

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.³
C08B 37/10

(45) 공고일자 1984년05월24일
(11) 공고번호 특1984-0000724

(21) 출원번호	특1981-0001530	(65) 공개번호	특1983-0006332
(22) 출원일자	1981년05월04일	(43) 공개일자	1983년09월24일
(30) 우선권 주장	10792 1980년05월 14일 프랑스(FR)		
(71) 출원인	파름엥위스트리 장 후썩		
	프랑스국 35, 케 뒤 무울랭 더 카아즈 92231 제네빌러		

(72) 발명자 장 마르디광
프랑스국 3, 빌라 크리스팅 94210 라 바렝 뽕-알라드
(74) 대리인 박정환

심사관 : 라기상 (책자공보 제937호)

(54) 의약품류 제조용 신규의 헤파린에스테르류 제조방법

요약

내용 없음.

명세서

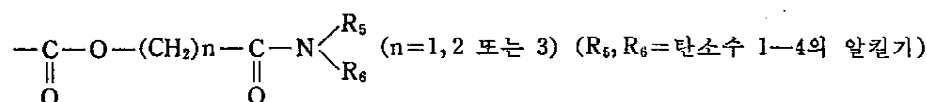
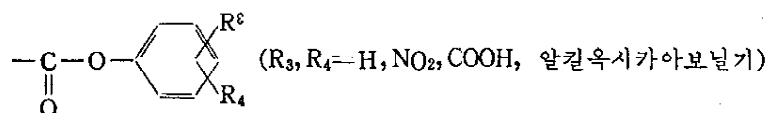
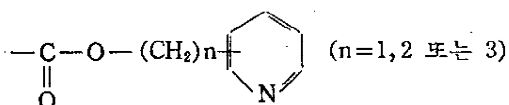
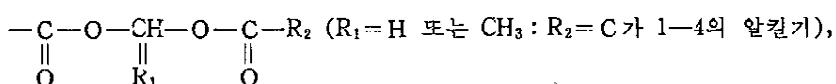
[발명의 명칭]

의약품류 제조용 신규의 헤파린에스테르류 제조방법

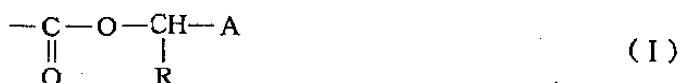
[발명의 상세한 설명]

본 발명의 목적은 신규의 헤파린 에스테르류와 그 알칼리금속염, 알칼리토류금속염, 마그네슘염, 제 4암모늄염 또는 아민염 등의 염류 및 그의 제조방법에 관한 것이다. 이들의 화합물류는 의약품류를 제조하기 위한 중간물로 이용할 수 있는 것이다.

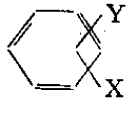
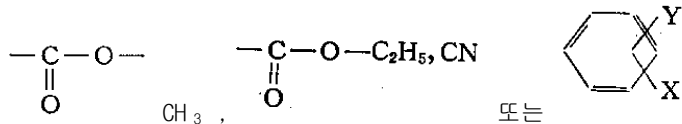
헤파린의 메틸에스테르류 및 벤질에스테르류 등의 모든 것은 이미 잘 알려졌다(영국특허 제973,894호 및 프랑스 의약품 특허 제2,739, M참조). 헤파린의 분자내에 결합된 카르복시기 등의 일부 또는 전부를 다음의 기(基)로 대치하여 되는 헤파린에스테르류도 또한 공지이다(영국특허 제1,501,095호 및 프랑스특허 제2,150,714호 참조). 이들의 에스테르류는 대부분이 지속성을 갖는 응혈방지제(항응혈제)이다.



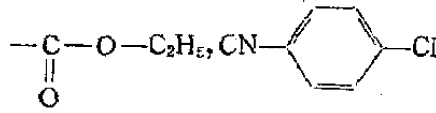
본 발명이 성취한 신규의 헤파린에스테르류는, 헤파린의 구조 중에 존재하는 카르복시기를 다음의 일반식(I)으로 표시되는 기로 치환함에 의하여 헤파린으로 부터 유도하는 것이다.



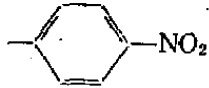
위 일반식(I)에서 R는 수소원자 또는 메틸기이고, A는 수소원자 또는 메틸기, 페닐기,



또는 기이며, 이 기에서 X는 염소원자, 니트로기, 탄소수 1 내지 4의 알킬기 또는 메톡시기이며, Y는 수소원자 또는 염소원자이고, 위의 일반식 (I)에서 A가 수소원자 또는 메틸기 또는 에틸기 아닌 경우는 카르복시기 등의 치환을 부분적 치환 또는 전체적 치환으로 하며, A가 수소원자이거나 메틸기 또는 페닐기인 경우는 카르복시기류의 치환을 10% 내지 90%에스테르화에 해당하는 부분적 치환으로 한다.



위의 일반식 (I)에서, R는 수소원자로, A는 (P-클로로페닐기),



또는 (P-니트로페닐기)로 함이 바람직하다.

전술한 에스테르류의 알칼리금속염, 알칼리토류금속염, 마그네슘염, 제4암모늄염 및 아민염 등도 본 발명의 일부에 포함된다. 알칼리금속염류 중에서 특히 설명할 것은 나트륨염이며, 알칼리토류금속염류 중에서 특히 설명할 것을 칼슘염이다. 그리고 아민염류로는 3급아민류의 염류이며, 특히 트리에틸아민, 피리딘 또는 이미다졸 등의 염류이다. 또 제4암모늄의 염류로는 길다란 사슬형의 알킬 또는 아릴알킬의 제4암모늄염류, 특히 도데실트리메틸암모늄염 및 벤제토늄염과 세틸피리디늄염류 등이다.

본 발명에 의하여 성취된 헤파린에스테르류는 선택형 에스테르류 또는 비선택형 에스테르류로 된다. 비선택형 에스테르류는, 헤파린의 D-글루쿠론산 결합부, 비황산화 L-이두론산 결합부 및 황산화 L-이두론산 결합부에 결합된 카르복시기 등을 차별없이(선택성없이) 에스테르화하여 본 발명이 의도적으로 성취한 헤파린에스테르류를 지칭한 것으로 편의상 일부러 비선택형 에스테르로 지칭한 것이다. 그리고 선택형에스테르류는, 헤파린 내에 결합된 D-글루쿠론산 결합부의 카르복시기류만을 또는 D-그루쿠론산결합부의 카르복시기류 및 비황산화 L-이두론산 결합부의 카르복시기류만을 또는 비황산화 L-이두론산 결합부의 카르복시기류 및 황산화 L-이두론산 결합부의 카르복시기류만을 또는 황산화 L-이두론산 결합부의 카르복시기류만을 어느 것이나를 막론하고 각기를 부분적 또는 전체적으로 에스테르화하여 본 발명이 의도적으로 성취한 헤파린에스테르류를 지칭한 것으로 편의상 일부러 선택형에스테르로 지칭한 것이다.

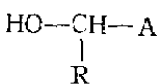
본 발명의 비선택형 헤파린에스테르류는 다음과 같이하여 제조한다.

단계 (a)

제1차적으로는 헤파린의 산성황산기 등을 황산 제4암모늄기 등으로 치환함에 의하여 헤파린의 산성염을 제조하는 바, 이리하면 헤파린의 카르복시기 등은 유리상태로 잔존한다. 이와 같은 헤파린의 산성염을 제조하기 위하여는, 예를들면, 헤파린 내의 황산기류 및 카르복시기 등의 각기가 황산 제4암모늄기류 및 카르복시화 제4암모늄기류의 각기에 의하여 치환된 중성의 헤파린을 산성형이고 카르복시형인 양이온교환체로 처리하여 제조합이 확실하다.

단계 (b)

전술함과 같이 단계(a)에서 얻는 헤파린의 산성염에 일반식(II)로 표시되는 알코올



(II)을 반응시킨다. 이 일반식(II)에서, R 및 A는 일반식(I)의 그것들과 같다.

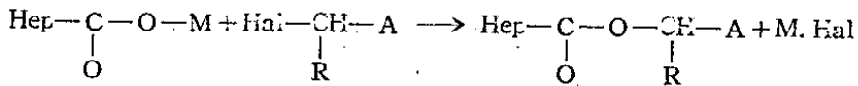
단계(b)의 반응은, 저온(예를들면 0°C)에서 또 불활성용매(예를들면, 디메틸포름아미드 또는 염화메틸렌)속에서, 카아보디이미드형(예를 들면, 디시클로헥실카아보디이미드)의 촉합제 존재하에서 진행시키는 것이다. 카르복시기류가 에스테르화 되는 비율은, 조작하는 조건여하 즉, [일반식(II)의 알코올의 종류와 성질, 반응시간의 장단, 반응참여물질의 비율] 등의 조건여하에 따라서 다르게 된다.

단계(b)에서 얻는 헤파린에스테르는, 이것의 황산기 등이 황산 제4암모늄염의 형태로 된 것인 바, 이것은 알칼리금속염, 알칼리토류금속염, 마그네슘염 또는 아민염 또는 염류형 아닌 헤파린에스테르에 공지의 방법에 의하여 변환시킬 수 있는 것이다. 예를 들면, 알칼리금속염, 알칼리토류금속염 또는 마그네슘염으로 변환시키기 위하여는, 해당하는 아세트산염을 황산제4암모늄염 형태의 헤파린에스테르와 반응시키는 것이다. 아민염을 제조하기 위하여는, 황산제4암모늄염 형태의 헤파린에스테르에 아세트산나트륨을 반응시켜서 나트륨염이 생성되게한 다음에, 이 나트륨염을 H+형으로 되는 슬폰산 개열의 양이온교환체로 통과시켜서 해당하는 산이 생성되게 하며, 이 산을 아민에 의하여 염류화 시킨 생성물을, 아세톤의 첨가에 의한 침전조법 또는 동결건조법에 의하여 분취하는 것이다

본 발명의 비선택형 헤파린에스테르는, 헤파린의 모든 산성기가 염류화된 중성형태인 헤파린의 제4암모늄염 또는 아민염에 다음의 일반식(III)으로 표시되는 할로겐유도체를 반응시켜서 제조합이 바람직하다.



위 일반식에서 Hal은 염소, 브롬 또는 요오드 등의 할로겐원자이고, R 및 A는 일반식(1)에서 설명한 그것과 같다. 이 반응은 다음의 반응식으로 설명될 수 있다.



위 식에서 Hep는 헤파린의 잔부를 표시하고 M은 제4암모늄기 또는 아민기를 표시한다.

상술한 헤파린의 제4암모늄중성염 또는 아민중성염과 일반식(111)으로 표시한 할로겐유도체와의 반응은, 불활성 용매로 되는 용액상태 또는 현탁상태 및 -20℃ 내지 +60℃의 온도범위에서 진행된다. 불활성용매의 종류로는, 디메틸포름아미드, 클로로포름, 헥사메틸 포스포릴아미드, 염화메틸렌, 메틸술폭시드, 테트라이드로푸란 및 아세톤 등을 특히 예시할 수 있다. 이 반응에서 에스테르화되는 비율은, 조작조건의 여하에 따라서 변동적인 것이다. [일반식(111)의 물질 및 용매의 성질, 반응시간의 장단, 반응참여물질의 비율, 반응온도 등].

이리하여 얻는 헤파린에스테르는, 그 황산기 및 또는 에스테르화 되지 않은 카르복시기 등이 제4암모늄 또는 아민의 황산염 또는 카르복시산염의 형태인 바, 이는 공지의 방법 내지 특히 위에서 설명한 방법에 의하여, 알칼리금속염, 알칼리토류금속염, 마그네슘염 또는 염류형 아민 헤파린에스테르로 변환시킬 수 있는 것이다.

상술한 방법에 의하여 얻는 부분적 에스테르 또는 전체적 에스테르 등은 불완전가수분해를 적용하여 그 보다 저도한 에스테르화도로 또는 에스테르류으로 변환시킬 수 있다. 이와 같은 불완전 가수분해는 예를 들면, 위에서말한 부분적에스테르 또는 전체적에스테르를 알칼리금속 탄산염의 수용액, 특히 탄산나트륨의 수용액으로 30분 내지 6시간동안, 5℃ 내지 25℃에서 작용시킴으로서 수행한다.

본 발명에 의한 선택형 헤파린에스테르류, 이것은 헤파린의 D-글루쿠론산 결합부의 카르복시기류만을 부분적 또는 전체적으로 에스테르화하거나 또는 헤파린의 D-글루쿠론산 결합부의 카르복시기류 및 비황산화 L-이두론산 결합부의 카르복시기류만을 부분적 또는 전체적으로 에스테르화 하여 되는 부분적에스테르 또는 전체적 에스테르로 되도록 에스테르화하여 되는 것인바, 이것을 제조함에 있어서는, 황산기 이외에 D-글루쿠론산 결합부의 카르복시기류만을 부분적 또는 전체적으로 염류화하거나, 또는 D-글루쿠론산 결합부 및 비황산화 L-이두론산 결합부의 카르복시기류만을 부분적 또는 전체적으로 염(鹽)의 형태로 화성하고, 기타의 카르복시기류는 유리형의 카르복시기류로 잔존시켜서 되는 헤파린의 제4암모늄 산성염과 상술한 일반식(111)의 할로겐화합물과를 반응시킴에 의하여 얻는 것이다. 이 반응의 진행방법은 상술한 일반식(111)의 할로겐화합물과 헤파린의 제4암모늄중성염과의 반응조건에 준하여 반응을 수행하는 것이다.

헤파린의 황산기 이외에, 다만 D-글루쿠론산결합부의 카르복시기류만을 염류화한 본 발명의 제4암모늄산성염은 헤파린과 제4암모늄염과를 pH 3 내지 4 사이의 수성매체 내에서 반응시킴에 의하여 제조하는 것이다.

헤파린의 황산기만은 제외하고서 다만 헤파린의 D-글루쿠론산 결합부 및 L-이두론산결합부의 카르복시기류 만을 염류화한 본 발명 헤파린의 제4암모늄산성염을 얻음에 있어서는 헤파린의 황산기류만은 이미 염류화된 상태 그대로 두고서 (실제로 그 pH는 2 내지 2.5임) 헤파린의 제4암모늄염을 생성할 수 있는 정도로 낮은 값의 pH로 되는 수성매체 속에서 헤파린과 제4암모늄염과를 반응시킨 다음에, 얻은 중간제품의 D-글루쿠론산결합부 및 L-이두론산결합부의 카르복시기류만을 디메틸포름아미드 속에서 확인된 합당한(계산된) 분량의 수산화 제4암모늄을 사용첨가하여 선택적으로 중화함에 의하여 제조하는 것이다. 그리고 수산화 제4암모늄의 합당한 첨가량에 관하여는, 디메틸포름아미드 내에서 상술한 중간제품의 시료가 이미 알려진 중량으로 되기까지의 중량곡선을 미리 준비하여, 이 중량곡선으로 부터 산출하는 것이다.

황산화 L-이두론산 결합부의 카르복시기류만이 부분적 또는 성체적으로 에스테르화 되었거나, 또는 황산화 L-이두론산 결합부의 카르복시기류 및 비황산화 L-이두론산 결합부의 카르복시기류 만이 부분적 에스테르화 내지 전체적 에스테르화된 본 발명에 의한 선택형 헤파린에스테르류를 제조함에 있어서는, 수성매체 내에서 예를 들면 1-에틸-3-(3-디메틸-아미노프로필)-카아보디이미드와 같은 종류의 수용성 촉합제 존재하에서 초기에는 pH를 3.5-4.5의 범위로 조절하고 다음에는 2-3의 범위로 조절하면서, 헤파린과 일반식(111)의 알코올과를 반응시켜서 제조하는 것이다. 이 목적에 사용하는 일반식(11)의 알코올로는, 이를 특히 설명하면 메탄올 및 에탄올이며, 메탄올을 사용시는 헤파린의 선택형 메틸에스테르가 또 에탄올을 사용시는 헤파린의 선택형 에틸에스테르가 각기 수득되는 것이다.

본 발명이 성취한 헤파린의 화합물류들, 온도 20℃ 내지 60℃에서 0.1N 내지 0.6N의 가성소오다 수용액 또는 예를들면 1,5-디아자-비스클로[4.3.0]논-5-엔과 같은 유기염기의 염화메틸렌용액으로 처리하는 경우에는, 헤파린의 화합물류는 해중합하여 헤파린의 화합물 보다 평균 분자량이 감소된 황산화당류의 혼합물제로 해중합을 유발하는 것이다. 이리하여 얻는 혼합물은, 혈전증을 치료함에 유용한 항혈전제 및 용혈방지제로 되는 것이다.

다음의 실시예는, 본 발명이 그들 실시예에만 국한되지 않는 것으로 하고서 예시한다. 실시예 1 내지 12는 비선택형 헤파린 에스테르의 제조에 관한 것이며, 실시예 13 내지 20은 선택형 헤파린에스테르의 제조에 관한 것이다.

실시예 1,6,7 및 8에서 출발물질로 사용한 중성의 헤파린 벤제토늄염 또는 헤파린산벤제토늄은, 돼지의 창자로 부터 얻은 것으로 다음의 특성을 갖는 것이다.

평균적 분자량 : 16,000달톤(Daltons)

수용액의 20℃에서의 비선광도 : $[\alpha]_D^{20}$: +41.

프랑스 약전에 의한 용혈방지능력 : 157u.i./mg

실시에 2,3,4 및 5에서 출발물질로 사용한 중성의 헤파린벤제토늄염 또는 헤파린산 벤제토늄은 소의 창자로 부터 얻은 것으로 다음의 특성을 갖는 것이다.

평균적 분자량 : 11,400달톤(Daltons)

$[\alpha]_D^{20}$: +37.

프랑스 약전에 의한 용혈방지능력 : 128u.i./mg

또 실시예 10 내지 12에서 출발물질로 사용한 중성의 헤파린 벤제토늄염 또는 헤파린산벤제토늄은, 돼지의 점액으로 부터 얻은 것으로, 이것의 평균적 분자량은 16,000달톤이며, 수용액이 20℃에서 표시하는 비선광도는 +44. 이고, 프랑스 약전에 의하여 측정되는 용혈방지작용도는 180u.i./mg이다.

또 실시예 13 내지 20에서 출발원료로 사용한 헤파린의 나트륨염은, 돼지의 점액에서 얻은 것으로, 그 특성은 상술한 돼지점액에서 얻은 헤파린에 해당하는 것이다.

[실시에 1]

디메틸포름아미드 600ml에 헤파린산벤제토늄 30g을 용해한 용액에(4-클로로)-염화벤질 30g을 첨가한다. 용액화가 완결된 다음에 상온(약 20℃)에 60시간 동안 방치 후, 아세트산나트륨 10%를 함유하는 메탄올용액 600ml를 첨가한다. 형성되는 침전물을 여과분취하고 메탄올로 세척한 다음에 감압건조한다. 이리하여 헤파린의(4-클로로) 벤질에스테르 10.75g을 나트륨염 형태의 것으로 얻는다.

이와 같이 하여 얻은 제품은, 수용액인 경우, 자외선 220nm에서 최고흡수를 표시하였다. 물 100ml에 이 물질 5mg을 함유하는 수용액의 두께 1cm인 경우의 흡광도는 0.605이다.

[실시에 2]

디클로로메탄 125ml에 헤파린산벤제토늄 5g을 용해한 용액에 클로로아세트산에틸 5g을 첨가하고, 용액화가 완결된 다음에 상온에 3일간을 방치한다. 용매를 감압 농축하여 얻는 잔류물을 디메틸포름아미드 75ml에 첨가하고, 아세트산나트륨 10%를 용해한 메탄올용액 75ml를 첨가한다. 이리하여 생성되는 침전물을 여과분리하여 메탄올로 세척한 다음에 감압건조한다. 헤파린의 카아베톡시 메틸에스테르 1.72g을 나트륨염의 형태로 얻는다.

[실시에 3]

디클로로메탄 250ml에 헤파린산벤제토늄 10g을 첨가한 용액에 (4-클로로) 염화벤질 10g을 첨가하고서 교반하여 용해시킨다. 다음에는 상온에 24시간 동안 방치하고서 용매를 감압증발시킨다. 잔류물을 디메틸포름아미드 150ml에 첨가하고 아세트산나트륨 10%가 함유된 메탄올용액 150ml를 첨가한다. 생성되는 침전물을 여과분취 후 메탄올로 세척하고서 감압건조하여 헤파린의(4-클로로)벤질에스테르 3.84g을 나트륨염의 형태로 얻는다.

이리하여 얻는 제품의 수용액은, 자외선 220nm에서 최고흡수를 표시한다. 물 100ml에 이 제품 5mg을 용해한 수용액은 두께 1cm에서 상술한 파장의 광학밀도(흡광도)가 0.337인 것으로 표시되었다.

[실시에 4]

헤파린벤제토늄 5g을 디클로로메탄 125ml에 용해한 용액에(4-니트로) 염화벤질 5g을 첨가하고서 교반하여 용해시킨다. 다음에는 용액을 상온에서 3일간 방치후 감압하에서 증류농축하고 잔류물을 디메틸포름아미드 75ml에 용해시킨다. 다음에는 아세트산나트륨 10%가 함유된 메탄올용액 75ml를 첨가하여 용액중에 생성함유된 에스테르를 침전시킨다. 이 침전물을 여과분별하여 메탄올로 세척하고 감압건조한다. 헤파린의 (4-니트로)벤질에스테르 1.89g을 나트륨염의 형태로 얻는다.

이리하여 얻은 제품의 수용액은, 자외선 272nm에서 최고 흡수성을 나타낸다. 이 제품 5g을 물 100ml에 용해한 수용액은 두께 1cm인 경우 상술의 파장으로 되는 광선에서의 흡광도가 0.408로 표시되었다.

[실시에 5]

디클로로메탄 250ml에 헤파린산벤제토늄 10g을 용해한 용액에 (4-클로로)-염화벤질 10g을 첨가하고서 교반하여 용해시킨다. 이 용액을 24시간 동안 방치한 다음에 감압하여 용매를 제거한다. 잔류물을 에테르 200ml에 첨가하고, 생성되는 침전물을 여과분별한다. 이리하여 헤파린의(4-클로로)-벤질에스테르 10g을 벤제토늄의 형태로 얻는다.

[실시에 6]

디메틸포름아미드 2.4l에 헤파린벤제토늄 120g을 용해한 용액에(4-클로로)-염화벤질 120g을 첨가하고서 교반하여 용해시킨다. 이 용액을 60시간동안 상온에 방치한 다음에 아세트산나트륨 10%를 함유하는 메탄올용액 2.4l를 첨가한다. 생성된 침전물을 여과분별하고 메탄올로 세척한 다음에 감압하여 건조한다.

이리하여 헤파린의 (4-클로로)-벤질에스테르 46g이 나트륨염의 형태로 얻어진다.

얻은 제품의 수용액은 자외선 220nm에서 최고 흡수성을 표시한다. 이 파장의 광선에서 이 제품 5mg을 물 100ml에 용해한 수용액은 두께 1cm인 경우, 흡광도가 0.573 이었다.

[실시예 7]

디메틸포름아미드 600ml에 헤파린산벤제토늄 30g을 용해한 용액을 형성하여 이 용액에 클로로 아세트산에틸 30g을 첨가한다. 용액화를 완결시킨 다음에 상온에서 60시간을 방치한 다음에 아세트산나트륨 10%를 함유하는 메탄올 600ml를 첨가한다. 생성되는 침전물을 여과분별하여 메탄올로 세척 후 감압건조한다. 나트륨염의 형태로 된 헤파린의 카아베톡시에스테르 10.78g을 얻는다.

[실시예 8]

디클로로메탄 125ml에 헤파린산벤제토늄 5g을 용해하고, 클로로아세토니트릴 5g을 첨가후 교반하여 용해시킨다. 이 용액을 상온에서 48시간 방치한 다음에 감압하에서 용매를 제거한다. 얻는 잔사를 디메틸포름아미드 75ml에 용해하고서, 아세트산나트륨 10%가 함유된 메탄올 75ml를 첨가한다. 생성되는 침전물을 여과분별 후 메탄올로 세척하고 감압건조하여 나트륨염의 형태로 된 헤파린의 시아노 메틸에스테르 1.03g을 얻는다.

[실시예 9]

실시예 6에서 얻는 헤파린의 (4-클로로)-벤질 에스테르 3g을 탄산나트륨 10%를 함유하는 수용액 120ml에 첨가하고 교반하여 용해시킨다. 이 용액을 20 내지 25℃에서 2시간 동안 교반 후, 1N의 염산을 첨가하여 pH를 6으로 되게 하고, 이 수용액의 2배량(용량)에 해당하는 메탄올을 첨가한다. 생성되는 침전물을 여과분별하여 헤파린의 (4-클로로)-벤질에스테르 2.1g을 얻는다.

이 제품의 수용액은 자외선 220nm에서 최고 흡수대를 표시한다. 이 제품 5mg을 물 100ml에 용해한 수용액이 두께 1cm에서 이 파장의 광선에 의한 광학밀도는 0.260이다.

[실시예 10]

디클로로메탄 50ml에 헤파린산벤제토늄 10g을 용해하고 염화벤질 10g을 첨가한다. 용액화가 끝난 다음에 이 혼합액을 96시간 동안 상온에 방치 후 아세트산나트륨 10%를 함유하는 메탄올 50ml를 첨가한다.

이리하여 생성되는 침전물을 여과수집하여 메탄올로 세척하고 염화나트륨 10%가 함유된 수용액에 첨가한다. 이것에 메탄올 50ml를 첨가하여 헤파린의 벤질에스테르 3.62g을 나트륨염의 형태로 분취한다.

얻는 제품의 성질은 :

카르복시기의 에스테르화율 : 70%

50 µg/ml 농도의 수용액이 표시하는 자외선의 흡수대 : 195nm 및 205nm

파장 205nm에서 두께 1cm의 수용액(상술)의 흡광도 : 0.359.

[실시예 11]

디클로로메탄 50ml에 헤파린산벤제토늄 10g을 용해한 것에 요오드메틸 0.9ml를 첨가한 다음 상온에 24시간 동안 방치한다.

다음에는 아세트산나트륨 10%가 함유된 메탄올 50ml를 첨가한다. 생성되는 침전물을 여과분별하여 메탄올로 세척한 다음, 염화나트륨 10%의 수용액 50ml를 첨가용해한다. 이 용액에 메탄올 20ml를 첨가하고 침전물인 나트륨염 형태로 된 헤파린의 메틸에스테르 3.38g을 여과수집한다. 얻은 제품의 카르복시기에 대한 에스테르화 비율은 55%이다.

[실시예 12]

디클로로메탄 50ml에 헤파린산벤제토늄 10g을 용해한 것에 요오드메틸 1ml를 첨가하고 상온에 24시간 동안 방치한다. 다음에는 아세트산나트륨 10%가 함유된 메탄올 50ml를 첨가한다. 생성되는 침전물을 여과분별하여 메탄올로 세척한 후에 염화나트륨 10%가 함유된 수용액에 용해한다. 이것에 메탄올 50ml를 첨가하여, 나트륨염으로 된 헤파린의 메틸에스테르 3.45g을 여과분취한다. 얻은 제품의 카르복시기에 대한 에스테르화 비율은 45%이다.

[실시예 13]

헤파린(나트륨염) 10g을 물 40ml에 용해한 수용액을 서서히 교반하면서, 아세트산 2.5ml를 첨가한 다음에, 염화벤제토늄 10%를 함유하는 수용액 150ml를 첨가한다. 생성되는 침전물을 원심분리하여 수집한 것을 물로 세척후 건조한다. 산성헤파린벤제토늄 19.67g을 얻는다.

상술의 제품 5g을 디메틸포름아미드 100ml에 용해하고 (4-클로로)-염화벤질 5g을 첨가한다. 이리하여 얻는 반응물을 48시간 동안 방치 후, 아세트산나트륨 10%가 함유된 메탄올 100ml를 첨가한다. 생성되는 침전물을 여과분별하여 메탄올로 세척 후 감압건조한다. 이리하여 헤파린의 (4-클로로)-벤질 에스테르 2.11g을 제품으로 얻는다.

얻은 제품의 성질은 : 카르복시기의 에스테르화비율 : 22%

얻은 제품 50 µg/ml 수용액의 자외선 흡수대 : 최고 흡수대 : 196nm 및 220nm

이 수용액의 두께 1cm에 의한 파장 22nm의 흡광도 : 0.120

[실시예 14]

헤파린(나트륨염) 10g을 물 40ml에 용해한 수용액을 서서히 교반하면서, 아세트산 2.5ml를 첨가 후, 염화벤제토늄 10%가 함유된 수용액 150ml를 첨가한다. 침전물을 원심분리 하여 수집하고 물로 세척

후에 전조한다. 산성헤파린산벤제토늄 19.67g을 얻는다.

위에서 얻은 제품 5g을 디클로로메탄 25ml에 용해하고 요오드메틸 2.2ml를 첨가한다. 이 용액을 24시간 동안 어두운 곳에서 상온에 방치한다. 다음에는 아세트산나트륨 10%가 함유된 메탄올 75ml를 첨가한다. 생성되는 침전물을 여과분별하여, 메탄올로 세척하고 감압건조한다. 나트륨염으로 된 헤파린의 메틸에스테르 2g을 얻는다. 얻은 제품의 카르복시기에 대한 에스테르화율은 22%이다.

[실시에 15]

헤파린(나트륨염) 10g을 물 40ml에 용해한 수용액을 서서히 교반하면서 포름산 2.5ml를 첨가한 다음에, 염화벤젠토늄 10%가 함유된 수용액 150ml를 첨가한다. 침전물을 원심분별하여 물로 세척하고 감압건조한다. 이리하여 산성헤파린산벤제토늄 20.5g을 얻는다.

상술의 제품 10g을 디메틸포름아미드 200ml에 용해한 다음에 0.1N의 농도로 되게 테트라부틸수산화암모늄을 n-프로판올/메탄올의 혼합용매에 용해한 용액 27.4ml를 첨가한다. 다음에는 (4-클로로)-염화벤질 10g을 첨가한 후 5일간 상온에 방치한다. 아세트산나트륨 10%가 함유된 메탄올용액 250ml를 첨가한다. 나트륨염으로 된 헤파린의 (4-클로로)-벤질에스테르 4.50g을 얻는다.

얻은 제품의 성질은 : 카르복시기의 에스테르화 비율 : 45%

50 µg/ml로 용해한 수용액의 자외선 흡수대 : 196nm 및 220nm

자외선의 파장 220nm에 대한 수용액의 두께 1cm인 경우의 흡광도 : 0.265

[실시에 16 내지 20]

헤파린(나트륨염) 0.600g을 물 7ml에 용해한 것에 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)-카아보디아미드 0.300g을 첨가하고, 1N의 염산을 첨가하여 그 pH를 희망하는 값으로 되게(아래의 표를 참조) 조절한다. 이것을 상온에 1시간동안 접촉시킨 후, 농도 280g/l로 되는 염화나트륨 수용액 2.5ml를 첨가한 다음에 메탄올 15ml를 첨가한다. 생성되는 침전물을 여과수집하여 메탄올로 세척하고 감압하에서 건조한다. 이리하여 나트륨염으로 된 헤파린의 메틸에스테르를 얻는다. 카르복시기류의 에스테르화비율은 아래의 표에 기재한다.

[표]

실시예번호	헤파린수용액의 pH	에스테르의 수득량	에스테르화비율
16	2.5	0.565g	77%
17	3	0.647g	70%
18	3.5	0.527g	50%
19	4	0.545g	31%
20	4.5	0.550g	19%

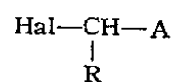
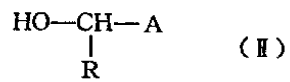
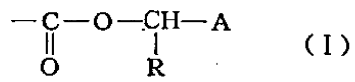
(57) 청구의 범위

청구항 1

본문에 상술함과 같이, 다음에 기재하는 일반식(I)의 A가 수소원자, 메틸기 또는 페닐기가 아닌 경우는, 헤파린의 카르복시기류를 부분적치환 또는 전체적치환으로 하여 선택형에스테르 또는 비선택형에스테르로 생성시키며, 일반식(I)의 A가 수소 원자, 메틸기 또는 페닐기인 경우에는, 헤파린의 카르복시기류를 10% 내지 90%까지의 에스테르화에 해당하는 부분적 에스테르화로 하여 선택형에스테르 또는 비선택형에스테르를 생성시키거나 또는 상술함과 같이하여 얻는 헤파린에스테르류의 알칼리금속염, 알칼리토류금속염, 마그네슘염, 제4암모늄염 또는 아민염으로 하여 헤파린에스테르류를 제조함에 있어서, -비선택형헤파린에스테르의 제조에서는,

(a) 헤파린의 산성황산기 등을 제4황산암모늄기로 치환하고 헤파린의 카르복시기 등을 유리형으로 잔류시켜서 헤파린의 산성염을 제조한 다음에, (b) 얻은 헤파린의 산성염을 다음에 기재하는 일반식(II)의 알코올과 저온도에서 불활성용매중에서 카아보디아미드형의 축합체 존재하에서 반응시키며, (c) 이리하여 얻은 반응생성물인 헤파린의 에스테르를 필요에 따라서는 공지의 방법에 준하여 그 에스테르의 알칼리금속염, 알칼리토류금속염, 마그네슘염, 또는 아민염 또는 염류형 아닌 헤파린에스테르를 제조하거나 또는 (a) 헤파린의 중성제 4암모늄염 또는 아민산과 다음에 기재하는 일반식(III)의 할로겐유도체와를 불활성 용매중에서 또 온도 -20℃로부터 +60℃까지의 범위에서 반응시켜서 (b) 얻은 헤파린의 제4암모늄염 또는 아민염을 필요에 따라서는 공지의 방법에 준하여 그것의 알칼리금속염, 알칼리토류금속염, 또는 마그네슘염으로 변환시키거나 또는 염류형 아닌 헤파린에스테르를 제조하거나하여 비선택형의 헤파린에스테르를 제조하며, -선택형헤파린에스테르의 제조에서는, 헤파린의 황산기 이외에 헤파린의 D-글루쿠론산 결합부의 카르복시기류만을 염류화하였거나 또는 D-글루쿠론산 결합부의 카르복시기류와 비황산화 L-이두론산 결합부의 카르복시기류만을 염류화한 헤파린의 산성제4암모늄염과 다음에 기재하는 일반식(III)의 할로겐유도체와를 온도 -20℃로부터 +60℃까지의 범위에서 불활성용매중에서 반응시키거나, 또는 다음에 기재하는 일반식(II)의 알코올과 더불어 pH 2로부터 3까지 또는 3.5로부터 4.5까지이고, 수용성 카아보디아미드형의 축합체를 존재시킨 수성매체중에서 반응시켜서 헤파린의 선택형에스테르를 제조하는 것으로 함을 특징으로 하는 의약류

제조용 신규의 헤파린에스테류 제조방법. (다음)



위 일반식(I)(II)(III)에서 R는 수소원자 또는 메틸기이고 A는 수소원자, 메틸, 페닐,

