(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년07월22일
(11) 등록번호 10-2000201
(24) 등록일자 2019년07월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 333/36 (2006.01) *A61K 31/381* (2006.01)
C07C 235/84 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 333/36 (2013.01)
A61K 31/381 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-0096491
(22) 출원일자 2017년07월28일
심사청구일자 2017년07월28일
(65) 공개번호 10-2019-0012863
(43) 공개일자 2019년02월11일
(56) 선행기술조사문헌
Journal of the American Chemical Society, 135, 12861-18868쪽(2013.)

(73) 특허권자
성균관대학교산학협력단
경기도 수원시 장안구 서부로 2066 (천천동, 성균관대학교내)
(72) 발명자
김인수
경기도 수원시 장안구 정자로42번길 52, 737동 603호 (천천동, 비단마을 베스트타운)
김형식
경기도 수원시 장안구 서부로 2066, 약학관 530543호 (천천동)
이병무
경기도 수원시 장안구 서부로 2066, 약학관 530538호 (천천동)
(74) 대리인
이명진

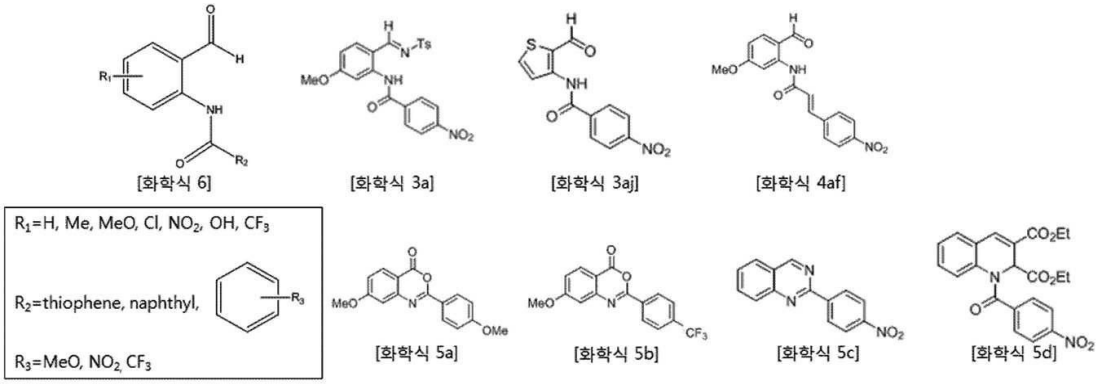
전체 청구항 수 : 총 3 항 심사관 : 이형준

(54) 발명의 명칭 **이리듐 촉매를 이용한 아미노벤즈알데히드의 제조방법, 이를 이용한 화합물 및 이를 유효성분으로 포함하는 염증성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물**

(57) 요 약

본 발명은 이리듐 촉매를 이용한 아미노벤즈알데히드의 제조방법, 이를 이용한 화합물 및 이를 유효성분으로 포함하는 염증성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물 등에 관한 것이다. 본 발명에 따른 이리듐 촉매를 이용한 아미노벤즈알데히드계 화합물은 인터루킨-1β (IL-1β) 및/또는 종양괴사인자알파 (TNF-α)의 활성 평가를 통해 항염증 효과가 높음을 확인함으로써, 염증성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 유용하게 이용될 수 있을 것으로 기대된다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
C07C 235/84 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 2016R1A4A1011189
부처명 미래창조과학부
연구관리전문기관 한국연구재단
연구사업명 기초연구실지원사업
연구과제명 레이트스테이지 약물 최적화 연구실
기 여 율 1/2
주관기관 성균관대학교(자연과학캠퍼스)
연구기간 2017.03.01 ~ 2018.02.28
이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 2017R1A2B2004786
부처명 미래창조과학부
연구관리전문기관 한국연구재단
연구사업명 중견연구
연구과제명 단일단계 탄소-수소 변환을 통한 신규 아미노산의 합성 및 기능화 연구
기 여 율 1/2
주관기관 성균관대학교(자연과학캠퍼스)
연구기간 2017.03.01 ~ 2018.02.28

공지예외적용 : 있음

명 세 서

청구범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

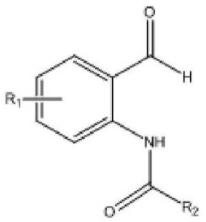
청구항 8

삭제

청구항 9

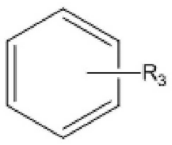
하기 화학식 6으로 표시되는 아미노벤즈알데히드계 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 염증성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물:

[화학식 6]



상기 식에서,

R_1은 수소; 할로겐; 니트로; 히드록시; 비치환되거나 할로젠이 치환된 C_1-C_4 알킬; 또는 C_1-C_4 알콕시이며;

R_2는 싸이오펜, 나프틸, 또는 

이며;

R_3는 니트로; 비치환되거나 할로젠이 치환된 C_1-C_4 알킬; 또는 C_1-C_4 알콕시이다.

청구항 10

제9항에 있어서,

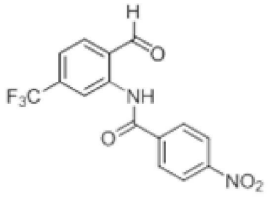
상기 조성물은 인터루킨-1β (IL-1β) 또는 종양괴사인자알파 (TNF-α)의 활성을 억제하는 것을 특징으로 하는, 염증성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 11

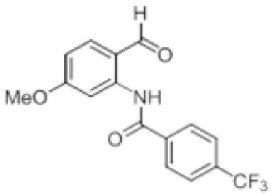
제9항에 있어서,

상기 아미노벤즈알데히드계 화합물은 하기 화학식 3ae 또는 화학식 4ac로 표시되는 화합물인 것을 특징으로 하는, 염증성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

[화학식 3ae]



[화학식 4ac]



발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 이리듐 촉매를 이용한 아미노벤즈알데히드의 제조방법, 이를 이용한 화합물 및 이를 유효성분으로 포함하는 염증성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물 등에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 전이금속 촉매 하에 C-H 결합 활성화를 통한 C-N 결합 형성 반응은 생체 활성질소 함유 헤테로사이클이 널리 알려짐으로서 유기 및 의약 화학분야에서 큰 관심을 가져왔다. 이 분야에서는 N-카르복실레이트, N-tosylate, 유기 아지드 및 디옥사졸론과 같은 다양한 N-아미드화 대용물이 C-H 아미드화 반응의 공급원으로 연구되어왔다. 한편, N-아실아지드는 열 및 광화학적 조건하에서 Curtius 재배열을 통해 쉽게 aryl isocynates로 전환될 수 있으나, 이에 대한 연구는 소홀하게 진행되었고, sp^2 C-H 결합의 직접적인 C-N 아미데이션 반응에 대한 연구가 보다 더 집중적으로 이루어졌다. Chang은 Ir (Ⅲ) 및 Ru (Ⅱ) 촉매 작용 하에서 아미드화 시약으로서 다양한 N-아실아지드를 갖는 아렌 및 알켄의 C-H 아미드화 반응에 대한 선구자적인 예를 보고했다.

[0003] 2-아미노벤즈알데히드는 퀴놀린, 아크리딘, 퀴놀리논, 디벤조나프티리딘, 벤즈옥사진-4-온 및 천연 네오크립톨파인(neocryptolepine)과 같은 다양한 헤테로 사이클의 구성을 위한 유비쿼터스 전구체로 이용되고 있으며, N이 치환된 ortho-아미노벤즈알데히드는 약제학적으로 적절한 인돌의 형성에 사용되고 있다.

[0004] 최근, 전이 금속에 대한 알데히드의 약한 배위능성으로 인해, 알디민은 ortho-작용기를 갖는 벤즈알데하이드를

제공하기 위한 대안적인 지시기 및 2차 아민 부가물을 유도하는 C-H 활성화 반응에서 친전자성 커플링 파트너로서 사용되고 있다.

선행기술문헌

비특허문헌

[0005] (비특허문헌 0001) Ryu, J.; Kwak, J.; Shin, K.; Lee, D.; Chang, S. J. Am. Chem. Soc. 2013, 135, 12861

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명자들은 Cp*Ir(III)촉매 하에 직접 아실아지드 유도체와 알디민 유도체를 커플링시켜 아미노벤즈알데히드계 화합물을 합성할 수 있음을 발견하였고, 합성된 상기 아미노벤즈알데히드계 화합물이 인터루킨-1β (IL-1β) 및/또는 종양괴사인자알파 (TNF-α)의 억제활성에 효과가 있으며, 항염증제인 덱사메타손(dexamethasone)과 경쟁할 수 있는 유망한 항염증 성질을 가짐을 밝혀냄으로써 본 발명을 완성하였다.

[0007] 따라서, 본 발명의 목적은 아미노벤즈알데히드계 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하는 것이다.

[0008] 본 발명의 다른 목적은 상기 아미노벤즈알데히드계 화합물의 제조방법을 제공하는 것이다.

[0009] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 아미노벤즈알데히드계 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 염증성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

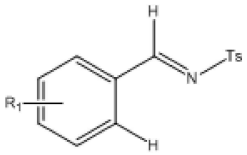
[0011] 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당업자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

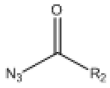
[0012] 상기와 같은 본 발명의 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 3aj 또는 화학식 6으로 표시되는 아미노벤즈알데히드계 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[0013] 또한, 본 발명은 용매 중에서 이리듐 촉매 및 첨가제의 존재 하에 하기 화학식 1의 화합물을 하기 화학식 2의 화합물과 반응시켜 직접적으로 하기 화학식 3aj 또는 화학식 6의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는, 아미노벤즈알데히드계 화합물의 제조방법을 제공한다.

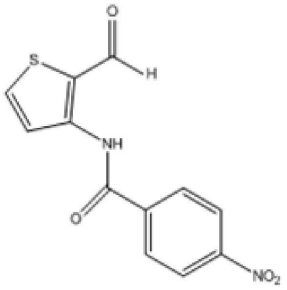
[0014] [화학식 1]

[0015] 

[0016] [화학식 2]

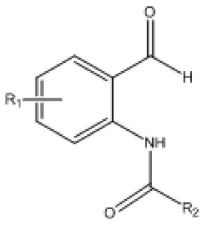
[0017] 

[0018] [화학식 3aj]



[0019]

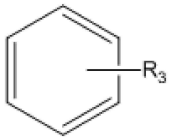
[0020] [화학식 6]



[0021]

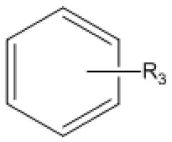
[0022] 상기 식에서,

[0023] R_1은 수소, 할로겐, 니트로, 히드록시, 치환 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_4 알콕시이며;

[0024] R_2는 싸이오펜, 나프틸, 또는  이며;

[0025] R_3는 니트로, 치환 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_4 알콕시이다.

[0026] 본 발명의 일실시예에 있어서, 상기 R_1은 수소, 메틸, 메톡시, 클로로, 니트로, 히드록시, 또는 CF_3이며;

[0027] R_2는 싸이오펜, 나프틸, 또는  이며;

[0028] R_3는 메톡시, 니트로, 또는 CF_3일 수 있다.

[0029] 본 발명의 다른 실시예에 있어서, 상기 이리듐 촉매는 이리듐 전구체와 리간드로부터 유도된 양이온성 이리듐 복합체인 것일 수 있고, 상기 첨가제는 $AgNTf_2$, LiOAc, NaOAc, KOAc, Li_2CO_3, $AgSbF_6$, 및 $AgNTf_2$로 이루어진 군에서 선택되는 것일 수 있으며, 상기 용매는 DCE, THF(tetrahydrofuran), 메탄올, 아세토니트릴, 및 톨루엔으로 이루어진 군에서 선택되는 것일 수 있다.

[0030] 본 발명의 또 다른 실시예에 있어서, 상기 반응은 비활성 또는 진공 분위기 하에서 1 내지 100℃의 온도로 1 내지 48시간 동안 수행되는 것일 수 있다.

[0031] 또한, 본 발명은 상기 아미노벤즈알데히드계 화합물의 제조방법에 의해 제조된 아미노벤즈알데히드계 화합물을 제공한다.

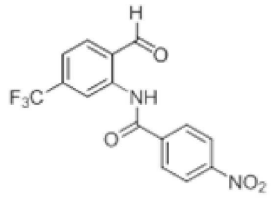
[0032] 또한, 본 발명은 상기 화학식 3aj 또는 화학식 6로 표시되는 아미노벤즈알데히드계 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 염증성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0033] 본 발명의 일실시예에서, 상기 염증성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물은 인터루킨-1β (IL-1β) 및/또

는 종양괴사인자알파 (TNF-α)의 활성을 억제하는 것일 수 있다.

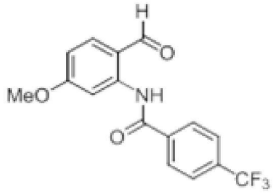
[0034] 본 발명의 다른 실시예에서, 상기 아미노벤즈알데히드계 화합물은 하기 화학식 3ae 또는 화학식 4ac로 표시되는 화합물일 수 있다.

[0035] [화학식 3ae]



[0036]

[0037] [화학식 4ac]



[0038]

[0039] 또한, 본 발명은 아미노벤즈알데히드계 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 약학적 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 염증성 질환의 예방 또는 치료방법을 제공한다.

[0040] 또한, 본 발명은 아미노벤즈알데히드계 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의, 염증성 질환의 예방 또는 치료용도를 제공한다.

발명의 효과

[0041] 본 발명에 따른 이리듐 촉매를 이용한 아미노벤즈알데히드계 화합물은 인터루킨-1β (IL-1β) 및/또는 종양괴사인자알파 (TNF-α)의 활성 평가를 통해 항염증 효과가 높음을 확인함으로써, 염증성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물로 유용하게 이용될 수 있을 것으로 기대된다.

도면의 간단한 설명

[0042] 도 1은 화합물 1b 내지 화합물 1k 중 선택된 하나의 화합물과 화합물 2a의 반응에 의해 생성된 아미노벤즈알데히드계 화합물을 나타낸 것이다.

도 2는 화합물 1a와 화합물 2b 내지 화합물 2g 중 선택된 하나의 화합물의 반응에 의해 생성된 아미노벤즈알데히드계 화합물을 나타낸 것이다.

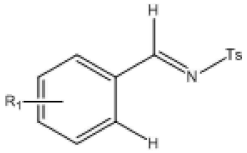
도 3은 본 발명의 제조방법에 의해 합성된 아미노벤즈알데히드계 화합물 및 덱사메타손의 항염증 활성 측정 결과를 나타낸 것이다.

도 4는 본 발명의 제조방법에 의해 합성된 화합물들의 화학식을 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

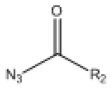
[0043] 본 발명은 용매 중에서 이리듐 촉매 및 첨가제의 존재 하에 하기 화학식 1의 화합물을 하기 화학식 2의 화합물과 반응시켜 직접적으로 하기 표 1에 표시되는 화합물을 제조하는 단계를 포함하는, 아미노벤즈알데히드계 화합물의 제조방법 및 상기 제조방법에 의해 제조된 아미노벤즈알데히드계 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[0044] [화학식 1]



[0045]

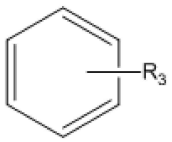
[0046] [화학식 2]



[0047]

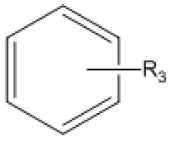
[0048] 상기 식에서,

[0049] R_1은 수소, 할로겐, 니트로, 히드록시, 치환 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_4 알콕시일 수 있으며;

[0050] R_2는 싸이오펜, 나프틸, 또는  일 수 있고;

[0051] R_3는 니트로, 치환 또는 비치환된 C_1-C_4 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C_1-C_4 알콕시일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

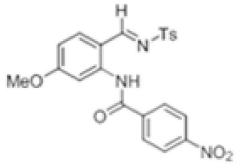
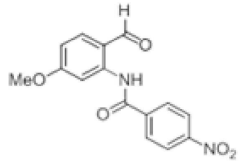
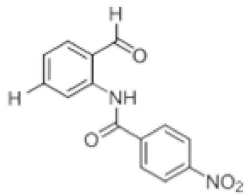
[0052] 보다 구체적으로, 상기 식에서, 상기 R_1은 수소, 메틸, 메톡시, 클로로, 니트로, 히드록시, 또는 CF_3일 수 있으며;

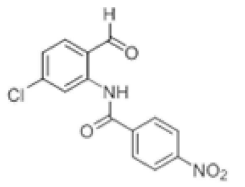
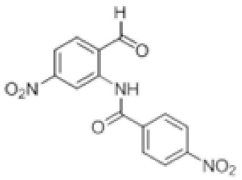
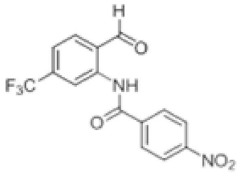
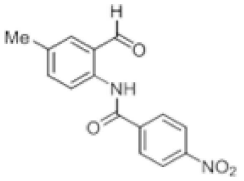
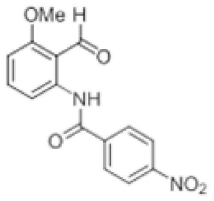
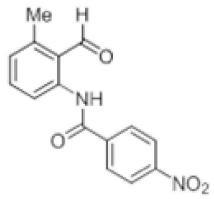
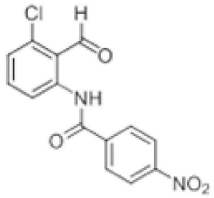
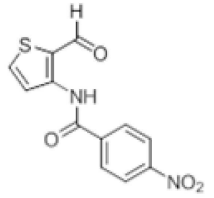
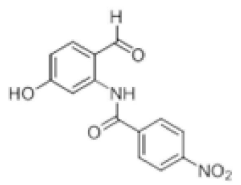
[0053] R_2는 싸이오펜, 나프틸, 또는  일 수 있고;

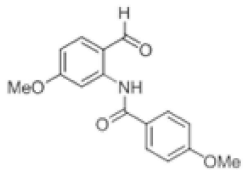
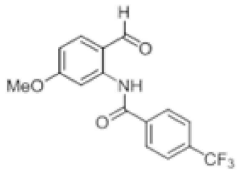
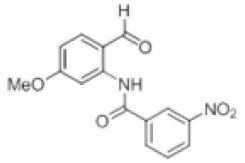
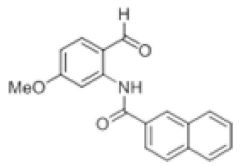
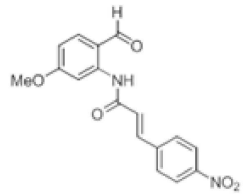
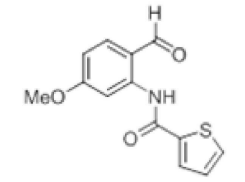
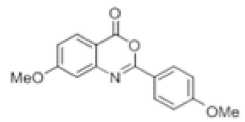
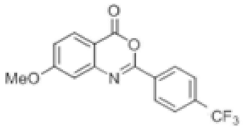
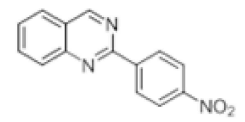
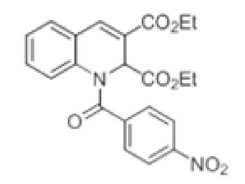
[0054] R_3는 메톡시, 니트로, 또는 CF_3일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

표 1

[0055]

화합물	화학식	명칭
3a		(*E*)-*N*-(5-메톡시-2-((토실이미노)메틸)페닐)-4-니트로벤즈아미드 (*E*)-*N*-(5-Methoxy-2-((tosylimino)methyl)phenyl)-4-nitrobenzamide
3aa		*N*-(2-포르밀-5-메톡시페닐)-4-니트로벤즈아미드 *N*-(2-Formyl-5-methoxyphenyl)-4-nitrobenzamide
3ab		*N*-(2-포르밀페닐)-4-니트로벤즈아미드 *N*-(2-Formylphenyl)-4-nitrobenzamide

3ac		*N*-(5-클로로-2-포르밀페닐)-4-니트로벤즈아미드 *N*-(5-Chloro-2-formylphenyl)-4-nitrobenzamide
3ad		*N*-(2-포르밀-5-니트로페닐)-4-니트로벤즈아미드 *N*-(2-Formyl-5-nitrophenyl)-4-nitrobenzamide
3ae		*N*-(2-포르밀-5-(트리플루오로메틸)페닐)-4-니트로벤즈아미드 *N*-(2-Formyl-5-(trifluoromethyl)phenyl)-4-nitrobenzamide
3af		*N*-(2-포르밀-4-메틸페닐)-4-니트로벤즈아미드 *N*-(2-Formyl-4-methylphenyl)-4-nitrobenzamide
3ag		*N*-(2-포르밀-3-메톨시페닐)-4-니트로벤즈아미드 *N*-(2-Formyl-3-methoxyphenyl)-4-nitrobenzamide
3ah		*N*-(2-포르밀-3-메틸페닐)-4-니트로벤즈아미드 *N*-(2-Formyl-3-methylphenyl)-4-nitrobenzamide
3ai		*N*-(3-클로로-2-포르밀페닐)-4-니트로벤즈아미드 *N*-(3-Chloro-2-formylphenyl)-4-nitrobenzamide
3aj		*N*-(2-포르밀싸이오펜-3-일)-4-니트로벤즈아미드 *N*-(2-Formylthiophen-3-yl)-4-nitrobenzamide
3ak		*N*-(2-포르밀-5-히드록시페닐)-4-니트로벤즈아미드 *N*-(2-Formyl-5-hydroxyphenyl)-4-nitrobenzamide

4ab		*N*-(2-포르밀-5-메톡시페닐)-4-메톡시벤즈아미드 *N*-(2-Formyl-5-methoxyphenyl)-4-methoxybenzamide
4ac		*N*-(2-포르밀-5-메톡시페닐)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드 *N*-(2-Formyl-5-methoxyphenyl)-4-(trifluoromethyl)benzamide
4ad		*N*-(2-포르밀-5-메톡시페닐)-3-니트로벤즈아미드 *N*-(2-Formyl-5-methoxyphenyl)-3-nitrobenzamide
4ae		*N*-(2-포르밀-5-메톡시페닐)-2-나프타미드 *N*-(2-Formyl-5-methoxyphenyl)-2-naphthamide
4af		(*E*)-*N*-(2-포르밀-5-메톡시페닐)-3-(4-니트로페닐)아크릴아미드 (*E*)-*N*-(2-Formyl-5-methoxyphenyl)-3-(4-nitrophenyl)acrylamide
4ag		*N*-(2-포르밀-5-메톡시페닐)싸이오펜-2-카르복사미드 *N*-(2-Formyl-5-methoxyphenyl)thiophene-2-carboxamide
5a		7-메톡시-2-(4-메톡시페닐)-4*H*-벤조[*d*][1,3]옥사진-4-원 7-Methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-4-one
5b		7-메톡시-2-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-4*H*-벤조[*d*][1,3]옥사진-4-원 7-Methoxy-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-4*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-4-one
5c		2-(4-니트로페닐)퀴나졸린 2-(4-Nitrophenyl)quinazoline
5d		디에틸1-(4-니트로벤조일)-1,2-디히드로퀴놀린-2,3-디카르복실레이트 Diethyl 1-(4-nitrobenzoyl)-1,2-dihydroquinoline-2,3-dicarboxylate

[0056] 본 발명에서 사용되는 용어 “약학적으로 허용가능한 염”은 화합물이 투여되는 유기체에 심각한 자극을 유발하지 않고 화합물의 생물학적 활성과 물성들을 손상시키지 않는 화합물의 형태를 의미한다.

[0057] 본 발명의 일실시예에서는, 상기 이리듐 촉매는 이리듐 전구체와 리간드로부터 유도된 양이온성 이리듐 복합체

일 수 있고, 상기 첨가제는 $AgNTf_2$, LiOAc, NaOAc, KOAc, Li_2CO_3, $AgSbF_6$, 및 $AgNTf_2$로 이루어진 군에서 선택되는 것일 수 있으며, 상기 용매는 DCE, THF(tetrahydrofuran), 메탄올, 아세토니트릴, 및 톨루엔으로 이루어진 군에서 선택되는 것일 수 있고, 상기 반응은 비활성 또는 진공 분위기 하에서 1 내지 100℃의 온도로 1 내지 48 시간 동안 수행되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다(실시예 1 내지 실시예 39 참조).

[0058] 또한, 본 발명은 아미노벤즈알데히드계 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 염증성 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0059] 본 발명에서 사용되는 용어 "염증성 질환"은 만성 염증성 질환 또는 급성 염증성 질환일 수 있으며, 상기 만성 염증성 질환은 노화, 동맥경화, 만성 신질환, 관절염, 천식, 대사성 증후군, 비만, 치매, 치주염 및 암 등 만성 퇴행성 염증 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 것이 바람직하나, 이에 제한되지 않는다. 또한, 상기 급성 염증성 질환은 복막염, 위염, 장염, 간염, 췌장염, 비염 등 세균 감염에 의한 박테리아톡신(LPS)에 의해 유발되는 염증성 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 것이 바람직하나, 이에 제한되지 않는다.

[0060] 본 발명의 일실시예에서는, 상기 아미노벤즈알데히드계 화합물이 RAW264.7 세포에서 염증성 사이토카인인 인터루킨-1β (IL-1β) 및/또는 종양괴사인자알파 (TNF-α)의 활성을 억제하는 효과가 항염증제인 덱사메타손보다 우수하다는 점을 확인하였다(실시예 40 참조).

[0061] 본 발명의 아미노벤즈알데히드계 화합물은 약학적으로 허용 가능한 첨가제를 더 포함할 수 있으며, 이때 약제학적으로 허용 가능한 첨가제로는 전분, 젤라틴화 전분, 미결정셀룰로오스, 유당, 포비돈, 콜로이달실리콘디옥사이드, 인산수소칼슘, 락토스, 만니톨, 엿, 아라비아고무, 전호화전분, 옥수수전분, 분말셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 오파드라이, 전분글리콜산나트륨, 카르나우바 납, 합성규산알루미늄, 스테아린산, 스테아린산마그네슘, 스테아린산알루미늄, 스테아린산칼슘, 백당, 덱스트로스, 소르비톨 및 탈크 등이 사용될 수 있다. 본 발명에 따른 약학적으로 허용 가능한 첨가제는 상기 조성물에 대해 0.1 내지 90 중량부 포함되는 것이 바람직하나, 이에 제한되지 않는다.

[0062] 즉, 본 발명의 조성물은 실제 임상 투여 시에 경구 및 비경구의 여러 가지 제형으로 투여될 수 있는데, 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제될 수 있다. 경구투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형 제제는 아미노벤즈알데히드계 화합물 조성물에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(Calcium carbonate), 수크로스(Sucrose), 락토오스(Lactose) 또는 젤라틴 등을 섞어 조제될 수 있다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스티레이트 탈크 같은 윤활제들도 사용될 수 있다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제 및 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성 용제, 현탁제, 유제, 동결 건조 제제, 좌제가 포함될 수 있다. 비수성 용제, 현탁 용제로는 프로필렌글리콜(Propylene glycol), 폴리에틸렌글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텝솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.

[0063] 본 발명의 조성물은 목적하는 방법에 따라 경구 투여하거나 비경구 투여할 수 있으며, 비경구 투여시 피부 외용 또는 복강 내 주사, 직장 내 주사, 피하주사, 정맥주사, 근육 내 주사 또는 흉부 내 주사 주입방식을 선택하는 것이 바람직하다.

[0064] 본 발명의 조성물의 투여량은 환자의 체중, 연령, 성별, 건강상태, 식이, 투여시간, 투여방법, 배설률 및 질환의 중증도에 따라 그 범위가 다양하며, 일일 투여량은 아미노벤즈알데히드계 화합물의 양을 기준으로 0.0001 내지 100 ㎎/㎏이고, 바람직하게는 0.001 내지 10 ㎎/㎏이며, 하루 1 내지 6 회 투여될 수 있다.

[0065] 상기 약학적으로 유효한 양이란 0.0001 내지 100 ㎎/㎏이고, 바람직하게는 0.001 내지 10 ㎎/㎏이며, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0066] 상기 개체는 척추동물이고 바람직하게는 포유동물이며, 그보다 바람직하게는 쥐, 토끼, 기니피크, 햄스터, 개, 고양이와 같은 실험동물이고, 가장 바람직하게는 침팬지, 고릴라와 같은 유인원류 동물이다.

[0067] 또한, 본 발명은 아미노벤즈알데히드계 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 약학적 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 염증성 질환의 예방 또는 치료방법을 제공한다.

[0069] 이하, 본 발명을 실시예에 의하여 상세히 설명한다.

[0070] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 하기 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

[0072] **[실시예 1~18]**

[0073] **반응조건을 달리한 본 발명에 따른 아미드화 인돌린 화합물의 제조**

[0074] 하기 반응식 1 및 표 2에서와같이, 촉매, 첨가제, 용매, 및 온도를 달리하여 압력 튜브에서 N-설포닐알디민(1a) 0.2 mmol과 아실아지드(2a) 0.3 mmol의 커플링 반응을 수행하였다. 수율은 칼럼 크로마토그래피로 분리하여 얻은 것을 측정하였다.

[0075] <반응식 1>

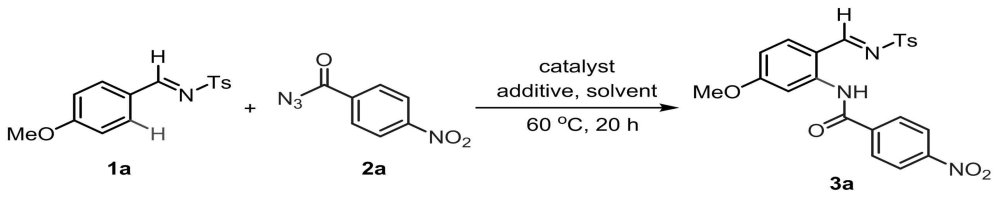
[0076] 

표 2

[0077]

실시예	촉매 (mol %)	첨가제 (mol %)	용매	수율 (%)
1	$[IrCp^*Cl_2]_2$ (2.5)	$AgSbF_6$ (10)	DCE	30
2	$[RhCp^*Cl_2]_2$ (2.5)	$AgSbF_6$ (10)	DCE	N.R.
3	$[Ru(p\text{-cymene})Cl_2]_2$ (2.5)	$AgSbF_6$ (10)	DCE	N.R.
4	$[CoCp^*(CO)I_2]$ (5)	$AgSbF_6$ (10)	DCE	N.R.
5	$[IrCp^*Cl_2]_2$ (2.5)	$AgNTf_2$ (10)	DCE	35
6	$[IrCp^*Cl_2]_2$ (2.5)		DCE	N.R.
7		$AgNTf_2$ (10)	DCE	N.R.
8	**$[IrCp^*Cl_2]_2$ (2.5)**	**$AgNTf_2$ (10), LiOAc (10)**	**DCE**	**85**
9	$[IrCp^*Cl_2]_2$ (2.5)	$AgNTf_2$ (10), NaOAc (10)	DCE	42
10	$[IrCp^*Cl_2]_2$ (2.5)	$AgNTf_2$ (10), KOAc (10)	DCE	53
11	$[IrCp^*Cl_2]_2$ (2.5)	$AgNTf_2$ (10), Li_2CO_3 (10)	DCE	57
12	$[IrCp^*Cl_2]_2$ (2.5)	$AgNTf_2$ (10), LiOAc (10)	MeOH	trace
13	$[IrCp^*Cl_2]_2$ (2.5)	$AgNTf_2$ (10), LiOAc (10)	MeCN	N.R.
14	$[IrCp^*Cl_2]_2$ (2.5)	$AgNTf_2$ (10), LiOAc (10)	toluene	N.R.
15	$[IrCp^*Cl_2]_2$ (2.5)	$AgNTf_2$ (10), LiOAc (10)	THF	trace
16	$[IrCp^*Cl_2]_2$ (1)	$AgNTf_2$ (5), LiOAc (10)	DCE	42
17	$[IrCp^*Cl_2]_2$ (2.5)	$AgNTf_2$ (10), LiOAc (10)	DCE	70
18	$[IrCp^*Cl_2]_2$ (2.5)	$AgNTf_2$ (5), LiOAc (10)	DCE	45

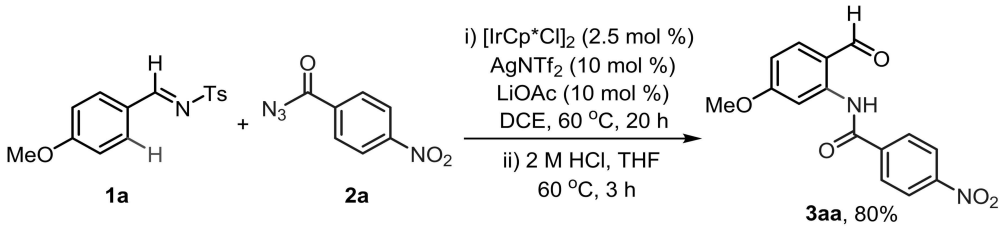
[0079] 그 결과, 상기 표 2에 나타난 바와 같이, $[IrCp^*Cl_2]_2$ 2.5 mol%의 촉매, $AgSbF_6$ 10 mol%의 첨가제, DCE 용매, 및 60℃의 온도 조건에서 20시간 동안 반응하여 ortho-아미드화 알디민 (3a)를 30 % 수율로 수득하였다(표 1, 실시예 1 참조). 그러나, Rh (III), Ru (II) 및 Co (III)와 같은 다른 촉매를 사용하는 경우(표 1, 실시예 2 내지 4 참조), 반응이 진행되지 않았다. 상기 실시예 1의 조건에서 첨가제를 $AgNTf_2$로 바꿈으로서 화합물 3a의 수율(35%)이 약간 증가함을 확인하였다(표 1, 실시예 5 참조). 또한, 상기 화합물 1a와 화합물 2의 커플링 반응에 Ir (III) 촉매 및 은 첨가제($AgNTf_2$)가 필수적임을 상기 표 2의 실시예 6 및 실시예 7을 통해 확인하였다. 상기 실시예 5의 조건에서 첨가제 LiOAc 10 mol%를 추가한 경우, 화합물 3a의 수율이 85%로 나타났으나(표 1, 실시예

8 참조), NaOAc, KOAc 및 Li_2CO_3와 같은 다른 첨가제를 추가한 경우에는 상기 실시예 8의 조건보다 수율이 낮음을 확인하였다(표 1, 실시예 9 내지 11 참조). 더불어, 상기 실시예 8의 조건에서 용매를 바꾸어 화합물 3a의 수율을 확인한 결과, DCE 용매를 사용하는 것이 가장 효과적이라는 점을 확인하였다(표 1, 실시예 8, 및 실시예 12 내지 15 참조). 한편, 상기 실시예 8의 조건에서 촉매인 $[IrCp^*Cl_2]_2$를 1.0 mol%으로 감소시킨 경우 화합물 3a를 42% 수율로 수득할 수 있음을 확인하였고(표 1, 실시예 16 참조), 반응 온도를 80 ℃로 한 경우(표 1, 실시예 17 참조)와 실온으로 한 경우(표 1, 실시예 18 참조) 수율의 차이가 있음을 확인함으로써, 반응 온도가 아미드화 반응에 중요하다는 것을 확인하였다.

[0081] **[실시예 19]**

[0082] 하기 반응식 2와 같이, 산성 가수 분해 조건하에서 2-아미노벤즈알데히드(3aa)를 in-situ 형성하였다. 수율은 칼럼 크로마토그래피로 분리하여 얻은 것을 측정하였다.

[0083] <반응식 2>



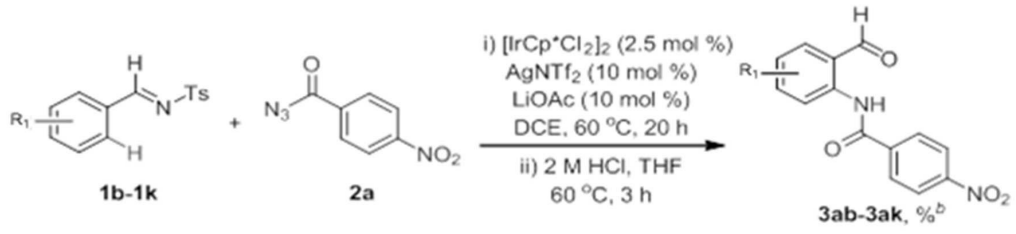
[0084]

[0085] 반응조건의 스크리닝 후, THF와 2M HCl로 60℃에서 3시간 동안 반응혼합물을 처리한 결과, 2-아미노벤즈알데히드(3aa)를 80% 수율로 수득하였다.

[0087] **[실시예 20~29]**

[0088] 알디민의 기질 범위를 최적의 반응 조건에서 조사하였다. 보다 구체적으로, 하기 반응식 3과 같이, 0.2 mmol의 화합물 1b 내지 화합물 1k와 아실 아지드(2a) 0.3 mmol를 오븐건조 및 밀봉된 튜브에서 $[IrCp^*Cl_2]_2$ 2.5 mol%의 촉매, $AgNTf_2$ 10 mol% 및 LiOAc 10 mol%의 첨가제, DCE 1 ml의 용매, 및 60℃의 온도 조건에서 20시간 동안 커플링 반응을 수행하였다. 이어서, 2 M HCl (1 mL) 및 THF (2 mL)를 생성 된 반응 혼합물에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 60 ℃에서 3 시간 동안 교반한 후 실온으로 냉각시키고, 포화 $NaHCO_3$ 용액 (1 mL)으로 켄칭시켜 pH 7이 되게 한 다음, EtOAc (2 x 10 mL)로 추출하였다. 유기층을 $MgSO_4$을 통해 건조시키고, 여과한 후, 진공 하에 농축시켰다. 수율은 칼럼 크로마토그래피로 분리하여 얻은 것을 측정하였다.

[0089] <반응식 3>



[0090]

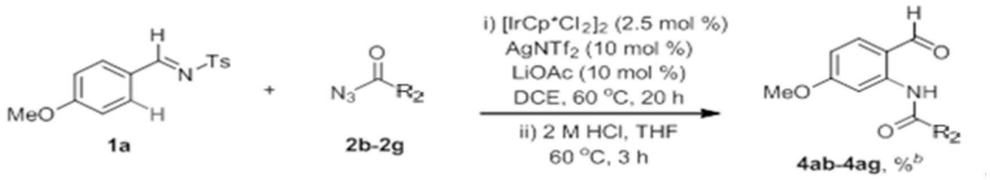
[0091] 그 결과, 도 1에 나타난 바와 같이, 파라-치환된 알디민 화합물 1b 내지 화합물 1e는 적당한 ortho-아미노벤즈알데히드 화합물 3ab 내지 화합물 3ae를 60% 내지 79%의 수율로 얻을 수 있는 양호한 반응성을 나타내는 것으로 확인하였다. 메타-치환된 알디민 1f와 아실 아지드(2a)의 커플링 반응은 입체적으로 덜 혼잡한 위치에서 우선적으로 발생하여 단일위치 이성질체로 아미드화된 화합물 3af를 수득하였다. 또한, ortho-치환 알디민 화합물 1g 내지 화합물 1i 및 헤테로시클릭 알디민 화합물 1j는 상기 반응조건하에서 상대적으로 감소된 반응성을 나타냄을 확인하였다. 히드록시기를 가지는 알디민 화합물 1k와 아실아지드(2a)의 커플링 반응에 의해 화합물 3ak를 30% 수율로 수득하였다.

[0093] **[실시예 30~35]**

[0094] N-아실 아지드의 기질 범위를 최적의 반응 조건에서 조사하였다. 보다 구체적으로, 하기 반응식 4와 같이, 0.2

mmol의 N-설포닐알디민(1a)과 0.3 mmol의 N-아실아지드 화합물 2b 내지 화합물 2g를 오븐건조 및 밀봉된 튜브에서 $[IrCp^*Cl_2]_2$ 2.5 mol%의 촉매, $AgNTf_2$ 10 mol% 및 LiOAc 10 mol%의 첨가제, DCE 1 ml의 용매, 및 60℃의 온도 조건에서 20시간 동안 커플링 반응을 수행하였다. 이어서, 2 M HCl (1 mL) 및 THF (2 mL)를 생성된 반응 혼합물에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 60 ℃에서 3 시간 동안 교반한 후 실온으로 냉각시키고, 포화 $NaHCO_3$ 용액(1 mL)으로 켄칭시켜 pH 7이 되게 한 다음, EtOAc (2 x 10 mL)로 추출하였다. 유기층을 $MgSO_4$을 통해 건조시키고, 여과한 후, 진공하에 농축시켰다. 수율은 칼럼 크로마토그래피로 분리하여 얻은 것을 측정하였다.

[0095] <반응식 4>



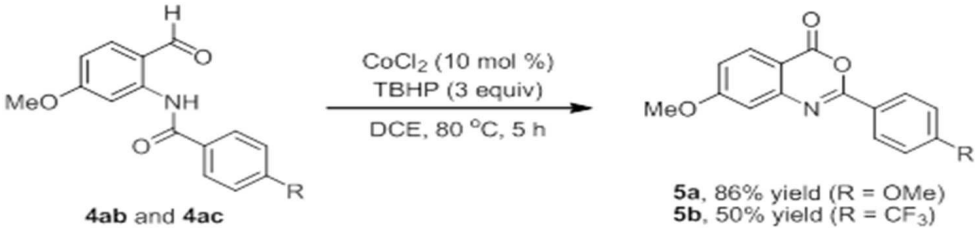
[0096]

[0097] 그 결과, 도 2에 나타난 바와 같이, 파라-치환 및 메타-치환된 아로일아지드 화합물 2b 내지 화합물 2d는 양호한 반응성을 나타내어 좋은 수율(54% 내지 80%)로 ortho-아미노벤즈알데히드 유도체 화합물 4ab 내지 화합물 4ad를 수득하였다. 반면, 나프틸구조를 포함하는 아실아지화물 2e는 상대적으로 반응성이 감소되어 화합물 4ae를 21% 수율로 수득하였다. 신나모일아지드 화합물 2f를 통하여 α,β-불포화아미드 화합물 4af를 78% 수율로 수득할 수 있어, 최적화된 반응조건하에서 높은 반응성을 가짐을 확인하였다. 또한, 헤테로사이클릭 N-아실아지드 화합물 2g를 N-설포닐알디민(1a)과 결합시켜 적절한 ortho-아미노벤즈알데히드 화합물 4ag를 48%의 수율로 수득하였다.

[0099] **[실시예 36~39]**

[0100] N-(2-포르밀페닐)아미드 유도체의 합성 유용성을 확인하기 위하여, 하기 반응식 5와 같이, 화합물 4ab와 4ac의 $CoCl_2$ / TBHP 매개 분자 내 산화-환-화를 수행하였다. 보다 구체적으로, 0.2 mmol의 화합물 4ab 또는 화합물 4ac가 있는 DCE 1ml 를 넣은 오븐건조 및 밀봉된 튜브에 $CoCl_2$(10 mol%)와 TBHP (300 mol%)를 공기 중에서 첨가한 반응 혼합물을 80℃에서 5시간 동안 교반하였다. 그 후 생성된 혼합물을 냉각시키고, EtOAc 3 mL로 희석하고 진공 농축시킨다. 수율은 칼럼 크로마토그래피로 분리하여 얻은 것을 측정하였다.

[0101] <반응식 5>

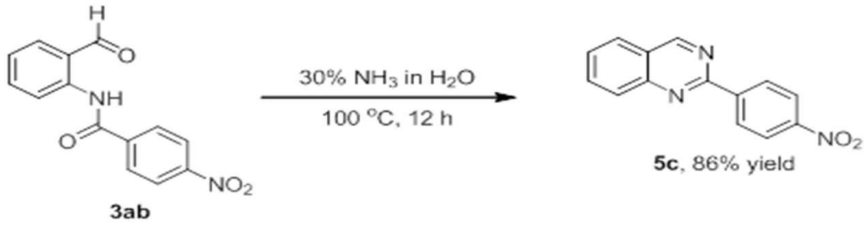


[0102]

[0103] 그 결과, 4*H*-1,3-벤즈옥사진-4-원 화합물 5a 및 화합물 5b를 각각 86% 및 50% 수율로 수득하였다. 상기 4*H*-1,3-벤즈옥사진-4-원 화합물은 키모트립신, 인간 백혈구 엘라스타제 및 세린 프로테아제 등의 선택적 억제제와 같이 생리학 및 약학적으로 중요한 분자에서 발견되는 화합물이다.

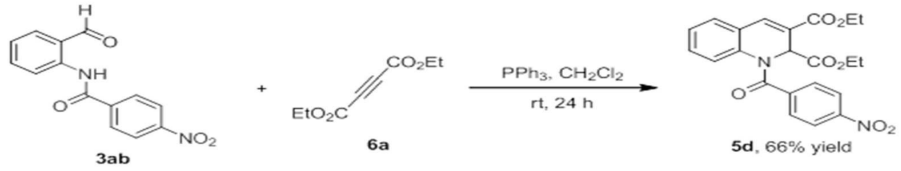
[0104] 합성상 아미드화합물의 적용가능성을 더욱 강조하기 위해, 하기 반응식 6 및 반응식 7과 같이, 퀴나졸린 및 1,2-디히드로퀴놀린 유도체를 응용하였다.

[0105] <반응식 6>



[0106]

[0107] <반응식 7>



[0108]

[0109] 보다 구체적으로, 화합물 5c 합성의 경우, 0.2 mmol의 화합물 3ab와 1 ml의 물을 넣은 오븐건조 및 밀봉 된 튜브에 30 % 암모니아 용액(1 mL)을 첨가한 반응혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고 EtOAc (2 x 2 mL)로 추출하였다. 유기층을 $MgSO_4$을 통해 건조시키고, 여과한 후, 진공 하에 농축시켰다. 수율은 칼럼 크로마토그래피로 분리하여 얻은 것을 측정하였다. 또한 화합물 5d의 합성의 경우, 1mL의 CH_2Cl_2에서 충분히 교반된 0.2 mmol의 화합물 3ab와 0.2 mmol의 트리페닐포스핀(triphenylphosphine)을 0 ℃에서 10분 동안 0.2 mmol의 디에틸 아세틸렌디카르복실레이트(diethyl acetylenedicarboxylate) 6a와 1ml의 디클로로메탄 혼합물에 방울방울 넣어준다. 반응물을 상온에서 24시간 교반시켜 생성된 혼합물을 EtOAc (1 mL)로 희석하고 진공 하에 농축시켰다. 수율은 칼럼 크로마토그래피로 분리하여 얻은 것을 측정하였다.

[0110] 그 결과, ortho-아미노벤즈알데히드 화합물 3ab를 30% 암모니아수와 물에서 반응 시켰을 때 2-아릴 퀴나졸린 화합물 5c는 Bischler 고리화 반응을 통해 86%의 수율로 수득하였다(반응식 6 참조). 또한, ortho-아미노벤즈알데히드 화합물 3ab는 내부 알카인 화합물 6a와 결합하여 비닐트리페닐포스포니움염에 의해 매개되는 분자 내 Wittig 반응을 통해 1,2-디히드로퀴놀린 화합물 5d를 66% 수율로 수득하였다(반응식 7 참조).

[0112] **실시예 40. ortho-아미드화 벤즈알데히드 및 4*H*-1,3벤즈옥사진-4-원 (5a 및 5b)의 항염증 활성 확인**

[0113] 상기 실시예 19 내지 39에 따라 합성된 ortho-아미드화 벤즈알데히드 (화학식 3aa 내지 화학식 3ak 및 화학식 4ab 내지 화학식 4ag) 및 4*H*-1,3벤즈옥사진-4-원 (화학식 5a 및 5b)에 항염증 활성이 있는지 확인하기 위하여 리포폴리사카라이드(LPS) - 자극 된 RAW264.7 세포에 주입하여 인터루킨-1β (IL-1β) 및 종양괴사인자알파(TNF-α)의 억제활성을 측정하였다. 보다 구체적으로, Murine RAW 264.7 macrophage cell line은 American Type Culture Collection (ATCC)에서 얻었고 10 % 소태아혈청, 1% 페니실린 - 스트렙토마이신이 첨가된 Dulbecco's modified Eagle's 배지 (DMEM)에서 37 ℃, 5% CO_2를 함유한 가습 분위기에서 배양하였다. 세포 생존력은 3-[4,5-디메틸티아졸-2-일]-2,5 디페닐 테트라졸리움 브로마이드(MTT) 환원분석으로 측정하였다. RAW264.7 세포는 웰 당 1 x 10^4 세포의 밀도로 96-웰 플레이트에서 하룻밤 예비 배양하였다. 24 시간 후, 세포를 다양한 농도의 상기 실시예 19 내지 39에서 합성한 화합물로 24 시간 동안 전처리하였다. 이어서, 배지를 제거하고 MTT를 각각의 웰에 0.5 mg / mL의 최종농도로 첨가하였다. 세포를 37 ℃에서 4 시간 동안 배양하고, 상등액을 제거한 후, 각각의 웰에 디메틸 설폭사이드(dimethyl sulfoxide)를 첨가하였다. 광학밀도는 마이크로 플레이트 판독기를 사용하여 540 nm에서 측정하였다. 웨스턴 블롯 분석을 위하여 상기 실시예 19 내지 39에서 합성한 화합물로 전처리한 RAW 264.7 세포를 LPS (1 μg / mL)로 24 시간 동안 자극한 후, 세포를 얼음 위에서 수확하였고, 빙냉 PBS를 사용하여 2회 세척한 후, 프로테아제 억제제가 보충된 용해 완충액에 현탁하였다. 얼음에서 25 분 동안 배양한 후, 세포 추출물을 4 ℃에서 5 분간 원심분리 (12,000 rpm)하여 세포 단백질을 얻었고, BCA 단백질 분석법을 사용하여 정량화하였다. 단백질 샘플을 SDS-폴리아크릴아미드 겔(PAGE)로 분리하고 폴리비닐리덴디플루오라이드 (PVDF) 멤브레인으로 전기-전사한 다음, 특정 항체와 하이브리드화하였다. 웨스턴 블롯은 단백질 로딩의 차이를 보정하기 위해 β-액틴을 사용하여 표준화하였다. 단백질 밴드의 강도는 Image J 소프트웨어를 사용하여 농도계로 정량화하였다. LPS-자극된 세포와 비교하여 화합물의 억제 % 값을 나타내었다. 항염증제로서

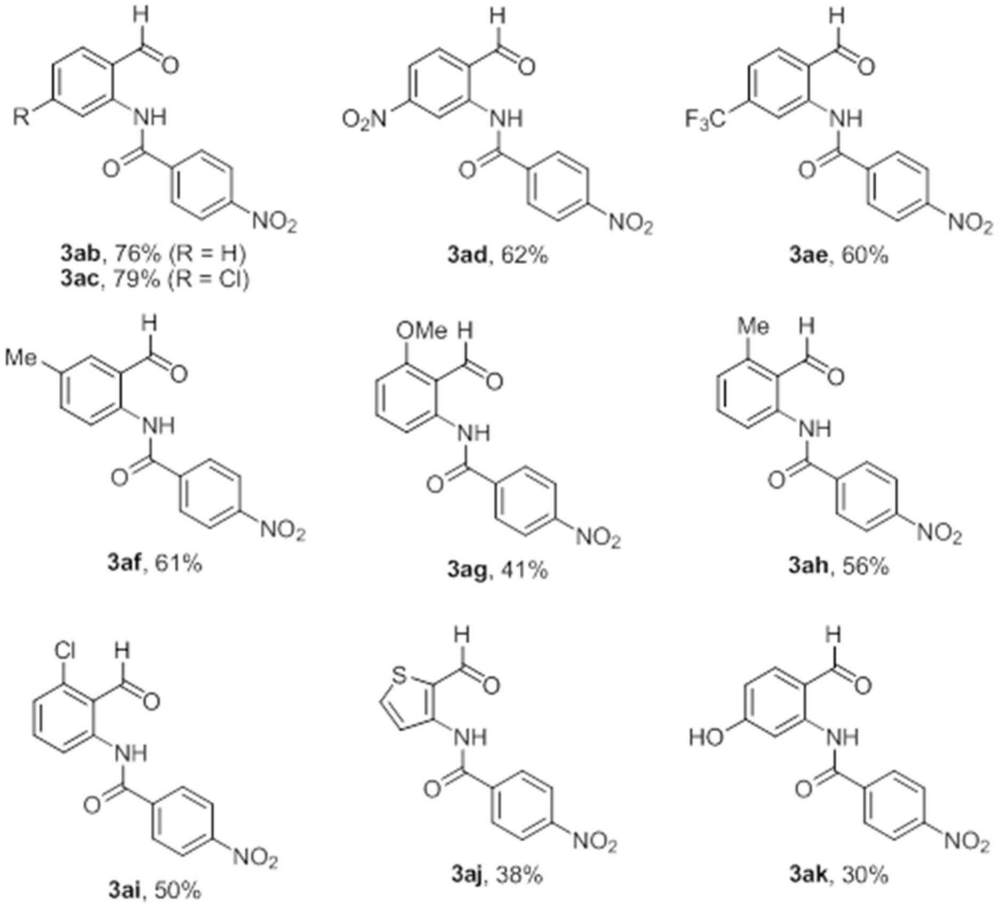
덱사메타손(dexamethasone)을 양성대조군으로 선택하였다.

[0114] 그 결과, 도 3에 나타난 바와 같이, 화합물 3ac 내지 화합물 3af, 화합물 4ab 및 화합물 4ac는 IL-1β에 대하여 덱사메타손과 비슷한 억제 활성을 나타냈으며, 화합물 4ad 및 화합물 4ag는 양성 대조군보다 약 2배 강한 억제 활성을 나타냄을 확인하였다. 또한, 화합물 3ac, 화합물 3ae 내지 3ag, 화합물 3aj, 화합물 3ak, 화합물 4ab, 및 화합물 4ac는 양성 대조군보다 높은 TNF-α 억제 활성이 나타나는 것을 확인하였고, 특히, 화합물 3ae 및 화합물 4ac는 IL-1β 및 TNF-α 둘 모두에 대해 강력한 억제 활성을 가짐을 확인하였다.

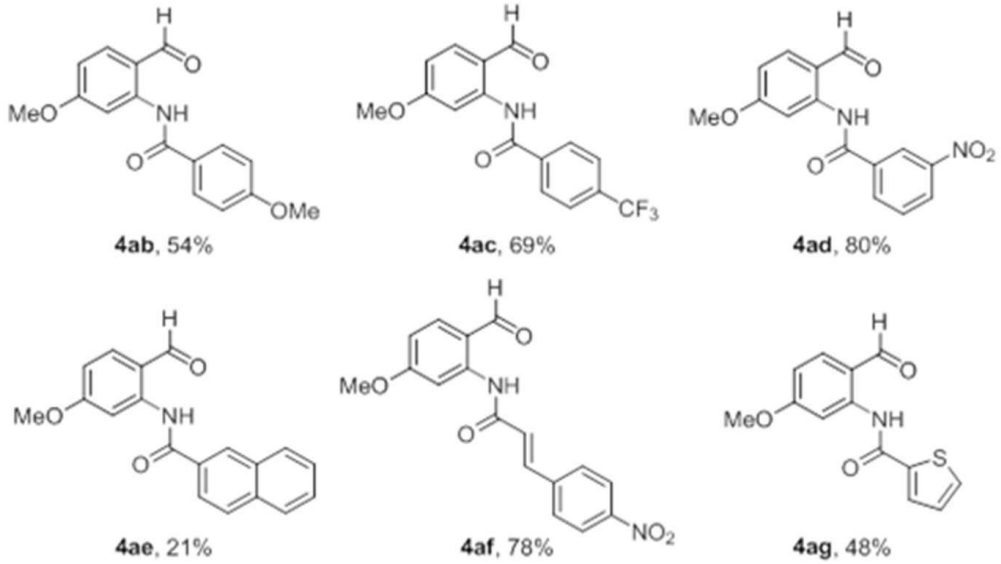
[0116] 상기 진술한 본 발명의 설명은 예시를 위한 것이며, 본 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다.

도면

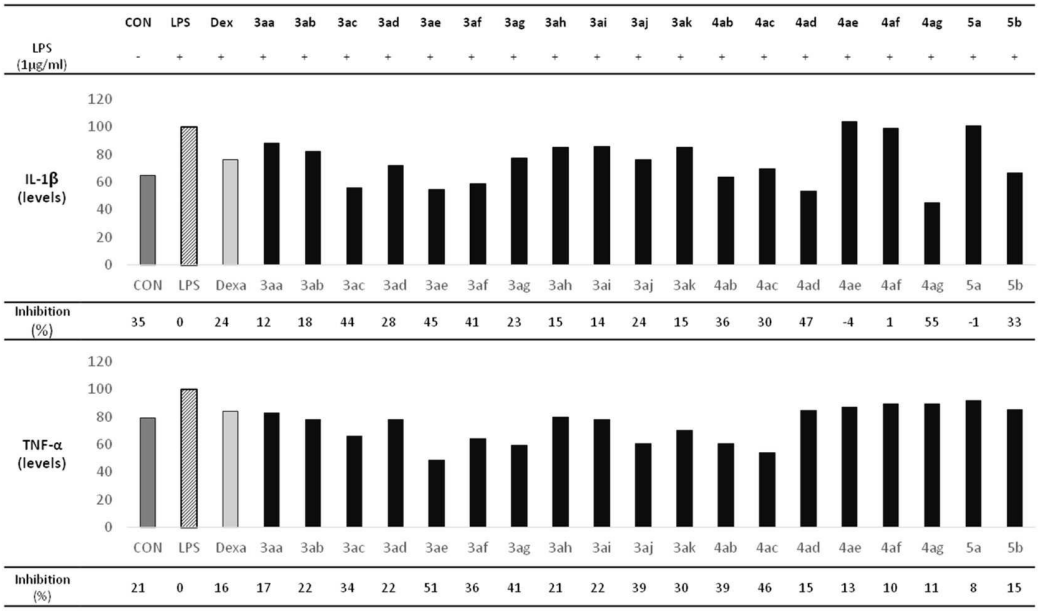
도면1



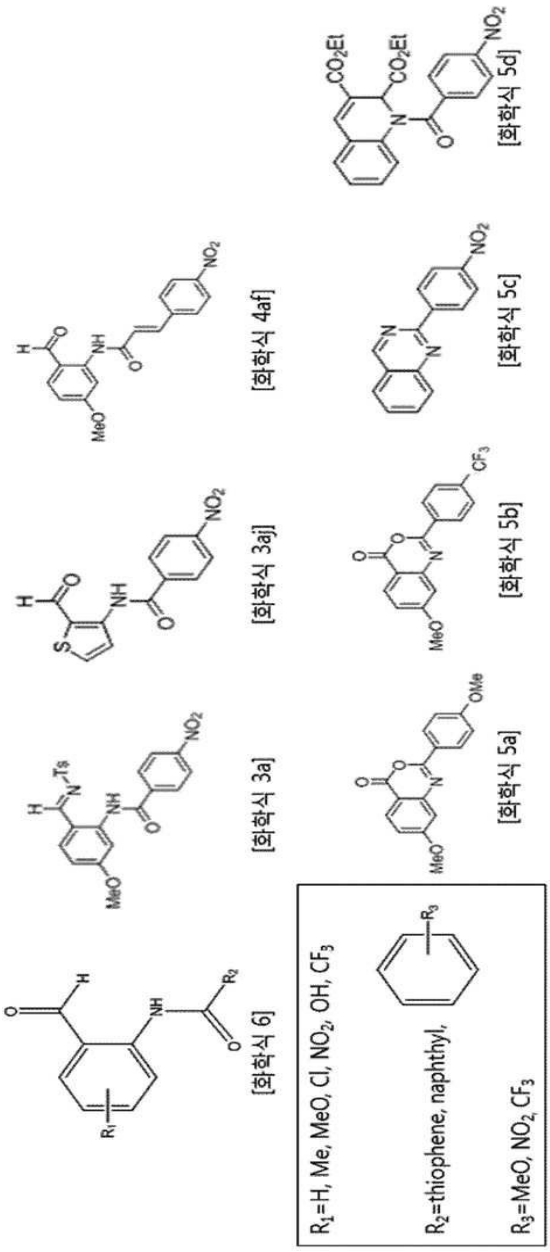
도면2


MeO
NH
OMe
4ab, 54%
CF3
4ac, 69%
NO2
4ad, 80%
4ae, 21%
4af, 78%
S
4ag, 48%

도면3


CON LPS Dex 3aa 3ab 3ac 3ad 3ae 3af 3ag 3ah 3ai 3aj 3ak 4ab 4ac 4ad 4ae 4af 4ag 5a 5b
LPS (1μg/ml) - +
IL-1β (levels)
120
100
80
60
40
20
0
Inhibition (%) 35 0 24 12 18 44 28 45 41 23 15 14 24 15 36 30 47 -4 1 55 -1 33
TNF-α (levels)
Inhibition (%) 21 0 16 17 22 34 22 51 36 41 21 22 39 30 39 46 15 13 10 11 8 15

도면4


[화학식 6]
[화학식 3a]
[화학식 3aj]
[화학식 4af]
[화학식 5a]
[화학식 5b]
[화학식 5c]
[화학식 5d]
R1=H, Me, MeO, Cl, NO2, OH, CF3
R2=thiophene, naphthyl,
R3=MeO, NO2, CF3