



등록특허 10-2568472



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년08월18일
(11) 등록번호 10-2568472
(24) 등록일자 2023년08월16일

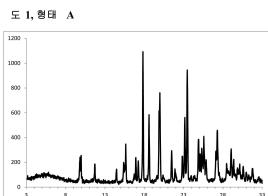
- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/513 (2006.01) *A61K 31/4035* (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01) *A61K 31/4422* (2006.01)
A61K 31/549 (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01) *A61P 7/10* (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01) *A61P 9/12* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/513 (2013.01)
A61K 31/4035 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7028199
- (22) 출원일자(국제) 2017년11월06일
심사청구일자 2020년10월28일
- (85) 번역문제출일자 2019년09월25일
- (65) 공개번호 10-2019-0119635
- (43) 공개일자 2019년10월22일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2017/078371
- (87) 국제공개번호 WO 2018/153513
국제공개일자 2018년08월30일
- (30) 우선권주장
PCT/EP2017/054489 2017년02월27일
유럽특허청(EPO)(EP)
PCT/EP2017/061487 2017년05월12일
유럽특허청(EPO)(EP)
- (56) 선행기술조사문헌
국제공개공보 WO2009/026517 A2 (2009.02.26.)*
공개특허공보 제10-2010-0052517호
(2010.05.19.)*
Waheed Khan, et al., Ther. Adv. Cardiovasc. Dis., 2014, 8(2), 45-55. (2014.12.31.)*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 8 항

심사관 : 나영국

(54) 발명의 명칭 **엔도텔린 관련 질환의 치료를 위한 4-페리미딘술파미드 유도체와 활성 성분의 조합물****(57) 요 약**

본 발명은 화합물 아프로시텐탄,
{5-(4-브로모-페닐)-6-[2-(5-브로모-페리미딘-2-일옥시)-에톡시]-페리미딘-4-일}-술파미드, 및 안지오텐신 수용체 차단제, 및/또는 칼슘 채널 차단제, 및 바람직하게는 티아지드-유형 이뇨제인 이뇨제를 포함하는 다른 활성
(뒷면에 계속)

대 표 도

성분 또는 치료제와 조합하여, 특정한 엔도텔린 관련 질환의 예방 또는 치료에서의 엔도텔린 수용체 길항제로서의 이의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 다른 활성 성분 또는 치료제와 조합하여, 아프로시텐탄을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 아프로시텐탄의 신규의 결정질 형태를 포함하는 이러한 약학 조성물에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/41 (2013.01)*A61K 31/4422* (2013.01)*A61K 31/549* (2013.01)*A61K 9/0053* (2013.01)*A61P 13/12* (2018.01)*A61P 7/10* (2018.01)*A61P 9/04* (2018.01)*A61P 9/12* (2018.01)*A61K 2300/00* (2023.05)

(72) 발명자

끌로제 마르틴

스위스 4123 알슈빌 헤겐하이머마트백 91 이도르시
아 파마슈티컬스 리미티드 씨/오

이글라르츠 마르고

스위스 4123 알슈빌 헤겐하이머마트백 91 이도르시
아 파마슈티컬스 리미티드 씨/오

콜러 필립

스위스 4123 알슈빌 헤겐하이머마트백 91 이도르시
아 파마슈티컬스 리미티드 씨/오

챈델흘츠 이반

스위스 4123 알슈빌 헤겐하이머마트백 91 이도르시
아 파마슈티컬스 리미티드 씨/오

폰 라우며 마르쿠스

스위스 4123 알슈빌 헤겐하이머마트백 91 이도르시
아 파마슈티컬스 리미티드 씨/오

공지예외적용 : 있음

명세서

청구범위

청구항 1

발사르탄인 안지오텐신 수용체 차단제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 조합하여, 활성 성분으로서 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 뿐만 아니라, 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 함유하는 고혈압의 치료에 이용하기 위한 약학 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

- 발사르탄인 안지오텐신 수용체 차단제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염;
- 암로디핀인 칼슘 채널 차단제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 및
- 하이드로클로로티아지드인 이뇨제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염

과 조합하여, 활성 성분으로서 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 뿐만 아니라, 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 함유하는 약학 조성물.

청구항 3

제 2 항에 있어서,

- 아프로시텐탄이 1 일 2.5 내지 100 mg 의 아프로시텐탄의 경구 투여에 적합한 약학적 단위 투여 형태에 포함되고;
- 발사르탄 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 1 일 100 내지 320 mg 의 발사르탄의 경구 투여에 적합한 약학적 단위 투여 형태에 포함되고;
- 암로디핀 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 1 일 2 내지 10 mg 의 암로디핀의 경구 투여에 적합한 약학적 단위 투여 형태에 포함되고;
- 하이드로클로로티아지드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 1 일 5 내지 25 mg 의 하이드로클로로티아지드의 경구 투여에 적합한 약학적 단위 투여 형태에 포함되는

약학 조성물.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 X-선 분말 회절 다이어그램에서 하기의 굴절각 2Θ : 17.8° , 18.6° , 20.0° , 23.2° 및 23.5° 에서의 피크의 존재를 특징으로 하는 결정질 형태의 아프로시텐탄을 포함하며; 상기 X-선 분말 회절 다이어그램은 $K\alpha 2$ 스트리핑 없이, 조합된 $Cu K\alpha 1$ 및 $K\alpha 2$ 방사선을 사용하여 수득되고; 2Θ 값의 정확도는 $2\Theta +/- 0.2^\circ$ 의 범위인, 약학 조성물.

청구항 5

아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제로서, 상기 약제는

- 저항성 고혈압을 포함하는 고혈압의 치료

에 이용하기 위한 것이고,

상기 약제는 발사르탄인 안지오텐신 수용체 차단제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 조합하여 투여되는, 약제.

청구항 6

제 5 항에 있어서, 상기 약제는

- 발사르탄인 안지오텐신 수용체 차단제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염,
- 암로디핀인 칼슘 채널 차단제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 및
- 하이드로클로로티아지드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 이뇨제

와 조합하여 투여되는, 약제.

청구항 7

제 6 항에 있어서, 상기 약제는 1 일 2.5 내지 100 mg 의 아프로시텐탄의 경구 투여에 적합한 약학적 단위 투여 형태의 아프로시텐탄을 포함하고;

- 발사르탄 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 1 일 100 내지 320 mg 의 발사르탄의 경구 투여에 적합한 약학적 단위 투여 형태로 투여되며;
- 암로디핀 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 1 일 2 내지 10 mg 의 암로디핀의 경구 투여에 적합한 약학적 단위 투여 형태로 투여되고;
- 하이드로클로로티아지드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 1 일 5 내지 25 mg 의 하이드로클로로티아지드의 경구 투여에 적합한 약학적 단위 투여 형태로 투여되는, 약제.

청구항 8

제 5 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제는 저항성 고혈압의 치료에 이용하기 위한, 약제.

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

발명의 설명

기술 분야

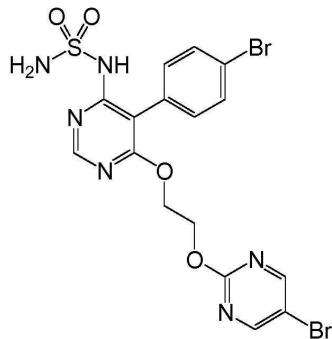
[0001]

본 발명은 화합물 아프로시텐탄, 및 안지오텐신 수용체 차단제 (특히 발사르탄), 및/또는 칼슘 채널 차단제 (특히 암로디핀), 및 바람직하게는 티아지드-유형 이뇨제 (특히 하이드로클로로티아지드 또는 클로르탈리돈) 인 이뇨제를 포함하는 다른 활성 성분 또는 치료제와 조합하여, 특정한 엔도텔린 관련 질환의 예방 또는 치료에서의 엔도텔린 수용체 길항제로서의 이의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 다른 활성 성분 또는 치료제와 조합하여, 아프로시텐탄을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 아프로시텐탄의 신규의 결정질 형태를 포함하는 이러한 약학 조성물, 이러한 결정질 형태로부터 제조되는 약학 조성물, 및 상기 다른 활성 성분 또는 치료제와 조합하여, 상기 엔도텔린 관련 질환의 예방 또는 치료에서의 이러한 결정질 형태의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

아프로시텐탄, {5-(4-브로모-페닐)-6-[2-(5-브로모-파리미딘-2-일옥시)-에톡시]-파리미딘-4-일}-술파미드 (이하, "화합물"이라고도 한다)는 하기 화학식 I을 갖는다:



[0003]

상기 명칭으로 알려져 있으며, ACT-132577로도 지칭되는 화학식 I의 화합물은 엔도텔린 수용체 저해제이고, 엔도텔린 수용체 길항제로서 유용하다. 화학식 I의 화합물은 WO 02/053557에 이미 일반적으로 개시된 구조적 패밀리의 일원이다. 특히, 화학식 I의 화합물은 엔도텔린 수용체 길항제 활성을 나타내면서, 상응하는 알킬화 유도체와 비교하여, 생체 내에서 훨씬 더 긴 반감기 및 훨씬 더 짧은 클리어런스를 나타낸다. 이 것은 WO 2009/024906에 개시된 바와 같이, 화학식 I의 화합물을 오래 지속되는 약학 조성물에 특히 적합하게 만든다.

[0005]

엔도텔린 결합을 저해하는 능력으로 인해, 화학식 I의 화합물은 엔도텔린으로 인한 혈관 수축, 증식 또는 염증의 증가와 관련된 엔도텔린 관련 질환의 치료에 사용될 수 있다. 이러한 질환의 예는 고혈압, 폐 고혈압, 관상 동맥 질환, 심부전, 신장 및 심근 허혈, 신부전, 뇌 허혈, 치매, 편두통, 지주막하 출혈, 레이노 증후군, 손가락 궤양 및 문맥 고혈압이다. 이들은 또한 죽상 동맥 경화증, 풍선 또는 스텐트 혈관 성형술 후의 재협착, 염증, 위 및 십이지장 궤양, 암, 흑색종, 전립선암, 전립선 비대증, 발기 부전, 난청, 흑내장, 만성 기관지염, 천식, 폐 섬유증, 그램 음성 패혈증, 쇼크, 경상 적혈구 빈혈증, 사구체 신염, 신장 산통, 녹내장, 결합 조직 질환의 치료 또는 예방, 당뇨 합병증, 혈관 또는 심장 수술 또는 장기 이식 후의 합병증, 시클로스포린 치료의 합병증, 통증, 고지혈증, 뿐만 아니라, 현재 엔도텔린과 관련이 있는 것으로 알려진 다른 질환의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다. 엔도텔린 관련 질환의 구체적인 예는, 특히 치료가 곤란한 / 저항성 고혈압을 포함하는 고혈압; 폐 고혈압을 포함하는 고혈압 관련 질환; 특히 만성 심부전을 포함하는 심부전; 심혈관 위험이 있는 환자 (예컨대, 관상 동맥 질환을 갖는 환자 및/또는 울혈성 심부전의 임상적 징후가 입증된 환자)에서의 주요 심혈관 질환 (예컨대, 심부전, 심근 경색, 뇌졸중, 또는 심혈관 원인으로 인한 사망)의 발병 위험; 협심증; 및 이완기 기능 장애; 발기 부전; CKD (특히 KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) 가이드라인에 의해 정의되는 바와 같은 단계 1 내지 4의 CKD (및 특히, 단계 3의 CKD), 및 특히 본태성 고혈압, 특히 저항성 고혈압에 기인하는 / 이와 관련된 이를 단계의 CKD); 및 당뇨병, 및 당뇨병 관련 질환, 예컨대 당뇨병성 동맥 병증, 당뇨병성 신장 병증, 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 혈관 병증; 및 하나 이상의 다른 심혈관 위험 인자

(예컨대, 고혈압, 특히 저항성 고혈압)를 동반하는 당뇨병을 갖는 환자에서의 주요 심혈관 질환 (예컨대, 심부전, 심근 경색, 뇌출중, 또는 심혈관 원인으로 인한 사망)의 발병 위협이다.

[0006] 2014년 미국 고혈압 학회 및 국제 고혈압 학회 공동 성명서 [Weber et al., "Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community. A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension." *J Clin Hypertens.* (2014), 16(1), 14-26], 2013년 유럽 고혈압 학회 및 유럽 심장병 학회 공동 지침 [Mancia et al., *J. Hypertens.* (2013), 31, 1281-1357], 뿐만 아니라, 여러 국가 지침 [Denolle et al., *J Hum Hypertens.* (2016), 30(11), 657-663; McCormack et al., *Br J Cardiol.* (2013), 20 (suppl 1), S1-S16]에 따르면, 저항성 고혈압 (rHT) (또는 고혈압의 치료가 곤란)은 이뇨제를 포함한, 상이한 약리학적 부류의 3 가지 항고혈압 치료제의 최대 또는 최적 투여량의 동시에 투여에도 불구하고, 조절되지 않는 혈압 (BP) (즉, BP를 미리 정의된 역치로 낮추지 못함)으로서 정의된다.

따라서, 저항성 고혈압 환자는 3 가지 초과의 약물을 사용하여 혈압이 조절되는 환자를 포함한다. 즉, 혈압이 조절되지만, 그렇게 하기 위해서 4 가지 이상의 약물을 필요로 하는 환자는 치료에 저항성이 있는 것으로 간주되어야 한다 (예를 들어, Mancia et al., *J. Hypertens.* (2013) 참조).

[0007] 임상 연구는, 엔도텔린 수용체 길항제 (ERA)가 고혈압 및/또는 신장 질환을 앓고 있는 환자에서 현저한 치료 효과를 가질 수 있음을 보여주었다. 그러나, 초기형성 활성의 잠재적 위험과 같은 잠재적 부작용에 대해 치료적 이점을 가중시킬 필요가 있다. 또한, ET_A 및 ET_B 수용체 모두의 선택적 ET_A-길항제 및 이중 길항제 모두는, 이전에 연구된 많은 ERA와 관련된 통상적인 부작용인 체액 저류를 유발할 수 있다. 반면, 위험-이점 균형은 대부분의 경우에 폐 고혈압과 같은 징후에 대해 ERA에 의한 치료를 선호하고 (과거에 연속적인 시장 승인에 의해 반영된 바와 같음, 예를 들어 ERA의 경우, 이중 길항제 보센탄 및 마시텐탄, ET_A-선택적 길항제 암브리센탄), ERA는 원발성 고혈압의 관리에서 역할을 하지 않으며 (Laffin et al. *Seminars in Nephrology* 2015, 35, 168-175), ERA에 의한 rHT, 만성 신장 질환 또는 다른 고혈압 관련 질환의 잠재적 치료가 고려될 때, 체액 저류와 같은 부작용이 여전히 문제가 될 수 있다.

[0008] ET_A-선택적 엔도텔린 수용체 길항제 다루센탄은 rHT의 치료를 위해 개발되었다 (Bakris et al., *Hypertension* 2010, 56, 824-830, 또한 WO 2007/098390 참조). rHT 환자에서의 14 주 3 상 시험에 있어서, 이것은 활동 시 혈압의 감소에 대한 효능을 입증하였지만, 주요 종점 수축기 혈압에 대한 현저한 치료 효과를 나타내지 않았다. 이뇨제를 포함한, 상이한 약물 부류로부터의 3 가지 이상의 항고혈압 약물의 최적 투여량에 의한 치료에도 불구하고, 치료 저항성 고혈압 (140 mmHg 초과의 수축기 혈압)을 갖는 경우에, 환자는 참여할 자격이 있었다. 하이드로클로로티아지드의 1 일 당 25 mg의 최소 투여량 (또는 다른 티아지드 이뇨제 약물에 대한 이의 등가량)이 요구되었다. 시험 동안에 이뇨제 치료가 체액 저류를 관리하기 위해서 연구자의 재량에 따라 강화될 수 있었지만, 다루센탄과 관련된 가장 빈번한 불리한 이벤트는 각각의 다른 그룹에서 28% 대 12%의 체액 저류/부종이었다. 플라세보와 비교하여, 다루센탄에 대한 불리한 이벤트로 인해, 보다 많은 환자가 이탈하였다.

[0009] WO 2016/073846은 CKD 및 rHT를 포함하는 다양한 징후에 대해 시험한 ERA의 포괄적인 요약을 제공한다. 상기에서 언급한 다루센탄에 대해 실시된 관찰과 유사하게, 또한 ET_A-선택적 ERA 아보센탄은, 당뇨병 환자에서 단백뇨를 감소시키기 위해 아보센탄의 사용을 조사한 시험에서, 주로 체액 파인 및 울혈성 심부전과 관련된 불리한 이벤트로 인해, 시험 약물의 현저하게 증가된 중단과 관련하여 현저한 치료 효과를 나타냈다. 시험은 조기에 종료되었으며, 저자는 "25 내지 50 mg의 투여량에서, 아보센탄이 ET_A 수용체에 대해 덜 선택적이며, 따라서 혈관 내 공간에서 혈관 외 공간으로의 잠재적인 체액 이동에 의해, 나트륨 및 수분 보유 및 말초 혈관 확장을 야기할 수 있다고 결론지었다. 보다 많은 투여량의 아보센탄에 의한 ET_B 수용체 봉쇄의 가능성은, ACEI로 치료받은 사람에서의 선택적 ET_A 수용체 봉쇄의 나트륨 이뇨 효과를 나타낸 데이터에 의해 추가로 뒷받침된다 (Mann et al., *J Am Soc Nephrol.* 2010, 21(3): 527-535). WO 2016/073846은, 체액 저류가 ERA 보센탄, 테조센탄, 암브리센탄 및 아트라센탄에 대한 부작용을 증가시킬 수 있는 추가의 예를 제공한다. WO 2016/073846은 체액 저류의 예측 인자를 사용하여, ERA, 특히 ET_A-선택적 ERA 아트라센탄에 의해 CKD를 치료하는 방법을 제안하는 것으로 결론지었으며; 상기 방법은 ERA가 대상에게 투여되는 경우에 체액 저류의 위험을 결정하고; 위험이 수용 가능한 수준에 있는 경우에 ERA를 대상에게 투여하는 것을 포함한다.

[0010] 전임상 및 임상 데이터는, ET_A-선택적 길항제 시탁센탄 및 암브리센탄이 이중 ERA 보센탄 및 마시텐탄 보다 체액 저류의 위험이 더 크다는 것을 제안한다 (Vercauteren et al., *JPET* 2017, 361, 322-333). 한편, 전임

상 데이터는, ACE 저해제 에날라프릴과 조합된 ET_A -선택적 ERA 의 혈압에 대한 상승 효과가 ET_B -수용체의 동시 봉쇄에 의해 폐지되었다는 것을 보여주었다 (Goddard et al., J. Am. Soc. Nephrol. 2004, 15, 2601-2610).

[0011] 2 상 시험에서, 엔도텔린 수용체의 효과적인 이중 봉쇄를 유발하는 ERA 아프로시텐탄은 본래 고혈압을 갖는 대상에서의 혈압을 효과적으로, 즉, 백그라운드 치료없이 조절할 수 있는 것으로 나타났다 (Actelion Pharmaceuticals Ltd, press release May 22, 2017). 불리한 이벤트의 전체 빈도는 플라세보 군에서 관찰된 것과 비슷하였다. 따라서, WO 2016/073846 의 방법과는 달리, 고혈압 관련 질환, 특히 저항성 고혈압의 치료에 사용될 때, 체액 저류에 관련된 부작용을 완화시키기 위한 위험 평가 및/또는 투여량 감소가 아프로시텐탄에 대해서는 요구되지 않을 수 있다.

[0012] 또한, 고혈압의 동물 모델에서, 아프로시텐탄은 각각의 활성 성분 단독의 효과와 비교해서, 발사르탄과 조합하여 상승적인 약리학적 효과, 및 암로디핀과 조합하여 상승적인 약리학적 효과를 가질 수 있는 것으로 밝혀졌다.

특히, 상업적으로 입수 가능한 Exforge HCT® (즉, 발사르탄 / 암로디핀 / 하이드로클로로티아지드의 고정 투여량 조합물) 와 같은 발사르탄, 암로디핀, 및 티아지드 부류의 이뇨제를 포함하는 상이한 약리학적 부류의 3 가지 항고혈압 치료제와 조합될 때, 아프로시텐탄은 표준 이용 가능한 추가 치료제인 스피로노락톤보다 우수한 효과를 유도할 수 있다. 또한, 아프로시텐탄은, 지금까지 저항성 고혈압 및 다른 엔도텔린-관련 질환에서 시험된 주로 ET_A -선택적 길항제와는 상이한 약리학적 프로파일을 가질 수 있다. 따라서, 엔도텔린 수용체의 효과적인 이중 봉쇄를 유발하는 ERA 인 아프로시텐탄은, 특히 안지오텐신 수용체 차단제, 예컨대 특히 발사르탄, 칼슘 채널 차단제, 예컨대 특히 암로디핀, 및 이뇨제, 특히 티아지드 부류의 이뇨제 (티아지드-유형 이뇨제), 예컨대 특히 클로로티아지드, 클로르탈리돈, 하이드로클로로티아지드, 인다파미드 또는 메톨라존을 포함하는, 상이한 약리학적 부류의 하나 이상의 항고혈압 치료제와 조합하여 처방될 때, 저항성 고혈압의 치료에 특히 적합할 수 있다. 이러한 조합 치료는, 아프로시텐탄의 최적의 효과적인 투여량에서도 양성의 부작용 프로파일을 유지하고, 예를 들어 WO 2016/073846 의 위험 평가 방법 및/또는, 예를 들어 체액 저류와 관련된 부작용을 완화시키기 위한 투여량 감소를 필요로 하지 않으면서, 이러한 항고혈압 치료제 단독에 의한 치료와 비교해서, 보다 우수한 혈압의 조절을 유도할 수 있다.

[0013] 또한, 약학 조성물의 제조에 적합한 아프로시텐탄의 특정한 결정질 형태는 특정한 조건하에서 발견될 수 있는 것으로 밝혀졌다. 상기 화합물의 결정질 형태는 신규하며, 활성 약학 성분으로서의 화합물의 잠재적인 용도의 관점에서 유리한 특성을 가질 수 있다. 이러한 이점은 보다 양호한 유동 특성; 보다 적은 흡습성; 제조에서의 보다 양호한 재현성 (예를 들어, 보다 양호한 여과 파라미터, 보다 양호한 형성의 재현성, 및/또는 보다 양호한 침강); 및/또는 정의된 형태를 포함할 수 있다. 이러한 화합물의 결정질 형태는 특정한 약학 조성물의 제조 방법에서 특히 적합할 수 있다. 또한, 상기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 특히 다른 활성 성분 또는 치료제와 조합하여 사용될 때, 특정한 장애를 치료하는데 특히 유용한 것으로 밝혀졌다.

도면의 간단한 설명

[0014] 도 1 은 실시예 1로부터 수득되는 바와 같은 결정질 형태 A 의 화합물의 X-선 분말 회절 다이어그램을 나타낸다. X-선 회절 다이어그램은 다이어그램에서의 최대 강도 피크와 비교하여, 지시된 굴절각 2θ (10 % 초과의 상대적인 강도를 갖는 범위 3-33° 2θ 로부터 선택된 피크가 보고됨) 에서 하기의 백분율 (괄호 안에 제시된 상대적인 피크 강도) 의 상대적인 강도를 갖는 피크를 나타낸다: 9.8° (18 %), 9.9° (18 %), 11.7° (14 %), 14.5° (10 %), 15.4° (14 %), 15.6° (29 %), 16.9° (19 %), 17.2° (16 %), 17.8° (100 %), 18.6° (50 %), 19.9° (54 %), 20.0° (67 %), 21.5° (24 %), 21.9° (10 %), 22.8° (18 %), 23.2° (49 %), 23.5° (83 %), 24.9° (32 %), 25.1° (20 %), 25.3° (24 %), 25.6° (33 %), 25.9° (16 %), 27.1° (23 %), 27.3° (39 %), 28.5° (13 %), 29.0° (23 %), 29.4° (15 %), 30.1° (12 %) 및 30.6° (10 %).

도 2 는 실시예 2로부터 수득되는 바와 같은 결정질 형태 B 의 화합물의 디클로로메탄 용매화물의 X-선 분말 회절 다이어그램을 나타낸다. X-선 회절 다이어그램은 다이어그램에서의 최대 강도 피크와 비교하여, 지시된 굴절각 2θ (10 % 초과의 상대적인 강도를 갖는 범위 3-33° 2θ 로부터 선택된 피크가 보고됨) 에서 하기의 백분율 (괄호 안에 제시된 상대적인 피크 강도) 의 상대적인 강도를 갖는 피크를 나타낸다: 11.2° (16 %), 16.2° (57 %), 18.0° (21 %), 18.6° (71 %), 18.8° (36 %), 19.8° (19 %), 20.3° (100 %), 22.4° (45 %), 22.9° (28 %), 24.3° (44 %), 24.8° (11 %), 25.0° (41 %), 25.7° (22 %), 26.1° (31 %), 27.4° (20 %), 29.4° (16 %), 29.8° (38 %) 및 32.4° (12 %).

도 3 은 실시예 3 으로부터 수득되는 바와 같은 결정질 형태 C 의 화합물의 X-선 분말 회절 다이어그램을 나타

낸다. X-선 회절 다이어그램은 다이어그램에서의 최대 강도 피크와 비교하여, 지시된 굴절각 2θ (10 % 초과의 상대적인 강도를 갖는 범위 $3-33^\circ$ 2θ 로부터 선택된 피크가 보고됨)에서 하기의 백분율 (괄호 안에 제시된 상대적인 피크 강도)의 상대적인 강도를 갖는 피크를 나타낸다: 7.8° (23 %), 9.7° (42 %), 15.7° (37 %), 17.2° (16 %), 17.8° (15 %), 18.8° (26 %), 19.8° (71 %), 20.1° (51 %), 20.6° (15 %), 21.6° (15 %), 22.0° (100 %), 23.4° (27 %), 23.6° (40 %), 24.1° (23 %), 24.5° (16 %), 25.1° (13 %), 25.3° (39 %), 25.7° (28 %), 26.8° (19 %), 27.1° (16 %), 28.5° (31 %), 30.8° (13 %) 및 30.8° (13 %).

도 4 는 실시예 4로부터 수득되는 바와 같은 결정질 형태 D의 화합물의 X-선 분말 회절 다이어그램을 나타낸다. X-선 회절 다이어그램은 다이어그램에서의 최대 강도 피크와 비교하여, 지시된 굴절각 2θ (10 % 초과의 상대적인 강도를 갖는 범위 $3-33^\circ$ 2θ 로부터 선택된 피크가 보고됨)에서 하기의 백분율 (괄호 안에 제시된 상대적인 피크 강도)의 상대적인 강도를 갖는 피크를 나타낸다: 4.6° (27 %), 8.4° (15 %), 8.6° (11 %), 16.4° (17 %), 16.8° (26 %), 17.2° (10 %), 18.6° (11 %), 18.9° (18 %), 19.3° (40 %), 19.6° (45 %), 20.1° (100 %), 20.6° (55 %), 20.8° (26 %), 22.0° (10 %), 22.7° (14 %), 23.0° (24 %), 23.5° (32 %), 23.8° (12 %), 24.2° (17 %), 24.7° (20 %), 25.1° (55 %), 25.4° (22 %), 25.6° (14 %), 26.2° (16 %), 26.8° (17 %), 27.2° (28 %), 28.1° (21 %) 및 28.1° (19 %).

도 5 는 실시예 5로부터 수득되는 바와 같은 결정질 형태 E의 화합물의 아세토니트릴 용매화물의 X-선 분말 회절 다이어그램을 나타낸다. X-선 회절 다이어그램은 다이어그램에서의 최대 강도 피크와 비교하여, 지시된 굴절각 2θ (10 % 초과의 상대적인 강도를 갖는 범위 $3-33^\circ$ 2θ 로부터 선택된 피크가 보고됨)에서 하기의 백분율 (괄호 안에 제시된 상대적인 피크 강도)의 상대적인 강도를 갖는 피크를 나타낸다: 9.0° (21 %), 9.5° (56 %), 11.3° (61 %), 14.5° (41 %), 14.8° (15 %), 15.6° (47 %), 16.0° (26 %), 16.5° (100 %), 18.2° (84 %), 18.7° (73 %), 18.9° (56 %), 20.2° (20 %), 20.7° (56 %), 22.8° (96 %), 23.9° (22 %), 24.5° (70 %), 25.3° (77 %), 25.6° (29 %), 26.0° (14 %), 26.6° (66 %), 27.5° (27 %), 29.6° (31 %), 30.2° (66 %) 및 33.0° (13 %).

도 6 은 실시예 6 으로부터 수득되는 바와 같은 결정질 형태 J의 화합물의 X-선 분말 회절 다이어그램을 나타낸다. X-선 회절 다이어그램은 다이어그램에서의 최대 강도 피크와 비교하여, 지시된 굴절각 2θ (10 % 초과의 상대적인 강도를 갖는 범위 $3-33^\circ$ 2θ 로부터 선택된 피크가 보고됨)에서 하기의 백분율 (괄호 안에 제시된 상대적인 피크 강도)의 상대적인 강도를 갖는 피크를 나타낸다: 4.0° (44 %), 4.7° (14 %), 6.5° (23 %), 9.0° (27 %), 16.1° (40 %), 17.2° (11 %), 18.7° (22 %), 19.0° (58 %), 19.4° (28 %), 19.8° (46 %), 20.7° (57 %), 21.2° (17 %), 21.9° (100 %), 22.6° (14 %), 23.2° (23 %), 24.1° (37 %), 24.8° (40 %), 25.6° (42 %), 27.0° (29 %), 28.2° (27 %), 29.0° (20 %), 30.3° 및 30.8° (10 %).

도 7 은 실시예 7로부터 수득되는 바와 같은 결정질 형태 K의 화합물의 디메틸솔포시드 용매화물의 X-선 분말 회절 다이어그램을 나타낸다. X-선 회절 다이어그램은 다이어그램에서의 최대 강도 피크와 비교하여, 지시된 굴절각 2θ (10 % 초과의 상대적인 강도를 갖는 범위 $3-33^\circ$ 2θ 로부터 선택된 피크가 보고됨)에서 하기의 백분율 (괄호 안에 제시된 상대적인 피크 강도)의 상대적인 강도를 갖는 피크를 나타낸다: 10.9° (16 %), 16.9° (18 %), 18.2° (26 %), 18.4° (30 %), 18.6° (29 %), 18.7° (55 %), 19.3° (100 %), 20.8° (35 %), 21.2° (47 %), 21.9° (26 %), 24.3° (21 %), 24.8° (24 %), 25.4° (29 %), 25.8° (22 %), 26.7° (34 %), 27.7° (13 %), 27.8° (14 %), 28.6° (15 %), 29.4° (18 %), 31.5° (23 %) 및 31.8° (12 %).

도 8 은 실시예 8로부터 수득되는 바와 같은 결정질 형태 L의 화합물의 에탄올 용매화물의 X-선 분말 회절 다이어그램을 나타낸다. X-선 회절 다이어그램은 다이어그램에서의 최대 강도 피크와 비교하여, 지시된 굴절각 2θ (10 % 초과의 상대적인 강도를 갖는 범위 $3-33^\circ$ 2θ 로부터 선택된 피크가 보고됨)에서 하기의 백분율 (괄호 안에 제시된 상대적인 피크 강도)의 상대적인 강도를 갖는 피크를 나타낸다: 9.1° (31 %), 9.3° (34 %), 11.3° (49 %), 12.2° (10 %), 14.6° (17 %), 14.8° (46 %), 15.7° (16 %), 16.1° (10 %), 16.4° (80 %), 17.9° (17 %), 18.2° (19 %), 18.7° (96 %), 20.0° (38 %), 20.3° (100 %), 22.6° (11 %), 22.8° (76 %), 23.2° (50 %), 24.1° (14 %), 24.5° (56 %), 24.7° (68 %), 25.4° (46 %), 25.9° (32 %), 26.4° (14 %), 26.8° (22 %), 27.7° (38 %), 28.2° (12 %), 29.7° (11 %), 29.5° (64 %), 29.8° (14 %), 30.3° (14 %), 30.5° (13 %) 및 32.4° (16 %).

본원에 개시된 결정질 형태는 유리 염기의 결정질 형태 (즉, 염 형태가 아님)의 화합물을 포함하는 것으로 이해된다. 또한, 상기 결정질 형태는 비-배위된 및/또는 배위된 용매를 포함할 수 있다. 배위된 용매는

본원에서 결정질 용매화물에 대한 용어로서 사용된다. 마찬가지로, 비-배위된 용매는 본원에서 물리적으로 수착된 또는 물리적으로 포착된 용매에 대한 용어로서 사용된다 (Polymorphism in the Pharmaceutical Industry (Ed. R. Hilfiker, VCH, 2006), Chapter 8: U.J. Griesser: The Importance of Solvates 에 따른 정의). 결정질 형태 A 및 C는 무수물 또는 무용매화물 형태이고, 결정질 형태 B는 DCM 용매화물이며, 결정질 형태 E는 MeCN 용매화물이고, 결정질 형태 K는 DMSO 용매화물이다.

도 9 는 의식이 있는 수컷 고혈압 달 (Dahl) 염 감수성 래트에서의 평균 동맥 혈압 ("MAP")에 대한 ACT-132577의 급성 효과를 나타낸다.

도 10 은 의식이 있는 수컷 고혈압 데옥시코르티코스테론 아세테이트 염 래트에서의 MAP에 대한 ACT-132577의 급성 효과를 나타낸다.

도 11 은 의식이 있는 수컷 자발적 고혈압 래트에서의 MAP에 대한 ACT-132577의 급성 효과를 나타낸다.

도 12 는 의식이 있는 수컷 자발적 고혈압 래트에서의 MAP에 대한, 단독으로 또는 발사르탄과 조합하여 사용되는 ACT-132577의 급성 효과를 나타낸다.

도 13 은 의식이 있는 수컷 고혈압 데옥시코르티코스테론 아세테이트 염 래트에서의 MAP에 대한, 단독으로 또는 발사르탄과 조합하여 사용되는 ACT-132577의 급성 효과를 나타낸다.

도 14 는 의식이 있는 수컷 자발적 고혈압 래트에서의 MAP에 대한, 단독으로 또는 에날라프릴과 조합하여 사용되는 ACT-132577의 급성 효과를 나타낸다.

도 15 는 의식이 있는 수컷 고혈압 데옥시코르티코스테론 아세테이트 염 래트에서의 MAP에 대한, 단독으로 또는 암로디핀과 조합하여 사용되는 ACT-132577의 급성 효과를 나타낸다.

도 16 은 의식이 있는 수컷 고혈압 데옥시코르티코스테론 아세테이트 염 래트에서의 MAP에 대한 ACT-132577의 만성 경구 투여의 효과를 나타낸다.

도 17 은 의식이 있는 수컷 고혈압 데옥시코르티코스테론 아세테이트 염 래트에서의 신장 혈관 저항성에 대한 ACT-132577의 만성 경구 투여의 효과를 나타낸다.

도 18 은 위스타 (Wistar) 래트에 단일 경구 투여한 후 24 시간에, 헤마토크리트 (Hct)에 대한 아프로시텐탄 (1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg, 30 mg/kg)의 급성 투여량-반응 효과를 나타낸다.

도 19 는 수컷 자발적 고혈압 래트에서의 EXFORGE HCT® 단독, 및 ACT-132577과 조합된 EXFORGE HCT®의 급성 효과를 나타낸다.

도 20 은 수컷 자발적 고혈압 래트에서의 EXFORGE HCT® 단독, 및 스피로노락톤과 조합된 EXFORGE HCT®의 급성 효과를 나타낸다.

도 21 은 수컷 고혈압 데옥시코르티코스테론 아세테이트 염 래트에서의 EXFORGE HCT® 단독, 및 ACT-132577과 조합된 EXFORGE HCT®의 급성 효과를 나타낸다.

도 22 는 수컷 고혈압 데옥시코르티코스테론 아세테이트 염 래트에서의 EXFORGE HCT® 단독, 및 스피로노락톤과 조합된 EXFORGE HCT®의 급성 효과를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015]

1) 제 1 구현예는, 특히 발사르탄인 안지오텐신 수용체 차단제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 조합하여, 활성 성분으로서 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 뿐만 아니라, 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 함유하는 약학 조성물에 관한 것이다.

[0016]

2) 본 발명의 제 2 구현예는,

[0017]

- 특히 발사르탄인 안지오텐신 수용체 차단제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및/또는

[0018]

- 특히 암로디핀인 칼슘 채널 차단제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염

[0019]

과 조합하여, 활성 성분으로서 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 뿐만 아니라, 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 함유하는 약학 조성물에 관한 것이다.

- [0020] 3) 본 발명의 제 3 구현예는,
- [0021] · 특히 발사르탄인 안지오텐신 수용체 차단제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염;
- [0022] · 특히 암로디핀인 칼슘 채널 차단제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 및
- [0023] · 티아지드-유형 이뇨제 (특히 하이드로클로로티아지드 또는 클로르탈리돈, 특히 하이드로클로로티아지드) 인 이뇨제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염
- [0024] 과 조합하여, 활성 성분으로서 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 뿐만 아니라, 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 함유하는 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0025] 4) 또 다른 구현예는, 안지오텐신 수용체 차단제가 발사르탄 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고; 칼슘 채널 차단제가 암로디핀 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고; 이뇨제가 하이드로클로로티아지드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 클로르탈리돈 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인, 구현예 3)에 따른 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0026] 5) 또 다른 구현예는, 상기 약학 조성물이 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을, 발사르탄 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 암로디핀 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 조합하여; 및 하이드로클로로티아지드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 클로르탈리돈 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 조합하여 포함하고;
- [0027] · 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 1 일 2.5 내지 100 mg (특히 5 또는 10 내지 50 mg, 특히 12.5 mg, 25 mg 또는 50 mg, 특히 12.5 mg 또는 25 mg) 의 아프로시텐탄의 경우 투여에 적합한 약학적 단위 투여 형태에 포함되고;
- [0028] · 발사르탄 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 1 일 100 내지 320 mg (특히 160 또는 320 mg, 특히 160 mg) 의 발사르탄의 경우 투여에 적합한 약학적 단위 투여 형태에 포함되고;
- [0029] · 암로디핀 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 1 일 2 내지 10 mg (특히 5 또는 10 mg, 특히 5 mg) 의 암로디핀의 경우 투여에 적합한 약학적 단위 투여 형태에 포함되고;
- [0030] · 하이드로클로로티아지드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이, 존재하는 경우, 1 일 5 내지 25 mg (특히 12.5 또는 25 mg) 의 하이드로클로로티아지드의 경우 투여에 적합한 약학적 단위 투여 형태에 포함되고; 클로르탈리돈 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이, 존재하는 경우, 1 일 10 내지 150 mg (특히 15 mg 또는 30 mg) 의 클로르탈리돈의 경우 투여에 적합한 약학적 단위 투여 형태에 포함되는,
- [0031] 구현예 3)에 따른 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0032] 6) 또 다른 구현예는, 이뇨제가 하이드로클로로티아지드인, 구현예 4)에 따른 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0033] 7) 또 다른 구현예는,
- [0034] · 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 1 일 2.5 내지 100 mg (특히 5 또는 10 내지 50 mg, 특히 12.5 mg, 25 mg 또는 50 mg, 특히 12.5 mg 또는 25 mg) 의 아프로시텐탄의 경우 투여에 적합한 약학적 단위 투여 형태에 포함되고;
- [0035] · 발사르탄 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 1 일 100 내지 320 mg (특히 160 또는 320 mg, 특히 160 mg) 의 발사르탄의 경우 투여에 적합한 약학적 단위 투여 형태에 포함되고;
- [0036] · 암로디핀 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 1 일 2 내지 10 mg (특히 5 또는 10 mg, 특히 5 mg) 의 암로디핀의 경우 투여에 적합한 약학적 단위 투여 형태에 포함되고;
- [0037] · 하이드로클로로티아지드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 1 일 5 내지 25 mg (특히 12.5 mg 또는 25 mg) 의 하이드로클로로티아지드의 경우 투여에 적합한 약학적 단위 투여 형태에 포함되는,
- [0038] 구현예 6)에 따른 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0039] 하위-구현예에 있어서, 아프로시텐탄은 1 일 12.5 mg 또는 25 mg 의 아프로시텐탄의 경우 투여에 적합한 약학적 단위 투여 형태에 포함되고; 발사르탄 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 1 일 160 mg 의 발사르탄의 경우 투여에 적합한 약학적 단위 투여 형태에 포함되고; 암로디핀 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 1 일 5 mg 또는 10 mg 의 암로디핀의 경우 투여에 적합한 약학적 단위 투여 형태에 포함되고; 하이드로클로로티아지드 또

는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 1 일 12.5 mg 또는 25 mg 의 하이드로클로로티아지드의 경구 투여에 적합한 약학적 단위 투여 형태에 포함되고; 각각의 투여량 조합, 즉, 12.5 mg / 160 mg / 5 mg / 12.5 mg; 12.5 mg / 160 mg / 10 mg / 12.5 mg; 12.5 mg / 160 mg / 5 mg / 25 mg; 12.5 mg / 160 mg / 10 mg / 25 mg; 25 mg / 160 mg / 5 mg / 12.5 mg; 25 mg / 160 mg / 10 mg / 12.5 mg; 25 mg / 160 mg / 5 mg / 25 mg; 및 25 mg / 160 mg / 10 mg / 25 mg 이 명시적으로 개시된다.

[0040] "안지오텐신 수용체 차단제" 또는 "ARB" 는 특히 본 명세서에서, 발사르탄, 로사르탄, 텔미사르탄, 이르베사르탄, 칸데사르탄, 올메사르탄, 아질사르탄, 또는 이들 중 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 의미한다. 바람직한 ARB 는 발사르탄 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0041] "칼슘 채널 차단제" 또는 "CCB" 는 특히 본 명세서에서, 암로디핀, 아라니디핀, 아젠티디핀, 바르니디핀, 베니디핀, 실니디핀, 클레비디핀, 이스라디핀, 에포니디핀, 펠로디핀, 라시디핀, 레르카니디핀, 마니디핀, 니카르디핀, 니페디핀, 널바디핀, 니모디핀, 니솔디핀, 니트렌디핀, 프라니디핀, 베라파밀 또는 딜티아젬, 또는 이들 중 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 의미한다. 바람직한 CCB 는 암로디핀 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0042] "이뇨제" 는 특히 본 명세서에서, 티아지드 부류의 이뇨제 (티아지드-유형 이뇨제), 예컨대 특히 클로르탈리돈, 하이드로클로로티아지드, 클로로티아지드, 인다파미드 또는 메톨라존을 의미한다. 바람직한 이뇨제는 클로르탈리돈 또는 하이드로클로로티아지드이다; 따라서, 본 발명의 하나의 구현예는 아프로시텐탄, ARB 발사르탄 및 CCB 암로디핀과 클로르탈리돈의 조합이고; 본 발명의 또 다른 구현예는 아프로시텐탄, ARB 발사르탄 및 CCB 암로디핀과 하이드로클로로티아지드의 조합이다.

[0043] 또한, 특히 에날라프릴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 안지오텐신 변환 효소 저해제와 조합하여, 활성 성분으로서 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 뿐만 아니라, 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 함유하는 약학 조성물이 추가로 개시된다. "안지오텐신 변환 효소 저해제" 또는 "ACE 저해제" 는 특히 본 명세서에서, 카프토프릴, 에날라프릴, 라미프릴, 쿠나프릴, 폐린도프릴, 리시노프릴, 이미다프릴 또는 실라자프릴, 또는 이들 중 하나의 약학적으로 허용 가능한 염을 의미한다. 바람직한 ACE 저해제는 에날라프릴 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0044] 8) 또 다른 구현예는, X-선 분말 회절 다이어그램에서 하기의 굴절각 $2\theta: 17.8^\circ, 20.0^\circ$ 및 23.5° 에서의 피크의 존재를 특징으로 하는 결정질 형태 A 의 아프로시텐탄을 포함하는, 구현예 1) 내지 7) 중 어느 하나에 따른 약학 조성물에 관한 것이며; 상기 X-선 분말 회절 다이어그램은 $K\alpha_2$ 스트리핑 없이, 조합된 $Cu K\alpha_1$ 및 $K\alpha_2$ 방사선을 사용하여 수득되고; 2θ 값의 정확도는 $2\theta +/- 0.2^\circ$ 의 범위이다.

[0045] 9) 또 다른 구현예는, X-선 분말 회절 다이어그램에서 하기의 굴절각 $2\theta: 17.8^\circ, 18.6^\circ, 20.0^\circ, 23.2^\circ$ 및 23.5° 에서의 피크의 존재를 특징으로 하는 결정질 형태 A 의 아프로시텐탄을 포함하는, 구현예 1) 내지 7) 중 어느 하나에 따른 약학 조성물에 관한 것이며; 상기 X-선 분말 회절 다이어그램은 $K\alpha_2$ 스트리핑 없이, 조합된 $Cu K\alpha_1$ 및 $K\alpha_2$ 방사선을 사용하여 수득되고; 2θ 값의 정확도는 $2\theta +/- 0.2^\circ$ 의 범위이다.

[0046] 10) 또 다른 구현예는, X-선 분말 회절 다이어그램에서 하기의 굴절각 $2\theta: 9.8^\circ, 9.9^\circ, 11.7^\circ, 17.8^\circ, 18.6^\circ, 20.0^\circ, 21.5^\circ, 22.8^\circ, 23.2^\circ$ 및 23.5° 에서의 피크의 존재를 특징으로 하는 결정질 형태 A 의 아프로시텐탄을 포함하는, 구현예 1) 내지 7) 중 어느 하나에 따른 약학 조성물에 관한 것이며; 상기 X-선 분말 회절 다이어그램은 $K\alpha_2$ 스트리핑 없이, 조합된 $Cu K\alpha_1$ 및 $K\alpha_2$ 방사선을 사용하여 수득되고; 2θ 값의 정확도는 $2\theta +/- 0.2^\circ$ 의 범위이다.

[0047] 11) 또 다른 구현예는, X-선 분말 회절 다이어그램에서 하기의 굴절각 $2\theta: 9.8^\circ, 9.9^\circ, 11.7^\circ, 14.5^\circ, 15.4^\circ, 15.6^\circ, 16.9^\circ, 17.2^\circ, 17.8^\circ, 18.6^\circ, 19.9^\circ, 20.0^\circ, 21.5^\circ, 21.9^\circ, 22.8^\circ, 23.2^\circ, 23.5^\circ, 24.9^\circ, 25.1^\circ, 25.3^\circ, 25.6^\circ, 25.9^\circ, 27.1^\circ, 27.3^\circ, 28.5^\circ, 29.0^\circ, 29.4^\circ, 30.1^\circ$ 및 30.6° 에서의 피크의 존재를 특징으로 하는 결정질 형태 A 의 아프로시텐탄을 포함하는, 구현예 1) 내지 7) 중 어느 하나에 따른 약학 조성물에 관한 것이며; 상기 X-선 분말 회절 다이어그램은 $K\alpha_2$ 스트리핑 없이, 조합된 $Cu K\alpha_1$ 및 $K\alpha_2$ 방사선을 사용하여 수득되고; 2θ 값의 정확도는 $2\theta +/- 0.2^\circ$ 의 범위이다.

[0048] 12) 또 다른 구현예는, X-선 분말 회절 다이어그램에서 하기의 굴절각 $2\theta: 9.8^\circ (18 \%), 9.9^\circ (18 \%), 11.7^\circ (14 \%), 14.5^\circ (10 \%), 15.4^\circ (14 \%), 15.6^\circ (29 \%), 16.9^\circ (19 \%), 17.2^\circ (16 \%), 17.8^\circ (100 \%), 18.6^\circ (50 \%), 19.9^\circ (54 \%), 20.0^\circ (67 \%), 21.5^\circ (24 \%), 21.9^\circ (10 \%), 22.8^\circ (18 \%), 23.2^\circ (49 \%), 23.5^\circ (83 \%), 24.9^\circ (32 \%), 25.1^\circ (20 \%), 25.3^\circ (24 \%), 25.6^\circ (33 \%), 25.9^\circ (16 \%), 27.1^\circ$

(23 %), 27.3° (39 %), 28.5° (13 %), 29.0° (23 %), 29.4° (15 %), 30.1° (12 %) 및 30.6° (10 %) 에서의 피크의 존재를 특징으로 하는 결정질 형태 A 의 아프로시텐탄을 포함하는, 구현예 1) 내지 7) 중 어느 하나에 따른 약학 조성물에 관한 것이며; 상기 X-선 분말 회절 다이어그램은 $K\alpha_2$ 스트리핑 없이, 조합된 Cu $K\alpha_1$ 및 $K\alpha_2$ 방사선을 사용하여 수득되고; 2θ 값의 정확도는 $2\theta +/- 0.2^\circ$ 의 범위이다.

[0049] 본 데이터는, 다이어그램에서의 최대 강도 피크와 비교하여, 지시된 굴절각 2θ (10 % 초과의 상대적인 강도를 갖는 범위 3-33° 2θ 로부터 선택된 피크가 보고됨)에서 하기의 백분율 (괄호안에 제시된 상대적인 피크 강도)의 상대적인 강도를 갖는 피크를 나타낸다.

[0050] 13) 또 다른 구현예는, 본질적으로 도 1에 도시한 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는 결정질 형태 A의 아프로시텐탄을 포함하는, 구현예 1) 내지 7) 중 어느 하나에 따른 약학 조성물에 관한 것이며, 상기 X-선 분말 회절 다이어그램은 $K\alpha_2$ 스트리핑 없이, 조합된 Cu $K\alpha_1$ 및 $K\alpha_2$ 방사선을 사용하여 수득되고; 2θ 값의 정확도는 $2\theta +/- 0.2^\circ$ 의 범위이다.

[0051] 이 문맥에 있어서, 용어 "본질적으로"는, 상기 도면에 도시된 다이어그램의 적어도 주요 피크, 즉, 다이어그램에서의 최대 강도 피크와 비교하여, 10 % 초과, 특히 20 % 초과의 상대적인 강도를 갖는 피크가 존재해야 한다는 것을 의미한다. 그러나, X-선 분말 회절의 당업자는, X-선 분말 회절 다이어그램에서의 상대적인 강도가 바람직한 배향 효과로 인해 강한 강도 변화를 받을 수 있다는 것을 인식할 것이다.

[0052] 14) 또 다른 구현예는, pH 6.2 내지 6.8의 수용액 중에서의 화합물의 결정화에 의해 수득 가능한 결정질 형태 A의 아프로시텐탄을 포함하는, 구현예 1) 내지 7) 중 어느 하나에 따른 약학 조성물에 관한 것이다.

[0053] 의심의 여지를 피하기 위해, 상기 구현예 중 하나가 "X-선 분말 회절 다이어그램에서 하기의 굴절각 2θ 에서의 피크"를 지칭할 때마다, 상기 X-선 분말 회절 다이어그램은 $K\alpha_2$ 스트리핑 없이, 조합된 Cu $K\alpha_1$ 및 $K\alpha_2$ 방사선을 사용하여 수득되며; 이것은 본원에서 제공되는 바와 같은 2θ 값의 정확도가 $+/- 0.1-0.2^\circ$ 의 범위 내인 것으로 이해해야 한다. 특히, 본 발명의 구현예 및 청구범위에서 피크에 대한 굴절각 2θ (2θ)를 특정할 때, 제시되는 2θ 값은 상기 값 $- 0.2^\circ$ 내지 상기 값 $+ 0.2^\circ$ ($2\theta +/- 0.2^\circ$)의 간격; 및 바람직하게는 상기 값 $- 0.1^\circ$ 내지 상기 값 $+ 0.1^\circ$ ($2\theta +/- 0.1^\circ$)의 간격으로서 이해해야 한다.

[0054] 예를 들어 X-선 분말 회절 다이어그램에서의 피크의 존재를 정의할 때, 통상적인 접근법은 S/N 비 ($S =$ 신호, $N =$ 노이즈)의 관점에서 이것을 수행하는 것이다. 이 정의에 따르면, 피크가 X-선 분말 회절 다이어그램에서 존재해야 한다고 명시할 때, X-선 분말 회절 다이어그램에서의 피크는 x 초과 (x 는 1 초과의 수치이다), 통상적으로 2 초과, 특히 3 초과의 S/N 비 ($S =$ 신호, $N =$ 노이즈)를 가짐으로써 정의되는 것으로 이해해야 한다.

[0055] 온도와 관련하여 사용되지 않는 한, 수치 "X" 앞에 놓인 용어 "약"은 본 명세서에서, X - X의 10 % 내지 X + X의 10 % 범위의 간격, 및 바람직하게는 X - X의 5 % 내지 X + X의 5 % 범위의 간격을 지칭한다. 온도의 특정한 경우에 있어서, 온도 "Y" 앞에 놓인 용어 "약"은 본 명세서에서, 온도 Y - 10 °C 내지 Y + 10 °C 범위의 간격, 바람직하게는 Y - 5 °C 내지 Y + 5 °C 범위의 간격, 특히 Y - 3 °C 내지 Y + 3 °C 범위의 간격을 지칭한다. 실온은 약 25 °C의 온도를 의미한다. 본 명세서에서 n이 숫자인 용어 n 당량이 사용되는 경우, 이것은 본 명세서의 범위 내에서, n이 대략적인 숫자 n을 지칭하며, 바람직하게는 n이 정확한 숫자 n을 지칭하는 것을 의미한다.

[0056] 단어 "사이" 또는 "내지"가 숫자 범위를 기술하기 위해서 사용될 때마다, 이것은 지시된 범위의 종점이 그 범위 내에 명확하게 포함되는 것으로 이해해야 한다. 예를 들어: 온도 범위가 40 °C 와 80 °C 사이 (또는 40 °C 내지 80 °C)인 것으로 기술되는 경우, 이것은 종점 40 °C 및 80 °C가 그 범위 내에 포함되는 것을 의미하며; 또는 변수가 1과 4 사이 (또는 1 내지 4)의 정수인 것으로서 정의되는 경우, 이것은 변수가 정수 1, 2, 3 또는 4인 것을 의미한다.

[0057] 15) 또 다른 구현예는, X-선 분말 회절 다이어그램에서 하기의 굴절각 $2\theta: 9.7^\circ, 15.7^\circ$ 및 22.0° 에서의 피크의 존재를 특징으로 하는 결정질 형태 C의 아프로시텐탄을 포함하는, 구현예 1) 내지 7) 중 어느 하나에 따른 약학 조성물에 관한 것이며; 상기 X-선 분말 회절 다이어그램은 $K\alpha_2$ 스트리핑 없이, 조합된 Cu $K\alpha_1$ 및 $K\alpha_2$ 방사선을 사용하여 수득되고; 2θ 값의 정확도는 $2\theta +/- 0.2^\circ$ 의 범위이다.

[0058] 16) 또 다른 구현예는, X-선 분말 회절 다이어그램에서 하기의 굴절각 $2\theta: 7.8^\circ, 9.7^\circ, 15.7^\circ, 19.8^\circ$ 및 22.0° 에서의 피크의 존재를 특징으로 하는 결정질 형태 C의 아프로시텐탄을 포함하는, 구현예 1) 내지 7) 중 어느 하나에 따른 약학 조성물에 관한 것이며; 상기 X-선 분말 회절 다이어그램은 $K\alpha_2$ 스트리핑 없이, 조합된

Cu K_α1 및 K_α2 방사선을 사용하여 수득되고; 2θ 값의 정확도는 2θ +/- 0.2°의 범위이다.

[0059] 17) 또다른 구현예는, X-선 분말 회절 다이어그램에서 하기의 굴절각 2θ: 7.8°, 9.7°, 15.7°, 17.2°, 17.8°, 18.8°, 19.8°, 22.0°, 23.6° 및 25.3°에서의 피크의 존재를 특징으로 하는 결정질 형태 C의 아프로시텐탄을 포함하는, 구현예 1) 내지 7) 중 어느 하나에 따른 약학 조성물에 관한 것이며; 상기 X-선 분말 회절 다이어그램은 K_α2 스트리핑 없이, 조합된 Cu K_α1 및 K_α2 방사선을 사용하여 수득되고; 2θ 값의 정확도는 2θ +/- 0.2°의 범위이다.

[0060] 18) 또다른 구현예는, X-선 분말 회절 다이어그램에서 하기의 굴절각 2θ: 7.8°, 9.7°, 15.7°, 17.2°, 17.8°, 18.8°, 19.8°, 20.1°, 20.6°, 21.6°, 22.0°, 23.4°, 23.6°, 24.1°, 24.5°, 25.1°, 25.3°, 25.7°, 26.8°, 27.1°, 28.5°, 30.8° 및 30.8°에서의 피크의 존재를 특징으로 하는 결정질 형태 C의 아프로시텐탄을 포함하는, 구현예 1) 내지 7) 중 어느 하나에 따른 약학 조성물에 관한 것이며; 상기 X-선 분말 회절 다이어그램은 K_α2 스트리핑 없이, 조합된 Cu K_α1 및 K_α2 방사선을 사용하여 수득되고; 2θ 값의 정확도는 2θ +/- 0.2°의 범위이다.

[0061] 19) 또다른 구현예는, X-선 분말 회절 다이어그램에서 하기의 굴절각 2θ: 7.8° (23%), 9.7° (42%), 15.7° (37%), 17.2° (16%), 17.8° (15%), 18.8° (26%), 19.8° (71%), 20.1° (51%), 20.6° (15%), 21.6° (15%), 22.0° (100%), 23.4° (27%), 23.6° (40%), 24.1° (23%), 24.5° (16%), 25.1° (13%), 25.3° (39%), 25.7° (28%), 26.8° (19%), 27.1° (16%), 28.5° (31%), 30.8° (13%) 및 30.8° (13%)에서의 피크의 존재를 특징으로 하는 결정질 형태 C의 아프로시텐탄을 포함하는, 구현예 1) 내지 7) 중 어느 하나에 따른 약학 조성물에 관한 것이며; 상기 X-선 분말 회절 다이어그램은 K_α2 스트리핑 없이, 조합된 Cu K_α1 및 K_α2 방사선을 사용하여 수득되고; 2θ 값의 정확도는 2θ +/- 0.2°의 범위이다.

[0062] 본 데이터는, 다이어그램에서의 최대 강도 피크와 비교하여, 지시된 굴절각 2θ (10% 초과의 상대적인 강도를 갖는 범위 3-33° 2θ로부터 선택된 피크가 보고됨)에서 하기의 백분율 (괄호안에 제시된 상대적인 피크 강도)의 상대적인 강도를 갖는 피크를 나타낸다.

[0063] 20) 또다른 구현예는, 본질적으로 도 3에 도시한 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는 결정질 형태 C의 아프로시텐탄을 포함하는, 구현예 1) 내지 7) 중 어느 하나에 따른 약학 조성물에 관한 것이며, 상기 X-선 분말 회절 다이어그램은 K_α2 스트리핑 없이, 조합된 Cu K_α1 및 K_α2 방사선을 사용하여 수득되고; 2θ 값의 정확도는 2θ +/- 0.2°의 범위이다.

[0064] 이 문맥에 있어서, 용어 "본질적으로"는, 상기 도면에 도시된 다이어그램의 적어도 주요 피크, 즉, 다이어그램에서의 최대 강도 피크와 비교하여, 10% 초과, 특히 20% 초과의 상대적인 강도를 갖는 피크가 존재해야 한다는 것을 의미한다. 그러나, X-선 분말 회절의 당업자는, X-선 분말 회절 다이어그램에서의 상대적인 강도가 바람직한 배향 효과로 인해 강한 강도 변화를 받을 수 있다는 것을 인식할 것이다.

[0065] 21) 또다른 구현예는, MeOH, EtOH 또는 프로판-2-올로부터의 화합물의 결정화에 의해 수득 가능한 결정질 형태 C의 아프로시텐탄을 포함하는, 구현예 1) 내지 7) 중 어느 하나에 따른 약학 조성물에 관한 것이다.

[0066] 22) 또다른 구현예는, 비정질 형태의 아프로시텐탄을 포함하는, 구현예 1) 내지 7) 중 어느 하나에 따른 약학 조성물에 관한 것이다. 이러한 비정질 형태는 형태 A를 밀링함으로써 수득될 수 있다. 예를 들어, 비정질 형태는 30 Hz에서, 주위 온도에서 30 min 동안, 볼 밀 (MM200 Retsch Ball Mill, 2 마노 비드 (agate beads))에서 밀링함으로써 수득 가능하다.

[0067] 약학 조성물의 제조는 본 발명의 결정질 형태를, 임의로 다른 치료적으로 가치있는 물질과 조합하여, 적합한, 비-독성, 불활성, 약학적으로 허용 가능한 고체 또는 액체 담체 물질 및, 원하는 경우, 유용한 약학적 보조제와 함께 생약 투여 형태로 함으로써, 당업자에게 친숙한 방식으로 수행될 수 있다 (예를 들어, Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition (2005), Part 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [published by Lippincott Williams & Wilkins] 참조).

[0068] 23) 또다른 구현예는 약학적으로 허용 가능한 부형제로서, 불활성 미정질 셀룰로오스, 락토오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 크로스카르멜로오스 나트륨 및 마그네슘 스테아레이트를 포함하는, 구현예 1) 내지 22) 중 어느 하나에 따른, 특히 구현예 8) 내지 14) 중 어느 하나에 따른, 또는 구현예 15) 내지 21) 중 어느 하나에 따른 고체 약학 조성물 (특히 정제의 형태)에 관한 것이다.

[0069] 24) 특히, 구현예 23)의 고체 약학 조성물은, 약학 조성물의 총 중량에 대해서 5 내지 25 중량%의 총량의 아

프로시텐탄, 약학 조성물의 총 중량에 대해서 20 내지 30 중량% 의 총량의 미정질 셀룰로오스, 약학 조성물의 총 중량에 대해서 40 내지 65 중량% 의 총량의 락토오스, 약학 조성물의 총 중량에 대해서 1 내지 3 중량% 의 총량의 히드록시프로필셀룰로오스, 약학 조성물의 총 중량에 대해서 2 내지 8 중량% 의 총량의 크로스카르멜로오스 나트륨 및 약학 조성물의 총 중량에 대해서 0.2 내지 2 중량% 의 총량의 마그네슘 스테아레이트를 포함할 것이고, 고체 약학 조성물의 전체 중량% 는 항상 100 일 것이며; 상기에서 언급한 고체 약학 조성물은 특히 정제의 형태일 것이다.

[0070] 25) 본 발명의 또다른 구현예는, 상기 약학 조성물이 정제의 형태인, 구현예 23) 내지 24)에 따른 약학 조성물에 관한 것이다. 하위-구현예에 있어서, 약학적 활성 성분은 상기 정제로 압축하기 전에, 과립에 포함된다.

[0071] 구현예 25)에 따른 정제는 임의로 적합한 보호 펠리클로 코팅될 수 있다. 상기 보호 펠리클은 약학 조성물과 수분의 직접적인 접촉을 현저하게 방지할 것이며; 이것은 또한 약학 조성물을 다른 것과 구별하기 위해서 사용되는 것이 바람직할 수 있는 각인을 용이하게 할 수 있다.

[0072] 이러한 보호 펠리클을 제조하기 위한 코팅 물질은 낮은 수증기 투과성 중합체 (예컨대, 폴리비닐 알코올 (예를 들어, 제조사 Biogrund 의 Aquapolish® white PVA) 또는 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트 (예를 들어, EUDRAGIT® E PO))를 포함한다. 상기 코팅 물질은 가소제 (예를 들어, 프로필렌 글리콜, 트리아세틴, 디부틸 프탈레이트 또는 디부틸 세바케이트), 계면활성제 (예를 들어, 나트륨 라우릴 술페이트 또는 폴리소르베이트, 예컨대 Tween®) 및/또는 윤활제/활택제 (예를 들어, 스테아르산, 마그네슘 또는 칼슘 스테아레이트 또는 탈크)를 추가로 포함할 수 있다. 또한, 상기 코팅 물질은 정제를 착색된 형태로 제공하기 위해서, 안료 (예를 들어, 산화 철 (II), 산화 철 (III) 또는 산화 티탄)를 또한 포함할 수 있다.

[0073] 26) 본 발명의 또다른 구현예는, 상기 약학 조성물이 캡슐의 형태인, 구현예 23) 내지 24) 중 어느 하나에 따른 약학 조성물에 관한 것이다. 하위-구현예에 있어서, 약학적 활성 성분은 상기 캡슐에 충전하기 전에, 과립에 포함된다.

[0074] 의심의 여지를 피하기 위해, 본 발명은 또한 아프로시텐탄의 결정질 형태, 특히 본원에 개시된 결정질 형태 A에 관한 것이며, 이러한 결정질 형태는 아프로시텐탄의 최종 단리 단계 (예를 들어, 의약품 제조의 순도 요건을 충족시키기 위해서)로서 적합하며 / 사용되는 반면, 구현예 1 내지 26에 따른 최종 약학 조성물은 상기 결정질 형태를 함유할 수 있거나 또는 함유하지 않을 수 있다 (예를 들어, 아프로시텐탄의 초기 결정질 형태는 제조 공정 동안에 추가로 변형되며, 및/또는 약학적으로 허용 가능한 담체 물질에 용해되기 때문에; 따라서, 최종 약학 조성물에서, 아프로시텐탄은 비-결정질 형태, 또다른 결정질 형태, 또는 용해된 형태 등으로 존재할 수 있다).

[0075] 구현예 1) 내지 26)에 따른 이러한 조합 약학 조성물은 고혈압, 폐 고혈압, 관상 동맥 질환, 심부전, 신장 및 심근 협竭, 신부전, 뇌 협竭, 치매, 편두통, 지주막하 출혈, 레이노 증후군, 손가락 궤양 또는 문맥 고혈압을 포함하는 엔도텔린 관련 질환의 치료, 뿐만 아니라, 죽상 동맥 경화증, 풍선 또는 스텐트 혈관 성형술 후의 재협착, 염증, 위 및 십이지장 궤양, 암, 흑색종, 전립선암, 전립선 비대증, 발기 부전, 난청, 흑내장, 만성 기관지염, 천식, 폐 섬유증, 그램 음성 패혈증, 쇼크, 겹상 적혈구 빙혈증, 사구체 신염, 신장 산통, 녹내장, 결합조직 질환, 당뇨 합병증, 혈관 또는 심장 수술 또는 장기 이식 후의 합병증, 시클로스포린 치료의 합병증, 통증 또는 고지혈증의 치료 또는 예방에 특히 유용하다.

[0076] 구현예 1) 내지 26)에 따른 조합 약학 조성물은 또한 만성 신장 질환 (CKD), 특히 KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) 가이드라인에 의해 정의되는 바와 같은 단계 1 내지 4의 CKD (및 특히, 단계 3의 CKD), 및 특히 본태성 고혈압에 기인하는 이를 단계의 CKD의 치료에 유용하다.

[0077] 구현예 1) 내지 26)에 따른 약학 조성물은 특히 치료가 곤란한 / 저항성 고혈압을 포함하는 고혈압; 폐 고혈압을 포함하는 고혈압 관련 질환; 특히 만성 심부전을 포함하는 심부전의 치료; 심혈관 위험이 있는 환자 (예컨대, 관상 동맥 질환을 갖는 환자 및/또는 울혈성 심부전의 임상적 징후가 입증된 환자)에서의 주요 심혈관 질환 (예컨대, 심부전, 심근 경색, 뇌졸중, 또는 심혈관 원인으로 인한 사망)의 발병 위험의 감소; 협심증; 및 이완기 기능 장애; 발기 부전; CKD (특히 KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) 가이드라인에 의해 정의되는 바와 같은 단계 1 내지 4의 CKD (및 특히, 단계 3의 CKD), 및 특히 본태성 고혈압, 특히 저항성 고혈압에 기인하는 / 이와 관련된 이를 단계의 CKD); 및 당뇨병, 및 당뇨병 관련 질환, 예컨대 당뇨병성 동맥 병증, 당뇨병성 신장 병증, 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 혈관 병증; 및 하나 이상의 다른 심혈관 위험 인자 (예컨대, 고혈압, 특히 저항성 고혈압)를 동반하는 당뇨병을 갖는 환자에서의 주요 심혈관 질환 (예컨대, 심부

전, 심근 경색, 뇌졸중, 또는 심혈관 원인으로 인한 사망)의 발병 위험의 감소에 특히 유용하다.

[0078] 바람직하게는, 구현예 1) 내지 26)에 따른 약학 조성물은 고혈압, 폐 고혈압, 당뇨병성 동맥 병증, 심부전, 발기 부전, 협심증 및 CKD(특히 KDIGO(Kidney Disease Improving Global Outcomes) 가이드라인에 의해 정의되는 바와 같은 단계 1 내지 4의 CKD(및 특히, 단계 3의 CKD), 및 특히 본태성 고혈압에 기인하는 이들 단계의 CKD)로 이루어진 군에서 선택되는 질환으로서 정의될 수 있는, 특정한 엔도텔린 관련 질환의 치료에 사용하는데 유용하다.

[0079] 또한, 구현예 1) 내지 19)에 따른 약학 조성물은 본태성 고혈압, 저항성 고혈압, 폐 고혈압 및 폐 동맥 고혈압으로 이루어진 군에서 선택되는 질환의 치료(및 특히, 저항성 고혈압의 치료)에 유용하다.

[0080] 본태성 고혈압(원발성 고혈압 또는 특발성 고혈압이라고도 한다)은 정의상, 식별 가능한 원인이 없는 고혈압의 형태이다. 이것은 혈관 및 신장 이환율 및 심혈관 사망률에 기여하는 중요한 전세계 공중 보건 문제를 나타낸다. 본태성 고혈압의 진단은, 2회 이상의 후속 방문에서의 다수의 수축기 혈압 측정의 평균이 특정한 역치 T_{SBP} 와 일관되게 같거나 또는 그보다 높을 때 이루어진다. 정상 혈압이 높은 개인은 일반적인 인구에 비해 평균 이상의 압력을 유지하는 경향이 있으며, 일반적인 인구보다 명확한 고혈압 및 심혈관 질환의 발병 위험이 높다. 치료가 권장되는 것보다 높은 역치 T_{SBP} 는 임상의 사이에서 정기적으로 논의되며(예를 들어, Mancia et al, J. Hypertens. (2013), 31, 1281-1357 참조); 따라서, 환자의 일반적인 상태 및 연령에 따라, T_{SBP} 는 140 또는 130 mmHg, 또는 다른 적절한 값일 수 있다.

[0081] 본 발명에서의 용어 "저항성 고혈압" [용어 "고혈압의 치료가 곤란"과 동등]은 상이한 부류의 3 가지 항고혈압제의 동시 사용에도 불구하고, 목표보다 높게 유지되는 혈압으로서 정의된다. 3 가지 항고혈압제 중 하나는 이뇨제이어야 하며, 모든 항고혈압제는 최적/최대 투여량으로 처방되어야 한다. 정의된 바와 같이, 저항성 고혈압 환자는 3 가지 초과의 약물을 사용하여 혈압이 조절되는 환자를 포함한다. 즉, 혈압이 조절되지만, 그렇게 하기 위해서 4 가지 이상의 약물을 필요로 하는 환자는 치료에 저항성이 있는 것으로 간주되어야 한다(예를 들어, Mancia et al, J. Hypertens. (2013), 31, 1281-1357 참조).

[0082] 27) 따라서, 본 발명의 제 4 구현예는, 고혈압, 폐 고혈압, 당뇨병성 동맥 병증, 심부전, 발기 부전, 협심증 및 만성 신장 질환의 치료(특히 저항성 고혈압의 치료)에 사용하기 위한 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이며, 상기 아프로시텐탄은 특히 발사르탄인 안지오텐신 수용체 차단제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 조합하여 투여된다.

[0083] 28) 또 다른 구현예는, 고혈압, 폐 고혈압, 당뇨병성 동맥 병증, 심부전, 발기 부전, 협심증 및 만성 신장 질환의 치료(특히 저항성 고혈압의 치료)에 사용하기 위한 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이며, 상기 아프로시텐탄은

[0084] · 특히 발사르탄인 안지오텐신 수용체 차단제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및

[0085] · 특히 암로디핀인 칼슘 채널 차단제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염

[0086] 과 조합하여 투여된다.

[0087] 29) 또 다른 구현예는, 고혈압, 폐 고혈압, 당뇨병성 동맥 병증, 심부전, 발기 부전, 협심증 및 만성 신장 질환의 치료(특히 저항성 고혈압의 치료)에 사용하기 위한 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이며, 상기 아프로시텐탄은

[0088] · 특히 발사르탄인 안지오텐신 수용체 차단제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염,

[0089] · 특히 암로디핀인 칼슘 채널 차단제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 및

[0090] · 티아지드-유형 이뇨제(특히 하이드로클로로티아지드 또는 클로르탈리돈, 특히 하이드로클로로티아지드)인 이뇨제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염

[0091] 과 조합하여 투여된다.

[0092] 30) 또 다른 구현예는, 고혈압, 폐 고혈압, 당뇨병성 동맥 병증, 심부전, 발기 부전, 협심증 및 만성 신장 질환의 치료(특히 저항성 고혈압의 치료)에 사용하기 위한, 구현예 1) 내지 26) 중 어느 하나에 따른 약학 조성물에 관한 것이다.

- [0093] 31) 또 다른 구현예는, 저항성 고혈압을 포함하는 고혈압; 만성 심부전을 포함하는 심부전; 이완기 기능 장애; 본태성 고혈압에 기인하거나 또는 이와 관련된 단계 3 의 CKD 를 포함하는 CKD 의 치료; 또는 고혈압을 포함하는 하나 이상의 다른 심혈관 위험 인자를 동반하는 당뇨병을 갖는 환자에서의 주요 심혈관 질환의 별명 위험의 감소에 사용하기 위한 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이며, 상기 아프로시텐탄은
- [0094] · 특히 발사르탄인 안지오텐신 수용체 차단제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염,
- [0095] · 특히 암로디핀인 칼슘 채널 차단제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 및
- [0096] · 티아지드-유형 이뇨제 (특히 하이드로클로로티아지드 또는 클로르탈리돈, 특히 하이드로클로로티아지드) 인 이뇨제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염
- [0097] 과 조합하여 투여된다.
- [0098] 32) 또 다른 구현예는, 안지오텐신 수용체 차단제가 발사르탄 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고; 칼슘 채널 차단제가 암로디핀 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고; 이뇨제가 하이드로클로로티아지드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 클로르탈리돈 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인, 구현예 29) 또는 31) 에 따라서 사용하기 위한 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다.
- [0099] 33) 또 다른 구현예는, 이뇨제가 하이드로클로로티아지드인, 구현예 32) 에 따라서 사용하기 위한 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다.
- [0100] 34) 또 다른 구현예는, 필요한 부분만 약간 수정하여, 약학적 활성 성분이 구현예 5) 또는 7) 에 개시된 투여량으로 투여되는, 구현예 32) 또는 33) 에 따라서 사용하기 위한 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다.
- [0101] 35) 또 다른 구현예는, 만성 신장 질환 (CKD), 당뇨병, 당뇨병성 신장 병증, 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 혈관 병증, 만성 심부전 및 이완기 기능 장애로 이루어진 군에서 선택되는 장애의 치료에 사용하기 위한, 구현예 27) 내지 29), 또는 31) 내지 34) 중 어느 하나에서 정의한 바와 같은 조합으로 투여되는 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 또는 구현예 1) 내지 26) 중 어느 하나에서 정의한 바와 같은 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0102] 36) 구현예 35) 의 하나의 하위-구현예는, CKD, 특히 KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) 가이드라인에 의해 정의되는 바와 같은 단계 1 내지 4 의 CKD (및 특히, 단계 3 의 CKD), 및 특히 본태성 고혈압에 기인하는 이를 단계의 CKD 의 치료에 사용하기 위한 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다.
- [0103] 37) 구현예 35) 의 또 다른 하위-구현예는, 당뇨병 (즉, 1 형 또는 2 형 당뇨병) 의 치료에 사용하기 위한 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다.
- [0104] 38) 구현예 35) 의 또 다른 하위-구현예는, 당뇨병성 신장 병증의 치료에 사용하기 위한 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다.
- [0105] 39) 구현예 35) 의 또 다른 하위-구현예는, 당뇨병성 망막증의 치료에 사용하기 위한 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다.
- [0106] 40) 구현예 35) 의 또 다른 하위-구현예는, 당뇨병성 혈관 병증의 치료에 사용하기 위한 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다.
- [0107] 41) 구현예 35) 의 또 다른 하위-구현예는, 만성 심부전의 치료에 사용하기 위한 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다.
- [0108] 42) 하위-구현예 41) 의 하나의 변형에 따르면, 하위-구현예 47) 의 만성 심부전은 보존된 방출 분율을 갖는 심부전일 것이다.
- [0109] 43) 하위-구현예 41) 의 또 다른 변형에 따르면, 하위-구현예 47) 의 만성 심부전은 이완기 심부전일 것이다.
- [0110] 44) 구현예 35) 의 또 다른 하위-구현예는, 이완기 기능 장애의 치료에 사용하기 위한 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다.
- [0111] 따라서, 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 상기 추가의 약학적 활성 성분과 조합하여 사용

하기 위한 것이다. 상응하는 조합 치료는 동시에, 개별적으로, 또는 일정 기간에 걸쳐 (특히, 동시에) 수행 될 수 있다.

[0112] 투여 유형을 언급할 때, "동시에"는 본 명세서에서, 관련된 투여 유형이 대략 동시에 2 종 이상의 활성 성분의 투여 및/또는 치료로 이루어지는 것을 의미하며; 동시 투여는 대상을 2 종 이상의 활성 성분 및/또는 치료에 동시에 노출시키는 것을 유도할 것으로 이해된다. 동시에 투여될 때, 상기 2 종 이상의 활성 성분은 고정 투여량 조합으로, 또는 등가의 비-고정 투여량 조합으로 (예를 들어, 동일한 투여 경로에 의해 대략 동시에 투여되는 2 종 이상의 상이한 약학 조성물을 사용함으로써), 또는 2 이상의 상이한 투여 경로를 사용하여 비-고정 투여량 조합에 의해 투여될 수 있으며; 상기 투여는 본질적으로 2 종 이상의 활성 성분 및/또는 치료에의 대상의 동시 노출을 유도한다. 예를 들어, ARB 및/또는 CCB, 및 존재하는 경우, 이뇨제와 조합하여 사용될 때, 화합물은 가능하게는 "동시에" 사용될 것이다.

[0113] 투여 유형을 언급할 때, "고정 투여량 조합"은 본 명세서에서, 관련된 투여 유형이 2 종 이상의 활성 성분을 포함하는 하나의 단일 약학 조성물, 예컨대 특히 구현예 1) 내지 26)의 약학 조성물의 투여로 이루어지는 것을 의미한다.

[0114] 투여 유형을 언급할 때, "개별적으로"는 본 명세서에서, 관련된 투여 유형이 상이한 시점에서 2 종 이상의 활성 성분의 투여 및/또는 치료로 이루어지는 것을 의미하며; 개별 투여는 대상을 2 종 이상의 활성 성분 및/또는 치료에 동시에 노출시키는 치료 단계 (예를 들어, 1 시간 이상, 특히 6 시간 이상, 특히 12 시간 이상)를 유도할 것이지만; 개별 투여는 또한 특정한 기간 (예를 들어, 12 시간 이상, 특히 1 일 이상) 동안 대상을 2 종 이상의 활성 성분 및/또는 치료 중 하나에만 노출시키는 치료 단계를 유도할 수 있는 것으로 이해된다. 개별 투여는 특히 활성 성분 및/또는 치료 중 하나 이상이 매일 (예컨대, 1 일 1 회 또는 2 회) 투여와 실질적으로 다른 주기로 제공되는 (예를 들어, 하나의 활성 성분 및/또는 치료가, 예를 들어 1 일 1 회 또는 2 회 제공되며, 다른 하나의 활성 성분 및/또는 치료가, 예를 들어 격일에, 또는 1 주에 1 회 또는 더 긴 기간에서 제공되는) 상황을 지칭한다.

[0115] "일정 기간에 걸쳐" 투여는 본 명세서에서, 상이한 시간에서 후속적인 2 종 이상의 활성 성분의 투여 및/또는 치료를 의미한다. 상기 용어는 특히 활성 성분 및/또는 치료 중 하나의 전체 투여를 완료한 후에, 다른 하나의 투여를 시작하는 투여 방법을 지칭한다. 이러한 방식으로, 활성 성분 및/또는 치료 중 하나를 수 개월 동안 투여한 후, 다른 활성 성분 및/또는 치료를 투여하는 것이 가능하다.

[0116] 45) 또 다른 구현예는, 저항성 고혈압을 포함하는 고혈압; 만성 심부전을 포함하는 심부전; 이완기 기능 장애; 본태성 고혈압에 기인하거나 또는 이와 관련된 단계 3 의 CKD 를 포함하는 CKD 의 치료; 또는 고혈압을 포함하는 하나 이상의 다른 심혈관 위험 인자를 동반하는 당뇨병을 갖는 환자에서의 주요 심혈관 질환의 발병 위험의 감소에 사용하기 위한, 구현예 1) 내지 26) 중 어느 하나에 따른 약학 조성물에 관한 것이다.

[0117] 특정한 엔도텔린 관련 질환의 치료에 사용하기 위한 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 임의의 구현예는, 상기 아프로시텐탄이

[0118] · 특히 발사르탄인 안지오텐신 수용체 차단제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 또는

[0119] · 특히 발사르탄인 안지오텐신 수용체 차단제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 및 특히 암로디핀인 칼슘 채널 차단제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 또는

[0120] · 특히 발사르탄인 안지오텐신 수용체 차단제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 특히 암로디핀인 칼슘 채널 차단제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 및 티아지드-유형 이뇨제 (특히 하이드로클로로티아지드 또는 클로르탈리돈, 특히 하이드로클로로로티아지드) 인 이뇨제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염

[0121] 과 같은 추가의 활성 성분과 조합하여 투여되는 것으로 이해된다;

[0122] 이러한 구현예는 또한 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 조합하여 투여되는 이러한 추가의 활성 성분; 아프로시텐탄 및 상기 추가의 활성 성분을 포함하는 약학 조성물의 제조를 위한 아프로시텐탄의 용도; 이러한 질환의 치료를 위한 아프로시텐탄 및 이러한 추가의 활성 성분을 포함하는 약학 조성물의 용도; 및 상기 추가의 활성 성분과 조합하여 투여되는 아프로시텐탄의 유효량을 이를 필요로 하는 대상 (바람직하게는 인간)에게 투여하는 것을 포함하거나, 또는 본원에 개시된 아프로시텐탄 및 상기 추가의 활성 성분을 포함하는 약학 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 상기 질환의 치료 방법에 관한 것이다.

- [0123] 46) 또다른 구현예는, 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 약학적 유효량을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 고혈압, 폐 고혈압, 당뇨병성 동맥 병증, 심부전, 발기 부전, 협심증 및 만성 신장 질환의 치료 (특히 저항성 고혈압의 치료) 방법에 관한 것이며, 상기 아프로시텐탄은

[0124] · 특히 발사르탄인 안지오텐신 수용체 차단제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 약학적 유효량,

[0125] · 특히 암로디핀인 칼슘 채널 차단제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 약학적 유효량; 및

[0126] · 티아지드-유형 이뇨제 (특히 하이드로클로로티아지드 또는 클로르탈리돈, 특히 하이드로클로로티아지드) 인 이뇨제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 약학적 유효량

[0127] 과 조합하여 투여된다.

[0128] 47) 또다른 구현예는, 구현예 1) 내지 26) 중 어느 하나에 따른 약학 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 고혈압, 폐 고혈압, 당뇨병성 동맥 병증, 심부전, 발기 부전, 협심증 및 만성 신장 질환의 치료 (특히 저항성 고혈압의 치료) 방법에 관한 것이다.

[0129] 48) 또다른 구현예는, 아프로시텐탄 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 약학적 유효량을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 저항성 고혈압을 포함하는 고혈압; 만성 심부전을 포함하는 심부전; 이완기 기능 장애; 본태성 고혈압에 기인하거나 또는 이와 관련된 단계 3 의 CKD 를 포함하는 CKD 의 치료 방법; 또는 고혈압을 포함하는 하나 이상의 다른 심혈관 위험 인자를 동반하는 당뇨병을 갖는 환자에서의 주요 심혈관 질환의 발병 위험의 감소 방법에 관한 것이며, 상기 아프로시텐탄은

[0130] · 특히 발사르탄인 안지오텐신 수용체 차단제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 약학적 유효량,

[0131] · 특히 암로디핀인 칼슘 채널 차단제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 약학적 유효량; 및

[0132] · 티아지드-유형 이뇨제 (특히 하이드로클로로티아지드 또는 클로르탈리돈, 특히 하이드로클로로티아지드) 인 이뇨제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 약학적 유효량

[0133] 과 조합하여 투여된다.

[0134] 49) 또다른 구현예는, 구현예 1) 내지 26) 중 어느 하나에 따른 약학 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 저항성 고혈압을 포함하는 고혈압; 만성 심부전을 포함하는 심부전; 이완기 기능 장애; 본태성 고혈압에 기인하거나 또는 이와 관련된 단계 3 의 CKD 를 포함하는 CKD 의 치료 방법; 또는 고혈압을 포함하는 하나 이상의 다른 심혈관 위험 인자를 동반하는 당뇨병을 갖는 환자에서의 주요 심혈관 질환의 발병 위험의 감소 방법에 관한 것이다.

[0135] 50) 또다른 구현예는, 안지오텐신 수용체 차단제가 발사르탄 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고; 칼슘 채널 차단제가 암로디핀 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고; 이뇨제가 하이드로클로로티아지드 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 클로르탈리돈 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인, 구현예 46) 또는 48) 에 따른 방법에 관한 것이다.

[0136] 51) 또다른 구현예는, 이뇨제가 하이드로클로로티아지드인, 구현예 50) 에 따른 방법에 관한 것이다.

[0137] 52) 또다른 구현예는, 필요한 부분만 약간 수정하여, 약학적 활성 성분이 구현예 5) 또는 7) 에 개시된 바와 같은 투여량으로 투여되는, 구현예 50) 또는 51) 에 따른 방법에 관한 것이다.

[0138] 본 발명의 특정한 구현예는 하기의 실시예에 기재되어 있으며, 이들은 임의의 방식으로 본 발명의 범위를 제한하지 않으면서, 본 발명을 보다 상세히 설명하는 역할을 한다.

[0139] **실험 절차**

[0140] **약어 :**

[0141] 본 명세서 및 실시예 전체에 걸쳐 하기의 약어가 사용된다:

[0142] Ac 아세틸

[0143] AcOH 아세트산

[0144] aq. 수성

[0145] DCM 디클로로메탄

[0146]	DMSO	디메틸суль포시드
[0147]	EtOAc	에틸 아세테이트
[0148]	eq.	당량
[0149]	FTIR	푸리에 변환 적외선 분광법 또는 스펙트럼
[0150]	HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
[0151]	iPrOAc	i]소프로필 아세테이트
[0152]	MeOH	메탄올
[0153]	MIBK	메틸 이소-부틸 케톤
[0154]	org.	유기
[0155]	rt	실온
[0156]	THF	테트라하이드로푸란
[0157]	vol.	부피
[0158]	w/w	중량/중량 비
[0159]	wt.	중량 단위
[0160]	XRPD	X-선 분말 회절

실시예

[0162] XRPD 패턴의 수득 방법

본원에 기재된 고체 형태에 대한 모든 XRPD 패턴은 하기에서 기술하는 바와 같이 수득하였다. X-선 분말 회절 패턴은, 반사 모드에서 CuK α -방사선으로 작동하는 Lynxeye 검출기가 장착된 Bruker D8 Advance X-선 회절계 상에서 수집하였다 (결합된 2 개의 Θ/Θ). 전형적으로, X-선 투브는 40 kV/40 mA에서 작동하였다. 2 Θ 에서 3-50°의 스캐닝 범위에 걸쳐, 0.02°(2 Θ)의 단계 크기 및 76.8 sec의 단계 시간을 적용하였다. 발산 슬릿은 고정 0.3으로 설정하였다. 분말을 0.5 mm의 깊이를 갖는 규소 단결정 샘플 홀더에서 약간 압착시키고, 측정 동안에 샘플을 이들의 자체 평면에서 회전시켰다. K α 2 스트리핑 없이, 조합된 Cu K α 1 및 K α 2 방사선을 사용하여 회절 데이터를 기록한다. 본원에 제공된 바와 같은 2 Θ 값의 정확도는, 일반적으로 중래 보고된 X-선 분말 회절 패턴에 대한 경우와 같이, +/- 0.1-0.2°의 범위이다.

[0164] 실시예 1: 형태 A:

1.1. 3 L 이중 자켓 반응기에, 5-(4-브로모페닐)-4-(2-((5-브로모페리미딘-2-일)옥시)-6-풀루오로페리미딘 (100 g, 0.213 mol, 1 eq.), 술파미드 (40.9 g, 0.425 mol, 2.0 eq.), K₂CO₃ (147 g, 1.06 mol, 5 eq.), 및 물 (2 mL, 0.111 mol, 0.5 eq.)로 도핑된 DMSO (500 mL, 5 vol.)를 충전시켰다. 불균질 혼합물을 70 °C로 약 3 h 동안 가열하였으며, 그 후, 완전한 전환이 관찰되었다. 20 °C로 냉각시킨 후, 대부분의 무기 염화물을 여과에 의해 제거하였다. 필터 케이크를 EtOAc/iPrOAc 1:1 (300 mL, 3 vol.)로 세정하였다. 차콜 층 (20 g, 0.2 wt.)으로 토풍된 셀라이트 (100 g, 1 wt.)를 EtOAc/iPrOAc 1:1 (500 mL, 5 vol.)로 사전 조건화시켰다 (여과액은 폐기함). 반응 혼합물을 상기 케이크 상에서 여과하고, EtOAc/iPrOAc 1:1 (300 mL, 3 vol.)로 행쳤다. 이어서, 온도를 25-35 °C에서 유지시키면서, 1 M aq. NaOAc 용액 (500 mL, 0.5 mol, 2.3 eq, 5 vol.)을 첨가하였다. 수성 상을 EtOAc/iPrOAc 1:1 (500 mL, 5 vol.)로 2 회 세정하였다. 수성 상에, 1 M H₂SO₄ (200 mL, 0.2 mol, 1 eq., 2 vol.)를 1 h 동안 25-30 °C에서 첨가하였다. pH 8.5-8.0에서 결정화가 시작되었다. 미정제 생성물을 XRPD 패턴 형태 K (DMSO 용매화물), 또는 형태 A와 형태 K의 혼합물로서 여과 제거하였다. 이것을 물 (2 × 1000 mL, 2 × 10 vol.)로 2 회 세정하였다. 고체를 물 (1000 mL, 10 vol.) 중에서 3 h 동안 실온에서 슬러리화시켰다. 고체를 여과 제거하고, 물 (1000 mL, 10 vol.) 중에서 3 h 동안 실온에서 2 회 슬러리화시켰다. 물 (1000 mL, 10 vol.)로 세정한 후, 순수한 생성물을 40 °C에서 진공하에 건조시켜, {5-(4-브로모페닐)-4-[2-(5-브로모페리미딘-2-일)옥시]-풀루오로페리미딘-4-일}-술파미드를 백색 내지 회백색 고체 (75 g, 65 % 수율, XRPD 패턴 형태 A)로서 수득하

였다.

[0166] 1.2. 반응기 (200 L Hastelloy) 에, 5-(4-브로모페닐)-4-(2-((5-브로모페리미딘-2-일)옥시)-에톡시)-6-플루오로페리미딘 (24.2 kg, 51.5 mol), 술파미드 (9.7 kg, 100.9 mol, 1.96 eq.), 탄산 칼륨 (35.5 kg, 256.9 mol, 5.0 eq.), DMSO (133 kg, 5 vol.) 및 물 (490 g, 27.2 mol, 0.53 eq.) 을 충전시켰다. 반응기의 내용물을 70-75 °C 로 가열하였다. HPLC 에 의한 모니터링은 4 시간 내에 완전한 전환을 나타냈다. 내용물을 20-25 °C 로 냉각시키고, 고체를 원심 분리하였다. 각각의 장입물을 EtOAc/iPrOAc 1:1 (65 kg, 3 vol.) 로 세정하였다. 여과액을 반응기에 다시 충전하고, 차콜 (2.4 kg, 10 % w/w) 및 Celite® (4.8 kg, 20 % w/w) 를 첨가하였다. 내용물을 1 h 동안 15-20 °C 에서 교반하고, 카트리지 필터를 통해 반응기로 다시 여과하였다. 필터를 EtOAc/iPrOAc 1:1 (43 kg, 2 vol.) 로 헹궜다. 온도를 25 °C 미만으로 유지시키면서, NaOAc (물 중 8 %) (124 kg, 5 vol.) 를 2 h 에 걸쳐 첨가하였다. 상 분리 후, 수성 층을 EtOAc/iPrOAc 1:1 (109 kg, 5 vol.) 로 20-25 °C 에서 세정하였다. 이 수성 층에 황산 (물 중 5 %; 64 L, 32.6 mol, 0.63 eq.) 을 25-30 °C 에서 2 h 에 걸쳐 첨가하여, pH 6.4 에 도달시켰다. 이어서, 내용물을 15-20 °C 로 1 h 동안 냉각시켰다. 고체를 여과 제거하고, 물 (2 × 24 L, 2 × 1 vol.) 로 2 회 세정하였다. 고체를 각각 물 (2 × 242 kg, 2 × 10 vol.) 중에서 3 시간 동안 15-20 °C 에서 2 회 슬러리화시키고, 여과하고, 건조시켜, 5-(4-브로모-페닐)-6-[2-(5-브로모-페리미딘-2-일옥시)-에톡시]-페리미딘-4-일}-술파미드를 백색 고체 (21.6 g, 77 % 수율, XRPD 패턴 형태 A) 로서 수득하였다.

실시예 2: 형태 B (화합물의 DCM 용매화물):

[0168] 5-(4-브로모페닐)-4-(2-((5-브로모페리미딘-2-일)옥시)-에톡시)-6-플루오로페리미딘 (10.0 g, 21.3 mmol, 1.00 eq.), 술파미드 (4.1 g, 42.5 mmol, 2.0 eq.) 및 K₂CO₃ (14.7 g, 106 mmol, 5.0 eq.) 를 DMSO (50 mL, 5 vol.) 에 혼탁시키고, 70 °C 로 5 h 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (40 mL, 4 vol.), 이어서 물 (100 mL, 10 vol.) 을 첨가하였다. 층을 분리한 후 (유기 상은 폐기함), 수성 상을 DCM (100 mL, 10 vol.) 으로 추출하였다. DCM 층을 conc. AcOH (3 mL, 52 mmol, 2.5 eq.) 에 의해 pH 11.5 에서 pH 7.0 으로 산성화시켜, 생성물을 결정화시켰다. 혼탁액을 0 °C 로 1 h 동안, 이어서 -5 °C 로 15 min 동안 냉각시켰다. 고체를 여과하고, 저온 DCM (10 mL, 1 vol.) 으로 세정하고, 건조시켜, 형태 B 의 {5-(4-브로모-페닐)-6-[2-(5-브로모-페리미딘-2-일옥시)-에톡시]-페리미딘-4-일}-술파미드의 DCM 용매화물을 백색 고체 (9.8 g, 84 % 수율) 로서 수득하였다.

실시예 3: 형태 C:

[0170] 50 mg/mL 로 THF 에 용해된 {5-(4-브로모-페닐)-6-[2-(5-브로모-페리미딘-2-일옥시)-에톡시]-페리미딘-4-일}-술파미드의 저장 용액 0.2 mL 를 3 개의 바이알에 분배하였다. 35 °C 및 200 mbar 에서 작동하는, Hettich AG (Bach, Switzerland) 로부터의 Combidancer 장치에서 용매를 90 min 동안 증발시켰다. 그 직후에, 제 1 바이알의 경우 0.015 mL 의 MeOH, 제 2 바이알의 경우 EtOH 및 제 3 바이알의 경우 iPrOH 를 첨가하고, 바이알을 3 일 동안 밀폐하여 정지시켰다. 각각의 이들 용매에 대해, 형태 C 의 {5-(4-브로모-페닐)-6-[2-(5-브로모-페리미딘-2-일옥시)-에톡시]-페리미딘-4-일}-술파미드의 고체 잔류물을 수득하였다.

실시예 4: 형태 D:

[0172] 4.1. 반응기에, 술파미드 (2.00 eq.), K₂CO₃ (5.00 eq.), 5-(4-브로모페닐)-4-(2-((5-브로모페리미딘-2-일)옥시)-에톡시)-6-플루오로페리미딘 (1.00 eq.), DMSO (5.0 vol.) 및 물 (0.02 vol.) 을 충전시켰다. 혼합물을 75 °C 로 2 h 동안 가열하였다. 23 °C 로 냉각시킨 후, 혼탁액을 여과하고, 반응기를 통해 EtOAc/iPrOAc 1:1 (5.5 vol.) 로 헹궜다. 여과액을 인-라인 필터를 통해 다시 여과하고, EtOAc/iPrOAc 1:1 (1.5 vol.) 로 헹궜다. 물 (5.0 vol.) 중의 1 M NaOAc 의 용액을 27 °C 에서 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 상을 EtOAc/iPrOAc 1:1 (5.0 vol.) 로 세정하였다. 수성 상을, 물 (2.35 vol.) 중의 0.5 M H₂SO₄ 를 사용하여 2.5 h 에 걸쳐 pH 5.8 로 산성화시켜, 결정화시켰다. 20 °C 에서 1 h 동안 교반한 후, 혼탁액을 여과하고, 물 (2 × 10 vol.) 로 세정하였다. 고체를 각각 물 (2 × 10 vol.) 중에서 3 h 동안 20 °C 에서 2 회 슬러리화시키고, 여과하고, 물 (10 vol.) 로 세정하고, 건조시켜, 형태 D 의 {5-(4-브로모-페닐)-6-[2-(5-브로모-페리미딘-2-일옥시)-에톡시]-페리미딘-4-일}-술파미드를 수득하였다.

[0173] 4.2. 50 mg 의 형태 A 의 {5-(4-브로모-페닐)-6-[2-(5-브로모-페리미딘-2-일옥시)-에톡시]-페리미딘-4-일}-술파미드를 새로운 7 mL 유리 바이알에서 3 mL 의 메틸 에틸 케톤에 용해시켰다. 초음파 중탕기에서 1 min 동안

초음파 처리한 후, 바이알을 실온에서 3 일 동안 개방하여 정착시켰다. 고체 잔류물은 형태 D 의 {5-(4-브로모-페닐)-6-[2-(5-브로모-페리미딘-2-일옥시)-에톡시]-페리미딘-4-일}-술파미드였다.

[0174] **실시예 5: 형태 E (화합물의 MeCN 용매화물):**

형태 A 의 {5-(4-브로모-페닐)-6-[2-(5-브로모-페리미딘-2-일옥시)-에톡시]-페리미딘-4-일}-술파미드를 10 부피의 MeCN 중에서 가열 환류시켰다. 10 min 후, 이것을 1 h 내에 20 °C 로 냉각시켰다 (가열 중탕기는 제거함). 이것을 여과 제거하고, 감압하에서 및 45 °C 에서 건조시켰다. 고체 잔류물은 형태 E 의 {5-(4-브로모-페닐)-6-[2-(5-브로모-페리미딘-2-일옥시)-에톡시]-페리미딘-4-일}-술파미드의 MeCN 용매화물이었다.

[0176] **실시예 6: 형태 J:**

{5-(4-브로모-페닐)-6-[2-(5-브로모-페리미딘-2-일옥시)-에톡시]-페리미딘-4-일}-술파미드 형태 B 의 DCM 용매화물 (9.4 g, 17.2 mmol, 1.00 eq.) 을 DMSO (19 mL, 2 vol.) 에 용해시켰다. 용액을 H₂O (94 mL, 10 vol.) 에 첨가하고, 실온에서 5 min 동안 교반하였다. 생성된 혼탁액을 여과하고, H₂O (2 × 94 mL, 2 × 10 vol.) 로 2 회 세정하고, 건조시켜, {5-(4-브로모-페닐)-6-[2-(5-브로모-페리미딘-2-일옥시)-에톡시]-페리미딘-4-일}-술파미드 형태 J 를 백색 고체 (6.8 g, 72 % 수율) 로서 수득하였다.

[0178] **실시예 7: 형태 K (화합물의 DMSO 용매화물):**

7.1. {5-(4-브로모-페닐)-6-[2-(5-브로모-페리미딘-2-일옥시)-에톡시]-페리미딘-4-일}-술파미드 형태 A (1.00 g, 1.83 mmol, 1.00 eq.) 를 DMSO (2 mL, 2 vol.) 에 용해시켰다. 이 용액에, DMSO (10 mL, 10 vol.) 중의 10 % H₂O, 이어서 순수한 H₂O (2 mL, 2 vol.) 를 서서히 첨가하였다. 형태 K 를 사용한 시딩은 생성물의 결정화를 촉발시켰다. 혼탁액을 여과하고, H₂O (5 × 10 mL, 5 × 10 vol.) 로 세정하고, 건조시켜, 형태 K 의 DMSO 용매화물 {5-(4-브로모-페닐)-6-[2-(5-브로모-페리미딘-2-일옥시)-에톡시]-페리미딘-4-일}-술파미드를 백색 고체 (0.95 g, 95 % 수율) 로서 수득하였다.

7.2. 5-(4-브로모페닐)-4-(2-((5-브로모페리미딘-2-일)옥시)-에톡시)-6-플루오로페리미딘 (10.0 g, 21.3 mmol, 1.00 eq.), 술파미드 (4.1 g, 42.5 mmol, 2.0 eq.) 및 K₂CO₃ (14.7 g, 106 mmol, 5.0 eq.) 를 DMSO (50 mL, 5 vol.) 에 혼합시키고, 50 °C 로 20 h 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, MIBK (100 mL, 10 vol.), 이어서 물 (100 mL, 10 vol.) 을 첨가하였다. 층을 분리한 후 (유기 상은 폐기함), 수성 상을 conc. AcOH (4 mL, 70 mmol, 3.3 eq.) 에 의해 pH 11.4 에서 pH 6.5 로 산성화시켜, 생성물을 결정화시켰다. 고체를 여과하고, 물 (4 × 50 mL, 4 × 5 vol.) 로 세정하고, 건조시켜, 형태 K 의 {5-(4-브로모-페닐)-6-[2-(5-브로모-페리미딘-2-일옥시)-에톡시]-페리미딘-4-일}-술파미드의 DMSO 용매화물을 베이지색 고체 (10.4 g, 90 % 수율) 로서 수득하였다.

[0181] **실시예 8: 형태 L (화합물의 EtOH 용매화물):**

{5-(4-브로모-페닐)-6-[2-(5-브로모-페리미딘-2-일옥시)-에톡시]-페리미딘-4-일}-술파미드 형태 K 의 DMSO 용매화물 (100 mg, 0.183 mmol, 1.00 eq.) 을 EtOH (0.5 mL, 5 vol.) 중에서 4 h 동안 실온에서 슬러리화시켰다. 혼탁액을 여과하고, H₂O (2 × 0.5 mL, 2 × 5 vol.) 로 2 회 세정하고, 건조시켜, 형태 L 의 {5-(4-브로모-페닐)-6-[2-(5-브로모-페리미딘-2-일옥시)-에톡시]-페리미딘-4-일}-술파미드의 EtOH 용매화물을 백색 고체 (40 mg, 40 % 수율) 로서 수득하였다.

[0183] **실시예 9: ACT-132577 정제:**

50 mg 의 ACT-132577 을 각각 함유하는 정제는 습식 과립화 공정을 사용하여 제조할 수 있다. 정제 조성은 다음과 같다:

ACT-132577 정제 (250 mg)			
	물질 (화학명)	mg / 정제	중량% / 정제
수 분 제	ACT-132577 (본원에서 기술한 바와 같은, 비정질, 고체 형태 A 또는 고체 형태 C)	50.00	20.00
	미정질 셀룰로오스	61.50	24.60
	락토오스 (200M)	122.25	48.90
	히드록시프로필셀룰로오스	5.50	2.20
	크로스카르멜로오스 나트륨	4.50	1.80
	물	qs	qs
의 약 제	크로스카르멜로오스 나트륨	5.00	2.00
	마그네슘 스테아레이트	1.25	0.50
합계		250.00	100.00

qs = 충분한 양

[0185]

[0186] 바람직하게는, ACT-132577 형태 A (본원에서 기술한 바와 같음)는 정제를 제조하는데 사용될 것이다.

[0187]

실시예 10: ACT-132577 정제:

[0188]

실시예 9의 정제는 Aquapolish® white MS 또는 Aquapolish® white PVA (코팅 제조사: Biogrund)의 층으로 코팅될 수 있다.

[0189]

실시예 11: ACT-132577 정제:

[0190]

50 mg의 ACT-132577을 각각 함유하는 정제는 습식 과립화 공정을 사용하여 제조할 수 있다. 정제 조성은 다음과 같다:

ACT-132577 정제 (250 mg)			
	물질 (화학명)	mg / 정제	중량% / 정제
수 분 제	ACT-132577 (본원에서 기술한 바와 같은, 비정질, 고체 형태 A 또는 고체 형태 C)	50.00	20.00
	미정질 셀룰로오스	61.25	24.50
	락토오스 (200M)	122.50	49.00
	히드록시프로필셀룰로오스	5.00	2.00
	크로스카르멜로오스 나트륨	5.00	2.00
	물	qs	qs
의 약 제	크로스카르멜로오스 나트륨	5.00	2.00
	마그네슘 스테아레이트	1.25	0.50
합계		250.00	100.00

qs = 충분한 양

[0191]

[0192] 바람직하게는, ACT-132577 형태 A (본원에서 기술한 바와 같음)는 정제를 제조하는데 사용될 것이다.

[0193]

실시예 12

[0194] 실시예 11 의 정제는 Aquapolish® white MS 또는 Aquapolish® white PVA (코팅 제조사: Biogrund) 의 층으로 코팅될 수 있다.

[0195] 실시예 13: ACT-132577 정제:

[0196] 12.5 mg 의 ACT-132577 을 각각 함유하는 정제는 습식 과립화 공정을 사용하여 제조할 수 있다. 정제 조성은 다음과 같다:

ACT-132577 정제 (100 mg)			
물질 (화학명)	mg / 정제	중량% / 정제	
수 분 물	ACT-132577 (본원에서 기술한 바와 같은, 비정질, 고체 형태 A 또는 고체 형태 C)	12.50	12.50
	미정질 셀룰로오스	27.00	27.00
	락토오스 (200M)	54.00	54.00
	히드록시프로필셀룰로오스	2.00	2.00
	크로스카르멜로오스 나트륨	2.00	2.00
	물	qs	qs
	크로스카르멜로오스 나트륨	2.00	2.00
마그네슘 스테아레이트	0.50	0.50	
	합계	100.00	100.00

qs = 충분한 양

[0197]

[0198] 바람직하게는, ACT-132577 형태 A (본원에서 기술한 바와 같음) 는 정제를 제조하는데 사용될 것이다.

[0199]

실시예 14: ACT-132577 정제:

[0200]

실시예 13 의 정제는 Aquapolish® white MS 또는 Aquapolish® white PVA (코팅 제조사: Biogrund) 의 층으로 코팅될 수 있다.

[0201]

실시예 15: ACT-132577 정제:

[0202]

12.5 mg 의 ACT-132577 을 각각 함유하는 정제는 습식 과립화 공정을 사용하여 제조할 수 있다. 정제 조성은 다음과 같다:

ACT-132577 정제 (100 mg)			
	물질 (화학명)	mg / 정제	중량% / 정제
주성분	ACT-132577 (본원에서 기술한 바와 같은, 비정질, 고체 형태 A 또는 고체 형태 C)	12.50	12.50
	미정질 셀룰로오스	27.50	27.50
	락토오스 (200M)	53.50	53.50
	히드록시프로필셀룰로오스	2.20	2.20
	크로스카르멜로오스 나트륨	1.80	1.80
	물	qs	qs
부첨가제	크로스카르멜로오스 나트륨	2.00	2.00
	마그네슘 스테아레이트	0.50	0.50
합계		100.00	100.00

$$qs = \text{충분한 양}$$

[0203]

[0204] 바람직하게는, ACT-132577 형태 A (본원에서 기술한 바와 같음)는 정제를 제조하는데 사용될 것이다.

[0205] 실시예 16: ACT-132577 정제:

[0206] 실시예 15 의 정제는 Aquapolish® white MS 또는 Aquapolish® white PVA (코팅 제조사: Biogrund) 의 층으로 코팅될 수 있다.

[0207] 결정 형태의 특성

[0208] 실시예 17: 실온에서의 저장

[0209] 화합물의 형태 A 결정 (상기 실시예 1에 따라서 수득되는 바와 같음)의 샘플을 92% 상대 습도에서 2개월 동안 20-25 °C의 온도에서 저장하였다. 2개월의 종료시에 상기 샘플에 대해 수행된 X-선 분말 회절은, 샘플이 여전히 화합물의 형태 A 결정으로만 이루어졌음을 나타냈다. 상기 조건하에서 8주 동안 저장한 후에도, 동일한 결과가 수득되었다. 8주 저장 후의 샘플의 HPLC 제어는, 피크 면적%에서 현저한 변화가 없음을 나타냈으며, 즉, 이러한 조건하에서는 현저한 분해가 관찰되지 않았다.

[0210] 화합물의 디클로로메탄 용매화물의 형태 B 결정 (상기 실시예 2에 따라서 수득되는 바와 같음)의 샘플을 20-25 °C의 온도에서 약 3 주 동안 밀폐된 바이알에서 저장하였다 (20 mg의 형태 B 결정을 밀폐된 4 mL 바이알에 넣음). 3 주의 종료시에 상기 샘플에 대해 수행된 X-선 분말 회절은, 형태 B 결정이 화합물의 형태 A 결정으로 변형되었음을 나타냈다.

[0211] 화합물의 디메틸솔푸시드 용매화물의 형태 K 결정 (상기 실시예 7에 따라서 수득되는 바와 같음)의 샘플을 20-25 °C의 온도에서 약 3주 동안 밀폐된 바이알에서 저장하였다 (20 mg의 형태 K 결정을 밀폐된 4 mL 바이알에 넣음). 3주의 종료시에 상기 샘플에 대해 수행된 X-선 분말 회절은, 형태 K 결정이 화합물의 형태 A 결정으로 변형되었음을 나타냈다.

[0212] 실시예 18: 흡습성

[0213] 형태 A 는 중량 측정 증기 수착 (GVS) 에 의해 결정되는 바와 같이, 약간 흡습성인 것으로 간주된다. 40 % r.h. 에서 80 % r.h 까지의 첫번째 사이클에서 실시예 1 에 따라서 수득되는 바와 같은 샘플의 질량 증가는 0.4 % 에 상응한다. 95 % r.h. 에서, 건조시 이력 혼상없이, 2.2 % 수분이 가역적인 방식으로 흡수되었다.

[0214] ACT-132577 의 치료적 용도의 예

[0215] 실시예 A: 달 (Dahl) 옐-감수성 래트에서의 ACT-132577 의 급성 효과:

[0216] 협약, 특히 평균 통행 협약(이하, "MAP"), 및 신박수(이하, "HR")에 대한 ACT-132577의 유통 허가는, 의식

이 있는 수컷 고혈압 달 (Dahl) 염-감수성 래트 (이하, "Dahl-S 래트" - 이 모델에 대한 상세한 내용은 Rapp, Hypertension (1982), 4, 753-763 을 참조한다) 에서 원격 측정에 의해 평가하였다.

[0217] Dahl-S 래트에서는, 1 % 염화 나트륨을 음용수에 제공함으로써 혈압 상승을 유발한다. 6-7 마리의 Dahl-S 래트의 군을 비히클 (7.5 % 젤라틴 수용액)에 대해 사용하였으며, 각각의 투여량의 ACT-132577 을 시험하였다 (0.3, 1, 3, 10, 30, 100 및 300 mg/kg). HR 및 MAP에 대한 ACT-132577의 효과는, 투여 전의 24 h와 비교하여 개별 동물에 대해 계산하였다. MAP에 관하여 수득된 결과 (6 시간 연속으로 최대 MAP 감소가 관찰됨)를 **도 9**에 요약한다 (데이터는 평균 ± 평균의 표준 편차로서 표시된다). 요약하면, 10 mg/kg ACT-132577의 투여량은 Dahl-S 래트에서 MAP를 19 ± 4 mmHg 감소시켰다. MAP와는 대조적으로, HR은 영향을 받지 않았다.

실시예 B: 테옥시코르티코스테론 아세테이트 염 래트에서의 ACT-132577의 급성 효과:

[0219] 혈압, 특히 평균 동맥 혈압 (이하, "MAP"), 및 심박수 (이하, "HR")에 대한 ACT-132577의 급성 효과는, 의식이 있는 수컷 고혈압 테옥시코르티코스테론 아세테이트 염 래트 (이하, "DOCA-염 래트" - 이 모델에 대한 상세한 내용은 Gavras et al., Circ. Res. (1975), 36, 300-309 을 참조한다)에서 원격 측정에 의해 평가하였다.

[0220] DOCA-염 래트에서는, 편측 신장 절제술, 무기질코르티코이드 유사체 DOCA의 펠렛의 이식, 및 음용수에의 1 % 염화 나트륨의 공급의 조합에 의해 고혈압을 유발한다. 6-11 마리의 DOCA-염 래트의 군을 비히클 (7.5 % 젤라틴 수용액)에 대해 사용하였으며, 각각의 투여량의 ACT-132577을 시험하였다 (0.3, 1, 3, 10, 30, 100 및 300 mg/kg). HR 및 MAP에 대한 ACT-132577의 효과는, 투여 전의 24 h와 비교하여 개별 동물에 대해 계산하였다. MAP에 관하여 수득된 결과 (6 시간 연속으로 최대 MAP 감소가 관찰됨)를 **도 10**에 요약한다 (데이터는 평균 ± 평균의 표준 편차로서 표시된다). 요약하면, 10 mg/kg ACT-132577의 투여량은 DOCA-염 래트에서 MAP를 29 ± 6 mmHg 감소시켰다. MAP와는 대조적으로, HR은 영향을 받지 않았다.

실시예 C: 자발적 고혈압 래트에서의 ACT-132577의 급성 효과:

[0222] 혈압, 특히 평균 동맥 혈압 (이하, "MAP"), 및 심박수 (이하, "HR")에 대한 ACT-132577의 급성 효과는, 의식이 있는 수컷 자발적 고혈압 래트 (이하, "SHR" - 이 모델에 대한 상세한 내용은 Atanur et al., Genome Res. (2010), 20, 791-803 을 참조한다)에서 원격 측정에 의해 평가하였다.

[0223] 4-6 마리의 SHR의 군을 비히클 (7.5 % 젤라틴 수용액)에 대해 사용하였으며, 각각의 투여량의 ACT-132577을 시험하였다 (1, 3, 10, 30, 100 및 300 mg/kg). HR 및 MAP에 대한 ACT-132577의 효과는, 투여 전의 24 h와 비교하여 개별 동물에 대해 계산하였다. MAP에 관하여 수득된 결과 (6 시간 연속으로 최대 MAP 감소가 관찰됨)를 **도 11**에 요약한다 (데이터는 평균 ± 평균의 표준 편차로서 표시된다). 요약하면, 100 mg/kg ACT-132577의 투여량은 SHR에서 MAP를 18 ± 4 mmHg 감소시켰다. MAP와는 대조적으로, HR은 영향을 받지 않았다.

실시예 D: 자발적 고혈압 래트에서의, 단독으로 또는 발사르탄과 조합된 ACT-132577의 급성 효과:

[0225] 혈압, 특히 평균 동맥 혈압 (이하, "MAP"), 및 심박수 (이하, "HR")에 대한, 100 mg/kg의 단일 투여량으로 경구 투여된 ACT-132577 (ACT-132577은 단독으로 또는 10 mg/kg의 단일 투여량으로 경구 투여되는 발사르탄과 조합하여 사용된다)의 급성 효과는, 의식이 있는 수컷 자발적 고혈압 래트 (이하, "SHR" - 이 모델에 대한 상세한 내용은 Atanur et al., Genome Res. (2010), 20, 791-803 을 참조한다)에서 원격 측정에 의해 평가하였다.

[0226] 치료 군 당 6 마리의 SHR이 이 시험에 사용되었다. MAP에 관하여 수득된 결과를 **도 12**에 요약하며, 여기에서, 각각의 데이터 포인트는 6시간 평균으로서 표시되고 (NB: "예측되는 첨가 효과"로서 지칭되는, 2 가지 약물의 조합의 예상되는 첨가 효과는, 각각의 화합물을 개별적으로 투여한 후에 수득된 혈압 값의 감소를 추가함으로써 계산하였다); 비히클 (7.5 % 젤라틴 수용액) 치료는 MAP 또는 HR에 영향을 미치지 않았으며, 그러므로 수득된 결과는 도면에 나타내지 않는다. 간략히, ACT-132577과 발사르탄의 동시-투여는 예측된 (계산된) 값을 넘어 MAP를 감소시켰으며, 이는 2 개의 문자 사이의 상승 작용을 입증한다. MAP와는 대조적으로, HR은 어떠한 치료 군에서도 영향을 받지 않았다.

실시예 E: 테옥시코르티코스테론 아세테이트 염 래트에서의, 단독으로 또는 발사르탄과 조합된 ACT-132577의 급성 효과:

[0228] 혈압, 특히 평균 동맥 혈압 (이하, "MAP"), 및 심박수 (이하, "HR")에 대한, 10 mg/kg의 단일 투여량으로 경

구 투여된 ACT-132577 (ACT-132577 은 단독으로 또는 30 mg/kg 의 단일 투여량으로 경구 투여되는 발사르탄과 조합하여 사용된다) 의 급성 효과는, 의식이 있는 수컷 고혈압 데옥시코르티코스테론 아세테이트 염 래트 (이하, "DOCA-염 래트" - 이 모델에 대한 상세한 내용은 Gavras et al., Circ. Res. (1975), 36, 300-309 를 참조한다) 에서 원격 측정에 의해 평가하였다.

[0229] DOCA-염 래트에서는, 편측 신장 절제술, 무기질코르티코이드 유사체 DOCA 의 펠렛의 이식, 및 음용수에의 1 % 염화 나트륨의 공급의 조합에 의해 고혈압을 유발한다. 치료 군 당 7-8 마리의 DOCA-염 래트가 이 시험에 사용되었다. MAP 에 관하여 수득된 결과를 도 13 에 요약하며, 여기에서, 각각의 데이터 포인트는 6-시간 평균으로서 표시되고 (NB: "예측되는 첨가 효과"로서 지칭되는, 2 가지 약물의 조합의 예상되는 첨가 효과는, 각각의 화합물을 개별적으로 투여한 후에 수득된 혈압 값의 감소를 추가함으로써 계산하였다); 비히클 (4 % 젤라틴 수용액) 치료는 MAP 또는 HR 에 영향을 미치지 않았으며, 그러므로 수득된 결과는 도면에 나타내지 않는다. 간략히, ACT-132577 과 발사르탄의 동시-투여는 예측된 (계산된) 값을 넘어 MAP 를 감소시켰으며, 이는 2 개의 분자 사이의 상승 작용을 입증한다. MAP 와는 대조적으로, HR 은 어떠한 치료 군에서도 영향을 받지 않았다.

[0230] 실시예 F: 자발적 고혈압 래트에서의, 단독으로 또는 에날라프릴과 조합된 ACT-132577 의 급성 효과:

[0231] 혈압, 특히 평균 동맥 혈압 (이하, "MAP"), 및 심박수 (이하, "HR") 에 대한, 100 mg/kg 의 단일 투여량으로 경구 투여된 ACT-132577 (ACT-132577 은 단독으로 또는 3 mg/kg 의 단일 투여량으로 경구 투여되는 에날라프릴과 조합하여 사용된다) 의 급성 효과는, 의식이 있는 수컷 자발적 고혈압 래트 (이하, "SHR" - 이 모델에 대한 상세한 내용은 Atanur et al., Genome Res. (2010), 20, 791-803 을 참조한다) 에서 원격 측정에 의해 평가하였다.

[0232] 치료 군 당 7 마리의 SHR 이 이 시험에 사용되었다. MAP 에 관하여 수득된 결과를 도 14 에 요약하며, 여기에서, 각각의 데이터 포인트는 6-시간 평균으로서 표시되고 (NB: "예측되는 첨가 효과"로서 지칭되는, 2 가지 약물의 조합의 예상되는 첨가 효과는, 각각의 화합물을 개별적으로 투여한 후에 수득된 혈압 값의 감소를 추가함으로써 계산하였다); 비히클 (4 % 젤라틴 수용액) 치료는 MAP 또는 HR 에 영향을 미치지 않았으며, 그러므로 수득된 결과는 도면에 나타내지 않는다. 간략히, ACT-132577 과 에날라프릴의 동시-투여는 예측된 (계산된) 값을 넘어 MAP 를 감소시켰으며, 이는 2 개의 분자 사이의 상승 작용을 입증한다. MAP 와는 대조적으로, HR 은 어떠한 치료 군에서도 영향을 받지 않았다.

[0233] 실시예 G: 데옥시코르티코스테론 아세테이트 염 래트에서의, 단독으로 또는 암로디핀과 조합된 ACT-132577 의 급성 효과:

[0234] 혈압, 특히 평균 동맥 혈압 (이하, "MAP"), 및 심박수 (이하, "HR") 에 대한, 10 mg/kg 의 단일 투여량으로 경구 투여된 ACT-132577 (ACT-132577 은 단독으로 또는 1 mg/kg 의 단일 투여량으로 경구 투여되는 암로디핀과 조합하여 사용된다) 의 급성 효과는, 의식이 있는 수컷 고혈압 데옥시코르티코스테론 아세테이트 염 래트 (이하, "DOCA-염 래트" - 이 모델에 대한 상세한 내용은 Gavras et al., Circ. Res. (1975), 36, 300-309 를 참조한다) 에서 원격 측정에 의해 평가하였다.

[0235] DOCA-염 래트에서는, 편측 신장 절제술, 무기질코르티코이드 유사체 DOCA 의 펠렛의 이식, 및 음용수에의 1 % 염화 나트륨의 공급의 조합에 의해 고혈압을 유발한다. 치료 군 당 6-8 마리의 DOCA-염 래트가 이 시험에 사용되었다. MAP 에 관하여 수득된 결과를 도 15 에 요약하며, 여기에서, 각각의 데이터 포인트는 6-시간 평균으로서 표시되고 (NB: "예측되는 첨가 효과"로서 지칭되는, 2 가지 약물의 조합의 예상되는 첨가 효과는, 각각의 화합물을 개별적으로 투여한 후에 수득된 혈압 값의 감소를 추가함으로써 계산하였다); 비히클 (4 % 젤라틴 수용액) 치료는 MAP 또는 HR 에 영향을 미치지 않았으며, 그러므로 수득된 결과는 도면에 나타내지 않는다. 간략히, ACT-132577 과 암로디핀의 동시-투여는 예측된 (계산된) 값을 넘어 MAP 를 감소시켰으며, 이는 2 개의 분자 사이의 상승 작용을 입증한다. MAP 와는 대조적으로, HR 은 어떠한 치료 군에서도 영향을 받지 않았다.

[0236] 실시예 H: 데옥시코르티코스테론 아세테이트 염 래트에서의 ACT-132577 의 만성 효과:

[0237] 특히 평균 동맥 혈압 (이하, "MAP"), 및 심박수 (이하, "HR") 에 대한, 1, 10 및 100 mg/kg/day 의 투여량의 ACT-132577 의 반복 투여의 만성 효과는, 의식이 있는 수컷 고혈압 데옥시코르티코스테론 아세테이트 염 래트 (이하, "DOCA-염 래트" - 이 모델에 대한 상세한 내용은 Gavras et al., Circ. Res. (1975), 36, 300-309 를 참조한다) 에서 원격 측정에 의해 평가하였다. DOCA-염 래트에서는, 편측 신장 절제술, 무기질코르티코이드

유사체 DOCA 의 펠렛의 이식, 및 음용수에의 1 % 염화 나트륨의 공급의 조합에 의해 고혈압을 유발한다. ACT-132577 로 처리된 DOCA-염 래트의 결과를, 비히클 (4 % 젤라틴 수용액) 만을 수용한 위스타 (Wistar) 래트 또는 DOCA-염 래트에 대해 수득된 결과와 비교하였다.

[0238] a) MAP 에 관하여 수득된 결과를 **도 16** 에 요약하며, 여기에서, 각각의 데이터 포인트는 24-시간 평균으로서 표시된다. 6 마리의 쥐가 5 개의 시험 군 (위스타 (Wistar) 대조 래트 [도 16 에서 하단 라인], DOCA-염 대조 래트 [도 16 에서 상단 라인], 및 1, 10 및 100 mg/kg/day 의 투여량의 ACT-132577 의 반복 투여를 수용하는 DOCA-염 래트 [도 16 에서, 각각 위에서부터 2 내지 3 번째 라인]) 각각에 대해 사용되었다. 간략히, 4 주 동안 ACT-132577 의 경구 투여는 HR 을 변화시키지 않으면서, MAP 의 DOCA-염-유도된 증가를 투여량-의존적으로 감소시켰다.

[0239] b) 신장 혈관 저항성에 관하여 수득된 결과를 **도 17** 에 요약하며, 여기에서:

* DOCA Φ 2w 는 ACT-132577 에 의한 치료의 개시 직전에 희생된 DOCA-염 래트를 나타낸다;

* "*" 기호는 일원 분산 분석 (one way ANOVA), 이어서 뉴만-Keuls 다중 비교 사후 검증 (Newman-Keuls multiple comparisons post-hoc test) 을 사용할 때, 통계적 유의성 계수 $p < 0.05$ 를 나타낸다.

[0242] 요약하면, 이들 시험에 기초하여, DOCA-염 래트에 대한 ACT-132577 의 만성 경구 투여는 투여량-의존적으로 신장 혈류량을 증가시켰으며, 신장 혈관 저항성을 감소시켰다. ACT-132577 은 또한 N-말단 프로-뇌 나트륨 이노 펩티드 (NTproBNP) 의 혈장 농도의 투여량-의존적 감소에 의해 제안된 바와 같이, 좌심실 비대를 감소시키는 경향이 있었다.

실시예 I: 당뇨병의 동물 모델에서의, 단독으로 또는 ACE 저해제 또는 ARB 와 조합된 ACT-132577 의 효과:

[0244] ACT-132577 의 효과는 당뇨병 설치류 모델에서 평가할 수 있다 (이와 관련하여, 하기의 문헌에 기재된 모델을 참조한다: Sen et al., Life Sci. (2012), 91(13-14), 658-668; Janiak et al., Eur. J. Pharmacol. (2006), 534, 271-279; 및 Igłarz et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. (2008), 327(3), 736-745). 특히, 글루코오스 내성, 인슐린 혈증 및 최종 기관 손상에 대한, 단독으로 또는 조합된 ACT-132577 의 효과를 조사할 수 있다. 최종 기관 손상은 혈관 기능, 신장 기능 (예를 들어, 단백뇨), 심장 기능 및 리모델링, 및 당뇨병에 의해 영향을 받는 임의의 다른 대상 기관 (예를 들어, 눈) 을 포함한다.

실시예 J: 체액 저류에 대한 ACT-132577 의 효과의 평가

[0246] 혜마토크릿 (Hct) 또는 혜모글로빈의 감소는 혈장 부피의 증가에 대해 이차적으로 발생하며, 체액 저류의 마커로서 사용될 수 있다. 단일 경구 투여량의 아프로시텐탄 (1-30 mg/kg) 또는 비히클 (젤라틴) 을 수컷 위스타 (Wistar) 래트에게 위관 영양으로 투여하였다. 투여 24 시간 후, 설하 혈액을 이소플루란-유도된 마취하에서 샘플링하였다. 혜마토크릿은 혈액학 분석기를 사용하여 측정하였다. ACT-132577 은 혜마토크릿 (Hct) 에 대해 영향을 미치지 않았으며, 이는 체액 저류에 대한 낮은 책임을 제안한다 (**도 18**).

비교예 1: 자발적 고혈압 래트에서의, 발사르탄과 조합하여 사용된 스피로노락톤의 급성 효과:

[0248] 혈압, 특히 평균 동맥 혈압 (이하, "MAP"), 및 심박수 (이하, "HR") 에 대한, 각각 단일 투여량으로서 경구 투여되는 발사르탄과 조합된 스피로노락톤 (300 mg/kg) 의 급성 효과는, 또한 실시예 D 에서 기술한 것과 유사한 프로토콜을 사용하여, 의식이 있는 수컷 자발적 고혈압 래트 (이하, "SHR" - 이 모델에 대한 상세한 내용은 Atanur et al., Genome Res. (2010), 20, 791-803 을 참조한다) 에서 원격 측정에 의해 평가하였다.

[0249] ACT-132577 과는 달리, 스피로노락톤 치료와 발사르탄 치료의 조합에 대한 MAP 감소에 대해 상승 효과는 나타나지 않았다.

비교예 2: 데옥시코르티코스테론 아세테이트 염 래트에서의, 발사르탄과 조합하여 사용된 스피로노락تون의 급성 효과:

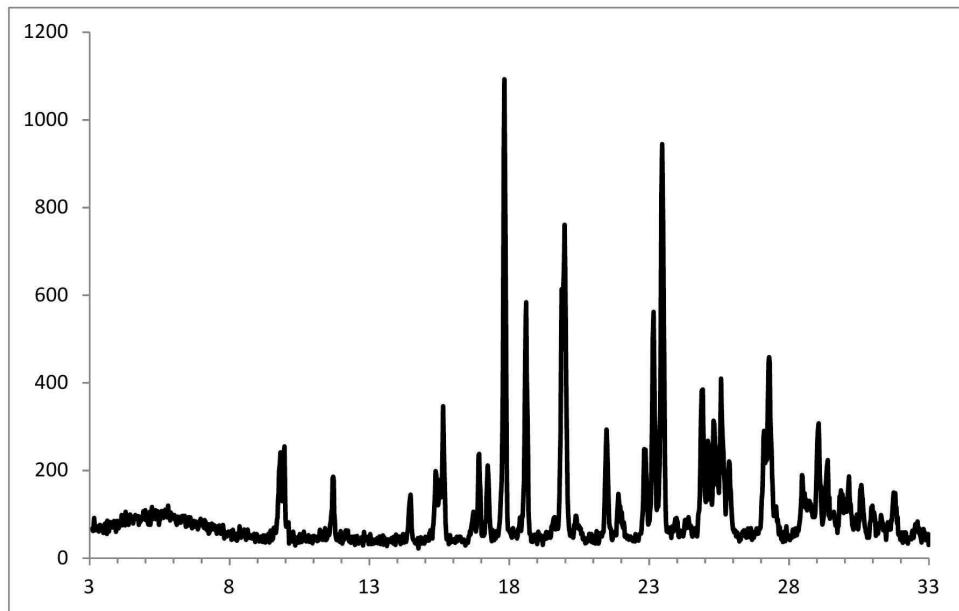
[0251] 혈압, 특히 평균 동맥 혈압 (이하, "MAP"), 및 심박수 (이하, "HR") 에 대한, 각각 단일 투여량으로서 경구 투여되는 발사르탄과 조합된 스피로노락톤 (300 mg/kg) 의 급성 효과는, 또한 실시예 E 에서 기술한 것과 유사한 프로토콜을 사용하여, 의식이 있는 수컷 고혈압 데옥시코르티코스테론 아세테이트 염 래트 (이하, "DOCA-염 래트" - 이 모델에 대한 상세한 내용은 Gavras et al., Circ. Res. (1975), 36, 300-309 를 참조한다) 에서 원격 측정에 의해 평가하였다.

- [0252] ACT-132577 과는 달리, 스피로노락톤 치료와 발사르탄 치료의 조합에 대한 MAP 감소에 대해 상승 효과는 나타나지 않았다.
- [0253] **비교예 3: 자발적 고혈압 래트에서의, 에날라프릴과 조합하여 사용된 스피로노락تون의 급성 효과:**
- [0254] 혈압, 특히 평균 동맥 혈압 (이하, "MAP"), 및 심박수 (이하, "HR")에 대한, 각각 단일 투여량으로서 경구 투여되는 발사르탄과 조합된 스피로노락تون (300 mg/kg)의 급성 효과는, 또한 실시예 F에서 기술한 것과 유사한 프로토콜을 사용하여, 의식이 있는 수컷 자발적 고혈압 래트 (이하, "SHR" - 이 모델에 대한 상세한 내용은 Atanur et al., Genome Res. (2010), 20, 791-803 을 참조한다)에서 원격 측정에 의해 평가하였다.
- [0255] ACT-132577 과는 달리, 스피로노락تون 치료와 에날라프릴 치료의 조합에 대한 MAP 감소에 대해 상승 효과는 나타나지 않았다.
- [0256] **실시예 K: 자발적 고혈압 래트에서의, EXFORGE HCT® 단독, 및 ACT-132577 또는 스피로노락تون과 조합된 EXFORGE HCT®의 급성 효과**
- [0257] 혈압, 특히 평균 동맥 혈압 (이하, "MAP"), 및 심박수 (이하, "HR")에 대한, ACT-132577 또는 스피로노락تون과 조합된 Exforge HCT® (즉, 발사르탄 / 암로디핀 / 하이드로클로로티아지드의 고정 투여량 조합물; 발사르탄 / 암로디핀 / 하이드로클로로티아지드 각각에 대한 적합한 투여량 1.6 mg/kg / 0.1 mg/kg / 0.25 mg/kg)의 급성 효과는, 또한 의식이 있는 수컷 자발적 고혈압 래트 (이하, "SHR" - 이 모델에 대한 상세한 내용은 Atanur et al., Genome Res. (2010), 20, 791-803 을 참조한다)에서 원격 측정에 의해 평가하였다.
- [0258] 치료 군 당 9 마리의 SHR 이 이 시험에 사용되었다. 이 모델에서 동시-투여된 약물의 혈압에 대한 최대 효과를 일치시키기 위해서, Exforge HCT® mg/kg 의 3 일 경구 투여 후 3 일째에 아프로시텐탄 100 mg/kg 을 경구 투여하고, 스피로노락تون 300 mg/kg 을 1 일째에 Exforge HCT® 와 동시에 경구 투여한 후, 2 일 Exforge HCT® 를 투여하였다. MAP에 관하여 수득된 결과를 도 19 및 20에 요약하며, 여기에서, 각각의 데이터 포인트는 6-시간 평균으로서 표시된다.
- [0259] Exforge HCT®에 더하여 첨가했을 때, 아프로시텐탄 또는 스피로노락تون은 혈압을 더욱 감소시켰다. 그러나, 아프로시텐탄은 스피로노락تون보다 더 많은 혈압 감소를 유발하였다. MAP 와는 대조적으로, HR은 어떠한 치료 군에서도 영향을 받지 않았다.
- [0260] **실시예 L: 데옥시코르티코스테론 아세테이트 염 래트에서의, EXFORGE HCT® 단독, 및 ACT-132577 또는 스피로노락تون과 조합된 EXFORGE HCT®의 급성 효과**
- [0261] 혈압, 특히 평균 동맥 혈압 (이하, "MAP"), 및 심박수 (이하, "HR")에 대한, 각각 단일 투여량으로서 경구 투여되는 ACT-132577 (10 mg/kg) 또는 스피로노락تون (300 mg/kg)과 조합된 Exforge HCT® (발사르탄 / 암로디핀 / 하이드로클로로티아지드 각각에 대한 적합한 투여량 3.2 mg/kg / 0.2 mg/kg / 0.5 mg/kg)의 급성 효과는, 또한 의식이 있는 수컷 고혈압 데옥시코르티코스테론 아세테이트 염 래트 (이하, "DOCA-염 래트" - 이 모델에 대한 상세한 내용은 Gavras et al., Circ. Res. (1975), 36, 300-309 을 참조한다)에서 원격 측정에 의해 평가하였다.
- [0262] DOCA-염 래트에서는, 편측 신장 절제술, 무기질코르티코이드 유사체 DOCA의 펠렛의 이식, 및 음용수에의 1% 염화 나트륨의 공급의 조합에 의해 고혈압을 유발한다. 치료 군 당 7-9 마리의 DOCA-염 래트가 이 시험에 사용되었다. MAP에 관하여 수득된 결과를 도 21 및 22에 요약하며, 여기에서, 각각의 데이터 포인트는 6-시간 평균으로서 표시된다.
- [0263] Exforge HCT®에 더하여 첨가했을 때, 아프로시텐탄 10 mg/kg 또는 스피로노락تون 300 mg/kg 은 혈압을 더욱 감소시켰다. 그러나, 아프로시텐탄은 스피로노락تون보다 더 많은 혈압 감소를 유발하였다. MAP 와는 대조적으로, HR은 어떠한 치료 군에서도 영향을 받지 않았다.

도면

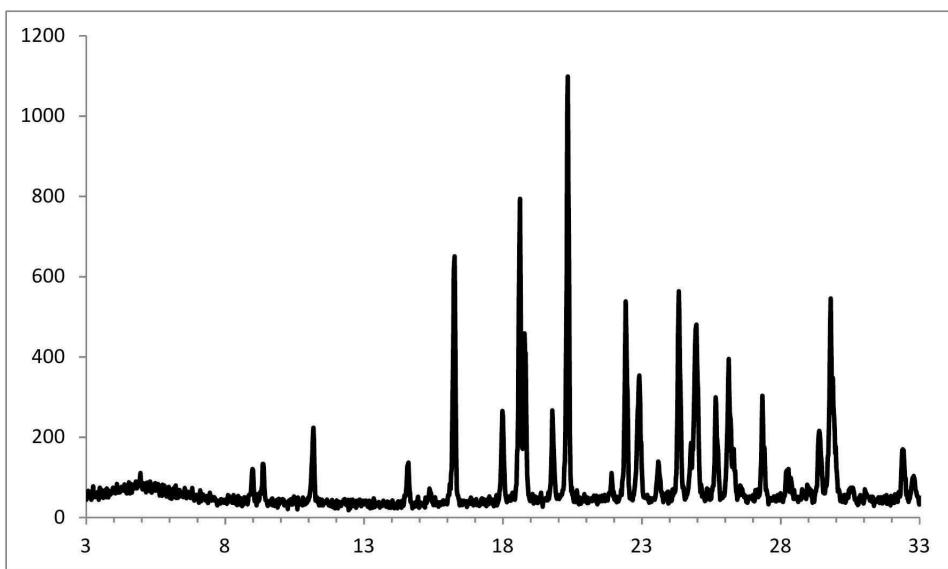
도면1

도 1, 형태 A



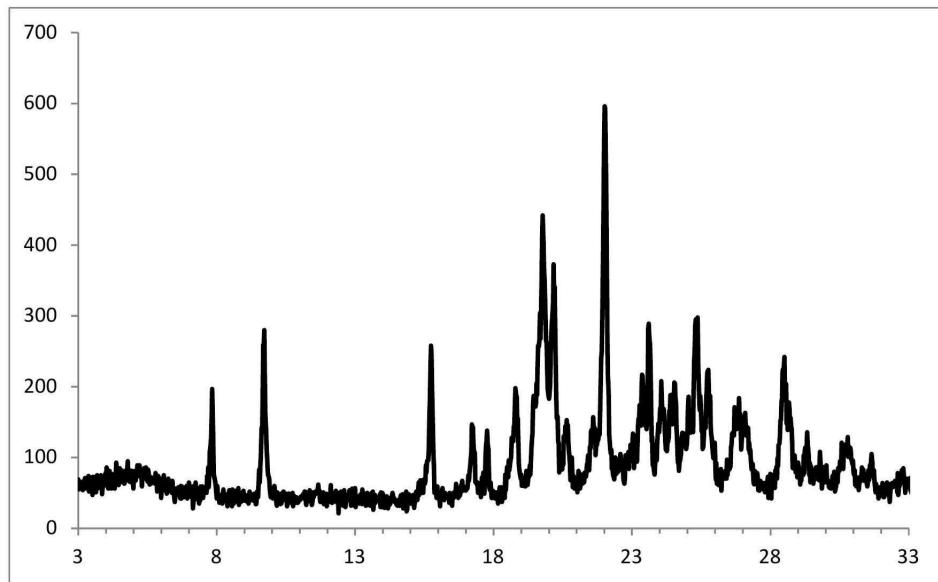
도면2

도 2, 형태 B



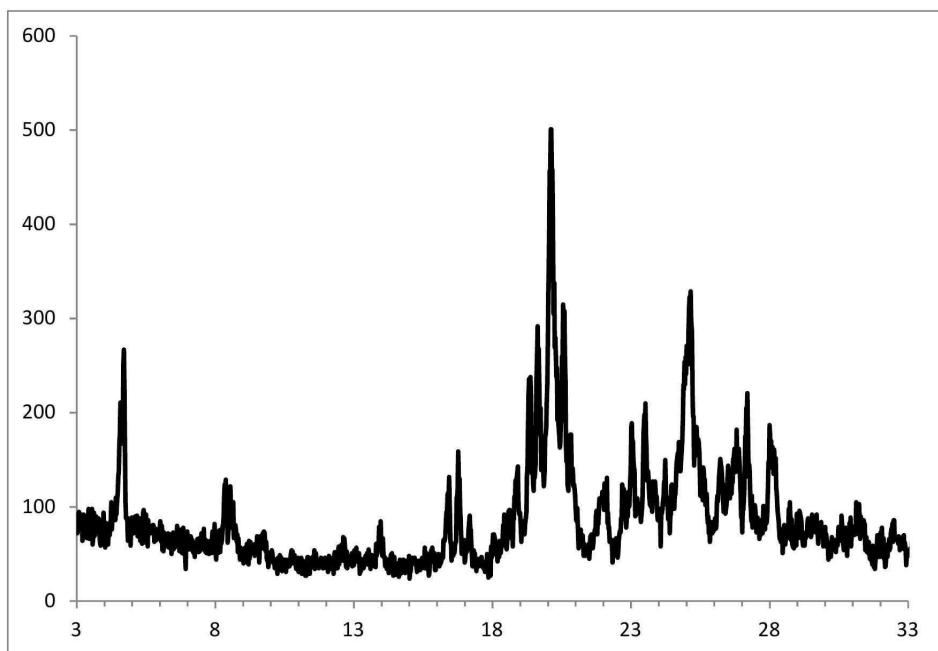
도면3

도 3, 형태 C



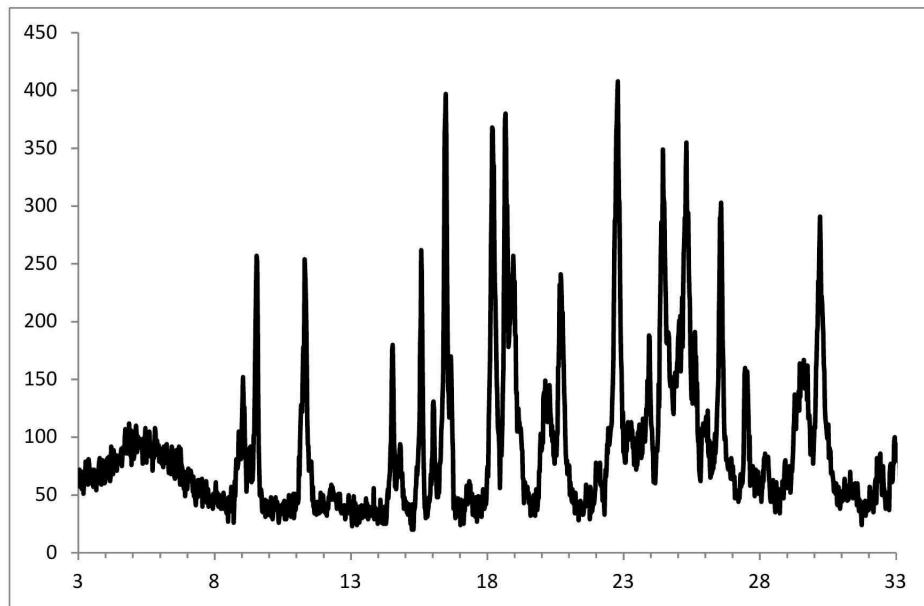
도면4

도 4, 형태 D



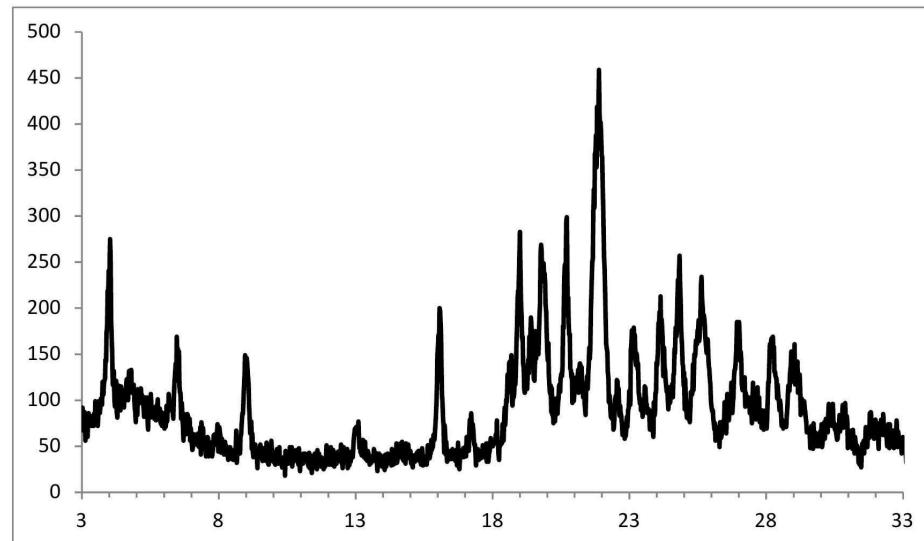
도면5

도 5, 형태 E



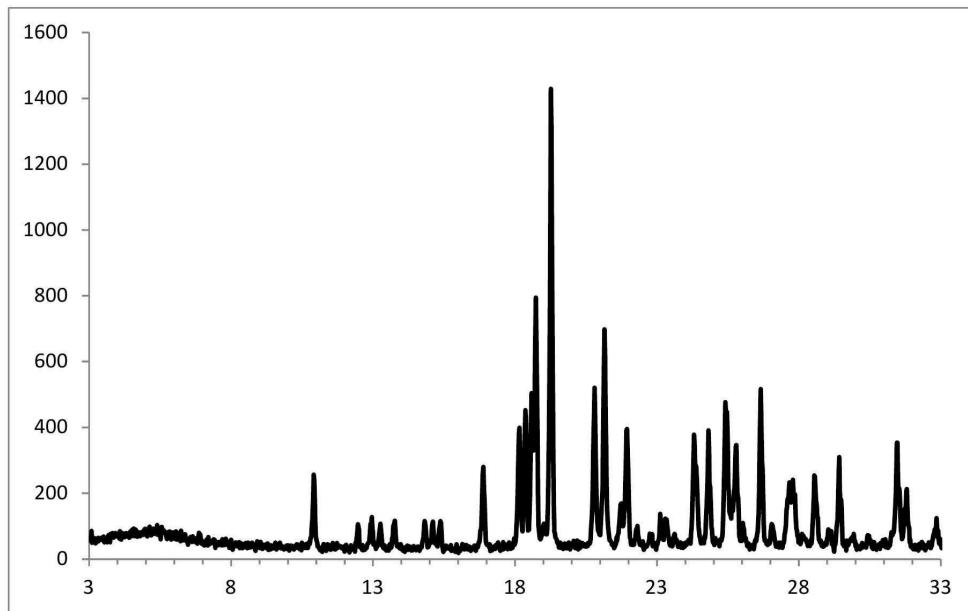
도면6

도 6, 형태 J



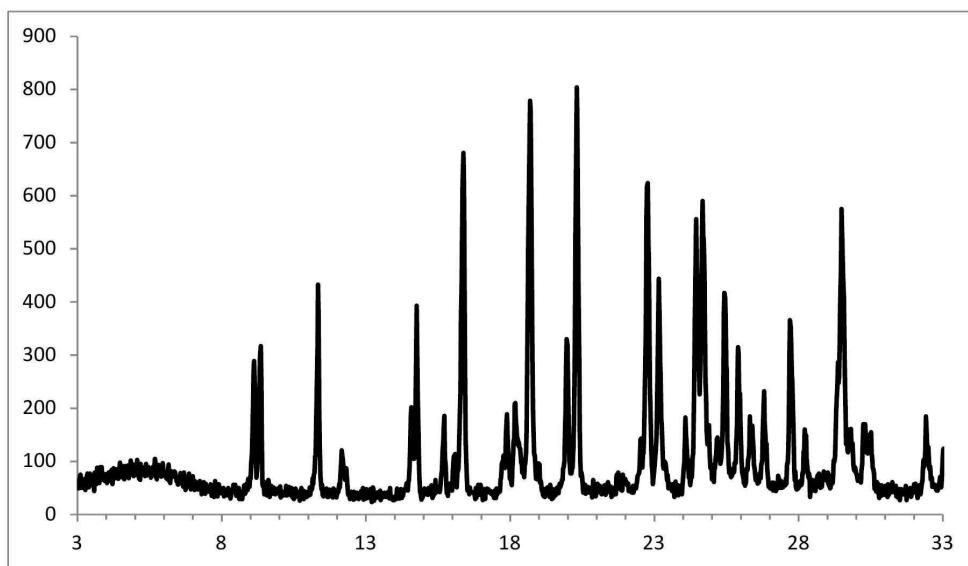
도면7

도 7, 형태 K

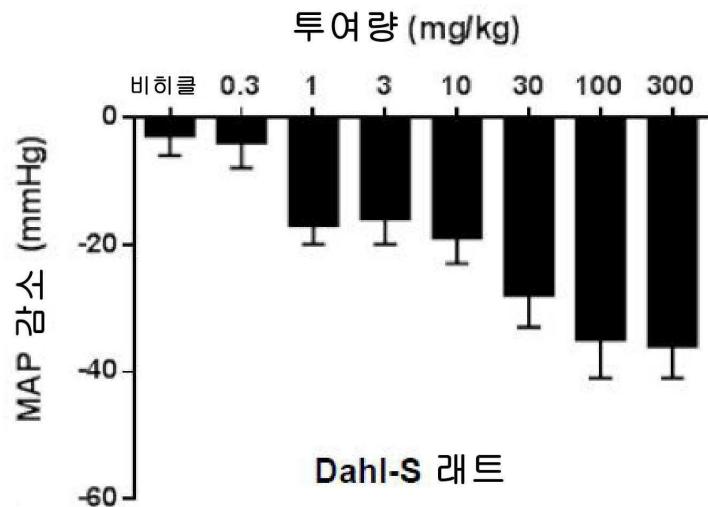


도면8

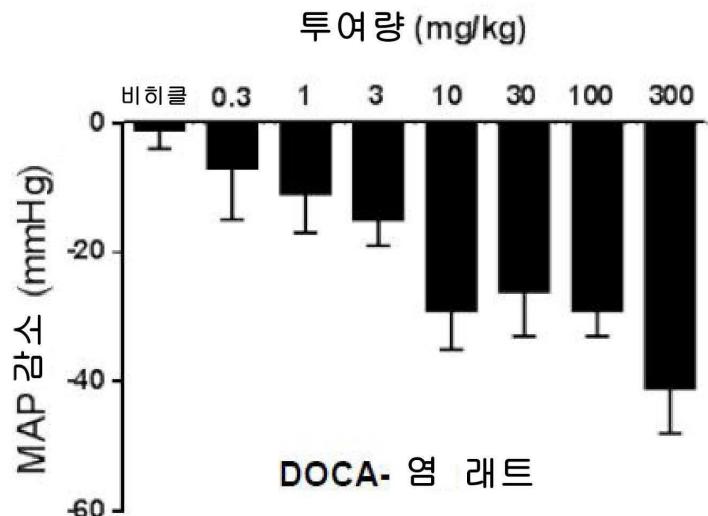
도 8, 형태 L



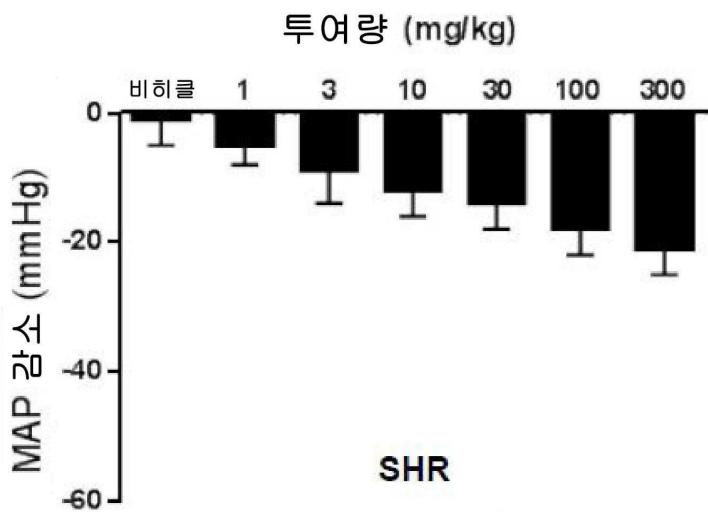
도면9



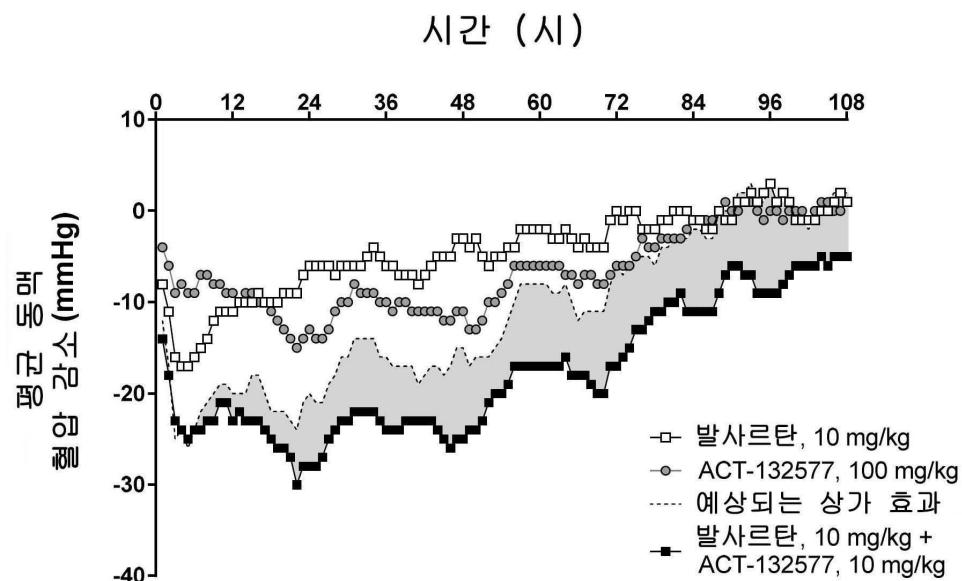
도면10



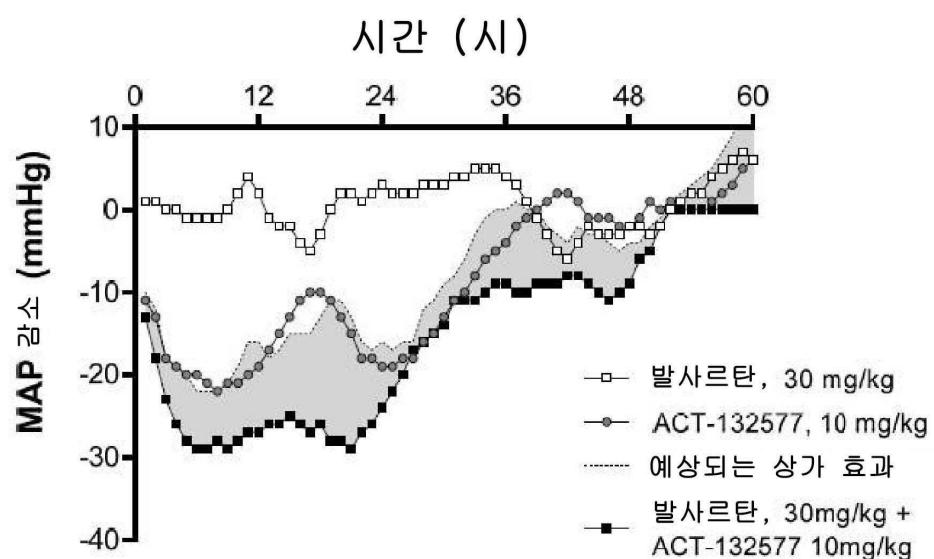
도면11



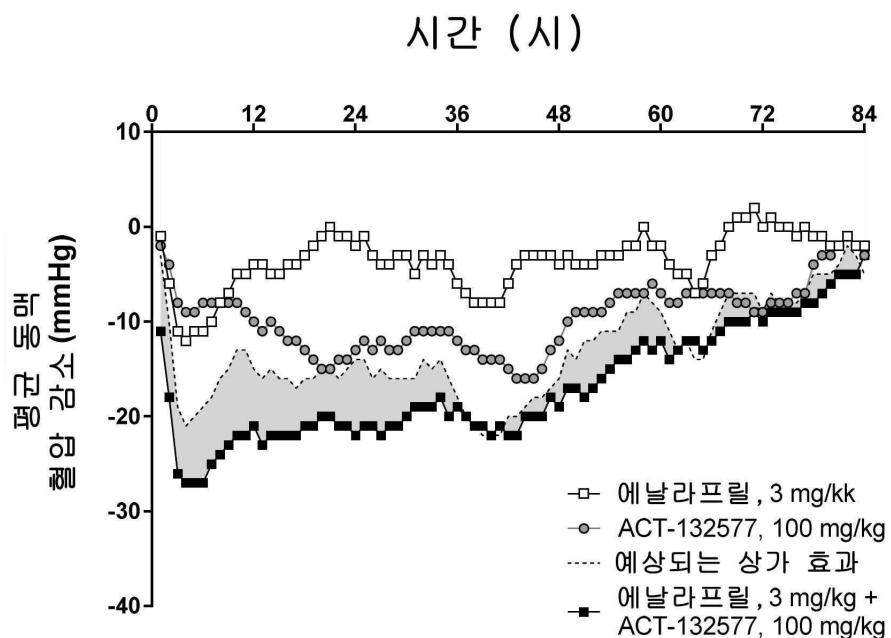
도면12



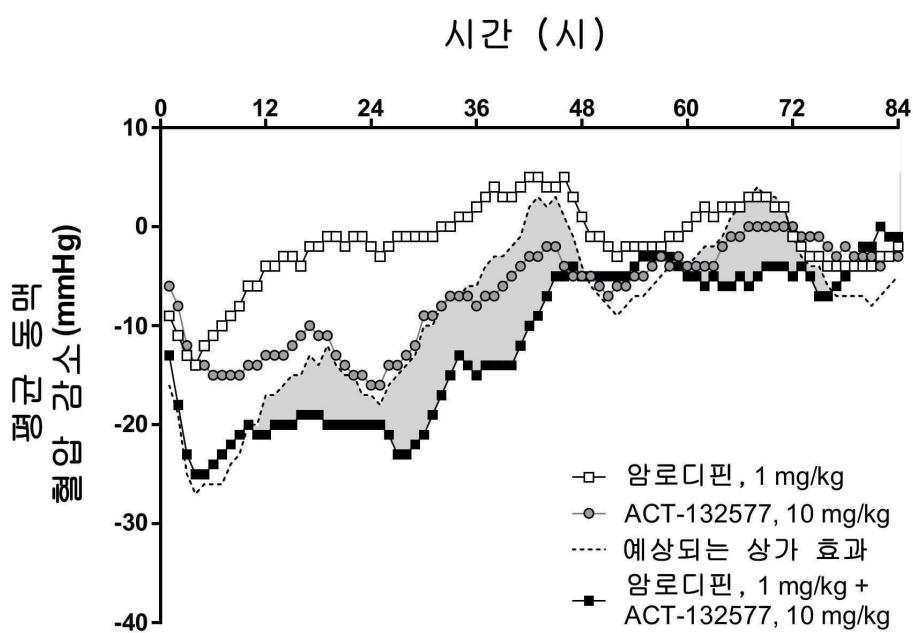
도면13



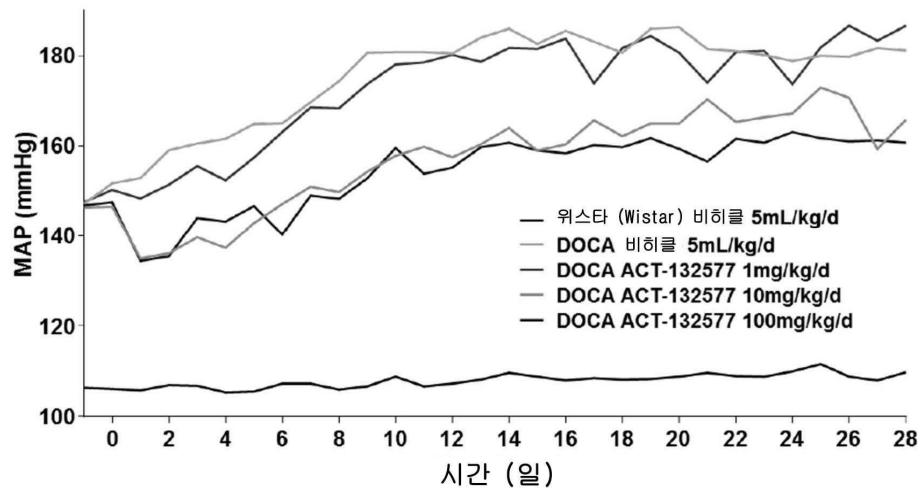
도면14



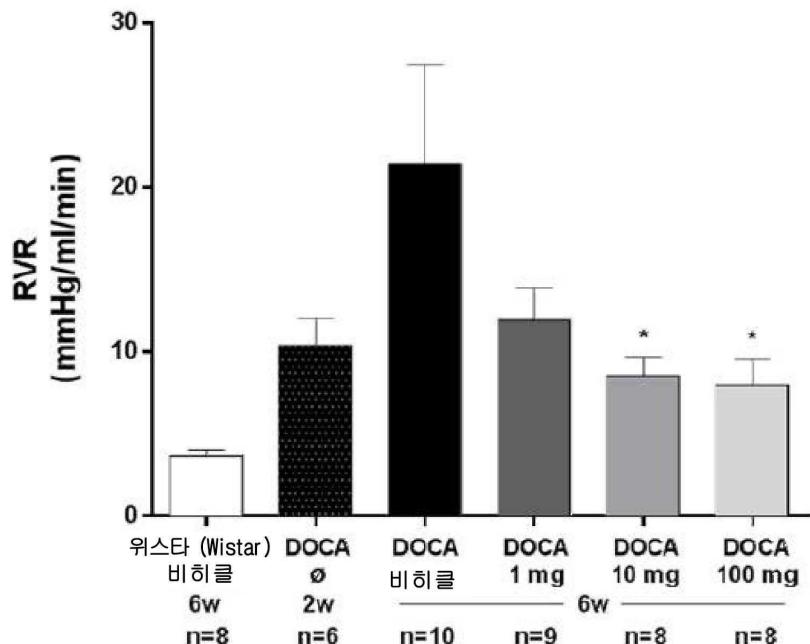
도면15



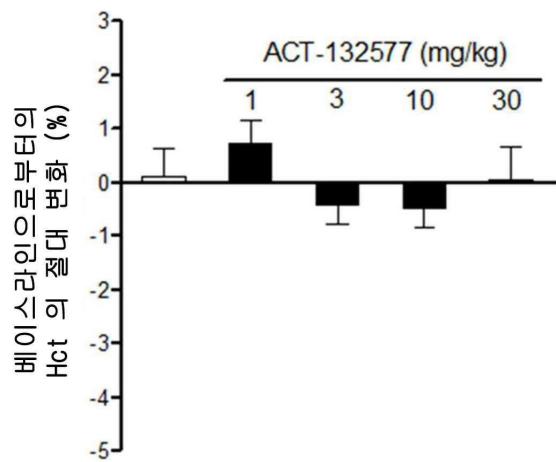
도면16



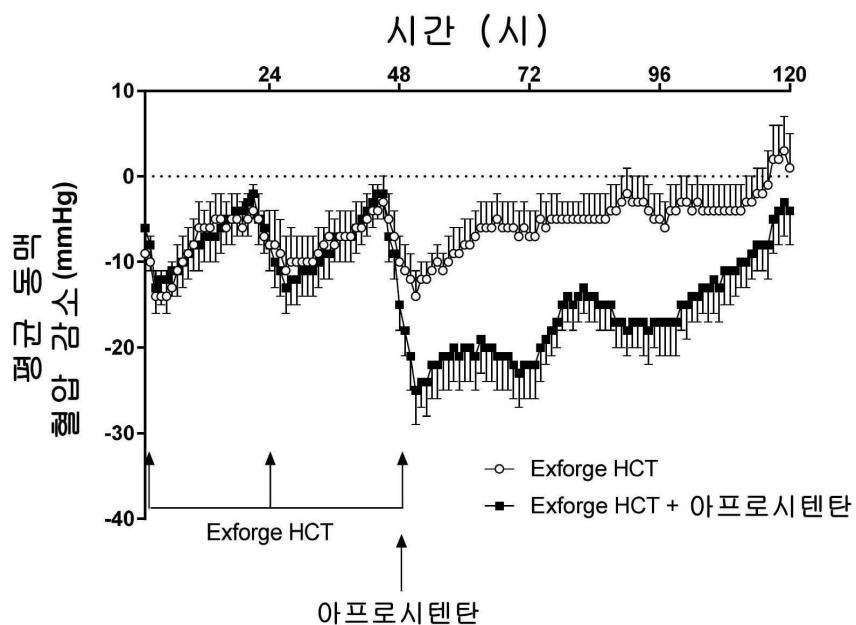
도면17



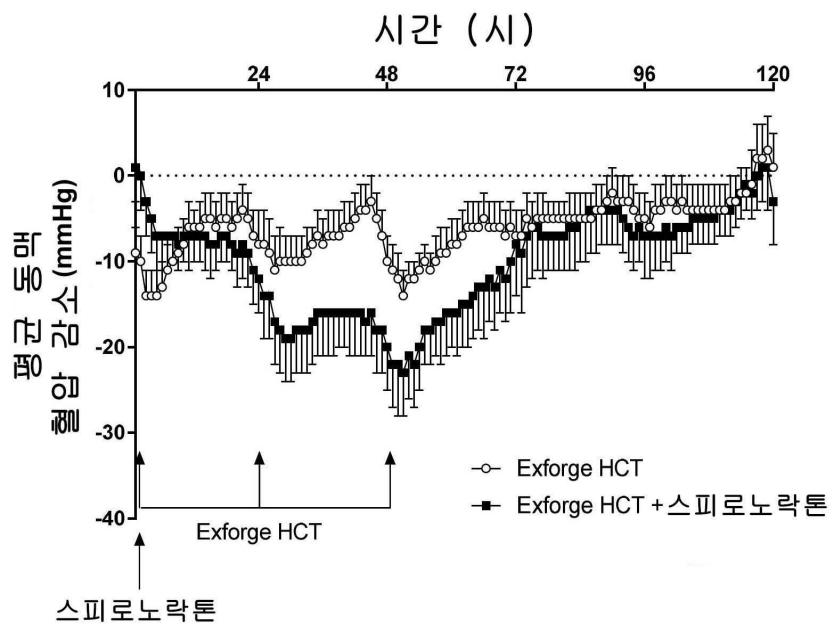
도면18



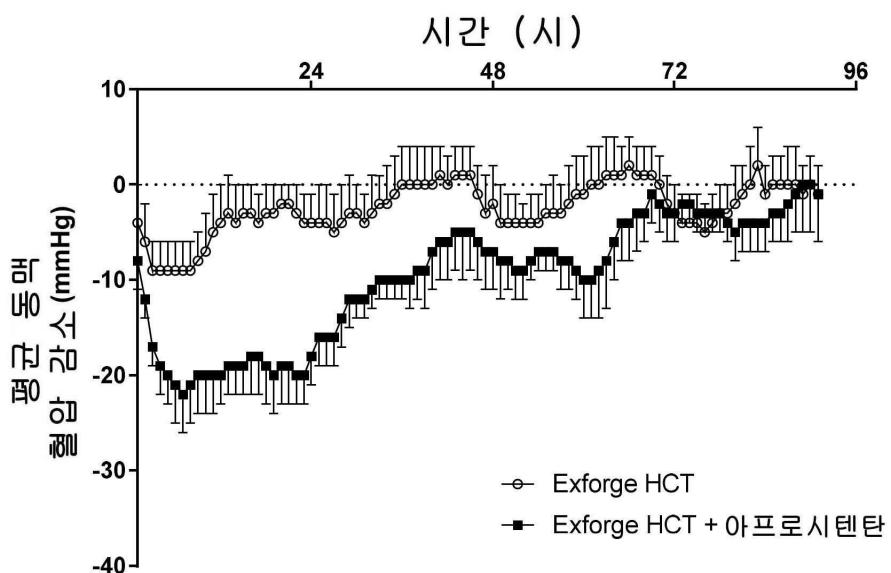
도면19



도면20



도면21



도면22

