



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2010-0119787  
 (43) 공개일자 2010년11월10일

- |   |   |
|---|---|
| <p>(51) Int. Cl.<br/> <i>C07C 405/00</i> (2006.01) <i>A61K 31/192</i> (2006.01)<br/> <i>A61K 31/047</i> (2006.01) <i>A61P 27/06</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2010-7019695</p> <p>(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년02월03일<br/>             심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2010년09월03일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2009/032943</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2009/100057<br/>             국제공개일자 2009년08월13일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>             12/363,996 2009년02월02일 미국(US)<br/>             61/026,179 2008년02월05일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인<br/> <b>알러간, 인코포레이티드</b><br/>             미합중국92612<br/>             캘리포니아얼바인두폰트드라이브2525</p> <p>(72) 발명자<br/> <b>버크, 로버트, 엠.</b><br/>             미합중국 캘리포니아주 92651, 라구나 비치, 세리<br/>             토스 드라이브 1337</p> <p>(74) 대리인<br/> <b>최경준</b></p> |
|---|---|

전체 청구항 수 : 총 14 항

**(54) 프로스타글란딘 활성을 갖는 치환된 사이클로펜탄**

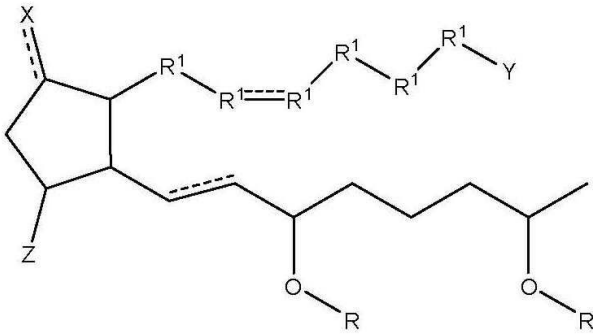
**(57) 요약**

11, 15, 19-트라이하이드록시-9-할로-프로스타글란딘 유사체 및 안압강하제로서의 그의 용도. 안압강하제는, 예를 들어, 수술후 및 레이저 섬유주절제술 후 고안압 에피소드, 녹내장과 같은 많은 다양한 고안압 상태를 치료하는데 유용하며, 또한 수술전 보조제로서 유용하다.

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

하기 화학식으로 나타내어지는 화합물.



(여기서, 점선은 결합의 존재 또는 부재를 나타내고;

Y는 0 내지 14개의 탄소 원자를 가지며, 유기산 작용기, 또는 이의 아미드 또는 에스테르; 하이드록시메틸 또는 이의 에테르; 또는 테트라졸릴 작용기이고;

X는 할로, =O, =S, -SH, -CF<sub>3</sub>, -CN, =CH<sub>2</sub>이거나, 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 =CH알킬 또는 =C(알킬)<sub>2</sub> 이고;

Z는 할로, -OH, -OR, -SH, -CF<sub>3</sub>, 또는 -CN이고;

각각의 R<sup>1</sup>은 독립적으로 O, S, CH<sub>2</sub> 이거나, 또는 R<sup>1</sup>이 다른 R<sup>1</sup>과 이중 결합을 형성하는 경우에는, O-O, S-O, 및 O-S는 존재하지 않는다는 조건부로, 둘 모두 CH이고,

각각의 R은 독립적으로 -H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 하이드록시알킬, 또는 C<sub>1-6</sub> 아실임)

**청구항 2**

제1항에 있어서, X는 Cl 또는 F인 화합물.

**청구항 3**

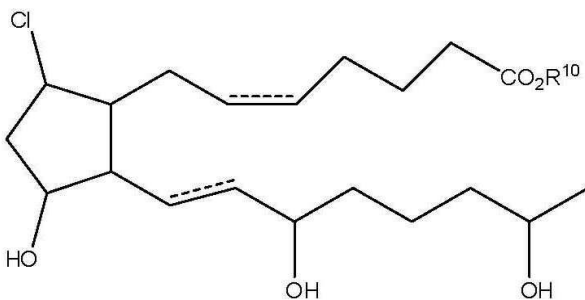
제1항에 있어서, Z는 OH인 화합물.

**청구항 4**

제2항에 있어서, Z는 OH인 화합물.

**청구항 5**

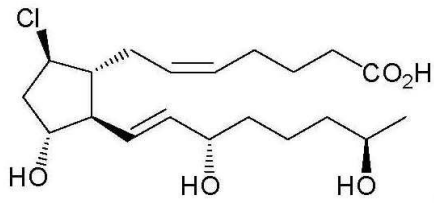
제4항에 있어서, 하기 화학식으로 나타내어지는 화합물.



(여기서, R<sup>10</sup> 은 H 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬임)

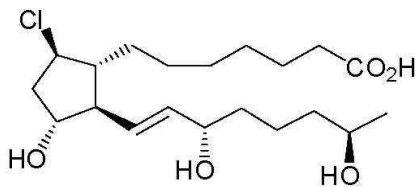
청구항 6

제5항에 있어서, 하기 화학식으로 나타내어지는 화합물.



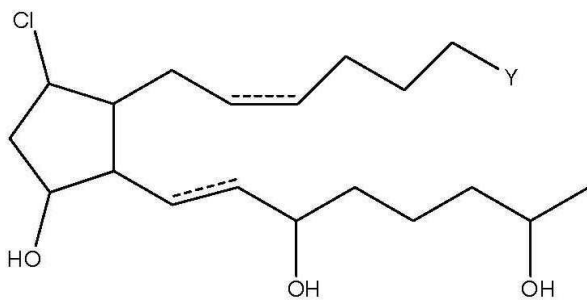
청구항 7

제5항에 있어서, 하기 화학식으로 나타내어지는 화합물.

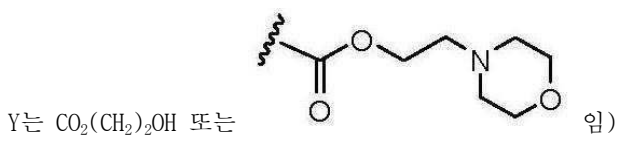


청구항 8

하기 화학식으로 나타내어지는 화합물.

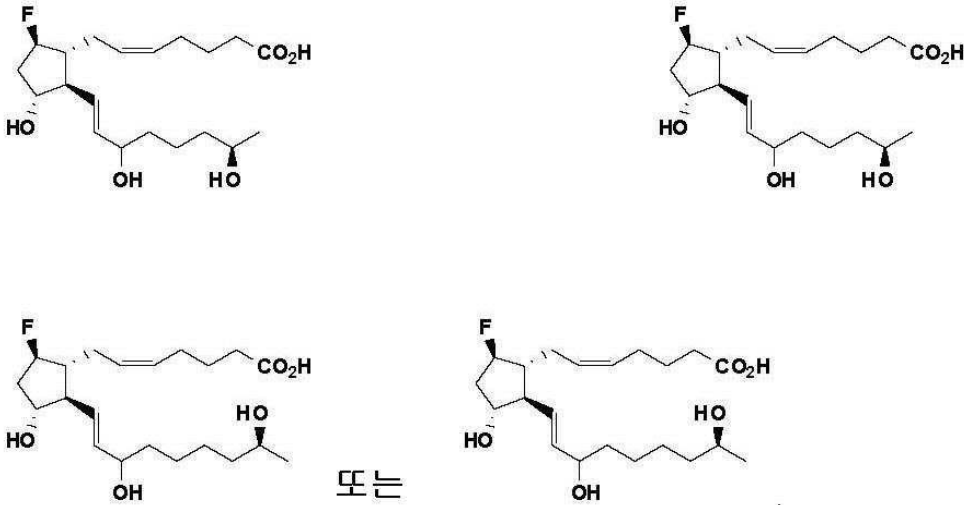


(여기서, 점선은 결합의 존재 또는 부재를 나타내고,



**청구항 9**

하기 화학식으로 나타내어지는 화합물.



**청구항 10**

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 이를 필요로 하는 포유류에 투여하는 단계를 포함하는 안압을 감소시키는 방법.

**청구항 11**

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 이를 필요로 하는 포유류에 투여하는 단계를 포함하는 녹내장 또는 고안압(ocular hypertension)을 치료하는 방법.

**청구항 12**

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 이를 필요로 하는 포유류에 투여하는 단계를 포함하는 모발을 성장시키거나 모발의 외관을 개선하는 방법.

**청구항 13**

녹내장 또는 고안압의 치료를 위한 의약품의 제조에 사용되는 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 화합물.

**청구항 14**

모발의 성장 또는 모발의 외관의 개선을 위한 의약품의 제조에 사용되는 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 화합물.

**명세서**

**기술분야**

[0001] 본 출원은 본 명세서에 전체적으로 참고로 포함된, 2008년 2월 5일자로 출원된 미국 가특허 출원 제61/026,179 호, 및 2009년 2월 2일자로 출원된 미국 정규 특허 출원 제12/363,996 호의 이득을 주장한다.

**배경기술**

[0002] 안압강하제(ocular hypotensive agent)는, 예를 들어, 수술후 및 레이저 섬유주절제술(trabeculectomy)후 고안압 에피소드, 녹내장과 같은 많은 다양한 고안압 상태를 처치하는데 유용하며, 또한 수술전 보조제로서 유용하다.

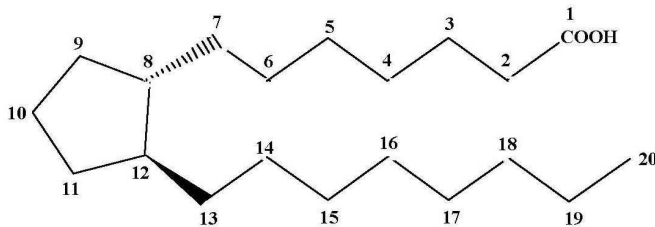
[0003] 녹내장은 안압이 증가되는 것을 특징으로 하는 안질환이다. 녹내장은, 병인에 기초하여, 원발성과 속발성으로 구분된다. 예를 들어, 성인에 있어 원발성 녹내장(선천 녹내장)은 개방각 또는 급성 또는 만성 폐쇄각일 수 있

다. 속발성 녹내장은 포도막염, 안내종양 또는 팽대 백내장(enlarged cataract)과 같은 선재하는 안질환으로 인한 것이다. 모든 형태를 함께 고려할때, 녹내장은 40세 이상 전체 인구의 약 2%에서 나타나며, 시력의 급속한 소실이 진행되기 전 수년동안 증상이 없을 수 있다.

[0004] 원발성 녹내장의 근본적인 원인은 아직 밝혀지지 않았다. 안압의 증가는 안방수 배출 장애로 인한 것이다. 만성 개방각 녹내장에서는, 전방(anterior chamber) 및 이의 해부학적 구조가 정상으로 나타나는데도, 안방수의 배수가 방해된다. 급성 또는 만성 폐쇄각 녹내장에서는, 전방이 얇고, 여과각(filtration angle)이 좁고, 홍채가 설렘관의 입구에서 섬유주(trabecular meshwork)를 막는다. 동공이 확대되면 각에 대하여 홍채근부를 앞으로 눌러서, 동공차단이 일어나므로, 급성발병 상태가 된다. 전방각이 좁은 눈은 다양한 위중도(severity)의 급성 폐쇄각 녹내장이 발병하기 쉽다.

[0005] 속발성 녹내장은 안방수가 후방으로부터 전방으로, 그리고 이어서, 설렘관으로 흐르는 흐름이 방해되는 데에 기인한다. 전구역(anterior segment)의 염증성 질환이 팽륜 홍채(iris bombe)에서 완전홍채후유착을 일으켜 삼출액으로 배수채널을 막음으로써, 안방수가 빠져나가는 것을 방해할 수 있다. 다른 일반적인 원인으로는 안내종양, 팽대 백내장, 망막중심정맥폐쇄, 눈의 외상, 수술적 절차 및 안내 출혈을 들 수 있다.

[0006] 수술이 필요하지 않은 경우에, 프로스타글란딘 및 프로스타마이드가 최근 녹내장 치료에 있어 우선적으로 사용되게 되었다. 몇몇 에이코사노이드 및 이의 유도체가 녹내장 치료에 사용하기 위해 현재 구매가능하다. 에이코사노이드 및 그 유도체는 프로스타글란딘 및 이의 유도체와 같은 많은 생물학적으로 중요한 화합물을 포함한다. 프로스타글란딘은 다음 구조식을 가지는 프로스탄산의 유도체로서 설명할 수 있다:



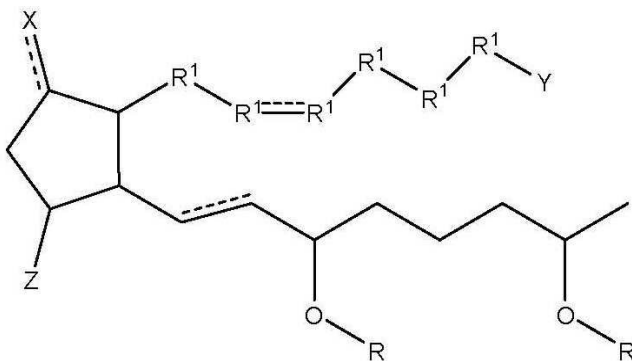
[0007] 구조 및 프로스탄산 골격의 지환족 고리에 붙는 치환체에 따라서 다양한 타입의 프로스타글란딘이 공지되어 있다. 또한, 프로스타글란딘의 일반형을 분류한 후, 숫자로 부기하는, 측쇄에서의 불포화 결합의 수에 기초하여 분류하고[예를 들어, 프로스타글란딘 E1 (PGE1), 프로스타글란딘 E2 (PGE2)], 지환족 고리 상의 치환체의 배열에 따라  $\alpha$  또는  $\beta$ 로 분류한다[예를 들어, 프로스타글란딘 F2  $\alpha$  (PGF2 $\beta$ )].

[0008] 하기 화학식으로 나타내어지는 화합물이 본 명세서에 개시된다.

**발명의 내용**

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

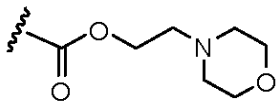
[0009] 하기 화학식으로 나타내어지는 화합물이 본 명세서에 개시된다.



[0010] 여기서, 점선은 결합의 존재 또는 부재를 나타내고;

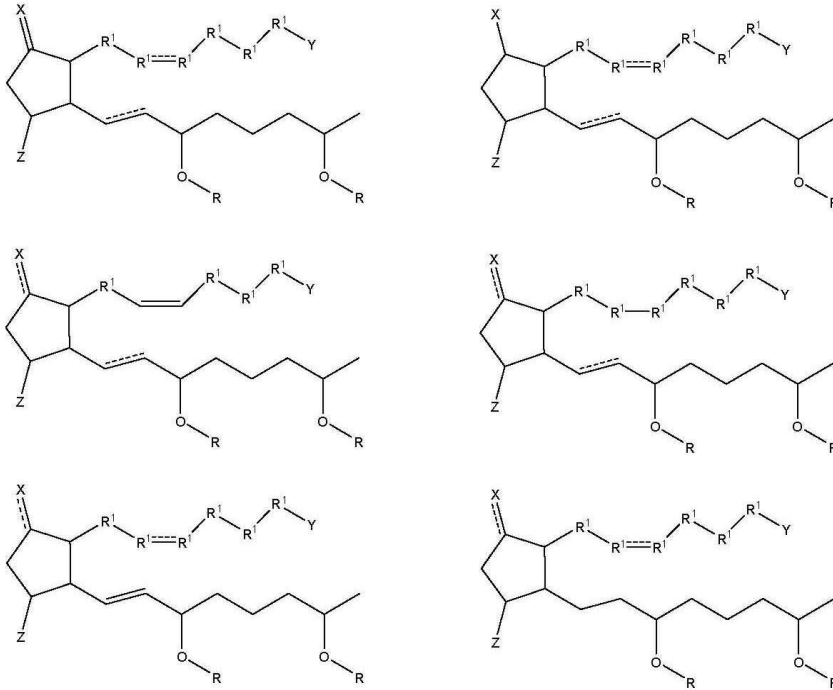
[0011] Y는 0 내지 14개의 탄소 원자를 가지며, 유기산 작용기, 또는 이의 아마이드 또는 에스테르; 하이드록시메틸 또는 이의 에테르; 또는 테트라졸릴 작용기이고;

[0012] X는 할로, =O, =S, -SH, -CF<sub>3</sub>, -CN, =CH<sub>2</sub>이거나, 1 내지 6개의 탄소원자를 갖는 =CH알킬 또는 =(알킬)<sub>2</sub> 이고;

- [0014] Z는 할로, -OH, -OR, -SH, -CF<sub>3</sub>, 또는 -CN이고;
- [0015] 각각의 R<sup>1</sup>은 독립적으로 O, S, CH<sub>2</sub> 이거나, 또는 R<sup>1</sup>이 다른 R<sup>1</sup>과 이중 결합을 형성하는 경우에는, O-O, S-O, 및 O-S는 존재하지 않는다는 조건부로, 둘 모두 CH이고,
- [0016] 각각의 R은 독립적으로 -H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 하이드록시알킬, 또는 C<sub>1-6</sub> 아실이다.
- [0017] 이러한 화합물은 안압의 감소에 유용하다. 안압의 감소는 원발성 개방각 녹내장의 발병을 지연 또는 방지하며, 원발성 개방각 녹내장이 있는 환자에서 추가적인 시각 손실을 지연 또는 방지하는 것으로 나타났다. 따라서, 이러한 화합물은 또한 녹내장을 치료하는 데 유용하다. 이러한 화합물은 또한 개별 모발(hair)의 길이의 증가 및 개별 모발의 폭 또는 두께의 증가 중 하나 이상을 포함하는, 모발의 성장에 유용하다. 이러한 화합물은 또한 모발의 광택, 윤기 또는 빛의 반사 또는 분산과 관련된 다른 특성을 증가시키는 것을 포함한 모발의 외관을 개선하는 데뿐만 아니라, 모발을 회색 또는 백색으로부터 모발이 회색 또는 백색으로 되기 전의 색상, 예를 들어, 적색, 갈색, 또는 흑색으로 변화시키는 것을 포함하는 모발의 색상을 변화시키는 데 유용하다,
- [0018] 상이한 유형의 적합한 투여 형태 및 의약품이 본 기술 분야에 잘 알려져 있으며, 본 명세서에 개시된 화합물의 송달을 위해 용이하게 채택될 수 있다. 예를 들어, 화합물은 적절한 pH로 완충된 수성 용액 또는 에멀전 중에 용해 또는 현탁될 수 있으며, 포유류의 눈에 국소 투여될 수 있다(미국 특허 제7,091,231호 참조).
- [0019] 이러한 개시를 위하여, "치료하다(treat)", "치료하는(treating)" 또는 "치료(treatment)"는 질병 또는 다른 바람직하지 못한 상태의 진단(diagnosis), 치유(cure), 경감(mitigation), 치료 또는 예방(prevention)에서 화합물, 조성물, 치료적 활성 제제, 또는 약물을 사용하는 것을 말한다.
- [0020] 달리 표시되지 않는다면, 화합물에 대한 언급은 표시된 구조 또는 화학명의 화학적 실체(entity)의 약제학적으로 허용가능한 염, 프로드러그, 호변체(tautomer), 대안적인 고체 형태(alternate solid form), 및 비공유 복합체, 및 이들의 조합을 포함하는 것으로 광범위하게 해석되어야만 한다.
- [0021] 약제학적으로 허용가능한 염은 동물 또는 사람에게 투여하기에 적합한 모 화합물(parent compound)의 임의의 염이다. 약제학적으로 허용가능한 염은 또한 산, 다른 염, 또는 산 또는 염으로 전환되는 프로드러그의 투여의 결과로서 생체 내(in vivo)에서 형성될 수 있는 임의의 염을 말한다. 염은 하나 이상의 상응하는 반대 이온과 결합된, 하나 이상의 이온 형태의 화합물, 예를 들어, 컨주게이트 산 또는 염기를 포함한다. 염은 하나 이상의 탈양성자화된 산성 기(예를 들어, 카르복실산), 하나 이상의 양성자화된 염기성 기(예를 들어, 아민) 또는 둘 모두 (예를 들어, 쯔비티이온)로부터 형성되거나 이를 포함할 수 있다.
- [0022] 프로드러그는 투여 후에 약제학적으로 활성인 화합물로 변환되는 화합물이다. 예를 들어, 변환은 에스테르 기 또는 일부 다른 생물학적으로 불안정한(labile) 기의 가수분해에 의해서 일어날 수 있다. 프로드러그의 제조는 본 기술 분야에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 문헌(Richard B. Silverman, *Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, 2d Ed., Elsevier Academic Press: Amsterdam, 2004, pp. 496-557)의 한 챕터인 "프로드러그 및 약물 송달 시스템(Prodrugs and Drug Delivery Systems)"이 이러한 주제에 대한 추가적인 상세를 제공한다. 특히, 예를 들어, 메틸, 에틸, 아이소프로필 등을 갖는 알킬 에스테르가 고려된다. 또한, 하이드록실 또는 모르폴린과 같은 극성 기를 포함하는 프로드러그가 고려된다. 이러한 프로드러그의 예에는 잔기
- 
- CO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH, 등을 갖는 화합물이 포함된다.
- [0023] 호변체는 서로 신속한 평형상태에 있는 이성질체이다. 예를 들어, 호변체는 흔히 양성자, 수소 원자, 또는 하이드라이드 이온의 이동과 관련될 수 있다.
- [0024] 입체화학이 명확하고 분명하게 표시되지 않는다면, 구조는 순수한 형태 또는 임의의 가능한 혼합물 형태 둘 모두의 모든 가능한 입체이성질체를 포함하고자 하는 것이다.
- [0025] 대안적인 고체 형태는 본 명세서에 기재된 절차를 실시한 결과로 얻어질 수 있는 것과는 상이한 고체 형태이다. 예를 들어, 대안적인 고체 형태는 다형체(polymorph), 상이한 종류의 무정질 고체 형태, 유리 등일 수 있다.
- [0026] 비공유 복합체는 화합물과 하나 이상의 추가적인 화학종 사이에 형성될 수 있는 복합체로, 화합물과 추가적인 화학종 사이에 공유 결합 상호작용이 수반되지 않는다. 화합물과 추가적인 화학종 사이의 특정 비(specific

ratio)를 가질 수 있거나 갖지 않을 수 있다. 예에는 용매화물, 수화물, 전하 이동 복합체 등이 포함될 수 있다.

[0027] 점선은 결합의 존재 또는 부재를 나타낸다. 따라서, 하기 구조식에 따른 화합물이 고려된다.

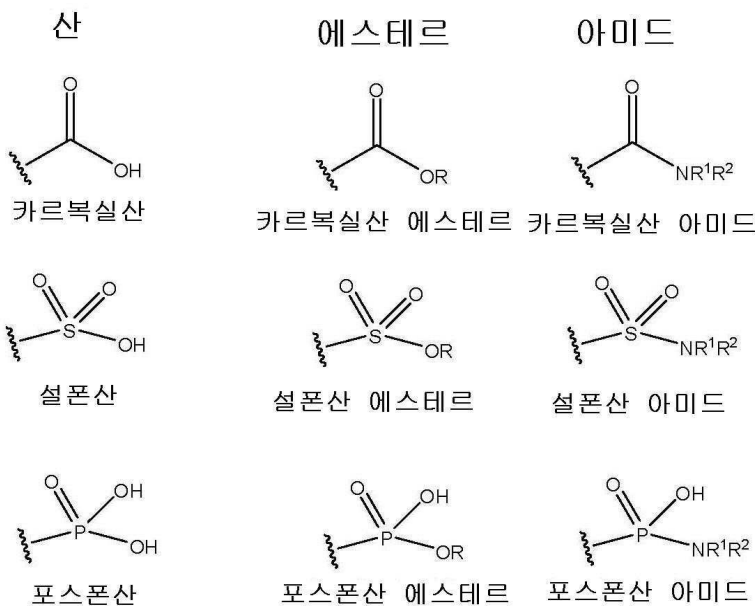


[0028]

[0029] Y는 유기산 작용기, 또는 이의 아마이드 또는 에스테르이거나; 또는 Y는 하이드록시메틸 또는 이의 에테르이거나; 또는 Y는 테트라졸릴 작용기이다. 본 발명의 목적을 위해, Y는 0 내지 14개의 탄소 원자, 0 내지 5개의 산소 원자, 0 내지 2개의 질소 원자, 0 내지 2개의 황 원자, 0 내지 1개의 인(phosphorous), 및 임의의 필요한 수의 수소 원자로 한정된다.

[0030] 유기산 작용기는 유기 분자 상의 산성 작용기이다. 제한하고자 하는 것은 아니지만, 유기산 작용기는 탄소, 황, 또는 인의 산화물을 포함할 수 있다. 따라서, 본 발명의 범주를 어떤 식으로든 제한하고자 하는 것은 아니지만, 소정 화합물에서, Y는 카르복실산, 설펡산, 또는 포스폰산 작용기이다.

[0031] 유기산 작용기의 에스테르 및 아마이드는 산성 코어 원자에 직접 부착된 질소 또는 산소를 포함하며, 여기서, 산소 원자는 -OH 잔기의 일부가 아니다. 산성 코어 원자는 유기산 작용기 중의 -OH 또는 -SH에 결합된 원자이다. 예를 들어, 카르복실산, 설펡산, 및 포스폰산 작용기의 에스테르 또는 아마이드를 하기에 나타낸다.



[0032]

[0033] 아미드가 또한  $-SO_2-$  잔기를 가질 수 있다. 예를 들어, 아미드  $-CONHSO_2R^3$  (여기서,  $R^3$  는 1 내지 14개의 탄소 원자의 하이드로카르빌임)가 고려된다.  $R$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ , 및  $R^3$  는, Y가 14개 이하의 탄소 원자를 가질 수 있다는 제한 조건을 따르는 하이드로카르빌이다.

[0034] 하이드로카르빌은 탄소 및 수소로 이루어지는 잔기이며, 다음을 포함하나 이로 한정되지 않는다:

[0035] a. 이중 결합 또는 삼중 결합을 포함하지 않는 하이드로카르빌인 알킬, 예를 들어:

[0036] . 선형 알킬, 예를 들어, 메틸, 에틸, *n*-프로필, *n*-부틸, *n*-펜틸, *n*-헥실 등,

[0037] . 분지형 알킬, 예를 들어, *iso*-프로필, *t*-부틸 및 다른 분지형 부틸 이성질체, 분지형 펜틸 이성질체 등,

[0038] . 사이클로알킬, 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 등,

[0039] . 선형 알킬, 분지형 알킬, 및/또는 사이클로알킬의 조합;

[0040] b. 1개 이상의 이중 결합을 갖는 하이드로카르빌인 알켄일, 선형 알켄일, 분지형 알켄일 또는 사이클로알켄일을 포함함;

[0041] c. 1개 이상의 삼중 결합을 갖는 하이드로카르빌인 알킨일, 선형 알킨일, 분지형 알킨일 또는 사이클로알킨일을 포함함;

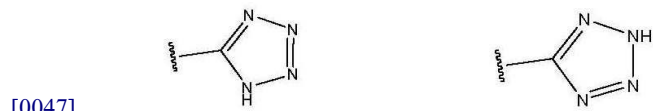
[0042] d. 치환되지 않거나 하이드로카르빌 치환된 페닐; 및

[0043] e. 알킬, 알켄일 및/또는 알킨일의 조합.

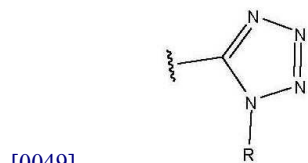
[0044]  $C_{1-6}$  하이드로카르빌은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 하이드로카르빌이다.

[0045]  $C_{1-6}$  알킬은 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 이성질체, 부틸 이성질체, 펜틸 이성질체, 및 헥실 이성질체 등이다.

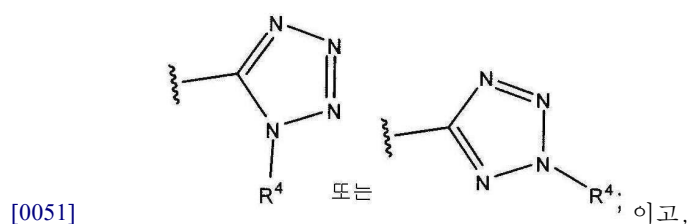
[0046] 치환되지 않은 테트라졸릴 작용기는 수성 또는 생물학적 매질에서 재빨리 상호변환하여 서로 동등한 2개의 호변체 형태(tautomeric forms)를 갖는다. 이들 호변체를 하기에 나타낸다.



[0048] 또한,  $R^2$ 가  $C_1-C_6$  알킬, 페닐 또는 바이페닐인 경우, 하기에 나타낸 것 중 하나와 같은 다른 이성질체 형태의 테트라졸릴 작용기가 또한 가능하며, 치환되지 않은, 그리고 하이드로카르빌 치환된 최대  $C_{14}$  테트라졸릴이 용어 "테트라졸릴"의 범주에 속하는 것으로 간주된다.

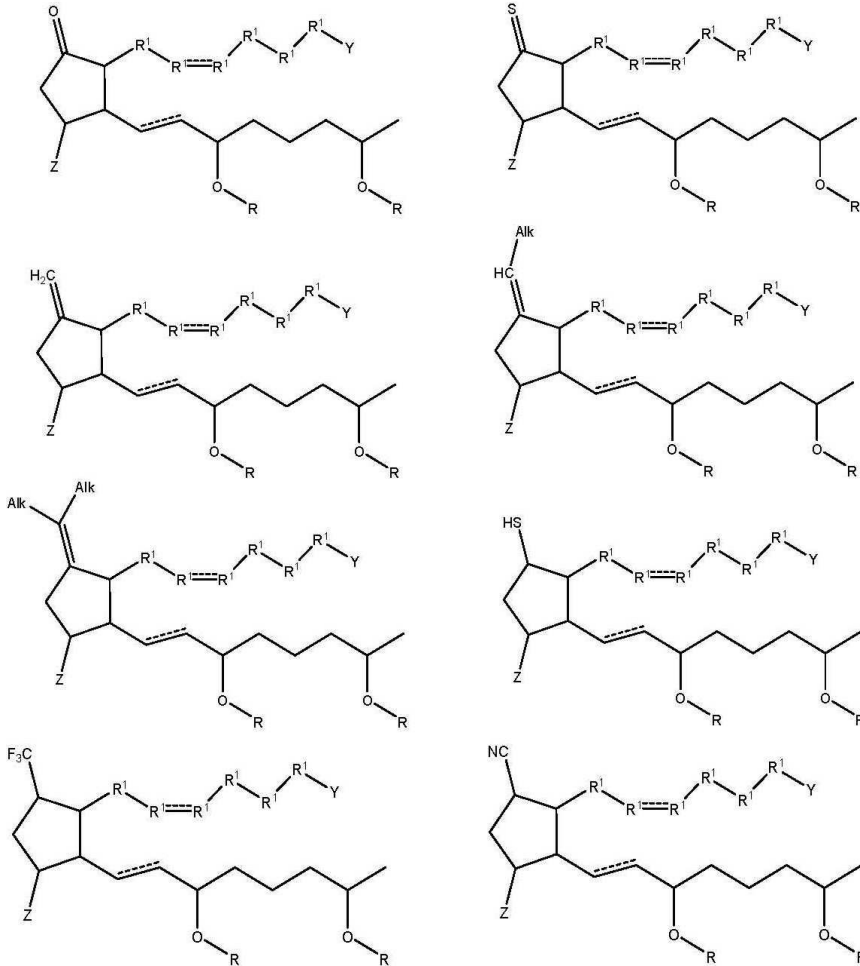


[0050] 일 실시 형태에서, Y는  $-CO_2R^4$ ,  $-CONR^5R^6$ ,  $-CON(CH_2CH_2OH)_2$ ,  $-CONH(CH_2CH_2OH)$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-P(O)(OH)_2$ ,  $-CONHSO_2R^4$ ,  $-SO_2NR^5R^6$ ,



[0052] 여기서,  $R^4$ ,  $R^5$  및  $R^6$  는, Y가 14개 이하의 탄소 원자를 갖는다는 조건부로, 독립적으로 H,  $C_1$ - $C_6$  알킬,  $C_{1-6}$  하이드록시알킬, 치환되지 않은 페닐, 또는 치환되지 않은 바이페닐이다.

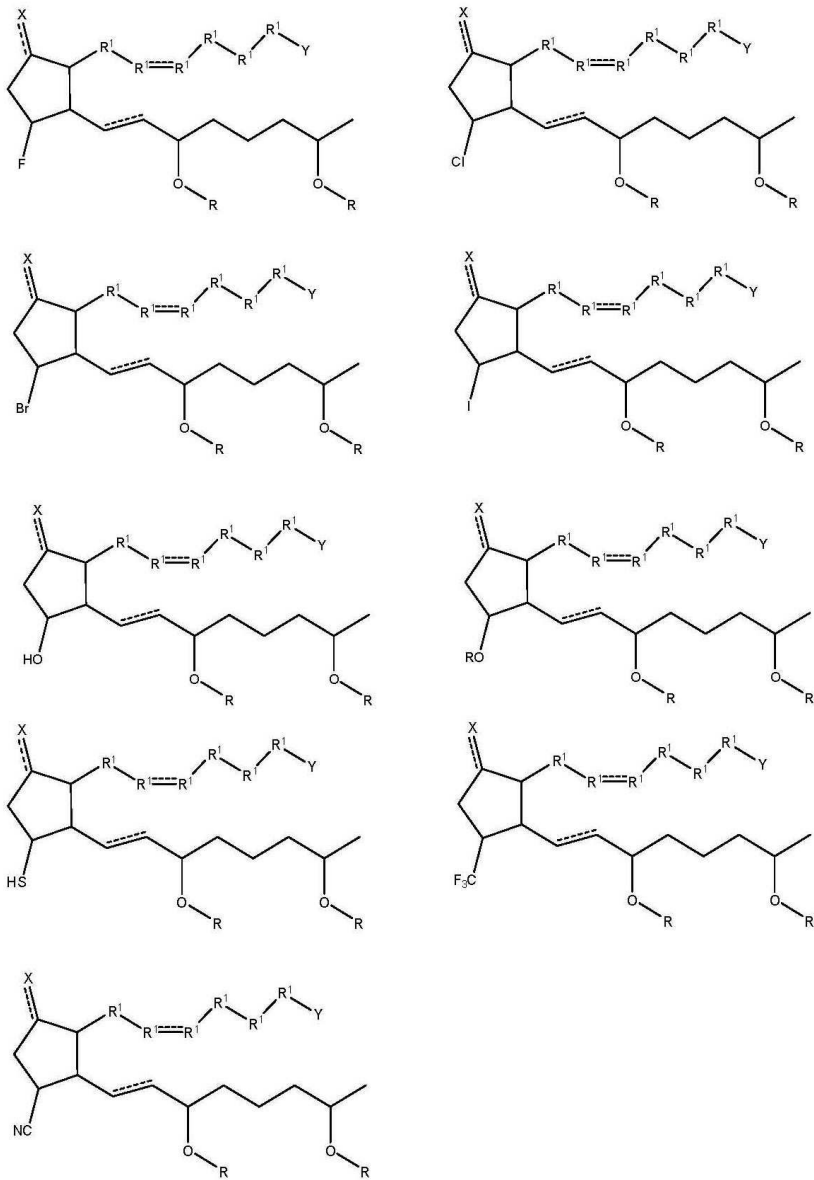
[0053] X는 할로, =O, =S, -SH,  $-CF_3$ , -CN, =CH<sub>2</sub>이거나, 1 내지 6개의 탄소원자를 갖는 =CH알킬 또는 =C(알킬)<sub>2</sub> 이다. 따라서, 하기 구조식에 따른 화합물이 고려된다.



[0054]

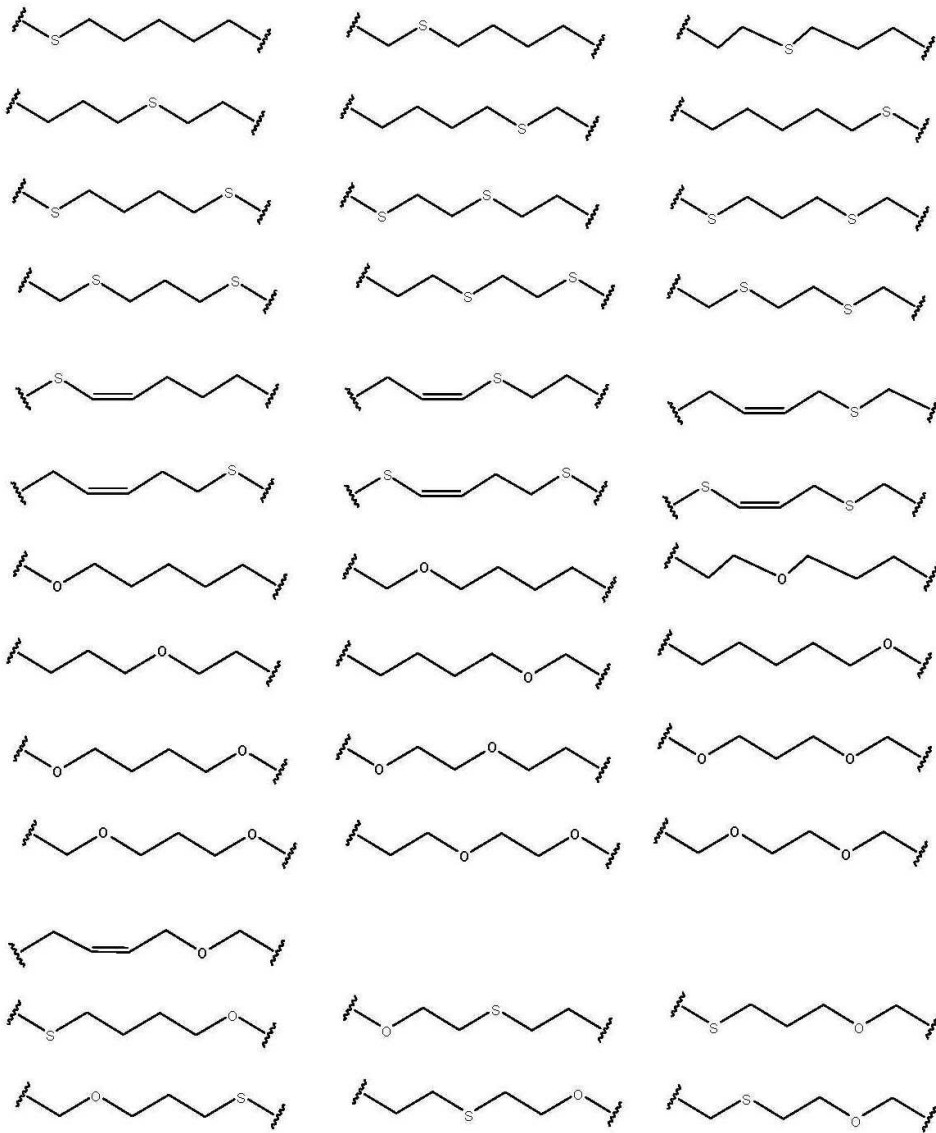
[0055] Alk는 알킬임.

[0056] Z는 할로, -OH, -OR, -SH, -CF<sub>3</sub>, 또는 -CN이다. 따라서, 하기 구조식에 따른 화합물이 고려된다.



[0057]

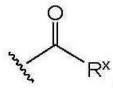
[0058] 각각의 R<sup>1</sup>은 독립적으로 O, S, CH<sub>2</sub> 이거나, 또는 R<sup>1</sup>이 다른 R<sup>1</sup>과 이중 결합을 형성하는 경우에는, O-O, S-O, 및 O-S는 존재하지 않는다는 조건부로, 둘 모두 CH이다. 따라서, R<sup>1</sup> 기에 의해 형성된 사슬은 하기에 나타낸 것들 중 하나일 수 있다.

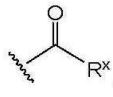


[0059]

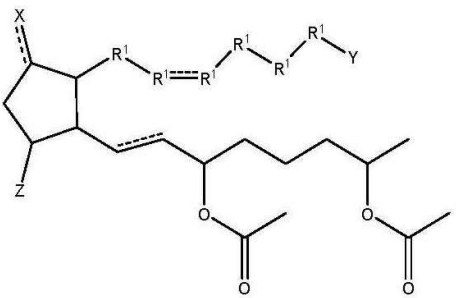
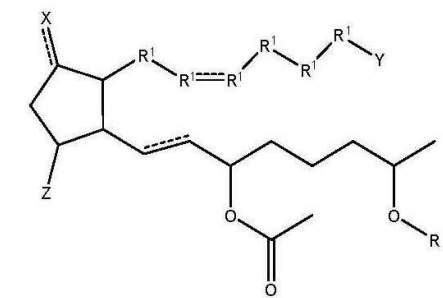
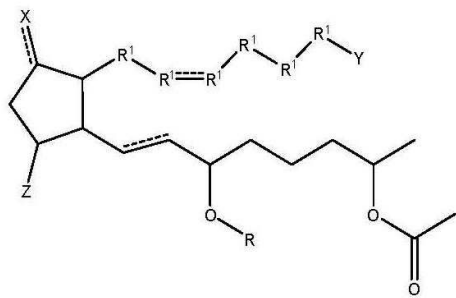
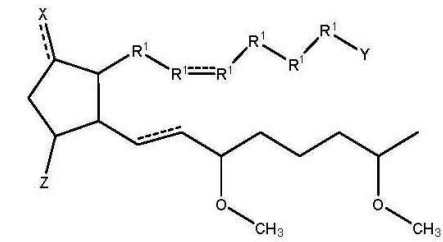
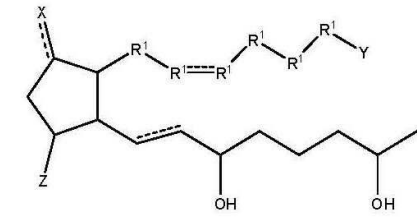
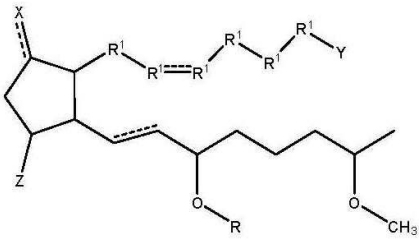
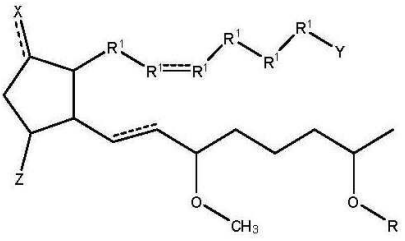
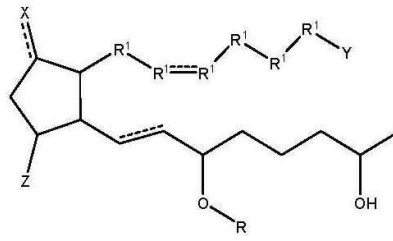
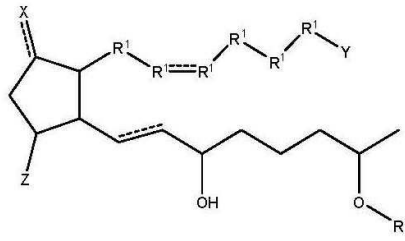
[0060] 각각의 R은 독립적으로 -H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 하이드록시알킬, 또는 C<sub>1-6</sub> 아실이다.

[0061] 하이드록시알킬은 하이드록실이 부착되어 있는 알킬이다. 하이드록실은 임의의 위치에 부착될 수 있다. C<sub>1-6</sub> 하이드록시알킬은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다.



[0062] 아실은 이며, 여기서, R<sub>x</sub>는 하이드로카르빌이다. C<sub>1-6</sub> 아실은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다.

[0063] 유용한 실시 형태의 대표적인 구조식을 하기에 나타낸



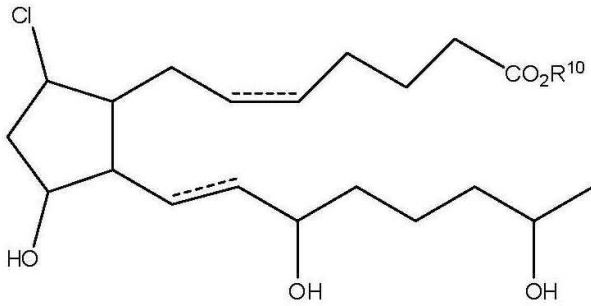
다.

[0064] 일 실시 형태에서, X는 Cl이다.

[0065] 다른 실시 형태에서, Z는 OH이다.

[0066] 다른 실시 형태에서, Z는 OH이다.

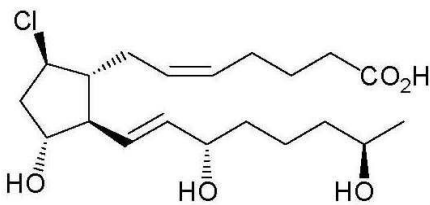
[0067] 다른 실시 형태는 하기 화학식으로 나타내어지는 화합물이다.



[0068]

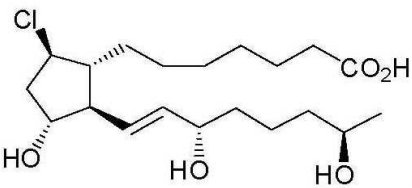
[0069] (여기서, R<sup>10</sup> 은 H 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬임)

[0070] 다른 실시 형태는 하기 화학식으로 나타내어지는 화합물이다.



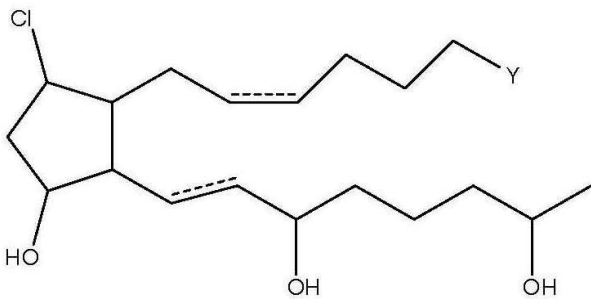
[0071]

[0072] 다른 실시 형태는 하기 화학식으로 나타내어지는 화합물이다.



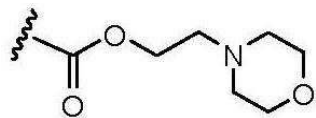
[0073]

[0074] 다른 실시 형태는 하기 화학식으로 나타내어지는 화합물이다.



[0075]

[0076] (여기서, 점선은 결합의 존재 또는 부재를 나타내고,



[0077] Y는 CO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH 또는 (임)

[0078] 다른 실시 형태는 본 명세서에 개시된 화합물을 이를 필요로 하는 포유류에 투여하는 단계를 포함하는 안압을 감소시키는 방법이다.

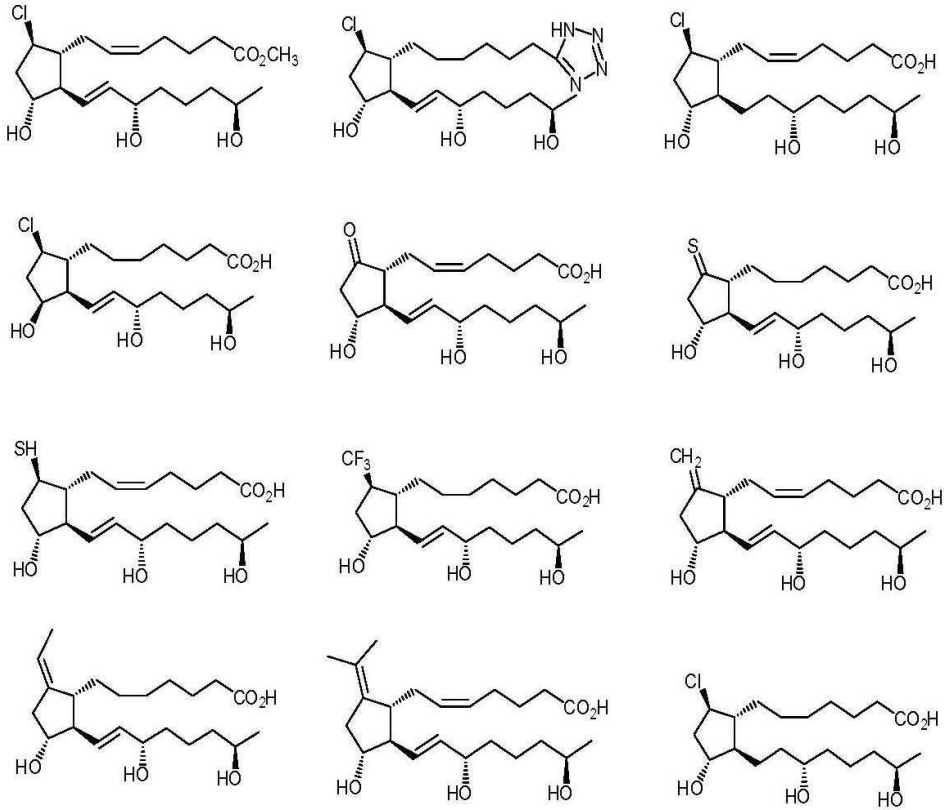
[0079] 다른 실시 형태는 본 명세서에 개시된 화합물을 이를 필요로 하는 포유류에 투여하는 단계를 포함하는 녹내장 또는 고안압(ocular hypertension)을 치료하는 방법이다.

[0080] 다른 실시 형태는 본 명세서에 개시된 화합물을 이를 필요로 하는 포유류에 투여하는 단계를 포함하는 모발을 성장시키거나 모발의 외관을 개선하는 방법이다.

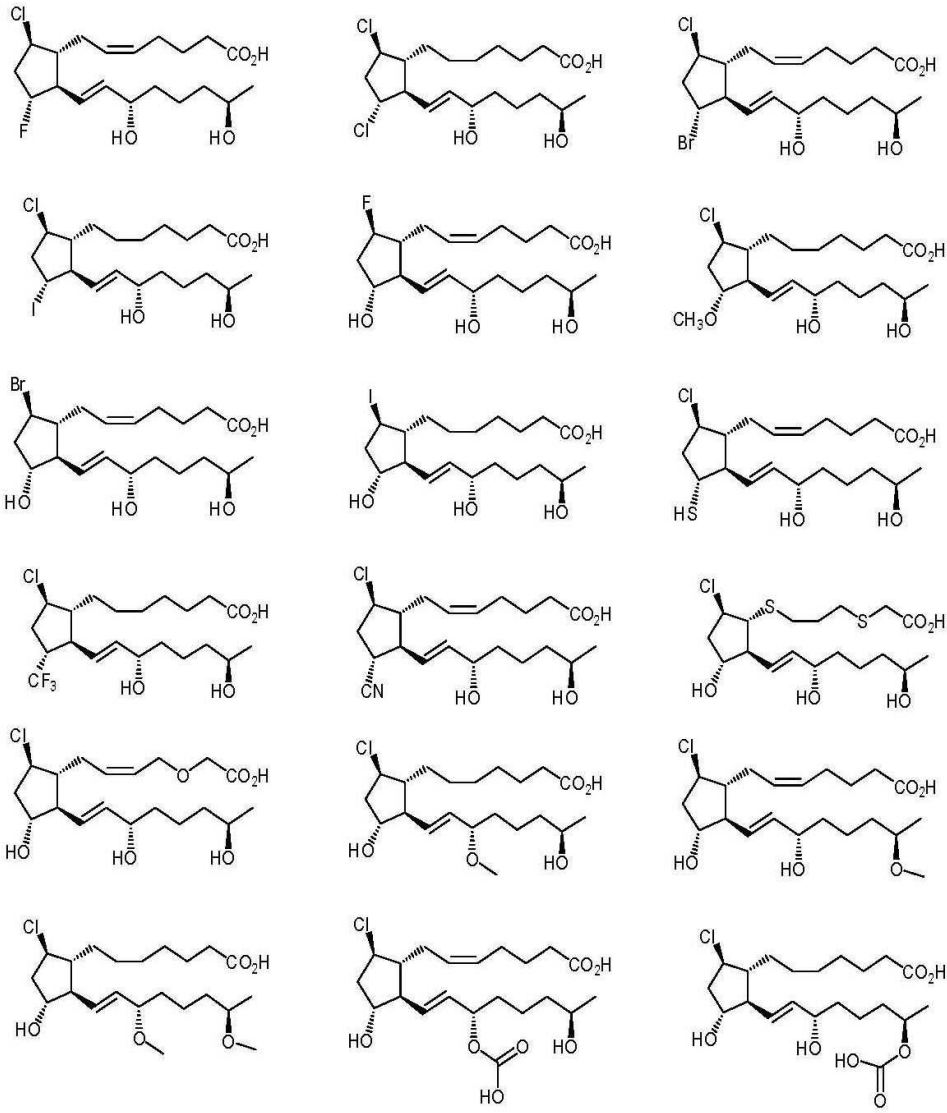
[0081] 다른 실시 형태는 녹내장 또는 고안압의 치료를 위한 의약품의 제조에 있어서의 본 명세서에 개시된 화합물의 용도이다.

[0082] 다른 실시 형태는 모발의 성장 또는 모발의 외관의 개선을 위한 의약품의 제조에 있어서의 본 명세서에 개시된 화합물의 용도이다.

[0083] 유용한 화합물의 다른 가설적인 예를 하기에 나타낸다.

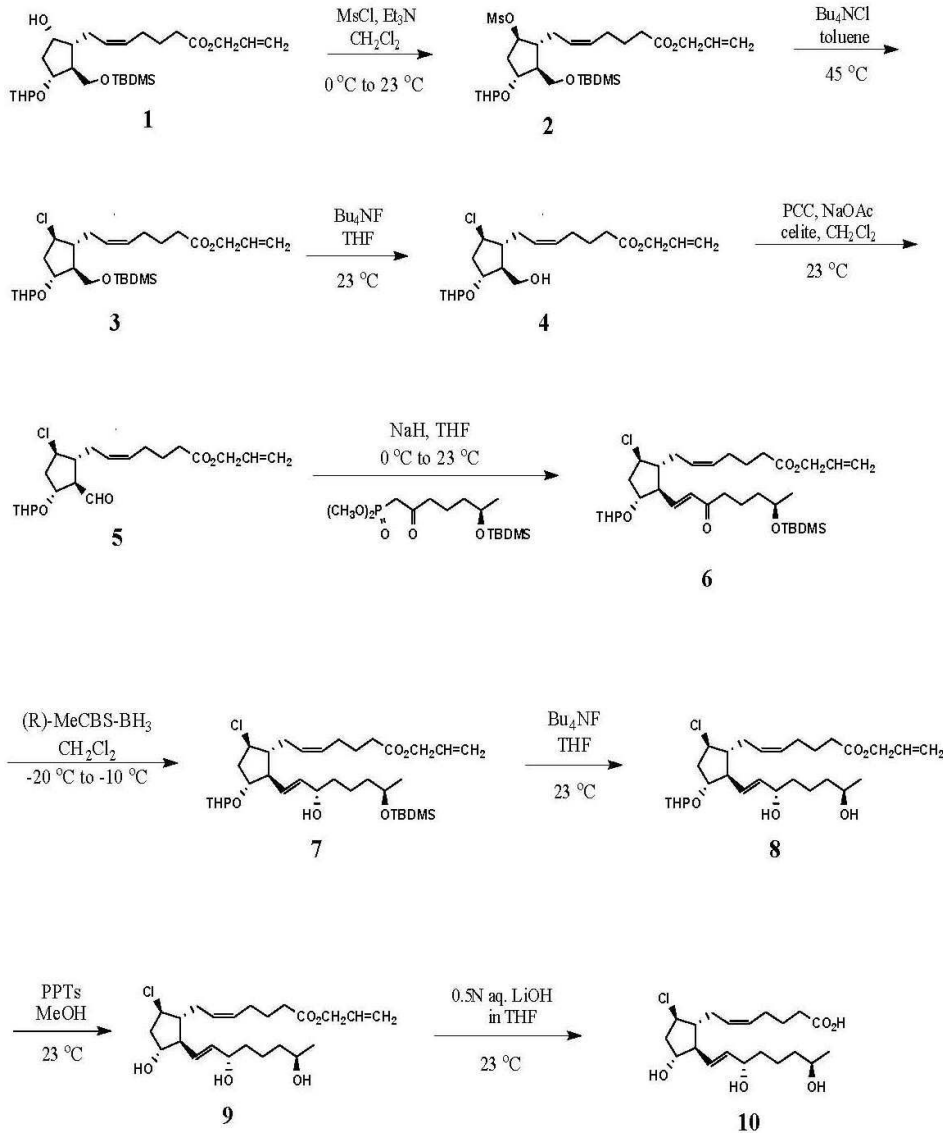


[0084]



[0085]

[0086] [도식 1]



[0087]

[0088] (Z)-알릴 7-((1R,2S,3R,5S)-2-((tert-부틸다이메틸실릴옥시)메틸)-5-(메틸설포닐옥시)-3-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)사이클로펜틸)헵트-5-에노에이트 (2).

[0089]  $0^\circ\text{C}$ 에서 40 mL의 다이클로로메탄 중의 실릴 에테르 **1** (5 g, 10 mmol) 및 트라이에틸아민 (5 g, 49.5 mmol)의 용액에 2 mL (25.8 mmol)의 메실 클로라이드를 빠르게 교반하면서 적가하였다. 첨가를 완료한 후에, 얼음조를 제거하고 반응 혼합물을 실온에서 1시간에 걸쳐 교반하였다. TLC 분석은 출발물질이 전혀 남아있지 않은 것으로 나타났다 (20%EtOAc-헥산 에서  $R_f=0.5$ ). 혼합물을 50 g의 실리카 겔을 통해 여과하고 250 mL의 1:1 헥산:EtOAc로 세척하였다. 여과액을 진공에서 농축하여, 약간의 용매 및 트라이에틸아민 하이드로클로라이드를 함유한 6.2 g (107% 수율)의 조(crude) 메실레이트 **2**를 얻었다.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.04(s, 6H), 0.87(s, 9H), 1.25(m, 1H), 1.44-1.84(m, 9H), 1.85-2.38(m, 10H), 2.99(s, 1.3H), 3.03(s, 1.3H), 3.14(s, 1.7H), 3.48(m, 1H), 3.68(m, 2H), 3.85(m, 1.5H), 4.10(m, 0.6H), 4.20(m, 0.6H), 4.58(m, 3H), 5.06(m, 1H), 5.26(m, 2H), 5.42(m, 2H), 5.91(m, 1H).

[0090] (Z)-알릴 7-((1R,2S,3R,5R)-2-((tert-부틸다이메틸실릴옥시)메틸)-5-클로로-3-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)사이클로펜틸)헵트-5 에노에이트 (3).

[0091] 200 mL의 톨루엔 중의 10 mmol의 메실레이트 **2** 및 11.15 g (40 mmol)의 tetra-*n*-부틸암모늄 클로라이드의 용액을  $45^\circ\text{C}$ 에서 20시간 동안 교반한 다음,  $23^\circ\text{C}$ 에서 40시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (250 mL)로 희석하고 1L 크기의 분별 깔때기(separatory funnel)로 옮겼다. 유기층을 물 (2x500

mL), 염수 (200 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 (100 g)으로 건조하고, 여과하였다. 여과액을 진공에서 농축하여 4.7 g의 조 생성물을 얻었다. 조 혼합물을, 5% EtOAc-95% 헥산 (1.5L), 10% EtOAc-90% 헥산 (500 mL), 이어서 스트레이트 에틸 아세테이트로 용리하는 120 g 크기 실리카 겔 카트리지에서 플래시 컬럼 크로마토그래피 정제(FCC)로, 1.48 g (29%)의 클로라이드 **3**을 얻었다; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.04 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 3.4-3.77 (m, 3H), 3.78-4.2 (m, 3H), 4.3-4.7 (m, 3H), 5.2-5.58 (m, 4H), 5.93 (m, 1H). 2.2 g의 더욱 극성인 부생성물을 또한 얻었다. 이 부생성물을 20% EtOAc-80% 헥산, 이어서 1L 40% EtOAc-헥산 으로 용리하는 120 g의 실리카 겔에서의 FCC에 의해 추가로 정제하여 690 mg의 테실화된 클로라이드 **3**을 얻었다; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.42-1.98 (m, 12H), 2.0-2.48 (m, 8H), 3.45-4.44 (m, 6H), 4.54-4.76 (m, 3H), 5.20-5.55 (m, 4H), 5.91 (m, 1H).

[0092] **(Z)-알릴 7-((1R,2S,3R,5R)-5-클로로-2-(하이드록시메틸)-3-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)사이클로펜틸)헵트-5 에노에이트 (4).**

[0093] 10 mL의 1.0M TBAF/THF 중의 1.46 g (2.8 mmol)의 실릴 에테르 **3** 의 용액을 25 °C에서 3시간 동안 교반하였다. 그 다음, THF 용매를 진공에서 제거하고 잔류 오일을 에틸 아세테이트 (100 mL)에 용해하고 2x75 mL의 포화 염화암모늄 수용액, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 (50 g)으로 건조하였다. 그 다음, 혼합물을 여과하고 여과액을 진공에서 농축하여 1.18 g (정량적 수율)의 알코올 **4** 를 얻었고, 이를 정제없이 다음 단계에 사용하였다; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.42-1.98 (m, 12H), 2.0-2.48 (m, 8H), 3.45-4.44 (m, 6H), 4.54-4.76 (m, 3H), 5.20-5.55 (m, 4H), 5.91 (m, 1H).

[0094] **(Z)-알릴 7-((1R,2R,3R,5R)-5-클로로-2-포르밀-3-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)사이클로펜틸)헵트-5 에노에이트 (5).**

[0095] 4 mL의 다이클로로메탄 중의 690 mg (1.72 mmol)의 알코올 **4** 의 용액을 피펫으로 7 mL의 DCM 중의 PCC (650 mg, 3.0 mmol), 아세트산나트륨 (325 mg, 3.96 mmol), 및 셀리트(Celite) (1.23 g)의 혼합물에 첨가하였다. 피펫을 추가적인 3 mL의 DCM로 행구어 완전히 옮겼다. 혼합물을 25 °C에서 3시간 동안 교반하였다. 25 g의 실리카 겔을 통해 여과하여 혼합물을 워크업(work up)하고 200 mL의 1:4 EA:헥산으로 세척하였다. 여과액을 진공에서 농축하여 500 mg (72% 수율)의 조 알데하이드 **5** 를 오일로 얻었다; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.45-1.85 (m, 10H), 2.04-3.00 (m, 10H), 3.51 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.59 (m, 4H), 5.26 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.92 (m, 1H), 9.75 (dd, J=2.1, 9 Hz, 1H).

[0096] **(Z)-알릴 7-((1R,2R,3R,5R)-2-((R,E)-8-(tert-부틸다이메틸실릴옥시)-7-메틸-3-옥소옥트-1-엔일)-5-클로로-3-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)사이클로펜틸)헵트-5 에노에이트 (6).**

[0097] 0 °C에서 1 mL의 THF 중의 56 mg (1.35 mmol)의 수소화나트륨 (60 % 오일 분산물)의 현탁액에 1 mL THF 중의 다이메틸 (6R)-6-[[tert-부틸(다이메틸)실릴]옥시]-2-옥소헵틸포스포네이트 (550 mg, 1.57 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 0 °C에서 30분 동안 교반한 후에 1 mL의 THF 중의 알데하이드 **5** (500 mg, 1.25 mmol)의 용액을 적가하였다. 알데하이드 **5**를 담은 시린지(syringe)를 2 mL의 THF로 행구어 완전히 첨가하고, 혼합물을 25 °C에서 3시간 동안 교반하였다. 포화 염화암모늄 수용액(50 mL)을 첨가하여 반응물을 워크업하고 수성층을 에틸 아세테이트 (2x75 mL)로 추출하였다. 에틸 아세테이트 층을 합하고 염수로 세척하고, 30 g의 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하여 920 mg의 조 생성물을 얻었다. 10% EtOAc-헥산으로 용리하는 40 g 실리카 겔 카트리지를 사용한 플래시 크로마토그래피 정제로, 490 mg (63%)의 정제된 엔온 **6**을 얻었다; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.04 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 1.12 (d, J=6 Hz, 3H), 1.36-1.80 (m, 13H), 1.98-2.42 (m, 9H), 2.54 (t, J=7.2 Hz, 2H), 3.44 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.90-4.30 (m, 2H), 4.57 (m, 3H), 5.20-5.52 (m, 4H), 5.91 (m, 1H), 6.14 (m, 1H), 6.74 (m, 1H). LC-MS 625.48 [M<sup>+</sup>+CH<sub>3</sub>CN].

[0098] **(Z)-알릴 7-((1R,2R,3R,5R)-2-((3S,7R,E)-7-(tert-부틸다이메틸실릴옥시)-3-하이드록시옥트 -1-엔일)-5-클로로-3-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)사이클로펜틸)헵트-5 에노에이트 (7).**

[0099] 7 mL의 다이클로로메탄 중의 엔온 **6** (398 mg, 0.64 mmol)의 용액을 -20 °C로 냉각하고, 고체 (R)-메틸CBS-보란 복합체(290 mg, 1.0 mmol)를 한꺼번에 첨가하면서 빠르게 교반하였다. 얻어진 용액을 -20 °C 내지 -10 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 이 단계에서의 TLC 분석은 출발 물질이 전혀 남아있지 않은 것으로 나타났고 반응 혼

합물을 2 mL의 메탄올로 킨칭하고(quenched), 냉각조를 제거하고 혼합물을 20 °C에서 60분간 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하여 용매를 제거하고 잔류 생성물을 실리카 겔 (40 g 실리사이클(Silicycle) 카트리지)에서 FCC로 정제하여 270 mg의 (15S)-알코올 7을 얻었다; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.03 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 1.10 (d, J=6 Hz, 3H), 1.20-1.97 (m, 18H), 2.0-2.4 (m, 8H), 3.45 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.90-4.15 (m, 3H), 4.59 (m, 3H), 5.20-5.70 (m, 6H), 5.92 (m, 1H).

[0100] (Z)-알릴 7-((1R,2R,3R,5R)-5-클로로-2-((3S,7R,E)-3,7-다이하이드록시옥트-1-엔일)-3-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)사이클로펜틸)헵트-5 에노에이트 (8).

[0101] 실릴 에테르 7 (270 mg, 0.43 mmol)의 용액을 바이알에서 2 mL (2 mmol)의 1.0M TBAF/THF와 함께 20시간 동안 30 °C에서 교반하였다. TLC는 출발물질이 대부분 데실화된 것으로 나타났고, 반응물을 진공에서 농축하였다. 잔류 조 생성물을 50 mL의 에틸 아세테이트에 용해하고 포화 염화암모늄(50 mL), 염수 (50 mL)로 연속해서 세척하고, 10 g의 무수 황산나트륨으로 건조하였다. 혼합물을 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔류 생성물을 1:1 헥산:EtOAc, 이어서 스트레이트 EtOAc로 용리하는 20 g의 실리카 겔에서의 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 적합한 분액을 합하고 용매를 제거하여 175 mg (79%)의 순수한 다이올 8 을 오일로 얻었다; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.18(d, J=6Hz, 3H), 1.38-1.84(m, 13H), 1.91(m, 1H), 2.00-2.40(m, 11H), 3.47(m, 1H), 3.81(m, 2H), 3.99(m, 1H), 4.09(m, 2H), 4.54-4.72 (m, 3H), 5.21-5.66 (m, 6H), 5.92 (m,1H).

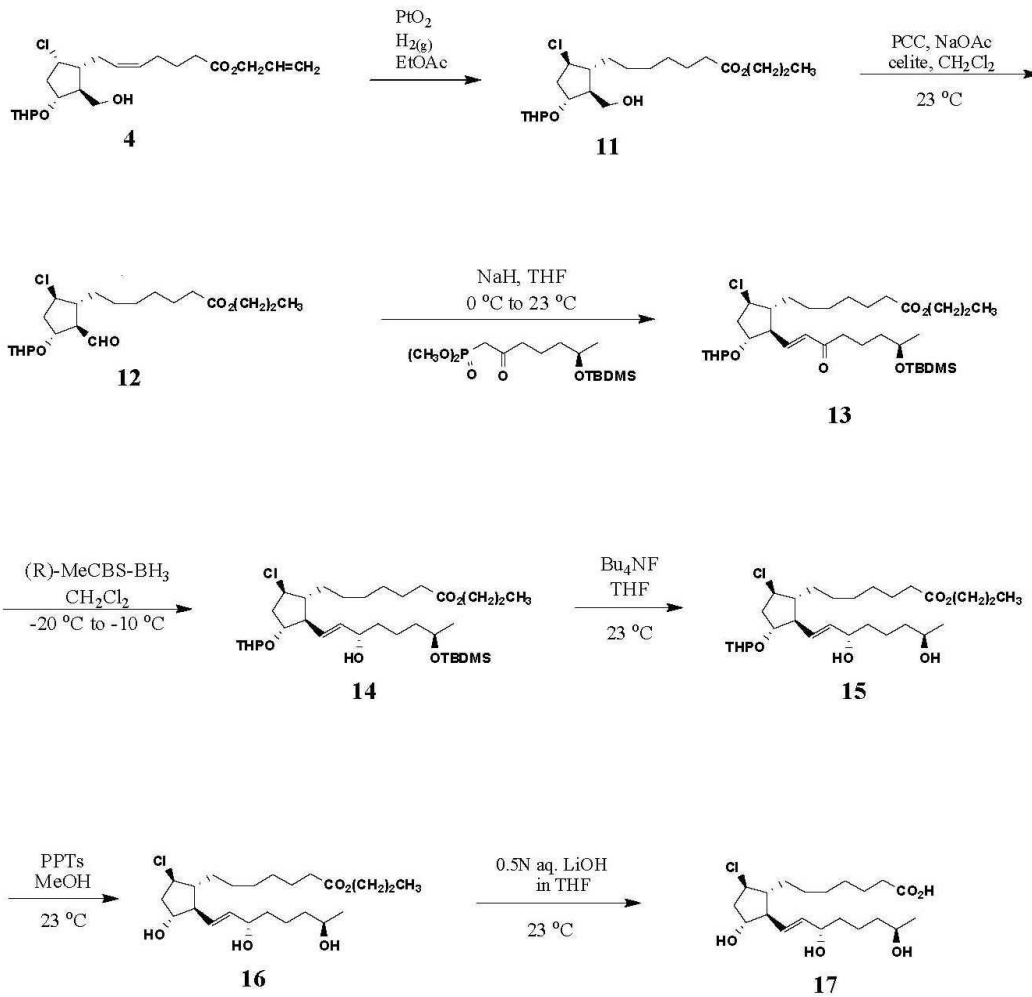
[0102] (Z)-알릴 7-((1R,2R,3R,5R)-5-클로로-2-((3S,7R,E)-3,7-다이하이드록시옥트-1-엔일)-3-하이드록시사이클로펜틸)헵트-5 에노에이트 (9).

[0103] 자석 교반막대가 구비된 20 mL 바이알을 5 mL의 메탄올에 용해한 175 mg (0.34 mmol)의 THP-에테르 8로 채웠다. 그 다음, 여기에 300 mg (1.20 mmol)의 피리디늄 *p*-톨루엔설포네이트를 첨가하고 혼합물을 22 °C에서 7.5시간에 걸쳐 교반하였다. 반응물을 TLC (생성물의 R<sub>f</sub>는 EtOAc에서 0.6이었음)에 의해 샘플링하고 진공에서 농축해 메탄올을 제거하여 워크업하였다. 잔류 생성물을 에틸 아세테이트에 용해하고, 에틸 아세테이트 (350 mL)를 사용해 염으로부터 극성 생성물을 용리하여 22 g 실리카 겔 플러그를 통해 여과하였다. 여과액을 농축하여 125 mg의 생성물 트라이올 9 을 오일로 얻었다; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.18(d, J=6.3hz, 3H), 1.34-1.62(m, 5H), 1.69(m, 2H), 1.84-2.38(m, 11H), 2.47 (br s, 1H), 3.53(br s, 1H), 3.70(br s, 1H), 3.79(br m, 1H), 3.99(m, 1H), 4.08(m, 2H), 4.57(m, 2H), 5.18-5.60(m, 6H), 5.91(m, 1H).

[0104] (Z)-7-((1R,2R,3R,5R)-5-클로로-2-((3S,7R,E)-3,7-다이하이드록시옥트-1-엔일)-3-하이드록시사이클로펜틸)헵트-5-엔산(10).

[0105] 1.4 mL의 THF 중의 77 mg (0.18 mmol)의 에스테르 9의 용액을 400 μL (0.18 mmol)의 리튬 하이드록사이드 수용액(0.5M) 및 0.4 mL의 메탄올을 사용하여 25 °C에서 5시간 동안 가수분해하였다. 200 μL의 1.0M 염산을 첨가하여 혼합물을 산성화하고 잔류하는 물을 진공에서 제거하였다. 잔류 생성물을 100% EtOAc, 5% 메탄올:95% EtOAc, 이어서 10% 메탄올:90% 에틸 아세테이트로 용리하는 10 g의 실리카 겔에서 FCC로 정제하였다. 적절한 분액으로부터 49 mg의 유리산 10 을 오일로 단리하였다 (70% 수율); <sup>1</sup>H NMR (acetone-d<sub>6</sub>): 1.11(d, J=6.3 Hz, 3H), 1.45(m, 6H), 1.67(m, 2H), 1.91(m, 1H), 2.09-2.37(m, 8H), 2.86(br s, 4H), 3.71(m, 1H), 4.12(m, 3H), 5.54(m, 4H).

[0106] [도식 2]



[0107]

[0108] 프로필 7-((1R,2S,3R,5R)-5-클로로-2-(하이드록시메틸)-3-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)사이클로펜틸)헵타노에이트 (11).

[0109] 13 mL의 EtOAc 중의 1 g (2.49 mmol)의 알코올 4 의 용액 및 아담 촉매 (Adam's catalyst) (22 mg)를 파르 장치(Parr apparatus) 에서 30 psi의 수소 기체 하에 21시간에 걸쳐 교반하였다. 그 다음, 용매로 EtOAc를 사용하여 실리카 겔 플리그를 통해 혼합물을 여과하여 촉매를 제거하였다. 그 다음, 여과액을 진공에서 농축하여 프로필 에스테르 11 (990 mg)을 오일로 얻었다; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.94(t, J=7.3 Hz, 3H), 1.20-1.94(m, 31H), 2.17(m, 2H), 2.32(m, 4H), 3.46-4.12(m, 8H), 4.03(t, J=6.6 Hz, 2H), 4.13-4.38(m, 2H), 4.59(m, 1H), 4.73(m, 1H).

[0110] 프로필 7-((1R,2R,3R,5R)-5-클로로-2-포르밀-3-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)사이클로펜틸)헵타노에이트 (12).

[0111] 4 mL의 다이클로로메탄 중의 700 mg (1.73 mmol)의 알코올 11 의 용액을 피펫으로 7 mL의 DCM 중의 PCC (700 mg, 3.23 mmol), 아세트산나트륨 (350 mg, 4.26 mmol), 및 셀리트 (1.3 g)의 혼합물에 첨가하였다. 피펫을 추가적인 3 mL의 DCM로 행구어 완전히 옮겼다. 혼합물을 30°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 20 g의 실리카 겔을 통해 여과시켜 워크업하고 200 mL의 1:4 EA:헥산으로 세척하였다. 여과액을 진공에서 농축하여 500 mg의 조 알데하이드 12를 얻었다. 10 g의 실리카 겔에서 추가로 FCC정제하여 380 mg의 정제된 알데하이드 12 (54% 수율)를 오일로 얻었다; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.93(t, J=7.2 Hz, 3H), 1.31(m, 10H), 1.42-1.90(m, 17H), 1.94-2.44(m, 4H), 2.28(t, J= 7.5 Hz, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.68(m, 1H), 3.48(m, 2H), 3.81(m, 2H), 4.01(t, J= 6.6Hz, 3H), 4.06(m, 1H), 4.5-4.64(m, 2H), 9.75 (m, J=2.1, 9 Hz, 1H).

[0112] 프로필 7-((1R,2R,3R,5R)-2-((R,E)-7-(tert-부틸다이메틸실릴옥시)-3-옥소옥트-1-엔일)-5-클로로-3-(테트라하

**이드로-2H-피란-2-일옥시)사이클로펜틸)헵타노에이트 (13).**

[0113] 0 °C에서 1 mL의 THF 중의 56 mg (1.35 mmol)의 수소화나트륨 (60 % 오일 분산물)의 용액에 1 mL THF 중의 다이메틸 (6R)-6-([tert-부틸(다이메틸)실릴]옥소)-2-옥소헵틸포스포네이트 (550 mg, 1.57 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 0 °C에서 30분 동안 교반한 후 1 mL의 THF 중의 알데하이드 **12** (380 mg, 0.94 mmol)의 용액을 적가하였다. 알데하이드 **12** 를 담은 시린지를 2 mL의 THF로 행구어 완전히 첨가하고 혼합물을 25 °C에서 3시간 교반하였다. 포화 염화암모늄 수용액(50 mL)을 첨가하여 반응물을 워크업하고 수성층을 에틸 아세테이트 (2x75 mL)로 추출하였다. 에틸 아세테이트 층을 합하고 염수로 세척하고, 30 g의 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하여 880 mg의 조 생성물을 얻었다. 10%EtOAc-헥산으로 용리하는 30 g 실리카 겔 카트리지를 사용한 플래시 크로마토그래피 정제로, 425 mg (71%)의 정제된 엔온 **13**을 얻었다; <sup>1</sup>H NMR (CDC1<sub>3</sub>): 0.04 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 0.93 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.12(d, J=6.3 Hz, 3H), 1.22-1.84 (m, 24H), 1.97 (m, 1H), 2.19 (t, J=6.3 Hz, 1H), 2.24-2.58 (m, 6H), 3.45 (m, 1H), 3.79 (m, 2H), 4.02(m, 3H), 4.19(m, 1H), 4.57 (m, 1H), 6.14 (m, 1H), 6.75 (m, 1H).

[0114] **프로필 7-((1R,2R,3R,5R)-2-((3S,7R,E)-7-(tert-부틸다이메틸실릴옥시)-3-하이드록시옥트-1-엔일)-5-클로로-3-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)사이클로펜틸)헵타노에이트 (14).**

[0115] 7 mL의 다이클로로메탄 중의 엔온**13** (425 mg, 0.67 mmol)의 용액을 -30 °C로 냉각하고, 고체 (R)-메틸CBS-보란 복합체 (350 mg, 1.20 mmol)를 한꺼번에 첨가하면서 빠르게 교반하였다. 얻어진 용액을 -30 °C 내지 -20 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 이 단계에서의 TLC 분석은 출발 물질이 전혀 남아있지 않은 것으로 나타났고 반응 혼합물을 2 mL의 메탄올로 켄칭하고, 냉각조를 제거하고 혼합물을 25 °C에서 60분간 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하여 용매를 제거하고 잔류 생성물을 실리카 겔 (40 g 실리사이클 카트리지, 500 mL의 10% EA-헥산, 이어서 500 mL의 20% EA-헥산)에서 FCC로 정제하여 316 mg (74% 수율)의 (15S)-알코올 **14**을 얻었다; <sup>1</sup>H NMR (CDC1<sub>3</sub>): 0.04(s, 6H), 0.87(s, 9H), 0.93(t, J=6Hz, 3H), 1.10(d, J=4.8Hz, 3H), 1.24-1.88(m, 24H), 2.10-2.32(m, 4H), 3.45(m, 1H), 3.80(m, 2H), 4.03(m, 4H), 4.61(dt, J=2.4, 14.4 Hz, 1H), 5.56(m, 2H).

[0116] **프로필 7-((1R,2R,3R,5R)-5-클로로-2-((3S,7R,E)-3,7-다이하이드록시옥트-1-엔일)-3-(테트라하이드로-2H-피란-2-일옥시)사이클로펜틸)헵타노에이트 (15).**

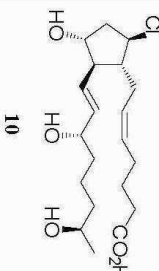
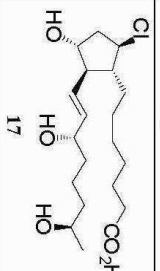
[0117] 실릴 에테르 **14** (316 mg, 0.50 mmol)의 용액을 바이알에서 2 mL의 1.0M TBAF/THF와 함께 9.5시간 동안 35 °C에서 교반하였다. TLC는 출발물질이 대부분 데실화된 것으로 나타났고, 반응물을 진공에서 농축하였다. 잔류 조 생성물을 50 mL의 에틸 아세테이트에 용해하고 포화 염화암모늄(50 mL), 염수 (50 mL) 로 연속해 세척하고, 10 g의 무수 황산나트륨 으로 건조하였다. 혼합물을 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔류 생성물을 1:1 헥산:EtOAc, 이어서 스트레이트 EtOAc로 용리하는 40 g의 실리카 겔에서의 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 적합한 분액을 합하고 용매를 제거하여 218 mg (84%)의 다이올 **15** 를 오일로 얻었다; <sup>1</sup>H NMR (CDC1<sub>3</sub>): 0.94(t, J=7.5 Hz, 3H), 1.18(d, J=6.3Hz, 3H), 1.31(m, 6H), 1.42-1.90(m, 19H), 2.10-2.50(m, 7H), 3.48(m, 1H), 3.72-4.16(m, 7H), 4.64(dt, 1H), 5.57(m, 2H).

[0118] **프로필 7-((1R,2R,3R,5R)-5-클로로-2-((3S,7R,E)-3,7-다이하이드록시옥트-1-엔일)-3-하이드록시사이클로펜틸)헵타노에이트 (16).**

[0119] 자석 교반막대가 구비된 20 mL 바이알을 5 mL의 메탄올에 용해한 218 mg (0.42 mmol)의 THP-에테르 **15**로 채웠다. 그 다음, 여기에 350 mg (1.39 mmol)의 피리디늄 *p*-톨루엔설포네이트를 첨가하고 혼합물을 25 °C에서 8시간에 걸쳐 교반하였다. 반응물을 TLC (생성물의 R<sub>f</sub>는 EtOAc에서 0.5였음)에 의해 샘플링하고 진공에서 농축해 메탄올을 제거하여 워크업하였다. 잔류 생성물을 에틸 아세테이트에 용해하고, 300 mL의 EtOAc를 용리하여 20 g의 실리카 겔을 통해 여과하였다. 여과액을 농축하여 156 mg의 생성물을 얻었고, 이것을 1:1 EA-헥산, 이어서 100% EA로 용리하는 25 g의 실리카 겔을 통한 FCC로 추가로 정제하여 140 mg의 생성물 트라이올 **16** 을 오일로 얻었다; <sup>1</sup>H NMR (CDC1<sub>3</sub>): 0.94(t, J= 7.2 Hz, 3H), 1.17(d, J=6Hz, 3H), 1.22-1.72(m, 18H), 1.91(m, 2H), 2.05-2.36(m, 4H), 3.30(br s, 1H), 3.78(m, 1H), 4.02(m, 5H), 4.5(m, 2H), 5.50(m, 2H). <sup>13</sup>C NMR: 10.53, 21.52, 22.09, 23.74, 25.03, 26.83, 29.08, 29.49, 32.90, 34.42, 36.75, 38.52, 43.59, 53.53, 57.75, 60.98, 66.06, 67.50, 72.56, 74.98, 133.27, 135.79, 174.24.

- [0120] 7-((1R,2R,3R,5R)-5-클로로-2-((3S,7R,E)-3,7-다이하이드록시옥트-1-엔일)-3-하이드록시사이클로펜틸)헵탄산 (17).
- [0121] 2 mL의 THF 중의 137 mg (0.31 mmol)의 에스테르 **16** 의 용액을 800  $\mu$ l (0.40 mmol)의 리튬 하이드록사이드 수용액(0.5M) 및 1 mL의 메탄올을 사용하여 25 °C에서 6시간 동안 가수분해하였다. 400  $\mu$ l의 1.0M 염산을 첨가하여 혼합물을 pH 5 내지 6으로 산성화하고 잔류하는 물을 진공에서 제거하였다. 잔류 생성물을 8% 메탄올:92% EtOAc, 이어서 10% 메탄올:90% 에틸 아세테이트로 용리하는 10 g의 실리카 겔에서의 FCC로 정제하였다. 적절한 분액으로부터 110 mg의 유리산 **17** 을 오일로 단리하였다 (88% 수율);  $^1\text{H}$  NMR (아세톤- $d_6$ ): 1.13(d, J=6.3 Hz, 3H), 1.16-1.68(m, 13H), 1.86(m, 1H), 2.0-2.24(m, 3H), 2.29(t, J=7.5 Hz, 2H), 3.73(m, 1H), 4.09(m, 3H), 5.56(m, 2H). LC-MS 373.3 [ $\text{M}^+$ + $\text{H}_2\text{O}$ ].
- [0122] 시험관 내(in vitro) 시험
- [0123] 본 명세서에 참고로 포함된, 2006년 10월 26일 출원된 미국 특허 출원 제11/553,143호는 하기 표 1 및 표 2의 시험관내 데이터를 얻는 데 사용된 방법을 기재한다.

표 1

| 화합물   | cAMP                     |                       | EP <sub>2</sub>          |      | 결합                       |                       | Ca <sup>2+</sup> 신호      |          | EP <sub>4</sub>          |     | EP <sub>1</sub>          | EP <sub>3</sub>          | DP <sub>2</sub>          | TP                       |
|---|--------------------------|-----------------------|--------------------------|------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|----------|--------------------------|-----|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
|   | EC <sub>50</sub><br>(nM) | %<br>PGE <sub>2</sub> | EC <sub>50</sub><br>(nM) | %Inh | EC <sub>50</sub><br>(nM) | %<br>PGE <sub>2</sub> | EC <sub>50</sub><br>(nM) | %<br>Inh | EC <sub>50</sub><br>(nM) | Inh | EC <sub>50</sub><br>(nM) | EC <sub>50</sub><br>(nM) | EC <sub>50</sub><br>(nM) | EC <sub>50</sub><br>(nM) |
| <br>10 | 0.03                     | 107                   | 4                        | 99   | 25                       | 107                   | 46                       | 81       | 885                      | 13  | 6                        | 1816                     | 178                      |                          |
| <br>17 | 1.47                     | 100                   | 109                      | 78   | 1219                     | 99                    | 727                      | 29       |                          |     |                          |                          |                          |                          |

