

(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁴
C07H 17/02(45) 공고일자 1989년 10월 05일
(11) 공고번호 89-003843

(21) 출원번호	특 1985-0005418	(65) 공개번호	특 1986-0001825
(22) 출원일자	1985년 07월 27일	(43) 공개일자	1986년 03월 22일

(30) 우선권주장	3823/84-4 1984년 08월 09일 스위스(CH)
(71) 출원인	소시에떼데 프로듀이 네슬레 소시에떼 아노님 앙드레제이 레드지옹 스위스연방 베베이 1800 사서함 353

(72) 발명자	레이몬드 베르토렛 스위스연방 블로네이 1807 체민 베르스-체스-코차르드 11 피에르 히로스브룬너
(74) 대리인	스위스연방 1801 네스 몬트스-데-코르시에르 이준구, 백락신

실사과 : 박병석 (책자공보 제1657호)**(54) 데스옥시프록토실 세로토닌 및 크레아티닌의 복(複) 황산염의 제조방법****요약**

내용 없음.

영세서

[발명의 명칭]

데스옥시프록토실 세로토닌 및 크레아티닌의 복(複) 황산염의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

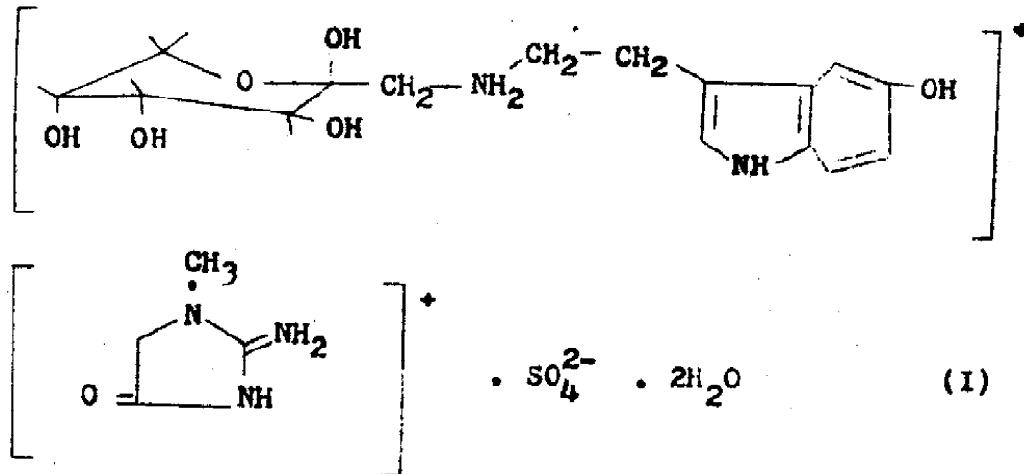
본 발명은 데스옥시프록토실 세로토닌 및 크레아티닌의 복(複) 황산염을 제조하는 방법에 관한 것이다.

프랑스 공화국 특허2, 317, 937호는 신규의 세로토닌(5-히드록시트립타민)유도체, 보다 특별하게는 아마도리(Amadori) 전위법으로 수득한 1-데스옥시-(히드록시트립타민)-D-프록토오스의 옥살레이트 또는 데스옥시 프록토실 세로토닌(이후에는 "DFS"로 표기한다)에 관한 것이다. 이 프랑스공화국 특허에서, DFS는 혈소판 응집의 방지와 방사능에 대한 보호에 효과적인 약물로서 설명되어 있다. 최근에는 DFS가 나(懶)의 치료에 대단히 유효하다는 것이 증명되었다. (Jayaraman P., Mahadevan P. R., Mester L., Mester M., Biochemical Pharmacology, Vol. 29, 2536-28, 1980).

당해의 유효물질을 약물로 사용할 때, 이것이 결정이어야 하고 또 안정한 단위 형태로 존재해야 한다는 것은 공지의 사실이다. 그러나 DFS는 불안정하다 : 이것은 흰색, 무정형의 비결정성 생성물의 형태로서, 환경 기온에서 약 1일이 지나면 갈색으로 변하여 중합체를 형성한다. DFS의 옥살레이트도 또한 무정형의 노란색이고, 불순물을 포함하여 저장중에 갈색으로 변하여 약물로서 이용할 수 없다. 물에 대한 높은 용해도 때문에, 옥살레이트는 저온에서 시이드(seed) 결정을 가하고 용매(예, 알코올)를 이용하는 표준 결정화 기술을 이용하여 고체형태로 수득할 수 없다.

본 발명은 1-데스옥시-(5-히드록시트립타민)-D-프록토오스 및 1-메틸히단토인-2-이미드(크레아티닌)의 결정 형태의 복 황산염에 관계된 것인데, 이는 상술한 화합물들의 결정을 전혀 갖지 않는다.

이 열은 저온에서 수성 매질에 용해되고 고온에서는 매우 잘 용해된다. 1중량%의 수용액이 3.5pH값을 갖기 때문에 DFS의 이차 아민과 1-메틸히단토인-2-이미드의 이민기가 각각 양성자 첨가되어 하기의 일반식을 갖는다 :



이후에는 "DFSCS"로 약기한다.

편광 현미경을 이용한 연구에서 흔 결정성 분말의 형태인 이 신규의 고체상의 고 복구적인, 단사(單斜) 또는 삼사형의 저대칭 결정으로 이루어졌음이 밝혀졌다. 화학 분석은 결정의 조성을 밝혀내고, 단일 비율의 법칙을 적용시켜 복 영임을 알아내었다.

585.6의 분자량 및 136~140°C(분해)의 융점을 갖는 DFSCS는 약 30g/100ml의 걸보기 밀도와 -20.0~-21.0°(C=1, 물)의 회전력 $[a]_{D}^{20}$ 을 갖는다.

이것은 2이상의 탄소원자를 포함하는 알코올, 에테르, 에스테르, 케톤 및 할로겐화 용매에는 불용성이고, 메탄올에는 약간 용해되며 디메틸설포나트에는 잘 용해된다. 이것은 고체상에서의 뛰어난 안정성을 특징으로 한다. 유기 용기내에서 캡슐의 형태로 45°C에서 6개월간 보관한 후에도 아무런 변화가 관찰되지 않는다.

본 발명은 또한 황산을 함유하는 DFS의 수용액에 pH3근처에서 1-메틸히단토인-2-이미드를 가하고 반응매체에서 DFSCS를 분리해냄을 특징으로 하는 DFSCS의 제조방법에 관한 것이다. 분리는 바람직하게는 수용액을 농축시키고, DFSCS를 분리해냄을 특징으로 하는 DFSCS의 제조방법에 관한 것이다. 분리는 바람직하게는 수용액을 농축시키고, DFSCS가 용해되지 않는 물과 혼화되는 용매를 가하여 DFSCS를 결정화시킴으로써 수행된다.

DFS에 대하여 약간 과량의, 예를들어 DFS 1몰에 대하여 1.1~1.2몰의 크레아티닌을 사용하는 것이 바람직하다. 용액은 예를들어 감압하에 증발시킴으로써 원래 부피의 반정도로 농축시킬 수 있다. 아세톤 또는 C₁~C₄알코올, 바람직하게는 에탄올을 용매로서 유리하게 사용할 수 있다.

형성된 결정은 여과 등의 방법으로 분리하고, 예를들어 진공 중에서 건조시킨다. 물/에탄올 등으로부터 임의로 재결정화하고, 상술한 대로 여과하고 건조시킨 후에 흰 결정 형태의 DFSCS를 수집한다.

출발 생성물로 이용되는 DFS는 예를들어, 공지의 방법(참조, "Methods in Carbohydrate Chemistry", vol.2, Academic Press N. Y., 1963, 99페이지)을 이용하여 D-글루코오스와 5-히드록시트립타민을 축합시킨 후 아마도리 전위(산성 또는 염기성 촉매 존재하에서 알도오스의 N-글리코시드를 그에 대응하는 캐토오스의 N-글리코시드로 전환시킨다.)를 실시하여 수득할 수 있다.

존재하는 세로토닌 1몰에 대하여 1.5~3몰의 과량의 D-글루코오스를 사용하는 것이 바람직하다. 세로토닌은 유리하게는 염의 형태, 예를들어 히드로게노아세테이트로 존재한다.

반응은 중간 물질인 알도실라민의 가수분해를 방지하기 위하여 불활성 대기, 예를들어 질소 대기의 무수 용매내에서 수행한다. 용매는 글루코오스 및 세로토닌을 용해시킬 수 있어야만 한다. 저급 알코올, 즉 1~4탄소원자를 함유하는 알코올, 예를들어 메탄올, 에탄올 또는 이소프로판올을 사용하는 것이 유리하며, 메탄올은 더 좋은 반응 선택성을 제공하기 때문에 바람직하다.

반응은 바람직하게는 산에 의해 촉매된다. 촉매로서 이용되는 산은 반응 매체의 pH를 3~5, 바람직하게는 4.2로 조절할 수 있는 무기산 또는 바람직하게는 유기산중에서 형태 및 가해지는 양에 따라 선택된다. 촉매로서 이용하기에 적절한 산으로는 모노-또는 폴리-카르복실산이 포함되는데, 예를들면 포름산, 옥살산 또는 아세트산이고, 포름산이 바람직하다. 반응 온도는 환경 기온부터 용매의 환류 온도에 이르는 범위이다.

반응은 일반적으로 30~150분이 소요된다. 지속시간에 따라, 반응은 얼마간 완성되며, 세로토닌-함유 종(種)의 종량에 따라 60~83%의 DFS, 3~35%의 잔류 세로토닌 및 5~14%의 이차 생성물을 함유하는 혼합물을 수득하게 된다. 과량의 글루코오스 및 첨가한 산 또한 반응 매체에서 발견된다. 바람직하게는 물을 반응 매체에 가하고, 예를들어 감압하에 종류를 실시하여 용매를 제거한다. 수용액을 유리하게는, 예를들어 활성탄으로 탈색시키고, 용액의 pH를 약 3으로 조절하는데 필요한 양의 황산, 바람직하게는 진한 황산을 가한다.

DFS는 세로토닌으로 가수분해될 수 있고 세로토닌 자체는 재순환될 수 있지만, 이차 생성물, 즉 디- 및 트리-치환된 유도체 및 중합체는 그렇지 않다.

한가지 바람직한 변형에서는, 약 40분 후에 반응을 중지하고, 상술한 대로 DFSCS를 분리한 후, 이온 교화 또는 바람직하게는 용매를 이용하여 세로토닌을 액체상으로 부터 추출한다. 후자의 경우, 예를 들어 수산화트륨 또는 수산화칼륨 등의 강염기를 가하여 액체상의 pH를 세로토닌의 등전점, 즉 약 10.8로 조절하고, 4~8탄소원자를 포함하는 지방족 알코올(예, 이소부탄올) 또는 벤질 알코올(즉, 벤질 또는 메틸 벤질 알코올)로 세로토닌을 추출한 후, 용매를 제거하고, 세로토닌을 DFS가 생성되는 반응 상류에 재순환시킨다. 유리하게는, 재순환될 세로토닌을 반응에 이용되는 염의 형태로 전환시킨다. 알코올(예, 이소부탄올)용액을 아세트산등을 이용하여 약 6의 pH로 중화하고, 예를들어 감압하에 증발시키는 방법으로 용매를 제거한다.

황산을 함유하는 DFS 수용액을 제조하기 위한 본 발명에 따른 방법의 바람직한 구체화에 따르면, 물 존재하에 DFS를 함유하는 반응 매체에 DFS에 대해 과량의 수산화 칼슘을 가하고, 불용성부가 복합체를 수집하고, 산으로 처리하여 칼슘을 침전시키고, 칼슘을 불용성 염의 형태로 제거하고, 용액 내의 DFS를 수집하고 황산을 용액에 가한다.

환경 온도에서 교반하여, 바람직하게는 수성 또는 수성-알코올 혼탁액의 형태인 수산화칼슘을 1 : 3 ~ 1 : 4의 DFS : Ca(OH)₂의 물비율로 가하면 "수크레이트"형의 부가 복합체가 형성된다. 바람직하게는 소듐 디티오 나이트등의 환원제를 혼탁액에 가한다. 약 10분 후에 고체상을 여과하고 물로 세척한다.

모액체속에 존재하는 세로토닌은 유리하게 회수된다. 마지막에, 용액이 약 3의 pH를 갖게 될때까지 황산을 가하고, 형성된 황상 칼슘을 여과 등의 방법으로 제거하고, 예를들어 감압하에 증발시킴으로써 대부분의 물을 제거하고 용액의 pH를 약 10.8로 조절한 후, 세로토닌을 4~8탄소원자를 함유하는 지방족 알코올 또는 벤질 알코올로 추출한후 상기에서 설명한 대로 목적 염으로 전환시킨다.

상술한 고체상을 구성하는 불용성 복합체 DFS.Ca(OH)₂를 물에 침전시킨다. 혼탁액의 pH는 강 알칼리성으로서, 즉 12~13이다. 수성 혼탁액 내의 부가 복합체를 적절한 산으로 처리함으로써 칼슘을 염 형태로 침전시킨다. 산의 선택은 물에 녹지 않는 칼슘염을 형성할수 있는 산의 능력에 따라 결정된다. 이용되는 산은 유기산 또는 무기산일 수 있으며, 예를들면 옥살산, 시트르산, 타르타르산 또는 인산이거나, 바람직하게는 황산이고 바람직하게는 진한 것이다.

이용된 산에 해당하는 불용성 칼슘염, 예를 들어 황산의 경우에는 CaSO₄. 2H₂O(석고)가 침전된다. 여과 등의 방법으로 고체상으로 제거하면, 용액 내에는 예를 들어 옥살레이트, 시트레이트, 타르트레이트 또는 히드로게노포스페이트 또는, 바람직하게는 DFS의 중성 황산염이 남는다.

용액내에 DFS의 중성 황산염이 제조되는, 본 발명에 따른 방법의 바람직한 구체화에서, 상술한 대로 약간 과량의 크레아티닌 및 황산의 용액을 가한후 알코올로 결정화하여 DFSCS를 수득한다.

고체를 건조한 후 임의로, 예를들면 알코올 및 물의 혼합물로부터 재결정하여 수득한 염은 이론치로 거의 90%에 달하는 DFS를 함유한다. 이용한 세로토닌에 의거하면 수율은 60%이다.

바람직하게는 모액체에 수산화칼슘을 가하고, 알코올을 증발시켜 제거하고, 예를들어 여과법으로 불용성 복합체를 분리하고 다음의 배치(batch)에 집어 넣음으로써 수산화 칼슘 단계에 재순환시킨다. DFS. Ca(OH)₂복합체를 재순환시킴으로써 수율을 거의 70%까지 증가시키는 것이 가능하다.

DFS. Ca(OH)₂ 복합체를 침전하킨 후 모액체로 부터 세로토닌을 회수함으로써 수율은 거의 80%까지 증가한다. 비료하여, 프랑스공화국 특허 2, 317, 937호에 따르면 무정형의 형태로 수득하는 DFS의 옥살레이트의 수율은 약 25%이다.

본 발명은 또한 DFSCS를 유효주성분으로 함유하는 약물에 관한 것이다. 본 발명에 따른 약물은 투여 방법에 따라 제조한다. 예를 들어, 경구 또는 장내 투여의 경우, 약물은 시럽, 캡슐, 젤라틴 캡슐, 정제 또는 당의정으로 제조할 수 있다. 예를 들어, 비경구투여의 경우, 약물은 멸균된 무발열원성인, 물리적 및 화학적으로 안정화된 용액 또는 혼탁액으로 제조할 수 있다. 예를들어 국소 투여의 경우, 약물은 로션, 연고, 우유, 크림 또는 젤로 제조할 수 있다. 유효 주성분의 농도는 10~50중량%일수 있다. 예를들어, 젤라틴 캡슐의 형태로 400~450mg의 1일 복량을 취하면 나병의 치료에 적절하다. 본 발명은 하기의 실시예에서 설명되며, 특별한 언급이 없는한 %및 부는 중량에 의한다.

[실시예 1]

2.36g의 세로토닌 히드로게노아세테이트(10밀리몰), 3.6g의 무수 D-글루코오스(20밀리몰), 0.65g의 포름산 및 75ml의 무수 메탄올을 질소하에 150분간 환류 온도(60°C)까지 가열한다. 50ml의 물을 가하고 진공중에서 메탄올을 유거한다. 1.5g의 활성탄을 이용하여 수용액을 탈색시킨다. 여과 후, 0.9g의 크레아티닌(8밀리몰) 및 2.8g의 30% 황산을 가하여 pH3으로 조절하고, 농축시킨다. 이렇게하여 33g의 오렌지색 용액을 수득한다. 75ml의 96%에탄올을 서서히 가하여 결정상이 나타나면 여과하여 분리한 후 96%에탄올로 세척한다. 40°C의 진공중에서 건조한 후, 2.45g의 얇은 베이지색 결정을 수득한다. H-NMR 및 C-NMR 분광학 및 화학 분석을 통하여 구조를 확인한다.

	분석치(증량%)	이론치(증량%)
총 질소	12.12	11.97
H ₂ O(캐이.피서 법)	6.48	6.15
크레아티닌	19.8	19.32
H ₂ SO ₄ (산정량법, METROHM(R) 적정곡선)	16.75	17.05

[실시예 2]

600g의 메탄올에 23.6g의 세로토닌 히드로게노아세테이트(0.1몰), 27.0g의 무수 D-글루코오스 및 6.5g의 포름산을 가한다. 불화성 대기에서 이 혼합물을 환류 온도까지 120분간 가열한다. 이 처리후에, 모든 세로토닌이 반응하여 25g의 DFS 및 이차 생성물이 형성된다. 300g의 물을 반을 혼합물에 가한후 진공중에서 메탄올을 유거한다. 수득한 산성(pH 3.9)수용액에 2.5g의 소듐 디티오나이트 및 (50g의 물에 혼탁시킨)30g의 수산화칼슘을 가한다. 고체상이 나타난다. 혼합물(pH 12.2)을 10분간 교반하고 여과한다. 복합체 DFS.Ca(OH)₂ 및 과량의 Ca(OH)₂로 구성된 고체상을 여과하고, 물로 세척한다. 여과액에는 불순물 및 염이 들어 있다.

상술한 방법에 의해 수득한 고체상을 250g의 물에 혼탁시킨다. 95g의 30% 황산을 가한 후 60분간 교반한다 이 처리로써 DFS가 복합체로 부터 분리되고 칼슘이 석고(CaSO₄. 2H₂O)의 형태로 침전되는데, 이는 여과하여 분리한다. 중성 황산염의 형태로 존재하는 DFS를 포함하는 여과액(pH 6)을 교반하면서 5g의 활성탄으로 탈색시킨다. 여과후, 400g의 오렌지색 용액을 수득한다.

9.0g의 크레아티닌(0.08몰) 및 17g의 30%황산을 가하여 용액의 pH를 3으로 조절한다. 이 DFSCS 용액을 진공중에서 170g의 무게로 농축시킨 후, 교반하며 360g의 96%에탄올을 천천히 가한다. 결정상이 나타나면 환경 기온에서 1시간 동안 교반한후, 형성된 결정을 여과하고, 150g의 85%에탄올로 세척한 후 40°C의 진공중에서 건조한다. 이렇게 하여 37.0g의 얇은 베이지색 결정을 수집한다.

결정화의 모용액을 농축시키고, 아직 6.5g의 DFS를 함유하고 있는 잔류수성상을 상술한 바와같은 방법으로 처리한다. 여기에는 6g의 Ca(OH)₂ 및 17g의 30%황산이 차례로 필요하다. 여과액을 농축시키고 20g의 크레아티닌을 가하여, pH3에서 결정화하면 또 다른 5.0g의 얇은 베이지색 결정을 수득하게 된다.

수득한 총량은 42.0g이다. 이 생성물은 52.5%함량의 DFS를 함유한다. 물/에탄올로 재결정하여 55.4%의 DFS 및 20.8%의 크레아티닌을 함유하는 37.1g의 흰 결정을 수득한다. DFS의 수율은 20.5g인데, 이는 사용한 세로토닌에 의거하면 60.6%에 해당한다. 분석에 의하여 상술한 일반식을 확인할 수 있다.

[실시예 3]

과정은, 환루 시간을 40분으로 단축시키는 것을 제외하고 실시예 2와 동일하다. 반응의 단계중에, 27g의 DFS와 불순물을 생성하기 위해 이용된 세로토닌의 80%만이 반응한다. 수산화칼슘으로 처리함으로써 반응하지 않은 세로토닌으로부터 DFS를 분리할 수 있고, 세로토닌은 여과액에 용해되어 남아 있으므로 추출할 수 있다. 마지막에, 여과액을 진공중에서 150ml의 부피로 농축시킨 후 30%황산을 이용하여 pH3으로 산성화 한다.

형성된 황산 칼슘(CaSO₄. 2H₂O)을 여과로써 분리한다. 세로토린이 존재하는 여과액의 pH를, 수산화나트륨을 가함으로써 10.8(세로토닌의 등전점)로 조절한 후 세로토닌을 3×100ml의 이소부탄올로 추출한다. 수성상을 제거한 후, 30ml부탄올 추출물을 합하고, 아세탄을 이용하여 pH 6으로 중화한 후 진공중에서 농축시킨다.

이렇게 하여 4.0g의 세로토닌 히드로게노아세테이트를 수집하는데, 이는 이용한 세로토닌의 16.6%에 해당한다. 실시예 2에서 설명한 여러 처리를 실시하여, 고체상(DFS. Ca(OH)₂ 복합체)으로부터 52%의 DFS를 함유하는 45g의 흰 결정을 수득한다. DFS의 수율은 69%에 달한다. 세로토닌을 재순환시키면 수율은 81%로 증가된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

황산을 함유하는 1-데스옥시-(5-히드록시트립타민)-D-프룩토오스 용액에 약 3의 pH에서 1-메틸히단토인-2-이미드를 가하고 반응 매체로부터 1-데스옥시-(5-히드록시트립타민)-D-프룩토오스 및 1-메틸히단토인-2-이미드의 복 황산염을 분리함을 특징으로 하는 1-데스옥시-(5-히드록시트립타민)-D-프룩토오스 및 1-메틸히단토인-2-이미드의 복 황산염의 제조방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 용액을 농축시키고, 농축된 용액에 에탄올을 가하여 결정화함으로써 1-데스옥시-(5-히드록시트립타민)-D-프룩토오스의 복 황산염을 반을 매체로부터 분리함을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 불활성 대기내에서, 반응 매체의 pH를 3~5로 조절하는 옥살산 또는 포름산이 존재하는 무수용매내에서 D-글루코오스를 과량의 5-히드록시트립타민과 반응시킴으로써 출발물질인 1-데스옥시-(5-히드록시트립타미노)-D-프룩토오스를 수득함을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 1-데스옥시-(5-히드록시트립타미노)-D-프룩토오스의 복 황산염을 분리한 후, 반응 매에에 강염기를 가함으로써 그 pH를 5-히드록시트립타민의 등전점으로 조절하고, 4~8탄소원자를 포함하는 지방족 알코올 또는 벤질알코올로 5-히드록시트립타민을 추출하고, 알코올을 제거한후 5-히드록시트립타민을 반응의 상류에 재순환시켜 1-데스옥시-(5-히드록시트립타미노)-D-프룩토오스를 형성시킴을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 5

제1항 또는 2항에 있어서, 황산을 함유하는 1-데스옥시-(5-히드록시트립타미노)-D-프룩토오스 용액을 제조하기 위하여, 물의 존재하에 1-데스옥시-(5-히드록시트립타미노)-D-프룩토오스를 함유하는 반응 혼합물에 1-데스옥시-(5-히드록시트립타민)-D-프룩토오스에 대하여 과량의 수산화칼슘을 가지고, 불용성 부가 복합체를 수집하고 칼슘을 침전시키는 산으로 처리하여, 칼슘을 불용성 염의 형태로 제거하고, 용액내의 1-데스옥시 -(5-히드록시트립타미노)-D-프룩토오스를 수집하고 용액에 황산을 가함을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 사용되는 칼슘-침전산이 황산임을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 7

제5항에 있어서, 수산화칼슘으로 침전시킨후, 1-데스옥시-(5-히드록시트립타미노)-D-프룩토오스의 불용성 부가 복합체를 분리하고 세척하고, 모 액체와 세척수를 수집하여 용액이 약 3의 pH를 갖게 될때까지 황산으로 처리하고, 형성된 황산칼슘을 제거하고, 액체상에 강염기를 넣어 그 pH를 5-히드록시트립타민의 등전점으로 조절하고, 4~8탄소원자를 포함하는 지방족 알코올 또는 벤질 알코올을 이용하여 5-히드록시트립타민을 추출하고, 알코올을 제거하고 5-히드록시트립타민을 반응의 상류에 재순환시킴으로써 1-데스옥시-(5-히드록시트립타미노)-D-프룩토오스 및 1-메틸히단토인-2-이미드의 복 황산염을 분리한 후, 모 액체에 수산화칼슘을 가지고, 형성된 불용성 복합체를 분리하여 다음 배치(batch)에 넣음으로써 수산화칼슘 첨가 과정에 재순환시킴을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 8

제5항에 있어서, 1-데스옥시-(5-히드록시트립타미노)-D-프룩토오스 및 1-메틸히단토인-2-이미드의 복 황산염을 분리한 후, 모 액체에 수산화칼슘을 가지고, 형성된 불용성 복합체를 분리하여 다음 배치(batch)에 넣음으로써 수산화칼슘 첨가 과정에 재순환시킴을 특징으로 하는 제조방법.