

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>  
C07D 498/04

(45) 공고일자 1984년01월28일  
(11) 공고번호 특 1984-0000036

(21) 출원번호	특 1980-0001690	(65) 공개번호	특 1983-0002778
(22) 출원일자	1980년04월24일	(43) 공개일자	1983년05월30일
(30) 우선권주장	32840 1979년04월24일 미국(US)		
(71) 출원인	일라이 릴리 앤드 캠페니 미합중국 인디아나주 인디아나폴리스 이스트 매커티 스트리트 307		
(72) 발명자	윌리암 죠 헐러 미합중국 인디아나주 폴리스시 노스 허버 스트리트 1555		
(74) 대리인	이병호		

**심사관 : 최규팔 (책자공보 제902호)**

**(54) 옥사-β-락탐 2산 화합물의 D-세스퀴나트륨염의 제조방법**

**요약**

내용 없음.

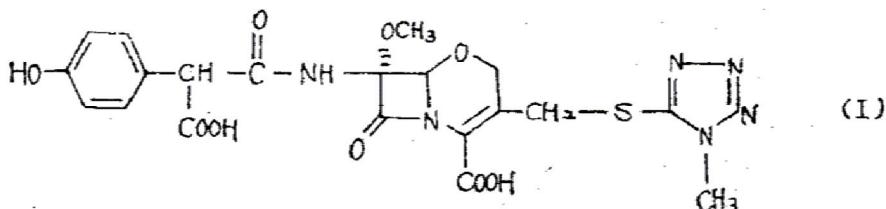
**명세서**

[발명의 명칭]

옥사-β-락탐 2산 화합물의 D-세스퀴나트륨염의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 하기 구조식(I)의 옥사-β-락탐 2산 항생물질의 세스퀴나트륨(sesquisodium)염의 D-이성체를 순수하게 결정화시키는 방법에 관한 것이다.



상기 항생물질은 1979년 2월 6일자의 미합중국 특허 제4,138,486호에 이미 기술되어 있으며, 그람양성 및 음성 박테리아에 의한 감염질병의 치료에 매우 효과적이다. 상기 항생물질은 세팔로스포린류의 항생제에 공통되는 구조적 특성을 갖는 한 분류의 항생제에 속하나 화학적으로나 생물학적으로는 세팔로스포린류와 다르다. 구조적인 면에서 세팔로스포린의 유황원자 대신에 산소원자가 들어있기 때문에 다르다. 더욱이 옥사-β-락탐은 반합성 세팔로스포린 항생물질을 제조하는 방법과는 다른 방법으로 제조한다. 또 이들은 슈도모나스 및 그람음성 박테리아에 대하여 강한 효력을 나타내므로 세팔로스포린과는 생물학적으로 다르다.

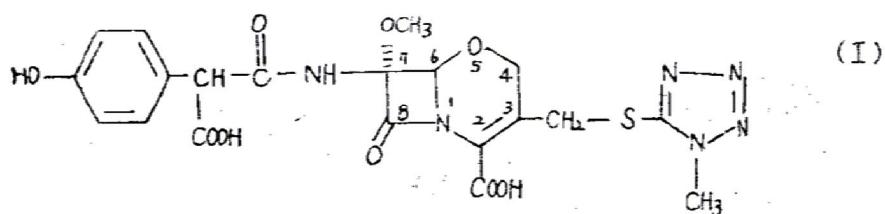
α-카르복시-4-하이드록시페닐아세틸 측쇄에 있는 키랄중심(chiral center)에 대하여 D,L 배열을 갖는 2나트륨(Disodium)염 형태의 구조식(I)의 화합물은 이미 제조되어 왔다.

그러나 D-에피머 및 그 제법은 아직 제시되어 있지 않았다. 더욱이 2나트륨염의 공지 제법은 안정성은 있으나 약학적 제제에는 적합하지 않는 비결정성 무정형의 고체에 관한 것이다.

구조식(I)의 D,L 2산의 2나트륨염은 정식으로  
7β-[DL-[카르복시(4-하이드록시-페닐)아세틸]아미노]-7α-메톡시-3-[[[1-메틸-1H-테트라졸-5-일)티오]메틸]-8-옥소-5-옥사-1-아자바이사이클로-[4.1.0]옥트-2-엔-2-카르복실산 2나트륨염이라고 불린다. 편의상, 본 명세서에서는 2나트륨염을 옥사-β-락탐 2나트륨염으로, 그리고 유리 2산을 옥사-β-락탐 2산으로 표시한다.

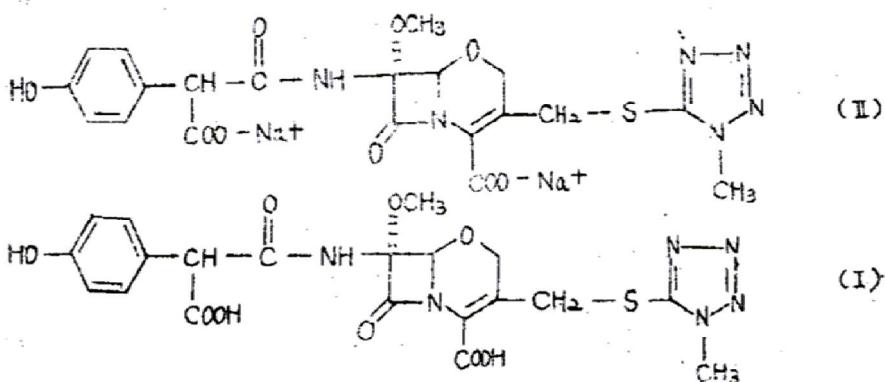
본 발명의 목적은 L형태가 거의 없이 다음 구조식(I)의 옥사-β-락탐 항생제 2산화합물의 D-세스퀴나트

효용을 제조하는 방법에 관한 것이다.



세스퀴나트륨염의 D-에피머는 E. Coli와 같은 일부 유기생물에 대하여 D,L-2나트륨염보다 높은 항생효과를 나타낸다.

본 발명은, (1) 다음 구조식(II)의 D,L-2나트륨염 및 다음 구조식(I)의 D,L-2산을, 2산에 대한 2염의 비율이 1 : 1 내지 6 : 1의 비율로 혼유하는 수용액에 아세톤을 가한 다음, (2) 이 용액을 -35°C 내지 -10°C로 냉각시킴을 특징으로 하여 L형태가 거의 없이 다음 일반식(I)의 옥사-β-락탐 2산 화합물의 D-세스퀴나트륨염을 제조하는 방법을 제공해 준다.



구조식(I)의 2산의 D-세스퀴나트륨염은 융점 175 내지 180°C(분해)를 갖는 침상 결정 형태로 수득된다.

메틸알코올에서의 자외선 흡수 스펙트럼 228nm( $\epsilon$ , 17,300) 및 270nm( $\epsilon$ , 11,800)에서 흡수 최대치를 나타낸다.

본 방법으로 수득한 세스퀴나트륨염내의 L-에피머에 대한 D-에피머의 비율은 고효능액체 크로마토그라피(HPLC)로 측정하는데 93 내지 98%가 D-에피머이다.

본 방법에 따라 세스퀴나트륨염으로 수득된 염 형태의 특성검사는 생성물의 원자흡수, 원소분석 및 적정방법에 의거한다. 세스퀴나트륨염의 계산된 나트륨 함량 %는 5.56이다. 결정화상태에 따라 다르기는 하나, 원자흡수에 의해 측정되고 수분함량(칼 피셔 수분 측정기) 및 생성물내의 아세톤 함량을 보정한 나트륨 %는 시험오차 범위내의 것이었다.

D-세스퀴나트륨염은 물에서 처음 pH가 3.80이고 물에서 적정했을 때 3개의 pKa 즉, pKa<sub>1</sub> 2.5, pKa<sub>2</sub> 3.7 및 pKa<sub>3</sub> 10.2를 나타냈다.

본 발명의 D-1-옥사-β-락탐 세스퀴나트륨염은 약학적으로 매우 유용한 결정체인데 이는 비경구 투여를 위한 제제를 만드는데 사용된다.

옥사-β-락탐 세스퀴나트륨염의 D-에피머는 본 발명의 방법에 따라 무정형 D, L-2나트륨염 및 D, L-옥사-β-락탐 2산으로 제조한다. 본 발명의 방법에 따라 구조식(I)의 D, L-2산과 D, L-2나트륨염의 혼합물을 15°C 내지 35°C의 온도에서 물에 용해하고 이 용액이 혼탁점(cloud point)에 이를때까지 희석한다. 상기 용액을 D-에피머 세스퀴나트륨염의 결정화가 일어날때까지 -35°C 내지 -10°C의 온도로 냉각한다. 결정화 세스퀴나트륨염을 냉용액에서 분리하여 아세톤 또는 디에틸에테르 같은 적당한 용매로 세척한 다음 건조한다.

D-에피머 세스퀴나트륨염의 결정화는 혼탁점에서 냉용액에 세스퀴나트륨염 D-에피머를 접종하므로써 촉진된다.

D-세스퀴나트륨염을 분리해낸 여액은 D-에피머를 추가로 수득하는데 쓰일 수 있다. 여액을 아세톤으로 희석하여 다시 혼탁점에 이르게 한 다음 결정화 온도로 냉각하여 D-세스퀴나트륨염을 추가로 수득한다.

D, L-옥사-β-락탐 2산 및 그의 D, L-2나트륨염은 물에 용해시키기 전에 고체형태로 여러가지 비율로 혼합할 수 있거나 이들을 각각 물에 용해시킨 다음 용액들을 혼합할 수 있다.

또한 다른 방법으로는 본 발명의 방법에 사용되는 2산 및 2나트륨염의 용액은 1 내지 1.5당량의 수산화나트륨을 무정형 D, L-2산을 물에 푼 혼탁액에 가하여 만든다. D, L-2산은 물에 일부 녹는다.

본 발명의 방법에 따라 상기 용액을 아세톤으로 희석하고 결정온도로 냉각한다.

D, L-2산 및 D, L-2나트륨염 수용액의 농도에 임계치는 없으나 용액농도가 물 1ml당 D, L-2산 및 D, L-2

나트륨염의 총중량 0.1 내지 1g인 경우 D-세스퀴나트륨염의 수율이 더 높다.

상술한 바와 같이 D, L-2산과 D, L-2나트륨염은 각각 여러가지 비율로 용해시킬 수 있다.

본 발명의 방법에서는 용액내 D, L-2산에 대한 D, L-2나트륨염의 비율은 1 : 1 내지 6 : 1로 할 수 있다. 2산에 대한 2염의 비율이 보다 높은 경우에는 소기의 D-세스퀴나트륨염과 함께 D, L-2나트륨염이 공침되는 수도 있다. 바람직한 비율은 D, L-2산 1몰에 대하여, D, L-2나트륨염 1 내지 2몰이다.

아세톤으로 D, L-2-나트륨염 및 D, L-2산의 용액을 희석할 때 희석액이 아세톤을 80 내지 90용량%함유할 때 혼탁점에 이른다.

본 발명의 공정에 의해 수득된 D-세스퀴나트륨염 결정은 아세톤과 용매 화합물을 형성한다. 아세톤은 세스퀴나트륨염에 대하여 약 1 : 1의 비율로 용매화합물을 형성한다. 아세톤은 세스퀴염의 결정과 약한 결합을 하고 있기 때문에 진공증류로 쉽게 제거된다.

본 방법에 사용되는 아세톤은 반용매(Antisolvent)로 작용하여 용매 화합물을 형성하므로 세스퀴나트륨염의 결정화를 돋는다. D-세스퀴나트륨염의 순도는 본 발명의 방법의 조건하에서 재결정하여 높일 수 있다. 예를들면, D-세스퀴나트륨염을 물에 용해하고 아세톤으로 혼탁점에 이를때까지 희석한다. 결정화온도로 방치하면 D-세스퀴나트륨염이 아세톤과 용매화합물을 이루어 침상결정으로 재침전한다.

본 발명의 방법은 L-에피머가 거의 포함되지 않는 D-세스퀴나트륨염 결정을 제조하는 방법이다.

본 명세서에서 사용되는 "L-에피머가 거의 포함되지 않는"이라는 말은 90% 이상의 D-에피머 형태를 함유하는 세스퀴나트륨염 결정을 말한다.

상술한 바와 같이, 세스퀴나트륨염 결정내의 L-에피머에 대한 D-에피머의 비율은 고효능 액체 크로마토그라피(HPLC)로 측정했다. 사용된 HPLC 시스템은 다음과 같다.

칼 럼 : 워터스 어소시에이트스 보나파크 C-18

유 속 : 3ml/분

용 매 : 01.N 암모늄 아세테이트 100부, 메틸알코올 6부

시료용매 : 인산염 완충액(pH 7.4)

시료농도 : 1mg/ml

시료의양 : 15마이크로리터.

본 발명의 방법과 구성을 다음 실시예를 통하여 구체적으로 설명하고자 한다.

#### [실시예 1]

0.5g의 옥사-β-락탐 2산 및 0.5g의 무정형 2나트륨염의 혼합물을 1.5ml의 물에 용해하고 이 용액에 아세톤을 실온에서 용액이 약간 흐려지게 될때까지 조금씩 나누어 첨가했다.

이 용액을 냉각하고 D나트륨염 결정을 종정한 다음 약 -20°C에서 수시간동안 방치했다. 냉용액으로 부터 석출되는 D-세스퀴나트륨염을 결정을 여과 수집하고 아세톤으로 세척한 다음 침상결정으로 건조했다.

0.257g의 건조된 침상 결정을 수득했다. 결정은 175 내지 180°C에서 분해와 함께 용융했다. 고압액체 크로마토그라피 분석은 상기 결정체가 93%의 D-에피머와 7%의 L-에피머임을 보여주었다.

#### [실시예 2]

2.5g의 D, L-옥사-β-락탐 2나트륨염 및 2.5g의 D, L-옥사-β-락탐 2산을 5ml의 물에 용해한 용액을 실온에서 혼탁점에 이를때까지 아세톤으로 희석했다. 약간 탁한 용액을 -20°C로 냉각하여 결정을 석출시켰다. D-옥사-β-락탐 세스퀴나트륨염 결정을 여과수집하여 디에틸에테르로 세척하고 건조했다.

2.77g의 건조된 결정체를 수득했다. 여액을 혼탁점에 이를때까지 아세톤으로 희석하고 -20°C에서 보관했다. 0.249g의 D-세스퀴나트륨염을 두번째로 수득했다. 결정성 생성물은 7.7% 수분을 함유(칼 피셔측정기로)하고 96.7%의 D-에피머(HPLC)이었다.

#### [실시예 3]

0.6g의 D, L-옥사-β-락탐 2나트륨염 및 0.3g의 D, L-2산(비율 2 : 1)을 0.9ml의 물에 용해한 용액을 혼탁점에 이를때까지 아세톤으로 희석하고 약 -20°C에서 방치하여 결정화시켰다.

D-세스퀴나트륨염의 결정을 여과 수집하고 세척한 다음 건조하였다. 0.55g의 결정 생성물을 수득하였다.

#### [실시예 4]

D-옥사-β-락탐 세스퀴나트륨염의 재결정화

2.068g의 D-세스퀴나트륨염을 2ml의 물에 용해한 용액을 혼탁점에 이를때까지 아세톤으로 희석하고 종정한 다음 -20°C에서 방치하였다. 첫번째로 생성된 D-세스퀴나트륨염을 여과 수집하고 세척한 다음 건조하였다. 960mg의 무색결정 생성물을 수득했다.

다음 분석치는 재결정한 D-세스퀴나트륨염에 대한 것이다.

C20H19N6O9SNa1.5 · 1H2O의 마이크로분석

분석치 : C, 41.99 ; H, 3.67 ; N, 14.69

실측치 : C, 42.00 ; H, 3.19 ; N, 14.52

원자흡수측정의 나트륨 :

측정치 : Na 5.56(7.4%의 물 및 5% 아세톤을 보정한 수치)

실측치 : Na 5.49

D/L비율(고효능 액체 크로마토그라피) : D, 95.7% L, 4.3%

적정 ( $H_2O$ ) ; 최초 pH 3.8 ;  $pK_{a2}$  2.5 ;  $pK_{a2}$  3.7 ;  $pK_{aS}$ , 10.2

세스퀴나트륨염의 시료를 적정할 때 pH 3.7에서 5.7까지의 적정을 완결하는데 0.5당량의 수산화나트륨이 소요되었다.

의견분자량(적정) : 563

잔류용매(NMR) : 아세톤 5.15%

수분함량(칼피셔) : 7.36%

비선광도 :  $[\alpha]_D^{25} = -18.05$ (pH 7.0 완충)     $[\alpha]_{365}^{25} = -111.53$ (pH 7.0 완충)

[실시예 5]

1g(1.92m mol)의 무정형 D, L-2산을 0.48ml의 물에 용해한 용액에 2.28ml의 1N 수산화나트륨(2.28m mol)을 가했다. 염기를 가한 다음 용액이 혼탁점에 이를 때까지 아세톤으로 희석하고 약 -20°C의 온도에서 냉각시켰다. 냉용액에 D-세스퀴나트륨염 결정을 종정하고 냉각상태에서 방지했다. D-세스퀴나트륨염을 결정화시키고 여과 수득한 다음 건조했다. 0.441g의 결정 생성물이 수득되었다.

### (57) 청구의 범위

#### 청구항 1

다음 구조식(I)의 D, L-2산을 후자에 대한 전자의 몰비율 1:1 내지 6:1로 함유하는 수용액에 아세톤을 가하고 이 용액을 -35°C 내지 -10°C로 냉각시킴을 특징으로 하는 다음 구조식(II)의 옥사-β-락탐 2산 화합물의 D-세스퀴나트륨염을 제조하는 방법.

