



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년04월06일

(11) 등록번호 10-1509829

(24) 등록일자 2015년04월01일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/517 (2006.01) A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01) A61P 7/02 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7024870

(22) 출원일자(국제) 2008년05월02일

심사청구일자 2013년04월30일

(85) 번역문제출일자 2009년11월27일

(86) 국제출원번호 PCT/US2008/062561

(87) 국제공개번호 WO 2008/137787

국제공개일자 2008년11월13일

(30) 우선권주장

60/915,649 2007년05월02일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(56) 선행기술조사문헌

US20020077486 A1\*

WO2007056219 A1

US20070123547 A1

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

포틀라 파마슈티컬스, 인코포레이티드

미국 캘리포니아 사우쓰 샌프란시스코 슈트 22 그  
랜드 애브뉴 270 이. (우편번호: 94080)

(72) 발명자

콘레이, 파멜라 비.

미국 94303 캘리포니아주 팔로 알토 로이스 레인  
116

앙드레, 빠트릭

미국 94401 캘리포니아주 산 마테오 험볼트 스트  
리트 950 엔.

신하, 우마

미국 94127 캘리포니아주 샌프란시스코 주니페로  
세라 블루바드 808

(74) 대리인

양영준, 양영환

전체 청구항 수 : 총 15 항

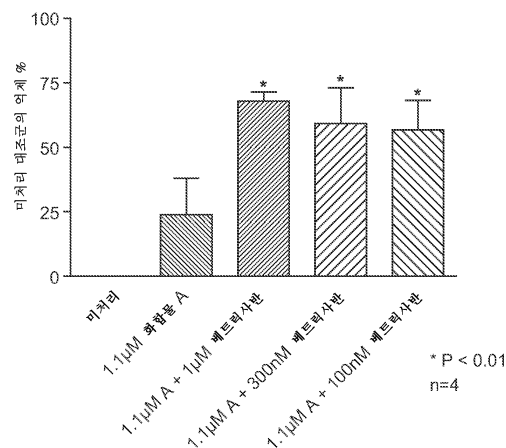
심사관 : 정의준

(54) 발명의 명칭 혈소판 ADP 수용체 억제제로 작용하는 화합물을 이용한 병용요법

(57) 요약

본 발명은 혈전증을 치료하기 위한 [4-(6-플루오로-7-메틸아미노-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일)-페닐]-5-클로로-티오펜-2-일-술포닐우레아, 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 포함하는 제약학적 조성물 및 병용요법을 사용하는 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(30) 우선권주장

60/915,911	2007년05월03일	미국(US)
60/947,921	2007년07월03일	미국(US)
60/978,700	2007년10월09일	미국(US)

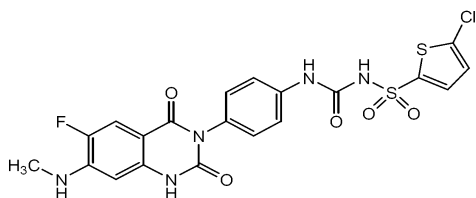
---

## 명세서

## 청구범위

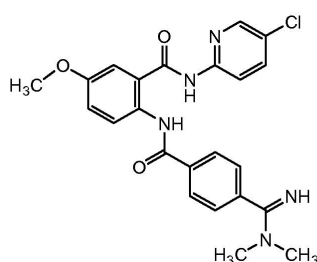
### 청구항 1

하기 화학식의 5-클로로-N-(4-(6-플루오로-7-(메틸아미노)-2,4-디옥소-1,2-디히드로퀴나졸린-3(4H)-일)페닐카르바모일)티오펜-2-술폰아미드인 화합물:

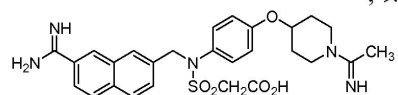
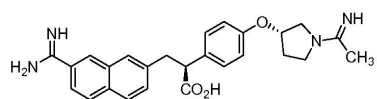
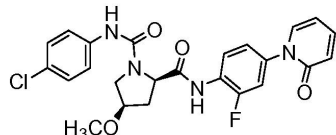
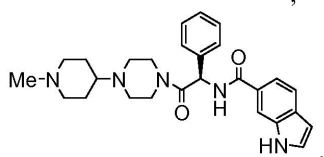
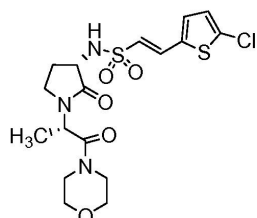


또는 그의 제약학상 허용되는 염; 및

레피루딘, 페노쿠마롤, 합성 오당류, 디피리다몰, 아그레녹스, 실로스타졸, 이페트로반, 이스보그렐, 푸레그렐레이트, 레스베라트롤, 오자그렐, 닥락사반, 에독사반, N-((1R)-2-[4-(1-메틸-4-피페리디닐)-1-피페라지닐]-2-옥소-1-페닐에틸)-1H-인돌-6-카르복사미드, 아픽사반, 리바록사반, 오타믹사반, 라작사반,



베트릭사반,

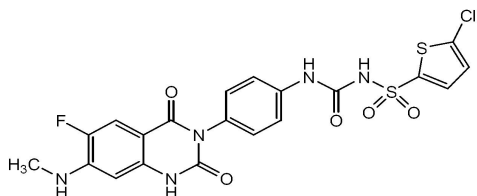


및 이들의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택되는 치료학적 약제를 포함하는, 혈전증 또는 혈전증 연관 질환의

치료를 위한 제약 조성물.

## 청구항 2

하기 화학식의 5-클로로-N-(4-(6-플루오로-7-(메틸아미노)-2,4-디옥소-1,2-디히드로퀴나졸린-3(4H)-일)페닐카르바모일)티오펜-2-술폰아미드인 화합물:



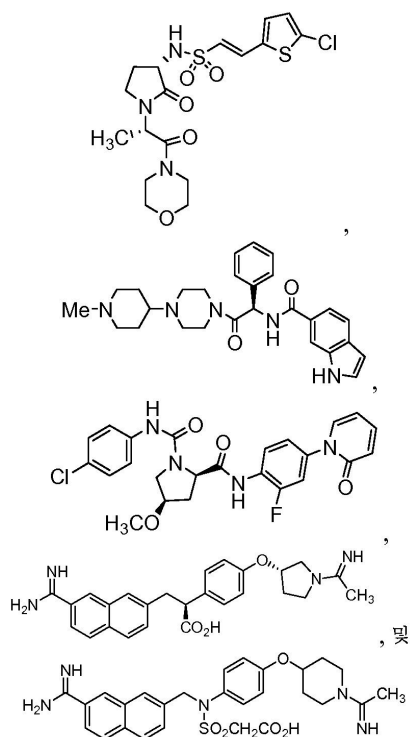
또는 그의 제약학상 허용되는 염; 및

항응고제, 항혈소판제 및 이들의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택되는 치료학적 약제를 포함하고,

상기 화합물 및 치료학적 약제 중 적어도 하나가 치료학적량 미만으로 사용되는 것인, 혈전증 또는 혈전증 연관 질환의 치료를 위한 제약 조성물.

## 청구항 3

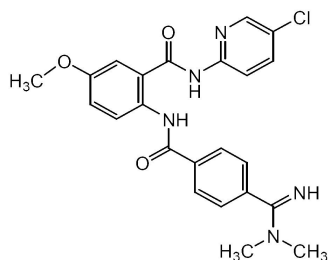
제1항 또는 제2항에 있어서, 치료학적 약제가 다렉사반, 에독사반, N-((1R)-2-[4-(1-메틸-4-피페리디닐)-1-피페라지닐]-2-옥소-1-페닐에틸)-1H-인돌-6-카르복사미드, 아픽사반, 리바록사반, 오타믹사반, 라작사반,



로 구성되는 군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 치료학적 약제가 베트릭사반



또는 그의 제약학상 허용되는 염이고, 여기서 상기 베트릭사반의 제약학상 허용되는 염이 말레산염일 수 있는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 치료학적 약제가 디피리다몰, 아그레녹스, 실로스타졸, 이페트로반, 이스보그렐, 푸레그렐레이트, 레스베라트롤 및 오자그렐로 구성되는 군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 6

제2항에 있어서, 치료학적 약제가

(i) (2S)-1-[(2R)-2-[3-클로로-5-(디플루오로메톡시)페닐]-2-히드록시아세틸]-N-[[4-[(Z)-N'-메톡시카르바미도일]페닐]메틸]아제티딘-2-카르복사미드, 페그니마코긴, 시멜라가트란, 다비가트란, 비발리루딘, 아르가트로반, 레피루딘, 와파린 및 페노쿠마롤로 구성되는 군으로부터 선택되거나;

(ii) 합성 오당류로 구성되는 군으로부터 선택되거나;

(iii) 폰다파리녹스, 이드라파리녹스, 비오틴화 이드라파리녹스, 다나파로이드, 에녹사파린 및 달테파린으로 구성되는 군으로부터 선택되거나;

(iv) 비발리루딘인

제약 조성물.

#### 청구항 7

제2항에 있어서, 치료학적 약제가

(i) 아세틸살리실산, 미분화 헤파린, 디피리다몰, 아그레녹스, 실로스타졸, 이페트로반, 이스보그렐, 푸레그렐레이트, 레스베라트롤, 와파린 및 오자그렐로 구성되는 군으로부터 선택되거나;

(ii) 주입 가능한 항응고제인

제약 조성물.

#### 청구항 8

제2항에 있어서, 상기 화합물이

항혈소판제; 및

항응고제

와 함께 사용되는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 9

제8항에 있어서,

(i) 항혈소판제가 아세틸살리실산이거나;

(ii) 항응고제가 베트릭사반 또는 그의 제약학상 허용되는 염이고, 여기서 상기 베트릭사반의 제약학상 허용되는 염이 말레산염일 수 있는 것인

제약 조성물.

#### 청구항 10

제1항, 제2항 및 제6항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 및 치료학적 약제 모두가 치료학적량 미만으로 사용되는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 11

제1항, 제2항 및 제6항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 및 치료학적 약제가 동시에 또는 순차적으로 사용되는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 12

제1항, 제2항 및 제6항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 5-클로로-N-(4-(6-플루오로-7-(메틸아미노)-2,4-디옥소-1,2-디히드로퀴나졸린-3(4H)-일)페닐카르바모일)티오펜-2-술폰아미드의 제약학상 허용되는 염이 칼륨염 또는 나트륨염인 제약 조성물.

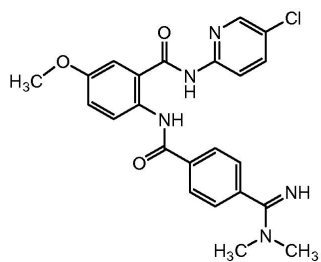
#### 청구항 13

제1항, 제2항 및 제6항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 혈전증 연관 질환이 급성 심근 경색증, 불안정형 협심증, 만성 안정형 협심증, 일과성 허혈 발작, 뇌졸중, 말초혈관질환, 전자간증/자간, 심정맥혈전증, 색전증, 파종성혈관내 응고 및 혈전성 혈소판감소증, 및 혈관성혈소, 경동맥 내막절제술, CABG(관상 동맥 축관 이식) 후의 수술, 혈관 이식 수술, 스텐트 배치, 및 혈관내 장치 및 보철물 삽입으로부터 유발된 침습 과정 후에 일어나는 혈전성 및 재협착성 합병증으로 구성되는 군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

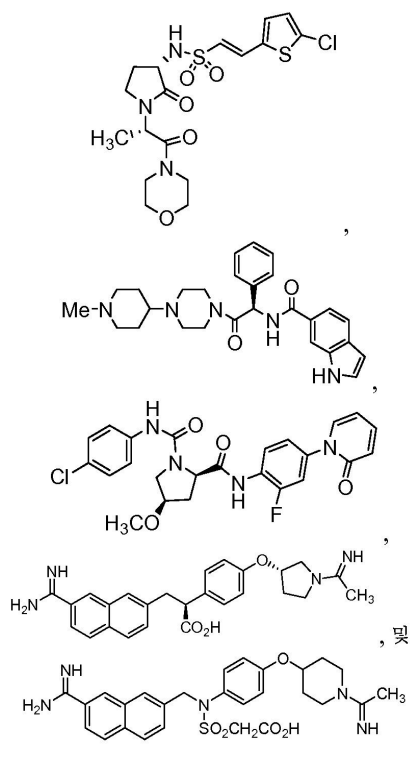
#### 청구항 14

(1) 5-클로로-N-(4-(6-플루오로-7-(메틸아미노)-2,4-디옥소-1,2-디히드로퀴나졸린-3(4H)-일)페닐카르바모일)티오펜-2-술폰아미드 또는 그의 제약학상 허용되는 염인 제1 치료학적 약제; 및

(2) 레피루딘, 페노쿠마롤, 합성 오당류, 디피리다몰, 아그레녹스, 실로스타졸, 이페트로반, 이스보그렐, 푸레그렐레이트, 레스베라트롤, 오자그렐, 다렉사반, 에독사반, N-((1R)-2-[4-(1-메틸-4-피페리디닐)-1-피페라지닐]-2-옥소-1-페닐에틸)-1H-인돌-6-카르복사미드, 아픽사반, 리마록사반, 오타믹사반, 라작사반,



베트릭사반,



및 이들의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택되는 제2 치료학적 약제

가 혈전증 또는 혈전증 연관 질환의 치료를 위해 포유동물로의 동시적 또는 순차적 투여를 위한 2개의 별도의 제약 조성물로 제형화되는 것인 치료학적 약제.

#### 청구항 15

(1) 5-클로로-N-(4-(6-플루오로-7-(메틸아미노)-2,4-디옥소-1,2-디히드로퀴나졸린-3(4H)-일)페닐카르바모일)티오펜-2-술폰아미드 또는 그의 제약학상 허용되는 염; 및

(2) 항응고제, 항혈소판제 및 이들의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택되는 치료학적 약제

가 혈전증 또는 혈전증 연관 질환의 치료를 위해 포유동물로의 동시적 또는 순차적 투여를 위한 2개의 별도의 제약 조성물로 제형화되고,

상기 화합물 및 치료학적 약제 중 적어도 하나가 치료학적량 미만으로 사용되는 것인 치료학적 약제.

#### 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

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

## 발명의 설명

## 기술 분야

[0001]

### 관련 출원의 상호 참조

[0002]

본 출원은 모두 본원에 전체로서 참고로 도입되어 있는 35 U.S.C. § 119(e) 하의 미국 가출원 제60/915,649호 (2007년 5월 2일 출원), 제60/915,911호 (2007년 5월 3일 출원), 제60/947,921호 (2007년 7월 3일 출원), 및 제60/978,700호 (2007년 10월 9일 출원)의 이권을 청구한다.

[0003]

### 기술 분야

[0004]

본 발명은 전체적으로 혈전성 질병 치료를 위한 혈소판 ADP 수용체 억제제인 [4-(6-플루오로-7-메틸아미노-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일)-페닐]-5-클로로-티오펜-2-일-술폰닐우레아 (화합물 A)와 항응고제 또는 또 다른 항혈소판제의 조합물을 이용한 신규 조성물 및 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 혈전성 질병 치료를 위한 화합물 A와 항응고제 및 또 다른 항혈소판제의 조합물을 이용한 신규 조성물 및 방법에 관한 것이다.

## 배경 기술

[0005]

혈전성 합병증은 선진국에서의 주요 사망 원인이다. 이러한 합병증의 예에는 급성 심근 경색증, 불안정형 협심증, 만성 안정형 협심증, 일과성 허혈 발작, 뇌졸중, 말초혈관질환, 전자간증/자간, 심정맥혈전증, 색전증, 파종성혈관내 응고 및 혈전성 혈소판 감소증이 포함된다. 혈전증과 재협착증 합병증은 침습 과정, 예를 들면 혈관성형술, 경동맥 내막절제술, CABG(관상 동맥 측관 이식) 후의 수술, 혈관 이식 수술, 스텐트 배치와 혈관내 장치 및 보철물의 삽입 후에도 일어난다. 일반적으로는 혈소판 응고가 이런 경우에 중요한 역할을 담당한다고 생각된다. 맥관 구조 내에서 자유롭게 정상적으로 순환하는 혈소판은 활성화되고 응고되어, 부서진 아테롬성 손상이나 혈관성형술 같은 침습 치료에 의해 야기된 방해된 혈류로 혈전을 형성하여 혈관 폐쇄에 이르게 된다.

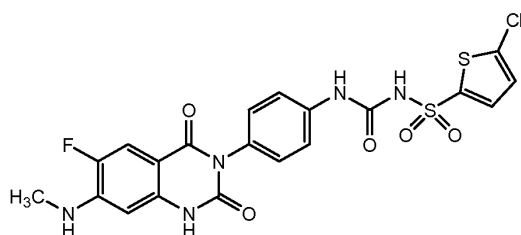
[0006]

혈소판 활성화와 응고의 중요한 매개체는 콜라겐 및 트롬빈 같은 다양한 약제에 의해 활성화되는 맥관 구조 내 혈소판 및 손상된 혈구, 내피 또는 조직에서 방출되는 ADP (아데노신 5'-디포스페이트)이다. ADP의 활성화는 더 많은 혈소판을 모으며, 존재하는 혈소판 응고제를 안정화시킨다. 아데노신 뉴클레오티드는 혈소판 활성화 신호에 따라 혈소판 막 상의 P2 퓨린의 수용체를 통해 방출된다 (Mills, D. C. *Thromb. Haemost.* 1996, 76:835-56; Gachet, C. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2006, 46:277-300). P2 수용체는 리간드 개폐 이온 통로 (P2X) 또는 P2Y 수용체로 지정된 G 단백질 커플링된 수용체(GPCR)로 분류된다 (Abbrachio, M.P., Burnstock, G. *Pharmacol Ther* 1994, 64:445-75). 처음에는 단일 수용체 (P2Y<sub>ADP</sub>라는 용어 사용 (Fredholm, B.B. *et al*, *TIPS* 1997, 18:79- 82))를 통해 효과를 조정한다고 생각되었지만, 최근에는 ADP가 두개의 GPCR, G<sub>q</sub>-커플링된 P2Y<sub>1</sub> 수용체, 및 Gi 커플링된 P2Y<sub>12</sub> 수용체를 통해 혈소판에 작용한다는 것이 보여졌다. P2Y<sub>12</sub> 수용체는 발현 복제를 통해 동정되었고 (Hollopter, G. *et al*, *Nature* 2001, 409:202-07), 혈전 안정성에 중요한 역할을 한다는 것이 입증되었으며 (Andre, P. *et al*, *J Clin Inves*, 2003, 112:398-406), 티에노피리딘 약물 티클로피딘 및 클로피도그렐의 표적이다. 한편, ATP는 혈소판 상의 리간드 개폐 통로 P2X<sub>1</sub>을 통하여 작용한다 (Gachet, C. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2006, 46:277-300).

[0007]

본원에 전제로서 참고로 도입되어 있는 2006년 11월 3일 출원된, 표제 "[4-(6-할로-7-치환된-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일)-페닐]-5-클로로-티오펜-2-일-술폰일우레아 및 그의 형성 및 방법"의 미국 특허 공보 US 2007/0123547는 다음의 구조를 가지며, P2Y<sub>12</sub>의 특정 길항제로 작용하는 혈소판 ADP 수용체 억제제 화합물 [4-(6-플루오로-7-메틸아미노-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일)-페닐]-5-클로로-티오펜-2-일-술폰일우레아 (화합물 A)를 기재한다.

## 화학식 A



[0008]

[0009]

급성 관동맥 증후군과 같은 질병의 치료는 항혈소판제와 항응고제의 공동투여를 필요로 할 수 있으므로, 이의 조합은 효능을 높이고 향상된 안전성 프로파일을 제공할 수 있다. 따라서, 개선된 효능을 가지는 항혈소판제와 항응고제를 조합하는 병용요법이 필요하다. 또한, 향상된 안전성 프로파일을 제공할 수 있도록 더 적은 용량 (즉, 치료학적량 미만)의 각각의 약제를 조합하여 사용할 수 있는 병용요법도 필요하다.

[0010]

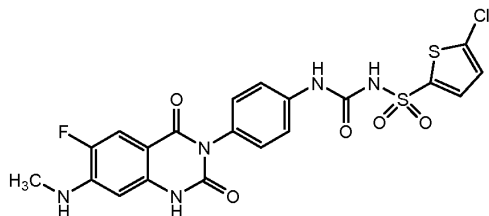
또한, 상이한 기작으로 작용하는 상이한 두 개의 항혈소판 약물 (예를 들어, P2Y<sub>12</sub> 길항제(화합물 A) 및 콕스-1 억제제 (아스피린))과 항응고제를 조합한 조합물도 필요하며, 그러한 세 약물의 조합물(클로피도그렐, 아스피린 및 헤파린)은 현재 임상에서 (각각 따로) 혈관성형술에 사용되고, 각각의 약물을 단독으로, 또는 이들 약제들 중 임의의 두 개의 조합물을 사용할 때보다 더 높은 효력이 있다고 밝혀졌다.

[0011]

## 본 발명의 요약

[0012] 본 발명은 다음의 구조를 가지는, 화학명이 [4-(6-플루오로-7-메틸아미노-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일)-페닐]-5-클로로-티오펜-2-일-술포닐우레아이고, 본문에서 "화합물 A"라고 나타내는 P2Y<sub>12</sub> 길항제를 포함하는 병용요법의 방법 및 제약 조성물을 제공한다:

[0013] <화학식 A>

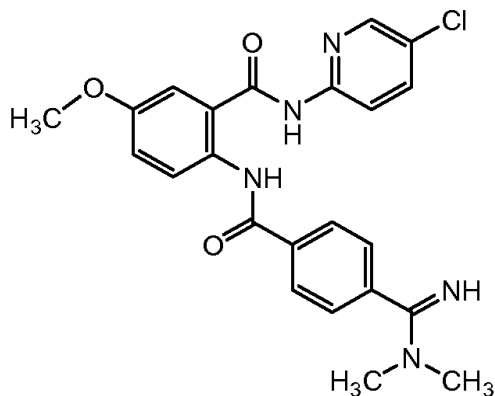


[0014]

[0015] 화합물 A와 항응고제, 예를 들면 하나의 인자 Xa 억제제, 및/또는 또 다른 항혈소판제, 예를 들면 시클로옥시게나제 억제제 조합물은 약제를 단독 사용할 때보다 향상된 항혈전 효과를 제공할 것이라는 실험 결과에 기초하여 사료된다.

[0016] 따라서, 본 발명은 원하지 않는 혈전증이 특징인 질환이 있는 포유동물에 치료학적 유효량의 화합물 A, [4-(6-플루오로-7-메틸아미노-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일)-페닐]-5-클로로-티오펜-2-일-술포닐우레아, 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 및 치료학적 유효량의 또 다른 치료 약제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물의 질환을 치료하기 위한 신규 방법을 제공한다. 다른 치료학적 유효 약제는 항응고제, 항혈소판제, 또는 그의 조합물로부터 선택된다.

[0017] 일 측면에서, 본 발명은 포유동물에 치료학적 유효량의 [4-(6-플루오로-7-메틸아미노-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일)-페닐]-5-클로로-티오펜-2-일-술포닐우레아 (화합물 A), 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 및 항응고제를 투여하는 것을 포함하는, 포유동물의 혈전증 및 혈전증 연관 질환을 예방 또는 치료하기 위한 신규 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 항응고제는 인자 Xa, [2-({4-[(디메틸아미노)이미노메틸]페닐}카르보닐아미노)-5-메톡시페닐]-N-(5-클로로(2-피리딜))카르복사미드 (베트릭사반, 아래 참조)이거나 그의 제약학상 허용되는 염의 특정 억제제이다.



[0018]

[0019] 베트릭사반

[0020] 또 다른 측면에서, 본 발명은 포유동물에 치료학적 유효량의 [4-(6-플루오로-7-메틸아미노-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일)-페닐]-5-클로로-티오펜-2-일-술포닐우레아 (화합물 A), 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 및 또 다른 항혈소판제를 투여하는 것을 포함하는, 포유동물의 혈전증 및/또는 혈전증 연관 질환을 예방 또는 치료하기 위한 신규 방법을 제공한다.

[0021] 또 다른 측면에서, 본 발명은 포유동물에 치료학적 유효량의 화합물 A 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 항응고제 및 또 다른 항혈소판제를 투여하는 것을 포함하는, 포유동물의 혈전증 및/또는 혈전증 연관 질환을 예방 또는 치료하기 위한 신규 방법을 제공한다.

- [0022] 본 발명은 또한 제약학상 허용되는 담체, 화합물 A [4-(6-플루오로-7-메틸아미노-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일)-5-클로로-티오펜-2-일-술포닐우레아, 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 및 치료학적 유효량의 또 다른 치료제를 포함하는 신규 제약 조성물을 제공한다. 다른 치료학적 유효 약제는 항응고제, 항혈소판제, 또는 그의 조합물로부터 선택된다.
- [0023] 또 다른 측면에서, 본 발명은 제약학상 허용되는 담체, 화합물 A 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 및 항응고제를 포함하는 신규 제약 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 항응고제는 베트릭사반 또는 그의 제약학상 허용되는 염이다.
- [0024] 또 다른 측면에서, 본 발명은 제약학상 허용되는 담체, 화합물 A 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 및 또 다른 항혈소판제를 포함하는 신규 제약 조성물을 제공한다.
- [0025] 또 다른 측면에서, 본 발명은 제약학상 허용되는 담체, 화합물 A 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 항응고제 및 또 다른 항혈소판제를 포함하는 신규 조성물을 제공한다.
- [0026] 또한, 본 발명은 화합물 A 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 함유하는 제1 용기, 및 항응고제, 화합물 A를 제외한 다른 항혈소판제, 및 그의 조합물로 구성되는 군으로부터 선택되는 또 다른 치료제를 함유하는 제2 용기를 포함하는 신규 키트를 제공한다.
- [0027] 본 발명의 이들 실시양태 및 다른 실시양태는 이하의 본문에 더 자세히 설명되어 있다.
- [0028] 본 발명의 조성물은 치료 결과의 향상, 안전성의 향상, 약제를 단독 사용하여 동일 수준의 효능을 얻는데 필요한 양에 비해 감소된 양의 1 이상의 조합 약물로 동등한 효능을 얻는, 1 이상의 시너지 효과를 주는 것으로 고려된다.

### 발명의 상세한 설명

- [0040] 본 발명은 화합물 A와 공동투여제의 조합물을 이용한 포유동물의 혈전증 및 혈전증 연관 질환을 예방 또는 치료하기 위한 방법 및 조성물에 관한 것이다. 본 발명을 상세히 설명하기에 앞서, 아래의 용어를 정의한다.
- [0041] **I. 정의**
- [0042] 문맥에 명백하게 달리 언급되지 않는 한 본원 및 청구항에서 사용되는 단수형 "하나(a)", "하나(an)" 및 "그(the)"는 복수형을 포함한다는 것을 주의한다. 따라서, 예를 들면 조성물 내 "제약학상 허용되는 담체"는 두 개 이상의 제약학상 허용되는 담체 등을 포함한다.
- [0043] 의도된 용도 또는 작용 기작에 기초한 특정 치료학적 약제의 분류는 당업계의 일반 상식에 기초하여 오로지 분류의 목적으로만 쓰인다는 것을 추가로 주의해야 한다. 문맥에 명백하게 달리 언급되지 않는 한 의도된 기작은 치료학적 약제를 제한하는 것으로 사용되지 않는다. 일부의 치료학적 약제는 2 이상의 기작을 통해 작용할 수 있거나, 또는 2 이상의 질환을 치료하는데 이용될 수 있다. 각각의 카테고리에 주어진 특정 약제는 예시일 뿐이며 본 발명의 범위를 제한하는 의도가 없다는 점 또한 이해해야 한다.
- [0044] "포함하는"은 조성물 및 방법이 기재된 요소를 포함한다는 의미이고, 다른 요소를 제외하는 것을 의미하지 않는다. "필수적으로 구성되는"이 조성물 및 방법을 나타낼 때 쓰이는 경우, 그 조합에 필수적인 중요한 다른 필수 요소를 제외한다는 의미이다. 따라서, 본원에 정의된 요소로 필수적으로 구성되는 조합물은 분리 또는 정제 방법으로부터의 미량의 오염 물질 및 제약학상 허용되는 담체, 예를 들면 인산염 완충 식염수, 보존제 등을 제외하지 않는다. "구성되는"의 의미는 본 발명의 조성물의 투여에 있어서, 다른 성분의 미량의 원소와 실질적인 방법의 단계보다 더 많은 것을 제외함을 의미한다. 이런 각각의 변환 용어로 정의된 실시양태는 본 발명의 범위 내에 있다.
- [0045] 용어 "치료" 또는 "치료하는"은 1) 임의의 질병 또는 질환으로부터 보호 또는 예방하는 것, 즉 임상 증상이 진행되지 않도록 유도하는 것; 2) 질병 또는 질환을 억제하는 것, 즉 임상 증상의 진행을 정지 또는 억압하는 것; 및/또는 3) 질병 또는 질환을 경감시키는 것, 즉 임상 증상의 퇴보를 유도하는 것을 포함하는, 포유동물과 같은 대상체의 질병 또는 질환의 임의의 치료를 의미한다.
- [0046] 본문에서 사용된 용어 "예방하는"은 예방적 치료를 필요로 하는 환자의 예방적 치료를 의미한다. 예방적(prophylactic) 치료는 불쾌함을 겪을 위험이 있는 환자에게 적당량의 치료학적 약제를 제공함으로써 불쾌함의 발병을 실질적으로 피함으로써 달성될 수 있다.

[0047] 궁극적으로 유도된 사건 또는 사건들이 알려지지 않거나, 잠복하고 있거나, 또는 그 사건 또는 사건들이 일어난 후까지 환자는 확인할 수 없기 때문에 인체 의학에서 "예방하는"과 "억제하는" 사이의 구별이 항상 가능한 것은 아니라는 것을 당업자는 이해할 것이다. 따라서, 본원에 사용된 용어 "예방(prophylaxis)"은 본원에서 정의되는 "예방하는" 및 "억제하는"의 의미를 모두 포함하는 "치료"의 한 요소로서 의미가 있다. 본원에 사용된 용어 "보호"는 "예방(prophylaxis)"을 포함한다.

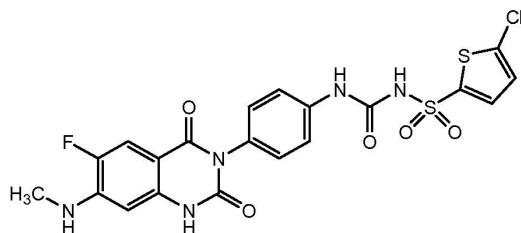
[0048] 용어 "포유동물"은 사람, 원숭이, 토끼, 쥐, 가축, 예를 들면 개 및 고양이, 농장 동물, 예를 들면 소, 말, 또는 돼지, 및 실험실 동물을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0049] 용어 "질환(condition)"은 본 발명의 방법 및 조성물이 이에 대항하여 사용되는 질병 상태를 의미한다.

[0050] 본원에서 사용되는 바와 같이, "혈전증 및 혈전증 연관 질환"은 임의의 혈전증, 특히 급성 심근 경색증, 불안정형 협심증, 만성 안정형 협심증, 일과성 허혈 발작, 뇌졸중, 말초혈관질환, 전자간증/자간, 심정맥혈전증, 색전증, 파종성혈관내 응고 및 혈전성 혈소판감소증을 비제한적으로 포함하는 혈소판의존성 혈전성 징후, 침습과정, 예를 들면 혈관성형술, 경동맥 내막절제술, CABG(관상 동맥 측관 이식) 후의 수술, 혈관 이식 수술, 스텐트 배치와 혈관내 장치 및 보철물의 삽입 후에 일어나는 혈전증과 재협착증 합병증, 및 암 또는 유전적 경향과 관련된 파종고 상태 중 어느 것일 수도 있지만, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0051] "[4-(6-플루오로-7-메틸아미노-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일)-페닐]-5-클로로-티오펜-2-일-술폰닐우레아" 또는 "화합물 A"는 다음의 구조를 갖는 화합물 및 그의 호변체(tautomer)를 나타낸다:

[0052] <화학식 A>



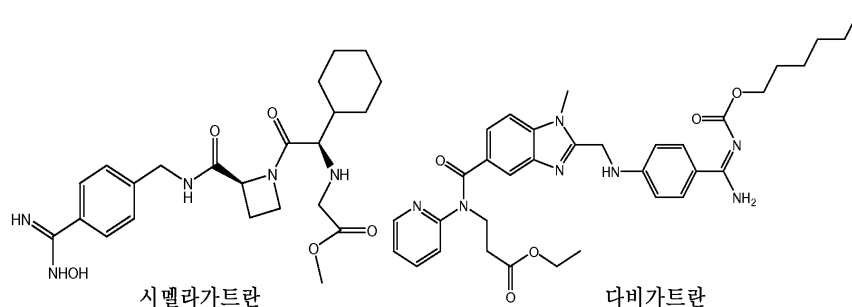
[0053]

[0054] "치료학적 유효량"은 공동투여했을 때 대상 질병 또는 질환의 치료에 유효한 본 발명의 화합물 A 또는 공동투여제의 양을 의미한다. 치료학적 유효량은 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있는 것인 특정 조합물, 치료되는 대상체 및 질병 상태, 대상체의 체중 및 연령, 질병 상태의 중증도, 투여 요법, 투여 시간 조절, 투여 방법 등에 따라 변할 것이다.

[0055] 일부 실시양태에서, 조합물 중에서의 화합물 A 또는 공동투여제의 치료학적 유효량은 단일 약제로 사용될 때의 각각의 유효량보다 적을 수 있다. 이런 경우에, 치료학적 유효량은 "치료학적량 미만"으로 나타낸다. 따라서, 용어 "치료학적량 미만"은 단일 약제로 사용될 때의 치료학적 약제에 대한 최적의 양보다 적은 용량을 의미하지만, 본원에 개시된 조합물에서 사용되는 경우에는 치료학적 결과를 제공한다.

[0056] "항응고제(anticoagulant agent)" 또는 "항응고제(anticoagulant)"는 혈액의 응고를 예방하는 약제이다. 항응고제의 예에는 트롬빈, 인자 IXa, 인자 Xa, 인자 XI, 인자 XIa, 인자 XIIa 또는 인자 VIIa의 특정 억제제, 헤파린 및 유도체, 비타민 K 길항제, 및 항-조직 인자 항체, 뿐만 아니라 P-셀렉틴 및 PSGL-1의 억제제가 포함되지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 트롬빈의 특정 억제제의 예에는 히루딘, 비발리루딘 (안지오맥스(Angiomax)®), 아르가트로반, 시멜라가트란 (엑산타(Exanta)®), 아래 구조 참조), 다비가트란 (아래 구조 참조), AZD0837 (임상 시험인 클리니컬트라이얼.지오비(ClinicalTrials.gov) 아이덴티파이어 NCT00623779와 VKA 요법을 받아야 하지만 받을 수 없거나/받으려 하지 않는 심방세동 환자의 뇌졸중과 수축기 색전기의 예방을 위한, ER 제제로서 주어진 직접적 경구 트롬빈 억제제 AZD0837의 통제된 무작위의 병행 멀티-센터 실행가능성 연구), RB2006 (문헌 [Dyke, CK. et al., First-in-Human Experience of an Antidote-Controlled Anticoagulant Using RNA Aptamer Technology, Circulation 2006; 114:2490-2497]에 기재된 바와 같은 단일 가닥 핵산 압타머(레가도 바이오사이언시즈(Regado Biosciences), Durham, NC)), 및 레피루딘 (레플루단(Refludan)®)이 포함된다. 헤파린 및 유도체의 예에는 미분화 헤파린 (UFH), 저분자량 헤파린 (LMWH), 예를 들면 에녹사파린 (러브녹스(Lovenox)®), 달테파린 (프라그민(Fragmin)®), 및 다나파로이드 (오가란

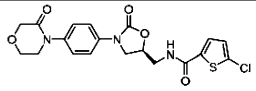
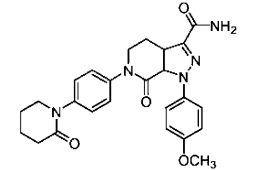
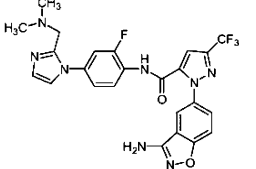
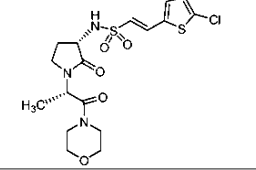
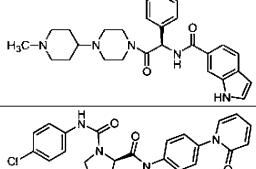
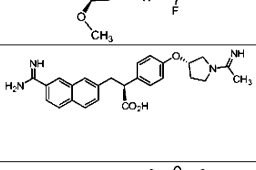
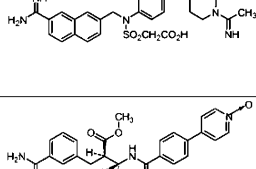
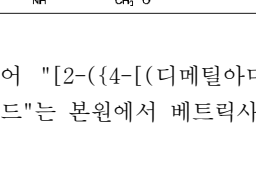

(Orgaran)®; 및 합성 오당류, 예를 들면 폰다파리누스 (아릭스트라(Arixtra)®), 이드라파리누스 및 비오틴화 이드라파리누스가 포함된다. 비타민 K 길항제의 예에는 와파린 (쿠마딘(Coumadin)®), 페노쿠마롤, 아세노쿠마롤 (신트롬(Sintrom)®), 클로린디온, 디쿠마롤, 디페나디온, 에틸 비스쿠마세테이트, 펜프로쿠몬, 페닌디온, 및 티오클로마롤이 포함된다.



용어 "인자 Xa 억제제" 또는 "인자 Xa의 억제제"는 응고 인자 Xa의 시험관내 및/또는 생체내 프로트롬빈의 트롬빈으로의 전환을 촉매하는 활성을 억제할 수 있는 화합물을 나타낸다. 인자 Xa는 응고 경로에서의 효소이고, 프로트롬빈의 트롬빈으로의 전환을 촉매하는 프로트롬비나제 복합체 내 활성 성분이다. 트롬빈은 피브리노겐을 피브린으로 전환하는 역할을 하고, 혈액 응고를 형성한다. 따라서, 인자 Xa의 억제는 혈전성 질환의 예방 및 치료에 효과적인 전략으로 여겨진다. 바람직한 인자 Xa 억제제는 시험관내 및 생체내 둘 다에서 트롬빈의 형성을 억제한다. 보다 바람직한 인자 Xa 억제제는 생체내에서 항응고 효능을 보인다. 용어 "인자 Xa의 특정 억제제" 또는 "인자 Xa 특정 억제제"는 동일한 포유동물의 다른 효소 또는 수용체보다 인자 Xa에 대해 실질적으로 더 높은 억제 활성을 보이는 인자 Xa 억제제를 나타낸다. 바람직하게는, 인자 Xa 특정 억제제는 그의 치료학적 유효 농도에서 동일한 포유동물 시스템 내 다른 효소 또는 수용체에 대해 중요하게 알려진 억제 활성을 갖지 않는다.

공지된 인자 Xa 억제제의 예에는 폰다파리누스, 이드라파리누스, 비오틴화 이드라파리누스, 에녹사파린, 프라그민, NAP-5, rNAPc2, 조직 인자 경로 억제제, LY517717 (엘리 릴리 앤 코.(Eli Lilly & Co.), 인디애나폴리스, 인디애나, 미국, 구조 N-((1R)-2-[4-(1-메틸-4-피페리디닐)-1-피페라지닐]-2-옥소-1-페닐에틸)-1H-인돌-6-카르복사미드, 예를 들면, 문헌 [A Phase II Study of the Oral Factor Xa Inhibitor LY517717 for the Prevention of Venous Thromboembolism after Hip or Knee Replacement, Agnelli G. et al, J. Thromb. Haemost. 2007, 5(4):746-53]에 기재되어 있음, 클리니컬트라이얼.지오비 아이덴티파이어 NCT00074828로 정맥혈전 색전증(VTE), 고관절치환술(THR) 및 슬관절치환술(TKR)을 예방하기 위한 경구 항응고제 디푸마레이트와 피하 에녹사파린의 비교 등의 임상 시험에서 연구됨), YM-150 (예를 들면, 문헌 [Eriksson, B.I. et al, J. Thromb. Haemost. 2007, 5:1660-65]에 기재되어 있음, 선택적인 고관절치환술을 받고 있는 환자의 정맥혈전 색전증 예방을 위한 직접적 인자 Xa 억제제 YM 150 등의 임상 시험에서 연구됨, 클리니컬트라이얼.지오비 아이덴티파이어 NCT00353678로 오픈 라벨 에녹사파린의 이중 맹검 병행 용량 비교 연구, 다이이치 DU-176b (예를 들면, 문헌 [E. Hylek, DU-176b, An Oral, Direct Factor Xa Antagonist, Current Opinion in Investigational Drugs 2007 8:778-783]에 기재되고, 클리니컬트라이얼.지오비 아이덴티파이어 NCT00398216으로 선택적인 고관절치환술을 받고 있는 환자의 달테파린과 비교한 DU-176b의 단계 IIb, 무작위 병행 그룹, 이중 맹검, 이중 더미(double dummy), 멀티-센터, 멀티-내셔널, 멀티-용량 연구 등의 임상 시험에서 연구됨), 베트릭사반 (하기 참조), 및 표 1에 기재된 화합물 및 그의 유도체가 포함된다.

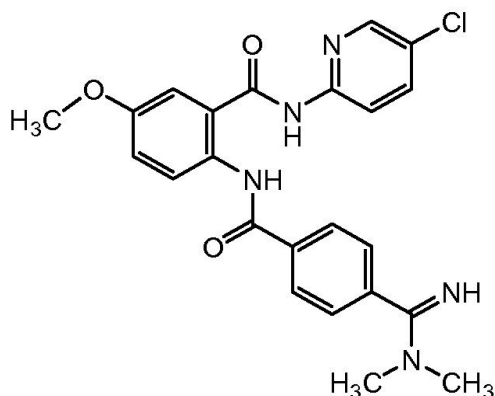
표 1

구조	화학명	
	(5S)-5-클로로-N-((2-옥소-3-(4-(3-옥소모르폴리노)페닐)옥사졸리딘-5-일)메틸)티오펜-2-카르복사미드	리바록사반, 예를 들면, 문헌[Turpie, A.G., et al. <i>J. Thromb.Haemost.</i> 2005, 3(11):2479-86]에 기재됨
	1-(4-메톡시페닐)-7-옥소-6-(4-(2-옥소피페리딘-1-일)페닐)-3a,4,5,6,7,7a-헥사히드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리딘-3-카르복사미드	아픽사반
	1-(3-아미노벤조[d]이속사졸-5-일)-N-(4-(2-((디메틸아미노)메틸)-1H-이미다졸-1-일)-2-플루오로페닐)-3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-5-카르복사미드	라작사반
	(E)-2-((5-클로로티오펜-2-일)-N-((S)-((S)-1-모르폴리노-1-옥소프로판-2-일)-2-옥소피롤리딘-3-일)에텐술폰아미드	
	(R)-N-(2-(4-(1-메틸피페리딘-4-일)피롤라진-1-일)-2-옥소-1-페닐에틸)-1H-인돌-6-카르복사미드	예를 들면, 문헌[Agnelli, G., et al. <i>J. Thromb.Haemost.</i> 2007 5(4):746-53]에 기재됨
	(2R,4R)-N1-(4-클로로페닐)-N2-(2-플루오로-4-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)페닐)-4-메톡시피롤리딘-1,2-디카르복사미드	예를 들면, 문헌[Pipeline Insight: Antithrombotics-Reaching the Untreated Prophylaxis Market, 2007]에 기재됨
	(S)-3-(7-카르바미도일나프탈렌-2-일)-2-(4-((S)-1-(1-이미노에틸)피롤리딘-3-일옥시)페닐)프로페온산	예를 들면, 문헌[Herbert, J.M., et al. <i>J. Pharmacol Exp Ther.</i> 1996 276(3):1030-8]에 기재됨
	2-(N-((7-카르바미도일나프탈렌-2-일)메틸)-N-(4-(1-(1-이미노에틸)피페리딘-4-일옥시)페닐)술폰아미드)아세트산	예를 들면, 문헌[Taniguchi, Y., et al. <i>Thromb Haemost.</i> 1998 79(3):543-8]에 기재됨
	메틸 (2R,3R)-2-(3-카르바미도일벤질)-3-[[4-(1-옥시도피리딘-4-일)벤조일]아미노]부타노에이트	오타믹사반

[0060]

[0061]

용어 "[2-({4-[(디메틸아미노)이미노메틸]페닐}카르보닐아미노)-5-메톡시페닐)-N-(5-클로로(2-피리딜))카르복사미드"는 본원에서 베트릭사반으로 또한 나타내는 아래의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 호변체를 나타낸다:



### 베트릭사반

베트릭사반은 미국 특허 출원 공보 제2007/0112039호에 개시되어 있고, 그 내용이 본원에 전체로서 참고로 도입되어 있는 05년 11월 8일에 출원된 미국 가출원 제60/735,224호의 이권을 청구한다. 베트릭사반은 인자 Xa 특정 억제제로 공지되어 있다.

용어 "인자 XI 억제제" 또는 "인자 XI의 억제제"는 응고 인자 XI를 억제할 수 있는 화합물이다. 단백분해의 활성화에 따라, 인자 XI는 활성 효소 인자 XIa 로 전환되며, 이는 인자 IX를 인자 IXa로 나눈다. 이어서, 인자 IXa는 인자 X를 인자 Xa로 가수분해하고, 이는 상기 기재된 바와 같이 혈액 응고를 형성하는 응고 반응을 개시한다. 항-인자 XI 항체는 구체적으로 인자 XI에 결합함으로써 그 활성을 억제하는 면역 반응에 의해 생성된 단백질이다. 일부 항-인자 XI 항체는 헤마톨로지 테크놀로지스(Haematologic Technologies) (에섹스 정션(Essex Junction), VT, 미국) 와 같은 곳에서 시판 중이다.

"주입 가능한 항응고제"는 포유동물에게 주입의 방식으로 투여할 수 있는 항응고제이다. 주입 가능한 항응고제의 예는 미분화 헤파린, 저분자량 헤파린, 및 합성 오당류이다.

"항혈소판제" 또는 "혈소판 억제제"는 혈소판의 응집을 예방함으로써 혈액 응고 형성을 막는 약제이다. GP IIb/IIIa 길항제, 예를 들면 엡시지맵 (리오프로(ReoPro)®), 엡티피바티드 (인테그릴린(Integrilin)®), 및 티로피판 (아그라스타트(Agrastat)®); P2Y<sub>12</sub> 수용체 길항제, 예를 들면 클로피도그렐 (플라빅스(Plavix)®), 티클로피딘 (티클리드(Ticlid)®), 칸그렐러, 티카그렐러, 및 프하수그렐; 포스포디에스테라제 III (PDE III) 억제제, 예를 들면 실로스타졸 (플레탈(Pletal)®), 디피리다몰 (퍼산틴(Persantine)®) 및 아그레녹스(Aggrenox)® (아스피린/서방성 디피리다몰); 트롬복산 신타아제 억제제, 예를 들면 푸레그렐레이트, 오자그렐, 리도그렐 및 이스보그렐; 트롬복산 A2 수용체 길항제 (TP 길항제), 예를 들면 이페트로반, 라마트로반, 터보그렐, (3-{6-[(4-클로로페닐)아미노]-2-메틸-5,6,7,8-테트라히드로나프타-1-일}프로피온산 (세르비에르 에스(Servier S) 18886으로도 공지됨, 드 르세르체 인터네셔널 세르비에르(de Recherches Internationales Servier), Courbevoie, 프랑스); 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-옥소도데카히드로나프토[2,3-C]푸란-6-일카바메이트를 가짐, 셰링 플러프사(Schering Plough Corp.), 뉴저지, 미국, US20040192753A1 및 US2004/0176418A1에 기재되고, 클리니컬트라이얼.지오비 아이덴티파이어 NCT00132912로 긴급하지 않은 경피 심장 수술을 받는 환자 내 SCH 530348의 안전성을 평가하기 위한 멀티센터, 무작위, 이중 맹검, 플라시보 제어된 연구 등의 임상 시험에서 연구됨); P-선택틴 억제제, 예를 들면 2-(4-클로로벤질)-3-히드록시-7,8,9,10-테트라히드로벤조[H]퀴놀린-4-카르복실산 (또한 PSI-697로서 공지됨, 바이에쓰(Wyeth), 뉴저지, 미국); 및 비스테로이드성 항염증 약물 (NSAID), 예를 들면 아세틸살리실산 (아스피린(Aspirin)®), 레스베라트롤, 이부프로펜 (애드빌(Advil)®, 모트린(Motrin)®), 나프록센 (알레브(Aleve)®, 남로신(Naprosyn)®), 숀린닥 (클리노릴(Clinoril)®), 인도메타신 (인도신(Indocin)®), 메페나메이트, 드록시캠, 디클로페낙 (카타플램(Cataflam)®, 볼타렌(Voltaren)®), 숀핀피라존 (안투란(Anturane)®), 및 피록시캠 (펠덴(Feldene)®)을 비롯한 그들의 활성화에 기초한 여러 가지 부류의 항혈소판제가 있다. NSAID 중에서, 아세틸살리실산 (ASA), 레스베라트롤 및 피록시캠이 바람직하다. 일부 NSAID는 시클로옥시게나제-1 (cox-1) 및 시클로옥시게나제-2 (cox-2), 예를 들면 아스피린 및 이부프로펜 모두를 억제한다. 일부는 cox-1, 예를 들면 레스베라트롤을 선택

적으로 억제하는데, 이는 cox-2는 단지 약하게 억제하는 가역 cox-1 억제제이다. 하기에 설명된 베타 차단제 및 칼슘 채널 차단제도 혈소판 억제 효과가 있다.

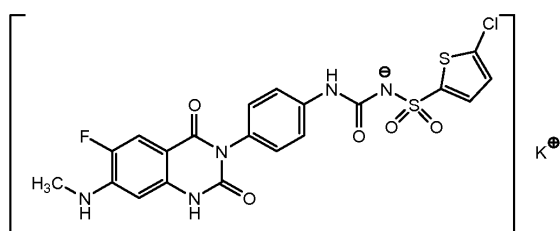
[0068]

용어 "제약학상 허용되는 염"은 본원에 기재된 특정한 치료학적 약제에서 발견되는 특정 치환기에 따라 비교적 무독성 산 또는 염기를 사용하여 제조되는 활성 화합물의 염을 포함하는 것을 의미한다. 본 발명에 기재된 치료학적 약제가 비교적 산성의 관능성을 갖는 경우, 염기 첨가 염은 이러한 화합물의 중성 형태와 순수한 또는 적합한 비활성 용매 중에서의 충분한 양의 원하는 염기를 접촉시킴으로써 얻을 수 있다. 제약학상 허용되는 무기 염기에서 유도된 염의 예에는 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 제2철, 제1철, 리튬, 마그네슘, 망간, 아망간, 칼륨, 나트륨, 아연 등이 포함된다. 제약학상 허용되는 유기 염기에서 유도된 염에는 치환된 아민, 환상 아민, 자연 발생적 아민 등을 비롯한 1급, 2급, 및 3급 아민, 예를 들면 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 히드라바민, 이소프로필아민, 리신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 퓨린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트로메타민 등이 포함된다. 본 발명에 기재되는 치료학적 약제가 비교적 염기성의 관능성을 갖는 경우, 산 부가 염은 이러한 화합물의 중성 형태와 순수한 또는 적합한 비활성 용매 중에서의 충분한 양의 원하는 산을 접촉시킴으로써 얻을 수 있다. 제약학상 허용되는 산 부가 염의 예에는 무기 산, 예를 들면 염산, 브롬화수소산, 질산, 탄산, 일수소탄산, 인산, 일수소인산, 이수소인산, 황산, 일수소황산, 요오드화수소산, 아인산 등으로부터 유도된 것, 뿐만 아니라 비교적 비독성의 유기 산, 예를 들면 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말론산, 벤조산, 숙신산, 수베르산, 푸마르산, 만델산, 프탈산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산, 시트르산, 타르타르산, 메탄술폰산 등으로부터 유도된 염이 포함된다. 또한 아르기네이트 등과 같은 아미노산의 염, 및 글루쿠론산 또는 갈락투노르산 등의 유기 산의 염이 포함된다 (예를 들면, 문헌 [Berge, S. M., *et al*, "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66: 1-19] 참조). 몇몇의 특정한 치료학적 약제는 화합물이 염기 또는 산 부가 염으로 전환될 수 있게 하는 산성 및 염기성의 관능성을 둘 다 가진다.

[0069]

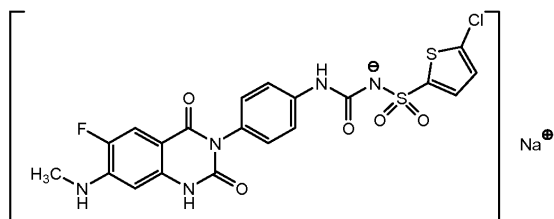
몇몇의 바람직한 염 형태의 화합물 A는 본원에 전체로서 참고로 도입되어 있는 2005년 11월 3일에 출원된 가출원 제60/733,650호의 이권을 청구하며 2006년 11월 3일 출원된, 표제 "[4-(6-할로-7-치환된-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일)-페닐]-5-클로로-티오펜-2-일-술포닐우레아 및 그의 형성 및 방법"의 미국 특허 공보 제2007/0123547호에 기재되어 있다. 바람직하게, 화합물 A는 칼륨염(화학식 I) 또는 나트륨염(화학식 II)를 형성한다.

### 화학식 I



[0070]

### 화학식 II



[0071]

[0072]

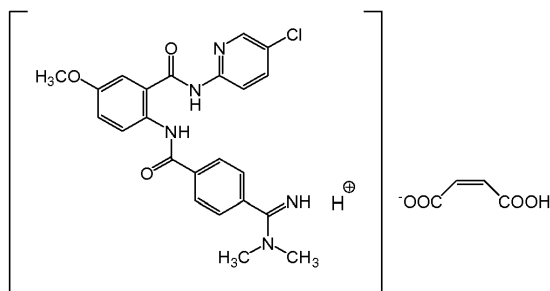
칼륨염 화학식 I 및 나트륨염 화학식 II의 몇몇 결정성 고체 또는 무정형 형태는 또한 미국 특허 출원 공보 제

2007/0123547호에 기재되어 있다. 일부 바람직한 칼륨염 화학식 I의 결정성 고체 형태는 특징 (1) 약  $3389\text{ cm}^{-1}$  및 약  $1698\text{ cm}^{-1}$ 에서의 피크를 포함하는 적외선 스펙트럼; (2) 약  $9.5^\circ$  및 약  $25.5^\circ$   $2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴; 및 (3) 약  $246^\circ\text{C}$ 에서 DSC 최대 흡열 중 1 이상의 특징을 가진다. 이들 형태 중에서, 일부는 약 3559, 3389, 3324, 1698, 1623, 1563, 1510, 1448, 1431, 1403, 1383, 1308, 1269, 1206, 1174, 1123, 1091, 1072, 1030, 987, 939, 909, 871, 842, 787, 780, 769, 747, 718, 701, 690 및  $667\text{ cm}^{-1}$ 에서의 흡수 피크를 포함하는 적외선 스펙트럼을 가진다. 칼륨염 화학식 I의 다른 바람직한 결정성 고체 형태는 특징 (1) 약  $3327\text{ cm}^{-1}$  및 약  $1630\text{ cm}^{-1}$ 에서의 피크를 포함하는 적외선 스펙트럼; (2) 약  $20.3^\circ$  및 약  $25.1^\circ$   $2\theta$ 에서의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴; 및 (3) 약  $293^\circ\text{C}$ 에서 DSC 최대 흡열 중 1 이상의 특징을 가진다. 이들 형태 중에서, 일부는 약 3584, 3327, 3189, 2935, 2257, 2067, 1979, 1903, 1703, 1654, 1630, 1590, 1557, 1512, 1444, 1429, 1406, 1375, 1317, 1346, 1317, 1288, 1276, 1243, 1217, 1182, 1133, 1182, 1133, 1093, 1072, 1033, 987, 943, 907, 883, 845, 831, 805, 776, 727, 694 및  $674\text{ cm}^{-1}$ 에서의 흡수 피크를 포함하는 적외선 스펙트럼을 가진다. 나트륨염 화학식 II의 일부 바람직한 무정형 형태는 특징 (1) 약 3360, 1711, 1632, 1512, 1227, 1133 및  $770\text{ cm}^{-1}$ 에서의 피크를 포함하는 적외선 스펙트럼; 및 (2) 실질적으로 약 15 내지 약  $30^\circ$   $2\theta$  사이에서의 넓은 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴 중 1 이상의 특징을 가진다. 이들 형태 중에서, 일부는 약 3360, 1711, 1632, 1556, 1512, 1445, 1407, 1375, 1309, 1280, 1227, 1133, 1092, 1032, 987, 905, 781, 770 및  $691\text{ cm}^{-1}$ 에서의 흡수 피크를 포함하는 적외선 스펙트럼을 가진다.

[0073]

베트릭사반의 특정한 바람직한 염 형태는 미국 특허 출원 공보 제2007/0112039호에 개시되어 있다. 특히, 상기 출원은 베트릭사반이 산과 염을 형성하는 것을 개시한다. 산은 염산, 락트산, 말레산, 페녹시아세트산, 프로피온산, 숙신산, 아디프산, 아스코르브산, 캄포르산, 글루콘산, 포스핀산, 타르타르산, 구연산, 메탄술폰산, 푸마르산, 글리콜산, 나프탈렌-1,5-디술폰산, 겐티스산 및 벤젠술폰산으로 구성되는 군으로부터 선택되는 것이 바람직하다. 바람직하게, 산은 염산, 락트산, 말레산, 페녹시아세트산, 프로피온산 및 숙신산으로 구성되는 군으로부터 선택된다. 산은 베트릭사반의 말레산염을 형성하는 말레산이 가장 바람직하다. 베트릭사반의 말레산염의 일 실시양태는 화학식 III으로 존재한다.

### 화학식 III



[0074]

[0075]

추가로 화학식 III의 염은 미국 특허 출원 제2007/0112039호에 개시된 바와 같이, 결정성 다형체로 존재할 수 있다. 화학식 III의 결정성 다형체 형태 중 하나는 다음의 대략의 특징적인 피크 위치를 적어도 네 번, 바람직하게는 여덟 번 가지는 X-선 분말 회절 패턴을 보인다: 4.9, 9.7, 13.8, 14.1, 15.2, 17.6, 18.5, 20.8, 21.6, 22.7, 24.1, 26.3,  $26.8^\circ$   $2\theta$ . 보다 바람직한 결정성 다형체 형태에서, X-선 분말 회절 패턴은 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,  $26.8^\circ$   $2\theta$ 에서 대략의 특징적인 피크 위치를 가진다.

[0076]

치료학적 약제의 중성 형태는 통상적인 방법으로 염을 염기 또는 산과 접촉시키고 모(parent) 치료학적 약제를 분리함으로써 재생성될 수 있다. 치료학적 약제의 모형태는 극성 용매에서의 용해도와 같은 특정한 물리적 특성에 따라 다양한 염 형태에 의존하지만, 다르게는 본 발명의 목적에 있어서 염은 모형태와 동일하다.

[0077]

염 형태뿐만 아니라, 특정의 치료학적 약제는 전구약물 형태로 존재한다. 치료학적 약제의 전구약물은 생리학적 조건 하에서 쉽게 일어나는 화학 변화에 의해 치료학적 활성을 가지는 화합물을 제공하는 화합물이다. 또한, 전구약물은 생체 외 환경에서 화학적 또는 생화학적 방법에 의해 활성 화합물로 전환될 수 있다. 예를 들면,

전구약물은 적합한 효소 또는 화학적 시약과 함께 경피 패치 저장소에 놓여 졌을 경우에 본 발명에 기재된 활성 화합물로 천천히 변환될 수 있다.

[0078] 본 발명에 기재된 특정의 치료학적 약제는 수화물 형태를 포함한 용해화된 형태 및 용해화되지 않은 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로는, 용해화된 형태는 용해화되지 않은 형태와 동등하며 본 발명의 범위 내에 포함된다. 특정의 치료학적 약제는 다중의 결정성 또는 무정형 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로 모든 물리적 형태는 본 발명에서 고려되는 용도에 대해서는 동등하며 본 발명의 범위 내에 포함되도록 의도된다.

[0079] "제약학상 허용되는 담체"는 본 발명의 구성물에 사용될 수 있는 모든 희석제, 부형제, 또는 담체를 나타낸다. 제약학상 허용되는 담체에는 이온 교환기, 알루미늄, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 사람 혈청 알부민과 같은 혈청 단백질, 완충제 물질, 예를 들면 포스페이트, 글리신, 소르브산, 칼륨 소르베이트, 포화 식물 지방산의 부분 글리세리드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예를 들면 황산 프로타민, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연염, 콜로이드성 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로오스계 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 폴리머, 폴리에틸렌 글리콜 및 울 팻(wool fat)을 포함된다. 적합한 제약학상 담체는 이 분야의 표준 참고 문헌인 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company]에 기재되어 있다. 이들은 목적한 투여의 형태, 즉 경구 정제, 캡슐, 엘릭시르, 시럽 등의 형태에 대하여 바람직하게 선택되며, 통상적인 제약학적 관행과 일관된다.

## [0080] II. 실시양태의 상세한 설명

### [0081] a. 치료 방법

[0082] 본 발명은 원하지 않는 혈전증을 가진 포유동물에 치료학적 유효량의 다음의 치료학적 약제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물의 질환을 치료하기 위한 신규 방법을 제공한다:

[0083] (1) [4-(6-플루오로-7-메틸아미노-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일)-페닐]-5-클로로-티오펜-2-일-술폰우레아, 또는 그의 제약학상 허용되는 염; 및

[0084] (2) 항응고제, 항혈소판제, 또는 그의 조합물로 구성되는 군으로부터 선택되는 제2 치료학적 약제.

[0085] 일 측면에서, 본 발명은 포유동물에 치료학적 유효량의 다음의 두 가지 치료학적 약제를 투여하는 것을 포함하는, 포유동물의 혈전증 및/또는 혈전증 연관 질환을 예방 또는 치료하기 위한 신규 방법을 제공한다:

[0086] (1) [4-(6-플루오로-7-메틸아미노-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일)-페닐]-5-클로로-티오펜-2-일-술폰우레아, 또는 그의 제약학상 허용되는 염; 및

[0087] (2) 항응고제.

[0088] 일부 실시양태에서, 항응고제는 인자 Xa의 억제제이다. 일부 실시양태에서, 인자 Xa 억제제는 인자 Xa 특정 억제제이다.

[0089] 일부 실시양태에서, 그 인자 Xa 억제제는 YM-150, 다이이치(Daiichi) DU-176b, LY517717, 또는 표 1에서 선택되는 화합물이다.

[0090] 일부 실시양태에서, 인자 Xa 억제제는 리바록사반이다.

[0091] 일부 실시양태에서, 인자 Xa의 특정 억제제는 베트릭사반, 또는 그의 제약학상 허용되는 염이다. 또한 일부 실시양태에서, 베트릭사반의 제약학상 허용되는 염은 말레산염이다.

[0092] 다른 실시양태에서, 항응고제는 트롬빈, 인자 IXa, 인자 XI, 인자 XIa 또는 인자 VIIa의 특정 억제제로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 항응고제는 비발리루딘, 아르가트로반, 레피루딘, 와파린, 시멜라가트란, AZD0837, RB2006, 다비가트란 및 페노쿠마롤로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0093] 또 다른 실시양태에서, 항응고제는 주입 가능한 항응고제이다. 일부 실시양태에서, 항응고제는 합성 오당류 및 저분자량 헤파린으로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 항응고제는 폰다파리누스, 다나파로이드, 에녹사파린, 달테파린 및 미분화 헤파린으로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0094] 다른 실시양태에서, 항응고제는 항-인자 XI 항체이다. 또 다른 실시양태에서, 항응고제는 비발리루딘이다.

[0095] 또 다른 측면에서, 본 발명은 원하지 않는 혈전증을 가진 포유동물에 치료학적 유효량의 다음의 두 가지 치료학

적 약제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물의 질환을 치료하기 위한 신규 방법을 제공한다:

- [0096] (1) [4-(6-플루오로-7-메틸아미노-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일)-페닐]-5-클로로-티오펜-2-일-술폰닐우레아, 또는 그의 제약학상 허용되는 염; 및
- [0097] (2) 또 다른 항혈소판제.
- [0098] 일부 실시양태에서, 항혈소판제는 TP 수용체의 길항제이다. 일부 실시양태에서, TP 수용체의 길항제는 이페트로반이다. 다른 실시양태에서, 항혈소판제는 시클로옥시게나제 억제제이다. 일부 실시양태에서, 시클로옥시게나제 억제제는 아세틸살리실산이다. 일부 실시양태에서, 항혈소판제는 가역 시클로옥시게나제-1 억제제이다. 일부 실시양태에서, 가역 시클로옥시게나제-1 억제제는 레스베라트롤이다.
- [0099] 일부 실시양태에서, 그 다른 항혈소판제는 앱시지맵, 앱티피바티드, 티로피반, 디피리다몰, 아그레녹스, 실로스타졸, 이소보그렐, 푸레그렐레이트 및 오자그렐로 구성되는 군으로부터 선택된다.
- [0100] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 치료학적 약제는 치료학적량 미만으로 투여된다.
- [0101] 일부 실시양태에서, 치료학적 약제 둘 다 치료학적량 미만으로 투여된다.
- [0102] 일부 실시양태에서, 상기 두 가지 치료학적 약제는 동시에 투여된다.
- [0103] 일부 실시양태에서, 상기 두 가지 치료학적 약제는 순차적으로 투여된다.
- [0104] 또 다른 측면에서, 본 발명은 포유동물에 치료학적 유효량의 다음의 세 가지 치료학적 약제를 투여하는 것을 포함하는, 포유동물의 혈전증 및/또는 혈전증 연관 질환을 예방 또는 치료하기 위한 방법을 제공한다:
- [0105] (1) [4-(6-플루오로-7-메틸아미노-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일)-페닐]-5-클로로-티오펜-2-일-술폰닐우레아, 또는 그의 제약학상 허용되는 염;
- [0106] (2) 또 다른 항혈소판제; 및
- [0107] (3) 항응고제.
- [0108] 일부 실시양태에서, 항혈소판제는 시클로옥시게나제 억제제이다. 일부 실시양태에서, 항혈소판제는 아세틸살리실산이다. 다른 실시양태에서, 항혈소판제는 TP 수용체의 길항제이다. 일부 실시양태에서, 이는 이페트로반이다. 일부 실시양태에서, 항응고제는 인자 Xa 억제제이다. 일부 실시양태에서, 이는 베트릭사반이다.
- [0109] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 치료학적 약제는 치료학적량 미만으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 모든 치료학적 약제는 치료학적량 미만으로 투여된다.
- [0110] 일부 실시양태에서, 세 가지 치료학적 약제가 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 세 가지 치료학적 약제가 순차적으로 투여된다.
- [0111] 일부 실시양태에서, [4-(6-플루오로-7-메틸아미노-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일)-페닐]-5-클로로-티오펜-2-일-술폰닐우레아의 제약학상 허용되는 염은 칼륨염이다.
- [0112] 일부 실시양태에서, [4-(6-플루오로-7-메틸아미노-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일)-페닐]-5-클로로-티오펜-2-일-술폰닐우레아의 제약학상 허용되는 염은 나트륨염이다.
- [0113] 일부 실시양태에서, 혈전증 연관 질환은 급성 심근 경색증, 불안정형 협심증, 만성 안정형 협심증, 일과성 허혈 발작, 뇌졸중, 말초혈관질환, 전자간증/자간, 심정맥혈전증, 색전증, 파종성혈관내 응고 및 혈전성 혈소판감소증, 및 혈관성형술, 경동맥 내막절제술, CABG(관상 동맥 측관 이식) 후의 수술, 혈관 이식 수술, 스텐트 배치와 혈관내 장치 및 보철물의 삽입의 침습 과정 후에 일어나는 혈전증과 재협착증 합병증으로 구성되는 군으로부터 선택된다.
- [0114] **b. 제약학적 조성물**
- [0115] 본 발명은 또한 제약학상 허용되는 담체, [4-(6-플루오로-7-메틸아미노-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일)-페닐]-5-클로로-티오펜-2-일-술폰닐우레아, 또는 그의 제약학상 허용되는 염 및 항응고제, 항혈소판제 및 그의 조합물로 구성되는 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 또 다른 치료학적 약제를 포함하는 제약학적 조성물을 제공한다.
- [0116] 일 측면에서, 본 발명은 다음의 두 가지 치료학적 약제를 포함하는 제약학적 조성물을 제공한다:

- [0117] (1) [4-(6-플루오로-7-메틸아미노-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일)-페닐]-5-클로로-티오펜-2-일-술폰닐우레아, 또는 그의 제약학상 허용되는 염; 및
- [0118] (2) 항응고제;
- [0119] 및 제약학상 허용되는 담체.
- [0120] 일부 실시양태에서, 항응고제는 인자 Xa의 억제제이다.
- [0121] 일부 실시양태에서, 인자 Xa 억제제는 인자 Xa 특정 억제제이다.
- [0122] 일부 실시양태에서, 인자 Xa 억제제는 YM-150, 다이이치 DU-176b, LY517717, 또는 표 1로부터 선택되는 화합물이다.
- [0123] 일부 실시양태에서, 인자 Xa 억제제는 리바록사반이다.
- [0124] 일부 실시양태에서, 인자 Xa의 특정 억제제는 베트릭사반, 또는 그의 제약학상 허용되는 염이다. 또한 일부 실시양태에서, 베트릭사반의 제약학상 허용되는 염은 그 말레산염이다.
- [0125] 다른 실시양태에서, 항응고제는 트롬빈, 인자 IXa, 인자 XI, 인자 XIa 또는 인자 VIIa의 특정 억제제로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 항응고제는 비발리루딘, 아르가트로반, 레피루딘, 와파린, 및 페노쿠마롤로 구성되는 군으로부터 선택된다.
- [0126] 다른 실시양태에서, 항응고제는 주입 가능한 항응고제이다.
- [0127] 일부 실시양태에서, 항응고제는 합성 오당류, 및 저분자량 헤파린으로 구성되는 군으로부터 선택된다.
- [0128] 일부 실시양태에서, 항응고제는 폰다파리녹스, 다나파로이드, 에녹사파린, 달테파린 및 미분화 헤파린으로 구성되는 군으로부터 선택된다.
- [0129] 다른 실시양태에서, 항응고제는 인자 XI의 억제제이다. 일부 실시양태에서, 그 인자 XI의 억제제는 항-인자 XI 항체이다.
- [0130] 또한 다른 실시양태에서, 항응고제는 비발리루딘이다.
- [0131] 또한 일부 실시양태에서, 항응고제는 시멜라가트란, AZD0837 또는 다비가트란이다.
- [0132] 또 다른 측면에서, 본 발명은 다음의 두 가지 치료학적 약제를 포함하는 제약학적 조성물을 제공한다:
- [0133] (1) [4-(6-플루오로-7-메틸아미노-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일)-페닐]-5-클로로-티오펜-2-일-술폰닐우레아, 또는 그의 제약학상 허용되는 염; 및
- [0134] (2) 또 다른 항혈소판제;
- [0135] 및 제약학상 허용되는 담체이다.
- [0136] 일부 실시양태에서, 항혈소판제는 TP 수용체의 길항제이다. 일부 실시양태에서, TP 수용체의 길항제는 이펙트로반이다.
- [0137] 다른 실시양태에서, 항혈소판제는 시클로옥시게나제 억제제이다. 일부 실시양태에서, 시클로옥시게나제 억제제는 아세틸살리실산이다. 일부 실시양태에서, 항혈소판제는 가역 시클로옥시게나제-1 억제제이다. 일부 실시양태에서, 가역 시클로옥시게나제-1 억제제는 레스베라트롤이다.
- [0138] 일부 실시양태에서, 항혈소판제는 앵시지맵, 엠티피바티드, 티로피반, 디피리다몰, 아그레녹스, 실로스타졸, 이스보그렐, 푸레그렐레이트 및 오자그렐로 구성되는 군으로부터 선택된다.
- [0139] 또 다른 측면에서, 본 발명은 제약학상 허용되는 담체 및 그 다음의 세 가지 치료학적 약제를 포함하는 제약학적 조성물을 제공한다:
- [0140] (1) [4-(6-플루오로-7-메틸아미노-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일)-페닐]-5-클로로-티오펜-2-일-술폰닐우레아, 또는 그의 제약학상 허용되는 염;
- [0141] (2) 또 다른 항혈소판제; 및
- [0142] (3) 항응고제.

- [0143] 일부 실시양태에서, 항혈소판제는 시클로옥시게나제 억제제이다. 일부 실시양태에서, 항혈소판제는 아세틸살리실산이다. 다른 실시양태에서, 항혈소판제는 TP 수용체의 길항제이다. 일부 실시양태에서, 이는 이페트로반이다. 일부 실시양태에서, 항응고제는 인자 Xa 억제제이다. 일부 실시양태에서, 이는 베트릭사반이다.
- [0144] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 치료학적 약제는 치료학적량 미만으로 존재한다.
- [0145] 일부 실시양태에서, 모든 치료학적 약제는 치료학적량 미만으로 존재한다.
- [0146] 일부 실시양태에서, [4-(6-플루오로-7-메틸아미노-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일)-페닐]-5-클로로-티오펜-2-일-술폰일우레아의 제약학상 허용되는 염은 칼륨염이다.
- [0147] 일부 실시양태에서, [4-(6-플루오로-7-메틸아미노-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일)-페닐]-5-클로로-티오펜-2-일-술폰일우레아의 제약학상 허용되는 염은 나트륨염이다.
- [0148] **c. 키트**
- [0149] 본 발명은 또한 다음을 포함하는 신규 키트를 제공한다:
- [0150] (1) [4-(6-플루오로-7-메틸아미노-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일)-페닐]-5-클로로-티오펜-2-일-술폰일우레아, 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 함유하는 제1 용기; 및
- [0151] (2) 항응고제, 항혈소판제, 및 그의 조합물로 구성되는 군으로부터 선택되는 제2 치료학적 약제를 함유하는 제2 용기.
- [0152] 일 측면에서, 본 발명 다음을 포함하는 키트를 제공한다:
- [0153] (1) [4-(6-플루오로-7-메틸아미노-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일)-페닐]-5-클로로-티오펜-2-일-술폰일우레아, 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 함유하는 제1 용기; 및
- [0154] (2) 항응고제를 함유하는 제2 용기.
- [0155] 또 다른 측면에서, 다음을 포함하는 키트를 제공한다:
- [0156] (1) [4-(6-플루오로-7-메틸아미노-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일)-페닐]-5-클로로-티오펜-2-일-술폰일우레아, 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 함유하는 제1 용기; 및
- [0157] (2) 또 다른 항혈소판제를 함유하는 제2 용기.
- [0158] 일부 실시양태에서, 적어도 하나의 치료학적 약제는 치료학적량 미만으로 존재한다.
- [0159] 일부 실시양태에서, 치료학적 약제 둘 다 치료학적량 미만으로 존재한다.
- [0160] 일부 실시양태에서, 키트는 두 가지 치료학적 약제가 함께 사용될 수 있다는 것을 설명하는 패키지 삽입물을 추가로 포함한다.
- [0161] 또 다른 측면에서, 본 발명은 다음을 포함하는 키트를 제공한다:
- [0162] (1) [4-(6-플루오로-7-메틸아미노-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일)-페닐]-5-클로로-티오펜-2-일-술폰일우레아, 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 함유하는 제1 용기;
- [0163] (2) 항응고제를 함유하는 제2 용기; 및
- [0164] (3) 또 다른 항혈소판제를 함유하는 제3 용기.
- [0165] 일부 실시양태에서, 제1 용기는 [4-(6-플루오로-7-메틸아미노-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일)-페닐]-5-클로로-티오펜-2-일-술폰일우레아 칼륨염을 함유한다.
- [0166] 일부 실시양태에서, 제1 용기는 [4-(6-플루오로-7-메틸아미노-2,4-디옥소-1,4-디히드로-2H-퀴나졸린-3-일)-페닐]-5-클로로-티오펜-2-일-술폰일우레아 나트륨염을 함유한다.
- [0167] 일부 실시양태에서, 제2 용기는 베트릭사반, 또는 그의 제약학상 허용되는 염을 함유한다.
- [0168] 또한 일부의 실시양태에서, 제2 용기는 베트릭사반 말레산염을 함유한다.

[0169]

### III. 병용요법

[0170]

화합물 A와 인자 Xa 억제제, 예를 들면 베트릭사반의 조합물은 두 약제를 단독 사용했을 때에 비해 추가적인 항혈전성 효과가 있을 것이라는 점이 고려되었다. 실시예 3은 관류 챔버 분석기 내 1.1  $\mu$ M의 화합물 A에 변하는 농도의 베트릭사반을 첨가하여 용량 반응 방식으로 추가의 혈전증 억제가 있었다는 것을 나타낸다. 마찬가지로, 실시예 4는 또한 일정한 농도의 베트릭사반에 변하는 농도의 화합물 A를 첨가하여 용량 반응 방식으로 추가의 혈전 형성 억제가 있었다는 것을 나타낸다. 실시예 5에서 나타난 바와 같이, 혈소판에 의해 시작된 트롬빈 생성 분석에서 화합물 A와 베트릭사반의 조합물이 각각의 화합물 단독으로 사용했을 때보다 큰 억제를 제공하는 유사한 추가 결과가 얻어졌다.

[0171]

다른 응고 효소의 억제제, 예를 들면 인자 XI 억제제 또는 직접적 트롬빈 억제제 또한 화합물 A와 혼합되어 향상된 항혈전성 효능을 줄 수 있다. 실시예 6은 인자 XI의 항체와 화합물 A 단독으로는 검출 가능한 정도의 혈전 형성 억제가 나타나지 않았던 분석 조건에서 인자 XI의 항체와 화합물 A의 조합물은 혈전 형성 억제가 가능했음을 나타낸다. 실시예 7에서는 관류 분석기 내 화합물 A 단독으로 또는 화합물 A와 베트릭사반의 조합물이 사용되었을 때보다 화합물 A와 인자 XI 항체의 조합물이 더 많은 혈전 형성의 억제를 제공했다는 것을 나타낸다. 실시예 8은 화합물 A가 비발리루딘 (안지오맥스®)과 같은 직접적 트롬빈 억제제와 결합되었을 때 결합된 항혈전 효과가 관찰되었음을 나타낸다.

[0172]

화합물 A는 항응고제와 함께 사용되었을 때 추가의 항혈전성 이점을 제공할 뿐만 아니라, P2Y<sub>12</sub> 길항제를 통하여 작용하는 항혈소판제인 화합물 A가 다른 부류의 항혈소판제와 결합되어 추가적인 항혈전성 이점을 생성할 수 있다는 점이 고려된다. 실시예 9 및 10에 나타난 바와 같이, 인자 Xa 억제제의 존재하에 화합물 A가 시클로옥시게나제 억제제, 예를 들면 아세틸살리실산 (실시예 9), 또는 TP 길항제, 예를 들면 이페트로반 (실시예 10)과 결합되었을 때 추가의 항혈전성 이점이 관찰되었다.

[0173]

화합물 A와 공동투여제의 조합물을 사용하는 치료 방법은 약제가 단독 사용되었을 때에 비해 약물과 약물간의 원하지 않는 상호 작용 또는 다른 추가적 부작용을 발생시키지는 않을 것이라고 생각된다. 바람직하게, 특히 적은 용량으로 치료의 효과를 얻어야 할 때, 조합물은 약제가 단독 사용되었을 때에 비해 향상된 효능 및/또는 안정성의 이점을 제공할 수 있다. 그런 경우에는, 병용요법에서 사용되는 약제의 치료학적 유효량이 약제를 단독 사용했을 때의 유효량 또는 최적의 양보다 적을 수 있다. 적은 용량은 약제의 가능한 부작용을 최소화하고, 따라서 향상된 안정성 프로파일을 제공한다고 생각된다. 따라서, 조합물을 사용하여 바람직하게는 치료학적 약제 중 하나를 치료학적량 미만으로 사용할 수 있다. 보다 바람직하게, 조합물을 사용하여 치료학적 약제 둘 다 치료학적량 미만으로 사용할 수 있다.

[0174]

마찬가지로, 화합물 A, 항응고제, 및 또 다른 항혈소판제의 조합물을 사용하는 치료 방법은 임의의 약제가 단독 사용되었을 때에 비해 약물과 약물간의 원하지 않는 상호 작용 또는 다른 추가적 부작용을 발생시키지는 않을 것이라고 생각된다. 바람직하게, 세 가지 약제의 조합물은 임의의 약제가 단독 사용되었을 때에 비해 향상된 효능 또는 안정성의 이점을 제공할 수 있다. 보다 바람직하게, 상기 조합물을 사용하여 치료학적 약제가 단독 사용되었을 때 필요한 양보다 적은 용량의 치료학적 약제를 사용할 수 있는데, 즉 치료학적량 미만의 용량을 사용할 수 있다. 보다 더 바람직하게, 조합물을 사용하여 모든 치료학적 약제가 치료학적량 미만으로 사용될 수 있다.

[0175]

화합물 A와 공동투여제는 두 개로 별도의 제약학적 조성물로 제형화될 수 있다. 이들은 동시에 투여되거나 순서에 관계없이 순차적으로 투여될 수 있다. 바람직하게는, 순차적으로 투여되는 경우, 두 약제는 원하는 치료학적 효과가 제공될 수 있도록 충분히 가까운 시간 내에 투여된다. 화합물 A와 공동투여제는 단일의 제약학적 조성물로 제형화될 수도 있다. 화합물 A, 항응고제, 및 또 다른 항혈소판제가 동시에 투여되거나 순서에 관계없이 순차적으로 투여될 수 있다. 바람직하게는, 순차적으로 투여되는 경우, 세 약제는 원하는 치료학적 효과가 제공될 수 있도록 충분히 가까운 시간 내에 투여된다. 이들은 단일의 제약학적 조성물로 제형화되거나, 또는 그들 중 임의의 두 개가 단일의 제약학적 조성물로 제형화될 수 있다.

[0176]

유효량을 함유하는 상기의 투여 형태 중 어느 것이든 일상적인 실험의 테두리 안에 있으며 본 발명의 범위 내이다. 치료학적 유효량은 투여 경로 및 투여 형태에 따라 달라질 수 있다. 본 발명의 바람직한 조합물은 높은 치료학적 지수를 보이는 제제이다. 치료학적 지수는 LD<sub>50</sub>과 ED<sub>50</sub> 사이의 비로 표현될 수 있는, 독성과 치료학적 효과 사이의 용량비이다. LD<sub>50</sub>은 인구의 50%에게 적용되는 치사량이고 ED<sub>50</sub>은 인구의 50%에게 적용되는 치료학적 유효량이다. LD<sub>50</sub>과 ED<sub>50</sub>은 동물 세포 배양 또는 실험 동물의 표준적인 제약학적 과정에 의해 판단된다. 본

발명의 병용요법은 하루에 1회 또는 수회 투여될 수 있으며, 다른 투여 요법도 또한 유용할 수 있다. 바람직하게는 본 발명의 병용요법은 하루에 1회 용량으로 투여되거나 하루에 2회, 3회 또는 4회 투여된다. 보다 바람직하게는 본 발명의 병용요법은 하루에 1회 또는 2회 투여된다.

[0177] 통상적으로, 화합물 A 또는 염, 또는 화합물 A의 염의 혼합물 약 0.5 내지 500 mg을 생리학상 허용되는 비히클, 담체, 부형제, 결합제, 보존제, 안정화제, 염료, 향미제 등과 제약학상 허용되는 방법으로 조제한다. 일 측면에서, 화합물 A는 정맥내 투여에 적합한 제형으로 제조된다. 일부 실시양태에서, 정맥내 제제의 단위 용량은 화합물 A 또는 제약학상 허용되는 염 1 내지 50 mg을 포함한다. 다른 실시양태에서, 단위 용량은 화합물 A 또는 염 5 내지 40 mg, 10 내지 30 mg, 15 내지 25 mg, 25 내지 45 mg, 또는 약 20 mg, 30, 40, 또는 50 mg을 포함한다.

[0178] 또 다른 측면에서, 화합물 A는 경구 투여에 적합한 제형으로 제형화된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 화합물 A 또는 염 1 내지 800 mg, 20 내지 200 mg, 50 내지 150 mg, 10 내지 50 mg, 또는 20 내지 40 mg을 포함하는 단위 용량으로 제형화된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 단위 용량형으로 제조되고, 이는 화합물 A 또는 염 약 30, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 또는 200 mg을 포함한다.

[0179] 화합물 A와 공동투여제가 단일의 제약학적 조성물로 제형화되는 경우, 공동투여제 약 0.5 내지 500 mg을 상기 조성물에 첨가할 수 있다. 바람직하게는 화합물 A와 다른 약제를 정맥내 제제로 제형화한 경우, 화합물 A 또는 그의 염은 1 내지 50 mg, 5 내지 40 mg, 10 내지 30 mg, 15 내지 25 mg, 25 내지 45 mg, 또는 약 20 mg, 30, 40, 또는 50 mg의 양으로 존재한다. 화합물 A와 다른 약제를 경구 투여제로 제형화한 경우, 화합물 A 또는 염은 1 내지 800 mg, 20 내지 200 mg, 50 내지 150 mg, 10 내지 50 mg, 또는 20 내지 40 mg, 또는 약 30, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 또는 200 mg의 양으로 존재할 수 있다. 화합물 A 및 베트릭사반을 포함하는 조합물에서, 상기 임의의 단위 용량의 화합물 A, 또는 염, 또는 화합물 A의 염의 혼합물, 및 베트릭사반 또는 염 또는 베트릭사반의 염의 혼합물 약 0.5 내지 500 mg을 생리학상 허용되는 비히클, 담체, 부형제, 결합제, 보존제, 안정화제, 염료, 향미제 등과 제약학상 허용되는 방법으로 조제한다. 이들 조성물 내의 활성 성분(들)의 양은 기재된 범위의 적합한 용량이 얻어질 수 있는 양이다.

[0180] 병용 치료에서 화합물 A의 통상적인 용량은 약 0.001 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 바람직하게는 약 0.01 mg/kg 내지 약 11.4 mg/kg, 보다 바람직하게는 약 0.01 mg/kg 내지 약 2.85 mg/kg, 보다 더 바람직하게는 약 0.01 mg/kg 내지 약 1.43 mg/kg의 범위일 것으로 생각된다. 화합물 A와 베트릭사반을 포함하는 병용요법에서, 통상적인 베트릭사반의 용량은 약 0.001 mg/kg 내지 약 1000 mg/kg, 바람직하게는 약 0.01 mg/kg 내지 약 2.0 mg/kg, 보다 더 바람직하게는 약 0.1 mg/kg 내지 약 1.5 mg/kg, 또는 약 0.4 mg/kg 내지 1.2 mg/kg, 그보다 더 바람직하게는 약 0.5 mg/kg 내지 약 1.0 mg/kg의 범위일 것으로 생각된다. 그보다 더 바람직하게, 조합물 내 베트릭사반의 용량은 0.5 mg/kg 미만이다.

[0181] 본원에 기재된 다른 공동투여제가 단일 약제로 사용되는 경우의 통상적인 용량이 당업자에게 공지되어 있다. 화합물 A와 병용되는 경우 이들 약제의 용량은 각각의 약제를 단독 사용하였을 때의 최대 용량을 넘지 않을 것으로 생각된다. 바람직하게는, 병용요법의 용량은 최대 용량보다 적고, 보다 바람직하게는 병용요법의 용량은 치료학적량 미만일 것이다. 병용요법에 의해 얻는 향상된 이점이 반영되도록 용량을 조절할 수 있다고 생각되며, 이는 본원에 기재된 정보를 기초로 하여 당업자에 의해 결정될 수 있다.

#### [0182] IV. 조성물

[0183] 본 발명은 화합물 A 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 항응고제, 또는 다른 항혈소판제, 및 제약학상 허용되는 담체를 포함하는 신규 조성물을 제공한다.

[0184] 본 발명의 제약학적 조성물은 당업계에 잘 공지된 방법, 예를 들면 통상적인 과립화, 혼합, 용해, 캡슐화, 동결 건조 또는 에멀전화 공정 등에 의해 제조될 수 있다. 조성물은 과립, 침전물, 또는 입자, 동결 건조, 회전 건조 또는 분무 건조된 분말을 비롯한 분말, 무정형 분말, 정제, 캡슐, 시럽, 좌약, 주사, 에멀전, 엘릭시르, 현탁액 또는 용액을 비롯한 다양한 형태로 생성될 수 있다. 제제는 임의적으로 안정화제, pH 조절제, 계면활성제, 생체이용률 조절제 및 그의 조합물을 포함할 수 있다.

[0185] 제약학적 제제는 무균 액체, 예를 들면 기름, 물, 알코올, 및 그의 조합물을 이용하여 액체 현탁액 또는 용액으로 제조할 수 있다. 제약학상으로 적합한 계면활성제, 현탁제 또는 에멀전화제는 경구 또는 비경구 투여용으로 첨가될 수 있다. 현탁액으로는 땅콩 기름, 참깨 기름, 목화씨 기름, 옥수수 기름, 올리브 기름과 같은 기름을 들 수 있다. 현탁액 제제에는 또한 지방산의 에스테르, 예를 들면 에틸 올레에이트, 이소프로필 미리스테이트,

지방산 글리세리드, 아세틸화된 지방산 글리세리드가 포함될 수 있다. 현탁액 제제에는 또한 알코올, 예를 들면 에탄올, 이소프로필 알코올, 헥사데실 알코올, 글리세롤 및 프로필렌 글리콜이 포함될 수 있다. 에테르, 예를 들면 폴리(에틸렌글리콜), 석유 탄화수소, 예를 들면 광유 및 석유, 및 물 또한 현탁액 제제에 사용될 수 있다.

[0186] 본 발명의 조성물은 포유동물, 바람직하게는 사람에게 제약학적으로 투여하기 위해 제형화된다. 본 발명의 제약학적 조성물은 경구적으로, 비경구적으로, 흡입 분무로, 국부적으로, 직장내로, 비강내로, 구강내로, 질내로, 또는 이식된 저장소를 통해 투여될 수 있다. 본원에 사용되는 용어 "비경구적"은 피하, 정맥내, 근육 내, 관절 내, 활액내, 흉골내, 수막강내, 간내, 병변내 및 두개내 주사(injection) 또는 주입(infusion) 기술을 포함한다. 바람직하게, 조성물은 경구적으로 또는 정맥내로 투여된다. 본 발명의 제제는 단기-작용, 빠른-방출, 장기-작용, 지속-방출로 설계될 수 있다. 나아가, 화합물은 지속 방출 제제로서의 투여(예를 들면, 주입)와 같은 전신 투여보다는 국부적으로 투여될 수 있다.

[0187] 본 발명의 조성물의 무균 주입이 가능한 형태는 수성 또는 유성 현탁액일 수 있다. 이러한 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 이용하여 당업계의 기술에 따라 제조될 수 있다. 무균 주입이 가능하도록 하는 제제는 또한 비독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 내의 현탁액 (예를 들면, 1,3-부탄디올 내 용액) 또는 무균 주입 가능한 용액일 수 있다. 이들 중 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매는 물, 링거(Ringer) 용액, 및 등장의 염화나트륨 용액이다. 뿐만 아니라, 무균의 고정유가 통상적으로 용매 또는 현탁 매개체로서 사용된다. 이를 위해, 합성 모노- 또는 디-글리세리드를 포함하여 임의의 순한 고정유가 사용될 수 있다. 지방산, 예를 들면 올레산 및 그의 글리세리드 유도체는 주입 가능한 약제의 제조에 유용하며, 제약학상 허용되는 천연 기름, 예를 들면 올리브 기름, 캐스터 기름, 특히 그들의 폴리옥시에틸렌화된 형태도 마찬가지로이다. 이들 기름 용액 또는 현탁액은 또한 장쇄 알코올 희석제 또는 분산제, 예를 들면 카르복시메틸 셀룰로오스 또는 에멀전 및 현탁액을 비롯한 제약학상 허용되는 투여 형태의 제제에 보통 사용되는 유사한 분산제를 포함할 수 있다. 통상적으로 사용되는 다른 계면활성제, 예를 들면 트윈(Tween), 스펀(Span), 및 다른 에멀전화제 또는 제약학상 허용되는 고체, 액체, 또는 다른 투여 형태의 제조에 사용되는 생체이용률 증진제가 제제의 목적에 따라 사용될 수 있다. 화합물은 일시 주입 또는 연속 주입과 같은 주입에 의해 비경구적 투여용으로 제형화될 수 있다. 단위 주입 투여 형태는 앰플 또는 다중-투여 용기일 수 있다.

[0188] 본 발명의 제약학적 조성물은 캡슐, 정제, 수성 현탁액 또는 용액을 비롯한 경구적으로 허용되는 투여 형태일 수 있다. 경구용 정제의 경우에 통상적으로 사용되는 담체에는 락토오스와 옥수수 전분이 포함된다. 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제도 또한 통상적으로 첨가된다. 캡슐 형태의 경우, 유용한 희석제로 락토오스 및 건조된 옥수수 전분이 포함된다. 수성 현탁액이 경구용에 필요한 경우에는, 활성 성분이 에멀전화제 및 현탁제와 혼합된다. 필요에 따라, 특정 감미제, 향미제 또는 착색제 또한 첨가될 수 있다.

[0189] 별법으로는, 본 발명의 제약학적 조성물은 직장 투여용 좌약 형태일 수 있다. 이들은 실온에서는 고체이나 직장의 온도에서는 액체이기 때문에 직장내에서 녹아 약물을 방출하는, 자극이 없는 적합한 부형제와 약제를 혼합하여 제조할 수 있다. 이러한 재료에는 코코아 버터, 밀랍 및 폴리옥시알킬 글리콜이 포함된다.

[0190] 본 발명의 제약학적 조성물은 특히 눈, 피부, 또는 하부 창자를 비롯한 국소 적용에 의해 쉽게 접근 가능한 부위 또는 기관을 치료 대상으로 포함하는 경우에, 국소 형태일 수도 있다. 적합한 국소 제제는 각 부위 또는 기관에 맞도록 손쉽게 제조된다.

[0191] 하부 창자에 대한 국소 투여는 직장 좌약 제제 (상기 참조) 또는 적합한 관장제로 수행될 수 있다. 국소적인 경피 패치 또한 사용될 수 있다. 국소 투여를 위해서, 제약학적 조성물은 1 이상의 담체 내에 현탁 또는 용해된 활성 성분을 포함하는 적합한 연고로 제형화될 수 있다. 본 발명의 화합물의 국소 투여용 담체는, 광유, 액체 와셀린(petrolatum), 백색 와셀린, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화하는 왁스 및 물을 포함하지만, 이에 제한되는 것은 아니다. 별법으로, 제약학적 조성물은 1 이상의 제약학상 허용되는 담체 내에 현탁 또는 용해되는 활성 성분을 포함하는 적합한 로션 또는 크림으로 제형화될 수 있다. 적합한 담체에는 광유, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르, 왁스, 세틸 알코올, 2-옥틸도데카놀, 벤질 알코올 및 물이 포함된다.

[0192] 안과 용도로, 제약학적 조성물은 등장의 pH 조절된 무균 식염수 내 미분화된 현탁액으로서, 또는 바람직하게는 벤질알코올 클로라이드와 같은 보존제를 포함하거나 포함하지 않는 등장의 pH 조절된 무균 식염수 내 용액으로서 제형화될 수 있다. 별법으로, 안과 용도로, 제약학적 조성물은 와셀린 같은 연고로 제조될 수 있다.

[0193] 본 발명의 제약학적 조성물은 비강 에어로졸 또는 흡입에 의해 또한 투여될 수 있다. 그러한 조성물은 제약학적 제제의 업계에 공지된 기술에 따라 제조되고, 식염수, 사용하는 벤질 알코올 또는 다른 적합한 보존제, 생체이용률 향상을 위한 흡수 촉진제, 플루오로카본 및/또는 다른 통상적인 가용제 또는 분산제 내 용액으로서 제조될 수 있다.

[0194] 상기 기재된 투여 형태뿐만 아니라, 제약학적 허용되는 첨가물 및 담체 및 투여 형태는 당업자에게 일반적으로 공지되어 있고, 본 발명에 포함되어 있다. 임의의 특정 환자에 대한 특이적 투여와 치료 요법은 그 사용된 특이적 화합물의 활성, 환자의 연령, 체중, 전반적 건강 상태, 성별, 및 식단, 신장과 간기능, 및 투여 시간, 배설비, 약물 조합물, 치료 의사 또는 수의사의 판단, 및 치료되는 특정 질병의 중증도를 비롯한 여러 가지 요소에 의존할 것이라는 것을 이해해야 한다. 활성 성분의 양 또한 화합물 A와 조합되는 치료학적 약제에 의존할 것이다.

## [0195] V. 부분 키트

[0196] 본 발명은 신규 키트 또는 패키지를 추가로 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 키트는 (a) 화합물 A 또는 그의 제약학적 허용되는 염 형태를 함유하는 제1 용기; 및 (b) 항응고제 또는 또 다른 항혈소판제를 함유하는 제2 용기를 포함한다. 다른 실시양태에서, 키트는 (a) 화합물 A 또는 그의 제약학적 허용되는 염 형태를 함유하는 제1 용기; (b) 항응고제를 함유하는 제2 용기; 및 (c) 또 다른 항혈소판제를 함유하는 제3 용기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 키트는 원하지 않은 혈전증으로 특징지어지는 질환의 치료에 두 가지 제약학적 약제가 함께 사용될 수 있다고 기재되어 있는 패키지 삽입물 또한 포함한다.

[0197] 제1, 제2, 또는 제3 용기는 제약학적 제품의 제조, 보관, 또는 유통에 사용되는 병, 항아리, 유리병, 플라스크, 주사기, 관, 주머니(bag), 또는 다른 어떤 용기일 수 있다. 패키지 삽입물은 키트의 제약학적 조성물과 관계있는 정보를 기재하는 라벨, 태그, 마커 등일 수 있다. 기재되는 정보는 미국 식품의약청 (United States Food and Drug administration)과 같이 제약학적 조성물이 판매될 곳을 통제하는 규제소에 의해 일반적으로 결정될 것이다. 바람직하게는, 패키지 삽입물은 제약학적 조성물이 승인되었다는 것을 상세히 기재한다. 패키지 삽입물은 사람이 그 위에 또는 그 안에 포함된 정보를 읽을 수 있는 임의의 재료로 제조될 수 있다. 바람직하게, 패키지 삽입물은 원하는 정보가 인쇄되거나 적용되어 있는 종이, 접착 종이 판지, 호일 또는 플라스틱 등과 같은 인쇄 가능한 재료이다.

## 실시예

### [0198] VI. 실시예

[0199] 달리 기재되어 있지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 약어는 다음의 의미를 가진다:

[0200] ACN = 아세토니트릴

[0201] API = 제약학적 활성 성분

[0202] aq. = 수성

[0203] Boc = tert-부톡실카르보닐

[0204] DCM = 디클로로메탄

[0205] DMSO = 디메틸 술폭시드

[0206] eq. = 당량

[0207] EtOH = 에탄올

[0208] g = 그램

[0209] HPLC = 고성능 액체 크로마토그래피

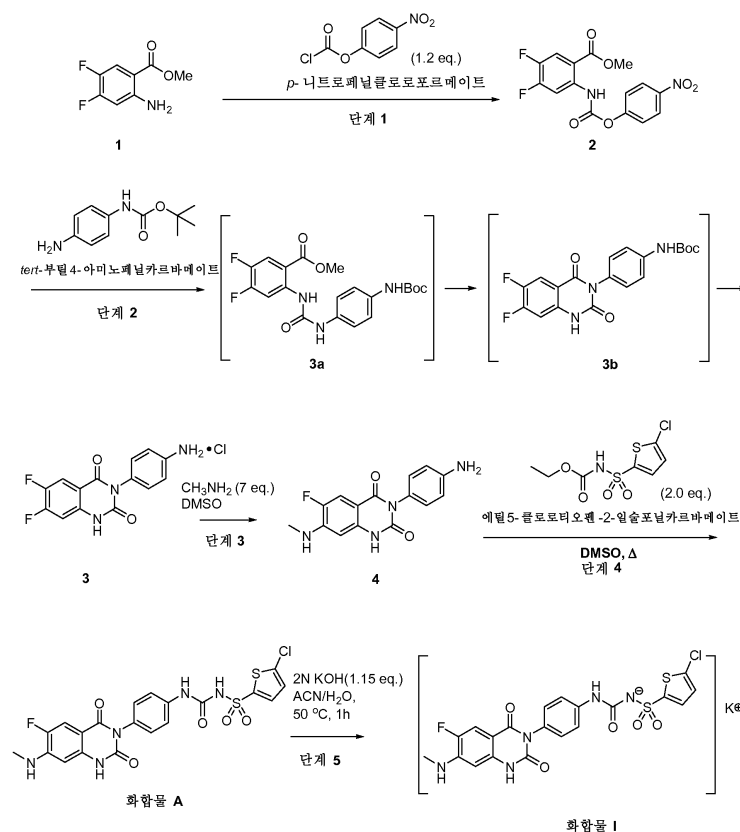
[0210] hr = 시간

[0211] kg = 킬로그램

[0212] KOH = 수산화칼륨

[0213]	L = 리터
[0214]	LOD = 검출 한계
[0215]	M = 몰
[0216]	Me = 메틸
[0217]	MeO = 메톡시
[0218]	MeOH = 메탄올
[0219]	mg = 밀리그램
[0220]	min = 분
[0221]	mL = 밀리리터
[0222]	mm = 밀리미터
[0223]	N = 노말
[0224]	ng = 나노그램
[0225]	nM = 나노몰
[0226]	NMR = 핵 자기 공명
[0227]	Pg = 피코그램
[0228]	pM = 피코몰
[0229]	psi = 파운드/인치 <sup>2</sup>
[0230]	sec = 초
[0231]	THF = 테트라히드로푸란
[0232]	TLC = 박막 크로마토그래피
[0233]	WFI = 주입수
[0234]	$\mu$ M = 마이크로몰
[0235]	$\mu$ g = 마이크로그램
[0236]	Z-gly-gly-arg-AMC = 카르보벤질옥시-글리신-글리신-아르기닌-4-아미노메틸쿠마린
[0237]	VC = 비히클 대조군
[0238]	NS = 중요하지 않음
[0239]	실시예 1-화합물 A 및 그의 칼륨염(화학식 I)의 제조

# 반응식 1



단계 1 :

메틸-2-아미노-4,5-디플루오로벤조산염 (1) (38 kg, 1.0 eq.) 및 디클로로메탄 (560 kg, 8X, ACS > 99.5 %)을 2000 L GL 반응기에 충전하였다. 반응 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 4-니트로페닐클로로포름산염 (49.1 kg, 1.2 eq.), 이어서 디클로로메탄 (185 kg)을 200 L 반응기에 충전하고 내용물을 5분 동안 교반하였다. 200 L 반응기에 가압한 후, 그 4-니트로페닐클로로포름산염 용액을 화합물 1의 디클로로메탄 용액을 함유하는 2000 L 반응기로 옮겼다. 반응 혼합물을 질소 가스 퍼지 하에 3시간 동안  $40\pm5^\circ\text{C}$  (환류)까지 가열하였다. 대표적 TLC 분석으로 반응의 완료를 확인하였다 (진행 중인 TLC, 화합물 1이 남아 있지 않음; 99:1  $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$ ). 용액을  $30^\circ\text{C}$ 까지 냉각하고 디클로로메탄 460 kg을 진공하에서 증류하였다. 2000L 반응기를 헥산 520 kg으로 충전하여 반응기의 내용물을  $0\pm5^\circ\text{C}$ 까지 냉각하고 4시간 동안 교반하였다. 얻어진 고체는 T-515 LF 타이퍼(Typer) 필터 및 Mel-Tuf 1149-12 여과지가 구비된 GF 넛츠(Nutsche) 필터를 통해 여과하였다. 여과 케익을 헥산 20 kg으로 세척하고 일정한 중량이 얻어질 때까지  $35^\circ\text{C}$ 에서 진공 건조하였다. 건조 생성물은 98% 수율 (70.15 kg)로 배출되었다. 생성물 2는  $^1\text{H}$  NMR 및 TLC 분석으로 확인하였다.

단계 2:

2000 L GL 반응기를 화합물 2 (64.4 kg, 1.0 eq.), 테트라히드로푸란 무수물 (557 kg) 및 트리에틸아민 (2.2 kg, 0.1 eq.)으로 충전하였다. 2000 L GL 반응기의 충전 라인을 테트라히드로푸란 (10.kg)으로 행겼다. 반응기의 내용물을 25분 동안 교반하였고, 그동안에 완전한 용액이 얻어졌다. 200 L HP 반응기를 N-Boc-p-페닐렌디아민 (38 kg, 1.0 eq.), 테트라히드로푸란 (89 kg)으로 충전하고 완전한 용액이 얻어질 때까지 30분 동안 교반하였다. 200 L HP 반응기의 내용물을 화합물 2를 포함하는 2000 L GL 반응기로 옮기고, 이어서  $65\pm5^\circ\text{C}$ 에서 2 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물에 남아 있는 화합물 2의 양이 1% 미만일 때 출발 물질 2의 소멸을 확인한 후 HPLC에 의해 반응이 완료되었다고 간주하였다.

2000 L GL 반응기의 내용물을  $20\pm5^\circ\text{C}$ 까지 냉각하고, 이어서  $30^\circ\text{C}$  미만의 온도를 유지하면서 20분에 걸쳐 나트륨 메톡시드 (메탄올 내 25% 용액, 41.5 kg, 1.05 eq.)를 충전하였다. 충전 라인을 테트라히드로푸란 (10kg)으

로 행했다. 내용물을 4시간 동안  $25 \pm 5^\circ\text{C}$ 에서 교반하였다. 진행중인 HPLC 분석에서 반응 혼합물에 남아 있는 화합물 3a의 양이 1% 미만일 때 반응의 완료를 확인하였다. 이 반응 혼합물에 여과된 처리 물 (500kg)을 첨가하고 2000 L GL 반응기의 내용물을 투명한 200 L의 GL 수용기로 300 kg의 용매가 증류될 때까지 진공하에서 증류하였다. 얻어진 고체는 GL 넛즈 필터를 사용해 여과하고 고체 3b의 색이 백색에서 회색빛을 띠기까지 여과된 공정 물로 세척했다.

[0246]

2000 L GL 반응기를 젖은 화합물 3b 여과 케익, 디옥산 (340 kg)으로 충전하고 내용물을 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 여과 가능한 고체는 GL 넛즈 필터와 한 장의 T-515 LF 타이퍼 여과지를 통해 여과되었다. 그 고체 케익은 2시간 동안 바람 건조되었으며, 그리고 나서는 2000L GL 반응기에 디옥산 200 kg을 충전하였다. 내용물을 10분 동안 교반하고, 이어서 내부 온도를  $30^\circ\text{C}$  미만으로 유지하면서 세 시간에 걸쳐 디옥산 (914 kg) 내 4N HCL로 충전하였다. 충전 라인을 추가의 디옥산 (10 kg)으로 행구하고, 반응기의 내용물을 6시간 동안  $25 \pm 5^\circ\text{C}$ 에서 교반하였다. 반응의 완료를 화합물 3b가 화합물 3으로 변하는 것에 대해 HPLC를 통해 모니터링하였다 (진행중인 대조군은 화합물 3b가 반응 혼합물의 1% 미만인 것을 나타냄). 반응기의 내용물을  $5 \pm 5^\circ\text{C}$ 까지 2시간 동안 냉각하여 얻어진 고체는 GL 넛즈 필터를 통해 여과된 후 디옥산 (50 kg)으로 세척하였다. 여과 케익은  $8 \pm 7$  psi의 질소로 30분간 바람 건조되었고 그 순도를 HPLC로 분석하였다. 여과된 고체는 진공에서 일정한 중량이 될 때까지  $45^\circ\text{C}$ 에서 48시간 동안 건조하였다. 화합물 3 (65.8 kg, 실제 수율 110.6 %)이 배출되었으며  $^1\text{H}$ NMR과 HPLC에 의해 분석되었다.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO):  $\delta$  11.75 (s, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.32 (m, 4H), 7.21 (dd, 1H).

[0247]

단계 3:

[0248]

200 L HP 반응기를 화합물 3 (18 kg, 1.0 eq.)으로 충전하고,  $100 \pm 5$  psi의 질소로 가압 되었다. 반응기에서 나온 질소는 대기 분출 라인을 통하여 분출되었으며 응축기 밸브는 열려있었다. 이어서, 디메틸 술폭시드를 아르곤 블랭킷 하에 반응기( $> 99.7\%$ , 105 kg)에 충전하였다. 반응기의 내용물을  $22^\circ\text{C}$  (19 내지  $25^\circ\text{C}$ )에서 15분간 교반하였고, 그리고 나서 200 L HP 반응기에 얻을 수 있는 최고의 진공이 가해졌으며 모든 밸브는 닫혔다. 만들어진 진공을 이용해서 메틸아민 (무수 에탄올 중 33 wt%, 37.2 kg)을 200 L HP 반응기에 그 내부 온도를  $25 \pm 5^\circ\text{C}$ 로 유지하는 속도로 충전하였다. 충전하는 동안 시약 용액 상에 질소 블랭킷이 유지되었다. 충전 라인을 디메틸 술폭시드 (5 kg)로 행군 뒤 그 200 L HP 반응기 응축기 밸브가 닫혔고 반응기의 내용물을  $110 \pm 5^\circ\text{C}$ 까지 가열하였다. 반응기의 내용물은 적어도 5시간 동안  $110 \pm 5^\circ\text{C}$ 에서 교반하였다. 5시간 40분 후에 진행중인 HPLC는 0.09%의 화합물 3의 함량을 보였으며 그것은 반응의 완료를 나타낸다 (본 명세서에서는 화합물 3의 양이 1% 이하인 것을 요구함). 200 L HP 반응기를  $25 \pm 5^\circ\text{C}$ 까지 냉각하였다. 그 200 L 반응기가 냉각되는 동안, 2000 L GL 반응기의 모든 밸브는 잠겼고 그리고 여과된 공정 물 (550 kg)을 충전하였다. 200 L HP 반응기의 내용물을 2000 L GL 반응기로 15분 동안 옮기고 여과된 공정 물 (50 kg)로 충전 라인을 행했다. 2000 L GL 반응기의 내용물을 2 시간 동안  $5 \pm 5^\circ\text{C}$ 에서 교반하였다. 여과 가능한 얻어진 고체는 진공상태에서 Mel-Tuf 1149-12 여과지가 끼워진 GL 넛즈 필터를 통해 여과되었다. 젖은 여과 케익은 배출되어 듀폰(Dupont)의 플루오로카본 필름 (유형 100A)과 특별 오븐 페이퍼 (KAVON 992)가 미리 구비된 진공 트레이로 옮겨지고, 진공 오븐 트레이 건조기로 옮겨졌다. 오븐의 온도는  $55^\circ\text{C}$ 에 맞춰졌으며 화합물 4는 12시간 동안 일정한 중량으로 건조되었다. 생성물 4는 76.5%의 수율로 (기대치 85 내지 95%) 배출되었다 (12.70 kg). HPLC는 98.96%의 순도를 보였고  $^1\text{H}$  NMR에서 화합물 4의 구조를 확인했다.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO):  $\delta$  11.10 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.78 (d, 2H), 6.75 (m, 1H), 6.56 (d, 2H), 6.20 (d, 1H), 5.18 (d, 2H), 2.76 (d, 3H).

[0249]

단계 4:

[0250]

200 L HP 반응기를 화합물 4 (20.7 kg, 1.0 eq.), 에틸 5-클로로티오펜-2-일-술폰닐카르바메이트 (37.5 kg, 2.0 eq.  $> 95\%$ ), 디메틸 술폭시드 ( $> 99\%$ , 75 kg)로 충전하여, 15분 동안 교반하였다. 얻을 수 있는 최고의 진공을 가해 200 L HP 반응기를 15분간  $65 \pm 5^\circ\text{C}$ 로 가열되었다. 반응기의 대표적 샘플의 진행중인 HPLC 분석은 0.9% 미만의 화합물 4가 반응 혼합물에 남아있다고 나타냈다 (반응 완료의 진행중 기준은 화합물 4가 1%미만이 되는 것임). 800 L 반응기를 여과된 공정 물 (650 kg)로 충전하고, 이어서 내부온도를  $25^\circ\text{C}$  미만으로 유지하면서 200 L HP 반응기의 내용물을 800 L 반응기로 옮겼다. 200 L HP 반응기를 디메틸 술폭시드 (15 kg)로 행구하고 800 L 반응기로 옮겨 2시간 동안  $5 \pm 5^\circ\text{C}$ 에서 교반하였다. 형성된 고체는 진공하에 필터를 통해 200 L GL 수용기로 여과되었고, 여과 케익은 여과된 공정 물 (60 kg)로 행구어졌다. 젖은 케익의 대표적 샘플의 HPLC 분석에서, 화합물 A의 순도는 진행중인 대조군에 기반해 디클로로메탄 처리(trituration)가 필요함을 의미하는 95% 미만을 보였다. 800 L GL 반응기를 젖은 화합물 A, 디클로로메탄 (315 kg)으로 충전하고 내용물을 3시간 동안 교

반하였다. 고체를 한 장의 T515 LF 타이퍼 여과지가 구비 되어 있는 GL 넛츠 필터를 통해 진공하에 여과하였다. 여과 케익을 디클로로메탄 (50 kg)으로 행구고, 케익은  $8 \pm 7$  psi의 질소로 15분간 바람 건조되었다. 여과 케익은 듀폰 플루오로카본 필름 (유형 100A)이 미리 구비된 진공 트레이로 옮겨졌으며, 이어서 진동 오븐 트레이 건조기 내  $60^{\circ}\text{C}$ 에서 12시간 동안 건조되었다. 건조된 화합물 A를 분리하였고 (33.6 kg, 수율 93%) HPLC 순도는 93.5%였으며 4.3%의 술폰아미드였다.  $^1\text{H}$  NMR에서 화합물 A의 구조를 확인했다.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO):  $\delta$  11.20 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.16 (d, 2H), 6.78 (m, 1H), 6.24 (d, 1H), 2.78 (d, 3H).

[0251]

단계 5:

[0252]

800 L GL 반응기를 아세토니트릴 (134 kg)과 WFI 품질 물 (156 kg)로 충전하여 내용물을 5분간 교반하였다. 이어서, 화합물 A(33.6 kg, 1.0 eq.)를 충전하였고, 반응 혼합물은 이 당시에 현탁액이었다. 현탁액은 수산화칼륨 (4.14 kg, 1.15 eq., > 85 %) 수용액 (WFI 물, 35 kg)으로 채워졌고 내부 온도를  $30^{\circ}\text{C}$  이하로 유지할 수 있는 속도로 채워졌다. 충전 라인을 WFI 품질 물로 행구고 800 L GL 반응기의 내용물을 1시간 동안  $50 \pm 5^{\circ}\text{C}$ 까지 가열하였다. 이어서, 내용물을 뜨거운 백 필터(bag filter)를 통하여 여과하였고, 그리고 나서 HDPE 드럼을 깨끗이 하기 위해 일곱개의 카트리지가 0.2  $\mu$  폴리쉬(polish) 필터를 통하여 여과하였다. 뜨거운 여과 시스템은 여과 과정 동안 계속 유지되어 용액에서 어떠한 물질도 파괴되지 않았다. 800 L GL 반응기를 예비 혼합된 아세토니트릴 (8.5 kg)과 WFI 품질 물 (10 kg)의 용액을 여과 시스템을 지나 화합물 A 뜨거운 여과라고 라벨된 드럼으로 들어가 행구기 전에 800 L GL 반응기 자켓을  $25 \pm 5^{\circ}\text{C}$ 로 냉각하였다. 압력 용기를 사용하여 800 L GL 반응기를 WFI 품질 물 (20kg)로 행구고 그 후 아세톤 (20 kg)으로 행구 그 다음에 질소 (3 + 2 psi)로 바람 건조하였다. 800 L GL 반응기의 바닥 밸브는 잠겨 있었으며 20 + 10 인치 Hg 진공이 만들어졌고, 이어서 화합물 A 뜨거운 여과라고 라벨된 드럼의 내용물을 상기 반응기에 충전하였다. 800 L GL 반응기 내용물을  $20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ 까지 냉각하였고, 이어서 폴리쉬 필터를 사용해 반응기를 메탄올 (373 kg, > 99 %)로 내부 온도를  $30^{\circ}\text{C}$  미만으로 유지하면서 충전했다. 800 L GL 반응기의 내용물을  $15 \pm 5^{\circ}\text{C}$ 까지 냉각하였으며 내용물을 그 온도에서 12시간 동안 교반하였다. 그동안 여과 가능한 고체는 깨끗한 여과 기계를 통해 여과되어 깨끗한 200 L GL 수용기로 여과되었으며, 20 + 10 인치 Hg 진공을 필터/수용기에 가해 반응기를 가압하고 내용물을 여과하였다. 여과 케익을 메탄올 (30 kg)로 행구고 8 + 7 psi의 질소로 10분간 바람 건조하였다. 염 화학식 I의 젖은 케익을 넣기 전에 진공 오븐 트레이 건조기를  $80^{\circ}\text{C}$ 로 맞추었다. 젖은 여과 케익은 듀폰 플루오로카본 필름 (유형 100A) 와 특별한 오븐 페이퍼 (Kavon Mel Tuf 지)가 미리 구비된 진공 트레이로 옮겨졌고 그 진공 오븐 트레이 건조기에서  $80^{\circ}\text{C}$ 의 오븐 온도에서 일정한 중량이 될 때까지 건조되었다 (일정한 중량은 트레이의 치수가 적어도 1시간 동안 50g의 오차범위 안에서 같은 중량을 유지하는 것으로 정의함). 대표적 샘플을 분석하여 (API를 위한 남아있는 용매 조건) 남아있는 용매가 조건을 충족한다는 것을 보였다. 최종 API를 12시간 동안 트레이의 WFI 품질 물로 물과 평형 상태(5 내지 6%)를 만들고, 이어서 완전히 돌려 추가의 12시간 동안 놔두었다가 마지막으로 KT (칼피셔(Karl Fischer)) 물 분석(5.5% 물 함량)을 하였다. 염 화학식 I을 두개의 내구성이 강한 폴리 백으로 옮겨 (21.80 kg, 수율 60.6%) 2차 컨테인먼트에 저장하였다. HPLC는 99.7%의 순도를 보였고,  $^1\text{H}$  NMR에서 화합물 구조를 확인했다.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO):  $\delta$  11.14 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.95 (m, 3H), 6.75 (m, 1H), 6.22 (d, 1H), 2.78 (d, 3H).

[0253]

화합물 A와 그의 염 형태의 제조 및 분석의 추가적 방법은 본원에 전체로서 참고로 도입되어 있는, 06년 11월 3일에 출원된 미국 특허 출원 공보 제2007/0123547호에 기재되어 있다.

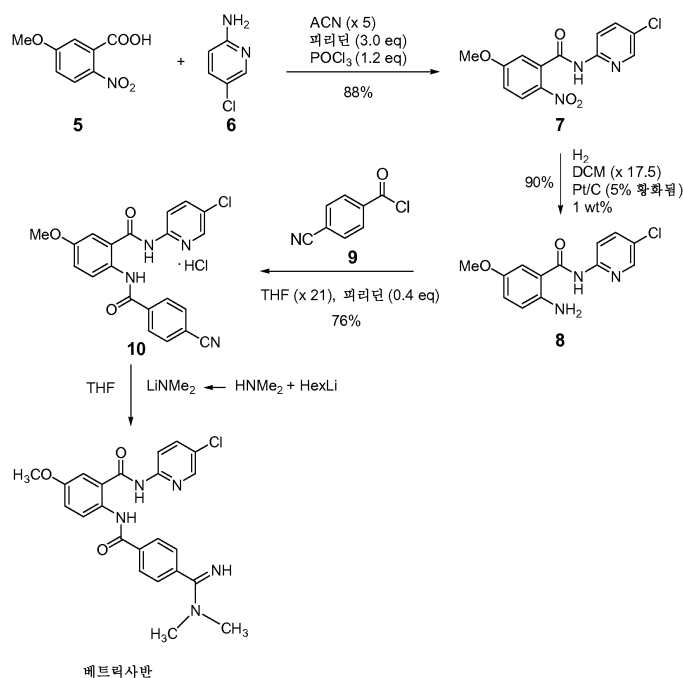
[0254]

## 실시예 2

[0255]

## 베트릭사반의 제조

## 반응식 2



베트릭사반

[0256]

[0257]

단계 1 :

[0258]

380 L GLMS 반응기에 5-메톡시-2-니트로벤조산 (5) (25.0 kg, 1.0 eq.), 2-아미노-5-클로로피리딘 (6) (16.3 kg, 1.0 eq.), 및 아세트니트릴 (87.5 kg, 3.5 부)을 충전하였다. 반응 혼합물을 22℃ (19 내지 25℃)로 맞추고 피리딘 무수물 (30.0 kg, 3.0 eq.)을 첨가하였다. 펌프와 라인을 아세트니트릴 (22.5 kg, 0.9 부)로 행구고, 반응기의 내용물을 19 내지 22℃로 맞추었다. 온도를 25℃ (22 내지 28℃)로 유지하면서, 옥시염화인 (23.3 kg, 1.20 eq.)을 계량 펌프를 통해 반응기의 내용물에 충전하였다. 온도를 25℃ (22 내지 28℃)로 유지하면서, 계량 펌프와 라인을 아세트니트릴 (12.5 kg, 0.5 부)로 행겼다. 반응 혼합물은 일반적으로 POCl<sub>3</sub>의 약 1/3 첨가한 후 슬러리에서 맑은 용액으로 변했다. 첨가의 마지막에는 흐려졌다. 첨가를 완료한 후, 반응 혼합물을 25℃ (22 내지 28℃)에서 약 1시간 동안 교반하였고, 그 때 HPLC 분석으로 반응의 완료를 확인했다. 용액을 15℃ (12 내지 18℃)의 온도로 냉각하고 반응 온도를 12 내지 30℃로 유지하면서 식수 (156.3 kg, 6.25 부)를 천천히 충전하였다. 이어서, 반응 혼합물을 22℃ (19 내지 25℃)로 맞추고 발열이 멈출 때까지 약 5시간 동안 교반하였다. 슬러리의 형성이 시각적으로 확인되었으며 반응기의 내용물을 필터 천을 끼운 가압 넷츠로 여과하였다. 반응기, 펌프 및 라인을 2 부의 식수 (62.5 kg, 각각 2.5 부)로 가압 넷츠 방향으로 세척하였다. 여과액은 pH 7이었다. 생성물 (41.8 kg)을 수욕의 최고 온도인 50℃에서 진공하 건조하였다 (건조기 자켓을 가열하기 위함). 약 12시간 후, 진행중인 LOD 분석에서 0.72%의 용매 함량을 나타냈다. 건조 생성물 7은 HPLC에서 88.2%의 수율 및 99.1%의 순도로 배출되었다 (34.4 kg).

[0259]

단계 2:

[0260]

780 L 하스텔로이(Hastelloy) 반응기에 화합물 7 (33 kg, 1.0 eq), 5% 백금 탄소(platinum carbon) (황화됨, 0.33 kg, 0.010 부) 및 디클로로메탄 (578 kg, 17.5 부)을 충전하였다. 교반을 시작하였고, 반응기 내용물을 22℃ (19 내지 25℃)로 맞추었다. 반응기를 약 30 psi의 수소로 가압하였고, 반응 혼합물을 28℃ (25 내지 31℃)까지 가열하였다. 반응기의 내용물의 수소화를 약 30 psi 및 28℃ (25 내지 31℃; 최대 31℃)에서 HPLC에 의해 반응이 완료될 때까지 수행하였다. 16.5시간 후 출발 물질이 사라진 것(0.472%)이 확인된 후 반응이 완료된 것으로 간주되었다. 반응기의 내용물은 8" 스파클러 필터 내에 제조된 상태조절된 셀라이트 패드 (20 내지 55 kg의 디클로로메탄으로 상태조절된 0.2 내지 0.5 kg 셀라이트)를 통해 순환되어 백금 촉매를 제거하였다. 반응기와 셀라이트층은 두 부분의 디클로로메탄 (83 kg, 각각 2.5 부)으로 행겼다. 여과액은 570 L GLMS 반응기로 옮겨져서 대기압하에서 약 132 L(4부 부피)로 농축되었다. 에탄올 (69 kg, 2.1 부)을 충전하여 대기압하에서 계속 농축시켜 약 99 L (3 부 부피)가 되었다. 진행중인 NMR에서 디클로로메탄 함량이 39%로 나타났다.

에탄올 (69 kg, 2.1 부)을 다시 충전하여, 다시 약 99 L (3 부 부피)가 되게 농축을 계속하였다. 진행중인 NMR 에서 디클로로메탄 함량이 5%로 나타났다. 이어서, 반응 혼합물을 3℃ (0 내지 6℃)의 온도로 맞추고, 약 1시간 동안 교반하여 필터 천이 있는 자켓(jacketed) 압력 너즈 상에 슬러리를 여과하였다. 반응기, 펌프, 및 라인을 차가운 (3℃ (0 내지 6℃))의 에탄올 (26 kg, 0.8 부)로 행겼다. 젖은 여과 케이크 (36.6 kg)를 최고 온도가 40 내지 50℃인 50℃ 수욕에서 진공하에 건조하였다 (건조기 자켓을 가열하기 위함). 12.5시간 후 LOD 분석이 용매 함량이 0.1%임을 나타냈다. 건조 생성물 8은 89.5%의 수율로 배출되었다 (26.4 kg). HPLC는 0.083%의 염소가 제거된 불순물이 있는 98.4%의 순도를 나타냈다.

단계 3:

780 L의 하스텔로이 반응기에 4-시아노벤조일 클로라이드 (9) (17.2 kg, 1.1 eq.)와 THF (92 kg, 3.5 부)를 충전하였다. 반응기의 내용물을 22℃ (19 내지 25℃)에서 모든 고체가 용해될 때까지 교반하였다. 생성된 용액을 하부 수용체로 옮기고 반응기를 THF (26 kg, 1 부)로 행겼다. 화합물 8 (26.4 kg, 1 eq.), THF (396 kg, 15 부) 및 피리딘 (2.90 kg, 0.4 eq.)을 깨끗한 반응기에 충전하였다. 펌프와 라인을 THF (34 kg, 1.3 부)로 행겼다. 온도를 30℃ 이하로 유지하면서 계량 펌프를 통해 4-시아노벤조일 클로라이드/THF 용액을 반응기에 충전하였고, THF (약 10 kg)로 행겼다. 생성된 노란색의 슬러리를 22℃ (19 내지 25℃)에서 약 2시간 동안 교반하였다. 2시간 후 진행중인 HPLC에서는 반응이 완료됨을 나타내는, 화합물 8 함량 0%를 나타냈다. 슬러리를 필터 천이 있는 압력 너즈 상에 여과하였다. 반응기, 펌프, 라인, 및 젖은 케이크를 세 부분의 에탄올 (각각 약 15 kg)로 행겼다. 젖은 여과 케이크가 배출되어 (65.4 kg), 약 1시간 동안 22℃ (19 내지 25℃)에서 에탄올 (317 kg, 12 부) 내 슬러리 세척을 위해 다시 반응기로 옮겼다. 슬러리를 압력 너즈 상에 여과하고, 반응기, 펌프, 라인 및 젖은 여과 케이크를 두 부분의 에탄올 (각각 약 15 kg) 및 두 부분의 THF (각각 약 15 kg)로 행겼다. 젖은 여과 케이크를 따뜻한 글라이콜 욕조의 최고 온도인 40℃에서 진공하 건조하였다 (반응기 자켓을 가열하기 위함). 14.5시간 동안 건조 후에, LOD는 0.75%였다. 건조된 물질을 분쇄하여 (스크린 0.125"), 진공하에서 또 다른 10.5시간 동안 건조되는 31.8 kg의 화합물 10을 얻었다. 건조 후 LOD는 1.8% 였고, 생성물은 74.8%의 수율 (기대율 60 내지 90%)로 배출되었다 (31.5 kg). HPLC 는 100% 순도를 나타냈다.

단계 4:

THF (4.67 kg, 10.3 부) 내의 화합물 10 (455 g, 1.0 eq.)의 슬러리를 제조하여 10℃ 미만으로 맞추었다. 리튬 디메틸 아미드를 다음과 같이 제조하였다: 10℃ 미만으로 유지하면서 헥실리튬 (2.3 N/헥산, 2.45 L, 5.5 eq.)을 디메틸아민 용액 (2 N/THF, 2.8 L, 5.5 eq.)에 첨가하였다. 10℃ 미만으로 유지하면서 리튬 디메틸 아미드 용액을, 화합물 10을 함유하는 슬러리에 충전하였다. 반응의 과정을 진행중인 HPLC로 모니터링하여 화합물 10의 양이 1.0 % 미만이라는 것을 확인하였다. 탈이온화수 (6.6 kg, 14.51 부) 내의 NaHCO<sub>3</sub> (490 g, 1.1 부, 5.7 eq.) 및 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (490 g, 1.1 부, 4.5 eq.)의 완충 용액을 제조하고, 5℃ 미만으로 유지하면서 상기 혼합물을 수용액으로 옮겼다. 생성물은 침전되었고 생성된 슬러리를 12시간에 걸쳐 20℃로 맞추었다. 고체를 여과하여 생성된 젖은 케이크를 탈이온화수 3.5 kg (7.7 부)로 세척했다. 굵은 프릿 유리 벤치 필터를 사용해 고체를 여과하였고, 차가운 (0 내지 5℃) 무수 에탄올 (628 g, 1.4 부)로 행겼다. 생성물 베티릭사반을 30 내지 35℃에서 건조시켰다. 건조 생성물을 458 g (73% 수율) 얻었다.

### 실시예 3

#### 관류 챔버 혈전증 분석 (I) 내 화합물 A 및 베티릭사반의 조합물

실시간 관류 챔버 분석기를 임상 시험 중 약물 활성을 모니터링하는데 적합한 분석을 하기 위해서 관류 챔버 기술에 생체내 현미경을 사용하는 동물 혈전증 모델의 특징과 결합한다. 이 분석은 동맥의 진단비로 모세혈관을 통해 전혈을 관류시켜 혈액을 혈전 형성 유형 III 콜라겐에 노출시킨다. 혈소판은 관류 전에 관류 챔버 내부의 형광 강도 측정에 의해 혈전 침전 분석을 수행할 수 있도록 형광 염료 (로다민 6G)로 표시되어 있다. 혈전 높이(height)의 분석에 의해 정량화를 행한다 (형광 강도 (화소 값)/총 넓이 ( $\mu\text{m}^2$ )).

화합물 A를 이 분석기에서 혈소판 P2Y<sub>12</sub> 수용체의 억제제를 통해 항혈전성 활성이 매개되는 널리 사용되는 항혈소판제인 클로피도그렐에 의해 표적이 되는 사람의 혈소판 풍부 혈장 내 ADP 유발된 혈소판 응고 억제와 동등한 수준의 억제가 가능한 농도에서 테스트하였다. 도 1에 나타난 바와 같이, 1.1  $\mu\text{M}$ 의 화합물 A로 혈액을 처리하는 것은 혈소판 응고의 유의한 억제가 가능하지만, 오직 부분적으로만 혈전증의 억제(23%±14%,  $p > 0.05$ ,  $n=4$ )를 일으켰다. 화합물 A로 이미 처리된 혈액에 베티릭사반을 첨가하는 것은 유의할 만한 혈전증 억제를 일으

켰다 (각각 1  $\mu$ M, 300 nM 및 100 nM의 베트릭사반으로  $68\pm3\%$ ,  $59\pm14\%$ , 및  $57\pm11\%$  억제,  $p<0.01$ ,  $n=4$ ). 도 2는 베트릭사반 농도가 1  $\mu$ M 내지 3 nM일 때 용량 의존적 혈전증 억제를 나타낸다.

[0269] **실시예 4**

[0270] **실시간 혈전증 분석 (II)에서의 화합물 A 및 베트릭사반의 조합물**

[0271] 정맥천자에 의해 건강한 지원자들로부터 5  $\mu$ M 베트릭사반으로 혈액을 수집하였다. 증가하는 농도의 화합물 A를 시험관내 첨가하였다. 20분 동안의 인큐베이션 후, 혈액을 콜라겐 코팅된 모세혈관 (유형 III 콜라겐, 1600  $\text{cho}^{-1}$ )을 통해 관류시켰다. 도 3에 나타난 바와 같이, 증가하는 농도의 화합물 A는 10  $\mu$ M의 화합물 A가 단일 층의 혈소판으로 되는 용량 반응성 혈전증 억제를 나타냈다.

[0272] **실시예 5**

[0273] **트롬빈 생성 분석에서의 화합물 A 및 베트릭사반의 조합물**

[0274] 정맥천자에 의해 건강한 지원자들로부터 전혈을 수집하여, 3.2% 트리나트륨 시트레이트로 (베큐테이너 (Vacutainer), 벡튼 디킨슨(Becton Dickinson)) 항응고를 위해 옮겼다. 혈소판이 풍부한 혈장을 원심분리하여 제조하고 혈소판 수를 150,000/ $\mu$ L로 맞추었다. 96 웰 플레이트에서, 혈소판은 콘볼신(convulxin) (200 ng/mL)의 첨가 및 37°C에서 3분 동안의 인큐베이션에 의해 활성화되었다. 혈소판 활성화에 이어서, 23 pM의 조직 요소 (이노빈(Innovin), 데이드 베링(Dade Behring)) 및 15 mM의 칼슘의 첨가에 의해 트롬빈 생성이 시작되었다. 트롬빈 활성을 형광 플레이트 리더(reader)에서 특정 플루오로제닉 기재 (Z-gly-gly-arg-AMC, 바켄 (Bachem))의 분할에 의해 모니터링하였다.

[0275] 사람 공여자로부터 유도된 혈소판에서는, 화합물 A의 농도  $4.7\pm5.1$   $\mu$ M ( $n=19$ )에서 최대치의 절반의 ADP 유발된 혈소판 응고의 억제가 이루어졌다. 인자 Xa 억제제 베트릭사반의 경우에는, 치료학적 항응고제 (오당류 폰다파리녹스)에 의해 이루어지는 것과 동등한 정도의 트롬빈 생성의 억제에는 31.25 nM의 농도가 적당하였다. 도 4에 나타난 바와 같이, 화합물 A가 최대의 혈소판 응고 억제 (10  $\mu$ M)가 가능한 농도로 사용되었을 때에도, 이 생체의 시스템에서 상당한 수준의 트롬빈의 생성이 있었다. 인자 Xa 억제제 베트릭사반을 그의 치료학적 농도로 사용하여 유사한 트롬빈 생성의 결과를 얻었다. 그러나, 두 약제의 조합물은 향상된 트롬빈 생성 억제를 제공했다. 트롬빈 활성이 혈전성 질환의 매개체이기 때문에, 두 약제의 조합물은 각각의 약제를 단독 사용했을 때보다 우수한 활성을 제공할 가능성이 있다.

[0276] **실시예 6**

[0277] **화합물 A 및 항-인자 XI 항체 (I)의 조합물**

[0278] 이 실시예에서는, 콜라겐 코팅된 모세혈관 (종류 I 콜라겐)을 통해 동맥 전단비 (1000  $\text{cho}^{-1}$ )로 관류하기 전에 건강한 지원자로부터 수집한 항응고되지 않은 전혈을 로다민 6G (형광으로 표시된 혈소판), 인자 XI (헤메테크 (Hemeteck)) 항체, 및 화합물 A와 결합하였다. 관류 후에 그 혈소판 혈전의 크기를 형광에 의해 측정하였다. 도 5에서 나타난 바와 같이, 분석 조건하에서 항-인자 XI 항체 단독으로는 10  $\mu$ g/mL 농도까지의 혈전의 크기를 줄이지 못하였다. 화합물 A 단독으로는 이 분석에서 10  $\mu$ M의 혈소판 혈전 크기에 유의한 영향을 주지 못하였다. 그러나, 증가하는 농도의 인자 XI 항체를 10  $\mu$ M의 화합물 A와 결합하였을 경우에는, 용량에 비례하는 혈전 크기 억제가 관찰되었고, 인자 XI 항체 10  $\mu$ g/mL에서 최대 50%의 억제에 도달하였다.

[0279] **실시예 7**

[0280] **화합물 A 및 항-인자 XI 항체 (II)의 조합물**

[0281] 모세혈관을 유형 I 콜라겐 및 조직 요소의 조합물(콜라겐 대 이노빈의 비율은 1/100 (데이드-베링))로 코팅하였다. 모세혈관을 통해 관류하기 전에 항응고되지 않은 혈액을 로다민 6G, 10  $\mu$ M의 화합물 A, 및 베트릭사반 또는 인자 XI에 대한 항체와 결합하였다. 도 6에 나타난 바와 같이, 화합물 A 및 인자 XI 항체의 조합물은 화합물 A 단독 또는 화합물 A 및 베트릭사반의 조합물보다 유의할만한 더 많은 혈전 형성의 억제를 제공할 수 있었다.

[0282] **실시예 8**

[0283] **화합물 A 및 직접적 트롬빈 억제제인 비발리루딘의 조합물**

[0284] 화합물 A가 비발리루딘과 같은 직접적 트롬빈 억제제와 결합되었을 때 얻어지는 추가의 항혈전성 이점의 하나의 예로서, 다음의 분석에서 혈액을 12  $\mu\text{g/mL}$ 의 비발리루딘 (표준 치료학적 농도)에 수집하였고, 로다민 6G (형광으로 표시되는 혈소판) 존재하에 다양한 농도 (0.1, 1 또는 10  $\mu\text{M}$ )의 화합물 A와 20분간 인큐베이션하고, 고정된 전단비 (1600 초<sup>-1</sup>)로 콜라겐(유형 III) 코팅된 유리 모세관을 통해 관류하였다. 이런 상태하에서, 비발리루딘 단독으로는 혈전성 과정을 유의할만하게 억제하지 않았지만, 증가하는 양의 화합물 A가 비발리루딘과 함께 존재할 경우 용량 의존성 혈전증 억제가 관찰되었다. 도 7은 화합물 A 및 비발리루딘의 조합물에 의해 얻어지는 결합된 항혈전성 이점을 나타낸다.

[0285] **실시예 9**

[0286] **P2Y<sub>12</sub> 길항제 화합물 A 및 아스피린, 시클로옥시게나제 억제제, 및 인자 Xa 억제제의 조합물**

[0287] 아스피린(3일 동안 하루에 81 mg 또는 325 mg의 아스피린)을 섭취한 건강한 지원자들에게서 정맥천자에 의해 혈액을 수집하고, 그 공여자들의 혈전성 프로파일을 분석하기 위해 실시간 관류 챔버 분석을 사용하여 복용된 아스피린에 화합물 A를 첨가하는 것의 추가의 항혈전성 이점을 분석하였다. 이 분석에서, 유리 모세관이 유형 I 콜라겐으로 코팅되고 인자 Xa 억제제 C921-78에 수집된 사람의 전혈 (혈소판을 형광으로 표시하는 로다민-6G와 20분간 인큐베이션함) (본원에 전체로서 참조로 도입되어 있는 문헌 [Betz A, Wong PW, Sinha U. Inhibition of factor Xa by a peptidyl-alpha-ketothiazole involves 2 steps: evidence for a stabilizing conformational change. Biochemistry 1999; 38: 14582- 14591] 참조)을 모세관을 통해 고정된 전단비 (1600 초<sup>-1</sup>)로 관류시켰다. 관류중 혈전증의 정도는 콜라겐 표면 위의 혈소판 침전의 척도인 평균 형광 강도/넓이 ( $\mu\text{m}^2$ )의 측정에 의해 정량화하였다.

[0288] 도 8에 나타낸 바와 같이, 증가하는 농도의 화합물 A는 시험관내 전혈에 첨가했을 때 (모세관을 통해 관류하기 전에 15분간 인큐베이션함), 용량 의존 방식으로 혈전성 과정을 억제하였다. 아스피린 및 인자 Xa 억제제의 존재 하에 0.37  $\mu\text{M}$ 의 화합물 A는 통계학적으로 유의한 추가적 항혈전성 이점을 갖는 반면, 아스피린이 존재하지 않을 때 이 농도의 P2Y<sub>12</sub> 길항제 단독으로는 검출할 만한 항혈전성 활성이 없었다. 아스피린 및 인자 Xa 억제제의 존재 하에 0.37  $\mu\text{M}$ 의 화합물 A는 통계학적으로 유의한 추가적 항혈전성 이점을 갖는다.

[0289] **실시예 10**

[0290] **화합물 A 및 이페트로반, TP 길항제, 및 인자 Xa 억제제의 조합물**

[0291] 이전의 실시예와 마찬가지로, 화합물 A 및 TP 길항제 (예를 들면, 이페트로반) 및 인자 Xa 억제제의 조합물은 추가적인 항혈전성 이점을 보였다.

[0292] 이 실시예에서, 건강한 지원자로부터 정맥천자에 의해 혈액을 수집하여 인자 Xa 억제제 C921-78에 모았다 (상기 참조). 혈액 샘플에 화합물 A를 이 분석에서 클로피도그렐의 억제 효과를 모방하는 농도 (1.1  $\mu\text{M}$ )로 첨가하였다. 도 9에 나타낸 바와 같이, 증가하는 농도의 이페트로반을 전혈에 첨가하고, 콜라겐 코팅된 모세혈관 (유형 I 콜라겐, 1600 초<sup>-1</sup>)을 통해 혈액을 관류시키기 전에 화합물 A (1.1  $\mu\text{M}$ )와 30분 동안 예비 인큐베이션을 한 경우, 용량 반응성 혈전증 억제가 관찰되었고, 인자 Xa 억제제의 존재하에 1.1  $\mu\text{M}$ 의 화합물 A와 30 nM의 이페트로반의 조합물이 클로피도그렐과 아스피린, 또는 화합물 A와 아스피린과 동일한 수준의 억제를 제공한다.

[0293] **실시예 11**

[0294] **실시간 혈전증 분석에서 화합물 A 및 인자 Xa 억제제의 조합물**

[0295] 본원에 기재된 바와 같이, 혈액을 정맥천자에 의해 건강한 지원자로부터 수집하고 다양한 농도(5 내지 20  $\mu\text{M}$ )의 인자 Xa 억제제에 모았다. 증가하는 농도의 화합물 A를 시험관내로 첨가하였다. 20분의 인큐베이션 후, 실시예 4에 기재된 바와 같이, 혈액을 콜라겐 코팅된 모세혈관을 통해 관류했다 (유형 III 콜라겐, 1600 초<sup>-1</sup>). 일정한 농도의 선택된 인자 Xa 억제제 (예를 들면, 리바룩사반, 아픽사반)와 증가하는 농도의 화합물 A의 조합물은 용량 반응성 방식으로 혈전증의 억제를 보일 것이라고 생각된다.

[0296] **실시예 12**

[0297] **트롬빈 생성 분석에서 화합물 A 및 인자 Xa 억제제의 조합물**

[0298] 항응고를 위해 건강한 공여자로부터 정맥천자에 의해 전혈을 수집하고, 3.2 %의 트리나트륨 시트레이트 (백큐테이너, 벡튼 디킨슨)에 모았다. 혈소판이 풍부한 혈장을 원심분리하여 준비하였다. 96 웰 플레이트의 웰 안에서 최종 혈소판 수치를 150,000/ $\mu$ L로 맞추고, 혈소판을 콘블린 (100ng/mL)의 첨가 및 37°C에서의 3분간의 인큐베이션에 의해 활성화시켰다. 혈소판 활성화에 이어서, 23 pM의 조직 요소 (이노빈, 데이드 베링) 및 15 mM의 칼슘의 첨가에 의해 트롬빈 생성이 시작되었다. 문헌 [Sinha U. et al]에 기재된 바와 같이, 트롬빈 활성을 형광 플레이트 리더에서 특정 플루오로제닉 기재 (Z-gly-gly-arg-AMC, 바켄)의 분할에 의해 모니터하였다. 정제된 인자 Xa 아미도리틱 활성의 억제제는 생체내 혈전증 억제에 대하여 예측적이지 않을 수 있다 (Implications for identification of therapeutically active inhibitors. *Arterioscler Thromb Vase Biol*, 2003, 23:1098-1104).

[0299] 실시예 5와 비슷하게, 인자 Xa 억제제 (예를 들면, 리바록사반, 아픽사반 또는 다른 인자 Xa 억제제)와 화합물 A의 조합물은 동일한 농도에서 각각의 화합물 단독으로 사용되었을 때보다 더 많은 정도로 트롬빈 생성을 억제할 것이라고 생각된다.

### [0300] 실시예 13

#### [0301] 마우스 장간막 동맥 모델에서 화합물 A 및 인자 Xa 억제제 조합물의 혈전증 억제

[0302] 마우스 장간막 동맥의 혈전증 (전단비 1000 내지 1300 초<sup>-1</sup>)을 문헌[Andre, P. et al., Anticoagulants (thrombin inhibitors) and aspirin synergize with P2Y<sub>12</sub> receptor antagonism in thrombosis. *Circulation*, 2003, 108(21):2697-703]에 기재된 바와 같이, 이 전의 설명에 약간 변경을 가하여 수행하고 기록하였다. 동맥의 시각화 10분 전에 로다민 6G (0.2 mg/mL)를 꼬리 정맥을 통해 투여하여 혈소판을 제 자리에서 표시하였다. 맥관벽 손상이 5%의 FeCl<sub>3</sub> 용액으로 포화된 1x1-mm 여과지에 의해 유발되었다. 5분 후, 여과지를 제거하고, 장간막 동맥을 따뜻한 식염수 (37°C)로 행겼다. 혈소판 맥관벽 상호 작용을 추가적으로 40분간 또는 완전한 폐쇄가 일어나 40초 이상 동안 지속될 때까지 기록하였다. 혈관 손상 2시간 전에 C57B16J 마우스에 비히클 대조군, 화합물 A (7.5, 20, 60 mg/kg) 또는 베트릭사반 (4, 40, 400 mg/kg)을 경구적으로 공급하였다. 혈전증을 간단한 PCI 소프트웨어를 사용하여 문헌 [Andre, P. et al., P2Y<sub>12</sub> regulates platelet adhesion/activation, thrombus growth, and thrombus stability in injured arteries. *J Clin Invest*, 2003, 112(3):398-406]에 기재된 바와 같이 실시간으로 분석하였다. 형광 강도를 2 Hz의 속도로 40분간 기록하여 시간에 대해 플롯하였다. 시간 대 폐쇄 (혈액 흐름의 중단)를 분석하였다.

[0303] 40분간의 관찰 기간 동안, 20 및 60 mg/kg 용량의 화합물 A가 혈관 손상에 따른 폐쇄를 예방하였다. 7.5 mg/kg 용량은 동맥의 폐쇄 시간을 지연하였다. 혈장 수준이 1  $\mu$ g/mL 이상이 되도록 하는 화합물 A의 용량은 혈관 폐쇄를 예방하는 반면, 혈장 농도가 1  $\mu$ g/mL 미만인 되도록 하는 용량은 폐쇄를 예방하지 못한다. 200 ng/mL 미만의 용량은 비유효량이다. 혈장 농도를 1  $\mu$ g/mL보다 높게 하는 베트릭사반의 용량은 혈관 폐쇄를 예방한다. 100 ng/mL 미만의 용량은 비유효량이다. 비유효량의 화합물 A와 베트릭사반이 결합되는 경우에는 잠재적인 시너지 항혈전성 활성이 얻어질 것으로 생각된다. 마찬가지로, 다른 인자 Xa 억제제 (예를 들면, 리바록사반, 아픽사반)는 마우스의 생체내 현미경 혈전증 모델에서 유의한 항혈전성 활성을 보여줄 것으로 기대된다. 비유효량의 리바록사반 또는 본원에 기재된 다른 인자 Xa 억제제가 비유효량의 화합물 A와 결합되는 경우, 잠재적인 시너지 항혈전성 활성이 관찰될 것으로 생각된다.

### [0304] 실시예 14

#### [0305] 마우스 장간막 동맥 모델에서 화합물 A 및 베트릭사반 조합물의 혈전증 억제

[0306] 마우스 장간막 동맥의 혈전증 (전단비 1000 내지 1300 초<sup>-1</sup>)을 이 전의 설명에 약간의 변경을 가하여 수행하고 기록하였다. (문헌 [Andre, P. et al., Anticoagulants (thrombin inhibitors) and aspirin synergize with P2Y<sub>12</sub> receptor antagonism in thrombosis. *Circulation*, 2003, 108(21):2697-703] 참고). 동맥의 시각화 10분 전에 로다민 6G (0.2 mg/mL)를 꼬리 정맥을 통해 투여하여 혈소판을 제 자리에서 표시하였다. 맥관벽 손상이 10%의 FeCl<sub>3</sub> 용액으로 포화된 1x1-mm 여과지에 의해 유발되었다. 5분 후, 여과지를 제거하고, 장간막 동맥을 따뜻한 식염수 (37°C)로 행겼다. 혈소판 맥관벽 상호 작용을 추가적으로 40분간 또는 완전한 폐쇄가 일어나 40초 이상 동안 지속될 때까지 기록하였다. 혈관 손상 2시간 전에 C57B16J 마우스에 비히클 대조군, 화합물 A (0.83, 2.5, 7.5, 20, 60 mg/kg) 또는 베트릭사반 (2, 4, 10 mg/kg)을 경구적으로 공급하였다. 혈전증을 간단

한 PCI 소프트웨어를 사용하여 실시간으로 분석하였다. (문헌 [Andre, P. et al., P2Y<sub>12</sub> regulates platelet adhesion/activation, thrombus growth, and thrombus stability in injured arteries. J Clin Invest, 2003, 112(3):398-406] 참고) 형광 강도를 2 Hz의 속도로 40분간 기록하여 시간에 대해 플롯하였다. 시간 대 폐쇄 (혈액 흐름의 중단)를 분석하였다.

[0307] 0.83 및 2.5 mg/kg 용량의 화합물 A는 이번 모델에서는 효력이 없었다. 7.5, 20 및 60 mg/kg 용량의 화합물 A는 첫 번째 혈전이 나타나는 시간(도 10 내지 13)과 혈관 폐쇄를 지연하였다. 40분의 관찰 기간 동안 20 및 60 mg/kg 분량의 화합물 A가 혈관 손상에 따른 폐쇄를 예방했다. 혈장 수준이 1 µg/mL 이상이 되도록 하는 화합물 A의 분량은 혈관 폐쇄를 예방하는 반면, 혈장 농도가 1 µg/mL 미만이 되도록 하는 용량은 폐쇄를 예방하지 못한다 (도 13). 이 모델에서 혈장 농도가 200 ng/mL 미만이 되도록 하는 용량은 비유효량이다 (도 13). 2 및 4 mg/kg 용량의 베트릭사반은 이 모델에서는 유효하지 못한 반면, 10 mg/kg 용량의 베트릭사반은 첫 번째 혈전이 나타나는 시간과 혈관 폐쇄의 시간을 모두 유의하게 지연하였다 (도 14 내지 17). 비유효량의 화합물 A (2.5 mg/kg)와 베트릭사반 (2 및 4 mg/kg)이 결합되었을 때 잠재적인 시너지 항혈전성 활성이 얻어졌다 (도 14 내지 17).

[0308] 화합물 A와 베트릭사반의 혈장 농도는 폐쇄 후 2분에 뽑은 혈액 또는 혈관 손상 시작 42분 후에 뽑은 혈액에서 측정되었다.

[0309] 본 발명이 상기 실시양태와 관련하여 기재되었지만, 상기의 설명 및 실시예는 설명을 위한 것으로 본 발명의 범위를 제한하는 것이 아닌 것으로 이해된다. 다른 측면에서, 본 발명의 범위 내의 이점 및 변경은 본 발명에 관한 당업자에게 명백할 것이다.

### 도면의 간단한 설명

[0029] 도 1은 관류 챔버 분석기 내 1.1 µM의 화합물 A와, 농도가 100 nM부터 1.1 µM 까지 변하는 응고 인자 Xa 억제제인 베트릭사반의 조합물에 의한 혈전 형성 억제 백분율을 나타낸다.

[0030] 도 2는 콜라겐으로 코팅된 표면 위에 인간 전혈을 관류할 때, 일정한 농도의 화합물 A와, 농도가 3 nM부터 1.1 µM로 변하는 증가하는 농도의 베트릭사반의 조합물에 의한 용량 반응성 혈전 억제를 나타낸다.

[0031] 도 3은 콜라겐으로 코팅된 표면 위에 인간 전혈을 관류할 때, 증가하는 농도의 화합물 A와, 일정한 농도의 베트릭사반의 조합물에 의한 용량 반응성 혈전 억제를 나타낸다.

[0032] 도 4는 화합물 A에 의한 혈소판 P2Y<sub>12</sub> 수용체의 억제와 인자 Xa 억제제인 베트릭사반의 응고 억제의 조합에 의한 혈소판 중재의 트롬빈 생성의 합쳐진 억제를 나타낸다.

[0033] 도 5는 각 약제를 단독 사용했을 때는 억제가 나타나지 않은 상태에서, 응집 인자 XI 억제제 (항-인자 XI항체)와 화합물 A가 혈소판 혈전 형성에 미치는 합쳐진 억제 효과를 나타낸다.

[0034] 도 6은 화합물 A를 단독으로 또는 화합물 A와 베트릭사반의 조합물을 사용했을 때는 억제가 나타나지 않은 반면, 화합물 A와 응고 인자 XI억제제 (항-인자 XI항체)가 콜라겐 조직 인자 표면 위의 혈소판 혈전 형성에 미치는 합쳐진 억제 효과를 나타낸다.

[0035] 도 7은 동맥의 전단 상태에서 증가하는 농도의 화합물 A와 직접적 트롬빈 억제제 비발리루딘(12 µg/mL)이 혈전 형성에 미치는 합쳐진 억제 효과를 나타낸다.

[0036] 도 8은 화합물 A와 아스피린이 인자 Xa 억제제(5 µM의 C921-78 (본원에 전체로서 참고로 도입되어 있는 문헌 [Betz A., Wong P.W., Sinha U. Inhibition of factor Xa by a peptidyl-alpha-ketothiazole involves 2 steps: evidence for stabilizing conformational change. *Biochemistry* 1999; 38: 14582-14591] 참조)의 존재하에 전혈 관류 챔버 분석기 내 혈전성 과정의 억제에 미치는 합쳐진 효과를 나타낸다.

[0037] 도 9는 인자 Xa 억제제 (5 µM의 C921-78)의 존재하에, 전혈 관류 챔버 분석기 내 화합물 A의 P2Y<sub>12</sub> 억제 및 이페트로반(ifetroban)의 TP 수용체 억제가 혈전성 과정의 억제에 미치는 합쳐진 효과를 나타낸다.

[0038] 도 10 내지 13은 생체내 현미경 모델에서 화합물 A의 효과를 나타낸다. 도 10은 생체내 현미경 모델에서 화합물 A가 첫 번째 혈전이 나타나는 시간을 지연시키는 것을 나타낸다. 도 11은 첫 번째 혈전이 나타나는 시간의 지연과 화합물 A의 약동학적 및 약역학적 상호관계(PK/PD)를 나타낸다. 도 12는 화합물 A가 혈관 폐쇄를 억제

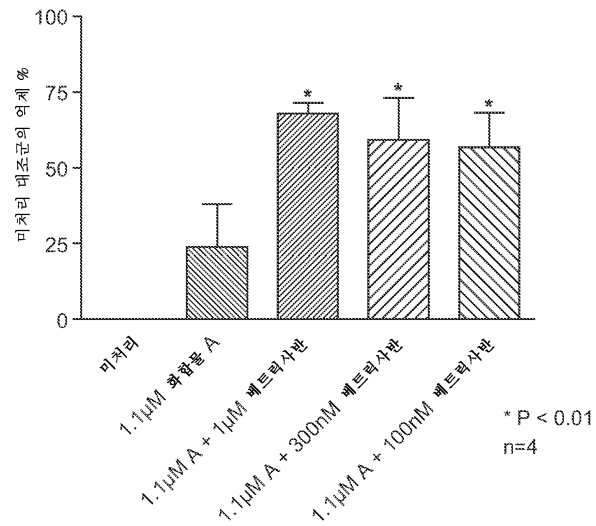
함을 나타낸다. 도 13은 혈관 폐쇄 억제에 있어서 화합물 A의 PK/PD 상호관계를 나타낸다.

[0039]

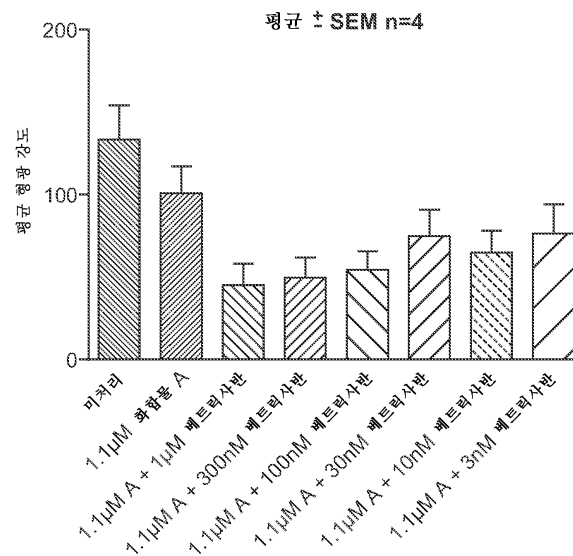
도 14 내지 17은 동일한 생체내 현미경 모델에서의 화합물 A와 베트릭사반의 조합물의 효과를 나타낸다. 도 14 및 15는 비유효량의 화합물 A와 베트릭사반의 조합물이 첫 번째 혈전이 나타나는 시간을 현저히 지연시키는 것을 나타낸다. 도 16 및 17은 비유효량의 화합물 A와 베트릭사반의 조합물이 혈전증을 현저히 억제함을 나타낸다.

## 도면

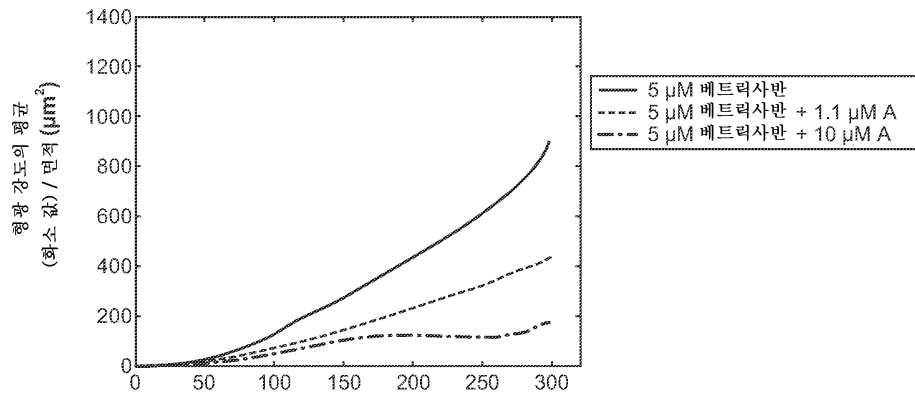
도면1



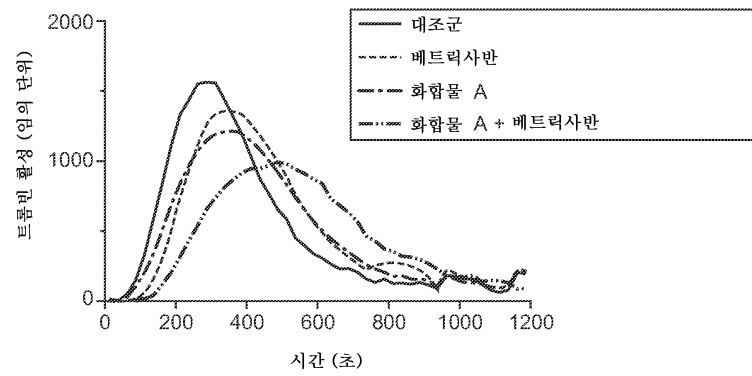
도면2



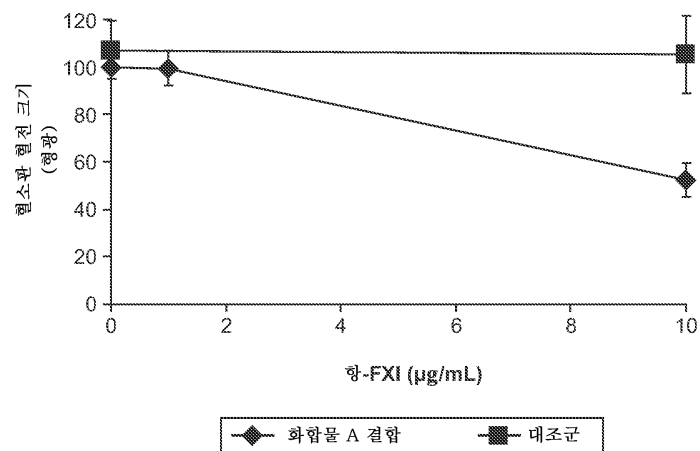
도면3



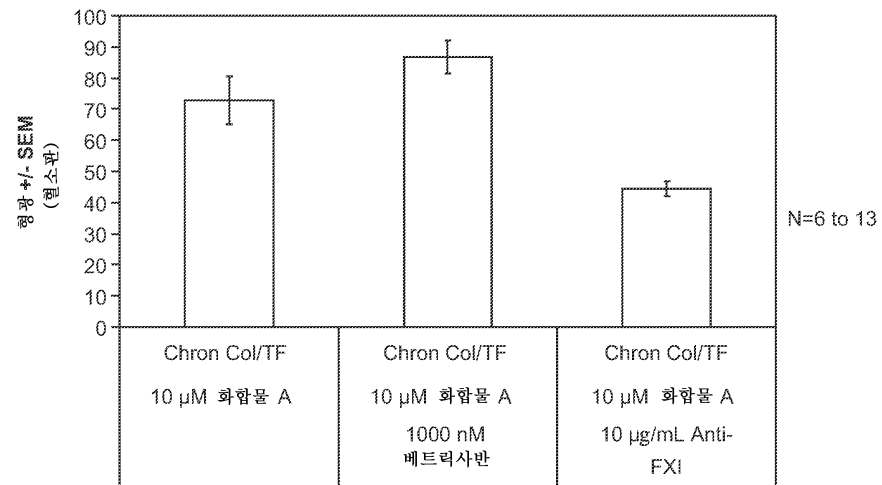
도면4



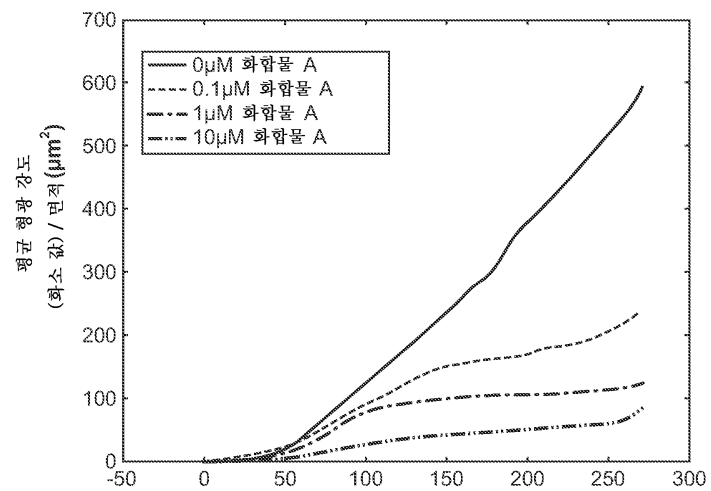
도면5



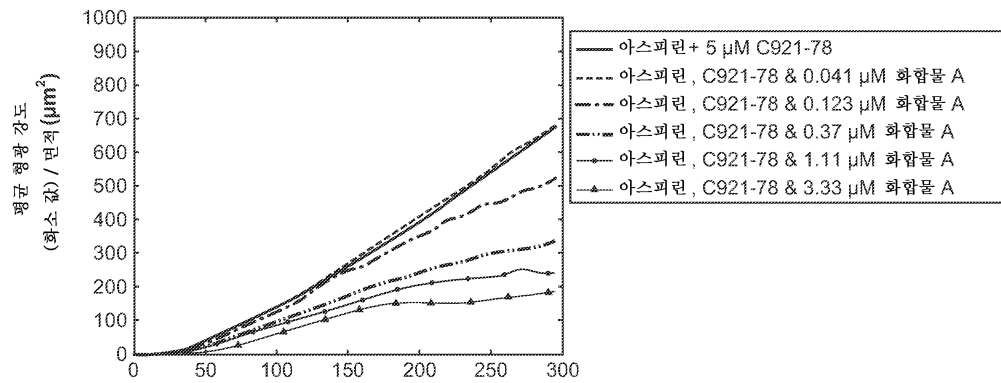
도면6



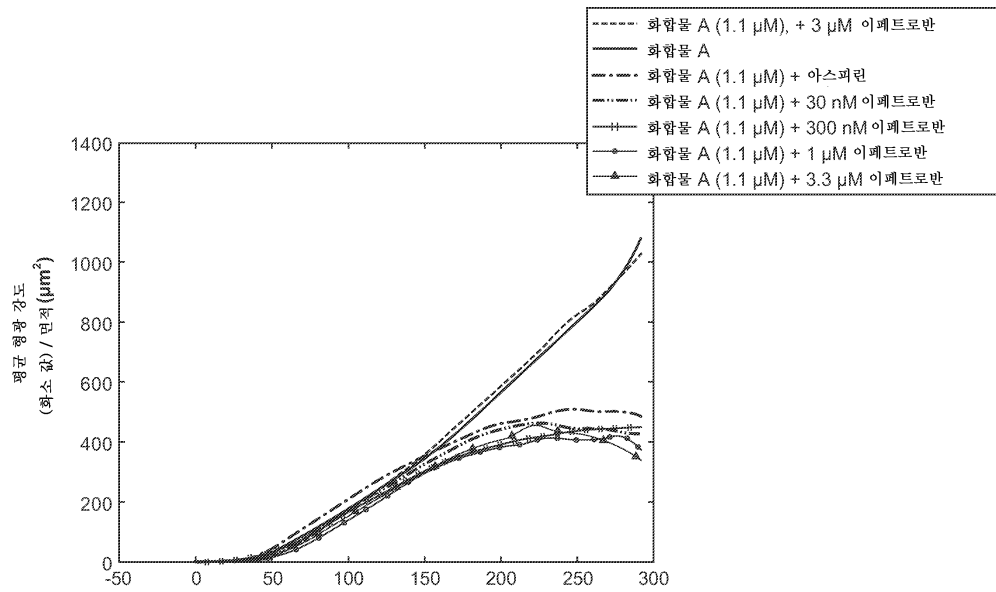
도면7



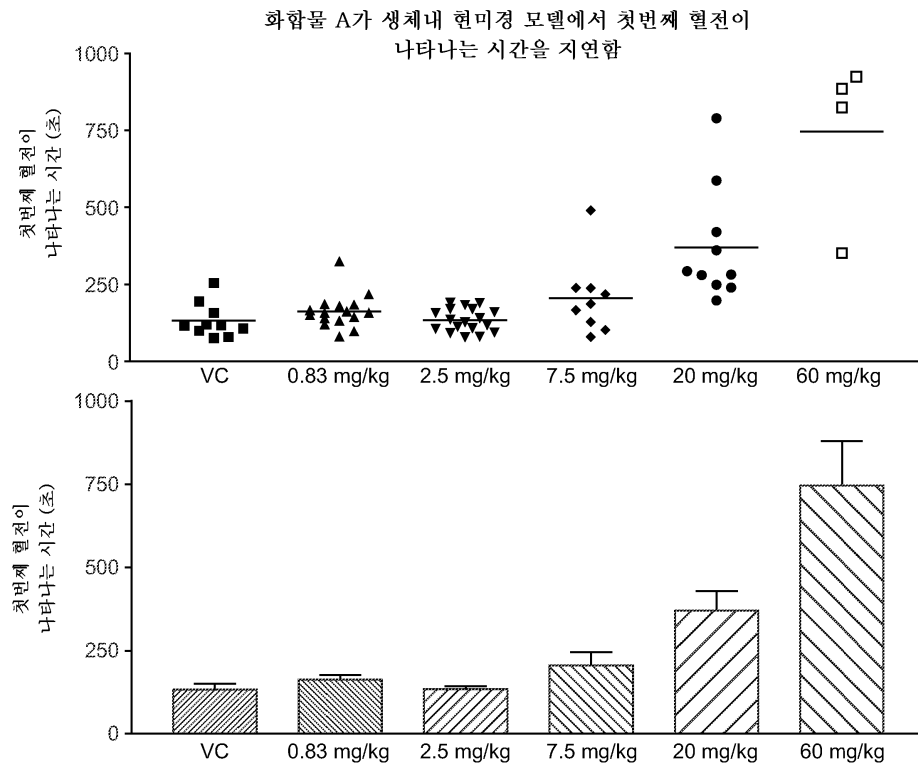
도면8



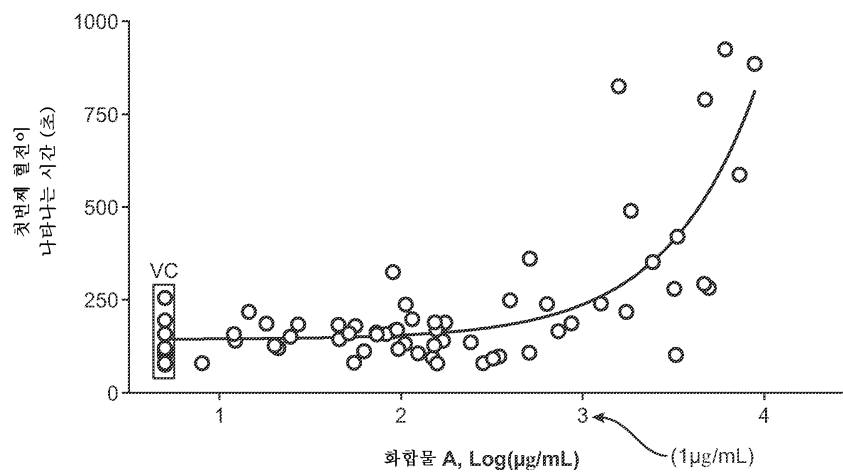
도면9



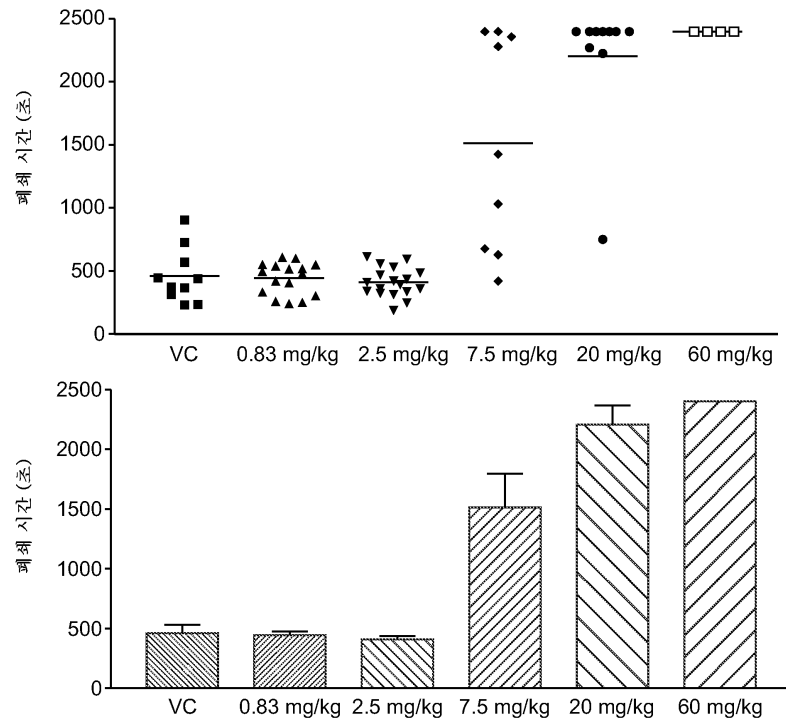
도면10



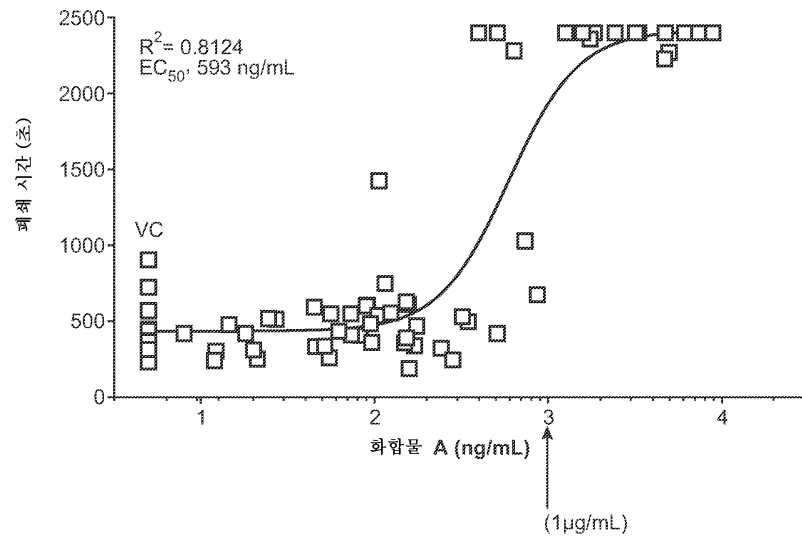
도면11



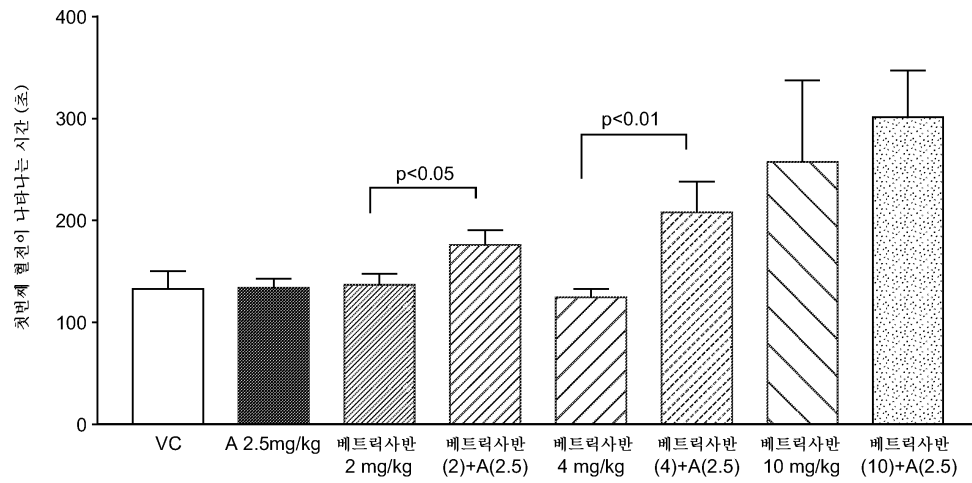
도면12



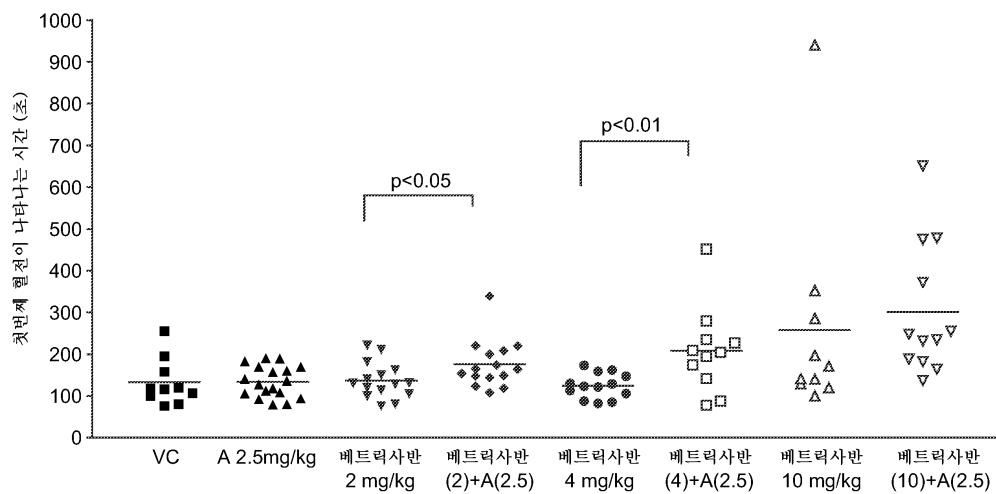
도면13



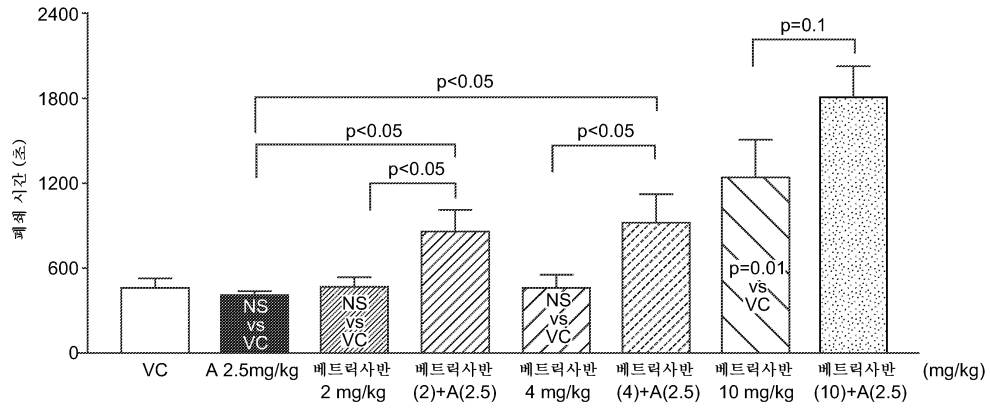
도면14



도면15



도면16



도면17

