

(19)대한민국특허청(KR) (12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl. 4
C07D 257/06

(45) 공고일자 1989년03월22일
(11) 공고번호 89-000663
(24) 등록일자

(21) 출원번호	특1984-0004339	(65) 공개번호	특1985-0001182
(22) 출원일자	1984년07월21일	(43) 공개일자	1985년03월16일
(30) 우선권주장	517,086 1983년07월22일 미국(US)		
(73) 특허권자	메렐 다우 파마슈티칼스 인코오포레이티드 그레이 디.스트리트 미합중국 오하이오 45215 신시내티 이스트 갈브레이드 로드 2110		
(72) 발명자	노튼 피. 피트 미합중국 인디애나 46260 인디애나 폴리스 웰든 레인 5710 샤암 선더 미합중국 인디애나 46260 인디애나 폴리스 하필드 드라이브 1701		
(74) 대리인	이병호		

심사관: 정진수 (책자공보 제1529호)

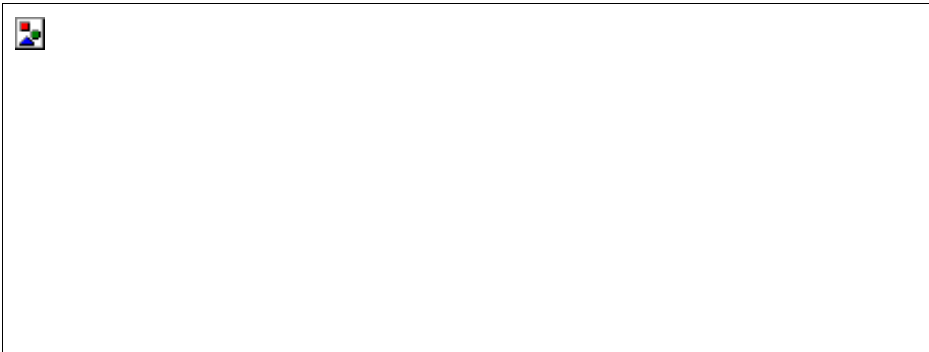
(54) 2-(포르밀아미노)-N-(1H-테트라졸-5-일)벤즈아미드 및 이의 제조 방법

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]2-(포르밀아미노)-N-(1H-테트라졸-5-일)벤즈아미드 및 이의 제조 방법[발명의 상세한 설명]본 발명은 2-아미노-N-(1H-테트라졸-5-일)벤즈아미드의 포르밀 유도체에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 다음 구조식(I)의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다.



그 외에도 본 발명은 약제학적으로 허용되는 염, 상기 화합물 및 이의 염의수화물에 관한 것이다. 본 명세서에서 사용되는 "약제학적으로 허용되는 염"이란 용어는 알칼리금속염과 같은 비독성 양이온 염(예: 나트륨 및 칼륨), 알칼리 토금속염(예: 칼슘, 마그네슘 또는 바륨), 암모니아와의 염, 및 유기 염기와 염[예를들면, 아민(예: 트리에틸아민, n-프로필아민 및 트리-n-부틸아민)]을 포함한다.

본 발명의 화합물은 2-아미노-N-(1H-테트라졸-5-일)벤즈아미드를 불활성 용매중에서 포르산 아세트산 무수물과 반응시켜 제조한다. 목적한 포르아미드는 용이하게 형성되며, 또한 표준방법을 이용하여 반응혼합물로 부터 분리 할 수 있다.

상기 방법에서 출발물질로서 사용하는 2-아미노벤즈아미드는 상응하는 2-니트로벤즈아미드의 알칼리성 용액을 촉매적 수소화하여 수득한다. 바람직한 촉매는 5%pd/c이며, 이와 유사한 촉매(예: pt/c)도 또한 사용할 수 있다. 출발 테트라졸은 1N 수산화나트륨 수용액에 용해시키는 것이 바람직하며, 필요한 경우, 이를 에탄올 또는 추가의 물로 희석시킬 수도 있다.

모두 표준 방법을 이용하여, 필요한 2-니트로벤즈아미드는 적절한 2-니트로 벤조일 클로라이드를 5-아미노테트라졸과 반응시켜 수득하며, 필요한 산 염화물은 상응하는 카복실산으로부터 수득한다.

상기에서 수득한 화합물은 테트라졸 최종 생성물을 수용액 또는 적절한 유기 용매(예: 메탄올 또는 에탄올)중에서 거의 동몰량의 적절한 염기와 반응시켜 약제학적으로 허용되는 염으로 전환시킨다. 염이 원래의 매질중에 불용성인 경우에는 여과와 같은 표준방법을 이

용하여 회수하며, 염이 그 매질 중에서 가용성인 경우에는 용매를 증발시키거나, 또는 염에 대한 비용매를 첨가하여 침전시킨다.

본 발명의 화합물은 항알레르기성 활성이 있다. 따라서 이들은 포유동물에서 항원 항체 반응과 관련되 질병을 치료하는데 유용하며, 또한 예를들어 외인성 천식, 고초열, 담마진, 습진 또는 과민성 피부염 등과 같은 알레르기성 질환 및 예를 들어 알레르기성 비염과 같은 상부 호흡기 질환을 치료하는데 특히 유용하다. 본발명 화합물은, 이들이 장기간 활성을 나타내므로 특히 유용하다. 이러한 활성은, 2-아미노 치환기상에 포르밀기가 없는 상응하는 화합물은 단기간 동안만 활성을 나타낸다는 점과 비교하여 놀랍다. 즉, 비록 아미노화합물이 투여 후에 활성을 나타낸다 할지라도, 이러한 활성은 빠르게 저하되므로 이러한 화합물의 가치는 다소 한정되어 있다.

본 발명의 화합물은 독립적인 치료제로서 또는 다른 치료제와의 혼합물로서 투여할 수 있다. 이들은 단독으로 투여할 수 있지만, 일반적으로 약제학적 조성물,를 들면, 적합한 약제학적 담체 또는 희석제와 활성제와의 혼합물의 형태로 투여한다. 이러한 조성물의 예에는 정제, 로젠즈, 캡셀, 분제, 에어로솔 분무제, 수성 또는 오일상 현탁액, 시럽, 엘릭서 및 주사용 수용액이 포함된다. 본 화합물은 경구투여하는 것이 가장 바람직하다.

물론 약제학적 조성물 및 약제학적 담체 또는 희석제의 특성은 예를 들어 경구 투여, 비경구투여 또는 흡입투여와 같이 원하는 투여경로에 좌우된다. 경구용 조성물은 정제 또는 캡셀 형태일 수 있고, 또한 예를 들어, 결합제(예 : 시럽, 아카시아, 젤라틴, 소르비톨, 트라가칸트 또는 폴리비닐 피롤리돈), 충전제((예 : 락토오스, 당, 옥수수 전분, 인산칼슘, 소르비톨 또는 글리신), 윤활제(예 : 스테아르산 마그네슘, 탈크, 폴리에틸렌 글리콜 또는 실리카), 봉해제(예 : 전분)또는 습윤제(예 : 나트륨 라우릴 설페이트)와 같은 통상의 부형제를 함유할 수 있다. 경구용 액상 제제는 수성 또는 오일상 현탁액, 용액, 유화액, 시럽, 엘릭서 등의 형태이거나, 또는 사용전에 물 또는 다른 적합한 배히클로 재구성하기 위한 무수 생성물로서 제시될 수 있다. 이러한 액상 제제는 예를 들어, 현탁제, 향미료, 희석제 또는 유화제와 같은 통상의 첨가제를 함유할 수 있다. 비경구투여 또는 흡입투여에 있어서, 통상의 약제학적 배히클과 본 발명 화합물의 용액 또는 현탁액은, 예를 들면, 흡입용 에어로솔 분무제, 정맥내 주사용 수용액 또는 근육내 주사용 오일상 현탁액으로서 사용할 수 있다. 본 발명의 화합물 무수 분말 형태의 활성 화합물이 폐와 직접 접촉하도록 흡입기 또는 다른 장치를 사용하여 투여할 수도 있다. 상술한 조성물은 문헌(참조 : Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania)에 기재된 바와 같은 공지의 기술로 제조할 수 있다.

본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물은 천식성 환자에게 활성 성분 약 1내지 1000mg의 단일경구 투여용량 또는 활성 성분 총량 약4000mg/일 이하의 중복경구 투여용량으로 투여할 수 있다. 흡입투여하는 경우에는 일반적으로 특정 화합물에 대한 통상적인 용량의 약 1/10정도로 더욱 낮은 용량이 투여된다. 그러나 이들 값은 단지 예시하는데 불과하며, 통상의 의사라면 예를들어 연령, 체중, 진단 증상의 심도 및 투여할 약제와 같은 인자들을 근거로하여 중환자에게도 가장 적합한 용량을 최종적으로 결정할 수 있을 것이다.

본 화합물의 항알레르기성 활성은 IgE가 개재된 래트의 수동 피부 아나필락시스(PCA)시험에 의해 입증된다. 이러한 시험은 일반적으로 알레르기성 활성을 정상적으로 측정하는데 있어서 가장 좋은 동물 모델의 하나로서 채택된다. 디나트륨 크로모글리게이트는 경구가 아닌 복강내에 투여될 경우에 활성이 있다. 방법은 다음과 같이 간단히 기술할 수 있다.

[PCA 시험법]1. 항혈청-문헌에 기재된 각종 표준방법을 이용하여 성숙한 후드 리스터종 또는 브라운 노르웨이종 래트에서 오브알부민에 대한 항혈청 반응체를 제조한다.

2. 동물-성숙한 숫컷 스프라그-도울리종 또는 암컷 위스타 교또종 래트를 시험에서 항혈청 수용체로서 사용한다. 이 동물에게 음식물과 물을 5내지 14일간 임의로 공급한다.

3. 감작화(感作化)-두개의 항혈청 희석액 100 μ l를 피하주사(양쪽 등에 1회 주사)하여 수용체 래트를 감작화 한다. 감작화는 항원 반응 전 48내지 72시간 동안 발생한다.

4. 시험화합물의 투여-매 시험화합물/희석액에 대하여 4내지 6마리의 동물을 사용한다. 화합물을 적절한 담체 용액중에 균질화시킨 다음, 항원 반응 5분전에 6mg/kg으로 복강내투여하거나, 또는 항원 반응 5내지 240분전에 100mg/kg으로 경구투여한다.

5. 항원 반응 및 반응평가-염수중의 오브알부민(에반스 블루용 염료의 0.5%용액중에 0.1내지 1.0mg)을 래트마다 정맥내 투여한다. 30분 후, 생성되는 PCA반응을 피부의 반응표면으로부터 평균지경 및 색강도로 측정한다. 시험 화합물 활성은 대조반응에 대한 억제율(%)로서 표시한다.

상기의 방법으로 시험하는 경우, 본 발명의 화합물은 복강내 및 경구에 모두 활성이 있다.

상술한 바와 같은 PCA시험에 있어서의 활성 이외에도, 본 발명의 화합물은 래트의 수동 복막 아나필락시스(PPA)시험에 있어서 히스타민의 방출도 또한 억제한다. 이러한 방법은 다음과 같이 간단하게 기술할 수 있다.

[PPA 시험법]1. 항혈청-본 시험에 있어서 오브알부민에 대한 반응체 항체는 성숙한 숫컷 B

$6D_2F_1$ 마우스에서 제조한다.

2. 동물-성숙한 숫컷 스프라그 도울리종 또는 암컷 위스타 교또종 래트를 항체 수용체로서 사용한다. 이 동물에게 음식물과 물을 5내지 14일간 임의로 공급한다.

3. 감작화-마우스의 적절한 염수 희석액 2Ml를 복강내 투여하여 수용체 래트를 감작화하며, 항-오브알부민 항혈청은 이전의 실험으로부터 측정한다. 감작화는 항원반응 2시간 전에 발생한다.

4. 시험 화합물의 투여-매 시험화합물/희석액에 대하여 5내지 10마리의 동물을 사용한다. 적합하다면 상기 화합물을 동량의 중탄산나

트롬과 염수중에 균질화시켜 용액화하고, 항원 반응전에 60 μ g으로 30초간 복강내투여 하거나, 또는 항원 반응 5내지 60분 전에 경구 투여한다.

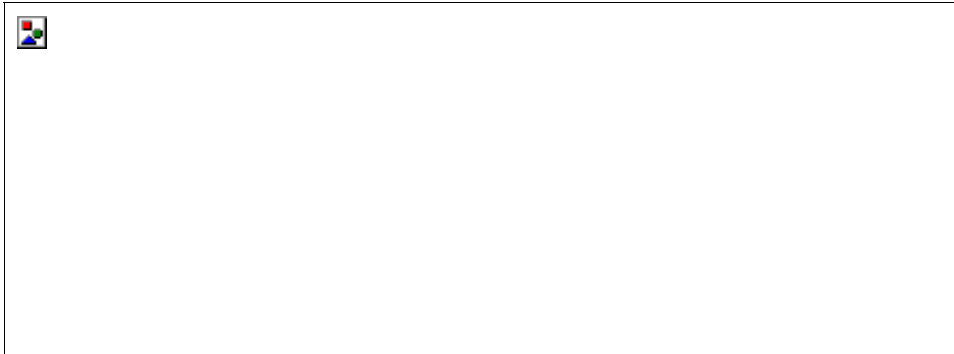
5. 항원반응 및 반응평가-개량한 타이로이드액 5M ℓ 중의 오브알부민 2mg을 복강내주사로 투여하고 5분 후에 동물은 치사시킨다. 복막 충격액을 수거하고 원심분리한다. 과염소산 침전시킨 다음, 원심분리하여 샘플로부터 단백질을 제거한다. 이어서 샘플의 히스타민 함량을 자동형광 시험으로 분석한다. 이어서 처리동물로부터의 복막 충격액의 히스타민 함량을 대조동물로부터의 충격액의 함량과 비교한다. 억제 효과는 히스타민 방출의 억제율(%)로서 표시한다.

다음의 실시예는 본 발명을 설명하는 것이며, 본 발명을 제안하려는 것이 아니다.

[실시에 1]테트라하이드로푸란 300M ℓ 및 물 15M ℓ 중의 5-아미노테트라졸 모노하이드레이트 10.3 g의 용액에 2-니트로벤조일 클로라이드 9.3 g을 가한다. 용액을 물 200M ℓ 로 희석하기 전에 30분간 방치하고, 냉장고에서 72시간 동안 저장한다. 형성된 고체를 여과로 분리하여 용점이 약 272 $^{\circ}$ 내지 273 $^{\circ}$ C (분해)인 2-니트로-N-(1H-테트라 졸-5-일)벤즈아미드를 수득한다.

[실시에 2]수성 1N 수산화나트륨 100M ℓ 및 에탄올 100M ℓ 중의 2-니트로-N-(1H-테트라졸-5-일)벤즈아미드 19g으로부터 용액을 제조한다. 0.5g의 5%pd/c촉매를 가하고, 수소흡수가 정지될때까지 1520mmHg 압력하에 파아르 장치에서 혼합물을 수소화한다.촉매를 여과로 제거하고, 여액은 수성 1N 염산으로 처리한다. 형성된 백색 고체를 여과로 분리하고, 건조시켜 용점이 약 253 $^{\circ}$ C 내지 254 $^{\circ}$ C인 2-아미노-N-(1H-테트라졸-5-일)벤즈아미드를 수득한다.

[실시에 3]디메틸포름아미드 30M ℓ 중의 2-아미노-N-(1H-테트라졸-5-일)벤즈아미드 4.7g의 용액에 질소하에 갖제조한 포름산 아세트산 무수물 4.7g을 가한다. 수분 이내에 형성된 침전물은 여과로 분리하고, 에테르로 세척하여 용점이 약 247 $^{\circ}$ 내지 248 $^{\circ}$ C인 2-(포르밀아미노)-N-(1H-테트라졸-5-일)벤즈아미드를 수득한다. 이러한 화합물의 구조식은 다음과 같다.



(57) 청구의 범위

청구항 1

2-아미노-N-(1H-테트라졸-5-일)벤즈아미드를 포름산 아세트산 무수물과 반응시킴을 특징으로하여 2-(포르밀아미노)-N-(1H-테트라졸-5-일)벤즈아미드 및 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제조하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 2-(포르밀아미노)-N-(1H-테트라졸-5-일)벤즈아미드를 제조하는 방법.

청구항 3

2-(포르밀아미노)-N-(1H-테트라졸-5-일)벤즈아미드 및 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 4

제3항에 있어서, 2-(포르밀아미노)-N-(1H-테트라졸-5-일)벤즈아미드인 화합물.