근 경색을 가지고, 상기 보조 요법은 혈전용해 치료법과 연관되는 방법.

[0421] 43. 항목 41 또는 42에 있어서, 대상체는 불안정한 협심증, 혈전증, 및/또는 헤파린-유도 저혈소판증을 가지고, 상기 보조 요법은 항혈소판 치료법과 조합되는 방법.

[0422] 44. 항목 41-43 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 비-판막성 심방세동을 가지고, 상기 보조 요법은 하나 이상의 다른 치료법과 연관되는 방법.

[0423] 45. 항목 41-45 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 관상 동맥 동맥 질환 및 심부전 중 적어도 하나를 가지고, 여기서 상기 보조 요법은 항혈소판 치료법과 조합되는 방법.

[0424] 46. 항목 45에 있어서, 대상체는 판막성 또는 비-판막성 심방세동을 추가로 가지는 방법.

[0425] 47. 항목 41-46 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 판막성 또는 비-판막성 심방세동을 가지고 스텐트를 사용한 경피적 관상 동맥 중재술을 격고, 여기서 상기 보조 요법은 항혈소판 치료법과 조합되는 방법.

[0426] 48. 항목 4에 따르는 화합물 1를 포함하는 약제학적 조성물을 포함하는 정제.

[0427] 49. 항목 48에 있어서, 화합물 1은 무정형 고체 분산체 내 무정형 고체로서 존재하는 정제.

[0428] 50. 항목 49에 있어서, 상기 무정형 고체 분산체는 제 1 중합체를 포함하는 정제.

[0429] 51. 항목 50에 있어서, 상기 제 1 중합체는 비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체인 정제.

[0430] 52. 항목 51에 있어서, 화합물 1 및 상기 제 1 중합체는 1:3의 중량 비로 존재하는 정제.

[0431] 53. 항목 48-52 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 붕해제를 추가로 포함하는 정제.

[0432] 54. 항목 53에 있어서, 상기 붕해제는 크로스포비돈을 포함하는 정제.

[0433] 55. 항목 48-54 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 충전제를 추가로 포함하는 정제.

[0434] 56. 항목 55에 있어서, 상기 충전제는 미세결정질 셀룰로스 또는 만니톨을 포함하는 정제.

[0435] 57. 항목 48-56 중 어느 하나에 있어서, 적어도 하나의 윤활제 또는 활택제를 추가로 포함하는 정제.

[0436] 58. 항목 57에 있어서, 상기 윤활제 또는 활택제는 마그네슘 스테아레이트 또는 탈크를 포함하는 정제.

[0437] 59. 항목 48-58 중 어느 하나에 있어서, 외부 층 또는 필름을 추가로 포함하는 정제.

[0438] 60. 항목 59에 있어서, 상기 외부 층 또는 필름은 적어도 제 2 중합체를 포함하는 정제.

[0439] 61. 항목 60에 있어서, 상기 제 2 중합체는 pH 5.5 아래의 상기 정제의 용출을 예방하는 정제.

[0440] 62. 항목 60 또는 61에 있어서, 상기 제 2 중합체는 Eudragit® L 30 D-55을 포함하는 정제.

[0441] 63. 항목 59-62 중 어느 하나에 있어서, 상기 외부 층 또는 필름은 57% Eudragit® L 30 D-55, 14.6 Plasacryl® HTP20, 및 28.4% 물을 포함하는 정제.

[0442] 64. 항목 59-63 중 어느 하나에 있어서, 상기 제 2 중합체는 메타크릴산 - 에틸 아크릴레이트 공중합체를 포함하는 정제.

[0443] 65. 항목 48-64 중 어느 하나에 있어서, 상기 무정형 고체 분산체는 중량으로 정제의 50%을 포함하는 정제.

[0444] 66. 항목 48-65 중 어느 하나에 있어서, 제 2 중합체의 외부 층을 추가로 포함하고, 여기서 상기 외부 층이 없는 정제는 50 중량% 무정형 고체 분산체, 10 중량% 크로스포비돈, 2 중량% 마그네슘 스테아레이트, 19 중량% 미세결정질 셀룰로스, 18 중량% 만니톨, 및 1 중량% 탈크인 정제.

[0445] 67. 항목 66에 있어서, 제 2 중합체는 Eudragit® L 30 D-55을 포함하는 정제.

[0446] 68. 항목 66 또는 67에 있어서, 상기 외부 층이 없는 정제는 180 mg ± 9 mg의 총질량을 가지는 정제.

[0447] 69. 항목 66 또는 67에 있어서, 상기 외부 층이 없는 정제는 1000 mg ± 50 mg의 총질량을 가지는 정제.

[0448] 70. 항목 2에 따르는 일반 구조 II를 갖는 프로드럭을 포함하는 약제학적 조성물을 포함하는 정제.

[0449] 71. 항목 48-69 중 어느 것의 약제학적 조성물을 갖는 정제 제조 공정, 상기 공정은 다음을 포함함:

[0450] (1) 화합물 1의 무정형 고체 분산체를 제조; (2) 단계 (1)의 무정형 고체 분산체를 건조 조건에서 과립내 원재료와 함께 과립화; (3) 단계 (2)의 과립을 과립외 원재료와 함께 블렌딩하여 최종 혼합물을 형성; (4) 단계 (3)의 최종 혼합물을 정제로 압축; 및 (5) 단계 (4)의 정제를 필름 또는 층으로 코팅.

[0451] 72. 항목 71에 있어서, 상기 공정은 다음을 추가로 포함하는 공정:

[0452] (1) 분무-건조 분산체 (SDD) 기술을 사용하여 화합물 1의 무정형 고체 분산체를 제조; (2) 단계 (1)의 무정형 고체 분산체를 적어도 하나의 붕해제 및 적어도 하나의 윤활제를 포함하는 과립내 원재료와 혼합; (3) 단계 (2)의 혼합물을 건조 과립화, 여기서 과립화 공정은 롤러 콤팩터를 사용하여 압축 리본을 제조하는 것을 포함하고, 여기서 압축 리본은 과립으로 순차적으로 분쇄됨; (4) 단계 (3)의 과립을 붕해제 및 윤활제를 포함하는 분쇄된 과립외 원재료와 블렌딩; (5) 단계 (4)의 블렌드를 정제로 압축; 및 (6) 단계 (5)의 정제를 필름 또는 층으로 코팅.

[0453] 전술한 다양한 방법 및 기술은 본 발명을 수행하기 위한 다양한 방법을 제공한다. 물론, 설명된 모든 목적 또는 이점이 반드시 여기에 설명된 임의의 특정 구체예에 따라 달성될 수 있는 것은 아니라는 것을 이해해야 한다. 따라서, 예를 들어, 업계에서의 숙련가는 본 명세서에서 교시되거나 제안된 다른 목적 또는 이점을 반드시 달성하지 않으면서 본 명세서에서 교시된 바와 같은 하나의 이점 또는 이점 그룹을 달성하거나 최적화하는 방식으로 방법이 수행될 수 있음을 인식할 것이다. 여기에는 다양한 대안이 언급되어 있다. 일부 바람직한 구체예는 구체적으로 하나, 다른 또는 여러 특징을 포함하고, 다른 것들은 구체적으로 하나, 다른 또는 여러 특징을 배제하는 반면, 또 다른 실시예는 하나, 다른 또는 여러 유리한 특징을 포함함으로써 특정 특징을 완화 시킨다는 것을 이해해야 한다.

[0454] 또한, 숙련된 기술자는 상이한 구체예로부터 다양한 특징의 적용 가능성을 인식할 것이다. 유사하게, 위에서 논의된 다양한 요소, 특징 및 단계뿐만 아니라 각각의 그러한 요소, 특징 또는 단계에 대한 다른 공지된 등가물은 여기서 설명된 원리에 따라 방법을 수행하기 위해 업계에서의 숙련가에 의해 다양한 조합으로 사용될 수 있다. 다양한 요소, 특징 및 단계 중에서 일부는 구체적으로 포함되고 다른 일부는 다양한 실시예에서 특별히 제외될 것이다.

[0455] 본 출원이 특정 구체예 및 실시예의 맥락에서 개시되었지만, 본 발명의 구체예가 구체적으로 개시된 구체예를 넘어 다른 대안적인 구체예 및/또는 그의 용도 및 변형 및 등가물까지 확장된다는 것을 업계에서의 숙련가는 이해할 것이다.

[0456] 본 발명의 구체예에서 많은 변형 및 대안 요소가 개시되었다. 또 다른 변형 및 대체 요소는 업계에서의 숙련가에게 명백할 것이다. 본 발명의 다양한 구체예는 이러한 변형 또는 요소를 구체적으로 포함하거나 배제할 수 있다.

[0457] 일부 구체예에서, 본 출원의 특정 구체예를 설명하고 청구하기 위해 사용되는 성분의 양, 특성, 예컨대 분자량, 반응 조건 등을 표현하는 숫자는 용어 "약"에 의해 일부 경우에 변형되는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 일부 구체예에서, 기재된 설명 및 첨부된 청구 범위에 기재된 수치 매개 변수는 특정 구체예에 의해 획득하고자 하는 원하는 특성에 따라 변할 수 있는 근사치이다. 일부 구체예에서, 수치 매개 변수는 보고된 유효 자릿수의 수를 고려하고 일반적인 반올림 기술을 적용하여 해석되어야 한다. 본 출원의 일부 구체예의 넓은 범위를 설명하는 수치 범위 및 매개 변수가 근사치임에도 불구하고, 특정 예에 설명된 수치는 실행 가능한 한 정확하게 보고된다. 본 발명의 일부 구체예에 제시된 수치는 각각의 시험 측정에서 발견되는 표준 편차로부터 필연적으로 발생하는 특정 오차를 포함할 수 있다.

[0458] 달리 구체적으로 언급되거나 문맥상 명백하게 모순되지 않는 한, "A, B 및 C 중 적어도 하나" 또는 "A, B 및 C 중 적어도 하나" 형태의 구문과 같은 결합 언어는, 항목, 용어 등이 A 또는 B 또는 C, 또는 A 및 B 및 C 세트의 비어 있지 않은 서브 세트일 수 있음을 나타내도록 일반적으로 사용되는 문맥으로 달리 이해된다. 예를 들어, 예시적인 예에서 3 개의 멤버가 있는 집합의 경우, "A, B, C 중 하나 이상" 및 "A, B 및 C 중 하나 이상"은 다음 집합 중 하나를 나타낸다: {A}, {B}, {C}, {A, B}, {A, C}, {B, C}, {A, B, C}. 따라서, 이러한 결합어는 일반적으로 특정 구체예가 A 중 하나 이상, B 중 하나 이상 및 C 중 하나 이상이 각각 존재해야 함을 의미하는 것은 아니다.

[0459] 본 출원에 제공된 임의의 모든 예 또는 예시적인 언어 (예를 들어, "예를 들어")의 사용은 단지 본 발명의 구체예를 더 잘 설명하기 위한 것이며 달리 청구되지 않는 한 본 발명의 범위를 제한하지 않다. 명세서의 어떠한 언어도 본 발명의 실행에 필수적인 것으로 주장되지 않은 요소를 나타내는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0460] 일부 구체예에서, 본 출원의 특정 구체예를 설명하는 맥락에서 사용되는 용어 "a"및 "an" 및 "the" 및 유사한 언급은 (특히 다음의 특정 청구항의 맥락에서) 단수와 복수를 모두 포함한다고 간주될 수 있다. 본 명세서에서 값의 범위를 언급하는 것은 단지 범위 내에 있은 각각의 개별 값을 개별적으로 언급하는 속기 방법으로 사용되는 것으로 의도된다. 본 출원에서 달리 지시하지 않는 한, 각각의 개별 값은 마치 본 출원에서 개별적으로 언급된 것처럼 명세서에 포함된다. 본 명세서에 설명된 모든 방법은 본 명세서에서 달리 지시되거나 문맥상 명백하게 모순되지 않는 한 임의의 적절한 순서로 수행될 수 있다. 본 명세서의 특정 구체예와 관련하여 제공된 임의의 모든 예 또는 예시적인 언어 (예를 들어, "예를 들어")의 사용은 단지 본 출원을 더 잘 설명하기 위한 것이며 달리 청구된 본 출원의 범위에 제한을 두지 않는다. 본 명세서에 있는 어떤 언어도 본 출원의 실행에 필수적인 비-청구된 요소를 나타내는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0461] 여기서 개시된 본 발명의 대안적인 요소 또는 구체예의 그룹은 제한으로 해석되어서는 안된다. 각 그룹 구성원은 개별적으로 또는 그룹의 다른 구성원 또는 본 출원에서 발견되는 다른 요소와 임의의 조합으로 언급되고 청구될 수 있다. 그룹의 하나 이상의 구성원은 편의성 및/또는 특허 가능성을 이유로 그룹에 포함되거나 그룹에서 삭제할 수 있다. 그러한 포함 또는 삭제가 발생하면, 명세서는 여기에서 변형된 그룹을 포함하는 것으로 간주되어 첨부된 청구 범위에 사용된 모든 마커쉬 그룹의 서면 설명을 충족한다.

[0462] 본 출원의 바람직한 구체예가 여기에 설명되어 있다. 이러한 바람직한 구체예에 대한 변형은 전술한 설명을 읽을 때 업계에서의 숙련가에게 명백할 것이다. 숙련된 기술자는 이러한 변형을 적절하게 사용할 수 있으며, 본 출원은 여기에서 구체적으로 설명된 것과 다르게 실행될 수 있다고 고려된다. 따라서, 본 출원의 많은 구체예는 적용 가능한 법률에 의해 허용가능한 바와 같이 여기에 첨부된 청구 범위에 인용된 주제의 모든 변형 및 등가물을 포함한다. 더욱이, 모든 가능한 변형예에서 전술한 요소의 임의의 조합은 본 명세서에서 달리 표시되지 않거나 문맥에 의해 달리 명백하게 모순되지 않는 한 본출원에 포함된다.

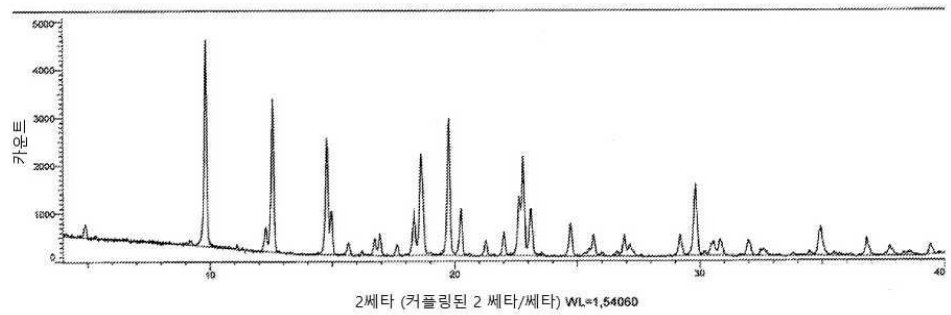
[0463] 본 출원에 인용된 간행물, 특허 출원 및 특허를 포함하는 모든 참고 문헌은 이들, 본문서와 불일치하거나 상충되는 이들, 또는 현재 또는 나중에 본문서와 관련된 청구 범위의 가장 광범위한 범위에 제한적인 영향을 미칠 수 있는 이들과 관련된 파일 히스토리 실행을 제외하고, 각 참고 문헌이 개별적으로 그리고 구체적으로 참고로 포함되는 것으로 표시되고 모든 목적에 대해 그 전체가 본 출원에 기재된 것과 동일한 정도로 본 출원에 참고로 포함된다. 예를 들어, 포함된 자료와 관련된 용어의 설명, 정의 및/또는 사용과 본 문서, 설명, 정의 및/또는 문서와 관련된 용어의 사용 간에 불일치 또는 충돌이 있는 경우 본 문서의 용어 사용이 우선한다.

[0464] 끝으로, 여기서 개시된 본 출원의 구체예는 본 발명의 구체예의 원리를 예시하는 것임을 이해해야 한다. 채택될 수 있는 다른 변형은 본 출원의 범위 내에 있을 수 있다. 따라서, 제한이 아닌 예로서, 본 명세서의 교시에 따라 본 출원의 구체예의 대안적인 구성이 이용될 수 있다. 따라서, 본 출원의 구체예는 정확하게 도시되

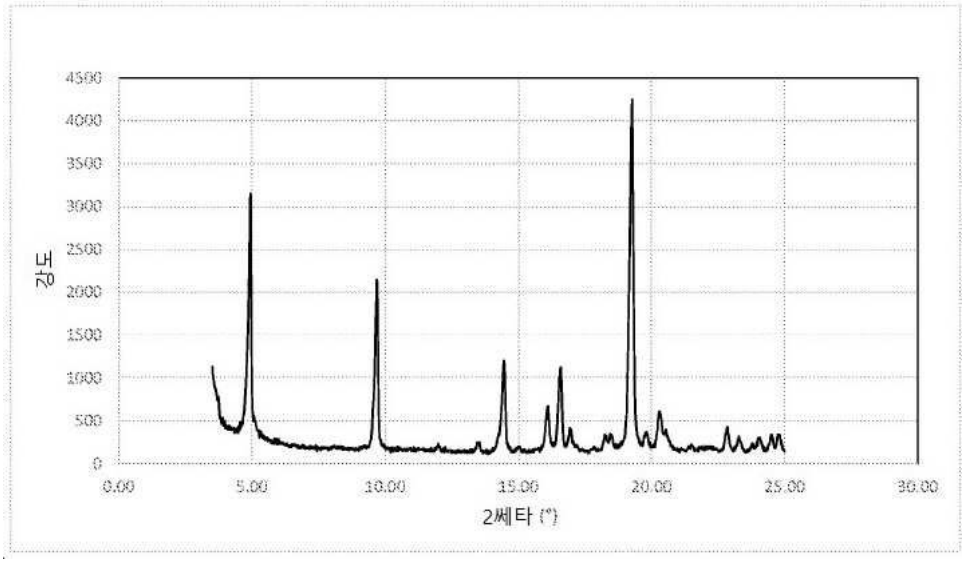
고 설명된 것에 제한되지 않는다.

도면

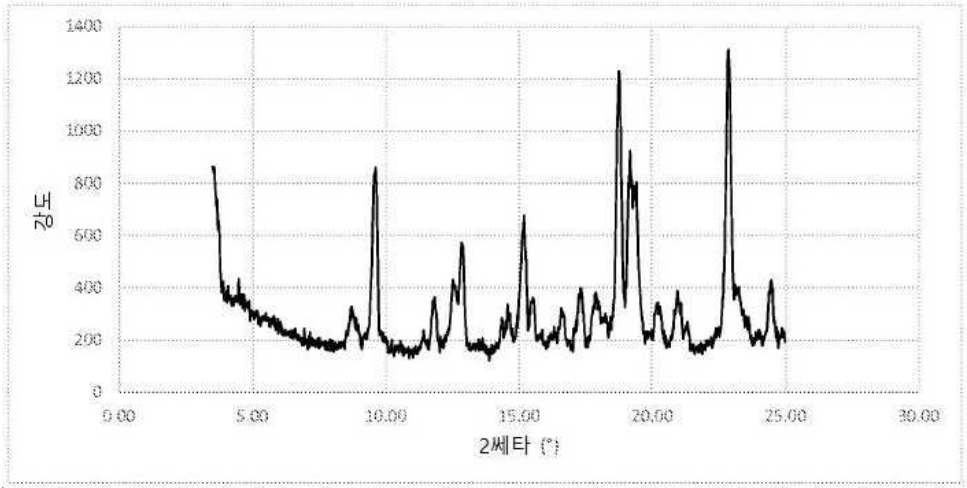
도면1



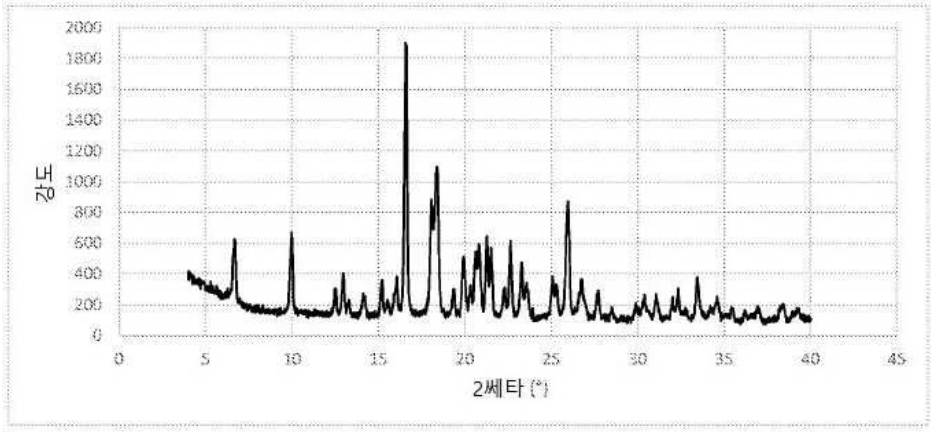
도면2



도면3



도면4


2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
강도
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
2세타 (°)