	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2019-0104993 (43) 공개일자 2019년09월11일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C07C 405/00 (2006.01) A61K 31/5575 (2006.01) A61P 27/06 (2006.01)		(71) 출원인 보오슈 앤드 롬 인코포레이티드 미국 14609 뉴욕주 로체스터 노쓰 굿맨 스트리트 1400
(52) CPC특허분류 C07C 405/0041 (2013.01) A61K 31/5575 (2013.01)		니록스 에스아 프랑스, 발본, 에프-06560, 루뜨 데 돌린느, 드라 카르 디 2405
(21) 출원번호	10-2019-7016230	(72) 발명자 비티토우 제이슨 라마르 미국 뉴저지 07836 플랜더스 휘스페링 우즈 드라 이브 19
(22) 출원일자(국제)	2017년11월07일	카벳 메간 엘리자베스 미국 뉴욕 14534 펫즈포드 윈드 밀 로드 29
심사청구일자	없음	(74) 대리인 리엔목특허법인
(85) 번역문제출일자	2019년06월05일	
(86) 국제출원번호	PCT/EP2017/078486	
(87) 국제공개번호	WO 2018/087092	
국제공개일자	2018년05월17일	
(30) 우선권주장		
62/419,153	2016년11월08일 미국(US)	

전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 발명의 명칭 **정상 안압 녹내장을 치료하기 위한 산화질소 방출 프로스타글란딘 유도체**

(57) 요약

본 발명은, 정상 안압 녹내장을 갖는 대상체의 안구를 유효량의 화학식 (I)의 산화질소 방출 프로스타글란딘 유도체를 포함하는 제약 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 정상 안압 녹내장을 갖는 환자에서 안압을 저하시키는 방법을 제공한다.

(52) CPC특허분류

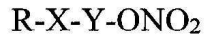
A61P 27/06 (2018.01)

명세서

청구범위

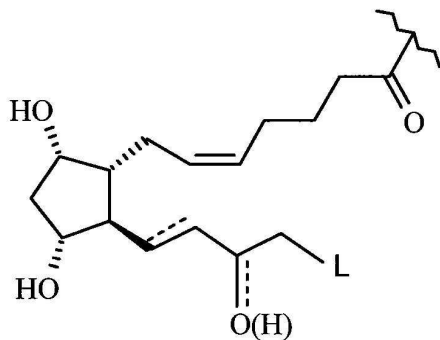
청구항 1

정상 안압 녹내장(normal tension glaucoma)을 갖는 환자에서 안압을 저하시키는 방법에 사용하기 위한, 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.



(I)

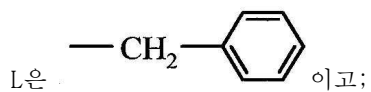
(상기 식에서, R은 하기 화학식 (II)의 프로스타글란딘 잔기이다:



(II)

상기 식에서,

기호 \equiv 는 단일 결합을 나타내고;



X는 —O— 이고;

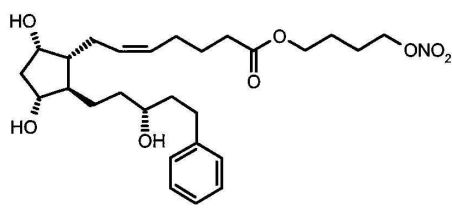
Y는 직선형 또는 분지형 $\text{C}_1\text{—C}_{10}$ 알킬렌의 의미를 갖는 2가 라디칼이다)

청구항 2

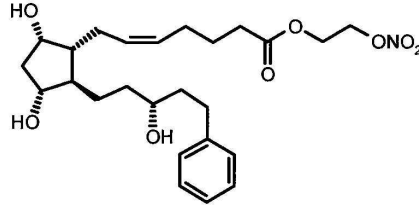
제1항에 있어서, 상기 프로스타글란딘 잔기 R이 라타노프로스트(Latanoprost)인, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 3

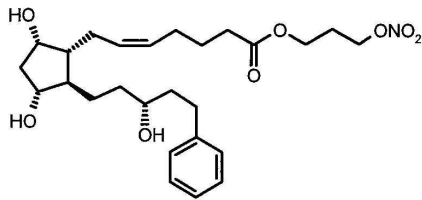
제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 화학식 (I)의 화합물이 하기로 이루어진 군으로부터 선택된, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체:



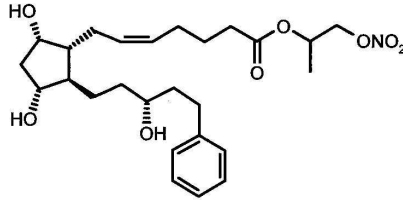
(1)



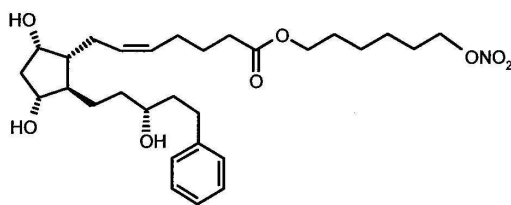
(2)



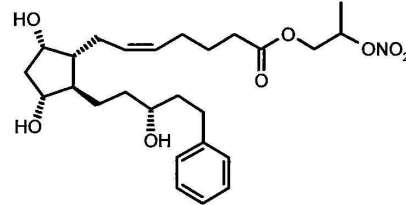
(3)



(4)



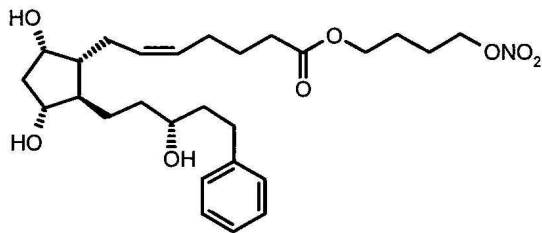
(5)



(6)

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 화학식 (I)의 화합물이 하기 화합물 (1)인, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체:



화합물 (1)

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 (I)의 화합물이, 안과적으로 허용되는 부형제를 포함하는 안과용 제약 제제로서 투여되는, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 (I)의 화합물이, 베타-차단제, 탄산무수화효소 (carbonic anhydrase) 억제제 및 아드레날린 효능제로 이루어진 군으로부터 선택된 추가의 활성 성분과 함께 투여되는, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 7

제4항에 있어서, 상기 화합물 (1)이, 베타-차단제, 탄산무수화효소 억제제 및 아드레날린 효능제로 이루어진 군 으로부터 선택된 추가의 활성 성분과 함께 투여되는, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체.

청구항 8

제6항 또는 제7항에 있어서, 상기 화학식 (I)의 화합물 및 상기 추가의 활성 성분이, 안과적으로 허용되는 부형 제를 포함하는 안과용 제약 제제로서 투여되는, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 입체 이성질체.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 배경기술
- [0002] 정상 안압 녹내장 (normal tension glaucoma; NTG)은 또한 저안압 녹내장(low-tension glaucoma), 정상 압력 녹내장 또는 정상압 녹내장(normotensive glaucoma)으로서 지칭된다. NTG는, 개방각 녹내장(open-angle glaucoma)을 모방하나, 상승된 안압 (IOP)의 소견(finding)이 부족한 진행성 시신경병증이다. NTG는, 안압이 정상 범위를 초과하지 않으면서 시신경에 손상이 발생하는 녹내장의 형태이다. 대체적으로, "정상" IOP 범위는 12 내지 22 mm Hg이다.
- [0003] NTG의 원인은 여전히 알려져 있지 않다. 연구자들은 일부 시신경이 상대적으로 낮은 안압 수준에 의해 손상되는 이유를 지속적으로 조사해오고 있다. NTG의 원인 및 정상 안압이 일부 안구(eyes)를 손상시키는 이유가 알려져 있지 않기 때문에, 대부분의 의사는 약물, 레이저 치료 및 수술 기법을 사용하여 안압을 가능한 한 낮게 감소시킴으로써 정상 안압 녹내장을 치료한다.
- [0004] 산화질소 공여 프로스타글란딘 유도체(Nitric Oxide donating prostaglandin derivative)는 개방각 녹내장 (OAG) 또는 고안압증 (OHT)의 치료를 위한 IOP-저하 화합물로서 연구되었다.
- [0005] PCT 공보 WO 2005/068421, WO 2009/136281, WO 2007/000641 및 WO 2007/00642는 프로스타글란딘 F_{2a} 유사체의 산화질소 공여 유도체, 예컨대 예를 들어 라타노프로스트(Latanoprost), 트라보프로스트(Travoprost), 비마토프로스트(Bimatoprost) 및 타플루프로스트(Tafluprost)를 기술하고 있다. 이러한 산화질소 공여 프로스타글란딘 유도체는 이들의 상응하는 모 화합물보다 더 큰 안구 저혈압 효능(ocular hypotensive efficacy)을 나타냈다.
- [0006] 라타노프로스텐 부노드 (Latanoprostene Bunod; LBN)로서 알려져 있는, 하기 개시된 본 발명의 화합물 (1)은 현재 초기 개방각 녹내장 (OAG) 또는 고안압증 (OHT)을 갖는 환자의 치료를 위한 임상 개발 중에 있다. 문헌 [Am J Ophthalmology 2016; Vol. 168:250-259, and Ophthalmology 2016; Vol 123(5): 965-973]은 개방각 녹내장 (OAG) 또는 고안압증 (OHT)을 갖는 대상체에서 라타노프로스텐 부노드 0.024%의 안압 저하 효과를 티몰롤 말레이트 0.5%의 안압 저하 효과와 비교하는 2종의 연구의 결과를 개시하고 있다.
- [0007] 문헌 [Adv Ther (2016) 33: 1612-1627]은 개방각 녹내장 또는 고안압증을 갖는 일본인 대상체에서 1년에 걸친 라타노프로스텐 부노드의 장기 안전성 및 안압 효능을 평가한 연구의 결과를 개시하고 있다.
- [0008] 개방각 녹내장은 안구 내부에서의 유압의 증가 및 상승된 안압과 연관된 녹내장의 가장 흔한 형태이다.
- [0009] 국소적 프로스타글란딘, 예컨대 라타노프로스트, 비마토프로스트 및 트라보프로스트는 NTG를 치료하기 위한 1차 치료(first-line therapy)이다 (문헌 [Br J Ophthalmol. 2004, 88, 630-634; Clinical Ophthalmology 2012, 6, 1547-1552]).
- [0010] 알파2 아드레날린 효능제 (예를 들어, 브리모니딘(brimonidine)), 탄산무수화효소(carbonic anhydrase) 억제제 (예를 들어, 도르졸라마이드(dorzolamide)) 및 베타-아드레날린 길항제 (예를 들어, 티몰롤)는 NTG를 갖는 환자에서 IOP를 감소시키기 위해 사용될 수 있는 다른 국소적 작용제이다.
- [0011] 단독요법(monotherapy)이 안압을 충분히 감소시키지 않는 경우, 2차 치료가 프로스타글란딘에 첨가되도록 선택된다. 조합 요법이 점적주입의 수를 증가시키지 않으면서 단독요법보다 더 양호한 압력 조절을 제공할 수 있다

고 할지라도, 잠재적인 우려는 환자가 2종의 유형의 약물의 부작용에 노출된다는 것이다.

[0012] 예를 들어 고령의 환자에서, 조합 요법에서 베타 차단제의 사용은 베타 차단제와 연관된 잠재적인 전신성 부작용으로 인하여 주의하여 처방되어야 한다. 특정 베타 차단제는 야간 전신 저혈압(nocturnal systemic hypotension) 및 시신경 저혈압을 유발한다 (문헌 [*Journal of Ophthalmology*, Vol. 2014, ID 720385, 6 pages.]).

발명의 내용

해결하려는 과제

[0013] 따라서, 안압을 감소시키고, 효과적이며 안전한 치료를 제공하는 다른 치료제에 대한 필요성이 존재한다.

과제의 해결 수단

[0014] 본 발명의 산화질소 방출 프로스타글란딘 F2 α 유사체는 정상 범위 내의 안압을 갖는 안구에서 지속된 저혈압 효과를 나타냈으며, 또한 이들은, 섬유주대(trabecular meshwork) 및 포도막공막(uveoscleral) 경로 둘 모두를 통해 안방수(aqueous humor)의 유출을 증가시킴으로써 작용하는 이중-작용성 IOP 저하제이다. 이들의 상호보완적인 작용 방식으로 인하여, 본 발명의 산화질소 방출 프로스타글란딘 F2 α 유사체는 압력의 보다 양호한 조절을 제공한다.

발명의 개요

[0015] 일 측면에서, 본 발명은, 정상 안압 녹내장을 갖는 대상체의 안구를 유효량의, 하기 추가로 기술되는 바와 같은 화학식 (I)의 산화질소 방출 프로스타글란딘 유도체 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체를 포함하는 제약 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 정상 안압 녹내장을 갖는 환자에서 안압을 저하시키는 방법을 제공한다.

[0017] 또 다른 측면에서, 본 발명은, 정상 안압 녹내장을 갖는 대상체의 안구를 유효량의 화학식 (I)의 산화질소 방출 프로스타글란딘 유도체 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체를 포함하는 제약 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 정상 안압 녹내장의 치료 방법을 제공한다.

[0018] 본 발명의 방법을 위해, 제약 조성물은 안과적으로 허용되는 비히클 중 용액, 현탁액 또는 에멀전으로서 투여될 수 있다.

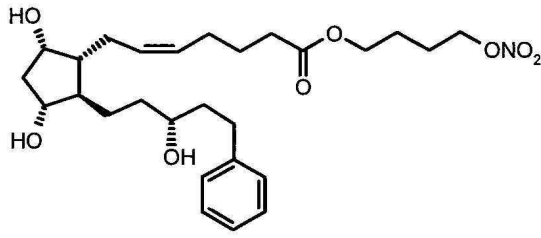
[0019] 제약 조성물은 베타-차단제, 탄산무수화효소 억제제 및 아드레날린 효능제로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 구성원을 추가로 포함할 수 있다.

[0020] 본 발명의 방법을 위해, 제약 조성물과 접촉하기 이전의 대상체의 안압은 12 내지 22 mmHg, 또는 21 mm Hg 이하, 또는 19 mmHg 이하이다. 대상체의 안압은 적어도 3 mm Hg 또는 적어도 4 mm Hg만큼 저하될 수 있다. 또한, 상기 대상체의 저하된 안압은 적어도 6개월 또는 적어도 1년 동안 지속될 수 있다.

[0021] 본 발명의 방법을 위해, 제약 조성물은 적어도 4주, 또는 적어도 3개월, 또는 적어도 6개월, 또는 적어도 9개월, 또는 적어도 12개월 동안 상기 대상체에 투여될 수 있다.

[0022] 본 발명의 방법을 위해, 제약 조성물은 1일 1회 또는 1일 2회 대상체에 투여될 수 있다.

[0023] 또 다른 측면에서, 본 발명은, 정상 안압 녹내장을 갖는 대상체의 안구를 유효량의, 하기 분자 구조를 가지며 하기에 추가로 기술되는 산화질소-공여 프로스타글란딘 F2 α 유사체 (화합물 (1)) 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체를 포함하는 제약 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 정상 안압 녹내장을 갖는 환자에서 안압을 저하시키는 방법을 제공한다:



화합물 (1)

[0024]

[0025]

또 다른 측면에서, 본 발명은, 정상 안압 녹내장을 갖는 대상체의 안구를 유효량의 산화질소-공여 프로스타글란딘 F2 α 유사체 (화합물 (1)) 또는 이의 제약상 허용되는 염 또는 입체이성질체를 포함하는 제약 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 정상 안압 녹내장의 치료 방법을 제공한다.

[0026]

본 발명의 방법을 위해, 화합물 (1)을 포함하는 제약 조성물은 안과적으로 허용되는 비히클 중 용액, 현탁액 또는 에멀전으로서 투여될 수 있다.

[0027]

제약 조성물은 베타-차단제, 탄산무수화효소 억제제 및 아드레날린 효능제로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1종의 구성원을 추가로 포함할 수 있다.

[0028]

본 발명의 방법을 위해, 제약 조성물과 접촉하기 이전의 대상체의 안압은 12 내지 22 mm Hg, 또는 21 mm Hg 이하, 또는 19 mm Hg 이하이다. 대상체의 안압은 적어도 3 mm Hg 또는 적어도 4 mm Hg만큼 저하될 수 있다. 또한, 상기 대상체의 저하된 안압은 적어도 6개월 또는 적어도 1년 동안 지속될 수 있다.

[0029]

본 발명의 방법을 위해, 산화질소-공여 프로스타글란딘 F2 α 유사체 (화합물 (1))를 포함하는 제약 조성물은 적어도 4주, 또는 적어도 3개월, 또는 적어도 6개월, 또는 적어도 9개월, 또는 적어도 12개월 동안 상기 대상체에 투여될 수 있다.

[0030]

본 발명의 방법을 위해, 산화질소-공여 프로스타글란딘 F2 α 유사체 (화합물 (1))를 포함하는 제약 조성물은 1일 1회 또는 1일 2회 대상체에 투여될 수 있다.

[0031]

발명의 상세한 설명

[0032]

본 발명의 대상은, 정상 안압 녹내장을 갖는 환자에서 안압을 저하시키기 위한 또는 정상 안압 녹내장의 치료 방법에서의 하기 화학식 (I)의 화합물의 용도이다.



(I)

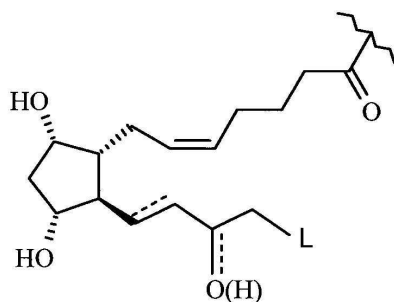
[0033]

상기 화학식 (I)의 화합물에서,

[0034]

R은 하기 화학식 (II)의 프로스타글란딘 잔기이다:

[0035]



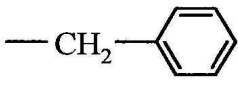
(II)

[0036]

상기 식에서,

[0037]

[0038] 기호 \equiv 는 단일 결합을 나타내고;

[0039] L은  이고;

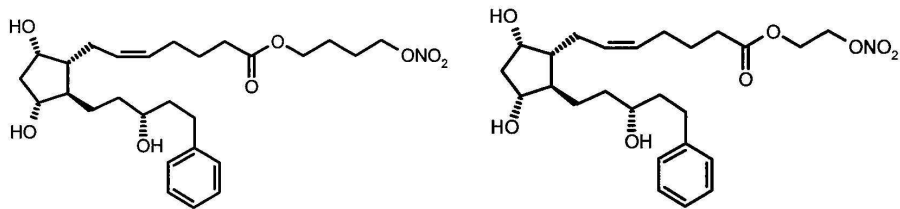
[0040] X는 -O-이고;

[0041] Y는 하기 의미를 갖는 2가 라디칼이다:

[0042] - 직선형 또는 분지형 C₁-C₁₀ 알킬렌, 바람직하게는 C₂-C₆ 알킬렌.

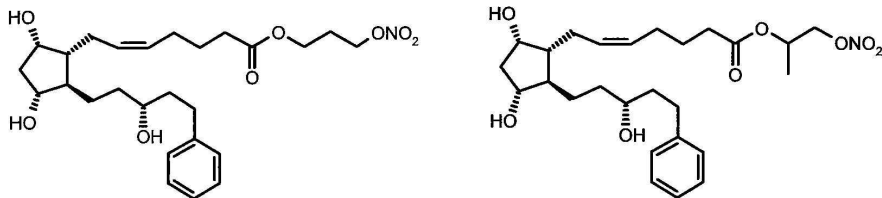
[0043] 본 발명의 또 다른 대상은, 정상 안압 녹내장을 갖는 환자에서 안압을 저하시키거나 또는 정상 안압 녹내장을 치료하기 위한 화학식 (I)의 화합물의 용도이며, 상기 화학식 (I)의 화합물에서 R은 라타노프로스트의 프로스타글란딘 잔기이다.

[0044] 본 발명의 또 다른 대상은, 정상 안압 녹내장을 갖는 환자에서 안압을 저하시키거나 또는 정상 안압 녹내장을 치료하기 위한 화학식 (I)의 화합물의 용도이며, 상기 화학식 (I)의 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



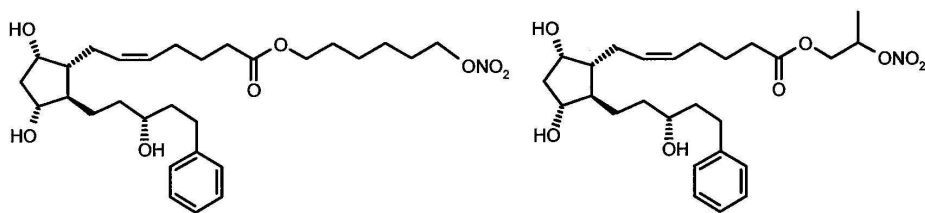
(1)

(2)



(3)

(4)

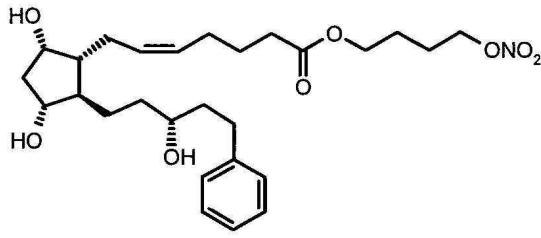


(5)

(6)

[0045]

[0046] 본 발명의 또 다른 대상은, 정상 안압 녹내장을 갖는 환자에서 안압을 저하시키거나 또는 정상 안압 녹내장을 치료하기 위한 화학식 (I)의 화합물의 용도이며, 상기 화학식 (I)의 화합물에서 R은 하기 화합물 (1)이다:



화합물 (1)

[0047]

[0048]

본 발명의 또 다른 대상은, 정상 안압 녹내장을 갖는 환자에서 안압을 저하시키거나 또는 정상 안압 녹내장을 치료하기 위한, 상기 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물, 및 베타-차단제, 탄산무수화효소 억제제 및 아드레날린 효능제로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 추가의 활성 성분의 용도이다.

[0049]

본 발명의 또 다른 대상은, 정상 안압 녹내장을 갖는 환자에서 안압을 저하시키거나 또는 정상 안압 녹내장을 치료하기 위한, 상기 정의된 바와 같은 화합물 (1), 및 베타-차단제, 탄산무수화효소 억제제 및 아드레날린 효능제로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 추가의 활성 성분의 용도이다.

[0050]

화학식 (I)의 화합물 및 특히 화합물 (1)은 환자의 안압이 12 내지 22 mm Hg, 또는 21 mm Hg 이하, 또는 19 mm Hg 이하인 경우, 정상 안압 녹내장을 갖는 환자에서 안압을 저하시키거나 또는 정상 안압 녹내장을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0051]

상기 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 제약 조성물은 적어도 4주, 또는 적어도 3개월, 또는 적어도 6개월, 또는 적어도 9개월, 또는 적어도 12개월 동안 1일 1회 또는 1일 2회 투여된다.

[0052]

상기 언급된 바와 같이, 본 발명의 대상은 또한, 제약 분야에서 통상적으로 이용되는 비독성 아주반트 (adjuvant) 및/또는 담체와 함께 적어도 본 발명의 화학식 (I)의 화합물을 함유하는 제약 조성물이다.

[0053]

투여의 바람직한 경로는 국소 투여이다.

[0054]

본 발명의 화합물은 안과적으로 허용되는 비히클 중 용액, 현탁액 또는 에멀전 (분산액)으로서 투여될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "안과적으로 허용되는 비히클"은, 상기 화합물과 비반응성이며, 환자에 투여하기에 적합한 임의의 물질 또는 조합물을 지칭한다.

[0055]

환자의 안구에의 국소 적용에 적합한 수성 비히클이 바람직하다.

[0056]

본 발명의 안과용 조성물에 사용하기에 바람직할 수 있는 다른 구성성분은 항균제, 보존제, 공용매, 계면활성제 및 점도 증강제(viscosity building agent)를 포함한다.

[0057]

프로스타글란딘 니트로 유도체의 용량은 표준 임상 기술에 의해 결정될 수 있으며, 문헌 [Physician's Desk Reference, Medical Economics Company, Inc., Oradell, N.J., 58th Ed., 2004; The pharmacological basis of therapeutics, Goodman and Gilman, J. G. Hardman, L. e. Limbird, Tenth Ed]에 보고된 바와 같은, 상응하는 비유도체화된, 상업적으로 입수가 가능한 프로스타글란딘 화합물에 대해 기술된 것과 동일한 범위이거나 또는 이것보다 더 적다.

[0058]

상기 조성물은 적용마다 0.1 내지 0.30 μ g, 특히 1 내지 10 μ g의 활성 화합물을 함유한다.

[0059]

치료는 유리하게는, 약 30 μ l에 상응하는, 상기 조성물 한 방울이 1일 약 1 내지 2회 환자의 안구에 투여되는 것으로 수행될 수 있다.

[0060]

본 발명의 화합물은 녹내장 또는 고안압증의 치료에 유용한 것으로 알려져 있는 다른 의약과 함께 개별적으로 또는 조합하여 사용될 수 있다는 것이 또한 고려된다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 (i) 베타-차단제, 예컨대 티몰롤, 베타솔롤, 레보부놀롤 등 (미국 특허 번호 4,952,581 참조); (ii) 탄산무수화효소 억제제, 예컨대 브린졸라미드; (iii) 아드레날린 효능제, 예컨대 클로니딘 유도체, 예컨대 아프라클로니딘 또는 브리모니딘 (미국 특허 번호 5,811,443 참조)과 조합될 수 있다. 또한, 상기 보고된 화합물의 니트로옥시 유도체, 예를 들어 베타-차단제의 니트로옥시 유도체, 예컨대 미국 특허 번호 6,242,432에 기술된 것과 조합이 고려된다.

[0061]

본원에 사용된 NTG는 12 내지 22 mm Hg의 IOP 범위를 갖는 환자를 나타낸다.

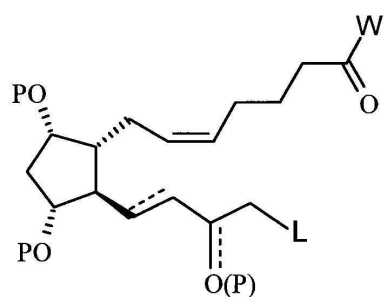
[0062] NTG는 손상 징후에 대해 시신경을 관찰함으로써 진단될 수 있다. 제1의 예로서, 검안경이 안구에 가깝게 유지된다(held). 암실에서, 검안경으로부터의 빛은, 의사가 동공을 살펴보고, 시신경의 형상 및 색상을 검사하도록 한다. 컵모양이거나(cupped) 또는 건강한 분홍색이지 않은 신경은 우려의 원인이다. 제2의 예는 시야 검사(visual field test)이다. 이 검사는 환자의 완전한 시계(field of vision)의 맵(map)을 생성한다. 이 검사를 사용하여, 의사는 시신경에 대한 손상에 의해 유발될 수 있는 시력 손실의 임의의 영역에 대해 확인할 수 있다. 이는, 시계의 중앙 근방으로부터 가장자리까지 어느 곳에서나 발생하는, 사람의 시력에서의 약간의 변화로서 나타날 것이다. 이러한 변화는 반드시 환자에게 뚜렷한 것은 아니다.

[0063] 본 발명의 화합물은 하기와 같이 합성될 수 있다.

합성 절차

[0065] 상기 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물은 하기 단계에 의해 제조될 수 있다:

[0066] i) 하기 화학식 (III)의 화합물을 하기 화학식 (IV)의 화합물과 반응시키는 단계,

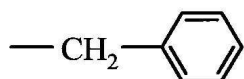


(III)

[0067]

[0068] (상기 식에서,

[0069] 기호 ---는 단일 결합을 나타내고;



[0070] L은 이고;

[0071] P는 H 또는 히드록실 보호기, 예컨대 실릴 에테르, 예컨대 트리메틸실릴, tert-부틸-디메틸실릴 또는 아세틸, 및 문헌 [T. W. Greene "Protective groups in organic synthesis", Harvard University Press, 1980, 2nd edition, p.14-118]에 기술된 것이고;

[0072] W는 -OH, Cl 또는 -OC(O)R₁이며, 여기서 R₁은 선형 또는 분지형 C₁-C₅ 알킬임)

[0073] Z-Y-Q

[0074] (IV)

[0075] (상기 식에서, Y는 상기 정의된 바와 같고, Z는 HX 또는 Z₁이며, X는 상기 정의된 바와 같고, Z₁은 클로린, 브로민, 아이오딘, 메실, 토실로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0076] Q는 -ONO₂ 또는 Z₁임)

[0077] ii) Q가 Z₁인 경우, 적합한 유기 용매, 예컨대 아세토니트릴, 테트라히드로푸란, 메틸 에틸 케톤, 에틸 아세테이트, DMF 중에서 니트레이트 공급원, 예컨대 은 니트레이트, 리튬 니트레이트, 소듐 니트레이트, 포타슘 니트레이트, 마그네슘 니트레이트, 칼슘 니트레이트, 철 니트레이트, 아연 니트레이트 또는 테트라알킬암모늄 니트레이트 (여기서, 알킬은 C₁-C₁₀ 알킬임)와의 반응에 의해, 단계 i)에서 얻어진 화합물을 니트로 유도체로 전환시키는 단계 (상기 반응은 암흑 속에서 실온 내지 용매의 비등 온도에서 수행되고, 바람직한 니트레이트 공급원은 은 니트레이트임),

[0078] iii) 선택적으로(optionally), 단계 i) 또는 ii)에서 얻어진 화합물을 문헌 [T. W. Greene "Protective groups

in organic synthesis", Harvard University Press, 1980, 2nd edition, p. 68-86]에 기술된 바와 같이 탈양성자하는 단계. 플루오라이드 이온은 실릴 에테르 보호기를 제거하기 위한 바람직한 방법이다.

[0079] - 화학식 (III) (여기서, W = -OH이고, P = H임)의 화합물과 화학식 (IV) (여기서, Y 및 Q는 상기 정의된 바와 같고, Z는 H임)의 화합물의 반응은 디스클로헥실카르보디이미드 (DCC) 또는 N'-(3-디메틸아미노프로필)-N-에틸 카르보디이미드 히드로클로라이드 (EDAC)와 같은 탈수제 및 촉매, 예컨대 N,N-디메틸아미노 피리딘 (DMAP)의 존재 하에 수행될 수 있다. 반응은 -20℃ 내지 40℃의 온도에서 불활성 유기 용매 (건조), 예컨대 N,N'-디메틸포름아미드, 테트라히드로푸란, 벤젠, 톨루엔, 디옥산, 폴리할로겐화 지방족 탄화수소 중에서 수행된다. 반응은 30분 내지 36시간 범위의 시간 내에 완료된다.

[0080] 화학식 (III) (여기서, W = -OH이고, P = H임)의 화합물은 상업적으로 입수가능하다.

[0081] 화학식 (III) (여기서, W = -OH이고, P는 히드록실 보호기임)의 화합물은 당업계에 널리 알려져 있는 바와 같이, 예를 들어 문헌 [T. W. Greene "Protective groups in organic synthesis", Harvard University Press, 1980, 2nd edition, p.14-118] 에 기술되어 있는 바와 같이, 상응하는 화합물 (여기서, P = H임)로부터 제조될 수 있다.

[0082] - 화학식 (III) (여기서, W = -OC(O)R₁이며, R₁은 상기 정의된 바와 같고, P = H 또는 히드록실 보호기임)의 화합물과 화학식 (IV) (여기서, Y는 상기 정의된 바와 같고, Z는 -OH이고, Q는 -ONO₂임)의 화합물의 반응은 촉매, 예컨대 N,N-디메틸아미노 피리딘 (DMAP)의 존재 하에 수행될 수 있다. 반응은 -20℃ 내지 40℃의 온도에서 불활성 유기 용매, 예컨대 N,N'-디메틸포름아미드, 테트라히드로푸란, 벤젠, 톨루엔, 디옥산, 폴리할로겐화 지방족 탄화수소 중에서 수행된다. 반응은 30분 내지 36시간 범위의 시간 내에 완료된다.

[0083] - 화학식 (III) (여기서, W = -OH이고, P = H이고, L은 상기 정의된 바와 같음)의 화합물과 화학식 (IV) (여기서, Y는 상기 정의된 바와 같고, Z는 Z₁이고, Q는 -ONO₂임)의 화합물의 반응은 -20℃ 내지 40℃, 바람직하게는 5℃ 내지 25℃의 온도에서 불활성 유기 용매, 예컨대 N,N'-디메틸포름아미드, 테트라히드로푸란, 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 아세토니트릴, 폴리할로겐화 지방족 탄화수소 중에서, 1,8-디아자비스클로[5.4.0]운데스-7-엔 (DBU), N,N-디이소프로필에틸아민, 디이소프로필아민과 같은 유기 염기의 존재 하에 또는 알칼리 토금속 탄산염 또는 수산화물, 탄산칼륨, 탄산세슘과 같은 무기 염기의 존재 하에 수행될 수 있다. 반응은 1 내지 8시간 범위의 시간 내에 완료된다. Z₁이 클로린 또는 브로민 중에서 선택되는 경우, 반응은 KI와 같은 아이오딘 화합물의 존재 하에 수행된다.

[0084] - 화학식 (III) (여기서, W = Cl이고, P는 상기 정의된 바와 같음)의 화합물과 화학식 (IV) (여기서, Y는 상기 정의된 바와 같고, Z는 -OH이고, Q는 -ONO₂임)의 화합물의 반응은 유기 염기, 예컨대 N,N-디메틸아미노 피리딘 (DMAP), 트리에틸아민, 피리딘의 존재 하에 수행될 수 있다. 반응은 -20℃ 내지 40℃의 온도에서 불활성 유기 용매, 예컨대 N,N'-디메틸포름아미드, 테트라히드로푸란, 벤젠, 톨루엔, 디옥산, 폴리할로겐화 지방족 탄화수소 중에서 수행된다. 반응은 30분 내지 36시간 범위의 시간 내에 완료된다.

[0085] 화학식 (III) (여기서, W = Cl임)의 화합물은 불활성 용매, 예컨대 톨루엔, 클로로포름, DMF 중에서 티오닐 또는 옥살릴 클로라이드, P^{III} 또는 P^V의 할라이드와의 반응에 의해 상응하는 산 (여기서, W = -OH임)으로부터 얻어질 수 있다.

[0086] 화학식 HO-Y-ONO₂ (여기서, Y는 상기 정의된 바와 같음)의 화합물은 하기와 같이 얻어질 수 있다. 상업적으로 입수가능하거나 또는 널리 알려져 있는 반응에 의해 합성된, 상응하는 디올 유도체는 널리 알려져 있는 반응에 의해, 예를 들어 불활성 용매, 예컨대 톨루엔, 클로로포름, DMF 등 중에서 티오닐 또는 옥살릴 클로라이드, P^{III} 또는 P^V의 할라이드, 메실 클로라이드, 토실 클로라이드와의 반응에 의해 HO-Y-Z₁ (여기서, Z₁은 상기 정의된 바와 같음)로 전환된다. 니트로 유도체로의 전환은 상술한 바와 같이 수행된다. 대안적으로, 디올 유도체는 문헌에 널리 알려져 있는 방법에 따라 -50℃ 내지 0℃ 범위의 온도에서 질산 및 아세트산 무수물과의 반응에 의해 니트레이트화될 수 있다.

[0087] 화학식 Z₁-Y-ONO₂ (여기서, Y 및 Z₁은 상기 정의된 바와 같음)의 화합물은 상술한 니트로 유도체로의 전환에 의해, 상업적으로 입수가능하거나 또는 문헌에 널리 알려져 있는 방법에 따라 합성된 할로겐 유도체 Z₁-Y-Hal로부터

터 얻어질 수 있다.

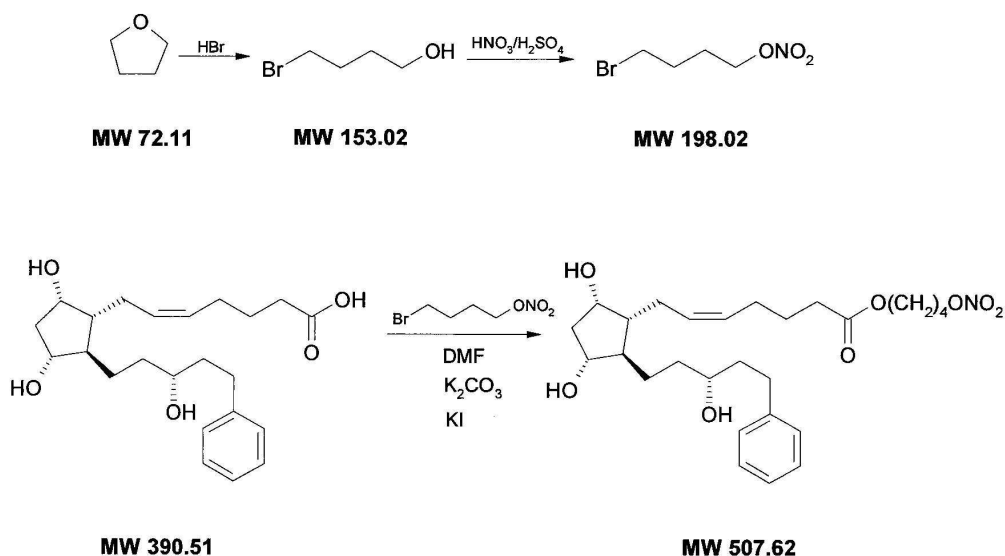
[0088] 화학식 H-X-Y-Z₁ (여기서, X, Y 및 Z₁은 상기 정의된 바와 같음)의 화합물은 불활성 용매, 예컨대 톨루엔, 클로로포름, DMF 등 중에서 널리 알려져 있는 반응에 의해, 예를 들어 티오닐 또는 옥살릴 클로라이드, P^{III} 또는 P^V의 할라이드, 메실 클로라이드, 토실 클로라이드와의 반응에 의해, 상업적으로 입수가가능하거나 또는 문헌에 널리 알려져 있는 방법에 따라 합성된 히드록실 유도체 H-X-Y-OH로부터 얻어질 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0089] 참조 실시예 1

[0090] [1R-[1 α (Z), 2 α (R*), 3 α, 5 α]]-7-[3,5-디히드록시-2-(3-히드록시-5-페닐펜틸)시클로펜틸]-5-헵텐산 4-(니트로옥시)부틸 에스테르 (화합물 1)의 합성

[0091] I. 합성 경로



[0092]

[0093] II. 실험

[0094] II.1 4-브로모부탄올의 제조

[0095] 5 내지 10℃로 냉각한 반응기 내에 질소 하에 테트라히드로푸란 (12.5 g - 173 mmol)을 충전하였다. 이어서, 브로민화수소 (7.0 g - 86.5 mmol)를 천천히 첨가하고, 반응 매질을 5 내지 10℃에서 4.5시간의 기간에 걸쳐 교반하였다. 혼합물을 22.5 g의 차가운 물을 사용하여 희석하고, 온도를 5 내지 10℃에서 유지하면서 27.65%의 소듐 히드록시드 (2.0 g)를 첨가함으로써 이러한 용액의 pH를 pH=5 내지 7로 조정하였다. 이어서, 용액을 디클로로메탄 (13.25 g)으로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 25% 염수 (7.5 g)로 세척하고, 27.65%의 소듐 히드록시드를 사용하여 pH=6 내지 7로 조정하고, 마그네슘 술페이트 상에서 건조시켰다. 디클로로메탄을 증류 제거하고, 조(crude) 4-브로모부탄올 (10.3 g - 66.9 mmol)을 약 77%의 수율로 수득하였다.

[0096] II.2 4-브로모부틸 니트레이트의 제조

[0097] -5 내지 5℃로 냉각한 반응기에서, 질산 퓨밍(fuming) (8.5 g - 135 mmol)을 디클로로메탄 (18.0 g - 212 mmol) 중 98% 황산 (13.0 g - 130 mmol)의 용액에 천천히 첨가하였다. 이어서, 4-브로모부탄올 (10.2 g - 66.6 mmol)을 이 혼합물에 첨가하고, 반응 매질을 2 내지 5시간의 기간에 걸쳐 -5 내지 5℃에서 교반하였다. 온도를 -5℃ 내지 3℃를 유지하면서 혼합물을 차가운 물 (110 g)에 부었다. 디캔테이션(decantation) 후, 상부 수성 상을 디클로로메탄으로 추출하고, 합한 유기 상을 물로 세척하고, 27.65%의 소듐 히드록시드를 첨가함으로써 pH=6 내지 7로 조정하고, 염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트 상에서 건조시켰다. 디클로로메탄을 진공 하에 증류 제거하고, 조 4-브로모부틸 니트레이트 (12.7 g - 64.1 mmol)를 약 96%의 수율로 회수하였다.

[0098] II.3 [1R-[1 α (Z), 2 β (R*), 3 α, 5 α]]-7-[3,5-디히드록시-2-(3-히드록시-5-페닐펜틸)시클로펜틸]-5-헵텐산 4-

(니트로옥시)부틸 에스테르의 제조

- [0099] 라타노프로스트 산 (97.7%, S-이성질체 <1%) (213mg, 0.54 mmol)을 5.0 g의 무수 DMF 중에 용해시켰다. K_2CO_3 (206 mg, 1.49 mmol), KI (77 mg, 0.46 mmol) 및 4-브로모부틸니트레이트 (805 mg, 메틸렌 클로라이드 중 25% w/w, 1.02 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 가열하고, 45 내지 50℃에서 회전 증발기 상에서 교반하였다.
- [0100] 1.5시간 후, TLC (Si, CH_2Cl_2 -MeOH, 5%)는 출발 산을 나타내지 않았다.
- [0101] 반응 혼합물을 100 ml의 에틸 아세테이트를 사용하여 희석하고, 염수 (3 x 50 ml)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 증발시켜 황색빛 오일 (420 mg)을 수득하였다.
- [0102] 1H NMR/ ^{13}C NMR은 약간의 출발 4-브로모부틸니트레이트 및 DMF와 함께, 주 생성물로서 표적 분자를 나타냈다.
- [0103] HPLC는 출발 산을 나타내지 않았다. 잔류 용매, 4-브로모부틸니트레이트 및 표적 에스테르가 주 피크였다. 부틸 니트레이트 에스테르는 라타노프로스트와 유사한 UV 스펙트럼을 나타냈으며, 상대적인 머무름 시간 (retention time)은 예상한 바와 같았다.
- [0104] 기기: Bruker 300 MHz
- [0105] 용매: $CDCl_3$
- [0106] 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 7.29-7.19 (5H, m, Ar); 5.45 (1H, m, CH=CH); 5.38 (1H, m, CH=CH); 4.48 (2H, t, CH_2-ONO_2); 4.18 (1H, m, CH-OH); 4.10 (2H, t, $COOCH_2$); 3.95 (1H, m, CH-OH); 3.68 (1H, m, CH-OH); 2.87-2.60 (2H, m); 2.35 (2H, t); 2.25 (2H, m); 2.13 (2H, m); 1.90-1.35 (16H, m).
- [0107] ^{13}C -NMR ($CDCl_3$) ppm: 173.94 (C=O); 142.14; 129.55 (C5); 129.50 (C6); 128.50; 125.93 78.80 (C11); 74.50 (C9); 72.70 (C- ONO_2); 71.39 (C15); 63.57; 52.99 (C12); 51.99 (C8); 41.30 (C10); 39.16 (C16); 33.66; 32.21; 29.73; 27.04; 26.70; 25.04; 24.91; 23.72; 15.37.
- [0108] 참조 실시예 2
- [0109] [1R-[1 α (Z), 2 β (R*), 3 α , 5 α]]-7-[3,5-디히드록시-2-(3-히드록시-5-페닐펜틸) 시클로펜틸]-5-헵텐산 3-(니트로옥시)프로필 에스테르 (화합물 3)의 합성.
- [0110] 라타노프로스트 산 및 3-브로모프로판올로부터 출발하여, 화합물 1에 대해 기술된 절차를 사용하여 화합물을 합성하였다.
- [0111] 참조 실시예 3
- [0112] [1R-[1 α (Z), 2 β (R*), 3 α , 5 α]]-7-[3,5-디히드록시-2-(3-히드록시-5-페닐펜틸) 시클로펜틸]-5-헵텐산 2-(니트로옥시)에틸 에스테르 (화합물 2)의 합성.
- [0113] 라타노프로스트 산 및 2-브로모에탄올로부터 출발하여, 화합물 1에 대해 기술된 절차를 사용하여 화합물을 합성하였다.
- [0114] 참조 실시예 4
- [0115] [1R-[1 α (Z), 2 β (R*), 3 α , 5 α]]-7-[3,5-디히드록시-2-(3-히드록시-5-페닐펜틸) 시클로펜틸]-5-헵텐산 6-(니트로옥시)헥실 에스테르 (화합물 5)의 합성.
- [0116] 라타노프로스트 산 및 6-브로모헥산올로부터 출발하여, 화합물 1에 대해 기술된 절차를 사용하여 화합물을 합성하였다.
- [0117] 참조 실시예 5
- [0118] [1R-[1 α (Z), 2 β (R*), 3 α , 5 α]]-7-[3,5-디히드록시-2-(3-히드록시-5-페닐펜틸) 시클로펜틸]-5-헵텐산 2-(니트로옥시)-1-메틸에틸 에스테르 (화합물 4)의 합성.
- [0119] 라타노프로스트 산 및 1-브로모-2-프로판올로부터 출발하여, 화합물 1에 대해 기술된 절차를 사용하여 화합물을 합성하였다.

[0120] 참조 실시예 6

[0121] [1R-[1 α (Z), 2 β (R*), 3 α , 5 α]]-7-[3,5-디히드록시-2-(3-히드록시-5-페닐펜틸) 시클로펜틸]-5-헵텐산 2-(니트로옥시)프로필 에스테르 (화합물 6)의 합성.

[0122] 라타노프로스트 산 및 2-클로로-1-프로판올로부터 출발하여, 화합물 1에 대해 기술된 절차를 사용하여 화합물을 합성하였다.

[0123] 참조 실시예 7

[0124] [1R-[1 α (Z), 2 α (R*), 3 α , 5 α]]-7-[3,5-디히드록시-2-(3-히드록시-5-페닐펜틸)시클로펜틸]-5-헵텐산 4-(니트로옥시) 부틸 에스테르 (화합물 1)을 사용하는 안과용 조성물

표 1

구성성분	양 (mg/ml)
화합물 1	0.1
Tween 80	5
염화벤잘코늄	0.2
완충액	q.s.
주사용수	q.s.

[0126] 완충액:

[0127] NaCl 4.1 mg/ml

[0128] NaH₂PO₄ (무수물) 4.74 mg/ml

[0129] NaH₂PO₄ (일수화물) 4.6 mg/ml

[0130] 실시예 1

[0131] 정상 범위 내의 IOP를 갖는 안구에서 산화질소-공여 프로스타글란딘 F2 α 유사체 (화합물 (1))의 안압 (IOP) 저하 효과의 평가.

[0132] 1. ≤ 21 mm Hg의 기준선 IOP를 갖는 안구에서 화합물 (1)을 사용한 안압 저하

[0133] 하기 보고된 조사 결과들은, 개방각 녹내장 또는 고안압증을 갖는 대상체에서 비히클 중에 용해된 화합물 (1)의 0.024% 용액의 안압 (IOP) 저하 효과를 평가한 2종의 다기관(multicenter), 이중-맹검(double-masked), 평행군(parallel-group) 제3상 임상 연구의 결과의 사후분석(post hoc analysis)으로부터 얻어진다.

[0134] ≥ 18 세의 대상체는, 3개월 동안 저녁에 1일 1회 한 방울의 화합물 (1)의 0.024% 용액 및 오전에 비히클을 점적 주입하거나 또는 티몰롤 말레에이트 0.5%를 1일 2회 점적주입하였다 (활성 대조 효능 단계(active controlled efficacy phase)). 그 후, 모든 대상체는 제1 연구의 경우 추가 9개월 동안 또는 제2 연구의 경우 3개월 동안 화합물 (1)을 점적주입하였다 (공개 표지 안전성 확대 단계(open-label safety extension phase)).

[0135] 안압 (IOP)은 기준선, 2주, 6주, 3개월, 6개월 (두 연구 모두), 및 9개월 및 12개월 (오직 제1 연구)을 포함하는 모든 방문에서, 8 AM, 12 PM 및 4 PM에 측정되었다.

[0136] 저녁에 1일 1회 0.024%의 화합물 (1)로 처치 (n=50; 최대 12개월 동안 처치)되거나 또는 1일 2회 0.5%의 티몰롤 말레에이트로 처치 (n=17; 3개월 동안 처치)된, 기준선에서 정상 IOP를 갖는 비-연구 안구 (즉, 타안(fellow eye))가 확인되었고, IOP 결과는 평균값을 위한 기술 통계량(descriptive statistic) 및 95% 양측 신뢰 구간(two-sided confidence intervals (CI))을 사용하여 요약되었다.

[0137] 정상 IOP는 주로 코카시안(Caucasian) 집단에서 ≤ 21 mm Hg (평균 일조(mean diurnal); 8 AM, 12 PM 및 4 PM 측정치의 평균)로서 정의되었다.

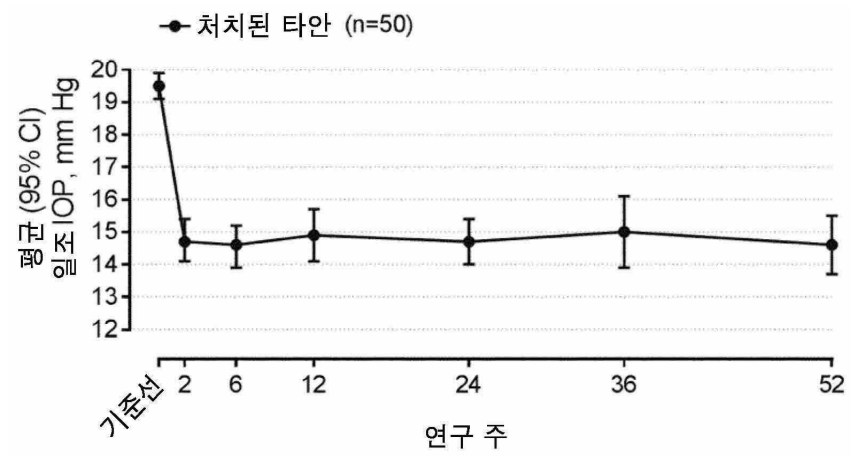
[0138] 결과

[0139] 화합물 (1)은 12개월의 연구 기간에 걸쳐, 기준선에서 정상 범위 내의 IOP를 갖는 안구에서 IOP를 4.2 내지 4.9 mm Hg만큼 저하시켰다.

- [0140] 3개월의 연구의 효능 단계 동안, 화합물 (1)은 기준선에서 정상 범위 내의 IOP를 갖는 안구에서, IOP를 4.6 내지 4.9 mm Hg만큼 저하시킨 반면, 티몰롤 말레에이트는 IOP를 3.6 내지 4.5 mm Hg만큼 저하시켰다.
- [0141] 결과는, 화합물 (1)이 정상 범위 내의 IOP를 갖는 안구에서 IOP를 저하시키는 것에 대해 효과적이며, 티몰롤 말레에이트보다 더 효과적인 것으로 보임을 나타낸다.
- [0142] 티몰롤 말레에이트는 베타-차단제이며, 녹내장을 위한 치료에 사용되는 주요한 IOP 저하제 중 하나이다.
- [0143] 도 1은, 0.024%의 화합물 (1)로 처리된 대상체의 경우의 각각의 방문에 대한, ≤ 21 mm Hg (8 AM, 12 PM 및 4 PM 측정치의 평균)의 기준선을 갖는 타안에서의 평균 일조 IOP를 도시한다.
- [0144] 9-12개월 동안 데이터는 하나의 연구 (n=27)를 지칭한다.
- [0145] 정상 IOP는 주로 주로 코카시안 집단에서 ≤ 21 mm Hg (평균 일조)로서 정의되었다.
- [0146] 화합물 (1)은 정상 안압 (IOP)을 갖는 안구를 갖는 집단에서 안압을 4.2 내지 4.9 mm Hg만큼 저하시켰다.
- [0147] 결과는, 저녁 1일 1회(QD)의 0.024%의 화합물 (1)은 정상 범위 내의 IOP를 갖는 안구에서 IOP를 저하시키는 것에 대해 효과적임을 나타낸다.
- [0148] 도 1은 각각의 방문에 대한, 8 AM, 12 PM 및 4 PM에서의 평균 IOP를 도시한다.
- [0149] **2. ≤ 19 mm Hg의 기준선 IOP를 갖는 안구에서 화합물 (1)을 사용한 안압 저하**
- [0150] 하기 보고된 조사 결과들은, 개방각 녹내장 (정상 안압 녹내장, 색소 녹내장 또는 의사박리성 녹내장 (pseudoexfoliative glaucoma)을 포함함) 또는 고안압증을 갖는 일본인 대상체에서 비히클 중에 용해된 화합물 (1)의 0.024% 용액의 IOP 저하 효과를 평가한 단일군(single-arm), 다기관, 공개 표지 제3상 임상 연구의 결과의 사후분석으로부터 얻어진다.
- [0151] 방법
- [0152] ≥ 20 세의 대상체는 12개월 동안 저녁에 1일 1회 화합물 (1)의 0.024% 용액을 한 방울 점적주입하였다. 안압은 기준선에서 그리고 그 후 4주마다 총 13회의 방문 동안 10 AM에 측정되었다. 저녁에 1일 1회 0.024%의 화합물 (1)로 처리된, 기준선에서 정상 IOP를 갖는 연구 및 비연구 안구 (즉, 타안) (처리된 연구 안구 및 처리된 타안에 대해 각각 n=66 및 n=79)가 확인되었고, IOP 결과는 평균값을 위한 기술 통계량 및 95% 양측 신뢰 구간 (CI)을 사용하여 요약되었다.
- [0153] 정상 IOP는, 아시아인 집단은 전형적으로 비아시아인 집단보다 더 낮은 IOP를 갖기 때문에, 일본인 집단에서 ≤ 19 mm Hg (10 AM에 측정된 평균 IOP)로서 정의되었다.
- [0154] **결과**
- [0155] 화합물 (1)은 12개월의 연구 기간에 걸쳐 기준선에서 정상 범위 내의 IOP를 갖는 일본인 집단에서, 연구 안구에서는 3.4 내지 4.2 mm Hg만큼 그리고 처리된 타안에서는 3.2 내지 3.9 mm Hg만큼 저하시켰다.
- [0156] 도 2는, 0.024%의 화합물 (1)로 처리된 대상체의 경우의 각각의 방문에 대한, ≤ 19 mm Hg의 기준선 IOP를 갖는, 처리된 연구 안구 및 비연구 안구 (타안)에서의 평균 IOP (10 AM에 측정됨)를 도시한다.

도면

도면1



도면2

