



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0033320
 (43) 공개일자 2017년03월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 417/10 (2006.01) *A61K 31/427* (2006.01)
 (52) CPC특허분류
C07D 417/10 (2013.01)
A61K 31/427 (2013.01)
 (21) 출원번호 10-2017-7002443
 (22) 출원일자(국제) 2015년07월29일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2016년01월25일
 (86) 국제출원번호 PCT/JP2015/071530
 (87) 국제공개번호 WO 2016/017708
 국제공개일자 2016년02월04일
 (30) 우선권주장
 JP-P-2014-155030 2014년07월30일 일본(JP)
 JP-P-2014-155032 2014년07월30일 일본(JP)

(71) 출원인
데이진 화-마 가부시카가이샤
 일본국 도쿄도 치요다쿠 가스미가세키 3초메 2-1
 (72) 발명자
가와나 아사히
 일본국 도쿄도 치요다쿠 가스미가세키 3초메 2-1
 데이진 화-마 가부시카가이샤 나이
노자토 히사에
 일본국 도쿄도 치요다쿠 가스미가세키 3초메 2-1
 데이진 화-마 가부시카가이샤 나이
가나자와 지카시
 일본국 도쿄도 치요다쿠 가스미가세키 3초메 2-1
 데이진 화-마 가부시카가이샤 나이
 (74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 39 항

(54) 발명의 명칭 **아조르벤젠 유도체 및 그 결정**

(57) 요약

본 발명은, 통풍, 고요산혈증 등의 치료약 또는 예방약으로서 유용한 4-메틸-2-[4-(2-메틸프로폭시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산 및 그 나트륨염, 그리고 그들의 결정, 그리고 제조 방법을 제공한다.

(52) CPC특허분류
C07B 2200/13 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

4-메틸-2-[4-(2-메틸프로폭시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산의 결정.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

A 결정인, 결정.

청구항 3

제 2 항에 있어서,

분말 X 선 회절 스펙트럼에 있어서, 회절각 $2\theta = 8.6^\circ$, 10.2° , 13.3° , 14.4° , 18.5° , 19.9° , 21.8° , 25.1° , 25.6° , 26.6° , 27.1° , 및 29.5° 에 특징적인 피크를 갖는, 결정.

청구항 4

제 2 항에 있어서,

분말 X 선 회절 스펙트럼이, 도 1 에 나타내는 패턴을 갖는, 결정.

청구항 5

제 2 항에 있어서,

고체 NMR 스펙트럼 (^{13}C) 에 있어서, 화학 시프트 116.3 ppm, 117.6 ppm, 120.0 ppm, 123.6 ppm, 125.9 ppm, 127.4 ppm, 143.7 ppm, 151.8 ppm, 161.1 ppm, 162.3 ppm, 및 165.5 ppm 에 특징적인 피크를 갖는, 결정.

청구항 6

제 2 항에 있어서,

고체 NMR 스펙트럼 (^{13}C) 이, 도 5 에 나타내는 패턴을 갖는, 결정.

청구항 7

제 2 항에 있어서,

적외 흡수 스펙트럼 (KBr 법) 에 있어서, 파수 745 cm^{-1} , 822 cm^{-1} , 889 cm^{-1} , 975 cm^{-1} , 997 cm^{-1} , 1611 cm^{-1} , 및 1705 cm^{-1} 에 특징적인 흡수 피크를 갖는, 결정.

청구항 8

제 2 항에 있어서,

적외 흡수 스펙트럼 (KBr 법) 이, 도 8 에 나타내는 패턴을 갖는, 결정.

청구항 9

제 2 항에 있어서,

열중량 측정 · 시차열분석에 있어서의 발열 피크가 $222\text{ }^\circ\text{C}$ 인, 결정.

청구항 10

제 1 항에 있어서,

B 결정인, 결정.

청구항 11

제 10 항에 있어서,

분말 X 선 회절 스펙트럼에 있어서, 회절각 $2\theta = 10.1^\circ$, 12.6° , 13.1° , 14.0° , 18.6° , 24.2° , 25.2° , 25.7° , 27.2° , 및 30.5° 에 특징적인 피크를 갖는, 결정.

청구항 12

제 10 항에 있어서,

분말 X 선 회절 스펙트럼이, 도 2 에 나타내는 패턴을 갖는, 결정.

청구항 13

제 10 항에 있어서,

고체 NMR 스펙트럼 (^{13}C) 에 있어서, 화학 시프트 115.4 ppm, 118.0 ppm, 119.8 ppm, 123.2 ppm, 126.4 ppm, 129.1 ppm, 142.7 ppm, 151.2 ppm, 160.9 ppm, 및 166.6 ppm 에 특징적인 피크를 갖는, 결정.

청구항 14

제 10 항에 있어서,

고체 NMR 스펙트럼 (^{13}C) 이, 도 6 에 나타내는 패턴을 갖는, 결정.

청구항 15

제 10 항에 있어서,

적외 흡수 스펙트럼 (KBr 법) 에 있어서, 파수 744 cm^{-1} , 810 cm^{-1} , 972 cm^{-1} , 997 cm^{-1} , 1005 cm^{-1} , 1611 cm^{-1} , 및 1710 cm^{-1} 에 특징적인 흡수 피크를 갖는, 결정.

청구항 16

제 10 항에 있어서,

적외 흡수 스펙트럼 (KBr 법) 이, 도 9 에 나타내는 패턴을 갖는, 결정.

청구항 17

제 10 항에 있어서,

열중량 측정 · 시차열분석에 있어서의 발열 피크가 $225\text{ }^\circ\text{C}$ 이고, 무수물정인, 결정.

청구항 18

제 1 항에 있어서,

C 결정인, 결정.

청구항 19

제 18 항에 있어서,

분말 X 선 회절 스펙트럼에 있어서, 회절각 $2\theta = 7.2^\circ$, 12.5° , 13.0° , 14.7° , 19.2° , 20.0° , 21.4° , 21.7° , 24.7° , 및 26.0° 에 특징적인 피크를 갖는, 결정.

청구항 20

제 18 항에 있어서,

분말 X 선 회절 스펙트럼이, 도 3 에 나타내는 패턴을 갖는, 결정.

청구항 21

제 18 항에 있어서,

고체 NMR 스펙트럼 (^{13}C) 에 있어서, 화학 시프트 116.1 ppm, 119.6 ppm, 123.1 ppm, 126.1 ppm, 127.1 ppm, 130.0 ppm, 143.6 ppm, 150.3 ppm, 158.3 ppm, 160.7 ppm, 163.9 ppm, 165.5 ppm, 및 167.0 ppm 에 특징적인 피크를 갖는, 결정.

청구항 22

제 18 항에 있어서,

고체 NMR 스펙트럼 (^{13}C) 이, 도 7 에 나타내는 패턴을 갖는, 결정.

청구항 23

제 18 항에 있어서,

적외 흡수 스펙트럼 (KBr 법) 에 있어서, 파수 745 cm^{-1} , 751 cm^{-1} , 809 cm^{-1} , 820 cm^{-1} , 971 cm^{-1} , 1006 cm^{-1} , 1613 cm^{-1} , 1682 cm^{-1} , 및 1710 cm^{-1} 에 특징적인 흡수 피크를 갖는, 결정.

청구항 24

제 18 항에 있어서,

적외 흡수 스펙트럼 (KBr 법) 이, 도 10 에 나타내는 패턴을 갖는, 결정.

청구항 25

제 18 항에 있어서,

열중량 측정 · 시차열분석에 있어서의 흡열 피크가 $88\text{ }^{\circ}\text{C}$ 이고, 발열 피크가 $225\text{ }^{\circ}\text{C}$ 인, 결정.

청구항 26

나트륨 4-메틸-2-[4-(2-메틸프로폭시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트.

청구항 27

제 26 항에 기재된 화합물의 결정.

청구항 28

제 27 항에 있어서,

분말 X 선 회절 스펙트럼에 있어서, 회절각 $2\theta = 7.2^{\circ}$, 10.9° , 13.3° , 15.9° , 18.2° , 20.8° , 22.1° , 25.2° , 26.1° , 및 29.1° 에 특징적인 피크를 갖는, 결정.

청구항 29

제 27 항에 있어서,

분말 X 선 회절 스펙트럼이, 도 4 에 나타내는 패턴을 갖는, 결정.

청구항 30

제 27 항에 있어서,

열중량 측정 · 시차열분석에 있어서의 발열 피크가 $281\text{ }^{\circ}\text{C}$ 인, 결정.

청구항 31

제 1 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그 결정, 및 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 의약 조성물.

청구항 32

제 1 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그 결정을 유효 성분으로서 함유하는, 크산틴옥시다아제 저해약.

청구항 33

제 1 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그 결정을 유효 성분으로서 함유하는, 통풍, 고요산혈증, 종양 붕괴 증후군, 요로 결석, 고혈압증, 지질 이상증, 당뇨병, 심혈관 질환, 신장 질환, 호흡기 질환, 염증성 장질환 및 자기면역성 질환으로 이루어지는 군에서 선택되는 하나 이상의 질환의 치료약 또는 예방약.

청구항 34

4-메틸-2-[4-(2-메틸프로폭시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산의 알킬에스테르를 용매에 현탁하고, 염기의 수용액을 첨가하여 가수분해하는 공정 ; 및

반응물을 중화하는 공정 ;

을 포함하는, 4-메틸-2-[4-(2-메틸프로폭시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일) 페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산의 결정 (A 결정) 의 제조 방법.

청구항 35

제 34 항에 있어서,

중화물에 물을 첨가하여 교반하는 공정을 추가로 포함하는, 제조 방법.

청구항 36

4-메틸-2-[4-(2-메틸프로폭시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산의 A 결정을 용매에 현탁하는 공정을 포함하는, 4-메틸-2-[4-(2-메틸프로폭시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산의 결정 (B 결정) 의 제조 방법.

청구항 37

제 36 항에 있어서,

현탁액을 가열하는 공정을 추가로 포함하는, 제조 방법.

청구항 38

제 36 항 또는 제 37 항에 있어서,

용매가, 에테르류, 케톤류, 에스테르류, 알코올류, 물, 또는 이들의 혼합 용매인, 제조 방법.

청구항 39

4-메틸-2-[4-(2-메틸프로폭시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산의 N,N-디메틸포름아미드 용액을 정석하는 것을 포함하는, 4-메틸-2-[4-(2-메틸프로폭시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산의 결정 (C 결정) 의 제조 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은, 통풍, 고요산혈증, 종양 붕괴 증후군, 요로 결석, 고혈압증, 지질 이상증, 당뇨병, 동맥경화증이나 심부전 등의 심혈관 질환, 당뇨병성 신증 등의 신장 질환, 만성 폐색성 폐질환 등의 호흡기 질환, 염증성 장질환 또는 자기면역성 질환 등, 크산틴옥시다아제가 관여하는 질환의 치료약 또는 예방약으로서 유용한, 신규 아

조르벤젠 유도체 및 그 결정, 및 결정 제조 방법에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] 크산틴옥시다아제는 핵산 대사에 있어서 하이포크산틴으로부터 크산틴, 또한 요산으로의 변환을 촉매하는 효소이다.
- [0003] 크산틴옥시다아제의 작용에 대해, 크산틴옥시다아제 저해제는 요산 합성을 저해함으로써 혈중 요산값을 저하시킨다. 즉 고요산혈증 및 이것에서 기인하는 각종 질환의 치료에 유효하다. 한편, 고요산혈증이 지속되어 요산염 결정이 침착한 결과로서 일어나는 병태로서 통풍으로 불리는 통풍 관절염, 통풍 결절이 있다. 또, 고요산혈증은 비만, 고혈압, 지질 이상증 및 당뇨병 등에 관련된 생활 습관병이나 메타볼릭 신드롬의 인자로서 중요시되고 있고, 최근에는 역학 조사에 의해 신장 장애, 요로 결석, 심혈관 질환의 위험 인자인 것이 명확하게 되어 있다 (일본 통풍·핵산 대사 학회 가이드 라인 개정 위원회 편저, 「고요산혈증·통풍의 치료 가이드 라인 제2판」, 메디칼 리뷰사, 2010). 또, 크산틴옥시다아제 저해제는, 그 활성 산소종 발생 저해 활성에 의해, 활성 산소종이 관여하는 질환의 치료에 대한 유용성, 예를 들어 혈관 기능 개선 작용을 통한 심혈관 질환의 치료에 대한 유용성이 기대되고 있다 (Circulation. 2006 ; 114 : 2508-2516).
- [0004] 임상에서는, 고요산혈증의 치료약으로서 알로푸리놀, 페복소스타트가 사용되고 있지만, 알로푸리놀에는, 스티븐스·존슨 증후군, 중독성 표피 괴사증, 간 장애, 신장 기능 장애 등의 부작용이 보고되어 있다 (Nippon Rinsho, 2003 ; 61, Suppl.1 : 197-201).
- [0005] 크산틴옥시다아제 저해 활성을 갖는 화합물로는, 예를 들어 2-페닐티아졸 유도체 (특허문헌 1 ~ 3) 가 보고되어 있다.
- [0006] 한편, 특허문헌 4 및 특허문헌 5 에는, 중앙에 벤젠 고리를 갖는 디티아졸카르복실산 유도체가 보고되어 있다. 또, 특허문헌 6 및 특허문헌 7 에는, 비페닐티아졸카르복실산 유도체가 보고되어 있다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0007] (특허문헌 0001) 국제 공개 제92/09279호
- (특허문헌 0002) 일본 공개특허공보 2002-105067호
- (특허문헌 0003) 국제 공개 제96/31211호
- (특허문헌 0004) 국제 공개 제2011/139886호
- (특허문헌 0005) 국제 공개 제2011/101867호
- (특허문헌 0006) 국제 공개 제2010/018458호
- (특허문헌 0007) 국제 공개 제2010/128163호

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0008] 본 발명의 목적은, 통풍, 고요산혈증, 중앙 붕괴 증후군, 요로 결석, 고혈압증, 지질 이상증, 당뇨병, 동맥경화증이나 심부전 등의 심혈관 질환, 당뇨병성 신증 등의 신장 질환, 만성 폐색성 폐질환 등의 호흡기 질환, 염증성 장질환 또는 자기면역성 질환 등, 크산틴옥시다아제가 관여하는 질환의 치료약 또는 예방약으로서 유용한, 신규 화합물과 그 결정을 제공하는 것이다. 또, 화학적으로 안정적이고, 또한 의약 원약으로서 적합한 결정을 재현성 양호하게 제조할 수 있는 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0009] 본 발명자들은 상기 목적으로 예의 연구한 결과, 4-메틸-2-[4-(2-메틸프로폭시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산 (이하, 화합물 (I) 로 나타내는 경우도 있다) 은 크산틴옥시다아제 저해제로서

우수한 요산 저하 작용을 갖는 것, 결정화가 가능한 것, 및 적어도 3 종류의 결정 다형체가 존재하는 것을 알아냈다. 또 그들 결정 다형체는, 결정화 방법에 의해 제조하여 나누는 것이 가능한 것을 알아냈다. 또, 본 발명자들은, 나트륨 4-메틸-2-[4-(2-메틸프로폭시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (이하, 화합물 (II) 로 나타내는 경우도 있다) 가, 크산틴옥시다아제 저해제로서 우수한 요산 저하 작용을 갖는 것, 및 화합물 (II) 는 결정화가 가능한 것을 알아냈다.

- [0010] 즉, 본 발명은,
- [0011] [1] 4-메틸-2-[4-(2-메틸프로폭시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산의 결정 ;
- [0012] [2] A 결정인, [1] 에 기재된 결정 ;
- [0013] [3] 분말 X 선 회절 스펙트럼에 있어서, 회절각 $2\theta = 8.6^\circ, 10.2^\circ, 13.3^\circ, 14.4^\circ, 18.5^\circ, 19.9^\circ, 21.8^\circ, 25.1^\circ, 25.6^\circ, 26.6^\circ, 27.1^\circ$, 및 29.5° 에 특징적인 피크를 갖는, [2] 에 기재된 결정 ;
- [0014] [4] 분말 X 선 회절 스펙트럼이, 도 1 에 나타내는 패턴을 갖는, [2] 에 기재된 결정 ;
- [0015] [5] 고체 NMR 스펙트럼 (^{13}C) 에 있어서, 화학 시프트 116.3 ppm, 117.6 ppm, 120.0 ppm, 123.6 ppm, 125.9 ppm, 127.4 ppm, 143.7 ppm, 151.8 ppm, 161.1 ppm, 162.3 ppm, 및 165.5 ppm 에 특징적인 피크를 갖는, [2] 에 기재된 결정 ;
- [0016] [6] 고체 NMR 스펙트럼 (^{13}C) 이, 도 5 에 나타내는 패턴을 갖는, [2] 에 기재된 결정 ;
- [0017] [7] 적외 흡수 스펙트럼 (KBr 법) 에 있어서, 파수 $745\text{ cm}^{-1}, 822\text{ cm}^{-1}, 889\text{ cm}^{-1}, 975\text{ cm}^{-1}, 997\text{ cm}^{-1}, 1611\text{ cm}^{-1}$, 및 1705 cm^{-1} 에 특징적인 흡수 피크를 갖는, [2] 에 기재된 결정 ;
- [0018] [8] 적외 흡수 스펙트럼 (KBr 법) 이, 도 8 에 나타내는 패턴을 갖는, [2] 에 기재된 결정 ;
- [0019] [9] 열중량 측정 · 시차열분석에 있어서의 발열 피크가 222°C 인, [2] 에 기재된 결정 ;
- [0020] [10] B 결정인, [1] 에 기재된 결정 ;
- [0021] [11] 분말 X 선 회절 스펙트럼에 있어서, 회절각 $2\theta = 10.1^\circ, 12.6^\circ, 13.1^\circ, 14.0^\circ, 18.6^\circ, 24.2^\circ, 25.2^\circ, 25.7^\circ, 27.2^\circ$, 및 30.5° 에 특징적인 피크를 갖는, [10] 에 기재된 결정 ;
- [0022] [12] 분말 X 선 회절 스펙트럼이, 도 2 에 나타내는 패턴을 갖는, [10] 에 기재된 결정 ;
- [0023] [13] 고체 NMR 스펙트럼 (^{13}C) 에 있어서, 화학 시프트 115.4 ppm, 118.0 ppm, 119.8 ppm, 123.2 ppm, 126.4 ppm, 129.1 ppm, 142.7 ppm, 151.2 ppm, 160.9 ppm, 및 166.6 ppm 에 특징적인 피크를 갖는, [10] 에 기재된 결정 ;
- [0024] [14] 고체 NMR 스펙트럼 (^{13}C) 이, 도 6 에 나타내는 패턴을 갖는, [10] 에 기재된 결정 ;
- [0025] [15] 적외 흡수 스펙트럼 (KBr 법) 에 있어서, 파수 $744\text{ cm}^{-1}, 810\text{ cm}^{-1}, 972\text{ cm}^{-1}, 997\text{ cm}^{-1}, 1005\text{ cm}^{-1}, 1611\text{ cm}^{-1}$, 및 1710 cm^{-1} 에 특징적인 흡수 피크를 갖는, [10] 에 기재된 결정 ;
- [0026] [16] 적외 흡수 스펙트럼 (KBr 법) 이, 도 9 에 나타내는 패턴을 갖는, [10] 에 기재된 결정 ;
- [0027] [17] 열중량 측정 · 시차열분석에 있어서의 발열 피크가 225°C 이고, 무수물정 (晶) 인, [6] 에 기재된 결정 ;
- [0028] [18] C 결정인, [1] 에 기재된 결정 ;
- [0029] [19] 분말 X 선 회절 스펙트럼에 있어서, 회절각 $2\theta = 7.2^\circ, 12.5^\circ, 13.0^\circ, 14.7^\circ, 19.2^\circ, 20.0^\circ, 21.4^\circ, 21.7^\circ, 24.7^\circ$, 및 26.0° 에 특징적인 피크를 갖는, [18] 에 기재된 결정 ;
- [0030] [20] 분말 X 선 회절 스펙트럼이, 도 3 에 나타내는 패턴을 갖는, [18] 에 기재된 결정 ;
- [0031] [21] 고체 NMR 스펙트럼 (^{13}C) 에 있어서, 화학 시프트 116.1 ppm, 119.6 ppm, 123.1 ppm, 126.1 ppm, 127.1 ppm, 130.0 ppm, 143.6 ppm, 150.3 ppm, 158.3 ppm, 160.7 ppm, 163.9 ppm, 165.5 ppm, 및 167.0 ppm 에 특징적인 피크를 갖는, [18] 에 기재된 결정 ;

- [0032] [22] 고체 NMR 스펙트럼 (^{13}C) 이, 도 7 에 나타내는 패턴을 갖는, [18] 에 기재된 결정 ;
- [0033] [23] 적외 흡수 스펙트럼 (KBr 법) 에 있어서, 파수 745 cm^{-1} , 751 cm^{-1} , 809 cm^{-1} , 820 cm^{-1} , 971 cm^{-1} , 1006 cm^{-1} , 1613 cm^{-1} , 1682 cm^{-1} , 및 1710 cm^{-1} 에 특징적인 흡수 피크를 갖는, [18] 에 기재된 결정 ;
- [0034] [24] 적외 흡수 스펙트럼 (KBr 법) 이, 도 10 에 나타내는 패턴을 갖는, [18] 에 기재된 결정 ;
- [0035] [25] 열중량 측정 · 시차열분석에 있어서의 흡열 피크가 $88\text{ }^{\circ}\text{C}$ 이고, 발열 피크가 $225\text{ }^{\circ}\text{C}$ 인, [18] 에 기재된 결정 ;
- [0036] [26] 나트륨 4-메틸-2-[4-(2-메틸프로폭시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 ;
- [0037] [27] [26] 에 기재된 화합물의 결정 ;
- [0038] [28] 분말 X 선 회절 스펙트럼에 있어서, 회절각 $2\theta = 7.2^{\circ}$, 10.9° , 13.3° , 15.9° , 18.2° , 20.8° , 22.1° , 25.2° , 26.1° , 및 29.1° 에 특징적인 피크를 갖는, [27] 에 기재된 결정 ;
- [0039] [29] 분말 X 선 회절 스펙트럼이, 도 4 에 나타내는 패턴을 갖는, [27] 에 기재된 결정 ;
- [0040] [30] 열중량 측정 · 시차열분석에 있어서의 발열 피크가 $281\text{ }^{\circ}\text{C}$ 인, [27] 에 기재된 결정 ;
- [0041] [31] [1] ~ [30] 중 어느 하나에 기재된 화합물 또는 그 결정, 및 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 의약 조성물 ;
- [0042] [32] [1] ~ [30] 중 어느 하나에 기재된 화합물 또는 그 결정을 유효 성분으로서 함유하는, 크산틴옥시디아제 저해약 ;
- [0043] [33] [1] ~ [30] 중 어느 하나에 기재된 화합물 또는 그 결정을 유효 성분으로서 함유하는, 통풍, 고요산혈증, 중앙 붓기 증후군, 요로 결석, 고혈압증, 지질 이상증, 당뇨병, 심혈관 질환, 신장 질환, 호흡기 질환, 염증성 장질환 및 자기면역성 질환으로 이루어지는 군에서 선택되는 하나 이상의 질환의 치료약 또는 예방약 ;
- [0044] [34] 4-메틸-2-[4-(2-메틸프로폭시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산의 알킬에스테르를 용매에 현탁하고, 염기의 수용액을 첨가하여 가수분해하는 공정 ; 및
- [0045] 반응물을 중화하는 공정 ;
- [0046] 을 포함하는, 4-메틸-2-[4-(2-메틸프로폭시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산의 결정 (A 결정) 의 제조 방법 ;
- [0047] [35] 중화물에 물을 첨가하여 교반하는 공정을 추가로 포함하는, [34] 에 기재된 제조 방법 ;
- [0048] [36] 4-메틸-2-[4-(2-메틸프로폭시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산의 A 결정을 용매에 현탁하는 공정을 포함하는, 4-메틸-2-[4-(2-메틸프로폭시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산의 결정 (B 결정) 의 제조 방법 ;
- [0049] [37] 현탁액을 가열하는 공정을 추가로 포함하는, [36] 에 기재된 제조 방법 ;
- [0050] [38] 용매가, 에테르류, 케톤류, 에스테르류, 알코올류, 물, 또는 이들의 혼합 용매인, [36] 또는 [37] 에 기재된 제조 방법 ; 및
- [0051] [39] 4-메틸-2-[4-(2-메틸프로폭시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산의 N,N-디메틸포름아미드 용액을 정석하는 것을 포함하는, 4-메틸-2-[4-(2-메틸프로폭시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산의 결정 (C 결정) 의 제조 방법 ;
- [0052] 이다.

발명의 효과

[0053] 본 발명에 의해, 통풍, 고요산혈증, 중앙 붓기 증후군, 요로 결석, 고혈압증, 지질 이상증, 당뇨병, 동맥경화증이나 심부전 등의 심혈관 질환, 당뇨병성 신증 등의 신장 질환, 만성 폐색성 폐질환 등의 호흡기 질환, 염증성 장질환 또는 자기면역성 질환 등, 크산틴옥시디아제가 관여하는 질환의 치료약 또는 예방약으로서 유용한, 아조

르벤젠 유도체의 결정, 및 그 제조 방법이 제공된다. 본 발명의 화합물 (I) 의 결정, 또는 화합물 (II) 혹은 그 결정은, 의약품 제조용 원체로서 사용할 수 있다. 또, 본 발명의 화합물 (I) 의 결정, 또는 화합물 (II) 혹은 그 결정의 제조 방법은, 공업적인 제조에 적합한 방법이다.

도면의 간단한 설명

- [0054] 도 1 은, 화합물 (I) 의 A 결정의 분말 X 선 회절 스펙트럼이다.
- 도 2 는, 화합물 (I) 의 B 결정의 분말 X 선 회절 스펙트럼이다.
- 도 3 은, 화합물 (I) 의 C 결정의 분말 X 선 회절 스펙트럼이다.
- 도 4 는, 화합물 (II) 의 A 결정의 분말 X 선 회절 스펙트럼이다.
- 도 5 는, 화합물 (I) 의 A 결정의 고체 NMR 스펙트럼 (¹³C) 이다.
- 도 6 은, 화합물 (I) 의 B 결정의 고체 NMR 스펙트럼 (¹³C) 이다.
- 도 7 은, 화합물 (I) 의 C 결정의 고체 NMR 스펙트럼 (¹³C) 이다.
- 도 8 은, 화합물 (I) 의 A 결정의 적외 흡수 스펙트럼 (KBr 법) 이다.
- 도 9 는, 화합물 (I) 의 B 결정의 적외 흡수 스펙트럼 (KBr 법) 이다.
- 도 10 은, 화합물 (I) 의 C 결정의 적외 흡수 스펙트럼 (KBr 법) 이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

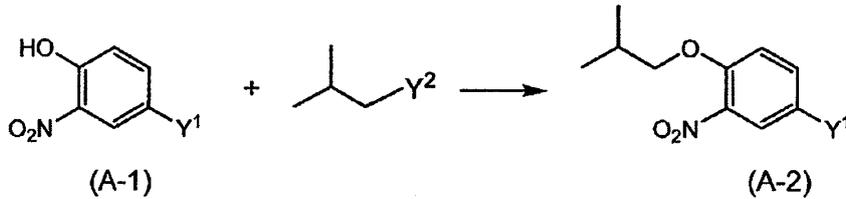
- [0055] 「크산틴옥시다아제」는, 일반적으로 하이포크산틴으로부터 크산틴, 또한 요산으로의 산화 반응을 촉매하는 효소라는 광의와, 동 반응을 촉매하는 효소의 하나인 옥시다아제형의 크산틴옥시도레딕타아제라는 협의로 사용되지만, 본 발명에 있어서 「크산틴옥시다아제」란, 특별히 기재가 없는 한, 하이포크산틴으로부터 크산틴, 또한 요산으로의 산화 반응을 촉매하는 효소를 총칭한다. 이 반응을 담당하는 크산틴옥시도레딕타아제에는, 옥시다아제형과 데하이드로게나아제형의 2 개의 형태가 존재하지만, 어느 형태도 본 발명의 크산틴옥시다아제에 포함된다. 「크산틴옥시다아제 저해 활성」, 「크산틴옥시다아제 저해제」 등에 있어서도, 특별히 기재가 없는 한 「크산틴옥시다아제」는 상기 정의와 동일한 의미를 갖는다.
- [0056] 본 발명의 결정은, 분말 X 선 회절 스펙트럼, 고체 NMR 스펙트럼 (¹³C), 적외 흡수 스펙트럼 (KBr 법) 및/또는 열중량 측정·시차열분석 (TG/DTA) 등에 의해 특징지어진다. 이들 결정의 분말 X 선 회절 (XRD) 스펙트럼, 고체 NMR 스펙트럼 (¹³C) 및 적외 흡수 스펙트럼 (KBr 법) 은 특징적인 패턴을 나타내고, 각각의 결정은 특이적인 회절각 2θ 의 값을 갖는다. 또, 이들 결정은, 열중량 측정·시차열분석 (TG/DTA) 에 있어서도, 각각에 특징적인 열거동을 나타낸다.
- [0057] 화합물 (I) 의 A 결정은, 분말 X 선 회절 스펙트럼에 있어서, 회절각 2θ = 8.6° , 10.2° , 13.3° , 14.4° , 18.5° , 19.9° , 21.8° , 25.1° , 25.6° , 26.6° , 27.1° , 및 29.5° 에 특징적인 피크를 갖는다. 또, 화합물 (I) 의 A 결정은, 분말 X 선 회절 스펙트럼에 있어서, 도 1 에 나타내는 패턴을 갖는다.
- [0058] 화합물 (I) 의 A 결정은, 고체 NMR 스펙트럼 (¹³C) 에 있어서, 화학 시프트 116.3 ppm, 117.6 ppm, 120.0 ppm, 123.6 ppm, 125.9 ppm, 127.4 ppm, 143.7 ppm, 151.8 ppm, 161.1 ppm, 162.3 ppm, 및 165.5 ppm 에 특징적인 피크를 갖는다. 또, 화합물 (I) 의 A 결정은, 고체 NMR 스펙트럼 (¹³C) 에 있어서, 도 5 에 나타내는 패턴을 갖는다.
- [0059] 화합물 (I) 의 A 결정은, 적외 흡수 스펙트럼 (KBr 법) 에 있어서, 파수 745 cm⁻¹, 822 cm⁻¹, 889 cm⁻¹, 975 cm⁻¹, 997 cm⁻¹, 1611 cm⁻¹, 및 1705 cm⁻¹ 에 특징적인 흡수 피크를 갖는다. 또, 화합물 (I) 의 A 결정은, 적외 흡수 스펙트럼 (KBr 법) 에 있어서, 도 8 에 나타내는 패턴을 갖는다.
- [0060] 화합물 (I) 의 A 결정은, 열중량 측정·시차열분석 (TG/DTA) 에 있어서, 222 °C 에 발열 피크를 갖는다. A 결정은 무수물정 (晶) 이다.

- [0061] 화합물 (I) 의 B 결정은, 분말 X 선 회절 스펙트럼에 있어서, 회절각 $2\theta = 10.1^\circ, 12.6^\circ, 13.1^\circ, 14.0^\circ, 18.6^\circ, 24.2^\circ, 25.2^\circ, 25.7^\circ, 27.2^\circ$, 및 30.5° 에 특징적인 피크를 갖는다. 또, 화합물 (I) 의 B 결정은, 분말 X 선 회절 스펙트럼에 있어서, 도 2 에 나타내는 패턴을 갖는다.
- [0062] 화합물 (I) 의 B 결정은, 고체 NMR 스펙트럼 (^{13}C) 에 있어서, 화학 시프트 115.4 ppm, 118.0 ppm, 119.8 ppm, 123.2 ppm, 126.4 ppm, 129.1 ppm, 142.7 ppm, 151.2 ppm, 160.9 ppm, 및 166.6 ppm 에 특징적인 피크를 갖는다. 또, 화합물 (I) 의 B 결정은, 고체 NMR 스펙트럼 (^{13}C) 에 있어서, 도 6 에 나타내는 패턴을 갖는다.
- [0063] 화합물 (I) 의 B 결정은, 적외 흡수 스펙트럼 (KBr 법) 에 있어서, 파수 $744\text{ cm}^{-1}, 810\text{ cm}^{-1}, 972\text{ cm}^{-1}, 997\text{ cm}^{-1}, 1005\text{ cm}^{-1}, 1611\text{ cm}^{-1}$, 및 1710 cm^{-1} 에 특징적인 흡수 피크를 갖는다. 또, 화합물 (I) 의 B 결정은, 적외 흡수 스펙트럼 (KBr 법) 에 있어서, 도 9 에 나타내는 패턴을 갖는다.
- [0064] 화합물 (I) 의 B 결정은, 열중량 측정·시차열분석 (TG/DTA) 에 있어서, 225°C 에 발열 피크를 갖는다. B 결정은 무수물정이다.
- [0065] 화합물 (I) 의 C 결정은, 분말 X 선 회절 스펙트럼에 있어서, 회절각 $2\theta = 7.2^\circ, 12.5^\circ, 13.0^\circ, 14.7^\circ, 19.2^\circ, 20.0^\circ, 21.4^\circ, 21.7^\circ, 24.7^\circ$, 및 26.0° 에 특징적인 피크를 갖는다. 또, 화합물 (I) 의 C 결정은, 분말 X 선 회절 스펙트럼에 있어서, 도 3 에 나타내는 패턴을 갖는다.
- [0066] 화합물 (I) 의 C 결정은, 고체 NMR 스펙트럼 (^{13}C) 에 있어서, 화학 시프트 116.1 ppm, 119.6 ppm, 123.1 ppm, 126.1 ppm, 127.1 ppm, 130.0 ppm, 143.6 ppm, 150.3 ppm, 158.3 ppm, 160.7 ppm, 163.9 ppm, 165.5 ppm, 및 167.0 ppm 에 특징적인 피크를 갖는다. 또, 화합물 (I) 의 C 결정은, 고체 NMR 스펙트럼 (^{13}C) 에 있어서, 도 7 에 나타내는 패턴을 갖는다.
- [0067] 화합물 (I) 의 C 결정은, 적외 흡수 스펙트럼 (KBr 법) 에 있어서, 파수 $745\text{ cm}^{-1}, 751\text{ cm}^{-1}, 809\text{ cm}^{-1}, 820\text{ cm}^{-1}, 971\text{ cm}^{-1}, 1006\text{ cm}^{-1}, 1613\text{ cm}^{-1}, 1682\text{ cm}^{-1}$, 및 1710 cm^{-1} 에 특징적인 흡수 피크를 갖는다. 또, 화합물 (I) 의 C 결정은, 적외 흡수 스펙트럼 (KBr 법) 에 있어서, 도 10 에 나타내는 패턴을 갖는다.
- [0068] 화합물 (I) 의 C 결정은, 열중량 측정·시차열분석 (TG/DTA) 에 있어서, 88°C 에 흡열 피크, 225°C 에 발열 피크를 갖는다. C 결정은 디메틸포름아미드와 1 : 1 의 비율로 용매화물을 형성하고 있는 것이라고 생각된다.
- [0069] 화합물 (II) 의 A 결정은, 분말 X 선 회절 스펙트럼에 있어서, 회절각 $2\theta = 7.2^\circ, 10.9^\circ, 13.3^\circ, 15.9^\circ, 18.2^\circ, 20.8^\circ, 22.1^\circ, 25.2^\circ, 26.1^\circ$, 및 29.1° 에 특징적인 피크를 갖는다. 또, 화합물 (II) 의 A 결정은, 분말 X 선 회절 스펙트럼에 있어서, 도 4 에 나타내는 패턴을 갖는다. 열중량 측정·시차열분석 (TG/DTA) 에 있어서, 281°C 에 발열 피크를 갖는다. A 결정은 무수물정이다.
- [0070] 여기서 「특징적인 피크」란 각각의 결정 다형의 분말 X 선 회절 스펙트럼, 고체 NMR 스펙트럼 (^{13}C) 및 적외 흡수 스펙트럼 (KBr 법) 에 있어서 주로 보이는 피크 및 고유의 피크를 의미한다. 본 발명의 회절각으로 특정되는 결정에는, 상기 특징적인 피크 이외의 피크를 보이는 것도 포함된다.
- [0071] 분말 X 선 회절 스펙트럼에 있어서의 회절각 2θ 의 위치 및 상대 강도는 측정 조건에 따라 다소 변동할 수 있는 것이기 때문에, 2θ 가 조금 상이한 경우라도, 적절히 스펙트럼 전체의 패턴을 참조하여 결정형의 동일성은 인정되어야 하고, 이러한 오차 범위의 결정도 본 발명에 포함된다. 2θ 의 오차로는, 예를 들어 $\pm 0.5^\circ, \pm 0.2^\circ$ 가 생각된다. 즉, 상기 회절각으로 특정되는 결정에는, $\pm 0.5^\circ$ 내지 $\pm 0.2^\circ$ 의 범위에서 일치하는 것도 포함된다.
- [0072] 일반적으로, 고체 NMR 스펙트럼 (^{13}C) 에 있어서의 화학 시프트도, 오차가 생길 수 있는 것이다. 이러한 오차로는, 예를 들어 $\pm 0.25\text{ ppm}$, 전형적으로는 $\pm 0.5\text{ ppm}$ 의 범위이다. 즉, 상기 화학 시프트로 특정되는 결정형은 $\pm 0.25\text{ ppm}$ 내지 $\pm 0.5\text{ ppm}$ 의 범위에서 일치하는 것도 포함된다.
- [0073] 일반적으로, 적외 흡수 스펙트럼 (KBr 법) 에 있어서의 흡수 피크도, 오차가 생길 수 있는 것이다. 이러한 오차로는, 예를 들어 $\pm 2\text{ cm}^{-1}$, 전형적으로는 $\pm 5\text{ cm}^{-1}$ 의 범위이다. 즉, 상기 파수로 특정되는 결정형은 ± 2

cm^{-1} 내지 $\pm 5 \text{ cm}^{-1}$ 의 범위에서 일치하는 것도 포함된다.

- [0074] 열중량 측정·시차열분석 (TG/DTA) 에 있어서, 「발열 피크」 및 「흡열 피크」란, 피크의 개시점의 온도이고, 외삽에 의해 구한 발열 및 흡열 개시 온도를 말한다. TG/DTA 에 있어서의 흡열 및 발열 피크도 측정 조건에 따라 다소 변동할 수 있다. 오차로는, 예를 들어 $\pm 5 \text{ }^\circ\text{C}$, $\pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ 의 범위가 생각된다. 즉, 상기 피크로 특정되는 결정은 $\pm 5 \text{ }^\circ\text{C}$ 내지 $\pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ 의 범위에서 일치하는 것도 포함된다.
- [0075] 또한, 분말 X 선 회절 스펙트럼, 고체 ^{13}C NMR 스펙트럼, 적외 흡수 스펙트럼 (KBr 법), TG/DTA 어느 것에 대해서도, 결정의 표준품, 예를 들어 본원 실시예 기재의 방법에 의해 얻어진 각 결정의 실측치와, 본원 기재의 수치의 차도, 측정 오차로서 허용될 수 있다. 즉, 이러한 방법에 의해 산출된 오차 범위 내에서, 회절각, 화학 시프트, 적외 흡수 피크, 또는 흡열 및 발열 피크가 일치하는 결정도 본 발명의 결정에 포함된다.
- [0076] 화합물 (I) 의 A 결정은, 화합물 (I) 의 알킬에스테르를 용매에 현탁하고, 염기의 수용액을 첨가하여 가수분해하는 공정 ; 및 반응물을 중화하는 공정 ; 을 포함하는 방법에 의해 제조할 수 있다.
- [0077] 또, 화합물 (I) 의 A 결정의 제조 방법은, 추가로 중화물에 물을 첨가하는 공정, 이어서 반응 용액을 교반하는 공정을 포함할 수 있다.
- [0078] 화합물 (I) 의 알킬에스테르를 현탁하는 용매로는, 예를 들어 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등의 방향족 탄화수소류, 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란 (THF), 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 1,2-디에톡시에탄, 메틸 tert-부틸에테르 등의 에테르류, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 클로로포름 등의 할로겐화탄화수소류, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 부탄올, 헥사플루오로-2-프로판올, 트리플루오로에탄올 등의 알코올류, N,N-디메틸포름아미드 (DMF), N,N-디메틸아세트아미드 (DMA), N-메틸피롤리돈, 디메틸술폰사이드 (DMSO), 아세토니트릴, 아세톤, 아세트산에틸, 물 또는 이들의 혼합 용매 등을 들 수 있다. 바람직하게는, 에테르류 혹은 알코올류, 물 또는 이들의 혼합 용매이다.
- [0079] 화합물 (I) 의 알킬에스테르로는, 탄소수 1 ~ 6 의 알킬에스테르가 바람직하고, 에틸에스테르가 보다 바람직하다. 여기서, 알킬에스테르란, 직사슬 또는 분기 사슬의 지방족 포화 탄화수소에스테르를 말한다. 탄소수 1 ~ 6 의 알킬에스테르로는, 메틸에스테르, 에틸에스테르, 이소프로필에스테르, t-부틸에스테르 등을 구체 예로서 들 수 있다.
- [0080] 화합물 (I) 의 알킬에스테르로부터 화합물 (I) 로의 가수분해 반응은, 화합물 (I) 의 알킬에스테르를 상기 용매 (예를 들어, 알킬에스테르의 15 배량) 에 현탁시킨 후, 화합물 (I) 의 알킬에스테르에 등량, 혹은 조금 과잉의 염기를 반응시킴으로써 진행한다. 바람직한 염기로는, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬을 들 수 있다. 본 반응은 $0 \text{ }^\circ\text{C}$ 내지 $100 \text{ }^\circ\text{C}$ 에서 진행하지만, 바람직하게는 $20\text{-}30 \text{ }^\circ\text{C}$ 이다.
- [0081] 가수분해 반응 후, 사용한 염기와 등량, 혹은 조금 과잉의 산을 반응시킴으로써 중화한다. 바람직한 산으로는, 염산을 들 수 있다. 중화 반응은 $0 \text{ }^\circ\text{C}$ 내지 $100 \text{ }^\circ\text{C}$ 에서 진행하지만, 바람직하게는 $0\text{-}30 \text{ }^\circ\text{C}$ 이다.
- [0082] 이어서, 중화시킨 반응물에 물 (예를 들어, 알킬에스테르의 5 배량) 을 첨가하여 1 시간 교반한 후, 석출물을 여과 채취, 건조시켜 결정을 얻는다. 용매량, 물의 첨가량, 교반 조건, 여과 분리까지의 시간은 특별히 한정되지 않지만, 그들 조건이 결정의 수율, 화학 순도, 입자경, 입도 분포 등에 영향을 주는 경우가 있으므로, 목적에 따라 조합하여 설정하는 것이 바람직하다. 여과 채취는 통상적인 방법, 예를 들어 자연 여과, 가압 여과, 감압 여과, 또는 원심분리를 사용할 수 있다. 건조는 통상적인 방법, 예를 들어 자연 건조, 감압 건조, 가열 건조, 감압 가열 건조를 사용할 수 있다.
- [0083] 화합물 (I) 의 알킬에스테르의 합성은 어떠한 방법으로 실시해도 되지만, 예를 들어 이하의 방법으로 합성할 수 있다.
- [0084] 화합물 (A-2) 의 합성

[0085] [화학식 1]



[0086]

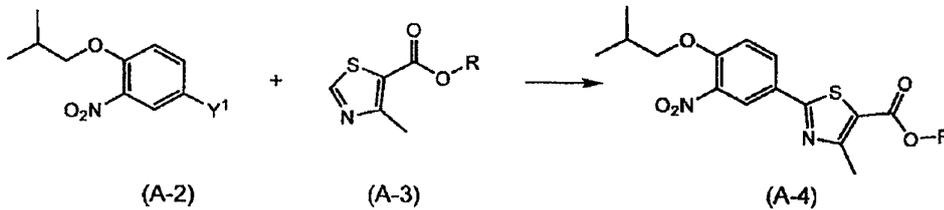
[0087] (식 중, Y¹ 및 Y² 는 탈리기를 나타낸다)

[0088] Y¹ 및 Y² 로 나타내는 탈리기로는 할로겐 원자, 메탄술폰닐옥시기, p-톨루엔술폰닐옥시기, 트리플루오로메탄술폰닐옥시기 등을 들 수 있다. 본 반응은, 화합물 (A-1) 에 있어서의 페놀성 수산기에 염기 존재하에서, 탈리기를 가진 알킬화 시약을 반응시킴으로써 화합물 (A-2) 를 합성하는 방법이다. 사용하는 염기로는, 수소화나트륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘 등의 무기염, 나트륨에톡사이드, 나트륨메톡사이드, t-부톡시칼륨 등의 금속 알콕사이드, 트리에틸아민, 피리딘, 4-아미노피리딘, N-에틸-N,N-디이소프로필아민 (DIPEA), 1,8-디아자비시클로[5.4.0]-7-운데센 (DBU) 등의 유기 아민이 사용된다. 본 반응은, 0 °C ~ 140 °C 하에서, 반응에 불활성인 용매 중, 화합물 (A-1) 에 등량, 혹은 조금 과잉으로 염기를 반응시킨 후에, 등량 혹은 과잉량의 알킬화 시약을 첨가하고, 통상 0.5 ~ 16 시간 반응시킴으로써 실시된다.

본 반응은 질소 등의 불활성 가스 분위기하에서 실시하는 것이 바람직하다. 여기에, 용매로는 특별히 한정은 되지 않지만, 예를 들어 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란 (THF), 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 1,2-디에톡시에탄 등의 에테르류, N,N-디메틸포름아미드 (DMF), N-메틸피롤리돈, 디메틸설폭사이드 (DMSO), 물 또는 이들의 혼합 용매 등을 들 수 있다.

[0089] 화합물 (A-4) 의 합성

[0090] [화학식 2]



[0091]

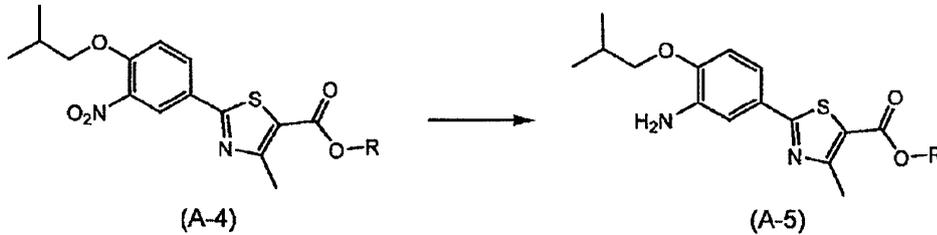
[0092] (식 중, R 은 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기를 나타낸다)

[0093] 본 합성법은, 화합물 (A-2) 와 (A-3) 을 커플링시킴으로써, 화합물 (A-4) 를 합성하는 방법이다. Y¹ 로 나타내는 탈리기로는 할로겐 원자, 메탄술폰닐옥시기, p-톨루엔술폰닐옥시기, 트리플루오로메탄술폰닐옥시기 등을 들 수 있다. 본 반응은 화합물 (A-2) 와 (A-3) 을 등량, 혹은 일방을 과잉으로 이용하여, 반응에 불활성인 용매 중, 염기 및 천이 금속 촉매 존재하, 경우에 따라 배위자, 카복실산 및 구리 (I 가 또는 II 가) 염을 첨가하고, 실온 ~ 가열 환류하에서, 통상 0.5 시간 ~ 2 일간 반응시키는 것에 의해 실시된다. 본 반응은 질소 등의 불활성 가스 분위기하에서 실시하는 것이 바람직하다. 여기에, 용매로는 특별히 한정은 되지 않지만, 예를 들어 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등의 방향족 탄화수소류, 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란 (THF), 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 1,2-디에톡시에탄 등의 에테르류, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 클로로포름 등의 할로젠화탄화수소류, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 부탄올 등의 알코올류, N,N-디메틸포름아미드 (DMF), N-메틸피롤리돈, 디메틸설폭사이드 (DMSO), 물 또는 이들의 혼합 용매 등을 들 수 있다. 염기로는, 수소화리튬, 수소화나트륨, 수소화칼륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 불화칼륨, 불화세슘, 인산 3 칼륨, 아세트산나트륨, 아세트산칼륨 등, 탄소수 1 ~ 6 의 알콕사이드의 금속염 (리튬염, 나트륨염, 칼륨염, 마그네슘염), 탄소수 1 ~ 6 의 알킬 아니온의 금속염 (리튬염, 나트륨염, 칼륨염, 마그네슘염), 테트라 (탄소수 1 ~ 4 의 알킬) 암모늄염 (불화염, 염화염, 브롬화염), 디이소프로필에틸아민, 트리부틸아민, N-메틸모르폴린, 디아자비시클로운데센, 디아자비시클로옥탄, 또는 이미다졸 등을 들 수 있다. 천이 금속 촉매로는, 구리, 팔라듐, 코발트, 철, 로듐, 루테튬, 및 이리듐 등을 들 수 있다. 배위자로는, 트리(t-부틸)포스핀, 트리(시클로헥실)포스핀, t-부틸디시클로헥실포스핀, 디(t-부틸)시클로헥실포스핀, 또는 디(t-

부틸)메틸포스핀 등을 들 수 있다. 구리 (I 가 또는 II 가) 염으로는, 염화구리 (I), 브롬화구리 (I), 요오드화구리 (I), 아세트산구리 (I), 불화구리 (II), 염화구리 (II), 브롬화구리 (II), 요오드화구리 (II), 아세트산구리 (II) 및 이들의 수화물, 그리고 이들의 혼합물 등을 들 수 있다. 카르복실산으로는, 포름산, 아세트산, 프로피온산, n-부틸산, 이소부틸산, 펜탄산, 이소펜탄산, 피발산, 및 트리플루오로아세트산 등을 들 수 있다.

[0094] 화합물 (A-5) 의 합성

[0095] [화학식 3]



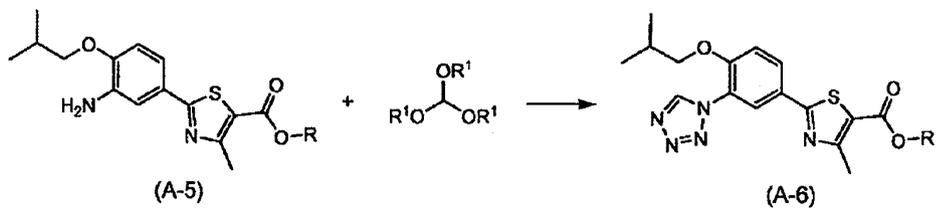
[0096]

[0097] (식 중, R 은 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기를 나타낸다)

[0098] 본 합성법은, 화합물 (A-4) 의 니트로기를 환원함으로써, 화합물 (A-5) 를 합성하는 방법이다. 본 반응은, 화합물 (A-4) 를, 반응에 불활성인 용매 중, 천이 금속 촉매 존재하, 수소 가스 분위기하, 실온 ~ 가열 환류하에서, 통상 0.5 시간 ~ 2 일간 반응시키는 것에 의해 실시된다. 여기에, 용매로는 특별히 한정은 되지 않지만, 예를 들어, 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등의 방향족 탄화수소류, 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란 (THF), 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 1,2-디에톡시에탄 등의 에테르류, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 클로로포름 등의 할로겐화탄화수소류, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 부탄올 등의 알코올류, N,N-디메틸포름아미드 (DMF), N-메틸피롤리돈, 디메틸설폭사이드 (DMSO), 아세트산에틸 또는 이들의 혼합 용매 등을 들 수 있다. 천이 금속 촉매로는, 팔라듐-탄소, 수산화팔라듐, 팔라듐 블랙, 백금-탄소, 라니 니켈 등이 바람직하다.

[0099] 화합물 (A-6) 의 합성

[0100] [화학식 4]



[0101]

[0102] (식 중, R 및 R¹ 은, 독립적으로 탄소수 1 ~ 6 의 알킬기를 나타낸다)

[0103] 본 합성법은, 화합물 (A-5) 와 오르토포름산에스테르와 아지드 화합물을 반응시켜 테트라졸 고리를 합성하는 방법이다. 본 반응은, 화합물 (A-5), 오르토포름산에스테르와 아지드 화합물을 등량, 혹은 어느 것을 과잉으로 사용하여, 반응에 불활성인 용매 중, 산 존재하, 실온 ~ 가열 환류하에서, 통상 0.5 시간 ~ 2 일간 반응시키는 것에 의해 실시된다. 본 반응은 질소 등의 불활성 가스 분위기하에서 실시하는 것이 바람직하다. 오르토포름산에스테르로는, 오르토포름산트리메틸 및 오르토포름산트리에틸 등을 들 수 있다. 또, 아지드 화합물로는, 나트륨아지드, 트리메틸실릴아지드 등을 들 수 있다. 사용하는 산으로는 포름산, 아세트산 등의 유기산, 염산, 황산 등의 무기산, 인듐트리플레이트, 이테르븀트리플레이트, 아연트리플레이트, 트리클로로인듐 등의 루이스산을 들 수 있다. 이들 반응에 사용되는 용매로는 특별히 한정은 되지 않지만, 예를 들어 벤젠, 톨루엔, 디클로로메탄, 디클로로에탄, 클로로포름, 4 염화탄소, 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란 (THF), 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 1,2-디에톡시에탄, N,N-디메틸포름아미드 (DMF), N-메틸피롤리돈, 디메틸설폭사이드 (DMSO) 또는 이들의 혼합 용매 등을 들 수 있고, 아세트산 등의 산을 용매로서 사용해도 된다.

[0104] 상기 중간체 화합물은, 합성 과정에 있어서, 필요하면 재결정, 재침전 또는 여러 가지 크로마토그래피법 등의 통상적인 방법에 의해 정제할 수 있다.

[0105] 화합물 (I) 의 B 결정은, 화합물 (I) 의 A 결정을 용매에 현탁하는 공정을 포함하는 방법에 의해 제조할 수 있다.

[0106] 또, 화합물 (I) 의 B 결정의 제조 방법은, 또한 이어서 반응 용액을 가열하는 공정을 포함할 수 있다.

[0107] 화합물 (I) 의 B 결정의 제조에 있어서, A 결정을 현탁하는 용매로는, 예를 들어 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등의 방향족 탄화수소류, 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란 (THF), 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 1,2-디에톡시에탄, 메틸 tert-부틸에테르 등의 에테르류, 아세톤, 2-부탄온 등의 케톤류, 아세트산에틸, 아세트산이소부틸 등의 에스테르류, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 클로로포름 등의 할로겐화탄화수소류, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 부탄올, 헥사플루오로-2-프로판올, 트리플루오로에탄올 등의 알코올류, N,N-디메틸포름아미드 (DMF), N,N-디메틸아세트아미드 (DMA), N-메틸피롤리돈, 디메틸술폰사이드 (DMSO), 아세토니트릴, 아세톤, 아세트산에틸, 메틸에틸케톤, 물 또는 이들의 혼합 용매 등을 들 수 있다. 바람직하게는, 에테르류, 케톤류, 에스테르류, 알코올류, 물 또는 이들의 혼합 용매이다.

[0108] 화합물 (I) 의 A 결정의 화합물 (I) 의 B 결정으로의 변환은, 화합물 (I) 의 A 결정을 상기 용매 (예를 들어, 화합물 (I) 의 A 결정의 5 ~ 60 배량) 에 현탁시킨 후, 반응 용액을 6 시간 가열 환류시킴으로써 진행한다.

[0109] 이어서, 반응 용액을 25 °C 에서 교반한 후, 석출물을 여과 채취, 건조시켜 결정을 얻는다. 용매량, 가열 시간, 교반 조건, 여과 분리까지의 시간은 특별히 한정되지 않지만, 그들 조건이 결정의 수율, 화학 순도, 입자경, 입도 분포 등에 영향을 주는 경우가 있으므로, 목적에 따라 조합하여 설정하는 것이 바람직하다. 여과 채취는 통상적인 방법, 예를 들어 자연 여과, 가압 여과, 감압 여과, 또는 원심분리를 사용할 수 있다. 건조는 통상적인 방법, 예를 들어 자연 건조, 감압 건조, 가열 건조, 감압 가열 건조를 사용할 수 있다.

[0110] 화합물 (I) 의 C 결정은, 화합물 (I) 을 N,N-디메틸포름아미드 용매에 의해 정석함으로써 얻어진다.

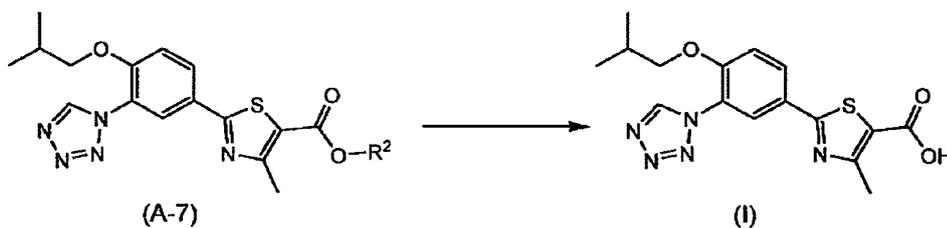
[0111] 화합물 (I) 에 N,N-디메틸포름아미드 (예를 들어, 화합물 (I) 의 10 배량) 를 첨가하여, 80 °C 에서 가열 교반하여 용해시킨다. 반응 용액을 20-30 °C 로 냉각시켜, 2 시간 교반한다. 석출물을 여과 채취하고, 여과 물을 에탄올 (예를 들어, 화합물 (I) 의 10 배량) 로 세정한다. 모액을 20-30 °C 에서 7 일간 가만히 정지시키고, 석출물을 여과 채취, 건조시켜 결정을 얻는다. 용매, 교반 조건, 여과 분리까지의 시간은 특별히 한정되지 않지만, 그들 조건이 결정의 수율, 화학 순도, 입자경, 입도 분포 등에 영향을 주는 경우가 있으므로, 목적에 따라 조합하여 설정하는 것이 바람직하다. 여과 채취는 통상적인 방법, 예를 들어 자연 여과, 가압 여과, 감압 여과, 또는 원심분리를 사용할 수 있다. 건조는 통상적인 방법, 예를 들어 자연 건조, 감압 건조, 가열 건조, 감압 가열 건조를 사용할 수 있다.

[0112] 또, 화합물 (I) 의 C 결정은, 화합물 (I) 의 B 결정을 용매에 현탁하는 공정을 포함하는 방법에 의해서도 제조할 수 있다.

[0113] 화합물 (I) 의 B 결정에 N,N-디메틸포름아미드와 아세트산에틸의 1 대 1 의 혼합 용액 (예를 들어, 화합물 (I) 의 10 배량) 을 첨가하여, 실온에서 14 일간 교반시킨다. 용액을 여과하고, 여과물을 실온에서 건조시켜 결정을 얻는다. 용매, 교반 조건, 여과 분리까지의 시간은 특별히 한정되지 않지만, 그들 조건이 결정의 수율, 화학 순도, 입자경, 입도 분포 등에 영향을 주는 경우가 있으므로, 목적에 따라 조합하여 설정하는 것이 바람직하다. 여과 채취는 통상적인 방법, 예를 들어 자연 여과, 가압 여과, 감압 여과 또는 원심분리를 사용할 수 있다. 건조는 통상적인 방법, 예를 들어 자연 건조, 감압 건조, 가열 건조, 감압 가열 건조를 사용할 수 있다.

[0114] 화합물 (I) 은, 예를 들어 이하의 방법에 의해 합성할 수 있다.

[0115] [화학식 5]



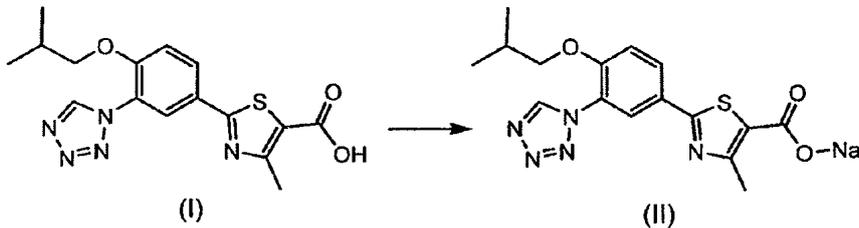
[0116]

[0117] (식 중, R² 는 카르복실기의 보호기를 나타낸다)

[0118] 본 합성법은, 화합물 (A-7) 의 보호기 R² 를 산 또는 염기 등에 의해 탈보호 시킴으로써, 화합물 (I) 을 합성하는 방법이다. 「카르복실기의 보호기」란, 예를 들어 PROTECTIVE GROUPS in ORGANIC SYNTHESIS, THIRD EDITION, John Wiley & Sons, Inc. 에 기재된 일반적인 카르복실기의 보호기이고, 예를 들어 메틸기, 에틸기, 이소프로필기, 헵틸기, t-부틸기, 메톡시메틸기, 메틸티오메틸기, 메톡시에톡시메틸기, 메톡시에틸기, 벤질기 등을 들 수 있다. 화합물 (A-7) 은, 상기 화합물 (A-6) 의 합성 방법에 있어서의 R 을 R² 로 치환한 방법에 의해 합성할 수 있다. 본 반응은, 화합물 (A-7) 에, 반응에 불활성인 용매 중, 산 또는 염기를 등량, 혹은 과잉으로 사용하여, 실온 ~ 가열 환류하에서, 통상 0.5 시간 ~ 5 일간 반응되는 것에 의해 실시된다. 여기에, 용매로는 특별히 한정은 되지 않지만, 예를 들어 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등의 방향족 탄화수소류, 디에틸 에테르, 테트라하이드로푸란 (THF), 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 1,2-디에톡시에탄 등의 에테르류, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 클로로포름 등의 할로젠화 탄화수소류, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 부탄올 등의 알코올류, N,N-디메틸포름아미드 (DMF), N-메틸피롤리돈, 디메틸설폭사이드 (DMSO), 물 또는 이들의 혼합 용매 등을 들 수 있다. 산으로는, 염화수소, 브롬화수소, 황산, 질산, 인산 등의 무기산 혹은 이들 산을 물 또는 유기 용매로 희석한 용액 등을 들 수 있다. 염기로는, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬, 탄산나트륨, 탄산칼륨 등의 무기 염기, 나트륨에톡사이드, 나트륨메톡사이드 등의 금속 알콕사이드, 혹은 이들 염기를 물 또는 유기 용매로 희석한 용액 등을 들 수 있다. 탈보호에 염기를 사용한 경우에는, 반응 후에 산을 첨가하여 중화함으로써 화합물 (I) 이 얻어진다. 중화에 사용하는 산으로는, 앞서 예시한 산을 사용할 수 있다. 얻어진 화합물 (I) 은, 필요하면 재결정, 재침전 또는 여러 가지 크로마토그래피법 등의 통상적인 방법에 의해 정제할 수 있다.

[0119] 화합물 (II) 의 A 결정은, 예를 들어 이하의 방법으로 합성할 수 있다.

[0120] [화학식 6]



[0121] 화합물 (II) 는, 화합물 (I) 을 용매에 현탁하고, 수산화나트륨을 첨가하는 공정을 포함하는 방법에 의해 제조할 수 있다. 또, 추가로 반응 용액을 교반하는 공정을 포함할 수 있다. 화합물 (I) 을 현탁하는 용매로는, 예를 들어 벤젠, 톨루엔, 자일렌 등의 방향족 탄화수소류, 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란 (THF), 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄, 1,2-디에톡시에탄 등의 에테르류, 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 클로로포름 등의 할로젠화탄화수소류, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 부탄올 등의 알코올류, N,N-디메틸포름아미드 (DMF), N-메틸피롤리돈, 디메틸설폭사이드 (DMSO), 물 또는 이들의 혼합 용매 등을 들 수 있다. 바람직하게는, 에테르류 혹은 알코올류, 물 또는 이들의 혼합 용매이다. 화합물 (I) 로부터 화합물 (II) 로의 염 형성 반응은, 화합물 (I) 을 상기 용매 (예를 들어, 카르복실산의 10 배량) 에 현탁시킨 후, 화합물 (I) 에 등량, 혹은 조금 과잉의 수산화나트륨을 반응시킴으로써 진행한다. 본 반응은 0 °C 내지 100 °C 에서 진행하지만, 바람직하게는 0-30 °C 이다.

[0123] 이어서, 1 시간 교반한 후, 석출물을 여과 채취, 건조시켜 결정을 얻는다. 용매량, 교반 조건, 여과 분리까지의 시간은 특별히 한정되지 않지만, 그들 조건이 결정의 수율, 화학 순도, 입자경, 입도 분포 등에 영향을 주는 경우가 있으므로, 목적에 따라 조합하여 설정하는 것이 바람직하다. 여과 채취는 통상적인 방법, 예를 들어 자연 여과, 가압 여과, 감압 여과, 또는 원심분리를 사용할 수 있다. 건조는 통상적인 방법, 예를 들어 자연 건조, 감압 건조, 가열 건조, 감압 가열 건조를 사용할 수 있다.

[0124] 상기 합성법에 있어서의 중간체 화합물은, 합성 과정에 있어서 필요하면 재결정, 재침전 또는 여러 가지 크로마토그래피법 등의 통상적인 방법에 의해 정제할 수 있다.

[0125] 본 발명의 각각의 결정은, 특징적인 분말 X 선 회절 스펙트럼, 고체 NMR 스펙트럼 (¹³C), 적외 흡수 스펙트럼

(KBr 법) 이나 열중량 측정·시차열분석 (TG/DTA) 에 의해 다른 결정형과 구별할 수 있지만, 다른 결정형의 혼합물이라는 점에 대해 언급하는 것은 아니다. 특정 결정을 단독으로 얻는 경우, 적어도 이들 측정 방법에 의해 검출할 수 없는 정도의 혼합이면 허용된다. 또, 의약으로서 각각 특정 결정을 원체로서 사용하는 경우, 다른 결정의 함유를 허용하지 않는 취지도 아니다.

- [0126] 본 발명의 각각의 결정은, 모두 의약의 유효 성분으로서 사용할 수 있다. 또, 단독 결정뿐만 아니라, 2 종 이상의 혼합물로 사용할 수 있다.
- [0127] 본 발명에 있어서, 화합물 (I) 및 화합물 (II) 의 결정은, 결정이 아닌 것에 비해, 제조 시의 취급이나 재현성, 안정성, 또 보존 안정성 등이 유리해진다.
- [0128] 본 발명의 화합물 (I) 의 결정, 또는 화합물 (II) 혹은 그 결정과, 의약상 허용되는 담체를 사용하여 의약 조성물로 할 수 있다.
- [0129] 본 발명의 화합물 (I) 의 결정, 또는 화합물 (II) 혹은 그 결정을 함유하는 제제는, 통상 제제화에 사용되는 첨가제를 사용하여 조제된다. 그것들 첨가제로는, 고형 제제의 경우 젓당, 백당, 포도당, 옥수수 전분, 감자 전분, 결정 셀룰로오스, 경질 무수 규산, 합성 규산알루미늄, 메타규산알루미늄산마그네슘, 및 인산수소칼슘 등의 부형제 ; 결정 셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 및 폴리비닐피롤리돈 등의 결합제 ; 전분, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 카르복시메틸셀룰로오스칼슘, 크로스카르멜로스나트륨, 및 카르복시메틸스타치나트륨 등의 붕괴제 ; 탭크, 및 스테아르산류 등의 활택제 ; 하이드록시메틸프로필셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트, 및 에틸셀룰로오스 등의 코팅제 ; 착색제 ; 반고형 제제인 경우 백색 바셀린 등의 기제, 액상 제제인 경우 에탄올 등의 용제, 에탄올 등의 용해 보조제, 파라옥시벤조산에스테르류 등의 보존제, 포도당 등의 등장화제, 시트르산류 등의 완충제, L-아스코르브산 등의 항산화제, EDTA 등의 킬레이트제, 및 폴리소르베이트 80 등의 현탁화제·유화제 등을 들 수 있다.
- [0130] 본 발명의 화합물 (I) 의 결정, 또는 화합물 (II) 혹은 그 결정은, 고형 제제, 반고형 제제, 및 액상 제제 등의 어느 제형, 경구제 및 비경구제 (주사제, 경피제, 점안제, 좌제, 경비제, 및 흡입제 등) 의 어느 적용 제제라도 사용할 수 있다.
- [0131] 본 발명의 화합물 (I) 의 결정, 또는 화합물 (II) 혹은 그 결정을 유효 성분으로서 함유하는 의약 조성물은, 크산틴옥시디아제 저해약, 혹은 통풍, 고요산혈증, 종양 붕괴 증후군, 요로 결석, 고혈압증, 지질 이상증, 당뇨병, 동맥경화증이나 심부전 등의 심혈관 질환, 당뇨병성 신증 등의 신장 질환, 만성 폐색성 폐질환 등의 호흡기 질환, 염증성 장질환 또는 자기면역성 질환 등, 크산틴옥시디아제가 관여하는 질환의 치료약 또는 예방약으로서 사용할 수 있다. 여기서, 「예방」이란, 아직 이환 또는 발증을 하고 있지 않은 개체에 있어서, 이환 또는 발증을 미연에 방지하는 것이고, 「치료」란 이미 이환 또는 발증한 개체에 있어서, 질환이나 증상을 치유, 억제 또는 개선시키는 것을 말한다.
- [0132] 실시예
- [0133] [측정 방법]
- [0134] 본 발명 결정의 분말 X 선 회절은, 이하의 조건으로 측정하였다.
- [0135] 장치 : 브루커 에이엑스에스 제조 D8 DISCOVER With GADDS CS
- [0136] 선원 : Cu·K α , 파장 : 1.541838 (10⁻¹⁰ m), 40 kv-40 mA, 입사측 평판 그래파이트 모노크로메이터, 콜리메이터 ϕ 300 μ m, 2 차원 PSPC 검출기, 스캔 3 ~ 40°
- [0137] [측정 방법]
- [0138] 본 발명 결정의 고체 NMR 스펙트럼 (¹³C) 은, 이하의 조건으로 측정하였다.
- [0139] 장치 : 브루커 제조 DSX300WB
- [0140] 측정핵 : ¹³C
- [0141] 펄스 반복 시간 : 5 초
- [0142] 플러스 모드 : CP/MAS 측정

- [0143] [측정 방법]
- [0144] 본 발명 결정의 적외 흡수 스펙트럼 (KBr 법) 은, 일본 약국방의 일반 시험법에 기재된 적외 흡수 스펙트럼 측정법의 브롬화칼륨 정제법에 따라, 이하의 조건으로 측정하였다.
- [0145] 장치 : 서모피셔 사이언티픽 제조 AVATAR320
- [0146] 측정 범위 : 4000 ~ 400 cm^{-1}
- [0147] 분해능 : 4 cm^{-1}
- [0148] 적산 횟수 : 64
- [0149] 본 발명 결정의 열중량 측정 · 시차열분석 (TG/DTA) 은, 이하의 조건으로 측정하였다.
- [0150] 장치 : 리가쿠 제조 TG8120
- [0151] 승온 속도 : 매분 10 $^{\circ}\text{C}$, 분위기 : 질소, 샘플 팬 : 알루미늄, 레퍼런스 : 알루미늄, 샘플링 : 1.0 초, 측정 온도 범위 : 25 ~ 300 $^{\circ}\text{C}$
- [0152] ^1H NMR 스펙트럼 (400 MHz, DMSO- d_6 또는 CDCl_3) 을 측정된 것에 대해서는, 그 화학 시프트 (δ : ppm) 및 커플링 상수 (J : Hz) 를 나타낸다. 이하의 약호는 각각 다음의 것을 나타낸다.
- [0153] 장치 : JEOL 제조 JMTC-400/54/SS
- [0154] s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, brs = broad singlet, m = multiplet
- [0155] [참고예 1]
- [0156] 에틸 4-메틸-2-[4-(2-메틸프로폭시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트의 제조
- [0157] (1) 4-브로모-2-니트로페놀 20.0 g 및 탄산칼륨 19.0 g 을 디메틸포름아미드 200 ml 에 현탁시키고, 질소 분위기하, 브롬화이소부틸 20.1 g 을 첨가하고, 110 $^{\circ}\text{C}$ 에서 22 시간 가열하였다. 반응 혼합액에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 식염수로 세정 후, 건조, 감압 농축을 실시하여, 4-브로모-1-(2-메틸프로폭시)-2-니트로벤젠 24.8 g 을 얻었다.
- [0158] (2) 4-브로모-1-(2-메틸프로폭시)-2-니트로벤젠 2.74 g 에 탄산수소화칼륨 2.10 g, 염화팔라듐 (II) 43.5 mg, 브롬화구리 (I) 205 mg 을 첨가하고, 톨루엔 35 ml 에 현탁시켰다. 그 후에 에틸 4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 2.05 g, 이소부티르산 92 μl 및 디-t-부틸시클로헥실포스핀 230 μl 를 첨가하고, 질소 분위기하, 120 $^{\circ}\text{C}$ 에서 14 시간 가열하였다. 반응 혼합액을 셀라이트 여과하여 불용물을 제거하고, 여과액에 물을 첨가하고, 아세트산에틸로 추출하였다. 유기층을 식염수로 세정 후, 건조, 감압 농축한 후에 통상적인 방법에 의해 정제하여, 에틸 4-메틸-2-[3-니트로-4-(2-메틸프로폭시)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 3.16 g 을 얻었다.
- $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.07 (6H, d, J=6.8 Hz), 1.39 (3H, t, J=6.8 Hz), 2.14-2.22 (1H, m), 2.77 (3H, s), 3.92 (2H, d, J=6.0 Hz), 4.36 (2H, q, J=6.8 Hz), 7.12 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.09 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 8.43 (1H, d, J=2.0 Hz)
- [0159]
- [0160] (3) 에틸 4-메틸-2-[3-니트로-4-(2-메틸프로폭시)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 3.16 g 을 에탄올 30 ml 에 현탁시키고, 팔라듐/탄소 (10 %wt) 200 mg 을 첨가한 후에, 수소 분위기하, 50 $^{\circ}\text{C}$ 에서 14 시간 교반하였다. 반응 혼합액을 여과하고, 여과액을 감압 농축함으로써, 에틸 2-[3-아미노-4-(2-메틸프로폭시)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 2.12 g 을 얻었다.
- [0161] (4) 에틸 2-[3-아미노-4-(2-메틸프로폭시)페닐]-4-메틸-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 2.12 g 을 아세트산 20 ml

에 현탁시킨 후, 아지화나트륨 780 mg, 오르토포름산트리에틸 1.78 g 을 첨가하고, 질소 분위기하, 70 °C 에서 2 시간 가열하였다. 실온까지 냉각시킨 후에 반응 혼합액에 물 20 ml 를 첨가하고, 통상적인 방법에 의해 정제하여, 에틸 4-메틸-2-[4-(2-메틸프로폭시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 2.25 g 을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.02 (6H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.40 (3H, t, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.10-2.17 (1H, m), 2.78 (3H, s), 3.95 (2H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 4.36 (2H, q, $J=6.8\text{ Hz}$), 7.18 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.07 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{ Hz}$), 8.46 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 9.21 (1H, s)

[0162]

[실시예 1]

[0164]

4-메틸-2-[4-(2-메틸프로폭시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산 (화합물 (I)) 의 A 결정의 제조

[0165]

에틸 4-메틸-2-[4-(2-메틸프로폭시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 883 g 을 테트라하이드로푸란/메탄올 = 1/1 의 혼합 용액 13.2 l 에 용해하고, 2 M 수산화나트륨 수용액 2.28 l 를 첨가하고, 20-30 °C 에서 3 시간 교반하였다. 20-30 °C 에서 교반하면서 반응 혼합액에 2 M 염산 2.28 l 를 천천히 첨가하고, 추가로 물 4.4 l 를 천천히 첨가하였다. 반응 용액을 20-30 °C 에서 1 시간 교반한 후, 결정을 여과 채취하였다. 얻어진 결정을, 메탄올/물 = 1/1 의 혼합 용매 4.4 l 및 물 4.4 l 로 세정 하였다. 결정을 50 °C 에서 감압 건조시켜, 4-메틸-2-[4-(2-메틸프로폭시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산의 결정 811 g 을 얻었다. 얻어진 결정의 XRD 를 도 1 에 나타낸다. 회절각 $2\theta = 8.6^\circ, 10.2^\circ, 13.3^\circ, 14.4^\circ, 18.5^\circ, 19.9^\circ, 21.8^\circ, 25.1^\circ, 25.6^\circ, 26.6^\circ, 27.1^\circ$, 및 29.5° 에 피크가 관측되었다. 얻어진 결정의 고체 NMR 스펙트럼 (^{13}C) 을 도 5 에 나타낸다. 화학 시프트 116.3 ppm, 117.6 ppm, 120.0 ppm, 123.6 ppm, 125.9 ppm, 127.4 ppm, 143.7 ppm, 151.8 ppm, 161.1 ppm, 162.3 ppm, 및 165.5 ppm 에 피크가 관측되었다. 얻어진 결정의 적외 흡수 스펙트럼 (KBr 법) 을 도 8 에 나타낸다. 파수 $745\text{ cm}^{-1}, 822\text{ cm}^{-1}, 889\text{ cm}^{-1}, 975\text{ cm}^{-1}, 997\text{ cm}^{-1}, 1611\text{ cm}^{-1}$, 및 1705 cm^{-1} 에 피크가 관측 되었다. 또, 열중량 측정·시차열분석 (TG/DTA) 에 있어서의 발열 피크는 222 °C 였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 0.85 (6H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 1.93-2.00 (1H, m), 2.66 (3H, s), 3.96 (2H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 7.48 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.18 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{ Hz}$), 8.27 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 9.79 (1H, s), 13.41 (1H, s)

[0166]

[실시예 2]

[0168]

4-메틸-2-[4-(2-메틸프로폭시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산 (화합물 (I)) 의 B 결정의 제조

[0169]

화합물 (I) 의 A 결정 3.0 g 을 아세트산에틸 21.0 ml 에 현탁시키고, 6 시간 환류하였다. 25 °C 로 냉각한 후에 25 °C 에서 30 분 교반하였다. 결정을 여과 채취하고, 15 ml 의 아세트산에틸로 세정하였다. 결정을 45 °C 에서 감압 건조시켜, 4-메틸-2-[4-(2-메틸프로폭시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산의 결정 2.9 g 을 얻었다. 얻어진 결정의 XRD 를 도 2 에 나타낸다. 회절각 $2\theta = 10.1^\circ, 12.6^\circ, 13.1^\circ, 14.0^\circ, 18.6^\circ, 24.2^\circ, 25.2^\circ, 25.7^\circ, 27.2^\circ$, 및 30.5° 에 피크가 관측되었다. 얻어진 결정의 고체 NMR 스펙트럼 (^{13}C) 을 도 6 에 나타낸다. 화학 시프트 115.4 ppm, 118.0 ppm, 119.8 ppm,

123.2 ppm, 126.4 ppm, 129.1 ppm, 142.7 ppm, 151.2 ppm, 160.9 ppm, 및 166.6 ppm 에 피크가 관측되었다. 얻어진 결정의 적외 흡수 스펙트럼 (KBr 법) 을 도 9 에 나타낸다. 파수 744 cm^{-1} , 810 cm^{-1} , 972 cm^{-1} , 997 cm^{-1} , 1005 cm^{-1} , 1611 cm^{-1} , 및 1710 cm^{-1} 에 피크가 관측되었다. 또, 열중량 측정·시차열분석 (TG/DTA) 에 있어서의 발열 피크는 $225\text{ }^{\circ}\text{C}$ 였다.

[0170] [참고예 2]

[0171] 4-메틸-2-[4-(2-메틸프로폭시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산 (화합물 (I)) 의 제조

[0172] 에틸 4-메틸-2-[4-(2-메틸프로폭시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 4.00 g 을 테트라하이드로푸란/메탄올 = 1/1 의 혼합 용액 60 ml 에 용해하고, 2 M 수산화나트륨 수용액 10.3 ml 를 첨가하고, 실온에서 3 시간 교반하였다. 반응 혼합액에 2 M 염산 10.3 ml 를 첨가하여 교반한 후에, 물 60 ml 를 첨가하고, 통상적인 방법에 의해 정제하여, 4-메틸-2-[4-(2-메틸프로폭시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산 3.50 g 을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , DMSO-d_6) δ : 0.85 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.93–2.00 (1H, m), 2.66 (3H, s), 3.96 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.18 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 8.27 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.79 (1H, s), 13.41 (1H, s)

[0173]

[0174] [실시예 3]

[0175] 4-메틸-2-[4-(2-메틸프로폭시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산 (화합물 (I)) 의 C 결정의 제조

[0176] 4-메틸-2-[4-(2-메틸프로폭시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실산 8.5 g 에 N,N-디메틸포름아미드 90 ml 를 첨가하고, $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 로 가열 교반함으로써 용해하였다. 실온으로 냉각 후, 실온에서 2 시간 교반한 후에, 여과를 실시하고, 여과물을 에탄올 90 ml 로 세정하였다. 모액을 실온에서 7 일간 가만히 정지시키고, 얻어진 결정을 에탄올 30 ml 로 세정하였다. 결정을 $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 에서 감압 건조시켜, 화합물 (I) 의 결정 1.0 g 을 얻었다. 얻어진 결정의 XRD 를 도 3 에 나타낸다. 회절각 $2\theta = 7.2^{\circ}$, 12.5° , 13.0° , 14.7° , 19.2° , 20.0° , 21.4° , 21.7° , 24.7° , 및 26.0° 에 피크가 관측되었다. 얻어진 결정의 고체 NMR 스펙트럼 (^{13}C) 을 도 7 에 나타낸다. 화학 시프트 116.1 ppm, 119.6 ppm, 123.1 ppm, 126.1 ppm, 127.1 ppm, 130.0 ppm, 143.6 ppm, 150.3 ppm, 158.3 ppm, 160.7 ppm, 163.9 ppm, 165.5 ppm, 및 167.0 ppm 에 피크가 관측되었다. 얻어진 결정의 적외 흡수 스펙트럼 (KBr 법) 을 도 10 에 나타낸다. 파수 745 cm^{-1} , 751 cm^{-1} , 809 cm^{-1} , 820 cm^{-1} , 971 cm^{-1} , 1006 cm^{-1} , 1613 cm^{-1} , 1682 cm^{-1} , 및 1710 cm^{-1} 에 피크가 관측되었다. 또, 열중량 측정·시차열분석 (TG/DTA) 에 있어서의 흡열 피크는 $88\text{ }^{\circ}\text{C}$, 발열 피크는 $225\text{ }^{\circ}\text{C}$ 였다.

[0177] [실시예 4]

[0178] 나트륨 4-메틸-2-[4-(2-메틸프로폭시)-3-(1H-1,2,3,4-테트라졸-1-일)페닐]-1,3-티아졸-5-카르복실레이트 (화합물 (II)) 의 A 결정의 제조

[0179] 수산화나트륨 400 mg 을 에탄올 36 ml 에 용해하고, 화합물 (I) 3.59 g 을 첨가하고, $20\text{--}30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 에서 1 시간 교반하였다. 그 후, 결정을 여과 채취하였다. 얻어진 결정을, 에탄올 10 ml 로 세정하였다. 결정을 $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 에서 감압 건조시켜, 화합물 (II) 의 결정 3.53 g 을 얻었다. 얻어진 결정의 XRD 를 도 4 에 나타낸다. 회절각 $2\theta = 7.2^{\circ}$, 10.9° , 13.3° , 15.9° , 18.2° , 20.8° , 22.1° , 25.2° , 26.1° , 및 29.1° 에 피크가 관측되었다. 또, 열중량 측정·시차열분석 (TG/DTA) 에 있어서의 발열 피크는 $281\text{ }^{\circ}\text{C}$ 였다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d6) δ : 0.85 (6H, d, $J = 6.8\text{ Hz}$), 1.92-1.99 (1H, m), 2.59 (3H, s), 3.92 (2H, d, $J = 6.4\text{ Hz}$), 7.41 (1H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 8.02 (1H, dd, $J = 1.6, 8.8\text{ Hz}$), 8.12 (1H, d, $J = 2.0\text{ Hz}$), 9.78 (1H, s)

[0180]

[실시에 5]

[0181]

[0182]

혈중 요산 저하 작용 (정상 래트)

[0183]

화합물 (II) 의 혈중 요산 저하 작용을 확인하였다. 8 ~ 9 주령의 스프래그 다우리게 (Sprague-Dawley) 수컷 래트 (닛폰 찰스 리버 주식회사) 에 0.5 % 메틸셀룰로오스액에 현탁한 시험 화합물을 경구 존데를 사용하여 강제 투여하였다. 투여 후 2 시간에 꼬리 정맥으로부터 채혈한 후, 혈장을 분리하였다. 혈중 요산값은 요산 측정 키트 (L 타입 와코 UA·F : 와코 준야쿠 공업) 를 사용하여, 우리카아제법으로 흡광도계를 사용하여 측정하고, 요산 저하율을 하기 식에 의해 구하였다.

[0184]

요산 저하율 (%) = (대조 동물의 요산값 - 시험 화합물 투여 동물의 요산값) \times 100/대조 동물의 요산값

[0185]

화합물 (II) 의 A 결정은, 10 mg/kg, 1 mg/kg 어느 용량에 있어서도 요산 저하율 50 % 이상을 나타냈다.

[0186]

이 결과로부터, 화합물 (II) 가 강력한 혈중 요산 저하 효과를 갖는 것이 나타났다.

[0187]

[실시에 6]

[0188]

혈중 요산 저하 작용의 지속성 (정상 래트)

[0189]

화합물 (II) 의 A 결정을, 실시예 5 와 동일한 방법으로 스프래그 다우리게 (Sprague-Dawley) 수컷 래트에 투여 하였다. 투여 후 24 시간에 꼬리 정맥으로부터 채혈한 후, 혈장을 분리하였다. 혈중 요산값은 요산 측정 키트 (L 타입 와코 UA·F : 와코 준야쿠 공업) 를 사용하여, 우리카아제법으로 흡광도계를 사용하여 측정하고, 요산 저하율을 하기 식에 의해 구하였다.

[0190]

요산 저하율 (%) = (대조 동물의 요산값 - 시험 화합물 투여 동물의 요산값) \times 100/대조 동물의 요산값

[0191]

화합물 (II) 의 A 결정은, 투여 후 24 시간에 있어서, 10 mg/kg 의 용량에서 요산 저하율 50 % 이상을 나타내고, 3 mg/kg 의 용량에서 요산 저하율 40 % 이상을 나타냈다.

[0192]

이 결과로부터, 화합물 (II) 가 장시간에 걸친 지속적인 혈중 요산 저하 효과를 갖는 것이 나타났다.

[0193]

[실시에 7]

[0194]

JP2 액에 대한 용해성

[0195]

화합물 (II) 의 JP2 액 (pH6.8) 에 대한 용해성을 확인하였다. 화합물 (II) 의 A 결정을 유발로 가볍게 분쇄하고, JP2 액 20 ml 에 약 4 mg 첨가하고, 실온에서 교반하였다. 이 용액에 대해, 첨가 직후부터 자외 가시 흡수도 측정법에 의해 280 nm 에 있어서의 흡광도 (At) 를 계시적으로 측정하고, 미리 측정된 표준 용액의 280 nm 에 있어서의 흡광도 (As) 를 지표로 하여, 하기 식에 의해 각 측정 시간에 있어서의 용해도를 구하였다. 측정은 120 분까지 계속하였다.

[0196]

용해도 = $A_t/A_s \times C_s$ (단, C_s 는 표준 용액의 농도를 나타낸다)

[0197]

측정 조건

[0198]

측정 장치 : Pion 사 제조 μ DISS Profiler

[0199]

교반 속도 : 700 rpm

[0200]

UV 측정 파장 : 280 nm

[0201]

측정 간격 : 측정 개시 ~ 1 분 : 3 초

- [0202] 1 ~ 8 분 : 20 초
- [0203] 8 ~ 120 분 : 2 분
- [0204] 화합물 (II) 의 A 결정은, 첨가 후 30 초 이내에 첨가한 전체량이 용해되고, 용해도는 187 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 였다. 또, 첨가 후 120 분에 있어서의 용해도는 189 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이고, 석출은 보이지 않고 용해 상태를 유지하였다.
- [0205] 이 결과로부터, 화합물 (II) 가 우수한 용해성을 갖는 것이 나타났다.
- [0206] [참고예 3]
- [0207] 크산틴옥시다아제 저해 활성의 측정
- [0208] (1) 시험 화합물의 조제
- [0209] 화합물 (I) 을 DMSO (시그마사 제조) 에 20 mM 의 농도가 되도록 용해한 후, 사용 시의 목적의 농도로 조제하여 사용하였다.
- [0210] (2) 측정 방법
- [0211] 화합물 (I) 의 크산틴옥시다아제 저해 활성 평가를 문헌 기재된 방법 (Method Enzymatic Analysis, 1, 521-522, 1974) 을 일부 개변하여 실시하였다. 본 평가는, 옥시다아제형의 크산틴옥시도레덕타아제 활성의 측정에 의해 실시되었다. 즉, 미리 20 mM 수산화나트륨 용액으로 10 mM 로 조제한 크산틴 (시그마사 제조) 용액을 100 mM 인산 완충액을 사용하여 30 μM 로 조제하고, 96 웰 플레이트에 75 μl /웰씩 첨가하였다. 최종 농도의 100 배가 되도록 DMSO 로 희석한 시험 화합물을 1.5 μl /웰씩 첨가하고, 믹싱 후에 마이크로플레이트 리더 SPECTRA max Plus384 (몰레큘러 디바이스사 제조) 로 290 nm 의 흡광도를 측정하였다. 계속해 옥시다아제형 크산틴옥시도레덕타아제 (버터 밀크 유래, Calbiochem 사 제조) 를 100 mM 인산 완충액을 사용하여 30.6 mU/ml 로 조제하고, 73.5 μl /웰씩 첨가하였다. 믹싱 후 신속하게 290 nm 에 있어서의 흡광도 변화를 5 분간 측정하였다. 시험 화합물 용액 대신에 DMSO 를 첨가했을 때의 효소 활성을 100 % 로 해서 시험 화합물의 저해율을 계산하고, 용량 응답 곡선에 피트시켜 옥시다아제형 크산틴옥시도레덕타아제에 대한 50 % 저해 농도를 계산하였다.
- [0212] 화합물 (I) 은, 1.0 nM \leq IC₅₀ < 5.0 nM 의 크산틴옥시다아제 저해 활성을 나타냈다.
- [0213] [참고예 4]
- [0214] 혈중 요산 저하 작용 (정상 래트)
- [0215] 화합물 (I) 에 대해, 실시예 5 와 동일한 방법에 의해 혈중 요산 저하 작용을 확인하였다. 화합물 (I) 은, 10 mg/kg, 1 mg/kg 어느 용량에 있어서도 요산 저하율 50 % 이상을 나타냈다.
- [0216] 이 결과로부터, 화합물 (I) 이 강력한 혈중 요산 저하 효과를 갖는 것이 나타났다.
- [0217] [참고예 5]
- [0218] 혈중 요산 저하 작용의 지속성 (정상 래트)
- [0219] 화합물 (I) 에 대해, 실시예 6 과 동일한 방법에 의해 혈중 요산 저하 작용의 지속성을 확인하였다. 화합물 (I) 은, 투여 후 24 시간에 있어서, 10 mg/kg 의 용량에서 요산 저하율 50 % 이상을 나타내고, 3 mg/kg 의 용량에서 요산 저하율 40 % 이상을 나타냈다.
- [0220] 이 결과로부터, 화합물 (I) 이 장시간에 걸친 지속적인 혈중 요산 저하 효과를 갖는 것이 나타났다.
- [0221] [참고예 6]
- [0222] 혈중 요산 저하 작용 (고요산혈증 비글견)
- [0223] 화합물 (I) 에 대해, 옥손산에 의해 고요산혈증을 야기한 비글견에 있어서의 혈중 요산 저하 작용을 확인하였다. 비글견 (키타야마 라베스) 에 0.5 % 메틸셀룰로오스액에 현탁한 시험 화합물을 강제 경구 투여하였다. 화합물 투여 전 및 투여 4 시간 후에 옥손산갈륨 (50 mg/kg) 을 피하 투여하였다. 화합물 투여 8 시간 후, 요측피정맥으로부터 채혈한 후, 혈장을 분리하였다. 혈중 요산값은 LC-MS/MS 법을 사용하여 측정하고, 요산 저하율을 하기 식에 의해 구하였다.

- [0224] 요산 저하율 (%) = (대조 동물의 요산값 - 시험 화합물 투여 동물의 요산값) × 100/대조 동물의 요산값
- [0225] 투여 8 시간 후에 있어서, 화합물 (I) 은 10 mg/kg 의 용량에 있어서 요산 저하 작용을 나타냈다.
- [0226] 이 결과로부터, 화합물 (I) 이 개에 있어서 강력한 혈중 요산 저하 효과를 갖는 것이 나타났다.
- [0227] [참고예 7]
- [0228] 조직 및 혈장에 있어서의 크산틴옥시다아제 저해 활성의 지속성
- [0229] 본 발명의 「크산틴옥시다아제」에 대해, 본 예에 한하여, 옥시다아제형의 크산틴옥시도레덕타아제가 담당하는 산화 반응 촉매 활성과, 옥시다아제형과 테하이드로게나아제형 양방의 크산틴옥시도레덕타아제가 담당하는 산화 반응 촉매 활성을 구별하기 위해서, 전자를 「XO 활성」, 후자를 「XOR 활성」이라고 칭하는 「조직 XO 활성」, 「혈장 XO 활성」, 「조직 XO 저해 활성」, 「조직 XOR 저해 활성」 등에 대해서도, 「XO 활성」 및 「XOR 활성」은 동일한 의미를 갖는다. 「조직」에는, 간장, 신장, 지방 조직, 장, 혈관이 포함된다. 또한, 하기 결과로부터 본 발명의 화합물에 대해, 동일 샘플에 있어서의 XOR 활성 저해율과 XO 활성 저해율은 동일한 정도의 수치가 되는 것이라고 해석된다.
- [0230] 화합물 (I) 에 대해, 조직 XO 활성, 조직 XOR 활성 및 혈장 XO 활성을 확인하였다. 7 ~ 9 주령의 스프래그 다우리게 (Sprague-Dawley) 수컷 래트 (닛폰 찰스 리버 주식회사) 에 0.5 % 메틸셀룰로오스액에 현탁한 시험 화합물을 경구 준대를 사용하여 강제 투여하였다. 투여 후 24 시간 또는 27 시간 후에 배대동맥으로부터의 채혈 및 조직의 채재 (採材) 를 실시하였다. 얻어진 혈액은 원심분리하고, 혈장을 채취하였다.
- [0231] 조직 XO 활성, 조직 XOR 활성 및 혈장 XO 활성은, 프테린 (pterin) 이 각각의 형태의 크산틴옥시도레덕타아제에 의해 산화되어 형광 물질인 이소크산토프테린 (isoxanthopterin) 이 생성되는 반응을 사용하여 측정하였다. 조직을 각 조직 농도가 간장 : 25 mg/ml, 신장 : 25 mg/ml, 지방 : 5 mg/ml, 장 : 5 mg/ml, 혈관 : 30 mg/ml 가 되도록, 1 mM EDTA 및 프로테아제 저해제를 포함한 pH7.4 의 인산칼륨 용액으로 호모지나이즈하고, 4 °C, 12000 rpm 으로 15 분 원심하였다. XO 활성의 측정 시는 조직 호모지네이트의 상청 또는 혈장을 50 μM 프테린 (pterin) 을 포함한 용액과 혼합하여 37 °C 에서 반응시켰다. XOR 활성의 측정 시는, 조직 호모지네이트의 상청을 50 μM 프테린 및 50 μM 메틸렌블루 (Methylene Blue) 를 포함한 용액과 혼합하여 37 °C 에서 반응시켰다. 컨트롤로서 옥시다아제형 크산틴옥시도레덕타아제 (버터 밀크 유래, Calbiochem 사 제조) 와 50 μM 프테린을 포함한 용액을 동일한 방법으로 반응시켰다. 생성된 이소크산토프테린 (isoxanthopterin) 의 형광 강도를 측정하고, 컨트롤의 효소 활성 및 단백질 농도로 보정하여 XO 또는 XOR 활성으로서 산출하였다.
- [0232] XO 저해 활성 및 XOR 저해 활성은 하기 식에 의해 구하였다.
- [0233] XO 저해 활성 (%) = (대조 동물의 XO 활성 또는 XOR 활성 - 시험 화합물 투여 동물의 XO 활성 또는 XOR 활성) × 100/대조 동물의 XO 활성 또는 XOR 활성
- [0234] 투여 약 27 시간 후의 조직 및 혈장 XO 저해 활성을 다음의 표에 나타낸다.

표 1

**조직 및 혈장 중 XO 저해 활성
(투여 후 약 27 시간 해부 시)**

% of inhibition (vs. vehicle)

용량 (mg/kg)	1	10
간장	80% 이상	80% 이상
신장	60% 이상	70% 이상
혈장	25% 이상	40% 이상

[0235]

- [0236] 화합물 (I) 은, 10 mg/kg 의 용량에 있어서, 투여 후 27 시간의 간장의 XO 활성을 대조 동물과 비교해 80 % 이상 저해하고, 투여 후 27 시간의 신장의 XO 활성을 대조 동물과 비교해 70 % 이상 저해하고, 투여 후 27 시간의 혈장의 XO 활성을 대조 동물과 비교해 40 % 이상 저해하였다.
- [0237] 화합물 (I) 은, 1 mg/kg 의 용량에 있어서, 투여 후 27 시간의 간장의 XO 활성을 대조 동물과 비교해 80 % 이상 저해하고, 투여 후 27 시간의 신장의 XO 활성을 대조 동물과 비교해 60 % 이상 저해하고, 투여 후 27 시간의 혈장의 XO 활성을 대조 동물과 비교해 25 % 이상 저해하였다.
- [0238] 또, 투여 24 시간 후의 조직 XO 및 XOR 저해 활성을 다음의 표에 나타낸다.

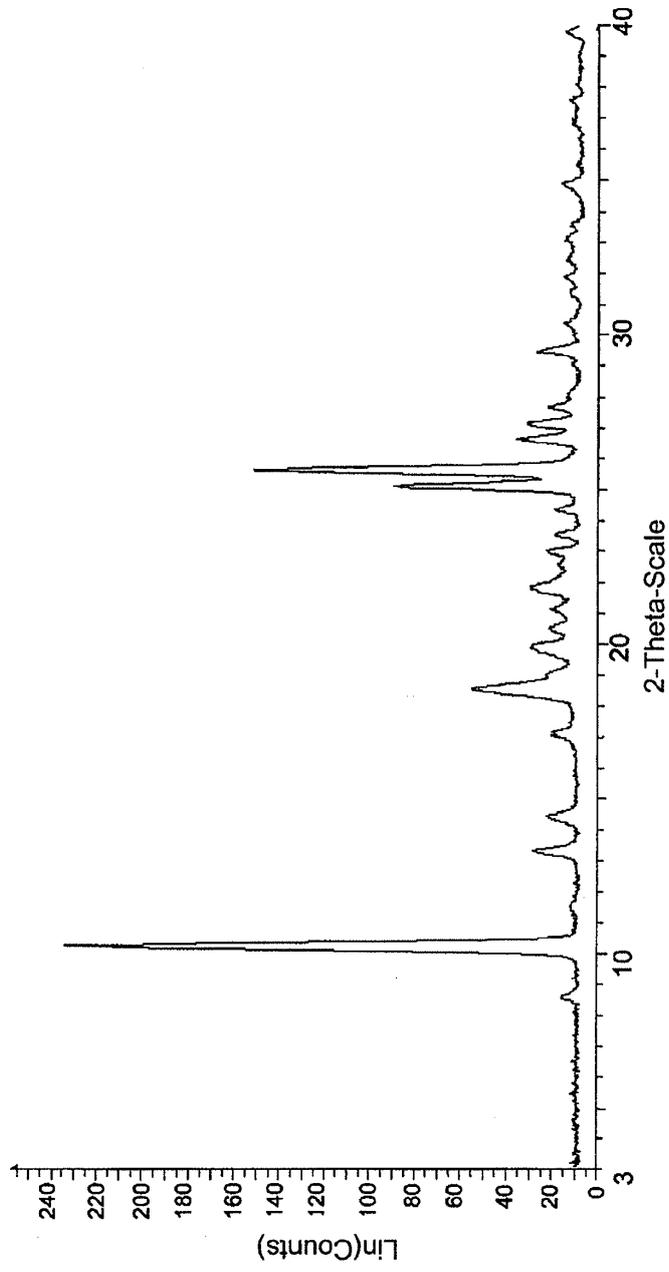
표 2

**조직 중 XO 및 XOR 저해 활성
(투여 후 24 시간 해부 시)
% of inhibition (vs. vehicle)**

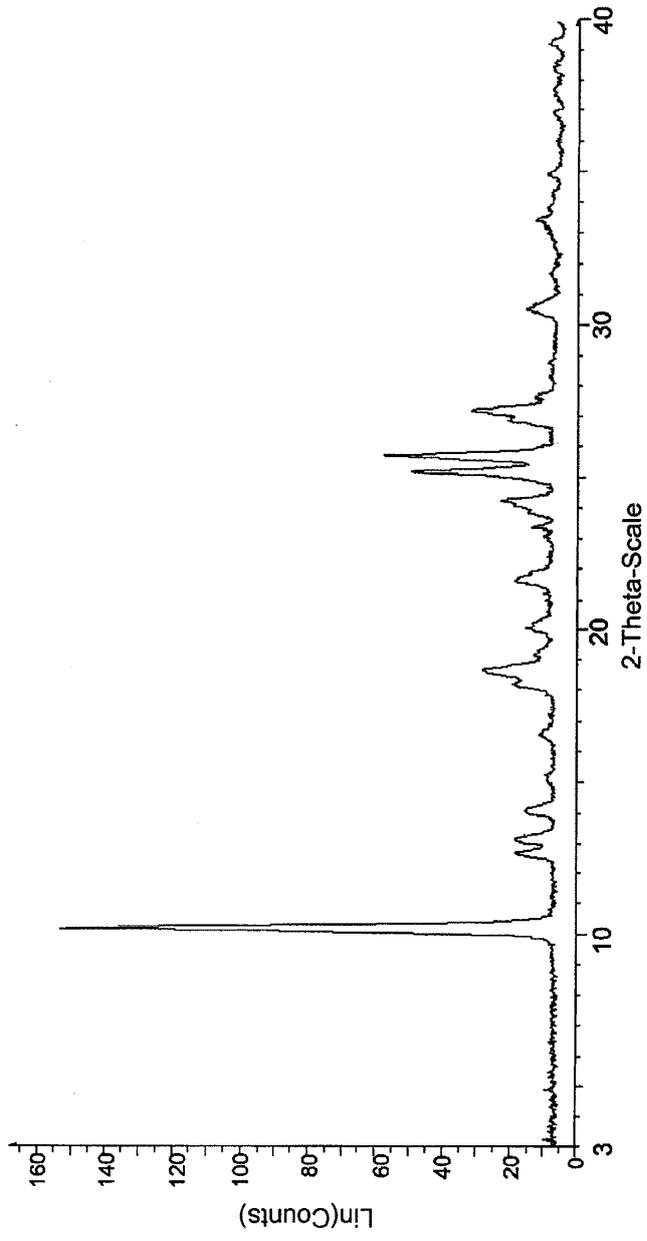
용량 (mg/kg)		1	10
간장	XOR	80%이상	80%이상
간장	XO	80%이상	80%이상
신장	XOR	60%이상	70%이상
신장	XO	60%이상	70%이상
장	XOR	60%이상	80%이상
지방	XOR	30%이상	60%이상
혈관	XOR	25%이상	40%이상

- [0239]
- [0240] 화합물 (I) 은 10 mg/kg 의 용량에 있어서, 투여 후 24 시간의 간장의 XOR 활성 및 XO 활성 각각을 대조 동물과 비교해 80 % 이상 저해하고, 투여 후 24 시간의 신장의 XOR 활성 및 XO 활성 각각을 대조 동물과 비교해 70 % 이상 저해하고, 투여 후 24 시간의 장의 XOR 활성을 대조 동물과 비교해 80 % 이상 저해하고, 투여 후 24 시간의 지방 조직의 XOR 활성을 대조 동물과 비교해 60 % 이상 저해하고, 투여 후 24 시간의 혈관의 XOR 활성을 대조 동물과 비교해 40 % 이상 저해하였다.
- [0241] 화합물 (I) 은 1 mg/kg 의 용량에 있어서, 투여 후 24 시간의 간장의 XOR 활성 및 XO 활성 각각을 대조 동물과 비교해 80 % 이상 저해하고, 투여 후 24 시간의 신장의 XOR 활성 및 XO 활성 각각을 대조 동물과 비교해 60 % 이상 저해하고, 투여 후 24 시간의 장 XOR 활성을 대조 동물과 비교해 60 % 이상 저해하고, 투여 후 24 시간의 지방 조직 XOR 활성을 대조 동물과 비교해 30 % 이상 저해하고, 투여 후 24 시간의 혈관 XOR 활성을 대조 동물과 비교해 25 % 이상 저해하였다.
- [0242] 이상의 결과로부터, 본 발명의 화합물이 각 조직에 있어서 장시간에 걸친 지속적인 XO 활성, XOR 활성 저해 작용을 갖는 것이 나타났다.
- [0243] 산업상 이용가능성
- [0244] 본 발명의 화합물 (I) 의 결정, 및 화합물 (II) 의 염 그리고 그 결정은, 의약품으로서 사용된다. 또한, 이들 화합물은, 의약품 제조용 원체로서 사용할 수 있다.

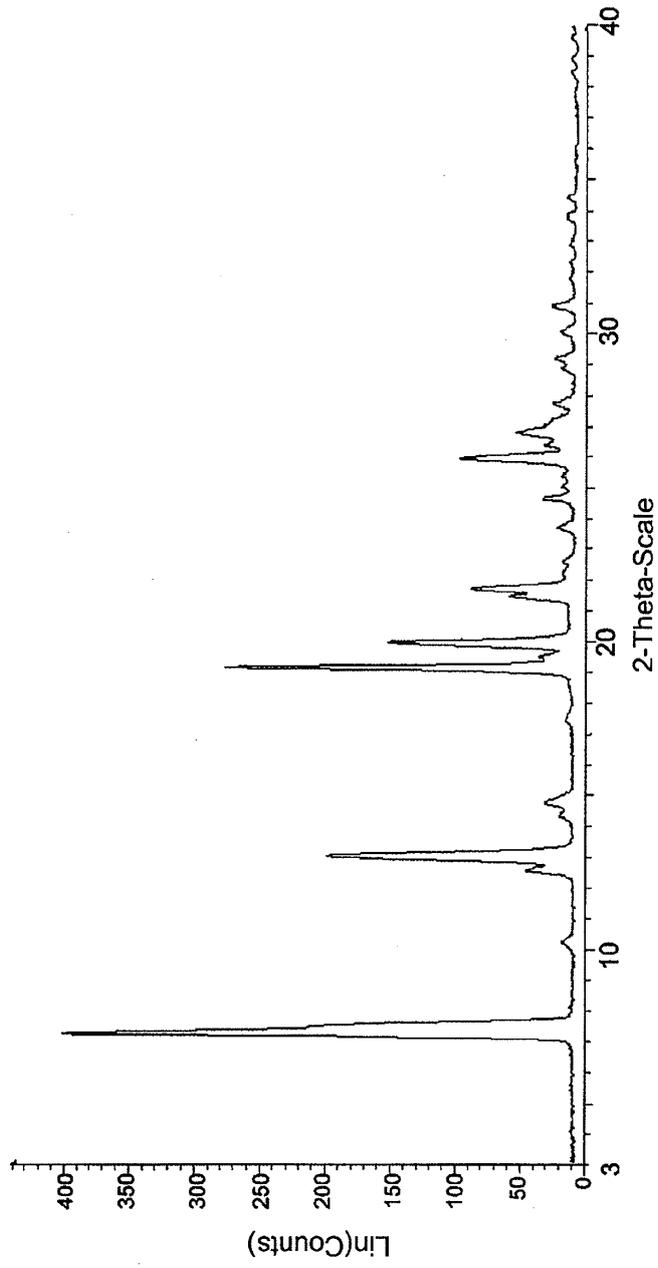
도면
도면1



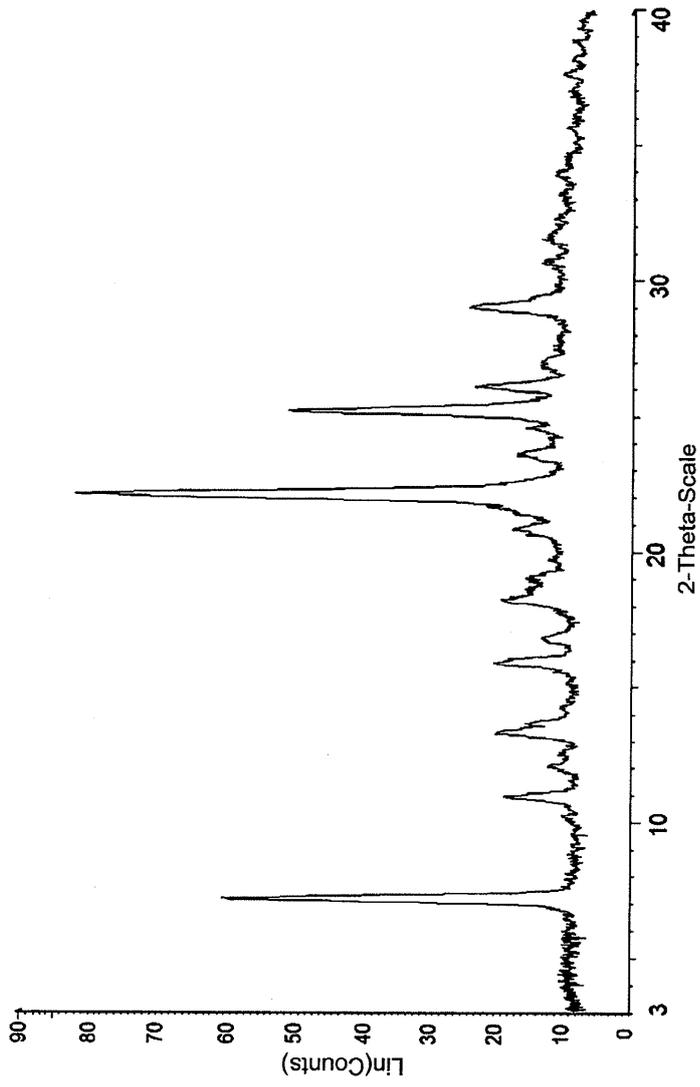
도면2



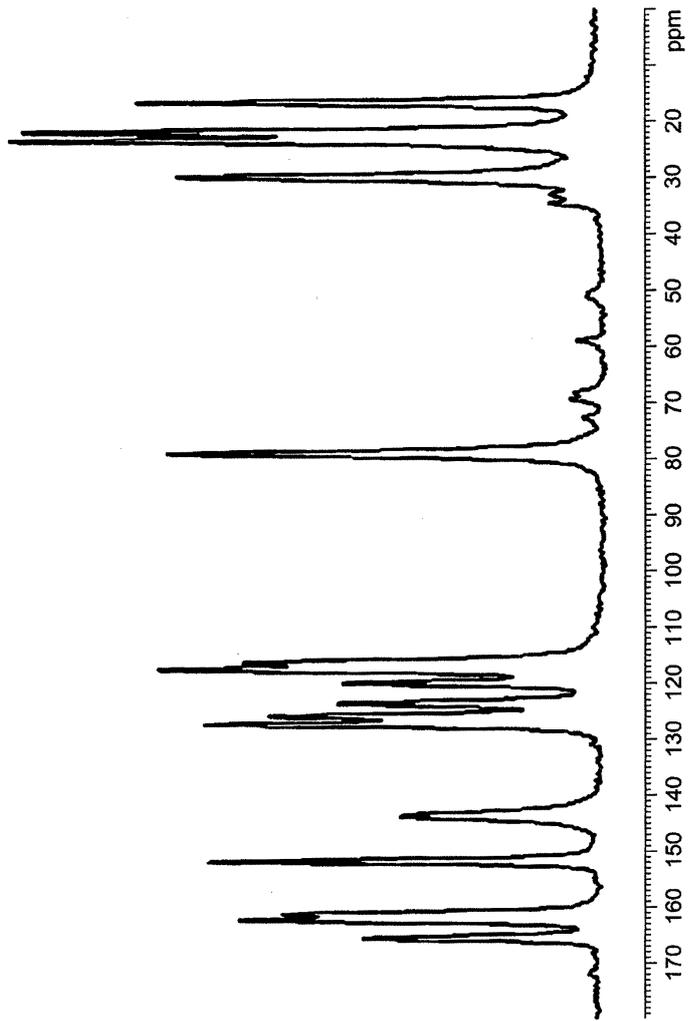
도면3



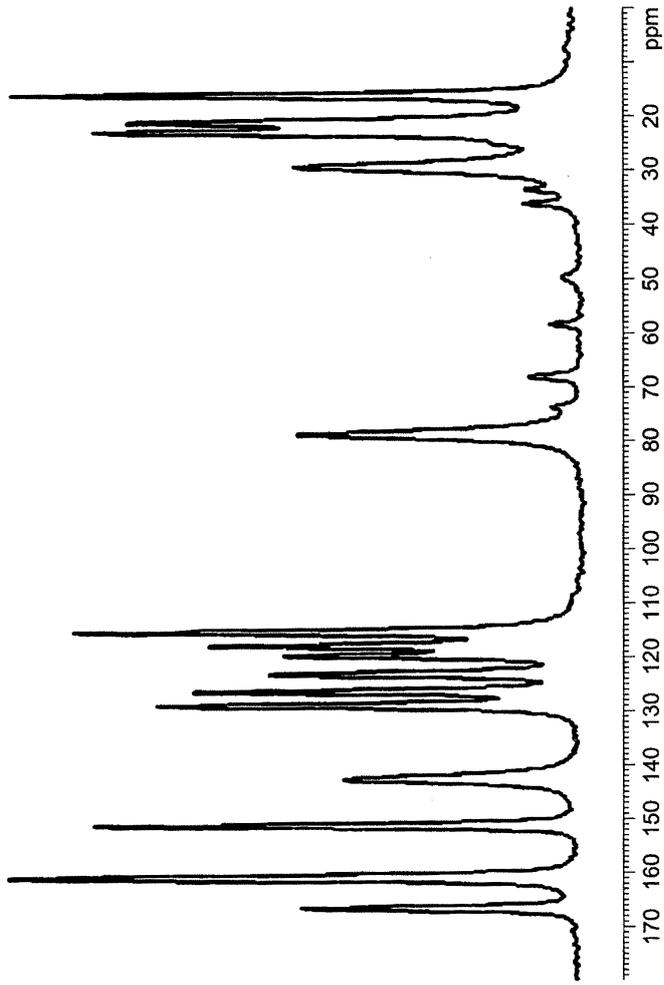
도면4



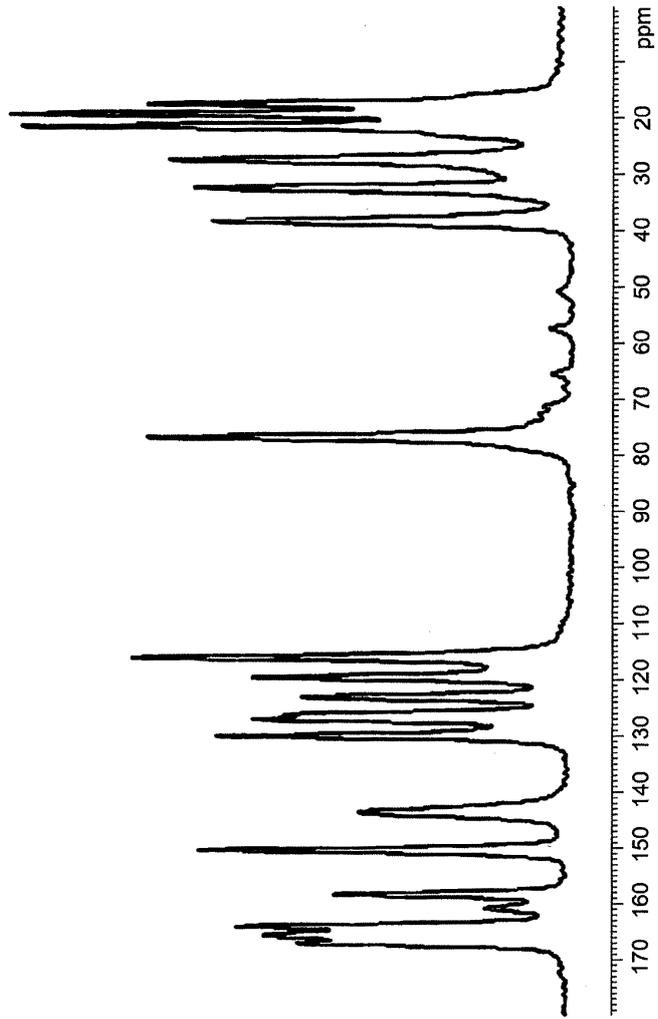
도면5



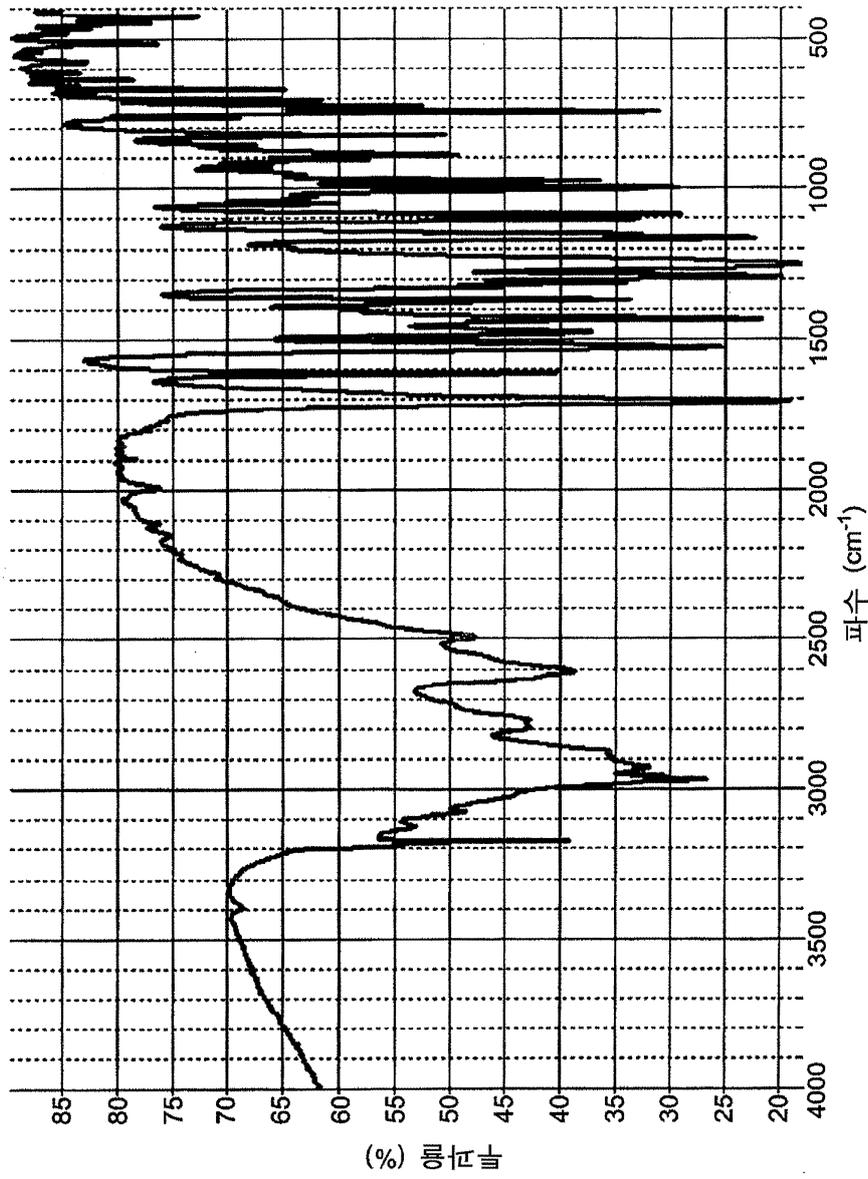
도면6



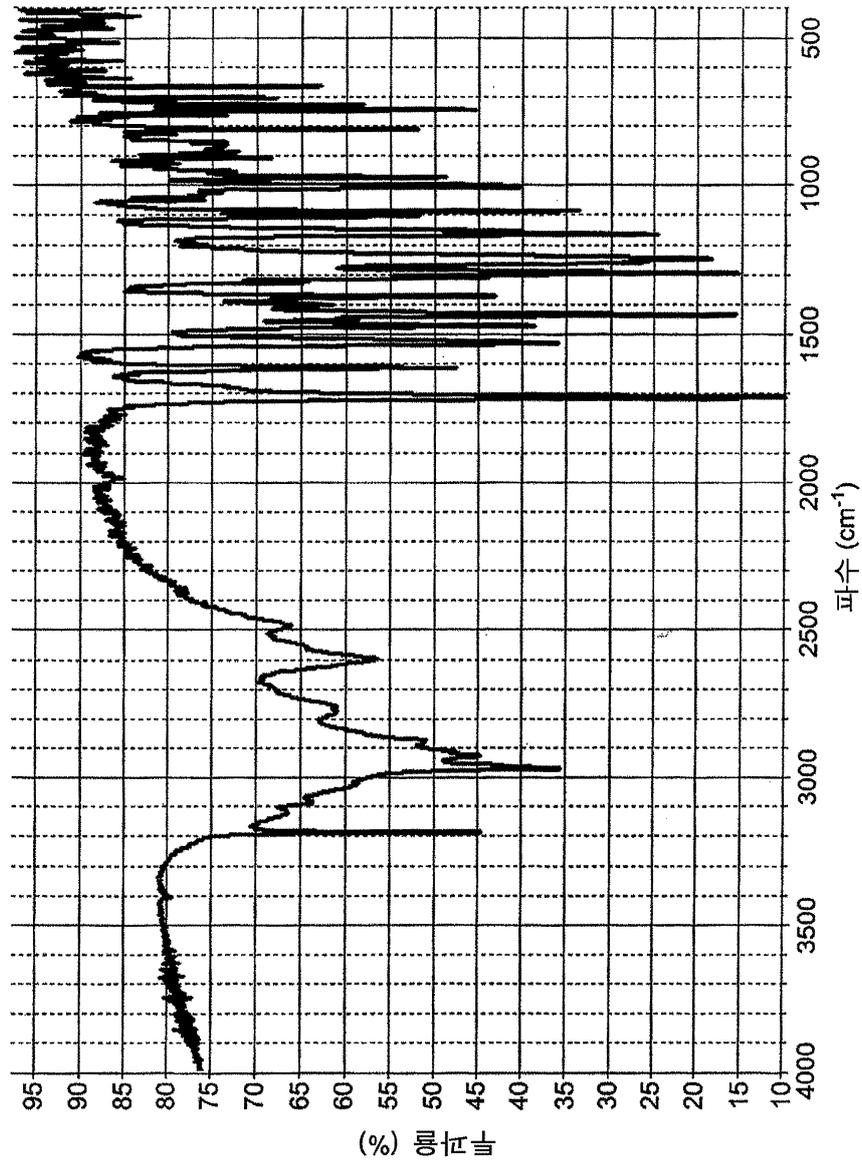
도면7



도면8



도면9



도면10

