

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.²
C07H 19/16

(45) 공고일자 1980년01월28일
(11) 공고번호 특허1980-0000045

(21) 출원번호	특1976-0000379	(65) 공개번호	
(22) 출원일자	1976년02월16일	(43) 공개일자	
(71) 출원인	에프. 호프만-라룻슈주식회사 진-작 퀘스 오가이 서서국 바슬시 그렌자체르 스트라세 124-184에프. 호프만-라룻슈주식회사 한스 스투크린 서서국 바슬시 그렌자체르 스트라세 124-184		
(72) 발명자	울프 피서 서서국 프렌켄도르프 마트렌백 2 군터 호이슬러 서서국 라인나하 라이헨 슈타인 에르슈트라세 10		
(74) 대리인	이병호		

심사관 : **진금섭 (책자공보 제460호)**

(54) 아데노신 나이트레이트의 제조방법

요약

내용 없음.

명세서

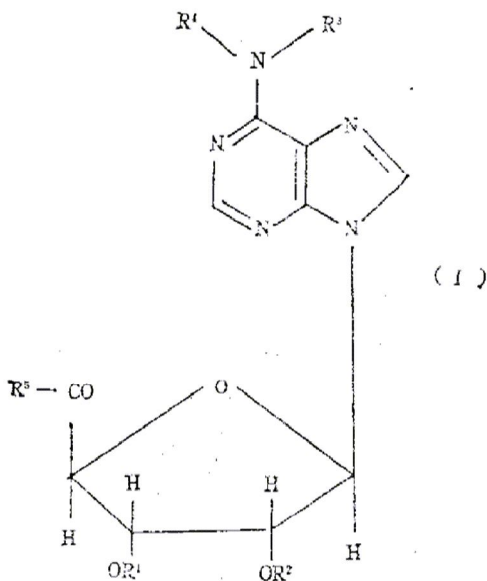
[발명의 명칭]

아데노신 나이트레이트의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 아데노신 나이트레이트와 그의 산 부가염을 제조하는 방법에 관한 것이다.

본 발명에 의해 제공되는 아데노신 나이트레이트는 아래의 일반구조식(1)을 가지는 화합물 및 그의 생리적으로 무독한 산 부가염들이다.



상기 구조식에서

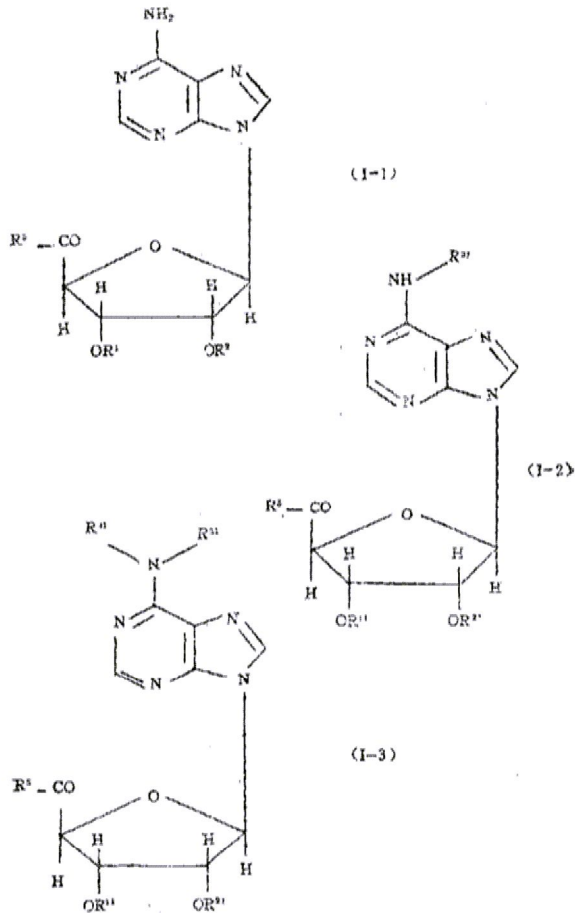
R¹과 R²는 적어도 하나가 니트로그룹을 나타내며 다른 하나는 수소원자나 아실 또는 니트로기를 나타내

고,

R³와 R⁴는 각각 수소원자나 아실그룹을 나타내거나 함께 지방족이나 방향족 디카복실산의 디아실잔기를 나타내며,

R⁵는 하이드록시, 저급알콕시, 아미노, (저급알킬)아미노, 디-(저급알킬) 아미노, 아릴-(저급알킬) 아미노, 사이클로알킬아미노 그룹이거나 질소원자에 결합된 질소를 함유하는 복소환을 나타낸다.

일반구조식(I)화합물의 아군에는 일반구조식(I-1), (I-2)와 (I-3)이 있다.



여기서 R¹, R²와 R⁵는 상술한 바와 같고,

R¹¹, R¹²는 적어도 니트로 그룹을 하나 갖고 있고 나머지는 아실이나 니트로그룹이다.

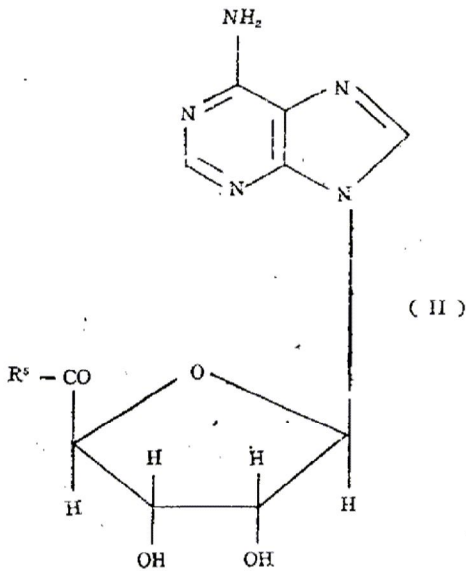
R³¹과 R⁴¹는 각각 아실 잔기를 나타내거나 함께 지방족 또는 방향족 디카복실산의 디아실잔기를 나타낸다. 본 명세서에서 "저급알킬"과 저급 "알콕시"라는 표현은 1 내지 6 탄소원자를 함유하는 직쇄 또는 측쇄 그룹(예로서 메틸, 메톡시, 에틸, 에톡시, 프로필, 프로폭시, 이소프로필, 이소프로폭시, 2급부틸, 2급부톡시, 3급부틸, 3급부톡시)을 포함한다. "아실"의 표현은 2 내지 10 탄소원자를 포함하는 지방족 또는 방향족의, 임의로 치환된 모노카복실산(예로서 에톡시카보닐, 아세틸, 프로피오닐, 부틸릴, 이소바레릴, 피바로일, 아크릴로일, 프로피오릴, 메타아크릴로일, 크로토노일, 벤조일, 트루오일, 하이드라트로포일, 신나모일)의 잔기를 의미한다. 지방산의 디아실 잔기는 4 내지 10 탄소원자를 함유할 수 있다(예, 석신일, 글루타릴, 아디포일, 마레오일 시트라코노일, 프타로일).

(저급알킬) 아미노 및 디(저급알킬) 아미노 그룹의 예는 메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노, 부틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노 및 디이소프로필 아미노이다. 아릴(저급알킬) 아미노그룹(특히 페닐-(저급알킬)-아미노 그룹이 바람직)의 예는 벤질아미노와 1- 및 2-펜에틸아미노 그룹이다. 사이클로 알킬 아미노 그룹은 특별히 탄소원자 7개까지 함유하는 것들(예로서, 사이클로펜틸아미노 및 사이클로헥실아미노)이다. 질소원자에 결합되어 있는 질소 함유하는 복소환은 적어도 하나의 질소원자와 함께 산소나 유황같은 다른 복소원자를 포함할 수 있다. 5-원소 및 6-원소 복소환이 바람직하다. 이와 같은 환의 예는 아지리디노, 아제티디노, 피롤리디노, 피롤로, 이미다졸리디노, 피라졸리노, 티아졸리노, 티아졸리디노, 피페리디노, 몰포리노 및 아제피노 등이다.

구조식(I)의 화합물의 "생리적으로 무독한 산부가염"이란 염산염, 브롬화수소산염, 황산염, 중황산염, 인산염, 아세트산염, 젯산염, 올레산염, 질산염, 메틸설포산염, 톨릴설포산염, 구연산염, 말레산염, 호박산염, 주석산염 등과 같은 적당한 유기나 무기산 등의 염을 들수 있다.

본 발명의 제조방법에 따라서, 앞서말한 아데노신 나이트레이트(즉 구조식(I)의 화합물과 그의 생리적으로 무독한 산부가염)는 다음 일반구조식(II)의 화합물을 니트로화하고 임의로 0-및/또는 N-아실화하고

필요시 생성물을 생리적으로 무독한 산부가염으로 전환시켜 제조할 수 있다.



상기 구조식에서 R⁵는 상술한 바와 같다.

구조식(II)의 화합물의 니트로화 및 아실화는 공지의 방법에 의해 수행된다.

고로 니트로화는, 예를들면 질산을 사용해서 수행될 수 있다. 가수분해(반응에서 생긴 물에 의한)나 탈아민화(존재하는 아질산에 의한)는 농황산, 발연황산, 오산화인, 무수초산과 같은 수(水)-결합제 및/또는 요소같은 아질산염 수용체를 가함으로써 쉽게 억제시킬 수 있다.

니트로화는 낮은 온도, 바람직하게는 -30°C에서 25°C 사이, 그중에서도 특히 -10°C에서 0°C 사이에서 쉽게 처리된다. 흔히, 문제의 2'-O-니트르, 3'-O-니트로 및 2',3'-디 O-니트로 화합물이 혼합물로 수득되는데, 이것은 기지의 방법(예로서, 크로마토그래피)에 따라 분리되고 순수한 화합물을 얻게된다.

그러나 2',3'-디-O-니트로화합물이 단일 생성물로 분리되도록 조작할 수 있으며, 이것은 앞서 말한 물-결합제를 사용할때 탁월하게 이루어질 수 있다.

니트로 화합물의 아실화는 염화양세틸, 염화벤조일, 무수아세트산 같은 아실할라이드 또는 산무수물이나 활성화된 에스테르 같은 반응성 산유도체 또는 케텐과 반응시킴으로써 수행될 수 있다. 아실화는 피리딘, 트리에틸아민, 수용성 알칼리 존재하에서 수행되어도 좋다. 이 경우 당의 하이드록시기는 바람직하게 에스테르화 되어진다. 선택적인 O-아실화는 비교적 낮은 온도와 짧은 시간이 유리하다.

온도가 높으면 높을수록 그리고 아실화시간이 길면 길수록 6-위치에 존재하는 아미노그룹 또한 처음에 모노아실 유도체로, 다음 디아실유도체로 아실화 한다. 일반적으로 모노-, 디-및/또는 트리아실 유도체의 혼합물이 생성물로 수득되는데, 기지의 방법으로 분리시킬 수 있다.

구조식(I) 화합물의 생리적으로 무독한 산부가염으로의 전환 및 생리적으로 무독하지 않은 부가염으로부터 그러한 염을 형성하는 것은 통상의 방법으로 수행될 수 있다.

구조식(I) 화합물과 그의 생리적으로 무독한 산부가염은 실장과 순환계에 상당히 효과가 있으며 따라서 협심증이나 고혈압 치료약물로 사용된다. 투여 한계량에 따르면 일일 체중 kg당 0.010 내지 30mg이 고려된다. 이러한 용량은 일회 용량으로서 뿐만아니라 여러회로 분할용량으로 투여될 수 있다.

관상 확장작용은 다음 방법에 따라 측정된다.

20 내지 30kg의 몽그렐(잡종의 개)을 시험에 사용한다. 시험동물을 정맥용 펜토바르비탈 약 30mg/kg으로 마취시킨다. 마취는 클로랄로스-우레탄으로 유지시킨다. 인공적으로 실내공기로 호흡하게 한다. 흉부를 열고 심장을 노출시킨 후 전자기 유동미터와 눈금이 새겨진 유동탐침을 흐르는 피의 양을 측정하기 위해서 왼쪽 관상동맥의 라무스-써컴푸렉써스(Ramus circumflexus)의 근처에 놓는다. 동맥압은 압력 변환기(pressure transducer)를 사용해서 대퇴동맥에 있는 카테테트를 거쳐 측정된다. 더우기 눈금이 새겨진 신축성 측정대(calibrated extensible measuring strip)를 심근 수축력의 직접 측정을 위해 좌심실의 표면에 끼어 놓는다.

혈압의 맥파는 심박도수 측정용 타코그래프(tachograph)상에 기록된다. 화합물을 프로필렌 글리콜에 용해시켜 아라비아검에 현탁시켜 정맥내에나 심이지장 내에 투약한다. 물질의 최대작용은 각 투여량에 따른 출발값의 퍼센트(%)로 계산된다. 관상혈류 측정에서, 작용시간에 특별히 유의한다.

수득된 결과는 다음표에 나타나 있으며 여기서 n은 사용된 동물의 수이다.

[표 1]

화합물	n	투여량 경 [mg/kg]	BP Δ% (분)	HR Δ% (분)	CF Δ% (분)	CABF Δ% (분)
2',3'-디-0-니트로아데노신-5'-카복실산에틸에스테르	2	3.0	-45 31	+8.5 >2	-27 >27	+356 21
2'-0-니트로아데노신-5'-카복실산에틸에스테르	2	1.0	-14 27	+2.5 >2	-	+244 30
		3.0	-49 50	+2.5 >2	-	+412 67
2'-0-니트로아데노신-5'-카복실산에틸아미드	3	0.01	-38 120	0 120	-	+115 120

BP=동맥압(Arterial Blood Pressure)
 HR=심박도수(Heart Rate)
 CF=수축력(Contractive Force)
 CABF=관상혈류(Coronary Flow)

본 발명의 아데노신 나이트레이트는 화합물질(배합할 수 있는 담체와 함께)의 직접 방출 혹은 서방출하는 제제형태로서 약물로 사용할 수 있다. 이 담체는 물, 젤라틴, 아라비아검, 유당, 전분, 스테아린산 마그네슘, 탈크, 식용유 폴리알킬렌글리콜 석유젤리 등과 같은, 장내투여, 경피투여, 비경구적 투여에 적당한 유기 혹은 무기불활성 담체다 될 수 있다. 제제는 고형(예:정제, 당의정, 좌약, 캡슐제)이나 반고형(예:연고제)나 액체(예:액제, 현탁제, 유화제)로 만들어질 수 있다. 제제는 무균이어야 하고 또는 보존제, 안정제, 습윤제, 유화제, 향료, 삼투압이나 완충액을 변화시키는 염등과 같은 보조제를 포함할 수 있다. 제제는 기지의 방법에 의해 제조된다.

구조식(II)의 출발물질은 알려져 있거나 기지의 방법으로 기지화합물로부터 제조될 수 있다. 다음 실시예에는 본 발명에 의한 제조방법을 예시하였다.

[실시예 1]

6.7g의 요소를 -15℃에서 발연질산(d=1.5) 90ml에 천천히 가하여 온도가 -10℃를 초과하지 않도록 한다. 이 용액에 연속적으로 -10℃에서 10.8g의 아데노신-5'-카복실산 에틸 에스테르를 가한다. 이 용액을 빙욕에서 3시간 교반하고 225g의 중탄산칼륨과 1000g의 빙수 혼합물 중에 도입하여 침전된 조생성물(4.4g)을 흡인 여과한다. 클로로포름/메탄올(95:5)로 여액을 추출함으로써 또 다른 4.4g의 조생성물을수득하며 클로로포름/에틸 아세테이트/메탄올(45:45:10)을 용매로 실리카겔상 크로마토그래프하면 다음의 니트로아데노신을 얻게 된다:

용점 135℃ 이상(분해)의 2',3'-디-0-니트로아데노신-5'-카복실산 에틸에스테르 2.65g(에틸아세테이트/클로로포름에서);

용점 170 내지 171℃(분해)의 2-0-니트로아데노신-5'-카복실산에틸 에스테르 0.41g(에틸아세테이트/디에틸에테르);

용점 166.5℃ 내지 167. C(분해)의 3'-0-니트로 아데노신-5'-카복실산에틸에스테르 1.3g(에탄올).

[실시예 2]

조심하여 100ml의 발연질산(d=1.50)을 6.7g의 요소로 -20℃에서 처리한다. 10.8g의 이데노신-5'-에틸아미드를 이 용액에 녹이고 온도를 -20℃로 유지시킨다. 이어 혼합물을 -20℃에서 교반한 후 천천히 가온하여 -5. C까지 올리며 총 5시간후 과량의 수용성 중탄산칼륨 용액(230g의 중탄산칼륨을 800ml의 물에 녹인)에 천천히 도입한다. 흡인여과후 물로 침전을 세척하고 여액은 에틸아세테이트와 5%의 테트라하이드로 푸란의 혼합물 400ml씩으로 5회 추출한다. 유기층은 포화염화나트륨 용액으로 세척하고 황산마그네슘 상에서 건조시켜 감압하 농축한다. 조생성물의 총수율은 11.5g에 상당한다.

조생성물을 3개의 질산염 에스테르로 분리하기 위해서 에탄올로 수회 재결정시키면 순수한 3'-0-니트로아데노신-5'-에틸아미드를 수득한다. 2',3'-디-0-니트로 아데노신-5'-에틸아미드가 아세토 니트릴로 결정시키므로써 모액으로부터 얻어지고 반면 클로로포름/메탄올/빙초산(90:10:1. V/V)을 용매로 실리카겔상 크로마토그래피를 하면 모액의 완전한 분리가 이루어져 2'-0-니트로아데노신-5'-카복실산에틸아미드를 수득하게 된다.

총수율은:

3.0g(24%)의 3'-0-니트로아데노신-5'-카복실산에틸아미드로 용점 210℃(분해)(에탄올);

2.5g(17.8%)의 2',3'-디 0-니트로 아데노신-5'-카복실산에틸 아미드로 용점 164℃(분해)(아세토니트릴);

0.77g(6.2%)의 2'-0-니트로아데노신-5'-카복실산에틸아미드로 용점 208℃(분해)(에탄올).

[실시예 3]

72ml의 발연질산을 4.9g의 요소로 -20℃에서 조심하여 처리한다. 6.9g의 아데노신-5'-카복실산아미드를 이 용액에 천천히 도입하되 혼합물의 온도가 -15℃ 이상 오르지 않도록 주의한다.

혼합물은 최소 5℃까지 냉각시키면서 5시간 이상 교반한 후 과량의 중탄산 칼륨용액(175g의 중탄산칼륨을 500ml의 물에 용해)에 점적하여 가한다. 여기서 생성물의 일부가 침전된다. 흡인여과하고 물로 세척

한후 2',3'-디-0-니트로 아데노신-5'-카복실산아미드와 3'-0-니트로아데노신-5'-카복실산아미드의 혼합물 2.9g을 수득하게 된다.

수용성 용액은 클로로포름과 5% 에탄올 150ml씩 3회 추출하고 이어 에틸아세테이트와 5% 테트라하이드로푸란의 150ml씩으로 3회 추출한다. 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고 황산마그네슘 상에서 건조한후 클로로포름/에탄올 추출물을 농축하면 거의 순수한 2',3'-디-0-니트로 아데노신-5'-카복실산 아미드 2.0g을 수득하고 에틸 아세테이트/테트라하이드로푸란 추출물로부터 3'-0-니트로아데노신-5'-카복실산 아미드와 2'-올토-니트로 아데노신-5'-카복실산아미드의 혼합물 5.7g을 수득할 수 있다. 클로로포름/에탄올 추출물로부터 수득된 잔유물의 반복된 재결정은 순수한 융점 172.5°C(분해)의 2',3'-디-0-니트로-아데노신-5'-카복실산아미드 1.17g (12.8%)을 얻는다. 에탄올/이소프로판올로부터 그리고 계속해서 메탄올/물로부터 얻은 에틸 아세테이트/테트라하이드로푸란 추출물로부터 수득된 잔유물의 반복적인 재결정으로부터 3'-0-니트로아데노신-5'-카복실산아미드 2.25g(28.1%)을 얻는다.

[실시예 4]

6.16g의 아데노신-5'-카복실산 디메틸아미드를 -40°C에서 60ml의 발연질산(d=1.50)에 용해시킨다.

-20°C까지 빙냉시킨 30ml의 발연황산과 30ml의 니트로메탄의 혼합물을 온도가 -30°C를 오르지 않는 속도로 30분내에 상기 용액에 점적하여 가한다. 혼합물을 -30°C와 -25°C 사이의 온도에서 45분간 교반하고 물 1ℓ에 중탄산칼륨 325g을 녹인 용액에 쏟아 넣는다. 클로로포름이나 5% n-프로판올을 함유하는 클로로포름으로 추출함으로써 알콜로 재결정한 후 융점 156.5°C(분해)의 순수한 2',3'-디-0-니트로 아데노신-5'-카복실산 디메틸아미드를 수득한다. 수득량은 5.78g(이론의 72.7%)이다.

같은 방법으로 다음의 2',3'-디-0-니트로아데노신류가 얻어진다.

2',3'-디-0-니트로아데노신-5'-카복실산 이소프로필아미드로 융점 183°C(분해) 수율 77.4%;

2',3'-디-0-니트로아데노신-5'-카복실산사이클로헥실아미드로써 융점 168. (분해) 수율 69.5%;

2',3'-디-0-니트로아데노신-5'-카복실산 2-(디메틸아미노)-에틸-아미드로써 융점 169°C(분해), 수율 63%;

2',3'-디-0-니트로아데노신-5'-카복실산 2-(2,4-디니트로 페닐)-에틸-아미드로써 융점 134. C(분해), 수율 30.6%;

2',3'-디-0-니트로아데노신-5'-카복실산 피페리디드로써 융점 160°C(분해), 수율 76.2%;

2',3'-디-0-니트로아데노신-5'-카복실산2-(니트로옥시)-에틸-아미드로써 융점 164°C(분해), 수율 58.9%;

2',3'-디-0-니트로아데노신-5'-카복실산 이소프로필 에스테르로써 융점 158°C(분해), 수율 71.6%

[실시예 5]

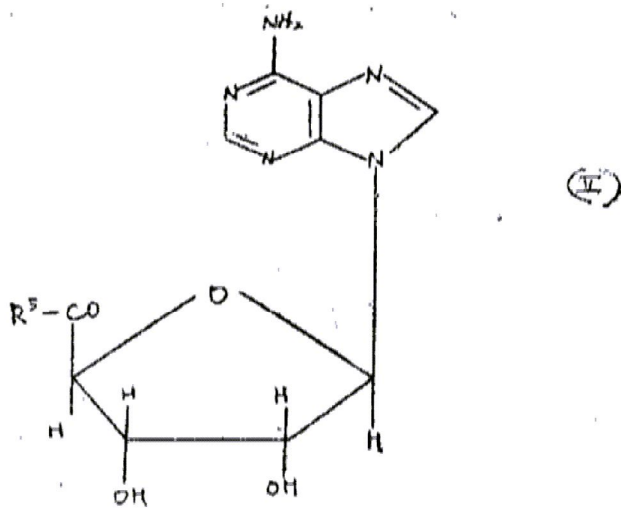
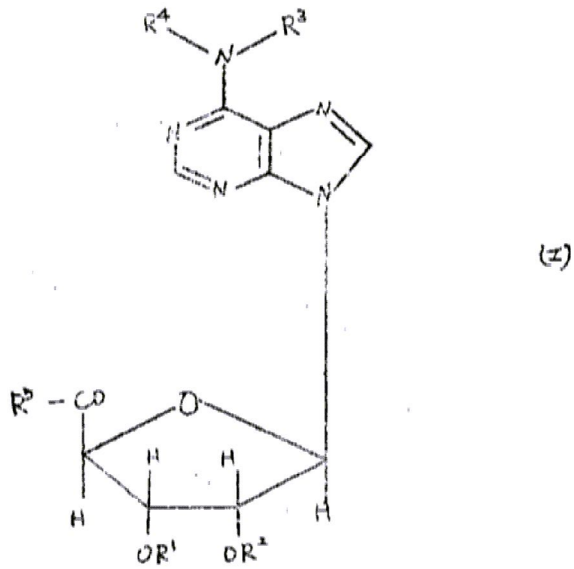
아데노신-5'-카복실산 디메틸아미드 6.16g을 발연질산 60ml와 반응시키고 실시예 4에 상술한 방법으로 진행시키면(발연황산/니트트 메탄을 가하지 않고) 융점 214°C(분해)의 3'-0-니트로아데노신-5'-카복실산 디메틸아미드(이론상의 수율 21%)와 융점 156. C(분해)의 2',3'-디-0-니트로아데노신-5'-카복실산디메틸아미드(이론상 수율 9.3%)의 혼합물을 얻는다. 이상과 같이 실시예를 몇 개 보였으나 본 실시예가 본 발명의 범위를 제한함이 아님을 밝혀두며 다음에 나올 청구범위에 들어 있는 구조식에서 R⁵가 수소나 저급 알콕시나 아미노나 (저급알킬)아미노 또는 디(저급알킬)아미노 그룹인 경우의 아데노신나이트레이트의 제조방법도 본 발명의 범위내임을 밝혀둔다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

다음 일반구조식(II)의 화합물을 니트로화 하고 해당한 0-또는 N-아실화해서 다음 일반구조식(I)의 아데

노신나이트레이트 및 그의 산 부가염을 제조하는 방법.



상기 구조식에서

R^1 과 R^2 는 적어도 하나가 니트로그룹을 나타내며 다른 하나는 수소원자이거나 아실 또는 니트로기를 나타내고,

R^3 및 R^4 는 각각 수소원자 또는 아실그룹을 나타내거나, 함께 지방족 또는 방향족 디카복실산의 디아실잔기를 나타내며,

R^5 는 하이드록시, 저급알콕시, 아미노, (저급알킬)아미노, 디-(저급알킬)아미노, 아릴-(저급알킬)아미노 또는 사이클로알킬아미노 그룹이거나 질소원자에 결합된 질소 원자를 함유하는 복소환을 나타낸다.