(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
A61K 31/445

(45) 공고일자 2000년05월01일
(11) 등록번호 10-0255436
(24) 등록일자 2000년02월14일

(21) 출원번호 10-1992-0011821
(22) 출원일자 1992년07월03일
(65) 공개번호 특1993-0001909
(43) 공개일자 1993년02월22일

(30) 우선권주장 P4122140.0 1991년07월04일 독일(DE)
P4129364.9 1991년09월04일 독일(DE)

(73) 특허권자 아스타 메디카 악티엔게젤샤프트 패르난대즈 마르케스
독일연방공화국 60314 프랑크푸르트 암 마인 바이스무엘러스트라세 45아스타 메디카 악티엔게젤샤프트 아인팰드
독일연방공화국 60314 프랑크푸르트 암 마인 바이스무엘러스트라세 45

(72) 발명자 볼프강 슈마허
독일연방공화국 베-6070 랑겐 테오도르-호이스-스트라세 37
위르겐 엥겔
독일연방공화국 베-8755 알제나우 에를렌베크 3
게르하르트 뇌스너
독일연방공화국 베-6050 오펜바흐 오덴발드링 7
베른하르트 쿠처
독일연방공화국 베-6457 마인탈 1 스트레세만스트라세 9
유리이 스테카
독일연방공화국 베-4800 비일레펠트 13 아스타-스트라세 29
페터 힐가르트
독일연방공화국 베-4800 비일레펠트 1 크로넨스트라세 11 아

(74) 대리인 이병호

심사관 : 여호섭

(54) 옥타데실-[2-(N-메틸피페리디노)-에틸]-포스페이트, 이의 제조방법 및 이 화합물을 포함하는 약제

요약

본 발명은 옥타데실-[2-(N-메틸피페리디노)-에틸]-포스페이트 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

명세서

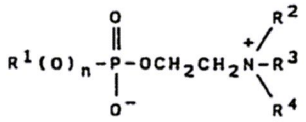
[발명의 명칭]

옥타데실-[2-(N-메틸피페리디노)-에틸]-포스페이트, 이의 제조방법 및 이 화합물을 포함하는 약제

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 옥타데실-[2-(N-메틸피페리디노)-에틸]-포스페이트, 이의 제조방법 및 활성 물질로서 이 화합물을 함유하는 약제에 관한 것이다.

유럽 특허원 제108,565호에는 종양 억제 효과 및 진균-억제 효과가 있는 것으로 알려진 하기 일반식의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염이 기재되어 있다.



상기식에서, R^1은 탄소수 8 내지 30의 지방족 탄화수소 라디칼이고, R^2, R^3 및 R^4는 동일하거나 상이하며 수소 또는 저급 알킬 라디칼이거나 그룹 $NR^2R^3R^4$는 함께 사이클릭 암모늄 그룹을 나타내고, n은 0 또는 1이다.

본 발명의 화합물은 놀랍게도 상기 유럽 특허원 제108,565호에 기재되거나 언급된 화합물 보다 아주 우수하거나 더욱 유리한 종양 억제 효과가 있다.

또한, 본 발명의 화합물은 혈액의 혈소판 응집을 억제할 뿐만 아니라, 포스폴리파제-A_2-억제 효과 및 리폭시게나제-억제 효과를 나타낸다.

본 발명은 또한 옥타데실-[2-(N-메틸피페리디노)-에틸]-포스페이트의 신규하고 개선된 제조방법(공정 a)에 관한 것이기도 하다.

놀랍게도, 본 발명의 방법에 의해, 알킬포스포콜린에 대해 이미 공지된 방법에서 보다 정제 단계가 하나 줄어듬에도 불구하고, 총 수율이 훨씬 높고 더욱 순수한 생성물을 제조할 수 있음이 밝혀졌다. 더우기, 본 발명의 방법에서는 용매를 거의 사용하지 않는다. 본 발명의 신규한 방법에서는 또한 보조 염기로서 탄산칼륨을 사용함으로써 생성물중 칼륨 함량이 과도하게 높아지게 하는 알킬화 반응제(예 : 디메틸 설페이트)를 사용할 필요가 없다. 약제학적 활성 물질로서 사용되는 물질중의 칼륨 함량은 가능한한 낮게 유지되어야만 한다.

더우기, 정제 방법으로 시간이 많이 소모되는 크로마토그래피 단계를 더 이상 필요로 하지 않다.

신규 방법에 따라 수득된 생성물의 순도는 알킬 포스포콜린의 제조시 사용되는 공지된 방법에서보다 더욱 높고, 또한 더 높은 수율로 생성된다(특히 대규모 제조시).

공정 a)의 제1단계는, 옥시염화인을 임의로 통상적으로 사용되는 염기성 물질의 존재하에 할로겐화된 탄화수소, 포화된 사이클릭 에테르, 비환식 에테르, 탄소수 5 내지 10의 포화된 탄화수소, 할로겐(특히, 염소)에 의해 치환될 수도 있는 액체 방향족 탄화수소 또는 상기한 용매들의 혼합물 중에서 또는 용매의 부재하에서 N-옥타데실 알코올과 반응시키는 것으로 이루어진다.

예를 들면, 사용될 수 있는 할로겐화된 탄화수소는 한개 이상 또는 모든 수소원자들이 염소 원자로 치환된 탄소수 1 내지 6의 탄화수소이다. 예를 들면, 염화메틸렌, 클로로포름, 염화에틸렌, 클로로벤젠, 디클로로벤젠을 사용할 수 있다. 할로겐-치환된 방향족 탄화수소를 사용할 경우, 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 것이 바람직하다.

예를 들어, 사용가능한 포화된 사이클릭 에테르는 탄소원자들과 하나 또는 두개의 산소원자로 이루어진 5 내지 6원의 환식 에테르이다.

이의 예로는 테트라하이드로푸란 및 디옥산이 있다.

비환식 에테르는 탄소수가 2 내지 8인 액체이다. 예를 들어, 디에틸 에테르, 디이소부틸 에테르, 메틸-3급-부틸 에테르, 디이소프로필 에테르를 사용할 수 있다.

포화된 탄화수소로는 탄소수 5 내지 10의 액체인 직쇄 및 측쇄 탄화수소로서 고려할 수 있다. 예를 들어, 펜탄, 헥산, 헵탄, 사이클로헥산을 고려할 수 있다.

예를 들어, 방향족 탄화수소로는 벤젠 및 탄소수 1 내지 5의 알킬로 치환된 벤젠이 있다.

옥시염화인과 n-옥타데실 알코올의 반응 및 계속된 옥시염화인과 n-메틸-피페리디노-에탄올 염의 반응 모두에 사용될 수 있는 염기성 물질에는 아민, 예를 들면 일반식 $NR_1R_2R_3$의 지방족 아민(여기서, R_1, R_2 및 R_3은 동일하거나 상이하며 수소 또는 C_1-C_6-알킬이다) 또는 방향족 아민(예 : 피리딘, 피콜린, 퀴놀린)이 있다.

N-메틸-피페리디노-에탄올 염과의 반응을 위해 이 염을 가함과 동시에 또는 가하기 전에 필요한 염기성 물질을 가할 수 있다. 이 반응을 위해서는, 모든 경우에 있어서, 용매가 필요하지만, 한편 제1반응 단계를 특정한 용매의 부재하에서 수행할 경우에는, 반드시 이 단계에서 가해야만 한다. 예를 들면, 옥타데실 알코올에 대한 옥시염화인의 몰비는 1.5:1 내지 1:10이다.

예를 들어, N-메틸-피페리디노 에탄올 염은 n-옥타데실 알코올에 비해 과량으로(약 1.1 내지 1.5몰 과량) 사용한다.

염기성 물질의 존재하에 옥시염화인과 n-옥타데실 알코올이 반응할 경우, 염기성 물질의 양은 예를 들면 $POCl_3$ 1몰에 대해서 1 내지 3몰이다. 계속된 피페리딘 염(이는 항상 N-메틸-피페리디노-에탄올 염을 의미한다)과의 반응에서 염기성 물질의 사용량은 예를 들면 알칸올 1몰에 대해 1 내지 5몰이다.

옥시염화인과 n-옥타데실 알코올의 반응에서의 반응 온도는 -30℃ 내지 +30℃, 바람직하게는 -15℃ 내지 +5℃, 특히 -10℃ 내지 -5℃이다.

이 반응의 반응시간은 예를 들면 0.5 내지 5시간, 바람직하게는 1 내지 3시간, 특히 1.5 내지 2시간이다. 반응을 염기성 물질의 존재하에서 수행할 경우, 이는 일반적으로 신속하게 수행된다(약 30분).

그 다음, 피페리딘 염을 나누어서 또는 일시에 가한다. N-메틸-피페리딘-에탄올의 염으로는 무기산(예 : 황산, 염산)과의 염 뿐만아니라 유기산(예 : 아세트산, 파라-톨루엔 설폰산)과의 염등을 고려할 수 있다.

상기 반응 단계는 불활성 용매중에서 수행한다. 본원에서 사용할 수 있는 용매는, 상기 반응을 용매중에서 수행할 경우, 옥시염화인과 n-옥타데실 알코올의 반응에 사용된 것과 동일하다.

다음, 이 염기성 물질을 기술한 하나의 용매에 용해시키거나 용매를 적가한다. 본원에서 사용되는 염기성 물질에 대한 용매로써 할로겐화된 탄화수소, 포화된 사이클릭 에테르, 비환식 에테르, 탄소수 5 내지 10의 포화된 탄화수소, 액체 방향족 탄화수소 또는 이들 용매의 혼합물이 바람직하다. 옥시 염화인과 n-옥타데실 알코올의 반응에 있어서 동일한 용매를 사용할 수 있다.

염기성 물질의 첨가로 온도가 상승된다. 온도가 0℃ 내지 40℃, 바람직하게는 10℃ 내지 30℃, 특히 15

℃ 내지 20℃ 범위로 유지되도록 조심스럽게 다루어야 한다.

반응 혼합물을 5℃ 내지 30℃, 바람직하게는 15℃ 내지 25℃에서, 예를 들면, 1 내지 40시간, 바람직하게는 3 내지 15시간동안 교반한다.

반응 배취의 가수분해는 물의 첨가에 의해 일어나며, 이때 온도를 10℃ 내지 30℃, 바람직하게는 15℃ 내지 30℃, 특히 15℃ 내지 20℃로 유지시킴이 필요하다.

전술한 가수분해 액체는 또한 염기성 물질을 함유할 수 있다. 이러한 종류의 염기성 물질의 예로는 알칼리 및 알칼리 토금속의 탄산염 및 이들의 탄화수소염을 고려할 수 있다.

가수분해를 완료시키기 위해, 혼합물을 0.5 내지 4시간, 바람직하게는 1 내지 3시간, 특히 1.5 내지 2.5시간 동안 10℃ 내지 30℃, 바람직하게는 15℃ 내지 25℃, 특히 18℃ 내지 22℃에서 추가로 교반한다.

반응 용액을 임의로 또한 염기성 물질을 함유할 수 있는 물과 알코올(바람직하게는 탄소수 1 내지 4의 포화된 지방족 알코올)의 혼합물로 세척한다. 물:알코올의 혼합비는 예를 들어 5 내지 0.5, 바람직하게는 1 내지 3(V/V)일 수 있다.

세척액에 대한 염기성 물질의 예로 알칼리 및 알칼리 토금속의 탄산염 및 탄산수소 염외에 암모니아(예 : 수성 암모니아)를 고려할 수 있다. 3% 탄산나트륨 수용액이 특히 바람직하다.

임의로 반응 용액은 산 용액으로 계속 세척할 수 있다. 산 세척 과정은 특히 염화메틸렌을 용매로서 사용할 경우, 반응 용액중 아직 미반응한 염기성 성분을 제거하는데 유리하다.

세척 용액은 물과 알코올의 혼합물로 이루어진다. 탄소수 1 내지 4의 포화된 지방족 알코올의 혼합물을 사용함이 바람직하며, 또한 임의로 존재하는 산 물질을 사용할 수 있다. 물:알코올의 혼합비는, 예를 들면, 5 내지 0.5, 바람직하게는 1 내지 3(V/V)일 수 있다.

예를 들면, 세척액으로서 사용할 수 있는 산 물질은 염산, 황산 또는 타르타르산, 및 시트르산과 같은 무기산 및 유기산이다. 10% 염산 수용액이 특히 바람직하다.

혼합물을 물과 알코올의 혼합물로 1회 이상 세척한다. 임의로 염기성 물질이 또한 존재할 수 있는, 탄소수 1 내지 4의 포화된 지방족 알코올의 혼합물을 사용함이 바람직하다.

알코올에 대한 물의 혼합비는 예를 들면 5 내지 0.5, 바람직하게는 1 내지 3 이다.

세척한 상들을 합하여 통상적인 방식으로 건조시킨 다음 건조된 생성물 1몰 중량부에 대해 임의로 지방족 알코올을 150 내지 1000ml, 바람직하게는 300 내지 700ml, 특히 450 내지 550ml를 바람직하게는 감압하(예 : 5 내지 100mbar)에서 가함으로써 이 용매를 제거한다. 유리한 것으로 고려될 수 있는 알코올은 탄소수 1 내지 5의 포화된 지방족 알코올이다. 이 알코올 처리로 잔류하는 물을 완전히 제거할 수 있다.

이 방식으로 수득된 생성물은 통상적인 방법(예 : 크로마토그래피, 재결정화)으로 정제할 수 있다.

그러나, 본 발명의 하기 정제 방법이 특히 바람직하다 :

상술한 바와 같은 고체 잔사를 예를 들면 탄소수 3 내지 6의 포화된 지방족 케톤(예 : 아세톤, 부타톤, 메틸-3급-부틸 케톤)중에 현탁시키고 1 내지 4시간, 바람직하게는 2시간 동안 교반하고, 흡입 여과하며 진공하 20℃ 내지 50℃의 5Torr 내지 100Torr서 건조시킨다.

이 방식으로 예비-정제한 생성물은 탄소수 1 내지 4의 무수 알코올 또는 물을 최대 5중량% 함유하는 알코올중 20℃ 내지 60℃, 바람직하게는 40℃에서 회수하고 불용성 성분을 여과한다. 사용될 수 있는 알코올은 예를 들면 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 부탄올, 이소부탄올이 있다. 다음 수득한 여액을 혼합-베드 이온 교환기, 예를 들면, 앰버라이트(Amberlite)® MB3을 사용하여 예를 들면 1 내지 5시간, 바람직하게는 2시간 동안, 10℃ 내지 50℃, 바람직하게는 20℃에서 교반한다.

혼합-베드 이온 교환기 대신에 산 이온 교환기 및 염기성 이온 교환기를 사용하여 성공적으로 정제할 수 있다.

사용될 수 있는 이온 교환기는 이온-교환 그룹을 함유하는 모든 불용성 고체이다.

산 이온 교환기는 예를 들면, 황산 그룹, 카복실 그룹과 같은 산 그룹을 함유하는 것들이다. 이의 예는 앰버라이트(Amberlite)® IR120, 도웩스(Dowex)® HCR, 두올라이트(Duolite)® C 20 또는 레와티트(Lewatit)® S 100과 같은 폴리스티렌 매트릭스중 황산 그룹이 있는 이온 교환기이다. 약산성 이온 교환기는 예를 들면 앰버라이트® IRC 76, 두올라이트® C 433 또는 렐라이트(Relite)® CC와 같은 폴리아크릴산 매트릭스를 기본으로 하는 것들이 있다.

염기성 이온 교환기의 예로는 두올라이트® A 101, 두올라이트® A 102, 두올라이트® 15 A 348, 두올라이트® A 365, 두올라이트® A 375, 앰버라이트® IRA 67, 두올라이트® A 375, 앰버라이트® IRA 458 및 두올라이트® A 132와 같은 1급, 2급, 3급 또는 4급 아미노 그룹을 중합체 매트릭스(예 : 폴리스티렌 매트릭스)상에 갖는 것들을 고려할 수 있다.

혼합-베드 이온 교환기는 앰버라이트® MB1, 앰버라이트® MB2, 앰버라이트® MB3 및 앰버라이트® MB6와 같은, 산성 및 알칼리성 이온 교환 수지의 혼합물이다.

사용될 수 있는 다른 이온 교환기는 문헌[참조 : Ullmann´s Encyclopedia of Industrial Chemistry, 5th Edition(1989), Volume A14, p. 450]에 기재되어 있다.

이온 교환기 수지의 흡입여과에 이어 혼합물을 감압하에(예 : 20 내지 200Torr) 40℃ 내지 70℃에서 증발시킨 다음 할로겐화된 탄화수소, 포화된 지방족 케톤 또는 알코올/케톤 혼합물로부터 재결정화한다.

재결정화를 위한 할로겐화된 탄화수소의 예로서 하나 이상 또는 모든 탄소원자들이 염소원자에 의해 치환된 탄소수 1 내지 6의 탄화수소를 고려할 수 있다. 예를 들어, 염화메틸렌, 클로로포름, 염화에틸렌, 클로로벤젠을 사용할 수 있다.

알코올은 하이드록실 그룹 1 내지 3개가 있는 탄소수 1 내지 6의 포화된 지방족 알코올을 고려할 수 있다. 케톤은 탄소수 3 내지 6의 포화된 지방족 케톤을 고려할 수 있다.

알코올:케톤의 혼합비는 1 대 1 내지 5(V/V)이다. 1:1(V/V)비의 에탄올/아세톤 혼합물이 특히 바람직하다.

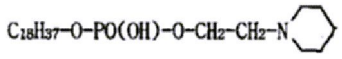
수득된 옥타데실-[2-(N-메틸-피페리디노)-에탄올-포스페이트의 결정을 흡입 여과하고, 경우에 따라, 예를 들면 탄소수 1 내지 6의 포화된 탄화수소로 세척한다(예를 들면 세척액의 온도는 15 내지 30℃이다).

본 발명의 화합물은 b) 구조식(Ⅰ)의 화합물 또는 이의 반응성 유도체를 임의로 염기성 물질의 존재하에서, 자체가 공지된 방법에 의해 일반식(Ⅱ)의 피페리딘 화합물(이는 N-메틸-피페리디늄 유도체의 형태로 존재할 수도 있다)과 반응(이 경우에 있어서 양전하는 무기 또는 유기산의 음이온에 의해 중화된다)시키고 임의로 메틸화시키거나; c) 일반식(Ⅲ)의 화합물을 피페리딘 또는 N-메틸-피페리딘과 반응시키고 임의로 메틸화시키거나; d) 구조식(Ⅳ)의 화합물을 메틸화시키거나 상기한 공정 b) 또는 c)에 따라 수득된 화합물을 메틸화시켜 수득할 수 있다.

$C_{18}H_{37}-O-PO(OH)_2$ (Ⅰ)

 (Ⅱ)

$C_{18}H_{37}-O-PO(OH)-O-CH_2-CH_2-Y$ (Ⅲ)

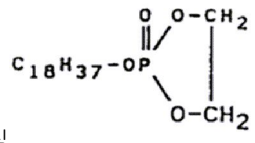
 (Ⅳ)

상기식에서, Y는 염소, 브롬 또는 요오드이고, Z는 수소, 메틸 또는 그룹 $-CH_2-CH_2-OH$이다.

방법 b)는 용매 없이[이 경우 화합물(Ⅱ) 과량] 또는 불활성 용매중에 0 내지 180℃, 바람직하게는 18 내지 120℃의 온도에서 수행할 수 있다. 용매의 예로 저급 지방족 알코올(메탄올), 지방족 직쇄 에테르(디에틸 에테르), 포화된 사이클릭 에테르(디옥산, 테트라하이드로푸란), 방향족 탄화수소(톨루엔, 벤젠, 피리딘), 염소화된 지방족 저분자 탄화수소($CHCl_3$, CCl_4), 저급 알킬 아미드 또는 저분자 지방족 카복실산의 디알킬 아미드(디메틸 포름아미드, 디메틸 아세트아미드) 또는 디메틸 설폭사이드, 아세토니트릴이 적합하다. 후처리는 알코올/물 또는 물만을 사용하는 가수분해의 공지된 방식으로 수행한다. 반응 생성물은 예를 들면 재결정화 또는 컬럼 크로마토그래피로써 정제한다. 방법 b)에 따른 반응은 또한 3급 아민(N-메틸 피페리딘, N-메틸 모르폴린, N-메틸 피롤리딘, 퀴놀린, 피리딘)과 같은 추가의 염기성 물질의 존재하에 수행할 수 있다.

출발 화합물이 유리산 $C_{18}H_{37}-O-PO(OH)_2$일 경우, 이것은 2,4,6-트리메틸벤젠 설포닐 클로라이드, 8-퀴놀린 설포닐 클로라이드, 2,4,6-이소프로필벤젠 설포닐 이미다졸리드, 2,4,6-트리메틸벤젠 설포닐 테트라졸리드 또는 디사이클로헥실카보디 이미드와 같은 공지된 축합제로써 활성화시킨 다음 반응시킨다.

출발 화합물 $C_{18}H_{37}-O-PO(OH)_2$가 활성 유도체의 형태로 존재할 경우, 이것은 예를 들면 OH 그룹 모두가 할로겐(Cl, Br, I)에 의해 치환된 화합물이다.

반응을 오토클레이브 또는 교반 장치내에서 -20 내지 130℃의 온도에서 바람직하게 수행하는 경우 사용된 활성 유도체는 또한 구조식  의 화합물일 수 있다.

일반식(Ⅱ)의 출발 화합물을 피페리디늄 염으로서 사용하는 경우, 산 이온은 Cl^-, Br^-, I^-, 토실레이트 음이온, 황산 음이온(HSO_4^-, SO_2^{2-})이 고려될 수 있다.

방법 c)의 반응은 용매 없이 또는 불활성 용매중에서 50 내지 100℃의 온도에서 공지된 방식으로 수행한다. 고려될 수 있는 용매는 방법 b)에서와 같이 동일하며, 용매로서의 피페리딘 또는 N-메틸-피페리딘은 과량으로 작용할 수도 있다.

반응은 Ag_2CO_3와 같은 산-결합(할라이드-결합) 물질 존재하에 수행하는 것이 적절하다.

방법 (d)에서, 예를 들면 알킬화는 일반식 MHal, $AsSO_2OM$ 및 $SO_2(OM)_2$[여기서, Hal은 할로겐 원자(특히, 염소, 브롬 또는 요오드)이고 Ar은 방향족 라디칼(예 : 하나 이상의 저급 알킬 라디칼에 의해 임의로 치환된 페닐 또는 나프틸 라디칼이며 M은 메틸 라디칼이다]의 화합물과 반응시켜 수행한다. 이의 예로써

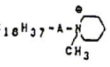
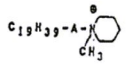
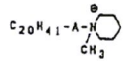
p-톨루엔 설폰산 메틸 에스테르, 디메틸 설페이트, 메틸 할라이드가 있다. 알킬화 반응은 알칼리 수산화물, 알칼리 탄산염, 알칼리 탄산수소염, 알칼리 토금속 탄산염, 알칼리 아세테이트, 3급 아민(예 : 트리에틸아민과 같은 트리알킬아민), 피리딘 또는 알칼리 할라이드와 같은 통상적인 산-결합제를 0 내지 200℃, 바람직하게는 40 내지 140℃ 온도에서 불활성 용매 또는 현탁제 중에 첨가하여 수행한다. 고려될 수 있는 용매 및 분산제를 예를 들면 방향족 탄화수소(예 : 벤젠, 톨루엔, 크실렌), 지방족 케톤(예 : 아세톤, 메틸 에틸 케톤), 할로겐화된 탄화수소(예 : 클로로포름, 사염화탄소, 클로로벤젠, 염화메틸렌), 지방족 에테르(예 : 부틸 에테르), 사이클릭 에테르(예 : 테트라하이드로푸란, 디옥산), 설폭사이드(예 : 디메틸 설폭사이드), 3급 산 아미드(예 : 디메틸 포름아미드, N-메틸 피롤리돈, 헥사메틸포스포르산 트리아미드), 지방족 알코올(예 : 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 아밀 알코올, 3급-부탄올), 사이클로지방족 탄화수소(예 : 사이클로헥산)등이 적합하다. 언급된 용매의 수성 혼합물을 사용하는 것 또한 가능하다. 작업은 흔히 사용된 용매 및 분산제의 환류온도에서 시행된다.

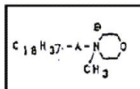
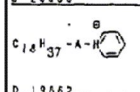
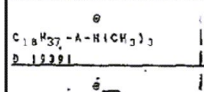
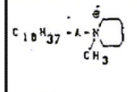
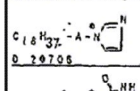
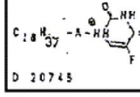
알킬화 반응 성분은 흔히 과량으로 사용된다. 알킬화는 알칼리 수산화물과 함께 테트라알킬 암모늄 염(특히 할라이드) 존재하에 0 내지 100℃, 바람직하게는 20 내지 80℃의 온도에서 비양자성 용매 또는 클로로포름 또는 염화메틸렌하에 수행할 수 있다. 특히 비양자성 용매로서 3급 아미드(디메틸포름아미드), N-메틸 피롤리돈, 디메틸 설폭사이드, 아세토니트릴, 디메톡시에탄, 아세톤, 테트라하이드로푸란이 고려될 수 있다.

알킬화는 또한 알킬화될 화합물을 불활성 용매(예 : 디옥산, 디메틸 포름아미드, 벤젠 또는 톨루엔)중에서 알칼리 금속, 알칼리 수화물 또는 알칼리 아미드(특히 나트륨 또는 나트륨 화합물) 또는 부틸리튬과 0 내지 150℃의 온도에서 반응시킴으로써 알칼리 화합물(예 : 나트륨 염, 칼륨 염 또는 리튬 염)을 우선 제조한 다음 알킬화제를 가함으로써 수행할 수 있다.

열거한 알킬화제 대신, 화학에서 통상적으로 사용된 다른 등가의 화학제를 사용할 수 있다(참조 ; L. F. 및 Mary Fieser "Reagents for Organic Synthesis", John Wiley 및 Sons, In., New York, 1967, Vol. 1, 1303-4 페이지 및 Vol. 2, 471 페이지).

[표 1]

물질	성장 억제 지수(WHI)(%) (생체내/껍질이 벗겨진 마우스에 조직이식된 사람 KB 종양 세포주에서)	EC50 (μg/ml) 생체의 사람 KB 종양 세포주	케이프(cape)-지수
 D 20133 본 발명의 화합물	121	0.3	403
유사 구조의 화합물  D21545	13.7	1.3	10
 D21033	7	0.3	23
 D 21052	0	3,2	0
 D 20813	76	2	38
 D 20317	38	1,4	27
 D 20110	25	1	25
 D 20931	13	1	13

 D-20680	0	>10	0
 D-19662	0	>1	0
 D-13391	11	0.31	35
 D-20916	0	1	0
 D-20706	0	3.1	0
 D-20745	20	10	2

성장 억제 지수(WHI)는 껍질이 벗겨진 마우스에 조직이식시킨 사람 KB 종양 세포주에서 측정한다. 성장 억제 지수는 적용일의 값에 대한 처리후 14일째의 처리 그룹 또는 대조군 그룹에서의 값으로 하기로서 정의한다 :

$$WHI = \frac{M_{대조군} - M_{처리군}}{M_{대조군}} \times 100\%$$

100% 보다 큰 WHI는 종양이 처리에 의해 작아졌음을 의미하며 대조적으로, 100% 보다 작은 WHI는 대조군과 비교할 때 종양 성장에 있어서 처리와 관련하여 서서히 감소함을 의미한다. 다시 말해서, WHI가 크면 클수록 시험 물질의 종양 억제 효율이 보다 강력하다.

EC_{90}은 시험관내 동일한 세포주에서 측정한다. EC_{90}은 종양억제-작용 물질을 첨가하지 않은 대조 실험과 비교할 때 시험관내에서 암 세포의 성장을 90% 억제하는 항종양 효과를 지닌 물질의 농도(㎍/ml)이다.

케이프 지수(암-억제 효과에 대한 계수)는 화학물질 대 종양억제-작용 물질의 높은 선택성 및 특이성에 대한 측정결과이다. 이 케이프 지수는 WHI 지수를 EC_{90} 지수로 나누어서 얻는다.

이것은 동물(생체내)에서의 효과를 시험관 내에서의 효과와 비교한 값의 평균이다. 이 방식으로 계산된 계수가 높을수록, 물질의 종양 억제 효과는 더욱 선택적이며 효과적인 것으로 밝혀졌다.

본 발명의 화합물은 랫트에서 KB 종양(껍질이 벗겨진 마우스에 피하로 조직 이식된 사람의 구강 암종) 및 자발성 암, 화학적으로-유도시킨 DMBA-유선암에 있어서 우수한 종양 억제 효과를 보인다.

예를 들면, 본 발명의 화합물 2x316mg/체중 kg의 양을 1주일 간격으로 투여하여, KB 종양을 억제시킬 수 있다. 본 발명의 화합물 21.5mg/체중 kg을 매일 경구투여한지 14일후, 5g 중량의 DMBA 암이 명백히 억제되었다.

따라서, 표 1에서 알 수 있듯이, 본 발명의 화합물은 유사 구조를 갖는 화합물과 비교할 때 다수 인자에 의한 항암 효과가 더욱 높고 특이적이다. 이 효과는 알려지지 않았다.

[실시예 1]

[신규 방법(방법 a)에 따른 옥타데실-[2-(N-메틸피페리디노)-에틸]-포스페이트(번호 D-20133)의 제조]

클로로포름 50ml중 $POCl_3$ 9.2ml(0.1몰)을 질소하에 교반장치에 가하고 빙욕 내에서 5℃로 냉각시킨다. 옥타데칸올 24.3g(0.09몰)을 광 가열하에 클로로포름 100ml에 용해시키고 5 내지 12℃에서 피리딘 32ml(0.40몰)과 함께 적가한다. 적가 시간 : 30분. 30분 동안 후-교반시킨 후, 고체 2-(N-메틸-피페리디노)-에탄올 토실레이트 37.9g(0.12몰)을 가한 다음 피리딘 40ml를 적가한다. 이로써 온도가 15℃로 상승된다. 빙욕을 제거하고 반응 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반한다. 가수분해하기 위해, 물 15ml를 10분내에 적가한다. 30분 동안 교반한 후, 반응 용액을 각 경우 물/메탄올(1:1) 200ml, 3% Na_2CO_3/메탄올(1:1) 200ml 및 물/메탄올(1:1) 200ml로 세척한다. 이 방식으로 세척한 반응 용액을 Na_2SO_4으로 건조시키고 약간의 i-프로판올을 가한 후 진공하에서 회전 증발기로 증발시킨다. 잔사를 부타논 200ml로부터 재결정화한다. 형성된 왁스형 생성물을 여과하고 가열하면서 96% 에탄올 150ml에 용해시킨다. 침전물을 여과하고 여액을 냉장실내에서 4시간 동안 냉각시킨다.

침전물을 다시 여과하고 여액을 앰버라이트® MB3 85g과 혼합한다. 3시간 동안 교반한 후, 이온 교환기를 제거하고 진공하에 회전 증발기로 용액을 증발시킨다. 잔사를 부타논 150ml로부터 재결정화하고 오산화인 상에서 진공하에 건조시킨다.

수율 : 21.7g(45.6밀리몰, 51%)

융점 : 113℃

Rf값 : 0.53(실리카겔내 박층 크로마토그래피, 이동상 염화메틸렌/메탄올/25% 암모니아 80:25:5)

출발물질인 N-메틸-피페리디노 화합물은 예를 들면 하기 방식으로 제조할 수 있다 :

2-피페리디노에탄올 64.59g(0.50몰)을 아세토니트릴 125ml에 용해시키고 아세토니트릴 125ml중의 4-톨루엔 황산 메틸 에스테르 93.1g(0.50몰)의 용액을 냉각하면서 30분내에 적가 혼합한다. 혼합물을 각각 실온에서 환류하에 30분동안 교반한다. 냉각한 후 용매를 진공하에 제거하고 잔류 오일을 고운 아세톤 200ml에 용해한다. 생성물을 냉각시켜 결정형으로 침전시킨다. 결정화를 얼음 상자내에서 완료시킨다. 흡입 여과후, 생성물을 아세톤으로 후세척하고 진공하에 40℃에서 P_2O_5으로 건조시킨다.

수율 : 139g(0.45몰, 90%)

2-하이드록시에틸-N-메틸, 피페리디늄 토실레이트

[실시예 2]

[방법 C)에 따른 옥타데실-[2-(N-메틸 피페리디노)-에틸]-포스페이트(번호 D-20133)의 제조]

옥타데실-2-브로모에틸 포스페이트 20.0g(44.0ml) 및 N-메틸 피페리딘 73ml(600밀리몰)을 환류하에 3시간 동안 가열한다. 냉각한 후, 생성물을 증발시키고, 잔사를 메탄올 120ml에 용해시키고 Ag_2CO_3 17.9g(62.0밀리몰)을 가한 후 환류하에 3시간 동안 비등시킨다. 반응 혼합물을 고운 막 필터로 여과 및 농축시킨다. 잔사를 $CHCl_3$/메탄올/25% NH_4OH(80:25:5) 25ml에 용해시키고 실리카 겔 층으로 여과한다. 여액을 증발시키고, 잔사를 아세톤과 함께 교반하며 흡입 여과한다. 생성물을 소량의 CH_2Cl_2에 용해시키고 아세톤에 침전시킨다.

수율 : 백색 분말 3.50g(7.38밀리몰, 17%)

융점 : 110 내지 112℃

Rf값 : 0.53, 실리카 겔중 박층 크로마토그래피, 이동상 /메탄올/25% 암모니아 80:25:5.

출발물질의 제조 :

옥타데실-2-브로모에틸-포스페이트 :

2-브로모에탄올 62.5g(0.50몰)을 $CHCl_3$ 50ml에 용해시키고 실온에서 $POCl_3$ 68.7ml(0.75몰)을 적가하여 혼합한다. 혼합물을 아르곤하에 6시간 동안 55℃로 가열한 다음 밤새 방치한다. 생성물을 진공하에서 증발시키고 형성된 2-브로모에틸포스포러스 옥시디클로라이드를 고압하에 증류시킨다.

수율 : 68.0g(281 밀리몰 ; 57%) 2-브로모에틸포스포러스 옥시디클로라이드, 비점 58 내지 62℃(0.1mbar).

옥타데카놀 44.4g(0.164몰) 및 2-브로모에틸포스포러스 옥시디클로라이드 60g(0.249몰)을 톨루엔 250ml에 용해시키고 피리딘 19.8ml(0.249몰)을 교반하면서 적가 혼합한다. 4시간 동안 교반후, 혼합물을 증발시키고, 잔사를 H_2O 160ml와 혼합하여 환류하에 1.5시간 동안 가열한다. 여전히 고온 현탁액을 농축 HCl 41.5ml를 가한 얼음 160g상에 붓는다. 침전하는 옥타데실-2-브로모에틸포스페이트를 흡입여과하고 P_2O_5으로 건조시킨다.

수율 : 옥타데실-2-브로모에틸 포스페이트 64.5g(0.140 밀리몰, 86%)

[실시예 3]

[방법 b)에 따른 옥타데실-[2-(N-메틸피페리디노-에틸]-포스페이트의 제조

에틸렌옥타데실포스페이트를 아세토니트릴 600ml에 용해시키고 오토클레이브 내에서 80℃에서 N-메틸피페리딘 125ml(1.03몰)과 함께 반응시킨다. 냉각시킨 후, 장치를 열고 결정화시키기 위해 갈색 반응 용액을 얼음 상자내에 둔다. 흡입 여과 및 건조시킨 후, 반응 생성물 92g(193밀리몰, 61%)을 수득한다. 결정을 아세톤과 함께 교반하고, CH_2Cl_2에 용해시키며 실리카겔 내에서 $CHCl_3$/메탄올/25% NH_4OH(60:40:4, 다음 80:25:5)로 크로마토그래피한다. 생성물을 함유하는 분획을 농축시키고, 옥타데실-[2-N-메틸피페리디노)-에틸]-포스페이트를 진공하 P_2O_5으로 건조시킨 후 백색 고체로서 침전시킨다.

융점 : 108 내지 110℃

Rf : 0.53, 실리카 겔 상에서 박층 크로마토그래피 ; 이동상 염화메틸렌/메탄올/25% 수성 암모니아 80:25:5

수율 : 18g(37.8 밀리몰, 12%)

출발물질인 에틸렌 옥타데실 포스페이트를 실험을 위해 하기와 같이 수득한다 :

옥타데칸올 85.3g(315밀리몰)을 N_2 하에 무수 에테르 500ml 중의 건조 교반 장치내에서 용해시키고 바로 증류시킨 N-메틸 피페리딘 41ml(345밀리몰)과 혼합한다. 5℃로 냉각한 후, 5 내지 10℃에서 무수 에테르 170ml중의 2-클로로-2-옥소-1,3,2-디옥사포스폴란 50g(345밀리몰)으로 이루어진 용액을 습기를 제거하면서 30분 내에 적가한다. 완전히 첨가한 후, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한다. 침전된 N-메틸피페리디늄 하이드로클로라이드를 보호 가스하에 흡입 여과하고 여액을 30℃ 욕 온도에서 진공하에 농축시킨

다.

수율 : 에틸렌옥타데실 포스페이트 103g(284 밀리몰, 90%).

[실시예 4]

[방법 d)에 따른 옥타데실-[2-(N-메틸피페리디노)-에틸]-포스페이트의 제조, 메틸화]

옥타데실-2-피페리디노에틸포스페이트 3.7g(8.00 밀리몰) 및 요오드화 메틸 0.63ml(10.0밀리몰)을 아세토니트릴 20ml에 용해시키고 오토클레이브내에서 6시간 동안 100℃로 가열한다. 혼합물을 실온에서 냉각시키고, 생성된 침전물을 흡입여과하며, 96% 에탄올 140ml에 용해시키고 이온 교환기 앰버라이트® MB3 50mg과 함께 1.5시간 동안 교반한다. 이온 교환기로 여과시킨 후 혼합물을 증발시킨다. 잔사를 부타논 20ml와 함께 교반하고 진공하에 40℃에서 P_2O_5으로 건조시킨다.

수율 : 무정형 생성물 D-20133 0.96g(2.02밀리몰)

출발물질은 예를 들면 하기와 같이 수득된다.

옥타데실-2-브로모에틸 포스페이트 27.3g(60.0밀리몰)을 피페리딘 90ml(900밀리몰)에 용해시키고 환류하에 1.5시간 동안 비등시킨다. 냉각후, 생성물을 증발시키고, 잔사를 메탄올 150ml에 용해시키며, Ag_2CO_3 25.2g(90.0몰)과 혼합하고 1.5시간 동안 비등시킨다. 생성물을 고운 막 여과기로 흡입 여과하여 증발시킨다. 생성된 흑색 오일을 실리카 겔 상에서 $CHCl_3$/메탄올/25% NH_4OH(80:25:5)를 사용하여 크로마토그래피시킨다. 옥타데실-2-피페리디노에틸 포스페이트를 함유하는 분획을 증발시키고 잔사를 부타논 200ml로부터 재결정화한다.

수율 : 13.2g(28.6밀리몰, 48%)

옥타데실-2-피페리디노에틸 포스페이트.

(57) 청구의 범위

청구항 1

옥타데실-[2-(N-메틸피페리디노)-에틸]-포스페이트.

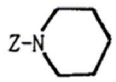
청구항 2

n-옥타데실 알코올을 염기성 물질의 존재 또는 부재하에 불활성 용매 속에서 또는 용매의 부재하에 단일 용기 공정으로 옥시염화인과 반응시키고, 수득된 생성물을 분리 및 정제하지 않고서 염기성 물질의 존재하에 불활성 용매 속에서 N-메틸-피페리디노-에탄올과 추가로 반응시켜 인산 디에스테르 클로라이드를 수득한 다음, 옥타데실-[2-(N-메틸피페리디노)-에틸]-포스페이트를 유리시키고 계속해서 가수분해시켜 분리함을 특징으로 하는 옥타데실-[2-(N-메틸피페리디노)-에틸]-포스페이트의 제조 방법.

청구항 3

구조식(Ⅰ)의 화합물 또는 이의 반응성 유도체를 염기성 물질의 존재 또는 부재하에 자체가 공지된 방법에 따라 일반식(Ⅱ)의 피페리딘 화합물(이는 N-메틸-피페리디늄 유도체의 형태로 존재할 수도 있다)과 반응(이 경우에 있어서 양전하는 무기 또는 유기산의 음이온에 의해 중화된다)시키고 메틸화함을 특징으로 하는 옥타데실-[2-(N-메틸피페리디노)-에틸]-포스페이트의 제조 방법.

$C_{18}H_{37}-O-PO(OH)_2$ (Ⅰ)



(Ⅱ)

(상기식에서, Z는 수소, 메틸 또는 그룹 $-CH_2-CH_2-OH$이다)

청구항 4

일반식(Ⅲ)의 화합물을 피페리딘 또는 N-메틸-피페리딘과 반응시키고 메틸화함을 특징으로 하는 옥타데실-[2-(N-메틸피페리디노)-에틸]-포스페이트의 제조 방법.

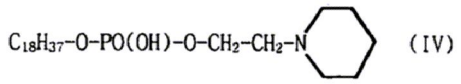
$C_{18}H_{37}-O-PO(OH)-O-CH_2-CH_2-Y$ (Ⅲ)

(상기식에서, Y는 염소, 브롬 또는 요오드이다)

청구항 5

구조식(Ⅳ)의 화합물을 메틸화하거나, 제5항 또는 제8항에 따라 수득한 화합물을 메틸화함을 특징으로

하는, 옥타데실-[2-(N-메틸피페리디노)-에틸]-포스페이트의 제조 방법.



(IV)

청구항 6

옥타데실-[2-(N-메틸피페리디노)-에틸]-포스페이트 용액을 유기 시약속에서 혼합 상 이온 교환기(mixed-bed ion exchanger)로 처리하거나, 계속해서 산 이온 교환기 및 염기 이온 교환기로 처리함을 특징으로 하는, 옥타데실-[2-(N-메틸피페리디노)-에틸]-포스페이트의 정제 방법.

청구항 7

활성 물질로서의 옥타데실-[2-(N-메틸피페리디노)-에틸]-포스페이트와 통상적인 약제학적 담체, 희석제 또는 보조제 또는 이들의 혼합물을 포함하는, 종양 억제제로서 유용한 약제.