

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷
C07D 401/12

(11) 공개번호 특2001-0041522
(43) 공개일자 2001년05월25일

(21) 출원번호	10-2000-7009693		
(22) 출원일자	2000년09월01일		
번역문제출일자	2000년09월01일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP1999/01226	(87) 국제공개번호	WO 1999/45004
(86) 국제출원출원일자	1999년02월25일	(87) 국제공개일자	1999년09월10일
(81) 지정국	AP ARIPO특허 : 가나 감비아 케냐 레소토 말라위 수단 시에라리온 스와질랜드 우간다 짐바브웨	EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄	EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 사이프러스 독일 덴마크 스페인 핀란드 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투칼 스웨덴
OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 종양아프리카 콩고 코트디브와르 카메룬 가봉 기네 기네비쏘 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고 국내특허 : 알바니아 오스트레일리아 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 중국 체코 에스토니아 그루지야 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본 북한 대한민국 스리랑카 라이베리아 리투아니아 라트비아 마다가스카르 마케도니아 몽고 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 폴란드 루마니아 러시아 싱가포르 슬로베니아 슬로바키아 터키 트리니다드토바고 우크라이나 미국 우즈베키스탄 베트남			

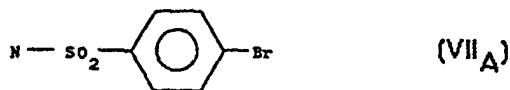
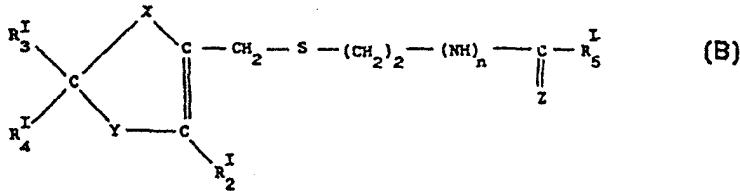
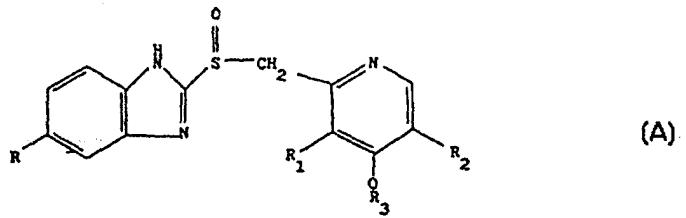
(30) 우선권주장	MI98A000442 1998년03월05일 이탈리아(IT)
(71) 출원인	니콕스 에스. 에이.
	프랑스 75116 파리, 클레베르 애버뉴 45
(72) 발명자	델솔다토피에로
	이탈리아공화국 I-20052온자비아토티22
(74) 대리인	조의제

심사청구 : 없음

(54) 항-궤양의 질산염 약제

요약

화학식 (A) 및 (B)를 가지는 항-궤양제로 구성된 질산염 조성물, 여기서 클래스 (A) 화합물; R = H, OCH₃, OCHF₂; R₁ = CH₃, OCH₃; R₂ = H, CH₃; R₃ = CH₃, CH₂-CF₃, (CH₂)₃-OCH₃; 클래스 (B) 화합물; 서로 같거나 다른 R¹₃, R¹₄ 는 각각 자유원자가 수소이고, (1), -CH₂-N(CH₃)₂; Y= S, N-R¹₆, C R¹₇R¹₈; X=O, S, N-R¹₁:R¹₂ = H, CH₃; n=0, 1; Z = N-CN, N-SO₂NH₂, CH-NO₂ 이거나 또는 화학식 (VII_A) R¹₅ = H, -NH-CH₃, NH₂; 서로 같거나 다른 R¹₆, R¹₇, R¹₈, R¹₁,은 수소, 자유원자가이다. 또한 본 발명은 상기 염들(Salts)의 제조방법을 포함한다.



색인어

항-궤양, 질산염, 약제조성물.

영세서

기술분야

본 발명은 일반적 소화불량 및 궤양 재발의 치료와 예방에 사용되는 조성물들에 관한 것이다. 더욱 상세하게는 본 발명은, 과다한 산 분비작용 억제 활성도와 결합하고 있는 향상된 위 보호 활성도를 가지는 조성물들에 관한 것이다.

배경기술

그 분야에서 알려진 생성물들과 궤양치료에 있어서 상업화되어 사용되는 생성물들은 항-분비의 활성도(산 분비억제)를 수행하는 화합물들이다. 예를 들어 영국 의학협회 에디터, 1997년 108-109쪽의 "약 및 약물들에 대한 새로운 지침(New Guide to Medicine & Drugs)"에 기재되어 있다. 더 높은 치료효율을 가지는 공지생성물들은 높은 항-분비 활성을 보이고, 급성 및 장기(6개월이상) 치료에 모두 사용된다. 이 생성물들의 단점은 존재시 낮은 위보호 활성을 가진다는 것이다. 임상의 관점에서, 이것은 위보호가 최적이 아니고, 특히 장기 치료에서 불편함을 초래한다는 것을 의미한다. 이 경우, 위점막의 쇠약 때문에 빈번한 재발들이 나타남이 보고된다.

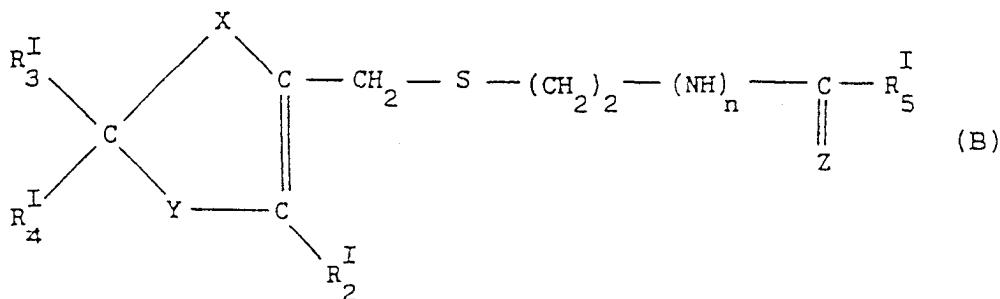
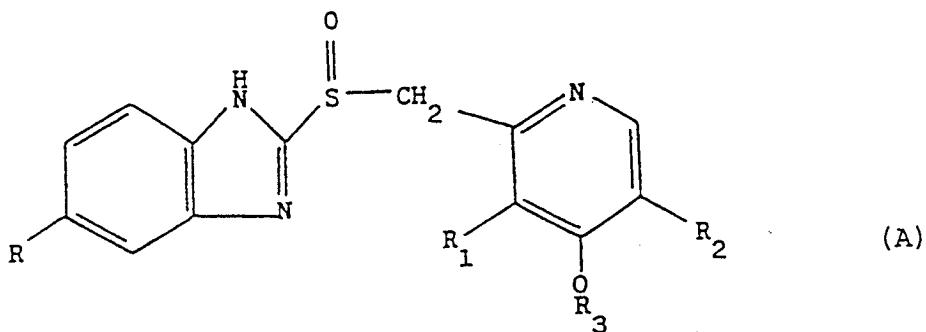
이들 불편함을 극복하기 위해, 프로스타글란дин들, 비스무트염들(예를들어 비스무트 싸이트레이트) 및 항생제들과 같은 위보호작용을 가지는 다른 항-궤양 약제들을 상기 약제들에 첨가하는 것이 당해 기술분야에서 알려져 있다. 그런 방법으로, 궤양성 병리가 완화된다. 그러나, 이들 결합들은 일반적으로 그들의 양호함(tolerability)에 관해서는 만족할 만하지 않다. 예를 들어 프로스트글란дин들은 장관에 대하여 부작용들(설사)을 발생시키고; 비스무트염들은 종종 구역과 가슴앓이를 발생시킨다. 항생제들은 바람직하지 않는 위장효과들을 발생시킨다.

특히 높은 항-분비활성과 결합된 향상된 위보호활성을 가지며, 일반적 및 국소적으로 향상된 치료특성 및 양호함을 가지는 궤양 및 위소화불량 치료에서 활용 가능한 조성물들을 가지는 것이 요구되었다.

발명의 상세한 설명

출원인은 상술된 바람직한 특성을 가지는 항-궤양 약제조성물들을 예기치 않게 발견하게 되었다.

본 발명의 목적은 다음 클래스의 화합물들로부터 선택되는 하나 이상의 성분들의 질산염들을 필수성분들로서 포함하는 약제조성물들이다:



(A) 클래스 화합물에서:

$R = H, OCH_3, OCHF_2;$

$R_1 = CH_3, OCH_3;$

$R_2 = H, CH_3;$

$R_3 = CH_3, CH_2-CF_3, (CH_2)_3-OCH_3;$

클래스 (B) 화합물에서:

서로 같거나 다른 R_3^I, R_4^I 는, 각각 자유원자가, 수소, $-N==C(NH_2)_2, -CH_2-N(CH_3)_2$ 이고;

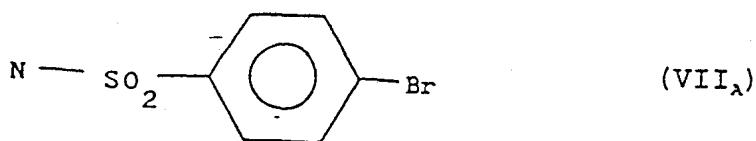
$Y = S, N-R_6^I, C-R_7^I R_8^I;$

$X = O, S, N-R_1^I;$

$R_2^I = H, CH_3;$

$n = 0, 1;$

$Z = N-CN, N-SO_2NH_2, CH-NO_2$ 혹은



$R_5^I = H, -NH-CH_3, NH_2;$

서로 같거나 다른 $R_6^I, R_7^I, R_8^I, R_1^I$ 은 자유원자가, 수소이다. (A) 화학식 전구체들과의 바람직한 질 산염은 다음과 같다:

$R = OCH_3, R_1 = CH_3, R_2 = CH_3, R_3 = CH_3$, 일때, 오메프라졸(Omeprazole) 잔기;

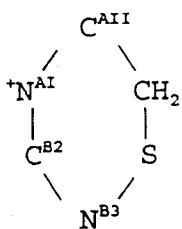
오메프라졸에서와 같으나, $R = OCHF_2, R_1 = OCH_3, R_2 = H$ 인, 판토프라졸(Pantoprazole) 잔기;

오메프라졸에서와 같으나, $R = H, R_2 = H, R_3 = (CH_2)_3-OCH_3$ 인, 라베프라졸(Rabeprazole) 잔기;

라베프라졸에서와 같으나, $R_3 = CH_2-CF_3$ 인, 란소프라졸(Lansoprazole) 잔기.

또한 (A) 클래스 화합물에 있어서 산성 수용액 환경하에서는 전구체들을 처리함으로써 얻을 수 있고, 다음의 문자내 고리를 가지는 것들을 포함하고 있다(참조. "약물설계 및 개발의 교과서(A Textbook of Drug Design and Development)"에 나온 내용을 참조). 예를 들어, (A) 클래스 화합물은 전구체로 사용되는 경우, 그 환경에서 산성이 있는 경우, 전구체는 산으로 변환된다.

Design and Development)", 하우드 학원출판사(Harwood Academic Publisher), 1991년, 140쪽):



여기에서 N^{A1} 및 C^{AII} 는 각각, 화학식 (A)의 피리딘 고리의 1 및 2 위치에 질소 및 탄소 원자를, 그리고 C^{B2} 과 N^{B3} 는 각각, 이미다졸(imidazole) 고리의 2 및 3 위치에 탄소 및 질소 원자를 의미한다(이미다졸 고리의 1 위치는 프로톤 질소의 위치이다). 화학식 (B)의 전구체들을 가지는 바람직한 질산염은 다음과 같다:

화학식 (B)에서 자유원자가 R^1_1 인 $X = N-R^1_1$, $R^1_6 = H$ 인 $Y = N-R^1_6$, $R^1_3 = H$, R^1_4 는 자유원자가이며 R^1_1 과 이중결합을 형성하고, $R^1_2 = CH_3$, $n=1$, $R^1_5 = -NH-CH_3$, $Z = N-CN$ 인, 시메티딘(Cimetidine) 잔기;

자유원자가 R^1_1 인 $X = N-R^1_1$, $Y = S$, $R^1_3 = -N==C(NH_2)_2$, R^1_4 는 자유원자가이고 R^1_1 과 이중결합을 형성하고, $R^1_2 = H$, $n = 1$, $R^1_5 = H$, $Z=(VII_A)$, 에브로티딘(Ebrotidine) 잔기;

에브로티딘에서와 같으나, $n = 0$, $R^1_5 = NH_2$ 및 $Z = N-SO_2NH_2$, 인, 파모티딘(Famotidine) 잔기;

에브로티딘에서와 같으나, $R^1_3 = -CH_2-N(CH_3)_2$, $R^1_5 = -NH-CH_3$ 및 $Z = CH-NO_2$ 인, 니자티딘(Nizatidine) 잔기;

니자티딘에서와 같으나, $X=$ 산소, 수소 R^1_7 및 자유 원자가 R^1_8 인 $Y=CR^1_7R^1_8$, R^1_4 는 자유원자가이고 R^1_8 과 이중결합을 형성하는, 라니티딘(Ranitidine) 잔기.

본 발명에 따른 조성물에 있어서 (A) 및 (B) 클래스들에 속하는 화합물의 이성체들도 사용될 수 있다.

본 발명에 따른 조성물에 있어서 상기 클래스들의 염 화합물은 최소한 니트레이트(nitrate) 이온 1몰/화합물을 포함한다. 바람직하게 니트레이트 이온 몰 및 전구체 사이의 비율은 1에 상당한다. 더 높은 몰의 비율을 가지는 염들은, 분자내에서 염화를 기본적으로 충분한 다른 아미노기들이 존재할 때, 얻어질 수 있다.

상기에서 언급한 클래스들에 속하는 염 전구체들은, "The Merck Index 12^a Ed."(1996년)에 기재된 방법에 따라서 제조되는데, 여기서 참조번호에 의해 완전히 구체화되어 있다.

본 발명의 염(salts)은 아래의 방법 중의 하나에 따라 제조될 수 있다.

염화되어질 수 있는 물질은, 예를 들면, 아세토니트릴(acetonitrile), 에틸아세테이트(ethyl acetate), 테트라하이드로푸란(tetrahydrofuran) 등, 바람직하게는 하이드록시기를 포함하지 않는, 유기용매에서 유리 염기 또는 용해 가능한 해당하는 염으로 이용가능할 때, 염은, 바람직하게 10%w/v 보다 높거나 같은 농도로 용매에서 물질을 용해하고, 화합물에서 존재하는 염화할 수 있는 아민기들의 물수에 대응하는 농축된 질산의 양을 첨가하는 것에 의해 제조된다. 질산은 같은 용매에서 희석되는 것이 바람직하다. 혼합물을 첨가하는 동안 및 첨가후 20°C ~ 0°C 범위의 온도로 냉각시키는 것이 바람직하다. 생성물은 일반적으로 여과에 의해 회수되고 그 용매로 세척된다.

반대로 물질이 용해성이 낮거나, 상기에서 언급한 용매들에서 용해성이 낮은 염을 이용할 때, 히드록시화된 용매들을 가지는 해당 혼합물이 사용될 수 있다. 그러한 용매들의 예는 메틸알코올, 에틸알코올 및 물이다. 첨전은, 질산을 첨가한 후 비극성 용매에, 이렇게 얹어진 혼합물을 희석하여 촉진될 수 있다.

출발물질이 염산으로 염화될 때, 화합물 용액에 질산은을 직접 첨가하여 질산을 가지는 염을 제조하는 것이 가능하다. 염화의 여과후에, 용액은 농축되고 질산염을 회수하기 위해 냉각된다.

출발물질이 염일 때, 나트륨 혹은 칼륨 탄산염 혹은 포화된 탄산수소염 용액, 또는 나트륨 또는 희석된 칼륨 수산화물 용액으로 처리하여 해당하는 염기를 유리시킬 수 있다. 그런 다음, 염은 건조되는 적절한 유기 용액(예. 할로겐화된 용매, 에스테르, 에테르)에 의해 그 다음에 추출되어진다. 유기 용액은 증발되고 그 다음에 아세토니트릴 또는 상기에 언급한 다른 용매에 염기를 용해하여 전술한 제조방법에 따라 진행한다.

본 발명의 조성물은, 향상된 위보호 활성으로 궤양 및 위 소화불량 치료에서 치료효율 및 그들의 일반적 및 국소적 양호함을 증가시켜서, 공지된 상술한 결합들에 비해, 포괄적인 전구체들의 약물-독성 상황(pharmaco-toxicological situation)을 향상시킨다는 것이 놀랍게도 발견하였다.

본 발명의 조성물은 일반적인 부형제(excipients)와 함께 이 분야에서 이미 공지된 기술에 따라 해당하는 약제조성물로 조제될 수 있다; 상기 공지기술들은 예를 들어 "레밍턴의 약학(Remington's Pharmaceutical Sciences) 15a Ed"에 기재되어 있다.

본 발명의 영 투여량은 그들의 (A) 및 (B) 클래스들의 전구체들의 종래 투여량이다.

본 발명의 다른 목적은, 종래의 위 보호제와, (A) 및 (B) 클래스의 화합물 또는 그들의 약제조성물들의 하나 또는 하나이상을 결합하여 얻을 수 있는 조성물이다. 예로서, 프로스타글란дин(prostaglandines), 비스무트 염(bismuth salts), 위장 점막에 병원성 미생물에 대한 활성 항생물질들이 언급될 수 있다. 놀랍게도 본 발명 조성물의 위 보호 활성도가 대단히 높다는 것이 발견되었다. 이로서, 공자의 위 보호제들이 본 발명의 화합물 또는 퍼뮬레이션과 결합되어 사용되어질 때 공자의 위 보호제의 바람직하지 않은 효과를 피할 수 있게 된다. 본 발명과의 결합에 있어서, 공자의 위 보호제의 양은 그들이 알려진 것에 비해 낮고, 바람직하지 않은 효과를 초래하지 않는다. 이 분야에 있어서 당업자들은, 이것은 공자의 위 보호제의 전형적인 부작용의 부재와 일치하기 때문에, 본 발명의 약제조성물과 결합되는 종래의 위보호제의 최대양을 쉽게 결정할 수 있다. 어떠한 경우에도 결합물에 사용될 수 있는 종래의 위 보호제의 양은 그 분야에서 알려진 결합물에 사용되는 것보다 더 낮다.

다음의 실시예들은 발명을 설명할 목적을 가지고 본 발명의 제한으로 여겨져서는 안된다.

실시예

실시예 1

시메티딘 질산염의 제조(Preparation of cimetidine nitrate salt)

시메티딘(cimetidine) 10g은 +4°C에서 냉각한 아세토니트릴/테트라하이드로푸란/물(acetonitrile/tetrahydrofuran/water)의 1 : 1 : 2 (부피에 의한 조성물) 혼합물 100ml에서 용해된다. 70% 질산의 2.5ml를 함유하고 있는 10ml 아세토니트릴 용액이 서서히 첨가된다. 용액은 생성물의 초기의 침전시까지 +4°C 온도를 유지하면서 에틸에테르로 희석된다. 몇시간 방치(rest) 후, 침전된 고체는 여과되어지고, 에틸에테르로 세척하고 건조되어진다. 시메티딘 일질산염(cimetidine mono-nitrate salt) 12.1g은 m.p. 158. -159°C(분해로)를 가지고 회수된다.

¹H-NMR (D₂O) : 8,55 (1H, s), 3,83 (2H, s), 3,32 (2H, s), 2,77 (3H, s), 2,68 (2H, t), 2,32 (3H, s).

원소 분석:

calc. (%) C 38,09 H 5,43 N 31,09 S 10,17

found (%) C 37,99 H 5,41 N 31,16 S 10,25

실시예 2

라니티딘 질산염의 제조(Preparation of ranitidine nitrate salt)

라니티딘 하이드로클로라이드(ranitidine hydrochloride) 5g은 +20°C에서 아세토니트릴/메틸 알코올(acetonitrile/methyl alcohol) 6 : 1 혼합물 140ml에 용해된다. 질산은 분말 4,2g이 첨가된다. 염화은 침전물은 여과되어지고, 침전물은 아세토니트릴/메틸 알코올의 6 : 1 용액으로 세척하고, 유기 상(phases)은 건조 잔기를 얻기 위해서 모아지고, 건조되고 처리된다. 라니티딘 일-질산 염(ranitidine mono-nitrate salt)에 해당하는 비결정의 고체 3,5g이 얻어질 수 있다.

¹H-NMR (D₂O) : 6,70 (1H, d), 6,40 (1H, d), 4,34 (2H, s), 3,83 (2H, s), 3,43 (2H, t), 2,93 (2H, m), 2,87 (9H, s).

calc. (%) C 41,37 H 6,14 N 18,56 S 8,50

found (%) C 41,12 H 6,20 N 18,44 S 8,38

약물학 테스트

실시례3

급성 독성(Acute Toxicity)

이전에 예들에서 다루어진 시메티딘 및 라니티딘 질산염의 각각 100 mg/Kg에 상당하는 일회 투여량이, 2% w/v 카르복시메틸셀룰로오스(carboxymethylcellulose) 혼탁액에서 경구법으로 도관을 통해 각 20g 무게의 10마리 쥐들의 그룹에 공급되었다.

동물들은 14일 동안 관찰되었다. 동물그룹 중 독성 증상이 나타난 쥐는 한마리 없었다고 보고되었다.

실시례 4

항-궤양 활성도(Anti-ulcer Activity)

항-궤양 활성도는 위장학(Gastroenterology) 77, 433-43면 1979의 "쥐들에 있어서 프로스타글란дин에 의한 세포보호. 알코올, HCl, NaOH, 고장성 NaCl 및 열상에 의해 발생되는 위 괴사의 예방"의 A. 로버트 등의 보고서에서 기술된 실험적 모델에 따라 평가된다.

전날 밤이후로 공복인 10마리 각 쥐들의 5개 그룹에, 무수 에틸 알코올(1 ml)의 공급 15분전, 경구법으로 공급되었다:

- 2% 카르복시메틸셀룰로오스 혼탁액 5ml/Kg.
- 2% 카르복시메틸셀룰로오스 혼탁액 5 ml/Kg에 시메티딘 50mg/Kg.
- 2% 카르복시메틸셀룰로오스 혼탁액 5ml/Kg에 시메티딘 나이트레이트 62,5 mg/Kg(시메티딘 50mg/Kg에 해

당하는)

- 2% 카르복시메틸셀룰로오스 혼탁액 5ml/Kg에 라니티딘 50mg/Kg.

- 2% 카르복시메틸셀룰로오스 혼탁액 5ml/Kg에 라니티딘 나이트레이트 60 mg/Kg(라니티딘으로 된 60 mg/Kg에 대응하는).

1시간 후에 동물들은 희생되었고 위의 병변 발생빈도가 평가되었다. 결과들은 표 1에서 보고되고 그들은 시메티딘 및 라니티딘 질산염은 해당 출발물질과 비교하여 향상된 위보호 활성도를 가지는 것으로 나타났다.

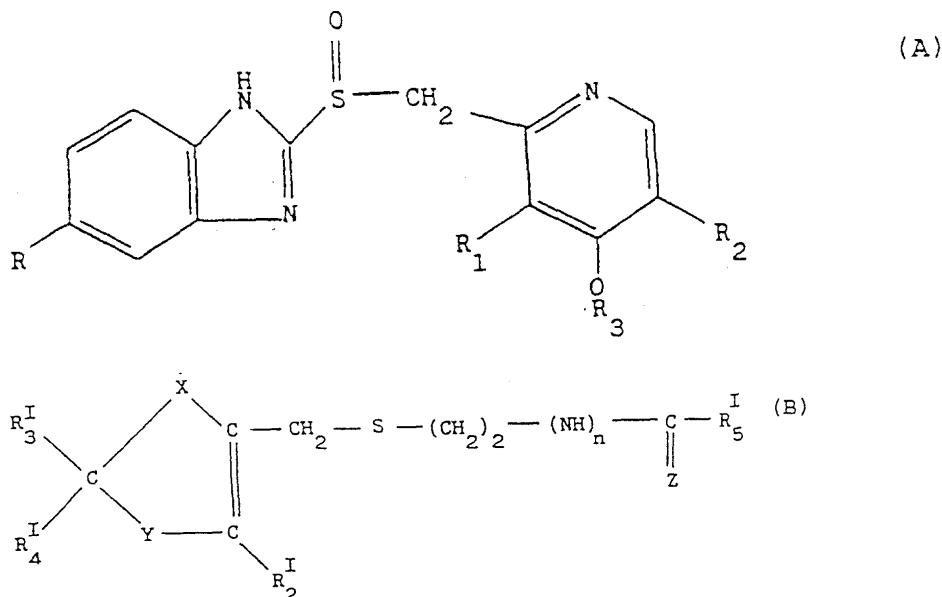
표 1

처치	위의 손상 (%)
부형제 Vehicle 시메티딘 시 메티딘.HNO ₃ 라니티딘 라니티딘.HNO ₃	100 100 50 80 40

(57) 청구의 범위

청구항 1

다음의 화합물을 클래스로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 성분들의 질산염:



(A) 클래스 화합물들에서:

R = H, OCH₃, OCHF₂;

R₁ = CH₃, OCH₃;

R₂ = H, CH₃;

R₃ = CH₃, CH₂-CF₃, (CH₂)₃-OCH₃;

(B) 클래스 화합물들에서:

서로 같거나 다른 R^I₃, R^I₄는 각각, 자유원자기, 수소, -N==C(NH₂)₂, -CH₂-N(CH₃)₂;

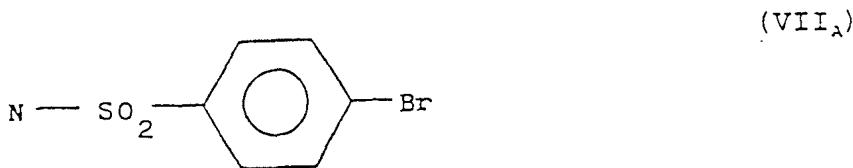
Y = S, N-R^I₆, C R^I₇ R^I₈;

X = O, S, N-R^I₁;

R^I₂ = H, CH₃;

n = 0, 1;

$Z = N-CN, N-SO_2NH_2, CH-NO_2$ 또는



$R'_5 = H, -NH-CH_3, NH_2;$

서로 같거나 다른 R'_6, R'_7, R'_8, R'_1 은 자유원자가, 수소.

청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 (A)의 화합물에서, $R = OCH_3, R_1 = CH_3, R_2 = CH_3, R_3 = CH_3$ 인 오메프라졸(Omeprazole) 잔기;

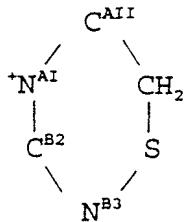
오메프라졸에서와 같으나, $R = OCHF_2, R_1 = OCH_3, R_2 = H$ 인, 판토프라졸(Pantoprazole) 잔기;

오메프라졸에서와 같으나, $R = H, R_2 = H, R_3 = (CH_2)_3-OCH_3$ 인, 라베프라졸(Rabeprazole) 잔기;

라베프라졸에서와 같으나, $R_3 = CH_2-CF_3$ 인 란소프라졸(Lansoprazole) 잔기인 염들(Salts).

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, (A) 화학식 화합물들은 산 환경하에서 전구체를 처리함으로써 얻을 수 있고, 다음의 분자내 고리를 가지는 염들(Salts):



여기서 N^{A1} 및 C^{AII} 는 각각, 피리딘 고리의 1 및 2 위치에 질소 및 탄소 원자이고, C^{B2} 과 N^{B3} 는 각각, 이미다졸(imidazole) 고리의 2 및 3 위치에 탄소 및 질소 원자임.

청구항 4

제1항에 있어서, 화학식 (B)에서, 자유원자가 R'_1 인 $X = N-R'_1, R'_6 = H$ 인 $Y = N-R'_6, R'_3 = H, R'_4$ 은 자유원자가이고 R'_1 과 이중결합을 형성하고, $R'_2 = CH_3, n=1, R'_5 = -NH-CH_3, Z = N-CN$ 인 시메티딘(Cimetidine) 잔기;

화학식 (B)에서 자유원자가 R'_1 인 $X = N-R'_1, Y = S, R'_3 = -N==C(NH_2)_2, R'_4$ 은 자유원자가이고 R'_1 과 이중결합을 형성하고, $R'_2 = H, n=1, R'_5 = H, Z = (VII_A)$ 인, 에브로티딘(Ebrotidine) 잔기;

에브로티딘에서와 같으나, $n=0, R'_5 = NH_2$ 및 $Z = N-SO_2NH_2$ 인, 파모티딘(Famotidine) 잔기;

에브로티딘에서와 같으나, $R'_3 = -CH_2-N(CH_3)_2, R'_5 = -NH-CH_3$ 및 $Z = CH-NO_2$ 인, 니자티딘(Nizatidine) 잔기;

니자티딘에서와 같으나, $X =$ 산소, 수소 R'_7 이고 자유원자가 R'_8 인 $R'_7R'_8, R'_4$ 는 자유원자가이고 R'_7 과 이중결합을 형성하는, 라니티딘(Ranitidine) 잔기인 염들(Salts).

청구항 5

제1항 내지 제4항에 있어서, (A) 및 (B) 클래스들에 속하는 화합물의 하나 또는 그 이상의 이성체를 함유하는 질산염(Nitrate salts).

청구항 6

제1항 내지 제5항에 있어서, (A) 및 (B) 클래스들의 염 화합물은 니트레이트 이온의 1올 /화합물 몰을 최소한 함유하는 염들(Salts).

청구항 7

제1항 내지 제6항에 따른 질산염의 약제조성을.

청구항 8

약제로서 사용하기 위한 제1항 내지 제7항에 따른 질산염 및 약제조성을.

청구항 9

위 소화불량 및 궤양 치료를 위한 약제 제조를 위한 제8항에 따른 염들 및 조성물들의 용도.

청구항 10

제8항 내지 제9항에 있어서, 염과 약제조성물의 투여량은 (A) 및 (B) 클래스 전구체의 종래의 투여량인 용도.

청구항 11

종래의 위 보호제와 청구항 1-10항에 따른 (A) 및 (B) 클래스 화합물 또는 그들의 약제조성물의 하나 또는 그 이상 질산염들을 결합시켜서 얻을 수 있는 조성물들.

청구항 12

제11항에 있어서, 종래의 위보호제들은 프로스타글란дин, 비스무트 염 및 항생물질로부터 선택되는 조성물들.

청구항 13

궤양 및 소화불량 재발 치료 및 예방을 위한 약제 제조를 위한 제11항 내지 제12항에 따른 조성물의 용도.

청구항 14

히드록시기를 포함하지 않는 유기 용매에서 염화된 물질은, 자유염기로서 혹은 용해할 수 있는 해당 염으로서 이용가능할 때, 염은, 10% w/v 보다 높거나 동등한 농도로 용매에서 물질을 용해하고, 화합물에 존재하는 염화할 수 있는 아민기의 물에 대응하는 농축된 질산 양을 첨가하고, 20°C~0°C 범위의 온도로 첨가 반응 동안에 혹은 후에 냉각하고, 여과에 의해 생성물을 회수하는 것에 의해 제조되는 청구항 1항 내지 6 항에 따른 질산염의 제조방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 물질이 용해성이 낮거나 또는 상기에 언급한 용매에서 용해성이 낮은 염으로 이용가능할 때, 히드록시된 용매와의 해당 혼합물이 사용되고 침전은 질산 첨가반응 후에, 비극성 용매로 그렇게 얹어진 혼합물을 희석하는 것에 의해 촉진되는 방법.

청구항 16

제14항 내지 제15항에 있어서, 출발물질이 염산(hydrochloric acid)에 염화할 때, 질산의 염은 직접적으로 화합물 용액에 질산은을 첨가하고, 염화은을 여과하는 것에 의해 제조되고, 용액은 그 다음에 농축되고 질산염을 회수하기 위해 냉각되는 방법.

청구항 17

출발물질이 염일 때, 해당염기는, 적절한 유기 용매로 염기를 추출하고 제14항 또는 제15항에서 언급한 질산염을 제조하는 방법에 따른 것에 의해, 나트륨 혹은 칼륨 탄산염 혹은 탄산수소염 포화용액으로 또는 나트륨 혹은 칼륨 수산화물 희석 용액으로, 처리하여 유리되어지는 제1항 내지 제6항에 따른 질산염의 제조방법.