

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.³
C07D 211/46
A61K 31/445

(45) 공고일자 1982년08월31일
(11) 공고번호 특1982-0001541

(21) 출원번호	특1978-0002483	(65) 공개번호	
(22) 출원일자	1978년08월14일	(43) 공개일자	
(71) 출원인	닛본신야구 가부시기 가이사 모리시다 히로 무 일본국 교오도시 미나미구 잇쇼오인 니시노쇼오문 구찌쨌오 14반지		
(72) 발명자	마쯔무라 신고 일본국 교오도시 미나미구 잇쇼오인 니시노쇼오문 구찌쨌오 14반지 닛본신야구 가부시기 가이사내 에노모도 히로시 일본국 교오도시 미나미구 잇쇼오인 니시노쇼오문 구찌쨌오 14반지 닛본신야구 가부시기 가이사내 아오야기 요시아키 일본국 교오도시 미나미구 잇쇼오인 니시노쇼오문 구찌쨌오 14반지 닛본신야구 가부시기 가이사내 요시구니 요시아키 일본국 교오도시 미나미구 잇쇼오인 니시노쇼오문 구찌쨌오 14반지 닛본신야구 가부시기 가이사내 구라 고평헤이 일본국 교오도시 미나미구 잇쇼오인 니시노쇼오문 구찌쨌오 14반지 닛본신야구 가부시기 가이사내 야기 마사히로 일본국 교오도시 미나미구 잇쇼오인 니시노쇼오문 구찌쨌오 14반지 닛본신야구 가부시기 가이사내 시라하세 이찌로오 일본국 교오도시 미나미구 잇쇼오인 니시노쇼오문 구찌쨌오 14반지 닛본신야구 가부시기 가이사내		
(74) 대리인	이윤모		

심사관 : 김혜원 (책자공보 제720호)

(54) 치환 몰라노린 유도체의 제조방법

요약

내용 없음.

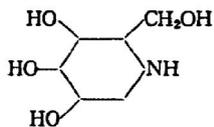
명세서

[발명의 명칭]

치환 몰라노린 유도체의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명자들은 우선 한약상백피(漢藥桑白皮) 중에서 아래식(B)에 나타난 물질을 천연계에서 처음 발견 분리하여, 몰라노린이라고 명명하고 보고했다. (야기씨등 : 일본 농예화학회지, 50권, 571(1976))



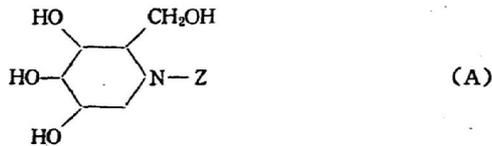
(B)

또 그후 본 발명자들은 몰라노린의 생리작용에 대해서 연구를 거듭한 결과, 몰라노린이 당부하(糖負荷) 동물의 혈당 상승을 억제한다고 하는, 의약품으로서 매우 유용한 작용을 가지고 있는 것을 발견하고, 몰라노린을 함유하는 혈당 상승 억제제를 발명하기에 이르러, 특허출원을 했다 (특개소 52-83951호).

그 후 본 발명자들은, 몰라노린의 신규 각종 유도체에 대해 광범위한 연구를 계속했던 결과, 마침내 몰라노린과 비교해서 10배의 활성을 갖는 일군의 신규 몰라노린 유도체를 발견하기에 이르러, 본 발명을 완성했다.

본 발명에 포함되는 신규 몰라노린 유도체는 어느것이냐 구조적으로 N-알킬 몰라노린 또는 N-알케닐 몰라노린으로써 특징지을 수 있고, 그 활성은 후에 상술하는 바와 같이, 어느것이냐 몰라노린 그것보다 훨씬 강력하다. 더구나 N-알킬 몰라노린중, 본 발명의 화합물보다도 더 간단한 구조를 갖이는 N-벤질 몰라노린 및 N-페네틸 몰라노린은, 본 발명의 N-알킬 몰라노린 보다도 그 활성이 훨씬 약하다. 즉 본 발명에 포함되는 물질, 환언하면 몰라노린의 질소원자와 페닐기와 사이의 사슬의 탄소원자수가 30이상의 것이 매우 강력한 활성을 나타낸다. 또, 질소원자와 페닐기와 사이에 3중 결합을 갖이는 N-알키닐 몰라노린 유도체, 예를들면 3-페닐-2-프로피닐몰라노린, 3-페닐-2-부티닐 몰라노린, 4-페닐-3-부티닐 몰라노린, 4-페닐-3-부리닐 몰라노린 등으로 대표되는 화합물은, 이와같이 강한 활성을 가지고는 있지만 공업적 제법상의 난점에서, 그 실용적 가치는 적다.

또, 다음의 (A) 식에 있어서,



페닐기 대신에 각종의 복소방향환기를 갖이는 물질군, 예를들면 프란, 티오펜, 피로울, 이미다조울, 피라조울, 티아조울, 옥사조울, 피리딘, 피리미딘, 피라다딘, 파라딘등의 산소, 질소, 유황을 함유하는 5 또는 6원의 복소 방향환기 및 이들을 함유하는 축합환기를 갖이는 물질군 중에도 같은 활성을 나타내는 것이 있다. 그러나 이들의 물질군의 합성은, 대체로는 본 명세서중에 기술한 방법과 같은 방법의 해가 능하지만, 일반적으로는 매우 곤란하며, 도저히 공업적으로 성립될 수 있다.

그런데, 본 발명에 포함되는 화합물의 10mg/kg을 설탕 2g/kg과 동시에 쥐에 경구투여하고, 60분후의 혈당 상승 억제율을 측정하면, 어느 것이냐 대략 100% 혹은 그 이상의 억제율을 나타낸다. 한편 몰라노린의 억제율은, 동일 실험 조건 하에 있어서는 겨우 28%에 지나지 않고, 또 N-벤질 몰라노린이나 N-페네틸 몰라노린에 이르러서는 반대로 각각 35%, 21%의 혈당 상승의 증강을 나타냈다.

제 1표에 본 발명에 포함되는 물질의 예를 들어, 그들 물질의 상술한 실험 조건하에 있어서의 혈당 상승 억제율을 나타낸다.

[표 1]

화합물 번호	Z	억 제 율 %
(I)	$-(CH_2)_4-$	127
(II)	$-(CH_2)_3-CH=CH-$	98
(III)	$-CH_2-CH=C(CH_3)-$	108
(IV)	$-CH_2-C(CH_3)=CH-$	80
(V)	$-CH_2-CH=C-$	98
(VI)	$-(CH_2)_3-CH=C-$	108
(VII)	$-(CH_2)_3-CH=C-$	117
(VIII)	$-(CH_2)_4-$	94
(IX)	$-CH_2-(CH=CH)_2-$	117
(X)	$-(CH_2)_3-CH=CH-$	98
(XI)	$-(CH_2)_3-CH=C(CH_3)-$	95

이와 같이, 본 발명에 포함되는 물질은 어느 것이냐 강한 혈당 상승 억제 작용을 갖고 있으며, 인간 및 동물의 과혈당 증상 및 과혈당에 기인하는 여러가지의 질환 예를들면, 당뇨병, 동맥경화증, 비만, 심장병, 위염, 위궤양, 십이지장궤양등의 예방 및 치료약으로서 매우 유용하다는 것은 말할것도 없다.

본 발명에 포함되는 물질은 어느것이냐 아직 문헌 미재의 신규물질이며, 예를들면 이하의 방법에 의해 합성할 수 있다.

우선 가장 일반적이고 또 유리한 방법은 몰라노린의 N-알킬화에 의한 방법이다. 즉 몰라노린은 예를 들면 물, 각종 알코올류, DMSO, DMF, 각종 세로솔브류(cellosolve 類), 글라임류(glyme 類), 디옥산등의 극성용매또는 그들의 혼합용매중, 혹은 그들과 벤젠, 헥산등의 무극성 용매와의 현탁매질 중에서 각종 시약으로서의 예를들면 알킬하라이드, 알케닐하라이드, 알킬술폰산에스텔, 알케닐인산의 활성 알킬기 또는 알케닐기 시약과 적당한 탈산제의 존재하에 반응시킴으로서 합성할 수가 있다. 활성에스텔등을 들 수

있다. 또, 수산기를 적당한 보호기, 예를 들면 아세틸기, 벤조일기, 벤질기, 테트라히드로 피라닐기등으로 보호한 몰라노린을 원료로하고, N-치환 반응후에 보호기를 탈리시켜서 목적물을 얻을 수도 있다. 또, 반응시약으로서 카르보닐기를 갖는 시약, 예를들면 알킬알데히드나 알케닐알데히드류를 사용하고, 소위 환원적 알킬화 또는 알케닐화 반응을 행하는 방법에 의해서도 합성할 수 있다. 이 경우의 환원 방법으로서의 접촉수소화 반응외에 각종의 수소화 금속 착체(金屬錯體) 환원제가 채용될 수 있다. 또, 이 환원적 알킬화나 알케닐화 반응에 의한 합성법을 노지리마이신 또는 그 유도체에 적용하고, 한꺼번에 환원과 알킬화나 알케닐화를 행하여 목적물을 얻을 수도 있다. 또, 우선 N-아실 몰라노린 유도체를 합성하여, 그들을 환원해서 N-알킬 유도체나 N-알케닐 유도체로 하는 방법에 의해서도 합성가능하다.

이하 실시예에 의해, 본 발명에 포함되는 물질의 예를들어 이들의 합성법과 물성을 나타낸다.

[실시예 1]

화합물 의 합성

몰라노린 3.26g을 메탄올, 25ml, DMF 25ml 의 혼합액에 가열 용해하고, 중탄산나트륨 5.0g 및 4-페닐부틸 브로미드 8.5g을 가해서 80° 에 4시간 계속해서 95° 로 2시간 가열 교반한다. 반응액을 물로 희석하여, 염산을 가해 산성으로 하고, 벤젠으로 세척 후 암모니아 알카리로서, n-부탄올로 추출한다. 수세후 부탄올을 제거하면 결정이 잔류한다. 아세톤으로 재결정한다. 융점 118-119° C

수율 2.91g $[\alpha]_D^{24} = -19.0^\circ$ (메탄올)

p-톨루엔술폰산염 : 이소프로판올로 재결정. 융점 163-164°C $[\alpha]_D^{24} = -4^\circ$ (물)

[실시예 2]

화합물 의 합성

몰라노린 3.26g을 DMF 25ml에 가열 용해하고, 탄산수소나트륨 4.0g 및 4-페닐-3-부테닐브로미드 7.0g을 가해 80-85°C 6시간 가열 교반한다.

이하 실시예 1과 같이 처리해 얻어진 반응 생성물에 p-톨루엔 술폰산 3.5g을 가해서 염으로하고 메탄올로 재결정. 융점 160-162°C $[\alpha]_D^{24} = -8.0$ (메탄올). 수율 3.12g

[실시예 3]

화합물 5의 합성

몰라노린 1.5g을 DMF 40ml에 가열 용해하고, 탄산칼륨 1.5g 및 γ -페닐신나일브로미드 4.0g을 가해서 60° 로 1시간 가열교반, 이하 실시예 1과 같이 처리해 얻어지는 반응생성물을 초산에틸-n-헥산 혼합액으로 재결정한다. 융점 91-94°C $[\alpha]_D^{24} = -57.2$ (메탄올). 수율 0.93g

[실시예 4]

화합물 11의 합성

몰라노린 2.0g을 DMF 40ml에 가열 용해하여, 탄산칼륨 3.5g 및 4-페닐-3-펜테닐브로미드 5.5g을 가해 60° 로 11시간 가열 교반 이하 실시예 1과 같이 처리해서, 얻어지는 반응생성물을 이소프로판올로 재결정. 융점 126° -131°C $[\alpha]_D^{24} = -23.2^\circ$ (메탄올). 수율 0.40

이하 상술한 것 이외의 본 발명에 포함되는 화합물의 물성을 나타낸다. 이들은 어느 것이나 상술한 방법에 준해서 합성되었다.

화합물 3 융점 : 169° -170°C $[\alpha]_D^{24} = -39.9^\circ$ (메탄올)

화합물 4 융점 : 138° -141°C $[\alpha]_D^{24} = -71.4$ (메탄올)

화합물 4 융점 : 164° -166°C $[\alpha]_D^{24} = -16.9^\circ$ (메탄올)

화합물 7 융점 : 160° -162°C $[\alpha]_D^{24} = -10.4^\circ$ (메탄올)

화합물 8 (p-톨루엔술폰산염) 융점 : 190° -192°C $[\alpha]_D^{24} = -2.7^\circ$ (물)

화합물 9 융점 : 116° -118°C $[\alpha]_D^{24} = -51.7^\circ$ (메탄올)

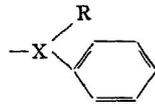
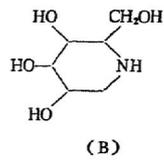
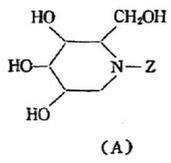
화합물 10 p-톨루엔술폰산염) 융점 : 223° -226°C $[\alpha]_D^{24} = -4.6^\circ$ (메탄올)

(57) 청구의 범위

청구항 1

다음 구조식(B) 화합물을 ZY로 나타내는 화합물과 반응시켜서 다음 일반구조식(A) 화합물을 제조하는 방

면.



상기 구조식에서, Y는 할로겐, Z는 을 나타낸다.

상기에서, R는 수소, 메틸 또는 페닐을 나타내고, X는 R가 수소인 경우에 탄소수 4 또는 5의 알키렌 또는 알케니렌을 나타내고, R가 메틸인 경우에 탄소수 3 또는 4의 알케니렌을 나타내고, R가 페닐인 경우



에 탄소수 3, 4 또는 5의 알케니렌을 나타내며, R 및 을 X의 오메가 위치에 치환될 수 있는 것이다.