



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0069182
(43) 공개일자 2014년06월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/5575 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2014-7010338(분할)
(22) 출원일자(국제) 2006년04월11일
심사청구일자 2014년05월15일
(62) 원출원 특허 10-2007-7026266
원출원일자(국제) 2006년04월11일
심사청구일자 2011년03월28일
(85) 번역문제출일자 2014년04월17일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2006/308001
(87) 국제공개번호 WO 2006/109881
국제공개일자 2006년10월19일
(30) 우선권주장
60/670,238 2005년04월12일 미국(US)

(71) 출원인
수캄포 아게
스위스 6300 주크 바리슈트라세 22
(72) 발명자
우에노 류지
미국 20854 메릴랜드주 몽고메리 포토맥 스탠모어
드라이브 11025
(74) 대리인
특허법인코리아나

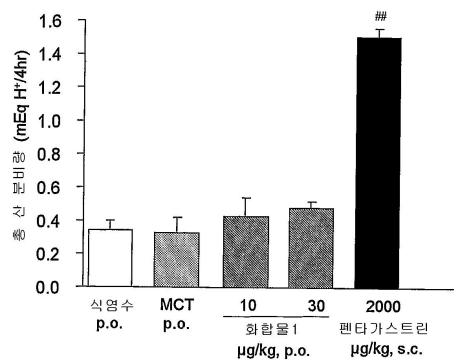
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 위장 장애 치료를 위한 프로스타글란딘 화합물과 양성자 펌프 억제제의 병용

(57) 요약

본 발명은 위장 장애 치료를 위한 (a) 특정 프로스타글란딘 (PG) 화합물과 (b) H^+ , K^+ -ATPase 억제제의 병용에 관한 것이다.

대표도 - 도1

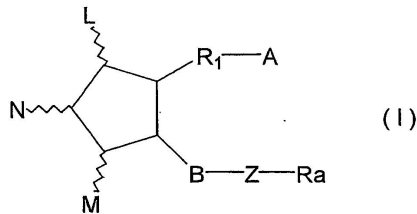


특허청구의 범위

청구항 1

약학 조성물 제조를 위한, 약학적으로 허용가능한 부형제와 회합된 하기 물질의 조합의 용도:

(a) 하기 화학식 (I) 로 나타내는 프로스타글란딘 (PG) 화합물:

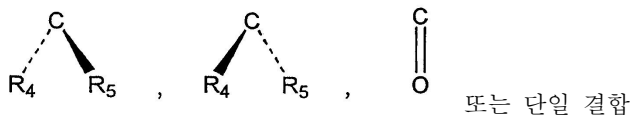


[식 중, L, M 및 N 은 수소, 히드록시, 할로젠, 저급 알킬, 히드록시(저급)알킬, 저급 알카노일옥시 또는 옥소 이고, 여기에서 L 및 M 중 하나 이상은 수소 이외의 기이고, 5-원 고리는 하나 이상의 이중 결합을 가질 수 있고;

A 는 $-\text{CH}_3$, 또는 $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{COCH}_2\text{OH}$, $-\text{COOH}$ 또는 이의 관능성 유도체이고;

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

Z 는



(식 중, R_4 및 R_5 는 수소, 히드록시, 할로젠, 저급 알킬, 저급 알콕시 또는 히드록시(저급)알킬이고, 여기에서 R_4 및 R_5 는 동시에 히드록시 및 저급 알콕시가 아님)이고;

R_1 은, 비치환되거나 할로젠, 알킬, 히드록시, 옥소, 아릴 또는 헤테로시클릭기로 치환되는, 포화 또는 불포화 2가 저급 또는 중급 지방족 탄화수소 잔기이고, 상기 지방족 탄화수소의 탄소 원자 중 하나 이상은 산소, 질소 또는 황으로 임의 치환되고;

R_a 는, 비치환되거나 할로젠, 옥소, 히드록시, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알카노일옥시, 시클로(저급)알킬, 시클로(저급)알킬옥시, 아릴, 아릴옥시, 헤테로시클릭기 또는 헤테로시클릭-옥시기로 치환되는, 포화 또는 불포화 저급 또는 중급 지방족 탄화수소 잔기; 저급 알콕시; 저급 알카노일옥시; 시클로(저급)알킬; 시클로(저급)알킬옥시; 아릴; 아릴옥시; 헤테로시클릭기; 헤테로시클릭-옥시기이고, 단 R_a 는 할로젠으로 치환되고/되거나 Z 는 $\text{C}=\text{O}$ 임] 및

(b) H^+ , K^+ -ATPase 억제제.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 특정 프로스타글란딘 화합물과 H^+ , K^+ -ATPase 억제제를 함유하는 약학 조성물, 및 상기 조성물을 사용하여 포유류 대상체에서 위장 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 양성자 펌프 억제제 (PPI: Proton Pump Inhibitor)는, 벽세포 (parietal cell)에서의 수소 이온 생성 최종 단

계에 관여하는 효소인, H^+, K^+ -ATPase 의 억제에 의한 위산 분비의 유효한 억제제이고, 인간의 위산 관련 질환, 예컨대 위궤양, 출혈성 궤양, 십이지장궤양, NSAID-유발 궤양, 소화성 궤양, 미란성 식도염, 위식도역류 질환, 헬리코박터 필로리 감염, 졸링거-엘리슨 (Zollinger-Ellison) 증후군, NSAID 또는 COX2 억제제-관련 예방, 소화 불량 및 위염의 치료에 매우 효과적이다. 오메프라졸, 란소프라졸, 라베프라졸, 에소메프라졸 및 판토프라졸을 포함하는 5 가지의 상이한 PPI 가 현재 이용가능하다. 이러한 제제는 모두 위산 분비의 최종적인 공통 경로를 억제하는 치환된 벤즈이미다졸이다.

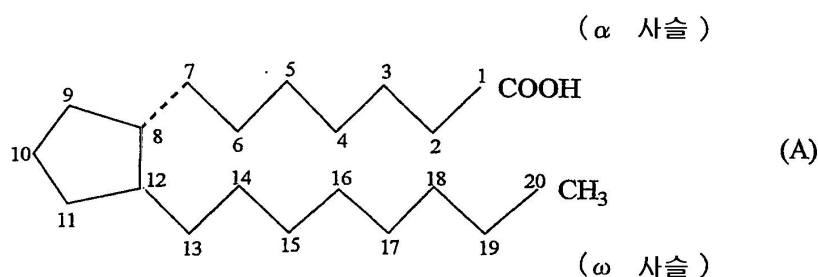
[0003] 위식도역류는 위 내용물의 위에서 식도로의 역행 운동을 지칭한다. 이러한 역류가 증상적 상태 또는 조직적 변형에 이른 것이 위식도역류 질환 (GERD)으로 알려져 있다. 위 물질의 식도로의 역류는 염증, 식도 내막의 과다형성, 식도궤양 및 바렛 (Barrett) 식도에 이를 수 있다. GERD 는 일반적으로 만성이고, 재발성인 상태이다. 미국 성인 인구의 대략 44 % 가 적어도 한 달에 한 번 속쓰림을 경험하고, 18 % 가 일주일에 두 번 이상 속쓰림을 경험하며, 7 % 가 매일 속쓰림을 경험한다. 대략 백만명의 미국인이 미란성 식도염을 앓고 있고, 이들 중 20 % 정도가 식도협착과 같은 합병증을 나타낸다. GERD 에 대한 요법은 환자의 증상을 제거하고, 역류의 빈도 및 기간을 줄이고, 훼손된 점막을 치료하며, 합병증 발생을 예방하는 것을 목적으로 한다. GERD 의 관리에는 생활양식 변화, 산 억제 요법, 및 가능한 경우 수술이 포함된다. 생활양식 변화에는 침대의 머리 높이 상승, 식단 변화, 금연 및 체중 감량이 포함된다. 양성자 펌프 억제제는 GERD 에 대한 산 억제 요법의 주된 물질이다.

[0004] 소화성 궤양 질환은 또한 악화 및 완화를 특징으로 하는 만성 질환이다. 모든 미국인의 약 10 % 가 살면서 소화성 궤양을 겪는다. 십이지장궤양은 위궤양보다 더 일반적이다. 십이지장궤양은 일반적으로 25 세 내지 55 세의 사람들에서 발생하는 반면, 위궤양은 55 세 내지 65 세의 사람들에게 가장 자주 발생한다. 소화성 궤양은 산 분비, 점막 방어 및 운동성의 이상에서 발생한다. 헬리코박터 필로리 및 비스테로이드성 항염증 약제 또한 궤양 질환 발생에 중요한 역할을 한다. 소화성 궤양 질환에 대한 약물 요법은 산도 감소 및 점막 방어 강화를 목표로 한다.

[0005] 졸링거-엘리슨 증후군 (ZES)은 이자 내의 가스트린 분비 종양에 의해 일어나는 산 과분비 상태이다. ZES 는 십이지장궤양을 갖는 환자의 약 0.1 % 에서 일어난다. 환자의 기저 산 (basal acid) 분비가 15 meq/시간보다 큰 경우 ZES 로 진단된다. 양성자 펌프 억제제는 ZES 관리를 위해 선택되는 약물이다.

[0006] 양성자 펌프 억제제는 사용가능한 가장 효과적인 산 억제 약물이다. 사용가능한 5 종 제제 모두가 GERD, 위궤양 및 십이지장궤양에 동일하게 효과적인 것으로 보인다. 그러나, 에소메프라졸 40 mg 이 오메프라졸 40 mg, 펜토프라졸 40 mg 또는 란소프라졸 30 mg 보다 산 분비 제어에 더 효과적인 것으로 보고되어 있다 [Medical Letter vol.43 (W1103B), 2001]. 판토프라졸 및 라베프라졸 정제는 분쇄하거나 현탁액 제형물로 제조할 수 없기 때문에, 이들 두 PPI 는 소아 환자 또는 삼키는 것이 곤란한 환자에게는 잘 맞지 않는다 [CIGNA HEALTHCARE COVERAGE POSITION Number 4005].

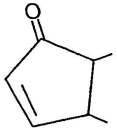
[0007] 프로스타글란딘 (이하, PG 로 칭함)은 인간 또는 기타 포유류의 조직 또는 기관에 함유되는 유기 카르복실산의 일종이고, 광범위한 생리학적 활성을 나타낸다. 자연에서 발견되는 PG (일차 PG)는 일반적으로 하기 화학식 (A) 로 나타내는 바와 같은 프로스탄산 골격을 갖는다:



[0008]

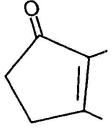
[0009] PG 는 5-원 고리상의 치환기 및 구조에 따라 몇가지 타입, 예를 들어, 하기 등으로 분류된다:

[0010] A 시리즈의 프로스타글란딘 (PGA);



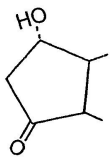
[0011]

[0012] B 시리즈의 프로스타글란딘 (PGB);



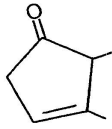
[0013]

[0014] C 시리즈의 프로스타글란딘 (PGC);



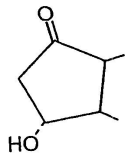
[0015]

[0016] D 시리즈의 프로스타글란딘 (PGD);



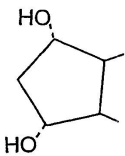
[0017]

[0018] E 시리즈의 프로스타글란딘 (PGE);



[0019]

[0020] F 시리즈의 프로스타글란딘 (PGF);



[0021]

[0022] 추가로, 이들은 13,14-이중 결합을 함유하는 PG₁; 5,6- 및 13,14-이중 결합을 함유하는 PG₂; 및 5,6-, 13,14- 및 17,18-이중 결합을 함유하는 PG₃ 으로 분류된다. PG 는 각종 약리학적 및 생리학적 활성, 예를 들어, 혈관 확장, 염증의 유도, 혈소판 응집, 자궁근 자극, 내장근 활성 자극, 항체양 효과 등을 갖는 것으로 공지되어 있다. 인간 위장 (GI) 계에서 생산되는 주요 프로스타글란딘은 E, I 및 F 시리즈의 것이다 ([Sellin, Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. (WB Saunders Company, 1998)]; [Robert, Physiology of the Gastrointestinal Tract 1407-1434 (Raven, 1981)]; [Rampton, Prostaglandins: Biology and Chemistry of Prostaglandins and Related Eicosanoids 323-344 (Churchill Livingstone, 1988)]; [Hawkey 등, *Gastroenterology*, 89: 1162-1188 (1985); Eberhart 등, *Gastroenterology*, 109: 285-301 (1995)]).

[0023] 정상 생리학적 조건 하에서, 내인성으로 생산되는 프로스타글란딘은, 장 운동성 및 이동성의 조절, 및 분변 굳기의 조절을 포함하여, GI 기능의 유지에서 주요 역할을 한다 ([Sellin, Gastrointestinal and Liver Disease:

Pathophysiology, Diagnosis, and Management. (WB Saunders Company, 1998)]; [Robert, Physiology of the Gastrointestinal Tract 1407-1434 (Raven, 1981)]; [Rampton, Prostaglandins: Biology and Chemistry of Prostaglandins and Related Eicosanoids 323-344 (Churchill Livingstone, 1988)]; [Hawkey 등, *Gastroenterology*, 89: 1162-1188 (1985)]; [Eberhart 등, *Gastroenterology*, 109: 285-301 (1995)]; [Robert, *Adv Prostaglandin Thromboxane Res*, 2:507-520 (1976)]; [Main 등, *Postgrad Med J*, 64 Suppl 1: 3-6 (1988)]; [Sanders, *Am J Physiol*, 247: G117 (1984)]; [Pairet 등, *Am J Physiol*, 250 (3 pt 1): G302-G308 (1986)]; [Gaginella, Textbook of Secretory Diarrhea 15-30 (Raven Press, 1990)]). 약리학적 복용량으로 투여되는 경우, PGE₂ 및 PGF_{2α} 모두는 장 이동성을 자극하고 설사를 일으키는 것으로 제시되고 있다 ([Robert, Physiology of the Gastrointestinal Tract 1407-1434 (Raven, 1981)]; [Rampton, Prostaglandins: Biology and Chemistry of Prostaglandins and Related Eicosanoids 323-344 (Churchill Livingstone, 1988)]; [Robert, *Adv Prostaglandin Thromboxane Res*, 2:507-520 (1976)]). 또한, 소화성 궤양 질환의 치료용으로 개발된 PGE₁ 유사체인 미소프로스톨 (misoprostol)의 가장 공통적으로 보고되는 부작용은 설사이다 [Monk 등, *Drugs* 33 (1): 1-30 (1997)].

[0024] PGE 또는 PGF 는 장 수축을 자극할 수 있지만, 엔테로풀링(enteropooling) 효과는 불량하다. 따라서, 복부 통증을 일으키는 장 수축과 같은 부작용 때문에 하제로서 PGE 또는 PGF 를 사용하는 것은 비실용적이다.

[0025] 장 신경 반응의 변형, 평활근 수축의 변경, 점액 분비 자극, 세포성 이온 분비 자극 (특히 전기발생적 Cl⁻ 이동) 및 장 유액 부피 증가를 포함하는 다중 메카니즘이 프로스타글란딘의 GI 효과에 기여하는 것으로 보고되어 있다 ([Robert, Physiology of the Gastrointestinal Tract 1407-1434 (Raven, 1981)]; [Rampton, Prostaglandins: Biology and Chemistry of Prostaglandins and Related Eicosanoids 323-344 (Churchill Livingstone, 1988)]; [Hawkey 등, *Gastroenterology*, 89: 1162-1188 (1985)]; [Eberhart 등, *Gastroenterology*, 109: 285-301 (1995)]; [Robert, *Adv Prostaglandin Thromboxane Res*, 2:507-520 (1976)]; [Main 등, *Postgrad Med J*, 64 Suppl 1: 3-6 (1988)]; [Sanders, *Am J Physiol*, 247: G117 (1984)]; [Pairet 등, *Am J Physiol*, 250 (3 pt 1): G302-G308 (1986)]; [Gaginella, Textbook of Secretory Diarrhea 15-30 (Raven Press, 1990)]; [Federal Register Vol. 50, 제 10 (GPO,1985)]; [Pierce 등, *Gastroenterology* 60 (1): 22-32 (1971)]; [Beubler 등, *Gastroenterology*, 90: 1972 (1986)]; [Clarke 등, *Am J Physiol* 259: G62 (1990)]; [Hunt 등, *J Vet Pharmacol Ther*, 8 (2): 165-173 (1985)]; [Dajani 등, *Eur J Pharmacol*, 34(1): 105-113 (1975)]; [Sellin, Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management 1451-1471 (WB Saunders Company, 1998)]). 프로스타글란딘은 부수적으로 세포보호 효과를 가짐을 나타내고 있다 ([Sellin, Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. (WB Saunders Company, 1998)]; [Robert, *Physiology of the Gastrointestinal Tract* 1407-1434 (Raven, 1981)]; [Robert, *Adv Prostaglandin Thromboxane Res* 2:507-520 (1976)]; [Wallace 등, *Aliment Pharmacol Ther* 9: 227-235 (1995)]).

[0026] 미국 특허 제 5,225,439, 5,166,174, 5,284,858, 5,428,062, 5,380,709, 5,886,034 및 6,265,440 호에는 특정 프로스타글란딘 E 화합물이 궤양, 예컨대 십이지장 궤양 및 위궤양의 치료에 효과적임이 기재되어 있다.

[0027] 우에노 (Ueno) 등의 미국 특허 제 5,317,032 호에는, 이중고리형 호변이성체의 존재를 포함하여, 프로스타글란딘 유사체 하제가 기재되어 있고, 우에노 (Ueno)의 미국 특허 제 6,414,016 호에는 항변비제로서 현저한 활성을 갖는 것으로서 이중고리형 호변이성체가 기재되어 있다. 하나 이상의 할로젠 원자로 치환된 이중고리형 호변이성체는 변비 완화를 위해 소량으로 사용될 수 있다. C-16 위치에서, 특히 불소 원자로 치환된 것이 변비 완화를 위해 소량으로 사용될 수 있다.

[0028] 우에노 (Ueno) 등의 미국 특허 공개공보 제 2003/0130352 호에는 클로라이드 채널, 특히 CIC 채널, 더욱 특히는 CIC-2 채널을 개방하고 활성화시키는 프로스타글란딘 화합물이 기재되어 있다.

[0029] 우에노 (Ueno)의 미국 특허 공개공보 제 2003/0166632 호에는 CIC-2 채널 개방제가 CIC-2 채널 개방에 반응성인 질환 또는 상태의 치료에 효과적임이 기재되어 있다.

[0030] 우에노 (Ueno) 등의 미국 특허 출원 공개공보 제 2003/0119898 호에는 변비 치료 및 예방을 위한 할로젠화 프로스타글란딘 유사체의 특정 조성물이 기재되어 있다.

[0031] 우에노 (Ueno) 등의 미국 특허 공개공보 제 2004/0138308 호에는 복부 불편감의 치료, 및 기능성 위장 장애, 예컨대 과민성 대장 증후군 및 기능성 소화불량의 치료를 위한 클로라이드 채널 개방제, 특히는 프로스타글란딘

화합물이 기재되어 있다.

[0032] 국제공개공보 제 W000/35448 호에는, 위장 장애의 치료에 사용하기 위한, 양성자 펌프 억제제 및 특정한 위의 항분비성 프로스타글란딘 유사체를 함유한 약학 제형물이 기재되어 있다.

[0033] 위의 항분비성 프로스타글란딘 유사체 중 하나인 미소프로스톨이 혈소판 응집을 억제하는 것으로 보고된다 [Journal of Physiology and Pharmacology 2002, 53, 4, 635-641]. 또한, 위의 항분비성 프로스타글란딘 유사체 중 하나인 오르노프로스틸은 출혈을 높이는 항-혈소판 응집 효과를 가져, 출혈성 궤양을 갖는 환자에게는 주의를 기울여 투여 (오르노프로스틸 패키지 삽입)해야 하는 것으로 보고된다.

발명의 내용

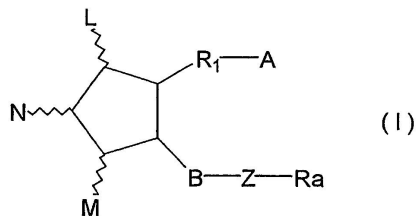
해결하려는 과제

[0034] 본 발명의 목적은 위장 장애 치료에 유용한 공지 화합물의 신규 조합을 제공하는 것이다. 즉, 본 발명의 목적은 위장 장애 치료에 유용한 신규 조성물을 제공하는 것이다. 본 발명의 또다른 목적은 위장 장애의 치료 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0035] 본 발명은 하기 물질 및 약학적으로 적합한 부형제를 함유하는 약학 조성물에 관한 것이다:

[0036] (a) 하기 화학식 (I)로 나타내는 프로스타글란딘 (PG) 화합물의 약학적 유효량:



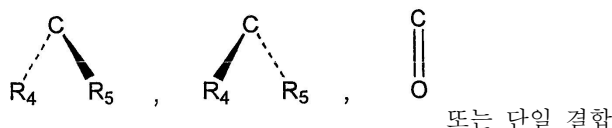
[0037]

[0038] [식중, L, M 및 N 은 수소, 히드록시, 할로젠, 저급 알킬, 히드록시(저급)알킬, 저급 알카노일옥시 또는 옥소이고, 여기에서 L 및 M 중 하나 이상은 수소 이외의 기이고, 5-원 고리는 하나 이상의 이중 결합을 가질 수 있고;

[0039] A 는 -CH₃, 또는 -CH₂OH, -COCH₂OH, -COOH 또는 이의 관능성 유도체이고;

[0040] B 는 단일 결합, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -C≡C-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH=CH-, -C≡C-CH₂- 또는 -CH₂-C≡C- 이고;

[0041] Z 는



[0042]

[0043] (식 중, R₄ 및 R₅ 는 수소, 히드록시, 할로젠, 저급 알킬, 저급 알콕시 또는 히드록시(저급)알킬이고, R₄ 및 R₅ 는 동시에 히드록시 및 저급 알콕시가 아님)이고;

[0044] R₁ 은, 비치환되거나 할로젠, 알킬, 히드록시, 옥소, 아릴 또는 헤테로시클릭기로 치환되는, 포화 또는 불포화 2가 저급 또는 중급 지방족 탄화수소 잔기이고, 상기 지방족 탄화수소의 탄소 원자 중 하나 이상은 산소, 질소 또는 황으로 임의 치환되고;

[0045] Ra 는, 비치환되거나 할로젠, 옥소, 히드록시, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알카노일옥시, 시클로(저급)알킬, 시클로(저급)알킬옥시, 아릴, 아릴옥시, 헤테로시클릭기 또는 헤테로시클릭-옥시기로 치환되는, 포화 또는 불포화 저급 또는 중급 지방족 탄화수소 잔기; 저급 알콕시; 저급 알카노일옥시; 시클로(저급)알킬; 시클로(저급)알킬옥시; 아릴; 아릴옥시; 헤테로시클릭기; 헤테로시클릭-옥시기이고, 단 Ra 는 할로젠으로 치환되고/되거나 Z

는 C=O 임] 및

[0046] (b) H^+ , K^+ -ATPase 억제제의 약학적 유효량. 상기 조성물은 위장 장애의 치료에 유용하다.

발명의 효과

[0047] 본 발명은 또한 포유류 대상체에서 위장 장애를 치료하는 방법에 관한 것으로서, 이는 이를 필요로 하는 대상체에 하기의 조합을 투여하는 것을 포함한다:

[0048] (a) 화학식 (I)로 나타내는 프로스타글란딘 (PG) 화합물의 약학적 유효량 및

[0049] (b) H^+ , K^+ -ATPase 억제제의 약학적 유효량.

[0050] 본 발명은, 포유류 대상체의 위장 장애 치료용 약학 조성물 제조를 위한, (a) 화학식 (I)로 나타내는 프로스타글란딘 (PG) 화합물과 (b) H^+ , K^+ -ATPase 억제제의 병용에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

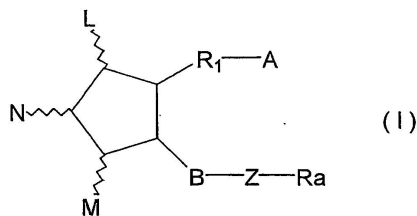
[0051] 도 1 은 래트에서 전체 산 분비량에 대한 13,14-디히드로-15-케토-16,16-디플루오로-PGE1 (화합물 1)의 효과를 나타내는 그래프이다. 값들은 동물 6 마리의 평균 \pm S.E. 이다. ## 스튜던트 t-검정을 통한 식염수-처리 대조군과의 비교시 $p < 0.01$ 임.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0052] 본 발명은 하기를 제공한다:

[0053] (1) 약학 조성물 제조를 위한, 약학적으로 허용가능한 부형제와 회합된 하기 물질의 조합의 용도:

[0054] (a) 하기 화학식 (I)로 나타내는 프로스타글란딘 (PG) 화합물:



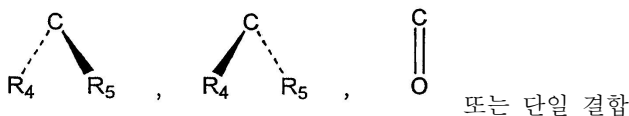
[0055]

[0056] [식 중, L, M 및 N 은 수소, 히드록시, 할로젠, 저급 알킬, 히드록시(저급)알킬, 저급 알카노일옥시 또는 옥소이고, 여기에서 L 및 M 중 하나 이상은 수소 이외의 기이고, 5-원 고리는 하나 이상의 이중 결합을 가질 수 있고;

[0057] A 는 $-CH_3$, 또는 $-CH_2OH$, $-COCH_2OH$, $-COOH$ 또는 이의 관능성 유도체이고;

[0058] B 는 단일 결합, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-C\equiv C-CH_2-$ 또는 $-CH_2-C\equiv C-$ 이고;

[0059] Z 는

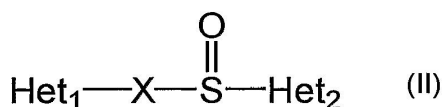


[0060]

[0061] (식 중, R_4 및 R_5 는 수소, 히드록시, 할로젠, 저급 알킬, 저급 알콕시 또는 히드록시(저급)알킬이고, 여기에서 R_4 및 R_5 는 동시에 히드록시 및 저급 알콕시가 아님)이고;

[0062] R_1 은, 비치환되거나 할로젠, 알킬, 히드록시, 옥소, 아릴 또는 헤테로시클릭기로 치환되는, 포화 또는 불포화 2가 저급 또는 중급 지방족 탄화수소 잔기이고, 상기 지방족 탄화수소의 탄소 원자 중 하나 이상은 산소, 질소 또는 황으로 임의 치환되고;

- [0063] Ra 는, 비치환되거나 할로젠, 옥소, 히드록시, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알카노일옥시, 시클로(저급)알킬, 시클로(저급)알킬옥시, 아릴, 아릴옥시, 헤테로시클릭기 또는 헤테로시클릭-옥시기로 치환되는, 포화 또는 불포화 저급 또는 중급 지방족 탄화수소 잔기; 저급 알콕시; 저급 알카노일옥시; 시클로(저급)알킬; 시클로(저급)알킬옥시; 아릴; 아릴옥시; 헤테로시클릭기; 헤테로시클릭-옥시기가, 단 Ra 는 할로젠으로 치환되고/되거나 Z 는 C=O 임] 및
- [0064] (b) H^+ , K^+ -ATPase 억제제.
- [0065] (2) 상기 (1) 에 있어서, 상기 프로스타글란딘 화합물이 16-모노 또는 디할로젠-프로스타글란딘 화합물인 용도.
- [0066] (3) 상기 (1) 에 있어서, 상기 프로스타글란딘 화합물이 15-케토-프로스타글란딘 화합물인 용도.
- [0067] (4) 상기 (1) 에 있어서, 상기 프로스타글란딘 화합물이 13,14-디히드로-16-모노 또는 디할로젠-프로스타글란딘 화합물인 용도.
- [0068] (5) 상기 (1) 에 있어서, 상기 프로스타글란딘 화합물이 13,14-디히드로-15-케토-프로스타글란딘 화합물인 용도.
- [0069] (6) 상기 (1) 에 있어서, 상기 프로스타글란딘 화합물이 13,14-디히드로-15-케토-16-모노 또는 디할로젠-프로스타글란딘 화합물인 용도.
- [0070] (7) 상기 (1) 에 있어서, 상기 프로스타글란딘 화합물이 13,14-디히드로-16-모노 또는 디플루오로-프로스타글란딘 화합물인 용도.
- [0071] (8) 상기 (1) 에 있어서, 상기 프로스타글란딘 화합물이 15-케토-16-모노 또는 디플루오로-프로스타글란딘 화합물인 용도.
- [0072] (9) 상기 (1) 에 있어서, 상기 프로스타글란딘 화합물이 13,14-디히드로-15-케토-16-모노 또는 디플루오로-프로스타글란딘 화합물인 용도.
- [0073] (10) 상기 (1) 에 있어서, 상기 프로스타글란딘 화합물이 13,14-디히드로-16-모노 또는 디할로젠-프로스타글란딘 E 화합물인 용도.
- [0074] (11) 상기 (1) 에 있어서, 상기 프로스타글란딘 화합물이 15-케토-16-모노 또는 디할로젠-프로스타글란딘 E 화합물인 용도.
- [0075] (12) 상기 (1) 에 있어서, 상기 프로스타글란딘 화합물이 13,14-디히드로-15-케토-16-모노 또는 디할로젠-프로스타글란딘 E 화합물인 용도.
- [0076] (13) 상기 (1) 에 있어서, 상기 프로스타글란딘 화합물이 13,14-디히드로-16,16-디플루오로-프로스타글란딘 E₁ 화합물인 용도.
- [0077] (14) 상기 (1) 에 있어서, 상기 프로스타글란딘 화합물이 13,14-디히드로-15-케토-프로스타글란딘 E₁ 화합물인 용도.
- [0078] (15) 상기 (1) 에 있어서, 상기 프로스타글란딘 화합물이 13,14-디히드로-15-케토-16,16-디플루오로-프로스타글란딘 E₁ 화합물 또는 13,14-디히드로-15-케토-16,16-디플루오로-18-메틸-프로스타글란딘 E₁ 화합물인 용도.
- [0079] (16) 상기 (1) 내지 (15) 중 어느 하나에 있어서, H^+ , K^+ -ATPase 억제제가 하기 일반식 (II) 의 화합물, 이의 알칼리염, 이의 단일 거울상 이성질체 중 하나 또는 상기 거울상 이성질체 중 하나의 알칼리염인 용도:



[0080]

[0081] [식 중,

[0082] Het₁ 은



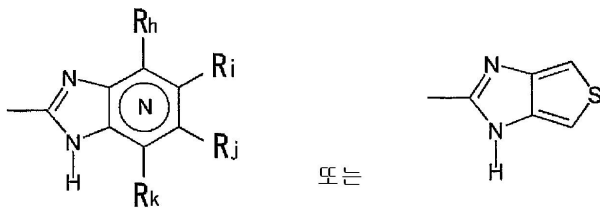
[0083]

[0084] (식 중, R_b, R_c 및 R_d 는 동일하거나 상이하고, 수소, 알킬, 불소로 임의 치환된 알콕시, 알킬티오, 알콕시알콕시, 디알킬아미노, 피페리디노, 모르폴리노, 할로젠, 페닐 및 페닐알콕시로부터 선택되고,

[0085] R_e 및 R_f 는 동일하거나 상이하고, 수소, 알킬 및 아릴알킬로부터 선택되고,

[0086] R_g 는 수소, 할로젠, 트리플루오로메틸, 알킬 또는 알콕시임)이고;

[0087] Het₂ 는

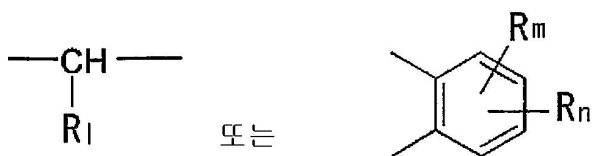


[0088]

[0089] (식 중, R_h-R_k 는 동일하거나 상이하고, 수소, 알킬, 알콕시, 할로젠, 할로알콕시, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 옥사졸리닐, 트리플루오로알킬로부터 선택되거나, 인접하는 R_h-R_k 기는 추가 치환될 수 있는 고리 구조를 형성하고,

[0090] 벤즈이미다졸 부분의 벤젠 고리 중심의 N 은 R_h-R_k 로 치환된 고리 탄소 원자 중 하나가 임의로 다른 치환기 없이 질소 원자로 교환될 수 있음을 의미함)이고;

[0091] X 는



[0092]

[0093] (식 중, R_l 은 수소이거나, R_d 와 함께 알킬렌 사슬을 형성하고,

[0094] R_m 및 R_n 은 동일하거나 상이하고, 수소, 할로젠 또는 알킬로부터 선택됨)임].

[0095] (17) 상기 (16) 에 있어서, H⁺, K⁺-ATPase 억제제가 오메프라졸, 란소프라졸, 판토프라졸, 에소메프라졸, 라베프라졸, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 단일 거울상 이성질체 중 하나 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 용도.

[0096] (18) 상기 (16) 에 있어서, H⁺, K⁺-ATPase 억제제가 오메프라졸, 란소프라졸, 에소메프라졸, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 단일 거울상 이성질체 중 하나 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 용도.

[0097] (19) 상기 (16) 에 있어서, H⁺, K⁺-ATPase 억제제가 오메프라졸, 란소프라졸, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 단일 거울상 이성질체 중 하나 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 용도.

[0098] (20) 상기 (16) 에 있어서, H^+ , K^+ -ATPase 억제제가 오메프라졸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 단일 거울상 이성질체 중 하나 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 용도.

[0099] (21) 상기 (16) 에 있어서, H^+ , K^+ -ATPase 억제제가 란소프라졸 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 단일 거울상 이성질체 중 하나 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 용도.

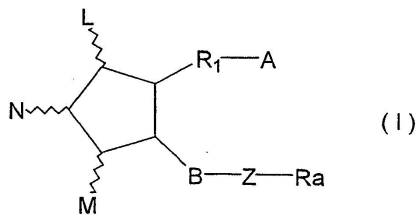
[0100] (22) 상기 (1) 내지 (21) 중 어느 하나에 있어서, 상기 약학적으로 허용가능한 부형제가 경구 투여용 부형제인 용도.

[0101] (23) 상기 (1) 내지 (22) 중 어느 하나에 있어서, 약학 조성물이 위장 장애의 치료를 위한 것인 용도.

[0102] (24) 상기 (23) 에 있어서, 장 장애가 위궤양, 출혈성 궤양, 십이지장 궤양, NSAID-유발 궤양, 소화성 궤양, 미란성 식도염, 위식도역류 질환, 헬리코박터 필로리 감염, 졸링거-엘리슨 (Zollinger-Ellison) 증후군, NSAID 또는 COX2 억제제-관련 예방, 소화불량, 위염, 위장 출혈, 식도 궤양 및 바렛 (Barrett) 식도로 이루어진 군으로부터 선택되는 용도.

[0103] (25) 위장 장애의 치료를 필요로 하는 포유류 대상체에 하기 물질의 조합을 투여하는 것을 포함하는, 포유류 대상체에서의 위장 장애 치료 방법:

[0104] (a) 하기 화학식 (I) 로 나타내는 프로스타글란딘 (PG) 화합물의 약학적 유효량:



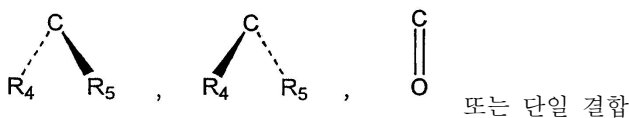
[0105]

[0106] [식 중, L, M 및 N 은 수소, 히드록시, 할로젠, 저급 알킬, 히드록시(저급)알킬, 저급 알카노일옥시 또는 옥소이고, 여기에서 L 및 M 중 하나 이상은 수소 이외의 기이고, 5-원 고리는 하나 이상의 이중 결합을 가질 수 있고;

[0107] A 는 $-CH_3$, 또는 $-CH_2OH$, $-COCH_2OH$, $-COOH$ 또는 이의 관능성 유도체이고;

[0108] B 는 단일 결합, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-C\equiv C-CH_2-$ 또는 $-CH_2-C\equiv C-$ 이고;

[0109] Z 는



[0110]

[0111] (식 중, R_4 및 R_5 는 수소, 히드록시, 할로젠, 저급 알킬, 저급 알콕시 또는 히드록시(저급)알킬이고, 여기에서 R_4 및 R_5 는 동시에 히드록시 및 저급 알콕시가 아님)이고;

[0112] R_1 은, 비치환되거나 할로젠, 알킬, 히드록시, 옥소, 아릴 또는 헤테로시클릭기로 치환되는, 포화 또는 불포화 2가 저급 또는 중급 지방족 탄화수소 잔기이고, 상기 지방족 탄화수소의 탄소 원자 중 하나 이상은 산소, 질소 또는 황으로 임의 치환되고;

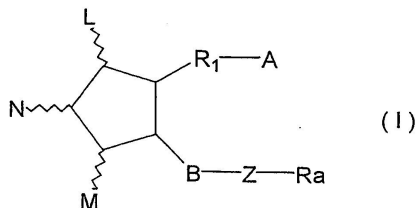
[0113] R_a 는, 비치환되거나 할로젠, 옥소, 히드록시, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알카노일옥시, 시클로(저급)알킬, 시클로(저급)알킬옥시, 아릴, 아릴옥시, 헤테로시클릭기 또는 헤테로시클릭-옥시기로 치환되는, 포화 또는 불포화 저급 또는 중급 지방족 탄화수소 잔기; 저급 알콕시; 저급 알카노일옥시; 시클로(저급)알킬; 시클로(저급)알킬옥시; 아릴; 아릴옥시; 헤테로시클릭기; 헤테로시클릭-옥시기이고, 단 R_a 는 할로젠으로 치환되고/되거나 Z 는 $C=O$ 임] 및

[0114] (b) H^+ , K^+ -ATPase 억제제의 약학적 유효량.

[0115] (26) 상기 (25) 에 있어서, 성분 (a) 및 (b)를 동시에 또는 순차적으로 투여하는 방법.

[0116] (27) 하기 물질 및 약학적으로 적합한 부형제를 포함하는 약학 조성물:

[0117] (a) 하기 화학식 (I) 로 나타내는 프로스타글란딘 (PG) 화합물의 약학적 유효량:



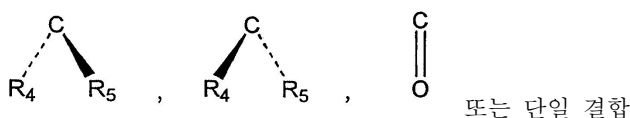
[0118]

[0119] [식 중, L, M 및 N 은 수소, 히드록시, 할로젠, 저급 알킬, 히드록시(저급)알킬, 저급 알카노일옥시 또는 옥소 이고, 여기에서 L 및 M 중 하나 이상은 수소 이외의 기이고, 5-원 고리는 하나 이상의 이중 결합을 가질 수 있고;

[0120] A 는 $-CH_3$, 또는 $-CH_2OH$, $-COCH_2OH$, $-COOH$ 또는 이의 관능성 유도체이고;

[0121] B 는 단일 결합, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-C\equiv C-CH_2-$ 또는 $-CH_2-C\equiv C-$ 이고;

[0122] Z 는



[0123]

[0124] (식 중, R_4 및 R_5 는 수소, 히드록시, 할로젠, 저급 알킬, 저급 알콕시 또는 히드록시(저급)알킬이고, 여기에서 R_4 및 R_5 는 동시에 히드록시 및 저급 알콕시가 아님)이고;

[0125] R_1 은, 비치환되거나 할로젠, 알킬, 히드록시, 옥소, 아릴 또는 헤테로시클릭기로 치환되는, 포화 또는 불포화 2가 저급 또는 중급 지방족 탄화수소 잔기이고, 상기 지방족 탄화수소의 탄소 원자 중 하나 이상은 산소, 질소 또는 황으로 임의 치환되고;

[0126] R_a 는, 비치환되거나 할로젠, 옥소, 히드록시, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알카노일옥시, 시클로(저급)알킬, 시클로(저급)알킬옥시, 아릴, 아릴옥시, 헤테로시클릭기 또는 헤테로시클릭-옥시기로 치환되는, 포화 또는 불포화 저급 또는 중급 지방족 탄화수소 잔기; 저급 알콕시; 저급 알카노일옥시; 시클로(저급)알킬; 시클로(저급)알킬옥시; 아릴; 아릴옥시; 헤테로시클릭기; 헤테로시클릭-옥시기이고, 단 R_a 는 할로젠으로 치환되고/되거나 Z 는 $C=O$ 임] 및

[0127] (b) H^+ , K^+ -ATPase 억제제의 약학적 유효량.

[0128] (a) 화학식 (I)의 화합물

[0129] 본 발명에서 사용되는 프로스타글란딘 화합물의 명명법은 상기 화학식 (A) 에서 나타내는 프로스탄산의 번호화 시스템에 기초한다.

[0130] 화학식 (A) 는 C-20 탄소 원자의 기본 골격을 나타내지만, 본 발명은 동일한 수의 탄소 원자를 갖는 것으로 제한되지 않는다. 화학식 (A) 에 있어서, PG 화합물의 기본 골격을 구성하는 탄소 원자의 번호화는 카르복실산 (번호 1) 에서 시작하고, α -사슬의 탄소 원자는 5-원 고리 쪽으로 2 내지 7 로 번호화되고, 고리의 탄소 원자는 8 내지 12 이고, ω -사슬의 탄소 원자는 13 내지 20 이다. 탄소 원자의 수가 α -사슬에서 감소되는 경우, 번호는 위치 2 부터 시작하는 순서로 삭제되고; 탄소 원자의 수가 α -사슬에서 증가되는 경우, 화합물은 카르복시기 (C-1) 대신 위치 2 에서 개별 치환기를 갖는 치환 화합물로서 명명된다. 유사하게, 탄소 원자의 수가 ω -사슬에서 감소되는 경우, 번호는 위치 20 부터 시작하는 순서로 삭제되고; 탄소 원자의 수가 ω -사슬에

서 증가되는 경우, 위치 20 초과인 탄소 원자가 치환기로서 명명된다. 화합물의 입체화학은 다른 특별한 언급이 없는 한 상기 화학식 (A) 의 것과 동일하다.

[0131] 통상, 각각의 용어 PGD, PGE 및 PGF 는 위치 9 및/또는 11 에서 히드록시기를 갖는 PG 화합물을 나타내지만, 본 명세서에서, 상기 용어는 또한 위치 9 및/또는 11 에서 히드록시기가 아닌 치환기를 갖는 것을 포함한다. 상기 화합물은 9-데히드록시-9-치환-PG 화합물 또는 11-데히드록시-11-치환-PG 화합물로 지칭된다. 히드록시기 대신 수소를 갖는 PG 화합물은 단순히 9- 또는 11-데옥시-PG 화합물로 명명된다.

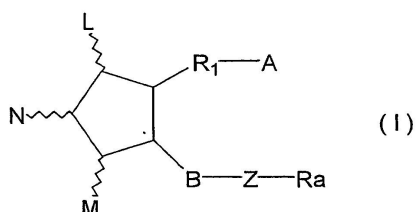
[0132] 상기 언급된 바와 같이, PG 화합물의 명명법은 프로스타산 골격에 기초한다. 그러나, 화합물이 프로스타글란딘과 유사한 부분 구조를 갖는 경우, "PG" 약칭을 사용할 수 있다. 따라서, α -사슬이 2개 탄소 원자만큼 확장되는, 즉 α -사슬내 9 탄소 원자를 갖는 PG 화합물은 2-데카르복시-2-(2-카르복시에틸)-PG 화합물로 명명된다. 유사하게, α -사슬내 11 탄소 원자를 갖는 PG 화합물은 2-데카르복시-2-(4-카르복시부틸)-PG 화합물로 명명된다. 또한, ω -사슬이 2개 탄소 원자만큼 확장되는, 즉, ω -사슬내 10 탄소 원자를 갖는 PG 화합물은 20-에틸-PG 화합물로 명명된다. 그러나, 상기 화합물은 또한 IUPAC 명명법에 따라 명명될 수 있다.

[0133] 유사체 (치환 유도체 포함) 또는 유도체의 예에는 α -사슬 말단에서의 카르복시기가 에스테르화되는 PG 화합물; α -사슬이 확장되는 화합물; 이의 생리학적으로 허용가능한 염; 2-3 위치에서 이중 결합 또는 5-6 위치에서 삼중 결합을 갖는 화합물, 위치 3, 5, 6, 16, 17, 18, 19 및/또는 20 에서 치환기(들)을 갖는 화합물; 및 히드록시기 대신 위치 9 및/또는 11 에서 저급 알킬 또는 히드록시 (저급) 알킬기를 갖는 화합물이 포함된다.

[0134] 본 발명에 따르면, 위치 3, 17, 18 및/또는 19 에서의 바람직한 치환기는 탄소수 1 - 4 의 알킬, 특히는 메틸 및 에틸을 포함한다. 위치 16 에서의 바람직한 치환기는 저급 알킬, 예컨대 메틸 및 에틸, 히드록시, 할로젠 원자, 예컨대 염소 및 불소, 및 아릴옥시, 예컨대 트리플루오로메틸페녹시를 포함한다. 위치 17 에서의 바람직한 치환기는 저급 알킬, 예컨대 메틸 및 에틸, 히드록시, 할로젠 원자, 예컨대 염소 및 불소, 아릴옥시, 예컨대 트리플루오로메틸페녹시를 포함한다. 위치 20 에서의 바람직한 치환기는 포화 또는 불포화 저급 알킬, 예컨대 C1-4 알킬, 저급 알콕시, 예컨대 C1-4 알콕시, 및 저급 알콕시 알킬, 예컨대 C1-4 알콕시-C1-4 알킬을 포함한다. 위치 5 에서의 바람직한 치환기는 할로젠 원자, 예컨대 염소 및 불소를 포함한다. 위치 6 에서의 바람직한 치환기는 카르보닐기를 형성하는 옥소기를 포함한다. 위치 9 및/또는 11 에서 히드록시, 저급 알킬 또는 히드록시(저급)알킬 치환기를 갖는 PG 의 입체화학은 α , β 또는 이들의 혼합물일 수 있다.

[0135] 또한, 상기 유사체 또는 유도체는 일차 PG 보다 짧은 ω -사슬의 말단에 알콕시, 시클로알킬, 시클로알킬옥시, 페녹시 또는 페닐기를 갖는 화합물일 수 있다.

[0136] 본 발명에서 사용되는 특정 프로스타글란딘 화합물은 하기 화학식 (I) 로 나타낸다:



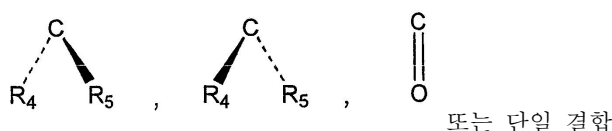
[0137]

[0138] [식중, L, M 및 N 은 수소, 히드록시, 할로젠, 저급 알킬, 히드록시(저급)알킬, 저급 알카노일옥시 또는 옥소이고, 여기에서 L 및 M 중 하나 이상은 수소 이외의 기이고, 5-원 고리는 하나 이상의 이중 결합을 가질 수 있고;

[0139] A 는 $-\text{CH}_3$, 또는 $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{COCH}_2\text{OH}$, $-\text{COOH}$ 또는 이의 관능성 유도체이고;

[0140] B 는 단일 결합, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ 또는 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ 이고;

[0141] Z 는



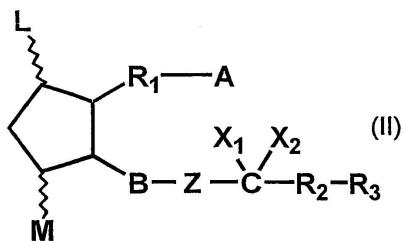
[0142]

[0143] (식 중, R_4 및 R_5 는 수소, 히드록시, 할로젠, 저급 알킬, 저급 알콕시 또는 히드록시(저급)알킬이고, R_4 및 R_5 는 동시에 히드록시 및 저급 알콕시가 아님)이고;

[0144] R_1 은, 비치환되거나 할로젠, 알킬, 히드록시, 옥소, 아틸 또는 헤테로시클릭기로 치환되는, 포화 또는 불포화 2가 저급 또는 중급 지방족 탄화수소 잔기이고, 상기 지방족 탄화수소의 탄소 원자 중 하나 이상은 산소, 질소 또는 황으로 임의 치환되고;

[0145] R_a 는, 비치환되거나 할로젠, 옥소, 히드록시, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알카노일옥시, 시클로(저급)알킬, 시클로(저급)알킬옥시, 아틸, 아틸옥시, 헤테로시클릭기 또는 헤테로시클릭-옥시기로 치환되는, 포화 또는 불포화 저급 또는 중급 지방족 탄화수소 잔기; 저급 알콕시; 저급 알카노일옥시; 시클로(저급)알킬; 시클로(저급)알킬옥시; 아틸; 아틸옥시; 헤테로시클릭기; 헤테로시클릭-옥시기이고, 단 R_a 는 할로젠으로 치환되고/되거나 Z 는 $C=O$ 임].

[0146] 본 발명에서 사용되는 바람직한 화합물은 하기 화학식 (II) 로 나타낸다:



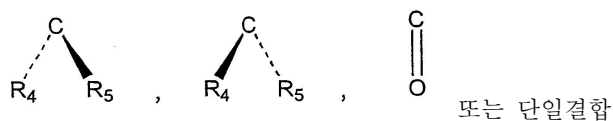
[0147]

[0148] [식 중, L 및 M 은 수소 원자, 히드록시, 할로젠, 저급 알킬, 히드록시(저급)알킬, 저급 알카노일옥시 또는 옥소이고, 여기에서 L 및 M 중 하나 이상은 수소 이외의 기이고, 5-원 고리는 하나 이상의 이중 결합을 가질 수 있고;

[0149] A 는 $-CH_3$, 또는 $-CH_2OH$, $-COCH_2OH$, $-COOH$ 또는 이의 관능성 유도체이고;

[0150] B 는 단일 결합, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-C\equiv C-CH_2-$ 또는 $-CH_2-C\equiv C-$ 이고;

[0151] Z 는



[0152]

[0153] (식 중, R_4 및 R_5 는 수소, 히드록시, 할로젠, 저급 알킬, 저급 알콕시 또는 히드록시(저급)알킬이고, 여기에서 R_4 및 R_5 는 동시에 히드록시 및 저급 알콕시가 아님)이고;

[0154] X_1 및 X_2 는 수소, 저급 알킬 또는 할로젠이고;

[0155] R_1 은, 비치환되거나 할로젠, 알킬, 히드록시, 옥소, 아틸 또는 헤테로시클릭기로 치환되는, 포화 또는 불포화 2가 저급 또는 중급 지방족 탄화수소 잔기이고, 상기 지방족 탄화수소의 탄소 원자 중 하나 이상은 산소, 질소 또는 황으로 임의 치환되고;

[0156] R_2 는 단일 결합 또는 저급 알킬렌이고;

[0157] R_3 은 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알카노일옥시, 시클로(저급)알킬, 시클로(저급)알킬옥시, 아틸, 아틸옥시, 헤테로시클릭기 또는 헤테로시클릭-옥시기이고, 단 X_1 및 X_2 중 하나는 할로젠으로 치환되고/되거나 Z 는 $C=O$ 임].

[0158] 상기 화학식에서, R_1 및 R_a 에 대한 정의 중 용어 "불포화" 는, 주쇄 및/또는 측쇄의 탄소 원자들 사이에 단리적으로, 개별적으로 또는 연속적으로 존재하는 하나 이상의 이중 결합 및/또는 삼중 결합을 포함하려는 의도이

다. 통상 명명법에 따르면, 2개의 연속 위치 사이의 불포화 결합은 2개 위치중 더 낮은 번호를 표시하여 나타내고, 2개의 떨어져 있는 위치 사이의 불포화 결합은 양쪽 모두의 위치를 표시하여 나타낸다.

- [0159] 용어 "저급 또는 중급 지방족 탄화수소" 는 탄소수 1 내지 14 (측쇄에 대해서는, 탄소수 1 내지 3 이 바람직함), 및 바람직하게는 1 내지 10, 특히는 탄소수 1 내지 8 의 선형 또는 분지쇄 탄화수소기를 지칭한다.
- [0160] 용어 "할로젠 원자" 는 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 포함한다.
- [0161] 명세서 전반에 걸쳐 용어 "저급" 은 다른 특별한 언급이 없는 한 탄소수 1 내지 6 의 기를 포함하려는 의도이다.
- [0162] 용어 "저급 알킬" 은 탄소수 1 내지 6 의 선형 또는 분지쇄 포화 탄화수소기를 지칭하고, 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸 및 헥실을 포함한다.
- [0163] 용어 "저급 알킬렌" 은 탄소수 1 내지 6 의 선형 또는 분지쇄 2가 포화 탄화수소기를 지칭하고, 예를 들어, 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 이소프로필렌, 부틸렌, 이소부틸렌, t-부틸렌, 펜틸렌 및 헥실렌을 포함한다.
- [0164] 용어 "저급 알콕시" 는 저급 알킬-O- 의 기를 지칭하고, 여기에서 저급 알킬은 상기 정의된 바와 같다.
- [0165] 용어 "히드록시(저급)알킬" 은 하나 이상의 히드록시기로 치환되는 상기 정의된 바와 같은 저급 알킬, 예컨대 히드록시메틸, 1-히드록시에틸, 2-히드록시에틸 및 1-메틸-1-히드록시에틸을 지칭한다.
- [0166] 용어 "저급 알카노일옥시" 는 화학식 RCO-O- (식 중, RCO- 는 상기 정의된 바와 같은 저급 알킬기의 산화로 형성되는 아실기, 예컨대 아세틸임)로 나타내는 기를 지칭한다.
- [0167] 용어 "시클로(저급)알킬" 은 상기 정의된 바와 같은 저급 알킬기의 고리화로 형성되는 고리형 기를 지칭하지만 3개 이상의 탄소 원자를 함유하고, 예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실을 포함한다.
- [0168] 용어 "시클로(저급)알킬옥시" 는 시클로(저급)알킬-O- (식 중, 시클로(저급)알킬은 상기 정의된 바와 같은)의 기를 지칭한다.
- [0169] 용어 "아릴" 은 비치환 또는 치환 방향족 탄화수소 고리 (바람직하게는 단일 고리형 기), 예를 들어, 페닐, 톨릴, 자일릴을 포함할 수 있다. 치환기의 예는 할로젠 원자 및 할로(저급)알킬이고, 여기에서 할로젠 원자 및 저급 알킬은 상기 정의된 바와 같다.
- [0170] 용어 "아릴옥시" 는 화학식 ArO- (식 중, Ar 은 상기 정의된 바와 같은 아릴임)로 나타내는 기를 지칭한다.
- [0171] 용어 "헤테로시클릭기" 는 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자로부터 선택되는 1 또는 2 타입의 헤테로 원자 1 내지 4 개, 바람직하게는 1 내지 3 개, 및 임의 치환 탄소 원자를 갖는 5 내지 14, 바람직하게는 5 내지 10-원 고리인 단일 고리형 내지 삼중 고리형, 바람직하게는 단일 고리형 헤테로시클릭기를 포함할 수 있다. 헤테로시클릭기의 예는 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 푸라자닐, 피라닐, 피리딜, 피리다지닐, 피리미딜, 피라지닐, 2-피롤리닐, 피롤리디닐, 2-이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 2-피라졸리닐, 피라졸리디닐, 피페리디노, 피페라지닐, 모르폴리노, 인돌릴, 벤조티에닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 퓨리닐, 퀴나졸리닐, 카르바졸릴, 아크리디닐, 페난트리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈이미다졸리닐, 벤조티아졸릴, 페노티아지닐을 포함한다. 이와 같은 경우의 치환기의 예에는 할로젠, 및 할로젠 치환 저급 알킬기가 포함되고, 여기에서 할로젠 원자 및 저급 알킬기는 상기 정의된 바와 같다.
- [0172] 용어 "헤테로시클릭-옥시기" 는 화학식 HcO- (식 중, Hc 는 상기 기재된 바와 같은 헤테로시클릭기임)로 나타내는 기를 의미한다.
- [0173] 용어 A 의 "관능성 유도체" 는 염 (바람직하게는 약학적으로 허용가능한 염), 에테르, 에스테르 및 아미드를 포함한다.
- [0174] 적당한 "약학적으로 허용가능한 염" 은 종래 사용되는 비독성 염, 예를 들어, 무기 염기와 염, 예컨대 알칼리 금속염 (예컨대 나트륨염 및 칼륨염), 알칼리 토금속염 (예컨대 칼슘염 및 마그네슘염), 암모늄염; 또는 유기염기와 염, 예를 들어, 아민염 (예컨대 메틸아민염, 디메틸아민염, 시클로헥실아민염, 벤질아민염, 피페리딘염, 에틸렌디아민염, 에탄올아민염, 디에탄올아민염, 트리에탄올아민염, 트리스(히드록시메틸아미노)에탄염, 모노메틸- 모노에탄올아민염, 프로카인염 및 카페인염), 염기성 아미노산염 (예컨대 아르기닌염 및 리신염), 테트라알킬 암모늄염 등을 포함한다. 상기 염은 종래 방법으로, 예를 들어 대응 산 및 염기로부터 또는 염 교환으로

제조될 수 있다.

- [0175] 에테르의 예는 알킬 에테르, 예를 들어, 저급 알킬 에테르, 예컨대 메틸 에테르, 에틸 에테르, 프로필 에테르, 이소프로필 에테르, 부틸 에테르, 이소부틸 에테르, t-부틸 에테르, 펜틸 에테르 및 1-시클로프로필 에틸 에테르; 및 중급 또는 고급 알킬 에테르, 예컨대 옥틸 에테르, 디에틸헥실 에테르, 라우릴 에테르 및 세틸 에테르; 불포화 에테르, 예컨대 올레일 에테르 및 리놀레닐 에테르; 저급 알케닐 에테르, 예컨대 비닐 에테르, 알릴 에테르; 저급 알키닐 에테르, 예컨대 에티닐 에테르 및 프로피닐 에테르; 히드록시(저급)알킬 에테르, 예컨대 히드록시에틸 에테르 및 히드록시이소프로필 에테르; 저급 알콕시 (저급)알킬 에테르, 예컨대 메톡시메틸 에테르 및 1-메톡시에틸 에테르; 임의 치환 아릴 에테르, 예컨대 페닐 에테르, 토실 에테르, t-부틸페닐 에테르, 살리실 에테르, 3,4-디-메톡시페닐 에테르 및 벤즈아미도페닐 에테르; 및 아릴(저급)알킬 에테르, 예컨대 벤질 에테르, 트리틸 에테르 및 벤즈히드릴 에테르를 포함한다.
- [0176] 에스테르의 예는 지방족 에스테르, 예를 들어, 저급 알킬 에스테르, 예컨대 메틸 에스테르, 에틸 에스테르, 프로필 에스테르, 이소프로필 에스테르, 부틸 에스테르, 이소부틸 에스테르, t-부틸 에스테르, 펜틸 에스테르 및 1-시클로프로필에틸 에스테르; 저급 알케닐 에스테르, 예컨대 비닐 에스테르 및 알릴 에스테르; 저급 알키닐 에스테르, 예컨대 에티닐 에스테르 및 프로피닐 에스테르; 히드록시(저급)알킬 에스테르, 예컨대 히드록시에틸 에스테르; 저급 알콕시 (저급)알킬 에스테르, 예컨대 메톡시메틸 에스테르 및 1-메톡시에틸 에스테르; 및 임의 치환 아릴 에스테르, 예컨대, 페닐 에스테르, 톨릴 에스테르, t-부틸페닐 에스테르, 살리실 에스테르, 3,4-디-메톡시페닐 에스테르 및 벤즈아미도페닐 에스테르; 및 아릴(저급)알킬 에스테르, 예컨대 벤질 에스테르, 트리틸 에스테르 및 벤즈히드릴 에스테르를 포함한다.
- [0177] A 의 아미드는 화학식 -CONR'R" (식 중, R' 및 R" 각각은 수소, 저급 알킬, 아릴, 알킬- 또는 아릴-술포닐, 저급 알케닐 및 저급 알키닐임)로 나타내는 기를 의미하고, 예를 들어 저급 알킬 아미드, 예컨대 메틸아미드, 에틸아미드, 디메틸아미드 및 디에틸아미드; 아릴아미드, 예컨대 아닐리드 및 톨루이다이드; 및 알킬- 또는 아릴-술포닐아미드, 예컨대 메틸술포닐아미드, 에틸술포닐-아미드 및 톨릴술포닐아미드를 포함한다.
- [0178] L 및 M 의 바람직한 예는 수소, 히드록시 및 옥소를 포함하고, 특히, M 은 히드록시이고 L 은 소위 PGE 타입의 5-원 고리 구조를 갖는 옥소이다.
- [0179] A 의 바람직한 예는 -COOH, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 에스테르 또는 아미드이다.
- [0180] X₁ 및 X₂ 의 바람직한 예는 양쪽 모두 할로젠 원자, 더욱 바람직하게는 불소 원자, 소위 16,16-디플루오로 타입이다.
- [0181] 바람직하게는, R₁ 은 탄소수 1-10, 바람직하게는 탄소수 6-10 의 탄화수소 잔기이다. 또한, 지방족 탄화수소에서 하나 이상의 탄소 원자는 산소, 질소 또는 황으로 임의 치환된다.
- [0182] R₁ 의 예는, 예를 들어, 하기 기를 포함한다:
- [0183] -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,
- [0184] -CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-,
- [0185] -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH=CH-,
- [0186] -CH₂-C≡C-CH₂-CH₂-CH₂-,
- [0187] -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₂-,
- [0188] -CH₂-CH=CH-CH₂-O-CH₂-,
- [0189] -CH₂-C≡C-CH₂-O-CH₂-,
- [0190] -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,
- [0191] -CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,

[0192] $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$,

[0193] $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

[0194] $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$,

[0195] $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$,

[0196] $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

[0197] $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

[0198] $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$,

[0199] $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 및

[0200] $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$.

[0201] 바람직한 Ra 는 탄소수 1-10, 더욱 바람직하게는 탄소수 1-8 의 탄화수소이다. Ra 는 하나의 탄소 원자를 갖는 1 또는 2 개의 측쇄를 가질 수 있다.

[0202] 가장 바람직한 구현에는 프로스타글란딘 화합물, 즉, 13,14-디히드로-15-케토-16,16-디플루오로-프로스타글란딘 E₁ 화합물 또는 13,14-디히드로-15-케토-16,16-디플루오로-18-메틸-프로스타글란딘 E₁ 화합물이다.

[0203] 상기 화학식 (I) 및 (II) 에서 고리 및 α- 및/또는 ω 사슬의 배열은 일차 PG 의 것과 동일 또는 상이할 수 있다. 그러나, 본 발명은 또한 일차 타입 배열을 갖는 화합물과 비(非)일차 타입 배열의 화합물과의 혼합물을 포함한다.

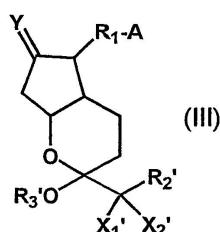
[0204] 본 발명에 따르면, 13 과 14 사이에서 디히드로이고 15 위치에서 케토(=O)인 PG 화합물은 위치 11 에서의 히드록시와 위치 15 에서의 케토 사이에서의 헤미아세탈 형성에 의해 케토-헤미아세탈 평형일 수 있다.

[0205] 예를 들어, X₁ 및 X₂ 모두가 할로겐 원자, 특히 불소 원자인 경우, 화합물이 호변이성체, 이중고리형 화합물을 포함한다는 것이 밝혀졌다.

[0206] 상기 기재된 바와 같은 호변이성체가 존재하면, 양쪽 호변이성체의 비율은 분자의 나머지 구조 또는 존재하는 치환기의 종류에 따라 다양하다. 때때로 이성질체가 다른 이성질체와 비교하여 우세하게 존재할 수 있다. 그러나, 본 발명은 양쪽 이성질체 모두를 포함하는 것으로 인식된다.

[0207] 또한, 본 발명에서 사용되는 15-케토-PG 화합물은 이중고리형 화합물, 및 이의 유사체 또는 유도체를 포함한다.

[0208] 이중고리형 화합물은 하기 화학식 (III) 으로 나타낸다:



[0209]

[0210] [식 중, A 는 -CH₃, 또는 -CH₂OH, -COCH₂OH, -COOH 또는 이의 관능성 유도체이고;

[0211] X₁' 및 X₂' 는 수소, 저급 알킬 또는 할로젠이고;

[0212] Y 는



[0213]

[0214] (식 중, R₄' 및 R₅' 는 수소, 히드록시, 할로젠, 저급 알킬, 저급 알콕시 또는 히드록시(저급)알킬이고, 여기에 서 R₄' 및 R₅' 는 동시에 히드록시 및 저급 알콕시가 아님)이고;

[0215] R₁ 은, 비치환되거나 할로젠, 알킬, 히드록시, 옥소, 아릴 또는 헤테로시클릭기로 치환되는, 포화 또는 불포화 2가 저급 또는 중급 지방족 탄화수소 잔기이고, 상기 지방족 탄화수소의 탄소 원자 중 하나 이상은 산소, 질소 또는 황으로 임의 치환되고;

[0216] R₂' 는, 비치환되거나 할로젠, 옥소, 히드록시, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알카노일옥시, 시클로(저급)알킬, 시클로(저급)알킬옥시, 아릴, 아릴옥시, 헤테로시클릭기 또는 헤테로시클릭-옥시기로 치환되는, 포화 또는 불포화 저급 또는 중급 지방족 탄화수소 잔기; 저급 알콕시; 저급 알카노일옥시; 시클로(저급)알킬; 시클로(저급)알킬옥시; 아릴; 아릴옥시; 헤테로시클릭기; 헤테로시클릭-옥시기이고;

[0217] R₃' 은 수소, 저급 알킬, 시클로(저급)알킬, 아릴 또는 헤테로시클릭기임].

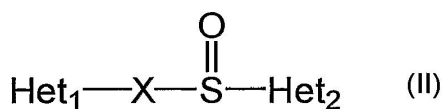
[0218] 또한, 본 발명에서 사용된 화합물은 이성질체의 존재 또는 부재와 상관없이 케토-타입에 기초한 명칭 또는 화학 식으로 나타낼 수 있으나, 상기 구조 또는 명칭이 헤미아세탈 타입 화합물을 배제시킬 의도가 아님을 주목해야 한다.

[0219] 본 발명에 따르면, 임의 이성질체, 예컨대 개별 호변이성체, 이의 혼합물, 또는 광학 이성질체, 이의 혼합물, 라세미 혼합물, 및 기타 입체 이성질체 중 임의의 것이 동일 목적으로 사용될 수 있다.

[0220] 본 발명에서 사용되는 화합물중 일부는 USP 제 5,073,569, 5,166,174, 5,221,763, 5,212,324, 5,739,161 및 6,242,485 호 (상기 인용된 참조문헌은 본 발명에서 참조로 포함됨)에 개시된 방법으로 제조될 수 있다.

[0221] (b) H⁺, K⁺-ATPase 억제제

[0222] 본 발명에 사용되는 H⁺, K⁺-ATPase 억제제, 즉, 양성자 펌프 억제제에는 하기 일반식 (II)의 화합물, 이의 알칼 리염, 이의 단일 거울상 이성질체 중 하나 또는 상기 거울상 이성질체 중 하나의 알칼리염이 포함되나 이에 제 한되지 않는다:



[0223]

[0224] {식 중,

[0225] Het₁ 은



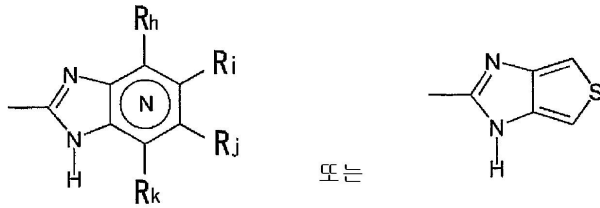
[0226]

[0227] (식 중, R_b, R_c 및 R_d 는 동일하거나 상이하고, 수소, 알킬, 불소로 임의 치환된 알콕시, 알킬티오, 알콕시알콕 시, 디알킬아미노, 피페리디노, 모르폴리노, 할로젠, 페닐 및 페닐알콕시로부터 선택되고,

[0228] R_e 및 R_f 는 동일하거나 상이하고, 수소, 알킬 및 아릴알킬로부터 선택되고,

[0229] R_g 는 수소, 할로젠, 트리플루오로메틸, 알킬 또는 알콕시임)이고;

[0230] Het_2 는

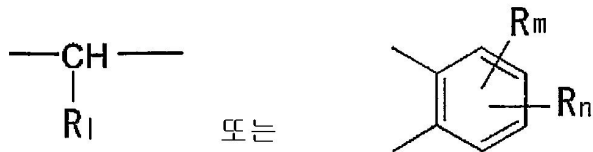


[0231]

[0232] (식 중, R_h-R_k 는 동일하거나 상이하고, 수소, 알킬, 알콕시, 할로젠, 할로알콕시, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 옥사졸리닐, 트리플루오로알킬로부터 선택되거나, 인접하는 R_h-R_k 기는 추가 치환될 수 있는 고리 구조를 형성하고,

[0233] 벤즈이미다졸 부분의 벤젠 고리 중심의 N 은 R_h-R_k 로 치환된 고리 탄소 원자 중 하나가 임의로 다른 치환기 없이 질소 원자로 교환될 수 있음을 의미함)이고;

[0234] X 는

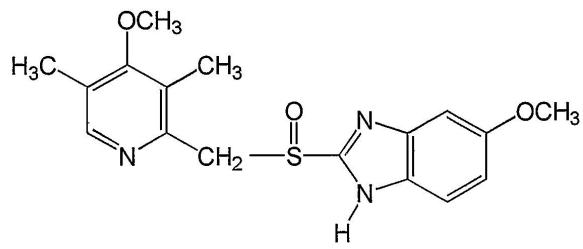


[0235]

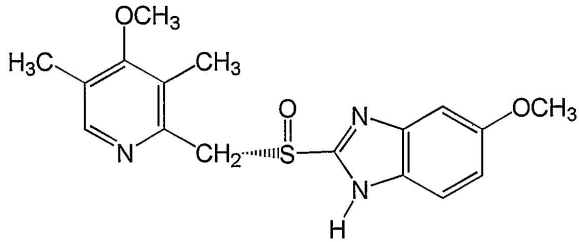
[0236] (식 중, R_l 은 수소이거나, R_d 와 함께 알킬렌 사슬을 형성하고,

[0237] R_m 및 R_n 은 동일하거나 상이하고, 수소, 할로젠 또는 알킬로부터 선택됨)임].

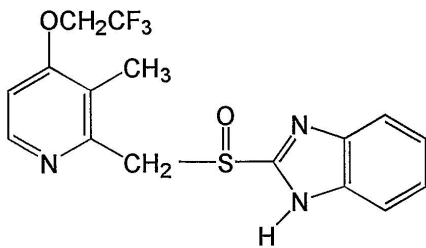
[0238] 일반식 (II) 에 따른 특히 바람직한 화합물의 예는 하기와 같다:



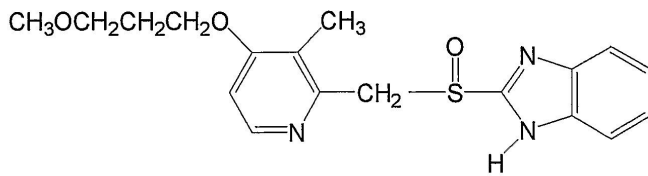
오메프라졸



에소메프라졸

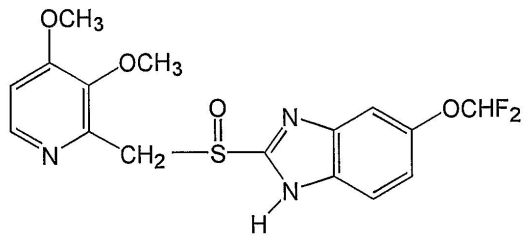


란소프라졸

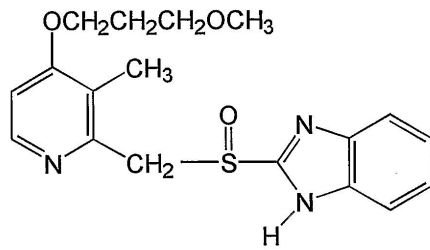


라베프라졸

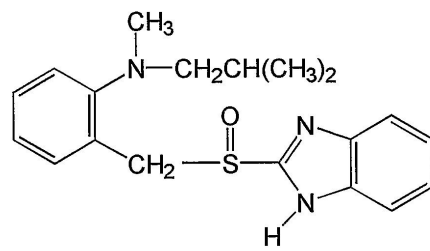
[0239]



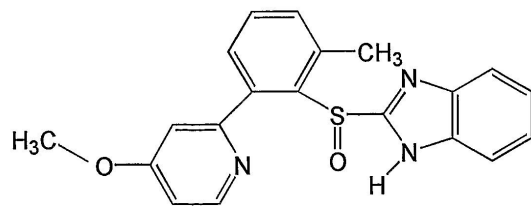
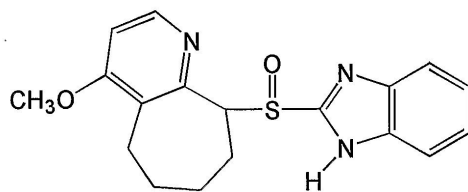
판토프라졸



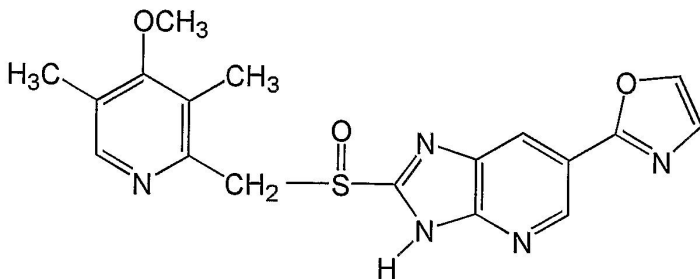
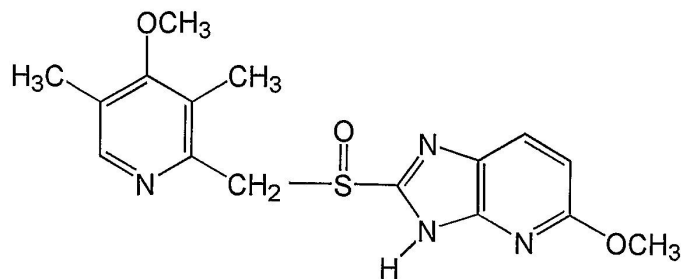
파리프라졸



레이노프라졸



[0240]



[0241]

[0242]

본원에 사용되는 화합물은 중성 형태 또는, 예를 들면, Mg^{2+} , Ca^{2+} , Na^{+} 또는 K^{+} 염과 같은 알칼리염 형태로 사용될 수 있다. 화합물은 또한 이의 단일 거울상 이성질체 중 하나 또는 상기 단일 거울상 이성질체의 알칼리염 형태로 사용될 수 있다.

[0243]

본원에 사용되는 양성자 펌프 억제제의 바람직한 화합물은 오메프라졸, 란소프라졸, 판토프라졸, 에소메프라졸, 라베프라졸, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 단일 거울상 이성질체 중 하나 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 특히는 오메프라졸, 란소프라졸 및 에소메프라졸 마그네슘, 더욱 특히는 오메프라졸 및 란소프라졸이다.

[0244]

약학적으로 적합한 부형제

[0245]

본 발명에 따르면, 상기 조성물은 임의의 형태로 제형될 수 있다. 따라서, 약학적으로 적합한 부형제는 원하는 조성물 형태에 따라 선택될 수 있다. 본 발명에 따르면, "약학적으로 적합한 부형제"는 조성물의 형태에 적합하고 본 발명의 활성 성분과 화합되는 불활성 물질을 의미한다.

[0246]

예를 들면, 본 발명의 경구 투여용 고체 조성물에는 정제, 제제 (preparation), 과립 등이 포함될 수 있다. 상기 고체 조성물에서 하나 이상의 활성 성분을 하나 이상의 비활성 회석제, 예를 들면 락토오스, 만니톨, 글루코오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 미세결정질 셀룰로오스, 전분, 폴리비닐 피롤리돈, 마그네슘 알루미늄 하이드록시 메타실리케이트 등과 혼합할 수 있다. 통상의 작업 (work-up)에 따라, 상기 조성물은 비활성 회석제 이외의 첨가제, 예를 들면, 윤활제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트; 붕해제, 예컨대 섬유질 칼슘 글루코네이트; 안정화제, 예컨대 시클로덱스트린, 예를 들면, α , β - 또는 γ -시클로덱스트린; 에테르화 시클로덱스트린, 예컨대 디메틸- α -, 디메틸- β -, 트리메틸- β - 또는 히드록시프로필- β -시클로덱스트린; 분지형 시클로덱스트린, 예컨대 글루코실-, 말토실-시클로덱스트린; 포르밀화 시클로덱스트린, 황 함유 시클로덱스트린; 인지질 등을 함유할 수 있다. 상기 시클로덱스트린이 사용되는 경우, 시클로덱스트린을 갖는 내포 화합물 (inclusion compound)이 종종 형성되어 안정성이 강화될 수 있다. 선택적으로, 인지질을 종종 사용하여 리포솜을 형성함으로써 안정성을 강화할 수 있다.

[0247]

정제 또는 환제는, 필요한 경우, 위 또는 장에 가용성인 필름, 예컨대 당, 젤라틴, 히드록시프로필 셀룰로오스 또는 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 프탈레이트로 코팅될 수 있다. 또한, 이는 젤라틴과 같은 흡수성 물질을 사용하여 캡슐로 제형될 수 있다. 바람직하게는, 상기 조성물은 특정 프로스타글란딘 화합물과 중쇄 지방산 트리글리세리드의 액체 내용물을 갖는 연질 젤라틴 캡슐로 제형화된다. 본 발명에 사용되는 중쇄 지방산 트리글리세리드의 예에는 분지형 사슬을 가질 수 있는 탄소수 6-14의 포화 또는 불포화 지방산 트리글리세리드가 포함된다. 바람직한 지방산은 직쇄형 포화 지방산, 예를 들면, 카프로산 (C6), 카프릴산 (C8), 카프르산 (C10), 라우르산 (C12) 및 미리스트산 (C14)이다. 또한, 둘 이상의 중쇄 지방산 트리글리세리드를 조합하여 사용할 수 있다. 추가적인 적합한 부형제는 US 6,583,174에 개시되어 있다.

- [0248] 경구 투여용 액체 조성물은 약학적으로 허용가능한 에멀전, 용액, 현탁액, 시럽 또는 엘릭서 뿐만 아니라, 일반적으로 사용되는 비활성 희석제일 수 있다. 그러한 조성물은, 상기 비활성 희석제 이외에, 보조제, 예컨대 윤활제 및 현탁액, 감미제, 풍미제, 보존제, 가용화제, 항산화제 등을 함유할 수 있다. 구체적인 첨가제는 약학 분야의 임의의 일반 교본에 기재된 것으로부터 선택될 수 있다. 그러한 액체 조성물을 연질 캡슐에 직접 담을 수 있다. 본 발명에 따른 비경구 투여용 용액, 예를 들면, 좌제, 관장제 등에는 멸균의 수성 또는 비수성 용액, 현탁액, 에멀전, 세정제 등이 포함된다. 수성 용액 및 현탁액에는, 예를 들면, 증류수, 생리 식염수 및 링거액이 포함된다.
- [0249] 비수성 용액 및 현탁액에는, 예를 들면, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 지방산 트리글리세리드 및 식물성 오일, 예컨대 올리브 오일, 알코올, 예컨대 에탄올, 폴리소르베이트 등이 포함된다. 그러한 조성물은 보조제, 예컨대 보존제, 습윤제, 유화제, 분산제, 항산화제 등을 함유할 수 있다.
- [0250] 비경구 투여를 위한 본 발명의 주사성 조성물의 예에는 멸균의 수성 또는 비수성 용액, 현탁액 및 에멀전이 포함된다. 수성 용액 및 현탁액용 희석제에는, 예를 들면, 주사용 증류수, 생리 식염수 및 링거액이 포함될 수 있다.
- [0251] 용액 및 현탁액용 비수성 희석제에는, 예를 들면, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 식물성 오일, 예컨대 올리브 오일, 알코올, 예컨대 에탄올 및 폴리소르베이트가 포함될 수 있다. 상기 조성물은 추가로 첨가제, 예컨대 보존제, 습윤제, 유화제, 분산제 등을 함유할 수 있다. 이는, 예를 들면, 박테리아 잔류 필터를 통한 여과, 멸균제와의 화합, 또는 기체 또는 방사성동위원소 조사 멸균에 의해 멸균될 수 있다. 주사성 조성물은 또한 사용 전에 주사용 멸균 용매에 용해되는 멸균 분말 조성물로서 제공될 수 있다.
- [0252] 본 조성물의 또다른 형태는 좌제 또는 질좌약이고, 이는 활성 성분을 종래 염기, 예컨대 체온에서 연화되는 카카오 버터에 혼합시킴으로써 제조될 수 있고, 적당한 연화 온도를 갖는 비이온성 계면활성제를 사용하여 흡수성을 개량시킬 수 있다.
- [0253] 본 발명의 방법에 따르면, 본 발명 조성물은 경구 또는 비경구 투여 (좌제, 관장제 등 포함)에 의해 전신적으로 또는 국부적으로 투여될 수 있다. 단일 또는 복수의 조성물을 투여하여 목적된 복용량에 이를 수 있다.
- [0254] 본 발명에 따르면, 본 발명에 명시된 화합물들의 조합을 투여함으로써 포유류 대상체를 본 발명으로 치료할 수 있다. 포유류 대상체는 인간을 포함한 임의의 대상체일 수 있다. 상기 화합물은 전신적으로 또는 국부적으로 적용될 수 있다. 일반적으로, 상기 화합물은 경구 투여, 정맥내 주사 (주입 포함), 피하 주사, 직장내 투여, 질내 투여, 경피 투여 등을 통해 투여될 수 있다. 투약량은 동물의 계통, 연령, 체중, 치료하고자 하는 증상, 목적된 치료 효과, 투여 경로, 치료 기간 등에 따라 변할 수 있다. 예를 들면, 각각의 복용량당, 0.001-100000 μg , 바람직하게는 0.01-10000 μg , 더욱 바람직하게는 0.1-1000 μg , 특히는 1-100 μg 의 특정 프로스타글란딘 화합물과 1-200 mg, 더욱 바람직하게는 1-60 mg 의 H^+ , K^+ -ATPase 억제제 조합을 1 일 1-6, 바람직하게는 1-4 회 전신 투여 또는 연속 투여하여 만족한 효과를 얻을 수 있다.
- [0255] 본원에 사용된 "조합"이라는 용어는 활성 성분인 특정 프로스타글란딘 화합물과 PPI 를 단일물 또는 투약형의 형태로 동시에 환자에게 모두 투여하거나, 별개물로서 동시에 또는 특정의 시간 제한 없이 순차적으로 환자에게 모두 투여하는 것을 의미하고, 여기서 상기 투여는 상기 두 성분의 치료적 유효 수준을 바람직하게는 동시에 체내에 제공한다.
- [0256] 본 발명에서 사용되는 용어 "치료"는 예방, 주의, 상태의 완화, 상태의 감소 및 진행의 억제와 같은 조절의 임의의 수단을 포함한다.
- [0257] 본원에 사용되는 특정 프로스타글란딘 화합물은 상당한 항궤양 활성 및 세포보호 활성 (위장관에서 차단 기능의 회복을 유도하는 활성 포함)을 가지고, 위산 분비 또는 ATP 유발 혈소판 응집에 대해 실질적으로 영향을 주지 않는다. 이러한 사실을 통해, 특정 프로스타글란딘 화합물의 항궤양 활성은, H^+ , K^+ -ATPase 억제제의 항궤양 활성의 작동 메커니즘과 달리, 위산 분비의 억제에서 유래되지 않음이 시사된다. 따라서, 상기 조합은, 성분 (a)와 (b)를 함유함으로써, 위장 장애에 탁월한 효과를 가져 투약량을 감소시킬 수 있고/있거나 부작용을 줄일 수 있는 장점을 갖는다.
- [0258] 본원에 사용되는 "위장 장애"에는, 예를 들면, 위궤양, 출혈성 궤양, 십이지장 궤양, NSAID-유발 궤양, 소화성 궤양, 미란성 식도염, 위식도역류 질환, 헬리코박터 필로리 감염, 졸링거-엘리슨 증후군, NSAID 또는 COX2 억제

제-관련 예방, 소화불량, 위염, 위장 출혈, 식도 궤양 및 바렛 식도가 포함되나 이에 제한되지 않는다.

[0259] 본 발명의 추가적인 상세한 설명은 하기 시험예를 참조로 설명되나, 본 발명은 이에 제한되는 것이 아니다.

[0260] [실시예]

[0261] 실시예 1

[0262] 사용된 시험 동물 각 그룹을 Crj: Wistar 계통의 수컷 래트 10 마리로 구성하였다. 상기 동물을 24 시간 동안 절식시킨 후, 화합물 1 (13,14-디히드로-15-케토-16,16-디플루오로-PGE1) 또는 담체를 경구 투여하였다. 시험 샘플 또는 담체의 경구 투여 후 10 분에, 모든 래트에 20 mg/kg 의 인도메타신 경구 복용량을 제공하였다. 6 시간 후에 동물들을 안락사시켰다. 위를 제거하고, 각 위궤양의 최장축 길이를 측정하였다. 개별 궤양 각각의 길이의 합으로서 궤양 지수를 계산하였다.

[0263] 표 1 에 제시된 바와 같이, 화합물 1 (13,14-디히드로-15-케토-16,16-디플루오로-PGE1)이 인도메타신-유발 궤양 형성에 대해 상당한 보호를 제공하는 것으로 나타났다.

표 1

[0264] 래트에서 인도메타신-유발 위궤양에 대한 화합물 1 의 효과

그룹	복용량 ($\mu\text{g/kg, po}$)	n	궤양지수 ^{a, b}	억제%
대조군(담체)	0	10	49.6 \pm 7.6	-
화합물 1	2	10	27.9 \pm 5.1 *	44

[0265] ^a 개별 궤양 각각의 길이의 합

[0266] ^b 평균 \pm SE; * 담체-처리 대조군과 비교시 p<0.05 (스튜던트 t-검정)

[0267] 실시예 2

[0268] 사용된 시험 동물 각 그룹을 Crj: Wistar 계통의 수컷 래트 9 또는 10 마리로 구성하였다. 상기 동물을 24 시간 동안 절식시킨 후, 시험 샘플을 경구 투여하였다. 화합물 1 (13,14-디히드로-15-케토-16,16-디플루오로-PGE1) 또는 담체의 다양한 복용량을 경구 투여한 후 10 분에, 모든 래트를 좁은 우리에 넣고, 6 시간 동안 검상돌기(xipoid process) 높이까지 물 (23 °C)에 담갔다. 이어서, 동물들을 안락사시켰다. 위를 제거하고, 각 위궤양의 최장축 길이를 측정하였다. 개별 궤양 각각의 길이의 합으로서 궤양 지수를 계산하였다.

[0269] 표 2 에 제시되는 바와 같이, 화합물 1 은 스트레스-유발 궤양 형성에 대해 상당한 보호를 제공하는 것으로 나타났다.

표 2

[0270] 래트에서 스트레스 유발 위궤양에 대한 화합물 1 의 효과

그룹	복용량 ($\mu\text{g/kg, po}$)	n	궤양 지수 ^{a, b}	억제%
대조군(담체)	0	10	29.3 \pm 3.0	-
화합물 1	3	10	26.6 \pm 3.7	9.2
화합물 1	10	9	23.4 \pm 4.7	20.1
화합물 1	30	10	13.4 \pm 2.0 **	54.3
화합물 1	100	10	4.3 \pm 1.9 **	85.3

[0271] ^a 개별 궤양 각각의 길이의 합

[0272] ^b 평균 \pm SE; ** 담체-치료된 대조군과 비교시 P<0.01 (던넛 (Dunnett) 검정)

[0273] 실시예 3

[0274] [Wong 등 (Pharmacol. Soc. 32:49-56, 1989)에 기재된 방법에 따라 연구를 실행하였다. 사용된 시험 동물 그룹 각각을 Crj: Wistar 계통의 수컷 래트 6 마리로 구성하였다. 상기 동물을 물에 자유로이 접근하게 하면서 24 시간 동안 절식시켰다. 화합물 1 (13,14-디히드로-15-케토-16,16-디플루오로-PGE₁), 식염수 및 중쇄 지방산 트리글리세리드 (MCT)의 복용 제형물 각각을 유문결찰 (pyloric ligation) 30 분 전에 경구 투여하였다. 양성 대조군으로서, 공지된 위산 촉진제인 펜타가스트린 2000 µg/kg 을 상기 동물에 제공하였다. 에테르 마취 하에, 정중 절개 (midline incision)를 통해 복부를 열고, 3-0 실크 봉합사로 유문을 묶고, 복부를 닫았다. 이후, 음식과 물을 주지 않은 상태로 상기 동물을 두었다. 유문결찰 후 4 시간이 지나, 상기 동물을 경추 탈골시켜 안락사시키고, 복부를 열었다. 위 내용물을 멸균 원심관에 모으고, 10 분간 3000 rpm 으로 원심분리시켜 고체 물질을 제거하였다. 상청액을 모으고, 부피를 측정하였다. 위의 유체 샘플 각각의 1 ml 분취량을 자동 적정기 (COMTITE-900, Hiranuma Sangyo, Co., Ltd., Japan)를 사용하여 0.01 N 수산화나트륨으로 pH 7.0 으로 적정하여, 산도 (mEq H⁺/ml)를 측정하였다. 4 시간 동안의 위산 전체 분비량을 계산하였다.

[0275] 결과

[0276] 결과를 도 1 에 제시하였다. 식염수 처리된 그룹과 MCT-처리된 그룹 간에는 전체 산 분비량에서 그다지 차이가 나지 않았다. 반면, 양성 대조군으로 작용한, 펜타가스트린 2000 µg/kg 의 피하 복용은 식염수-처리된 대조군에 비해 현저한 증가를 유발하였다 (p < 0.01). 시험 화합물은, 담체-처리된 대조군과 비교하여, 전체 산 분비량에 영향을 주지 않았다.

[0277] 실시예 4

[0278] JW/CSK 계통 토끼의 혈액을 채취하고, 혈액 9 부피 대 3.8 % 시트르산나트륨 용액 1 부피의 비율로 시트르산나트륨과 혼합하여 시트르산염화시켰다. 상기 시트르산염화 혈액을 1000 rpm (168 × g)으로 10 분간 원심분리시켜 다혈소판 혈장 (PRP: Platelet-Rich Plasma)을 수득하였다. PRP 채취 후, 나머지 혈액을 3000 rpm (1670 × g)으로 15 분간 원심분리시키고, 상청액을 빈혈소판 혈장 (PPP: Platelet-Poor Plasma)으로 사용하였다. 각 시험 용액 (25 µl)으로 PRP (200 µl)를 1 분간 37 °C 에서 예비배양시킨 후, 혈소판 응집제 (ADP 25 µM) 25 µl 를 첨가하였다. 혈소판 응집 측정기 (HEMATRACER PAT-4A, Niko Bioscience, Inc.)를 사용하여 혈소판 응집 정도를 측정하였다. 각 시험 용액을 3 개의 상이한 동물-유래 혈소판으로 두번씩 조사하였다. 염수-처리 그룹과 최대 응집 정도를 비교하여 억제 % 를 계산하였다.

[0279] 표 3 에 제시되는 바와 같이, 화합물 1 (13,14-디히드로-15-케토-16,16-디플루오로-PGE₁)은 혈소판 응집에 영향을 주지 않았다. 반면, 프로스타글란딘 E₁ (PGE₁) 은 혈소판 응집을 상당히 억제하였다.

표 3

[0280] ADP 로 유발된 토끼 혈소판 응집에 대한 화합물 1 및 PGE₁ 의 효과

시험 물질	농도 (g/ml)	n	최대 응집 정도 ^a (%)	억제 %
대조군 (담체)	0	3	49.5 ± 3.1	-
화합물 1	10 ⁻⁷	3	49.5 ± 2.5	0
PGE ₁	10 ⁻⁷	3	23.3 ± 1.9 ^{**}	73

[0281] ^a 평균 ± SE,

[0282] ^{**} 담체 대조군과 비교시 p<0.01 (스튜던트 t-검정)

[0283] 실시예 5

[0284] (방법)

[0285] Wistar 래트를 물에 자유롭게 접근하게 하면서 하룻밤 동안 절식시킨 후 사용하였다. 화합물 1 (13,14-디히

드로-15-케토-16,16-디플루오로-PGE₁) 또는 화합물 2 (13,14-디히드로-15-케토-16,16-디플루오로-18(s)메틸-PGE₁)를 상기 동물에 경구 투여하였다. 화합물 1 과 양성자 펌프 억제제 (란소프라졸 또는 오메프라졸)를 사용한 병용 처리의 효과를 측정하였을 때, 화합물 1 과 양성자 펌프 억제제를 동시에 경구 투여하였다. 대조군에 동일 부피의 담체를 제공하였다. 투여한지 10 분 후, 상기 동물을 스트레스 우리에 넣고, 23 °C 로 유지된 수조에 검상돌기까지 수직으로 담갔다. 5 시간 후에, 각 동물을 우리에서 꺼내고, CO₂ 질식사시켰다. 위의 분문 부위 (cardiac region) 및 십이지장의 상부를 묶은 후, 위를 제거하였다. 위를 4 ml 의 생리 식염수로 채우고, 1 % 포르말린 용액에서 30 분간 고정시켰다. 대만부 (greater curvature)를 따라 위를 열었다. 개별 궤양의 길이 (mm)를 측정하고, 위 하나 당 모든 궤양 길이의 합을 궤양 지수로 표시하였다.

[0286] (결과)

[0287] 표 4 에 제시된 바와 같이, 화합물 1 및 2 는 복용량-의존 방식으로 위궤양을 억제하였다. 표 5 에 제시된 바와 같이, 화합물 1 과 란소프라졸의 병용 처리는, 란소프라졸만을 사용한 처리와 비교하였을 때, 위궤양을 더욱 강력하게 억제하였다. 더욱이, 화합물 1 과 오메프라졸의 병용 처리 또한, 오메프라졸만을 사용한 처리와 비교하였을 때, 더욱 강력하게 위궤양을 억제하였다.

[0288] 상기 결과는 특정 프로스타글란딘 화합물과 양성자 펌프 억제제의 병용 처리가 위궤양 억제에 대해 추가 및/또는 상승 효과를 가짐을 나타내었다.

표 4

[0289] 래트에서 침수 스트레스 (water-immersion stress)에 의해 유발된 위궤양에 대한 화합물 1 및 2 의 효과

그룹		n	복용 경로	궤양 지수 ^a 평균 ± S.E., mm	억제%
담체		10	p.o.	15.9 ± 1.2	-
화합물 1	10 µg/kg	10	p.o.	12.2 ± 1.9	23
화합물 1	30 µg/kg	10	p.o.	10.1 ± 1.6	36
화합물 1	100 µg/kg	10	p.o.	1.4 ± 0.6	91
화합물 2	10 µg/kg	10	p.o.	12.6 ± 2.2	21
화합물 2	30 µg/kg	10	p.o.	10.2 ± 2.0	36
화합물 2	100 µg/kg	10	p.o.	2.4 ± 0.9	85

표 5

[0290] 래트에서 침수 스트레스에 의해 유발된 위궤양에 대한 화합물 1 과 양성자 펌프 억제제의 병용 처리 효과

그룹	n	복용 경로	궤양 지수 ^a 평균 ± S.E., mm	억제 %
담체	9	p.o.	8.6 ± 1.3	-
란소프라졸 1000 µg/kg	9	p.o.	4.6 ± 1.2	46
란소프라졸 1000 µg/kg + 화합물 1 10 µg/kg	9	p.o.	3.7 ± 0.9	57
오메프라졸 3000 µg/kg	9	p.o.	5.9 ± 0.9	31
오메프라졸 3000 µg/kg + 화합물 1 10 µg/kg	9	p.o.	3.4 ± 1.0	60

도면

도면1

