

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁶
C07C 233/80

(45) 공고일자 1999년05월 15일

(11) 등록번호 10-0179080

(24) 등록일자 1998년11월26일

(21) 출원번호 10-1995-0008857

(65) 공개번호 특1996-0037644

(22) 출원일자 1995년04월 15일

(43) 공개일자 1996년11월 19일

(73) 특허권자 동화약품공업주식회사 이우용

서울시 중구 순화동 5번지

(72) 발명자 윤성준

서울특별시 관악구 신림 5동 1420-11

정용호

경기도 안양시 호계동 샘마을아파트 301동 204호

이상욱

경기도 안양시 만안구 안양 9동 730-1 우성아파트 105동 611호

이진수

서울특별시 성동구 구의동 248-24

심형수

경기도 안양시 만안구 안양 7동 154-11

박용균

서울특별시 강남구 압구정동 408 미성아파트 27동 203호

유제만

서울특별시 양천구 목 6동 신도시아파트 611동 206호

이덕근

경기도 군포시 산본 2동 삼익엘지아파트 622동 401호

우원식

경기도 군포시 산본동 수리아파트 801동 1802호

이은방

서울특별시 동작구 대방동 430-21

(74) 대리인 이주기

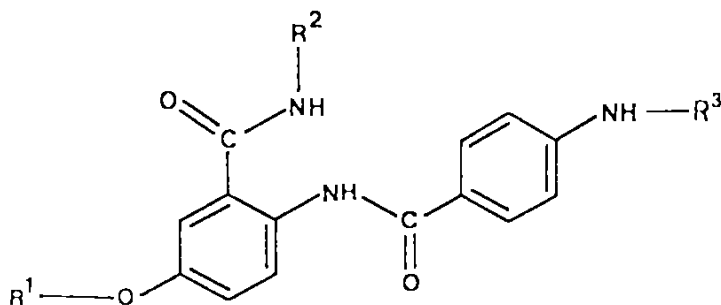
심사관 : 박창희

(54) 2-(4-아미노벤조일아미노)벤즈아미드유도체와 그 제조방법 및 이를 함유하는 소염진통제

요약

본 발명은 2-(4-아미노벤조일아미노)벤즈아미드유도체에 관한 것으로 더욱 자세하게 새로운 2-(4-아미노벤조일아미노)벤즈아미드 유도체 및 이들의 제조방법과 그것의 용도에 관한 것이다.

종래의 천연물성분인 멜란드린과 그의 에스테르유도체들은 진통작용이 다소 약한 문제점이 있어 이러한 구조에 여러 작용기를 도입하여 진통 및 소염작용이 우수하고 독성과 위장장해등의 부작용이 거의 없는 약리학적 및 생리학적으로 탁월한 하기 구조식(1)의 2-(4-아미노벤조일아미노)벤즈아미드 유도체 및 그 제조방법을 제공한다.



상기의 구조식(1)의 화합물은 우수한 소염진통작용을 나타내는 화합물로 기존에 널리 쓰이고 있는 소염진

통제들의 흔한 문제점인 위장장애등의 부작용과 독성이 거의 없는 안정성이 탁월한 화합물이다.

명세서

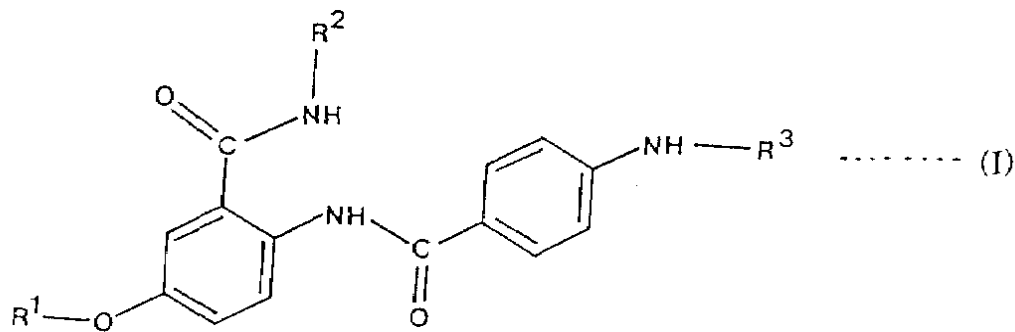
[발명의 명칭]

2-(4-아미노벤조일아미노)벤즈아미드유도체와 그 제조방법 및 이를 함유하는 소염 진통제

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 하기일반식(I)의 2-(4-아미노벤조일아미노)벤즈아미드유도체에 관한 것으로 더욱 자세하게는 새로운 2-(4-아미노벤조일아미노)벤즈아미드유도체 및 이들의 제조방법과 그것의 용도에 관한 것이다.

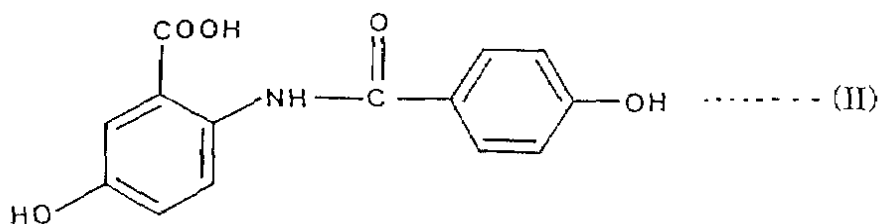
화학식 1



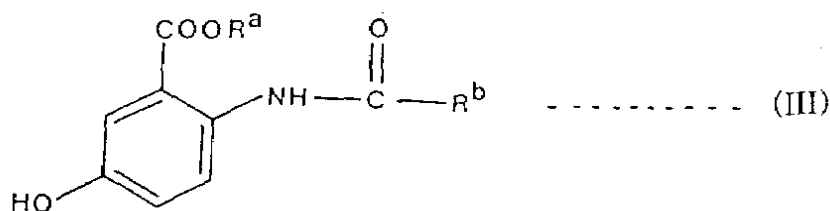
상기식에서, R¹은 수소원자이거나 아세틸이거나, 또는 에톡시, 아세틸옥시, 할로겐등의 치환기가 있는 벤조일이나 피리딜카르보닐기이고, R²는 메틸, 이소부틸등의 탄소수 1내지 4의 알킬기이거나, 벤질기 또는 입체특이성을 갖는 α-메틸벤질기와 같이 고리에 치환기가 없는 아릴알킬기이며, R³은 수소원자이거나 아세틸기, 또는 알콕시치환기가 있는 벤조일이나 피리딜카르보닐기를 나타낸다.

본 발명의 일반식(I)의 기본골격인 하기 구조식(II)의 멜란드린은 예로부터 약용으로 지혈, 진통, 최유, 유방암, 혈류개선, 유선염, 이하 선염등의 치료에 널리 사용되어온 민간 약용식물인 장구채(석죽과, 왕불유행, *Melandrium firmum*)에서 분리된 천연물[*Phytochemistry*, Vol. 26, 2099-2100(1987)]로서 그 합성방법과 그의 소염 및 진통작용에 대해서는 이미 여러문헌에 발표되었으며 [약학회지, 35권, 332-334(1991), 약학회지, 38권, 281-285 및 345-350(1994)], 멜란드린의 유도체인 하기 일반구조식(III)의 N-치환카르보닐-5-히드록시안트라닐산 유도체들이 소염진통에 유용한 화합물로서 국내에 선행출원되어 공개되었다. [출원번호 92-13614, 공개번호 94-2219]

화학식 2



화학식 3



상기 일반구조식(III)에서, R^a 는 $n\text{-C}_3\text{H}_7$ 또는 $n\text{-C}_4\text{H}_9$ 이고, R^b 는 p-치환된 벤젠유도체 또는 메틸이속사졸 유도체 및 2-페녹시메탄 유도체이다.

그러나 상술한 천연물성분인 구조식(II)의 멜란드린 구조식(III)의 에스테르 유도체들은 진통작용이 다소 약한 문제점이 있었다.

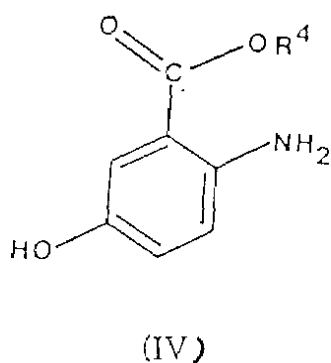
따라서 본 발명은 천연물의 약용성분인 멜란드린의 구조에 여러 가지 치환기를 도입하여 진통 및 소염작용이 우수하고 독성과 위장 장애등의 부작용이 거의 없는 약리학적 및 생리학적으로 탁월한 화합물들을 제공하는데 그 목적이 있다.

본 발명의 화합물중에서 가장 바람직한 화합물은 일반식(I)에서 R^1 이 수소원자이거나 아세틸옥시가 치환된 벤조일기일 때, R^2 가 메틸, 벤질기 또는 입체특이성을 갖는 α -메틸벤질기이고 R^3 가 아세틸기인 화합물이며, 특히(R)-형태의 입체특이성을 갖는 화합물이 더욱 바람직하다.

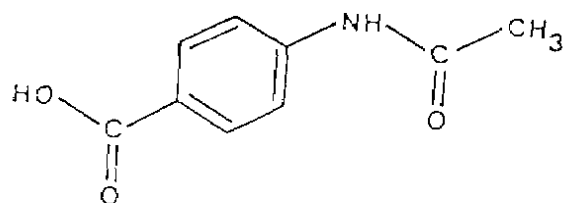
본 발명의 일반식(I)의 2-(4-아미노벤조일아미노)벤즈아미드유도체는 다음공정에 의해 제조할 수 있다.

본 발명의 일반식(I, R^1 =수소, R^3 =아세틸기)의 화합물 합성의 경우는, (i)하기 일반식(IV, R^4 =수소)의 5-히드록시안트라닐산을 산촉매하에 에스테르화반응을 시켜서 하기 일반식(IV, R^4 =에틸)의 화합물을 제조하는 단계 : (ii)하기 구조식(V)의 4-아세틸마미노벤조산을 피발로일 클로라이드와 같은 산염화물과 반응시켜 반응성이 좋은 산무수물을 생성시킨후 하기 일반식(IV, R^4 =에틸)의 아민화합물을 반응시켜서 하기구조식(IV)의 에스테를 중간체를 제조하는 단계; (iii)하기 구조식(VI)의 에스테를 유도체를 메틸아민, 이소부틸아민, 벤질아민, 또는 입체특이성을 갖는 α -메틸벤질아민등과 같은 치환반응성이 좋은 일급아민과 반응시켜서 일반식(I, R^1 =수소, R^3 =아세틸기)의 화합물을 제조하는 단계에 의해서 제조할 수 있다.

화학식 4

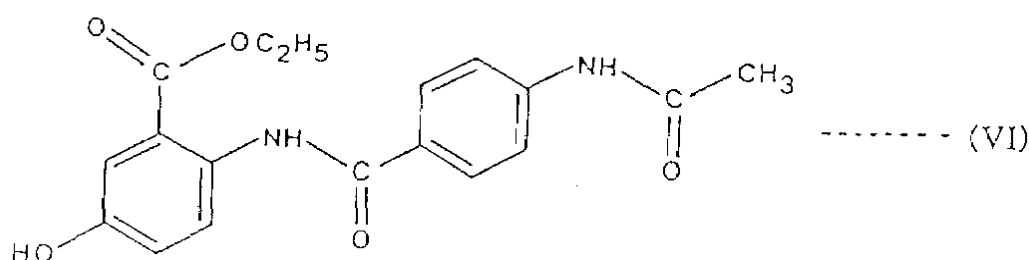


화학식 5



(V)

화학식 6



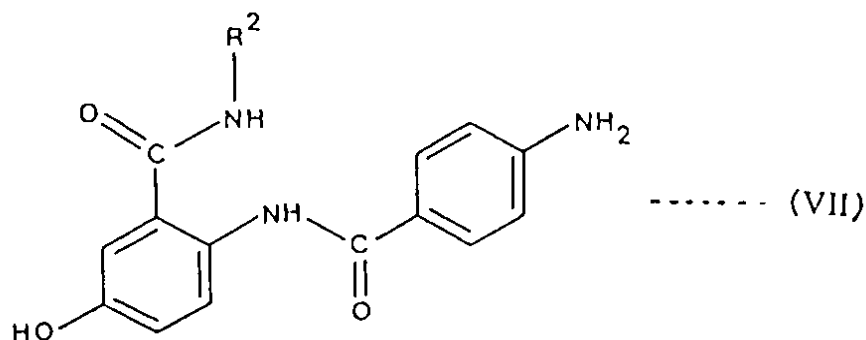
(VI)

상기식에서, R^4 는 수소원자 또는 에틸이다.

(iv)또한, 일반식(I, R^1 = 수소원자 이외의 치환기이고, R^3 =아세틸기)의 화합물합성의 경우에는, 상기 (iii)단계에서 합성한 일반식(I, R^1 =수소, R^3 =아세틸기)의 화합물을 아세트산무수물, 아세틸 클로라이드와 같은 아세틸화제와 반응시키거나, 또는 니코틴산, 4-에톡시벤조산, 3-클로로벤조산, 2-아세틸옥시벤조산 등과 같은 방향족 유기산을 피발로일 클로라이드와 같은 산염화물과 반응시켜서 산무수물 유도체로 활성화시킨 후, (iii)단계의 일반식(I, R^1 =수소, R^3 =아세틸기)의 화합물과 반응시켜서 제조할 수 있다.

(v) 그리고, 일반식(I, R^1 =수소원자이고, R^3 =아세틸기)의 화합물 합성의 경우에는 상기 (iii)단계에서 합성한 일반식(I, R^1 =수소, R^3 =아세틸기)의 화합물을 염산과 같은 강한 무기산으로 아세틸기를 제거하여 하기구조식(VII)의 화합물을 제조할 수 있으며, (vi)또한, 일반식(I, R^1 =수소원자이고, R^3 =알콕시치환기가 있는 벤조일이나, 피리딜카르보닐기)의 화합물 합성의 경우는, 니코틴산, 이소니코틴산, 4-에톡시벤조산 등의 방향족 유기산을 피발로일 클로라이드와 같은 산염화물과 반응시켜서 산무수물 유도체로 활성화시킨 후, (v)단계에서 합성한 하기일반식(VII)의 화합물과 반응시켜서 제조할 수 있다.

화학식 7



(VII)

상기 식에서 R^2 는 앞에서 정의한 바와 같다.

본 발명의 일반식(I)의 화합물을 합성하기 위한 출발물질인 일반식(IV, R^4 =수소)의 5-히드록시안트라닐산, 구조식(V)의 4-아세틸아미노벤조산, 그리고 일반식(I)의 R^1, R^3 위치의 치환기 도입을 위한 니코틴산, 이소니코틴산, 4-에톡시벤조산, 3-클로로벤조산, 2-아세틸 옥시벤조산등은 시판되는 상품으로 싼값에 구입할 수 있다.

상술한제조방법중에서, (i)단계 반응은 황산, 무수염산, 파라톨루엔설폰산등의 산촉매하에 무수 에탄올을 용매로 하여 2일간 환류시키면, 일반식(IV, R^4 =에틸)의 화합물을 용이하게 제조할 수 있다.

(ii)단계 반응은 구조식(V)의 4-아세틸아미노벤조산을 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 테트라히드로푸란 등과 같은 비극성용매내에서 피발로일 클로라이드와 같이 널리 사용되는 산염화물과 반응시켜서 반응성이 활성화된 산무수물을 생성시킨후 (i)단계에서 얻은 일반식(IV, R^4 =에틸)의 에틸 5-히드록시안트라닐레이트와 반응시킨다. 이때 염기로는 피리딘, 6-루티딘, N,N-디메틸아닐린등과 같은 삼급아민을 사용함이 바람직하다.

이 반응은 20° ~40℃온도 범위내에서 25시간내에 잘 진행되며, 일반식(IV, R^4 =에틸)의 페놀기에 보호기를 사용하지 않고도 그대로 반응시킬수 있는 특징이 있다.

(iii)단계 반응은 (ii)단계에서 합성한 구조식(VI)의 에스테르 유도체를 보통 메탄올, 에탄올, 이소프로판올등의 용매비등온도하에서 전술한 일급아민들과 반응시켜서 수행할 수 있다.

(iv)단계와 (vi)단계 반응은 앞에서 상술한 (ii)단계 반응조건과 같은 원리로 진행되는데 방향족 유기산의 성질에 따라 반응온도가 더 높을 수도 있으며, (iv)단계 반응의 수행시에는 삼급염기로서 트리에틸아민, N-메틸모포린, N-에틸피페리딘등과 같은 강한 염기를 사용해야 하며, 반면에(vi)단계 반응은 피리딘, 2,6-루티딘, N,N-디메틸아닐린등과 같이 염기도가 다소 낮은 삼급유기염기를 사용함이 더욱 바람직하다.

상기와 같은 방법에 따라 제조된 일반식(I)의 2-(4-아미노벤조일아미노)벤즈아미드유도체의 구체적인 예를 들면 다음과 같은 것들이 있다.

2-(4-아세틸아미노벤조일아미노)-5-히드록시-N-메틸벤즈아미드

(I-1)

2-(4-아세틸아미노벤조일아미노)-5-히드록시-N-이소부틸벤즈아미드

드(I-2)

2-(4-아세틸아미노벤조일아미노)-N-벤질-5-히드록시벤즈아미드

(I-3)

2-(4-아세틸아미노벤조일아미노)-5-히드록시-N-(α -(R)-메틸벤질)

벤즈아미드(I-4)

2-(4-아세틸아미노벤조일아미노)-5-히드록시-N-(α -(S)-메틸벤질)

벤즈아미드(I-5)

2-(4-아미노벤조일아미노)-5-히드록시-N-메틸벤즈아미드(I-6)

5-히드록시-N-메틸-2-[4-(3-피리딜카르보닐)아미노벤조일아미노]

벤즈아미드(I-7)

5-히드록시-N-메틸-2-[4-(4-피리딜카르보닐)아미노벤조일아미노]

벤즈아미드(I-8)

2-[4-(4-에톡시벤조일)아미노벤조일아미노]-5-히드록시-N-메틸벤

즈아미드(I-9)

2-(4-아세틸아미노벤조일아미노)-5-아세틸옥시-N-메틸벤즈아미드

(I-10)

2-(4-아세틸아미노벤조일아미노)-N-메틸-5-(3-피리딜카르보닐)옥

시벤즈아미드(I-11)

2-(4-아세틸아미노벤조일아미노)-5-(4-에톡시벤조일)옥시-N-메틸

벤즈아미드(I-12)

2-(4-아세틸아미노벤조일아미노)-5-(2-아세틸옥시벤조일)옥시-N-

벤질벤즈아미드(I-13)

2-(4-아세틸아미노벤조일아미노)-N-벤질-5-(3-클로로벤조일)옥시

벤즈아미드(I-14)

2-(4-아세틸아미노벤조일아미노)-5-(3-클로로벤조일)옥시-N-이소

부틸벤즈아미드(I-15)

전술한 바와같이, 본 발명에 따른 일반식(I)의 2-4-(4-아미노벤조일아미노)벤즈아미드유도체는 우수한 진통효과를 갖고 고용량 투여시에도 위장장애등의 부작용과 독성이 거의 없는 매우 안전한 신규화합물이다.

이하 본 발명을 실시예에 의해 더욱 상세히 설명하겠지만 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

[실시예 1]

2-(4-아미노벤조일아미노)-5-히드로시-N-메틸벤즈아미드(I-1)의 합성.

단계(1) 메틸 5-히드록시안트라닐레이트의 합성.

무수 에탄올 400ml에 5-히드록시안트라닐산 70g을 넣고, 무수 에탄올에 염산가스를 통과시켜서 만든 염산 에탄올용액(약 25%) 100ml를 가한후, 가열하여 2일간 환류시킨다.

냉각하여 약간 감압하여 과량의 염산가스를 제거하고 물 800ml와 5N-수산화나트륨 수용액을 가하여 pH=8~9로 조정한다.

석출된 고체를 여과하고 탄산칼륨 수용액과 물로 세척한 후 에틸 아세테이트와 에탄올의 혼합용매로 재결정하여 건조하면 72.1g(수율 87%)의 에틸 5-히드록시안트라닐레이트를 얻는다.

m.p. : 148~150℃ ; NMR(DMSO- d_6) δ 1.27(t, 3H, CH₃), 4.20(q,

2H,CH₂), 6.03(br s, 2H, NH₂), 6.55 - 7.15(m, 3H, ArH). 8.56(br s,

1H, OH)

단계(2) 2-(4-아미노벤조일아미노)-5-히드록시벤조산 에틸 에스테르의 합성.

메틸렌 클로라이드 300ml 에 4-아세틸아미노벤조산 17.9g과 트리에틸아민 15.4ml를 차례로 가하고 냉각하여 10℃이하에서 피발로일클로라이드 14ml를 서서히 가한 후 1시간동안 교반한다. 상기 단계(1)에서 얻은 에틸 5-히드록시안트라닐레이트 18.2g과 2,8-루티딘 13ml를 가한후 가열하여 30℃에서 20시간동안 반응시킨다. 반응완결후 상온으로 냉각하여 석출된 고체를 여과하여 메틸렌 클로라이드와 메탄올로 세척하고, 다시 5% 탄산나트륨 수용액과 물로 세척하여 건조하면 27.4g(수율 80%)의 2-(4-아세틸아미노벤조일아미노)-5-히드록시벤조산 에틸 에스테르를 얻는다.

m.p. : > 270℃ ; NMR(TFA- d_1) δ 1.18(t, 3H, CH₃), 2.17(s, 3H,

COCH₃),4.21(q, 2H, CH₂), 6.89-8.31(m, 7H, ArH)

단계 (3) 2-(4-아세틸아미노벤조일아미노)-5-히드록시-N-메틸벤즈아미드의합성.

메탄올 80ml에 상기 단계(2)에서 얻은 2-(4-아세틸아미노벤조일아미노)-5-히드록시벤조산 에틸 에스테르 10.3g을 넣고 메틸아민(40% 메탄올용액) 30ml를 가한후 가열하여 45℃에서 5시간 동안 반응시킨다. 반응 완결후 냉각하여 석출되는 고체를 여과, 세척하여 건조하면 9g(수율 92%)의 목적 화합물을 얻는다.

m.p. : > 270℃ ; NMR(TFA- d_1) δ 2.37(s, 3H,COCH₃), 2.89(s,

3H, NHCH₃), 7.64-8.41(m, 7H, ArH)

[실시에 2]

2-(4-아세틸아미노벤조일아미노)-5-히드록시-N-이소부틸벤즈아미드(1-2)의 합성.

실시에 1의 단계(2)에서 얻은 2-(4-아세틸아미노벤조일아미노)-5-히드록시벤조산 에틸 에스테르 3.42g을 메탄올 25ml에 넣고 이소부틸아민 8ml를 가한후 16시간동안 환류시킨다. 냉각하여 물 60ml를 가하고 염산으로 중화시켜서(pH=7-8) 석출된 고체를 여과하고 물과 메탄올로 세척, 건조하면 3.1g(수율 84%)의 목적 화합물을 얻는다.

m.p. : 258~261℃ ; NMR(DMSO- d_6) δ 0.87(d, 6H, 2CH₃),

1.84(m, 1H, CH), 2.08(s, 3H,COCH₃), 3.08(m,2H,NHCH₂),

6.93-8.33(m, 7H, ArH), 8.76(br t, 1H, NH), 9.59(s,1H, OH), 10.24(s,

1H, NH), 11.77(s,1H,NH)

[실시에 3]

2-(4-아세틸아미노벤조일아미노)-N-벤질-5-히드록시벤즈아미드(1-3)의 합성.

실시에 1의 단계(2)에서 얻은 2-(4-아세틸아미노벤조일아미노)-5-히드록시벤조산 에틸 에스테르 5.14g을 무수 에탄올 40ml에 넣고 벤질아민 10ml를 가한 후 75℃에서 20시간 동안 반응시킨다. 반응액을 냉각하여 40℃에서 4N-염산 수용액을 가하여 pH=8로 중화한 후에 물 40ml를 더 가한다. 상온에서 1시간동안 더 교반한후 여과하고 물과 에탄올로 세척하여 건조하면 5.14g(수율 85%)의 목적 화합물을 얻는다.

m.p. : 229~232℃ ; NMR(DMSO-d₆) δ 2.08(s, 3H, COCH₃),

4.47(d, 2H, NHCH₂), 6.96-8.35(m, 12H, ArH), 9.32(br t, 1H, NH),

9.61(s, 1H, OH), 10.26(s, 1H, NH), 11.74(s, 1H, NH)

[실시예 4]

2-(4-아세틸아미노벤조일아미노)-5-히드록시-N-(α-(R)-메틸벤질)벤즈아미드(I-4)의 합성.

실시예 1의 단계(2)에서 얻은 2-(4-아세틸아미노벤조일아미노)-5-히드록시벤조산 에틸 에스테르로부터 (R)-(+)-α-메틸벤질아민을 사용하여 실시예 3의 방법으로 목적화합물을 제조한다.(수율 76%)

m.p. : 230~233℃ : NMR(DMSO-d₆) δ 1.44(d, 3H, CH₃),

2.08(s, 3H, OCH₃), 5.15(m, 1H, NHCH), 6.95-8.30(m, 12H, ArH),

9.11(d, 1H, NH), 9.68(br s, 1H, OH), 10.24(s, 1H, NH), 11.55(s, 1H, NH)

[실시예 5]

2-(4-아세틸아미노벤조일아미노)-5-히드록시-N-(α-(S)-메틸벤질)벤즈아미드(I-5)의 합성.

실시예 1의 단계(2)에서 얻은 2-(4-아세틸아미노벤조일아미노)-5-히드록시벤조산 에틸 에스테르로부터 (S)-(-)-α-메틸벤질아민을 사용하여 실시예 3의 방법으로 목적화합물을 제조한다.(수율 73%)

m.p. : 229~231℃ ; NMR(DMSO-d₆) δ 1.43(d, 3H, CH₃),

2.08(s, 3H, COCH₃), 5.16(m, 1H, NHCH), 6.94-8.27(m, 12H, ArH),

9.11(d, 1H, NH), 9.66(br s, 1H, OH), 10.24(s, 1H, NH),

11.55(s, 1H, NH)

[실시예 6]

2-(4-아미노벤조일아미노)-5-히드록시-N-메틸벤즈아미드(I-6)의 합성.

실시예 1의 단계(3)에서 얻은 2-(4-아세틸아미노벤조일아미노)-5-N-히드록시-N-메틸벤즈아미드 6.54g을 무수 에탄올 80ml에 넣고 무수 에탄올에 염산가스를 통과시켜서 만든 염산 에탄올용액 (약 25%) 20ml를 가한후 65℃에서 2시간동안 반응시킨다.

10℃로 냉각하여 석출된 고체를 여과하고 에탄올로 세척하면 염산염의 결정이 분리된다. 이 결정을 물 80ml와 메탄올 20ml에 넣고 5%탄산나트륨 수용액을 가하여 중화한후 (pH=8)여과, 물 세척하여 건조하면 5.2g(수율 91%)의 목적 화합물을 얻는다.

m.p. : 247~250℃ ; NMR(DMSO-d₆) δ 2.72(d, 3H, NHCH₃),

5.77(br s, 2H, NH₂), 8.58-8.40(m, 7H, ArH), 8.69(m, 1H, NH), 9.48(s,

1H, OH), 11.72(s, 1H, NH)

[실시예 7]

5-히드록시-N-메틸-2-[4-(3-피리딜카르보닐)아미노벤조일아미노]벤즈아미드(1-7)의 합성.

메틸렌 클로라이드 20ml에 니코틴산 1.23g과 트리에틸아민 1.5ml를 차례로 가하고 냉각하여 10℃ 이하에서 피발로일 클로라이드 1.4ml를 서서히 가하고 1시간동안 교반한다. 실시예 6에서 얻은 2-(4-아미노벤조일아미노)-5-히드록시-N-메틸벤즈아미드 2.85g과 피리딘 0.9ml를 가한후 가열하여 40℃에서 16시간동안 반응시킨다. 반응완결후 냉각하여 15℃에서 여과, 세척하여 얻은 고체를 에탄올 30ml와 물 10ml에 넣고 2N-염산을 가하여 산성화시킨다. (pH=3) 여과한 결정을 다시 메탄올 10ml와 물 30ml에 넣고 5%탄산나트륨 수용액을 가하여 pH=8로 맞추고 20℃에서 교반후 여과하여 얻은 결정을 건조하면 3g(수율 78%)의 목적 화합물을 얻는다.

m.p. : > 270℃ ; NMR(DMSO-d₆) δ 2.78(d, 3H, NHCH₃),

6.94-9.11(m, 12H, ArH, NH), 9.81(br s, 1H, OH), 10.79(s, 1H, NH),

12.08(s, 1H, NH)

[실시예 8]

5-히드록시-N-메틸-2-[4-(4-피리딜카르보닐)아미노벤조일아미노]벤즈아미드(1-8)의 합성.

실시예 6에서 얻은 2-(4-아미노벤조일아미노)-5-히드록시-N-메틸벤즈아미드로부터, 니코틴산 대신 이소니코틴산을 사용하여 실시예 7의 방법으로 목적화합물을 제조한다.(수율 76%)

m.p. : > 270℃ ; NMR(DMSO-d₆) δ 2.78(d, 3H, NHCH₃),

6.94-9.11(m, 12H, ArH, NH), 9.81(br s, 1H, OH), 10.79(s, 1H, NH),

12.08(s, 1H, NH)

[실시예 9]

2-[4-(4-에톡시벤조일)아미노벤조일아미노]-5-히드록시-N-메틸벤즈아미드(1-9)의 합성.

실시예 8에서 얻은 2-(4-아미노벤조일아미노)-5-히드록시-N-메틸벤즈아미드로부터 니코틴산 대신 4-에톡시벤조산을 사용하여 실시예 7의 방법으로 목적화합물을 제조한다.(수율 85%)

m.p. : 266~269℃ ; NMR(DMSO-d₆) δ 1.37(t, 3H, CH₃),

2.78(d, 3H, NHCH₃), 4.11(q, 2H, CH₂), 7.03-8.72(m, 12H, ArH, NH),

9.58(s, 1H, OH), 10.36(s, 1H, NH), 12.05(s, 1H, NH)

[실시예 10]

2-(4-아세틸아미노벤조일아미노)-5-아세틸옥시-N-메틸벤즈아미드(1-10)의 합성.

테트라히드로푸란 40ml에 실시예 1의 단계(3)에서 얻은 2-(4-아세틸아미노벤조일아미노)-5-히드록시-N-메틸벤즈아미드 3.3g과 트리에틸아민 2.1ml를 차례로 가하고, 가열하여 35℃에서 아세틸 클로라이드 0.95ml를 테트라히드로푸란 10ml에 녹인 용액을 20분동안 서서히 적하한다. 35~40℃에서 30분동안 더 반응시킨 후에 메틸렌 클로라이드 20ml를 가하고 냉각하여 10℃에서 석출된 결정을 여과하고 메탄올로 세척하여 건조하면 3.35g(수율 90%)의 목적화합물을 얻는다.

m.p. : 256~259℃ ; NMR(DMSO-d₆) δ 2.08(s, 3H,

COCH₃), 2.13(s, 3H, COCH₃), 2.79(d, 3H, NHCH₃), 6.98-8.74(m, 8H, ArH,

NH), 10.28(s, 1H, NH), 12.21(s, 1H, NH)

[실시예 11]

2-(4-아세틸아미노벤조일아미노)-N-메틸-5-(3-피리딜카르보닐)옥시벤즈아미드 (I-11)의 합성.

테트라히드로푸란 40ml에 니코틴산 3.7g과 트리에틸아민 4.5ml를 차례로 가하고 냉각하여 10℃ 이하에서 피발로일 클로라이드 4.2ml를 서서히 가하고 1시간동안 교반한다. 실시예 1의 단계(3)에서 얻은 2-(4-아세틸아미노벤조일아미노)-5-히드록시-N-메틸벤즈아미드 6.54g과 트리에틸아민 3.3ml를 가한 후 가열하여 40~45℃에서 12시간동안 반응시킨다. 반응완결후 용매를 감압농축하고 얻어지는 혼합고체를 메탄올 40ml와 물 20ml에 넣고 상온에서 트리에틸아민 2.5ml를 가하여 교반후 여과하고 메탄올로 세척하여 건조하면 7.43g(수율 86%)의 목적화합물을 얻는다.

m.p. : 258~260℃ ; NMR(DMSO-d₆) δ 2.04(s, 3H, COCH₃),

2.78(d, 3H, NHCH₃), 7.32-9.19(m, 12H, ArH, NH), 10.26(s, 1H, NH),

12.20(s, 1H, NH)

[실시예 12]

2-(4-아세틸아미노벤조일아미노)-5-(4-에톡시벤조일)옥시-N-메틸벤즈아미드 (I-12)의 합성.

실시예 1의 단계(3)에서 얻은 2-(4-아세틸아미노벤조일아미노)-5-히드록시-N-메틸벤즈아미드로부터, 니코틴산 대신 4-에톡시 벤조산을 사용하여 실시예 11의 방법으로 목적화합물을 제조한다. (수율 82%)

m.p. : 261~264℃ ; NMR(DMSO-d₆) δ 1.33(t, 3H, CH₃),

2.09(s, 3H, COCH₃), 2.80(d, 3H, NHCH₃), 4.14(q, 2H, CH₂),

7.09-8.70(m, 12H, ArH, NH), 10.29(s, 1H, NH), 12.63(s, 1H, NH)

[실시예 13]

2-(4-아세틸아미노벤조일아미노)-5-(2-아세틸옥시벤조일)옥시-N-벤질벤즈아미드 (I-13)의 합성.

실시예 3에서 얻은 2-(4-아세틸아미노벤조일아미노)-N-벤질-5-히드록시벤즈아미드로부터, 니코틴산 대신 2-아세틸옥시벤조산을 사용하여 실시예 11의 방법으로 목적화합물을 제조한다. (수율 89%)

m.p. : 206~209℃ ; NMR(DMSO-d₆) δ 2.09(s, 3H, COCH₃),

2.26(s, 3H, COCH₃), 4.52(d, 2H, NHCH₂), 7.26-8.72(m, 16H, ArH),

9.47(br s, 1H, NH) 10.28(s, 1H, NH), 12.39(s, 1H, NH)

[실시예 14]

2-(4-아세틸아미노벤조일아미노)-N-벤질-5-(3-클로로벤조일)옥시벤즈아미드 (I-14)의 합성.

실시예 3에서 얻은 2-(4-아세틸아미노벤조일아미노)-N-벤질-5-히드록시벤즈아미드로부터, 니코틴산 대신

3-클로로벤조산을 사용하여 실시예 11의 방법으로 목적화합물을 제조한다.(수율 80%)

m.p. : 223~225℃ : NMR(DMSO-d₆) δ 2.08(s, 3H, COCH₃),

4.51(d,2H,NHCH₂), 7.22-8.72(m, 18H,ArH), 9.44(br t, 1H,NH)

10.28(s, 1H,NH), 12.40(s, 1H,NH)

[실시예 15]

2-(4-아세틸아미노벤조일아미노)-5-(3-클로로벤조일)옥시-N-이소부틸벤즈아미드(1-15)의 합성.

실시예 2에서 얻은 2-(4-아세틸아미노벤조일아미노)-5-히드록시-N-이소부틸벤즈아미드로부터, 니코틴산 대신 3-클로로벤조산을 사용하여 실시예 11의 방법으로 목적화합물을 제조한다.(수율 84%)

m.p. : 205~207℃ : NMR(DMSO-d₆) δ 0.89(d, 8H, 2CH₃),

1.88(m, 1H,CH), 2.09(s, 3H,COCH₃),3.12(t,2H,NHCH₂),

7.51-8.90(m,12H,ArH,NH), 10.29(s,1H,NH), 12.42(s,1H, NH)

[시험예 1]

효과시험

상기 실시예 1내지 실시예15에서 합성한 화합물들의 생리활성은 초산 유발 라이딩(writhing)시험법에 의해 측정되었다.

체중 20g내지 25g의 숫컷 ICR 쥐(mouse)를 시험화합물당 6마리씩 사용하여 시험물질 100mg/20ml/kg씩을 경구투여하고 30분후에 0.7%초산용액 10ml/kg씩을 복강투여한 뒤에 10분 경과후 10분동안의 라이딩 횟수를 측정하였다.

상기 시험물질 용액들은 일반식(I)의 화합물을 0.25% 나트륨 카르복시메틸 셀룰로즈(Na-CMC)용액에 현탁시켜 사용하였고, 대조군에는 Na-CMC 용액만 투입하였다.

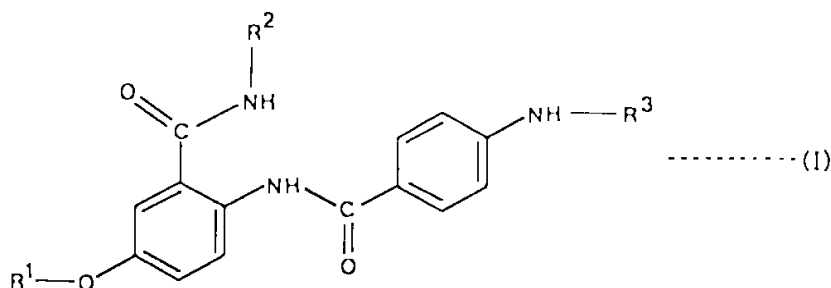
시험약물군과 대조군에서 관찰된 라이딩 횟수는 크루스칼-왈리스 아노바 테스트(Kruskal-Wallis one-way ANOVA test)로 검정하여 진통효과를 측정하였다.

따라서 이 값이 작을수록 강한 진통작용을 나타냄을 의미한다.

상기 효과시험방법에 의한 결과를 다음 표 1에 나타내었다.

표 1에서 Mean ± S.D. 값은 전술한 방법에 의해 통계처리된 라이딩 횟수의 평균치와 표준편차를 나타낸다.

화학식 8



[표 1]

일반식(I)의 화합물의 진통효과

화합물	R ¹	R ²	R ³	Mean ± S.D.
내조군				17.2 ± 5.10
I - 1	H	-CH ₃	-COCH ₃	6.0 ± 2.97
I - 2	H	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-COCH ₃	4.8 ± 3.31
I - 3	H	-CH ₂ Ph	-COCH ₃	2.9 ± 2.13
I - 4	H	-CH(CH ₃)Ph[α-(R)-]	-COCH ₃	2.1 ± 1.88
I - 5	H	-CH(CH ₃)Ph[α-(S)-]	-COCH ₃	7.3 ± 3.40
I - 6	H	-CH ₃	-H	10.3 ± 2.46
I - 7	H	-CH ₃	-CO-(3-Pyridyl)	9.5 ± 3.67
I - 8	H	-CH ₃	-CO-(4-Pyridyl)	5.3 ± 4.21
I - 10	-COCH ₃	-CH ₃	-COCH ₃	8.5 ± 4.74
I - 11	-CO-(3-Pyridyl)	-CH ₃	-COCH ₃	11.5 ± 4.60
I - 12	-CO-(4-EtOC ₆ H ₄)	-CH ₃	-COCH ₃	3.8 ± 2.36
I - 14	-CO-(3-ClC ₆ H ₄)	-CH ₂ Ph	-COCH ₃	7.2 ± 5.81
I - 15	-CO-(3-ClC ₆ H ₄)	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-COCH ₃	6.8 ± 4.38

[시험예 2]

급성독성시험

본 발명에 따른 화합물의 급성독성 시험은, 체중 20내지 25g의 숫컷 10R마우스(mouse)를 6마리 사용하였으며, 시험약물의 투여량을 1%카르복시메틸 셀룰로즈(CMC)용액에 현탁시켜서 각 마리당 10mg/kg씩 경구투여하고, 72시간동안 행동의 이상유무와 사망여부를 관찰하였다. 본발명이 화합물들중 진통효과가 매우 강한 대표적인 화합물에 대한 시험결과는 다음 표 2와 같다.

[표 2]

2-(4-아세틸아미노벤조일아미노)-N-벤질-5-히드록시 벤즈아미

드(I-3)의 급성독성

시험결과

화합물	투여량(mg/kg)	투여경로	시험동물수	사망동물수
I - 1	5,000	경구((p.o))	6	1

시험결과, 시험동물 8마리중 1마리만 사망하였으므로 LD는 적어도 5,000mg/kg 이상이다.

비교자료로서, 현재 널리 쓰이고 있는 대표적인 진통제들의 경구투여시 급성독성 데이터를 참고하면 다음 표 3과 같다.[참고문헌 : Merck Index, 11th ed.(1989)]

[표 3]

시판 진통제들의 급성독성자료

화합물(일반명)	아스피린	아세트아미노펜	이부프로펜
LD ₅₀ (mg/kg)	1,100	338	1.255

본 발명의 화합물의 독성시험결과를 상기 자료들과 비교해 보면, 기존 진통제들의 단점중의 하나인 독성이 거의 없는 안정성이 탁월한 화합물임을 쉽게 알 수 있다.

[시험예 3]

위장장해시험

본발명에 따른 화합물의 위장장해시험은, 체중 140g내외의 24시간 절식시킨 SD 계 흰쥐(rat)숫컷을 8마리씩 사용하였다. 시험약물은 투여량을 1% 카르복시메틸 셀룰로즈(CMC)용액에 현탁시켜서 각 마리당 10ml/kg씩 경구투여하고, 4시간 후에 상법에 따라서 위를 적출하여 2% 포르말린용액으로 고정하고 절개한 다음에 위손상 부위의 손상길이를(mm) 측정하여 이를 지수(Index)화 하였다.

위장장해시험의 대조약물로는 기존에 널리 쓰이는 소염진통제인 이부프로펜을 같은 방법으로 사용하였다.

본 발명의 화합물들중 진통효과가 매우 강한 대표적인 화합물에 대한 시험결과는 다음 표 4와 같다.

[표 4]

2-(4-아세틸아미노벤조일아미노)-N-벤질-5-히드록시벤즈아미

드(I-3)의 위장장해

시험결과

화합물	투여량 (mg/kg)	시험동물수 (마리)	위손상길이 (mm)	손상반생률 (%)
내조군	-	8	0.00±0.0	0.0
I-3	300	8	0.00±0.00	0.0
I-3	600	8	0.25±0.23	12.5
아부프로펜	300	8	26.13±0.87	100.0

상기 시험결과, 이부프로펜은 300mg/kg 투여시에 매우 심각한 위손상을 보였으나, 본 발명의 화합물인 (I-3)은 300mg/kg 투여시에는 위장장해가 전혀 나타나지 않았고, 2배의 고용량인 600mg/kg 투여시에도 아주 적은 장해만 발생하였으므로, 기존의 진통제의 심각한 부작용을 극복한 매우 안전한 화합물임을 알 수 있다.

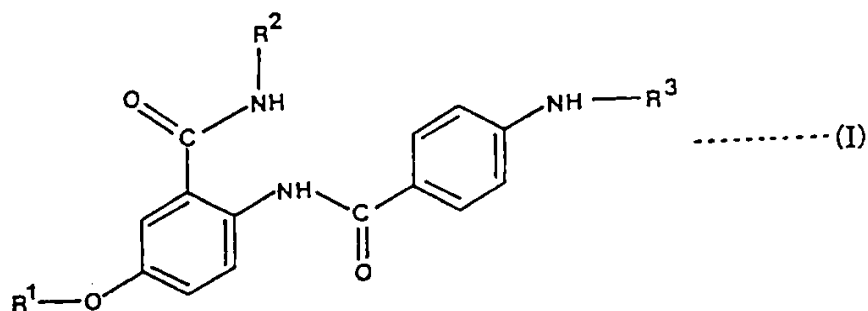
상술한 바와같이 본 발명의 2-(4-아미노벤조일아미노)벤즈아미드 유도체들은 우수한 소염진통작용을 나타내는 화합물로 기존에 널리 쓰이고 있는 소염진통제들의 흔한 문제점인 위장장해등의 부작용과 독성이 거

의없는 안정성이 탁월한 화합물이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

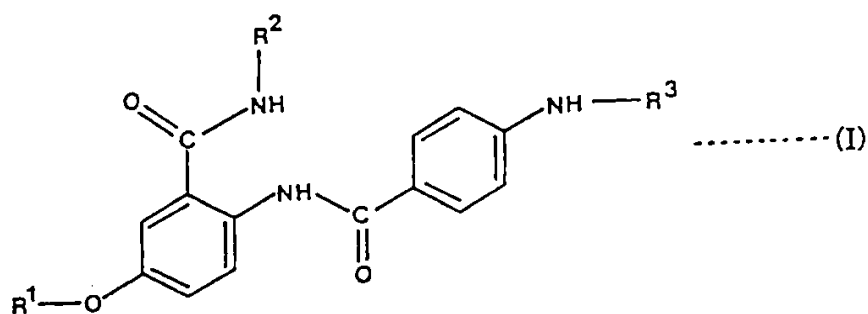
하기 일반식(I)로 표시되는 2-(4-아미노벤조일아미노)벤즈아미드 유도체



상기 식에서, R^1 은 수소원자이거나 아세틸기이거나, 에톡시, 에세틸옥시 또는 할로겐으로 치환된 벤조일이거나 피리딜카르보닐기이고, R^2 는 탄소수 1 내지 4의 알킬기이거나, 비치환된 벤질기 또는 α -메틸벤질기이고, R^3 은 수소원자이거나 아세틸기이거나 알콕시 치환기가 있는 벤조일이거나 피리딜카르보닐기를 나타낸다.

청구항 2

하기 일반식(I)로 표시되는 2-(4-아미노벤조일아미노)벤즈아미드 유도체를 함유하는 소염진통제.



상기 식에서, R^1 은 수소원자이거나 아세틸기이거나 에톡시, 에세틸옥시 또는 할로겐으로 치환된 벤조일이거나 피리딜카르보닐기이고, R^2 는 탄소수 1 내지 4의 알킬기이거나, 비치환된 벤질기 또는 α -메틸벤질기이고, R^3 은 수소원자이거나 아세틸기이거나 알콕시 치환기가 있는 벤조일이거나 피리딜카르보닐기를 나타낸다.

청구항 3

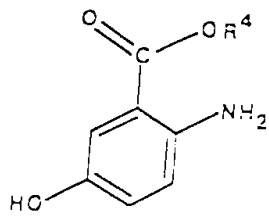
제1항에 있어서, R^1 이 수소원자이고, R^3 가 아세틸기일 때, R^2 가 메틸, 이소부틸, 벤질기인 화합물.

청구항 4

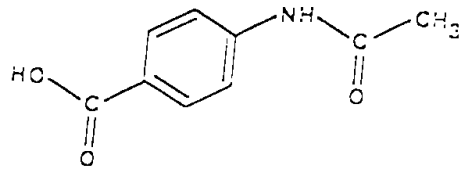
제1항에 있어서, R^1 이 수소원자이고 R^3 가 아세틸기일 때, R^2 가 α -(R)-, 또는 α -(S)-형태의 입체특이성을 갖는 α -메틸벤질기인 화합물.

청구항 5

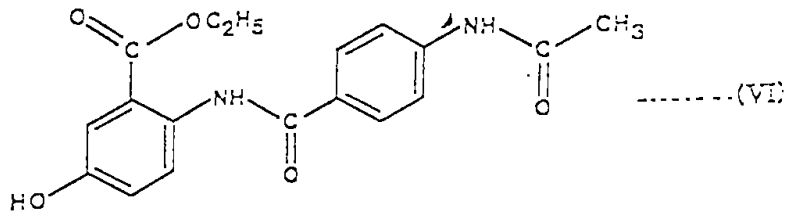
하기 구조식(V)로 표시되는 4-아세틸아미노벤조산을 하기 일반식(IV, R^4 =에틸)의 아민 화합물과 반응시켜 하기 구조식(VI)의 에스테르 중간체를 얻고, 탄소수 1-4의 알킬아민, 비치환된 벤질 또는 α -메틸벤질아민과 반응시켜서 일반식(I, R^1 =수소, R^3 =아세틸기)의 화합물을 제조함을 특징으로 하는 일반식(I)의 2-(4-아미노벤조일아미노)벤즈아미드 유도체를 제조하는 방법.



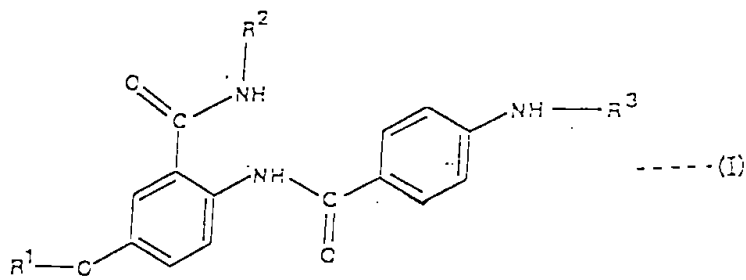
(IV)



(V)



----- (VI)



----- (I)

상기식에서 R^2 는 탄소수 1내지 4의 알킬기이거나, 비치환된 벤질기 또는 α -메틸벤질기를 나타낸다.