

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>  
C07D 501/36

(45) 공고일자 1984년11월06일  
(11) 공고번호 특1984-0002046

(21) 출원번호	특1981-0002403	(65) 공개번호	특1983-0006310
(22) 출원일자	1981년07월02일	(43) 공개일자	1983년09월20일
(30) 우선권 주장	165822 1980년07월03일 미국(US)		
(71) 출원인	스미스 클라인 코포레이션	리차드 도미니크 포기오	
	미합중국 펜실바니아 19101 필라델피아 스프링가든 스트리트 1500		
(72) 발명자	데이빗 앨런 버지즈		
	미합중국 펜실바니아 19460 피닉스빌레 버크월터 로드 18		
	조오지 로렌스 던		
	미합중국 펜실바니아 19087 웨인 앨러드 로드 690		
(74) 대리인	이병호, 김성기		

심사관 : 최규팔 (책자공보 제1008호)

(54) 세팔로스포린의 제조방법

요약

내용 없음.

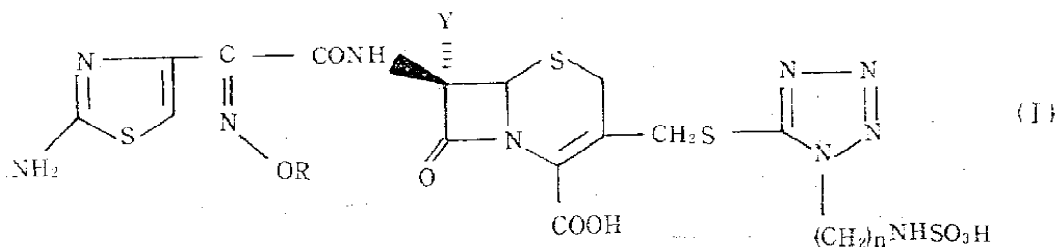
명세서

[발명의 명칭]

세팔로스포린의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 항균활성을 갖는 다음 일반식(I)의 신규 세팔로스포린 화합물의 제조방법에 관한 것이다.



상기식에서,

R은 수소 또는 탄소수 1 내지 4의 저급알킬이며,

Y는 수소 또는 메톡시이고,

n은 2 내지 5이다.

본 발명은 또한 상기 일반식(I)의 신규 화합물 및 그의 약제학적 조성물 및 동물의 세균감염을 치료하는 방법도 제공한다. 본 발명의 화합물은 7위치에 2-(아미노티아졸릴)-2-(알콕시이미노)-아세트아미도그룹 및 3위치에 설프아미노알킬잔기로 치환된 테트라졸릴티오메틸 그룹이 존재하는 것으로 특징지어진다.

본 발명의 화합물은 광범위한 그람양성 및 그람음성균에 대해 강력한 항균활성을 나타낸다. 이외에도, 본 발명의 화합물은 개선된 약물동력학적 성질을 나타낸다. 7위치에 여러가지 2-옥스이미노아세트아미도 치환체를 갖는 세팔로스포린 화합물은 선행기술에서 알려져 있다. 미합중국 특허 제 4,066,762호에는 2-(2-푸릴)-2-메톡시이미노아세트아미도 치환체를 포함한 푸릴옥스이미노아세트아미도그룹 및 테트라졸릴티오메틸 치환체를 갖는 세팔로스포린이 기술되어 있다. 여기에서 테트라졸 잔기는 설프알킬(alk-SO<sub>3</sub>H), 설프알킬(alk-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 설프아미노알킬(alk-NHSO<sub>3</sub>H) 또는 메틸설프아미노알킬(alk-NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)그룹으로 치환된다.

2-(2-아미노-4-티아졸릴)-2-신-메톡시이미노 아세트아미도그룹은 선행기술에서 세팔로스포린에 대한 치환체로 기술되어 있다. 미합중국 특허 제 4,152,432호에는 7-[2-(2-아미노-4-티아졸릴)-2-메톡시

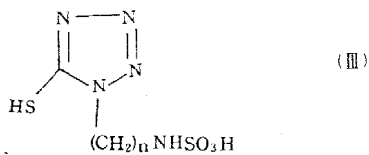
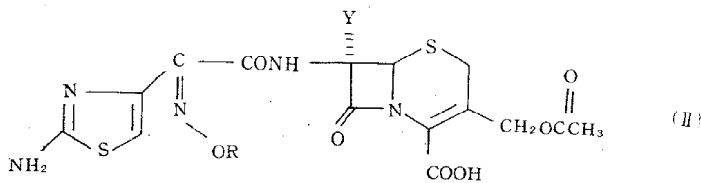
이미노아세트아미도]-세팔로스포란산 화합물이 기술되어 있다. 동일한 아실그룹 및 3위치에 치환된 테트라졸릴티오메틸그룹을 갖는 화합물은 별기에 특허 제865,632호 및 제853,545호에 기술되어 있다. 이들 특허에는 7-[2-(2-아미노-4-티아졸릴)-2-메톡시이미노아세트아미도]-3-(1-설포메틸테트라졸-5-일티오메틸)-3-세펩 -4-카복실산이 기술되어 있다.

상기 일반식(I)의 본 발명 화합물 중, R이 메틸이고 n이 2인 화합물이 바람직하다. 상기 구조식은 옥시이미노그룹의 이성체 배위가 신(syn) 또는 Z배위를 나타내는 것이다. 신-이성체가 바람직하며 가장 우수한 생물학적 성질을 나타내기는 하지만, 이들은 화학적 제조과정 중의 이성화에 의해 존재할 수 있는 소량의 안티-이성체와 공존할 수 있다.

또한 신규 세팔로스포린 화합물의 수화물 및 약학적으로 무독한 염도 본 발명의 범주내에 포함된다. 본 발명 화합물들은 양성이온(zwitterion)으로 용액 중에 존재할 수도 있으나, 염형태가 보다 안정하다. 따라서 화합물들은 염형태로 분리하는 것이 바람직하다. 산 또는 염기 염은 둘다 잘 알려진 표준방법에 의해 용이하게 제조된다.

본 발명 화합물에 존재하는 두개의 산성잔기에 의해 모노 또는 디염 또는 이들 두가지의 혼합물이 존재할 수 있다. 여러가지 약학적으로 무독한 염의 예로는 나트륨 또는 칼륨염과 같은 알칼리 금속염, 칼슘염과 같은 알칼리토금속염, 암모늄염 및 프로카인 또는 디벤질에틸렌디아민염과 같은 유기아민염 등이 포함되어 본분야에 잘 알려져 있다. 또한, 아민그룹의 산 부가염도 형성될 수 있으며, 본 발명의 범주내에 포함된다. 이러한 염은 말레산, 푸마르산, 벤조산, 아스코르브산, 파모산, 석신산, 5,5'-메틸렌디살리실산, 메탄설포산, 에탄디설포산, 아세트산, 옥살산, 프로피온산, 타타르산, 살리실산, 시트르산, 글루콘산, 아스파르트산, 스테아르산, 팔미트산, 이타콘산, 글리콜산, p-아미노벤조산, 글루탐산, 벤젠설포산, 염산, 브롬화수소산, 황산, 사이클로헥실설파산, 인산 및 질산 등과 같은 무기 및 유기산 둘다로부터 형성된다. 염은 또한 수화된 형태로 존재할 수도 있다.

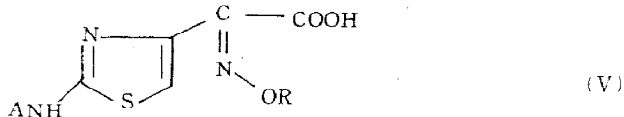
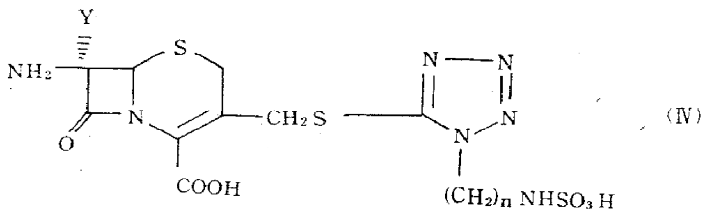
본 발명의 일반식(I) 화합물은 다음 일반식(II)의 세팔로스포린 화합물의 아세톡시그룹을 다음 일반식(III)의 적절한 설포아미노알킬테트라졸릴 메르캅탄으로 치환시킴으로써 제조할 수 있다.



상기식에서

R, Y 및 n은 전술한 바와 같다. 아세톡시그룹의 치환반응은 본 분야에서 잘 알려져 있으며, 완충수용액 또는 유기 용매계를 사용하는 공정조건은 문헌에 기술되어 있다[참조예 : Flynn, ed. Cephalosporins and Penicillins-Chemistry and Biology, Academic Press, New York, 1972 및 미합중국 특허 제3,278,531호 및 4,144,391호].

또한 본 발명의 화합물은 다음 일반식(IV)의 적절한 7-아미노세펩핵을 다음 일반식(V)의 화합물 또는 그의 유도체로 아실화하여 제조할 수도 있다.



상기식에서

R, Y 및 n은 전술한 바와 같으며, A는 아미노 보호그룹이다.

아실화 반응은 표준방법에 의해 수행된다. 카복실산그룹은 혼합 무수물, 산 클로라이드 또는 활성화 에스테르로 전환시키는 것과 같은 통상적 방법에 의해 활성화된다.

일반식(II) 내지(V)의 출발물질들은 본 분야에서 공지되어 있으며 공지된 방법에 의해 제조된다. 이들 출발물질을 제조하는 방법은 미합중국 특허 제4,118,491호 및 제4,152,432호에 기술되어 있다. 상술한 반응을 수행하는 중에 아미노, 하이드록실 또는 카복실 잔기는 보호그룹을 사용하여 보호하는 것이 필요하거나 유리하다. 이러한 목적에 유용한 여러가지 그룹들은 본 분야에서 잘 알려져 있으며 또한 사용되고 있다. 또한, 보호그룹의 적절한 선택 및 사용은 본 분야의 전문가에 의해 용이

하게 수행된다.

본 발명의 화합물은 그람양성 및 그람-음성균 모두에 대한 광범위 항균제로 유용하다. 화합물 7-[신-2-메톡시이미노-2-(2-아미노-4-티아졸릴)-아세트아미도]-3-[1-(2-설프아미도에틸)테트라조-5-일티오에틸]-3-세펩-4-카복실산 2나트륨염(화합물 A)은 표준 시험관내 시험에서, 특히  $\beta$ -락타마제 생성균을 포함한 그람 음성균에 대해 높은 활성을 나타낸다. 화합물 A 및 시판 세팔로스포린약제인 세파만돌의 최소억제농도(MIC)는 표 1에 기재하였다. 7-[신-2-메톡시이미노-2-(2-아미노-4-티아졸릴)아세트아미도] 세팔로스포란산(세파톡심)에 대한 데이터도 비교로 사용되었다.

화합물A는 또한 마우스의 표준 생체내 시험에서 높은 항균활성을 나타낸다. 표 2에는 화합물 A, 세파만돌 및 세파톡심에 대한 ED<sub>50</sub> 지를 나타내었다. 또한, 화합물 A는 예상외의 개선된 약물동력학적 성질을 나타낸다. 예를 들어, 최고 혈청농도, 2시간째의 혈청농도 및 반감기에 대해 세파톡심 및 세파만돌과 비교하여 보면 화합물 A가 보다 더 우수하다. 그 결과는 표 3에 기재하였다.

[표 1]

최 소 억 제 농 도( $\mu\text{g/ml}$ )			
	화합물 A	세파만돌	세파톡심
1. 스타필로코커스 오투우스* HH 127	6.3	1.6	1.6
2. 스타필로코커스 오투우스* 671	3.1	6.3	0.4
3. 스타필로코커스 오투우스 674	6.3	$\leq 0.1$	0.8
4. 스트렙토코커스 파이알리스 HH 34358	$>100$	25	$>100$
5. 에쉐리키아 콜리 SK&F 12140	$\leq 0.1$	0.8	$\leq 0.1$
6. 에쉐리키아 콜리* 304	0.4	$>100$	0.2
7. 클레브시엘라 뉴모니아에 SK&F 4200	$\leq 0.1$	1.6	$\leq 0.1$
8. 클레브시엘라 뉴모니아에 SK&F 1200	$\leq 0.1$	0.4	$\leq 0.1$
9. 클레브시엘라 뉴모니아에* 982	1.6	$>100$	0.2
10. 프로테우스 미라발리스 FM-444	$\leq 0.1$	0.4	$\leq 0.1$
11. 슈도모나스 에루기노자 HH 63	12.5	$>100$	6.3
12. 세라티아 마르세센스 ATCC 13880	$\leq 0.1$	12.5	$\leq 0.1$
13. 프로테우스 도르카니 179	$\leq 0.1$	1.6	$\leq 0.1$
14. 엔테로박터 에어로젠스 ATCC 13048	0.2	1.6	$\leq 0.1$
15. 엔테로박터 칼로아카에 921	0.2	3.1	$\leq 0.1$
16. 슈도모나스 에루기노자 647	6.3	$>100$	3.1

\* $\beta$ -락타마제 생성균

[표 2]

ED <sub>50</sub> (mg/kg)		
	스타필로코커스 오투우스 HH 127	에쉐리키아 콜리 12140
화합물 A	21	0.4
세파만돌	2.2*	0.9*
세파톡심	10.5	$<0.2$

\* 대표값

[표 3]

마우스(20mg/kg)	화합물 A	세파톡심	세파만돌
최고 혈청농도( $\mu\text{g/ml}$ )	78	25	34
2시간째의 혈청농도( $\mu\text{g/ml}$ )	52	$<1$	1
반감기(분)	114	27	12
오로지수율(%)	24	13	45
인체 혈청단백질에 대한 결합율(%)	70	39	61

본 발명의 화합물은 세팔로스포린 분야에서 공지된 방법에 의해 약학적 조성물로 제형화된다. 조성물은 세균 감염의 예방 또는 치료를 요하는 환자에게 내복시킨다. 비경구 경로로 투여되는 주사용 조성물이 바람직하다. 1일 용량은 1내지 8g이며 1 내지 5회 분할용량으로 투여된다. 다음 실시예는 본 발명 화합물의 제조방법 및 용도를 설명하기 위해 제공된다.

#### [실시예 1]

7β-[신-2-메톡시이미노-2-(2-아미노-4-티아졸릴)-아세트아미도]-3-[1-(2-설프아미노에틸)테트라졸-5-일티오메틸]-3-세펴-4-카복실산

NaHCO<sub>3</sub> (0.4g)을 함유하는 물(30ml)중의 7-[신-2-메톡시이미노-2-(2-아미노-4-티아졸릴)-아세트아미도] 세팔로스포란산(2.3g, 5밀리몰) 및 1-(2-설프아미노에틸) 테트라졸-5-티올 2나트륨염 (1.25g, 4.6밀리몰)의 용액을 65℃에서 4.5시간 동안 교반하면서 가열한다. 반응 혼합물을 반량으로 농축시키고 고체 NaHCO<sub>3</sub>를 가해 pH6.8로 조정 한다. 생성된 혼합물은 비이온성 중합체수지 XAD-7(Rohm and Haas)칼럼상(2"×20")에서 용출제로 물을 사용하여 크로마토그래피한다. UV흡수물질이 검출된 후에 분획(20ml)을 모은다. 미반응 티올이 용출된 후, 이어서 표제 생성물이 용출된다. 생성물을 함유하는 분획을 진공중에서 소량으로 농축시킨 후 동결건조시켜 생성물(1.15g)을 수득한다. 수득된 물질을 물(8ml)에 용해시키고 용출제로 증류수를 사용하여 3분당 13ml의 유출속도로 바이오겔 P-2(Bio-Rad Laboratories) 칼럼(2"×42"상) 상에서 크로마토그래피시킨다. 생성물을 함유하는 분획을 TLC (실리카겔 ; 70 : 30 : 3 메틸렌클로라이드 : 메탄올 : 포름산)로 확인하여 합하고 소량으로 농축시킨 후, 동결 건조시켜 표제 생성물의 2나트륨염(940mg, 31.2%)을 수득한다.

상술한 치환반응을 50% 과량의 테트라졸 티올 2나트륨염을 사용하여 수행하면 개선된 수율이 얻어진다. 과량의 티올은 크로마토그래피법에 의해 제거한다. XAD-7 칼럼으로 처리한 후, 생성물은 85 내지 90%의 순도를 갖는다. 또한, 바이오-레드-P-2칼럼으로 처리하기 전에 10 내지 16% 교차결합을 갖는 스티렌-디비닐벤젠 타입의 강염기 음이온 교환수지상에서 크로마토그래피하면 약 95%의 순도를 갖는 생성물이 수득된다.

#### [실시예 2]

실시예 1에서의 티올대신에 1-(3-설프아미노-프로필)-테트라졸-5-티올 또는 1-(5-설프아미노펜틸)-테트라졸-5-티올을 사용하면 다음 생성물이 2나트륨염으로 수득된다.

7β-[신-2-메톡시이미노-2-(2-4-티아졸릴)-아세트아미도]-3-[1-(3-설프아미노프로필)-테트라졸-5-일티오메틸]-3-세펴-4-카복실산 ;

7β-[신-2-메톡시이미노-2-(2-아미노-4-티아졸릴)-아세트아미도]-3-[1-(5-설프아미노펜틸)-테트라졸-5-일티오메틸]-3-세펴-4-카복실산.

#### [실시예 3]

7β-[신-2-메톡시이미노-2-(2-아미노-4-티아졸릴)아세트아미도]-7α-메톡시세팔로스포란산을 실시예 1의 방법에 따라 1-(2-설프아미노에틸)테트라졸-5-티올과 반응시키면, 7β-[신-2-메톡시이미노-2-(2-아미노-4-티아졸릴)아세트아미도]-7α-메톡시-3-[1-(2-설프아미노에틸)테트라졸-5-일티오메틸]-3-세펴-4-카복실산 2나트륨염이 수득된다.

유사하게, 1-(3-설프아미노프로필) 테트라졸-5-티올 및 1-(5-설프아미노펜틸) 테트라졸-5-티올을 상기 언급된 세팔로스포란산 유도체와 반응시키면 다음과 같은 생성물이 수득된다.

7β-[신-2-메톡시이미노-2-(2-아미노-4-티아졸릴)-아세트 아미도]-7α-메톡시-3-[1-(3-설프아미노프로필) 테트라졸-5-일티오메틸]-3-세펴-4-카복실산 2나트륨염 ;

7β-[신-2-메톡시이미노-2-(2-아미노-4-티아졸릴)-아세트아미도]-7α-메톡시-3-[1-(5-설프아미노펜틸) 테트라졸-5-일티오메틸]-3-세펴-4-카복실산 2나트륨염.

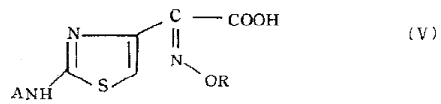
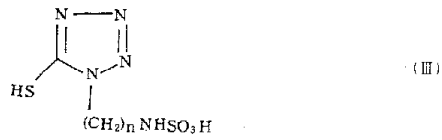
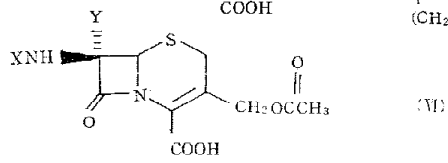
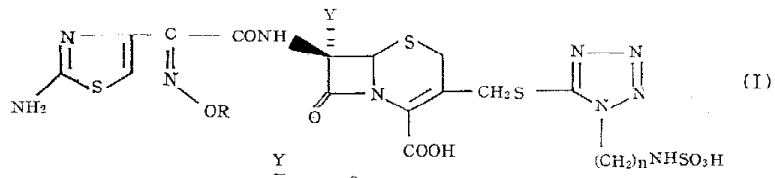
#### [실시예 4]

비경구 투여용 약학적 조성물은 본 발명의 생성물 중 하나를 멸균 식염수에 용해시켜 제조한다. 예를 들어, 실시예 1의 생성물의 주사용 제제는 1g의 생성물을 멸균 식염수 2ml에 용해시켜 제조된다.

### (57) 청구의 범위

#### 청구항 1

일반식(VI)의 화합물을 일반식(III)의 화합물 또는 그의 염과 반응시키거나, 생성된 화합물을 일반식(V)의 화합물 또는 그의 활성화 유도체로 아실화한 다음 보호그룹을 제거하여 일반식(I)의 세팔로스포린 화합물 및 그의 염 및 수화물을 제조하는 방법.

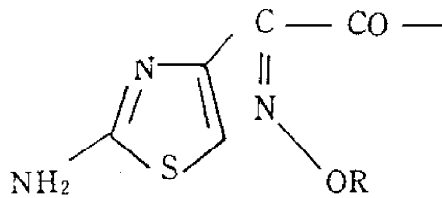


상기식에서,

R은 수소 또는 탄소수 1 내지 4의 알킬이며 ;

Y는 수소 또는 메톡시이고 ;

n은 2 내지 5이며 ;



X는 수소 또는

이고 ;

A는 아미노 보호그룹이다.