(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년04월30일
(11) 등록번호 10-2803160
(24) 등록일자 2025년04월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 413/14 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 413/14 (2013.01)
A61K 31/506 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7017060(분할)
(22) 출원일자(국제) 2017년07월06일
심사청구일자 2023년06월19일
(85) 번역문제출일자 2023년05월19일
(65) 공개번호 10-2023-0074840
(43) 공개일자 2023년05월31일
(62) 원출원 특허 10-2019-7003464
원출원일자(국제) 2017년07월06일
심사청구일자 2020년07월06일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/040827
(87) 국제공개번호 WO 2018/009609
국제공개일자 2018년01월11일
(30) 우선권주장
62/359,466 2016년07월07일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020150129002 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
사이클리온 테라퓨틱스, 인크.
미국 02142 매사추세츠 케임브리지 퍼스트 스트리트 245 리버뷰 II 에이틴쓰 플로어
(72) 발명자
세투라만, 바수
미국 02451 매사추세츠주 월섬 밀너 스트리트 80
하샤쉬, 아마드
미국 01772 매사추세츠주 사우스보로 올랜드 레인 5
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

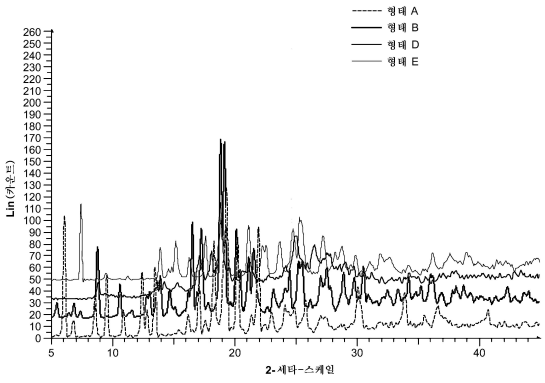
전체 청구항 수 : 총 28 항 심사관 : 이기철

(54) 발명의 명칭 **sGC 자극제의 고체 형태**

(57) 요 약

본 개시내용은 가용성 구아닐레이트 시클라제 (sGC)의 자극제의 결정질 고체 형태인 화합물 I에 관한 것이다. 이들 고체 형태의 제조 방법이 또한 본원에 제공된다. 또한 본 발명은 다양한 질환 또는 장애를 치료 및/또는 예방하기 위한, 이들 고체 형태를 단독으로 또는 1종 이상의 추가의 작용제와 조합하여 포함하는 제약 제제 및 투여 형태 및 그의 용도에 관한 것이고; 이들 질환 또는 장애는 sGC 자극으로부터 또는 산화질소 (NO) 및/또는 시클릭 구아노신 모노포스페이트 (cGMP)의 농도의 증가로부터 이익을 얻을 수 있는 것이다.

대 표 도



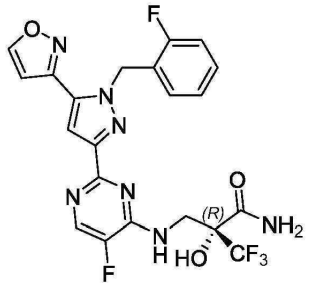
(52) CPC특허분류
C07B 2200/13 (2013.01)
(72) 발명자
수에, 송
미국 02460 매사추세츠주 뉴턴 터너 테라스 18
리빙스톤, 로버트 씨.
미국 02474 매사추세츠주 알링턴 스토웨크로프트 로드 63
엔티-아다에, 크와메 위레두
미국 01876 매사추세츠주 틱스베리 켄싱턴 웨이 19

명 세 서

청구범위

청구항 1

화합물 I의 결정질 고체 형태이며,



화합물 I

결정질 고체 형태가 형태 A 및 형태 B로부터 선택된 결정질 유리 형태이고;

화합물 I의 형태 A는 XRPD 스펙트럼에서 (i) 6.0, 18.3, 19.3, 20.2 및 22.0 °2Θ 또는 (ii) 6.1 (80.81% 상대 강도), 9.6 (40.35%), 12.6 (41.26%), 13.6 (43.19%), 18.4 (53.57%), 19.4 (100.00%), 20.3 (57.01%) 및 22.0 (56.64) °2Θ를 포함하는 피크를 특징으로 하는 결정질 유리 형태이고;

화합물 I의 형태 B는 XRPD 스펙트럼에서 (i) 8.8, 16.4, 17.2, 18.8-19.1, 20.1, 및 21.1-21.6 °2Θ 또는 (ii) 7.0 (44.44% 상대 강도), 8.9 (76.55%), 17.4 (57.67%), 19.1 (100.00%), 20.3 (49.78%), 21.8 (36.16%), 및 25.5 (52.26) °2Θ를 포함하는 피크를 특징으로 하는 결정질 유리 형태인,

화합물 I의 결정질 고체 형태.

청구항 2

제1항에 있어서, 결정질 고체 형태가 XRPD 스펙트럼에서 6.0, 18.3, 19.3, 20.2 및 22.0 °2Θ를 포함하는 피크를 특징으로 하는 결정질 유리 형태 형태 A인 화합물 I의 결정질 고체 형태.

청구항 3

제2항에 있어서, 결정질 고체 형태가 XRPD 스펙트럼에서 6.0, 8.5, 9.5, 12.4-12.9, 13.4, 17.1, 18.3, 19.3, 20.2, 22.0, 30.1 및 34.1 °2Θ를 포함하는 피크를 특징으로 하는 결정질 유리 형태 형태 A인 화합물 I의 결정질 고체 형태.

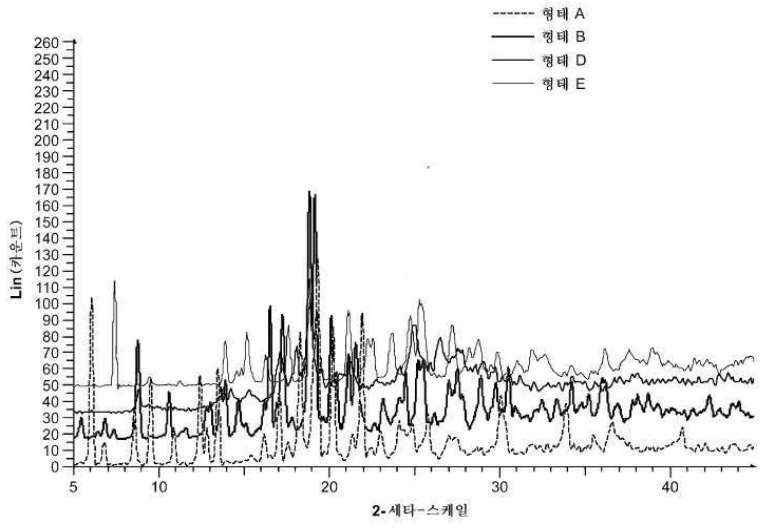
청구항 4

제3항에 있어서, 결정질 고체 형태가 XRPD 스펙트럼에서 6.0, 6.7, 8.5, 9.5, 10.9, 12.4-12.9, 13.4, 16.2, 17.1, 18.3, 19.3, 20.2, 22.0, 23.0, 24.1 내지 24.8, 25.8, 30.1 및 34.1 °2Θ를 포함하는 피크를 특징으로 하는 결정질 유리 형태 형태 A인 화합물 I의 결정질 고체 형태.

청구항 5

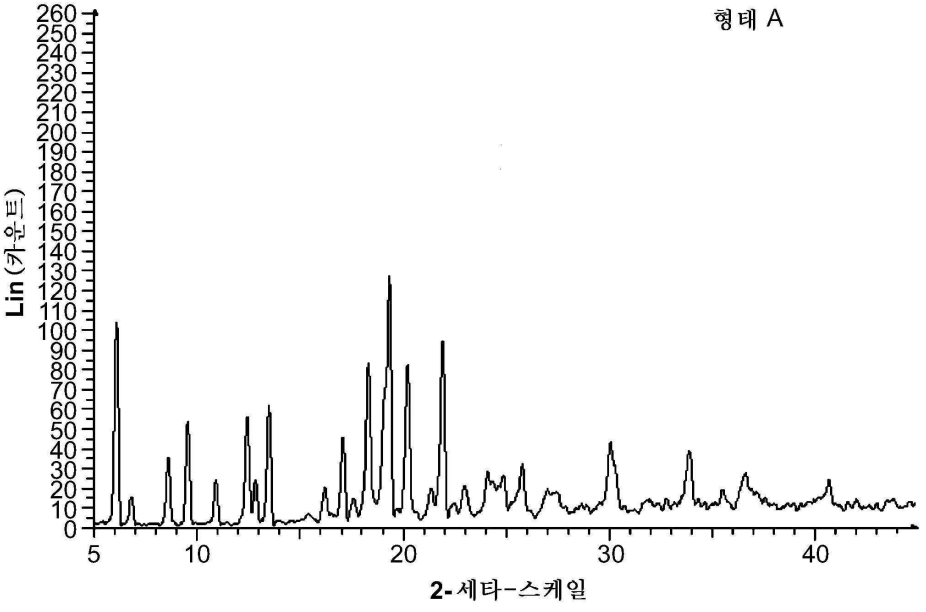
제1항에 있어서, 결정질 고체 형태가 도 2 또는 도 3a에 제시된 것과 실질적으로 유사한 XRPD 스펙트럼을 특징으로 하는 결정질 유리 형태 형태 A인 화합물 I의 결정질 고체 형태:

[도 2]



, 또는

[도 3a]



.

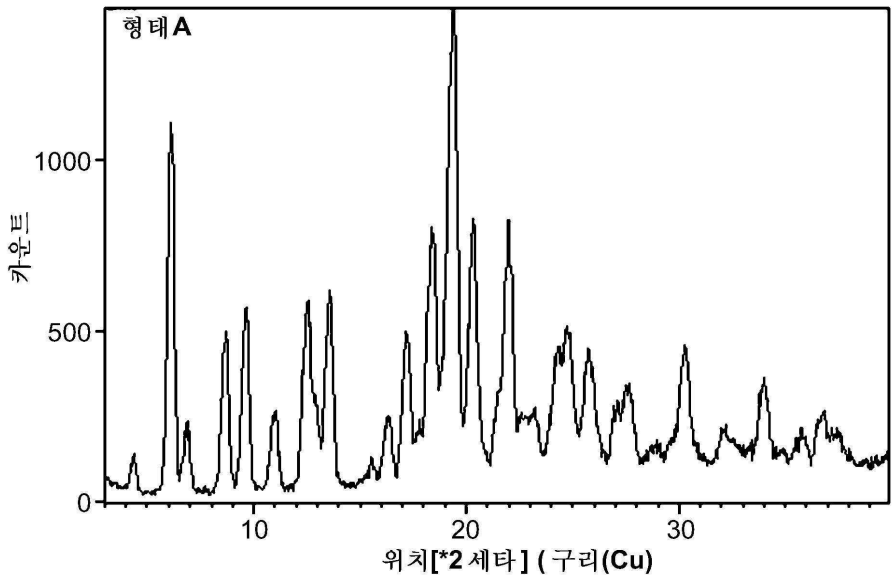
청구항 6

제1항에 있어서, 결정질 고체 형태가 XRPD 스펙트럼에서 6.1 (80.81% 상대 강도), 9.6 (40.35%), 12.6 (41.26%), 13.6 (43.19%), 18.4 (53.57%), 19.4 (100.00%), 20.3 (57.01%) 및 22.0 (56.64) °2Θ를 포함하는 피크를 특징으로 하는 결정질 유리 형태 형태 A인 화합물 I의 결정질 고체 형태.

청구항 7

제1항에 있어서, 결정질 고체 형태가 도 3c에 제시된 것과 실질적으로 유사한 XRPD 스펙트럼을 특징으로 하는 결정질 유리 형태 형태 A인 화합물 I의 결정질 고체 형태:

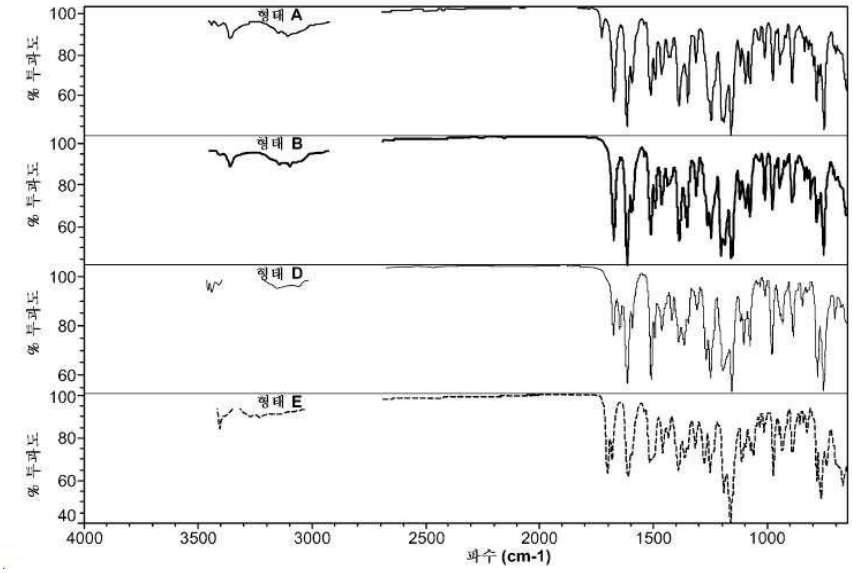
[도 3c]



청구항 8

제1항에 있어서, 결정질 고체 형태가 도 10에 제시된 것과 실질적으로 유사한 FT-라만 스펙트럼을 특징으로 하는 결정질 유리 형태 형태 A인 화합물 I의 결정질 고체 형태:

[도 10]



청구항 9

제1항에 있어서, 결정질 고체 형태가 1730 cm^{-1}에서 최대 밴드를 나타내는 IR 스펙트럼을 특징으로 하는 결정질 유리 형태 형태 A인 화합물 I의 결정질 고체 형태.

청구항 10

제1항에 있어서, 결정질 고체 형태가 14개월 동안 40℃ 및 75 % 상대 습도의 안정성 조건 하에 저장한 경우에 본질적으로 변하지 않은 XRPD 트레이스를 나타내는 것을 특징으로 하는 결정질 유리 형태 형태 A인 화합물 I의 결정질 고체 형태.

청구항 11

제1항에 있어서, 결정질 형태가 XRPD 스펙트럼에서 8.8, 16.4, 17.2, 18.8-19.1, 20.1, 및 21.1-21.6 °2Θ를 포함하는 피크를 특징으로 하는 결정질 유리 형태 형태 B인 화합물 I의 결정질 고체 형태.

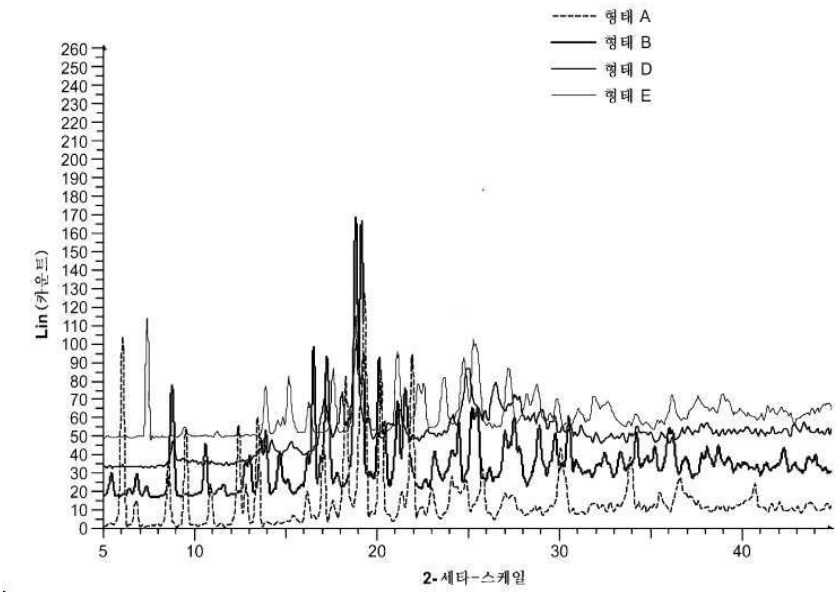
청구항 12

제11항에 있어서, 결정질 고체 형태가 XRPD 스펙트럼에서 8.8, 10.6, 12.6-13.0, 14.6, 16.4, 17.2, 18.8-19.1, 20.1, 21.1-21.6, 24.5, 25.3, 27.0-27.5, 28.9, 29.8 및 30.5 °2Θ를 포함하는 피크를 특징으로 하는 결정질 유리 형태 형태 B인 화합물 I의 결정질 고체 형태.

청구항 13

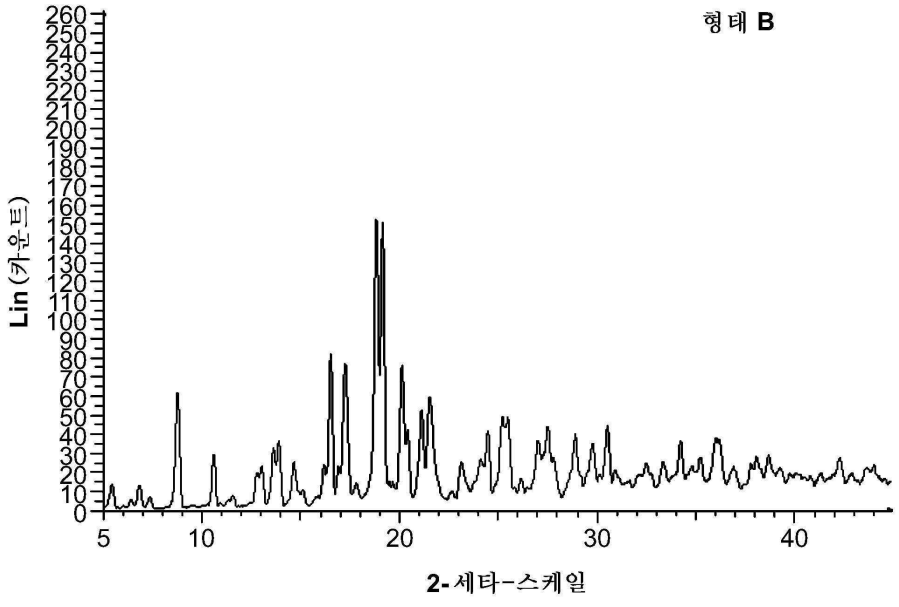
제1항에 있어서, 결정질 고체 형태가 도 2 또는 도 4a에 제시된 것과 실질적으로 유사한 XRPD 스펙트럼을 특징으로 하는 결정질 유리 형태 형태 B인 화합물 I의 결정질 고체 형태:

[도 2]



, 또는

[도 4a]



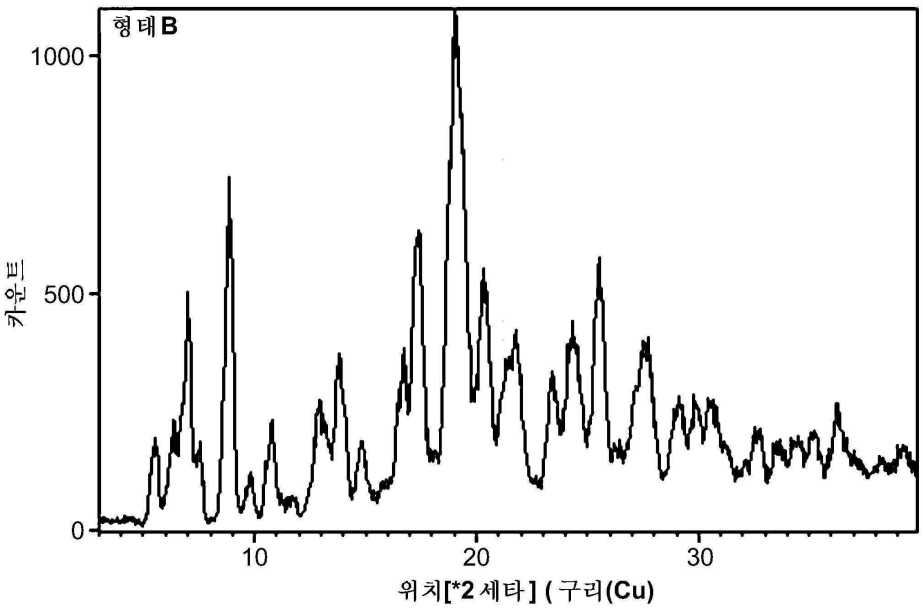
청구항 14

제1항에 있어서, 결정질 고체 형태가 XRPD 스펙트럼에서 7.0 (44.44% 상대 강도), 8.9 (76.55%), 17.4 (57.67%), 19.1 (100.00%), 20.3 (49.78%), 21.8 (36.16%), 및 25.5 (52.26) °2Θ를 포함하는 피크를 특징으로 하는 결정질 유리 형태 형태 B인 화합물 I의 결정질 고체 형태.

청구항 15

제1항에 있어서, 결정질 고체 형태가 도 4c에 제시된 것과 실질적으로 유사한 XRPD 스펙트럼을 특징으로 하는 결정질 유리 형태 형태 B인 화합물 I의 결정질 고체 형태:

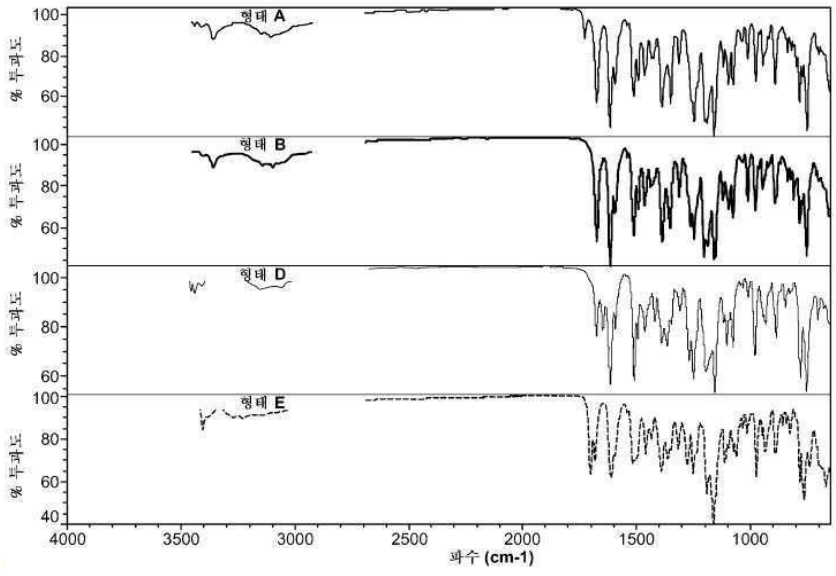
[도 4c]



청구항 16

제1항에 있어서, 결정질 고체 형태가 도 10에 제시된 것과 실질적으로 유사한 FT-라만 스펙트럼을 특징으로 하는 결정질 유리 형태 형태 B인 화합물 I의 결정질 고체 형태:

[도 10]



청구항 17

제1항에 있어서, 결정질 고체 형태가 1200 cm^{-1}에서 최대 피크를 나타내는 IR 스펙트럼을 특징으로 하는 결정질 유리 형태 형태 B인 화합물 I의 결정질 고체 형태.

청구항 18

제1항에 있어서, 결정질 고체 형태가 14개월 동안 40℃ 및 75 % 상대 습도의 안정성 조건 하에 저장한 경우에 본질적으로 변하지 않은 XRPD 트레이스를 나타내는 것을 특징으로 하는 결정질 유리 형태 형태 B인 화합물 I의 결정질 고체 형태.

청구항 19

a. 화합물 I의 결정질 유리 형태 형태 E를 에틸 아세테이트 중에 최소 70℃에서 용해시켜 용액을 수득하는 단계;

b. 상기 용액을 여과하고, 생성된 여과물을 20 내지 25℃에서 16시간에 걸쳐 교반하여 슬러리를 형성하는 단계; 및

c. 상기 슬러리를 농축시키고 여과하고, 진공 하에 건조시키는 단계

를 포함하고,

화합물 I의 결정질 유리 형태 형태 E는 XRPD 스펙트럼에서 7.4, 18.8-19.3, 21.1, 24.8 및 25.5 °2Θ를 포함하는 피크를 특징으로 하는 것인,

제2항에 기재된 화합물 I의 결정질 유리 형태 형태 A를 제조하는 방법.

청구항 20

a. 조 화합물 I을 에틸 아세테이트 중에 최소 70℃에서 용해시켜 용액을 수득하는 단계;

b. 상기 용액을 여과하고, 생성된 여과물을 20 내지 25℃에서 16시간에 걸쳐 교반하여 슬러리를 형성하는 단계; 및

c. 상기 슬러리를 농축시키고 여과하고, 진공 하에 건조시키는 단계

를 포함하는 제2항에 기재된 화합물 I의 결정질 유리 형태 형태 A를 제조하는 방법.

청구항 21

a. 조 화합물 I을 DMSO 중에서 최소 60℃에서 가열하여 용액을 형성하는 단계;

b. 물을 첨가하여 슬러리를 형성하는 단계, 및

c. 상기 슬러리를 여과하여 결정질 유리 형태 형태 A를 단리하는 단계

를 포함하는 제2항에 기재된 화합물 I의 결정질 유리 형태 형태 A를 제조하는 방법.

청구항 22

a. 조 화합물 I을 헵탄, IPAC, 에탄올, 에틸 아세테이트, 또는 데칸 또는 그의 혼합물로부터 선택된 용매 중에서 슬러리화하는 단계;

b. 실온에서 14 내지 30시간 동안 교반하는 단계; 및

c. 상기 슬러리를 여과하고 진공 하에 건조시키는 단계

를 포함하는 제2항에 기재된 화합물 I의 결정질 유리 형태 형태 A를 제조하는 방법.

청구항 23

a. 조 화합물 I를 아세토니트릴과 혼합하여 용액을 형성하는 단계;

b. 상기 용액을 여과하여 여과물을 형성하고, 상기 여과물을 70 내지 75℃에서 가열하는 단계;

c. 물을 상기 가열된 여과물에 첨가하는 단계;

d. 52-62℃로 냉각시켜 슬러리를 형성하는 단계;

e. 상기 슬러리를 적어도 4시간 동안 0-5℃로 추가로 냉각시키는 단계; 및

f. 냉각된 슬러리를 여과하고, 생성된 여과물을 진공 하에 건조시키는 단계

를 포함하는 제11항에 기재된 화합물 I의 결정질 유리 형태 형태 B를 제조하는 방법.

청구항 24

치료 유효량의 제1항 내지 제18항 중 어느 한 항의 화합물 I의 결정질 고체 형태를 포함하는, 질환, 건강 상태 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하기 위한 제약 조성물이며, 여기서 질환, 건강 상태 또는 장애는 하기로부터 선택된 것인 제약 조성물:

- 저항성 고혈압; 당뇨병성 고혈압; 본태성 고혈압; 속발성 고혈압; 임신성 고혈압; 전자간증; 문맥 고혈압; 심근경색;

- 심부전, HFPEF, HFREF; 급성 및 만성 HF; 급성 대상부전성 HF, 우심실부전, 좌심실부전, 허혈성 심근병증, 확장성 심근병증, 선천성 심장 결손, 판막 결손, 승모판 협착, 승모판 기능부전, 대동맥 판막 협착, 대동맥 판막 기능부전, 삼첨판 협착, 삼첨판 기능부전, 폐동맥판 협착, 폐동맥판 기능부전, 복합 판막 결손에 의한 HF; 당뇨병성 심부전; 알콜성 심근병증 또는 축적 심근병증; 확장기 HF, 수축기 HF; 기존 만성 HF의 급성기 (악화된 HF); 관상동맥 기능부전; 부정맥; 심장 비대; 심부전/심신성 증후군; 문맥 고혈압; 심방 및 심실 리듬 장애 및 전도 장애: 정도 I-III의 방실 차단 (AVB I-III), 심실상성 부정빈맥, 심방 세동, 심방 조동, 심실 세동, 심실 조동, 심실성 부정빈맥, 토르사드-드-포인테스 빈맥, 심방성 및 심실성 기외수축, AV-접합부 기외수축, 동기능-부전 증후군, 실신, AV-결절 회귀성 빈맥; 볼프-파킨슨-백색 증후군 또는 급성 관상동맥 증후군; 권투선수 심근병증; 조기 심실 수축; 심근병증; 암-유발 심근병증; 화학요법-유발 심장독성;

- 혈전색전성 장애 및 허혈; 심근 허혈; 경색; 심근경색; 심장 발작; 심근 기능부전; 졸중; 일과성 허혈 발작 (TIA); 폐쇄성 혈전혈관염; 안정형 또는 불안정형 협심증; 관상동맥 연축 또는 말초 동맥의 연축; 변이형 협심증; 프린츠메탈 협심증; 심장 비대; 전자간증; 혈전형성 장애; 허혈-재관류 손상; 기관 이식과 연관된 허혈-재관류; 폐 이식, 폐의 이식, 심장 이식, 정맥 이식 실패와 연관된 허혈-재관류;

- 말초 폐쇄성 동맥 질환; 고긴장증; 레이노 증후군 또는 현상 (원발성 및 속발성); 레이노병; 중증 사지 허혈; 말초 색전증; 간헐성 파행; 혈관-폐쇄성 발증; 근육 이영양증, 뒤시엔느 근육 이영양증, 베커 근육 이영양증; 요추 척추관 협착; 폐쇄성 혈전성 혈관염; 혈전성 혈관염; 말초 관류 장애; 동맥 및 정맥 혈전증; 미세알부민뇨; 말초 및 자율 신경병증; 당뇨병성 신경병증성 통증; 당뇨병성 미세혈관병증; 간 혈관-폐쇄성 장애; 겸상 적혈구 질환에서의 혈관-폐쇄성 발증; 고혈압성 발증;

- 부종; 심부전으로 인한 신장 부종;

- 알츠하이머병; 파킨슨병; 혈관성 치매; 혈관 인지 장애; 뇌 혈관연축; 선천성 근무력 증후군; 지주막하 출혈; 외상성 뇌 손상; 루이 소체 치매; 픽 증후군을 포함한 전두엽 변성을 갖는 치매; 진행성 핵성 마비; 피질기저 변성을 갖는 치매; 근위축성 측삭 경화증 (ALS); 헌팅톤병; 탈수초화; 다발성 경화증; 시상 변성; 크로이츠펠트-야콥 치매; HIV-치매; 치매 또는 코르사코프 정신병 동반 정신분열증; 운동 장애; 신경보호; 불안, 긴장 및 우울증 또는 외상후 스트레스 장애 (PTSD); 양극성 장애; 정신분열증; CNS-관련 성 기능장애 및 수면 장애; 편두통; 뇌경색 (뇌졸중)의 결과의 예방 및 제어; 졸중, 뇌 허혈 및 두부 손상의 결과의 예방 및 제어; CNS 질환과 연관된 신경병증; MS와 연관된 신경병증성 통증; 화학요법 유발 신경병증성 통증; 대상포진과 연관된 신경병증성 통증; 척추 수술과 연관된 신경병증성 통증;

- 쇼크; 심인성 쇼크; 패혈증; 패혈성 쇼크; 아나필락시스성 쇼크; 동맥류; 다발성 기관 기능장애 증후군 (MODS); 다발성 기관 부전 (MOF);

- 폐고혈압 (PH); 폐동맥 고혈압 (PAH), 및 연관 폐 혈관 재형성; 국재화된 혈전증 및 우심장 비대의 형태의 혈관 재형성; 폐 고긴장증; 원발성 폐고혈압; 속발성 폐고혈압; 가족성 폐고혈압; 산발성 폐고혈압; 전모세혈관

폐고혈압; 특발성 폐고혈압; 좌심실 질환, HIV, SCD, 혈전색전증 (CTEPH), 사르코이드증, COPD, 폐 섬유증, 급성 호흡 곤란 증후군 (ARDS), 급성 폐 손상, 알파-1-항트립신 결핍 (AATD), 폐기종, 흡연-유발 기종 및 낭성 섬유증 (CF)과 연관된 PH; 혈전성 폐 동맥병증; 신경총발생 폐 동맥병증; 낭성 섬유증; 기관지수축 또는 폐 기관지수축; 급성 호흡 증후군; 폐 섬유증, 폐 이식; 천식 질환;

- 하기와 연관되거나 관련된 폐고혈압: 좌심실 기능장애, 저산소혈증, WHO 군 I, II, III, IV 및 V 고혈압, 승모판 질환, 협착성 심막염, 대동맥 협착, 심근병증, 종격 섬유증, 폐 섬유증, 폐정맥 환류 이상, 폐 정맥-폐쇄성 질환, 폐 혈관염, 콜라겐 혈관 질환, 선천성 심장 질환, 폐 정맥 고혈압, 간질성 폐 질환, 수면-장애성 호흡, 수면 무호흡, 폐포 저환기 장애, 높은 고도에의 만성 노출, 신생아 폐 질환, 폐포-모세혈관 이형성증, 겸상 적혈구 질환, 다른 응고 장애, 만성 혈전색전증, 폐 색전증; 종양, 기생충 또는 이물질로 인한 폐 색전증; 결합 조직 질환, 루푸스, 루푸스 신염, 주혈흡충증, 사르코이드증, 만성 폐쇄성 폐 질환, 천식, 기종, 만성 기관지염, 폐 모세혈관종증, 조직구증 X, 림프관종증, 압축된 폐 혈관; 선병증, 종양 또는 섬유화 종격염으로 인한 압축된 폐 혈관;

- 아테롬성동맥경화성 질환 또는 상태: 아테롬성동맥경화증; 내피 손상, 혈소판 및 단핵구 부착 및 응집, 평활근 증식 또는 이동과 연관된 아테롬성동맥경화증; 재협착; 혈전용해 요법, 경피 경관 혈관성형술 (PTA), 경관 관상동맥 혈관성형술 (PTCA), 심장 이식, 우회로 수술 또는 염증 과정 후에 발생한 재협착;

- 미세혈관 및 대혈관 손상 (혈관염);

- 비만; 과도한 피하 지방; 과도한 지방증; 당뇨병; 고혈압; 지질 관련 장애, 고지혈증, 이상지혈증, 고콜레스테롤혈증, 감소된 고밀도 지단백질 콜레스테롤 (HDL-콜레스테롤), 중간 정도의 상승된 저밀도 지단백질 콜레스테롤 (LDL-콜레스테롤) 수준, 고트리글리세리드혈증, 고글리세리드혈증, 저지단백혈증, 시토스테롤혈증, 지방간 질환, 알콜성 지방간 질환 (AFLD), 비-알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 간염; 전자간증; 다낭성 신장 질환 진행; 간 지방증 또는 간 내 비정상적 지질 축적, 비-알콜성 지방간염 (NASH); 심장, 신장 또는 근육의 지방증; 알파베타지단백혈증; 시토스테롤혈증; 황색종증; 탄지에르병; 고암모니아혈증 및 관련 질환; 간성 뇌병증; 다른 독성 뇌병증; 라이에 증후군;

- 발기 기능장애; 발기부전; 조루; 여성 성 기능장애; 여성 성적 흥분 기능장애; 성적 흥분 감퇴 장애; 질 위축; 성교통증; 위축성 질염; 양성 전립선 비대증 (BPH), 전립선 비대, 전립선 확대; 방광 출구 폐쇄; 방광 통증 증후군 (BPS); 간질성 방광염 (IC); 과민성 방광; 신경원성 방광 및 실금; 당뇨병성 신병증; 원발성 및 속발성 월경곤란증; 하부 요로 증후군 (LUTS); 자궁내막증; 골반통; 남성 및 여성 비뇨생식기계 기관의 양성 및 악성 질환;

- 만성 신장 질환; 급성 및 만성 신기능부전; 급성 및 만성 신부전; 루푸스 신염; 기저 또는 관련 신장 질환: 저관류, 투석중 저혈압, 폐쇄성 요로병증, 사구체병증, 사구체신염, 급성 사구체신염, 사구체경화증, 세관간질성 질환, 신병증성 질환, 원발성 및 선천성 신장 질환, 신염; 신기능부전의 후유증; 신기능부전 관련 폐 부종; HF와 관련된 신기능부전; 요독증 또는 빈혈과 관련된 신기능부전; 전해질 장애 (고칼륨혈증, 저나트륨혈증); 골 및 탄수화물 대사 장애; 급성 신장 손상;

- 녹내장, 망막병증 및 당뇨병성 망막병증.

청구항 25

제24항에 있어서, 질환, 건강 상태 또는 장애가 겸상 적혈구 질환인 제약 조성물.

청구항 26

제25항에 있어서, 겸상 적혈구 질환이 겸상 적혈구성 빈혈인 제약 조성물.

청구항 27

제24항에 있어서, 질환, 건강 상태 또는 장애가 혈관-폐쇄성 발증인 제약 조성물.

청구항 28

제27항에 있어서, 혈관-폐쇄성 발증이 겸상 적혈구 질환에서의 혈관-폐쇄성 발증인 제약 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 개시내용은 가용성 구아닐레이트 시클라제 (sGC)의 자극제의 고체 형태에 관한 것이다. 이들 고체 형태의 제조 방법이 또한 본원에 제공된다. 또한 본 발명은 다양한 질환 또는 장애를 치료 및/또는 예방하기 위한, 이들 고체 형태를 단독으로 또는 1종 이상의 추가의 작용제와 조합하여 포함하는 제약 제제 및 투여 형태 및 그의 용도에 관한 것이고; 이들 질환 또는 장애는 sGC 자극으로부터 또는 산화질소 (NO) 및/또는 시클릭 구아노신 모노포스페이트 (cGMP)의 농도의 증가로부터 이익을 얻을 수 있는 것이다.

배 경 기 술

[0002] sGC는 생체내 NO에 대한 1차 수용체이다. sGC는 NO-의존성 및 NO-비의존성 메카니즘 둘 다를 통해 활성화될 수 있다. 이러한 활성화에 반응하여, sGC는 구아노신-5'-트리포스페이트 (GTP)를 2차 메신저 cGMP로 전환한다. cGMP의 증가된 수준은 차례로 단백질 키나제, 포스포디에스테라제 (PDE) 및 이온 채널을 포함한 하류 이펙터의 활성을 조정한다.

[0003] 신체에서, NO는 아르기닌 및 산소로부터 다양한 산화질소 신타제 (NOS) 효소에 의해 및 무기 질산염의 순차적 환원에 의해 합성된다. NOS의 3종의 별개의 이소형이 확인되었다: 활성화된 대식 세포에서 발견된 유도성 NOS (iNOS 또는 NOS II); 신경전달 및 장기 강화에 수반되는 구성적 뉴런 NOS (nNOS 또는 NOS I); 및 평활근 이완 및 혈압을 조절하는 구성적 내피 NOS (eNOS 또는 NOS III). 실험 및 임상 증거는 NO의 감소된 농도 또는 생체이용률 및/또는 내인성으로 생산된 NO에 대한 감소된 반응성이 질환의 발생에 기여한다는 것을 나타낸다.

[0004] NO-비의존성, 헴-의존성 sGC 자극제는, sGC 활성화제와 비교하여, NO에 비의존적으로, 그의 활성을 위한 환원된 보결 헴 모이어티의 존재에 대한 중대한 의존성, NO와 조합될 경우 강력한 상승작용적 효소 활성화 및 sGC의 직접 자극에 의한 cGMP의 합성의 자극을 포함한 여러 중요한 구별되는 특징을 제시하였다. 벤질인다졸 화합물 YC-1은 확인된 최초의 sGC 자극제였다. sGC에 대해 개선된 효력 및 특이성을 갖는 추가의 sGC 자극제가 그 후 개발되고 있다.

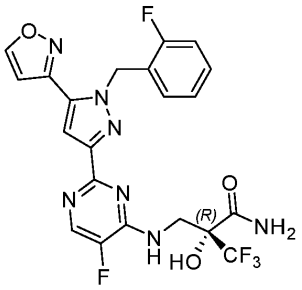
[0005] NO-비의존성 방식으로 sGC를 자극하는 화합물은 비정상 NO 경로를 표적화하는 다른 현행 대체 요법에 비해 상당한 장점을 제공한다. sGC의 신규한, 잘-특징화된 자극제를 개발할 필요가 존재한다. 화합물 I은 전임상 모델에서 다수의 NO 관련 장애의 치료를 위한 효능이 입증된 sGC 자극제이다. 화합물 I은 이전에 WO2014144100, 실시예 1에서 담오렌지색 고체로서 기재되었다. 화합물 I은 다양한 결정질 형태로 존재할 수 있고, 또한 여러 제약상 허용되는 염을 형성할 수 있다.

[0006] 약물로서 그의 효능과 관련된 고체의 특성은 고체의 형태에 의존할 수 있다. 예를 들어, 약물 물질에서, 고체 형태에서의 변경은 특성, 예컨대 용해도 및 용해 속도, 표면 특성 (예를 들어, 습윤성), 분말 특성 (유동, 응집, 벌크 밀도, 혼합 거동, 압축성, 정적 등), 정제 특성 (경도, 동질성, 이쇄성, 붕해, 열 및 습도에 대한 안정성 등), 경구 흡수, 생체이용률, 저장 특성 (케이킹, 흡습성), 독성학 결과 및 임상 시험 결과에서의 차이로 이어질 수 있다.

[0007] 다형체의 특징화는, 예를 들어 약물 물질과 제품의 불일치 (예를 들어, 로트에서 로트의 불일치), 수화 또는 수화물의 탈수, 화학적 분해, 약물 제품에서의 무정형화 또는 다형성 변환을 피하기 위해, 임상 시험 및/또는 약물의 상업화 동안 발생하는 특정 문제를 방지하는데 유용하다. 다형체는 또한 그것이 화합물의 또 다른 다형체 또는 그의 무정형 형태와 비교하여 용해도 및/또는 생체이용률을 개선시키는 경우에 바람직할 수 있다. 또한, 보다 높은 융점을 제공하는 것이 바람직할 수 있고 (이는 개선된 기계적 특성으로 이어짐) 이는 그것이 증가된 물리적 또는 화학적 안정성을 부여하기 때문이며, 보다 허용되는 맛 또는 냄새, 또는 보다 중성인 pH를 갖는 것 등이 바람직할 수 있다.

발명의 내용

[0008] 한 측면에서, 본 발명은 하기 도시된 화합물 I의 결정질 고체 형태에 관한 것이다:



화합물 I

[0009]

[0010] 본 개시내용의 목적상, "화합물 I"은, 달리 구체적으로 나타내지 않는 한, 상기 표시된 구조의 유리 염기 또는 염산 염을 지칭한다. 그의 결정질 유리 염기로서, 화합물 I은 고도로 다형성이고, 7종의 결정질 형태 (형태 A, B, D, E, F, G 및 H) 뿐만 아니라 다중 용매화물을 갖는 것으로 공지되어 있다. 화합물 I은 이전에 WO2014144100, 실시예 1에서 담오렌지색 고체로서 기재되었다.

[0011] 한 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 I의 결정질 고체 형태는 유리 염기의 다형체이다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 I의 결정질 고체 형태는 염산 염이다. 한 실시양태에서, 화합물 I의 다형체는 결정질 유리 염기 형태이다. 또 다른 실시양태에서, 이는 용매화물이다.

[0012] 또 다른 측면에서, 화합물 I의 상기 기재된 결정질 유리 형태 및 염의 제조 방법이 또한 본원에 제공된다.

[0013] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본원에 개시된 화합물 I의 다형체 또는 화합물 I의 염산 염 중 1종 이상, 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제 또는 담체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 상기 제약 조성물을 포함하는 제약 투여 형태에 관한 것이다.

[0014] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 질환, 건강 상태 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게, 단독으로 또는 조합 요법으로, 치료 유효량의 본원에 개시된 화합물 I의 다형체, 또는 그의 다형체의 혼합물, 또는 그의 염산 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 질환, 건강 상태 또는 장애를 치료하는 방법에 관한 것이며; 여기서 질환 또는 장애는 sGC 자극으로부터 또는 NO 및/또는 cGMP의 농도의 증가로부터 이익을 얻을 수 있는 것이다.

도면의 간단한 설명

[0015] 도 1: 화합물 I의 무정형 형태의 XRPD 패턴을 보여준다

도 2: 형태 A, 형태 B, 형태 D 및 형태 E의 중첩 XRPD 패턴 (하부에서 상부로, 스케일화됨, 오프셋 포함)을 5 내지 45의 2-세타-스케일 범위에서 보여준다.

도 3a: 형태 A의 XRPD 패턴을 5 내지 45의 2-세타 스케일 범위에서 보여준다.

도 3b: 14개월 저장 전 및 후의 형태 A의 XRPD 패턴을 보여준다.

도 3c: 형태 A의 XRPD 패턴을 3 내지 40의 2-세타 스케일 범위에서 보여준다.

도 4a: 형태 B의 XRPD 패턴을 5 내지 45의 2-세타 스케일 범위에서 보여준다.

도 4b: 14개월 저장 전 및 후의 형태 B의 XRPD 패턴을 보여준다.

도 4c: 형태 B의 XRPD 패턴을 3 내지 40의 2-세타 스케일 범위에서 보여준다.

도 5a: 형태 D의 XRPD 패턴을 5 내지 45의 2-세타 스케일 범위에서 보여준다.

도 5b: 14개월 저장 전 및 후의 형태 D의 XRPD 패턴을 보여준다.

도 5c: 형태 D의 XRPD 패턴을 3 내지 40의 2-세타 스케일 범위에서 보여준다.

도 6: 형태 E의 XRPD 패턴을 5 내지 45의 2-세타 스케일 범위에서 보여준다.

도 7: 형태 F의 XRPD 패턴을 3 내지 40의 2-세타 스케일 범위에서 보여준다.

도 8: 형태 G의 XRPD 패턴을 3 내지 40의 2-세타 스케일 범위에서 보여준다.

도 9: 형태 H의 XRPD 패턴을 3 내지 40의 2-세타 스케일 범위에서 보여준다.

도 10: 형태 A, 형태 B, 형태 D 및 형태 E의 중첩 FT-라만 스펙트럼 (하부에서 상부로, 스케일화됨, 오프셋 포함)을 1800 내지 200 cm^{-1}의 파수 범위에서 보여준다

도 11: 화합물 I의 HCl 염의 XRPD 패턴을 0 내지 40의 2-세타 스케일 범위에서 보여준다.

도 12: 조 화합물 I, 다형체 형태 A, 형태 B, 형태 D, 형태 E, 형태 F, 형태 G 및 형태 H 사이의 관계를 보여준다.

도면은 예로서 제공되며, 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0016] 이하, 본 발명의 특정 실시양태를 상세하게 언급할 것이고, 그의 예를 첨부하는 구조 및 화학식으로 예시한다. 본 발명은 열거된 실시양태와 관련하여 기재될 것이지만, 본 발명을 그러한 실시양태로 제한하는 것으로 의도되지 않는다는 것이 이해될 것이다. 오히려, 본 발명은 청구범위에 의해 정의되는 본 발명의 범주 내에 포함될 수 있는 모든 대안, 변형 및 등가물을 포괄하는 것으로 의도된다. 본 발명은 본원에 기재된 방법 및 물질에 제한되지 않지만 본 발명의 실시에 사용될 수 있는 본원에 기재된 것과 유사하거나 또는 등가인 임의의 방법 및 물질을 포함한다. 정의된 용어, 용어 용법, 기재된 기술 등을 포함하나 이에 제한되지 않는, 포함된 참고 문헌, 특허 또는 유사한 자료 중 1종 이상이 본 출원과 상이하거나 모순되는 경우에, 본 출원이 우선한다.

[0017] 정의 및 일반적 용어

[0018] 본 개시내용의 목적상, 화학 원소는 원소 주기율표, CAS 버전, 및 문헌 [Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. 1994]에 따라 확인된다. 추가적으로, 유기 화학의 일반 원리는 문헌 ["Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, 및 "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Smith, M. B. and March, J., eds. John Wiley & Sons, New York: 2001]에 기재되어 있고, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0019] 본 개시내용은 또한 본원에 언급된 것과 동일한 동위원소-표지된 화합물을 포괄할 뿐만 아니라, 1개 이상의 원자가 자연에서 통상적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체된다는 사실을 포괄한다. 명시된 바와 같은 임의의 특정한 원자 또는 원소의 모든 동위원소는 본 발명의 화합물, 및 그의 용도의 범주 내에 고려된다. 본 발명의 화합물 내로 혼입될 수 있는 예시적인 동위원소는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 플루오린, 염소, 및 아이오딘의 동위원소, 예컨대 각각 ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{32}P, ^{33}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I, 및 ^{125}I를 포함한다. 본 발명의 특정 동위원소-표지된 화합물 (예를 들어, ^{3}H 및 ^{14}C로 표지된 것)은 화합물 및/또는 기질 조직 분포 검정에 유용하다. 삼중수소화 (즉, ^{3}H) 및 탄소-14 (즉, ^{14}C) 동위원소는 그의 제조의 용이성 및 검출감도에 있어서 유용하다. 추가로, 보다 무거운 동위원소, 예컨대 중수소 (즉, ^{2}H)로의 치환은 더 큰 대사 안정성으로부터 생성된 특정의 치료 이점 (예를 들어, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요건)을 제공할 수 있고, 따라서 일부 상황에서 바람직할 수 있다. 양전자 방출 동위원소 예컨대 ^{15}O, ^{13}N, ^{11}C, 및 ^{18}F는 기질 수용체 점유율을 조사하는 양전자 방출 단층촬영 (PET) 연구에 유용하다. 본 발명의 동위원소 표지된 화합물은 일반적으로 비-동위원소 표지된 시약을 동위원소 표지된 시약으로 대체함으로써 본원의 하기 반응식 및/또는 실시예에 개시된 것과 유사한 절차에 따라 제조될 수 있다.

[0020] 본원에 사용된, 화합물 I의 "고체 형태"는 상기 화합물의 (단위 셀 스케일에서의) 특정한 고체 상 격자 구조를 특징으로 하거나, 또는 이를 지칭한다.

[0021] 화합물, 예컨대 화합물 I은 그의 "순수 형태" 또는 "유리 염기 형태"로 존재할 수 있고, 유리 염기 형태는 결정질 또는 무정형일 수 있다. 화합물의 유리 염기 형태는 단지 상기 화합물의 분자만으로 형성된다.

[0022] 본원에 사용된 "무정형" 또는 "무정형 형태"는 장거리 분자 질서를 갖지 않는 고체 형태로, 따라서 특유의 X선 분말 회절 패턴 (XRPD)이 결여되어 있다.

[0023] "결정" 또는 "결정질 형태"는 구성성분 부분 사이에 고정된 거리를 갖는, 원자, 이온 또는 분자의 반복적인 3차원 패턴에 의해 형성된 균질 고체이다. 용어 "결정"은 또한 이러한 패턴의 단위 셀을 지정하는데 사용될 수 있다.

[0024] 본원에 사용된 "결정화"는 용액, 용융물, 증기, 상이한 고체 상으로부터 고체 결정의 형성으로 이어지는, 또는 드물게는, 기체로부터 직접 침착되는 과정이다. 결정화는 천연 또는 인공 과정일 수 있다. 결정화는 또한 화학적 고체-액체 분리 기술이고, 여기서 액체 용액으로부터 순수한 고체 결정질 상으로 용질의 물질 전달이 발생한다.

[0025] 본원에 사용된 "다형성"은 1종 초과의 결정질 형태로 존재하는, 또는 상이한 결정 구조로 결정화하는 화합물 (예를 들어, 화합물 I)의 능력이다. "다형체"는 화합물 (예를 들어, 화합물 I)의 각각의 상이한 결정 구조이다. 다형체는 화합물의 유리 형태 (즉, 결정질 유리 형태) 또는 그의 용매화물 (즉, "다중-성분 결정질 형태")의 결정 구조이고, 여기서 화합물, 예를 들어, 화합물 I은 용매와 함께 결정화한다. 일부 실시양태에서, 결정화한 용매가 물일 때, 용매화물은 수화물이다.

[0026] 본원에 사용된 "용매화물"은 1종 이상의 용매 분자 (실온에서 액체인 물질의 분자)와 결정질 형태인 화합물 (예를 들어, 화합물 I)의 회합물 또는 복합체를 지칭하고, 이는 새로운 특징적인 결정질 고체를 발생시킨다. 본 개시내용은 화합물 I의 유리 염기 형태의 여러 "무용매화물" (즉, 결정질 유리 형태이고 용매화물은 아닌 화합물 I의 고체 형태)을 기재한다.

[0027] 형성될 수 있는 다른 유형의 고체 형태가 존재한다. 예를 들어, 다중-성분 결정질 형태의 둘 다의 화합물이 실온에 존재할 때 독립적으로 고체일 경우에, 생성된 고체 형태는 "공-결정"으로 지칭된다.

[0028] 고체 형태의 성분 중 하나가 다른 성분에 양성자를 분명히 전달하였고 생성된 다중-성분 결정질 형태의 성분이 이온일 때, 생성된 고체 형태는 "염"으로 지칭된다.

[0029] 공-결정에서, 고체 형태의 상이한 성분 사이에 어떠한 이온 전달도 일어나지 않으므로, 생성된 성분은 비-이온 형태로 존재한다. 공-결정에서 다중-성분 결정질 형태의 2종 (또는 그 초과)의 성분은 실온에서 서로 독립적으로 존재할 때 고체이고 비-이온이다.

[0030] 2종의 물질의 혼합 시 염 또는 공-결정이 형성되는지 여부는 2종의 성분의 pKa 사이의 차이가 얼마나 큰지에 따라 결정될 것이다.

[0031] 본 개시내용은 염 (염산 염)인 화합물 I의 1종의 고체 형태를 기재한다.

[0032] 관련 기술분야의 통상의 기술자가 결정질 물질을 수득가능하게 하는, 이용가능한 많은 결정화 기술이 존재한다. 결정화가 용액으로부터 일어나는 경우, 용액은 "과포화되어야 한다". 이는 용액이 그것이 열역학적 평형 상태 ("포화 용액") 하에 함유할 것보다 더 많은 용해된 용질 엔티티 (분자 또는 이온)를 함유해야 한다는 것을 의미한다. 이는 다양한 방법, 예를 들어 하기에 의해 달성될 수 있고: 1) "냉각 결정화"; 2) 용질의 용해도를 감소시키기 위한 제2 용매의 첨가 ("역용매 결정화"로서 공지된 기술); 3) 화학 반응; 4) pH의 변화; 및 5) 유기 및/또는 수성 용매 시스템에서의 슬러리 전환은 산업 실무에서 사용되는 가장 흔한 방법이다. 다른 방법, 예컨대 "용매 증발 결정화"가 또한 사용될 수 있다. 본원에 사용된 "과포화"는 용액의 농도 (C)와 동일한 온도에서 평형인 농도 (C*) 사이의 차이이다. 이는 농도 단위로 측정된다.

[0033] 화합물 I의 고체 형태 (예를 들어, 다형체 또는 염)를 특징화하기 위한 용어 "화학적으로 안정한"은 명시된 조건, 예를 들어 40℃/75% 상대 습도에 특정 기간, 예를 들어 1일, 2일, 3일, 1주, 2주, 1개월, 2개월, 3개월, 6개월, 12개월, 18개월, 24개월 또는 그 초과 동안 적용되었을 때 1종 이상의 새로운 상이한 화학적 화합물로 분해되지 않는 것을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 화합물 I의 다형체의 25% 미만이 분해되고; 일부 실시양태에서, 화합물 I의 다형체의 20% 미만, 15% 미만, 10% 미만, 5% 미만, 3% 미만, 1% 미만 또는 0.5% 미만이 명시된 조건 하에 분해된다. 일부 실시양태에서, 화합물 I의 주어진 다형체의 어떠한 검출가능한 양도 명시된 조건 하에서 특정 기간 후에 분해되지 않는다 (사용된 분석 기술의 가장 낮은 검출 한계에 의해 결정된 바와 같음).

[0034] 화합물 I의 결정질 고체 형태 (예를 들어, 다형체 또는 염)를 특징화하기 위한 용어 "물리적으로 안정한"은 명시된 조건, 예를 들어 40℃/75% 상대 습도에 특정 기간, 예를 들어 1일, 2일, 3일, 1주, 2주, 1개월, 2개월, 3개월, 6개월, 12개월, 18개월, 24개월 또는 그 초과 동안 적용되었을 때 결정질 고체 형태가 화합물 I의 1종 이

상의 상이한 결정질 고체 형태 (예를 들어, 분석 기술 예컨대 XRPD 등에 의해 측정된 바와 같이 화합물 I의 상이한 다형체로 변한 다형체)로 변하지 않았거나, 또는 무정형 형태로 변하지 않은 것을 의미한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I의 결정질 고체 형태의 25% 미만이 명시된 조건에 적용되었을 때 1종 이상의 상이한 고체 형태 (또 다른 결정질 고체 형태 또는 무정형 형태)로 변한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I의 결정질 고체 형태의 20% 미만, 15% 미만, 10% 미만, 5% 미만, 3% 미만, 1% 미만 또는 0.5% 미만이 명시된 조건에 적용되었을 때 화합물 I의 1종 이상의 상이한 결정질 고체 형태 또는 무정형 형태로 변한다. 일부 실시양태에서, 화합물 I의 주어진 고체 형태의 어떠한 검출가능한 양도 명시된 조건 하에 화합물 I의 1종 이상의 상이한 고체 형태로 변하지 않는다.

[0035] 화합물 I의 지정된 결정질 고체 형태 (예를 들어, 본원에 기재된 화합물 I의 다형체 또는 염)를 언급할 때 용어 "실질적으로 순수한"은 지정된 결정질 고체 형태가 나머지 성분 (예컨대 화합물 I의 대안적 다형체(들), 또는 무정형 형태 또는 추가의 용매 분자 또는 불순물)을 20% (중량 기준) 미만 함유한다는 것을 의미한다. 다른 실시양태에서, 화합물 I의 실질적으로 순수한 결정질 고체 형태는 화합물 I의 대안적 다형체, 또는 무정형 형태 또는 추가의 용매 분자 또는 불순물을 10% (중량 기준) 미만 함유한다. 다른 실시양태에서, 이는 화합물 I의 대안적 다형체, 또는 무정형 형태 또는 추가의 용매 분자 또는 불순물을 5% (중량 기준) 미만 함유한다. 또 다른 실시양태에서, 이는 화합물 I의 대안적 다형체, 또는 무정형 형태 또는 추가의 용매 분자 또는 불순물을 1% (중량 기준) 미만 함유한다.

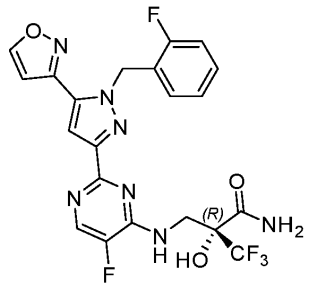
[0036] 화합물 I의 지정된 고체 형태 (예를 들어, 본원에 기재된 화합물 I의 다형체 또는 염)의 스펙트럼, 트레이스, 열 곡선 등의 특징을 언급할 때 본원에 사용된 용어 "실질적으로 유사한"은, 언급된 스펙트럼, 트레이스, 열 곡선 등이 본 명세서의 도면에서와 같이 제시되고 논의된 화합물 I의 특정한 고체 형태에 할당된 스펙트럼, 트레이스 또는 곡선에서의 피크와 상이한 피크를 10% 미만 함유한다는 것을 의미한다. 다른 실시양태에서, 이는 상이한 피크를 5% 미만 함유한다. 또 다른 실시양태에서, 이는 상이한 피크를 1% 미만 함유한다.

[0037] XRPD 스펙트럼의 비교 시, 상기 스펙트럼에서의 특징적 피크가 본 개시내용의 도면에 제시된 바와 같이 동일한 값의 °2Θ에서 측정되거나, 또는 상기 도면에 제시된 그러한 피크와 °2Θ의 + 또는 -0.5 단위 범위 내에서 측정되면, 스펙트럼은 화합물 I의 특정한 고체 형태에 대해 본 개시내용에서 제시된 것과 "실질적으로 유사"할 것이다. 화합물 I의 고체 형태의 XRPD는 특정 조건 하에서 특정 기간 후, 상기 특정 조건 하에서 상기 특정 기간 전 및 후의 상기 고체 형태의 XRPD가 "실질적으로 유사"하면 "본질적으로 변하지 않은 것"으로 간주될 것이다.

[0038] 본 개시내용은 종종 본원에 개시된 화학적, 물리적 또는 생물학적 파라미터를 평가하는 것을 언급한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 이러한 파라미터가, 본원에 개시되지 않았더라도 고체 형태를 확인하는 것과 관련하여 본질적으로 유사한 다른 화학적, 물리적 또는 생물학적 파라미터로 치환될 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0039] 실시양태

[0040] 한 측면에서, 본 발명은 하기 도시된 화합물 I의 결정질 고체 형태에 관한 것이다.



화합물 I

[0041]

[0042] 화합물 I은 전임상 모델에서 수많은 NO 관련 장애의 치료에 대해 효능을 입증한 sGC 자극제이다. 화합물 I은 다양한 결정 형태 또는 다형체로 존재할 수 있다. 이들 다형체 중 일부는 결정질 유리 염기 형태이다. 다른 것은 용매화물이다. 일부 실시양태에서, 용매화물은 수화물이다. 화합물 I은 또한 그의 염산 염을 포함한 여러 제약상 허용되는 염을 형성할 수 있다.

[0043] 한 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 I의 고체 형태는 다형체이다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 I의 고체

형태는 그의 염산 염이다. 화합물 I은 적어도 7종의 순수 다형체 또는 결정질 유리 형태: 형태 A, 형태 B, 형태 D, 형태 E, 형태 F, 형태 G 및 형태 H로 존재한다. 화합물 I은 이전에 WO2014144100, 실시예 1에서 담오렌지색 고체로서 기재되었다.

[0044] 한 실시양태에서, 화합물 I의 결정질 고체 형태는 다형체 형태 E이다. 형태 E는 실시예 섹션에 기재된 바와 같이 제조된 조 화합물 I을 > 60℃ (예를 들어, > 70℃)에서 MeOH 중에 용해하여 용액을 수득한 다음, 여과하고, 여과물을 > 60℃에서 가열하고, 물을 첨가하고, 실온 (rt)으로 냉각시킨 다음, 여과하고, 80℃에서 72시간에 걸쳐 진공 하에 여과한 경우에 형성된다.

[0045] 또 다른 실시양태에서, 화합물 I의 결정질 고체 형태는 다형체 형태 A이다. 형태 A는 화합물 I을 > 70℃에서 에틸 아세테이트 중에 용해하여 용액을 수득한 다음, 여과하고, 여과물을 20 내지 25℃에서 16시간에 걸쳐 추가로 교반하여 슬러리를 수득하고, 슬러리를 진공 하에 농축시키고, 헵탄을 첨가하고, 생성된 슬러리를 추가로 농축시키고, 여과하고, 100℃에서 3시간에 걸쳐 진공 하에 건조시킨 경우에 형성된다.

[0046] 또 다른 실시양태에서, 다형체 형태 A는 다형체 형태 E를 > 70℃에서 에틸 아세테이트 중에 용해하여 용액을 수득한 다음, 여과하고, 여과물을 20 내지 25℃에서 16시간에 걸쳐 추가로 교반하여 슬러리를 수득하고, 슬러리를 진공 하에 농축시키고, 헵탄을 첨가하고, 생성된 슬러리를 추가로 농축시키고, 여과하고, 100℃에서 3시간에 걸쳐 진공 하에 건조시킨 경우에 형성된다.

[0047] 또 다른 실시양태에서, 다형체 형태 A는 조 화합물 I로부터, DMSO 중 60℃ 초과에서 가열한 다음, 물을 첨가하여 슬러리를 형성하고, 슬러리를 여과함으로써 직접 수득할 수 있다.

[0048] 또 다른 실시양태에서, 다형체 형태 A는 또한 조 화합물 I을 실온에서 용매 중에 슬러리화하고 14 내지 30시간 동안 교반되도록 한 경우에 단리된다. 일부 실시양태에서, 용매는 헵탄, 이소프로필아세테이트 (IPAC), 에탄올, 에틸 아세테이트 또는 데칸 또는 그의 혼합물로부터 선택된다. 슬러리는 이어서 여과되고, 진공 하에 건조된다.

[0049] 또 다른 실시양태에서, 화합물 I의 고체 형태는 다형체 형태 D이다. 형태 D는 상기 기재된 바와 같이 제조된 형태 E를 n-데칸과 145-155℃에서 45분 동안 혼합하여 슬러리를 수득한 다음, 슬러리를 1시간에 걸쳐 20 내지 30℃로 냉각시키고, 여과하고, 80℃에서 72시간에 걸쳐 진공 하에 건조시킨 경우에 형성된다.

[0050] 또 다른 실시양태에서, 형태 D는 다형체 형태 형태 E, 형태 B, 형태 F, 형태 G 또는 형태 H, 또는 그의 혼합물 중 임의의 것을 순수 상태로 (용매의 부재 하에) 180℃에서 가열함으로써 형성될 수 있다.

[0051] 또 다른 실시양태에서, 화합물 I의 고체 형태는 다형체 형태 B이다. 형태 B는 실시예 섹션에 기재된 바와 같이 제조된 조 화합물 I을 아세토니트릴과 70-75℃에서 혼합하여 용액을 형성한 다음, 여과하고, 여과물을 70 내지 75℃에서 추가로 가열하고, 물을 첨가하고, 52-62℃에서 냉각시켜 슬러리를 형성하고, 슬러리를 4시간 초과에 걸쳐 0-5℃로 냉각시키고, 여과하고, 90-100℃에서 최소 30시간에 걸쳐 진공 하에 건조시킨 경우에 형성된다.

[0052] 또 다른 실시양태에서, 화합물 I의 고체 형태는 다형체 형태 F이다. 형태 F는 실시예 섹션에 기재된 바와 같이 제조된 형태 A를 순수 상태로 160℃에서 가열한 경우에 수득된다.

[0053] 또 다른 실시양태에서, 화합물 I의 고체 형태는 다형체 형태 G이다. 형태 G는 실시예 섹션에 기재된 바와 같이 제조된 조 화합물 I을 아세톤 중에서 주위 온도에서 2시간 동안 슬러리화한 다음, 여과하고, 30 내지 40℃에서 진공 하에 건조시킨 경우에 수득된다. 또 다른 실시양태에서, 다형체 형태 G는 다형체 형태 H를 아세톤 중에서 rt (실온)에서 교반한 다음, 여과하고, 30 내지 40℃에서 진공 하에 건조시킨 경우에 수득된다.

[0054] 또 다른 실시양태에서, 화합물 I의 고체 형태는 다형체 형태 H이다. 형태 H는 실시예 섹션에 기재된 바와 같이 제조된 조 화합물 I을 아세톤과 45 내지 50℃에서 혼합하여 용액을 형성한 다음, 여과하고, 실온으로 냉각시켜 슬러리를 형성한 후, 실온에서 5시간 동안 교반한 다음, 여과하고, 30 내지 40℃에서 진공 하에 건조시킨 경우에 수득된다.

[0055] 한 측면에서, 화합물 I의 고체 형태는 다형체 형태 A이다.

[0056] 일부 실시양태에서, 형태 A는 도 10에 제시된 것과 실질적으로 유사한 FT-라만 스펙트럼을 특징으로 한다.

[0057] 일부 실시양태에서, 형태 A는 그의 IR 스펙트럼이 1730 cm^{-1}에서 최대 밴드를 나타내는 것을 특징으로 한다.

[0058] 일부 실시양태에서, 형태 A는 도 2 또는 도 3a에 제시된 것과 실질적으로 유사한 XRPD 스펙트럼을 특징으로 한

다.

[0059] 다른 실시양태에서, 형태 A는 XRPD 스펙트럼에서 6.0, 18.3, 19.3, 20.2 및 22.0 °2Θ로부터 선택된 1개 이상의 피크를 특징으로 한다.

[0060] 다른 실시양태에서, 형태 A는 XRPD 스펙트럼에서 6.0, 8.5, 9.5, 12.4-12.9, 13.4, 17.1, 18.3, 19.3, 20.2, 22.0, 30.1 및 34.1 °2Θ로부터 선택된 1개 이상의 피크를 특징으로 한다.

[0061] 다른 실시양태에서, 형태 A는 XRPD 스펙트럼에서 6.0, 6.7, 8.5, 9.5, 10.9, 12.4-12.9, 13.4, 16.2, 17.1, 18.3, 19.3, 20.2, 22.0, 23.0, 24.1 내지 24.8, 25.8, 30.1 및 34.1 °2Θ로부터 선택된 1개 이상의 피크를 특징으로 한다.

[0062] 일부 실시양태에서, 형태 A는 도 3c에 제시된 것과 실질적으로 유사한 XRPD 스펙트럼을 특징으로 한다.

[0063] 다른 실시양태에서, 형태 A는 XRPD 스펙트럼에서 6.1 (80.81% 상대 강도 또는 rel int), 18.4 (53.57%), 19.4 (100.00%), 20.3 (57.01%) 및 22.0 (56.64) °2Θ로부터 선택된 1개 이상의 피크를 특징으로 한다.

[0064] 다른 실시양태에서, 형태 A는 XRPD 스펙트럼에서 6.1 (80.81% rel int), 9.6 (40.35%), 12.6 (41.26%), 13.6 (43.19%), 18.4 (53.57%), 19.4 (100.00%), 20.3 (57.01%) 및 22.0 (56.64) °2Θ로부터 선택된 1개 이상의 피크를 특징으로 한다.

[0065] 다른 실시양태에서, 형태 A는 14개월 동안 40℃ 및 75 % 상대 습도의 안정성 조건 하에 저장한 경우에 본질적으로 변하지 않은 XRPD 트레이스를 나타내는 것을 특징으로 한다. 그러한 조건 하에서의 저장 전 및 후의 형태 A의 XRPD 트레이스를 도 3b에 제시한다.

[0066] 한 측면에서, 화합물 I의 고체 형태는 다형체 형태 B이다.

[0067] 일부 실시양태에서, 형태 B는 도 10에 제시된 것과 실질적으로 유사한 FT-라만 스펙트럼을 특징으로 한다.

[0068] 일부 실시양태에서, 형태 B는 그의 IR 스펙트럼이 1200 cm^{-1}에서 최대 피크를 나타내는 것을 특징으로 한다.

[0069] 일부 실시양태에서, 형태 B는 도 2 또는 도 4a에 제시된 것과 실질적으로 유사한 XRPD 스펙트럼을 특징으로 한다.

[0070] 다른 실시양태에서, 형태 B는 XRPD 스펙트럼에서 18.8 내지 19.1 °2Θ에서의 1개 이상의 피크를 특징으로 한다.

[0071] 또 다른 실시양태에서, 형태 B는 XRPD 스펙트럼에서 8.8, 16.4, 17.2, 18.8-19.1, 20.1, 및 21.1-21.6 °2Θ로부터 선택된 1개 이상의 피크를 특징으로 한다.

[0072] 또 다른 실시양태에서, 형태 B는 XRPD 스펙트럼에서 8.8, 10.6, 12.6-13.0, 14.6, 16.4, 17.2, 18.8-19.1, 20.1, 21.1-21.6, 24.5, 25.3, 27.0-27.5, 28.9, 29.8 및 30.5 °2Θ로부터 선택된 1개 이상의 피크를 특징으로 한다.

[0073] 일부 실시양태에서, 형태 B는 도 4c에 제시된 것과 실질적으로 유사한 XRPD 스펙트럼을 특징으로 한다.

[0074] 다른 실시양태에서, 형태 B는 XRPD 스펙트럼에서 8.9 (76.55% rel int), 17.4 (57.67%), 19.1 (100.00%), 및 25.5 (52.26) °2Θ로부터 선택된 1개 이상의 피크를 특징으로 한다.

[0075] 다른 실시양태에서, 형태 B는 XRPD 스펙트럼에서 7.0 (44.44% rel int), 8.9 (76.55%), 17.4 (57.67%), 19.1 (100.00%), 20.3 (49.78%), 21.8 (36.16%), 및 25.5 (52.26) °2Θ로부터 선택된 1개 이상의 피크를 특징으로 한다.

[0076] 다른 실시양태에서, 형태 B는 14개월 동안 40℃ 및 75 % 상대 습도의 안정성 조건 하에 저장한 경우에 본질적으로 변하지 않은 XRPD 트레이스를 나타내는 것을 특징으로 한다. 그러한 조건 하에서의 저장 전 및 후의 형태 B의 XRPD 트레이스를 도 4b에 제시한다.

[0077] 한 측면에서, 화합물 I의 고체 형태는 다형체 형태 D이다.

[0078] 일부 실시양태에서, 형태 D는 도 10에 제시된 것과 실질적으로 유사한 FT-라만 스펙트럼을 특징으로 한다.

[0079] 일부 실시양태에서 형태 D는 그의 IR 스펙트럼이 1665, 1639 및 968 cm^{-1}에서 최대 밴드를 나타내는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 형태 D는 그의 IR 스펙트럼이 1665 cm^{-1}에서 최대 밴드를 나타내는 것을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 형태 D는 그의 IR 스펙트럼이 1639 cm^{-1}에서 최대 밴드를 나타내는 것을 특징으로 한다. 다른 실시양태에서, 형태 D는 그의 IR 스펙트럼이 968 cm^{-1}에서 최대 밴드를 나타내는 것을 특징으로 한다.

[0080] 일부 실시양태에서, 형태 D는 도 2 또는 도 5a에 제시된 것과 실질적으로 유사한 XRPD 스펙트럼을 특징으로 한다.

[0081] 다른 실시양태에서, 형태 D는 14개월 동안 40℃ 및 75 % 상대 습도의 안정성 조건 하에 저장한 경우에 본질적으로 변하지 않은 XRPD 트레이스를 나타내는 것을 특징으로 한다. 그러한 조건 하에서의 저장 전 및 후의 형태 D의 XRPD 트레이스를 도 5b에 제시한다.

[0082] 다른 실시양태에서, 형태 D는 XRPD 스펙트럼에서 18.8 °2Θ에서의 피크를 특징으로 한다.

[0083] 또 다른 실시양태에서, 형태 D는 XRPD 스펙트럼에서 17.1, 18.1, 18.8 및 25.0 °2Θ로부터 선택된 1개 이상의 피크를 특징으로 한다.

[0084] 또 다른 실시양태에서, 형태 D는 XRPD 스펙트럼에서 8.8, 17.1, 18.1, 18.8 및 25.0 °2Θ로부터 선택된 1개 이상의 피크를 특징으로 한다.

[0085] 일부 실시양태에서, 형태 D는 도 5c에 제시된 것과 실질적으로 유사한 XRPD 스펙트럼을 특징으로 한다.

[0086] 다른 실시양태에서, 형태 D는 XRPD 스펙트럼에서 4.7 (97.11% rel int), 18.1 (80.97%), 18.6 (100.00%), 및 26.8 (65.25) °2Θ로부터 선택된 1개 이상의 피크를 특징으로 한다.

[0087] 다른 실시양태에서, 형태 D는 XRPD 스펙트럼에서 4.7 (97.11% rel int), 8.3 (64.04%), 18.1 (80.97%), 18.6 (100.00%), 및 26.8 (65.25) °2Θ로부터 선택된 1개 이상의 피크를 특징으로 한다.

[0088] 한 측면에서, 화합물 I의 고체 형태는 다형체 형태 E이다.

[0089] 일부 실시양태에서, 형태 E는 도 10에 제시된 것과 실질적으로 유사한 FT-라만 스펙트럼을 특징으로 한다.

[0090] 일부 실시양태에서 형태 E는 그의 IR 스펙트럼이 1690 및 1515 cm^{-1}에서 최대 밴드를 나타내는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서 형태 E는 그의 IR 스펙트럼이 1690 cm^{-1}에서 최대 피크를 나타내는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서 형태 E는 그의 IR 스펙트럼이 1515 cm^{-1}에서 최대 피크를 나타내는 것을 특징으로 한다.

[0091] 일부 실시양태에서, 형태 E는 도 2 또는 도 6에 제시된 것과 실질적으로 유사한 XRPD 스펙트럼을 특징으로 한다.

[0092] 다른 실시양태에서, 형태 E는 XRPD 스펙트럼에서 7.4, 18.8-19.3, 21.1, 24.8 및 25.5 °2Θ로부터 선택된 1개 이상의 피크를 특징으로 한다.

[0093] 다른 실시양태에서, 형태 E는 XRPD 스펙트럼에서 7.4, 13.9, 15.1, 16.3, 17.6, 18.8-19.3, 21.1, 22.3-22.5, 24.8, 25.5 및 27.1 °2Θ로부터 선택된 1개 이상의 피크를 특징으로 한다.

[0094] 한 측면에서, 화합물 I의 고체 형태는 다형체 형태 F이다.

[0095] 일부 실시양태에서, 형태 F는 도 7에 제시된 것과 실질적으로 유사한 XRPD 스펙트럼을 특징으로 한다.

[0096] 다른 실시양태에서, 형태 F는 XRPD 스펙트럼에서 5.3 (100.00% rel int), 8.6 (58.80%), 및 16.4 (62.95%) °2Θ로부터 선택된 1개 이상의 피크를 특징으로 한다.

[0097] 또 다른 실시양태에서, 형태 F는 XRPD 스펙트럼에서 5.3 (100.00% rel int), 8.6 (58.80%), 16.4 (62.95%), 및 19.0 (48.51%) °2Θ로부터 선택된 1개 이상의 피크를 특징으로 한다.

[0098] 한 측면에서, 화합물 I의 고체 형태는 다형체 형태 G이다.

[0099] 일부 실시양태에서, 형태 G는 도 8에 제시된 것과 실질적으로 유사한 XRPD 스펙트럼을 특징으로 한다.

[0100] 다른 실시양태에서, 형태 G는 XRPD 스펙트럼에서 10.7 (55.47% rel int) 및 18.33 (100.00% %) °2Θ로부터 선택된 1개 이상의 피크를 특징으로 한다.

[0101] 또 다른 실시양태에서, 형태 G는 XRPD 스펙트럼에서 10.7 (55.47% rel int), 13.9 (42.47%), 18.33 (100.00% %), 및 21.6 (40.73%) °2Θ로부터 선택된 1개 이상의 피크를 특징으로 한다.

[0102] 한 측면에서, 화합물 I의 고체 형태는 다형체 형태 H이다.

[0103] 일부 실시양태에서, 형태 H는 도 9에 제시된 것과 실질적으로 유사한 XRPD 스펙트럼을 특징으로 한다.

[0104] 다른 실시양태에서, 형태 H는 XRPD 스펙트럼에서 5.77 (89.22% rel int), 6.39 (100.00% %), 9.1 (84.17%), 및 18.5 (67.04%) °2Θ로부터 선택된 1개 이상의 피크를 특징으로 한다.

[0105] 또 다른 실시양태에서, 형태 H는 XRPD 스펙트럼에서 5.77 (89.22% rel int), 6.39 (100.00% %), 9.1 (84.17%), 18.5 (67.04%), 및 18.83 (67.04%) °2Θ로부터 선택된 1개 이상의 피크를 특징으로 한다.

[0106] 본 발명의 제약상 허용되는 염.

[0107] 본원에 사용된 어구 "제약상 허용되는 염"은 화합물 I의 제약상 허용되는 유기 또는 무기 염을 지칭한다. 화합물 I의 제약상 허용되는 염은 의약에 사용될 수 있다. 그러나 제약상 허용되지 않는 염은 화합물 I의 다른 고체 형태의 제조 시 중간체로서 유용할 수 있다.

[0108] 제약상 허용되는 염은 반대 이온으로서 작용하는 또 다른 원자 또는 분자가 포함되는 것을 수반한다. 반대 이온은 모 화합물의 전하를 안정화시키는 임의의 유기 또는 무기 모이어티일 수 있다. 또한, 제약상 허용되는 염은 그의 구조 내에 1개 초과의 하전된 원자를 가질 수 있다. 다수의 하전된 원자가 제약상 허용되는 염의 일부인 경우는 다수의 반대 이온을 가질 수 있다. 일부 경우에, 반대 이온은 동일할 수 있다. 다른 경우에, 이는 각각의 하전된 원자에 대해 상이할 수 있다. 따라서, 제약상 허용되는 염은 1개 이상의 하전된 원자 및/또는 1개 이상의 반대 이온을 가질 수 있다.

[0109] 본원에 기재된 제약상 허용되는 염 및 다른 전형적인 제약상 허용되는 염의 제조는, 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 문헌 [Berg et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977:66:1-19]에 보다 상세하게 기재되어 있다.

[0110] 한 실시양태에서, 화합물 I의 제약상 허용되는 염은 화합물 I의 염산 염이다.

[0111] 화합물 I의 염산 염은 상기 기재된 바와 같이 제조된 그의 다형체 형태 D의 화합물 I을 1M HCl 중에 현탁화하고, 이를 i-PrOH와 혼합하고, 20 내지 40℃의 온도 순환으로 40℃/시간의 가열 속도 및 5 ℃/시간의 냉각 속도로 교반함으로써 제조될 수 있다.

[0112] 화합물 I의 염산 염은 256℃의 융점을 특징으로 한다.

[0113] 화합물 I의 염산 염은 pH 1.4에서 0.5 mg/mL의 수용해도를 특징으로 한다. 수용해도는 포화 용액의 pH에서 결정되었다. 염을 물 중 25℃에서 24시간 동안 진탕시켰다. 여과 후, 농도는 HPLC에 의해 pH 1.4에서 0.5 mg/mL인 것으로 결정되었다.

[0114] 화합물 I의 염산 염은 도 11에 제시된 것과 실질적으로 유사한 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0115] 제약 조성물 및 투여 방법

[0116] 본원에 개시된 결정질 고체 형태는 제약 조성물 또는 "제제"로서 제제화될 수 있다.

[0117] 전형적인 제제는 화합물 I의 결정질 고체 형태 및 담체, 희석제 또는 부형제를 혼합함으로써 제조된다. 적합한 담체, 희석제 및 부형제는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있고, 탄수화물, 왁스, 수용성 및/또는 팽윤성 중합체, 친수성 또는 소수성 물질, 젤라틴, 오일, 용매, 물 등과 같은 물질을 포함한다. 사용된 특정한 담체, 희석제 또는 부형제는 화합물 I의 다형체 또는 제약상 허용되는 염이 제제화되는 수단 및 목적에 따라 좌우될 것이다. 용매는 일반적으로 포유동물에게 투여되기에 안전한 것 (GRAS-일반적으로 안전한 것으로

간주되는 것)으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 인식되는 용매를 기초로 선택된다. 일반적으로, 안전한 용매는 비독성 수성 용매 예컨대 물, 및 물 중에서 가용성 또는 혼화성인 다른 비독성 용매이다. 적합한 수성 용매는 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 (예를 들어, PEG400, PEG300) 등 및 그의 혼합물을 포함한다. 제제는 또한 다른 유형의 부형제 예컨대 1종 이상의 완충제, 안정화제, 부착방지제, 계면활성제, 습윤제, 윤활제, 유화제, 결합제, 현탁화제, 붕해제, 충전제, 흡착제, 코팅 (예를 들어, 장용 또는 느린 방출) 보존제, 항산화제, 불투명화제, 활택제, 가공 보조제, 착색제, 감미제, 퍼퓸제, 향미제 및 약물의 우아한 외양을 제공하거나 또는 제약 제품 (즉, 의약)의 제조를 보조하는 다른 공지된 첨가제를 포함할 수 있다.

[0118] 제제는 통상적인 용해 및 혼합 절차를 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 벌크 약물 물질 (즉, 화합물 I의 다형체 또는 제약상 허용되는 염)은 상기 기재된 부형제 중 1종 이상의 존재 하에 적합한 용매 중에 용해된다. 목적하는 정도의 순도를 갖는 화합물은 임의로 동결건조된 제제, 분쇄된 분말, 또는 수용액 형태로, 제약상 허용되는 희석제, 담체, 부형제 또는 안정화제와 혼합된다. 제제화는 생리학상 허용되는 담체와, 주위 온도에서 적절한 pH에서, 및 목적하는 정도의 순도로 혼합함으로써 수행될 수 있다. 제제의 pH는 주로 화합물의 특정한 용도 및 농도에 좌우되지만, 약 3 내지 약 8의 범위일 수 있다. 본원에 기재된 제제가 용매 공정에 의해 형성되는 고체 무정형 분산액인 경우에, 첨가제는 혼합물 형성 시 스프레이-건조 용액에 직접 첨가될 수 있고, 예컨대 첨가제는 용액 중 슬러리로서 용해 또는 현탁되고, 이는 이어서 스프레이 건조될 수 있다. 대안적으로, 첨가제는 최종 제제화된 제품의 형성을 보조하기 위해 분무-건조 공정 후에 첨가될 수 있다.

[0119] 화합물 I의 다형체 또는 제약상 허용되는 염은 전형적으로, 용이하게 제어가능한 투여량의 약물을 제공하고 환자가 처방된 요법에 순응할 수 있도록 제약 투여 형태로 제제화된다. 화합물 I의 다형체 또는 제약상 허용되는 염의 제약 제제는 다양한 투여 경로 및 유형을 위해 제조될 수 있다. 상이한 의학적 상태는 상이한 투여 경로를 필요로 할 수 있기 때문에, 동일한 화합물에 대해 다양한 투여 형태가 존재할 수 있다.

[0120] 담체 물질과 조합되어 단일 투여 형태를 생성할 수 있는 활성 성분의 양은 치료되는 대상체 및 특정한 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 인간에의 경구 투여를 위해 의도되는 시한-방출 제제는, 전체 조성물의 약 5 내지 약 95% (중량:중량)로 달라질 수 있는 적절하고 편리한 양의 담체 물질과 배합된, 대략 1 내지 1000 mg의 활성 물질을 함유할 수 있다. 제약 조성물은 투여를 위해 용이하게 측정가능한 양을 제공하도록 제조될 수 있다. 예를 들어, 정맥내 주입을 위해 의도되는 수용액은 약 30 mL/시간의 속도로 적합한 부피의 주입이 이루어질 수 있도록 용액의 밀리리터당 약 3 내지 500 μg의 활성 성분을 함유할 수 있다. 일반적인 제안으로서, 투여되는 억제제의 초기 제약 유효량은 용량당 약 0.01-100 mg/kg, 즉 1일에 약 0.1 내지 20 mg/kg 환자 체중의 범위 내일 것이고, 사용되는 화합물의 전형적인 초기 범위는 0.3 내지 15 mg/kg/일이다.

[0121] 본원에 사용된 용어 "치료 유효량"은 연구원, 수의사, 의사 또는 다른 임상의에 의해 추구되는 조직, 계, 동물 또는 인간에서의 생물학적 또는 의학적 반응을 도출하는 활성 화합물 또는 제약 작용제의 양을 의미한다. 투여될 화합물의 치료 유효량 또는 제약 유효량은 이러한 고려사항에 의해 좌우될 것이고, 질환 또는 장애 또는 1종 이상의 그의 증상을 호전시키거나 치유하거나 또는 치료하는데 필요한 최소량이다.

[0122] 화합물 I의 다형체 또는 제약상 허용되는 염의 제약 조성물은 우수한 의료 행위와 일치하는 방식, 즉 양, 농도, 스케줄, 과정, 비히클, 및 투여 경로로 제제화되고 투약되고 투여될 것이다. 이러한 문맥에서 고려할 인자는 치료될 특정한 장애, 치료될 특정한 포유동물, 개별 환자의 임상 상태, 장애의 원인, 작용제의 전달 부위, 투여 방법, 투여 스케줄링, 및 의료 진료의에게 공지된 다른 인자, 예컨대 개별 환자의 연령, 체중, 및 반응을 포함한다.

[0123] 용어 "예방 유효량"은 질환 또는 장애의 획득 기회를 방지하거나 실질적으로 경감시키는데, 또는 질환 또는 장애의 획득 전 그의 중증도를 감소시키거나 증상이 발생하기 전 그의 증상 중 1종 이상의 중증도를 감소시키는데 효과적인 양을 지칭한다. 대략적으로, 예방적 조치는 1차 예방 (질환의 발생을 방지하기 위함) 및 2차 예방 (질환은 이미 발생하였고, 환자는 이러한 과정의 악화로부터 보호됨) 사이로 나뉜다.

[0124] 허용되는 희석제, 담체, 부형제, 및 안정화제는 사용되는 투여량 및 농도에서 수용자에게 비독성인 것으로, 완충제 예컨대 포스페이트, 시트레이트 및 다른 유기 산; 아스코르브산 및 메티오닌을 포함한 항산화제; 보존제 (예컨대 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드; 헥사메토늄 클로라이드; 벤즈알코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드; 페놀, 부틸 또는 벤질 알콜; 알킬 파라벤 예컨대 메틸 또는 프로필 파라벤; 카테콜; 레조르시놀; 시클로헥산올; 3-펜탄올; 및 m-크레졸); 단백질 예컨대 혈청 알부민, 젤라틴 또는 이뮤노글로불린; 친수성 중합체 예컨대 폴리비닐피롤리돈; 아미노산 예컨대 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌 또는 리신; 모노사카라이드, 디사카라이드, 및 글루코스, 만노스 또는 덱스트린을 포함한 다른 탄수화물; 킬레이트화제 예컨

대 EDTA; 당 예컨대 수크로스, 만니톨, 트레할로스 또는 소르비톨; 염-형성 반대-이온 예컨대 나트륨; 금속 착물 (예를 들어 Zn-단백질 착물); 및/또는 비-이온성 계면활성제 예컨대 트윈(TWEEN)™, 플루로닉스(PLURONICS)™ 또는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)을 포함한다. 활성 제약 성분은 또한 예를 들어 코아세르베이션 기술에 의해 또는 계면 중합에 의해 제조된 마이크로캡슐, 예를 들어 각각 히드록시메틸셀룰로스 또는 젤라틴-마이크로캡슐 및 폴리-(메틸메타크릴레이트) 마이크로캡슐에, 콜로이드성 약물 전달 시스템 (예를 들어, 리포솜, 알부민 마이크로구체, 마이크로에멀젼, 나노-입자 및 나노캡슐)에 또는 마크로에멀젼에 포획될 수 있다. 이러한 기술은 문헌 [Remington's: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, University of the Sciences in Philadelphia, Eds., 2005 (이하 "Remington's")]에 개시되어 있다.

[0125] 본 발명의 고체 형태, 조성물 또는 제제와 관련하여 용어 "투여하다", "투여하는" 또는 "투여"는 치료를 필요로 하는 동물의 시스템으로 화합물을 도입하는 것을 의미한다. 본 발명의 화합물이 1종 이상의 다른 활성 작용제와 조합하여 제공될 때, "투여" 및 그의 변형은 화합물 및 다른 활성 작용제의 공동 및/또는 순차적 도입을 포함하는 것으로 각각 이해된다.

[0126] 본원에 기재된 조성물은 치료될 질환의 중증도 및 유형에 따라 전신으로 또는 국부로, 예를 들어 경구로 (예를 들어 캡슐, 분말, 용액, 현탁액, 정제, 설하 정제 등을 사용함), 흡입에 의해 (예를 들어 에어로졸, 기체, 흡입기, 네뷸라이저 등으로), 귀에 (예를 들어 점이제를 사용함), 국소로 (예를 들어 크림, 겔, 도찰제, 로션, 연고, 페이스트, 경피 패치 등을 사용함), 안과적으로 (예를 들어 점안제, 안과용 겔, 안과용 연고로), 직장으로 (예를 들어 관장제 또는 좌제를 사용함), 비강으로, 협측으로, 질내로 (예를 들어 질 세정제, 자궁내 장치, 질 좌제, 질 링 또는 정제 등을 사용함), 이식된 저장소 등을 통해, 또는 비경구로 투여될 수 있다.

[0127] 본원에 사용된 용어 "비경구"는 피하, 정맥내, 근육내, 관절내, 활막내, 흉골내, 척수강내, 간내, 병변내 및 두개내 주사 또는 주입 기술을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 바람직하게는, 조성물은 경구로, 복강내로 또는 정맥내로 투여된다.

[0128] 본원에 기재된 제약 조성물은 캡슐, 정제, 수성 현탁액 또는 용액을 포함하나 이에 제한되지는 않는 임의의 경구로 허용되는 투여 형태로 경구로 투여될 수 있다. 경구 투여를 위한 액체 투여 형태는 제약상 허용되는 에멀젼, 마이크로에멀젼, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 활성 화합물(들)에 더하여, 액체 투여 형태는 관련 기술분야에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제 예컨대 예를 들어 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제 예컨대 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일 (특히, 목화씨, 땅콩, 옥수수, 배아, 올리브, 피마자, 및 참깨 오일), 글리세롤, 테트라히드로푸르푸릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 그의 혼합물을 함유할 수 있다. 불활성 희석제 이외에도, 경구 조성물은 아주반트 예컨대 습윤제, 유화제 및 현탁화제, 감미제, 향미제, 및 퍼퓸제를 또한 포함할 수 있다.

[0129] 경구 투여를 위한 고체 투여 형태는 캡슐, 정제, 환제, 분말, 및 과립을 포함한다. 이러한 고체 투여 형태에서, 활성 화합물은 적어도 1종의 불활성, 제약상 허용되는 부형제 또는 담체 예컨대 시트르산나트륨 또는 인산이칼슘 및/또는 a) 충전제 또는 증량제 예컨대 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및 규산, b) 결합제 예컨대, 예를 들어, 카르복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리디논, 수크로스 및 아카시아, c) 함습제 예컨대 글리세롤, d) 붕해제 예컨대 한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트 및 탄산나트륨, e) 용해 지연제 예컨대 파라핀, f) 흡수 촉진제 예컨대 4급 암모늄 화합물, g) 습윤제 예컨대, 예를 들어, 세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트, h) 흡수제 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토, 및 i) 윤활제 예컨대 활석, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 술페이트, 및 그의 혼합물과 혼합된다. 정제는 비코팅될 수 있거나, 또는 불쾌한 맛을 차폐시키거나 위장관에서의 붕해 및 흡착을 지연시켜 보다 긴 기간에 걸쳐 지속된 작용을 제공하기 위해 마이크로캡슐화를 포함한 공지된 기술에 의해 코팅될 수 있다. 예를 들어, 시간 지연 물질 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트는 단독으로 또는 왁스와 함께 사용될 수 있다. 수용성 맛 차폐 물질 예컨대 히드록시프로필-메틸셀룰로스 또는 히드록시프로필-셀룰로스가 사용될 수 있다.

[0130] 경구 투여에 적합한 화합물 I의 다형체 또는 화합물 I의 제약상 허용되는 염의 제제는 이산 단위 예컨대 정제, 환제, 트로키, 로젠지, 수성 또는 오일 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀젼, 경질 또는 연질 캡슐, 예를 들어, 젤라틴 캡슐, 시럽 또는 엘릭시르로서 제조될 수 있다. 경구 사용을 위해 의도되는 화합물의 제제는 제약 조성물의 제조를 위해 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0131] 경구 사용을 위한 제제는 또한 활성 성분이 불활성 고체 희석제, 예를 들어 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과

혼합된 경질 젤라틴 캡슐, 또는 활성 성분이 수용성 담체, 예컨대 폴리에틸렌글리콜 또는 오일 매질, 예를 들어 땅콩 오일, 액체 파라핀 또는 올리브 오일과 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로서 제공될 수 있다.

[0132] 활성 고체 형태는 또한 상기 제시된 바와 같은 1종 이상의 부형제와 함께 마이크로캡슐화된 형태일 수 있다.

[0133] 수성 현탁액이 경구 사용을 위해 필요한 경우에, 활성 성분은 유화제 및 현탁화제와 조합된다. 목적하는 경우에, 특정 감미제 및/또는 향미제가 첨가될 수 있다. 시럽 및 엘릭시르는 감미제, 예를 들어 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 소르비톨 또는 수크로스와 함께 제제화될 수 있다. 이러한 제제는 또한 완화제, 보존제, 향미제 및 착색제 및 항산화제를 함유할 수 있다.

[0134] 본원에 기재된 조성물의 멸균 주사가능한 형태 (예를 들어, 비경구 투여를 위함)는 수성 또는 유질 현탁액일 수 있다. 이들 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 관련 기술분야에 공지된 기술에 따라 제제화될 수 있다. 멸균 주사가능한 제제는 또한, 예를 들어 1,3-부탄디올 또는 PEG400 중의 용액과 같은, 비독성의 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사가능한 용액 또는 현탁액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균 고정 오일이 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이러한 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디-글리세리드를 포함한 임의의 무자극 고정 오일이 사용될 수 있다. 지방산, 예컨대 올레산 및 그의 글리세리드 유도체가 주사제의 제조에 유용하고, 특히 그의 폴리옥시에틸화 버전의 천연 제약상 허용되는 오일, 예컨대 올리브 오일 또는 피마자 오일도 유용하다. 이들 오일 용액 또는 현탁액은 또한 에멀젼 및 현탁액을 포함한 제약상 허용되는 투여 형태의 제제화에 통상적으로 사용되는 장쇄 알콜 희석제 또는 분산제, 예컨대 카르복시메틸 셀룰로스 또는 유사한 분산제를 함유할 수 있다. 다른 통상적으로 사용되는 계면활성제, 예컨대 트윈, 스팬(Span) 및 다른 유화제, 또는 제약상 허용되는 고체, 액체 또는 다른 투여 형태의 제조에 통상적으로 사용되는 생체이용률 증진제가 또한 주사제의 제제화 목적을 위해 사용될 수 있다.

[0135] 유성 현탁액은 화합물 I의 다형체 또는 그의 제약상 허용되는 염을 식물성 오일, 예를 들어 아라키스 오일, 올리브 오일, 참깨 오일 또는 코코넛 오일 중에, 또는 미네랄 오일 예컨대 액체 파라핀 중에 현탁시킴으로써 제제화될 수 있다. 유성 현탁액은 증점제, 예를 들어 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알콜을 함유할 수 있다. 감미제 예컨대 상기 제시된 것, 및 향미제가 첨가되어 맛우수한 경구 제제를 제공할 수 있다. 이들 조성물은 항산화제 예컨대 부틸화 히드록시아니솔 또는 알파-토코페롤의 첨가에 의해 보존될 수 있다.

[0136] 화합물 I의 다형체 또는 화합물 I의 제약상 허용되는 염의 수성 현탁액은 활성 물질을 수성 현탁액의 제조에 적합한 부형제와의 혼합물로 함유한다. 이러한 부형제는 현탁화제, 예컨대 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 크로스카르멜로스, 포비돈, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 알긴산나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 트라가칸트 검 및 아카시아 검, 및 분산제 또는 습윤제 예컨대 자연 발생 포스파티드 (예를 들어, 레시틴), 알킬렌 옥시드와 지방산의 축합 생성물 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트), 에틸렌 옥시드와 장쇄 지방족 알콜의 축합 생성물 (예를 들어, 헵타데카에틸렌옥시세탄올), 에틸렌 옥시드와 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유도된 부분 에스테르의 축합 생성물 (예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트)을 포함한다. 수성 현탁액은 또한 1종 이상의 보존제 예컨대 에틸 또는 n-프로필 p-히드록시-벤조에이트, 1종 이상의 착색제, 1종 이상의 향미제 및 1종 이상의 감미제, 예컨대 수크로스 또는 사카린을 함유할 수 있다.

[0137] 주사가능한 제제는, 예를 들어 박테리아-잔류 필터를 통한 여과에 의해, 또는 사용 전 멸균수 또는 다른 멸균 주사가능한 매질 중에 용해 또는 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물 형태로 멸균제를 혼입함으로써 멸균될 수 있다.

[0138] 주사액 또는 마이크로에멀젼은 국부 볼루스 주사에 의해 환자의 혈류로 도입될 수 있다. 대안적으로, 용액 또는 마이크로에멀젼을 본 발명의 화합물의 일정한 순환 농도가 유지되도록 하는 방식으로 투여하는 것이 유리할 수 있다. 이러한 일정한 농도를 유지하기 위해, 연속 정맥내 전달 장치가 사용될 수 있다. 이러한 장치의 예는, 델텍 캐드-플러스(Deltec CADD-PLUS)™ 모델 5400 정맥내 펌프이다.

[0139] 직장 또는 질 투여를 위한 조성물은 바람직하게는, 주위 온도에서는 고체이지만 체온에서는 액체이며 따라서 직장 또는 질강에서 용융되고 활성 화합물을 방출하는 적합한 비-자극성 부형제 또는 담체 예컨대 코코아 버터, 밀납, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌제 왁스와 본원에 기재된 고체 형태를 혼합함으로써 제조될 수 있는 좌제이다. 질 투여에 적합한 다른 제제는 페사리, 탐폰, 크림, 겔, 페이스트, 발포체 또는 스프레이로서 제시될 수 있다.

[0140] 본원에 기재된 제약 조성물은 또한, 특히 치료 표적이 눈, 귀, 피부, 또는 하부 장관의 질환을 포함한, 국소 적용에 의해 용이하게 접근가능한 영역 또는 기관을 포함할 때, 국소로 투여될 수 있다. 각각의 이들 영역 또는

기관에 적합한 국소 제제는 용이하게 제조된다.

[0141] 본원에 기재된 화합물의 국소 또는 경피 투여를 위한 투여 형태는 연고, 페이스트, 크림, 로션, 겔, 분말, 용액, 스프레이, 흡입제 또는 패치를 포함한다. 활성 성분은 필요할 수 있는 경우에, 멸균 조건 하에 제약상 허용되는 담체, 및 임의의 필요한 보존제 또는 완충제와 혼합된다. 안과용 제제, 점이제, 및 점안제가 또한 본 발명의 범주 내에 있는 것으로 고려된다. 추가적으로, 본 발명은 화합물의 신체로의 제어 전달을 제공하는 부가된 이점을 갖는 경피 패치의 사용을 고려한다. 이러한 투여 형태는 화합물을 적절한 매질 중에 용해 또는 분배함으로써 제조될 수 있다. 피부를 통한 화합물의 유동을 증가시키기 위해 흡수 증진제가 또한 사용될 수 있다. 속도는, 속도 제어 막을 제공하거나 또는 화합물을 중합체 매트릭스 또는 겔 중에 분산시킴으로써 제어될 수 있다. 하부 장관에의 국소 적용은 직장 좌제 제제 (상기 참조) 또는 적합한 관장제 제제로 실시될 수 있다. 국소-경피 패치가 또한 사용될 수 있다.

[0142] 국소 적용을 위해, 제약 조성물은 1종 이상의 담체 중에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 연고로 제제화될 수 있다. 본 발명의 고체 형태의 국소 투여를 위한 담체는 미네랄 오일, 액체 페트롤라툼, 백색 페트롤라툼, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화 왁스 및 물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 대안적으로, 제약 조성물은 1종 이상의 제약상 허용되는 담체 중에 현탁되거나 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 로션 또는 크림으로 제제화될 수 있다. 적합한 담체는 미네랄 오일, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아릴 알콜, 2 옥틸도데칸올, 벤질 알콜 및 물을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0143] 안과용 사용을 위해, 제약 조성물은 보존제 예컨대 벤질알코늄 클로라이드의 존재 또는 부재 하의, 등장성, pH 조정된 멸균 염수 중의 마이크로화 현탁액으로서, 또는 바람직하게는 등장성, pH 조정된 멸균 염수 중의 용액으로서 제제화될 수 있다. 대안적으로, 안과용 사용을 위해, 제약 조성물은 연고 예컨대 페트롤라툼으로 제제화될 수 있다. 눈 또는 다른 외부 조직, 예를 들어 구강 및 피부의 치료를 위해, 제제는 활성 성분(들)을, 예를 들어 0.075 내지 20% w/w의 양으로 함유하는 국소 연고 또는 크림으로서 적용될 수 있다. 연고로 제제화될 때, 활성 성분은 오일-기반의, 파라핀계 또는 수혼화성 연고 베이스와 함께 사용될 수 있다.

[0144] 대안적으로, 활성 성분은 수중유 크림 베이스와 함께 크림으로 제제화될 수 있다. 목적하는 경우에, 크림 베이스의 수성 상은 다가 알콜, 즉 2개 이상의 히드록실 기를 갖는 알콜 예컨대 프로필렌 글리콜, 부탄 1,3-디올, 만니톨, 소르비톨, 글리세롤 및 폴리에틸렌 글리콜 (PEG 400 포함) 및 그의 혼합물을 포함할 수 있다. 국소 제제는 바람직하게는 피부 또는 다른 이환 영역을 통해 활성 성분의 흡수 또는 침투를 증진시키는 화합물을 포함할 수 있다. 이러한 피부 침투 증진제의 예는 디메틸 술폭시드 및 관련 유사체를 포함한다.

[0145] 화합물 I의 다형체 또는 화합물 I의 제약상 허용되는 염을 사용하여 제조되는 에멀젼의 유성 상이 공지된 성분으로부터 공지된 방식으로 구성될 수 있다. 상은 단지 유화제 (다르게는 에멀젼트로서 공지됨)만을 포함할 수 있지만, 바람직하게는 적어도 1종의 유화제와 지방 또는 오일 또는 지방 및 오일 둘 다의 혼합물을 포함한다. 친수성 유화제는 안정화제로서 작용하는 친지성 유화제와 함께 포함될 수 있다. 일부 실시양태에서, 유화제는 오일 및 지방 둘 다를 포함한다. 이와 함께, 유화제(들)는 안정화제(들)의 존재 또는 부재 하에 소위 유화 왁스를 구성하고, 왁스는 오일 및 지방과 함께 크림 제제의 유성 분산 상을 형성하는 소위 유화 연고 베이스를 구성한다. 화합물 I의 다형체 또는 화합물 I의 제약상 허용되는 염의 제제에 사용하기에 적합한 에멀젼트 및 에멀젼 안정화제는 트윈™-60, 스팬™-80, 세토스테아릴 알콜, 벤질 알콜, 미리스틸 알콜, 모노-스테아레이트 글리세릴 및 소듐 라우릴 술페이트를 포함한다.

[0146] 제약 조성물은 또한 비강 에어로졸에 의해 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 제약 제제 기술 분야에서 널리 공지된 기술에 따라 제조되며, 벤질 알콜 또는 다른 적합한 보존제, 생체이용률을 증진시키기 위한 흡수 촉진제, 플루오로카본, 및/또는 다른 통상적인 가용화제 또는 분산제를 사용하여 염수 중 용액으로서 제조될 수 있다. 폐내 또는 비강 투여에 적합한 제제는 예를 들어 0.1 내지 500 마이크로미터 범위의 입자 크기 (예컨대 0.5, 1, 30, 35 마이크로미터 등의 마이크로미터 증분으로 0.1 내지 500 마이크로미터 범위의 입자 포함)를 가지며, 이는 비도를 통한 신속한 흡입에 의해 투여되거나, 또는 구강을 통한 흡입에 의해 투여되어 폐포낭에 도달하게 된다.

[0147] 사용을 위한 제약 조성물 (또는 제제)은 약물을 투여하기 위해 사용되는 방법에 따라 다양한 방식으로 포장될 수 있다. 일반적으로, 배포를 위한 물품은 그 안에 제약 제제가 적절한 형태로 배치되어 있는 용기를 포함한다. 적합한 용기는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있고, 병 (플라스틱 및 유리), 사쉐, 앰플, 플라스틱 백, 금속 실린더 등과 같은 물질을 포함한다. 용기는 또한 포장의 내용물에 무분별하게 접

근하는 것을 방지하기 위해 부정조작-방지 조립물을 포함할 수 있다. 또한, 용기는 그 위에 용기의 내용물을 기재한 라벨이 배치되어 있다. 라벨은 또한 적절한 경고문을 포함할 수 있다.

[0148] 제제는 단위-투여 또는 다중-투여 용기, 예를 들어 밀봉된 앰플 및 바이알에 포장될 수 있고, 사용 직전에 주사를 위해, 단지 멸균 액체 담체, 예를 들어 물의 첨가만을 필요로 하는 냉동-건조 (동결건조) 상태로 저장될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액은 이전에 기재된 종류의 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조된다. 바람직한 단위 투여 제제는, 본원에 상기 인용된 바와 같이, 활성 성분의 1일 용량 또는 단위 1일 하위용량, 또는 그의 적절한 분획을 함유하는 것이다.

[0149] 또 다른 측면에서, 화합물 I의 다형체 또는 화합물 I의 제약상 허용되는 염은 수의학적 담체를 포함하는 수의학적 조성물로 제제화될 수 있다. 수의학적 담체는 조성물을 투여하기 위한 목적에 유용한 물질이고, 달리 불활성이거나 또는 수의학적 기술분야에서 허용되는 고체, 액체 또는 기체상 물질일 수 있고, 활성 성분과 상용성이다. 이들 수의학적 조성물은 비경구로, 경구로, 또는 임의의 다른 목적하는 경로로 투여될 수 있다.

[0150] 치료 방법

[0151] 또 다른 측면에서, 본 발명은 특정 장애의 치료를 필요로 하는 환자에서 본원에 개시된 화합물 I의 결정질 고체 형태를 단독으로 또는 조합하여 사용하거나 또는 그를 포함하는 제약 조성물을 사용하여 특정 장애를 치료하는 것에 관한 것이다.

[0152] 본 개시내용은 NO 농도의 증가 또는 cGMP 농도의 증가가 바람직한, 다양한 질환을 치료 및/또는 예방하기 위한, 단독의 또는 1종 이상의 추가의 작용제와 조합된 화합물 I의 결정질 고체 형태, 및 그의 제약 제제 및 그의 용도에 관한 것이다.

[0153] 조직에서의 NO의 증가된 생산 또는 cGMP의 증가된 농도는, 다른 효과 중에서, 혈관확장, 혈소판 응집 및 유착의 억제, 항고혈압 효과, 항재형성 효과, 항섬유화, 항아폽토시스 효과, 항염증 효과 및 뉴런 신호 전달 효과로 이어진다.

[0154] 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 I의 결정질 고체 형태는 생물계에서 (예를 들어, 인간 신체에서) NO의 바람직하지 않은 감소된 생체이용률 및/또는 NO에 대한 바람직하지 않은 감소된 감수성을 특징으로 하는 질환 및 장애, 예컨대 산화성 스트레스 또는 질산화성 스트레스의 상태와 연관된 것의 예방 및/또는 치료에 유용하다.

[0155] 본원에 사용된 용어 "심혈관 질환" (또는 "심혈관 장애")은 순환 기관 예컨대 심장, 혈관 (동맥, 모세관, 및 정맥) 또는 둘 다의 비정상적 증상을 기초로 질환을 지칭한다. 용어는 또한 일반적으로, 특히 심장 질환, 뇌의 혈관 질환, 신장, 간 및 연관 기관 또는 폐의 혈관 질환, 및 말초 동맥 질환을 포함한, 심혈관계에 영향을 미치는 임의의 질환을 포함한다.

[0156] "sGC-관련 심혈관 질환"은 NO/sGC/cGMP 시스템이 수반되는 것으로 공지되어 있거나 의심되는 것으로, sGC 활성화/자극에 의해, NO 신타제의 활성화에 의해, 또는 NO 또는 NO-공여자 또는 NO 전구체 예컨대 L-아르기닌 또는 L-시트룰린의 첨가에 의해, 또는 cGMP를 파괴하는 역할을 하는 PDE (포스포디에스테라제) 효소의 억제에 의해, 또는 임의의 상기 방법의 조합에 의해 치료 또는 예방될 수 있는 심혈관 질환이다.

[0157] 본원에 사용된 용어 "혈관확장"은 혈관이 넓어진 것을 지칭한다. 이는 특히 대정맥, 대동맥, 및 보다 작은 세동맥에서, 혈관 벽 내 평활근 세포의 이완으로 인해 발생한다. 본질적으로, 과정은 혈관이 협소화된 것인 "혈관수축"과 대조적이다. 혈관이 확장되면, 혈관 저항의 감소로 인해 혈액의 흐름은 증가된다. 따라서, 동맥 혈관 (주로 세동맥)의 확장은 혈압을 감소시킨다. 반응은 내인성 (주위 조직에서의 국부 과정으로 인함) 또는 외인성 (호르몬 또는 신경계로 인함)일 수 있다. 또한, 반응은 특정 기관에 국재화될 수 있거나 (격렬한 운동 동안과 같은, 특정한 조직의 대사 필요에 의존함), 또는 전신적일 수 있다 (전체 체순환에 걸쳐 관찰됨).

[0158] 본원에 사용된 용어 "혈관수축"은 근육 수축으로 인해 혈관이 협소화된 것을 지칭한다. 혈관수축은 신체가 평균 동맥압 (MAP)을 조절하고 유지하는 하나의 메카니즘이다. 전신 혈관수축은 통상적으로 체혈압의 증가를 야기하지만, 이는 또한 특정 조직에서 발생하여 혈류의 국재화된 감소를 유발할 수 있다.

[0159] 본원에 사용된 용어 "기관지수축"은 평활근 주변의 조임으로 인해, 결과적인 기침, 천명 및 숨가쁨을 수반하는 폐에서의 기도의 수축을 정의하는데 사용된다. 상태는 수많은 원인을 가지며, 가장 흔한 것은 천식이다. 운동 및 알레르기는 달리 무증상인 개체에서 증상을 발생시킬 수 있다. 다른 상태 예컨대 만성 폐쇄성 폐 질환

(COPD)이 또한 기관지수축과 함께 존재할 수 있다.

[0160] 본 개시내용 전반에 걸쳐, 용어 "고혈압", "동맥 고혈압" 또는 "고혈압 (HBP)"은 상호교환가능하게 사용되고, 동맥의 혈압 (BP)이 정상보다 또는 목적하는 것보다 높은, 매우 흔하고 고도로 예방가능한 만성 상태를 지칭한다. 적절히 제어되지 않는 경우에, 이는 여러 심각한 심혈관 및 신장 상태에 대한 유의한 위험 인자를 나타낸다. 고혈압은 "본태성 고혈압" 또는 "특발성 고혈압"으로 불리는 원발성 질환일 수 있거나, 또는 이는 다른 질환에 의해 유발되거나 그와 관련될 수 있고, 그러한 경우에 이는 "속발성 고혈압"으로 분류된다. 본태성 고혈압이 모든 경우의 90-95%를 차지한다.

[0161] 본원에 사용된 용어 "저항성 고혈압"은 상이한 항고혈압제 약물 부류에 속하는 3종의 항고혈압제의 공동 사용에도 불구하고, 목표 혈압을 초과하여 유지되는 (동반이환 당뇨병 또는 신장 질환을 갖는 환자의 경우 130/80 mmHg 미만의 보다 낮은 목표가 권장되지만, 통상적으로는 140/90 mmHg 미만) 고혈압을 지칭한다. 그의 혈압을 제어하는데 4종 이상의 약물을 필요로 하는 사람은 또한 저항성 고혈압을 갖는 것으로 간주된다. 고혈압은 당뇨병에서 매우 흔한 동반이환 상태로, 이는 비만, 민족성 및 연령에 따라, 당뇨병을 갖는 환자의 ~20-60%에 영향을 미친다. 이러한 유형의 고혈압은 본원에서 "당뇨병성 고혈압"으로 지칭된다. 제2형 당뇨병에서, 고혈압은 종종, 또한 중심부 비만 및 이상지혈증을 포함한 인슐린 저항성의 대사 증후군의 일부로 존재한다. 제1형 당뇨병에서, 고혈압은 당뇨병성 신병증의 개시를 반영할 수 있다.

[0162] 본원에 사용된 "폐고혈압 (PH)"은 폐 혈관계 (폐동맥, 폐정맥 및 폐 모세혈관)에서 혈압의 지속적 상승을 특징으로 하는 질환이며, 이는 우심 비대를 야기하고 결국 우심부전 및 사망으로 이어진다. PH의 흔한 증상은 숨가쁨, 어지럼증 및 기절을 포함하며, 이들 모두는 운동에 의해 악화된다. 치료하지 않는 경우에, 진단 후 중앙 기대 수명은 2.8년이다. PH는 그의 병인에 따라 카테고리화된 많은 상이한 형태로 존재한다. 카테고리는 폐동맥 고혈압 (PAH), 좌심 질환 동반 PH, 폐 질환 및/또는 저산소혈증 연관 PH, 만성 혈전성 및/또는 색전성 질환으로 인한 PH, 및 기타 PH를 포함한다. PAH는 일반 인구에서는 드물지만, 특정 공통 조건 예컨대 HIV 감염, 경피증 및 겸상 적혈구 질환과 연관하여 유병률이 증가한다. PH의 다른 형태는 일반적으로 PAH보다 더 흔하고, 예를 들어 PH와 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD)의 연관이 특히 관심대상이다. 폐고혈압에 대한 현행 치료는 질환의 병기 및 메카니즘에 의존한다.

[0163] 용어 "관상 동맥 질환"은 심장 근육으로의 혈액 공급이 부분적으로 또는 완전히 차단된 상태 (심장 근육 또는 심근의 허혈)를 지칭한다. 심근으로의 이러한 감소된 혈액 공급은 수많은 "급성 심근 증후군": 흉통 ("협심증", 또한 "가슴조임증"으로도 불림, 안정형 또는 불안정형) 및 상이한 유형의 심장 발작 ("심근경색" 또는 MI)을 야기할 수 있다. 관상 동맥 질환의 하나의 흔한 원인은 동맥 벽 내에의 지방 침착으로 인한 동맥의 경화를 지칭하는 "아테롬성동맥경화증"으로, 이는 이어서 아테롬성동맥경화판의 형성을 통해 진행되어 동맥을 협소화하고 결국 동맥 내 혈류를 차단할 수 있다. 아테롬성동맥경화증의 이러한 과정은 심장의 동맥 뿐만 아니라 다른 동맥에도 또한 영향을 미칠 수 있다. 통상적으로 동맥은 아테롬성동맥경화판 (아테롬)으로 인해 이미 부분적으로 차단되어 있기 때문에, 혈병이 동맥을 차단하는 가장 흔한 원인이고; 아테롬은 파열 또는 인열되어 혈병의 형성으로 이어질 수 있다. 때때로, 관상 동맥 질환은 자발적으로 또는 특정 약물 (예를 들어, 코카인, 니코틴)의 사용의 결과로서 발생할 수 있는 관상 동맥의 연축에 의해 유발된다. 드물게는, 관상 동맥 질환의 원인은 출생 결함, 바이러스 감염 (예를 들어, 가와사키병), 전신 홍반성 루푸스 (루푸스), 동맥의 염증 (동맥염), 심방실에서 관상 동맥 중 하나로 이동한 혈병, 또는 (예를 들어, 상처 또는 방사선 요법으로부터의) 물리적 손상이다.

[0164] 본원에 사용된 "불안정형 협심증"은 지속된 또는 악화된 협심증 및 중증 증상의 새로운 발병을 포함한 협심증 증상의 패턴에서의 변화를 지칭한다.

[0165] MI (심근경색)는 2가지 유형: "비-ST-분절 상승" MI 및 "ST-분절 상승" MI로 분류될 수 있다. 급성 관상동맥 증후군의 합병증은 관상 동맥이 얼마나 많이, 얼마나 길게, 어디에서 차단되었는지에 좌우된다. 차단이 다량의 심장 근육에 영향을 미치면, 심장은 효과적으로 펌핑하지 못할 것이다. 차단이 심장의 전기 시스템으로의 혈류를 막으면, 심장 리듬은 영향을 받을 수 있다. 심장 발작이 발생할 경우, 심근의 일부가 사멸한다. 사멸 조직 및 이를 대체한 반흔 조직은 수축하지 않는다. 반흔 조직은 심지어 때때로 심장의 나머지가 수축하고자 할 때 팽창되거나 돌출된다. 결과적으로, 혈액을 펌핑하는 근육이 더 적어진다. 충분한 근육이 사멸되면, 심장의 펌핑 능력은 이와 같이 감소될 수 있고 심장은 신체의 산소 및 혈액 요구량을 충족시킬 수 없다. 이어서 심부전, 저혈압 또는 둘 다가 발생한다. 심근의 절반 초과가 손상되거나 사멸되면, 심장은 일반적으로 기능할 수 없고, 중증 장애 또는 사망이 일어날 수 있다.

[0166] 본원에 사용된 "심부전" (HF)은 심장 기능 장애 및 순환 울혈이 정의된 특색인 복합 임상 증후군으로 귀결되며, 신체 조직으로의 혈액 및 영양소의 불충분한 전달을 야기하는 좌심실 (LV) 심근 재형성의 진행성 장애이다. 상태는 심장이 손상되거나 과작동하며 체순환으로부터 돌아온 모든 혈액을 펌핑할 수 없는 경우에 발생한다. 보다 적은 혈액이 펌핑될수록 심장으로 돌아가는 혈액이 역류하고 유체는 신체의 다른 부분에 축적된다. 심부전은 또한 나트륨 및 물을 배출하는 신장의 능력을 손상시켜 체액 저류를 추가로 악화시킨다. 심부전은 진행성 순환 부전에 기여하는 자율신경성 기능장애, 신경호르몬 활성화 및 시토카인의 과다생산을 특징으로 한다. 심부전의 증상은, 둘 다 폐 부종의 지표인, 운동 또는 휴식 중 호흡곤란 (숨가쁨) 및 돌발성 호흡곤란으로 인한 야간 각성; 전신 피로 또는 심약; 발, 발목 및 하지의 부종; 급격한 체중 증가; 또는 점액 또는 혈액 생성을 포함한 만성 기침을 포함한다. 그의 임상 제시에 따라, 심부전은 신생, 일과성, 급성, 급성-후 또는 만성으로 분류된다. 급성 심부전, 즉, 긴급 요법을 요하는 증상의 급속한 또는 점진적인 발병은 신생 발생하거나 또는 만성 심부전의 결과로서 대상부전성으로 발생할 수 있다. 용어 "심부전"은 종종 "만성 심부전"을 의미하는데 사용된다. 용어 "울혈성 심부전 (CHF)"또는 "울혈성 심부전 (CCF)"은 종종 만성 심부전과 상호교환가능하게 사용된다. 심부전의 공통 원인은 이전 심근경색 (심장 발작), 고혈압, 심방 세동, 심장 판막 질환 및 심근병증을 포함한 관상 동맥 질환을 포함한다. 이들은 심장의 구조 또는 기능을 변화시킴으로써 심부전을 유발한다.

[0167] 2가지 주요 유형의 심부전이 존재한다: "좌심실 수축기 기능장애로 인한 심부전" 또는 "수축기 심부전"으로도 공지되어 있는 "감소된 박출 계수로 인한 심부전 (HFREF)", 및 "확장기 심부전" 또는 "정상 박출 계수를 갖는 심부전 (HFNEF)"으로도 공지되어 있는 "보존된 박출 계수를 갖는 심부전 (HFPEF)". 박출 계수는 단일 수축 동안 심장에서 펌핑된 심장 내 혈액의 비율이다. 이는 백분율로, 정상이 50 내지 75%이다.

[0168] 용어 "급성" ("급성 HF"에서와 같이) 급속 발병을 의미하는데 사용되고, "만성"은 장기 지속을 지칭한다. 만성 심부전은 장기간의 상황이며, 통상적으로 안정한 치료 증상을 갖는다. "급성 대상부전성" 심부전은 인간이 긴급 요법 또는 입원을 필요로 하는 심부전 징후 및 증상에서의 변화를 갖는 것으로 특징화될 수 있는 에피소드를 지칭하는, 악화된 또는 대상부전성 심부전이다. 심부전은 또한 고박출 상황에서 발생할 수 있고 (이어서 이는 "고박출성 심부전"으로 불림), 이는 심실 수축기 기능은 정상이지만 심장이 혈액량의 중요한 증대를 다룰 수 없다.

[0169] 심혈관 생리학에서, 용어 "박출 계수 (EF)"는 각각 심박동 또는 심장 주기로 펌핑하는 좌심실 및 우심실에서의 혈액의 분율로 정의된다. 의학 영상화에 의해 가능한 유한 수학에서, EF는 폐동맥판을 통해 폐 순환으로 혈액을 박출하는 우심실 또는 대동맥 판막을 통해 뇌 및 체순환으로 혈액을 박출하는 좌심실 둘 다에 적용된다.

[0170] 용어 "보존된 박출 계수를 갖는 심부전 (HFPEF)"은 통상적으로, 55% 초과의 박출 계수를 갖는 심부전의 징후 및 증상의 발현을 지칭하는 것으로 이해된다. 이는 좌심실 탄성의 감소를 특징으로 하며, 좌심실 내 증가된 압력으로 이어진다. 증가된 좌심방 크기는 종종 불량한 좌심실 기능의 결과로서 HFPEF와 함께 관찰된다. 울혈성 심부전, 심방 세동, 및 폐고혈압에 대한 증가된 위험이 존재한다. 위험 인자는 고혈압, 고지혈증, 당뇨병, 흡연 및 폐쇄성 수면 무호흡이다. 이러한 유형의 심부전에서, 심장 근육은 잘 수축하지만, 심실은 이완기때 혈액으로 잘 채워지지 않는다.

[0171] 용어 "감소된 박출 계수를 갖는 심부전 (HFREF)"은 박출 계수가 40% 미만인 심부전을 지칭한다.

[0172] 당뇨병은 심부전을 앓는 환자에서 흔하게 동반이환되고, 보다 불량한 결과뿐만 아니라 잠재적으로 치료 효능을 손상시키는 것과 연관된다. 다른 중요한 동반이환은 전신 고혈압, 만성 기류 폐쇄, 수면 무호흡, 인지 기능장애, 빈혈, 만성 신장 질환 및 관절염을 포함한다. 만성 좌심부전은 폐고혈압의 발생과 빈번하게 연관된다. 특정 동반이환의 빈도는 성별에 따라 다르고: 여성에서 고혈압 및 갑상선 질환이 보다 흔한 반면에, 남성은 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 말초 혈관 질환, 관상 동맥 질환 및 신기능부전을 보다 흔하게 앓는다. 우울증은 심부전과 빈번하게 동반이환되고, 2종의 상태는 서로를 악화시킬 수 있고 종종 서로를 악화시킨다. 악액질은 오랫동안 심부전의 심각하고 빈번한 합병증으로 인식되어 왔고, 모든 심부전 환자의 최대 15%에 영향을 미치고 불량한 예후와 연관된다. 심장 악액질은 6개월의 기간에 걸친 체중의 적어도 6%의 비부종성 비자발적 감소로 정의된다.

[0173] 본원에 사용된 용어 "부정맥"은 심장 발작을 겪은 사람의 90% 초과에서 발생하는 비정상적 심장 리듬을 지칭한다. 때때로 문제는 심박동을 촉발하는 심장의 부분에 의하고, 심박수는 너무 느려질 수 있고, 다른 때에 문제는 심장이 너무 빠르게 또는 불규칙적으로 박동하게 할 수 있다. 때때로 박동 신호는 심장의 한 부분에서 다른 부분으로 전도되지 않고, 심박동은 느려지거나 멈출 수 있다. 또한, 사멸되지는 않았지만 부족한 혈류를 갖는 심근 영역은 과민성일 수 있다. 이는 심장 리듬 문제 예컨대 심실성 빈맥 또는 심실 세동을 유발한다. 이는

심장이 펌핑을 완전히 멈추면 심장 정지로 이어질 수 있다.

[0174] "심막"은 심장을 둘러싼 자루 또는 막이다. "심막염" 또는 이러한 막의 염증은 심장 발작의 결과로서 발생할 수 있고, 열, 심막 삼출, 폐를 덮은 막 (흉막)의 염증, 흉막 삼출 및 관절통을 야기할 수 있다. 심장 발작 후의 다른 합병증은 승모판의 기능부전, 심장 근육의 파열, 심실 벽의 돌출 (심실 동맥류), 혈병, 및 저혈압을 포함할 수 있다.

[0175] 용어 "심근병증"은 심방실의 근육 벽의 구조 및 기능의 진행성 장애를 지칭한다. 심근병증의 주요 유형은 확장성, 비대성 및 제한성이다. 심근병증은 종종 심부전의 증상을 유발하고, 또한 흉통, 기절 및 돌연사를 유발할 수 있다.

[0176] 용어 "승모판 역류", "승모판 폐쇄부전", "승모판 기능부전" 또는 "승모판 부전증"은 심장의 승모판이 치밀하게 닫히지 않아 혈액이 심장 내로 역류하게 되는 상황을 지칭한다. 그 결과, 혈액은 심장을 통해 또는 신체의 나머지로 효율적으로 이동할 수 없어서, 피로 또는 숨가쁨을 야기할 수 있다.

[0177] 용어 "수면 무호흡"은 가장 흔한 수면 장애성 호흡 장애를 지칭한다. 이는 기류의 간헐적, 주기적 감소 또는 완전한 중지를 특징으로 하는 상태이며, 상부 기도의 폐쇄를 수반하거나 또는 수반하지 않을 수 있다. 3가지 유형의 수면 무호흡: 폐쇄성 수면 무호흡, 가장 흔한 형태, 중추성 수면 무호흡 및 혼합 수면 무호흡이 존재한다.

[0178] "중추성 수면 무호흡 (CSA)"은 기도의 물리적 차단보다는 호흡하기 위한 뇌의 정상 신호의 기능부전에 의해 유발된다. 호흡 노력의 부족은 혈액 중 이산화탄소의 증가로 이어지며, 이는 환자를 각성시킬 수 있다. CSA는 일반 인구에서 드물지만, 수축기 심부전을 앓는 환자에서 상대적으로 흔한 경우이다.

[0179] 본원에 사용된 용어 "대사 증후군", "인슐린 저항성 증후군" 또는 "증후군 X"는 우연히 단독으로 발병하기보다 종종 함께 발병하고 제2형 당뇨병 및 심혈관 질환의 발생을 함께 촉진하는 대사 상태 (복부 비만, 상승된 공복 글루코스, "이상지혈증" (즉, 상승된 지질 수준) 및 상승된 혈압 (HBP))의 군 또는 클러스터링을 지칭한다. 대사 증후군은 증가된 트리글리세리드, 감소된 고밀도 지단백질 콜레스테롤 (HDL-콜레스테롤) 및 일부 경우에 중등도로 상승된 저밀도 지단백질 콜레스테롤 (LDL-콜레스테롤) 수준의 특정 지질 프로파일뿐만 아니라 성분 위험 인자의 압력으로 인한 "아테롬성동맥경화성 질환"의 가속된 진행을 특징으로 한다. 여러 유형의 이상지혈증이 존재하고: "고콜레스테롤혈증"은 콜레스테롤의 상승된 수준을 지칭한다. 가족성 고콜레스테롤혈증은 염색체 19 (19p13.1-13.3)의 결손으로 인한 고콜레스테롤혈증의 특정 형태이다. "고글리세리드혈증"은 글리세리드의 상승된 수준을 지칭한다 (예를 들어, "고트리글리세리드혈증"은 트리글리세리드의 상승된 수준을 수반한다). "고지단백혈증"은 지단백질 (달리 명시되지 않는 한 통상적으로 LDL)의 상승된 수준을 지칭한다.

[0180] 용어 "지방증"은 세포 내 지질의 비정상적 저류를 지칭한다. 이는 통상적으로 합성의 정상적 진행 및 트리글리세리드의 제거의 장애를 반영한다. 과도한 지방은 소포 내에 축적되어 세포의 세포질을 대체한다. 심한 경우에 세포는 파열할 수 있다. 통상적으로 지방증은 간에서 관찰되며, 이는 그러한 기관이 주로 지방 대사와 연관되기 때문이다. 이는 또한 심장, 신장 및 근육 조직에서 관찰될 수 있다.

[0181] 본원에 사용된 용어 "말초 혈관 질환 (PVD)"은 또한 통상적으로 "말초 동맥 질환 (PAD)" 또는 "말초 동맥 폐쇄성 질환 (PAOD)"으로도 지칭되고, 관상, 대동맥궁 혈관계 또는 뇌 내가 아닌 대동맥의 폐쇄를 지칭한다. PVD는 아테롬성동맥경화증이나, 협착, 색전증, 혈전 형성 또는 다른 유형의 폐쇄로 이어지는 염증 과정으로부터 야기될 수 있다. 이는 급성 또는 만성 "허혈 (혈액 공급의 부족)"을 유발할 수 있다. 종종 PVD는 하지에서 발견되는 아테롬성동맥경화성 차단을 지칭하는데 사용되는 용어이다. PVD는 또한 동맥의 간헐성 협소화 (예를 들어, "레이노 현상") 또는 그의 확장 (지단홍통증) 즉, 혈관 연축으로부터 발생하는 미세혈관 질환으로서 분류되는 질환의 하위세트를 포함한다. 말초 동맥 질환은 폐쇄성 혈전성 혈관염, 말초 동맥 폐쇄성 질환, 레이노병, 및 레이노 증후군을 포함한다. 공통 증상은 차가운 하지 또는 발, 간헐성 파행, 하지 통증 및 중증 사지 허혈 (하지 궤양 및 괴사)이다. 말초 동맥 질환에 대한 진단 및 치료 가이드라인은 문헌 [Eur. J. Vasco Endovasc. Surg, 2007, 33(1), S1]에서 확인할 수 있다.

[0182] 본원에 사용된 용어 "협착"은 혈관 또는 다른 관형 기관 또는 구조의 비정상적 협소화를 지칭한다. 이는 또한 때때로 (요도 압착에서와 같이) "압착"으로 불린다. 용어 "축착"은 동의어이지만, 단지 대동맥 축착과 관련해서만 통상적으로 사용된다. 용어 "재협착"은 절차 후 협착의 재발을 지칭한다.

[0183] 용어 "혈전증"은 순환계를 통한 혈액의 흐름을 폐쇄하는, 혈관 내 혈병 ("혈전")의 형성을 지칭한다. 혈관이 손상된 경우에, 신체는 혈소판 (혈전구) 및 피브린을 사용하여 혈병을 형성하여 혈액 손실을 방지한다. 대안적

으로, 혈관이 손상되지 않은 경우에도 적절한 상태를 그 자체가 제공한다면 신체에서 혈병이 형성될 수 있다. 응고가 매우 중증이고 혈병이 파괴 유리되는 경우에, 이동하는 혈병은 현재 "색전"으로 공지되어 있다. 용어 "혈전색전증"은 혈전증 및 그의 주요 합병증인 "색전증"의 조합을 지칭한다. 혈전이 동맥의 내강의 표면적의 75% 초과를 차지하는 경우에, 감소된 산소 (저산소증) 및 락트산과 같은 대사 산물의 축적 ("통풍")으로 인해 공급되는 조직으로의 혈류는 증상을 유발하기에 충분히 감소된다. 90% 초과의 폐쇄는 산소의 완전한 박탈인 무산소증, 및 세포 사멸 모드인 "경색"을 야기할 수 있다.

[0184] "색전증" (복수형 색전증들)은 색전 (그의 기원으로부터 떨어진 부위에서 동맥 모세혈관상을 막을 수 있는 탈착된 혈관내 덩어리)의 동맥상의 좁은 모세 혈관으로의 도복 사건이고, 이는 신체의 원위 부분에서 차단 (혈관 폐쇄)을 유발할 수 있다. 이는 기원 부위를 차단하는 혈전과 혼동되지 않아야 한다. 색전증을 형성하는 물질은 수많은 상이한 기원을 가질 수 있고: 물질이 혈액인 경우 "색전"은 "혈전"으로 불리고; 고체 물질은 또한 지방, 박테리아 잔류물, 감염된 조직 등을 포함할 수 있다.

[0185] "허혈"은 조직으로의 혈액 공급에서의 제한이고, 이는 세포 대사 (조직의 생존을 유지하기 위함)에 필요한 산소 및 글루코스의 부족을 유발한다. 허혈은 일반적으로 혈관의 문제에 의해 유발되고, 조직에 대해 손상 또는 그의 기능장애를 야기한다. 이는 또한 때때로 울혈 (예컨대 혈관수축, 혈전증 또는 색전증)로부터 발생하는 신체의 주어진 부분에서의 국부 빈혈을 의미한다. "허혈"이 심장 근육 (또는 "심근")에서 일어나면 허혈은 심근 허혈로 불린다. 다른 유형의 허혈은 예를 들어 뇌 허혈, 중증 사지 허혈 등이다.

[0186] "재관류"는 허혈 기간 후 혈액 공급이 조직으로 되돌아갈 때 발생한다. 조직으로의 순환이 회복되면, 염증성 및 산화성 스트레스 과정이 발생할 수 있다. 이러한 일련의 사건의 한 예는 기관 이식과 연관된 허혈-재관류이다.

[0187] "재관류 손상"은 허혈 기간 후 혈액 공급이 조직으로 되돌아갈 때 유발되는 조직 손상으로, 정상 기능의 회복보다는 오히려 염증 및 산화성 손상이 잇따라 일어난다. 허혈성 재관류 문제는 종종, 특히 조직을 가로지른 확산 및 유체 여과의 증가로 이어지는 모세관 및 세동맥의 증가된 투과성으로 인한, 미세혈관 손상과 연관된다. 활성화된 내피 세포는 재관류 후 보다 많은 반응성 산소 종을 생산하지만 NO는 보다 적게 생산하고, 불균형은 염증 반응을 야기한다. 새롭게 되돌려진 혈류에 의해 영역으로 운반된 백혈구는 조직 손상에 반응하여 다수의 염증성 인자 및 자유 라디칼을 방출한다. 회복된 혈류는 산소와 함께 세포성 단백질, DNA 및 형질 막을 손상시킨다. 허혈-재관류의 이러한 과정은 또한 만성 상처 (예를 들어, 욕창 또는 당뇨병성 궤양)의 형성 및 치유 실패의 원인인 것으로 생각된다.

[0188] 본원에 사용된 용어 "혈관병증"은 혈관 (동맥, 정맥, 및 모세관)의 질환에 대한 일반 용어이다. 가장 흔하고 가장 보편적인 혈관병증은 만성 당뇨병의 흔한 합병증인 "당뇨병성 혈관병증"이다. 혈관병증의 또 다른 흔한 유형은 콩고 레드 친화성 혈관병증으로도 공지되어 있는 "뇌 아밀로이드 혈관병증" (CAA)이며, 여기서 아밀로이드 침착물은 중추 신경계의 혈관의 벽에서 형성된다. 용어 콩고 레드 친화성은, 아밀로이드의 비정상적 응집의 존재가 콩고 레드(Congo red)로 불리는 특수한 균주의 적용 후 뇌 조직의 현미경 검사에 의해 입증될 수 있기 때문에 사용된다. 아밀로이드 물질은 오직 뇌에서만 발견되고, 이와 같이 질환은 다른 형태의 아밀로이드증과 관련되지 않는다.

[0189] "졸중" 또는 뇌혈관 사고 (CVA)는 뇌로의 혈액 공급에서의 장애로 인한 뇌 기능(들)의 급속한 손실이다. 이는 차단 (혈전증, 동맥 색전증, 지방 축적 또는 연축) 또는 출혈 (혈액의 누출)에 의해 유발된 "허혈" (조직으로의 불충분한 산소 및 글루코스 공급을 야기하는 혈류의 부족)로 인한 것일 수 있다. 그 결과, 뇌의 이환 영역은 기능할 수 없으며, 이는 신체의 한쪽의 하나 이상의 사지의 운동 불능, 말을 이해하거나 표현하는 것의 불능, 또는 시야의 한쪽을 보는 것의 불능을 야기할 수 있다. 졸중에 대한 위험 인자는 노령, 고혈압, 이전 졸중 또는 일과성 허혈 발작 (TIA), 당뇨병, 고콜레스테롤, 흡연, 심방 세동을 포함한다. 고혈압은 졸중의 가장 중요한 변형가능한 위험 인자이다. "허혈성 졸중"은 때때로 혈전용해 (또한 "혈병 부스터"로서 공지됨)에 의해 병원에서 치료되며, 일부 출혈성 졸중은 신경수술로부터 이익을 얻는다. 재발의 방지는 항혈소판 약물 예컨대 아스피린 및 디피리다몰의 투여, 고혈압의 제어 및 감소, 및 스타틴의 사용을 수반할 수 있다. 선택된 환자는 경동맥 동맥내막절제술 및 항응고제의 사용으로부터 이익을 얻을 수 있다.

[0190] "혈관성 치매"는 고령 치매의 두번째로 가장 흔한 원인이다. 남성에서 보다 흔하고, 통상적으로 70세 후에 시작된다. 종종, 혈관 위험 인자 (예를 들어, 고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 흡연)를 갖는 사람 및 여러 졸중을 겪은 사람에서 더 많이 발생한다. 많은 사람들이 혈관성 치매 및 알츠하이머병 둘 다를 갖는다. 혈관성 치매는 전형적으로 다수의 작은 뇌 경색 (또는 때때로 출혈)이 충분한 뉴런 또는 축삭 손실을 유발하여 뇌 기능을 손상

시키는 경우에 발생한다. 혈관성 치매는 하기 유형을 포함한다: 다수의 열공성 경색 (여기서 소혈관이 영향을 받고 반구 백질 및 회백질 내 깊은 곳에서 경색이 발생함); 다발경색 치매 (여기서 중간-크기 혈관이 영향을 받음); 전략적 단일-경색 치매 (여기서 단일 경색은 뇌의 중대 영역 예컨대 각회 또는 시상에서 발생함); 빈스방거 치매 또는 피질하 동맥경화성 뇌병증 (여기서 소혈관 치매는 중증의, 불량하게 제어되는 고혈압 및 전신 혈관 질환과 연관되고, 이는 광범위한 신경교증과 함께 축삭 및 미엘린의 미만성 및 불규칙 손실, 경색으로 인한 조직 사멸, 또는 뇌의 백질로의 혈액 공급의 손실을 유발함).

[0191] 용어 "신경교종"은 뇌 또는 척추에서 시작되는 한 유형의 종양을 지칭한다. 이는 신경교 세포에서 비롯되기 때문에 신경교종으로 불린다. 신경교종의 가장 흔한 부위는 뇌이다. 신경교종은 모든 뇌 및 중추 신경계 종양의 약 30% 및 모든 악성 뇌 종양의 80%를 구성한다.

[0192] 미국 정신의학회의 문헌 [Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV)]에 따르면, 용어 "성 기능장애"는 "성욕 및 성 반응 사이클과 연관된 정신생리학적 변화에서의 장애를 특징으로 하는" 일련의 상태를 포괄하며; 이러한 유형의 문제는 흔하지만, 성 기능장애는 단지 문제가 환자에게 불쾌감을 유발하는 경우에 존재하는 것으로 간주된다. 성 기능장애는 신체적 또는 심리적 기원일 수 있다. 이는 일반적으로 호르몬에 의한 자연적인 원발성 상태로서 존재할 수 있으나, 매우 종종 이는 다른 의학적 상태 또는 상기 상태를 위한 약물 요법에 속발성이다. 모든 유형의 성 기능장애는 추가로 평생, 후천성, 상황형 또는 전신성 (또는 그의 조합)으로 추가로 분류될 수 있다.

[0193] DSM-IV-TR은 "여성 성 기능장애"의 5종의 주요 카테고리를 명시한다: 성욕/관심 장애; "성적 흥분 장애 (생식적, 주관적 및 결합된 것 포함)"; 극치감 장애; 성교통증 및 질경련; 및 지속성 성적 흥분 장애.

[0194] "여성 성적 흥분 장애 (FSAD)"는 개인적 불쾌감을 유발하는, 성적 흥분의 충분한 수준을 얻거나 유지하는데 있어서의 지속성 또는 재발성 불능으로 정의된다. FSAD는 흥분의 주관적 느낌의 부족 (즉, 주관적 성적 흥분 장애) 및 체성 반응 예컨대 윤활 및 팽윤의 부족 (즉, 생식적/신체적 성적 흥분 장애) 둘 다를 포괄한다. FSAD는 엄밀하게 심리학적 기원일 수 있지만, 이는 일반적으로 의학적 또는 생리적 인자에 의해 유발되거나 악화된다. 저에스트로겐증은 FSAD와 연관된 가장 흔한 생리적 상태이고, 이는 비뇨생식기 위축 및 질 윤활의 감소로 이어진다.

[0195] 본원에 사용된 "발기 기능장애 (ED)"는 성적 행위 동안 음경의 발기를 발생시키거나 유지하는데 있어서의 불능을 특징으로 하는 남성 성 기능장애이다. 음경 발기는 음경 내의 스폰지-유사체에 진입하여 유지되는 혈액의 유압 효과이다. 과정은 종종 신호가 뇌로부터 음경의 신경으로 전달될 때 성적 흥분의 결과로서 개시된다. 발기 기능장애는 발기를 일으키기 어려운 경우를 나타낸다. 가장 중요한 기질성 원인은 심혈관 질환 및 당뇨병, 신경학적 문제 (예를 들어, 전립선절제술로부터의 외상), 호르몬 부족 (생식선기능저하증) 및 약물 부작용이다.

[0196] 한 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 I의 다형체 및 제약상 허용되는 염은 따라서 순환과 관련된 하기 유형의 심장, 폐, 말초, 간, 신장 또는 뇌 혈관/내피 장애, 상태 및 질환의 예방 및/또는 치료에 유용하다:

[0197] • 고혈압 및 감소된 관상동맥 혈류; 증가된 급성 및 만성 관상 동맥 혈압; 동맥 고혈압과 관련된 장애; 심장 및 신장 합병증으로부터 발생한 혈관 장애; 심장 질환, 졸중, 뇌 허혈 또는 신부전으로부터 발생한 혈관 장애; 저항성 고혈압; 당뇨병성 고혈압; 본태성 고혈압; 속발성 고혈압; 임신성 고혈압; 전자간증; 문맥 고혈압; 심근경색;

[0198] • 심부전, HFPEF, HFREF; 급성 및 만성 HF; 보다 특정 형태의 HF: 급성 대상부전성 HF, 우심실부전, 좌심실부전, 전체 HF, 허혈성 심근병증, 확장성 심근병증, 선천성 심장 결손, 판막 결손, 승모판 협착, 승모판 기능부전, 대동맥 판막 협착, 대동맥 판막 기능부전, 삼첨판 협착, 삼첨판 기능부전, 폐동맥판 협착, 폐동맥판 기능부전, 복합 판막 결손에 의한 HF; 당뇨병성 심부전; 알콜성 심근병증 또는 축적 심근병증; 확장기 HF, 수축기 HF; 기존 만성 HF의 급성기 (악화된 HF); 확장기 또는 수축기 기능장애; 관상동맥 기능부전; 부정맥; 심실 전부하의 감소; 심장 비대; 심부전/심신성 증후군; 문맥 고혈압; 내피 기능장애 또는 손상; 심방 및 심실 리듬 장애 및 전도 장애: 정도 I-III의 방실 차단 (AVB I-III), 심실상성 부정빈맥, 심방 세동, 심방 조동, 심실 세동, 심실 조동, 심실성 부정빈맥, 토르사드-드-포인테스 빈맥, 심방성 및 심실성 기외수축, AV-접합부 기외수축, 동기능-부전 증후군, 실신, AV-결절 회귀성 빈맥; 볼프-파킨슨-화이트 증후군 또는 급성 관상동맥 증후군; 권투선수 심근병증; 조기 심실 수축; 심근병증; 암-유발 심근병증; 화학요법-유발 심장독성;

[0199] • 혈전색전성 장애 및 허혈; 심근 허혈; 경색; 심근경색; 심장 발작; 심근 기능부전; 내피 기능장애; 졸중; 일

과성 허혈 발작 (TIA); 폐쇄성 혈전혈관염; 안정형 또는 불안정형 협심증; 관상동맥 연축 또는 말초 동맥의 연축; 변이형 협심증; 프린츠메탈 협심증; 심장 비대; 전자간증; 혈전형성 장애; 허혈-재관류 손상; 기관 이식과 연관된 허혈-재관류; 폐 이식, 폐의 이식, 심장 이식, 정맥 이식 실패와 연관된 허혈-재관류; 외상 환자에서의 혈액 치환물 보존;

[0200] • 말초 혈관 질환; 말초 동맥 질환; 말초 폐쇄성 동맥 질환; 고긴장증; 레이노 증후군 또는 현상 (원발성 및 속발성); 레이노병; 중증 사지 허혈; 말초 색전증; 간헐성 파행; 혈관-폐쇄성 발증; 근육 이영양증, 뒤시엔느 근육 이영양증, 베커 근육 이영양증; 미세순환 이상; 혈관 누출 또는 투과성의 제어; 요추 척추관 협착; 폐쇄성 혈전성 혈관염; 혈전성 혈관염; 말초 관류 장애; 동맥 및 정맥 혈전증; 미세알부민뇨; 말초 및 자율 신경병증; 당뇨병성 신경병증성 통증; 당뇨병성 미세혈관병증; 간 혈관-폐쇄성 장애; 겸상 적혈구 질환에서의 혈관-폐쇄성 발증; 고혈압성 발증;

[0201] • 부종; 심부전으로 인한 신장 부종;

[0202] • 알츠하이머병; 파킨슨병; 혈관성 치매; 혈관 인지 장애; 뇌 혈관연축; 선천성 근무력 증후군; 지주막하 출혈; 외상성 뇌 손상; 인지 장애, 예컨대, 경도 인지 장애, 연령-관련 학습 및 기억 장애, 연령-관련 기억 상실, 혈관성 치매, 두부 손상, 졸중, 졸중후 치매, 외상후 두부 손상, 일반적 집중 장애 및 학습 및 기억 문제를 갖는 소아에서의 집중 장애에서 발생하는 인지 장애 후 지각, 집중 능력, 학습 또는 기억 수행 능력의 개선; 루이 소체 치매; 픽 증후군을 포함한 전두엽 변성을 갖는 치매; 진행성 핵성 마비; 피질기저 변성을 갖는 치매; 근위축성 측삭 경화증 (ALS); 헌팅톤병; 탈수초화; 다발성 경화증; 시상 변성; 크로이츠펠트-야콥 치매; HIV-치매; 치매 또는 코르사코프 정신병 동반 정신분열증; 다계통 위축 및 파킨슨증 플러스의 다른 형태; 운동 장애; 신경보호; 불안, 긴장 및 우울증 또는 외상후 스트레스 장애 (PTSD); 양극성 장애; 정신분열증; CNS-관련 성 기능장애 및 수면 장애; 병리학적 섭식 장애 및 사치 식품과 중독성 약물의 사용; 뇌 관류 제어; 편두통; 뇌경색 (뇌졸중)의 결과의 예방 및 제어; 졸중, 뇌 허혈 및 두부 손상의 결과의 예방 및 제어; CNS 질환과 연관된 신경병증; MS와 연관된 신경병증성 통증; 화학요법 유발 신경병증성 통증; 대상포진과 연관된 신경병증성 통증; 척추 수술과 연관된 신경병증성 통증;

[0203] • 쇼크; 심인성 쇼크; 패혈증; 패혈성 쇼크; 아나필락시스성 쇼크; 동맥류; 백혈구 활성화의 제어; 혈소판 응집의 억제 또는 조정; 다발성 기관 기능장애 증후군 (MODS); 다발성 기관 부전 (MOF);

[0204] • 폐/호흡기 상태: 폐고혈압 (PH); 폐동맥 고혈압 (PAH), 및 연관 폐 혈관 재형성; 국재화된 혈전증 및 우심장 비대의 형태의 혈관 재형성; 폐 고긴장증; 원발성 폐고혈압; 속발성 폐고혈압; 가족성 폐고혈압; 산발성 폐고혈압; 전모세혈관 폐고혈압; 특발성 폐고혈압; 다른 형태의 PH; 좌심실 질환, HIV, SCD, 혈전색전증 (CTEPH), 사르코이드증, COPD, 폐 섬유증, 급성 호흡 곤란 증후군 (ARDS), 급성 폐 손상, 알파-1-항트립신 결핍 (AATD), 폐기종, 흡연-유발 기종 및 낭성 섬유증 (CF)과 연관된 PH; 혈전성 폐 동맥병증; 신경총발생 폐 동맥병증; 낭성 섬유증; 기관지수축 또는 폐 기관지수축; 급성 호흡 증후군; 폐 섬유증, 폐 이식; 천식 질환;

[0205] • 하기와 연관되거나 관련된 폐고혈압: 좌심실 기능장애, 저산소혈증, WHO 군 I, II, III, IV 및 V 고혈압, 승모판 질환, 협착성 심막염, 대동맥 협착, 심근병증, 종격 섬유증, 폐 섬유증, 폐정맥 환류 이상, 폐 정맥-폐쇄성 질환, 폐 혈관염, 콜라겐 혈관 질환, 선천성 심장 질환, 폐 정맥 고혈압, 간질성 폐 질환, 수면-장애성 호흡, 수면 무호흡, 폐포 저환기 장애, 높은 고도에의 만성 노출, 신생아 폐 질환, 폐포-모세혈관 이형성증, 겸상 적혈구 질환, 다른 응고 장애, 만성 혈전색전증, 폐 색전증; 종양, 기생충 또는 이물질로 인한 폐 색전증; 결합 조직 질환, 루푸스, 루푸스 신염, 주혈흡충증, 사르코이드증, 만성 폐쇄성 폐 질환, 천식, 기종, 만성 기관지염, 폐 모세혈관종증, 조직구증 X, 림프관종증, 압축된 폐 혈관; 선병증, 종양 또는 섬유화 종격염으로 인한 압축된 폐 혈관;

[0206] • 아테롬성동맥경화성 질환 또는 상태: 아테롬성동맥경화증; 내피 손상, 혈소판 및 단핵구 부착 및 응집, 평활근 증식 또는 이동과 연관된 아테롬성동맥경화증; 재협착; 혈전용해 요법, 경피 경관 혈관성형술 (PTA), 경관 관상동맥 혈관성형술 (PTCA), 심장 이식, 우회로 수술 또는 염증 과정 후에 발생한 재협착;

[0207] • 미세혈관 및 대혈관 손상 (혈관염); 증가된 수준의 피브리노겐 및 저밀도 DLD; 증가된 농도의 플라스미노겐 활성화제 억제제 1 (PA-1);

[0208] • 대사 증후군; 대사 질환 또는 대사 증후군과 연관된 질환: 비만; 과도한 피하 지방; 과도한 지방증; 당뇨병; 고혈압; 지질 관련 장애, 고지혈증, 이상지혈증, 고콜레스테롤혈증, 감소된 고밀도 지단백질 콜레스테롤 (HDL-콜레스테롤), 중간 정도의 상승된 저밀도 지단백질 콜레스테롤 (LDL-콜레스테롤) 수준, 고트리글리세리드혈증, 고글리세리드혈증, 저지단백혈증, 시토스테롤혈증, 지방간 질환, 알콜성 지방간 질환 (AFLD), 비-알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 간염; 전자간증; 다낭성 신장 질환 진행; 간 지방증 또는 간 내 비정상적 지질 축적, 비-알콜성 지방간염 (NASH); 심장, 신장 또는 근육의 지방증; 알파베타지단백혈증; 시토스테롤혈증; 황색종증; 탄지에르병; 고암모니아혈증 및 관련 질환; 간성 뇌병증; 다른 독성 뇌병증; 라이에 증후군;

[0209] • 성, 부인과 및 비뇨기 장애 또는 상태: 발기 기능장애; 발기부전; 조루; 여성 성 기능장애; 여성 성적 흥분 기능장애; 성적 흥분 감퇴 장애; 질 위축; 성교통증; 위축성 질염; 양성 전립선 비대증 (BPH), 전립선 비대, 전립선 확대; 방광 출구 폐쇄; 방광 통증 증후군 (BPS); 간질성 방광염 (IC); 과민성 방광; 신경원성 방광 및 실금; 당뇨병성 신병증; 원발성 및 속발성 월경곤란증; 하부 요로 증후군 (LUTS); 자궁내막증; 골반통; 남성 및 여성 비뇨생식기계 기관의 양성 및 악성 질환;

[0210] • 만성 신장 질환; 급성 및 만성 신기능부전; 급성 및 만성 신부전; 루푸스 신염; 기저 또는 관련 신장 질환: 저관류, 투석중 저혈압, 폐쇄성 요로병증, 사구체병증, 사구체신염, 급성 사구체신염, 사구체경화증, 세관간질성 질환, 신병증성 질환, 원발성 및 선천성 신장 질환, 신염; 비정상적으로 감소된 크레아티닌 및 또는 수분 배설을 특징으로 하는 질환; 우레아, 질소, 칼륨 및/또는 크레아티닌의 비정상적으로 증가된 혈액 농도를 특징으로 하는 질환; 신장 효소의 변경된 활성을 특징으로 하는 질환, 글루타밀 신테타제의 변경된 활성을 특징으로 하는 질환; 변경된 소변 오스몰농도 또는 소변 부피를 특징으로 하는 질환; 증가된 미세알부민뇨를 특징으로 하는 질환, 거대알부민뇨를 특징으로 하는 질환; 사구체 및 세동맥의 병변, 세관 확장, 고인산혈증 및/또는 투석의 필요를 특징으로 하는 질환; 신기능부전의 후유증; 신기능부전 관련 폐 부종; HF와 관련된 신기능부전; 요독증 또는 빈혈과 관련된 신기능부전; 전해질 장애 (고칼륨혈증, 저나트륨혈증); 골 및 탄수화물 대사 장애; 급성 신장 손상;

[0211] • 안구 질환 또는 장애 예컨대 녹내장, 망막병증 및 당뇨병성 망막병증.

[0212] 용어 "염증"은 유해한 자극, 예컨대 병원체, 손상된 세포, 또는 자극물에 대한 혈관 조직의 복잡한 생물학적 반응을 지칭한다. 급성 염증의 전형적 징후는 통증, 열, 발적, 종창, 및 기능의 손실이다. 염증은 해로운 자극을 제거하고 치유 과정을 개시하기 위한 유기체의 보호 시도이다. 염증은 감염과, 2개가 심지어 종종 상관되더라도, 동의어는 아니다 (전자는 종종 후자의 결과임). 또한 염증은 감염의 부재 하에 발생할 수 있지만, 이러한 유형의 염증은 통상적으로 부적응성이다 (아테롬성동맥경화증에서와 같음). 염증은 상동증적 반응이고, 따라서 이는, 각각의 병원체에 특이적인 적응 면역과 비교하여, 선천성 면역의 메카니즘으로 간주된다. 염증의 부재 하에서의 조직의 진행성 파괴는 유기체의 생존을 위태롭게 할 것이다. 다른 한편으로는, 만성 염증은 다수의 질환, 예컨대 고초열, 치주염, 아테롬성동맥경화증, 류마티스 관절염, 및 심지어 암 (예를 들어, 담낭 암종)으로 이어질 수 있다. 이는 염증이 신체에 의해 정상적으로 밀접하게 조절되기 때문이다. 염증은 급성 또는 만성으로 분류될 수 있다. "급성 염증"은 유해한 자극에 대한 신체의 초기 반응이고, 혈액으로부터 손상된 조직 내로 혈장 및 백혈구 (특히 과립구)의 이동 증가에 의해 달성된다. 생화학적 사건의 캐스케이드가 국부 혈관계, 면역계, 및 손상된 조직 내의 다양한 세포를 수반하는 염증 반응을 전파하고 성숙시킨다. "만성 염증"으로 공지된 장기간 염증은 염증 부위에 존재하는 세포 유형의 점진적인 이동으로 이어지고, 염증 과정으로부터 조직의 동시 파괴 및 치유를 특징으로 한다.

[0213] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 I의 다형체 및 제약상 허용되는 염은 따라서 염증 또는 염증 과정을 수반할 수 있는 하기 유형의 심장, 폐, 말초, 간, 신장, 소화기계 또는 중추 신경계 장애, 상태 및 질환의 예방 및/또는 치료에 유용하다:

[0214] • 심장 근육 염증 (심근염); 만성 심근염; 급성 심근염; 바이러스성 심근염;

[0215] • 혈관염; 췌장염; 복막염; 류마티스 질환;

[0216] • 신장의 염증성 질환; 면역학적 신장 질환: 신장 이식 거부, 면역 복합체-유발 신장 질환, 독소에 의해 유발된 신병증, 조영제-유발 신병증; 당뇨병성 및 비-당뇨병성 신병증, 신우신염, 신낭, 신경화증, 고혈압성 신경화증 및 신증후군;

[0217] • 만성 간질성 염증, 염증성 장 질환 (IBD), 크론, 궤양성 결장염 (UC);

[0218] • 염증성 피부 질환;

[0219] • 눈의 염증성 질환, 안검염, 안구 건조 증후군, 및 쇼그렌 증후군; 눈 섬유증.

[0220] 용어 "상처 치유"는 피부 (또는 또 다른 기관 또는 조직)가 손상 후에 스스로 복구하는 복잡한 과정을 지칭한다. 예를 들어, 정상 피부에는, 표피 (최외각 층) 및 진피 (내부 또는 보다 심부 층)가 정상-상태 평형으로 존재하여, 외부 환경에 대한 보호 장벽을 형성한다. 보호 장벽이 파괴되면, 상처 치유의 정상 (생리학적) 과정이 즉시 시행된다. 상처 치유의 전형적 모델은 3 또는 4개의 순차적이지만 중첩되는 단계로 나뉜다: (1) 지혈 (일부 저자는 단계로 간주하지 않음), (2) 염증, (3) 증식 및 (4) 재형성. 피부가 상처를 입으면, 손상을 복구하기 위해 한 세트의 복잡한 생화학적 사건이 밀접하게 조직된 캐스케이드로 일어난다. 상처 후 최초 수분 내에, 혈소판이 상처 부위에 부착되고, 활성화되기 시작하고, 응집한 다음 (함께 연결됨), 응고 캐스케이드를 활성화하여, 응집된 혈소판의 혈병을 가교된 피브린 단백질 메쉬로 형성한다. 이러한 혈병은 활동성 출혈을 정지시킨다 ("지혈"). 염증 단계 동안, 박테리아 및 세포 파편은 백혈구에 의해 포식되어 상처로부터 제거된다. 혈소판-유래 성장 인자 (혈소판의 알파 과립으로 저장됨)가 상처로 방출되어 증식 단계 동안 세포의 이동 및 분열을 유발한다. 증식 단계는 혈관신생, 콜라겐 침착, 육아 조직 형성, 상피화 및 상처 수축을 특징으로 한다. "혈관신생"에서, 혈관 내피 세포는 새로운 혈관을 형성한다. "섬유증식" 및 육아 조직 형성에서, 섬유모세포가 성장하고 콜라겐 및 피브로넥틴을 배출함으로써 새로운 잠정 세포외 매트릭스 (ECM)를 형성한다. 공동으로, 표피의 "재상피화"가 일어나고, 여기서 상피 세포가 증식하고 상처상의 상부로 '기어올라가' 새로운 조직에 덮개를 제공한다. 상처 수축 동안, 근섬유모세포는 상처 가장자리를 조이고 평활근 세포에서와 유사한 메카니즘을 사용하여 수축시킴으로써 상처의 크기를 감소시킨다. 세포의 역할이 완료에 가까워지면, 불필요한 세포는 아폽토시스를 겪는다. 성숙 및 재형성 동안, 콜라겐은 긴장선을 따라 재형성 및 재정렬되고, 더 이상 필요하지 않은 세포는 아폽토시스에 의해 제거된다. 그러나, 이러한 과정은 복잡할 뿐만 아니라 취약하고, 중단되거나 실패하여 비-치유 만성 상처 (한 예는 당뇨병성 상처 또는 궤양 및, 특히, 당뇨병성 족부 궤양을 포함함)의 형성으로 이어지기 쉽다. 비-치유 만성 상처에 기여하는 인자는 당뇨병, 정맥 또는 동맥 질환, 감염, 및 노령의 대사 결핍이다.

[0221] 용어 "골 치유" 또는 "골절 치유"는 신체가 골절의 복구를 용이하게 하는 증식성 생리학적 과정을 지칭한다. 골절 치유의 과정에서, 여러 회복 단계가 골절 및 전위 주위 영역의 증식 및 보호를 용이하게 한다. 과정의 길이는 손상의 정도에 의존하고, 대부분의 상부 신체 골절의 회복을 위해 2 내지 3주의 통상적인 여유가 주어지며; 하부 신체 손상의 경우 4주 초과가 주어진다. 치유 과정은 주로 "골막" (골을 덮는 결합 조직 막)에 의해 결정된다. 골막은 골의 치유에 필수적인 "연골모세포" 및 골모세포로 발생하는 전구체 세포의 한 공급원이다. 골수 (존재하는 경우), 골내막, 소혈관, 및 섬유모세포는 전구체 세포의 다른 공급원이다.

[0222] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 I의 다형체 및 제약상 허용되는 염은 따라서 상처 또는 골 치유의 과정의 자극이 바람직할 하기 유형의 질환, 장애 또는 상태의 치료에 유용하다.

[0223] • 당뇨병에서의 상처 또는 궤양 치유; 미세혈관 관류 개선; 손상 후 또는 수술기주위 관리 시 염증 반응을 상쇄시키기 위한 미세혈관 관류 개선; 치열; 당뇨병성 궤양; 당뇨병성 족부 궤양; 골 치유; 파골세포 골 흡수 및 재형성; 및 새로운 골 형성.

[0224] 용어 "결합 조직" (CT)은 신체의 상이한 유형의 조직 및 기관을 지지하거나, 연결하거나, 또는 분리하는 동물 조직의 종류를 지칭한다. 이는 동물 조직의 4종의 일반 부류 중 하나이고, 다른 것은 상피, 근육, 및 신경 조직이다. 결합 조직은 중추 신경계를 포함한 어디에서든 발견된다. 이는 다른 조직의 사이에 위치한다. 모든 CT는 3종의 주요 성분--바탕 물질, 섬유 및 세포를 갖고-- 모든 이들 성분은 체액 중에 침지된다.

[0225] 용어 "결합 조직 장애 또는 상태"는 신체의 하나 이상의 부분의 결합 조직의 이상을 수반하는 임의의 상태를 지칭한다. 특정 장애는, 통상적으로 정상 조직 (예를 들어, 특정 기관의 정상 조직)을 결합 조직으로 대체하여 조직에 대한 염증 및 전신 손상을 야기하는 면역계의 과다-활성을 특징으로 한다. 다른 장애는 결합 조직 그 자체의 생화학적 이상 또는 구조적 결함을 수반한다. 이들 장애 중 일부는 유전되고, 일부는 미지의 병인을 갖는다.

[0226] 결합 조직 질환이 자가면역 기원을 갖는 경우에, 이는 "류마티스성 장애", "자가면역 류마티스성 장애" 또는 "

자가면역 콜라겐-혈관 장애"로 분류된다.

[0227] "자가면역 장애"에서, 신체에서 생산된 항체 또는 다른 세포는 신체 자신의 조직을 공격한다. 많은 자가면역 장애는 다양한 기관의 결합 조직에 영향을 미친다. 자가면역 장애에서, 염증 및 면역 반응은 결합 조직, 관절 주위, 및 또한 생명유지 기관, 예컨대 신장 또는 위장관 기관을 포함한 다른 조직의 손상을 야기할 수 있다. 심장을 둘러싼 자루 (심막), 폐를 덮는 막 (흉막), 종격 (심장, 심장의 큰 혈관, 식도, 기관, 횡격 신경, 심장 신경, 흉관, 흉선, 및 중심 흉부의 림프절을 함유하는, 느슨한 결합 조직에 둘러싸여 있는 흉곽 내 구조의 비식별 그룹) 및 심지어 뇌가 영향을 받을 수 있다.

[0228] 본원에 사용된 용어 "섬유증"은 신체의 특정 기관 또는 부분에의 결합 조직 또는 섬유성 조직 (반흔 조직, 콜라겐)의 축적을 지칭한다. 단일 세포주로부터 섬유증이 발생하면, 이는 "섬유종"으로 불린다. 섬유증은 신체가 손상된 세포를 복구하고 대체하기 위한 시도로서 발생하고, 따라서 이는 반응성, 양성 또는 병리학적 상태일 수 있다. 생리학상 섬유증은 반흔형성의 과정과 유사하다. 병리학적 상태는 해당 조직이 반복적으로 계속해서 손상될 경우에 발생한다. 단일 에피소드의 손상은, 심지어 중증인 경우에도, 통상적으로 섬유증을 유발하지 않는다. 손상이 반복되거나 계속되면 (예를 들어 만성 간염에서 발생하는 바와 같이) 신체는 손상을 복구하고자 시도하지만, 그러한 시도는 대신 반흔 조직의 과도한 축적을 야기한다. 반흔 조직은 반흔 조직이 수행할 수 없는 특정 기능을 수행하는 기관의 정규 조직을 대체하기 시작하고; 이는 또한 혈류를 방해하고 다른 세포에의 혈액 공급을 제한할 수 있다. 그 결과, 이들 다른 기능적 세포는 사멸하기 시작하고, 더 많은 반흔 조직이 형성된다. 이것이 간에서 일어날 때, 장에서 간 (문맥)으로 혈액을 운반하는 정맥의 혈압이 증가하여, "문맥 고혈압"으로 공지된 상태를 발생시킨다.

[0229] 용어 "경화증"은 통상적으로 정상 기관 특이적 조직을 결합 조직이 대체함으로써, 정상적으로는 가요성일 조직 또는 구조 또는 기관을 경화 또는 강화시키는 것을 지칭한다.

[0230] 폐 섬유증 (특발성 폐 섬유증, 낭성 섬유증), 간의 섬유증 (또는 "간경변증"), 심내막심근 섬유증, 오래된 심근 경색, 심방 섬유증, 종격 섬유증, 골수섬유증 (골수에 영향을 미침), 복막후 섬유증, 진행성 거대 섬유증 (폐에 영향을 미침), 신원성 섬유증 (피부에 영향을 미침), 크론병, 관절섬유증, 페이로니병 (음경에 영향을 미침), 듀피트렌 구축 (손 및 손가락에 영향을 미침), 일부 형태의 유착성 피막염 (어깨에 영향을 미침)을 포함하나 이에 제한되지는 않는 많은 유형의 섬유증 또는 섬유화 질환이 존재한다.

[0231] 근위축성 측삭 경화증 (ALS); 아테롬성동맥경화증; 초점성 분절성 사구체경화증 및 신증후군; 해마 경화증 (뇌에 영향을 미침); 경화성 태선 (질 및 음경의 결합 조직을 경화시키는 질환); 간 경화증 (간경변증); 다발성 경화증 또는 초점성 경화증 (협응에 영향을 미치는 질환); 골경화증 (골 밀도가 유의하게 감소된 질환); 귀경화증 (귀에 영향을 미치는 질환); 결절성 경화증 (다계통에 영향을 미치는 희귀 유전 질환); 원발성 경화성 담관염 (담관의 경화); 원발성 측삭 경화증 (수의근의 진행성 근육 약화); 및 켈로이드를 포함하나 이에 제한되지는 않는 많은 유형의 경화증 또는 "경화성 질환"이 존재한다.

[0232] 용어 "경피증" 또는 "전신 경화증" 또는 "진행성 전신 경피증"은 관절, 피부 및 내부 기관의 반흔형성 뿐만 아니라 혈관 이상을 수반하는 상태를 지칭한다. 전신 경화증은 때때로 제한된 형태로 발생할 수 있고, 예를 들어 때때로 피부에만, 또는 주로 피부의 오직 특정 부분에만, 또는 CREST 증후군 (여기서 피부의 말초 영역은 수반되나 체간부는 수반되지 않음)으로서 영향을 미칠 수 있다. 전신 경화증의 통상적인 초기 증상은 손가락 말단 피부의 종창에 이은 비후 및 조임이다. 손가락이 갑자기 일시적으로 매우 창백해지고 쑤시거나, 또는 무감각, 통증성 또는 둘 다이게 되는 "레이노 현상"이 흔하다.

[0233] 용어 "다발근염"은 근육 염증을 지칭한다. 용어 "피부근염"은 피부 염증을 동반한 근육 염증을 지칭한다. 용어 "다발연골염"은 연골 염증을 지칭한다.

[0234] 용어 "호산구성 근막염"은 호산구성 면역 세포가 방출되는 희귀 장애를 지칭하고, 피부 아래, 근육 위 및 그 사이의 단단한 섬유성 조직의 층인 "근막"의 염증 및 경화를 야기한다. 근막은 통증성으로 염증발생하게 되고 팽윤하게 되며, 팔 및 하지에서 점진적으로 경화한다. 팔 및 하지의 피부가 점점 경화함에 따라, 움직이기 어렵게 된다. 결국 비통상적 자세로 고정된다. 때때로, 팔이 수반되면 사람에서 손목 터널 증후군이 발생할 수 있다.

[0235] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 I의 다형체 또는 제약상 허용되는 염을 투여함으로써 치료 및/또는 예방될 수 있는 특정 질환 또는 장애는 염증, 자가면역 또는 섬유증 (즉, 섬유화 질환)을 수반하는 하기 유형의 질환을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다:

[0236] • 비뇨생식기계 또는 신장 장애: 당뇨병성 신병증; 만성 신장 질환 또는 기능부전으로 인해 발생한 신섬유증 및 신부전; 축적/침착 및 조직 손상으로 인한 신섬유증 및 신부전; 신장 경화증; 진행성 경화증; 사구체신염; 초점성 분절성 사구체경화증; 신증후군; 전립선 비대; 신장 섬유증; 간질성 신섬유증;

[0237] • 폐기관계 장애: 폐 섬유증; 특발성 폐 섬유증; 낭성 섬유증; 진행성 거대 섬유증; 폐에 영향을 미치는 진행성 거대 섬유증;

[0238] • 심장에 영향을 미치는 장애: 심내막심근 섬유증; 오래된 심근경색; 심방 섬유증; 심장 간질성 섬유증; 심장 재형성 및 섬유증; 심장 비대;

[0239] • 간 및 관련 기관의 장애: 간 경화증 또는 간경변증; 만성 간 질환과 연관된 간 경변증; 간 섬유증; 간 성상세포 활성화; NASH; 간 섬유성 콜라겐 및 총 콜라겐 축적; 괴사염증성 및/또는 면역학적 기원의 간 질환; 원발성 담즙성 간경변증; 원발성 경화성 담관염; 다른 담즙정체성 간 질환: 육아종성 간 질환, 간 악성종양, 임신중 간내 담즙정체, 간염, 패혈증, 약물 또는 독소, 이식편-대-숙주 질환, 간 이식-후, 총담관결석증, 담관종양, 췌장 암종, 미리찌 증후군, AIDS 담관병증 또는 기생충과 연관된 것; 주혈흡충증; 간세포성 암종;

[0240] • 소화기 질환 또는 장애: 크론병; 궤양성 결장염; 위장관 경화증; 무이완증;

[0241] • 피부 또는 눈의 질환: 신원성 섬유증; 증식성 유리체망막병증; 당뇨병성 망막병증; 눈 섬유증;

[0242] • 섬유화 국소 또는 피부 장애 또는 상태; 피부 섬유증; 경피증, 피부 섬유증; 반상경피증; 비대성 반흔; 모반; 켈로이드; 사르코이드; 육아종;

[0243] • 신경계에 영향을 미치는 질환: 근위축성 측삭 경화증 (ALS); 해마 경화증, 다발성 경화증 (MS); 초점성 경화증; 원발성 측삭 경화증;

[0244] • 골의 질환; 골경화증;

[0245] • 귀경화증; 다른 청각 질환 또는 장애; 청각 장애, 부분적 또는 전체적 청각 상실; 부분적 또는 전체적 난청; 이명; 소음-유발 청각 상실;

[0246] • 자가면역, 염증 또는 섬유증을 수반하는 다른 질환: 경피증; 국재화된 경화증 또는 국한성 경피증; 종격 섬유증; 섬유증 종격염; 골수섬유증; 복막후 섬유증; 관절섬유증; 페이로니병; 듀피트렌 구축; 경화성 태선; 유착성 피막염의 일부 형태; 아테롬성동맥경화증; 결절성 경화증; 전신 경화증; 다발근염; 피부근염; 다발연골염; 호산구성 근막염; 전신 홍반성 루푸스 또는 루푸스; 골수 섬유증, 골수섬유증 또는 골수 섬유증; 사르코이드증; 자궁 유섬유종; 자궁내막증.

[0247] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물 I의 다형체 또는 제약상 허용되는 염을 투여함으로써 치료 및/또는 예방될 수 있는 특정 질환 또는 장애는 특정 유형의 암; 겸상 적혈구 질환; 겸상 적혈구성 빈혈; 암 전이; 골다공증; 위부전마비; 기능성 소화불량; 당뇨병성 합병증; 탈모증 또는 탈모; 내피 기능장애와 연관된 질환; 감소된 산화질소 생산과 연관된 신경계 장애; 아르기니노숙신산뇨증; 신경근육 질환; 뒤시엔느 근육 이영양증 (DMD), 베커 근육 이영양증 (BMD), 지대 근육 이영양증, 원위 근병증, 유형 I 및 유형 II 근긴장성 이영양증, 안면-견갑-비골 근육 이영양증, 상염색체 및 X-연관 에머리-드레이푸스 근육 이영양증, 안인두 근육 이영양증, 근위축성 측삭 경화증 및 척추 근육 위축 (SMA)을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0248] 일부 실시양태에서, 본 발명은 질환, 건강 상태 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 화합물 I의 다형체 또는 제약상 허용되는 염을 투여함으로써, 상기 대상체에서 질환, 건강 상태 또는 장애를 치료하는 방법에 관한 것이고, 여기서 질환, 건강 상태 또는 장애는 상기 열거된 질환 중 하나로부터 선택된다.

[0249] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 고체 형태는 이식 장치, 예컨대 스텐트의 형태로 전달될 수 있다. 스텐트는 질환-유발된, 국재화된 흐름 압박을 방지하거나 상쇄시키기 위해 신체의 천연 통로/도관 내로 삽입되는 메쉬 '튜브'이다. 용어는 또한 수술을 위해 접근 가능하게 하기 위해 이러한 천연 도관을 일시적으로 개방상태로 유지시키는데 사용되는 튜브를 지칭할 수 있다.

[0250] 약물-용리 스텐트 (DES)는 세포 증식, 통상적으로 평활근 세포 증식을 차단하기 위해 약물을 천천히 방출하는, 협소화된, 이환 말초 또는 관상 동맥 내에 놓이는 말초 또는 관상동맥 스텐트 (스캐폴드)이다. 이는, 혈병 (혈전)과 함께, 재협착으로 불리는 과정인 스텐트 설치된 동맥을 달리 차단할 수 있는 섬유증을 방지한다. 스텐트는 통상적으로 혈관성형술 절차 동안 중재적 심장전문의 또는 중재적 방사선과의사에 의해 말초 또는 관상 동맥 내에 놓인다. 세포 증식을 차단하기 위해 DES에서 통상적으로 사용되는 약물은 파클리탁셀 또는 라파마이신 유사체를 포함한다.

[0251] 본 발명의 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물 I의 다형체 또는 제약상 허용되는 염, 또는 그의 제약 조성물은 고체 형태 또는 제약 조성물로 코팅된 약물-용리 스텐트에 의해 전달될 수 있다. 본 발명의 화합물 I의 고체 형태 (또는 제약 조성물)로 코팅된 약물-용리 스텐트는 경피 관상동맥 개입 동안 스텐트 재협착 및 혈전증의 방지에 유용할 수 있다. 본 발명의 화합물 I의 고체 형태 (또는 제약 조성물)로 코팅된 약물-용리 스텐트는 평활근 세포 증식을 방지할 수 있을 뿐만 아니라 스텐트가 삽입된 동맥의 내피 조직의 재혈관화 및 재생을 보조할 수 있다.

[0252] 관상 동맥 폐쇄성 질환으로 인한 난치성 협심증의 치료를 위한 경피 관상동맥 개입의 대안은 관상 동맥 우회로 이식 (CABG)으로 불리는 절차이다. CABG는 이식편 아테롬성동맥경화증의 급속 발생에 의해 추가로 악화되는 진행 중인 과정의 완화만을 제공한다. 복재 정맥 이식편은 CABG 수술에서 가장 통상적으로 사용되는 도관이다. 정맥 CABG의 장기적인 임상적 성공은 3가지의 주요 이유: 가속화된 이식편 아테롬성동맥경화증, 미완료 내피화 및 혈전증으로 인해 방해받는다.

[0253] 일부 실시양태에서, 본 발명의 화합물 I의 고체 형태는 CABG 동안 복재성 이식 실패의 방지를 위해 사용될 수 있다. 본 발명의 고체 형태는 내피화 과정을 보조할 수 있고, 혈전증 방지를 도울 수 있다. 이러한 적응증에서, 화합물 I의 고체 형태는 겔 형태로 국부로 전달된다.

[0254] 용어 "질환", "장애" 및 "상태"는 sGC, cGMP 및/또는 NO 매개된 의학적 또는 병리학적 상태를 지칭하기 위해 본원에서 상호교환가능하게 사용될 수 있다.

[0255] 본원에 사용된 용어 "대상체" 및 "환자"는 상호교환가능하게 사용된다. 용어 "대상체" 및 "환자"는 동물 (예를 들어 조류, 예컨대 닭, 메추라기 또는 칠면조, 또는 포유동물), 구체적으로 비-영장류 (예를 들어, 소, 돼지, 말, 양, 토끼, 기니 피그, 래트, 고양이, 개, 및 마우스) 및 영장류 (예를 들어, 원숭이, 침팬지 및 인간)를 포함한 "포유동물", 보다 구체적으로 인간을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 비-인간 동물, 예컨대 가축 (예를 들어, 말, 소, 돼지 또는 양) 또는 애완동물 (예를 들어, 개, 고양이, 기니 피그 또는 토끼)이다. 일부 실시양태에서, 대상체는 인간이다.

[0256] 본 발명은 또한 질환, 상태 및 장애 중 하나의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화합물 I의 다형체 또는 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 상기 질환, 상태 및 장애 중 하나를 치료하는 방법을 제공한다. 대안적으로, 본 발명은 이들 질환, 상태 및 장애 중 하나의 치료를 필요로 하는 대상체에서의 이들 질환, 상태 및 장애 중 하나의 치료에 있어서의 화합물 I의 다형체 또는 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다. 본 발명은 추가로 화합물 I의 다형체 또는 제약상 허용되는 염을 사용하는 것을 포함하는, 이들 질환, 상태 및 장애 중 하나를 치료하는데 유용한 의약의 제조 또는 제작 방법을 제공한다.

[0257] 본원에 사용된 용어 "생물학적 샘플"은 시험관내 또는 생체외 샘플을 지칭하고, 비제한적으로, 세포 배양물 또는 그의 추출물; 포유동물로부터 수득한 생검 물질 또는 그의 추출물; 혈액, 타액, 소변, 배설물, 정액, 눈물, 림프액, 안구 유체, 유리체 체액 또는 다른 체액 또는 그의 추출물을 포함한다.

[0258] 본원에 사용된 용어 "치료" 또는 "치료하는"은 상호교환가능하게 사용된다. 이들 용어는 치료 이익을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 유익하거나 목적하는 결과를 수득하기 위한 접근법을 지칭한다. 치료 이익은 치료할 기저 장애의 근절 또는 호전을 포함하고; 이는 또한 환자가 여전히 기저 장애를 앓을 수 있다는 사실에도 불구하고 환자에서 개선이 관찰되도록 하는, 기저 장애와 연관된 증상 중 1종 이상의 근절 또는 호전을 포함한다.

[0259] 본원에 사용된 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 1종 이상의 요법 (예를 들어, 본 발명의 1종 이상의 치료제 예컨대 화합물 I의 다형체 또는 제약상 허용되는 염 또는 그의 조성물)의 투여에 의해 발생하는, sGC, cGMP 및/또는 NO 매개 상태의 진행, 중증도 및/또는 지속기간의 감소 또는 호전, 또는 상기 상태의 1종 이상의 증상 (바람직하게는, 1종 이상의 식별가능한 증상)의 호전 (즉, 상태의 "치유"하지 않고 "관리"하는 것)을 지칭한다. 구체적 실시양태에서, 용어 "치료하다"; "치료" 및 "치료하는"은 sGC, cGMP 및/또는 NO 매개 상태의 적어도 1종의 측정가능한 물리적 파라미터의 호전을 지칭한다. 다른 실시양태에서, 용어 "치료하다", "치료" 및

"치료하는"은, 예를 들어 식별가능한 증상의 안정화에 의해 물리적으로 또는 예를 들어 물리적 파라미터의 안정화에 의해 생리학적으로, 또는 둘 다로 sGC, cGMP 및/또는 NO 매개 상태의 진행을 억제하는 것을 지칭한다.

[0260] 본원에 사용된 용어 "예방하는"은 질환 또는 장애의 1종 이상의 증상의 출현을 사전에 막거나 방지하기 위해 의약을 투여하는 것을 지칭한다. 의학 기술분야의 통상의 기술자는 용어 "예방하다"가 절대 용어가 아니라는 것을 인식한다. 의학 기술분야에서, 이는 상태, 또는 상태의 증상의 가능성 또는 심각성을 실질적으로 감소시키기 위한 예방적 약물 투여를 지칭하는 것으로 이해되며, 이는 본 개시내용에서 의도되는 의미이다. 관련 기술분야의 표준 문헌인 [The Physician's Desk Reference]는 용어 "예방하다"를 수백회 사용한다. 본원에 사용된, 장애 또는 질환과 관련하여 용어 "예방하다", "예방하는" 및 "예방"은 질환 또는 장애 그 자체가 완전히 나타나기 전에 질환 또는 장애의 원인, 효과, 증상 또는 진행을 막는 것을 지칭한다.

[0261] 한 실시양태에서, 본 발명의 방법은 sGC, cGMP 및/또는 NO 관련 질환, 장애 또는 증상 발생에 대한 소인 (예를 들어, 유전적 소인)을 갖는 환자, 특히 인간에 대한 예방적 또는 "선제적" 조치이다.

[0262] 다른 실시양태에서, 본 발명의 방법은 sGC, cGMP 또는 NO 관련 질환, 장애 또는 증상이 발생할 위험이 있게 하는 질환, 장애 또는 상태를 앓고 있는 환자, 특히 인간에 대한 예방적 또는 "선제적" 조치이다.

[0263] 본원에 기재된 고체 형태 및 제약 조성물은 sGC, cGMP 및/또는 NO에 의해 매개되거나, 조절되거나 또는 영향을 받는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 위해 단독으로 또는 조합 요법으로 사용될 수 있다.

[0264] 본원에 개시된 고체 형태 및 조성물은, 비제한적으로, 개, 고양이, 마우스, 래트, 햄스터, 저빌, 기니 피그, 토끼, 말, 돼지 및 소를 포함한 반려 동물, 외래 동물 및 가축의 수의학적 치료에 또한 유용하다.

[0265] 다른 실시양태에서, 본 발명은 생물학적 샘플과 본 발명의 고체 형태 또는 조성물을 접촉시키는 것을 포함하는, 상기 생물학적 샘플의 sGC 활성을 자극하는 방법을 제공한다. 생물학적 샘플에서의 sGC 자극제의 용도는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다양한 목적에 유용하다. 이러한 목적은, 비제한적으로, 생물학적 검정 및 생물학적 표본 저장을 포함한다.

[0266] 조합 요법

[0267] 본원에 기재된 고체 형태 및 제약 조성물은 1종 이상의 추가의 치료제와 함께 조합 요법으로 사용될 수 있다. 활성제가 개별 투여 제제로 존재하는 1종 초과의 활성제에 의한 조합 치료의 경우, 활성제는 개별적으로 또는 함께 투여될 수 있다. 또한, 하나의 요소의 투여는 다른 작용제의 투여 전에, 그와 공동으로, 또는 그 후에 이루어질 수 있다.

[0268] 다른 작용제와 공-투여되는 경우에, 예를 들어 또 다른 의약과 함께 공-투여되는 경우에, 제2 작용제의 "유효량"은 사용되는 약물의 유형에 좌우될 것이다. 승인된 작용제에 대해 적합한 투여량은 공지되어 있고, 대상체의 상태, 치료될 상태(들)의 유형 및 사용될 본원에 기재된 화합물의 양에 따라 통상의 기술자에 의해 조정될 수 있다. 양이 명백하게 나타내어지지 않은 경우에는, 유효량이 가정될 것이다. 예를 들어, 본원에 개시된 고체 형태는 약 0.01 내지 약 10,000 mg/kg 체중/일, 약 0.01 내지 약 5000 mg/kg 체중/일, 약 0.01 내지 약 3000 mg/kg 체중/일, 약 0.01 내지 약 1000 mg/kg 체중/일, 약 0.01 내지 약 500 mg/kg 체중/일, 약 0.01 내지 약 300 mg/kg 체중/일, 약 0.01 내지 약 100 mg/kg 체중/일의 투여량 범위로 대상체에게 투여될 수 있다.

[0269] "조합 요법"이 사용되는 경우, 유효량은 화합물 I의 다형체 또는 제약상 허용되는 염의 제1 양 및 추가의 적합한 치료제의 제2 양을 사용하여 달성될 수 있다.

[0270] 본 발명의 한 실시양태에서, 화합물 I의 다형체 또는 제약상 허용되는 염 및 추가의 치료제는 각각 유효량으로 (즉, 각각 단독으로 투여되는 경우에 치료상 유효할 양으로) 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 I의 다형체 또는 제약상 허용되는 염 및 추가의 치료제는 각각 단독으로는 치료 효과를 제공하지 않는 양 (치료 용량 미만)으로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 I의 다형체 또는 제약상 허용되는 염은 유효량으로 투여될 수 있으며, 반면 추가의 치료제는 치료 용량 미만으로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 화합물 I의 다형체 또는 제약상 허용되는 염은 치료 용량 미만으로 투여될 수 있으며, 반면 추가의 치료제, 예를 들어, 적합한 암-치료제는 유효량으로 투여된다.

[0271] 본원에 사용된 용어 "조합" 또는 "공-투여"는 1종 초과의 요법 (예를 들어, 1종 이상의 예방제 및/또는 치료제)의 사용을 지칭하는 것으로 상호교환가능하게 사용될 수 있다. 용어의 사용은 요법 (예를 들어, 예방제 및/또는 치료제)이 대상체에게 투여되는 순서를 제한하지 않는다.

[0272] 공-투여는 본질적으로 동시 방식으로, 예컨대 단일 제약 조성물, 예를 들어 고정된 제1 및 제2 양의 비를 갖는 캡슐 또는 정제로서, 또는 각각 다수의 별개의 캡슐 또는 정제로서, 제1 및 제2 양의 화합물을 투여하는 것을 포괄한다. 또한, 이러한 공투여는 임의 순서의 순차적 방식으로의 각 화합물의 사용을 또한 포괄한다. 공-투여가 화합물 I의 다형체 또는 제약상 허용되는 염의 제1 양 및 추가의 치료제의 제2 양의 개별 투여를 수반하는 경우에, 화합물은 목적하는 치료 효과를 갖도록 시간상 충분히 근접하게 투여된다. 예를 들어, 목적하는 치료 효과를 발생시킬 수 있는 각각의 투여 사이의 시간 기간은 수분 내지 수시간의 범위일 수 있고, 이는 각 화합물의 특성 예컨대 효력, 용해도, 생체이용률, 혈장 반감기 및 동역학적 프로파일을 고려하여 결정될 수 있다. 예를 들어, 화합물 I의 다형체 또는 제약상 허용되는 염 및 제2 치료제는 서로 약 24시간 내, 서로 약 16시간 내, 서로 약 8시간 내, 서로 약 4시간 내, 서로 약 1시간 내 또는 서로 약 30분 내에 임의의 순서로 투여될 수 있다.

[0273] 보다 특히, 제1 요법 (예를 들어, 본원에 기재된 화합물 I의 다형체 또는 제약상 허용되는 염의 예방적 또는 치료적 양)은 제2 요법 (예를 들어, 예방제 또는 치료제, 예컨대 항암제)의 투여 전에 (예를 들어, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주, 또는 12주 전에), 또는 그와 공동으로, 또는 그 후에 (예를 들어, 5분, 15분, 30분, 45분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간, 72시간, 96시간, 1주, 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 8주, 또는 12주 후에) 대상체에게 투여될 수 있다.

[0274] 화합물 I의 다형체 또는 제약상 허용되는 염과 조합되어 개별적으로 또는 동일한 제약 조성물로 투여될 수 있는 다른 치료제의 예는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다:

[0275] (1) 내피-유래 방출 인자 (EDRF);

[0276] (2) NO 공여자 예컨대 니트로소티올, 니트라이트, 시드논이민, 노노에이트(NONOate), N-니트로소아민, N-히드록실 니트로사민, 니트로스이민, 니트로티로신, 디아제틴 디옥시드, 옥사트리아졸 5-이민, 옥심, 히드록실아민, N-히드록시구아니딘, 히드록시우레아 또는 항푸록산. 이들 유형의 화합물의 일부 예는 다음을 포함한다: 글리세릴 트리니트레이트 (또한 GTN, 니트로글리세린, 니트로글리세린 및 트리니트로글리세린으로도 공지됨), 글리세롤의 니트레이트 에스테르; 소듐 니트로프루시드 (SNP), 여기서 산화질소의 분자는 철 금속과 배위되어 정방형 쌍피라미드 복합체를 형성함; 3-모르폴리노시드논이민 (SIN-1), 모르폴린 및 시드논이민의 조합에 의해 형성된 쯔비터이온성 화합물; S-니트로소-N-아세틸페니실아민 (SNAP), 니트로소티올 관능기를 갖는 N-아세틸화 아미노산 유도체; 디에틸렌트리아민/NO (DETA/NO), 디에틸렌트리아민에 공유 연결된 산화질소 화합물; 및 NCX 4016, 아세틸 살리실산의 m-니트록시메틸 페닐 에스테르. 이들 부류의 NO 공여자 중 일부의 보다 구체적 예는 다음을 포함한다: 전형적 니트로바소딜레이터, 예컨대 니트로글리세린, 아밀 니트라이트, 이소소르비드 디니트레이트, 이소소르비드 5-모노니트레이트 및 니코란딜을 포함한, 유기 니트레이트 및 니트라이트 에스테르; 이소소르비드 (딜라트레이트(Dilatrate)®-SR, 임두르(Imdur)®, 이스모(Ismo)®, 이소르딜(Isordil)®, 이소르딜®, 티트라도스(Titradose)®, 모노켓(Monoket)®), FK 409 (NOR-3); FR 144420 (NOR-4); 3-모르폴리노시드논이민; 린시도민 클로로히드레이트 ("SIN-1"); S-니트로소-N-아세틸페니실아민 ("SNAP"); AZD3582 (CINOD 선도 화합물), NCX 4016, NCX 701, NCX 1022, HCT 1026, NCX 1015, NCX 950, NCX 1000, NCX 1020, AZD 4717, NCX 1510/NCX 1512, NCX 2216, 및 NCX 4040 (모두 닉옥스 에스.에이.(NicOx S.A.)로부터 입수가능함), S-니트로소글루타티온 (GSNO), 소듐 니트로프루시드, S-니트로소글루타티온 모노-에틸-에스테르 (GSNO-에스테르), 6-(2-히드록시-1-메틸-니트로소히드라지노)-N-메틸-1-헥산아민 (NOC-9) 또는 디에틸아민 노노에이트. 산화질소 공여자는 또한 미국 특허 번호 5,155,137, 5,366,997, 5,405,919, 5,650,442, 5,700,830, 5,632,981, 6,290,981, 5,691,423 5,721,365, 5,714,511, 6,511,911, 및 5,814,666, 문헌 [Chrysselis et al. (2002) J Med Chem. 45:5406-9 (예컨대 NO 공여자 14 및 17), 및 Nitric Oxide Donors for Pharmaceutical and Biological Research, Eds: Peng George Wang, Tingwei Bill Cai, Naoyuki Taniguchi, Wiley, 2005]에 개시된 바와 같다;

[0277] (3) cGMP 농도를 증진시키는 다른 물질 예컨대 프로토포르피린 IX, 아라키돈산 및 페닐 히드라진 유도체;

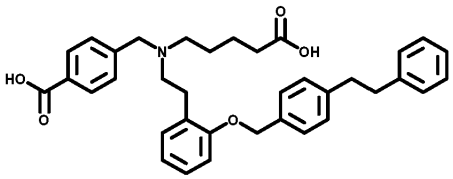
[0278] (4) 산화질소 신타제 기질: 예를 들어, n-히드록시구아니딘 기반 유사체, 예컨대 N[G]-히드록시-L-아르기닌 (NOHA), 1-(3, 4-디메톡시-2-클로로벤질리덴아미노)-3-히드록시구아니딘 및 PR5 (1-(3, 4-디메톡시-2-클로로벤질리덴아미노)-3-히드록시구아니딘); L-아르기닌 유도체 (예컨대 호모-Arg, 호모-NOHA, N-tert-부틸옥시- 및 N-(3-메틸-2-부테닐)옥시-L-아르기닌, 카나바닌, 엡실론 구아니딘-카프로산, 아그마틴, 히드록실-아그마틴, 및 L-티로실-L-아르기닌); N-알킬-N'-히드록시구아니딘 (예컨대 N-시클로프로필-N'-히드록시구아니딘 및 N-부틸-N'-히드록시구아니딘), N-아릴-N'-히드록시구아니딘 (예컨대 N-페닐-N'-히드록시구아니딘 및 각각 -F, -Cl, -메

틸, -OH 치환기를 보유하는 그의 파라-치환된 유도체); 구아니딘 유도체 예컨대 3-(트리플루오로메틸) 프로필구아니딘; 및 문헌 [Cali et al. (2005, Current Topics in Medicinal Chemistry 5:721-736)]에서 검토되고 그에 인용된 참고문헌에 개시된 다른 것;

[0279] (5) eNOS 전사를 증진시키는 화합물: 예를 들어 WO 02/064146, WO 02/064545, WO 02/064546 및 WO 02/064565 및 상응하는 특허 문헌 예컨대 US2003/0008915, US2003/0022935, US2003/0022939 및 US2003/0055093에 기재된 것. US20050101599에 기재된 것 (예를 들어 2,2-디플루오로벤조[1,3]디옥솔-5-카르복실산 인단-2-일아미드 및 4-플루오로-N-(인단-2-일)-벤즈아미드), 및 사노피-아벤티스(Sanofi-Aventis) 화합물 AVE3085 및 AVE9488 (CA 등록 번호 916514-70-0; Schaefer et al., Journal of Thrombosis and Homeostasis 2005; Volume 3, Supplement 1: abstract number P1487)을 포함한 다른 eNOS 전사 증진제;

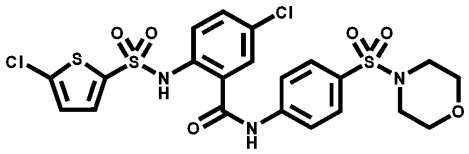
[0280] (6) 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는 NO 비의존성 헴-비의존성 sGC 활성화제:

[0281] BAY 58-2667 (특허 공개 DE19943635 참조)



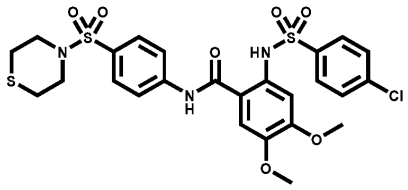
[0282] ;

[0283] HMR-1766 (아타시구아트 소듐, 특허 공개 WO2000002851 참조)



[0284] ;

[0285] S 3448 (2-(4-클로로-페닐술포닐아미노)-4,5-디메톡시-N-(4-(티오모르폴린-4-술포닐)-페닐)-벤즈아미드 (특허 공개 DE19830430 및 WO2000002851 참조)

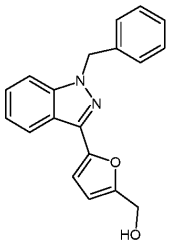


[0286] ; 및

[0287] HMR-1069 (사노피-아벤티스(Sanofi-Aventis))

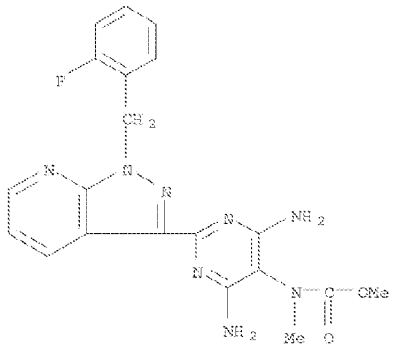
[0288] (7) 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는 헴-의존성 sGC 자극제:

[0289] YC-1 (특허 공개 EP667345 및 DE19744026 참조)



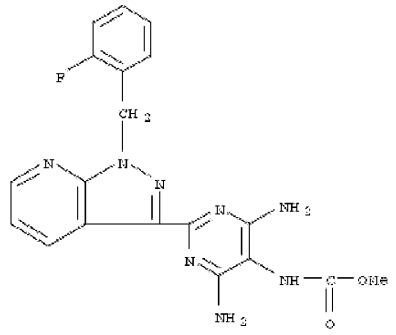
[0290] ;

[0291] 리오시구아트 (BAY 63-2521, 아뎀파스(Adempas), 상업용 제품, DE19834044에 기재되어 있음)



[0292]

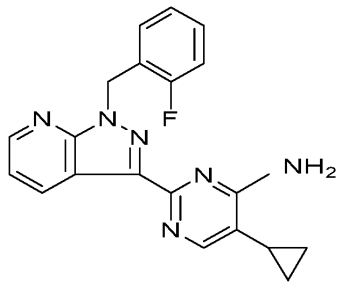
[0293] 넬리시구아트 (BAY 60-4552, WO 2003095451에 기재되어 있음)



[0294]

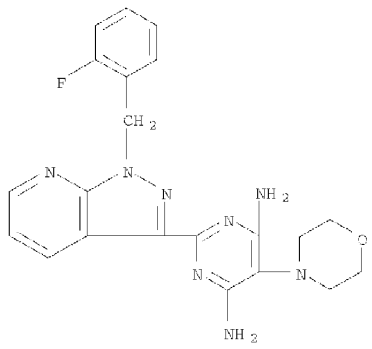
[0295] 베리시구아트 (BAY 1021189, 리오시구아트(Riociguat)에 대한 임상 백업),

[0296] BAY 41-2272 (DE19834047 및 DE19942809에 기재되어 있음)



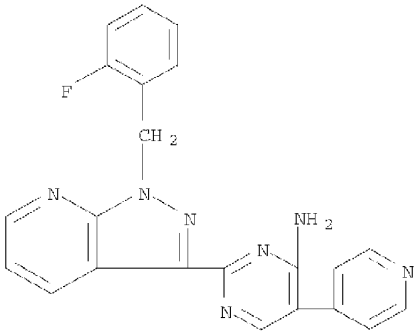
[0297] ;

[0298] BAY 41-8543 (DE19834044에 기재되어 있음):



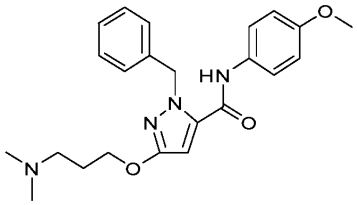
[0299]

[0300] 에트리시구아트 (WO 2003086407에 기재되어 있음)



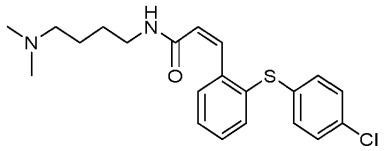
[0301]

[0302] CFM-1571 (특허 공개 WO2000027394 참조)

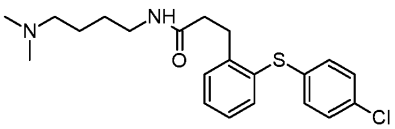


[0303]

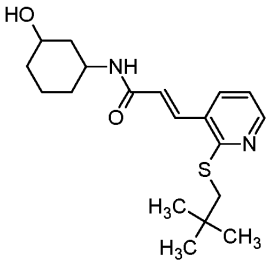
[0304] A-344905, 그의 아크릴아미드 유사체 A-350619 및 아미노피리미딘 유사체 A-778935.



A350-619;



A-344905;



A-778935 ;

[0305]

[0306] 하기 공개물 중 하나에 개시되어 있는 화합물: US20090209556, US8455638, US20110118282 (WO2009032249), US20100292192, US20110201621, US7947664, US8053455 (WO2009094242), US20100216764, US8507512, (WO2010099054) US20110218202 (WO2010065275), US20130012511 (WO2011119518), US20130072492 (WO2011149921), US20130210798 (WO2012058132) 및 문헌 [Tetrahedron Letters (2003), 44(48): 8661-8663]에 개시되어 있는 다른 화합물.

[0307] (8) cGMP의 분해를 억제하는 화합물, 예컨대:

[0308] PDE5 억제제, 예컨대, 예를 들어, 실데나필(Sildenafil) (비아그라(Viagra)®) 및 다른 관련 작용제 예컨대 아바나필(Avanafil), 로데나필(Lodenafil), 미로데나필(Mirodenafil), 실데나필 시트레이트 (레바티오(Revatio)®), 타달라필(Tadalafil) (시알리스(Cialis)® 또는 애드서카(Adcirca)®), 바르데나필(Vardenafil) (레비트

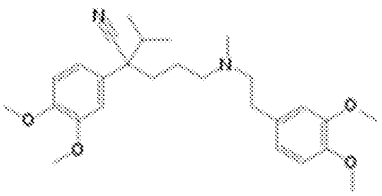
라(Levitra)®) 및 우데나필(Udenafil); 알프로스타딜(Alprostadil); 및 디피리다몰(Dipyridamole); PF-00489791

[0309] PDE9 억제제, 예컨대, 예를 들어, PF-04447943;

[0310] (9) 칼슘 채널 차단제 예컨대:

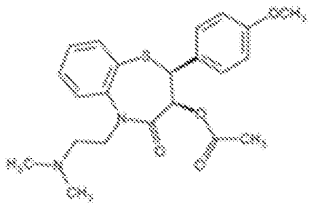
[0311] 디히드로피리딘 칼슘 채널 차단제: 암로디핀(Amlodipine) (노바스크(Norvasc)), 아라니디핀(Aranidipine) (사프레스타(Sapresta)), 아젤니디핀(Azelnidipine) (칼블록(Calblock)), 바르니디핀(Barnidipine) (히포카(HypoCa)), 베니디핀(Benidipine) (코니엘(Coniel)), 실니디핀(Cilnidipine) (아텔렉(Atelec), 시나롱(Cinalong), 시스칼드(Siscard)), 클레비디핀(Clevidipine) (클레비프렉스(Cleviprex)), 딜티아젬(Diltiazem), 에포니디핀(Efonidipine) (란델(Landel)), 펠로디핀(Felodipine) (플렌딜(Plendil)), 라시디핀(Lacidipine) (모텐스(Motens), 라시필(Lacipil)), 레르카니디핀(Lercanidipine) (자니딥(Zanidip)), 만니디핀(Manidipine) (칼슬롯(Calslot), 마디핀(Madipine)), 니카르디핀(Nicardipine) (카르덴(Cardene), 카르덴 SR), 니페디핀(Nifedipine) (프로카르디아(Procardia), 아달라트(Adalat)), 닐바디핀(Nilvadipine) (니바딜(Nivadil)), 니모디핀(Nimodipine) (니모톱(Nimotop)), 니솔디핀(Nisoldipine) (바이미칼드(Baymycard), 술라르(Sular), 시스코르(Syscor)), 니트렌디핀(Nitrendipine) (카르디프(Cardif), 니트레핀(Nitrepin), 바이로텐신(Baylotensin)), 프라니디핀(Pranidipine) (아칼라스(Acalas)), 이스라디핀(Isradipine) (로미르(Lomir));

[0312] 페닐알킬아민 칼슘 채널 차단제: 베라파밀(Verapamil) (칼란(Calan), 이솝틴(Isoptin))

[0313]  ;

[0314] 갈로파밀(Gallopamil) (프로코룸(Procorum), D600);

[0315] 벤조티아제핀: 딜티아젬 (카르디젬(Cardizem));

[0316]  ;

[0317] 비선택적 칼슘 채널 억제제 예컨대: 미베프라딜, 베프리딜 및 플루스피릴렌, 펜딜린;

[0318] (10) 엔도텔린 수용체 길항제 (ERA):예를 들어 이중 (ET_A 및 ET_B) 엔도텔린 수용체 길항제 보센탄(Bosentan) (트라클리어(Tracleer)®로 시판됨); 명칭 텔린(Thelin)® 하에 시판되는 시탁센탄(Sitaxentan); 미국에서 레타이리스(Letairis)®로 시판되는 암브리센탄(Ambrisentan); 2008년에 임상 시험에 진입한 이중/비선택적 엔도텔린 길항제 액테리온-1(Actelion-1);

[0319] (11) 프로스타시클린 유도체 또는 유사체: 예를 들어 프로스타시클린 (프로스타글란딘 I_2), 에포프로스테놀(Epoprostenol) (플로란(Flolan)®으로 시판되는 합성 프로스타시클린); 트레프로스티닐(Treprostinil) (레모듈린(Remodulin)®), 일로프로스트(Iloprost) (일로메딘(Ilomedin)®), 일로프로스트 (벤타비스(Ventavis)®로 시판됨); 개발 중인 레모듈린®의 경구 및 흡입 형태; 일본 및 한국에서 입수가능한 경구 프로스타노이드인 베라프로스트(Beraprost);

[0320] (12) 항고지혈증제 예컨대: 담즙산 격리제 (예를 들어, 콜레스티라민(Cholestyramine), 콜레스티폴(Colestipol), 콜레스틸란(Colestilan) 및 콜레세벨람(Colesevelam)); 스타틴 예컨대 아토르바스타틴(Atorvastatin), 심바스타틴(Simvastatin), 로바스타틴(Lovastatin), 플루바스타틴(Fluvastatin), 피타바스타틴(Pitavastatin), 로수바스타틴(Rosuvastatin) 및 프라바스타틴(Pravastatin); 콜레스테롤 흡수 억제제 예컨대 에제티미브(Ezetimibe); 다른 지질 강하제 예컨대 이코사펜트 에틸 에스테르, 오메가-3-산 에틸 에스테르,

레듀콜(Reducol); 피브린산 유도체 예컨대 클로피브레이트(Clofibrate), 베자피브레이트(Bezafibrate), 클리노피브레이트(Clinofibrate), 겜피브로질(Gemfibrozil), 로니피브레이트(Ronifibrate), 비니피브레이트(Binifibrate), 페노피브레이트, 시프로피브레이트(Ciprofibrate), 콜린 페노피브레이트; 니코틴산 유도체 예컨대 아시피목스(Acipimox) 및 니아신(Niacin); 또한 스타틴, 니아신, 장 콜레스테롤 흡수-억제 보충제 (에제티미브 및 다른 것) 및 피브레이트의 조합물; 항혈소판 요법 예컨대 클로피도그렐 비술페이트;

[0321] (13) 항응고제, 예컨대 하기 유형:

[0322] • 쿠마린(Coumarine) (비타민 K 길항제): 미국 및 영국에서 대부분 사용되는 와파린(Warfarin)® (쿠마딘(Coumadin)); 다른 국가에 주로 사용되는 아세노쿠마롤(Acenocoumarol)® 및 펜프로쿠몬(Phenprocoumon)®; 페닌디온(Phenindione)®;

[0323] • 헤파린 및 유도체 물질 예컨대: 헤파린; 저분자량 헤파린, 폰다파리눅스(Fondaparinux) 및 이드라파리눅스(Idraparinux);

[0324] • 직접 트롬빈 억제제 예컨대: 아르가트로반(Argatroban), 레피루딘(Lepirudin), 비발리루딘(Bivalirudin) 및 다비가트란(Dabigatran); 크시멜라가트란(Ximelagatran) (엑산타(Exanta)®), 미국에서 승인되지 않음;

[0325] • 혈병을 용해하고 동맥을 차단해제하는데 사용되는 조직 플라스미노겐 활성화제, 예컨대 알테플라제(Alteplase);

[0326] (14) 항혈소판 약물: 예를 들어 티에노피리딘 예컨대 로피도그렐(Lopidogrel) 및 티클로피딘(Ticlopidine); 디피리다몰(Dipyridamole); 아스피린(Aspirin);

[0327] (15) ACE 억제제, 예를 들어 하기 유형:

[0328] • 술프히드릴-함유 작용제 예컨대 캅토프릴(Captopril) (상표명 카포텐(Capoten)®), 제1 ACE 억제제 및 조페노프릴(Zofenopril);

[0329] • 디카르복실레이트-함유 작용제 예컨대 에날라프릴(Enalapril) (바소텍(Vasotec)/레니텍(Renitec)®); 라미프릴(Ramipril) (알타스(Altace)/트리타스(Tritace)/라마스(Ramace)/라미윈(Ramiwin)®); 퀴나프릴(Quinapril) (아큐프릴(Accupril)®), 페린도프릴(Perindopril) (코베르실(Coversyl)/아세온(Aceon)®); 리시노프릴(Lisinopril) (리소두르(Lisodur)/로프릴(Lopril)/노바텍(Novatec)/프리니빌(Prinivil)/제스트릴(Zestril)®) 및 베나제프릴(Benazepril) (로텐신(Lotensin)®);

[0330] • 포스포네이트-함유 작용제 예컨대: 포시노프릴(Fosinopril);

[0331] • 자연 발생 ACE 억제제 예컨대: 유제품, 특히 경작된 우유의 섭취 후에 자연적으로 발생하는 카세인 및 유청의 분해 생성물인 카소키닌(Casokinin) 및 락토키닌(lactokinin); 프로바이오틱 락토바실루스 헬베티쿠스(Lactobacillus helveticus)에 의해 생산되거나 카세인으로부터 유래된 락토트리펩티드 Val-Pro-Pro 및 Ile-Pro-Pro가 또한 ACE-억제 및 항고혈압제 기능을 갖는다;

[0332] • 다른 ACE 억제제 예컨대 알라세프릴(Alacepril), 델라프릴(Delapril), 실라자프릴(Cilazapril), 이미다프릴(Imidapril), 트란돌라프릴(Trandolapril), 테모카프릴(Temocapril), 모엑시프릴(Moexipril), 스피라프릴(Spirapril),

[0333] (16) 보충적 산소 요법;

[0334] (17) 베타 차단제, 예컨대 하기 유형:

[0335] • 비-선택적 작용제: 알프레놀롤(Alprenolol)®, 부신돌롤(Bucindolol)®, 카르테올롤(Carteolol)®, 카르베딜롤(Carvedilol)® (추가의 α-차단 활성을 가짐), 라베탈롤(Labetalol)® (추가의 α-차단 활성을 가짐), 나돌롤(Nadolol)®, 펜부톨롤(Penbutolol)® (고유 교감신경흥분성 활성을 가짐), 핀돌롤(Pindolol)® (고유 교감신경흥분성 활성을 가짐), 옥스프레노놀(Oxprenonol), 아세부톨롤(Acebutolol), 소탈롤(Sotalol), 메핀돌롤(Mepindolol), 셀리프롤롤(Celiprolol), 아로티놀롤(Arotinolol), 테르타톨롤(Tertatolol), 아모술랄롤(Amosulalol), 니프라딜롤(Nipradilol), 프로프라놀롤(Propranolol)® 및 티몰롤(Timolol)®;

[0336] • β_1-선택적 작용제: 아세부톨롤(Acebutolol)® (고유 교감신경흥분성 활성을 가짐), 아테놀롤(Atenolol)®, 베탁솔롤(Betaxolol)®, 비소프롤롤(Bisoprolol)®, 셀리프롤롤(Celiprolol)®, 도부타민 히드로클로라이드, 이르소글라딘 말레에이트, 카르베딜롤(Carvedilol), 탈리놀롤(Talinolol), 에스몰롤(Esmolol)®, 메토프롤롤(Metoprolol)® 및 네비볼롤(Nebivolol)®;

[0337] • β_2-선택적 작용제: 부탁사민(Butaxamine)® (약한 α-아드레날린성 효능제 활성);

[0338] (18) 항부정맥제 예컨대 하기 유형:

[0339] • 유형 I (나트륨 채널 차단제): 퀴니딘(Quinidine), 리도카인(Lidocaine), 페니토인(Phenytoin), 프로파페논(Propafenone)

[0340] • 유형 III (칼륨 채널 차단제): 아미오다론(Amiodarone), 도페틸리드(Dofetilide), 소탈롤(Sotalol)

[0341] • 유형 V: 아데노신(Adenosine), 디곡신(Digoxin)

[0342] (19) 이뇨제 예컨대: 티아지드 이뇨제, 예를 들어, 클로로티아지드(Chlorothiazide), 클로르탈리돈(Chlorthalidone), 및 히드로클로로티아지드(Hydrochlorothiazide), 벤드로플루메티아지드(Bendroflumethiazide), 시클로펜티아지드(Cyclopenthiazide), 메티클로티아지드(Methyclothiazide), 폴리티아지드(Polythiazide), 퀴네타존(Quinethazone), 크시파미드(Xipamide), 메톨라존(Metolazone), 인다파미드(Indapamide), 시클레타닌(Cicletanine); 루프 이뇨제, 예컨대 푸로세미드(Furosemide) 및 토레사미드(Toresamide); 칼륨-보존성 이뇨제 예컨대 아밀로리드(Amiloride), 스피로노락톤(Spironolactone), 칸레노에이트 칼륨, 에플레레논(Eplerenone) 및 트리암테렌(Triamterene); 이들 작용제의 조합물; 다른 이뇨제 예컨대 아세타졸아미드(Acetazolamid) 및 카르페리티드(Carperitide)

[0343] (20a) 직접-작용 혈관확장제 예컨대 히드랄라진 히드로클로라이드, 디아족시드, 소듐 니트로프루시드, 카드랄라진; 다른 혈관확장제 예컨대 이소소르비드 디니트레이트 및 이소소르비드 5-모노니트레이트;

[0344] (20b) 외인성 혈관확장제 예컨대:

[0345] • 다에노카르드(Adenocard)®, 주로 항부정맥제로서 사용되는 아데노신 효능제

[0346] • 알파 차단제 (아드레날린의 혈관수축 효과를 차단함): 알파-1-아드레날린수용체 길항제 예컨대 프라조신(Prazosin), 인도라민(Indoramin), 우라피딜(Urapidil), 부나조신(Bunazosin), 테라조신(Terazosin), 독사조신(Doxazosin)

[0347] • 심방 나트륨이뇨 펩티드 (ANP);

[0348] • 에탄올;

[0349] • 히스타민-유도제, 비만 세포 및 호염기구 과립구로부터 히스타민 방출을 촉발시킴으로써 보체 단백질 C3a, C4a 및 C5a가 작동함;

[0350] • 테트라히드로칸나비놀 (THC), 경도의 혈관확장 효과를 갖는 마리화나의 주요 활성 화학물질;

[0351] • 파파베린(Papaverine), 오피움 포피 파파베르 소미페룸(opium poppy papaver somniferum)에서 발견되는 알칼로이드;

[0352] (21) 기관지확장제: 2종의 주요 유형의 기관지확장제, β_2 효능제 및 항콜린제가 존재하며 하기 예시된다:

[0353] • β_2 효능제: 살부타몰(Salbutamol)® 또는 알부테롤(albuterol) (일반 상표명: 벤토린(Ventolin)) 및 테르부탈린(Terbutaline)®은 COPD 증상의 신속한 완화를 위한 단기 작용 β_2 효능제이다. 장기 작용 β_2 효능제 (LABA) 예컨대 살메테롤(Salmeterol)® 및 포르모테롤(Formoterol)®;

[0354] • 항콜린제: 이프라트로피움(Ipratropium)®은 가장 널리 처방되는 단기 작용 항콜린제 약물이다. 티오트로

피움(Tiotropium)®은 COPD에서 가장 통상적으로 처방되는 장기-작용 항콜린제 약물이다;

[0355] • 테오필린(Theophylline)®, 기관지확장제 및 포스포디에스테라제 억제제;

[0356] (22) 코르티코스테로이드: 예컨대 베클로메타손, 메틸프레드니솔론, 베타메타손, 프레드니손, 프레니솔론, 트리암시놀론, 덱사메타손, 플루티카손, 플루니솔리드 및 히드로코르티손, 및 코르티코스테로이드 유사체 예컨대 부데소니드

[0357] (23) 식이성 보충제 예컨대, 예를 들어: 오메가-3 오일; 폴산, 니아신, 아연, 구리, 한국 홍삼 뿌리, 징코, 소나무 목피, 트리불루스 테레스트리스(Tribulus terrestris), 아르기닌, 아베나 사티바(Avena sativa), 삼지구엽초, 마카 뿌리, 무이라 푸아마(muira puama), 톱야자, 및 스웨디쉬 꽃 화분; 비타민 C, 비타민 E, 비타민 K2; 테스토스테론 보충제, 테스토스테론 경피 패치; 조락셀(Zoraxel), 날트렉손(Naltrexone), 브레멜라노티드(Bremelanotide) (이전에 PT-141), 멜라노탄 II(Melanotan II), hMaxi-K; 프레록스(Prelox): 자연 발생 성분, L-아르기닌 아스파르테이트 및 피크노게놀(Pycnogenol)의 독점 혼합/조합물;

[0358] (24) 미국 공개 출원 US20020022218, US20010051624, 및 US20030055077, PCT Published Applications WO09700853, WO09825919, WO03066046, WO03066047, WO03101961, WO03101981, WO04007451, WO00178697, WO04032848, WO03097042, WO03097598, WO03022814, WO03022813, 및 WO04058164, 유럽 특허 출원 EP945450 및 EP944614의 PGD2 길항 활성을 갖는 것으로 기재된 화합물, 및 문헌 [Torisu et al. 2004 Bioorg Med Chem Lett 14:4557, Torisu et al. 2004 Bioorg Med Chem Lett 2004 14:4891, 및 Torisu et al. 2004 Bioorg & Med Chem 2004 12:4685]에 열거된 것을 포함하나 이에 제한되지는 않는 PGD2 수용체 길항제;

[0359] (25) 면역억제제 예컨대 시클로스포린 (시클로스포린 A, 산디뮨(Sandimmune)® 네오랄(Neoral)®), 타크롤리무스 (FK-506, 프로그라프(Prograf)®, 라파마이신 (시롤리무스(sirolimus), 라파뮨(Rapamune)®) 및 다른 FK-506 유형 면역억제제 및 미코페놀레이트, 예를 들어, 미코페놀레이트 모페틸 (셀셉트(CellCept)®);

[0360] (26) 비-스테로이드성 항천식제 예컨대 β2-효능제 (예를 들어, 테르부탈린, 메타프로테레놀, 페노테롤, 이소에타린, 알부테롤, 살메테롤, 비톨테롤 및 피르부테롤) 및 β2-효능제-코르티코스테로이드 조합 (예를 들어, 살메테롤-플루티카손 (애드베어(Advair)®, 포르모테롤-부데소니드 (심비코르트(Symbicort)®), 테오필린, 크로몰린, 크로몰린 소듐, 네도크로밀, 아트로핀, 이프라트로피움, 이프라트로피움 브로마이드, 류코트리엔 생합성 억제제 (질류톤, BAY1005);

[0361] (27) 비-스테로이드성 항염증제 (NSAID) 예컨대 프로피온산 유도체 (예를 들어, 알미노프로펜, 베녹사프로펜, 부클록스산, 카프로펜, 펜부펜, 페노프로펜, 플루프로펜, 플루르비프로펜, 이부프로펜, 인도프로펜, 케토프로펜, 미로프로펜, 나프록센, 옥사프로진, 피르프로펜, 프라노프로펜, 수프로펜, 티아프로펜산 및 티옥사프로펜), 아세트산 유도체 (예를 들어, 인도메타신, 아세메타신, 알클로페낙, 클리다낙, 디클로페낙, 펜클로페낙, 펜클로즈산, 펜티아작, 푸로페낙, 이부페낙, 이속세팍, 옥스피낙, 술린닥, 티오피낙, 톨메틴, 지도메타신 및 조메피락), 페남산 유도체 (예를 들어, 플루페남산, 메클로페남산, 메페남산, 니플룸산 및 톨페남산), 비페닐카르복실산 유도체 (예를 들어, 디플루니살 및 플루페니살), 옥시캄 (예를 들어, 이속시캄, 피록시캄, 수독시캄 및 테녹시칸), 살리실레이트 (예를 들어, 아세틸 살리실산 및 술파살라진) 및 피라졸론 (예를 들어, 아파존, 베즈피페릴론, 페프라존, 모페부타존, 옥시펜부타존 및 페닐부타존);

[0362] (28) 시클로옥시게나제-2 (COX-2) 억제제 예컨대 셀레콕시브 (셀레브렉스(Celebrex)®), 로페콕시브 (비옥스(Vioxx)®), 발데콕시브, 에토리콕시브, 파레콕시브 및 루미라콕시브;

[0363] (오피오이드 진통제 예컨대 코데인, 펜타닐, 히드로모르폰, 레보르파놀, 메페리딘, 메타돈, 모르핀, 옥시코돈, 옥시모르폰, 프로폭시펜, 부프레노르핀, 부토르파놀, 데조신, 날부핀 및 펜타조신; 및

[0364] (29) 항당뇨병제 예컨대 인슐린 및 인슐린 모방체, 술포닐우레아 (예를 들어, 글리부리드(Glyburide), 글리벤클라미드(Glybenclamide), 글리피지드(Glipizide), 글리클라지드(Gliclazide), 글리퀴돈(Gliquidone), 글리메피리드(Glimepiride), 메글리나티드(Meglinatide), 톨부타미드(Tolbutamide), 클로르프로파미드(Chlorpropamide), 아세토헥사미드(Acetohexamide), 톨라자미드(Tolazamide)), 비구아니드, 예를 들어, 메트포르민 (글루코파지(Glucophage)®, α-글루코시다제 억제제 (예컨대 아카르보스(Acarbose), 에팔레스타트(Epalrestat), 보글리보스(Voglibose), 미글리톨(Miglitol)), 티아졸리디논 화합물, 예를 들어, 로시글리타존(아반디아(Avandia)®, 트로글리타존 (레줄린(Rezulin)®, 시글리타존, 피오글리타존 (악토스(Actos)®) 및 엔글리타존; 인슐린 감작제 예컨대 피오글리타존(Pioglitazone) 및 로시글리타존(Rosiglitazone); 인슐린 분비촉

진제 예컨대 레파글리니드(Repaglinide), 나테글리니드(Nateglinide) 및 미티글리니드(Mitiglinide); 인크레틴 모방체 예컨대 엑사나티드(Exanatide) 및 리라글루티드(Liraglutide); 아밀린 유사체 예컨대 프람린티드(Pramlintide); 글루코스 저하제 예컨대 크로뮴 피콜리네이트 (임의로 비오틴과 조합됨); 디펩티딜 펩티다제 IV 억제제 예컨대 시타글립틴(Sitagliptin), 빌다글립틴(Vildagliptin), 삭사글립틴(Saxagliptin), 알로글립틴(Alogliptin) 및 리나글립틴(Linagliptin); 당뇨병의 치료를 위해 현재 개발 중인 백신; AVE-0277, Alum-GAD, BHT-3021, IBC-VS01; 당뇨병의 치료를 위해 개발 중인 시토카인 표적화 요법 예컨대 아나킨라(Anakinra), 카나키누맙(Canakinumab), 디아세레인(Diacerein), 게보키주맙(Gevokizumab), LY-2189102, MABP-1, GIT-027;

[0365] (30) HDL 콜레스테롤-증가제 예컨대 아나세트라피브(Anacetrapib), MK-524A, CER-001, DRL-17822, 달세트라피브(Dalcetrapib), JTT-302, RVX-000222, TA-8995;

[0366] (31) 항비만 약물 예컨대 메탐페타민 히드로클로라이드, 암페프라몬 히드로클로라이드 (테뉴아테(Tenuate)®), 펜테르민(Phentermine) (이오나민(Ionamin)®), 벤즈페타민 히드로클로라이드 (디드렉스(Didrex)®), 펜디메트라진 타르트레이트 (본트릴(Bontril)®, 프레루-2(Prelu-2)®, 프레기네(Plegine)®), 마진돌(Mazindol) (사노렉스(Sanorex)®), 오를리스타트(Orlistat) (제니칼(Xenical)®), 시부트라민 히드로클로라이드 1수화물 (메리디아(Meridia)®, 레둑틸(Reductil)®), 리모나반트(Rimonabant) (아콤프리아(Acomplia)®), 암페프라몬(Amfepramone), 크로뮴 피콜리네이트, RM-493, TZP-301; 조합물 예컨대 펜테르민/토피라메이트, 부프로피온/날트렉손, 시부트라민/메트포르민, 부프로피온 SR/조니사미드 SR, 살메테롤, 크시나포에이트/플루티카손 프로피오네이트; 로르카세린 히드로클로라이드, 펜테르민/토피라메이트, 부프로피온/날트렉손, 세틸리스타트, 엑세나티드, KI-0803, 리라글루티드, 메트포르민 히드로클로라이드, 시부트라민/메트포르민, 876167, ALS-L-1023, 부프로피온 SR/조니사미드 SR, CORT-108297, 카나글리플로진, 크로뮴 피콜리네이트, GSK-1521498, LY-377604, 메트레렙틴, 오비네피티드, P-57AS3, PSN-821, 살메테롤 크시나포에이트/플루티카손 프로피오네이트, 텅스텐산나트륨, 소마트로핀 (재조합체), TM-30339, TTP-435, 테사모렐린, 테소펜신, 벨네페리트, 조니사미드, BMS-830216, ALB-127158, AP-1030, ATHX-105, AZD-2820, AZD-8329, 벨로라닙 헤미옥살레이트, CP-404, HPP-404, ISIS-FGFR4Rx, 인슐리노트로핀, KD-3010PF, 05212389, PP-1420, PSN-842, 펩티드 YY3-36, 레스베라트롤, S-234462; S-234462, 소베트리롬, TM-38837, 테트라히드로칸나비바린, ZYO-1, 베타-라파콘;

[0367] (32) 안지오텐신 수용체 차단제 예컨대 로사르탄, 발사르탄, 칸데사르탄 실렉세틸, 에프로사란, 이르베사르탄, 텔미사르탄, 올메사르트란 메독소밀, 아질사르탄 메독소밀;

[0368] (33) 레닌 억제제 예컨대 알리스키렌 헤미푸미레이트;

[0369] (34) 중추 작용 알파-2-아드레날린수용체 효능제 예컨대 메틸도파(Methyldopa), 클로니딘(Clonidine), 구안파신(Guanfacine);

[0370] (35) 아드레날린성 뉴런 차단제 예컨대 구아네티딘(Guanethidine), 구아나드렐(Guanadrel);

[0371] (36) 이미다졸린 I-1 수용체 효능제 예컨대 리메니딘 디히드로겐 포스페이트 및 목소니딘 히드로클로라이드 수화물;

[0372] (37) 알도스테론 길항제 예컨대 스피로노락톤 및 에플레레논

[0373] (38) 칼륨 채널 활성화제 예컨대 피나시딜(Pinacidil)

[0374] (39) 도파민 D1 효능제 예컨대 페놀도팜 메실레이트; 다른 도파민 효능제 예컨대 이보파민(Ibopamine), 도펙사민(Dopexamine) 및 도카르파민(Docarpamine);

[0375] (40) 5-HT2 길항제 예컨대 케탄세린(Ketanserin);

[0376] (42) 바소프레신 길항제 예컨대 톨밥탄(Tolvaptan);

[0377] (43) 칼슘 채널 증감제 예컨대 레보시멘단(Levosimendan) 또는 활성화제 예컨대 니코란딜(Nicorandil);

[0378] (44) PDE-3 억제제 예컨대 암리논(Amrinone), 밀리논(Milrinone), 에녹시몬(Enoximone), 베스나리논(Vesnarinone), 피모벤단(Pimobendan), 올프리논(Olprinone);

[0379] (45) 아데닐레이트 시클라제 활성화제 예컨대 콜포르신 다프로페이트 히드로클로라이드;

[0380] (46) 양성 수축촉진제 예컨대 디곡신(Digoxin) 및 메틸디곡신(Metildigoxin); 대사 강심제 예컨대 우비데카레논(Ubidecarenone); 뇌 나트륨이뇨 펩티드 예컨대 네시리티드(Nesiritide);

[0381] (47) 발기 기능장애의 치료에 사용되는 약물 예컨대 알프로스타딜(Alprostadil), 아비프타딜(Aviptadil), 펜톨아민 메실레이트, 웨이지(Weige), 알프로스타딜(Alprostadil);

[0382] (48) 항비만 약물:

비만의 치료를 위해 시판된 약물			
메탐페타민 히드로클로라이드 (데속신)	에보트	노르아드레날린성, 알파- 및 베타-아드레날린 수용체 효능제	1943 (미국)
암페프라몬 히드로클로라이드 (테뉴에이트)	사노피	노르아드레날린성 방출 자극제	1959 (미국)
펜테르민 (이오나민)	유씨비 셀테크	노르아드레날린성 방출 자극제	1959 (미국)
벤즈페타민 히드로클로라이드 (디드렉스)	화이자	노르아드레날린성 방출 자극제	1960 (미국)
펜디메트라진 타르트레이트 (본트릴, 프렐루-2, 플레진)	화이자	노르아드레날린성 방출 자극제	1961 (미국)
마진돌 (사노렉스)	노파르티스	노르아드레날린성 재흡수 억제제	1973 (미국)
오를리스타트 (제니칼)	로슈	췌장 리파제 억제제	1998 (뉴질랜드)

[0383]

[0384] (49) 알츠하이머병의 치료에 사용되는 약물: 예를 들어, 라자다인(Razadyne)® (갈란타민), 엑셀론(Exelon)® (리바스티그민), 및 아리셉트(Aricept)® (도네페질), 코그넥스(Cognex)® (타크린)를 포함한 경도 내지 중등도 알츠하이머병에 대해 처방되는 콜린에스테라제 억제제; 중등도 내지 중증 알츠하이머병에 대해 처방되는 나멘다(Namenda)® (메만틴), N-메틸 D-아스파르테이트 (NMDA) 길항제 및 아리셉트(Aricept)®; 비타민 E (항산화제).

[0385] (50) 항우울제: 삼환계 항우울제 예컨대 아미트립틸린 (엘라빌(Elavil)®), 데시프라민 (노르프라민(Norpramin)®), 이미프라민 (토프라닐(Tofranil)®), 아목사핀 (아센딘(Asendin)®), 노르트립틸린; 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI) 예컨대 파록세틴 (팍실(Paxil)®), 플루옥세틴 (프로작(Prozac)®), 세르트랄린 (졸로프트(Zoloft)®), 및 시트랄로프람 (셀렉사(Celexa)®); 및 다른 것 예컨대 독세핀 (시네콴(Sinequan)®) 및 트라조돈 (데시렐(Desyrel)®); SNRI (예를 들어, 벤라팍신 및 레복세틴); 도파민성 항우울제 (예를 들어, 부프로피온 및 아미넵틴).

[0386] (51) 신경보호제: 예를 들어, 메만틴, L-도파, 브로모크립틴, 페르골리드, 탈리펙솔, 프라미펙솔, 카베르골린, 현재 조사 중인 신경보호제 예컨대 항아폽토시스 약물 (CEP 1347 및 CTCT346), 라자로이드, 생물에너지학, 항글루타메이트제 및 도파민 수용체. 다른 임상 평가된 신경보호제는, 예를 들어 모노아민 옥시다제 B 억제제 셀레길린 및 라사길린, 도파민 효능제, 및 복합체 I 미토콘드리아 강화 조효소 Q10이다.

[0387] (52) 항정신병 의약: 예를 들어, 지프라시돈 (게오돈(Geodon)™), 리스페리돈 (리스페르달(Risperdal)™) 및 올란자핀 (지프렉사(Zyprexa)™).

[0388] (53) NEP 억제제 예컨대 사쿠비트릴(Sacubitril), 오마파트릴라트(Omapatrilat).

[0389] (54) 메틸렌 블루 (MB).

[0390] 키트

[0391] 본원에 기재된 고체 형태 및 제약 제제는 키트에 함유될 수 있다. 키트는, 개별적으로 각각 포장되거나 또는 제제화된 2종 이상의 작용제의 단일 또는 다중 용량, 또는 조합되어 포장되거나 또는 제제화된 2종 이상의 작용제의 단일 또는 다중 용량을 포함할 수 있다. 따라서, 1종 이상의 작용제는 제1 용기 내에 존재할 수 있고, 키트는 임의로 1종 이상의 작용제를 제2 용기 내에 포함할 수 있다. 용기 또는 용기들은 포장 내에 배치되고, 포장은 임의로 투여 또는 투여량 지침서를 포함할 수 있다. 키트는 작용제 뿐만 아니라 희석제를 투여하기 위한 추가의 구성요소 예컨대 주사기 또는 다른 수단, 또는 제제를 위한 다른 수단을 포함할 수 있다. 따라서, 키트

는 a) 본원에 기재된 화합물 및 제약상 허용되는 담체, 비히클 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물; 및 b) 용기 또는 포장을 포함할 수 있다. 키트는 임의로 (예를 들어 본원에 기재된 질환 및 장애 중 1종 이상을 예방 또는 치료하는) 본원에 기재된 방법 중 1종 이상에서 제약 조성물을 사용하는 방법을 기재한 지침서를 포함할 수 있다. 키트는 임의로 공동 요법 용도를 위한 본원에 기재된 1종 이상의 추가의 작용제, 제약상 허용되는 담체, 비히클 또는 희석제를 포함하는 제2 제약 조성물을 포함할 수 있다. 본원에 기재된 화합물을 포함하는 제약 조성물 및 키트에 함유된 제2 제약 조성물은 동일한 제약 조성물로 임의로 조합될 수 있다.

[0392] 키트는 제약 조성물을 함유하는 용기 또는 포장을 포함하고 또한 분할된 용기 예컨대 분할된 병 또는 분할된 호일 패킷을 포함할 수 있다. 용기는, 예를 들어, 종이 또는 카드보드 박스, 유리 또는 플라스틱 병 또는 단지, 재밀봉가능한 백 (예를 들어, 상이한 용기로의 배치를 위한 정제의 "리필"을 수용하기 위함), 또는 치료 스케줄에 따라 팩을 압출하기 위한 개별 용량이 담긴 블리스터 팩일 수 있다. 1개 초과의 용기가 단일 패키지에서 함께 사용되어 단일 투여 형태로 시판될 수 있다는 것이 실현가능하다. 예를 들어, 정제는 병에 함유될 수 있으며 이는 다시 박스 내에 함유된다.

[0393] 키트의 예는 소위 블리스터 팩이다. 블리스터 팩은 포장 산업에 널리 공지되어 있고, 제약 단위 투여 형태 (정제, 캡슐 등)의 포장에 널리 사용되고 있다. 블리스터 팩은 일반적으로 바람직하게는 투명한 플라스틱 물질의 호일로 덮인 비교적 강성인 물질의 시트로 이루어진다. 포장 과정 동안, 플라스틱 호일에 함요부가 형성된다. 함요부는 포장되는 개별 정제 또는 캡슐의 크기 및 형상을 갖거나 또는 포장되는 다중 정제 및/또는 캡슐을 수용하기 위한 크기 및 형상을 가질 수 있다. 다음으로, 정제 또는 캡슐은 함요부에 적절히 배치되고 비교적 강성인 물질의 시트는 함요부가 형성된 방향으로부터 대향하는 호일 면에서 플라스틱 호일에 대해 밀봉된다. 그 결과, 정제 또는 캡슐은, 목적하는 경우에, 플라스틱 호일 및 시트 사이의 함요부에 개별적으로 밀봉되거나 또는 집합적으로 밀봉된다. 바람직하게는 시트의 강도는, 함요부 상에 압력을 수동 적용하여 그에 의해 개구가 함요부 위치의 시트에 형성되게 함으로써 정제 또는 캡슐이 블리스터 팩으로부터 떼어낼 수 있게 한다. 이어서, 정제 또는 캡슐은 상기 개구를 통해 떼내어질 수 있다.

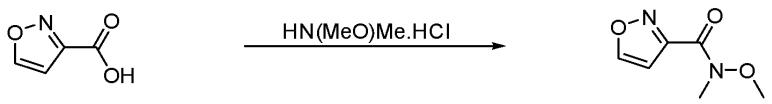
[0394] 의약을 섭취할 때에 관하여 의사, 약사 또는 대상체에게 정보 및/또는 지침이 담긴 서면 기억 보조물을 제공하는 것이 바람직할 수 있다. "1일 용량"은 주어진 날짜에 섭취해야 하는 단일 정제 또는 캡슐 또는 여러 정제 또는 캡슐일 수 있다. 키트가 개별 조성물을 함유할 때, 키트의 1종 이상의 조성물의 1일 용량은 1개의 정제 또는 캡슐로 이루어질 수 있는 반면, 키트의 또 다른 또는 추가의 조성물의 1일 용량은 여러개의 정제 또는 캡슐로 이루어질 수 있다. 키트는 그의 의도된 사용 순서대로 한번에 1개씩 1일 용량을 분배하도록 설계된 분배기의 형태를 취할 수 있다. 분배기는 요법에 대한 준수를 추가로 용이하게 하기 위해, 기억 보조물을 구비할 수 있다. 이러한 기억 보조물의 예는 분배되어 있는 1일 용량의 번호를 나타내는 기계적 카운터이다. 이러한 기억 보조물의 또 다른 예는, 예를 들어, 마지막 1일 용량이 섭취된 날짜를 판독하고/거나 다음 용량이 섭취될 날짜를 상기시키는 액정 판독, 또는 가청 리마인더 신호와 커플링된 배터리 작동형 마이크로-칩 메모리이다.

[0395] 실시예

[0396] 실시예 1

[0397] 조 화합물 I의 제조

[0398] i): 화합물 (1') 및 N,O-디메틸히드록실아민의 커플링에 의한 N-메톡시-N-메틸이속사졸-3-카르복스아미드 (2')의 수득



(1') (2')

[0399]

[0400] 이소옥사졸-3-카르복실산 ((1'), 241.6 g, 2137 mmol, 1.0 당량), 톨루엔 (1450 mL) 및 DMF (7.8 g, 107 mmol, 0.05 당량)를 기계식 교반기 및 디지털 온도계가 구비된 적합한 반응 용기에 채웠다. 생성된 슬러리를 45-50℃로 가열하였다. 이어서, 반응 온도를 45 내지 50℃로 유지시키면서 2시간의 과정에 걸쳐 첨가 깔때기를 통해 옥살릴 클로라이드 (325 g, 2559 mmol, 1.2 당량)를 채웠고, 격렬한 기체 발생이 관찰되었다. 첨가 후 갈색 혼합물이 수득되었다. 갈색 혼합물을 1시간에 걸쳐 87 내지 92℃로 가열하고, 1시간 동안 87 내지 92℃에서 교반하였다. HPLC에 의해 제시된 바와 같이 반응이 완료되었다. 가열 동안, 갈색 혼합물은 암색 용액으로 변화하

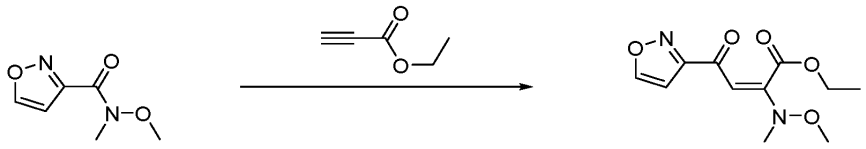
였다. 반응 혼합물의 부분을 피페리딘으로 켄칭하고 HPLC에 의해 피페리딘 아미드를 모니터링함으로써 반응을 모니터링하였다. 암색 혼합물을 20-25℃로 냉각시킨 다음, 소결 유리 깔때기를 통해 여과하여 임의의 불용성 물질을 제거하였다. 암색 여과물을 감압 하에 400 mL의 부피의 암색 오일로 농축시켰다.

[0401] 탄산칼륨 (413 g, 2988 mmol, 1.4 당량) 및 물 (1000 mL)을 기계식 교반기 및 디지털 온도계가 구비된 적합한 반응 용기에 채웠다. 반응 용액을 -10 내지 -5℃로 냉각시켰다. N,O-디메틸히드록시아민 히드로클로라이드 (229 g, 2348 mmol, 1.1 당량)를 적합한 반응 용기에 채우고, 물 (1000 mL) 중에 용해시켰다. 이어서, N,O-디메틸히드록시아민 용액 및 디클로로메탄 (2500 mL)을 탄산칼륨 용액에 채웠다.

[0402] 이어서, 반응 온도를 -10 내지 0℃로 유지시키면서 첨가 깔때기를 통해 상기 암색 오일 (400 mL)을 천천히 채웠다. 첨가는 약간 발열반응이었고, 첨가 후 갈색 혼합물이 수득되었다. 혼합물을 0 내지 5℃에서 20분에 걸쳐 교반한 다음, 20 내지 25℃로 가온하였다. 하부 유기 층을 수집하고, 상부 수성 층을 디클로로메탄 (400 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 15% 염화나트륨 용액 (1200 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시킨 다음, 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 중간체 (2')를 암색 오일 (261.9 g, 97 wt%, 76% 수율, ^{1}H NMR에 의하면 3 wt% 톨루엔, KF에 의하면 0.04 wt% 물 함량)로서 수득하였다.

[0403] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.48 (s, 1 H); 6.71(s, 1 H); 3.78 (s, 3 H); 3.38 (s, 3 H).

[0404] ii): 화합물 (2') 및 에틸 프로피올레이트의 알킬화에 의한 (E)-에틸 4-(이속사졸-3-일)-2-(메톡시(메틸)아미노)-4-옥소부트-2-에노에이트 (3')의 수득



(2') (3')

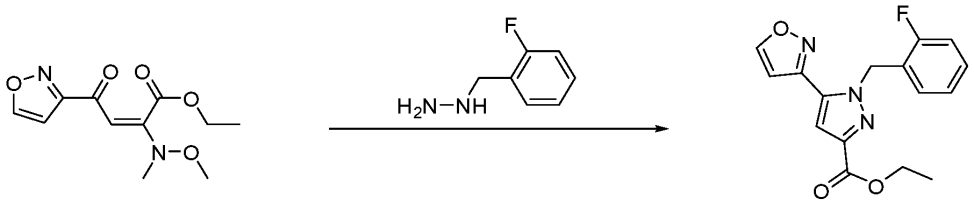
[0405]

[0406] 중간체 (2') (72.2 g, 96 wt%, 444 mmol, 1.0 당량), 에틸 프로피올레이트 (65.7 g, 670 mmol, 1.5 당량) 및 무수 THF (650 mL)를 기계식 교반기 및 디지털 온도계가 구비된 적합한 반응 용기에 채웠다. 용액을 -65 내지 -55℃로 냉각시켰다. 이어서, 반응 온도를 -65 내지 -55℃로 유지시키면서 첨가 깔때기를 통해 THF 중 소듐 비스(트리메틸실릴)아미드 (1 M, 650 mL, 650 mmol, 1.46 당량)를 천천히 채웠다. 첨가를 완료한 후 혼합물을 -55℃ 미만에서 10분에 걸쳐 교반하였다. 이어서 반응 온도를 -20℃ 미만으로 유지시키면서 1 N HCl (650 mL, 650 mmol, 1.46 당량)을 채워 반응물을 켄칭시킨 다음, 즉시 에틸 아세테이트 (1500 mL) 및 물 (650 mL)을 첨가하였다. 상부 에틸 아세테이트 층을 수집하고, 하부 수성 층을 에틸 아세테이트 (800 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 10% 시트르산 (1000 mL) 및 포화 염화나트륨 용액 (650 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 감압 하에 농축시켜 암색 오일을 수득하였다.

[0407] 암색 오일을 디클로로메탄/에틸 아세테이트/헵탄의 용액 (150mL/100mL/100mL) 중에 용해시켰다. 용액을 실리카 패드 (410 g) 상에 로딩하고, 실리카 패드를 에틸 아세테이트/헵탄 (1/1 v/v)으로 용리시켰다. 여과물 (~ 3000 mL)을 수집한 다음, 감압 하에 150 mL의 부피로 농축시켰고, 정치시켜 슬러리를 수득하였다. 이어서, 헵탄 (200 mL)을 슬러리에 첨가하고, 슬러리를 감압 하에 150 mL의 부피로 농축시켰다. 생성된 슬러리를 여과하고, 필터 케이크를 헵탄 (150 mL)으로 세척하였다. 이어서 필터 케이크를 밤새 공기 건조시켜 중간체 (3')를 갈색 고체 (63.4 g, 56% 수율, HPLC에 의하면 >99% 순도)로서 수득하였다.

[0408] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.42 (d, J=1.53 Hz, 1 H); 6.76 (d, J=1.53 Hz, 1 H); 6.18 (s, 1 H); 4.47 (q, J=7.07 Hz, 2H); 3.75 (s, 3 H); 3.21 (s, 3 H); 1.41 (t, J=7.17 Hz, 3 H).

[0409] iii): 화합물 3' 및 2-플루오로벤질히드라진의 고리화에 의한 에틸 1-(2-플루오로벤질)-5-(이속사졸-3-일)-1H-피라졸-3-카르복실레이트 (4')의 수득



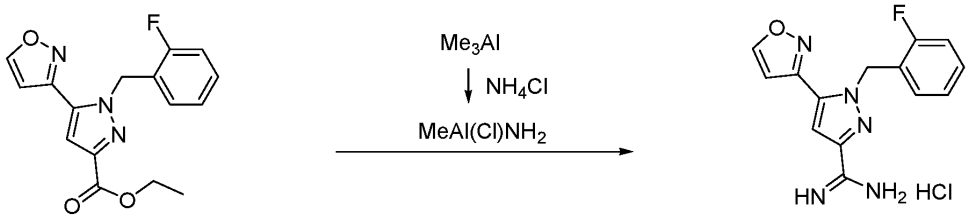
(3') (4')

[0410]

[0411] 중간체 (3') (72.9 g, 287 mmol, 1.0 당량) 및 무수 에탄올 (730 mL)을 기계식 교반기 및 디지털 온도계가 구비된 적합한 반응 용기에 채웠다. 혼합물을 0 내지 5℃로 냉각시켰다. 이어서, 혼합물에 2-플루오로벤질히드라진 (48.2 g, 344 mmol, 1.2 당량)을 채웠다. 혼합물을 1시간에 걸쳐 0 내지 10℃에서 교반한 다음 20 내지 25℃로 가온하고, 16시간에 걸쳐 20 내지 25℃에서 교반하였다. HPLC에 의하면 반응이 완료되었다. 진한 HCl (33.9 g, 37 wt%, 344 mmol, 1.2 당량)을 1분에 걸쳐 반응 혼합물에 채웠고, 배치 온도가 20℃에서 38℃로 발열하였다. 슬러리를 수득하였다. 혼합물을 1시간에 걸쳐 0 내지 10℃로 냉각시키고, 0-10℃에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 슬러리를 여과하고, 필터 케이크를 에탄올 (200 mL)로 세척하였다. 필터 케이크를 진공 하에 30 내지 40℃에서 16시간에 걸쳐 건조시켜 중간체 (4')를 회백색 고체 (81.3 g, 90% 수율, HPLC에 의하면 >99% 순도)로서 수득하였다.

[0412] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.47 (d, J=1.68 Hz, 1 H); 7.15 - 7.26 (m, 2 H); 6.94 - 7.08 (m, 2H); 6.77 - 6.87 (m, 1 H); 6.55 (d, J=1.68 Hz, 1 H); 5.95 (s, 2 H); 4.43 (q, J=7.02 Hz, 2 H); 1.41 (t, J=7.17 Hz, 3 H).

[0413] iv): 화합물 (4')의 아미노화에 의한 1-(2-플루오로벤질)-5-(이속사졸-3-일)-1H-피라졸-3-카르복스이미드아미드 히드로클로라이드 (5'B)의 수득



(4') (5B')

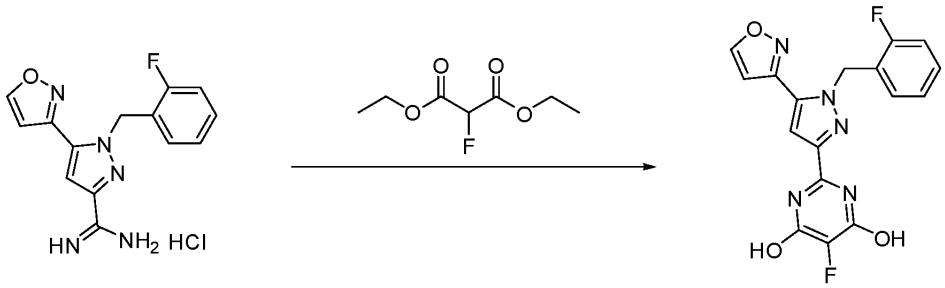
[0414]

[0415] 무수 염화암모늄 (267 g, 4991 mmol, 5.0 당량) 및 톨루엔 (5400 mL)을 기계식 교반기 및 디지털 온도계가 구비된 적합한 반응 용기에 채웠다. 반응 온도를 20 내지 40℃로 유지시키면서 첨가 깔때기를 통해 톨루엔 중 트리메틸알루미늄 (2 M, 2400 mL, 4800 mmol, 4.8 당량)을 천천히 채웠다 (주: 첨가 동안 메탄 기체 발생이 관찰됨). 이어서, 혼합물을 30분에 걸쳐 75 내지 80℃로 가열하였고, 투명한 백색 용액이 수득되었다. 중간체 (4') (315 g, 999 mmol, 1.0 당량)를 75 내지 90℃에서 1시간에 걸쳐 4개의 동등 부분으로 반응 혼합물에 채웠다. 반응물을 80 내지 90℃에서 30분 걸쳐 교반한 다음 100 내지 110℃로 가열하고, 100 내지 110℃에서 3시간에 걸쳐 교반하였다. HPLC에 의하면 반응이 완료되었다. 반응 혼합물을 10 내지 20℃로 냉각시키고, 반응 온도를 10-40℃로 유지시키면서 첨가 깔때기를 통해 메탄올 (461 g, 14.4 mol, 14.4 당량)을 천천히 채웠다. 켄칭은 매우 발열반응이었고, 많은 기체 발생이 관찰되었음에 주목한다. 농후한 슬러리가 수득되었다. 이어서, 반응 온도를 20 내지 45℃로 유지시키면서 첨가 깔때기를 통해 3N HCl (6400 mL, 3 N, 19.2 mol, 19.2 당량)을 천천히 채웠다. 혼합물을 80 내지 85℃로 가열하고, 80 내지 85℃에서 10분에 걸쳐 교반하여 투명한 2상 혼합물을 수득하였다. 혼합물을 3시간에 걸쳐 0 내지 5℃로 냉각시키고, 0 내지 5℃에서 1시간에 걸쳐 교반하였다. 생성된 슬러리를 여과하고, 필터 케이크를 물 (3000 mL)로 세척하였다. 필터 케이크를 진공 하에 40 내지 50℃에서 24시간에 걸쳐 건조시켜 중간체 (5'B)를 회백색 고체 (292 g, 91% 수율, HPLC에 의하면 >99% 순도)로서 수득하였다.

[0416] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.52 (s, 2 H); 9.33 (s, 2 H); 9.18 (d, J=1.53 Hz, 1 H); 7.88 (s, 1 H); 7.29 - 7.38 (m, 1 H); 7.19 - 7.25 (m, 1 H); 7.10 - 7.16 (m, 1 H); 7.03 (d, J=1.53 Hz, 1 H); 6.92 -

6.98 (m, 1 H); 5.91 (s, 2 H). M.P. 180-185℃.

[0417] v): 화합물 (5'B) 및 디에틸 플루오로말로네이트의 고리화에 의한 5-플루오로-2-(1-(2-플루오로벤질)-5-(이속사졸-3-일)-1H-피라졸-3-일)피리미딘-4,6-디올 (6')의 수득



(5'B) (6')

[0418]

[0419] 중간체 (5'B) (224.6 g, 698 mmol, 1.0 당량), 메탄올 (2250 mL) 및 디에틸 플루오로말로네이트 (187 g, 1050 mmol, 1.5 당량)를 기계식 교반기 및 디지털 온도계가 구비된 적합한 반응 용기에 채웠다. 이어서 반응 온도를 20 내지 35℃로 유지시키면서 첨가 깔때기를 통해 메탄올 용액 중 소듐 메톡시드 (567 g, 30 wt%, 3149 mmol, 4.5 당량)를 채웠다. 혼합물을 20 내지 35℃에서 30분에 걸쳐 교반하였고, 연한 현탁액이 수득되었다. HPLC에 의하면 반응이 완료되었다. 반응 온도를 20 내지 30℃로 유지시키면서 1시간에 걸쳐 첨가 깔때기를 통해 1.5 N HCl의 용액 (2300 mL, 3450 mmol, 4.9 당량)을 채웠다. 백색 현탁액이을 수득되었다. 반응 혼합물의 pH는 pH 시험지에 의하면 ~1이었다. 슬러리를 20 내지 30℃에서 30분에 걸쳐 교반하였다. 생성된 슬러리를 여과하고, 필터 케이크를 메탄올 및 물의 예비혼합된 용액 (500 mL/500 mL)에 이어서 물 (1000 mL)로 세척하였다. 필터 케이크를 진공 하에 50 내지 60℃에서 16시간에 걸쳐 건조시켜 중간체 (6')를 회백색 고체 (264 g, 97% 수율, HPLC에 의하면 >99% 순도)로서 수득하였다.

[0420] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.82 (br. s., 1 H); 12.31 (br. s., 1 H); 9.14 (d, J=1.53 Hz, 1 H); 7.55 (s, 1 H); 7.31 - 7.37 (m, 1 H); 7.18 - 7.25 (m, 1 H); 7.10 - 7.15 (m, 2 H); 6.97 - 7.02 (t, J=7.55 Hz, 1 H); 5.88 (s, 2 H).

[0421] vi): 화합물 (6')의 염소화에 의한 3-(3-(4,6-디클로로-5-플루오로피리미딘-2-일)-1-(2-플루오로벤질)-1H-피라졸-5-일)이속사졸 (7')의 수득

(6') (7')

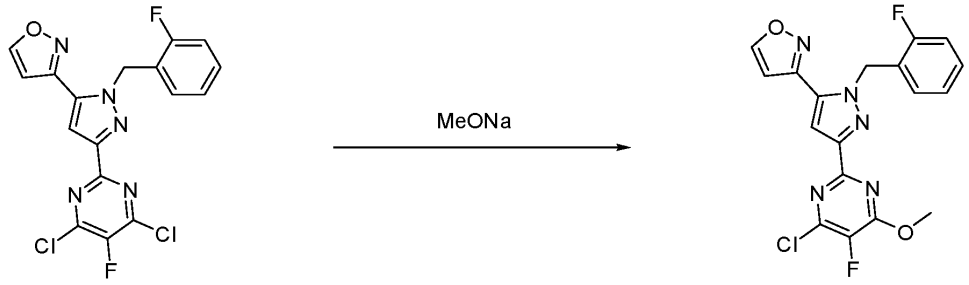
[0422]

[0423] 중간체 (6') (264 g, 711 mmol, 1.0 당량), 아세토니트릴 (4000 mL) 및 N,N-디메틸아닐린 (138 g, 1137 mmol, 1.6 당량)을 기계식 교반기 및 디지털 온도계가 구비된 적합한 반응 용기에 채웠다. 슬러리 혼합물을 70-80℃로 가열하였다. 이어서, 반응 온도를 70 내지 80℃로 유지시키면서 1시간에 걸쳐 첨가 깔때기를 통해 옥시염화인 (655 g, 4270 mmol, 6.0 당량)을 채웠다. 혼합물을 75 내지 80℃에서 22시간에 걸쳐 교반하였고, 갈색 용액이 수득되었다. HPLC에 의하면 반응이 완료되었다. 이어서, 혼합물을 0 및 5℃로 냉각시켰고, 목화와 유사한 고체가 25℃에서 침전되었다. 반응 온도를 0 내지 10℃로 유지시키면서 첨가 깔때기를 통해 물 (3000 mL)을 천천히 채웠다. 슬러리를 0 내지 10℃에서 30분에 걸쳐 교반하였다. 생성된 슬러리를 여과하고, 필터 케이크를 아세토니트릴 및 물의 예비혼합된 용액 (500 mL/500 mL)으로 세척하였다. 필터 케이크를 진공 하에 35 내지 45℃에서 16시간에 걸쳐 건조시켜 중간체 (7')를 회백색 고체 (283 g, 98% 수율, HPLC에 의하면 >99% 순도)로서

수득하였다.

[0424] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.48 (d, J=1.68 Hz, 1 H); 7.44 (s, 1 H); 7.19 - 7.25 (m, 1 H); 6.96 - 7.08 (m, 2 H); 6.81 - 6.88 (m, 1 H); 6.60 (d, J=1.68 Hz, 1 H); 6.03 (s, 2 H).

[0425] vii): 화합물 (7')의 메톡시드에 의한 치환에 의한 3-(3-(4-클로로-5-플루오로-6-메톡시피리미딘-2-일)-1-(2-플루오로벤질)-1H-피라졸-5-일)이속사졸 (8')의 수득



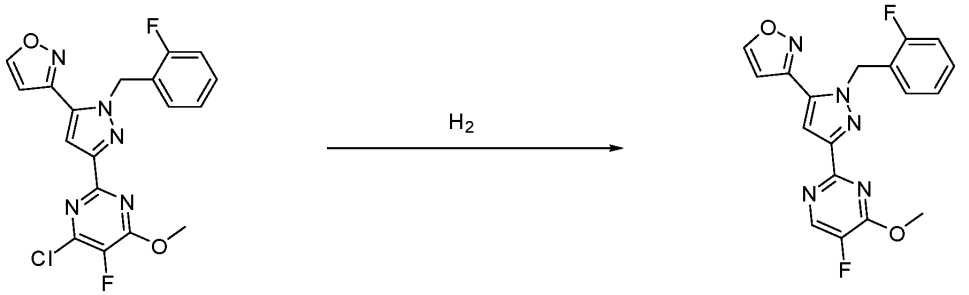
(7') (8')

[0426]

[0427] 메탄올 (3400 mL) 및 메탄올 중 소듐 메톡시드 (154 mL, 5.4 M, 832 mmol, 1.2 당량)를 기계식 교반기 및 디지털 온도계가 구비된 적합한 반응 용기에 채웠다. 반응 혼합물을 23 내지 27℃로 가열하였다. 반응 온도를 23 내지 27℃로 유지시키면서 40분에 걸쳐 중간체 (7') (283 g, 693 mmol, 1.0 당량)를 혼합물에 작은 부분 (5-10 g의 각각의 부분)으로 채웠다. 슬러리를 23 내지 27℃에서 30분에 걸쳐 교반하였다. HPLC에 의하면 반응이 완료되었다. 생성된 슬러리를 여과하고, 필터 케이크를 메탄올 (850 mL)에 이어서 물 (850 mL)로 세척하였다. 필터 케이크를 진공 하에 35 내지 45℃에서 16시간에 걸쳐 건조시켜 중간체 (8')를 회백색 고체 (277 g, 99% 수율, HPLC에 의하면 97% 순도)로서 수득하였다.

[0428] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.47 (d, J=1.83 Hz, 1 H); 7.38 (s, 1 H); 7.18 - 7.25 (m, 1 H); 7.01 - 7.08 (m, 1 H); 6.94 - 7.00 (m, 1 H); 6.81 - 6.88 (m, 1 H); 6.60 (d, J=1.68 Hz, 1 H); 6.00 (s, 2 H); 4.21 (s, 3 H).

[0429] viii): 화합물 (8')의 수소화에 의한 3-(3-(5-플루오로-4-메톡시피리미딘-2-일)-1-(2-플루오로벤질)-1H-피라졸-5-일)이속사졸 (9')의 수득



(8') (9')

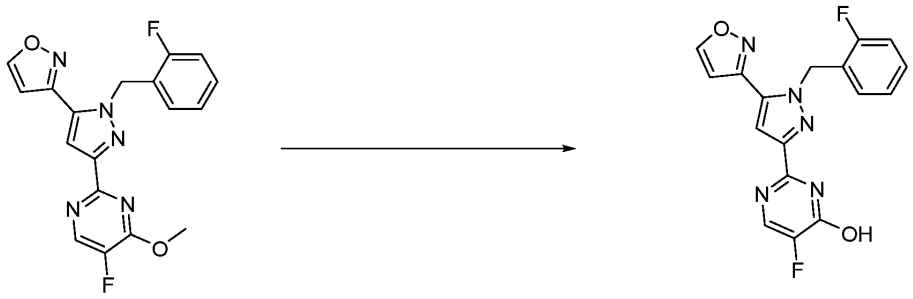
[0430]

[0431] 중간체 (8') (226 g, 560 mmol, 1.0 당량), 팔라듐 (활성탄 상 10%, 명목상 50% 물 습윤, 22.6 g, 0.01 mol, 0.018 당량), 테트라히드로푸란 (3400 mL) 및 트리에틸아민 (91 g, 897 mmol, 1.6 당량)을 기계식 교반기 및 디지털 온도계가 구비된 적합한 반응 용기에 채웠다. 테플론 배관을 통해 20 내지 30℃에서 10분에 걸쳐 질소로 반응 혼합물을 버블링하였다. 이어서, 혼합물을 40 내지 50℃로 가열하고, 반응 온도를 40 내지 50℃로 유지시키면서 테플론 배관을 통해 6시간에 걸쳐 수소 기체로 반응 혼합물을 버블링하였다. HPLC에 의하면 반응이 완료되었다. 이어서 테플론 배관을 통해 40 내지 50℃에서 10분에 걸쳐 질소로 반응 혼합물을 버블링하였다. 반응 혼합물을 하이포 슈퍼셀(Hypo Supercel)™을 통해 고온 여과하고, 필터 케이크를 테트라히드로푸란 (2000 mL)으로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 ~1300 mL의 부피로 농축시켜 슬러리를 수득하였다. 이어서 감압 하에 연속적으로 메탄올 (3000 mL)을 공급하는 것을 통해 테트라히드로푸란을 메탄올로 용매 교환하였다. 용매

교환 후 최종 부피는 1300 mL였다. 생성된 슬러리를 여과하고, 필터 케이크를 메탄올 (500 mL)로 세척하였다. 필터 케이크를 진공 하에 20 내지 25℃에서 16시간에 걸쳐 건조시켜 중간체 (9')를 백색 고체 (192 g, 93% 수율, HPLC에 의하면 98% 순도)로서 수득하였다.

[0432] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.47 (d, J=1.68 Hz, 1 H); 8.41 (d, J=2.59 Hz, 1 H); 7.36 (s, 1 H); 7.17 - 7.24 (m, 1 H); 6.95 - 7.07 (m, 2 H); 6.83 - 6.90 (m, 1 H); 6.60 (d, J=1.68 Hz, 1 H); 5.99 (s, 2 H); 4.19 (s, 3 H).

[0433] ix: 화합물 (9')의 탈메틸화에 의한 5-플루오로-2-(1-(2-플루오로벤질)-5-(이속사졸-3-일)-1H-피라졸-3-일)피리미딘-4-올 (10')의 수득



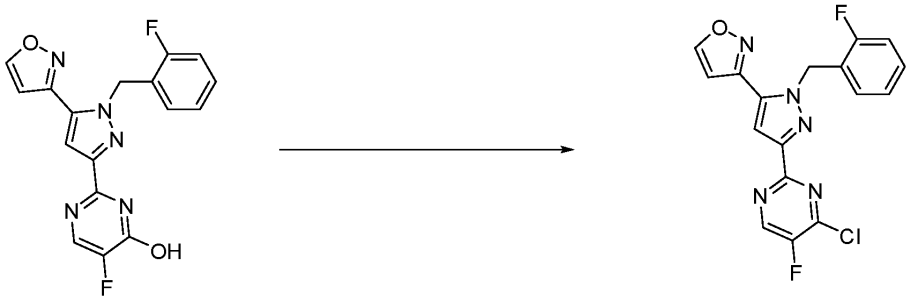
(9') (10')

[0434]

[0435] 중간체 (9') (230 g, 623 mmol, 1.0 당량), MeOH (3450 mL) 및 진한 HCl (307 g, 37 wt%, 3117 mmol, 5.0 당량)을 기계식 교반기 및 디지털 온도계가 구비된 적합한 반응 용기에 채웠다. 혼합물을 60 내지 65℃로 가열하고, 용액을 수득하였다. 이어서, 혼합물을 60 내지 65℃에서 17시간에 걸쳐 교반하고, 슬러리를 수득하였다. HPLC에 의하면 반응이 완료되었다. 슬러리를 2시간에 걸쳐 20 내지 25℃로 냉각시키고, 20 내지 25℃에서 30분에 걸쳐 교반하였다. 생성된 슬러리를 여과하고, 필터 케이크를 메탄올 (1000 mL)로 세척하였다. 필터 케이크를 진공 하에 35 내지 45℃에서 16시간에 걸쳐 건조시켜 중간체 (10')를 백색 고체 (214 g, 97% 수율, HPLC에 의하면 >99% 순도)로서 수득하였다.

[0436] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.90 - 13.61 (br. s., 1 H); 9.11 (d, J=1.68 Hz, 1 H); 8.16 (s, 1 H); 7.64 (s, 1 H); 7.29 - 7.42 (m, 1 H); 7.17 - 7.28 (m, 2 H); 7.08 - 7.15 (m, 1 H); 6.97 (s, 1 H); 5.91 (s, 3 H).

[0437] x): 화합물 (10')의 염소화에 의한 3-(3-(4-클로로-5-플루오로피리미딘-2-일)-1-(2-플루오로벤질)-1H-피라졸-5-일)이속사졸 (화학식 IV)의 수득



(10') 화학식 IV

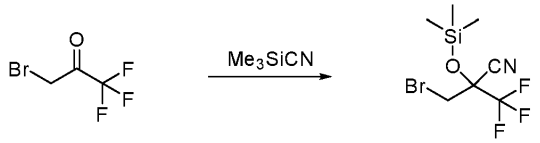
[0438]

[0439] 중간체 (10') (214 g, 602 mmol, 1.0 당량), 아세토니트릴 (3000 mL) 및 N,N-디메틸아닐린 (109 g, 899 mmol, 1.5 당량)을 기계식 교반기 및 디지털 온도계가 구비된 적합한 반응 용기에 채웠다. 슬러리 혼합물을 70 내지 80℃로 가열하였다. 이어서, 반응 온도를 70-80℃로 유지시키면서 30분에 걸쳐 첨가 깔때기를 통해 옥시염화인 (276 g, 1802 mmol, 3.0 당량)을 채웠다. 혼합물을 75 내지 80℃에서 2시간에 걸쳐 교반하였고, 녹색 용액이 수득되었다. HPLC에 의하면 반응이 완료되었다. 이어서, 혼합물을 0 내지 5℃로 냉각시켰다. 반응 온도를 0 내지 10℃로 유지시키면서 첨가 깔때기를 통해 물 (1500 mL)을 천천히 채웠다. 슬러리를 0 내지 10℃에서 30분

에 걸쳐 교반하였다. 생성된 슬러리를 여과하고, 필터 케이크를 아세토니트릴 및 물의 예비혼합된 용액 (500 mL/500 mL) 및 물 (500 mL)로 세척하였다. 필터 케이크를 진공 하에 30 내지 40℃에서 16시간에 걸쳐 건조시켜 화학식 IV의 중간체를 회백색 내지 분홍색 고체 (214 g, 95% 수율, HPLC에 의하면 >99% 순도)로서 수득하였다.

[0440] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.65 (s, 1 H); 8.48 (d, J=1.68 Hz, 1 H); 7.44 (s, 1 H); 7.21 - 7.25 (m, 1 H); 6.97 - 7.06 (m, 2 H); 6.83 - 6.87 (m, 1 H); 6.61 (d, J=1.68 Hz, 1 H); 6.03 (s, 2 H).

[0441] a): 중간체 (15)의 시안화에 의한 2-(브로모메틸)-3,3,3-트리플루오로-2-((트리메틸실릴)옥시)프로판니트릴 (16)의 수득



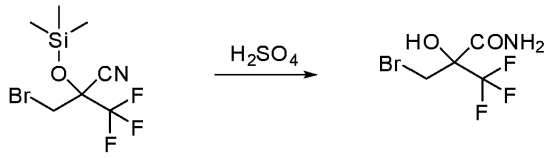
(15) **(16)**

[0442]

[0443] 트리메틸실란카르보니트릴 (153 g, 1.54 mol, 0.97 당량) 및 트리에틸아민 (4.44 mL, 3.22 g, 0.032 mol, 0.02 당량)을 기계식 교반기 및 디지털 온도계가 구비된 적합한 반응 용기에 채웠다. 혼합물을 5℃로 냉각시켰다. 반응 온도를 10 내지 20℃로 유지시키면서 35분에 걸쳐 첨가 깔때기를 통해 3-브로모-1,1,1-트리플루오로프로판-2-온 ((15), 304 g, 1.59 mol, 1.0 당량)을 채웠다. 첨가 후 혼합물을 20 내지 30℃에서 3시간에 걸쳐 교반하여 중간체 (16)를 고밀도 오일로서 수득하였고, 이를 직접 후속 단계에 사용하였다.

[0444] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.68 (d, J=11.14 Hz, 1 H); 3.57 (d, J=11.14 Hz, 1 H), 0.34 - 0.37 (m, 9 H).

[0445] b): 니트릴 화합물 (16)의 아미드로의 전환에 의한 2-(브로모메틸)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로판아미드 (17)의 수득



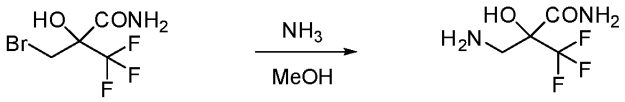
(16) **(17)**

[0446]

[0447] 진한 황산 (339 mL, 6.37 mol, 4.0 당량)을 기계식 교반기, 디지털 온도계 및 첨가 깔때기가 구비된 적합한 반응 용기에서 교반하였다. 황산을 45℃로 가열하였다. 온도를 75℃ 미만으로 유지시키면서 50분에 걸쳐 첨가 깔때기를 통해 상기 중간체 (16)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 75℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각되도록 하였다. ^{1}H NMR은 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 -15℃로 냉각시키고, 온도를 -15 내지 5℃로 유지시키면서 45분에 걸쳐 첨가 깔때기를 통해 에틸 아세테이트 (1824 mL)로 희석하였다 (매우 발열성). -10 내지 0℃에서 1시간 20분에 걸쳐 첨가 깔때기를 통해 물 (1520 mL)을 천천히 첨가하였 (매우 발열성). 층을 분리하고, 유기 층을 15% 수성 염화나트륨 용액 (1520 mL), 25% 수성 탄산나트륨 용액 (911 mL)에 이어서 15% 수성 염화나트륨 용액 (911 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 여과하고, 감압 하에 농축시켜 중간체 (17)를 담황색 오일 348 g으로서 수득하였다. 이 오일을 메탄올 (1200 mL) 중에 용해시키고, 농축시켜 중간체 (17) 380 g을 수득하였다. (296 g 조정된 중량, 79% 수율).

[0448] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.61 - 6.94 (m, 1 H); 5.92 - 6.26 (m, 1 H); 3.93 - 4.00 (m, 1 H); 3.68 (d, J=11.14 Hz, 1 H).

[0449] c): 화합물 (17)의 N-알킬화에 의한 (2-(아미노메틸)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시프로판아미드 (14)의 수득



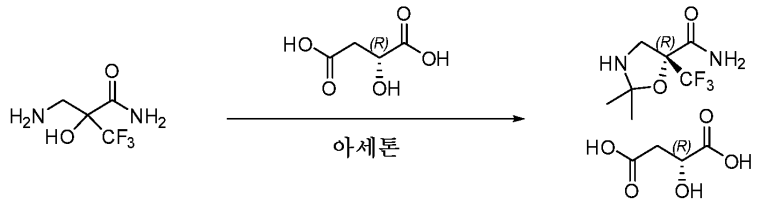
(17) **(14)**

[0450]

[0451] 메탄올 중 암모니아의 7 N 용액 (600 mL, 4.28 mol, 10 당량)을 기계식 교반기 및 디지털 온도계가 구비된 적합한 반응 용기에서 교반하였다. 용액을 0 내지 5℃로 냉각시켰다. 이어서, 중간체 (17) (102 g, 0.432 mol, 1 당량)를 첨가 깔때기를 통해 0 내지 5℃에서 30분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간에 걸쳐 20 내지 25℃로 가온하고, 72시간 동안 유지시켰다. HPLC에 의하면 반응이 완료되었다. 반응 혼합물을 0 내지 5℃로 냉각시키고, 소듐 메톡시드 (78 mL, 5.4 M, 0.421 mol, 0.97 당량)를 2분에 걸쳐 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 감압 하에 300 mL의 부피로 농축시켰다. 에틸 아세테이트 2 L를 첨가하고, 농축물을 감압 하에 700 mL의 부피로 지속시켜 슬러리를 수득하였다. 에틸 아세테이트 700 mL를 슬러리에 첨가하여 최종 부피가 1400 mL가 되게 하였다. 물 102 mL를 첨가하고, 2분 동안 교반하여 2상 용액을 수득하였다. 층을 분리하였다. 에틸 아세테이트 층을 감압 하에 600 mL의 부피로 농축시켰다. 이어서, 에틸 아세테이트 층을 > 60℃로 가열하고, 헵탄 (600 mL)을 55 내지 60℃에서 천천히 첨가하였다. 혼합물을 15 내지 20℃로 냉각시켜 슬러리를 수득하였다. 슬러리를 15 내지 20℃에서 2시간 동안 교반하고, 여과하였다. 고체를 진공 하에 25℃에서 16시간 동안 건조시켜 아민 (14)을 백색 고체 (48 g, 64% 수율)로서 수득하였다.

[0452] ^{1}H NMR (500 MHz, MeOH-d4) δ ppm 2.94 (d, J= 13.73 Hz, 1H); 3.24 (d, J= 13.58 Hz, 1H).

[0453] d): 아민 (14)의 (R)-2,2-디메틸-5-(트리플루오로메틸)옥사졸리딘-5-카르복스아미드 (R)-2-히드록시숙시네이트 (18A) 및 (D)-말산의 1:1 염으로서의 키랄 분해



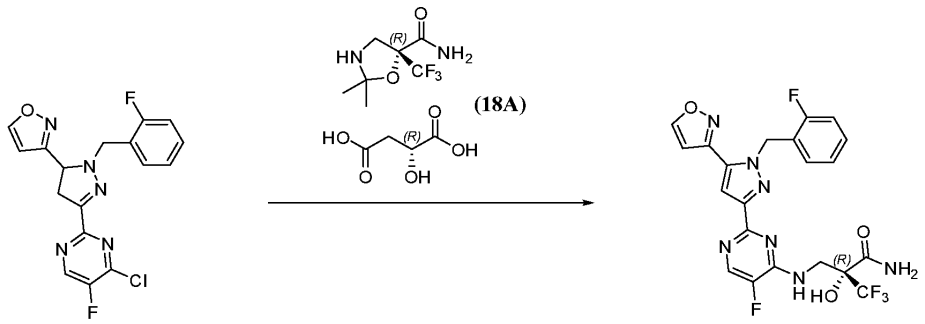
(14) **(18A)**

[0454]

[0455] 아민 (14) (105 g, 0.608 mol, 1.0 당량), (D)-말산 (82 g, 0.608 mol, 1.0 당량) 및 아세톤 (1571 mL)을 기계식 교반기 및 디지털 온도계가 구비된 적합한 반응 용기에 채웠다. 반응 혼합물을 20 내지 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 슬러리를 여과하고, 습윤 케이크를 아세톤 (300 mL)으로 세척하였다. 습윤 케이크를 반응 용기에 다시 채우고, 아세톤 (625 mL)을 채웠다. 슬러리를 53℃로 가열하고 6시간 동안 유지시켰다. 슬러리를 20 내지 25℃로 냉각시키고, 이 온도에서 16시간 동안 유지시켰다. 슬러리를 여과하고, 습윤 케이크를 아세톤 (200 mL)으로 세척하였다. 습윤 케이크를 진공 하에 40℃에서 4시간 동안 건조시켜 (18A) 및 (D)-말산의 1:1 염 82.4 g을 백색 고체 (82.4 g, 39% 수율, 97% ee)로서 수득하였다.

[0456] ^{1}H NMR (500 MHz, D_2O) δ ppm 4.33 (br, s, 1H); 3.61 (br, d, J= 13.58 Hz, 1H); 3.40 - 3.47 (m, 1H); 2.76 (br, d, J= 15.87 Hz, 1H); 2.53 - 2.63 (m, 1H); 2.16 (br, s, 4H).

[0457] e): 1:1 중간체 (18A)의 (D)-말산 염 및 화학식 IV의 커플링에 의한 (R)-3,3,3-트리플루오로-2-(((5-플루오로-2-(1-(2-플루오로벤질)-5-(이속사졸-3-일)-1H-피라졸-3-일)피리미딘-4-일)아미노)메틸)-2-히드록시프로판아미드 (화합물 I)의 수득



화학식 IV　　화합물 I

[0458]

[0459] 중간체 (18A) 및 (D)-말산의 1:1 염 (74.1 g, 0.214 mol, 2.5 당량) 및 물 (44.8 mL)을 기계식 교반기 및 디지털 온도계가 구비된 적합한 반응 용기에 채웠다. 반응 혼합물을 70℃로 가열하고, 20분 동안 교반하였다. 반응 동안 생성된 아세톤을 질소로 방출시켜 제거하였다. 반응 혼합물을 30 내지 40℃로 냉각시키고, 화학식 IV (32 g, 0.086 mol, 1.0 당량), DMSO (448 mL) 및 휘니그 염기 (44.7 mL, 0.257 mol, 3.0 당량)를 채웠다. 반응 혼합물을 90℃로 가열하고, 90℃에서 17시간에 걸쳐 교반하였다. HPLC에 의하면 반응이 완료되었다. 이어서, 혼합물을 60℃로 냉각시켰다. 또 다른 부분의 휘니그 염기 (104 mL, 0.599 mol, 7.0 당량)를 채우고 이어서 물 (224 mL)을 55 내지 62℃에서 채웠다. 반응 혼합물을 55 내지 60℃에서 15분 동안 교반하여 시드 층을 형성하였다. 물 (320 mL)을 첨가 깔때기를 통해 55 내지 62℃에서 30분의 과정에 걸쳐 첨가하고, 생성된 슬러리를 55 내지 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 슬러리를 여과하고, 필터 케이크를 메탄올 및 물의 예비혼합된 용액 (320 mL/320 mL)에 이어서 물 (640 mL)로 세척하였다. 이어서, 필터 케이크를 진공 하에 40℃에서 16시간에 걸쳐 건조시켜 화합물 I을 회백색 고체 (40 g, 92% 수율, HPLC에 의하면 99% 순도, 98% ee)로서 수득하였다.

[0460] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.10 (s, 1 H); 8.33 (d, J=2.90 Hz, 1 H); 7.93 (s, br, 1 H); 7.90 (s, 1 H); 7.78 (s, br, 1 H); 7.69 (s, br, 1 H); 7.52 (s, 1 H); 7.33 (q, J=7.02 Hz, 1 H); 7.17 - 7.25 (m, 1 H); 7.17 - 7.25 (m, 1 H); 7.10 (t, J=7.48 Hz,1 H); 6.98 (t, J=7.55 Hz, 1 H); 5.90 (s, 2 H); 3.92-4.05 (m, 2 H).

[0461] 조 화합물 I, 및 그의 다형체 형태 형태 A, 형태 B, 형태 D, 형태 E, 형태 F, 형태 G 및 형태 H 사이의 관계를 도 12에 예시한다.

[0462] 실시예 2

[0463] 조 (R)-3,3,3-트리플루오로-2-(((5-플루오로-2-(1-(2-플루오로벤질)-5-(이속사졸-3-일)-1H-피라졸-3-일)피리미딘-4-일)아미노)메틸)-2-히드록시프로판아미드 (조 화합물 I)의 다형체 형태 B로의 재결정화

[0464] 조 화합물 I (0.68 kg, 1.33 mol) 및 아세토니트릴 (20.4 L)을 30 L 재킷 반응 용기에 채웠다. 반응 혼합물을 저속으로 교반하고, 대부분의 고체가 용해될 때까지 70 내지 75℃로 가열하였다. 30 L 재킷 반응 용기 내의 용액을 기체 분산 튜브 (조대 프릿)를 통해 100 L 재킷 반응 용기 내로 인-라인 여과하였다. 이어서, 반응 혼합물을 70-75℃로 가열하고, 배치 온도를 > 65℃로 유지시키면서 1시간에 걸쳐 물 (20.4 L)을 채웠다. 반응 혼합물을 52-62℃로 냉각시키고, 최소 1시간에 걸쳐 52 내지 62℃에서 교반하여 시드 층을 형성하였다. 생성된 슬러리를 최소 4시간에 걸쳐 0-5℃로 냉각시키고, 최소 1시간에 걸쳐 0-5℃에서 유지시켰다. 슬러리를 여과하고, 필터 케이크를 아세토니트릴 및 물의 예비혼합된 용액 (3.4 L/3.4 L)으로 세척하였다. 이어서, 필터 케이크를 진공 하에 90-100℃에서 최소 30시간에 걸쳐 건조시켜 화합물 I을 다형체 형태 B로서 백색 고체 (0.58 kg, 85% 수율)로서 수득하였다.

[0465] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.10 (s, 1 H); 8.33 (d, J=2.90 Hz, 1 H); 7.93 (s, br, 1 H); 7.90 (s, 1 H); 7.78 (s, br, 1 H); 7.69 (s, br, 1 H); 7.52 (s, 1 H); 7.33 (q, J=7.02 Hz, 1 H); 7.17 - 7.25 (m, 1 H); 7.17 - 7.25 (m, 1 H); 7.10 (t, J=7.48 Hz,1 H); 6.98 (t, J=7.55 Hz, 1 H); 5.90 (s, 2 H); 3.92-4.05 (m, 2 H).

[0466] 실시예 3

[0467] 조 (R)-3,3,3-트리플루오로-2-(((5-플루오로-2-(1-(2-플루오로벤질)-5-(이속사졸-3-일)-1H-피라졸-3-일)피리미딘-4-일)아미노)메틸)-2-히드록시프로판아미드 (화합물 I)의 다형체 형태 E로의 재결정화

[0468] 기계식 교반기, 응축기, 적하 깔때기, 질소 유입구-유출구, 열전쌍 및 가열-냉각 설비가 구비된 5 L 4구 둥근 바닥 플라스크에 조 화합물 I (67.4 g, 132 mmol) 및 메탄올 (2500 mL)을 채웠다. 혼합물을 >60℃ (예를 들어 70℃ 초과)로 가열하여 용액을 수득하였다. 용액을 여과하고, 여과물을 >60℃로 가열하였다. 온도를 >60℃로 유지시키면서 물 (1500 mL)을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물이 1시간에 걸쳐 실온으로 냉각되도록 하고, 이 온도에서 1시간에 걸쳐 유지시켰다. 슬러리를 여과하고, 필터 케이크를 메탄올/물 (600 mL, 1/1 v/v)로 헹구었다. 필터 케이크를 수집하고, 진공 하에 80℃에서 72시간에 걸쳐 건조시켜 화합물 I을 다형체 형태 E로서 백색 고체 (59.5 g, 88% 수율)로서 수득하였다.

[0469] 실시예 4A

[0470] (R)-3,3,3-트리플루오로-2-(((5-플루오로-2-(1-(2-플루오로벤질)-5-(이속사졸-3-일)-1H-피라졸-3-일)피리미딘-4-일)아미노)메틸)-2-히드록시프로판아미드의 다형체 형태 E의 다형체 형태 A로의 재결정화

[0471] 기계식 교반기, 응축기, 적하 깔때기, 질소 유입구-유출구, 열전쌍 및 가열-냉각 설비가 구비된 1 L 4구 둥근 바닥 플라스크에 다형체 형태 E로서의 화합물 I (19.3 g, 38 mmol) 및 에틸 아세테이트 (600 mL)를 채웠다. 혼합물을 >70℃로 가열하여 용액을 수득하였다. 용액을 여과하고, 여과물을 20 내지 25℃에서 16시간에 걸쳐 교반하여 슬러리를 수득하였다. 슬러리를 진공 하에 ~150 mL의 최종 부피로 농축시켰다. 헵탄 (300 mL)을 슬러리에 20분에 걸쳐 첨가하고, 혼합물을 진공 하에 ~350 mL의 최종 부피로 농축시켰다. 슬러리를 여과하고, 필터 케이크를 헵탄 (50 mL)으로 헹구었다. 필터 케이크를 수집하고, 진공 하에 100℃에서 3시간에 걸쳐 건조시켜 다형체 형태 A를 백색 고체 (19.1 g, 99% 수율)로서 수득하였다.

[0472] 실시예 4B

[0473] 조 (R)-3,3,3-트리플루오로-2-(((5-플루오로-2-(1-(2-플루오로벤질)-5-(이속사졸-3-일)-1H-피라졸-3-일)피리미딘-4-일)아미노)메틸)-2-히드록시프로판아미드 (화합물 I)의 다형체 형태 A로의 재결정화

[0474] 다형체 형태 A를 출발 물질로서 형태 E 대신 조 화합물 I을 사용하여, 실시예 4A에 기재된 것과 유사한 공정에 의해 에틸 아세테이트로부터 단리함으로써, 조 화합물 I로부터 직접 수득하였다.

[0475] 다형체 형태 A를 또한, 60℃ 초과에서 가열한 후 DMSO/물로부터 단리함으로써 조 화합물 I로부터 직접 수득하였다.

[0476] 다형체 형태 A를 또한, 조 화합물 I을 실온에서 용매 헵탄, (이소프로필아세테이트) IPAC, 에탄올, 에틸 아세테이트 또는 데칸 중 임의의 것에서 슬러리화하고, 14 내지 30시간 동안 교반되도록 하였을 때 수득하였다. 샘플을 여과하고, 잔류 고체를 XRPD에 의해 분석하였다.

[0477] 실시예 5A

[0478] (R)-3,3,3-트리플루오로-2-(((5-플루오로-2-(1-(2-플루오로벤질)-5-(이속사졸-3-일)-1H-피라졸-3-일)피리미딘-4-일)아미노)메틸)-2-히드록시프로판아미드의 다형체 형태 E의 다형체 형태 D로의 재결정화

[0479] 기계식 교반기, 응축기, 적하 깔때기, 질소 유입구-유출구, 열전쌍 및 가열-냉각 설비가 구비된 2 L 4구 둥근 바닥 플라스크에 다형체 형태 E로서의 화합물 I (14.0 g, 28 mmol) 및 n-데칸 (560 mL)을 채웠다. 혼합물을 145 내지 155℃로 가열하고, 145 내지 155℃에서 45분 동안 유지시켰다. 생성된 슬러리를 1시간에 걸쳐 20 내지 30℃로 냉각시킨 다음, 여과하였다. 필터 케이크를 헵탄 (280 mL)으로 헹구었다. 필터 케이크를 수집하고, 진공 하에 80℃에서 72시간 동안 건조시켜 화합물 I을 형태 D로서 백색 고체 (12.9 g, 92% 수율)로서 수득하였다.

[0480] 실시예 5B

[0481] 다형체 형태 D를 수득하는 다른 방법

[0482] 다형체 형태 D를 또한, 도 12에 요약되고 하기 기재된 바와 같이, 많은 다른 다형체 형태 (순수 상태)를 180℃에서 가열함으로써 수득하였다. 일부 실시양태에서, 화합물 I을 가열하여 다형체 형태 D를 수득하였다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 F를 가열하여 다형체 형태 D를 수득하였다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 B를 가열하여 다형체 형태 D를 수득하였다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 E를 가열하여 다형체 형태 D를 수득하

였다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 G를 가열하여 다형체 형태 D를 수득하였다. 일부 실시양태에서, 다형체 형태 H를 가열하여 다형체 형태 D를 수득하였다.

[0483] 100 mL 둥근 바닥 플라스크를 화합물 I, 형태 F, 형태 B, 형태 E, 형태 G 또는 형태 H (5 g)로 채웠다. 고체를 180℃로 가열하고, 180℃에서 5분에 걸쳐 유지시켰다. 모든 화합물 I 고체를 천천히 용융시키고 재고체화시켜 고체를 수득하였다. 고체를 막자 사발로 분쇄하여 분말 ~4.8 g을 수득하였다. HPLC는 99.8% 순도를 나타내었다. XRPD은 이것이 형태 D임을 나타내었다. DSC는 196℃에서 예리한 피크를 나타내었다.

[0484] 실시예 6

[0485] 형태 F의 제조

[0486] 형태 A를 순수 상태로 160℃에서 가열하였을 때 신규한 다형체 형태 F가 수득되었다. 이 형태는 실온에서 불안정한 것으로 보였고 순수한 것으로 단리되지 않았다.

[0487] 실시예 7

[0488] 조 (R)-3,3,3-트리플루오로-2-(((5-플루오로-2-(1-(2-플루오로벤질)-5-(이속사졸-3-일)-1H-피라졸-3-일)피리미딘-4-일)아미노)메틸)-2-히드록시프로판아미드 (화합물 I)의 다형체 형태 G로의 재결정화

[0489] 교반기가 구비된 플라스크에 조 화합물 I (2.0 g,) 및 아세톤 (15.0 mL)을 채웠다. 혼합물을 실온 (22 내지 25℃)에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 생성된 슬러리를 여과하였다. 필터 케이크를 아세톤 (5 mL)으로 헹구었다. 필터 케이크를 수집하고, 진공 하에 40℃에서 15시간에 걸쳐 건조시켜 다형체 형태 G를 백색 고체로서 수득하였다.

[0490] 다형체 형태 G를 또한, 하기 기재된 바와 같이 수득된 다형체 형태 H를 아세톤 중에서 실온에서 교반한 다음, 여과하고, 진공 하에 30 내지 40℃에서 건조시켜 수득하였다.

[0491] 실시예 8

[0492] 조 (R)-3,3,3-트리플루오로-2-(((5-플루오로-2-(1-(2-플루오로벤질)-5-(이속사졸-3-일)-1H-피라졸-3-일)피리미딘-4-일)아미노)메틸)-2-히드록시프로판아미드의 다형체 형태 H로의 재결정화

[0493] 교반기가 구비된 플라스크에 조 화합물 I (2.0 g,) 및 아세톤 (15.0 mL)을 채웠다. 혼합물을 45 - 50℃로 가열하고, 용액이 형성될 때까지 교반하였다. 이어서, 뜨거운 용액을 여과하고, 교반하면서 실온으로 천천히 냉각시켰다. 추가로 15시간 동안 교반하였고, 이어서 생성된 슬러리를 여과하였다. 필터 케이크를 아세톤 (5 mL)으로 헹구었다. 필터 케이크를 수집하고, 진공 하에 40℃에서 15시간에 걸쳐 건조시켜 다형체 형태 H를 백색 고체로서 수득하였다.

[0494] 실시예 9

[0495] 다형체 특징화

[0496] X선 분말 회절 (XRPD):

[0497] D8 어드밴스, 브루커(D8 Advance, Bruker) 장치를 사용하여; 2종의 방법 중 1종을 사용하여 X선 분말 회절 트레이스를 수득하였다:

[0498] 스캔 5-45° 2-세타, 0.02° 스텝 크기, 스텝당 1초; 또는

[0499] 스캔 3-40° 2-세타, 0.037° 스텝 크기, 스텝당 1.5초

[0500] 푸리에 변환 적외선 분광분석법 (FTIR):

[0501] 써모피셔 사이언티픽(ThermoFisher Scientific)으로부터의 니콜렛(Nicolet) iS10 FTIR 장치를 사용하여 FTIR 트레이스를 수득하였다

[0502] 방법: 각각의 측정 전에 수득한 배경과 함께, 525-4000 cm^{-1}의 파수 범위에 걸쳐 32 스캔 및 해상도 4로 감쇠 전반사를 분석하였다.

[0503] 실시예 10

[0504] HCl 염 제조

[0505] 프로토콜 1: 그의 다형체 형태 D로서의 화합물 I 50.5 mg 및 1M HCl 98.2 mL를 i-PrOH 2 mL 중에 현탁시켰다. 현탁액을 20℃ 내지 40℃의 온도 순환으로 교반하였다. 가열 속도 40℃/시간 및 냉각 속도 5℃/시간을 사용하였다. 8일 후, 현탁액을 여과하고, 고체를 진공 (대략 5 mbar, 1시간) 하에 건조시켰다.

[0506] 프로토콜 2: 그의 다형체 형태 D로서의 화합물 I 299.9 mg 및 상기 수득된 염산 염 (프로토콜 1로부터의 것)의 약간의 결정을 i-PrOH 5 mL 중에 현탁시켰다. 이어서, 1 M HCl 589 mL 및 i-PrOH 5 mL를 첨가하고, 현탁액을 20℃ 내지 40℃의 온도 순환으로 교반하였다. 가열 속도 40℃/시간 및 냉각 속도 5℃/시간을 사용하였다. 6일 후, 현탁액을 여과하고, 고체를 진공 (대략 5 mbar, 1시간) 하에 건조시켰다.

[0507] 실시예 11

[0508] HCl 염 특징화

[0509] 화합물 I의 HCl 염은 도 11의 XRPD 패턴을 특징으로 한다.

[0510] 화합물 I의 HCl 염을 원소 분석에 의해 특징화하였고, 하기 표에 제시된 1:1 비 (형태 D:HCl)에 대한 측정치 및 계산치를 제공하였다.

원소	측정된 값	FD:HCl = 1:1의 계산된 값
C	45.8 wt-%	46.2 wt-%
H	3.3 wt-%	3.1 wt-%
N	18.0 wt-%	18.0 wt-%
O	8.8 wt-%	8.8 wt-%
Cl	6.3 wt-%	6.5 wt-%

[0511]

[0512] 본원에 사용된 용어는 단지 특정한 실시양태를 기재하는 목적을 위한 것이고, 본 발명을 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 본원에 사용된 단수 형태는 문맥이 달리 명백하게 나타내지 않는 한, 복수 형태를 또한 포함하는 것으로 의도된다. 추가로, 용어 "포함하다" (및 포함하다의 임의의 형태, 예컨대 "포함한다" 및 "포함하는"), "갖는다" (및 갖는다의 임의의 형태, 예컨대 "갖다" 및 "갖는"), "포괄하다" (및 포괄하다의 임의의 형태, 예컨대 "포괄한다" 및 "포괄하는"), "함유하다" (및 함유하다의 임의의 형태, 예컨대 "함유한다" 및 "함유하는") 및 그의 임의의 다른 문법적 변형은 개방형 연결 동사인 것으로 이해될 것이다. 그 결과, 하나 이상의 단계 또는 요소를 "포함하는", "갖는", "포괄하는" 또는 "함유하는" 방법 또는 장치는 그러한 하나 이상의 단계 또는 요소를 보유하지만, 단지 그러한 하나 이상의 단계 또는 요소만을 보유하는 것으로 제한되지는 않는다. 마찬가지로, 하나 이상의 특색을 "포함하는", "갖는", "포괄하는" 또는 "함유하는" 방법의 단계 또는 장치의 요소는 그러한 하나 이상의 특색을 보유하지만, 단지 그러한 하나 이상의 특색만을 보유하는 것으로 제한되지는 않는다. 또한, 특정 방식으로 구성된 장치 또는 구조는 적어도 그러한 방식으로 구성되지만, 또한 열거되지 않은 방식으로 구성될 수도 있다.

[0513] 본원에 사용된 용어 "포함하는", "갖는", "포괄하는", "함유하는" 및 그의 다른 문법적 변형은 용어 "이루어진" 및 "본질적으로 이루어진"을 포괄한다.

[0514] 본원에 사용된 어구 "본질적으로 이루어진" 또는 그의 문법적 변형은 언급된 특색, 정수, 단계 또는 성분을 상세화하는 것으로서 고려되지만, 추가의 특색, 정수, 단계, 성분 또는 그의 군이 청구된 조성물, 장치 또는 방법의 기본적 특성 및 신규한 특성을 실질적으로 변경하지 않는다면, 하나 이상의 추가의 특색, 정수, 단계, 성분 또는 그의 군의 부가를 배제하지는 않는다.

[0515] 본 명세서에서 인용된 모든 공개물은 각각의 개별 공개물이 상세하게 제시된 바와 같이 본원에 참조로 포함되는 것으로 구체적이고 개별적으로 나타내어진 것과 같이 본원에 참조로 포함된다.

[0516] 달리 명백하게 나타내지 않는 한, 참조로 포함된 주제는 임의의 청구범위 제한에 대한 대안인 것으로 간주되지 않는다.

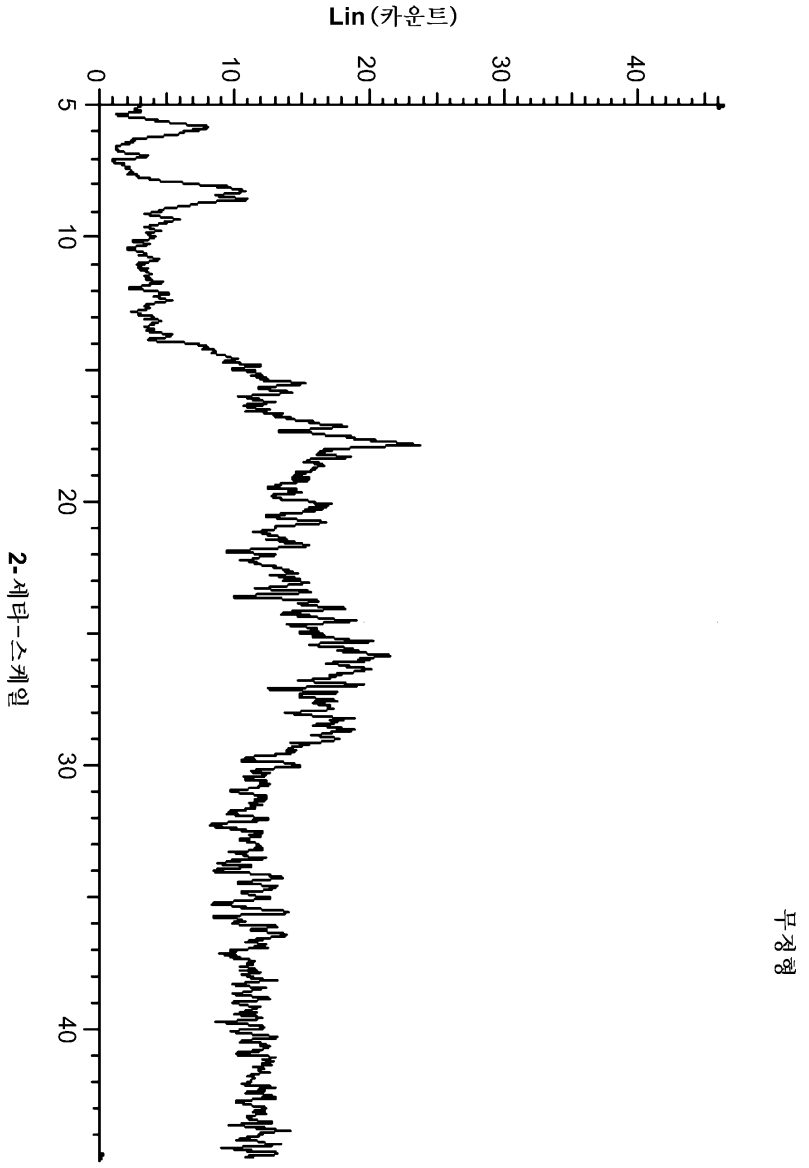
[0517] 본 명세서 전반에 걸쳐 하나 이상의 범위가 언급되는 경우에, 각각의 범위는 정보를 제시하기 위한 약칭 포맷인 것으로 의도되고, 여기서 범위는 그것이 본원에 충분히 제시된 바와 같이 범위 내의 각각의 별개 지점을 포괄하

는 것으로 이해된다.

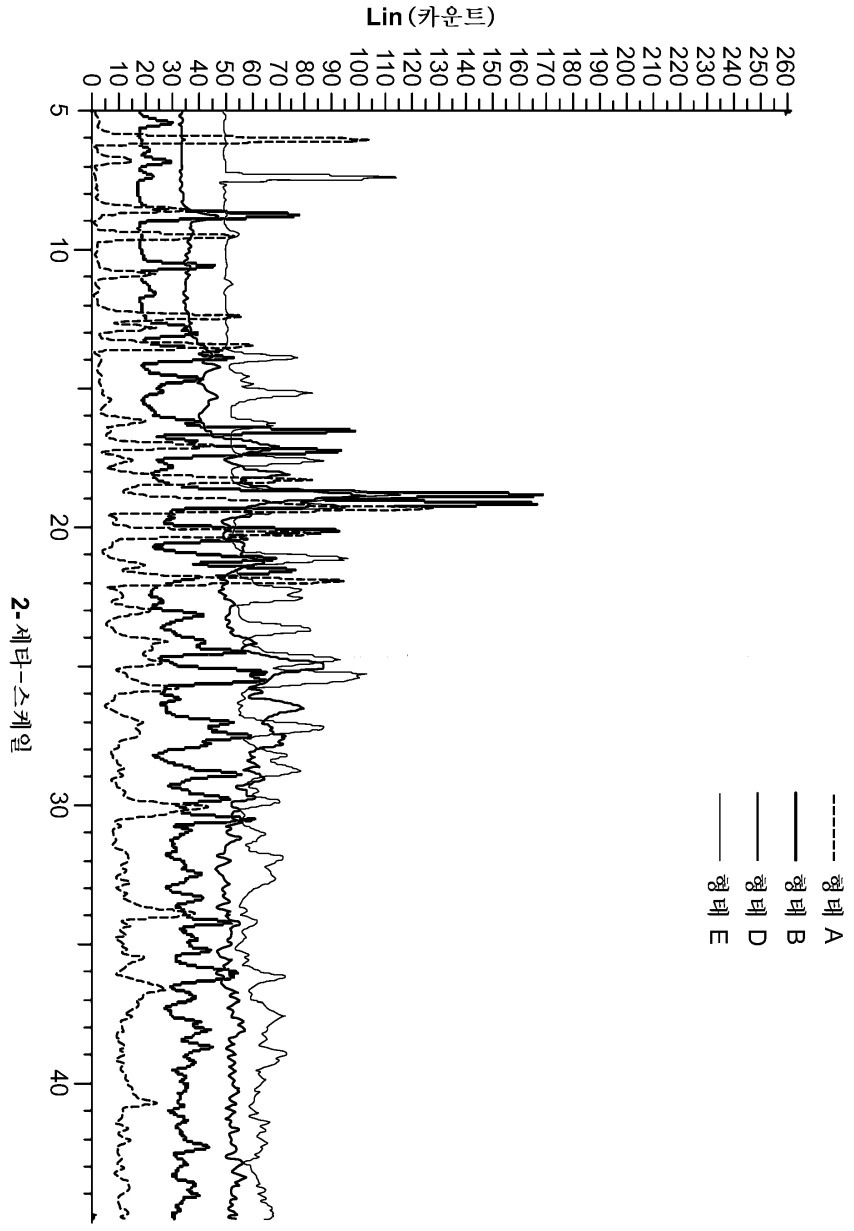
[0518] 본 발명의 여러 측면 및 실시양태가 본원에 기재되고 설명되었지만, 동일한 목적을 달성하기 위해 관련 기술분야의 통상의 기술자는 대안적 측면 및 실시양태에 영향을 받을 수 있다. 따라서, 본 개시내용 및 첨부된 청구범위는 본 발명의 진정한 취지 및 범주 내에 속하는 바와 같은 모든 이러한 추가의 및 대안적 측면 및 실시양태를 포괄하는 것으로 의도된다.

도면

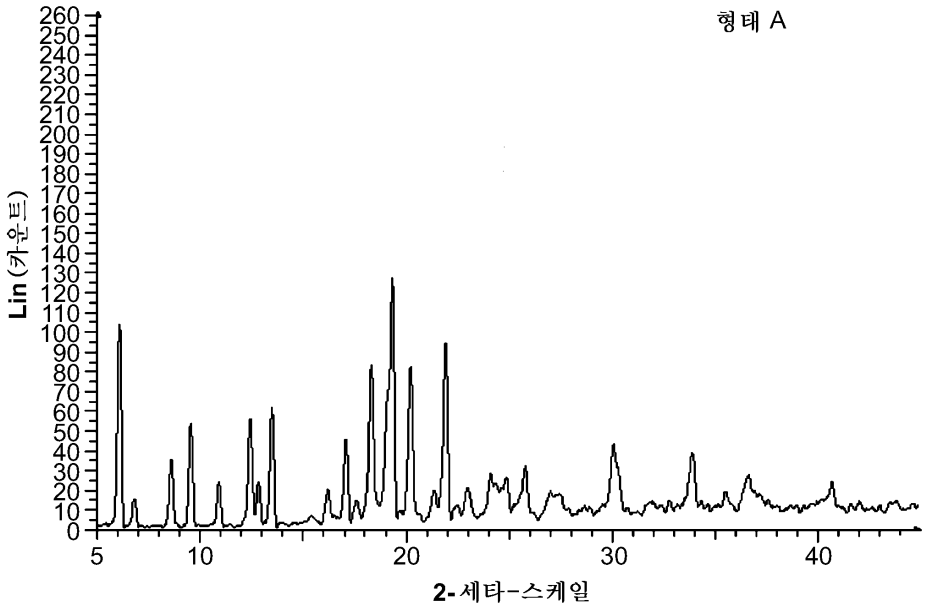
도면1



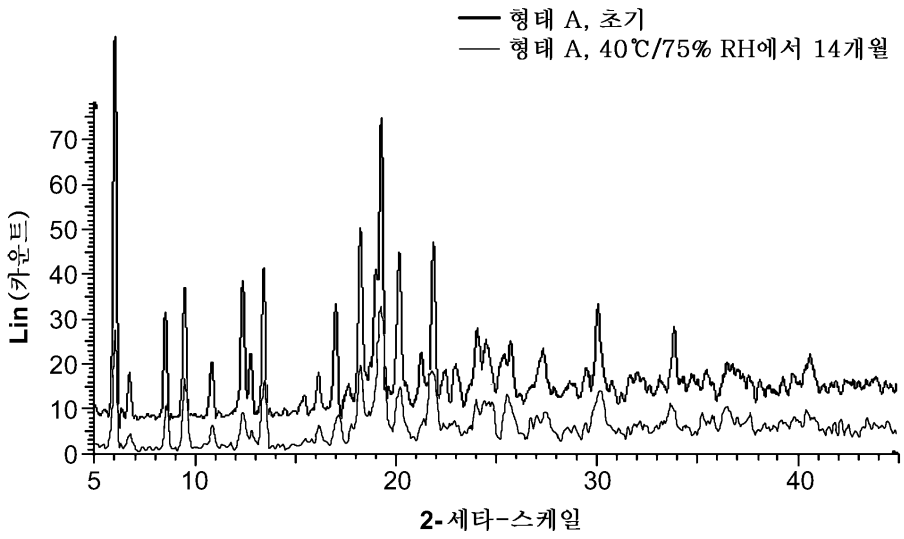
도면2


Lin (카운트)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
110
120
130
140
150
160
170
180
190
200
210
220
230
240
250
260
2-세타-스케일
5
10
20
30
40
형태 A
형태 B
형태 D
형태 E

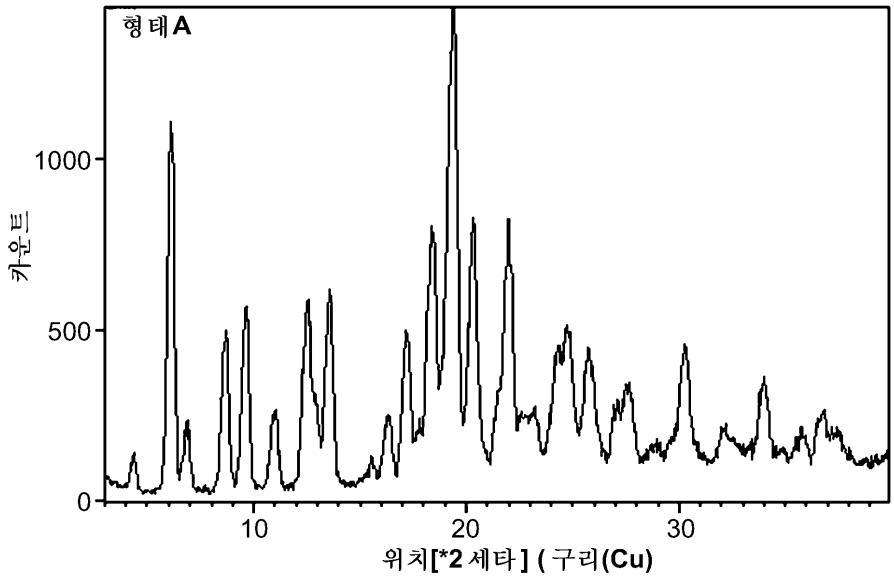
도면3a



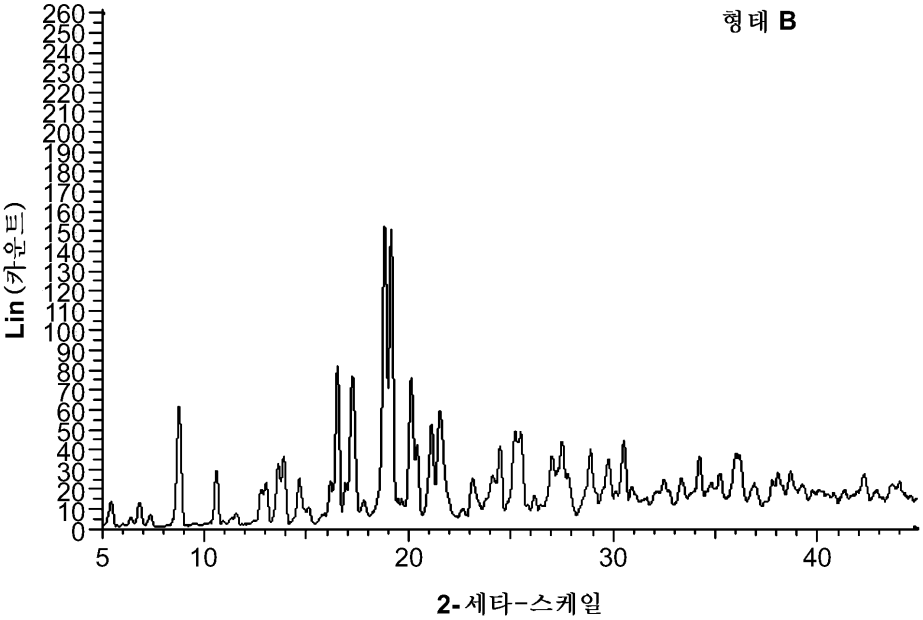
도면3b



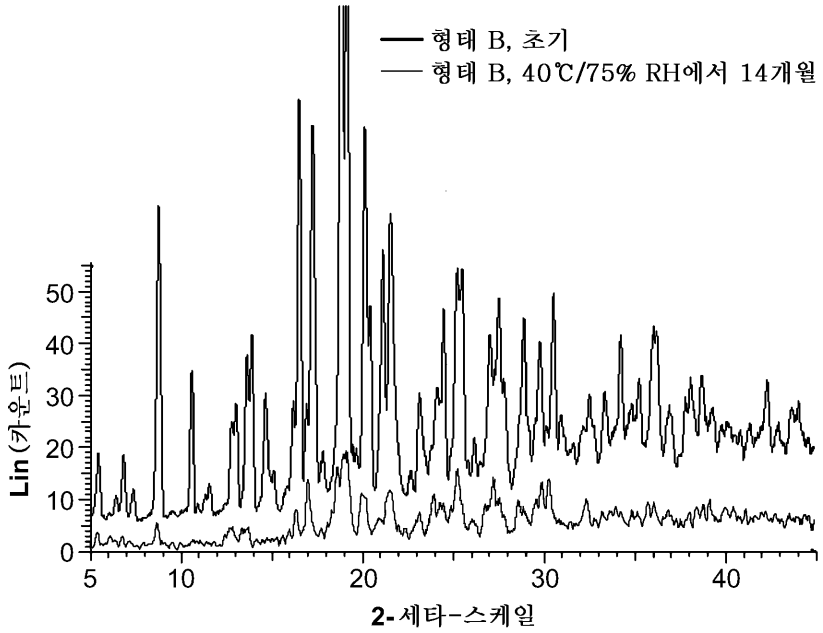
도면3c


형태A
1000
500
0
카운트
10
20
30
위치[*2세타](구리(Cu)

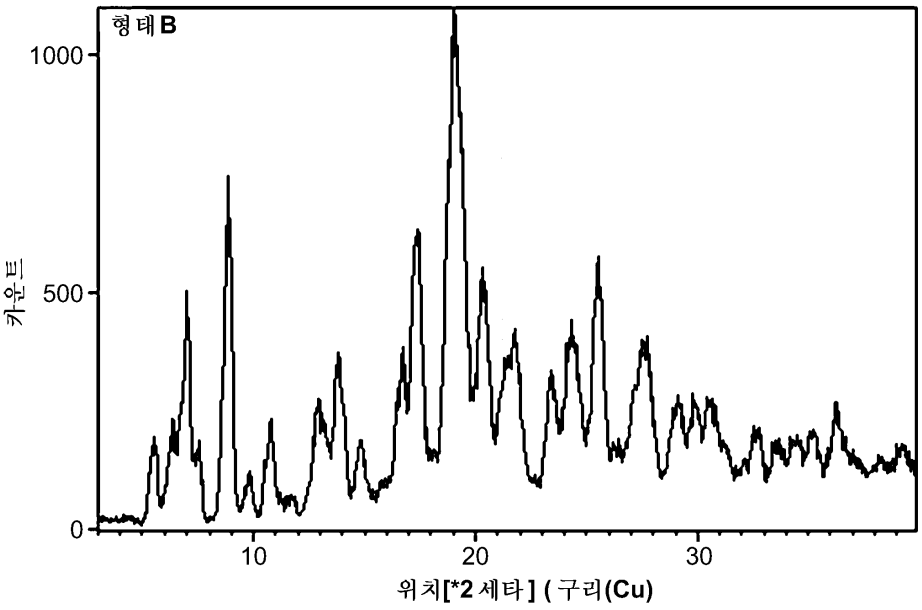
도면4a


형태 B
Lin (카운트)
260
250
240
230
220
210
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
5
10
20
30
40
2-세타-스케일

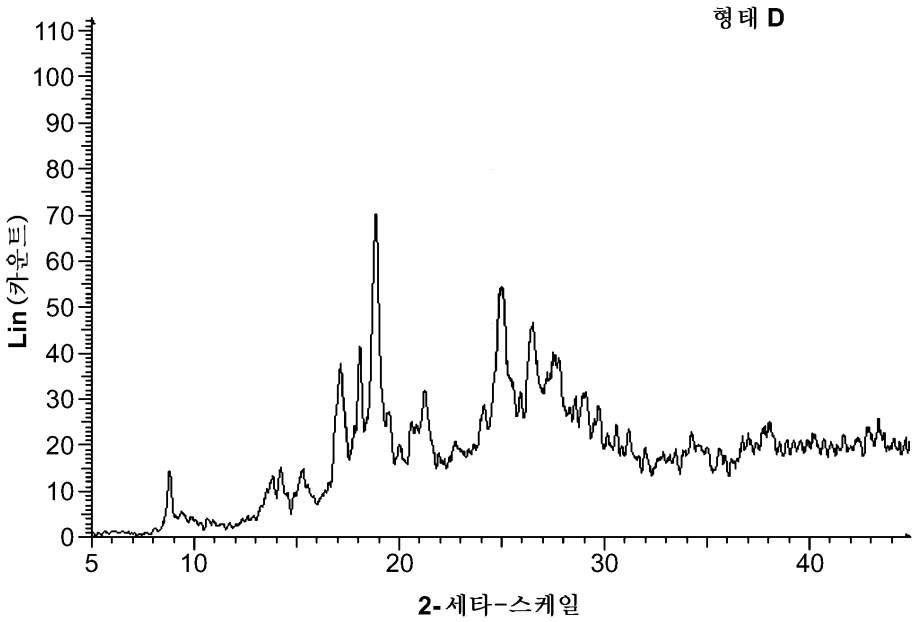
도면4b


형태 B, 초기
형태 B, 40℃/75% RH에서 14개월
Lin (카운트)
0
10
20
30
40
50
5
10
20
30
40
2-세타-스케일

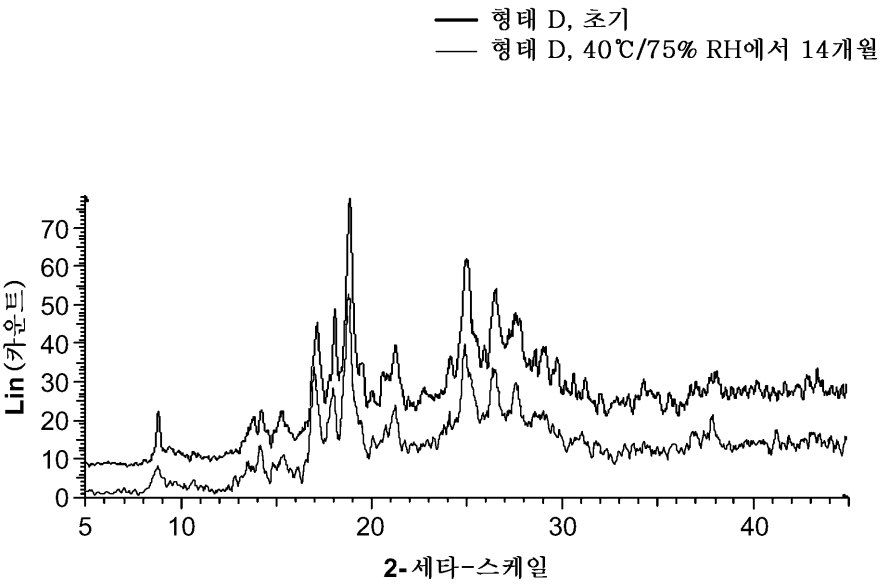
도면4c


형태B
1000
500
0
카운트
10
20
30
위치[*2세타] (구리(Cu))

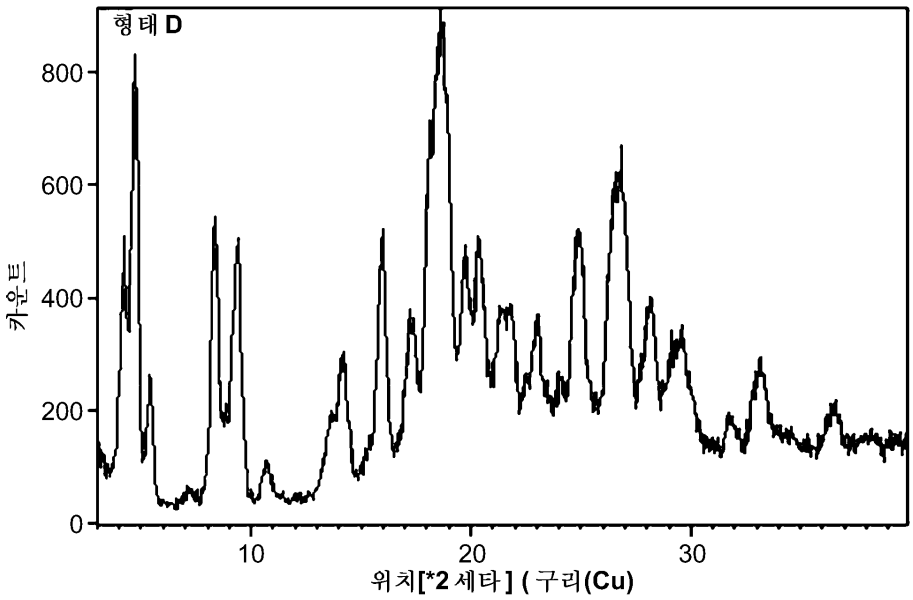
도면5a



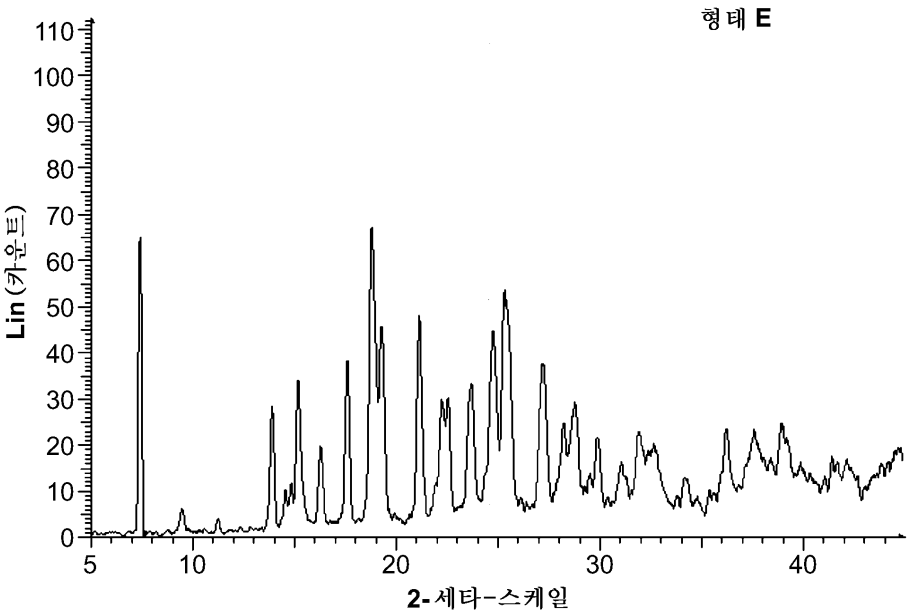
도면5b



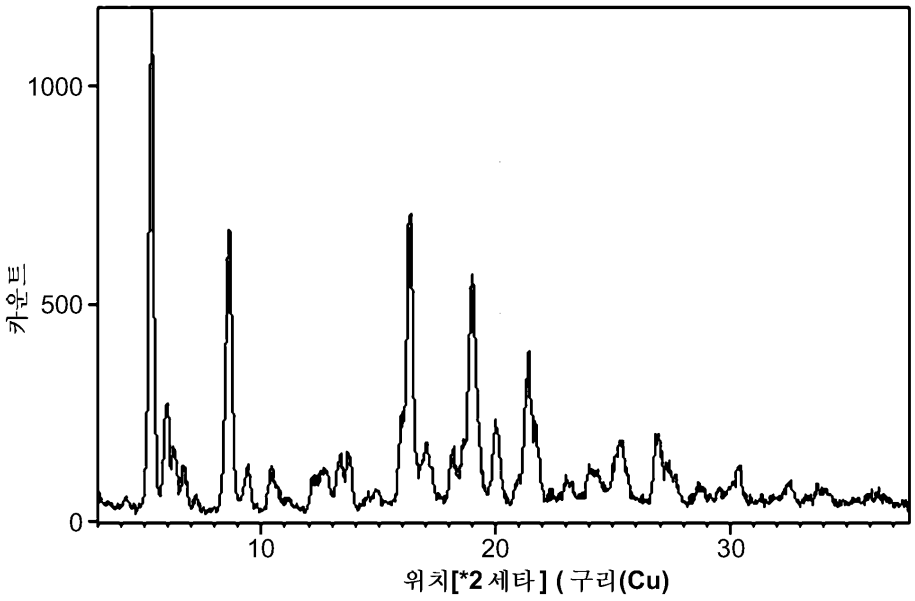
도면5c


형태 D
800
600
400
200
0
카운트
10
20
30
위치[*2 세타] (구리(Cu)

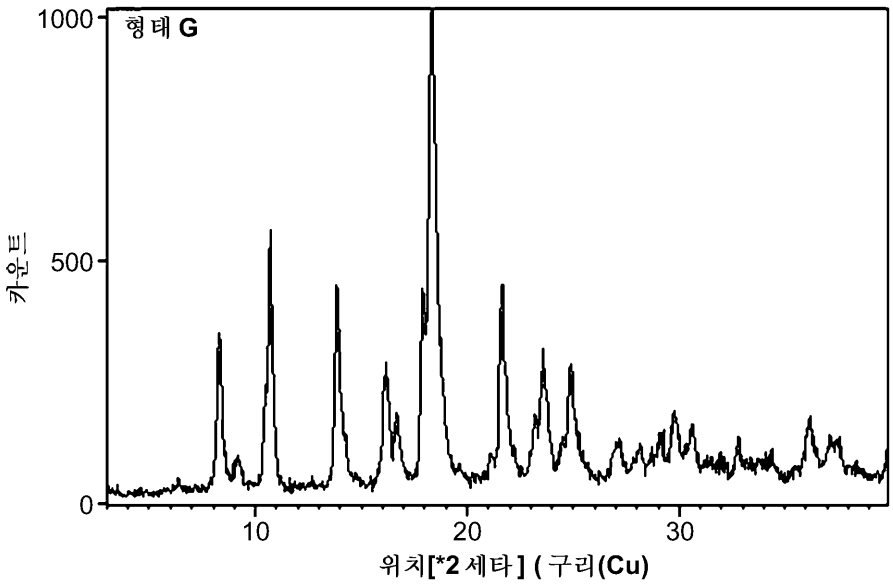
도면6


형태 E
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
Lin (카운트)
5
10
20
30
40
2-세타-스케일

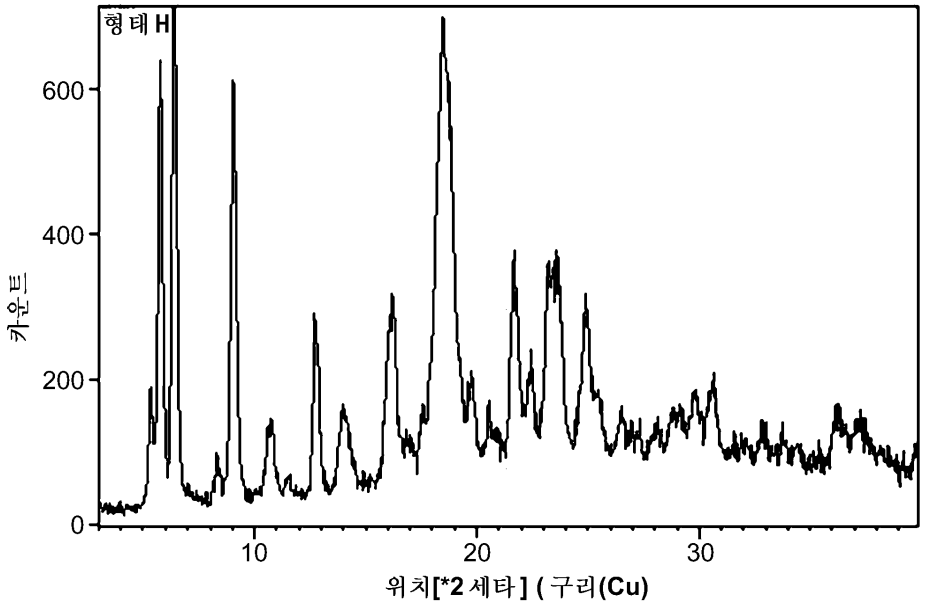
도면7


1000
500
0
카운트
10
20
30
위치[*2 세타] (구리(Cu)

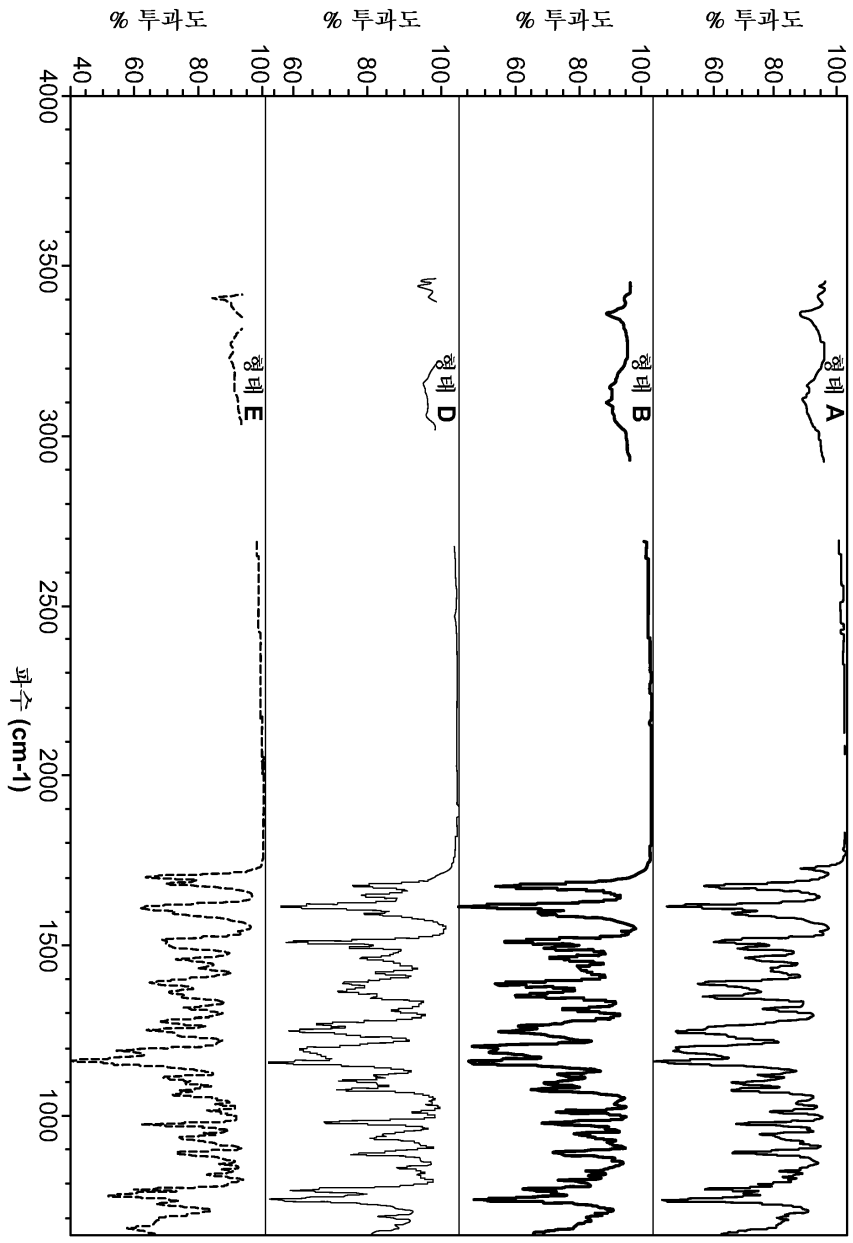
도면8


형태 G
1000
500
0
카운트
10
20
30
위치[*2 세타] (구리(Cu)

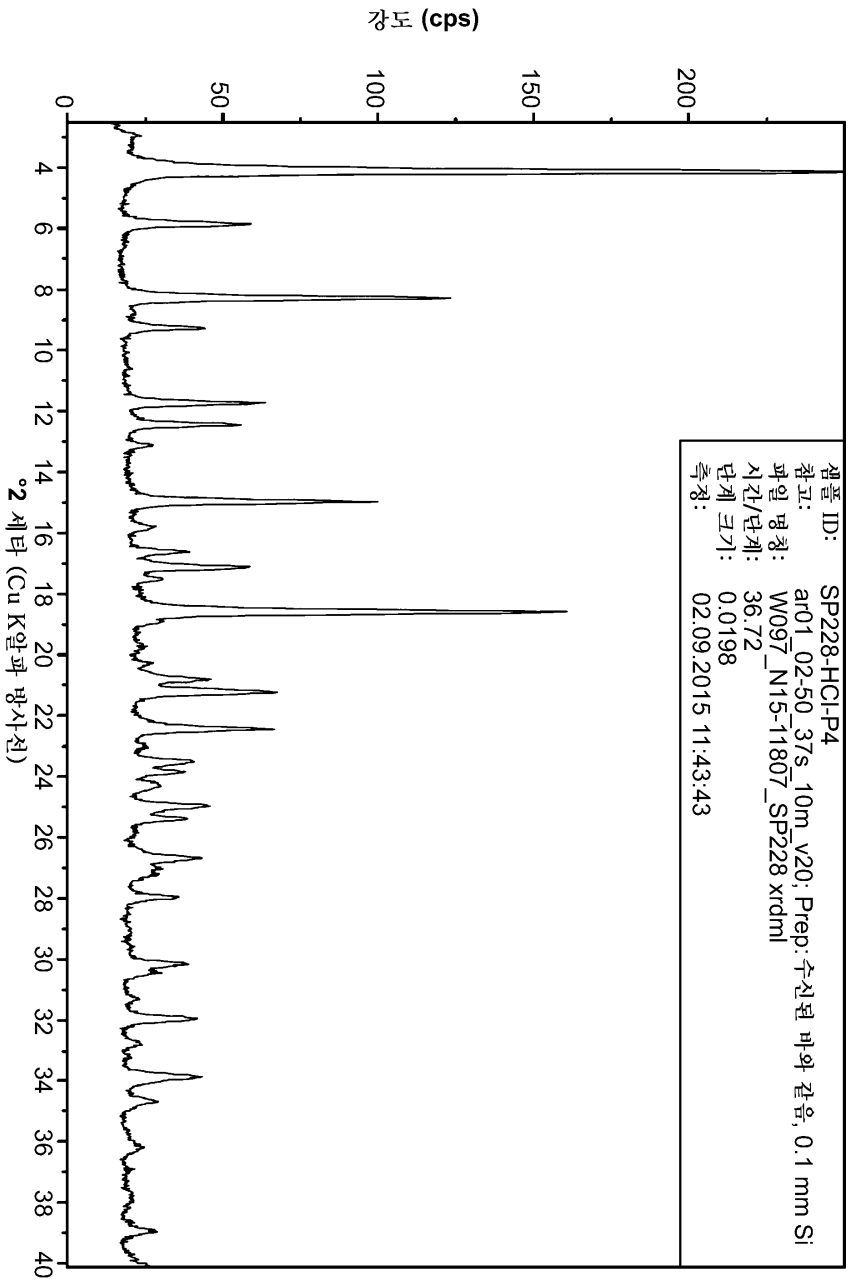
도면9



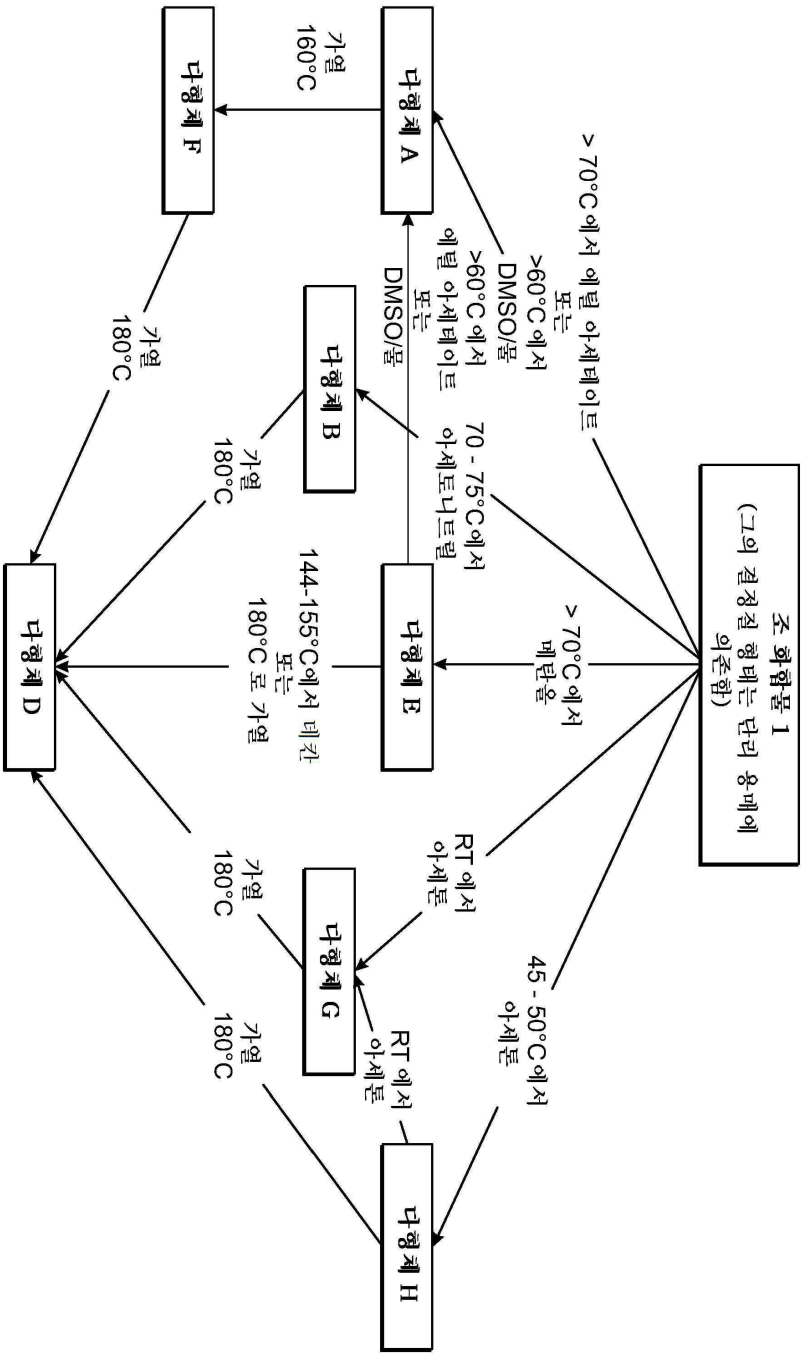
도면10


% 투과도
% 투과도
% 투과도
% 투과도
100
80
60
40
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
파수 (cm-1)
형태 A
형태 B
형태 D
형태 E

도면11


강도 (cps)
0
50
100
150
200
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
28
30
32
34
36
38
40
°2 세타 (Cu K알파 방사선)
샘플 ID: SP228-HCl-P4
참고: ar01_02-50_37s_10m_v20; Prep:수신됨 바와 같음, 0.1 mm Si
파일 명칭: W097_N15-11807_SP228 xrdml
시간/단계: 36.72
단계 크기: 0.0198
측정: 02.09.2015 11:43:43

도면12


조 화합물 1
(그의 결정질 형태는 단리 용매에 의존함)
> 70°C에서 에틸 아세테이트 또는 >60°C에서 DMSO/물
70 - 75°C에서 아세토니트릴
> 70°C에서 메탄올
RT에서 아세톤
45 - 50°C에서 아세톤
다형체 A
다형체 B
다형체 E
다형체 G
다형체 H
다형체 F
다형체 D
>60°C에서 에틸 아세테이트 또는 DMSO/물
144-155°C에서 데칸 또는 180°C로 가열
RT에서 아세톤
가열 160°C
가열 180°C
가열 180°C
가열 180°C
가열 180°C