



(19) 대한민국특허청(KR)  
 (12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2007년12월26일  
 (11) 등록번호 10-0788226  
 (24) 등록일자 2007년12월17일

(51) Int. Cl.

A61K 31/557 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2002-7012410  
 (22) 출원일자 2002년09월19일  
     심사청구일자 2006년03월20일  
     번역문제출일자 2002년09월19일  
 (65) 공개번호 10-2002-0081474  
 (43) 공개일자 2002년10월26일  
 (86) 국제출원번호 PCT/JP2001/002307  
     국제출원일자 2001년03월23일  
 (87) 국제공개번호 WO 2001/70233  
     국제공개일자 2001년09월27일

(30) 우선권주장

60/191,755 2000년03월24일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

EP0308135 A2

EP0435443 A2

전체 청구항 수 : 총 18 항

심사관 : 이민정

(54) 15-케토-프로스타글란딘 또는 이의 유도체를 포함하는 세포자연사 억제 조성물

### (57) 요 약

본 발명은 세포자연사 억제제로서 15-케토-프로스타글란딘 화합물의 새로운 용도를 개시한다. 상기 화합물은 세포자연사를 효과적으로 억제할 수 있고 세포자연사와 연관된 질병 또는 상태를 갖는 사람과 같은 대상의 치료에 유용할 수 있다.

(81) 지정국

국내특허 : 아랍에미리트, 안티구와바부다, 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 벨리제, 캐나다, 스위스, 중국, 코스타리카, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 도미니카, 알제리, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그鲁나다, 그루지야, 가나, 감비아, 크로아티아, 헝가리, 인도네시아, 이스라엘, 인도, 아이슬랜드, 일본, 케냐, 키르키즈스탄, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 모로코, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 모잠비크, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 성가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 시에라리온, 타지키스탄, 투르크맨, 터키, 트리니아드토바고, 탄자니아, 우크라이나, 우간다, 우즈베키스탄, 베트남, 세르비아 앤 몬테네그로, 남아프리카, 짐바브웨, 콜롬비아

AP ARIPO특허 : 가나, 감비아, 케냐, 레소토, 말라위, 모잠비크, 수단, 시에라리온, 스와질랜드, 탄자니아, 우간다, 짐바브웨

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르키즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크맨

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 사이프러스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 터키

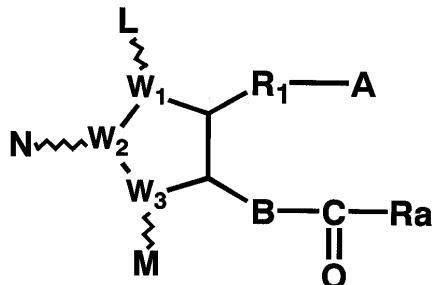
OA OAPI특허 : 부르카나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기니, 기니 비사우, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

활성 성분으로서 하기 식 I로 표시되는 15-케토-프로스타글란딘 화합물을 포함하는, 빛에 의해 유도되는 망막의 시력 손상의 치료를 위한 약학 조성물:

[화학식 I]



(식 중, W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub> 및 W<sub>3</sub> 는 탄소 또는 산소 원자이고;

L, M 및 N은 수소, 히드록시, 할로겐, 직선 또는 분지형 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> 알킬, 직선 또는 분지형 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> 알콕시, 히드록시(직선 또는 분지형 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)알킬 또는 옥소이며, 여기서 L 및 M의 하나 이상은 수소 이외의 기이고, 5원환은 하나 이상의 이중 결합을 가지며;

A는 -CH<sub>2</sub>OH, -COCH<sub>2</sub>OH-, -COOH 또는 그의 염이고;

B는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- , -CH=CH 또는 -C≡C- 이며;

R<sub>1</sub>은 2가 포화 또는 불포화 직선 또는 분지형 C<sub>1</sub> ~ C<sub>14</sub> 알킬기, C<sub>2</sub> ~ C<sub>14</sub> 알케닐기 또는 C<sub>2</sub> ~ C<sub>14</sub> 알키닐기이고, 이것은 할로겐, 알킬, 히드록시, 옥소, C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> 아릴 또는 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자로부터 선택되는 헤테로 원자를 갖는 5 내지 14원환인 헤테로시클릭기에 의해 치환되거나 치환되지 않으며;

R<sub>a</sub>는 포화 또는 불포화된 직선 또는 분지형 C<sub>1</sub> ~ C<sub>14</sub> 알킬기, C<sub>2</sub> ~ C<sub>14</sub> 알케닐기 또는 C<sub>2</sub> ~ C<sub>14</sub> 알키닐기이고, 이것은 할로겐, 옥소, 히드록시, 직선 또는 분지형 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> 알킬, 직선 또는 분지형 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> 알콕시, 직선 또는 분지형 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> 알카노일옥시, 시클로(C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub>)알킬, 시클로(C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub>)알킬옥시, C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> 아릴, C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> 아릴옥시, 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자로부터 선택되는 헤테로 원자를 갖는 5 내지 14원환인 헤테로시클릭기 또는 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자로부터 선택되는 헤테로 원자를 갖는 5 내지 14원환인 헤테로시클릭-옥시기; 시클로(C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub>)알킬; 시클로(C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub>)알킬옥시; C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> 아릴; C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> 아릴옥시; 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자로부터 선택되는 헤테로 원자를 갖는 5 내지 14원환인 헤테로시클릭기; 또는 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자로부터 선택되는 헤테로 원자를 갖는 5 내지 14원환인 헤테로시클릭-옥시기에 의해 치환되거나 치환되지 않음).

### 청구항 2

삭제

### 청구항 3

제 1 항에 있어서, 15-케토-프로스타글란딘 화합물은 13,14-디히드로-15-케토-프로스타글란딘 화합물인 것을 특징으로 하는 조성물.

### 청구항 4

제 1 항에 있어서, 15-케토-프로스타글란딘 화합물은 15-케토-16-모노 또는 디할로겐-프로스타글란딘 화합물인 것을 특징으로 하는 조성물.

### 청구항 5

제 1 항에 있어서, 15-케토-프로스타글란딘 화합물은 13,14-디히드로-15-케토-16-모노 또는 디-할로겐-프로스타글란딘 화합물인 것을 특징으로 하는 조성물.

### 청구항 6

제 1 항에 있어서, 15-케토-프로스타글란딘 화합물은 15-케토-16-모노 또는 디-플루오로-프로스타글란딘 화합물인 것을 특징으로 하는 조성물.

### 청구항 7

제 1 항에 있어서, 15-케토-프로스타글란딘 화합물은 13,14-디히드로-15-케토-16-모노 또는 디-플루오로-프로스타글란딘 화합물인 것을 특징으로 하는 조성물.

### 청구항 8

제 1 항에 있어서, 15-케토-프로스타글란딘 화합물은 15-케토-20-직선 또는 분지형 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> 알킬-프로스타글란딘 화합물인 것을 특징으로 하는 조성물.

### 청구항 9

제 1 항에 있어서, 15-케토-프로스타글란딘 화합물은 15-케토-20-에틸-프로스타글란딘 화합물인 것을 특징으로 하는 조성물.

### 청구항 10

제 1 항에 있어서, 15-케토-프로스타글란딘 화합물은 2-데카르복시-2-(2-카르복시 직선 또는 분지형 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> 알킬)-15-케토-프로스타글란딘 화합물인 것을 특징으로 하는 조성물.

### 청구항 11

제 1 항에 있어서, 15-케토-프로스타글란딘 화합물은 2-데카르복시-2-(2-카르복시에틸)-15-케토-프로스타글란딘 화합물인 것을 특징으로 하는 조성물.

### 청구항 12

제 1 항에 있어서, 15-케토-프로스타글란딘 화합물은 2-데카르복시-2-(2-카르복시에틸)-13,14-디히드로-15-케토-16-모노 또는 디-플루오로-프로스타글란딘 화합물인 것을 특징으로 하는 조성물.

### 청구항 13

제 1 항에 있어서, 15-케토-프로스타글란딘 화합물은 2-데카르복시-2-(2-카르복시에틸)-13,14-디히드로-15-케토-16-모노 또는 디-플루오로-20-에틸-프로스타글란딘 화합물인 것을 특징으로 하는 조성물.

### 청구항 14

제 1 항에 있어서, 15-케토-프로스타글란딘 화합물은 2-데카르복시-2-(2-카르복시에틸)-13,14-디히드로-15-케토-16,16-디플루오로-20-에틸-프로스타글란딘 화합물인 것을 특징으로 하는 조성물.

### 청구항 15

제 1 항에 있어서, 15-케토-프로스타글란딘 화합물은 15-케토-프로스타글란딘 E 화합물인 것을 특징으로 하는 조성물.

### 청구항 16

제 1 항에 있어서, 15-케토-프로스타글란딘 화합물은 2-데카르복시-2-(2-카르복시에틸)-13,14-디히드로-15-케토-16,16-디플루오로-20-에틸-프로스타글란딘 E 이소프로필 에스테르인 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 17**

제 1 항에 있어서, 빛에 의해 유도되는 망막의 시력 손상은 광망막염인 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 18**

제 1 항에 있어서, 상기 조성물은 안구 투여에 적합한 형태인 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 19**

제 18 항에 있어서, 상기 조성물이 점안약으로서 제형화되는 것을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 20**

삭제

**청구항 21**

삭제

**청구항 22**

삭제

**청구항 23**

삭제

**청구항 24**

삭제

**청구항 25**

삭제

**청구항 26**

삭제

**청구항 27**

삭제

**청구항 28**

삭제

**청구항 29**

삭제

**청구항 30**

삭제

**청구항 31**

삭제

**청구항 32**

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

## 명세서

### 기술분야

<1> 본 발명은 세포자연사 억제제로서 15-케토 프로스타글란딘 화합물의 신규한 용도에 관한 것이다.

### 배경기술

<2> 세포자연사는 유전적으로 프로그램된 세포 죽음의 일종이다. 형태학적으로, 세포의 자연사는 하기와 같은 방법에 따라 발생한다: 세포핵의 축합; 세포 수축; 세포질의 액포 형성 및 세포 표면의 매끄러워짐(smoothing); 세포간 공간의 확대; 페리셀룰라(pericellular) 영역으로부터 세포의 병출; 세포의 파괴(세포자연사체를 제공하기 위함) 및 대식세포 등에 의한 파쇄조각의 식균 작용. 생화학적으로, 뉴클레오소말 DNA는 엔도뉴클레이제(endonuclease)에 의해 180-220 bp DNA 조각으로 절단된다(Immunology Today 7:115-119, 1986; Science 245:301-305, 1989, 인용된 참고문헌은 여기서 참조로 삽입된다).

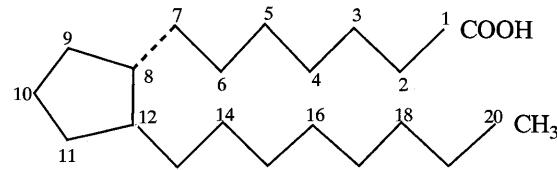
<3> 세포자연사는 발생/분열에 관한 생리적인 세포 죽음 및 일반적인 조직 및 세포의 턴오버(turn over)뿐만 아니라, 뇌경색 후 허혈에 의한 신경 세포 죽음, 방사성 동위원소 또는 항암제에 의한 세포의 죽음, 독소 또는 바이러스에 의한 세포의 죽음, AIDS 와 같은 바이러스 감염에 의한 림프구감소증, 자가 면역 질환, 알츠하이머 병 및 염증과 같은 일부 조건 또는 질병에서 역할을 한다. 게다가, 세포자연사는 빛에 의해 유도되는 망막의 시력 손상에서 관찰되는 광수용체 세포 죽음에서 역할을 한다(Current Eye Research Vol. 10, No. 1:47-59, 1991, 인용된 참고문헌은 여기서 참조로서 삽입된다). 따라서, 새로운 세포자연사를 제어하는 약(즉, 세포 자연사 억제제 및 세포자연사 유도제)의 개발이 면역계, 뇌신경계, 시신경계, 암, 노화 등과 같은 다양한 분야에서 유용한 새로운 작용 모드의 새로운 형태의 약을 제공하는 것이 기대된다.

<4> 프로스타글란딘(이후부터, PG(s)로서 언급됨)은 유기 카르복실산 계열의 원소이며, 이것은 사람 또는 대부분의

동물의 조직 또는 기관에 함유되며, 넓은 범위의 생리적 작용을 나타낸다. 자연에서 발견되는 PGs(1차 PGs)는 일반적으로 하기 식A에서 보여지는 것처럼 프로스탄산 골격을 갖는다:

### 화학식 A

( $\alpha$  사슬)



( $\omega$  사슬)

<5>

<6> 반면, 일부의 1차 PGs 의 합성적 유사체가 개질된 골격을 갖는다. 1차 PGs 는 5원환 부분의 구조에 따라 PGAs, PGBs, PGCs, PGDs, PGEs, PGFs, PGGs, PGHs, PGIs 및 PGJs 로 분류되며, 탄소 사슬부분에서 불포화 결합의 위치 및 수에 따라 하기 세가지 형태로 추가적으로 분류된다:

<7>

아래첨자 1 : 13,14-불포화-15-OH

<8>

아래첨자 2 : 5,6- 및 13,14-2중 불포화-15-OH

<9>

아래첨자 3: 5,6-, 13,14- 및 17,18-3중 불포화-15-OH.

<10>

또한, PGFs 는 위치 9 에서 히드록시기의 형태에 따라,  $\alpha$  타입(히드록시기가  $\alpha$ -타입임) 및  $\beta$  타입(히드록시기가  $\beta$ -타입임)로 분류된다.

<11>

PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub> 및 PGE<sub>3</sub> 는 혈관확장, 저혈압, 위산분비 감소, 내장관 운동 강화, 자궁 수축, 이뇨, 기관지확장 및 케양활성 억제를 갖는다고 알려져 있다. PGF<sub>1 $\alpha$</sub> , PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  및 PGF<sub>3 $\alpha$</sub> 는 고혈압, 혈관수축, 내장관 운동 강화, 자궁 수축, 루테인체 위축 및 기관지수축 활성을 갖는다고 알려져 있다.

<12>

게다가, 일부 15-케토 프로스타글란딘(즉, 히드록시기 대신 15 위치에서 옥소기를 갖는 것) 및 13,14-디히드로-15-케토-프로스타글란дин은 1차 PGs 의 생체내 대사작용동안 효소 작용에 의해 자연적으로 생성되는 물질로서 알려져 있다. 15-케토-PGs 는 USP 5,073,569, 5,166,174, 5,221,763, 5,212,324 및 5,739,161 의 명세서에 기재되어 있다(이들 인용된 참고문헌은 여기서 참조로서 삽입된다).

<13>

세포자연사 억제제로서, 인터류킨-1 전환 효소 억제제 및 기본적인 섬유아세포 성장인자(bFGF) 가 알려져 있다. 또한, 이소카르바시클린 유도체는 신경 세포의 세포자연사를 억제하고(유럽 특허 출원 공보 911314호, 인용된 참고문헌은 여기서 참조로서 삽입됨), 프로스타글란딘 E<sub>1</sub> 은 사람의 백혈병 세포의 다우노르비신-유도된 세포 자연사를 억제한다(Japanese Journal of Inflammation Vol. 18, No. 5:369-376, 1988; 인용된 참고문헌은 여기서 참조로서 삽입된다).

<14>

발명의 개요

<15>

본 발명의 주제는 세포자연사 억제제를 제공하는 것이며, 이는 세포자연사와 관련된 다양한 상태 및 질병의 치료에 유용하다.

<16>

본 발명자는 15-케토 프로스타글란딘 화합물의 생물 활성을 대해 연구하여, 15-케토-프로스타글란딘 화합물이 상당한 세포자연사 억제 활성을 나타냄을 발견하여, 이를 기초로 본 발명을 완성하였다.

<17>

즉, 본 발명은 활성 성분으로서 15-케토-프로스타글란딘 화합물을 포함하는 세포자연사 억제 조성물을 제공한다.

<18>

게다가, 본 발명은 대상체에 15-케토-프로스타글란딘 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 세포자연사와 연관된 질병 또는 상태를 갖는 대상체를 치료하는 방법을 제공한다.

<19>

더더욱, 본 발명은 세포자연사와 연관된 질병 또는 상태의 대상체의 치료를 위한 약학 조성물을 생성하기 위한 15-케토-프로스타글란딘 화합물의 용도를 제공한다.

<20>

본 발명에서, "15-케토-프로스타글란딘 화합물"(이후부터, "15-케토-PG 화합물"로서 언급됨)은 5원환의 형태,

이중 결합의 수, 치환체의 유무, 또는  $\alpha$  또는  $\omega$ -사슬에서 임의의 기타 개질과 상관없이, 히드록시기 대신 프로스탄산 골격의 15-위치에서 옥소기를 갖는 화합물의 임의의 유도체 또는 유사체(치환된 유도체 포함)를 포함할 수 있다.

<21> 여기서 사용되는 15-케토-PG 화합물의 명명법은 상술된 식 A에 나타낸 프로스탄산 골격의 넘버링(numbering) 시스템에 기초한다.

<22> 화학식 A는 C-20 탄소 원자의 기본적인 골격을 나타내지만, 본 발명에서의 15-케토-PG 화합물은 동일한 갯수의 탄소 원자를 갖는 것에 결코 제한되지 않는다. 화학식 A에서, PG 화합물의 기본적인 골격을 구성하는 탄소 원자의 넘버링은 카르복실산에서 출발하고(번호 1로 넘버링됨),  $\alpha$ -사슬내의 탄소 원자는 5원환을 향해 2에서 7로 넘버링되고, 상기 환내의 것이 8에서 12이고,  $\omega$ -사슬내의 것이 13에서 20이다. 탄소 원자의 수가  $\alpha$ -사슬에서 감소될 때, 위치 2에서 출발하는 순서로 번호가 삭제되며; 탄소 원자의 수가  $\alpha$ -사슬에서 증가할 때, 화합물은 카르복실기(C-1) 대신에 2 위치에서 각각의 치환체를 갖는 치환 화합물로서 명명된다. 유사하게, 탄소 원자의 수가  $\omega$ -사슬에서 감소될 때, 위치 20에서 출발하는 순서에 따라 번호가 삭제되고, 탄소 원자의 수가  $\omega$ -사슬에서 증가할 때, 위치 20을 초과하는 탄소 원자는 치환체로서 명명된다. 화합물의 입체화학은 그밖의 명시가 없다면 상기 화학식 A의 것과 동일하다.

<23> 일반적으로, 용어 PGD, PGE 및 PGF 각각은 위치 9 및/또는 11에서 히드록시기를 갖는 PG 화합물을 나타내지만, 본 명세서에서 이들 용어는 또한 위치 9 및/또는 11에서 히드록시기외의 치환체를 갖는 PG-연관된 화합물을 포함한다. 그러한 화합물은 9-데히드록시-9-치환-PG 화합물 또는 11-데히드록시-11-치환-PG 화합물로서 언급된다. 히드록시기 대신 수소를 갖는 PG 화합물은 단순히 9- 또는 11-데히드록시 화합물로서 명명된다.

<24> 상술된 것처럼, 15-케토-PG 화합물의 명명은 프로스탄산 골격에 기초한다. 그러나, 화합물이 프로스타글란딘과 부분적으로 유사한 구조를 갖는 경우, "PG"의 약자가 사용될 수 있다. 따라서,  $\alpha$ -사슬이 2개의 탄소 원자에 의해 확장된, 즉  $\alpha$ -사슬내에 9개의 탄소 원자를 갖는 PG 화합물은 2-데카르복시-2-(2-카르복시에틸)-15-케토-PG 화합물로서 명명된다. 유사하게,  $\alpha$ -사슬내에 11개의 탄소 원자를 갖는 화합물은 2-데카르복시-2-(4-카르복시부틸)-15-케토-PG 화합물로서 명명된다. 게다가,  $\omega$ -사슬이 2개의 탄소 원자에 의해 확장된, 즉  $\omega$ -사슬내에 10개의 탄소 원자를 갖는 15-케토-PG 화합물은 15-케토-20-에틸-PG 화합물로서 명명된다. 그러나, 이들 화합물은 또한 IUPAC 명명시스템에 따라 명명될 수 있다.

### 발명의 상세한 설명

<25> 본 발명에서 사용되는 15-케토-PG 화합물은 C-15가 카르보닐기를 구성하는 한 임의의 PG 유도체 또는 유사체를 포함할 수 있고, 추가적으로 13, 14-이중 결합(15-케토-PG 탑입 1 화합물), 13-14 및 5-6 이중 결합(15-케토-PG 탑입 2 화합물), 또는 13-14, 5-6 및 17-18 이중 결합(15-케토-PG 탑입 3 화합물) 뿐만 아니라 13, 14-단일 결합(13, 14-디히드로-15-케토-PG 화합물)을 갖는 화합물을 포함할 수 있다.

<26> 본 발명에서 사용되는 화합물의 전형적인 예는 15-케토-PG 탑입 1, 15-케토-PG 탑입 2, 15-케토-PG 탑입 3, 13, 14-디히드로-15-케토-PG 탑입 1, 13, 14-디히드로-15-케토-PG 탑입 2, 13, 14-디히드로-15-케토-PG 탑입 3 및 이들의 유도체를 포함한다.

<27> 치환 화합물 또는 유도체의 예는  $\alpha$ -사슬 말단의 카르복시기가 에스테르화된 15-케토-PG 화합물;  $\alpha$ -사슬이 확장된 화합물; 이들의 생리학적으로 허용가능한 염; 2-3 위치에 이중결합 또는 5-6 위치에 삼중결합을 갖는 불포화 유도체, 위치 3, 5, 6, 16, 17, 18, 19 및/또는 20에서 치환체(들)을 갖는 PG 화합물; 및 히드록실기 대신 위치 9 및/또는 11에서 저급 알킬 또는 히드록시(저급)알킬기를 갖는 PG 화합물을 포함한다.

<28> 본 발명에 따라, 위치 3, 17, 18 및/또는 19에서의 바람직한 치환체는 1-4개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 특히 메틸 및 에틸을 포함한다. 위치 16에서의 바람직한 치환체는 메틸 및 에틸과 같은 저급 알킬, 히드록시, 염소 및 불소와 같은 할로겐 원자, 및 트리플루오로메틸페녹시와 같은 아릴옥시를 포함한다. 위치 17에서의 바람직한 치환체는 염소 및 불소와 같은 할로겐 원자를 포함한다. 위치 20에서 바람직한 치환체는  $C_{1-4}$  알킬과 같은 포화 또는 불포화 저급 알킬,  $C_{1-4}$  알콕시와 같은 저급 알콕시, 및  $C_{1-4}$  알콕시- $C_{1-4}$  알킬과 같은 저급 알콕시 알킬을 포함한다. 위치 5에서의 바람직한 치환체는 염소 및 불소와 같은 할로겐 원자를 포함한다. 위치 6에서의 바람직한 치환체는 카르보닐기를 형성하는 옥소기를 포함한다. 위치 9 및 11에서 히드록시, 저급 알킬 또는 히드록시(저급)알킬 치환체를 갖는 PGs의 입체화학은  $\alpha$ ,  $\beta$  또는 이들의 혼합물일

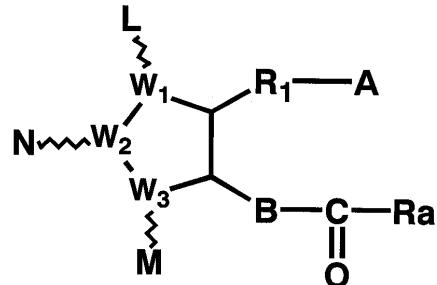
수 있다.

<29> 또한, 상술한 유도체는  $\omega$ -사슬의 밀단에서 알콕시, 시클로알킬, 시클로알킬옥시, 페녹시 또는 페닐기를 갖는 화합물일 수 있으며, 상기의 사슬은 1차 PGs 보다 더 짧다.

<30> 특히 바람직한 화합물은 위치 13-14에서 단일 결합을 갖는 13,14-디히드로-15-케토-PG 화합물; 위치 16에서 염소 및 불소와 같은 하나 또는 두개의 할로겐 원자를 갖는 15-케토-16 모노 또는 디-할로겐 PG 화합물;  $\alpha$ -사슬의 골격 탄소가 2 개의 탄소 원자에 의해 확장되는 2-데카르복시-2-(2-카르복시에틸)-15-케토-PG 화합물; 및 5 원환의 위치 11에서 히드록실기 및 위치 9에서 옥소기를 갖는 15-케토-PGE 화합물을 포함한다.

<31> 본 발명에서 사용되는 바람직한 화합물은 하기 식 I로 나타내어진다:

### 화학식 I



<32>

(식 중,  $W_1$ ,  $W_2$  및  $W_3$ 는 탄소 또는 산소 원자이고;

<34>

$L$ ,  $M$  및  $N$ 은 수소, 히드록시, 할로겐, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시(저급)알킬 또는 옥소이며, 여기서  $L$  및  $M$ 의 하나 이상은 수소 이외의 기이고, 5원환은 하나 이상의 이중 결합을 가지며;

<35>

$A$ 는  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{COCH}_2\text{OH}-$ ,  $-\text{COOH}$  또는 그의 관능성 유도체이고;

<36>

$B$ 는  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}$  또는  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 이며;

<37>

$R_1$ 은 2가 포화 또는 불포화 저급-중급 지방족 탄화수소 잔기이고, 이것은 할로겐, 알킬, 히드록시, 옥소, 아릴 또는 헤테로시클릭기에 의해 치환되거나 치환되지 않으며;

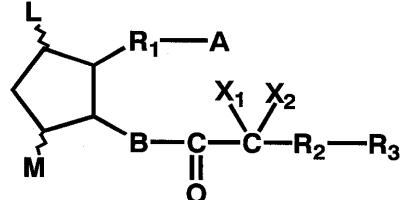
<38>

$R_a$ 는 포화 또는 불포화된 저급-중급 지방족 탄화수소 잔기이고, 이것은 할로겐, 옥소, 히드록시, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알카노일옥시, 시클로(저급)알킬, 시클로(저급)알킬옥시, 아릴, 아릴옥시, 헤테로시클릭기 또는 헤�테로시클릭-옥시기; 시클로(저급)알킬; 시클로(저급)알킬옥시; 아릴; 아릴옥시; 헤�테로시클릭기; 또는 헤�테로시클릭-옥시기에 의해 치환되거나 치환되지 않음).

<39>

상술된 화합물중에 특히 바람직한 화합물의 군은 하기 식 II에 의해 나타내어진다:

### 화학식 II



<40>

(식 중,  $L$  및  $M$ 은 수소, 히드록시, 할로겐, 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시(저급)알킬 또는 옥소이며,  $L$  및  $M$ 의 하나 이상은 수소 이외의 기이고, 5원환은 하나 이상의 이중 결합을 가질 수 있고;

<42>

$A$ 는  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{COCH}_2\text{OH}-$ ,  $-\text{COOH}$  또는 그의 관능성 유도체이고;

<43>

$B$ 는  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}$  또는  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 이며;

- <44>  $X_1$  및  $X_2$  는 수소, 저급 알킬 또는 할로겐이고;
- <45>  $R_1$  은 2가 포화 또는 불포화 저급-중급 지방족 탄화수소 잔기이고, 이것은 할로겐, 알킬, 히드록시 옥소, 아릴 또는 헤테로시클릭기에 의해 치환되거나 치환되지 않으며;
- <46>  $R_2$  는 단일 결합 또는 저급 알킬렌이고;
- <47>  $R_3$  는 저급 알킬, 저급 알콕시, 시클로(저급)알킬, 시클로(저급)알킬옥시, 아릴, 아릴옥시, 헤테로시클릭기 또는 헤�테로시클릭-옥시기임).
- <48> 상기 식에서,  $R_1$  및  $R_a$  의 정의에서 용어 "불포화"는 고립, 분리 또는 연속적으로 주쇄 및/또는 측쇄의 탄소 원자 사이에 존재하는 하나 이상의 이중 결합 및/또는 삼중 결합을 포함하는 것으로 의도된다. 두개의 연속된 위치 사이의 불포화 결합은 두 위치 중 더 낮은 수로 표현하여 나타내고, 2개의 말단 위치 사이의 불포화 결합은 위치 모두를 표현함으로써 나타낸다. 바람직한 불포화 결합은 위치 2에서의 이중 결합 및 위치 5에서의 이중 또는 삼중 결합이다.
- <49> 용어 "저급-중급 지방족 탄화수소"는 1 내지 14개의 탄소 원자의 직쇄 또는 분지쇄를 갖는 탄화수소를 의미하며, 여기서 측쇄는 바람직하게는 1 내지 3 개의 탄소 원자를 갖는다. 바람직한  $R_1$  은 1 내지 10, 더욱 바람직하게는 6 내지 10 개의 탄소 원자를 가지며, 바람직한  $R_a$  는 1 내지 10, 더욱 바람직하게는 1 내지 8 개의 탄소 원자를 갖는다.
- <50> 용어 "할로겐"은 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 포함한다.
- <51> 용어 "저급"은 특별히 언급되지 않는다면 1 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는 기를 의미한다.
- <52> 용어 "저급 알킬"은 1 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소기, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸 및 헥실을 의미한다.
- <53> 용어 "저급 알콕시"는 저급 알킬-0-를 의미하고, 여기서 저급 알킬은 상술된 정의와 같다.
- <54> 용어 "히드록시(저급)알킬"은 상기에서 정의된 것과 같은 저급 알킬이며, 이것은 하나 이상의 히드록실기, 예를 들어, 히드록시메틸, 1-히드록시에틸, 2-히드록시에틸 및 1-메틸-1-히드록시에틸에 의해 치환된다.
- <55> 용어 "저급 알카노일옥시"는 식  $RCO-0-$ 로 나타내어지는 기를 의미하고, 여기서  $RCO-$ 는 상기에서 정의된 것과 같은 저급 알킬의 산화에 의해 형성된 아실, 예를 들어 아세틸이다.
- <56> 용어 "시클로(저급)알킬"은 상기에서 정의된 것과 같은 저급 알킬기의 고리화에 의해 형성되지만 3 개 이상의 탄소 원자를 함유하는 기를 의미하며, 예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실이다.
- <57> 용어 "시클로(저급)알킬옥시"는 식 시클로(저급)알킬-0-에 의해 나타내어지는 기를 의미하며, 여기서 시클로(저급)알킬은 상기에서 정의된 것과 같다.
- <58> 용어 "아릴"은 임의적으로 치환된 방향족 탄화수소환, 바람직하게는 모노시클릭기, 예를 들어 폐닐, 나프틸, 톨릴 및 자일릴을 포함한다. 치환체의 예로는 할로겐, 저급 알콕시 및 할로(저급)알킬기를 포함하고, 여기서 할로겐 원자 및 저급 알킬기는 상기에서 정의된 것과 같다.
- <59> 용어 "아릴옥시"는 식  $ArO-$ 에 의해 나타내어지는 기이고, 여기서  $Ar$  은 상기에서 정의된 아릴기이다.
- <60> 용어 "헤테로시클릭기"는 모노 내지 트리시클릭, 바람직하게는 모노시클릭 헤�테로시클릭기를 포함하며, 이것은 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자로부터 선택되는 헤테로 원자 1 내지 2 종의 1 내지 4, 바람직하게는 1 내지 3 개 및 임의적으로 치환된 탄소 원자를 갖는 5 내지 14, 바람직하게는 5 내지 10원환이다. 헤�테로시클릭기의 예로는 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 푸라자닐, 피라닐, 피리딜, 피리다질, 피리미디닐, 피라질, 2-피롤리닐, 피롤리디닐, 2-이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 2-피라졸리닐, 피라졸리디닐, 피페리디노, 피페라지닐, 모르폴리노, 인돌릴, 벤조티에닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 푸릴, 퀴나졸리닐, 카르바졸릴, 아크리디닐, 펜안트리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈이미다졸로닐, 벤조티아졸릴 및 페노티아지닐을 포함한다. 이 경우에 치환체의 예로는 할로겐 및 저급 알킬로 치환된 할로겐을 포함하며, 여기서 할로겐 원자 및 저급 알킬은 상기에서 정의된 것과 같다.
- <61> 용어 "헤테로시클릭-옥시기"는 식  $HcO-$ 에 의해 나타내어지는 기를 의미하고, 여기서  $Hc$  는 상기에서 정의된 것

과 같은 헤테로시클릭기이다.

<62> 용어 A 의 "관능성 유도체" 는 염(바람직하게는 약학적으로 허용가능한 염), 에테르, 에스테르 및 아미드를 포함한다.

<63> 적합한 "약학적으로 허용가능한 염"의 예로는 무기 염기와의 염과 같은 일반적으로 사용되는 비독성 염을 포함하며, 예를 들어 알칼리 금속 염(나트륨염, 칼륨염 등); 알칼리 토금속염(칼슘염, 마그네슘염 등); 암모늄 염; 유기 염기와의 염, 예를 들어 아민 염(예를 들어 메틸아민염, 디메틸아민염, 시클로헥실아민염, 벤질아민염, 피페리딘염, 에틸렌디아민염, 에탄올아민염, 디에탄올아민염, 트리에탄올아민염, 트리스(히드록시메틸아미노)에탄염, 모노메틸-모노에탄올아민염, 프로카인염 및 카페인염); 염기성 아미노산염(예를 들어 아르기닌 염 및 라이신염); 테트라알킬 암모늄 염 등이 있다. 이들 염은 예를 들어 통상적인 방법에 따라 또는 염 교환 방법에 의해 산 및 염기에 대응하는 것으로부터 제조될 수 있다.

<64> 에테르의 예로는 알킬 에테르, 예를 들어 메틸 에테르, 에틸 에테르, 프로필 에테르, 이소프로필 에테르, 부틸 에테르, 이소부틸 에테르, t-부틸 에테르, 펜틸 에테르 및 1-시클로프로필 에틸 에테르와 같은 저급 알킬 에테르; 옥틸 에테르, 디에틸헥실 에테르, 라우릴 에테르 및 세틸 에테르와 같은 중급 또는 고급 알킬 에테르; 올레일 에테르 및 리놀레닐 에테르와 같은 불포화 에테르; 비닐 에테르 및 알릴 에테르와 같은 저급 알케닐 에테르; 에티닐 에테르 및 프로피닐 에테르와 같은 저급 알키닐 에테르; 히드록시에틸 에테르 및 히드록시이소프로필 에테르와 같은 히드록시(저급)알킬 에테르; 메톡시메틸 에테르 및 1-메톡시에틸 에테르와 같은 저급 알콕시(저급)알킬 에테르; 폐닐 에테르, 토실 에테르, t-부틸페닐 에테르, 살리실 에테르, 3,4-디-메톡시페닐 에테르 및 벤즈아미드페닐 에테르와 같은 임의 치환된 아릴 에테르; 및 벤질 에테르, 트리틸 에테르 및 벤즈히드릴 에테르와 같은 아릴(저급)알킬 에테르를 포함한다.

<65> 에스테르의 예로는 지방족 에스테르, 예를 들어 메틸 에스테르, 에틸 에스테르, 프로필 에스테르, 이소프로필 에스테르, 부틸 에스테르, 이소부틸 에스테르, t-부틸 에스테르, 펜틸 에스테르 및 1-시클로프로필에틸 에스테르와 같은 저급 알킬 에스테르; 비닐 에스테르 및 알릴 에스테르와 같은 저급 알케닐 에스테르; 에티닐 에스테르 및 프로피닐 에스테르와 같은 저급 알키닐 에스테르; 히드록시에틸 에스테르와 같은 히드록시(저급)알킬 에스테르; 및 메톡시메틸 에스테르 및 1-메톡시에틸 에스테르와 같은 저급 알콕시(저급)알킬 에스테르 뿐만 아니라, 예를 들어 폐닐 에스테르, 톨릴 에스테르, t-부틸페닐 에스테르, 살리실 에스테르, 3,4-디메톡시페닐 에스테르 및 벤즈아미드페닐 에스테르와 같은 임의적으로 치환된 아릴 에스테르; 벤질 에스테르, 트리틸 에스테르 및 벤즈히드릴 에스테르와 같은 아릴(저급)알킬 에스테르를 포함한다. 아미드의 예로는 메틸아미드, 에틸아미드 및 디메틸아미드와 같은 모노- 또는 디-저급 알킬 아미드; 아니리드 및 톨루이디드와 같은 아릴 아미드; 메틸술포닐 아미드, 에틸술포닐 아미드 및 톨릴술포닐 아미드와 같은 알킬 또는 아릴 술포닐 아미드를 포함한다.

<66> L 및 M 의 바람직한 예로는 히드록시 및 옥소를 포함하고, 특히 M 은 히드록시이고, L 은 옥소이며, 소위 PGE 타입의 5원환 구조를 제공한다.

A-기의 바람직한 예로는 -COOH 및 그의 약학적으로 허용가능한 염, 에스테르 및 아미드를 포함한다.

<68> 바람직한 B 의 예로는 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-이며, 소위 13,14-디히드로 타입의 구조를 제공한다.

<69> X<sub>1</sub> 및 X<sub>2</sub> 의 바람직한 예로는 그들 중의 하나 이상이 할로겐, 바람직하게는 그들 모두가 할로겐, 특히 불소이며, 소위 16,16-디플루오로 타입의 구조를 제공한다.

<70> 바람직한 R<sub>1</sub> 은 1-10 개의 탄소 원자, 바람직하게는 6-10 및 더욱 바람직하게는 8 개의 탄소원자를 함유하는 탄화수소이다.

<71> R<sub>1</sub> 의 예로는 예를 들어 하기 잔기를 포함한다:

- CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-
- CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-
- CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-,
- CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>2</sub>-,
- CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,
- CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,
- CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>2</sub>-CH-
- CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,
- CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,
- CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=CH-,
- CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,
- CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-
- CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,
- CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,
- CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=CH-,
- CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-,
- CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-,

<72>

<73> 바람직한 R<sub>a</sub> 는 1-10 개의 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 1-8 개의 탄소 원자를 함유하는 탄화수소이다. R<sub>a</sub> 는 하나의 탄소 원자를 갖는 하나 또는 두개의 측쇄를 가질 수 있다.

<74>

바람직한 R<sub>2</sub> 는 단일 결합 또는 포화 또는 불포화 2가 저급 내지 중급 지방족 탄화수소 잔기이며, 이것은 바람직하게는 1-10 개의 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 1-8 개의 탄소 원자 및 특히 1-6 개의 알킬렌을 가질 수 있다.

<75>

바람직한 R<sub>3</sub> 는 수소 원자, 아릴 또는 아릴옥시이다.

<76>

상기의 식 I 및 II 에서 환 및 α- 및/또는 ω사슬의 모양은 1차 PGs 의 것과 동일하거나 상이할 수 있다. 그러나, 본 발명은 또한 1차 타입 구조를 갖는 화합물 및 1차 타입이 아닌 구조의 화합물의 혼합물을 포함한다.

<77>

본 발명에서 사용되는 전형적인 예로는 2-데카르복시-2-(카르복시 저급 알킬)-15-케토-PG 화합물, 특히 2-데카르복시-2-(2-카르복시에틸)-15-케토-PG 화합물 및 2-데카르복시-2-(4-카르복시부틸)15-케토 PG 화합물 및 5-플루오로, 6-케토, 11-데히드록시, 16-플루오로, 16-메틸, 17-플루오로, 17-메틸, 18-메틸, 19-메틸, 20-메틸, 20-에틸, 20-프로필 및 이들의 18,19,20-트리노르-17-페닐 유도체를 포함한다.

<78>

본 발명의 15-케토-PG 화합물이 예를 들어 탄소 원자 번호 13 및 14 사이에 단일 결합을 가질 때, 화합물은 위치 11 에서의 히드록시기 및 위치 15 에서의 옥소 사이에 헤미아세탈의 형성에 의해 케토-헤미아세탈 평형일 수 있다.

<79>

상기와 같은 그러한 호변성 이성질체가 존재한다면, 두개의 혼변성 이성질체의 비율은 존재하는 치환체의 종류 또는 분자의 나머지의 구조에 따라 변한다. 때때로 하나의 이성질체가 나머지에 비해 우세하게 존재할 수 있다. 그러나, 본 발명에서 사용되는 화합물은 둘다의 이성질체를 포함하는 것을 이해해야 한다. 게다가, 본 발명에서 사용되는 화합물은 이성질체의 존재유무에 상관없이 케토형에 기초한 구조식 또는 이름에 의해 나타내어질 수 있는 한편, 그러한 구조 또는 이름은 헤미아세탈형 화합물을 배제하려는 의도는 아니다.

- <80> 본 발명은 동일한 목적에 유용한 개별적인 호변성 이성질체, 이들의 혼합물, 또는 광학 이성질체, 이들의 혼합물, 라세믹 혼합물 및 임체 이성질체와 같은 기타 이성질체와 같은 임의의 이성질체를 포함한다.
- <81> 본 발명에서 유용한 기타 종의 화합물은 U.S. 특허 5,073,569, 5,166,174, 5,221,763, 5,212,324 및 5,739,161 및 U.S. 특허 출원 번호 09/011218(인용된 이들 문헌은 여기서 참조로서 삽입됨)에 개시된다.
- <82> 본 발명에 사용되는 활성 화합물은 세포자연사와 연관된 상태를 갖는 동물 및 사람의 치료에 사용될 수 있다. 화합물은 일반적으로 안구내 점적, 경구 투여, 정맥 주사(주입 포함), 피하 주사, 직장내 투여, 질내 투여 등과 같은 방법에 의해 전신적으로 또는 국소적으로 적용된다. 특히, 안구내 점적법이 바람직하다. 투여량은 환자, 즉 동물 또는 사람의 계통, 나이, 체중, 처리되어야 할 증상, 바람직한 치료 효과, 투여 경로, 치료 기간 등에 의존하여 변할 수 있다. 각 안구에 0.01-100 µg 양으로 화합물을 국소 투여하거나, 또는 1일당 0.001-500 mg/kg 의 양으로 하루 2-4 회 전신 투여 또는 연속 투여함으로써, 만족스러운 효과가 수득될 수 있다.
- <83> 본 발명의 안과용 조성물의 예로는 안과용 용액 및 연고를 포함한다. 안과용 용액은 활성 성분을 염수 또는 버퍼와 같은 멸균된 수용액에 용해시킴으로서 제조될 수 있다. 사용전에 용해되어야 하는 안과용 용액을 위한 분말 조성물이 또한 사용될 수 있다. 안과용 연고는 활성 성분을 연고 기재와 함께 혼합함으로써 제조될 수 있다.
- <84> 경구 투여를 위한 고체 조성물의 예로는 정제, 트로키, 설하정, 캡슐, 알약, 분말, 과립 등을 포함한다. 고체 조성물은 하나 이상의 활성 성분과 하나 이상의 불활성 희석제, 예를 들어 락토스, 만니톨, 글루코스, 히드록시프로필 셀룰로스, 미세한 결정성 셀룰로스, 녹말, 폴리비닐 피롤리돈 및 마그네슘 알루미노메타실리케이트를 혼합함으로써 제조될 수 있다. 조성물은 추가적으로 불활성 희석제외의 첨가제, 예를 들어 윤활제, 예를 들어 마그네슘 스테아레이트, 붕해제, 예를 들어 셀룰로스 칼슘 글루코네이트, 안정화제, 예를 들어 α-, β- 또는 γ-시클로텍스트린, 에테르 시클로텍스트린, 예를 들어 디메틸-α-, 디메틸-β-, 트리메틸-β- 또는 히드록시프로필-β-시클로텍스트린, 분지된 시클로텍스트린, 예를 들어 글루코실- 또는 말토실-시클로텍스트린, 포르밀 시클로텍스트린, 황-함유 시클로텍스트린, 미소프로톨 또는 인지질을 함유할 수 있다. 시클로텍스트린이 안정화제로서 사용될 때, 활성 성분은 시클로 텍스트린과 내포 화합물을 형성하여, 안정성을 개선할 수 있다. 안정성은 또한 인지질로부터 만들어진 리포좀내의 성분을 포함함으로써 개선될 수 있다. 정제 및 알약은 필요하다면, 장 또는 위장막 필름, 예를 들어 백설탕, 젤라틴, 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 프탈레이트 등으로 코팅될 수 있다. 그들은 2 개 이상의 층으로 덮여질 수 있다. 추가적으로, 조성물은 젤라틴과 같은 쉽게 분해가능한 물질로 만들어진 캡슐의 형태일 수 있다. 즉각적인 효과가 바람직할 때는 설하정이 바람직하다.
- <85> 조성물의 기재는 글리세린, 락토스 등일 수 있다. 경구 투여를 위한 액체 조성물의 예로는 에멀젼, 용액, 혼탁액, 시럽, 엘리서 등을 포함한다. 상기 조성물은 추가적으로 통상적으로 사용되는 불활성 희석제, 예를 들어 정제수 또는 에틸 알콜을 함유할 수 있다. 조성물은 보조제와 같은 불활성 희석제외의 첨가물, 예를 들어 습윤제 및 혼탁제, 감미료, 향미료, 방향제 및 방부제를 함유할 수 있다.
- <86> 본 발명의 조성물은 하나 이상의 활성 성분을 함유하는 분무 형태일 수 있으며, 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다.
- <87> 비경구 투여를 위한 본 발명의 주사가능한 조성물의 예로는 멸균 수용액 또는 비수성 용액, 혼탁액 및 에멀젼을 포함한다. 수용액 또는 혼탁액을 위한 희석제는 예를 들어 주사를 위한 중류수, 생리 식염수 및 릉거액을 포함할 수 있다.
- <88> 용액 및 혼탁액을 위한 비수성 희석제로는 예를 들어 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브유와 같은 식물성 오일, 에탄올 및 폴리소르베이트와 같은 알콜을 포함할 수 있다. 조성물은 방부제, 습윤제, 에멀젼제, 분산제 등과 같은 첨가제를 추가적으로 포함할 수 있다. 이들은 예를 들어 박테리아-보유 필터를 통한 여과, 멸균기로의 조제, 또는 기체 또는 방사선 동위원소 조사 멸균에 의해 멸균된다. 주사가능한 조성물은 또한 사용전에 주사를 위한 멸균된 용매내에 용해되는 멸균된 분말 조성물로서 제공될 수 있다.
- <89> 본 발명에 따른 조성물의 또 다른 제형은 직장 또는 질 좌약일 수 있다. 상기 좌약은 좌약 기재, 예를 들어 카카오 버터와 본 발명에 따른 하나 이상의 활성 화합물을 혼합함으로써 제조될 수 있으며, 임의적으로는 비이온성 계면활성제와 첨가혼합되어 흡수를 개선할 수 있다.

- <90> 여기서 사용되는 용어 "치료"는 예방, 케어, 완화를 포함하는 세포자연사와 관련된 상태의 제어, 및 상기 상태의 진행의 억제 또는 완화를 의미한다.
- <91> 본 발명의 세포자연사 억제 조성물은 세포자연사와 연관된 다양한 질병 및 상태의 치료에 적용될 수 있다. 예를 들어, 조성물은 뇌 경색 등의 후의 허혈, 악성 종양, AIDS와 같은 바이러스 감염에 의해 야기되는 램프구 감소증과 같은 자가면역 질환, 알츠하이머병, 염증 및 광망막염과 같은 빛 조사에 의해 야기되는 눈의 장애에 의한 신경 세포 죽음의 치료에 유용할 수 있다.
- <92> 본 발명의 조성물은, 제제가 본 발명의 목적과 양립 가능한 한, 추가적으로 임의의 약학적으로 활성인 제제와 첨가혼합될 수 있다.

### 실시예

- <93> 본 발명은 하기 실시예에 의해 더욱 상세하게 예증될 것이다. 이들 실시예는 본 발명의 임의의 제한으로서 사용되어서는 안된다.
- <94> 시험예
- <95> (1) 육종 조건 및 투여 방법
- <96> SD종 랫(수컷, 11주령)을 4 일간 빛 1000 lux에 연속적으로 노출시켰다. 빛에 노출동안, 시험군 동물에, 하기 식 IV의 2-데카르복시-2-(2-카르복시에틸)-13,14-디히드로-15-케토-16,16-디플루오로-20-에틸-PGE 이소프로필 에스테르를 포함하는 조성물을 4일간 하루에 3회, 단독 투여당 활성 성분 10 µg/kg의 양으로 피하적으로 투여하였다. 대조군 동물은 동일한 부피의 비허리를 피하적으로 투여하였다.
- <97> (2) 표본 제작 및 염색
- <98> 연속적인 빛 노출을 마친 후, 시험된 동물 및 대조군을 과량의 에테르화에 의해 희생시키고 각 동물의 두 눈을 제거했다. 눈을 포스페이트 버퍼중의 2% 파라포름알데히드 및 2.5% 글루타르알데히드 용액으로 즉시 고정하고, 알콜로 탈수한 후, 파라핀중에 묻어두었다. 고정된 눈을 안구경선에 평행하게 슬라이스 하여 각각 광학 디스크를 포함하는 얇은 망막 표본을 얻었다. 수득된 슬라이스는 터널 염색(Apoptag® Intergen Company)을 수행했다.
- <99> (3) 평가
- <100> 망막 200 µm 당 총 세포 수 및 터널-양성 세포의 수를 세고, TUNEL-양성 세포 대 총 세포 수의 비를 결정했다.
- <101> (4) 결과
- <102> TUNEL-양성 세포 대 총 세포 수의 비는 표 1에 나타내어진다. 양성 세포가 더 작은 수가 더 강한 세포자연사 억제를 의미한다.

### 표 1

TUNEL-양성 세포 비		
	n	TUNEL-양성 세포의 비(%) (Ave±SE)
대조군	5	9.3±0.8
시험군	5	1.5±0.2 <sup>**</sup>

\*\* p<0.01(Mann-Whitney U-test)

- <104> 상기 결과는 본 발명의 프로스타글란딘 화합물이 세포자연사 억제 활성을 가짐을 증명한다.

### 산업상 이용 가능성

- <105> 본 발명에 사용되는 화합물은 세포자연사 억제제로서 유용하다. 따라서, 상기 화합물은 세포자연사와 연관된 다양한 상태 및 질병의 치료 또는 예방에서 유용할 것으로 기대된다.