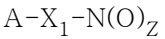


요약

항염증, 진통성 및 항혈전 활성을 갖는 약물로서 사용하기 위한 다음 화학식 1의 화합물들의 유기 또는 무기염들:

(화학식 1)



여기서, A는 $R(COX_u)_t$ (t는 0 또는 1이고; u는 0 또는 1이고, X는 O, NH, NR_{1C} (여기서 R_{1C} 는 C_1-C_{10} 알킬이고, R은 R_1 이 바람직하게 $-CO-$ 에 대해 오르토위치에 있는 아세톡시인 Ia)이고 R_2 는 수소 또는 아세틸살리실산 유도체들임)); X_1 은 화학식 B이고, Y는 적어도 하나의 염화된 질소원자를 함유하는 고리임

명세서

기술분야

본 발명은 항염증성, 진통성 및 항혈전 활성을 갖는 새로운 생성물들에 관한 것이다.

특히, 본 발명은 시클로-옥시제나제(COX) 억제제에 관한 것이다.

또한 FANS(스테로이드 계통이 아닌 항염증 약제)으로도 알려진 NSAIDs(Non steroid antiinflammatory drugs)의 항염증성 및 항혈전 효능은, 특히 그들의 내성(tolerability)은 제외하고 염증부위 및 건강한 조직에서 시클로-옥시제나제(COX)의 억제활성에 의해 상당히 영향을 받는 것으로 알려져 있다.

예를 들어 FASEB Journal 1, 89, 1987; Bich. Biophys. Acta 1083, 1, 1991를 참조할 수 있다. 이들 생성물들의 단점은, 이미 USP 5,861,426에 기술되어 있는 것과 같이 그들이 유독성이라는 점이다.

상기 특허에 기술된 니트로유도체 화합물들은, 또한 알려져 있고, 시클로옥시제나제 억제에서 높은 효능 및 낮은 독성을 가진다. 그러나, 이들 화합물들은 그들 분자들 자체의 화학적-물리적 및 구조적 특성들과 관련된 몇가지 단점들을 나타내고, 후자는 매우 친유성이어서 물에서 낮은 용해성을 가진다. 용해화 공정은 흡수 및 효과기(effector)와의 작용을 위해 결정적이라는 것이 주지되어 있다. 낮은 용해도는 일반적으로 일정하지 않고 예측할 수 없는 효능과 관련되어 정확한 약용량학을 설정하기 어렵다. 실제, 상술한 변화가능성을 수용하기 위해 더 높은 용량을 투여할 필요가 있다. 그 단점은 부작용 발생빈도가 높아지는 위험이다. 상기 특허출원의 니트로유도체의 낮은 용해도와 관련된 다른 불리한 점은 제제화되기 어렵다는 것이다. 물에서의 분자의 용해도가 약력학 및 약동학적 공정에 영향을 미치는 가장 중요한 특성들 중 하나라는 것이 잘 알려져 있다. 예를 들어 특히 정맥내 경로에 의한 비경구적 투여를 위해, 약제들은 용액에서 제제화되어야 한다. 이들 용도들에 대해 만족스럽지 못할 때, 용해도를 증가시키기 위해 적절한 용매들 및/또는 부형제들의 선택이 결정적이고, 예를 들어 후자 중에서, 계면활성제 등이 언급될 수 있다. 이것은 부형제 내성과 관련되어 독성학적 면에서 단점을 초래하고; 그외 예를 들어 주지된 바와 같이 용혈(haemolysis) 또는 혈액성분과의 불화합성을 초래해서는 안되는 정맥내제제(intravenous formulation)에서의 다른 단점들이 있다. 그외 계면활성제 및 비극성용매들은 자극성일 수 있다는 것이 잘 알려져 있는 것을 주목할 필요가 있다. 예를 들어 J.Pharm.Science 72, 1014, 1983를 참조할 수 있다.

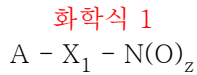
0.1% 트윈(Tween) 80 및 1% 디메틸설폭사이드가 특허출원 WO 95/30641에 기술된 항염증성 화합물들의 니트록시유도체들을 현탁시키기 위해 사용되는 출원인에 의해 실시된 실험들은, 이들 물질들이 위점막에 대해 자극적이라는 것을 보여주었다.

종래기술의 상기 언급된 화합물들과 다른 본 발명의 유도체들은, 용액 또는 현탁액을 얻기 위해 제약학적 기술에서 통상 사용되는 물질을 이용하지 않고 용해될 수 있고, 종래기술 니트록시 유도체들의 활성을 유지 또는 더 나아가 개선할 수 있다는 것을 예기치 않게 발견되었다. 본 발명의 화합물의 추가 장점은, 자극효과를 초래하거나 유도할 수 있는 예를 들어 전술한 부형제들을 제제에 첨가하는 것을 회피할 수 있다는 것이다.

본 출원에서 기술된 항염증성 생성물들은, 낮은 독성 및 약물생체반응학적으로 양호한 반응과 결합된 높은 시클로-옥시제나제 억제활성을 가지고, 더욱이 더 나은 전신 흡수도를 갖는다.

FANS 항염증성 및 항혈전성 효능에 영향을 미치는 인자들은 다양한 변수들에 의해 좌우되어, 예를 들어 흡수된 산물들의 분율, 약동학적 활성, 독성 및 COX 억제제 특성들과 같은 약물생체반응 및 대부분 것들을 예견할 수 없고, 어떤 가정도 반응의 다양성을 예견 또는 제한할 수 없기 때문에, 이것은 상당히 놀랍고 예기치 못한 것이다.

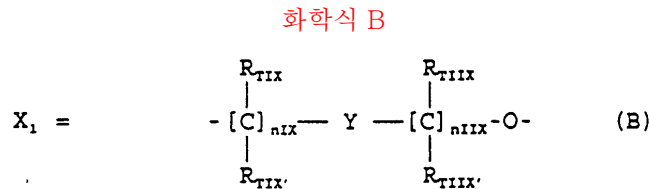
본 발명의 목적은, 약제 특히 항염증 및 항혈전성 약제로서 사용하기 위한 다음 화학식 1(일반식)의 화합물 또는 그 화합물의 유기 혹은 무기 염들을 제공하는 것이다.



여기서 z는 정수이고, 1 또는 2, 바람직하게는 2이고;

A = R(COX_u)_t, 여기서 t는 0 또는 1의 정수이고; u는 0 또는 1이고;

X = 0, NH, NR_{1C}, 여기서 R_{1C}는 선형 또는 분지형 C₁-C₁₀ 알킬이고;



여기서, nIX는 0과 3 사이의 정수이고, 바람직하게는 1이고;

nIIX는 1과 3 사이의 정수이고, 바람직하게는 1이고;

서로 동일하거나 다른 R_{TIX}, R_{TIX'}, R_{TIIIX}, R_{TIIIX'}는 H 또는 선형 혹은 분지형 C₁-C₄ 알킬; 바람직하게 R_{TIX}, R_{TIX'}, R_{TIIIX}, R_{TIIIX'}는 H이고;

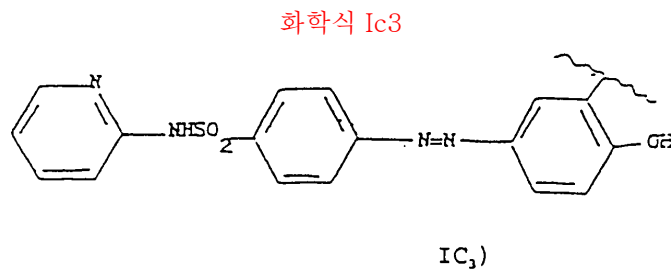
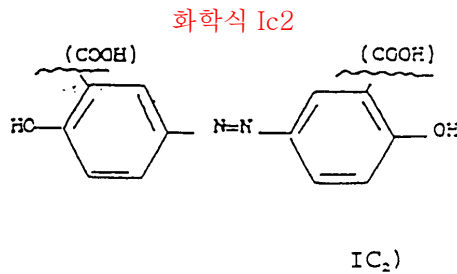
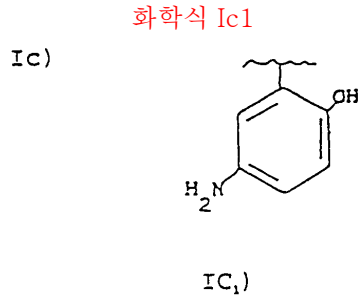
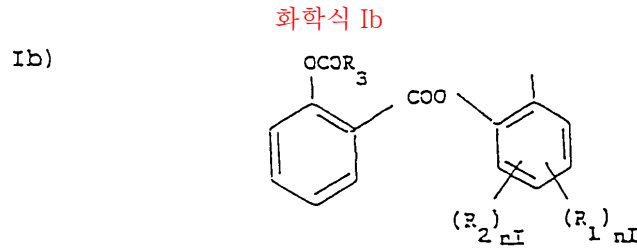
Y는 적어도 하나의 조염성 질소원자를 함유하는 고리이고;

바람직하게 Y는, 바람직하게 5 또는 6 원자들을 갖고, 적어도 1 또는 2의 질소원자들을 함유하고, 바람직하게는 1 또는 2의 질소원자들을 함유하는 포화 혹은 불포화 또는 방향족 헤테로고리이고;

R은 다음 그룹들에서 선택되고;

그룹 I) 여기서 t = 1 이고 u = 1임





여기서 R_1 은 $OCOR_3$ 이고; 여기서 R_3 는 메틸, 에틸 또는 선형 또는 분지형 C_3-C_5 알킬, 또는 방향족일 수 있는 5 또는 6의 원자를 갖는 단일고리를 갖고, 부분적 또는 전체적으로 수소처리되고, O, N 및 S에서 독립적으로 선택되는 하나 이상의 헤테로-원자들을 함유하는 헤테로고리의 잔기이고;

R_2 는 수소, 히드록시, 할로젠, 선형 또는 가능할 때 분지형 C_1-C_4 알킬, 선형 또는 가능할 때 분지형 C_1-C_4 알콕실; 선형 또는 가능할 때 분지형 C_1-C_4 퍼플루오로알킬, 예를 들어 트리플루오로메틸; 니트로, 아미노, 모노, 또는 디- (C_{1-4}) 알킬 아미노이고;

nI 는 0 또는 1의 정수이고;

바람직하게 화학식 Ia의 화합물에서 X는 O 또는 NH이고, R_1 은 바람직하게 $-CO-$ 에 대해 오르토위치에서 아세톡시이고, R_2 는 수소이고; $X_1R_{TIX} = R_{TIX'} = R_{TIIIX} = R_{TIIIX'} = H$, $n_{IX} = n_{IIX} = 1$ 그리고 Y는 6원자들을 갖고, 하나의 질소원자를 함유하는 방향족고리이고, 상기 방향족고리는 2 및 6 위치에서 2의 자유원자를 갖는다.

바람직하게 화학식 Ib의 화합물에서 $R_3 = CH_3$, $nI = 0$, X는 O이고, X_1 은 Ia)에 대해 상기에서 정의한 것과 같고; 이 경우 Ib)는 아세틸살리실산의 잔기이다.

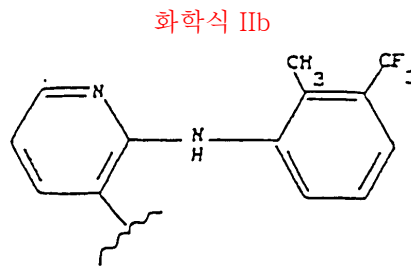
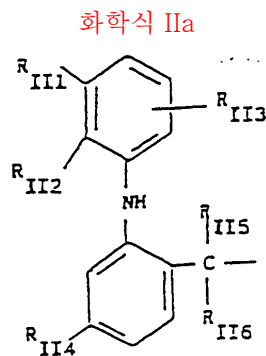
화학식 Ic1의 화합물 Ic)는, 원자가가 -COOH로 포화될 때 예를 들어 메살아민과 같은 5-아미노살리실산 유도체(5-아미노-2-히드록시벤조산)이다.

화학식 Ic2의 화합물에서, 2개의 카르복실기 중 적어도 하나는 본 발명의 화합물을 획득하기 위해 반응된다. 양 카르복실기가 반응될 때, 이작용기 화합물이 획득된다. 이원자가가 -COOH로 포화될 때, 올살아진으로 알려진 화합물이 획득된다. 이원자가 중 하나가 -COOH 대신에 -CONHCH₂-CH₂-COOH로 포화될 때, 그 화합물은 발살아지드로 알려져 있고, 여기서 동일한 방향족 고리에서 오르토위치에 있는 -OH는 H로 치환된다.

화학식 IC3의 화합물은 설팔아진으로 알려져 있다: 자유원자가가 -COOH로 포화될 때, 2-히드록시-5-[(2-피리디닐아미노)설포닐]페닐]아조]벤조산.

바람직한 Ic) 화합물들은 X = O이고 u = 1이고;

그룹 II) 여기서 t = 1, u = 1



여기서 R_{II5}는 H, 선형 또는 가능할 때 분지형 C₁-C₃ 알킬;

R_{II6}은 R_{II5}와 동일한 의미를 갖거나 R_{II5}이 H일 때 벤질일 수 있고;

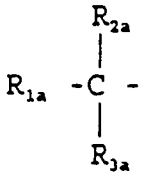
R_{III1}, R_{III2} 및 R_{III3}은 독립적으로 수소, 선형 또는 가능할 때 분지형 C₁-C₆ 알킬 또는 선형 또는 가능할 때 분지형 C₁-C₆ 알콕시 또는 Cl, F, Br이고;

R_{II4}는 R_{III1} 또는 브롬이고;

NH에 대해 오르토 위치에서 R_{III1}, R_{II4}은 수소이고 R_{III2}, R_{III3}은 염소인 화합물이 바람직하고; R_{II5}, R_{II6}은 H이고, X는 O이고, X₁은 화학식 Ia의 화합물들에 대해 상기에서 정의한 것과 같고;

화학식 IIb는 2-[(2-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]아미노]-3-피리딘카르복실]산의 잔기이고, -COOH기가 존재할 때 그 화합물은 플루니신(flunixin)으로 알려져 있고;

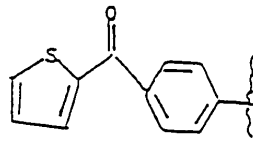
그룹 III) 여기서 t = 1, u = 1이고 R은 다음과 같고



여기서, R_{2a} 및 R_{3a}는, 2개 중에 하나가 알릴일 때 나머지는 H라는 조건하에 H, 선형 또는 가능할 때 분지형 C₁ - C₁₂ 알킬 또는 알릴이고, 바람직하게는 R_{2a}는 H, C₁-C₄ 알킬이고, R_{3a}는 H이고;

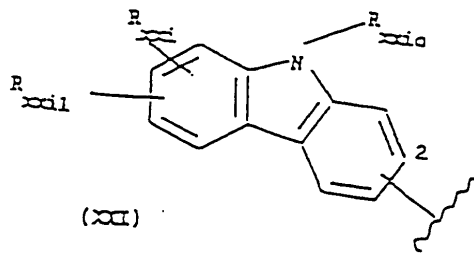
R_{1a}는 다음에서 선택되고,

화학식 II



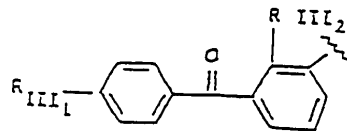
(II)

화학식 XXI



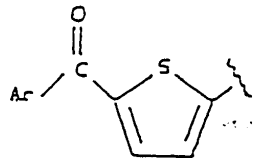
(XXI)

화학식 IV



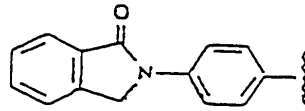
(IV)

화학식 XXXV



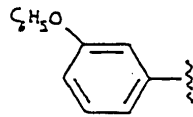
(XXXV)

화학식 VI



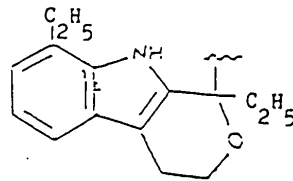
(VI)

화학식 VII



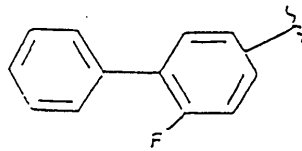
(VII)

화학식 VIII



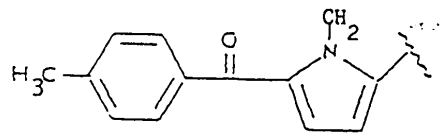
(VIII)

화학식 IX



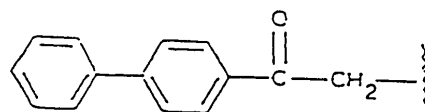
(IX)

화학식 X



(X)

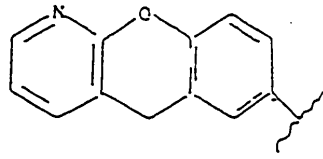
화학식 III



(III)

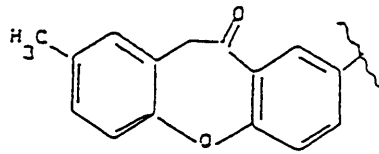
III D)R_{1a}는 다음 식들에 대응된다:

화학식 IIIa



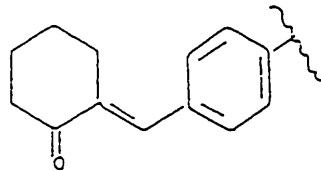
(IIIa)

화학식 XXX



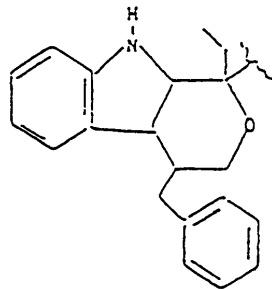
(XXX)

화학식 XXXI



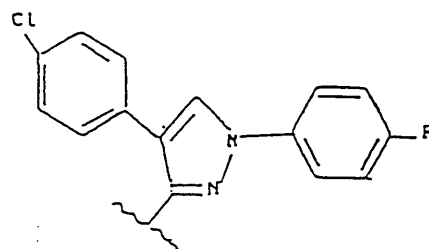
(XXXI)

화학식 XXXII



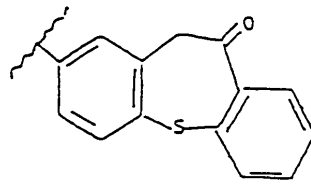
(XXXII)

화학식 XXXIII



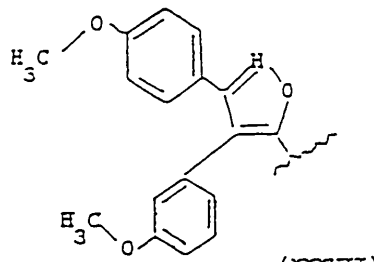
(XXXIII)

화학식 XXXVI



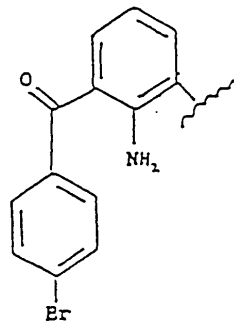
(XXXVI)

화학식 XXXVII



(XXXVII)

화학식 XII



(XII)

여기서 의미들은 다음과 같다:

R_{1a}가 화학식 IV에서 정의된 것과 같고, 케토프로펜 잔기일 때;

R_{III1}은 H이고;

R_{III2}은 H, 히드록시이고;

R_{III1} 및 R_{III2}은 H이고, R_{3a}는 H이고, R_{2a}는 메틸이고, X = O인 화합물이 바람직하고;

R_{1a}는 화학식 XXI에서 정의된 것과 같고, 카프로펜 잔기일 때;

R_{XXIo}는 H, 1 내지 6의 C 원자들을 갖는 선형 또는 가능할 때 분지형 알킬, 할로젠, 벤질 또는 할로벤질, 벤조일 또는 할로 벤조일로 선택적으로 치환된, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 카르복시알킬, C₁-C₆ 알칸오일에 결합된 C₁-C₆ 알콕시카르보닐이고;

R_{XXi} 은 H, 할로젠, 히드록시, CN, 선택적으로 OH기를 함유하는 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 아세틸, 벤질옥시, R_{XXi2} 는 C_1-C_6 알킬인 SR_{XXi2} ; C_1-C_3 퍼플루오로알킬; OH기, NO_2 , 아미노를 선택적으로 갖는 C_1-C_6 카르복실알킬; 설파오일, C_1-C_6 알킬과의 디-알킬 설파오일, 또는 C_1-C_3 알킬과의 디플루오로알킬설파오일;

R_{XXi1} 은 할로젠, CN, 하나 이상의 OH기를 함유하는 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 아세틸, 아세트아미드, 벤질옥시, R_{III3} 가 상기 정의된 것과 같은 SR_{III3} , C_1-C_3 퍼플루오로알킬, 히드록시, C_1-C_6 카르복실알킬, NO_2 , 아미노, 모노- 또는 디-알킬-아미노 C_1-C_6 ; 상기 정의된 것과 같은 설파오일, 디-알킬 설파오일 C_1-C_6 또는 디-플루오로알킬설파오일이고; 또는 R_{XXi1} 와 함께 R_{XXi} 은 C_1-C_6 알킬렌 디옥시이고;

R_{XXi0} 가 H이고, 결합가교(linking bridge)는 위치 2에 있고, R_{XXi} 는 H이고, R_{XXi1} 은 염소이고 질소에 대해 파라 위치에 있는 화합물이 바람직하고;

R_{3a} 는 H이고, R_{2a} 는 메틸이고 X는 O이고;

R_{1a} 는 화학식 XXXV에서 정의된 것과 같고, 티아프로펜산의 잔기일 때;

Ar은 페닐, 할로젠, 알칸오일 및 C_1-C_6 알콕시로 선택적으로 모노 또는 폴리 치환된 히드록시페닐, C_1-C_6 트리알킬, 바람직하게는 C_1-C_3 , 시클로펜틸, 시클로헥실 시클로헵틸, 티에닐, 선택적으로 OH를 함유하는 푸릴, 피리딜이고;

화학식 XXXV의 바람직한 화합물은, Ar이 페닐, R_{3a} 가 H이고, R_{2a} 가 메틸이고 X는 O인 화합물이고;

R_{1a} 가 바람직한 것으로 나타내어진 화학식 II에서 정의된 것과 같고, 서프로펜(suprofen) 잔기일 때, 참고문헌으로 여기에 결합되어 있는 USP 4,035,376에 기술되어 있고 그에 따라 수득되는 것과 같이 여기서 R_{3a} 는 H이고, R_{2a} 가 메틸이고 X = O이고;

R_{1a} 는 화학식 VI에서 정의된 것과 같을 때, 여기에 참고문헌으로 결합되어 있는 USP 3,997,669에 기술되어 있고, 그에 따라 수득되는 것과 같이, R은 $R_{2a} = H$ 및 $R_{3a} = CH_3$ 일 때 인도프로펜의 잔기이고; R_{2a} 가 H이고 $R_{3a} = C_2H_5$ 일 때 인도부펜의 잔기이고; X = O이고;

R_{1a} 는 화학식 VIII에서 정의된 것과 같을 때, 여기서 참고문헌으로 결합되어 있는 USP 3,843,681에 기술되어 있고 그에 따라 수득되는 것과 같이 R은 $R_{2a} = R_{3a} = H$ 일 때 에토돌락의 잔기이고, X = O이고;

R_{1a} 는 화학식 VII에서 정의된 것과 같을 때, 여기서 참고문헌으로 결합되어 있는 USP 3,600,437에 기술되어 있고 그에 따라 수득되는 것과 같이 R은 $R_{3a} = H$, $R_{2a} = CH_3$ 일 때 페노프로펜의 잔기이고, X = O이고;

R_{1a} 는 화학식 III에서 정의된 것과 같을 때, 여기서 참고문헌으로 결합되어 있는 USP 3,784,701에 기술되어 있고 그에 따라 수득되는 것과 같이 R은 $R_{2a} = R_{3a} = H$ 일 때 펜부펜의 잔기이고, X = O이고;

R_{1a} 는 화학식 IX에서 정의된 것과 같을 때, R은 $R_{3a} = H$, $R_{2a} = CH_3$ 일 때 프리비프로펜(flurbiprofen)의 잔기이고, X = O이고;

R_{1a} 는 화학식 X에서 정의된 것과 같을 때, 여기서 참고문헌으로 결합되어 있는 FR 1,574,570에 기술되어 있고 그에 따라 수득되는 것과 같이 R은 $R_{2a} = R_{3a} = H$ 일 때 톨메틴의 잔기이고, X = O이고;

그룹 IID)에서 R_{1a}는 다음 식들에 대응된다: - IIIa), R_{2a} = H 및 R_{3a} = CH₃일 때 프라노프로펜의 잔기가 수득되고: α-메틸-5H-[1]벤조피라노-[2,3-b]피리딘-7-아세트산; 바람직한 화합물에서 R_{2a} = H, R_{3a} = CH₃, u = 1 및 X = O;

- (XXX), R_{2a} = H 및 R_{3a} = CH₃ 일 때, 버모프로펜(bermoprofen) 잔기가 수득된다: 디벤즈[b,f]옥세핀-2-아세트산; 바람직한 화합물에서 R_{2a} = H, R_{3a} = CH₃, u = 1 및 X = O이고;

- (XXXI), R_{2a} = H 및 R_{3a} = CH₃일 때, R은 화합물 CS-670의 라디칼이고: 2-[4-(2-옥소-1-시클로헥실이텐 메틸)페닐]프로피온산; 바람직한 화합물은 R_{2a} = H, R_{3a} = CH₃, u = 1 및 X = O을 가지고;

- (XXXII), R_{2a} = R_{3a} = H일 때 페메들락잔기가 수득되고; 바람직한 화합물은 R_{2a} = R_{3a} = H, u = 1 및 X = O을 가지고;

- (XXXIII), R_{2a} = R_{3a} = H일 때 피라졸락잔기가 수득되고: 4-(4-클로로페닐)-1-(4-플루오로페닐)-3-피라졸산의 유도체;

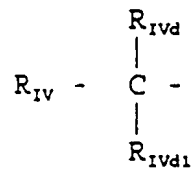
바람직한 화합물들은 R_{2a} = R_{3a} = H, u = 1 및 X = O을 가지고:

- (XXXVI), R_{2a} = H, R_{3a} = CH₃일 때 잘토프로펜잔기가 수득되고; 잔기가 히드록시기 또는 아민기 또는 카르복실작용기로 포화될 때 그 화합물은 디벤조티에핀 유도체로서 알려져 있고; 바람직한 화합물들은 R_{2a} = H, R_{3a} = CH₃, u = 1 및 X = O을 가지고;

- (XXXVII), R_{2a} = R_{3a} = H일 때 모페졸락잔기가 수득되고; 잔기가 CH₂-COOH일 때, 3,4-디(p-메톡시페닐)이소자졸(isoxazol)-5-아세트산; 바람직한 화합물들에서 R_{2a} = R_{3a} = H, t = 1 및 X = O임.

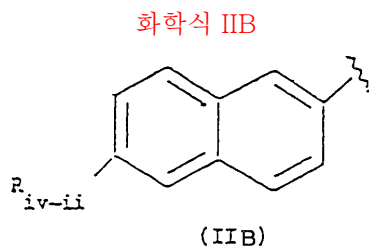
- (XII), R_{2a} = R_{3a} = H일 때 브롬페낙잔기가 수득되고; 2-아미노-3-(4-브로모벤조일)벤젠아세트산; 바람직한 화합물들은 u = 1, t = 1, X = O, R_{2a} = R_{3a} = H; 또는 t = 0을 가짐;

그룹 (IV)에서 t = 1, u = 1, R은 다음과 같고

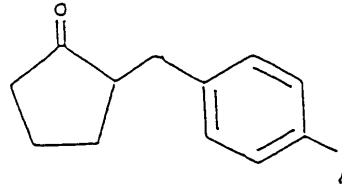


여기서, R_{IVd} 및 R_{IVd1}은 적어도 하나가 H이고 다른 하나는 선형 또는 가능할 때 분지형 C₁ - C₆ 알킬, 바람직하게 C₁ 및 C₂ 또는 1 내지 6의 C 원자들을 갖는 알킬을 갖는 디플루오로알킬이고, C₁이 바람직하고, 또는 R_{IVd} 및 R_{IVd1}은 함께 메틸렌기를 형성하고;

R_{IV}는 다음 의미를 갖는다:

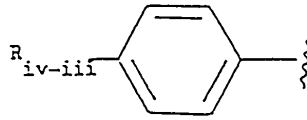


화학식 XB



(XB)

화학식 IIIB



(IIIB)

여기서 그룹 IV)의 화합물은 다음 의미를 갖는다: 화학식 IIIB에서

R_{iv-ii}는 C₁ - C₆ 알킬, C₃ - C₇ 시클로알킬, C₁ - C₇ 알콕시메틸, C₁ - C₃ 트리플루오로알킬, 비닐, 에틸, 할로젠, C₁ - C₆ 알콕시, C₁ - C₇ 알킬을 갖는 디플루오로알콕시, C₁ - C₇ 알콕시메틸옥시, C₁ - C₇ 알킬을 갖는 알킬티오메틸옥시, C₁ - C₇ 알킬을 갖는 알킬메틸티오, 시아노, 디플루오로메틸티오, 페닐- 또는 C₁ - C₈ 알킬로 치환된 페닐알킬이고; 바람직하게 R_{iv-ii}는 CH₃O- 이고, R_{IVd}는 H이고 R_{IVd1}은 CH₃이고 나프록센잔기로 알려져 있고;

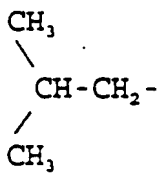
X = O이고 X₁는 Ia)에 대해 상기에서 정의된 것과 같고;

USP 4,161,538에 기술되어 있는 옥소프로펜잔기가 나타난 화학식 XB에서, R_{IVd}가 H이고 R_{IVd1}이 CH₃이고, X = O이고 X₁는 Ia)에 대해 상기에서 정의된 것과 같은 화합물이 바람직하고;

화학식 IIIB에서:

R_{iv-iii}는 C₂-C₅ 알킬, 가능한 때 선택적으로 분지된 C₂ 및 C₃ 알킬옥시, 알릴옥시, 페녹시, 페닐티오, C₁-C₂ 알킬로 위치 1에서 선택적으로 치환된 5 내지 7 원자들의 시클로알킬;

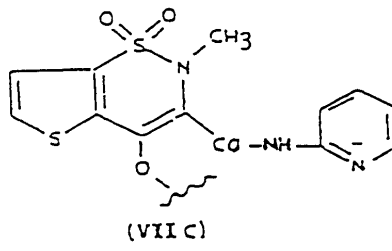
R_{iv-iii}이



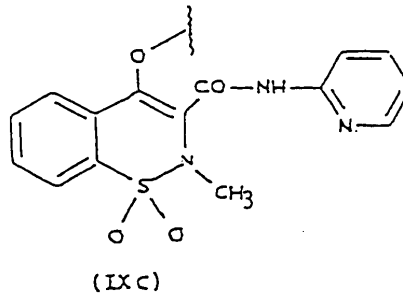
이고, R_{IVd} = H, R_{IVd1}은 CH₃인 화합물이 바람직하고, 이 화합물은 이부프로펜잔기로서 알려져 있고; X = O이고 X₁는 Ia)에 대해 상기에서 정의된 것과 같고;

그룹 V)

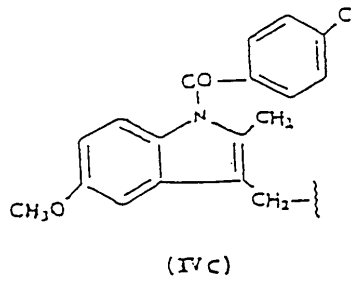
화학식 VIIC



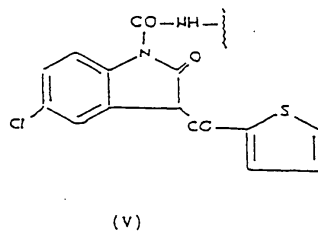
화학식 IXc



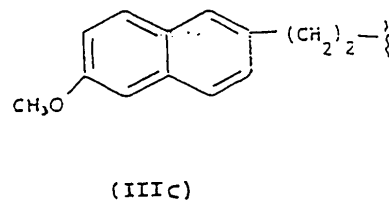
화학식 IVc



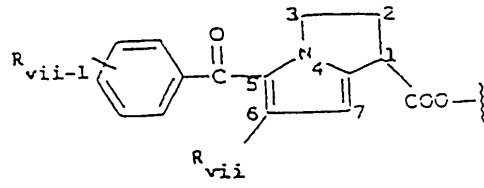
화학식 V



화학식 IIIC



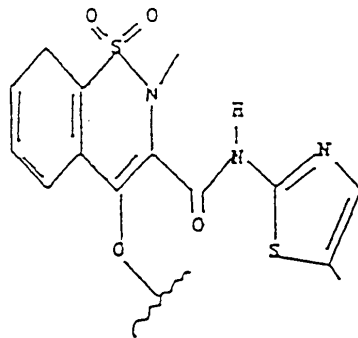
화학식 IIC



(IIC)

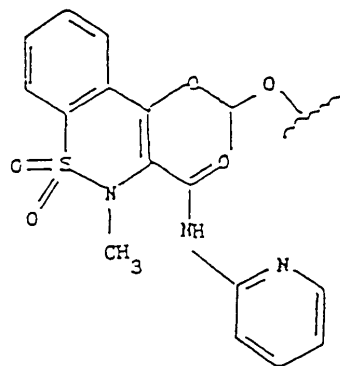
그룹 VE)

화학식 XC



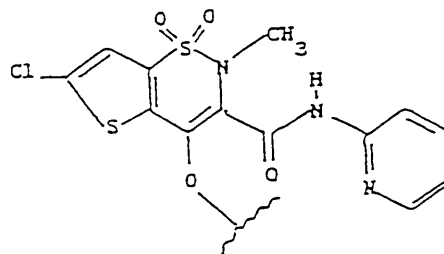
(XC)

화학식 XI



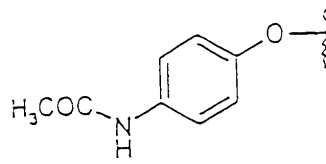
(XI)

화학식 XIII



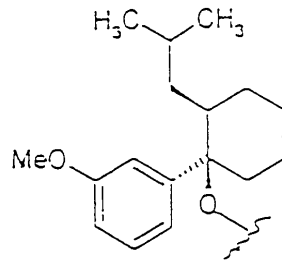
(XIII)

화학식 XXXX



(XXXX)

화학식 XXXXI



(XXXXI)

그룹 V)에서, 화합물들은 다음 의미를 갖는다:

R은 화학식 IIC이고,

R_{vii}는 H 또는 선형 또는 가능할 때 분지형 C₁-C₄ 알킬;

R_{vii-1}는 R_{vii} 또는 선형 또는 가능할 때 분지형 C₁-C₄ 알콕시; Cl, F, Br; R_{vii-1}의 위치는 오르토, 또는 메타, 또는 파라이고;

알려진 케토로락의 잔기가 바람직하고, 여기서 R_{vii} 및 R_{vii-1}은 H이고, A = R(A는 화학식 1(A-X₁-NO₂)의 그룹임) 및 t = O;

R이, 여기에 참고문헌으로 결합되어 있는 USP 4,556,672에 기술되어 있고 그에 따라 취득되는 것과 같이 공지의 테니덱 잔기가 언급되는 화학식 V일 때;

화학식 V의 이들 화합물에서 A = R 및 t = O,

R이, 여기에 참고문헌으로 결합되어 있는 DE 2,537,070에 기술되어 있고 그에 따라 취득되는 것과 같이 공지의 테녹시캄 잔기가 언급되는 화학식 VIIC일 때, A는 RCO이고, t = 1 u = 0 또는 A는 R이고 t = 0;

R이 화학식 IXC일 때, 여기서 A = R 및 t = O, 또는 t = 1 및 u = 0인 A = RCO이고, 여기에 참고문헌으로 결합되어 있는 USP 3,591,584에 기술되어 있고 그에 따라 취득되는 것과 같이 공지의 피록시캄의 잔기로 나타내지고;

R은, 여기에 참고문헌으로 결합되어 있는 USP 4,061,779에 기술되어 있고 그에 따라 취득되는 것과 같이 공지의 나부메톤 잔기가 나타내지는 화학식 IIIC일 때, 여기서 A = RCOO, t = 1 및 u = 0 또는 1; 또는 t = 0 및 A = R이고;

R은, 여기에 참고문헌으로 결합되어 있는 USP 3,161,654에 기술되어 있고 그에 따라 취득되는 것과 같이 공지의 인도메타신 잔기로 나타내지는 화학식 IVC일 때, 여기서 A = RCOO, t = 1 및 u = 1이고;

R이 화학식 XC일 때, 잔기 X가 메록시캄으로 알려져 있고;

바람직한 화합물들은 A = RCO, t = 1 및 u = 0인 화합물들이고;

R이 화학식 XI일 때, 말단기가 -CH(CH₃)OCOC₂H₅일 때 잔기가 암피록시캄으로 알려져 있고; 바람직한 화합물들은 A = RCO, t = 1 및 u = 0을 갖고;

R이 화학식 XIII이고 원자가 H로 포화될 때

잔기는 로녹시캄(lornoxicam)으로부터 유래되고; 바람직한 화합물들은 A = RCO, t = 1 및 u = 0을 갖고;

R이 화학식 XXXX이고 원자가 H로 포화될 때

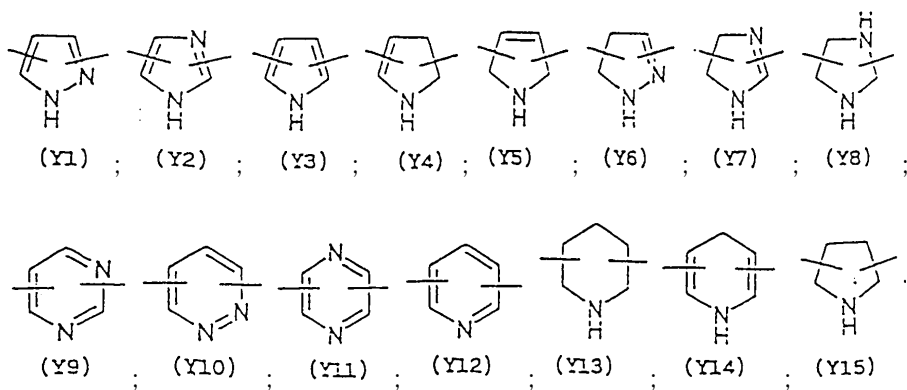
여기에 참고문헌으로 결합되어 있는 USP 2,998,450에 기술되어 있고 그에 따라 수득되는 것과 같이 파라세타몰로 알려진 화합물이 수득되고;

R은 화학식 XXXXI이고 원자가 H로 포화될 때

USP 3,652,589에 기술되어 있고 그에 따라 수득되는 것과 같이 트라마돌로 알려진 화합물이 수득되고;

화학식 XXXX 및 XXXXI에 대응하는 라디칼로 수득되는 본 발명에 따른 바람직한 화합물은 A = RCO, t = 1 및 u = 0을 갖는다.

전술한 X₁ 식에서 Y는 고리에서 1 또는 2의 질소원자를 함유하고 바람직하게 다음에서 선택된다:



Y의 바람직한 형태는 위치 2 및 6에서 치환된 Y12(피리딜)이다. 또한, 결합들은 비대칭 위치에 있을 수 있고, 예를 들어 Y12(피리딜)는 위치 2 및 3에서도 치환될 수 있고; Y1(피라졸)은 3,5-이치환될 수 있다.

산소 자유원자가 H로 포화되고 말단 탄소의 자유원자가 카르복실기 또는 히드록시기로 포화되는 X₁ 전구체들은, 상업적으로 이용가능한 생성물들이거나 종래기술분야에서 알려진 방법으로 수득될 수 있다.

타입 Ia)의 그룹 D)의 R을 함유하는 화합물들은 제조방법들도 기술된 특허 WO 92/01668에 기술되어 있다. 이 특허는 여기에 참고문헌으로 결합되어 있다. 타입 Ib) 화합물들은 예를 들어 아세틸살리실산의 잔기를 위한 머크인덱스, XI판, 1989, 16면 NO. 95(Merck Index, XI ed., 1989, pag. 16, No. 95)에 나타난 방법을 이용하여 제조된다. 화학식 Ib)의 화합물의 변화들은 특허 WO 92/01668에서 언급된 공정들을 적용하여 얻어질 수 있다.

출발 라디칼이 -COOH을 함유할 때 잔기가 메살아민으로 알려진 5-아미노 살리실산 유도체(5-아미노-2-히드록시벤조산) Ic1) 클래스의 화합물 Ic)는, Zn분말 및 HCl로 m-니트로벤조산을 환원하여(H.Weil et al., Ber. 55B, 2664(1922)) 또는 전기환원(Le Guyader, Peltier, Compt. Rend. 253, 2544(1961))하여 제조된다. 이들 출판물들은 여기에 참고문헌으로 결합되어 있다.

-COOH를 함유할 때 출발라디칼 화학식 Ic2는 올살아진: 3,3'-아자비스(6-히드록시벤조)산으로 알려져 있고; 여기에 참고문헌으로 결합되어 있는 EP 36,636 또는 USP 4,528,367에 따라 제조된다.

화학식 Ic3 화합물들은 여기에 참고문헌으로 결합된 USP 2,396,145에 따라 제조된다.

화학식 Ic1, Ic2 및 Ic3에 대한 등가화합물들은 상기 참고문헌에서 언급된 치환기들을 함유한다.

R이 그룹 II인 화합물들은, 제조방법도 기술되어 있는 특허 WO 94/04484 및 USP 3,558,690에 기술되어 있다. 이들 특허들은 여기에 참고문헌으로 결합되어 있다.

원자가가 -COOH로 포화된 화학식 IIb 출발화합물(flunixin)은, 여기에 참고문헌으로 결합되어 있는 USP 3,337,570 및 USP 3,689,653에 따라 수득된다. 이전 특허들에 언급된 치환기들을 함유하는 화합물들은 플루니신과 등가이다.

R이 그룹 III인 화합물들이 다음 특허들에 언급된 공정들에 의해 기술되고 수득된다:

특허출원 PCT/EP/93 03193; 화학식 IV의 화합물은 USP 3,641,127도 참조할 수 있고; 화학식 XXI의 화합물들은 USP 3,896,145도 참조할 수 있고; 플러비프로펜의 화학식 IX 잔기의 화합물들은 USP 3,755,427도 참조할 수 있고; 화학식 II의 화합물들은 USP 4,035,376도 참조할 수 있고; 화학식 VI의 화합물들은 USP 3,997,669도 참조할 수 있고; 화학식 VIII의 화합물들은 USP 3,843,681도 참조할 수 있고; 화학식 VII의 화합물들은 USP 3,600,437도 참조할 수 있고; 또한 화학식 III의 화합물들은 USP 3,784,701도 참조할 수 있다.

전술한 특허들 모두는 여기에 참고문헌으로 결합되어 있다.

잔기 IIIa)는 USP 3,931,205에 따라 산화합물을 제조하여 수득되고, 원자가는 -CH(CH₃)-COOH로 포화된다. 상기 특허에서 언급된 치환기들을 함유하는 화합물들은 프라노프로펜과 등가이다. 잔기 (XXX)가, 여기에 참고문헌으로 결합된 USP 4,238,620에 따라 -CH(CH₃)-COOH기(베르모프로펜)과의 화합물로 제조된다. 다른 등가의 생성물들은 상기 언급된 특허에서 기술되어 있다.

잔기 (XXXI)는 USP 4,254,274에 따른 해당 -CH(CH₃)-COOH산으로부터 출발하여 제조된다. 등가의 생성물들은 동일한 특허에서 기술된다.

잔기 (XXXII)는, 원자가가 -CH₂-COOH로 포화될 때 여기에 참고문헌으로 결합되어 있는 EP 238,226에 따라 제조된다. 등가 생성물들은 치환된 1,3,4,9 테트라히드로피란 [3,4-b] 인돌-1-아세트산들로서 상기 특허들에서 보고되어 있다.

잔기 (XXXIII)는, 여기에 참고문헌으로 결합된 EP 54,812에서 언급된 것과 같이 피라졸락으로부터 제조되고 원자가는 -CH₂-COOH로 포화된다. 등가의 생성물들이 상기 특허에 기술되어 있다.

잔기 (XXXVI)는, 잘토프로펜으로부터 출발하고 -CH(CH₃)-COOH 말단기를 갖는 여기에 참고문헌으로 결합되어 있는 UK 2,035,311에 따라 제조된다. 등가의 생성물들은 상기 특허에 기술되어 있다.

잔기 (XXXVII)의 제조공정은 모페졸락으로부터 출발하여 수득되고 EP 26,928에 따라 제조된다. 등가의 생성물들은 동일한 특허에 보고되어 있다.

R이 그룹 IV인 화합물들은 영국 특허출원 2,283,238에서 기술되어 있고, 또한 거기에 제조방법도 나타나 있고; 이 특허는 여기에 참고문헌으로 결합되어 있다.

또한 그룹 (IV)에서 화합물들이 얻어질 수 있다: 화학식 II의 화합물들에 대해서는 USP 3,904,682를 이용하고; 화학식 X의 화합물들은 USP 4,161,538을 따르고, 화학식 III의 화합물들은 USP 3,228,831에 따른다. 여기서 언급된 이들 특허들은 여기에 참고문헌으로 결합되어 있다.

또한 그룹 V)에서 화합물들이 얻어질 수 있다: 화학식 II의 화합물들에 대해서는 여기에 참고문헌으로 결합되어 있는 USP 4,089,969를 이용하고; 화학식 V의 화합물들은 여기에 참고문헌으로 결합되어 있는 USP 4,556,672에 따라 수득될 수 있다.

잔기 (X)는 독일 특허 2,756,113에 따라 제조된다. 등가 생성물들은 상기 특허에 기술되어 있다.

잔기 (XI)는, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCOOC}_2\text{H}_5$ 말단기를 갖는 암피록시캄으로부터 출발하고, EP 147,177에 따라 제조된다. 등가 생성물들은 상기 특허에 기술되어 있다.

잔기 (XII)는, 월시 등의 "항염증약제들. 3. 2-아미노-3-벤조일페닐아세트산의 합성 및 제약학적 평가"(J.Med.Chem., vol. 27 n. 11, Nov. 1984, Walsh et Al. "Antiinflammatory Agents. 3. Synthesis and Pharmacological Evaluation of 2-amino-3-benzoylphenylacetic Acid and Analogues")에 따라 제조된다. 등가생성물들은 상기 출판물들에 기술되어 있다.

잔기 (XIII)는 로녹시캄으로부터 출발하여 제조되고, 여기서 원자가는 H로 포화된다. 그것은 GB 2,003,877에 따라 제조된다. 등가생성물들은 상기 특허에 기술되어 있다.

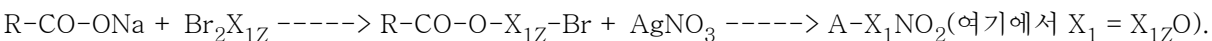
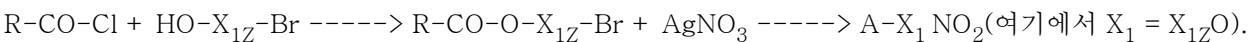
일반적으로 A 및 X_1 사이의 결합은, R이 그룹 I, II, III, IV 및 V일때, 나타난 바와 같이 에스테르 또는 아마이드 형태(X에서 정의된 것과 같은 NH 또는 NR_{1C})이다. 이런 결합들을 형성하기 위한 모든 주지의 합성경로들이 상기 결합을 형성하기 위해 사용될 수 있다.

그룹 I, II, III 및 IV의 에스테르의 경우 및 말단이 카르복실작용기인 그룹 V의 화합물들에 대해, 본 발명의 해당 니트록시 유도체들을 얻기 위한 가장 직접적인 합성경로는 다음과 관련이 있다:

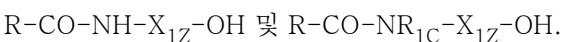
a) 종래기술의 실험조건들에서, $\text{HO-X}_{1Z}-\text{Cl}$, $\text{HO-X}_{1Z}-\text{Br}$, $\text{HO-X}_{1Z}-\text{I}$ (여기서, X_{1Z} 는 산소원자가 없는 상기 정의된 바와 같은 X_1 임) 형태의 할로겐알콜들과 염화아실 R-CO-Cl 의 반응 및 식 $\text{R-CO-O-C-X}_{1Z}-\text{Cl}(\text{Br}, \text{I})$ 의 화합물들의 분리 (isolation). 또한, 상기 생성물들은 일반식 $X_{1Z}\text{Cl}_2$, $X_{1Z}\text{Br}_2$ 또는 $X_{1Z}\text{I}_2$ 의 이할로겐 유도체들과 상기 R-CO-OH 산들의 나트륨염 또는 칼륨염의 반응으로 수득될 수 있다.

b) 상기 생성물들은, 종래기술에서 알려진 것에 따라, 아세토니트릴에서 AgNO_3 와의 반응에 의한 최종산물로 변환된다.

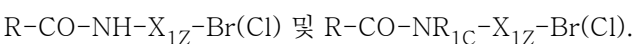
일반적 개요는 다음과 같다:



아미드의 경우, 합성순서는 공지의 방법에 따라 일반식 $\text{NH}_2-\text{X}_{1Z}-\text{OH}$, $\text{NHR}_{1C}-\text{X}_{1Z}-\text{OH}$ 의 아미노알콜들과 동일한 염화아실 RCOCl 의 반응과 관련되어, 다음 일반식의 아미드를 제공한다:

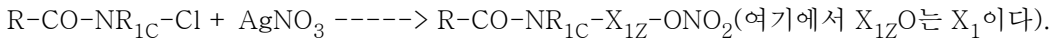
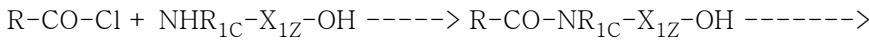


예를 들어 PCl_5 , PBr_3 , SOCl_2 등과 같은 할로겐화제와의 상기 아미드들의 반응으로 다음 일반식의 할로겐유도체들에 이르게 된다:

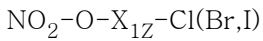


종래기술분야의 공지방법들에 따른 아세토니트릴에서 AgNO_3 와의 반응에 의한 후자는 최종산물들 $\text{A-X}_1-\text{NO}_2$ 에 이르게 된다.

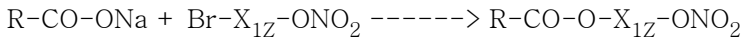
합성의 개요는 다음과 같다.



c) 상기 단계 a) 및 b)를 통한 합성의 또 다른 경로는 다음 일반식의 할로겐알콜들의 니트리에스테르들과 나트륨 또는 칼륨 산염들의 반응으로 본 발명의 니트록시유도체들을 직접적으로 제공한다:



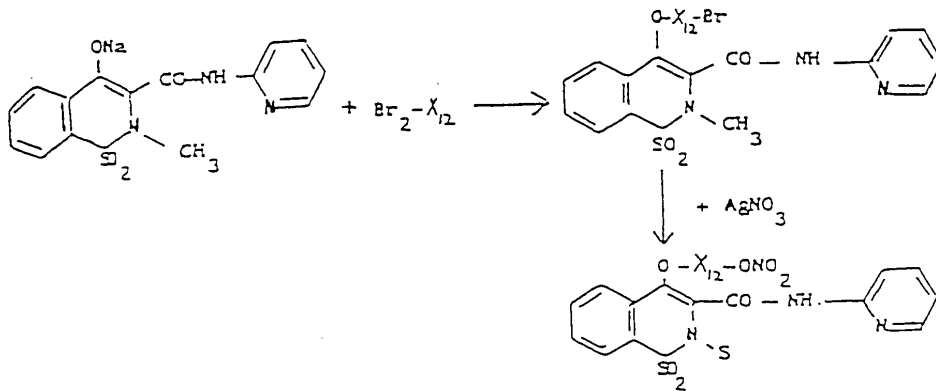
반응개요는 다음과 같다.



여기서 $X_{1Z}O$ 는 X_1 이다.

상기 기술된 것과 유사한 합성경로가, 예를 들어 테녹시카뎀 및 피록시카뎀과 같은 그룹 V의 생성물들에 대해 사용되는데, 여기에서 식 Br_2X_{1Z} 의 이할로겐유도체가 해당 엔올레이트들과 반응된다. 그런 다음, 수득된 생성물들은 상기 보고된 반응개요에 따라 아세트니트릴에서 $AgNO_3$ 와의 반응에 의해 본 발명의 화합물들로 변환된다.

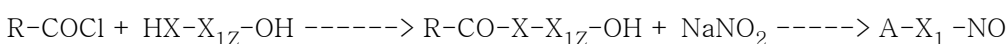
그 개요는 여기에서 그룹 V의 화학식 IX의 피록시카뎀에 대해 보고되어 있다.



항염증성 반응작용기가 히드록실인 테녹시카뎀 및 피록시카뎀과 같은 그룹 V 생성물들도, 식 $ClCO-X_{1Z}-Q_1$ (Q_1 는 Cl, Br, I, OH 임)의 염화아실과 반응될 수 있다. $Q_1 = OH$ 일 때, $AgNO_3$ 와의 최종 니트로화반응 전에, 상기에 기술된 것과 같이 히드록시기는 할로겐으로 치환된다.

니트로화는 상기 기술된 것과 같이 실시된다.

화학식 $1(A-X_1-NO)$ 의 화합물들을 수득하기 위해서, 식 $R-COCl$ 의 염화아실들은 종래기술에서 기술된 실험조건하에서 $HX-X_{1Z}-OH$ (여기서, R, X 및 X_{1Z} 는 전술한 의미를 갖음)와 반응된다. 수득된 알콜들은, 예를 들어 염산의 존재하에서 테트라히드로푸란과 물의 혼합물로 구성되는 용매에서 아질산나트륨과 반응된다. 반응은 종래기술에 기술되어 있다. 일반적 개요는 다음과 같다:



본 발명에 따른 화합물들은 예를 들어 아세트니트릴 및 테트라히드로푸란과 같은 유기용매에서 등분자량의 해당 유기 또는 무기산과 반응하여 해당 염들로 변환된다.

적절한 유기산들의 예들에는 옥살산, 타르타르산, 말레산, 숙신산, 시트르산이 있다.

적절한 무기산들의 예들에는 질산, 염산, 황산, 인산이 있다.

본 발명의 다른 목적은, ON(O)₂기들을 함유하는 본 발명의 생성물들이 지방당류(LPS)에 의해 유도된 염증의 억제효과를 발휘하게 할 수 있어 폐혈성쇼크에 유용하다는 것을 놀랍게도 발견한 것이다.

일반적으로 항염증제들은 위에서 지방다당류에 의해 유도된 니트로합성제 활성을 의미있게 변화시키지 않고, 따라서 그것들은 폐혈성쇼크에서 사용될 수 없다고 주지되어 있기 때문에, 이것은 놀라운 것이다.

본 발명의 화합물들은, 항염증성 약제로서 또는 심장혈관질환 및 세포과증식이 중요한 발병역할을 하는 이들 병변의 치료 및 예방용으로 사용될 수 있다.

다양한 그룹의 화합물들이 적어도 하나의 비대칭탄소를 함유할 때, 생성물들은 라세미형 또는 단일 이성질체로서 사용될 수 있는 것으로 이해될 수 있다. 본 발명의 치료적 용도에서 일반적으로 이성질체형이 다른 것에 비해 더욱 활성이라는 것은 널리 주지되어 있다. 화합물들이 시스/트랜스 이성질체들로 존재할 때, 그것들은 분리된 형태 또는 혼합되어 사용될 수 있다.

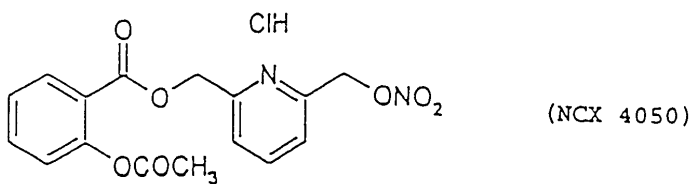
본 발명에 따른 화합물들의 제약학적 제제는 동량 또는 그 이하의 항염증성 전구체 생성물들을 함유한다.

제약학적 제제들은 입 또는 비경구적으로 투여될 수 있고, 종래기술에서 주지된 공정에 따라 제조될 수 있다. "레밍턴의 제약학"(volume "Remington's Pharmaceutical Sciences")를 참조할 수 있다.

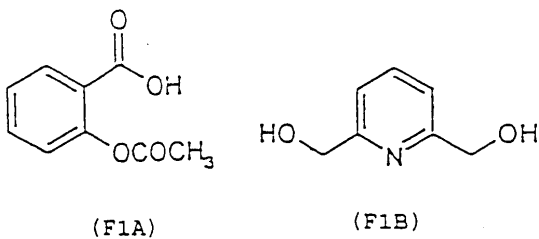
다음 실시예들은 설명적 목적으로 제공된 것이나, 본 발명을 한정하는 것은 아니다.

실시예 1

다음 식의 2-아세틸옥시벤조산 6-(니트록시메틸)-2-피리디닐메틸 에스테르 클로하이드레이트(NCX 4050)의 합성



아세틸살리실산(식 F1A) 및 2,6-비스-(히드록시메틸)피리딘(식 F1B)로 출발



A) - 2,6-비스-(클로로메틸)피리딘의 합성

0°C에서 냉각된 염화티오닐(11.6ml, 158mmoles)에, 2,6-비스-(히드록시메틸)피리딘(4g, 28mmoles)이 매우 천천히 첨가된다. 수득된 용액은 실온에서 2시간 동안 방치되고, 그런 다음 초과된 염화티오닐이 감소된 압력하에서 증발된다. 수득

된 잔류물은 클로로포름으로 처리되고 감소된 압력하에서 다시 증발되어 염화티오닐 잔류물이 제거된다. 초기 생성물은 클로로로포름으로 처리되고 물로 세척된다. 유기상은 황산나트륨으로 무수화되고 건조되어 m.p. = 76 - 78°C인 흰색고체로서 4.81g의 생성물이 수득된다.

B) -2-아세틸옥시벤조산 6-(클로로메틸)-2-메틸피리디닐 에스테르의 합성

교반하에서 N,N'-디메틸포름아미드(20ml)에서의 살리실산 용액(1.6g, 8.88mmoles)에, 에톡시화나트륨(sodium ethylate, 0.64g, 8.88mmoles)이 첨가된다. 30분 후, 수득된 용액은 N,N'-디메틸포름아미드(20ml)에서 2,6-비스-(클로로메틸)피리딘(4.72g, 26.81mmoles)의 용액에 첨가된다. 용액은 교반되면서 7일 동안 실온에서 방치된 후, 에틸에테르로 희석되고 물로 세척된다. 분리된 유기상들은 황산나트륨으로 무수화되고 용매는 감소된 압력하에서 증발된다. 반응초기 생성물은 n-헥산/에틸아세테이트 7/3으로 용리되어 실리카겔상에서 크로마토그래피에 의해 정제된다. 황색오일로서 생성물 1.7g이 수득된다.

¹H-NMR(200MHz)(CDCl₃): 8.10(1H,d); 7.74(1H,t); 7.57(1H,t); 7.42(1H,d); 7.33(2H,m); 7.11(1H,d); 5.42(2H,s); 4.67(2H,s); 2.41(3H,s).

C) -2-아세틸옥시벤조산 6-(니트로메틸)-2-메틸피리디닐 에스테르의 합성

교반상태가 유지되는 아세토니트릴(20ml)에서 2-아세틸옥시벤조산 6-(클로로메틸)-2-메틸피리디닐 에스테르(1.5g, 4.7mmoles)의 용액에, 질산은이 첨가된다(1.3g, 7.65mmoles). 용액은 80°C까지 가열되고, 30시간 동안 교반되면서 광으로부터 보호된 상태가 유지된다. 형성된 염화은은 여과되고, 용매는 증발된다. 반응초기 생성물은 n-헥산/에틸아세테이트 7/3으로 용리되어 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제된다. 황색오일로서 생성물 1.2g이 수득된다.

¹H-NMR(200MHz)(CDCl₃): 8.10(1H,d); 7.74(1H,t); 7.57(1H,t); 7.42(1H,d); 7.33(2H,m); 7.11(1H,d); 5.60(2H,s); 5.42(2H,s); 2.41(3H,s).

D) -2-아세틸옥시벤조산 6-(니트로메틸)-2-메틸피리디닐 에스테르 히드로클로라이드의 합성

0°C에서 냉각된 에틸아세테이트(20ml)에서 2-아세틸옥시벤조산 6-(니트로메틸)-2-메틸피리디닐 에스테르(1g, 2.88mmoles)의 용액에, 에틸아세테이트/HCl 5M의 용액이 교반되면서 적하되어 첨가된다. 0°C에서 한시간 동안 방치되고, 그런 다음 온도가 실온값에 이르게 된다. 형성된 침전물은 여과되고 에틸에테르로 세척된다. 고체생성물 900mg이 수득된다.

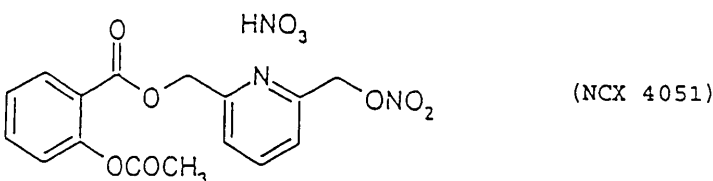
원소분석

이론값(calculated) C 50.21% H 3.95% N 7.31% Cl 9.26%

실측값(found) C 50.23% H 3.97% N 7.29% Cl 9.20%

실시예 2

다음 식 2-아세틸옥시벤조산 6-(니트로메틸)-2-피리디닐메틸 에스테르 나이트레이트(NCX 4051)의 합성



이전의 실시예 1의 단계 C)에서 분리된 2-아세틸옥시벤조산 6-(니트로메틸)-2-메틸피리디닐에스테르로부터 출발

2-아세틸옥시벤조산 6-(니트로메틸)-2-메틸피리디닐 에스테르 나이트레이트의 합성

0℃에서 냉각된 아세트니트릴(10ml)에서 2-아세틸옥시벤조산 6-(니트로시메틸)-2-메틸피리디닐 에스테르(1g, 2.88mmoles)의 용액에, 아세트니트릴(2ml)에서 질산(0.2ml) 65% 용액이 교반되면서 적하되어 첨가된다. 0℃에서 2시간 동안 방치되고, 그런 다음 온도가 실온값에 이르게 된다. 형성된 침전물은 여과되고 에틸에테르로 세척된다. 고체생성물 1g이 수득된다.

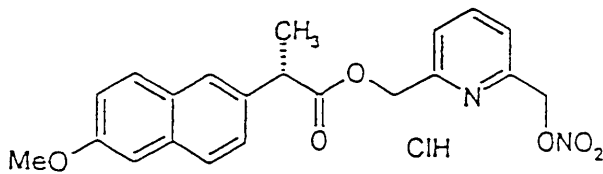
원소분석

이론값 C 49.95% H 3.69% N 10.26%

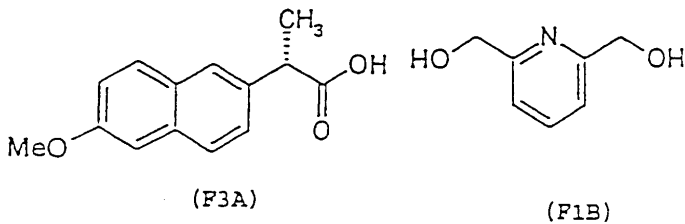
실측값 C 46.99% H 3.72% N 10.22%

실시예 3

다음 식의 (S)-6-메톡시- α -메틸나프탈렌아세트산 6-(니트로시메틸)-2-피리디닐메틸 에스테르 히드로클로라이드의 합성



나프록센(식 F3A) 및 2,6-비스-(히드록시메틸)피리딘(식 F1B)으로부터 출발



화합물은 실시예 1에서 보고된 과정에 따라 합성된다. 수율 38%.

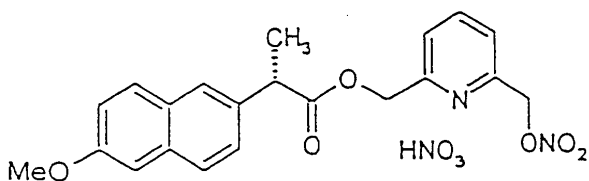
원소분석

이론값 C 58.25% H 4.88% N 6.47% Cl 8.19%

실험값 C 58.29% H 5.00% N 6.44% Cl 8.11%

실시예 4

다음 식의 (S)-6-메톡시- α -메틸나프탈렌아세트산 6-(니트로시메틸)-2-피리디닐메틸 에스테르 나이트레이트의 합성



화합물은 실시예 2에서 보고된 과정에 따라 합성된다. 수율 42%

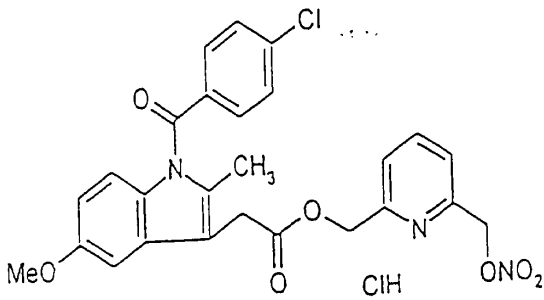
원소분석

이론값 C 55.79% H 4.26% N 8.91% F 4.01%

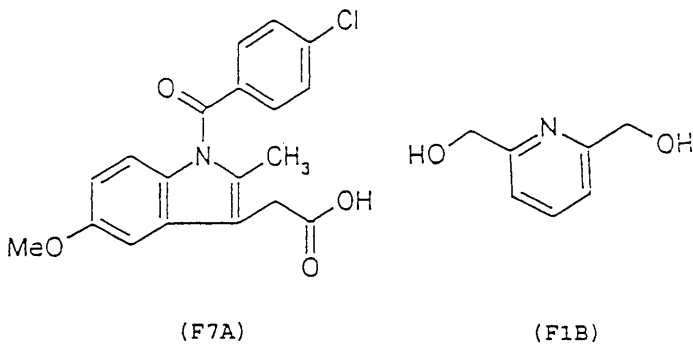
실험값 C 55.83% H 4.30% N 8.88% F 4.00%

실시예 7

다음 식의 1-(4-클로로벤조일)-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 6-(니트록시메틸)-2-피리디닐메틸 에스테르 히드로클로라이드의 합성



인도메타신(식 F7A) 및 2,6-비스(히드록시메틸)피리딘(식 F1B)으로부터 출발



화합물은 실시예 1에서 보고된 과정에 따라 합성된다. 수율 41%.

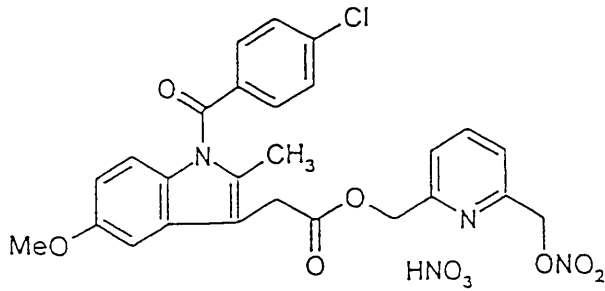
원소분석

이론값 C 55.71% H 4.13% N 7.53% Cl 12.65%

실험값 C 55.73% H 4.16% N 7.49% Cl 12.64%

실시예 8

다음 식의 1-(4-클로로벤조일)-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 6-(니트록시메틸)-2-피리디닐메틸 에스테르 나이트레이트의 합성



화합물은 실시예 2에서 보고된 과정에 따라 합성된다. 수율 35%.

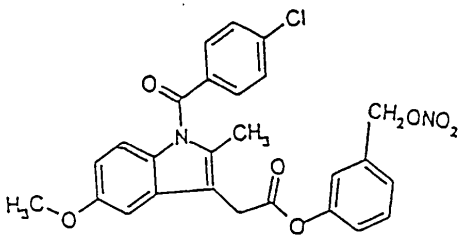
원소분석

이론값 C 53.18% H 3.95% N 9.58% Cl 6.04%

실험값 C 53.20% H 4.41% N 9.56% Cl 6.01%

실시예 9(비교예)

다음 식의 1-(4-클로로벤조일)-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 3-(니트로시메틸)페닐 에스테르의 제조



여기서 전구체 약제는 인도메타신(식 F7A)

a) 1-(4-클로로벤조일)-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 3-(포르밀)페닐 에스테르의 합성

범위 -5℃-0℃의 온도에서 냉각하면서 염화메틸렌(200ml)에서 3-히드록시벤즈알데히드(g 8.30) 및 트리에틸아민(g 0.824)의 용액에, 해당 염화아실(g 16.50)의 형태로 인도메타신이 교반하에서 첨가된다. 15분 동안 교반하면서 더 유지되고, 그런 다음 물(100ml)가 첨가되고 상들은 분리된다. 수용액상은 회수되고 염화메틸렌(300ml)로 추출된다. 유기상들은 함께 결합되고, 5% Na₂CO₃ 용액으로 세척되고, 유기상은 황산나트륨으로 무수화되어 예상화합물이 수득된다.

b) 1-(4-클로로벤조일)-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 3-(히드록시메틸)페닐 에스테르의 합성

이전 단계에서 분리된 화합물(g 1.9)은, 습도 50%로 탄소(g 0.290) 상에서 팔라듐 5%의 존재하에서 에틸아세테이트 (10ml)에서 용해된다. 그 혼합물은, 교반되면서 실온, 약 2.5atm 수소압력에서 수소화된다. 12시간 후 촉매는, 에틸아세테이트(200ml)로 세척하고 진공하에서 여과에 의해 제거된다. 유기상들은 함께 결합되고 5% 중탄산나트륨용액 및 물로 세척된다. 그것은 황산마그네슘(magnesium sulphate)으로 무수화된다. 진공하에서 여과되고 감소된 압력하에서 증발되어 예상화합물이 수득된다.

c) 1-(4-클로로벤조일)-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 3-(클로로메틸)페닐 에스테르의 합성

교반이 유지된 상태에서 이전 단계에서 분리된 화합물(g 1.85) 및 염화티오닐(ml 5.5)로 형성된 혼합물에, 디메틸포름아미드(ml 0.5)가 실온에서 첨가되고 1시간 동안 교반하에 방치된다. 결국 염화티오닐은 40℃ 보다 낮은 증탕온도, 감소된 압력에서 증발된다. 이렇게 수득된 초기고체생성물은 이소프로필에테르(ml 30)에 의한 결정화로 정제된다.

고체는 분리되어 실온 진공하에서 건조되어 예상화합물이 수득된다.

d) 1-(4-클로로벤조일)-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 3-(니트록시메틸) 페닐에스테르의 합성

아세트니트릴(ml 8)에서 이전 단계에서 분리된 화합물의 용액은, 교반하에서 광으로부터 보호된 상태로 실온에서 AgNO₃ (g 0.9)로 처리된다. 환류에서 2시간동안가열되고 그런 다음 실온에서 냉각되고 AgNO₃(g 1.2)가 첨가된다. 진공하에서 여과되고, 침전물(은염)은 아세트니트릴로 세척된다. 유기상은 40°C 이하의 중탕온도, 진공하에서 증발된다. 수득된 초기 생성물은 이소프로필에테르로부터 결정화된다.

공정전체수율은 34%이다. 용리제로 헥산/에틸아세테이트 7/3을 이용하여 실리카젤의 박층상에서의 크로마토그래피에 의해 최종산물을 분석하여, 단일스트레인이 수득된다. m.p. 115-117°C. ¹H-NMR(CDCl₃): 7.70(2H,d), 7.49(2H,d), 7.42 (1H,t), 7.14-7.06(4H,m), 6.90(1H,d), 6.70(1H,dd), 5.42(2H,s), 3.93(2H,s), 3.86(3H,s), 2.48(3H,s).

실시에 10(비교예)

1-(4-클로로벤조일)-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 4-니트록시부틸 에스테르의 합성

실온에서 클로로포름(50ml)의 인도메타신(5.04g, 14mmoles)의 용액에 1-클로로-4-부탄올(1.4ml, 14mmoles), N,N' 디시클로헥실카보다이미드(2.87g, 14mmoles) 및 4-디메틸아미노피리딘(0.11g, 0.09mmoles)이 첨가된다. 혼합물은 6 시간 동안 실온에서 교반하면서 유지된다. 고체는 여과되고 유기상은 물로 세척되고, 분리되어 황산나트륨으로 건조되고 최종적으로 진공하에서 증발된다. 수득된 잔류물은 칼럼크로마토그래피(용리제 n-헥산/에틸 아세테이트 9/1)에 의해 정제된다. 인도메타신의 4-클로로부틸 에스테르에 해당하는 황색 오일성 잔류물(5.2g)이 분리된다.

5g의 화합물(11mmoles)은 아세트니트릴(25ml)에 용해되고 질산은(3.8g, 22mmoles)로 처리된다. 그 혼합물은 48시간 동안 어둠속에서 환류되게 된다. 냉각 후, 고체잔류물은 여과되고 용매는 진공하에서 증발된다. 수득된 잔기는 칼럼크로마토그래피(용리제 n-헥산/에틸아세테이트 9/1)에 의해 정제된다.

최종적으로 오일(4.2g)은 분리된다.

¹H-NMR(CDCl₃,ppm): 7.65(2H,m); 7.45(2H,m); 6.95(1H,d); 6.84(1H,d); 6.66(1H,dd); 4.10(2H,t); 3.82(3H,s); 3.65 (2H,s); 3.35(2H,t); 2.39(3H,s); 1.80(4H,m).

실시에 11

용해도 시험

1-(4-클로로벤조일)-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 3-(니트록시메틸)페닐 에스테르(Ex. 9) 및 1-(4-클로로 벤조일)-5-메톡시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 4-니트록시부틸 에스테르와 비교해서, 1-(4-클로로벤조일)-5-메톡 시-2-메틸-1H-인돌-3-아세트산 6-(니트록시메틸)-2-피리디닐메틸 에스테르(Ex. 7 및 8)의 염들의 물에서의 용해도 시험이, 실시되었다.

상기 용해도 시험은, 실온에서 50ml 플라스크에 5g 물질을 첨가하고, 그런 다음 물로 총량에 이르게 되도록 하여 이루어진 다.

본 발명에 따른 화합물들은 완전히 용해되고, 따라서 적어도 100mg/ml의 용해도를 나타낸다.

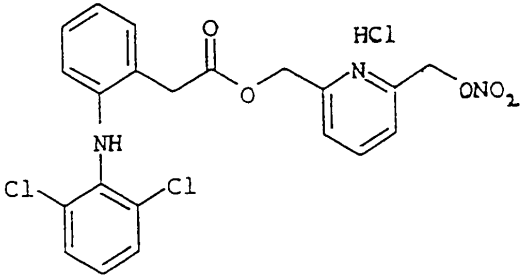
동일 조건들에서 비교 화합물들은 용해되지 않는다.

실시에 12

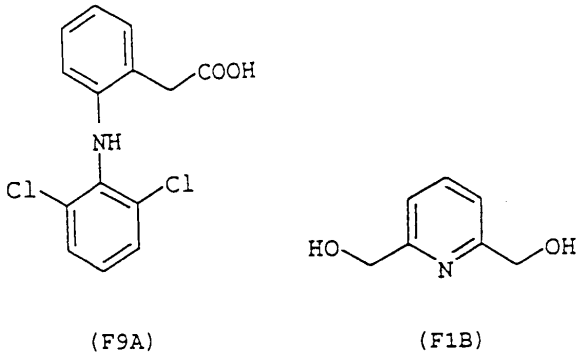
실시에 11은 1 내지 6의 화합물들로 반복된다. 모든 화합물은 이전 실시예와 동일한 조건하에서 물에 용해되게 된다.

실시예 13

다음 식 2-[(2,6-디클로로페닐)아미노벤젠아세트산 6-(니트록시메틸)-2-피리디닐메틸 에스테르 히드로클로라이드의 합성



2-[(2,6-디클로로페닐)아미노벤젠아세트산 나트륨염(식) 및 2,6-비스-(히드록시메틸)피리딘으로부터 출발



A) 2-[(2,6-디클로로페닐)아미노벤젠아세트산 6-(클로로메틸)2-메틸피리디닐 에스테르의 합성

교반하면서 N,N'-디메틸 포름아미드(20ml)에서, 실시예 1A에서 설명된 대로 제조된 2,6-비스-(클로로메틸)피리딘 (3.83g, 21.75mmoles)의 용액에, 2-[2,6-디클로로페닐]아미노]벤젠아세트산 나트륨염(3.04g, 9.54mmoles)의 용액이 방울로 첨가된다. 용액은 하루동안 실온에서 교반되고, 그런 다음 에틸아세테이트로 희석되고 물로 세척된다. 유기상들은 회수되고 황산나트륨으로 무수화된다. 그런 다음 용매는 감소된 압력하에서 증발된다. 초기반응생성물은 실리카젤칼럼상에서 크로마토그래피로 정제되고 n-헥산/에틸아세테이트 8/2로 용리된다. 생성물 2.88g은 흰색 고체로서 수득된다. 수율 69%

¹H-NMR(200MHz)(CDCl₃): 7.66(1H,t); 7.41(1H,d); 7.33(1H,d); 7.27(1H,d); 7.18(2H,m); 6.97(2H,dd); 6.81(1H,s); 6.57(1H,d); 5.3(2H,s); 4.62(2H,s); 3.93(2H,s).

B) 2-[(2,6-디클로로페닐)아미노벤젠 아세트산 6-(니트록시메틸)-2-메틸피리디닐 에스테르의 합성

아세트니트릴 90ml에서 2-[(2,6-디클로로페닐)아미노벤젠 아세트산 6-(클로로메틸)-2-메틸피리디닐 에스테르 (2.438g, 5.59mmoles)의 교반된 용액에, 질산은(2.19g, 12.89mmoles)이 첨가된다. 그 용액은 광으로부터 차단된 상태를 유지하면서 80°C에서 30시간동안 추가로 교반된다. 형성된 염화은은 여과되고 용매는 증발된다. 초기반응생성물은 실리카젤 컬럼크로마토그래피에 의해 정제되고, n-헥산/에틸아세테이트 7/3으로 용리된다. 황색 오일의 형태로 생성물 1.2g이 수득된다. 수율 46%

¹H-NMR(200MHz)(CDCl₃): 7.69(1H,dd); 7.33(1H,d); 7.25(1H,m); 7.23(2H,m); 7.16(1H,dd); 6.98(2H,m); 6.82(1H,s); 6.57(1H,d); 5.49(2H,s); 5.31(2H,s); 3.94(2H,s).

C) 2-[(2,6-디클로로페닐)아미노벤젠 아세트산 6-(니트록시메틸)-2-메틸피리디닐 에스테르 히드로클로라이드의 합성

0°C 냉각된 에틸아세테이트(6ml)에서 2-[(2,6-디클로로페닐)아미노벤젠 아세트산 6-(니트록시메틸)-2-메틸피리디닐 에스테르(0.400g, 0.86mmoles)의 용액에, HCl/에틸아세테이트 3M(0.6ml)의 용액이 교반하에서 방울로 첨가된다. 반응 혼합물은 0°C에서 1시간 동안 교반되고 그런 다음 실온까지 온도가 높여진다.

형성된 침전물은 여과되고 에틸에테르로 세척된다. 고체생성물 0.310g이 수득된다. 수율 73%

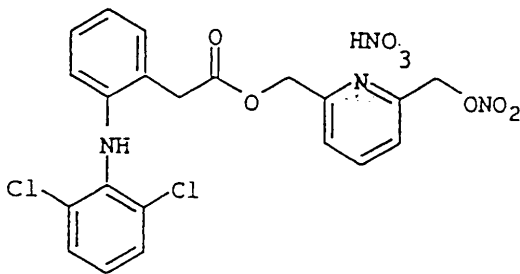
원소분석

이론값 C 50.58% H 3.63% N 8.42% Cl 21.32%

실측값 C 50.62% H 3.66% N 8.40% Cl 21.02%

실시예 14

다음 식의 2-[(2,6-디클로로페닐)아미노벤젠아세트산 6-(니트록시메틸)-2-메틸 피리디닐 에스테르 나이트레이트의 합성



이전 실시예 13의 단계 B)에서 수득된 2-[(2,6-디클로로페닐)아미노벤젠아세트산 6-(니트록시메틸)-2-메틸피리디닐 에스테르로부터 출발

-2-[(2,6-디클로로페닐)아미노벤젠아세트산 6-(니트록시메틸)-2-메틸피리디닐에스테르 나이트레이트의 합성

0°C로 냉각된, 아세토니트릴(6ml)에서의 2-[(2,6-디클로로페닐)아미노벤젠아세트산 6-(니트록시메틸)-2-메틸피리디닐 에스테르(0.760g, 1.65mmoles)에, 아세토니트릴(2ml)에서의 질산(65%) 용액(0.150ml)이 교반하에서 방울로 첨가된다. 반응혼합물은 0°C에서 1시간 동안 교반되고, 그런 다음 실온까지 온도가 높여진다. 형성된 침전물은 여과되고 에틸에테르로 세척된다. 고체형태의 생성물 0.600g이 수득된다. 수율 70%

원소분석

이론값 C 48.02% H 3.45% N 10.67% Cl 13.50%

실측값 C 48.06% H 3.47% N 10.66% Cl 13.60%

실시예 15

평활근수축 및 평활근세포증식에 대한 억제효과 연구

알려진 대로, 평활근의 수축 및/또는 세포증식은 항염증과정에서 중요한 단계이다.

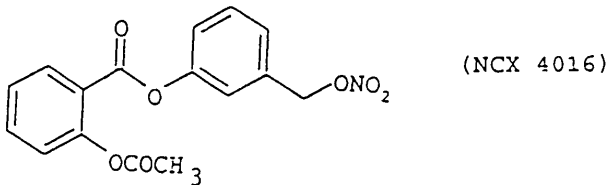
평활근의 수축

뉴질랜드 화이트래빗(2.0-2.5kg)들이 경부탈구(cervical dislocation)로 죽었고, 해면체(corpus cavernosus) 및 대동맥은 절개되었다.

그 조직은, 칸마 등(Khan MA et al, BJU Int. 1999 84(6):720-4)에 의해 기술된 방법에 따라 같은 크기의 장력을 기록하기 위한 조직배스(organ baths)에 올려놓여진다. 조직들은 페닐에프린(10 μ m)으로 예비수축되고, 이완은 시험되는 화합물의 존재하에서 결정된 카르바콜에 반응한다.

효력검정(assay)에서 사용된 본 발명의 화합물들은, 2-아세틸옥시벤조산 6-(니트록시메틸)-2-피리디닐메틸 에스테르 히드로클로라이드(NCX 4050)이었고, 그 합성은 이전 실시예 1에 설명되어 있다.

비교화합물은 다음 식의 2-아세톡시벤조산(3-니트록시메틸)페닐 에스테르이었다.



그 합성은 출원인 이름으로 출원된 PCT 특허출원 WO 97/16405의 실시예 3에 기술되어 있다.

결과들이 다음 표 1에 제공되어 있고, 그 결과들은 본 발명에 의한 화합물이 평활근수축을 억제하는데 비교화합물 보다 더 활성이 높다는 것을 나타낸다.

평활근세포증식

인간 복재정맥은 표준 체외이식법(J.Cardiovas. Pharmacol. 1999, 33(2), 204-11)에 의해 배양된다. 조직들은 PBS, 페니실린 및 스트레ptomycin을 함유하는 멸균포트 안에 수집된다. 멸균조직배양조건하에서, 조직들은 작은 조각(대략 중량으로 1mg)으로 절단되고, 수일동안 태아장판지혈청(fetal calf serum, FCS) 20%를 함유하는 표준배양배지안에 놓인다(매 2-4일마다 교체되는 배지). ³H-티미딘은, 48웰플레이트안에서 배양된 세포의 DNA분절들에서 측정된다. 세포들은 10% FCS를 함유하는 배지에서 함유하도록 배양되었다. 세포들은, 다른 농도의 스테로이드와 함께 10% FCS의 첨가 전에 24h 동안 혈청이 제거되었다. 24h 후, ³H-티미딘이 4h동안 세포들에 첨가되었다. 세포들은 인산염완충염류용액 및 에탄올로 세척되었다. DNA는 수산화나트륨용액으로 추출되었고 ³H 물질은 반짝임(scintillation)에 의해 산출되었다. 데이터는 3반복 웰에서 관찰된 것을 나타냈다.

표 2에는 인간혈관 평활근증식에 대한 시험화합물의 억제효과에 관하여 얻어진 결과들이 보고되어 있다.

표는 본 발명의 화합물이 비교화합물 보다 훨씬 활성이 높다는 것을 나타낸다.

표 1 및 2는 본 발명의 항염증성 활성이 비교화합물 보다 높다는 것을 입증해 준다.

[표 1]

다른 농도 (10 ⁻⁴ 및 10 ⁻⁵ M)에서의 본 발명의 화합물(NCX 4050) 및 비교화합물(NCX 4016)의 대동맥 및 해면체 평활근수축에 대한 억제			
시료(sample)	농도 (log M)	토끼대동맥 억제 %	토끼해면체 억제 %
NCX 4050	- 4	87	85
	- 5	80	63
NCX 4016 (comp.)	- 4	20	47
	- 5	18	14

[표 2]

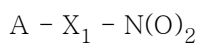
다른 농도 (10 ⁻⁴ 및 10 ⁻⁵ M)에서의 본 발명의 화합물(NCX 4050) 및 비교화합물(NCX 4016)의 평활근세포증식에 대한 억제		
시료(sample)	농도 (log M)	세포증식 억제 %
NCX 4050	- 4	95
	- 5	82
NCX 4016 (comp.)	- 4	60
	- 5	43

(57) 청구의 범위

청구항 1.

다음 화학식 1의 화합물의 약물학적 유기 또는 무기 염들에 있어서,

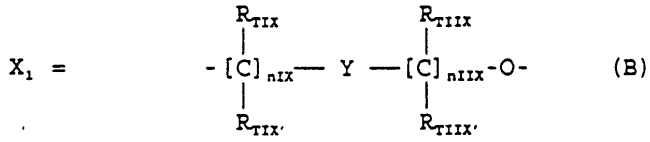
(화학식 1)



A = R(COX_u)_t 여기서 t와 u는 1이고;

X = 0이고;

(화학식 B)



여기서, nIX는 0과 3 사이의 정수이고;

nIIIX는 1과 3 사이의 정수이고;

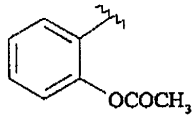
서로 동일하거나 다른 R_{TIX}, R_{TIX'}, R_{TIIIX}, R_{TIIIX'}는 H 또는 선형 혹은 분지형 C₁-C₄ 알킬이고;

Y는 6 원자들을 갖고 1 또는 2의 질소원자들을 함유하는, 포화 혹은 불포화 또는 방향족 헤테로고리이고;

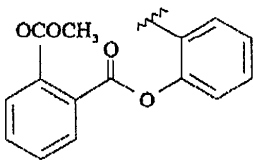
R은 다음 그룹들에서 선택되고;

그룹 I)

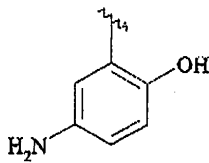
la)



lb)

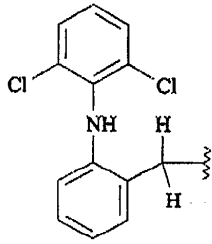


lc)

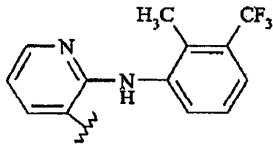


그룹 II)

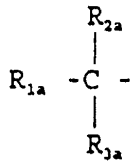
IIa)



IIb)

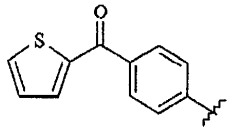


그룹 III) 여기서 R은 다음과 같고

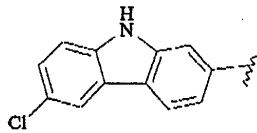


여기서, R_{2a} 및 R_{3a}는 H 또는 C₁-C₄ 알킬이고,;

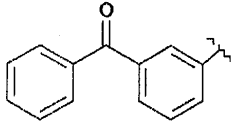
R_{1a}는 다음에서 선택되고,



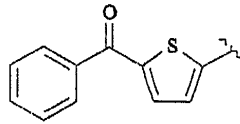
(II)



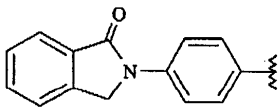
(XXI)



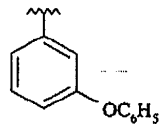
(IV)



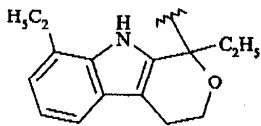
(XXXV)



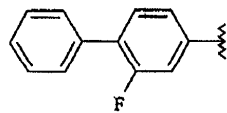
(VI)



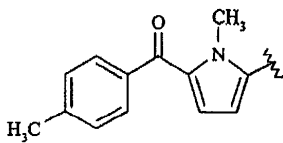
(VII)



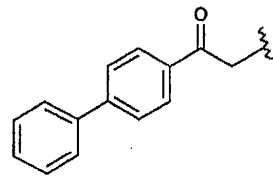
(VIII)



(IX)

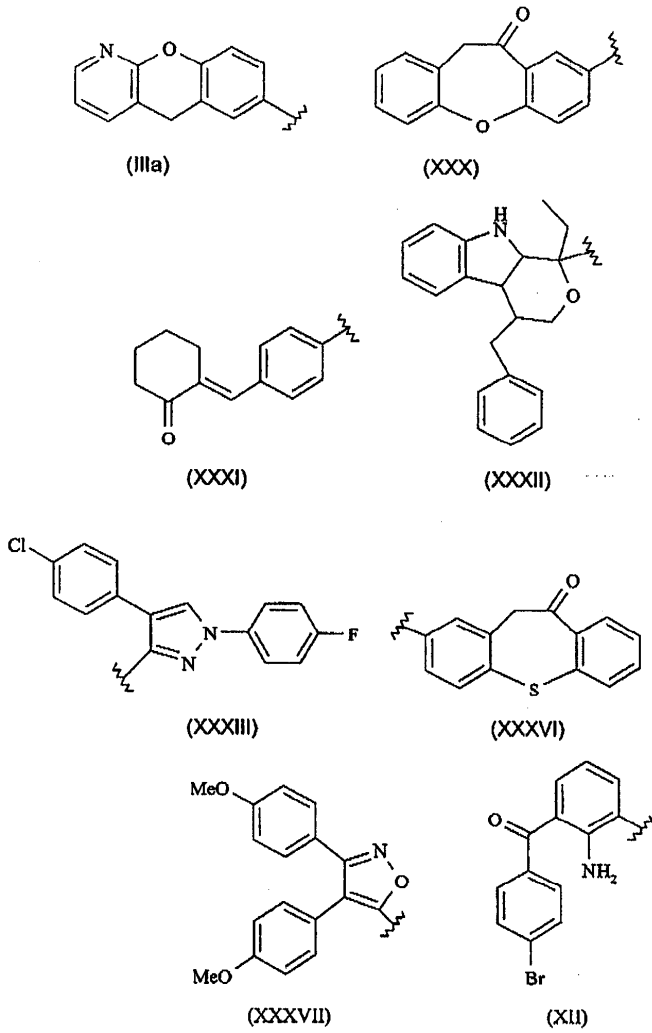


(X)



(III)

IIID) R_{1a}는 다음 식들에 대응되고:



그룹 Ia)에서 R은 아세틸살리실산의 잔기이고;

그룹 Ib)에서 R은 아세틸살리실산의 잔기이며;

그룹 Ic)에서 R은 메살라민의 잔기이고;

그룹 IIa)에서 R은 디클로페낙의 잔기이며;

그룹 IIb)에서 R은 플루닉신의 잔기이고;

그룹 III)에서는 다음과 같고;

여기서 의미들은 다음과 같고:

- R_{1a}가 화학식 IV에서 정의된 것과 같고, R_{2a}는 메틸, R_{3a} = H이고 X = 0일 때, R은 케토프로펜 잔기이고;

- R_{1a}는 화학식 XXI에서 정의된 것과 같고, R_{2a}는 메틸, R_{3a} = H이고 X = 0일 때, R은 카프로펜 잔기이며;

- R_{1a}는 화학식 XXXV에서 정의된 것과 같고, R_{2a}는 메틸, R_{3a} = H이고 X = 0 때, R은 티아프로펜산의 잔기이고;

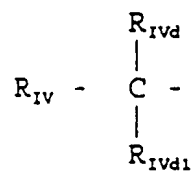
- R_{1a}가 화학식 II에서 정의된 것과 같고, R_{2a}는 메틸, R_{3a} = H이고 X = 0일 때, R은 서프로펜(suprofen) 잔기이며,

- R_{1a}는 화학식 VI에서 정의된 것과 같고, R_{2a} = H 및 R_{3a} = CH₃이고 X = 0일 때, R은 인도프로펜의 잔기이고;
- R_{1a}는 화학식 VIII에서 정의된 것과 같고, R_{2a} = R_{3a} = H이고 X = 0일 때, R은 에토돌락의 잔기이고;
- R_{1a}는 화학식 VII에서 정의된 것과 같고, R_{3a} = H, R_{2a} = CH₃, X = 0일 때, R은 페노프로펜잔기이며;
- R_{1a}는 화학식 III에서 정의된 것과 같고, R_{2a} = R_{3a} = H, X = 0일 때, R은 펜부펜잔기이고;
- R_{1a}는 화학식 IX에서 정의된 것과 같고, R은 R_{3a} = H, R_{2a} = CH₃, X = 0일 때, R은 플러비프로펜(flurbiprofen)의 잔기이고,;
- R_{1a}는 화학식 X에서 정의된 것과 같고, R_{2a} = R_{3a} = H이고 X = 0일 때, R은 톨메틴의 잔기이고;

그룹 III D):

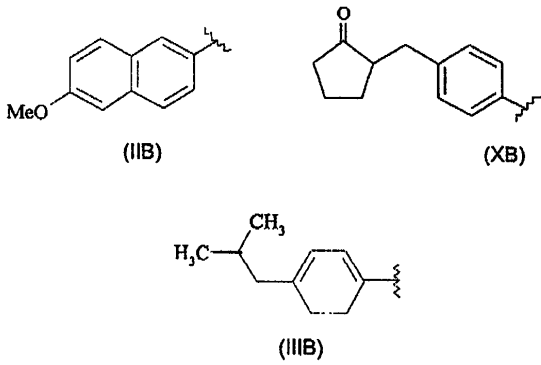
- R_{1a}는 화학식 (IIIa)에서 정의된 것과 같고, R_{2a} = H, R_{3a} = CH₃, X = 0일 때, R은 프라노프로펜의 잔기이고;
- R_{1a}는 화학식 (XXX)에서 정의된 것과 같고, R_{2a} = H, R_{3a} = CH₃, X = 0일 때, R은 버모프로펜(bermoprofen) 잔기이고;
- R_{1a}는 화학식 (XXXI)에서 정의된 것과 같고, R_{2a} = H, R_{3a} = CH₃이고 X = 0일 때, R은 화합물 CS-670의 라디칼이고:
2-[4-(2-옥소-1-시클로헥실이덴 메틸)페닐]프로피온산;
- R_{1a}는 화학식 (XXXII)에서 정의된 것과 같고, R_{2a} = R_{3a} = H이고 X = 0일 때, R은 페메돌락잔기이고;
- R_{1a}는 화학식 (XXXIII)에서 정의된 것과 같고, R_{2a} = R_{3a} = H이고 X = 0일 때, R은 피라졸락잔기이고;
- R_{1a}는 화학식 (XXXVI)에서 정의된 것과 같고, R_{2a} = H, R_{3a} = CH₃이고 X = 0일 때, R은 잘토프로펜잔기이고;
- R_{1a}는 화학식 (XXXVII)에서 정의된 것과 같고, R_{2a} = R_{3a} = H이고 X = 0일 때, R은 모페졸락잔기이고;
- R_{1a}는 화학식 (XII)에서 정의된 것과 같고, R_{2a} = R_{3a} = H이고 X = 0일 때, R은 브롬페낙잔기이고;

그룹 (IV)에서 R은 다음과 같고



여기서, R_{IVd} 및 R_{IVd1}은 적어도 하나가 H이고 다른 하나는 C₁ - C₄ 알킬,

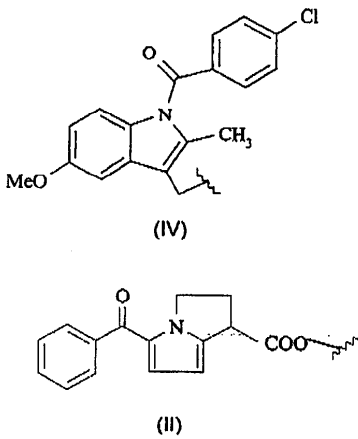
R_{IV}는 다음 의미를 갖고:



여기서 다음과 같으며:

- R_{IV} 는 화학식 (IIB)에서 정의된 것과 같고, $R_{IVd} = H$, $R_{IVd1} = CH_3$ 이고, $X = 0$ 일 때, R은 나프록센잔기이고;
- R_{IV} 는 화학식 (XB)에서 정의된 것과 같고, $R_{IVd} = H$, $R_{IVd1} = CH_3$ 이고, $X = 0$ 일 때, R은 록소프로펜잔기이고;
- R_{IV} 는 화학식 (IIIB)에서 정의된 것과 같고, $R_{IVd} = H$, $R_{IVd1} = CH_3$ 이고, $X = 0$ 일 때, R은 이부프로펜잔기이고;

그룹 V) R은



그룹 V)에서는 다음과 같으며,

- R이 화학식(II)이고 $t = 0$ 인 경우, 케톨로락의 잔기이고;
 - R이 화학식(IV)이고, $t = 1$, $u = 1$ 이고 $X = 0$ 인 경우, 인도메타신잔기인
- 염들.

청구항 2.

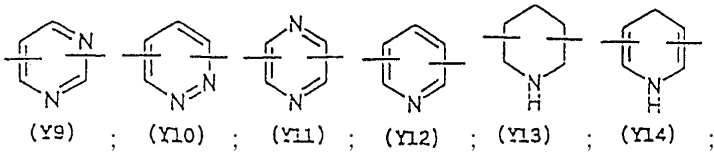
제1항에 있어서, X_1 의 화학식 (B)에 있어서, n_{IX} 및 n_{IIX} 는 1인 정수이고, R_{TIX} , $R_{TIX'}$, R_{TIIIX} , $R_{TIX'}$ 가 H인 염들.

청구항 3.

삭제

청구항 4.

제1항 또는 제2항에 있어서, X₁의 화학식 B에서 Y는 다음에서 선택되는 염들:



청구항 5.

제4항에 있어서, Y는 위치 2 및 6에서 치환된 Y12(피리딘)인 염들.

청구항 6.

제1항 또는 제2항에 있어서, 유기산들은 옥살산, 타르타르산, 말산, 숙신산, 시트르산에서 선택되고, 무기산들은 질산, 염화수소산, 황산, 인산에서 선택되는 염들.

청구항 7.

제1항 또는 제2항에 있어서, 식 A = R(COX_u)_t에서 R은 그룹 I) 및 그룹 IV)의 것들에서 선택되는 염들.

청구항 8.

삭제

청구항 9.

제1항 또는 제2항에 따른 염들을 함유하는 항염증성 약학적 제제.

청구항 10.

제1항 또는 제2항에 따른 염들을 함유하는 항염증치료용 약학 조성물.

청구항 11.

제1항 또는 제2항에 따른 염들을 함유하는 진통제 약학 조성물.

청구항 12.

삭제

청구항 13.

삭제

청구항 14.

삭제