



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(45) 공고일자 2017년02월22일  
 (11) 등록번호 10-1709363  
 (24) 등록일자 2017년02월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
 C07D 239/49 (2006.01) A61K 31/505 (2006.01)  
 C07D 275/06 (2006.01)  
 (21) 출원번호 10-2011-7027496  
 (22) 출원일자(국제) 2010년05월20일  
 심사청구일자 2015년05월20일  
 (85) 번역문제출일자 2011년11월18일  
 (65) 공개번호 10-2012-0016635  
 (43) 공개일자 2012년02월24일  
 (86) 국제출원번호 PCT/GB2010/050822  
 (87) 국제공개번호 WO 2010/133882  
 국제공개일자 2010년11월25일  
 (30) 우선권주장  
 0908772.7 2009년05월21일 영국(GB)  
 (56) 선행기술조사문헌  
 EP1110951 A

(73) 특허권자  
 아스트라제네카 아베  
 스웨덴 에스이-151 85 쇠더탈제  
 다이닛본 스미토모 세이야꾸 가부시끼가이샤  
 일본 오사카후 오사카시 주오구 도쇼마찌 2쵸메  
 6방 8고  
 (72) 발명자  
 베넷, 니콜라스, 제임스  
 영국 엘리11 5알에이치 레이케스터셔이어 라우보  
 로 베이크웰 로드 아스트라제네카 알앤디 찬우드  
 맥이날리, 토마스  
 영국 엘리11 5알에이치 레이케스터셔이어 라우보  
 로 베이크웰 로드 아스트라제네카 알앤디 찬우드  
 (뒷면에 계속)  
 (74) 대리인  
 양영준, 위혜숙

전체 청구항 수 : 총 15 항

심사관 : 이형준

(54) 발명의 명칭 4-(디메틸아미노)부틸 2-(4-((2-아미노-4-메틸-6-(펜틸아미노)피리미딘-5-일)메틸)페닐)아세테이트의 디사카린, 디푸마르산, 디-1-히드록시-2-나프토산 및 모노-벤조산 염

**(57) 요약**

본 발명은 4-(디메틸아미노)부틸 2-(4-((2-아미노-4-메틸-6-(펜틸아미노)피리미딘-5-일)메틸)페닐)아세테이트(화합물 (I))의 염, 그를 함유하는 제약 조성물 및 요법에서의 그의 용도를 제공한다.

(72) 발명자

**핌, 오스텐**

영국 에스케이10 4티지 체샤이어 매클스필드 알덜리 파크 아스트라제네카 알앤디 알덜리 아스트라제네카 인텔렉추얼 프로퍼티 내

**툼, 스티븐**

영국 에스케이10 4티지 체샤이어 매클스필드 알덜리 파크 아스트라제네카 알앤디 알덜리 아스트라제네카 인텔렉추얼 프로퍼티 내

**이소메, 요시아끼**

일본 544-0022 오사카 오사카-시 코노하나-쿠 카수가테나카 3-초메 1-98 다이니뽀 스미토모 파마 코. 엘티디. 내

**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

4-(디메틸아미노)부틸 2-(4-((2-아미노-4-메틸-6-(펜틸아미노)피리미딘-5-일)메틸)페닐)아세테이트의 디사카린, 디푸마르산, 디-1-히드록시-2-나프토산 또는 모노-벤조산 염.

**청구항 2**

제1항에 있어서, 디사카린 염인 염.

**청구항 3**

제1항에 있어서, CuK $\alpha$  방사선을 사용하여 측정된 경우  $2\theta = 9.2^\circ \pm 0.1^\circ$ ,  $14.9^\circ \pm 0.1^\circ$  또는  $15.2^\circ \pm 0.1^\circ$  에서 하나 이상의 특정 피크를 갖는 X-레이 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 디사카린 염 형태 A인 염.

**청구항 4**

제1항에 있어서, DSC에 의해 분석되는 경우  $124^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ 의 시작 온도 및  $127^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ 의 피크 온도의 녹는 흡열을 나타내는 것을 특징으로 하는 디사카린 염 형태 A인 염.

**청구항 5**

제1항에 있어서, CuK $\alpha$  방사선을 사용하여 측정된 경우  $2\theta = 12.0^\circ \pm 0.1^\circ$ ,  $12.5^\circ \pm 0.1^\circ$ ,  $16.4^\circ \pm 0.1^\circ$  또는  $19.8^\circ \pm 0.1^\circ$  에서 하나 이상의 특정 피크를 갖는 X-레이 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 디사카린 염 형태 B인 염.

**청구항 6**

제1항에 있어서, DSC에 의해 분석되는 경우  $106^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ 의 시작 온도 및  $110^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ 의 피크 온도의 녹는 흡열을 나타내는 것을 특징으로 하는 디사카린 염 형태 B인 염.

**청구항 7**

제1항에 있어서, 디푸마르산 염인 염.

**청구항 8**

제1항에 있어서, CuK $\alpha$  방사선을 사용하여 측정된 경우  $2\theta = 9.1^\circ \pm 0.1^\circ$ ,  $14.2^\circ \pm 0.1^\circ$ ,  $15.8^\circ \pm 0.1^\circ$  또는  $20.4^\circ \pm 0.1^\circ$  에서 하나 이상의 특정 피크를 갖는 X-레이 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 디푸마르산 염인 염.

**청구항 9**

제1항에 있어서, 디-1-히드록시-2-나프토산 염인 염.

**청구항 10**

제1항에 있어서, CuK $\alpha$  방사선을 사용하여 측정된 경우  $2\theta = 8.3^\circ \pm 0.1^\circ$ ,  $16.6^\circ \pm 0.1^\circ$ ,  $19.4^\circ \pm 0.1^\circ$  또는  $23.4^\circ \pm 0.1^\circ$  에서 하나 이상의 특정 피크를 갖는 X-레이 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 디-1-히드록시-2-나프토산 염인 염.

**청구항 11**

제1항에 있어서, 모노-벤조산 염인 염.

**청구항 12**

제1항에 있어서, CuK $\alpha$  방사선을 사용하여 측정된 경우  $2\theta = 6.3^\circ \pm 0.1^\circ$ ,  $9.3^\circ \pm 0.1^\circ$ ,  $17.8^\circ \pm 0.1^\circ$  또는  $23.8^\circ \pm 0.1^\circ$  에서 하나 이상의 특정 피크를 갖는 X-레이 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 모노-벤조산 염인 염.

**청구항 13**

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 염을 제약상 허용되는 보조제, 희석제 또는 담체와 함께 포함하는, 천식, COPD, 알레르기성 비염, 알레르기성 결막염, 아토피성 피부염, 암, B형 간염, C형 간염, HIV, HPV, 박테리아 감염 또는 피부병의 치료에 사용하기 위한 제약 조성물을 흡입 요법에서의 사용을 위한 건조 분말 제제 형태로 함유하는 건조 분말 흡입기.

**청구항 14**

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 염을 포함하는, 천식, COPD, 알레르기성 비염, 알레르기성 결막염, 아토피성 피부염, 암, B형 간염, C형 간염, HIV, HPV, 박테리아 감염 또는 피부병의 치료에 사용하기 위한 제약 조성물.

**청구항 15**

치료 유효량의 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 염을 포함하는, 가역성 폐쇄성 기도 질환을 앓거나 또는 그럴 위험이 있는 환자에서 가역성 폐쇄성 기도 질환을 치료하기 위한 제약 조성물.

**청구항 16**

삭제

**청구항 17**

삭제

**청구항 18**

삭제

**청구항 19**

삭제

**발명의 설명**

**기술 분야**

- [0001] 본 발명은 피리미딘 유도체의 염, 그를 함유하는 제약 조성물 및 요법에서의 이들의 용도에 관한 것이다.
- [0002] 면역계는 숙주를 미생물 감염으로부터 보호하기 위해 모두 협동적으로 작동하는 선천 및 획득 면역성을 포함한다. 선천 면역성은 면역 세포의 세포 표면 상에 발현되는 톨-유사 (toll-like) 수용체 (TLR)를 통해 병원균-관련된 보존된 분자 패턴을 인식할 수 있는 것으로 나타났다. 침입하는 병원균의 인식은, 이어서 사이토킨 생성 (인터페론 알파 (IFN $\alpha$ ))를 포함함) 및 식세포 상의 공-자극 분자의 상향조절을 유발하여, T 세포 기능의 조정으로 이어진다. 따라서, 선천 면역성은 획득 면역성과 밀접하게 연관되어 있고, 획득 반응의 발달 및 조절에 영향을 줄 수 있다.
- [0003] TLR은 Toll/IL-1 수용체 (TIR) 상동성 도메인이라고 하는 보존된 부위를 함유하는 NH<sub>2</sub>-말단 세포외 루이신-풍부 반복 도메인 (LRR) 및 COOH-말단 세포내 꼬리에 의해 특징지어지는 유형 I 막횡단 수용체의 족이다. 세포외 도메인은 리간드 결합에 관여하는 것으로 여겨지는 다양한 수의 LRR을 함유한다. 현재까지 인간 및 마우스에서의 11개의 TLR이 기재되었다. 이들은 리간드 특이성, 발현 패턴 및 이들이 유도할 수 있는 표적 유전자에서 서로 상이하다.
- [0004] TLR을 통해 작용하는 리간드 (또한 면역 반응 변형자 (IRMS)로도 알려짐), 예를 들면 생식기 사마귀의 치료를 위한 제품인 이미퀴모드 (Imiquimod)를 포함하는 미국 특허 제4689338호에 기재된 이미다조퀴놀린 유도체 및 WO

98/01448 및 WO 99/28321에 기재된 아데닌 유도체가 개발되었다.

[0005] WO2009/067081은 바이러스성 또는 알레르기성 질환 및 암의 치료에 유용한, TLR7을 통해 작용하는 면역-조정 특성을 갖는 피리미딘 유도체의 클래스를 기재한다.

[0006] 4-(디메틸아미노)부틸 2-(4-((2-아미노-4-메틸-6-(펜틸아미노)피리미딘-5-일)메틸)페닐)아세테이트 및 그의 특정 염은 2008년 11월 21일에 출원되고, WO2009/067081로 공개된 PCT/SE2008/051334의 실시예 57에 기재되어 있다.

[0007] 약물 물질의 제제화에 있어서, 약물 물질 (활성 화합물)이 편리하게 취급되고 처리될 수 있는 형태로 존재하는 것이 중요하다. 이는, 약물 물질 그 자신에 대한 상업적으로-실행 가능한 제조 방법을 획득하는 것의 관점에서 뿐만 아니라, 또한 활성 화합물 및 적합한 부형제를 포함하는 제약 제제의 후속적인 제조의 관점에서도 중요하다. 이와 관련하여, 활성 화합물의 화학적 안정성 및 물리적 안정성은 중요한 인자이다. 활성 화합물 및 그를 함유하는 제제는 활성 화합물의 물리-화학적 특징 (예를 들면, 화학적 조성물, 밀도, 흡습성 및 용해도)에서 임의의 의미있는 변화를 나타내지 않고, 상당한 시간에 걸쳐 효과적으로 저장될 수 있어야 한다.

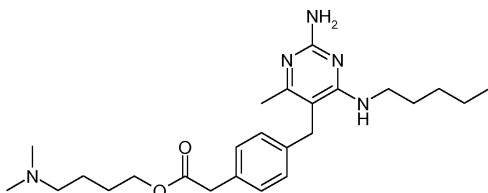
[0008] 게다가, 활성 화합물이 예를 들면, 건조 분말 흡입기, 예를 들면 터부할러 (Turbuhaler)(등록상표) 장치를 통해 폐 투여를 위해 제제에 혼입되어야 하는 경우, 활성 화합물이 쉽게 미분화되어 좋은 흐름 특성을 갖고 높은 미립자 분획 (즉, 활성 화합물 입자가 10 μm (마이크로미터) 이하의 질량 중앙 직경 (MMD)을 갖는 분획)을 포함하는 분말을 획득할 수 있는 것이 바람직하다. 이러한 분획은 폐 안으로 깊이 운반될 수 있어, 활성 화합물의 더 빠르고 증가된 흡수로 이어진다.

[0009] 당업자는, 전형적으로, 약물 물질이 안정적인 형태, 예를 들면 안정적인 결정성 형태로 쉽게 획득될 수 있는 경우, 취급의 용이함, 제조의 용이함 및 적합한 제약 제제의 연장된 저장-수명, 및 더욱 신뢰할 만한 용해도 프로파일에 대한 이점이 제공될 수 있다는 것을 인정할 것이다.

[0010] 본 발명에서 놀랍게도 비강/폐 투여를 위한 건조 분말 제제로 제제화될 수 있고, 유리 염기 화합물에 비교하여 개선된 물리-화학적 특성을 갖는 4-(디메틸아미노)부틸 2-(4-((2-아미노-4-메틸-6-(펜틸아미노)피리미딘-5-일)메틸)페닐)아세테이트의 특정 염을 제조하는 것이 가능하다고 밝혀졌다.

[0011] 4-(디메틸아미노)부틸 2-(4-((2-아미노-4-메틸-6-(펜틸아미노)피리미딘-5-일)메틸)페닐)아세테이트 (이하 "화합물 (I)")의 구조는 아래에 나타난다:

[0012] <화합물 (I)>



[0013]

[0014] 따라서, 본 발명에 따라, 화합물 (I) (활성 제약 성분, API)의 벤조산, 트랜스-신남산, 메탄술폰산, 디사카린, 1-히드록시-2-나프토산, 2,5-디클로로벤젠술폰산, 1,5-나프탈렌디술폰산, 시트르산, 인산, 푸마르산, L-타르타르산 또는 숙신산 염이 제공된다.

[0015] 본 발명의 내용상, 용어 "염"은 API 및 산이 이온화되거나 또는 별법으로, 두 성분 모두가 분자 사이의 중요한 상호작용, 예를 들면 수소 결합을 이용하여, 균일한 결정성 물질 (공-결정)을 합하고 획득하는 결정성 물질을 정의한다. 본 발명에 따른 염은 부분적으로 이온성 및 부분적으로 공-결정일 수 있다는 것이 인정될 것이다.

[0016] 또다른 측면에서 본 발명은, 하기 실시예 20의 적절한 표 I 내지 XIX에 나타낸 바와 같이 특징적 X-레이 분말 회절 피크 (도 2θ로 나타냄)를 나타내는 화합물 (I)의 벤조산, 트랜스-신남산, 메탄술폰산, 디사카린, 1-히드록시-2-나프토산, 2,5-디클로로벤젠술폰산, 1,5-나프탈렌디술폰산, 시트르산, 인산, 푸마르산, L-타르타르산 또는 숙신산 염을 제공한다.

[0017] 달리 언급되지 않는 한, 본원에 기재된 모든 X-레이 분말 회절 데이터는 실시예에 기재된 바와 같이 CuKα 방사선을 사용하여 획득되었다.

[0018] 본 발명은 또한 본 발명에 따른 염의 용매화물 (수화물을 포함함)을 제공한다. 그러나, 본 발명에 따른 염은

바람직하게는 무수이고, 바람직하게는 비-용매화 형태이다.

- [0019] 본 발명의 한 실시양태에서, 본 발명에 따른 염 또는 그의 용매화물은 결정성 특성을 갖고, 바람직하게는 50% 이상의 결정성, 더 바람직하게는 60% 이상의 결정성, 보다 더 바람직하게는 70% 이상의 결정성, 가장 바람직하게는 80% 이상의 결정성이다. 결정도는 통상의 X-레이 회절 분석법 기술에 의해 추정될 수 있다.
- [0020] 본 발명의 또다른 실시양태에서, 그의 염 또는 용매화물은 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90% 내지 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 결정성이다.
- [0021] 달리 언급되지 않는 한, 본 발명에 따른 염에서의 산에 대한 화합물 (I)의 화학량론은 예를 들면, 2:1 내지 1:2의 범위 또는 그 사이의 임의의 비율, 예를 들면 1:1로 달라질 수 있다. 본 발명에 따른 바람직한 염의 예는, 화합물 (I) 대 산, 1:1, 벤조산, 트랜스-신남산, 메탄술폰산, 2,5-디클로로벤젠술폰산, 1,5 나프탈렌디술폰산, 시트르산, 인산, 푸마르산, L-타르타르산 및 숙신산의 염, 또는 화합물 (I) 대 산, 1:2, 사카린 (즉, 디사카린), 1-히드록시-2-나프토산 (즉, 디-1-히드록시-2-나프토산), 2,5-디클로로벤젠술폰산 (즉, 디-(2,5-디클로로벤젠술폰산)), 인산 (즉, 디인산) 또는 숙신산 (즉, 디숙신산)의 염을 포함한다. 또다른 적합한 염은 1:2의 푸마르산의 염 (즉, 디푸마르산)이다.
- [0022] 놀랍게도 화합물 (I)의 디사카린, 디푸마르산, 디-1-히드록시-2-나프토산 및 벤조산 염은 높은 온도 및 습도 (예를 들면, 40°C 및 75% 상대 습도)의 상태하에 저장된 경우, 고체 상태에서 좋은 화학적 안정성을 나타낸다는 것이 밝혀졌다. 또한, 디사카린 염과 락토스 일수화물의 혼합물 및 디푸마르산 염과 락토스 일수화물의 혼합물에 대한 안정성 연구는, 이들 염은 또한 특히 흡입을 위한 약물의 제제를 위해 사용되는 흔한 담체인 락토스 일수화물의 존재하에 안정적이라는 것을 보여준다. 이들 염의 안정성은 본원의 실시예에 설명된다. 이들 염은 따라서 예를 들면, 개선된 저장 안정성을 나타내는 것으로 예상되기 때문에, 유리한 것으로 예상된다.
- [0023] 따라서, 본 발명의 한 실시양태에서, 화합물 (I)의 디사카린, 디푸마르산, 디-1-히드록시-2-나프토산 또는 벤조산 염이 제공된다.
- [0024] 본 발명의 또다른 실시양태에서, 화합물 (I)의 디사카린, 디-1-히드록시-2-나프토산 또는 벤조산 염이 제공된다.
- [0025] 본 발명의 또다른 실시양태에서, 화합물 (I)의 디사카린, 디푸마르산 또는 벤조산 염이 제공된다.
- [0026] 또다른 실시양태에서, 화합물 (I)의 디사카린 또는 디푸마르산 염이 제공된다.
- [0027] 화합물 (I)의 디사카린 염
- [0028] 본 발명의 또다른 실시양태에서, 화합물 (I)의 디사카린 염이 제공된다.
- [0029] 화합물 (I)의 디사카린 염은 수많은 결정성 형태로 존재한다는 것이 밝혀졌다. 디사카린 염의 하나의 결정성 형태, 이하 "화합물 (I)의 디사카린 염 형태 A"는 실질적으로 도 4에 나타난 바와 같은 X-레이 분말 회절 패턴을 제공한다. 형태 A의 가장 두드러진 피크는 실시예의 표 IV에 나타난다. 화합물 (I)의 디사카린 염 형태 A는 이 염의 열역학적으로 가장 안정적인 결정성 형태라고 여겨진다.
- [0030] 따라서, 본 발명의 추가의 측면은 화합물 (I)의 디사카린 염 형태 A를 제공한다.
- [0031] 본 발명의 추가의 측면에 따르면,  $2\theta$  약 =  $9.2^\circ$ ,  $14.9^\circ$  또는  $15.2^\circ$  에서 하나 이상의 특정 피크를 갖는 X-레이 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 화합물 (I)의 디사카린 염 형태 A가 제공된다.
- [0032] 본 발명의 추가의 측면에 따르면,  $2\theta$  약 =  $9.2^\circ$ ,  $10.3^\circ$ ,  $11.4^\circ$ ,  $12.8^\circ$ ,  $14.9^\circ$ ,  $15.2^\circ$ ,  $22.9^\circ$  또는  $23.4^\circ$  에서 하나 이상의 특정 피크를 갖는 X-레이 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 화합물 (I)의 디사카린 염 형태 A가 제공된다.
- [0033] 본 발명의 추가의 측면에 따르면,  $2\theta$  약 =  $9.2^\circ$ ,  $14.9^\circ$  및  $15.2^\circ$  에서 특정 피크를 갖는 X-레이 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 화합물 (I)의 디사카린 염 형태 A가 제공된다.
- [0034] 본 발명의 추가의 측면에 따르면,  $2\theta$  약 =  $9.2^\circ$ ,  $10.3^\circ$ ,  $11.4^\circ$ ,  $12.8^\circ$ ,  $14.9^\circ$ ,  $15.2^\circ$ ,  $22.9^\circ$  및  $23.4^\circ$  에서 특정 피크를 갖는 X-레이 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 화합물 (I)의 디사카린 염 형태 A가 제공된다.
- [0035] 본 발명의 추가의 측면에 따르면, 실질적으로 도 4에 나타난 바에 따른 X-레이 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특

징으로 하는 화합물 (I)의 디사카린 염 형태 A가 제공된다.

- [0036] 시차주사 열량계 (DSC)에서 (실시에 부분에 기재된 바에 따른 조건으로) 가열한 경우, 화합물 (I)의 디사카린 염 형태 A는 도 20에 나타난 바와 같이 약 124°C의 시작 온도 및 약 127°C의 피크 온도로 녹는 흡열을 나타낸다.
- [0037] 본 발명의 추가의 측면에 따르면, (i) 화합물 (I)을 에틸 아세테이트 중 대략 2 몰 당량의 사카린과 반응시키는 단계, 및 (ii) 화합물 (I)의 디사카린 염 형태 A를 결정화시키는 단계를 포함하는, 상기 형태 A의 디사카린 염의 제조 방법이 제공된다.
- [0038] 단계 (i)에서의 반응은 적합하게는 주위 온도에서 수행된다.
- [0039] 단계 (ii)에서의 형태 A의 결정화는 염 형성에 이어서 자발적으로 발생할 수 있다. 이 경우에는, 완전한 결정화가 발생할 수 있도록 염의 생성된 현탁액을 교반하는 것이 필요할 수 있다. 염 슬러리의 교반은 편리하게는 주위 온도에서 수행된다. 일반적으로 몇일, 예를 들면 1 내지 10일, 예를 들면 약 6일 동안의 에틸 아세테이트 중에서의 염 슬러리의 교반은 결정성 형태 A를 제공한다.
- [0040] 본 발명의 추가의 측면에 따르면, (i) 화합물 (I)을 아세토니트릴 중 대략 2 몰 당량의 사카린과 반응시키는 단계; (ii) 반응 혼합물을 농축시키는 단계; 및 (iii) 에틸 아세테이트로부터 화합물 (I)의 디사카린 염 형태 A를 결정화시키는 단계를 포함하는, 상기 형태 A의 디사카린 염의 제조를 위한 또다른 방법이 제공된다.
- [0041] 단계 (i)에서의 반응은 적합하게는 주위 온도에서 수행된다.
- [0042] 단계 (ii)에서의 혼합물의 농도는 예를 들면, 아세토니트릴의 일부 또는 모두를 증발시킴으로써 달성될 수 있다.
- [0043] 단계 (iii)에서의 형태 A의 결정화는 예를 들면, 슬러리 또는 에틸 아세테이트 중의 염의 용액을 교반함으로써 야기될 수 있다. 염 슬러리/용액의 교반은 편리하게는 주위 온도에서 수행된다. 일반적으로 몇일, 적합하게는 1 내지 10일, 예를 들면 2 내지 7일 동안의 에틸 아세테이트 중에서의 교반은 결정성 형태 A를 제공한다.
- [0044] 화합물 (I)의 디사카린 염 형태 A의 형성을 야기한 특정 반응 조건은 실시예에 나타난다.
- [0045] 상기 기재된 방법에서의 형태 A의 결정화는 형태 A의 결정으로의 시딩 (seeding)에 의해 도움받을 수 있다. 시딩 결정은 실시예에 기재된 하나의 방법을 사용하여 수득될 수 있다. 시딩의 사용은 염의 대규모 제조에 있어서 특히 유리하다. 시딩은 또한 화합물 (I)의 디사카린 염 형태 A가 수득되기 위한 대안 용매 및 방법 조건이 사용되도록 할 수 있다.
- [0046] 따라서, 한 실시양태에서, 화합물 (I)의 디사카린 염 형태 A는,
- [0047] (i) 아세토니트릴 중에 화합물 (I)을 용해시키고, 대략 2 몰 당량의 사카린과 반응시키는 단계;
- [0048] (ii) 혼합물의 온도를 약 40°C로 유지하면서 에틸 아세테이트를 첨가하는 단계;
- [0049] (iii) 화합물 (I)의 디사카린 염 형태 A의 결정으로 혼합물을 시딩하는 단계;
- [0050] (iv) 혼합물을 냉각시키는 단계; 및
- [0051] (v) 화합물 (I)의 디사카린 염 형태 A를 단리하는 단계;
- [0052] 를 포함하는 방법에 의해 제조된다.
- [0053] 시딩에 이은 단계 (ii)에서, 혼합물은 결정화가 되도록 적합하게는 일정 시간, 예를 들면 약 5시간 동안 교반된다. 단계 (iv) 혼합물은 냉각되어 추가의 결정화가 촉진된다. 한 실시양태에서, 혼합물은 약 10 내지 20°C로 냉각된다. 한 실시양태에서, 혼합물은 약 20°C로 냉각된다. 한 실시양태에서, 혼합물은 약 20°C로 냉각된다. 또다른 실시양태에서, 혼합물은 단계들에서 먼저 약 35°C로, 그리고 이어서 추가로 약 15°C로 냉각된다. 약 35°C로 냉각된 후의 제1 단계에서, 혼합물은 약 15°C로 냉각되기 전에 약 4시간 동안 교반된다. 이어서, 혼합물은 적합하게는 형태 A의 단리 전에 대략 2시간 더 교반된다. 임의로, 염을 아세토니트릴 중에 용해시키고, 상기 단계 (ii) 내지 (v)를 반복하여 재결정화함으로써 염은 재결정화될 수 있다.
- [0054] 디사카린 염의 또다른 결정성 형태, 이하 "화합물 (I)의 디사카린 염 형태 B"는 실질적으로 도 5에 나타난 바와 같은 X-레이 분말 회절 패턴을 제공한다. 형태 B의 가장 두드러진 피크는 실시예의 표 V에 나타난다.

- [0055] 따라서, 본 발명의 추가의 측면은 화합물 (I)의 디사카린 염 형태 B를 제공한다.
- [0056] 본 발명의 추가의 측면에 따르면,  $2\theta$  약 =  $12.0^\circ$ ,  $12.5^\circ$ ,  $16.4^\circ$  또는  $19.8^\circ$  에서 하나 이상의 특정 피크를 갖는 X-레이 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 화합물 (I)의 디사카린 염 형태 B가 제공된다.
- [0057] 본 발명의 추가의 측면에 따르면,  $2\theta$  약 =  $7.0^\circ$ ,  $10.8^\circ$ ,  $12.0^\circ$ ,  $12.5^\circ$ ,  $13.9^\circ$ ,  $16.4^\circ$ ,  $17.3^\circ$  또는  $19.8^\circ$  에서 하나 이상의 특정 피크를 갖는 X-레이 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 화합물 (I)의 디사카린 염 형태 B가 제공된다.
- [0058] 본 발명의 추가의 측면에 따르면,  $2\theta$  약 =  $12.0^\circ$ ,  $12.5^\circ$ ,  $16.4^\circ$  및  $19.8^\circ$  에서 특정 피크를 갖는 X-레이 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 화합물 (I)의 디사카린 염 형태 B가 제공된다.
- [0059] 본 발명의 추가의 측면에 따르면,  $2\theta$  약 =  $7.0^\circ$ ,  $10.8^\circ$ ,  $12.0^\circ$ ,  $12.5^\circ$ ,  $13.9^\circ$ ,  $16.4^\circ$ ,  $17.3^\circ$  및  $19.8^\circ$  에서 특정 피크를 갖는 X-레이 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 화합물 (I)의 디사카린 염 형태 B가 제공된다.
- [0060] 본 발명의 추가의 측면에 따르면, 실질적으로 도 5에 나타난 바와 같은 X-레이 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 화합물 (I)의 디사카린 염 형태 B가 제공된다.
- [0061] 시차주사 열량계 (DSC)에서 (실시예 부분에 기재된 바에 따른 조건으로) 가열한 경우, 화합물 (I)의 디사카린 염 형태 B는 도 21에 나타난 바와 같이 약  $106^\circ\text{C}$ 의 시작 온도 및 약  $110^\circ\text{C}$ 의 피크 온도로 녹는 흡열을 나타낸다.
- [0062] 화합물 (I)의 디사카린 염 형태 B는 화합물 (I)을 에틸 아세테이트 또는 아세토니트릴 중 대략 2 몰 당량의 사카린과 반응시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다. 형태 B는 이어서 실시예에 기재된 특정 조건을 사용하여 에틸 아세테이트로부터 결정화될 수 있다. 형태 B의 결정화는 형태 B의 결정으로의 염 슬러리의 시딩에 의해 도움받을 수 있다. 시딩 결정은 실시예에 기재된 하나의 방법을 사용하여 수득될 수 있다.
- [0063] 화합물 (I)의 디푸마르산 염
- [0064] 본 발명의 또다른 실시양태에서, 화합물 (I)의 디푸마르산 염이 제공된다.
- [0065] 화합물 (I)의 디푸마르산 염은 결정성이고, 실질적으로 도 19에 나타난 바와 같은 X-레이 분말 회절 패턴을 제공한다. 디푸마르산 염의 가장 두드러진 피크는 실시예의 표 XIX에 나타낸다.
- [0066] 본 발명의 추가의 측면에 따르면,  $2\theta$  약 =  $9.1^\circ$ ,  $14.2^\circ$ ,  $15.8^\circ$  또는  $20.4^\circ$  에서 하나 이상의 특정 피크를 갖는 X-레이 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 화합물 (I)의 디푸마르산 염이 제공된다.
- [0067] 본 발명의 추가의 측면에 따르면,  $2\theta$  약 =  $7.8^\circ$ ,  $9.1^\circ$ ,  $14.2^\circ$ ,  $15.8^\circ$ ,  $18.7^\circ$ ,  $19.0^\circ$ ,  $20.4^\circ$  또는  $24.7^\circ$  에서 하나 이상의 특정 피크를 갖는 X-레이 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 화합물 (I)의 디푸마르산 염이 제공된다.
- [0068] 본 발명의 추가의 측면에 따르면,  $2\theta$  약 =  $9.1^\circ$ ,  $14.2^\circ$ ,  $15.8^\circ$  및  $20.4^\circ$  에서 특정 피크를 갖는 X-레이 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 화합물 (I)의 디푸마르산 염이 제공된다.
- [0069] 본 발명의 추가의 측면에 따르면,  $2\theta$  약 =  $7.8^\circ$ ,  $9.1^\circ$ ,  $14.2^\circ$ ,  $15.8^\circ$ ,  $18.7^\circ$ ,  $19.0^\circ$ ,  $20.4^\circ$  및  $24.7^\circ$  에서 특정 피크를 갖는 X-레이 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 화합물 (I)의 디푸마르산 염이 제공된다.
- [0070] 또다른 실시양태에서, 화합물 (I)의 디푸마르산 염이 실질적으로 도 19에 나타난 바와 같은 X-레이 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 상기 염이 제공된다.
- [0071] 중량측정 증기 수착 (gravimetric vapour sorption) (실시예 부분에 기재된 바와 같은 DVS)을 사용한 습도 수착 측정은 화합물 (I) 디푸마르산 염이 약간 흡습성 (80% 상대 습도에서 0.2 내지 2% w/w 수분 흡수, 도 22 참조)이라는 것을 나타낸다.
- [0072] 본 발명의 추가의 측면에 따르면, (i) 디푸마르산 염을 형성하기 위해 화합물 (I)을 아세토니트릴, 또는 아세토니트릴 및 테트라히드로푸란 (THF)의 혼합물 중 대략 2 몰 당량의 푸마르산과 반응시키는 단계; 및 (ii) 디에틸 에테르로부터 디푸마르산 염을 결정화시키는 단계를 포함하는 화합물 (I)의 디푸마르산 염의 제조 방법이 제공된다.

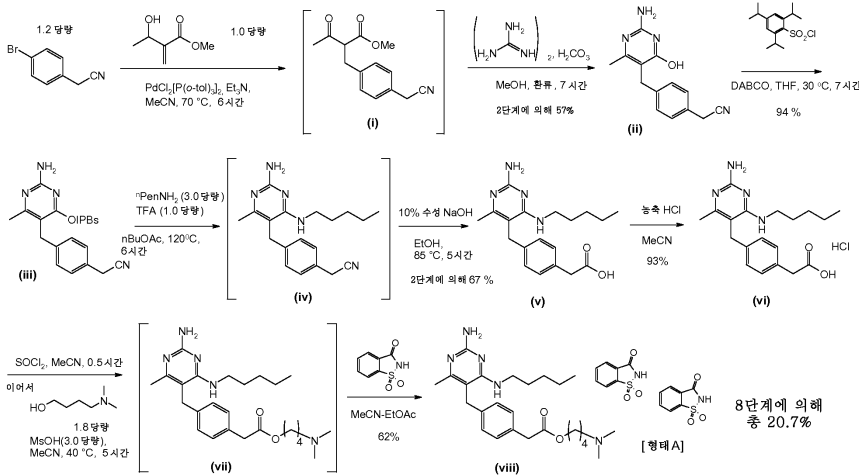
- [0073] 단계 (i)에서의 반응은 적합하게는 주위 온도에서 수행된다. 편리하게는 푸마르산은 THF 중에 용해될 수 있다. 이 용액은 이어서 아세트니트릴 중의 화합물 (I)의 용액에 첨가된다. 별법으로, 푸마르산은 화합물 (I)의 용액에 고체로서 첨가될 수 있다. 반응에 이어서 디푸마르산 염은 예를 들면, 용매(들)을 증발시킴으로써 단리될 수 있다.
- [0074] 단계 (ii)에서의 결정화는 편리하게는 디에틸 에테르 중의 염의 슬러리화에 의해 수행될 수 있다. 슬러리를 주위 온도에서 몇일, 예를 들면 약 5 내지 7일 동안 교반한 후에 결정성 디푸마르산 염이 관찰된다.
- [0075] 본 발명의 추가의 측면에 따르면, (i) 화합물 (I)을 에탄올 중 대략 2 몰 당량의 푸마르산과 반응시키는 단계; 및 (ii) 예를 들면, 적합한 항용매, 예를 들면 이소프로필 아세테이트의 첨가에 의한 디푸마르산 염의 결정화 단계를 포함하는 화합물 (I)의 디푸마르산 염의 제조 방법이 제공된다.
- [0076] 디푸마르산 염의 결정화는 디푸마르산 염의 결정으로의 혼합물의 시딩에 의해 도움받을 수 있다. 시딩 결정은 실시예에 기재된 하나의 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 디푸마르산 염의 결정화를 개시하기 위해 시딩이 사용되는 경우, 결정화에 대해 더 광범위한 용매 및 항용매를 사용하는 것이 가능할 수 있다. 예를 들면, 디푸마르산 염은 알콜, 예를 들면 메탄올 또는 에탄올로부터 결정화될 수 있다. 편리하게는, 시딩이 사용되는 경우, 디푸마르산 염은 결정화를 야기하기 위해 적합한 항용매를 사용하여 메탄올 또는 에탄올로부터 결정화될 수 있다. 적합한 항용매는 예를 들면, 에스테르, 예를 들면 이소프로필 아세테이트를 포함한다. 시딩을 동반한 용매/항용매 시스템, 예를 들면 메탄올/이소프로필 아세테이트의 사용은 디푸마르산 염의 대규모 제조를 위해 편리한 방법을 제공할 것으로 예상된다. 따라서 한 실시양태에서, 디푸마르산 염은,
- [0077] (i) 에탄올 중에 화합물 (I)을 용해시키고, 대략 2 몰 당량의 푸마르산과 반응시키는 단계;
- [0078] (ii) 혼합물의 온도를 약 30℃로 유지하면서 이소프로필 아세테이트를 첨가하는 단계;
- [0079] (iii) 화합물 (I)의 디푸마르산 염의 결정으로 혼합물을 시딩하는 단계;
- [0080] (iv) 이소프로필 아세테이트를 추가로 첨가하고, 혼합물을 약 20℃로 냉각시키는 단계; 및
- [0081] (v) 화합물 (I)의 디푸마르산 염을 단리하는 단계;
- [0082] 를 포함하는 방법에 의해 제조된다.
- [0083] 적합하게는, 단계 (i)에서 화합물 (I)은 약 6 부피 비율의 에탄올 중에 용해된다. 단계 (ii)에서 적합하게는 약 2.8 부피 비율의 이소프로필 아세테이트가 혼합물에 첨가된다. 단계 (iii)에서 혼합물은 적합하게는 결정화가 발생할 수 있도록, 시딩에 이어서 약 2.5시간 동안 교반된다. 단계 (iv)에서 적합하게는 약 3.2 부피 비율의 이소프로필 아세테이트가 혼합물에 첨가된다. 이어서, 혼합물은 적합하게는 약 1시간 동안 교반된다.
- [0084] 화합물 (I)의 디-1-히드록시-2-나프토산 염
- [0085] 본 발명의 또다른 실시양태에서 화합물 (I)의 디-1-히드록시-2-나프토산 염이 제공된다.
- [0086] 화합물 (I)의 디-1-히드록시-2-나프토산 염은 결정성이고, 실질적으로 도 6에 나타낸 바와 같은 X-레이 분말 회절 패턴을 제공한다. 디-1-히드록시-2-나프토산 염의 가장 두드러진 피크는 실시예의 표 VI에 나타낸다.
- [0087] 또다른 실시양태에서,  $2\theta$  약 = 8.3° , 16.6° , 19.4° 또는 23.4° 에서 하나 이상의 특정 피크를 갖는 X-레이 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 화합물 (I)의 디-1-히드록시-2-나프토산 염이 제공된다.
- [0088] 또다른 실시양태에서,  $2\theta$  약 = 8.3° , 9.5° , 11.5° , 11.8° , 12.8° , 13.6° , 16.6° , 16.9° , 19.4° 또는 23.4° 에서 하나 이상의 특정 피크를 갖는 X-레이 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 화합물 (I)의 디-1-히드록시-2-나프토산 염이 제공된다.
- [0089] 또다른 실시양태에서,  $2\theta$  약 = 8.3° , 16.6° , 19.4° 및 23.4° 에서 특정 피크를 갖는 X-레이 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 화합물 (I)의 디-1-히드록시-2-나프토산 염이 제공된다.
- [0090] 또다른 실시양태에서,  $2\theta$  약 = 8.3° , 9.5° , 11.5° , 11.8° , 12.8° , 13.6° , 16.6° , 16.9° , 19.4° 및 23.4° 에서 특정 피크를 갖는 X-레이 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 화합물 (I)의 디-1-히드록시-2-나프토산 염이 제공된다.
- [0091] 또다른 실시양태에서, 화합물 (I)의 디-1-히드록시-2-나프토산 염이 실질적으로 도 6에 나타낸 바와 같은 X-레이 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 상기 염이 제공된다.

- [0092] 본 발명의 추가의 측면에 따르면, (i) 화합물 (I)을 아세트니트릴 중 대략 2 몰 당량의 1-히드록시-2-나프토산과 반응시키는 단계; (ii) 단계 (i)로부터의 혼합물을 농축시키는 단계; 및 (iii) 화합물 (I)의 1-히드록시-2-나프토산 염을 결정화시키는 단계를 포함하는, 화합물 (I)의 디-1-히드록시-2-나프토산 염의 제조 방법이 제공된다.
- [0093] 단계 (ii)에서의 혼합물의 농도는 예를 들면, 증발 또는 증류에 의해 용매의 일부 또는 모두를 제거함으로써 달성될 수 있다. 적합하게는 단계 (iii)에서 염은 실시예에 나타난 바와 같이 예를 들면, 소량의 에틸아세테이트 중에서 염을 몇일 (예를 들면, 1 내지 7일) 동안 슬러리화시킴으로써 결정화된다. 염의 결정화는 염의 결정으로의 혼합물의 시딩에 의해 도움받을 수 있다. 시딩 결정은 실시예에 기재된 하나의 방법을 사용하여 제조될 수 있다.
- [0094] 화합물 (I)의 벤조산 염
- [0095] 본 발명의 또다른 실시양태에서 화합물 (I)의 벤조산 염이 제공된다. 이 실시양태에서의 벤조산 염은 화합물 (I), 즉 화합물 (I)의 모노-벤조산 염과 1:1의 염이다. 화합물 (I)의 모노-벤조산 염은 결정성이고, 실질적으로 도 1에 나타난 바와 같은 X-레이 분말 회절 패턴을 제공한다. 모노-벤조산 염의 가장 두드러진 피크는 실시예의 표 I에 나타난다.
- [0096] 또다른 실시양태에서,  $2\theta$  약 =  $6.3^\circ$ ,  $9.3^\circ$ ,  $17.8^\circ$  또는  $23.8^\circ$  에서 하나 이상의 특정 피크를 갖는 X-레이 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 화합물 (I)의 모노-벤조산 염이 제공된다.
- [0097] 또다른 실시양태에서,  $2\theta$  약 =  $6.3^\circ$ ,  $7.2^\circ$ ,  $9.3^\circ$ ,  $12.6^\circ$ ,  $15.6^\circ$ ,  $17.8^\circ$ ,  $19.8^\circ$ ,  $22.2^\circ$ ,  $23.8^\circ$  또는  $24.5^\circ$  에서 하나 이상의 특정 피크를 갖는 X-레이 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 화합물 (I)의 모노-벤조산 염이 제공된다.
- [0098] 또다른 실시양태에서,  $2\theta$  약 =  $6.3^\circ$ ,  $9.3^\circ$ ,  $17.8^\circ$  및  $23.8^\circ$  에서 특정 피크를 갖는 X-레이 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 화합물 (I)의 모노-벤조산 염이 제공된다.
- [0099] 또다른 실시양태에서,  $2\theta$  약 =  $6.3^\circ$ ,  $7.2^\circ$ ,  $9.3^\circ$ ,  $12.6^\circ$ ,  $15.6^\circ$ ,  $17.8^\circ$ ,  $19.8^\circ$ ,  $22.2^\circ$ ,  $23.8^\circ$  및  $24.5^\circ$  에서 특정 피크를 갖는 X-레이 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 화합물 (I)의 모노-벤조산 염이 제공된다.
- [0100] 또다른 실시양태에서, 화합물 (I)의 모노-벤조산 염이 실질적으로 도 1에 나타난 바와 같은 X-레이 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 상기 염이 제공된다.
- [0101] 본 발명의 추가의 측면에 따르면, (i) 화합물 (I)을 아세트니트릴 중 대략 1 몰 당량의 벤조산과 반응시키는 단계; (ii) 단계 (i)로부터의 혼합물을 농축시키는 단계; 및 (iii) 화합물 (I)의 모노-벤조산 염을 결정화시키는 단계를 포함하는, 화합물 (I)의 모노-벤조산 염의 제조 방법이 제공된다.
- [0102] 단계 (ii)에서의 혼합물의 농도는 예를 들면, 증발 또는 증류에 의해 용매의 일부 또는 모두를 제거함으로써 달성될 수 있다. 적합하게는 단계 (iii)에서 염은 실시예에 나타난 바와 같이 예를 들면, 소량의 아세트니트릴 중에서 염을 슬러리화시킴으로써 결정화될 수 있다. 염의 결정화는 염의 결정으로의 혼합물의 시딩에 의해 도움받을 수 있다. 시딩 결정은 실시예에 기재된 하나의 방법을 사용하여 제조될 수 있다.
- [0103] 본 발명의 특정 실시양태에서, 화합물 (I)의 염의 개별 결정성 형태는 화합물 (I)의 그 염의 다른 결정성 형태로부터 실질적으로 유리된다. 예를 들면, 기재된 결정성 화합물 (I)의 디사카린 염 형태 A는 30%, 20%, 15%, 10%, 5%, 3% 미만 또는 특히, 1 중량% 미만의 화합물 (I)의 디사카린 염의 다른 결정성 형태, 예를 들면 형태 B를 포함한다. 따라서 한 실시양태에서, 화합물 (I)의 디사카린 염 형태 A는 화합물 (I)의 디사카린 염 형태 B로부터 실질적으로 유리된다.
- [0104] 본 발명의 특정 실시양태에서, 염 화학량론이 구체적으로 기재된 경우, 예를 들면 1:1 화합물 (I) 대 산 염 (즉, 모노-산 염) 또는 1:2 화합물 (I) 대 산 염 (즉, 디-산) 염의 경우, 그 염은 적합하게는 다른 화학량론의 염으로부터 실질적으로 유리된다. 예를 들면, 화합물 (I)의 디푸마르산 염은 모노-푸마르산 염으로부터 실질적으로 유리된다. 적합하게는 화합물 (I)의 특정 염은 30%, 20%, 15%, 10%, 5%, 3% 미만 또는 특히, 1 중량% 미만의 상이한 화학량론의 염을 포함한다.
- [0105] 본원에서 " $2\theta$  약 = ....에서 하나 이상의 특정 피크를 갖는 X-레이 분말 회절 패턴"을 갖는 것으로 기재된 염의 경우, 염의 XRPD는 하나 이상의 나열된  $2\theta$  값을 함유할 수 있다. 예를 들면, 나열된 하나 이상의  $2\theta$  값,

2개 이상의 2θ 값 또는 3개 이상의 2θ 값.

- [0106] 화합물 (I)의 염의 결정성 형태에 대한 X-레이 분말 회절 피크를 정의하는 상기 문단들에서, 용어 "약 ="은 표현 "... 2θ 약 = 에서..."에서, 당업자에게 인정될 바와 같이, 피크의 정확한 위치는 측정 기구에 따라서, 샘플에 따라서, 또는 이용된 측정 조건의 미세한 변화로 인해 조금 다를 수 있기 때문에, 피크의 정확한 위치 (즉, 언급된 2-세타 각도 값)가 절대적인 값이라고 해석되어서는 안된다는 것을 나타내기 위해 사용된다. 또한 상기 문단들에서 화합물 (I)의 결정성 염은 표 I, IV, V, VI 및 XIX에 나타난 가장 두드러진 피크 (2-세타 각도 값)를 실질적으로 갖고, 도 1, 4, 5, 6 및 19에 나타난 X-레이 분말 회절 패턴과 '실질적으로' 동일한 X-레이 분말 회절 패턴을 제공한다는 것이 언급되었다. 본문의 내용에서 용어 '실질적으로'의 사용은 또한 X-레이 분말 회절 패턴의 2-세타 각도 값은 기구에 따라서, 샘플에 따라서, 또는 이용된 측정 조건의 미세한 변화로 인해 조금 다를 수 있다는 것을 나타내기 위해 의도되었다는 것을 이해해야 하고, 따라서 도에서 나타나거나 또는 표에서 인용된 피크 위치는, 다시 절대적인 값이라고 해석되어서는 안된다.
- [0107] X-레이 분말 회절의 당업자는 피크의 상대 강도는, 샘플의 분석에 영향을 줄 수 있는 예를 들면, 대략 30 마이크로미터 초과 크기의 알갱이 및 비-단일 측면 비율에 의해 영향받을 수 있다는 것을 이해할 것이다. 게다가, 강도는 실험적 조건 및 샘플 제조, 예를 들면 샘플에서의 입자의 바람직한 방향에 따라서 변할 수 있다는 것을 이해해야 한다. 자동 또는 고정 발산 슬릿 (slit)의 사용은 또한 상대 강도의 계산에 영향을 줄 것이다. 당업자는 회절 패턴을 비교할 경우, 이러한 효과를 처리할 수 있다.
- [0108] X-레이 분말 회절의 당업자는 또한 샘플 높이의 차이 및 검출기 위치의 교정에서의 오류 때문에, 2θ 위치에서 작은 이동이 발생할 수 있다는 것을 이해할 것이다. 일반적으로, 주어진 값으로부터의 ±0.1°의 차이는 맞다고 여겨져야 한다.
- [0109] 당업자는 또한 DSC에 의해 측정된 용점의 미세한 변화는 샘플 순도, 샘플 제조 및 측정 조건 (예를 들면, 가열 속도)의 변화에 의해 발생할 수 있다는 것을 인정할 것이다. 용점의 대안 측정은 다른 유형의 장비 또는 이하 기재된 것들과 상이한 조건의 사용에 의해 주어질 수 있다는 것이 인정될 것이다. 따라서 본원에 인용된 용점 및 흡열 도면은 절대적인 값으로 이해되어서는 안되고, 이러한 측정 오류는 DSC 데이터를 해석할 경우에 고려되어야 한다. 전형적으로, 용점은 ±5°C 또는 그 미만으로 달라질 수 있다.
- [0110] 본원에 기재된 화합물 (I)의 염은 또한 다른 적합한 분석적 기술, 예를 들면 NIR 분광법 또는 고체-상태 핵 자기 공명 분광법을 사용하는 다른 물리적 형태로부터 특징지어지고/지거나 구분될 수 있다.
- [0111] 본원에 기재된 화합물 (I)의 염의 화학적 구조는 보통의 방법, 예를 들면 양성자 핵 자기 공명 (NMR) 분석에 의해 확인될 수 있다.
- [0112] 화합물 (I)의 제조
- [0113] 본원에 기재된 염의 제조에 사용된 유리 염기 (즉, 화합물 (I))는 W02009/067081의 실시예 57에 기재된 바에 따라 제조될 수 있다. 화합물 (I)은 또한 본원의 실시예에 설명된 바에 따라 제조될 수 있다. 화합물 (I)의 제조를 위한 하나의 특정 방법은 반응식 1에 나타나고, 이는 또한 화합물 (I) 디사카린 염 형태 A의 최종 제제를 나타낸다.

[0114] <반응식 1>



[0115]

[0116] 반응식 1의 특정 반응 조건은 실시예에 보다 상세히 기재된다. 특정 반응 조건 및 용매 등은 반응식 1에 나타난 합성 방법에 제한되지는 않는다는 것이 이해되어야 한다. 따라서 반응식 1에 의해 나타난 방법을 사용한 다른 반응 조건은 화합물 (I)의 제조를 위해 적합할 수 있다.

[0117] 예를 들면, 반응식 1의 하나의 독립적인 측면에서, 단계 (i)에서는 메틸 3-히드록시-2-메틸렌부타노에이트 및 2-(4-브로모페닐)아세트니트릴의 커플링 반응은 적합한 팔라듐 촉매 및 염기의 존재하에 수행된다. 적합하게는 팔라듐 촉매는 예를 들면, PdCl<sub>2</sub>[P(o-tol)<sub>3</sub>]<sub>2</sub> (반응식 1에 나타난 바와 같음), Pd[P(t-Bu)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, 트리페닐포스핀 함유 Pd(OAc)<sub>2</sub>, 또는 테트라-n-부틸암모늄 브로마이드 (TBAB) 함유 Pd(OAc)<sub>2</sub>이다. 염기는 예를 들면, 유기 아민 염기 또는 무기 염기일 수 있다. 유기 아민 염기의 예는, 트리에틸아민 및 N,N-디시클로헥실메틸아민을 포함한다. 무기 염기의 예는, 적합한 카르보네이트 염기, 예를 들면 중탄산나트륨을 포함한다. 반응은 편리하게는 적합한 용매, 예를 들면 극성 비 양성자성 용매, 예를 들면 테트라히드로푸란 (THF), 아세트니트릴, 프로피오니트릴 또는 N,N-디메틸포름아미드 (DMF)의 존재하에 수행된다. 반응 온도는 70-80 °C 또는 THF의 경우, 용매의 환류 온도일 수 있다.

[0118] 예를 들면, 반응식 1의 또다른 독립적인 측면에서, 단계 (iii)에서는 단계 (ii)의 생성물 (2-(4-((2-아미노-4-히드록시-6-메틸피리미딘-5-일)메틸)페닐)아세트니트릴)의 반응은, 염기의 존재하에 아릴술포닐할라이드와 함께 수행될 수 있다. 적합하게는 아릴술포닐 할라이드는 예를 들면, 치환된 벤젠술포닐 할라이드, 예를 들면 2,4,6-트리아이소프로필벤젠술포닐 클로라이드 (반응식 1에 나타난 바와 같은 IPBSCl), 2,4-디메톡시벤젠술포닐 클로라이드, 4-메톡시벤젠술포닐 클로라이드, 또는 2-메틸벤젠술포닐 클로라이드 (2,4,6-트리메틸벤젠술포닐 클로라이드)이다. 염기는 예를 들면, 유기 아민 염기 또는 무기 염기일 수 있다. 유기 아민 염기의 예는, 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄 (DABCO), N-메틸피롤리딘, N-메틸모르폴린, N,N,N',N'-테트라메틸-1,3-프로판디아민 (TMPDA), 촉매량의 N-메틸이미다졸 (NMI) 함유 TMPDA, 촉매량의 NMI 함유 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔 (DBU), 또는 이중 내지 삼중 몰비의 트리에틸아민 함유 트리메틸아민 히드록로라이드를 포함한다. 무기 염기의 예는, 적합한 카르보네이트 염기, 예를 들면 탄산칼륨을 포함한다. 용매는 극성 비 양성자성 용매 또는 방향족 탄화수소일 수 있다. 반응은 편리하게는 적합한 용매, 예를 들면 극성 비 양성자성 용매, 예를 들면 아세트니트릴, 테트라히드로푸란 (THF) 또는 2-메틸테트라히드로푸란; 또는 방향족 탄화수소, 예를 들면 톨루엔의 존재하에 수행된다.

[0119] 질환 및 의학적 상태

[0120] 본 발명에 따른 염 (용매화물 형태를 포함함)은 TLR7 활성의 조절제로서 유용하고, 따라서 다음 상태 또는 질환의 치료를 위해 인간을 포함하는, 포유동물에게 투여될 수 있다:

[0121] 1. 호흡 기도: 기관지, 알레르기성, 내인성, 외인성, 운동-유발성, 약물-유발성 (아스피린 및 NSAID-유발성을 포함함) 및 먼지-유발성 천식을 포함하는, 간헐적 및 지속적 모두이고, 모든 중증도의 천식 및 기도 과민-반응의 다른 원인; 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD); 감염성 및 호산구성 기관지염을 포함하는 기관지염; 기종; 기관지 확장증; 낭성 섬유증; 사르코이드증; 농부 폐 및 관련 질환; 과민성 폐렴; 특발성 섬유성 폐포염, 특발성 간질성 폐렴, 섬유증 합병 항신생물 요법, 및 결핵 및 아스페르길루스증 및 다른 곰팡이 감염을 포함하는, 만성 감

염을 포함하는 폐 섬유증; 폐 이식의 합병증; 폐 혈관계의 혈관염성 및 혈전성 장애, 및 폐 고혈압증; 기도의 염증성 및 분비성 상태와 연관된 만성 기침의 치료, 및 의인성 기침을 포함하는 기침완화 활성; 약물성 비염 및 혈관운동성 비염을 포함하는 급성 및 만성 비염; 신경성 비염 (건초열)을 포함하는 통년성 및 계절성 알레르기성 비염; 비 폴립증; 일반 감기, 및 호흡기 세포융합 바이러스, 인플루엔자, 코로나바이러스 (SARS를 포함함) 및 아데노바이러스에 의한 감염을 포함하는 급성 바이러스 감염을 포함하는 기도의 폐쇄성 질환;

- [0122] 2. 피부: 건선, 아토피성 피부염, 접촉성 피부염 또는 다른 습진성 피부병, 및 지연형 과민성 반응; 식물- 및 광피부염; 지루 피부염, 포진 피부염, 광선 각화증, 편평태선, 경화 위축성 태선, 피저 농피증, 피부 사르코이드, 원관상 홍반성 루푸스, 천포창, 유사천포창, 수포성 표피박리증, 두두러기, 혈관부종, 혈관염, 독성 홍반, 피부 호산구증다증, 원형 탈모증, 남성형 대머리, 스위트 (Sweet's) 증후군, 웨버-크리스찬 증후군, 다형 홍반; 감염성 및 비-감염성 모두의 연조직염; 지방층염; 피부 림프종, 비-흑색종 피부암 및 다른 이형성 병변; 고정 약물 발진을 포함하는 약물-유발성 장애;
- [0123] 3. 눈: 안검염; 다년성 및 춘계 알레르기성 결막염을 포함하는 결막염; 홍채염; 앞 및 뒤 포도막염; 맥락막염; 망막에 영향을 주는 자가면역성, 퇴행성 또는 염증성 장애; 교감신경 안염을 포함하는 안염; 사르코이드증; 바이러스성, 곰팡이 및 박테리아를 포함하는 감염;
- [0124] 4. 생식비뇨기성: 간질성 및 사구체신염을 포함하는 신장염; 신증후군; 급성 및 만성 (간질성) 방광염 및 허너 케양을 포함하는 방광염; 급성 및 만성 요도염, 전립샘염, 부고환염, 난소염 및 자궁관염; 외음-질염; 페로니 질환; 발기 기능장애 (남성 및 여성 모두);
- [0125] 5. 동종이식 거부반응: 예를 들면, 신장, 심장, 간, 폐, 골수, 피부 또는 각막의 이식에 이은, 또는 수혈에 이은; 또는 만성 이식편 대 숙주 질환의 급성 및 만성;
- [0126] 6. 류마티스성 관절염, 과민성 장 증후군, 전신성 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 하시모토 갑상선염, 그레이브스병, 애디슨병, 진성 당뇨병, 특발성 혈소판 감소증, 호산구성 근막염, 과다-IgE 증후군, 항인지질 증후군 및 사자리 (Sazary) 증후군을 포함하는 다른 자가-면역 및 알레르기성 장애;
- [0127] 7. 종양학: 전이성 질환 및 종양 재발, 및 부신생물 증후군의 예방 및 치료를 포함하는, 전립선, 유방, 폐, 난소, 췌장, 장 및 결장, 위, 피부 및 뇌 종양을 포함하는 일반 암, 및 골수 (백혈병을 포함함) 및 림프세포증식성 시스템에 영향을 주는 악성종양, 예를 들면 호지킨 및 비-호지킨 림프종의 치료; 및,
- [0128] 8. 감염성 질환: 바이러스 질환, 예를 들면 생식기 사마귀, 일반 사마귀, 발바닥 사마귀, B형 간염, C형 간염, 단순 포진 바이러스, 전염 물렁증, 두창, 인간 면역결핍 바이러스 (HIV), 인간 유두종 바이러스 (HPV), 거대세포 바이러스 (CMV), 수두대상 포진 바이러스 (VZV), 리노바이러스, 아데노바이러스, 코로나바이러스, 인플루엔자, 파라-인플루엔자; 박테리아 질환, 예를 들면 결핵 및 계형 결핵균, 나병; 다른 감염성 질환, 예를 들면 곰팡이 질환, 클라미디아, 칸디다, 아스페르길루스, 효모균성 뇌막염, 뉴모시스티스 카르니 (pneumocystis carinii), 와포자충증, 히스토플라스마증, 톡소포자충증, 파동편모충 감염 및 리슈만편모충증.
- [0129] 따라서, 본 발명은 요법에서의 사용을 위한 본원에 정의된 화합물 (I)의 염 또는 염의 용매화물을 제공한다.
- [0130] 추가의 측면에서, 본 발명은 요법에서의 사용을 위한 의학의 제조에서의 본원에 정의된 화합물 (I)의 염 또는 염의 용매화물의 용도를 제공한다.
- [0131] 본 명세서의 내용상, 용어 "요법"은 또한, 그에 반대되는 특정 암시가 없는 한, "예방"을 포함한다. 용어 "치료적" 및 "치료적으로"는 그에 따라서 해석되어야 한다.
- [0132] 예방은 특히 문제의 질환 또는 상태를 이전에 앓은 경험이 있거나, 또는 그렇지 않으면 그럴 증가된 위험이 있는 것으로 여겨지는 사람의 치료에 관련된 것으로 예상된다. 특정 질환 또는 상태의 발병의 위험이 있는 사람은 일반적으로, 질환 또는 상태의 가족력이 있는 사람, 또는 유전적 검사 또는 스크리닝에 의해 질환 또는 상태가 특히 쉽게 발병되는 것으로 확인되는 사람을 포함한다.
- [0133] 특히, 본 발명에 따른 염 (용매화물 형태를 포함함)은 천식, COPD, 알레르기성 비염, 알레르기성 결막염, 아토피성 피부염, 암, B형 간염, C형 간염, HIV, HPV, 박테리아 감염 및 피부병의 치료에 사용될 수 있다. 또한 염은 또한 백신 보조제로서 유용할 수 있다.
- [0134] 따라서, 본 발명의 추가의 측면으로서, 천식, COPD 또는 알레르기성 비염의 치료에 사용되기 위한 본원에 정의된 화합물 (I)의 염 또는 염의 용매화물이 제공된다.

- [0135] 본 발명의 추가의 측면으로서, 천식의 치료에 사용되기 위한 본원에 정의된 화합물 (I)의 염 또는 염의 용매화물이 제공된다.
- [0136] 본 발명의 추가의 측면으로서, COPD의 치료에 사용되기 위한 본원에 정의된 화합물 (I)의 염 또는 염의 용매화물이 제공된다.
- [0137] 본 발명의 추가의 측면으로서, 알레르기성 비염의 치료에 사용되기 위한 본원에 정의된 화합물 (I)의 염 또는 염의 용매화물이 제공된다.
- [0138] 본 발명의 추가의 측면으로서, 백신 보조제로서 사용되기 위한 본원에 정의된 화합물 (I)의 염 또는 염의 용매화물이 제공된다.
- [0139] 본 발명의 추가의 측면으로서, 천식, COPD 또는 알레르기성 비염의 치료에 사용되기 위한 의약의 제조에서의 본원에 정의된 화합물 (I)의 염 또는 염의 용매화물의 용도가 제공된다.
- [0140] 본 발명의 추가의 측면으로서, 천식의 치료에 사용되기 위한 의약의 제조에서의 본원에 정의된 화합물 (I)의 염 또는 염의 용매화물의 용도가 제공된다.
- [0141] 본 발명의 추가의 측면으로서, COPD의 치료에 사용되기 위한 의약의 제조에서의 본원에 정의된 화합물 (I)의 염 또는 염의 용매화물의 용도가 제공된다.
- [0142] 본 발명의 추가의 측면으로서, 알레르기성 비염의 치료에 사용되기 위한 의약의 제조에서의 본원에 정의된 화합물 (I)의 염 또는 염의 용매화물의 용도가 제공된다.
- [0143] 본 발명의 추가의 측면으로서, 질환 또는 상태의 치료를 위한 백신의 제조에서의 본원에 정의된 화합물 (I)의 염 또는 염의 용매화물의, 백신 보조제로서의 용도가 제공된다.
- [0144] 본 발명은 따라서, 본원에 정의된 화합물 (I)의 염 또는 염의 용매화물의 치료 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 염증성 질환을 앓거나 또는 그럴 위험이 있는 환자에서의 상기 질환의 치료 방법을 제공한다.
- [0145] 본 발명은 또한 본원에 정의된 화합물 (I)의 염 또는 염의 용매화물의 치료 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 기도 질환, 예를 들면 가역성 폐쇄성 기도 질환, 예를 들면 천식을 앓거나 또는 그럴 위험이 있는 환자에서의 상기 질환의 치료 방법을 제공한다.
- [0146] 본 발명은 보다 더 나아가, 치료 유효량의 본원에 정의된 화합물 (I)의 염 또는 염의 용매화물을 그를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 비정상적 세포 성장 (예를 들면, 암)을 포함하거나 또는 그로부터 야기되는 질환 또는 상태의 치료 또는 위험 감소의 방법을 제공한다.
- [0147] 본 발명은 보다 더 나아가, 치료 유효량의 백신 및 본원에 정의된 화합물 (I)의 염 또는 염의 용매화물을 그를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 질환 또는 상태의 치료 또는 위험 감소의 방법을 제공한다.
- [0148] 본 발명은 보다 더 나아가, 치료 유효량의 백신 및 본원에 정의된 화합물 (I)의 염 또는 염의 용매화물을 그를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 백신에 대한 반응을 증가시키는 방법을 제공한다.
- [0149] 상기-언급된 치료적 용도에 대해, 투여되는 투여량은 당연히, 사용되는 염, 투여 방식, 원하는 치료 및 나타난 장애에 따라 달라질 것이다. 예를 들면, 흡입되는 경우, (용매화된) 염의 일일 투여량은 체중 1 킬로그램 당 0.05 마이크로그램 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) 내지 체중 1 킬로그램 당 100 마이크로그램 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )의 범위일 수 있다. 예를 들면, 약 0.1 내지 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 투여량, 예를 들면 약 0.1, 0.5, 1, 2, 5, 10, 20, 50 또는 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 투여량. 별법으로, (용매화된) 염이 경구적으로 투여되는 경우, 일일 투여량은 체중 1 킬로그램 당 0.01 마이크로그램 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) 내지 체중 1 킬로그램 당 100 밀리그램 ( $\text{mg}/\text{kg}$ )의 범위일 수 있다.
- [0150] 본원에 언급된 투여량은 유리 염기로서의 화합물 (I)의 투여량을 가리킨다. 따라서, 특정 염의 등가 투여량은, 유리 염기와 비교하여 염의 증가된 분자량 때문에 높아질 것이다.
- [0151] 본 발명에 따른 염은 단독으로 사용될 수 있지만, 일반적으로 염 또는 그의 용매화물 (활성 성분)이 제약상 허용되는 보조제, 희석제 또는 담체와 연관된 제약 조성물의 형태로 투여될 것이다. 적합한 제약 제제의 선택 및 제조를 위한 통상의 방법은 예를 들면, 문헌 ["Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988]에 기재되어 있다.
- [0152] 투여 방식에 따라서, 제약 조성물은 활성 성분의 0.05 내지 99 중량% (중량 기준의 백분율), 보다 바람직하게는

0.05 내지 80 중량%, 더욱 보다 바람직하게는 0.10 내지 70 중량%, 한층 보다 바람직하게는 0.10 내지 50 중량%를 포함할 수 있으며, 모든 중량 기준의 백분율은 총 조성물에 기반을 둔다.

- [0153] 본 발명은 또한 제약상 허용되는 보조제, 희석제 또는 담체와 연관된 본원에 정의된 화합물 (I)의 염 또는 염의 용매화물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0154] 본 발명은 더 나아가, 본원에 정의된 화합물 (I)의 염 또는 염의 용매화물을 제약상 허용되는 보조제, 희석제 또는 담체와 혼합하는 것을 포함하는, 본 발명의 제약 조성물의 제조 방법을 제공한다.
- [0155] 제약 조성물은 예를 들면, 크림, 용액, 현탁액, 헵타플루오로알칸 (HFA) 에어로졸 및 건조 분말 제제, 예를 들면, 터부할러 (등록상표)로 알려진 흡입기 장치의 제제의 형태로 경구적 (예를 들면, 피부로 또는 폐 및/또는 기도 (경구 또는 비강 흡입에 의해)로의 투여)으로; 또는 전신적으로, 예를 들면 정제, 캡슐, 시럽, 분말 또는 과립 형태의 경구 투여로; 또는 용액 또는 현탁액 형태의 비경구 투여로; 또는 피하 투여로; 또는 좌제 형태의 직장 투여로; 또는 경피적으로 투여될 수 있다.
- [0156] 흡입에 의한 투여를 위한 제약 조성물
- [0157] 본 발명의 실시양태에서, 제약 조성물은 흡입에 의해 (경구 또는 비강) 투여된다.
- [0158] 화합물 (I)의 염은 적합한 전달 장치, 예를 들면 건조 분말 흡입기, 계량된 투여량 흡입기, 분무기 또는 비강 전달 장치를 사용하여 투여될 수 있다. 이러한 장치는 잘 알려져 있다.
- [0159] 추가의 실시양태에서, 제약 조성물은 건조 분말 흡입기 (DPI)의 사용에 의해 투여된다.
- [0160] DPI는 "수동적" 또는 입김-작동되거나, 또는 분말이 환자의 흡입과는 다른 메카니즘, 예를 들면 압축된 공기의 내부적 공급에 의해 확산되는 경우, "능동적"일 수 있다. 현재는, 세 가지 유형의 수동적 건조 분말 흡입기: 단일-투여량, 다발성 단위 투여량 또는 다중투여량 (저장소) 흡입기를 얻을 수 있다. 단일-투여량 장치에서, 개별 투여량은 대체로 젤라틴 캡슐로 제공되며, 사용 전에 예를 들면, 스피너할러 (Spinhaler)(등록상표) (아벤티스 (Aventis)), 로타할러 (Rotahaler)(등록상표) (글락소스미스클라인 (GlaxoSmithKline)), 에어로라이저 (Aeroliser)(상표명) (노바티스 (Novartis)), 인헬레이터 (Inhalator)(등록상표) (뵈링거 (Boehringer)) 및 이클립스 (Eclipse) (아벤티스 (Aventis)) 장치를 포함하는 흡입기에 로딩되어야 한다. 예를 들면, 디스크할러 (Diskhaler)(등록상표) (글락소스미스클라인), 디스크스 (Diskus)(등록상표) (글락소스미스클라인) 및 에어로할러 (Aerohaler)(등록상표) (뵈링거) 장치를 포함하는 다발성 단위 투여량 흡입기는, 수많은 개별적으로 포장된 투여량을 다발성 젤라틴 캡슐 또는 수포 중 하나로 함유한다. 예를 들면, 터부할러 (등록상표) (아스트라제네카 (AstraZeneca)), 이지할러 (Easyhaler)(등록상표) (오라이온 (Orion)), 노보라이저 (Novolizer)(등록상표) (에이에스티에이 메디카 (ASTA Medica)), 클릭할러 (Clickhaler)(등록상표) (이노바타 바이오메드 (Innovata Biomed)) 및 풀비날 (Pulvinal)(등록상표) (치에시 (Chiesi)) 장치를 포함하는 다중투여량 장치에서, 약물은 개별 투여량이 계량된 대량 분말 저장소 중에 저장된다.
- [0161] DPI에서 사용되기 위한 흡입 가능한 제약 조성물 또는 건조 분말 제제는, 잘게 나눈 활성 성분 (일반적으로 10  $\mu\text{m}$  이하, 바람직하게는 5  $\mu\text{m}$  이하의 질량 중위값 직경을 가짐)을 담체 물질, 예를 들면 모노-, 디- 또는 폴리사카리드, 슈가 알콜, 또는 다른 폴리올과 함께 혼합함으로써 제조될 수 있다. 적합한 담체는 슈가 또는 슈가 알콜, 예를 들면 락토스, 글루코스, 라피노스, 멜레치토스, 락티톨, 말티톨, 트레할로스, 수크로스, 만니톨; 및 전분이다. 담체 입자는 20 내지 1000  $\mu\text{m}$ , 더욱 대체로 50 내지 500  $\mu\text{m}$ 의 질량 중위값 직경을 가질 수 있다. 분말 혼합물은 요구되는 바와 같이, 이어서 각각 원하는 투여량의 활성 성분을 함유하는 경질 젤라틴 캡슐로 조제될 수 있다.
- [0162] 별법으로, 흡입 가능한 제약 조성물은 잘게 나눈 분말 (예를 들면, 잘게 나눈 활성 성분 및 잘게 나눈 담체 입자로 이루어짐)을 흡입 절차 중에 분해되는 구 (sphere)로 처리함으로써 제조될 수 있다. 이 구화 (spheronize) 분말은 예를 들면, 투여 단위가 원하는 투여량을 계량하고, 이어서 환자에 의해 흡입되는 터부할러 (등록상표)로 알려진 다중투여량 흡입기의 약물 저장소에 채워진다.
- [0163] 따라서, 본 발명은 또한 본 발명의 흡입 가능한 제약 조성물을 함유하는 건조 분말 흡입기, 특히 다발성 단위 투여량 건조 분말 흡입기를 제공한다.
- [0164] 추가의 실시양태에서, 화합물 (I)의 염은 계량된 투여량 흡입기 (MDI), 특히 가압 계량된 투여량 흡입기 (pMDI)의 사용에 의해 투여된다. pMDI는 활성을 적합한 용액 또는 현탁액으로서 가압된 용기 중에 함유한다. 활성은 pMDI 장치 상의 밸브를 작동시킴으로써 전달된다. 작동은 수동 또는 입김 작동될 수 있다. 수동으로 작동

되는 pMDI에서, 장치는 사용자가 흡입하면서 예를 들면, pMDI 장치 상의 적합한 방출 메카니즘을 누름으로써 사용자에게 의해 작동된다. 입김으로 작동되는 pMDI는 pMDI의 마우스피스 (mouthpiece)를 통해 환자가 흡입하는 경우 작동된다. 이는 장치의 작동이 환자의 흡입에 맞춰 일정 시간 후 작동되도록 하여 유리할 수 있고, 활성의 더욱 일관된 투여를 야기할 수 있다. pMDI 장치의 예는, 라피할러 (Rapihaler)(등록상표) (아스트라제네카)를 포함한다.

- [0165] pMDI에서의 사용을 위한 흡입 가능한 제약 조성물은, 추가의 부형제, 예를 들면 용매 (예를 들면, 에탄올), 계면활성제, 윤활제, 방부제 또는 안정제와 함께 또는 없이 화합물 (I)의 염을 적합한 추진제 중에 분해 또는 확산시킴으로써 제조될 수 있다. 적합한 추진제는 탄화수소, 클로로플루오로카본 및 히드로플루오로알칸 (예를 들면, 헵타플루오로알칸) 추진제, 또는 임의의 이러한 추진제의 혼합물을 포함한다. 바람직한 추진제는, 각각 단독으로 또는 다른 추진제 및/또는 계면활성제 및/또는 다른 부형제와 조합으로 사용될 수 있는 P134a 및 P227이다. 화합물 (I)의 염이 현탁액으로서 사용된 경우, 염은 적합하게는 잘게 나눈 형태 (일반적으로 10 μm 이하, 바람직하게는 5 μm 이하의 질량 중위값 직경을 가짐)로 존재한다.
- [0166] 추가의 실시양태에서, 화합물 (I)의 염은 계량된 투여량 흡입기를 스페이서 (spacer)와 조합으로 사용하여 투여된다. 적합한 스페이서는 잘 알려져 있고, 네뷰챔버 (Nebuchamber)(등록상표) (아스트라제네카) 또는 볼류마틱 (Volumatic)(등록상표) (글락소스미스클라인)을 포함한다.
- [0167] 추가의 실시양태에서, 화합물 (I)의 염은 분무기를 사용하여 투여된다. 적합한 분무기는 잘 알려져 있다.
- [0168] 분무기에서의 사용을 위한 흡입 가능한 제약 조성물은 적합한 수성 매질 중에 화합물 (I)의 염을 확산시키거나 또는 바람직하게는 용해시킴으로써 제조될 수 있다. 조성물은 또한 예를 들면, 적합한 pH 및/또는 긴장성 조정, 계면활성제 및 방부제를 포함할 수 있다. 적합한 조성물의 예는, 화합물 (I)의 염, 시트레이트 완충제 및 염수를 포함하는 조성물을 포함한다.
- [0169] 추가의 실시양태에서, 화합물 (I)의 염은 적합한 전달 전달 장치, 예를 들면 스프레이 펌프 또는 MDI 비강 전달을 위해 개질된 스프레이 형태로서 비강 투여될 수 있다. 별법으로, 염은 적합한 DPI 장치, 예를 들면 리노코트 (Rhinocort)(등록상표), 터부할러 (등록상표) (아스트라제네카)를 사용하여 분말로서 비강 투여될 수 있다.
- [0170] 스프레이 펌프 또는 MDI 비강 전달 장치에서의 사용을 위한, 비강으로 흡입가능한 제약 조성물은, MDI 장치를 통한 흡입을 위해 상기 기재된 것들과 유사한 적합한 수성 매질 중에 화합물 (I)의 염을 확산 또는 바람직하게는 용해시킴으로써 제조될 수 있다. 비강 전달을 위한 적합한 건조 분말 조성물은 DPI 전달과 관련하여 상기 기재되었다. 그러나, 페로의 화합물의 침투를 제한하는 것 및 비강 중에 화합물을 유지시키는 것이 바람직한 경우, 화합물을 더 큰 입도, 예를 들면 약 10 μm 초과, 예를 들면 10 μm 내지 50 μm의 평균 입경으로 사용하는 것이 필요할 수 있다.
- [0171] 따라서, 본 발명은 또한 흡입 가능한 본 발명의 제약 조성물을 함유하는, 비강 투여를 위해 적합한 흡입기 장치 (예를 들면, 건조 분말 흡입기, 특히 다발성 단위 투여량 건조 분말 흡입기 또는 pMDI 흡입기)를 제공한다.
- [0172] 본 발명에 따른 염은 또한 상기 상태의 치료를 위해 사용된 다른 화합물과 함께 투여될 수 있다. 이러한 추가의 화합물의 예는, W02009/067081에 기재된 화합물을 포함한다.
- [0173] 용도, 치료 방법, 제약 조성물 및 투여와 관련하여 "화합물 (I)의 염"에 대한 참조는 본원에 기재된 임의의 하나의 염, 예를 들면 4-(디메틸아미노)부틸 2-(4-((2-아미노-4-메틸-6-(펜틸아미노)피리미딘-5-일)메틸)페닐)아세테이트의 벤조산, 트랜스-신남산, 메탄술폰산, 디카카린, 1-히드록시-2-나프토산, 디-1-히드록시-2-나프토산, 2,5-디클로로벤젠술폰산, 디-2,5-디클로로벤젠술폰산, 1,5-나프탈렌디술폰산, 시트르산, 인산, 디인산, 푸마르산, 디푸마르산, L-타르타르산, 숙신산, 디숙신산 염을 포함할 의도가 있다는 것이 이해되어야 한다.
- [0174] 본 발명은 따라서 더 나아가, 본 발명에 따른 염 또는 본 발명에 따른 염을 포함하는 제약 조성물이, 나열된 하나 이상의 상태의 치료를 위해 동시에 또는 순차적으로 또는 다른 치료제 또는 제제와 조합된 제제로서 투여되는 조합 요법에 관련된다.
- [0175] 도면의 간단한 설명
- [0176] 도 1은 화합물 (I)의 모노-벤조산 염의 X-레이 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0177] 도 2는 화합물 (I)의 모노 트랜스-신남산 염의 X-레이 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0178] 도 3은 화합물 (I)의 모노-메탄술폰산 염의 X-레이 분말 회절 패턴을 나타낸다.

- [0179] 도 4는 화합물 (I)의 디사카린 염 (형태 A)의 X-레이 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0180] 도 5는 화합물 (I)의 디사카린 염 (형태 B)의 X-레이 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0181] 도 6은 화합물 (I)의 디-(1-히드록시-2-나프토산) 염의 X-레이 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0182] 도 7은 화합물 (I)의 모노-(2,5-디클로로벤젠술포산) 염의 X-레이 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0183] 도 8은 화합물 (I)의 디-(2,5-디클로로벤젠술포산) 염의 X-레이 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0184] 도 9는 화합물 (I)의 모노-1,5-나프탈렌디술포산 염 (형태 A)의 X-레이 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0185] 도 10은 화합물 (I)의 모노-1,5-나프탈렌디술포산 염 (형태 B)의 X-레이 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0186] 도 11은 화합물 (I)의 모노-시트르산 염 (형태 A)의 X-레이 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0187] 도 12는 화합물 (I)의 모노-시트르산 염 (형태 B)의 X-레이 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0188] 도 13은 화합물 (I)의 모노-인산 염의 X-레이 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0189] 도 14는 화합물 (I)의 디인산 염의 X-레이 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0190] 도 15는 화합물 (I)의 모노-푸마르산 염의 X-레이 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0191] 도 16은 화합물 (I)의 모노-L-타르타르산 염의 X-레이 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0192] 도 17은 화합물 (I)의 모노-숙신산 염의 X-레이 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0193] 도 18은 화합물 (I)의 디숙신산 염의 X-레이 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0194] 도 19는 화합물 (I)의 디푸마레이트 염의 X-레이 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- [0195] 도 20은 화합물 (I)의 디사카린 염 형태 A에 대한 시차주사 열량 측정법 (DSC) 기록을 나타낸다. x-축은 온도 (°C)를 나타내고, y-축은 열류 (와트 (watts)/g)를 나타낸다.
- [0196] 도 21은 화합물 (I)의 디사카린 염 형태 B에 대한 시차주사 열량 측정법 (DSC) 기록을 나타낸다. x-축은 온도 (°C)를 나타내고, y-축은 열류 (와트/g)를 나타낸다.
- [0197] 도 22는 화합물 (I)의 디푸마르산 염에 대한 동적 증기 흡착 (DVS) 등온선 그래프를 나타낸다. x-축은 상대 습도 (RH %)를 나타내고, y-축은 샘플의 질량의 변화를 나타낸다.
- [0198] 도 23은 화합물 (I)의 모노-푸마르산 염에 대한 동적 증기 흡착 (DVS) 등온선 그래프를 나타낸다. x-축은 상대 습도 (RH %)를 나타내고, y-축은 샘플의 질량의 변화를 나타낸다.
- [0199] 도 24는 40°C 및 75% 상대 습도에서 저장된 경우, 화합물 (I)의 모노-사카린 (2개의 상이한 배치 (batches), 검은색 삼각형), 모노-트랜스-신남산 (검은색 원), 모노-숙신산 (검은색 마름모), 모노-벤조산 (백색 마름모), 디푸마르산 (백색 원), 디크시나포산 (백색 삼각형) 및 디사카린 (십자가) 염의 저장 안정성을 나타낸다. x-축은 시간 (주)를 나타내고, y-축은 화학식 (A)의 산 분해 생성물 (실시예 22에 기재됨)의 % (w/w)를 나타낸다.
- [0200] 도 25는 40°C 및 75% 상대 습도에서 저장된 경우, 화합물 (I)의 모노-사카린 (검은색 삼각형), 모노-벤조산 (백색 마름모), 디푸마르산 (백색 원) 및 디사카린 (십자가) 염과 락토스 일수화물의 혼합물의 저장 안정성을 나타낸다. x-축은 시간 (주)을 나타내고, y-축은 화학식 (A)의 산 분해 생성물 (실시예 22에 기재됨)의 % (w/w)를 나타낸다.
- [0201] 실시예
- [0202] 본 발명은 달리 언급되지 않는 한, 다음에 따른 하기 설명적 실시예에 관한 참조에 의해 본 발명에 추가로 설명될 것이다.
- [0203] (i) 온도는 섭씨 온도 (°C)로 주어졌고; 작업은 실온 또는 주위 온도, 즉 18 내지 25°C의 범위의 온도에서 수행되었다.
- [0204] (ii) 일반적으로, 반응의 진행은 HPLC로 이어졌고, 반응 시간은 단지 설명을 위해 주어졌다.
- [0205] (iii) 수율은 단지 설명을 위해 주어졌고, 반드시 근면한 방법 발달에 의해 취득될 수 있는 수율은 아니다; 재

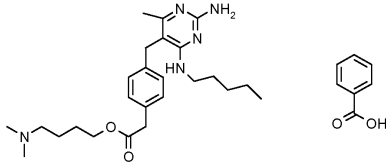
료가 더 요구된 경우, 제조는 반복되었다.

- [0206] (iv) 화학적 기호는 그들의 일반적인 의미를 갖는다; SI 단위 및 기호가 사용되었다.
- [0207] (v) 용매 비율은 부피 대 부피 (v/v)에 관하여 주어졌다.
- [0208] (vi) 달리 언급되지 않는 한, 출발 물질은 시판되었다.
- [0209] 일반적 방법
- [0210] NMR
- [0211] <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼은 배리안 유니티 이노바 (Varian Unity Inova) 400 MHz (소프트웨어: VNMR 6.1C 및 VNMRJ 1.1D; 프로브: 날로락 (Nalorac) 5mm DG400-5AT) 또는 배리안 머큐리-VX (Varian Mercury-VX) 300 MHz (소프트웨어: VNMR 6.1C; 프로브: 배리안 (Varian) 5mm 오토SW (AutoSW) PFG) 기구 상에서 298K에서 기록되었다. 아세톤-d<sub>6</sub> 또는 디메틸설폭사이드 (DMSO)-d<sub>6</sub>의 중앙 피크가 내부 참조로서 사용되었다.
- [0212] 시차주사 열량 측정법 (DSC)
- [0213] 표준 방법 (예를 들면, 문헌 [Hoehne, G. W. H. et al (1996), Differential Scanning Calorimetry, Springer, Berlin]에 기재된 것들)을 사용하고, TA 인스트루먼트 Q2000 시차주사 열량계 (TA Instruments Q2000 Differential Scanning Calorimeter (DSC))를 사용하여 증가하는 온도에 대한 시험 샘플의 열량 측정 반응을 조사하였다. 측정은 0 내지 250°C 사이에서 분 당 10°C의 램프 (ramp) 속도로 수행되었다. 대략 0.5 내지 5 mg의 시험 샘플을 질소 가스 (50 ml/분)의 흐름 하에 뚜껑이 있는 알루미늄 냄비 (pan) (크림핑 (crimping)은 없음) 중에 넣었다.
- [0214] 상기 언급된 바와 같이, DSC 개시 및 피크 온도는 샘플의 순도 및 기구의 파라미터, 특히 온도 스캔 속도에 따라서 달라질 수 있다는 것이 잘 알려져 있다. 당업자는 일상적인 최적화/교정을 사용하여 시차주사 열량계에 대한 기구의 파라미터를 설정하여, 본원에 제시된 데이터에 비교될 만한 데이터가 수집될 수 있도록 할 수 있다.
- [0215] 약어
- [0216] 다음 약어가 사용되었다.
- [0217] Aq: 수성
- [0218] DABCO: 1,4-디아자비스클로[2.2.2]옥탄
- [0219] EDCI: 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필) 카르보다이미드
- [0220] EtOAc: 에틸 아세테이트
- [0221] HOBT: 히드록시벤조트리아졸
- [0222] MeCN: 아세토니트릴
- [0223] <sup>i</sup>PrOAc: 이소프로필 아세테이트
- [0224] RPHPLC: 역상 고성능 액체 크로마토그래피
- [0225] THF: 테트라히드로푸란
- [0226] 부가물 (염) 제조
- [0227] 4-(디메틸아미노)부틸 2-(4-((2-아미노-4-메틸-6-(펜틸아미노)피리미딘-5-일)메틸)페닐)아세테이트 부가물 (염) 형성
- [0228] 달리 언급되지 않는 한, 하기 실시예에 기재된 부가물 (염)을 다음과 같이 제조하였다:
- [0229] 아세토니트릴 (2 mL) 중의 4-(디메틸아미노)부틸 2-(4-((2-아미노-4-메틸-6-(펜틸아미노)피리미딘-5-일)메틸)페닐)아세테이트 (20 mg)의 용액의 분취액에 1 또는 2 몰 당량의 상응하는 산을 고체로서 또는 아세토니트릴 (2 mL) (벤조산 (고체), 트랜스 신남산 (고체), 메탄설폰산, 2,5-디클로로벤젠설폰산, 시트르산, 1,5-나프탈렌디설폰산, 85% 수성 인산, 숙신산 (고체), 푸마르산 (고체), L-타르타르산, 사카린 (고체) 또는 2-히드록시-1-나프

토산 (고체)) 중에 용해시켜 첨가하였다. 용매를 생성된 혼합물로부터 야외에서의 증발에 의해 제거하였다. 용매 (아세트니트릴, 테트라히드로푸란, 에틸 아세테이트, 디메톡시에틸에테르, 메틸 tert-부틸 에테르, 1,4-디옥산 또는 디에틸 에테르 중 하나; 각각 2 mL)를 이어서 이들 잔류물에 첨가하고, 혼합물을 7일 동안 슬러리화시켜 상응하는 부가물을 형성하였다. 고체를 원심분리를 사용하여 여과하고, 진공하에 건조시켰다.

[0230] 실시예 1

[0231] 4-(디메틸아미노)부틸 2-(4-((2-아미노-4-메틸-6-(펜틸아미노)피리미딘-5-일)메틸)페닐)아세테이트 벤조산 염



[0232]

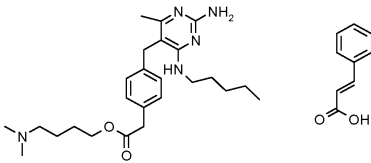
[0233] 제조는 아세트니트릴로의 슬러리화를 수반하였다. 화합물 (I) 대 산 1:1의 화학량론을 NMR에 의해 확인하였다.

$^1\text{H NMR DMSO-d}_6$ :  $\delta$  7.96 - 7.91 (2H, m), 7.59 - 7.54 (1H, m), 7.49 - 7.43 (2H, m), 7.14 (2H, d), 7.05 (2H, d), 6.36 (1H, t), 6.10 (2H, s), 4.01 (2H, t), 3.72 (2H, s), 3.58 (2H, s), 3.29 - 3.22 (2H, m), 2.19 (2H, t), 2.09 (6H, s), 2.04 (3H, s), 1.59 - 1.49 (2H, m), 1.48 - 1.34 (4H, m), 1.28 - 1.09 (4H, m), 0.82 (3H, t)

[0234]

[0235] 실시예 2

[0236] 4-(디메틸아미노)부틸 2-(4-((2-아미노-4-메틸-6-(펜틸아미노)피리미딘-5-일)메틸)페닐)아세테이트 트랜스-신남산 염



[0237]

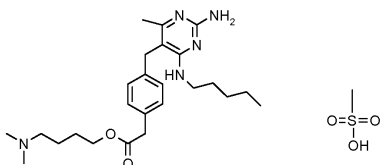
[0238] 제조는 디에틸 에테르로의 슬러리화를 수반하였다. 화합물 (I) 대 산 1:1의 화학량론을 NMR에 의해 확인하였다.

$^1\text{H NMR DMSO-d}_6$ :  $\delta$  7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 3H), 7.18 - 7.09 (m, 2H), 7.07 - 6.98 (m, 2H), 6.50 (d, 1H), 6.20 - 6.11 (m, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.01 (t, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.27 - 3.18 (m, 2H), 2.15 (t, 2H), 2.07 (s, 6H), 2.00 (s, 3H), 1.61 - 1.32 (m, 6H), 1.30 - 1.10 (m, 4H), 0.82 (t, 3H)

[0239]

[0240] 실시예 3

[0241] 4-(디메틸아미노)부틸 2-(4-((2-아미노-4-메틸-6-(펜틸아미노)피리미딘-5-일)메틸)페닐)아세테이트 메탄술폰산 염



[0242]

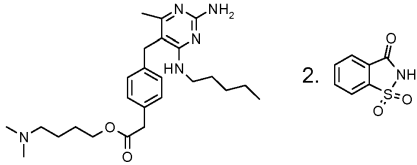
[0243] 제조는 디에틸 에테르로의 슬러리화를 수반하였다. 화합물 (I) 대 산 1:1의 화학량론을 NMR에 의해 확인하였다.

<sup>1</sup>H NMR DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7.16 (2H, d), 7.07 (2H, d), 6.52 (2H, s), 4.02 (2H, t), 3.76 (2H, s), 3.61 (2H, s), 3.34 - 3.27 (2H, m), 2.69 - 2.60 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.30 (6H, s), 2.09 (3H, s), 1.61 - 1.40 (6H, m), 1.27 - 1.06 (4H, m), 0.81 (3H, t)

[0244]

[0245] 실시예 4

[0246] 4-(디메틸아미노)부틸 2-(4-((2-아미노-4-메틸-6-(펜틸아미노)피리미딘-5-일)메틸)페닐)아세테이트 디사카린 염 (형태 A)



[0247]

[0248] HATU (0.333g)를 DMF (6 mL) 중의 2-(4-((2-아미노-4-메틸-6-(펜틸아미노)피리미딘-5-일)메틸)페닐)아세트산 (0.3 g), 4-(디메틸아미노)부탄-1-올 (0.308 g) 및 휴니그 (Hunig) 염기 (0.45 mL)의 교반 용액에 실온에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 이어서 0.2% 수성 NH<sub>3</sub> 및 아세트니트릴로 용출하는 엑스브리지 (XBridge) C8 (30x100mm) 컬럼 상의 RPHPLC에 의해 정제하였다. 생성된 검 (gum) (225 mg)을 MeCN (5 mL) 중에서 용해시키고, 이어서 사카린 (186 mg)을 첨가하고, 용매를 감압하에 증발시켜 발포체 (411 mg)를 남겼다. 에틸 아세테이트 (0.5 mL) 중에서 교반하에 7일 동안의 슬러리화 (16 mg)에 의해 표제 화합물 (화합물 (I)의 디사카린 염 형태 A)을 수득하였고, 이를 여과에 의해 단리하였다.

[0249]

화합물 (I) 대 산 1:2의 화학량론을 NMR에 의해 확인하였다.

<sup>1</sup>H NMR DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7.92 (t, 1H), 7.69 - 7.52 (m, 8H), 7.40 (s, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 4.03 (t, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.41 - 3.29 (m, 2H), 3.10 - 3.02 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 1.71 - 1.54 (m, 4H), 1.47 (오중항, 2H), 1.28 - 1.05 (m, 4H), 0.81 (t, 3H).

[0250]

[0251] 실시예 4a

[0252] 4-(디메틸아미노)부틸 2-(4-((2-아미노-4-메틸-6-(펜틸아미노)피리미딘-5-일)메틸)페닐)아세테이트 디사카린 염 (형태 A)의 대안 제조

[0253] EtOAc (10 mL) 중의 4-(디메틸아미노)부틸 2-(4-((2-아미노-4-메틸-6-(펜틸아미노)피리미딘-5-일)메틸)페닐)아세테이트 (1.0 g)의 현탁액을 용액이 되도록 가열하고, 이어서 20°C로 냉각시켰다. 사카린 (0.9 g)을 용액에 첨가하고 혼합물을 3시간 동안 상기 온도에서 교반하였다. 6일 동안의 교반 후에, 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고 건조시켜 1.78 g의 화합물 (I)의 디사카린 염 형태 A를 수득하였다.

[0254] 실시예 4b

[0255] 4-(디메틸아미노)부틸 2-(4-((2-아미노-4-메틸-6-(펜틸아미노)피리미딘-5-일)메틸)페닐)아세테이트 디사카린 염 (형태 A)의 대안 제조

[0256] 4-(디메틸아미노)부틸 2-(4-((2-아미노-4-메틸-6-(펜틸아미노)피리미딘-5-일)메틸)페닐)아세테이트 (0.50 g, 1.13 mmol) 및 사카린 (0.41 g, 2.26 mmol)을 합하고 MeCN (25 mL)을 첨가하였다. 현탁액을 투명 용액이 수득될 때까지 초음파 처리하였다. 용매를 증발시켜 디사카린 염을 오일로서 수득하였다. EtOAc (17 mL)를 오일에 첨가하였다. 오일성 잔류물은 실온에서 완전히 용해되지 않았다. 혼합물을 초음파 처리하여 플라스크의 벽에 일부 검-유사 물질이 관찰된 백색 현탁액을 형성하였다. 혼합물을 2일 동안 교반하고 생성된 결정을 여과에 의해 수집하고 감압하에 건조시켜 화합물 (I)의 디사카린 염 형태 A (757 mg, 수율 83%)를 수득하였다.

[0257] 실시예 4c

[0258] 4-(디메틸아미노)부틸 2-(4-((2-아미노-4-메틸-6-(펜틸아미노)피리미딘-5-일)메틸)페닐)아세테이트 디사카린 염 (형태 A)의 대안 제조

[0259]

(i) 메틸 2-(4-(시아노메틸)벤질)-3-옥소부타노에이트

[0260]

아세트니트릴 (280 mL) 중의 메틸 3-히드록시-2-메틸렌부타노에이트 (70.0 g), 2-(4-브로모페닐)아세트니트릴 (126.5 g), PdCl<sub>2</sub>[P(o-tol)<sub>3</sub>]<sub>2</sub> (4.2 g) 및 트리에틸아민 (108.9 g)의 교반 혼합물을 질소하에 70℃에서 6시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 톨루엔 (840 mL) 및 물 (840 mL)로 희석하고 10분 동안 교반하였다. 유기층을 분리하고, 물 (840 mL)로 세척하고 감압하에 농축시켜 부제 화합물을 158.7 g의 적색 오일로 서 수득하였다. 이 생성물을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용하였다.

[0261]

LC-MS m/z 244 APCI-

[0262]

(ii) 2-(4-((2-아미노-4-히드록시-6-메틸피리미딘-5-일)메틸)페닐)아세트니트릴

[0263]

단계 (i)로부터의 조 생성물의 교반 혼합물 및 메탄올 (915 mL) 중의 구아니딘 카르보네이트 (128.1 g)를 환류하에 5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (923 mL)로 희석하고 아세트산으로 중성화시켰다. 이어서, 혼합물을 10℃로 냉각시키고 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 메탄올 (501 mL)로 세척하고 감압하에 건조시켜 부제 화합물을 82.4 g의 고체로서 수득하였다;

<sup>1</sup>H NMR DMSO-d<sub>6</sub>: δ 10.91 (brs, 1H), 7.20-7.17 (m, 4H),

[0264]

6.38 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.00 (s, 3H).

[0265]

LC-MS m/z 255 APCI+

[0266]

(iii) 2-(4-((2-아미노-4-((2,4,6-트리메틸벤젠술포닐)옥시)-6-메틸피리미딘-5-일)메틸)페닐) 아세트니트릴

[0267]

N,N,N',N'-테트라메틸-1,3-프로판디아민 (56.7 g)을 단계 (ii) (85.0 g)로부터의 생성물의 현탁액 및 THF (452.9 g) 중의 2,4,6-트리메틸벤젠술포닐 클로라이드 (87.8 g)에 적가하고, 혼합물을 45℃에서 7시간 동안 가열하였다. 물 (1291 g) 중의 2.5% HCl를 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 5℃에서 30분 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 아세트니트릴 (2 x 68.0 g)로 세척하고, 건조시켜 조 부제 화합물을 고체로서 수득하였다. 아세트니트릴 (654.5 g) 중의 고체의 교반 현탁액을 70℃에서 30분 동안 가열하고, 5℃로 냉각시키고 5℃에서 30분 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 아세트니트릴 (2 x 68.0 g)로 세척하고 건조시켜 부제 화합물을 113.1 g의 고체로서 수득하였다;

<sup>1</sup>H NMR CDCl<sub>3</sub>: δ 7.24 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 6.96 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.71

[0268]

(s, 2H), 2.59 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.27(s, 3H).

[0269]

LC-MS m/z 373 다중모드 (multimode) +

[0270]

(iv) 2-(4-((2-아미노-4-메틸-6-(펜틸아미노)피리미딘-5-일)메틸)페닐)-아세트니트릴

[0271]

트리플루오로아세트산 (27.4 g)을 단계 (iii) (105.0 g)으로부터의 생성물의 현탁액 및 부틸 아세테이트 (877.8 g) 중의 n-펜틸아민 (62.9 g)에 천천히 첨가하고, 혼합물을 120℃에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 20℃로 냉각시키고 4% 수성 NaOH (997.5 g)을 혼합물에 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 물 (997.5 g) 및 10% 수성 NH<sub>4</sub>Cl (997.5 g)로 각각 세척하고 용매를 감압하에 증발시켜 고체를 수득하였다. 고체를 아세트니트릴 (221.1 g) 중에 50℃에서 용해시키고 용액을 42℃로 냉각시키고, 이 온도에서 1시간 동안 시딩 및 교반하였다. 혼합물을 5℃로 냉각시키고 5℃에서 1시간 동안 교반한 후에, 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 아세트니트릴 (2 x 31.5 g)로 세척하고 감압하에 건조시켜 부제 화합물을 52.0 g의 고체로서 수득하였다;

<sup>1</sup>H NMR DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7.23 (d,

2H), 7.11 (d, 2H), 6.17 (t, 1H), 5.68 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.27-3.22 (m,

2H), 2.00 (s, 3H), 1.47-1.40 (m, 2H), 1.28-1.19 (m, 2H), 1.17-1.09 (m, 2H), 0.82 (t, 3H).

[0272]

[0273]

LC-MS m/z 324 다중모드 +

[0274]

(v) 2-(4-((2-아미노-4-메틸-6-(펜틸아미노)피리미딘-5-일)메틸)페닐)아세트산

[0275]

단계 (iv) (51.7 g)로부터의 생성물 및 에탄올 (204 g) 중의 5 M KOH (517 g)의 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 증발시킨 후에, 잔류물을 물 (259 mL)로 희석하고 t-부틸 메틸 에테르 (390 g)로

25℃에서 세척하였다. 용액을 5℃로 냉각시키고 용액의 pH를 농축 HCl로 pH 5로 조정하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물 (200 mL) 및 MeCN (200 g)의 용액으로 세척하고 건조시켜 부제 화합물을 57.0 g의 고체로서 수득하였다; 물의 4.5 중량%를 함유하였다;

<sup>1</sup>H NMR DMSO-

*δ*: 7.12 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 6.32 (t, 1H), 5.94 (brs, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.27-3.23 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.48-1.41 (m, 2H), 1.27-1.21 (m, 2H), 1.18-1.13 (m, 2H), 0.82 (t, 3H).

[0276]

[0277] LC-MS *m/z* 343 다중모드 +

[0278] (vi) 4-(디메틸아미노)부틸 2-(4-((2-아미노-4-메틸-6-(펜틸아미노)피리미딘-5-일)메틸)페닐)아세테이트

[0279] 4,4'-디메틸아미노부탄올 (66.7 g), HOBt (30.8 g) 및 EDCI.HCl (43.8 g)을 DMF (619 g) 중의 단계 (vii) (65.0 g)의 생성물의 현탁액에 질소하에 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 45℃에서 4시간 동안 교반하고 2 M HCl (650 g)로 산성화시켰다. 혼합물을 CHCl<sub>3</sub> (966 g)에 이어서 28% 수성 NH<sub>3</sub> (176 g)으로 세척하였다. 혼합물을 EtOAc (2 x 586 g)로 추출하고 유기층을 물 (3 x 975 g)로 세척하였다. 용액을 감압하에 농축시켜 부제 화합물을 68.2 g의 갈색 오일로서 수득하였다;

<sup>1</sup>H NMR CDCl<sub>3</sub>: 7.19 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 4.61

(brs, 2H), 4.29 (t, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.29-3.25 (m, 2H), 2.26-2.23 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.19 (s, 6H), 1.69-1.61 (m, 2H), 1.52-1.46 (m, 2H), 1.42-1.35 (m, 2H), 1.27-1.18 (m, 2H), 1.12-1.03 (m, 2H), 0.82 (t, 3H).

[0280]

[0281] LC-MS *m/z* 442 다중모드 +

[0282] (vii) 4-(디메틸아미노)부틸 2-(4-((2-아미노-4-메틸-6-(펜틸아미노)피리미딘-5-일)메틸)페닐)아세테이트 디사카린 염 (형태 A)

[0283] 사카린 (41.5 g)을 아세토니트릴 (150 mL) 중의 단계 (vi) (50.0 g)로부터의 생성물의 교반 용액에 첨가하였다. 혼합물을 40℃로 가열하고 이 온도에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (500 mL)로 희석하고, 형태 A 결정으로 시딩하고 40℃에서 5시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 20℃로 냉각시키고 이 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, EtOAc (200 mL)로 세척하고 감압하에 건조시켜 부제 화합물의 조 샘플을 81.5 g의 백색 고체로서 수득하였다.

[0284] 상기 수득된 조 생성물 (1.0 g)을 아세토니트릴 (2 mL) 중에 용해시키고, 40℃로 가열하고, 이 온도에서 20분 동안 교반하였다. 가열된 용액을 종이 필터 (0.1 μm 메쉬 (mesh))를 통해 여과하였다. 여과물을 EtOAc (7 mL)로 희석하고, 형태 A 결정으로 시딩하고 40℃에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 35℃로 냉각시키고 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 15℃로 냉각시키고 이 온도에서 2시간 동안 교반한 후에, 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, EtOAc (2 mL)로 세척하고 건조시켜 표제 화합물을 0.9 g의 백색 고체로서 수득하였다;

<sup>1</sup>H NMR

DMSO-*d*<sub>6</sub>: *δ* 7.95 (brt, 1H), 7.68-7.63 (m, 2H), 7.62-7.56 (m, 6H), 7.19 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 4.03 (t, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.38-3.33 (m, 2H), 3.07-3.02 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 1.69-1.55 (m, 4H), 1.51-1.43 (m, 2H), 1.27-1.17 (m, 2H), 1.16-1.07 (m, 2H), 0.80 (t, 3H).

[0285]

[0286] LC-MS *m/z* 442 다중모드 +

[0287] 실시예 4d

[0288] 4-(디메틸아미노)부틸 2-(4-((2-아미노-4-메틸-6-(펜틸아미노)피리미딘-5-일)메틸)페닐)아세테이트 디사카린 염 형태 A의 대안 제조

[0289] (i) 메틸 2-(4-(시아노메틸)벤질)-3-옥소부타노에이트

- [0290] 아세트니트릴 (90 g) 중의 메틸 3-히드록시-2-메틸렌부타노에이트 (30.0 g, 0.23 mol), 2-(4-브로모페닐)아세트니트릴 (54.2 g, 0.28 mol), PdCl<sub>2</sub>[P(o-tol)<sub>3</sub>]<sub>2</sub> (1.8 g, 2 mmol) 및 트리에틸아민 (46.7 g, 0.46 mol)의 교반 혼합물을 70℃에서 6시간 동안 N<sub>2</sub> 분위기 하에 가열하였다. 혼합물을 25℃로 냉각하고, 톨루엔 (300 g) 및 10% 수성 아세트산 (360 g)으로 희석하고, 10분 동안 교반하였다. 유기층을 분리하고, 물 (360 g)로 세척하고, 감압하에 농축시켜 부제 화합물을 67.3 g의 적색 오일로서 수득하였다. 이 생성물을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용하였다.
- [0291] LC-MS m/z 244 APCI -
- [0292] (ii) 2-(4-((2-아미노-4-히드록시-6-메틸피리미딘-5-일)메틸)페닐)아세트니트릴
- [0293] 단계 (i)로부터의 조 생성물의 교반 혼합물 및 메탄올 (389 g) 중의 구아니딘 카르보네이트 (36.7 g, 0.20 mol)를 환류하에 7시간 동안 가열하였다. 혼합물을 30℃로 냉각시키고, 물 (222 g)로 희석하고, 용액의 pH를 아세트산으로 pH 6.5로 조정하였다. 혼합물을 5℃로 냉각시킨 후에, 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 메탄올 (167 g, 333 g)로 2회 세척하고, 감압하에 건조시켜 부제 화합물을 32.6 g의 고체로서 수득하였다.
- <sup>1</sup>H NMR DMSO-d<sub>6</sub>: δ 10.91 (brs, 1H), 7.20-7.17 (m, 4H), 6.38 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.00 (s, 3H).
- [0294] LC-MS m/z 255 APCI +
- [0296] (iii) 2-(4-((2-아미노-4-((2,4,6-트리아소프로필벤젠술포닐)옥시)-6-메틸피리미딘-5-일)메틸)페닐)아세트니트릴
- [0297] THF (48.0 g) 중의 단계 (ii) (6.0 g, 23.6 mmol)로부터의 생성물, 2,4,6-트리아소프로필벤젠술포닐 클로라이드 (9.28 g, 30.6 mmol) 및 DABCO (4.76 g, 42.5 mmol)의 현탁액을 30℃에서 7시간 동안 교반하였다. 물 (9.6 g)을 혼합물에 첨가하고 유기층을 분리하고 감압하에 농축시켜 고체를 수득하였다. 고체를 아세트니트릴 (57.0 g) 중에 용해시키고 60℃로 가열하였다. 물 (36.0 g)을 용액에 첨가하고 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 물 (36.0 g)을 혼합물에 첨가하고 혼합물을 5℃로 냉각시키고 5℃에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물 (9.0 g) 및 아세트니트릴 (3.6 g)의 합한 용액으로 중복 세척하고, 건조시켜 부제 화합물을 11.6 g의 고체로서 수득하였다.
- <sup>1</sup>H NMR DMSO: δ 7.32 (s, 2H), 7.23 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.06 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 6.54 (s, 2H), 4.01 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.97 (s, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.23 (d, 6H, J = 6.9 Hz), 1.16 (d, 12H, J = 6.8 Hz).
- [0298] LC-MS m/z 521 다중모드 +
- [0300] (iv) 2-(4-((2-아미노-4-메틸-6-(펜틸아미노)피리미딘-5-일)메틸)페닐)아세트니트릴
- [0301] 트리플루오로아세트산 (2.19 g, 19.2 mmol)을 단계 (iii) (10.0 g, 19.2 mmol)으로부터의 생성물 및 부틸 아세테이트 (65.0 g) 중의 n-펜틸아민 (5.0 g, 57.6 mmol)의 현탁액에 첨가하고, 혼합물을 120℃에서 6시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 감압하에 농축시켜 고체를 수득하였다. 톨루엔 (30.0 g) 중의 고체의 현탁액을 감압하에 다시 농축시켜 고체를 수득하였다. 5% 수성 LiOH (60.0 g)를 톨루엔 (55.0 g) 및 THF (14.0 g) 중의 고체의 용액에 첨가하고, 혼합물을 40℃에서 교반하였다. 분리된 유기층을 물 (60.0 g)로 40℃에서 세척하고 감압하에 농축시켜 고체를 수득하였다. 톨루엔 (42.0 g) 중의 수득된 고체의 현탁액을 54℃에서 1시간 동안 교반하고 5℃로 냉각시키고 5℃에서 10시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고 아세트니트릴 (5.0 g) 및 물 (12.0 g)로 각각 세척하여 부제 화합물을 5.90 g의 습윤 결정으로서 수득하였다. 이 생성물을 건조시키지 않고 다음 단계에서 사용하였다.
- [0302] LC-MS m/z 324 다중모드 +
- [0303] (v) 2-(4-((2-아미노-4-메틸-6-(펜틸아미노)피리미딘-5-일)메틸)페닐)아세트산
- [0304] 10% 수성 NaOH (34.2 g) 및 에탄올 (24.9 g) 중의 단계 (iv) (5.90 g)로부터의 습윤 생성물의 현탁액을 85℃에서 5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 용액의 pH를 18% 수성 아세트산 (31.1 g)으로 pH 6.5로 조정하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물 (18.6 g) 및 아세트니트릴 (15.5 g)로 각각 세척하

고, 건조시켜 부제 화합물을 4.43 g의 백색 고체로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR DMSO-*d*<sub>6</sub>: δ 7.12 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 7.02 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 6.32 (t, 1H, *J* = 6 Hz), 5.94 (brs, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.27–3.23 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.48–1.41 (m, 2H), 1.27–1.21 (m, 2H), 1.18–1.13 (m, 2H), 0.82 (t, 3H, *J* = 7 Hz).

[0305]

[0306]

LC-MS *m/z* 343 다중모드 +

[0307]

(vi) 2-(4-((2-아미노-4-메틸-6-(펜틸아미노)피리미딘-5-일)메틸)페닐)아세트산 히드로클로라이드

[0308]

아세트오니트릴 (48.0 g) 중의 단계 (v) (8.00 g, 23.4 mmol)로부터의 생성물의 현탁액을 40°C로 가열하고, 35% 수성 HCl (2.68 g, 25.7 mmol)을 현탁액에 천천히 첨가하였다. 혼합물을 40°C에서 1시간 동안 교반한 후에, 이소프로필 아세테이트 (160 g)를 혼합물에 천천히 첨가하였다. 혼합물을 15°C로 냉각시키고 1시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 아세트오니트릴 (5.14 g) 및 이소프로필 아세테이트 (13.9 g)의 합한 용액으로 세척하고, 건조시켜 부제 화합물을 8.27 g의 백색 고체로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR DMSO-*d*<sub>6</sub>: δ 12.31 (s, 1H), 7.98 (t, 1H, *J* = 5 Hz), 7.17 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 7.08 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 3.81 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.38–3.34 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.51–1.44 (m, 2H), 1.25–1.16 (m, 2H), 1.15–1.07 (m, 2H), 0.81 (t, 3H, *J* = 7 Hz).

[0309]

[0310]

LC-MS *m/z* 343 다중모드 +

[0311]

(vii) 4-(디메틸아미노)부틸 2-(4-((2-아미노-4-메틸-6-(펜틸아미노)피리미딘-5-일)메틸)페닐)아세테이트 (화합물 (I))

[0312]

단계 (vi) (2.00 g, 5.28 mmol)로부터의 생성물의 용액 및 아세트오니트릴 (16.0 g) 중의 메탄술폰산 (1.52 g, 15.8 mmol)을 20°C로 냉각시키고 티오닐 클로라이드 (0.94 g, 7.92 mmol)를 용액에 천천히 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 30분 동안 교반한 후에, 4-디메틸아미노-1-부탄올 (1.11 g, 9.50 mmol)을 혼합물에 천천히 첨가하였다. 혼합물을 40°C로 가열하고 이 온도에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 20°C로 냉각시킨 후에, 에틸 아세테이트 (18.0 g) 및 25% 수성 트리메틸아민 (18.0 g)을 혼합물에 천천히 첨가하였다. 유기층을 분리하고 5% 수성 NH<sub>4</sub>Cl (20.0 g), 1% 수성 NaCl (20.0 g) 및 물 (20.0 g)로 각각 세척하였다. 부제 화합물의 용액을 농축하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[0313]

LC-MS *m/z* 442 다중모드 +

[0314]

(viii) 4-(디메틸아미노)부틸 2-(4-((2-아미노-4-메틸-6-(펜틸아미노)피리미딘-5-일)메틸)페닐)아세테이트 디사카린 염 (형태 A) (화합물 (I) 디사카린 염 (형태 A))

[0315]

단계 (vii)로부터의 생성물의 용액을 아세트오니트릴 (9.3 g)로 희석하고 활성탄 (0.2 g)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 30분 동안 교반하고, 종이 필터 (1 μm 메쉬)를 통해 여과하고, 아세트오니트릴 (7.0 g)로 세척하였다. 사카린 (1.32 g, 7.21 mmol)을 여과물에 첨가한 다음, 용액 중의 단계 (vii)로부터의 생성물의 양을 HPLC 분석에 의해 결정하였다. 단계 (vii)로부터의 생성물에 대한 사카린의 당량을 추가의 사카린 (0.34 g, 1.86 mmol)의 첨가와 함께 2.00 몰비로 조정하고, 용액을 감압하에 농축시켰다. 상응하는 잔류물을 아세트오니트릴 (4.1 g) 및 에틸 아세테이트 (9.6 g)로 희석하고, 40°C로 가열하고 표제 화합물의 형태 A 결정으로 시딩하였다. 혼합물을 40°C에서 1시간 동안 교반한 후, 에틸 아세테이트 (10.6 g)를 첨가하였다. 혼합물을 40°C에서 1시간 동안 교반하고, 10°C로 냉각시키고 2시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 아세트오니트릴 (0.8 g) 및 에틸 아세테이트 (3.0 g)의 합한 용액으로 세척하고, 감압하에 건조시켜 부제 화합물의 조 샘플을 3.11g의 백색 고체로서 수득하였다.

[0316]

상기 수득된 조 생성물 (3.00g)을 아세트오니트릴 (4.5 g)로 현탁시키고 현탁액을 40°C로 가열하였다. 생성된 용액을 종이 필터 (1 μm 메쉬)를 통해 여과하고, 여과물을 에틸 아세테이트 (12.0 g)로 희석하였다. 혼합물을 디사카린 염의 형태 A 결정으로 시딩하고, 1.5시간 동안 교반하였다. 현탁액을 에틸 아세테이트 (18.0 g)로 희석하고, 1시간 동안 교반하고, 이어서 10°C로 냉각시키고 3시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 아세트오니트릴 (0.8 g) 및 에틸 아세테이트 (3.9 g)의 합한 용액으로 세척하고 감압하에 건조시켜 표제 화합물을 2.54 g의 백색 고체로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7.95 (brt, 1H, J = 6 Hz), 7.68–7.63 (m, 2H), 7.62–7.56 (m, 6H), 7.19 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.15 (d, 2H, J = 8 Hz), 4.03 (t, 2H, J = 6 Hz), 3.82 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.38–3.33 (m, 2H), 3.07–3.02 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 1.69–1.55 (m, 4H), 1.51–1.43 (m, 2H), 1.27–1.17 (m, 2H), 1.16–1.07 (m, 2H), 0.80 (t, 3H, J = 7 Hz).

[0317]

[0318] LC-MS m/z 442 다중모드 +

[0319] 실시예 5

[0320] 4-(디메틸아미노)부틸 2-(4-((2-아미노-4-메틸-6-(펜틸아미노)피리미딘-5-일)메틸)페닐)아세테이트 디사카린 염 (형태 B)

[0321] 4-(디메틸아미노)부틸 2-(4-((2-아미노-4-메틸-6-(펜틸아미노)피리미딘-5-일)메틸)페닐)아세테이트 (300 mg, 0.68 mmol) 및 사카린 (249 mg, 1.36 mmol)을 합하고 아세트니트릴 (15 mL)을 첨가하였다. 현탁액을 투명 용액이 수득될 때까지 초음파 처리하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (10 mL) 중에 재용해시키고, 3일 동안 실온에서 교반하여 화합물 (I)의 디사카린 염 형태 B를 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7.91 (1H, s), 7.69 - 7.54 (8H, m), 7.39 (2H, s), 7.18 (2H, d), 7.10 (2H, d), 4.04 (2H, t), 3.82 (2H, s), 3.63 (2H, s), 3.39 - 3.33 (2H, m), 3.04 (2H, t), 2.75 (6H, s), 2.20 (3H, s), 1.71 - 1.54 (4H, m), 1.53 - 1.42 (2H, m), 1.28 - 1.17 (2H, m), 1.16 - 1.06 (2H, m), 0.81 (3H, t).

[0322]

[0323] 실시예 5a

[0324] 4-(디메틸아미노)부틸 2-(4-((2-아미노-4-메틸-6-(펜틸아미노)피리미딘-5-일)메틸)페닐)아세테이트 디사카린 염 (형태 B)의 대안 제조

[0325] 에틸 아세테이트 (10 mL) 중에 용해된 4-(디메틸아미노)부틸 2-(4-((2-아미노-4-메틸-6-(펜틸아미노)피리미딘-5-일)메틸)페닐)아세테이트 (400 mg, 0.91 mmol) 및 에틸 아세테이트 (40 mL) 중에 용해되고 초음파 처리된 사카린 (332 mg, 1.81 mmol)을 합하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (10 mL) 중에서 슬러리화시키고 3일 동안 실온에서 교반하여 화합물 (I)의 디사카린 염 형태 B를 수득하였다.

[0326] 실시예 5b

[0327] 4-(디메틸아미노)부틸 2-(4-((2-아미노-4-메틸-6-(펜틸아미노)피리미딘-5-일)메틸)페닐)아세테이트 디사카린 염 (형태 B)의 대안 제조

[0328] 4-(디메틸아미노)부틸 2-(4-((2-아미노-4-메틸-6-(펜틸아미노)피리미딘-5-일)메틸)페닐)아세테이트 (523 mg, 1.18 mmol)를 8 mL의 아세트니트릴 중에 용해시켰다. 별개의 플라스크 중에 사카린 (434 mg, 2.37 mmol)을 10 mL의 아세트니트릴과 합하고 (이로 인해, 슬러리가 야기됨), 이를 화합물 (I) - 아세트니트릴 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 투명 용액이 수득될 때까지 실온에서 교반하였다 (10분). 용매를 증발시켰다. 이 점착성 잔류물에 EtOAc (25 mL) 및 0.1 mg의 화합물 (I) 디사카린 염 형태 B로 시딩된 혼합물을 첨가하였다. 혼합물을 3일 동안 실온에서 교반하고, 여과하고 건조시켜 (643 mg) 화합물 (I)의 디사카린 염 형태 B를 수득하였다.

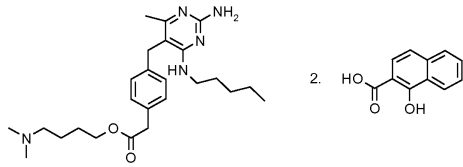
[0329] 화합물 (I) 대 산 1:2의 화학량론을 NMR에 의해 확인하였다.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.93 (t, 1H), 7.68 - 7.54 (m, 10H), 7.3-7.5 (m, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 4.03 (q, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.10 - 3.01 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.19 (s, 3H), 1.71 - 1.54 (m, 4H), 1.52 - 1.42 (m, 2H), 1.31 - 1.06 (m, 5H), 0.81 (t, 3H).

[0330]

[0331] 실시예 6

[0332] 4-(디메틸아미노)부틸 2-(4-((2-아미노-4-메틸-6-(펜틸아미노)피리미딘-5-일)메틸)페닐)아세테이트 디-1-히드록시-2-나프토산 염



[0333]

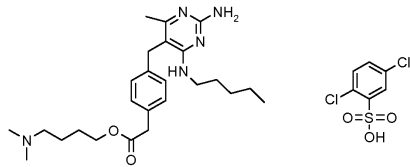
[0334] 제조는 에틸 아세테이트로의 슬러리화를 수반하였다. 화합물 (I) 대 산 1:2의 화학량론을 NMR에 의해 확인하였다.

<sup>1</sup>H NMR DMSO-d<sub>6</sub>: δ 8.20 (d, 2H), 7.98 (s, 2H), 7.80 - 7.71 (m, 5H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.16 (d, 2H), 7.12 - 7.05 (m, 4H), 4.03 (t, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.40 - 3.32 (m, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.71 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 1.72 - 1.55 (m, 4H), 1.48 (오중항, 2H), 1.28 - 1.05 (m, 4H), 0.81 (t, 3H)

[0335]

[0336] 실시예 7

[0337] 4-(디메틸아미노)부틸 2-(4-((2-아미노-4-메틸-6-(헨틸아미노)피리미딘-5-일)메틸)페닐)아세테이트 모노-(2,5-디클로로벤젠술포산) 염



[0338]

[0339] 제조는 메틸 tert-부틸 에테르로의 슬러리화를 수반하였다. 화합물 (I) 대 산 1:1의 화학량론을 NMR에 의해 확인하였다.

<sup>1</sup>H NMR DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7.83 (2H, d), 7.44 - 7.37 (4H, m), 7.18 (2H, d), 7.09 (2H, d), 4.03 (2H, t), 3.81 (2H, s), 3.63 (2H, s), 3.38 - 3.33 (2H, m), 2.99 - 2.92 (2H, m), 2.69 (6H, s), 2.16 (3H, s), 1.67 - 1.55 (4H, m), 1.51 - 1.42 (2H, m), 1.27 - 1.18 (2H, m), 1.15 - 1.07 (2H, m), 0.81 (3H, t)

[0340]

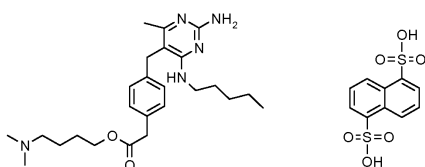
[0341] 실시예 8

[0342] 4-(디메틸아미노)부틸 2-(4-((2-아미노-4-메틸-6-(헨틸아미노)피리미딘-5-일)메틸)페닐)아세테이트 디-(2,5-디클로로벤젠술포산) 염

[0343] 제조는 에틸 아세테이트로의 슬러리화를 수반하였다.

[0344] 실시예 9

[0345] 4-(디메틸아미노)부틸 2-(4-((2-아미노-4-메틸-6-(헨틸아미노)피리미딘-5-일)메틸)페닐)아세테이트 1,5-나프탈렌디술포산 염 (형태 A)



[0346]

[0347] 제조는 디메톡시에탄으로의 슬러리화를 수반하였다. 화합물 (I) 대 산 1:1의 화학량론을 NMR에 의해 확인하였다.

<sup>1</sup>H NMR DMSO-d<sub>6</sub>: δ 8.86 (2H, d), 7.92 (2H, dd), 7.40 (2H, dd), 7.18 (2H, d), 7.09 (2H, d), 4.03 (2H, t), 3.81 (2H, s), 3.63 (2H, s), 3.40 - 3.33 (2H, m), 3.07 - 3.01 (2H, m), 2.75 (6H, s), 2.18 (3H, s), 1.69 - 1.53 (4H, m), 1.52 - 1.41 (2H, m), 1.28 - 1.17 (2H, m), 1.15 - 1.05 (2H, m), 0.81 (3H, t)

[0348]

[0349] 실시예 10

[0350] 4-(디메틸아미노)부틸 2-(4-((2-아미노-4-메틸-6-(펜틸아미노)피리미딘-5-일)메틸)페닐)아세테이트 1,5-나프탈렌디술폰산 염 (형태 B)

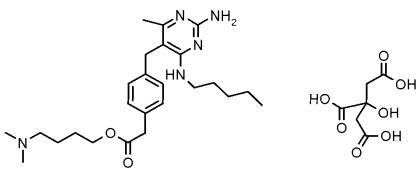
[0351] 제조는 테트라히드로푸란으로의 슬러리화를 수반하였다. 화합물 (I) 대 산 1:1의 화학량론을 NMR에 의해 확인하였다.

<sup>1</sup>H NMR DMSO-d<sub>6</sub>: δ 11.87 (2H, s), 9.18 (1H, s), 8.87 (2H, d), 7.94 (2H, d), 7.41 (2H, dd), 7.18 (2H, d), 7.09 (2H, d), 4.03 (2H, t), 3.81 (2H, s), 3.60 (2H, s), 3.39 - 3.33 (2H, m), 3.03 (2H, t), 2.74 (6H, s), 2.17 (3H, s), 1.79 - 1.73 (2H, m), 1.67 - 1.53 (2H, m), 1.50 - 1.42 (2H, m), 1.27 - 1.17 (2H, m), 1.15 - 1.05 (2H, m), 0.80 (3H, t)

[0352]

[0353] 실시예 11

[0354] 4-(디메틸아미노)부틸 2-(4-((2-아미노-4-메틸-6-(펜틸아미노)피리미딘-5-일)메틸)페닐)아세테이트 시트르산 염 (형태 A)



[0355]

[0356] 제조는 아세트니트릴로의 슬러리화를 수반하였다. 화합물 (I) 대 산 1:1의 화학량론을 NMR에 의해 확인하였다.

<sup>1</sup>H NMR MeOD: δ 7.13 (2H, d), 7.01 (2H, d), 4.01 (2H, t), 3.74 (2H, s), 3.51 (2H, s), 3.35 (2H, t), 2.87 (2H, t), 2.68 (2H, d), 2.61 (6H, s), 2.58 (2H, d), 2.14 (3H, s), 1.64 - 1.51 (4H, m), 1.47 - 1.38 (2H, m), 1.24 - 1.13 (2H, m), 1.11 - 0.99 (2H, m), 0.76 (3H, t)

[0357]

[0358] 실시예 12

[0359] 4-(디메틸아미노)부틸 2-(4-((2-아미노-4-메틸-6-(펜틸아미노)피리미딘-5-일)메틸)페닐)아세테이트 시트르산 염 (형태 B)

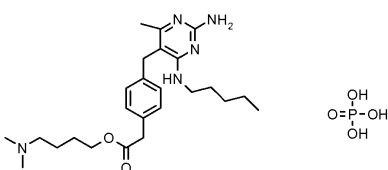
[0360] 제조는 테트라히드로푸란으로의 슬러리화를 수반하였다. 화합물 (I) 대 산 1:1의 화학량론을 NMR에 의해 확인하였다.

<sup>1</sup>H NMR MeOD: δ 7.22 (2H, d), 7.10 (2H, d), 4.10 (2H, t), 3.82 (2H, s), 3.60 (2H, s), 3.43 (2H, t), 2.98 (2H, t), 2.77 (2H, d), 2.72 (6H, s), 2.67 (2H, d), 2.24 (3H, s), 1.75 - 1.61 (4H, m), 1.55 - 1.46 (2H, m), 1.31 - 1.22 (2H, m), 1.19 - 1.09 (2H, m), 0.84 (3H, t)

[0361]

[0362] 실시예 13

[0363] 4-(디메틸아미노)부틸 2-(4-((2-아미노-4-메틸-6-(펜틸아미노)피리미딘-5-일)메틸)페닐)아세테이트 인산 염



[0364]

[0365] 제조는 디클로로메탄으로의 슬러리화를 수반하였다.

[0366] 실시예 14

[0367] 4-(디메틸아미노)부틸 2-(4-((2-아미노-4-메틸-6-(펜틸아미노)피리미딘-5-일)메틸)페닐)아세테이트 디인산 염

[0368] 제조는 아세트니트릴로의 슬러리화를 수반하였다. 포스페이트 반대 이온의 (디-) 화학량론을 트리메틸포스페이트의 첨가에 의해 확인하였다. 양성자 및 인 스펙트럼을 검정 조건하에 획득하고, 화합물의 필수 부분 및 트리메틸포스페이트를 정확히 비교하여 화학량론을 결정하였다.

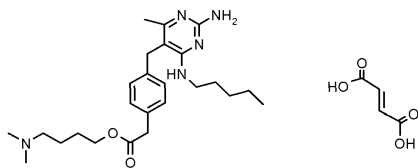
<sup>1</sup>H NMR DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7.16 (2H, d), 7.06 (2H, d), 6.92 (2H, s), 4.01 (2H, t), 3.75 (2H, s), 3.67 (18H, s), 3.60 (2H, s), 3.31 - 3.28 (2H, m), 2.42 - 2.39 (2H, t), 2.26 (6H, s), 2.08 (3H, s), 1.58 - 1.52 (2H, m), 1.49 - 1.41 (4H, m), 1.27 - 1.20 (2H, m), 1.17 - 1.11 (2H, m), 0.82 (3H, t)

<sup>31</sup>P NMR DMSO-d<sub>6</sub>: δ 1.90 ((CH<sub>3</sub>O)<sub>3</sub>PO), -0.29 (OP(OH)<sub>2</sub>O<sup>-</sup>)

[0369]

[0370] 실시예 15

[0371] 4-(디메틸아미노)부틸 2-(4-((2-아미노-4-메틸-6-(펜틸아미노)피리미딘-5-일)메틸)페닐)아세테이트 푸마르산 염



[0372]

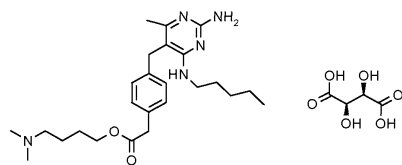
[0373] 제조는 아세트니트릴로의 슬러리화를 수반하였다. 화합물 (I) 대 산 1:1의 화학량론을 NMR에 의해 확인하였다.

<sup>1</sup>H NMR DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7.15 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 6.81 (s, 2H), 6.51 (s, 2H), 4.01 (t, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.31 - 3.26 (m, 2H), 2.33 (t, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.08 (s, 3H), 1.59 - 1.38 (m, 6H), 1.29 - 1.07 (m, 4H), 0.82 (t, 3H)

[0374]

[0375] 실시예 16

[0376] 4-(디메틸아미노)부틸 2-(4-((2-아미노-4-메틸-6-(펜틸아미노)피리미딘-5-일)메틸)페닐)아세테이트 L-타르타르산 염



[0377]

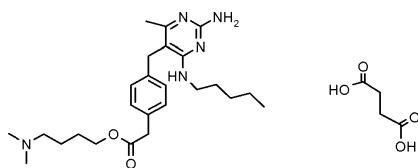
[0378] 제조는 아세트니트릴로의 슬러리화를 수반하였다. 화합물 (I) 대 산 1:1의 화학량론을 NMR에 의해 확인하였다.

<sup>1</sup>H NMR DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7.15 (2H, d), 7.06 (2H, d), 6.78 (1H, s), 6.43 (2H, s), 4.02 (2H, t), 3.94 (2H, s), 3.75 (2H, s), 3.60 (2H, s), 3.32 - 3.25 (2H, m), 2.57 - 2.45 (2H, m), 2.30 (6H, s), 2.07 (3H, s), 1.61 - 1.40 (6H, m), 1.31 - 1.09 (4H, m), 0.82 (3H, t)

[0379]

[0380] 실시예 17

[0381] 4-(디메틸아미노)부틸 2-(4-((2-아미노-4-메틸-6-(펜틸아미노)피리미딘-5-일)메틸)페닐)아세테이트 숙신산 염



[0382]

[0383] 제조는 디에틸 에테르로의 슬러리화를 수반하였다. 화합물 (I) 대 산 1:1의 화학량론을 NMR에 의해

확인하였다.

<sup>1</sup>H NMR DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7.14 (2H, d), 7.05 (2H, d), 6.55 - 6.46 (1H, m), 6.12 (2H, s), 4.01 (2H, t), 3.73 (2H, s), 3.59 (2H, s), 3.31 - 3.23 (2H, m), 2.35 (4H, s), 2.29 (2H, t), 2.18 (6H, s), 2.03 (3H, s), 1.63 - 1.50 (2H, m), 1.50 - 1.37 (4H, m), 1.31 - 1.07 (4H, m), 0.82 (3H, t)

[0384]

[0385] 실시예 18

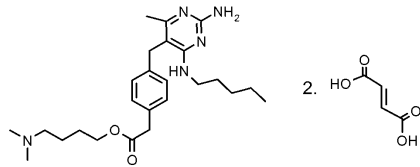
[0386] 4-(디메틸아미노)부틸 2-(4-((2-아미노-4-메틸-6-(헨틸아미노)피리미딘-5-일)메틸)페닐)아세테이트 디숙신산 염  
 [0387] 제조는 메틸 tert-부틸 에테르로의 슬러리화를 수반하였다. 화합물 (I) 대 산 1:2의 화학량론을 NMR에 의해 확인하였다.

[0388] <sup>1</sup>H NMR DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7.15 (2H, d), 7.06 (2H, d), 6.56 - 6.51 (1H, m), 6.12 (2H, s), 4.01 (2H, t), 3.73 (2H, s), 3.59 (2H, s), 3.31 - 3.24 (2H, m), 2.40 - 2.31 (10H, m), 2.22 (6H, s), 2.04 (3H, s), 1.59 - 1.51 (2H, m), 1.49 - 1.39 (4H, m), 1.28 - 1.10 (4H, m), 0.82 (3H, t)

[0388]

[0389] 실시예 19

[0390] 4-(디메틸아미노)부틸 2-(4-((2-아미노-4-메틸-6-(헨틸아미노)피리미딘-5-일)메틸)페닐)아세테이트 디푸마르산 염



[0391]

[0392] 아세트니트릴 (4 mL) 중에 용해된 4-(디메틸아미노)부틸 2-(4-((2-아미노-4-메틸-6-(헨틸아미노)피리미딘-5-일)메틸)페닐)아세테이트 (200 mg, 0.45 mmol)에 THF 중에 예비-용해된 푸마르산 (105 mg, 2 몰 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 고체로 진공하에 농축시키고 디에틸 에테르 (2 mL)를 첨가하고, 7일 동안 교반하여 화합물 (I)의 디푸마르산 염을 수득하였다.

[0393] 실시예 19a

[0394] 4-(디메틸아미노)부틸 2-(4-((2-아미노-4-메틸-6-(헨틸아미노)피리미딘-5-일)메틸)페닐)아세테이트 디푸마르산 염의 대안 제조

[0395] 아세트니트릴 (4 mL) 중에 용해된 4-(디메틸아미노)부틸 2-(4-((2-아미노-4-메틸-6-(헨틸아미노)피리미딘-5-일)메틸)페닐)아세테이트 (100 mg, 0.23 mmol)에 고체 푸마르산 (105 mg, 2 몰 당량)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 진공하에 고체로 농축시키고, 디에틸 에테르 (2 mL)를 첨가하고, 7일 동안 교반하여 화합물 (I)의 디푸마르산 염을 수득하였다.

[0396] 화합물 (I) 대 산 1:2의 화학량론을 NMR에 의해 확인하였다.

<sup>1</sup>H NMR (299.947 MHz, DMSO) δ 7.64 (s, 2H), 7.31 - 7.12 (m, 3H), 7.08 (d, 2H), 6.54 (s, 4H), 4.02 (t, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.38 - 3.26 (m, 2H), 2.39 - 2.22 (m, 8H), 2.13 (s, 3H), 1.61 - 1.37 (m, 6H), 1.30 - 1.07 (m, 4H), 0.82 (t, 3H).

[0397]

[0398] 실시예 19b

[0399] 4-(디메틸아미노)부틸 2-(4-((2-아미노-4-메틸-6-(헨틸아미노)피리미딘-5-일)메틸)페닐)아세테이트 디푸마르산 염의 대안 제조

[0400] 푸마르산 (52.6 mg)을 에탄올 (0.6 ml) 중의 4-(디메틸아미노)부틸 2-(4-((2-아미노-4-메틸-6-(헨틸아미노)피리미딘-5-일)메틸)페닐)아세테이트 (100.0 mg)의 교반 용액에 첨가하였다. 용액을 <sup>i</sup>PrOAc (0.6 ml)로 희석하고, 25°C에서 5시간 동안 희석하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, <sup>i</sup>PrOAc (0.6 ml) 및 에탄올 (0.6 ml)의 합한 용액으로 세척하고, 감압하에 건조시켜 표제 화합물을 125.6 mg의 백색 고체로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H NMR DMSO-d<sub>6</sub>: δ 7.17 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.07 (d, 2H, J = 8 Hz), 6.52 (s, 4H), 4.01 (t, 2H, J = 6 Hz), 3.77 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.34–3.29 (m, 2H), 2.56–2.45 (m), 2.34 (s, 6H), 2.13 (s, 3H), 1.59–1.52 (m, 2H), 1.49–1.42 (m, 4H), 1.28–1.18 (m, 2H), 1.16–1.09 (m, 2H), 0.81 (t, 3H, J = 7 Hz).

[0401]

[0402] LC-MS m/z 442 다중모드 +

[0403] 실시예 19c

[0404] 4-(디메틸아미노)부틸 2-(4-((2-아미노-4-메틸-6-(헨틸아미노)피리미딘-5-일)메틸)페닐)아세테이트 디푸마르산 염의 대안 제조

[0405] 푸마르산 (31.6 g)을 에탄올 (360 mL) 중의 실시예 4c (60.0 g)의 단계 (vi)로부터의 생성물의 교반 용액에 첨가하였다. 혼합물을 30°C로 가열하고 이 온도에서 30분 동안 교반하였다. 용액을 <sup>i</sup>PrOAc (180 mL)로 희석하고, 디푸마르산 염의 결정으로 시딩하고, 30°C에서 2.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 추가의 <sup>i</sup>PrOAc (180 mL)로 희석하고, 20°C로 냉각시키고, 이 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, <sup>i</sup>PrOAc (120 mL) 및 에탄올 (90 mL)의 용액으로 세척하고, <sup>i</sup>PrOAc (120 mL)로 세척하고 감압하에 건조시켜 표제 화합물을 81.9 g의 백색 고체로서 수득하였다;

<sup>1</sup>H NMR DMSO-d<sub>6</sub>:

δ 7.16 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.53 (s, 4H), 4.01 (t, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.33–3.28 (m, 2H), 2.43 (t, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.11 (s, 3H), 1.59–1.52 (m, 2H), 1.49–1.42 (m, 4H), 1.28–1.18 (m, 2H), 1.17–1.12 (m, 2H), 0.81 (t, 3H).

[0406]

[0407] LC-MS m/z 442 다중모드 +

[0408] 실시예 20

[0409] X-레이 분말 회절 분석

[0410] 일반적 방법

[0411] X-레이 분말 회절 (XRPD) 분석은 표준 방법 (예를 들면, 문헌 [Giacovazzo et al., eds., Fundamentals of Crystallography, Oxford University Press (1992)]; 문헌 [Jenkins & Snyder, eds., Introduction to X-Ray Powder Diffractometry, John Wiley & Sons, New York (1996)]; 문헌 [Bunn, ed., Chemical Crystallography, Clarendon Press, London (1948)]; 및 문헌 [Klug & Alexander eds., X-Ray Diffraction Procedures, John Wiley & Sons, New York (1974)] 참조)에 따라 제조된 샘플 상에서 수행될 수 있다.

[0412] 상기 실시예 1 내지 19에 기재된 염 (무수 형태)의 X-레이 분말 회절 패턴을 하기에 기재된 바에 따라 수득하였다:

[0413] 단색 CuK $\alpha$  방사선 (45 kV 및 40 mA)을 사용한 브래그-브렌타노 (Bragg-Brentano) 파라포커싱 (parafocusing) 분말 X-레이 회절계를 분석을 위해 사용하였다. 1급 광학은 솔러 슬릿 (soller slit) 및 자동 발산 슬릿을 함유하였다. 피 샘플 (flat sample)은 측정 중 회전된 제로 (zero) 배경 플레이트 상에서 제조되었다. 2급 광학은 솔러 슬릿, 자동 향 산포 슬릿, 수신 슬릿 및 단색화장치를 함유하였다. 회절된 신호를 비례 크세논-채워진 검출기로 검출하였다. 회절 패턴을 0.02° 당 100-초 노출의 연속 스캔 방식으로 2° ≤ 2 $\theta$  (세타) ≤ 40° 사이에서 수집하였다. 원 데이터를 전자적으로 저장하였다. 평가를 원 또는 부드러운 회절 패턴 상에서 수행하였다.

[0414] 반사 방식의 팬애널리티컬 엑스'퍼트 (Panalytical X'pert) MPD  $\theta$ - $\theta$  회절계를 상기-연급된 측정을 위해 사용하였다. 당업자는 나타난 데이터와 비교할 만한 회절 데이터가 수집될 수 있도록 분말 X-레이 회절계에 대한 기구의 파라미터를 설정할 수 있다. 수득된 결과는 도 1 내지 19에 나타난다. 하기 표 1 내지 19는 각각 도 1 내지 19 각각의 X-레이 회절 패턴에 나타난 2 $\theta$  (2 세타) 값 (정확도: +/- 0.1° 2 $\theta$ ), 피크의 d-간격 및 상대 강도를 나열한다.

표 1

실시예 1의 XRPD (벤조산 염)					
2θ (°)	d-간격 (Å)	상대 강도 (%)	2θ (°)	d-간격 (Å)	상대 강도 (%)
6.3	14.06	37	19.8	4.48	17
7.2	12.29	17	20.6	4.32	5
9.3	9.51	32	21.1	4.22	9
9.8	9.06	4	21.3	4.18	10
12.6	7.02	17	21.7	4.10	5
13.6	6.53	7	22.2	4.00	18
13.8	6.41	8	23.0	3.86	4
15.1	5.85	11	23.3	3.82	5
15.6	5.69	18	23.8	3.74	100
15.9	5.57	2	24.5	3.63	18
17.8	4.98	25	25.2	3.54	3
18.3	4.86	3	25.5	3.49	3
18.6	4.76	4	27.3	3.27	3
19.5	4.55	7	28.9	3.09	2
19.6	4.53	6			

[0415]

표 2

실시예 2의 XRPD (트랜스-신남 염)					
2θ (°)	d-간격 (Å)	상대 강도 (%)	2θ (°)	d-간격 (Å)	상대 강도 (%)
3.9	22.55	100	17.9	4.96	2
6.1	14.60	1	19.6	4.53	3
9.2	9.63	1	20.3	4.37	4
11.2	7.92	1	20.6	4.32	3
13.6	6.52	1	22.8	3.90	1
15.6	5.66	2	26.5	3.36	1

[0416]

표 3

실시예 3의 XRPD (메탄술폰산 염)					
2θ (°)	d-간격 (Å)	상대 강도 (%)	2θ (°)	d-간격 (Å)	상대 강도 (%)
5.6	15.64	100	20.9	4.25	31
8.5	10.39	35	21.4	4.15	12
8.9	9.97	15	21.7	4.10	34
11.3	7.86	31	21.9	4.06	9
12.9	6.86	8	22.1	4.02	11
13.4	6.59	68	22.4	3.97	22
14.2	6.23	7	22.6	3.94	23
14.9	5.95	12	22.8	3.89	17
15.8	5.62	48	23.5	3.77	6
16.2	5.46	17	24.7	3.60	6
17.0	5.22	16	24.9	3.57	12
18.1	4.89	15	25.6	3.48	14
18.6	4.77	21	26.1	3.42	18
18.9	4.69	6	27.3	3.27	11
19.6	4.52	24	27.9	3.20	6
19.9	4.45	8	28.3	3.15	9
20.6	4.31	20			

[0417]

표 4

실시에 4의 XRPD (디사카린 염 - 형태 A)					
2θ (°)	d-간격 (Å)	상대 강도 (%)	2θ (°)	d-간격 (Å)	상대 강도 (%)
6.9	12.79	15	18.7	4.74	27
9.2	9.67	31	20.6	4.32	51
10.3	8.64	14	20.8	4.28	69
10.8	8.20	91	21.1	4.20	14
11.4	7.78	16	21.3	4.18	13
12.3	7.22	4	21.5	4.14	8
12.8	6.95	37	21.6	4.11	16
13.9	6.40	100	22.9	3.88	17
14.6	6.08	9	23.4	3.79	48
14.9	5.96	23	23.6	3.76	52
15.2	5.87	25	24.0	3.71	25
15.4	5.75	16	24.4	3.65	46
15.9	5.56	21	25.8	3.46	12
16.7	5.30	32	26.4	3.37	6
16.9	5.24	7	26.9	3.32	8
17.4	5.09	28	28.0	3.18	10
18.0	4.94	25	29.2	3.06	4
18.1	4.90	39	29.8	2.99	7
18.3	4.84	41			

[0418]

표 5

실시에 5의 XRPD (디사카린 염 - 형태 B)					
2θ (°)	d-간격 (Å)	상대 강도 (%)	2θ (°)	d-간격 (Å)	상대 강도 (%)
3.5	24.96	68	17.3	5.14	28
6.2	14.13	7	17.5	5.06	29
7.0	12.70	58	18.1	4.90	16
10.4	8.48	11	19.8	4.49	28
10.8	8.16	8	20.8	4.26	23
12.0	7.38	69	23.1	3.85	29
12.5	7.10	100	24.4	3.65	19
13.9	6.37	27	25.8	3.45	13
16.4	5.42	47			

[0419]

표 6

실시예 6의 XRPD (디-1-히드록시-2-나프토산 염)					
2θ (°)	d-간격 (Å)	상대 강도 (%)	2θ (°)	d-간격 (Å)	상대 강도 (%)
8.3	10.65	100	17.7	5.00	19
9.5	9.33	35	18.1	4.89	9
11.0	8.08	10	18.6	4.76	6
11.5	7.70	22	19.4	4.58	55
11.8	7.51	28	20.6	4.30	39
12.4	7.12	6	21.2	4.18	14
12.8	6.92	33	22.3	3.98	16
13.2	6.72	12	22.9	3.89	32
13.6	6.52	37	23.1	3.85	49
14.3	6.19	14	23.4	3.81	62
15.0	5.90	7	26.0	3.43	37
15.7	5.65	20	27.4	3.26	8
16.6	5.34	82	28.9	3.09	5
16.9	5.26	39			

[0420]

표 7

실시예 7의 XRPD (2.5-디클로로벤젠술포산 염)					
2θ (°)	d-간격 (Å)	상대 강도 (%)	2θ (°)	d-간격 (Å)	상대 강도 (%)
3.2	27.25	100	14.0	6.31	14
4.4	20.24	32	14.6	6.05	17
4.9	18.01	42	16.6	5.34	8
6.4	13.80	33	19.2	4.63	25
7.0	12.64	14	19.6	4.53	20
8.7	10.16	12	22.3	3.99	8
11.8	7.52	13			

[0421]

표 8

실시에 8의 XRPD (디-2,5-디클로로벤젠술폰산 염)					
2θ (°)	d-간격 (Å)	상대 강도 (%)	2θ (°)	d-간격 (Å)	상대 강도 (%)
3.3	26.99	100	16.5	5.37	25
4.5	19.65	42	20.0	4.43	58
6.4	13.86	44	21.1	4.21	27
8.7	10.14	26	22.3	3.99	29
11.1	7.95	22	25.8	3.44	22
14.2	6.24	35			

[0422]

표 9

실시에 9의 XRPD (1,5-나프탈렌디술폰산 염-형태 A)					
2θ (°)	d-간격 (Å)	상대 강도 (%)	2θ (°)	d-간격 (Å)	상대 강도 (%)
4.0	22.03	17	18.3	4.84	11
7.9	11.14	100	19.1	4.64	16
9.2	9.57	11	19.4	4.56	36
10.0	8.80	22	20.2	4.40	17
10.2	8.67	24	22.0	4.04	19
10.7	8.23	15	22.5	3.96	32
12.1	7.28	10	22.9	3.89	14
15.2	5.82	35	23.7	3.75	25
15.7	5.65	54	26.7	3.34	9
17.0	5.22	12			

[0423]

표 10

실시에 10의 XRPD (1,5-나프탈렌디술폰산 염 - 형태 B)					
2θ (°)	d-간격 (Å)	상대 강도 (%)	2θ (°)	d-간격 (Å)	상대 강도 (%)
3.4	26.34	11	15.6	5.69	14
6.6	13.41	100	16.5	5.37	17
8.3	10.70	9	17.7	5.00	20
9.0	9.88	12	18.8	4.72	10
10.5	8.40	10	20.3	4.37	30
11.8	7.51	6	21.1	4.21	31
12.0	7.39	8	21.9	4.06	13
12.2	7.24	6	24.1	3.70	12
13.2	6.73	8	24.4	3.64	10
14.1	6.30	13	28.5	3.14	9
14.5	6.13	38			

[0424]

표 11

실시에 11의 XRPD (시트르산 염 - 형태 A)					
2θ (°)	d-간격 (Å)	상대 강도 (%)	2θ (°)	d-간격 (Å)	상대 강도 (%)
5.1	17.26	23	18.8	4.72	11
9.1	9.76	100	20.8	4.27	9
10.0	8.82	22	21.2	4.19	34
11.6	7.61	15	21.8	4.08	7
13.7	6.47	24	22.9	3.88	6
15.1	5.86	55	23.9	3.72	8
17.1	5.19	11	27.2	3.28	23
18.1	4.90	42			

[0425]

표 12

실시예 12의 XRPD (시트르산 염 - 형태 B)					
2θ (°)	d-간격 (Å)	상대 강도 (%)	2θ (°)	d-간격 (Å)	상대 강도 (%)
5.3	16.82	100	18.5	4.79	4
9.3	9.53	5	19.5	4.56	3
12.4	7.13	2	19.9	4.47	3
12.9	6.85	2	21.5	4.14	2
13.9	6.37	9	22.9	3.88	2
15.5	5.73	2	24.4	3.65	2
16.6	5.35	1	24.9	3.57	3
18.0	4.92	2	25.3	3.52	4

[0426]

표 13

실시예 13의 XRPD (인산 염)					
2θ (°)	d-간격 (Å)	상대 강도 (%)	2θ (°)	d-간격 (Å)	상대 강도 (%)
7.4	12.02	100	18.0	4.92	12
8.4	10.54	9	19.1	4.64	11
9.5	9.29	3	20.3	4.38	5
11.8	7.50	3	22.0	4.05	9
14.7	6.03	8	24.9	3.58	6
16.7	5.31	4			

[0427]

표 14

실시예 14의 XRPD (디 인산 염)					
2θ (°)	d-간격 (Å)	상대 강도 (%)	2θ (°)	d-간격 (Å)	상대 강도 (%)
6.2	14.23	11	18.3	4.85	32
6.7	13.16	100	19.2	4.62	6
8.0	11.00	60	20.2	4.40	18
10.1	8.77	13	21.1	4.21	7
11.0	8.06	20	21.5	4.13	11
12.0	7.37	4	22.5	3.95	25
12.6	7.01	23	24.1	3.68	14
13.4	6.60	33	24.8	3.58	3
14.5	6.10	5	25.4	3.51	4
15.3	5.78	8	27.0	3.29	3
16.0	5.55	3	28.0	3.19	4
17.0	5.20	5	29.3	3.05	2

[0428]

표 15

실시예 15의 XRPD (푸마르산 염)					
2θ (°)	d-간격 (Å)	상대 강도 (%)	2θ (°)	d-간격 (Å)	상대 강도 (%)
6.3	13.94	52	20.0	4.45	59
7.4	11.87	11	20.8	4.26	7
8.7	10.20	37	21.2	4.20	7
10.0	8.82	3	21.6	4.11	10
10.8	8.21	8	21.9	4.05	8
12.3	7.22	16	22.6	3.93	20
12.7	6.98	14	23.0	3.86	31
13.2	6.70	9	23.2	3.82	22
13.8	6.43	21	24.3	3.67	58
14.8	6.00	18	25.0	3.56	5
15.4	5.74	3	25.6	3.48	31
16.0	5.52	10	26.1	3.41	4
17.3	5.11	14	28.2	3.16	3
17.6	5.02	55	29.0	3.08	2
18.9	4.70	2			

[0429]

표 16

실시예 16의 XRPD (L-타르타르산 염)					
2θ (°)	d-간격 (Å)	상대 강도 (%)	2θ (°)	d-간격 (Å)	상대 강도 (%)
5.8	15.14	68	20.6	4.31	25
7.9	11.16	93	21.5	4.13	78
9.4	9.42	6	21.7	4.09	46
10.7	8.30	19	22.4	3.98	10
12.7	6.99	11	22.7	3.91	11
13.6	6.52	100	23.0	3.87	9
13.9	6.35	12	23.3	3.81	6
15.0	5.90	15	23.9	3.73	13
15.3	5.78	67	24.5	3.64	40
17.1	5.17	57	25.1	3.54	20
18.2	4.87	28	26.1	3.41	3
18.9	4.70	47	26.8	3.33	8
19.4	4.57	16	27.4	3.25	5

[0430]

표 17

실시예 17의 XRPD (숙신산 염)					
2θ (°)	d-간격 (Å)	상대 강도 (%)	2θ (°)	d-간격 (Å)	상대 강도 (%)
5.3	16.73	97	20.0	4.43	44
8.6	10.25	23	20.4	4.36	28
10.2	8.69	81	21.1	4.20	14
10.8	8.19	3	21.6	4.11	17
12.2	7.25	3	22.3	3.99	45
12.4	7.12	5	22.9	3.88	90
12.9	6.83	7	23.3	3.82	100
13.5	6.54	42	24.5	3.63	9
14.3	6.20	7	24.9	3.57	16
14.6	6.05	4	25.4	3.50	6
15.4	5.77	7	26.4	3.37	4
15.8	5.61	21	26.9	3.32	9
16.7	5.30	91	27.6	3.23	6
17.2	5.14	29	27.9	3.19	12
17.5	5.07	20	28.2	3.16	10
18.1	4.89	10	29.3	3.05	7
18.8	4.72	46			

[0431]

표 18

실시예 18의 XRPD (디숙신산 염)					
2θ (°)	d-간격 (Å)	상대 강도 (%)	2θ (°)	d-간격 (Å)	상대 강도 (%)
6.6	13.41	52	16.8	5.27	21
7.7	11.41	21	17.7	4.99	48
8.2	10.77	20	18.9	4.70	14
8.8	10.07	5	19.6	4.53	33
9.5	9.35	13	21.1	4.21	50
10.3	8.57	5	21.7	4.08	12
11.0	8.03	4	22.2	4.01	11
12.1	7.34	4	23.1	3.85	100
12.9	6.86	7	24.2	3.67	27
13.3	6.65	5	26.1	3.41	8
14.0	6.32	12	26.5	3.37	8
14.3	6.18	9	26.9	3.31	6
14.9	5.96	4	27.5	3.24	4
15.6	5.69	40	28.7	3.10	7
16.4	5.42	12	30.9	2.89	13

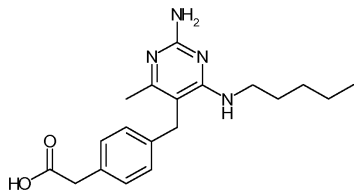
[0432]

표 19

실시예 19의 XRPD (디푸마르산 염)					
2θ (°)	d-간격 (Å)	상대 강도 (%)	2θ (°)	d-간격 (Å)	상대 강도 (%)
6.3	14.01	3	18.7	4.74	37
7.8	11.38	11	19.0	4.68	40
9.1	9.68	23	19.5	4.55	22
10.2	8.66	17	19.9	4.47	37
10.4	8.51	14	20.4	4.35	85
11.1	7.96	6	21.2	4.20	25
11.6	7.63	9	21.4	4.15	8
12.0	7.37	5	21.7	4.08	35
13.2	6.72	3	23.1	3.83	100
14.2	6.23	34	23.4	3.80	71
14.7	6.03	52	24.1	3.69	34
15.2	5.81	9	24.4	3.65	24
15.4	5.76	13	24.7	3.60	51
15.8	5.62	52	25.3	3.51	38
15.9	5.56	21	25.8	3.46	78
17.4	5.09	31			

[0433]

- [0434] 실시예 21
- [0435] 동적 증기 수착 (DVS)
- [0436] DVS 분석을 SMS 다이내믹 베이퍼 흡션 DVS-어드밴티지 (SMS Dynamic Vapour Sorption DVS-Advantage) 기구를 사용하여 수행하였다. 고체 샘플 (대략 1-5 mg)을 백금 샘플 통에 넣고, 샘플의 중량을 이중 주기 단계 방법 (40 대 90 대 0 대 90 대 0% 상대 습도 (RH), 10% RH의 단계에서) 중 기록하였다.
- [0437] 모노-푸마르산 염 및 디푸마르산 염 (실시예 15 및 19)의 습도의 변화에 대한 반응을 DVS를 사용하여 조사하였다. 흡습성을 제2 주기 초기에 0% RH 및 제2 주기에서의 습도의 증가 중 80% RH 사이에서, 샘플의 중량의 상대적 변화로서 계산하였다.
- [0438] 샘플의 흡습성은 순수한 고체 형태 그 자신의 내재된 특성에 추가로 인자에 따라 좌우되는데, 예를 들면 샘플의 순도 및 결정도는 결과에 일부 영향을 줄 것이다.
- [0439] 화합물 (I)의 디푸마르산 염 (실시예 19)은 도 22에 나타난 바와 같이 약간 흡습성 (80% 상대 습도에서 0.2 내지 2% w/w 수분 흡수)인 것으로 밝혀졌다.
- [0440] 모노-푸마르산 화합물 (I)의 염 (실시예 15)은 도 23에 나타난 바와 같이 흡습성 (80% 상대 습도에서 2% w/w 초과 수분 흡수)인 것으로 밝혀졌다.
- [0441] 실시예 22
- [0442] 염 안정성
- [0443] 40°C 및 75% 상대 습도에서 저장된 경우의 모노-사카린 (2개의 상이한 배치 (batch)), 모노-트랜스-신남산, 모노-숙신산, 모노-벤조산, 디푸마르산, 디크시나포산 (디-1-히드록시-2-나프토산) 및 디사카린 화합물 (I)의 염의 안정성은, 아래와 같이 측정되었다.
- [0444] 각각 염을 대략 30 mg의 무게로 측정하여 4 mL 나사 마개 바이알에 넣고, 환경적 조건의 거듭된 조절하에 바이알을 닫고, 40°C/75% 상대 습도에서 저장하였다. 각각의 시점에서 샘플을 저장 시설로부터 제거하고, 화학식 (A)의 산 분해 생성물의 존재에 대해 HPLC를 통해 분석하였다:
- [0445] <화학식 (A)>



- [0446]
- [0447] HPLC 분석을 아래 방법을 사용하여 수행하였다:
- [0448] 샘플 용액을 샘플 희석제, 50/50 v/v 아세토니트릴/물 중의 0.03% 트리플루오로아세트산 중에서, 요구된 바와 같이 초음파처리를 사용하여 대략 0.1 내지 0.2 mg/mL으로 제조하였다. 아래 크로마토그래피 조건을 적용하였다:

이동상:	A: 0.03% v/v 트리플루오로아세트산 수성 B: 0.03% v/v 아세트니트릴 중의 트리플루오로아세트산	
컬럼:	워터스 (waters) 엑스브리저 50 x 4.6 mm 내부 직경, 2.5 μm 패킹 (packing)	
컬럼 온도:	40°C	
%B	시간	%B
	0	5
	10	60
	10.1	5
	15	5
유속:	0.7mL/ 분	
파장:	220 nm	
주사 부피:	5 μL	
수행 시간:	15 분	

[0449]

[0450] 안정성 연구의 결과는 도 24에 나타낸다. 모노-사카린 화합물 (I)의 염은 W02009/067081의 실시예 57에 기재되어 있다. 인식될 바와 같이, 도 24의 디크시나포산 염은 화합물 (I)의 디-1-히드록시-2-나프토산 염이다.

[0451]

실시예 23

[0452]

염/락토스 일수화물 안정성

[0453]

40°C 및 75% 상대 습도에서 저장된 경우의 화합물 (I)의 모노-사카린, 모노-벤조산, 디푸마르산 및 디사카린 염과 조합된 락토스 일수화물의 혼합물의 저장 안정성은, 아래와 같이 측정되었다.

[0454]

각각 염의 대략 5 그램을 흐름 가스로서 질소와 함께 1" 제트 밀 (jet mill) (엠씨 윈, 제트파마, 발레르나, 스위스 (MC One, Jetpharma, Balerna, Switzerland))을 사용하여 미분화하였다.

[0455]

10 g의 각각 염의 대략 락토스 혼합물을 아래 방법에 의해 제조하였다:

[0456]

미분화된 락토스 일수화물 (9800 mg)을 60 ml 투명 유리병에 첨가하였다. 여기에 미분화된 화합물 (I)의 염 (200 mg)을 첨가하고, 병을 닫기 위해 고무 마개 및 알루미늄 나사 마개를 사용하였다.

[0457]

염 및 락토스 일수화물을 함유하는 병을 흔들리는 혼합기 (터블라 (Turbula) T2C, 더블유. 바초펜 바젤, 스위스 (W. Bachofen, Basel, Switzerland)) 중에 놓고, 혼합 용기 및 혼합물을 10분 동안 속도 1 (30 rpm)에서 혼합하였다. 락토스/염 혼합물의 샘플 (2 g)을 제거하였다. 남은 락토스/염 혼합물 (8 g)을 40°C/75% 상대 습도에서 안정성 스위트 (suite) (조절된 환경적 조건) 중에 놓아두었다. 분석을 위해 샘플을 저장 시설로부터 일시적으로 제거하였다. 각각의 분석을 위해, 50 mg의 락토스/염 혼합물을 샘플 희석제 중에 용해시키고, 상기 실시예 23에 기재된 바와 같이 화학식 (A)의 화합물에 대해 HPLC를 통해 분석하였다.

[0458]

락토스 일수화물/염 혼합물에 대한 안정성 연구의 결과는 도 25에 나타낸다.

[0459]

생물학적 활성

[0460]

화합물 (I) 및 그의 제약상 허용되는 염은 앤티약물 (antedrug) 특성을 갖는다. 앤티약물은 전신성 순환에 진입할 때 쉽게 분비될 수 있는 덜한 활성 형태로 생물변환을 하고, 따라서 전신성 부작용을 최소화하도록 설계된 활성 합성 유도체로서 정의된다. 따라서, 투여시, 본 발명의 화합물은 실질적으로 감소된 의학적 효과를 갖는 분해 생성물을 수득하기 위해 효소적으로 빨리 분해된다. 본원에 정의된 바와 같은 의학적 효과는, 구체적으로 인터페론 유도 활성 및/또는 IL4/IL5 생성 활성 억제체를 포함하는 본 발명의 화합물의 약리 활성을 의미한다. 분해 생성물의 의학적 효과는 본 발명의 화합물 (즉, 모 화합물)의 의학적 효과보다 바람직하게는 10배, 보다 바람직하게는 100배 미만이다. 약리 활성은 당업계에 공지된 방법을 사용하여, 적합하게는 시험관내 평가 방법, 예를 들면 시판되는 ELISA 키트 또는 하기 기재된 인간 TLR7 검정을 사용하여 측정될 수 있다.

[0461]

인간 TLR7 검정

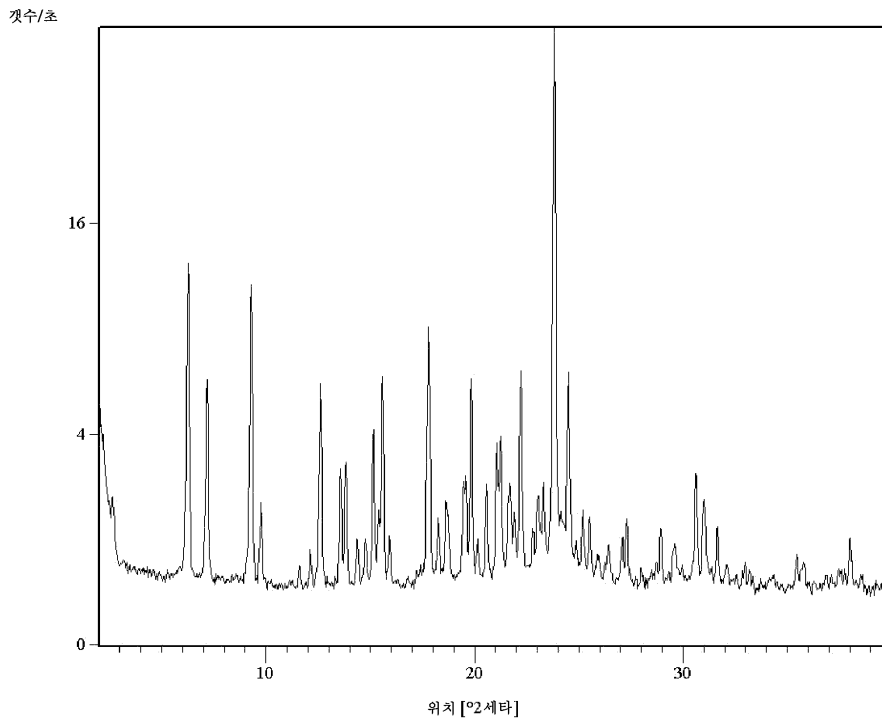
[0462]

제조합 인간 TLR7을 pNiFty2-SEAP 리포터 플라스미드를 이미 안정적으로 발현하는 HEK293 세포주에서 안정적으로 발현하고; 리포터 유전자의 통합을 항생제 제오신 (zeocin)으로의 선택에 의해 유지하였다. 인간 TLR7의 가장 흔한 변이체 서열 (EMBL 서열 AF240467에 의해 나타남)을 포유동물 세포 발현 벡터 pUNO로 클로닝 하고, 이

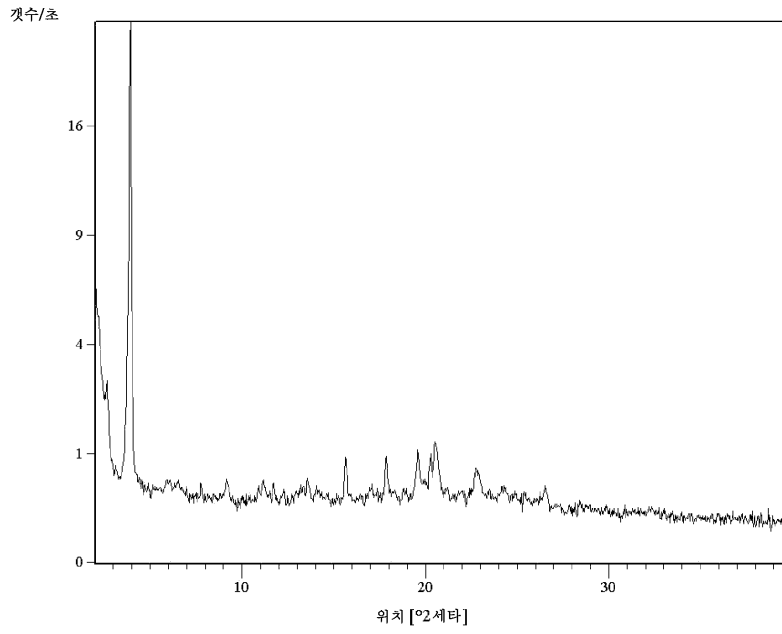
리포터 세포주로 형질감염시켰다. 안정적인 발현을 동반한 형질감염체를 항생제 블라스티사이딘을 사용하여 선택하였다. 이 리포터 세포주에서, 분비된 알칼리성 포스파타제 (SEAP)의 발현은 근부 ELAM-1 프로모터와 조합된 5개의 NFκB 부위를 포함하는 NFκB/ELAM-1 합성 프로모터에 의해 조절된다. TLR 신호는 NFκB의 전위로 이어지고, 프로모터의 활성화는 SEAP 유전자의 발현을 야기한다. TLR7-특이적 활성화를 0.1% (v/v) 디메틸설폭시드 (DMSO)의 존재하에, 표준 화합물과 함께 밤새 37°C에서의 세포의 인큐베이션에 이은 생성된 SEAP의 수준을 결정함으로써 평가하였다. 화합물에 의한 SEAP 생성의 농도 의존성 유도를, 그 화합물에 대해 SEAP 유도의 최대 수준의 반이 생성된 화합물의 농도 (pEC50)로서 나타내었다. 시험을 디사카린 화합물 (I)의 염 (DMSO 중에 용해시키기 전의 무정형 형태로)을 사용하여 수행하여, 6.9의 평균 pEC50 (n=8)을 수득하였다.

**도면**

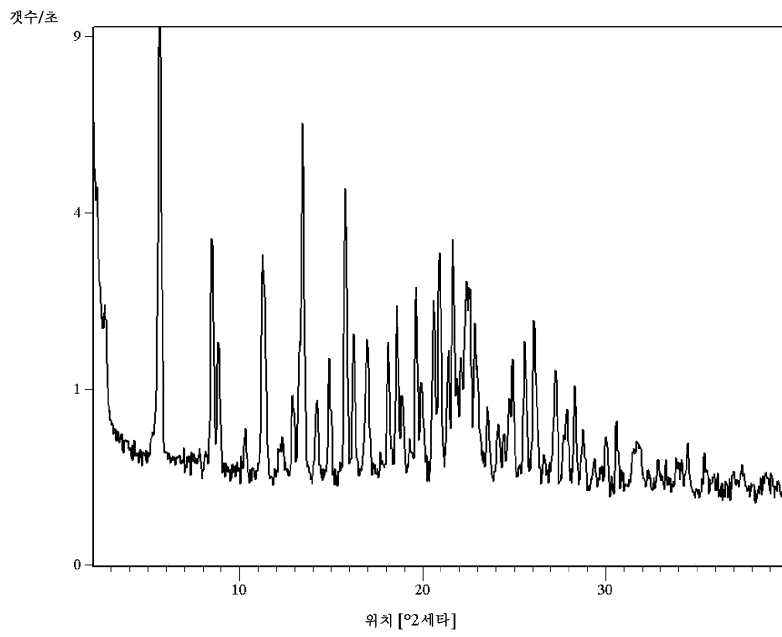
**도면1**



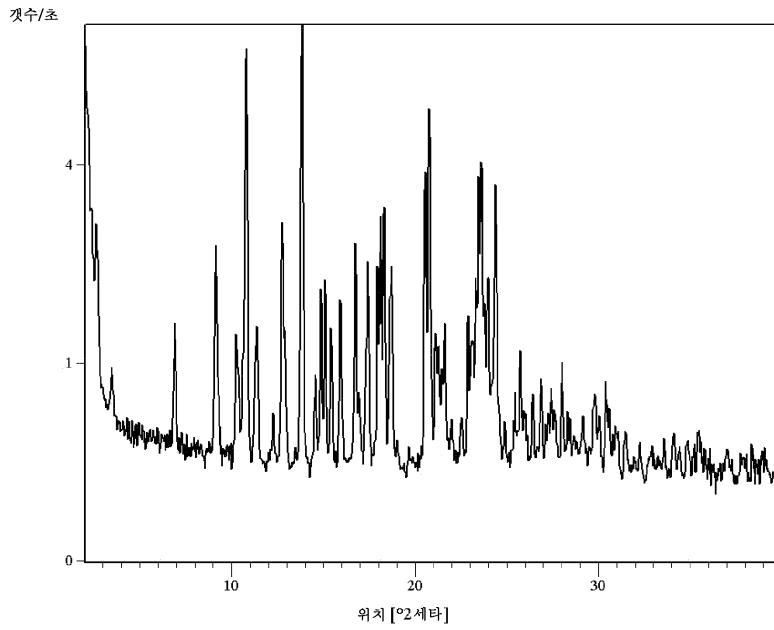
도면2



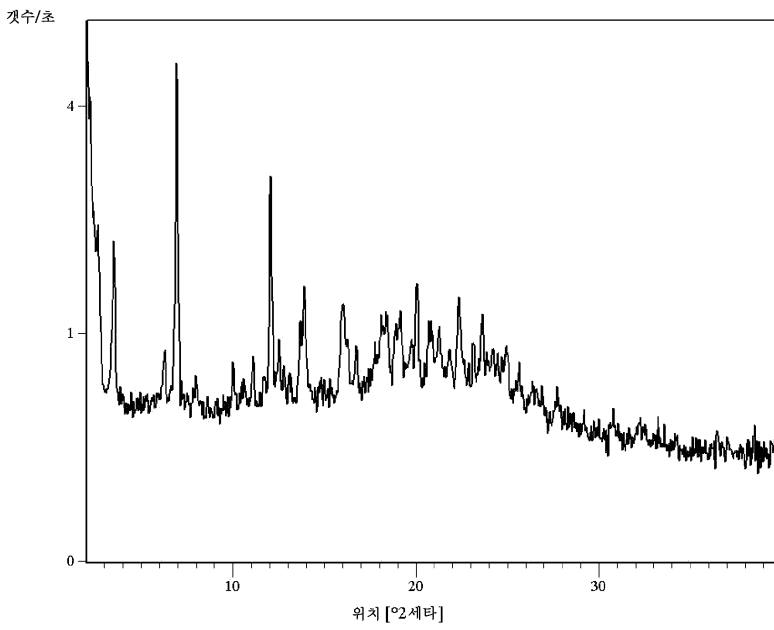
도면3



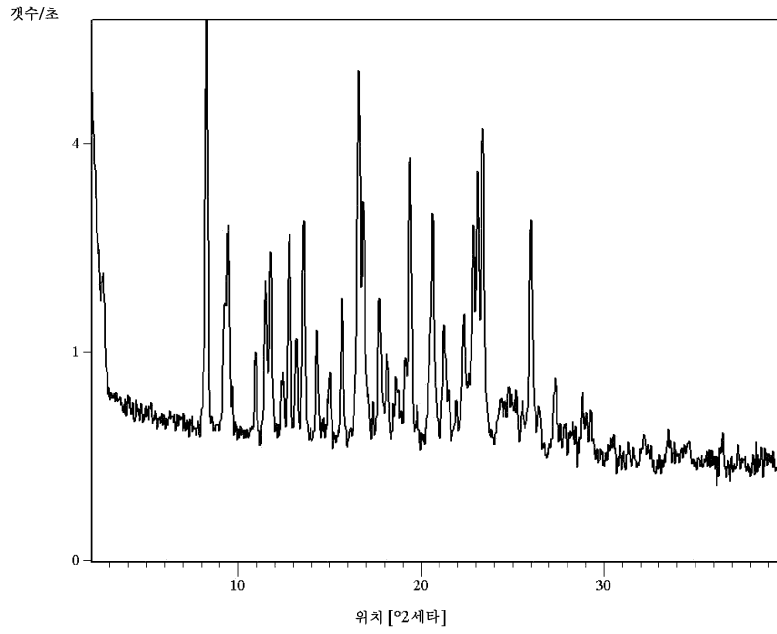
도면4



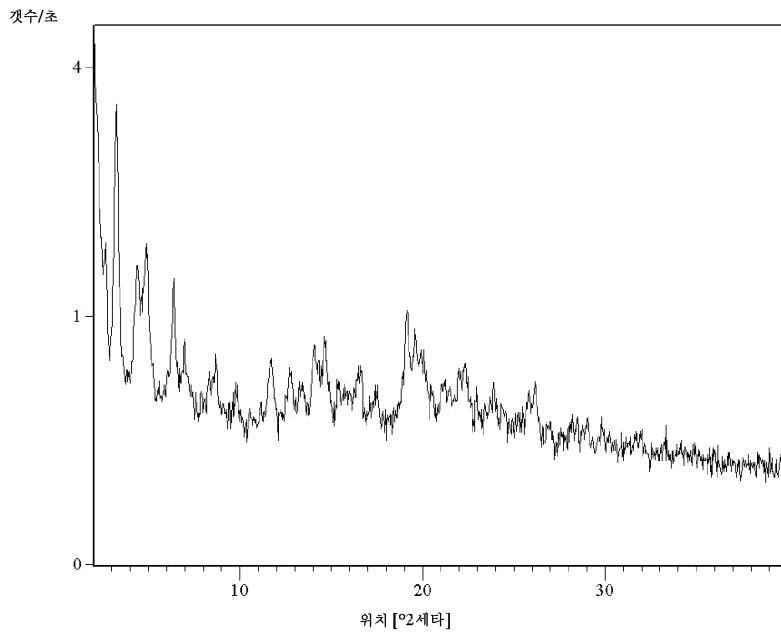
도면5



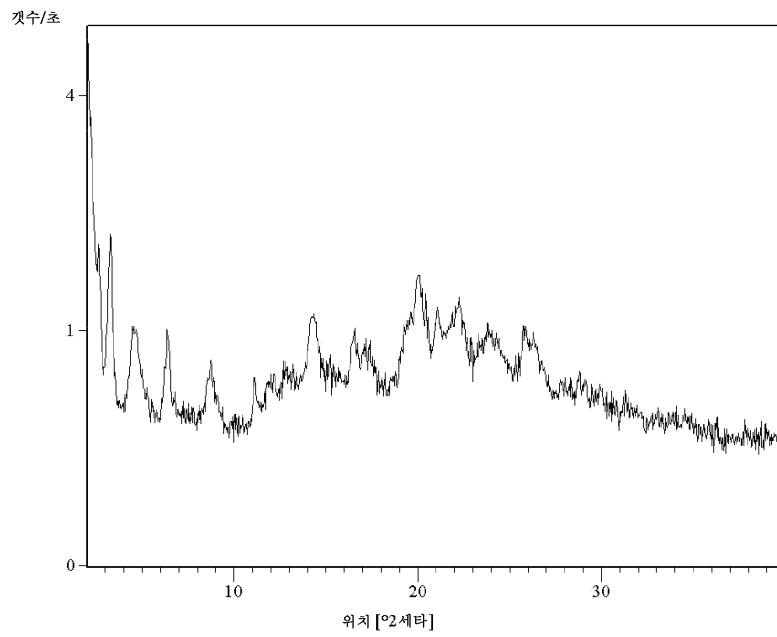
도면6



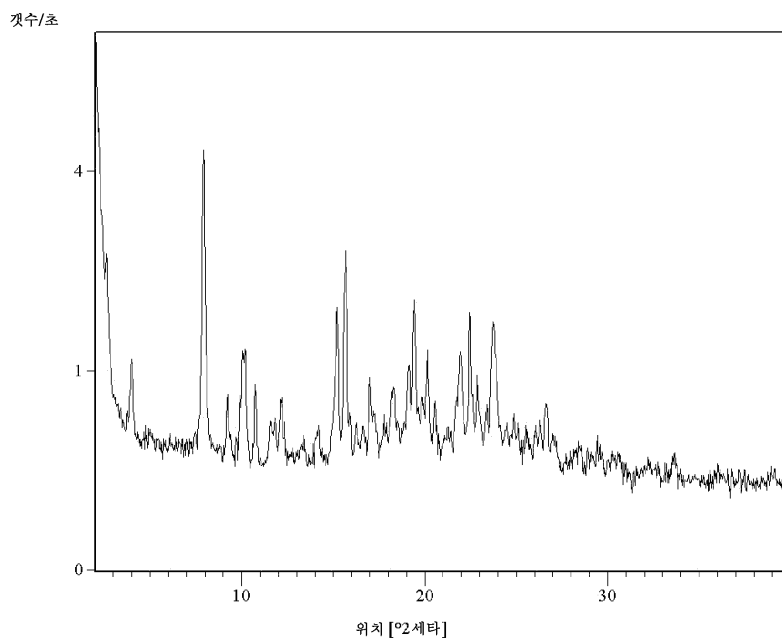
도면7



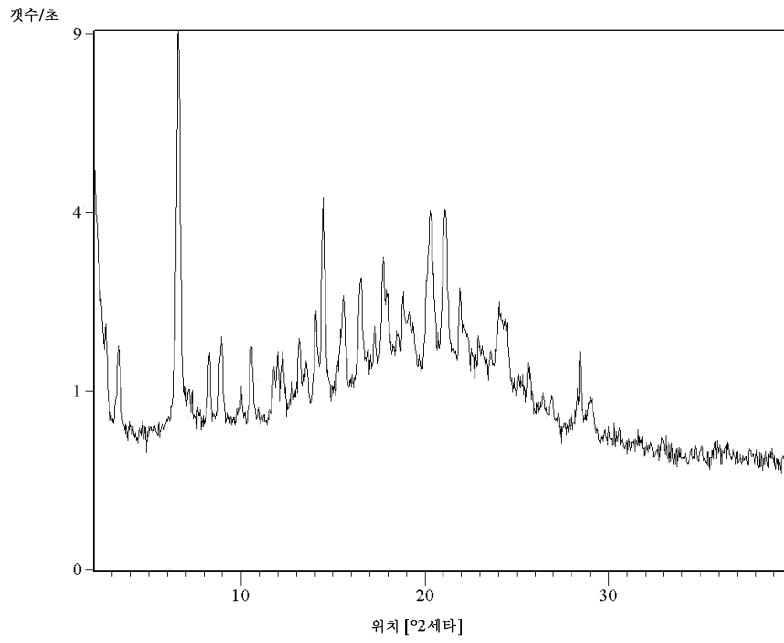
도면8



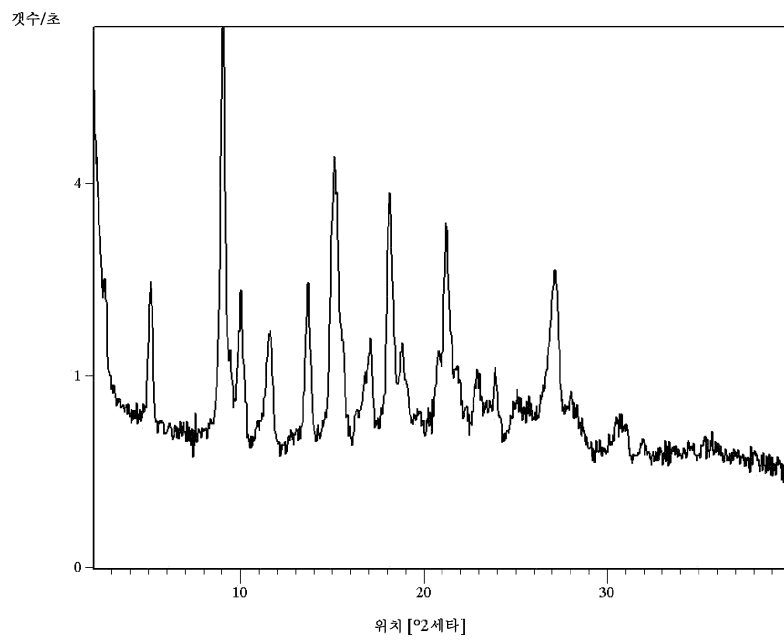
도면9



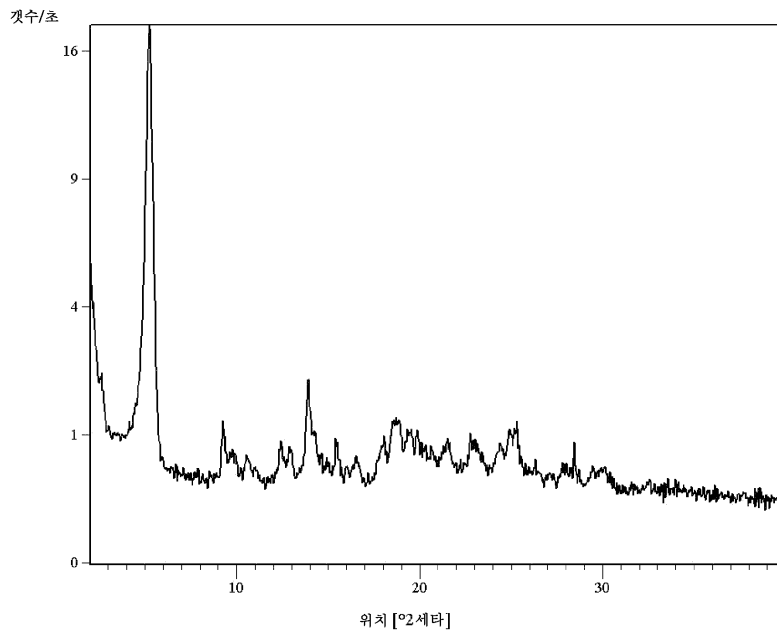
도면10



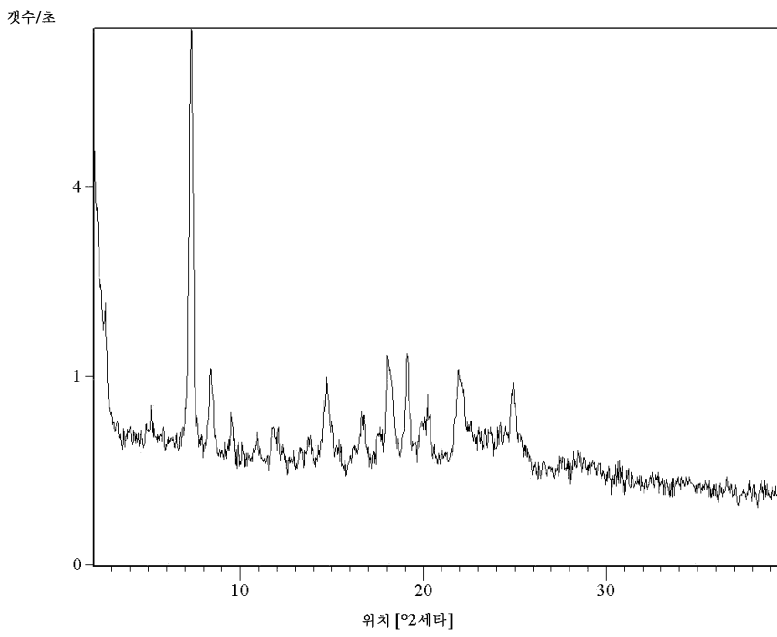
도면11



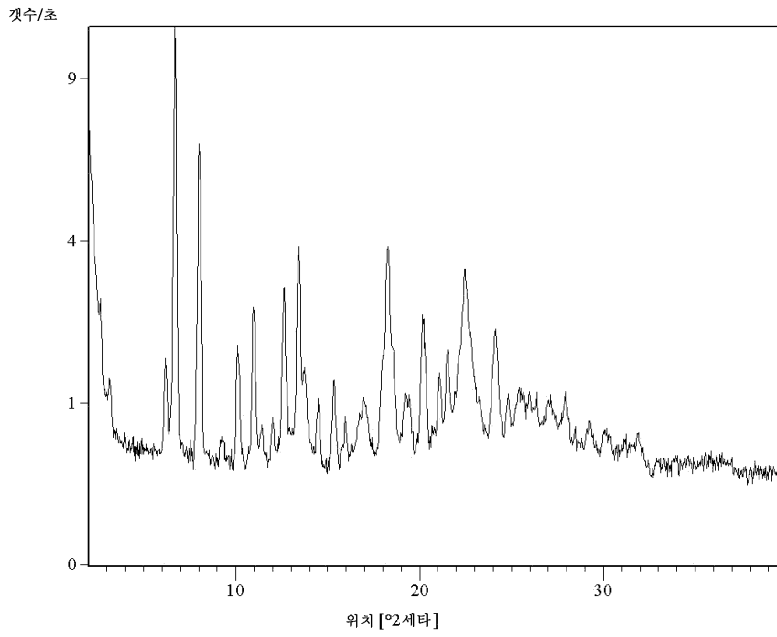
도면12



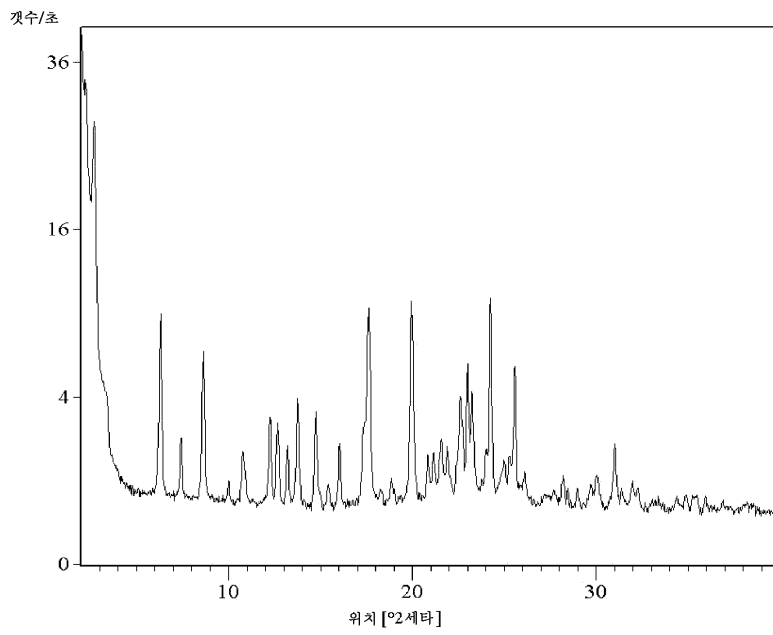
도면13



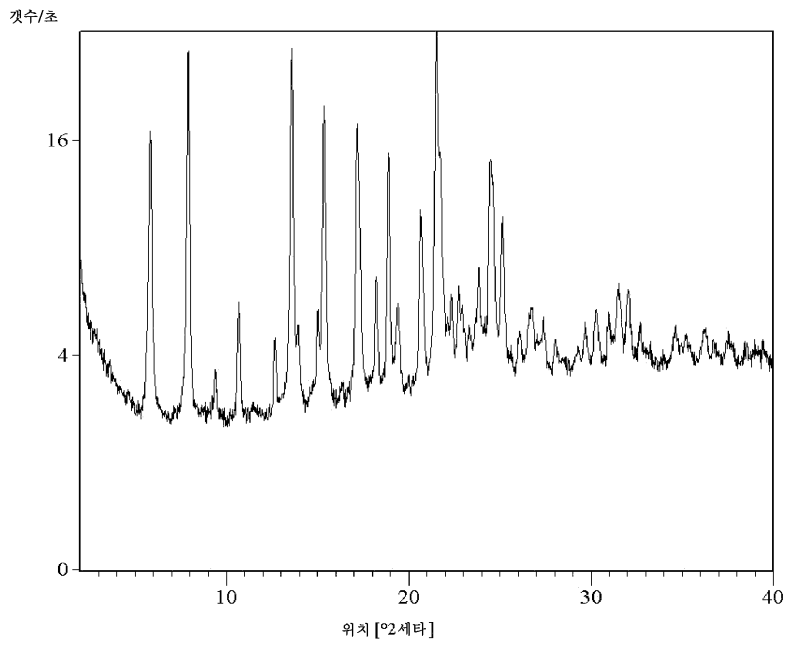
도면14



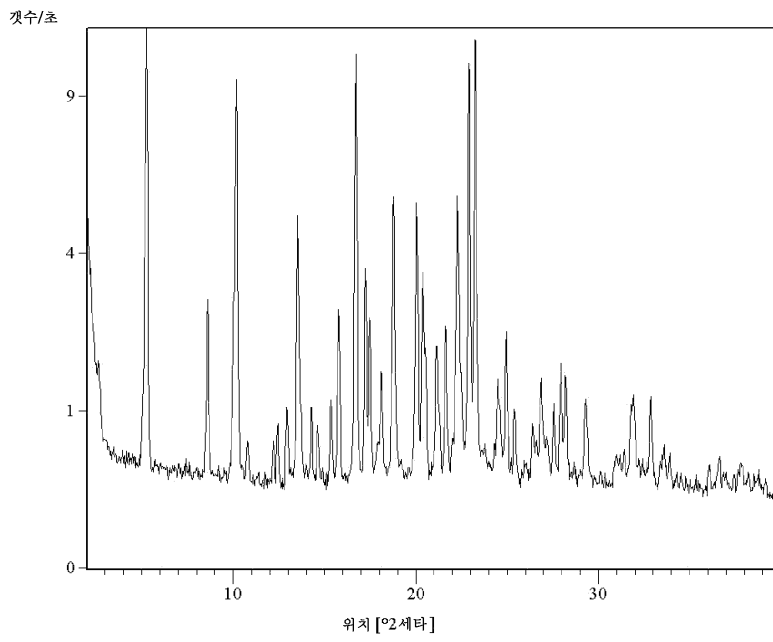
도면15



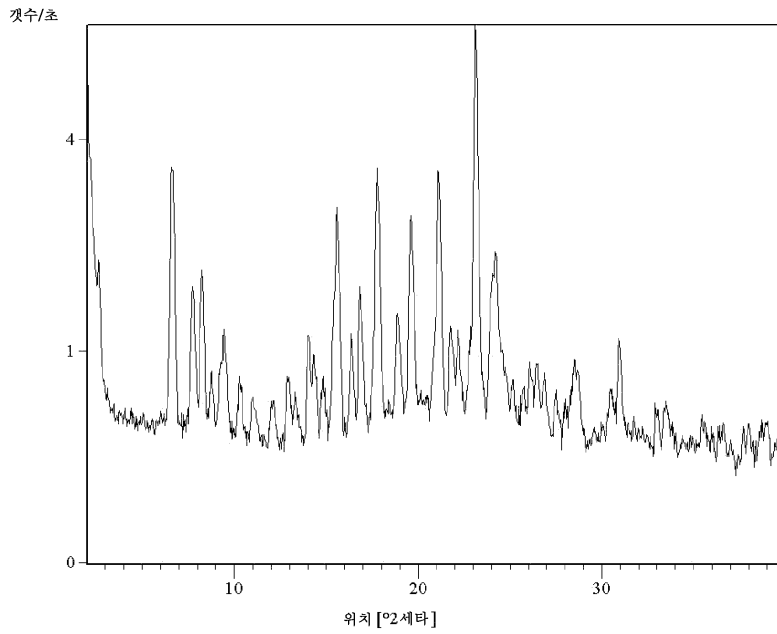
도면16



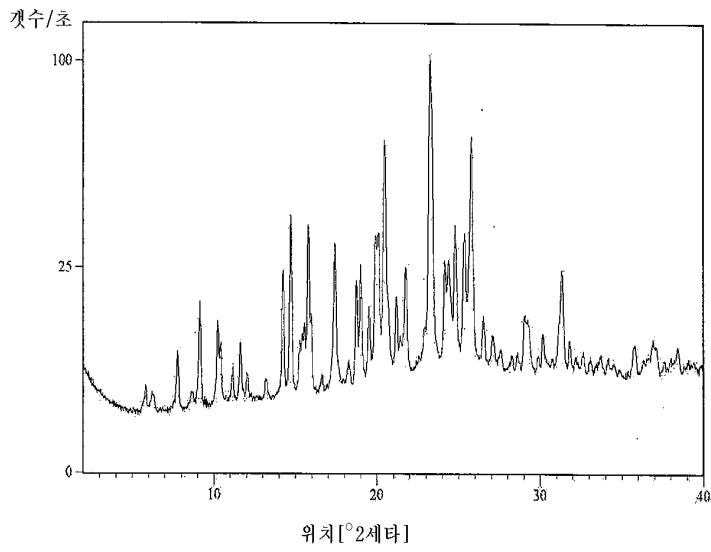
도면17



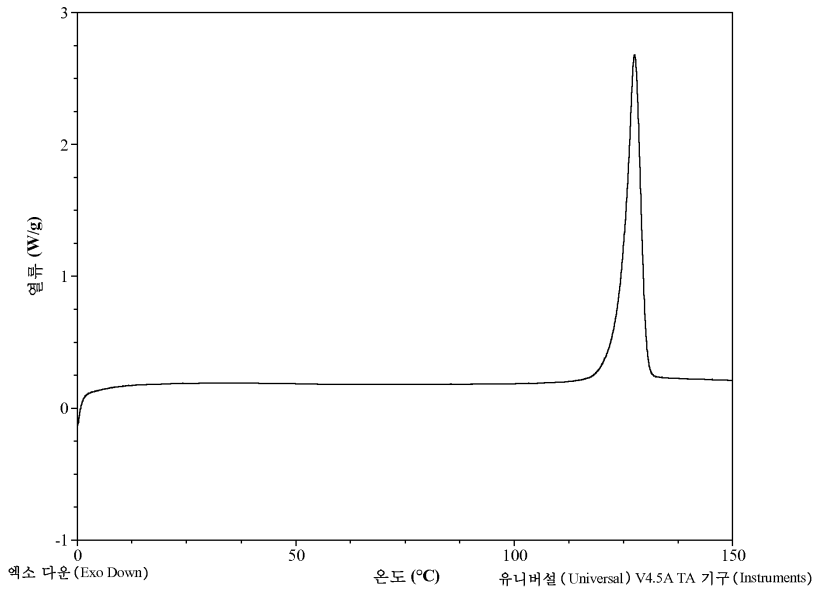
도면18



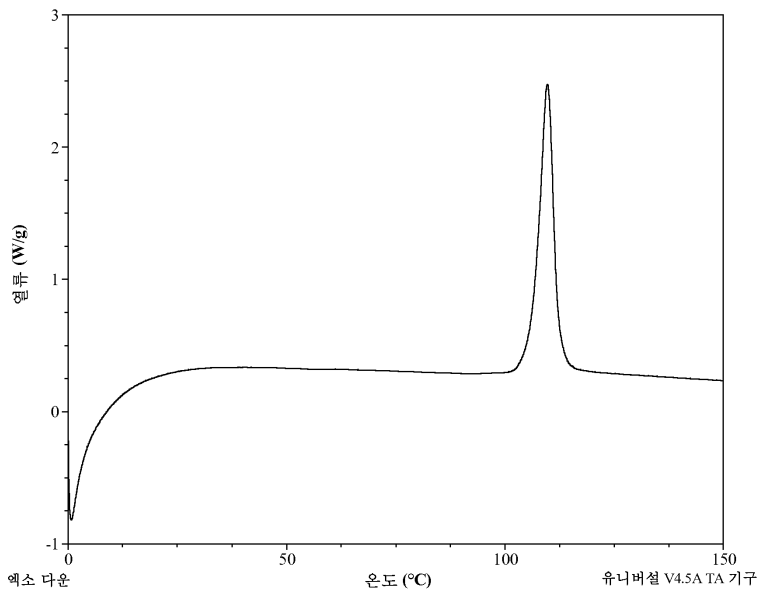
도면19



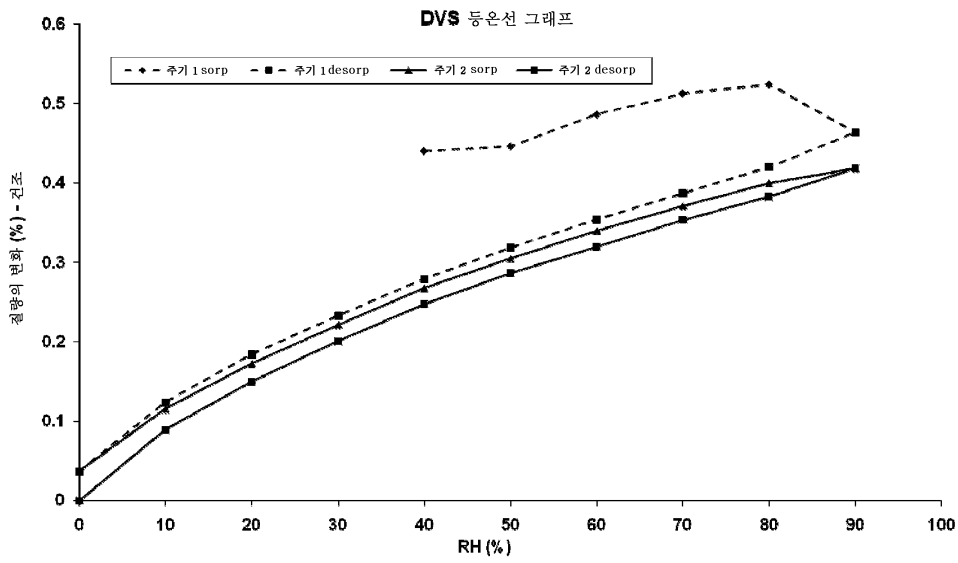
도면20



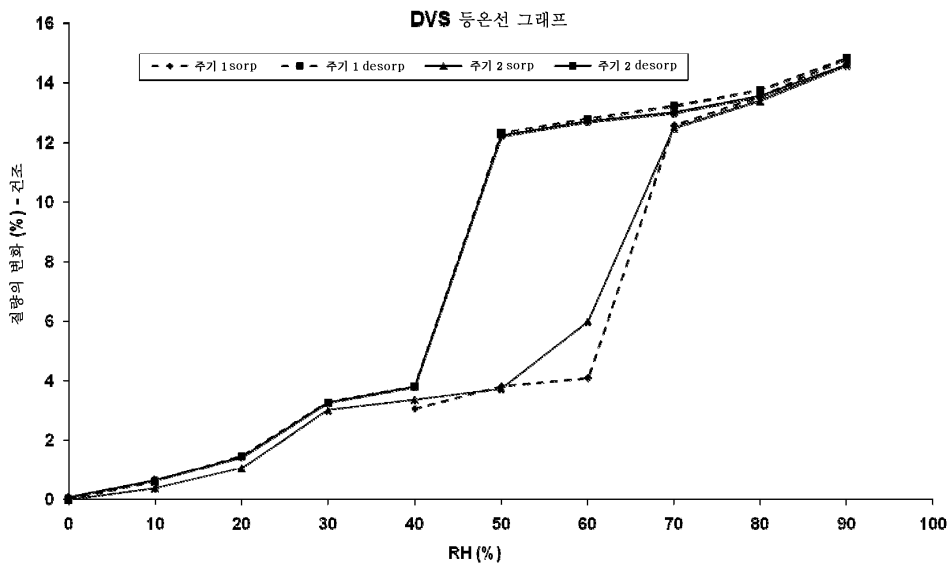
도면21



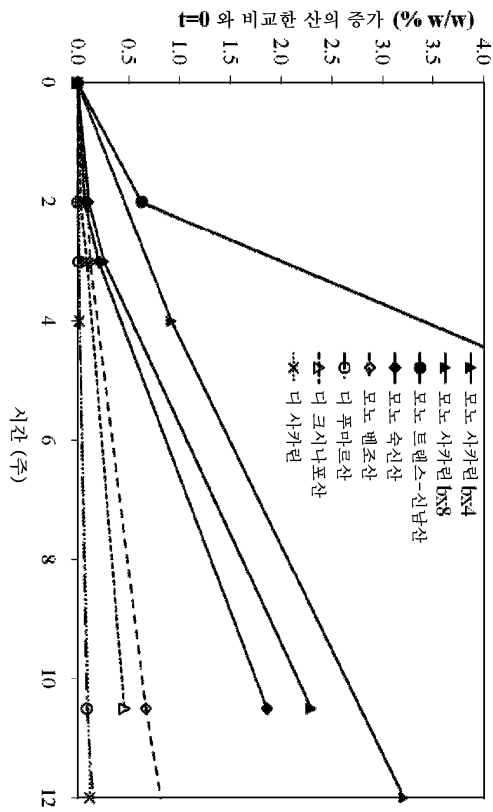
도면22



도면23



도면24



도면25

