

(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁴
G07H 19/10(45) 공고일자 1989년04월05일
(11) 공고번호 특 1989-0000762

(21) 출원번호	특 1982-0003969	(65) 공개번호	특 1984-0001589
(22) 출원일자	1982년09월03일	(43) 공개일자	1984년05월07일

(30) 우선권주장	81-142045 1981년09월09일 일본(JP)
(71) 출원인	야마사 쇼오유 가부시기 가이샤 하마구찌 기헤에 일본국 지바켄 죠오시시 아라오이죠 2죠메 10반지의 1

(72) 발명자	사까다 신지 일본국 지바肯 죠오시시 사까에죠 2죠메 2반지의 2 마찌다 하루히코 일본국 지바肯 죠오시시 사까에죠 2죠메 2반지의 2
(74) 대리인	김서일

심사관 : 박병석 (책자공보 제1534호)(54) 1-β-D-아라비노프라노실-(E)-5-(2-할로게노비닐)우라실-5'-인산의 제조방법**요약**

내용 없음.

영세서

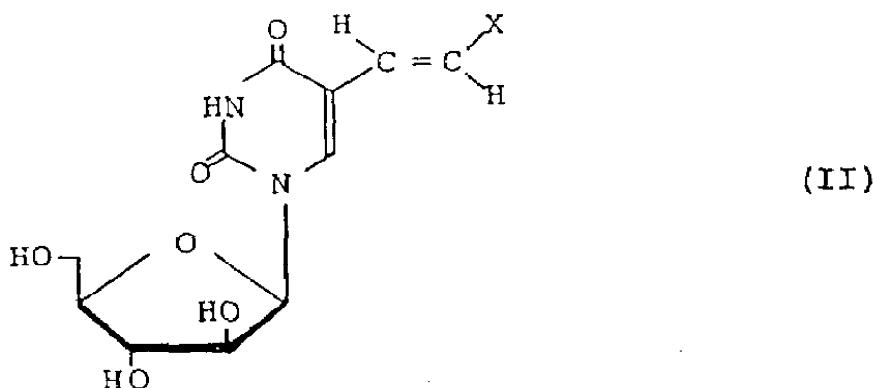
[발명의 명칭]

1-β-D-아라비노프라노실-(E)-5-(2-할로게노비닐)우라실-5'-인산의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본원 발명은 신규 화합물인 1-β-D-아라비노프라노실-(E)-5-(2-할로게노비닐)우라실-5'-인산(이하 5-할로게노비닐아라 UMP라함)의 제조방법에 관한 것이다.

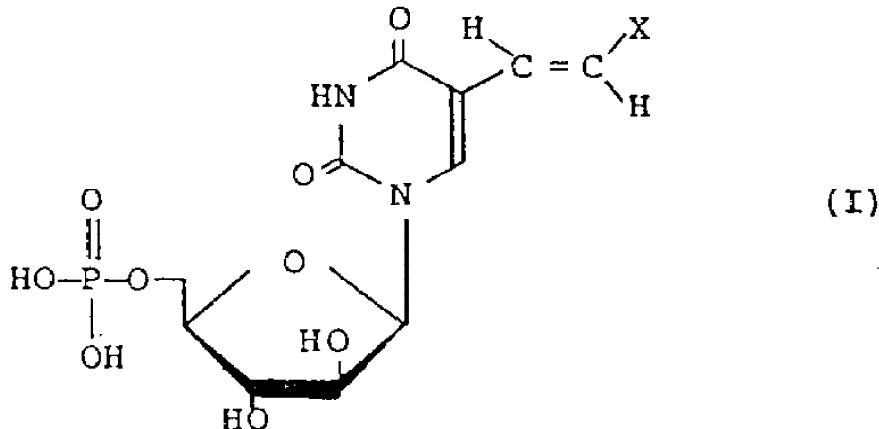
하기 일반식(I)의 1-β-D-아라비노프라노실-(E)-5-(2-할로게노비닐)우라실(이하 5-할로게노비닐아라 U라고 하는 경우도 있음)은 그 5'-위 인산화에 비추어 볼 때 본원 발명에 의한 화합물(다음에 상세히 설명된 바와 같은 화합물)에 대한 선구물질이라고 할 수 있다. 이 화합물의 제조방법 및 그 생리학적 활성을 이 기술분야에서 잘 알려져 있으며(유럽특허공보번호 EP 31128 A1), 이 화합물은 강력한 항(抗)바이러스활성을 가진 한편 세포증식 억제 활성이 현저하게 약하다.



(식중, X는 할로겐원자임)

본원 발명은 상기 화합물(I)의 5'-모노인산화 유도체에 해당하는 신규의 화합물에 관한 것이다.

이 화합물은 하기 일반식(I)의 1-β-D-아라비노프라노실-(E)-5-(2-할로게노비닐)우라실-5'-인산, 즉 5-할로게노비닐아라 UMP, 또는 약학적으로 허용되는 그 염이다.



(식중, X는 브롬, 염소 또는 요도드 등의 할로겐임)

본원 발명에 의하면, 일반식(I)의 화합물의 제조방법을 제공한다. 이 화합물의 제조방법은 일반식(II)의 화합물을 인산화제와 반응시키고, 5'-위에서 수산기를 인산화 함으로써 이루어진다.

본원 발명에 의한 일반식(I)의 화합물 및 약학적으로 허용되는 그 염류는 강력한 항바이러스활성을 가진 한편, 그것들은 세포증식 억제활성이 현저하게 약하기 때문에, 항바이러스제 등의 의약으로서 대단히 유용한 것이다. 그리고 본원 발명 화합물은 인산에스테르체이며, 본원 발명 제조방법의 출발 물질인 1-β-D-아라비노프라노실-(E)-5-(2-할로게노비닐)우라실(이하 5-할로게노비닐아라 U라 함)과 비교해서 각종용재에 대한 용해성이 향상되어 있으므로, 의약품으로서 물 또는 시럽에 용해하여 사용할때에 고농도의 용액을 얻을 수 있는 이점을 가지고 있다.

그리고, 본원 발명에 의하면, 유효량의 일반식(I)의 화합물 및 약학적 허용되는 담체로 구성되는 항 DNA바이러스제를 또한 제공한다. 전형적인 이 항 DNA 바이러스 제는 예를들면, 항헤르페스 제 및 항바리셀라-조스터(anti-varicella-zoster)제이다.

1. 화합물(I)

본원 발명의 화합물은 상기 일반식(I)의 5-할로게노비닐아라 UMP 및 약학적으로 허용되는 그 염이다.

전형적인 상기 화합물은 할로겐 X가 염소, 브롬 또는 요오드, 특히 염소 또는 브롬인 것이다. 약학적으로 허용되는 그 염류는 예를들면 나트륨, 칼륨 및 리튬 등의 알카리금속염류, 칼슘 및 마그네슘 등의 알칼리토금속염류 및 암모늄염 등의 모노 및 디염류이다.

이들 화합물의 물리화학적 특성에 관하여는 그 주요 특성들이 전형적인 화합물에 대하여 다음에 설명된 합성예에 나타나 있다.

5-할로게노비닐아라 UMP는 5-할로게노비닐아라 U에 비하여 수용액내에서 그 용해도가 매우 향상된다. 예를들면, 1-β-D-아라비노프라노실-(E)-5-(2-브로모비닐)우라실(이하 BVAU라 함)의 물에 대한 용해도는 0.4%인데 대하여, 1-β-D-아라비노프라노실-(E)-5-(2-브로모비닐)우라실-5'-인산(이하 BVAUP라 함)의 나트륨염의 물에 대한 용해도는 50% 정도로 매우 높다. 따라서, 특히 이 염을 정맥주사약 또는 콜리튬(collyrium)로서 사용할때에 투여농도를 증대할 수 있는 점이 특히 유리하다.

또한, 5-할로게노비닐아라 UMP는 5-할로게노비닐아라 U보다 생체내에서 항헤르페스활성이 한층 강력한 사실이 발견되었다.

2. 화합물(I)의 합성

일반식(I)의 5-할로게노비닐아라 UMP를 적당한 방법으로 조제하여 원하는 원자단의 결합 또는 도입을 형성한다.

하나의 적당한 방법은 상기한 바와같이, 일반식(II)의 5-할로게노비닐아라 U의 당부(糖部) 5'-위 수산기를 인산화하므로써 행해진다.

인산화는 누클레오시드(nucleoside)의 5'-위 수산기의 인산화에 통상 이용되는 종래의 방법에 의해서 행하여진다. 이와 같은 방법은 일반적으로 선택적으로 인산화하기 위하여 적합한 유기 용매내에서 5-할로게노비닐아라 U와 인산화제를 반응시킴으로써 이루어진다.

적합한 용매로서는 각종 유기용매들이 사용되며, 예를들면, 헥산, 시클로헥산 및 벤젠 등의 탄화수소; 디클로로메탈, 클로로에탄, 클로로헥산 및 클로로벤젠등의 할로탄화수소; 폐놀, O_m → m 및 p → 크레졸 및 O → 클로로페놀 등의 폐놀류; 에틸아세테이트, 에틸벤조에이트 및 메틸아크릴에이트 등의 유기산 에스테르; 니트로메탄, 니트로에탄, 니트로프로판 및 니트로벤젠등의 니트로화합물; 아세토니트릴, 프로피오니트릴, 벤조니트릴 및 말로노니트릴 등의 니트릴류; 에틸렌 글리코올 디메틸에테르, 에틸렌글리코올 디에틸 에테르, 테트라히드로푸란 및 디옥산 등의 에테르류; 트리메틸인산 및 트리에틸인산 등의 트리알킬인산 등이 이에 포함된다. 이들 용매는 단일종으로 또는 그 혼합물로 사용되거나, 또는 피리딘 및 피콜린과 같은 유기염기 또는 염화수소 피리딘 및 브롬화수소 피콜린 등의 유기 아민-무기산 염과의 혼합물로 사용될 수도 있다.

인산화제로는 옥시염화인, 3염화인, 2염화 폐닐인산, 2염화모르풀리노인산, 또는 부분적으로 가수분해된 옥시염화인 등의 할로겐화인 형 시약 또는 테트라클로로피로인산 등의 피로인산형 시약 등을 사용할 수 있다. 이들 시약 및 용매의 조합에로서는 옥시염화인과 트리알킬인산과의 조합 또는 테트라클로로피로인산과 폐놀과의 조합이 적합하다.

반응온도는 0°C 부근 내지 실온 부근이 바람직하며, 반응시간은 수시간 내지 수십시간이 적합하다.

반응액으로부터의 5-할로게노비닐아라 UMP의 단리정제법은 특히 한정되지 않으며, 누클레오티드(nucleotide)의 정제에 통상 이용되는 방법을 적당히 선택해서 행해진다. 예를들면, 실리카겔 또는 흡착수지를 담체로 한 흡착 크로마토그라피(chromatography), 이온교환 크로마토그라피, 재결정 등의 공자의 정제수단을 적당히 선택하여 조합해서 실시하면 된다.

상기한 바와 같이, 5-할로게노비닐아라 U는 공지된 물질이며, 1-β-D-아라비노푸라노실-5-비닐우라실에 무수 극성용 매중 할로겐을 작용시킴으로써 제조할 수 있다. (일본국 특허 공개번호 제1981-87599호, 미합중국 특허출원번호 제215,928호, 카나다 특허출원번호 제367,108호, 스페인 특허출원번호 제498,020호 및 유럽 특허 공고번호 제EP 31128 A1호 참조).

3. 항 DNA바이러스제

일반식(I)의 5-할로게노비닐아라 UMP는 높은 항바이러스 활성에도 불구하고, 세포증식억제 활성을 거의 나타내지 않으므로 항 DNA 바이러스제를 위한 유효성분으로 사용할 수 있는 점이 유리하다.

5-할로게노비닐아라 UMP 또는 약학적으로 허용되는 그 염은 DNA 바이러스 질병 특히 각종의 헤르페스질병류(각막염, 피부병, 생식기병, 뇌염 등) 및 바리셀라와 조스터감염의 예방 및 치료를 위하여 사용될 수 있다.

5-할로게노비닐아라 UMP 또는 약학적으로 허용되는 그 염은 이와 같은 목적을 위하여 사용될 항 DNA 바이러스제내에 그 유효량이 함유된다.

5-할로게노비닐아라 UMP 또는 약학적으로 허용되는 그 염을 함유하는 항 DNA 바이러스제의 투약 및 약재 형태는 특정 DNA 바이러스에 의하여 발생된 질병에 따라 결정된다. 더욱 구체적으로 예를들면 피부의 국부적용의 경우에 있어서는 연고가 적합한 전형적 형태의 약제인데 대하여, 각막(角膜)의 국부적용의 경우에 있어서는 연고 및 콜리륨(collyrium)이 적합하며, 적형적인 형태의 약제이다.

항 DNA 바이러스제의 투약량은 특정 DNA 바이러스에 의한 질병의 증세의 정도에 따라 담당의사에 의하여 적합하게 결정되어야 한다. 특히, 예를들면 0.1-10% 농도의 콜리륨 및 약 0.5-10% 농도의 연고는 1일 수회 투여된다. 구강을 통하여 투여되는 약제 및 주사약의 경우에는 0.5-10g의 투여량으로 행하여진다.

화합물(I)의 가장 중요한 특징의 하나는 독성이 낮거나 세포증식 억제활성이 적은 점이다. 생쥐의 복막 및 정맥내로 투여된 BVAUP의 LD₅₀값은 1728 및 1610 mg/kg이다.

일반적으로, 상기 화합물(I)은 DNA 바이러스의 종류에 관계없이 높은 항바이러스활성을 가지고 있다. 그러나, 그 활성의 정도는 대상 DNA 바이러스의 종 여하에 달려 있다. 예를들면, 지금까지 우리가 얻은 지식에 따르면, 상기 화합물(I)(식중 X가 브롬임)은 타임 2헤르페스(HSV-2)에 대하여 타임 1헤르페스(HSV-1) 또는 VZV에 대한 곳보다 낮은 항바이러스활성을 가지고 있다.

상기한 바와같이, 본원 발명에서 취급되는 전형적인 DNA 바이러스는 헤르페스바이러스 및 바이셀라-조스터바이러스이다. 그밖에 예를들면, 감염 후에 더욱 시피리미딘 누클레오시드 키나아제를 유도하는 DNA 바이러스에 대하여, 본원 발명의 화합물(I)은 항 DNA 바이러스활성을 충분히 발휘할 것으로 기대된다. 왜냐하면 그것은 숙주 세포내의 효소 및 키나아제에 의하여 특히 바이러스 DNA 합성을 방해하는 5-할로게노비닐아라 UTP로 변환될 수 있기 때문이다.

다음에 특정 실시예는 본원 발명의 성질 및 유용성을 보다 충분하게 예시 설명하기 위한 것이며, 이 실시예는 본원 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

[실시예 1]

BVAU 3.49g를 트리메틸인산 50ml에 용해 후, 냉장하여 옥시염화인 2.8ml을 가해서 하루밤 방치하였다. 반응액을 500ml의 냉수에 놓고, 40% 수산화나트륨으로 pH 7.0으로 하였다.

상기 중화액을 감압하에서 농축 건조시킨 다음, 잔사(殘渣)를 물1l에 용해하고, 흡착수지 다이아이온(Diaion)HP-20(상품명, 미츠비시 가세이 고교(주)제품)의 500 ml의 컬럼(column)에 흡착시켰다. 물로 세척후, 5% 메타놀수용액으로 용출하고, 용출액을 이온교환수지 앤버라이트 IRA 68(개미산형)(상품명, Rohm and Haas Co.제품)의 100ml의 컬럼에 흡착시키고, 2N 개미산으로 용출하였다.

용출액을 감압하에 농축 건조시켜 잔사를 물에서 재결정해서 BVAUP(유리형) 1.86g을 얻었다(수율 43.4%).

융점 190-192°C(분해)

자외선 흡수 스펙트럼

λ_{max} 0.01N-NaOH 256nm, 284nm(sh)

λ_{max} 0.01N-HCl 251nm, 293nm

원소분석 : (C₁₁H₁₄N₂O₉BrP · 1/2H₂O)

계산치 : C, 30.16; H, 3.45; N, 6.39%

실험치 : C, 30.19; H, 3.18; N, 6.30%

[실험예 2]

1-β-D-아라비노푸라노실-(E)-5-(2-클로로비닐)우라실(이하 "CVAU" 라 함) 3.05g을 트리메틸인산 30ml에 용해후, 빙냉하여 옥시염화인 1.9ml를 가해서 하루밤 방치하였다. 반응액을 500ml의 빙수에 끊고, 40%수산화나트륨으로 pH7.0으로 하였다.

상기 중화액을 감압하에서 농축 검조시킨 다음, 잔사를 물 300ml에 용해하고, 흡착수지 다이아이온 HP-20의 150ml의 컬럼에 흡착시켰다. 물로 세척 후, 5% 메타놀수용액으로 용출하고, 상기 세척한 물의 일부와 5% 메타놀 용출액을 이온교환수지 앤버라이트 IRA 68(개미산형)의 100ml의 컬럼에 흡착시키고, 2N 개미산으로 용출하였다.

용출액을 감압하에 농축 건조시켜 잔사를 물에서 재결정해서 1-β-D-아라비노푸라노실-(E)-5-(2-클로로비닐)우라실-5'-인산(유리형) 2.13g을 얻었다(수율 55.4%).

융점 226-228°C(분해)

자외선 흡수 스펙트럼

λ_{max} 0.01N-NaOH 253nm, 285nm(sh)

λ_{max} 0.01N-HCl 247nm, 293nm

[실험예 1]

시드웰(Sidwell)등의 방법(Applied microbiology 22, (5), 797(1971) 참조)에 따라서 사람 태아폐선 유아세포(胎兒肺線維芽細胞)를 사용해서 BVAUP 및 CVAUP의 항바이러스 활성을 BVAU, CVAU 및 5-요오드-2'-데옥시 우리딘(IDU)을 대조로 하여 검정하였다. 결과는 다음표와 같다.

바이러스	항바이러스 활성 MIC* 및 VR**									
	파시침화합물									
	BVAUP		CVAUP		BVAU		CVAU		IDU	
	MIC	VR	MIC	VR	MIC	VR	MIC	VR	MIC	VR

바이러스

1)

HSV-1-VR-3

0.032	3.8	0.032	3.7	0.032	3.7	0.032	3.7	3.2	2.4
-------	-----	-------	-----	-------	-----	-------	-----	-----	-----

2)

HSV-2-MS

32	1.1	320	0.5	32	1.1	100	0.7	3.2	2.2
----	-----	-----	-----	----	-----	-----	-----	-----	-----

* MIC : HSV 세포변성 50% 이상의 최소 저지농도

**VR : 바이러스레이팅

1)HSV-1-VR-3 : 헤르페스심플렉스 바이러스(herpes simplex virus) 타입 1 VR-3 주

2)HSV-2-MS : 헤르페스심플렉스 바이러스 타입 2MS 주

[실험예 2]

(1)중량이 2.0-3.0kg의 착색된 들토끼들을 정맥내의 펜토바르비탈 나트륨(30mg/kg)으로 마취시키고, 0.5ml의 1% 프로카인의 후연수(後延髓)주사를 놓았다. 접종을 위하여 HSV(타입 1)의 RE종의 혼탁액

을 미세한 유리 모세관내로 도입하였다(영국 안과학 간행물, 63권, 6호, 425-428, 1979년 참조).

접종후에 30초 동안 눈을 뜯 채로 방치해 둔 후에, 셀로판 테이프로 눈을 덮었다. 다른 눈에 대하여도 동일한 절차를 반복하였다. 세마리의 들토끼로 구성된 1그룹에서는 우측 눈을 1% BVAUP 연고로 처리하고, 좌측 눈을 1% BVAU 연고로 처리하거나, 또는 그 반대로 처리하였다. 또 다른 그룹(들토끼 세마리로 구성된)에서는 대조용으로서 눈을 처리하지 않았다. 상기 처리는 접종한지 48시간 될때에 시작하여, 4일 동안에 걸쳐 매일 5회씩 주간에 2시간 간격으로 계속되었다. 접종 후 48시간이 지났을때에 눈을 검사하고, 1% 벵갈로즈(Bengal rose)를 적용한 후에 포토-슬리트램프로 24시간마다 검사하였다. 각 접종 장소는 감염된 주위 면적의 정도에 따라 기록하였다.

각 눈에 대한 전체의 매일의 기록을 산출하여 처리 직전의 기록 퍼센트를 표시하였다. 궤양을 일으키는 수포진성(水泡疹性) 각막염에 대한 BVAUP 및 BVAU의 치료효과를 그 평균기록 퍼센트를 계산하여 비교하였다.

결과는 다음 표와 같다.

약제	각 눈당 전체 기록	%	효과(장애억제)
대조	97.0	100	0
1% BVAUP	44.7	46.1	53.9
1% BVAU	55.3	57.0	43.0

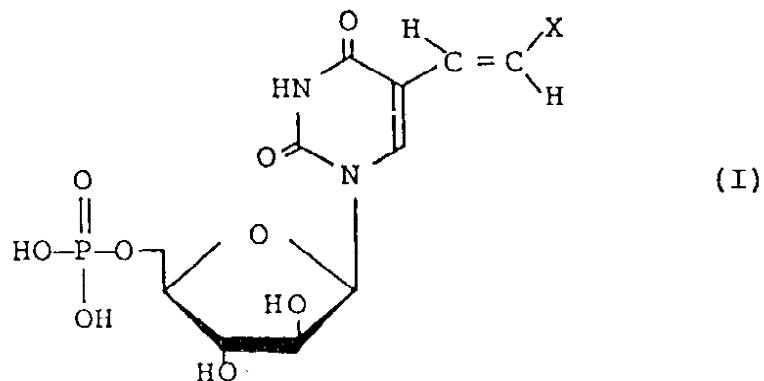
(2) 0.3% BVAUP 연고 및 3% BVAUP 연고를 각각 제조하여, 상기 (1)과 같은 약리학적 시험을 행하였다. 결과는 다음 표와 같다.

약제	각 눈당 전체 기록	%	효과(장애억제)
대조	114.0	100	0
3% BVAUP	32.0	28.1	71.9
대조	68.7	100	0
0.3% BVAUP	54.7	61.7	38.3

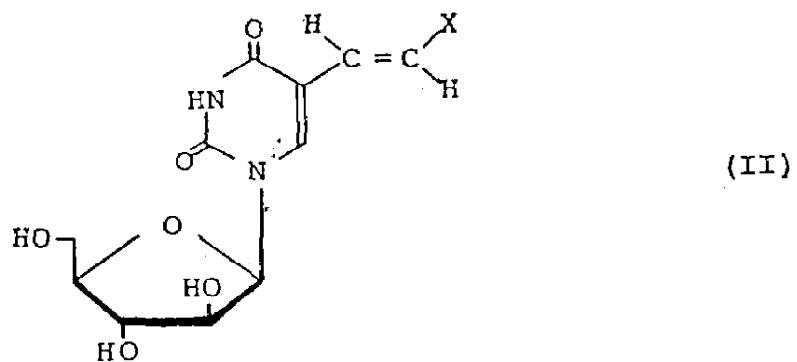
(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 일반식(II)의 1- β -D-아라비노프라노실-(E)-5-(2-할로개노비닐)우라실을 인산화제와 반응시켜서, 5'-위수산기를 인산화하며, 그리고 선택적으로 상기 형성된 산을 원하는 염으로 변환시켜 이루어지는 하기 일반식(I)의 1- β -D-아라비노프라노실-(E)-5-(2-할로개노비닐)우라실-5'-인산 또는 약학적으로 허용되는 그 염의 제조방법.



(식중, X는 할로겐임)



(식중, X는 상기 정의와 같음)

청구항 2

제1항에 있어서, 인산화 반응을 인산화제로서 옥시 염화인을 사용하고, 트리알킬인산중에서 행하여 이루어지는 상기 제조방법.