



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년07월23일
 (11) 등록번호 10-1166738
 (24) 등록일자 2012년07월12일

(51) 국제특허분류(Int. C1.)
C07D 317/30 (2006.01) *C07D 319/06*
 (2006.01)
A61K 8/37 (2006.01) *A61Q 7/00* (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2011-7017023(분할)
 (22) 출원일자(국제) 2004년08월12일
 심사청구일자 2011년07월20일
 (85) 번역문제출일자 2011년07월20일
 (65) 공개번호 10-2011-0087351
 (43) 공개일자 2011년08월02일
 (62) 원출원 특허 10-2006-7002643
 원출원일자(국제) 2004년08월12일
 심사청구일자 2009년04월15일
 (86) 국제출원번호 PCT/JP2004/011864
 (87) 국제공개번호 WO 2005/013928
 국제공개일자 2005년02월17일
 (30) 우선권주장
 60/494,121 2003년08월12일 미국(US)
 (56) 선행기술조사문헌
 US03962218 A*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 7 항

심사관 : 최원철

(54) 발명의 명칭 **프로스타글란딘 화합물**

(57) 요 약

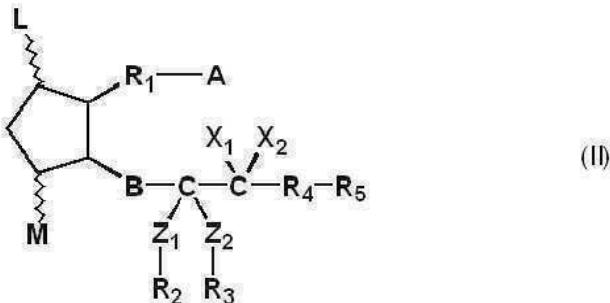
본 발명은, 두 개의 헤테로 원자를 15 위치에 갖는 프로스타글란딘 화합물을 그 활성 성분으로 함유하는, 포유류에서의 육모 촉진용 조성물 및 방법을 제공한다.

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 II로 나타내는 화합물:

[화학식 II]



[식 중, L 및 M은 수소, 히드록시 또는 옥소이고, L 및 M 중 하나 이상은 수소 이외의 기이고, 5-원 고리는 하나 이상의 이중 결합을 가질 수 있음;

A는 $-COOH$, 또는 그의 염 또는 C 1-6 에스테르;

B는 $-CH_2-CH_2-$;

Z_1 및 Z_2 는 산소;

R_2 및 R_3 는 C 1-6 알킬이고, 이는 C 1-6 알킬렌을 형성하기 위해 임의적으로 같이 연결;

R_1 은 포화 또는 불포화 2가 직쇄 또는 분지쇄 C 6-10 지방족 탄화수소 잔기;

X_1 및 X_2 는 수소, C 1-6 알킬 또는 할로겐;

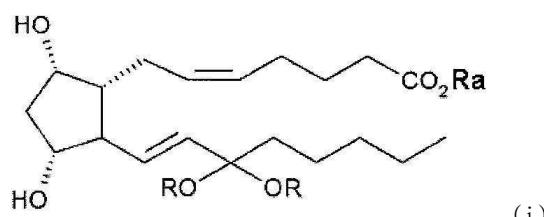
R_4 는 단일 결합 또는 C 1-6 알킬렌; 및

R_5 는 C 1-6 알킬, C 1-6 알콕시, 폐닐 또는 폐닐옥시,

단, 상기 화합물에서 하기 (1), (2) 및 (3)의 화합물은 제외됨:

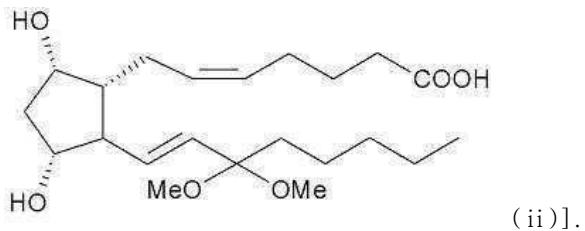
(1) Z_1 및 Z_2 가 모두 산소이고; R_2 및 R_3 가 서로 연결되어 에틸렌을 형성하고; X_1 및 X_2 가 모두 수소인 상기 화학식 II로 나타내는 화합물;

(2) 하기 화학식 (i)로 나타내는 화합물:



(여기서, R은 모두 메틸, 또는 함께 연결되어 $-CH_2CH_2CH_2-$ 또는 $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$ 를 형성하고, Ra는 수소 또는 $-CH_3$ 임); 및

(3) 하기 화학식 (ii)로 나타내는 화합물:

**청구항 2**

제 1 항에 있어서, L 및 M 이 히드록시이고, 5-원 고리가 이중 결합을 가지지 않는 화합물.

청구항 3

제 1 항에 있어서, X₁ 및 X₂ 가 수소인 화합물.

청구항 4

제 1 항에 있어서, R₁ 이 포화 또는 불포화 2가 직쇄 또는 분지쇄 C 6 지방족 탄화수소 잔기인 화합물.

청구항 5

제 1 항에 있어서, R₅ 가 C 1-6 알킬 또는 폐닐인 화합물.

청구항 6

제 1 항에 있어서, 상기 화합물이 13,14-디(di)히드로-15,15-트리메틸렌디(di)옥시-20-에틸-PGF_{2a} 이소프로필 에스테르인 화합물.

청구항 7

제 1 항에 있어서, 상기 화합물이 13,14-디(di)히드로-15,15-디(di)메톡시-20-에틸-PGF_{2a} 이소프로필 에스테르인 화합물.

명세서**기술 분야**

[0001]

본 발명은 포유류 대상에서의 육모 촉진 조성물 및 방법과 관련이 있다.

배경기술

[0002]

헤어 손실 또는 탈모증은 유전적 요인, 노화, 국소 또는 전신의 질병 또는 암과 같은 질병을 완화시키기 위해 디자인된 특정 치료 약물로부터 야기될 수 있다. 헤어 손실 예방 또는 감소 및/또는 육모 촉진용 다양한 제제, 예를 들어 혈액 순환 촉진, 모근 기능 강화, 두피 보습 및 남성 호르몬의 기능을 저해하는 여성 호르몬; 5α-리덕타아제 저해제; 또는 미녹스딜, 트리코사카라이드 등을 주성분으로 함유하는 제제가 제안되었다. 그러나, 이것은 만족스러운 육모 촉진 효과를 보이지 못하고, 일부는 성기능 장애와 같은 부작용을 초래하기도 한다.

[0003]

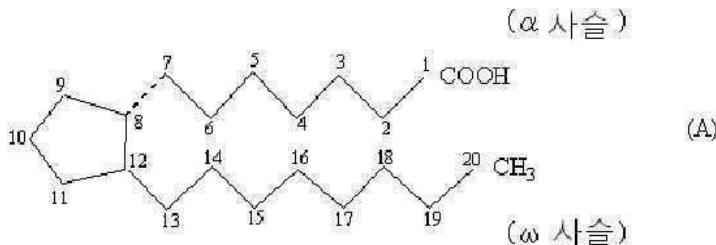
부작용이 없고 우수한 효과를 지니는 육모 촉진제를 개발하는 것이 크게 요구되고 있다.

[0004]

프로스타글란딘(이후 PG(들)로 지칭)은 유기 카르복실산 계열의 멤버이고, 이는 인간 또는 다른 포유류의 조직 또는 기관에 포함되어 있으면서, 광범위한 생리학적 활성을 지닌다. 자연에서 발견되는 PG(일차 PG)는 일반적으로 하기 화학식 A로 나타내어지는 프로스타논산 콜격을 갖는다:

[0005]

[화학식 A]



[0006]

[0007] 반면, 일차 PG의 일부 합성 동족체는 개질된 골격을 갖는다. 일차 PG는 5 원 고리 부분의 구조에 따라 PGA, PGB, PGC, PGD, PGE, PGF, PGG, PGH, PGI 및 PGJ로 구분되고, 추가적으로, 탄소 사슬 부분의 불포화 결합의 수 및 위치에 따라 하기의 세가지 타입으로 구분된다:

[0008]

서브스크립트 1: 13,14-불포화-15-OH

[0009]

서브스크립트 2: 5,6- 및 13,14-이중불포화-15-OH

[0010]

서브스크립트 3: 5,6-, 13,14- 및 17,18-삼중불포화-15-OH.

[0011]

추가적으로, PGF는 9- 및 11- 위치에서 히드록실기의 배열에 따라, α 타입 (히드록실기가 α - 배열) 및 β 타입 (히드록실기가 β - 배열)으로 구분된다.

[0012]

15 위치에 두 개의 헤테로 원자를 갖는 특정한 프로스타글란딘 화합물은 당업계에 공지되어 있다. 미국 특허 제 4,088,775 호는 특정 15-에틸렌디옥시-프로스타논산을 기재한다. 부가적으로 미국 특허 제 4,870,104 호는, 15-위치에 에틸렌디옥시메틸렌기를 가질 수 있는 11 할로 프로스타글란딘 및 위산 분비 저해제로써의 용도를 기재한다. 추가적으로, 미국 특허 제 6,353,014 호는, 앙구 고혈압 및 녹내장 치료에 유용한 F 시리즈 프로스타글란딘의 특정 15-케탈 동족체를 기재한다.

[0013]

이전 당 업계 기술은 15 위치에 두 개의 헤테로 원자를 갖는 프로스타글란딘 화합물이 육모 촉진에 유용하다는 것을 기재 또는 제안하지 않았다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0014]

본 발명의 목적은 포유류 대상에서의 육모 촉진용 조성물을 제공하는 것이다.

[0015]

추가적으로 본 발명의 목적은 포유류 대상에서의 육모 촉진 방법을 제공하는 것이다.

[0016]

본 발명의 또 다른 목적은 포유류 대상에서의 육모 촉진에 유용한 신규 화합물을 제공하는 것이다.

[0017]

즉, 본 발명은 15 위치에 두 개의 헤테로 원자를 갖는 프로스타글란딘 화합물을 그 활성 성분으로 함유하는, 포유류 대상에서의 육모 촉진용 조성물과 관련이 있다.

[0018]

추가적으로, 본 발명은 15 위치에 두 개의 헤테로 원자를 갖는 프로스타글란딘 화합물을, 치료가 필요한 대상에 국소적으로 적용하는 것을 포함하는, 포유류 대상에서의 육모 촉진 방법과 관련이 있다.

[0019]

추가적으로 본 발명은 포유류 대상에서의 육모 촉진 조성물 제작용으로써, 15 위치에 두 개의 헤테로 원자를 갖는 프로스타글란딘 화합물의 용도와 관련이 있다.

[0020]

또한 추가적으로, 본 발명은 15 위치에 두 개의 헤테로 원자를 갖는 신규 프로스타글란딘 화합물과 관련이 있다.

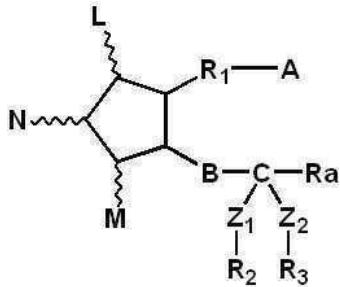
과제의 해결 수단

[0021]

본 발명에서 사용되는 바람직한 프로스타글란딘 화합물은 화학식 I으로 표시된다:

[0022]

[화학식 I]



[0023]

[0024]

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

[0025]

A는 $-\text{CH}_3$ 또는 $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{COCH}_2\text{OH}$, $-\text{COOH}$ 또는 그 기능성 유도체;

[0026]

B는 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ 또는 $-\text{C}\equiv\text{C}-$;

[0027]

Z_1 및 Z_2 는 산소, 질소 또는 황;

[0028]

R_2 및 R_3 는 임의 치환 저급 알킬이고, 이는 저급 알킬렌을 형성하기 위해 임의적으로 같이 연결;

[0029]

R_1 은 포화 또는 불포화 2가 저급 또는 중급 지방족 탄화수소 잔기로, 이는 할로겐, 알킬, 히드록시, 옥소, 아릴 또는 헤테로시클릭기로 치환 또는 비치환되고, 지방족 탄화수소에서 하나 이상의 탄소 원자는 산소, 질소 또는 황으로 임의 치환; 및

[0030]

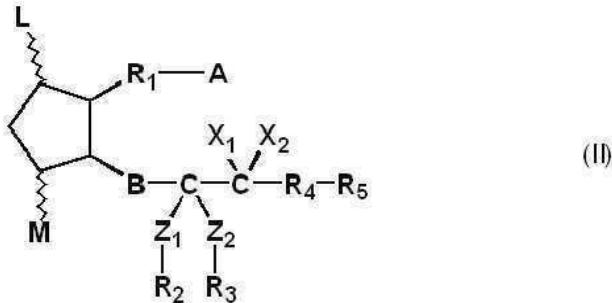
R_a 는 포화 또는 불포화 저급 또는 중급 지방족 탄화수소 잔기로, 이는 할로겐, 옥소, 히드록시, 저급 알콕시, 저급 알카노일옥시, 시클로(저급)알킬, 시클로(저급)알킬옥시, 아릴, 아릴옥시, 헤테로시클릭기 또는 헤�테로시클릭-옥시기; 저급 알콕시; 저급 알카노일옥시; 시클로(저급)알킬; 시클로(저급)알킬옥시; 아릴; 아릴옥시; 헤�테로시클릭기; 헤�테로시클릭-옥시기로 치환 또는 비치환됨].

[0031]

본 발명에서 사용된 더 바람직한 프로스타글란딘 화합물은 화학식 II로 표시된다:

[0032]

[화학식 II]



(II)

[0033]

[0034]

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

[0035]

A는 $-\text{CH}_3$ 또는 $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{COCH}_2\text{OH}$, $-\text{COOH}$ 또는 그 기능성 유도체;

[0036]

B는 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ 또는 $-\text{C}\equiv\text{C}-$;

[0037]

Z_1 및 Z_2 는 산소, 질소 또는 황;

[0038]

R_2 및 R_3 는 임의 치환 저급 알킬이고, 이는 저급 알킬렌을 형성하기 위해 임의적으로 같이 연결;

[0039]

X_1 및 X_2 는 수소, 저급 알킬, 또는 할로겐;

[0040]

R_1 은 포화 또는 불포화 2가 저급 또는 중급 지방족 탄화수소 잔기로, 이는 할로겐, 알킬, 히드록시, 옥소, 아-

릴 또는 헤테로시클릭기로 치환 또는 비치환되고, 지방족 탄화수소에서 하나 이상의 탄소 원자는 산소, 질소 또는 황으로 임의 치환;

[0041] R_4 는 단일 결합 또는 저급 알킬렌; 및

[0042] R_5 는 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알카노일옥시, 시클로(저급)알킬, 시클로(저급)알킬옥시, 아릴, 아릴옥시, 헤�테로시클릭기 또는 헤�테로시클릭-옥시기임].

발명의 효과

[0043] 부작용이 없고 우수한 효과를 지니는 육모 촉진용 조성물에 사용되는 화합물을 제공할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0044] 본문에 사용된 PG 화합물의 명명은 상기 화학식 A로 표시된 프로스타논산의 번호 방식에 따른다.

화학식 A는 C-20 탄소 원자의 기본 골격을 나타내지만, 본 발명은 이와 동일한 탄소 원자 개수를 가지는 것에 한정되는 것은 아니다. 화학식 A에서, PG 화합물의 기본 골격을 이루는 탄소 원자의 번호 매김은, 카르복실산 (번호 1)에서 시작하고, α -사슬의 탄소 원자는 5-원 고리 쪽으로 2 내지 7로 번호 매겨지고, 고리의 탄소는 8 내지 12, ω -사슬의 탄소 원자는 13 내지 20으로 번호 매겨진다. α -사슬의 탄소 원자수가 감소하면, 2 위치에서부터 순서대로 번호가 삭제되고; α -사슬의 탄소 원자수가 증가하면, 화합물은 카르복실기 (C-1)대신에, 2 위치에 대응되는 치환기를 갖는 치환 화합물로 명명된다. 유사하게, ω -사슬의 탄소 원자수가 감소하면 20 위치에서부터 순서대로 번호가 삭제되고; ω -사슬의 탄소 원자 수가 증가하면, 20 위치 이후의 탄소 원자는 치환기로 명명된다. 화합물의 입체 화학은, 달리 명시되지 않는 한 상기 화학식 A의 경우와 동일하다.

[0046] 일반적으로 PGD, PGE 및 PGF라는 용어는 각각, 히드록시기를 9 및/또는 11 위치에 가지는 PG 화합물을 표시하지만, 본 명세서에서는 이러한 용어는 또한, 9 및/또는 11 위치에 히드록시기 이외의 치환기를 갖는 것도 포함된다. 이러한 화합물은 9-디(de)히드록시-9-치환-PG 화합물 또는 11-디(de)히드록시-11-치환-PG 화합물로 지칭된다. 히드록시기 자리에 수소를 가지는 PG 화합물은 단순하게 9- 또는 11-디히드록시-PG 화합물로 명명된다.

[0047] 상기한 바와 같이 PG 화합물의 명명법은 프로스타논산 골격을 바탕으로 한다. 그러나, 프로스타글란딘과 유사한 부분 구조를 갖는 화합물의 경우, "PG"의 약자가 사용될 수 있다. 따라서, α -사슬이 2 개의 탄소 원자로 연장된 즉, α -사슬에 9 개의 탄소를 가지는 PG 화합물은 2-디카르복시-2-(2-카르복시에틸)-PG 화합물이라 명명된다. 유사하게 α -사슬에 11 개의 탄소를 가지는 PG 화합물은 2-디카르복시-2-(4-카르복시부틸)-PG 화합물이라고 명명된다. 추가적으로, ω -사슬이 2 개의 탄소 원자로 연장된 즉, ω -사슬에 10 개의 탄소를 가지는 PG 화합물은 20-에틸-PG 화합물이라 명명된다. 또한 이러한 화합물은 IUPAC 명명법에 따라 명명될 수 있다.

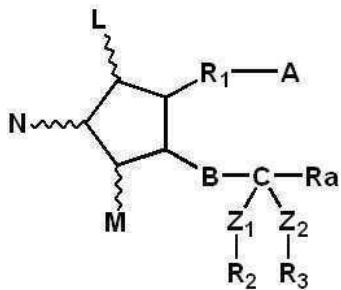
[0048] 동족체(치환 유도체 포함) 또는 유도체의 예는 α -사슬의 말단의 카르복실기가 에스테르화된 PG 화합물; α -사슬이 연장된 화합물; 생리학적으로 적합한 그 염; 2-3 위치에 이중 결합을 갖거나 5-6 위치에 삼중 결합을 갖는 화합물; 3, 5, 6, 16, 17, 18, 19 및/또는 20 위치에 치환기(들)를 갖는 화합물; 및 히드록시기 대신 9 및/또는 11 위치에 저급 알킬 또는 히드록시기(저급)알킬기를 갖는 화합물을 포함한다.

[0049] 본 발명에 따르면, 3, 17, 18 및/또는 19 위치에 바람직한 치환기는 1 내지 4 개의 탄소 원자를 갖는 알킬, 특히 메틸 및 에틸을 포함한다. 16 위치에 바람직한 치환기는 저급 알킬, 예컨대 메틸 및 에틸, 히드록시, 염소 및 불소와 같은 할로겐 원자, 및 트리플루오로메틸페녹시와 같은 아릴옥시를 포함한다. 17 위치에 바람직한 치환기는 메틸 및 에틸과 같은 저급 알킬, 히드록시, 염소 및 불소와 같은 할로겐 원자, 트리플루오로메틸페녹시와 같은 아릴옥시를 포함한다. 20 위치에 바람직한 치환기는 C 1-4 알킬과 같은 포화 또는 불포화 저급 알킬, C 1-4 알콕시와 같은 저급 알콕시 및 C 1-4 알콕시-C 1-4 알킬과 같은 저급 알콕시 알킬을 포함한다. 5 위치에 바람직한 치환기는 염소 및 불소와 같은 할로겐 원자를 포함한다. 6 위치에 바람직한 치환기는 카르보닐기를 형성하는 옥소기를 포함한다. 히드록시, 저급 알킬 또는 히드록시(저급)알킬 치환기를 9 및/또는 11 위치에 갖는 PG의 입체 화학은 α , β 또는 그 혼합일 수 있다.

[0050] 추가적으로, 상기 동족체 또는 유도체는 일차 PG 보다 사슬이 짧은 ω -사슬의 말단에 알콕시, 시클로알킬, 시클로알킬옥시, 페녹시 또는 페닐기를 갖는 화합물일 수 있다.

[0051] 본 발명에서 사용되는 바람직한 프로스타글란딘 화합물은 화학식 I으로 표시된다:

[화학식 I]



[0053]

[0054] [식 중, L, M 및 N은 수소, 히드록시, 할로겐, 저급 알킬, 히드록시(저급)알킬, 저급 알카노일옥시 또는 옥소이고, L 및 M 중 하나 이상은 수소 이외의 기이고, 5-원 고리는 하나 이상의 이중 결합을 가질 수 있음;

[0055] A는 $-\text{CH}_3$ 또는 $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{COCH}_2\text{OH}$, $-\text{COOH}$ 또는 그 기능성 유도체;

[0056] B는 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ 또는 $-\text{C}\equiv\text{C}-$;

[0057] Z_1 및 Z_2 는 산소, 질소 또는 황;

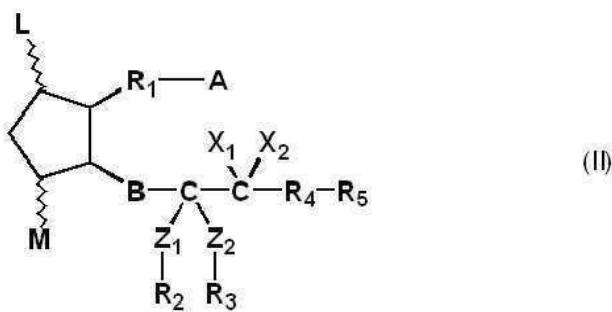
[0058] R_2 및 R_3 는 임의 치환 저급 알킬이고, 이는 저급 알킬렌을 형성하기 위해 임의적으로 같이 연결;

[0059] R_1 은 포화 또는 불포화 2가 저급 또는 중급 지방족 탄화수소 잔기로, 이는 할로겐, 알킬, 히드록시, 옥소, 아릴 또는 헤테로시클릭기로 치환 또는 비치환되고, 지방족 탄화수소에서 하나 이상의 탄소 원자는 산소, 질소 또는 황으로 임의 치환; 및

[0060] R_a 는 포화 또는 불포화 저급 또는 중급 지방족 탄화수소 잔기로, 이는 할로겐, 옥소, 히드록시, 저급 알콕시, 저급 알카노일옥시, 시클로(저급)알킬, 시클로(저급)알킬옥시, 아릴, 아릴옥시, 헤테로시클릭기 또는 헤�테로시클릭-옥시기; 저급 알콕시; 저급 알카노일옥시; 시클로(저급)알킬; 시클로(저급)알킬옥시; 아릴; 아릴옥시; 헤�테로시클릭기; 헤�테로시클릭-옥시기로 치환 또는 비치환됨].

[0061] 본 발명에서 사용된 더 바람직한 프로스타글란딘 화합물은 화학식 II로 표시된다:

[화학식 II]



[0063]

[0064] [식 중, L 및 M은 수소, 히드록시, 할로겐, 저급 알킬, 히드록시(저급)알킬, 저급 알카노일옥시 또는 옥소이고, L 및 M 중 하나 이상은 수소 이외의 기이고, 5-원 고리는 하나 이상의 이중 결합을 가질 수 있음;

[0065] A는 $-\text{CH}_3$ 또는 $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{COCH}_2\text{OH}$, $-\text{COOH}$ 또는 그 기능성 유도체;

[0066] B는 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ 또는 $-\text{C}\equiv\text{C}-$;

[0067] Z_1 및 Z_2 는 산소, 질소 또는 황;

[0068] R_2 및 R_3 는 임의 치환 저급 알킬이고, 이는 저급 알킬렌을 형성하기 위해 임의적으로 같이 연결;

[0069] X_1 및 X_2 는 수소, 저급 알킬, 또는 할로겐;

- [0070] R_1 은 포화 또는 불포화 2가 저급 또는 중급 지방족 탄화수소 잔기로, 이는 할로젠, 알킬, 히드록시, 옥소, 아릴 또는 헤테로시클릭기로 치환 또는 비치환되고, 지방족 탄화수소에서 하나 이상의 탄소 원자는 산소, 질소 또는 황으로 임의 치환;
- [0071] R_4 는 단일 결합 또는 저급 알킬렌; 및
- [0072] R_5 는 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알카노일옥시, 시클로(저급)알킬, 시클로(저급)알킬옥시, 아릴, 아릴옥시, 헤�테로시클릭기 또는 헤�테로시클릭-옥시기임].
- [0073] 상기 화학식에서, R_1 및 R_a 에 대한 정의 중 "불포화"라는 용어는 주쇄 및/또는 측쇄의 탄소 원자 사이에 독립적으로, 분리되어 또는 연속적으로 존재하는 하나 이상의 이중 및/또는 삼중 결합을 포함하는 것을 의도한다. 통상의 명명법에 따르면, 두 연속된 위치 사이의 불포화 결합은, 두 위치 중 낮은 번호를 나타내어 표시하고, 멀리 떨어진 두 위치 사이의 불포화 결합은 두 위치 모두를 나타내어 표시한다.
- [0074] "저급 또는 중급 지방족 탄화수소"라는 용어는, 1 내지 14 개(측쇄의 경우, 1 내지 3 개의 탄소 원자가 바람직함), 바람직하게 1 내지 10 개, 더 바람직하게 1 내지 8 개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 기를 지칭한다.
- [0075] "할로겐 원자"라는 용어는 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 지칭한다.
- [0076] 본문 전체에서 "저급"이라는 용어는 달리 명시되지 않는 한, 1 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는 기를 포함하는 것을 의도한다.
- [0077] "저급 알킬"이라는 용어는 1 내지 6 개의 탄소 원자를 포함하는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소기를 지칭하고, 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸 및 헥실을 포함한다.
- [0078] "저급 알킬렌"이라는 용어는 1 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 2가 포화 탄화수소기이고, 예를 들어, 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 이소프로필렌, 부틸렌, 이소부틸렌, t-부틸렌, 펜틸렌 및 헥실렌을 포함한다.
- [0079] "저급 알콕시"라는 용어는 저급 알킬이 상기 정의와 같은, 저급 알킬-0-의 기를 지칭한다.
- [0080] "히드록시(저급)알킬"이라는 용어는 히드록시메틸, 1-히드록시에틸, 2- 히드록시에틸 및 1-메틸-1-히드록시에틸과 같은 하나 이상의 히드록시기로 치환된, 상기 정의한 저급 알킬을 지칭한다.
- [0081] "저급 알카노일옥시"라는 용어는 RCO -가 상기 정의한 저급 알킬기의 산화로 형성된 아세틸과 같은 아실기인, 화학식 $RCO-O$ -로 표시되는 기를 지칭한다.
- [0082] "시클로(저급)알킬"이라는 용어는, 상기 정의와 같으나 3 개 이상의 탄소 원자를 갖고, 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실을 포함하는 저급 알킬기의 고리화를 통해 형성한 시클릭기를 지칭한다.
- [0083] "시클로(저급)알킬옥시"라는 용어는, 시클로(저급)알킬이 상기 정의와 같은, 시클로(저급)알킬-0-의 기를 지칭한다.
- [0084] "아릴"이라는 용어는 비치환 또는 치환 방향족 탄화수소 고리 (바람직하게 모노시클릭기), 예를 들어, 페닐, 톨릴, 자일릴을 포함할 수 있다. 치환기의 예는 할로겐 원자 및 할로(저급)알킬이고, 여기서 할로겐 원자 및 저급 알킬은 상기 정의와 같다.
- [0085] "아릴옥시"라는 용어는 ArO 이 상기 정의한 아실인, 화학식 $ArO-O$ -로 표시되는 기를 지칭한다.
- [0086] "헤테로시클릭기"라는 용어는 모노 내지 트리-시클릭, 바람직하게 모노시클릭 헤테로시클릭기를 포함할 수 있고, 이는 5 내지 14, 바람직하게 5 내지 10 원 고리로, 임의 치환 탄소 원자를 갖고, 질소 원자, 산소 원자 및 황 원자에서 선택된 1 또는 2 타입의 헤테로 원자 1 내지 4, 바람직하게 1 내지 3 개를 갖는다. 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, 푸리닐, 퀴나졸리닐, 카르바졸릴, 아크리디닐, 폐난트리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈이미다졸리닐, 벤조티아졸릴, 폐노티아지닐을 포함한다. 이 경우 치환기의 예는 할로겐

및 할로겐 치환 저급 알킬기를 포함하고, 여기서 할로겐 원자 및 저급 알킬기는 상기 정의와 같다.

[0087] "해테로시클릭-옥시기"라는 용어는 Hc가 상기 정의한 해테로시클릭기인, 화학식 HcO-로 표시되는 기를 의미한다.

[0088] A의 "기능성 유도체"라는 용어는 염(바람직하게 약학적으로 허용가능한 염), 에테르, 에스테르 및 아미드를 포함한다.

[0089] 적합한 "약학적으로 허용가능한 염"은 통상적으로 사용되는 비독성 염, 예를 들어, 무기 염기와의 염, 예컨대 알칼리 금속 염(예컨대, 나트륨 염, 및 칼륨 염), 알칼린 토금속 염(예컨대 칼슘 염 및 마그네슘 염), 암모늄 염; 또는 유기 염기와 염, 예를 들어 아민 염(예컨대 메틸아민 염, 디메틸아민 염, 시클로헥실아민 염, 벤질아민 염, 피페리딘 염, 에틸렌디아민 염, 에탄올아민 염, 디에탄올아민 염, 트리에탄올아민 염, 트리스(히드록시메틸아미노)에탄 염, 모노메틸-모노에탄올아민 염, 프로카인 염 및 카페인 염), 염기성 아미노산 염(예컨대 아르기닌 염 및 리신 염), 테트라알킬 암모늄 염 등을 포함한다. 이들 염은, 예를 들어 대응되는 산 및 염기 또는 염 교환과 같은 통상적인 방법을 통해 제조할 수 있다.

[0090] 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 폐닐 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.

[0091] 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, 예를 들어 폐닐 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.

[0092] A의 아미드는 각각 R' 및 R''가 수소, 저급 알킬, 아릴, 알킬- 또는 아릴-설포닐, 저급 알케닐 및 저급 알키닐인, 화학식 -CONR'R''로 표시되는 기를 의미하고, 예를 들어, 저급 알킬 아미드, 예컨대 메틸아미드, 에틸아미드, 디메틸아미드 및 디에틸아미드; 아릴아미드, 예컨대 아닐리드 및 톨루이디드; 및 알킬- 또는 아릴-설포닐아미드, 예컨대 메틸설포닐아미드, 에틸설포닐-아미드 및 톨릴설포닐아미드를 포함한다.

[0093] L 및 M의 바람직한 예는 히드록시 및 옥소를 포함하고, 특히 M 및 L은 PGF 타입으로 지정되는 것의 5-원 고리 구조를 갖는 히드록시기이다.

[0094] A의 바람직한 예는 -COOH, 그 약학적으로 허용가능한 염, 그의 에스테르 또는 아미드이다.

[0095] 바람직한 B는 -CH₂-CH₂-₂, 즉, 13,14-디(di)히드로 타입이다.

[0096] X₁ 및 X₂의 바람직한 예는, 불소, 즉 16,16-디(di)플루오로 타입이다.

[0097] 바람직한 R₁은 1-10개의 탄소 원자, 바람직하게 6-10개의 탄소 원자를 포함하는 탄화수소 잔기이다. 추가적으로, 지방족 탄화수소에서 하나 이상의 탄소 원자는 산소, 질소 또는 황으로 임의 치환된다.

[0098] R₁의 예는, 예를 들어 하기의 기를 포함한다;

[0099] -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,

[0100] -CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-,

- [0101] $-\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH=CH}-$,
- [0102] $-\text{CH}_2\text{--C}\equiv\text{C--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2-$,
- [0103] $-\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--O--CH}_2-$,
- [0104] $-\text{CH}_2\text{--CH=CH--CH}_2\text{--O--CH}_2-$,
- [0105] $-\text{CH}_2\text{--C}\equiv\text{C--CH}_2\text{--O--CH}_2-$,
- [0106] $-\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2-$,
- [0107] $-\text{CH}_2\text{--CH=CH--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2-$,
- [0108] $-\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH=CH}-$,
- [0109] $-\text{CH}_2\text{--C}\equiv\text{C--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2-$,
- [0110] $-\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH(CH}_3\text{)}\text{--CH}_2-$,
- [0111] $-\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH(CH}_3\text{)}\text{--CH}_2-$,
- [0112] $-\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2-$,
- [0113] $-\text{CH}_2\text{--CH=CH--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2-$,
- [0114] $-\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH=CH}-$,
- [0115] $-\text{CH}_2\text{--C}\equiv\text{C--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2-$, 및
[0116] $-\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH(CH}_3\text{)}\text{--CH}_2-$.
- [0117] 바람직한 Ra 는 1-10 개의 탄소 원자, 더 바람직하게 1-8 개의 탄소 원자를 포함하는 탄화수소이다. Ra 는 하나의 탄소 원자를 갖는 하나 또는 두 개의 측쇄를 가질 수 있다.
- [0118] 바람직한 Z₁ 및 Z₂ 는 산소이다.
- [0119] R₂ 및 R₃ 는 바람직하게 C₂ 또는 C₃ 알킬렌을 형성하기 위해 함께 연결된다.
- [0120] 상기 화학식 I 및 II 중 고리 및 α- 및/또는 ω-쇄의 배열은 일차 PG의 배열과 동일 또는 상이할 수 있다. 그러나, 본 발명은 또한, 일차 타입의 배열을 갖는 화합물과 비(non)-일차 타입의 배열을 갖는 화합물의 혼합물을 포함한다.
- [0121] 본 발명에서, 개별적 호변 이성질체, 그 혼합물, 또는 광학 이성질체, 그 혼합물, 라세미 혼합물 및 다른 임체 이성질체와 같은 임의 이성질체도 같은 목적으로 사용될 수 있다.
- [0122] 본 발명에 따라, 상기 정의된 프로스타글란дин을 활성 성분으로 갖는 육모 촉진제가 육모 촉진을 필요로 하는 포유류 대상에 적용한다.
- [0123] 본 명세서 및 청구항 중 "체모"라는 용어는, 포유류 대상, 특히 인간 대상의 모든 체모, 예를 들어, 머리, 겨드랑이, 치골 부분, 가슴, 팔, 다리 및 속눈썹, 눈썹, 눈꺼풀, 코밀수염, 턱수염 및 구렛나루를 포함한 얼굴 상의 체모를 포함한다.
- [0124] 본 명세서 및 청구항 중 "육모 촉진"이라는 용어는, 육모 촉진뿐 아니라, 또한 체모 발생 및 체모를 두꺼워지도록 촉진하는 것도 포함한다. 하기의 실시예에 나타나듯이, 본 발명의 조성물은 육모 촉진에 덧붙여, 자라는 체모를 두꺼워지게 하는 효과도 가진다.
- [0125] 본 발명에 따라, 조성물은, 예를 들어 의약품, 의약부외품(즉, 일본어로 이야쿠부가이힌; iyakubugaihin) 또는 화장품으로 제공될 수 있다. 본 조성물은 육모 촉진의 목적으로, 육모가 요구되는 피부의 표면, 예컨대 두피, 얼굴, 턱 수염, 머리, 치골 부분, 윗입술, 속눈썹, 눈썹 및 눈꺼풀에 국소적으로 적용될 수 있다.

[0126] 본 발명의 조성물 중의 프로스타글란딘 화합물의 함량은 사용되는 화합물, 대상의 종류, 나이, 조성물을 적용할 피부 부분, 탈모의 진행 또는 요구하는 효과, 투여 부피 및 처리기간에 따라 다양할 수 있다. 요구하는 대로 적합한 농도를 선택할 수 있으나, 조성물을 성인에게 국소적으로 투여하는 통상의 경우에, 활성 성분을 0.0000001% - 10%, 바람직하게 0.00001% - 5%, 더 바람직하게 0.0001% - 1%, 특히 0.001% - 0.1%로 포함하는 제형을 하루에 1 내지 6 회, 바람직하게 1 내지 4 회 적용할 수 있다.

[0127] 본 발명의 조성물의 투약 형태는 임의의 공지된 국소 적용가능 형태일 수 있다. 로션, 토닉, 에멀젼, 외용 약 크림, 예컨대 도포제 및 밀키 로션, 외용 반고체 제제, 예컨대 연고, 페이스트, 젤리 및 스프레이를 예로 들수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 조성물은 헤어 샴푸 또는 헤어 린스로 제형화할 수 있다.

[0128] 본 발명의 조성물은 추가적으로, 생리학적으로 허용가능한 부가물을 함유할 수 있다. 상기 부가물은 본 화합물과 사용되는 성분, 예컨대, 부형제, 희석제, 충전제, 용해제, 윤활제, 보강제, 바인더, 봉해제, 유화제, 분산제, 혼탁제, 증점제, 삼투압 조절제, 완충제, 진정제, 방부제, 항산화제, 교정제, 향료, 색소, 기능성 재료, 예컨대 시클로헥스트린 및 생분해 중합체, 안정화제를 포함할 수 있다. 이것은 추가적으로 적당한 용매, 예컨대 지방산 또는 그 모노, 디 또는 트리글리세리드에 용해될 수 있다. 부가물은 당업계에 널리 공지되어 있으며, 약학 또는 화장품 관련한 일반 참고문헌에 설명된 것에서 선택할 수 있다.

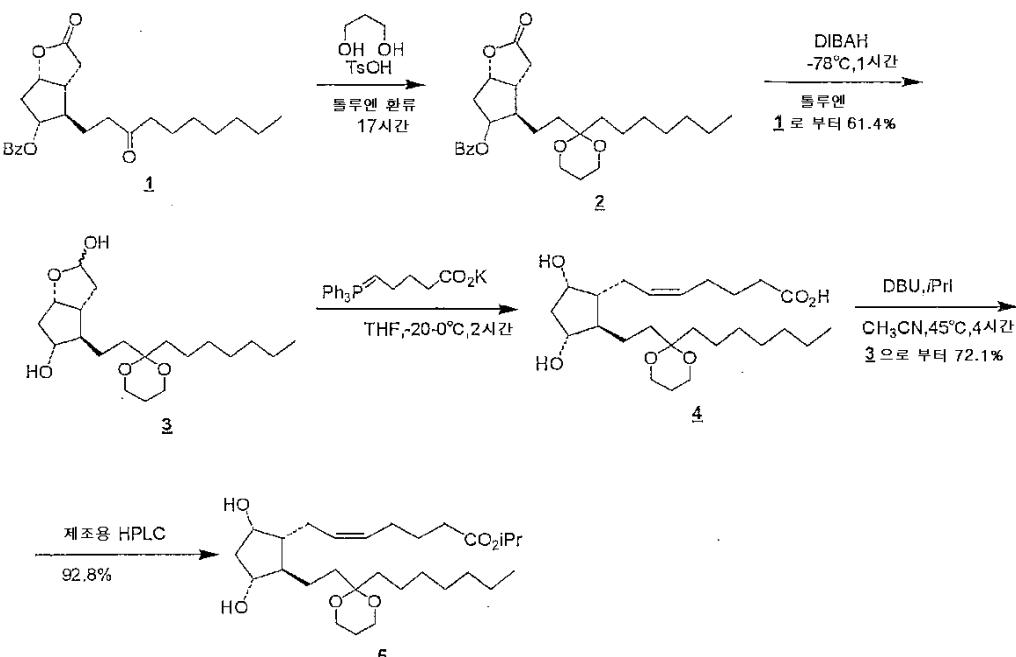
[0129] 본 발명의 조성물은 본 발명의 목적에 반하지 않는 한 다른 성분을 추가적으로 포함할 수 있다. 상기 정의한 프로스타글란딘 화합물을 첨가함으로써, 요구되는 제형을 생산하기 위해 통상적인 방법을 통해 본 조성물을 제조할 수 있다.

[0130] 본 발명의 추가적인 상세내용은 시험예와 관련하여 하기에 기술할 것이나, 본 발명을 제한하는 의도는 아니다.

[0131] [실시예]

[0132] 합성예 1

[0133] 13,14-디(di)히드로-15,15-트리메틸렌디옥시-20-에틸-PGF_{2α} 이소프로필 에스테르(5)

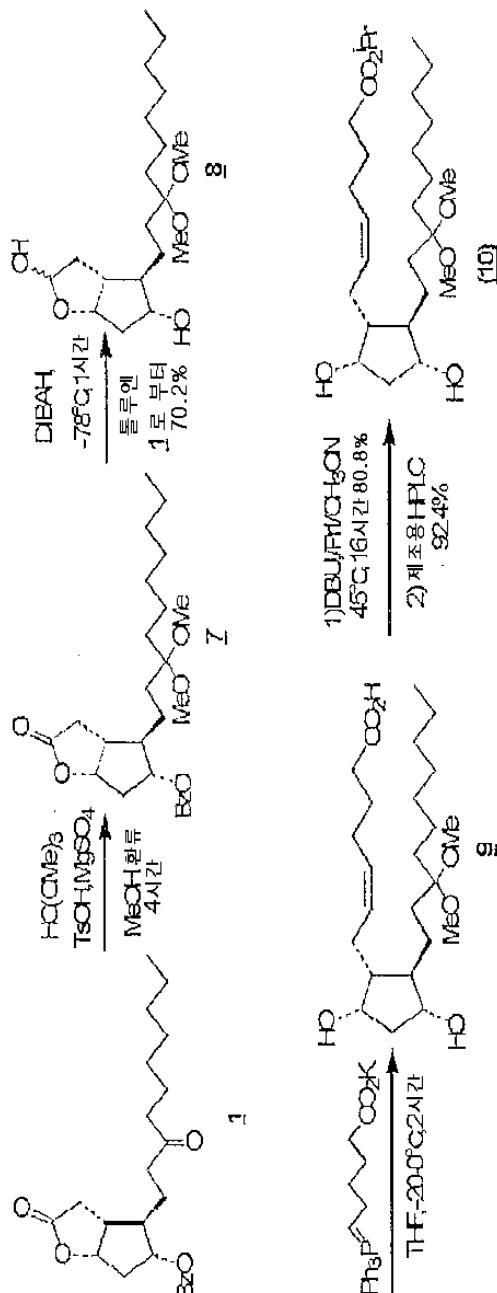


[0134]

[0135] 톨루엔 (10.2 ml) 중의 화합물 1(510.0 mg, 1.273 mmol)의 용액에, 1,3-프로판디올 (0.92 ml, 12.73 mmol) 및 p-톨루엔 설폰산의 촉매량을 첨가하고, 혼합물을 17 시간 동안 환류하에서 가열하였다. 이후, 실온으로 냉각될 때까지, 반응을 방치하였고, 포화 수성 중탄산 나트륨 및 포화 수성 염화 나트륨으로 세척하였다. 유기상을 황산 마그네슘으로 건조 및 감압하에서 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (Merck 7734, 헥산:에틸 아세테이트=3:2)를 통해 정제하여 화합물 2(581.3 mg)를 수득하였다.

- [0136] 톨루엔(11.6 ml) 중의 화합물 2의 용액(580.0 mg, 1.265 mmol)을 -78°C로 냉각시키고, 1.5M-DIBAH(톨루엔 중의, 2.95 ml, 4.427 mmol)를 여기에 적가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반한 후, 메탄올(1.79 ml)을 생성된 혼합물에 적가하였다. 포화 수성 로첼(Rochelle)염(100 ml)을 여기에 첨가하고, 혼합물을 강하게 30분 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 포화 염수로 세척, 황산 마그네슘으로 건조 및 감압 하에서 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Merck 7734, 헥산:에틸 아세테이트=1:9 내지 0:10)를 통해 정제하여 화합물 3(275.2 mg, 1로 부터의 수득률 61.4%)을 수득하였다.
- [0137] THF(6 ml) 중의 (4-카르복시부틸)트리페닐 포스포늄 브로마이드(1.346 g, 3.038 mmol)의 분산에, 0°C의 THF 중의 1M-칼륨 t-부톡시드(6.07 ml, 6.07 mmol)를 첨가하였다. 반응을 1시간 동안 실온에서 교반하고, -20°C로 냉각시켰다. THF(7 ml) 중의 화합물 3(269.2 mg, 0.7594 mmol)을 여기에 적가하고, 2시간 동안 -20°C에서 교반하였다. 빙냉수를 반응에 첨가하고, THF를 감압하에서 증발시켜 제거하였다. 0°C의 농축된 잔여물에 빙냉 1N 수성 염산을 적가하여 용액을 pH 4로 조정하였다.
- [0138] 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 포화 수성 염화 나트륨으로 세척, 황산 마그네슘으로 건조 및 감압하에서 증발시켰다. 잔여물에 에테르를 첨가하고, 17시간 동안 실온에서 교반한 후, 셀라이트로 여과하였다. 여과물을 감압하에 증발시켜 조화합물 4를 수득하였다.
- [0139] 아세토니트릴(7.6 ml) 중의 화합물 4(0.7594 mmol)에 DBU(0.45 ml, 3.038 mmol), 이소프로필 요오다이드(0.30 ml, 3.038 mmol)을 첨가하고, 4시간 동안 45°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 증발시켰다. 잔여물에 물을 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 수성 염화 나트륨 용액으로 세척, 황산 마그네슘으로 건조 및 감압하에서 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Merck 9385, 헥산:에틸 아세테이트=2:3)를 통해 정제하여 요구되는 생성물 727.2 mg을 수득하였다(3으로 부터의 수득률 72.1%). 수득한 화합물 4(카르복실산, 259.0 mg)을 추가적으로 분리용 HPLC로 정제하여 화합물 5(이소프로필 에스테르, 240.3 mg, HPLC 정제율 92.8%)을 수득하였다.
- [0140] 화합물 5의 ¹H-NMR 스펙트럼(200MHz, CDCl₃): δ 5.57-5.14(2H, m), 5.01(1H, sept, J=6.2Hz), 4.17(1H, bs), 3.97(1H, bs), 4.00-3.78(4H, m), 2.76(1H, d, J=6.2Hz), 2.29(2H, t, J=7.5Hz), 2.44-2.06(5H, m,), 1.88(2H, bt,), 1.93-1.18(22H, m), 1.23(6H, d, J=6.2Hz), 0.89(3H, t, J=6.8Hz)
- [0141] 합성 예 2

[0142]

13,14-디(di)하이드로-15,15-디메톡시-20-에틸-PGF_{2α} α]소프로필 에스테르 (10)

[0143]

[0144]

메탄올(2.4 ml) 중의 화합물 1(797.8mg, 2.002 mmol)의 용액에, p-톨루엔 설페이트의 촉매량, 메틸 설파이트 오르토포르메이트(2.19 ml, 20.02 mmol) 및 무수 황산 마그네슘 설파이트(1.20g, 10.01 mmol)를 첨가하고 환류하에서 4 시간 동안 가열하였다. 반응을 냉각시키고, 탄산수소 나트륨을 첨가하고, 셀라이트로 여과하였다. 여과물을 감압하에서 증발시키고, 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Merck 7734 g, 헥산:에틸 아세테이트=3:2)를 통해 정제하여 화합물 7(884.3 mg, 수득률 98.9%)을 수득하였다.

[0145]

톨루엔(15.4 ml) 중의 화합물 7의 용액(767.5 mg, 1.719 mmol)을 -78 °C로 냉각시키고, 1.5M-DIBAH (톨루엔 중, 4.0 ml, 6.016 mmol)을 여기에 적가하고, 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 이후, 메탄올을 반응에 적가하고, 반응을 실온으로 가온하였다. 포화 수성 로첼 염(150 ml)을 여기에 첨가하고, 혼합물을 강하게 30 분간 교반하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 포화 염수로 세척, 황산 마그네슘으로 건조 및 감압하에서 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Merck 9385, 헥산:에틸 아세테이트=1:9)를 통해 정제하여 화합물 8(415.8 mg, 수득률 70.2%)을 수득하였다.

[0146]

THF 중의 (4-카르복시부틸)트리페닐 포스포늄 브로마이드 (1.250g, 2.819 mmol)의 분산에, 0 °C의 THF 중의

1M-칼륨 t-부톡시드 (5.64 ml, 5.64 mmol)을 첨가하였다. 반응을 1 시간 동안 실온에서 교반한 후, -20 °C으로 냉각시켰다. THF (4 ml) 중의 화합물 8 (242.8 mg, 0.7048 mmol)을 여기에 적가하고, 2 시간 동안 -20 내지 0 °C에서 교반하였다. 빙냉수를 반응에 첨가하고, THF를 감압하에서 증발시켜 제거하였다. 0 °C의 잔여물에 빙냉 1 N 수성 염산을 적가하여 용액을 pH 5로 조정하였다. 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 포화 수성 염화 나트륨으로 세척, 황산 마그네슘으로 건조 및 감압하에서 증발시켰다. 잔여물에 에테르를 첨가하고 17 시간 동안 실온에서 교반한 후, 셀라이트로 여과하였다. 여과물을 감압하에서 증발시켜 조화합물 9(카르복실산)를 수득하였다.

아세토니트릴 (7 mL) 중의 화합물 9 (0.7048 mmol)의 용액에 DBU (0.42 mL, 2.819 mmol), 이소프로필 요오다이드 (0.28 mL, 2.819 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 16 시간 동안 45 °C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 증발시켰다. 잔여물에 물을 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 포화 수성 염화 나트륨 용액으로 세척, 황산 마그네슘으로 건조 및 감압하에서 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Merck 9385, 헥산:에틸 아세테이트=1:2)로 정제하여 화합물 10(268.0 mg, 8% 수율 80.8 %)을 수득하였다.

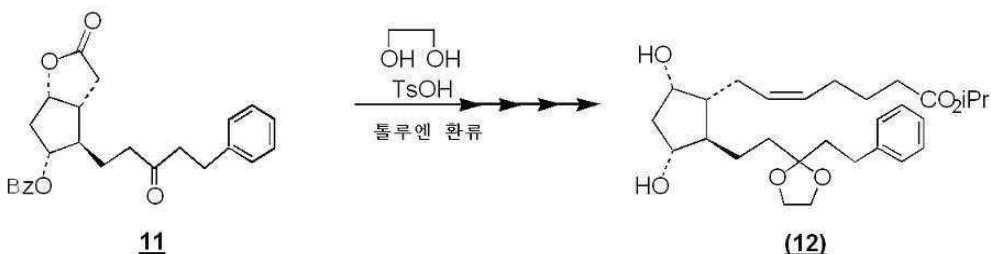
상기 수득한 화합물 10(총 370 mg)을 추가적으로, 분리용 HPLC로 정제하여, 정제된 화합물 10(341.9 mg, HPLC 정제 수율 92.4%)을 수득하였다.

화합물 10의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼 (200MHz, CDCl_3): 8 5.54-5.13(2H, m), 5.00(1H, sept, $J=6.2\text{Hz}$), 4.18(1H, bs), 3.95(1H, bs), 3.16(6H, s), 2.66(1H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 2.29(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.48-2.06(5H, m), 1.89(2H, bt), 1.79-1.17(20H, m), 1.23(6H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 0.89(3H, t, $J=6.8\text{Hz}$)

합성예 3

13, 14-디(di) 헤드로-15, 15-에틸렌디옥시-17-페닐-18, 19, 20-트리노르-PGF_{2α} 이소프로필 에스테르 (12)

합성예 1과 동일한 방식으로 화합물 11로부터 화합물 12를 제조하였다.

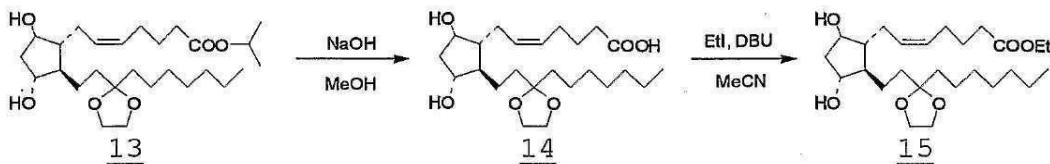


화합물 11의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼 (200MHz, CDCl_3): 8.04-7.93(2H, m), 7.63-7.38(3H, m), 7.35-7.11(5H, m), 5.91, 5.89($\text{CH}_=\text{}$), 3.99, 3.84(1H, m), 3.12, 1.99(1H, m), 1.89, 1.52($\text{CH}_-\text{}$)

화합물 12의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼 (200MHz, CDCl_3): δ 7.35–7.12(5H, m), 5.56–5.35(2H, m), 5.00(1H, sept, $J=6.2\text{Hz}$), 4.15(1H, bs), 3.96(4H, s), 3.92(1H, bs), 3.18(1H, bd), 2.86(1H, bd), 2.75–2.63(2H, m), 2.28(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.46–1.15(17H, m), 1.22(6H, d, $J=6.2\text{Hz}$)

합성예 4

13,14-디(di)히드로-15,15-에틸렌디옥시-20-에틸-PGF_{2α} 에틸 에스테르 (15)



페탄(0.1 g mL⁻¹) 중인 최합물 12(0.18 g 10.50 mM)은 온에어 ON 속성 수상화 나트륨(24.40 g mL⁻¹)을 0°C에 살피

첨가하였다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 실온에서 교반한 후, 0°C의 6N-염산으로 산성화시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트(100 ml + 50 ml)로 추출하였다. 유기층을 포화 수성 염화 나트륨(100 ml x 2)으로 세척, 무수 황산 마그네슘으로 건조하였다. 추출물을 감압하에서 증발시켜서 미정제 산 14를 오일로 수득하였다.

[0160] 아세토니트릴 (60 ml) 중의 미정제 산 14 및 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔(11.72 ml)의 용액에, 에틸 요오다이드(6.27 ml)를 0°C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 45 °C에서 17 시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각하고, 증발시켰다. 잔여물에, 물(100 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 (100 ml x 2) 추출하였다. 유기층을 0.1N-염산, 포화 수성 중탄산 나트륨(100 ml) 및 포화 수성 염화 나트륨(100 ml)으로 세척하였다. 추출물을 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 증발시켰다. 잔여물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Merck 7734, 220 g, 혼산: 에틸 아세테이트= 2:3, → BW-300, 210g, 혼산:2-프로판올=6:1)를 통해 2 회 정제하여, 에틸 에스테르 15 (8.60 g, 18.92 mmol, 13으로 부터 96.6%)를 무색 오일로 수득하였다.

[0161] 화합물 15의 ¹H-NMR (CDCl₃ 중 200MHz, TMS = 0ppm): δ 5.58–5.29(2H, m), 4.15(1H, brs), 4.13(2H, q, J=7.1Hz), 3.97(1H, brs), 3.94(4H, s), 2.80–2.70(1H, br), 2.49–2.36(1H, m), 2.32(2H, t, J=7.4Hz), 2.36–2.15(4H, m), 1.90–1.83(2H, m), 1.83–1.12(20H, m), 1.26(3H, t, J=7.1Hz), 0.88(3H, t, J=6.5Hz)

[0162] 실시예 1

[0163] 생후 8 주 된 수컷 C3H/HeN 마우스를 사용하였다. 등의 체모를 전기 클리퍼로 잘라서, 자른 부위의 체모를 가능한 많이 제거하였다. 체모를 자른 3 일 후, 눈에 보이는 스크래치가 없는 마우스를 선택해서 본 연구에 사용하였다. 각 군은 3 마리로 이루어졌다. 군 배정 후, 각 군은 알루미늄 케이지에 나누어 넣었다(3 마리/케이지, 180 mm W x 300 mm D x 130 mm H; Nippon Cage, Ltd., 일본).

[0164] 각 시험 화합물을 70% (w/w) 수성 에탄올에 용해시켰다. 시험 화합물의 각 투여 제형을, 국소적으로 하루 1회 토요일과 일요일을 제외한 30 일간, 체모를 자른 등 피부 부분(약 2 × 4 cm)에 고르게 적용(한 마리당 100 μl)하였다. 대조군에는 동일한 방식으로, 동일한 양의 비히클을 적용하였다.

[0165] 육모의 육안 관찰은 처리 시작 14, 16, 18, 21, 23, 25, 28 및 30 일 후에 수행되었다. 육모는 하기의 단계로 스코어를 매겼다.

[0166] - 육모가 관찰되지 않음

[0167] ± 육모 ≤ 체모를 제거 한 부분의 10%

[0168] + 육모 = 체모를 제거 한 부분의 10 내지 40%

[0169] ++ 육모 = 체모를 제거 한 부분의 40 내지 80%

[0170] +++ 육모 ≥ 체모를 제거 한 부분의 80%

[0171] 결과는 표 1에 나타내었다. 비히클-처리 대조군에서는, 처리기간 동안 육모가 관찰되지 않았다. 0.01 % 및 0.1 % 화합물 A-처리 군에서, 투여량-의존 육모가 관찰되었고, 0.1% 화합물 A로 처리한 모든 동물은, 28 및 30 일에 가장 높은 스코어(+++)로 분류된 육모를 보였다. 0.1 % 화합물 B-처리 군에서 처리기간 끝에, 동물 3 마리 중 2 마리는 +++ 였고, 나머지 동물은 ++ 였다. 0.1 % 화합물 C-처리 군에서, 3 마리 중 1 마리에서 육모가 관찰되었다. 0.1 % 화합물 D-처리 군에서, 3 마리 중 2 마리에서 육모가 관찰되었다.

[0172] [표 1]

[0173] C3H/HeN 마우스에서 육모에 대한, 화합물 A, B, C 또는 D의 국소 적용의 효과

| 군 | 동물 번호 | 육모 스코어 | | | | | | | |
|----------------|-------|--------|----|----|----|----|-----|-----|-----|
| | | 치료 일수 | | | | | | | |
| | | 14 | 16 | 18 | 21 | 23 | 25 | 28 | 30 |
| 대조군 (비히클) | 0101 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | 0102 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | 0103 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 화합물 A 0.1% | 0301 | - | ± | ± | + | ++ | +++ | +++ | +++ |
| | 0302 | - | - | ± | ± | ++ | ++ | +++ | +++ |
| | 0303 | - | ± | ± | ± | ++ | ++ | +++ | +++ |
| 화합물 A 0.01% | 0201 | - | - | - | - | - | - | ± | ± |
| | 0202 | - | - | - | - | - | + | + | + |
| | 0203 | - | - | ± | ± | ± | + | ++ | ++ |
| 화합물 B 0.1% | 0501 | - | - | ± | ± | + | ++ | ++ | ++ |
| | 0502 | - | - | - | ± | + | + | ++ | +++ |
| | 0503 | - | - | - | ± | + | ++ | ++ | +++ |
| 화합물 C 0.1% | 0701 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | 0702 | - | - | ± | ± | ± | + | + | + |
| | 0703 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 화합물 D 0.1% | 0901 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | 0902 | - | ± | ± | + | + | + | ++ | ++ |
| | 0903 | - | - | - | - | - | - | ± | ± |

[0174]

[0175] 화합물 A: 13,14-디히드로-15,15-에틸렌디옥시-20-에틸-PGF_{2α} 이소프로필 에스테르

[0176] 화합물 B: 13,14-디히드로-15,15-에틸렌디옥시-17-페닐-18, 19, 20-트리노르-PGF_{2α} 이소프로필 에스테르

[0177] 화합물 C: 13,14-디히드로-15,15-트리메틸렌디옥시-20-에틸-PGF_{2α} 이소프로필 에스테르

[0178] 화합물 D: 13,14-디히드로-15,15-디메톡시-20-에틸-PGF_{2α} 이소프로필 에스테르

[0179] 실시예 2

[0180] 생후 8 주 된 수컷 C3H/HeN 마우스를 사용하였다. 등의 체모를 전기 클리퍼로 잘라서, 자른 부위의 체모를 가능한 많이 제거하였다. 체모를 자른 3 일 후, 눈에 보이는 스크래치가 없는 마우스를 선택해서 본 연구에 사용하였다. 각 군은 3 마리로 이루어졌다. 군 배정 후, 각 군은 알루미늄 케이지에 나누어 넣었다(3 마리/케이지, 180 mm W x 300 mm D x 130 mm H; Nippon Cage, Ltd., 일본).

[0181] 시험 화합물을 75% 수성 에탄올에 용해시켰다. 시험 화합물(화합물 E)의 제형을 국소적으로 하루 1 회 체모를 자른 등 피부 부분(약 2 × 4 cm)에 토요일과 일요일을 제외한 23 일간 고르게 적용(한 마리당 100 μl)하였다. 대조군에는 동일한 방식으로, 동일한 양의 비히클을 적용하였다.

[0182] 육모의 육안 관찰은 처리 시작 14, 16, 18, 21 및 23 일 후에 수행되었다. 육모는 상기의 단계로 스코어를 매겼다. 결과는 표 2에 나타내었다. 0.1% 화합물 E-처리 군에서, 3 마리 중 3 마리에서 육모가 관찰되었다.

[0183] [표 2]

[0184] C3H/HeN 마우스에서 육모에 대한 화합물 E의 국소 적용의 효과

| 군 | 동물 번호 | 육모 점수 | | | | |
|---------------|-------|--------|----|----|----|----|
| | | 처리 일 수 | 14 | 16 | 18 | 21 |
| 대조군 (비히클) | 0101 | - | - | - | - | - |
| | 0102 | - | - | - | - | - |
| | 0103 | - | - | - | - | - |
| 화합물 E 0.1% | 0201 | - | - | ± | ± | + |
| | 0202 | - | - | ± | ++ | ++ |
| | 0203 | - | - | - | + | ++ |
| | | | | | | |

[0185]

[0186] 화합물 E: 13, 14-디히드로-15, 15-에틸렌디옥시-20-에틸-PGF_{2α} 에틸 에스테르

[0187] 실시예 3

[0188] 실시예 1에서 수행한 처리 시작 31 일 후, 처리 부분의 자라난 체모와 처리하지 않은 부분(즉, 체모를 자르지 않은 부분)의 체모를 각각 수집하였다. 수집한 체모의 확대된 현미경 사진을 찍었다. 무작위로 선택한 체모 10 가닥의 두께를 측정하고 평균을 계산하였다.

[0189] 결과를 표 3에 나타내었다. 결과는 본 발명의 특정 프로스타글란дин으로 처리하여 자라난 체모가, 처리하지 않은 부분의 체모보다 두껍다는 것을 보인다.

[0190] [표 3]

[0191] C3H/HeN 마우스에서 자라난 체모의 두께에 대한 화합물 A 및 B의 국소 적용의 효과

| 체모 군 | n | 체모 두께, μm 평균 \pm SE |
|--------------------|---|-------------------------------------|
| 대조군 부분 | 3 | 27.8 \pm 2.6 |
| 0.1% 화합물 A - 처리 부분 | 3 | 34.1 \pm 1.6 |
| 대조군 부분 | 3 | 29.3 \pm 1.0 |
| 0.1% 화합물 B - 처리 부분 | 3 | 33.3 \pm 0.7 |

[0192]