

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>  
C07C 129/12  
C07C 129/16

(45) 공고일자 1986년07월26일  
(11) 공고번호 86-001000

(21) 출원번호	특1982-0004408	(65) 공개번호	특1984-0001547
(22) 출원일자	1982년09월29일	(43) 공개일자	1984년05월07일
(30) 우선권주장	25298 A/81 1981년11월26일 이탈리아(IT)		
(71) 출원인	오소니아 파마슈티시 에스. 알. 엘 아메데오 데 빈센티스 이탈리아공화국 로마 포메치아 비아 로렌티나 페이엠 24730		

(72) 발명자 레오나르도 드 빈센티스  
이탈리아공화국 로마-비아 아이손쯔, 42  
(74) 대리인 이병호

심사관 : 김영우 (책자공보 제1180호)

(54) N,N"-비스(4-클로로페닐)-3,12-디이미노-2,4,11,13-테트라아자-테트라데칸-디이미도아미드의 (+)-6-메톡시- $\alpha$ -메틸-2-나프탈렌아세테이트화합물의 제조방법

요약

내용 없음.

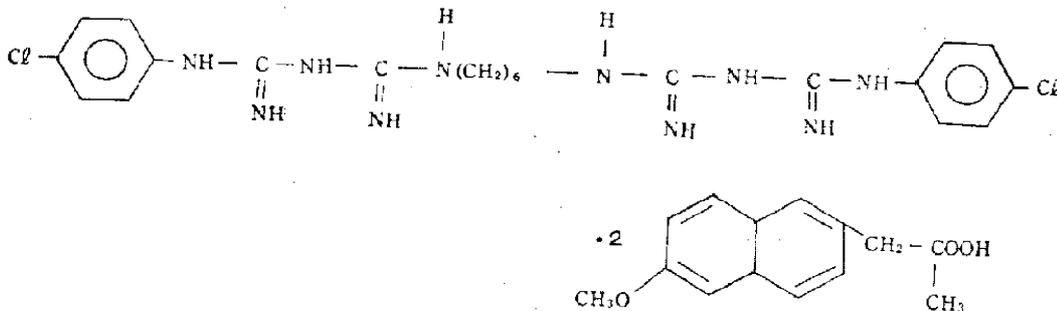
명세서

[발명의 명칭]

N,N"-비스(4-클로로페닐)-3,12-디이미노-2,4,11,13-테트라아자-테트라데칸-디이미도아미드의 (+)-6-메톡시- $\alpha$ -메틸-2-나프탈렌아세테이트화합물의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 항염증작용, 살균작용 및 항균작용이 우수한 하기 구조식(1)의 N,N"-비스(4-클로로페닐)-3,12-디이미노-2,4,11,13-테트라아자-테트라데칸-디이미도아미드의 (+)-6-메톡시- $\alpha$ -메틸-2-나프탈렌 아세테이트 신규 화합물의 제조방법에 관한 것이다.



(1)

본 발명은 또한 상기 구조식(1) 화합물의 제조방법과 활성성분으로서 구조식(1)의 화합물을 함유하는 국소용 약조성물에 관한 것이다.

클로르헥시딘으로서 보다 잘 알려지고 있는 N,N"-비스(4-클로로페닐)-3,12-디이미노-2,4,11,13-테트라아자-테트라데칸-디이미도아미드 물질은 살균작용이 현저하다고 알려져 있다(참조, 미합중국 특허 제2,684,924호). 또한 (+)-6-메톡시- $\alpha$ -메틸-2-나프탈렌아세트산, 즉 나프록센은 항염증작용이 있다고 알려져 있다.

본 발명자는 구조식(1)의 화합물(클로르헥시딘 디나프록세네이트)은 예견될 수 있는 항염증작용, 살균작용 및 항균작용 외에도 본 화합물을 특히 국소용으로 사용할 수 있는 피부투여에 의한 생체이용률이 아주 높다는 획기적 사실을 발견하였다.

본 발명에 따르면 본 화합물은 클로르헥시딘과 나프록센은 1 : 2몰 비율로 약 10 내지 약 100°C, 바람직하게는 용매의 비점하에 가능하면 소량의 물을 함유하는 용매, 바람직하게는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 용매와의 현탁액으로 반응시킴으로서 수득된다. 이와 같이 수득되는 용액을 냉각시키면 염(1)이 결정형으로 침전되는데, 다음에 분리시키고 필요에 따라서는 공지의 방법에 의해 재결정시킨다.

하기에 실시예를 통하여 본 발명을 보다 상세하게 설명하겠으며 본 발명은 이 실시예만으로 한정되는 것은 아니다.

#### [실시예]

클로르헥시딘 40g을 에탄올 600ml 중에서 가열환류시키고, 에탄올 400ml 중의 나프록센 36.5g 현탁액을 상기 현탁액에 첨가한다. 이들 현탁액은 모두 바로 용해되기 때문에 가열을 중지하고 교반을 행하면서 주위 온도로 냉각시킨다. 여과기를 통해 압송하면 용적이 146 내지 148℃인 결정물질 70g이 수득된다.

이같이 수득되는 화합물(1)은 이하 편의상 AF 504로 명명하는 바, 이 물질은 물과 보통 유기용매에 난용성이나 저온에서도 디메틸술폰에는 용해된다.

#### 정량분석

$C_{50}H_{59}Cl_2N_{10}O_6$  (분자량 : 965.98)

	C	H	N
이론치(%)	62.17	6.05	14.50
실측치(%)	62.03	6.09	14.42

I.R.스펙트럼(뉴졸 말) :  $3600-2650\text{cm}^{-1}$  (넓은 띠 O-H, N-H) ;  $1640\text{cm}^{-1}$  (C=O) ;  $1610\text{cm}^{-1}$  (C=C) ;  $1580\text{cm}^{-1}$  (C=N).

$^1\text{H}$  NMR스펙트럼(육중수소디메틸술폰에서 측정, 내부표준으로서 TMS 사용함) ; 1.5  $\delta$  (d, 3H, CH-CH<sub>3</sub>) ; 1-1.7  $\delta$  (m, 12H, HN-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-N) ; 3.65  $\delta$  (9, 1H, CH-CH<sub>3</sub>) ; 3.9  $\delta$  (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 7-8.5  $\delta$  (방향족 m, 14H 및 가동 NH).

AF 504에 대한 약물학적 독성시험의 결과는 하기와 같다.

#### 독성 :

생쥐에 경구투여하여 측정된 LD<sub>50</sub>은 1650mg/kg으로 나타났다.

#### 피부 내성시험 :

각막, 홍채와 내면 및 안구 결막에 AF 504를 도포하여 나타나는 효과를 관찰하는 토끼는 자극 시험에 의해 AF 504의 국소내성을 측정하였다.

AF 504 5% 수성현탁액 0.1ml는 각막에만 가벼운 눈자국을 일으켰으며 눈을 수세하자마자 사라지는 가벼운 볼투명도를 나타내었다. 그러므로 본 시험에서 AF 504는 양호한 국소내성을 나타낸다.

#### 항균작용 :

한천 상 확산법을 사용하여 하기의 미생물에 대하여 AF 504 항균작용을 시험하였다.

그램 양성 박테리아 : 스태필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 스트렙토코쿠스 파에칼리스(*Streptococcus faecalis*) ATCC 10541, 스태필로코쿠스 에피데르미스(*Staphylococcus epidermis*) ATCC 1222, 바실루스 서브릴리스(*Bacillus subtilis*)(spore) ATCC 663,

그램 음성 박테리아 : 에스케리키아 콜리(*Escherichia coli*) 혈청 타입 0122/K 71, 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*) ATCC 27853, 프로테우스 불가리스(*Proteus vulgaris*) ATCC 9920, 살모넬라 엔테리티디스(*Salmonella enteritidis*) CCB-V<sup>73</sup>

효모균 : 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*) IJFM

진균류 : 아스페르길루스 니가(*Aspergillus niger*)

AF 504의 등분자 용액과 대조시약으로서의 클로르헥시딘 아세테이트 등분자용액을 사용하였다.

전술한 두 개의 물질은 거의 모든 시험 미생물에 대하여 동등한 고활성을 나타내었으며, 두 개의 물질 모두가 칸디다 알비칸스에 대하여는 활성의 감소를 나타낸 반면 아스페르길루스 니가에 대하여는 활성의 감소를 거의 나타내지 아니하였다.

#### 항염증 작용 :

하기의 시험에 의해 AF 504의 항염증작용을 측정하였다. 카라게닌으로 유발시킨 쥐 뒷다리 부종시험과 UV 선으로 유발시킨 기니아피그 흥반시험

카라게닌으로 유발시킨 쥐 뒷다리 부종시험

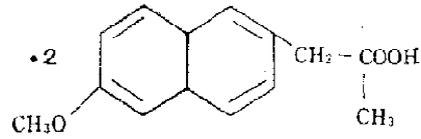
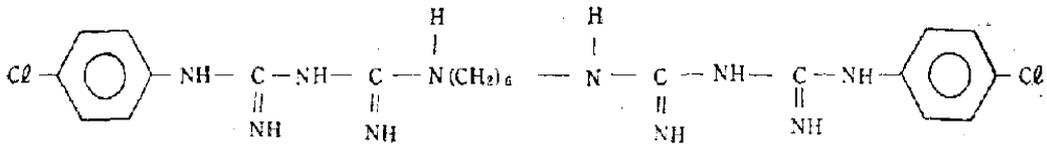
공시 화합물과 대조시액(나프록센과 이부프로펜)을 하기 용량으로 경구투여하여 표제의 시험 패턴에 의해 쥐에 대한 AF 504의 항염증 작용을 측정하였다.

AF 504와 이부프로펜 : 100mg/kg

나프록센 : 50mg/kg

하기 제 1 표의 결과는 실질적으로 탁월한 3개 화합물의 항염증 작용(나프록센은 다른 2개 화합물의





(1)

**청구항 2**제 1 항에 있어서 용매가 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>알코올로 조성되는 방법.**청구항 3**

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서 용매가 소량의 물을 함유하는 방법.

**청구항 4**

제 1 항 내지 제13항중 어느 하나의 항에 있어서 반응온도가 용매의 비점인 방법.