(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
C07J 9/00
C07J 41/00
A61K 31/575

(45) 공고일자 1999년01월15일
(11) 등록번호 특0166962
(24) 등록일자 1998년09월25일

(21) 출원번호 특1990-014542
(22) 출원일자 1990년09월14일
(65) 공개번호 특1991-006319
(43) 공개일자 1991년04월29일

(30) 우선권주장 P39 30 696.8 1989년09월14일 독일(DE)
(73) 특허권자 훽스트 아크티엔게젤샤프트 벡크, 테르가우
독일연방공화국 데-6230 프랑크푸르트 암 마인 80
(72) 발명자 베르너 크라머
독일연방공화국 데-6500 마인쯔 헨리-모이잔트-스트라세 19
귄터 베스
독일연방공화국 데-6455 에를렌제 랑엔젤볼더 베그 35
(74) 대리인 이병호, 최달용

심사관 : 안소영

(54) 담즙산 유도체, 이의 제조방법 및 이를 함유하는 약제학적 조성물

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

담즙산 유도체, 이의 제조방법 및 이를 함유하는 약제학적 조성물

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 담즙산 유도체, 이들을 제조하는 방법 및 지질 소화에서 이들의 약제로서의 용도에 관한 것이다.

약제의 경구 투여는 가장 통상적이며 약제투여의 가장 편리한 형태이다. 그러나, 활성 화합물이 혈류를 통과하기 위해서는 흡수과정이 위장관에서 일어나야 한다. 약제는 이의 특이한 특성에 따라 신체에서 분산된다. 그러나, 많은 약제들이 단지 매우 적게 흡수되거나 실질적으로 전혀 흡수되지 않으므로 경구투여는 가능하지 않다.

비흡수성 약제를 비타민 B_{12}에 커플링시켜 약제를 장내 흡수시킬 수 있음은 공지되어 있다[참조: Proceed. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 15(1988) Controlled Release Society Inc., PCT/AU 86/0299].

비타민 B_{12}를 통한 흡수경로의 용량이 매우 낮기 때문에, 단지 매우 소량의 약제만이 신체내로 도입될 수 있다.

불량하게 흡수되거나 비흡수성인 활성 화합물을 흡수가능하게 하여 이들 물질이 고용량에서도 경구 투여되도록 하기 위해 담즙산 유도체를 사용할 수 있는 것으로 밝혀졌다. 더우기, 활성화합물의 간-특이적 작용은 담즙산 유도체를 사용하여 수행할 수 있다.

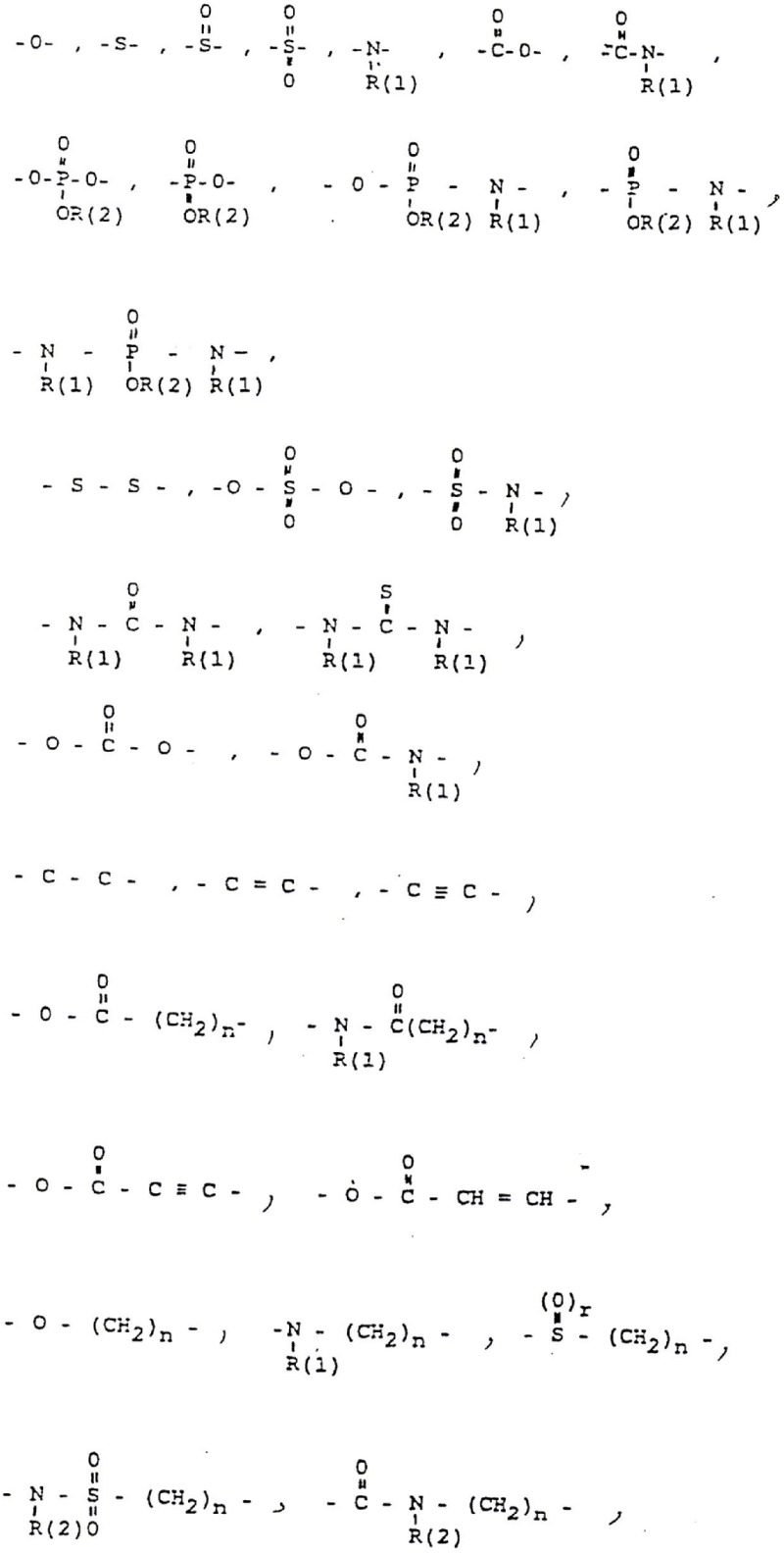
본 발명은 일반식(I)의 담즙산 유도체에 관한 것이다.

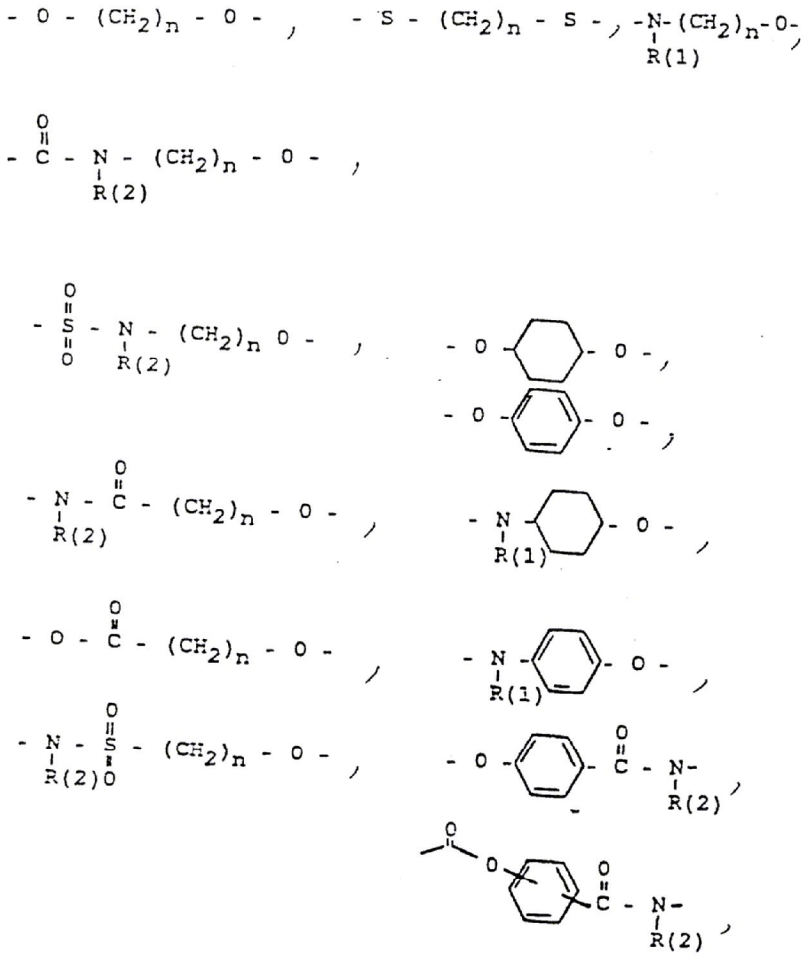
W - X - G (I)

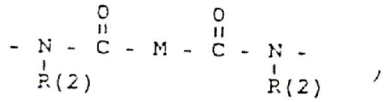
상기식에서, G는 담즙산 라디칼이고, W는 활성 화합물 잔기이고, X는 담즙산 라디칼과 활성 화합물 잔기 사이의 연결구성원이다.

일반식(I)에서, 담즙산 라디칼 G는 유리 천연 또는 화학적으로 변형된 산, 에스테르 및 아미드, 염 형태

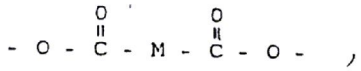
및 알콜 그룹에서 유도체화된 형태이며; 연결 구성원 X는 직접 결합 또는 중간 구성원, 특히



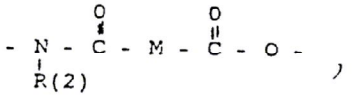




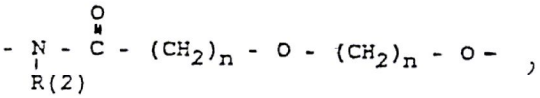
,



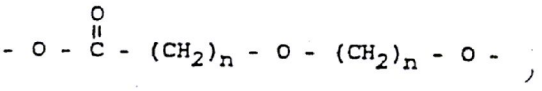
,



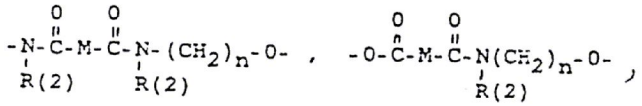
,



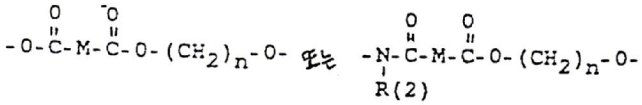
,

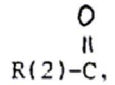
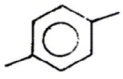


,



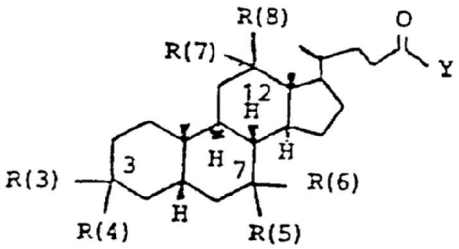
,



의 중간 구성원[여기서, R(1)은 H; (C_1-C_8)-알킬, 그룹 , F, Cl, Q, Br, (C_1-C_4)-알킬 또는 (C_1-C_4)-알콕시에 의해 일치환 내지 삼치환되거나 치환되지 않은 페닐 또는 벤질이고; R(2)는 H; (C_1-C_8)-알킬, F, Cl, Br, (C_1-C_4)-알킬 또는 (C_1-C_4)-알콕시에 의해 일치환 내지 삼치환되거나 치환되지 않은 페닐 또는 벤질이고; m은 0 내지 6이고; n은 1 내지 16이고; p는 1, 2 또는 3이고; r은 0 내지 2이고; M은 $-(CH_2)m-$, $(C=C)p$, $-C\equiv C-$,  또는  이다]이며, G 및 W는 X의 어느쪽 말단에서도 결합될 수 있다. 활성 화합물 잔기 W는 약리학적 활성 라디칼, 약제 또는 약제의 잔기이다.

바람직한 일반식(I)의 화합물은 G가 입체적으로 가능한 모든 배위의 형태로 존재하는 일반식(II)의 화합물이다.

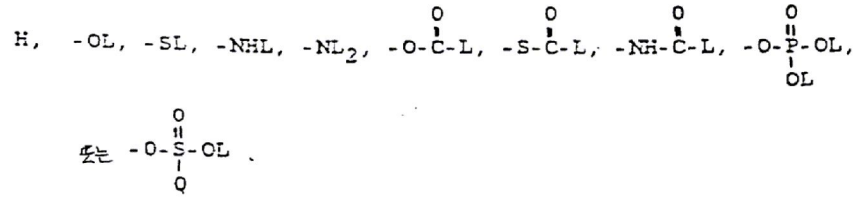
화학식 1



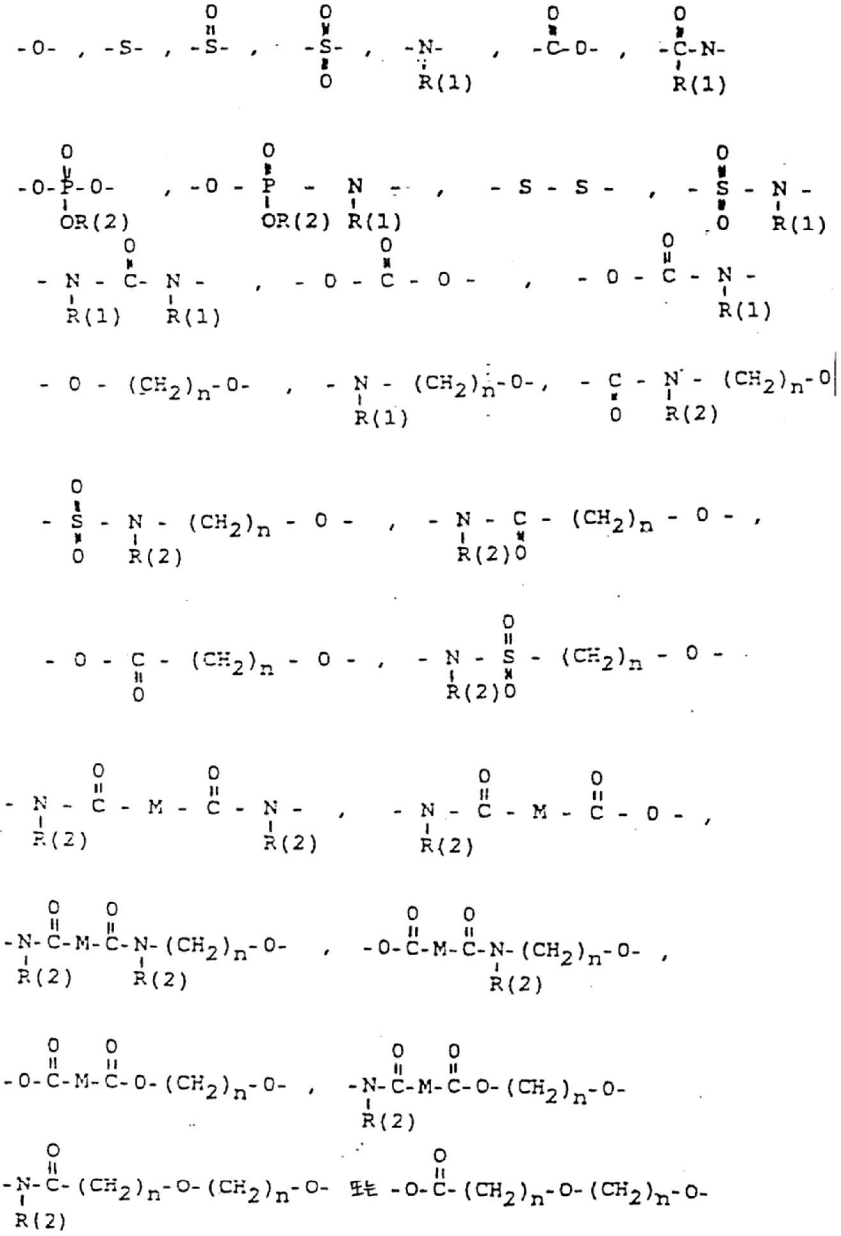
(II)

상기식에서, R(3) 내지 R(8)은 동일하거나 상이하며 W-X-에 대한 결합(총 2개의 W-X-단위가 결합될 수 있다)을 나타내거나; R(3)과 R(4), R(5)와 R(6), R(7)과 R(8)은 각각의 경우에 결합하여 카보닐 그룹의

산소를 나타내거나,



[여기서, L은 H; 탄소수 1 내지 10의 포화되거나 불포화된 직쇄형 또는 측쇄형 알킬 라디칼; 탄소수 3 내지 8의 사이클로알킬; F, Cl, Br, (C_1-C_4)-알킬 또는 (C_1-C_4)-알콕시에 의해 일치환 내지 삼치환되거나 치환되지 않은 페닐 라디칼 또는 F, Cl, Br, (C_1-C_4)-알킬 또는 (C_1-C_4)-알콕시에 일치환 내지 삼치환되거나 치환되지 않은 벤질 라디칼이다]을 나타내거나; Y는 -OL, -HNL, -NL_2(여기서, L은 위에서 정의한 바와 같다), 아미노산 또는 아미노 그룹을 통해 결합된 아미노 설폰산, 이의 (C_1-C_4)-알킬 에스테르, 알칼리 금속과 알칼리 토금속 염 또는 -OKa(여기서, Ka는 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 이온 또는 4급 암모늄 이온 등의 양이온이다)이고; 연결 구성원 X는

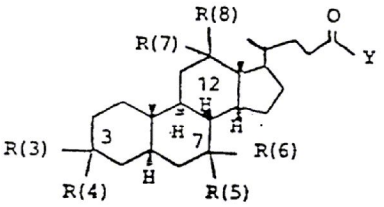


[여기서, R(1)은 H; (C_1-C_8)-알킬, 그룹  핵이 F, Cl, Br, (C_1-C_4)-알킬 또는 (C_1-C_4)-알콕시에 의해 일치환 내지 삼치환되거나 치환되지 않은 페닐 또는 벤질이고; R(2)는 H; (C_1-C_8)-알킬, F, Cl, Br,

(C_1-C_4)-알킬 또는 (C_1-C_4)-알콕시에 의해 일치환 내지 삼치환되거나 치환되지 않은 페닐 또는 벤질이고; n은 1 내지 16이고; M은 -(CH_2)m-(여기서, m은 2이다)이다]이며, G와 W는 X의 어느쪽 말단에서도 결합될 수 있다. 활성 화합물 W는 간 선택성 약제 작용이 요구되는 약제 또는 흡수를 향상시키기 위한 비흡수성 또는 흡수성이 불량한 약제이다.

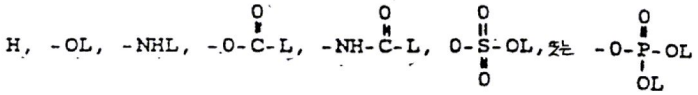
예를 들면, W는 펩티드, 항생제, 항균제, 항암제(예: 클로람부실), 간보호제, 과질혈증 억제제(예: HMG-CoA 환원제 억제제), 이뇨제, 혈압강하제, 레닌 억제제, 간경변 치료용 물질(예: 프로릴하이드록실라제 억제제)또는 당뇨병 치료용 물질일 수 있다.

특히 바람직한 일반식(I)의 화합물은 G가 일반식

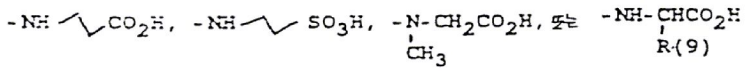


(II)

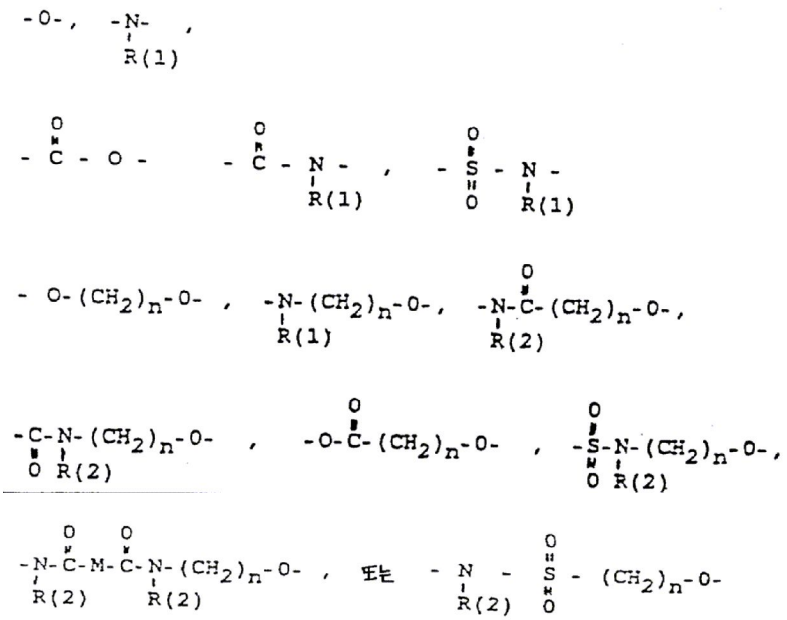
의 라디칼[여기서, R(3) 내지 R(8)은 동일하거나 상이하며, W-X-에 대한 결합 (여기서, 2개 이하의 W-X-단위가 결합될 수 있다),

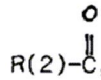


{여기서, L은 H; 탄소수 1 내지 6의 직쇄형 또는 측쇄형 포화 알킬 라디칼 또는 F, Cl, Br, (C_1-C_4)-알킬 또는 (C_1-C_4)-알콕시에 의해 일치환 내지 삼치환되거나 치환되지 않은 페닐 라디칼이다}이고; Y는 OL, -HNL, $-NL_2$ 또는 -OKa(여기서, Ka는 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 양이온 또는 암모늄 이온이다),



[여기서, R(9)는 메틸, 이소프로필, 이소부틸, 2-부틸, 벤질, 4-하이드록시벤질, 하이드록시메틸, 1-하이드록시에틸, H_3-$CSCH_2CH_2$-, HO_2CCH_2- 또는 $HO_2CCH_2CH_2$-이다]이고; 연결 구성원 X(여기서, G와 W는 X의 어느쪽 말단에서도 결합될 수 있다)는



[여기서, R(1)은 H; (C_1-C_8)-알킬;  방향족 환이 F, Cl, Br, (C_1-C_4)-알킬 또는 (C_1-C_4)-알콕시에 의해 일치환 내지 삼치환되거나 치환되지 않은 페닐 또는 벤질이고; R(2)는 H; (C_1-C_8)-알킬, F, Cl, Br, (C_1-C_4)-알킬 또는 (C_1-C_4)-알콕시에 의해 일치환 내지 삼치환되거나 치환되지 않은 페닐 또는 벤질이고; n은 1 내지 16이고; M은 $-CH_2-CH_2-$ 또는 -CH=CH- 이다]인 화합물이다.

활성 화합물 W는 간 선택성 약제작용이 요구되는 약제 또는 흡수를 향상시키기 위한 비흡수성 또는 흡수성이 불량한 약제이다.

예를 들면, W는 펩티드, 항생제, 항균제, 항암제(예: 클로르암부실), 간보호제, 과지혈증 억제제(예: HMG-CoA 환원제 억제제), 이뇨제, 혈압 강하제, 레닌 억제제, 간경변 치료용 물질(예: 프로릴하이드록실라제 억제제)또는 당뇨병 치료용 물질일 수 있다.

본 발명은 추가로

a) X가 직접 결합인 경우, G와 W의 적당한 반응성 형태를 원칙적으로 공지된 방법들에 의해 서로 반응시키거나,

b) X가 중간 구성원인 경우,

α) G-X와 W의 반응성 형태 또는

β) W-X와 G의 반응성 형태를 원칙적으로 공지된 방법들에 의해 반응시키고,

c) 공지된 방법들 또는 공지되지 않은 경우, 아래에 상세히 기술되는 방법들에 의해 G-X 및 W-X를 제조함을 포함하여 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

a) X=직접 결합

담즙산은 유리형태 또는 보호된 형태로 사용된다. 필요한 경우, 보호그룹을 제거하고 C-24 카복실 작용기를 본 발명에 따른 유도체로 전환시키는 방법은 W에 결합시킨 후에 수행한다. 알콜 그룹에 대해 적합한 보호그룹은 편리하게는 아세틸, 테트라하이드로피라닐, t-부틸디메틸실릴 또는 벤질이다. C-24 카복실 그룹에 대해 가능한 보호그룹은 각종 알킬 또는 벤질 에스테르, 예를 들면, 오르토에스테르이다.

예를 들면, 담즙산은 바람직하게는 위치 3 및 위치 7에서 카복실산의 활성화된 형태(예: 산 클로라이드 또는 혼합 무수물)와 트리알킬아민, 피리딘, NaOH등의 염기의 존재하에 실온에서 적당한 용매[예: 테트라하이드로푸란, 메틸렌 클로라이드, 에틸 아세테이트, 디메틸포름아미드(DMF) 또는 디메톡시에탄(DME)] 중에서 반응한다.

다양한 이성체를, 예를 들면, 크로마토그래피로 분리할 수 있다. 적합한 보호그룹을 사용하여 반응을 선택적으로 수행할 수 있다. 유사하게 적당한 아미노 담즙산을 상응하는 아미드로 전환시킬 수 있다. 또한, 반응은 보호된 담즙산 또는 유리 담즙산을 사용하여 수행할 수 있다.

유사하게, 본 발명에 따르는 기타 화합물을 공지의 표준 방법으로 결합시킬 수 있다.

b) X=중간 구성원

a)에서 제시된 방법을 W-X를 G에 또는 W를 X-G에 결합시키는데 또한 사용할 수 있다. 편의상, 담즙산 잔기를 보호시키거나 보호시키지 않고 사용한다.

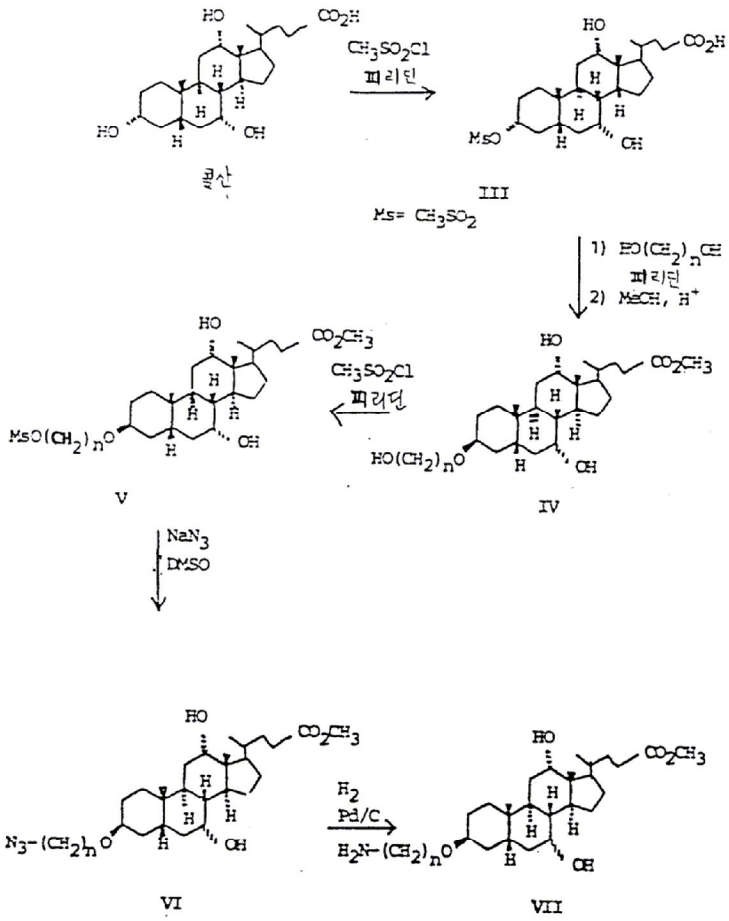
바람직한 제조방법은 W의 반응 형태를 X-G의 반응성 형태와 반응시키는 것을 포함한다. 필요한 경우, 결합 후에 보호 그룹을 제거하고 C-24 카복실을 본 발명에 따른 화합물로 전환시킨다.

반응성 담즙산 형성 블럭 X-G의 제조는, 예를 들면, 콜산을 사용하며 항목 c)의 반응 도식 1 내지 4에 제시되어 있다.

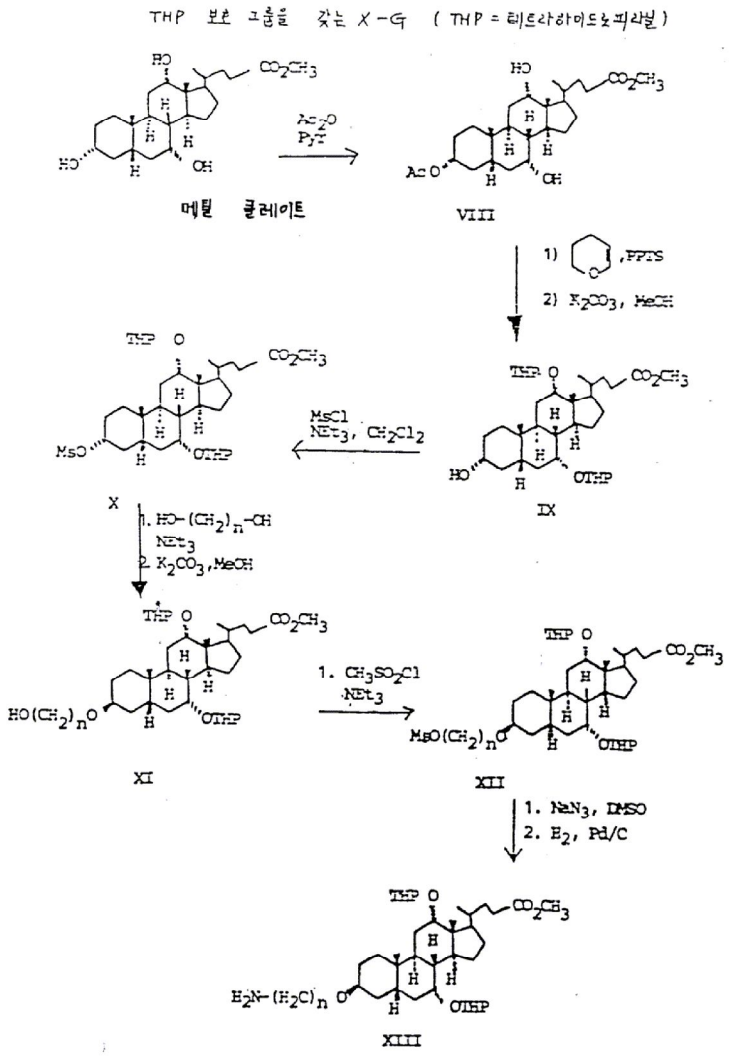
c) 예를 들면, 콜산을 사용하는 반응성 담즙산 형성 블럭 X-G의 제조, 반응도식 1 내지4.

반응식 1

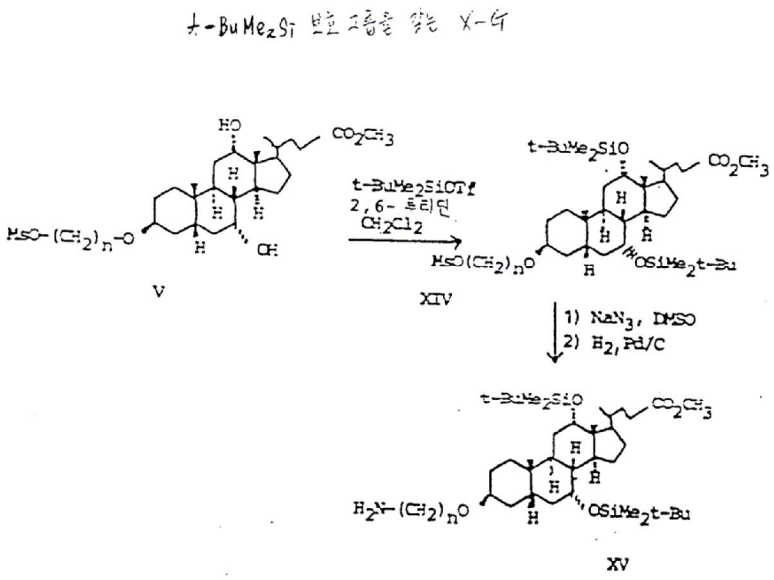
보호 그룹이 없는 X-G



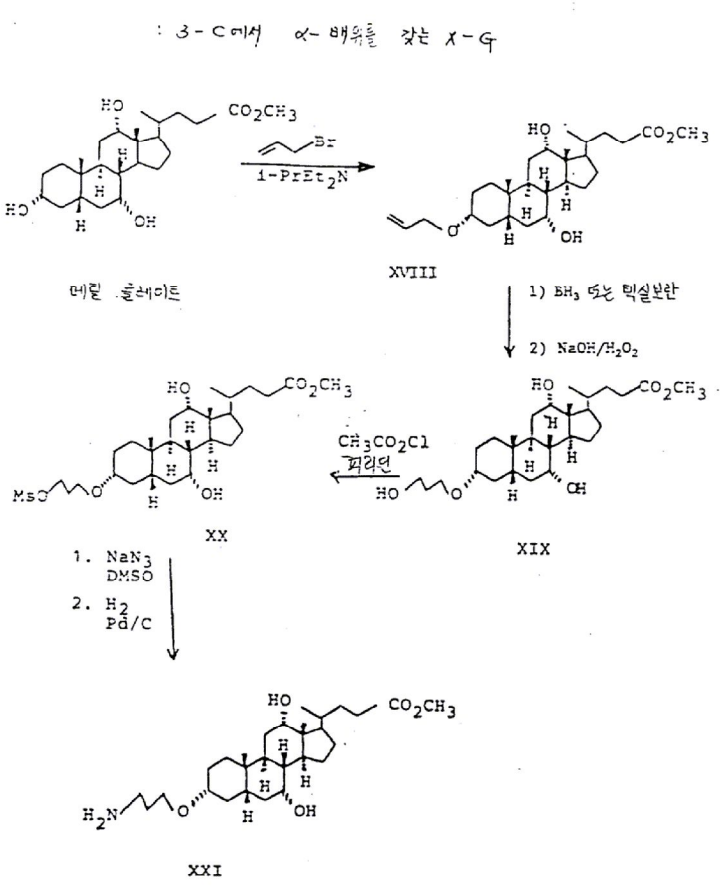
반응식 2


THP 보호 그룹을 갖는 X-G (THP = 테트라하이드로피라닐)
메틸 콜레이트
VIII
IX
X
XI
XII
XIII

반응식 3


t-BuMe2Si 보호 그룹을 갖는 X-G
V
XIV
XV

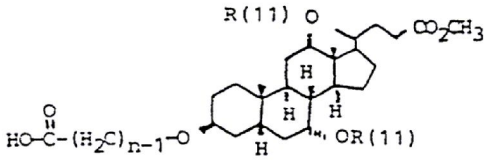
반응식 4



3-OH 그룹은 상응하는 메실레이트를 바람직하게는 과량으로 사용하는 적당한 디올과 피리딘, 루티딘 또는 트리에틸아민 등의 염기를 첨가하면서 반응시켜 디올, 즉 HO(CH2)nOH로 치환시킨다.

화합물(IV)과 (XI)의 1급 OH 그룹을 표준 방법으로 추가로 반응시킬 수 있다. 따라서, 예를 들면, 화합물(XI)을 산화제, 바람직하게는 크롬(VI) 시약 또는 각종 과망간산 칼륨계를 사용하여 상응하는 카복실산(XVI)[여기서, R(11)은 THP와 동일하다]으로 전환시킬 수 있다. 기타 보호그룹도 또한 적합하다.

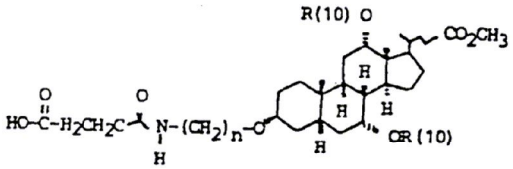
화학식 2



R(11) - THP, 벤질, t-BuMe2Si, 벤질옥시 카보닐 (Z), 아세틸

아민 (VII), (XIII) 및 (XV)를 적당한 용매(예: 메틸렌 클로라이드, 톨루엔, 또는 피리딘)중에서 숙신산 무수물을 사용하여 카복실산(XVII)으로 전환시킬 수 있다.

화학식 3



(XVII)

R(10) = H, THP, t-BuMe$_2$Si
아세틸, 벤질
벤질옥시카보닐 (Z)

반응도식 4는 3α-배위를 갖는 담즙산 형성 블럭의 제조방법을 기술하고 있다. 각종 보란(예: BH_3, 텍실보란 또는 9-BBN)은 화합물(XVIII)의 하이드로보란화에 적합하다. 화합물(XVIII)는 반응도식 4에서와 같이 알콜 그룹을 보호시키거나 THP, 아세틸, 벤질 등으로 보호시켜 사용할 수 있다.

[약제로서의 용도]

담즙산은 지질 소화에서 중요한 생리적 작용을 한다. 담즙산은 담낭을 경유하여 간으로부터 소장에 공급되며 여기서 지질 소화에서 이의 생리적 작용을 나타낸다. 분비된 담즙산의 대다수가 장간의 순환을 통해 다시 회수된다. 담즙산은 소장의 장간막 정맥과 문맥계를 경유하여 간에 다시 도달한다. 장에서의 재흡수에서 활성 및 비활성 수송 방법 모두가 작용한다. 장간순환에서 담즙산은 유리산 뿐만 아니라 글리신과 타우린과의 결합체의 형태로 나타난다.

본 발명에 따른 화합물(I)이 흡수되고 혈류를 통과함이 밝혀졌다. 이 방법에서 담즙산의 자연적 재흡수 메카니즘을 이용하여 비흡수성 또는 흡수성이 불량한 약제의 흡수성을 개선시키는 것이 가능하다.

또한, 당해 시스템은 다른 중요한 특성을 갖는데, 이는 약제, 특히 비흡수성 또는 흡수성 약제가, 즉 담즙산에 대한 수송 메카니즘을 갖는 기관, 예를 들면, 장간 순환(예: 간굴성작용)하는 기관에 대해 기관 선택성 작용을 갖도록 한다. 결과적으로, 많은 약제의 계통적 부작용은 특이적으로 감소되거나 방지되기도 한다.

개선된 흡수 또는 기관 선택성 작용은 펩티드, 항생제, 항균제, 항암제, 간보호제, 과지혈증 방지제, 이뇨제, 혈압 강하제, 레닌 억제제, 프롤릴하이드록실라제 억제제 및 당뇨병 치료제 같은 많은 약제에 바람직하다.

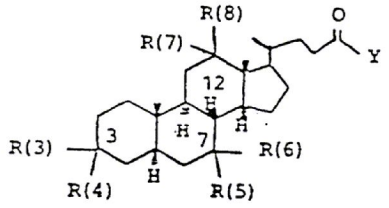
약리학적 활성 분자는 각종 방법으로, 본 발명에 따르는 결합된 형태 W-X-G로, 연결 구성원 X를 갖는 담즙산 라디칼 제거후의 형태로, X와 G가 없는 유리 형태로, 상기 언급한 3가지가 동시에 혼합된 형태로 활성을 나타낼 수 있다.

일반식(I)의 화합물은 다양한 투여 형태, 바람직하게는 정제, 캅셀제 또는 액제 형태로 경구 투여된다. 1일 용량은 환자의 체중과 체질에 따라 3 내지 5000㎎의 범위에서 가변적이며, 10 내지 500㎎의 범위가 바람직하다. 본 발명에 따르는 화합물은 기타 약리학적으로 허용가능한 중합체 담체(예: 폴리비닐피롤리돈) 또는 기타 약제학적으로 허용가능한 첨가제(예: 전분, 사이클로덱스트린 또는 다당류)의 존재하에 약리학적으로 허용가능한 유기용매, 예를 들면, 1가 또는 다가 알콜(예: 에탄올 또는 글리세롤), 트리아세틴, 오일(예: 해바라기유, 대구간유), 에테르(예: 디에틸렌 글리콜 디메틸에테르) 또는 폴리에테르(예: 폴리에틸렌 글리콜)중에 용해시키거나 현탁시켜 사용할 수 있다. 본 발명에 따르는 화합물을 기타 약제 물질과 배합하여 투여할 수 있다.

또한, 본 발명은 중간체(XXII)에 관한 것이다.

SG-X-G (XXII)

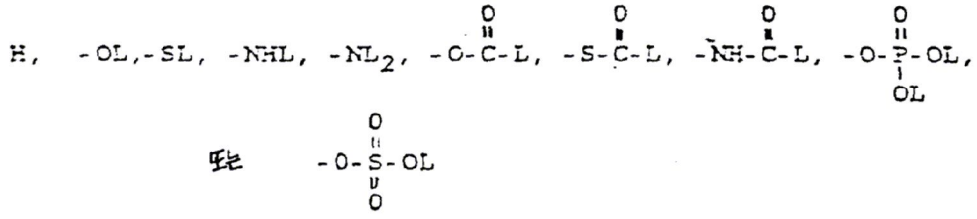
상기식에서, SG는 H 또는 통상의 보호그룹, 예를 들면, 테트라하이드로피라닐, 벤질, t-BuMe$_2$Si, 벤질옥시카보닐(Z) 또는 아세틸이고; G는 일반식(II)



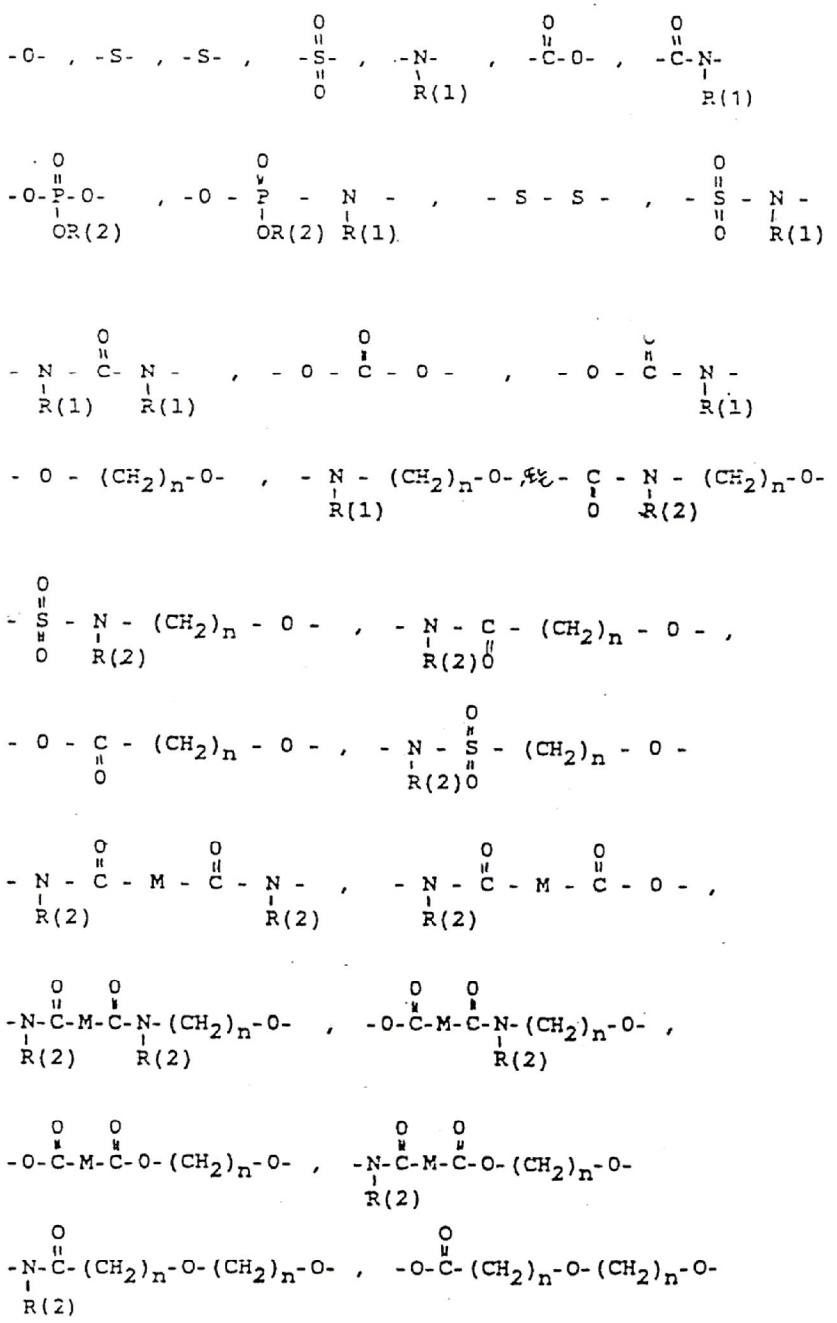
(II)

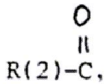
(여기서, R(3) 내지 R(8)은 동일하거나 상이하며, R(3)과 R(4), R(5)와 R(6), R(7)과 R(8)은 각각의 경

우 결합하여 카보닐 그룹의 산소를 나타내거나,



[여기서, L은 수소, 탄소수 1 내지 10의 포화되거나 불포화된 측쇄형 또는 비측쇄형 알킬 라디칼, 탄소수 3 내지 8의 사이클로알킬; F, Cl, Br, (C_1-C_4)-알킬 또는 (C_1-C_4)-알콕시에 의해 일치환 내지 삼치환되거나 치환되지 않은 페닐 라디칼, F, Cl, Br, (C_1-C_4)-알킬 또는 (C_1-C_4)-알콕시에 의해 일치환 내지 삼치환되거나 치환되지 않은 벤질 라디칼, -SiA(1)A(2)A(3)[여기서, A(1) 내지 A(3)은 동일하거나 상이하며 (C_1-C_6)-알킬 또는페닐이다]이고, Y는 -OL, -HNL, -NL_2(여기서, L은 위에서 정의한 바와 같다), 아미노 또는 아미노 그룹을 통해 결합된 아미노설폰산, 이의 (C_1-C_4)-알킬 에스테르 및 알칼리 금속과 알칼리 토금속염 -OKa(여기서, Ka는 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 이온 또는 4급 암모늄 이온 같은 양이온이다)이다]이고; 연결 구성원 X는

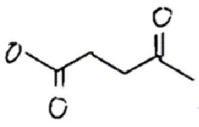
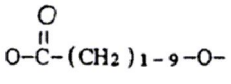


[여기서, R(1)은 H; (C_1-C_8)-알킬 그룹 , 핵이 F, Cl, Br, (C_1-C_4)-알킬, 또는 (C_1-C_4)-알콕시에 의해 일치환 내지 삼치환되거나 치환되지 않은 페닐 또는 벤질이고; R(2)는 H; (C_1-C_8)-알킬; F, Cl, Br, (C_1-C_4)-알킬, (C_1-C_4)-알콕시에 의해 일치환 내지 삼치환되거나 치환되지 않은 페닐 또는 벤질이고; n은 1 내지 16이고, M은 $-(CH_2)m-$(여기서, m은 2이다)이다]이다.

이들 중간체들은 통상적으로 본 발명에서 이들 중간체들을 반응시켜 일반식(I)의 W-X-G를 수득하고자 하는 경우, 유리 NH_2 또는 -OH 그룹 SG를 갖는 화합물(XXII)로서 사용된다.

보호그룹 SG는 화합물(I)과 (XXII)의 합성도중에 주로 존재하나, 통상 (XXII)가 반응하여 (I)를 제공하기 전에 수소인 이의 형태 SG로 전환된다.

중간체 SG-X-G는 화합물(I)의 제조와 기타 최종 생성물합성, 예를 들면, 그룹-X-G를 함유하는 비닐 아세테이트 중합체의 합성에 매우 중요하다.

바람직한 중간체(XXII)는 G가 위에서 정의한 바와 같고, SG는 H이고 X는 $-O(CH_2)_{2-10}-O-$, $-NH-(CH_2)_{2-10}-O-$, $-O(CH_2)_{2-4}-O(CH_2)_{2-4}-O-$, $-HN-(CH_2)_2-4-O(CH_2)_{2-4}-O-$,  $NH(CH_2)_{2-10}-O-$ 또는 인 화합물이다.

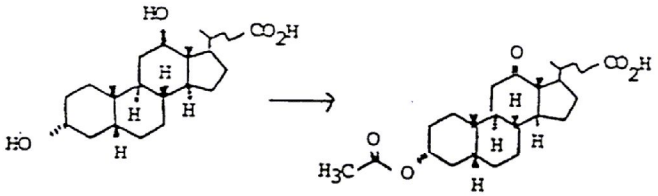
특히 바람직한 화합물(XXII)는 G가 위에서 정의한 바와같고 SG는 H이고 X는 $-O(CH_2)_{2-4}-O-$ 및 $-HN-(CH_2)_{2-10}-O-$인 화합물이다.

[실시예]

1. W-X-G, X=직접결합

[실시예 1]

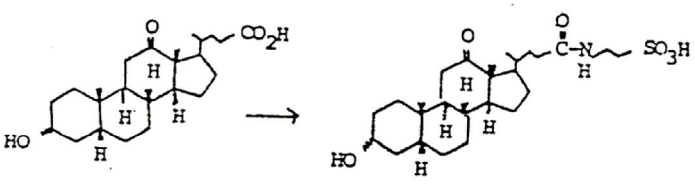
반응식 5



데옥시콜산 20g(51mmol)을 디옥산 50ml와 피리딘 20ml중에 초기에 도입하고 아세트산 무수물 30ml를 실온에서 가한다. 3일 후에, 혼합물을 증발시키고 잔사를 아세트산 300ml에 용해시킨다. 산화시키기 위해 물 60ml중의 크롬산칼륨 14g을 가한다. 혼합물을 3일 동안 실온에서 정치시킨다. 후처리를 위해, 물 4l를 가하고, 혼합물을 에테르(3X)로 추출한다. 유기층을 모으고, 황산 나트륨으로 건조시킨 다음, 증발시킨다. 잔사를 1N 수성 KOH 200ml에 용해시킨다. 24시간후에, 생성물을 1N HCl을 사용하여 침전시킨다. 실리카 겔상에서 크로마토그래피(사이클로헥산/에틸 아세테이트/아세트산=40:100:1)하여 실시예 1의 화합물을 14.0g(35.9mmol, 70%) 수득한다.

[실시예 2]

반응식 6



실시예 1의 화합물 14.0g(35.9mmol)을 디옥산 100ml에 용해시키고, 트리-n-부틸아민 8.3ml를 가한다. 그