

(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁴

C07D 413/12

C07D 295/14

C07D 213/80

(45) 공고일자 1988년08월13일

(11) 공고번호 특 1988-0001477

(21) 출원번호 특 1984-0002063

(22) 출원일자 1984년04월19일

(30) 우선권주장 83-06579 1983년04월 21일 프랑스(FR)

(71) 출원인 핵사시미 소시에떼 아노님 장-끌로드 꼬나고

프랑스 공화국 92500 뤼엘-말메종 당뚱 뤼, 128

(72) 발명자 니꼴 부뤼 마그네

프랑스 공화국 75016 파리스 아베뉴 라파엘 24

장-마리 빼롱

프랑스 공화국 78170 라셀 씽 끌루 아베뉴 드 베르됭 56 레지스땅스 벨
에바 12

로마노 데겐히

프랑스공화국 78230 르 펙끄 비.위고 뤼, 11

(74) 대리인 한규환

심사관 : 김효정 (책자공보 제1432호)(54) 니플룸산 모르풀리노에틸에스테르 디니플루메이트의 제조방법

요약

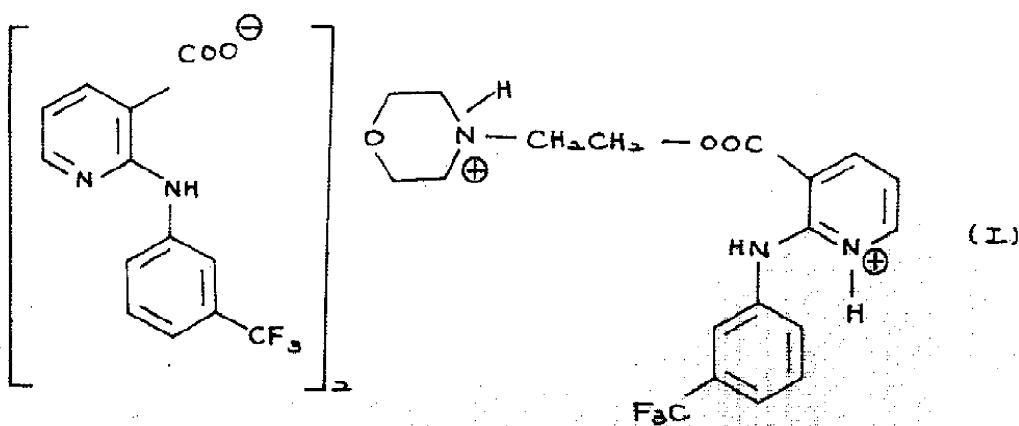
내용 없음.

영세서

[발명의 명칭]

니플룸산 모르풀리노에틸에스테르 디니플루메이트의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 진통 및 소염제로서 유효한 다음 구조식(I)의 니플룸산 β -모르풀리노에틸 에스테르 디니플루메이트의 제조방법에 관한 것이다.

본 발명의 따른 구조식(I)의 신규 화합물은 특허 기록상에서 찾아볼수 있으며 또한 치료제, 특히 진통제 및 소염제로서 유효할 수 있는 것으로 공지된 약품인 니플룸산에 비해 여러가지 잇점을 제공하는 유익한 약리학적 작용을 지니고 있다. 본 화합물은 특징적인 융점을 지닌 안정화 결정성 형태로 존재하며 니플룸산 2분자와 니플룸산의 β -모르풀리노에틸 에스테르 1분자로 형성된다.

니플룸산 2-(3-트리플루오로메틸 폐닐 아미노)니코틴산의 ICD이고 아미노 에스테르는 β -모르풀리노에틸 2-(3-트리플루오로메틸 폐닐아미노) 니코티네이트(일명 모르니플루메이트)로 공지되어 있다.

니플룸산은 1964년 12월 9일자 출원인 프랑스 공화국 특수 약품 특허 제4267M호에 기술된 공지약품이다.

본 발명에 따른 화합물은 β -모르폴리노에틸 2-(3-트리플로오로메틸 페닐아미노)니코티네이트를 2배의 화학량론양의 2-(3-트리플루오로메틸 페닐아미노) 니코틴산과 적합한 용매(에틸 에테르)중에서 반응 시킴으로써 제조할 수 있다.

다음 실시예는 본 발명은 설명한 것이며, 이로써 본 발명을 제한하는 것은 아니다.

[실시예 1]

에틸 에테르 11에 β -모르폴리노에틸 2-(3-트리플루오로메틸 페닐 아미노)니코티네이트 99g(0.25몰)을 녹인 용액에 에틸 에테르 11에 2-(3-트리플루오로메틸 페닐 아미노)니코틴산 141g(0.5몰)을 녹인 용액을 가한다. 생성된 용액을 여과한다. 에틸 에테르를 증발시키고 얻어진 잔사를 결정화시킨다. 이들 결정을 뜨거운 이소프로필 에테르로 처리하고 냉각시켜 니플룸산 모르풀리노에틸 에스테르 디니플루메이트 218g을 수득하는데, 생성물을 회수하여 건조하면 융점(비-보정 모세관) 109°C의 담황색 결정이 된다. 수율 91%

[실시예 2]

β -모르풀리노에틸 2-(3-트리플루오로메틸페닐아미노)니코티네이트 19.8g(0.05몰) 및 2-(3-트리플루오로메틸 페닐 아미노)니코틴산 28.2g(0.1몰)의 혼합물을 아세톤 175ml에 용해한다. 용액을 여과한 후 여액을 진공하에 농축하고 수축하고 수득된 잔사를 결정화 한 후 뜨거운 이소프로필 에테프 500ml로 처리한다. 냉각 후 결정을 회수 및 건조한다. 니플룸산 모르풀리노에틸 에스테르 디니플루 메이트 45.6g을 융점 (비-보정 모세관) 109°C의 담황색 결정형태로 수득한다. 수율 : 95%

[실시예 3]

β -모르풀리노에틸 2-(3-트리플루오로메틸페닐아미노)니코티네이트 19.8g(0.05몰) 및 2-(3-트리플루오로메틸 페닐 아미노)니코틴산 28.2g(0.1몰)을 메탄을 175ml에 40 내지 45°C에서 용해한다. 여과후, 용액을 진공하에 증발시키고 수득된 잔사를 결정화한다. 결정을 뜨거운 이소프로필 에테프 250ml로 처리한 후, 냉각하고 결정을 회수 및 건조하여 니플룸산 모르풀리노에틸 에스테르 디니플루메이트 46g을 융점 (비-보정 모세관) 109°C의 담황색 결정형태로 수득한다. 수율 : 95.8%

구조식(I)화합물 및 니플룸산의 소염, 진통 및 항궤양 작용을 동시에 평가하였다.

시험결과 구조식(I)의 화합물은 열증 및 진통작용 시험에서, 몰 기준으로 니플룸산보다 2 내지 3배 더 강한 활성을 나타낸반면, 항궤양 시험에서는 구조식(I)화합물은 니플룸산 보다 1.5배 더 강한 활성을 나타내었다. 이러한 일련의 시험 결과는 예기치 못한 일이다.

다음 표의 평균 유효 용량(AD 50) 및 평균 항궤양 용량(UD 50)은 $\mu M/kgV_0$ 로 표시하였으며, 약리학적 지수로 AD 50 수준/ UD 50의 비율에 해당된다.

	구조식(I)의 화합물 (본 발명)	니플ーム산
캐라게닌에 의한 수증	50.2	111.7
P.B.Q*에 의한 뒤틀림	61.0	152.4
항궤양 작용(질식시킨 쥐)	30.2	46.0
약리학적 지수	1.66	2.43

* 페닐 벤조 퀴논

상기 시험은 하기에 기술된 방법에 따라 수행하였다

소염작용

캐라게닌에 의한 수증을 평가하였다.

방법

원터[Winter et coll.(1962)]의 방법을 변형하여 사용하였다.

종량 120 내지 150g의 CD(Charles River)종의 숫쥐 12마리를 1그룹으로 한 여러 그룹에 시험 18시간 전, 사료 및 음료수(염화 나트륨 90% 및 글루코스 15%)의 수용액)를 투여한다. 시험 화합물을 종용량 5ml. 100g⁻¹으로 2번에 나누어 경구투여 하는데, 1/2용량은 캐라게닌 1.5% 수용액 0.05ml를 뒷발의 발바닥에 피하 주사하기 2시간전, 나머지 1/2용량은 30분전에 투여한다. 발의 체적을 4시간 30분 동안 일정한 간격을 두고 플레티스-모그라피(Ugo Basile Plethysmograph)로 측정한다.

상기 표에 반응의 억제율을 제시하였다.

진통작용

페닐 벤조 퀴논의 길항작용(P.B.Q에 의한 뒤틀림)

방법

지그문트 [Siegmund et coll. (1957)의 방법으로 시험하였다.]

중량 19 내지 22g CD 1(Charles River) 종 숏새양쥐 12마리를 1그룹으로한 여러 그룹에 시험화합물 ($0.5\text{ml} \cdot 20\text{g}^{-1}$)을 경구투여한지 1시간 후, 페닐 벤조 퀴놀의 0.02% 묽은 알콜 용액 0.25ml를 복강내 투여한다. 5분내지 10분째의 통증반응(뒤틀림, 뻗기)의 수를 센다.

상기표에 대조구와 비교하여 반응 억제율을 제시하였다.

항 궤양 작용

방법

중량 110 내지 140g DFA(Iffa Credo) 종 숏쥐 8내지 14마리를 1그룹으로 한 여러 그룹에, 시험화합물, 용적으로 $2\text{ml} \cdot 100\text{g}^{-1}$ 을 경구투여 하기 24시간 전에 물만 준다. 처리 6시간 후 시험동물을 죽이고 위를 깨내어 큰 굴곡을 따라 절개하고 LWOFF(1971)에 기술된 평가지수에 따라 0내지 3으로 구분한다.

0 : 궤양없음

1 : 궤양 1내지 2개

2 : 궤양 3내지 4개

3 : 궤양 4개 이상

본 그룹에서 궤양을 가진 쥐의 백분율을 곱한, 1그룹에서의 시험결과를 평균한 값이 궤양화 지수이며, 최대치는 300이다.

상기표에서 그룹당 궤양화 지수를 제시하였다. 평균 항궤양 용량(UD_{50})은 $\mu\text{M}/\text{kg}$ 으로 표시하였다.

구조식(I)의 모르니플루메이트 다니플루메이트의 소염 및 항궤양 효과는 캐라개닌에 의한 수종 및 페닐 벤조 퀴논에 의한 뒤틀림 시험으로 평가하였다. 항궤양효과는 질식시킨 쥐로 수행하였으며 얻어진 결과는 다음과 같다.

-모르니플루메이트는 급성 염증시험에서 니플룸산보다 활성이 2.2배 더 크다.

-모르니플루메이트의 진통효과는 니플룸산보다 2.5배 더 크다.

-항궤양효과에 있어서, 니플룸산보다 1.5배 크다.

약리학적 지수는 구조식(I)의 염에 있어서, 니플룸산보다 분명히 높다. 구조식(I)의화합물은 체중 kg 당 1 내지 10mg 의 용량에서의 치료적 용도를 위해 정제, 캡슐, 좌제, 직장용 캡슐, 액제, 걸제 및 연고제 제형화할 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

β -모르폴리노에틸 2-(3-트리플루오로메틸 페닐 아미노)니코티네이트를 2배의 화학량론양의 2-(3-트리플루오로메틸 페닐 아미노)니코틴산과 에틸 에터르와 같은 적합한 용매 중에서 반응시킴을 특징으로 하여 다음 구조식(I)의 니플룸산 모르풀리노에틸 에스테르 디니플루메이트를 제조하는 방법.

