(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[4]
C07D 319/08

(45) 공고일자 1986년09월30일
(11) 공고번호 86-001511

(21) 출원번호	특1982-0005140	(65) 공개번호	특1984-0002367
(22) 출원일자	1982년11월15일	(43) 공개일자	1984년06월25일
(30) 우선권주장	25244A/81 1981년11월24일 이탈리아(IT)		
	23773A/82 1982년10월15일 이탈리아(IT)		
(71) 출원인 메디아 리서취 에스 · 알 · 엘 그라찌엘라 브루노
이탈리아공화국 밀라노 비아 카푸치니 20

(72) 발명자 기세페쿠 아드로
이탈리아공화국 밀라노 피사카네 34/에이

(74) 대리인 이병호

심사관 : 권동용 (책자공보 제1207호)

(54) 3-메틸-3-(4-아세틸아미노펜옥시)-2,4-디옥사벤조사이클로헥사논-1의 제조방법

요약

내용 없음.

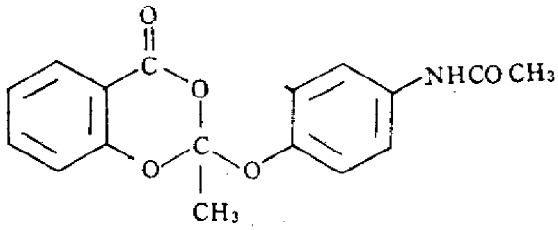
명세서

[발명의 명칭]

3-메틸-3-(4-아세틸아미노펜옥시)-2,4-디옥사벤조사이클로헥사논-1의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 신규 화합물인 다음 구조식(I)의 3-메틸-3-(4-아세틸아미노펜옥시)-2,4-디옥사벤조사이클로-헥사논-1의 제조방법에 관한 것이다.

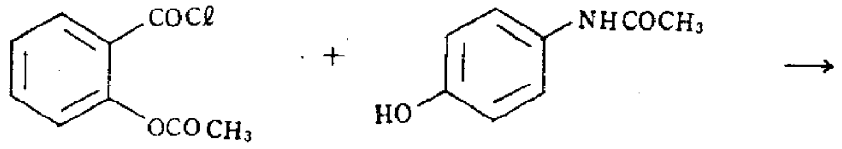


(I)

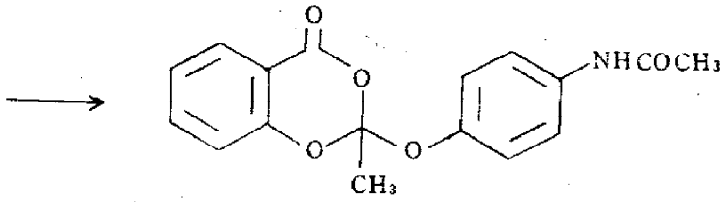
본 발명은 또한 흥미있는 치료 작용을 갖는 신규의 화합물(Ⅰ)에 관한 것이다.

마지막으로, 본 발명의 목적은 활성제로 화합물(Ⅰ)을 함유하는 진통, 소염 및 해열 작용을 갖는 약학 조성물을 제공하는 것이다.

본 발명에 따르면, 상기 화합물(Ⅰ)은 다음 반응도식에 따라 아세틸살리실산 클로라이드(Ⅱ)를 10 내지 40℃, 바람직하게는 15 내지 30℃의 온도에서 양자 수용체(바람직하게는 3급 아민)존재하에 4-아세틸아미노페놀(Ⅲ)과 반응시킴으로써 수득된다.



(Ⅱ) (Ⅲ)



(I)

다음 실시예에는 본 발명에 따르는 공정을 구체적으로 설명하는 것이나 이를 어떤 방법으로 제한하는 것은 아니다.

[실시예]

4-아세틸아미노페놀(2.3g,0.15몰)을 클로로포름(120ml)내의 아세틸리실산 클로라이드(30g,0.15몰) 용액에 가한다.

격렬하게 교반하면서 반응 온도를 20 내지 25℃로 유지하며 피리딘(12ml,0.15몰)을 적가한다. 반응 혼합물을 15시간동안 실온에서 방치한다. 용액을 물로 2회 및 5% 수산화 나트륨 용액으로 3회 세척한다. 황산마그네슘상에서 건조한 유기상을 증발시킨다.

이렇게 수득된 잔사를 톨루엔 : 에틸 아세테이트의 70 : 30 혼합물로 수회 처리한다. 이렇게 하여 수득한 고체를 흡인 여과하여 융점 102 내지 105℃의 백색결정 13g을 얻는다.

상기 공정에 의하여 수득한 화합물(Ⅰ)[이하에서 약어 MR897로 정의한다]은 물에 거의 불용성이며, 알콜 및 할로탄화수소에는 용해한다.

[원소분석]

$C_{17}H_{15}NO_5$(분자량=313.3)

계산치 : C=65.16%; H=4.78%; N=4.46%

실측치 : C=65.07%; H=4.83%; N=4.39%

I.R. 스펙트럼(CH_2Cl_2 내에서 기록됨) :

1681cm^{-1}(CO 아미드), 1719cm^{-1}(CO 카복실릭)

H^1-N.M.R.스펙트럼($CDCl_3$ 내에서 기록됨. 내부표준 TMS) :

1.8δ(s,3H,O-C-CH_3);

2δ(s,3H,CO-CH_3);

6.7 내지 8δ(m,8H, 방향족);

8.5δ(s,1H, 이동성 NH).

본 발명 화합물의 제조를 위한 두가지 출발물질인 아세틸살리실산 및 4-아세틸아미노페놀(파라세타몰로 공지됨)의 치료적 용도는 공지되어 있다. 이들과 비교하여, 신규 화합물 MR897은 대표적인 아세틸살리실산의 궤양형성 작용은 나타내지 않으면서, 용이하며 더 지속적인 흡수 및 증가된 진통, 소염 및 해열작용의 장점을 가지고 있다. 또한 4-아세틸아미노페닐의 아세틸살리실레이트[베노릴레이트(Benorilate)로 공지됨]가 유사한 작용을 가지고 있는 것으로 알려졌다. 이 약제에 비하여, 본 발명에 따르는 화합물은 이러한 종류의 약제에 바람직한 투여 형태인 경구투여에 의해 보다 높은 생물학적 유용성 및 보다 바람직한 약물동력학을 갖는 장점이 있다.

특히, MR897은 아세틸살리실산 및 4-아세틸아미노페놀 둘다 및 최종적으로 4-아세틸아미노페닐의 아세틸살리실레이트보다 더 점진적이며 지속적인 흡수를 나타낸다. 이러한 지속적 효과는 매우 낮은 pH치에서 조차도 안정한 MR897 분자의 특이한 치밀성 및 이온화할 수 있는 극성 그룹의 결여에 기인하는 것으로 생각되며 후자의 요인으로 미루어 위 손상 작용이 없는 것으로 보인다.

[약물학]

MR897은 진통, 소염 및 해열 작용을 나타낸다.

베노릴레이트의 균등량을 투여하여 비교하면, MR897은 보다 장시간 지속하는 효과 이외에도 더 높거나 동등한 작용을 나타낸다.

[급성독성]

MR897의 급성 독성은 마우스 및 랫트에 경구로 1회 용량을 투여하여 수행한다.

베노릴레이트는 동일한 시험 조건하에서 참고표준 물질로 사용한다.

LD_{50} 치는 리치필드(Litchfield) 및 윌콕슨(Wilcoxon)의 방법에 따라 계산하였다(J. Pharm. Exp. Therap., 1949, 96,99).

표 1에 요약된 시험 결과에 따르면, MR897은 사용된 실험 조건하에서 베노릴레이트에 비하여 매우 낮은 급성 독성을 가지고 있음을 알 수 있다.

[표 1]

MR897 및 베노릴레이트이 급성독성

종	투 여 방 법	LD_{50}(mg/kg)	
		MR897	베노릴레이트
마 우 스	경 구	2300	1250
랫 트	경 구	3500	3500

[약물학적 작용]

[소염작용]

MR897 및 참고 화합물인 베노릴레이트의 소염작용은 윈터 등의 방법(Winter et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1962, III, 544)에 따라 카라게닌에 의해 유발된 부종 시험으로 평가한다.

시험하의 화합물들은 카라게닌을 족저하에 주하하기 30분전에 경구로 동일 중량을 투여한다.

여기에서 얻은 결과는, 투여 2시간째에 이미 현저한 부종 억제작용을 나타내며 24시간 후에도 뚜렷하게 지속되는 우수한 소염작용을 보여준다.

MR897은 사용된 실험조건하에서 베노릴레이트의 통계적 유의성($p<0.01$)보다 더 큰 통계적 유의성($p<0.001$)으로 참고 화합물보다 활성이 더 큼이 입증된다.

[표 2]

MR897의 소염작용-카라게닌 부종

리	용 량 mg/kg	동물수	발의 부피 ml/10—M±SE						△% M±SE	대조군과 비교한 억제 %
			기 본	2시간	4시간	6시간	8시간	24시간		
대조군	—	10	44.3 ±1.0	70.7 ±2.7	80.5 ±2.6	75.1 ±2.5	71.4 ±2.6	56.3 ±1.8	316.3 ±31.8	—
베노릴레이트	200	10	42.5 ±1.4	59.4 ±1.3	61.3 ±2.2	64.2 ±2.6	63.2 ±2.3	45.5 ±2.4	197.5++ ±14.5	37.56
MR897	200	10	43.5 ±1.0	57.1 ±1.5	59.4 ±1.9	60.1 ±1.3	59.0 ±1.4	48.1 ±0.9	160.8+++ ±19.9	49.16

T값 +p 0.05, ++p0.01, +++p0.001

[진통작용]

MR897의 진통작용은 지그문트 이 등의 방법(Siegmund E. et al., Proc. Exp. Biol. Med., 1957, 95, 729)에 따라 마우스에서 페닐퀴논에 의해 유발된 뒤틀림 시험으로 연구하며, 여기에서 MR897은 페닐퀴논을 주사하기 30분전에 경구로 투여하고, 균등량의 베노릴레이트를 참고 표준물질로 사용한다. 수득된 결과는 표 3에서와 같다. 사용된 시험 조건하에서 MR897은 베노릴레이트보다 약간 더 높은 진통작용을 나타낸다.

[표 3]

MR897의 진통작용-페닐퀴논에 의한 뒤틀림

처 리	용량 mg/kg 경 구	중량 g $\bar{X}$±표준편차	뒤틀림의 수 $\bar{X}$±표준편차	대조군과 비교한 억제 %	뒤틀림수/총수
대 조 군	—	26.6±0.58	19.7±3.50	—	10/10
MR897	200	25.5±0.59	3.5±1.93	82.2	8/10
베노릴레이트	200	25.0±0.61	4.8±1.97	75.6	9/10

[해열작용]

MR897의 해열작용은 보이지어 제이·알·시몬피의 방법(Boissier J.R., Simon P. Therapipe, 1962, 17, 1225)에 따라 과온(hyperthermic) 랫트에서 평가한다.

명확한 과온증이 있는 쥐를 MR897을 경구 투여하고 처리하고, 대조용으로 균등량의 베노릴레이트를 사용한다.

표 4에 기록된 바와 같은 시험 결과로써, 사용된 시험 조건에서 MR897이 베노릴레이트와 비교하여 우수한 해열 작용을 가지고 있음을 알 수 있다.

[표 4]

MR897의 해열작용-효모에 의한 랫트의 과온증

처 리	용량 mg/kg 경 구	온도 °C $\bar{X}$±표준편차						과온 대조군과 비교한 억제 %
		0	1시간	2시간	3시간	4시간	5시간	
정상대조군	—	37.2	36.4 ±0.24	36.18 ±0.22	36.18 ±0.22	36.26 ±0.34	36.54 ±0.29	100
과온대조군	—	39.0	38.08 ±0.26	38.15 ±0.26	38.35 ±0.18	38.28 ±0.15	38.20 ±0.21	—
베노릴레이트	200	39.2	37.1 ±0.51	36.52 ±0.47	36.35 ±0.48	36.72 ±0.38	36.77 ±0.33	81.1
MR897	200	39.0	37.25 ±0.20	36.75 ±0.23	36.69 ±0.16	36.58 ±0.11	37.05 ±0.24	72.73

[위장손상 작용]

위장 점막에 대한 MR897의 효과 및 대조용 베노릴레이트 및 아세틸살리실산의 효과는 각 물질을 균등한 용량으로 18시간 이상 단식시킨 랫트에 경구 투여하여 평가한다.

처리한지 7시간 후의 동물의 점막 시험으로, 사용된 시험 조건하에서 MR897이 아세틸살리실산보다 현저하게 낮으며 베노릴레이트와 동등한 정도의 매우 낮은 위장손상 작용을 갖고 있음을 알 수 있다.

[표 5]

위스타(Wistar) 랫트에 있어서 MR897의 위장손상 작용

처 리	용량 mg/kg	궤양평점(mm) $\bar{X}$±표준편차
대조군	—	0.0±0.0
베노릴레이트	200	3.26±1.32
아세틸살리실산	200	15.50±4.35
MR897	200	3.00±0.84

[약물 동력학]

연구는 교차방식(cross-over design)으로 평균 체중 2.2kg의 암컷 시노몰구스(cynomolgus) 원숭이에 대하여 베노릴레이트와 MR897 둘 다를 동물에게 15일의 소실기간(wash-out period)의 간격으로 투여하여 수행한다.

베노릴레이트와 MR897은 전날 저녁부터 단식시킨 동물에게 200mg/kg의 용량으로 경구 투여한다. 두 물질의 중량이 같기 때문에 용량은 동시에 동물량이다. 혈액 채취는 다음과 같은 시간에 수행한다 :

-시간 0.5-1-2-3-6-8-10-24

살리실산의 현장 농도의 평가는 자동 유입계(automatic inlet system) 및 UV/VIS 가변성 파장 검출기(variable wave lenght detector)가 있는 HP 1084B 크로마토그라프로 HPLC하여 수행한다.

수득한 평균 혈장 농도의 평균치는 표 6과 같다.

[표 6]

원숭이에 MR897 및 베노릴레이트를 둘다 200mg/kg의 용량으로 경구 투여한 후의 살리실산의 혈장농도(균등량 및 동몰량). 혈장중의 평균치 ㎍/ml

시 간(시)	각각 투여후의 살리실산 농도		시간 (시)	각각 투여후의 살리실산 농도	
	MR897	베노릴레이트		MR897	베노릴레이트
0.5	30.1	35.0	6	110.4	42.6
1	59.6	68.3	8	112.8	21.8
2	88.7	96.5	10	71.9	9.4
3	98.1	108.4	24	1.8	1.6
4	102.6	69.3			

상기 결과로부터, 곡선의 아랫부분(area under the curve : AUC)을 계산하면 다음과 같다 :

MR897의 AUC=1440.6㎍/ml^{-1} · h

베노릴레이트의 AUC=597.8$\mu g/ml^{-1} \cdot h$

이와같이 하여, 베노릴레이트와 비교한 MR897의 뚜렷한 장점은 다음과 같이 표시할 수 있다.

a)-하기 비례식으로부터 알 수 있는 바와 같은, 베노릴레이트보다 약 2.5배 높은 상당히 우수한 MR897의 생물학적 이용율.

$$\frac{1440.6}{597.8} = 2.41\ (MR897)$$

b)-실리실산 농도를 표식되는 약물동력학적 커브의 동일하게 나아진 경향으로 즉, 베노릴레이트는 약 3시간째에 피크에 달하고, 그후 급속히 감속하여 약 10시간째에 최저 레벨에 달하는 반면에 MR897은 3시간째부터 8시간째까지 플래토우(plateau)를 형성하고 그후에는 베노릴레이트와 거의 평행으로 감소하지만 10시간후에 조차도 높은 농도를 유지한다.

약리학적 데이타로 입증되는 이러한 특징으로 미루어 MR897이 지속적인 작용을 나타내는 화합물이라고 생각할 수 있으므로 투여 회수는 스펙트럼 및 임상효과가 동일한 베노릴레이트와 비교하여 현저히 감소된다.

[반복투여후의 독성]

반복투여(4 내지 24주) 후의 독성은 토끼, 랫트 및 개에서 연구한다.

[토끼에 대한 시험]

암·수 두가지 성의 브루곤느 토우니(Bourgogne Tawny) 토끼를 3군으로 나누고, 연속 4주동안 MR897을 150-300-450mg/kg/die의 용량으로 직장투여하여 처리한다. 4번째 군을 대조군으로 사용한다. 시험파라메터는 일반적 상태 및 행동·치사율·체중·혈액학적 및 혈액화학적 데이타·뇨·조직병리학적 소견·부검·주요 기관의 체중 및 조직학적 검사이다.

수득된 결과로 부터, 사용된 용량에서 MR897로의 직장처리는 국소적 및 전신적으로 모두 내성이 좋음이 입증된다.

[랫트에 대한 시험]

숫컷 및 암컷 동물의 3군에 연속 24주동안 MR897을 150-300-600mg/kg/die의 용량으로 경구 투여하여 처리한다. 동물의 4번째 대조군은 단지 부형제로만 처리한다.

토끼에 대한 시험에서 기술된 것과 유사한 측정된 파라메터에 따르면 150-300mg/kg과 같은 고용량도 내성이 좋음을 알 수 있다. 보다 높은 용량(600mg/kg)에서는 더 늦은 체중 증가 및 혈액화학적 데이타에서의 약간의 변화가 관찰된다.

[개에 대한 시험]

숫컷 및 암컷 비글(Beagle) 개를 4군으로 나누어 사용한다. 시험 화합물은 250 및 500mg/kg/die의 용량으로 연속 16주동안 경구 및 직장 투여한다.

측정된 파라메터는 일반적 상태, 행동, 치사율, 체중, 혈액화학적 및 혈액학적 데이타·뇨·조직병리학적 소견이다.

이들 시험으로부터, MR897은 500mg/kg/die를 경구 투여하여 처리한 군을 제외하고는 모든 처리군에서 내성이 좋음이 입증되며, 실제로는 이들 개는 혈액화학적 파라메터에 약간의 변화를 나타낸다.

[배자기형 발생]

MR897의 가능한 배자기형 발생성은 랫트 및 토끼에서 경구 또는 피하로 처리하여 시험한다.

[랫트에 대한 시험]

동물은 임신 6일때부터 16일째까지 MR897을 200-400-600mg/kg/die의 용량으로 경구 투여하여 처리한다.

임신 말기에, 모체의 개복술(laparotomy) 후에, 다음과 같은 파라메터를 평가한다 : 임신한 암컷의 수, 사망 및 생존 태자수, 재흡수의 수, 생존 태자의 평균 체중, 가능한 신체변형 또는 골격변형.

수득된 결과에 따르면, MR897이 배자기형성 작용을 갖지 않는다고 말할 수 있다. 그러나, 최고 용량으로 처리한 군에서는, 생식기능에 대한 MR897의 부정적 효과가 지적된다. 이 효과는 재흡수의 수증가 및 태자의 평균 체중의 감소를 초래한다.

[토끼에 대한 시험]

동물은 임신 6일째부터 18일째까지 MR897을 300mg/kg/die 용량으로 경구 또는 피하 투여하여 처리한다.

랫트에 대하여 기술한 것과 유사한 측정된 파라메터로써 MR897이 토끼에 대하여 독성작용을 나타내지 않으며, 시험 용량에서 모체 및 태자에 대한 독성작용도 나타내지 않는다는 것을 알 수 있다.

[내성]

[전신적 내성]

전신적 내성은 토끼에 MR897을 500mg/kg까지 증가된 용량으로 십이지장내 또는 직장 투여하여 평가한다. 측정된 파라메터(동맥압, 심박수 및 ECG)는 처리후 상이한 간격을 두고 평가한다. 이 시험으로부터 시험 용량에서 MR897은 어떤 방법으로 측정된 파라메터를 변화시키지 않음을 알 수 있다.

본 발명은 또한 진통제, 소염제 및 해열제로서의 MR897의 용도와 관련된 모든 적용 가능한 산업적 양상에 관한 것이다. 따라서, 본 발명의 필연적인 양태는 MR897의 예정된 양을 함유하는 약제학적 조성물로 나타난다.

본 발명의 화합물은 정제, 과립제, 1회 용량 사켓제, 좌제, 연고제 또는 크림제의 형태로 경구, 직장 또는 국소로 투여할 수 있다. 다음은 약제학적 조성물의 비제한적 실시예이다.

a) 건조 시럽용 과립제 100g

MR897 6g 암모늄 글리시리지네이트 0.010g

바닐린 0.100g 향료 0.050g

소르비탄트리올리에이트 0.500g 삭카로오즈 93.340g

과립제 50g은 물100ml로 재조성된다.

b) 1회 용량형-사켓제 :

MR897 0.6g 글리시리지네이트 0.001g

바닐린 0.010g 삭카로오즈 9.384g

암모늄

c) 좌제 :

MR897 0.900g

반합성 글리세리드 2.5g

d) 소아용 좌제 :

MR897 0.300g

반합성 글리세리드 0.800g

e) 정제 :

MR897 0.600g 탈크 0.005g

미세결정성 셀룰로오즈 0.100g 마그네슘 스테아레이트 0.005g

카복시메틸 스타치 0.020g

f) 국소적 사용용 크림제 :

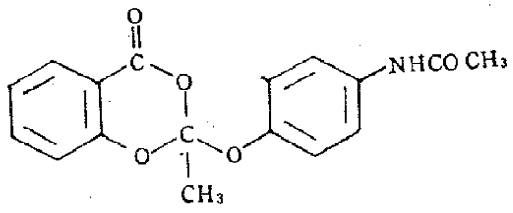
MR897 10g

천연 글리세리드
프로필렌글리콜
디펠아르고네이트
폴리에틸렌글리콜
스테아레이트
안정화제
탈이온수 } 100g으로 만든다.

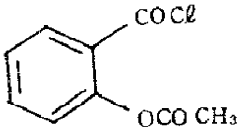
(57) 청구의 범위

청구항 1

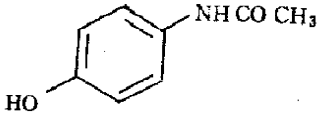
다음 구조식(II)의 아세틸살리실산 클로라이드와 구조식(III)의 4-아세틸아미노페놀을, 10 내지 40℃의 온도에서 양자 수용체의 존재하에 반응시킴을 특징으로 하여, 다음 구조식(I)의 3-메틸-3-(4-아세틸아미노펜옥시)-2,4-디옥사벤조사이클로-헥사논-1을 제조하는 방법.



(Ⅰ)



(Ⅱ)



(Ⅲ)