

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁵
C07D 498/08

(45) 공고일자 1991년08월05일
(11) 공고번호 특1991-0005847

(21) 출원번호	특1984-0003836	(65) 공개번호	특1985-0001207
(22) 출원일자	1984년07월03일	(43) 공개일자	1985년03월16일
(30) 우선권주장	8318072 1983년07월04일 영국(GB)		
(71) 출원인	그루포 레페티트 에스. 피. 에이. 레나토 스가트비 이탈리아공화국 밀라노시 비아 토베르토 레페티트 8		
(72) 발명자	아드리아노 말라바트바 이탈리아공화국 밀라노시 비알레 그란 사소 23 피에트로 페라리 이탈리아공화국 밀라노시 파데르노 두그나노 비아 세사레 바티스티 21/ 비 브루노 카바예리 이탈리아공화국 밀라노시 비아 피에트롬바트도		
(74) 대리인	장수길, 이세진		

심사관 : 김혜원 (책자공보 제2411호)

(54) 수용성 리팜피신 유도체의 제조방법

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

수용성 리팜피신 유도체의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 광범위한 살균 스펙트럼을 나타내는 리팜피신, 즉 3-[[[4-메틸-1-피페라지닐)이미노]메틸]리파마이신의 제조방법에 관한 것으로, 이 화합물은 결핵의 치료에 우선적으로 선택되는 약제로서, 많은 국가에서는 다른 감염 질병 치료에도 사용하고 있다.

시중에 이용되고 있는 리팜피신 함유 제형은 경구투여용으로 디자인된 것(캡슐 및 시럽)(마틴데일, "The Extrapharmacopeia" 28판, 파마콜로지칼 출판사-런던(1982), p1582 참조)과, 정맥내 주입용 제형(G.퍼나, F.내테일, "결핵성 질병의 치료에 관한 리팜피신의 정맥내 사용", Clin.Ter., 90, p63-73(1979)참조)에만 제한되어 있다. 그러나, 정맥내 투여용 제형은 질병의 정도가 극심한 때에만 사용되며, 정맥내 치료는 가능한 한 투여 경로에 따른 부작용의 발생을 막기 위하여 경구 투여로 대체되어 왔다.

현재 근육내 투여 제형은 전혀 존재하지 않는다. 치료 부위의 내용 조건을 만족시키는 pH(3.5 < pH < 7.5)에서 다양한 수성 매질에 대한 리팜피신의 용해도는 부형제 및(또는) 보조 용매의 존재하에서 또는 이들 없이 20mg/ml미만량(참조: K.플로리, Analytic Profiles of Drug Substances, 5권, p489, 아카데미 출판사, 뉴욕, (1976)인 반면, 근육내 제형에 필요한 용해도는 약 100mg/ml이다.

약제 성분을 근육내로 투여할 수 있다는 것은, 경구 치료가 어려운 때에도(예, 환자가 위장관 무력증 또는 소아 환자인 때) 약제 성분을 체내로 전달하고 투여된 약제 성분의 혈중 농도도 좀더 빠르고 신뢰성 있게 얻을 수 있는 등(위장관 내의 서로 다른 흡수율에 영향을 받지 않기 때문이다)의 많은 잇점이 있다. 본 발명에서 이러한 장점은 리팜피신이 구멍 약제라는 것을 고려해 볼 때 더욱 중요해진다.

본 발명은 리팜피신의 생체역전성 화학적 변양, 특히 리팜피신 골격의 8-히드록시 또는 8-과 4-히드록시기를 1개 이상의 저급 알카노일옥시 또는 저급 알콕시-카르보닐옥시기로 치환시킴으로써 수용성이 높은 새로운 리팜피신의 유도체를 제조하는 것에 관한 것이다.

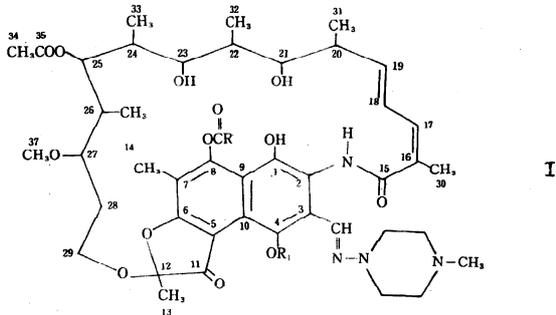
동물 조직(주로 혈액 및 간내)에는 에스테르 결합을 분해할 수 있는 특정한 아실 에스테라제가 존재하기 때문에 생체내에서 리팜피신을 쉽게 재생할 수 있다. 본 발명의 리팜피신은 수용성이 크기 때문에 근육내 투여용 제형에 특히 알맞는 새로운 화합물이다. 더구나, 하기 일반식 (1)으로 표시되는 리팜피신 유도체의 수용성 제형이 근육내 투여에 특히 알맞지만, 수용성 리팜피신이 필요한 다른

투여용 제형으로도 사용될 수 있다.

예를 들면, 본 발명의 수용성 제형은 경구 투여의 경우에 소아용 드롭제로, 또는 류마티스성 관절염 및 그 복합증상의 치료시 관절내 투여용으로 사용될 수 있다. 최근에 몇몇 리파마이신 염이 이러한 치료에 매우 유용한 것으로 보고되어 있다(1. 카루소 등, Annals of Rheumatic Diseases, 41, p.232-236, 1982).

따라서, 본 발명은 신규의 리파피신 유도체의 제조방법과 그 중간체의 제조방법 및 제약 조성물, 특히 근육내, 관절내 및 경구 투여에 알맞는 액상 제형에 관한 것이다.

본 발명의 신규 리파피신 유도체는 다음 일반식 (1)으로 표시된다.



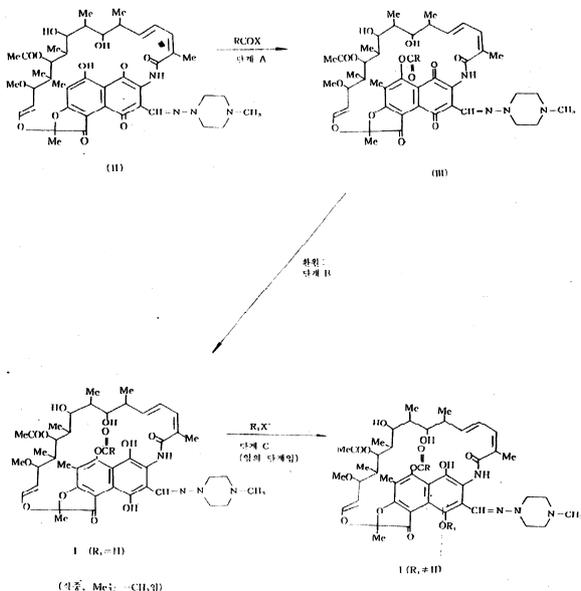
(상기 식에서, R은 C₁₋₃ 알킬 또는 C₁₋₃ 알콕시기이고, R₁은 탄소수 2 내지 4인 지방족 아실기 또는 수소임.)

본 명세서에서, "C₁₋₃알킬"과 "C₁₋₃알콕시"는 탄소수 1 내지 3인 직쇄 또는 분지쇄 알킬 또는 알콕시기, 즉 메틸, 에틸, 프로필 및 이소프로필, 및 메톡시, 에톡시, 프로폭시 및 이소프로폭시를 나타내고, "탄소수 2 내지 4인 지방족 아실기"는 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 및 이소부티릴기를 포함한다.

본 발명의 화합물 중 바람직한 군으로는, R이 메틸, 에틸 또는 에톡시기이고, R₁은 수소 또는 아세틸기인 일반식 (1)의 화합물이 포함된다.

본 발명의 화합물중 가장 바람직한 군으로는, R이 메틸이고, R₁은 수소 또는 아세틸기인 일반식 (1)의 화합물이 포함된다.

리파피신을 직접 아실화시켜서는 본 발명의 화합물을 불필요한 부산물 없이 적합한 수율로 제조할 수 없는데, 아실화제를 바꾸어 실험을 해보아도 필요한 결과를 얻는데는 모두 실패하였다. 본 발명의 화합물의 새로운 제조법은 다음 반응식 (1)의 요약한 공정으로 도시된다.



특히, 본 발명의 화합물의 제법은, 리파피신의 퀴논(산화형: 일반식 II)을 출발물질로 하여 이를 일반식 RCOX(여기서, R은 상기 정의한 바와 같고, X는 염소 또는 브롬임)의 적절하게 선택된 아실할로겐화물과 반응시켜서 일반식 (III)의 화합물을 제조하는 것을 포함한다. 두 반응물 사이의 몰비는 두 반응물이 등몰량 사용될 때 좋은 결과가 얻어지지만 반응의 중요한 변수는 아니다. 그러나, 리파피신 기질에 대해 약간 과량의 아실 할로겐화물(약 15-25%몰 과량)을 사용할 경우 우수한 결과를 나타낸다.

반응의 첫 번째 단계는 반응 경로를 저해하지 않는 극성 또는 비극성 비양자성 유기용매에서 통상 수행된다. 이러한 용매는 예를 들면 테트라히드로푸란, 디옥산, 염화메틸렌, 클로로포름, 사염화탄

소 등이 있다. 할로겐화수소 수용체는 반응중 형성되는 할로겐화수소와 혼합될 필요가 있다. 이러한 목적으로, 삼급 유기질소 염기가 아실할로겐화물인 반응물에 대해 적어도 등몰량으로 사용된다. 적합하게는, 트리-(저급알킬)아민, 예를 들면, 트리에틸아민, 피리딘, 피콜린, 콜리딘 등을 할로겐화수소 수용체로 사용할 수 있다. 피리딘, 피콜린 또는 콜리딘을 사용할 때는 과량 사용해도 좋으므로 반응 용매로도 사용된다. 이 반응의 첫 번째 단계는 -25°C 내지 실온사이에서 바람직하게는 -20°C 내지 $+10^{\circ}\text{C}$, 가장 바람직하게는, -5°C 내지 5°C 에서 행할 수 있다. 일반적으로 이 반응은 수 시간 내에 완료되지만, 그 반응 경로는 출발물질인 일반식 (II)의 화합물의 소모를 박층크로마토그래피로 체크하여서 쉽게 검색할 수 있다.

일단, 반응의 제1단계가 완결되면, 반응 혼합물로부터 일반식 (II)인 중간체를 통상의 방법으로 회수할 수 있는데, 상기 방법은 여과를 통한 사급 암모늄염의 분리 단계, 여액을 작은 부피로 농축하는 단계, 출발물질인 일반식 (II)의 퀴놀린보다 덜 용해성인 아실화된 중간체(일반식 III)의 조산물을 유기 용매의 첨가로 석출하는 단계를 포함한다. 필요하다면, 이렇게 얻은 중간체를 적당한 결정화 용매에서 결정화시킴으로써 더 정제할 수 있다. 반응 경로의 제2단계인 반응 단계 B에 의해서, 일반식 (III)의 8-아실 퀴논 중간체를 대응하는 히드로퀴논 형태로 환원시켜, R₁이 상기한 바와 같고, R₁이 수소인 일반식 (I)의 화합물을 얻는다. 퀴논을 히드로퀴논으로 환원하는 것은 상기한 환원을 행할 수 있으면서 리파마이신 분자의 다른 기를 손상시키지 않는 리파마이신 제조 화학에서 공지된 아스코르브산을 사용하여 수행할 수 있다. 반응이 완결되는 데에 수분이 소요되는 환원 반응은 실온에서 통상 수행된다.

이 반응은 환원제의 존재에 영향을 받지 않는 수산화성 또는 부분적인 수산화성인 적합한 유기 용매 또는 물 존재하에 수행된다. 반응 말기에 균질한 상이 나타나면, 물과 혼용될 수 없는 극성 유기용매를 첨가하여 두상의 시스템을 얻은 후, 수층은 분리하여 작은 부피로 농축하고 이로부터 얻은 최종 산물은 비(非)용매 첨가로 침전시켜서 일반식 (I)의 화합물을 얻는다.

상기 공정은 순수한 산물이 얻어질 때까지 반복 수행할 수 있다. 최종적으로 R₁이 수소가 아닌 일반식 (I)의 화합물이 필요하다면, 상기에서 얻은 R₁이 수소인 대응하는 일반식 (I)의 화합물을 일반식 R₁X'(여기서, R₁은 탄소수 2 내지 4의 지방족 아실이고, X'는 염소 또는 브롬임)의 아실 할로겐화물로 처리함으로써 제조할 수 있다. 단계 C의 아실화에 알맞는 반응조건은 단계 A에 서술된 것과 유사하다. 또한 이 경우에 이 반응에서는 할로겐화수소 수용체와, 반응에 부정적인 영향을 주지 않는 극성 비양자성 유기 용매의 사용이 필요하다. 최종 생산물은 통상의 기법으로 회수하여 적절한 결정화 용매로 결정화하여 정제한다.

다음 실시예는 본 발명의 구체적인 화합물 일부와 그 제조방법을 설명하기 위한 것으로서 본 발명에 제한을 가하는 것은 아니다.

[실시예 1]

1,4-디데옥시-1,4-디히드로-3-[[[(4-메틸-1-피페라지닐)이미노]메틸]-1,4-디옥소리파마이신 8-아세테이트

1,4-디데옥시-1,4-디히드로-3-[[[(4-메틸-1-피페라지닐)이미노]메틸]-1,4-디옥소리파마이신 16.4g(20mmole)을 무수 테트라히드로푸란 500ml에 용해시킨 용액에, 트리에틸아민 3.5ml(약 25mmole)을 0°C 에서 교반하면서 첨가하였다. 이어서, 무수 테트라히드로푸란 150ml중의 염화아세틸 1.78ml(25mmole)의 용액을 -5°C 에서 교반하여 첨가하였다. 이 반응 혼합액을 -50°C 에 2시간, 이어서 실온에서 3시간 더 정치시켜, 생성된 현탁액을 여과하고 여액은 35°C 에서 진공 농축하여 부피가 작아지도록 하였다.

n-헥산을 첨가한 후, 고상물은 여과로 분리시켜 한데 합한 후 소량의 에틸아세테이트에 용해시켰다. 에테르와 n-헥산의 1/4(부피/부피)혼합물을 상기 에틸아세테이트 용액에 첨가하고, 고상물을 여과로 분리하여 한데 합한 다음, n-헥산으로 세척 후 에틸아세테이트로 재결정화하여, 15.5g의 상기 표제 화합물을 얻었다(수율 90%). I.R. 및 NMR 스펙트럼은 다음의 표 I 과 III에 서술된 바와 같으며, 이로부터, 표제 화합물이 예정된 구조를 지녔음을 확인할 수 있었다.

실시예2 및 3-적당한 아실 염화물을 사용한 것 이외에는 실시예1과 실질적으로 동일한 방법으로 다음 화합물을 제조하였다.

2) 1,4-디데옥시-1,4-디히드로-3-[[[(4-메틸-1-피페라지닐)이미노]메틸]-1,4-디옥소리파마이신 8-프로파노에이트(수율 82%).

3) 1,4-디데옥시-1,4-디히드로-3-[[[(4-메틸-1-피페라지닐)이미노]메틸]-1,4-디옥소리파마이신 8-에틸 카르보네이트(수율 65%).

실시예2와 3의 화합물에 대한 물리화학적 데이터는 다음 표 1, 2 및 3에 나타냈으며, 이로부터 표제 화합물이 예정된 구조를 지녔음을 확인하였다.

표 1

I.R. 스펙트럼

출발물질인 일반식 (II)의 리파마이신-퀴논과 비교해 볼 때, 실시예 1, 2 및 3의 I.R. 스펙트럼 데이터(cm^{-1})는 CDCl_3 에서 측정하여 다음 표에 나타낸 바와 같다.

[표 1]

화합물	R	C ₁₁ 내지 C ₁₆ 의 세			디엔아미드 성분			발 색 단							
		νOH	νC ₁₇ =O	νC ₁₈ -O-C ₁₈	νNH	아미드 I	아미드 II	C ₁ -아실				푸라논			
								νOH	νC=O	νC-O-C	νC=O	νC ₁ =O	νC ₂ =O	νC=C	δOH
일반식(II)		3470	1717	1260	3200	1685	1455	3000-2500	-	-	1730	1665	1630	1590, 1540	1415
실시예 1	-CH ₃	3480	1710	1260	3200	1695	1455	-	1775	1190	1735	1665	1665	1585, 1540	-
실시예 2	-CH ₂ CH ₃	3480	1710	1260	3200	1695	1455	-	1770	1120	1740	1670	1670	1585, 1540	-
실시예 3	-OCH ₂ CH ₃	3480	1710	1260	3200	1690	1455	-	1765	1240	1740	1670	1670	1590, 1540	-

I.R. 스펙트럼은 퍼킨-엘머 모델 580(Perkin Elmer Model 580) 스펙트로포토미터기로 기록하였음.

표 2

출발물질인 일반식 (II)의 리팜피신-퀴논과 비교하여, pH 7.38의 완충수용액 중의 실시예2와 3 화합물에 대한 UV-VIS 스펙트럼은 다음 표와 같다.

[표 2]

화합물	R	λ (nm), E _{1%} ^{1cm}				
일반식 II		220 (382)	260 (341)	332 (343)	385 (sh)	530 (71)
실시예 2	-CH ₂ CH ₃	220 (307)	265 (314)	332 (281)	445 (80)	550 (br)
실시예 3	-O-CH ₂ CH ₃	220 (312)	265 (309)	332 (261)	440 (79)	550 (br)

br-브로드(broad): sh=숄더(shoulder)

UV-VIS 스펙트럼은 퍼킨-엘머 모델 320 스펙트로포토미터로 얻었다.

표 3

¹H-NMR 스펙트럼

출발물질인 일반식 (II)의 리팜피신-퀴논과 비교하여, 실시예1, 2 및 3의 화합물에 대한 CDCl₃ 용액 내 ¹H-NMR 데이터는 다음 표와 같다. 화학적 이동의 뚜렷한 차이는 다른 양자에 의해 나타난 바 없다.

[표 3]

화합물	일반식(II)			실시예 1			실시예 2			실시예 3		
	R	-			-CH ₃			-CH ₂ CH ₃			-OCH ₂ CH ₃	
양자	다중파크	δ	J	다중파크	δ	J	다중파크	δ	J	다중파크	δ	J
R	b	13.2	-	s	2.50	-	m	2.81	-	m	4.43	-
							t	1.34	-	t	1.43	7
NHCO	bs	10.52	-	bs	10.87	-	bs	10.86	-	bs	10.72	-
H-17	d	6.40	11	d	6.28	11	d	6.25	11	d	6.27	11
H-18	dd	6.84	16	dd	6.63	16	dd	6.60	16	dd	6.66	16
H-19	dd	6.11	5.5	dd	5.88	5	dd	5.87	5	dd	5.90	5
H-26	ddq	1.42	1	ddq	1.37	1.5	ddq	1.36	1.5	ddq	1.37	1.5
H-28	dd	5.07	12.5	dd	5.16	12	dd	5.14	12	dd	5.13	12

b=넓은 피크

bs=넓은 단일 피크

s=단일 피크

d=이중 피크

dd=이중의 이중 피크

ddq=이중의 이중 피크의 사분 피크

m=다중 피크

t=삼중 피크

¹H-NMR 스펙트럼은 표준물질로 TMS를 사용하여 (δ=0)브루커 WH-270크리오스펙트로미터로 270MHz에서 기록하였다(δ=ppm, J=Hz)

[실시예 4]

3-[[[(4-메틸-1-피페라지닐)이미노]메틸]리팜피신 8-아세테이트

L-(+)-아스코르브산 3.52g(20mmole)의 수용액 800ml를 에틸아세테이트 800ml 중의 실시예1 화합물 8.6g(10mmole)의 용액에 실온에서 교반 하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 30분간 유지시키고, 이후 수층을 분리해내고 유기층은 물 800ml로 재추출하였다. 수층을 한데 합하고 에틸아세테

이트 400ml로 세척하고, pH 7.38 내지 최대 pH 7.2인 0.5M 인산염 완충액으로 처리한 다음, 영화메틸렌 500ml씩으로 3회 추출하였다. 영화메틸렌 층을 합하여 물 1000ml로 세척하고 CaCl₂ 상에서 건조시킨 후 작은 부피로 농축시켰다. 여기에 석유 에테르를 기한 후, 석출된 고상물은 여과하여 한데 모으고 에틸아세테이트 260ml에 용해시켰다. 이 에틸아세테이트 용액에 에테르 750ml를 첨가하고, 석출된 고상물은 여과로 걸러냈다. 잔존 용액은 실온에서 3일간 정치시키고 석출된 적색 결정은 여과하여 한데 모은 결과, 3-[[4-(메틸-1-피페라지닐)이미노]메틸]리파마이신 8-아세테이트

7.35g(85%)를 순수한 화합물 형태로 수득하였다. 이에 대한 I.R., UV-VIS 및 ¹H-NMR 데이터는 표 4, 5 및 6와 같이 나타났으며, 이로서 예정된 구조를 지녔음이 확인되었다.

[실시예 5]

3-[[4-(메틸-1-피페라지닐)이미노]메틸]리파마이신 8-프로파노에이트

상기 표제의 화합물은 전술한 실시예대로 제조되는데, 단 실시예2의 화합물을 출발물질로 사용하였다. 수율 62%.

수득 화합물에 대한 IR, UV-VIS 및 ¹H-NMR 데이터는 표 IV, V 및 VI에 나타낸다.

[실시예 6]

3-[[4-(메틸-1-피페라지닐)이미노]메틸]라파마이신 8-에틸카르보네이트

L-(+)-아스코르브산 0.7g(4mmole)을 메탄올 175ml중의 실시예3 화합물 3.57g(4mmole)의 교반 용액에 실온에서 조금씩 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 30분간 유지시키고, 부피가 반이 될 때까지 농축시켰다. 냉각 후, 고상물을 여과하여 모아, 영화메틸렌 50ml에 용해시켰다. 여기에 메탄올 80ml를 첨가하고, 영화메틸렌을 20℃에서 진공 증류시켰다. 이를 실온에서 하룻밤 동안 정치시켜, 오렌지색 결정인 상기 표제 화합물을 석출하고, 이를 한데 모아 에테르 세척 후 실온에서 진공 건조시켰다. 수율: 56%.

상기 표제 화합물의 물리화학적 데이터는 표 IV, V 및 VI에 나타낸다.

[실시예 7]

3-[[4-(메틸-1-피페라지닐)이미노]메틸]리파마이신 4,8-디아세테이트

트리에틸아민 0.28ml(약 2mmole)을 영화메틸렌 170ml중의 실시예4 화합물 1.73g(2mmole)의 교반 용액에 0℃에서 첨가하였다. 이후, 무수 테트라히드로푸란 1.5ml중의 영화아세틸 0.14ml(2mmole)의 용액을 -20℃에서 교반하에 적가하였다. 이 반응 혼합물을 0℃에서 1시간, 실온에서 3시간 놓아두었다가, 물 200ml로 추출하였다. 유기층을 분리하여, CaCl₂로 건조시키고 작은 부피로 농축시켰다. 여기에 n-헥산을 첨가한 후 고상물이 석출되어 이를 한데 모으고 에틸아세테이트/에테르의 1/1(부피비) 혼합물로 결정화하여 오렌지색의 결정으로서 표제 화합물 1.29g(수율 71%)을 얻었다.

표제 화합물에 대한 물리화학적 데이터는 다음 표와 같으며, 이로부터 이 화합물이 예정된 구조를 가짐을 확인하였다.

[표 4]

IR 스펙트럼 : 리팜피신과 비교하여서 실시예 4,5,6 및 7의 화합물의 IR스펙트럼 데이터(cm⁻¹)(CDCl₃ 용액 사용)는 다음과 같다.

화합물	R	R ₁	C ₁₇ 내지 C ₁₈ 의 계			디엔아미드 성분		발 색 단					
			νOH	νC ₁₇ =O	νC ₁₈ -O-C ₁₈	νNH	아미드 I (주로 C=O)	아미드 II (주로 δNH)	νOH	νC=O	νC-O-C	νC=O	νC=C
리팜피신			3480	1710	1280	3300-2300	1625	1540	3300-2300	-	-	1645	1565
실시예 4	-CH ₃	H	3480	1710	1250	3300-2300	1660	1530	3300-2300	1765	1190	1660	1560
실시예 5	CH ₂ CH ₃	H	3480	1715	1250	3300-2300	1660	1530	3300-2300	1765	1120	1650	1560
실시예 6	OCH ₂ CH ₃	H	3480	1715	1255	3300-2300	1665	1530	3300-2300	1765	1245	1660	1565
실시예 7	CH ₃	COCH ₃	3490	1715	1255	3300-2300	1665	1525	3300-2500	1765-1275	1190	1730	1570

표 5

실시예 4,5 및 6의 화합물의 UV-VIS 스펙트럼을 리팜피신과 비교하여 pH 7.38의 인산염 완충수용액

에서 기록하였다. 스펙트럼 데이터 (λ_{max}와 E_{1cm}^{1%}) 는 다음 표에 나타낸다.

[표 5]

화합물	R	R ₁	λ (nm), E _{1cm} ^{1%}			
리팜피신			237 (403)	255 (380)	334 (328)	475 (187)
실시예 4	CH ₃	H	236 (404)	260 (sh)	328 (286)	425 (sh) 445 (221)
실시예 5	CH ₂ CH ₃	H	236 (366)	260 (sh)	328 (267)	425 (sh) 445 (229)
실시예 6	OCH ₂ CH ₃	H	236 (361)	260 (sh)	330 (268)	425 (sh) 445 (218)

sh = 숄더

표 6

H-NMR 스펙트럼

리팜피신과 비교하여 실시예 4, 5, 6 및 7의 화합물에 대한 몇 개의 특징적인 ¹H-NMR 데이터를 다음 표에 기록하였다. 리팜피신과 실시예 4, 6 및 7의 화합물은 CDCl₃에 용해되는 반면에, 실시예5의 화합물은 CD₃OD에 용해되었다.

[표 6]

화합물 R, R ₁	리팜피신			실시예 4 R=CH ₃ , R ₁ =H			실시예 5 R=CH ₂ CH ₃ , R ₁ =H			실시예 6 R=OCH ₂ CH ₃ , R ₁ =H			실시예 7 R=CH ₃ , R ₁ =COCH ₃		
	다중파크	δ	J	다중파크	δ	J	다중파크	δ	J	다중파크	δ	J	다중파크	δ	J
OH-1	b	12.5	-	s	11.43	-	-	-	s	11.38	-	s	11.60	-	-
OH-4	s	13.11	-	s	12.93	-	-	-	s	12.93	-	-	-	-	-
OH-8	b	12.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
R	-	-	-	s	2.47	-	t	1.22	-	t	1.44	7	s	2.47	-
							q	2.67	-	q	4.40	-			
R ₁	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	s	2.23	-	-
NHCO	s	12.0	-	s	11.15	-	-	-	s	11.13	-	s	11.29	-	-
H-17	d	6.42	10	d	6.38	10.5	d	6.42	11	d	6.37	10	d	6.47	10
H-18	dd	6.60	15	dd	6.62	15	dd	7.22	16	dd	6.63	15	dd	6.82	15.5
H-19	dd	5.92	7	dd	5.92	5	dd	6.13	6.5	dd	5.90	4	dd	5.90	5
OH-21	d	3.43	1	b	3.4	-	-	-	-	-	3.36	-	b	3.73	-
OH-23	d	3.60	2	b	3.4	-	-	-	-	-	3.57	4	b	3.49	-
H-26	ddq	1.37	1.5	ddq	1.28	1	ddq	1.29	1	ddq	1.29	1.5	ddq	1.58	2

본 발명의 화합물은 수용해도가 현저히 개선될 뿐 아니라, 제약학상 허용되는 다른 수혼화성 용매와 물의 혼합물에도 용해도가 우수하다. 구체적으로, 리팜피신과 대비하여 본 발명 화합물의 용해도를 2% 아스코르브산 수용액(용액 A)와, 2% 아스코르브산과 10% 프로필렌 글리콜의 수용액(용액 B)에서 분석하고, 용액의 pH를 기록하였다. 그 결과에 의하면, 상기 양 용액에서 리팜피신 용해도는 pH 약 3.5-3.6으로 50mg/ml 이하였으나, 본 발명의 화합물의 용해도와 용액의 pH는 훨씬 높았다. 예를 들면, 실시예 4의 화합물은 용액 A에서 용해도가 100mg/ml로 pH 4.0이었으며, 용액 B에서는 용해도가 150mg/ml로 pH 4.20이었던 반면에, 실시예7의 화합물은 용액 A에서 용해도가 300mg/ml 이상으로 pH 4.50이었다.

본 발명 화합물의 우수한 생체내 리팜피신 방출 특성은 생쥐를 사용한 혈중 농도 연구로 확인하였는데, 이 연구는 본 발명의 화합물을 생쥐에 20mg/kg량으로 일회피하투여함으로써 리팜피신을 직접 투여하여 얻는 혈중 농도(리팜피신 에스테르로부터 방출되는 리팜피신의 혈청 농도로 측정함)보다 약간 낮은 혈중 농도를 얻으며, 리팜피신을 직접 투여한 지 약 1시간 후 리팜피신의 최대치를 얻음을 확인하였다. 예상했던 바대로, 생체 내에서 이같은 약간의 가수분해 지연 현상은 일반식 (1)의 화합물에 대한 50% 유효 투여량(ED₅₀)이 리팜피신보다 다소 높은 것으로 반영되었다. 특히 본 발명

(Staphylococcus aureus)

화합물의 살균 활성은 황색포도상구균 Tour (Tour)에 감염된 생쥐로 시험하였다. 피하 투여시 실시예 4, 5, 6 및 7의 화합물의 ED₅₀은 다음 표 7에 나타나 있다.

[표 7]

화합물	피하투여시 황색포도상구균 Tour에 대한 ED ₅₀ (mg/kg)
실시예 4	0.35(0.31-0.40)
실시예 5	1.2(1.0-1.5)
실시예 6	0.76(0.68-0.85)
실시예 7	1.5(1.4-1.7)

일반식 (1)의 화합물을 유효 성분으로 사용한 경우, 근육내, 또는 관절내용 액상 약제 조성물은 사용된 특정 화합물의 적합한 약량학 및 용해 특성에 적합한 범위의 양으로 본 발명의 화합물을 함유하게 된다. 특히 바람직한 조성물은 액상 조성물 부피로 측정하여 단위 용량당 약 50 내지 1000mg, 특히 약 150 내지 약 500mg의 일반식 (1)의 화합물을 함유하는 단위 용량형으로 제조된 것이다. 액상 조성물에 알맞는 용매는 일반적으로 물 또는 에틸 알코올, 액상 폴리에틸글리콜 및 프로필렌글리콜과 같은 다가 지방족 알코올과 물의 혼합물이다. 살균 활성 성분 외에, 첨가제를 조성물에 첨가하여 제품의 품질을 개선하거나 보호할 수 있다. 특히, 본 발명의 액상 조성물은 산화 퀴논형의 발생을 방지하기 위하여 아스코르브산과 같은 항산화제, 보존제, 분산 또는 보습제, 완충제 및 필요한 특정 조성물에 사용할 수 있는 것으로 공지된 다른 적합한 첨가제를 함유할 수 있다. 또한 필요시, 다른 활성 성분도 함유할 수 있다. 다른 활성성분은 예를 들면 리팜피신과 혼합될 때 상승 효과를 일으킬 수 있는 다른 수용성 살균제, 그리고 근육내 또는 관절내 용으로 제조될 때에는 국부 마취제 또는 진통제 등을 함유할 수 있다.

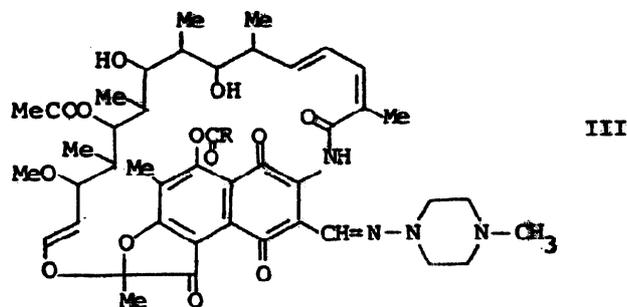
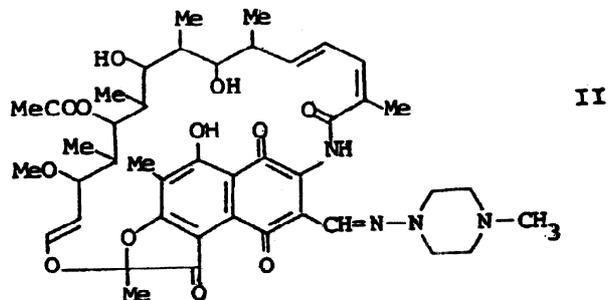
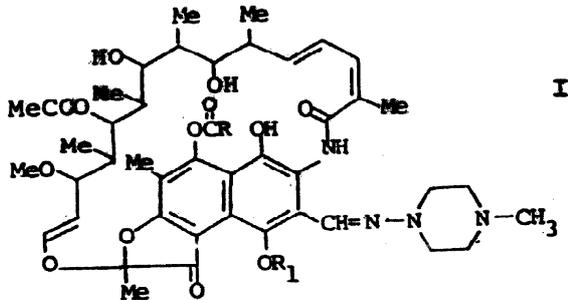
이 조성물은 경구용 또는 멸균주사용 조성물용 용액의 제조에서 공지된 통상의 기법으로 제조되는데, 그 방법은 Remington's Pharmaceutical Science, 13판(맥출판사, 펜실베이니아 이스턴 소재)등에 자세히 기록되어 있다. 이것은 즉석 사용용 형태이거나 또는 사용직전에 적당한 수용 비히클과 혼합될 수 있는 건조물 형태로 될 수 있다. 예를 들면, 근육내 즉석 사용용 단위 투여용량은 실시예4의 화합물 300mg과 2% 아스코르브산 함유 주사용 멸균수 3ml로 된 동결건조물의 바이알 또는 15% 프로필렌글리콜과 2% 아스코르브산 함유 주사용 멸균수 4ml와 실시예5의 화합물 500mg으로 된 동결건조물의 바이알의 내용물을 용해시켜서 제조할 수 있다. 다른 근육내 사용용 단위 투여용량형은 본 발명의 동결 건조형 또는 분말형 활성체의 바이알 농축액(예, 실시예4의 화합물 315mg 또는 실시예5의 화합물 320mg과, 10% 아스코르브산의 혼합물)을 주사용 멸균수(예, 실시예4의 화합물

315mg용으로는 3.5ml, 실시예5의 화합물 320mg용으로는 4ml)에 또는 10% 폴리프로필렌글리콜을 첨가한 주사용 멸균수(예, 실시예4의 화합물 315mg용으로는 3ml, 실시예5의 화합물 320mg용으로는 3.5ml)에 용해시킬 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 일반식 (II)의 1,4-디데옥시-1,4-디히드로-3-[[4-(4-메틸-1-피페라지닐)이미노]메틸]-1,4-디옥소리파마이신을 할로겐화 수소 수용체의 존재하에 일반식 RCOX(여기서 R은 하기 정의하는 바와 같고, X는 염소 또는 브롬임)의 화합물과 반응시켜서 하기 일반식 (III)의 화합물을 얻고, 이 화합물을 아스코르브산으로 환원시켜서, R₁이 수소인 하기 일반식 (I)의 화합물을 얻는 것으로 이루어짐을 특징으로 하는, 일반식 (I)의 화합물의 제조방법.



(식중, R은 C₁-C₃ 알킬 또는 C₁-C₃ 알콕시기이고, R₁은 수소 또는 C₂-C₄ 지방족 아실기이며, Me는 메틸기를 나타냄.)

청구항 2

제1항에 있어서, R₁이 수소인 일반식 (I)의 화합물을 할로겐화수소 수용체 존재하에 일반식 R₁X'(여기서 R₁은 C₂-C₄ 지방족 아실기이고, X'은 염소 또는 브롬임)의 화합물과 반응시켜, R₁이 C₂-C₄ 지방족 아실기인 일반식 (I)의 화합물을 얻는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R₁이 메틸, 에틸 또는 에톡시기이고, R₁이 수소 또는 아세틸기인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, R₁이 메틸 또는 에틸기이고, R₁이 수소인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 5

하기 일반식 (II)의 1,4-디데옥시-1,4-디히드로-3-[[4-(4-메틸-1-피페라지닐)아미노]메틸]-1,4-디옥소리파마이신을 할로겐화 수소 수용체 존재 하에 일반식 RCOX(여기서, R은 하기 정의하는 바와 같고,

