(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[4]
C07C 154/02

(45) 공고일자 1987년06월26일
(11) 공고번호 87-001238

(21) 출원번호	특1981-0004542	(65) 공개번호	특1983-0007648
(22) 출원일자	1981년11월24일	(43) 공개일자	1983년11월04일

(30) 우선권주장 3044525.1 1980년11월26일 독일(DE)

(71) 출원인

독일연방공화국 디 6000 프랑크푸르트 (메인) 1 에켄하이머 란드스트랏세 100-104메르츠+캄패니 게엠베하 앤드 캄패니 원본미기재

(72) 발명자 아더 체름

독일연방공화국 638 배드 홈버그 브이, 디. 에이취 밋텔스테드터 웨그 8

크라우스 험멜

독일연방공화국 6000 프랑크푸르트 에이 · 엠 · 험볼 트스트 랏세 66

(74) 대리인 황광현

심사관 : 김영우 (책자공보 제1310호)

(54) 크산틴산염의 제조방법

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

크산틴산염의 제조방법

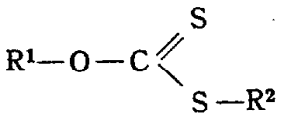
[발명의 상세한 설명]

본 발명은 새로운 크산틴산염의 제조방법에 관한 것이다. 몇 종류의 알킬 크산틴산염은 이미 알려져 있으나 지금까지는 이러한 염들을 부유선광좌제, 살충제, 제초제 및 가류촉진제로써 사용하였었다 (Ullmann's Enzyklopadie der technischen Chemie, 3rd Edition, Volume XVIII, pp.718-728 참조).

본 발명의 목적은 흥미로운 약리학적 성질을 갖고 있는 크산틴산염을 제조하는 것이다.

뜻밖에도, 크산틴산염에는 세포성장에 영향을 미치는 활성도 뿐만 아니라 유익한 항미생물 및 항비루스효과들이 존재한다는 것이 발견되었다.

본 발명의 제조방법에 의하여 제조된 물질은 다음 일반식(I)을 갖는 크산틴산염이다.



(I)

이 식에서,

R^1 은 아다맨틸기, 노르보닐기, 트리시클로데실기, 벤질기, 직쇄상이나 측쇄상으로 된 C_3-C_{20}-알킬기 (이 기는 히드록시기, C_1-C_4-알콕시기 또는 할로겐 원자에 의하여 치환될 수 있다).

C_3-C_{20} 시클로알킬기(이 기는 히드록시기, C_1-C_4-알콕시기 또는 C_1-C_4-알킬기 또는 할로겐 원자에 의하여 치환될 수 있다), 푸릴기, 피리딜기 또는 퀴뉴클리디닐기이고 R_2 는 일가 또는 다가의 금속원자, 직쇄상이나 측쇄상으로 된 C_1-C_6 알킬기(히드록시기, C_1-C_4 알콕시기, 아미노기, C_1-C_4 알킬아미노기, $(C_1$-C_4-알킬$)_2$ 아미노기 또는 $(C_1$-C_4-알킬$)_3$ 암모늄기 또는 할로겐원자에 의하여 치환될 수 있다) 또는 2,3-디히드록시프로필기나 w-히드록시-(C_1-C_4-알콕시)메틸기로 나타낼 수 있다.

만일 이 식에서 R^1 이 직쇄상이나 측쇄상으로 된 C_3-C_{20} 알킬기이면, 이 기는 프로필기, 부틸기, 펜틸기, 헥실기, 헵틸기, 옥틸기, 노닐기, 데실기, 운데실기, 도데실기, 트리데실기, 테트라데실기 또는 펜타데실기일 수 있으며 또는 직쇄상이나 단일 혹은 다중 측쇄형태로 된 n-헥실기, n-데실기, n-도데실기 및 n-테트라데실기들일 수 있다.

사용하기 바람직한 시클로알킬기로는 시클로펜틸기, 시클로헥실기, 시클로헵틸기, 시클로옥틸기, 시클로노닐기, 시클로데실기, 시클로운데실기, 시클로도데실기, 시클로트리데실기, 시클로테트라데실기 및 시클로펜타데실기들이며 이중 가장 바람직한 기는 시클로헥실기와 시클로도데실기이고, 이환기와 삼환기들도 또한 포함될 수 있다.

앞에서 언급한 할로겐 원자들은 염소, 브롬 및 요오드를 의미하는데 이중에서 염소나 브롬이 할로겐 치환체로 사용하기 바람직하다.

만일 R^2가 금속원자라면 이 기는 일가의 금속 즉 나트륨이나 칼륨이 바람직하다.

본 발명에 의하여 제조된 화합물들은 R^1-O-Me의 구조식을 갖는 알코올레이트 (R^1은 앞에서 정의한 바와 같고 Me는 알칼리 금속원자이다)와 이황화탄소를 반응시키거나 또는 R^1-OH의 구조식을 갖는 알코올(R^1은 앞에서 정의한 바와 같다)과 이황화탄소를 강알칼리존재하에서 반응시키므로써 제조될 수 있는데 이러한 방법에 의하여 반응시킨 결과 R^2가 알칼리 금속원자인 일반식(I)의 화합물을 얻을 수 있다.

R^2를 앞에서 정한 것중 한 가지로 나타낸 일반식(I)의 화합물들을 제조하기 위하여 일반식(I)의 알칼리 크산틴산염을 불활성용매내에서 R^2기에 적절한 알킬화제로 반응시켰다.

본 발명에 의하여 제조된 약제들은 앞에서 언급한 일반식(I)의 화합물 중 적어도 한 종류를 함유하고 있는데, 이 화합물은 보통 사용되는 고체상이나 액체상 매개체에 의하여 함유되며, 또한 이 약제에서 R^1은 메틸기나 에틸기일 수 있고 또한 본 발명에 의하여 제조된 화합물들은 알려져 있는 활성제들과 결합할 수 있다.

본 발명에 의하여 제조된 화합물들은 항미생물성, 특히 항비루스성 작용이 있는 것이 특징이며, 이 항비루스성 작용의 범위는 포진, 인플루엔자 및 종양비루스 등에까지 미치며 또한 본 발명에 의하여 제조된 화합물들이 종양세포들의 성장에 영향을 미친다는 것을 발견하였다.

플라크 환원실험에 의하여 시험관내에서 관찰하여 본 결과 여러가지 비루스 균주들이 1-100㎍/㎖의 물질농도 범위에서 성장을 억제한다는 것이 밝혀졌다.

본 발명에 의하여 제조된 물질의 유독성이 비교적 낮으므로 무엇보다도 이 물질을 인플루엔자 및 피부와 점막의 포진성 감염에 대한 효과적인 방지제로써 사용할 수 있고, 이 병에 감염되어 있는 성인에게 투여할 수 있는 하루 분량은 약 5-100㎎이다.

만일 본 발명에 의하여 제조된 화합물들을 비경구적으로 피하내, 혈관내, 근육내 및 복막내에 투여한다면 이때 사용할 수 있는 매개체는 물이나 오일상과 같은 살균수인데 오일상은 식물성, 동물성 또는 합성 오일을 사용할 수 있다.

보통 글루코오스용액을 주사액으로 사용하며 일반적으로 주사액의 액성매개체는 유효물질의 중량으로 0.5-25% 함유한다.

또한 본 발명에 의하여 제조된 화합물들은 경구적인 경로를 통하여 성공적으로 투여할 수 있으며 또한 비후부(oronasal region)에 이 화합물들을 증기나 스프레이 형태로 투여하므로써 폐렴을 치료할 수 있다.

구강투여를 위한 가장 적절한 형태는 정제, 캡슈울, 분말, 용액, 시럽 엘릭시트(elixir)들이며 이러한 투약형태에서의 유효성분의 함량은 적어도 중량으로 2% 정도인데 이것은 조성물의 전체중량에 대한 것이다.

본 발명에 대한 것을 다음 실시예에서 보다 자세히 설명할 것이다 :

(이 실시예에서 사용되는 용융점들은 섭씨 온도로 측정한 것이다.)

실시예 1 : 시클로도데실 크산틴산 나트륨

시클로도데칸올(100g,0.54몰)을 100℃로 가열한 다음 나트륨(2.5g, 0.11몰)을 첨가하여 이 혼합물의 온도를 1시간 동안 220℃로 유지시켰다.

이 생성물을 자제접시에 부어서 냉각시킨 후 분쇄하여 분말상을 에테르(400㎖)에 현탁시킨 다음 이황화탄소(9g, 0.12몰)를 한방울씩 첨가하였다.

물(200㎖)를 첨가한 후에 액상을 분리하여서 NaCl(20g)을 첨가하였다. 이때 생긴 침전물을 여과한 다음 알코올(120㎖)로 두번 재결정화시켰다.

수득량 : 17g(이론치의 56%)

Mp : 218-219℃에서 분해

실험분석치

	이론치	실험치
C	55.32	54.42
H	8.16	8.08
S	22.69	21.90

똑같은 방법으로 나트륨 대신에 칼륨을 사용하므로써 이에 대응하는 칼륨염을 제조할 수 있다.

실시예 2 : 벤질 크산틴산 나트륨

질소존재하에서 벤질알코올(108g, 1몰)에 나트륨(4.6g, 0.2몰)을 첨가하여 이 혼합물을 160℃에서 2시간 동안 가열한 다음 자제접시에 부어서 냉각되도록 방치하였다. 반 고체상 생성물을 에테르(400㎖)에 현탁시킨 후 이황화탄소(15.2g, 0.2몰)를 한방울씩 첨가시킨 다음 이 혼합물을 환류장치하에서 1시간 동안 가열하였다.

이 반응용액을 냉각하도록 방치하여서 침전물을 여과하여 에테르로 세척하였다.

수득량 : 16g(이론치의 39%)

Mp : 〉180℃에서 분해

실험분석치

	이론치	실험치
C	42.86	43.05
H	4.02	4.31($C_8H_7NaOS_2 \times H_2O$)
S	28.57	26.78

똑같은 방법으로 나트륨 대신에 칼륨을 사용하므로써 이에 대응되는 칼륨염을 제조할 수 있다.

실시예 3 : 시클로헥실 크산틴산 나트륨

질소존재하에서 시클로헥산을(100㎖, 1몰)에 나트륨(3.6g, 0.16몰)을 첨가한 후 환류장치하에서 나트륨이 완전히 반응할 때까지 이 혼합물을 가열하였다.

반응용액을 자제접시에 부어서 냉각시킨 후 분쇄하여 분말을 에테르(400㎖)에 현탁시킨 다음 역류시키면서 15분 동안 가열하였다.

냉각시킨 후에 이황화탄소(12.8g, 0.17몰)을 한방울씩 첨가하고 물(200㎖)를 첨가한 후 액상을 분리하여 NaCl(40g)을 첨가하였다.

침전물을 여과하여 에테르로 세척한 다음 건조시켰다.

수득량 : 25g(이론치의 75%)

Mp : 〉200℃에서 분해

실험분석치

	이론치	실험치
C	42.42	42.21
H	5.55	5.52
S	32.32	31.87

똑같은 방법으로 나트륨 대신에 칼륨을 이용하여 이에 대응되는 칼륨염을 제조하였다.

똑같은 방법으로 n-헥산올을 이용하여 이에 대응되는 n-헥실크산틴산칼륨과 나트륨을 제조할 수 있으며 이 물질이 비루스의 성장을 촉진한다는 것을 발견할 수 있다.

실시예 4 : 시클로헥실메틸 크산틴산염

건성메탄올(50㎖)에 시클로헥실 크산틴산 나트륨(3g, 0.015몰)을 용해시켜서 요오드화메틸(10.7g, 0.075몰)로 역류시키면서 1시간 동안 가열하였다.

이 반응용액을 냉각시킨 후에 회전증발기를 이용하여 증발시킨 다음 에테르/물(50/50)에 다시 용해시켜서 에테르상을 분리하여 황산나트륨으로 건조시킨 후 활성탄소/표백토(bleaching earth)로 정제한 다음 회전증발기를 이용하여 증발시켰다.

수득량 : 2g(이론치의 70%)

실험분석치

	이론치	실험치
C	50.52	50.47
H	7.36	7.28

실시예 5 : 아다맨틸 크산틴산 칼륨

아다맨탄올(15.2g, 0.1몰)을 테트라히드로푸란에 용해시킨 후 이 용액에 질소를 첨가하고 칼륨(2g, 0.05몰)을 첨가하였다.

환류장치하에서 이 용액을 10시간 동안 가열하여 냉각시킨 후 생성물을 에테르(200㎖)에 현탁시켜서 15분 동안 역류하면서 가열하였다.

이 용액에 이황화탄소(3.8g, 0.05몰)을 첨가한 다음 환류장치하여 45분 동안 가열하였다.

냉각시킨 후 물(200㎖)를 첨가한 후 액상을 분리하여 NaCl(25g)을 첨가하여 침전물을 여과하였다.

수득량 : 2g(이론치의 8%)

Mp : 〉300℃에서 분해

실험분석치

	이론치	실험치
C	49.60	49.82
H	5.63	5.56
S	24.05	23.50

똑같은 방법으로 칼륨대신에 나트륨을 사용하여 이에 대응하는 나트륨염을 제조하였다.

실시예 6 : 칼륨 2-엔도-비시클로[2.2.2^{1,4}]-헵틸크산틴산염

질소대기하에서 엔도-노르보네올(340g, 약 3몰)을 용융시켜서 칼륨(crust-free potassium) (19.55g, 0.5몰)과 반응시켜 그 일부가 반응하였다.

금속이 완전히 용해될 때까지 160℃의 온도로 유지시킨 다음 과량의 노르보네올을 증류시켜서 무색 잔류물을 고진공상태에서 단시간동안 건조시킨 후 순수한 테트라히드로푸란(500㎖)에 용해시킨 다음 냉각시켰다.

순수한 에테르(150㎖)에 이황화탄소(31㎖, 0.5몰)를 용해시켜서 이 알콜레이트에 한방울씩 첨가하였다.

이 반응혼합물을 40℃에서 1시간 동안 교반하여서 반응과정에서 분리된 연한 황색 침전물인 크산틴산염을 1ℓ의 건성 에테르를 첨가시키므로써 광범위하게 침전시켰다.

침전물을 흡입여과시키고 흡입여과장치를 에테르로 완전히 헹구어내었다.

농축된 알코올성 용액으로부터 미세하고 연한 황색 침상결정체의 형태로 크산틴산염을 수득하였다.

수득량 : 95g(이론치의 83%)

Mp : 256-258℃에서 분해

실험분석치

	이론치	실험치
C	42.44	42.40
H	4.90	4.92
S	28.32	27.90

똑같은 방법으로 칼륨대신에 나트륨을 사용하여 이에 대응되는 나트륨염을 제조하였다.

실시예 7 : 칼륨 8(9)-트리시클로[5.2.1.0^{2,6}] 데실크산틴산염

트리시클로[5.2.1.0^{2,6}] 데칸올-8(9) (Hoechst AG에 의하여 TCD 알코올 A, 이성질체의 혼합물이 구별되었다)(457g, 약 3몰)과 150-160℃에서 교반한 칼륨 (crust-free potassium) (19.55g, 0.5몰)을 보호기체하에서 반응시켜서 그 일부가 반응되었다.

이때 금속이 완전히 반응할 때까지 혼합물의 온도를 150-160℃로 유지시켰다.

이 반응이 일어난 후 과량의 알코올을 진공하에서 증류시킨 다음 알코올레이트를 고 진공상태에서 건조시켜서 순수한 테트라히드로푸란(500㎖)에 용해시킨 후 냉각시켰다. 순수한 에테르(150㎖)에 이황화탄소(31㎖, 0.5몰)을 넣어 만든 용액을 이 반응 용액에 서서히 첨가시켰다.

이 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 교반한 다음 건성에테르 1ℓ를 첨가하여 크산틴산염을 침전시켜서 흡입여과한 다음, 흡입여과 장치를 에테르로 완전히 헹구어내었다. 에탄올로 재결정화시켜서 미세하고 연한 황색 결정체를 수득하였다.

수득량 : 104g(이론치의 78%)

Mp : 260℃에서 분해

실험분석치

	이론치	실험치
C	49.53	49.60
H	5.67	5.62
S	24.07	24.19

똑같은 방법으로 칼륨대신에 나트륨을 사용하여 이에 대응되는 나트륨염을 제조하였다.

본 발명에 의하여 제조된 화합물들은 가치있는 약물학적 성질을 나타내므로 인간이나 가축의학에 성공적으로 사용할 수 있다.

실험관내에서 억제 거울실내에 있는 비루스의 억제도를 실험하고(플라크 억제실험)플라크 억제법에 의하여 실험하므로써 비루스의 성장상태가 증명되었는데, 이 실험에는 다음과같은 균주들이 사용되었다.

인플루엔자 A2

왁찐 비루스

포진 비루스

SV 40형태의 종양 비루스

이 플라크 억제 실험에서 인플루엔자의 왁찐 비루스들(chick fibroblasts), 파라인플루엔자와(원숭이신장의 표피세포) 포진비루스들(인간의 양막세포)의 조직배양들을 개개적인 플라크 형태를 제외하고는 거의 밀어넣는 방법으로 병균을 혼입시켰다.

실험물질을 1% 용액으로 사용하고 억제 거울실의 직경을 측정하였다.

이 결과들은 다음 표에서와 같이 나타났다.

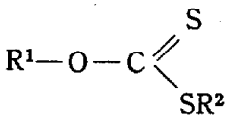
[표 1]

R^1	R^2	비루스의 성장상태		
		인플루엔자	왁 찐	포 진
시클로도데실	Na'	+++	+++	+++
n—도데실	Na	+++	+++	+++
시클로헥실	Na	++	+++ ·	+++
벤질	Na	+	+	+
1—노르보닐	Na	++	+++	+++
1—아다맨틸	k	+	+	+
표준 1—아미노아다맨탄염산염		+++	0	0

IA=억제 거울실

본 발명에 의하여 제조된 화합물에 의한 비루스의 성장상태는 플라크 억제 실험으로 증명되었다.

물질의 농도 200Y/0.02㎖



0 = 억제되지 않은 거울실

+ = 보통(IA10-20㎜)

+ + = 잘된 것(A20-30㎜)

+ + + = 매우 잘된 것(IA〉30㎜)

또한 여러가지 비루스 균주들에 대한 실험물질의 작용은 실험관내에서 플라크 환원실험을 하므로써 측정될 수 있다.

실험물질을 적응시킨 후에 각각의 비루스를 감염시켜서 성숙시킨 다음 비루스에 의하여 생성되는 플라크의 수가 결정되었다.

조절한 것과 비교하여 볼 때 플라크의 수는 더 적으며 실험하에서의 물질은 더 효과적이다.

이 실험의 결과들을 다음 표에 요약 기술하였다.

[표 2]

물 질	농 · 도	플라크 환원 (%)
크산틴산 시클로도데실 나트륨	20γ/ml	100
크산틴산 도데실 나트륨	20γ/ml	100
크산틴산 시클로헥실 나트륨	20γ/ml	100
표준 아미노아다맨탄 염산염	20γ/ml	10

본 발명에 의하여 제조된 화합물들이 비루스 성장에 미치는 영향은 플라크 환원실험에 의하여 증명되었다.

표 1과 2에서 본 발명에 의하여 제조된 화합물이 비루스 성장상태에 크게 영향을 미친다는 것을 보여 주었다.

처리방법 즉 조절비루스

비루스성 오염이나 전염된 환자에게 일반식(I)을 갖는 크산틴산염을 경구적으로나 국부적으로 또는 비경구적인 방법으로 효과있는 항비루스성양(경구적인 경로를 통하여 투여하면 1회 복용량이 10-100 mg이고 비경구적인 경로로 투여하면 1회 투여량이 0.05-5mg이다)을 투여하는 단계로 이루어진 부적응 상태로부터 숙주를 항비루성 치료하는 치료법은 가장 넓은 관점에서 본 발명의 구체적인 치료법으로 이루어져 있다.

본 발명에 의하여 제조된 화합물의 제형(dosage form)은 다음과 같다.

일반적으로 크산틴산염의 1회 투여량은 대부분의 경우에 표준 아미노아다맨탄 염산염 항비루스제의 1회 투여량과 거의 같은 것이다.

왜냐하면 크산틴산염 화합물의 강화된 항비루성 작용이 상당히 적어지게 될 것이기 때문이다.

제형(劑形)

본 발명에서 기술한 다른 용도나 항비루스를 위한 단위제형은 어떤 적절한 형태나 통상적인 형태로 만들 수 있다.

경구투여를 위한 단위제형은 일반적으로 유효성분이 크산틴산염 에스테르나 그것의 염이든지 간에 약 10-100mg(가급적 50mg) 함유한다.

살균수가 있는 비경구적인 투여를 위한 단위제형은 보통 선택한 유효성분을 0.05-5mg(가급적이면 약 2.5mg) 함유한다.

이미 앞에서 기술한 바와 같이 선택한 화합물을 약리학적으로 수락되는 매개체와 함께 투여하거나 혼합하여 투여하는 것이 바람직하며 정제형태로 투여하는 것이 좋다.

해당 분야에서 보통 실시되는 방법에 따라서, 활성 크산틴산염 화합물은 일반적으로 비유독성인 물리학적 부형제나 고체나 액체가 될 수 있는 매개체와 결합한다.

어떤 경우에는 무자극성 매개체들을 사용하는 것이 바람직하다. 이러한 방법에 따라 제조된 조성물은 정제, 분말, 캡슈울, 액체용액 또는 경구투여를 하기에 적절한 제형으로 만들 수 있다.

액성이나 반-액성인 부형제들은 경구투여를 위하여 사용될 수 있으며 이러한 매질은 물과 같은 용매를 함유할 수 있다.

사용한 액성 부형제의 기본적인 제한은 단지 양립성과 기호성인데 이 조성물들은 고형 부형제나 쌀녹말, 옥수수녹말, 감자녹말, 젖당, 사카로오스, 젤라틴, 활석, 스테아르산, 스테아르산 마그네슘, 카르복시메틸셀룰로오스 또는 건아카시아 (gun acacia) 트라가칸트, 치클, 한천등과 같은 고무질 등으로 된 정제화 보조제들과 혼합한 크산틴산염을 형성할 수 있다.

액성형태로 만들 때는 이 조성물을 살균수나 살균하지 않은 용액, 현탁액, 분산액, 엘릭시르 또는 해당분야에서 잘 알려져 있는 모든 것과 혼합하여 제조할 수 있다.

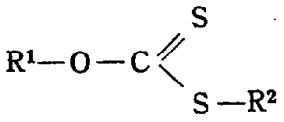
해당 분야에서 숙련된 사람들은 비슷한 방법이나 변형된 방법으로 정확하게 본 발명을 응용할 수 있으므로 본 발명에 대한 작용이나 정확한 화합물들에 대한 자세한 설명 또는 조성물, 제조방법 또는 제조과정을 자세하게 기술한 본 명세서에만 그 범위를 한정하는 것은 아니다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

(정정) 크산틴산염을 제조하는 방법에 있어서, 일반식 R^1-O-Me(R^1 은 다음에서 정의하는 바와 같고, Me는 K 또는 Na 금속원자이다)의 알코올레이트와 이황화탄소를 반응시키므로써 다음 일반식(I)의 새

로운 크산틴산염을 제조함을 특징으로 하는 크산틴산염의 제조방법.



(I)

이 식에서,

R^1은 아다맨틸기, 노르보닐기, 트리시클로데실기 또는 시클로데실기이고, R^2는 Na 또는 K 금속 원자이다.