(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
A61K 31/557
A61K 31/19

(45) 공고일자 1997년04월14일
(11) 공고번호 97-005174

(21) 출원번호	특1991-0007058	(65) 공개번호	특1991-0019620
(22) 출원일자	1991년05월01일	(43) 공개일자	1991년12월19일

(30) 우선권주장 116139 1990년05월01일 일본(JP)
가부시끼가이샤 우에노세이야꾸오오요껭규쇼 우에노 류조
일본국 오오사까후 오오사까시 쥬오꾸 고라이바시 2쪼메 4방 8고
(73) 특허권자
일본국 오오사까후 오오사까시 쥬오꾸 고라이바시 2쪼매 4방 8고
(72) 발명자 우에노 류지
(74) 대리인 조영원, 박해선

심사관 : 신동인 (책자공보 제4939호)

(54) 15-케토-프로스타글란딘 화합물을 사용한 췌장 질병의 치료

요약

내용없음.

명세서

[발명의 명칭]

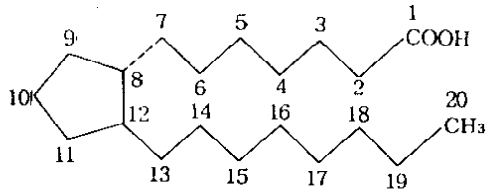
15-케토-프로스타글란딘 화합물을 사용한 췌장 질병의 치료

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 15-케토-프로스타글란딘 화합물을 사용한 췌장 질병의 치료법에 관한 것이다.

프로스타글란딘(이하, PG라고 약기한다)은 사람 및 대부분의 포유동물의 조직 또는 기관에 함유되어 있으며 광범위한 생리학적 활성을 나타내는 유기 카르복실산의 일종이다. 천연적으로 나타나는 PG는 일반적인 구조적 특성으로서 하기(A)와 같은 프로스타논산 골격 구조를 가지고 있다.

화학식 1



몇몇 합성 유사물질은 약간 변형된 골격 구조를 가지고 있다. 주요한 PG는 5원 고리 부분의 구조적 특성에 따라 PGA, PGB, PGC, PGD, PGE, PGF, PGG, PGH, PGI 및 PGJ로 분류되며, 하기와 같이 사슬 부분에 불포화 및 산화의 존재 또는 부재에 따라 분류된다 :

첨자 1 : 13, 14-불포화-15-OH

첨자 2 : 5, 6- 및 13, 14-디불포화-15-OH

첨자 3 : 5, 6-13, 14- 및 17, 18-트리불포화-15-OH

또한, PGF는 9 위치에서의 히드록시기의 배열에 따라 α(히드록시기는 알파배열이다)와 β(히드록시기는 베타배열이다)로 세분된다.

PGE_1, PGE_2 및 PGE_3가 혈관확장, 저혈압, 위액감소, 장-과다운동, 자궁수축, 이뇨, 기관지 확장 및 항궤양 활성을 가지고 있음은 공지되어 있다. 또한, $PGF_1\alpha$, $PGF_2\alpha$, $PGF_3\alpha$가 고혈압, 혈관수축, 장-과다운동, 자궁수축, 황달-억제 및 기관지 확장 활성을 가지고 있음과 공지되어 있다.

미합중국 특허 제 4,374,856호에는 15-메틸-PGE_2와 16, 16-디메틸-PGE_2의 간세포-보호 작용에 대하여 기재되어 있다. 일본국 특허출원 제164512/1983호에는 급성 췌장염 치료에 있어서 15-(3-프로필시클로 펜틸)-16, 17, 18, 19, 20-펜타노-6-옥소-PGE_1 메틸 에스테르의 활성에 대하여 기재되어 있다.

일본국 특허 출원 제203911/1983호에는 15, 16, 17 및 20 위치 중 하나 또는 두 위치에 메틸기(들)을 가진 특성 6-옥소-PGE_1와 PGI_2 및 특정한 15-시클로펜틸-PGI_1의 세포-보호작용에 대하여 기재하고 있다. 그러나, 이들 화합물이 모두 15-케토-PG 또는 그의 유도체에 속하는 것이다.

유럽 특허 출원 제0,310,305호에는 15-케토-PG가 하제로서 사용될 수 있음을 밝혀 놓았다.

또한, 몇몇 15-케토(예 : 15 위치에 히드록시기 대신에 옥소기를 가진 것임) 프로스타글란딘과 13, 14-디히드로-15-케토프로스타글란딘은 주요 PG의 대사과정 동안에 효소적 작용에 의해 천연적으로 생산되는 물질임이 공지되어 있다(문헌 : Acta physiologica Scandinavica, 66,509, 1966), 15-케토 프로스타글란딘 F_{2a} α가 피임 활성이 있음도 기재되어 있다. 그러나, 15-케토프로스타글란딘 화합물이 췌장 질병의 치료에 있어 치료학적으로 효과적이라는 것은 보고되어 있지 않다.

췌장 질병으로는 급성 췌장염, 급성 췌장 과사, 만성 췌장염, 유전성 췌장염, 췌장암 및 췌장 낭포가 있으며, 이들 중 몇몇은 병인학적으로 밝혀지지 않았다. 효과적인 약제가 발견되지 않았으며 췌장 질병 치료용 약제의 발전이 계속적으로 요구되고 있다.

15-케토프로스타글란딘 화합물의 생성학적 성질에 대하여 광범위하게 연구한 결과, 본 발명자들은 실험적 급성 췌장염 모델에서 이들 화합물의 손상된 췌장의 기능을 향상시키거나 회복시키는 활성을 가지고 있으므로 췌장 질병을 치료하는 약제로서 유용하다는 것을 발견하였다.

첫 번째 측면으로서, 본 발명은 치료가 필요한 대상에서 췌장 질병을 치료하는 유효량의 15-케토프로스타글란딘을 투여하는 것으로 구성된 췌장 질병의 치료 방법을 제공한다.

두 번째 측면으로서, 본 발명은 췌장 질병 치료용 억제의 제조를 위한 15-케토프로스타글란딘 화합물의 용도를 제공한다.

세 번째 측면으로서, 본 발명은 약제학적으로 허용가능안 캐리어, 희석제 또는 부형제와 배합한 5-케토프로스타글란딘을 함유한 췌장 질병의 치료용 약재학적 조성물을 제공한다.

췌장 질병이란 용어는 구체적으로 1)간담즙성 질병, 심장 혈관 질병, 음조(알콜), 알레르기, 외상, 주사, 임신, 유도, 상피소체기능항진증 등에서 유래된 급성 췌장염 및 급성 췌장 괴사, 2)알레르기, 식육증, 담석증, 급성 췌장염 등에서 유래된 만성 췌장염, 3)특정 유전자의 존재로 인해 유래된 유진성 췌장염, 4)췌장암, 5)췌장 낭포 등을 포함한다.

여기에서 사용되는 치료법 또는 치료라는 용어는 질병의 예방, 질병의 치유, 질병의 경감 및 질병의 발전을 정지시키거나 경감시키는 것을 포함하여, 포유 동물의 질병을 제어하는 어떠한 수단이나 일컫는 것이다.

15-케토-PG 화합물로서 일컬어지는 15-케토프로스타글란딘 화합물에는 13과 14 위치 사이에 이중 결합이 존재하는가 존재하지 않는가에 관계 없이 프로스타논산 핵의 15 위치에 히드록시기 대신에 옥소기를 가지고 있는 프로스타글란딜 유도체를 어느것이나 포함한다.

명명법

여기에서 15-케토-PG 화합물의 명명법에는 상기의 일반식(A)에서 나타낸 프로스타논산의 넘버링 체계를 사용한다.

일반식(A)에서는 탄소수가 20인 기본 골격 구조를 나타내지만, 본 발명에서 사용된 15-케토-PG 화합물은 이 탄소수에 국한되지 않는다. 일반식(A)에서 탄소원자는 1로 번호가 붙여진 카르복실기의 탄소원자에 인접한 α-탄소 원자로부터 시작하여 α-사슬상에서 5원 고리로 향하여 2~7의 번호가 붙여지며, α-사슬에 붙어있는 탄소 원자로부터 시작하여 5원 고리상에서 8~12의 번호가 붙여지며, 이 고리에 인접한 탄소 원자로부터 시작하여 ω-사슬 상에서 13~20의 번호가 붙여진다. α-사슬에서 탄소원자의 수가 감소한다면, 2 위치에서부터 순서대로 삭제되며, α-사슬에서 탄소원자의 수가 증가한다면 화합물은 1 위치에서 카르복시기(C-1) 대신에 각 치환체를 가진 치환 유도체로서 명명되어진다. 이와 비슷하게, ω-사슬에서 탄소 원자의 수가 감소한다면 20 위치에서부터 순서대로 수가 삭제되며, ω-사슬에서 탄소 원자의 수가 증가한다면 20 위치에서 각 치환체를 가진 치환 유도체로서 명명되어진다. 화합물의 입체화학은 특별한 언급이 없는 한 상기의 화합물(A)의 입체화학과 동일하다. 따라서, ω-사슬의 탄소수가 10인 15-케토-PG 화합물을 15-케토-20-에틸-PG라 명명한다.

상기의 일반식은 가장 대표적인 특정한 배열을 나타내는 것이며, 본 명세서에서는 이러한 배열을 갖는 화합물을 특정한 언급없이 나타낸다.

일반적으로, PGD, PGE 및 PGF는 9 및/또는 11 위치의 탄소 원자에 히드록시기를 가지고 있으나 본 명세서의 15-케토-PG 화합물에는 9 및/또는 11 위치에 히드록시기 이외의 기를 가진 PG를 포함한다. 이러한 PG로서 9-데히드록시-9-치환-PG 화합물 또는 11-데히드록시-11-치환-PG 화합물을 언급할 수 있다.

상기에서 언급한 바와 같이, 15-케토-PG 화합물의 명명은 프로스타논산에 근거한 것이다. 그러나, 이들 화합물은 IUPAC 명명체계에 따라 명명될 수도 있다. 예를 들면, 13, 14-디히드로-15-케토-16R, S-플로오로-PGE_2 는 (Z)-7-{(1R, 2R, 3R)-3-히드록시-2-[(4R, S)-4-플루오르-3-옥소-1-옥틸]-5-옥소 시클로펜틸}-헵트-5-엔산이다. 13, 14-디히드로-15-케토-20-에틸-11-데히드록시-11R-메틸-PGE_2 메틸 에스테르는 메틸 13,14-디히드로-6, 15-디케토-19-메틸-PGE_2 에틸 에스테르는 에틸 7-{(1R, 2S, 3S)-3-히드록시-2-(7-메틸-3-옥소-1-옥틸)-5-옥소-시클로펜틸}-6-옥소-헵타노에이트이다.

본 발명에서 사용되는 15-케토-PG 화합물로는 15 위치에 히드록시기 대신에 옥소기를 가지고 있는 한 PG 유도체 어느것이나 가능하며 13과 14 위치 사이에 이중결합을 (15-케토-PG 첨자 1 화합물), 13과 14 위치 사이 및 5와 6 위치 사이에 두개의 이중 결합을(15-케토-PG 첨자 2 화합물), 또는 13

과 14 위치 사이, 5와 6 위치 사이 및 17과 18 위치 사이에 3개의이중 결합을(15-케토-PG 첨자 3 화합물) 가질 수도 있으며, 13과 14 위치 사이에 단일 결합을(13,14-디히드로-15-케토-PG화합물) 가질 수도 있다.

본 발명에서 사용되는 화합물의 대표적인 예로서 15-케토-PGA, 15-케토-PGD, 15-케토-PGE, 15-케토-PGF 및 13, 14-디히드로-15-케토-PGA, 13, 14-디히드로-15-케토-PGD, 13, 14-디히드로-15-케토-PGE 및 13, 14-디히드로-15-케토-PGF가 있으며, 여기에서 PG는 상기에서 정의한 것 및 그의 유도체이다.

치환 생성물 또는 유도체의 예로는 알파 사슬에 카르복시기가 있는 에스테르, 약제학적으로 또는 생리학적으로 허용가능한 염, 2와 3 위치 사이에 또는 5와 6 위치 사이에 각각 이중 결합 또는 삼중 결합을 가지고 있는 불포화 유도체, 3, 5, 6, 16, 17, 19 및/또는 20 위치의 탄소원자(들)에 치환체(들)을 갖는 치환 유도체 및 상기 PG의 9 및/또는 11 위치에 히드록시기 대신에 저급 알킬기 또는 히드록시(저급) 알킬기를 갖는 화합물이 있다.

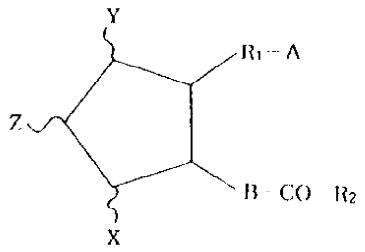
바람직한 화합물에 존재하는 치환체의 예로는 다음과 같은 것들이 있다 : 3,17 및/또는 19 위치의 탄소원자 상의 치환체로는 저급 알킬, 예를들면, $C_{1\sim4}$ 알킬, 특히 메틸 및 에틸이 있다. 16 위치의 탄소 원자 상의 치환체로서는 메틸, 에틸 등과 같은 저급 알킬, 히드록시 및 염소, 불소와 같은 할로겐 원자, 트리플로오르 메틸페녹시 등과 같은 아릴옥시가 있다. 17 위치의 탄소 원자 상의 치환체로는 염소, 불소와 같은 할로겐 원자가 있다. 20위치의 탄소 원자 상의 치환체로는 포화 및 불포화의 저급 알킬(예 : $C_{1\sim4}$ 알킬), 자급 알콜시(예 : $C_{1\sim4}$ 알콜시) 및 저급 알콕시(저급) 알킬(예 : $C_{1\sim4}$ 알콜시-$C_{1\sim4}$ 알킬)이 있다. 5 위치의 탄소 원자 상의 치환체로는 할로겐 원자(예 : 염소, 불소등)가 있다. 6 위치의 탄소 원자 상의 치환체로는 카르보닐을 형성하는 옥소기가 있다. 9 및/또는 11 위치의 탄소 원자 상에 히드록시, 저급 알킬 또는 저급(히드록시) 알킬 치환체를 갖는 PG의 입체 화학은 알파, 베타 또는 그의 혼합물일 수 있다.

이 유도체는 주요 PG보다 사슬이 짧은 오메가 사슬의 끝에 알콕시, 페녹시 또는 페닐기를 가질 수 있다.

특히 바람직한 화합물로는 16 위치에 저급 알킬(예 : 메틸, 에틸등), 할로겐원자(예 : 염소, 불소등)를 가진 것, 17 위치에 할로겐 원자(예 : 염소, 불소등)를 가진 것, 19 위치에 저급 알킬(예 : 메틸, 에틸등)을 가진 것, 5 위치에 할로겐원자(염소,불소등)를 가진 것, 20 위치에 저급 알킬(예 : 메틸, 에틸등)을 가진 것 및 알킬사슬의 나머지 부분 대신에 16 위치에 할로겐 또는 할로알킬로 임의로 치환된 페닐기 또는 페녹시기를 가진 것이 있다.

본 발명에서 사용된 바람직한 화합물의 군은 하기와 같은 일반식을 가지고 있다.

화학식 2

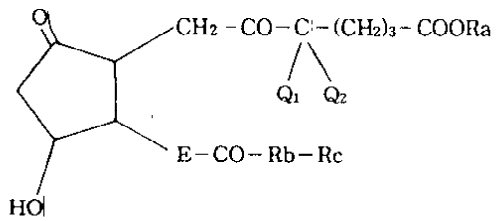


(I)

[상기식에서, X 및 Y는 수소, 히드록시, 할로, 저급 알킬, 히드록시(저급)알킬, 또는 옥소이며(단, X 및 Y중 적어도 하나는 수소 이외의 기이다); 5원 고리는 적어도 하나의 이중 결합을 가질 수 있으며; Z는 수소 또는 할로이고 : A는 $-CH_2OH$, $-COCH_2OH$, -COOH 또는 그의 작용성 유도체이며; B는 $-CH_2-CH_2-$, -CH=CH-또는 -C≡C-이고; R_1은 치환되지 않았거나 할로, 옥소 또는 아릴기로 치환된 2가의 포화 또는 불포화의 저급 또는 중급의 지방족 탄화수소 잔기이며 ; R_2는 치환되지 않았거나 할로, 히드록시, 옥소,저급 알콕시, 저급 알카노일옥시, 시클로(저급)알킬,. 알릴 또는 아릴옥시로 치환된 포화 또는 불포화의 저급 또는 중급 지방족 탄화수소 잔기이다]

상기의 일반식의 화합물 중에서, 다음의 일반식(III)으로 나타낸 화합물은 신규의 것이며,

화학식 3



(III)

[상기식에서, Q_1은 할로겐, Q_2는 수소 또는 할로겐이며; E는 -CH2-CH2

- 또는 -CH=CH- 이고; Rb는 단일 결합 또는 저급 알킬렌이고; Rc는 치환되지 않았거나 할로겐으로 치환된 저급 알킬, 치환되지 않았거나 저급 알킬로 치환된 저급 시클로알킬, 치환되지 않았거나 할로겐 또는 할로(저급) 알킬로 치환된 모노시클릭 아릴, 또는 치환되지 않았거나 할로겐 또는 할로(저급) 알킬로 치환된 모노시클릭 아릴옥시 이다]또는 Ra가 수소인 경우에는 약제학적 허용 가능염이다.

상기의 일반식에서, R_1과 R_2의 정의에서 불포화란 주쇄 및/또는 측쇄의 탄소 원자 사이에 존재하는 적어도 하나이며 임의로 하나보다 많은 단독적으로, 별도로 또는 연속적으로 존재하는 이중 결합 및/또는 삼중결합을 포함하는 것이다. 일반적인 명명법에 따르면, 두 연속 위치 사이에 존재하는 불포화는 두 위치 중 작은 숫자로 나타내며 양 말단 사이의 불포화는 두 위치 모두에 의해 나타낸다. 바람직한 불포화는 2 위치의 이중 결합과 5 위치의 이중 결합 또는 삼중 결합이다.

저급 또는 중급 지방족 탄화수소 잔기란 탄소수 1~14(측쇄는 탄소수 1~3인 것이 바람직하다)이며 바람직하게는 R_1의 탄소수가 2~8이며 R_2의 탄소수가 2~10인 직쇄 또는 측쇄의 히드로카르보닐기를 말한다.

할로란 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오드를 말한다.

저급이란 특별히 언급하지 않는 한 탄소수 1~6의 기를 말한다.

히드록시(저급) 알킬 내의 기 또는 부분으로서 저급 알킬이란 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틱, t-부틸, 펜틸 및 헥시로가 같이 탄수소 1~6, 바람직하게는 1~5 및 더욱 바람직하게는 1~4의 포화이며 직쇄 또는 측쇄의 탄화수소 라디칼을 포함한다.

저급 알콕시란 저급 알킬이 상기에 정의한 바와 같은 저급-알킬-O-기를 말한다.

저급 알킬렌이란 상기에 정의한 바와 같은 저급 알킬기로부터 수소 원자를 제거함으로써 수득할 수 있는 기를 말하며 예를 들면, 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 테트라메틸렌, 2-케틸테트라메틸렌, 펜타메틸렌, 헥사메틸렌 등이 있다.

할로(저급)알킬이란 상기에 정의한 바와 같은 적어도 1개 바람직하게는 1~3개의 할로겐 원자로 치환된 상기에 정의한 바와 같은 저급 알킬기를 말하며, 예를 들면, 클로로메틸, 브로모메틸, 플루오로메틸, 트리풀루오로메틸, 1,2-디클로로메틸, 1,2,2,-트리클로로에틸, 클로로프로필, 클로로부티, 클로로펜틸, 클로로헥실 등이 있다.

히드록시(저급)알킬이란 적어도 1개의 히드록시기로 치환된 상기의 정의한 바와 같은 알킬을 말하며, 예를 들면, 히드록시메틸, 1-히드록시에틸, 2-히드록시에틸 및 1-메틸-1-히드록시에틸이 있다.

저급 알카노일옥시란 일반식 RCO-O-(여기에서 RCO-은 상기에 정의한 바와 같은 저급 알킬기의 산화에 의해 형성된 아실기이다)의 기를 말하며, 예를들면, 아세틸이 있다.

시클로(저급)알킬이란 상기에 정의한 바와 같은 저급 알킬기의 고리화에 의해 형성된 시클릭기를 말하다.

아릴이란 치환되지 않았거나 치환된 방향족 탄소고리 또는 헤테로고리(바람직하게는 모노시클릭)기를 포함하며, 예를 들면, 페닐, 톨릴, 크실릴 및 티에닐이 있다. 치환체의 예로는 할로 및 할로(저급) 알킬(여기서, 할로 및 저급 알킬은 상기에서 정의한 바와 같다)이 있다.

아릴옥시란 일반식 ArO-(여기서, Ar은 상기에서 정의한 바와 같은 아릴이다)의 기를 말한다.

모노시클릭 아릴이란 치환되지 않았거나 저급 알빌 치환체로 치환된 페닐을 포함하며, 예를 들면, 페닐, 톨릴, 크실릴, 쿠메닐 등이 있다.

모노시클릿 아릴옥시란 일반식 mAro-(여기서, mAr은 상기에서 정의한 바와 같은 모노시클릭아릴이다)의 기를 말하며, 예를들면, 페녹시, 톨릴옥시, 쿠메닐옥시 등이 있다.

A로서 나타낸 카르복시의 작용성 유도체는 염(바람직하게는 약제학적 허용가능염), 에스테르 및 아미드를 포함한다.

적당한 약제학적 허용가능염으로 통상적인 비독성 염이 있으며 무기 염기와의 염, 예를들면, 알칼리 금속염(예: 나트륨염, 칼륨염 등) 및 알칼리 토금속염(예 : 칼슘염, 마그네슘염등), 암모늄염, 유기 염기와의 염, 예를 들면; 아민염(예 : 메틸아민염, 디메닐아민염, 시클로헥실아민염, 벤질아민염, 피폐리딘염, 에틸렌디아민염, 에탄올아민염, 디에탄올아민염, 트리에탄올아민염, 트리스(히드록시메틸아미노) 에탄염, 모노메틸-모노에탄올아민염, 프로카인염, 카페인염 등), 염기성 아미노산염(예 : 아르기닌염, 리신염등), 테트라알킬암모늄염 등이 있다. 이들 염은 통상적인 방법, 예를 들면 상응하는 산과 염기 또는 염의 상호교환에 의해 제조할 수 있다.

에스테르의 예로는 지방족 에스테르, 예를 들면, 메틸 에스테르, 에틸 에스테르, 프로필 에스테르, 이소프로필 에스테르, 부틸 에스테르, 이소부틸 에스테르, t-부틸 에스테르, 펜틸 에스테르, 1-시클로프로필에틸 에스테르 등과 같은 $C_{1\sim6}$알킬 에스테르, 비닐 에스테르, 알릴 에스테르 등과 같은 저급 알케닐 에스테르, 에틸닐 에스테르, 프로피닐 에스테르 등과 같은 저급 알키닐 에스테르, 히드록시에틸 에스테르와 같은 히드록시(저급) 알킬 에스테르, 메톡시메틸 에스테르, 1-메톡시에틸 에스테르 등과 같은 저급 알콕시(저급)-알킬 에스테르, 및 방향족 에스테르, 예를 들면, 페닐 에스테르, 톨릴

에스테르, t-부틸페닐 에스테르, 살리실 에스테르, 3, 4-디-메톡시페닐 에스테르, 벤즈아미도페닐 에스테르 등과 같은 임의로 치환된 아릴 에스테르, 벤질 에스테르, 트리틸 에스테르, 벤즈히드릴 에스테르 등과 같은 아닐(즈급)알킬 에스테르가 있다.

아미드의 예로는 메틸 아미드, 에틸 아미드, 디메틸아미드 등과 같은 모노-또는 디-저급 알킬 아미드, 아닐리드, 톨루아디드와 같은 아릴아미드 및 메틸술포닐아미드, 에틸술포닐아미드, 톨릴술포닐아미드 등과 같은 저급 알킬-또는 아릴-술포닐아미드가 있다.

A의 바람직한 예로는 -COOH, $-COOCH_3$, $-COOCH_2CH_3$, $-COOCH(CH_3)_2$ 및 $-CONHSO_2,CH_3$이 있다.

R_1의 바람직한 예로는 $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_6-$, $-CH_2CO(CH_2)_2-$, $-CH_2CH=CH(CH_2)_3-$, $CH_2CO(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_4CH=CH-$, $-CH_2CH=C=CH(CH_2)_2-$등이 있다.

R_2 의 바람직한 예로는 $-(CH_2)_2CO(CH_2)_4-CH_3$, $-(CH_2)_2CO(CH_2)_4$ -COOH, $-(CH_2)_2COC(CH_3)_2-CH_3$, $-(CH_2)_2COCH_2-$페닐, $-(CH_2)_2COCH_2$ O-메타클로로페닐, $-(CH_2)_2COCH_2$ O-메타트리플루오로페닐, $-(CH_2)_2$ $COCH_2$ O-3-티에닐, $-(CH_2)_2CO(CH_2)_2-$페닐, $-(CH_2)_2COCH_2(CH_3)(CH_2)CH_3$, $-(CH_2)_2COC(CH_3)_2CH_2OCH_2CH_3$, $-(CH_2)_2COCH(CH=CH)(CH_2)_3CH_3$,$-(CH_2)_2$ CO-시클로펜틸, $-(CH_2)_2$ CO-시클로헥실, $-(CH_2)_2CO(CH_2)_2$ -시클로헥실, $-(CH_2)_2COCH_2CH(CH_2)CH=C-(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2COCH(CH_3)CH_2CC=CH$, $-CH=CHCO(CH_2)_4-CH_3$, $-CH=CHCOC(CH_3)_2(CH_2)_3-CH_3$, $-CH=CHCOCH_2$ O-페닐, $-CH=CHCO-CH_2$ O-메타클로로페닐, $-CH=CHCOCH_2O$-메타트리플루오로페닐, $-CH=CHCOCH_2O$-3-티에닐, $-CH=CHCO(CH_2)2$-페닐, $-CH=CHCOCH_2CH(CH_3)(CH_2)_3CH_3$, $-CH=CHCOC(CH_3)_2CH_2OCH_2CH_3$, $-CH=CHCOCH(CH=CH)(CH_2)_3CH_3$, $-CH=CHCO-$시클로 펜틸, $-CH=CHCO-$시클로헥실, $-CH=CHCOCH_2CH(CH_3)(CH_2)_2CH=C(CH_3)_2$, $-CH=CHCOCH(CH_3)CH_2CC=CH$, $-CH=CHCOCH(CH_3)(CH_2)_4CH_3$등이 있다.

상기 일반식 (I)와 (II)의 고리와 α-및/또는 ω-사슬의 배열은 천연 상태의 프로스타글란딘과 동일하거나 다를 수 있다. 그러나, 본 발명은 천연 상태의 배열 및 비천연 상태의 배열을 가진 화합물의 혼합물도 포함한다.

본 발명의 대표적인 화합물의 예로는 15-케토-PG, 13,14-디히드로-15-케토-PG 및 6-옥소-유도체, $\triangle^2$-유도체, 3R, S-메틸-유도체, 5R, S-플루오로-유도체, 5,5-디플루오로-유도체, 16R,S-플루오로-유도체, 16, 16-디플루오로-유도체, 17S-메틸-유도체, 17R, S-플루오로-유도체, 17, 17-디플루오로-유도체, 19-메틸-유도체, 20-메틸-유도체, 30-에틸-유도체, 19-데스메틸-유도체 및 16-데스부틸-16-페녹시 유도체가 있다.

본 발명에서 사용된 15-케토-PG 화합물 중에서, 13- 및 14-위치 사이의 결합이 포화된다면, 케토-헤미아세탈 평형은 때때로 11 위치의 히드록시기와 15 위치의 케토기 사이에 헤미아세탈이 형성됨으로써 이루어질 수 있다.

이러한 타우토머 이성질체가 존재한다면, 존재하는 이성질체의 비는 분자의 다른 부분의 구조또는 가능한 치환제의 종류에 따라 변하며 어떤 경우에는 1종류의 이성질체가 현저하게 존재한다.
그러나, 본 발명은 이들 이성질체를 모두 포함하며, 본 발명의 화합물을 어느 것이나 케토형의 구조 또는 명명법으로 나타내지만, 이는 단순한 편리상의 문제로서 이해하여야 하며 헤미아세탈형 이성질체의 화합물을 제외하고자 하는 것으로 생각해서는 안된다.

본 발명에서는 어떤 목적으로 각각의 타우토머 이성질체, 이들의 혼합물, 또는 광학적 이성질체, 이들의 혼합물, 라세미 혼합물 및 입체 이성질체와 같은 그 밖의 이성질체를 사용할 수 있다.

본 발명에서 사용되는 몇몇 화합물은 신규의 것이며 일본국 특허 공고 공보 제64-52753, 1-104040, 1-151519, 2-131446호 등에 기재된 방법에 의해 제조될 수 있다. 선택적으로, 이들 화합물은 여기에 기재된 방법 또는 공지의 방법과 유사한 방법으로 제조할 수 있다.

15-케토 화합물의 실제적 제조 방법은 하기의 단계로 구성되어 있다; 합성도식 I ~ III에 따르면, 시판되튼(-)-코레이 락톤(1)을 콜린스 산화시켜 제조한 알데히드 (2)를 디메틸(2-옥소헵틸) 포스페이트 음이온과 반응시켜 α,β-불포화 케톤(3)을 수득하고, α,β-불포화 케톤(3)을 상응하는 포화 케톤(4)로 환원시키고, 케톤(4)의 카르보닐기를 디올로 보호하여 상응하는 케탈(5)을 수득하고, p-페닐벤조일기를 탈보호하여 상응하는 알콜(6)을 수득한 후 새로이 유도된 히드록 시기를 디히드로피란으로 보호하여 상응하는 테트라 히드로피라닐 에스테르(7)을 수득한다. 상기의 방법에 따르면, ω-사슬이 13, 14-디히드로-15-케토-알킬기인 PGE 전구체가 제조된다.

상기의 테트라히드로피라닐 에테르(7)을 사용하여, 5, 6 및 7 위치의 탄소 원자로 구성된 기가 $\underset{7}{-CH_2-}\underset{6}{C(O)-}\underset{5}{CH_2-}$ 인 6-케토-PGE_1 (15)는 하기의단계로 제조될 수 있다; 테트라히드로피라닐 에테르(7)를 예를 들면, 디이소부틸 아루미늄 수소화물로 환원시켜 상응하는 락톨(8)을 수득하고, 이 락톨(8)을 (4-카르복시부틸)트리페닐 포스포늄 브로마이드로부터 생성된 일리드와 반응시킨 후 에스테르화(10)하고, NBS 또는 요오드로 5, 6-이중결합과 9-위치의 히드록실기 사이에 고리화를 행하여 할로겐화 화합물(11)을 수득하고, 이화합물(11)을 예를 들면, DBU로 탈히드로할로겐화를 행하여 6-케토 화합물(13)을 수득한 후 존스산화를 행하고 보호기를 제거한다.

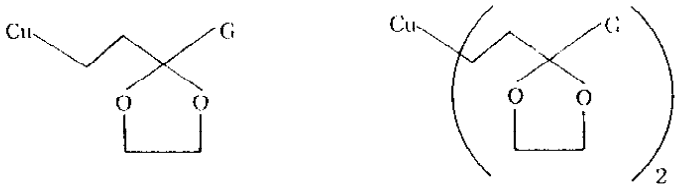
또한, 5,6 및 7 위치의 탄소 원자로 구성된 기가 $\underset{7}{-CH_2-}\underset{6}{CH=}\underset{5}{CH-}$ 인 PGE_2(19)는 하기의 단계로 제조될 수 있다; 합성 도식 II에서는 보는 바와 같이, 상기의 테트라히드로피라닐 에테르(7)을 환원시켜 락톨(8)을 수득하고, 생성된 락톨(8)을 (4-카르복시부틸) 트리페닐 포스포늄 브로마이드로부터

유도된 일리드와 반응시켜 카르복실산(16)을 수득한 후 에스테르화시켜 에스테르(17)을 수득하고, 이 에스테르(17)을 존스 산화시켜 화합물(18)을 수득하고, 보호기를 제거한다.

출발 물질로서 상기의 테트라히드로피라닐 에테르(7)을 사용하여, $\overset{7}{-CH_2-}\overset{6}{CH_2-}\overset{5}{CH_2-}$ 을 가진 화합물은 $-CH_2CH=CH-$을 가진 $-PGE_2$를 제조하는 방법과 같은 방법을 사용하여 생성된 화합물(18)에 5 및 6 위치 사이의 이중 결합을 환원시키기 위한 촉매적 환원반응을 행한 후 보호기를 제거함으로써 제조할 수 있다.

$\overset{7}{-CH_2-}\overset{6}{CH_2-}\overset{5}{CH_2-}$ 을 가진 5, 6-데히드로-PGE_2의 합성을 하기와 같은 일반식의 모노알킬구리 복합체 또는 디알킬구리 복합체를 6-알콕시카르보닐-1-요오드-2-헥신 또는 그의 유도체를 사용하여 4R-t-부틸디메틸실릴옥시-2-시클로펜텐-1-온에 1, 4-첨가 반응시켜 형성된 구리 엑놀레이트를 포착함으로써 수행될 수 있다.

화학식 4



[상기식에서, G는 알킬이다]

11-β형 PGE는 합성 도표 III에 딸 제조할 수 있다.

11 위치에 히드록시 대신에 메틸기를 가진 PGE 유도체는 9-히드록시-11-토실레이트를 존스 산화시켜 수득한 PGA 형 화합물을 디메틸 구리 복합체와 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 선택적으로 이들은 불포화 케톤(3)을 환원시켜 생성된 포화케톤(4)의 카르보닐을 보호하고, p-페닐벤조일을 제거하고 생성된 알콜을 토실화하고, DBU로 처리하여 락톨을 형성하고, 위티그(Wittig)반응에 의해 알파-사슬을 도입하고, 9위치의 알콜을 산화시켜 PGA 형 화합물을 수득하고, 11 위치에 메틸기를 도입하기 위해 생성물을 디메틸 구리 복합체와 반응시켜 11-메틸-PGE형 화합물을 수득하고, 예를 들면, 수소화붕소나트륨으로 환원시켜 11-메틸-PGF형 화합물을 수득한다. 11-히드록시메틸-PGE형 화합물은 PGA형 화합물의 메탄올의 벤조페논-감광화 광첨가반응에 의해 수득되며, 이를 예를 들면, 수소화붕소나트륨으로 환원시켜 11-히드록시메틸-PGF형 화합물을 수득한다. 16-모노- 또는 16, 16-디-할로형 PGE는 합성 도식 IV의 방법에 따라 제조할 수 있다. 본 발명에서 사용된 화합물의 합성 경로는 상기의 것에만 제한된 것은 아니며 다른 보호, 환원 및/또는 산화법을 사용함으로써 변화될 수도 있다.

또한, 일반식 III의 신규의 화합물은 합성 도식 V~VII에 요약된 하기의 방법에 따라서 제조할 수 있으며, 여기에서, P1, P2, P3, P4, P5, P6, P7, P8, Pa, Pb, Pc 및 Pd는 보호기이며, R'a는 저급 알킬이고 Rb 및 Rc는 상기에서 정의한 바와 같다.

합성 도표 V에 따르면, 적당한 보호기(예 : 4-페닐벤조일)를 가진 보호된 코레이 락톤(40)(시판중)은 산화되고 (예 : 콜린스 산화에 의해) 생성된 알데히드(41)를 목적하는 R2 및 R3기를 가진 (2-옥소알킬) 포스폰산 에스테르와 반응시켜 화합물(42)를 수득한다. 옥소기는 환원되어 (43)를 형성하며, 보호 반응에 의해 (44)로 전환된다. 11 위치의 아실기는 제거되어 (45)을 형성하며, 여기에 다른 보호기(예 : 테트라히드로피라밀)를 도입하여 (46)을 수득한다. 락톤 고리는 알칼리는 개환되어 카르복실산을 형성하며 에스테르화하여 (47)을 수득한다. 보호기(예 : 테트라히드로피라닐)를 (47)에 도입하여 (48)을 수득한다. 환원제(예 : 이소부틸 알루미늄 수소화물)에 의해 에스테르기를 알데히드기로 환원시킨 후, 생성된 화합물을 염기성 축합제(예 : 리튬 이소프로필 아미드)의 존재하에 α-사슬도입체(f)와 반응시켜 (49)를 형성하고, α-사슬의 말단기를 탈보호하여 (50)을 생성한다. 수득한 알콜을 산화시키고(예 : 콜린스 산화) 에스테르화시켜 (51)을 수득하고 5 위치의 기를 탈카르복실화하여 (52)를 수득한다. 보호기는 이 기의 성질에 따른 방법으로 제거하여 (53)을 형성하고, 이를 환원시켜(예 : 촉매적으로)(54)를 형성하며, 15 위치를 산화(콜린스 산화)시켜(55)를 수득한다. (55)를 탈보호시켜 (56)을 생성하고, 11 위치만을 보호한 후 이를 산화(예 : 콜린스 산화)시켜 (57)을 수득한다. 이를 탈보호하여 목적하는 (58)을 수득한다. 상기의 방법에서, (53)에서 (54)로의 환원반응이 생략된다면, 불포화 화합물이 수득된다. Ra의 수소인 화합물은 화합물(58)을 가수분해함으로써 수득할 수 있다.

α-사슬 도입제(f)는 합성 도식 V에 나타낸 방법으로 제조한다. 따라서, E-카프로락톤(a)을 카르복시 보호기 Pa를 형성할 수 있는 알콜을 사용하여 고리-열림 반응을 행하여 (b)를 수득한다. 히드록시기를 보호하여 (c)를 수득하고, 이를 탈카르복실화하여 (d)를 수득하고, 할로겐화하여 (e)를 수득한 후 할로겐 교환 반응을 행하여 화합물 (f)를 수득한다.

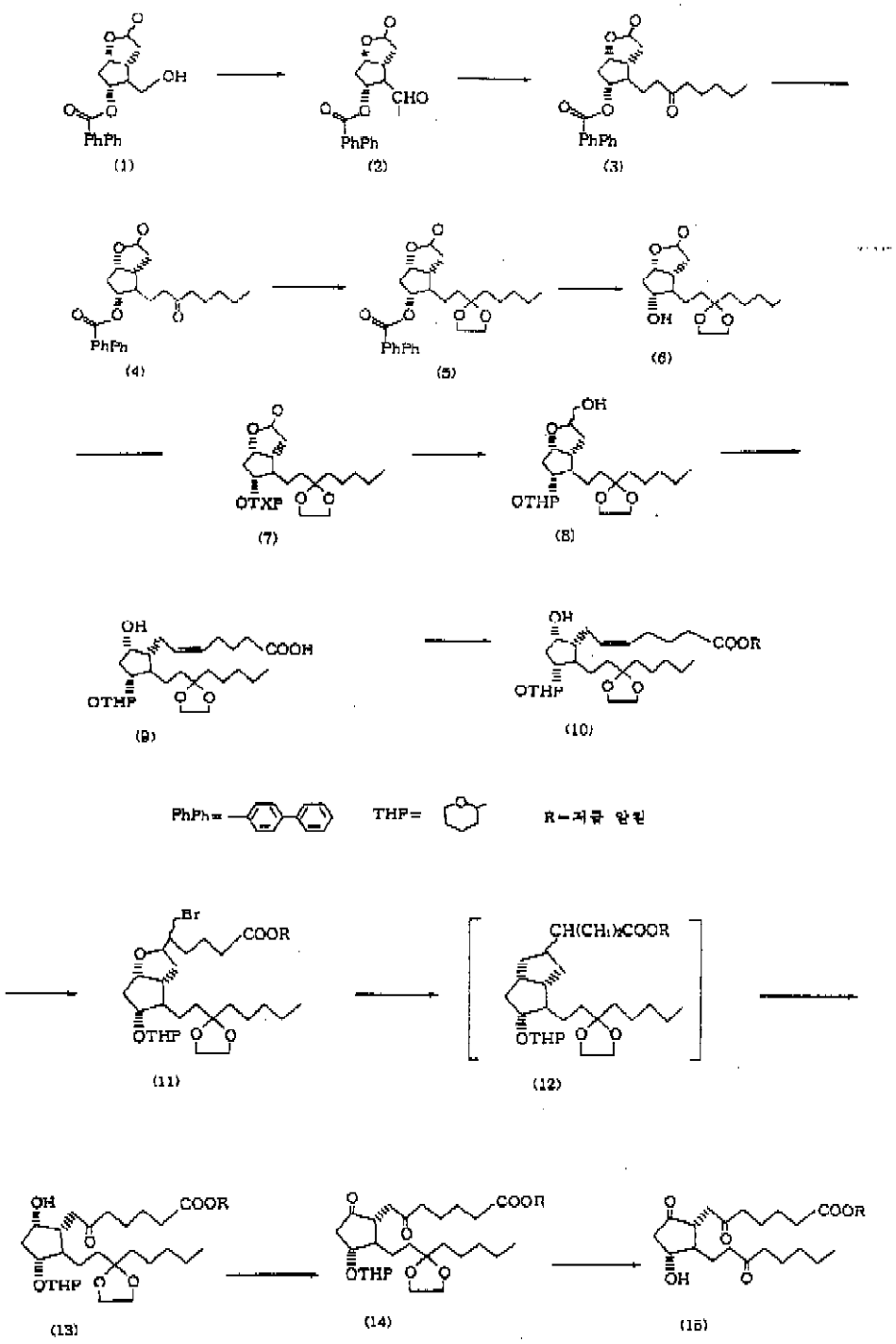
합성 도식 VI에 다른 또다른 방법에서, 보호된 코레이 락톤은 합성 도식 I의 (1)~(7)과 비슷한 반응 단계에 의해 화합물(59)로 전환된다. 화합물(59)는 알칼리(예 : 수산화나트륨 또는 수산화칼륨)에 의해 가수분해하여 유리산(60)을 형성하며, 이를 에스테르화하여(예 : 디아조메탄을 사용)(61)을

수득한다. 9 위치의 히드록시기를 보호하여 (62)을 수득한 후, 에스테르기를 환원시켜(예 : 리튬 알루미늄 수소화물에 의해) 알콜을 (63)을 생성하고 새로이 형성된 히드록시기를 산화시켜(예 : 스완 신화) 알데히드(64)를 수득한다. 초음파 조사하에 아연 비세 분말 및 염화 수은의 존재하에 이 알데히드를 α-사슬 도입제(i)와 반응시켜 화합물(65)를 생성한다. 이를 탈보호하여 (66)을 형성하고 할로겐화시켜(예 : Pd/C상에서) (67)을 수득한 후, 2단계로 산화시켜(예 : 스완 산화 및 존스 산화)(68)을 거쳐, (69)를 수득한다. 이 산(69)을 탈보호시켜 직접(71)을 수득하거나 에스테르(70)를 거쳐 (72)를 수득한다.

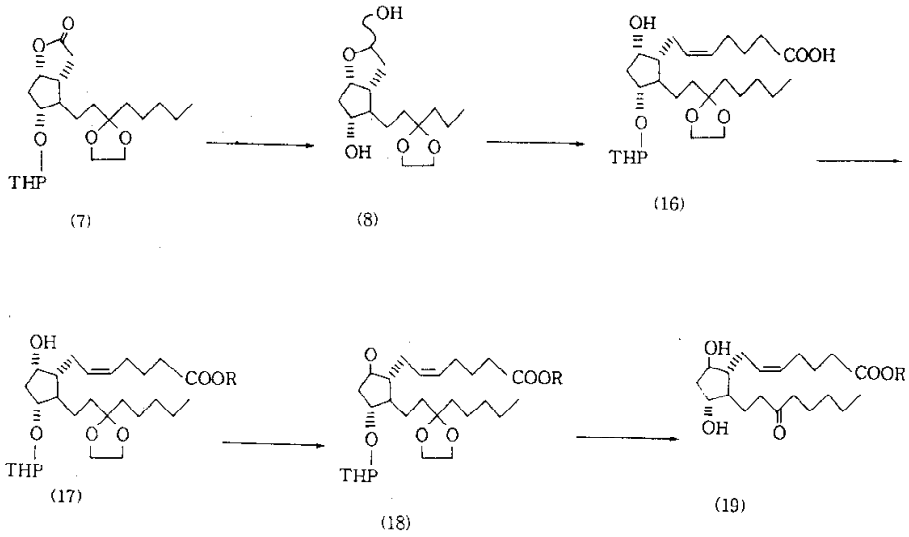
α-사슬 도입제(i)는 합성 도시 VIII에 나타낸 방법에 의해 제조한다. 따라서, 아세틸렌계 알콜(g)는 보호되어 (h)를 형성하며, 이를 디브로모디플루오로메탄과 반응시켜 (i)를 생성한다.

상응하는 그외의 PG 화합물을 유사하게 제조할 수 있다.

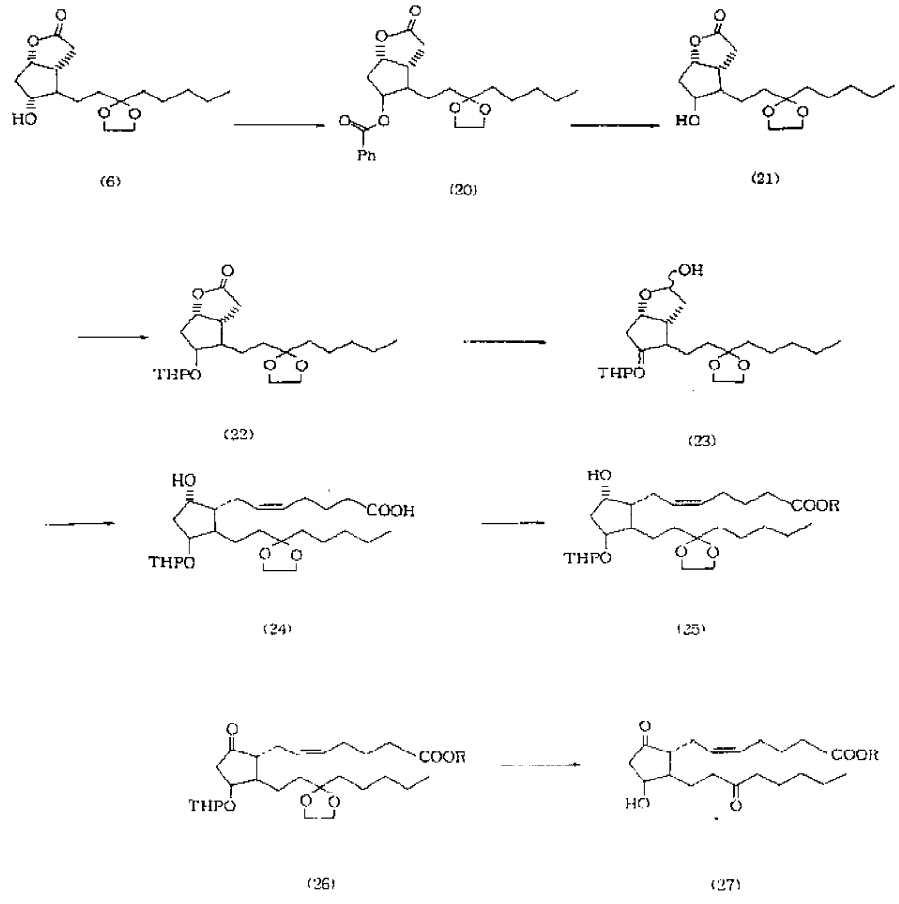
화학식 5



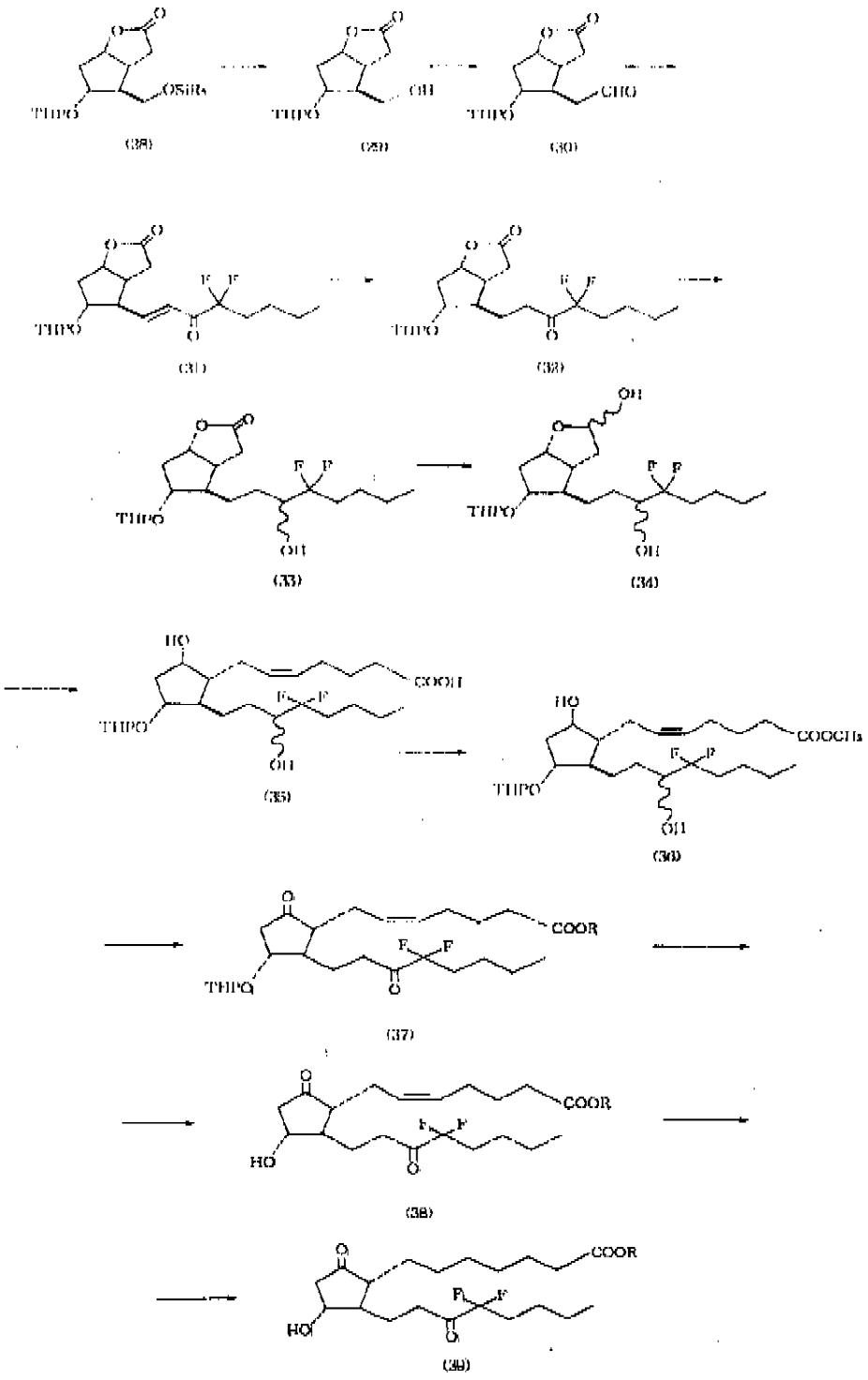
화학식 6


OH
COOH
THP
(7)
(8)
(16)
COOR
(17)
(18)
(19)

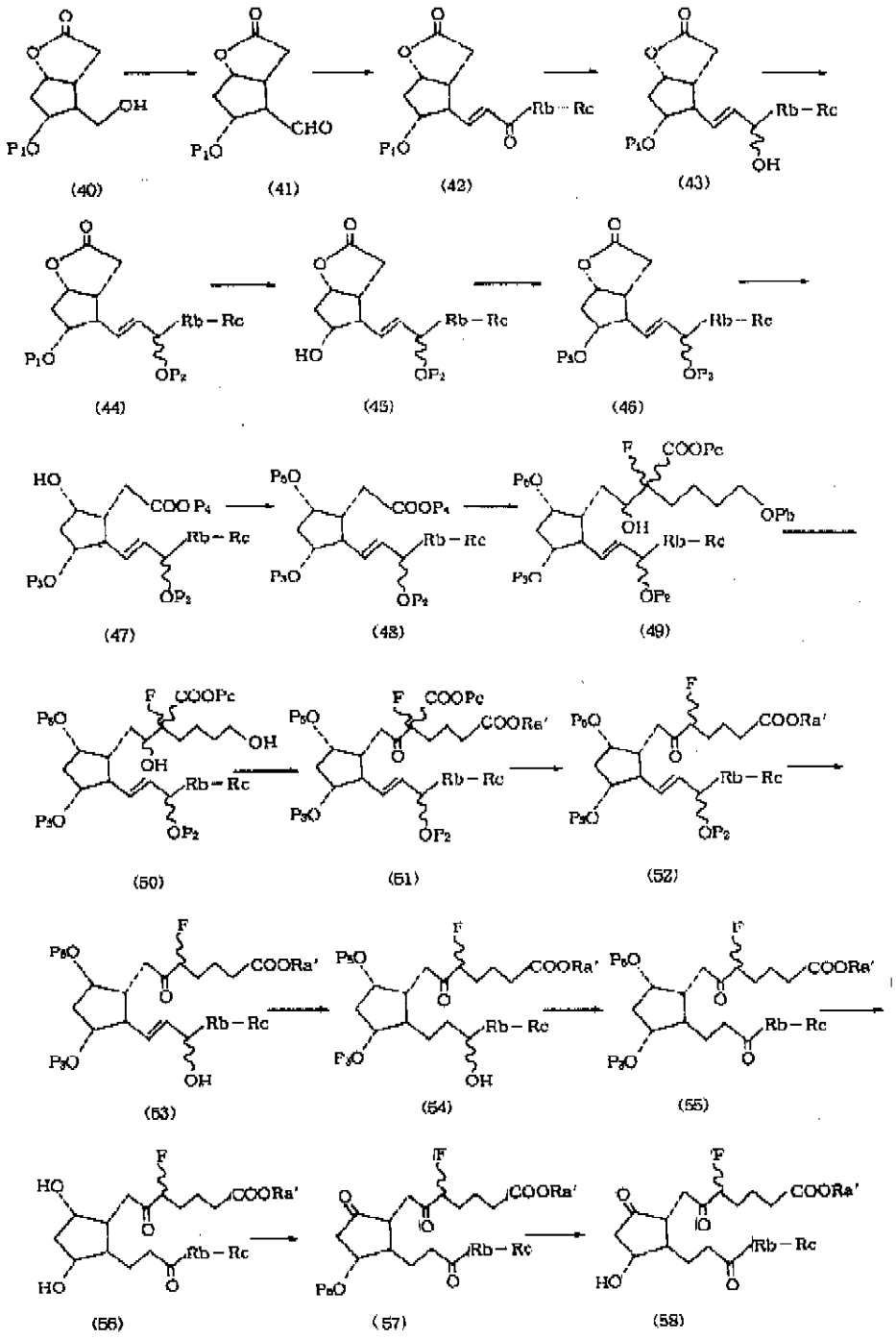
화학식 7


HO
Pn
(6)
(20)
(21)
THPO
(22)
(23)
COOH
COOR
(24)
(25)
(26)
(27)

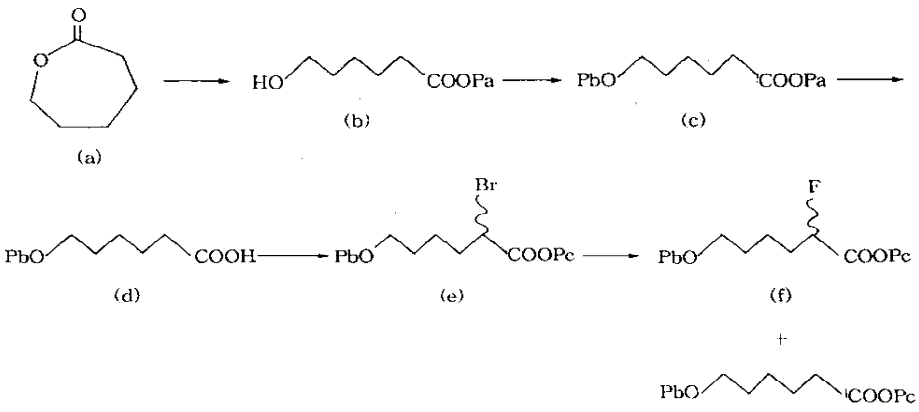
화학식 8



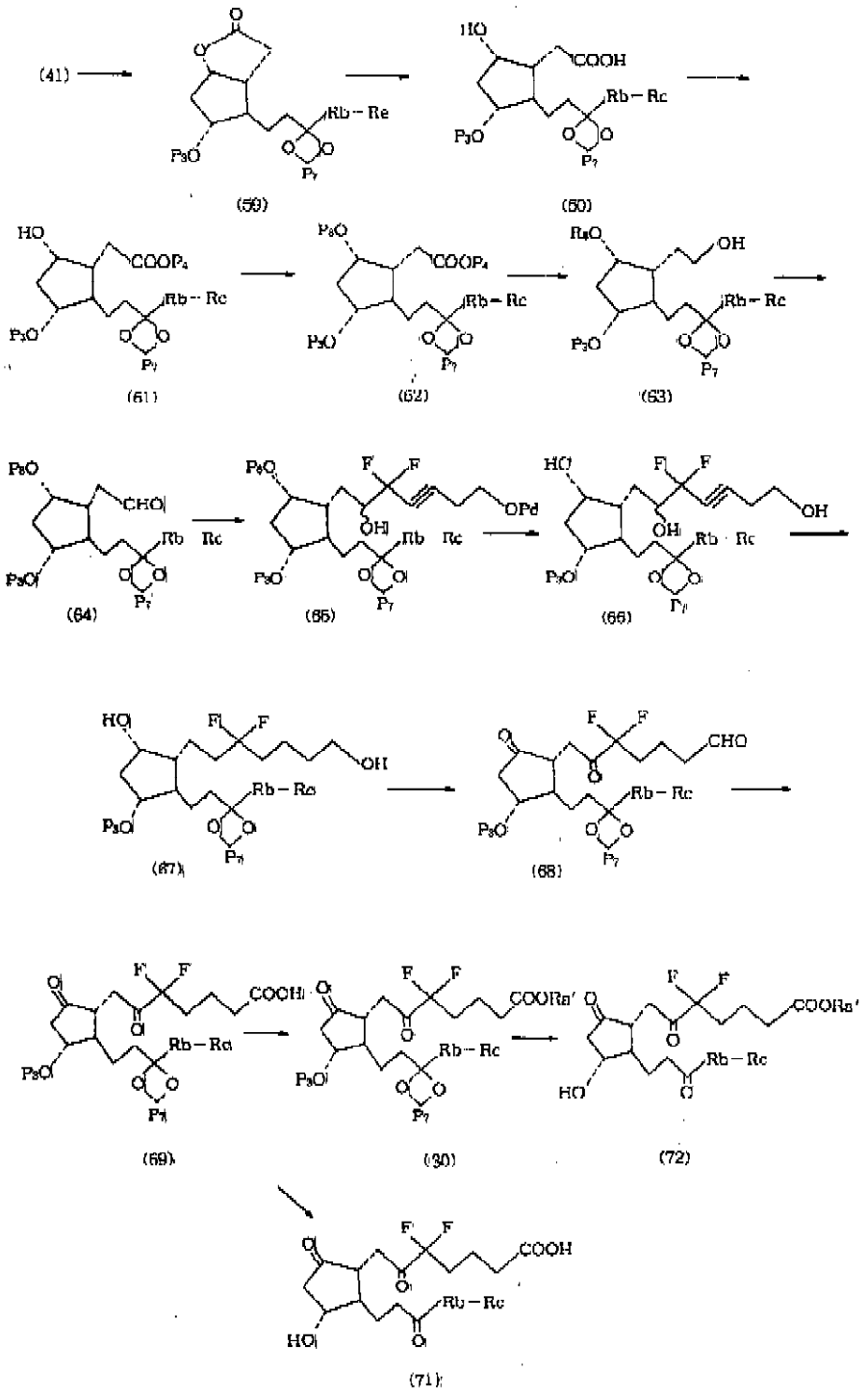
화학식 9



화학식 10


O
O
(a)
HO
COOPa
(b)
PbO
COOPa
(c)
PbO
COOH
(d)
Br
PbO
COOPc
(e)
F
PbO
COOPc
(f)
+
PbO
COOPc

화학식 11



화학식 12

$$HC\equiv CCH_2CH_2OH \rightarrow HC\equiv CCH_2CH_2OPd \rightarrow BrCF_2C\equiv CCH_2OPd$$
(g) (h) (i)

상기의 15-케토-PG 화합물은 췌장의 대사 활성 작용과 췌장의 기능 보호작용을 갖고 있으므로 급성 췌장염과 같은 췌장 질병의 치료에 유용하다. 이러한 활성은 표준 방법, 예를 들면, 실험적 급성 췌장염 모델을 사용하는 방법에 의해 측정할 수 있다.

본 발명에서 사용되는 화합물은 동물과 사람의 약제로서 사용될 수 있으며, 일반적으로, 경구투여,

정맥주사(점안 포함), 피하 주사, 직장 투여 등과 같이 체계적으로 또는 국부적으로 사용한다. 사용량은 동물 또는 사람, 연령, 체중, 치료하려는 증상, 목적하는 치료 효과, 투여경로, 치료 기간 등에 따라 다르지만, 만족할만한 효과는 1일에 2~4회로 나누어서 또는 지속적인 형태로 0.001~500㎎/투여 ㎏을 사용할때 수득될 수 있다.

경구 투여를 위한 본 발명의 소형의 조성물로서는, 정제, 토치, 부칼, 캡슐제, 환제, 분말제, 과립제 등을 포함한다. 1종류 이상의 활성 물질을 함유하는 고형 조성물은 락토오스, 만니톨, 글루코스, 히드록시프로필셀룰로오스, 미세결정의 셀룰로오스, 전분, 폴리비닐 피롤리돈, 마그네슘 알루미네이트 메타실리케이트와 같은 적어도 1종의 불활성 희석제와 혼합된다. 조성물은 불활성 희석제 이외의 첨가제, 예를 들면, 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제, 셀룰로오스 칼슘 글루코네이트와 같은 붕괴제, α,β-또는 γ-시클로덱스트린, 에테르화 시클로덱스트린(예 : 디메틸-α-, 디메틸-β-, 트리메틸-β 또는 히드록시프로필-β-시클로텍스트린), 측쇄의 시클로덱스트린(예 : 글로코실-또는 말토실-시클로덱스트린), 포르밀 시클로텍스트린, 황-함유 시클로덱스트린, 미소프로톨 또는 포스포리피드와 같은 안정화제를 함유할 수 있다. 이러한 시클로덱스트린은 복합체를 형성하여 화합물의 안정성을 증가시킨다. 안정성은 흔히 포스포리피드와 함께 리포좀을 형성함으로써 증가될 수 있다. 정제 및 환제는 백설탕, 젤라틴, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트등과 같은 장 또는 위장의 필름으로 코팅할 수 있으며, 또한 필요하다면 2층 이상의 층으로 덮을 수 있다. 또한, 이 조성물은 제라틴과 같이 쉽게 흡수될 수 있는 물질로 만들어진 켑슐 형태일 수 있다. 또한, 바른 효과를 얻고자 할때, 이들은 기재로서 글리세롤, 락토오스 등이 사용된 부칼의 형태일 수 있다.

경구 투여용 액체 조성물로서 약제학적으로 허용가능한 유탁액, 용액, 현탁액, 시럽, 엘릭서 등을 포함하며 정제수 또는 에틸 알콜과 같은 일반적으로 사용되는 불활성 희석제를 포함한다. 이 조성물은 습윤제, 현탁제, 감미제, 풍미제, 향료 및 보존제와 같은 첨가제를 함유할 수 있다.

경구 투여용 조성물은 1종류 이상의 활성 물질을 함유하며 공지의 방법에 따라 제조할 수 있는 분무제일 수 있다.

본 발명의 비경구 투여용 주사액으로는 수성 또는 비수성 용역, 현탁액 및 유탁액이 있다. 수용액 또는 현탁액용 희석제로는, 예를들면, 주사용 증류수, 생리적 식염수 및 링거용액이 있다. 비수성 용액용 희석제로는, 예를 들면, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브유와 같은 식물성유, 에탄올과 같은 알콜 및 폴리소르베이트가 있다. 조성물은 보존제, 습윤제, 유화제, 분산제 등과 같은 그 밖의 첨가제를 함유할 수 있다. 이들은 예를들면, 박테리아-모유 필터를 통한 여과, 살균제와의 배합, 기체 살균 또는 조사 살균에 의해 살균된다. 이들은 살균된 고형의 조성물을 제조하고 사용전에 주사용 살균수 또는 살균 용매에 용해시킴으로써 제조할 수도 있다.

본 발명에 따른 또다른 제제는 직장 또는 질 좌약이다. 이들은 본 발명에 따른 적어도 1종류의 활성 화합물을 임의적으로, 흡수를 개선시키기 위한 적당한 연화점을 갖는 비이온계 계면 활성제를 함유하는 체온에서 연화될 수 있는 좌약 기재와 혼합함으로써 제조될 수 있다.

본 발명을 예시할 뿐 그 범위를 제한하지 않을 목적으로 제공된 하기의 제조예, 제제예 및 시험예를 참고로하여 본 발명을 더욱 자세히 이해할 수 있다.

제조예 1

16, 6-디플로오로-13, 14-디히드로-15-케토-PGE_1 메틸 에스테르(39)의 제조

1-1) (1S, 5R, 7R)-6-히드록시메틸-7-테트라히드로피라닐옥시-2-옥사 비시클로[3.3.0]옥탄-3-온(29)의 제조

테트라히드로푸란에 용해된 시판되는 코레이 락톤(THP-형태, 37.9g)용액에 테트라히드로푸란에 용해된 테트라부틸암모늄 플루오라이드 용액(1.0M, 300㎖)을 가하고 생성된 혼합물을 실온에서 3시간동안 교반한다.

이어서 반응 혼합물을 감압하에서 농축하고 잔류물을 컬럼 크로마토그래피하여 표제 화합물 (29)를 습득한다. 수율 : 21.70g(82.8%)

1-2) (1S, 5R, 6R, 7R)-6-{(E)-4, 제조

메틸렌 클로라이드에 용해된 옥살린 클로라이드 용액(2.0M, 45.5㎖)을 -78℃ 아르곤 기류하에서 메틸렌 클로라이드로 희석한다. 이 용액에 디메틸술목시드(12.9㎖)을 적가하고 생성된 혼합물을 10분간 교반한다.

메틸렌 클로라이드에 용해된(1S, 5R, 6R, 7R)-6-히드록시메틸-7-테트라히드로 피라닐옥시-2-옥사비시클로[3.3.0]옥탄-3-온(29)(11.65g) 용액을 적가하고 혼합물을 30분간 교반한다. 이어서 트리에틸아민(56㎖)을 적가하고 1시간이상 교반한다. 반응 혼합물을 통상적인 방법으로 처리하여 조생성물로서 알데히드(30)을 수득한다.

메틸렌 클로라이드에 용해된 탈륨에록사이드(3.26㎖)용액에 아르곤 기류하에 디메틸 3, 3-디플루오로-2-옥소헵틸포스포네이트(11.9g)을 적가하고 생성된 혼합물을 1시간동안 교반한다. 용액을 0℃으로 냉각한후, 메틸렌클로라이드에 용해된 상기에서 수득한 알데히드(30) 용액에 적가하고 혼합물을 실온에서 14시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 아세트산, 셀라이트 및 요오드화 칼륨 포화 수용액으로 처리하고 여과한다.

여과액을 통상적인 방법으로 처리하고 조생성물을 컬럼 크로마토그래피하여 표제 화합물(31)을 수득한다.

수율 : 7.787g(44.3%)

1-3) (1S, 5R, 6R, 7R)-6-(4, 제조

에틸 아세테이트에 용해된 (1S, 5R, 6R, 7R)-6-{(E)-4, 용액에 5%Pd/c(촉매량)을 가하고 생성된 혼합물을 실온의 수소기류하에서 7시간동안 진탕한다. 반응 혼합물을 여과하고 여과액을 감압하에서 농축하여 조생성물로서 표제 화합물(32)를 수득한다. 수율 : 5.48g(97.8%)

1-4) (1S, 5R, 6R, 7R)-6-{4, 4-디플루오르-5(RS)-히드록시옥틸}-7-테트라히드로피라닐옥시-2-옥사비시클로 [3.3.0]-옥탄-3-온(33)의 제조

메탄올에 용해된 (1S, 5R, 6R, 7R)-6-(4, 수소화붕소나트륨(0.800g)을 0℃에서 가하고 생성된 혼합물을 10분간 교반한다. 반응 혼합물을 통상적인 방법으로 처리하고 수득된 조생성물을 컬럼 크로마트그래피하여 표제 화합물 (33)을 수득한다. 수율 : 5.46g(99.5%)

1-5) 16,16-디플루오로-13, 14-디히드로-11-테트라히드로피라닐옥시-$PGE_{2\alpha}$메틸 에스테르(36)의 제조

톨루엔에 용해된(1S, 5R, 6R, 7R)-6-{4, 아르곤 기류하에서 -78℃으로 냉각시킨다.

이 용액에 톨루엔에 용해된 디이소부틸알루미늄 수소화물 용액(1.5M, 9.6㎖)을 적가하고, 30분간 교반한다.

반응 혼합물을 메탄올과 로셀염 포화수용액으로 처리한다. 이어서 용액을 통상적인 방법으로 처리하여 조생성물로서 락톨(34)을 수득한다.

테트라히드로푸란에 용해된 4-카르복시부틸 트리페닐포스핀 브로마이드(11.72g)의 현탁액에 테트라히드로푸란에 용해된 tert-부톡시화 칼륨 용액(1.0M, 52.84㎖)을 아르곤 기류하에서 적가하고 생성된 혼합물을 20분간 교반한다. 용액을 0℃으로 냉각하고 테트라히드로푸란에 용해된 락톨(34)용액과 혼합한다. 생성된 혼합물을 실온에서 15기간 교반한 다음 통상적인 방법으로 처리하여 조생성물로서 카르복실산(35)을 수득한다.

아세토니트릴에 용해된 카르복실산(35)용액에 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔-(DBU)(4.0㎖)과 요오드화 메틸(1.7㎖)을 아르곤 기류하에서 가하고 생성된 용액을 60℃에서 30분간 교반한다. 이 용액을 통상적인 방법으로 처리하고 생성물을 컬럼 크로마토그래피하여 표제 화합물(36)을 수득한다. 수율 : 2.737g(84.5%)

1-6) 16,16-디플루오로-13,14-디히드로-15-테트라히드로피라닐옥시-$PGE_{2\alpha}$메틸 에스테르(37)의 제조

크롬산 무수물(16.18g)과 피리딘(26.2㎖)으로부터 통상적인 방법으로 제조되어 메틸렌 클로라이드에 용해된 콜린스 시약의 용액에 메틸렌 클로라이드에 용해된 16, 16-디플루오로-13, 14-디히드로-15-케토-11-테트라히드로피라닐옥시-PGE_2 메틸 에스테르(37)의 제조 크롬산 무수물(16.18g)과 피리딘(26.2㎖)으로부터 통상적인 방법으로 제조되어 메틸렌 클로라이드에 용해된 콜린스 시약의 용액에 메틸렌 클로라이드에 용해된 16,16-디플루오로-13,14-디히드로-11-테트라히드로피라닐옥시-$PGF_{2\alpha}$메틸 에스테르(36)(2.646g)용액을 아르곤 기류하 -20℃에서 가한다. 생성된 혼합물을 동일한 온도에서 2시간동안 교반하고 -5℃에서 9시간동안 교반한다. 이 용액을 에테르와 황산수소나트륨으로 처리하여 과한다. 여과액을 감입하에서 농축하고 잔류물을 컬럼 크로마토그래피하여 표제 화합물(37)을 수득한다. 수율 : 1.890g(64.4%)

1-7) 16,16-디플루오로-13,14-디히드로-15-케토-PGE_2메틸 에스테르(38)의 제조

아세트산 : 물 : 테트라히드로푸란(3 : 1 : 1)의 혼합용매에 16,16-디플루오로-13,14-디히드로-15-케토-11-테트라히드록시피라닐옥시-PGE2 메틸 에스테르(37)(2.809g)을 용해시키고 생성된 용액을 60℃에서 5시간동안 교반한다. 생성된 혼합물을 감압하에서 농축하고 잔류물을 크로마토그래피하여 표제 화합물(38)을 수득한다. 수율 : 1.755g(75.5%)

1-8) 16, 16-디플루오로-13, 14-디히드로-15-PGE1 메틸 에스테르 (39)의 제조

에틸 아세테이트에 용해된 16, 16-디플루오로-13, 14-디히드로-15-케토-PGe2 메틸 에스테르 (38)(1.755g)의 용액에 Pd/C(촉매량)을 가하고 혼합물을 수소기류하 실온에서 6시간동안 진탕한다. 반응 혼합물을 여과한다. 여과액을 농축하고 잔류물을 컬럼 크로마토그래피하여 표제 화합물(39)을 수득한다. 수율 : 1.655g(93.8%)

^{1}H NMR($CDC1_3$ δ : 0.87(3H, t, J=7Hz), 1.15～2.05(23H, m), 2.11～2.30(3H, m), 2.50(1H, dd, J=7.5 및 17Hz), 3.10～3.20(1H, br), 3.71(3H, s), 4.05～4.20(1H,m), MS(DI～EI)m/z404(M^+) 355(M^+-H_2O-CH_3O), 297(M^+ $C_5H_9F_2$)

실시예 2

16, 16-디플루오로-13, 14-디히드로-15-케토-PGE_1(39′)의 제조

2-1) (15RS)-16, 16-디플루오로 13, 14-디히드로-11-O-테트라히드로피라닐-$PGF_{2\alpha}$ 벤질 에스테르(36)의 제조

디클로로메탄(300㎖)에 용해된 16, 16-디플루오로-13, 14-디히드로-11-O-테트라히드로피라닐-$PGF_{2\alpha}$ (35)(2.33g)의 용액에 DBU(2.1㎖)와 벤질 브로마이드(2.2㎖)을 가하고 생성된 혼합물을 실온에서 1.5시간동안 교반한다. 반응 혼합물을 통상적인 방법으로 처리하고 조생성물을 실리카겟 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(36)을 수득한다. 수율 : 2.522g(96.1%)

2-2) 16, 16-디플루오로-13, 14-디히드로-15-케토-11-0-테트라히드로피라닐-PGE $_2$ 벤질 에스테르(37)의 제조

크롬산 무수물(13.5g)과 디클로로메탄(300㎖)에 용해된 피리딘(21.8㎖)을 사용하여 제조한 콜린스 시약에 셀라이트(40g)과 (15RS) 16, 16-디플루오로-13, 14-디히드로-11-0-테트라히드로피라닐-$PGF_{2\alpha}$ 벤질 에스테르(36)(2.550g)을 가한다. 반응 혼합물을 통상적인 방법으로 처리하고 조생성물을 실시카겟 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(37)을 수득한다. 수율 : 1.991g(78.6%)

2-3) 16, 16-디플루오로-13, 14-디히드로-15-케토-PGE_2 벤질 에스테르(38)의 제조

아세트산 : THF : 물(3 : 1 : 1 : 1, 50㎖)의 혼합용매에 16,16-디플루오로-13,14-디히드로-15-케토-11-0-테트라히드로피라닐-PGE $_2$ 벤질 에스테르(37)(1.550g)을 용해시키고, 이 용액을 50℃에서 4시간동안 방치한다. 반응 혼합물을 통상적인 방법으로 처리하고 조생성물을 실리카겟 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(38)을 수득한다. 수율 : 1.225g(92.9%)

2-4) 16,16-디플루오로-13,14-디히드로-15-케토-PGE_1(39′)의 제조

에틸 아세테이트(30㎖)에 용해된 16, 16-디플루오로-13, 14-디히드로-15-케토-PGE $_2$ 벤질 에스테르(38)(0.844g)의 용액에 5%Pd/C를 가하고 혼합물을 수소기류하에서 진탕한다. 반응 혼합물을 통상적인 방법으로 처리하고 조생성물을 실리카겟 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(43)을 수득한다. 수율 : 0.404g

^{1}H NMR($CDC1_3$ δ : 0.94(t,3H_1 J=7.5Hz). 1.20～2.70(m, 26H), 4.19(m, 1H), 4.80(br, 2H). MS(DI～EI)m/z 390(M^+), 372(M^+-H_2O), 354(M^+ -2H_2O)

제조예 3

5(RS)-플루오로-13, 14-디히드로-6, 15-디케토-PGE $_1$ 메틸 에스테르[IUPAC 명명 : 5(RS)-플루오로-7{(1R, 2S, 3S)-3-히드록시-2-3(3-옥소옥틸-5-옥소시클로펜틸}-6-옥소헵타노에이트]의 제조.

3-1) (1S, 5R, 6R, 7R)-6-[(E)-3-옥소-1-옥테닐]-7-(4-페닐) 벤조일옥시-2-옥사비시클로[3.3.0]옥탄-3-온(42)의 제조

디클로로메탄에 용해된 시판되는(-)-코레이 락톤(40)(10.0g)을 콜린스 산화시켜 알데히드(41)을 수득하고, 디메틸(2-옥소헵틸)포스포네이트(6.21g)에서 제조한 음이온과 반응시킨다. 반응 혼합물을 통상적인 방법으로 처리하여 수득한 조생성물을 컬럼 크로마토그래피하여 표제 화합물(42)를 수득한다. 수율 : 7.45g(60%)

3-2) (1S, 5R, 6R, 7R)-6-[(E)-3(RS)-히드록시-1-옥테닐]-7-(4-페닐) 벤조일옥시-2-옥사비시클로-[3.3.0]-옥탄-3-온(43)의 제조

메탄올에 용해된 (1S, 5R, 6R, 7R)-6-[(E)-3-옥소-1-옥테닐]-7-(4-페닐)벤조일옥시-2-옥사비시클로[3.3.0]옥탄-3-온(42)(7.45g)용액에 -20℃에서 세륨 클로라이도(III) 헵타하이드레이트(0.69g)을 가한 뒤 혼합물을 1시간동안 교반한다.

반응 혼합물을 통상적인 방법으로 처리하여 수득한 조생성물을 컬럼 크로마토그래피하여 다이아스테레오머 혼합물로서 표제 화합물(43)을 수득한다. 수율 : 7.64g(이론치)

3-3) (1S, 5R, 6R, 7R)-6-[(E)-3(RS)-t-부틸-디메틸실릴옥시-1-옥테닐]-7-(4-페닐) 벤조일옥시-2-옥사비시클로[3.3.0]옥탄-3-3온(44)의 제조

디메틸포름아미드에 용해된(1S, 5R, 6R, 7R)-6-[(E)-3(RS)-히드록시-1-옥테닐]-7-(4-페닐) 벤조일옥시-2-옥사비시클로[3.3.0]옥탄-3-온(43)(7.65g)의 용액에 이미다졸(2.27g)과 t-부틸디메틸실릴 클로라이드(3.78g)을 가하고 혼합물을 1시간동안 교반한다.

반응 혼합물을 통상적인 방법으로 처리하여 수득한 조생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피하여 다이아스테레오며 혼합물로서 표제 혼합물(44)를 수득한다. 수율 : 7.49g(80%)

3-4) (1S, 5R, 6R, 7R)-6-[(E)-3(RS)-t-부틸디메틸실릴옥시-1-옥테닐]-7-히드록시-2-옥사비시클로[3.3.0] 옥탄-3-온(45)의 제조

(1S, 5R, 6R, 7R)-6-[(E)-3(RS)-t-부틸디메틸실릴옥시-1-옥테닐]-7-(4-페닐) 벤조일옥시-2-옥사비시클로[3.3.0]옥탄-3-온(44)(7.49g), 탄산칼륨(1.10%) 및 메탄올의 혼합물을 실온에서 16간동안 교반한다. 반응 혼합물을 통상적인 방법으로 처리하여 수득한 조생성물을 실리카겟 컬럼 크로마토그래피하여 디아이스테레오머의 혼합물로서 표제 화합물(45)를 수득한다. 수율 : 4.69g(92%)

3-5) (1S, 5R, 6R, 7R)-6-[(E)-3(RS)-t-부틸디메틸실릴옥시-1-옥테닐]-7-테트라히드로피라닐옥시-2-옥사비시클로 [3.3.0] 옥탄-3-온(46)의 제조.

메틸렌 클로라이드에 용해된 (1S, 5R, 6R, 온(45)(4.69g)에 디히드로피란(5.17g) 및 피리디늄 p-톨루엔술포네이트(0.77g)을 가하고 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 교반한다. 반응 혼합물을 통상적인 방법으로 처리하여 수득한 조생성물을 실리카겟 컬럼 크로마토그래피하여 다이아스테레오머의 혼합물로서 표제합물(46)을 수득한다. 수율 : 5.37g(94%)

3-6) 메틸 2-{(1R, 2R, 3R, 5S)-2-[(E)-3(RS)-t-부틸디메틸실릴옥시-1-옥테닐]-5-히드록시테트라히드로피라닐옥시-시클로펜틸} 아세테이트(47)의 제조

메탄올과 물(4 : 1)의 혼합용매에 용해된(1S, 5R, 6R, 7R)-6-[(E)-3(R

S)-t-부틸 용액에 수산화리튬(0.33g)을 가한다. 생성된 혼합물을 실온에서 16기간동안 교반한다. 생성된 혼합물을 중화시키고 에틸 아세테이트로 추출한다. 이어서, 유기층을 분리하고 여기에 디아조메탄의 에테르 용액을 가한다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간동안 교반한다. 반응 혼합물을 통상적인 방법으로 처리하여 수득한 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피하여 다이아 스테레오머의 혼합물로서 표제 화합물(47)을 수득한다. 수율 : 1.82g(92%)3-7) 메틸 2-{(1R, 2R, 3R, 아세테이트(48)의 제조

메틸렌 클로라이드에 용해된 메틸 2-{(1R, 2R, 3R, 5S)-2-[(E)-3(RS)-t-부틸디메틸실릴옥시-1-옥테닐]-5-히드록시-테트라히드로피라닐옥시-시클로펜틸} 아세테이트(47)(4.45g)의 용액에 디히드로피란(3.75g)과 피리디늄 p-톨루엔술포네이트(0.56g)을 가하고 생성된 혼합물을 실온에서 16시간동안 교반한다. 반응 혼합물을 통상적인 방법으로 처리하여 수득한 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피하여 다이아스테레오머 혼합물로서 표제 화합물(48)을 수득한다. 수율 : 4.24g(74%)

3-8) 메틸 6-벤조일옥시-2(RS)-{2-[(1R, 2R, 3R, 5S)-2-[(E)-3(RS)-t-부틸디메틸실릴옥시-1-옥테닐]-3, 5-비스-테트라히드로피라닐옥시-시클로펜틸]-1(RS)-히드록시에틸}-2(SR)-플루오로헥산아세테이트(49)의 제조

메틸 2-{(1R, 2R, 3R, 5S)-2-[(E)-3(RS)-t-부틸디메틸실릴옥시-1-옥테닐]-3, 5-비스-테트라히드로피라닐옥시-시클로펜틸}아세테이트(48)(0.5g)의 톨루엔 용액에 DIBAL-H(1.5M, 1.43㎖)의 톨루엔 용액을 -78℃에서 가하고 생성된 혼합물을 1시간동안 교반한다. 반응 혼합물을 통상적인 방법으로 처리하여 조생성물로서 알데히드를 수득한다.

통상적인 방법으로 제조한, 트라히드로푸란(0.94mmol)에 용해된 LDA 용액을 -78℃으로 냉각하고 여기에 메틸 6-벤조일옥시-2(RS)-플루오로헥사오네이트(f)(0.23g)을 가한다. 생성된 혼합물을 10분간 교반하고 여기에 테트라히드로푸란에 용해된 조 알데히드 용액을 가한다. 반응 혼합물을 실온으로 가열하고 동일온도에서 1시간동안 교반한다. 수득한 조생성물을 통상적인 방법으로 처리하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피하여 다이아스테레오머의 혼합물로서 표제 화합물(49)를 수득한다. 수율 : 0.51g(74%)

3-9) 메틸2(RS)-{2-[((1R, 2R, 3R, 5S)-2-[(E)-3(RS)-t-부틸디메틸 실릴옥시-1-옥테닐]-3, 5-비스-테트라히드로피라닐옥시-시클로펜틸]-1(RS)-히드록시에틸}-2(SR)-플루오로-6-히드록시헥 사노에이트(50)의 제조

메탄올에 용해된 메틸 6-벤조일옥시-2(RS)-{2-[(1R, 2R, 3R, 5S)-2-[(E)-3(RS)-t-부틸디메틸실릴옥시-1-옥테닐]-3, 용액에 메탄올에 용해된 탄산칼륨(2.47g)을 가하고 생성된 혼합물을 실온에서 24시간 교반한다. 통상적인 방법으로 수득한 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피하여 표제 화합물(50)을 수득한다. 수율 : 1.50g(69%)

3-10) 7-{(1R, 2R, 3R, 5S)2-[(E)-3(RS)-t-부틸-디메틸실릴옥시-1-옥테닐]-3, 5-비스-테트라히드로피라닐옥시-시클로펜틸]-5(RS)-메톡시카르보닐-5(SR)-플루오로-6-옥소헵타노에이트(51)의 제조

메틸 2(RS)-{2-[(1R, 2R, 3R, 5S)-2-[(E)-3(RS)-t-부틸디메틸실릴옥시-1-옥테닐]-3, 5-비스-테트라히드로피라닐옥시시클로펜틸]-1(RS)-히드록시에틸} -2(SR)-플루오로-6-히드록시헥사노에이트 (50)(1.23g)을 아르곤 기류하 -10℃에서 4.5시간동안 콜린스 산화시킨다. 통상적인 방법으로 수득한 조생성물을 에테르에 용해시키고, 여기에 에테르에 용해된 다아조케탄의 용액을 가한다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간동안 교반한다. 반응 혼합물을 통상적인 방법으로 교반한다. 반응 혼합물을 통상적인 방법으로 처리하여 수득한 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피하여 다이아스테레오머의 혼합물로서 표제화합물(51)을 수득한다. 반응하지 않은 출발물질(50)은 회수한다(0.41g, 회수율 : 33%). 수율 : 0.60g(47%)

3-11) 메틸7-{(1R, 2R, 3R, 5S)-2-[(E)-3(RS)-t-부틸디메틸실릴옥시-1-옥테닐]-3, 5-비스-테트라히드로피라닐옥시시클로펜틸]-5(RS)-플루오로-6-옥소-헵타노에이트(52)의 제조

메틸 7-{(1R, 2R, 3R, 5S)-2-[(E)-3(RS)-t-부틸디메틸실릴옥시-1-옥테닐]-3, 디메틸 술폭시드, 염화나트륨 및 물(50 : 2.8 : 1)의 혼합물에 용해시키고, 생성된 혼합물을 아르곤 기류하 135～140℃에서 1.5시간동안 교반한다. 통상적인 방법으로 처리하여 수득한 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피하여 다이아스테레오머 혼합물로서 표제 화합물(12)를 수득한다. 수율 : 0.55g(75%)

3-12) 메틸 5(RS)-플루오로-7-{(1R, 2R, 3R, 5S)-2-[(E)-3(RS)-t-히드록시-1-옥테닐]-3, 5-비스-테트라히드로피라닐옥시시클로펜틸]-6-옥소헵타노에이트(53)의 제조

테트라히드로푸란에 용해된 메틸 7-{(1R, 2R, 3R,
5S)-2-[(E)-3(RS)-t-부틸디메틸실릴옥시-1-옥테닐]-3, 용액에 테트라히드로푸란에 용해된 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드 용액(1M, 23㎖)을 가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 40시간 교반한다. 통상적인 방법으로 처리하여 수득한 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피하여 표제화합물(53)을 수득한다. 수율 : 0.34g(67%)

3-13) 메틸 5(RS)-플루오로-7-{(1R, 2R, 3R, 5S)-2-[3(RS)-히드록시-1-옥틸]-3, 5-비스테트라-히드로피라닐옥시-시클로펜틸]-6-옥소헵타노에이트(54)의 제조.

에틸 아세테이트에 용해된 메틸5(RS)-플루오로-7-{(1R, 2R, 3R, 5S)-2-[(E)-3(RS)-t-히드록시-1-옥테닐]-3, 5-비스-테트라히드로 피라닐옥시시클로펜틸]-6-옥소헵타노에이트(53)의 용액에 5%의
Pd/C(0.06g)을 가하고, 생성된 혼합물을 수소기류한 실온에서 16시간동안 교반한다. 반응 혼합물을 통상적인 방법으로 처리하여 수득한 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피하여 다이아스테레오머의 혼합물로서 표제 화합물(54)를 수득한다. 수율 : 0.30g(88%)

3-14) 메틸 5(RS)-플루오로-7-{(1R, 2R, 3R, 5S)-2-[3-옥소-옥틸]-3, 5-비스테트라히드로피라닐옥시-시클로펜틸]-6-옥소헵타노에이트(55)의 제조.

아세톤에 용해된 메틸 5(RS)-플루오로-6-옥소-7-{(1R, 2R, 3R, 5S)-2-[3(RS)-히드록시-1-옥틸]-3, 5-비스-테트라히드로피라닐옥시-시클로펜틸]-6-옥소-헵타노에이트(54)(0.30g)의 용액에 존스 시약(2.60M, 0.6㎖)을 가하고 생성된 혼합물을 -30℃에서 1.5시간 교반한다. 반응 혼합물을 통상적인 방법으로 처리하여 수득한 조생성물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피하여 다이아스테레오머 혼합물로서 표제 화합물(55)를 수득한다. 수율 : 0.24g(80%)

3-15) 메틸 5(RS)-플루오로-7-{(1R, 2R, 3R)-3-t-부틸디메틸실릴옥시-5-옥소-2-(3-옥소-옥틸)-시클로펜틸]6-옥소헵타노에이트(57)의 제조.

메틸 5(RS)-플루오로-6-옥소-7{(1R, 2R, 3R, 5S)-2-[3-옥소-옥틸]-3, 5-비스-테트라-히드로피라닐옥시-시클로펜틸}-6-옥소-헵타노에이트(55)(0.24g)을 아세트산, 테트라히드로푸란 및 물(3 : 1 : 1)의 혼합 용매에 용해시키고 생성된 혼합물을 45℃에서 4.5시간동안 교반한다. 통상적인 방법으로 처리하여 수득한 조생성물을 실리가겔 컬럼 크로마토그래피하여 디올 생성물(56)(0.15g)을 수득한다.

디메틸포름아미드에 용해된 디올 생성물(56)(0.15g)에 이미다졸(0.35g)과 t-부틸-디메틸실릴 클로라이드(0.38g)을 가하고 생성된 혼합물을 실온에서 5시간동안 교반한다. 통상적인 방법으로 처리하여 스득한 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피하여 모노실릴 생성물(0.135g)을 수득한다.

모노실릴 생성물(0.135g)을 실온에서 15분간 메틸렌 클로라이드 내에서 콜린스 산화시킨다. 통상적인 방법으로 처리하여 수득한 조생성물을 실리카겔 크로마토그래피하여 표제 화합물(57)을 수득한다. 수율 : 0.10g(49%, 출발물질(55))

3-16) 5(RS)-플루오로-13, 14-디히디르-6, 15-디케토=PGE_1 메틸 에스테르(58)의 제조

디클로로메탄에 용해된 메틸 5(RS)-플루오로-7-{(1R, 2R, 3R)-3-t-부틸디메틸실릴옥시-5-옥소-2-(3-옥소-옥틸)-시클로펜틸} -6-옥소헵타노에이트(57)(0.05g) 용액에 플루오로화 수소-피리딘(70 : 30, 0.40㎖)의 용액을 가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 7시간동안 교반한다. 통상적인 방법으로 처리하여 수득한 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피하여 표제 화합물(58)을 수득한다. 수율 : 0.38g(93%)

^{1}H NMR($CDCl_3$)δ : 0.87(3H, t, J=6.8Hz), 1.16～2.05(14H, m), 2.23～3.15(1H, m), 3.66(3H, s), 3.98～4.12(1H, m), 4.62～4.70(0.5H, m), 4.85～4.95(0.5H, m)

출발물질의 제조 : 메틸 6-벤조일옥시-2(RS)-플루오로-헥사노에이트(f)

1) 벤질 6-히드록시헥사노에이트(b)의 제조

ε-카프로락톤(a)(40g)과 벤질 알콜 및 p-톨루엔 술폰산 일수화물(0.7g)을 100℃에서 16시간동안 교반한다. 반응 혼합물을 통상적인 방법으로 처리하여 감압하(1㎜Hg, 140～154℃)에서 증류하여 표제 화합물(b)를 수득한다. 수율 : 27.37g(35%)

2) 벤질 6-벤조일옥시헥사노에이트(c)의 제조

메틸렌 클로라이드에 용해된 벤질 6-히드록시헥사노에이트(b)용액에 4-디메틸 아미노피리딘(19.5g)과 벤조일 클로라이드(19.53g)을 가하고, 반응 혼합물을 2시간동안 교반한다. 반응 혼합물을 통상적인 방법으로 처리하고 감압하(1㎜Hg, 190～215℃)에서 증류하여 표제 화합물(c)를 수득한다. 수율 : 38.09g(95%)

3) 6-벤조일옥시-헥사노산(d)의 제조

에틸 아세테이트에 용해된 베질 6-벤조일옥시-헥사노에이트(c)(38.09g) 용액에 5%Pd/C(3g)을 가하고 반응 혼합물을 수소기류하에서 24시간 교반한다. 통상적인 방법으로 처리하여 수득한 조생성물을 감압하(1㎜Hg, 182～192℃)에서 증류하여 표제 화합물(d)를 수득한다. 수율 : 4.92g(90%)

4) 메틸 6-벤조일옥시-2(RS)-브로모-헥사노에이트(e)의 제조

티오닐 클로라이드(22㎖)를 6-벤조일옥시헥사노산(d)(14.92g)에 적가하고, 생성된 혼합물을 65℃에서 1시간동안 교반한다. 반응 혼합물에 사염화탄소(50㎖), N-브로모숙신이미드(22.5g) 및 48% 브름화수소산(5방울)을 가하고, 생성된 혼합물을 85℃에서 20시간 교반한다. 반응 혼합물을 그대로 두어 냉각시키고, 여과하여 고체 생성물을 제거한다. 여과액을 감압하에서 농축한다. 수득한 잔류물을 메탄올에 용해시키고, 생성된 혼합물을 실온에서 교반한다. 통상적인 방법으로 처리하여 수득한 조생성물을 시리카겔 컬럼 크로마토그래피하여 표제 화합물(e)를 수득한다. 수율 : 14.02g(67%)

5) 메틸 6-벤조일옥시-2(RS)-플루오로헥사노에이트(f)의 제조

메틸 6-벤조일옥시-2(RS)-브로모헥사노에이트(e)(14.02g) 플루오르화 칼륨(12.59g) 및 아세트아미드(12.3g)의 혼합물을 105℃에서 6시간 교반한다. 통상적인 방법으로 처리하여 수득한 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피하여 표제 화합물(f)와 메틸 6-벤조일옥시헥사노에이트(g)(3.11g, 수율 : 29%)를 수득한다. 수율 : 5.28g(46%)

^{1}H NMR($CDCl_3$)δ : 1.55～2.18(6H, m), (3.79)(3H, s), 4.33(2H, t, J=7Hz), 4.77～4.86(0.5H, m), 5.05～5.12(0.5H, m), 7.40～7.62(3H, m), 8.00～8.10(2H, m).

제조예 4

5, 5,-디플루오로-13, 14-디히드로-6- 15-디케토-PGE_1 메틸 에스테르(72)의 제조

4-1) (1S, 5R, 6R, 7R)-6-[(E)-3-옥소-1-옥테닐]-7-(4-페닐벤조일옥시)-2-옥사비시클로 [3.3.0]옥탄-3-온(42)의 제조

디클로로메탄(160㎖)중에 용해시킨 코레이-락톤(40)(10.0g)을 DMSO(79.

2g), 디시클로헥실카르보디이미드(24.0g), 피리딘(2.3㎖) 및 트리플루오로아세트산(1.1㎖)을 사용하여 모파트 산화시켜 코레이-락톤 알데히드(2a)를 수득한다. 별도로 디클로메탄 중의 디메틸(2-옥소헵틸) 포스포네이트(6.31

g) 및 수소화 나트륨(60%, 0.13g)로부터 디메틸(2-옥소헵틸) 포스포네이트 음이온을 제조하고, 앞서 수득한 알데히드의 용액(160㎖)을 여기에 적가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 11.5시간동안 교반한다. 통상적인 방법으로 처리하여 수득한 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피하여 표제화합물(42)을 수득한다. 수율 : 10.8g(85.3%)

4-2) (1S, 5R, 6R, 7R)-6-(3-옥소-1-옥테닐)-7-(4-페닐벤조일옥시)-2-옥사비시클로 [3.3.0]옥탄-3-온(4a)의 제조

에틸 아세테이트(150㎖)중의 (1S, 5R, 6R, 및 5% Pd/C(1.02g)의 혼합물을 수소 대기하에 3시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 통상의 방법으로 처리하여 표제 화합물(4a)을 습득한다. 수율 : 8.20g

4-3) (1S, 5R, 6R, 7R)-6-(3, 3-에틸렌-디옥시옥틸-7-(4-페닐벤조일옥시)-2-옥사비시클로 [3.3.0]-옥탄-3-온(5)의 제조.

톨루엔(100㎖)중의 (1S, 5R, 6R, 용액에 에틸렌 글리콜(23.0g) 및 p-톨루엔술폰산(0.41g)을 가하고, 생성된 혼합물을 4시간동안 환류시킨다. 반응시 형성된 물을 공비 증류에 의해 제거한다. 반응 혼합물을 통상의 방법으로 처리하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피하여 표제 화합물(5a)을 수득한다. 수율 : 8.23g(91.3%)

4-4) (1S, 5R, 6R, 7R)-6-(3, 3-에틸렌-디옥시옥틸)-7-히드록시-2-옥사비시클로[3.3.0]옥탄-3-온(6a)의 제조.

메탄올(200㎖)중의 (1S, 5R, 6R, 7R)-6-(3, 3-에틸렌디옥시옥틸-7-(4-페닐벤조일옥시)-2-옥사비시클로[3.3.0]옥탄-3-온(5a)(8.20g)의 용액에 탄산 칼륨(1.15g)을 가하고, 얻어진 혼합물을 하룻밤 교반하고, 여기에 아세트산(1㎖)을 가한다. 통상의 방법으로 처리하여 수득된 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피하여 표제화합물(6a)을 수득하다. 수율 : 4.70g(90.0%)

4-5) (1S, 5R, 6R, 7R)-6-(3, 제조.

디클로로메탄(200㎖)중의 (1S, 5R, 6R, 7R)-6-(3, 3-에틸렌디옥시옥틸)-7-히드록시-2-옥사비시클로[3.3.0]옥탄-3-온(6a)(4.70g)의 용액을 빙냉시키고, 여기에 디히드로피란(2.41g) 및 p-톨루엔 술폰산(0.23g)을 가하고, 생성된 혼합물을 1.5시간동안 교반한다. 통상의 방법으로 처리하여 수득한 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피하여 표제 화합물(59)을 수득한다. 수율 : 5.54g(93%)

4-6) 메틸 2-{(1S, 2R, 3R, 5S)-2-(3, 3-에틸렌디옥시옥틸)-3-(테트라히드로피라옥시)-5-히드록시시클로펜틸} 아세테이트(61)의 제조.

(1S, 5R, 6R, 7R)-6-(3, 메탄올(61㎖)에 용해시키고, 여기에 5% 수산화 칼륨 수용액(37㎖)을 가한다. 생성된 혼합물을 50℃에서 30분간 교반한다. 빙냉동안, 반응혼합물을 수성 0.5N 염산으로 중화시키고, 통상의 방법으로 처리하여 수득된 산(60)을 디아조메탄으로처리하여 표제화합물(61)을 수득한다. 수율 : 5.74g

4-7) 메틸-2-[(1S, 2R, 3R, 5S)-2-(3, 3-에틸렌디옥시옥틸)-3-(테트라히드로피라닐옥시)-5-(t-부틸실릴옥시)-시클로펜틸]-아세테이트(62)의 제조

DMF(80㎖)중의 메틸 2-[(1S, 2R, 3R, 5S)-2-(3, 용액에 t-부틸디메틸실릴 클로라이드(2.11g) 및 아미다졸(0.95g)을 가하고, 생성된 혼합물을 교반한다. 통상의 방법으로 처리하여 수득된 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피하여 표제 화합물(62)을 수득한다. 수율 : 5.41g(71.2%)

4-8) 2-[(1S, 2R, 3R, 5S)-2-)3, 3-에틸렌디옥시옥틸)-3-(테트라히드로피라닐옥시)-5-(t-부틸디메틸실릴옥시)시클로펜틸] 에탄올(63)의 제조.

메틸2-[(1S, 5R, 6R, 7R)-2-(3, 3-에틸렌디옥시옥틸)-3-(테트라히드로피라닐옥시)-5-(t-부틸디메틸실록시) 시클로펜틸]아세테이트(62)를 에테르(150㎖)중의 수소화알루미늄리튬으로 환원시킨다. 통상의 방법으로 처리하여 수득된 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피하여 표제 화합물(63)을 수득한다. 수율 : 4.81g(93.8%)

4-9) 2-[(1S, 5R, 6R, 7R)-2-(3, 3-에틸렌디옥시옥틸)-3-(테트라히드로피라닐옥시)-5-(t-부틸디메틸실릴옥시) 시클로펜틸]아세트알데히드(64)의 제조.

디클로로메탄(50㎖)중의 2-[(1S, 5R, 6R, 7R)-2-(3, 3-에틸렌디옥시옥틸)-3-(테트라히드로피라닐옥시)-5-(t-부틸실록시) 시클로펜틸] 에탄올(63)의 용액을 옥살릴 클로라이드(1.78g), DMSO(2.19g) 및 트리에틸아민(4.37g)을 사용하여 스완 산화시켜 표제 화합물(12)을 수득한다. 수율 : 4.60g(96.0%)

4-10) 1-[(1R, 2R, 4R, 5R)-2-테트라히드로피라닐옥사-4-t-부틸실릴옥시-5-{2(RS)-히드록시-3, 3-디플루오로-7-t-부틸 디메틸실릴옥시-4-헵티닐}-시클로펜틸]-3, 3-에틸렌 디옥시-옥탄(65)의 제조.

THF(25㎖)중의 2-[(1S, 2R, 3R, 5S)-2-(3, 3-에틸렌디옥시옥틸)-3-(테트라히드로피라닐옥시)-5-(t-부틸실록시) 시클로펜틸]아세트알데히드(64)(1.00g)의 용액에 활성화 아연 분말(2.54g)을

가하고, 빙냉하에, THF(5㎖)중의 1-브로모-1, 1-디플루오로-5-(t-부틸-디메틸실릴옥시)-2-펜틴(i)(0.92g)의 용액을 생성된 혼합물에 적가한다. 생성된 용액에 염화 수은(0.11g)을 가하고, 초음파 조사하에 생성된 혼합물을 교반한다. 반응 혼합물을 통상의 방법으로 처리하고, 얻어진 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피하여 표제 화합물(65)을 수득한다. 수율 : 1.40g(95.9%)

4-11) 1-[(1R, 2R, 4S, 5R)-2-테트라히드로피라닐옥시-4-히드록시-5-{2(RS), 7-디히드록시-3, 3-디플루오로-4-헵틸}시클로펜틸]-3, 3-에틸렌디옥시옥탄(67)의 제조.

THF(151㎖)중의 1-[(1R, 2R, 4R, 5R)-2-테트라히드로피라닐옥시-4-

t-부틸실록시-5-{2(RS)-히드록시-3, 3-디플루오로-7-t-부틸디메틸실릴옥시-4-헵티닐} 시클로펜틸]-3, 3-에틸렌디옥시-옥탄(65)(0.96g)의 용액을 빙냉시키고, 여기에 테트라부틸 암모늄 플루오라이드(1M, 0.57㎖)을 가하고 얻어진 혼합물을 12시간동안 교반한다. 반응 혼합물을 통상의 방법으로 처리하고, 수득된 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피하여 트리올(66)(0.492g)을 수득한다.

트리올(66)을 에틸 아세테이트(50㎖)중의 5%Pd/C(0.06g)으로 촉매적 수소화 반응시킨다. 반응 혼합물을 통상의 방법으로 처리하고, 수득된 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피하여 표제 화합물(67)을 수득한다. 수율 : 0.487g(98.6%)

4-12) 5, 5-디플루오로-6-케토-11-피라닐옥시-15, 15-에틸렌디옥시-13, 14-디히드로-PGE$_1$ 메틸 에스테르(70)의 제조.

디클로로메탄(18㎖)중의 1-[(1R, 2R, 4S, 5R)-2-테트라히드로피라닐옥시-4-히드록시-5-{2(RS), 7-디히드록시-3, 3-디플루오로-4-헵타닐} 시클로펜틸]-3, 3-에틸렌디옥시옥탄(67)(0.487g)의 용액을 옥살릴 클로라이드(1.17g), DMSO(1.51g) 및 트리에틸아민(3.1g)을 사용하여 스완 산화시켜 디케토알데히드(68)(0.321g, 수율 : 67.3%)을 수득한다.

-50℃~40℃의 온도에서 존스 시약(2.67M, 153.6μ)을 사용하여 수득된 디케토알데히드(68)(0.212g)를 존스 산화시켜 카르복실산(69)을 수득하고, 이를 디아조메탄과 반응시켜 메틸 에스테르를 수득한다. 수득된 조생성물을 실리카 컬럼 크로마토그래피하여 표제 화합물(70)을 수득한다. 수율 : 0.152g(67.8%)

4-13) 5, 5-디플루로오-13, 14-디케토-PGE$_1$메틸 에스테르(72)의 제조.

아세트산/THF/물(2/1/1)의 혼합 용매(6㎖)중의 5, 5-디플루오로-6-케토-11-피라닐옥시-13, 14-디히드로-15, 15-에틸렌디옥시-PGE $_1$ 메틸 에스테르(70)(0.152g)의 용액을 45℃~50℃에서 2.5시간동안 유지시킨다. 반응 혼합물을 통상의 방법으로 처리하고 수득된 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피하여 표제 화합물(72)을 수득한다. 수율 : 0.101g(87.0%)

* 13, 14-디히드로-6, 15-디케토-5, 5-디플루오로-PGE$_1$ 메틸에스테르.

^{1}H NMR($CDCl_3$)δ : 0.88(t, 3H, J=6.6Hz), 1.10~1.40(m, 4H), 1.45~2.20(m, 10H), 2.20~3.15(m, 1H), 3.67(s, 3H), 4.00~4.18(m, 1H).

MS(DI/EI)m/z 418(M^+), 400(M^+-H_2O), 360(M^+-HF-H_2O), 99($C_6H_{11}CO^+$)

출발물질 : 5-(t-부틸-디메틸실록시)-1-브로모-1, 1-디플루오로-3-펜틴(i)의 제조

1) 5-(t-부틸디메틸실록시)-3-펜틴(h)의 제조.

DMF(80㎖)중의 3-부틴-1-올(g)(10.0g)의 용액에 t-부틸디메틸실릴 클로라이드(21.5g) 및 아미다졸(10.6g)을 가하고, 생성된 혼합물을 35℃에서 7시간동안 유지시킨다. 반응 혼합물을 통상의 방법으로 처리하고 수득된 조 생성물을 증류하여 표제 화합물(h)을 수득한다. 수율 : 17.4g(66%)

2) 5-(t-부틸-디메틸실록시-1-브로모-1, 1-디플루오로-3-펜틴)(i)의 제조.

THF(100㎖)중의 5(t-부틸디메틸실록시)-3-펜틴(h)(8.00g)의 용액을 -20℃으로 냉각시키고, 여기에 n-부틸리튬(1.6M, 27.1㎖)을 적가한다. 생성된 혼합물을 0℃에서 방치하고, THF(5㎖)중의 디브로모디플루오로메탄의 용액을 가하고, 혼합물을 2시간동안 교반한다. 반응 혼합물을 통상의 방법으로 처리하고 수득된 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피하여 표제 화합물(i)을 수득한다. 수율 : 3.6g(27%)

제제예 1

(주사용 분말)

(중량부)

13, 14-디히드로-15-케토-16, 16-디플루오로-PGE$_2$ 1

만니톨
5

증류수
0.4

상기 성분들을 혼합, 교반, 살균, 여과 및 동결건조하여 주사용 분말을 수득한다.

제제예 2

(주사액)

(중량부)

13, 14-디히드로-15-케토-16, 16-디메틸-PGE_2 0.2

비이온성 계면 활성체 2

증류수
98

상기 성분들을 혼합하고 살균하여 주사액을 수득한다.

제제예 3

메탄올(10㎖)중에 용해시킨 13, 14-디히드로-15-케토-16, 16-디플루오로-20-에틸-PGF_2 (50㎎)을 만니톨(18.5g)과 혼합한다. 혼합물을(구멍 크기가 지름 30㎜인 체를 사용하여) 체별하고, 건조하고, 다시 체별한다. 이렇게 수득된 분말을 미세한 과립의 실리카 겔(에어로실*, 200g)과 혼합하고, 번호3 경질 젤라틴 캡슐(100)에 충진시켜 캡슐당 13, 14-디히드로-15-케토-16, 16-디플루오로-20-에틸-PGE_2 0.5㎎을 함유하는 장내 용해 캡슐을 수득한다.

* 등록 상표

제제예 4

(경구투여용 분발)

(중량부)

13, 14-디히드로-15-케토-16, 16

-디플루우르-$PGF_{2\alpha}$ 메틸에스테르 5

경 무수규산
5

아비셀*
20

락토오스
70

상기 성분들을 혼합하여 경구 투여용 분말을 수득한다.

* 등록상표

제제예 5

(연질 젤라틴 캡슐)

(중량부)

13, 14-디히드로-15-케토-16, 16

-디플루오로-20-메틸-PGE_1 메틸에스테르 1

파나세이트*
20

상기 성분들을 혼합하여 경구 투여용 분말을 수득한다.

* 등록 상표

제제예 6

(장내 용해 캡슐)

메탄올(10㎖)중에 용해시킨 16-데스부틸-13,14-디히드로-15-케토-16-(m-트리플루오로메틸) 페녹시 $PGF_{2\alpha}$ 메틸에스테르(50㎎)를 만니톨(18.5g)과 혼합한다. 혼합물을(구멍크기가 지름 30㎜인 체를 사용하여) 체별하고, 30℃에서 90분간 건조시키고 다시 체별한다. 이렇게 수득된 분말을 미세한 과립인 실리카겔(에어로실*, 200g)과 혼합하고, 번호3 경질 젤라틴 캡슐(100)에 충진시켜 캡슐당 13, 14-디히드로-15-케토-16-데스부틸-16-m-트리플루오로메틸페녹시-$PGF2_{\alpha}$ 메틸 에스테르 0.5㎎을 함유하는 장내용해 캡슐을 수득한다.

* 등록상표

제제예 7

(주사액)

(중량부)

13, 14-디히드로-6, 15-디케토-5, 5

-디플루오로-PGE_1 0.2

비이온성 계면 활성제 2

증류수
98

상기 성분을 혼합하고 살균하여 주사액을 수득한다.

상기 제제예들에서, 활성 성분을 본 발명에서 사용된 화합물의 범위내의 임의의 다른 화합물로 대체할 수도 있다.

제제예 8

(연질 제라틴 캡슐)

(중량부)

13- 14-디히드로-15-케토-16-데스부틸-

16-m-트리플루오로메틸페녹시-PGE_2 메틸에스테르 1

파나세이트*
899

상기 성분들을 혼합하고 연질 젤라틴 캡슐내에 충진시킨다.

* 등록상표

시험예 1

(방법)

시험동물로서, 밤새 단식시킨 수컷의 Crj-위스터 쥐(중량 : 240~270g, 생후 7~8주)를 사용한다.

펜토바르비틸(35㎎/㎏)을 투여함으로써 쥐를 마취시킨다. 털을 깍은 후에, 정중선을 따라 복부 피부를 절개하고 담즙관의 십이지장 개구부를 노출시킨다. 10% 소듐 타우로콜릭 아세테이트 3㎖ 및 0.3㎖ 물 중의 트립신(결정형 III) 1㎎의 용액의 혼합 용액(이하, 이를 혼합용액이라 약기)을 폴리에틸렌 튜브를 통해 담즙관의 십이지장 개구부에 0.1㎖/신체로 역류 주입한다. 주입시에 핀센트로 담즙관을 간쪽에서 블록하여 혼합용액이간 및 십이지장으로 흘러드는 것을 방지한다. 주입을 완결한 후, 핀센트 및 캐뉼라를 제거한다.

시험 화합물을 생리적 식염수에 용해시키고, 조작개시 30분전, 2시간 후 및 4시간 후에 1㎖/㎏의 투여량으로 등 피부에 피하투여한다. 조작개시 6시간 후에, 동물을 사혈하여 혈청중의 아밀라아제 활성을 측정한다. 시험화합물로서, 13, 14-디히드로-15-케토-16, 16-디플루오로-PGE_2 을 사용하다. 동물의 군 편성은 다음과 같다 :

군	약 제	투 여 량	혼합 용액	수
1	부형제	1㎖/㎏	0	6
2	부형제	1㎖/㎏	존 재	8
3	시험 화합물	10μg/㎏	존 재	8
4	시험 화합물	100μg/㎏	존 재	9

(부형제 : 생리적 식염수)

(결과)

결과를 하기 표 1에 나타낸다.

[표 1]

군	아밀라아제 활성 (소모기 U)
1	1308±292
2	10564±3226
3	7736±2297
4	6368±1673

(듀네트 시험, * : p0.01)

상기 결과로부터, 시험 화합물이 실험적 급성 췌장염에서 췌장 기능 개선 활성을 가짐을 명백히 알 수 있다.

하기 데이타에서, NMR 스펙트럼은 히디찌(HITACHI) R-90H를 사용하여 CDC1중에서 측정하고, 질량 스펙트럼은 히디찌(HITACHI)M-80B을 사용하여 70eV의 이온화 포텐셜에서 EI법에 의해 측정한다.

* 13, 14-디히드로-15-케토-16, 16-디플루오로-PGE

H NMR(CDC1)δ : 0.93(t, 3H, J=7.5Hz), 1.20～2.70(m, 2H), 4.20(m, 1H), 5.40(m, 2H)

MS(DI-EI)m/z388(M-HO), 352(M-2HO)

* 13, 14-디히드로-15-케토-16, 16-디플루오로-PGE 이소프로필 에스테르

H NMR(CDC1)δ : 0.93(t, 3H, J=7.5Hz), 1.23(d, J=7.5Hz), 1.23(d, J=7.5Hz), 1.23(D. J=7.5Hz), 1.30～2.70(m, 22H), 2.78(s, H), 4.20(m, 1H), 5.00(ht, 1h, J=7.5Hz)

MS(DI-EI)m/z430(M), 414(M-HO)

* 13, 14-디히드로-15-케토-16, 16-디플루오로-19-데스메틸-PGE 메틸에스테르

H NMR(CDC1)δ : 0.98(t, 3H, J=7.5Hz), 1.50～2.70(m, 20H), 2.94

(s, 1H), 3.68(s, 3H), 4.20(m, 1H), 5.40(m, 2H) MS(DI-EI)m/z 388(M), 370(M-HO), 357(M-HO-CHO), 355(M-HO-CH)

* 13, 14-디히드로-15-케토-16, 16-디플루오로-19-데스메틸-PGE

H NMR(CDC1)δ : 0.98(t, 3H, J=7.5Hz), 1.40～2.70(m, 22H), 4.20(m, 1H), 5.40(m, 2H)

MS(DI-EI)m/z374(M), 356(M-HO), 338(M-2HO)

* 13, 14-디히드로-15-케토-16, 16-디플루오로-11-데히드록시-11-메틸-PGE 메틸 에스테르

H NMR(CDC13)δ: 0.93(t, 3H, J=7.5Hz), 1.14(d, 3H, J=6Hz), 1.25～2.80(m, 22H), 3.63(s, 3H), 5.38(m, 2H)

MS(DI-EI)m/z400(M), 369(M-CH3O)

* 13, 14-디히드로-15-케토-16, 16-디플루오로-PGD 메틸 에스테르

H NMR(CDC13)δ : 0.91(t, 3H, J=7.5Hz), 1.20～3.20(m, 23H), 3.68(s, 3H), 4.44(m, 1H, J=1.2Hz), 5.49(m, 2H)

MS(DI-EI)m/z402(M), 384(M-H2O)M 353(M-HO-CHO)

* 13, 14-디히드로-15-케토-16, 16-디플루오로-20-메틸-PGE

H NMR(CDC13)δ : 0.90(t, 3H, J=7.5Hz), 1.20～2.70(m, 26H), 4.20(m, 1H), 5.41(m, 2H)

MS(DI-EI)m/z402(M), 384(M-HO), 366(M-2HO)

* 13, 14-디히드로-15-케토-16, 16-디플루오로-20-에틸-PGE 메틸 에스테르

H NMR(CDC1)δ : 0.89(t, 3H, J=7.5Hz), 1.20 2.70(m, 26H), 293(

s, 1H), 3.68(s, 3H), 4.20(m, 1h), 5.41(m, 2H)

MS(DI-EI)m/z430(M), 412(M-HO), 399(M-CHO), 381(M-H

O-CHO)

* 13, 14-디히드로-15-케토-16, 16-디플루오로-20-에틸-PGE

H NMR(CDC1)δ: 0.94(t, 3H, J=7.5Hz), 1.20 2.70(m, 27H), 4.21(m, 1H), 5.43(m, 2H)

MS(DI-EI)m/z416(M), 398(M-2HO), 380(M+-2HO)

독성 시험 결과

1. 쥐급성 독성시험(정맥내 투여)

ddy 제5주령 수컷 쥐(1군 3마리)에게 피험 물질 13, 14-디히드로-15-케토-16, 16-디플루오로-PGE를 정맥내 투여하였다. 최고 투여량은 100㎎/㎏으로 하고, 이하공비 5에서 4.5㎎/㎏, 0.8㎎/㎏, 0.16㎎/㎏, 0.032㎎/㎏, 0.0064㎎/㎏, 0㎎/㎏(대조 : 링걸엑)의 총 7군을 설정하였다.

피험물질을 링겔액을 사용하여 용해하고, 10㎎/㎏체중당 투여할 수 있도록 조정하였다.

그결과, 최고 투여량인 100㎎/㎏에서도 폐사예는 발견되지 않았다.

따라서, LD치는 정맥내 투여로 100㎎/㎏이상이라고 추정된다.

2. 쥐 급성 독성 시험(경구 투여)

ddy 계5주령 수컷 쥐(1군 4마리)에게 피험 물질 13, 14-디히드로-15-케토-16, 16-디플루오로-PGE를 경구 투여하였다. 최고 투여량은 100㎎/㎏으로 하고, 이하공비 5에서 4.0㎎/㎏, 0.8㎎/㎏, 0.16㎎/㎏, 0.032㎎/㎏, 0.0064㎎/㎏, 0㎎/㎏(대조 : 증류수)의 총 7군을 설정하였다.

피험 물질을 증류수를 사용하여 용해하고, 20㎖/㎏ 체중당 투여할 수 있도록 조정하였다.

그 결과, 최고 투여량인 100㎎/㎏에서도 폐사예는 발견되지 않았다.

따라서, LD 치는 경구 투여로 100㎎/㎏이상이라고 추정된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

약제학적으로 허용가능한 캐리어, 희석제 또는 부형제와 함께 15-케토-프로스타글란딘 화합물을 함유함을 특징으로 하는 췌장 질병 치료용 약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 15-케토-프로스타글란딘 화합물이 16-모노-또는 디-할로-15-케토-프로스타글란딘 화합물인 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 15-케토-프로스타글란딘 화합물이 13, 14-디히드로-16-모노-또는 디-할로-15-케토-프로스타글란딘 화합물인 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 15-케토-프로스타글란딘 화합물이 13, 14-디히드로-16-모노-또는 디-플루오로-15-케토-트로스타글란딘 화합물인 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 15-케토-프로스타글란딘 화합물이 6, 15-디케토-프로스타글란딘 화합물인 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 15-케토-프로스타글란딘 화합물이 13, 14-디히드로-6, 15-디케토-프로스타글란딘 화합물인 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 15-케토-프로스타글란딘 화합물이 15-케토-20-알킬-프로스타글란딘 화합물인 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 15-케토-프로스타글란딘 화합물이 13, 14-디히드로-15-케토-20-알킬-프로스타글란딘 화합물인 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서, 15-케토-프로스타글란딘 화합물이 13, 14-디히드로-6, 15-디케토-5-모노 또는 디-할로-프로스타글란딘 화합물인 조성물.

청구항 10

15-케토-프로스타글란딘 화합물을 유효 성분으로 하는 혈중 아밀리아제 활성 감소제.