

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. <sup>6</sup> A61K 31/505 A61K 31/70	(45) 공고일자 1999년 10월 15일 (11) 등록번호 10-0225986 (24) 등록일자 1999년 07월 23일
(21) 출원번호 10-1993-0702626 (22) 출원일자 1993년 09월 03일 번역문제출일자 1993년 09월 03일 (86) 국제출원번호 PCT/GB 92/00389 (86) 국제출원일자 1992년 03월 05일 (81) 지정국 EA EURASIAN특허 : 러시아 EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 리히텐슈타인 사이프러스 독 일 덴마크 스페인 핀란드 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈 스웨덴 국내특허 : 오스트레일리아 캐나다 헝가리 일본 대한민국 미국	(65) 공개번호 특 1994-0700075 (43) 공개일자 1994년 02월 21일 (87) 국제공개번호 WO 92/15309 (87) 국제공개일자 1992년 09월 17일
(30) 우선권주장 9104740.7 1991년 03월 06일 영국(GB)	
(73) 특허권자	더 웰컴 파운데이션 리미티드 레슬리 제인 에드워즈
(72) 발명자	영국 미들섹스 유비6 0엔엔 그린포드 버클리 애비뉴 글락소 웰컴 하우스 페인터, 조오지, 로버트, 3세 미합중국 노스캐롤라이나 27514 채플힐 피치파인레인 108 퍼어맨, 필립, 알렌 미합중국 노스캐롤라이나 27713 듀람 블루스톤로우드 901 나영환
(74) 대리인	나영환

심사관 : 조명선

(54) 항바이러스성 뉴클레오시드 배합제

요약

본 발명은 뉴클레오시드 유도체류의 상승작용 배합제, 상기 배합제를 함유하는 약학 제제, 및 상기 배합제를 레트로바이러스 감염의 치료에 사용하는 방법에 관한 것이다.

명세서

[발명의 명칭]

항바이러스성 뉴클레오시드 배합제

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 뉴클레오시드 유도체의 상승작용 항바이러스성 배합제, 상기 배합제를 함유하는 약학 제제, 및 상기 배합제를 의학 요법, 구체적으로 바이러스 감염, 특히 레트로바이러스 감염의 치료에 사용하는 용도에 관한 것이다.

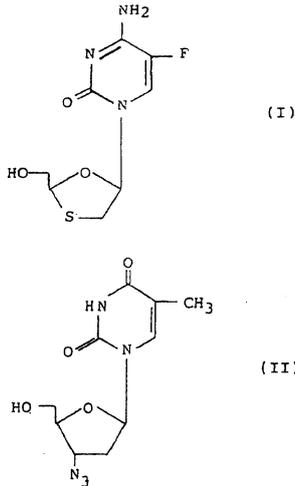
후천성 면역결핍증(AIDS)은 피검체를 치명적인 기회성 감염에 걸리기 쉽게 만드는 면역억제성 또는 면역 파괴성 질병이다. 특징적으로, AIDS는 T-세포, 특히 OKT<sup>4</sup> 표면 마커를 가진 헬퍼-인듀서 하위군(helper-inducer subset)의 점차적인 고갈과 관련된다.

사람 면역결핍 바이러스(HIV)는 AIDS환자 또는 흔히 AIDS에 앞서 발생하는 증후를 가진 환자로부터 재현성있게 분리되어 왔다. HIV는 세포변성이며 OKT<sup>4</sup> 마커를 가진 T-세포를 우선적으로 감염 및 파괴시키는 것으로 나타난다. 현재 HIV가 AIDS의 병인(etiological agent)으로 일반적으로 인식되고 있다.

HIV가 AIDS의 병인으로 발견됨에 따라, AIDS 환자를 치료하는데 유효할 수 있는 항-HIV 화학요법제가 다수 제안되었다. 예를 들어, 유럽 특허 제0 382526호 공보는 항-HIV성 치환된 1,3-옥사티올란을 개시하고 있다. 미국 특허 제4,724,232호 및 유럽 특허 제0 196 185호 공보는 3'-아지도-3'-데옥시티미딘(지도부딘)이라는 공인된 명칭을 가짐 및 이를 AIDS 치료에 사용하는 용도를 기재하고 있다.

본 발명자들은 3'-아지도-3'-데옥시티미딘(지도부딘)과 배합된 1-(2-(히드록시메틸)-1,3-옥사티올란-5-일)-5-플루오로시토신이 이 화합물들의 항-HIV 활성을 의외로 크게 강화시킴을 발견하였다. 지도부딘과 함께 1-(2-(히드록시메틸)-1,3-옥사티올란-5-일)-5-플루오로시토신을 사용하면 개개의 화합물의 항-HIV 활성에 비해 항-HIV 활성이 상승적으로(Synergistically) 증가한다.

본 발명의 한 특징으로, (a) 하기 일반식 (I)의 1-(2-(히드록시메틸)-1,3-옥사티올란-5-일)-5-플루오로 시토신 또는 이의 생리학적 작용성 유도체 및 (b) 하기 일반식 (II)의 3'-아지도-3'-데옥시티미딘(지도부딘) 또는 이의 생리학적 작용성 유도체의 배합제가 제공되며, 상기 배합제의 성분(a) 및 (b)는 상승적 항바이러스 효과를 얻기 위해 함께 사용된다:



본 명세서에 사용된 상승적 항바이러스 효과라는 용어는 배합제의 개개의 성분 (a) 및 (b)의 효과를 단순히 합함으로써 예측되는 효과보다 더욱 큰 항바이러스 효과를 의미한다.

상기 일반식 (I)의 화합물은 두 개의 키랄 중심을 가지므로 두쌍의 광학 이성질체(즉, 에난티오머)형태, 및 라세미 혼합물을 비롯한 이들의 혼합물 형태로 존재한다. 따라서, 일반식(I)의 화합물은 시스 또는 트랜스 이성질체 또는 이들의 혼합물중 어느 하나일 수 있다. 시스 및 트랜스 이성질체는 각각 두 개의 에난티오머중 어느 하나 또는 라세미 혼합물을 비롯한 이들의 혼합물로서 존재할 수 있다. 이러한 모든 이성질체 및 라세미 혼합물을 비롯한 이들의 혼합물은 본 발명의 범주내에 포함되며, 본 발명에는 일반식 (I) 및 (II)의 화합물의 호변이성질체(tautomer) 형태도 포함된다. 상기 일반식(I)화합물의 시스 이성질체가 바람직하다.

생리학적 작용성 유도체는 일반식(I) 또는 (II)의 모체 화합물의 약학적 허용 염, 에스테르 또는 에스테르의 염, 일반식 (I)의 화합물의 약학적 허용 아마이드, 또는 수용자에게 투여했을 때 모체 화합물이나 그 활성 대사물질 또는 잔기를(직접 또는 간접적으로)제공할 수 있는 그밖의 화합물을 의미한다.

본 발명에 따른 바람직한 에스테르에는, 에스테르 기의 비-카르보닐 잔기가 직쇄 또는 분지쇄 알킬(예: n-프로필, t-부틸, n-부틸), 알콕시알킬(예: 메톡시메틸), 아르알킬(예: 벤질), 아릴옥시알킬(예: 페녹시메틸), 및 아릴(예: 페닐) 중에서 선택되는 카르복실산 에스테르; 알킬설포닐 또는 아르알킬설포닐(예: 메탄설포닐)과 같은 설포네이트 에스테르; 아미노산 에스테르(예: L-발릴 또는 L-이소류실에스테르); 디카르복실산 에스테르(예: 헤미숙시네이트); 및 모노포스페이트, 디포스페이트 또는 트리포스페이트 에스테르가 포함된다. 포스페이트 에스테르는, 예를 들면 C<sub>1-20</sub> 알코올 또는 이의 반응성 유도체, 또는 2,3-디(C<sub>6-24</sub>)아실 글리세롤에 의해 추가로 에스테르화될 수 있다.

이러한 에스테르에 존재하는 임의의 알킬 잔기는 1 내지 18개의 탄소원자, 특히 1 내지 4개의 탄소원자를 함유하는 것이 유리하다. 이러한 에스테르에 존재하는 임의의 아릴 잔기는 예를 들면 할로겐, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시 또는 니트로에 의해 임의로 치환된 페닐기를 포함하는 것이 유리하다.

전술한 일반식 (I)의 화합물의 약학적 허용 아마이드에는 시토신 아미노기가 아마이드, 예를 들면 NHCOR[이때, R은 C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 아릴(예: 할로겐, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, 니트로 또는 히드록실에 의해 임의로 치환된 페닐)임]의 형태로 존재하는 유도체들이 포함된다.

약학적 허용 염의 예에는 적합한 염기, 예를 들면 알칼리 금속(예: 나트륨), 알칼리토금속(예: 마그네슘), 암모늄 및 NX<sub>4</sub><sup>+</sup>(이때, X는 C<sub>1-4</sub> 알킬임)로부터 유도된 염기 염이 포함된다. 약학적 허용 산 부가 염에는 아세트산, 락트산, 타르타르산, 사과산(malic acid), 이세티온산, 락토비온산 및 숙신산과 같은 유기 카르복실산의 염, 메탄설포산, 에탄설포산, 벤젠설포산 및 p-톨루엔설포산과 같은 유기 설포산의 염, 및 염산, 황산, 인산 및 설파민산과 같은 무기산의 염이 포함된다.

본 발명에 의해 치료 또는 예방될 수 있는 바이러스 감염 및 관련된 임상적 징후의 예에는 사람 면역결핍 바이러스(HIV), 예를 들면 HIV-1 또는 HIV-2, 및 사람 T-세포 림프친화성 바이러스(HTLV), 예를 들면 HTLV-I 또는 HTLV-II 감염과 같은 사람 레트로바이러스성 감염이 포함된다. 본 발명의 배합제는 AIDS 및 관련 임상적 징후, 예를 들면 AIDS-관련 콤플렉스(ARC), 점차적으로 병화되는 림프절질환(PGL), AIDS-관련 신경계 증상, 예를 들면 다발성 경화증 또는 열대성대부전마비증, 항-HIV 항체-양성 및 HIV-양성 증상, 예를 들면 혈소판감소성 자반병의 치료에 특히 유용하다. 또한 본 발명의 배합제는 건선의 치료에 사용될 수 있다. 본 발명의 배합제는 사람 레트로바이러스에 의해 유발되거나 사람 레트로바이러스와 관련된 무증후성 감염 또는 질병의 치료에 특히 적용될 수 있는 것으로 밝혀졌다.

본 발명의 또다른 특징에 의해, 의학 요법, 특히 전술한 바이러스성 감염 또는 증상, 특히 AIDS를 비롯한 HIV 감염의 치료 또는 예방을 위한 의학 요법에 사용하기 위한, 전술한 바와 같은 배합제가 제공된다.

또한, 본 발명은 상승적 항바이러스 효과를 제공하도록 약제내에 상기 배합제의 성분(a) 및 (b)를 혼합하

는 단계를 포함하는, 전술한 바와 같은 배합제를 제조하는 방법을 포함한다.

본 발명의 또 다른 측면으로, 본 발명의 배합제를 전술한 바이러스성 감염 또는 증상을 치료하기 위한 약제의 제조에 사용하는 용도가 제공된다.

또한, 본 발명은 포유류(사람 포함)에서 바이러스 감염(특히 HIV 감염)을 치료 또는 예방하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 포유류에게 유효량의 상기 배합제를 투여하는 것을 포함한다. 본 발명에 따라서, 상기 배합제의 성분(a) 및 (b)는 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 그러나, 후자의 경우에, 성분들은 상승적 항바이러스 효과를 얻기에 충분히 짧은 간격내에 투여된다.

또한 본 발명은 바이러스 감염을 가진 포유류(사람 포함)에서 상기 배합제의 성분(a) 및 (b)의 항바이러스 활성을 상승시키는 방법을 제공하며, 상기 방법은 상기 포유류에게 상승작용적 유효량의 성분(a)를 성분(b)의 투여와 동시에, 또는 성분(b)를 투여하기 전이나 후에 투여하는 것을 포함한다.

본 발명의 배합제의 장점은 항바이러스 성분들중의 어느 하나의 특정한 용량을 사용했을 경우(그 성분이 단독으로 사용될 경우에 비교하여) 향상된 항바이러스 효능을 달성하므로써 그 성분의 치료 지수(TI)를 향상시킬 수 있다는 점이다. 따라서, 본 발명의 배합제는, 예를 들면, 본 발명의 배합제를 사용하지 않을 경우 독성 문제를 야기할 수 있는 비교적 많은 용량의 항바이러스 성분을 요하는 증상을 치료하는데 사용될 수 있다. 상기 배합제는 저용량으로 사용되므로, 수용자에게 많은 편의를 제공할 수 있고 수용자의 순응 자세도 향상된다.

본 발명의 배합제는 종래의 방식으로 포유류에게 투여될 수 있다. 전술한 바와 같이, 성분(a) 및 (b)는 동시에 (예를 들면, 단일의 약학 제제로) 또는 별도로 (예를 들면, 별개의 약학 제제들로) 투여될 수 있다. 일반적으로, 배합제는 국소, 경구, 직장 또는 비경구(예: 정맥내, 피하 또는 근육내)경로를 통해 투여될 수 있다. 투여 경로가 예를 들면 치료하고자 하는 증상의 정도 및 수용자의 신원에 따라 가변적임은 공지된 사실이다.

통상적으로 최대의 상승 작용을 보장하는 성분들의 최적 비율이 존재하지만, 한 성분의 극미량조차 다른 성분의 효과를 어느 정도 상승시키는데 충분하므로, 임의의 비율의 두 상승작용 성분들은 소정의 상승 효과를 여전히 소유할 것이다. 그러나, 일반적으로 두 성분이 특정의 비율로 존재할 때 최대의 상승 작용이 관찰된다.

따라서, 본 발명에 따라 사용되는

지도부딘:1-(2-(히드록시메틸)-1,3-옥사티올라-5-일)-5-플루오로시토신, 또는 이들 각각의 생리학적 작용성 유도체들의 최적의 몰 비율은 1:1 내지 1:600, 바람직하게는 1:10 내지 1:250, 가장 바람직하게는 1:25이다.

이하에서는 본 발명의 배합제의 성분들을 활성 성분으로 언급할 수도 있다. 배합제의 용량은 치료하고자 하는 증상, 및 수용자의 체중과 상태 및 배합제 성분들의 투여 경로와 같은 기타 임상적 요인에 좌우될 것이다. 용량 범위 및 성분비율의 예는 다음과 같다.

일반적으로, 성분(a) 및 (b)의 총 중량을 기준으로 한 본 발명의 배합제의 적당한 용량은 1일에 수용자의 체중 1kg당 3 내지 120mg 범위, 바람직하게는 1일에 체중 1kg당 6내지 90mg 범위, 가장 바람직하게는 1일에 체중 1kg당 15내지 60mg 범위일 것이다. 소정의 용량을 1일동안 2,3,4,5,6회 또는 그 이상의 분할-용량으로 나누어 적절한 간격으로 투여하는 것이 바람직하다. 이러한 분할-용량은, 예를 들면, 단위 투여 제형 하나당 10내지 1500mg, 바람직하게는 20내지 1000mg, 가장 바람직하게는 50 내지 700mg의 활성 성분을 함유하는 단위 투여 제형으로 투여될 수 있다.

활성 성분을 단독으로 투여할 수도 있지만, 활성 성분을 약학 제제로 제공하는 것이 바람직하다. 본 발명의 약학 제제는 본 발명에 의한 배합제와 1종 이상의 약학적 허영 담체 또는 부형제 및 임의로 그밖의 치료제를 포함한다. 배합제의 각 성분들을 별도로 투여하는 경우에, 이들을 각각 약학 제제로서 제공하는 것이 일반적이다. 이하에서 제제로 언급한 것은, 특별한 언급이 없는 한, 배합제 또는 그 하나의 성분을 함유하는 제제를 의미한다. 제제에는 경구, 직장, 코, 국소(경피, 혈측 및 설하 투여 포함), 질내 또는 비경구(피하, 근육내, 정맥내 및 피부내 투여 포함)투여에 적합한 제제들이 포함된다. 약학 제제는 단위 투여 제형으로 제공되는 것이 용이하며, 약학 기술분야에 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 이와 같은 방법은 활성 성분들을 1종 이상의 보조 성분을 구성하는 담체와 혼합시키는 단계를 포함한다.

일반적으로, 제제는 활성 성분들을 액상 담체 또는 미분된 고형 담체 또는 이들 모두와 균일하고 친밀하게 혼합시킨 후에, 필요에 따라 생성물을 성형하므로써 제조된다.

경구 투여에 적합한 본 발명의 제제는 각각 정해진 양의 활성 성분을 함유하는 캡슐, 카세트(cachet)또는 정제와 같은 분리된 단위로서; 분말 또는 과립으로서; 수성 또는 비수성 액체중의 용액 또는 현탁액으로서; 또는 수중유 액상 에멀전 또는 유중수 액상 에멀전으로서 제공될 수 있다. 또한 활성 성분은 거환약(bolus), 지제(electuary) 또는 페이스트로 제공될 수 있다.

정제는 임의로 1종 이상의 보조 성분과 함께 압축 또는 성형하므로써 제조될 수 있다. 압축된 정제는, 임의로 결합제(예: 포비돈, 젤라틴, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스), 윤활제, 불활성 희석제, 방부제, 붕해제(예: 나트륨 전분 글리콜레이트, 가교된 포비돈, 가교된 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스), 계면활성제 또는 분산제와 혼합된 분말 또는 과립과 같은 자유 유동 형태의 활성 성분을 적당한 기계로 압축시키므로써 제조될 수 있다. 성형된 정제는 불활성 액상 희석제로 습윤된 분말화된 화합물의 혼합물을 적당한 기계내에서 성형하므로써 제조될 수 있다. 정제는 임의로 피복하거나 금을 새길 수 있고, 예를 들면, 소정의 방출 양상을 제공하도록 가변적인 분율로 히드록시프로필메틸 셀룰로오스를 사용하여 정제내의 활성 성분의 방출을 지연시키거나 조절하도록 제제화될 수 있다. 정제는 위 이외의 장(gut)부위에서 방출되도록 장용피(enteric coating)로 임의 코팅될 수 있다.

구강내에 국소투여하기에 적당한 제제에는 향이 첨가된 기제, 대개 수크로오스 및 아카시아 또는 트라가칸트 중에 활성 성분을 포함하는 로젠지; 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로오스 및 아카시아와 같은 불활

성 기재중에 활성 성분을 포함하는 파스틸; 적당한 액상 담체중에 활성 성분을 포함하는 함유제가 포함된다. 직장투여용 제제는, 예를 들면 코코아 버터 또는 살리실산염을 비롯한 적당한 기제를 사용하여 좌약의 형태로 제공될 수 있다.

또한, 국소투여는 경피 이온토포레시스 장치에 의해 수행할 수도 있다.

질내 투여용으로 적당한 제제는 활성 성분 이외에 당분야에 적절한 것으로 공지된 담체를 함유하는 페사리, 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 폼 또는 스프레이 제제의 형태로 제공될 수 있다.

비경구 투여에 적합한 제제에는 항산화제, 완충액, 정균제 및 제제에 투여하고자 하는 수용체의 혈액과의 등장성을 제공하는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비수성 등장 멸균 주사 용액; 현탁화제와 농후화제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 현탁액; 및 리포솜 또는 기타 미립자 계(화합물이 혈액 성분 또는 하나 이상의 장기로 타겟팅되도록 고안된 계)가 포함된다. 상기 제제는 1회 투여용으로 또는 복수 투여용 밀폐 용기(예, 앰플 및 바이알)로 제공될 수 있으며, 사용직전에 주사용수와 같은 멸균 액상 담체의 첨가만 필요한 동결-건조(lyophilized)상태로 보관될 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액은 전술한 바와 같은 유형의 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.

바람직한 단위 투여 제제는 전술한 바와 같은, 활성 성분의 1일 용량 또는 1일 분할 용량, 또는 이들의 적절한 분획량을 함유하는 제제이다.

상기 구체적으로 언급한 성분들 외에도 본 발명의 제제는, 목적하는 제제의 유형에 관련되는 당분야에 통상적인 그밖의 작용제를 포함할 수 있는데, 예를 들면, 경구투여용으로 적당한 제제는 감미제, 농후화제 및 향미제와 같은 추가의 작용제를 포함할 수 있다.

본 발명의 배합제중의 화합물은 통상의 방식으로 제조될 수 있다. 지도부딘은, 예를 들면, 본문중에 참고로 삽입한 미국 특허 제4,724,232호에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다. 또한 지도부딘은 미국, 위스콘신 53233, 밀워키에 소재하는 알드리히 케미칼 컴퍼니로부터 구입할 수 있다.

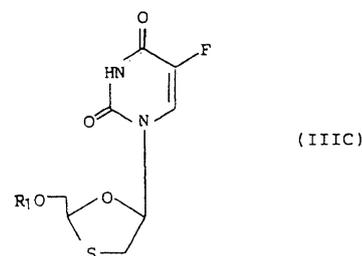
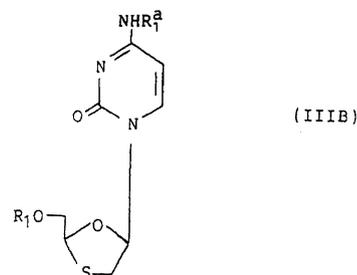
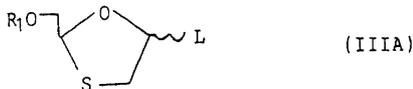
1-(2-(히드록시메틸)-1,3-옥사티올란-5-일)-5-플루오로시토신은, 예컨대, 다음과 같이 제조될 수 있다:

(a) 임의로 보호된 5-플루오로시토신을 하기 일반식(III A)의 1,3-옥사티올란과 반응시키거나;

(b) 하기 일반식(III B)의 화합물을, 시토신 고리의 5-위치에 플루오르 원자를 도입시키는 작용을 하는 플루오르화 작용제와 반응시키거나; 또는

(c) 하기 일반식(III C)의 화합물을, 우라실 고리의 4-위치의 옥소 기를 아미노기로 전환시키는 작용을 하는 작용제와 반응시키고;

임의의 잔류하는 보호기를 제거하여 소정의 생성물을 생성시킨다.



상기 식들중, R<sub>1</sub>은 수소 원자 또는 히드록시 보호기이고, L은 이탈기이며, R<sub>1</sub><sup>a</sup>는 아미노 보호기이다.

상기 방법(a)에 관하여, 히드록시 보호기에는 아실(예: 아세틸), 아릴아실(예: 벤조일 또는 치환된 벤조일), 트리틸 또는 모노메톡시트리틸, 벤질 또는 치환된 벤질, 트리알킬실릴(예: 디메틸-t-부틸실릴) 또는 디페닐메틸실릴과 같은 보호기가 포함된다. 5-플루오로시토신 화합물은 임의로 살릴(예: 트리메틸실릴)에 의해 보호될 수 있다. 이러한 보호기는 통상의 방식으로 제거될 수 있다. 이탈기 L은 뉴클레오사이드 화학 분야에 공지된 전형적인 이탈기로서, 예를 들면 염소 또는 브롬과 같은 할로겐, 메톡시 또는 에톡시와 같은 알콕시, 또는 아세틸 또는 벤조일과 같은 아실이다.

방법(a)에서, 반응은 염화 제2주석(IV) 또는 트리메틸실릴 트리플레이트와 같은 루이스산의 존재하에 유기

용매(예: 1,2-디클로로에탄 또는 아세토니트릴)중에서 수행할 수 있다.

일반식(III A)의 화합물은 하기 일반식(IV)의 적당히 보호된 2-히드록시 아세트알데히드로부터 문헌 [Can. J. Research, 8, 129(1933)] 및 유럽 특허 제0 382 526호 공보에 기재된 바에 따라 수득할 수 있다.



상기에서, R<sub>1</sub>은 전술한 바와 동일하다.

당해 기술분야에 공지된 바(Chem. Ber. 85, 924-932 (1952)), 상기 일반식(IV)의 화합물과 머캅토아세탈 HSCH<sub>2</sub>CH(OR)<sub>2</sub>(이때 R은 C<sub>1-4</sub> 알콕시임), 예를 들면 HSCH<sub>2</sub>CH(OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>의 반응은 L이 OR(알콕시), 예를 들면 메톡시 또는 에톡시인 상기 일반식(III A)의 화합물을 생성시킨다. 대안적으로, L이 알콕시인 일반식(III A)의 화합물을, 탄수화물 화학분야에 공지된 방법에 의해 L이 할로겐 또는 아실인 일반식(III A)의 화합물로 전환시킬 수 있다.

일반식(IV)의 화합물은, 1,2-0-이소프로필리덴 글리세롤에 R<sub>1</sub>(예: 삼치환된 실릴, 벤질 또는 트리틸)을 도입시키고, 아세토니트릴중의 브롬화 아연 또는 완화된 산(예: 수성 포름산이나 아세트산)을 사용하여 이소프로필리덴 기를 제거한 후에 수성 과요오드산염을 사용하여 알코올 기를 산화시키므로써 제조될 수 있다.

상기 방법(b)에 관하여, 5-플루오로 치환기는 당분야에 공지된 방법에 의해 도입시킬 수 있는데, 이에 대한 참조문헌은 [M.J. 로빈스 등, Nucleic Acid Chemistry, 파트 2, L.B. 타운젠드 및 R.S. 틱슨 편집, J. 윌리 앤드 선즈, 뉴욕, 895-900 (1978)] 및 그 참고자료들; R. 두스친스키, Nucleic Acid Chemistry, 파트 1, L.B. 타운젠드 및 R.S. 틱슨 편집, J. 윌리 앤드 선즈, 뉴욕, 43-46 (1978)] 및 그 참고자료들]이다. 플루오르화 작용제는, 예를 들면, 플루오르트리클로로메탄중의 트리메틸하이포플루오라이드일 수 있다.

상기 방법 (c)에 관하여, 일반식(III C)의 화합물은 1,2,4-트리아졸을 사용하여, 유리하게는 4-클로로페닐 디클로로포스페이트를 함께 사용하여 처리하므로써 상응하는 4-(1,2,4-트리아졸릴) 화합물을 제조한 후에, 예를 들면 메탄올과 반응시켜 소정의 4-아미노(시티딘) 화합물로 전환시키는 것이 유리하다.

일반식(III B) 및 (III C)의 출발 물질은, 예를 들면, 적절한(임의로 보호된) 염기를 일반식 (III A)의 화합물과, 방법(a)에 기재된 것과 유사한 방식으로, 반응시키므로써 제조할 수 있다. 5-플루오로우라실 및 5-플루오로시토신은 미국, 위스콘신 53233, 밀워키에 소재하는 알드리히 케미칼 컴퍼니에서 시판하고 있다.

일반식(I)의 (±)-시스 및 (±)-트랜스 이성질체들, 예를 들면 보호된 형태의 상기 이성질체들의 분리는, 에틸 아세테이트/메탄올, 에틸 아세테이트/헥산 또는 디클로로에탄/메탄올과 같은 유기 용매들의 혼합물을 사용하여 실리카겔상에서 크로마토그래피에 의해 수행할 수 있다. 그후에 임의의 보호기는 각각의 기에 대해 적절한 시약을 사용하여 제거할 수 있다.

상기 일반식(I) 및 (II) 화합물의 에스테르는, 산 할라이드 또는 무수산과 같은 적절한 에스테르화 작용제와 반응시키므로써 통상적인 방법으로 제조될 수 있다. 일반식(I) 및 (II)의 화합물 또는 이들의 에스테르는, 적절한 염기로 처리하므로써 그 약학적 허용 염으로 전환시킬 수 있다. 상기 화합물의 에스테르 또는 염은 가수분해에 의해 모체 화합물로 전환시킬 수 있다.

일반식(I)의 화합물의 약학적 허용 아미드는, 예를 들면 적절한 아실화 작용제, 예컨대 5'-OH 및 4-NH<sub>2</sub> 기를 아실화시키는 작용을 하는 산 할라이드 또는 무수산과 반응시키므로써 제조될 수 있다. 이어서 5'-OH 및 4-NH<sub>2</sub>기의 아실기중 어느 하나로부터 아실기를 선별적으로 제거할 수 있다. 예를 들면, 산성 조건(예: 메탄올중의 브롬화 아연과 같은 루이스 산)하에 상기 디아실화 화합물을 처리하면 4N-아실기가 제거되어 상응하는 5'-OH 에스테르가 생성되는 반면에, 알칼리성 조건(예: 나트륨 메톡사이드)하에 상기 디아실화 화합물을 처리하면 5'-OH 아실기가 제거되어 상응하는 4N-아미드를 생성시킨다. 또한 아실기는 시판되는 에스테라제 또는 라파제 효소, 예를 들면 돼지 간 에스테라제 또는 췌장 리파제로 처리하거나, 또는 미국 특허 제5,071,983호 공보에 기재된 방법에 따라 처리하므로써 선별적으로 제거될 수 있다. 일반식(I)의 화합물은 통상의 방식으로, 예를 들면 적절한 염기로 처리하므로써 그것의 약학적 허용 염으로 전환시킬 수 있다.

하기 실시예는 본 발명의 예시의 목적으로만 제공되는 것이며, 결코 본 발명의 범위를 제한하지는 않는다. 활성 성분은 지도부딘과 시스-1-(2-(히드록시메틸)-1,3-옥사티올란-5-일)-5-플루오로시토신의 1:25 몰 비율의 혼합물을 의미한다.

[실시예 1]

[정제 제제]

하기 제제 A, B 및 C는 포비돈 용액을 사용하여 성분들을 습식 과립화시킨 후에, 스테아르산 마그네슘을 첨가하고 압축시켜 제조했다.

**제제 A**

	<u>mg/정제</u>
활성 성분	250
락토오스 B.P.	210
포비돈 B.P.	15
나트륨 전분 글리콜레이트	20
스테아르산 마그네슘	5
	<hr/> 500

**제제 B**

	<u>mg/정제</u>
활성 성분	250
락토오스 B.P.	150
아비셀 PH 101	60
포비돈 B.P.	15
나트륨 전분 글리콜레이트	20
스테아르산 마그네슘	5
	<hr/> 500

**제제 C**

	<u>mg/정제</u>
활성 성분	250
락토오스 B.P.	200
전분	50
포비돈	5
스테아르산 마그네슘	4
	<hr/> 359

하기 제제 D 및 E를, 혼합된 성분들의 직접 압축에 의해 제조했다. 제제 E중의 락토오스는 직접 압축 유형이다.(Dairy Crest-Zeparox).

**제제 D**

	<u>mg/정제</u>
활성 성분	250
에비 젤라틴화시킨 전분 NF15	150
	<hr/> 400

**제제 E**

	<u>mg/정제</u>
활성 성분	250
락토오스 B.P.	150
아비셀	100
	<hr/> 500

**제제 F(제어된 방출 제제)**

본 제제는 포비돈 용액을 사용하여 성분들을 습식 과립화시킨 후에 스테아르산 마그네슘을 첨가하고 압축 시킴으로써 제조하였다.

	<u>mg/경제</u>
활성 성분	500
히드록시프로필메틸셀룰로오스 (매트셀 K4M 프리미엄)	112
락토오스 B.P.	53
포비돈 B.P.	28
스테아르산 마그네슘	7
	<hr/> 700

약물의 방출은 약 6~8 시간에 걸쳐 일어나며, 12 시간 후에 종료된다.

[실시에 2]

[캡슐 제제]

제제 A

상기 실시예 1의 제제 D의 성분들을 혼합하여 2-부분 경질 젤라틴 캡슐에 충전시키므로써 캡슐 제제를 제조했다. 하기의 제제 B도 유사한 방식으로 제조했다.

**제제 B**

	<u>mg/캡슐</u>
활성 성분	250
락토오스 B.P.	143
나트륨 전분 글리콜레이트	25
스테아르산 마그네슘	2
	<hr/> 420

**제제 C**

	<u>mg/캡슐</u>
활성 성분	250
마크로겔 4000 B.P.	350
	<hr/> 600

제 C의 캡슐은 마크로겔 4000 B.P.를 용융물중에 활성 성분을 분산시킨 후, 그 용융물을 2-부분 경질 젤라틴 캡슐에 충전시켜 제조하였다.

**제제 D**

	<u>mg/캡슐</u>
활성 성분	250
레시틴	100
낙화생유	100
	<hr/> 450

제 D의 캡슐은 활성 성분을 레시틴과 낙화생유에 분산시키고, 그 분산액을 연질의 탄성 젤라틴 캡슐에 충전시키므로써 제조하였다.

제제 E(제어된 방출 캡슐)

하기의 제어된 방출 캡슐 제제는 압출기를 사용하여 성분 a, b 및 c를 압출시킨 후에 압출물을 구형으로 만들고 건조시키므로써 제조하였다. 이어서 건조된 펠릿을 방출 제어 막(d)으로 코팅한 후 2-부분, 경질 젤라틴 캡슐에 충전시켰다.

	<u>mg/캡슐</u>
(a) 활성 성분	250
(b) 미소결정질 셀룰로오스	125
(c) 락토오스 B.P.	125
(d) 에틸 셀룰로오스	13
	<hr/> 513

[실시에 3]

[주사용 제제]

**계제 A**

	<u>mg</u>
활성 성분	200
염산 용액 0.1M 또는 수산화나트륨 용액 0.1M	pH 4.0 내지 7.0 까지
멸균수	10 ml 까지

활성 성분을 대부분의 물(35~40℃)에 용해시킨 후 적절한 염산 또는 수산화나트륨을 사용하여 pH를 4.0 내지 7.0으로 조절했다. 이어서 물을 사용하여 배지를 소정의 부피로 만들고, 멸균 마이크로포어 필터를 통해 여과하여 멸균된 10ml 호박색 유리 바이알(타입1)에 넣고 멸균 덮개와 마개로 밀봉하였다.

**계제 B**

활성 성분	125 mg
멸균된, 피로젠-부재, pH 7 인산염 완충액	25 ml 까지

[실시에 4]

[근육내 주사제]

활성 성분	200 mg
벤질 알코올	0.10 g
글리코푸롤 75	1.45 g
주사용수	3.00 ml 까지

활성 성분을 글리코푸롤에 용해시켰다. 이어서 벤질 알코올을 첨가하여 용해시키고, 3ml가 될 때까지 물을 첨가했다. 이어서 혼합물을 멸균 마이크로포어필터를 통해 여과하고 멸균된 3ml 호박색 유리 바이알(타입1)에 밀봉하였다.

[실시에 5]

[시럽]

활성 성분	250 mg
소르비톨 용액	1.50 g
글리세롤	2.00 g
벤조산 나트륨	0.005 g
향료, 복숭아 17.42.3169	0.0125 ml
정제수	5.00 ml 까지

활성 성분을 글리세롤과 대부분의 정제수의 혼합물에 용해시켰다. 이어서 상기 용액에 벤조산 나트륨 수용액을 첨가한 후에 소르비톨 용액을 첨가하고, 최종적으로 향료를 첨가했다. 정제수를 사용하여 소정의 부피로 만든 후 잘 혼합했다.

[실시에 6]

[좌약]

	<u>mg/좌약 좌약</u>
활성 성분	250
경질 지방 B.P. (Witepsol H15-다이나미트 노벨)	1770
	2020

Witepsol H15의 1/5 분량을 스팀 재킷된(steam-jacketed)팬에서 최고 45℃로 용융시켰다. 활성 성분을 200 μM체를 통해 선별하고, 용융된 기재에, 절단 헤드가 장착된 실버슨(Silverson)을 사용하여 혼합하면서 첨가하여 완화된 분산액을 얻었다. 혼합물을 45℃로 유지시키면서, 남아있는 Witepsol H15를 현탁액에 첨가하고 균일한 혼합물이 얻어질 수 있도록 교반시켰다. 전체의 현탁액을 250 μm 스테인레스 스틸 스크

린에 통과시키고 연속적으로 교반시키면서, 40℃로 냉각시켰다. 38℃ 내지 40℃의 온도에서, 2.02 g의 혼합물을 적당한 2ml 플라스틱 주형에 충전시켰다. 좌약을 실온으로 냉각시켰다.

[실시예 7]

[페사리]

	<u>mg/페사리</u>
활성 성분	250
무수 텍스트로오스	380
감자 전분	363
스테아르산 마그네슘	7
	-----
	1000

상기 성분들을 직접 혼합하고, 얻어진 혼합물을 직접 압축시켜 페사리를 제조했다.

[실시예8]

1-(2-(히드록시메틸)-1,3-옥사티올란-5-일)-5-플루오로시토신의 제조

[방법 A]

유럽 특허(EP) 제0 382 526호 공보에 기재된 바와 같이, (±)-시스 및 (±)-트랜스 2-벤조일옥시메틸-5-(N<sub>4</sub>-아세틸시토신-1-일)-1,3-옥사티올란을 제조하고 (±)-시스 및 (±)-트랜스 이성질체로 분리시켰다. (±)-시스 이성질체를 -78℃에서 클로로포름 및 플루오르트리클로로메탄(CCl<sub>3</sub>F) 중의 트리플루오로메틸 하이포플루오라이트를 사용하여, 문헌[로빈스 등, Nucleic Acid Chemistry, 파트 2, 895-900(1978)]의 방법에 따라서 플루오르화시켰다. 에탄올중의 디메틸아민으로 N<sub>4</sub>-아세틸기와 2-벤조일기를 제거하고, 생성물인 (±)-시스-1-(2-(히드록시메틸)-1,3-옥사티올란-5-일)-5-플루오로시토신을 분리시켰다.

[방법 B]

EP 0 382 526호에 기재된 바와 같이 (±)-시스 및 (±)-트랜스 2-벤조일옥시메틸-5-(우라실-1-일)-1,3-옥사티올란을 제조했다. 포화된 메탄올성 암모니아를 사용하여 2-히드록실기를 탈보호시킨 후에, 용출제로서 EtOAc/MeOH를 사용하여 실리카겔상에서 이성질체들을 분리시켰다.(EP 0 382 526호). (±)-시스 이성질체를 실온하 피리딘중에서 아세트산 무수물과 반응시켜 2-아세테이트를 수득했다. 용매를 30℃ 미만에서 진공 제거했다. 이어서, 2-아세테이트를 CH<sub>3</sub>에 통해시키고 중탄산염 수용액으로 세척했다. 분리된 유기층을 건조시키고 CHCl<sub>3</sub>를 진공중에서 증발시켰다. (±)-시스-2-아세틸-옥시메틸-5-(우라실-1-일)-1,3-옥사티올란을 상기 로빈스 등의 방법에 의해 전술한 바(방법 A)와 같이 플루오르화시켰다. 5-F-우라실 염기를 5-F-시토신 염기로 전환시키는 단계는, 문헌[C.B. 리이즈, J. Chem. Soc. 퍼킨스 I, 1171(1984)] 및 [W.L. 성, Nucleic Acid Res., 9, 6139(1981)]에 기재된 방법에 따라, 주변 온도하 무수피리딘중에서 1,2,4-트리아졸 및 2당량의 4-클로로페닐디클로로포스페이트를 사용하여 4-(1,2,4-트리아졸-1-일) 유도체를 제조함으로써 수행하였다. 상기 전환 단계 이후에, 미리 암모니아로 포화시킨 메탄올과 0℃에서 반응시키고, 2-아세테이트를 가수 분해하여 (±)-시스-1-(2-(히드록시메틸)-1,3-옥사티올란-5-일)-5-플루오로시토신을 수득했다.

[항바이러스활성]

본 발명에 의한 배합제를 문헌[애버레트, D.R., J. Virol. Methods, 23, 263-276(1989)]에 기재된 바와 같이, HIV-감염된 MT4 세포 분석법에서 항-HIV 활성에 대해 테스트했다. 세포를 HIV에 1시간 동안 노출시킨 후에 항바이러스성분(들)을 첨가했다. 성분들을 연속적으로 2.5-배 희석하여 테스트했다. 37℃에서 항온 배양한지 5일 경과후에, 세포 수를 측정했다. HIV-유도된 세포 변성 효과의 저해도를 산정하고, 문헌[엘리온, 싱거 및 히칭스, J. Biol. Chem., 208, 477(1954)]에 기재된 바와 같이 FIC플롯에 의해 상승 작용을 측정하였다.

지도부딘 및 시스-1-(2-(히드록시메틸)-1,3-옥사티올란-5-일)-5-플루오로시토신의 분획 저해 농도(FIC)는 상기 엘리온 등의 문헌의 방법에 따라 계산하였다.(표1).

계산된 값들을 그래프상에 플롯하고, 이로부터 시스-1-(2-(히드록시메틸)-1,3-옥사티올란-5-일)-5-플루오로시토신 및 지도부딘 배합의 상승 작용이 매우 강력함을 측정할 수 있다.

[표 1]

## 분획 저해 농도(FIC)의 계산치

70% 저해

지도부딘 ( $\mu\text{M}$ )	화합물 1* ( $\mu\text{M}$ )	FIC(지도부딘)	FIC(화합물 1)
0.004	2.5	0.018	0.48
0.01	2.0	0.045	0.38
0.0256	1.6	0.12	0.31
0.06	1.4	0.27	0.26
0.22	-	-	-
-	5.2	-	-

\* 화합물 1은 시스-1-(2-(히드록시메틸)-1,3-옥사티올란-5-일)-5-플루오로시토신이다.

**(57) 청구의 범위****청구항 1**

(a) 1-(2-(히드록시메틸)-1,3-옥사티올란-5-일)-5-플루오로시토신 또는 이의 약학적 허용 염, 에스테르 또는 에스테르의 염, 및

(b) 3'-아지도-3'-데옥시티미딘 또는 이의 약학적 허용 염, 에스테르 또는 에스테르의 염을 포함하며, 상기 성분(a) 및 (b)는 상승적(synergistic) 항-HIV 효과를 나타내는 비율로 사용되는 약학 배합제.

**청구항 2**

제1항에 있어서, 상기 성분(a)는 시스-1-(2-(히드록시메틸)-1,3-옥사티올란-5-일)-5-플루오로시토신이고 성분(b)는 3'-아지도-3'-데옥시티미딘인 약학 배합제.

**청구항 3**

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 성분들을 600:1 내지 1:1 범위의 성분(a): 성분(b)의 몰비율로 사용하는 약학 배합제.

**청구항 4**

제3항에 있어서, 상기 성분들을 250:1 내지 10:1 범위의 성분(a): 성분(b)의 몰비율로 사용하는 약학 배합제.

**청구항 5**

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 사람을 치료하는데 사용하기 위한 약학 배합제.

**청구항 6**

제5항에 있어서, 사람 면역결핍 바이러스(HIV)감염을 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 약학 배합제.

**청구항 7**

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에서 정의한 약학 배합제와 1개 이상의 약학적 허용 담체 또는 부형제를 포함하는 약학 제제.

**청구항 8**

제7항에 있어서, 정제 또는 캡슐 형태의 약학 제제.

**청구항 9**

사람을 제외한 동물에게 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에서 정의한 유효량의 배합제를 투여하는 것을 포함하는, 사람을 제외한 동물의 HIV 감염을 치료 또는 예방하는 방법.