



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0057075
(43) 공개일자 2025년04월28일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 241/08 (2006.01) A61K 31/5575 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07D 241/08 (2013.01)
A61K 31/5575 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2025-7011829(분할)</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2021년06월08일
심사청구일자 없음</p> <p>(62) 원출원 특허 10-2023-7000402
원출원일자(국제) 2021년06월08일
심사청구일자 2024년06월07일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2025년04월10일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2021/036335</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2021/252446
국제공개일자 2021년12월16일</p> <p>(30) 우선권주장
63/036,561 2020년06월09일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
유나이티드 쉐러퓨틱스 코포레이션
미국, 메릴랜드, 실버 스프링, 스프링 스트리트
1040 (우:20910)
팬카인드 코포레이션
미국 캘리포니아 91362 웨스트레이크 빌리지 러셀
랜치 로드 30930 스위트 300</p> <p>(72) 발명자
바트라, 히데쉬
미국 버지니아 20171 해튼던 레이랜드 릿지 로드
2461
귀, 리앙
미국 버지니아 22182 비엔나 밀팜 드라이브 1318
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
특허법인 광장리앤고</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 6 항

(54) 발명의 명칭 트레프로스티닐의 푸마릴 디케토피페리딘 프로드러그

(57) 요약

신규한 트레프로스티닐 기반 화합물, 이를 사용하는 치료 방법, 및 이의 제조 방법이 제공된다.

(72) 발명자

푸아송, 패트릭

미국 버지니아 27517 채플 힐 키친 47902

툼말라, 스리 하르샤

미국 메릴랜드 21117 오웬스 밀스 파라곤 코트
9442

해리스, 엘리자베스 앤

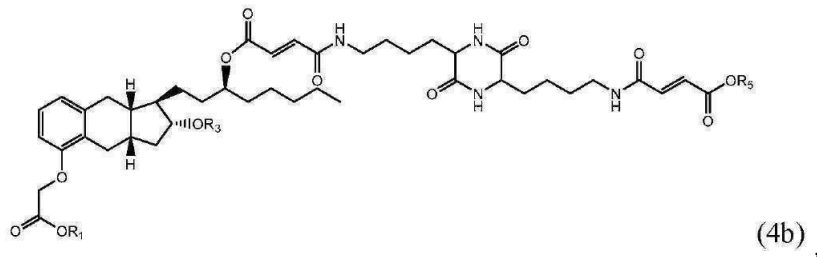
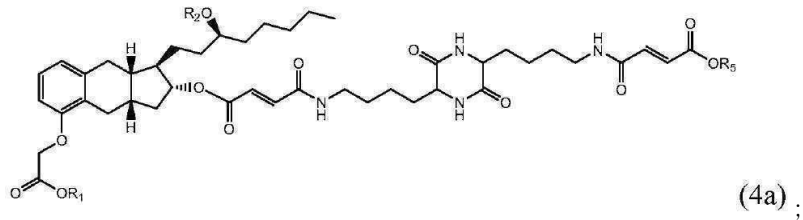
미국 뉴욕 12540 라그레인지빌 레지스 웨이 116

명세서

청구범위

청구항 1

하기 식 (4a) 또는 (4b)의 화합물:



상기 식에서, R_1 은 카복실산 보호기이고, R_2 는 H 또는 하이드록실 보호기이고, R_3 는 H 또는 하이드록실 보호기이고, R_5 는 중합 담체이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R_1 은 실릴 카복실산 보호기 또는 치환 또는 비치환된 벤질 카복실산 보호기인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서,

R_1 은 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, 트리-이소-프로필실릴옥시메틸, 트리에소프로필 실릴, t-부틸디메틸실릴, t-부틸디페닐실릴 및 페닐디메틸실릴로부터 선택되는 실릴 카복실산 보호기인 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서,

R_1 은 트리메틸실릴인 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서,

R_1 은 치환 또는 비치환된 벤질 카복실산 보호기인 화합물.

청구항 6

제5항에 있어서,

R_1 은 벤질기인 화합물.

발명의 설명

기술 분야

관련 출원에 대한 교차-참조

본 출원은 2020년 6월 9일자로 출원된 미국 가특허 출원 제63/036,561호의 우선권을 주장하며, 이는 그 전체가 참고로 포함된다.

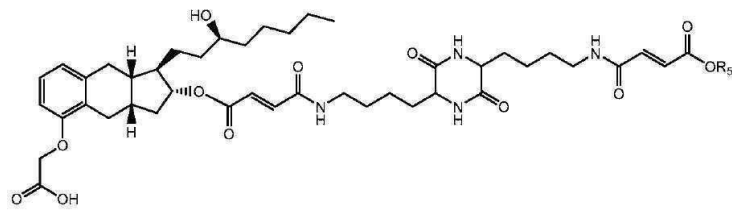
기술 분야

본 출원은 일반적으로 프로스타사이클린 및 더욱 구체적으로, 트레프로스티닐의 프로드러그 및 이러한 프로드러그를 제조하고 사용하는 방법에 관한 것이다.

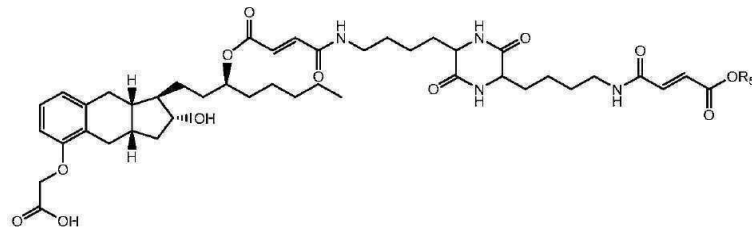
발명의 내용

요약

일 실시양태는 하기 식 5a 또는 5b의 화합물, 또는 이의 약학적 허용 염이다:



5a ;



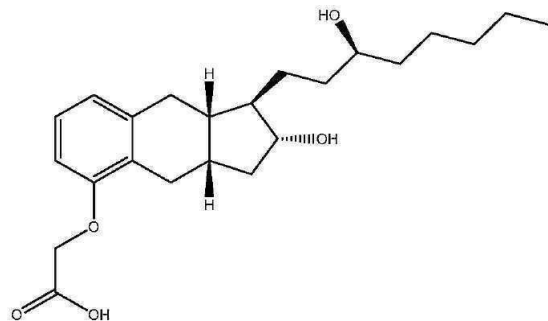
5b ,

상기 식에서, R_5 가 H 또는 중합 담체이다.

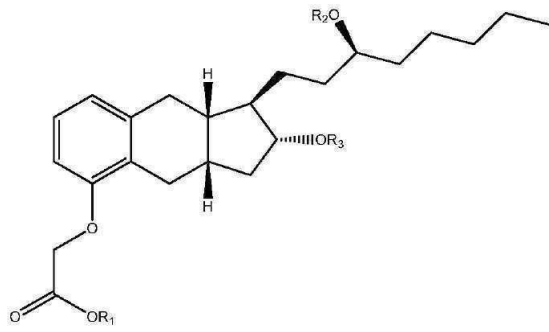
다른 실시양태는 적어도 90%의 순도를 갖는 상기 실시양태의 화합물을 포함하는 약학적 허용 배치(batch)이다. 다른 실시양태는 상기 실시양태의 화합물을 포함하는 약학 조성물이다.

다른 실시양태는

i) 하기 트레프로스티닐 (1)을 이중-보호하여, 하기 이중-보호된 트레프로스티닐 모이어티 (2)를 형성하는 단계로서,

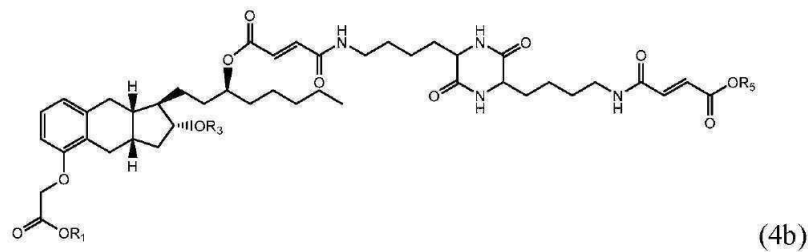
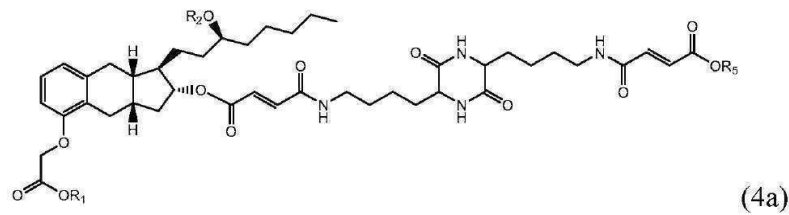
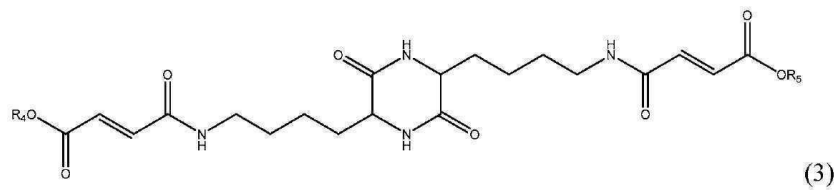


(1)



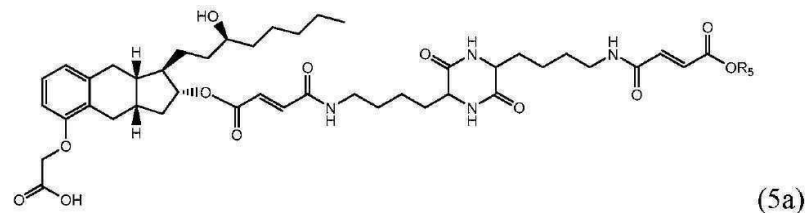
상기 식에서, R_1 이 카복실산 보호기이고, a) R_2 가 H이고 R_3 이 하이드록실 보호기이거나 b) R_2 가 하이드록실 보호기이고 R_3 이 H인, 단계;

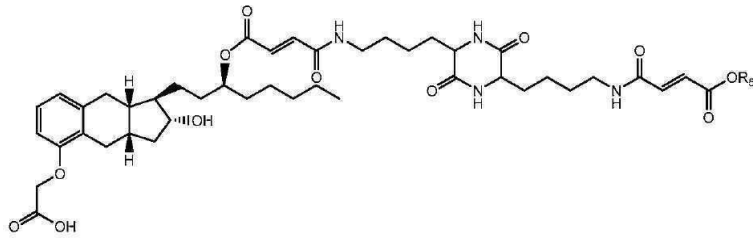
ii) 이중-보호된 트레프로스티닐 모이어티를 하기 식 (3)의 화합물과 반응시켜, 하기 식 (4a) 또는 (4b)를 갖는 이중-보호된 FDKP-트레프로스티닐 화합물을 형성하는 단계로서,



상기 식에서, R_4 가 H인, 단계; 및

iii) 이중-보호된 FDKP-트레프로스티닐 화합물을 탈보호시켜, 하기 식 (5a) 또는 (5b)를 갖는 FDKP-트레프로스티닐 화합물을 형성하는 단계:





[0023]

[0024]

[0025]

를 포함하는, FDKP-트레프로스티닐 화합물을 제조하는 방법이다.

다른 실시양태는 상기 실시양태의 화합물을 트레프로스티닐-치료가능 병태 치료를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 트레프로스티닐-치료가능 병태를 치료하는 방법이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0026]

상세한 설명

[0027]

본원 및 청구항에서 사용된 바와 같이, 단수형 "a", "an", 및 "the"는 맥락이 달리 명확히 나타내지 않는 경우, 복수 참고를 포함한다. 본 명세서에 걸쳐, 달리 나타내지 않는 경우, "포함하다", "포함한다" 및 "포함하는"은 배타적이기보다는 포함적으로 사용된다. 용어 "또는"은 예를 들어, "중 하나"에 의해 변형되지 않는 경우, 포함적이다. 따라서, 맥락 또는 표현 서술이 달리 나타내지 않는 경우, 단어 "또는"은 특정 목록의 임의의 하나의 멤버를 의미하고 또한 상기 목록의 멤버의 임의의 조합을 포함한다. 예시 이외에, 또는 달리 나타내는 경우, 본원에 사용된 성분의 정량 또는 반응 조건을 나타내는 모든 수는 용어 "약"에 의해 모든 사례에서 변형된 것으로 이해되어야 한다.

[0028]

제목은 편의를 위해서만 제공되며 임의의 방식으로 발명을 제한하는 것으로 이해되지 않아야 한다. 달리 정의되지 않는 경우, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 통상의 기술자에게 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 사용된 전문용어는 특정 실시양태만을 기재하는 목적을 위한 것이고 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않으며, 이는 청구항에 의해서만 정의된다. 본 발명이 더욱 용이하게 이해될 수 있기 위해, 특정 용어가 첫번째로 정의된다. 모든 정의, 모든 숫자 명칭, 예를 들어 범위를 포함한 pH, 온도, 시간, 농도, 및 분자량은 1, 5, 또는 10%의 증가에 의해 (+) 또는 (-)로 변화되는 근사치이다. 항상 명확하게 서술되는 것은 아니지만, 모든 숫자 명칭은 용어 "약"에 의해 선행된다는 것이 이해되어야 한다. 또한, 항상 명확하게 서술되는 것은 아니지만, 본원에 기재된 시약은 예시일 뿐이며, 이의 등가물이 당업계에 알려져 있고 상세한 설명에 걸쳐 기재된다는 것이 이해되어야 한다.

[0029]

"HPLC"는 고-성능 액체 크로마토그래피를 지칭한다.

[0030]

"NMR"은 핵 자기 공명을 지칭한다.

[0031]

"FDKP"는 푸마릴 2,5-디케토피페라진 또는 (E)-3,6-비스[4-(N-카보닐-2-프로페닐)아미도부틸]-2,5-디케토피페라진을 지칭한다.

[0032]

"RRT"는 상대 체류 시간을 지칭한다.

[0033]

"TMSE"는 트리메틸실릴에틸 에스테르를 지칭한다.

[0034]

"TMBDS"는 tert-부틸디메틸실릴을 지칭한다.

[0035]

"EDCI"는 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드를 지칭한다.

[0036]

"DMAP"는 4-디메틸아미노피리딘을 지칭한다.

[0037]

"DMA"는 N, N-디메틸아세트아미드를 지칭한다.

[0038]

"DMF"는 N,N-디메틸포름아미드를 지칭한다.

[0039]

"TBAF"는 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드를 지칭한다.

[0040]

"THF"는 테트라하이드로푸란을 지칭한다.

[0041]

"LCMS"는 액체 크로마토그래피 질량 분광법을 지칭한다.

- [0042] "IR"은 적외선 분광법을 지칭한다.
- [0043] "TFA"는 트리플루오로아세트산을 지칭한다.
- [0044] "DIEA" 또는 "DIPEA"는 N,N-디이소프로필에틸아민을 지칭한다.
- [0045] "DQF-COSY"는 이중 양자 여파된 상관 분광법을 지칭한다.
- [0046] "ACN"은 아세토니트릴을 지칭한다.
- [0047] "HOBt"는 하이드록시벤조트리아졸을 지칭한다.
- [0048] "DEPT-NMR"은 편광 전달 핵 자기 공명에 의한 무왜곡 증강을 지칭한다.
- [0049] 본원에 사용된 바와 같이, "보호기" 또는 "보호성 기"는 당업계에 알려지고, 보호성 기와 관련한 이의 교시에 대해 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 T. W. Green, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, New York, 1999 (이하 "Greene, Protective Groups in Organic Synthesis")에 나타난 바와 같이 사용된다.
- [0050] 본원에 사용된 바와 같이, "하이드록실 보호성 기" 또는 "하이드록실 보호기"는 T. W. Green, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, New York, 1999에 정의된 바와 같은 알코올 또는 하이드록실 보호기의 일반적으로 이해되는 정의를 지칭한다.
- [0051] 본원에 사용된 바와 같이, "카복실산 보호기", "카복실 보호기", "카복실산 보호성 기", "카복실 보호성 기"는 T. W. Green, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, New York, 1999에 정의된 바와 같은 카복실 보호기의 일반적으로 이해되는 정의를 지칭한다.
- [0052] 본원에 사용된 바와 같이, C_m-C_n , 예컨대 C_1-C_{12} , C_1-C_8 , 또는 C_1-C_6 은 기 앞에 사용될 때, m 내지 n 개 탄소 원자를 함유하는 기를 지칭한다.
- [0053] "선택적으로 치환된"은 기 및 상기 기의 치환된 형태로부터 선택되는 기를 지칭한다. 치환기는 하기 정의된 기 중 임의의 것을 포함할 수 있다. 일 실시양태에서, 치환기는 C_1-C_{10} 또는 C_1-C_6 알킬, 치환된 C_1-C_{10} 또는 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_6-C_{10} 아릴, C_3-C_8 사이클로알킬, C_2-C_{10} 헤테로사이클릴, C_1-C_{10} 헤테로아릴, 치환된 C_2-C_6 알케닐, 치환된 C_2-C_6 알키닐, 치환된 C_6-C_{10} 아릴, 치환된 C_3-C_8 사이클로알킬, 치환된 C_2-C_{10} 헤테로사이클릴, 치환된 C_1-C_{10} 헤테로아릴, 할로, 니트로, 시아노, $-CO_2H$ 또는 이의 C_1-C_6 알킬 에스테르로부터 선택된다.
- [0054] "약학적 허용 염"은 염이 약학 용도에 적합하고 당업계에 잘 알려진 다양한 유기 및 무기 반대 이온으로부터 유래되는 화합물의 염을 지칭한다. 약학적 허용 염은 화합물이 산성 작용성을 함유할 때, 예로서만 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 및 테트라알킬암모늄을 포함하고, 분자가 염기성 작용성을 함유할 때, 유기 또는 무기 산의 염, 예컨대 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 타르테이트, 메실레이트, 아세테이트, 말레이트, 및 옥살레이트를 포함한다. 약학적 허용 염과 관련된 이의 교시를 위해 본원에 참고로 포함되는 Stahl and Wermuth, eds., "Handbook of Pharmaceutically Acceptable Salts," (2002), Verlag Helvetica Chimica Acta, **Zürich**, Switzerland)은 다양한 약학적 염, 이의 선택, 제조, 및 용도를 논의한다.
- [0055] "폐 고혈압"은 폐 고혈압의 모든 형태, WHO 그룹 1-5를 지칭한다. PAH로도 지칭되는 폐동맥 고혈압은 WHO 그룹 1 폐 고혈압을 지칭한다. PAH는 신생아의 특발성, 유전성, 약물- 또는 독소-유도, 및 영구 폐 고혈압(PPHN)을 포함한다.
- [0056] 일반적으로, 약학적 허용 염은 부모 화합물의 소망하는 약학적 활성 중 하나 이상을 실질적으로 함유하고 생체 내(*in vivo*) 투여에 적합한 염이다. 약학적 허용 염은 무기산 또는 유기산으로 형성된 산 첨가 염을 포함한다. 약학적 허용 산 첨가 염을 형성하기에 적합한 무기 산은 예로서, 비제한적으로, 하이드로할라이드산(예를 들어, 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산 등), 황산, 질산, 인산 등을 포함한다.
- [0057] 약학적 허용 산 첨가 염을 형성하기에 적합한 유기 산은 예로서, 비제한적으로, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 헥산산, 사이클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 옥살산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 팔미트산, 벤조산, 3-(4-하이드록시벤조일) 벤조산, 신남산, 만델산, 알킬술폰산(예를 들어, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 1,2-에탄-디술폰산, 2-하이드록시에탄술폰산 등), 아

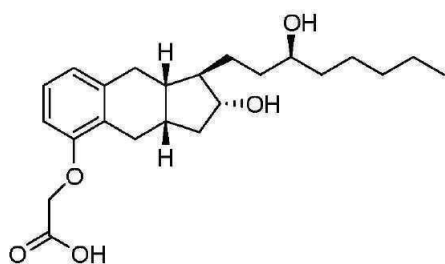
릴술폰산(예를 들어, 벤젠술폰산, 4-클로로벤젠술폰산, 2-나프탈렌술폰산, 4-톨루엔술폰산, 캄포술폰산 등), 글루탐산, 하이드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 무콘산 등을 포함한다.

[0058] 약학적 허용 염은 또한 부모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온(예를 들어, 알칼리 금속 이온, 알칼리 토금속 이온, 또는 알루미늄 이온) 또는 암모늄 이온(예를 들어, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 모르폴린, 피페리딘, 디메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 및 암모니아와 같은 유기 염기로부터 유래된 암모늄 이온)에 의해 치환될 때 형성된 염을 포함한다.

[0059] Remodulin®(트레프로스티닐) 주사액, Tyvaso®(트레프로스티닐) 흡입 용액, 및 Orenitram®(트레프로스티닐) 서방성 정제 내의 활성 성분인 트레프로스티닐이 미국 특허 제4,306,075호에 기재되었다. 트레프로스티닐 및 다른 프로스타사이클린 유도체를 제조하는 방법은 예를 들어, Moriarty, *et al.*, *J. Org. Chem.* 2004, 69, 1890-1902, *Drug of the Future*, 2001, 26(4), 364-374, 미국 특허 제6,441,245호, 제6,528,688호, 제6,700,025호, 제6,809,223호, 제6,756,117호, 제8,461,393호, 제8,481,782호; 제8,242,305호, 제8,497,393호, 제8,940,930호, 제9,029,607호, 제9,156,786호 및 제9,388,154호, 제9,346,738호; 미국 특허 출원 공보 제2012-0197041호, 제2013-0331593호, 제2014-0024856호, 제2015-0299091호, 제2015-0376106호, 제2016-0107973호, 제2015-0315114호, 제2016-0152548호, 및 제2016-0175319호; PCT 공보 W02016/0055819호 및 W02016/081658호에 기재되어 있다.

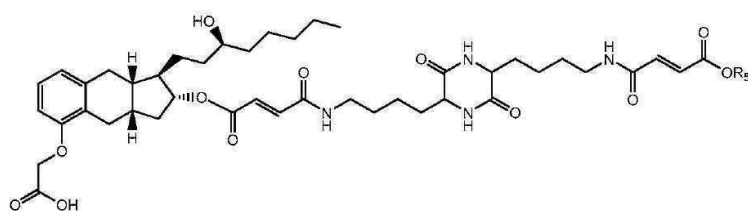
[0060] 트레프로스티닐의 다양한 용도 및/또는 다양한 형태는 예를 들어, 미국 특허 제5,153,222호, 제5,234,953호, 제6,521,212호, 제6,756,033호, 제6,803,386호, 제7,199,157호, 제6,054,486호, 제7,417,070호, 제7,384,978호, 제7,879,909호, 제8,563,614호, 제8,252,839호, 제8,536,363호, 제8,410,169호, 제8,232,316호, 제8,609,728호, 제8,350,079호, 제8,349,892호, 제7,999,007호, 제8,658,694호, 제8,653,137호, 제9,029,607호, 제8,765,813호, 제9,050,311호, 제9,199,908호, 제9,278,901호, 제8,747,897호, 제9,358,240호, 제9,339,507호, 제9,255,064호, 제9,278,902호, 제9,278,903호, 제9,758,465호; 제9,422,223호; 제9,878,972호; 제9,624,156호; 미국 특허 출원 공보 제2009-0036465호, 제2008-0200449호, 제2008-0280986호, 제2009-0124697호, 제2014-0275616호, 제2014-0275262호, 제2013-0184295호, 제2014-0323567호, 제2016-0030371호, 제2016-0051505호, 제2016-0030355호, 제2016-0143868호, 제2015-0328232호, 제2015-0148414호, 제2016-0045470호, 제2016-0129087호, 제2017-0095432호; 제2018-0153847호 및 PCT 공보 W000/57701호, W020160105538호, W02016038532호, W02018/058124호에 개시되어 있다.

[0061] 트레프로스티닐은 다음 화학식을 갖는다:



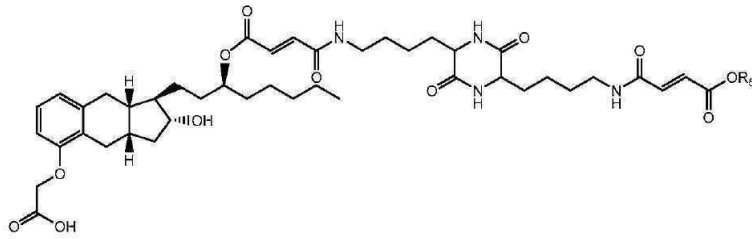
[0062]

[0063] 본 발명자들은 하기 식 (5a) 또는 (5b)의 화합물인 트레프로스티닐 프로드러그, 또는 이의 약학적 허용 염을 개발하였다:



(5a) ;

[0064]



[0065] (5b). 식 (5a) 및 (5b)에서, R_5 는 H 또는 중합 담체, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 담체, 지방 알코올 담체, 또는 지방 아민 담체이다.

[0066] 일부 실시양태에서, 중합 담체, 예컨대 PEG 담체는 약 200 내지 약 200,000의 평균 분자량, 예컨대 수평균 분자량을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 중합 담체, 예컨대 PEG 담체는 약 200 내지 약 80000의 평균 분자량, 예컨대 수평균 분자량을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 중합 담체는 PEG 1500, PEG 4000, PEG 5000, PEG 8000, PEG 10,000, PEG 15,000, PEG 20,000 및 PEG 25,000일 수 있다. 일부 실시양태에서, 중합 담체는 PEG 20,000일 수 있다.

[0067] 일부 실시양태에서, 지방 알코올 담체는 C_1 - C_{20} 알코올을 포함한다. 일부 실시양태에서, 지방 알코올 담체는 포화되거나 불포화된다. 일부 실시양태에서, 지방 알코올 담체는 포화된 지방 알코올 담체, 예컨대 1-헥사놀, 1-헵타놀, 1-옥타놀, 1-노나놀, 1-데카놀 등이다. 일부 실시양태에서, 지방 알코올 담체는 불포화된 지방 알코올 담체, 예컨대 10-운데센-1-올, (Z)-9-옥타데센-1-올, (E)-9-옥타데센-1-올, (Z,Z)-9,12-옥타데카디엔-1-올 등이다. 당업계에서 알려진 다른 지방 알코올, 예를 들어 지방 알코올의 이의 교시에 대해 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 K. Nowek *et al.*, (2012) 'Fatty Alcohols' in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA에 개시된 것이 지방 알코올 담체로서 사용될 수 있다.

[0068] 일부 실시양태에서, R_5 는 지방 아민 담체이고 카복실기와 아마이드 결합을 형성한다. 일부 실시양태에서, 지방 아민 담체는 C_1 - C_{20} 아민을 포함한다. 일부 실시양태에서, 지방 아민 담체는 포화되거나 불포화된다. 일부 실시양태에서, 지방 아민 담체는 포화된 지방 아민 담체, 예컨대 1-헥사아민, 1-헵타아민, 1-옥타아민, 1-노나아민, 1-데카아민 등이다. 일부 실시양태에서, 지방 아민 담체는 불포화된 지방 아민 담체, 예컨대 10-운데센-1-아민, (Z)-9-옥타데센-1-아민, (E)-9-옥타데센-1-아민, (Z,Z)-9,12-옥타데카디엔-1-아민 등이다. 당업계에서 알려진 다른 지방 아민, 예를 들어 지방 아민의 이의 교시에 대해 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 K. Eller *et al.*, (2012) 'Fatty Amines' in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA에 개시된 것이 지방 아민 담체로서 사용될 수 있다.

[0069] 대상체, 예컨대 인간에 투여될 때, 프로드러그는 예를 들어, 대상체에 트레프로스티닐의 유효량을 전달시키는 화학적 절단 또는 효소적 절단을 통한 생체내 생물변환을 겪을 수 있다.

[0070] 약학 조성물

[0071] 트레프로스티닐 프로드러그는 약학 조성물의 형태로 제공될 수 있으며, 이는 또한 약학적 허용 담체, 부형제, 결합제, 희석제 등을 포함할 수 있다. 이러한 약학 조성물은 당업계에서 알려진 방법, 예컨대 특히 과립화, 혼합, 용해, 캡슐화, 동결건조, 유화 또는 연화 과정에 의해 제조될 수 있다. 조성물은 예를 들어, 과립, 분말, 정제, 캡슐, 시럽, 좌약, 주사액, 에멀션, 현탁액 및 용액의 형태일 수 있다. 조성물은 다수의 상이한 투여 경로, 예컨대 경구 투여, 점막경유 투여, 작장 투여, 경피 또는 피하 투여뿐 아니라, 척추강내, 정맥내, 근육내, 복강내, 비강내, 안구내 또는 심실내 주사를 위해 제형화될 수 있다. 트레프로스티닐 프로드러그는 상기 경로 중 임의의 것에 의해, 예를 들어 주사액 또는 서방성 제형을 포함하여 전신 투여보다는 국소로 투여될 수 있다.

[0072] 일부 실시양태에서, 트레프로스티닐 프로드러그는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 트레프로스티닐은 임의의 적합한 기술 또는 제형을 사용하여 건조 분말 흡입(DPI)을 위해 제형화될 수 있다.

[0073] 일 실시양태에서, 약학 조성물은 트레프로스티닐의 프로드러그 및 담체, 예컨대 멸균수를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 트레프로스티닐의 프로드러그는 피하 투여를 위해 제형화되고, 이러한 제형은 m-크레졸 또는 다른 보존제를 포함하거나 포함하지 않을 수 있다.

[0074] 경구, 구강, 및 설하 투여를 위해, 분말, 현탁액, 과립, 정제, 알약, 캡슐, 젤캡, 및 당의정이 고체 투여량 형태로서 허용가능할 수 있다. 이들은 예를 들어, 하나 이상의 트레프로스티닐 프로드러그, 또는 이의 약학적 허

용 염을 적어도 하나의 첨가제 또는 부형제, 예컨대 전분 또는 다른 첨가제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 적합한 첨가제 또는 부형제는 수크로오스, 락토오스, 셀룰로오스 당, 만니톨, 말티톨, 텍스트란, 소르비톨, 전분, 한천, 알지네이트, 키틴, 키토산, 펙틴, 트라가칸트 검, 아라비아 검, 젤라틴, 콜라겐, 카세인, 알부민, 합성 또는 반-합성 중합체 또는 글리세리드, 메틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸-셀룰로오스, 및/또는 폴리비닐 피롤리돈일 수 있다. 선택적으로, 경구 투여량 형태는 투여를 돕기 위한 다른 성분, 예컨대 불활성 희석제, 또는 윤활제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트, 또는 보존제, 예컨대 파라벤 또는 소르브산, 또는 항산화제, 예컨대 아스코르브산, 토코페롤 또는 시스테인, 붕해제, 결합제, 증점제, 완충제, 감미제, 향미제 또는 방향제를 함유할 수 있다. 또한, 염료 또는 안료가 확인을 위해 첨가될 수 있다. 정제는 당업계에 알려진 적합한 코팅 물질로 추가로 처리될 수 있다.

[0075] 경구 투여를 위한 액체 투여량 형태는 약학적 허용 에멀션, 시럽, 엘릭시르, 현탁액, 슬러리 및 용액의 형태일 수 있으며, 이는 불활성 희석제, 예컨대 물을 함유할 수 있다. 약학 제형은 멸균 액체, 예컨대, 비제한적으로, 오일, 물, 알코올, 및 이들의 조합을 사용하여 액체 현탁액 또는 용액으로서 제조될 수 있다. 약학적으로 적합한 계면활성제, 현탁제, 유화제가 경구 또는 비경구 투여를 위해 첨가될 수 있다.

[0076] 상기 나타난 바와 같이, 현탁액은 오일을 포함할 수 있다. 이러한 오일은, 비제한적으로, 땅콩유, 참기름, 면실유, 옥수수유 및 올리브유를 포함한다. 현탁액 제제는 또한 에틸 올레에이트, 이소프로필 미리스테이트, 지방산 글리세리드 및 아세틸화된 지방산 글리세리드와 같은 지방산의 에스테르를 함유할 수 있다. 현탁액 제형은 알코올, 예컨대, 비제한적으로, 에탄올, 이소프로필 알코올, 헥사데실 알코올, 글리세롤 및 프로필렌 글리콜, 에테르, 예컨대, 비제한적으로, 폴리(에틸렌글리콜), 석유 탄화수소, 예컨대 미네랄 오일 및 페트롤라툼을 포함할 수 있고; 물이 또한 현탁액 제형에 사용될 수 있다.

[0077] 주사가능 투여량 형태는 일반적으로 수성 현탁액 또는 유성 현탁액을 포함하며, 이는 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 제조될 수 있다. 주사가능 형태는 용액 상 또는 현탁액의 형태일 수 있으며, 이는 용매 또는 희석제로 제조된다. 허용가능한 용매 또는 비히클은 멸균수, 링거액(Ringer's solution), 또는 등장성 수성 생리식염수를 포함한다. 대안적으로, 멸균 오일이 용매 또는 현탁제로서 이용될 수 있다. 바람직하게는, 천연 또는 합성 오일, 지방산, 모노-, 디- 또는 트리-글리세리드를 포함한 오일 또는 지방산은 비-휘발성이다.

[0078] 주사를 위해, 약학 제형은 상기 기재된 바와 같은 적절한 용액을 이용한 재구성에 적합한 분말일 수 있다. 이들의 예는, 비제한적으로, 냉동 건조되거나, 회전 건조되거나 분무 건조된 분말, 비정질 분말, 과립, 침전제, 또는 미립자를 포함한다. 주사를 위해, 제형은 선택적으로 안정제, pH 변경제, 계면활성제, 생체적합성 변경제 및 이들의 조합을 함유할 수 있다. 화합물은 주사, 예컨대 볼루스 주사 또는 연속 주입에 의한 비경구 투여를 위해 제형화될 수 있다. 주사를 위한 단위 투여량 형태는 앰플 또는 다중-용량 용기 내에 있을 수 있다. 상기 기재된 대표적인 투여량 형태 외에, 약학적 허용 부형제 및 담체가 일반적으로 통상의 기술자에게 알려져 있으며 이용될 수 있다. 이러한 부형제 및 담체는 예를 들어, 본원에 참고로 포함되는 "Remingtons Pharmaceutical Sciences" Mack Pub. Co., New Jersey (1991)에 기재되어 있다.

[0079] 트레프로스티닐 프로드러그는 비경구 투여에 적합한 제형으로 제형화될 수 있으며, 이는 트레프로스티닐 프로드러그, 또는 이의 약학적 허용 염의 멸균 수성 제제를 포함할 수 있고, 제제는 의도된 수용체의 혈액과 등장성일 수 있다. 이들 제제는 피하 주사의 수단에 의해 투여될 수 있으나, 투여는 또한 정맥내로 또는 근육내 또는 피내 주사의 수단에 의해 영향을 받을 수 있다. 이러한 제제는 화합물을 물 또는 글리신 또는 시트레이트 완충제와 혼합하고 생성된 용액을 멸균시키고 혈액과 등장성이 되게 함으로써 편리하게 제조될 수 있다. 주사가능 제형은 프로드러그에서 트레프로스티닐의 중량을 기준으로 0.1 내지 5% w/v를 함유할 수 있고 0.1 mL/분/kg의 속도로 투여될 수 있다. 대안적으로, 프로드러그는 프로드러그에서 트레프로스티닐의 중량을 기준으로 0.625 내지 50 ng/kg/분의 속도로 투여될 수 있다. 대안적으로, 프로드러그는 프로드러그에서 트레프로스티닐의 중량을 기준으로 10 내지 15 ng/kg/분의 속도로 투여될 수 있다.

[0080] 일부 실시양태에서, 비경구 투여, 예컨대 정맥내 주입 또는 피하 주입(연속 피하 주입을 포함함)을 위한 제형에서 트레프로스티닐 프로드러그의 농도는 0.0005 내지 30 mg/mL 또는 0.0007 내지 50 mg/mL 또는 0.001 내지 15 mg/mL 또는 이들 범위 내의 임의의 값 또는 하위범위일 수 있다. 예시적 농도는 0.1 mg/mL, 1 mg/mL, 2.5 mg/mL, 5 mg/mL 또는 10 mg/mL를 포함할 수 있다.

[0081] 일부 실시양태에서, 비경구 투여, 예컨대 정맥내 주입 또는 피하 주입(연속 피하 주입을 포함함)을 위한 트레프로스티닐 프로드러그의 제형은 프로드러그를 비히클, 예컨대 완충제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 특정 실시양태에서, 비히클은 비히클을 함유한 포스페이트, 즉 적어도 하나의 포스페이트 염일 수 있으며, 이는 예를 들

어 이염기성 포스페이트, 예컨대 소듐 이염기성 포스페이트 또는 포타슘 이염기성 포스페이트, 또는 삼염기성 포스페이트, 예컨대 소듐 삼염기성 포스페이트 또는 포타슘 포스페이트일 수 있다. 특정 실시양태에서, 비히클은 또한 할로겐 염, 예컨대 클로라이드 염을 함유할 수 있으며, 이는 예를 들어 염화나트륨 또는 염화칼륨일 수 있다. 할로겐 염, 예컨대 염화나트륨이 사용되어, 비히클의 긴장성을 조정할 수 있다. 특정 실시양태에서, 포스페이트 및 할로겐 염이 동일한 양이온을 갖는 것이 바람직할 수 있다. 예를 들어, 포스페이트가 소듐 포스페이트, 예컨대 소듐 삼염기성 포스페이트 또는 소듐 삼염기성 포스페이트일 때, 할로겐 염은 소듐 할로겐 염, 예컨대 염화나트륨일 수 있다. 유사하게는, 포스페이트가 포타슘 포스페이트, 예컨대 포타슘 삼염기성 포스페이트 또는 포타슘 삼염기성 포스페이트일 때, 할로겐 염은 포타슘 할로겐 염, 예컨대 염화칼륨일 수 있다. 비히클에서 용매는 물을 함유할 수 있다. 특정 실시양태에서, 물은 비히클에서 유일한 용매일 수 있다. 또 특정 실시양태에서, 비히클은 물과 함께 하나 이상의 추가 용매를 함유할 수 있다. 일부 실시양태에서, 추가 용매는 보존제, 예컨대 *m*-크레졸일 수 있다.

[0082] 바람직하게는, 비히클은 환자, 예컨대 인간의 혈액과 등장성이다. 용어 등장은 비히클의 삼투압농도 및 이온농도가 환자, 예컨대 인간의 것과 매칭된다는 것을 의미할 수 있다. 비히클의 비-제한적인 예는 인산염-완충 생리식염수를 포함하며, 이는 디소듐 하이드로젠 포스페이트, 염화나트륨 및 일부 제형에서, 염화칼륨 및 포타슘 디하이드로젠 포스페이트를 함유하는 수계 염 용액이다. 다른 예는 125 mM 염화나트륨과 함께 20 mM 이염기성 소듐 포스페이트를 함유한 비히클 및 15 mM 소듐 포스페이트 삼염기, 125 mM 염화나트륨 및 0.3% w/w *m*-크레졸을 함유한 비히클을 포함할 수 있다.

[0083] 치료의 방법

[0084] 트레프로스티닐 프로드러그는 트레프로스티닐 치료가능 질환 또는 병태, 즉 트레프로스티닐이 효과적인 것으로 알려진 질환 또는 병태를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 이러한 병태는 폐 고혈압일 수 있다. 일부 실시양태에서, 트레프로스티닐 프로드러그는 폐동맥 고혈압(PAH)을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 트레프로스티닐 프로드러그는 WHO 그룹 1-5 폐 고혈압 중 하나 이상을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 마찬가지로, 본원에 기재된 트레프로스티닐 프로드러그는 트레프로스티닐이 표시되거나 유용한 임의의 질환 또는 병태를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 트레프로스티닐 프로드러그는 단독 치료제로 또는 트레프로스티닐을 포함한 다른 활성제와 함께 투여될 수 있다.

[0085] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물(예를 들어, 프로드러그) 또는 조성물을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 질환 또는 병태를 치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 질환 또는 병태는 폐 고혈압, 울혈성 심부전, 말초 혈관 질환, 레이노 증후군(Raynaud's phenomenon), 경피증, 신부전, 말초 신경병증, 수지 궤양, 간혈성 파행증, 허혈성 사지 질환, 말초 허혈성 병변, 폐 섬유증, 및 천식으로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상이다. 일부 실시양태에서, 질환은 폐 고혈압이다.

[0086] 투여는 상기 기재된 경로를 통해, 또는 예를 들어 경구로, 정맥내로, 동맥내로, 근육내로, 비강내로, 직장으로, 질로, 또는 피하로 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 주사에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 투여는 경구로 수행된다. 일부 실시양태에서, 투여는 피하로 수행된다.

[0087] 치료되는 대상체는 인간, 개, 고양이, 조류, 비-인간 영장류, 소, 또는 말일 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 대상체는 인간이다.

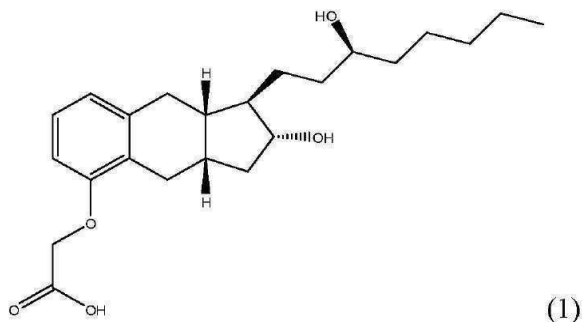
[0088] 일부 실시양태에서, 트레프로스티닐의 프로드러그를 대상체에 투여하는 단계를 포함하고, 상기 투여시, 상기 프로드러그가 대사산물로 전환되는, 질환 또는 병태를 치료하는 방법이 제공된다. 대사산물은 트레프로스티닐을 포함하거나, 이로 근본적으로 구성되거나, 이로 구성될 수 있다.

[0089] 트레프로스티닐 프로드러그는 유효량으로 대상체, 예컨대 인간에 투여될 수 있다.

[0090] 용어 "유효량"은 질환 또는 병태, 예컨대 폐 고혈압을 치료하기 위해 필요할 수 있는 트레프로스티닐 프로드러그의 양을 의미할 수 있다. 일부 실시양태에서, 트레프로스티닐 프로드러그의 유효량은 동일한 질환 또는 병태를 치료하기 위한 트레프로스티닐의 유효량과 동일하거나 유사할 수 있다. 일부 실시양태에서, 트레프로스티닐 프로드러그의 유효량은 동일한 질환 또는 병태를 치료하기 위한 트레프로스티닐의 유효량과 상이할 수 있다. 통상의 기술자는 예를 들어, 관련 질환 또는 병태, 질환 또는 병태를 치료하거나, 개선하거나, 예방하는 것으로 알려진 트레프로스티닐의 양, 및 프로드러그가 생체내에서 트레프로스티닐로 전환되는 비율을 기초로 하여 트레프로스티닐 프로드러그의 "유효량"을 결정할 수 있을 것이다.

[0091] 제조 방법

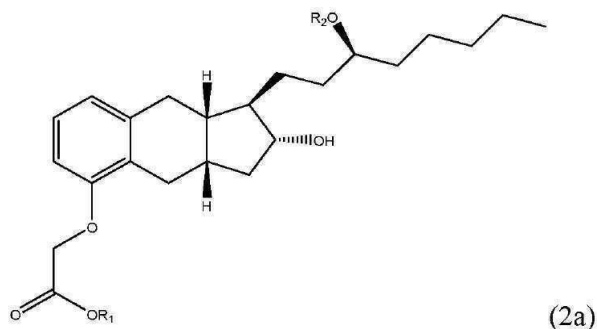
[0092] FDKP-트레프로스티닐 프로드러그는 이중-보호된 트레프로스티닐 모이어티로부터 제조될 수 있고, 트레프로스티닐 모이어티는 하이드록실 보호기로 보호된 이의 3 개의 하이드록실기 중 2 개를 갖는다.



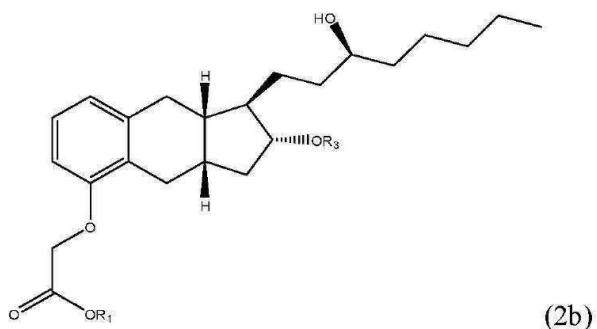
[0093]

[0094] 이중-보호된 트레프로스티닐 모이어티는 예를 들어, 그 전체가 본원에 참고로 포함되는 Greene, Protective Groups in Organic Synthesis에 개시된 방법을 사용하여 비보호된 트레프로스티닐, 즉 식 (1)의 화합물로부터 형성될 수 있다.

[0095] 사이클로펜틸 고리 FDKP-트레프로스티닐 프로드러그를 형성하기 위해, 이중 보호된 트레프로스티닐 모이어티는 하기 식 (2a)의 화합물일 수 있는 한편, 측쇄 FDKP-트레프로스티닐 프로드러그를 형성하기 위해, 이중 보호된 트레프로스티닐 모이어티는 하기 식 (2b)의 화합물일 수 있다.



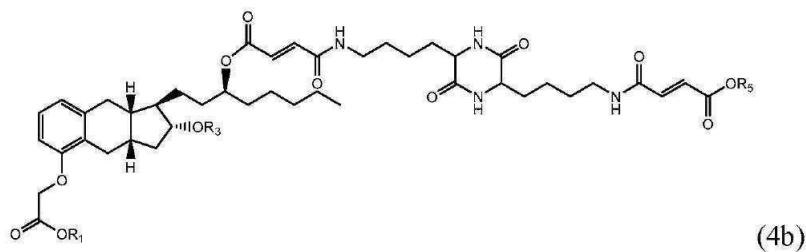
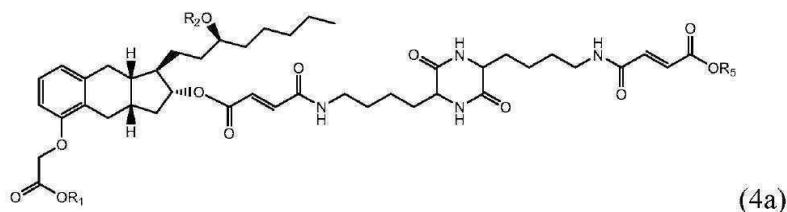
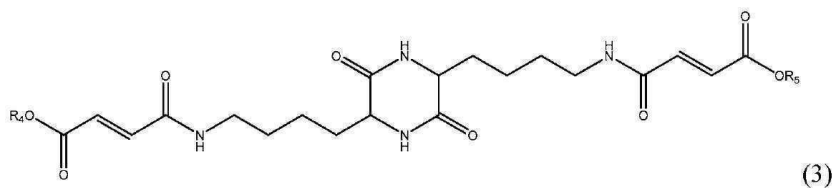
[0096]



[0097]

[0098] 일부 실시양태에서, 이중-보호된 트레프로스티닐 모이어티에서, R_1 및 R_2 (또는 R_3)는 보호기이다. R_1 및 R_2 (또는 R_3)는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 실시양태에서, R_1 은 실릴 카복실산 보호기 또는 벤질 카복실산 보호기일 수 있다. 실릴 카복실산 보호기는 예를 들어, 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, 트리-이소-프로필실릴옥시메틸, 트리이소프로필 실릴, t-부틸디메틸실릴, t-부틸디페닐실릴, 페닐디메틸실릴일 수 있다. 벤질 카복실산 보호기는 비치환된 벤질 또는 치환된 벤질기, 즉 하나 이상의 메타, 오르쏘 또는 파라 위치에서 $-NO_2$, $-CN$, 할로젠(예를 들어, $-F$, $-Cl$, $-Br$ 또는 $-I$), (C_1-C_3) 알킬, 할로(C_1-C_3)알킬, (C_1-C_3) 알콕시 및 할로(C_1-C_3)알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있는 하나 이상의 치환기로 치환된 벤질기일 수 있다. 일부 실시양태에서, R_2 (또는 R_3)는 예를 들어, 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, 트리-이소-프로필실릴옥시메틸, 트리이소프로필 실릴, t-부틸디메틸실릴, t-부틸디페닐실릴, 페닐디메틸실릴과 같은 실릴 하이드록실 보호기일 수 있다.

[0099] 이중-보호된 트레프로스티닐 모이어티는 FDKP 모이어티, 예컨대 하기 식 (3)의 화합물과 반응하여, 이중-보호된 FDKP-트레프로스티닐 화합물을 형성할 수 있으며, 이는 하기 식 (4a) 또는 (4b)의 이중-보호된 FDKP-트레프로스티닐 화합물일 수 있다:



[0103] FDKP 모이어티에서, R₅는 H일 수 있다.

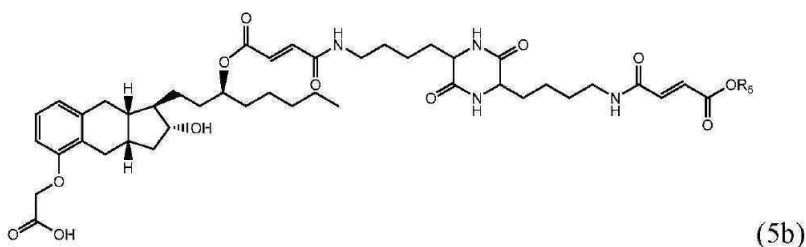
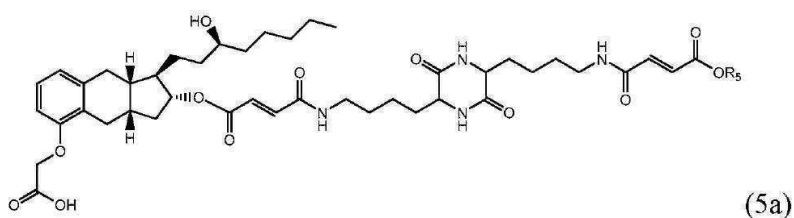
[0104] FDKP 모이어티와 이중 보호된 트레프로스티닐 모이어티 사이의 커플링 반응은 EDCI와 같은 수용성 카보디이미드 일 수 있는 카보디이미드의 존재 하에 수행될 수 있다. FDKP 모이어티와 이중 보호된 트레프로스티닐 모이어티 사이의 반응은 DMAP와 같은 피리딘 화합물일 수 있는 친핵성 촉매의 존재 하에 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 친핵성 촉매, 예컨대 DMAP는 유기 염기, 예컨대 DIPEA 또는 트리에틸아민과 함께 사용될 수 있다. 친핵성 촉매, 예컨대 DMAP는 단독으로 또는 유기 염기와 함께 극성 용매, 예컨대 DMA 또는 DMF 내에 있을 수 있다. FDKP 모이어티와 이중 보호된 트레프로스티닐 모이어티 사이의 반응은 하기 표 1로부터 선택되는 커플링 시약의 존재 하에 수행될 수 있다.

[0105] 식 (5a) 또는 (5b)의 화합물에서, R₅는 중합 담체, 지방 알코올 담체, 또는 지방 아민 담체이고, 화합물은 식 (5a) 또는 (5b)(여기서, R₅는 H, 및 중합체, 지방산, 또는 지방 아민임)의 화합물의 커플링 반응으로부터 형성될 수 있다. 일부 실시양태에서, 커플링은 디사이클로헥실 카보디이미드(DCC) 커플링 또는 하기 표 1로부터 선택되는 시약을 사용하여 수행되는 커플링이다.

표 1: 커플링 시약

시약	전체 명칭
BOP	(벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스-(디메틸아미노)-포스포늄 헥사플루오로포스페이트)
COMU	(1-[1-(시아노-2-에톡시 2-옥소에틸리덴아미노옥시)- 디메틸아미노-모르폴리노]-우로늄 헥사플루오로포스페이트)
DEPBT	(3-(디에톡시-포스포릴옥시)-1,2,3- 벤조[d]트리아진-4(3H)-온)
EEDQ	(N-에톡시카보닐-2-에톡시-1,2- 디하이드로퀴놀린)
HATU	(N-[(7-아자-1H-벤조트리아졸-1-일) (디메틸아미노)-메틸렌]- N 메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트 N-옥사이드)
HDMC	(N-[(5-클로로-1H-벤조트리아졸-1-일)- 디메틸아미노- 모르폴리노]-우로늄 헥사플루오로포스페이트 N-옥사이드)
PyBOP	(벤조트리아졸-1-일옥시-트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트)
PyOxim	((에틸 시아노(하이드록시이미노)아세테이트 O2)-트리-(1- 피롤리디닐)-포스포늄 헥사플루오로포스페이트)
TATU	(N-[(7-아자-1H-벤조트리아졸-1-일) (디메틸아미노)-메틸렌]- N 메틸메탄아미늄 테트라플루오로보레이트 N-옥사이드)
TBTU	(N-[(1H-벤조트리아졸-1-일) (디메틸아미노)-메틸렌]- N 메틸메탄아미늄 테트라플루오로보레이트 N-옥사이드)
TFFH	(테트라메틸플루오로포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트)
TOTT	(2-(1-옥시-피리딘-2-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소티오우로늄 테트라플루오로보레이트)

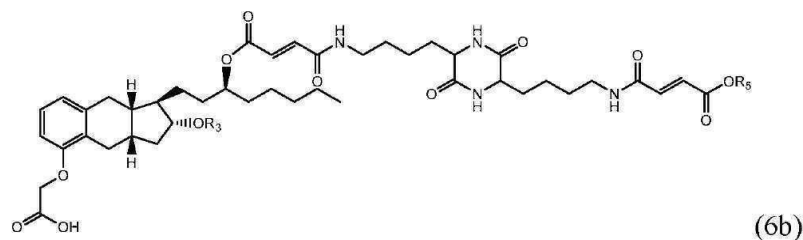
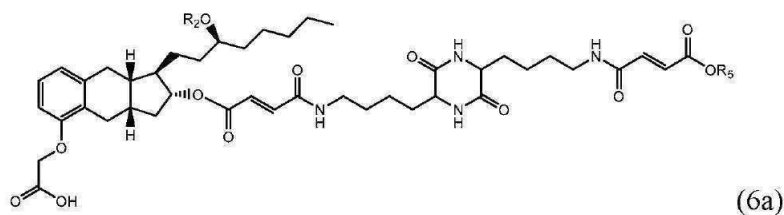
이중-보호된 FDKP-트레프로스티닐 모이어티는 탈보호되어, 하기 식 (5a) 또는 (5b)의 비보호된 FDKP-트레프로스티닐 화합물을 형성할 수 있다.



일부 실시양태에서, 식 4a(4b)의 이중-보호된 FDKP-트레프로스티닐 화합물의 탈보호는 하나의 단계에서 R_1 및 $R_2(R_3)$ 에서 보호기를 절단하고 이들을 수소로 치환함으로써 하나의 단계에서 수행될 수 있다. 예를 들어, R_1 및 $R_2(R_3)$ 에서의 보호기는 동일한 유형의 보호기이고 식 4a(4b)의 이중-보호된 FDKP-트레프로스티닐 화합물의 탈보호는 하나의 단계에서 수행될 수 있다. 예를 들어, R_1 및 $R_2(R_3)$ 에서의 보호기가 둘 다 실릴 보호기일 때, 이는 동일하거나 동일하지 않을 수 있고, 식 4a(4b)의 이중 보호된 FDKP-트레프로스티닐 화합물의 탈보호는 산 또는 플루오라이드, 예컨대 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드일 수 있는 실릴 에스테르 또는 에테르 절단제를 사용하여 하나의 단계에서 수행될 수 있다.

또 일부 실시양태에서, 식 4a(4b)의 이중-보호된 FDKP-트레프로스티닐 화합물의 탈보호는 R_1 에서 카복실 보호기를 절단하기 위한 하나 및 $R_2(R_3)$ 에서 하이드록실 보호기를 절단하기 위한 나머지의 2 개 단계에서 수행될 수 있다. 일부 실시양태에서, 절단은 첫번째로 R_1 에 대해, 그 다음에 $R_2(R_3)$ 에 대해 수행될 수 있다. 일부 다른 실시양태에서, 절단은 첫번째로 $R_2(R_3)$ 에 대해, 그 다음에 R_1 에 대해 수행될 수 있다. 예를 들어, R_1 은 벤질 카복실

산 보호기이고 R_2 (또는 R_3)는 실릴 하이드록실 보호기, 예컨대 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, 트리-이소-프로필실릴옥시메틸, 트리이소프로필 실릴, t-부틸디메틸실릴, 또는 t-부틸디페닐실릴, 페닐디메틸실릴이고, 벤질 카복실산 보호기는 R_1 에서 절단되어, 하기 식 (6a) 또는 (6b)의 단일-보호된 FDKP-트레프로스티닐 화합물을 형성할 수 있다:



R_1 에서 벤질 카복실산 보호기의 절단은 화학선택적 벤질 절단제, 예컨대 트리메틸틴 하이드록사이드, 바륨 하이드록사이드, 바륨 카보네이트, 세슘 하이드록사이드, 세슘 카보네이트, 다른 알칼리 금속 하이드록사이드 및 카보네이트, 트리부틸틴 하이드록사이드, 테트라메틸암모늄 하이드록사이드 또는 테트라부틸 암모늄 하이드록사이드를 사용하여 수행될 수 있다.

그 다음에, 식 (5a) 또는 (5b)의 비보호된 FDKP-트레프로스티닐 화합물은 식 (6a) 또는 (6b)의 단일-보호된 FDKP-트레프로스티닐 화합물로부터 형성될 수 있다. 일부 실시양태에서, 식 (5a) 또는 (5b)의 비보호된 FDKP-트레프로스티닐 화합물은 산 또는 플루오라이드, 예컨대 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드일 수 있는 실릴 에테르 절단제를 사용함으로써 R_2 또는 R_3 에서 실릴 에테르 하이드록실 보호기를 절단함으로써 식 (6a) 또는 (6b)의 단일 보호된 FDKP-트레프로스티닐 화합물로부터 형성될 수 있다. 또 일부 다른 실시양태에서, 식 (5a) 또는 (5b)의 비보호된 FDKP-트레프로스티닐 화합물은 연장된 기간, 예컨대 적어도 10 시간 또는 적어도 12 시간 또는 적어도 14 시간 또는 적어도 16 시간 또는 적어도 18 시간 동안 식 (6a) 또는 (6b)의 단일 보호된 FDKP-트레프로스티닐 화합물을 단순히 저장하여, 산 또는 플루오라이드, 예컨대 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드일 수 있는 실릴 에테르 절단제로 R_2 또는 R_3 에서 실릴 에테르 하이드록실 보호기를 절단시킴으로써 식 (6a) 또는 (6b)의 단일 보호된 FDKP-트레프로스티닐 화합물로부터 형성될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 식 (6a) 또는 (6b)의 단일 보호된 FDKP-트레프로스티닐 화합물을 연장된 기간, 예컨대 적어도 10 시간 또는 적어도 12 시간 또는 적어도 14 시간 또는 적어도 16 시간 또는 적어도 18 시간 동안, 낮은 농도, 예컨대 약 0.005% 내지 약 0.2% 또는 약 0.01 % 내지 약 0.1%의 트리플루오로아세트산(TFA)과 함께 저장하는 것은 R_2 또는 R_3 에서 실릴 에테르 하이드록실 보호기를 절단시킬 수 있다.

식 (5a) 또는 (5b)의 FDKP-트레프로스티닐 화합물은 적어도 90% 또는 적어도 92% 또는 적어도 93% 또는 적어도 94% 또는 적어도 95% 또는 적어도 96% 또는 적어도 97% 또는 적어도 98% 또는 적어도 98.5%의 순도를 갖는 배치로 생산될 수 있다. 일부 실시양태에서, 배치의 그룹은 적어도 90% 또는 적어도 92% 또는 적어도 93% 또는 적어도 94% 또는 적어도 95% 또는 적어도 96% 또는 적어도 97% 또는 적어도 98% 또는 적어도 98.5%의 평균 순도를 갖는다.

일부 실시양태에서, 식 (5a)의 화합물의 배치는 식 (5b)의 화합물이 실질적으로 없을 수 있다. 일부 실시양태에서, 식 (5b)의 화합물의 배치는 식 (5a)의 화합물이 실질적으로 없을 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 식 (5a)의 화합물의 배치는 5% 미만 또는 4% 미만 또는 3% 미만 또는 2% 미만 또는 1% 미만 또는 0.5% 미만 또는 0.3% 미만 또는 0.1% 미만의 식 (5b)의 화합물을 함유할 수 있다. 유사하게는, 일부 실시양태에서, 식 (5b)의 화합물의 배치는 5% 미만 또는 4% 미만 또는 3% 미만 또는 2% 미만 또는 1% 미만 또는 0.5% 미만 또는 0.3% 미만 또는 0.1% 미만의 식 (5a)의 화합물을 함유할 수 있다.

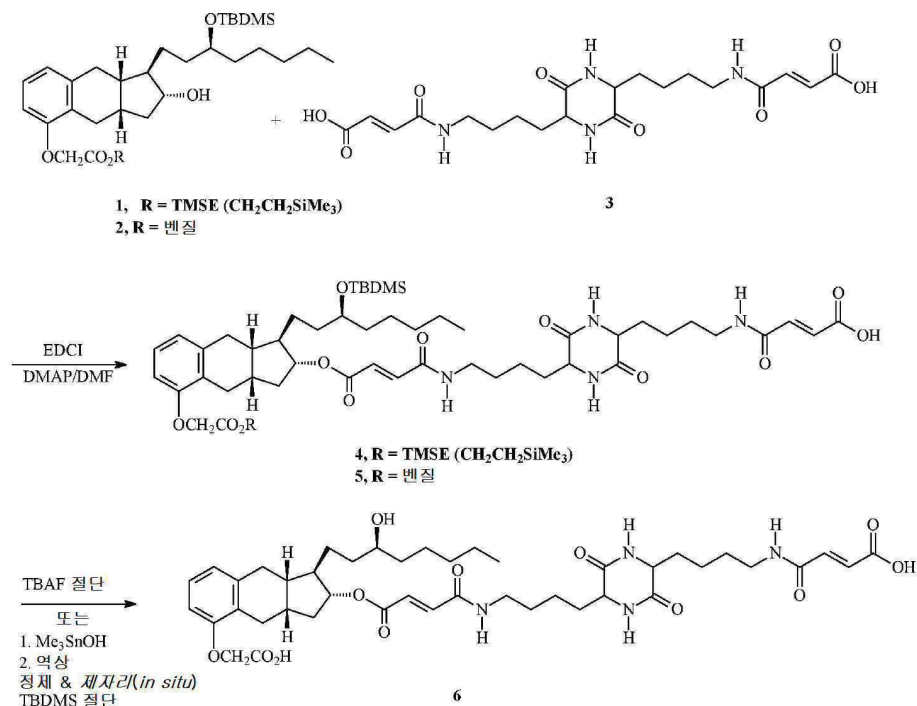
[0118] 배치에서 식 (5a) 또는 (5b)의 화합물의 양은 예를 들어, 적어도 0.1 g, 적어도 0.3 g, 적어도 0.5 g, 적어도 0.8 g, 적어도 1 g, 적어도 1.2 g, 적어도 1.5 g, 적어도 2 g, 적어도 3 g, 적어도 4 g 또는 적어도 5 g일 수 있다.

[0119] 본원에 기재된 실시양태는 다음 작업예에 의해 추가로 예시되지만, 결코 이에 제한되지 않는다.

[0120] 실시예

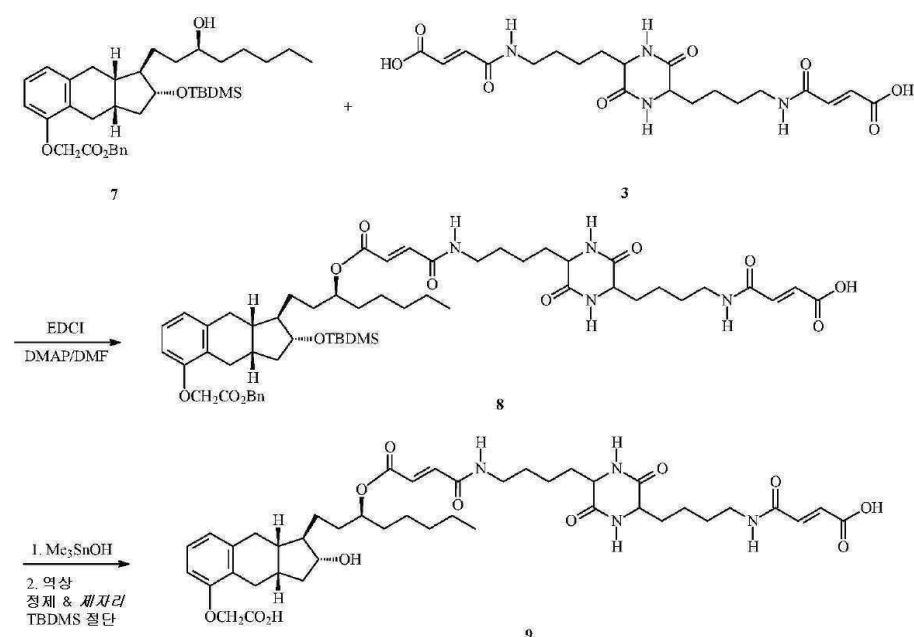
[0121] (E)-3,6-비스[4-(*N*-카보닐-2-프로페닐)아미도부틸]-2,5-디케토피페라진(FDKP)을 갖는 트레프로스티닐 프로드러그를 합성하였다. 구체적으로, FDKP-트레프로스티닐 사이클로펜틸 고리 에스테르 및 FDKP-트레프로스티닐 측쇄 에스테르를 각각 도식 1 및 도식 2에 나타난 바와 같이 합성하였다.

[0122] 도식 1: FDKP-트레프로스티닐 사이클로펜틸 고리 에스테르(6)의 합성



[0123]

[0124] 도식 2: FDKP-트레프로스티닐 측쇄 에스테르(9)의 합성



[0125]

[0126] FDKP-트레프로스티닐 에스테르: 이중보호된 트레프로스티닐 모이어티, 측쇄 TBDMS 트레프로스티닐 TMSE 에스테

르(1, R = TMSE)를 DMA 또는 DMF 중 EDCI.HCl 및 DMAP의 존재 하에 (E)-3,6-비스[4-(*N*-카보닐-2-프로페닐)아미도부틸]-2,5-디케토피페라진(FDKP)(3)과 커플링시켜, 물 및 아세트니트릴을 사용한 역상 사전-패킹된(pre-packed) 칼럼 상에서 크로마토그래피 분리 후 중간 수율로 모노-TBDMS FDKP 트레프로스티닐 TMSE 사이클로펜틸 고리 에스테르(4, R = TMSE)를 제공하였다. THF 중 TBAF를 사용한 4로부터의 TMSE 및 TBDMS 기의 시도된 탈실릴화는 일부 소망하는 생산물, FDKP 트레프로스티닐 사이클로펜틸 고리 에스테르(6)를 FDKP 절단된 생산물, 즉 트레프로스티닐과 함께 제공하였다. 탈실릴화 동안 FDKP 절단을 극복하기 위해, 보호기, TMSE를 산의 보호 하에 벤질기에 의해 치환하였다. 벤질 보호된 산, 측쇄 TBDMS 트레프로스티닐 벤질 에스테르(2, R = 벤질)를 커플링 반응을 위해 사용하였다. 측쇄 TBDMS 트레프로스티닐 벤질 에스테르(2)를 FDKP와 커플링시켜, 중간 수율로 역상 칼럼 크로마토그래피 후 TBDMS FDKP 트레프로스티닐 벤질 사이클로펜틸 고리 에스테르(5, R = 벤질)를 생산하였으며 LCMS 및 ¹H NMR에 의해 확인하였다. 1,2-디클로로에탄 중 트리메틸틴 하이드록사이드를 이용한 미가공물(5, R = 벤질)의 화학선택적 탈벤질화는 상응하는 산(5, R = H)을 제공하였다. FDKP 절단된 생산물의 흔적이 있었다. 물 및 아세트니트릴 중 0.05% 트리플루오로아세트산(TFA)을 사용한 역상 칼럼에 의한 미가공 산의 정제는 소망하는 FDKP-트레프로스티닐 사이클로펜틸 고리 에스테르(6)를 제공하였다. TBDMS의 탈실릴화는 0.05% TFA 용액의 부드러운 산성 성질로 인해 밤새 냉장고에서 조합된 분획의 저장 동안 발생하였다. 이는 TBDMS 기의 절단에 대한 추가 화학 단계를 회피하여, 최종 화합물 6을 얻었다. 조합된 분획의 동결건조는 황백색 고체로서 순수 FDKP 트레프로스티닐 사이클로펜틸 고리 에스테르(6)를 제공하였으며 IR, ¹H NMR 및 LCMS에 의해 특징화하였다. 유사한 반응 조건 하에서, 사이클로펜틸 TBDMS 트레프로스티닐 벤질 에스테르(7)를 또한 FDKP(2)와 커플링시켜, TBDMS FDKP-트레프로스티닐 벤질 측쇄 고리 에스테르(3)를 제공하였다. 트리메틸틴 하이드록사이드를 이용한 조 생성물(8)의 화학선택적 탈벤질화 후 역상 칼럼 크로마토그래피 동안의 탈실릴화는 중간 수율로 FDKP-트레프로스티닐 측쇄 에스테르(9)를 제공하였으며 IR, ¹H NMR 및 LCMS에 의해 특징화하였다.

[0127] 합성 방법:

[0128] 다양한 커플링 시약을 사용한 (E)-3,6-비스[4-(*N*-카보닐-2-프로페닐)아미도부틸]-2,5-디케토피페라진(FDKP)(3)과의 이중보호된 트레프로스티닐(1 또는 2)의 커플링을 시도하였다:

[0129] *N,N*-디메틸아세트아미드(DMA) 중 EDCI.HCl, DMAP, DIEA

[0130] DMA 또는 *N,N*-디메틸포름아미드(DMF) 중 EDCI.HCl, DMAP

[0131] DMA 중 *O*-(벤조트리아졸-1-일)-*N,N,N',N'*-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(TBTU) 및 DBU

[0132] DMA 중 2-클로로-1-메틸피리디늄 요오다이드(CMPI) 및 트리에틸아민

[0133] DMA 중 EDCI.HCl, DMAP, HOBt, DIPEA

[0134] DMF 중 고체 지지된 EDCI, 고체 지지된 DMAP.

[0135] DMF 또는 DMA 중 EDCI.HCl, DMAP를 사용한 FDKP(3)와의 이중보호된 트레프로스티닐(1 또는 2)의 커플링 반응은 소망하는 커플링된 생산물(4 또는 5)을 제공하였고 다른 시약은 작동하지 않았다(도식 1 및 2). 화합물(4)을 이 동상으로서 아세트니트릴 및 물을 사용하는 역상 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 테트라부틸암모늄 플루오라이드(TBAF)를 사용한 화합물(4)로부터 TBDMS 및 TMSE의 시도된 절단은 일부 소망하는 화합물(6)을 트레프로스티닐과 함께 제공하였고(에스테르 결합의 절단으로 인한 것), 유사한 결과를 화합물(5)을 사용하였을 때 관찰하였다. 그 후에, TBAF를 트리메틸틴 하이드록사이드에 의해 치환하여, 화합물(3b)로부터 벤질 에스테르의 화학선택적 절단을 수행하여, 상응하는 산을 제공하였다. FDKP와 트레프로스티닐 모이어티 사이의 에스테르 결합의 가수분해는 트리메틸틴 하이드록사이드를 사용하였을 때 최소화였다. 수중 0.05% TFA/ACN 중 0.05% TFA를 사용한 역상 칼럼 크로마토그래피에 의한 벤질 에스테르 가수분해 후 미가공 산의 정제는 TBDMS FDKP-트레프로스티닐-사이클로펜틸 고리 에스테르, 화합물(6)의 전구체를 제공하였다. 소망하는 생산물을 LCMS에 의해 검출하였다. 최종 생산물(6)을 생산한 정제된 생산물의 저장 동안 TBDMS 기의 절단이 있었다. 조합된 순수 분획의 동결건조는 황백색 고체로서 FDKP-트레프로스티닐-사이클로펜틸 고리 에스테르(6)를 제공하였다. 순수 화합물(6)을 IR, ¹H NMR, DQF-COSY 및 LCMS에 의해 특징화하였다.

[0136] FDKP-트레프로스티닐-사이클로펜틸 고리 에스테르(6)의 성공적인 합성 후, 유사한 반응 조건을 사용하여, 도식 2에 나타난 바와 같이 이중보호된 트레프로스티닐(7) 및 FDKP(3)를 사용하여 FDKP-트레프로스티닐-측쇄 에스테르(9)를 합성하였다. 순수 FDKP-트레프로스티닐-측쇄 에스테르(9)를 IR, ¹H NMR, DQF-COSY 및 LCMS에 의해 특징

화하였다.

[0137]

실험:

[0138]

TBDMS FDKP-트레프로스티닐 TMSE 사이클로펜틸 고리 에스테르(4, R = TMSE)의 합성:

[0139]

N,N-디메틸아세트아미드(DMA)(14 mL) 중 TBDMS-트레프로스티닐 TMSE 에스테르(1, R = TMSE)(0.50 g)의 용액에 아르곤 하의 실온에서 (E)-3,6-비스[4-(*N*-카보닐-2-프로페닐)아미도부틸]-2,5-디케토피페라진(FDKP)(3)(0.44 g) EDCI.HCl(0.24 g) 및 DMAP(0.30 g)를 첨가하였다. 현탁 반응 혼합물을 교반하고 100℃로 가열하였다. 반응 혼합물이 투명해지고 담갈색이 되고 밤새 100℃로 가열을 계속하였다. 반응 혼합물 가열을 중지한 다음에, 진공^내에서(*in vacuo*) 증발시켜, DMA 및 다른 유기 휘발성분을 제거하였다. 조생성물을 톨루엔(75 mL)으로 저장하고 톨루엔 가용성 생산물(들)을 따라내었다(2 회 이상 반복함). 톨루엔 불용성 생산물을 진공 하에 건조시켜, 담갈색 고체(0.61 g)를 제공하였다. 조생성물을 물 및 아세트니트릴 혼합물을 사용한 역상 사전-패킹된 칼럼 상에서 크로마토그래피분석하여, LCMS에 의해 확인된 TBDMS 트레프로스티닐 TMSE 사이클로펜틸 FDKP 에스테르(4, R = TMSE)(0.015 g)를 제공하였다.

[0140]

FDKP-트레프로스티닐 사이클로펜틸 고리 에스테르(6)의 합성:

[0141]

디메틸 설펡사이드(0.75 mL) 중 TBDMS FDKP-트레프로스티닐 TMSE 사이클로펜틸 고리 에스테르(4, R = TMSE)(0.013 g)의 용액에 아르곤 하의 실온에서 테트라부틸암모늄 플루오라이드(TBAF)(THF 중 1.0 M)(0.12 mL)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 22 시간 후, 반응 혼합물을 LCMS에 의해 확인하였으며 FDKP 절단된 생산물, 즉 트레프로스티닐과 함께 FDKP-트레프로스티닐 사이클로펜틸 고리 에스테르(6)에 대한 소망하는 분자량을 나타내었다.

[0142]

TBDMS FDKP-트레프로스티닐 벤질 사이클로펜틸 고리 에스테르(5, R = 벤질)의 합성:

[0143]

N,N-디메틸포름아미드(DMF)(90 mL) 중 모노-TBDMS-트레프로스티닐 벤질 에스테르(6, R = 벤질)(3.17 g)의 용액에 아르곤 하의 실온에서 (E)-3,6-비스[4-(*N*-카보닐-2-프로페닐)아미도부틸]-2,5-디케토피페라진(FDKP)(3)(2.89 g) EDCI.HCl(1.54 g) 및 DMAP(1.54 g)를 첨가하였다. 현탁 반응 혼합물을 교반하고 100℃로 가열하였다. 반응 혼합물이 탁한 갈색이 되고 밤새 100℃에서 가열을 계속하였다. 16 시간 후, 반응 혼합물을 소망하는 생산물에 대해 LCMS에 의해 확인하였다. 유사한 반응 조건 하에, 0.61 g의 TBDMS-트레프로스티닐 벤질 에스테르(2, R = 벤질) 및 0.55 g의 (E)-3,6-비스[4-(*N*-카보닐-2-프로페닐)아미도부틸]-2,5-디케토피페라진(FDKP)(3)의 커플링 반응의 2 이상의 배치를 수행하고 LCMS에 의해 확인하였다. 이들 3 개의 배치를 LCMS 데이터를 기초로 하여 조합하였다. 반응 혼합물을 진공^내에서 증발시켜, DMF 및 다른 유기 휘발성분을 제거하여, 농갈색 점성 액체(18.37 g)를 제공하였다. 조생성물을 디클로로메탄(3 x 100 mL)으로 저장하고 여과하였다. 디클로로메탄 불용성 생산물(갈색 고체)을 폐기하고 디클로로메탄 가용성 생산물을 진공^내에서 농축하여, 갈색 점성 반-고체 생산물(14.59 g)을 제공하였다. 조생성물을 톨루엔(3 x 100 mL)으로 저장하고 여과하였다. 톨루엔 가용성 생산물(톨루엔의 증발 후 7.02 g)을 폐기하였다. 톨루엔 불용성 생산물을 진공 하에 건조시켜, 갈색 반-고체(5.02 g)를 제공하였다. 조생성물(5.0 g)을 디클로로메탄 중 메탄올(0-100%)을 사용한 실리카 겔(188 g) 칼럼(230-400 메시) 상에서 크로마토그래피분석하여, LCMS에 의해 확인된 TBDMS FDKP-트레프로스티닐 벤질 사이클로펜틸 고리 에스테르(5, R = 벤질)(2.26 g)를 제공하였다. 정제된 생산물은 일부 DMAP를 함유하였으며, 이를 다음 단계에서 제거할 수 있다. 이 정제된 생산물 1.0 g을 0.05% 트리플루오로아세트산을 함유한 물 및 아세트니트릴 혼합물을 사용한 역상 사전-패킹된 칼럼 상에서 크로마토그래피분석에 의해 추가로 정제하여, LCMS에 의해 확인된 순수 TBDMS FDKP -트레프로스티닐 벤질 사이클로펜틸 고리 에스테르(5, R = 벤질)(0.085 g)를 제공하였다.

[0144]

FDKP 트레프로스티닐 사이클로펜틸 고리 에스테르(14)의 합성:

[0145]

1,2-디클로로에탄(25 mL) 중 미가공 모노-TBDMS FDKP 트레프로스티닐 벤질 사이클로펜틸 고리 에스테르(13, R = 벤질)(1.04 g)의 용액에 아르곤 하의 실온에서 트리메틸틴 하이드록사이드(1.46 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 60℃에서 가열하였다. 19 시간 후, 반응을 LCMS에 의해 확인하였으며 완료된 것으로 밝혀졌다. 반응 혼합물을 진공^내에서 증발시켜, 밝은 오렌지색 고체(2.91 g)를 제공하였다. 조생성물(1.45 g)을 0.05% 트리플루오로아세트산을 함유한 물 및 아세트니트릴 혼합물을 사용한 역상 사전-패킹된 칼럼 상에서 크로마토그래피분석에 의해 정제하여, 순수 분획을 제공하였다. 이들 분획을 선택된 분획의 LCMS를 확인 한 후 조합하였다. 조합된 분획을 밤새 냉장고에 저장하였다. 18 시간 후, TBDMS 기를 완전히 절단하고 LCMS에 의해 확인하였다. 나머지 조생성물(1.45 g)을 또한 유사하게 정제하였다. 그 다음에, 양측 정제된 생산물을 조합하고 동결건조하여, 백색 고체로서 황백색 FDKP-트레프로스티닐 사이클로펜틸 고리 에스테르(6)(0.212 g)를 제공하고 IR, ¹H NMR 및 LCMS

에 의해 특징화하였다.

[0146] 모노-TBDMS FDKP-트레프로스티닐 벤질 측쇄 에스테르(8)의 합성:

[0147] *N,N*-디메틸포름아미드(DMF)(150 mL) 중 TBDMS-트레프로스티닐 벤질 에스테르(7)(5.57 g)의 용액에 아르곤 하의 실온에서 (E)-3,6-비스[4-(*N*-카보닐-2-프로페닐)아미도부틸]-2,5-디케토피페라진(FDKP)(3)(5.08 g) EDCI.HCl(2.69 g) 및 DMAP(3.43 g)를 첨가하였다. 현탁 반응 혼합물을 교반하고 100℃로 가열하였다. 반응 혼합물이 탁한 갈색이 되고 밤새 100℃에서 가열을 계속하였다. 16 시간 후, 반응 혼합물을 소망하는 생산물에 대해 LCMS에 의해 확인하였다. 반응 혼합물을 진공내에서 증발시켜, DMF 및 다른 유기 휘발성분을 제거하여, 갈색 점성 액체(22.86 g)를 제공하였다. 조생성물을 디클로로메탄(3 x 100 mL)으로 저장하고 여과하였다. 디클로로메탄 불용성 생산물(갈색 고체)을 폐기하고 디클로로메탄 가용성 생산물을 진공내에서 농축하여, 갈색 점성 액체 생산물(17.33 g)을 제공하였다. 조생성물을 톨루엔(200 mL)으로 저장하고 여과하였다. 톨루엔 가용성 생산물(톨루엔의 증발 후 반-고체 생산물 9.30 g)을 폐기하였다. 톨루엔 불용성 생산물을 진공 하에 건조시켜, 갈색 거품성 고체(7.73 g)를 제공하였다. 이 조생성물의 LCMS는 주요 생산물로서 소망하는 TBDMS FDKP트레프로스티닐 벤질 측쇄 에스테르(8)(7.73 g)를 나타내었다. 조생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0148] FDKP-트레프로스티닐 측쇄 에스테르(9)의 합성:

[0149] 1,2-디클로로에탄(100 mL) 중 미가공 모노-TBDMS FDKP 트레프로스티닐 벤질 측쇄 에스테르(8)(2.45 g)의 용액에 아르곤 하의 실온에서 트리메틸릴 하이드록사이드(3.44 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 60℃에서 가열하였다. 17 시간 후, 반응 혼합물을 LCMS에 의해 확인하였으며 완료된 것으로 밝혀졌다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 디클로로에탄 층을 갈색 점성 액체(점착성)로부터 따라내었다. 디클로로에탄 층을 진공내에서 증발시켜, 담갈색 점성 액체(4.48 g)를 제공하였다. 이 생산물의 LCMS는 매우 적은 생산물을 나타내었다. 점착성 갈색 생산물을 높은 진공 하에 건조시켜, 거품성 갈색 고체(1.02 g)를 제공하였으며 이는 주요 소망하는 생산물을 함유하였다. 조생성물(1.0 g)을 0.05% 트리플루오로아세트산을 함유한 물 및 아세트니트릴 혼합물을 사용한 역상 사전-폐기된 칼럼 상에서 크로마토그래피분석에 의해 정제하여, 순수 분획을 제공하였다. 이들 분획을 선택된 분획의 LCMS를 확인 한 후 조합하였다. 조합된 분획을 밤새 냉장고에 저장하였다. 16 시간 후, TBDMS 기를 완전히 절단하고 LCMS에 의해 확인하였다. 정제된 생산물을 조합하고 동결건조하여, 황백색 고체로서 황백색 FDKP-트레프로스티닐 측쇄 에스테르(9)(0.195 g)를 제공하고 IR, ¹H NMR 및 LCMS에 의해 특징화하였으며 HPLC에 의해 98.85% 순도였다.

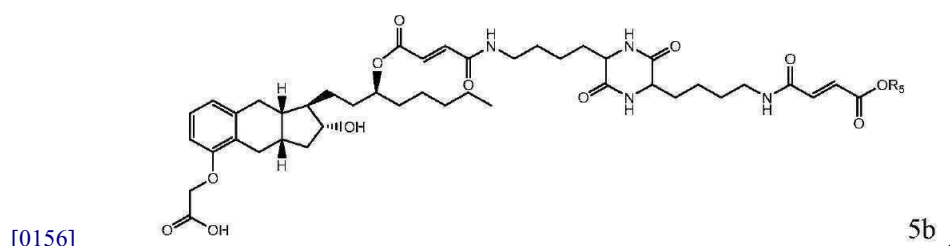
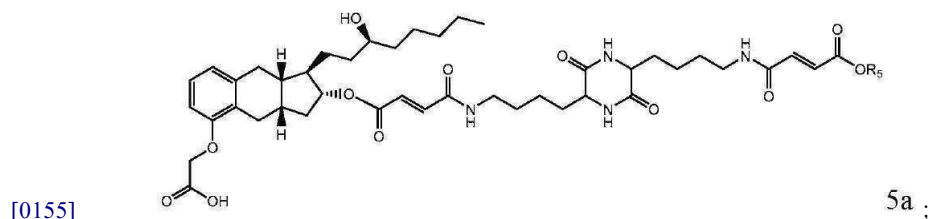
[0150] 상기 것들은 특정 바람직한 실시양태를 지칭하지만, 본 발명이 이에 제한되지 않는다는 것이 이해될 것이다. 다양한 변형이 개시된 실시양태에 대해 이루어질 수 있고 이러한 변형이 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 의도된다는 것이 통상의 기술자에게 떠오를 것이다.

[0151] 본 명세서에 인용된 모든 공보, 특허 출원 및 특허는 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

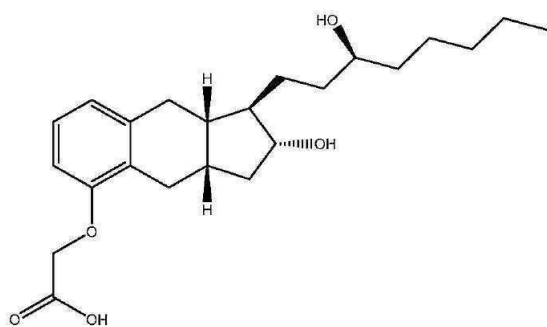
[0152] 본 발명은 다음과 같은 실시양태로 나타내어진다.

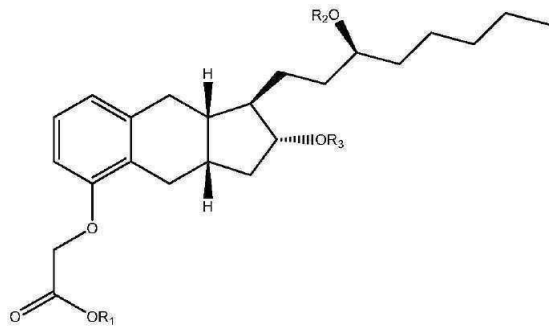
[0153] [실시양태 1]

[0154] 하기 식 5a 또는 5b의 화합물, 또는 이의 약학적 허용 염:



- [0157] 상기 식에서, R_5 가 H 또는 중합 담체이다.
- [0158] [실시양태 2]
- [0159] 제1항에 있어서,
- [0160] 식 5a의 화합물인, 화합물.
- [0161] [실시양태 3]
- [0162] 제1항에 있어서,
- [0163] 식 5b의 화합물인, 화합물.
- [0164] [실시양태 4]
- [0165] 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,
- [0166] R_5 가 H인, 화합물.
- [0167] [실시양태 5]
- [0168] 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,
- [0169] R_5 가 중합 담체인, 화합물.
- [0170] [실시양태 6]
- [0171] 제5항에 있어서,
- [0172] 중합 담체가 폴리에틸렌 글리콜 담체인, 화합물.
- [0173] [실시양태 7]
- [0174] 적어도 90%의 순도를 갖는 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는 약학적 허용 배치(batch).
- [0175] [실시양태 8]
- [0176] 제7항에 있어서,
- [0177] 적어도 95%의 순도를 갖는, 배치.
- [0178] [실시양태 9]
- [0179] 제8항에 있어서,
- [0180] 적어도 98%의 순도를 갖는, 배치.
- [0181] [실시양태 10]
- [0182] 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 화합물 및 약학적 허용 부형제를 포함하는 약학 조성물.
- [0183] [실시양태 11]
- [0184] i) 하기 트레프로스티닐 (1)을 이중-보호하여, 하기 이중-보호된 트레프로스티닐 모이어티 (2)를 형성하는 단계로서,





[0186]

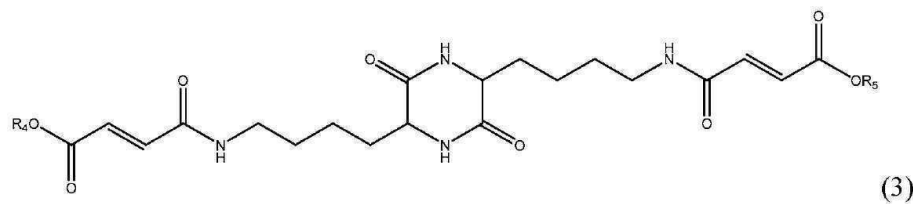
(2)

[0187]

상기 식에서, R₁이 카복실산 보호기이고, a) R₂가 H이고 R₃이 하이드록실 보호기이거나 b) R₂가 하이드록실 보호기이고 R₃이 H인, 단계;

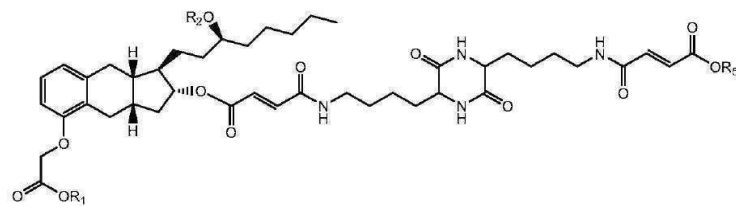
[0188]

ii) 이중-보호된 트레프로스티닐 모이어터를 하기 식 (3)의 화합물과 반응시켜, 하기 식 (4a) 또는 (4b)를 갖는 이중-보호된 FDKP-트레프로스티닐 화합물을 형성하는 단계로서,



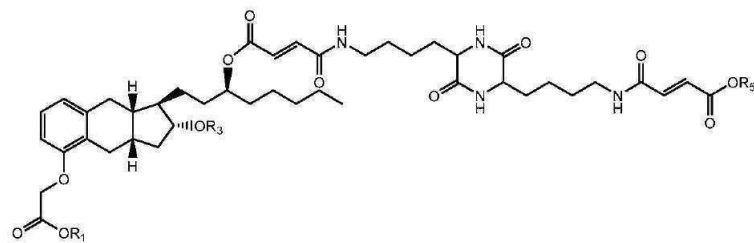
[0189]

(3)



[0190]

(4a)



[0191]

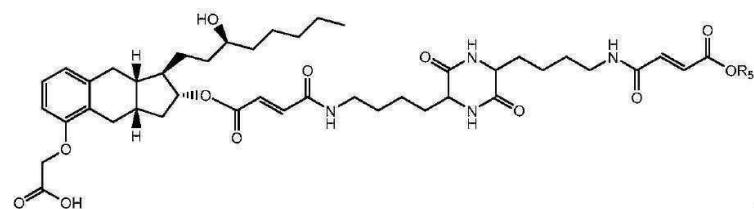
(4b)

[0192]

상기 식에서, R₄가 H인, 단계; 및

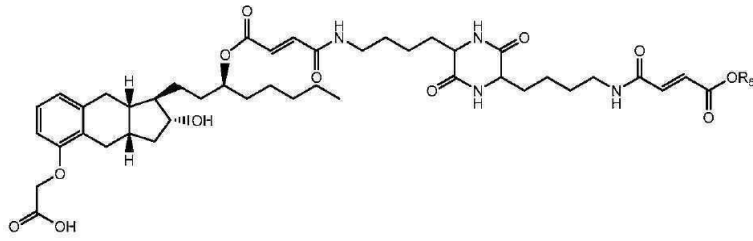
[0193]

iii) 이중-보호된 FDKP-트레프로스티닐 화합물을 탈보호시켜, 하기 식 (5a) 또는 (5b)를 갖는 FDKP-트레프로스티닐 화합물을 형성하는 단계:



[0194]

(5a)



- [0195]
- [0196] 를 포함하는, FDKP-트레프로스티닐 화합물을 제조하는 방법.
- [0197] [실시양태 12]
- [0198] 제11항에 있어서,
- [0199] R₁이 실릴 카복실산 보호기 또는 치환된 또는 비치환된 벤질 카복실산 보호기인, 방법.
- [0200] [실시양태 13]
- [0201] 제12항에 있어서,
- [0202] R₁이 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, 트리-이소-프로필실릴옥시메틸, 트리에소프로필 실릴, t-부틸디메틸실릴, t-부틸디페닐실릴 및 페닐디메틸실릴로부터 선택되는 실릴 카복실산 보호기인, 방법.
- [0203] [실시양태 14]
- [0204] 제13항에 있어서,
- [0205] R₁이 트리메틸실릴인, 방법.
- [0206] [실시양태 15]
- [0207] 제12항에 있어서,
- [0208] R₁이 치환된 또는 비치환된 벤질 카복실산 보호기인, 방법.
- [0209] [실시양태 16]
- [0210] 제15항에 있어서,
- [0211] R₁이 벤질기인, 방법.
- [0212] [실시양태 17]
- [0213] 제11항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,
- [0214] R₂가 H이고 R₃이 하이드록실 보호기이고, 이중 보호된 FDKP-트레프로스티닐 화합물이 식 (4b)를 갖고 FDKP-트레프로스티닐 화합물이 식 (5b)를 갖는 것인, 방법.
- [0215] [실시양태 18]
- [0216] 제11항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,
- [0217] R₃이 H이고 R₂가 하이드록실 보호기이고, 이중 보호된 FDKP-트레프로스티닐 화합물이 식 (4a)를 갖고 FDKP-트레프로스티닐 화합물이 식 (5a)를 갖는 것인, 방법.
- [0218] [실시양태 19]
- [0219] 제11항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,
- [0220] 이중 보호된 트레프로스티닐 모이어티를 식 (3)의 화합물과 반응시키는 단계가 극성 용매 중 카보디이미드 및 친핵성 촉매의 존재 하에 수행된 것인, 방법.
- [0221] [실시양태 20]

[0222] 제19항에 있어서,

[0223] 카보디이미드가 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드를 포함하고, 친핵성 촉매가 4-디메틸아미노피리딘을 포함하고, 극성 용매가 *N,N*-디메틸아세트아미드 또는 *N,N*-디메틸포름아미드인, 방법.

[0224] [실시양태 21]

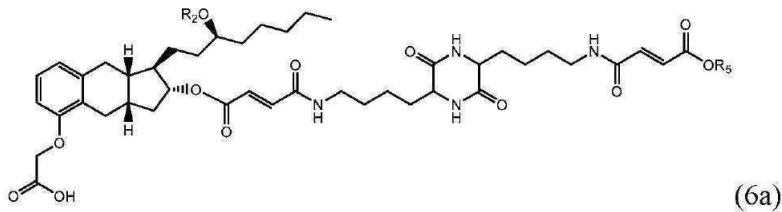
[0225] 제19항 또는 제20항에 있어서,

[0226] 반응시키는 단계가 유기 염기의 존재 하에 수행되는 것인, 방법.

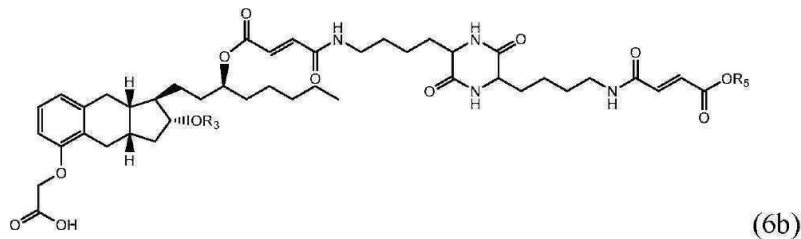
[0227] [실시양태 22]

[0228] 제15항 또는 제16항에 있어서,

[0229] 탈보호시키는 단계가 이중 보호된 FDKP-트레프로스티닐 화합물을 탈보호시켜, 하기 식 (6a) 또는 (6b)의 단일 보호된 FDKP-트레프로스티닐 화합물을 형성하는 단계를 포함하는 것인, 방법:



[0230] (6a)



[0231] (6b)

[0232] [실시양태 23]

[0233] 제22항에 있어서,

[0234] 이중 보호된 FDKP-트레프로스티닐 화합물을 탈보호시켜, 단일 보호된 FDKP-트레프로스티닐 화합물을 형성하는 단계가 화학선택적 벤질 절단제의 존재 하에 수행되는 것인, 방법.

[0235] [실시양태 24]

[0236] 제24항에 있어서,

[0237] 화학선택적 절단제가 트리메틸틴 하이드록사이드인, 방법.

[0238] [실시양태 25]

[0239] 제11항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,

[0240] FDKP-트레프로스티닐 화합물의 순도가 적어도 90%인, 방법.

[0241] [실시양태 26]

[0242] 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 화합물을 트레프로스티닐-치료가능 병태 치료를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 트레프로스티닐-치료가능 병태를 치료하는 방법.

[0243] [실시양태 27]

[0244] 제26항에 있어서,

[0245] 병태가 폐 고혈압인, 방법.

[0246] [실시양태 28]

- [0247] 제27항에 있어서,
[0248] 병태가 폐동맥 고혈압인, 방법.