



(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 바리슈트라쎄 22
- (72) 발명자
우에노 류지
미국 20854 메릴랜드주 몽고메리 포토맥 스텠모어
드라이브 11025
- (74) 대리인
특허법인코리아나

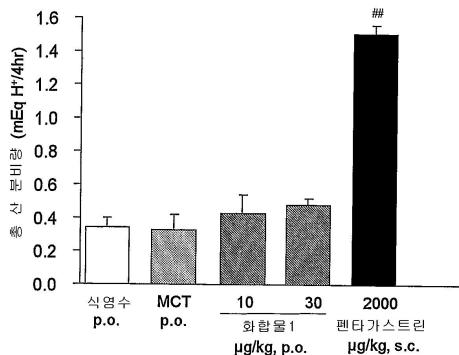
전체 청구항 수 : 총 1 항

(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.

대 표 도 - 도1

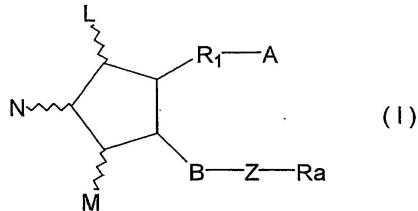


특허청구의 범위

청구항 1

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

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

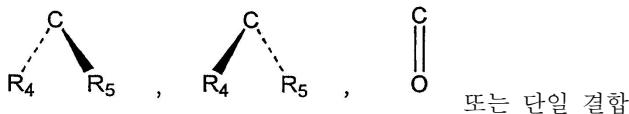


[식 중, L, M 및 N은 수소, 히드록시, 할로겐, 저급 알킬, 히드록시(저급)알킬, 저급 알카노일옥시 또는 옥소이고, 여기에서 L 및 M 중 하나 이상은 수소 이외의 기이고, 5-원 고리는 하나 이상의 이중 결합을 가질 수 있고;

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

B는 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;

Z는



(식 중, R₄ 및 R₅는 수소, 히드록시, 할로겐, 저급 알콕시 또는 히드록시(저급)알킬이고, 여기에서 R₄ 및 R₅는 동시에 히드록시 및 저급 알콕시가 아님)이고;

R₁은, 비치환되거나 할로겐, 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;

Ra는, 비치환되거나 할로겐, 옥소, 히드록시, 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 Ra는 할로겐으로 치환되고/되거나 Z는 C=O 임] 및

(b) H⁺, K⁺-ATPase 억제제.

명세서

기술 분야

[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.

배경 기술

[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, 콜링거-엘리슨 (Zollinger-Ellison) 증후군, NSAID 또는 COX2 억제제-관련 예방, 소화불량 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.

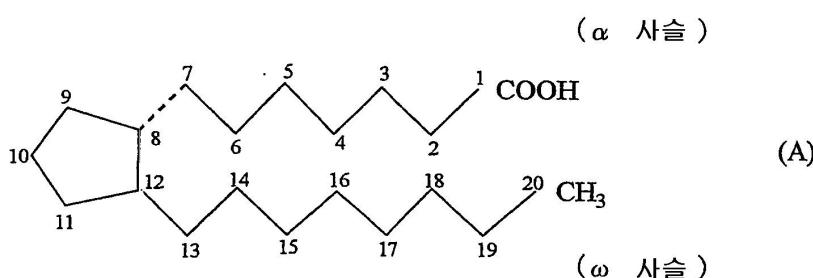
[0003] 위식도역류는 위 내용물의 위에서 식도로의 역행 운동을 지칭한다. 이러한 역류가 증상적 상태 또는 조직적 변형에 이른 것이 위식도역류 질환 (GERD)으로 알려져 있다. 위 물질의 식도로의 역류는 염증, 식도 내막의 과다형성, 식도궤양 및 바렛 (Barrett) 식도에 이를 수 있다. GERD 는 일반적으로 만성이고, 재발성인 상태이다. 미국 성인 인구의 대략 44 % 가 적어도 한 달에 한 번 속쓰림을 경험하고, 18 % 가 일주일에 두 번 이상 속쓰림을 경험하며, 7 % 가 매일 속쓰림을 경험한다. 대략 백만명의 미국인이 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 완화됨을 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] 콜링거-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 혼탁액 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].

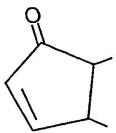
[0007] 프로스타글란딘 (이하, PG 로 칭함)은 인간 또는 기타 포유류의 조직 또는 기관에 함유되는 유기 카르복실산의 일종이고, 광범위의 생리학적 활성을 나타낸다. 자연에서 발견되는 PG (일차 PG)는 일반적으로 하기 화학식 (A) 로 나타내는 바와 같은 프로스탄산 골격을 갖는다:



[0008]

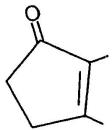
[0009] PG 는 5-원 고리상의 치환기 및 구조에 따라 몇가지 타입, 예를 들어, 하기 등으로 분류된다:

[0010] A 시리즈의 프로스타글란딘 (PGA);



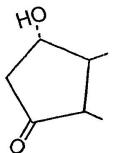
[0011]

[0012] B 시리즈의 프로스타글란딘 (PGB);



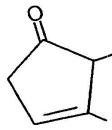
[0013]

[0014] C 시리즈의 프로스타글란딘 (PGC);



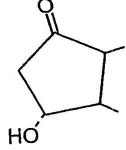
[0015]

[0016] D 시리즈의 프로스타글란딘 (PGD);



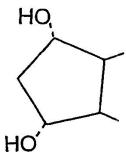
[0017]

[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, 항궤양 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 프로스타글란дин은, 장 운동성 및 이동성의 조절, 및 분변 균기의 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, *Animal 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 효과적이임이 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 할로겐 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 C1C 채널, 더욱 특하는 C1C-2 채널을 개방하고 활성화시키는 프로스타글란딘 화합물이 기재되어 있다.

[0029] 우에노 (Ueno)의 미국 특허 공개공보 제 2003/0166632 호에는 C1C-2 채널 개방제가 C1C-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 할로겐화 프로스타글란딘 유사체의 특정 조성물이 기재되어 있다.

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

화합물이 기재되어 있다.

[0032] 국제공개공보 제 WO00/35448 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 [Jounal 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 케양을 갖는 환자에게는 주의를 기울여 투여 (오르노프로스틸 패키지 삽입)해야 하는 것으로 보고된다.

발명의 내용

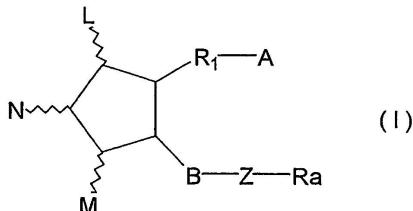
해결하려는 과제

[0034] 본 발명의 목적은 위장 장애 치료에 유용한 공기 화합물의 신규 조합을 제공하는 것이다. 즉, 본 발명의 목적은 위장 장애 치료에 유용한 신규 조성물을 제공하는 것이다. 본 발명의 또 다른 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 N은 수소, 히드록시, 할로겐, 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]

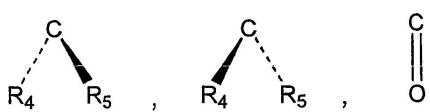
A는 $-\text{CH}_3$, 또는 $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{COCH}_2\text{OH}$, $-\text{COOH}$ 또는 이의 관능성 유도체이고;

[0040]

B는 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;

[0041]

Z는



또는 단일 결합

[0042]

[0043] (식 중, R₄ 및 R₅는 수소, 히드록시, 할로겐, 저급 알킬, 저급 알콕시 또는 히드록시(저급)알킬이고, R₄ 및 R₅는 동시에 히드록시 및 저급 알콕시가 아님)이고;

[0044]

R₁은, 비치환되거나 할로겐, 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]

Ra는, 비치환되거나 할로겐, 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 Ra는 할로겐으로 치환되고/되거나 Z

는 C=O 임] 및

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

발명의 효과

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 프로스타글란дин (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 프로스타글란дин (PG) 화합물과 (b) H^+ , K^+ -ATPase 억제제의 병용에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

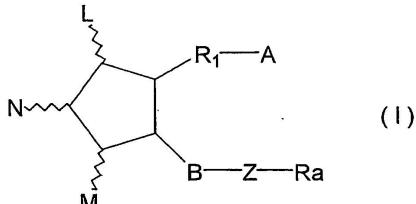
[0051] 도 1은 래트에서 전체 산 분비량에 대한 13,14-디히드로-15-케토-16,16-디플루오로-PGE1 (화합물 1)의 효과를 나타내는 그래프이다. 값들은 동물 6 마리의 평균 \pm S.E. 이다. ## 스튜던트 t-검정을 통한 식염수-처리 대조군과의 비교시 $p<0.01$ 임.

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 프로스타글란дин (PG) 화합물:



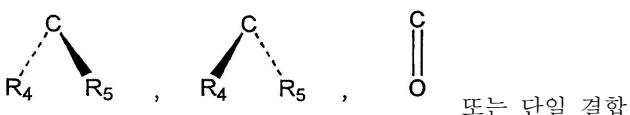
[0055]

[식 중, L, M 및 N은 수소, 히드록시, 할로겐, 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] A는 $-CH_3$, 또는 $-CH_2OH$, $-COCH_2OH$, $-COOH$ 또는 이의 관능성 유도체이고;

[0058] B는 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] Z는

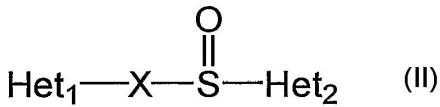


[0060]

[식 중, R₄ 및 R₅는 수소, 히드록시, 할로겐, 저급 알킬, 저급 알콕시 또는 히드록시(저급)알킬이고, 여기에서 R₄ 및 R₅는 동시에 히드록시 및 저급 알콕시가 아님]이고;

[0062] R₁은, 비치환되거나 할로겐, 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;

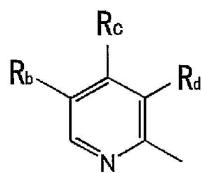
- [0063] Ra 는, 비치환되거나 할로겐, 옥소, 히드록시, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알카노일옥시, 시클로(저급)알킬, 시클로(저급)알킬옥시, 아릴, 아릴옥시, 헤테로시클릭기 또는 헤�테로시클릭-옥시기로 치환되는, 포화 또는 불포화 저급 또는 중급 지방족 탄화수소 잔기; 저급 알콕시; 저급 알카노일옥시; 시클로(저급)알킬; 시클로(저급)알킬옥시; 아릴; 아릴옥시; 헤�테로시클릭기; 헤�테로시클릭-옥시기이고, 단 Ra 는 할로겐으로 치환되고/되거나 Z 는 C=O 임] 및
- [0064] (b) H⁺, K⁺-ATPase 억제제.
- [0065] (2) 상기 (1)에 있어서, 상기 프로스타글란딘 화합물이 16-모노 또는 디할로겐-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 디할로겐-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 디할로겐-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 디할로겐-프로스타글란딘 E 화합물인 용도.
- [0074] (11) 상기 (1)에 있어서, 상기 프로스타글란딘 화합물이 15-케토-16-모노 또는 디할로겐-프로스타글란딘 E 화합물인 용도.
- [0075] (12) 상기 (1)에 있어서, 상기 프로스타글란딘 화합물이 13,14-디히드로-15-케토-16-모노 또는 디할로겐-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:



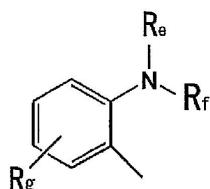
[0080]

[식 중,

[0082]

Het₁ 은

또는



[0083]

(식 중, R_b, R_c 및 R_d 는 동일하거나 상이하고, 수소, 알킬, 불소로 임의 치환된 알콕시, 알킬티오, 알콕시알콕시, 디알킬아미노, 퍼페리디노, 모르폴리노, 할로겐, 페닐 및 페닐알콕시로부터 선택되고,

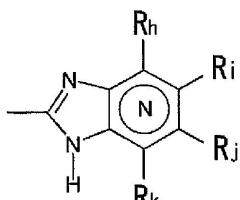
[0084]

R_e 및 R_f 는 동일하거나 상이하고, 수소, 알킬 및 아릴알킬로부터 선택되고,

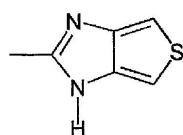
[0085]

R_g 는 수소, 할로겐, 트리플루오로메틸, 알킬 또는 알콕시임)이고;

[0086]

Het₂ 는

또는



[0087]

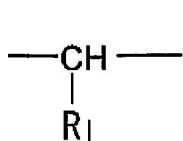
(식 중, R_h-R_k 는 동일하거나 상이하고, 수소, 알킬, 알콕시, 할로겐, 할로알콕시, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 옥사졸리닐, 트리플루오로알킬로부터 선택되거나, 인접하는 R_h-R_k 기는 추가 치환될 수 있는 고리 구조를 형성하고,

[0088]

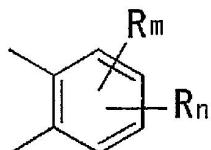
벤즈이미다졸 부분의 벤젠 고리 중심의 N 은 R_h-R_k 로 치환된 고리 탄소 원자 중 하나가 임의로 다른 치환기 없이 질소 원자로 교환될 수 있음을 의미함)이고;

[0089]

X 는



또는



[0090]

(식 중, R₁ 은 수소이거나, R_d 와 함께 알킬렌 사슬을 형성하고,

[0091]

R_m 및 R_n 은 동일하거나 상이하고, 수소, 할로겐 또는 알킬로부터 선택됨)임].

[0092]

(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.

[0093]

(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.

[0094]

(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.

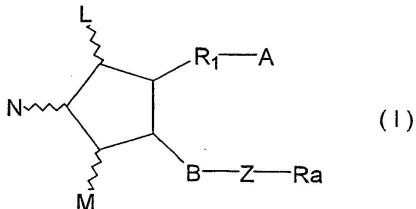
[0100] (22) 상기 (1) 내지 (21) 중 어느 하나에 있어서, 상기 약학적으로 허용가능한 부형제가 경구 투여용 부형제인 용도.

[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, 콜링거-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:



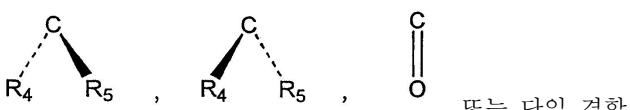
[0105]

[식 중, L, M 및 N 은 수소, 히드록시, 할로겐, 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]

또는 단일 결합

[0111] (식 중, R_4 및 R_5 는 수소, 히드록시, 할로겐, 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 할로겐, 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;

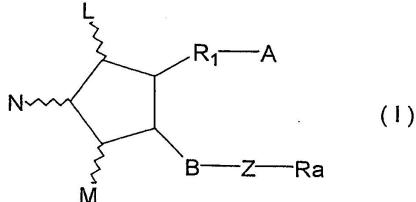
[0113] Ra 는, 비치환되거나 할로겐, 옥소, 히드록시, 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알카노일옥시, 시클로(저급)알킬, 시클로(저급)알킬옥시, 아릴, 아릴옥시, 헤테로시클릭기 또는 헤�테로시클릭-옥시기로 치환되는, 포화 또는 불포화 저급 또는 중급 지방족 탄화수소 잔기; 저급 알콕시; 저급 알카노일옥시; 시클로(저급)알킬; 시클로(저급)알킬옥시; 아릴; 아릴옥시; 헤�테로시클릭기; 헤�테로시클릭-옥시기이고, 단 Ra 는 할로겐으로 치환되고/되거나 Z 는 $C=O$ 임] 및

[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:



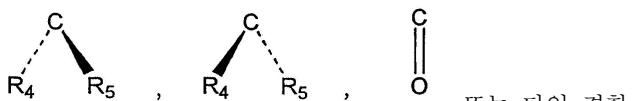
[0118]

[0119] [식 중, L, M 및 N은 수소, 히드록시, 할로겐, 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;

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

[0121] B는 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] Z는



또는 단일 결합

[0123]

[0124] [식 중, R_4 및 R_5 는 수소, 히드록시, 할로겐, 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 할로겐, 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 할로겐, 옥소, 히드록시, 저급 알콕시, 저급 알카노일옥시, 시클로(저급)알킬, 시클로(저급)알킬옥시, 아릴, 아릴옥시, 헤�테로시클릭기 또는 헤�테로시클릭-옥시기로 치환되는, 포화 또는 불포화 저급 또는 중급 지방족 탄화수소 잔기; 저급 알콕시; 저급 알카노일옥시; 시클로(저급)알킬; 시클로(저급)알킬옥시; 아릴; 아릴옥시; 헤�테로시클릭기; 헤�테로시클릭-옥시기이고, 단 R_a 는 할로겐으로 치환되고/되거나 Z는 $C=O$ 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 7로 번호화되고, 고리의 탄소 원자는 8 내지 12이고, ω -사슬의 탄소 원자는 13 내지 20이다. 탄소 원자의 수가 α -사슬에서 감소되는 경우, 번호는 위치 2부터 시작하는 순서로 삭제되고; 탄소 원자의 수가 α -사슬에서 증가되는 경우, 화합물은 카르복시기 (C-1) 대신 위치 2에서 개별 치환기를 갖는 치환 화합물로서 명명된다. 유사하게, 탄소 원자의 수가 ω -사슬에서 감소되는 경우, 번호는 위치 20부터 시작하는 순서로 삭제되고; 탄소 원자의 수가 ω -사슬에

서 증가되는 경우, 위치 20 초과의 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.

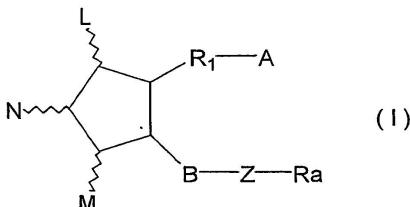
[0132] 상기 언급된 바와 같이, PG 화합물의 명명법은 프로스탄산 골격에 기초한다. 그러나, 화합물이 프로스타글란딘과 유사한 부분 구조를 갖는 경우, "PG" 약칭을 사용할 수 있다. 따라서, α -사슬이 2개 탄소 원자만큼 확장되는, 즉 α -사슬내 9 탄소 원자를 갖는 PG 화합물은 2-데카르복시-2-(2-카르복시에틸)-PG 화합물로 명명된다. 유사하게, α -사슬내 11 탄소 원자를 갖는 PG 화합물은 2-데카르복시-2-(4-카르복시부틸)-PG 화합물로 명명된다. 또한, ω -사슬이 2개 탄소 원자만큼 확장되는, 즉, ω -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, 할로겐 원자, 예컨대 염소 및 불소, 및 아릴옥시, 예컨대 트리플루오로메틸페녹시를 포함한다. 위치 17 에서의 바람직한 치환기는 저급 알킬, 예컨대 메틸 및 에틸, 히드록시, 할로겐 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 할로겐 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]

[식중, L, M 및 N 은 수소, 히드록시, 할로겐, 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]

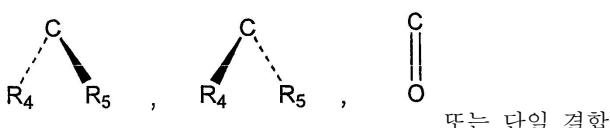
A 는 $-\text{CH}_3$, 또는 $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{COCH}_2\text{OH}$, $-\text{COOH}$ 또는 이의 관능성 유도체이고;

[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



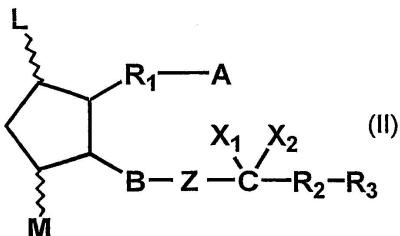
[0142]

[0143] (식 중, R_4 및 R_5 는 수소, 히드록시, 할로겐, 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 할로겐, 알킬, 히드록시, 옥소, 아릴 또는 혜테로시클릭기로 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 할로겐, 옥소, 히드록시, 저급 알킬, 저급 알콕시, 시클로(저급)알킬, 시클로(저급)알킬옥시, 아릴, 아릴옥시, 혜테로시클릭기 또는 혜테로시클릭-옥시기로 치환되는, 포화 또는 불포화 저급 또는 중급 지방족 탄화수소 잔기; 저급 알콕시; 저급 알카노일옥시; 시클로(저급)알킬; 시클로(저급)알킬옥시; 아릴; 아릴옥시; 혜테로시클릭기; 혜테로시클릭-옥시기이고, 단 R_a 는 할로겐으로 치환되고/되거나 Z 는 $C=O$ 임].

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



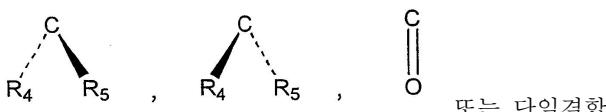
[0147]

[0148] [식 중, L 및 M 은 수소 원자, 히드록시, 할로겐, 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]

또는 단일결합

[0153] (식 중, R_4 및 R_5 는 수소, 히드록시, 할로겐, 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 할로겐이고;

[0155] R_1 은, 비치환되거나 할로겐, 알킬, 히드록시, 옥소, 아릴 또는 혜테로시클릭기로 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, 아릴, 아릴옥시, 혜테로시클릭기 또는 혜테로시클릭-옥시기이고, 단 X_1 및 X_2 중 하나는 할로겐으로 치환되고/되거나 Z 는 $C=O$ 임].

[0158] 상기 화학식에서, R_1 및 R_a 에 대한 정의 중 용어 "불포화" 는, 주체 및/또는 측체의 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 바람직 함), 및 바람직하게는 1 내지 10, 특히는 탄소수 1 내지 8 의 선형 또는 분지쇄 탄화수소기를 지칭한다.

[0160] 용어 "할로겐 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-0- 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-0- (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-0- (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 할로겐 원자 및 할로(저급)알킬이고, 여기에서 할로겐 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. 헤테로 시클릭기의 예는 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 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, 폐난트리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈이미다졸리닐, 벤조티아졸릴, 폐노티아지닐을 포함한다. 이와 같은 경우의 치환기의 예에는 할로겐, 및 할로겐 치환 저급 알킬기가 포함되고, 여기에서 할로겐 원자 및 저급 알킬기는 상기 정의된 바와 같다.

[0172] 용어 "헤테로시클릭-옥시기" 는 화학식 HcO- (식 중, Hc 는 상기 기재된 바와 같은 헤�테로시클릭기임)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 염기와의 염, 예컨대 알칼리 금속염 (예컨대 나트륨염 및 칼륨염), 알칼리 토금속염 (예컨대 칼슘염 및 마그네슘염), 암모늄염; 또는 유기염기와의 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, 툴릴 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 툴루이디아이드; 및 알킬- 또는 아릴-술포닐아미드, 예컨대 메틸술포닐아미드, 에틸술포닐-아미드 및 툴릴술포닐아미드를 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 할로겐 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 탄화수 소에서 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] $-\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH=CH}-$,
- [0193] $-\text{CH}_2\text{--C}\equiv\text{C--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2-$,
- [0194] $-\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH(CH}_3\text{)}\text{--CH}_2-$,
- [0195] $-\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH(CH}_3\text{)}\text{--CH}_2-$,
- [0196] $-\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2-$,
- [0197] $-\text{CH}_2\text{--CH=CH--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2-$,
- [0198] $-\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH=CH}-$,
- [0199] $-\text{CH}_2\text{--C}\equiv\text{C--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2-$, 및
- [0200] $-\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH(CH}_3\text{)}\text{--CH}_2-$.

[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 구현예는 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.

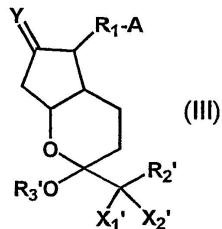
[0204] 본 발명에 따르면, 13 과 14 사이에서 디히드로이고 15 위치에서 케토(=O)인 PG 화합물은 위치 11 에서의 히드록시와 위치 15 에서의 케토 사이에서의 헤미아세탈 형성에 의해 케토-헤미아세탈 평형일 수 있다.

[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]

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

[0211]

X₁' 및 X₂' 는 수소, 저급 알킬 또는 할로겐이고;

[0212]

Y 는



[0213]

(식 중, R_{4'} 및 R_{5'} 는 수소, 히드록시, 할로겐, 저급 알킬, 저급 알콕시 또는 히드록시(저급)알킬이고, 여기에서 R_{4'} 및 R_{5'} 는 동시에 히드록시 및 저급 알콕시가 아님)이고;

[0215]

R₁ 은, 비치환되거나 할로겐, 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]

R_{2'} 는, 비치환되거나 할로겐, 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]

R_{3'} 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 화학식으로 나타낼 수 있으나, 상기 구조 또는 명칭이 해미아세탈 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]

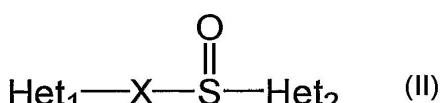
본 발명에서 사용되는 화합물중 일부는 USP 제 5,073,569, 5,166,174, 5,221,763, 5,212,324, 5,739,161 및 6,242,485 호 (상기 인용된 참조문헌은 본 발명에서 참조로 포함됨)에 개시된 방법으로 제조될 수 있다.

[0221]

(b) H⁺, K⁺-ATPase 억제제

[0222]

본 발명에 사용되는 H⁺, K⁺-ATPase 억제제, 즉, 양성자 펌프 억제제에는 하기 일반식 (II)의 화합물, 이의 알칼리염, 이의 단일 거울상 이성질체 중 하나 또는 상기 거울상 이성질체 중 하나의 알칼리염이 포함되나 이에 제한되지 않는다:



[0223]

{식 중,

[0225]

Het₁ 은



[0226]

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

[0227]

R_e 및 R_f 는 동일하거나 상이하고, 수소, 알킬 및 아릴알킬로부터 선택되고,

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

[0230] Het_2 는

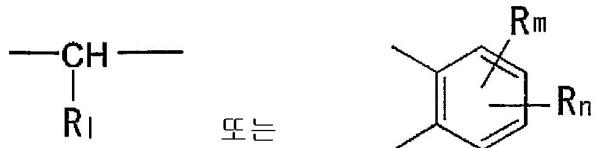


[0231]

[0232] (식 중, R_h-R_k 는 동일하거나 상이하고, 수소, 알킬, 알콕시, 할로겐, 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

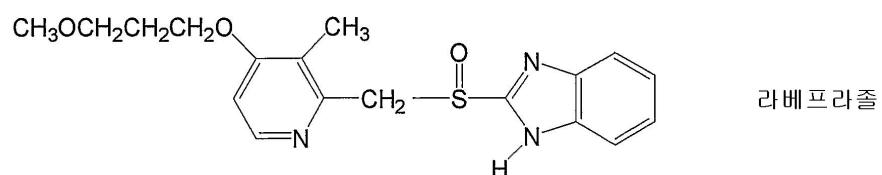
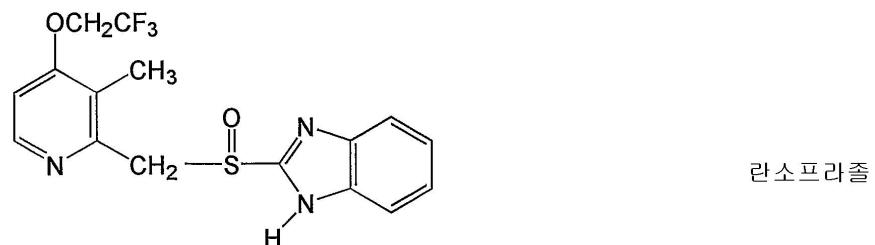
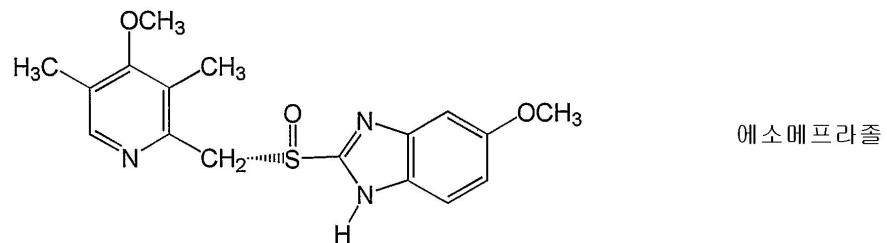
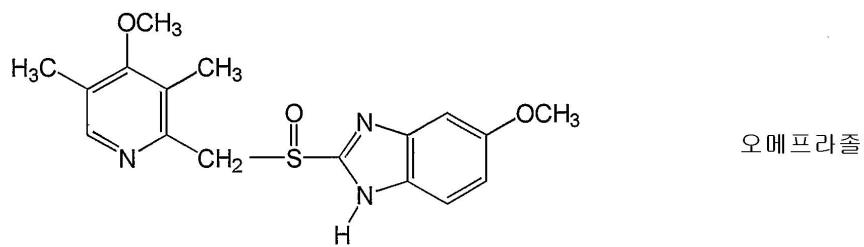


[0235]

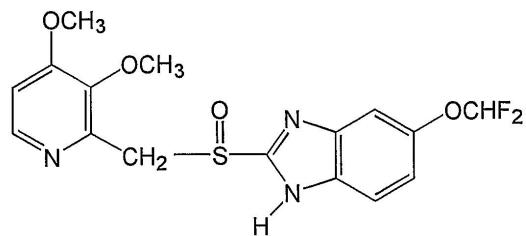
[0236] (식 중, R_1 은 수소이거나, R_d 와 함께 알킬렌 사슬을 형성하고,

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

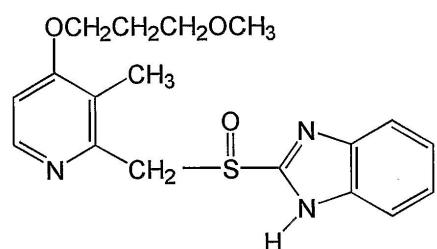
[0238] 일반식 (II)에 따른 특히 바람직한 화합물의 예는 하기와 같다:



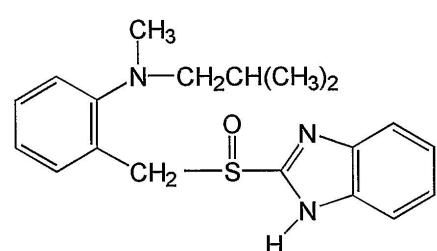
[0239]



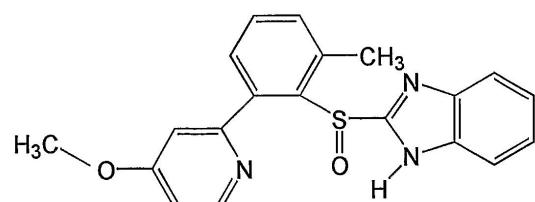
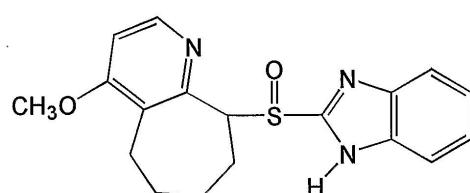
판토프라졸



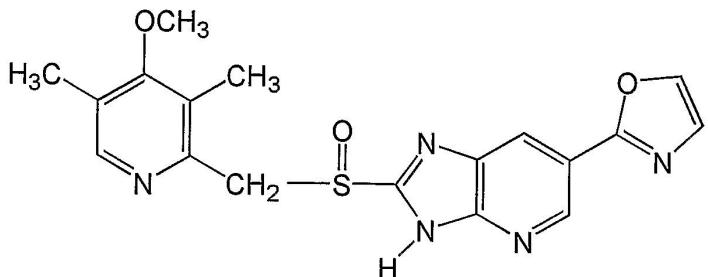
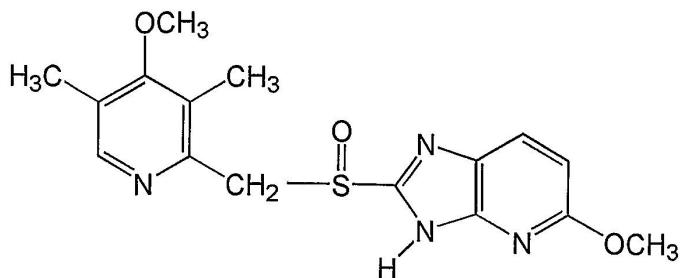
파리프라졸



레미노프라졸



[0240]



[0241]

[0242] 본원에 사용되는 화합물은 중성 형태 또는, 예를 들면, Mg²⁺, Ca²⁺, Na⁺ 또는 K⁺ 염과 같은 알칼리염 형태로 사용될 수 있다. 화합물을 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.

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 경우 투여용 고체 조성물에는 정제, 제제 (preparation), 과립 등이 포함될 수 있다. 상기 고체 조성물에서 하나 이상의 활성 성분을 하나 이상의 비활성 희석제, 예를 들면 락토오스, 만니톨, 글루코오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 미세결정질 셀룰로오스, 전분, 폴리비닐 피롤리돈, 마그네슘 알루미네이트 메타실리케이트 등과 혼합할 수 있다. 통상의 작업 (work-up)에 따라, 상기 조성물은 비활성 희석제 이외의 첨가제, 예를 들면, 윤활제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트; 봉해제, 예컨대 섬유질 칼슘 글루코네이트; 안정화제, 예컨대 시클로텍스트린, 예를 들면, α, β- 또는 γ-시클로텍스트린; 에테르화 시클로텍스트린, 예컨대 디메틸-α-, 디메틸-β-, 트리메틸-β- 또는 히드록시프로필-β-시클로텍스트린; 분지형 시클로텍스트린, 예컨대 글루코실-, 말토실-시클로텍스트린; 포르밀화 시클로텍스트린, 황 함유 시클로텍스트린; 인지질 등을 함유 할 수 있다. 상기 시클로텍스트린이 사용되는 경우, 시클로텍스트린을 갖는 내포 화합물 (inclusion compound)이 종종 형성되어 안정성이 강화될 수 있다. 선택적으로, 인지질을 종종 사용하여 리포좀을 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 6-14 의 포화 또는 불포화 지방산 트리글리세리드가 포함된다. 바람직한 지방산은 직쇄형 포화 지방산, 예를 들면, 카프로산 (C6), 카프릴산 (C8), 카프로산 (C10), 라우르산 (C12) 및 미리스트산 (C14)이다. 또한, 둘이상의 중쇄 지방산 트리글리세리드를 조합하여 사용할 수 있다. 추가적인 적합한 부형제는 US 6,583,174에 개시되어 있다.

- [0248] 경구 투여용 액체 조성물은 약학적으로 허용가능한 에멀젼, 용액, 혼탁액, 시럽 또는 엘릭서 뿐만 아니라, 일반적으로 사용되는 비활성 희석제일 수 있다. 그러한 조성물은, 상기 비활성 희석제 이외에, 보조제, 예컨대 윤활제 및 혼탁액, 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, 혼탁액, 에멀젼, 세정제 등이 포함된다. 수성 용액 및 혼탁액에는, 예를 들면, 증류수, 생리식염수 및 링거액이 포함된다.
- [0249] 비수성 용액 및 혼탁액에는, 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, 혼탁액 및 에멀젼이 포함된다. 수성 용액 및 혼탁액용 희석제에는, 예를 들면, 주사용 증류수, 생리식염수 및 링거액이 포함될 수 있다.
- [0251] 용액 및 혼탁액용 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 복용량 당, 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 임의 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 메카니즘과 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, 콜링거-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 1에 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

래트에서 인도메타신-유발 위궤양에 대한 화합물 1의 효과

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

[0265] ^a 개별 궤양 각각의 길이의 합

[0266] ^b 평균 ± 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 겸상돌기 (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 2에 제시되는 바와 같이, 화합물 1은 스트레스-유발 궤양 형성에 대해 상당한 보호를 제공하는 것으로 나타났다.

표 2

래트에서 스트레스 유발 위궤양에 대한 화합물 1의 효과

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

[0271] ^a 개별 궤양 각각의 길이의 합

[0272] ^b 평균 ± SE; ** 담체-치료된 대조군과 비교시 P<0.01 (던넷 (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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 멀균 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 ($\text{mEq H}^+/\text{mL}$)를 측정하였다. 4 시간 동안의 위산 전체 분비량을 계산하였다.

[0275] 결과

[0276] 결과를 도 1에 제시하였다. 식염수 처리된 그룹과 MCT-처리된 그룹 간에는 전체 산 분비량에서 그다지 차이가 나지 않았다. 반면, 양성 대조군으로 작용한, 펜타가스트린 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 ($168 \times g$)으로 10 분간 원심분리시켜 다혈소판 혈장 (PRP: Platelet-Rich Plasma)을 수득하였다. PRP 채취 후, 나머지 혈액을 3000 rpm ($1670 \times g$)으로 15 분간 원심분리시키고, 상청액을 빙혈소판 혈장 (PPP: Platelet-Poor Plasma)으로 사용하였다. 각 시험 용액 (25 μl)으로 PRP (200 μl)를 1 분간 37 °C에서 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 3에 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

ADP로 유발된 토끼 혈소판 응집에 대한 화합물 1 및 PGE₁의 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 °C로 유지된 수조에 검상돌기까지 수직으로 담갔다. 5 시간 후에, 각 동물을 우리에서 꺼내고, CO₂ 질식사시켰다. 위의 분문 부위 (cardiac region) 및 십이지장의 상부를 둑은 후, 위를 제거하였다. 위를 4 ml의 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)

표 4에 제시된 바와 같이, 화합물 1 및 2는 복용량-의존 방식으로 위궤양을 억제하였다. 표 5에 제시된 바와 같이, 화합물 1과 란소프라졸의 병용 처리는, 란소프라졸만을 사용한 처리와 비교하였을 때, 위궤양을 더욱 강력하게 억제하였다. 더욱이, 화합물 1과 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 2의 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 1과 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**