(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[5]
C07D 473/22

(45) 공고일자 1993년04월02일
(11) 공고번호 특1993-0002492

(21) 출원번호	특1986-0000315	(65) 공개번호	특1986-0006464
(22) 출원일자	1986년01월20일	(43) 공개일자	1986년09월11일

(30) 우선권주장 699254 1985년02월07일 미국(US)
(71) 출원인 유로셀티 쿠, 에스. 아. 마르틴 그레네
룩셈부르크 보울레바르드 데 라 페트루쎄 122

(72) 발명자 페테르 호페르
스위스 리슈탈 체하 4410 비르만슈트라쎄 9

(74) 대리인 장용식

심사관 : 김혜원 (책자공보 제3200호)

(54) 6-티오크산틴 유도체의 제조방법

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

6-티오크산틴 유도체의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

일정한 크산틴유도체는 항천식 기관지확장 치료활성을 부여하기 위하여 이미 사용되어 오고 있다. 예컨대 엔프로필린(Enprofyylline, 3-프로필크산틴) 과 테오필린(theophylline, 1,3-디메틸크산틴)은 둘다 공지된 항천식제 및 기관지 확장제이다. 앨러지(Allergy, 1983, 38, 75~79)는 엔프로필린의 기관지 진경(鎭痙)활성을 분석 하였고, 한편 매디컬 하이퍼티시스(Medical Hypotheses,8, 1962, 515~526)는 엔프로필린이테오필린보다 4 내지 5배 효력이 있으며, 테오필린의 아데노신 길항작용을 나타내지 않는다는 것을 관찰한바 있다.

그러나 엔프로필린은 반감기가 2시간 미만이라는 결점을 가지며, 또한 테오필린의 경우와 같이 극히 부적당한 구토효과도 갖고 있다. 단지 하나의 1-비치환 티오크산틴 유도체, 특히 3-이소부틸-6-티오크산틴이 제조되고, 기관지 학장 활성에 대하여 시험되었다(Brit. J. pharmacol. 1961, 17, 196~207). 이 화합물(표4의 화합물 No. 30)을 6-티오테오브로민(3,7-2치환 6-티오크산틴)과 6-티오카페인(1,3,7-3치환 6-티오크산틴)과 함께 시험하였다. 이 화합물의 기관지 확장 활성을 시험하는 두실험만이 수행되었으며, 수행된 실험회수가 적고, 실험치는 아무런 통계시험을 거치지 않았음을 알 수 있었다.

이외에도 어떤 6-티오크산틴 유도체는 기관지 확장활성이 증진되었을뿐만 아니라, 이미 사용되어 오던 상응하는 크산틴 유도체의 기관지 확장제보다 반감기가 개선되었으면서도 부작용이 감소되었다는 것이 발견되었다.

본 발명을 요약하면 다음과 같다.

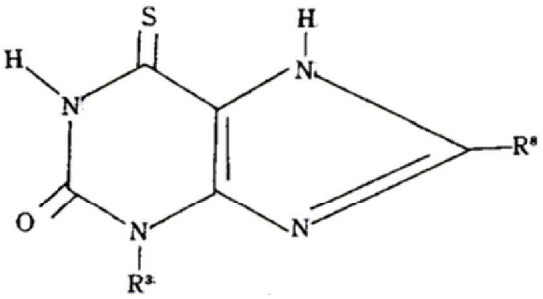
본 발명은 부작용이 적으면서도 증진된 기관지 확장활성을 제공하는 신규한 크산틴 유도체의 제법에 관한것이다. 이 화합물은 또한 공지된 기관지 확장제에 비하여 반감기가 증가된 이점도 갖는다.

따라서 본 발명의 목적은 천식이나 천식증세로 고통을 받고 있는 사람에게 증진된 기관지 확장능을 제공하는 것이다.

기관지 확장능을 증진하고 부적당한 효과를 감소시키는 것도 역시 본 발명의 목적이다.

본 발명의 또 하나의 목적은 장기간에 걸쳐서 증진된 안정성을 가지며, 증진된기관지 확장능을 이루는 화합물 및 조성물과 그를 수행하는 방법을 제공하는 것이다.

상기 목적 및 기타목적은 다음 일반식의 화합물에 관한 것인, 본 발명에 의하여 수행된다.



상기식에서 R^3는 에틸, n-프로필 또는 n-부틸, R^8은 수소, 메틸 또는 에틸이다. 이 화합물은 바람직하지 못한 부작용이 감소되고 기관의 확장활성이 증진되었음을 나타내있고, 동시에 안정성이 증진되었으며, 특히 종래 사용되어 오던 상응하는 화합물과 조성물보다 반감기가 증진되었다. 본 발명은 또한 기관지 확장을 필요로하는 환자에게 상기 화합물을 기관지 확장 유효량만큼 투여함으로써, 부작용이 감소된 기관지 확장을 수행하는 방법을 제공한다.

본 발명 화합물은 기관지 확장용으로 사용되어 오던 기타 상응하는 크산틴 유도체 보다, 특히 엔프로필린보다 증가된 생체내 안정성, 즉 증가된 반감기를 갖는다. 그외에도 본 발명은 엔프로필린과 같은 기타의 크산틴 유도체에 비하여, 부적당한 효과가 감소되면서 증진된 기관지 확장활성을 제공한다.

본 발명의 바람직한 구체예를 상세히 설명하면 다음과 같다.

본 발명의 3-에틸, 3-프로필-, 및 3-n-부틸-6-티오크산틴류는 상기 구조식으로부터 명확히 한 바와같이 8-위치에서 메틸이나 에틸로 선택적으로 치환될 수 있다.

본 발명 화합물은 울드릿지와 슬랙의 방법(Wooldridge and Slack, at J. Vchem. Soc. 1962, 1863～1668)에 따라 적당한 전구물질로부터 합성할 수 있다.

본 발명 화합물은 환자에게 투여하기 위하여 통상의 약학적으로 사용가능한 담체나 부형제와 함께 약학조성물로 조성시킬 수 있다. 이 화합물은 그의 유리형태 또는 비독성의 약학적으로 사용가능한 염의 형태인 조성물로 조성시킬 수 있다.

본 발명 화합물들의 약학적으로 적당한 염은 당량의 유기 또는 무기염기와 통상적으로 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 이와같은 약학적으로 적당한 염에는 칼륨, 나트륨, 콜린 및 염기성 아미노산염이 포함되나, 여기에 국한되는 것은 아니다.

본 발명의 조성물은 물 또는 적당한 알코올과 같은 종래의 주사용 액상담체와 함께 비경구적으로 투여할 수 있다. 안정제, 용해제 및 완충제와 같은 주사용의 통상적 약학 보조제를 상기 주사용 조성물에 포함시킬수 있다. 이들 조성물은 근육내, 복강내 또는 피하에 주사할 수 있다.

본 발명에 따르는 조성물은 하나 이상의 생리적으로 혼화성인 담체나 부형제를 함유하는 경구적 투여가 가능한 조성물로, 고체나 액상형태로 제제화 할 수도 있다. 이들 조성물은 결합제, 충전제, 윤활제 및 적당한 습윤체와 같은 통상적인 성분을 함유할 수 있다. 이 조성물은 정제, 캡슐, 로젠지(lozenge), 수상이나 유상현탁액, 유제, 또는 성분의 방출을 즉시되게 하거나 조절할 수 있도록 사용전에 물이나 기타 적당한 액상매질로 재구성 시키기에 적당한 건조분말 형태등 어떠한 형태도 취할 수 있다.

액상 경구투여 헝태는 감미제, 방향제, 방부제 및 유화제와 같은 첨가제도 함유할 수 있다. 경구투여용의 비-수성 액성 조성물은 식용기름을 함유하여 제제화시킬 수 있다. 이와같은 액상조성물은 예컨대 단일사용량의 젤라틴 캡슐로 통상적인 방법으로 캡슐화 할 수 있다.

본 발명 조성물은 에어러졸 같이 국부적으로 투여할 수도 있다. 본 발명의 특징으로는 상기한 일반식의 화합물을 기관지 확장 유효량만큼, 기관지 확장이 필요한 환자에게 투여함으로써, 구토증이 감소되면서 기관지 확장이 이루어진다는 것이다.

본 발명의 목적으로 대체로 사용되는 용량은 광범위하게 변하나, 개개인의 환자와 같은 여러인자에 의한다. 적당한 경구용량은 1일에 1 내지 4회로 50 내지 100mg이며, 적당한 비경구 용량은 20 내지 500mg일 수 있다.

본 발명은 다음 실시예로서 더욱 상세히 설명하고저 한다.

[실시예 1]

3-에틸 -6- 티오크산틴

3-에틸크산틴 11.7g(65mM)을 110m1의 피리딘에 현탁시킨 현탁액을 135ml의 피리딘중에서 23.5g(106mM)의 5황화인으로 처리하였다.

반응 혼합물을 4시간동안 환류시키고(용해하면서)냉각하여, 다음에 350ml의 물을 서서히 가하였다. 생성되는 밝은 녹색 현탁액을 약 200ml까지 농축시킨 다음 고체를 수집하였다.

아직도 습기가 있는 생성물을 100ml의 2N NaOH에 현탁시키고, 다음에 여액과 함께 수집하여 5N H로 pH 2 내지 3까지 산성화시켰다.

다음에 생성되는 침전을 수집하여 2N NaOH 50ml에 용해시키고, 생성되는 용액을 0.4g의 목탄으로 처리한

다음 여과하여, 또다시 2N HCl로 pH 2까지 산성화시켰다.

생성되는 침전을 수집하고 빙수로 세척하여 건조시켰다. 융점이 287 내지 280℃인 3-에틸-6-티오크산틴 10.3g(80.7% 수율)이 얻어졌다.

$C_7H_8N_4OS$(분자량 196.24)에 대하여 산출한 분석 :

계산치: C ; 42.85%, H ; 4.11%, N ; 28.55%, O ; 8.15%, D ; 16.34%

실측치 : C ; 42.9%, H ; 4.14%, N ; 28.44%, O ; 7.96%, S ; 16.49%

[실시예 2]

3 - 프로필 -6 - 티오크산틴

9.32g(48mM)의 3-프로필크산틴을 80ml의 피리딘에 현탁시킨 현탁액을 80ml의 피리딘중에서 5황화인 17.33g(78mM)으로 처리하고, 실시예 1과 같이 조작하였다.

8.9g의 3-프로필-6-티오크산틴이 얻어졌다. 메탄올-아세톤으로부터 재결정시킨 결과 융점이 249 내지 250℃인 침상물질 7.4g(59% 수율)을 얻었다.

$C_8H_{10}N_4OS$(분자량 210.26)에 대하여 산출한 분석 :

계산치 : C ; 45.70%, H ; 4.79%, N ; 26.65%, O ; 7.61%, S ; 15.25%

실측치 : C ; 45.88%, H ; 4.84%, N ; 26,66%, O ; 7.36%, S ; 15.26%

[실시예 3]

3 - 부틸 -8 - 에틸 -6 - 티오크산틴

11.8g(50mM)의 3-부틸-8-에틸-크산틴(융점 304 ~ 9℃)과 18.2g(82nM)의 5황화인을 170ml의 피리딘에서 2시간 동안 환류시켰다. 용액을 실온까지 냉각시키고 물 110ml로 서서히 처리하였다(발열반응). 이 현탁액을 진공에서 60℃로 100ml까지 농축시키고, 140ml의 물로 희석시키고, 또 다시 약 120ml까지 농축시켰다. 조생성물을 수집하여 찬물로 세척하였다. 건조된 물질(11.1g)을 약 100ml의 클로로포름에 용해시키고, 55g의 실리카겔을 통하여 용액을 여과하였다. 클로로포름을 증발시키고, 아세톤-에테르로 부터 잔류물을 재결정시켰다.

융점 206~7℃인 3-부틸-8-에틸-6-티오크산틴 7.2g(57.5%)이 얻어졌다. 모액으로부터 2.1g(16.3%)의 두번째 수득물을 얻었다.

$C_{11}H_{16}N_4OS$(분자량 252.3)에 대하여 산출한 분석 :

계산치 : C ; 52.36%, H ; 6.39%, N ; 22.20%, S ; 12.70%

실측치 : C ; 52.26%, H ; 6.48%, N ; 22.25%, S ; 12.66%

[실시예 4]

3-에틸-8-메틸-6-티오크산틴, 3-에틸-8-에틸-6-티오크산틴, 3-프로필-8-메틸-6-티오크산틴, 3-프로필-8-에틸-6-티오크산틴, 3-부틸-6-티오크산틴, 및 3-부틸-8-메틸-6-티오크산틴은 모두 실시예 1,2 및 3에 대략 기술한 것과 같이 3-에틸-6-티오크산틴, 3-프로필-6-티오크산틴 또는 3-부틸-8-에틸-6-티오크산틴과 마찬가지로 합성할 수 있다.

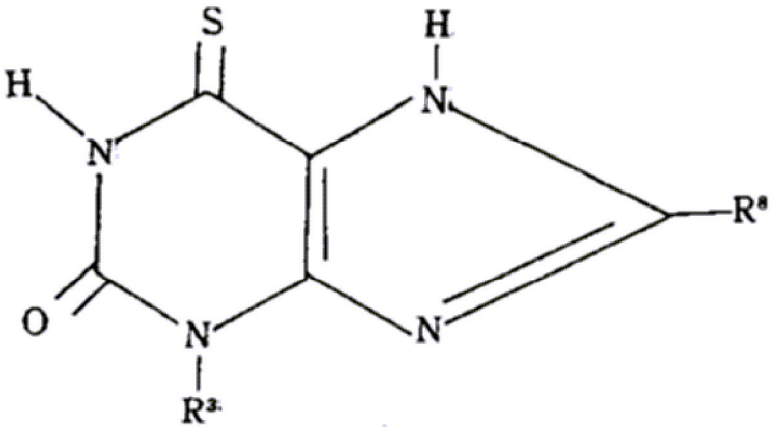
상기한 본 발명의 설명은 단지 본보기로서 의도된 것이며, 본 발명의 범위를 제한시키고져 하는 것은 아니다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기식의 화합물에 상응하는 알킬크산틴을 5황화인과 반응시켜 하기식의 화합물을 생성시키고, 상기 반응결과로 생성된 화합물을 염기와 반응시켜 상기 화합물의 염을 생산하는 것으로 구성된 하기식의 화합

물 또는 이것의 염을 제조하는 방법.



(상기식에서 R^3는 에틸, n-프로필 또는 n-부틸이고, R^8은 수소, 메틸 또는 에틸이다)

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 반응을 유기용매중에서 환류시키는 것으로 실행하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 유기용매는 피리딘인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 R^3는 에틸인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 R^3는 n-프로필인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 6

제 1항에 있어서, 상기 R^3는 n-부틸인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 7

제 1항 또는 제 4 항에 있어서, 상기 R^8는 수소인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 8

제5항에 있어서, 상기 R^8는 수소인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 9

제6항에 있어서, 상기 R^8는 수소인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 10

제4항에 있어서, 상기 R^8는 메틸인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 11

제5항에 있어서, 상기 R^8는 메틸인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 12

제6항에 있어서, 상기 R^8는 메틸인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 13

제4항에 있어서, 상기 R^8는 에틸인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 14

제5항에 있어서, 상기 R^8는 에틸인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 15

제6항에 있어서, 상기 R^8는 에틸인 것을 특징으로 하는 방법.