(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
C07C 311/15
C07C 311/21
C07C 311/29
A01K 31/18

(45) 공고일자 1999년04월01일
(11) 등록번호 특0175298
(24) 등록일자 1998년11월10일

(21) 출원번호 특1990-001886
(22) 출원일자 1990년02월16일
(65) 공개번호 특1990-012898
(43) 공개일자 1990년09월03일

(30) 우선권주장 P 39 05 075.0 1989년02월18일 독일(DE)
(73) 특허권자 훽스트 아크티엔게젤샤프트 하인리히 벡커;베른하르트 벡크
독일연방공화국 데-6230 프랑크푸르트 암 마인 80 브뤼닝스트라세 50
(72) 발명자 한스 조헨 랑
독일연방공화국 데-6238 호프하임 암 타우누스 뤼데샤이머 스트라세 7
에르놀드 그란쩌
독일연방공화국 데-6233 켈크하임/타우누스 팔켄슈테이너 스트라세 24
벨라 케레크자르토
독일연방공화국 데-6238 호프하임 암 타우누스 바일뵈허 뵐더 프아 8
(74) 대리인 이병호, 최달용

심사관 : 박창희

(54) 벤젤설폰아미드 및 이의 제조방법

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

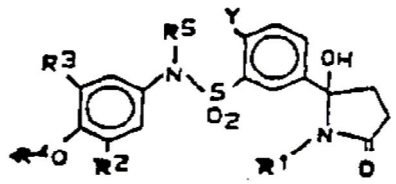
벤젠설폰아미드 및 이의 제조방법

[도면의 간단한 설명]

본 발명은 벤젠설폰아미드에 관한 것이다.

하기 일반식(IV)의 벤젠설폰아미드가 이뇨 및 혈압 강하 특성을 가지며, 동시에 현청내 LDL 분획의 아테롬형성(atherogenic) 지질을 저하시킬 수 있다는 것은 공지되어 있다[참고: EP-A 제0,288,028호에 상응하는 독일 공개공보 제3,713,757호 및 미합중국 특허 제4,849,444호]

화학식 1



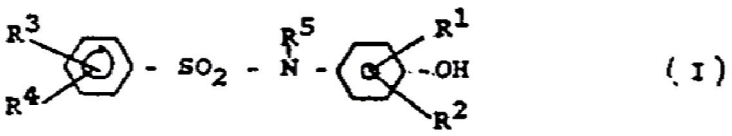
(IV)

고혈압 및/또는 심부전증을 동시에 잃고 있지 않는 과지혈증 환자에게 있어서, 이뇨 및 혈압 강하는 부작용을 일으킨다.

본 발명은 이뇨 작용 및 혈압 강하 작용이 없는 벤젠설폰아미드 유도체를 이용하고자 그 목적을 두고 있다.

하기 일반식(Ⅰ)의 벤젠설폰아미드에는 이뇨 및 혈압 강하 특성이 더 이상 존재하지 않음을 발견하였다:

화학식 2



(I)

상기식에서,

R^1은 탄소수 1 내지 5의 알킬 또는 3 내지 5환 원(ring member)의 사이클로 알킬이고, R^2는 탄소수 3 내지 5의 측쇄 알킬이며, R^3은 수소, 할로겐 또는 각각 탄소수 1 내지 3의 알킬, 또는 알콕시이고, R^4는 수소, 탄소수 1 내지 3의 알킬, 할로겐, 트리플루오로메틸 또는 라디칼-SOn-A(여기서, A는 탄소수 1 내지 3의 알킬이거나, n이 2인 경우에는 R6과 R7이 수소 또는 탄소수 1 내지 4의 알킬인 NR^6R^7이고, n은 0, 1 또는 2이다)이며, R^5는 수소 또는 탄소수 1 내지 3의 알킬이다.

치환체 R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 중의 알킬 라디칼은 직쇄 또는 측쇄이다.

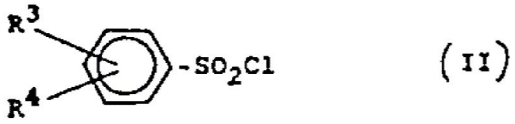
알콕시 라디칼도 또한 직쇄 또는 측쇄이다. 할로겐은 불소, 염소, 브롬 및 요오드 를 나타내고, 바람직하게는 염소를 나타낸다.

본 발명은 특히 약체로서 사용하기 위한 일반식(Ⅰ)의 화합물에 관한 것이다. 바람직한 일반식(I)의 화합물은 R^1이 메틸, 이소프로필 또는 3급-부틸이고, R^2가 이소프로필 또는 3급-부틸이며, R^3은 수소, 염소, 또는 탄소수 1 내지 3의 직쇄 또는 측쇄 알콕시이고, R^4가 트리플루오로메틸 또는 라디칼 -SOn-A(여기서, A 및 n 은 위에서 언급한 의미와 동일하다)이며, R^5가 수소 또는 탄소수 1 내지 3의 알칼인 화합물이다.

특히 바람직한 일반식(Ⅰ)의 화합물은 다음과 같다:

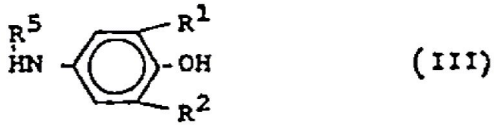
5-N-(3,5-디-3급-부틸-4-하이드록시페닐설파모일)-2-클로로벤젠-n,N-디메틸설폰아미드,
5-N-(3,5-디-3급-부틸-4-하이드록시페닐설파모일)-2-클로로벤젠-N-메틸설폰아미드, 5-N-(3,5-디-3급-부틸-4-하이드록시페닐설파모일)-2-클로로벤젠설폰아미드 또는 3-N-(3,5-디-3급-부틸-4-하이드록시페닐설파모일)-4-클로로벤젠설폰아미드. 또한, 본 발명은 하기 일반식(Ⅱ)의 화합물과 일반식(Ⅲ)의 아미을 반응시키고, 필요한 경우, R^5가 수소인 일반식(I)의 생성물 화합물의 통상의 알킬화 반응에 의해 R^5가 탄소수 1 내지 3의 알킬 라디칼인 일반식(I)의 화합물로 전환시킴을 포함하는, 일반식(I)의 화합물의 제조방법에 관한 것이다.

화학식 3



(II)

화학식 4



(III)

상기 식에서,

R^1, R^2, R^3, R^4 및 R^5는 위에서 정의한 바와 동일하다.

일반식(II)의 화합물을 구조식(III)의 아미노페놀과 그 자체로 공지된 방법으로 반응시켜 일반식(Ⅰ)의 화합물(R^1 내지 R^5는 위에서 정의한 바와 동일하다)을 제조한다. 이러한 경우에, 반응은 물 또는 불2활성 극성 유기 용매(예 : 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 디옥산, 테트라하이드로푸란, 디에틸렌 글리콜 디메틸 에테르), 탄소수 1 내지 4의 저급 알콜(예 : 메탄올, 에탄올 또는 이소프로판올), 및 알카노산 저급 알킬 에스테르(예 : 메틸 아세테이트 또는 에틸 아세테이트) 중에서 두 반응물을 1 : 1의 몰

비로 반응시켜 수행하는 것이 바람직하다.

적당한 양자성 제거 보조 염기, 예를 들어, 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물(예 : KOH, NaOH 또는 $Ca(OH)_2$), 알칼리 금속 탄산염 또는 탄산수소염(예 : Na_2CO_3, K_2CO_3, $NaHCO_3$ 또는 $KHCO_3$) 또는 바람직하게는 3급-아민(예 : 트리메틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 트리부틸아민, 디사이클로헥실에틸아민 또는 피라딘)뿐만 아니라 약한 알칸카복실산의 알칼리 금속 염 및 알칼리 토금속 염(예 : 나트륨 아세테이트)이 1mol 이상, 바람직하게는 2mol 이상으로 존재하는 것이 유리한 것으로 밝혀졌다.

일반식(Ⅱ)의 설포닐 클로라이드 및 일반식(Ⅲ)의 아미노페놀(여기에서, R^1 내지 R^5는 위에서 정의한 바와 동일하다)은 문헌에 널리 공지되어 있으며, 공지되어 있지 않을 경우라도, 공지된 방법과 유사하게 수득될 수 있다.

제조된 생성물은 유용한 약제이고, 매우 유리하게 치료학적으로 이용 가능한 특성이 두드러진다.

따라서, 본 발명은 일반식(Ⅰ)의 화합물을 기제로 한 약제학적 제제, 및 특히 지질 대사장해의 치료를 위한 약제로서의 이의 용도에 관한 것이다. 또한 본 발명은 약제의 제조를 위한 일반식(Ⅰ)의 화합물의 용도에 관한 것이다.

시론(時論)에 따르면, VLDL 및 LDL 수준의 증가는 실제로 아테롬성 동맥경화증의 발병 및 진행에 관여한다. 특히, 산화된 LDL은 강한 아테롬형성 및 세포독성을 갖는다. 따라서, 아테롬성 동맥경화증의 경과에 영향을 미치는 증가된 VLDL 및 LDL 수준을 강하시키고 병태생리학적 산화 과정을 방지하는 것은 치료학적으로 매우 흥미롭다. 많은 환자들에 있어서, 혈압 상승이 또한 중요 역할을 한다. 이들 환자를 위해, 이뇨 및 혈압 강하 특성을 가지며, 동시에 혈청내의 LDL 분획의 아테롬형성 지질을 저하시킬 수 있는 벤젠설폰아미드가 기술되어 있다(DE-A 제 3,713,757호). 그러나 고혈압 및/또는 심부전증을 앓고 있지는 않지만 지질 수준이 높은 환자의 경우, 이뇨 및 혈압 강하는 부작용을 나타낸다. 그러나, 본 발명에 따른 일반식(Ⅰ)의 설폰아미드는 이뇨 및 혈압 강하 특성이 더 이상 존재하지 않기 때문에, 이의 신규 작용 특성이 기존의 것과 구별된다. 이러한 신규 화합물은 실질적으로 아테롬형성 지질을 매우 많이 저하시킬 수 있고 산화작용을 방지할 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 고혈압을 나타내지 않고 심부전증에 걸리지 않은 과지혈증 환자의 혈중 지질 조절을 위한 약제로서의 조건을 만족시킨다. 더우기, 본 물질은 산화작용이 관여하는 질병 치료에 유용한 약제일 수 있다. 적지 않은 우수한 허용성으로 인해 기본 치료제에 포함되는 벤젠설폰아미드 부류의 화합물을 사용하여 이러한 작용 특성을 성취할 수 있다는 사실은 상당히 중요하다.

최근 수 많은 공보를 통해, 혈관 내피의 손상은 아테롬성 동맥경화증 플라크의 형성에 선행한드는 것이 밝혀졌다. 이러한 유형의 내피 손상은 지방산 피옥사이드 및 활성 산소종의 라디칼 반응에 의해 야기되어 아테롬형성 위험의 감소가 필수적으로 LDL 분획속으로 이동하는 지질 퍼옥사이드의 감소와 불가피하게 관련될 수 있다.

본 발명에 이르러, 본 발명에 따르는 활성 화합물이 래트에서 HDL 분획에 영향을 미치지 않으면서 1 내지 10㎎/㎏으로도 LDL 분획을 저하시킬 수 있다는 것이 밝혀졌다. 더우기, 본 발명에 따르는 화합물은 아테롬형성 산화 LDL 형성의 척도로 간주될 수 있는 지질의 과산화를 억제한다(NADPH-의존적 마크로솜 지질 과산화의 억제, 말론대알데히드 형성 $IC_{50} \leq 1 \mu M$).

화합물(Ⅰ)은 체중 약 75㎏인 성인을 기준으로 하여, 0.5㎎/㎏/일 이상, 바람직하게는 1.0㎎/㎏/일 내지 15㎎/㎏/일, 바람직하게는 10㎎/㎏/일의 용량으로 투여한다.

신규한 화합물의 적합한 치료학적 제제는, 특히 정제, 제피정, 캡슐, 쥬스(juice) 및 비경구 투여(정맥내, 피하내 및 근육내)용 좌제 및 앰풀이다. 이들의 경우에 있어서, 일반식(Ⅰ)의 화합물은 단독으로 또는 약리학적으로 허용가능한 부형제와 함께 혼합하여 투여할 수 있다. 경구투여형이 바람직하다. 이의 목적을 위해서, 바람직하게는 활성 화합물을 공지된 방법으로, 공지된 물질과 혼합하여 적합한 투여 제형(예 : 정제, 경질 젤라틴 캡슐, 수성 또는 유성 현탁제 또는 수성 또는 유성 액제)으로 만든다. 사용가능한 불활성 부형제로는 마그네슘 스테아레이트와 같은 다른 물질이 첨가된, 예를 들어 탄산마그네슘, 락토즈 또는 옥수수 전분이 있다. 이러한 경우의 약제 제조는 건조 과립 또는 습윤 과립의 형태로 수행될 수 있다. 이용가능한 유성 부형제 또는 용매로는, 특히 식물성유 및 동물성유(예 : 해바라기유 또는 대구간유)이다.

지질 대사과정 장해의 치료를 위한 제제는 통상적인 충전제 및 부형제 뿐만 아니라 항고혈압제[(예 : 염분배설제(saluretic), 레제르핀(reserpine), 히드랄라진(hydralazine), 구아네티딘(guanethidine), 알파-메틸도파(α-methyldopa), 클로니딘(clonidine) 또는 베타-교감 신경차단제(β-sympatholytic)], 항고요독증제, 경구용 당뇨병 치료제, 노인병 치료제 또는 순환 증진제를 함유할 수 있다.

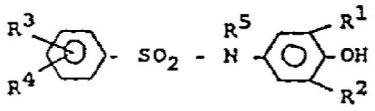
하기 실시예에서, 예로든 물질의 융점 및 분해점은 보정되지 않은 것이다.

[실시예 1 내지 45]

일반식(Ⅰ)의 화합물의 일반적 제조방법:

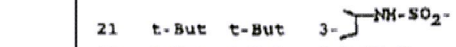
에틸아세테이트 450ml 중의 아미노페놀(Ⅲ) 0.1 내지 0.2mol의 용액 또는 현탁액을 에틸 아세테이트 500ml 중의 설포닐 클로라이드(Ⅱ) 0.1mol 및 트리에틸아민 0.3mol의 용액에 조금씩 가한다. 온도는 30℃ 내지 40℃를 유지한다. 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반시킨 후 냉각시키고, 물을 가한 다음, 유기상을 분리시켜 제거한 후, 수성상을 에틸 아세테이트로 수차례에 걸쳐 추출한다. 합한 유기상을 물로 세척한 후, 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 증류 제거한 다음 결정화를 통해 추가로 정제한다.

화학식 5



(I)

[표 1a]

실시예	R^1	R^2	R^4	R^3	R^5	융점
1	t-But	t-But	3-H_2NO_2S-	4-Cl	H	217 °C
2	i-Prop	i-Prop	3-H_2NO_2S-	4-Cl	H	210 °C
3	t-But	t-But	3-H_2NO_2S-	4-Cl/6-NH_2	H	238 °C
4	t-But	t-But	H	H	H(K)	180-181 °C
5	t-But	t-But	4-Cl	H	H(K)	203-205 °C
6	t-But	t-But	2-Cl	5-NH_2	H	208-209 °C
7	t-But	t-But	4-Me	H	H(K)	177 °C
8	t-But	t-But	2-Cl	6-Cl	H	190 °C
9	i-Prop	i-Prop	H	H	H	145-146 °C
10	i-Prop	i-Prop	4-Me	H	H	158 °C
11	i-Prop	i-Prop	4-Cl	H	H	163 °C
12	Me	t-But	3-H_2NO_2S-	4-Cl	H	152 °C
13	Me	t-But	4-Me	H	H	170 °C
14	Me	t-But	H	H	H	136 °C
15	Me	t-But	4-Cl	H	H	153 °C
16	t-But	t-But	4-H_2NO_2S-	H	H	191 °C
17	t-But	t-But	3-H_2NO_2S-	H	H	225 °C
18	t-But	t-But	3-$MeNHO_2S$-	4-Cl	H	179 °C
19	t-But	t-But	3-Me_2NO_2S-	4-Cl	H	170 °C
20	t-But	t-But	3-H_2NO_2S-	4-Me	H	166-168 °C
21	t-But	t-But	3-	4-Cl	H	191 °C
22	t-But	t-But	5-H_2NO_2S	2-Cl	H	201 °C
23	t-But	t-But	3-MeS-	H	H	158-160 °C
24	t-But	t-But	4-Me-S-	H	H	193-195 °C
25	t-But	t-But	3-Me-SO-	H	H	187 °C
26	t-But	t-But	3-Me-SO_2-	H	H	177-178 °C

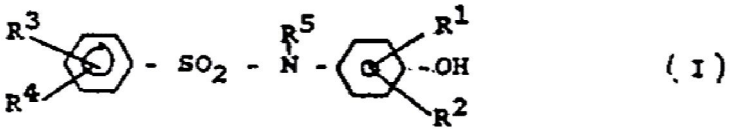
[표 1b]

실시예	R^1	R^2	R^4	R^3	R^5	융점
27	t-But	t-But	4-MeSO-	H	H	219 °C
28	t-But	t-But	2Me-5-	H	H	135 °C
29	t-But	t-But	2-Me-SO_2	H	H	223 °C
30	t-But	t-But	4-CF_3-	H	H	182-183 °C
31	t-But	t-But	3-CF_3	4-Cl	H	135 °C
32	t-But	t-But	3-CF_3	H	H	144-145 °C
33	t-But	t-But	2-CF_3	H	H	129-131 °C
34	t-But	t-But	5-CF_3	2-Cl	H	192 °C
35	i-Prop	i-Prop	3-CF_3	4-Cl	H	178 °C
36	i-Prop	i-Prop	3-$MeSO_2$-	H	H	159 °C
37	Me	t-But	3-CF_3	H	H	134-135 °C
38	Me	t-But	4-CF_3	H	H	162 °C
39	t-But	t-But	3-Et-N(H)-SO_2-	4-Cl	H	164 °C
40	t-But	t-But	3-iPropN(H)-SO_2-	4-Cl	H	187 °C
41	t-But	t-But	4-H_2NO_2S	3-Cl	H	185 °C
42	t-But	t-But	4-OMe	H	H	197-200 °C
43	t-But	t-But	5-Me_2NO_2S-	2Cl	H	215 °C
44	t-But	t-But	3-H_2N-O_2S-	4-MeO-	H	214-215 °C
45	t-But	t-But	3-Me_2NO_2S-	4-Cl	H	321-134 °C

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 일반식(Ⅰ)의 벤젠설폰아미드.



(Ⅰ)

위의 일반식에서, R^1은 메틸, 이소프로필 또는 3급-부틸이고, R^2는 이소프로필 또는 3급-부틸이며, R^3은 수소, 염소 또는 탄소수 1 내지 3의 직쇄 또는 측쇄 알콕시이고, R^4는 트리플루오로메틸 또는 라디칼 -SOn-A(여기서, A는 탄소수 1 내지 3의 알킬이거나, n이 2인 경우에는 R^6과 R^7이 수소 또는 탄소수 1 내지 4의 알킬인 NR^6R^7이고, n은 0.1 또는 2이다)이며, R^5는 수소 또는 탄소수 1 내지 3의 알킬이다.

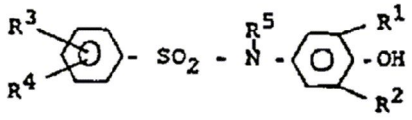
청구항 2

제1항에 있어서, 5-N-(3,5-디-3급-부틸-4-하이드록시페닐설파모일)-2-클로로벤젠-N, N-디메틸설폰아미드, 5-N-(3,5-디-3급-부틸-4-하이드록시페닐설파모일)-2-클로로벤젠-N-메틸설폰아미드, 3-N-(3,5-디-3급-부틸-4-하이드록시페닐설파모일)-2-클로로벤젠설폰아미드 및 5-N-(3,5-디-3급-부틸-4-하이드록시페닐설파모일)-4-클로로벤젠설폰아미드로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 일반식(Ⅰ)의 화합물.

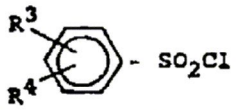
청구항 3

일반식(Ⅱ)의 화합물을 일반식(Ⅲ)의 화합물과 반응시키고, R^5가 수소인 일반식(Ⅰ)의 생성 화합물을 알

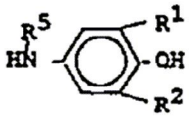
킬화시켜, R^5가 탄소수 1 내지 3의 알킬인 일반식(Ⅰ)의 화합물의 제조방법.



(Ⅰ)



(Ⅱ)



(Ⅲ)

위의 일반식에서, R^1은 메틸, 이소프로필 또는 3급-부틸이고, R^2는 이소프로필 또는 3급-부틸이며, R^3은 수소, 염소 또는 탄소수 1 내지 3의 직쇄 또는 측쇄 알콕시이고, R^4는 트리플루오로메틸 또는 라디칼 -SOn-A(여기서, A는 탄소수 1 내지 3의 알킬이거나, n이 2인 경우에는 R^6과 R^7이 수소 또는 탄소수 1 내지 4의 알킬인 NR^6R^7이고, n은 0.1 또는 2이다)이며, R^5는 수소 또는 탄소수 1 내지 3의 알킬이다.