



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

(45) 공고일자 2017년07월13일  
 (11) 등록번호 10-1757940  
 (24) 등록일자 2017년07월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 31/7076* (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)  
*A61K 9/08* (2006.01)  
 (21) 출원번호 10-2011-7025057  
 (22) 출원일자(국제) 2010년04월30일  
 심사청구일자 2015년04월20일  
 (85) 번역문제출일자 2011년10월24일  
 (65) 공개번호 10-2012-0017026  
 (43) 공개일자 2012년02월27일  
 (86) 국제출원번호 PCT/US2010/033112  
 (87) 국제공개번호 WO 2010/127210  
 국제공개일자 2010년11월04일  
 (30) 우선권주장  
 61/174,655 2009년05월01일 미국(US)  
 61/219,990 2009년06월24일 미국(US)  
 (56) 선행기술조사문헌  
 W02007064795 A2\*  
 W02005117910 A2\*  
 Experimental Eye Research, 64(6), 979-989,  
 1997.  
 \*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
**이노텍 파마슈티컬스 코퍼레이션**  
 미국, 매사추세츠주 02421, 렉싱턴, 하트웰 애버  
 뉴 91, 세컨드 플로어  
 (72) 발명자  
**바먼 시카**  
 미국 01730 매사추세츠주 베드포드 보니어베일 드  
 라이브 2  
**바움가르트너 루돌프 에이**  
 미국 01776-1221 매사추세츠주 서드버리 머닝스  
 드라이브 22  
 (74) 대리인  
**김진희, 김태홍**

전체 청구항 수 : 총 26 항

심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 **인간 안압을 감소시키는 방법**

**(57) 요약**

화학식 I의 화합물, 화학식 I의 화합물을 유효량 포함하는 조성물, 및 화학식 I의 화합물의 유효량을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하여 안압을 감소시키는 방법이 제공된다.

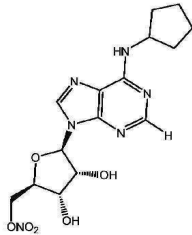
**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

유효량의 하기 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 약학적으로 허용되는 비히클(vehicle)을 포함하는, 인간의 안압 감소용 약학 조성물로서, 상기 화합물 A는 인간의 발병된 눈에 적용되는 것인 약학 조성물:

[화합물 A]



((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(시클로펜틸아미노)-9H-퓨린-9-일)-3,4-디히드록시테트라하이드로퓨란-2-일)메틸 나이트레이트.

**청구항 2**

삭제

**청구항 3**

삭제

**청구항 4**

삭제

**청구항 5**

제1항에 있어서, 0.05mg/ml 내지 7.0mg/ml의 화합물 A가 매일 1회 내지 4회 적용되는 것인 약학 조성물.

**청구항 6**

제1항에 있어서, 20~700 $\mu$ g의 화합물 A가 매일 1회 내지 2회 적용되는 것인 약학 조성물.

**청구항 7**

제1항에 있어서, 350 $\mu$ g의 화합물 A가 매일 1회 내지 2회 적용되는 것인 약학 조성물.

**청구항 8**

제5항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 A는 방울로 투여되는 것인 약학 조성물.

**청구항 9**

제8항에 있어서, 화합물 A는 1 내지 2 방울 투여되는 것인 약학 조성물.

**청구항 10**

제1항에 있어서, 추가로 제2 안압(IOP) 감소제가 이전에, 동시에 또는 순차적으로 적용되는 것인 약학 조성물.

**청구항 11**

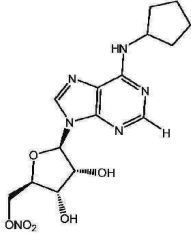
제10항에 있어서, 제2 IOP 감소제는  $\beta$  차단제, 프로스타글란딘 유사체, 탄산 탈수효소 억제제(carbonic anhydrase inhibitor), rho-키나아제 억제제,  $\alpha_2$  작용제, 축동제, 신경보호제, A3 길항제, A2A 작용제, 이온

채널 조절제(modulator) 및 이의 조합을 포함하는 군에서 선택되는 것인 약학 조성물.

**청구항 12**

유효량의 하기 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는, 인간 대상에서 상승된 안압(IOP)에 의해 발생된 질병 및 병태를 치료하기 위한 약학 조성물로서, 상기 화합물 A는 인간 대상의 발병된 눈에 투여되는 것이고, 상기 질병 및 병태는 정상안압 녹내장, 고안압증(OHT) 및 원발성 개방우각 녹내장(POAG)으로 이루어진 군에서 선택되는 것인 약학 조성물:

[화합물 A]



((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(시클로펜틸아미노)-9H-퓨린-9-일)-3,4-디히드록시테트라하이드로퓨란-2-일)메틸 나이트레이트.

**청구항 13**

삭제

**청구항 14**

삭제

**청구항 15**

삭제

**청구항 16**

삭제

**청구항 17**

삭제

**청구항 18**

제1항 또는 제12항에 있어서, 발병된 눈의 IOP가 적어도 10% 감소되는 것인 약학 조성물.

**청구항 19**

제1항 또는 제12항에 있어서, 발병된 눈의 IOP가 적어도 10~20% 감소되는 것인 약학 조성물.

**청구항 20**

제1항 또는 제12항에 있어서, 발병된 눈의 IOP가 20% 이상 감소되는 것인 약학 조성물.

**청구항 21**

제1항 또는 제12항에 있어서, 발병된 눈의 IOP가 3시간 초과 동안 적어도 10% 감소되는 것인 약학 조성물.

**청구항 22**

제1항 또는 제12항에 있어서, 발병된 눈의 IOP가 3시간 초과 동안 적어도 10~20% 감소되는 것인 약학 조성물.

**청구항 23**

제1항 또는 제12항에 있어서, 발병된 눈의 IOP가 3시간 초과 동안 20% 이상 감소되는 것인 약학 조성물.

**청구항 24**

제1항 또는 제12항에 있어서, 발병된 눈의 IOP가 6시간 이상 동안 적어도 10% 감소되는 것인 약학 조성물.

**청구항 25**

제12항에 있어서, 화합물 A의 유효량은 20 $\mu$ g 이상인 약학 조성물.

**청구항 26**

제12항에 있어서, 화합물 A의 유효량은 60 $\mu$ g 내지 350 $\mu$ g인 약학 조성물.

**청구항 27**

제12항에 있어서, 화합물 A의 유효량은 단일 용량으로 투여되는 것인 약학 조성물.

**청구항 28**

제12항에 있어서, 화합물 A의 유효량은 1일 2회 용량으로 투여되는 것인 약학 조성물.

**청구항 29**

제1항에 정의된 화합물 A 및 약학적으로 허용되는 비히클 또는 부형제를 포함하는 인간의 안압 감소용 약학 조성물.

**청구항 30**

제29항에 있어서, 약학적으로 허용되는 비히클 또는 부형제는 안과적으로 허용되는 방부제, 계면활성제, 점도 증강제, 침투 증강제, 겔화제, 소수성 염기, 비히클, 완충제, 염화나트륨 및 물로 이루어지는 군에서 선택되는 것인 약학 조성물.

**청구항 31**

제29항에 있어서, 0.05mg/ml 내지 7mg/ml의 화합물 A를 포함하는 것인 약학 조성물.

**청구항 32**

제29항에 있어서, 0.4mg/ml 내지 7mg/ml의 화합물 A를 포함하는 것인 약학 조성물.

**청구항 33**

삭제

**청구항 34**

삭제

**청구항 35**

주입용 식염수에 0.05mg/ml 내지 7mg/ml의 제1항에 정의된 화합물 A, 및 1mg/ml 내지 140mg/ml의 히드록시프로필  $\beta$ -시클로덱스트린을 포함하는 안압을 감소시키기 위한 국소 안과용 제제.

**청구항 36**

제35항에 있어서,

7mg/ml의 화합물 A를 포함하는 안과용 제제.

**청구항 37**

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2009년 5월 1일 출원된 미국 가출원 제61/174,655호에 대한 우선권을 주장한다. 본 출원은 또한 2009년 6월 24일 출원된 미국 가출원 제61/219,990호에 대한 우선권을 주장한다. 본 명세서 전체에서 인용된 모든 특허, 특허출원, 및 참조문헌의 내용은 본원에 전체로서 참조로서 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 인간 안압(IOP)을 감소시키는 방법이 제공된다. 또한 녹내장 또는 고안압증(OHT)의 치료에 있어서 상승되거나 또는 비정상적으로 변동하는 IOP를 감소 및/또는 조절하기 위한 임의의 화합물의 인간 대상에서의 용도가 제공된다.

**배경 기술**

[0005] 녹내장은 망막 신경절 세포의 손실 및 시신경의 위축을 특징으로 하며 그 결과 시야 손실이 발생하는 일군의 시신경 장애를 지칭한다. 이 질병은 세계적으로 돌이킬 수 없는 실명의 주요 원인이고, 백내장에 이어 실명의 두 번째 주요 원인이다. 임상 실험은 상승된 IOP가 녹내장의 주요 위험 요인임을 입증하였고, 녹내장의 관리에 있어서 IOP를 낮추는 것의 역할을 증명하였다.

[0006] 녹내장은 세가지 파라미터, 즉 1) 근원적인 원인, 즉, 근본적인(특발성의) 또는 부수적인(몇몇 다른 눈 또는 전신 병태와 관련된) 원인; 2) 안구전방각의 상태, 즉, 개방각(유출 안방수(outflowing aqueous humor)의 섬유주대(trabecular meshwork)로의 개방 접근) 또는 폐쇄각(협각; 섬유주대가 주변 홍채 및 각막의 부착(apposition)으로 차단됨); 및 3) 만성, 즉 급성 또는 만성;으로 분류된다. 비록 명백한 병인이 있는 부수적인 형태의 녹내장이 존재하기는 하지만(예를 들어, 수정체 모양의 불균형(pseudoexfoliation) 및 색소성 녹내장(pigmentary dispersion)), 가장 일반적인 형태의 녹내장은 원발성 개방우각 녹내장(primary open angle glaucoma, POAG)이다.

[0007] OHT는 IOP는 상승하지만 녹내장 발견은 관측되지 않는 병태이다(Bell, 2005). 고안압증 연구를 통해 OHT 환자가

5년에 걸쳐 녹내장으로 발전할 전반적인 위험이 10%이며 이 위험도는 IOP를 감소시키는 의학적 치료의 시행으로 절반까지 감소될 수 있다는 것이 증명되었다.

[0008] 안압의 감소에 효과적이라고 판명된 약물 치료는 안방수 생산(aqueous humor production)을 감소시키는 약물과 유출 용이성을 증가시키는 약물 모두를 포함한다. 그러한 치료는 일반적으로 두 가지 가능한 경로 중 하나로, 즉 국소적으로(눈에 직접 적용) 또는 경구로 투여된다. 하지만, 약학적 항고안압(pharmaceutical ocular anti-hypertension) 접근은 다양한 바람직하지 않은 부작용을 나타내었다. 예를 들어, 필로카파인과 같은 촉동제는 시야의 흐릿함, 두통, 및 다른 부정적인 시력적 부작용을 유발할 수 있다. 전신으로 투여되는 탄산 탈수효소 억제제는 또한 구역질, 소화불량, 피곤함, 및 대사성 산증을 유발할 수 있다. 임의의 프로스타글란딘은 충혈, 눈 가려움증, 및 속눈썹과 안와주위 조직(periorbital tissue)의 검어짐을 유발한다. 게다가, 임의의 베타 차단제가 폐조직 내 베타-2 수용체에 대한 영향으로 인한 심각한 폐 부작용과 더욱더 관련되고 있다. 교감신경유사약물(sympathomimetics)은 심박급속증, 부정맥 및 고혈압을 유발한다. 그러한 부정적인 부작용으로 인해 환자의 순응이 감소되거나 또는 치료를 종료하게 되어 정상 시력은 계속해서 나빠지게 될 수 있다. 부가적으로, 임의의 현존하는 녹내장 치료로 치료될 때 단순히 잘 반응하지 않는 개인도 있다.

**발명의 내용**

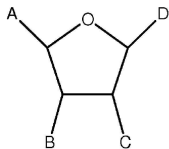
**과제의 해결 수단**

[0009] 따라서, IOP를 조절하는 다른 치료제에 대한 필요성이 있다.

[0010] 상승된 안압과 관련된 질병 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위한 화합물, 그러한 화합물을 포함하는 약학적 조성물 및 그러한 화합물을 사용하는 방법이 제공된다. 일 구현예에서, 인간에서 상승된 IOP로 인한 질병 및 병태는 정상안압 녹내장, OHT 및 POAG로 이루어진 군에서 선택된다.

[0011] 따라서, 제1 측면에서, 유효량의 안과용 약학 조성물을 인간의 발병된 눈에 적용하는 것을 포함하여 안압을 감소시키는 방법이 제공되며, 상기 조성물은 화학식 I에 따르는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 유효량을 포함하고,

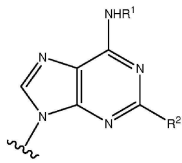
[0012] [화학식 I]



[0013] [0014] 상기 식 중,

[0015] A는  $-CH_2ONO_2-CH_2OSO_3H$ 이고;

[0016] B 및 C는  $-OH$ 이며;



[0017] D는 이다.

[0018] 일 구현예에서, 상기 방법은 화학식 I에 따른 화합물 약 0.05mg/ml 내지 약 7.0mg/ml를 매일 1 내지 4회로 적용하는 것을 포함한다. 다른 구현예에서, 상기 방법은 화학식 I에 따른 화합물 약 20~700 $\mu$ g을 매일 1 내지 2회로 적용하는 것을 포함한다. 다른 구현예에서, 상기 방법은 화학식 I에 따른 화합물 약 350 $\mu$ g을 매일 1 내지 2회로 적용하는 것을 포함한다.

[0019] 방법을 실시하는데 있어서, 상기 화합물은 방울로, 예를 들어 1 내지 2 방울씩 투여될 수 있다. 일 구현예에서, 발병된 눈의 IOP는 적어도 10%, 예를 들어, 적어도 10~20%, 예를 들어, 20% 이상 감소된다. 일 구현예에서, 발병된 눈의 IOP는 3시간 초과 동안 적어도 10%, 예를 들어 3시간 초과 동안 적어도 10~20%, 예를 들어, 3시간 초

과 동안 20% 이상 감소된다. 일 구현예에서, 발병된 눈의 IOP는 적어도 6시간 동안 적어도 10%까지 감소된다.

- [0020] 다른 구현예에서, 방법은 제2 IOP 감소제의 적용 이전에, 동시에 또는 순차적으로 제2 IOP 감소제를 적용하는 것을 더 포함한다. 제 2 감소제는  $\beta$  차단제, 프로스타글란딘 유사체, 탄산 탈수효소 억제제, rho-키나아제 억제제,  $\alpha_2$  작용제, 축동제, 신경보호제, A3 길항제, A2A 작용제, 이온 채널 조절제(modulator) 및 이의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다.
- [0021] 제2 측면에서, 본 발명은 인간 대상의 발병된 눈에 유효량의 선택적 A1 작용제를 투여함으로써 대상의 IOP 및 상승된 IOP로 인해 야기된 관련 질병 및 병태를 감소시키는 방법에 관한 것이다. 일 구현예에서 인간에서 상승된 IOP로 인해 야기된 질병 및 병태는 정상안압 녹내장, OHT 및 POAG로 이루어진 군에서 선택된다. 선택적 A1 작용제는 상기에서 정의된 화학식 I의 화합물일 수 있다.
- [0022] 방법을 실시함에 있어서, 선택적 A1 작용제는 방울로, 예를 들어 1 내지 2 방울씩 투여될 수 있다. 이 방법의 일 구현예에서, 발병된 눈의 IOP는 적어도 10%, 예를 들어 적어도 10~20%, 예를 들어 20% 이상 감소된다. 일 구현예에서, 발병된 눈의 IOP는 3시간 초과 동안 적어도 10%, 예를 들어 3시간 초과 동안 적어도 10~20%, 예를 들어 3시간 초과 동안 20% 이상 감소된다. 일 구현예에서, 발병된 눈의 IOP는 적어도 6시간 동안 적어도 10% 감소된다.
- [0023] 본 명세서에 기재된 방법의 일 구현예에서, 선택적 아데노신 A1 작용제의 유효량은 적어도 20 $\mu$ g, 예를 들어 60  $\mu$ g 내지 350 $\mu$ g 사이, 예를 들어 60 $\mu$ g 내지 700 $\mu$ g 사이이다.
- [0024] 일 구현예에서, 선택적 아데노신 A1 작용제의 유효량은 단일 용량으로 투여된다. 다른 구현예에서, 선택적 아데노신 A1 작용제의 유효량은 1일 2회 용량으로 투여될 수 있다.
- [0025] 다른 측면에서, 상기에서 정의된 화학식 I의 화합물과 약학적으로 허용되는 비히클(vehicle) 또는 부형제를 포함하는 안과용 약학 조성물이 제공된다. 약학적으로 허용되는 비히클 또는 부형제는 안과적으로 허용되는 방부제, 계면활성제, 점도 증강제, 침투 증강제, 겔화제, 소수성 염기, 비히클, 완충제, 염화나트륨 및 물로 이루어지는 군에서 선택될 수 있다.
- [0026] 일 구현예에서, 조성물은 상기에서 정의된 화학식 I의 조성물에 부가하여 제2 IOP 감소제를 더 포함한다. 제2 IOP 감소제는  $\beta$  차단제, 프로스타글란딘 유사체, 탄산 탈수효소 억제제, rho-키나아제 억제제,  $\alpha_2$  작용제, 축동제, 신경보호제, A3 길항제, A2A 작용제, 이온 채널 조절제 및 이의 조합으로 이루어진 군에서 선택될 수 있다.
- [0027] 치료 조성물은 상기 화학식 I의 화합물을 약 0.05mg/ml 내지 약 7.0mg/ml, 예를 들어, 약 0.4mg/ml 내지 약 7.0 mg/ml 로 포함할 수 있다.
- [0028] 일 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(시클로펜틸아미노)-9H-퓨린-9-일)-3,4-디히드록시테트라하이드로퓨란-2-일)메틸 나이트레이트; ((2R,3S,4R,5R)-5-(2-클로로-6-(시클로펜틸아미노)-9H-퓨린-9-일)-3,4-디히드록시테트라하이드로퓨란-2-일)메틸 나이트레이트; 나트륨 ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(시클로펜틸아미노)-9H-퓨린-9-일)-3,4-디히드록시테트라하이드로퓨란-2-일)메틸 설페이트; ((2R,3S,4R,5R)-3,4-디히드록시-5-(6-(테트라하이드로퓨란-3-일아미노)-9H-퓨린-9-일)테트라하이드로퓨란-2-일)메틸 나이트레이트; ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(시클로헥실아미노)-9H-퓨린-9-일)-3,4-디히드록시테트라하이드로퓨란-2-일)메틸 나이트레이트; ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(바이사이클-[2.2.1]-헵탄-2-일아미노)-9H-퓨린-9-일)-3,4-디히드록시테트라하이드로퓨란-2-일)메틸 나이트레이트; 나트륨 ((2R,3S,4R,5R)-5-(2-클로로-6-(시클로헥실아미노)-9H-퓨린-9-일)-3,4-디히드록시테트라하이드로퓨란-2-일)메틸 설페이트; 및 ((2R,3S,4R,5R)-5-(2-클로로-6-(시클로헥실아미노)-9H-퓨린-9-일)-3,4-디히드록시테트라하이드로퓨란-2-일)메틸 나이트레이트로 이루어진 군에서 선택된다.
- [0029] 다른 측면에서, 화학식 I의 선택적 아데노신 A1 작용제 화합물은 인간의 정상안압 녹내장, OHT 및 POAG와 관련된 IOP를 낮추고/낮추거나 조절하는데 사용될 수 있다. 임의의 구현예에서, 정상안압 녹내장 또는 OHT를 치료하기 위해 사용될 때, 화학식 I의 화합물은 눈으로의 국소 전달에 적당한 약학적으로 허용되는 조성물로 제형화될 수 있다.
- [0030] 본 발명의 다른 구현예는 화학식 I에 따른 화합물의 유효량을 포함하는 안압의 감소에 유용한 안과용 약학 조성물을 포함한다.
- [0031] 본 발명의 다른 측면에서, 주입을 위해 식염수에 상기에서 정의된 화학식 I의 화합물 약 0.05mg/ml 내지 약 7.0

mg/ml 및 히드록시프로필 β-시클로텍스트린 1mg/ml 내지 약 140mg/ml를 포함하는 안압을 감소시키기 위한 안과적 제형이 제공된다.

[0032] 일 구현예에서, 제형은 ((2R,3S,4R,5R)-5-(2-클로로-6-(시클로헥틸아미노)-9H-퓨린-9-일)-3,4-디히드록시테트라하이드로퓨란-2-일)메틸 나이트레이트; 나트륨 ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(시클로헥틸아미노)-9H-퓨린-9-일)-3,4-디히드록시테트라하이드로퓨란-2-일)메틸 설페이트; 및 ((2R,3S,4R,5R)-3,4-디히드록시-5-(6-(테트라하이드로퓨란-3-일아미노)-9H-퓨린-9-일)테트라하이드로퓨란-2-일)메틸 나이트레이트에서 선택되는 화학식 I의 화합물 약 7 mg/ml를 포함한다.

[0033] 상기에서 정의된 화학식 I의 화합물, 또는 상기에서 정의된 안과적 조성물은 인간 대상의 발병된 눈의 IOP를 감소시키기 위한 약제의 제조에 사용될 수 있음이 추가로 이해되어야 한다.

[0034] 상술한 간략한 요약은 본 발명의 임의의 구현예의 특징 및 기술적 이점을 광범위하게 기재한 것이다. 추가적인 기술적 이점은 후술하는 본 발명의 상세한 설명에 기재될 것이다. 본 발명의 특징으로 생각되는 신규 특징은 임의의 수반하는 도면 및 실시예와 관련하여 고려될 때 본 발명의 상세한 설명으로부터 더욱 잘 이해될 것이다. 하지만, 본 명세서에 제공된 도면 및 실시예는 본 발명의 설명을 돕거나 또는 본 발명의 이해를 돕고자 하는 것이며, 본 발명의 범위를 한정하고자 하는 것은 아니다.

**도면의 간단한 설명**

[0035] 도 1은 멀티센터(multi-center), 무작위, 이중맹검 임상 연구의 7개 치료 그룹에 대한 투여량 에스칼레이션 계획을 나타낸다. 12명의 대상이 무작위로 각각의 치료 그룹에 배정되었으며, 8명의 대상은 화합물 A를 투여받았고, 4명의 대상은 플라시보를 투여받았다.

도 2a는 모든 치료 그룹에 대한 각각의 시점에서 연구대상 눈(study eye)의 평균 IOP(mmHg)를 나타낸다.

도 2b는 모든 치료 그룹에 대한 각각의 시점에서 연구대상 눈(study eye)의 중앙값 IOP(mmHg)를 나타낸다.

도 3a는 모든 치료 그룹에 대한 각각의 시점에서 연구대상 눈(study eye)의 투여 전(predose) IOP(mmHg)로부터의 평균 절대 IOP 변화를 나타낸다.

도 3b는 모든 치료 그룹에 대한 각각의 시점에서 연구대상 눈(study eye)의 투여 전(predose) IOP(mmHg)로부터의 중앙값 절대 IOP 변화를 나타낸다.

도 4a는 약물로 치료된 눈과 플라시보로 치료된 눈 간에 IOP의 차이가 가장 큰 부분이 명백한 투여 후(post-dose) 대략 2시간에서 7개의 치료 그룹에서의 응답자 분석의 요약 차트를 제시한다.

도 4b는 투여 후 6시간의 관찰 기간에 걸친 평균 응답자 속도를 사용한 7개의 치료 그룹에서의 응답자 분석의 요약 차트를 제시한다.

도 5는 투여 후 전체 관찰 기간 동안의 350mcg 코호트에 대한 기준치(BL; 투약 전)로부터의 평균 및 중앙값의 % 감소와 분류별 응답자 분석을 나타낸다.

도 6은 플라시보 반응과 비교해 350mcg 코호트에서 관찰된 평균 및 중앙값 IOP가 (투여 전 기준치 IOP 측정으로부터) 통계적으로 유의하게 퍼센트 감소함을 나타낸다.

도 7은 투여 후 10시간의 관찰 기간 동안의 700mcg 코호트에 대한 기준치(BL; 투여 전)로부터의 평균 및 중앙값의 % 감소와 분류별 응답자 분석을 나타낸다.

도 8은 플라시보 반응과 비교해 700mcg 코호트에서 관찰된 평균 및 중앙값 IOP가 (투약 전 기준치 IOP 측정으로부터) 통계적으로 유의하게 퍼센트 감소함을 나타낸다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0036] 본 발명의 구현예는 정상 또는 상승 안압(IOP: intraocular pressure)의 치료, 감소 및 조절 및/또는 녹내장의 치료에 유용한 화합물을 제공한다.

[0037] 아데노신은 많은 생리적 과정을 조절하는 퓨린 뉴클레오타이드이다. 아데노신에 의한 세포신호전달(cellular signaling)은 Ralevic 및 Burnstock (Pharmacol Rev. 50:413-492, 1988)과 Fredholm BB et al.(Pharmacol



Rev. 53:527-552, 2001)에 의해 보고된 바와 같이 A<sub>1</sub>, A<sub>2A</sub>, A<sub>2B</sub>, 및 A<sub>3</sub>의 4가지 아데노신 수용체 아형(subtype)을 통해서 발생한다. 눈 속에서, 아데노신 A<sub>1</sub> 수용체 작용제는 마우스, 토끼 및 원숭이의 IOP를 낮춘다(Tian B et al. Exp Eye Res. 64:979-989, 1997; Crosson CE. J Pharmacol Exp Ther. 273: 320-326, 1995; 및 Avila MY et al. Br J Pharmacol. 134:241-245, 2001). 다른 간행물이 눈 속의 아데노신 A1 수용체 작용제가 섬유주대를 경유한 통상적인 유출경로를 표적으로 한다는 것에 주목했지만(Husain S et al. J Pharmacol Exp Ther. 320: 258-265, 2007), 다른 경로를 통한 IOP의 감소가 배제되지는 않았다.

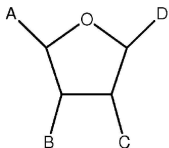
[0038] A1 수용체 리간드 점적주입에 이어 즉시의, 하지만 일시적인 IOP의 상승이 종종 잠복기 연구(preclinical study)에서 보고되는 IOP에 매우 강건한, 아데노신 A<sub>1</sub> 수용체 매개 감소 보다 우선한다는 것이 주목되어야 한다(Crosson CE and Grey T. Inv Ophthal Visual Sci. 37, [9] 1833-1839, 1996). 투여 후 약 30분 내의 "윈도우(window)"에서 약 3~9mmHg의 IOP의 일시적 상승이 관찰되었다. 이 현상은 눈 내부의 아데노신 수용체 아형 간의 교체 반응에서 야기될 수 있다. 약리학적 연구는 이러한 IOP의 일시적 상승이 적어도 부분적으로는 아데노신 A<sub>2B</sub> 수용체의 활성화에 기인할 수 있음을 나타낸다(Crosson, 1996). 따라서, A<sub>2A</sub> 작용제는 IOP를 증가, 감소시키거나 또는 IOP에 혼합된 효과를 미칠 것이므로, IOP 만을 감소시키는 매우 선택적인 A1 작용제의 개발이 IOP를 치료하기 위한 아데노신 A2 수용체 기반 약물의 개발보다는 더욱 유효할 것으로 보인다(Konno, 2004; Konno, J Pharmacol Sci., 2005; Konno, Eur J Pharmacol. 2005).

[0039] 선택적 아데노신 A1 작용제의 역할을 하는 화합물이 알려져 있고, 다양한 유용성을 나타내었다. Jagtap et al.의 미국 특허번호 제 7,423,144호는 빈박성부정맥(상승된 심박수), 통증 장애, 및 허혈 재관류 손상의 예방 또는 치료를 위한 그러한 선택적 아데노신 A1 작용제 화합물을 기재하고 있다.

[0040] 임상 연구에서 선택적 아데노신 A1 작용제가 인간의 IOP를 감소시키는 것이 밝혀졌다. 특히, 그것을 필요로 하는 대상(예를 들어, 인간)의 안압을 감소시킬 수 있는 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화합물 A, B, C, D, E, F, G 또는 H)이 본 명세서에 기재되어 있다.

[0041] 화학식 I의 화합물은 하기 구조를 갖거나 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이며, 약학적으로 허용되는 비히클을 포함하며,

[0042] [화학식 I]

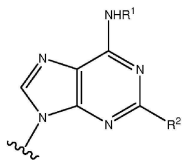


[0043]

[0044] 상기 식 중,

[0045] A는 -CH<sub>2</sub>ONO<sub>2</sub> 또는 CH<sub>2</sub>OSO<sub>3</sub>H이고;

[0046] B 및 C는 -OH이며;



[0047] D는 이고;

[0048] A 및 B는 서로에 대하여 트랜스이며;

[0049] B 및 C는 서로에 대하여 시스이고;

[0050] C 및 D는 서로에 대하여 시스 또는 트랜스이며;

[0051] R<sup>1</sup>은 -H, -C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, -아릴, 3원 내지 7원의 모노시클릭 헤테로사이클, 8원 내지 12원의 바이시클릭 헤테로사이클, -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 모노시클릭 시클로알킬, -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 모노시클릭 시클로알케닐, -C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub> 바이시클릭 시클로알킬, -C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub>

바이시클릭 시클로알케닐-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 모노시클릭 시클로알킬), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 모노시클릭 시클로알케닐), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub> 바이시클릭 시클로알킬), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub> 바이시클릭 시클로알케닐), 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-아릴이며;

[0052] R<sup>2</sup>는 -H, 할로, -CN, -NHR<sup>4</sup>, -NHC(O)R<sup>4</sup>, -NHC(O)OR<sup>4</sup>, -NHC(O)NHR<sup>4</sup>, -NHNHC(O)R<sup>4</sup>, -NHNHC(O)OR<sup>4</sup>, -NHNHC(O)NHR<sup>4</sup>, 또는 -NH-N=C(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>이고;

[0053] R<sup>4</sup>는 -C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub> 알킬, -아릴, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-아릴, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(3원 내지 7원의 모노시클릭 헤테로사이클), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(8원 내지 12원의 바이시클릭 헤테로사이클), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 모노시클릭 시클로알킬), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 모노시클릭 시클로알케닐), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub> 바이시클릭 시클로알킬), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub> 바이시클릭 시클로알케닐), -C≡C-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬) 또는 -C≡C-아릴이며;

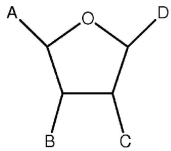
[0054] R<sup>6</sup>은 -C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, -아릴, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-아릴, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(3원 내지 7원의 모노시클릭 헤테로사이클), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(8원 내지 12원의 바이시클릭 헤테로사이클), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 모노시클릭 시클로알킬), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 모노시클릭 시클로알케닐), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub> 바이시클릭 시클로알킬), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub> 바이시클릭 시클로알케닐), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 모노시클릭 시클로알킬), -페닐렌-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOH, 또는 -페닐렌-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COO-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알케닐)이고;

[0055] R<sup>7</sup>은 -H, -C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬, -아릴, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-아릴, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(3원 내지 7원의 모노시클릭 헤테로사이클), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(8원 내지 12원의 바이시클릭 헤테로사이클), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 모노시클릭 시클로알킬), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 모노시클릭 시클로알케닐), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub> 바이시클릭 시클로알케닐) 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub> 바이시클릭 시클로알킬)이며;

[0056] 각각의 n은 독립적으로 1 내지 5 범위의 정수이다.

[0057] 다른 구현예에서, 본 발명에 사용되는 화합물은 화학식 Ia를 가지거나 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이며,

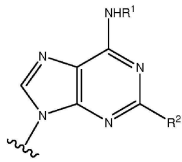
[0058] [화학식 Ia]



[0059] 상기 식 중,  
[0060] A는 CH<sub>2</sub>ONO<sub>2</sub> 또는 -CH<sub>2</sub>OSO<sub>3</sub>H이고;

[0061] B 및 C는 -OH이며;

[0062] B 및 C는 -OH이며;



[0063] D는 이고;

[0064] A 및 B는 서로에 대하여 트랜스이며;

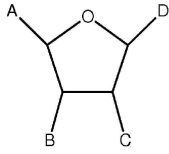
[0065] B 및 C는 서로에 대하여 시스이고;

[0066] C 및 D는 서로에 대하여 시스 또는 트랜스이며;

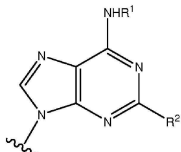
[0067] R<sup>1</sup>은 -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 모노시클릭 시클로알킬, 3원 내지 7원의 모노시클릭 헤테로사이클 또는 -C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub> 바이시클릭 시클로알킬이고;

[0068] R<sup>2</sup>는 -H 또는 -할로이다.

[0069] 다른 구현예에서, 본 발명에 사용되는 화합물은 화학식 Ib를 가지거나 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이며,  
 [0070] [화학식 Ib]

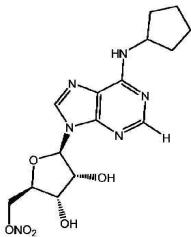


[0071]  
 [0072] 상기 식 중,  
 [0073] A는  $-\text{CH}_2\text{ONO}_2$ 이고;  
 [0074] B 및 C는  $-\text{OH}$ 이며;



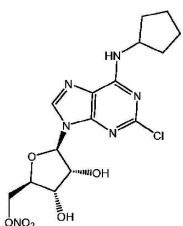
[0075] D는 이고;  
 [0076] A 및 B는 서로에 대하여 트랜스이며;  
 [0077] B 및 C는 서로에 대하여 시스이고;  
 [0078] C 및 D는 서로에 대하여 시스 또는 트랜스이며;  
 [0079] R<sup>1</sup>은  $-\text{C}_3-\text{C}_8$  모노시클릭 시클로알킬, 3원 내지 7원의 모노시클릭 헤테로사이클 또는  $-\text{C}_8-\text{C}_{12}$  바이시클릭 시클로알킬이고;  
 [0080] R<sup>2</sup>는  $-\text{H}$  또는  $-\text{할로}$ 이다.

[0081] 다른 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 하기의 화합물 중 하나이거나, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다:  
 [0082] [화합물 A]



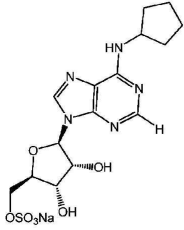
[0083]  
 [0084] ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(시클로펜틸아미노)-9H-퓨린-9-일)-3,4-디히드록시테트라하이드로퓨란-2-일)메틸 나이트레이트,

[0085] [화합물 B]



[0086]  
 [0087] ((2R,3S,4R,5R)-5-(2-클로로-6-(시클로펜틸아미노)-9H-퓨린-9-일)-3,4-디히드록시테트라하이드로퓨란-2-일)메틸 나이트레이트,

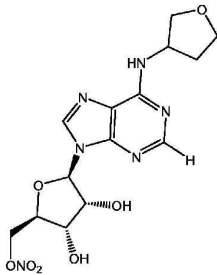
[0088] [화합물 C]



[0089]

[0090] 나트륨 ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(시클로펜틸아미노)-9H-퓨린-9-일)-3,4-디히드록시테트라하이드로퓨란-2-일)메틸 설페이트,

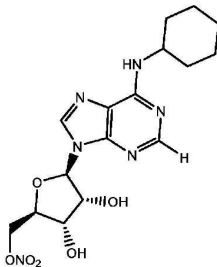
[0091] [화합물 D]



[0092]

[0093] ((2R,3S,4R,5R)-3,4-디히드록시-5-(6-(테트라하이드로퓨란-3-일아미노)-9H-퓨린-9-일)테트라하이드로퓨란-2-일)메틸 나이트레이트,

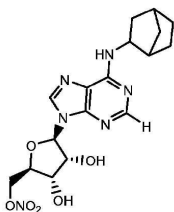
[0094] [화합물 E]



[0095]

[0096] ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(시클로헥실아미노)-9H-퓨린-9-일)-3,4-디히드록시테트라하이드로퓨란-2-일)메틸 나이트레이트,

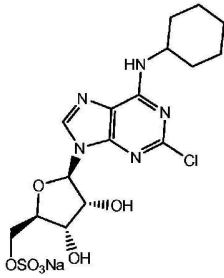
[0097] [화합물 F]



[0098]

[0099] ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(바이사이클-[2.2.1]-헵탄-2-일아미노)-9H-퓨린-9-일)-3,4-디히드록시테트라하이드로퓨란-2-일)메틸 나이트레이트,

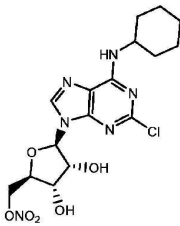
[0100] [화합물 G]



[0101]

[0102] 나트륨 ((2R,3S,4R,5R)-5-(2-클로로-6-(시클로헥실아미노)-9H-퓨린-9-일)-3,4-디히드록시테트라하이드로퓨란-2-일)메틸 설페이트, 및

[0103] [화합물 H]



[0104]

[0105] ((2R,3S,4R,5R)-5-(2-클로로-6-(시클로헥실아미노)-9H-퓨린-9-일)-3,4-디히드록시테트라하이드로퓨란-2-일)메틸 나이트레이트.

[0106] 화합물명과 화합물 구조간에 차이가 존재할 경우, 화학적 구조가 우선할 것이다.

[0107] 일 구현예에서, 화학식 I의 화합물의 유효량을 인간에 투여하는 것을 포함하는 안압을 감소시키는 방법이 제공된다. 다른 구현예에서, 화학식 I의 화합물의 유효량을 인간의 발병된 눈에 적용하는 것을 포함하는 안압을 감소시키는 방법이 제공된다. 또 다른 구현예에서, 화학식 I의 화합물의 유효량을 인간의 발병된 눈에 투여하는 것을 포함하는 녹내장을 치료하는 방법이 제공된다. 다른 구현예에서, 화학식 I의 화합물의 유효량을 인간의 발병된 눈에 투여하는 것을 포함하는 OHT를 치료하는 방법이 제공된다. 다른 구현예에서, 화학식 I의 화합물의 유효량을 인간의 발병된 눈에 투여하는 것을 포함하는 POAG를 치료하는 방법이 제공된다. 다른 구현예에서, 화학식 I의 화합물 약 0.05mg/ml 내지 약 7.0mg/ml가 매일 1회 내지 4회 인간의 발병된 눈에 적용된다. 일 구현예에서, 화학식 I의 화합물 약 20-700 $\mu$ g이 매일 1회 내지 4회 인간의 발병된 눈에 적용된다. 또 다른 구현예에서, 화학식 I의 화합물 약 350 $\mu$ g이 매일 1회 내지 4회 인간의 발병된 눈에 적용된다. 화학식 I의 화합물은 방울로, 예를 들어 1 내지 2 방울씩 투여될 수 있다.

[0108] 다른 구현예에서, 화합물 A의 유효량을 인간에게 투여하는 것을 포함하는 안압을 감소시키는 방법이 제공된다. 또 다른 구현예에서, 화합물 A의 유효량을 인간의 발병된 눈에 적용하는 것을 포함하는 안압을 감소시키는 방법이 제공된다. 또 다른 구현예에서, 화합물 A의 유효량을 인간의 발병된 눈에 투여하는 것을 포함하는 녹내장을 치료하는 방법이 제공된다. 다른 구현예에서, 화합물 A의 유효량을 인간의 발병된 눈에 투여하는 것을 포함하는 OHT를 치료하는 방법이 제공된다. 또 다른 구현예에서, 화합물 A의 유효량을 인간의 발병된 눈에 투여하는 것을 포함하는 POAG를 치료하는 방법이 제공된다. 일 구현예에서, 약 0.05mg/ml 내지 약 7.0mg/ml의 화합물 A가 매일 1회 내지 4회 인간의 발병된 눈에 적용된다. 일 구현예에서, 약 20-700 $\mu$ g의 화합물 A가 매일 1회 내지 4회 인간의 발병된 눈에 적용된다. 다른 구현예에서, 화합물 A 약 350 $\mu$ g이 매일 1회 내지 4회 인간의 발병된 눈에 적용된다. 화합물 A는 방울로, 예를 들어 1 내지 2 방울씩 투여될 수 있다.

[0109] 다른 구현예에서, 주입을 위해 식염수에 화합물 A 0.05mg/ml 내지 약 7.0mg/ml와 히드록시프로필  $\beta$ -시클로덱스트린 1mg/ml 내지 약 140mg/ml를 포함하는 인간의 안압을 감소시키기 위한 국소적 안과 제형이 제공된다. 이 제형은 인간의 녹내장, OHT 또는 POAG를 치료하는데 사용될 수 있다.

[0110] 다른 구현예에서, 대상의 안압을 감소시키기 위한 약제의 제조에서의 화학식 I의 화합물의 용도가 제공된다. 다른 구현예에서, 대상의 녹내장을 치료하기 위한 약제의 제조에서의 화학식 I의 화합물의 용도가 제공된다. 다른 구현예에서, 대상의 OHT를 치료하기 위한 약제의 제조에서의 화학식 I의 화합물의 용도가 제공된다. 다른 구현예에서, 대상의 POAG를 치료하기 위한 약제의 제조에 화학식 I의 화합물을 사용하는 것이 제공된다.

[0111] 다른 구현예에서, 대상의 안압을 감소시키기 위한 화학식 I의 화합물의 용도가 제공된다. 다른 구현예에서, 대상의 녹내장을 치료하기 위한 화학식 I의 화합물의 용도가 제공된다. 다른 구현예에서, 대상의 OHT를 치료하기 위한 화학식 I의 화합물의 용도가 제공된다. 다른 구현예에서, 대상의 POAG를 치료하기 위한 화학식 I의 화합물의 용도가 제공된다.

[0112] 다른 구현예에서, 대상의 안압을 감소시키기 위한 화합물 A의 용도가 제공된다. 다른 구현예에서, 대상의 녹내장을 치료하기 위한 화합물 A의 용도가 제공된다. 다른 구현예에서, 대상의 OHT를 치료하기 위한 화합물 A의 용도가 제공된다. 다른 구현예에서, 대상의 POAG를 치료하기 위한 화합물 A의 용도가 제공된다.

[0113] 화학식 I의 화합물이 하나 이상의 키랄 중심을 포함할 수 있다는 것이 인정된다. 본 발명은 화학식 I의 모든 거울상체, 부분입체이성질체 및 이의 혼합물을 고려한다.

[0114] 게다가, 본 발명의 임의의 구현예는 화학식 I에 따른 화합물의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0115] 약학적으로 허용되는 염은 이로 제한되지 않지만, 화학식 I에 따른 화합물의 가용성 또는 분산가능한 형태로 알레르기 반응이나 또는 독성과 같은 바람직하지 않은 효과없이 질병을 치료하기에 적합하다.

[0116] 대표적인 약학적으로 허용되는 염은 이로 제한되지 않지만, 아세테이트, 시트레이트, 벤조에이트, 락테이트, 또는 포스페이트와 같은 산부가염 및 리튬, 나트륨, 칼륨 또는 알루미늄과 같은 염기 부가염을 포함한다.

[0117] 정의

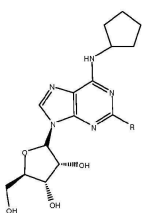
[0118] 명세서에 사용된, 용어 "선택적 아데노신 A<sub>1</sub> 작용제(selective adenosine A<sub>1</sub> agonist)"는 A<sub>1</sub> 수용체에 높은 친화도를 가지는 동시에 A<sub>2</sub> 및 A<sub>3</sub> 아데노신 수용체에는 낮은 친화도를 갖는 A<sub>1</sub> 작용제를 의미한다. 상기 화학식 I의 화합물(예를 들어, 화합물 A 내지 H)은 A<sub>2A</sub> 및 A<sub>3</sub> 수용체 각각에 대한 친화도보다 A<sub>1</sub> 수용체에 아주 큰 친화도를 가진다. 화합물 A 내지 H에 대한 A<sub>1</sub> 선택도 데이터는 하기 표에 요약되어 있다.

화합물	A <sub>1</sub> (K <sub>i</sub> (nm)) 잠재력	A <sub>1</sub> >A <sub>2A</sub> 선택도 [K <sub>i</sub> A <sub>2</sub> (nm)/K <sub>i</sub> A <sub>1</sub> (nm)]	A <sub>1</sub> >A <sub>3</sub> 선택도 [K <sub>i</sub> A <sub>3</sub> (nm)/K <sub>i</sub> A <sub>1</sub> (nm)]
CPA	2.3	345	31.3
CCPA	0.83	2735	50
화합물 A	0.97	4837	725
화합물 B	2.63	1593	195
화합물 C	4.05	2250	251
화합물 D	10.6	>9434	202
화합물 E	1.32	878	1098
화합물 F	1.47	3945	260
화합물 G	1.36	200	130
화합물 H	8	192	167

[0119]

[0120] 다른 구현예에서, 본 발명의 목적을 위해서 선택적 A<sub>1</sub> 작용제는 A<sub>1</sub> 결합 친화도가 A<sub>3</sub> 결합 친화도보다 약 130(즉, A<sub>1</sub>>A<sub>3</sub>[K<sub>i</sub>A<sub>3</sub>(nm)/K<sub>i</sub>A<sub>1</sub>(nm)])이 더 큰 선택도를 갖는 화합물이 고려되었다.

[0121] CPA 및 CCPA는 알려진 A<sub>1</sub> 작용제의 예시이다. 하지만, 이들 화합물은 더 낮은 A<sub>1</sub> 수용체/A<sub>3</sub> 수용체 선택비를 가지며,



[0122]

- [0123] 여기에서, R=H=시클로펜틸아데노신(CPA)이고, R=C1=2-클로로 시클로펜틸아데노신 (CCPA)이다.
- [0124] 명세서에 사용된 용어 "알킬"은 완전히 포화된 분지형 또는 비분지형 탄화수소 부분(moiety)을 지칭한다. 바람직하게 알킬은 1 내지 20개의 탄소 원자를 포함하며, 더욱 바람직하게는 1 내지 16개의 탄소 원자, 1 내지 10개의 탄소 원자, 1 내지 7개의 탄소 원자, 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 포함한다. 알킬의 대표적인 예는 이로 제한되지 않지만, 메틸, 에틸, *n*-프로필, *i*/소-프로필, *n*-부틸, *sec*-부틸, *i*/소-부틸, *tert*-부틸, *n*-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, *n*-헥실, 3-메틸헥실, 2,2-디메틸펜틸, 2,3-디메틸펜틸, *n*-헵틸, *n*-옥틸, *n*-노닐, *n*-데실 등을 포함한다. 게다가, 표현 " $C_x-C_y$ -알킬"(식 중  $x$ 는 1~5이고  $y$ 는 2~15이다)은 특정 범위의 탄소의 특정 알킬기(직쇄 또는 분지쇄)를 나타낸다. 예를 들어, 표현  $C_1-C_4$  알킬은 이로 제한되지 않지만, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 이소프로필, *tert*-부틸 및 이소부틸을 포함한다. 용어 알킬은 이로 제한되지 않지만,  $C_1-C_{15}$  알킬,  $C_1-C_{10}$  알킬 및  $C_1-C_6$  알킬을 포함한다.
- [0125] 명세서에 사용된 용어 " $C_1-C_{15}$  알킬"은 1 내지 15개의 탄소 원자를 가진 직쇄 또는 분지쇄, 포화 탄화수소를 지칭한다. 대표적인  $C_1-C_{15}$  알킬기는 이로 제한되지 않지만, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, *sec*-부틸, *tert*-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 이소헥실, 네오헥실, 헵틸, 이소헵틸, 네오헵틸, 옥틸, 이소옥틸, 네오옥틸, 노닐, 이소노닐, 네오노닐, 데실, 이소데실, 네오데실, 운데실, 도데실, 트리데실, 테트라데실 및 펜타데실을 포함한다. 일 구현예에서,  $C_1-C_{15}$  알킬기는 -할로,  $-O-(C_1-C_6)$  알킬),  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-COOR'$ ,  $-OC(O)R'$ ,  $-N(R')_2$ ,  $-NHC(O)R'$  또는  $-C(O)NHR'$ 기(식 중, 각각의  $R'$ 은 독립적으로  $-H$  또는 비치환 $C_1-C_6$  알킬이다) 중의 하나 이상으로 치환된다. 달리 나타내지 않는 한,  $C_1-C_{15}$  알킬은 비치환된다.
- [0126] 명세서에 사용된 용어 " $C_1-C_{10}$  알킬"은 1 내지 10개의 탄소 원자를 가진 직쇄 또는 분지쇄, 포화 탄화수소를 지칭한다. 대표적인  $C_1-C_{10}$  알킬기는 이로 제한되지 않지만, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, *sec*-부틸, *tert*-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 이소헥실, 네오헥실, 헵틸, 이소헵틸, 네오헵틸, 옥틸, 이소옥틸, 네오옥틸, 노닐, 이소노닐, 네오노닐, 데실, 이소데실 및 네오데실을 포함한다. 일 구현예에서,  $C_1-C_{10}$  알킬기는 -할로,  $-O-(C_1-C_6)$  알킬),  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-COOR'$ ,  $-OC(O)R'$ ,  $-N(R')_2$ ,  $-NHC(O)R'$  또는  $-C(O)NHR'$ 기(식 중, 각각의  $R'$ 은 독립적으로  $-H$  또는 비치환 $C_1-C_6$  알킬이다) 중의 하나 이상으로 치환된다. 달리 나타내지 않는 한,  $C_1-C_{10}$  알킬은 비치환된다.  $C_1-C_{10}$  알킬은 이로 제한되지 않지만,  $C_1-C_6$  알킬을 포함한다.
- [0127] 명세서에 사용된 용어 " $C_1-C_6$  알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 가진 직쇄 또는 분지쇄, 포화 탄화수소를 지칭한다. 대표적인  $C_1-C_6$  알킬기는 이로 제한되지 않지만, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, *sec*-부틸, *tert*-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 이소헥실 및 네오헥실을 포함한다. 달리 나타내지 않는 한,  $C_1-C_6$  알킬은 비치환된다.
- [0128] 명세서에 사용된 용어 "아릴"은 페닐기 또는 나프틸기를 지칭한다. 일 구현예에서, 아릴기는 -할로,  $-O-(C_1-C_6)$  알킬),  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-COOR'$ ,  $-OC(O)R'$ ,  $-N(R')_2$ ,  $-NHC(O)R'$  또는  $-C(O)NHR'$ 기(식 중, 각각의  $R'$ 은 독립적으로  $-H$  또는 비치환 $C_1-C_6$  알킬이다) 중의 하나 이상으로 치환된다. 달리 나타내지 않는 한, 아릴은 비치환된다.
- [0129] 명세서에 사용된 용어 " $C_3-C_8$  모노시클릭 시클로알킬"은 3원, 4원, 5원, 6원, 7원 또는 8원의 포화 비방향족 모노시클릭 시클로알킬 고리이다. 대표적인  $C_3-C_8$  모노시클릭 시클로알킬기는 이로 제한되지 않지만, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸을 포함한다. 일 구현예에서,  $C_3-C_8$  모노시클릭 시클로알킬기는 -할로,  $-O-(C_1-C_6)$  알킬),  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-COOR'$ ,  $-OC(O)R'$ ,  $-N(R')_2$ ,  $-NHC(O)R'$  또는  $-C(O)NHR'$ 기(식 중, 각각의  $R'$ 은 독립적으로  $-H$  또는 비치환 $C_1-C_6$  알킬이다) 중의 하나 이상으로 치환된다. 달리 나타내지 않는 한,  $C_3-C_8$  모노시클릭 시클로알킬은 비치환된다.
- [0130] 명세서에 사용된 용어 " $C_3-C_8$  모노시클릭 시클로알케닐"은 3원, 4원, 5원, 6원, 7원 또는 8원의 방향족이 아닌 적어도 한 개의 엔도시클릭(endocyclic) 이중결합을 포함하는 비방향족 모노시클릭 카보시클릭 고리이다. 임의의 두 개의 기는 그들이 부착된 탄소 원자와 함께  $C_3-C_8$  모노시클릭 시클로알케닐기를 형성하며, 두 개의 기가



부착된 탄소 원자는 4가를 유지한다는 것이 이해되어야 한다. 대표적인 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 모노시클릭 시클로알케닐기는 이로 제한되지 않지만, 시클로프로페닐, 시클로부테닐, 1,3-시클로부타디에닐, 시클로펜테닐, 1,3-시클로펜타디에닐, 시클로헥세닐, 1,3-시클로헥사디에닐, 시클로헵테닐, 1,3-시클로헵타디에닐, 1,4-시클로헵타디에닐, 1,3,5-시클로헵타트리에닐, 시클로옥테닐, 1,3-시클로옥타디에닐, 1,4-시클로옥타디에닐, 1,3,5-시클로옥타트리에닐을 포함한다. 일 구현예에서, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 모노시클릭 시클로알케닐기는 -할로, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -OH, -CN, -COOR', -OC(O)R', -N(R')<sub>2</sub>, -NHC(O)R' 또는 -C(O)NHR'기(식 중, 각각의 R'은 독립적으로 -H 또는 비치환C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다) 중의 하나 이상으로 치환된다. 달리 나타내지 않는 한, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 모노시클릭 시클로알케닐은 비치환된다.

[0131] 명세서에 사용된 용어 "C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub> 바이시클릭 시클로알킬"은 8원, 9원, 10원, 11원 또는 12원의 포화, 비방향족 바이시클릭 시클로알킬 고리 시스템이다. 대표적인 C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub> 바이시클릭 시클로알킬기는 이로 제한되지 않지만, 데카하이드로나프탈렌, 옥타하이드로인덴, 데카하이드로벤조시클로헵텐, 및 도데카하이드로헵탈렌을 포함한다. 일 구현예에서, C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub> 바이시클릭 시클로알킬기는 -할로, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -OH, -CN, -COOR', -OC(O)R', -N(R')<sub>2</sub>, -NHC(O)R' 또는 -C(O)NHR'기(식 중, 각각의 R'은 독립적으로 -H 또는 비치환C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다) 중의 하나 이상으로 치환된다. 달리 나타내지 않는 한, C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub> 바이시클릭 시클로알킬은 비치환된다.

[0132] 명세서에 사용된 용어 "C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub> 바이시클릭 시클로알케닐"은 8원, 9원, 10원, 11원 또는 12원의 적어도 한 개의 엔도시클릭(endocyclic) 이중결합을 포함하는 비방향족 바이시클릭 시클로알킬 고리 시스템이다. 임의의 두 개의 기는 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub> 바이시클릭 시클로알케닐기를 형성하며, 두 개의 기가 부착된 탄소 원자는 4가를 유지한다는 것이 이해되어야 한다. 대표적인 C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub> 바이시클릭 시클로알케닐기는 이로 제한되지 않지만, 옥타하이드로나프탈렌, 헥사하이드로나프탈렌, 헥사하이드로인덴, 테트라하이드로인덴, 옥타하이드로벤조시클로헵텐, 헥사하이드로벤조시클로헵텐, 테트라하이드로벤조시클로헵텐, 데카하이드로헵탈렌, 옥타하이드로헵탈렌, 헥사하이드로헵탈렌, 및 테트라하이드로헵탈렌을 포함한다. 일 구현예에서, C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub> 바이시클릭 시클로알킬기는 -할로, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -OH, -CN, -COOR', -OC(O)R', -N(R')<sub>2</sub>, -NHC(O)R' 또는 -C(O)NHR'기(식 중, 각각의 R'은 독립적으로 -H 또는 비치환C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다) 중의 하나 이상으로 치환된다. 달리 나타내지 않는 한, C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub> 바이시클릭 시클로알케닐은 비치환된다.

[0133] 명세서에 사용된 용어 "할로"는 -F, -Cl, -Br 또는 -I를 나타낸다.

[0134] 용어 "3원 내지 7원의 모노시클릭 헤테로사이클"은 (i) 고리 탄소 원자의 1개가 N, O 또는 S 원자로 치환된 3원 또는 4원의 비방향족 모노시클릭 시클로알킬; 또는 (ii) 1~4개의 고리 탄소 원자가 독립적으로 N, O 또는 S 원자로 치환된 5원, 6원, 또는 7원의 방향족 또는 비방향족 모노시클릭 시클로알킬을 지칭한다. 비방향족의 3원 내지 7원의 모노시클릭 헤테로사이클은 고리 질소, 황, 또는 탄소 원자를 통해 부착될 수 있다. 방향족의 3원 내지 7원의 모노시클릭 헤테로사이클은 고리 탄소 원자를 통해 부착된다. 3원 내지 7원의 모노시클릭 헤테로사이클의 대표적인 예는 이로 제한되지 않지만, 퓨라닐, 퓨라자닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 모르폴리닐, 옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 옥사졸릴, 옥사졸리디닐, 피리미디닐, 페난트리디닐, 페난트롤리닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리도옥사졸, 피리도이미다졸, 피리도티아졸, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 퀴누클리디닐(quinuclidinyl), 테트라하이드로퓨라닐, 티아디아지닐, 티아디아졸릴, 티에닐, 티에노티아졸릴, 티에노옥사졸릴, 티에노이미다졸릴, 티오몰포리닐, 티오펜, 트리아지닐, 트리아졸릴을 포함한다. 일 구현예에서, 3원 내지 7원의 모노시클릭 헤테로사이클기는 -할로, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -OH, -CN, -COOR', -OC(O)R', -N(R')<sub>2</sub>, -NHC(O)R' 또는 -C(O)NHR'기(식 중, 각각의 R'은 독립적으로 -H 또는 비치환C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다) 중의 하나 이상으로 치환된다. 달리 나타내지 않는 한, 3원 내지 7원의 모노시클릭 헤테로사이클은 비치환이다.

[0135] 용어 "8원 내지 12원의 바이시클릭 헤테로사이클"은 바이시클릭 고리 시스템의 하나 또는 두 개 모두의 고리가 독립적으로 N, O 또는 S 원자로 치환된 1~4개의 고리 탄소 원자를 포함하는 바이시클릭 8원 내지 12원의 방향족 또는 비방향족 바이시클릭 시클로알킬을 지칭한다. 이 클래스에 포함되는 것은 벤젠 고리에 융합된(fused) 3원 내지 7원의 모노시클릭 헤테로사이클이다. 8원 내지 12원의 모노시클릭 헤테로사이클의 비방향족 고리는 고리 질소, 황, 또는 탄소 원자를 통해 부착된다. 방향족 8원 내지 12원의 모노시클릭 헤테로사이클은 고리 탄소 원자를 통해 부착된다. 8원 내지 12원의 바이시클릭 헤테로사이클의 예는 이로 제한되지 않지만, 벤즈이미다졸릴,



벤조퓨라닐, 벤조티오푸라닐, 벤조티오펜닐, 벤즈옥사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 벤즈테트라졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈이미다졸리닐, 시놀리닐(cinnoliny), 데카하이드로퀴놀리닐, 1H-인다졸릴, 인돌레닐, 인돌리닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 이소벤조퓨라닐, 이소인다졸릴, 이소인돌릴, 이소인돌리닐, 이소퀴놀리닐, 나프티리디닐, 옥타하이드로이소퀴놀리닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 퀴놀살리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 및 크산테닐을 포함한다. 일 구현예에서, 8원 내지 12원의 바이시클릭 헤테로사이클기의 각 고리는 -할로, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), -OH, -CN, -COOR', -OC(O)R', -N(R')<sub>2</sub>, -NHC(O)R' 또는 -C(O)NHR'기(식 중, 각각의 R'은 독립적으로 -H 또는 비치환C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다) 중의 하나 이상으로 치환될 수 있다. 달리 나타내지 않는 한, 8원 내지 12원의 바이시클릭 헤테로사이클은 비치환이다. "페닐렌기"의 대표적인 예는 아래에 도시되었다:

[0136] 명세서에 사용된 문구 "약학적으로 허용되는 염"은 산 및 퓨린화합물의 염기 질소 원자의 염이다. 예시적인 염은 이로 제한되지 않지만, 설페이트, 시트레이트, 아세테이트, 옥살레이트, 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 나이트레이트, 바이설페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 이소니코티네이트, 락테이트, 살리실레이트, 산 시트레이트, 타르트레이트, 올리에이트, 탄네이트, 판토테네이트, 바이타르트레이트, 아스코르베이트, 숙시네이트, 말리에이트, 겐티시네이트, 퓨마레이트, 글루코네이트, 글루카로네이트, 사카레이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄술포네이트, 에탄술포네이트, 벤젠술포네이트, p-톨루엔술포네이트, 및 파모에이트(즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-히드록시-3-나프토에이트)) 염을 포함한다. 약학적으로 허용되는 염은 또한 캄포술포네이트(camphorsulfonate) 염일 수 있다. 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 또한 카르복실산 작용기와 같은 산성 작용기를 가진 퓨린 화합물과 염기의 염을 지칭한다. 적당한 염기는 이로 제한되지 않지만, 나트륨, 칼륨, 및 리튬과 같은 알칼리 금속의 수산화물; 칼슘 및 마그네슘과 같은 알칼리 토금속의 수산화물; 알루미늄 및 아연과 같은 다른 금속의 수산화물; 암모니아, 및 비치환 또는 하이드록시 치환 모노-, 디-, 또는 트리-알킬아민, 디시클로헥실아민과 같은 유기 아민; 트리부틸 아민; 피리딘; N-메틸, N-에틸아민; 디에틸아민; 트리에틸아민; 모노-, 비스-, 또는 트리스-(2-OH-저급 알킬아민)(예컨대, N,N-디메틸-N-(2-히드록시에틸)아민 또는 트리-(2-히드록시에틸)아민, N,N-디메틸-N-(2-히드록시에틸)아민 또는 트리-(2-히드록시에틸)아민과 같은 N,N-디-저급 알킬-N-(히드록실-저급 알킬)-아민); N-메틸-D-글루카민; 및 아르기닌, 리신 등과 같은 아미노산을 포함한다. 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 또한 퓨린 화합물의 수화물(hydrate)을 포함한다. 명세서의 몇몇 화학적 구조는 화학적 결합을 나타내기 위해 굵은 선과 점선(dashed line)을 사용하여 도시된다. 이러한 굵은 선과 점선은 절대적인 입체화학(absolute stereochemistry)을 도시한다. 굵은 선은 치환체가 부착된 탄소 원자 평면 위에 있음을 나타내고, 점선은 치환체가 부착된 탄소 원자 평면 아래에 있음을 나타낸다.

[0137] 명세서에 사용된 용어 "유효량"은 (i) 상승된 IOP를 치료 또는 예방하거나; 또는 (ii) 인간의 IOP를 감소시키기 에 효과적인 선택적 아테노신 A1 작용제의 양을 지칭한다.

[0138] 용어 "대상(subject)"은 유기체, 예를 들어 상승된 IOP와 관련된 질병, 장애 또는 병태로 고통받을 수 있거나 또는 그러한 질환에 고통받는 원핵생물과 진핵생물을 포함하는 것으로 의도된다. 대상의 예로는 포유류, 예를 들어 인간, 개, 소, 말, 돼지, 양, 염소, 고양이, 마우스, 토끼, 래트, 및 형질전환된 비인간 동물(transgenic non-human animal)을 포함한다. 임의의 구현예에서, 대상은 인간, 예를 들어 IOP의 상승으로 고통받고 있는, 또는 고통받을 위험이 있는, 또는 잠재적으로 고통받을 수 있는 사람이다. 다른 구현예에서, 대상은 세포이다.

[0139] 용어 "치료하다(treat)", "치료된(treated)", "치료하는(treating)" 또는 "치료(treatment)"는 치료되어야 할 상태, 장애 또는 질병과 관련되거나 그로 인해 야기되는 적어도 한가지 증상의 감소 또는 완화를 포함한다. 임의의 구현예에서, 치료는 상승된 IOP를 유도한 후, 본 발명의 화합물의 활성화를 포함하며, 결과적으로 상승된 IOP와 관련되거나 그로 인해 야기되는 적어도 한가지 증상을 감소 또는 완화시킬 것이다. 예를 들어, 치료는 장애의 하나 또는 몇 가지 증상의 감소일 수 있거나 또는 장애의 완전한 제거일 수 있다.

[0140] 용어 "사용(use)"은 각각 본 발명의 구현예, 즉 상승된 IOP의 치료에의 사용; 이러한 질병의 치료에 사용하기 위한 약학적 조성물의 제조에의 사용, 예를 들어, 약제의 제조; 이러한 질병의 치료에 본 발명의 화합물의 사용 방법; 이러한 질병의 치료를 위해 본 발명의 화합물을 포함하는 약학적 조제품(pharmaceutical preparation); 및 이러한 질병의 치료에 사용되는 본 발명의 화합물; 중 임의의 하나 이상의 구현예를 달리 언급하지 않았다면 적절하고 적당하게 포함한다. 특히, 치료되어야 할 질병이며, 따라서 본 발명의 화합물의 사용에 바람직한 것은 녹내장, POAG 또는 OHT에서 선택된다.

[0141] 용어 "약(about)" 또는 "대략적으로(approximately)"는 주어진 값 또는 범위의 통상 20% 이내, 더욱 바람직하게는 10% 이내, 및 가장 바람직하게는 5% 이내를 의미한다. 대안적으로, 특히 생물학적 시스템에 있어서, 용어 "

약"은 약 로그(즉, 한 자릿수(an order of magnitude)) 이내이며, 바람직하게는 주어진 값의 2의 인수(factor) 이내를 의미한다.

[0142] 명세서에 사용된 용어 "방울(drop)"은 액체 방울(liquid drop)과 유사한 안과적으로 허용되는 유체의 양을 나타낸다. 일 구현예에서, 한 방울은 약 5 $\mu$ l 내지 약 200 $\mu$ l, 예를 들어 약 30 $\mu$ l 내지 약 80 $\mu$ l에 상당하는 액체 부피를 지칭한다.

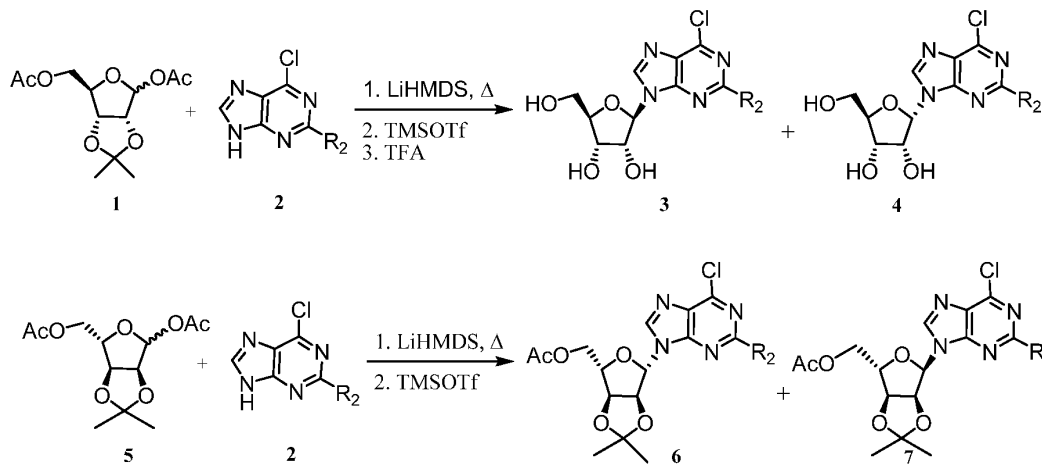
[0143] 후술하는 약어가 명세서에 사용되며 표시된 정의를 가진다: CCPA는 2-클로로-N6-시클로펜틸아데노신; CPA는 N6-시클로펜틸아데노신; NECA는 아데노신-5'-(N-에틸)카르복스아미도; NMR은 핵 자기 공명; R-PIA는 N6-(2-페닐-이소프로필) 아데노신, R-이성질체; OHT는 고안압증 또는 POAG는 원발성 개방우각 녹내장; HP $\beta$ CD는 히드록시프로필  $\beta$ -시클로덱스트린이다.

[0144] 합성방법

[0145] 화학식 I에 따른 화합물은 다른 공개된 방법(Cristalli et al., J. Med. Chem. 35:2363-2369, 1992; Cristalli et al., J. Med. Chem. 37:1720-1726, 1994; Cristalli et al., J. Med. Chem. 38:1462-1472, 1995; 및 Camaioni et al., Bioorg. Med. Chem. 5:2267-2275, 1997 참조) 뿐만 아니라, 그 개시가 전제로 본 명세서에 포함된 미국 특허 제7,423,144호에 기재된 합성 절차에 따라서 제조될 수 있거나, 하기에 약속된 합성 절차를 사용하여 제조될 수 있다.

[0146] 반응식 1은 본 발명의 화합물을 만드는데 유용한 뉴클레오시드 중간체를 만드는 방법을 보여준다.

[0147] <반응식 1>



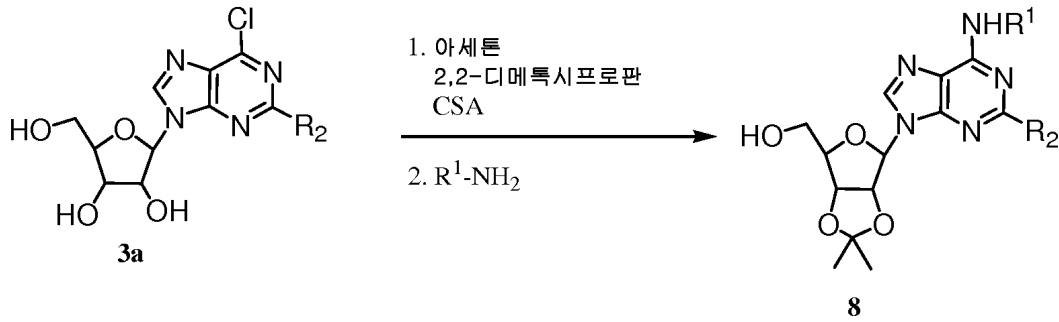
[0148]

[0149] 식 중, R<sub>2</sub>는 상기에서 정의된 바와 같다.

[0150] 화학식 1의 보호된 리보오스 화합물은 리튬 헥사메틸디실라자이드(lithium hexamethyldisilazide) 및 트리메틸실릴 트리플레이트(trimethylsilyl triflate)를 사용하여 화학식 2의 퓨린 화합물과 결합될 수 있고, 그 후 트리플루오로 아세트산을 사용하여 아세토나이드를 제거하여 화학식 3의 뉴클레오시드 중간체 및 화학식 4의 그에 상응하는 다른 아노머를 제공할 수 있다. 유사하게, 화학식 5의 리보오스 디아세테이트는 리튬 헥사메틸디실라자이드(lithium hexamethyldisilazide) 및 트리메틸실릴 트리플레이트(trimethylsilyl triflate)를 사용하여 화학식 2의 화합물과 결합되어 화학식 6의 아세토나이드가 보호된 뉴클레오시드 중간체 및 화학식 7의 그에 상응하는 다른 아노머를 제공할 수 있다.

[0151] 반응식 2는 본 발명의 화합물을 만드는데 유용한 화학식 8의 아데노신 중간체를 만드는데 유용한 방법을 보여준다.

[0152] <반응식 2>



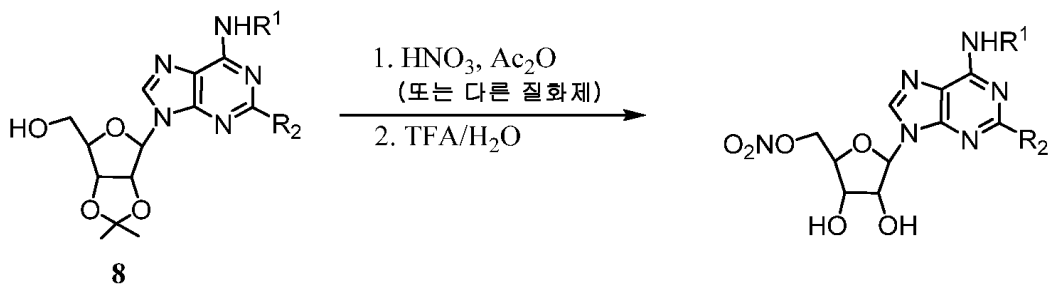
[0153]

[0154] 식 중 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 상기에서 정의된 바와 같다.

[0155] 화학식 3a의 6-클로로아데노신 유도체가 캄포술폰산의 존재 하에 아세톤 및 2,2-디메틸프로판을 사용하여 2',3'-아세토나이드로 변환된다. 아세토나이드는 염기의 존재 하에 식 R<sup>1</sup>-NH<sub>2</sub>의 아민을 사용하여 추가로 유도체 화되어 화학식 8의 화합물을 제공할 수 있다.

[0156] 본 발명의 다른 화합물을 만드는데 유용한 방법은 반응식 4에 기재되어 있다.

[0157] <반응식 4>



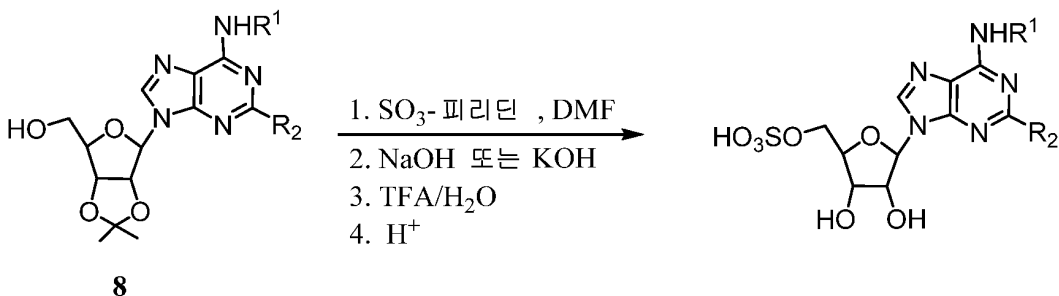
[0158]

[0159] 식 중 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 상기에서 정의된 바와 같다.

[0160] 화학식 8의 아데노신 중간체는 아세트산 무수물(acetic anhydride) 또는 MsCl/ONO<sub>3</sub> 또는 니트로소늄 테트라플루오로보레이트(nitrosonium tetrafluoroborate)와 같은 다른 질화제의 존재 하에 질산을 사용하여 그의 5' -나이트레이트 유사체로 변환될 수 있다. TFA/물을 사용하여 아세토나이드를 제거하여 본 발명의 화합물을 제공한다.

[0161] 화학식 Id의 퓨린 유도체(식 중, R<sup>3</sup>은 -CH<sub>2</sub>OSO<sub>3</sub>H이다)를 만드는데 유용한 방법이 반응식 6에 약속되어 있다.

[0162] <반응식 6>



[0163]

[0164] 식 중 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 상기에서 정의된 바와 같다.

[0165] 화학식 8의 아데노신 중간체는 설퍼 트리옥사이드-피리딘 복합체(sulfur trioxide-pyridine complex)로 처리되어 상응하는 5' -술폰산 피리딘 염 중간체를 제공할 수 있다. 피리딘 염 중간체는 그 후 NaOH 또는 KOH를 사용하여 중화되고, TFA/물을 사용하여 아세토나이드를 제거하여 각각 상응하는 화학식 Id의 퓨린 유도체의 나트륨

또는 칼륨 염을 제공할 수 있고, 식 중 A는  $-CH_2OSO_3H$ 이다. 나트륨 또는 칼륨 염 황산 또는 염산과 같은 강한 수성 산으로 처리하여 본 발명의 화합물을 제공하며, A는  $-CH_2OSO_3H$ 이다.

[0166] 전달 방법

[0167] 화학식 I에 따른 화합물은 전달을 위한 다양한 형태의 안과적 조성물 또는 제형에 포함될 수 있다. 화학식 I의 화합물이 이 기술분야의 당업자에게 잘 알려진 기술을 사용하여 눈에 직접 전달되거나(예를 들어, 국소적 점안제(ocular drop) 또는 안연고; 쿨-데-삭(cul-de-sac) 안에 임플란트되거나 또는 공막에 인접하여 또는 눈 내부에 임플란트된 약학적 약물 전달 스폰지와 같은 서방형 장치; 눈 주위(periocular), 결막(conjunctival), 테논낭하(subtenon), 전방내(intracameral), 안내(intravitreal), 또는 소관내(intracanalicular) 주입) 또는 전신으로(예를 들어, 경구로, 정맥 내, 피하의 또는 근육 내 주입; 비경구로(parenterally), 피부로 또는 코를 통한 전달) 전달될 수 있다. 본 발명의 약품이 안내 삽입물 또는 임플란트 장치로 제형화될 수 있다는 것이 추가로 고려된다.

[0168] 화학식 I의 화합물은 바람직하게 눈에 전달되기 위한 pH가 약 4-8인 국소적 안과 제형에 포함될 수 있다. 화합물은 안과적으로 허용되는 방부제, 계면활성제, 점도 증강제, 침투 증강제, 완충제, 염화나트륨, 및 물과 결합되어 수용성 무균의 안과적 현탁액 또는 용액을 형성할 수 있다. 안과적 용액 제형은 화합물을 생리적으로 허용되는 등장의 수성 완충제(isotonic aqueous buffer)에 용해하여 제조될 수 있다. 게다가, 안과적 용액은 화합물의 용해를 돕기 위해 안과적으로 허용되는 계면활성제를 포함할 수 있다. 게다가 안과적 용액은 히드록시프로필- $\beta$ -시클로덱스트린(HP $\beta$ CD), 히드록시메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈 등과 같은 점도 또는 용해도를 증가시키기 위한 약품을 포함하여 결막낭 내에 제형의 체류를 개선시킬 수 있다. 겔화제가 또한 사용될 수 있으며 이로 제한되지 않지만, 젤란 및 크산탄검을 포함한다. 무균의 안과적 연고 제형을 제조하기 위해서, 활성 성분이 미네랄 오일, 액체 라놀린, 또는 백색 광유와 같은 적절한 비히클 안에서 방부제에 결합될 수 있다. 무균의 안과적 겔 제형은 유사한 안과적 조제물에 공개된 제형에 따라서, 예를 들어 카보폴-974 등과 같은 것과의 조합으로부터 제조된 친수성 염기 안에 화합물을 현탁시켜서 제조될 수 있고, 방부제 및 등장화제(tonicity agent)가 포함될 수 있다.

[0169] 바람직한 구현예의 화합물은 상승된 IOP를 경험하고 있고/있거나 POAG 또는 OHG 환자로서 정상 IOP 수준을 유지하고 있는 환자의 IOP를 낮추기에 충분한 양으로 조제물에 포함된다. 명세서에서는 그러한 양이 "IOP를 조절하거나 감소시키기에 유효한 양" 또는 더욱 간단하게 "유효량"으로 지칭된다. 화합물은 이러한 제형에 보통은 0.05mg/ml 내지 7.0mg/ml의 양으로, 바람직하게는 0.4 내지 7.0mg/ml의 양으로 포함될 것이다. 따라서, 이러한 제형의 1 내지 2 방울의 국소적 제공(topical presentation)은 숙련된 임상가의 판단에 따라서 하루에 1 내지 4 회 눈 표면에 전달될 것이다.

[0170] 화학식 I의 화합물은 또한 이로 제한되지 않지만,  $\beta$  차단제, 프로스타글란딘 유사체, 탄산 탈수효소 억제제,  $\alpha_2$  작용제, 축동제, 및 신경보호제 A3 길항제, A2A 작용제 및 이의 조합과 같은 다른 녹내장 치료제와의 조합으로 또한 사용될 수 있다.

[0171] 화학식 I의 화합물을 사용한 임상 연구의 설계

[0172] 명세서에 기재된 임상 연구는 OHT 또는 POAG에 걸린 성인의 하나의 연구대상 눈(one study eye)에 연구 약물(즉, 화합물 A 또는 플라시보)을 단일 국소적 눈 적용의 멀티센터, 무작위, 이중맹검, 플라시보 조절, 투여량 에스컬레이션 연구이다. "연구대상 눈(study eye)"은 투약 전(Day 0)에 오전 7시에서 오전 8시 사이에 기록된 더 높은 평균 IOP를 나타내는 눈으로 정의되었다. 대상 등록 기준은 통지된 동의서에 서명했고, OHT 또는 POAG 진단을 받았으며, 등록되어 있는 동안 그들의 눈 질병이 급성으로 악화될 위험이 낮은 18세부터 75세까지의 남성 및 출산가능성이 없는 여성을 포함하였다.

[0173] 성인 대상은 순차적으로 7개의 치료 그룹 중 하나로 배정하였다. 각 치료 그룹은 12명의 대상을 포함하였다: Day 1에 8명의 대상은 무작위로 연구대상 눈에 화합물 A를 2.5, 7.5, 20, 60, 180, 350 또는 700마이크로그램 투여받았고, 4명의 대상은 무작위로 매칭되는 플라시보(표 1 참조)를 투여받았다.

**표 1**

[0174] 임상 실험의 무작위 계획

	연구대상 눈	비연구대상 눈
활성(치료 그룹 당 8명)	활성 약물(2.5~700 $\mu$ g)	치료하지 않음
플라시보(치료 그룹 당 4명)	매칭된 플라시보	치료하지 않음

[0175] 전통적인 각막 마취(corneal anesthesia)에 따라서 마스크된 안압을 골드만 안압계(Goldmann tonometer)를 사용하여 중복하여 측정하였다. Day 1 아침의 쌍방 기준치(bilateral baseline(pre-dose) IOP 측정의 결정 후에, 배정된 연구 약물(화합물 A 또는 매칭된 플라시보)을 하나의 연구대상 눈에만 단일의 50 $\mu$ l 방울로 주입하였다. 연구 약물 적용 후 각각 1, 2, 4, 및 6시간 후에 해당하는 시간인 오전 9시, 오전 10시, 12시 정오, 및 오후 2시(각각  $\pm$ 5분)에, 후속하는 쌍방 외부 눈 검사 및 불명의 IOP 결정을 수행하였다. 게다가, 연구 약물 적용 후 10시간에 해당하는 오후 6시(18:00)에 700mcg 코호트에서 IOP 측정을 수행하였다.

[0176] 투여량/투여 형태, 경로 및 투약 처방계획

[0177] 연구대상 눈의 결막낭 아래쪽에 점안기를 통해 연구 약물을 대상에 적용하였다. 연구 약물은 대상 당 한 눈(연구대상 눈)에만 투여하였다. 각각의 치료 그룹 당, 투여량은 50마이크로리터 방울 당 2.5마이크로그램 내지 350마이크로그램의 범위이었다. 안과의사 전문의(board-certified ophthalmologist)(또는 비교적 훈련된 피지명자)가 연구 약물을 투여하였다. 세 명의 자격있는 의사(즉, 내과전문의, 심장병전문의, 및 안과의사)로 이루어진 안전 연구 위원회(Safety Research Committee)에 의해 완성된 치료 그룹으로부터 얻어진 안전 데이터의 검토 및 승인에 입각하여 각각의 연속적인 치료 그룹에 무작위로 대상을 등록하였다.

[0178] 제형에

[0179] 제형은 화합물 A 1mg을 히드록시프로필  $\beta$ -시클로덱스트린(HP $\beta$ CD) 20mg에 대하여(즉, 1:20 wt/wt) 주입을 위해 0.9%의 식염수(USP)로 하기에 표시된 농도로 재구성한 것이다.

임상 투여량 (mcg/눈)	화합물 A (mg/ml)	눈 투여량 부피 ( $\mu$ l)
2.5	0.05	50
7.5	0.15	50
20	0.40	50
60	1.2	50
180	3.6	50
350	7.0	50
700	7.0	2 $\times$ 50

[0180]

[0181] 임상 실험의 결과

[0182] 임상 실험의 결과는 도면에 제시되었고, 추가로 하기에 기술된 바와 같다.

[0183] 멀티센터, 무작위, 이중맹검 임상 연구의 7개 치료 그룹에 대한 투여량 에스컬레이션 계획을 도 1에 나타내었다. 12명의 대상이 무작위로 각각의 치료 그룹에 배정되었으며, 8명의 대상은 화합물 A를 투여받았고, 4명의 대상은 플라시보를 투여받았다. 각각의 연속하는 치료 그룹에 대한 에스컬레이션은 가장 최근에 완성된 코호트의 안전 데이터에 대한 안전 검토 위원회(Safety Review Committee)의 승인에 입각하였다.

[0184] 모든 치료 그룹에 대한 각각의 시점에서 연구대상 눈(study eye)의 평균과 중앙값 IOP(mmHg)를 각각 도 2a 및 도 2b에 나타내었다. 모든 치료 그룹에 대한 각각의 시점에서의 연구대상 눈(study eye)의 투여 전(predose) IOP(mmHg)로부터의 평균 절대 및 중앙값 절대 IOP 변화를 도 3a 및 도 3b에 나타내었다.

[0185] 도 4a는 오전 10시에 7개의 치료 그룹에서의 응답자 분석의 요약 차트를 제시한다. 화합물 A의 국소적 안과 투약으로 치료된 인간 대상에서, 투여 후 약 2시간에서(대략 오전 10시), 약물로 치료된 눈과 플라시보로 치료된



는 간에 IOP의 차이가 가장 큰 부분이 명백하다. 투여 후 2시간에서의 임상학적 IOP 분석은 통계적 유의성을 나타내는 인간 녹내장/OHT 환자에 효과가 있음을 탐지하는데 특히 관련이 있다.

- [0186] 도 4b는 투여 후 6시간의 관찰 기간에 걸친 평균 응답자 속도를 사용한 7개의 치료 그룹에서의 응답자 분석의 요약 차트를 제시한다. 응답속도를 얻기 위해서, 투여 후 3번의 시점 각각에서의 각 대상에 대한 IOP의 퍼센트 감소의 평균을 구하였다. 이 퍼센트의 평균이 응답자 속도를 결정하는데 사용되었다.
- [0187] 도 5는 투여 후 전체 관찰 기간 동안의 350mcg 코호트에 대한 기준치(BL; 투여 전)로부터의 평균 및 중앙값의 % 감소와 분류별 응답자 분석을 나타낸다.
- [0188] 도 6 및 8에 제시된 도면들은 플라시보 반응과 비교해 350 및 700mcg 코호트에서 관찰된 평균 및 중앙값 IOP가 (투약 전 기준치 IOP 측정으로부터) 통계적으로 유의하게 감소함을 보여준다.
- [0189] 도 7은 투여 후 관찰 기간 동안의 700mcg 코호트에 대한 기준치(BL; 투약 전)로부터의 평균 및 중앙값의 % 감소와 분류별 응답자 분석을 나타낸다.
- [0190] 화합물 A 효능의 요약
- [0191] 화합물 A가 Day 1의 투여 전 기준치로부터 IOP의 감소를 유도한다는 것이 발견되었는데, 이는
  - [0192] 1. IOP의 투여량 관련 감소
    - [0193] a. 기준치로부터의 IOP의 평균 및 중앙값 감소와 퍼센트 변화의 경향이 관찰되었고, 특히 투여 후 2시간의 시점에서 관찰되었다. IOP의 최대 평균 및 중앙값 감소는 350mcg 투여량에서 발견되었다.
    - [0194] b. 반응자 분석은 관찰 기간 동안(약 6시간) IOP의 기준치로부터  $\geq 10\%$ ,  $\geq 15\%$  또는  $\geq 20\%$ 의 분류별 평균 감소를 달성한 대상 수에서 화합물 A에 대한 투여량 반응을 나타내었다. 가장 큰 IOP 감소를 달성한 대상의 %(응답자 분석)는 350mcg 치료 그룹이었다.
  - [0195] 2. 플라시보와 비교해 통계적으로 유의함
    - [0196] a. 투여 후 2시간이 지난 시점에서의 350mcg 및 700mcg 치료 그룹에서 플라시보 응답과 통계적으로 유의한 차이가 관찰되었다.
  - [0197] 3. 350mcg 치료 그룹에서, IOP의 감소가 전체 관찰 기간(약 6시간) 동안 지속됨이 발견되었다.
- [0198] 합성예
- [0199] **2', 3'-이소프로필리덴-N<sup>6</sup>-시클로헥실아데노신:** 에탄올(20ml) 내 6-클로로아데노신(2.58g)과 시클로헥실아민(5g) 용액을 환류 하에 6시간 동안 가열하고 실온까지 냉각시켰다. 반응 혼합물을 진공상태에서 농축하였고, 생성된 잔여물을 물(50ml) 및 에틸 아세테이트(300ml)로 희석하였다. 유기층은 분리하였고, 수층은 에틸 아세테이트(2x50ml)로 추출하였다. 혼합 유기층은 물(1x30ml)로 세척하였고, 나트륨 설페이트로 건조하며, 진공상태에서 농축하고 진공 하에 건조하여 N<sup>6</sup>-시클로헥실아데노신을 백색 고체(2.600g)로서 제공하였다. N<sup>6</sup>-시클로헥실아데노신(2.6g)을 아세톤(30ml)으로 희석하고, 생성된 용액에 2, 2- 디메톡시프로판(12ml)을 첨가하며, 그 후 D-캠포술폰산(3.01g)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공상태에서 농축하였고, 생성된 잔여물을 에틸아세테이트(150ml)로 희석한 후 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액을 사용하여 pH 8.0까지 중화하였다. 유기층을 분리하여, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 진공에서 농축하였다. 잔여물을 용출액으로서 MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4:96)를 사용하여 실리카 겔 컬럼에서 두 번 정제하여 2', 3'-이소프로필리덴-N<sup>6</sup>-시클로헥실아데노신(3.16g)을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.23 - 1.47 (m, 9H), 1.38 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.79 - 1.81 (m, 1H), 2.04 - 2.06 (m, 1H), 3.80 (d, J = 12 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 12 Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 5.09 - 5.16 (m, 2H), 5.80 - 5.92 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22 - 8.38 (m, 1H).
- [0200] **N<sup>6</sup>-시클로헥실아데노신-5'-O-나이트레이트(화합물 E):** 아세트산 무수물(6ml)을 질산 교반 용액(2g, 63%)에 -25 °C(냉각을 위해서 CCl<sub>4</sub>-CO<sub>2</sub> 중탕이 사용됨)에서 천천히 첨가하였고, 반응 온도는 추가 1시간 동안 -7.5 내지 0 °C로 유지하였다. 아세트산 무수물(3ml) 내에 2',3'-이소프로필리덴-N<sup>6</sup>-시클로헥실아데노신(1.0g)의 용액을 천천히

히 첨가하였다. 생성된 반응물을 0 내지 -5℃에서 2시간 동안 교반하였으며, 혼합물을 NaHCO<sub>3</sub>(40ml) 수용액과 에틸 아세테이트(150ml)의 얼음 냉각 용액에 천천히 붓고, 5분 동안 교반하였다. 유기층을 분리하여 물로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하며, 진공에서 농축하였다. 잔여물을 TFA(16ml) 및 물(4ml)의 혼합물로 희석하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 진공상태에서 농축하였고, 생성된 잔여물을 물(10 ml)로 희석하며, 진공상태에서 농축하였다. 수득된 잔여물은 에틸 아세테이트로 희석하고, 나트륨 바이카보네이트의 포화 수용액으로 세척하였으며, 유기층은 나트륨 설페이트 상에서 건조하고 진공 상태에서 농축하였다. 잔여물은 에틸 아세테이트-헥산(40:60 내지 20:80 구배)을 사용한 실리카 겔 컬럼에서 정제하여 N<sup>6</sup>-시클로헥실아데노신-5'-0-나이트레이트(0.150g)를 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-D<sub>6</sub>): δ 1.08 - 1.13 (m, 1H), 1.27 - 1.41 (m, 4H), 1.57 - 1.83 (m, 6H), 4.12 - 4.17 (m, 2H), 4.30 - 4.33 (m, 1H), 5.48 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.29 (s, 1H).

[0201] N<sup>6</sup>-(엑소-2-노르보닐)아데노신-5'-0-나이트레이트(화합물 F): 2',3'-이소프로필리덴-N<sup>6</sup>-시클로헥실아데노신의 질자에 따라서 2',3'-이소프로필리덴-N<sup>6</sup>-엑소-노르보닐아데노신을 제조하였고, 그 후 반응에 사용하였다. 아세트산 무수물(6ml)을 질산 교반 용액(2g, 63%)에 -25℃(냉각을 위해서 CCl<sub>4</sub>-CO<sub>2</sub> 증탕이 사용됨)에서 천천히 첨가하였고, 반응 온도는 추가 1시간 동안 -7.5 내지 0℃로 유지하였다. 아세트산 무수물(3ml) 내에 2',3'-이소프로필리덴-N<sup>6</sup>-엑소-노르보닐아데노신(1.2g)의 용액을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 0 내지 -5℃에서 40분 동안 교반하였고, 혼합물을 NaHCO<sub>3</sub>(40ml) 수용액의 얼음 냉각 용액에 천천히 부었다. 용액은 디클로로메탄에서 추출하였다. 유기층을 분리하여 염수로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하며, 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트-헥산(1:1)을 사용한 실리카 겔 컬럼에서 정제하여 원하는 생성물(0.245g)과 출발 화합물(1.0g)을 제공하였다. 니트로 생성물(0.245g)을 TFA(15ml)와 물(5ml)의 혼합물로 희석하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 진공 하에서 농축하였고, 물(10ml)로 희석하며, 진공 하에서 농축하였다. 생성된 잔여물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 나트륨 바이카보네이트 수용액으로 세척하였다. 유기층을 나트륨 설페이트 상에서 건조하고 진공 상태에서 농축하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트와 헥산의 혼합물로부터 재결정화하여 N<sup>6</sup>-엑소-2-노르보닐아데노신-5'-0-나이트레이트(0.123g)를 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-D<sub>6</sub>): δ 1.03 - 1.21 (m, 3H), 1.40 - 1.56 (m, 3H), 1.58 - 1.64 (m, 4H), 3.94 (bs, 1H), 4.13 - 4.17 (m, 1H), 4.30 (bs, 1H), 4.66 - 4.87 (m, 3H), 5.49 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.62 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.31 (s, 1H).

[0202] 2-클로로-N<sup>6</sup>-시클로헥실아데노신: 에탄올(30ml) 내 2,6-디클로로아데노신(1.0g)과 시클로헥실아민(0.926g)의 혼합물을 환류 하에 6시간 동안 가열하고 실온까지 냉각하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 잔여물을 MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1:6 내지 1:5)를 사용하는 실리카 겔 컬럼에서 정제하였다. 혼합된 분액(fraction)은 농축하였고, 진공 하에서 건조하여 2-클로로-N<sup>6</sup>-시클로헥실아데노신을 흰색 고체(2.600g)로서 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-D<sub>6</sub>): δ 1.12 - 1.21 (m, 2H), 1.33 - 1.43 (m, 3H), 1.63 - 1.86 (m, 6H), 3.57 - 3.62 (m, 1H), 3.66 - 3.69 (m, 1H), 3.97 (d, J = 3 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.08 - 5.11 (m, 1H), 5.24 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H).

[0203] 2-클로로-2', 3'-이소프로필리덴-N<sup>6</sup>-시클로헥실아데노신: 2-클로로-N<sup>6</sup>-시클로헥실아데노신(0.5g)을 아세톤(30 ml)으로 희석하고, 혼합물에 2,2-디메톡시프로판(2.04g)을 첨가하였으며, 그 후 D-캠포술포산(CSA, 0.272g)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 추가의 CSA(0.2g)를 첨가하였고 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하였고, 생성된 잔여물을 에틸 아세테이트로 희석하며, 그 후 농축 NaHCO<sub>3</sub> 수용액을 사용하여 pH 8.0까지 중화하였다. 유기층을 분리하여, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 진공 하에 농축하여 2-클로로-2',3'-이소프로필리덴-N<sup>6</sup>-시클로헥실아데노신(0.378g)을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>): δ 1.23 - 1.30 (m, 3H), 1.36 - 1.44 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.68 - 1.79 (m, 5H), 2.04 - 2.08 (m, 2H), 3.81 (d, J = 5 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 5.11 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.15 - 5.18 (m, 1H), 5.75 (bs, 1H), 5.78 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.96 (bs, 1H), 7.76 (s, 1H).

[0204] **2-클로로-N<sup>6</sup>-시클로헥실아데노신-5'-0-설페이트 나트륨 염(화합물 G):** 2-클로로-2',3'-이소프로필리덴-N<sup>6</sup>-시클로헥실아데노신(0.540g)을 DMF(6ml)에 녹이고, DMF(3ml) 내 설페 트리옥사이드(0.302g) 용액에 천천히 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이것을 래터배퍼레이터(ratavaporator)에서 농축하고, 잔여물을 물(8 ml)로 희석하였다. 수용액은 NaOH(0.1N)로 pH 7.0까지 천천히 중화하였다. 에틸 아세테이트로 추출하고, 그 후 수층은 농축하였다. 수득한 흰색 고체는 그 자체로 다음 단계에 사용하였다. 보호된 나트륨 설페이트 염은 TFA-물(16:4ml)의 혼합물로 처리하고, 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하였고, 잔여물은 아세톤으로부터 결정화하여 2-클로로-N<sup>6</sup>-시클로헥실아데노신-5'-0-설페이트 나트륨 염(0.150g)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-D<sub>6</sub>): δ 1.10 - 1.13 (m, 1H), 1.25 - 1.41 (m, 4H), 1.57 - 1.83 (m, 6H), 3.72 - 4.08 (m, 4H), 4.47 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 8.14 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H).

[0205] **2-클로로-N<sup>6</sup>-시클로헥실아데노신-5'-0-나이트레이트(화합물 H):** 질화 및 TFA 물 탈보호 반응에 따라서, 2-클로로-N<sup>6</sup>-시클로헥실아데노신-5'-0-나이트레이트를 2-클로로-2',3'-이소프로필리덴-N<sup>6</sup>-시클로헥실아데노신으로부터 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR(CDC<sub>13</sub>): δ 1.06 - 1.42 (m, 4H), 1.64 - 1.88 (m, 5H), 4.08 (bs, 1H), 4.21 (s, 1H), 4.30 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.83 - 4.88 (m, 2H), 5.57 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H).

[0206] 화합물 A의 합성

[0207] **N<sup>6</sup>-시클로펜틸아데노신:** 에탄올(50당량) 내 6-클로로아데노신(43g)과 시클로펜틸아민(5당량) 용액을 환류 하에 3시간 동안 가열하였고, 그 후 실온까지 냉각하였다. 생성된 반응 혼합물을 진공에서 농축하였고, 생성된 잔여물을 물(400ml)과 에틸 아세테이트(400ml)로 희석하였다. 유기층을 분리하였고, 수층은 에틸 아세테이트(2 x 400ml)에서 추출하였다. 혼합된 유기층은 물(2 x 200ml)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하며, 진공에서 농축하고 진공 하에서 건조하여 MeOH(400ml)에 현탁된 고체를 제공하였고, 여과 및 건조하여 N<sup>6</sup>-시클로펜틸아데노신(43.8g)을 제공하였다.

[0208] **2',3'-이소프로필리덴-N<sup>6</sup>-시클로펜틸아데노신:** N<sup>6</sup>-시클로펜틸아데노신(43g)을 아세톤(75당량)으로 희석하고, 2,2-디메톡시프로판(5당량)을 생성된 용액에 첨가하며, D-캠포솔폰산(1당량)을 첨가한 후 생성된 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 생성된 잔여물을 에틸 아세테이트로 희석한 후, 농축 NaHCO<sub>3</sub> 수용액을 사용하여 pH 7.0까지 중화하였다. 유기층을 분리하여, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 진공에서 농축하며 진공에서 건조하여 헥산(250ml)에 현탁된 고체를 제공하였고, 여과하였으며, 헥산으로 세척하고 진공 하에 건조하여 2',3'-이소프로필리덴-N<sup>6</sup>-시클로펜틸아데노신(43g)을 제공하였다.

[0209] **2',3'-이소프로필리덴-N<sup>6</sup>-시클로펜틸아데노신-5'-나이트레이트:** 질산 교반용액(5당량, 63%)에 아세트산 무수물(22당량)을 -10℃에서 4시간 동안 천천히 첨가하였고(냉각을 위해 아세토니트릴-CO<sub>2</sub> 중탕이 사용됨), 첨가하는 동안 반응 온도는 -5 내지 5℃로 유지하였다. 생성된 용액을 -20℃까지 냉각하였고, 아세트산 무수물(37ml, 8당량) 내에 2',3'-이소프로필리덴-N<sup>6</sup>-시클로펜틸아데노신(18.250g, 0.048mol)의 용액을 천천히 첨가하였다. 생성된 반응물을 1시간 동안 -15 내지 -5℃에서 교반하였고, NaHCO<sub>3</sub>(800ml의 물에 168g) 수용액과 에틸 아세테이트(350ml)의 얼음 냉각 용액에 생성된 반응 혼합물을 천천히 부었으며, 생성된 용액은 5분 동안 교반하였다. 유기층을 분리하고, 수층을 에틸 아세테이트(350ml)를 사용하여 추출하였다. 혼합 유기층을 물로 세척하고 나트륨 설페이트 상에서 건조하며, 진공에서 농축하고, 용출액으로서 70% 에틸 아세테이트-헥산을 용출액으로 사용하는 실리카 겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 2',3'-이소프로필리덴-N<sup>6</sup>-시클로펜틸아데노신-5'-나이트레이트(14.9g)를 제공하였다.

[0210] **화합물 A:** 2',3'-이소프로필리덴-N<sup>6</sup>-시클로펜틸아데노신-5'-나이트레이트(4.8g)를 TFA(20ml)와 물(5ml)의 혼합물로 희석하고, 생성된 반응물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 생성된 잔여물을 물(10ml)로 희석하며 진공에서 농축하였다. 생성된 잔여물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 포화 나트륨 바이카보네이트 수용액으로 세척하며, 유기층은 나트륨 설페이트 상에서 건조하고 진공에서 농축하여 흰



색 고체 잔여물을 제공하였고, 이를 진공 하에서 건조하고 그 후 냉각 에탄올로 재결정화하여 화합물 A(3.1g)를 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-D<sub>6</sub>): δ 1.49 - 1.58 (m, 4H), 1.66 - 1.72 (m, 2H), 1.89 - 1.94 (m, 2H), 4.12 - 4.17 (m, 1H), 4.28 - 4.33 (m, 1H), 4.48 (bs, 1H), 4.65 - 4.87 (m, 3H), 5.5 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.17 (bs, 1H), 8.30 (s, 1H); MS (ES<sup>+</sup>): m/z 381.35 (M+ 1); C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>에 대한 분석 계산값: C, 47.37; H, 5.30; N, 22.10; 측정값: C, 47.49; H, 5.12, N, 21.96.

[0211] 화합물 B의 합성

[0212] 2-클로로-N<sup>6</sup>-시클로펜틸아데노신-2',3',5'-트리아세톡시-2,6-디클로로아데노신(1.5g) 및 시클로펜틸아민(8당량)을 에탄올(50당량)로 희석하고, 생성된 용액을 환류 하에 약 15시간 동안 가열하며, 그 후 실온까지 냉각하고 진공에서 농축하여 조 잔여물을 제공하였고, 이 조 잔여물은 에틸 아세테이트와 물의 혼합물로 희석하여 분액갈때기로 옮겼다. 유기층을 분리하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하며 진공에서 농축하여 조 잔여물을 제공하였고, 이는 실리카 겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피(8% MeOH-디클로로메탄을 용출액으로 사용함)로 정제하여 2-클로로-N<sup>6</sup>-시클로펜틸아데노신(0.948g)을 제공하였다. MS m/z 370.32 [M + H]<sup>+</sup>.

[0213] 2',3'-이소프로필리덴-2-클로로-N<sup>6</sup>-시클로펜틸아데노신: 2-클로로-N<sup>6</sup>-시클로펜틸아데노신(900mg, 이전 단계에서 제조된 바와 같음)과 2,2-디메톡시프로판(10당량)을 아세톤(15ml)으로 희석하고, 생성된 용액에 D-캠포솔폰산(1당량)을 첨가하였고, 생성된 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 및 에틸 아세테이트의 혼합물로 희석하며, 분액 갈때기로 옮겼다. 유기층을 분리하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하며 진공에서 농축하여 조 잔여물을 제공하였고, 이는 실리카 겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피(5% MeOH-디클로로메탄을 용출액으로 사용함)로 정제하여 2',3'-이소프로필리덴-2-클로로-N<sup>6</sup>-시클로펜틸아데노신(0.905g)을 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR(CDC<sub>13</sub>, 300 MHz): δ 1.36 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.66 - 2.16 (m, 9H), 3.78 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.51 (bs, 1H), 4.55 - 4.60 (m, 1H), 5.09 - 5.17 (m, 2H), 5.81 (bs, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.89 (s, 1H).

[0214] 2',3'-이소프로필리덴-2-클로로-N<sup>6</sup>-시클로펜틸아데노신-5'-나이트레이트: 질산 (2.0ml, 60%) 용액을 -10 내지 10°C에서 아세트산 무수물(16.0ml)에 30 분 간 천천히 첨가하였고(아세트나이트릴-CO<sub>2</sub> 냉각 중탕을 이용함), 반응 혼합물을 -10 내지 10°C에서 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 그 후 -30°C까지 냉각하고, 아세트산 무수물(8.0ml) 내에 2',3'-이소프로필리덴-2-클로로-N<sup>6</sup>-시클로펜틸아데노신(655mg, 0.0016mol, 이전 단계에서 제조된 바와 같음)의 용액을 천천히 첨가하였다. 첨가를 완료하였을 때, 생성된 반응물을 -5°C까지 데우고 TLC(용매 5% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 또는 70% EtOAc-헥산)를 사용하여 모니터하였다. 반응이 완료되면, 반응 혼합물을 포화 NaHCO<sub>3</sub>(75ml)의 물에 300당량) 수용액과 에틸 아세테이트(60ml)의 얼음 냉각 혼합물에 천천히 부었다. 유기층을 분리하고, 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 혼합 유기층을 물로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하며, 진공에서 농축하여 조 잔여물을 제공하였다. 조 잔여물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(5% 메탄올-디클로로메탄을 용출액으로 사용함)를 사용하여 정제하여 2',3'-이소프로필리덴-2-클로로-N<sup>6</sup>-시클로펜틸아데노신-5'-나이트레이트(0.435g)를 제공하였다. <sup>1</sup>H NMR(CDC<sub>13</sub>, 300 MHz): δ 1.38 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.66 - 2.13 (m, 9H), 4.50 - 4.55 (m, 1H), 4.71 - 4.83 (m, 2H), 5.14 - 5.17 (m, 1H), 5.31 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.81 (s, 1H). MS m/z 455.44 [M + H]<sup>+</sup>.

[0215] 화합물 B: 2',3'-이소프로필리덴-2-클로로-N<sup>6</sup>-시클로펜틸아데노신-5'-나이트레이트(0.435g, 이전 단계에서 제조된 바와 같음)를 TFA(20ml)와 물(5ml)로 희석하고, 생성된 용액을 30분 동안 교반하였다. 생성된 반응 혼합물을 진공에서 농축하고 생성된 잔여물을 물(10ml)로 희석하며, 생성된 용액을 진공에서 농축하였다. 수득된 조 잔여물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 분액 갈때기로 옮겨서, 포화 나트륨 바이카보네이트 수용액으로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하며, 진공에서 농축하였다. 수득된 조 잔여물을 실리카 겔 상의 플래시 칼럼 크로마토그래피(10% 메탄올-디클로로메탄을 용출액으로 사용함)를 사용하여 정제하여 화합물 16(0.250g)을 제공하였

다.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz):  $\delta$  1.52 - 1.95 (m, 9H), 4.13 - 4.24 (m, 2H), 4.55 - 4.58 (m, 1H), 4.73 - 4.85 (m, 2H), 5.50 (bs, 1H), 5.61 (bs, 1H), 5.84 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.33 (bs, 2H), MS  $m/z$  414.85 [M + H] $^+$ .

[0216] 화합물 C(나트륨 염)의 합성

[0217] DMF(17ml) 내 2',3'-이소프로필리덴- $\text{N}^6$ -시클로펜틸아데노신(1g, 0.0026mol, 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조됨)과 설퍼 트리옥사이드-피리딘 복합체(0.0039mol)의 혼합물을 실온에서 약 18시간 동안 교반하였다. 진공에서 DMF를 제거하였고, 생성된 잔여물은 진공에서 건조하였다. 건조된 잔여물을 물(25ml)로 희석하고, NaOH(1N)를 사용하여 pH 7.0까지 중화하며 진공에서 농축하여 조 잔여물을 제공하였고, TFA(80% 수용액, 50ml) 용액으로 희석하였다. 생성된 용액을 25°C에서 30분 동안 교반하였고, 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 조 잔여물을 제공하였으며, 이를 물(10ml)로 희석하고 진공에서 농축하였다. 수득된 조 화합물은 아세톤-물로부터 재결정화하여 화합물 C(나트륨 염)(805mg)를 제공하였다.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz): 1.53 - 1.96 (m, 9H), 3.78 - 4.10 (m, 4H), 4.43 - 4.54 (m, 2H), 5.90 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.46 (s, 1H). MS  $m/z$  416.20 [M + H] $^+$ .

[0218] 실시예 - 결합 연구

[0219] 세포 배양 및 막 제조

[0220] 인간 아데노신  $A_1$  수용체로 안정하게 형질전환된 CHO 세포를 성장시키고, 뉴클레오시드를 포함하지 않으며, 10% 우태아혈청, 페니실린(100U/ml), 스트렙토마이신(100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ), L-글루타민(2mM) 및 케네티신(Geneticin)(G-418, 0.2mg/ml;  $A_{2B}$ , 0.5mg/ml)을 포함하는 DMEM(Dulbecco's Modified Eagles Medium)과 F12의 영양제 혼합물(DMEM/F12)에서 5%  $\text{CO}_2/95\%$  공기 내 37°C에서 보존하였다. 그 후 세포를 1:5 내지 1:20의 비율로 매주 2 또는 3 회 분리하였다. Klotz *et al.* *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 357:1-9 (1998)에 기재된 바와 같이 신선하거나 또는 냉동된 세포로부터 방사성리간드(radioligand) 결합 실험용 막을 제조한다. 그 후 세포 현탁액은 얼음 냉각 저장성 완충액(5mM Tris/HCl, 2mM EDTA, pH 7.4) 안에서 균질화하였고, 호모제네이트를 1,000g에서 10분 동안(4°C) 회전하였다. 그 후 100,000g에서 30분 동안 막이 상등액에서 침전하고, 50mM Tris/HCl 완충액 pH 7.4에 재현탁하며( $A_3$  아데노신 수용체를 위해서는 50mM Tris/HCl, 10mM  $\text{MgCl}_2$ , 1mM EDTA, pH 8.25), 단백질 농도 1-3mg/ml로 액체질소에 냉동하여 -80°C로 저장하였다.

[0221] 아데노신 수용체 결합 연구

[0222] 아데노신  $A_1$  수용체에 대한 선택된 퓨린 화합물의 친화도는  $K_i$ (nM)로 표현되는 인간 재조합  $A_1$  아데노신 수용체로 안정하게 형질전환된 CHO 세포에서 특이적인 [ $^3\text{H}$ ] 2-클로로- $\text{N}^6$ -시클로펜틸 아데노신 결합의 치환을 측정함으로써 결정될 수 있다.

[0223] 표지되지 않은 화합물의 해리 상수( $K_i$ -값)는  $A_1$  수용체 결합의 특징부여를 위한  $A_1$  선택적 작용제 2-클로로- $\text{N}^6$ -[ $^3\text{H}$ ]시클로펜틸아데노신([ $^3\text{H}$ ]CCPA, 1nM)을 사용하여 96웰 마이크로플레이트에서의 경쟁 실험에서 측정된다. 비특이적인 결합은 각각 100  $\mu\text{M}$  R-PIA 및 1mM 테오필린(theophylline)의 존재 하에 측정된다. 상세 내용에 대해서는 Klotz *et al.*, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 357:1-9, 1998을 참조한다. 결합 데이터는 프로그램 SCTFIT를 사용한 비선형 커브 피팅에 의해 계산될 수 있다(De Lean *et al.* *Mol. Pharm.* 1982, 21:5-16).

[0224] 기능적 특징부여

[0225] 폴스콜린 자극의(forskolin-stimulated) 아데닐릴 사이클라아제 활성의  $A_1$  및  $A_3$  수용체 매개 억제를 인간  $A_1$  및  $A_3$  아데노신 수용체로 안정하게 형질전환된 CHO 세포로부터 제조된 막 안에서 테스트하였다. 기초 사이클라아제 활성(basal cyclase activity)의  $A_{2a}$  및  $A_{2b}$  수용체 매개 자극을 인간  $A_{2a}$  및  $A_3$  아데노신 수용체로 안정하게 형

질전환된 CHO 세포로부터 제조된 막 안에서 테스트하였다.

[0226] 인간 아데노신 A<sub>1</sub> 및 A<sub>3</sub> 수용체를 통한 아데닐릴 사이클라아제 억제

	A <sub>1</sub> (EC <sub>50</sub> nM)	A <sub>3</sub> (EC <sub>50</sub> nM)
화합물 A	17	>100,000
화합물 B	20	>100,000
화합물 E	29	>100,000
화합물 G	19	>100,000

[0227]

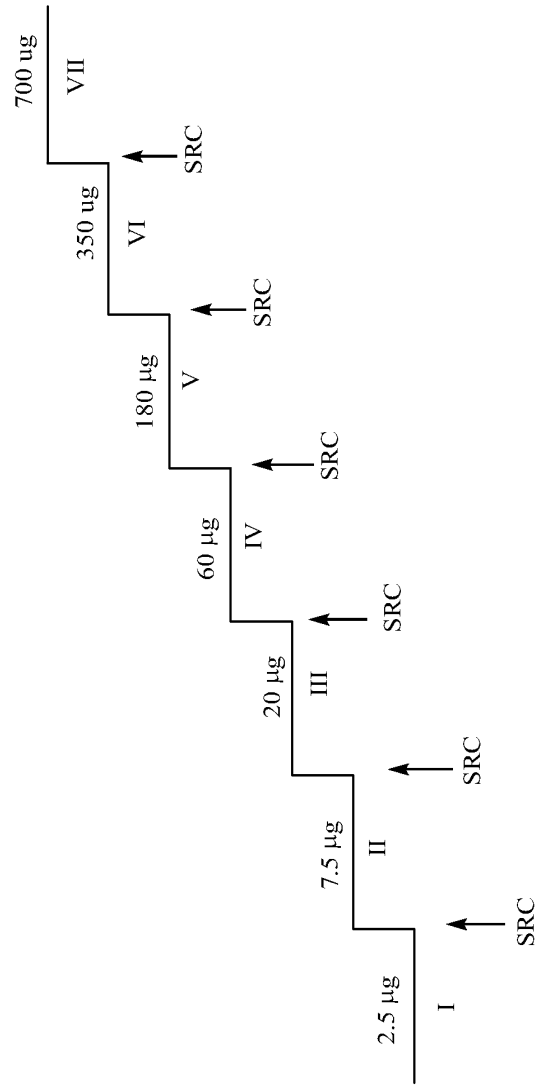
[0228]

본 발명과 그 구현예가 상세하게 기술되었다. 하지만, 본 발명의 범위를 명세서에 기재된 임의의 공정 (process), 제조(manufacture), 조성물(composition of matter), 화합물, 수단(means), 방법, 및/또는 단계의 특정 구현예로 한정하고자 하는 것은 아니다. 본 발명의 정신 및/또는 본질적인 특징을 벗어나지 않고서 개시된 물질에 대해 다양한 변형, 치환, 및 변화가 이루어질 수 있다. 따라서, 이 기술분야의 당업자는 명세서에 기재된 구현예와 실질적으로 동일한 기능을 수행하거나 또는 실질적으로 동일한 결과를 달성하는 이후의 변형, 치환, 및/또는 변화는 본 발명의 그러한 관련있는 구현예에 따라서 활용될 수 있다는 것을 쉽게 이해할 것이다. 따라서, 하기의 청구항은 명세서에 개시된 공정, 제조, 조성물, 화합물, 수단, 방법 및/또는 단계에 그의 범위 내의 변형, 치환, 및 변화를 포함하고자 하는 것이다.

도면  
도면1

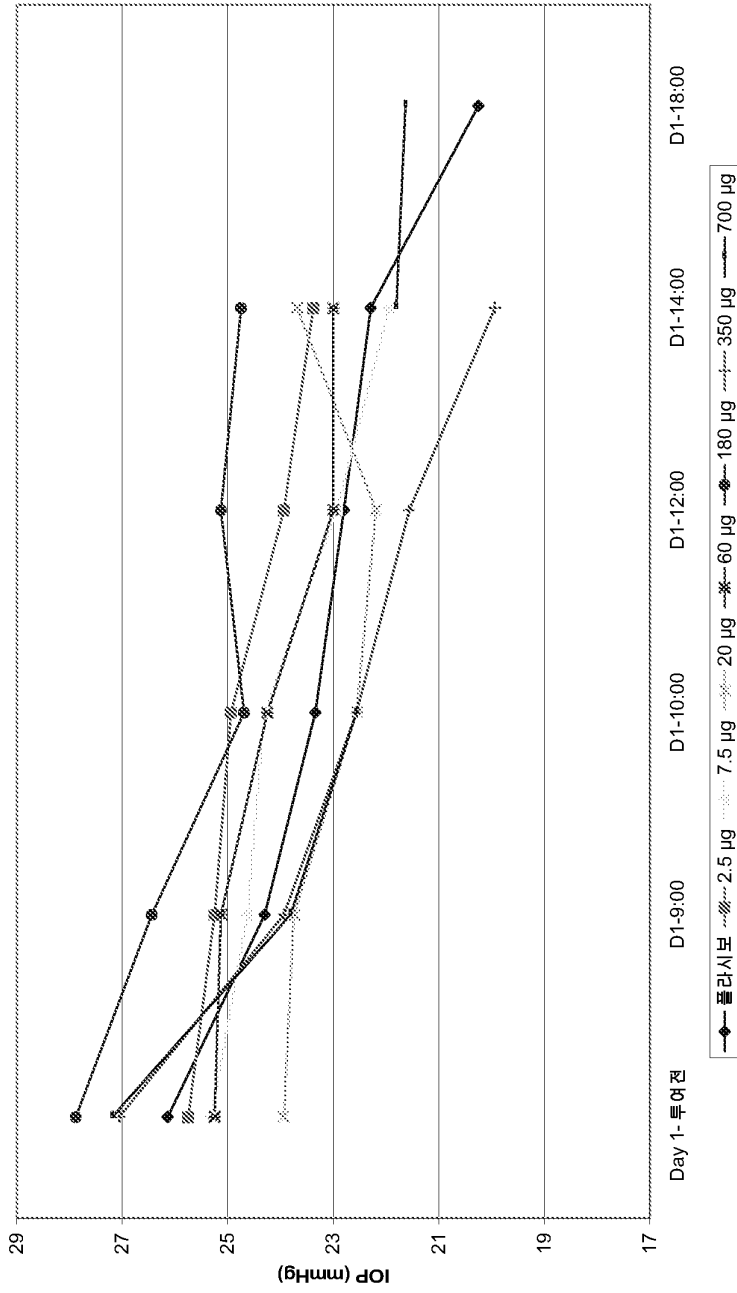
화합물 A  
투여량-에스컬레이션 녹내장/OHT 연구

- SRC = 안전 검토 위원회(Safety Review Committee)
- 7개 치료 그룹
  - 각 치료 그룹 당 12명의 대상
  - 8명 활성 + 4명 매칭된 플라시보



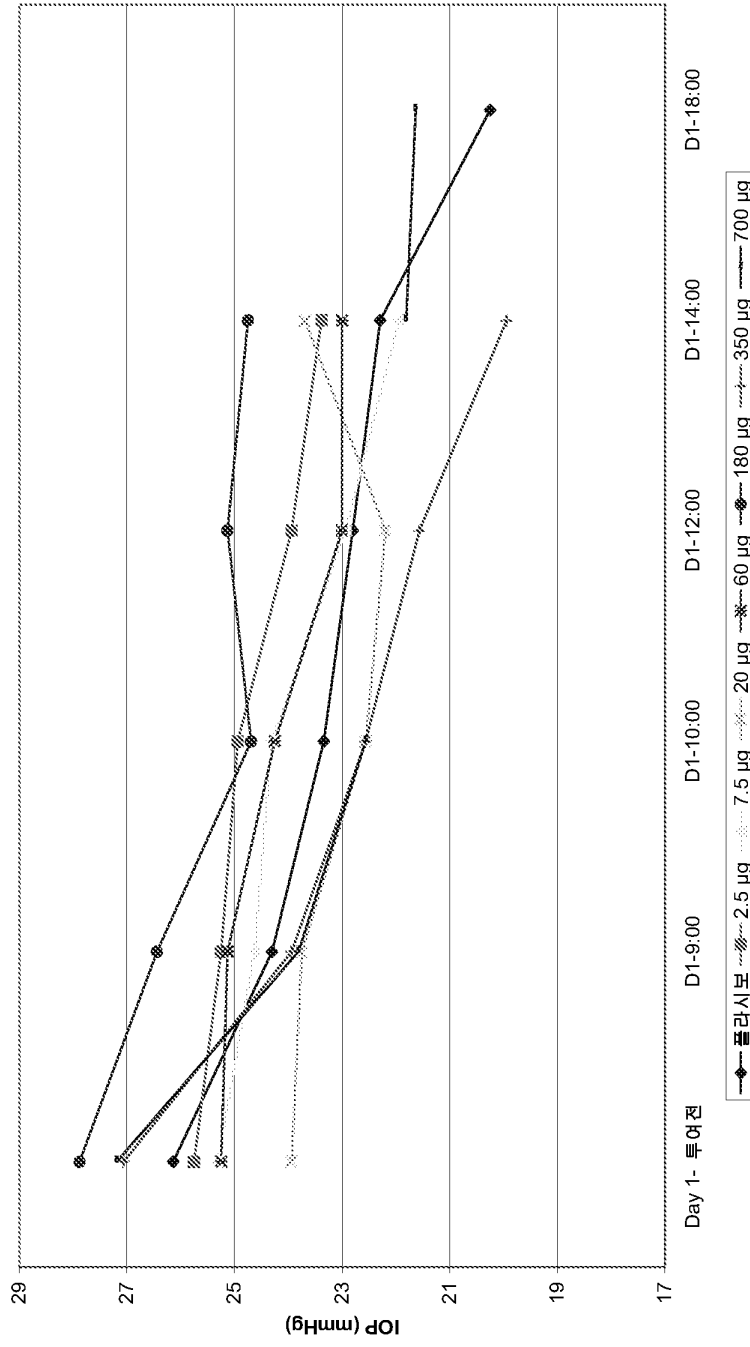
도면2a

Inotek 화합물 A  
 평균 IOP, 연구대상 눈  
 코호트 1~7: OHT/POAG 임상 연구



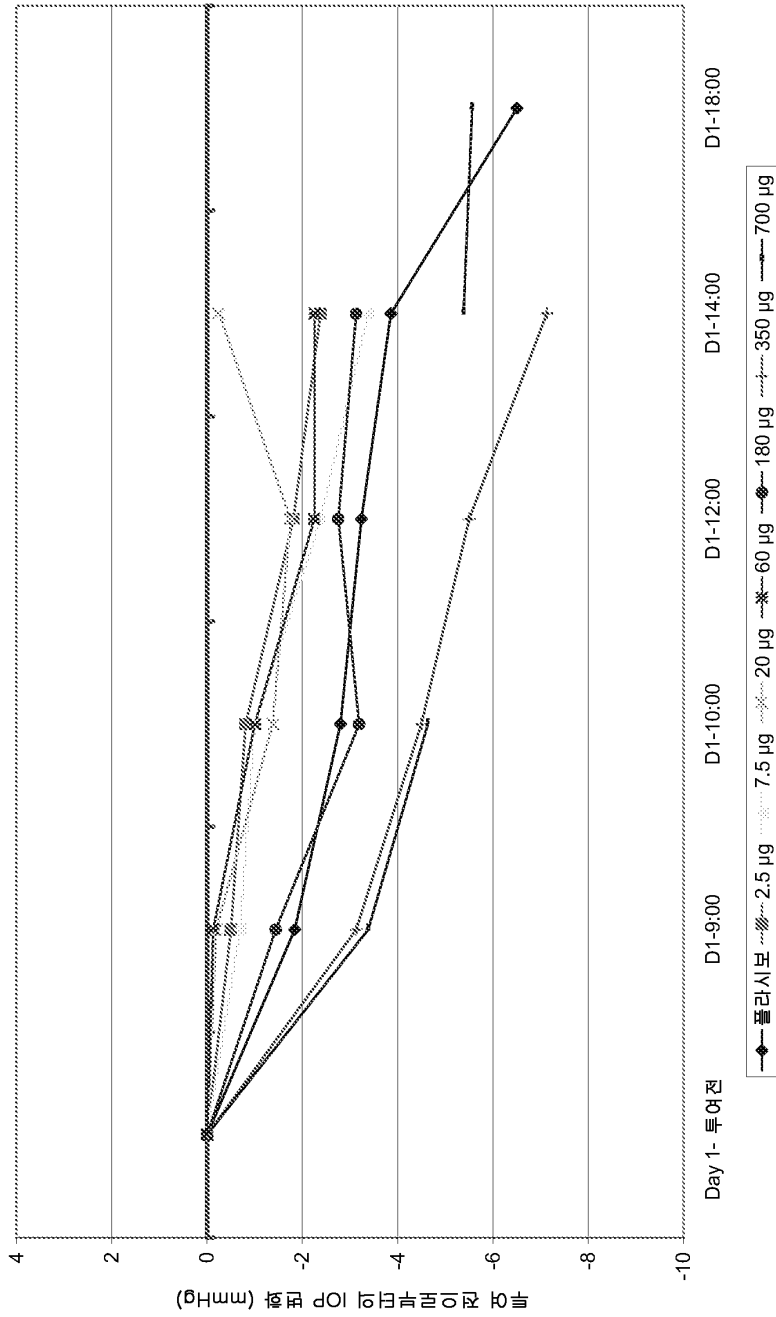
도면2b

Inotek 화합물 A  
 평균 IOP - 연구대상 눈  
 코호트 1~7: OHT/POAG 임상 연구



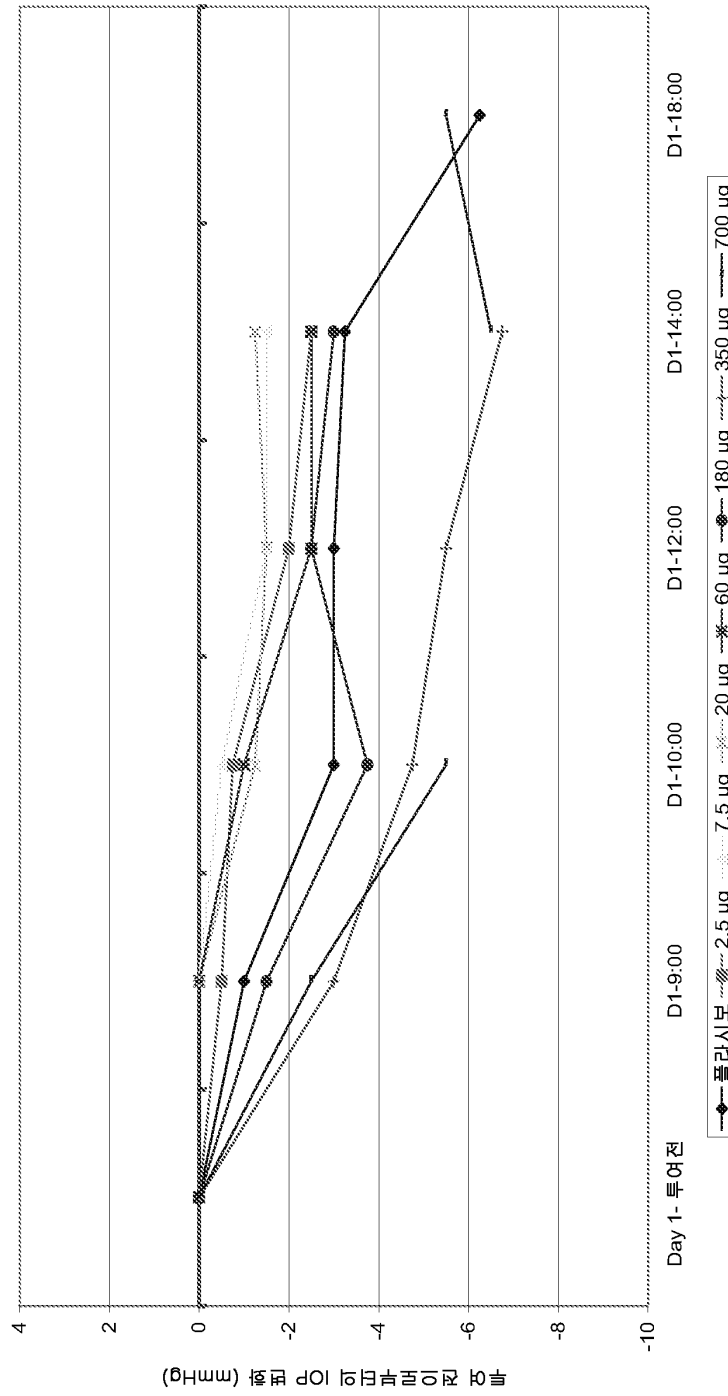
도면3a

Inotek 화합물 A  
 투여 전으로부터의 평균 절대 변화 - 연구대상 눈 IOP  
 코호트 1~7; OHT/POAG 임상 연구



도면3b

Inotek 화합물 A  
 투여 전으로부터의 중앙값 절대 변화 - 연구대상 눈 IOP  
 코호트 1~7: OHT/POAG 임상 연구

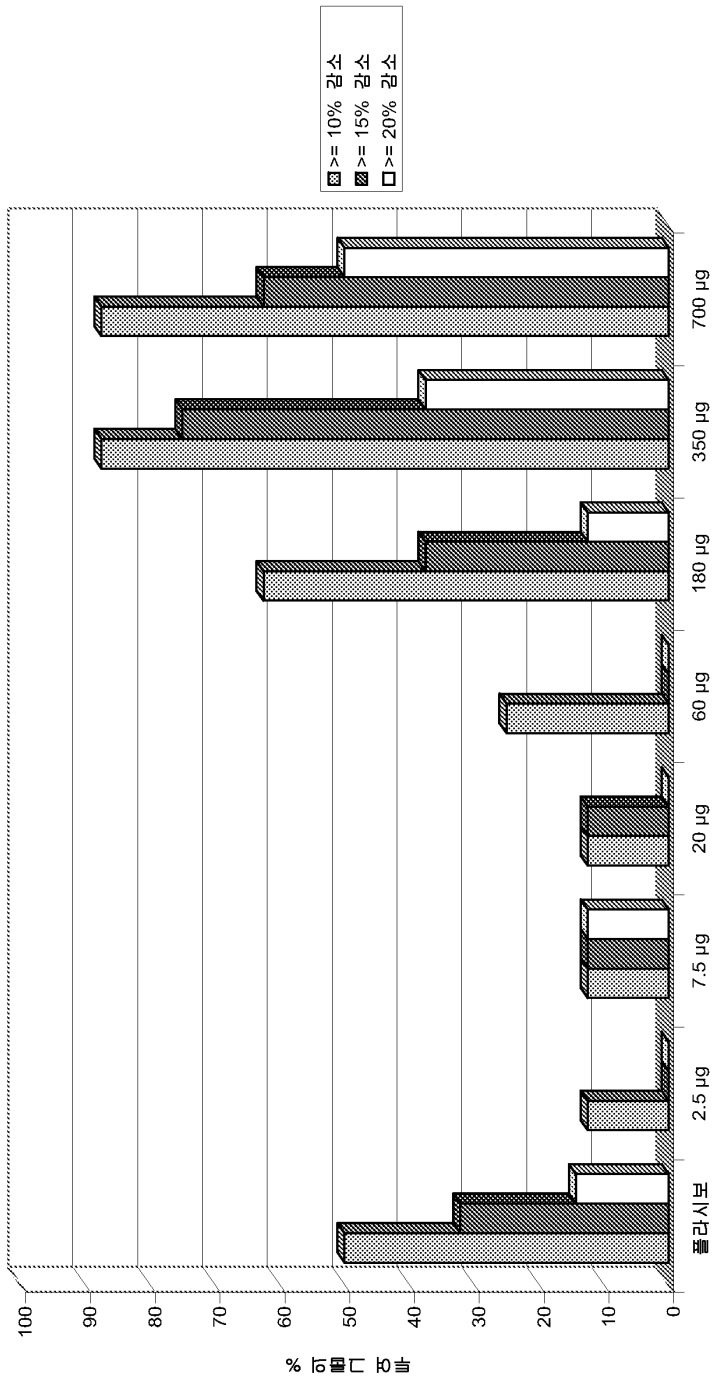




도면4a

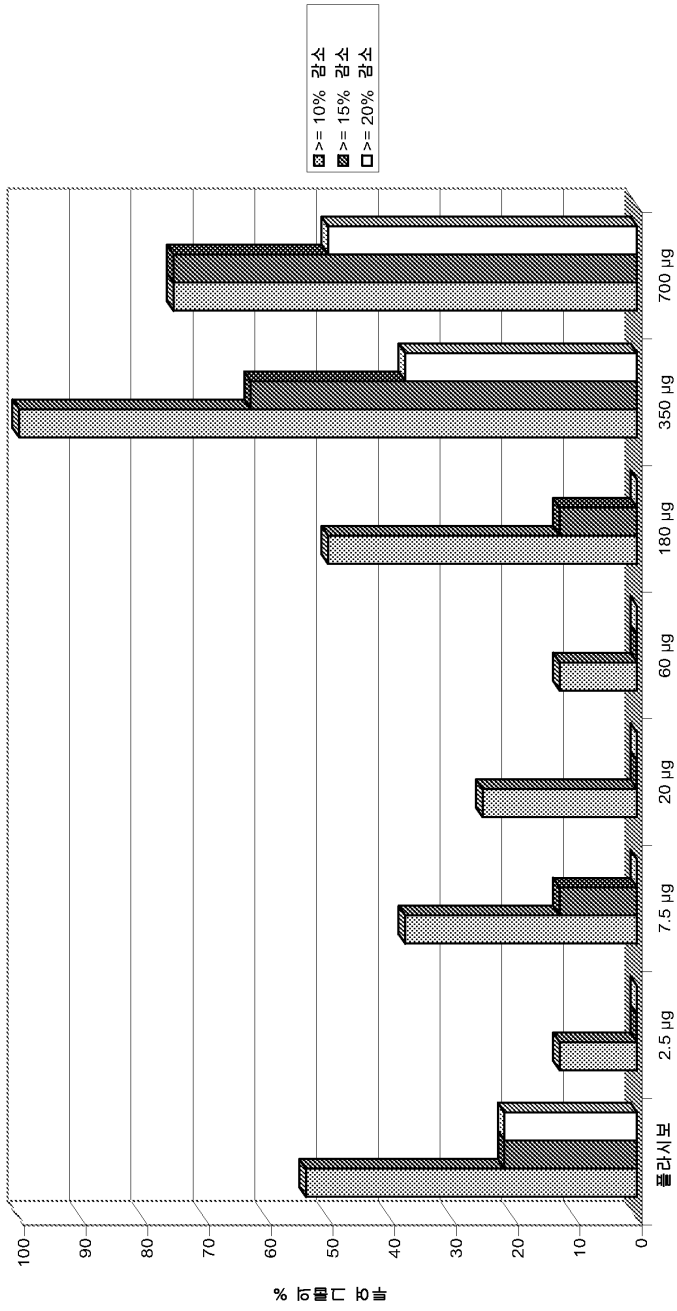
응답자 분석

Inotek 화합물 A  
 응답자 분석의 요약; 오전 10시의 응답자의 평균  
 코호트 1~7; OHT/POAG 임상 연구



도면4b

투여 후 관찰 기간의 평균 응답자 속도를 이용한 응답자 분석  
 Inotek 화합물 A  
 응답자 분석의 요약: 9시, 10시, 12시 및 14시의 응답자%의 평균  
 코호트 1~6: OHT/POAG 임상 연구



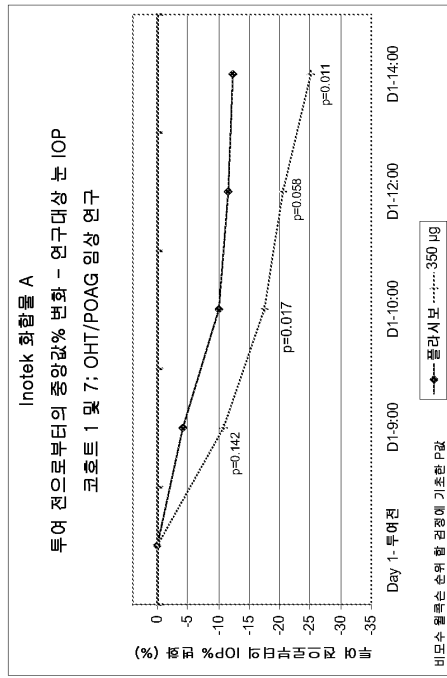
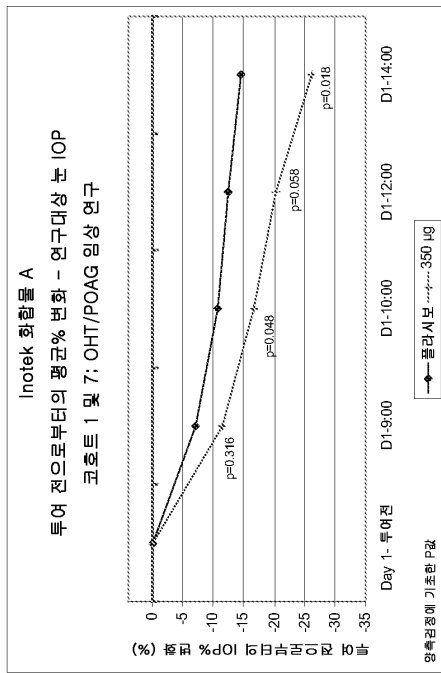
도면5

화합물 A  
응답자 분석의 요약; 9시, 10시, 12시, 14시의 응답자의 평균  
코호트 6; OHT/POAG 임상 연구

BL로부터 평균% 변화를 계산하기 위해 사용된 시점	BL로부터의 평균% 감소		BL로부터의 중앙값% 감소		IOP ≥ 10% 감소한 대상자(n)		IOP ≥ 15% 감소한 대상자(n)		IOP ≥ 20% 감소한 대상자(n)	
	플라시보 (N=24)	350 mcg (N=8)	플라시보 (N=24)	350 mcg (N=8)	플라시보 (N=24)	350 mcg (N=8)	플라시보 (N=24)	350 mcg (N=8)	플라시보 (N=24)	350 mcg (N=8)
9AM, 10AM, 12AM, 2PM	-10.6	-18.5	-9	-17.2	41.7% (10)	100% (8)	29.2% (7)	62.5% (5)	20.8% (5)	37.5% (3)
9AM, 10AM, 12AM	-9.5	-16	-7.9	-14.9	37.5% (9)	87.5% (5)	20.8% (5)	50.4% (4)	12.5% (3)	37.5% (3)
9AM, 10AM	-8.3	-13.5	-5.5	-13	33.3% (8)	75% (6)	16.7% (4)	25% (2)	8.3% (2)	12.5% (1)
10AM	-10	-16.6	-8.8	-17.6	45.8% (11)	87.5% (7)	25% (6)	75% (6)	12.5% (3)	37.5% (3)
9AM	-6.6	-10.3	-4	-9.4	33.3% (8)	50% (4)	20.8% (5)	25% (2)	8.3% (2)	12.5% (1)

도면6

350mcg 코호트 및 플라시보의 투여 전 IOP로부터의 평균 및 중앙값% 변화



도면7

환합물 A  
응답자 분석의 요약: 9시, 10시, 14시 및 18시의 응답자의 평균  
700mcg 코호트 7: OHT/POAG 임상 연구

BL로부터 평균% 변화를 계산하기 위해 사용된 시점	BL로부터의 평균% 감소		BL로부터의 중앙값% 감소		IOP ≥ 10% 감소한 대상자(n)		IOP ≥ 15% 감소한 대상자(n)		IOP ≥ 20% 감소한 대상자(n)	
	플라시보 (N=28)	700 mcg (N=8)	플라시보 (N=28)	700 mcg (N=8)	플라시보 (N=28)	700 mcg (N=8)	플라시보 (N=28)	700 mcg (N=8)	플라시보 (N=28)	700 mcg (N=8)
9AM, 10AM, 14PM, 18PM	-11.1	-17.4	-10.8	-18.4	53.6% (15)	75% (6)	25% (7)	75% (6)	21.4% (6)	37.5% (3)
9AM, 10AM, 14PM	-10.8	-16.6	-10.5	-19.5	53.6% (15)	75% (6)	21.4% (6)	75% (6)	21.4% (6)	50% (4)
9AM, 10AM	-8.9	-14.8	-6.7	-16	39.3% (11)	75% (6)	21.4% (6)	62.5% (5)	7.1% (2)	25% (2)
10AM	-10.7	-17.3	-10.2	-20.4	50% (14)	87.5% (7)	32.1% (8)	62.5% (5)	14.3% (4)	50% (4)
9AM	-7.1	-12.4	-4.1	-9.6	39.3% (11)	50% (4)	21.4% (6)	25% (2)	7.1% (2)	12.5% (1)

도면8

700mcg 코호트 및 플라시보의 투여 전 IOP로부터의 평균 및 중앙값% 변화

