

(56) 선행기술조사문헌
 EPO447171 A
 US3929813 A

US5180716 A

심사관 : 김종규

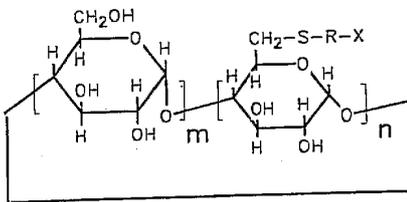
전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 6-메르캅토시클로덱스트린 유도체: 약물 유도 신경근차단용 반전제

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I을 가진 6-메르캅토시클로덱스트린 유도체 또는 그것의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:

화학식 I



상기 식에서,

m은 0 내지 7이고, n은 1 내지 8이며, m + n은 7 또는 8이고;

R은 1 내지 3 OH 기로 임의로 치환된 (C₁₋₆)알킬렌, 또는 (CH₂)_o-페닐렌-(CH₂)_p-이며;

o 및 p는 독립적으로 0 내지 4이고;

X는 COOH, CONHR₁, NHCOR₂, SO₂OH, PO(OH)₂, O(CH₂-CH₂-O)_q-H, OH 또는 테트라졸-5-일이며;

R₁은 H 또는 (C₁₋₃)알킬이고;

R₂는 카르복시페닐이며;

q는 1 내지 3이다.

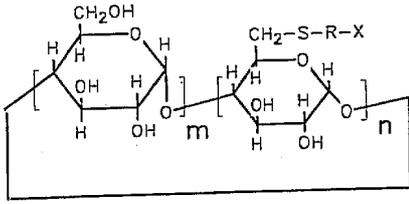
6-메르캅토시클로덱스트린 유도체는 약물 유도 신경근 차단에 사용하기에 매우 적절하다.

특허청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I을 가진 6-메르캅토시클로덱스트린 유도체 또는 그것의 약학적으로 허용 가능한 염:

화학식 I



상기 식에서,

m 은 0 내지 7이고, n 은 1 내지 8이며, $m + n$ 은 7 또는 8이고;

R 은 1 내지 3개의 OH 기로 임의로 치환된 (C_{1-6}) 알킬렌, 또는 $(CH_2)_o$ -페닐렌- $(CH_2)_p$ 이며;

o 및 p 는 독립적으로 0 내지 4이고;

X 는 $COOH$, $CONHR_1$, $NHCOR_2$, SO_2OH , $PO(OH)_2$, $O(CH_2-CH_2-O)_q-H$, OH 또는 테트라졸-5-일이며;

R_1 은 H 또는 (C_{1-3}) 알킬이고;

R_2 는 카르복시페닐이며;

q 는 1 내지 3이고,

단, 하기 화합물은 제외한다:

6-페데옥시-6-페(2-히드록시에틸티오)- β -시클로덱스트린;

6-모노데옥시-6-모노(2-히드록시에틸티오)- β -시클로덱스트린;

6-페데옥시-6-페(2-히드록시에틸티오)- γ -시클로덱스트린;

6-페데옥시-6-페(카르복시메틸티오)- β -시클로덱스트린;

6-모노데옥시-6-모노(카르복시메틸티오)- β -시클로덱스트린;

6A,6B-디데옥시-6A,6B-비스[(*o*-카르복시페닐)티오]- β -시클로덱스트린;

6A,6B-디데옥시-6A,6B-비스(카르복시메틸티올)- β -시클로덱스트린; 및

6-페데옥시-6-페(2,3-디히드록시프로필티오)- β -시클로덱스트린.

청구항 2.

제1항에 있어서, R , m 및 n 은 제1항에 정의된 바와 같으며, X 는 $COOH$ 또는 SO_2OH 인 것인 6-메르캅토시클로덱스트린 유도체 또는 그것의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 3.

제1항에 있어서, m은 0이고, n은 8이며, R은 (C_{1-6}) 알킬렌 또는 $(CH_2)_o$ -페닐렌- $(CH_2)_p$ 이고, o 및 p는 독립적으로 0 내지 4이며, X는 COOH 또는 SO_2OH 인 것인 6-메르캅토시클로헥스트린 유도체 또는 그것의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 4.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

6-페데옥시-6-페(2-카르복시에틸)티오- γ -시클로헥스트린;

6-페데옥시-6-페(3-카르복시프로필)티오- γ -시클로헥스트린;

6-페데옥시-6-페(4-카르복시페닐)티오- γ -시클로헥스트린;

6-페데옥시-6-페(4-카르복시페닐메틸)티오- γ -시클로헥스트린;

6-페데옥시-6-페(2-카르복시프로필)티오- γ -시클로헥스트린; 및

6-페데옥시-6-페(2-술포에틸)티오- γ -시클로헥스트린

중에서 선택되는 6-메르캅토시클로헥스트린 유도체 또는 그것의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 5.

삭제

청구항 6.

제1항에 있어서, 약물 유도 신경근 차단제의 반전용 약제의 제조를 위한 것인 화학식 I의 6-메르캅토시클로헥스트린 유도체.

청구항 7.

(a) 신경근 차단제 및 (b) 제1항의 화학식 I에 따른 6-메르캅토시클로헥스트린 유도체를 포함하는 신경근 차단 및 그 반전을 제공하기 위한 키트.

청구항 8.

제7항에 있어서, 신경근 차단제는 로쿠로늄, 베쿠로늄, 판쿠로늄, 라파쿠로늄, 미바큐륨, (시스)아트라큐륨, 투보쿠라린 및 숙사메토늄으로 구성된 군 중에서 선택되는 것인 키트.

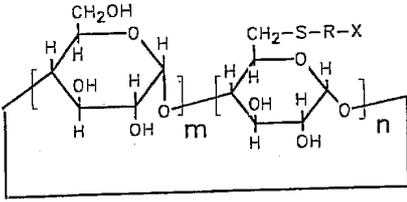
청구항 9.

제7항에 있어서, 신경근 차단제는 로쿠로늄인 것인 키트.

청구항 10.

약학적으로 허용 가능한 보조제와 혼합된 하기 화학식 I을 가진 6-메르카프토시클로덱스트린 유도체 또는 그것의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 약물 유도 신경근 차단제의 반전용 약학적 조성물:

화학식 I



상기 식에서,

m은 0 내지 7이고, n은 1 내지 8이며, m + n은 7 또는 8이고;

R은 1 내지 3개의 OH 기로 임의로 치환된 (C₁₋₆)알킬렌, 또는 (CH₂)_o-페닐렌-(CH₂)_p이며;

o 및 p는 독립적으로 0 내지 4이고;

X는 COOH, CONHR₁, NHCOR₂, SO₂OH, PO(OH)₂, O(CH₂-CH₂-O)_q-H, OH 또는 테트라졸-5-일이며;

R₁은 H 또는 (C₁₋₃)알킬이고;

R₂는 카르복시페닐이며;

q는 1 내지 3이다.

청구항 11.

삭제

명세서

기술분야

본 발명은 6-메르카프토시클로덱스트린 유도체, 약물 유도 신경근 차단제의 반전용 약제의 제조를 위한 용도 및 신경근 차단 및 그 반전을 제공하기 위한 키트에 관한 것이다.

배경기술

신경근 차단제(NMBA, 또한 근육 이완제라고도 함)는 수의근 또는 반사근 운동의 장애 없이 기관내 삽관을 촉진하고, 체강, 특히 복강 및 흉곽으로 외과적 접근을 허용하기 위해 마취 투여 중에 통상적으로 사용된다. 또한, NMBA는 진정 및 진통만으로는 부적당하다고 판명된 경우에 기계적 환기와의 순응을 촉진하고, 전기 경련 요법과 관련된 격렬한 근육 운동을 방지하기 위해 집중 치료를 받는 위급 환자의 치료에 사용된다.

이러한 작용의 메카니즘에 기초하여, NMBA는 두 가지 카테고리, 즉 탈분극제 및 비탈분극제로 나뉜다. 탈분극 신경근 차단제는 내생 신경 전달 물질 아세틸콜린의 방식과 유사한 방식으로 신경근 접합부에서 니코틴 작용성 아세틸콜린 수용체(nAChR)에 결합된다. 이들은 속상수축(fasciculation)으로 알려진 수축을 유발하는, 이온 채널의 초기 개방을 자극한다.

그러나, 이러한 약물은 아세틸콜린에스테라제에 의한 아세틸콜린의 매우 빠른 가수분해와 비교했을 때, 콜린에스테라제 효소에 의해 오로지 비교적 느리게 분해되기 때문에, 이들은 아세틸콜린보다 훨씬 더 장기간 동안 결합하여 종관의 영구적인 탈분극을 유발하므로 신경근이 차단된다. 숙신일콜린(숙사메토늄)이 탈분극 NMBA의 가장 잘 알려진 예이다.

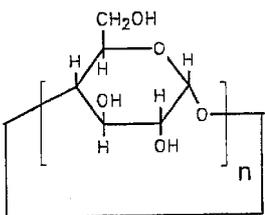
탈분극 신경근 차단제는 근육 nAChR에 대한 결합에 대해 아세틸콜린과 경쟁하지만, 탈분극 NMBA와는 달리, 이들은 채널을 활성화시키지 않는다. 이들은 아세틸콜린에 의해 채널의 활성화를 차단하므로 세포막 탈분극을 방지하며, 그 결과, 근육은 연약해진다. 대부분의 임상용 NMBA는 비탈분극 부류에 속한다. 이들은 튜보쿠라린, 아트라큐륨, (시스)아트라큐륨, 미바큐륨, 판쿠로늄, 베쿠로늄, 로쿠로늄 및 라파쿠로늄(Org 9478)이 있다.

수술 말기 또는 집중 치료 기간에서, NMBA의 반전제는 종종 근육 기능의 회복을 돕기 위해 환자에게 제공된다. 가장 통상적으로 사용되는 반전제는 네오스티그민, 에드로포늄 및 피리도스티그민과 같은 아세틸콜린에스테라제(AChE)의 저해제이다. 이들 약물의 작용 메커니즘이 아세틸콜린의 붕괴를 저해함으로써 신경근 접합부에서 아세틸콜린의 수치를 증가시키는 것이기 때문에, 이들은 숙신일콜린과 같은 탈분극 NMBA의 반전에 적절하지 않다. 반전제로서 AChE 저해제를 사용하면, 선택성과 관련된 문제가 생기는데, 그 이유는 신경 전달 물질 아세틸콜린을 수반하는 모든 시냅스(체성 또는 자율성)에 대한 신경 전달이 이들 약제에 의해 강화되기 때문이다. 이 비선택성은 서맥, 저혈압, 타액 분비 증가, 오심, 구토, 복부 경련, 설사 및 기관지 수축을 비롯한, 무스카린 작용성 및 니코틴 작용성 아세틸콜린 수용체의 비선택적 활성화로 인한 많은 부작용을 초래할 수 있다. 그러므로, 실제로 이러한 약제는 자율성 부교감신경 신경주효인자 접합부(예컨대, 심장) 내 무스카린 작용성 수용체에서 아세틸콜린의 무스카린 작용성 효과를 길항하기 위해 아트로핀(또는 글리코피롤레이트)의 투여 후에만 또는 이것과 함께만 사용할 수 있다. 아트로핀과 같은 무스카린 작용성 아세틸콜린 수용체(mAChR) 길항제를 사용하면, 다수의 부작용, 예컨대 빈박, 구강 건조, 눈 침침함, 방광 비우기 어려움을 유발할 수 있으며, 더욱이 심전도에 영향을 줄 수 있다.

항콜린에스테라제 제제와 관련된 또 다른 문제점은 잔류 신경근 활성이 신경근 기능의 빠른 회복을 허용하도록 존재(> 10% 연속 활성)하여야 한다는 것이다. 경우에 따라서, 환자의 과민성 또는 우연한 과다 복용으로 인하여, NMBA의 투여는 신경근 기능의 전면적이고 연장된 차단("심한 차단")을 유발할 수 있다. 현재, 그러한 '심한 차단'을 반전시키는 신뢰성있는 처치는 없다. 고투여량의 AChE 저해제로 '심한 차단'을 극복하려는 시도는 '콜린 작용성 위기'를 유발하는 위험을 가져서 니코틴 작용성 수용체 및 무스카린 작용성 수용체의 증강된 자극에 관련된 광범위한 증상을 초래한다.

유럽 특허 출원 제99,306,411호(약조 노벨 엔. 브이.)에는 반전제로서 화학적 킬레이트화제(또는 격리제)의 용도가 개시되어 있다. 약물 유발 신경근 차단제의 반전용 의약품의 제조를 위한 포접(guest-host) 착체를 형성할 수 있는 화학적 킬레이트화제가 기재되어 있다. NMBA에 대한 반전제로서 화학적 킬레이트화제를 사용하면, 이들이 탈분극 및 비탈분극 NMBA의 작용을 반전시키는 데 효과적이라는 이점이 있다. 이들의 사용은 아세틸콜린의 수치를 증가시키지 않으므로, 이들은 더 적은 부작용을 생성하며, AChE 반전제로 나타나는 무스카린 작용성 수용체 및 니코틴 작용성 수용체의 작용과 아무런 관련이 없다. 또한, AChE 저해제와 mAChR 길항제(예컨대, 아트로핀)를 조합 사용할 필요가 없는 한편, 더욱이 화학적 킬레이트화제는 '심한 차단'의 반전에 안전하게 사용할 수 있다. EP 99,306,411호에 개시된 바와 같이, 그러한 화학적 킬레이트화제의 예는 수용액 중에서 다양한 유기 화합물과 포접 착체를 형성할 수 있는 능력에 대해 알려진 대부분 고리형 유기 화합물의 다양한 부류, 예컨대 고리형 올리고당, 시클로판, 고리형 펩티드, 칼릭사렌, 크라운 에테르 및 아자 크라운 에테르 중에서 선택되었다.

아밀로스에서와 같이 α-결합에 의해 1, 4번 위치에서 결합된 6 이상의 α-D-글루코피라노스 단위체를 함유하는 고리형 분자의 부류인 하기 화학식으로 표시되는 시클로덱스트린은 EP 99,306,411호에서 많은 통상적으로 사용되는 신경근 차단제 또는 근육 이완제, 예컨대 로쿠로늄, 판쿠로늄, 베쿠로늄, 라파쿠로늄, 미바큐륨, 아트라큐륨, (시스)아트라큐륨, 숙신일콜린 및 튜보쿠라린의 반전에 특히 유용한 것으로 확인되었다:

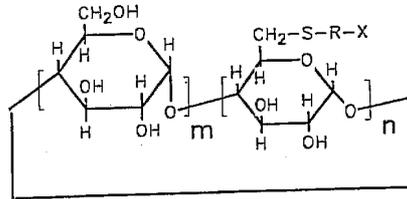


n = 6-9

발명의 상세한 설명

이제, 하기 화학식 I을 가진 6-메르캅토시클로덱스트린 유도체 또는 그것의 약학적으로 허용 가능한 염이 신경근 차단제의 작용의 반전에서 생체내 고활성을 나타낸다는 것을 발견하였다:

화학식 I



상기 식에서,

m은 0 내지 7이고, n은 1 내지 8이며, m + n은 7 또는 8이고;

R은 1 내지 3개의 OH 기로 임의로 치환된 (C₁₋₆)알킬렌, 또는 (CH₂)_o-페닐렌-(CH₂)_p이며;

o 및 p는 독립적으로 0 내지 4이고;

X는 COOH, CONHR₁, NHCOR₂, SO₂OH, PO(OH)₂, O(CH₂-CH₂-O)_q-H, OH 또는 테트라졸-5-일이며;

R₁은 H 또는 (C₁₋₃)알킬이고;

R₂는 카르복시페닐이며;

q는 1 내지 3이다.

보호 자체는 하기 6-메르캅토시클로덱스트린 유도체에서 찾아볼 수 없다:

6-페데옥시-6-페(2-히드록시에틸티오)-β-시클로덱스트린 및 6-페데옥시-6-페(2-히드록시에틸티오)-γ-시클로덱스트린{문헌(Ling, C. 및 Darcy, R., *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 1993, (2), 203-205)에 기재되어 있다};

6-모노데옥시-6-모노(2-히드록시에틸티오)-β-시클로덱스트린{문헌(Fujita, K. 등, *Tetr. Letters* **21**, 1541-1544, 1980)에 개시되어 있다};

6-페데옥시-6-페(카르복시메틸티오)-β-시클로덱스트린{문헌(Guillo, F. 등, *Bull. Chem. Soc. Chim. Fr.* **132**(8), 857-866, 1995)에 기재되어 있다};

6-모노데옥시-6-모노(카르복시메틸티오)-β-시클로덱스트린{문헌(Akiie, T. 등, *Chem. Lett.* 1994(6), 1089-1092)에 기재되어 있다};

6A,6B-디데옥시-6A,6B-비스[(o-카르복시페닐)티오]-β-시클로덱스트린 및 6A,6B-디데옥시-6A,6B-비스(카르복시메틸티올)-β-시클로덱스트린{문헌(Tubashi, I 등, *J. Am. Chem. Soc.* **108**, 4514-4518, 1986)에 기재되어 있다}; 및

6-페데옥시-6-페(2,3-디히드록시프로필티오)-β-시클로덱스트린{문헌(Baer, H. H. 및 Santoyo-Gonzalez, F., *Carb. Res.* **280**, 315-321, 1996)에 기재되어 있다}. 이들 종래 기술의 6-메르캅토시클로덱스트린 유도체는 각각의 경우에서 상이한 용도에 관하여 기재되어 있다.

그러나, 전술한 종래 기술 6-메르캅토시클로텍스트린 유도체는 약물 유도 신경근 차단용 의약품의 제조를 위한 화학식 I 에 따른 6-메르캅토시클로텍스트린의 용도에 관한 본 발명의 주요 양태에 속한다.

한 가지 구체예에서, 본 발명은 화학식 I을 가진 6-메르캅토시클로텍스트린 유도체 또는 그것의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이며,

식 중에서,

m은 0 내지 7이고, n은 1 내지 8이며, m + n은 7 또는 8이고;

X는 COOH, OH 또는 CONHCH₃이며;

R은 (C₁₋₆)알킬렌 또는 (CH₂)_o-페닐렌-(CH₂)_p이고;

o 및 p는 독립적으로 0 내지 4이며;

하기 화합물을 제외한다:

6-페데옥시-6-페(2-히드록시에틸티오)-β-시클로텍스트린;

6-모노데옥시-6-모노(2-히드록시에틸티오)-β-시클로텍스트린;

6-페데옥시-6-페(2-히드록시에틸티오)-γ-시클로텍스트린;

6-페데옥시-6-페(카르복시메틸티오)-β-시클로텍스트린;

6-모노데옥시-6-모노(카르복시메틸티오)-β-시클로텍스트린;

6A,6B-디데옥시-6A,6B-비스[(o-카르복시페닐)티오]-β-시클로텍스트린; 및

6A,6B-디데옥시-6A,6B-비스(카르복시메틸티올)-β-시클로텍스트린

화학식 I의 정의에 사용된 용어 (C₁₋₆)알킬렌은 1 내지 6 개의 탄소 원자를 함유하는 분지쇄 또는 직쇄 2가 탄소 라디칼, 예컨대 메틸렌, 에틸렌(1,2-에탄디일), 프로필렌(1-메틸-1,2-에탄디일), 2-메틸-1,2-에탄디일, 2,2-디메틸-1,2-에탄디일, 1,3-프로판디일, 1,4-부탄디일, 1,5-펜탄디일 및 1,6-헥산디일을 의미한다.

용어 페닐렌은 유리 결합가가 서로에 대해 오르토, 메타 또는 파라 위치에 위치될 수 있는 2가 부분을 의미한다.

용어 (C₁₋₃)알킬은 1 내지 3 개의 탄소 원자를 함유하는 분지쇄 또는 직쇄 알킬기, 즉 메틸, 에틸, 프로필 및 이소프로필을 의미한다.

용어 카르복시페닐은 오르토 위치, 메타 위치 또는 파라 위치에서 카르복실기로 치환된 페닐기를 의미한다. 오르토카르복실기가 바람직하다.

n + m이 7인 화학식 I에 따른 화합물은 β-시클로텍스트린의 유도체이고, n + m이 8인 것은 γ-시클로텍스트린으로부터 유도된다.

X가 COOH인 화학식 I의 6-메르캅토시클로텍스트린 유도체 또는 그것의 약학적으로 허용 가능한 염이 바람직하다.

n이 8이고, R이 (C₁₋₆)알킬렌이며, X가 COOH인 화학식 I의 6-메르캅토-γ-시클로텍스트린 유도체가 가장 바람직하다.

본 발명의 특히 바람직한 6-메르캅토시클로덱스트린 유도체는 다음과 같다:

6-퍼데옥시-6-퍼(2-카르복시에틸)티오- γ -시클로덱스트린;

6-퍼데옥시-6-퍼(3-카르복시프로필)티오- γ -시클로덱스트린;

6-퍼데옥시-6-퍼(4-카르복시페닐)티오- γ -시클로덱스트린;

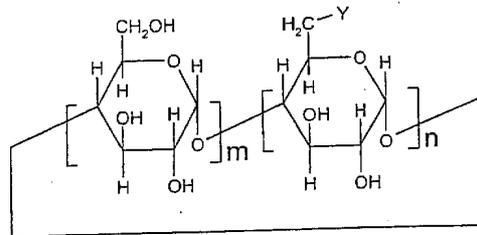
6-퍼데옥시-6-퍼(4-카르복시페닐메틸)티오- γ -시클로덱스트린;

6-퍼데옥시-6-퍼(2-카르복시프로필)티오- γ -시클로덱스트린; 및

6-퍼데옥시-6-퍼(2-술포에틸)티오- γ -시클로덱스트린.

화학식 I의 6-메르캅토시클로덱스트린 유도체는 무기 염기 또는 유기 염기의 존재 하에 하기 화학식 II의 C6-활성화 시클로덱스트린 유도체를 H-S-R-X(식 중, R 및 X는 상기 정의한 바와 같은 의미를 가진다)에 해당하는 알킬티올, 아릴알킬티올 또는 아릴티올 유도체와 반응시킴으로써 제조할 수 있다:

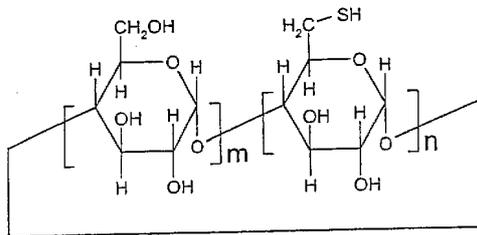
화학식 II



상기 식에서, m은 0 내지 7이고, n은 1 내지 8이며, Y는 할로젠화물(Cl, Br 또는 I), 황산 에스테르 또는 술포산 에스테르 작용기, 예컨대 토실레이트, 나프탈렌술포네이트 또는 트리플레이트일 수 있는 이탈기이다.

또한, 반대로 화학식 I의 6-메르캅토시클로덱스트린 유도체는 무기 염기 또는 유기 염기의 존재 하에 하기 화학식 III의 6-티올 γ - 또는 β -시클로덱스트린 유도체를 Y-X-R(식 중, Y, X 및 R은 상기 정의된 바와 같은 의미를 가진다)에 해당하는 알킬화제, 예컨대 알킬 할로젠화물, 아릴알킬 할로젠화물, 알킬 술포네이트, 아릴알킬 술포네이트와 반응시키거나, 또는 이중 결합 함유 시약, 예를 들면 비닐 알칸, 아크릴레이트 등, 또는 에폭시드와 반응시킴으로써 제조할 수 있다:

화학식 III



상기 식에서, m은 0 내지 7이고, n은 1 내지 8이며, m + n은 7 또는 8이다.

본 발명의 6-메르캅토시클로덱스트린의 제조에 대한 대안적인 합성 경로는 당업자에게 공지되어 있다. 시클로덱스트린의 유도화 화학은 널리 문서화되어 있다(예를 들면, *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Vol. 1-11, Atwood J. L., Davies J. E. D. MacNicol D. D., Vogtle F., 편집; Elsevier Science Ltd., Oxford, UK, 1996 참조).

X가 카르복실산기 COOH, 술포산기 SO₂OH, 포스폰산기 PO(OH)₂ 또는 테트라졸-5-일기를 나타내는 화학식 I의 6-메르캅토시클로덱스트린 유도체의 약학적으로 허용 가능한 염은 수산화나트륨, 수산화칼륨 또는 수산화리튬과 같은 유기 염기 또는 무기 염기로 처리함으로써 얻을 수 있다.

본 발명에서 사용하기 위한 6-메르캅토시클로텍스트린 유도체, 또는 그것의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물은 비경구 투여된다. 주사 경로는 정맥내, 피하, 피내, 근육내 또는 동맥내일 수 있다. 정맥내 경로가 바람직한 경로이다. 사용하고자 하는 정확한 투여량은 그 의약품을 투여한 개체 피험자의 필요성, 복구하고자 하는 근육 활성의 정도 및 마취의/응급의의 판단에 필수적으로 의존한다. 예를 들면, 투석 중에, 또는 혈장 반출 중에 화학적 킬레이트화제와 혈액의 혼합에 의한 본 발명의 화학적 킬레이트화제의 외용 용도도 고려된다.

또 다른 양태에서, 본 발명은 (a) 신경근 차단제, 및 (b) 상기 신경근 차단제와 포접 착체를 형성할 수 있는 화학식 I에 따른 6-메르캅토시클로텍스트린을 포함하는, 신경근 차단 및 그 반전을 제공하기 위한 키트에 관한 것이다. 본 발명에 따른 키트란, 별도의 약학적 제제, 즉 신경근 차단제와 화학식 I의 6-메르캅토시클로텍스트린, 즉 반전제를 함유하는 제제를 의미한다. 그러한 키트의 성분은 순차적으로 사용되는데, 즉 신경근 차단제를 그것이 필요한 환자에게 투여한 다음, 근육 기능의 회복이 요구되는 시점에서 반전제, 즉 본 발명의 6-메르캅토시클로텍스트린 유도체를 투여한다.

본 발명에 따른 바람직한 키트는 화학식 I의 6-메르캅토시클로텍스트린 유도체와, 루쿠로늄, 베쿠로늄, 판쿠로늄, 라파쿠로늄, 미바큐륨, 아트라큐륨, (시스)아트라큐륨, 투보쿠라린 및 숙사메토늄으로 구성된 군 중에서 선택되는 신경근 차단제를 함유한다. 본 발명의 특히 바람직한 키트는 신경근 차단제로서 로쿠로늄을 포함한다.

예를 들면, 표준 문헌{Gennaro 등, Remington's Pharmaceutical Sciences, (제18판, Mack Publishing Company, 1990, Part 8: Pharmaceutical Preparations and Their Manufacture; 특히, Chapter 84, "Parenteral preparations", pp. 1545-1569; 및 Chapter 85, "Intravenous admixtures", pp. 1570-1580) 참조}에 기재된 바와 같이, 약학적으로 적절한 보조제와 약학적으로 적절한 액체를 혼합하면, 6-메르캅토시클로텍스트린 유도체는, 예를 들면 주사 제제용 용액의 형태로 적용할 수 있다.

대안으로, 약학적 조성물은 단위 투여 또는 다중 투여 용기, 예를 들면 밀봉 바이알 및 앰풀 내에 제공될 수 있으며, 사용 전에 멸균액 담체, 예를 들면 물의 첨가만이 요구되는 냉동 건조(동결 건조) 상태로 저장할 수 있다.

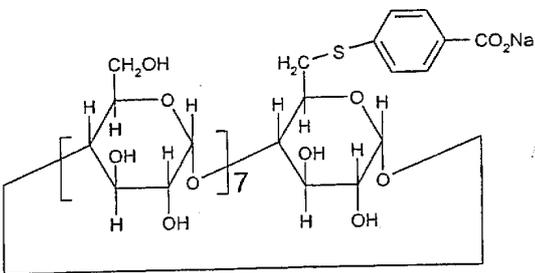
본 발명은 상기 조성물에 적절한 패키지 재료와 조합하여 전술한 바와 같은 약학적 제제를 포함하며, 상기 패키지 재료는 전술한 바와 같은 용도로 조성물을 사용하기 위한 지시서를 포함한다.

본 발명을 하기 실시예로 설명하고자 한다.

실시예

실시예 1

6-모노-데옥시-6-모노(4-카르복시페닐)티오-γ-시클로텍스트린, 나트륨염



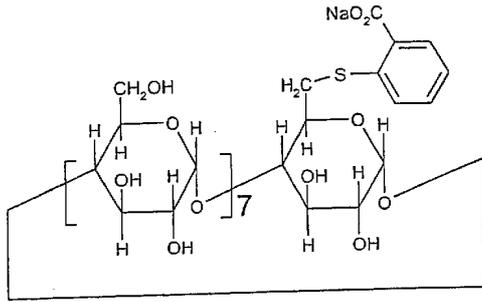
피리딘(120 ml)를 함유하는 둥근 바닥 플라스크에 질소 하에서 실온에서 무수 γ-시클로텍스트린(2.0 g, 1.54 mmol)을 가하였다. 용해시킨 후, 피리딘(20 ml) 중의 2-나프탈렌술포닐 클로라이드(1.05 g, 4.64 mmol)를 가하고, 혼합물을 24 시간 동안 교반하였다. 물(50 ml)로 켄칭하고, 증발 건조시켜서 미정제 6-모노-O-(2'-나프탈렌술포닐)-γ-시클로텍스트린을 얻었다.

수소화나트륨(0.38 g, 15.83 mmol)를 무수 디메틸포름아미드(20 ml)에 현탁시켰다. 그 다음, 4-메르캅토벤조산(0.7 g, 4.55 mmol)을 현탁액에 가하고, 생성된 혼합물을 20 분 동안 교반하였다. γ-시클로텍스트린 노실레이트(3.2 g, 2.12 mmol)를 혼합물에 가하고, 반응물을 100°C로 90 분 동안 가열하였다. 냉각 후, 아세톤을 가하여 고형물을 침전시켰으며,

이것을 물/아세톤으로부터 재침전시켰다. 그 다음, 이것을 물(20 ml)에 용해시키고, 2 N 염산을 가하여 pH를 7.0으로 조정 한 후, 세파텍스 DEAE A-25 칼럼 상에서 크로마토그래피하였다. 적절한 분획을 모으고, 투석한 다음, 물/아세톤으로부터 2 회 침전시켜서 표제 화합물 400 mg을 얻었다: $^1\text{H NMR(DMSO)}$ δ 7.4 내지 7.8 (ArH), 5.0 내지 5.2(8 H), 4.13(1 H), 3.7 내지 4.0(29 H), 3.7 내지 3.4(17 H), 3.25(1 H) ppm. $^{13}\text{C NMR(DMSO)}$ δ 129.9 및 127.5(ArC), 103.3 및 102.9(C1 및 C1'), 85.0(C4'), 81.6(C4), 73.8(C3), 73.5(C2), 72.2(C5), 70.8(C5'), 60.6(C6), 34.3(C6') ppm. 전기 분무 MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1455.7$ 및 $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 1477.7$.

실시예 2

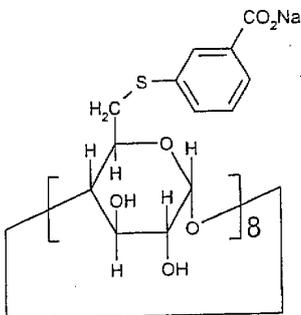
6-모노데옥시-6-모노-(2-카르복시페닐)티오- γ -시클로덱스트린, 나트륨염



수화나트륨(60%, 오일 중에 분산됨, 0.18 g, 4.5 mmol)을 DMF(25 ml) 중의 티오살리실산(0.34 g, 2.2 mmol)에 1 부분으로 가하고, 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 그 다음, 이것에 DMF(15 ml) 중의 6-모노-O-(2'-나프탈렌술포닐)- γ -시클로덱스트린(2.5 g, 1.45 mmol)의 미정제 용액을 가하고, 70°C로 24 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 물(20 ml)로 퀀칭한 후, 증발 건조시켰다. 그 다음, 물을 잔류물에 가하고, 생성된 용액을 아세톤(250 ml)에 부어 침전을 수행하였다. 생성된 고형물을 여과 수집하고, 물(10 ml)에 용해시킨 후, 물, 이어서 0.2 N NaOH로 용출시키면서 세파텍스 DEAE A-25 칼럼을 통과시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 저부피로 증발시켰으며, 외부 물을 4 회 바꿈으로써 투석(MWC0 1000)하였다. 내부 용액을 저부피로 증발시키고, 아세톤(100 ml)에 부었다. 고형물을 여과 수집하고, 70°C에서 증발 건조시켜서 백색 고형물로서 표제 화합물(235 mg)을 얻었다. $^1\text{H NMR(D}_2\text{O)}$ δ 7.50-7.10(4H, m, Ar-H), 5.14(8H, m, CyD 1-H), 4.16(1H, m, CyD 5-H), 3.98-3.85(26H, m, CyD 3,5,2,4,-H), 3.70-3.61(20H, m, CyD 2,3,4,6-H), 3.15(1H, m, CyD 6-H) ppm; $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 에 대한 전기 분무 MS m/z 1477.6, 계산치 $\text{C}_{55}\text{H}_{83}\text{NaO}_{41}\text{S M}$ 1455.304.

실시예 3

6-페데옥시-6-페(3-카르복시페닐)티오- γ -시클로덱스트린, 나트륨염

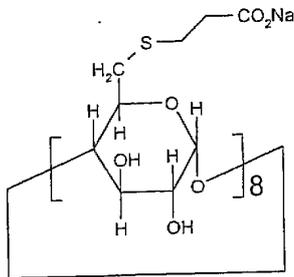


트리페닐포스핀(30.1 g, 15 당량)을 교반하면서 무수 DMF(160 ml)에 용해시켰다. 이것에 요오드(30.5 g, 15.6 당량)를 10 분에 걸쳐 가하였으며, 열이 발생하였다. 그 다음, 무수 γ -시클로덱스트린(10 g, 7.7 mmol)을 가하고, 혼합물을 70°C로 24 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 여기에 메톡시화나트륨(50 ml 메탄올 중의 3.1 g 나트륨)을 가하였으며, 혼합물을 30 분 동안 교반한 후, 메탄올(800 ml)에 붓고, 증발 건조시켰다. 잔류물에 물(500 ml)을 가하고, 고형물을 여과 수집하였으며, 물(3 x 100 ml), 이어서 아세톤(3 x 100 ml)으로 세척하고, 70°C에서 진공 건조시켜서 황색 고형물로서 7-페데옥시-6-페요오도- γ -시클로덱스트린(16.2 g)을 얻었으며, 더 이상 정제하지 않고 사용하였다.

DMF(30 ml) 중의 3-메르캅토벤조산(1.0 g, 10 당량)의 용액에 오일 중에 분산된 60% 수소화나트륨(476 mg, 22 당량)을 조금씩 30 분에 걸쳐서 가하였다. 혼합물을 냉각시키고, DMF(30 ml) 중의 6-퍼데옥시-6-페요오도-γ-시클로덱스트린(1.4 g)을 가하였다. 그 다음, 혼합물을 70°C에서 24 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(20 ml)을 가하여 켄칭한 후, 저부피로 증발시켰다. 용액을 에세톤(500 ml)에 붓고, 침전물을 여과 수집하였으며, 물(20 ml)에 용해시키고, 외부 물을 4 회 바꿈으로써 투석(MWC0 1000)하였다. 내부 용액을 저부피로 증발시키고, 에세톤(250 ml)에 부었다. 고형 침전물을 여과 수집하고, 70°C에서 진공 건조시켜서 백색 고형물로서 표제 화합물(1.45 g)을 얻었다: ¹H NMR(D₂O) δ7.77(8H, br s, Ar-H), 7.55(8H, d, J = 6.0 Hz, Ar-H), 7.71(16H, m, Ar-H), 5.16(8H, s, CyD 1-H), 4.00-3.94(16H, m, CyD 3,5-H), 3.58-3.53(16H, m, CyD 4,2-H), 3.43-3.40(8H, m, CyD 6-H), 3.24-3.20(8H, m, CyD 6-H); [M-8Na+ 6H]²⁻에 대한 전기 분무 m/z 1190.6, 계산치 C₁₀₄H₁₀₄Na₈O₄₈S₈ M 2562.39.

실시예 4

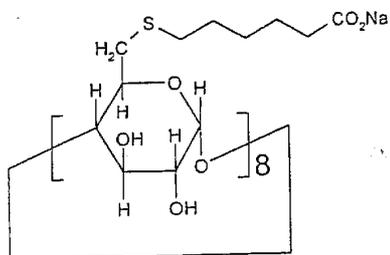
6-퍼데옥시-6-퍼(2-카르복시에틸)티오-γ-시클로덱스트린, 나트륨염



3-메르캅토프로피온산(1.22 ml, 14.0 mmol)을 N₂ 하에 실온에서 무수 DMF(45 ml)에 용해시켰다. 이 용액에 수소화나트륨(1.23 g, 30.8 mmol; 60%)을 3 분량으로 가하고, 혼합물을 30 분 더 교반하였다. 그 다음, 이 혼합물에 45 ml 무수 DMF 중의 6-퍼데옥시-6-페요오도-γ-시클로덱스트린(3.12 g, 1.40 mmol)의 용액을 적가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 70°C로 12 시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 물(10 ml)을 혼합물에 가하고, 부피를 진공 하에 40 ml로 감소시켰으며, 이것에 에탄올(250 ml)을 가하여 침전시켰다. 고형 침전물을 여과 수집하고, 36 시간 동안 투석하였다. 그 다음, 부피를 진공 하에 20 ml로 감소시켰다. 이것에 에탄올을 가하고, 침전물을 여과 수집하였으며, 건조시켜서 백색 고형물로서 표제 화합물(1.3 g, 43%)을 얻었다. ¹H-NMR(D₂O) δ2.47-2.51 (m, 16H); 2.84-2.88(m, 16H); 3.00-3.02(t, 8H); 3.11-3.14(t, 8H); 3.62-3.68(m, 16H); 3.92-3.97(m, 8H); 4.04-4.06(m, 8H); 5.19(m, 8H) ppm. 2024.9 m/z에서의 MS FIA + 이온.

실시예 5

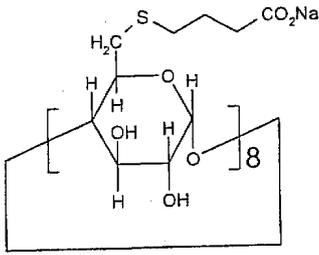
6-퍼데옥시-6-퍼(5-카르복시펜틸)티오-γ-시클로덱스트린, 나트륨염



6-메르캅토택산(1.34 g, 0.90 mmol)과 6-퍼데옥시-6-페요오도-γ-시클로덱스트린을 반응시킴으로써 표제 화합물을 실시예 4에 기재된 바와 유사한 방식으로 제조하였다. ¹H-NMR(D₂O) δ1.40(s, 16H); 1.57-1.64(m, 32H); 2.17-2.21 (m, 16H); 2.67-3.00(m, 16H); 2.85-2.90(m, 8H); 3.15-3.20(m, 8H); 3.52-3.59(m,8H); 3.60-3.63(m, 8H); 3.87-3.93(m, 16H); 5.16(s, 8H) ppm. 2362.2, 2213, 2065 및 1919 m/z에서 MS FIA + 이온.

실시예 6

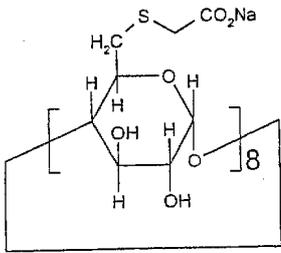
6-페데옥시-6-페(3-카르복시프로필)티오-γ-시클로덱스트린, 나트륨염



4-메르캅토부티르산(1.10 g, 0.009 mol)과 6-페데옥시-6-페요오도-γ-시클로덱스트린을 반응시킴으로써 표제 화합물을 실시예 4에 기재된 바와 유사한 방식으로 제조하였다. $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$ δ 1.87-1.88(m, 16H); 2.27-2.30(m, 16H); 2.67-2.71(m, 16H); 2.98-3.00(m, 8H); 3.13-3.16(m, 8H); 3.61-3.63(m, 16H); 3.94-4.03(m, 16H); 5.21(s, 8H) ppm. 2138.8 m/z에서 MS FIA + 이온.

실시예 7

6-페데옥시-6-페카르복시메틸티오-γ-시클로덱스트린, 나트륨염

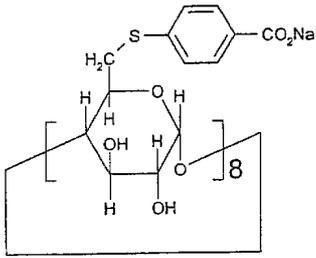


수소화나트륨(60% 분산, 0.34 g, 8.60 mmol)을 질소 하에 실온에서 DMF(20 ml) 중의 에틸 2-메르캅토아세테이트(0.92 ml, 8.40 mmol)의 교반 용액에 가하였다. 발포(effervescence)가 멈춘 후(15 분), 페-6-데옥시페-6-요오도-γ-시클로덱스트린(2.17 g, 1.00 mmol)을 계에 가하였다. 5 분 더 경과 후, 온도를 70°C로 승온시키고, 반응물을 17 시간 동안 교반하면서 방치하였다. 냉각 후, DMF를 진공 제거하였다. 메탄올(50 ml)을 가하고, 크림질의 백색 고형물을 용액에서 서서히 결정화시켰다. 이것을 흡입 여과하고, 메탄올로 세척하였으며, 건조시켜서 고형물로서 6-페데옥시-6-페-카르복시메틸티오-γ-시클로덱스트린(1.74 g, 82%)을 얻었다. $\delta_{\text{H}}(\text{d}_6\text{-dmsO})$ 4.95-4.85(8H, m, 8 x 아노머 CH), 4.05(16H, q, 8 x CH_2CH_3), 3.85-3.75(8H, m), 3.60-3.50(8H, m), 3.40-3.20(32H, bs, 8 x CH_2SCH_2), 3.20-3.10(8H, m), 2.95-2.85(8H, m), 1.20(24H, t, 8 x CH_2CH_3).

수소화나트륨(7 ml)의 1 M 용액에 6-페데옥시-6-페카르복시메틸티오-γ-시클로덱스트린(1.00 g, 0.47 mmol)을 가하고, 반응물을 실온에서 교반하였다. 18 시간 후, 맑은 용액을 8 시간 투석하였으며, 물(2 l)을 2 시간마다 교환하였다. 이 시간 후에, 투석 튜브의 내용물을 플라스크로 비우고, 물을 진공 증발시켜서 백색 고형물로서 표제 화합물(0.62 g, 64%)을 얻었다. $\delta_{\text{H}}(\text{D}_2\text{O})$ 5.21(8H, d, 8 x 아노머 CH), 4.18-4.05(8H, m), 4.00(8H, dd), 3.78(8H, dd), 3.70(8H, dd), 3.40(16H, dd), 3.20(8H, d), 3.02(8H, dd). $\delta_{\text{C}}(\text{D}_2\text{O})$ 178.1, 101.6, 82.8, 73.0, 72.7, 71.8, 39.0, 34.1 LC/MS TOF 1889 m/z.

실시예 8

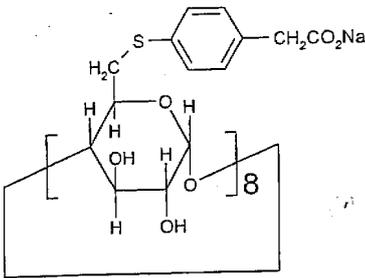
6-페데옥시-6-페(4-카르복시페닐)티오-γ-시클로덱스트린, 나트륨염



DMF(30 ml) 중의 4-메르캅토벤조산(856 mg)의 용액에 오일 중에 분산시킨 60% 수소화나트륨(372 mg)을 조금씩 30 분에 걸쳐서 가하였다. 혼합물을 냉각시키고, 6-페데옥시-6-페(4-카르복시메틸페닐)티오-γ-시클로덱스트린(1.0 g)을 1 분량 가하였으며, 혼합물을 70℃에서 24 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(20 ml)을 첨가하여 켄칭시킨 후, 저부피로 증발시켰다. 용액을 에탄올(250 ml)에 붓고, 침전물을 여과 수집하였으며, 물(20 ml) 중에 용해시키고, 외부 물을 4 회 바꾸어 투석(MWCO 1000)하였다. 내부 용액을 저부피로 증발시키고, 아세톤(250 ml)에 부었다. 고형 침전물을 여과 수집하고, 70℃에서 진공 건조시켜서 백색 고형물로서 표제 화합물(1.2 g)을 얻었다. ¹H NMR(D₂O, 343K) δ7.70(16H, d, J = 8.1 Hz, Ar-H), 7.23(16H, d, J = 7.3 Hz, Ar-H), 5.15(8H, s, CyD 1-H), 4.00-3.96(16H, m, CyD 3,5-H), 3.55-3.53 (24H, m, CyD 6',4,2-H), 3.15(8H, m, CyD 6-H); [M-Na₈+H₆]에 대해 MALDI-TOF m/z 2383.7, 계산치 C₁₀₄H₁₀₄Na₈O₄₈S₈ M 2562.39.

실시예 9

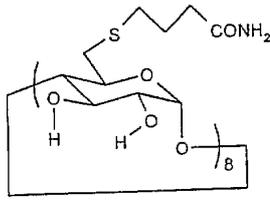
6-페데옥시-6-페(4-카르복시메틸페닐)티오-γ-시클로덱스트린, 나트륨염



DMF(50 ml) 중의 4-메르캅토펜일아세트산(10 당량)의 용액에 오일 중의 60% 수소화나트륨(22 당량)을 조금씩 30 분에 걸쳐 가하였다. 혼합물을 냉각시키고, 6-페데옥시-6-페(4-카르복시메틸페닐)티오-γ-시클로덱스트린(1.0 g)을 1 분량 가하고, 혼합물을 70℃에서 24 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(20 ml)을 첨가하여 켄칭한 후, 저부피로 증발시켰다. 그 다음, 용액을 아세톤(250 ml)에 붓고, 침전물을 여과 수집하였으며, 물(20 ml) 중에 현탁시키고, 외부 물을 4 회 바꿈으로써 투석(MWCO 1000)하였다. 내부 용액을 저부피로 증발시키고, 아세톤(250 ml)에 부었다. 고형 침전물을 여과 수집하고, 70℃에서 진공 건조시켜서 백색 고형물로서 표제 화합물(1.44 g)을 얻었다. ¹H NMR(D₂O, 343K) δ7.15(16H, d, J = 8.0 Hz, Ar-H), 6.99(16H, d, J = 8.0 Hz, Ar-H), 4.98(8H, s, CyD 1-H), 3.90-3.72(16H, m, CyD 3,5-H), 3.51-3.43(16H, m, CyD 4,2-H), 3.28(24H, m, CH₂-Ar, CyD 6'-H), 3.15-3.10(1H, m, CyD 6-H); [M-Na₈+H₆]에 대해 MALDI-TOF m/z 2495.8, 계산치 C₁₁₂H₁₂₀Na₈O₄₈S₈ M 2674.6.

실시예 10

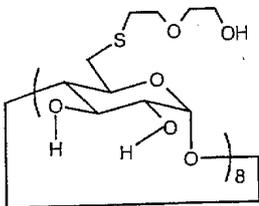
6-페데옥시-6-페(3-아미노프로필)티오-γ-시클로덱스트린



DMF(10 ml) 중의 6-퍼테옥시-6-퍼티오- γ -시클로덱스트린(500 mg; 실시예 17에 기재된 바와 같이 제조함)과 요오드화 칼륨(5 mg)의 혼합물에 4-클로로부타미드(673 mg; Fries 등, *Biochemistry* 1975, **14**, 5233)를 가하였다. 탄산세슘(1.8 g)을 가하고, 반응 혼합물을 60°C에서 밤새도록 가열하였다. 생성된 혼합물을 아세톤에 붓고, 여과하였으며, 에탄올과 물로 세척한 다음, 진공 건조시켰다(118 mg; 16.2%). ¹H NMR(DMSO/D₂O) δ 4.9(1H, s), 3.8(1H, m), 3.6(1H, m), 3.4(2H, m), 3.05(1H, m), 2.85(1H, m), 2.2(2H, m), 1.75(2H, m). 전기 분무 질량 스펙트럼 M-H (m/z) 2105.

실시예 11

6-퍼테옥시-6-퍼(5-히드록시-3-옥사펜틸)티오- γ -시클로덱스트린

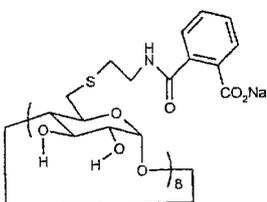


2-(2-메르캅토에톡시)에탄올(1.4 g, 11.6 mmol)을 DMF(20 ml)에 용해시키고, 실온에서 질소 대기 하에 교반을 시작하였다. 퍼-6-브로모- γ -시클로덱스트린(2 g, 1.12 mmol)과 탄산세슘(3.2 g, 9.86 mmol)을 가하고, 생성된 현탁액을 질소 대기 하에 60°C에서 밤새도록 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 현탁액을 아세톤(200 ml)에 붓고, 불용성 물질을 여과 분리하였으며, 아세톤(x 3)으로 세척하고, 진공 건조시켰다. 미정제 생성물을 탈이온수(20 ml)에 용해시키고, 투석(10 시간)하였다. 그 다음, 투석 멤브레인의 내용물을 진공 농축시켜서 크림색 고형물로서 소정 생성물 1 g을 얻었다.

¹H NMR(D₂O, 400 MHz): δ 2.81-3.00(m, 24H), 3.21-3.31(d, 8H), 3.49(t, 8H), 3.55-3.75(m, 56H), 3.82(t, 8H), 3.89(t, 8H), 5.11(d, 8H). ESI-MS: 2175 (M-H)⁻.

실시예 12

6-퍼테옥시-6-퍼[(2-(2-카르복시벤조일)아미노)에틸]티오- γ -시클로덱스트린, 나트륨염

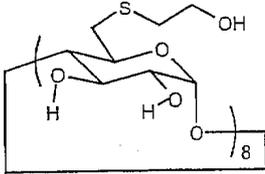


퍼-6-메르캅토- γ -시클로덱스트린(1 g, 0.7 mmol; 실시예 17 참조)을 DMF(10 ml)에 용해시키고, 실온에서 질소 대기 하에 교반을 시작하였다. N-(2-브로모에틸)프탈아미드(1.57 g, 6.17 mmol)와 탄산세슘(2 g, 6.17 mmol)을 가하고, 생성된 현탁액을 60°C에서 질소 대기 하에 밤새도록 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, DMF를 진공 제거하고, 격렬하게 교반하면서 물(100 ml)을 가하였다. 침전물을 여과 분리하고, 물(x 3)로 세척하였으며, 진공 건조시켜서 크림색 고형물 1.67 g을 얻었다. 그 다음, 수성 수소화나트륨(1 M, 20 ml)을 미정제 생성물(600 mg)에 가하고, 생성된 용액을 실온에서 질소 대기 하에 밤새도록 교반하였다. 그 다음, pH가 일정해질 때까지 용액을 탈이온수로 투석하고, 투석 멤브레인의 내용물을 진공 건조시켜서 유리질 고형물로서 소정 생성물 500 mg을 얻었다.

$^1\text{H NMR}(\text{D}_2\text{O}, 400 \text{ MHz}): \delta 2.76\text{--}2.96(\text{m}, 24\text{H}), 3.10\text{--}3.30(\text{m}, 8\text{H}), 3.35\text{--}3.62(\text{m}, 32\text{H}), 3.78\text{--}3.95(\text{m}, 16\text{H}), 5.02(\text{d}, 8\text{H}), 7.30\text{--}7.62(\text{m}, 32\text{H}); \text{ES1-MS}: 1477(\text{M}-2\text{H})^{2-}$

실시예 13

6-퍼테옥시-6-퍼(2-히드록시에틸)티오- γ -시클로덱스트린



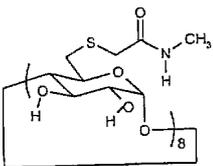
질소 하에 DMF(500 ml) 중의 2-메르캅토에탄올(10.85 g, 10 당량)의 교반 용액에 오일 중에 분산된 60% 수소화나트륨(11.7 g, 21 당량)을 조금씩 30 분에 걸쳐서 가하였다. 혼합물을 실온에서 90 분 동안 교반하였다. 퍼-6-테옥시-6-퍼브로모- γ -시클로덱스트린(25.0 g)을 가하고, 혼합물을 70°C로 24 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(50 ml)을 첨가하여 켄칭한 후, 저부피로 증발시켰다. 잔류물을 물(100 ml)에 용해시키고, 1:1 메탄올/아세톤(500 ml)에 부었다. 형성된 고형물을 여과 수집하고, 물(500 ml)에 용해시켰으며, 외부 물을 4 회 바꾸어 투석(MWCO 1000)하였다. 내부 용액을 저부피로 증발시킨 다음, 열수로부터 재결정하여 백색 십자형 결정으로서 표제 화합물(8.5 g)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}(400 \text{ MHz}; \text{DMSO}) \delta 5.91(16\text{H}, \text{br s}, 2,3\text{-OH}), 4.92(8\text{H}, \text{s}, 1\text{-H}), 4.71(8\text{H}, \text{t}, J = 4.4 \text{ Hz}, \text{SCH}_2\text{CH}_2\text{OH}), 3.75 [8\text{H}, \text{t}, J = 8.0 \text{ Hz}, 3\text{-H} (\text{또는 } 5\text{-H})], 3.60\text{--}3.50 [24\text{H}, \text{m}, 5\text{-H} (\text{또는 } 3\text{-H}), \text{SCH}_2\text{CH}_2\text{OH}], 3.40\text{--}3.30(16\text{H}, \text{m}, 4\text{-H}, 2\text{-H}), 3.08(8\text{H}, \text{d}, J = 13.6 \text{ Hz}, 6\text{-H}), 2.82(8\text{H}, \text{dd}, J = 13.6, 6.8 \text{ Hz}, 6\text{-H}), 2.66(16\text{H}, \text{t}, J = 6.8 \text{ Hz}, \text{SCH}_2\text{CH}_2\text{OH}); [\text{M}-\text{H}] \text{에 대한 } m/z(\text{전기 분무}) 1775.4, \text{계산치 } \text{C}_{64}\text{H}_{112}\text{S}_8\text{O}_{40} \text{ M } 1776.45.$

유사한 방법에 의한 이 화합물의 제법은 이미 문헌(*J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 203 (1993))에 기재되어 있다.

실시예 14

6-퍼테옥시-6-퍼(N-메틸아미노메틸)티오- γ -시클로덱스트린

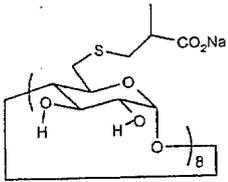


질소 하의 DMF(30 ml) 중의 N-메틸메르캅토아세트아미드(0.58 g, 10 당량)의 교반 용액에 오일 중에 분산된 60% 수소화나트륨(0.22 g, 10 당량)을 조금씩 30 분에 걸쳐서 가하였다. 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 퍼-6-테옥시-6-퍼브로모- γ -시클로덱스트린(1.0 g)을 가하고, 혼합물을 60 내지 70°C로 48 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(20 ml)을 가하여 켄칭한 후, 저부피로 증발시켰다. 잔류 용액을 에탄올(100 ml)에 부었다. 형성된 고형물을 여과 수집하고, 물(200 ml)에 용해시켰으며, 외부 물을 4 회 바꾸어 투석(MWCO 1000)하였다. 내부 용액을 저부피로 증발시키고, 에탄올(100 ml)에 부었다. 침전물을 여과 수집하고, 진공 건조시켜서 백색 고형물로서 표제 화합물(0.55 g)을 얻었다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; D_2O) δ 5.29(8H, d, $J = 4.0$ Hz, 1-H), 4.10(8H, br t, $J = 9.6$ Hz, 5-H), 4.05(8H, t, $J = 9.8$ Hz, 3-H), 3.83(8H, dd, $J = 10.0, 3.6$ Hz, 2-H), 3.74(8H, t, $J = 9.2$ Hz, 4-H), 3.58-3.49[16H, AB 시스템, $\text{SCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$], 3.36(8H, br d, $J = 12.8$ Hz, 6-H), 3.07(8H, dd, $J = 14.0, 8.4$ Hz, 6-H), 2.94(24H, s, $\text{SCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$); $[\text{M}-\text{H}]^-$ 에 대한 m/z (전기 분무) 1991.7, 계산치 $\text{C}_{72}\text{H}_{120}\text{N}_8\text{S}_8\text{O}_{40}$ M 1992.54.

실시예 15.

6-페데옥시-6-페(2-카르복시프로필)티오- γ -시클로덱스트린, 나트륨염

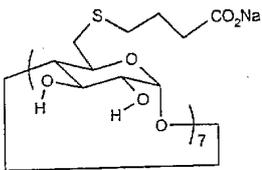


수소화나트륨(오일 중의 60%)(0.44 g)을 디메틸포름아미드(25 ml) 중의 메틸 3-프로피오네이트(1.474 g; *J. Med. Chem.*, 1994, 1159)에 가하였다. 30 분 후에, 디메틸포름아미드(25 ml) 중에 용해시킨 페-6-데옥시페-6-브로모- γ -시클로덱스트린(2.25 g)을 가하였다. 요오드화나트륨의 결정을 가하고, 혼합물을 75°C에서 밤새도록 가열하였다. 용매를 증류하고, 잔류물을 메탄올로부터 결정화하여 메틸 에테르(1.3 g)를 얻었다. 질량 스펙트럼(M-H) 2224; $^1\text{H NMR}$ ($\text{dmsO}-d_6$): δ 1.41(d, 24H), 2.68(m, 16H), 2.80(m, 16H), 3.00(m, 8H), 3.61(3, 24H), 3.79(m, 8H), 4.95(s, 8H).

그 다음, 이 생성물을 수소화나트륨 용액(M, 13 ml)으로 밤새도록 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 중성으로 투석하였으며, 증발 건조시켜서 표제 화합물(1.13 g)을 얻었다. 질량 스펙트럼(M-H) 2112; $^1\text{H NMR}$ (D_2O): δ 1.15(d, 24H), 2.5(m, 8H), 2.65(m, 8H), 2.8-3.1(m, 24H), 3.65(m, 16H), 4.0(m, 16H), 5.2(s, 8H).

실시예 16

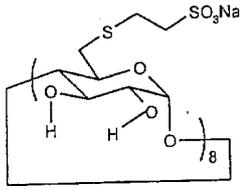
6-페데옥시-6-페(3-카르복시프로필)티오- β -시클로덱스트린, 나트륨염



페-6-데옥시페-6-브로모- β -시클로덱스트린(2.25 g), 메틸-4-메르캅토부티레이트(1.7 g; *Tetrahedron* 1998, 2652), 탄산세슘(4.24 g) 및 디메틸포름아미드(25 ml)를 교반하고, 3 일 동안 함께 가열하였다. 혼합물을 냉각하고, 물에 주입하였으며, 여과하였다. 고형물을 메탄올로 세척하고, 건조시켰다(2.1 g). 이것을 수소화나트륨 용액(M, 21 ml)과 함께 밤새도록 교반하고, 여과하였으며, 여액을 중성으로 투석하였다. 이것을 증발 건조시켜서 표제 화합물(1.7 g)을 얻었다. 질량 스펙트럼(M-H) 1848.8. $^1\text{H NMR}$ (D_2O): δ 1.75(m, 16H), 2.15(m, 16H), 2.6(m, 16H), 2.85(m, 8H), 3.05(m, 8H), 3.55(m, 16H), 3.87(m, 16H), 5.07(s, 8H).

실시예 17

6-페데옥시-6-페(2-술포에틸)티오- γ -시클로덱스트린, 나트륨염



A: 6-데옥시-6-(2-티오-γ-시클로덱스트린

6-데옥시-6-브로모-γ-시클로덱스트린(20 g), 티오우레아(13.5 g) 및 디메틸포름아미드(100 ml)를 함께 3 일 동안 65°C로 가열한 다음, 에탄올아민(20 ml)을 가하고, 2 시간 동안 계속해서 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 빙수로 희석하였으며, 생성물을 원심 분리하였다. 고형물을 물로 2 회 세척하고, 65°C에서 진공 건조시켜서 티올(7.34 g)을 얻었다. 질량 스펙트럼(M-H) 1424.

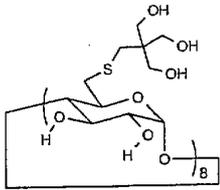
¹H NMR(dmso D₆): δ2.82(m, 8H), 3.20(d, 8H), 3.35(m, 16H), 6.65(t, 8H), 7.75(t, 8H), 5.0 (s, 8H).

B: 6-페데옥시-6-페(2-술포에틸)티오-γ-시클로덱스트린 나트륨염

상기 페티올(1 g), 2-브로모에탄 술포산 나트륨염(1.42 g), 탄산세슘(2.2 g) 및 디메틸포름아미드(10 ml)를 교반하고, 64°C에서 밤새도록 교반하였다. 대부분의용매를 진공 증발시키고, 잔류물을 물에 용해시켰다. 중탄산나트륨 용액(5% w/w, 5 ml)을 가하고, 용액을 물로 3 회 투석하였다. 이 용액을 증발 건조시키고, 잔류물을 중탄산나트륨(10 ml)에 용해시켰으며, 전과 같이 투석하고, 증발시켰다. 이 과정을 반복하고, 생성된 고형물을 소량 부피의 물에 용해시켰으며, 생성물을 메탄올로 침전시켰다. 이것을 물에 용해시키고, 증발 건조시켜서 표제 화합물(1.18 g)을 얻었다. ¹H NMR(D₂O): δ3.9(m, 24H), 3.2(m, 24H), 3.55-3.65(m, 16H), 3.9(m, 8H), 4.05(m, 8H), 5.15(s, 8H)

실시예 18

6-페데옥시-6-페(2,2-디(히드록시메틸)-3-히드록시프로필)티오-γ-시클로덱스트린

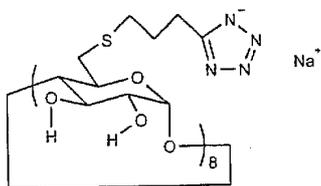


6-데옥시-6-티오-γ-시클로덱스트린(500 mg; 실시예 17), 3-브로모-2,2-디히드록시메틸프로판(670 mg), 탄산세슘(550 mg) 및 디메틸포름아미드(10 ml)를 가열하고, LCMS에 의한 분석이 요구되는 생성물로의 전환을 나타낼 때까지 35 일 동안 65°C에서 교반하였다. 혼합물을 증발 건조시키고, 물에 용해시켰으며, 물에 대해 투석하고, 저부피로 증발시켰으며, 아세톤으로 침전시켰다. 진공 건조시켜서 표제 화합물(550 mg)을 얻었다. 질량 스펙트럼 FIA (M-H) 2369.

¹H NMR(D₂O): δ2.84(m, 16H), 3.15(m, 8H), 3.24(m, 8H), 3.69(s, 64H), 3.85-4.19(m, 16H), 5.25(s, 8H).

실시예 19

6-페데옥시-6-페(3-(테트라졸-5-일)프로필)티오-γ-시클로덱스트린, 나트륨염



피-6-데옥시피-6-티오- γ -시클로텍스트린(1 g), 4-브로모부티로니트릴(1 g), 탄산세슘(1 g) 및 디메틸포름아미드(10 ml)를 함께 60°C에서 주말에 걸쳐서 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고, 물을 가하였으며, 침전물을 원심 분리하였다. 세척하고, 건조시킨 후, 피부티로니트릴(1.4 g)을 얻었다. 이 생성물(1 g), 아지드화나트륨(1.3 g), 트리에틸아민 염산염(2.8 g) 및 디메틸포름아미드(13 ml)를 교반하고, 7 일 동안 100°C로 함께 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 물로 희석하였으며, 산성화시키고, 침전물을 여과하였다. 이것을 물로 세척하고, 메탄올로 고주파 처리하였으며, 원심 분리하고, 건조시켰으며, 수산화나트륨(M, 10 ml) 중에 용해시키고, 여과하였으며, 중성으로 투석하였다. 이 용액을 증발 건조시켜서 표제 화합물(600 mg)을 얻었다. 질량 스펙트럼 (M-2H) 1152.8.

$^1\text{H NMR}(\text{D}_2\text{O})$; 81.95(m, 16H), 2.55(m, 16H), 2.85(m, 24H), 3.05(d, 8H), 3.5(m, 8H), 3.6(m, 8H), 3.9(m, 16H), 5.06(s, 8H).

실시예 20

마취된 기네아 피그의 생체내 신경근 차단제의 반전

수컷 던킨-하틀리(Dunkin-Hartley) 기네아 피그(체중: 600 내지 900 g)를 10 mg/kg 펜토바르비톤 및 1000 mg/kg 우레탄의 복강내 주사에 의해 마취시켰다. 기관 절개 후, 하버드(Harvard) 소형 동물 환기 장치를 사용하여 상기 동물을 인위적으로 환기시켰다. 동맥 혈압의 연속 모니터링과 혈액 가스 분석용 혈액 샘플의 채혈을 위해 카테테르를 경동맥에 넣었다. 심장 박동률은 혈압 시그널로부터 유도하였다. 좌골 신경을 자극하고(Grass S88 자극기를 사용하여 초최대 전압에서 10 초(0.1 Hz) 간격으로 0.5 ms 기간 동안의 직각 펄스), 비복근 수축력은 Grass FT03 힘-변위 트랜스듀서를 사용하여 측정하였다. 수축률, 혈압 및 심장 박동은 다채널 Grass 7D 레코더로 기록하였다. 카테테르를 양쪽 경정맥에 넣었다. 한 카테테르는 신경근 차단제의 연속 주입에 사용하였다. 신경근 차단제의 주입 속도는 85 내지 90%의 정상 상태 차단이 얻어질 때까지 증가시켰다. 다른 카테테르는 반전제의 증가 투여량의 투여에 사용하였다. 신경근 차단제의 연속 주입 동안, 반전제의 증가 농도의 단일 투여량을 제공하였다. 실험 말기에, 근육 수축의 측정치 힘을 반전제의 농도에 대해 도시하고, 역행 분석 기술을 사용하여 50% 반전 농도를 산출하였다.

실시예 1 내지 19의 6-메르캅토시클로텍스트린에 의한 근육 이완제 로쿠로늄 브로마이드(Roc)에 의해 유도되는 신경근 차단제의 반전에 대한 결과는 표 1에 나타난다. 비교를 위해, 모체 화합물 β -시클로텍스트린 및 γ -시클로텍스트린의 반전 활성도 포함한다.

[표 1]

마취된 기네아 피그에서 정상 상태 신경근 차단제의 50% 반전을 생성하는 투여량 (ED ₅₀ , $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$) 및 최대 반전에서의 농도		
화합물	ED ₅₀ $\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$	농도 ($\mu\text{mol}\cdot\text{kg}^{-1}$)에서의 % 최대 반전
γ -시클로텍스트린 (γ -CD)	4	104(47)
β -시클로텍스트린 (β -CD)	20	93(113)
6-모노데옥시-6-모노(4-카르복시페닐)티오- γ -시클로텍스트린, Na 염(실시예 1)	0.94	102(8.0)
6-모노데옥시-6-모노(4-카르복시페닐)티오- γ -시클로텍스트린, Na 염(실시예 2)	1.30	93(11)
6-퍼데옥시-6-퍼(3-카르복시페닐)티오- γ -시클로텍스트린 (실시예 3)	0.28	102(1.28)
6-퍼데옥시-6-퍼(2-카르복시페닐)티오- γ -시클로텍스트린, Na 염(실시예 4)	0.09	97(0.53)
6-퍼데옥시-6-퍼(5-카르복시페닐)티오- γ -시클로텍스트린, Na 염(실시예 5)	0.74	78(2.5)
6-퍼데옥시-6-퍼(3-카르복시프로필)티오- γ -시클로텍스트린, Na 염(실시예 6)	0.09	108(0.48)

6-퍼데옥시-6-퍼카르복시메틸티오- γ -시클로덱스트린, Na 염(실시예 7)	0.21	88(1.92)
6-퍼데옥시-6-퍼(4-카르복시페닐)티오- γ -시클로덱스트린, Na 염(실시예 8)	0.10	95(0.48)
6-퍼데옥시-6-퍼(4-카르복시페닐메틸)티오- γ -시클로덱스트린, Na 염(실시예 9)	0.13	100(0.50)
6-퍼데옥시-6-퍼(3-아미도프로필)티오- γ -시클로덱스트린(실시예 10)	0.57	94(33)
6-퍼데옥시-6-퍼[5-히드록시-3-옥사펜틸)티오- γ -시클로덱스트린(실시예 11)	0.47	92(2.1)
6-퍼데옥시-6-퍼[(2-(2-카르복시벤조일)아미노)에틸]티오- γ -시클로덱스트린, 나트륨 염(실시예 12)	0.085	95(0.48)
6-퍼데옥시-6-퍼(2-히드록시에틸)티오- γ -시클로덱스트린(실시예 13)	0.20	96(2.0)
6-퍼데옥시-6-퍼(N-메틸아미도메틸)티오- γ -시클로덱스트린(실시예 14)	1.54	102(7.3)
6-퍼데옥시-6-퍼(2-카르복시프로필)티오- γ -시클로덱스트린, 나트륨 염(실시예 15)	0.10	103(0.48)
6-퍼데옥시-6-퍼(3-카르복시프로필)티오- β -시클로덱스트린, 나트륨 염(실시예 16)	0.5	100(3.2)
6-퍼데옥시-6-퍼(2-술포에틸)티오- γ -시클로덱스트린, 나트륨 염(실시예 17)	0.055	106(1.7)
6-퍼데옥시-6-퍼(2,2-디(히드록시메틸)-3-히드록시프로필)티오- γ -시클로덱스트린(실시예 18)	2.9	63(4.9)
6-퍼데옥시-6-퍼(3-(테트라졸-5-일)프로필)티오- γ -시클로덱스트린, 나트륨 염(실시예 15)	0.22	109(1.2)