



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0056853
(43) 공개일자 2015년05월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/519 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/519 (2013.01)
C07D 401/12 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2015-7010146
(22) 출원일자(국제) 2013년10월09일
심사청구일자 2015년04월20일
(85) 번역문제출일자 2015년04월20일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2013/059239
(87) 국제공개번호 WO 2014/064566
국제공개일자 2014년05월01일
(30) 우선권주장
61/717,429 2012년10월23일 미국(US)

(71) 출원인
화이자 인코포레이티드
미국 뉴욕주 10017 뉴욕 이스트 42번 스트리트
235
(72) 발명자
클레린, 발레리
미국 02472 매사추세츠주 워터타운 하디 애비뉴
32
게일, 제레미
미국 02144 매사추세츠주 서머빌 윌로우 애비뉴 5
타미미, 니하드
영국 케이티20 7엔에스 서레이 태드워스 윌튼 옥
스 도킹 로드 아이피씨 200 핑거 5-2 윌튼 옥스
내
(74) 대리인
양영준, 김영

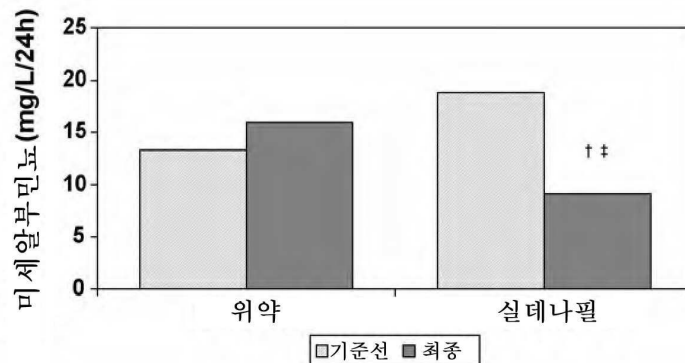
전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 발명의 명칭 당뇨병성 신병증의 치료를 위한 사치화된 피라졸로[4,3-d]피리미딘 화합물의 용도

(57) 요약

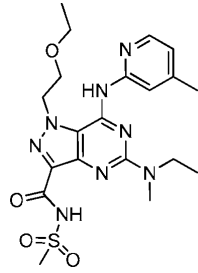
본 발명은 1-(2-에톡시에틸)-5-(에틸(메틸)아미노)-7-((4-메틸피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸술포닐)-1H-피라졸로
(뒷면에 계속)

대표도 - 도1



문헌 [Grover-Paez et al., Diabetes Research and Clinical Practice, 78:136-140 (2007)]

[4,3-d]피리미딘-3-카르복스아미드의 투여를 포함하는, 환자에서 말기 신질환 (ESRD)의 진행을 지연시키는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 ESRD로의 진행을 지연시키기 위한 제약 조성물의 투여를 포함한다.



1-(2-에톡시에틸)-5-(에틸(메틸)아미노)-7-((4-메틸피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸술포닐)-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-3-카르복스아미드

(52) CPC특허분류

C07D 487/04 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

말기 신질환의 치료에 사용하기 위한 1-(2-에톡시에틸)-5-(에틸(메틸)아미노)-7-((4-메틸피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸술포닐)-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-3-카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 2

말기 신질환의 치료에 사용하기 위한 1-(2-에톡시에틸)-5-(에틸(메틸)아미노)-7-((4-메틸피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸술포닐)-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-3-카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 하나 이상의 담체, 희석제 또는 부형제.

청구항 3

당뇨병성 신병증의 치료에 사용하기 위한 1-(2-에톡시에틸)-5-(에틸(메틸)아미노)-7-((4-메틸피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸술포닐)-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-3-카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 4

당뇨병성 신병증의 치료에 사용하기 위한 1-(2-에톡시에틸)-5-(에틸(메틸)아미노)-7-((4-메틸피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸술포닐)-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-3-카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 하나 이상의 담체, 희석제 또는 부형제.

청구항 5

만성 신장 질환의 치료에 사용하기 위한 1-(2-에톡시에틸)-5-(에틸(메틸)아미노)-7-((4-메틸피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸술포닐)-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-3-카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 6

제5항에 있어서, 만성 신장 질환이 3 또는 4기인 용도.

청구항 7

만성 신장 질환의 치료에 사용하기 위한 1-(2-에톡시에틸)-5-(에틸(메틸)아미노)-7-((4-메틸피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸술포닐)-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-3-카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 하나 이상의 담체, 희석제 또는 부형제.

청구항 8

제7항에 있어서, 만성 신장 질환이 3 또는 4기인 용도.

청구항 9

노 중 알부민의 감소에 사용하기 위한 1-(2-에톡시에틸)-5-(에틸(메틸)아미노)-7-((4-메틸피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸술포닐)-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-3-카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 10

노 중 알부민의 감소에 사용하기 위한 1-(2-에톡시에틸)-5-(에틸(메틸)아미노)-7-((4-메틸피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸술포닐)-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-3-카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 하나 이상의 담체, 희석제 또는 부형제.

청구항 11

거대알부민뇨의 치료에 사용하기 위한 1-(2-에톡시에틸)-5-(에틸(메틸)아미노)-7-((4-메틸피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸술포닐)-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-3-카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 12

거대알부민뇨의 치료에 사용하기 위한 1-(2-에톡시에틸)-5-(에틸(메틸)아미노)-7-((4-메틸피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸술포닐)-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-3-카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 하나 이상의 담체, 희석제 또는 부형제.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 사치화된 피라졸로[4,3-d]피리미딘 화합물 또는 사치화된 피라졸로[4,3-d]피리미딘 화합물을 함유하는 제약 조성물을 사용하여 당뇨병성 신병증 및/또는 만성 신장 질환의 진행을 치료 및/또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 당뇨병성 신병증 (DN)은 제I형 또는 제II형 당뇨병 환자 중 40%까지 영향을 미치는, 당뇨병에 의해 유발된 진행성 신장 질환이다. DN은 알부민뇨 (뇨 중 단백질), 말기 신질환 (ESRD)으로 이어지는 신기능의 진행성 저하, 고혈압, 및 증가된 심혈관 이환율 및 사망률을 특징으로 한다. ESRD는 투석 또는 신장 이식을 필요로 하는, 완전한 또는 거의 완전한 신장 기능 상실의 생명-위협 상태이다.

[0003] 당뇨병성 신병증을 갖는 환자를 위한 현행 표준 치료 요법은 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제 및/또는 안지오텐신 II 수용체 차단제 (ARB)를 사용하여 레닌 안지오텐신 시스템 (RAS)을 표적화하지만, 최적 용량의 이들 약물의 사용은 심각한 부작용인 고칼륨혈증 (높은 혈청 칼륨 수준)에 대한 위험 때문에 제한된다. 고칼륨혈증은 비정상적 심장 리듬 및, 극단적인 경우에, 사망을 유발할 수 있다. 당뇨병성 신병증의 진행을 지연시키기 위한 현재 이용가능한 치료의 중간정도 효능과 관련하여, 단독으로의 화합물, 또는 말기 신질환으로 진행되는 환자를 지연시키는 현행 표준 치료 요법과 조합된 화합물에 대한 미충족 의료 수요가 존재한다.

[0004] 본 발명은, 포스포디에스테라제 유형 5 (PDE5) 억제제, 1-(2-에톡시에틸)-5-(에틸(메틸)아미노)-7-((4-메틸피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸술포닐)-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-3-카르복스아미드를 사용하여, RAS 접근법과 달리, NO 신호전달 경로를 표적화하는, DN 및 CKD를 치료하기 위한 새로운 치료 접근법에 관한 것이다.

발명의 내용

[0005] 본 발명은 CKD, 구체적으로 당뇨병성 신병증 진행의 지연 및/또는 ESRD의 예방을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 1-(2-에톡시에틸)-5-(에틸(메틸)아미노)-7-((4-메틸피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸술포닐)-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-3-카르복스아미드 (실시예 1) 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에서 CKD, 구체적으로 당뇨병성 신병증의 진행을 지연시키고/거나 ESRD를 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0006] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 CKD, 구체적으로 당뇨병성 신병증 진행의 지연 및/또는 ESRD의 예방을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 1-(2-에톡시에틸)-5-(에틸(메틸)아미노)-7-((4-메틸피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸술포닐)-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-3-카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 하나 이상의 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에서 CKD, 구체적으로 당뇨병성 신병증의 진행을 지연시키고/거나 ESRD를 예방하는 방법에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0007] 도 1은, 제II형 당뇨병 남성 환자에서 30일 동안 1일 50mg으로 투여되는 실데나필 시트레이트로의 치료 (n=20) 후에 미세알부민뇨가 기준선 또는 위약 (n=20)에 비해 유의하게 감소되었음을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0008] 산화질소 (NO)는 정상 신장 기능의 유지에 기여한다. NO 생산 및/또는 이용률은 진행된 DN을 갖는 환자에서 감소된다. 감소된 NO 신호전달은 인간에서 알부민뇨의 발생 및 DN의 진행에 기여한다. 뇨 중 알부민이 더 많을

수록, ESRD으로의 진행이 더 빨라진다. 미세알부민뇨는 30mg/g 내지 300mg/g의 인간에서의 뇨 알부민 대 크레아티닌 비 (UACR)로 정의되고, 거대알부민뇨는 >300mg/g의 UACR로 정의된다. 당뇨병성 신병증에서 거대알부민 뇨의 존재는 신질환의 진행과 가장 상관관계가 있다.

[0009] 만성 신질환으로도 공지되어 있는 만성 신장 질환은 수개월 또는 수년의 기간에 걸친 신기능의 점진적 상실이며, 감소된 신기능 및 CKD의 진행을 나타내는 저하하는 사구체 여과율 (GFR)을 갖는다. 분당 밀리리터 (mL/min) 단위의 GFR은 5단계 병기의 CKD를 정의하며: ≥ 90 mL/min은 1기이고; 60-89 mL/min은 2기이고; 30-59 mL/min은 3기이고; 15-29 mL/min은 4기이고; <15 mL/min은 5기이다. 손상된 NO 신호전달은 CKD와 연관되어 있다. 이는 감소된 NO 생산 및 반응성 산소 종에 의한 NO의 고갈/불활성화의 조합, 및 가용성 구아닐레이트 시클라제 (sGC)의 기능장애에 의해 유발된다. 연관된 NO 결핍 및 기능장애성 sGC는 고혈압을 촉진하고, 신질환의 진행을 가속화한다.

[0010] PDE5의 억제제는 NO 신호전달 경로의 완전성을 회복시킬 수 있고, 이는 알부민뇨의 저하 및 혈압의 감소를 비롯한 다수의 유의한 효과를 생성한다. NO는 전단-응력 및 국부 혈관활성제, 예컨대 브라디키닌의 작용에 의해 심혈관계의 영역에서 신경 종말 및 혈관 내피 세포로부터 방출된다. NO는 구아닐레이트 시클라제의 활성화 및 시클릭 구아노신 5' 모노포스페이트 (cGMP)에서의 결과적인 증가를 통해 평활근 이완을 유발한다. PDE5는 cGMP를 특이적으로 분해하고, 따라서 인간 PDE5의 억제제는 cGMP의 수준에서의 증가를 유발할 수 있다. 상승된 cGMP는 평활근 세포의 이완, 및 궁극적으로 동맥압, 혈관 저항 및 상승된 혈류에서의 감소를 유발하는 세포내 칼슘의 수준을 감소시킨다.

[0011] 1-(2-에톡시에틸)-5-(에틸(메틸)아미노)-7-((4-메틸피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸술포닐)-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-3-카르복사미드 (실시예 1)는 인간 PDE5의 선택적 및 경쟁적 억제제 ($IC_{50} = 0.71$ nM)이다. 실시예 1은 래트 PDE5에 대한 필적하는 효소 억제 효력 ($IC_{50} = 0.93$ nM)을 나타내고, 래트에서 단리된 대동맥 연구에서는 NO의 혈관이완 작용을 기능적으로 강화시킨다 ($EC_{50} = 3.1$ nM). 실시예 1은 개 및 래트에서는 긴 반감기 값을 유발하는 낮은 클리어런스를 나타내고, 경구 생체이용률은 개 및 래트 둘 다에서 높다. 실시예 1은 주요 인간 시토크롬 P450 효소의 유의한 억제를 전혀 나타내지 않으며, 따라서 이들 효소를 위해 기질화된 공동투여 약물의 대사를 유의하게 변경할 가능성은 없다.

[0012] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 당뇨병성 신병증의 진행의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 1-(2-에톡시에틸)-5-(에틸(메틸)아미노)-7-((4-메틸피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸술포닐)-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-3-카르복사미드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에서 당뇨병성 신병증의 진행을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0013] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 당뇨병성 신병증의 진행의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 1-(2-에톡시에틸)-5-(에틸(메틸)아미노)-7-((4-메틸피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸술포닐)-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-3-카르복사미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 하나 이상의 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에서 당뇨병성 신병증의 진행을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0014] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 만성 신장 질환의 진행의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 1-(2-에톡시에틸)-5-(에틸(메틸)아미노)-7-((4-메틸피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸술포닐)-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-3-카르복사미드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에서 만성 신장 질환의 진행을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명의 방법은 CKD 3 또는 4기를 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있다.

[0015] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 만성 신장 질환의 진행의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 1-(2-에톡시에틸)-5-(에틸(메틸)아미노)-7-((4-메틸피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸술포닐)-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-3-카르복사미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 하나 이상의 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에서 만성 신장 질환의 진행을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명의 방법은 CKD 3 또는 4기를 치료 또는 예방하는데 사용될 수 있다.

[0016] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 뇨 중 알부민의 감소를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 1-(2-에톡시에틸)-5-(에틸(메틸)아미노)-7-((4-메틸피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸술포닐)-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-3-카르복사미드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에서 뇨 중 알

부민을 감소시키는 방법에 관한 것이다.

- [0017] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 노 중 알부민의 감소를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 1-(2-에톡시에틸)-5-(에틸(메틸)아미노)-7-((4-메틸피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸술폰닐)-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-3-카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 하나 이상의 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에서 노 중 알부민을 감소시키는 방법에 관한 것이다.
- [0018] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 거대알부민뇨의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 1-(2-에톡시에틸)-5-(에틸(메틸)아미노)-7-((4-메틸피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸술폰닐)-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-3-카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에서 거대알부민뇨를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0019] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 거대알부민뇨의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 1-(2-에톡시에틸)-5-(에틸(메틸)아미노)-7-((4-메틸피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸술폰닐)-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-3-카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 하나 이상의 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에서 거대알부민뇨를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0020] 또 다른 실시양태에서, 1-(2-에톡시에틸)-5-(에틸(메틸)아미노)-7-((4-메틸피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸술폰닐)-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-3-카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염은 아바나필, 로데나필, 미로데나필, 실데나필, 타달라필, 바르데나필 및 우데나필을 포함하나 이에 제한되지는 않는 또 다른 포스포디에스테라제 유형 5 (PDE5) 억제제와 조합하여 사용될 수 있다. 조합물은 개별적으로 또는 동일한 제약 조성물 내에서 투여될 수 있다.
- [0021] 또 다른 실시양태에서, 1-(2-에톡시에틸)-5-(에틸(메틸)아미노)-7-((4-메틸피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸술폰닐)-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-3-카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염은 캅토프릴, 에날라프릴, 리시노프릴, 페린도프릴 및 라미프릴을 포함하나 이에 제한되지는 않는 안지오텐신-전환-효소 (ACE) 억제제와 조합하여 사용될 수 있다. 조합물은 개별적으로 또는 동일한 제약 조성물 내에서 투여될 수 있다.
- [0022] 또 다른 실시양태에서, 1-(2-에톡시에틸)-5-(에틸(메틸)아미노)-7-((4-메틸피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸술폰닐)-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-3-카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염은 로사르탄, 칸데사르탄, 발사르탄, 이르베사르탄, 텔미사르탄, 에프로사르탄, 올메사르탄 및 아질사르탄을 포함하나 이에 제한되지는 않는 안지오텐신 II 수용체 차단제 (ARB)와 조합하여 사용될 수 있다. 조합물은 개별적으로 또는 동일한 제약 조성물 내에서 투여될 수 있다.
- [0023] 또 다른 실시양태에서, 1-(2-에톡시에틸)-5-(에틸(메틸)아미노)-7-((4-메틸피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸술폰닐)-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-3-카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염은 안지오텐신-전환-효소 (ACE) 억제제 및 안지오텐신 II 수용체 차단제 (ARB) 둘 다와 조합하여 사용될 수 있다. ACE 억제제는 캅토프릴, 에날라프릴, 리시노프릴, 페린도프릴 및 라미프릴을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 안지오텐신 II 수용체 차단제 (ARB)는 로사르탄, 칸데사르탄, 발사르탄, 이르베사르탄, 텔미사르탄, 에프로사르탄, 올메사르탄 및 아질사르탄을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 조합물은 개별적으로 또는 동일한 제약 조성물 내에서 투여될 수 있다.
- [0024] 본 발명의 방법은 1-(2-에톡시에틸)-5-(에틸(메틸)아미노)-7-((4-메틸피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸술폰닐)-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-3-카르복스아미드를 용액으로, 현탁액으로서, 무정형 고체로서 또는 결정질 고체로서 사용할 수 있으며, 여기서 결정질 고체는 다형체, 수화물, 용매화물 또는 그의 조합을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 특히, 본 발명은 US 2008/0194591에 개시된 바와 같은 다형체 형태 A, B 및 C의 용도를 고려한다. 바람직한 다형체는 형태 B 및 C, 또는 그의 조합이다. 가장 바람직한 다형체는 형태 C이다.
- [0025] 정의
- [0026] 본원에 사용된 용어 "실시에 1"은 1-(2-에톡시에틸)-5-(에틸(메틸)아미노)-7-((4-메틸피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸술폰닐)-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-3-카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염을 의미한다.
- [0027] 용어 "만성 신장 질환 또는 CKD"는 달리 나타내지 않는 한 1-5기를 포함한다. 본 발명은 모든 5단계 병기의 CKD의 진행을 치료 또는 예방하는 것을 고려하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0028] 본원에 사용된 용어 "환자"는 인간을 의미한다.

- [0029] 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는 염"은, 타당한 의학적 판단의 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등 없이 환자 및 하등 동물의 조직과 접촉시켜 사용하기에 적합하고, 합리적인 이익/위험 비에 상응하는 염을 의미한다. 제약상 허용되는 염은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 에스. 엠. 베르그(S. M. Berge) 등은 제약상 허용되는 염을 문헌 [Berge et al., J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66: 1-19]에서 상세하게 기재하고 있다. 염은, 계내에서 본 발명의 실시예 1의 최종 단위 및 정제 동안 또는 개별적으로 실시예 1의 유리 염기를 적합한 유기 또는 무기 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 대표적인 산 부가염은 아세트레이트, 아디페이트, 알기네이트, 시트레이트, 아스파르트레이트, 벤조레이트, 벤젠술포네이트, 비카르보네이트, 비스페이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포스술포네이트, 시트레이트, 디글루코네이트, 글리세로포스페이트, 헤미술포이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 푸마레이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로아이오다이드, 2-히드록시에탄술포네이트 (이세티오네이트), 락테이트, 말레이트, 메탄술포네이트, 니코티네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 옥살레이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼술포이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 술포이트, 타르트레이트, 티오시아네이트 및 p-톨루엔술포네이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0030] 본 발명은 또한 하나 이상의 비-독성 제약상 허용되는 담체와 함께 제제화된 실시예 1을 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 제약 조성물은 특히 고체 또는 액체 형태의 경구 투여를 위해, 비경구 주사를 위해, 또는 직장 투여를 위해 제제화될 수 있다.
- [0031] 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는 담체"는 비-독성의 불활성 고체, 반-고체 또는 액체 충전제, 희석제, 캡슐화 물질 또는 임의의 유형의 제제화 보조제를 의미한다. 제약상 허용되는 담체로서 작용할 수 있는 물질의 일부 예는 당, 예컨대 락토스, 글루코스 및 수크로스; 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로스 및 그의 유도체, 예컨대 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; 분말화 트라가칸트; 맥아; 젤라틴; 활석; 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌제 왁스; 오일, 예컨대 땅콩 오일, 목화씨 오일, 홍화 오일, 참깨 오일, 올리브 오일, 옥수수 오일 및 대두 오일; 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜; 에스테르, 예컨대 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트; 한천; 완충제, 예컨대 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; 알긴산; 발열 원 무함유수; 등장성 염수; 링거액; 에틸 알콜 및 포스페이트 완충제 용액, 뿐만 아니라 다른 비-독성 호환성 윤활제, 예컨대 소듐 라우릴 술포이트 및 스테아르산마그네슘, 뿐만 아니라 착색제, 방출 작용제, 코팅제, 감미제, 향미제 및 퍼플렉, 보존제 및 향산화제는 또한 제조자의 판단에 따라 조성물 중에 존재할 수 있다. 본 발명은 하나 이상의 비-독성의 제약상 허용되는 담체와 함께 제제화된 실시예 1을 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 제약 조성물은 고체 또는 액체 형태의 경구 투여를 위해, 비경구 주사를 위해 또는 직장 투여를 위해 제제화될 수 있다.
- [0032] 본 발명의 제약 조성물은 환자에게 경구로, 비경구로, 복강내로, 국소로 (분말, 연고 또는 적하제에 의해서와 같이), 구강으로 또는 경구 또는 비강 스프레이로서 투여될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "비경구로"는 정맥내, 근육내, 복강내, 흉골내, 피하, 관절내 주사 및 주입을 포함하는 투여 방식을 지칭한다.
- [0033] 비경구 주사를 위한 본 발명의 제약 조성물은 제약상 허용되는 멸균 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 현탁액 또는 에멀전, 및 멸균 주사가 가능한 용액 또는 분산액으로의 재구성성을 위한 멸균 분말을 포함한다. 적합한 수성 및 비수성 담체, 희석제, 용매 또는 비히클의 예는 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤 등), 그의 적합한 혼합물, 식물성 오일 (예컨대 올리브 오일) 및 주사가 가능한 유기 에스테르, 예컨대 에틸 올레이트를 포함한다. 적절한 유동성은, 예를 들어, 코팅, 예컨대 레시틴의 사용에 의해, 분산액의 경우에 필요한 입자 크기의 유지에 의해, 및 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다.
- [0034] 이들 조성물은 또한 아주반트, 예컨대 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제를 함유할 수 있다. 미생물 작용의 방지는 다양한 항박테리아제 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산 등에 의해 확실해질 수 있다. 등장화제, 예를 들어, 당, 염화나트륨 등을 포함하는 것이 또한 바람직할 수 있다. 주사가 가능한 제약 형태의 장기간 흡수는 흡수 지연제, 예를 들어, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴을 사용하여 이루어질 수 있다.
- [0035] 일부 경우에서, 약물의 효과를 연장시키기 위해, 피하 또는 근육내 주사로부터의 약물 흡수를 저속화시키는 것이 자주 바람직하다. 이것은 불량한 수용해도를 갖는 결정질 또는 무정형 물질의 액체 현탁액의 사용에 의해 달성될 수 있다. 이어서, 약물의 흡수 속도는 그의 용해 속도에 따라 좌우되고, 이는 다시 그의 결정 크기 및 결정질 형태에 따라 좌우될 수 있다. 대안적으로, 비경구로 투여된 약물 형태의 지연된 흡수는 약물을 오일 비히클 중에 용해 또는 현탁시킴으로써 달성된다.

- [0036] 실시예 1 이외에도, 현탁액은 현탁화제를, 예를 들어, 에톡실화 이소스테아릴 알콜, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미세결정질 셀룰로스, 알루미늄 메타히드록시드, 벤토나이트, 한천-한천, 트라가칸트, 및 그의 혼합물로서 함유할 수 있다.
- [0037] 원하는 경우에, 및 보다 효과적 분배를 위해, 실시예 1은 저속-방출 또는 표적화-전달 시스템, 예컨대 중합체 매트릭스, 리포솜 및 마이크로구체에 혼입될 수 있다. 이들은, 예를 들어 박테리아-보유 필터를 통한 여과에 의해, 또는 사용 직전에 멸균수 또는 일부 다른 멸균 주사가 가능한 매질 중에 용해될 수 있는 멸균 고체 조성물 형태의 멸균제의 혼입에 의해 멸균될 수 있다.
- [0038] 실시예 1은 또한, 적절한 경우에 상기 언급된 바와 같은 하나 이상의 제약상 허용되는 담체와 함께 마이크로-캡슐화된 형태일 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐, 환제 및 과립의 고체 투여 형태는 코팅 및 쉘, 예컨대 장용 코팅, 방출 제어 코팅 및 제약 제제화 분야에 널리 공지된 다른 코팅을 사용하여 제조될 수 있다. 이러한 고체 투여 형태에서 실시예 1은 하나 이상의 불활성 희석제, 예컨대 수크로스, 락토스 또는 전분과 혼합될 수 있다. 이러한 투여 형태는 또한 통상의 실시예 따라 불활성 희석제 이외의 추가의 물질, 예를 들어 정제화 윤활제 및 다른 정제화 보조제, 예컨대 스테아르산마그네슘 및 미세결정질 셀룰로스를 포함할 수 있다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우에, 투여 형태는 또한 완충제를 포함할 수 있다. 이들은 임의로 불투명화제를 함유할 수 있고, 또한 활성 성분(들)을 단독으로 또는 우선적으로 장관의 특정 부위에서 지연된 방식으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 포매 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다.
- [0039] 주사가 가능한 데포 형태는 생분해성 중합체, 예컨대 폴리락티드-폴리글리콜리드 중에서 약물의 마이크로캡슐화된 매트릭스를 형성함으로써 제조된다. 중합체에 대한 약물의 비 및 사용된 특정한 중합체의 성질에 따라, 약물 방출 속도가 제어될 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)을 포함하고, 데포 주사가 가능한 제제는 또한 신체 조직과 상용성인 리포솜 또는 마이크로에멀전의 약물을 포획함으로써 제조된다.
- [0040] 주사가 가능한 제제는, 예를 들어 박테리아-보유 필터를 통한 여과에 의해, 또는 사용 직전에 멸균수 또는 다른 멸균 주사가 가능한 매질 중에 용해되거나 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물 형태의 멸균제를 혼입함으로써 멸균될 수 있다.
- [0041] 주사가 가능한 제제, 예를 들어 멸균 주사가 가능한 수성 또는 유성 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 관련 기술분야에 공지된 기술에 따라 제제화될 수 있다. 멸균 주사가 가능한 제제는 또한 1,3-부탄디올 중의 용액과 같이 비독성의 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사가 가능한 용액, 현탁액 또는 에멀전일 수 있다. 특히, 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매는 물, 링거액, U.S.P. 및 등장성 염화나트륨 용액이다. 또한, 멸균 고정 오일이 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용된다. 이러한 목적을 위해 합성 모노- 또는 디글리세리드를 비롯한 임의의 무자극성 고정 오일이 사용될 수 있다. 또한, 지방산, 예컨대 올레산은 주사제의 제조에 사용된다.
- [0042] 경구 투여를 위한 고체 투여 형태는 캡슐, 정제, 환제, 분말 및 과립을 포함한다. 이러한 고체 투여 형태에서 실시예 1은 하나 이상의 불활성의 제약상 허용되는 담체, 예컨대 시트르산나트륨 또는 인산칼슘, 및/또는 a) 충전제 또는 증량제, 예컨대 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및 살리실산; b) 결합제, 예컨대 카르복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리디논, 수크로스 및 아카시아; c) 함유제, 예컨대 글리세롤; d) 봉해제, 예컨대 한천-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 세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트; h) 흡수제, 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토; 및 i) 윤활제, 예컨대 활석, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 술포이트, 및 그의 혼합물과 혼합된다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우에, 투여 형태는 또한 완충제를 포함할 수 있다.
- [0043] 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 락토스 또는 유당, 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용하는 연질 및 경질-충진된 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 사용될 수 있다.
- [0044] 정제, 당의정, 캡슐, 환제 및 과립의 고체 투여 형태는 코팅 및 쉘, 예컨대 장용 코팅 및 제약 제제화 분야에 널리 공지되어 있는 다른 코팅을 사용하여 제조될 수 있다. 이들은 임의로 불투명화제를 함유할 수 있고, 또한 활성 성분(들)을 단독으로 또는 우선적으로 장관의 특정 부위에서 지연된 방식으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 포매 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다.
- [0045] 경구 투여를 위한 액체 투여 형태는 제약상 허용되는 에멀전, 마이크로에멀전, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르

를 포함한다. 실시예 1 이외에도, 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.

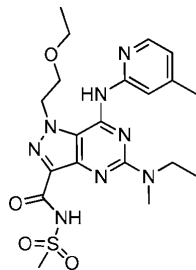
[0046] 불활성 희석제 이외에도, 경구 조성물은 또한 아주반트, 예컨대 습윤제, 유화제 및 현탁화제, 감미제, 향미제 및 퍼프제를 포함할 수 있다.

[0047] 본 발명의 제약 조성물 중 실시예 1의 실제 투여량 수준을 다양하게 하여, 특정한 환자, 조성물 및 투여 방식에 대해 목적하는 치료 반응을 달성하기에 효과적인 양의 실시예 1을 수득할 수 있다. 선택된 투여량 수준은 실시예 1의 활성, 투여 경로, 치료되는 상태의 중증도, 및 치료되는 환자의 상태 및 이전 병력에 따를 것이다.

[0048] 환자에 투여되는 실시예 1의 총 1일 용량은 0.3 내지 400 mg이다. 원하는 경우에, 유효 1일 용량은 투여의 목적을 위해 다중 용량, 예를 들어, 1일에 2 내지 4회 개별 용량으로 나누어질 수 있다.

[0049] 합성 제조예

[0050] 실시예 1



[0051]

[0052] 1-(2-에톡시에틸)-5-(에틸(메틸)아미노)-7-(((4-메틸피리딘-2-일)아미노)-N-(메틸sulfonyl)-1H-피라졸로[4,3-d]피리미딘-3-카르복스아미드

[0053] 표제 화합물은 미국 특허 번호 7,572,799 (실시예 115 참조)에 기재된 바와 같이 제조하였다. 표제 화합물의 다형체 형태 A, B 및 C는 미국 공개 특허 출원 2008/0194591 (미국 특허 출원 11/913,091)에 기재된 바와 같이 제조하였다. US 7,572,799 및 US 2008/0194591은 본원에 참고로 포함된다.

[0054] 생물학/약리학

[0055] 마우스 및 래트에서의 단일 용량 독성 연구에서는, 어떠한 사망도 전혀 관찰되지 않았고; 최대 비-치사 용량은 2000 mg/kg이었다. 개에서, 1000 mg/kg 이하의 용량이 주어졌고, 어떠한 부작용도 전혀 언급되지 않았다.

[0056] 인간에서는, 실시예 1을 21 내지 49세의 건강한 남성 지원자 46명에서 단일 용량 및 다중 용량 임상 연구에서 평가하였다. 단일 및 다중 용량 임상 연구 둘 다를 0.3 내지 400 mg의 단일 용량 및 30 내지 200 mg의 다중 용량의 범위의 경구 용액 또는 현탁액을 사용하여 수행하였다. 실시예 1은 용액의 단일 용량 후에 인간에서 1.1 내지 1.5시간의 C_{max} 발생 시간 (T_{max})으로 빠르게 흡수되었다. 말단 반감기는 투여 시에 유의하게 변경되지 않았으며, 11.9 내지 15.7시간의 범위였다. 다중 용량 후에, 실시예 1은 신속하게 흡수되고 (1.1 내지 3.5시간의 T_{max}), 제1일 및 제13일에 $t_{1/2}$ 은 11.6 내지 14.5시간의 범위였다. 실시예 1의 단일 용량은 내약성이 우수하고, 어떠한 심각한 유해 사례도 전혀 발생하지 않았다. 다중 용량 연구에서, 실시예 1은 30 내지 200 mg의 용량 범위에 걸쳐 내약성이 우수하였다. 활력 징후, ECG, 실험실 안전성 시험 결과 또는 신체 검사 결과에서의 유의한 변화는 어떠한 용량에서도 전혀 보고되지 않았다.

[0057] <표 1>

검정/모델	실시에 1 효력/효능
PDE5 효소 (인간 혈소판)	IC ₅₀ = 0.71 nM
PDE5 효소 (랫트 혈소판)	IC ₅₀ = 0.93 nM
PDE5 효소 (개 혈소판)	IC ₅₀ = 0.65 nM
대동맥환 이완 (랫트)	EC ₅₀ = 3.1 nM
생체내 SHR (경구 투여)	EC _{max} = 6.5 nM (미결합 혈장 농도)
PDE6 효소 (인간 망막 원추)	IC ₅₀ = 28.9 nM
PDE6 효소 (인간 망막 간체)	IC ₅₀ = 63.6 nM
PDE11 효소 (인간)	IC ₅₀ = 26.3 nM

[0058]

[0059] IC₅₀ = 50% 억제 농도; EC₅₀ = 유효 농도; EC_{max} = 최대 유효 농도; SHR = 자발성 고혈압 랫트.

[0060]

실시에 1은 인간 PDE5의 경쟁적 억제제이며, 혈소판-유래 효소의 사용 시에 0.71 nM (0.34 ng/mL)의 평균 IC₅₀ 값을 갖는다. 랫트 및 개 혈소판-유래 PDE5에 대한 효력은 각각 0.93 및 0.65 nM로 유사하다. 실시에 1은 인간 망막 원추 및 간체에 대해 각각 28.9 nM (41배 선택성) 및 63.6 nM (90배 선택성)의 PDE6 IC₅₀ 효력을 갖는다. 인간 PDE11에 대한 실시에 1의 IC₅₀은 26.3 nM (37배 선택성)이다. 1000배 초과 선택성은 PDE 효소 1, 2, 3, 4A, 4B, 4D, 7B, 8A, 9 및 10에 대해 존재한다.

[0061]

실시에 1의 직접적인 기능적 효과는 단리된 랫트 대동맥환에서 입증되었다. 실시에 1은 3.1 nM의 평균 EC₅₀ 값으로 대동맥환 혈관이완을 유발하였다.

[0062]

실시에 1의 항고혈압 효능은, 무선원격측정법에 의해 계속적으로 모니터링되는 의식있는 자발성 고혈압 랫트 (SHR)에서 1일 경구 투여 후에 평가하였다. 평균 동맥압 (MAP)에서의 유의한 감소는 랫트 PDE5 IC₅₀의 대략 7 배에 해당하는 유리 혈장 농도에서 달성되었다. 실시에 1을 사용한 SHR의 치료는 14일 투여 기간에 걸쳐 MAP에서의 유의한 지속적 감소를 유발하였다. 유사하게, ACE 억제제 에날라프릴을 사용한 치료는 14일 투여 기간에 걸쳐 MAP에서의 유의한 지속적 감소를 유발하였다. ACE 억제제와 조합되는 경우에, 실시에 1은 단독 ACE 억제제보다 더 큰 MAP 저하 효과를 산출하였다.

[0063]

실시에 1을 표 2에서 요약된 일련의 안전성 약리학 연구에서 평가하였다. 생체내 연구의 경우에, 경구 노출 경로가 사용되었다. 디아제팜 또는 프루세미드를 투여받은 랫트는 각각 운동 활성 및 유체/전해질 배출 연구에서 양성 대조군으로서 작용하였다. 도페틸리드는 각각 도페틸리드 및 hERG 검정에서 검정 타당성 또는 양성 대조군에 대해 사용하였다. 양성 대조군 또는 양성 대조군을 투여받은 동물은, 이들 연구가 잘 특성화된 모델을 사용하여 안전성 파라미터를 평가하기 때문에 남아있는 연구에서 동시에 검토되지는 않았다.

[0064] <표 2>

연구	농도 또는 용량
[³ H]도페틸리드 결합 검정	0.003-100 μ M
hERG 검정	3 및 10 μ M
푸르킨에 섬유 검정	0.01, 0.1, 1, 10 μ M
생체내 내약성 - 래트 외관/행동 - 단일 용량	100, 300, 1000 mg/kg
중추 신경계 - 래트 운동 활성	3, 30, 300 mg/kg
신장 - 래트 유체 및 전해질 배설	3, 30, 300 mg/kg
폐 기능 - 래트 호흡 파라미터	3, 30, 300 mg/kg
심혈관 - 마취된 개 모니터링과 함께 PK/PD 평가	1.47-387 μ g/kg/min
심혈관 - 의식있는 개 혈류역학 및 ECG 파라미터	0.5, 1.5, 5 mg/kg

[0065]

[0066] 어떠한 관련 효과도 hERG 패치 클램프 검정, 개 푸르킨에 섬유 검정 또는 [³H] 도페틸리드-결합 검정에서 10 μ M (4.77 μ g/mL) 이하에서는 전혀 언급되지 않았다. 실시예 1은 [³H]도페틸리드를 30 μ M (14.3 μ g/mL)에서는 5.5% 및 100 μ M (47.7 μ g/mL)에서는 32.5%로 경쟁적으로 대체하였다. 4.77 μ g/mL의 무-효과 농도는 30 mg 용량 후에 획득된 인간 약동학 (PK)을 기준으로 하여 C_{max} (유리 분획으로서는 ~0.011 μ g/mL)의 대략 426배이며, 이는 내약성이 우수하였고, QT 연장에 대한 낮은 가능성을 시사하였다.

[0067] 300 mg/kg 이하의 실시예 1을 제공받은 래트에서의 결과는 감소된 뒷다리서기 및 중심 뒷다리서기로 이루어진 부수적인 비용량-관련 효과를 입증하였으나, 폐 기능에 대한 어떠한 부작용도 없었다. 실시예 1은 다른 PDE5 억제제로부터의 결과와 일치하는 요량 및 전해질 배출에서의 용량-관련 감소를 입증하였다.

[0068] 개에서, 0.5, 1.5 및 5 mg/kg의 실시예 1은 혈압 및 좌심실 확장-말기압에 있어서 작지만 유의한 감소를 유발하였다. 이러한 심혈관 효과는 cGMP-특이적 PDE5의 억제로부터 유래하는 혈관 평활근에서의 cGMP 상승과 일치한다. 실시예 1은 개에서 ECG 파라미터에 대한 임의의 관련 효과와 연관되어 있지 않았다. ECG 파라미터에 대한 어떠한 임상-관련 효과도 단일 및 다중 용량의 실시예 1을 제공받은 인간에서는 전혀 언급되지 않았다. 5 mg/kg에서 개에서의 C_{max}는 12.8 mg/mL이거나 또는 30 mg 용량 후에 인간에서 결정된 C_{max} (1.57-1.63 μ g/mL)보다 ~8배 더 높았으며, 이는 내약성이 우수하였다.

[0069] 액체 크로마토그래피/질량 분광측정법은 래트, 개 및 인간에서 PK 및 독성동태학적 연구로부터의 혈장 샘플에서 실시예 1 농도를 결정하는데 사용되었다. 독성동태학적 연구의 경우에, 이 방법은 50 μ L 혈장 샘플에 대해 10 내지 1000 ng/mL의 농도 범위에 걸쳐 유효하였다. 방사측정 방법은 시험관내 및 생체내 대사 연구로부터의 생물학적 샘플에서 [¹⁴C] 실시예 1 유래된 방사능을 측정하는데 사용되었다.

[0070] 단일 용량 후에 실시예 1의 절대 경구 생체이용률은 래트에서 82% 및 개에서 77%였다. 실시예 1의 정맥내 (IV) 투여에 따라, 래트 및 개에서의 혈장 클리어런스는 상응하는 종에서 간-혈액 흐름을 저하시키며, 이는 실시예 1이 저-클리어런스 화합물임을 나타낸다. 정상-상태 분포 부피는 래트 및 개에서 총 체수분보다 더 낮았다.

[0071] 방사성 표지된 실시예 1을 제공받은 래트에서의 조직 분포 연구에서, 상당 부분의 용량이 위장관 내에 남아있었기 때문에, 전신 분포는 일반적으로 조직-혈액 흐름에 비례하였다. 실시예 1에 대한 혈장 단백질 결합 값은 래트, 개 및 인간에서는 99.3% 및 토끼 혈장에서는 98.8%인 것으로 결정되었다.

[0072] 래트 및 개에서, 투여된 용량 (총 방사능) 중 80% 초과는 분변에서 제거되었다. 대부분의 방사능은 48시간 이내에 회수되었다. 래트 및 개에서 회수된 총 방사능은 92% 초과였다.

[0073] CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 및 CYP3A4 (미다졸람, 테스토스테론 및 펠로디핀)를 억제하는 실시예 1에 대한 잠재력은 인간 간 마이크로솜에서 결정되었다. 어떠한 억제도 IC_{50} 값 $>30 \mu M$ 으로 관찰되지는 않았다.

[0074] 20, 200 또는 2000 mg/kg의 실시예 1의 단일 경구 용량을 제공받고 14일 동안 관찰된 마우스 또는 래트에서는 사망, 임상 징후 또는 체중에 대한 영향이 전혀 없었고 병리학적 소견도 전혀 없었다. 어떠한 독성도 100, 300 또는 1000 mg/kg의 단일 용량을 제공받은 래트에서는 전혀 관찰되지 않았지만, 경증 위장 효과가 100, 500 또는 1000 mg/kg의 단일-경구 용량을 제공받은 개에서는 발생하였다.

[0075] 마이크로화된 실시예 1 (다형체 형태 C)을 래트 및 개에서의 단일-용량 독성/독성동태학적 연구에서 평가하여, 다형체 B를 사용한 노출과 비교하였다. 마이크로화된 실시예 1 다형체 형태 C는 다형체 형태 B로 달성될 수 있는 것보다 래트 및 개에서 더 높은 용량의 투여를 가능하게 하였다. 동가 용량의 다형체 형태 B 및 C (개에서 100 mg/kg 및 래트에서 100 및 300 mg/kg)에 있어서, 전신 노출에서는 다형체 형태 간의 어떠한 차이도 존재하지 않았다.

[0076] 실시예 1은 미생물 역돌연변이, 시험관내 세포유전 이상 (인간 림프구) 및 생체내 래트 미소핵 검정으로 이루어진 일련의 유전자 독성학 검정에서 평가되었다. 연구 디자인 및 용량 선택은 돌연변이유발성 및 염색체이상유발성 검정에 대한 가이드라인 (International Conference on Harmonization and Organization for Economic Cooperation and Development)과 일치하였다. 모든 시험관내 시험은 세포독성 또는 불용성에 의해 제한된 농도 이하의 농도를 사용하여 외인성 대사 활성화와 함께 또는 없이 수행되었다. 실시예 1은 또한 시험관내 또는 생체내 검정에서 유전자독성이 아니었다 (표 3).

[0077] <표 3>

시험 시스템	용량	결과
돌연변이유발성: 살모넬라 티피뮤리움(<i>Salmonella typhimurium</i>) (균주 TA-1535, TA-1537) 및 에스케리키아 콜라이(<i>Escherichia coli</i>) (균주 WP2uvrA)	50-5000 mg/플레이트 ($\pm S9$)	음성
시험관내 염색체이상유발성: 인간 말초 림프구에서의 구조 염색체 이상	100, 350, 500, $\mu g/mL$ (3h-S9) 100, 200, 350, $\mu g/mL$ (3h+S9) 12.5, 50, 100, $\mu g/mL$ (24h-S9)	음성
시험관내 염색체이상유발성 래트 골수에서의 미소핵 검정	VC, 100, 300, 600 mg/kg/일	음성

[0078] S9 = 아로클로르(Aroclor) 1254로 치료된 래트의 간으로부터의 미토콘드리아-후 상청액; VC = 비히클 대조군.

[0080] PDE5 억제제 실테나필은 조기 당뇨병성 신병증을 갖는 제II형 당뇨병 환자에서 알부민뇨를 감소시킨다 (도 1). 이 데이터는 인간에서 적합한 약동학 (PK) 및 안전성 프로파일을 갖는, DN 및/또는 CKD를 치료하기 위한 PDE5 억제제의 용도를 지지한다. 실시예 1은 경구 투여에 따라 인간에서 내약성이 우수한 강력하고 선택적인 PDE5 억제제이다. 실테나필과 비교하는 경우에, 실시예 1은 PDE6에 비해 PDE5에 대해 더 큰 선택성을 갖는 더 강력한 PDE5 억제제인 것으로 보인다. 또한, 실시예 1은 인간에서 3-4배 더 긴 반감기를 갖는다 (표 4). 이러한 이점은 인간, 특히 당뇨병 환자에서 알부민뇨, DN 및/또는 CKD의 진행을 치료 또는 지연시키는데 있어서 실시예 1을 실테나필보다 더 우월하게 하였다.

[0081]

<표 4>

기준	실시예 1	실테나필
PDE5 IC ₅₀ (nM)	0.71	4*
PDE5/PDE6 선택성	41 배	9 배*
인간 반감기 (hr)	11.9 내지 15.7	3.7

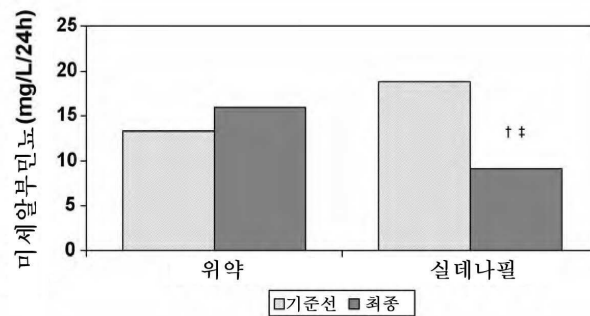
[0082]

[0083]

* 문헌 [Ballard et al., The Journal of Urology, 159:2164-2171, Jun 1998]에 보고된 바와 같음

도면

도면1



문헌 [Grover-Paez et al., Diabetes Research and Clinical Practice, 78:136-140 (2007)]