

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>  
A61K 49/02  
A61K 49/04

(45) 공고일자 1983년08월22일  
(11) 공고번호 특1983-0001643

(21) 출원번호	특1979-0002214	(65) 공개번호	특1983-0000911
(22) 출원일자	1979년07월03일	(43) 공개일자	1983년04월28일
(71) 출원인	나이가드 앤드 캄파니 에이/에스 울프 블럭스 노르웨이왕국 오슬로 4 포스트박스 4220 나이코바이엔 2		
(72) 발명자	프리드트조브 베른하르트 라클리 노르웨이왕국 오슬로 4 좀바이엔 16 마이클 제임스 켈리 노르웨이왕국 오슬로 10 엘링스루드 바이엔 15		
(74) 대리인	이병호		

심사관 : 최규팔 (책자공보 제843호)

(54) X-선 조영제의 생리적으로 허용되는 멸균 주사용 용액을 제조하는 방법

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

X-선 조영제의 생리적으로 허용되는 멸균 주사용 용액을 제조하는 방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 고압 멸균에 의하여, 생리적으로 허용되는 주사용 용액을 제조하는 방법에 관한 것이며, 더욱 특히 생리적으로 허용되는 pH 수준에서 고압멸균할 때 불안정한 물질을 함유하는 용액을 생리적으로 허용되는 pH에서 제조하는 방법에 관한 것이다.

용액을 주사와 같은 방법으로 인체에 투여하는 경우에 어려운 점은 활성 화합물의 성질이 매우 유익하다 할지라도 용액을 생리적으로 허용되는 pH, 예를들어 6.8 내지 8.0의 범위에서, 분해가 일어나지 않도록 하거나 화합물이 멸균 과정 중에 사용에 부적합한 화합물로 변화되지 않도록 하면서, 고압 멸균시키는 것이 매우 어렵다. 본 명세서에 사용된 '용액'이라는 용어는 수용액 또는 거의 수용액인 것을 의미한다. 분해의 정도는 일반적으로 pH 5와 같은 낮은 pH에서 고압 멸균하여 상당히 감소시킬 수 있지만, 용액은 이러한 pH에서 상당량을 주사하였을 때 생리적으로 허용되지 않는다. 낮은 pH의 단점을 해결하기 위해 여러가지 방법이 사용될 수 있는데, 예를들어 고압 멸균 후나 사용시에 중화시키는 방법이 있지만 이러한 특별 방법은 일반적으로 불만족스럽다.

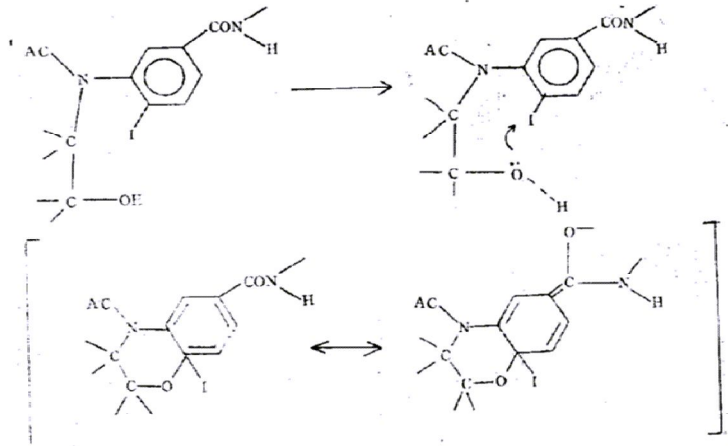
고압멸균하게 되는 용액의 형성에 완충액을 사용하는 것이 고려되었지만, 지금까지 성공하지는 못하였다. 실제로 대부분의 경우에 활성 생성물의 분해에 의해 산이 생성되며, pH가 감소하면 결국 계가 안정화 되는데, 그 결과 용액의 pH 항수를 7.0 내지 7.5로 유지시키기 위해 이러한 용액의 형성에 완충액을 사용하게 되면, 고압 멸균 중에 pH가 떨어질때보다 오히려 더 분해가 잘 일어나게 됨을 알게 되었다. 그러므로 예를들어 알칼리 금속 포스페이트, 시트레이트, 락테이트 카보네이트 및 카복실레이트와 같은 통상적인 완충액은 이러한 용액을 고압멸균에 대해 안정화 시키지 못함을 알게 되었다.

본 발명은 생리적으로 허용되는 pH에서 용액상태로 주사하기 위해 필요한 X-선 조영제의 고압멸균에 관한 것으로, 고압 멸균 온도에서, 이 X-선 조영제는 상기 생리적으로 허용되는 pH에서는 불안정하지만 더 낮은 pH에서는 안전하다. 본 발명은, 고압 멸균을 온도 상승에 따라 pH가 감소하는 완충계 존재하에서 수행하는 경우, 이러한 용액이 생리적으로 허용되는 pH에서 상당한 분해없이 성공적으로 고압 멸균될 수 있으며, 주위 온도로 냉각하면 생리적으로 허용되는 pH에서 멸균용액이 수득되는 사실을 기초로 한 것이다. 이러한 계에서 용액의 pH는 고압멸균하는 고온에서는 감소하지만, 냉각하면 생리적 pH로 돌아온다.

본 발명은 또한 상술한 불안정한 X-선 조영제와 온도가 증가하면 pH가 감소하는 완충계를 함께 함유하는 수용액에 관한 것이다.

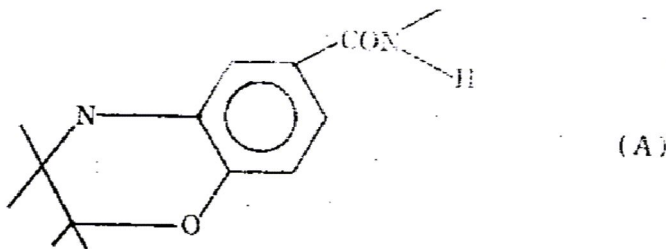
생리적으로 허용되지 않는 pH를 갖는 용액을 소량으로 정맥내 주사할 수 있지만(가능한 한은 피하는 것이 바람직하다) 생리적으로 허용되는 pH를 갖지 않는 용액을 대량으로 정맥내 주사하는 것은 피해야 한다는 것이 매우 중요한 사실이다. 그러므로 본 발명은 X-선 조영제용액이 일반적으로 상당히 대량으로 투여되기 때문에 특히 중요한 것이다.

대부분의 X-선 조영제는 일반적으로 안정하여, 이들은 pH의 변화나 요오다이드의 유리없이 고압 멸균하여 멸균시킬 수 있고, 그후에도 변화되지 않고 저장할 수 있다. 이러한 X-선 조영제 중의 하이드록시알킬 그룹, 특히 아실아미도 질소에 대한 β 탄소원자 상에 하이드록시 치환제를 함유하는 알킬그룹의 존



재는 용해도 증가 및 독성 감소의 관점에 있어서 특히 유리하다. 그러나 불행하게도, 이러한 그룹의 존재는 중성 pH 및 고온에서의 불안정성을 초래하기 때문에, 통상적인 약제학적 공정, 즉 고압 멸균에 의해 이러한 화합물의 안정화 용액을 제조하는 것이 어렵게 된다.

특히, m-카복사미도-0-요오드-N-(β-하이드록시알킬) 아닐린 부위를 함유하는 X-선 조영제는 생리적으로 허용되는 pH 또는 더 높은 pH에서 고압멸균할 때 다음 반응 순서에 따라 폐환되고, 이어서 요오다이드와 에세테이트가 유리되어 다음 구조식 (A)의 화합물을 형성하며, 동시에 H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>가 형성되어 pH는 감소하게 되는 것으로 믿어진다.

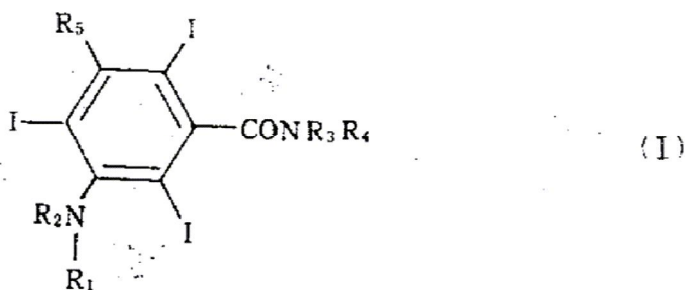


(상기식에서, CA는 아실 그룹을 나타낸다)

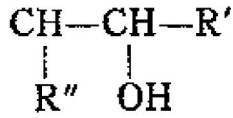
따라서, 본 발명의 공정은 질소원자가, 분자내 폐환을 일으켜 상기 형태의 안정화된 중간체를 형성할수 있는 그룹을 함유하는 화합물에 대해 특히 적합하다.

그러므로, 본 발명의 한 관점에 따르면, 본 발명은 m-카복사미도-0-요오드-N-(β-하이드록시알킬)-아닐린 X-선 조영제의 용액을 온도가 상승하면 pH가 감소하는 생리적으로 허용되는 완충계 존재하에서 고압멸균시킴을 특징으로 하여, X-선 조영제의 생리적으로 허용되는 멸균주사용 용액을 제조하는 공정을 제공한다.

본 발명의 공정에서 사용하기에 특히 바람직한 X-선 조영제는 다음 일반식(1)의 비이온성 X-선 조영제이다.



상기식에서,



R<sub>1</sub>은 (a)그룹 [여기에서, R' 및 R''는 같거나 다를 수 있으며, 각각 수소원자 또는 경우에 따라 하나 이상의 -OH그룹을 함유할 수 있는 탄소수 1 내지 4의 알킬그룹을 나타낸다], 또는

(b) 2-,3-또는 4-위치에 β-OH

그룹을 갖는 당잔기 [상기 -OH 그룹은 아세트 아미도 질소원자에 대한 β 탄소원자에 결합된다]를 나타내며,

R<sub>3</sub>는 아실그룹을 나타내고 ;

R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 같거나 다른 수 있으며, 각각 수소원자 또는 알킬, 하이드록시알킬 또는 아실옥시알킬 그룹 또는 당잔기를 나타내고 ;

R<sub>5</sub>는 수소원자, 또는 그룹 -CONR<sub>3</sub>'R<sub>4</sub>', AC'R<sub>6</sub> 또는 -CH<sub>2</sub>NAC'R<sub>6</sub> [여기에서, R<sup>3</sup>' 및 R<sub>4</sub>'는 같거나 다를 수 있으며, 각각 수소원자 또는 알킬, 하이드록시알킬, 또는 아실옥시알킬 그룹 또는 당잔기를 나타내고, R<sub>6</sub>는 수소 원자 또는 알킬, 하이드록시알킬, 아실옥시알킬 또는 아실그룹을 나타내며 AC'는 아실 그룹을 나타낸다]을 나타낸다 |

예를들면 R'은 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CHOHCH<sub>2</sub>OH 또는 (CH<sub>2</sub> OH)<sub>2</sub>CH- 그룹을 나타낸다.

R<sub>2</sub>는 바람직하게는 저급지방족 아실그룹(유리하게는 탄소수 1 내지 6을 함유한다)이며, 예를들어 카복실산 또는 설펜산으로부터 유도될 수 있다.

R<sub>3</sub>, RH, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>' 및/또는 R<sub>6</sub>가 하이드록시알킬 그룹을 나타내는 경우에, 이 그룹은 β-하이드록시에틸 그룹으로서 하나의 하이드록시 그룹을 함유하거나, 디하이드록시 프로필 또는 트리스-(하이드록시메틸)-그룹으로 또는 헥소사민, 판토사민, 및 글루코사민이나 글루카민(예, N-메틸글루카민, 1-글루카민 또는 2-글루카민)과 같은 당 아미노-알콜 중의 폴리하이드록시알킬 부위에 두개 이상의 하이드록시 그룹을 함유할 수 있다. 다른 비-이온성 치환체가 존재할 수도 있는데, 예를들어 글루코사민에 존재하는 알데히드 그룹이나 하나 또는 그 이상의 아실옥시 그룹이 있다.

존재하는 알킬, 하이드록시 알킬 및 지방족아실 그룹은 탄소수 1 내지 6을 함유하는 것이 바람직하다. 바람직한 알킬 그룹으로는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸 및 헥실 그룹이 포함되며, 메틸그룹이 바람직하고, N-메틸 치환체는 주로 수용성을 증가시킨다.

아실 그룹 R<sub>2</sub> 또는 AC'는 예를들어 카복실산 또는 설펜산으로부터 유도될 수 있다.

0-연결되거나 -연결될 수 있는 카복실산으로부터 유도된 아실 그룹으로 바람직한 것은 아세틸, 프로피오닐 및 부틸릴 그룹과 같은 C<sub>2-4</sub> 알칼노일이며, 아세틸 그룹이 가장 바람직하다. 경우에 따라, 아실그룹은 하나 이상의 하이드록시 치환체를 함유할 수 있다. 설펜산으로부터 유도된 바람직한 아실 그룹은 메탄설포닐 그룹과 같은 알칸설포닐 그룹이다.

존재하는 알킬, 하이드록시알킬 및 아실그룹은 추가의 아미드 그룹을 함유할 수 있는 비이온성 요오드화 탄화수소 그룹을 추가로 함유할 수 있으며, 따라서, 예를들어 2염기성 산으로부터 유도된 알킬렌, 하이드록시 알킬렌 또는 디아실 그룹은 각 말단에서 아미드 그룹을 함유하는 요오드화 탄화수소에 N-결합될 수 있다.

용액중 래디오패크(radiopaque)의 농도는 일반적으로 예를들어 ml 당 /100 내지 45g0m 범위이다.

사용된 온도 의존성 완충액의 충분한 완충능을 갖도록 하는 것이 중요한데, 완충능이 pka 값보다 매우 높거나 낮은 pH 값에서는 떨어지므로, 실온에서 완충액의 pka는 생리적 범위 6.8 내지 7.6에 가까워야 한다. 완충능이 크다면, 이온성이 덜한 물질이 필요하며, 그러므로 용액의 삼투압은 가능한 한 낮게 유지시킬 수 있다. 그러므로 일반적으로 15°C에서 pka값이 9.5 이하인 것이 바람직하다. 이러한 관계로 몇몇 전문가들의 의견은 어떤 독성부작용이 용해된 물질의 대과량을 체액내로 주사하여 야기된 삼투압 불균형에 기인한다는 것에 중점을 두게 되었다.

화합물 용액의 삼투압은 일반적으로, 존재하는 다른 분자 또는 이온 종류의 농도함에 대략 직접 비례한다. 수용성염, 예를들어 요오드화산의 나트륨염은 일반적으로 거의 완전히 이온화되며, 삼투압은 음이온 및 양이온의 농도에 비례한다. 그러므로 이온 종류의 총 농도는 대략 단일한 비이온화 물질로 생각된 염의 농도의 2배이다. 반대로, 예를들어 본 출원인의 영국 특허명세서 제1,321,591호에 기술된 형태의 비이온성 화합물(이 화합물들은 수용액 중에서 거의 이온화 되지 않는다)의 삼투압은 단순화 대략 존재하는 화합물을 물 농도에 비례할 것으로 기대되며, 2가지 이온을 갖는 유사한 이온성 화합물의 약1/2값이다. 그러므로 온도의 의존성 완충액과 고압 멸균되는 화합물(예, X-선 조영제)의 용액의 삼투압은 가능한 한 낮도록 하는 것이 중요하다.

일반적으로, 완충액의 이온 강도는 용액의 삼투압 또는 독성이 거의 손상되지 않는다면, 기질의 물농도의 약 15%를 초과하지 않는 것이 바람직하며, 특히 10%를 초과하지 않는 것이 바람직하다.

상기 언급한 바와 같은 비스 X-선 조영제와 같이 낮은 물농도로 사용되는 몇종의 화합물은, 그의 물농도의 퍼센트로 표시되는 더 높은 완충액 농도를 견딜 수 있다. 그러므로 일반적으로, 용액중의 완충액 농

도는 50밀리를 이하인 것이 바람직하며, 더욱 바람직한 것은 5 내지 25밀리를 범위이다.

본 발명에 따라 고압멸균되는 화합물의 용액 및 온도 의존성 완충액은 실온(15°C)에서 생리적으로 허용되는 pH, 예를들어 6.8 내지 8.0이다. 용액의 온도가 고압 멸균에 의해 상승하면, 용액의 pH는 감소한다. 그러므로 용액이 실온에서 pH7.4인 경우, 이 pH는 예를들어 120°C에서 약 2.5pH단위가 떨어져 pH4.9가 될 수 있다. 용액을 냉각시키면, pH는 증가하지만, 고압 멸균하기 전의 용액에서와 같이, 실온에서의 pH 정도로 높게 되돌릴 필요는 없다. 그러므로, 예를들어 고압멸균하기전에 실온에서 pH7.6인 용액은 고압 멸균 후에 실온에서 pH 7.4일 수 있다. 이것은 일반적으로 매우 소량의 산을 생성하는 분해 반응에 기인하는 것으로, 그럼에도 불구하고 이 용액은 생리적으로 허용된다.

그러므로, 예를들어 고압 멸균하기전, 실온에서 용액의 pH는 일반적으로 7.0내지 7.6인 것이 바람직하며, 고압 멸균 중에 바람직하게는 3.5 내지 5.5 특히 바람직하게는 약 4.5가 떨어지며, 이어서 고압 멸균 후에, 실온에서는 pH 7.0 내지 7.6으로 바람직하게 환원된다. 고압 멸균 전후의 실온에서 용액의 pH 변화는 본 발명에 따라 고압 멸균된 라디오패드에 관하여 <0.2pH 단위일 수 있다.

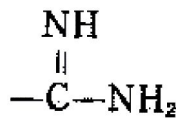
멸균시키기 위해 사용되는 고압 멸균 온도는 시간과 관계가 있다. 비교적 낮은 고압 멸균 온도, 예를들어 110°C가 사용되면 일반적으로 고압 멸균은 더 장시간동안 수행한다. 본 발명의 한가지 이점은 고압 멸균에 의한 멸균이 멸균되는 생성물을 분해함이 없이 지금까지의 통상적 방법보다 더 고온에서 더 단시간 동안에 수행할 수 있다는 점이다. 이러한 공정에서, 더 높은 고압멸균 온도에서의 용액의 pH는, 완충액의 pH 감소가 도 크기 때문에 오히려 더 낮다(예를들어, 120°C에서의 pH와 비교하여 140°C에서는 0.5pH 단위가 낮으며, 160°C에서는 약 1.0°C 단위가 낮다).

고압 멸균되는 용액에 사용될 수 있는 온도 의존성 완충액으로 특히, 암모니아 및 pka 값이 15°C에서 #9.5인 생리적으로 허용되는 수용성 아민이 포함된다. 일반적으로 이들 아민은 다음 일반식(II)의 화합물이다.



상기식에서,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>는 같거나 다를 수 있으며, 각각 수소원자, 당잔기, 한개 이상의 하이드록시, 머캅토, 카복실, 카복사아미도, 아마다졸릴, 인들릴 또는 하이드록시 치환된 페닐 그룹을 함유할 수 있는 탄소수 1내지 6의 알킬 그룹, 탄소수 1내지 6의 알킬티오 그룹 및/또는 일반식 -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> [여기에서, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 같거나



다를 수 있으며, 각각 수소원자, 카복사아미도 또는 그룹을 나타낸다]의 그룹을 나타내거나,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup> 중의 두 가지는 질소원자와 함께, 하이드록시, 카복실 또는 카복사아미도 그룹을 함유할 수 있는 피롤리딘 또는 피페리딘 환을 나타낼 수 있다.

그러므로, 예를들어 온도 의존성 완충액으로 사용될 수 있는 생리적으로 허용되는 수용성 아민으로는 아민 알콜 및 아마노당이 포함된다. 본 발명의 공정에 사용하기 위해 바람직한 아민으로는 '트리스' [트리스-(하이드록시메틸) 메틸아민], AMPD [2-아미노-2-메틸프로판-1,3-디올], 디에탄올아민, 메글루민, 트리에탄올 아민 및 암모니아가 포함된다. 본 발명의 공정에 사용하는 특히 바람직한 아민으로는 생리적인 허용성에 따라 '트리스' 및 메글루민이 있다.

본 발명의 공정에 사용하는 특히 바람직한 아민은 25°C에서 바람직한 pka 값 6.5에 따라 '비스-트리스' [N,N-비스(2-하이드록시메틸)-트리스(하이드록시메틸)-메틸아민]이다.

고압 멸균을 위한 용액을 제제화함에 있어서, 일반적으로 카복실레이트, 포스페이트 및 시트레이트와 같은 음이온, 특히 pka>2인 약산의 음이온이 존재하지 않음을 확실히 하는 것이 바람직하다.

고압 멸균을 위한 용액은 일반적으로 에틸렌디아민 테트라아세테이트와 같은 킬레이트화제 등의 통상적 보조제를 함유한다.

본 발명의 추가의 관점에 따라, m-카복사-아미도-0-요오드-N-(β-하이드록시알킬)-아닐린 X-선 조영제 및 온도 상승에 따라 애가 감소하는 생리적으로 허용되는 완충계의 용액이 제공된다.

완충액으로는 전술제 바와 같은 일반식(II)의 아민 완충액이 바람직하다. 아민 완충액은 계중에 존재하는 유일한 완충액이다.

용액은 아민 완충액으로 메글루민 또는 트리스(하이드록시메틸) 메틸아민을 함유하는 것이 바람직하다.

용액중의 완충액 농도는 50밀리몰 이하, 특히 5 내지 25밀리몰 범위인 것이 바람직하다.

m-카복사아미도-0-요오드-N-(β-하이드록시알킬) 아닐린 X-선 조영제로는 전술한 일반식(I)의 화합물, 특히5-(N-2,3-디하이드록시-프로필아세테아미도)-2,4,6-트리아오도-N,N-비스(2,3-디하이드록시프로필)-이소프탈아미드가 바람직하다.

다음 실시예 1 내지 7은 본 발명을 설명하는 것이다.

[비교 실시예]

완충액부재하의 고압멸균에 대한 여러가지 라디오 팩크의 안정성은 다음 표 I에 기술되어 있는데, 여기

에는 고압멸균 전후의 pH 및 요오다이드 이온 농도가 기록되어 있다. 용액은 통상적 보조제를 사용하여, 특히 에틸렌 디아민 베타라아세테이트 0.2mg/ml를 사용하여 제조되며, X-선 조영제의 농도는 300mg l/ml이다.

화합물 I=5-N-2-하이드록시에틸아세트아미도-2,4,6-트리요오도-N,N-비스-(2,3-디하이드록시프로필) 이소프탈아미드 ;

화합물 II=5-N(2,3-디하이드록시프로필) 아세트-아미도-2,4,5-트리요오도-N,N'-비스(2-하이드록시에틸) 이소프탈아미드 ;

화합물 III=3,5-비스-N,N'-(2,3-디하이드록시-프로필) 아세트아미도-2,4,6-트리요오도-N-(2-하이드록시에틸)-벤즈아미드 ;

화합물 IV=5-N-(2-하이드록시에틸) 아세트아미도-2,4,6-트리요오도-N,N'-디메틸-N,N'-비스(2,3-디하이드록시프로필)-이소프탈아미드 ;

화합물 V=5(N-2,3-디하이드록시프로필아세트-아미도)-2,4,6-트리요오도-N,N'-비스(2,3-디하이드록시프로필)-이소프탈-아미드.

[표 1]

화합물 / 완충액	pH 고압멸균전	고압멸균후	변화	I <sup>o</sup> µg/ml		
				고압멸균전	고압멸균후	변화
A) 화합물 I / 8밀리몰 포스페이트	7.39	7.04	-0.35	4	130	+126
B) 화합물 I / 5밀리몰 비카보네이트	7.57	6.75	-1.0	4	108	+104
C) 화합물 III / 10밀리몰 포스페이트	7.53	6.89	-0.64	3	310	+307
D) 화합물 III / 10밀리몰 HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	7.51	6.81	-0.70	3	266	+263

[실시에]

고압 멸균 온도에서 불안정한 것으로 미리 확인된 화합물을 온도 의존성 완충액 존재하에서 고압 멸균한다.

[표 11]

고압멸균 안정성에 대한 여러 완충액의 효과

번호	화합물	완충액	고압멸균전 pH	고압멸균후 pH	고압멸균전 I <sup>-</sup>	고압멸균후 I <sup>-</sup>
1	화합물 I	10밀리몰 트리소	7.34	7.34	4	8
2		20밀리몰 메글루민	7.65	7.53	2	10
3	화합물	10밀리몰 트리소	7.45	7.41	3	13
4		10밀리몰 메글루민	7.42	7.13	3	15
5	화합물 III	10밀리몰 트리소	7.50	7.35	≤8	23
6	화합물 IV	10밀리몰 트리소	7.59	7.60	14	14
7	화합물 V	10밀리몰 트리소	7.53	7.43	5	11

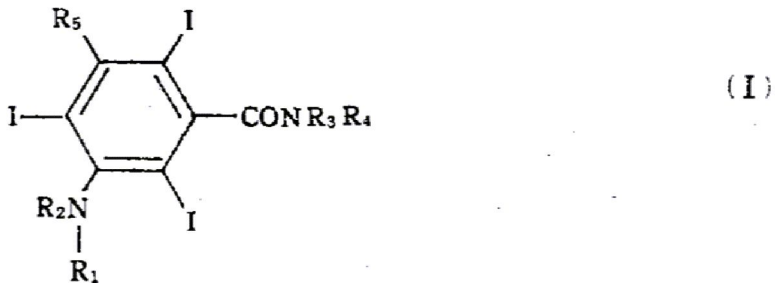
상기 결과에서 보는 바와 같이, 화합물은 pH 및 요오다이드 이온 농도에 거의 변화가 없이 고압멸균에 의해 멸균될 수 있다.

(57) 청구의 범위

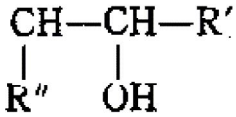
청구항 1

다음 일반식(1)의 m-카복시아미도-0-요오도-N-(β-하이드록시알킬) 아닐린 X-선 조영제의 용액을, 온도 상승에 따라 pH가 감소하는 생리적으로 허용되는 완충계 존재하에서 고압 멸균시킴을 특징으로 하여, X-

선 조영제의 생리적으로 허용되는 멸균 주사용 용액을 제조하는 방법.



상기식에서,



R<sub>1</sub>은 (a)그룹 [여기에서, R' 및 R'는 같거나 다를 수 있으며, 각각 수소원자 또는 경우에 따라 하나 이상의 -OH 그룹을 함유할 수 있는 탄소수 1 내지 4 의 알킬 그룹을 나타낸다], 또는 (b) 2-,2- 또는 4-위치에 β-OH 그룹을 갖는 당잔기 [상기 -OH 그룹은 아세트아미도질소 원자에 대한 β 탄소원자에 결합된다]를 나타내며 ; R<sub>2</sub>는 아실 그룹을 나타내고 ; R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 같거나 다를 수 있으며, 각각 수소원자 또는 알킬, 하이드록시알킬 또는 아실옥시알킬 그룹 또는 당잔기를 나타내고 ; R<sub>5</sub>는 수소원자 또는 그룹-CONR<sub>3</sub>' R<sub>4</sub>', AC'NR<sub>6</sub> 또는 -CH<sub>2</sub>NAC'R<sub>6</sub> [여기에서, R<sub>3</sub>' 및 R<sub>4</sub>'는 같거나 다를 수 있으며, 각각 수소 원자 또는 알킬, 하이드록시알킬 또는 아실옥시알킬 그룹 또는 당 잔기를 나타내고, R<sub>6</sub>는 수소원자 또는 알킬, 하이드록시알킬, 아실옥시알킬 또는 아실 그룹을 나타내며, AC'는 아실그룹을 나타낸다]를 나타낸다.