

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷
C07D 279/02

(11) 공개번호 특2001-0023686
(43) 공개일자 2001년03월26일

(21) 출원번호 10-2000-7002339
(22) 출원일자 2000년03월04일
 번역문제출일자 2000년03월04일
(86) 국제출원번호 PCT/US1998/16856 (87) 국제공개번호 W0 1999/12916
(86) 국제출원출원일자 1998년08월 13일 (87) 국제공개일자 1999년03월 18일
(81) 지정국 AP ARIPO특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 가나
 감비아 짐바브웨
EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐
 스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄
EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스
 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투
 칼 스웨덴 핀란드 사이프러스
OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디부아르 카
 메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고 기네비소
국내특허 : 알바니아 오스트레일리아 보스니아-헤르체고비나 바베이도스
 불가리아 브라질 캐나다 중국 쿠바 체코 에스토니아 그루지야 헝가
 리 이스라엘 아이슬란드 일본 대한민국 세인트루시아 스리랑카 라이
 베리아 리투아니아 라트비아 마다가스카르 마케도니아 몽고 멕시코
 노르웨이 뉴질랜드 슬로베니아 슬로바키아 터어키 트리니다드토바고
 우크라이나 미국 우즈베키스탄 베트남 폴란드 루마니아 싱가포르 크
 로아티아 인도네시아 시에라리온 유고슬라비아

(30) 우선권주장 60/058,111 1997년09월05일 미국(US)
60/092,326 1998년07월09일 미국(US)
(71) 출원인 워너-램버트 캄파니 로즈 암스트롱, 크리스틴 에이. 트러트웨인
미국 07950 뉴저지주 모리스 플레인즈 테이버 로드 201
(72) 발명자 벙커, 에이미, 메이
미국06457코네티컷주미들타운로빈코트91
첵, 슈-민
미국48108미시간주앤아버메이플크리크서클2178
도어티, 아네트, 마리안
프랑스에프-75016파리뤼포쌍338엠에타즈
리, 치타세
미국48105미시간주앤아버스카이놀695
레핀, 조셉, 토마스
미국48103미시간주앤아버코리서클4144
스키안, 리차드
미국48103미시간주앤아버워드라이브1090
에드먼드, 제레미, 존
미국48197미시간주입실란티비취드라이브3957
칸터, 제랄드, 데이비드
미국48322미시간주웨스트블룸필드실버브룩웨스트6233
(74) 대리인 주성민, 김영

심사청구 : 없음

(54) 특정 벤조티아진 다이옥사이드 엔도텔린 길항제 및 이의제조 방법

요약

본 발명은 강력한 생체내 활성을 갖는 잠재적인 엔도텔린 A 길항제인 일군의 벤조티아진 다이옥사이드, 또는 그들의 약제학적으로 허용가능한 염 및 화학식 (1) 화합물의 개선된 합성 방법에 관한 것이다. 이 화합물은 증진된 수준의 엔도텔린, 특발성, 신혈관성, 악성 및 폐 고혈압, 뇌 골절, 뇌 국소 빈혈, 총혈성 심장마비 및 지주막하 출혈을 치료하는데 있어 유용하다.

색인어

엔도텔린, 벤조티아진 다이옥사이드, ETA 수용체, 중앙

명세서

기술분야

본 발명은 효과적이고 선택적인 엔도텔린 길항제인 공지 및 신규한 벤조티아진 다이옥사이드의 개선된 합성 방법에 관한 것이다. 본 발명의 방법은 미국 특허 제5,599,811호에 개시된 방법을 개선하였으며, 이는 본 명세서에 참고 문헌으로 포함되어 있다.

배경기술

본 발명의 화합물은 미국 특허 제5,599,811호에 기술되어 있는 화합물 보다 매우 현저한 개선점을 나타낸다. 이들 개선점은 ET_A 수용체에 대한 결합 친화력, ET_A 선택성, 기능적 활성, 긴 약물동력학적 반감기, 큰 생체유효성, bET-1에 기인한 혈압증진 효과의 억제에 있어 생체내 활성, 비교적 장기간 동안 작용을 갖는 경구 활성, 및 래트의 급성 저산소증성 폐 고혈압에 있어서의 효능을 포함한다.

본 발명의 방법은 보다 큰 수율로서 보다 손쉬운 합성 방법을 제공한다. 이들은 짧고, 청정하고, 재생 가능하며, 지루하지 않은 크로마토그래피를 필요로 한다. 더욱이, 본 발명의 방법은 규모의 조절이 가능하기 때문에, 대규모 공업화에 유용하다.

또한, 본 발명은 약제로서 유용한 엔도텔린의 길항제, 이들 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물, 및 약제학적 치료 방법에 관한 것이다. 보다 구체적으로는, 본 발명의 화합물은 증진된 엔도텔린의 수준, 급성 및 만성 신부전, 특발성 신혈관성 악성 및 폐 고혈압, 뇌 골절 및 뇌 국소 빈혈, 뇌 혈관 경련, 간경화, 폐혈증성 졸증, 총혈성 심장 기능 부전, 내독성 졸증, 지주막하 출혈, 부정맥, 천식, 자간전증, 레이naud 질한 및 재발협착증을 포함하는 아테롬성 동맥 경화성 질환, 협심증, 중앙, 양성 전립선 증식, 국소 빈혈성 질환, 위 점막 손상, 출혈성 졸증, 국소 빈혈성 장 질환 및 당뇨병의 치료에 유용한 엔도텔린의 길항제이다.

또한, 본 발명의 화합물은 혈전 색전증 또는 출혈성 졸증, 뇌 혈관 경련, 두부 손상, 저혈당증, 심장마비, 간질지속상태, 분만기 가사, 악사, 폐수술에 기인한 무산소증, 및 뇌 외상과 같은 다양한 증상에 기인하는 뇌 국소 빈혈 또는 뇌 경색에 유용하다.

〈발명의 요약〉

본 발명은 (a) 화학식 (A)의 화합물을 DMF중에서 수소화 나트륨을 사용하여 알킬화시킨 후, 메틸 브로모아세테이트와 반응시켜 화학식 (B)의 화합물을 생성시키는 단계,

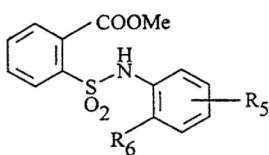
(b) THF중에서 화합물 (B)를 -78 °C에서 용매중의 TiCl₄의 용액과 합하고, 트리에틸아민으로 처리하고, 산으로 켄칭하여 화학식 (C)의 화합물을 생성시키는 단계,

(c) 화합물 (C)를 피리딘의 존재하에 용매중에서 1 내지 5 시간 동안 트리플릭 무수물과 반응시켜 화학식 (D)의 화합물을 생성시키는 단계, 및

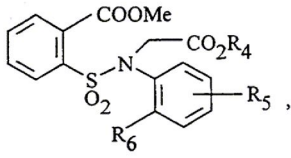
(d) 화합물 (D)를 약 100 °C에서 팔라듐 촉매 및 탄산 칼륨의 존재하에 DMF 및 톨루엔중에서 화학식 (X)의 붕소산과 커플링시켜 화학식 (1)의 화합물을 생성시키는 단계

를 포함하는 화학식 (1)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 개선된 제조 방법에 관한 것이다.

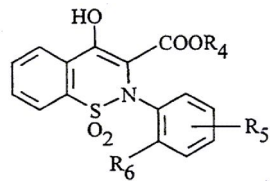
화학식 A



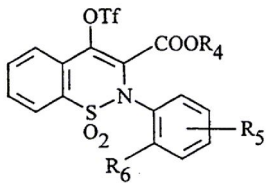
화학식 B



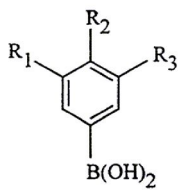
화학식 C



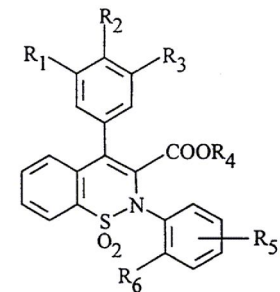
화학식 D



화학식 X




화학식 1



상기 식에서,
 R₁은 수소, 알킬 또는 알콕시이고,
 R₂는 수소 또는 알콕시이고,

R₃는 알킬 또는 알콕시이고,

R₂ 및 R₃는 결합되어  고리를 형성할 수 있고,

R₄는 수소 또는 알킬이고,

R₅는 수소, 알킬, 알콕시, 2 또는 3, 또는 4, 또는 5 위치에서 할로겐이거나, 또는 R₅는 3,4-메틸렌디옥소이고,

R₆는 CF₃, 할로겐, 알킬, 벤질, 페닐, 히드록시, 또는 피롤이다.

화학식 (1)의 유리산은 에스테르를 THF/MeOH 또는 디옥산중에서, 예를 들어, LiOH와 스폰지피케이션(sponification)시켜 수득한다. 메탄올중의 임의의 강 알칼리성 용액을 사용할 수 있다.

본 발명의 화합물은 상기의 방법으로 제조된 것들이고, 특히 하기로부터 선택되는 것들이다:

4-(3,5-디메톡시-페닐)-2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-1,1-디옥소-1,2-디히드로-1λ⁶-벤조[e][1,2]티아진-3-카르복실산,

2-(2-클로로-페닐)-4-(3,5-디메톡시-페닐)-1,1-디옥소-1,2-디히드로-1λ⁶-벤조[e][1,2]티아진-3-카르복실산,

2-(2-브로모-페닐)-4-(3,5-디메톡시-페닐)-1,1-디옥소-1,2-디히드로-1λ⁶-벤조[e][1,2]티아진-3-카르복실산,

2-(2-클로로-페닐)-4-(7-메톡시-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-1,1-디옥소-1,2-디히드로-1λ⁶-벤조[e][1,2]티아진-3-카르복실산,

2-(2-벤질-페닐)-4-(7-메톡시-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-1,1-디옥소-1,2-디히드로-1λ⁶-벤조[e][1,2]티아진-3-카르복실산,

2-(2,6-디메틸-페닐)-4-(7-메톡시-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-1,1-디옥소-1,2-디히드로-1λ⁶-벤조[e][1,2]티아진-3-카르복실산 일나트륨 염,

4-(7-메톡시-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-1,1-디옥소-2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-1λ⁶-벤조[e][1,2]티아진-3-카르복실산,

4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-1,1-디옥소-2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-1λ⁶-벤조[e][1,2]티아진-3-카르복실산,

4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-2-(2-에틸-페닐)-1,1-디옥소-1,2-디히드로-1λ⁶-벤조[e][1,2]티아진-3-카르복실산,

4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-2-(2-프로필-페닐)-1,1-디옥소-1,2-디히드로-1λ⁶-벤조[e][1,2]티아진-3-카르복실산,

4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-2-(2-이소프로필-페닐)-1,1-디옥소-1,2-디히드로-1λ⁶-벤조[e][1,2]티아진-3-카르복실산,

4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-2-(2-부틸-페닐)-1,1-디옥소-1,2-디히드로-1λ⁶-벤조[e][1,2]티아진-3-카르복실산,

4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-2-(2-플루오로-페닐)-1,1-디옥소-1,2-디히드로-1λ⁶-벤조[e][1,2]티아진-3-카르복실산,

4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-2-(2-히드록시-페닐)-1,1-디옥소-1,2-디히드로-1λ⁶-벤조[e][1,2]티아진-3-카르복실산,

4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-2-(2,3-디클로로-페닐)-1,1-디옥소-1,2-디히드로-1λ⁶-벤조[e][1,2]티아진-3-카르복실산,

4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-2-(2,4-디클로로-페닐)-1,1-디옥소-1,2-디히드로-1λ⁶-벤조[e][1,2]티아진-3-카르복실산,

4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-2-(2-클로로-4-메톡시-페닐)-1,1-디옥소-1,2-디히드로-1λ⁶-벤조[e][1,2]티아진-3-카르복실산,

4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-2-(3-클로로-2-메틸-페닐)-1,1-디옥소-1,2-디히드로-1λ⁶-벤조[e][1,2]티아진-3-카르복실산,

4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-2-(2,6-디메틸-페닐)-1,1-디옥소-1,2-디히드로-1λ⁶-벤조[e][1,2]티아진-3-카르복실산,

4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-1,1-디옥소-2-(2-피롤-1-일-페닐)-1,2-디히드로-1λ⁶-벤조[e][1,2]티아진-3-카르복실산,

4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-2-(3,4-디메틸-이속사졸-5-일)-1,1-디옥소-1,2-디히드로-1λ⁶-벤조[e][1,2]티아진-3-카르복실산,

4-(6-메톡시-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-1,1-디옥소-2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-1λ⁶-벤조[e][1,2]티아진-3-카르복실산, 및

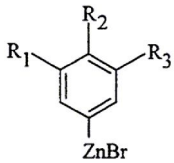
4-(3,5-디메틸-페닐)-2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-1,1-디옥소-1,2-디히드로-1λ⁶-벤조[e][1,2]티아진-3-카르복실산이다.

본 발명은 또한

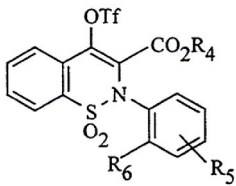
(a) 아릴 브로마이드를 n-부틸 리튬으로 처리한 후, 브롬화 아연으로 처리하여 화학식 (Y)의 아릴 브롬화 아연을 생성시키는 단계, 및

(b) 상기의 단계 (a)의 생성물을 팔라듐 촉매의 존재하에 THF중에서 화학식 (P)의 화합물과 반응시켜 화학식 (1)의 화합물을 생성시키는 단계를 포함하는 화학식 (1)의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

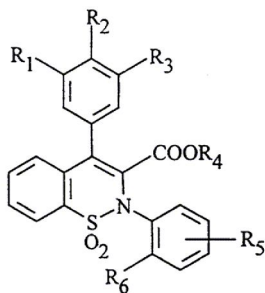
화학식 Y



화학식 P



〈화학식 1〉



화학식 (1)의 유리산은 에스테르의 스포니피케이션에 의하여 수득된다.

상기의 방법에 의하여 하기의 세가지 화합물이 수득된다.

2-(2-브로모-페닐)-4-(7-메톡시-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-1,1-디옥소-1,2-디히드로-1λ⁶-벤조[e][1,2]티아진-3-카르복실산 일나트륨 염;

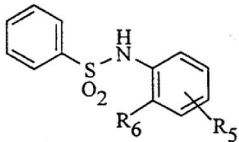
4-(7-에틸-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-1,1-디옥소-2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-1λ⁶-벤조[e][1,2]티아진-3-카르복실산 칼륨 염; 및

4-벤조[1,3]디옥솔-5-일-2-(2-벤질-페닐)-1,1-디옥소-1,2-디히드로-1λ⁶-벤조[e][1,2]티아진-3-카르복실산.

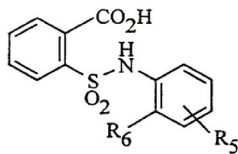
본 발명은 또한

- (a) 페닐 술폰닐 클로라이드를 1 당량의 아닐린과 반응시켜 화학식 (F)의 술폰아미드를 생성시키는 단계,
- (b) 상기 단계 (a)의 생성물을 저온에서 리튬화시키고, CO₂로 킨칭하여 화학식 (G)의 화합물을 생성시키는 단계,
- (c) 상기 단계 (b)의 생성물을 무수 아세트산 및 촉매량의 메탄술폰산으로 처리하여 화학식 (H)의 화합물을 생성시키는 단계, 및
- (d) 상기 단계 (c)의 생성물을 NaOMe로 처리한 후, 메틸 브로모아세테이트로 처리하여 화학식 (B)의 화합물을 생성시키는 단계를 포함하는 화학식 (B)의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

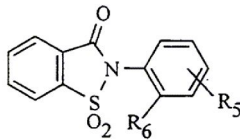
화학식 F



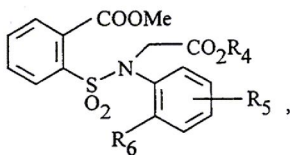
화학식 G



화학식 H



〈화학식 B〉



화합물 (B)는 상기에 기술한 바와 같이 상기 화학식 (1)의 제조에 사용된다.

본 발명의 화합물은 상기의 방법으로 제조된 것들이고, 특히, 4-(7-에틸-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-1,1-디옥소-2-(2-트리플루오로메틸-페닐)-1,2-디히드로-1λ⁶-벤조[e][1,2]티아진-3-카르복실산 메틸 에스테르이다.

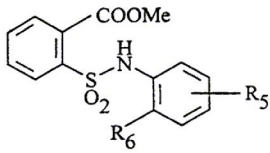
상기 화합물의 나트륨 및 칼륨 염이 바람직하다.

본 발명은 또한

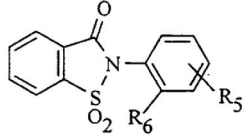
- (a) 화학식 (A)의 화합물을 1 당량의 피리딘 및 DMAP으로 환류시켜 화학식 (H)의 시클릭 중간체 생성시키는 단계,
- (b) 상기 단계 (a)의 생성물을 헥사메틸디실릴아지드화 칼륨으로 처리한 후, THF중에서 아세트산 t-부틸로 처리하여 화학식 (I)의 케토 에스테르를 생성시키는 단계,
- (c) 상기 단계 (b)의 생성물을 브롬화시켜 화학식 (J)의 중간체를 생성시키는 단계, 및
- (d) 상기 단계 (c)의 생성물을 DMF중에서 탄산 칼륨을 사용하여 고리화시켜 화학식 (K)의 엔올을 생성시

키는 단계를 포함하는 화학식 (1)의 화합물에 관한 것이다.

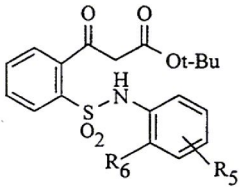
<화학식 A>



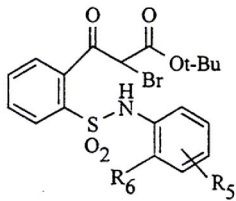
<화학식 H>



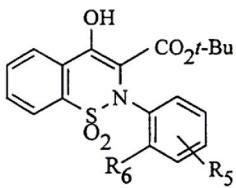
화학식 I



화학식 J



화학식 K



이어서, 엔올을 사용하여 상기의 화학식 (1)의 화합물을 생성시킨다.

본 발명의 화합물은 상기의 방법을 사용하여 제조되는 것들이고, 특히 하기로부터 선택되는 것들이다:

2-(6-메틸-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-4-히드록시-1,1-디옥소-1,2-디히드로-1λ⁶-벤조[e][1,2]티아진-3-카르복실산 t-부틸 에스테르;

2-(2-브로모-페닐)-4-히드록시-1,1-디옥소-1,2-디히드로-1λ⁶-벤조[e][1,2]티아진-3-카르복실산 t-부틸 에스테르;

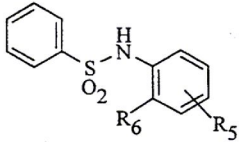
2-(2-클로로-페닐)-4-히드록시-1,1-디옥소-1,2-디히드로-1λ⁶-벤조[e][1,2]티아진-3-카르복실산 t-부틸 에스테르; 및

2-(6-클로로-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-4-히드록시-1,1-디옥소-1,2-디히드로-1λ⁶-벤조[e][1,2]티아진-3-카르복실산 t-부틸 에스테르.

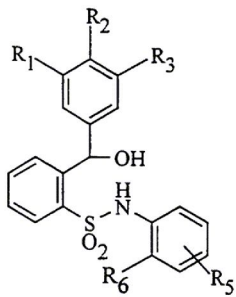
본 발명은 또한

- (a) 2-메틸아닐린을 벤젠술포닐 클로라이드와 반응시켜 화학식 (F)의 화합물을 생성시키는 단계,
- (b) 상기 단계 (a)의 생성물을 n-부틸 리튬으로 처리한 후, 3-메톡시-4,5-메틸렌디옥시벤즈알데히드의 용액으로 처리하여 화학식 (M)의 화합물을 생성시키는 단계,
- (c) 상기 단계 (b)의 생성물을 수소화 나트륨으로 처리한 후, 메틸 브로모아세테이트로 처리하여 화학식 (N)의 화합물을 생성시키는 단계,
- (d) 상기 단계 (c)의 생성물을 산화시켜 상응하는 화학식 (O)의 케토 에스테르를 생성시키는 단계, 및
- (e) 상기 단계 (d)의 생성물을 적절한 용매중에서 염기 또는 루이스산으로 처리함으로써 고리화시켜 상응하는 화학식 (1)의 에스테르를 생성시키는 단계를 포함하는 화학식 (1)의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

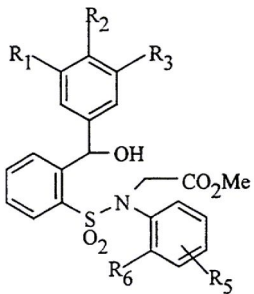
<화학식 F>



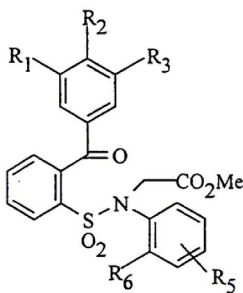
화학식 M



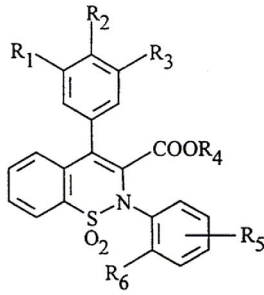
화학식 N



화학식 O



<화학식 1>



본 발명의 화합물은 상기의 방법에 의하여 제조된 것들이고, 특히, 4-(7-메톡시-벤조[1,3]디옥솔-5-일)-1,1-디옥소-2-*o*-톨릴-1,2-디히드로-1λ⁶-벤조[e][1,2]티아진-3-카르복실산 메틸 에스테르이다.

본 발명은 또한 약제학적으로 허용가능한 담체 및 치료적 유효량의 화학식 (1)의 화합물을 포함하는 상기 화학식 (1) 화합물의 약제학적 조성물에 관한 것이다.

본 발명의 화합물은 치료를 필요로하는 숙주에 치료적 유효량의 화학식 (1)의 화합물을 단위 투여량 형태로 투여하는 것을 포함하는 증진된 수준의 엔도텔린을 억제하는데 유용하다. 이들은 또한 지주막하 출혈, 특발성, 신혈관성, 악성 및 폐 고혈압, 총혈성 심장마비, 뇌 국소 빈혈 또는 뇌 골절을 치료하는데 유용하다.

발명의 상세한 설명

화학식 (1)의 화합물에 있어서, "알킬"이란 용어는 달리 특정되지 않는 한 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 의미하고, 예를 들어, 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소프로필, *n*-부틸, *sec*-부틸, *t*-부틸, 이소부틸, 알릴, *n*-펜틸, *n*-헥실, *n*-헵틸, *n*-옥틸, *n*-노닐, *n*-데실, 운데실 및 도데실을 포함한다.

"할로겐"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드이다.

"알콕시"란 용어는 산소에 의해 분자의 나머지에 부착된 상기에 기술한 바와 같은 알킬기를 의미한다. 바람직한 알콕시기는 1 내지 4 개의 탄소 원자를 갖는다.

본 발명의 화합물을 투여받는 숙주는 포유류, 특히 사람이다.

상기의 화학식 (1)의 화합물은 몇가지 방법으로 제조할 수 있다. 이들 방법은 반응식 (1) 내지 (3)에 예시하였고, 보다 상세한 방법은 발명의 상세한 설명의 실시예 부분에서 예시하였다.

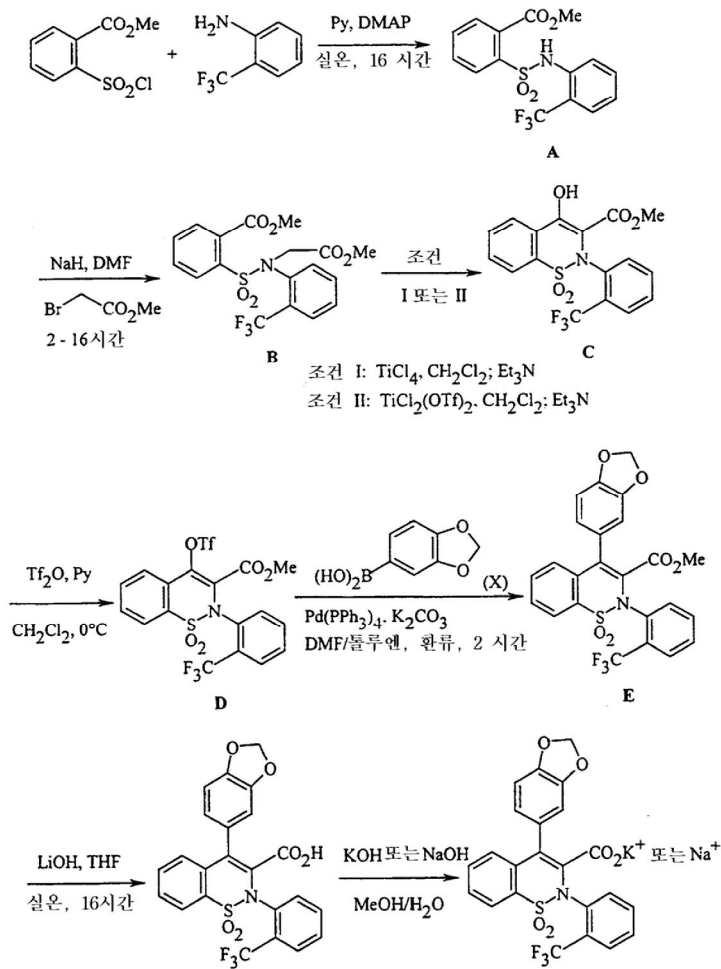
반응식 (1)은 화학식 (1) 화합물의 일반적인 제조 공정을 예시한다. 중간체 (A)의 합성은 미국 특허 제5,599,811호에 기술되어 있다. 메틸-2-(클로로술포닐)벤조에이트를 실온에서 방새도록 1 내지 2 당량의 피리딘 및 촉매량의 DMAP를 갖는 메틸렌 클로라이드중에서 아닐린과 반응시켜 술폰아미드 (A)를 생성시켰다. 이 반응은 또한 용매로서 순수한 피리딘을 사용하여 수행할 수 있다. (A)를 DMF중에서 수소화 나트륨으로 처리하여 알킬화시킨 후, 메틸 브로모아세테이트와 반응시켜 중간체 (B)를 생성시켰다. (B)는 2 개의 상이한 촉매에 의하여 축진된다고 밝혀진 클라이젠 고리화를 통하여 중요 중간체 (C)로 전환시킬 수 있다. 조건 (I)에 있어서, 메틸렌 클로라이드중의 중간체 (B)를 -78 °C에서 메틸렌 클로라이드 중의 2 당량의 TiCl₄의 용액에 가한 후, 2.2 당량의 트리에틸 아민으로 처리하였다. 이 반응을 1N HCl로 퀀칭한 후, 물로 마무리 처리하고, 재결정화시켰다. 조건 (II)는 1.2 당량의 TiCl₂(OTf)₂를 사용한 후 (Bull. Chem. Soc. Jpn., 1989;62:1917), pH 7의 인산염 완충액으로 퀀칭하고, 추출로 마무리처리하는 점에서 조건 (I)과 유사하다. 고리화된 엔올 (C)를 2 내지 5 당량의 피리딘의 존재하에 1 내지 5 시간 동안 메틸렌 클로라이드와 같은 용매중에서 트리플릭 무수물로 처리하여 트리플리케이트 (D)를 정량적으로 생성시켰다. 트리플레이트 (D)를 촉매로서 10 몰%의 테트라키스(트리페닐 포스핀)팔라듐 및 1 내지 2 당량의 탄산 칼륨의 존재하에 환류하에서 2 시간 동안 DMF 및 톨루엔(비율 1:4)중에서 상응하는 붕소 산과 커플링 반응을 수행하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 생성물을 컬럼 크로마토그래피 또는 재결정화에 의하여 정제하였다. THF/MeOH 또는 디옥산 중에서 에스테르를 수성 LiOH로 스포니피케이션시켜 화학식 (1)의 유리산은 수득하였다. MeOH중의 1 당량의 NaOH 또는 KOH로 처리한 후, 재결정화시켜, 유리산은 H₂O중에서 보다 작절한, 예를 들어, 나트륨 또는 칼륨 염으로 전환시킬 수 있다.

반응식 (1)은 중간체 (E)로서 예시되는 4-아릴 벤조티아진 유도체를 형성시키기 위한 다른 반응의 조합을 지시한다. 아릴 브로마이드를 THF중에서 1 당량의 *n*-부틸 리튬으로 처리한 후, 브롬화 아연으로 처리하여 제조한 아릴 브롬화 아연을 촉매로서 10 % 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐의 존재하에 환류하에서 2 시간 동안 중간체 (D)와 반응시켜 커플링 반응을 수행하였다.

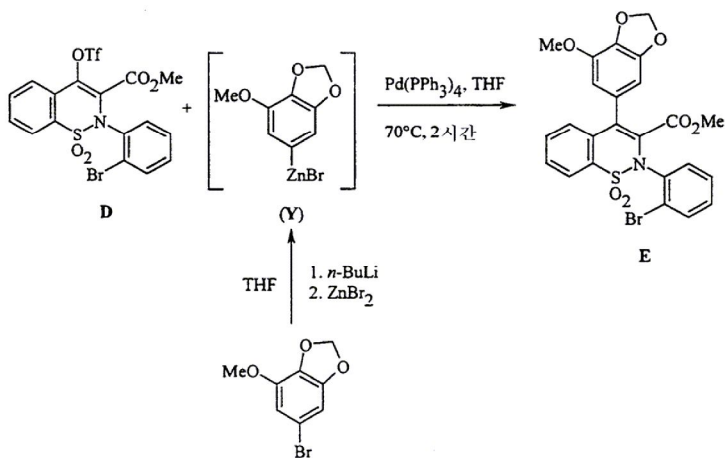
반응식 (1)을 추가로 변형시켜 비교적 고가인 출발 물질, 메틸-2-(클로로술포닐)벤조에이트를 페닐 술포닐 클로라이드로 대체하였다. 이 방법(반응식 1b)이 보다 경제적이고, 대규모로 작업가능하다는 사실이 증명되었다. 페닐 술포닐 클로라이드를 A에 대하여 기술한 것과 유사한 조건하에서 1 당량의 아닐린과 반응시키거나, 등량의 THF중에 포화된 중탄산 나트륨 용액을 사용하여 술폰아미드 (F)를 형성시킨다. 이를 저온에서 *n*-BuLi로 리튬화시키고, CO₂로 퀀칭하여 92 %의 수율로 중간체 G를 생성시킨다. 이어서, 산 (G)를 촉매량의 메탄술폰산을 갖는 무수 아세트산으로 처리하여 중간체 (H)를 생성시킨다. 이 고리

화합물을 NaOMe로 처리한 후, 71 %의 수율로 메틸 브로모아세테이트로 퀀칭하여 (B)를 직접 생성시킨다.

반응식 1



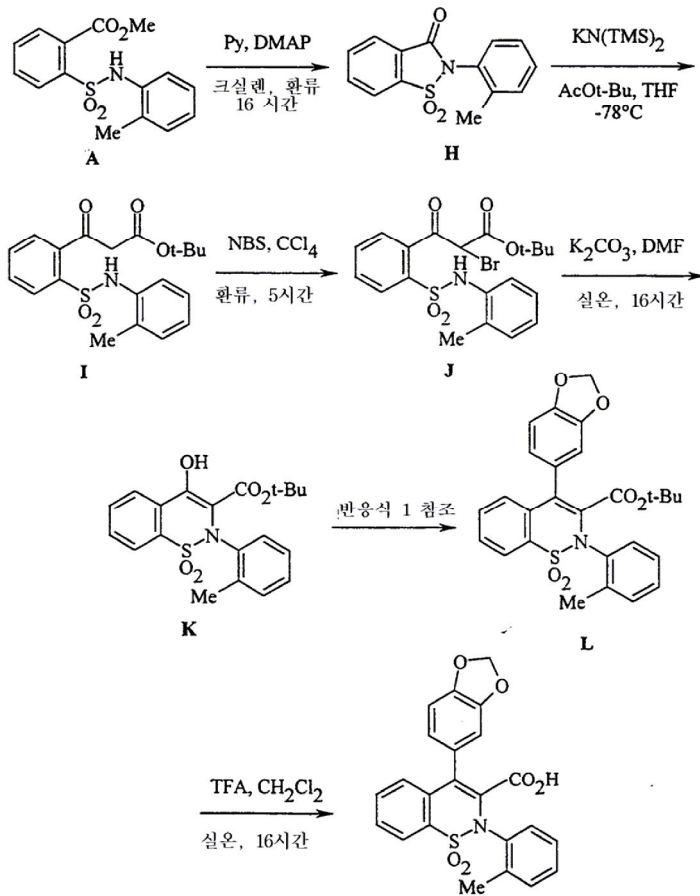
반응식 1a



실시예중의 몇가지 화합물을 반응식 2에 약속된 합성 방법을 통하여 합성하였다. 반응식 (1)에 기술한 바와 같이 수득한 화합물 (A)를 16 시간 동안 2 당량의 피리딘 및 촉매량의 DMAP를 사용하여 크실렌중에 환류시켜 고리형 중간체 (H)를 생성시켰다. 이 화합물을 헥사메틸디실릴아지드화 칼륨으로 처리한 후, -78 °C에서 THF중의 *t*-부틸 아세테이트로 처리하여 케토 에스테르 (I)를 생성시켰다. 사염화탄소중에서

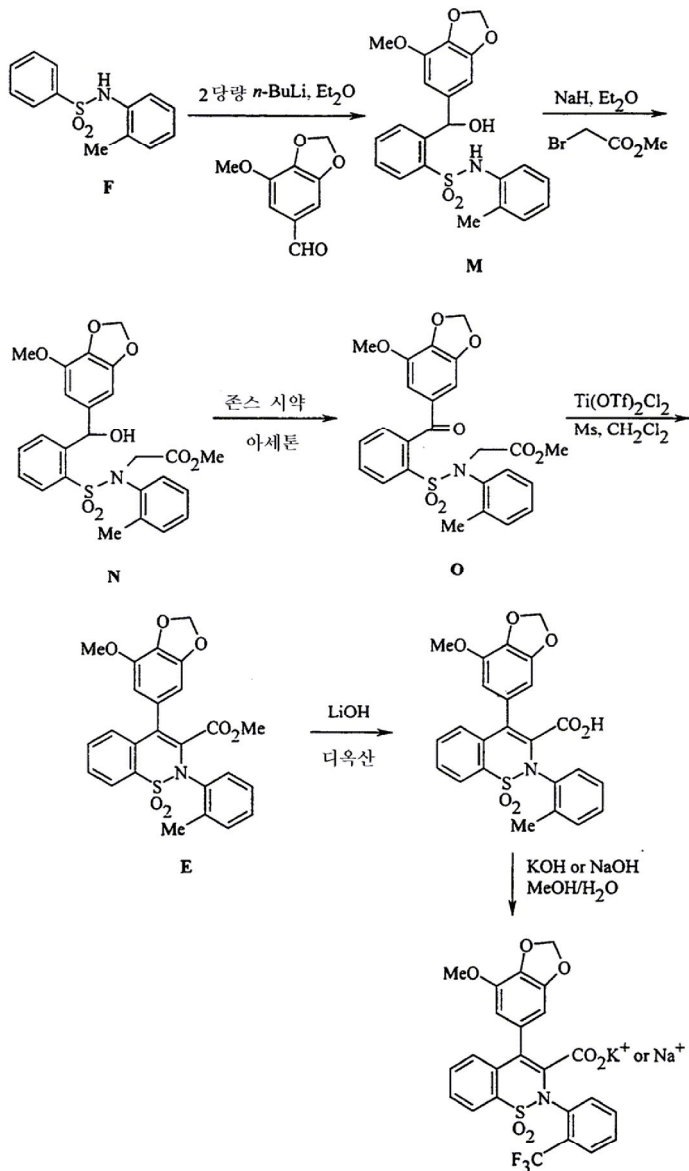
NBS를 사용하여 (I)를 브롬화시켜 (J)를 수득하고, 이를 DMF중에서 탄산 나트륨으로 처리하여 고리화시켰다. 반응식 (1)에 예시된 것과 유사한 공정을 사용하여 엔올 (K)를 에스테르 (L)로 전환시켰다. 최종적으로, 실온에서 메틸렌 클로라이드중에서 TFA로 처리하여 t-부틸 에스테르를 제거하여 유리 산을 생성시켰다.

반응식 2



반응식 (3)은 특정 동족체의 합성에 성공적으로 이용되고 있는 다른 합성 방법을 예시한다. 이는 실시 예 8의 합성 방법에 의하여 예시된다. 중간체 (F)를 -78 °C에서 2 당량의 n-부틸 리튬으로 처리하여 디아니온을 생성시켰다. 이어서, 테트라히드로푸라중의 3-메톡시-4,5-메틸렌디옥시벤즈알데히드의 용액을 이 반응 혼합물에 가하였다. 이어서, 이를 1.5 시간에 걸쳐 0 °C까지 가온하였다. 수성으로 마무리 처리하여 (M)을 수득하고, 이를 수소화 나트륨으로 처리한 후, 메틸 브로모아세테이트로 처리하여 (N)을 생성시켰다. 아세톤중에서 (N)을 존스 산화시켜 60 %의 수율로 케토 에스테르 (O)를 생성시켰다. 메틸렌 클로라이드와 같은 적절한 용매중에서 염기 또는 티타늄 비스-클로로-비스-트리플레이트와 같은 루이스 산에 의하여 (O)의 고리화를 촉진시킬 수 있다. 컬럼 크로마토그래피에 의하여 에스테르 (E)를 정제하여 53 %의 수율로 순수한 샘플을 생성시켰다. 이 경로를 통하여 합성된 에스테르를 반응식 (1)에 기술된 공정에 따라 스포니피케이션시켰다.

반응식 3



몇몇의 화학식 (1)의 화합물로 약제학적으로 허용가능한 염기성 염을 추가로 형성시킬 수 있다. 모든 이들 형태는 본 발명의 범위내에 있다.

금속 또는 아민, 예를 들어, 알칼리 및 알칼리 토금속 또는 유기 아민이 사용되어 약제학적으로 허용가능한 염기 첨가 염이 형성된다. 양이온으로서 사용되는 금속의 예는 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘 등이다. 적절한 아민의 예는 N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 디클로로헥실아민, 에틸렌디아민, N-메틸글루카민, 및 프로카인이다(Berge SM et al., "Pharmaceutical Salts". Journal of Pharmaceutical Science, 1977; 66:1-19 참조).

상기 산성 화합물의 염기 첨가 염은 유리산 형태를 충분한 양의 목적하는 염기와 접촉시켜 종래의 방식으로 염을 생성시킴으로서 제조된다.

본 발명의 특정 화합물은 비용매화된 형태 뿐만 아니라 수소화된 형태를 포함하는 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 수소화된 형태를 포함하는 용매화된 형태는 비용매화된 형태와 동등하고, 본 발명의 범위내에 포함되는 것으로 의도된다.

본 발명의 특정 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 가질 수 있고, 각 중심은 R 또는 S 배열로 존재할 수 있다. 본 발명은 모든 거울상 이성질체 및 에피머 형태 뿐만 아니라, 적절한 이들의 부분 입체 이성질체 혼합물을 포함한다.

시험 프로토콜:

화학식 (1)의 화합물은 엔도텔린의 효과적인 길항제이다. 사용된 시험은 본 발명의 화합물이 엔도텔린

길항제 활성을 갖는다는 것을 나타내었다. 따라서, 본 발명의 화합물에 대하여 수용체 분석에서의 [125I]-ET-1 ([125I]-엔도텔린-1) 결합 억제 능력을 시험하였다. 또한, 선택된 화합물에 대하여 ET-1 자극 아라키돈산 방출 및 ET-1 자극 혈관수축의 억제에 의한 길항제 활성을 시험하였다. 하기 시험 방법을 사용하였다 (Doherty AM, et al., "Design of C-Terminal Peptide Antagonists of Endothelin: Structure-Activity Relationships of ET-1 [16-21, D-His16]", Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 1993;3:497-502).

방사성 리간드 결합 분석

하기 배양 세포를 결합 실험에 사용하였다: 재조합 인간 ET_AR (HER_A)를 발현하는 Ltk-세포, 및 재조합 인간 ET_BR (HER_B)을 발현하는 CHO-K1 세포.

차가운 파쇄 완충액 (5 mM HEPES, 2 mM EDTA, pH 7.4) 중에서 세포를 파쇄하고 Dounce "A" 균질화기를 사용하여 균질화시켜 배양 세포로부터 멤브레인을 제조하였다. 균질액을 4°C에서 20분 동안 30,000 x g에서 원심분리하였다. 멤브레인 펠렛을 20 mM 트리스, 2 mM EDTA, 200 μM 페파블록, 10 μM 포스포아미돈, 10 μM 류펜틴, 1 μM 펙스타틴을 함유하는 pH 7.4의 차가운 완충액 중에 현탁시키고 사용할 때까지 -80°C에서 동결시켰다. 멤브레인을 해동시키고 Brinkmann Polytron으로 균질화시킨 후 20 mM 트리스, 2 mM EDTA, 200 μM 페파블록, 및 100 μM 바시트라신 (pH 7.4)을 함유하는 조직 완충액 중에 희석시켰다. 방사성 리간드 및 경쟁 리간드를 20 mM 트리스, 2 mM EDTA, 및 0.1% BSA를 함유하는 결합 완충액 중에 제조하였다.

경쟁 결합 분석은 멤브레인, [125I]-ET-1 (40 pM) 및 경쟁 리간드를 최종 용량 μl로 혼합하고 37°C에서 2시간 동안 배양함으로써 개시하였다. 분석은 0.2% BSA 및 100 μM 바시트라신을 함유하는 50 mM 트리스, pH 7.4로 예비 흡수시킨 Whatman GF/B 필터 상에서 여과시킴으로써 종료하였다. 비특이적 결합은 100 nM ET-1의 존재 하의 결합으로서 정의하였다.

본 발명의 화합물에 의한 토끼 혈관 평활근 배양 세포 (ETA)에서의 ET-1 자극 아라키돈산 방출 (AAR)의 시험관내 억제

혈관 평활근 배양 세포에서의 엔도텔린 자극 아라키돈산 방출을 저하시키는 능력에 의해 첨가된 화합물의 길항제 활성을 측정하였다. [3H]아라키돈산 적하 배지 (LM)는 DME/F12 + 0.5% FCS x 0.25 mCi/ml [3H] 아라키돈산 (Amersham)이다. 토끼 신동맥 혈관 평활근 배양 세포의 용합 단일층을 37°C에서 18시간 동안 걸쳐서 5% CO2 중의 LM 0.5 ml 중에서 배양하였다. LM을 흡인하고 세포를 분석 완충액 (Hank의 BSS + 10 mM HEPES + 지방산 부재 BSA 1 mg/ml)으로 1회 세척하고 예비가온된 분석 완충액 1 ml과 함께 5분 동안 배양하였다. 이 용액을 흡인한 후 예비 가온된 분석 완충액 1 ml을 추가로 첨가하고 5분 동안 추가로 배양하였다. 유사한 방법으로 5분 동안의 배양을 최종적으로 실시하였다. 1 nM 내지 1 μM의 시험 화합물 10 μl 및 0.3 nM의 ET-1 10 μl를 포함시켜 동일한 과정을 반복하되, 배양을 30분 동안으로 연장하였다. 이어서, 이 용액을 수거하고 신틸레이션 콕테일 10 ml을 첨가하고 액체 신틸레이션 계수기로 [3H] 아라키돈산의 양을 측정하였다.

토끼 대퇴부 동맥 (ET_A)에서의 ET-1 자극 혈관 수축 (VERA_A) 및 토끼 폐 동맥 (ET_B)에서의 사라포톡신 6c 자극 혈관 수축의 시험관 내 억제

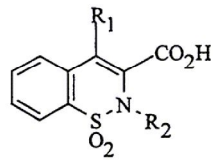
뉴질랜드 토끼 수컷을 경부 탈구 및 방혈로 희생시켰다. 대퇴부 및 폐 동맥을 분리하고 연결조직을 제거하고 4-mm 고리형으로 절단하였다. 하피 튜빙 (대퇴부 고리에 대해 32 게이지 및 폐 고리에 대해 28 게이지, 미국 플로리다주 마이애미 소재의 Small Parts, Inc.) 상에 고리를 위치시키고 고리를 부드럽게 회전시켜 내피를 노출시켰다. 노출된 고리를 37°C에서 유지시키고 산소 중의 5% CO2를 계속 공급한 Krebs-중탄산나트륨 완충액 (NaCl 118.2 mM, NaHCO3 24.8 mM, KCl 4.6 mM, MgSO4 7H2O 1.2 mM, KH2PO4 1.2 mM, CaCl2 2H2O, Ca-Na2 EDTA 0.026 mM, 맥스트로스 10.0 mM)의 조성, pH 7.4)을 함유하는 20 ml 기관조 (organ bath)에 걸었다. 휴지 장력을 대퇴부 동맥에 대해서는 3.0 g으로, 폐 동맥에 대해서는 4.0 g으로 조절하고 고리를 90분 동안 방치하여 평형화시켰다. 혈관 고리에 대하여 기능성 내피의 결여 (즉, 노르에피네프린 (0.03 nM) 수축 고리 중의 중의 카르바콜 (1.0 nM)에 대한 내피 의존적 이완 반응의 결여)을 시험하였다. 작용제 펩티드인 ET-1 (대퇴부) 및 S6c (폐)를 10분 간격으로 누적적으로 첨가하였다. ET 길항제를 작용제 첨가 30분 전에 첨가하였다.

래트의 bET-1 유도 전구체 효과의 억제

체중 250 내지 350 g의 수컷 스프라귀-다우레이(Charles River Laboratories, Kingston, Ontario, Canada)을 마취시키고(안락틴, 120 mg/kg, I.P.), 경동맥 카테테르를 날카롭게 설치하여 동맥 혈압을 모니터링하고, 경정맥 카테테르를 설치하여 약제를 정맥내 투여하였다. 설치된 후, 래트는 메크아밀라민(1.25 mg/kg, I.V.)로 신경절-차단시켜 혈액운동 환류를 방지한 후, 커다란 엔도텔린-1(bET-1)(1.0 nmol/kg, I.V.)를 자극하였다. 비히클-처리한 래트와 비교하여 선택된 본 발명의 화합물 로 전처리한 래트의 최고 동맥 전구체 반응을 사용하여 억제율 %로 나타내어지는 활성을 측정하였다. I.V.에 대하여, 본 발명의 활성 선택 화합물을 8 또는 24 시간 동안 경구 위관을 통하여 투여하여 bET-1을 자극하였다.

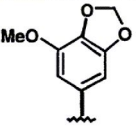

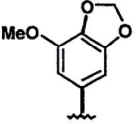

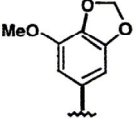

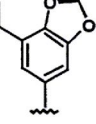

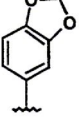

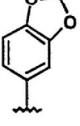

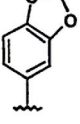

[표 1]

실시예/구조

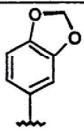
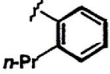
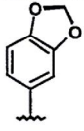
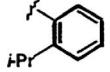
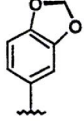
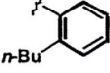
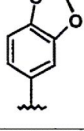
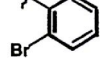
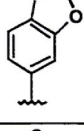
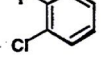
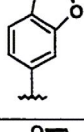
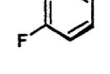
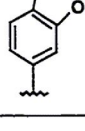
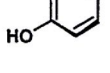


실시예	R ₁	R ₂
1		
2		
3		
4		
5		
6		

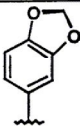
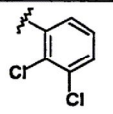
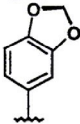
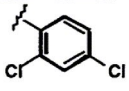
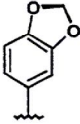
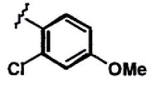
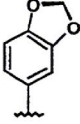
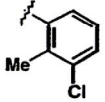
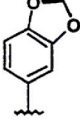
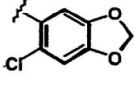
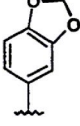
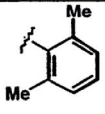
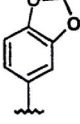
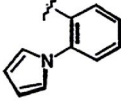
[표 1-1]

실시예	R ₁	R ₂
7		
8		
9		
10		
11		
12		
13		

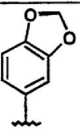
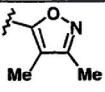
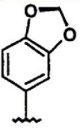
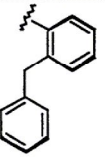
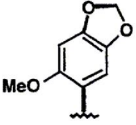
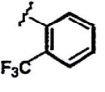
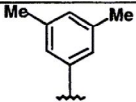
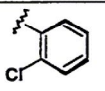
[표 1-2]

실시예	R ₁	R ₂
14		
15		
16		
17		
18		
19		
20		

[표 1-3]

실시예	R ₁	R ₂
21		
22		
23		
24		
25		
26		
27		

[표 1-4]

실시예	R ₁	R ₂
28		
29		
30		
31		

[표 2]

ET 수용체 결합 및 기능적 활성

실시에	HETA (IC ₅₀ , μM)	HETB (IC ₅₀ , μM)	AARA (IC ₅₀ , μM)	VERAA (pA ₂)
1	0.003	>2.5		6.6
2	0.002	7.3		6.8
3	0.003	>2.5		
4	0.003	5.6		
5	0.004	2		
6	0.004	>2.5		7.1
7	0.003	2.5	0.0045	7.0
8	0.008	3.9		6.5
9	0.002	>2.5		6.9
10	0.0006	2.2		7.7
11	0.011	11		6.6
12	0.061	>25	0.1	
13	0.023	>2.5		
14	0.035	>2.5		5.8
15	0.09	11		
16	0.026	>2.5		
17	0.03	>25	0.031	6.0
18	0.036	>25	0.032	5.8
19	0.11	>25		
20	0.06	>2.5		
21	0.03	13		
22	0.05	13		
23	0.021	6.2		
24	0.03	17		
25	0.11	>25	0.05	6.0
26	0.017	>25		
27	0.04	19		
28	0.09	>25		
29	0.04	>2.5		
30	0.095	>2.5		
31	0.006	>2.5		5.7

예를 들어, 실시예 10은 사람 ETA 수용체에 대한 ET-1 결합의 효능 억제제(IC₅₀=0.6 nM)이다. 또한, 이는 ETA 수용체(IC₅₀=0.2 nM)를 통한 사람 폐 동맥 평활근 세포 차단 ET-1 유도 Ca⁺⁺ 전이에 있어 효능 기능성 길항제 활성을 갖는다. 이는 pA₂ 수치 7.7의 토끼 대퇴부 동맥의 ET-1 자극 혈관 수축에 대한 길항 효과를 나타낸다. 생체내에 있어서, 경구 실시예로의 ET_A 차단은 래트(8 시간의 후투여에서 10 mg/kg 유도된 44 % 억제율 및 24 시간 후투여에서 30 mg/kg 유도된 48 % 억제율) 및 개(24 시간 후투여에서 24 mg/kg 유도된 25 % 억제율)에서의 bET-1 전구체 반응의 억제를 통하여 나타났다.

경구 실시예 10은 ED₅₀=0.8 mg/kg(플라스마 EC₅₀=0.046 μg/mL)를 사용하는 투여량 의존성 방식으로 래트에 있어 급성 저산소증 폐 고혈압을 억제하였다. 실시예 10은 래트나 개에 있어 모두 경구적으로 잘 흡수되었다. 래트 및 개에 있어서 말단 제거 t_{1/2}는 각각 8.5 및 2.2 시간이 되도록 측정되었고, 생체이용률은 77 % 및 100 %였다.

본 발명의 화합물은 광범위한 경구 및 피하 투여 형태로 제조 및 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 주사에 의하여, 즉, 정맥내, 근육내, 피부내, 피부밑, 심이지장내 또는 복막내로 투여될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 흡입, 예를 들어, 비강내로 투여될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 피부를 통하여 투여될 수 있다. 하기의 투여 형태가 활성 성분으로서 화학식 (1)의 화합물 또는 화학식 (1)의 화합물에 상응하는 약제학적으로 허용가능한 염을 포함할 것이라는 사실은 당업자들에게 자명할 것이다.

본 발명의 화합물로부터 약제학적 조성물을 제조하기 위하여, 약제학적으로 허용가능한 담체는 고체 또는 액체일 수 있다. 고체 형태의 제조는 분말, 정제, 환제, 캡슐, 카세, 좌약 및 분산성 과립을 포함한다. 고체 담체는 희석제, 향미제, 결합제, 방부제, 정제 분해제, 또는 캡슐화 물질로서 작용할 수 있는