



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년06월05일  
(11) 등록번호 10-1743783  
(24) 등록일자 2017년05월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 473/06 (2006.01) A61K 31/522 (2006.01)  
A61P 3/00 (2006.01) C07D 473/04 (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2011-7012975  
(22) 출원일자(국제) 2009년12월07일  
심사청구일자 2014년12월05일  
(85) 번역문제출일자 2011년06월07일  
(65) 공개번호 10-2011-0097816  
(43) 공개일자 2011년08월31일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2009/066941  
(87) 국제공개번호 WO 2010/068581  
국제공개일자 2010년06월17일  
(30) 우선권주장  
61/120,596 2008년12월08일 미국(US)  
(56) 선행기술조사문헌  
WO2005077950 A2\*  
US03657327 A1\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
글락소스미스클라인 엘엘씨  
미국 델라웨어 카운티 오브 뉴 캐슬 월링턴 스위트 400 센터빌 로드 2711 코포레이션 서비스 컴퍼니 (우: 19808)  
(72) 발명자  
에스켄, 홀리  
미국 27709 노스캐롤라이나주 더함 피.오. 박스 13398 파이프 무어 드라이브  
노튼, 베스, 아담스  
미국 27709 노스캐롤라이나주 더함 피.오. 박스 13398 파이프 무어 드라이브  
(74) 대리인  
장수길, 양영환, 심미성

전체 청구항 수 : 총 5 항

심사관 : 최승희

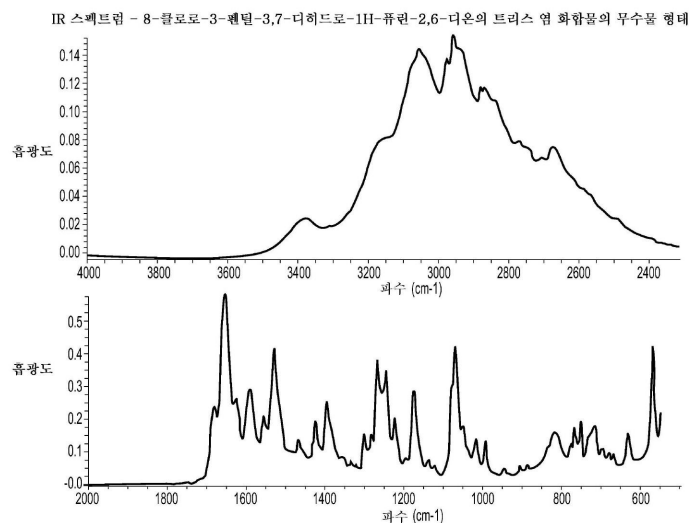
(54) 발명의 명칭 신규 화합물

(57) 요약

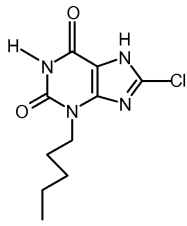
본 발명은 하기 화학식 A의 8-클로로-3-펜틸-3,7-디히드로-1H-퓨린-2,6-디온의 트리스 염, 해당 제조 방법, 상술한 화합물을 함유하는 제약 제제, 및 요법, 특히 HM74A 수용체의 하향-활성화가 기여하는 질환 또는 상기 수용체의 활성화가 이점이 될 질환의 치료에서의 상술한 화합물의 용도에 관한 것이다.

(뒷면에 계속)

대표도



<화학식 A>



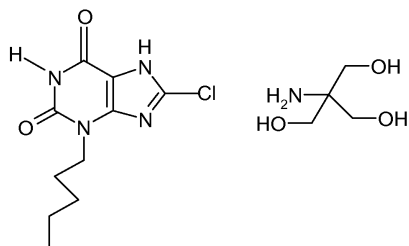
## 명세서

## 청구범위

### 청구항 1

하기 화학식 IA의 결정성 8-클로로-3-펜틸-3,7-디히드로-1H-퓨린-2,6-디온 트리스(히드록시메틸)아미노메탄 무수물인 화합물로서,

<화학식 IA>



상기 화합물의 결정성 형태가 하기 피크를 포함하는 XRPD 패턴으로 특성화되는 것인 화합물.

| 위치<br>( $\pm 0.2^\circ 2\text{-}\theta$ ) | d-간격<br>( $\text{\AA}$ ) |
|-------------------------------------------|--------------------------|
| 10.1                                      | 8.7                      |
| 10.5                                      | 8.4                      |
| 12.2                                      | 7.3                      |
| 13.0                                      | 6.8                      |
| 13.5                                      | 6.5                      |
| 17.3                                      | 5.1                      |
| 17.5                                      | 5.1                      |
| 17.9                                      | 5.0                      |
| 18.3                                      | 4.8                      |
| 19.2                                      | 4.6                      |
| 19.8                                      | 4.5                      |
| 20.2                                      | 4.4                      |

|      |     |
|------|-----|
| 20.6 | 4.3 |
| 20.9 | 4.2 |
| 21.7 | 4.1 |
| 22.1 | 4.0 |
| 23.3 | 3.8 |
| 23.9 | 3.7 |
| 24.6 | 3.6 |
| 26.3 | 3.4 |
| 27.1 | 3.3 |
| 27.9 | 3.2 |
| 28.2 | 3.2 |
| 28.6 | 3.1 |
| 29.6 | 3.0 |

### 청구항 2

삭제

### 청구항 3

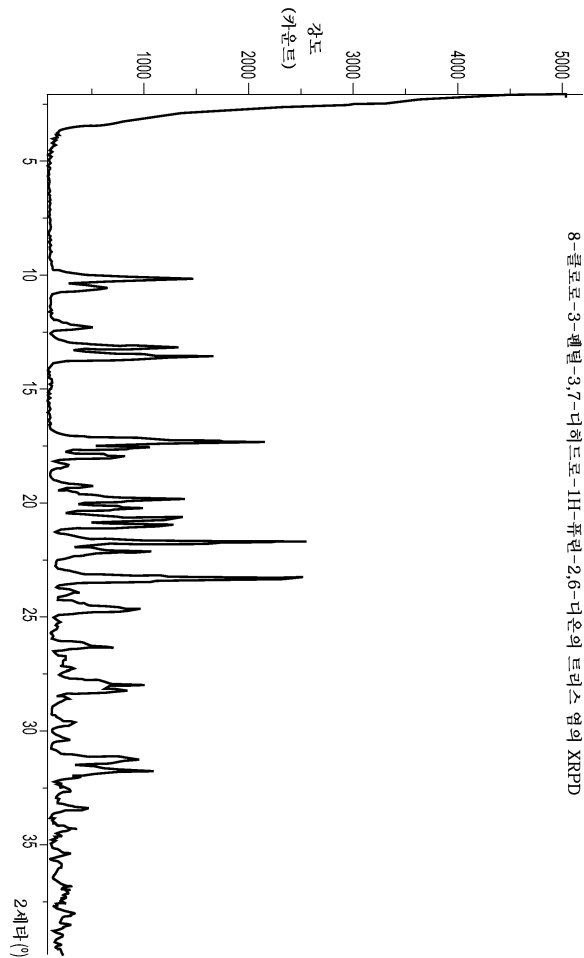
삭제

### 청구항 4

삭제

#### 청구항 5

제1항에 있어서, 결정성 형태가 하기 나타낸 바와 같은 XRPD 패턴으로 특성화되는 것인 화합물.



#### 청구항 6

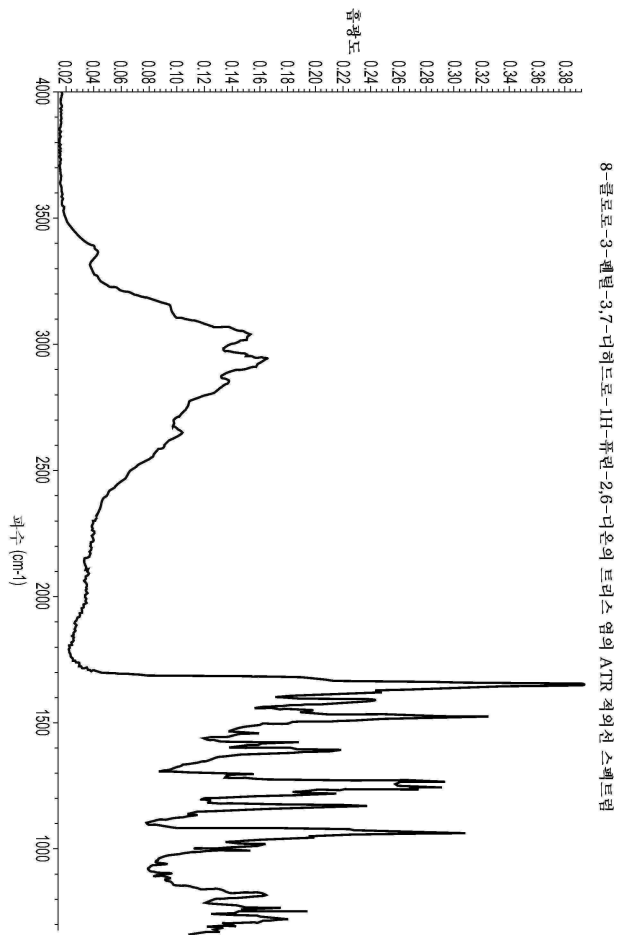
제1항에 있어서, 결정성 형태가 DSC 온도기록도에서  $212 \pm 2^\circ\text{C}$ 의 개시 용융 온도를 갖는 용융 흡열로 특성화되는 것인 화합물.

#### 청구항 7

제1항에 있어서, 결정성 형태가 고체 생성물의 ATR-IR 스펙트럼에서 3370, 3041, 2946, 2858, 1680, 1656, 1528, 1266, 1243, 1078,  $1068 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ 의 흡수 피크로 특성화되는 것인 화합물.

#### 청구항 8

제1항에 있어서, 결정성 형태가 하기 나타낸 바와 같은 ATR 적외선 스펙트럼을 갖는 것으로 특성화되는 것인 화합물.



청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

## 발명의 설명

## 기술 분야

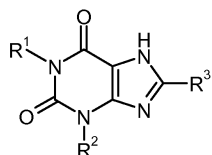
[0001] 본 발명은 8-클로로-3-펜틸-3,7-디히드로-1H-퓨린-2,6-디온의 특정한 신규 염에 관한 것이다.

[0002] 특히, 본 발명은 본원에서 화학식 IA의 화합물로 지칭되는 8-클로로-3-펜틸-3,7-디히드로-1H-퓨린-2,6-디온의 트리스히드록시메틸아미노메탄 (트리스) 염 (즉, 또한 8-클로로-3-펜틸-3,7-디히드로-1H-퓨린-2,6-디온 트리스히드록시메틸아미노메탄 (즉, CAS) 또는 8-클로로-3-펜틸-3,7-디히드로-1H-퓨린-2,6-디온 2-아미노-2-(히드록시메틸)-1,3-프로판디올 (즉, IUPAC)로도 정의됨), 상기 화합물을 포함하는 제약 제제, 그의 제조 방법 및 그의 용도에 관한 것이다.

## 배경 기술

[0003] PCT 국제 특허 공개 W02005/077950 (스미스클라인 비참 코포레이션(SmithKline Beecham Corporation))은 치료상 활성인 하기 화학식 I의 잔틴 화합물, 상기 화합물의 해당 제조 방법, 상기 활성 화합물을 함유하는 제약 제제, 및 요법, 특히 HM74A 수용체의 하향-활성화가 기여하는 질환 또는 상기 수용체의 활성화가 이점이 될 질환의 치료에서의 상기 화합물의 용도를 개시하고 있다.

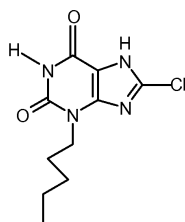
[0004] <화학식 I>



[0005]

[0006] 화합물 8-클로로-3-펜틸-3,7-디히드로-1H-퓨린-2,6-디온 (즉, 유리 산 형태)이 PCT 국제 특허 출원 공개 W02005/077950에 하기 화학식 A로서 실시예 12에 기재되어 있다.

[0007] <화학식 A>

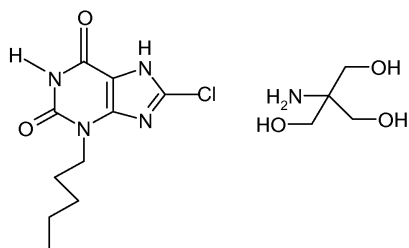


[0008]

[0009] W02005/077950은 그의 전문이 참조로 포함된다.

[0010] 본 발명은 이제 8-클로로-3-펜틸-3,7-디히드로-1H-퓨린-2,6-디온 트리스히드록시메틸아미노메탄 (즉, CAS) 또는 8-클로로-8-클로로-3-펜틸-3,7-디히드로-1H-퓨린-2,6-디온-2-아미노-2-(히드록시메틸)-1,3-프로판디올 (즉, IUPAC)로도 공지된 8-클로로-3-펜틸-3,7-디히드로-1H-퓨린-2,6-디온 (상기에서 확인된 "화학식 A")의 신규한 트리스 염 (즉, 여기서 용어 '트리스'는 화학식  $(\text{HOCH}_2)_3\text{CNH}_2$ 를 갖는 트리스히드록시메틸아미노메탄으로 공지된 유기 화합물의 약어임)을 확인한다. 8-클로로-3-펜틸-3,7-디히드로-1H-퓨린-2,6-디온 (화학식 A)의 트리스 염은 본원에서 하기 화학식 IA로 지칭된다.

[0011] <화학식 IA>



[0012]

[0013] 트리스 염 (화학식 IA)은 상기 정의된 유리 산 (화학식 A) 보다 우수하다. 특히 트리스 염은 유리 산 형태와 비교하여 특히 향상된 물리적 안정성을 나타내는 것으로 밝혀졌다. 용어 "향상된 물리적 안정성"은, 트리스 염이 그의 원래 형태를 유지할 것이며 필수 제조 공정 동안의 수화에 의해 또다른 형태로 용이하게 전환 (또는 일부 전환)되지 않을 것임을 의미한다. 반대로, 유리 산은 수성에 기초한 공정 단계 중에, 예를 들어 습윤 과립화 중에 수화 형태로 용이하게 전환되는 것으로 밝혀졌다.

[0014] 추가로, 트리스 염은 증가된  $C_{\text{max}}$  및 감소된  $T_{\text{max}}$ 로 유리 산보다 높은 용해도를 가지며, 이는 보다 빠른 흡수성을 나타낸다.

## 발명의 내용

[0015] <본 발명의 요약>

[0016] 일 측면에서, 본 발명은, 8-클로로-3-펜틸-3,7-디히드로-1H-퓨린-2,6-디온 트리스히드록시메틸아미노메탄 (즉, CAS) 또는 8-클로로-3-펜틸-3,7-디히드로-1H-퓨린-2,6-디온-2-아미노-2-(히드록시메틸)-1,3-프로판디올 (즉, IUPAC)로도 공지된 8-클로로-3-펜틸-3,7-디히드로-1H-퓨린-2,6-디온의 트리스 염 (화학식 IA)에 관한 것이다.

[0017] 또다른 측면에서, 화학식 IA의 화합물은 무수물이다. 상기 맥락에서, 용어 '무수물'은 결정 격자 내에 물이 존재하지 않는 것을 의미한다.

[0018] 화학식 IA의 화합물은 무정형 또는 결정형일 수 있다. 일 측면에서, 화학식 IA의 화합물은 결정형이다.

[0019] 일 측면에서, 결정 형태의 무수물로서의 화학식 IA의 화합물은 하기 피크를 포함하는 x-선 분말 회절 (XRPD) 패턴으로 특성화된다.

| 위치<br>( $\pm 0.2^\circ 2\text{-}\theta$ ) | d-간격<br>(Å) |
|-------------------------------------------|-------------|
| 10.1                                      | 8.7         |
| 10.5                                      | 8.4         |
| 12.2                                      | 7.3         |
| 13.0                                      | 6.8         |
| 13.5                                      | 6.5         |
| 17.3                                      | 5.1         |

[0020]

[0021]

또다른 측면에서, 결정 형태의 무수물로서의 화학식 IA의 화합물은 하기 피크를 포함하는 XRPD 패턴으로 특성화된다.

| 위치<br>( $\pm 0.2^\circ 2\text{-}\theta$ ) | d-간격<br>(Å) |
|-------------------------------------------|-------------|
| 10.1                                      | 8.7         |
| 10.5                                      | 8.4         |
| 12.2                                      | 7.3         |
| 13.0                                      | 6.8         |
| 13.5                                      | 6.5         |
| 17.3                                      | 5.1         |
| 17.5                                      | 5.1         |
| 17.9                                      | 5.0         |
| 18.3                                      | 4.8         |

[0022]

|      |     |
|------|-----|
| 19.2 | 4.6 |
| 19.8 | 4.5 |
| 20.2 | 4.4 |
| 20.6 | 4.3 |
| 20.9 | 4.2 |
| 21.7 | 4.1 |
| 22.1 | 4.0 |
| 23.3 | 3.8 |
| 23.9 | 3.7 |
| 24.6 | 3.6 |
| 26.3 | 3.4 |
| 27.1 | 3.3 |
| 27.9 | 3.2 |
| 28.2 | 3.2 |
| 28.6 | 3.1 |
| 29.6 | 3.0 |

[0023]

[0024]

또다른 측면에서, 결정 형태의 무수물로서의 화학식 IA의 화합물은 실질적으로 도 2에 나타난 바와 같은 XRPD 패턴으로 특성화된다.

[0025]

일 측면에서, 결정 형태의 무수물로서의 화학식 IA의 화합물은 시차 주사 열량측정법 (DSC)으로 측정시  $212 \pm 2^\circ\text{C}$ 의 개시 용융 온도를 갖는 용융 흡열로 특성화된다. 적절히 알루미늄 팬을 사용하여, 밀봉하지 않고  $10^\circ\text{C}$  분<sup>-1</sup>의 가열 속도를 이용하여 가볍게 크림핑하였다.

[0026]

일 측면에서, 결정 형태의 무수물로서의 화학식 IA의 화합물은 고체 생성물의 감쇠 전반사 적외선 (ATR-IR) 스펙트럼에서 하기의 흡수 피크로 특성화된다: 3370, 3041, 2946, 2858, 1680, 1656, 1528, 1266, 1243, 1078, 1068,  $1049 \pm 1 \text{ cm}^{-1}$ .

[0027]

또다른 측면에서, 결정 형태의 무수물로서의 화학식 IA의 화합물은 실질적으로 도 6에 나타난 바와 같은 ATR-IR 스펙트럼을 갖는 것으로 특성화된다.

[0028]

명세서 전반에 걸쳐 논의 및 설명된 바와 같이, 본 발명은 일부 고체 상태 결정 형태를 포함한다. 이러한 형태를 특성화하는 몇몇 방법이 있으며, 본 발명은 본 발명의 화합물을 특성화하는 데 있어서 선택된 방법 또는 사용된 장치로 제한되어서는 안된다. 예를 들어, x-선 회절 패턴과 관련하여, 실험 패턴 내 회절 피크 강도는 당 업계에 알려져 있는 바와 같이 주로 준비된 샘플 내 바람직한 배위 (결정의 비-무작위 배위)로 인해 달라질 수 있다. 따라서, 본 발명의 범주는 당업자가 알고 있는 특성화의 변동성에 비추어 고려되어야 한다.



- [0029] 일 측면에서, 본 발명은 화학식 IA의 화합물을 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0030] 일 측면에서, 본 발명은 요법에서 화학식 IA의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0031] 또다른 측면에서, 본 발명은 HM74A 수용체의 하향-활성화가 기여하는 질환 또는 상기 수용체의 활성화가 이점이 될 질환, 특히 이상지질혈증, 고지방단백혈증, 당뇨병성 이상지질혈증, 혼합성 이상지질혈증, 심부전증, 고콜레스테롤혈증, 심혈관 질환, 아테롬성 동맥경화증, 동맥경화증, 고중성지방혈증, II형 진성 당뇨병, I형 당뇨병, 인슐린 내성, 고지질혈증, 신경성 거식증, 비만, 관상 동맥 질환, 혈전증, 협심증, 만성 신부전증, 말초 혈관 질환 또는 졸중의 치료에서 사용하기 위한 화학식 IA의 화합물에 관한 것이다.
- [0032] 또다른 측면에서, 본 발명은 HM74A 수용체의 하향-활성화가 기여하는 질환 또는 상기 수용체의 활성화가 이점이 될 질환, 특히 이상지질혈증, 고지방단백혈증, 당뇨병성 이상지질혈증, 혼합성 이상지질혈증, 심부전증, 고콜레스테롤혈증, 심혈관 질환, 아테롬성 동맥경화증, 동맥경화증, 고중성지방혈증, II형 진성 당뇨병, I형 당뇨병, 인슐린 내성, 고지질혈증, 신경성 거식증, 비만, 관상 동맥 질환, 혈전증, 협심증, 만성 신부전증, 말초 혈관 질환 또는 졸중의 치료에서 사용하기 위한 의약 제조에서 화학식 IA의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0033] 또다른 측면에서, 본 발명은, 치료 유효량의 화학식 IA의 화합물의 투여를 포함하는, HM74A 수용체의 하향-활성화가 기여하는 질환 또는 상기 수용체의 활성화가 이점이 될 질환, 특히 이상지질혈증, 고지방단백혈증, 당뇨병성 이상지질혈증, 혼합성 이상지질혈증, 심부전증, 고콜레스테롤혈증, 심혈관 질환, 아테롬성 동맥경화증, 동맥경화증, 고중성지방혈증, II형 진성 당뇨병, I형 당뇨병, 인슐린 내성, 고지질혈증, 신경성 거식증, 비만, 관상 동맥 질환, 혈전증, 협심증, 만성 신부전증, 말초 혈관 질환 또는 졸중의 치료 방법에 관한 것이다.

### 도면의 간단한 설명

- [0034] 도 1은 8-클로로-3-펜틸-3,7-디히드로-1H-퓨린-2,6-디온의 트리스 염 (화학식 IA)의 무수물 형태의 IR 스펙트럼을 나타낸다.
- 도 2는 8-클로로-3-펜틸-3,7-디히드로-1H-퓨린-2,6-디온의 트리스 염 (화학식 IA)의 무수물 형태의 X-선 분말 회절을 나타낸다.
- 도 3은 8-클로로-3-펜틸-3,7-디히드로-1H-퓨린-2,6-디온의 트리스 염 (화학식 IA)의 무수물 형태의 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼을 나타낸다.
- 도 4는 8-클로로-3-펜틸-3,7-디히드로-1H-퓨린-2,6-디온의 트리스 염 (화학식 IA)의 무수물 형태의 <sup>13</sup>C NMR 스펙트럼을 나타낸다.
- 도 5는 8-클로로-3-펜틸-3,7-디히드로-1H-퓨린-2,6-디온의 트리스 염 (화학식 IA)의 무수물 형태의 전자분무 이온화 스펙트럼을 나타낸다.
- 도 6은 8-클로로-3-펜틸-3,7-디히드로-1H-퓨린-2,6-디온의 트리스 염 (화학식 IA)의 무수물 형태의 감쇠 전반사 (ATR) 적외선 스펙트럼을 나타낸다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0035] 본 명세서 및 수반한 특허청구범위 전반에 걸쳐, 용어 "포함하다" 및 어미 변화, 예컨대 "포함한다", "포함하는"은 포괄적으로 해석되어야 한다. 즉, 이들 용어는, 구체적으로 언급되지 않았지만 정황상 허용되는 다른 요소 또는 정수의 가능한 포함을 전하고자 한다.
- [0036] 본원에서 사용된 용어 "치료 유효량"은, 예를 들어 연구원 또는 임상가가 추구하는 조직, 계, 동물 또는 인간의 생물학적 또는 의학적 반응을 유발할 약물 또는 제약 제제의 양을 의미한다. 게다가, 용어 "치료 유효량"은 이러한 양을 수여받지 않은 상응하는 대상체와 비교하여, 질환, 장애 또는 부작용의 치료, 치유, 예방 또는 완화를 개선시키거나, 질환 또는 장애의 진행 속도를 감소시키는 임의의 양을 의미한다. 상기 용어는 또한 그의 범주 내에서 정상적인 생리 기능을 향상시키는 데 효과적인 양을 포함한다.
- [0037] 본원에서 사용된 용어 "제약상 허용되는"은 제약 용도에 적합한 화합물을 의미한다. 의학에서 사용하기에 적합한 화학식 IA의 화합물의 용매화물은 반대이온 또는 관련 용매가 제약상 허용되는 것인 용매화물이다.
- [0038] 본원에서 사용된 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 질환의 증상 경감 및/또는 질환의 진행 지연을 의미하며, 무증

후성 환자에서 증상 재발의 억제를 포함할 수 있다.

- [0039] 화학식 IA의 화합물에 대한 언급은 화합물의 용매화물 (예를 들어, 수화물)을 포함한다.
- [0040] 유기 화학 분야의 당업자는, 많은 유기 화합물이, 이들이 반응하거나 침전 또는 결정화되는 용매와 착체를 형성할 수 있다는 것을 알 것이다.
- [0041] 화학식 IA의 화합물의 용매화물은 본 발명의 범주 내에 포함된다. 본원에서 사용된 용어 "용매화물"은 용질 (화학식 IA의 화합물) 및 용매에 의해 형성된 다양한 화학량론의 착체를 지칭한다. 본 발명의 목적을 위한 용매는 용질의 생물학적 활성을 방해할 수 없다. 적합한 용매의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만 물, 메탄올, 에탄올 및 아세트산 등을 들 수 있다.
- [0042] 일 측면에서, 본 발명에서 사용하기에 적합한 용매는 제약상 허용되는 용매이다. 제약상 허용되는 적합한 용매의 예로는, 이들로 한정되지는 않지만 물, 에탄올 및 아세트산 등을 들 수 있다. 본원에서 사용된 용어 "수화물"은 물을 사용하거나 물의 존재 하에 형성된 다양한 화학량론의 착체를 지칭한다.
- [0043] 의학에서의 가능한 용도로 인해, 일 측면에서 8-클로로-3-펜틸-3,7-디히드로-1H-퓨린-2,6-디온의 트리스 염 (화학식 IA)은 제약상 허용될 것이다. 본 발명은 그의 범주 내에서 화학식 IA의 화합물의 모든 가능한 화학량론적 및 비-화학량론적 형태를 포함한다.
- [0044] 일 측면에서, 본 발명은 8-클로로-3-펜틸-3,7-디히드로-1H-퓨린-2,6-디온의 트리스 염 형태 (화학식 IA)에 관한 것으로, 그의 용매화물 또는 수화물을 포함할 수 있다.
- [0045] 본 발명의 추가 측면으로서, 이상지질혈증, 고지방단백혈증, 당뇨병성 이상지질혈증, 혼합성 이상지질혈증, 심부전증, 고콜레스테롤혈증, 심혈관 질환, 아테롬성 동맥경화증, 동맥경화증, 고중성지방혈증, II형 진성 당뇨병, I형 당뇨병, 인슐린 내성, 고지질혈증, 신경성 거식증 및 비만의 치료에서 사용하기 위한 의약 제조에서의 화학식 IA의 화합물의 용도가 제공된다. 따라서, 또한 관상 동맥 질환, 혈전증, 협심증, 만성 신부전증, 말초 혈관 질환 또는 졸중의 치료에서 사용하기 위한 화합물이 제공된다.
- [0046] 추가로, 본 발명은 관절의 염증성 질환 또는 병태, 특히 관절염 (예를 들어, 류마티스성 관절염, 골관절염, 인공관절 부전증), 또는 위장관의 염증성 질환 또는 병태 (예를 들어, 궤양성 대장염, 크론병, 및 다른 염증성 장 및 위장 질환, 감염으로 인한 위염 및 점막 염증, 비스테로이드성 소염 약물로 인한 장 질환), 폐의 염증성 질환 또는 병태 (예를 들어, 성인 호흡 곤란 증후군, 천식, 만성 섬유증 또는 만성 폐쇄성 폐 질환), 심장의 염증성 질환 또는 병태 (예를 들어, 심근염), 신경 조직의 염증성 질환 또는 병태 (예를 들어, 다발성 경화증), 췌장의 염증성 질환 또는 병태 (예를 들어, 진성 당뇨병 및 그의 합병증과 관련한 염증), 신장의 염증성 질환 또는 병태 (예를 들어, 사구체신염), 피부의 염증성 질환 또는 병태 (예를 들어, 피부염, 건선, 습진, 두드러기, 화상 손상), 눈의 염증성 질환 또는 병태 (예를 들어, 녹내장), 및 또한 이식 기관의 염증성 질환 또는 병태 (예를 들어, 이식 거부) 및 다-기관성 질환 (예를 들어, 전신성 홍반성 루푸스, 패혈증), 및 바이러스 또는 박테리아 감염의 염증성 후유증, 및 예를 들어 뇌 또는 허혈성 심장 질환에서 (재관류를 수반하거나 또는 수반하지 않는) 아테롬성 동맥경화증, 및 이에 따른 저산소성 또는 허혈성 발작과 관련한 염증성 병태의 치료에서 사용하기 위한 의약 제조에서 화학식 IA의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0047] 추가 또는 또다른 측면에서, HM74A 수용체의 하향-활성화가 기여하는 병태 또는 상기 수용체의 활성화가 이점이 될 병태를 갖는 인간 대상체에게 유효량의 화학식 IA의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 인간 대상체의 치료 방법이 제공된다.
- [0048] 보다 특히, 본 발명은 이상지질혈증, 고지방단백혈증, 당뇨병성 이상지질혈증, 혼합성 이상지질혈증, 심부전증, 고콜레스테롤혈증, 심혈관 질환, 아테롬성 동맥경화증, 동맥경화증, 고중성지방혈증, II형 진성 당뇨병, I형 당뇨병, 인슐린 내성, 고지질혈증, 신경성 거식증 또는 비만의 치료를 필요로 하는 인간 대상체에게 치료 유효량의 화학식 IA의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 인간 대상체에서 상기 질환의 치료 방법을 제공한다.
- [0049] 따라서, 이들 화합물은 또한, 인간 대상체에게 치료 유효량의 화학식 IA의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 관상 동맥 질환, 혈전증, 협심증, 만성 신부전증, 말초 혈관 질환 또는 졸중의 치료 방법에서 유리할 수 있다.
- [0050] 목적하는 생물학적 효과를 달성하는 데 필요한 화학식 IA의 화합물의 양은 물론 여러 요인, 예를 들어 투여 방식 및 수용자의 정확한 임상 조건에 따라 달라질 것이다. 일반적으로, 일일 투여량은 1 mg 내지 500 mg, 전형적으로 5 mg 내지 250 mg, 또는 5 mg 내지 200 mg의 범위 내, 예를 들어 7.35 mg, 36.75 mg, 73.5 mg 또는 147 mg (유리 산 5 mg, 25 mg, 50 mg 및 100 mg과 동등함)일 것이다. 정맥내 투여량은, 예를 들어 0.01 mg 내지

0.1 g, 전형적으로 0.01 mg 내지 10 mg의 범위 내에 있을 수 있고, 이는 1분 당 0.1  $\mu\text{g}$  내지 1 mg의 주입물로서 편리하게 투여될 수 있다. 상기 목적에 적합한 주입 유체는, 예를 들어 1 mL 당 0.01  $\mu\text{g}$  내지 0.1 mg을 함유할 수 있다. 단위 투여량은, 예를 들어 트리스 염 0.01  $\mu\text{g}$  내지 1 g을 함유할 수 있다. 따라서, 주사용 앰플은, 예를 들어 0.01  $\mu\text{g}$  내지 0.1 g을 함유할 수 있고, 경구 투여가능한 단위 투여 제제, 예컨대 정제 또는 캡슐은, 예를 들어 0.1 mg 내지 1 g을 함유할 수 있다. 본 발명의 화합물이 상술한 투여량 범위로 투여되는 경우, 독성학적 효과는 나타나거나 예상되지 않는다.

[0051] 제약 조성물

[0052] 본 발명의 방법에서 사용하기 위해서 화학식 IA의 화합물을 대량 물질로 투여하는 것이 가능할 수 있지만, 활성 성분을 제약 제제로 제공하는 것, 예를 들어 작용제를 의도한 투여 경로 및 표준 제약 관행과 관련하여 선택된 1종 이상의 제약상 허용되는 담체와 혼합하는 것이 바람직하다.

[0053] 따라서, 본 발명은 화학식 IA의 화합물을 하나 이상의 제약상 허용되는 담체, 희석제 및/또는 부형제와 함께 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 담체, 희석제 및/또는 부형제는 조성물의 다른 성분과 상용성이고, 그의 수용자에게 해가 되지 않는다는 의미에서 "허용"되어야 한다.

[0054] 따라서, 본 발명은 a) 화학식 IA의 화합물 및 b) 하나 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0055] 용어 "담체"는 활성 화합물과 함께 투여되는 희석제, 부형제 및/또는 비히클을 지칭한다. 본 발명의 제약 조성물은 하나 초과와 담체와의 조합물을 함유할 수 있다. 이러한 제약 담체는 멸균 액체, 예컨대 물, 염수 용액, 수성 텍스트로스 용액, 수성 글리세롤 용액 및 오일 (식유, 동물유, 식물유 또는 합성 기원의 오일, 예컨대 땅콩유, 대두유, 광유, 참깨유 등 포함)일 수 있다. 물 또는 수용액, 염수 용액, 및 수성 텍스트로스 및 글리세롤 용액이 특히 주사용 용액에 대한 담체로서 바람직하게 사용된다. 적합한 제약 담체는 문헌 ["Remington's Pharmaceutical Sciences" by E.W. Martin, 18th Edition]에 기재되어 있다. 제약 담체의 선택은 의도한 투여 경로 및 표준 제약 관행과 관련하여 선택할 수 있다. 제약 조성물은 담체 이외에 임의의 적합한 결합제, 윤활제, 현탁제, 코팅제 및/또는 가용화제를 포함할 수 있다.

[0056] 제제로는 경구, 직장, 국소, 협측 (예를 들어, 설하) 및 비경구 (예를 들어, 피하, 근육내, 진피내 또는 정맥내) 투여에 적합한 제제를 들 수 있다. 가장 바람직한 투여 형태는 경구 투여 형태이다.

[0057] 경구 투여에 적합한 제제는 각각 미리 결정된 양의 화학식 IA의 화합물을 함유하는 분리된 단위, 예컨대 캡슐, 사제, 로젠지 또는 정제; 산제 또는 입제; 수성 또는 비-수성 액체 중의 액체 또는 현탁액제; 또는 수중유 또는 유중수 에멀전으로 제공될 수 있다. 일반적으로, 제제는 화학식 IA의 활성 화합물을 액체 또는 미분된 고체 담체 또는 이들 둘 모두와 균일하면서 친밀하게 혼합한 후, 필요한 경우 생성물을 성형하여 제조된다. 예를 들어, 정제는 화학식 IA의 화합물의 분말 또는 과립을 임의로 하나 이상의 보조 성분과 함께 압축 또는 성형하여 제조될 수 있다. 압축 정제는 적합한 기계에서 임의로 결합제, 윤활제, 불활성 희석제 및/또는 표면 활성제/분산제와 혼합된 자유-유동 형태, 예컨대 분말 또는 과립 형태의 화합물을 압축하여 제조될 수 있다. 성형 정제는 적합한 기계에서 불활성 액체 희석제로 습윤화된 분말 화합물을 성형하여 제조될 수 있다.

[0058] 경구 투여용 정제 및 캡슐은 통상의 부형제, 예컨대 결합제, 예를 들어 시럽, 아카시아, 젤라틴, 소르비톨, 트래거캔스, 전분 점액제 또는 폴리비닐 피롤리돈; 충전제, 예를 들어 락토스, 미세결정성 셀룰로스, 당, 옥수수 전분, 갈슘 포스페이트 또는 소르비톨; 윤활제, 예를 들어 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 활석, 폴리에틸렌 글리콜 또는 실리카; 붕해제, 예를 들어 감자 전분, 크로스카르멜로스 나트륨 또는 나트륨 전분 글리콜레이트; 또는 습윤제, 예컨대 나트륨 라우릴 술페이트를 함유할 수 있다. 정제는 당업계에 널리 공지된 방법에 따라 코팅될 수 있다. 경구 액체 제제는, 예를 들어 수성 또는 오일 현탁액제, 액체, 에멀전, 시럽 또는 엘릭시르의 형태일 수 있거나, 또는 사용 전에 물 또는 다른 적합한 비히클로 구성될 건조 생성물로 제공될 수 있다. 이러한 액체 제제는 통상의 첨가제, 예컨대 현탁제, 예를 들어 소르비톨 시럽, 메틸 셀룰로스, 글루코스/당 시럽, 젤라틴, 히드록시메틸 셀룰로스, 카복시메틸 셀룰로스, 알루미늄 스테아레이트 겔 또는 수소화 식물 지방; 유화제, 예를 들어 레시틴, 소르비탄 모노-올레레이트 또는 아카시아; 비-수성 비히클 (식용 오일을 포함할 수 있음), 예를 들어 아몬드 오일, 분별 코코넛 오일, 오일 에스테르, 프로필렌 글리콜 또는 에틸 알콜; 또는 보존제, 예를 들어 메틸 또는 프로필 p-히드록시벤조에이트 또는 소르브산을 함유할 수 있다. 제제는 또한 적절할 경우 완충염, 향미제, 착색제 및/또는 감미제 (예를 들어, 만니톨)를 함유할 수 있다.

[0059] 협측 (설하) 투여에 적합한 제제로는 통상 수크로스 및 아카시아 또는 트래거캔스와 같은 향미 베이스 중에 화

화학식 IA의 화합물을 포함하는 로젠지, 및 젤라틴 및 글리세린 또는 수크로스 및 아카시아와 같은 불활성 베이스 중에 화학식 IA의 화합물을 포함하는 향정을 들 수 있다.

- [0060] 비경구 투여에 적합한 본 발명의 제제는 화학식 IA의 화합물의 멸균 수성 제제를 편리하게 포함한다. 상기 제제는 의도된 수용자의 혈액과 등장성일 수 있다. 이들 제제는 정맥내 투여될 수 있지만, 투여는 또한 피하, 근육내 또는 진피내 주사에 의해 이루어질 수 있다. 상기 제제는 화학식 IA의 화합물을 물과 혼합하고, 생성된 용액을 멸균하고, 혈액과 등장성이 되게 함으로써 편리하게 제조될 수 있다. 본 발명에 따른 주사가 가능한 조성물은 일반적으로 0.1 내지 5% w/w의 화학식 IA의 화합물을 함유할 것이다.
- [0061] 따라서, 본 발명에 따른 화합물을 포함하는 비경구 투여에 적합한 본 발명의 제제는 블루스 주사 또는 연속 주입에 의한 비경구 투여용으로 제제화될 수 있고, 단위 투여 형태, 예를 들어 앰풀, 바이알, 작은 부피의 주입물 또는 미리 충전된 주사기, 또는 보존제가 추가된 다중 투여 용기로 제공될 수 있다. 조성물은 액체, 현탁액제, 또는 수성 또는 비-수성 비히클 내 에멀전과 같은 형태를 취할 수 있고, 향산화제, 완충제, 항생제 및/또는 독성 조정제와 같은 제제화제를 함유할 수 있다. 별법으로, 활성 성분은 사용 전에 적합한 비히클, 예를 들어 발열원이 없는 멸균수로 구성된 분말 형태일 수 있다. 건조 고체 제제는 무균성 멸균 분말을 개별 멸균 용기에 충전하거나, 또는 무균성 멸균 용액을 각각의 용기에 충전하고 동결 건조하여 제조될 수 있다.
- [0062] 직장 투여에 적합한 제제는 단위-투여 좌제로 제공될 수 있다. 이들은 화학식 IA의 화합물을 하나 이상의 통상의 고체 담체, 예를 들어 코코아 버터 또는 글리세리드와 혼합한 후, 생성된 혼합물을 성형하여 제조될 수 있다.
- [0063] 피부로의 국소 투여에 적합한 제제는 연고, 크림, 로션, 페이스트, 젤, 스프레이, 에어로졸 또는 오일의 형태를 취할 수 있다. 사용될 수 있는 담체로는 바셀린, 라놀린, 폴리에틸렌 글리콜, 알콜, 및 이들의 둘 이상의 조합을 들 수 있다. 화학식 IA의 화합물은 일반적으로 조성물의 0.1 내지 15% w/w, 예를 들어 0.5 내지 2%의 농도로 존재한다.
- [0064] 본 발명자들은 본원에서 사용된 국소 투여에 통기 및 흡입에 의한 투여를 포함한다. 다양한 유형의 국소 투여용 제제의 예로는 연고, 크림, 로션, 산제, 페서리, 스프레이, 에어로졸, 캡슐, 또는 흡입기 또는 취입기에서 사용하기 위한 카트리지, 또는 점적제 (예를 들어, 점안제 또는 점비제)를 들 수 있다.
- [0065] 연고 및 크림은, 예를 들어 적합한 증점제 및/또는 겔화제 및/또는 용매의 첨가와 함께 수성 또는 오일 베이스로 제제화될 수 있다. 따라서, 상기 베이스는, 예를 들어 물 및/또는 오일, 예컨대 액체 파라핀 또는 식물유 (예컨대, 낙화생유 또는 피마자유), 또는 용매, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜을 포함할 수 있다. 사용될 수 있는 증점제로는 연질 파라핀, 알루미늄 스테아레이트, 세토스테아릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜, 미세결정성 왁스 및 밀랍을 들 수 있다.
- [0066] 로션은 수성 또는 오일 베이스로 제제화될 수 있고, 또한 일반적으로 하나 이상의 유화제, 안정화제, 분산제, 현탁제 또는 증점제를 함유할 것이다
- [0067] 외부 사용을 위한 산제는 임의의 적합한 분말 베이스, 예를 들어 활석, 락토스 또는 전분의 도움으로 형성될 수 있다. 점적제는 또한 하나 이상의 분산제, 가용화제 또는 현탁제를 포함하는 수성 또는 비수성 베이스를 이용하여 제제화될 수 있다.
- [0068] 스프레이 조성물은, 예를 들어 적합한 추진제, 예컨대 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판, 1,1,1,2-테트라플루오르에탄, 이산화탄소 또는 다른 적합한 기체의 사용과 함께, 가압 팩으로부터 전달되는 수용액제 또는 현탁액제 또는 에어로졸로 제제화될 수 있다.
- [0069] 본 발명의 화합물 및 적합한 분말 베이스 (예컨대, 락토스 또는 전분)의 분말 혼합물을 함유한, 흡입기 또는 취입기에서 사용하기 위한, 예를 들어 젤라틴의 캡슐 및 카트리지가 제제화될 수 있다.
- [0070] 본 발명에 따른 제약 조성물은 또한 다른 치료 활성제와 조합하여, 예를 들어 다른 부류의 이상지질혈증 약물 (예를 들어, 스타틴, 피브레이트, 담즙산 결합 수치 또는 니코틴산)과 조합하여 사용될 수 있다.
- [0071] 화학식 IA의 화합물은 하나 이상의 다른 치료 활성제와 조합하여, 예를 들어 다른 부류의 이상지질혈증 약물, 예컨대 3-히드록시-3-메틸글루타릴-조효소 A 리덕타제 억제제 (스타틴) 또는 피브레이트 또는 담즙산 결합 수치 또는 니코틴산과 조합하여 사용될 수 있다.

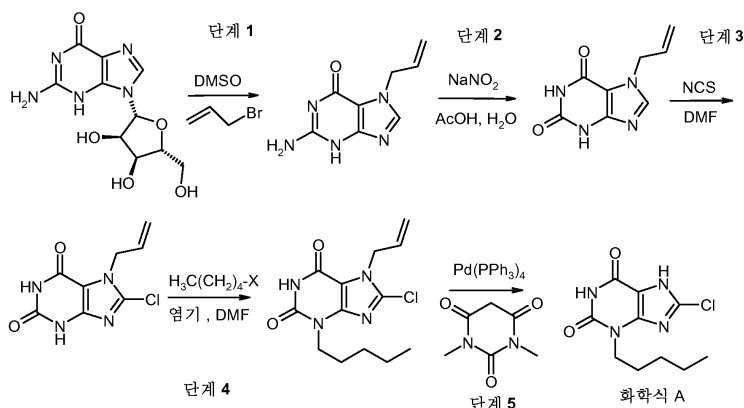


- [0072] 일 측면에서, 본 발명은 a) 화학식 IA의 화합물 및 b) 하나 이상의 치료 활성제를 포함하는 조합물을 제공한다.
- [0073] 따라서, 본 발명은 추가 측면에서, HM74A 수용체의 하향-활성화가 기여하는 질환 또는 상기 수용체의 활성화가 이점이 될 질환의 치료에서 상기 조합물의 용도, 및 이상지질혈증, 고지방단백혈증, 당뇨병성 이상지질혈증, 혼합성 이상지질혈증, 심부전증, 고콜레스테롤혈증, 심혈관 질환, 아테롬성 동맥경화증, 동맥경화증, 및 고중성지방혈증, II형 진성 당뇨병, I형 당뇨병, 인슐린 내성, 고지질혈증, 신경성 거식증 또는 비만의 조합 요법용 의약 제조에서 화학식 IA의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0074] 본 발명의 화합물을 다른 치료제와 조합하여 사용하는 경우, 화합물은 임의의 편리한 경로에 의해 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있다.
- [0075] 상기 언급된 조합물은 사용을 위해 편리하게 제약 제제의 형태로 제공될 수 있고, 따라서 임의로 제약상 허용되는 담체 또는 부형제와 함께 상기 정의된 바와 같은 조합물을 포함하는 제약 제제가 본 발명의 추가 측면을 구성한다. 상기 조합물의 개별 성분은 별개의 제약 제제 또는 조합 제약 제제로 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있다.
- [0076] 동일한 제제로 조합된 경우, 두 성분은 서로 간에 및 제제의 다른 성분과 안정적이며 상용성이어야 하고, 투여용으로 제제화될 수 있다는 것을 알 것이다. 따로 제제화된 경우, 두 성분은 이러한 화합물에 대해 당업계에 공지된 바와 같은 방식으로 편리하게 임의의 간편한 제제로 제공될 수 있다.
- [0077] 동일 질환에 대해 활성인 제2 치료제와 조합하는 경우, 각 성분의 투여량은 화합물이 단독으로 사용되는 경우와 상이할 수 있다. 적절한 투여량은 당업자가 용이하게 알 것이다.
- [0078] 따라서, 본 발명은 추가 측면에서 화학식 IA의 화합물을 또다른 치료 활성제와 함께 포함하는 조합물을 제공한다. 또다른 치료 활성제의 예는 니아신(Niacin) 또는 아토르바스타틴(Atorvastatin) 나트륨이다.
- [0079] 상기에 나타난 조합물은 사용을 위해 제약 제제의 형태로 편리하게 제공될 수 있고, 따라서 상기 정의된 조합물을 그의 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는 제약 제제가 본 발명의 추가 측면을 나타낸다.
- [0080] 본 발명의 화합물은 유용한 작용 기간을 갖는다.

[0081] 제조 방법

- [0082] 본 발명은 하기 반응식 1에 나타난 바와 같은 8-클로로-3-헨탈-3,7-디히드로-1H-퓨린-2,6-디온의 트리스 염의 제조 방법을 제공한다.

[0083] <반응식 1>

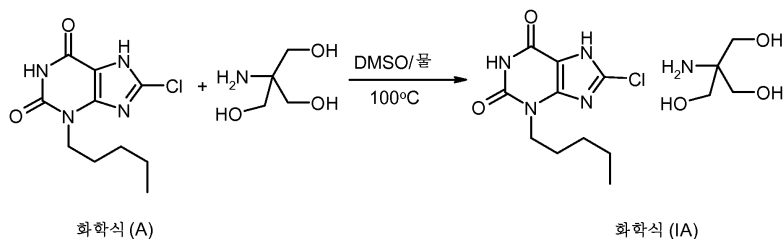


- [0084]
- [0085] 단계 1, 2, 3, 4 및 5는 그의 전문이 참조로 포함된 W02005/077950에 기재된 바와 같다.
- [0086] 단계 1: 알릴 브로마이드를 이용한 구아노신의 알킬화
- [0087] 단계 2: 아질산나트륨을 이용한 디아조화, 및 후속 가수분해에 의한 잔틴 형성
- [0088] 단계 3: 염소화
- [0089] 단계 4: N3에서의 알킬화 및/또는 N1 및 N3에서의 디알킬화

[0090] 단계 5: 팔라듐 촉매된 알킬기의 제거

[0091] 별법으로, 단계 5는 또한 디메틸바르비투르산을 사용한 탈보호로 수행될 수 있다.

[0092] 트리스 염의 제조에서의 최종 단계는 하기 반응식에 나타낸 바와 같이 화학식 A의 화합물과 트리스히드록시메틸 아미노메탄을 조합하는 것이다.



[0093]

[0094] 하기 제시된 실시예는 본 발명을 예시하는 것으로, 어떠한 방식으로든 본 발명의 범위를 제한하고자 하지 않는다.

[0095] 실시예

[0096] 실시예 1: 8-클로로-3-펜틸-3,7-디히드로-1H-퓨린-2,6-디온 트리스 히드록실 메틸 아미노메탄 염 (즉, 8-클로로-3-펜틸-3,7-디히드로-1H-퓨린-2,6-디온-2-아미노-2-(히드록시메틸)-1,3-프로판디올 (즉, IUPAC)로도 알려짐)의 제조.

[0097] 10 부피의 아세토니트릴 중에 1.0 g의 8-클로로-3-펜틸-3,7-디히드로-1H-퓨린-2,6-디온의 슬러리를 형성하고, 여기에 1.2 부피의 물 중 1.1 당량의 트리스(히드록시메틸)아미노메탄을 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 75 내지 77°C에서 환류 하에 가열하여 상술한 성분들을 용해시켰다. 성분들의 초기 용해 후, 급속한 자발적 결정 형성이 일어났다. 8-클로로-3-펜틸-3,7-디히드로-1H-퓨린-2,6-디온 트리스 히드록실 메틸 아미노메탄 염의 결정을 여과에 의해 분리하였다 (생성물 수율: 94%).

[0098] 실시예 2: 8-클로로-3-펜틸-3,7-디히드로-1H-퓨린-2,6-디온 트리스 히드록실 메틸 아미노메탄 염의 제조

[0099] 8-클로로-3-펜틸-3,7-디히드로-1H-퓨린-2,6-디온 (22 kg, 대략 16% 물 함유) 및 아세톤 (125 L)의 슬러리를 형성하고, 여기에 물 (79.8 kg) 중 트리스(히드록시메틸)아미노메탄 (9.3 kg) 용액을 실온에서 첨가하였다. 거의 환류 온도 내지 대략 55°C로 가열한 후, 용액을 55°C에서 1.2  $\mu$ m 필터 카트리지를 통해 여과하고, 배치 온도를 61 내지 63°C로 조정하였다. 30분 동안 유지시킨 후, 용액을 53 내지 57°C로 냉각시키고, 시드 결정 (0.062 kg)으로 시딩하였고, 이는 아세톤 물 결정화와 동일한 방식으로 만들어지거나, 또는 예컨대 상기 실시예 1의 절차로부터 아세톤 (2 L) 중의 슬러리로서 얻어졌다. 본 방법에서, 결정을 시딩하여 입도를 제어하고, 이로부터 목적하는 생성물을 수득하였다.

[0100] 혼합물을 53 내지 57°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 생성된 슬러리를 교반하면서 18 내지 22°C로 서서히 냉각시키고, 아세톤 (75 L)을 30분에 걸쳐 충전하였다. 18 내지 22°C에서 30분 동안 교반한 후, 생성된 슬러리를 -5 내지 0°C로 냉각시키고, 18시간 동안 유지시키고, 여과하고, 미리 냉각된 (-5 내지 0°C) 아세톤 (75 L)으로 세척하였다. 생성된 8-클로로-3-펜틸-3,7-디히드로-1H-퓨린-2,6-디온 트리스 히드록실 메틸 아미노메탄 염을 진공 하에 45 내지 50°C에서 건조시켰다. 수율: 18.2 kg (67% 수율).

[0101] 실시예 3: 8-클로로-3-펜틸-3,7-디히드로-1H-퓨린-2,6-디온 트리스 히드록실 메틸 아미노메탄 염의 제조

[0102] 8-클로로-3-펜틸-3,7-디히드로-1H-퓨린-2,6-디온 (29 kg)을 약 90 내지 100°C의 승온에서 DMSO (40 L)에 용해시키고, 5  $\mu$ m 여과기를 통해 여과한 후, DMSO (13 L)로 라인 세척하였다. 트리스(히드록시메틸)아미노메탄 (15.1 kg)을 물 (44 L)에 용해시키고, 5  $\mu$ m 여과기를 통해 모 산과 동일한 용기로 여과한 후, 물 (15 L)로 라인 세척하였다. 이어서, 용기의 내용물을 대략 95°C로 가열시켜 투명 용액을 수득하였다. 내용물을 88°C로 냉각시킨 후, 시드 결정으로 시딩하였고, 여기서 상기 시드 결정은 아세톤 물 결정화로부터 동일한 방식으로 생성되거나 또는 예컨대 상기 실시예 1의 절차로부터 수득되었다. 본 방법에서, 결정을 시딩하여 입도를 제어하고, 이로부터 목적하는 생성물을 수득하였다. 시딩된 슬러리를 대략 30분 동안 유지시키고, 0°C로 냉각시켰다. 생성물을 여과에 의해 분리시키고, 약 5°C의 DMSO/물 (1:1, 58 L) 및 약 5°C의 아세톤 (2 x 58 L)으로 세척하였다. 얻어진 생성물을 진공 하에 50°C에서 건조시켰다. 수율: 35.4 kg (83% 수율)

[0103] 실시예 4: 8-클로로-3-펜틸-3,7-디히드로-1H-퓨린-2,6-디온 트리스 히드록실 메틸 아미노메탄 염 제제의 제조

| 성분                       | 양 (mg/정제)     |               |               |
|--------------------------|---------------|---------------|---------------|
|                          | 25 mg         | 50 mg         | 100 mg        |
| <b>과립화</b>               |               |               |               |
| 트리스 염 <sup>1</sup>       | 36.75         | 73.50         | 147.00        |
| 만니톨 분말                   | 9.25          | 18.50         | 37.00         |
| 포비돈                      | 2.50          | 5.00          | 10.00         |
| 크로스포비돈                   | 1.50          | 3.00          | 6.00          |
| 정제수 <sup>2</sup>         | q.s.          | q.s.          | q.s.          |
| <b>압축 블렌딩</b>            |               |               |               |
| 미세결정성 셀룰로스               | 338.00        | 280.00        | 172.00        |
| 크로스포비돈                   | 8.00          | 16.00         | 24.00         |
| 마그네슘 스테아레이트 <sup>3</sup> | 4.00          | 4.00          | 4.00          |
| <b>수성 필름 코팅</b>          |               |               |               |
| 오파드라이 화이트 OY-S-9603      | 12.00         | 12.00         | 12.00         |
| 정제수 <sup>2</sup>         | q.s.          | q.s.          | q.s.          |
| <b>총 중량</b>              | <b>412.00</b> | <b>412.00</b> | <b>412.00</b> |

[0104]

[0105] <sup>1</sup> 36.75 mg, 73.50 mg 또는 147.00 mg의 트리스 염의 양은 각각 25 mg, 50 mg 또는 100 mg의 유리 산을 얻는데 요구되고, 이는 1.47의 전환율로 계산되었다. 약물 물질의 양은 순도 분석에 기초하여 조정될 수 있다.

[0106] <sup>2</sup> 공정 중에 물을 제거하였다.

[0107] <sup>3</sup> 식물 공급원.

[0108] 트리스 염, 만니톨 분말, 포비돈, 크로스포비돈 및 정제수를 유체층 과립기를 이용하여 과립화하였다. 이어서, 상기 유체층을 건조시켰다. 이어서, 과립을 미세결정성 셀룰로스, 크로스포비돈 및 마그네슘 스테아레이트와 블렌딩하고, 정제 프레스 상에서 압축하였다. 이어서, 생성된 정제를 오파드라이 및 물의 수성 필름 코팅으로 덮었다.

[0109] 포비돈 (폴리비닐피롤리돈)은 선형 1-비닐-2-피롤리돈 기로 이루어진 합성 중합체이며, 평균 분자량이 약 10,000 내지 약 700,000의 범위이고, 바스프 케미칼즈(BASF Chemicals)에 의해 공급된다. 포비돈은 과립화 공정 중에 결합제로서 사용된다.

[0110] 크로스포비돈은 가교결합된 포비돈이고, 정제 중에 2 내지 5% 농도로 사용되는 수-불용성 정제 붕해제 및 용해제이다. 이는 바스프 케미칼즈에 의해 공급된다.

[0111] 오파드라이 화이트(Opadry White) OY-S-9603은 컬러콘(Colorcon)에 의해 제공된 독점적인 필름-코팅 물질이다. 오파드라이 화이트 OY-S-9603 수성 필름 코팅의 제조 및 관리에 대해서는 컬러콘 드럭 마스터 파일 번호(Colorcon Drug Master File Number) 721을 참조한다.

[0112] 본 발명에 따라, 다양한 형태의 본 발명의 화합물 (즉, 그의 용매화물 포함)이 다양한 특성화 또는 확인 기술을 이용하여 서로 구분되었다. 이러한 기술로는 고체 상태 <sup>13</sup>C 핵 자기 공명 (NMR), <sup>31</sup>P 핵 자기 공명 (NMR), 적외선 (IR), 라만(Raman), X-선 분말 회절 등 및/또는 기타 기술, 예컨대 시차 주사 열량측정법 (DSC) (즉, 가열, 냉각 또는 일정 온도로 유지되는 샘플에 의해 흡수 또는 방출된 에너지 (열)의 양을 측정함)을 들 수 있다.

[0113] 구체적으로, 본 발명의 트리스 염은 실질적으로 도 1 내지 6에 기재된 데이터를 나타내었다.

[0114] 하기 특성 데이터는 본 발명의 8-클로로-3-펜틸-3,7-디히드로-1H-퓨린-2,6-디온의 트리스히드록시메틸 아미노메탄 (트리스) 염 (화합식 IA)에 대해 생성되었다.

[0115] 스펙트럼 및 회절 데이터는 다양한 요인, 예컨대 온도, 농도 및 사용된 장치에 따라 다소 변경될 것임을 알 것이다.

[0116] 실시예 5: UV/가시광선 흡수 스펙트럼

[0117] UV/가시광선 흡수 스펙트럼을 아세토니트릴:물, 95:5에서 획득하였다. 0.02 mg/mL의 트리스 염의 샘플을 준비

하고, 1 cm 통로 길이로 분석하였다. 배리언 캐리(Varian Cary) 50 분광계 상에서 300 nm/분의 스캐닝 속도로 스펙트럼을 측정하였다.

| 최대 흡수 (nm), $\lambda_{\max}$ | 물 흡수 계수, ( $\epsilon$ ) |
|------------------------------|-------------------------|
| 278                          | 12500                   |
| 206                          | 20700                   |

[0118]

실시예 6: 시차 주사 열량측정법 (DSC): 융점

[0119]

본 발명의 트리스 염의 융점 또는 열적 거동을 시차 주사 열량측정법 (DSC)으로 조사하였다. 용융의 개시는 전형적으로  $212^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 에서 관찰되었다.

[0120]

TA Q1000 열량계를 사용하여 DSC 추적을 얻었다. 샘플을 칭량하여 알루미늄 팬에 첨가하고, 팬 뚜껑을 상부에 두고, 팬을 밀봉하지 않고 가볍게 크림핑하였다.  $10^{\circ}\text{C} \text{ 분}^{-1}$ 의 가열 속도를 이용하여 실험을 수행하였다.

[0121]

실시예 7 및 8:  $^1\text{H}$  및  $^{13}\text{C}$  핵 자기 공명 스펙트럼

[0122]

298K에서 400 MHz 배리언 분광계 상에서  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼을 얻었다. 샘플을 DMSO- $d_6$ 에 용해시키고, 화학적 이동을 0 ppm에서의 테트라메틸실란 (TMS)에 비례하여 ppm으로 기록하였다. 결합 상수 (J)는 헤르츠 (Hz) 단위이다. 분할 패턴을 겹보기 다중항으로 기재하고, s (일중항), d (이중항), t (삼중항), q (사중항), dd (이중 이중항), dt (이중 삼중항), m (다중항), br (넓음)로 나타내었다.

[0123]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 10.07-5.41 (br, 7H), 3.80 (t, 2H), 3.52 (s, 6H), 1.61 (m, 2H), 1.29 (m, 1H), 1.28 (m, 2H), 0.86 (t, 3H)

[0124]

298K에서 100 MHz 배리언 분광계 상에서  $^{13}\text{C}$  NMR 스펙트럼을 얻었다. 샘플을 DMSO- $d_6$ 에 용해시키고, 화학적 이동을 0 ppm에서의 TMS 신호에 비례하여 기록하였다.

[0125]

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ , 25 mg/mL  $25^{\circ}\text{C}$ )  $\delta$  ppm: 157.0, 151.0, 150.9, 142.8, 115.2, 61.0, 59.4, 42.0, 28.4, 27.3, 22.0, 13.9

[0126]

실시예 9: 양성 이온 전자분무 이온화 질량 스펙트럼

[0127]

Q-TOF 프리미어(Premier) LC-MS 상에서 질량 스펙트럼을 수집하였다. 샘플을 아세트니트릴/물에 용해시키고, 전자분무 이온화로 이온화하였다. 탈용매화 기체 온도는  $350^{\circ}\text{C}$ 이고, 탈용매화 기체 유속은 600 L/시간이었다. 분무 전압은 3.5 kV이고, 공급원 온도는  $120^{\circ}\text{C}$ 에서 유지되었다. 충돌 기체 유속은 0.5 mL/분이었다.

[0128]

양성자화된 분자의 정확한 질량은 257.0804 Da으로 측정되었다. 상기 이온의 계산 질량은 257.0805 Da이다.

[0129]

MS (m/z): 257.0804 Da  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 187, 170, 144 (측정은 0.3 ppm의 오차와 함께 상기 이온의 원소 조성파 일치 함)

[0130]

실시예 10: 적외선 스펙트럼 (IR)

[0131]

ATR 적외선 스펙트럼: 피크 파수 ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3370, 3041, 2946, 2858, 1680, 1656, 1528, 1266, 1243, 1078, 1068, 1049.

[0132]

센스IR 트레블(SensIR Travel) IR DATR 상에서  $4 \text{ cm}^{-1}$  분해능에서 128회 스캐닝한 후 DATR 적외선 스펙트럼을 얻었다.

[0133]

실시예 11 : X-선 분말 회절 (XRPD)

[0134]

본 발명의 8-클로로-3-펜틸-3,7-디히드로-1H-퓨린-2,6-디온의 트리스 염은 X-선 분말 회절 (XRPD) 데이터로 나타난 바와 같이 결정성이고, 이는 도 2에 나타나 있다.

[0135]

도 2에 나타난 X-선 분말 회절 패턴 (XRPD)은 엑셀레이터(X'Celerator) 검출기가 설치된 파날리티컬 엑스퍼트 프로(PANalytical X'Pert Pro) 분말 회절계 상에서 고정 발산 슬릿을 이용하여 얻어졌다. 획득 조건은 다음과 같았다: 방사선: Cu K $\alpha$ , 발전기 전압: 40 kV, 발전기 전류 40 mA, 시작 각도:  $2.0^{\circ} 2\theta$ , 끝 각도:  $40^{\circ} 2\theta$ ,

[0136]



단계 크기  $0.017^\circ 2\theta$ . 데이터 획득 중에 샘플을 스피닝하였다. 특징적인 XRPD 각도 및 d-간격을 하기 표 1에 기록하였다.

[0137] <표 1>

[0138] 특징적인 XRPD 피크 각도 및 d-간격

[0139] 당업자는, XRPD 피크 위치가 샘플 높이 차이에 영향을 받는다는 것을 인지할 것이다. 따라서, 본원에서 인용된 피크 위치에는  $\pm 0.2^\circ 2\theta$ 의 편차가 적용된다.

| 위치<br>( $\pm 0.2^\circ 2\text{-세타}$ ) | d-간격<br>(Å) |
|---------------------------------------|-------------|
| 10.1                                  | 8.7         |
| 10.5                                  | 8.4         |
| 12.2                                  | 7.3         |
| 13.0                                  | 6.8         |
| 13.5                                  | 6.5         |
| 17.3                                  | 5.1         |
| 17.5                                  | 5.1         |
| 17.9                                  | 5.0         |
| 18.3                                  | 4.8         |
| 19.2                                  | 4.6         |
| 19.8                                  | 4.5         |
| 20.2                                  | 4.4         |
| 20.6                                  | 4.3         |
| 20.9                                  | 4.2         |
| 21.7                                  | 4.1         |
| 22.1                                  | 4.0         |

[0140]

|      |     |
|------|-----|
| 23.3 | 3.8 |
| 23.9 | 3.7 |
| 24.6 | 3.6 |
| 26.3 | 3.4 |
| 27.1 | 3.3 |
| 27.9 | 3.2 |
| 28.2 | 3.2 |
| 28.6 | 3.1 |
| 29.6 | 3.0 |

[0141]

[0142] 실시예 12: 원소 분석

[0143] 트로메타민 (트리스) 염의 화학량론을 제시된 원소 분석 데이터로 확인하였고, 이는 해당 분자식에 대한 이론치와 일치하였다.

| 분자식 | $C_{(14)}H_{(24)}N_{(5)}S_{(0)}$ |           |
|-----|----------------------------------|-----------|
|     | 이론치 % w/w                        | 실측치 % w/w |
| C   | 44.5                             | 44.7      |
| H   | 6.4                              | 6.3       |
| N   | 18.5                             | 18.5      |

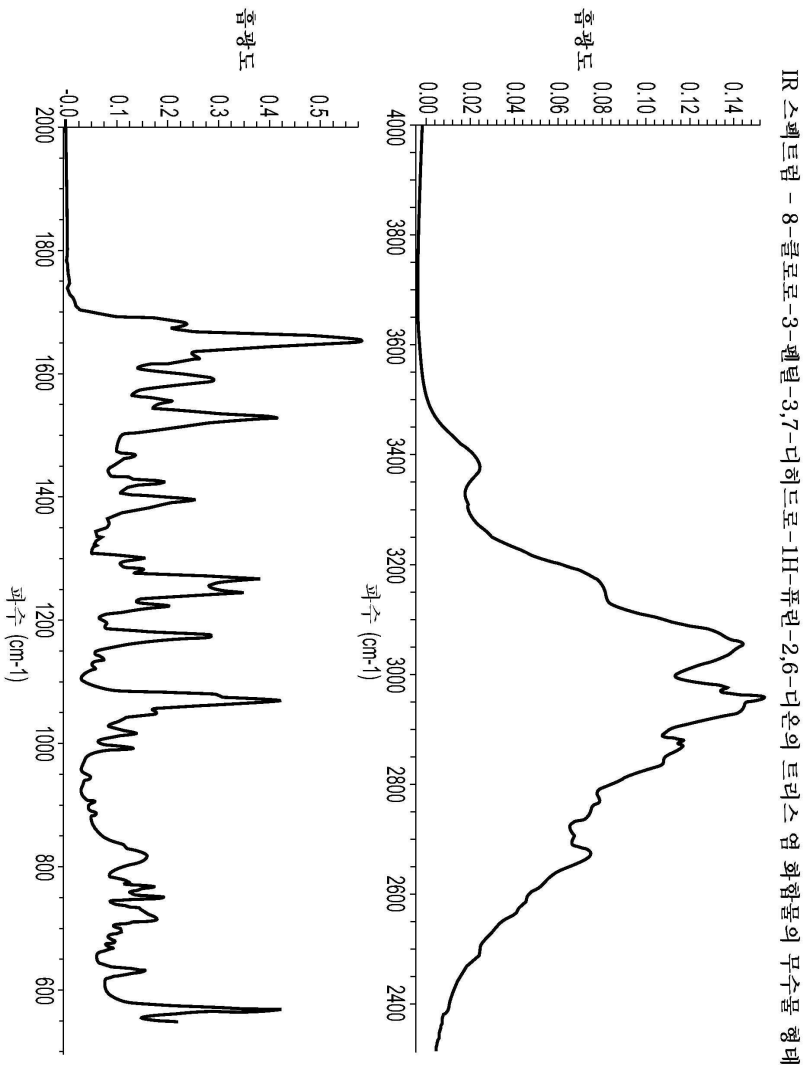
[0144]

[0145] 본 발명은 상기 본원에서 예시된 실시양태로 제한되지 않으며, 예시된 실시양태 및 하기 특허청구범위의 범주 내 모든 변형에 대한 권리가 보호된다는 것을 알아야 한다.

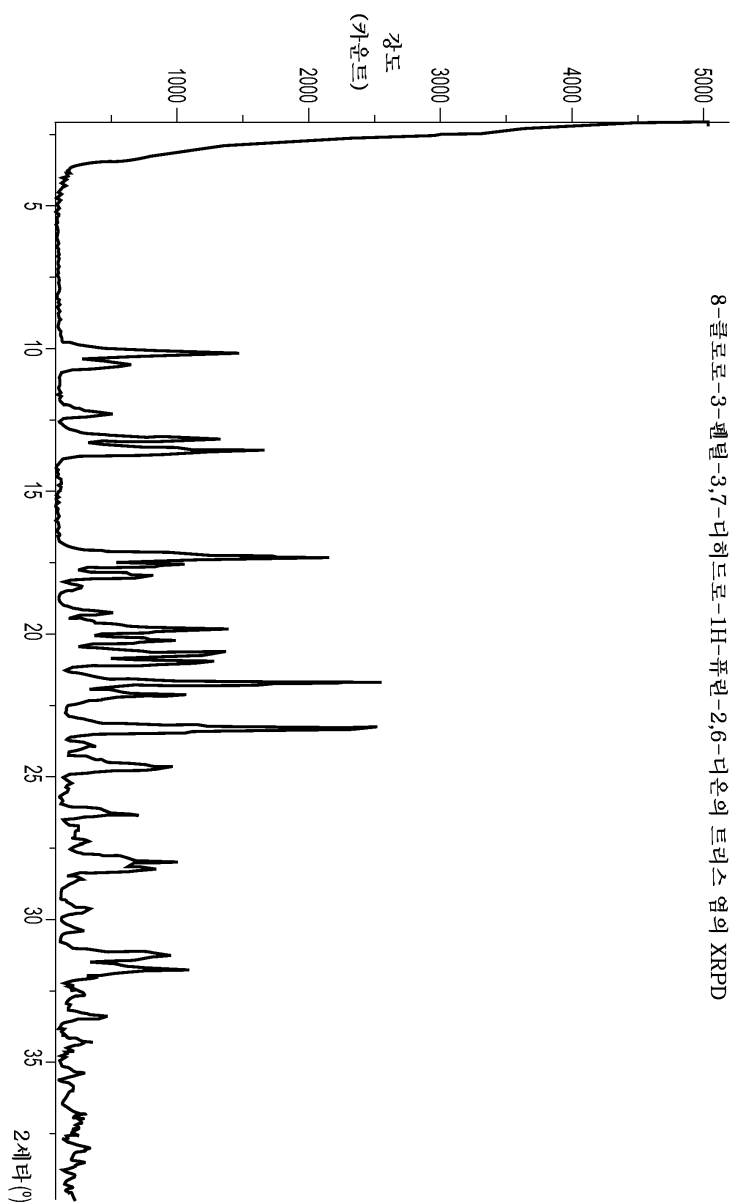
[0146] 본원에서 언급된 저널, 특허 및 기타 공개문헌에 대한 다양한 참조는 최신 기술을 포함하며, 전문이 제시된 것처럼 본원에 참조로 포함된다.

도면

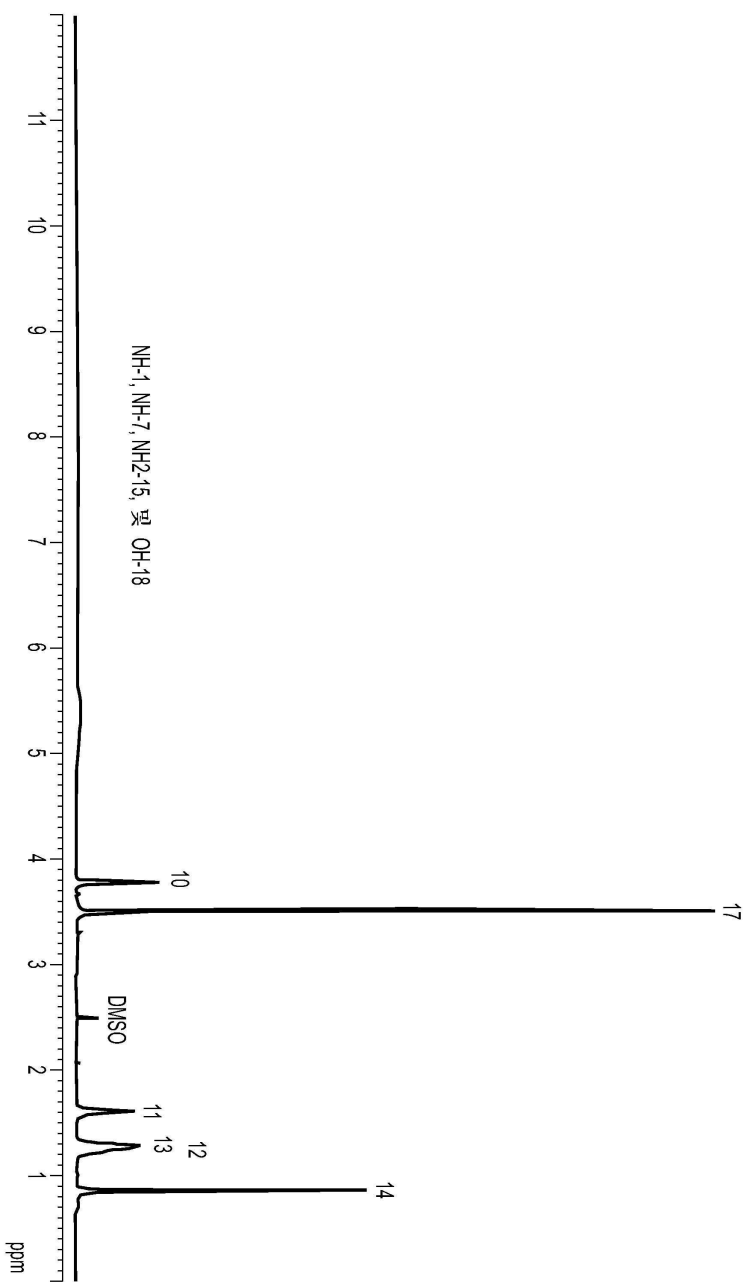
도면1



도면2

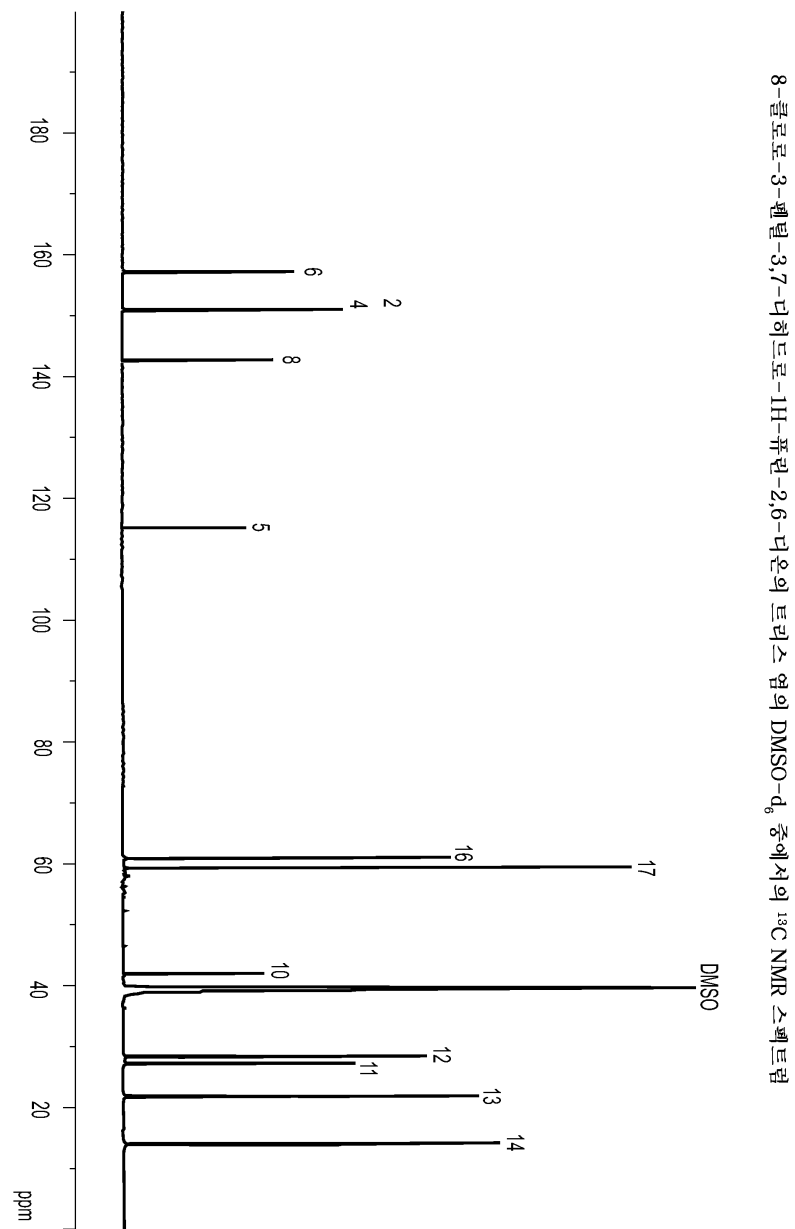


8-클로로로-3-펜틸-3,7-다히드로-1H-퓨린-2,6-다이온의 트리스 염의 DMSO-d<sub>6</sub> 중에서의 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼

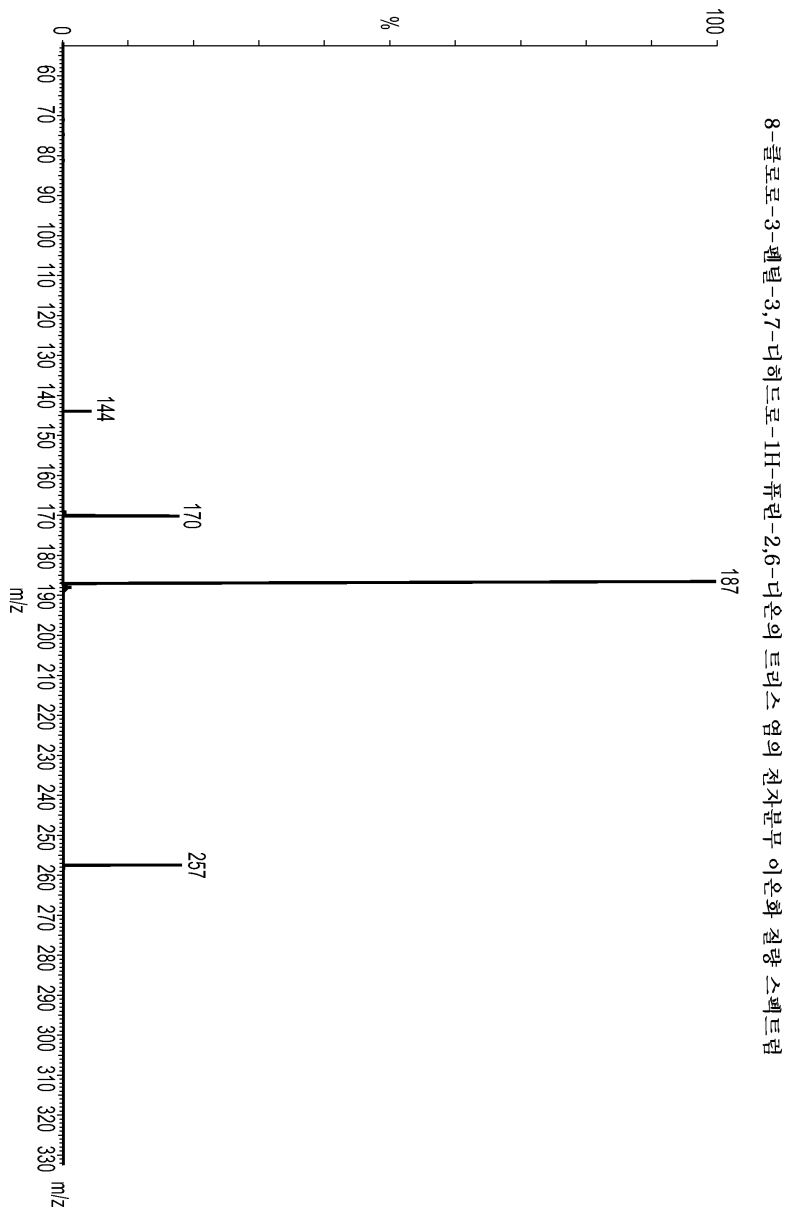


도면3

도면4



도면5



도면6

