



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년12월16일
(11) 등록번호 10-1473207
(24) 등록일자 2014년12월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4402 (2006.01) A61P 7/02 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2009-7023491
(22) 출원일자(국제) 2008년04월11일
심사청구일자 2013년04월10일
(85) 번역문제출일자 2009년11월10일
(65) 공개번호 10-2010-0016428
(43) 공개일자 2010년02월12일
(86) 국제출원번호 PCT/US2008/004760
(87) 국제공개번호 WO 2008/127682
국제공개일자 2008년10월23일
(30) 우선권주장
60/911,852 2007년04월13일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US06376515 B2*
WO2008057972 A1
WO2007056517 A1
WO2005097784 A1
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
밀레니엄 파머슈티컬스 인코퍼레이티드
미합중국 메사추세츠 캄브리지 랜즈다운 스트리트 40
(72) 발명자
신하 우마
미국 캘리포니아주 94127 샌프란시스코 유니페로 세라 볼러바드 808
홀렌바치 스탠리 제이.
미국 캘리포니아주 94080 사우쓰 샌프란시스코 알타 비스타 드라이브 450
앙드레 빠뜨릭
미국 캘리포니아주 94401 샌 마테오 노쓰 험볼트 스트리트 950
(74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 7 항

심사관 : 정의준

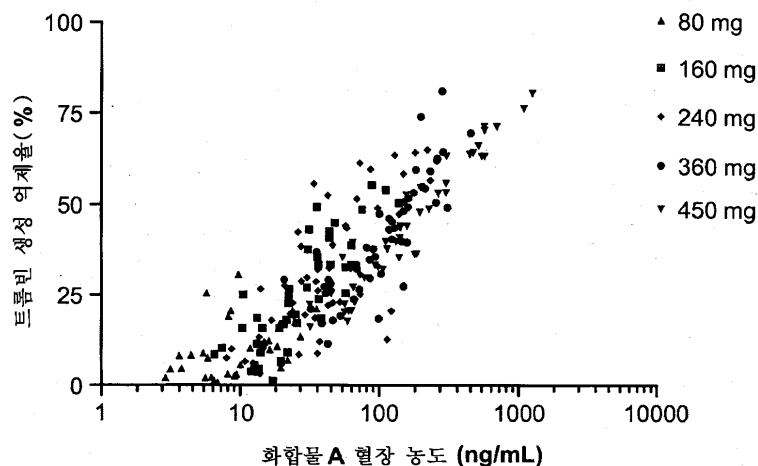
(54) 발명의 명칭 X a 인자 억제제로서 작용하는 화합물과의 병용 항응고 요법

(57) 요약

본 발명은 [2-({4-[(디메틸아미노)이미노메틸]페닐}카보닐아미노)-5-메톡시페닐]-N-(5-클로로(2-피리딜))카복사미드를 함유하는 병용 요법을 사용하여 혈전성 질환(들)을 치료하는 방법 및 이의 약제학적 조성물에 관한 것이다.

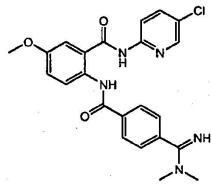
대표도 - 도1

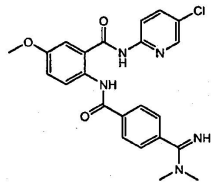
사람 연구에서 PK/PD 상관관계



특허청구의 범위

청구항 1



- (1) 화학식  의 [2-({4-[(디메틸아미노)이미노메틸]페닐}카보닐아미노)-5-메톡시페닐]-N-(5-클로로(2-피리딜))카복스아미드 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염인 제1 치료제 및
- (2) 클로피도그렐린 제2 치료제를 포함하는, 목적하지 않는 혈전증 치료용 약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 제1 치료제 및 제2 치료제 중의 하나 또는 둘 다가 치료학적 용량 미만으로 존재하는, 약제학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 [2-({4-[(디메틸아미노)이미노메틸]페닐}카보닐아미노)-5-메톡시페닐]-N-(5-클로로(2-피리딜))카복스아미드의 약제학적으로 허용되는 염이 말레에이트 염인, 약제학적 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 치료제 및 제2 치료제가 개별 투여, 동시 투여 또는 순차 투여용으로 제형화되는, 약제학적 조성물.

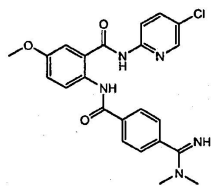
청구항 5

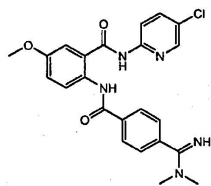
제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 에 있어서, 상기 약제학적 조성물이 급성 관상동맥 증후군, 심근 경색, 불안정 협심증, 불안정 협심증, 혈전용해 요법 후 또는 관상동맥 혈관형성술 후 발생한 폐색 관상동맥 혈전, 혈전성으로 매개된 뇌혈관 증후군, 색전성 뇌졸중, 혈전성 뇌졸중, 일과성 허혈 발작, 정맥 혈전증, 심부정맥 혈전증, 폐색전, 응고장애, 파종성 혈관내 응고증, 혈전성 혈소판감소성 자반증, 폐쇄성 혈전 혈관염, 헤파린 유도된 혈소판감소증과 관련된 혈전성 질환, 체외 순환과 관련된 혈전성 합병증, 기계 사용과 관련된 혈전성 합병증 및 보철 장치의 부착과 관련된 혈전성 합병증으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 상태를 치료하기 위한, 약제학적 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 상태가 색전성 뇌졸중, 혈전성 뇌졸중, 정맥 혈전증, 심부정맥 혈전증, 급성 관상동맥 증후군 및 심근 경색으로부터 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 7



- (1) 화학식  의 [2-({4-[(디메틸아미노)이미노메틸]페닐}카보닐아미노)-5-메톡시페닐]-N-(5-클로로(2-피리딜))카복스아미드 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염인 제1 치료제를 함유하는 제1 용기; 및
- (2) 클로피도그렐린 제2 치료제를 함유하는 제2 용기를 포함하는, 키트.

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

명세서

[0001] 관련 출원에 대한 교차 참조

[0002] 본 출원은 본원에 전문이 참조로서 인용되는 2007년 4월 13일자로 출원된 미국 가특허원 제60/911,852호의 35 U.S.C. § 119(e) 하에 이득을 청구한다.

기술분야

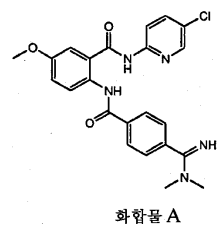
[0003] 본 발명은 일반적으로 신규한 약제학적 조성물 및 Xa 인자 억제제와 기타 제제의 병용물을 사용하여 혈전성 질

환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0004] 본 발명은 특히 혈액 응고 및 응고가 손상, 염증, 질환, 선천성 기형, 기능장애 또는 기타 파열 후 포유동물의 순환의 보존을 유지함을 돕는 방식에 관한 것이다. 혈전 형성은 손상 후 지혈을 복구시키는 네트워크로 중합되는 피브리노겐의 피브린으로의 전환을 포함한다. 유사한 과정은 혈전성 질환에서 폐색된 혈관을 야기한다. 피브리노겐의 피브린으로의 전환은 혈액 응고 단계반응에서 일련의 반응의 최종 생성물인 트롬빈에 의해 촉매된다. 세린 프로테아제인 Xa 인자는 혈관구조에서 지속된 트롬빈 형성을 야기하는 단독 효소이다. 따라서, Xa 인자의 억제제는 유효한 항응고 전략으로 고려된다.

[0005] 본원에 참조로서 인용되는 미국 특허 제6,376,515 B2호 및 제6,835,739 B2호에는 하기 구조를 갖는 특이적 Xa 인자 억제제 화합물, [2-({4-[(디메틸아미노)이미노메틸]페닐}카보닐아미노)-5-메톡시페닐]-N-(5-클로로(2-피리딜))카복스아미드(화합물 A)가 기재되어 있다:



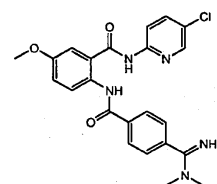
[0006]

[0007] 급성 관상동맥 증후군과 같은 질환의 치료는 항응고제 및 항혈소판제의 공-투여를 필요로 할 수 있기 때문에, 병용물은 증가된 효능 뿐만 아니라 만성 치료 동안 뛰어난 환자의 순응도를 허용한다. 그러나, 일부 최근 항응고 요법은 병용 요법에 적합하지 않다. 예를 들면, 최근 사용가능한 만성 사용을 위한 항응고제인 와파린은 과도한 혈액 희석 및 출혈의 위험을 피하기 위한 국제 정상화 비율(INR) 응고 검정을 사용하는 용량 걱정이 필요하다. 따라서 이는 고정된 용량으로 항혈소판제와 병용물로서 사용될 수 없다. 추가로, 일부 항응고제 및 항혈소판제가 병용 요법에 적합할 수 있지만, 이들은 충분한 치료학적 이득을 제공하지 않는다. 예를 들면, 최근 임상 연구는 환자들을 폰다파리누스(항응고제) 및 아스피린 또는 클로피도그렐에 대해 실험하였다. 환자들은 연구가 진행되는 동안 혈전성 사건을 계속 경험하였다[참조: Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators, et al., *N. Engl. J. Med.* 2006, 354(14):1464-76].

[0008] 따라서, 개선된 효능을 갖는 고정된 용량의 항응고제와 항혈소판제를 병용하는 병용 요법이 요구된다. 추가로, 공존하는 기타 상태, 예를 들면, 고혈압이나 염증과 함께 혈전성 질환(들)을 갖는 환자를 위한 병용 요법이 요구된다.

[0009] 발명의 요지

[0010] 본 발명은 화학명이 [2-({4-[(디메틸아미노)이미노메틸]페닐}카보닐아미노)-5-메톡시페닐]-N-(5-클로로(2-피리딜))카복스아미드이고 본 명세서 전체에서 "화합물 A"로 언급되는 하기 구조의 Xa 인자 억제제를 포함하는 병용 요법의 방법 및 약제학적 조성물을 제공한다:



[0011]

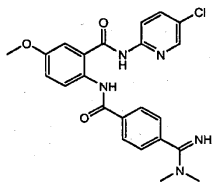
[0012] 당해 화합물은 목적하지 않은 혈전증과 관련된 상태를 치료하는 능력을 갖는 것으로 나타났다. 목적하지 않은 혈전증 치료를 받는 환자는 종종 추가의 심장 및/또는 혈관 치료를 받을 필요가 있다.

[0013] 화합물 A는 약리학 검정에 의해 측정되는 항응고의 예측가능한 수치를 갖는 것으로 나타났다. 이는 실시예 2 및 3에 보다 완전하게 기재된다. 따라서, 화합물 A는 놀랍고도 예상치 못하게 고정된, 비-용량-적정된 방식으로

로 혈전성 질환의 치료를 위한 기타 치료제와 병용물로서 사용될 수 있음이 예상된다. 추가로 화합물 A는 특정한 기타 치료제와 병용물로서 제공되는 경우 우수한 효능 또는 안전성 프로파일에 의해 설명되는 상승작용 효과를 나타냄이 예상된다.

[0014] 본 발명은 상기 포유동물에 치료학적 유효량의 화합물 A, [2-({4-[(디메틸아미노)이미노메틸]페닐}카보닐아미노)-5-메톡시페닐]-N-(5-클로로(2-피리딜))카복사미드 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 및 치료학적 유효량의 또다른 치료제를 투여함을 포함하는, 목적하지 않은 혈전증을 특징으로 하는 포유동물에서의 상태를 치료하는 신규한 방법을 제공한다. 기타 치료학적으로 유효한 제제는 항혈소판제, 항응고제, 염증제, 혈압강하제 및 이들의 병용물로부터 선택된다. 하나의 양태에서, 화합물 A 및 기타 치료제는 트롬빈 억제제, 혈전용해제, 항부정맥제, 콜레스테롤 또는 트리글리세리드 제제 및 이들의 병용물로부터 선택된 또다른 제제와 병용될 수 있다.

[0015] 본 발명은 또한 화학명이 [2-({4-[(디메틸아미노)이미노메틸]페닐}카보닐아미노)-5-메톡시페닐]-N-(5-클로로(2-피리딜))카복사미드인 하기 화학식의 화합물, 및 항혈소판제, 항응고제, 염증제 및 이들의 병용물을 포함한 또다른 치료제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다:



[0016]

발명의 상세한 설명

[0019] 본 발명은 화합물 A와 또다른 치료제의 병용물을 사용하여 목적하지 않은 혈전증을 특징으로 하는 포유동물에서의 상태를 치료하는 방법 및 조성물에 관한 것이다. 본 발명을 보다 상세히 설명하기 전에, 다음 용어를 먼저 정의할 것이다.

[0020] I. 정의

[0021] 문맥에서 달리 명확하게 기재되지 않는 한, 본원 및 청구항에서 사용되는 단수 형태 하나("a", "an" 및 "the")는 복수의 지시대상을 포함함을 주의한다. 따라서, 예를 들면, 조성물에서 "약제학적으로 허용되는 담체"는 2개 이상의 약제학적으로 허용되는 담체 등을 포함함을 의미한다.

[0022] 추가로 이의 의도된 용도 또는 작용 기전을 기반으로 하는 특정한 치료제의 분류는 당해 분야의 숙련가의 일반적인 지식을 기반으로 하고 오직 분류의 목적을 위한 것임을 주의하여야 한다. 문맥에서 달리 명확하게 기재되지 않는 한, 목적하는 기전은 치료제를 제한하는 것으로 사용됨을 의도하지 않는다. 일부 치료제는 2개 이상의 기전을 통해 작용하거나 2개 이상의 상태를 치료하는데 사용될 수 있다. 또한 각각의 카테고리에서 주어진 특정한 제제는 단지 예일 뿐이고, 본 발명의 범위의 제한함을 의도하지 않음이 이해된다.

[0023] 본원에서 사용되는 용어 "포함"은 제한된 원소를 포함하지만 다른 것들을 제외하지 않는 조성물 및 방법을 의미함을 의도한다. 조성물 및 방법을 정의하는데 사용되는 "필수적으로 이루어짐"은 의도된 용도를 위하여 병용물에 대해 임의의 필수적인 중요한 기타 요소를 제외함을 의미할 것이다. 따라서, 본원에서 정의된 원소로 필수적으로 이루어진 조성물은 분리 및 정제 방법으로부터의 미량의 오염물 및 약제학적으로 허용되는 담체, 예를 들면, 인산염 완충 식염수, 보존제 등을 제외하지 않을 것이다. "이루어짐"은 기타 성분의 미량 원소 및 본 발명의 조성물을 투여하기 위한 실질적인 방법 단계를 제외함을 의미할 것이다. 각각의 이들 변형 용어에 의해 정의된 양태는 본 발명의 범위에 속한다.

[0024] 본 발명은 화합물 A 및 기타 치료제를 갖는 병용물 치료를 사용하여 목적하지 않은 혈전증을 특징으로 하는 포유동물에서의 상태를 치료하는 방법을 제공한다. 환자에서 질환 또는 상태를 "치료하다", "치료함" 또는 이의 "치료"는 1) 포유동물, 특히 질환 또는 상태에 걸리기 쉽거나 이의 증상을 아직 나타내지 않는 포유동물에서 발생하는 질환 또는 상태를 예방하거나; 2) 질환 또는 상태를 억제하거나 이의 발달을 저지하거나; 3) 질환 또는 상태를 완화시키거나 이의 퇴행을 유발함을 의미한다.

- [0025] 용어 "포유동물"은 Xa 인자를 발현하는 유기체를 포함한다. 포유동물의 예는 마우스, 랫트, 소, 양, 돼지, 염소, 말, 곰, 원숭이, 개, 고양이 및, 바람직하게는 사람을 포함한다. Xa 인자를 발현하는 유전자도입 유기체도 당해 정의에 포함된다.
- [0026] 용어 "목적하지 않은 혈전증을 특징으로 하는 상태"는 다음 중 임의의 것을 의미하지만 이로써 제한되지는 않는다: (a) 혈전용해 치료 후 또는 관상동맥 확장술 후 발생하는 심근 경색, 불안정 협심증, 불안정 협심증, 폐색 관상동맥 혈전을 포함하는 혈전성으로 매개된 급성 관상동맥 증후군, (b) 색전성 뇌졸중, 혈전성 뇌졸중 또는 일과성 허혈 발작을 포함하는 혈전성 매개된 뇌혈관 증후군, (c) 자연적으로 발생하거나 악성 종양, 수술 또는 외상의 상황에서 심부정맥 혈전증 또는 폐색전을 포함하는 정맥계에서 발생하는 혈전성 증후군, (d) 과중성 혈관내 응고증(폐혈성 쇼크 또는 기타 감염, 수술, 임신, 외상 또는 악성종양의 상황 및 다기관 부전이거나 아닌 것을 포함)을 포함한 응고장애, 혈전성 혈소판감소성 자반증, 폐쇄성 혈전 혈관염, 또는 해파린 유도된 혈소판 감소증과 관련된 혈전성 질환, (e) 체외 순환과 관련된 혈전성 합병증(예를 들면, 신장 투석, 심폐우회술 또는 기타 산소화 절차, 혈장사혈), (f) 기계와 관련된 혈전성 합병증(예를 들면, 심장 또는 기타 혈관 내 카테터삽입, 대동맥내 풍선 펌프, 관상동맥 스텐트 또는 심장 판막) 및 (g) 보철 장치의 부착과 관련된 것들.
- [0027] "치료학적 유효량"은 병용물로 투여하는 경우 표적 질환 또는 상태를 치료하는데 효과적인 화합물 A 또는 본 발명의 공-투여된 치료제의 양을 의미한다. 일부 양태에서, 치료학적 유효량은 목적하지 않은 혈전증을 감소시키거나, 치료하거나, 예방하는데 효과적인 병용 요법에 충분한 병용물 내의 각각의 제제의 양이다. 일부 양태에서, 병용 요법에서 하나의 또는 모든 치료제의 치료학적 유효량은 제제가 단독으로 사용되는 경우 동일한 수준의 효과를 생성하는데 필요한 양보다 낮음이 예상된다. 치료학적 유효량은 특정한 병용물, 치료되는 대상 및 질환 상태, 대상의 체중 및 연령, 질환 상태의 중증도, 후속하는 용량 용법, 투여 타이밍, 투여 방식 등에 따라 다양하게 좌우될 것이며, 이들 모두는 당해 분야의 숙련가에 의해 용이하게 결정될 수 있다.
- [0028] "치료학적 용량 미만"은 단일 제제로서 사용되는 경우 치료제의 최적 용량 보다 낮지만, 본원에 기재된 병용물로 사용되는 경우 치료학적 결과를 제공하는 용량을 의미한다.
- [0029] "항혈소판제" 또는 "혈소판 억제제"는 혈소판 응집을 방지하여 혈액 응고의 형성을 차단하는 제제이다. GP IIb/IIIa 길항제, 예를 들면, 아브식시매파(ReoPro®), 엡티피바티드(Integrilin®) 및 티로피반(Agrastat®); P2Y₁₂ 수용체 길항제, 예를 들면, 클로피도그렐(Plavix®), 티클로피딘(Ticlid®), 칸그렐라, 티카그렐라(또한 AZD 6140로도 불림) 및 프라스구렐(또한 CS-747 및 LY640315로도 불림); 포스포디에스테라제 III(PDE III) 억제제, 예를 들면, 실로스타졸(Pletal®), 디피리다몰(Persantine®) 및 아그레녹스(Aggrenox®)(아스피린/연장된 방출 디피리다몰); 트롬복산 신타제 억제제, 예를 들면, 푸레그렐레이트, 오자그렐, 리도그렐 및 이스보그렐; 트롬복산 A2 수용체 길항제, 예를 들면, 이페트로반, 라마트로반, 테르보그렐, 세르비에 S 18886 (화학명 3-{6-[(4-클로로페닐설폰일)아미노]-2-메틸-5,6,7,8-테트라하이드로나프트-1-일}프로피온산, de Recherches Internationales Servier, Courbevoie, France); 트롬빈 수용체 길항제, 예를 들면, SCH530348(화학명 에틸(1R,3aR,4aR,6R,8aR,9S,9aS)-9-((E)-2-(5-(3-플루오로페닐)피리딘-2-일)비닐)-1-메틸-3-옥소도데카하이드로나프토[2,3-C]푸란-6-일카바메이트(제US 20040192753A1호 및 제US 2004/0176418A1호(Schering Plough Corp., New Jersey, USA)에 기재되어 있다), p 셀렉틴 억제제, 예를 들면, Way-197697(또한 PSI-697로도 불림, 화학명 2-(4-클로로벤질)-3-하이드록시-7,8,9,10-테트라하이드로벤조[H]퀴놀린-4-카복실산) 또는 Way-290421(화학명 2-(4-클로로페닐)사이클로프로필)-3-하이드록시-8-(트리플루로메틸)퀴놀린-4-카복실산, Wyeth, New Jersey, USA); 및 비스테로이드성 소염제 약물(NSAIDS), 예를 들면, 아세틸살리실산(Aspirin®), 이부프로펜(Advil®, Motrin®), 나프록센(Aleve®, Naprosyn®), 설린닥(Clinoril®), 인도메타신(Indocin®), 메페나메이트, 트록시캅, 디클로로페낙(Cataflam®, Voltaren®), 설핀피라존(Anturane®) 및 피록시캅(Feldene®)을 포함하는, 이들 활성에 기반한 항혈소판제의 몇몇 부류가 있다. NSAIDS 중에서, 아세틸살리실산(ASA) 및 피록시캅이 바람직하다. 하기 기재된 베타 차단제 및 칼슘 채널 차단제는 또한 혈소판 억제 효과를 갖는다.
- [0030] "항응고 제제" 또는 "항응고제"는 혈액 응고 형성을 방지하는 제제이다. 항응고제의 예는, 이로써 제한되지는 않지만, 트롬빈, IXa 인자, Xa 인자, XIa 인자, XIIa 인자 또는 VIIa 인자의 특이적 억제제, 해파린 및 유도체, 비타민 K 길항제, 및 항조직 인자 항체를 포함한다. 트롬빈의 특정한 억제제의 예는 히루딘, 비발리루딘(Angiomax®), 다비가트란(Pradaxa®), 아가트로반 및 레플루딘(Refludan®)을 포함한다. 해파린 및 유도체의 예는 표준 해파린(UFH), 저분자량 해파린(LMWH), 예를 들면, 에녹사파린(Lovenox®), 달테파린(Fragmin®) 및 다나파로이드(Organon®); 및 합성 펜타사카라이드, 예를 들면, 폰다파리녹스(Arixtra®)를 포함한다. 비타민 K 길항제의 예는 와파린(Coumadin®), 페노코우마롤, 아세노코우마롤(Sintrom®), 클로린디온, 디쿠마롤, 디페

나디온, 에틸 비스코우마세테이트, 펜프로코우몬, 페닌디온 및 티오클로마를 포함한다.

[0031] "주사가능한 항응고제"는 주사를 통해 포유동물에 투여하는 항응고제이다. 주사가능한 항응고제의 예는 표준 헤파린, 저분자량 헤파린 및 합성 펜타사카라이드이다.

[0032] "소염제"는 염증 상태 또는 질환의 치료에 사용되는 제제이다. 소염제의 예는 비스테로이드성 소염제, 아세틸 살리실산(Aspirin®), 피록시캅(Feldene®), 인도메타신(Indocin®), 메살라민(Pentasa®, Rowasa®, Asacol®), 설파살라진(Azulfidine®), 메토틀렉세이트(Rheumatrex®), 레플루노미드(Arava®); 종양 괴사 인자 길항제, 예를 들면, 아달리무맙(Humira®), 에타네르셉트(Enbrel®), 및 인플릭시맙(Remicade®); 인터류킨 1 수용체 길항제, 예를 들면, 아나킨라(Kineret®); 사이클로옥시제나제-2 억제제 및 류머티즘성 관절염 제제를 포함한다.

[0033] "혈압강하제" 또는 "항고혈압제"는 혈압이 정상보다 만성적으로 높은 상태인 고혈압을 치료하는데 사용되는 제제이다. 지속적인 고혈압은 뇌졸중, 심장마비, 심부전 및 동맥류의 위험 인자 중 하나이고, 만성 심부전의 주요 원인이다. 혈압강하제의 예는 칼슘 채널 차단제, 예를 들면, 베라파밀(Calan®, Isoptin®), 딜티아젠펜(Cardizem®), 암로디핀(Norvasc®) 및 니페디핀(Adalat®, Procardia®); 이노제, 예를 들면, 하이드로클로로티아지드, 메톨라론(Zaroxolyn®), 푸로세미드(Lasix®), 부메타니드(Bumex®), 스피로노락톤(Aldactone®) 및 에플레레논(Inspra®); 베타-아드레날린성 길항제(베타 차단제), 예를 들면, 메토프롤롤(Lopressor®), 나돌롤(Corgard®), 핀돌롤(Visken®), 프로파노롤(Inderal®), 티몰롤(Blocadren®) 및 베타솔롤(Betoptic®); 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제, 예를 들면, 캅토프릴(Capoten®), 베나제프릴(Lotensin®), 에날라프릴(Vasotec®), 리시노프릴(Prinivil®, Zestril®), 포시노프릴(Monopril®), 라미프릴(Altace®), 페린도프릴(Aceon®), 퀴나프릴(Accupril®), 모엑시프릴(Univasc®) 및 트랜돌라프릴(Mavik®); 안지오텐신 2 수용체 길항제, 예를 들면, 칸데사탄 실렉세틸(Atacand®), 이르베사탄(Avapro®), 로사탄(Cozaar®), 텔미사탄(Micardis®) 및 발사탄(Diovan®); 알파-1-아드레날린성 길항제, 예를 들면, 독사조신(Cardura®), 프라조신(Minipress®) 및 테라조신 하이드로클로라이드(Hytrin®); 병용된 알파/베타-아드레날린성 길항제, 예를 들면, 라베탈롤(Normodyne®, Trandate®) 및 카르베딜롤(Coreg®); 아드레날린성 뉴론 차단제, 예를 들면, 쿠아네티딘(Ismelin®) 및 레세르핀(Serpasil®); 중추신경계 작용 항고혈압제, 예를 들면, 클로니딘(Catapres®), 메틸도파(Aldomet®) 및 구아나벤즈(Wytenzin®); 및 직접적인 혈관확장제, 예를 들면, 니트로프루시드(Nipride®), 디아족시드(Hyperstat IV®), 하이드릴라진(Apresoline®), 미녹시딜(Loniten®) 및 베라파밀(Calan®, Verelan®)을 포함한다.

[0034] "혈전용해제" 또는 "섬유소용해제"는 존재하는 혈액 응고물을 파괴시킬 수 있는 제제이다. 혈전용해제의 예는 천연 및 제조합 조직 플라스미노겐 활성화제, 아니스트렙라스, 이중 및 단일쇄 우로키나제(우로키나제형 플라스미노겐 활성화제(uPA)), 스트렙토키나제, 테넥테플라제(TNK), 라노테플라제(nPA), VIIa 인자 억제제, PAI-1 억제제(조직 플라스미노겐 활성화제 억제제의 불활성화제) 및 알파2 항-플라스민 억제제를 포함한다.

[0035] "항부정맥제"는 심장 박동수와 리듬의 장애를 치료하는데 사용되는 제제이다. 항부정맥제의 예는 나트륨 채널을 방해하는 부류 I, 예를 들면, 퀴니딘(Apo-Quinidine®), 프로카인아미드(Pronestyl®), 프로파페논(Rythmol®), 리도카인(Xylocaine®) 및 디소피라미드(Norpace®); 베타 차단제인 부류 II, 예를 들면, 카르베딜롤(Coreg®) 및 프로프라놀롤(Inderal®); 칼륨 채널을 차단하는 부류 III 제제, 예를 들면, 소탈롤(Betapace®), 도페틸리드(Tikosyn®), 아미오다론(Cordarone®), 아지밀리드 및 이부틸리드(Corvert®); 칼슘 채널 차단제인 부류 IV 제제, 예를 들면, 베라파밀(Calan®, Verelan®) 및 딜티아젠펜(Cardizem®) 및 심장 글리코시드, 예를 들면, 디곡신(Lanoxin®); 및 안지오텐신 2 수용체 길항제를 포함한다.

[0036] "콜레스테롤 및 트리글리세리드 강하제"는 혈액 내에 존재하는 콜레스테롤 또는 지질의 양을 낮추는데 사용되는 제제이다. 비정상적으로 높은 수준의 콜레스테롤은 아테롬성 동맥 경화증과 관련이 있고, 이는 관상동맥 심장 질환 및 기타 형태의 심혈관 질환의 주요 원인이다. 콜레스테롤 강하제의 예는 수지(담즙산 결합제 또는 담즙산 결합수지), 예를 들면, 콜레스티라민(Questran®, Prevalite®, Lo-Cholest®), 콜레스티폴(Colestid®), 콜레세벨람(WelChol®); 피브레이트, 예를 들면, 시프로피브레이트(Modalim®), 젬피브로질(Lopid®), 페노피브레이트(TriCor®) 및 베자피브레이트(Bezalip®); 스타틴, 예를 들면, 아토르바스타틴(Lipitor®), 플루바스타틴(Lescol®), 로바스타틴(Mevacor®, Altacor®), 이타바스타틴(또한 NK-104 또는 니스바스타틴(nisvastatin/nisbastatin)으로도 불림), 메바스타틴(Capactin®), 피타바스타틴(Livalo®, Pitava®), 프라바스타틴(Pravachol®, Lipostat®), 로수바스타틴(Crestor®) 및 심바스타틴(Zocor®); 콜레스테롤 흡수 억제제, 예를 들면, 에제티미브(Zetia®); 스쿠알렌 합성효소 억제제; 콜레스테롤 에스테르 이동 단백질

억제제, 예를 들면, 토르세트라핀; 니아신 및 오메가-3 지방산을 포함한다.

[0037]

용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 본원에 기재된 특정한 치료제에서 발견되는 특정한 치환체에 따라, 상대적으로 비독성인 산 또는 염기와 제조된 활성 화합물의 염을 포함함을 의미한다. 본 발명에 기재된 치료제가 상대적으로 산성인 관능기를 함유하는 경우, 염기 부가 염을 무수 또는 적합한 불활성 용매 중에서 충분한 양의 목적하는 염기와 이러한 화합물의 천연 형태를 접촉시켜 수득할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 무기 염기로부터 유도된 염의 예는 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 제2 철, 제1 철, 리튬, 마그네슘, 망간, 제1 망간, 칼륨, 나트륨, 아연 등을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 유기 염기로부터 유도된 염은 치환된 아민, 환형 아민, 천연 발생 아민 등, 예를 들면, 알기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 하이드라바민, 이소프로필아민, 라이신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 푸린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트로메타민 등을 포함하는 1차, 2차 및 3차 아민의 염을 포함한다.

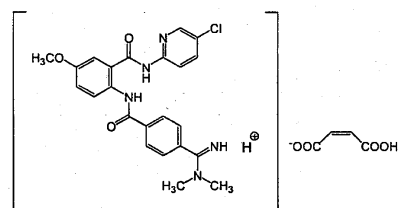
[0038]

본 발명에 기재된 치료제가 생체적으로 염기성인 관능기를 함유하는 경우, 산 부가 염을 무수 또는 적합한 불활성 용매 중에서 충분한 양의 목적하는 산과 이러한 화합물의 천연 형태를 접촉시켜 수득할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 산 부가 염의 예는 염산, 브롬화수소산, 질산, 탄소산, 일수소카본산, 인산, 일수소인산, 이수소인산, 황산, 일수소황산, 요오드화수소산 또는 아인산 등과 같은 무기 산으로부터 유도된 것들 뿐만 아니라 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말론산, 벤조산, 석신산, 수베르산, 푸마르산, 만델산, 프탈산, 벤젠설폰산, *p*-톨릴설폰산, 시트르산, 타르타르산, 메탄설폰산 등과 같은 상대적으로 비독성인 유기 산으로부터 유도된 염을 포함한다. 또한, 아미노산의 염, 예를 들면, 아르기네이트 등, 및 유기 산의 염, 예를 들면, 글루쿠론산 또는 갈락투노르산 등이 포함된다[참조: 예를 들면, Berge, S.M., et al., "Pharmaceutical Salts" *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66:1-19]. 특정한 특이적 치료제는 화합물을 염기 또는 산 부가 염으로 전환시키는 염기성 및 산성 관능기 둘 다를 함유한다.

[0039]

화합물 A의 특정한 바람직한 염 형태는 2005년 11월 8일자로 출원된 미국 가특허원 제60/735,224호의 이득을 청구하는 미국 특허 공보 제US 2007/0112039호에 기재되어 있고, 상기 두 문헌은 본원에 참조로서 인용된다. 특히 이들 두 특허 출원은 화합물 A가 산과의 염을 형성함을 기재하고 있다. 산은 바람직하게는 염산, 락트산, 말레산, 페녹시아세트산, 프로피온산, 석신산, 아디프산, 아스코르브산, 캄포르산, 글루콘산, 포스포산, 타르트르산, 구연산, 메탄설폰산, 푸마르산, 글리콜산, 나프탈렌-1,5-디설폰산, 젠티산 및 벤젠설폰산으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 하나의 양태에서, 산은 염산, 락트산, 말레산, 페녹시아세트산, 프로피온산 및 석신산으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 또다른 양태에서, 산은 말레산이다. 화합물 A의 염 형태를 의미하는 경우, 염의 이온 형태가 사용된다. 예를 들면, 화합물 A가 말레산과의 염을 형성하는 경우, 염은 말레에이트 염을 의미한다. 화합물 A의 말레에이트 염의 하나의 양태는 화학식 I로서 존재한다.

화학식 I



[0040]

[0041]

추가로, 화학식 I의 염은 미국 특허 제US 2007/0112039호에 기재된 결정질 다형체로서 존재할 수 있다. 화학식 I의 하나의 결정질 다형체 형태는 다음 대략의 고유 피크 위치 중 4개 이상, 바람직하게는 8개를 갖는 분말 X선 회절 패턴을 나타낸다: 4.9, 9.7, 13.8, 14.1, 15.2, 17.6, 18.5, 20.8, 21.6, 22.7, 24.1, 26.3, 26.8도 2 θ . 보다 바람직한 결정질 다형체 형태에서, 4.9, 9.7, 11.8, 13.8, 14.1, 15.2, 17.6, 18.5, 19.9, 20.8, 21.6, 22.7, 24.1, 25.0, 26.3, 26.8도 2 θ 의 분말 X선 회절 패턴은 대략의 고유 피크 위치를 갖는다.

[0042]

치료제의 천연 형태는 염을 염기 또는 산과 접촉시키고 통상적인 방식으로 모 치료제를 분리하여 생성시킬 수 있다. 치료제의 모 형태는 특정한 물리학적 성질, 예를 들면, 극성 용매에서의 용해도가 다양한 염 형태와 상이하지만, 당해 염은 본 발명의 목적에서 모 형태와 동등하다.

[0043]

염 형태 이외에, 특정한 치료제는 전구약물 형태이다. 치료제의 전구약물은 생리학적 조건하에 용이하게 화학

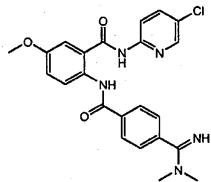
적 변화를 겪어 치료학적 활성을 갖는 화합물을 제공하는 화합물이다. 추가로, 전구약물은 생체의 환경에서 화학적 또는 생화학적 방법으로 활성 화합물로 변환될 수 있다. 예를 들면, 전구약물은 경피 패치 저장소에 적합한 효소 또는 화학 시약과 위치하는 경우 본 발명에 기재된 활성 화합물로 천천히 전환될 수 있다.

[0044] 본 발명에 기재된 특정한 치료제는 용매화되지 않은 형태 뿐만 아니라 수화된 형태를 포함한 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 용매화된 형태는 용매화되지 않은 형태와 동등하고, 본 발명의 범위 내에 포함됨이 의도된다. 특정한 치료제는 다중 결정질 또는 비정질 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로 모든 물리적 형태는 본 발명에 의해 예상되는 용도에 대해 동등하며 본 발명의 범위 내에 속함이 의도된다.

[0045] "약제학적으로 허용되는 담체"는 본 발명의 조성물에 사용될 수 있는 임의의 희석제, 부형제 또는 담체를 의미한다. 약제학적으로 허용되는 담체는 이온 교환체, 알루미늄, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 혈청 단백질, 예를 들면, 사람 혈청 알부민, 완충 물질, 예를 들면, 인산염, 글리신, 소르브산, 칼륨 소르베이트, 포화 식물성 지방산의 부분적인 글리세리드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예를 들면, 프로타민 설페이트, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로스계 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모지를 포함한다. 적합한 약제학적 담체는 당해 분야에서 표준적인 참조 문헌[참조: *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company]에 기재되어 있다. 이들은 바람직하게는 경구 정제, 캡슐, 엘릭서제, 시럽 등의 의도된 투여 형태와 관련하여 선택되며, 통상적인 약제학적 실행과 일치된다.

[0046] II. 양태의 상세한 설명

[0047] 본 발명은 상기 포유동물에 치료학적 유효량의 하기 화학식의 화학명 [2-({4-[(디메틸아미노)이미노메틸]페닐}카보닐아미노)-5-메톡시페닐]-N-(5-클로로(2-피리딜))카복사미드인 화합물 A, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 및 치료학적 유효량의 또다른 치료제를 투여함을 포함하는, 목적하지 않은 혈전증을 특징으로 하는 포유동물에서의 상태를 치료하는 신규한 방법을 제공한다.



[0048]

[0049] 다른 치료학적으로 유효한 제제는 항혈소판제, 항응고제, 염증제, 혈압강하제 및 이들의 병용물로부터 선택된다. 하나의 양태에서, 화합물 A 및 기타 치료제는 트롬빈 억제제, 혈전용해제, 항부정맥제, 콜레스테롤 또는 트리글리세리드 제제 및 이들의 병용물로부터 선택된 또다른 제제와 병용될 수 있다.

[0050] 따라서, 양태의 제1 그룹에서, 본 발명은 포유동물에게 치료학적 유효량의

[0051] (1) [2-({4-[(디메틸아미노)이미노메틸]페닐}카보닐아미노)-5-메톡시페닐]-N-(5-클로로(2-피리딜))카복사미드 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 및

[0052] (2) 항혈소판제를 투여함을 포함하는, 목적하지 않은 혈전증을 특징으로 하는 포유동물에서의 상태를 치료하는 방법을 제공한다.

[0053] 제1 그룹의 일부 양태에서, 항혈소판제는 GP IIb/IIIa 수용체 길항제이다.

[0054] 제1 그룹의 다른 양태에서, 항혈소판제는 P2Y₁₂ 수용체 길항제이다.

[0055] 제1 그룹의 또다른 양태에서, 항혈소판제는 포스포디에스테라제 III 억제제이다.

[0056] 제1 그룹의 다른 양태에서, 항혈소판제는 트롬복산 신타제 억제제이다.

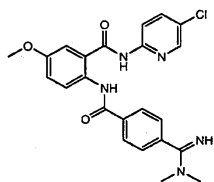
[0057] 제1 그룹의 다른 양태에서, 항혈소판제는 트롬복산 A2 수용체 길항제이다.

[0058] 제1 그룹의 다른 양태에서, 항혈소판제는 트롬빈 수용체 길항제이다.

[0059] 제1 그룹의 다른 양태에서, 항혈소판제는 p 선택틴의 억제제이다.

- [0060] 제1 그룹의 일부 양태에서, 항혈소판제는 아브식시맙, 엡티피바티드, 티로피반, 아세틸살리실산, 칸그렐러, 티카그렐러, 클로피도그렐, 티클로피딘, 프라스그렐, 디피리다몰, 아그레녹스, SCH530348, PSI-697, 이페트로반, 실로스타졸, 이스보그렐, 푸레그렐레이트, 라마트로반, 리도그렐, 테르보그렐, 세르비에(Servier) S 18886 및 오자그렐로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0061] 제1 그룹의 일부 양태에서, 항혈소판제는 엡티피바티드이다.
- [0062] 제1 그룹의 일부 양태에서, 항혈소판제는 클로피도그렐이다.
- [0063] 양태의 제2 그룹에서, 본 발명은 포유동물에게 치료학적 유효량의
- [0064] (1) $[2-(\{4-[(\text{디메틸아미노})\text{이미노메틸}]\text{페닐}\}\text{카보닐아미노})-5\text{-메톡시페닐}]\text{-N-(5-클로로(2-피리딜))카복사미드}$ 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 및
- [0065] (2) 항응고제를 투여함을 포함하는, 목적하지 않은 혈전증을 특징으로 하는 포유동물에서의 상태를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0066] 제2 그룹의 일부 양태에서, 항응고제는 트롬빈, IXa 인자, XIa 인자, XIIa 인자 또는 VIIa 인자의 특이적 억제제, 합성 펜타사카라이드, 저분자량 헤파린, 항조직 인자 항체 및 이들의 병용물로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0067] 제2 그룹의 일부 양태에서, 항응고제는 주사가 가능한 항응고제이다.
- [0068] 제2 그룹의 일부 양태에서, 항응고제는 비발리루딘, 다비가트란, 아가트로반, 레피루딘, 와파린 및 페노코우마롤로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0069] 제2 그룹의 일부 양태에서, 항응고제는 폰다파리녹스, 다나파로이드, 에녹사파린, 달테파린 및 표준 헤파린으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0070] 제2 그룹의 일부 양태에서, 항응고제는 에녹사파린이다.
- [0071] 양태의 제3 그룹에서, 본 발명은 포유동물에게 치료학적 유효량의
- [0072] (1) $[2-(\{4-[(\text{디메틸아미노})\text{이미노메틸}]\text{페닐}\}\text{카보닐아미노})-5\text{-메톡시페닐}]\text{-N-(5-클로로(2-피리딜))카복사미드}$ 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 및
- [0073] (2) 소염제를 투여함을 포함하는, 목적하지 않은 염증 또는 목적하지 않은 혈전증을 특징으로 하는 포유동물에서의 상태를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0074] 제3 그룹의 일부 양태에서, 소염제는 비스테로이드성 소염제, 종양 괴사 인자 길항제, 인터류킨 1 수용체 길항제, 사이클로옥시제나제-2 억제제 및 류머티즘성 관절염 제제로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0075] 제3 그룹의 일부 양태에서, 소염제는 아세틸살리실산, 피록시캄, 인도메타신, 메살라민, 설파살라진, 메토티렉세이트, 레플루노미드, 에타네르셉트, 인플릭시맙, 아달리무맙 및 아나킨라로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0076] 제3 그룹의 일부 양태에서, 소염제는 아세틸살리실산이다.
- [0077] 양태의 제4 그룹에서, 본 발명은 포유동물에게 치료학적 유효량의
- [0078] (1) $[2-(\{4-[(\text{디메틸아미노})\text{이미노메틸}]\text{페닐}\}\text{카보닐아미노})-5\text{-메톡시페닐}]\text{-N-(5-클로로(2-피리딜))카복사미드}$ 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 및
- [0079] (2) 혈압 강하제를 투여함을 포함하는, 목적하지 않은 혈전증을 특징으로 하는 포유동물에서의 상태를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0080] 제4 그룹의 일부 양태에서, 혈압강하제는 이뇨제, 베타 차단제, 안지오텐신 전환 효소 억제제, 안지오텐신 2 수용체 길항제 및 칼슘 채널 차단제로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0081] 제4 그룹의 일부 양태에서, 혈압강하제는 베라파밀이다.
- [0082] 제4 그룹의 일부 다른 양태에서, 혈압강하제는 딜티아젠프이다.
- [0083] 제4 그룹의 일부 양태에서, 혈압강하제는 아미오다론이다.

- [0084] 제4 그룹의 일부 양태에서, 혈압강화제는 메토프롤롤이다.
- [0085] 제4 그룹의 일부 양태에서, 혈압강화제는 카르베딜롤이다.
- [0086] 상기 양태의 제1 내지 제4 그룹의 일부 양태에서, 하나 이상의 치료제는 치료학적 용량 미만으로 투여된다.
- [0087] 상기 양태의 제1 내지 제4 그룹의 일부 양태에서, 두 치료제는 모두 치료학적 용량 미만으로 투여된다.
- [0088] 상기 양태의 제1 내지 제4 그룹의 일부 양태에서, 두 치료제는 동시에 투여된다.
- [0089] 상기 양태의 제1 내지 제4 그룹의 일부 양태에서, 두 치료제는 순차적으로 투여된다.
- [0090] 상기 양태의 제1 내지 제4 그룹의 일부 양태에서, [2-(4-[(디메틸아미노)이미노메틸]페닐}카보닐아미노)-5-메톡시페닐]-N-(5-클로로(2-피리딜))카복스아미드의 약제학적으로 허용되는 염은 말레에이트 염이다.
- [0091] 양태의 제1 내지 제4 그룹의 일부 양태에서, 상기 방법은 상기 포유동물에게 치료학적 유효량의
- [0092] (3) 기타 항혈소판제, 항응고제, 트롬빈 억제제, 혈전용해제, 항부정맥제, 혈압강화제 및 콜레스테롤 또는 트리글리세리드 강하제로부터 선택된 치료제를 투여함을 추가로 포함한다.
- [0093] 상기 양태의 제1 내지 제4 그룹의 일부 양태에서, 상기 상태는 급성 관상동맥 증후군, 심근 경색, 불안정 협심증, 불안정 협심증, 혈전용해 요법 후 또는 관상동맥 혈관형성술 후 발생한 폐색 관상동맥 혈전, 혈전성으로 매개된 뇌혈관 증후군, 색전성 뇌졸중, 혈전성 뇌졸중, 일과성 허혈 발작, 정맥 혈전증, 심부정맥 혈전증, 폐색전, 응고장애, 과중성 혈관내 응고증, 혈전성 혈소판감소성 자반증, 폐쇄성 혈전 혈관염, 해파린 유도된 혈소판감소증과 관련된 혈전성 질환, 체외 순환과 관련된 혈전성 합병증, 기계 사용과 관련된 혈전성 합병증 및 보철 장치의 부착과 관련된 혈전성 합병증으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0094] 본 발명은 또한 하기 화학식의 화학명 [2-(4-[(디메틸아미노)이미노메틸]페닐}카보닐아미노)-5-메톡시페닐]-N-(5-클로로(2-피리딜))카복스아미드의 화합물 및 항혈소판제, 항응고제, 염증제 및 이들의 병용물을 포함하는 또 다른 치료제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다:



- [0095]
- [0096] 양태의 제5 그룹에서, 본 발명은
- [0097] (1) [2-(4-[(디메틸아미노)이미노메틸]페닐}카보닐아미노)-5-메톡시페닐]-N-(5-클로로(2-피리딜))카복스아미드 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염;
- [0098] (2) 항혈소판제 및
- [0099] 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0100] 제5 그룹의 일부 양태에서, 항혈소판제는 GP IIb/IIIa 수용체 길항제이다.
- [0101] 제5 그룹의 일부 양태에서, 항혈소판제는 P2Y₁₂ 수용체 길항제이다.
- [0102] 제5 그룹의 일부 양태에서, 항혈소판제는 포스포디에스테라제 III 억제제이다.
- [0103] 제5 그룹의 일부 양태에서, 항혈소판제는 트롬복산 신타제 억제제이다.
- [0104] 제5 그룹의 일부 양태에서, 항혈소판제는 트롬복산 A2 수용체 길항제이다.
- [0105] 제5 그룹의 일부 양태에서, 항혈소판제는 트롬빈 수용체 길항제이다.
- [0106] 제5 그룹의 또다른 일부 양태에서, 항혈소판제는 p 선택틴의 억제제이다.
- [0107] 제5 그룹의 일부 양태에서, 항혈소판제는 아브식시맙, 앵티피마티드, 티로피반, 아세틸살리실산, 칸그렐러, 티카그렐러, 클로피도그렐, 티클로피딘, 프라수그렐, 디피리다몰, 아그레녹스, SCH530348, 이페트로반, 실로스타졸, 이소보그렐, 푸레그렐레이트, 라마트로반, 리도그렐, 테르보그렐, 세르비에 S 18886 및 오자그렐로 이루어

진 그룹으로부터 선택된다.

- [0108] 제5 그룹의 일부 양태에서, 항혈소판제는 엠피피바티드이다.
- [0109] 제5 그룹의 일부 양태에서, 항혈소판제는 클로피도그렐이다.
- [0110] 양태의 제6 그룹에서, 본 발명은
- [0111] (1) [2-(4-[(디메틸아미노)이미노메틸]페닐}카보닐아미노)-5-메톡시페닐]-N-(5-클로로(2-피리딜))카복스아미드 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염;
- [0112] (2) 항응고제 및
- [0113] 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0114] 제6 그룹의 일부 양태에서, 항응고제는 트롬빈, IXa 인자, Xa 인자, XIIa 인자, XIa 인자 또는 VIIa 인자의 특이적 억제제, 합성 펜타사카라이드, 저분자량 헤파린, 항조직 인자 항체 및 이들의 병용물로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0115] 제6 그룹의 일부 양태에서, 항응고제는 주사가 가능한 항응고제이다.
- [0116] 제6 그룹의 일부 양태에서, 항응고제는 비발리루딘, 다비가트란, 아가트로반, 레피루딘, 와파린 및 페노코우마롤로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0117] 제6 그룹의 일부 양태에서, 항응고제는 폰다파리녹스, 다나파로이드, 에녹사파린, 달테파린 및 표준 헤파린으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0118] 제6 그룹의 일부 양태에서, 항응고제는 에녹사파린이다.
- [0119] 약제의 제7 그룹에서, 본 발명은
- [0120] (1) [2-(4-[(디메틸아미노)이미노메틸]페닐}카보닐아미노)-5-메톡시페닐]-N-(5-클로로(2-피리딜))카복스아미드 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염;
- [0121] (2) 소염제 및
- [0122] 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0123] 제7 그룹의 일부 양태에서, 소염제는 비스테로이드성 소염제, 종양 괴사 인자 길항제, 인터류킨 1 수용체 길항제, 사이클로옥시제나제-2 억제제 및 류머티즘성 관절염 제제로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0124] 제7 그룹의 일부 양태에서, 소염제는 아세틸살리실산, 피록시캄, 인도메타신, 메살라민, 설파살라진, 메토티렉세이트, 레플루노미드, 에타네르셉트, 인플릭시맙, 아달리무맙 및 아나킨라로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0125] 제7 그룹의 일부 양태에서, 소염제는 아세틸살리실산이다.
- [0126] 양태의 제8 그룹에서, 본 발명은
- [0127] (1) [2-(4-[(디메틸아미노)이미노메틸]페닐}카보닐아미노)-5-메톡시페닐]-N-(5-클로로(2-피리딜))카복스아미드 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염;
- [0128] (2) 혈압강하제 및
- [0129] 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0130] 제8 그룹의 일부 양태에서, 혈압강하제는 이노제, 베타 차단제, 안지오텐신 전환 효소 억제제, 안지오텐신 2 수용체 길항제 및 칼슘 채널 차단제로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0131] 제8 그룹의 일부 양태에서, 혈압강하제는 베라파밀이다.
- [0132] 제8 그룹의 일부 양태에서, 혈압강하제는 딜티아젠프이다.
- [0133] 제8 그룹의 일부 양태에서, 혈압강하제는 아미오다론이다.
- [0134] 제8 그룹의 일부 양태에서, 혈압강하제는 메토프롤롤이다.
- [0135] 제8 그룹의 일부 양태에서, 혈압강하제는 카르베딜롤이다.

- [0136] 양태의 제5 내지 제8 그룹의 일부 양태에서, 하나 이상의 치료제는 치료학적 용량 미만으로 존재한다.
- [0137] 양태의 제5 내지 제8 그룹의 일부 양태에서, 두 치료제는 모두 치료학적 용량 미만으로 존재한다.
- [0138] 양태의 제5 내지 제8 그룹의 일부 양태에서, [2-({4-[(디메틸아미노)이미노메틸]페닐}카보닐아미노)-5-메톡시페닐]-N-(5-클로로(2-피리딜))카복스아미드의 약제학적으로 허용되는 염은 말레에이트 염이다.
- [0139] 양태의 제5 내지 제8 그룹의 일부 양태에서, 조성물은
- [0140] (3) 다른 항혈소판제, 다른 항응고제, 트롬빈 억제제, 혈전용해제, 항부정맥제, 혈압강하제 및 콜레스테롤 또는 트리글리세리드 강하제로부터 선택된 치료제를 추가로 포함한다.
- [0141] 양태의 제9 그룹에서, 본 발명은
- [0142] (1) [2-({4-[(디메틸아미노)이미노메틸]페닐}카보닐아미노)-5-메톡시페닐]-N-(5-클로로(2-피리딜))카복스아미드 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 함유하는 제1 용기 및
- [0143] (2) 항혈소판제, 항응고제 및 소염제로 이루어진 그룹으로부터 선택된 또다른 치료제를 함유하는 제2 용기를 포함하는 키트를 제공한다.
- [0144] 양태의 제9 그룹의 일부 양태에서, 본 발명은
- [0145] (3) 두 치료제를 함께 사용할 수 있음이 기재된 팩키지 삽입물을 추가로 포함하는 키트를 제공한다.
- [0146] 제9 그룹의 일부 양태에서, [2-({4-[(디메틸아미노)이미노메틸]페닐}카보닐아미노)-5-메톡시페닐]-N-(5-클로로(2-피리딜))카복스아미드의 약제학적으로 허용되는 염은 말레에이트 염이다.
- [0147] 제9 그룹의 일부 양태에서, 하나 이상의 치료제는 치료학적 용량 미만으로 존재한다.
- [0148] 제9 그룹의 일부 양태에서, 두 치료제는 치료학적 용량 미만으로 존재한다.
- [0149] III. 병용 요법
- [0150] 본 발명은 화합물 A와 또다른 치료제의 병용물을 사용하여 목적하지 않은 혈전증을 특징으로 하는 포유동물에서의 상태를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0151] 화합물 A와 항혈소판제인 엠티피바티드의 개별적으로 실험적인 조건하에 혈전증의 뚜렷한 억제를 생성하지 않는 농도에서 병용물은 유동 기반한 검정 시스템에서 실질적으로 개선된 항혈전 활성을 갖는 것으로 나타났다(실시예 4). 랫트에서의 동물 실험은 화합물 A 및 항혈소판제, 예를 들면, 클로피도그렐 또는 아스피린의 치료학적 용량 미만의 병용물이 사용되는 경우 추가의 보다 높은 항혈전 활성을 나타냈다(실시예 5 및 실시예 11 및 12 참조).
- [0152] 실시예 5는 랫트 동맥 혈전증의 억제에서 화합물 A 및 클로피도그렐, 혈소판 P2Y₁₂ 수용체의 길항제의 상승작용을 나타낸다. 실시예 13은 화합물 A의 뚜렷하게 낮은 혈장 농도가 야생형 마우스에서 유사한 지연 수치를 생산하는데 필요한 화합물 A의 혈장 농도에 비해 혈소판에서 불충분한 P2Y₁₂ 발현의 마우스에서 혈전증 형성 및 폐색 시간의 뚜렷한 지연을 발생시킬 수 있음을 나타냄으로써 Xa 인자 및 P2Y₁₂ 이중 억제제의 항혈전 효과를 확증한다.
- [0153] 또한 화합물 A와 주사가능한 항응고제의 병용물은 개선된 임상 결과를 야기하는 소정의 수준의 항응고에 대한 우수한 안전성 프로파일을 제공함이 예상된다. 현존 데이터는 항응고제와 항혈소판제의 병용물(예를 들면, 표준 헤파린과 GP IIb/IIIa 길항제의 병용물 또는 특정한 트롬빈 억제제 비발리루딘과 GP IIb/IIIa 길항제의 병용물)은 치료된 환자에서 허용되지 않는 수준의 출혈을 야기한다[참조: Stone, GW, et al., Bivalirudin in Patients with Acute Coronary Syndromes Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Subgroup Analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy(ACUITY) Trial, *Lancet*, 2007, 369(9565): 907-19]. 심근 경색을 가진 환자에서 저분자량 헤파린 에녹사파린의 용량 범위 실험은 항응고제의 1mg/kg 및 1.25mg/kg 용량과 비교되었다. 심지어 용량에서 소량의 변화(25% 증가)는 허용되지 않는 수준의 주요 출혈을 야기하였고[참조: Dose-ranging Trial of Enoxaparin for Unstable Angina: Results of TIMI 11A. The Thrombolysis in Myocardial Infarction(TIMI) 11A Trial Investigators, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1997, 29(7):1474-82], 1.25mg/kg 용량은 임의의 추가 실험을 하지 않았다.

- [0154] 대조적으로, 화합물 A는 II기 실험에서 보다 넓은 용량 범위(80mg 및 30mg/일)를 갖는 것으로 나타났다. 슬관 절 치환술을 겪고 있는 정형외과 수술 환자 215명의 무작위 임상 실험에서, 30mg 및 80mg/일 용량의 화합물 A는 정맥 혈전색전증, 예를 들면, 징후가 있거나 없는 심부정맥 혈전증 및 폐색전을 예방하는데 효과적이었다. 화합물 A의 보다 효과적인 단위 용량은 2007년 11월 15일자로 출원된 제PCT/US2007/084887호(발명의 명칭: "Unit Dose Formulation and Methods of Treating Thrombosis with an Oral Factor Xa Inhibitor"; Attorney Docket No. 070545-1510)에서 찾을 수 있다. 항혈전 효능의 수준은 저분자량 헤파린 에녹사파린(실시예 6)에 의해 달성된 것과 유사하다[참조: Turpie, AG, et al., Abstract # P-T-652, XXist Congress of the International Society of Thrombosis and Haemostasis, Geneva, July, 2007]. 추가로, 실험으로부터의 데이터는 최근 사용 가능한 항응고제 보다 넓은 안전성 한도를 나타낸다. 원숭이에서 출혈 시간을 평가한 최근 데이터는 치료학적 수준의 화합물 A(5 내지 25ng/mL의 혈장 농도)가 출혈의 확장을 야기하지 않음을 나타낸다(실시예 7 참조). 따라서, 현존하는 항혈소판제와 화합물 A의 신규한 병용물이 보다 넓은 안전성 한도로 혈전 형성을 억제함이 예상된다. 추가로, 만성 용량을 위하여 경구 항응고제를 비경구 항응고제로 바꾸어 받는 환자에 대한 연결 치료가 필요한 상황에서, 화합물 A는 저분자량 헤파린 또는 펜타사카라이드와 병용물로서 사용되는 잠재적인 연결 경구 항응고제로 고려된다.
- [0155] 화합물 A와 표준 소염제의 병용물은 염증 자극에 의해 매개되는 것으로 알려진 아테롬성 동맥경화증과 같은 질환에서 개선된 치료학적 반응을 야기할 수 있는 사이토킨 순환의 수준의 감소에 대한 우수한 효능 프로파일을 제공하는 것이 추가로 예상된다. 와파린과 같은 경구 항응고제는 염증 표식의 순환 및 혈관구조에서 전신 효과의 달성을 감소시킬 수 없다.
- [0156] Xa 인자가 사이토킨 매개된 신호전달(PNAS)의 염증 활성화에 대한 개선된 효과를 가짐이 보고되었다[참조: Hezi-Yamit, A. et al., Synergistic Induction of Tissue Factor by Coagulation Factor Xa and TNF: Evidence for Involvement of Negative Regulatory Signaling Cascades, *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA*, 2005 102(34):12077-82]. 혈액 응고 경로의 효소는 패혈증 및 심혈관 질환에서 발생하는 혈관 합병증의 부분적인 원인이 되는 내피 기능장애를 야기하는 염증성 반응을 개선시킨다. 내피 세포 활성화의 반응은 혈전증을 촉진하는 막 글리코프로테인인 조직 인자 및 염증을 촉진하는 세포 접착 분자인 E-선택틴의 발현의 유도를 포함한다. Xa 인자 및 염증 전 사이토킨, 종양 괴사 인자, 인터류킨 1 또는 CD40L 간의 상승적 상호작용이 내피 세포(PNAS)에서 조직 인자 및 E-선택틴의 발현을 개선함을 입증되었다. 이들 상승적 상호작용은 내피 세포의 활성화와 같은 사이토킨-유도된 염증의 증폭을 야기하였다.
- [0157] 그러나, Xa 인자 억제제인 화합물 A는 단독으로 사용되는 경우 생체의 사람 전혈 시스템에서 혈액 세포로부터 방출되는 사이토킨의 양의 감소에 통계적으로 뚜렷한 효과를 나타내지 않았다. 놀랍게도, 화합물 A가 아스피린 투여된 제공자로부터의 혈액에 가해지는 경우, 용량 반응 방식에서 아스피린 단독에 의해 제공된 것을 넘는 사이토킨 방출의 추가 억제가 공급되었다(실시예 9 참조). 이는 소염제와 화합물 A의 병용물이 사이토킨이 염증의 주요한 매개체 중 하나이기 때문에 추가의 항염증 치료학적 이득을 달성할 가능성을 가짐을 나타낸다.
- [0158] 심방 세동을 치료받는 환자에서 베타 차단제 또는 칼슘 채널 차단제와 같은 혈압강화제와 화합물 A가 동시에 사용될 수 있음이 추가로 예상된다. 베라파밀과 같은 약물은 p-글리코프로테인 기능의 공지된 억제제이다. 화합물 A는 시험관 내 평가에서 p-글리코프로테인 기질로 확인되었다. 예상과 같이, 화합물 A와 베라파밀의 병용물을 사용하는 원격계측화된 개에서 본 발명의 실험 결과는 이중 치료를 받은 개에서 화합물 A의 혈장 농도가 단일 치료에서의 것보다 약 2배 높음을 나타낸다. 그러나, 화합물 A는 베라파밀과 공투여시 혈압 기준을 변화시키지 않았고, 이는 화합물 A가 베라파밀과 같은 혈압강화제와 안전하게 사용될 수 있다는 증거를 제공한다(실시예 10 참조).
- [0159] 추가로, 화합물 A와 또다른 치료제의 병용물을 사용하는 치료 방법은 목적하지 않은 약물-약물 상호작용이나 단독 제제에 비해 다른 추가의 부작용을 생산하지 않을 것이 예상된다. 병용물이 단독 제제에 비해 효능 또는 안전성 잇점을 제공하고/거나 상승작용 효과를 생산할 수 있음이 추가로 예상된다. 상승작용은 증가된 항혈전 효능, 개선된 안전성 프로파일 또는 개별적인 제제와 비교하여 병용물의 기타 유리한 효과의 관점일 수 있다. 병용물로 투여되는 경우 화합물의 치료학적 효과는 단일 제제로서 단독으로 투여되는 경우 화합물의 추가의 효과 보다 크게 발생한다. 이러한 경우에, 병용물 치료에서 제제의 치료학적 유효량은 제제가 단독으로 사용되는 경우 필요한 효과적인 또는 최적의 양 보다 낮을 수 있다. 낮은 용량은 제제의 잠재적인 부작용을 최소화하고 따라서 개선된 안전성 프로파일을 야기할 것이 예상된다. 따라서, 병용물은 바람직하게는 하나의 치료제가 치료학적 용량 미만으로 사용됨을 허용한다. 하나의 양태에서, 병용물은 두 치료제가 모두 치료학적 용량 미만

으로 사용됨을 허용한다.

[0160] 화합물 A 및 기타 치료제는 2개의 개별적인 약제학적 조성물로 제형화될 수 있다. 이들은 동시에 또는 임의의 순서로 순차적으로 투여될 수 있다. 바람직하게는, 순차적으로 사용되는 경우, 2개의 제제는 충분하게 적시에 근접하게 투여되어 목적하는 치료학적 효과를 제공할 수 있다. 화합물 A 및 기타 치료제는 또한 단일 약제학적 조성물로 제형화될 수 있다. 화합물 A 및 2개의 기타 치료제는 또한 동시에 또는 임의의 순서로 순차적으로 투여될 수 있다. 바람직하게는, 순차적으로 사용되는 경우, 3개의 제제는 충분하게 적시에 근접하게 투여되어 목적하는 치료학적 효과를 제공할 수 있다. 이들은 또한 단일 약제학적 조성물로 제형화될 수 있거나, 이들 중 임의의 2개는 단일 약제학적 조성물로 제형화될 수 있다.

[0161] IV. 조성물 및 용량

[0162] 본 발명은 화합물 A 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 또다른 치료제, 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 신규한 조성물을 추가로 제공한다.

[0163] 본 발명의 약제학적 조성물은 당해 분야에 잘 알려진 방법, 예를 들면, 그 중에서도 특히 통상적인 과립화, 혼합, 용해, 캡슐화, 동결건조 또는 유화 공정에 의해 제조될 수 있다. 조성물은 과립, 침전물 또는 미립자, 동결 건조물을 포함한 분말, 회전 건조되거나 분무 건조된 분말, 무정형 분말, 정제, 캡슐, 시럽, 좌제, 주사, 에멀전, 엘릭서제, 현탁액 또는 용액을 포함하는 다양한 형태로 제조될 수 있다. 제형은 임의로 안정화제, pH 조절제, 계면활성제, 생체이용률 개선제 및 이들의 병용물을 함유할 수 있다.

[0164] 약제학적 조성물은 살균 액체, 예를 들면, 오일, 물, 알코올 및 이들의 병용물을 사용하여 액체 현탁액 또는 용액으로서 제조할 수 있다. 약제학적으로 적합한 계면활성제, 현탁제 또는 유화제를 경구 또는 비경구 투여를 위해 가할 수 있다. 현탁액은 오일, 예를 들면, 땅콩유, 참깨유, 면실유, 옥수수유 및 올리브유를 포함할 수 있다. 현탁액 제형은 또한 지방산의 에스테르, 예를 들면, 에틸 올레에이트, 이소프로필 미리스테이트, 지방산 글리세리드 및 아세틸화된 지방산 글리세리드를 함유할 수 있다. 현탁액 제형은 알코올, 예를 들면, 에탄올, 이소프로필 알코올, 헥사데실 알코올, 글리세롤 및 프로필렌 글리콜을 포함할 수 있다. 에테르, 예를 들면, 폴리(에틸렌글리콜), 페트롤라툼 탄화수소, 예를 들면, 광유 및 페트롤륨, 및 물을 또한 현탁액 제형에 사용할 수 있다.

[0165] 본 발명의 조성물은 포유동물, 바람직하게는 사람에 약제학적 투여를 위하여 제형화된다. 이러한 본 발명의 약제학적 조성물은 경구적으로, 비경구적으로, 흡입 스프레이로, 국소적으로, 직장으로, 코로, 구강으로, 질로 또는 이식된 저장기를 통해 투여될 수 있다. 용어 "비경구"는 피하, 정맥내, 근육내, 관절내, 활액막내, 늑골내, 경막내, 간내, 병소내 및 두개내 주사 또는 주입 기술을 포함한다. 바람직하게는, 조성물은 경구적으로 또는 정맥내로 투여된다. 본 발명의 제형은 단기간 작용, 장기간 방출, 장기간 작용, 지속된 방출로서 설계될 수 있다. 또한 추가로, 화합물은 전신적 수단 보다는 국소적 수단으로, 예를 들면, 지속된 방출 제형으로서 투여(예를 들면, 주사)로 투여될 수 있다.

[0166] 본 발명의 조성물의 살균 주사가 가능한 형태는 수성 또는 유성 현탁액일 수 있다. 이들 현탁액은 적합한 분산제, 습윤제 및 현탁제를 사용하여 당해 분야에 공지된 기술에 따라 제형화될 수 있다. 살균 주사가 가능한 제형은 또한 비독성 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 살균 주사가 가능한 용액 또는 현탁액, 예를 들면, 1,3-부탄디올 중의 용액일 수 있다. 그 중에서 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매는 물, 링거 용액 및 등장성 염화나트륨 용액이다. 추가로, 살균 고정유가 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용된다. 당해 목적을 위하여, 임의의 혼합물 고정유는 합성 모노글리세리드 또는 디글리세리드를 포함하여 사용될 수 있다. 지방산, 예를 들면, 올레산 및 이의 글리세리드 유도체는 주사가 가능한 제형에서 천연 약제학적으로 허용되는 오일, 예를 들면, 올리브유 또는 피마자유, 특히 이의 폴리옥시에틸화된 형태로서 유용하다. 이들 오일 용액 또는 현탁액은 또한 장쇄 알코올 희석제 또는 분산제, 예를 들면, 카복시메틸 셀룰로스 또는 에멀전 및 현탁액을 포함하는 약제학적으로 허용되는 용량형의 제형에서 일반적으로 사용되는 유사한 분산제를 함유할 수 있다. 기타 일반적으로 사용되는 계면활성제, 예를 들면, 트윈, 스펠 및 기타 유화제 또는 약제학적으로 허용되는 고체, 액체 또는 기타 용량형의 제조에서 일반적으로 사용되는 생체이용률 개선제를 제형의 목적을 위하여 사용할 수 있다. 화합물은 주사, 예를 들면, 볼루스 주사 또는 연속 주사에 의한 비경구 투여를 위하여 제형화될 수 있다. 주사용 단위 용량형은 앰플 또는 다중 용기 내에 있을 수 있다.

[0167] 본 발명의 약제학적 조성물은 캡슐, 정제, 수성 현탁액 또는 용액을 포함한 임의의 경구적으로 허용되는 용량형

일 수 있다. 경구 사용을 위한 정제의 경우에, 일반적으로 사용되는 담체는 락토오스 및 옥수수 전분이다. 운할제, 예를 들면, 스테아르산마그네슘이 또한 전형적으로 가해진다. 캡슐형을 위하여, 유용한 희석제는 락토오스 및 건조된 옥수수 전분을 포함한다. 경구 사용을 위하여 수성 현탁액이 필요한 경우, 활성 성분을 유화제 및 현탁제와 병용한다. 목적하는 경우, 특정한 감미제, 향미제 또는 착색제를 또한 사용할 수 있다.

[0168] 대안적으로, 본 발명의 약제학적 조성물은 직장 투여용 좌제의 형태일 수 있다. 이들은 실온에서는 고체이지만 직장 온도에서는 액체이기 때문에 직장 내에서 용융되어 약물을 방출하는 적합한 비자극성 부형제와 제제를 혼합하여 제조할 수 있다. 이러한 물질은 코코아 버터, 밀랍 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

[0169] 본 발명의 약제학적 조성물은 특히 치료 표적이 눈, 피부 또는 하부 창자 관을 포함한 국소적 적용에 용이하게 접근가능한 영역 또는 기관을 포함하는 경우, 또한 국소적 형태일 수 있다. 적합한 국소적 제형은 이들 영역 또는 기관 각각을 위하여 용이하게 제조된다.

[0170] 하부 창자 관을 위한 국소적 적용은 직장 좌제 제형(상기 참조) 또는 적합한 관장 제형으로 작용할 수 있다. 국소적인 경피 패치를 또한 사용할 수 있다. 국소적인 적용을 위하여, 약제학적 조성물을 하나 이상의 담체에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 연고로 제형화할 수 있다. 본 발명의 화합물의 국소적인 투여를 위한 담체는, 이로써 제한되지는 않지만, 광유, 액체 바셀린, 백색 바셀린, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화제 왁스 및 물을 포함한다. 대안적으로, 약제학적 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 로션 또는 크림으로 제형화될 수 있다. 적합한 담체는 광유, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르, 왁스, 세틸 알코올, 2-옥틸도데카놀, 벤질 알코올 및 물을 포함한다.

[0171] 안과 사용을 위하여, 약제학적 조성물은 보존제, 예를 들면, 벤질알코올 클로라이드와 함께 또는 이의 부재하에 등장성 pH 조절된 살균 식염수 중의 미분된 현탁액 또는, 바람직하게는, 등장성 pH 조절된 살균 식염수 중의 용액으로서 제형화될 수 있다. 대안적으로, 안과 사용을 위하여, 약제학적 조성물은 연고, 예를 들면, 바셀린으로 제형화될 수 있다.

[0172] 본 발명의 약제학적 조성물은 또한 코 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 약제학적 제형 분야에 공지된 기술에 따라 제조되고, 벤질 알코올 또는 기타 적합한 보존제, 생체이용율을 개선시키는 흡수 촉진제, 플루오로카본 및/또는 기타 통상적인 가용화제 또는 분산제를 사용하여 식염수 중의 용액으로서 제조될 수 있다.

[0173] 유효량을 함유하는 임의의 상기 용량형은 정기적인 실험 범위 및 본 발명의 범위 내에 속한다. 치료학적으로 유효한 용량은 투여 경로 및 용량형에 따라 다양하게 좌우될 수 있다. 본 발명의 바람직한 병용물은 높은 치료 지수를 나타내는 제형이다. 치료 지수는 LD₅₀과 ED₅₀ 사이의 비율로서 표현될 수 있는 독성과 치료 효과 사이의 용량 비율이다. LD₅₀은 개체수의 50%를 죽이는 용량이고, ED₅₀은 개체수의 50%에 대해 치료학적으로 유효한 용량이다. LD₅₀ 및 ED₅₀은 동물 세포 배양 또는 실험 동물에서 표준 약제학적 과정에 의해 측정된다. 본 발명의 병용물 치료는 단일 일일 용량으로 투여되거나, 일일 2, 3 또는 4회 투여될 수 있다.

[0174] 전형적으로, 약 0.5 내지 500mg의 화합물 A 또는 화합물 A의 염 또는 염의 혼합물을 허용된 약제학적 실행과 같은 생리학적으로 허용되는 비히클, 담체, 부형제, 결합제, 보존제, 안정화제, 염료, 향미제 등과 혼합한다. 화합물 A 및 공-투여 제제는 단일 약제학적 조성물로 제형화되고, 약 0.5 내지 500mg의 공-투여 제제가 상기 조성물에 가해진다. 이들 조성물에서 활성 성분(들)의 양은 하기 지시된 범위 내의 적합한 용량이 수득되는 정도이다.

[0175] 병용물 치료에서 화합물 A의 전형적인 용량은 약 0.001mg/kg 내지 약 1000mg/kg, 바람직하게는 약 0.01mg/kg 내지 약 2.0mg/kg, 보다 바람직하게는 약 0.1mg/kg 내지 약 1.5mg/kg, 매우 보다 바람직하게는 약 0.4mg/kg 내지 약 1.2mg/kg의 범위일 것으로 예상된다. 매우 보다 바람직하게는, 병용물 중의 화합물 A의 용량은 0.5mg/kg 미만이다.

[0176] 단독으로 사용되는 경우 기타 치료제의 용량은 공지되어 있거나 당해 분야의 숙련자에게 수득될 수 있다. 화합물 A와 병용물로서 사용되는 경우 이들 제제의 용량은 개별적인 제제의 최대 용량을 초과하지 않을 것으로 예상된다. 바람직하게는, 병용물 치료에서 용량은 최대 용량 보다 낮으며, 보다 바람직하게는 병용물 치료에서 용량은 치료학적 용량 미만이다. 화합물 A 또는 기타 치료제의 용량은 병용물 치료에서 상승작용을 반영하도록 조절될 수 있음이 예상되고, 이는 본원에 제공된 정보를 기반으로 당해 분야의 숙련자에게 측정될 수 있다.

[0177] 상기 기재된 용량 이외에, 약제학적으로 허용되는 부형제 및 담체 및 용량형은 일반적으로 당해 분야의 숙련자에게 공지되어 있고 본 발명의 범위에 포함된다. 임의의 특정 환자를 위한 특정한 용량 및 치료 용법은 병용물에 사용된 특정한 화합물의 활성, 환자의 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별 및 식단, 신장 및 간의 기능, 및 투여 시간, 분비율, 기타 약물과의 병용물, 치료 전문의 또는 수의사의 판단 및 치료 중인 특정 질환의 중증도를 포함하는 다양한 인자에 따라 좌우될 것임이 이해되어야 한다. 활성 성분의 양은 또한 화합물 A와 병용된 치료제에 따라 좌우될 것이다.

[0178] V. 부품 키트

[0179] 본 발명은 추가로 신규한 키트 또는 팩키지를 제공한다. 본 발명의 키트는 (a) 화합물 A 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 형태를 함유하는 제1 용기 및 (b) 또다른 치료제를 함유하는 제2 용기를 포함한다. 일부 양태에서, 키트는 추가로 (c) 2개의 약제학적 제제가 목적하지 않은 혈전증을 특징으로 하는 상태의 치료를 위하여 함께 사용할 수 있음을 지시하는 팩키지 삽입물을 함유한다. 일부 다른 양태에서, 키트는 또한 제3 치료제를 함유하는 제3 용기를 포함하고, 추가로 3개의 약제학적 제제가 목적하지 않은 혈전증을 특징으로 하는 상태를 치료하는 병용물로서 사용될 수 있음을 지시하는 팩키지 삽입물을 포함할 수 있다.

[0180] 제1, 제2 및/또는 제3 용기는 병, 단지, 바이알, 플라스크, 주사기, 튜브, 백 또는 약제학적 제품의 제조, 저장 또는 분배에 사용되는 임의의 기타 용기일 수 있다. 팩키지 삽입물은 키트의 약제학적 조성물에 관한 정보가 기재된 라벨, 태그, 마커 등일 수 있다. 기재된 정보는 일반적으로 약제학적 조성물이 판매되는 지역을 관찰하는 규제 기구, 예를 들면, 미국 식품 의약품 안전청에 의해 결정될 것이다. 바람직하게는, 팩키지 삽입물은 특정하게 약제학적 조성물이 승인되었음에 대한 지시를 기재한다. 팩키지 삽입물은 사람이 거기에 담긴 정보를 읽을 수 있는 임의의 물질로 만들어질 수 있다. 바람직하게는, 팩키지 삽입물은 목적하는 정보를 인쇄하거나 적용한 종이, 후미접착 종이, 카드보드, 호일 또는 플라스틱 등과 같은 인쇄가능한 물질이다.

[0181] VI. 실시예

[0182] 달리 기재되지 않는 경우, 명세서 전반에서 사용된 약칭은 다음 의미를 갖는다:

[0183] ACN = 아세토니트릴

[0184] aq. = 수성

[0185] Arg = 알기닌

[0186] ASA = 아스피린

[0187] bid = 1일 2회

[0188] CI = 신뢰 구간

[0189] cm = 센티미터

[0190] DCM = 디클로로메탄

[0191] EDTA = 에틸렌디아민테트라아세트산

[0192] EGTA = 에틸렌 글리콜 테트라아세트산

[0193] eq. = 당량

[0194] EtOH = 에탄올

[0195] g = 그램

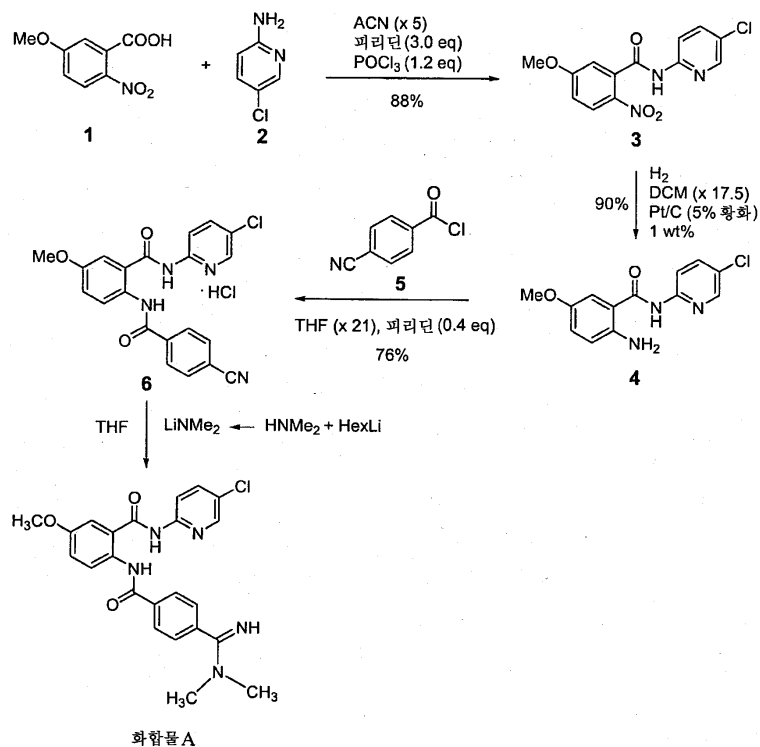
[0196] Gly = 글리신

[0197] HexLi = 헥실 리튬

[0198] HNMe₂ = 디메틸아민

[0199]	HPLC = 고성능 액체 크로마토그래피
[0200]	hr = 시간
[0201]	kg = 킬로그램
[0202]	L = 리터
[0203]	LOD = 검출 한계
[0204]	M = 몰
[0205]	Me = 메틸
[0206]	MeO = 메톡시
[0207]	MeOH = 메탄올
[0208]	mg = 밀리그램
[0209]	min = 분
[0210]	mL = 밀리리터
[0211]	mm = 밀리미터
[0212]	mmHg*분 = (수은 밀리미터)x(분)
[0213]	N = 정상
[0214]	nM = 나노몰
[0215]	nm = 나노미터
[0216]	NMR = 핵 자기 공명
[0217]	pg = 피코그램
[0218]	Pro = 프롤린
[0219]	rpm = 분당 회전수
[0220]	s ⁻¹ = 초당
[0221]	Std. = 표준
[0222]	THF = 테트라하이드로푸란
[0223]	U = 단위
[0224]	μg = 마이크로그램
[0225]	μM = 마이크로몰
[0226]	실시예 1
[0227]	화합물 A의 제조

반응식 1



단계 1:

5-메톡시-2-니트로벤조산(1)(25.0kg, 1.0eq), 2-아미노-5-클로로피리딘(2)(16.3kg, 1.0eq) 및 아세트니트릴(87.5kg, 3.5부)을 380L들이 GLMS 반응기에 넣었다. 반응 혼합물을 22℃(19 내지 25℃)로 조절하고, 무수 피리딘(30.0kg, 3.0eq)을 가하였다. 펌프 및 선을 아세트니트릴(22.5kg, 0.9부)로 전방에서 행구고, 반응기 내용물을 19 내지 22℃의 온도로 조절하였다. 온도를 25℃(22 내지 28℃)로 유지하면서 인 옥시클로라이드(23.3kg, 1.20eq)를 계량 펌프를 통해 반응기의 내용물에 넣었다. 온도를 25℃(22 내지 28℃)로 유지하면서, 계량 펌프 및 선을 아세트니트릴(12.5kg, 0.5부)로 전방에서 행구었다. 반응 혼합물은 약 1/3의 POCl₃을 가한 후 일반적으로 슬러리에서 투명 용액으로 변하였다. 첨가 말기에, 이는 탁해졌다. 첨가가 완료된 후, 반응 혼합물을 25℃(22 내지 28℃)에서 약 1시간 동안 아지테이팅시키고, 이 때 HPLC 분석으로 반응 완료를 확인하였다. 용액을 15℃(12 내지 18℃)로 냉각시키고, 반응 온도를 12 내지 30℃로 유지하면서 식수(156.3kg, 6.25부)를 천천히 넣었다. 그 다음, 반응 혼합물을 22℃(19 내지 25℃)로 조절하고 발열이 중단될 때까지 약 5시간 동안 아지테이팅하였다. 슬러리 형성을 가시적으로 확인하고, 반응기의 내용물을 여과포가 끼워진 압력 누체에 여과시켰다. 반응기, 펌프 및 선을 압력 누체를 향해 식수(62.5kg, 각각 2.5부)를 2부로 나누어 세척하였다. 여과액은 pH 값이 7이었다. 생성물(41.8kg)을 수욕(열 건조기 자켓)의 최대 온도 50℃로 진공하에 건조시켰다. 약 12시간 후, 공정 중 LOD 분석은 0.72%의 용매 함량을 지시하였다. 건조 생성물(3)을 수율 88.2% 및 HPLC에 의한 순도 99.1%로 배출하였다(34.4kg).

단계 2:

780L들이 하스텔로이(Hastelloy) 반응기에, 화합물(3)(33kg, 1.0eq), 5% 백금 탄소(황화, 0.33kg, 0.010부) 및 디클로로메탄(578kg, 17.5부)을 넣었다. 아지테이팅을 시작하고, 반응기 내용물을 22℃(19 내지 25℃)로 조절하였다. 반응기를 약 30psi 수소로 가압하고, 반응 혼합물을 부드럽게 28℃(25 내지 31℃)로 가열하였다. 반응기 내용물의 수소화를 약 30psi 하에 28℃(25 내지 31℃; 최대 31℃)에서 HPLC에 의해 반응이 완료될 때까지 수행하였다. 16.5시간 후, 반응을 출발 물질(0.472%)이 사라짐이 확인된 후 완료된 것으로 간주하였다. 반응기의 내용물을 8" 스크래퍼 필터에서 제조된 컨디셔닝된 셀라이트 패드(디클로로메탄 20 내지 55kg으로 컨디셔닝된 셀라이트 0.2 내지 0.5kg)를 통해 순화시켜 백금 촉매를 제거하였다. 반응기 및 셀라이트 베드를 2 부분의 디클로로메탄(83kg, 각각 2.5부)으로 전방에서 행구었다. 여과액을 570L들이 GLMS 반응기로 옮기고 대기압

하에 약 132L(4용적부)로 농축시켰다. 에탄올(69kg, 2.1부)을 넣고, 대기압하에 약 99L(3용적부)로 계속 농축하였다. 공정 중 NMR은 디클로로메탄 함량이 39%임을 지시하였다. 에탄올(69kg, 2.1부)을 다시 넣고, 다시 약 99L(3용적부)로 계속 농축시켰다. 공정 중 NMR은 디클로로메탄 함량이 5%임을 지시하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 3℃(0 내지 6℃)로 조절하고, 약 1시간 동안 아지테이팅하고, 수득된 슬러리를 여과포가 끼워진 자켓 압력 누체 상에서 여과하였다. 반응기, 펌프 및 선을 차가운(3℃(0 내지 6℃)) 에탄올(26kg, 0.8부)로 전방에서 행구었다. 젖은 필터 케이크(36.6kg)를 진공하에 40 내지 50℃, 수욕(열 건조기 자켓)의 최대 온도 50℃에서 건조시켰다. 12.5시간 후 LOD 분석은 용매 함량이 0.1%임을 지시하였다. 건조 생성물(4)을 수율 89.5%로 배출하였다(26.4kg). HPLC은 순도 98.4% 및 염소제거된 불순도 0.083%를 나타내었다.

[0233] 단계 3:

[0234] 780L들이 하스텔로이 반응기에 4-시아노벤조일 클로라이드(5)(17.2kg, 1.1eq) 및 THF(92kg, 3.5부)를 넣었다. 반응기 내용물을 22℃(19 내지 25℃)에서 모든 고체가 용해될 때까지 아지테이팅하였다. 수득된 용액을 낮은 수용기로 옮기고, 반응기를 THF(26kg, 1부)로 전방에서 행구었다. 화합물(4)(26.4kg, 1eq), THF(396kg, 15부) 및 피리딘(2.90kg, 0.4eq)을 깨끗한 반응기에 넣었다. 펌프 및 선을 THF(34kg, 1.3부)로 전방에서 행구었다. 계량 펌프를 통해, 4-시아노벤조일 클로라이드/THF 용액을 반응기에 넣고, 온도를 30℃ 이하로 유지시키고, THF(약 10kg)으로 전방에서 행구었다. 수득된 황색 슬러리를 22℃(19 내지 25℃)에서 약 2시간 동안 아지테이팅시켰다. 2시간 후 수행한 공정 중 HPLC는 화합물(4) 함량이 0%이고, 반응이 완료되었음을 지시하였다. 슬러리를 여과포가 끼워진 압력 누체 상에서 여과하였다. 반응기, 펌프, 선 및 젖은 케이크를 3부분의 에탄올(각각 약 15kg)로 행구었다. 젖은 여과 케이크를 배출하고(65.4kg), 다시 에탄올(317kg, 12부) 중에서 22℃(19 내지 25℃)에서 약 1시간 동안 슬러리 세척을 위하여 반응기로 다시 옮겼다. 슬러리를 압력 누체 상에서 여과하고, 반응기, 펌프, 선 및 젖은 필터 케이크를 2 부분의 에탄올(각각 약 15kg) 및 2 부분의 THF(각각 약 15kg)로 행구었다. 젖은 필터 케이크를 진공하에 따뜻한 글리콜 욕조(열 반응기 자켓)의 최대 온도 40℃에서 건조시켰다. 건조 14.5시간 후, LOD는 0.75%이었다. 건조된 물질을 분쇄하여(스크린 0.125") 화합물(6) 31.8kg을 수득하고, 이를 진공하에 추가 10.5시간 동안 건조시켰다. 건조 후 LOD는 1.8%이고, 생성물을 수율 74.8%(예상치 60 내지 90%)로 배출시켰다(31.5kg). HPLC는 순도 100%를 나타냈다.

[0235] 단계 4:

[0236] THF(4.67kg, 10.3부) 중의 화합물(6)(455g, 1.0eq.) 슬러리를 제조하고, 10℃ 미만으로 조절하였다. 리튬 디메틸 아미드를 다음과 같이 제조하였다: 10℃ 미만으로 유지하면서 헥실리튬(2.3N/헥산, 2.45L, 5.5eq.)를 디메틸아민 용액(2N/THF, 2.8L, 5.5eq.)에 가하였다. 포트 온도를 10℃ 미만으로 유지하면서 리튬 디메틸 아미드 용액을 화합물(6)을 함유하는 슬러리로 넣었다. 반응 공정을 공정 중 HPLC로 모니터링하고, 이로서 화합물(6)의 함량이 1.0% 미만임을 확인하였다. 탈이온수(6.6kg, 14.51부) 중의 NaHCO₃(490g, 1.1부, 5.7eq.) 및 Na₂CO₃(490g, 1.1부, 4.5eq.) 용액을 제조하고, 상기 반응 혼합물을 5℃ 미만으로 유지된 당해 수성 용액으로 옮겼다. 생성물이 침전되고, 수득된 슬러리를 12시간의 기간 동안 20℃로 조절하였다. 고체를 여과하고, 수득된 젖은 케이크를 탈이온수 3.5kg(7.7부)로 세척하였다. 고체를 거친 용융 유리 벤치 필터를 사용하여 여과하고, 차가운(0 내지 5℃) 무수 에탄올(628g, 1.4부)로 전방에서 행구었다. 생성물인 화합물 A를 30 내지 35℃에서 건조시켰다. 건조 생성물을 458g(수율 73%) 수득하였다.

[0237] 실시예 2

[0238] 트롬빈 발생 억제 검정

[0239] 당해 방법에서, 항응고제로서 펩티드 gly-pro-arg-pro(Pefabloc FG, Centerchem)를 함유하는 사람 혈장 샘플을 조직 인자(Innovin, Dade Behring)로 처리하여 트롬빈 발생을 개시하였다. 10분 후, EGTA를 가해 반응을 중단시켰다. 트롬빈 특이적인 발색성 펩티드 기질(Spectrozyme TH, American Diagnostica)을 가해 조직 인자 처리 기간 동안 발생한 트롬빈의 활성을 측정하였다. 2분 동안 기질 개열 반응이 진행되도록 한 다음, 샘플을 빙초산으로 켄칭하였다. 혈장 샘플을 96웰 플레이트 형식으로 3중으로 분석하였다. 화합물 A가 있거나 없는 혼주(pooled) 혈소판 결핍 혈장을 함유하는 대조군 샘플을 각 플레이트 상에 4중으로 검정하였다. 대조군 샘플을

플레이트 수용 기준을 평가하는데 사용하였다. 각 샘플의 흡광도를 405nm에서 측정하였다.

[0240] 트롬빈 발생(억제율(%))을 하기 방정식으로 405nm(A405)에서 흡광도를 측정하였다:

[0241] $\text{억제율(\%)} = (1 - A405/\text{기저선}) \times 100$

[0242] 방정식의 기저선은 화합물 A가 없는 혼주 혈장에 의해 생성된 405nm에서의 평균 흡광도이었다. 대조군 및 임상 샘플 둘 다의 변이 계수(CV)는 20%이었다. 트롬빈 발생 억제값이 백분율로서 기록되었기 때문에, 당해 검정에서 정량의 더 낮은 한계는 없었다.

[0243] 도 1은 화합물 A의 단일 상승 용량을 투여한 건강한 자원자로부터의 사람 혈장 샘플에 의해 발생한 트롬빈의 억제율(%)을 나타낸다. 도 2는 화합물 A의 다중 상승 용량을 투여한 건강한 자원자로부터의 사람 혈장 샘플에 의해 발생한 트롬빈의 억제율(%)을 나타낸다. 이들 도면은 화합물 A의 혈장 농도와 트롬빈 발생 억제 사이의 우수한 상관 관계를 나타낸다.

[0244] 실시예 3

[0245] 항-Xa 인자 단위 검정

[0246] 항-Xa 인자(항-fXa) 검정을 시판중인 키트(Diapharma COATEST LMW Heparin)로부터 적절하게 96웰 형식으로 변형하였다. 키트에 포함된 저분자량 헤파린인 달테파린을 사용하여 혼주 혈소판 결핍 혈장을 사용하여 제조사 지침에 따라 표준 곡선을 그렸다. 모든 샘플 및 표준을 2중으로 검정하였다. 정량 한계는 0.05U/mL이고, 0.05U/mL 미만의 결과를 정량 한계 미만으로 보고되었다. 플레이트 검정을 위한 측정 상한은 1.0U/mL이고, 1.0U/mL 보다 높은 항-Xa 인자가 있는 샘플은 희석 후 재검정하였다. 대조군 및 임상 샘플 둘 다의 변이 계수(CV)는 10%이었다.

[0247] 도 3은 화합물 A의 다중 상승 용량을 투여한 건강한 자원자로부터의 혈장 샘플에 의해 발생한 항-Xa 인자 단위를 나타낸다.

[0248] 실시예 4

[0249] 화합물 A와 GP IIb/IIIa 길항제인 엡티피바티드의 병용물

[0250] 실시간 살포(perfusion) 챔버에서 실험은 화합물 A에 의한 혈액의 항응고가 GP IIb/IIIa 길항제인 항혈소판제 엡티피바티드의 치료학적 용량에 의해 달성되는 것 이상의 추가 항혈전 활성을 제공할 수 있는지 여부를 측정하기 위하여 수행하였다. 모세관을 콜라겐과 조직 인자의 혼합물로 피복하고, 형광 표식된 피브리노겐(Alexa 546 표식된 피브리노겐)을 함유하는 사람 전혈을 300s⁻¹의 전단율로 피복된 표면에 살포하였다. 살포 후, 혈전성 활성을 혈소판 활성화 및 혈액 응고 시스템 동안 피브리노겐 개열의 결과로서 제조된 표식된 피브린의 측정에 의해 정량하였다. 5명의 건강한 사람 자원자에서 이러한 일련의 실험을 위하여, 혈액을 정맥 천자로부터 수득하고 2.4 μM 엡티피바티드로 처리하였다. 엡티피바티드의 용량은 GPIIb/IIIa 억제제의 치료 농도에 의해 달성된 혈장 농도에 상응한다.

[0251] 표 1은 콜라겐 및 조직 인자 피복된 표면 상에 사람 전혈의 살포에 대한, 화합물 A와 혈소판 GP IIb/IIIa 수용체 길항제인 엡티피바티드에 의한 혈전증의 용량 반응 억제를 나타낸다. 형광 표식된 피브리노겐/피브린의 정량은 5명의 혈액 제공자에 대해 나타낸다.

[0252] 표 1에서 나타낸 바와 같이, 항혈소판제의 치료 농도는 검정 조건하에 혈전증을 억제하는데 충분하지 않다. 그러나, Xa 인자 억제제 화합물 A의 생체의 첨가는 용량 반응 방식에서 추가의 항혈전 활성을 제공한다. 따라서 항혈소판제를 사용하는 동안 수반되는 약제로서 화합물 A의 투여는 항혈전 효능의 추가의 이익을 제공하는 것 같다.

표 1

[0253]

화합물 A 농도(nM)	평균 형광성	표준 편차
0	118.0	40.4
10	107.7	51.4
25	85.0	48.4

50	64.5	39.5
75	34.7	22.91
100	33.0	34.7

[0254]

실시예 5

[0255]

화합물 A와 P2Y₁₂ 수용체 길항제인 클로피도그렐의 병용물

[0256]

항혈소판제와 항응고제의 병용물 효과를 사람 및 랫트 혈소판 둘 다에서 ADP 유도된 혈소판 응집을 억제할 수 있다고 알려진 P2Y₁₂ 수용체의 특이적 길항제인 클로피도그렐을 사용하여 혈전증의 생체 내 모델에서 조사하였다. 이러한 잘 특성화된 동물 모델[참조: Lockyer and Kambayashi, Demonstration of Flow and Platelet Dependency in a Ferric Chloride Induced Model of Thrombosis, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1999, 33(5):718-25]은 이전에 항응고제 및 항혈소판제 둘 다를 시험하는데 사용되었다. 당해 실험에서, 랫트 경동맥에서 염화 제2철 유도된 혈전증에서 동맥 유동 조건하에 혈관 개통성을 유지하는 화합물 A의 능력은 클로피도그렐에 의해 달성되는 것과 비교된다. 화합물 A는 정맥 내 주입에 의해 투여되고, 클로피도그렐은 3일 동안 경구적으로 투여된다. 생체의 혈소판 응집을 10 μM ADP로 유도하고, 응고 시간(프로트롬빈 시간, PT 및 활성화된 부분적인 트롬보플라스틴 시간, aPTT)을 모든 동물에서 실험 시간 동안(90분) 측정하였다.

[0257]

표 2는 단독으로 투여되는 경우에 화합물 A가 경동맥 용량이 실험 동안 폐색되지 않는 동물의 비율에 의해 측정된 혈전증의 용량 반응 억제를 생성함을 나타낸다. 특히, 화합물 A의 농도 0.03 μM에서 랫트 혈전증의 30%가 억제되었다(시험된 동물 10마리 중 3마리는 폐색되지 않았다).

[0258]

클로피도그렐의 전투여를 사용하는 대조군 실험에서, 항혈소판제 1mg/kg 용량이 혈소판 풍부 혈장에서 ADP 유도된 혈소판 응집의 46% 억제를 생성하는데 필요하였다. 당해 수준의 혈소판 억제는 임상 용도에서 치료학적 용량(75mg/일)으로 사람 혈소판에 작용하는 클로피도그렐 효과에 의해 달성되는 것과 거의 동량이다. 상응하는 수준의 랫트 혈전증의 억제는 89%이다(시험된 동물 9마리 중 8마리가 폐색되지 않았다). 클로피도그렐(0.01mg/kg)의 치료학적 용량 미만에서, 오직 10%의 동물만이 효과적인 항혈전 활성을 입증하였다(10마리의 동물 중 1마리가 폐색되지 않았다). 폐색 시간은 혈관 폐색을 가진 동물에서 측정하였다.

[0259]

표 3에 나타난 바와 같이, 둘 다 최적 용량 미만인 0.03 μM의 화합물 A와 0.01mg/kg의 클로피도그렐의 병용물은 랫트 혈전증의 70% 억제를 수득하고(10마리의 동물 중 7마리가 폐색되지 않았다), 보다 높은 추가의 항혈전 효과를 입증하였다. 게다가, 화합물 A 및 클로피도그렐로 처리한 동물에서, 응고 및 혈소판 기능의 표시, 예를 들면, PT 및 ADP 유도된 혈소판 응집은 최소로 변경되었다(각각 5% 및 7%). 이는 출혈과 같은 안전성 문제를 종종 야기하는 지혈의 시스템 동요의 부족을 나타내고, 표시에서 뚜렷하게 큰 변화(각각 33% 및 46%)를 생성하는 각각의 단일 제제의 치료학적 용량 보다 안전한 항혈전 치료로서 병용물의 효능을 입증한다. 따라서, 당해 실험은 클로피도그렐과 화합물 A의 병용물이 각각의 단독 단일 제제 보다 우수한 활성을 가짐을 나타낸다.

표 2

[0260]

화합물 A의 농도	0	0.03 μM	0.1 μM	0.3 μM
동물의 수	20	10	10	10
폐색이 없는 동물의 수	2	3	6	9
폐색되지 않음(%)	10	30	60	90
폐색 시간	29.82	27.07	52.66	35.78
PT 비율	1	1.08	1.19	1.33
혈소판 응집 억제율(%)	0	-2	4	0.8

표 3

[0261]

	폐색되지 않은 동물(%)
대조군	10
0.03 μM 화합물 A	30

0.01mg/kg 클로피도그렐	10
비용 요법	70

[0262] 실시예 6

[0263] 슬관절 전 치환술 후 정맥 혈전색전증 예방을 위한 화합물 A의 효능 및 안전성

[0264] 미국 및 캐나다에서 예상된 실험에서, 슬관절 전 치환술(TKR)을 겪는 215명의 환자를 2:2:1 비율로 무작위로 10 내지 14일 동안 화합물 A 15mg 또는 40mg을 경구로 1일 2회, 또는 에녹사파린 30mg을 피하로 1일 2회 투여하였다. 연구는 15 대 40mg 용량에 대해서는 맹검이지만, 화합물 A 대 에녹사파린에 대해서는 맹검이 아니었다. 일차 효능 종점은 10 내지 14일을 통해 정맥 혈전색전증(VTE)(강제성 일측성 정맥촬영 상의 징후가 있거나 없는 심부정맥 혈전증 또는 징후가 있는 폐색전)의 발생이었다. 안전성 종점은 정맥조영술 후 하루 동안 중요하고 임상학적으로 뚜렷한 비주요 출혈의 발생을 포함하였다. 모든 효능 및 출혈 종점은 맹검 독립적인 중앙 심사 위원회에 의해 심사되었다.

[0265] 215명의 환자를 무작위로 추출하였다. 트롬빈 발생의 억제에 대한 화합물 A의 용량- 및 농도-의존 효과 및 항-Xa 인자 수준을 관찰하였다. 175명의 환자(81.4%)가 효능 및 안전성 평가를 가졌다. 이들 데이터를 표 4에 나타내고, 이는 화합물 A가 TKR 후 VTE를 예방하는데 효과적이며 안전하고 잘 허용됨을 나타냈다.

표 4

[0266]

일차 효능 및 안전성 결과			
	화합물 A 15mg bid(n=69)	화합물 A 40mg bid(n=65)	에녹사파린 30mg bid(n=41)
VTE (95% CI)	20(12-32)	15(8-27)	10(3-23)
주요 출혈(%)	0(0-5)	0(0-6)	2.3(0-13)
임상학적으로 뚜렷한 비주요 출혈(%)	0(0-5)	2.4(0-11)	4.5(0-17)

[0267] 실시예 7

[0268] 화합물 A와 저분자량 헤파린 에녹사파린의 병용물

[0269] 주사가능한 헤파린은 종종 용량이 치료 효과에 대하여 좁은 치료 창을 야기하는 이의 출혈 결과에 의해 제한된다. 에녹사파린과 같은 제제는 정맥 혈전색전증 질환의 예방에 사용된 용량으로 출혈을 감소시키지만(피하로 30mg 투여, 0.4mg/kg), 급성 관상동맥 증후군 환자(1mg/kg)를 치료하는데 사용하는 용량으로 출혈 부작용을 발생시킨다. 표 5에 나타난 바와 같이, 화합물 A를 치료학적 용량을 초과하여 투여하는 경우(사람 치료학적 용량 0.21mg/kg 내지 0.57mg/kg의 7 내지 35배) 붉은 털 원숭이에서 출혈 시간을 확장시키지 않았다.

표 5

[0270] 붉은 털 원숭이에서 템플릿 출혈에 대한 화합물 A의 효과

붉은 털 원 숭이 #	화합물 A 용량	시간 점(시간)						평균	S.D.
		0	1	2	3	8	24		
30675	4.0(mg/kg)	2.50	1.50	1.50	1.50	2.00	2.50	1.80	0.45
30973	4.0(mg/kg)	1.00	3.75	1.50	1.50	2.00	2.50	2.25	0.94
평균		1.75	2.63	1.50	1.50	2.00	2.50	1.98*	2.03**
S.D.		1.06	1.59	0.00	0.00	0.00	0.00	0.74*	0.73**

[0271] * 모든 시간의 평균/S.D

[0272] ** 시간 점 1 내지 24시간에 대한 평균/S.D.(화합물 A 투여 후)

붉은 털 원숭이 #	화합물 A 용량	시간 점(시간)						평균	S.D.
		0	1	2	3	8	24		
25285	7.5(mg/kg)	3.00	3.00	2.50	2.50	4.00	2.50	2.90	0.65
27678	7.5(mg/kg)	1.75	2.00	1.75	2.00	2.50	2.50	2.15	0.34
평균		2.38	2.50	2.13	2.25	3.25	2.50	2.50*	2.53**
S.D.		0.88	0.71	0.53	0.35	1.06	0.00	0.63*	0.63**

[0274] * 모든 시간의 평균/S.D

[0275] ** 시간 점 1 내지 24시간에 대한 평균/S.D.(화합물 A 투여 후)

[0276] 실시예 8

[0277] 화합물 A와 저분자량 헤파린 에녹사파린의 병용물

[0278] 생체의 응고 검정을 혼주 사람 혈장에서 수행하여 화합물 A와 에녹사파린의 병용물 항응고 효과를 연구하였다. 저분자량 헤파린의 표준 용량(0.5U/mL 에녹사파린, 30mg 용량에 의해 달성되는 혈장 농도에 상응한다)의 첨가는 55초의 활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간(aPTT)을 생성하였다. 에녹사파린 처리된 혈장에 대한 10nM 또는 15nM의 화합물 A의 첨가는 aPTT 값의 9 내지 13%로 입증된 추가의 항응고 효과를 제공하였다.

[0279] 실시예 9

[0280] 아스피린과 화합물 A의 상승작용

[0281] 사람 사이토킨 방출의 생체의 검정 시스템을 Xa 인자의 억제제 표준 소염제, 예를 들면, 아스피린에 의해 유도된 염증 감소의 효과를 증대시키는지 여부를 시험하는데 사용하였다.

[0282] 미처리된(n=6) 및 아스피린 처리된(n=3) 자원자 제공자로부터의 전혈을 정맥 천자로 뽑고, 시트레이트(3.2%) 항응고 하에 바큐테이너 튜브에 수집하였다. 혈액 샘플에 화합물 A(50 내지 500nM)를 첨가한 다음, 대조군 및 처리된 샘플을 콜라겐(Chronolog, 4μg/mL)을 첨가해 활성화시키고, 37℃에서 45분 동안 부드럽게 회전시켰다. 활성화 기간의 끝에서, 혈액 샘플을 13,000rpm(15,000g)으로 5분 동안 에펜도르프(Eppendorf) 5415G 원심분리기에서 원심분리하였다. 혈장을 제거하고, 프로테아제 억제제 콕테일(Roche)로 처리하고, -80℃에서 냉동 저장하였다. 혈액 세포로부터 방출된 사이토킨을 루미넥스 인스트루멘테이션(Luminex Instrumentation)을 위한 멀티플렉스 바이오마커 이뮤노어세이(Multiplexed Biomarker Immunoassay)(Millipore USA)에서 정량하였다. 두 사이토킨(인터류킨 6 및 8)의 대표적인 결과는 표 6 및 7에 나타난다. 건강한 제공자로부터의 혈액 샘플을 화합물 A로 처리한 경우, 단일 처리는 혈액 샘플에서 사이토킨 방출의 통계적으로 뚜렷한 억제를 생성하지 않았다. 예를 들면, 6명의 제공자로부터의 혈장 샘플에서, 인터류킨 4의 평균량은 미처리된 대조군에서 28.4pg/mL이고 화합물 A로 처리된 샘플에서 26.8 내지 29.4pg/mL이었다. 놀랍게도, 화합물 A를 아스피린 치료하의 제공자로부터의 혈액 샘플에 가한 경우, 감소된 수준의 방출된 사이토킨, 예를 들면, 인터류킨 6 및 8(각각 25% 및 44%)이 관찰되었다. 그러나, 콜라겐 활성화 전 전혈에 대한 화합물 A의 첨가는 각각 16% 및 18%의 인터류킨 6 및 8의 추가의 감소를 야기하였다. 따라서 생체의 시스템에서 화합물 A는 광범위하게 사용된 소염제 보다 높은 추가의 유리한 효과를 제공할 수 있었다.

표 6

[0283] 사람 전혈에서 사이토킨, 인터류킨 6의 방출에 대한 화합물 A와 아스피린의 병용물 치료 효과

화합물 A 농도(nM)	배수 변화	표준 편차	평균의 표준 오차
0	1	-	-
50	1.01	0.11	0.08
200	0.96	0.11	0.06
500	0.87	0.06	0.03

표 7

[0284] 사람 전혈에서 사이토킨, 인터류킨 8의 방출에 대한 화합물 A와 아스피린의 병용물 치료 효과

	제공자의 #	IL8의 방출 퍼센트
대조군	6	100.0
대조군 +ASA	3	66.7
ASA + 50nM 화합물 A	2	73.0
ASA + 200nM 화합물 A	3	60.0
ASA + 500nM 화합물 A	3	55.0

[0285] 실시예 10

[0286] 화합물 A와 베라파밀의 병용물

[0287] 연구는 선택적 L 타입 칼슘 채널 차단제인 베라파밀과의 공-투여시 화합물 A의 생체 내 효과를 평가하도록 설계하였다. 3마리의 비글 개에 데이터 과학 원격 송신기(Data Science Telemetry transmitters)(DSI model # TL11M2-D70-PCT)를 이식하여 화합물 A, 베라파밀 또는 이들 둘의 병용물의 경구 투여 후 의식있고(마취되지 않고) 억제되지 않은 수축기 및 확장기 혈압을 측정하였다. 연구 설계는 개의 순환계로부터의 잔여 제제의 완전한 제거를 확인하는 용량 내에서 1주의 3가지 방식의 크로스오버이다. 화합물 A의 경구 투여 1시간 전에 시작하여 투여 후 11시간에 끝나는 12시간 기간 동안 데이터를 분석하였다. 데이터 획득 및 분석은 LDS Life Science Suite Ponemah P3 plus V 4.20 소프트웨어를 사용하여 수행하고 결과는 각각의 동물에 대해 10분 평균으로서 보고되었다.

[0288] 단일 제제로서 화합물 A(3mg/kg)의 투여는 실험 과정에서 투여 전 값과 비교하여 확장기 혈압(DBP)에서 통계적인 차이를 나타내지 않았다. 단일 제제로서 베라파밀(10mg/kg)은 경구 투여 1시간 내에 확장기 혈압을 33% 감소시켰다. 베라파밀 단독에 대한 DBP의 곡선 정량화 면적($-3079 \pm 1846\text{mmHg*분}$)은 통계적으로 화합물 A 그룹($448 \pm 161\text{mmHg*분}$)($p < 0.05$) 보다 낮았다. 병용물 치료(화합물 A 및 베라파밀)는 $-3157 \pm 450\text{mmHg*분}$ 의 곡선하 DBP 면적을 갖는 단일 제제 그룹으로서의 베라파밀과 유사한 결과를 생성하였다. 결과는 표 8 및 9에 나타난다. 실험은 또한 화합물 A가 혈압강화제와 안전하게 병용될 수 있음을 설명하였다.

표 8

화합물 A 및 베라파밀 투여 후 가장 낮은 수축기 및 확장기 혈압

수축기 및 확장기 혈압(mmHg)

혈압	투여	개 #			평균 $\pm$ S.D.
		1	2	3	
수축기	화합물 A 단독	150.32	121.08	101.93	124.44 ± 24.37
	베라파밀 단독	137.18	111.90	95.52	114.87 ± 20.99
	화합물 A + 베라파밀	127.97	111.43	109.98	116.46 ± 9.99
확장기	화합물 A 단독	92.57	83.73	80.52	85.60 ± 6.24
	베라파밀 단독	65.11	62.47	51.94	59.84 ± 6.97^1
	화합물 A + 베라파밀	61.33	53.00	59.12	57.82 ± 4.31^1

[0289]

[0290] ¹ 화합물 A 단독과 비교하여 통계적으로 감소하였다, $p < 0.05$ (Bonferroni t-test). 베라파밀 단독과 화합물 A + 베라파밀 사이에 통계적인 차이는 관찰되지 않았다.

[0291] 곡선하 면적(AUC)은 투여 후 약 4.5시간에 투여한 베라파밀 또는 플라시보로부터 계산하였다. AUC는 수축기 및 확장기 기저선으로부터 유추하였다. 기저선 값은 화합물 A 또는 비히클부터 베라파밀 용량까지 관찰된 평균 혈압이었다. 음의 값은 기저선 값에 비해 혈압이 감소하였음을 나타낸다.

표 9

[0292] 베라파밀 또는 플라시보 투여 후(4.5시간) 수축기 및 확장기 압력에 대한 평균 곡선하 면적(AUCP)

혈압	제제	AUCP(mmHg*분.) 평균 ± S.D.
수축기	화합물 A	782.7 ± 1297.8
	베라파밀	-1133.6 ± 1134.7
	화합물 A + 베라파밀	389.9 ± 666.8
확장기	화합물 A	447.5 ± 160.5
	베라파밀	-3077.8 ± 1845.5 ¹
	화합물 A + 베라파밀	-3156.4 ± 449.7 ¹

[0293] ¹ 화합물 A와 비교하여 통계적으로 감소하였다, $p < 0.05$ (Bonferroni t-test). 베라파밀 및 화합물 A + 베라파밀 사이의 통계적인 차이는 관찰되지 않았다($p = 1.00$).

[0294] 실시예 11

[0295] 혈소판 풍부 혈장(PRP)에서 트롬빈 발생 검정에서 화합물 A와 아스피린의 병용물

[0296] 사람 혈소판 결핍 혈장(PPP) 또는 혈소판 풍부 혈장(PRP)은 건강한 제공자의 혈액으로부터 0.32% 시트레이트로 제조되었다. PRP 및 PPP는 실온에서 20분 동안 각각 약 100 Xg 또는 1000 Xg에서 항응고된 혈액을 급회전시켜 제조하였다. PRP에서 혈소판 수는 균질한 PPP로 약 200,000 혈소판/ μL 로 조절하였다. 반응 혼합물 100 μL 에서 트롬빈 발생을 위하여, PRP 75 μL 를 먼저 CaCl_2 , 콘불신 및 Z-Gly-Gly-Arg-아미노메틸코우마린(Z-GGR-AMC, 트롬빈 형광성 기질)과 3분 동안 37°C에서 혼합한 다음, 조직 인자(Innovin, Dade Behring)를 가해 트롬빈 발생을 개시하였다. 전형적인 반응 혼합물은 15mM Ca^{2+} , 0.1 $\mu\text{g/mL}$ 콘불신, 100 μM Z-GGR-AMC 및 0.1nM TF(조직 인자)(Innovin)를 함유하였다. 트롬빈 형성은 상대 형광 단위(RFU)를 측정하는 플루오로메트릭 플레이트 리더(Molecular Devices)로 37°C에서 계속 모니터링하였다. 억제제는 CaCl_2 및 콘불신을 가하기 전 실온에서 20분 동안 혈장과 함께 전배양시켰다.

[0297] 표 10은 억제 백분율(억제율(%))의 관점에서 트롬빈 발생($n=5$)에 대한 화합물 A와 아스피린의 병용물의 효과를 나타낸다. 비-ASA는 아스피린 무함유 제공자로부터의 결과를 나타낸다. ASA는 3일 이상 동안 아스피린을 받은 제공자로부터의 결과를 나타낸다. 억제율(%)은 화합물 A 0nM에서 비-ASA에 대해 평균 RFU($n=5$)를 표준화시켜 계산하였다.

표 10

화합물 A 농도(nM)	억제율(%)	
	비-ASA	ASA
0	0.0	21.5
7.8125	3.2	24.6
15.625	5.1	26.9
31.25	12.2	33.4
62.5	25.2	46.0
125	55.1	64.7
250	81.1	82.5
500	96.0	94.6

[0299] 실시예 12

[0300] 화합물 A와 항혈소판제인 아스피린의 병용물

- [0301] 항응고제와 항혈소판제인 아스피린의 병용물 효과를 혈전증의 생체 내 모델에서 조사하였다. 이러한 잘 특성화된 동물 모델[참조: Lockyer and Kambayashi, Demonstration of Flow and Platelet Dependency in a Ferric Chloride Induced Model of Thrombosis, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1999, 33(5):718-25]은 이전에 항응고제 및 항혈소판제 둘 다를 시험하는데 사용되었다. 당해 실험에서, 랫트 경동맥에서 염화 제2철 유도된 혈전증에서 동맥 유동 조건하에 혈관 개통성을 유지하는 능력은 아스피린에 의해 달성되는 것과 비교된다. 화합물 A는 정맥 내 주입에 의해 투여되고, 아스피린은 실험 시작 약 30분 전에 정맥내 볼루스로서 투여된다. 생체의 혈소판 응집을 콜라겐 10 μ g/mL로 유도하고, 응고 시간(프로트롬빈 시간, PT 및 활성화된 부분적인 트롬보플라스틴 시간, aPTT)을 모든 동물에서 실험 시간 동안(90분) 측정하였다.
- [0302] 단독으로 투여되는 경우에 화합물 A가 경동맥 용량이 실험 동안 폐색되지 않는 동물의 비율에 의해 측정된 혈전증의 용량 반응 억제력을 생성함을 나타낸다. 특히, 화합물 A의 혈장 농도 0.03, 0.1 및 0.3 μ M에서 랫트 혈전증의 각각 30%, 60% 및 90%가 억제되었다. 비교를 위하여, 32마리의 비히클 대조군 동물 중 3마리는 실험 동안 폐색되지 않았고, 이는 랫트에서 혈전증의 9.4% 억제를 수득한다.
- [0303] 아스피린과의 실험에서, 3mg/kg 용량은 혈소판 풍부 혈장에서 콜라겐 유도된 혈소판 응집의 35% 억제를 생성하였다. 상응하는 수준의 혈전증 억제는 30%이었다(시험된 10마리의 동물 중 3마리가 폐색되지 않았다). 아스피린 용량의 10mg/kg으로의 증가는 콜라겐 유도된 혈소판 응집의 억제율(%)을 두 배 이상으로 증가시키지만(77%), 랫트 혈전증의 억제 수준을 증가시키는 최소의 효과를 갖는다(33.3% 또는 시험된 9마리의 동물 중 3마리가 폐색되지 않았다). 아스피린의 보다 낮은 용량에서(1.0mg/kg), 항혈전 활성은 오직 10%의 동물에서 입증된 비히클 대조군 수준과 유사하였다(10마리 중 1마리가 폐색되지 않았다). 아스피린의 낮은 용량에서, 콜라겐 유도된 혈소판 응집은 매우 적게 억제되었다(< 2%).
- [0304] 표 11에서 나타낸 바와 같이, 0.03 μ M의 화합물 A와 3mg/kg의 아스피린의 병용물은 랫트 혈전증의 40% 억제율(10마리의 동물 중 4마리가 폐색되지 않았다)를 야기하였고, 이는 약간의 추가 항혈전 효과를 입증한다. 게다가, 화합물 A 및 아스피린으로 처리된 동물에서, 응고 표시(PT)는 화합물 A 단독 결과와 상이하지 않았다. 이는 출혈과 같은 안전성 문제를 종종 야기하는 지혈의 시스템 동요의 부족을 입증하고, 병용물이 각각의 단일 제제의 치료학적 용량 보다 큰 항혈전 효과를 달성하는 보다 안전한 치료법으로서의 가능성을 가짐을 입증한다. 따라서, 당해 실험은 아스피린과 화합물 A의 병용물이 각각의 단독 단일 제제 보다 우수한 활성을 가짐을 나타낸다.

표 11

용량	n	DNO	% DNO	TTO(분)	PT 비율	APTT 비율
대조군	32	3	9.4%	28.78 $\pm$ 9.81	1.00	1.00
화합물 A	10	3	30%	27.07 $\pm$ 7.36	1.07	1.08
3mg/kg 아스피린	10	3	30%	31.61 $\pm$ 10.91	1.01	1.02
병용물	10	4	40%	39.03 $\pm$ 23.41	1.07	1.01

[0306] DNO = 폐색되지 않음

[0307] TTO = 폐색 시간. 폐색된 동물의 평균 폐색 시간

[0308] 실시예 13

[0309] 더 낮은 농도의 화합물 A는 감소된 수준의 P2Y₁₂ 수용체를 발현하는 마우스에서 장간막 동맥 혈전증을 억제하는 필요하다.

[0310] 일반적으로 사용된 P2Y₁₂ 길항제, 예를 들면, 클로피도그렐은 치료된 환자의 혈소판에 대해 P2Y₁₂ 수용체의 40 내지 50%를 차단하는 용량으로 처방된다. 야생형 대조군(P2Y₁₂^{+/+})과 비교하여 이의 혈소판 상의 수용체의 약 50%를 발현하는 P2Y₁₂^{+/-} 마우스가 야생형과 P2Y₁₂가 완전하게 결핍된 마우스(P2Y₁₂^{-/-}) 사이의 중간 혈전증 표현형을 보여주는 것으로 나타났다[참조: Andre, P., et al., *J Clin Invest*, 2003, 112(3):398-406]. P2Y₁₂는 혈소

관 집착/활성화, 혈전 성장, 및 손상된 동맥에서 혈전 안정성을 조절한다. 화합물 A의 효과는 $P2Y_{12}^{+/-}$ 마우스의 혈전증 모델에서 사람에서 Xa 인자 억제제 및 $P2Y_{12}$ 길항제의 이중 용량의 병용물을 효과적으로 모방하는 것으로 연구되었다.

[0311] 마우스 장간막 동맥 상의 혈전증(전단을 $1000-1300s^{-1}$)을 문헌[참조: Andre, P., et al., *J Clin Invest*, 2003, 112(3):398-406]에 이미 기재된 바와 같이 수행하고 기록하였다. 혈소판을 동일반응계에서 로다민 6G(0.2mg/mL)를 사용하여 표식하고, 동맥의 가시화 10분 전에 꼬리 정맥을 통해 투여하였다. 혈관벽 손상은 10% $FeCl_3$ 용액으로 포화된 1x1-mm 여과지에 의해 유발되었다. 5분 후, 여과지를 제거하고, 따뜻한 식염수(37 °C)로 장간막 동맥을 행구었다. 혈소판 혈관벽 상호작용을 추가 40분 동안 또는 완전한 폐색이 발생하고 40초 이상 지속될 때까지 기록하였다. C57Bl6J 마우스(야생형 대조군 또는 $P2Y_{12}^{+/-}$)를 혈관 손상 2시간 전에 비히클 대조군, 화합물 A(2, 4, 10mg/kg)를 경구적으로 위관 영양법으로 공급하였다. 혈전증을 심플(Simple) PCI 소프트웨어를 사용하여 실시간으로 분석하였다. 형광 강도를 40분 동안 2Hz 비율로 기록하고 시간에 대해 플롯팅하였다. 폐색 시간(혈류의 중단)을 분석하였다. 화합물 A의 혈장 농도를 폐색 2분 후 또는 혈관 손상 시작 42분 후에 수집된 혈액에서 측정하였다.

[0312] 야생형 대조군에서, 화합물 A의 2 및 4mg/kg 용량은 효과가 없는 반면, 10mg/kg은 최초 혈전의 발생 시간 및 폐색 시간 둘 다를 뚜렷하게 지연시켰다. 화합물 A 1000ng/mL의 순환 혈장 농도는 야생형 동물에서 혈관 폐색을 예방하였다. 대조적으로, 76ng/mL 이상의 농도는 $P2Y_{12}^{+/-}$ 동물에서 혈관 폐색을 예방하는데 충분하였다. 또한 $P2Y_{12}$ 활성의 조절과 화합물 A에 의한 Xa 인자의 억제의 병용으로 강력한 상승작용 항혈전 활성이 관찰되었다. 표 12에 나타난 바와 같이, 감소된 $P2Y_{12}$ 활성은 기저선 368초에서 756.7초로 폐색 시간을 확장시킨다. 화합물 A의 첨가에 대한 추가의 억제는 폐색 시간의 상당한 확장을 생성하고(756.7초 내지 2100초 이상), 이는 이중 억제의 개선된 효능을 나타낸다.

표 12

[0313]

	$P2Y_{12}^{+/-}$	$P2Y_{12}^{+/-}$	$P2Y_{12}^{+/-}$	$P2Y_{12}^{+/-}$	$P2Y_{12}^{+/+}$
	화합물 A(10mg/kg) 실험 1	화합물 A(10mg/kg) 실험 2	화합물 A(10mg/kg) 실험 3	fXa 억제제 없음	fXa 억제제 없음
동물의 수	4	5	5	6	9
평균 폐색 시간(초)	2143	2399	2305	756.7	368.1
표준 편차	552.1	674	573.7	273.9	73.37
평균의 표준 오차	276.1	301.4	256.6	111.8	24.46

[0314] 본 발명은 상기 양태와 관련하여 기재되고, 상기 설명 및 실시에는 본 발명을 설명함을 의도하며 이로서 본 발명의 범위를 제한하지 않음이 이해된다. 본 발명의 범위 내의 다른 측면, 잇점 및 개질은 본 발명이 적용되는 분야의 숙련자에게 명백할 것이다.

도면의 간단한 설명

[0017]

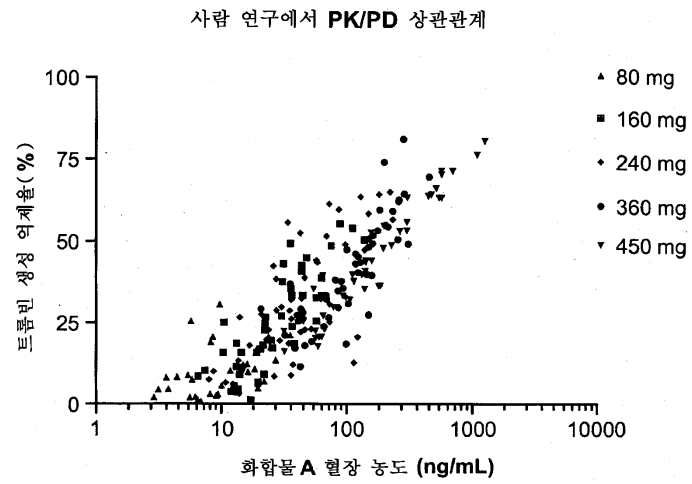
도 1 및 도 2는 사람 연구에서 화합물 A의 혈장 농도와 트롬빈 발생 억제의 상관 관계를 나타낸다.

[0018]

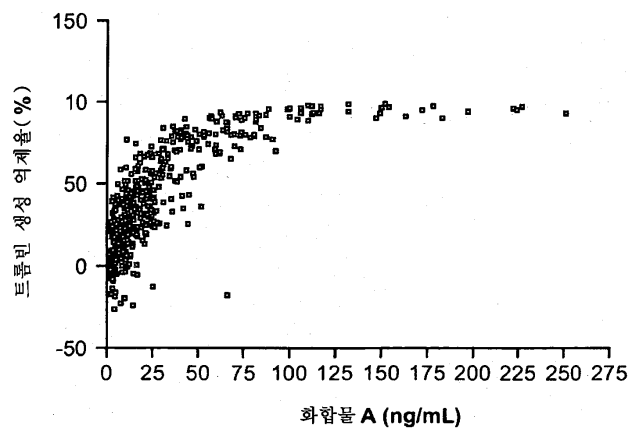
도 3은 사람 연구에서 화합물 A의 혈장 농도와 항-Xa 인자 단위의 상관 관계를 나타낸다.

도면

도면1



도면2



도면3

