

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁶
C07D 501/22

(11) 공개번호 특2001-0005907
(43) 공개일자 2001년01월 15일

(21) 출원번호	10-1999-7008984		
(22) 출원일자	1999년 10월 01일		
번역문제출일자	1999년 10월 01일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP1998/01953	(87) 국제공개번호	WO 1998/45299
(86) 국제출원출원일자	1998년 04월 02일	(87) 국제공개일자	1998년 10월 15일
(81) 지정국	AP ARIPO특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 가나 감비아 짐바브웨 EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐 스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄 EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투 갈 스웨덴 핀란드 사이프러스 OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디부아르 카 메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고 국내특허 : 알바니아 아르메니아 오스트리아 오스트레일리아 아제르바이 잔 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 벨라루스 캐나 다 스위스 중국 쿠바 체코 독일 덴마크 에스토니아 스페인 핀란드 영국 그루지야 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본 케냐 키르기즈 북 한 대한민국 카자흐스탄 세인트루시아 스리랑카 라이베리아 레소토 리투아니아 룩셈부르크 라트비아 몰도바 마다가스카르 마케도니아 몽 고 말라위 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 슬로베니아 슬로바키아 타지키 스탄 투르크메니스탄 터어키 트리니다드토바고 우크라이나 우간다 미 국 우즈베키스탄 베트남 폴란드 포르투갈 루마니아 러시아 수단 스 웨덴 싱가포르 가나 감비아 기네비소 인도네시아 유고슬라비아 짐바 브웨 시에라리온		
(30) 우선권 주장	A570/97 1997년 04월 04일 오스트리아(AT)		
(71) 출원인	바이오키미 게젤샤프트 엠베하 한스 루돌프 하우스, 헨리에테 부르너 오스트리아 아-6250 쿤들		
(72) 발명자	슈투름후베르트 오스트리아아-6020인스브루크레오폴트슈트라쎄40 볼프지그프리트 오스트리아아-6230브릭스레그브루게르슈트라쎄4 루데쉐르요하네스 오스트리아아-6252브라이텐바흐글라인조엘 101		
(74) 대리인	김영, 장수길		

심사청구 : 있음

(54) 세프디니르의 결정성 아민 염

요약

디사이클로헥실아민과의 염 형태인 세프디니르, 이의 제조 방법 및 미정제 세프디니르 정제에서의 이의 용도.

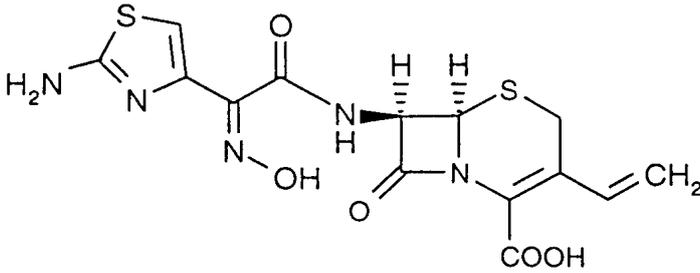
색인어

세프디니르, 디사이클로헥실아민, 순도, 결정성 아민 염, 정제

명세서

본 발명은 세프디니르, 즉 화학식 1의 7-(Z)-[2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-하이드록시이미노아세트아미도]-3-비닐-3-세팜-4-카복실산의 정제중의 중간체에 관한 것이다.

화학식 1



세프디니르는, 약제, 예를 들면 항생제로서, 예를 들면 일수화물의 형태로 사용될 수 있다[참조: Y. Inamoto, Toshiyuki Chiba, Toshiaki Kiamimura und Takao Takaya, J. Antibiotics Vol XLI, No 6, 829, (1988)].

세프디니르는 공지된 제조 방법에 따라 미정제 형태로 수득할 수 있다. 미정제 세프디니르를 이의 염, 예를 들면 결정 형태의 염의 형성을 통해 정제할 수 있다는 것이 놀랍게도 밝혀졌다.

하나의 양태에서, 본 발명은 디사이클로헥실아민과의 염, 예를 들면 결정성 염의 형태로, 화학식 1의 화합물을 제공한다.

디사이클로헥실아민과의 염 형태인 화학식 1의 화합물은 하기와 같이 제조될 수 있다:

예를 들면 세프디니르의 제조 공정에서 수득된, 세프디니르와 불순물과의 혼합물, 예를 들면 세프디니르의 제조 공정으로부터 발생된 부산물과 세프디니르의 혼합물과 같은, 미정제 형태로, 예를 들면 용매화물(예: 수화물) 형태인 세프디니르는 용매의 존재하에, 예를 들면 용해되거나 현탁된 형태로, 디사이클로헥실아민으로 처리할 수 있다. 용매는, 세프디니르에 대해서 불활성이거나 디사이클로헥실아민과의 염 형태로 존재하는 세프디니르에 대해서 불활성인 용매, 예를 들면 극성 유기 용매, 예를 들면 디메틸포름아미드와 같은 아미드, 메탄올 또는 에탄올과 같은 알콜, 아세톤과 같은 케톤, 이들의 물과의 혼합물 및 물을 포함한다. 예를 들면 상기 기술한 바와 같은 각 용매의 혼합물과 같은 용매 시스템을 사용할 수 있다. 바람직한 용매 시스템은 예를 들면 약 100:1, 예를 들면 50:1, 예를 들면 20:1 내지 1:5; 예를 들면 10:1 내지 1:3, 예를 들면 5:1 내지 2:1, 예를 들면 약 1:1의 비율을 포함하는 아세톤/물일 수 있다. 세프디니르 1당량 당 약 1당량 이상, 예를 들면 5, 예를 들면 3, 예를 들면 2당량의 디사이클로헥실아민을 용매 중의 미정제 세프디니르의 혼합물과 혼합하여 사용할 수 있다. 디사이클로헥실아민과의 염 형태인 화학식 1의 화합물을, 예를 들면 반응 용액으로부터 결정화시킬 수 있거나, 또는 용매중의 화학식 1의 화합물의 현탁액을 디사이클로헥실아민과의 염 형태인 화학식 1의 화합물의 결정성 현탁액으로 전환시킬 수 있다. 완전한 결정화를 위하여 항-용매를 반응 혼합물에 가할 수 있다. 항-용매는 디사이클로헥실아민과의 염 형태인 화학식 1의 화합물이 디사이클로헥실아민과의 염 형태인 화학식 1의 화합물의 용액 또는 현탁액에 가할 경우 불용성이거나 약간 가용성인 용매, 예를 들면 극성 용매, 예를 들면 디에틸에테르 또는 테트라하이드로푸란과 같은 에테르 또는 아세톤과 같은 케톤을 포함한다. 디사이클로헥실아민과의 염 형태인 화학식 1의 화합물은 통상적으로, 예를 들면 여과, 원심분리에 의해 반응 혼합물로부터 분리시킬 수 있다.

디사이클로헥실아민과의 염 형태인 화학식 1의 화합물은 순수한 형태로, 예를 들면 순도 98% 이상, 예를 들면 99% 내지 100% 순도로 수득할 수 있고; 예를 들면, 염 형성에 사용되는 미정제 형태의 세프디니르 중에 존재하는 불순물의 양을 감소시킬 수 있으며; 예를 들면, 미정제 형태의 세프디니르 중의 10% 이상의 불순물을 디사이클로헥실아민과의 염 형태인 세프디니르 중에서 1% 이하, 예를 들면 0% 내지 1%로 감소시킬 수 있다. 디사이클로헥실아민과의 염 형태인 화학식 1의 화합물을 상기한 (항)용매(시스템) 내에서 상기한 재-현탁 또는 재-용해에 의해 추가로 정제시킬 수 있다.

또 다른 양태에서, 본 발명은 용매 중에서, 예를 들면 용매화물(예: 수화물) 형태인 화학식 1의 화합물을 디사이클로헥실아민으로 처리하고 디사이클로헥실아민과의 염 형태, 예를 들면 결정 형태인 화학식 1의 화합물을 분리시킴을 포함하는, 디사이클로헥실아민과의 염 형태, 예를 들면 결정 형태인 화학식 1의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

화학식 1의 화합물과 디사이클로헥실아민과의 염을 형성하는데 사용되는 미정제 세프디니르에 대한, 예를 들면 용매화물(예: 일수화물 등의 수화물) 형태와 같은 유리 형태 및 정제된 형태의 세프디니르는, 디사이클로헥실아민과의 염 형태인 화학식 1의 화합물로부터, 염 형태, 예를 들면 아민 염 형태인 화합물을 유리시키는데 통상적으로, 예를 들면 디사이클로헥실아민과의 염 형태인 세프디니르의 용매와의 혼합물, 예를 들면 용액의 대략적인 pH를 물의 존재하에, 바람직하게는 물 중에서 산성 제제, 예를 들면 유기 또는 무기산, 바람직하게는 무기산(예: 황산)을 가하여 예를 들면 1.5 내지 4, 예를 들면 2 내지 3으로 조정함으로써 수득할 수 있다. 일수화물과 같은 수화물 형태의 세프디니르는 결정화시킬 수 있으며 통상적으로, 예를 들면 여과, 원심 분리에 의해 분리시킬 수 있다. 화학식 1의 화합물은 본 발명의 방법에 따라 그 자체로 또는 수화물(예: 일수화물)과 같은 용매화물의 형태로 수득될 수 있다. 본 발명의 방법에 따라 그 자체로 수득된 화학식 1의 화합물을 수화물(예: 일수화물)과 같은 용매화물의 형태인 화학식 1의 화합물로 전환시킬 수 있으며, 또한 그 반대로도 전환시킬 수 있다.

또 다른 양태에서, 본 발명은 디사이클로헥실아민과의 염 형태, 예를 들면 결정 형태인 화학식 1의 화합물을, 예를 들면 용매화물 형태인 화학식 1의 화합물로 전환시키고, 예를 들면 용매화물 형태인 화학식 1의 화합물을 분리시킴을 포함하는, 수화물(예: 일수화물)과 같은 용매화물 형태인 화학식 1의 화합물을

제조하는 방법을 제공한다.

또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 1의 화합물과 디사이클로헥실아민과의 염을 형성시키고, 디사이클로헥실아민과의 염 형태, 예를 들면 결정 형태인 화학식 1의 화합물을, 예를 들면 용매화물 형태인 화학식 1의 화합물로 전환시키고, 예를 들면 용매화물 형태인 화학식 1의 화합물을 분리시킴을 포함하는, 화학식 1의 화합물과 불순물과의 혼합물 중에서의 세프디니르의 정제 방법을 제공한다.

디사이클로헥실아민과의 염 형태인 화학식 1의 화합물은 미정제 형태의 세프디니르의 정제에 유용하다.

또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 1의 화합물과 불순물과의 혼합물의 정제에서, 디사이클로헥실아민과의 염 형태, 예를 들면 결정 형태인 화학식 1의 화합물의 용도를 제공한다.

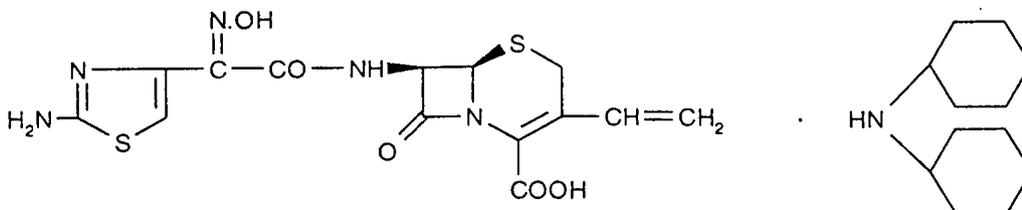
본 발명은 다음과 같은 몇가지의 놀라운 이점을 갖는다:

디사이클로헥실아민과의 염 형태인 화학식 1의 화합물은 결정 형태일 수 있으며; 염 형태의 세프디니르는 탁월한 높은 순도, 예를 들면, 98%이상의 순도, 예를 들면 98% 내지 100%의 순도로 수득될 수 있고; 염의 생성은 간단하며; 염으로부터 수득된 세프디니르는 놀랍게도 순수하며, 예를 들면 98%이상, 예를 들면 99% 내지 100%의 순도를 갖는다.

예를 들면, 문헌[참조: Yoshihiko Okamoto et al., J. of Pharmaceutical Sciences, Vol 85, No 9, 976, (1996)]으로 부터 세프디니르가 염기성 조건하에서 불안정할 수 있다고 공지되어 있으므로, 본 발명에 따른 염 형태의 세프디니르가 염기성 조건하에서 안정적이라는 사실은 놀랄만한 일이며, 이것은, 예를 들면 유사한 조건하에서 다른 아민, 예를 들면 3급-옥틸아민의 존재하에 세프디니르가, 예를 들면 심하게, 분해될 수 있다는 것을 밝히는 것이다.

또 다른 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 1a의 결정성 7-(Z)-[2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-하이드록시이미노아세트아미도]-3-비닐-3-세펩-4-카복실산 디사이클로헥실암모늄 염을 제공한다:

화학식 1a



하기 실시예는 본 발명을 더욱 충분하게 설명하지만, 이로써 이의 범주를 어떠한 식으로든 제한하지는 않으며, 모든 온도는 섭씨(°C)로 주어진다. 수득된 화합물의 순도는 HPLC에 의해 측정된다.

실시예

실시예 1

디사이클로헥실아민과의 염 형태인 7-(Z)-[2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-하이드록시이미노아세트아미도]-3-비닐-3-세펩-4-카복실산

물 50ml 및 아세톤 50ml 중의, 예를 들면 세프디니르 제조 공정에서 수득된, 조 세프디니르 10g을 교반하에 디사이클로헥실아민 5ml로 처리한다. 용액을 수득하고 디사이클로헥실아민과의 염 형태인 7-(Z)-[2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-하이드록시이미노아세트아미도]-3-비닐-3-세펩-4-카복실산을 결정화시킨다. 아세톤 250ml를 실온에서 약 30분간 교반된 결정성 현탁액에 가한다. 결정을 여과제거하고, 아세톤으로 세척하고 건조시킨다. 순도 98.6%의 디사이클로헥실아민과의 염 형태인 결정성 7-(Z)-[2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-하이드록시이미노아세트아미도]-3-비닐-3-세펩-4-카복실산이 수득된다. 융점: 175°C (분해)

¹H-NMR(DMSO-d₆): 9.41 (d, 1H, J = 8.1 Hz, NH); 7.12 (s, 2H, NH₂); 6.99 (dd, 1H, J = 11.4 및 17.7 Hz, CH = CH₂); 6.64(s, 1H, 티아졸); 5.60 (dd, 1H, J = 4.8 및 8.1 Hz, H₇); 5.15 (d, 1H, J = 17.7 Hz, CH = CH₂); 5.04 (d, 1H, J = 4.8 Hz, H₆); 4.94 (d, 1H, J = 11.4 Hz, CH = CH₂); 3.52, 3.39 (AB d, 1H, J = 17 Hz, H₂); 3.21 (m, 2H); 2.05 (m, 4H); 1.8 (m, 4H); 1.6 (m, 2H); 1.2 - 1.4 (m, 10H).

실시예 2

일수화물 형태인 7-(Z)-[2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-하이드록시이미노아세트아미도]-3-비닐-3-세펩-4-카복실산

실시예 1에 따라 수득된 디사이클로헥실아민과의 염 형태인 7-(Z)-[2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-하이드록시이미노아세트아미도]-3-비닐-3-세펩-4-카복실산 10g을 약 35 내지 40°C의 온도에서 물 175ml 중에 용해시키고, 활성 목탄으로 처리한다. 활성 목탄을 여과제거하고, 수득된 용액의 pH를 약 35°C에서 황산 5ml를 가하여 pH 2.5로 조정한다. 일수화물 집전물 형태인 7-(Z)-[2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-하이드록시이미노아세트아미도]-3-비닐-3-세펩-4-카복실산을 여과제거하고, 물로 세척하고 건조시킨다. 순도 99%의 일수화물 형태인 7-(Z)-[2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-하이드록시이미노아세트아미도]-3-비닐-3-세펩-4-카복실산이 수득된다.

실시예 3

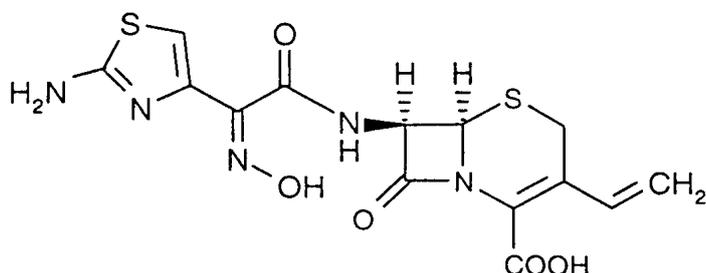
조 세프디니르의 제조

디클로로메탄 400ml 중의 7-아미노-3-비닐-3-세펩-4-카복실산 40g을 N,0-비스트리메틸-실릴아세트아미드 55.7ml로 처리한다. 수득된 혼합물을 실온에서 약 2 시간 동안 교반하고, 0℃로 냉각시키고, 하이드로클로라이드 형태인 2-(Z)-[2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-아세트옥시이미노아세트산 클로라이드 52.2g으로 소분획씩 처리한다. 수득된 혼합물을 0℃에서 약 90분 동안 교반하고, 5℃에서 NaHCO₃ 44.55g, 물 600ml 및 디클로로메탄 100ml의 혼합물에 교반하에 가한다. 수득된 혼합물의 pH를 NaHCO₃의 포화 수용액으로 pH 약 7.2 내지 7.3으로 조정한다. 형성된 상을 분리시킨다. 수성 상에 물 300ml를 가하고 NH₄Cl 28.7g을 가한다. 수득된 혼합물의 pH를 10% K₂CO₃ 수용액을 가하여 pH 8로 조정하고, 혼합물을 약 80분 동안 교반한다. 용액이 수득된다. 수득된 용액의 pH를 황산 5ml를 가하여 pH 3으로 조정한다. 7-(Z)-[2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-하이드록시이미노아세트아미도]-3-비닐-3-세펩-4-카복실산 침전물을 여과제거하고, 물로 세척하고 건조시킨다. 순도 94.3%의 7-(Z)-[2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-하이드록시이미노아세트아미도]-3-비닐-3-세펩-4-카복실산이 수득된다.

(57) 청구의 범위**청구항 1**

디사이클로헥실아민과의 염 형태인 화학식 I의 화합물.

화학식 I

**청구항 2**

화학식 I의 화합물을 용매 중에서 디사이클로헥실아민으로 처리하고 디사이클로헥실아민과의 염 형태인 화학식 I의 화합물을 분리시킴을 포함하여, 디사이클로헥실아민과의 염 형태인 제1항에서 정의된 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 3

디사이클로헥실아민과의 염 형태인 화학식 I의 화합물을 화학식 I의 화합물로 전환시키고 화학식 I의 화합물을 분리시킴을 포함하여, 제1항에서 정의된 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 4

화학식 I의 화합물과 디사이클로헥실아민과의 염을 형성시키고; 디사이클로헥실아민과의 염 형태인 화학식 I의 화합물을 화학식 I의 화합물로 전환시키고 화학식 I의 화합물을 분리시킴을 포함하여, 화학식 I의 화합물과 불순물과의 혼합물 중의 제1항에서 정의된 화학식 I의 화합물을 정제하는 방법.

청구항 5

제3항 또는 제4항에 있어서, 디사이클로헥실아민과의 염 형태인 화학식 I의 화합물을 용매화물 형태의 화학식 I의 화합물로 전환시킴을 포함하는 방법.

청구항 6

제3항 내지 제5항중의 어느 한 항에 있어서, 용매화물 형태의 화학식 I의 화합물을 분리시킴을 포함하는 방법.

청구항 7

화학식 I의 화합물과 불순물과의 혼합물의 정제에서의 제 1항의 화합물의 용도.

청구항 8

결정 형태인, 제1항 내지 제7항 중의 어느 한 항에 따르는 디사이클로헥실아민과의 염 형태인 제1항에서 정의된 화학식 I의 화합물.

청구항 9

화학식 Ia의 결정성 7-(Z)-[2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-하이드록시이미노아세트아미도]-3-비닐-3-세펩-4-카복실산 디사이클로헥실암모늄 염.

화학식 1a

