(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
C07F 9/38
C07F 9/40
A61K 31/66

(45) 공고일자 1995년08월10일
(11) 공고번호 특1995-0008997

(21) 출원번호	특1988-0700274	(65) 공개번호	특1988-7001726
(22) 출원일자	1988년03월11일	(43) 공개일자	1988년11월04일
(86) 국제출원번호	PCT/EP 87/000368	(87) 국제공개번호	WO 88/00590
(86) 국제출원일자	1987년07월09일	(87) 국제공개일자	1988년01월28일

(30) 우선권주장 P3623397.8 1986년07월11일 독일(DE)
(71) 출원인 뵈링거 만하임 게엠베하 다움, 포우켄트
1995년08월10일

(72) 발명자 루디 갈
독일연방공화국 데-6945 히트쉬베르크 울멘스트라쎄 1
엘마르 보지스
독일연방공화국 데6940 바인하임 델프스트라쎄 11
(74) 대리인 남상선

심사관 : 박우근 (책자공보 제4083호)

(54) 1-히드록시-3-(N-메틸-N-프로필아미노)-프로판-1,1-디포스폰산; 이들의 제법 및 이들을 함유하는 약제

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

1-히드록시-3-(N-메틸-N-프로필아미노)-프로판-1,1-디포스폰산; 이들의 제법 및 이들을 함유하는 약제

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 1-히드록시-3-(N-메틸-N-프로필아미노)프로판-1,1-디포스폰산, 이것의 제법 및 이것을 함유하는 약제에 관한 것이다.

DE-OS 18 13 659호에는 디포스폰산 유도체가 기술되어 있으며, 이중 1-히드록시-에탄-1, 1-디포스폰산이 파제트병(Paget's disease)의 치료를 위한 제제로서 그 중요성을 달성한 것으로 기술되어 있다.

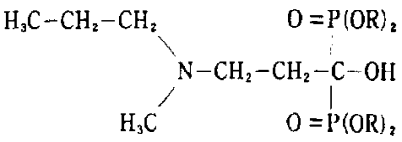
특허 명세서 DE-OS 29 43 498, DE-OS 27 02 631, EP 96-931-A, 및 문헌[Z. Anorg. Allg. Chem. 457, 214(1979)]에는 양호한 칼슘착물 형성제로서 공지되어 있으며, 골흡수 증가의 치료에 사용될 수 있는 1-히드록시-3-(N, N-디알킬아미노)프로판-1, 1-포스폰산이 개시되어 있다. DE-OS 25 34 391에는, 1-히드록시-3-(N-메틸-N-프로필아미노)-프로판-1, 1-디포스폰산이 일반식에 포함되어 있지만, 실시예로서 기술되거나 또는 바람직한 화합물로 언급되지 않았다.

놀랍게도, 질소에서 비대칭적으로 디알킬화된 이 화합물은, 상기 특허 명세서에 기술된 화합물과 비교하여, 매우 양호한 칼슘 착화성을 나타내는 이외에, 적합성이 양호할 경우에 골 대사질환에 현저히 더 좋은 작용을 하는 것이 밝혀졌다.

특히, 상기 발명의 화합물은 골형성 및 파괴가 저해되는 경우에 매우 널리 사용되며, 즉 골공증, 파제트병, 베크테레프병(Bechterwe's disease) 및 기타 질환의 채료에 유용하다.

하지만, 이들 특성을 기초로 하여, 이것은 또한 골대사 및 요석증의 치료 및 이소골화의 방지에도 사용됨이 발견되었다. 더우기, 이것의 칼슘대사에 대한 영향 때문에, 이것은 또한 류머티스성 관절염, 골 관절증 및 변성 관절증의 치료를 위한 주약을 형성한다.

본 발명의 목적은 다음 일반식(1)의 1-히드록시-3-(N-메틸-N-프로필아미노)-프로판-1, 1-디포스폰산 및 약리학적으로 수용가능한 염을 제공하는데에 있다.

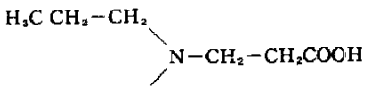


(I)

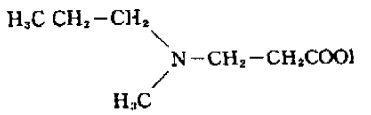
상기식에서, R은 수소 또는 C_1-C_4-알킬기이다.

본 발명에 따르는 디- 또는 테트라에스테르의 경우에, 이것은 바람직하게는 메틸, 에틸 또는 이소부틸에스테르이다.

일반식(I)의 화합물은 본질적으로 공지의 방법에 의해 제조되는데, 바람직하게는 a) 다음 일반식(II)의 카르복실산을 아인산 또는 인산과 할로겐화 인 또는 할로겐화 포스포릴의 혼합물과 반응시키고, 계속하여 유리 디포스폰산으로 비누화시키거나, 또는 b) 다음 일반식(III)의 카르복실산 염화물을 다음 일반식(IV)의 아인산 트리알킬과 반응시켜서 다음 일반식(V)의 포스폰산 아실을 생성시키고, 그 다음 이것을 다음 일반식(VI)의 아인산 디알킬과 반응시켜 다음 일반식(VII)의 디포스폰산염을 생성시키고, 생성되는 테트라에스테르를 임의로 디에스테르 또는 일반식(I)의 유리 1-히드록시-3-(N-메틸-N-프로필아미노)-프로판-1,1-디포스폰산으로 비누화시키거나, 또는 c) 일반식(VIII)의 화합물을 메틸화하고, 결과되는 테트라에스테르를 임의로 디에스테르 또는 일반식(1)의 유리 1-히드록시-3-(N-메틸-N-프로필아미노)-프로판-1,1-디포스폰산으로 비누화시키고, 이렇게 얻어진 화합물을 임의로 이들의 약리학적으로 수용가능한 염으로 전환시킨다 :



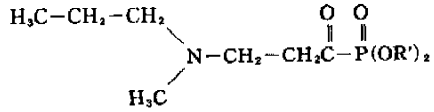
(II)



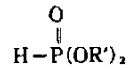
(III)



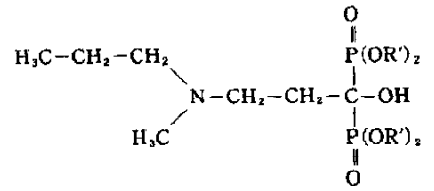
(IV)



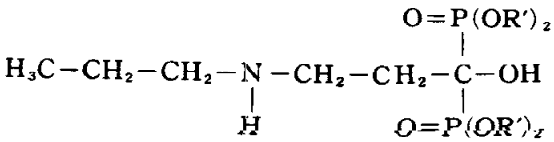
(V)



(VI)



(VII)



(VIII)

상기식에서, R'는 C_1-C_4의 알킬기, 바람직하게는 메틸, 에틸 및 이소부틸기이다.

방법 a)에서 사용되는 일반식(II)의 카르복실산은 80-130℃, 바람직하게는 80-100℃의온도에서 1-5몰, 바람직하게는 2-3몰의 아인산 또는 인산 및 1-5몰, 바람직하게는 2-3몰의 삼할로겐화 인 또는 할로겐화 포스포릴과 반응한다.

이 반응은 할로겐화된 탄화수소와 같은 희석제, 특히 클로로벤젠, 테트라클로로에탄 또는 디옥산의 존재하에서 수행될 수 있다. 물과 함께, 그러나 편리하게는 반농축된 염산 또는 브롬화 수소산과 함께 끓임으로써 후속 가수분해가 수행된다.

상기한 방법에서 삼할로겐화 인으로서는, 예를 들어 삼염화 인 또는 삼브롬화 인이 논의되며, 할로겐화 포스포릴로서는 옥시염화 인이 적절하다.

방법 b)의 경우에 있어서, 일반식(III)의 산염화물은 0 내지 60℃, 바람직하게는 20 내지 40℃의 온도에서 일반식(IV)의 아인산 트리알킬과 반응하게 된다. 이 반응은 용매없이, 또는 디에틸에테르,

테트라히드로푸란, 디옥산, 또는 예를 들어 염화메틸렌과 같은 할로겐화된 탄화수소와 같은 비활성 용매의 존재하에서 수행될 수 있다. 중간 생성물로서 생성되는 일반식(V)의 포스폰산 아실은 단리시킬 수도 있거너나, 또는 직접적으로 더 반응시킬 수도 있다. 이 후속반응은 0-60℃, 바람직하게는 10-30℃의 온도에서 약한 염기, 바람직하게는 디부틸아민과 같은 2차-아민의 존재하에서 수행된다.

환원성 알킬화 반응(방법 C)의 경우에는, 일반식(VIII)의 이차 아민과 포름알데히드 또는 이의 아세탈의 혼합물이 목탄상의 팔라듐, 또는 니켈과 같은 수소화 촉매의 존재하에서 대기압 또는 상승된 압력에서 수소로 처리되거나, 또는 포름산이 환원제로서 사용된다.

마지막으로, 일반식(VIII)의 이차 아민의 메틸화는 상전이방법에 따라 황산 디메틸의 사용으로, 특히 유리하게 수행될 수 있다.

방법(b) 및 (c)의 경우에 얻어질 수 있는 테트라알킬에스테르는 디에스테르 또는 유리 1-히드록시-3-(N-메틸-N-프로필아미노)-프로판-1,1-디포스폰산으로 비누화될 수 있다. 일반적으로, 디에스테트로의 비누화 반응은, 테트라알킬에스테르를 실온에서 아세톤과 같은 적절한 용매중에서 알칼리 금속 할로겐화물, 바람직하게는 요오드화 나트륨으로 처리함으로써 수행된다.

그 결과로서 산성이온 교환기에 의해 임의로 디에스테르/2 산으로 전환될 수 있는 대칭형의 디에스테르/2 나트륨염이 얻어진다. 유리 디포스폰산으로의 비누화 반응은 일반적으로, 염산 또는 브롬화수소산과 함께 끓임으로서 수행된다. 그러나, 이것은 트리메틸시릴 할로겐화물, 바람직하게는 브롬화물 또는 요오드화물에 의한 분열이 수행될 수 있다. 다른 한편으로, 유리 디포스폰산은 오르토포름산알킬에스테르와 함께 끓임으로써 다시 테트라알킬에스테르로 전환될 수 있다. 일반식(I)의 1-히드록시-3-(N-메틸-N-프로필아미노)-프로판-1,1-디포스폰산은 유리산으로서 이것의 모노- 또는 디알칼리 금속염의 형태로서 단리될수 있다. 일반적으로, 알칼리 금속염은 물/메탄올 또는 물/아세톤으로부터의 재침전에 의해 잘 정제될 수 있다.

약리학적으로 수용가능한 염으로서, 특히 알칼리 금속 또는 암모늄염이 사용되며, 이들은 일반적인 방법으로, 예를 들면 이 화합물을, 예를 들어 탄산수소나트륨 또는 칼륨, 수산화나트륨 수용액, 수산화칼륨 수용액, 수성 암모니아, 또는 트리메틸, 또는 트리에틸아민과 같은 아민과 같은 무기 또는 유기 염기로 적정함으로써 제조된다.

본 발명에 따른 일반식(I)의 신규 화합물 및 이것의 염은 액체 또는 고체형태로써 장을 경유하여, 또는 비경구적으로 투여될 수 있다. 따라서 모든 일반적 투여형태, 예를 들면 정제, 캡슐, 당의정, 시럽, 용액, 현탁액 등이 고려된다. 주사매질로서는, 안정화제, 용해제 및 완충제와 같은 주사용액의 경우에 통상적인 첨가제를 함유하는 물이 바람직하게 사용된다. 이러한 첨가제의 예로는, 타르타르산염 및 시트르산염 완충제, 에탄올, 착물 형성제(예를 들어, 에틸렌디아민-테트라아세트산 및 이것의 비독성 염들), 점도조절을 위한 고분자 중합체(예를 들어, 액체 폴리산화 에틸렌)가 있다. 주사용액을 위한 액체 담체재료는 무균성이어야 하며, 바람직하게는 앰플에 채워진다. 고체 담체재료는, 예를 들면 전분, 락토오스, 만니톨, 메틸 셀룰로오스, 탈크, 고분산 규산, 고분자량 지방산(예를 들어, 스테아르산), 젤라틴, 한천, 인산칼슘, 스테아르산 마그네슘, 동식물성 지방, 고체 고분자량 중합체(예를 들어, 폴리에틸렌글리콜)가 있으며 ; 경구투여에 적절한 조성물은, 바람직하다면 향미제 및 감미제를 함유할 수 있다.

투여량은 투여방법, 성별, 연령 및/또는 개인적 상태와 같은 여러인자에 좌우될 수 있다. 매일 투여되는 양은 약 1-100㎎/사람, 바람직하게는 10-20㎎/사람이며, 1회 이상 분할될 수 있다.

다음의 실시예는 본 발명에 따른 화합물의 합성에 사용될 수 있는 몇가지 변형방법을 제시한다. 그러나, 이들은 본 발명의 목적을 제한하지 않는다. 이 화합물의 구조는 ^{1}H- 및 ^{31}P-NMR 스펙트로스코피에 의해 확인되며, 순도는 ^{31}P-NMR 스펙트로스코피, 얇은 막 전기영동(pH=4.0의 셀룰로오스, 옥살레이트 완충제) 및 C, H, N, P, Na 분석에 의해 확인된다. 이 성분의 특성화를 위해서, 피로인산염(M_{rel}=1.0)에 대한 M_{rel}값(=상대이동성)이 제시된다.

[실시예 1]

1-히드록시-3-(N-메틸-N-프로필아미노)-프로판-1, 1-디포스폰산

18g의 3-(N-메틸-N-프로필아미노)-프로피온산을 100℃에서 90㎖의 클로로벤젠중에서 15g의 아인산 및 32㎖의 삼염화 인과 함께 12시간동안 방치시킨다. 그 다음 용매로부터 경사분리시키고 250㎖의 6N염산과 함께 2시간동안 환류하에서 잔류물을 교반시킨다. 불용물을 여과해내고, 여과물을 농축시키고 앰버라이트 컬럼 IR 120, (H^{+}형)에 가한다. 물에 의한 용리를 전기영동적으로 모니터한다. 바람직한 분액을 합치고, 증발시키고, 아세톤/메탄올과 함께 교반시키고, 얻어진 결정을 단리시킨다.

이렇게 해서 14.1g의 조화합물이 얻어진다. 물/메탄올로부터의 재결정한 후에 9.8g(=27%)의 분석-순수 생성물(×1.5H_2O), (M_{rel} : 0.4, 융점 96-102℃. (108℃, 분해))이 얻어진다.

출발물질은 다음과 같이 얻는다 :

N-메틸-N-프로필아민(JACS 79, 4720(1957))을 톨루엔중에서 1 : 3의 몰비로 아크릴산 메틸에스테르와 반응시키고, 84% 수율로 얻어진 에스테르를 증류없이, 1N 수산화나트륨 수용액으로 비누화시킨다. 이렇게 해서 92% 수율로 유성 산을 얻고, 이것을 더 이상의 정제없이 사용한다.

[실시예 2]

10g의 3-(N-메틸-N-프로필아미노)-프로피온산을 80℃에서 10분동안 11.4g의 아인산과 함께 용융시킨다. 오일욕을 제거하고, 12㎖의 삼염화인을 한방울씩 첨가하고, 추가로 16분동안 80℃로 가열한다.

과잉 삼염화 인을 증류제거하고, 140㎖의 6N 염산을 첨가하고 100℃에서 3시간동안 교반시킨다. 불

용성 물질을 여과제거하고, 진공하에서 용매를 제거하고, 실시예 1에 기술한 바와 같이 앰버라이트 IR-120(H^+ 형)상에서 이온교환 크로마토그래피에 의해 정제한다. M_{rel} =0.4, 수율 6.95g=35%(×1.5H_2O) 융점=96-102℃. (108℃, 분해)

[실시예 3]

15g의 3-(N-메틸-N-프로필아미노)-프로피온산을 실시예 2와 유사하게 17g의 H_3PO_3 및 19㎖의 $POCl_3$와 함께 가열한다. 80℃에서 18시간후에, 과잉 $POCl_3$를 증류제거하고 210㎖의 6N 염산을 가하고, 100℃까지 2시간 가열시키므로써 가수분해시킨다. 조생성물을 앰버라이트 IR-120(H^+ 형)상에서 이온교환 크로마토그래피에 의해서 정제한다(실시예 1에 기재된 바와 같이), M_{rel} =0.4, 수율 : 물/메탄올에서 재결정후 16.2g=54%, 융점 96-102℃. (108℃, 분해).

[실험보고서]

약 160g의 체중을 갖는 위스터 숫쥐를 1일째에 갑상선 상피소체 절제했다. 5일째에 하룻밤동안 굶긴 후, 칼슘혈증을 측정하여 조작의 성공을 모니터했다. 이날부터 모든 쥐에게 동일량의 먹이를 공급했다. 더 나아가, 3일 연속으로 피하주사를 실시하되, 한 마리에게는 25㎍의 합성 레티노이드를 공급하고(과칼슘혈증의 유발을 위해), 나머지에게는 디포스폰산염을 시험했다. 그외에, 처리의 최초 및 최종일에, 모든 쥐에게 2㎍의 티록신을 공급했다. 최종 레티노이드 및 디포스폰산염 주사 24시간 후에, 그리고 하룻밤을 굶긴 후, 에테르 마취하에 혈액을 역 궤도식으로(retroorbitally) 채취했다. 원자흡수에 의해서 혈장 칼슘농도를 측정했다.

디포스폰산염을 처음에 0.1㎎ P/kg의 용량으로, 2㎎/㎏의 부피로, 계속해서 0.01 및 0.001㎎. P/㎏의 용량으로 투여했다.

	mg. P/kg.		S.C.
	0.001	0.01	0.1
A	0	+	++++
B		+	+++
C	+	++++	++++

0=-0.99 내지 +0.99㎎.%까지 과칼슘혈증을 낮춤

(+)=1.0 내지 1.99㎎.%까지 과칼슘혈증을 낮춤

+= 2.0 내지 2.99㎎.%까지 과칼슘혈증을 낮춤

+ +=3.0 내지 3.99㎎.%까지 과칼슘혈증을 낮춤

+ + +=4.0 내지 4.99㎎.%까지 과칼슘혈증을 낮춤

+ + + + =>5.0㎎.%까지 과칼슘혈증을 낮춤

A=1-히드록시-3-(N, N-디메틸아미노)-1,1-디포스폰산(DE-OR 25 34 391)

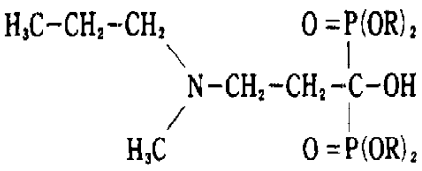
B=3-(N, N-디메틸아미노)-1-히드록시프로판-1,1-디포스폰산(DE-OS 25 34 391)

C=1-히드록시-3-(N-메틸-N-프로필아미노)-프로판-1,1-디포스폰산

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 일반식(I)을 갖는 1-히드록시-3-(N-메틸-N-프로필아미노)-프로판-1, 1-디포스폰산, 및 이것의 약리학적으로 허용될 수 있는 염 :



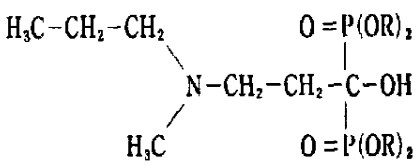
(I)

상기식에서, R은 수소 또는 C_1-C_4-알킬기이다.

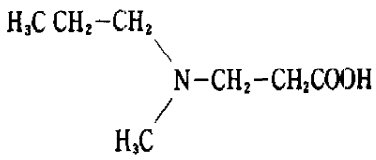
청구항 2

하기 일반식(II)의 카르복실산을 아인산 또는 인산과 할로겐화 인 또는 할로겐화 포스포릴의 혼합물과 반응시키고, 하기 일반식(I)의 유리 디포스폰산으로 비누화시키고, 생성된 화합물을 이것의 약리학적으로 허용될 수 있는 염으로 전환시키는 것을 특징으로 하는, 하기 일반식(I)의 1-히드록시-3-

(N-메틸-N-프로필아미노)-프로판-1, 2-디포스폰산, 및 이것의 에스테르 및 약리학적으로 허용될 수 있는 염의 제조방법 :



(I)



(II)

상기식에서, R은 수소 또는 C_1C_4-알킬기를 의미한다.

청구항 3

제1항에 따르는 1-히드록시-3-(N-메틸-N-프로필아미노)-프로판-1, 1-디포스폰산 또는 이것의 에스테르 또는 약리학적으로 허용될 수 있는 염, 및 전분, 락토오스, 만니톨, 메틸 셀룰로오스, 탈크, 고분산, 규산, 고분자량 지방산, 젤라틴, 한천, 인산 칼슘, 스테아르산 마그네슘, 동식물성 지방 또는 고체 고분자량 중합체와 같은 약리학적 담체, 또는 타르타르산염 및 시트르산염 완충제, 에탄올, 착물 형성제 또는 점도조절용 고분자량 중합체와 같은 첨가제를 함유하는 약제 조성물.

청구항 4

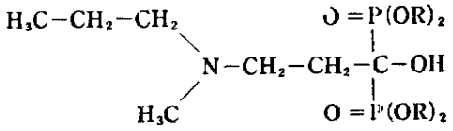
약제 조성물을 제조하기 위한, 제1항에 따르는 1-히드록시(3-(N-메틸-N-프로필아미노)-프로판-1,1-디포스폰산, 및 이것의 에스테르 또는 약제학적으로 허용될 수 있는 염의 사용방법.

청구항 5

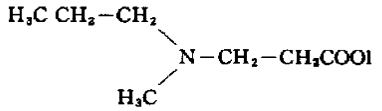
칼슘 대사 질환의 치료를 위한, 제1항에 따르는 1-히드록시-3-(N-메틸-N-프로필아미노)-프로판-1,1-디포스폰산, 및 이것의 에스테르 또는 약리학적으로 허용될 수 있는 염의 사용방법.

청구항 6

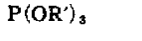
하기 일반식(III)의 카르복실산을 하기 일반식(IV)의 아인산 트리알킬과 반응시켜서, 하기 일반식(V)의 포스폰산 아실을 얻고, 이것을 하기 일반식(VI)의 아인산 디알킬과 반응시켜서 하기 일반식(VII)의 디포스폰산염을 얻고, 생성된 테트라에스테르를 디에스테르 또는 하기 일반식(I)의 유리 1-히드록시-3-(N-메틸-N-프로필아미노)-프로판-1,1-디포스폰산으로 비누화시키고, 생성된 화합물을 이것의 약리학적으로 허용될 수 있는 염으로 전환시키는 것을 특징으로 하는, 하기 일반식(I)의 1-히드록시-3-(N-메틸-N-프로필아미노)-프로판-1,1-디포스폰산, 및 이것의 에스테르 및 약리학적으로 허용될 수 있는 염의 제조방법 :



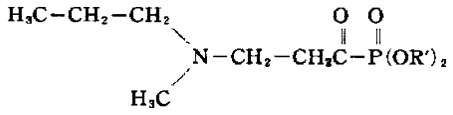
(I)



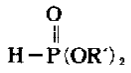
(III)



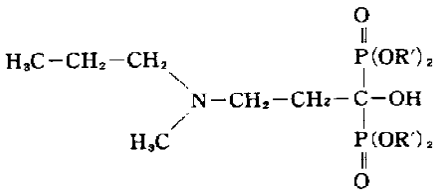
(IV)



(V)



(VI)

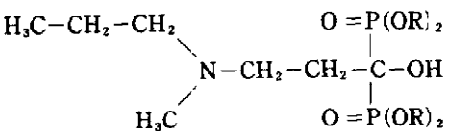


(VII)

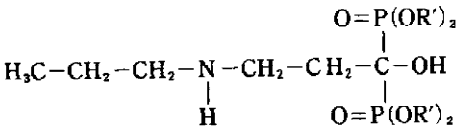
상기식에서, R'은 C_1-C_4-알킬을 의미하고, R'는 메틸, 에틸 및 이소부틸과 같은 C_1-C_4-알킬기를 의미한다.

청구항 7

하기 일반식(VIII)의 화합물의 메틸화시키고, 생성된 테트라 에스테르를 디에스테르 또는 하기 일반식(I)의 1-히드록시-3-(N-메틸-N-프로필아미노)-프로판-1,1-디포스폰산으로 비누화시키고, 생성된 화합물을 이것의 약리학적으로 허용될 수 있는 염으로 전환시키는 것을 특징으로 하는, 하기 일반식(I)의 1-히드록시-3-(N-메틸-N-프로필아미노)-프로판-1,1-디포스폰산, 및 이것의 에스테르 및 약리학적으로 허용될 수 있는 염의 제조방법 :



(I)



(VIII)

상기식에서, R은 상기 정의된 바와 같고, R'는 메틸, 에틸 및 이소부틸기과 같은 C_1-C_4-알킬이다.