

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.³
C07D 499/72
A61K 31/43

(45) 공고일자 1981년01월31일
(11) 공고번호 특1981-0000005

(21) 출원번호	특1980-0000534(분할)	(65) 공개번호
(22) 출원일자(22) 출원일자	IND="분할">1980년02월11일	(43) 공개일자
(62) 원출원	특허 특1976-0000124 원출원일자 : 1976년01월16일	
(71) 출원인	비이참 그루우프 리미티드 로널드 스미자아 영국 미들섹크스주 부렌트호오드시 그레이트 웨스트로오드 비이참 하우스	
(72) 발명자	존 피이터어 크레이튼 영국 서섹크스주 호오삼시 커어브즈 레인호오리스트부룩크 피이터 휴버어트 벤트리 영국 서섹크스주 루취웁시 쿨인 에리자베스 로오드 4	
(74) 대리인	차순영	

심사관 : 진금섭 (책자공보 제544호)

(54) 6-메톡시- α -카르복시 페니실린류의 제조방법

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

6-메톡시- α -카르복시 페니실린류의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 사람과 가금을 포함한 동물들에 있어서 넓은 범위의 그람 음성균의 감염의 치료에 유용한 6-메톡시- α -카르복시 페니실린류 화합물의 제조공정에 관한 것이다.

일반식(A)의 6-치환 아실아미노 페니실린류는 이미 공지되어 있다.



위식에서 R_A는 아실기를 나타내며 R_B는 하이드록시 또는 메르kap토(Mercapto), 치환 또는 비치환된 메톡시, 에톡시, 메틸, 에틸, 메틸티오, 또는 에틸티오기, 카르바모일옥시, 카르바모일티오, 알카노일옥시, 알카노일티오, 시아노 또는 카르복시기이거나 카르바모일 같은 카르복시기의 유도체이다.

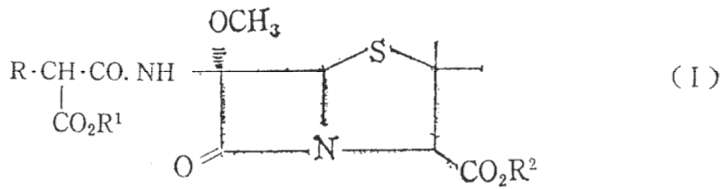
R_C는 수소원자이거나 약품으로 사용될 수 있는 에스테르화기 또는 양이온이다.

공지된 α -카르복시 치환된 아실기 R_A는 2-카르복시페닐아세트 아미도가 있으며 그러한 측쇄의 특수한 예로는 다음과 같은 R_B기가 있다. :메틸, 시아노, 아미노메틸, 2-카르복시-2-아미노에톡시등 그러나 α -카르복시-치환된 아실측쇄를 가지는 6-메톡시 치환 페니실린은 나와 있지가 않다.

위식(A)에서 단순히 6-메톡시 페니실린인 6 α -메톡시 6 β -(2-카르복시페닐 아세테이트 아미도) 페니실란산은 이미 공지되어 있다.

우리는 지금 이미 공지되었던 화합물이나 6 α -메톡시-6 β -(2-카르복시 페닐 아세트 아미도) 페니실란산에 비해 항균 작용이 우수한 6-메톡시- α -카르복시 페니실린류를 발견하였다.

본 발명에 의하면 구조식(1) 화합물이 제시된다.



위식에서

R은 2-또는 3-티에닐이고,

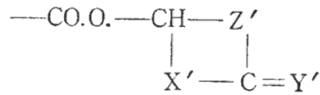
R¹은 수소 또는 약품으로 사용될 수 있는 솔팅이온(Saltingion), R²는 수소 또는 약품으로 사용될 수 있는 솔팅이온 이나 생체내에서 가수분해될 수 있는 에스테르기이다.

R¹과 R²기에 적절한 솔팅이온들은 알루미늄, 소듐 또는 포타슘 같은 알칼리금속이온, 칼슘 또는 마그네슘 같은 알칼리토금속이온들, 암모늄이나 치환된 암모늄 이온들 예를들면 트리에틸아민 처럼 저급알킬아민으로부터 된 것,

2-하이드록시에틸아민이나 비스-(2-하이드록시에틸)-아민 또는 트리(2-하이드록시에틸)-아민 같은 하이드록시-저급 알킬아민, 바이싸이클로헥실아민 같은 싸이클로알킬 아민들, 혹은 푸로케인, 디벤질아민, N, N-디벤질에틸렌디아민, 1-에펜아민, N-에틸피페리딘, N-벤질-β-펜에틸아민, 데하이드로아비에틸아민, N, N'-비스-비데하이드로아비 에틸 에틸렌 디아민에서 된것, 혹은 피리딘이나 콜리딘 또는 퀴놀린 같은 염기, 혹은 벤질페니실린과 염을 만들기 위해 사용되어 온 다른 아민들이 있다.

R²를 위한 생체내 반응에서 가수분해 될 수 있는 약품으로 사용될 수 있는 에스테르기는 인체내에서 가수분해하여 모핵의 산을 생성할 수 있는 것들이다.

적절한 예로는 아세톡시메틸과, 피바로일옥시-메틸, α-아세톡시메틸, α-아세톡시벤질, α-피바로일옥시알킬기 같은 아실옥시알킬기 : 에톡시카보닐옥시메틸과 α-에톡시카보닐옥시메틸 같은 알콕시카보닐옥시알킬기, 락톤, 티오락톤, 디티오락톤기, 예를들면 다음과 같은 구조식에 에스테르기가 있다.



위 식에서 X'와 Y'는 산소나 황이고 Z'는 에틸렌기나 (저급알콕시나 할로겐, 나트로로 임의로 치환한)1,2-페닐렌기이다.

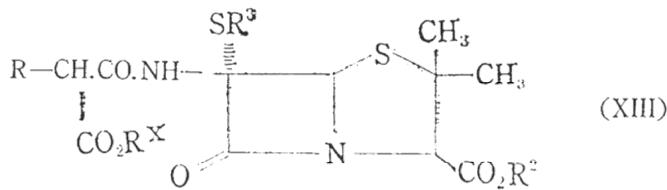
적절한 에스테르기로는 프탈라이드와 5,6-디메톡시 프탈라이드의 에스테르이다.

본 발명의 특이한 화합물은 다음과 같다.

6-β-(2-카르복시-2-티엔-3'-일아세트아미도)-6-α-메톡시-페니실란산;

6-β-(2-카르복시-2-티엔-2'-일아세트아미도)-6-α-메톡시페니실란산

구조식(1)의 화합물을 제조하는 방법은 구조식(XIII)의 화합물을 텔루리움(III), 납(IV) 비스무스(V) 수은, 납, 은, 카드미움 또는 탈리움 염과 같은 금속이온의 존재하에서 메탄올과 반응시키고 카르복실보호기를 제거시키는 것이다.



위식에서

Rx는 수소 또는 카르복실보호기이고 R과 R²는 구조식(1)에 대해서 정의한 바와 같으며 R³는 저급 알킬 또는 벤질이다.

반응은 -50° ~ 25°C에서 용매속에서 실시하는 것이 좋다.

본 발명에 의한 항생물질을 투여하기 위해서는 다른 항생 물질에서와 같이 의과 또는 수의과용 약제로 사용하기에 편리한 제형으로 만들어야 하며 따라서 본 발명은 그 범위내에 위의 구조식 1의 화합물과 함께 약품으로 사용할 수 있는 담체 또는 부형제를 포함하는 약제 학상의 조성물을 포함한다.

경구 투여가 좋으나 투여 경로에 따라 조성을 제제화 할 수 있다. 조성은 정제나 캡슐, 분말, 과립, 로젠지(lozenges), 경구 또는 멸균 주사용 용액 또는 현탁액 같은 액상제제로 한다.

경구 투여를 위한 정제의 캡슐은 단위 용량 투여형이고 결합제 예를들면, 시럽, 아카시아, 젤라틴, 솔비톨, 트라가칸트, 폴리비닐-피롤리돈, 희석제 예를들면 유당, 서당, 옥수수 전분, 인산칼슘, 솔비톨, 글리신; 정제 윤활제 예를들면 마그네슘 스테아레이트, 탈크, 폴리에틸렌 글리콜 또는 실리카; 붕해제 예

를 들면 감자전분; 또는 소듐 라우릴 설페이트 같은 적당한 습윤제를 함유한다. 정제는 보통 제약의 실제에서 잘 알려진 방법으로 재피할 수 있다.

경구용 약제는 예를들어 수용성 혹은 유성(油性)의 현탁액, 용액, 유제(乳劑), 시럽 또는 엘릭실제 형태이거나 또는 사용전에 물 또는 적절한 매개물과 함께 재조성되도록 건조한 상태로 제공하기도 한다. 그러한 액제는 현탁제 예를들면 솔비톨, 시럽 메틸 셀룰로즈, 포도당시럽, 젤라틴, 하이드록시에틸셀룰로즈, 카르복시 메틸셀룰로즈, 알루미늄 스테아레이트 겔 또는 수소화된 식용지방, 유화제 예를들면 레시틴, 솔비탄, 모노올레이트 혹은 아카시아 : 비수용성 매개물(식용유를 포함) 예를들면, 편도유, 분류 코코넛유, 글리세린이나 폴리렌글리콜, 또는 에틸알콜 같은 유성 에스테르, 보존제 예를들면, 메틸 또는 프로필 P-하이드록시 벤조에이트 또는 솔브산, 그리고 바람직하다면 방향제나 착색제와 같은 종래의 첨가제를 함유한다.

좌제는 종래의 좌제 기재 즉 코코아, 버터 혹은 다른 글리세리이드를 함유한다.

주사로 투여하기 위해서는 화합물과 멸균 매개물을 이용하여 액체 단위 용량형이 제조되며 멸균 매개물로는 물이 좋다. 화합물은 매개물과 사용된 농도에 따라서 매개물에 현탁화될 수도 있고 용해시킬 수도 있다.

용액을 제조하는데 있어서는 화합물은 주사용으로 물에 용해하고 적절한 바이알이나 앰플에 충전하고 봉하기 전에 여과 멸균 할 수 있다. 국소 마취제와 보존제, 완충제 같은 첨가물을 매개물속에 용해시키는 것이 편리하다. 안정성을 높이기 위해서 성분들은 바이알에 충전한 후 동결시키고 진공하에서 수분을 제거할 수 있다. 그리고서 동결 건조된 분말은 바이알에 넣어 봉하고, 사용하기 전에 액체로 하기 위해 주사용 증류수를 액체로 재조성 시키도록 첨부시켜준다. 주사용 현탁액은 용해하는 대신 매개질 속에 화합물을 현탁시키며 여과에 의한 멸균이 수반되지 않는 점을 제외하면 사실상 같은 방법으로 제조된다. 화합물은 멸균 매개질 속에 현탁 시키기 전에 에틸렌 옥사이드에 노출 시켜서 멸균할 수 있다.

화합물의 균일한 분산을 촉진하기 위해 조성물중에 계면활성제나 습윤제를 포함시키는 것이 편리하다. 조성물은 활성물질 0.1-99중량퍼센트를 함유하도록 하면 10-60중량 퍼센트가 좋고 투여의 방법에 따라 좌우된다. 조성물이 용량 단위를 포함할 때는 각 단위는 활성 성분 50-500mg을 포함하는 것이 좋다. 성인의 치료 용량은 1일 100-3000mg범위가 좋으며, 예를들면 1일 1500mg을 사용하고 투여 경로와 횟수에 좌우된다.

구조식(1)의 페니실린의 측쇄는 부재탄소 원자를 갖는 것이 가능하다. 본 발명은 화합물(1)의 혼합물들 뿐만아니라 가능한 모든 에피머를 포함한다.

본 발명의 화합물은 그람-음성-락타마제에 대해 예의 적으로 안전성을 가지며 녹농균(Pseudomonas aeruginosa)을 제외한 모든 중요한 그람 음성 병원균에 대해 활성을 가지고 있다.

다음의 실시예는 본 발명의 화합물의 제조에 대한 설명이다.

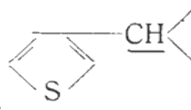
[실시예]

(a) 벤질 6-β-(D,L-2-벤질옥사카르보닐-2-티엔-3'-일 아세트아미도)-6, d-메틸티오 페니실라네이트

벤질 6-β-아미노-6-α-메틸티오 페니실라네이트 톨투엔-4-설포네이트(1.57그램, 3.0밀리몰)을 에틸아세테이트(100밀리리터) 및 0.5 N 중탄산 소다 용액(75밀리리터)와 0-5° 에서 모든 것이 용해될 때까지 진탕했다. 에틸아세테이트층을 분리하고 에틸 아세테이트(2×25밀리리터)로 수용성 층을 추출한 후 합한 추출물을 건조하고(MgSO₄)증발 농축하여 벤질 6-β-메틸티오페니실라네이트를 얻었다.

이것을 피리딘(0.67밀리리터)을 함유한 디클로로메탄(60밀리리터)에 용해하고 빙욕(氷浴)에서 냉각후 디클로로메탄(20밀리리터)에 옥닌 2-벤질옥사카르보닐-2-티엔-3'-일아세틸클로라이드(벤질하이드로젠 티엔-3-일 말로네이트에서 제조, 5.0밀리몰)로 처리했다. 그 용액을 2시간동안 교반하고 증발 농축하여 에틸 아세테이트에 용해된 기름을 얻어서 물, 10%구연산용액, 물, N 중탄산 소다 용액 및 포화소금물로 세척한 후 건조하고 증발 농축해서 기름상을 얻었다. 실리카 겔을 사용한 크로마토 그래피를 실시하여 표제의 화합물을 얻었으며, 수득율 65%였다;

$\nu_{max}(\text{CHCl}_3)$, 3300, 1780, 1740, 1685, 1495 cm^{-1} ; n.m.r (CDCl₃), δ =7.79, 7.69(1H, 2 x S, -NHCO-), 7.6(13H, m, 방향족 및 티에닐프로톤), 5.61(1H, S, C5 프로톤)

5.27(4H, 2 x s, 2 x (—CO₂CH—), 4.73(1H, S,) 4.51, 4.48

(1H, 2 x s, (C₃프로톤), 2.19, 2.27 (3H, 2 S, -SCH₃), 1.39, 1.34(6H, 2 x s gem dimethyls).

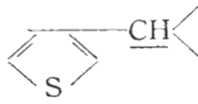
(b) 벤질 6-β-(D,L-2-벤질옥사카르보닐-2-티엔-3'-일 아세트아미도)-6-α-에톡시페니실라네이트

벤질-6-β-(D,L-2-벤질옥사카르보닐-2-티엔-3'-일 아세트아미도)-6-α-메틸티오페니실라네이트 (0.25그램, 0.41밀리 몰)을 무수 메탄올(2.5밀리리터) 및 d.m.f.2.5밀리리터)에 용해하며 메탄올(0.8밀리리터) 및 d.m.f.(0.8밀리리터)에 녹인 질산은 (0.123그램)을 가했다. 그 용액을 0-5° 에서 2시간 동안 교반하고 에테르 (20밀리리터)로 희석한 후 여과하여 여액을 에테르(60밀리리터) 및 에틸 아세테이트(20밀리리터)로 희석하고 물(4×50밀리리터)로 세척한 후 건조하고 증발 농축해서 고무상물질을 얻었다.

실리카겔을 사용한 크로마토 그래피로 표제의 화합물 0.155그램, 63.8%를 얻었다.

t.l.c(SiO₂; 에틸아세테이트/60-80° 가솔린; 3; 7) Rf=0.23;n.m.r(CDCl₃),

$\delta = 8.2-7.0(13H, m, \text{방향족 및 티에닐프로톤}), 5.65(1H, s, C_5 \text{ 프로톤}) 5.28(4H, s, 2x-(CO_2CH_2Ph)),$



4.90(1H, s),

4.48(1H, s, C₃프로톤), 3.43(3H, s, -OCH₃), 1.30(6H, s, gem dimethyls).

(c) 실시예 1(b)에서와 같은 공정으로 가수소분해하여 6- α -메톡시-6 β -2-카르복시-티엔-3-일아세트아미도 페니실란산을 얻었다.

생물학적인 자료:

6 α -메톡시-6 β -(2-카르복시페닐 아세트아미도) 페니실린산과의 비교

6- α -메톡시-6 β -(2-카르복시페닐아세트아미도) 페니실란산 [6-메톡시카르베니실린]과 6- α -메톡시-6 β -(2-카르복시-티엔-3'-일아세트아미도) 페니실란산 [6-메톡시 티카르실린의 미생물학적인 평가결과표를 표 1에 제시하는 바이며, 본 표는 그람-음성 세균과 대변 연쇄구균(Strep Faecalis)에 대한 두화합물의 최소 저지농도치(배양한천의 계통희석)를 나타낸다.

표 1로 부터 3-티에닐 화합물(6-메톡시 티카르실린)에 대응하는 페닐 화합물(6-메톡시카르베니실린) 보다 일관되게 2배 이상 활성이 있음을 볼 수 있다.

[표 1]

[최소 저지 농도 ($\mu\text{g/ml}$)]

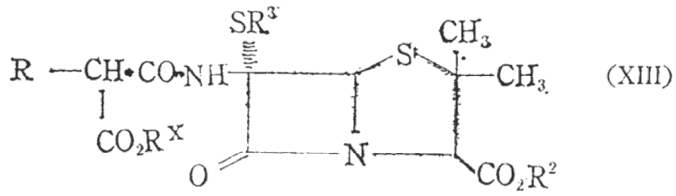
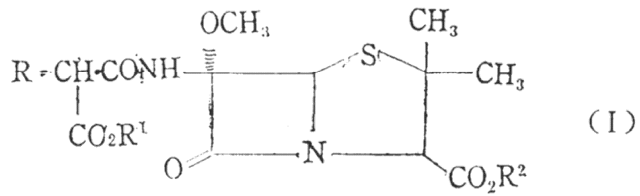
미 생 물	6-메톡시 카르베니실린	6-메톡시 티카르실린	미 생 물	6-메톡시 카르베니실린	6-메톡시 티카르실린					
대장균	JT1	5.0	2.5	엔테로박터 T755	5.0	2.5				
	JT103	5.0	2.5	에어로젠스 T730	5.0	1.2				
	JT147	12.5	5.0	이클로아세 T629	5.0	2.5				
	JT20R +	5.0	5.0		T763	5.0	1.2			
	JT39R +	12.5	5.0	프로테우스 H-WF	5.0	2.5				
	JT56R +	12.5	5.0		미라빌리스 BS66	5.0	2.5			
	JT68R +	12.5	5.0			CT13	5.0	2.5		
	JT454 C +	5.0	5.0	T251	5.0	2.5				
	JT460 C +	12.0	5.0	프로테우스 DU10	5.0	2.5				
	클렙쉬엘라	I 229	12.5	5.0	모르간디 DU718	5.0	2.5			
에어로젠스					T312	12.5	5.0	프로테우스 C	<0.5	<0.5
	E281	12.5	5.0	불가리스 I	5.0	2.5				
	E70	5.0	2.5		K	12.5	5.0			
	B195R +	25	5.0	5.0	프로테우스					
					렛트게리 R110	5.0	2.5			
세라티아	US1	5.0	2.5	B	5.0	2.5				
				마르세센스	US30	12.5	5.0	I	5.0	5.0
서브로박터 W18	12.5	2.5	스트렙토코쿠스 Weaver	>500	>500					
후로인디	T745	5.0	2.5	웨칼리스 Page	>500	>500				
				A	>500	>500				

(57) 청구의 범위

청구항 1

일반식(XIII)의 화합물을 금속이온의 존재하에 메탄올과 반응시킴을 특징으로 하는 일반식(I)의 화합물

의 제조방법.



위식에서 R^x는 수소 또는 카르복실 보호기이고, R은 2-또는 3-티에닐이고 R¹은 수소 또는 술탕이온이고 R²는 수소 또는 술탕이온 혹은 생체내에서 가수분해될 수 있는 에스테르기이고 R³는 저급알킬 또는 벤질이다.

도면