(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl. [7]
C07C 271/06

(11) 공개번호 특2002-0022774
(43) 공개일자 2002년03월27일

(21) 출원번호 10-2002-7000619
(22) 출원일자 2002년01월15일
번역문 제출일자 2002년01월15일
(86) 국제출원번호 PCT/DK2000/00386
(86) 국제출원출원일자 2000년07월11일
(87) 국제공개번호 WO 2001/05749
(87) 국제공개일자 2001년01월25일

(81) 지정국 국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아-헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀랜드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터어키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구아바부다, 코스타리카, 도미니카연방, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 벨리즈, 모잠비크, 그레나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 인도, 시에라리온, 유고슬라비아, 짐바브웨,
AP ARIPO특허: 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 모잠비크, 탄자니아,
EA 유라시아특허: 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄,
EP 유럽특허: 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 핀랜드, 사이프러스,
OA OAPI특허: 부르키나파소, 베넹, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기네, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기네비쏘,

(30) 우선권주장 60/144,063 1999년07월16일 미국(US)

(71) 출원인 레오 파마슈티칼 프러덕츠 리미티드 에이/에스(뢰벤스케미스케 파브릭 프로둑티온스악티젤스카브)
룬딩 에른스트
덴마크 데카-2750 발레룹 인두스트리파르켄 55

(72) 발명자 옷토센에릭릿터
덴마크데카-3650윌스틱케로투스베이6
단나허하인츠빌헬름
덴마크데카-2740스코프룬데뵈게스빈게트29

(74) 대리인 이병호

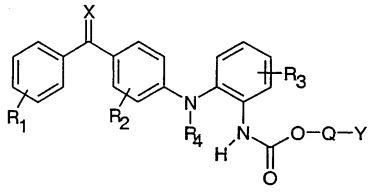
심사청구 : 없음

(54) ＩＬ-1β 및 ＴＮＦ-α 억제제로서의 아미노벤조페논

요약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 이의 수화물 또는 이의 용매화물에 관한 것이다. 본 발명의 화합물은 사람 및 수의학 요법에서 유용하다.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

R_1, R_2 및 R_3은 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록시, 머캅토, 트리플루오로메틸, 아미노, (C_1-C_3)알킬, (C_2-C_3)올레핀 그룹, (C_1-C_3)알콕시, (C_1-C_3)알킬티오, (C_1-C_6)알킬아미노, (C_1-C_3)알콕시카보닐, 시아노, 카바모일 및 페닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체이고,

R_1 및 R_2는 또한 니트로이고, R_3은 카복시이며,

R_4는 수소, (C_1-C_3)알킬 또는 알릴이고,

Q는 결합이거나 $-C(R_6)(R_7)(-O-C=O)-$[여기서, R_6 및 R_7은 독립적으로 수소, 트리플루오로메틸 또는 (C_1-C_4)알킬이다]이고,

Y는 치환되지 않거나 R_5로 표시되는 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 치환될 수 있는 (C_5-C_{15})알킬, (C_2-C_{15})올레핀 그룹, (C_3-C_{10})모노사이클릭 탄화수소 또는 페닐이거나, R_5로 표시되는 하나 이상의 치환체로 치환된 (C_1-C_4)알킬이거나, 화학식 $-CH_2-(Z-O)_n-Z$[여기서, Z는 (C_1-C_3)알킬이고, n은 1 초과의 정수이며, Y 그룹에서 원자의 연속 직쇄는 15보다 크지 않다]이며,

R_5는 할로겐, 하이드록시, 머캅토, 트리플루오로메틸, 아미노, (C_1-C_3)알콕시, (C_1-C_3)알킬티오, (C_1-C_6)알킬아미노, (C_1-C_3)알콕시카보닐, 시아노, 아지도, 니트로, $-COOH$, $-CONH_2$, $-CONHR'$ 또는 $-COONR'R'$[여기서, R'는 (C_1-C_3)알킬이다]이고,

X는 산소 또는 황이다.

명세서

발명의 분야

본 발명은 항염증 효과를 나타내는 신규한 화합물 부류, 이들 화합물을 함유하는 약제, 이러한 약제의 투여 단위 및 천식, 알레르기, 관절염(류마티스성 관절염 및 척추관절염 포함), 통풍, 아테롬성 동맥경화증, 만성 염증 장 질환(크론병), 증식성 및 염증성 피부 질환(예: 건선 및 아토피성 피부염), 포도막염, 패혈성 쇼크, AIDS 및 좌창의 치료 및 예방을 위한 이들의 용도에 관한 것이다.

발명의 배경

밀접하게 관련된 일련의 아미노벤조페논[예: 4-(2-아미노-4-니트로페닐아미노)벤조페논]이 이미 공지되어 있다[참조: Hussein, F.A., et al., Iraqi J. Sci., 22, 54-66(1981)]. 그러나, 이들의 용도에 관해서는 공지된 바 없다. 국제 특허원 제PCT/DK98/00008호는 인터루킨 1β(IL-1β) 및 종양 괴사 인자 α(TNF-α)의 시험관내 분비에 대한 아미노벤조페논 억제제를 기재하고 있으며, 또한 이들 억제제는 사이토킨의 생성이 발병에 연루되어 있는 염증 질환(예: 천식, 류마티스성 관절염, 건선, 접촉성 피부염 및 아토피성 피부염)의 치료에 잠재적으로 유용하다고 기재하고 있다. 게다가, 국제 특허원 제PCT/DK98/00008호의 화합물은 12-O-테트라데카노일포르볼-13-아세테이트(TPA) 유도된 쥐의 만성 피부 염증 모델에서 항염증 특성에 대해 생체내에서 시험되었다[참조: De Young, L.M. et al., Agents Actions, 26, 335-341(1989); Carlson, R.P. et al., Agents Actions, 17, 197-204 (1985); Alford, J.G. et al., Agents Action, 37, (1992); Stanley, P.L. et al., Skin Pharmacol, 4, 262-271 (1991)]. 만성 피부 염증 모델에서 당해 화합물들은 참조 화합물인 하이드로코르티손과 비교하여 동일한 효능을 나타냈다.

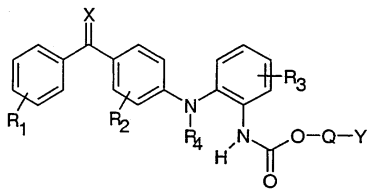
본 발명의 목적은 약리학적으로 활성적인 아미노벤조페논 유도체 및 관련된 화합물을 제공하는 데 있다.

당해 목적은 인터루킨 1β(IL-1β) 및 종양 괴사 인자 α(TNF-α)의 시험관내 분비에 대한 효능 있는 억제제이고 사이토킨 또는 보다 특정적으로 인터루킨 1β(IL-1β) 및 종양 괴사 인자 α(TNF-α)의 분비 및 조절이 발병에 연루되는 염증 질환의 치료에 잠재적으로 유용한 화학식 I의 신규한 아미노벤조페논 유도체를 제공함으로써 달성된다. 사이토킨의 억제 또는 강하 조절은 MAP 키나제의 억제에 기인할 수 있다.

발명의 요약

본 발명의 화합물은 하기 화학식 I 또는 약제학적으로 허용되는 산과의 이의 염, 이의 수화물 및 이의 용매화물로 표시된다:

화학식 I



위의 화학식 I에서,

R_1 및 R_2는 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록시, 머캅토, 트리플루오로메틸, 아미노, (C_1-C_3)알킬, (C_2-C_3)올레핀 그룹, (C_1-C_3)알콕시, (C_1-C_3)알킬티오, (C_1-C_6)알킬아미노, (C_1-C_3)알콕시카보닐, 시아노, 카바모일, 페닐 및 니트로로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체이고,

R_3은 수소, 할로겐, 하이드록시, 머캅토, 트리플루오로메틸, 아미노, (C_1-C_3)알킬, (C_2-C_3)올레핀 그룹, (C_1-C_3)알콕시, (C_1-C_3)알킬티오, (C_1-C_6)알킬아미노, (C_1-C_3)알콕시카보닐, 페닐, 시아노, 카복시 또는 카바모일이며,

R_4는 수소, (C_1-C_3)알킬 또는 알릴이고,

Q는 결합이거나 -C(R_6)(R_7)(-O-C=O)-[여기서, R_6 및 R_7은 수소, 트리플루오로메틸 또는 (C_1-C_4)알킬이다]이며,

Y는 치환되지 않거나 R_5로 표시되는 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 치환될 수 있는 (C_5-C_{15})알킬, (C_2-C_{15})올레핀 그룹, (C_3-C_{10})모노사이클릭 탄화수소 또는 페닐이거나, R_5로 표시되는 하나 이상의 치환체로 치환된 (C_1-C_4)알킬이거나, 화학식 CH_2-(Z-O)$_n$-Z의 그룹[여기서, Z는 (C_1-C_3)알킬이고, n은 1 초과의 정수이며, Y 그룹에서 원자의 연속 직쇄는 15보다 크지 않다]이고,

R_5는 할로겐, 하이드록시, 머캅토, 트리플루오로메틸, 아미노, (C_1-C_3)알콕시, (C_1-C_3)알킬티오, (C_1-C_6)알킬아미노, (C_1-C_3)알콕시카보닐, 시아노, 아지도, 니트로, -COOH, -CONH$_2$, -CONHR' 또는 -COONR'R'[여기서, R'는 (C_1-C_3)알킬이다]이며,

X는 산소 또는 황이다.

발명의 상세한 설명

화학식 I의 화합물에서, R_1은 바람직하게는 불소, 염소, 브롬, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 아미노, (C_1-C_2)알킬, (C_2-C_3)알케닐, (C_1-C_3)알콕시, (C_1-C_3)알콕시카보닐 및 시아노로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체이고, R_2는 바람직하게는 수소, 불소, 염소, 브롬, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 아미노, (C_1-C_3)알킬, (C_2-C_3)알케닐 및 (C_1-C_3)알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체이며, R_3은 바람직하게는 수소, 할로겐, 하이드록시, 트리플루오로메틸, (C_1-C_3)알킬, (C_2-C_3)알케닐, (C_1-C_3)알콕시, (C_1-C_3)알콕시카보닐, 시아노 및 카복시로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체이고, R_4는 바람직하게는 수소, (C_1-C_2)알킬 또는 알릴이며, X는 바람직하게는 수소이고, Q는 바람직하게는 결합 또는 -CH_2-O-C=O-이다.

더욱 바람직하게는, Y는 할로겐, 하이드록시, 아미노, (C_1-C_2)알콕시, (C_1-C_4)알킬아미노, (C_1-C_3)알콕시카보닐, 시아노, 아지도, -COOH, -CONH$_2$, -CONHR' 및 -CONRR'[여기서, R 및 R'는 (C_1-C_2)알킬이다]로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 치환된 (C_1-C_4)알킬이거나, 치환되지 않거나 할로겐, 하이드록시, 아미노, (C_1-C_2)알콕시, (C_1-C_4)알킬아미노, (C_1-C_3)알콕시카보닐, 시아노, 아지도, -COOH, -CONH$_2$, -CONHR' 및 -CONRR'[여기서, R 및 R'는 (C_1-C_2)알킬이다]로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 치환된 (C_5-C_6)알킬, (C_2-C_6)알케닐, (C_3-C_6)사이클로알킬, (C_5-C_8)사이클로알켄 그룹 또는 페닐이다.

보다 더 바람직하게는, R_1은 불소, 염소, 브롬, 하이드록시, 메틸 및 메톡시로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체이고, R_1은 2-위치에서 하나의 치환체이며, 바람직하게는 R_1은 2-메틸이다. R_2는 가장 바람직하게는 수소, 불소, 염소, 브롬, 하이드록시, 메틸 및 메톡시로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체이고, R_2는 2-위치에서 하나의 치환체이며, 가장 바람직하게는 R_2는 2-Cl이다. R_3 및 R_4는 가장 바람직하게는 수소이다. Y는 가장 바람직하게는 할로겐, 하이드록시, 아미노, 시아노, 아지도 및 -COOH로 치환된 (C_1-C_4)알킬이거나, Y는 치환되지 않거나 염소, 브롬, 하이드록시, 아미노, 아지도, (C_1-C_2)알콕시카보닐, 시아노, -COOH, -CONH$_2$ 및 CON(CH_3)$_2$으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 치환될 수 있는 (C_5-C_6)알킬, (C_5-C_6)카보사이클릭 그룹 또는 페닐이다.

가장 바람직하게는 Y는 메틸, 1-클로로-메틸, 2-아지도-에틸, 헥실, 6-클로로-헥실 또는 페닐이다.

본 발명의 특정 화합물은 다음과 같다:

헥실 N-[2-[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 101),

6-클로로-헥실 N-[2-[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 102),

페닐 N-[2-(4-벤조일페닐아미노)페닐]카바메이트(화합물 103),

2-아지도-에틸 N-[2-[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 104),

페닐 N-[2-[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 105),

1-클로로메틸 N-[2-[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트 (화합물 106),

사이클로펜틸 N-[2-[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트 (화합물 107),

사이클로헥실 N-[2-[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트 (화합물 108),

1-아세톡시메틸 N-[2-[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 109),

사이클로펜틸 N-[5-브로모-2-[3-클로로-4-(2,3-디메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 110),

사이클로펜틸 N-[5-브로모-2-[3-클로로-4-(4-n-부틸-2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 111),

사이클로펜틸 N-[5-브로모-2-[3-클로로-4-(4-클로로-2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 112),

사이클로펜틸 N-[5-브로모-2-[3-플루오로-4-(2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 113),

사이클로펜틸 N-[5-브로모-2-[3-클로로-4-(2,4,5-트리메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 114),

사이클로펜틸 N-[5-브로모-2-[3-클로로-4-(4-플루오로-2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 115),

사이클로펜틸 N-[5-브로모-2-[3-클로로-4-(2,5-디메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 116),

사이클로펜틸 N-[5-브로모-2-[3-클로로-4-(3-클로로-2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 117),

사이클로펜틸 N-[5-브로모-2-[3-플루오로-4-(4-메톡시-2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 118),

사이클로펜틸 N-[5-브로모-2-[3-클로로-4-(4-에톡시-2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 119),

사이클로펜틸 N-[5-브로모-2-[3-에톡시-4-(2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 120),

1-(3-(메톡시카보닐)프로파노일옥시)메틸 N-[2-[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 121),

1-(3-(메톡시카보닐)프로파노일옥시)에틸 N-[2-[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 122),

1-(3-(카복시프로파노일옥시)메틸 N-[2-[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 123),

1-(3-(카복시프로파노일옥시)에틸 N-[2-[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 124),

1-(헥사노일옥시)메틸 N-[2-[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 125),

1-(3-(메톡시카보닐)프로파노일옥시)메틸 N-[5-브로모-2-[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 126),

1-(3-(카복시프로파노일옥시)메틸 N-[5-브로모-2-[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 127),

1-클로로메틸 N-[5-브로모-2-[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 128) 및 약제학적으로 허용되는 산과의 이의 염, 이의 수화물 및 이의 용매화물.

화학식 I의 추가의 바람직한 화합물은 R_1, R_2 및 R_3이 하나의 치환체이고, R_1 및 R_2가 바람직하게는 오르토 위치에 존재하는 화합물이다.

본원에 사용된 용어는 달리 특정되지 않는 한 다음과 같은 의미를 나타낸다.

"알킬"은 알칸의 탄소원자로부터 수소원자를 제거하여 유도한 1가 그룹을 의미하며 탄소원자 수가 특정한 노르말 알킬(n-알킬) 및 1차, 2차 및 3차 알킬 그룹의 하위 부류를 포함하고, 예를 들면, (C_1-C_3)알킬, (C_1-C_4)알킬, (C_5)알킬, (C_5-C_{15})알킬, (C_6-C_{10})알킬, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸 및 t-부틸이 포함된다. 알칸은 화학식 C_nH_{2n+2}의 비사이클릭 측쇄 또는 비측쇄 탄화수소를 의미하며, 이에 따라 완전히 수소원자와 포화된 탄소원자로만 구성되어 있다.

"올레핀 그룹"는 탄소원자 수가 특정되고 E 또는 Z 입체화학으로 나타나는 탄소-탄소 이중 결합을 하나 이상 갖는 직쇄 또는 측쇄 비사이클릭 탄화수소를 의미한다. 이의 예로는 (C_2-C_{15})올레핀 그룹, 바람직하게는 (C_2-C_{15})알케닐; (C_2-C_3)올레핀 그룹, 바람직하게는 (C_2-C_3)알케닐; 비닐; 알릴; 1-부테닐; 2-부테닐 및 2-메틸-2-프로페닐이 포함된다. 단지 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 올레핀 그룹, 소위 알케닐이 바람직하다.

"알콕시"는 넓게는 화학식 -OR의 라디칼(여기서, R은 위에서 정의한 바와 같은 알킬이다)을 의미한다. 이의 예로는 (C_1-C_3)알콕시, (C_1-C_2)알콕시, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시 등이 포함된다.

"(C_1-C_3)알킬티오"는 넓게는 화학식 -SR의 라디칼(여기서, R은 위에서 정의한 바와 같은 알킬이다)를 의미한다. 이의 예로는 메틸티오, 에틸티오, n-프로필티오 및 2-프로필티오가 포함된다.

"(C_1-C_6)알킬아미노"는 넓게는 화학식 -NHR 또는 $-NR_2$의 라디칼(여기서, R은 위에서 정의한 바와 같은 탄소수 1 내지 6의 알킬이다)을 의미한다. 이의 예로는 메틸아미노, 디메틸아미노, 디-(n-프로필)아미노 및 n-부틸(에틸)아미노가 포함된다.

"(C_1-C_3)알콕시카보닐"은 넓게는 화학식 -COOR의 라디칼(여기서, R은 위에서 정의한 바와 같은 알킬이다)을 의미한다. 이의 예로는 메톡시카보닐, 에톡시카보닐, n-프로폭시카보닐 및 i-프로폭시카보닐이 포함된다.

"(C_3-C_{10})모노사이클릭 탄화수소 그룹"은 하나의 엔도사이클릭 이중 결합을 갖고 탄소수가 3 내지 10인 사이클로알켄과 같이 포화된 사이클로알칸 및 불포화된 사이클릭 올레핀을 포함한다. 이의 예로는 (C_3-C_8)사이클로알킬, 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로옥틸, (C_3-C_{10})사이클로알켄 그룹 및 (C_3-C_8)사이클로알켄 그룹이 포함된다. 특정 예로는 사이클로프로프-2-에닐, 사이클로부트-2-에닐, 사이클로펜트-2-에닐, 사이클로헥스-3-에닐 및 사이클로논-4-에닐이 포함된다.

"아미노"는 $-NH_2$ 그룹을 의미한다.

"카바모일"은 $-CONH_2$, -CONHR 및 -CONRR' 그룹(여기서, R 및 R'는 위에서 정의한 바와 같은 알킬을 나타낸다) 중의 어느 하나를 의미한다.

"카복시"는 화학식 -COOH의 라디칼을 의미한다.

"할로겐"은 동일하거나 상이한 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 의미한다. 불소, 염소 및 브롬이 바람직하다.

R_1 및 R_2의 페닐 그룹은 치환되지 않거나, 예를 들면, 하이드록시, 아미노, 니트로, 시아노, 할로겐(바람직하게는, 불소, 염소 또는 브롬), 메틸 또는 메톡시로 치환될 수 있다.

본 발명의 화합물은 약제학적으로 허용되는 무기산 또는 유기산(예: 염산, 브롬산, 요오드산, 인산, 황산, 질산, p-톨루엔설폰산, 메탄설폰산, 포름산, 아세트산, 프로피온산, 시트르산, 타르타르산, 석신산, 벤조산 및 말레산)과 형성되는 염의 형태로 사용될 수 있다. 상기 예는 본 발명을 한정하는 것으로 고려되어서는 안된다.

약리학적 방법

본 발명에 따른 화합물의 효과를 시험관내에서 연구하기 위해, 하기 절차를 이용하여 IL-1β 및 TNF-α 분비의 억제를 측정한다:

사이토킨 생성을 리포폴리사카라이드(LPS) 자극된 말초 혈액 단핵 세포로부터 배지에서 측정한다. 단핵 세포를 림포프렙(Lymphoprep™)[노르웨이 소재의 니코메드(Nycomed)] 분별로 사람 말초 혈액으로부터 분리하고, FCS(소 태아 혈청, 2%)가 함유된 RPMI 1640(성장 배지)에 5×10^5개세포/ml의 농도로 현탁시킨다. 세포를 24-웰 조직 배양 평판에 1ml 분량으로 배양한다. 시험 화합물을 디메틸설폭사이드(DMSO, 10mM)에 용해시키고 배지로 희석시킨다. 화합물을 세포에 30분 동안 첨가한 다음, LPS(1mg/ml 최종 농도)를 첨가한다. 평판을 18시간 동안 배양하고, 배지 중의 IL-1β 및 TNF-α의 농도를 효소 연결된 면역흡착 검정으로 측정한다. 화합물의 중간 억제 농도(IC_{50})를 계산한다. 이의 결과는 표 1에 기재되어 있다.

또한, 본 발명의 화합물은 PMN(다형핵) 과산화물 분비를 억제하는 능력(이는 또한 잠재적으로 유용한 항염증 약물임을 가리킨다)에서 유사한 활성을 나타낸다. 본 발명의 화합물은 하기 절차를 사용하여 시험한다.

사람의 다형핵(PMN) 과립구를 덱스트란 침강, 림포프렙 분별 및 적혈구 오염물의 저장성 용해를 사용하여 사람 혈액으로부터 분리한다. 과산화물 음이온의 발생을 페리사이토크롬 C의 과산화물 디스뮤타제 억제성 환원으로서 측정한다[참조: Madhu, S.B. et al., Inflammation, 16, 241, (1992)]. 세포를 행크 평형 염 용액(Hanks' balanced salt solution)에 현탁시키고, 37℃에서 시험 화합물과 함께 10분 동안 배양한다. TNF-α(3ng/ml 최종 농도)를 10분 동안 첨가하여 세포를 초회 감작시킨 다음, 페리사이토크롬 C(최종 농도 750 μg/ml), 소 혈청 알부민(BSA, 최종 농도 1mg/ml) 및 포르밀-메티오닐-로이실-페닐알라닌(fMLP, 최종 농도 10^{-7} M)을 3분 동안 첨가한다. 세포를 빙냉시키고 원심분리하여 침전시킨다. 세포 비함유 상청액의 광학 밀도를 분광광도계로 측정한다. 화합물의 중간 억제 농도(IC_{50})를 계산한다. 이의 결과는 표 1에 기재되어 있다.

[표 1]

	본 발명의 화합물에 의한 시험관내 사이토킨과 PMN-과산화물 생성의 억제		
	다음 물질의 중간 억제 농도(IC_{50})(nM)		
화합물 번호	IL-1β	TNF-α	PMN-과산화물
105	50	10	100
109	32	6.3	40
참조 (a)	13	7.1	5.0
참조 (b)	32	5.0	5.0

참조 (a): 국제 특허원 제PCT/DK98/00008호에 기재되어 있는 4-(2-아미노페닐아미노)-2-클로로-2'-메틸벤조페논(화합물 106). 참조 (b): 국제 특허원 제PCT/DK98/00008호에 기재되어 있는 에틸 N-[2-[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)-페닐아미노]-페닐]카바메이트(화합물 173).

이들 결과는 본 발명의 화합물이 IL-1β, TNF-α 및 PMN-과산화물의 생성을 억제할 수 있으며 이에 따라 염증 질환의 치료에 잠재적으로 유용하다는 것을 보여준다.

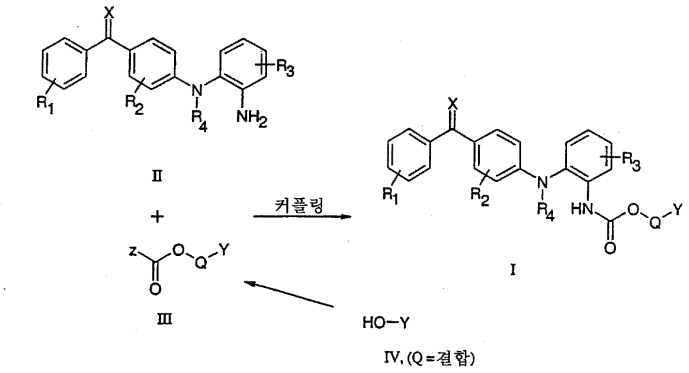
본 발명의 화합물을 생체내에서 연구하기 위해, 12-O-테트라데카노일포르볼-13-아세테이트(TPA) 유도된 쥐의 만성 피부 염증 모델을 사용할 수 있다[참조: De Young, L.M. et al., Agents Actions, 26, 335-341 (1989); Carlson, R.P. et al., Agents Actions, 17, 197-204 (1985); Alford, J.G. et al., Agents Action, 37, (1992); Stanley, P.L. et al., Skin Pharmacol, 4, 262-271 (1991)]. 당해 방법에 관한 설명은 국제 특허원 제PCT/DK98/00008호에 기재되어 있으며, 이의 내용은 본원에 참고로 원용된다. 이들 결과는 본 발명의 화합물이 공지된 참조 화합물(예: 공지된 부작용을 갖는 하이드로코르티손)과 비교하여 동일한 효능을 나타내는 반면, 본 발명의 화합물이 양호한 내약성을 나타내고 무독성임을 나타낸다. 본 발명의 화합물 중의 일부는 흡수가 매우 낮아서 다양한 피부 질환의 치료에 특히 유용하다. 일반적으로, 본 발명의 화합물은, 예를 들면, 경구, 정맥내, 비내, 국소 또는 경피 경로로 투여할 수 있다.

제조 방법

본 발명의 화합물은 유기 합성 분야의 전문가에게 잘 알려져 있는 다수의 방법으로 제조할 수 있다. 본 발명의 화합물은 유기 합성 화학 분야에 알려진 방법 또는 당업자에 의해 인식되는 이의 변형 방법과 함께 하기 개략된 방법을 사용하여 합성할 수 있다. 바람직한 방법은 이들로 한정되는 것은 아니지만 하기된 방법이 포함된다.

화학식 I의 신규한 화합물은 당해 단락에 기재되어 있는 반응 및 기술을 사용하여 제조할 수 있다. 반응은 사용된 시약과 물질에 적절한 용매 중에서 실시하며, 진행되는 전환을 위해 적합한다. 또한, 다음의 합성 방법에서, 용매의 선택, 반응 대기, 반응 온도, 실험 시간 및 후처리 공정을 포함한 모든 제안된 반응 조건은 당업자에 의해 용이하게 인식될 수 있는 표준 반응 조건으로 선택되었음을 이해할 수 있을 것이다. 유리체 분자의 여러 부분에서 존재하는 관능기는 제안된 시약 및 반응과 상용성이어야 한다는 것은 유기 합성 분야의 전문가에 의해 이해될 것이다. 주어진 부류에 속하는 모든 화학식 I의 화합물은 기재된 방법 중 일부에서 필요로 하는 반응 조건과 상용성이지 않을 수 있다. 반응 조건과 상용성인 치환체에 대한 이와 같은 제한은 당업자에게는 명백히 자명한 것이며, 다른 방법이 사용될 수 있다.

반응식 1



위의 반응식 1에서,

Z는 Cl, 4-NO_2PhO 또는 다른 적합한 이탈 그룹이고,

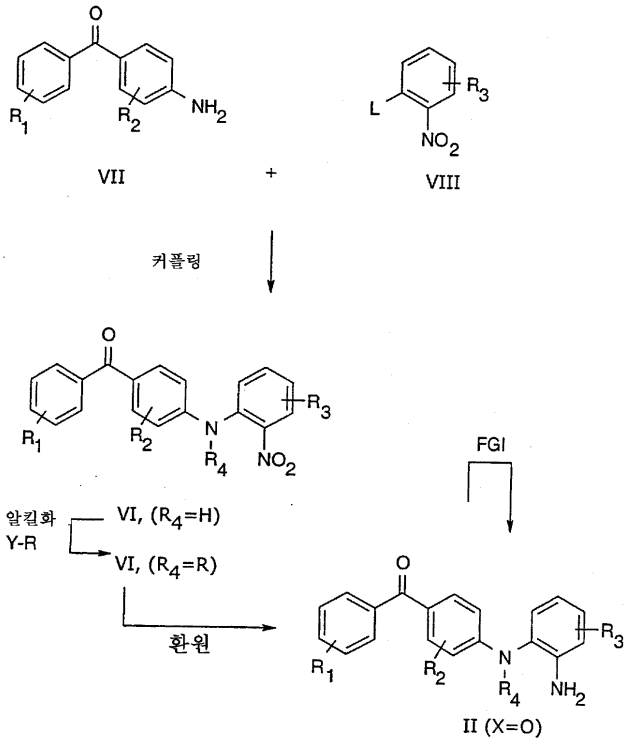
R_1, R_2, R_3, R_4, X 및 Y는 위에서 정의한 바와 같다.

본 발명의 화합물은 상기 반응식 1에 도시된 바와 같이 화학식 II의 아민을 화학식 III의 클로로포르메이트 에스테르, 4-니트로페닐포르메이트 에스테르 또는 다른 적합한 활성화된 유도체와 커플링시키는 것을 포함하는 공정(여기서, R_1, R_2, R_3, R_4, Q, X 및 Y는 화학식 I에서 정의한 바와 같다)으로 제조할 수 있다. 단, 커플링 반응에서 잠재적으로 반응성인 임의의 치환체 또는 관능기는 결합 반응이 실시되기 이전에 보호되고 이후에 제거될 수 있다.

특히 Q가 결합을 나타내는 경우, 본 발명의 화합물은, 예를 들면, 포스겐, 비스(트리클로로메틸) 카보네이트, 디(2-피리딜) 카보네이트 등으로 처리함으로써 화학식 III의 반응성 중간체를 화학식 IV의 상응하는 알콜로부터 동일반응계에서 우선 형성한 다음, 화학식 II의 아민(여기서, R_1, R_2, R_3, R_4, X 및 Y는 화학식 I에서 정의한 바와 같다)으로 처리하는 공정으로 편리하게 제조할 수 있다. 단, 커플링 반응에서 잠재적으로 반응성인 임의의 치환체 또는 관능기는 결합 반응이 실시되기 이전에 보호되고 이후에 제거될 수 있다.

본 발명에 따르는 화학식 II(X=O)의 화합물은 유기 합성 분야의 전문가에게 알려진 몇 가지 방법으로 제조할 수 있다. 한 가지 유용한 절차가 반응식 2에 도시되어 있으며, 핵심 공정은, 반응식 2에 도시된 바와 같이, 화학식 VII의 아민을 화학식 VIII의 불소, 염소, 브롬, 요오드 또는 트리플레이트와 커플링시켜 화학식 VI의 화합물(여기서, R_1, R_2, R_3 및 R_4는 화학식 I에서 정의한 바와 같다)을 생성시키는 것을 포함한다. 단, 커플링 반응에서 잠재적으로 반응성인 임의의 치환체 또는 관능기는 결합 반응이 실시되기 전에 보호되고 이후에 제거될 수 있다. 이어서, 화합물(VI)을 표준 환원제로 처리하여 화학식 II의 상응하는 아민으로 환원시킬 수 있다. 이러한 환원제의 예로는 이로써 한정되는 것은 아니지만 염화제1주석 2수화물; 수소, 암모늄 포르미에이트 또는 하이드라진 수화물 및 촉매량의 탄소상 팔라듐이 포함된다.

반응식 2



위의 반응식 2에서,

L은 Br, I, OSO_2CF_3 또는 F 및 Cl이고,

Y는 Cl, Br, I, OSO_2CF_3, OSO_2CH_3 또는 OTs이며,

FGI는 관능기 상호전환을 나타내고,

R_1, R_2, R_3 및 R_4는 위에서 정의한 바와 같다.

커플링 반응은 유기 합성 분야의 전문가에게 알려진 디페닐아민의 형성을 위한 방법 중의 어느 것을 사용해서 실시할 수 있다. 바람직한 방법은 친핵성 방향족 치환 방법이며, 이것은 아민을 적합한 용매 속에서 염기의 존재하에 아릴플루오라이드 또는 아릴클로라이드와 커플링시키는 것을 포함한다. 이 공정에서 특히 칼륨-3급-부톡사이드(KOt-Bu), 나트륨-3급-부톡사이드(NaOt-Bu), 나트륨 하이드라이드(NaH) 및 칼륨 하이드라이드(KH)가 최상의 염기인 것으로 증명되어 있으나, 다른 염기도 또한 사용될 수 있다.

반응은 전형적으로 아르곤 또는 질소와 같은 불활성 대기하에 디메틸설폭사이드(DMSO), 디메틸포름아미드(DMF) 또는 N-메틸피롤리돈(NMP)와 같은 쌍극성 비양성자성 용매 속에서 주변 온도(20 내지 25℃)로 실시한다.

다른 방도로서, 커플링 반응은 팔라듐 촉매된 아민화 방법으로 실시될 수 있으며, 이것은 불활성 용매 속에서 염기, 적합한 Pd 공급원 및 적합한 포스핀 리간드의 존재하에 아민을 아릴할로게나이드(요오드, 브롬, 트리플레이트 또는 일부 경우 염소)와 커플링시키는 것을 포함한다.

이 공정에서 사용된 팔라듐 화합물로는, 이들로 특별히 한정되는 것은 아니지만, 팔라듐(II) 아세테이트, 팔라듐(II) 클로라이드, 팔라듐(II) 브로마이드, 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(O) 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(O)를 예로 들 수 있다. 바람직한 리간드로는, 이들로 한정되는 것은 아니지만, 라세미체 또는 비-라세미체 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸(이하, BINAP라 한다), 트리-O-톨릴포스핀, 트리-3급-부틸포스핀, 1,1'-비스(디페닐포스피노)-페로센, 비스[(2-디페닐포스피노)페닐]에테르(DPEphos), 2-디사이클로헥실포스파닐-2'-디메틸아미노바이페닐, 2-(디-3급-부틸포스피노)바이페닐 및 9,9-디메틸-4,6-비스(디페닐포스피노)크산텐(Xantphos)이 포함된다. 이 공정에서 사용된 팔라듐과 리간드의 양은 사용된 방향족 할라이드(또는 트리플레이트)의 양에 대하여 전형적으로 0.1 내지 10몰%의 범위이다. 특히 나트륨-3급-부톡사이드(NaOt-Bu) 및 세슘 카보네이트(Cs_2CO_3)는 이 공정에서 최상의 염기인 것으로 입증되었으나, 다른 염기가 또한 사용될 수 있다. 이 반응은 전형적으로 아르곤 또는 질소와 같은 불활성 대기하에 1,4-디옥산, 톨루엔, 벤젠 및 테트라하이드로푸란과 같은 불활성 용매 속에서 승온(80 내지 120℃)으로 실시한다.

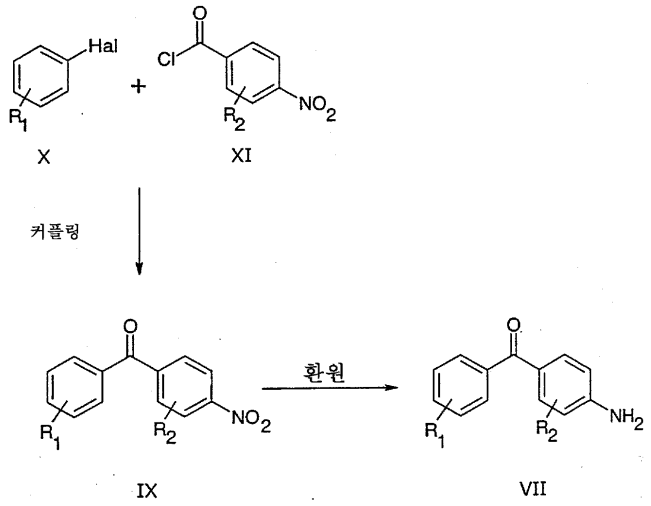
R_4가 수소가 아닌 본 발명의 화합물은 반응식 2(여기서, R_1, R_2, R_3 및 R_4는 화학식 I에서 정의한 바와 같다)에 도시된 바와 같이 화학식 VI의 아민(R_4=H)을 알킬화제와 커플링시킴을 포함하는 공정으로 제조할 수 있다. 단, 커플링 반응에서 잠재적으로 반응성인 임의의 치환체 또는 관능기는 결합 반응이 실시되기 전에 보호하고 이후 제거할 수 있다.

전형적으로 화학식 R-Y의 알킬화제는, 이들로 한정되는 것은 아니지만, 요오다이드(Y=I), 브로마이드(Y=Br), 클로라이드(Y=Cl) 및 설포네이트($Y=OSO_2R'$, 여기서 R'는 메틸, 트리플루오로메틸 또는 4-메틸페닐이다)가 포함된다.

본 발명의 화합물은 특별한 경우로서 유기 합성 분야의 전문가에게 알려져 있는 표준 방법인 간단한 관능기 상호전환(FGI)으로 제조할 수 있다. 화학식 I의 화합물(또는 본원에 기재되어 있는 다른 모든 중간체)에서 관능기는 하나 이상의 합성 단계에 의해 다른 관능기로 전환되어 화학식 I의 신규한 화합물을 생성한다. 이러한 공정의 예로는, 이들로 한정되는 것은 아니지만, 염기성 조건하에서 에스테르를 가수분해시켜 산을 생성하는 공정, 메틸에테르를, 예를 들면, 보로트리브로마이드(BBr_3)로 처리하여 탈보호시킴으로써 페놀을 생성하는 공정 및 올레핀을 촉매적으로 수소첨가반응시켜 포화된 탄화수소를 생성하는 공정이 포함된다.

C=X가 -(CS)-를 나타내는 본 발명의 화합물은 C=X가 -(CO)-인 본 발명의 화합물(또는 본원에 기재되어 있는 다른 모든 중간체)로부터 오황화인(P_4S_{10})과 같은 적절한 티오카보닐화제 또는 로웨슨 시약[2,4-비스(4-메톡시페닐)-1,3,2,4-디티아포스페탄-2,4-디설파이드] 등을 사용하는 공정으로 제조할 수 있다.

반응식 3



위의 반응식 3에서,

hal은 Br 또는 I이고,

R_1 및 R_2는 위에서 정의한 바와 같다.

본 발명에 따르는 화학식 VII의 화합물은 유기 합성 분야의 전문가에게 알려진 몇 가지 방법으로 제조할 수 있다. 한 가지 유용한 공정이 반응식 3에 도시되어 있다. 핵심 단계는 화학식 X의 브로마이드(또는 요오다이드)를 화학식 XI의 산 클로라이드와 커플링시켜 화학식 IX의 벤조페논을 생성하는 것을 포함한다. 이어서, 화합물(IX)을 표준 환원제로 처리하여 화학식 VII의 상응하는 아민으로 환원시킬 수 있다. 이러한 환원제의 예로는, 이들로 한정되는 것은 아니지만, 염화제1주석 2수화물; 수소, 암모늄 포르미에이트 또는 하이드라진 수화물 및 촉매량의 탄소상 팔라듐이 포함된다. 커플링 반응은 브로마이드(X)를, 예를 들면, 부틸리튬으로 처리하여 리튬 유도체를 생성시키거나 마그네슘으로 처리하여 마그네슘 유도체를 생성시킴으로써 반응성 유기 금속 중간체로 전환시켜 실시한다. 그런 다음, 당해 중간체의 반응성을 $ZnCl_2$, $ZnBr_2$ 또는 ZnI_2로 처리하여 아연으로 금속전이시킴으로써 조절한다. 이어서, 당해 유기 아연 화합물을 촉매량의 팔라듐(0) 착화합물의 영향하에 화학식 XI의 산 클로라이드와 커플링시킨다. 이러한 촉매의 예로는, 이로써 한정되는 것은 아니지만, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0), 테트라키스(트리페닐아르신)팔라듐(0), 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 또는 벤질클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)가 포함된다.

일부 경우에 있어서 위의 공정의 과정을 변경하는 것이 더욱 유리할 수 있다. 위의 공정 순서는 본 발명에 따르는 화학식 I의 화합물을 제조하는 데 한정되는 것은 아니며, 반응 순서의 변경은 유기 합성 분야의 전문가에게는 자명한 대안에 불과하다.

본 발명의 화합물은 상기 언급된 질환의 치료에 유용한 약제학적 조성물에 사용된다.

치료 효과에 필요한 화학식 I의 화합물(이하, 활성 성분이라 한다)의 양은 물론 화합물의 종류, 투여 경로 및 치료 대상 포유동물에 따라 다양할 수 있다. 전신 치료에 적합한 화학식 I의 화합물의 투여량은 체중 1kg당 0.1 내지 200mg이며, 가장 바람직한 투여량은 포유동물 체중 1kg당 0.2 내지 50mg으로서, 1일 1회 이상 투여된다.

활성 성분은 비가공 화학물질로서 단독으로 투여할 수 있는 한편, 약제로서 제형화하여 투여하는 것이 바람직하다. 적절하게는, 활성 성분은 제형의 0.1 내지 100중량%를 차지한다. 적절하게는, 제형의 투여량 단위는 0.07mg 내지 1g의 활성 성분을 함유한다. 국소 투여의 경우, 활성 성분은 바람직하게는 제형의 1 내지 20중량%를 차지하지만, 활성 성분이 50중량% 이상을 차지할 수 있다. 비내 또는 구강 투여에 적합한 제형은 0.1 내지 20중량%, 예를 들면, 약 2중량%의 활성 성분을 포함할 수 있다.

용어 " 투여량 단위" 는, 환자에게 투여될 수 있고 용이하게 처리 및 포장되어 활성 물질 자체만을 포함하거나 활성 물질을 고체 또는 액체 약제학적 희석제 또는 담체와의 혼합물로서 포함하는 물리화학적으로 안정한 단위 투여량으로 존재하는 1회 투여량을 의미한다.

수의학 및 사람 의약용인 본 발명의 제형은 활성 성분을 약제학적으로 허용되는 담체 및, 임의로, 다른 치료 성분과 함께 함유한다. 담체는 제형의 다른 성분과 상용성이고 복용자에게 유해하지 않는다는 의미에서 허용가능한 것이어야 한다.

제형은 경구, 안내, 직장, 비경구(피하, 근육내 및 정맥내 포함), 경피, 관절내, 국소, 비내 또는 구강 투여에 적합한 형태를 포함한다.

제형은 적합하게는 투여량 단위형으로 제공될 수 있으며, 이것은 약학 분야에 잘 알려진 방법으로 제조할 수 있다. 모든 방법은 활성 성분을, 하나 이상의 보조 성분을 포함하는 담체와 혼합하는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 활성 성분을 액체 담체 또는 미세 고체 담체 또는 이들 둘 다와 균질하게 혼합한 다음, 필요한 경우, 혼합물을 목적하는 제형으로 제형화함으로써 제조할 수 있다.

경구 투여에 적합한 본 발명의 제형은 캡슐제, 사셰(sachet), 정제 또는 로젠지제로서 개별 단위 형태일 수 있으며, 각 단위는 소정량의 활성 성분을 함유한다. 또한, 제형은 산제 또는 과립제의 형태이거나, 수성 액체 또는 비수성 액체 중의 액제 또는 현탁제 형태이거나, 수중유 현탁제 또는 유중수 현탁제의 형태일 수 있다. 활성 성분은 또한 거환, 연약 또는 페이스트의 형태로 투여될 수 있다.

직장 투여용 제형은 활성 성분 및 코코아 버터와 같은 담체를 포함하는 좌제의 형태이거나, 관장제의 형태일 수 있다.

비경구에 적합한 제형은 적합하게는 활성 성분의 멸균 오일성 제제 또는 수성 제제를 포함하며, 이러한 제제는 복용자의 혈액과 등장성인 것이 바람직하다.

관절내 투여에 적합한 제형은 활성 성분의 멸균 수성 제제의 형태로 미세 결정 형태일 수 있으며, 예를 들면, 수성 미세결정성 현탁액의 형태일 수 있다. 활성 성분을 관절내 및 안내 모두로 투여하기 위해서는 리포좀 제형 또는 생체분해성 고분자계가 사용될 수 있다.

안구 치료를 포함하여 국소 투여에 적합한 제형으로는 찰제(擦劑), 로션, 겔, 어플리컨츠(applicants), 수중유 또는 유중수 유탁제(예: 크림, 연고 또는 페이스트) 또는 액체 또는 현탁제(예: 드롭제)와 같은 액체 또는 반액체 제제가 포함된다.

후강 또는 구강에 투여하기에 적합한 제형에는 산제, 자가 추진제 및 스프레이제(예: 에어로졸 및 분무제)가 포함된다.

본 발명의 제형은 상기 성분 이외에 하나 이상의 추가적인 성분을 포함할 수 있다.

본 발명의 조성물은 또한 상기 언급된 병리 상태의 치료에 통상 적용되는 다른 치료학적으로 활성적인 화합물, 예를 들면, 글루코코르티코이드, 비타민 D, 항히스타민, 혈소판 활성화 인자(PAF) 길항제, 항콜린성제, 메틸 크산틴, β-아드레날린성제, 살리실레이트, 인도메타신, 플루페나메이트, 나프록센, 티메가딘, 금염, 페니실라민, 혈청 콜레스테롤 강하제, 레티노이드, 아연염 및 살리실라조설파피리딘(Salazopyrin)을 추가로 함유할 수 있다.

본 발명의 신규한 화합물은 사람 및 수의학에 있어서 질병의 치료 및 예방을 위한 전신 및 국소 치료제로서 유용하게 사용된다. 신규한 화합물은 가능하게는 MAP 키나제 억제로 인해 항-좌창 특성 및, 예를 들면, 항염증 및 사이토킨 조절 효과를 나타내며, 천식, 알레르기, 관절염(류마티스성 관절염 및 척추관절염 포함), 통풍, 아테롬성 동맥경화증, 만성 염증 장 질환(크론병), 증식성 및 염증성 피부 질환(예: 건선 및 아토피성 피부염), 포도막염, 패혈성 쇼크, AIDS 및 골다공증의 치료 및 예방에 유용하다.

본 발명은 하기의 비제한적인 일반 공정, 제조방법 및 실시예로 추가로 기재될 것이다.

실시예

일반 공정, 제조방법 및 실시예

대표적인 화합물이 표 2에 예시적으로 수록되어 있다. 모든 융점은 보정되지 않은 것이다. ^{1}H 및 ^{13}C 핵자기공명(NMR) 스펙트럼(300MHz)에서, 화학적 이동 값(δ)(ppm)은, 달리 특정되지 않는 한, 내부 테트라메틸실란(δ 0.00) 또는 클로로포름(^{1}H NMR δ 7.25, ^{13}C NMR δ 76.81)에 대하여 듀테로클로로포름 및 헥사듀테로디메틸설폭사이드 용액에 대해 나타낸 것이다. 범위가 표시(s 단일선, b 광범위)되지 않는 한, 이중선(d), 삼중선(t), 사중선(q)으로 규정되거나 대략적인 중간점에 위치하지 않는 다중선(m)의 값이 주어진다. 사용된 유기 용매는 무수물이다. 용어 " 크로마토그래피" 는 섬광 기술을 이용한 컬럼 크로마토그래피를 의미하며, 실리카 겔 상에서 실시된다.

다음의 약어가 전반적으로 사용되었다:

AgOAc 은 아세테이트

아세톤-d_6 헥사듀테로아세톤

BTC 비스(트리클로로메틸) 카보네이트

$CDCl_3$ 듀테로클로로포름

DMF N,N-디메틸포름아미드

DMSO-d_6 헥사듀테로디메틸설폭사이드

Et_3N 트리에틸아민

EtOAc 에틸 아세테이트

Et_2O 디에틸에테르

HMPA 헥사메틸포스포러스 트리아미드

Me 메틸

NMM N-메틸모르폴린

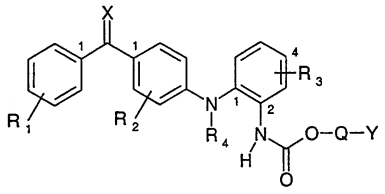
THF 테트라하이드로푸란

TLC 박층 크로마토그래피

화학식 I의 화합물

화합물 번호	실시예 번호	X	R_1	R_2	R_3	R_4	Q	Y
101	1	O	2-CH_3	2-Cl	H	H	결합	-$(CH_2)_5CH_3$
102	2	O	2-CH_3	2-Cl	H	H	결합	-$(CH_2)_6Cl$
103	3	O	H	H	H	H	결합	-페닐
104	4	O	2-CH_3	2-Cl	H	H	결합	-$(CH_2)_2N_3$
105	5	O	2-CH_3	2-Cl	H	H	결합	-페닐
106	6	O	2-CH_3	2-Cl	H	H	결합	-$(CH_2)Cl$
107	7	O	2-CH_3	2-Cl	H	H	결합	-사이클로펜틸
108	8	O	2-CH_3	2-Cl	H	H	결합	-사이클로헥실
109	9	O	2-CH_3	2-Cl	H	H	-CH_2-O-C=O-	-CH_3
110	10	O	2-CH_3, 3-CH_3	2-Cl	4-Br	H	결합	-사이클로펜틸
111	11	O	2-CH_3, 4-$(CH_2)_3CH_3$	2-Cl	4-Br	H	결합	-사이클로펜틸
112	12	O	2-CH_3, 4-Cl	2-Cl	4-Br	H	결합	-사이클로펜틸
113	13	O	2-CH_3	2-F	4-Br	H	결합	-사이클로펜틸
114	14	O	2-CH_3, 4-CH_3, 5-CH_3	2-Cl	4-Br	H	결합	-사이클로펜틸
115	15	O	2-CH_3, 4-F	2-Cl	4-Br	H	결합	-사이클로펜틸
116	16	O	2-CH_3, 5-CH_3	2-Cl	4-Br	H	결합	-사이클로펜틸
117	17	O	2-CH_3, 3-Cl	2-Cl	4-Br	H	결합	-사이클로펜틸
118	18	O	2-CH_3, 4-OCH_3	2-F	4-Br	H	결합	-사이클로펜틸
119	19	O	2- CH_3, 4-OCH_2CH_3	2-Cl	4-Br	H	결합	-사이클로펜틸
120	20	O	2-CH_3	2-OCH_2CH_3	4-Br	H	결합	-사이클로펜틸
121	21	O	2-CH_3	2-Cl	H	H	-CH_2-O-C=O-	-$CH_2CH_2COOCH_3$
122	22	O	2-CH_3	2-Cl	H	H	-$CHCH_3$-O-C=O-	-$CH_2CH_2COOCH_3$
123	23	O	2-CH_3	2-Cl	H	H	-CH_2-O-C=O-	-CH_2CH_2COOH
124	24	O	2-CH_3	2-Cl	H	H	-$CHCH_3$-O-C=O-	-CH_2CH_2COOH
125	25	O	2-CH_3	2-Cl	H	H	-CH_2-O-C=O-	-$(CH_2)_4CH_3$
126	26	O	2-CH_3	2-Cl	4-Br	H	-CH_2-O-C=O-	-$CH_2CH_2COOCH_3$
127	27	O	2-CH_3	2-Cl	4-Br	H	-CH_2-O-C=O-	-CH_2CH_2COOH
128	28	O	2-CH_3	2-Cl	4-Br	H	-CH_2-O-C=O-	-CH_2Cl

표 2에 지정된 번호는 하기 화학식에 표시된 번호를 의미한다.



일반 공정 1

화학식 II의 화합물을 화학식 III의 화합물과 커플링시켜 화학식 I의 화합물(Q=O) 또는 이의 보호된 유도체를 생성시키는 방법

CH_2Cl_2 (10ml) 중의 화학식 II의 아민(1.0mmol)과 N-에틸 디이소프로필아민(1.0mmol)의 냉각(0℃) 용액에 화학식 III의 클로로포르메이트(1.2mmol)를 서서히 첨가한다. 출발 물질이 TLC로 관찰하여 사라질 때까지 또는 24시간 동안 실온에서 계속 교반한다. 반응 혼합물을 진공 농축시켜 조 생성물을 수득한다. 조 생성물을 크로마토그래피로 정제하고/하거나 결정화하여 표제 화합물을 수득한다.

일반 공정 2

화학식 II의 화합물을 화학식 IV의 화합물과 커플링시켜 화학식 III의 화합물을 경유하여 화학식 I의 화합물(Q=O) 또는 이의 보호된 유도체를 생성시키는 방법

CH_2Cl_2 (3.0ml) 중의 화학식 IV의 알콜(1.0mmol)의 교반된 용액에 CH_2Cl_2 (3.0ml) 중의 BTC(0.40mmol) 및 피리딘(1.0mmol)을 0℃에서 첨가한다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 2시간 동안 교반한다. 용매를 30℃에서 진공하에 제거하고, 잔사를 EtOAc(10ml)에 용해시킨 다음 30분 동안 교반한다. 침전물을 여과하고, 용매를 30℃에서 진공하에 제거하여 화학식 III의 조 클로로포르메이트를 수득한다. CH_2Cl_2 (5.0ml)를 첨가하고 용액을 0℃로 냉각시킨다. 화학식 II의 아민(0.50mmol)과 K_2CO_3 (2.0mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 물에 붓고 CH_2Cl_2 또는 Et_2O로 추출한다. 유기 추출물을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시킨 다음, 여과하고 진공하에 농축시켜 조 생성물을 수득한다. 조 생성물을 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.

제조 1

메틸 1-(4-니트로페닐옥시카보닐)옥시)메틸 석시네이트(화합물 201)

디클로로메탄(50ml) 중의 요오도메틸 4-니트로페닐 카보네이트(3.2g, 10mmol)[참조: J. Org. Chem, 1997, 62, 1356]의 용액을 디클로로메탄(50ml) 중의 은 메틸 석시네이트(2.4g, 10mmol)의 교반된 현탁액에 첨가한다. 실온에서 24시간 동안 계속 교반한다. 잔사를 여과하고 진공 농축시켜 조 생성물을 수득한다. 용출제로서 Et_2O/헥산(4:1)을 사용하여 크로마토그래피로 좀더 정제하여 생성물을 오일로서 수득한다.

제조 2

메틸 1-(4-니트로페닐옥시카보닐)옥시)에틸 석시네이트(화합물 202)

요오도메틸 4-니트로페닐 카보네이트 대신에 1-요오도에틸 4-니트로페닐 카보네이트를 사용하여 제조 1의 과정에 따라 목적 화합물을 수득한다.

제조 3

벤질 1-(4-니트로페닐옥시카보닐)옥시)메틸 석시네이트(화합물 203)

은 메틸 석시네이트 대신에 은 벤질 석시네이트를 사용하여 제조 1의 과정에 따라 목적 화합물을 수득한다.

제조 4

1-(3-(벤질옥시카보닐)프로파노일옥시)메틸 N-[2-[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 204)

메틸 1-(4-니트로페닐옥시카보닐)옥시)메틸 석시네이트(화합물 201) 대신에 벤질 1-(4-니트로페닐옥시카보닐)옥시)메틸 석시네이트(화합물 203)를 사용하여 실시예 21의 과정에 따라 목적 화합물을 수득한다. 용출제로서 Et_2O/헥산(4:1)을 사용하여 크로마토그래피로 정제한다.

제조 5

벤질 1-(4-니트로페닐옥시카보닐)옥시)에틸 석시네이트(화합물 205)

은 메틸 석시네이트 및 요오도메틸 4-니트로페닐 카보네이트 대신에 각각 은 벤질 석시네이트 및 1-요오도에틸 4-니트로페닐 카보네이트를 사용하여 제조 1의 과정에 따라 목적 화합물을 수득한다. 용출제로서 EtOAc/헥산(1:4)을 사용하여 크로마토그래피로 정제한다.

제조 6

1-(3-(벤질옥시카보닐)프로파노일옥시)에틸 N-[2-[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 206)

메틸 1-(4-니트로페닐옥시카보닐)옥시)메틸 석시네이트(화합물 201) 대신에 벤질 1-(4-니트로페닐옥시카보닐)옥시)에틸 석시네이트(화합물 205)를 사용하여 실시예 21의 과정에 따라 목적 화합물을 수득한다. 용출제로서 Et_2O/헥산(4:1)을 사용하여 크로마토그래피로 정제한다.

제조 7

헥사노일옥시메틸 4-니트로페닐 카보네이트(화합물 207)

은 메틸 석시네이트 대신에 은 헥사노에이트를 사용하여 제조 1의 과정에 따라 목적 화합물을 수득한다. 메탄올/EtOAcetate/헥산 5:10:40의 혼합물을 사용하여 크로마토그래피로 정제한다.

제조 8

1-(에틸티오(카보닐)옥시)메틸 메틸 석시네이트(화합물 208)

은 메틸 석시네이트(2.5g, 10.5mmol)를 디클로로메탄(50ml) 중의 O-요오도메틸 S-에틸 티오카보네이트(1.25g, 5.1mmol)[참조: Synthesis, 1990, 1159]의 교반 용액에 첨가한다. 실온에서 24시간 동안 계속 교반한다. 잔사를 여과하고 진공 농축시켜 조 생성물을 수득한다. 용출제로서 Et_2O/헥산(1:2)을 사용하여 크로마토그래피로 좀더 정제하여 생성물을 오일로서 수득한다.

제조 9

O-(3-메톡시카보닐-프로파노일옥시메틸) 카보노클로리데이트(화합물 209)

재증류된 설푸릴클로라이드(0.81ml, 10mmol)를 0 내지 5℃에서 30분 동안 및 이어서 실온에서 2시간 동안 교반시키면서 1-(에틸티오(카보닐)옥시)메틸 메틸 석시네이트(화합물 208)(2.5g, 10mmol)에 첨가한다. 반응 혼합물을 진공하에서 18시간 동안 농축시켜 표제 화합물을 오일로서 수득한다.

제조 10

벤질 1-(에틸티오(카보닐)옥시) 메틸 석시네이트(화합물 210)

은 메틸 석시네이트 대신에 은 벤질 석시네이트를 사용하여 제조 8의 과정에 따라 목적 화합물을 수득한다.

제조 11

O-(3-벤질옥시카보닐-프로파노일옥시메틸) 카보노클로리데이트(화합물 211)

1-(에틸티오(카보닐)옥시)메틸 메틸 석시네이트(화합물 208) 대신에 벤질 1-(에틸티오(카보닐)옥시) 메틸 석시네이트(화합물 210)를 사용하여 제조 9의 과정에 따라 목적 화합물을 수득한다.

제조 12

1-(3-벤질옥시카보닐-프로파노일옥시)메틸 N-[5-브로모-2-[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 212)

O-(3-메톡시카보닐-프로파노일옥시메틸) 카보노클로리데이트(화합물 209) 대신에 O-(3-벤질옥시카보닐-프로파노일옥시메틸) 카보노클로리데이트(화합물 211)를 사용하여 실시예 26의 과정에 따라 목적 화합물을 수득한다.

실시예 1

헥실 N-[2-[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 101)

일반 공정: 2

출발 화합물 II: 4-(2-아미노페닐아미노)-2-클로로-2'-메틸벤조페논

출발 화합물 VI: 1-헥산올

정제: 용출제로서 CH_2Cl_2를 사용하여 크로마토그래피

^{13}C NMR ($CDCl_3$) : δ 196.9, 154.5, 149.4, 139.3, 138.0, 135.2, 133.7, 133.5, 131.4, 131.0, 130.7, 129.8, 129.0, 126.9, 126.0, 125.5, 125.0, 121.9, 116.3, 112.5, 66.1, 31.6, 29.0, 25.6, 22.7, 20.6, 14.2.

실시예 2

6-클로로-헥실 N-[2-[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 102)

일반 공정: 2

출발 화합물 II: 4-(2-아미노페닐아미노)-2-클로로-2'-메틸벤조페논

출발 화합물 VI: 6-클로로-1-헥산올

정제: 용출제로서 EtOAc/펜탄을 사용하여 크로마토그래피

^{13}C NMR ($CDCl_3$) : δ 196.6, 154.2, 149.2, 139.1, 137.9, 135.0, 133.5, 133.3, 131.3, 130.9, 130.5, 129.7, 129.0, 126.8, 125.9, 125.4, 124.8, 121.7, 116.1, 112.4, 65.6, 44.9, 32.4, 28.7, 26.5, 25.2, 20.4.

실시예 3

페닐 N-[2-(4-벤조일페닐아미노)페닐]카바메이트(화합물 103)

일반 공정: 1

출발 화합물 II: 4-(2-아미노페닐아미노)벤조페논

출발 화합물 III: 페닐 클로로포르메이트

정제: 2-프로판올로부터 결정화

융점 : 145-146℃.

^{1}H NMR (아세톤-d_6) : δ 8.60 (bs, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.70 (m, 4H), 7.51 (m, 2H), 7.40 (m, 3H), 7.10-7.30 (m, 5H), 6.91 (d, 2H).

실시예 4

2-아지도-에틸 N-[2-[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 104)

일반 공정: 2

출발 화합물 II: 4-(2-아미노페닐아미노)-2-클로로-2'-메틸벤조페논

출발 화합물 VI: 2-아지도-1-에탄올

정제: 용출제로서 EtOAc/펜탄(1:3)을 사용하여 크로마토그래피

^{13}C NMR ($CDCl_3$) : δ 196.6, 153.4, 149.0, 139.0, 138.0, 135.0, 133.4, 133.0, 131.3, 130.9, 130.6, 129.8, 129.4, 127.0, 126.0, 125.4, 125.2, 121.8, 116.1, 112.6, 64.0, 50.0, 20.5.

실시예 5

페닐 N-[2-[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 105)

일반 공정: 1

출발 화합물 II: 4-(2-아미노페닐아미노)-2-클로로-2'-메틸벤조페논

출발 화합물 III: 페닐 클로로포르메이트

정제: 톨루엔과 사이클로헥산의 혼합물로부터 결정화

융점 : 99-108℃.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) : δ 7.93 (d, 1H), 7.10-7.40 (m, 14H), 6.76 (d, 1H), 6.61 (dd, 1H), 5.93 (s, 1H), 2.44 (s, 3H).

실시예 6

1-클로로메틸 N-[2-[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 106)

EtOAc(20ml) 중의 클로로메틸 클로로포르메이트(4.27mmol)의 냉각(0℃) 용액에 EtOAc(20ml) 중의 4-(2-아미노페닐아미노)-2-클로로-2'-메틸벤조페논(4.0mmol)과 트리에틸아민(4.45mmol)의 용액을 교반시키면서 서서히 첨가한다. 실온에서 4시간 동안 계속 교반한다. 반응 혼합물을 물 및 0.5M 타르타르산으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시킨 다음, 여과하고 진공하에 농축시킨다. 용출제로서 Et_2O/헥산(4:1)을 사용하여 조 생성물을 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 결정으로 수득한다.

융점 : 152-153℃.

^{1}H NMR ($CDCl_3$) : δ 7.93 (d, 1H), 7.10-7.40 (m, 9H), 6.72 (d, 1H), 6.57 (dd, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.80 (s, 2H), 2.43 (s, 3H).

실시예 7

사이클로펜틸 N-[2-[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 107)

일반 공정: 1

출발 화합물 II: 4-(2-아미노페닐아미노)-2-클로로-2'-메틸벤조페논

출발 화합물 III: 사이클로펜틸 클로로포르메이트

정제: 용출제로서 EtOAc/펜탄(1:4)을 사용하여 크로마토그래피한 후 Et_2O로부터 결정화

융점 : 115-117℃.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) : δ 8.65 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.10-7.40 (m, 7H), 6.76 (d, 1H), 6.69 (dd, 1H), 5.04 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.81 (m, 2H), 1.56 (m, 6H).

실시예 8

사이클로헥실 N-[2-[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 108)

일반 공정: 1

출발 화합물 II: 4-(2-아미노페닐아미노)-2-클로로-2'-메틸벤조페논

출발 화합물 III: 사이클로헥실 클로로포르메이트

정제: Et_2O로부터 결정화한 후 물에서 분쇄

융점 : 60-70℃.

^{1}H NMR (DMSO-d_6) : δ 8.67 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.10-7.35 (m, 7H), 6.75 (d, 1H), 6.68 (dd, 1H), 4.57 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.10-1.90 (m, 10H).

실시예 9

1-아세톡시메틸 N-[2-[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 109)

빙초산(20ml) 중의 화합물 106(1.0mmol)의 교반 용액에 AgOAc(3.0mmol)을 한번에 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반시킨다. 반응 혼합물을 데칼라이트(Decalite)를 통해 여과한 다음, 물에 붓고 Et_2O로 추출한다. 유기 추출물을 포화 $NaHCO_3$ 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시킨 다음, 여과하고 진공하에 농축시켜 조 생성물을 수득한다. 조 생성물을 용출제로서 Et_2O/헥산(4:1)을 사용하여 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 결정으로 수득한다.

융점 : 145-148℃.

^1H NMR ($CDCl_3$) : δ 7.93 (d, 1H), 7.10-7.40 (m, 9H), 6.70 (d, 1H), 6.58 (dd, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.80 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).

실시예 10

사이클로펜틸 N-[5-브로모-2-[3-클로로-4-(2,3-디메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 110)

일반 공정: 1

출발 화합물 II: 4-(2-아미노-4-브로모페닐아미노)-2-클로로-2',3'-디메틸벤조페논

출발 화합물 III: 사이클로펜틸 클로로포르메이트

정제: Et_2O로부터 결정화

^{13}C NMR ($CDCl_3$) : δ 197.2, 153.6, 149.1, 140.2, 137.9, 135.6, 135.4, 135.2, 134.0, 132.2, 129.1, 128.8, 127.4, 127.3, 126.6, 125.0, 124.0, 119.9, 116.3, 112.4, 79.0, 32.7, 23.6, 20.2, 16.5.

실시예 11

사이클로펜틸 N-[5-브로모-2-[3-클로로-4-(4-n-부틸-2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 111)

일반 공정: 1

출발 화합물 II: 4-(2-아미노-4-브로모페닐아미노)-4'-n-부틸-2-클로로-2'-메틸벤조페논

출발 화합물 III: 사이클로펜틸 클로로포르메이트

정제: Et_2O로부터 결정화

^{13}C NMR ($CDCl_3$) : δ 196.6, 153.6, 148.5, 146.8, 138.7, 135.9, 135.2, 134.6, 132.9, 131.7, 130.7, 130.1, 129.0, 127.3, 125.4, 123.9, 119.8, 116.2, 112.6, 78.9, 35.6, 33.3, 32.7, 23.7, 22.4, 20.8, 13.9.

실시예 12

사이클로펜틸 N-[5-브로모-2-[3-클로로-4-(4-클로로-2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 112)

일반 공정: 1

출발 화합물 II: 4-(2-아미노-4-브로모페닐아미노)-2,4'-디클로로-2'-메틸벤조페논

출발 화합물 III: 사이클로펜틸 클로로포르메이트

정제: Et_2O로부터 결정화

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 195.5, 153.6, 149.1, 140.1, 137.3, 136.9, 135.1, 135.0, 133.3, 131.3, 131.1, 129.0, 128.9, 127.4, 127.3, 125.6, 124.1, 119.9, 116.1, 112.6, 79.0, 32.7, 23.7, 20.4.

실시예 13

사이클로펜틸 N-[5-브로모-2-[3-플루오로-4-(2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 113)

일반 공정: 1

출발 화합물 II: 4-(2-아미노-4-브로모페닐아미노)-2-플루오로-2'-메틸벤조페논

출발 화합물 III: 사이클로펜틸 클로로포르메이트

정제: Et_2O로부터 결정화

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 194.5, 163.5, 153.6, 151.5, 140.2, 136.3, 135.1, 133.9, 130.9, 130.3, 128.7, 128.1, 127.5, 127.4, 125.3, 124.2, 120.0, 118.1, 110.3, 101.5, 79.0, 32.7, 23.6, 19.9.

실시예 14

사이클로펜틸 N-[5-브로모-2-[3-클로로-4-(2,4,5-트리메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 114)

일반 공정: 1

출발 화합물 II: 4'-(2-아미노-4-브로모페닐아미노)-2'-클로로-2,4,5-트리메틸벤조페논

출발 화합물 III: 사이클로펜틸 클로로포르메이트

정제: Et_2O로부터 결정화

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 196.7, 153.6, 148.6, 140.4, 136.1, 135.9, 135.2, 134.6, 133.5, 133.0, 132.9, 131.6, 130.1, 129.1, 127.3, 127.2, 123.9, 119.7, 116.2, 112.5, 78.9, 32.7, 23.7, 20.1, 19.7, 19.1.

실시예 15

사이클로펜틸 N-[5-브로모-2-[3-클로로-4-(4-플루오로-2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 115)

일반 공정: 1

출발 화합물 II: 4-(2-아미노-4-브로모페닐아미노)-2-클로로-4'-플루오로-2'-메틸벤조페논

출발 화합물 III: 사이클로펜틸 클로로포르메이트

정제: Et_2O로부터 결정화

^{13}C NMR ($CDCl_3$) : δ 195.4, 164.0, 153.6, 148.9, 141.9, 135.1, 134.9, 134.8, 133.0, 132.6, 129.6, 129.0, 127.4, 127.3, 124.1, 119.9, 118.3, 116.1, 112.7, 112.4, 79.0, 32.7, 23.7, 20.8.

실시예 16

사이클로펜틸 N-[5-브로모-2-[3-클로로-4-(2,5-디메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 116)

일반 공정: 1

출발 화합물 II: 4-(2-아미노-4-브로모페닐아미노)-2-클로로-2',5'-디메틸벤조페논

출발 화합물 III: 사이클로펜틸 클로로포르메이트

정제: Et_2O로부터 결정화

^{13}C NMR ($CDCl_3$) : δ 196.9, 153.6, 148.8, 138.8, 135.1, 134.9, 134.8, 133.4, 131.8, 131.2, 130.2, 129.5, 129.0, 127.3, 124.0, 119.9, 116.3, 112.5, 79.0, 32.7, 23.7, 20.8, 20.0

실시예 17

사이클로펜틸 N-[5-브로모-2-[3-클로로-4-(3-클로로-2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 117)

일반 공정: 1

출발 화합물 II: 4-(2-아미노-4-브로모페닐아미노)-2,3'-디클로로-2'-메틸벤조페논

출발 화합물 III: 사이클로펜틸 클로로포르메이트

정제: Et_2O로부터 결정화

^{13}C NMR ($CDCl_3$) : δ 195.4, 153.6, 149.5, 141.9, 135.9, 135.7, 135.1, 135.0, 134.2, 131.3, 128.7, 128.2, 127.5, 127.4, 126.9, 126.4, 124.2, 120.0, 116.3, 112.5, 79.1, 32.7, 23.6, 17.1.

실시예 18

사이클로펜틸 N-[5-브로모-2-[3-플루오로-4-(4-메톡시-2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 118)

일반 공정: 1

출발 화합물 II: 4-(2-아미노-4-브로모페닐아미노)-2-플루오로-4'-메톡시-2'-메틸벤조페논

출발 화합물 III: 사이클로펜틸 클로로포르메이트

정제: Et_2O로부터 결정화

^{13} C NMR ($CDCl_3$) : δ 193.4, 162.9, 161.4, 153.7, 151.1, 140.4, 135.3, 133.4, 132.2, 132.0, 129.0, 127.5, 127.1, 123.9, 119.7, 118.8, 116.7, 110.4, 101.5, 78.8, 55.3, 32.7, 23.7, 20.8.

실시예 19

사이클로펜틸 N-[5-브로모-2-[3-클로로-4-(4-에톡시-2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 119)

일반 공정: 1

출발 화합물 II: 4-(2-아미노-4-브로모페닐아미노)-2-클로로-4'-에톡시-2'-메틸벤조페논

출발 화합물 III: 사이클로펜틸 클로로포르메이트

정제: Et_2O로부터 결정화

^{13} C NMR ($CDCl_3$) : δ 195.7, 161.5, 153.6, 148.2, 142.1, 135.2, 134.1, 133.8, 132.3, 130.7, 130.5, 129.2, 127.2, 123.8, 119.7, 117.6, 116.0, 112.7, 110.9, 78.9, 63.6, 32.7, 23.7, 21.5, 14.7.

실시예 20

사이클로펜틸 N-[5-브로모-2-[3-에톡시-4-(2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 120)

일반 공정: 1

출발 화합물 II: 4-(2-아미노-4-브로모페닐아미노)-2-에톡시-2'-메틸벤조페논

출발 화합물 III: 사이클로펜틸 클로로포르메이트

정제: Et_2O로부터 결정화

^{13} C NMR ($CDCl_3$) : δ 197.1, 160.7, 153.6, 150.6, 142.4, 135.8, 135.2, 133.5, 130.4, 129.3, 127.5, 127.4, 127.1, 125.0, 123.8, 120.7, 119.7, 107.2, 98.3, 78.9, 63.8, 32.7, 23.6, 19.9, 13.8.

실시예 21

1-(3-(메톡시카보닐)프로파노일옥시)메틸 N-[2-[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 121)

DMF(100ml) 중의 4-(2-아미노페닐아미노)-2-클로로-2'-메틸벤조페논(2.2g, 6.5mmol) 및 메틸 1-(4-니트로페닐옥시카보닐)옥시)메틸 석시네이트(화합물 201)(3.3g, 10mmol)의 용액에 3,4-디하이드로-3-하이드록시-4-옥소-1,2,3-벤조트리아진(1.7g, 10mmol) 및 N-에틸 디-이소-프로필아민(1.8ml, 10.5mmol)을 차례로 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 교반한다. 20시간 후, 반응 혼합물을 빙수에 붓고 디에틸에테르로 추출한다. 에테르 추출물을 탄산나트륨 포화 용액, 물 및 염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시킨다. 여과하고 진공 농축시켜 조 생성물을 수득한다. 당해 생성물을 용출제로서 메탄올/EtOAc/헥산(5:10:40)을 사용하여 크로마토그래피로 추가로 정제한다.

^{13} C NMR ($CDCl_3$) : δ 196.6, 172.6, 171.4, 152.1, 149.0, 139.0, 138.0, 135.0, 133.4, 132.7, 131.3, 131.0, 129.8, 129.5, 127.0, 126.0, 125.5, 125.4, 121.7, 116.2, 112.6, 80.1, 52.0, 29.0, 28.6, 20.5.

실시예 22

1-(3-(메톡시카보닐)프로파노일옥시)에틸 N-[2-[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 122)

메틸 1-(4-니트로페닐옥시카보닐)옥시)메틸 석시네이트(화합물 201) 대신에 메틸 1-(4-니트로페닐옥시카보닐)옥시)에틸 석시네이트(화합물 202)를 사용하여 실시예 21의 과정에 따라 목적 화합물을 수득한다. 용출제로서 Et_2O/헥산(4:1)을 사용하여 크로마토그래피로 정제한다.

^1H NMR ($CDCl_3$) : δ 7.82 (d, 1H), 7.42 (m, 8H), 6.98 (s, 1H), 6.93 (q, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.64 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 1.53 (d, 3H).

실시예 23

1-(3-(카복시프로파노일옥시)메틸 N-[2-[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 123)

1-(3-(벤질옥시카보닐)프로파노일옥시)메틸 N-[2-[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 204)(2.2g, 3.6mmol)를 EtOAc(500ml)에 용해시키고, 10% 탄소상 Pd(750mg)를 첨가한 다음, 반응 혼합물을 TLC에서 더 이상의 출발 물질이 관찰되지 않을 때까지 격렬히 진탕시키면서 수소첨가(1기압)반응시킨다. 반응 혼합물을 메탄올/클로로포름(1:9) 혼합물을 사용하여 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.

^{13}C NMR ($CDCl_3$) : δ 197.0, 176.7, 171.4, 152.2, 149.1, 138.9, 138.0, 135.0, 133.4, 132.7, 131.3, 131.0, 129.9, 129.2, 127.0, 126.1, 125.4, 121.7, 116.1, 112.5, 80.0, 28.8, 28.5, 20.5.

실시예 24

1-(3-(카복시프로파노일옥시)에틸 N-[2-[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 124)

1-(3-(벤질옥시카보닐)프로파노일옥시)메틸 N-[2-[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 204) 대신에 1-(3-(벤질옥시카보닐)프로파노일옥시)에틸 N-[2-[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 206)를 사용하여 실시예 23의 과정에 따라 목적 화합물을 수득한다. 용출제로서 Et_2O/헥산(4:1)을 사용하여 크로마토그래피로 정제한다.

^1H NMR ($CDCl_3$) : δ 7.82 (d, 1H), 7.43-7.00 (m, 9H), 6.91 (q, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.62 (dd, 1H), 6.12 (s, 1H), 2.62 (s, 4H), 2.44 (s, 3H), 1.50 (d, 3H).

실시예 25

1-(헥사노일옥시)메틸 N-[2-[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 125)

DMF(50ml) 중의 4-(2-아미노페닐아미노)-2-클로로-2'-메틸벤조페논(305mg, 1.0mmol) 및 헥사노일옥시메틸 4-니트로페닐 카보네이트(화합물 207)(3.3g, 10mmol)의 용액에 1-하이드록시벤조트리아졸(270mg, 2.0mmol) 및 N-에틸 디-이소-프로필아민(0.18ml, 1.05mmol)을 차례로 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 교반시킨다. 72시간 후, 반응 혼합물을 빙수에 붓고 디에틸에테르로 추출한다. 에테르 추출물을 탄산나트륨 포화 용액, 물 및 염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시킨다. 여과하고 진공 농축시켜 조 생성물을 수득한다. 이 생성물을 용출제로서 Et_2O/헥산(2:1)을 사용하여 크로마토그래피로 정제한다.

^1H NMR ($CDCl_3$) : δ 7.91 (d, 1H), 7.46-7.05 (m, 9H), 6.72 (d, 1H), 6.60 (dd, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.81 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.37 (t, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.29 (m, 4H), 0.87 (t, 3H).

실시예 26

1-(3-(메톡시카보닐)프로파노일옥시)메틸 N-[5-브로모-2-[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 126)

디에틸에테르(10ml) 중의 4-(2-아미노-5-브로모페닐아미노)-2-클로로-2'-메틸벤조페논(0.75g, 1.8mmol)의 교반 용액에 클로로 트리메틸실란(0.115ml, 0.9mmol)을 적가한다. 30분 후, 디에틸에테르(5ml) 중의 O-(3-메톡시카보닐-프로파노일옥시메틸) 카보노클로리데이트(화합물 209)(0.25g, 1.1mmol)의 용액을 15분 동안 첨가하고, 이어서 실온에서 3시간 동안 교반한다. 여과하고 잔사를 진공 농축시켜 조 생성물을 수득한다. 용출제로서 Et_2O/헥산(2:1)을 사용하여 크로마토그래피로 추가로 정제하여 생성물을 오일로서 수득한다.

^1H NMR ($CDCl_3$) : δ 8.17 (s, 1H), 7.50-7.11 (m, 8H), 6.72 (d, 1H), 6.61 (dd, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.82 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.67 (m, 4H), 2.45 (s, 3H).

실시예 27

1-(3-(카복시프로파노일옥시)메틸 N-[5-브로모-2-[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 127)

1-(3-벤질옥시카보닐)프로파노일옥시)메틸 N-[5-브로모-2-[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 212)(580mg, 0.9mmol)를 테트라하이드로푸란(50ml)에 용해시키고, 10% 탄소상 Pd(200mg)을 첨가한 다음, 반응 혼합물을 TLC에서 더 이상의 출발 물질이 관찰되지 않을 때까지 격렬히 진탕시키면서 수소첨가(1기압)반응시킨다. 반응 혼합물을 메탄올/클로로포름(1:9) 혼합물을 사용하여 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.

^1H NMR ($CDCl_3$) : δ 7.88 (s, 1H), 7.46-7.05 (m, 8H), 6.72 (d, 1H), 6.59 (dd, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.77 (s, 2H), 2.61 (s, 4H), 2.41 (s, 3H).

실시예 28

1-클로로메틸 N-[5-브로모-2-[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 128)

아세토니트릴(10ml) 중의 클로로메틸 클로로포르메이트(0.23ml, 2.6mmol)의 냉각(0℃) 용액에 아세토니트릴(10ml) 중의 4-(2-아미노-5-브로모페닐아미노)-2-클로로-2'-메틸벤조페논(1.04g, 2.5mmol) 및 트리에틸아민(0.37ml, 2.6mmol)의 용액을 교반하면서 서서히 첨가한다. 교반은 1.5시간 동안 계속한다. 반응 혼합물을 여과하고 조 생성물을 EtOAc에 용해시킨다. 유기 상을 물 및 염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조시킨 다음, 여과하고 진공 농축시킨다. 조 생성물을 아세토니트릴로부터 결정화하여 정제하여 표제 화합물을 수득한다.

융점 : 189-190℃.

^1H NMR (DMSO-d_6) : δ 9.60 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.58-7.19 (m, 7H), 6.83 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 5.94 (s, 2H), 2.50 (s, 3H).

실시예 29

화합물 105를 함유하는 정제

화합물 105(활성 물질) 50mg

락토즈 125mg

전분 12mg

메틸 셀룰로즈 2mg

나트륨 카복시메틸 셀룰로즈 10mg

마그네슘 스테아레이트 1mg

활성 물질, 락토즈 및 전분을 적절한 혼합기에서 균질한 상태로 혼합하고, 메틸 셀룰로즈 15cps의 5% 수용액으로 촉촉하게 만든다. 과립이 형성될 때까지 계속 혼합한다. 필요한 경우, 습윤 과립을 적절한 스크린에 통과시키고, 적절한 건조기(예: 유동층 또는 건조 오븐)에서 1% 미만의 수분 함량으로 건조시킨다. 건조된 과립을 1mm 스크린에 통과시키고, 나트륨 카복시메틸 셀룰로즈와 균질한 상태로 혼합한다. 마그네슘 스테아레이트를 첨가하고, 단시간 동안 계속 혼합한다. 과립을 적절한 타정기로 타정하여 중량 200mg의 정제를 생성시킨다.

실시예 30

화합물 105를 함유하는 주사제

화합물 105(활성 물질) 1%

염화나트륨 적당량

에탄올 10%

주사용수 100%가 되도록 가함

활성 물질을 에탄올(10%)에 용해시킨 다음, 염화나트륨으로 등장성으로 만든 주사용수를 첨가하여 100%로 만든다. 혼합물을 앰풀에 충전시키고 멸균시킨다.

실시예 31

화합물 105를 함유하는 크림 제형

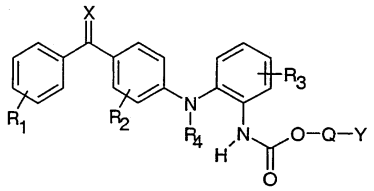
화합물 105(10g)을 옥틸도데실 미리스테이트(250g)에 용해시켜 A 부분을 형성한다. 메틸파라벤(1g)과 프로필파라벤(0.2g)을 페녹시에탄올(6g)에 용해시키고, 0.025M 인산염 완충액(pH 7.5, 632.8g)과 혼합하여 B 부분을 형성한다. 세토스테아릴 알콜(50g) 및 알라셀(ARLACEL) 165™(50g)을 용기에서 70 내지 80℃로 용융시킨다. A 부분을 첨가하고 60 내지 70℃로 가열한다. 마찬가지로, 수성상을 60 내지 70℃로 가열하고, 고속 교반하에 용융된 오일상에 서서히 첨가한다. 균질화된 성분을 실온으로 냉각시킨다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 이의 수화물 또는 이의 용매화물.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

R_1, R_2 및 R_3은 독립적으로 수소, 할로겐, 하이드록시, 머캅토, 트리플루오로메틸, 아미노, (C_1-C_3)알킬, (C_2-C_3)올레핀 그룹, (C_1-C_3)알콕시, (C_1-C_3)알킬티오, (C_1-C_6)알킬아미노, (C_1-C_3)알콕시카보닐, 시아노, 카바모일 및 페닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체이고,

R_1 및 R_2는 또한 니트로이고, R_3은 카복시이며,

R_4는 수소, (C_1-C_3)알킬 또는 알릴이고,

Q는 결합이거나 $-C(R_6)(R_7)(-O-C=O)-$[여기서, R_6 및 R_7은 독립적으로 수소, 트리플루오로메틸 또는 (C_1-C_4)알킬이다]이고,

Y는 치환되지 않거나 R_5로 표시되는 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 치환될 수 있는 (C_5-C_{15})알킬, (C_2-C_{15})올레핀 그룹, (C_3-C_{10})모노사이클릭 탄화수소 또는 페닐이거나, R_5로 표시되는 하나 이상의 치환체로 치환된 (C_1-C_4)알킬이거나, 화학식 $-CH_2-(Z-O)_n-Z$[여기서, Z는 (C_1-C_3)알킬이고, n은 1 초과의 정수이며, Y 그룹에서 원자의 연속 직쇄는 15보다 크지 않다]이며,

R_5는 할로겐, 하이드록시, 머캅토, 트리플루오로메틸, 아미노, (C_1-C_3)알콕시, (C_1-C_3)알킬티오, (C_1-C_6)알킬아미노, (C_1-C_3)알콕시카보닐, 시아노, 아지도, 니트로, $-COOH$, $-CONH_2$, $-CONHR'$ 또는 $-COONR'R'$[여기서, R'는 (C_1-C_3)알킬이다]이고,

X는 산소 또는 황이다.

청구항 2.

제1항에 있어서, R_1이 불소, 염소, 브롬, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 아미노, (C_1-C_2)알킬, (C_2-C_3)알케닐, (C_1-C_3)알콕시, (C_1-C_3)알콕시카보닐 및 시아노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체이고,

R_2가 수소, 불소, 염소, 브롬, 하이드록시, 트리플루오로메틸, 아미노, (C_1-C_3)알킬, (C_2-C_3)알케닐 및 (C_1-C_3)알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체이며,

R_3이 수소, 할로겐, 하이드록시, 트리플루오로메틸, (C_1-C_3)알킬, (C_2-C_3)알케닐, (C_1-C_3)알콕시, (C_1-C_3)알콕시카보닐, 시아노 및 카복시로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체이고,

R_4가 수소, (C_1-C_2)알킬 또는 알릴이며,

X가 산소이고,

Q가 결합 또는 $-CH_2-O-C=O-$이며,

Y가 할로겐, 하이드록시, 아미노, (C_1-C_2)알콕시, (C_1-C_4)알킬아미노, (C_1-C_3)알콕시카보닐, 시아노, 아지도, $-COOH$, $-CONH_2$, $-CONHR'$ 및 $-CONRR'$[여기서, R 및 R'는 (C_1-C_2)알킬이다]로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 치환된 (C_1-C_4)알킬이거나, 치환되지 않거나 할로겐, 하이드록시, 아미노, (C_1-C_2)알콕시, (C_1-C_4)알킬아미노, (C_1-C_3)알콕시카보닐, 시아노, 아지도, $-COOH$, $-CONH_2$, $-CONHR'$ 및 $-CONRR'$[여기서, R 및 R'는 (C_1-C_2)알킬이다]로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 치환된 (C_5-C_6)알킬, (C_2-C_6)알케닐, (C_3-C_6)사이클로알킬, (C_5-C_8)사이클로알켄 그룹 또는 페닐인 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물.

청구항 3.

제1항 또는 제2항에 있어서, R_1 및 R_2 중의 하나 또는 둘 다가 바람직하게는 오르토 위치에 존재하는 치환체인 화합물.

청구항 4.

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, R_1이 2-메틸이고, R_2가 2-Cl이며, R_3이 수소이고, R_4가 수소이며, Y가 할로겐, 하이드록시, 아미노, 시아노, 아지도 또는 $-COOH$로 치환된 (C_1-C_4)알킬이거나, 치환되지 않거나 염소, 브롬, 하이드록시, 아미노, 아지도, (C_1-C_2)알콕시카보닐, 시아노, $-COOH$, $-CONH_2$ 및 $CON(CH_3)_2$, 특히 메틸, 1-클로로-메틸, 2-아지도-에틸, 헥실, 6-클로로-헥실 및 페닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 동일하거나 상이한 치환체로 치환된 (C_5-C_6)알킬, (C_5-C_6)카보사이클릭 그룹 또는 페닐인 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물.

청구항 5.

제1항에 있어서,

2-아지도-에틸 N-[2-[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 104),

페닐 N-[2-[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 105),

사이클로펜틸 N-[2-[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트 (화합물 107),

사이클로헥실 N-[2-[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트 (화합물 108),

1-아세톡시메틸 N-[2-[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 109),

사이클로펜틸 N-[5-브로모-2-[3-플루오로-4-(2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 113),

사이클로펜틸 N-[5-브로모-2-[3-클로로-4-(2,4,5-트리메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 114),

사이클로펜틸 N-[5-브로모-2-[3-클로로-4-(4-플루오로-2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 115),

사이클로펜틸 N-[5-브로모-2-[3-클로로-4-(2,5-디메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 116),

사이클로펜틸 N-[5-브로모-2-[3-클로로-4-(3-클로로-2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 117),

사이클로펜틸 N-[5-브로모-2-[3-플루오로-4-(4-메톡시-2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 118),

사이클로펜틸 N-[5-브로모-2-[3-에톡시-4-(2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 120),

1-(3-(메톡시카보닐)프로파노일옥시)에틸 N-[2-[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 122),

1-(3-(카복시프로파노일옥시)에틸 N-[2-[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 124),

1-(3-(카복시프로파노일옥시)메틸 N-[5-브로모-2-[3-클로로-4-(2-메틸벤조일)-페닐아미노]페닐]카바메이트(화합물 127) 및

약제학적으로 허용되는 산과의 이의 염, 이의 수화물 및 이의 용매화물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물.

청구항 6.

활성 성분으로서의 제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물을 약제학적으로 허용되는 담체 및, 임의로, 글루코코르티코이드, 비타민 D, 항히스타민, 혈소판 활성화 인자(PAF) 길항제, 항콜린성제, 메틸 크산틴, β-아드레날린성제, 살리실레이트, 인도메타신, 플루페나메이트, 나프록센, 티메가딘, 금염, 페니실라민, 혈청 콜레스테롤 강하제, 레티노이드, 아연염 및 살리실라조설파피리딘(살라조피린)으로 이루어진 그룹으로부터 임의로 선택된 제2 활성 성분과 함께 함유하는 약제학적 조성물.

청구항 7.

천식, 알레르기, 류마티스성 관절염과 척추관절염을 포함하는 관절염, 통풍, 아테롬성 동맥경화증, 만성 염증 장 질환(크론병), 건선과 아토피성 피부염을 포함하는 증식성 및 염증성 피부 질환, 포도막염, 패혈성 쇼크, AIDS, 골다공증 및 좌창의 치료용 및/또는 예방용 약제를 제조하기 위한, 제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물의 용도.

청구항 8.

천식, 알레르기, 류마티스성 관절염과 척추관절염을 포함하는 관절염, 통풍, 아테롬성 동맥경화증, 만성 염증 장 질환(크론병), 건선과 아토피성 피부염을 포함하는 증식성 및 염증성 피부 질환, 포도막염, 패혈성 쇼크, AIDS, 골다공증 및 좌창 중의 적어도 어느 하나를 앓고 있는 환자에게 활성 성분으로서의 제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 따르는 하나 이상의 화합물을 단독으로 투여하거나, 필요한 경우, 약제학적으로 허용되는 담체 및, 임의로, 글루코코르티코이드, 비타민 D, 항히스타민, 혈소판 활성화 인자(PAF) 길항제, 항콜린성제, 메틸 크산틴, β-아드레날린성제, 살리실레이트, 인도메타신, 플루페나메이트, 나프록센, 티메가딘, 금염, 페니실라민, 혈청 콜레스테롤 강하제, 레티노이드, 아연염 및 살리실라조설파피리딘(살리조피린)으로 이루어진 그룹으로부터 임의로 선택된 제2 활성 성분과 함께 투여함을 특징으로 하는, 당해 질환의 치료 및/또는 예방방법.