

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁶ (45) 공고일자 1997년03월24일
C07D 501/34 (11) 공고번호 특1997-0004044

(21) 출원번호	특1988-0013177	(65) 공개번호	특1989-0006656
(22) 출원일자	1988년10월08일	(43) 공개일자	1989년06월15일
(30) 우선권주장	87 13 925 1987년10월08일 프랑스(FR) 소시에떼 아노님 사노피 미셸 드 아스 프랑스공화국 75008 파리 아브뉴 조르쥬 브이 40		
(73) 특허권자	프랑스공화국 75008 파리 아브뉴 조르쥬 브이 40		
(72) 발명자	베르나르 라베위 프랑스공화국 34080 몽뻬리에 뒤 뵈엘 엘뤼아르 22 알리 샬리		
(74) 대리인	이준구, 백락신		

심사관 : 민만호 (책자공보 제4903호)

(54) 약물동력학적으로 개선된 세팔로스포린 유도체, 그의 제조방법, 그를 함유하는 약제학적 조성물 및 합성 중간체

요약

요약없음

명세서

[고안의 명칭]

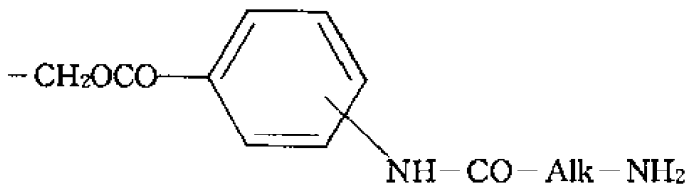
약물동력학적으로 개선된 세팔로스포린 유도체, 그의 제조방법, 그를 함유하는 약제학적 조성물 및 합성 중간체

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 약물동력학적으로 개선된 세팔로스포린 유도체, 그의 제조방법 및 그를 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 또한 상기 세팔로스포린 유도체를 합성하기 위한 신규의 중간체에 관한 것이다.

공개 번호 제2 570 702호로 제28/03/86호에 공개된 프랑스 공화국 특허출원 제84 14 878호에서, 출원회사는 그람 - 음성균 및 그람 - 양성균 모두에 대해 광범위한 활성을 갖는 세팔로스포린 유도체류에 대해 언급하였다.

이 유도체는 특히 다음 기에 의해 3-위치에서 치환된 화합물을 포함한다.

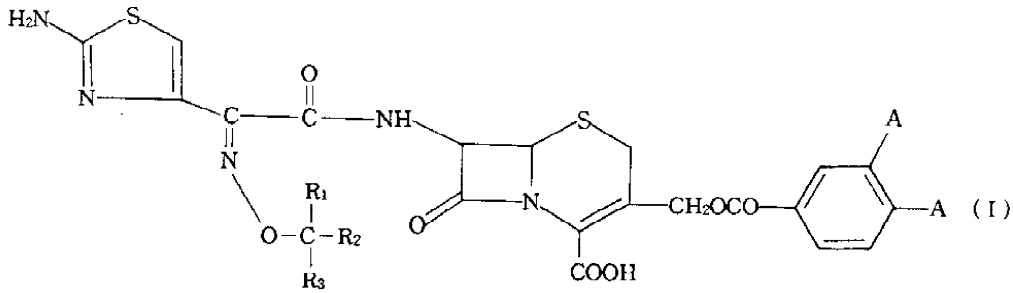


상기 식중 Alk 는 임의 치환된 저급알킬렌기이고 치환기 $NH-CO-Alk-NH_2$ 는 3-위치 또는 4-위치에 위치한다.

본 발명에 따르면, 놀랍게도, 3-위치의 치환기의 성질을 다소 변형함으로써 선행 기술에 언급된 화합물의 우수한 활성을 유지하지만, 부가적으로 크게 향상된 약물동력학적 특성, 특히 매우 오랜 기간 지속되는 높은 혈장 농도를 갖는 화합물이 수득된다는 것을 발견하였다.

이러한 방법으로 약물동력학적 변수를 조절하는 것은 동일한 치료효과를 얻기위해 제품의 용량 및 복용횟수를 줄일 수 있는 가능성을 나타낸다는 면에서 그만큼 중요하다.

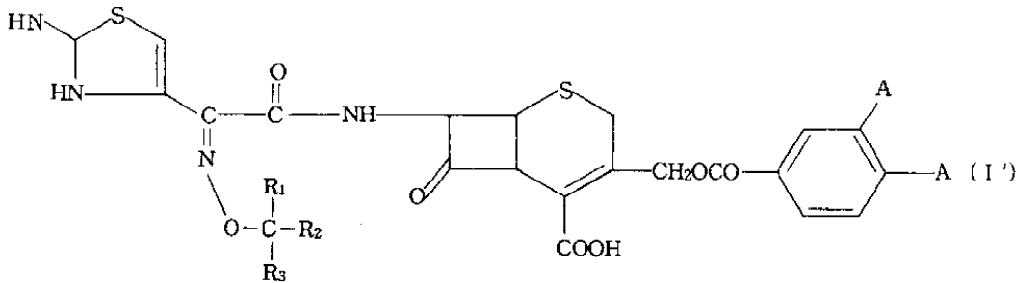
본 발명에 따른 화합물은 다음의 일반식을 갖는다.



상기 식중 : R_1 , R_2 및 R_3 는 각각 수소원자를 나타내거나, R_1 및 R_2 각각이 수소원자 또는 메틸기를 나타내고 R_3 는 카르복실기를 나타내거나, 또는 R_1 및 R_2 는 그들이 결합된 탄소원자의 함께 시클로부탈환을 형성하고 R_3 는 카르복실기를 나타내며, 두개의 A기는 서로 다르며 하나는 아를 나타내고 다른 하나는, -NHSO₂-Alk-NH₂기(여기서, Alk는 C₂~C₄ 저급알킬렌기이다)를 나타낸다.

일반식중 옥심기의 존재로 인해 화합물(1)은 2가지 이성질체의 형태(신 및 안티)로 존재할 수 있다. 신이성질체는 보다 우수한 치료활성을 가지며, 보다 바람직한 화합물이다.

이하 제시된 화합물(1)은 일반식(1)로 제시된 형태이거나 토오토머형(1')로 존재할 수 있음을 알 수 있다.



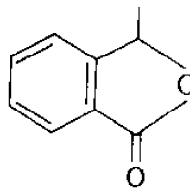
상기 식중, R_1 , R_2 , R_3 및 A는 상기 정의된 바와 같다.

일반식(1)(또는 1')의 화합물의 염은 본 발명의 구성요소를 형성한다.

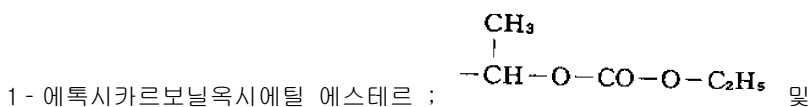
이는 분자의 아미노기와 함께 형성될 수 있는 약제학적으로 허용되는 산과의 염이거나 알칼리금속염, 알칼리토금속염이거나, 화합물(1)의 4- 위치의 카르복실기, 또는 존재한다면 옥심의 치환기에 존재하는 카르복실기 또는 이 둘과 함께 형성될 수 있는 트리에틸아민 또는 에탄올아민과 같은 아미노산 또는 아민의 염일 수 있다.

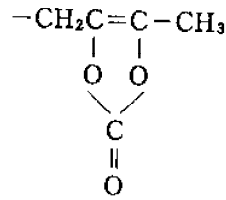
또한, 분자에 있는 카르복실기(혹은 기들)와 분자내, 치환기 A 또는 티아졸환에 존재하는 1급 아민 기간에 형성될 수 있는 분자내 염일 수 있다.

이는 분자내 존재할 수 있는 하나 또는 다른 하나 또는 둘다의 카르복시기로부터 유도된, 쉽게 가수분해되거나, 쉽게 대사되어 화학변화하기 쉬운 에스테르에도 마찬가지로 적용된다.



이들 에스테르중에서, 특히 프탈리딜 에스테르 ;

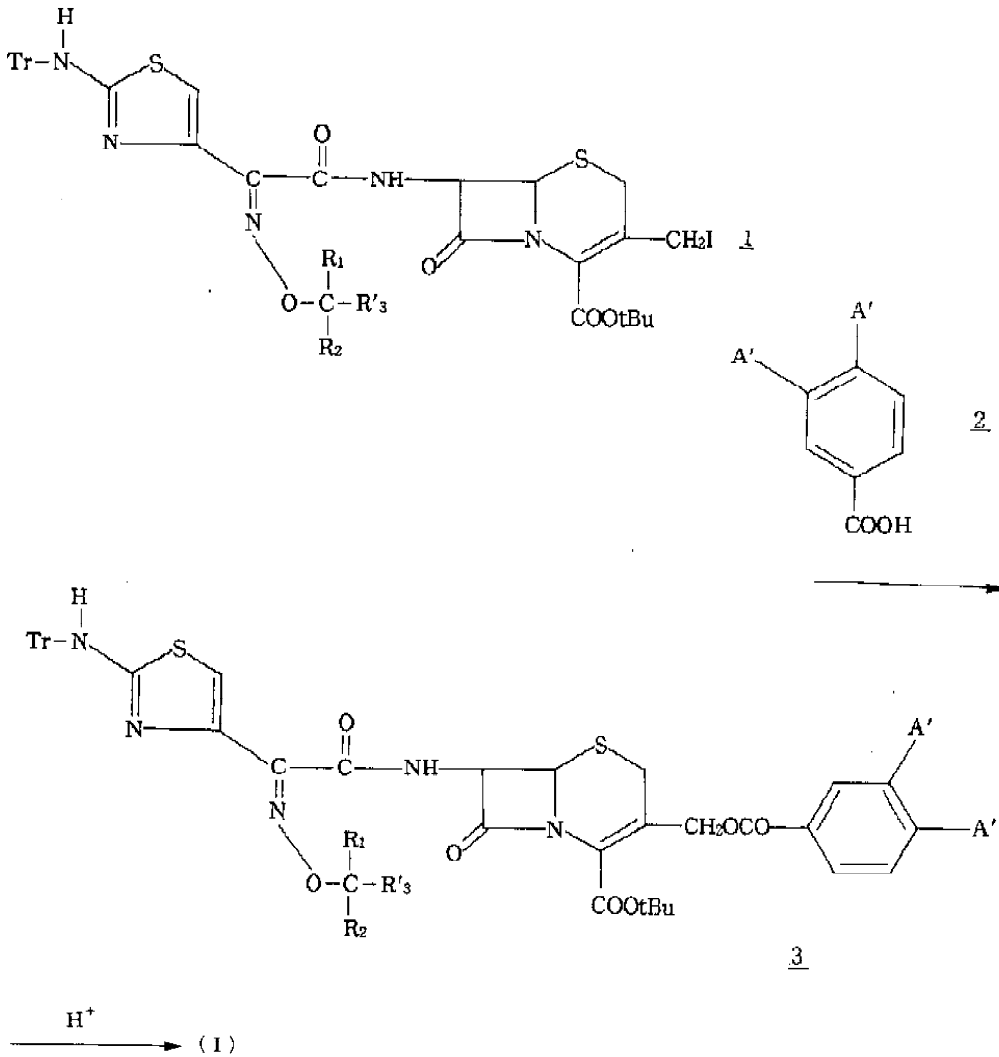




(4 - 메틸 - 2 - 옥소디옥솔 - 4 - 엔 - 5 - 일)메틸에스테르 ;

를 언급할 수 있다.

또한 본 발명은 다음 반응 도식에 의해 나타난 일반식 (1)(또는 1') 화합물의 제조방법과 관련된다.



상기 일반식에서, Tr은 아민기를 위한 보호기, 바람직하게는 트리틸기를 나타내고, tBu은 3급 - 부틸기를 나타내고, R₃'은 수소 또는 쉽게 화학변화되는 에스테르기, 바람직하게는 COOtBu기를 나타낸다.

2개의 A'기는 서로 다르며 그중 하나는 아기를 나타내고 다른 하나는 아미노기를 쉽게 화학변화되는 기로 차단시킴으로써 -NHSO₂AlkNH₂기로부터 유도된 기를 나타낸다.

끝으로, R₁, R₂ 및 Alk는 상기에 정의된 의미를 갖는다.

요오드 화합물 1은 아민기가 알려진 방법에 따라 3급 - 부톡시카르보닐 또는 트리클로로에톡시카르보닐과 같은 기로 이미 보호된 산 2(또는 그의 활성 유도체중 하나)와 반응한다.

통상적으로 반응은 적합한 용매(비양성자성, 극성), 바람직하게는 디메틸포름아미드의 용액에서 중탄산칼륨 또는 디이소프로필에틸아민과 같은 낮은 친핵성의 3급 아민 존재하에서 일어난다.

반응은 저온, 0 내지 20°C에서 수행된다.

생성된 보호된 화합물 3은 아민 및 에스테르 또는 에스테르들에 있는 보호기를 공지된 방법에 따라 특히, 예를들면 트리플루오로아세트산 또는 염산 또는 메탄술폰산과 같은 강산과 포름산의 혼합물을 사용하여 산매질중에서 가수분해시켜 제거함으로써 화합물 (1)을 제조하는데 사용된다.

이러한 조건하에서 화합물(1)은 탈보호에 사용되는 강산과 아미노기의 염 형태, 즉, 트리플루오로아세트이트, 히드로클로라이드, 메탄술포네이트 등의 형태로 직접 분리된다.

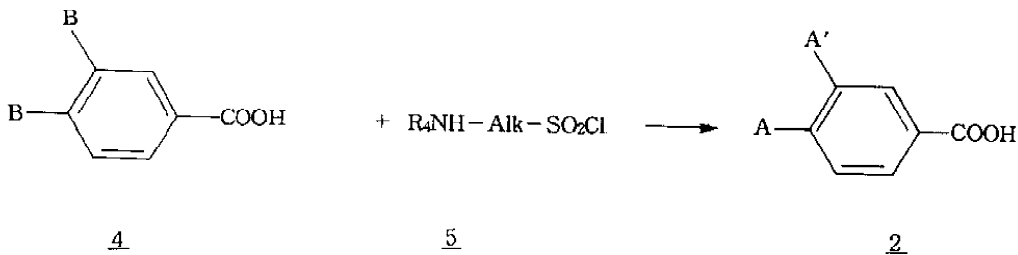
필요하다면, 상기 염은 염의 용액을 약산의 염(예를들면, 포르메이트 또는 아세트이트) 형태로, 염기성 이온 교환 수지상에 통과시켜 다른 강산의 염 형태로 전환시킬 수 있다.

수득하고자하는 염의 강산을 생성된 용액에 가하고 수득된 염을 예를들면, 동결건조에 의해 분리한다.

분자내 염은 탈보호시에 수득된 강산의 염을 무수매질에서 염기와 반응시키거나, 이온교환수지 컬럼을 통과시켜 탈염화합물로서 제조한다.

출발 물질로 사용된 요오드 유도체 1은 공지된 방법, 특히 독일연방공화국 특허 출원 제3 311 300호에 제시된 방법으로 제조될 수 있다.

보호된 아미노산 2는 다음 도식에 따라 상응하는 히드록시아미노산으로부터 제조된다.

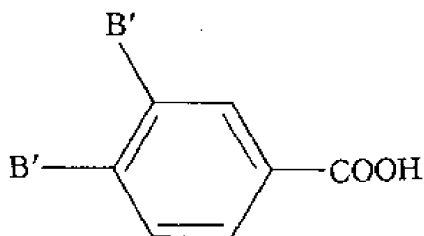


상기 식중 B기는 서로 다르며 하나는 A이고 다른 하나는 NH₂를 나타내고, A'기는 서로 다르며 하나는 A이고 다른 하나는 R₄NH-Alk-SO₂NH-기(여기서, R₄는 아미노기를 위한 보호기를 나타내고 Alk는 상기에서 제시한 의미를 갖는다)를 나타낸다.

반응은 용액, 예를들어 메틸렌 클로라이드 중에서 산수용체, 및 아민기를 활성화시킴과 동시에 카르복실산기를 보호하는 시약 존재하에서 수행한다. 이는 바람직하게는 트리메틸클로로실란을 사용하여 수행한다.

R₄가 일정 보호기를 나타내는 화합물 2는 산가수분해로 R₄가 수소인 생성물 2로 전환될 수 있고, 그 런다음 아민기가 처음의 보호기와는 다른 보호기로 보호된 화합물 2가 공지된 방법에 의해 수득될 수 있다.

하기 일반식의 화합물은 신규이며, 그점으로 인해 본 발명의 구성요소이다.



상기 식중, 2개의 B'기는 서로 다르며 그중 하나는 A'기를 나타내고, 다른 하나는 X-NH-Alk-SO₂NH-기(여기서, X는 수소 또는 아민기를 위한 보호기를 나타내며, Alk는 상기에 정의한 바와 같다)를 나타낸다.

본 발명의 일반식(1)의 카르복실산 에스테르 및 염은 그 자체가 공지된 반응에 의해 화합물(1)로부터 수득된다.

즉, 무기염은 화합물(1)을 수산화나트륨, 수산화칼륨 또는 중탄산나트륨과 같은 무기염기와 동몰량으로 반응시킴으로써 수득된다; 염화 반응은 물 또는 에탄올과 같은 용매중에서 수행되고 수득된 염은 용액을 증발시키면 분리된다.

유기 염기의 염은 산(1)의 용액을 한가지 용매 혹은 적절한 용매의 혼합물 중에서 동몰량의 유기 염기와 반응시켜 수득된다. 염은 에테르로 침전시켜 분리한다. 에스테르는 공지된 에스테르화 방법으로 수득되며; 예를들면 할로겐유도체와 나트륨염과 같은 산의 염과의 반응이 편리하게 사용된다; 이 반응은 바람직하게는, 출발 산 유도체를 용해시킬 수 있는 용매 예를들어 디메틸포름아미드 중에서 수행될 것이다.

신과 안티 이성질체의 형은 시약을 적절히 선택함으로써 수득된다.

다음 실시예는 본 발명을 제한함이 없이 발명의 범위에 대한 분명한 이해를 제공할 것이다.

본 화합물류에서 통상적으로, 본 발명에 따른 생성물은 정확한 용점을 갖지 않고 단지 화합물을 특징지을수 없는 분해점만을 갖는다.

그러므로 본 화합물은 그들의 핵 자기 공명 스펙트럼에 의해 특징지워질 것이다. 다른 지시가 없다

면 스펙트럼은 250MHz에서 내부 표준 물질로는 헥사메틸디실옥산을 사용하여 수행한다.

스펙트럼은 중수소 치환 디메틸술폰사이드 중에서 행한다 : 0.5ml 중 10mg.

화학적 이동은 ±0.01ppm까지 카플링 상수는 ±0.5Hz까지 측정한다.

다음의 약어가 사용될 것이다.

- S : 단일선
- D : 이중선
- D of D : 이중선의 이중선
- S.b. : 확장된 단일선
- M : 다중선
- Q : 사중선
- T : 삼중선
- AB : AB계
- J : 카플링 상수

또한 원소 미량 분석이 각 경우에 수행되어 제시된 일반식과 일치한다.

실시에 1

7 - [2 - (2 - 아미노티아졸 - 4 - 일) - 2 - 메톡시이미노아세트아미도] - 3 - [[4 - (2 - 아미노에틸술폰아미도) - 3 - 히드록시벤조일] - 옥시메틸] - 3 - 세팜 - 4 - 카르복실산 비스 - 트리플루오로아세트아이드, 신 이성질체(SR44337)

(I) $R_1 = R_2 = R_3 = H$; A = - OH(3) ; A = - NHSO₂CH₂CH₂NH₂(4)

A) 3 - 히드록시 - 4 - [(2 - 3급 - 부톡시카르보닐아미노에틸)술폰아미도]벤조산

1 - 3 - 히드록시 - 4 - [(2 - 벤질옥시카르보닐아미노에틸) - 술폰아미도]벤조산 84 g의 4 - 아미노 - 3 - 히드록시벤조산을 1.8리터의 메틸렌클로라이드에 현탁시키고, 그런다음 228.5ml의 트리에틸아민을 질소 대기하에서 가하고 혼합물을 10°C로 냉각시킨다.

228.5ml의 트리에틸클로로실란을 교반하면서 1시간내에 가한다.

온도를 20°C로 회복시키고 혼합물을 이 온도에서 2시간 30분동안 교반한다.

168 g의 2 - 벤질옥시카르보닐아미노 에탄술폰클로라이드를 빛을 차단하면서 가한다음 반응 혼합물을 실온에서 6시간동안 교반한다. 그것을 2리터의 pH 2인 황산 및 2리터의 에틸아세트아이드에 붓는다. 유기상을 분리 제거하고 수세하여 황산마그네슘상에서 건조시킨다. 용매는 증발 제거하여 건조시키고 잔사는 500ml의 에테르에서 용해시킨다. 고체는 여과하여 이소프로필에테르로 헹군다음 건조시킨다. 중량 : 64.5 g

동일 생성물의 두번째 수확물(54 g)은 모액을 농축하고 건조시켜 소량의 에테르가 첨가된 이소프로필에테르로 잔사를 처리하여 분리한다. 2번째 수확물을 합하여 470ml의 에탄올에 용해시키고 1.5리터의 물을 천천히 가하고 용액을 실온에서 30분간 교반한 다음 얼음에서 냉각시킨다.

생성물을 여과하고 물로 헹군다음 오산화인 상에서 진공상태하에 건조시킨다. 중량 : 102.2 g. 융점 : 194°C. 2 - 3 - 히드록시 - 4 - (2 - 아미노에틸술폰아미드)벤조산 트리플루오로메틸술폰네이트

A)에서 수득된 102 g의 생성물을 교반하에 1리터의 트리플루오로아세트산, 110ml의 트리플루오로메탄술폰산 및 150ml의 티오아니솔 혼합물에 가하고 10°C로 냉각시킨다.

온도를 20°C로 올리고 혼합물을 이 온도에서 한시간동안 교반한다.

생성물을 결정화하고 혼합물을 4리터의 메틸렌 클로라이드로 희석시켜야 한다. 교반을 15분간 계속하고 고체를 여과한 후 메틸렌 클로라이드로 헹군다음 진공상태에서 건조한다. 중량 : 103.8 g. 융점 : 240°C(분해).

3 - 3 - 히드록시 - 4 - [(2 - 3급 - 부톡시카르보닐아미노에틸)술폰아미도]벤조산.

상기에서 수득된 100 g의 트리플루오로메탄술폰네이트를 1리터의 물에 용해시키고, 수산화나트륨 농축액을 가하여, pH를 7.5로 조정한다 다음, 500ml의 디옥산을 가한다.

수산화나트륨을 가하여 pH를 7.5로 유지하면서 300ml의 디옥산중의 65 g의 디 - 3급 - 부틸 디카보네이트 용액을 15분내에 가한다.

30분 후면, pH는 안정하게 유지된다. 반응 혼합물을 2.5리터의 에테르로 세척한 다음 수층을 2.5리터의 pH 2인 황산 완충액에 붓는다.

pH를 황산수소칼륨 용액을 가해 2로 조정하고 2리터의 에틸아세트아이드로 추출한다. 2번째 추출을 1리터의 에틸아세트아이드로 하고 유기 추출물을 합한다. 합한 유기 추출물을 1리터의 염화나트륨 포화 용액으로 세척하고 유기 용액을 황산마그네슘상에서 건조시킨다. 이를 증발하여 건조시키고 고체 잔사를 1리터의 아세토니트릴에 용해시킨다. 용액을 실온에서 실온에서 15시간 동안 교반한 다음 얼음에서 냉각시키고 고체를 여과하고 이소프로필 에테르로 세척하고 건조시킨다. 중량 : 78 g. 융점 :

228~230℃(분해).

B) 3급 - 부틸 7 - [2 - (2 - 트리틸아미노티아졸 - 4 - 일) - 2 - 메톡시이미노아세트아미도] - 3 - [[4 - (2 - 3급 - 부톡시카르보닐아미노에틸술폰아미도) - 3 - 히드록시벤조일]옥시메틸] - 3 - 세팜 카르복실레이트 신 이성질체

A)에서 제조된 37.5g의 보호된 산 및 15ml의 디이소프로필메틸아민을 200ml의 디메틸포름아미드에 용해시킨다. 혼합물을 0 내지 5℃의 온도로 냉각시키고 60g의 3급 - 부틸 7 - [2 - (2 - 트리틸아미노 티아졸 - 4 - 일) - 2 - 메톡시이미노아세트아미도] - 3 - 요오드메틸 - 3 - 세팜 - 4 - 카르복실레이트, 신 이성질체를 가한다.

반응 혼합물을 0~5℃에서 5시간동안 교반한 다음 2리터의 얼음물에 붓는다. 침전을 여과하고 물로 행군다. 고체를 메틸렌클로라이드에 용해시키고, 용액을 황산 마그네슘상에서 건조시키고 용매를 증 발시켜 건조시킨다. 잔사는 실리카 H(1kg) 컬럼에서 크로마토그래피한다. 불순물은 99.1/0.9vol/vol 의 메틸렌클로라이드와 메탄을 혼합물로 용출하여 제거시키고, 그런다음 예상되는 생성물은 동일 용 매의 98/2vol/vol 혼합물에 의해 수득된다.

용매를 증발시키고 이소프로필에테르로 세척한 후, 30.7g 수득된다.

C) SR 44337

35g의 상기 B)에서 수득된 보호된 생성물을 교반하에서 330ml의 트리플루오로아세트산 및 33ml의 아니솔의 혼합물에 가하고 병육에서 냉각시킨다.

온도를 20℃로 올리고 혼합물을 이 온도에서 한시간동안 교반한다.

그것을 0℃로 냉각된 1.5리터의 이소프로필에테르에 붓는다.

침전을 여과하고 에테르로 세척한 다음 오산화인 상에서 진공하에 건조시킨다.

26.8g의 예상되는 생성물이 수득된다.

이것을 100ml 메탄올에 용해시키고 용액을 1.25 / 의 에테르에 붓는다. 침전을 여과하고 에테르로 세 척하고 진공상태에서 건조시켜 22g의 표제 생성물을 최종적으로 수득한다.

NMR 스펙트럼

1H, 10.7ppm에서(S.b.,NH-SO₂)-1H, 9.6ppm에서 (D,J=8Hz,-NHCO)-1H, 9.5ppm에서(S.b.,-OH)-9H, 7~ 8.2ppm에서(M,3H 방향족 및 2NH₃)-1H, 6.7ppm에서 (S,H 티아졸)-1H, 5.75ppm에서 (D of D,J₁=8 Hz,J₂=4Hz,H₇)-1H, 5.15ppm에서(D,J=4Hz,H₆)-2H, 4.9 및 5.2ppm에서(AB,J_{AB}=14Hz,CH₂OCO)-3H, 3.8ppm에 서 (S,NOCH₃)-6H, 3.1~3.75ppm(M,CH₂NH₂CH₂SO₂CH₂S).

실시에 2

7 - [2 - (2 - 아미노티아졸 - 4 - 일) - 2 - 메톡시이미노아세트아미도] - 3 - [[4 - (2 - 아미노에틸술폰아 미도) - 3 - (히드록시벤조일)옥시메틸] - 3 - 세팜 - 4 - 카르복실산 비스 - 히드로클로라이드, 신 이성질 체.

0.53g의 실시에 1B에서 수득된 보호된 생성물을 60ml의 98% 포름산에 용해시키고 용액을 20℃에서 2시간동안 교반한다. 50ml의 10N 염산 수용액을 가하고 혼합물을 20℃에서 2시간더 교반한다.

반응 혼합물을 500ml의 에틸에테르에 붓는다. 비스 - 히드로클로라이드를 여과하고 에테르로 세척하 고 진공상태에서 건조시킨다.

7g의 예상되는 생성물이 수득된다. 융점 : 145℃(분해).

NMR 스펙트럼

1H, 9.8ppm에서(D,J=8Hz,-NHCO)-6H, 8.2ppm에서(M,2NH₃⁺)-3H, 7.2~7.6ppm(M,H 방향족)-1H, 6.9ppm에 서 (S,H 티아졸)-1H, 5.8ppm에서 (D of D,J₁=8Hz,J₂=4Hz,H₇)-1H, 5.2ppm에서(D,J=4Hz,H₆)-2H, 4.9~ 5.2ppm(AB,J_{AB}=14Hz,CH₂OCO)-3H, 3.9ppm(S,-N-OCH₃)-2H, 3.7ppm에서(M,CH₂-S)-4H, 3.2~3.5ppm(M-CH₂CH₂NH₂).

실시에 3

분자내 염인 7 - [2 - (2 - 이미노티아졸 - 4 - 일) - 2 - 메톡시이미노아세트아미도] - 3 - [[4 - (2 - 아미노 에틸술폰아미도) - 3 - 히드록시벤조일]옥시메틸] - 3 - 세팜 - 4 - 카르복실산, 신 이성질체

실시에 1C에서 수득된 1g의 비스 - 트리플루오로아세테이트를 10ml의 무수 디메틸포름아미드에 용해 시키고, 용액을 5℃로 냉각시킨 다음 2ml의 메탄올중의 0.24g의 디에탄올아민 용액을 가한다. 혼합 물을 5℃에서 15분간 교반한 다음 5℃로 냉각된 100ml의 에테르에 붓는다. 고체를 여과하고 오산화 인 존재하에서 진공상태에서 건조시킨다.

0.800g의 분자내 염이 수득된다.

NMR 스펙트럼

1H, 9.5ppm에서(D,J=8Hz,NHCO)-1H, 7.5~11ppm(S,b.,OH)-3H, 7~7.5ppm(M,H 방향족)-1H, 6.7ppm에서 (S,H 티아졸)-1H, 5.6ppm에서 (D of D,J₁=8Hz,J₂=4Hz,H₇)-1H, 5.05ppm에서(D,J=4Hz,H₆)-2H 4.85ppm 및

5. 15ppm에서(AB, $J_{AB}=14\text{Hz}$, CH_2OCO)-3H, 3.80ppm에서(S, NOCH_3)-2H, 3.6ppm에서(S, CH_2S)-2H, 3.12ppm에서(M, $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}$)-2H, 2.95ppm에서(M- CH_2NH_2).

실시예 4

7 - [2 - (2 - 아미노티아졸 - 4 - 일) - 2 - (2 - 카복시프로프 - 2 - 일옥시이미노)아세트아미도] - 3 - [[4 - (2 - 아미노에틸술폰아미도) - 3 - 히드록시벤조일]옥시메틸] - 3 - 세펩 - 4 - 카복실산

비스 - 트리플루오로아세테이트, 신 이성질체(SR 44338)

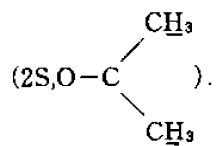
(1) $R_1 = R_2 = \text{CH}_3$; $R_3 = \text{COOH}$; A = OH(3); A = - $\text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ (4)

본 생성물은 3급 - 부틸 7 - [2 - (2 - 트리틸아미노티아졸 - 4 - 일) - 2 - 메톡시이미노아세트아미도] - 3 - 요오도메틸 - 3 - 세펩 - 4 - 카복실레이트, 신 이성질체를 B 과정에서 동등한 양의 3급 - 부틸 7 - [2 - (2 - 트리틸아미노티아졸 - 4 - 일) - 2 - (2 - 3급 - 부톡시카르보닐프로프 - 2 - 일옥시이미노)아세트아미도] - 3 - 요오드메틸 - 3 - 세펩 - 4 - 카복실레이트, 신 이성질체로 대치하여 실시예 1과 동일한 방법으로 제조한다.

생성물 SR 44338은 실시예 1C에서 제시된 탈보호후에 수득된다.

NMR 스펙트럼

1H, 9.4ppm(D, $J=8\text{Hz}$, CONH)-11H, 7~11ppm(M, 3H 방향족, $\text{NHSO}_2, \text{OH}, 2\text{NH}_3$)-1H, 6.7ppm에서 (S, H 티아졸)-1H, 5.8ppm에서 (D of D, $J_1=8\text{Hz}, J_2=4\text{Hz}, H_7$)-1H, 5.2ppm에서(D, $J=4\text{Hz}, H_6$)-2H, 4.9 및 5.25ppm에서(AB, $J_{AB}=14\text{Hz}$, CH_2OCO)-6H, 3.1~3.75ppm(M, $\text{CH}_2\text{NH}_2, \text{CH}_2\text{SO}_2, \text{CH}_2\text{S}$)-6H, 1.4 및 1.42ppm에서



본 발명에 따른 생성물에 대한 약물학적 성질에 대해 연구하였다.

정균활성이 희석방법에 의해 시험관 내에서 확인되었다. 본 연구는 그람 - 양성균주 및 그람 - 음성균주 모두에 대해 수행하였다.

결과는 최소 억제 농도(MIC - $\mu\text{g}/\text{ml}$)로 표시하였다.

실시예에 의해 SR 44337(실시예 1)로 얻어진 결과를 표 1에 모아 정리하였다.

표 1

균 주	SR 44337
스타필로코커스. 아우레우스 스미드(Staph. aureus Smith)	0.25
이.콜라이(Escherichia coli) CI/Col E1 : Tn3	0.06
이.콜라이(Escherichia coli) SOL RL 90	0.5
클레브시엘라 뉴모니아에(Klebsiella pneumoniae) R 30	4
프로테우스 불가리스(Proteus vulgaris) GN 76/C-1	1
프로비덴시아(Providencia) 155	1
슈도모나스 아에루지노사(Pseudomonas aeruginosa) NCTC 8203	2

상기의 결과는 본 발명에 따른 생성물이 광범위한 활성 및 매우 우수한 고유 활성을 갖는다는 것을 나타낸다.

더우기, 본 발명에 따른 생성물의 약물동력학적 작용은 비비(baboon : 원숭이 일종)에 20mg/kg의 용량으로 정맥내주사로 투여한 후 조사하였다.

조사된 생성물의 혈장 농도는 투여후 다양한 시간 경과후에 취한 혈액 시료를 사용하여 미생물학적 분석에 의해 측정한다.

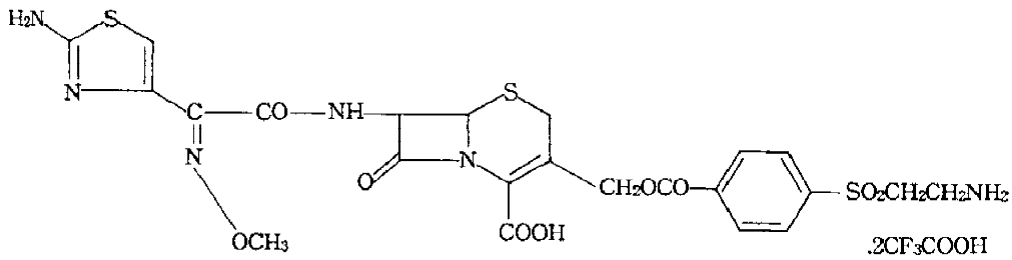
상기의 결과로 혈장 농도의 시간에 대한 함수를 나타내는 곡선을 그릴 수 있으므로, 연구된 화합물의 다른 약물동력학적 변수를 결정할 수 있다.

-배설 반감기($t_{1/2\beta}$)는 $\ln \frac{2}{\beta}$ 의 식에 의해 계산할 수 있으며, 여기서 β 는 배설 기울기를 나타낸다.

-곡선 아래의 면적(AUG)은 사다리꼴 방법으로 측정한다.

또한, 단백 결합은 두가지 표준 시리즈, 즉 비비 혈장에서 수행한 것과 인산염 완충액(pH 7, 0.03 M)에서 수행한 것을 비교하여 얻는다.

실시에 1의 생성물로 얻어진 혈장 농도는 표 2에 모아 정리하였다. 수치들은 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 으로 나타낸다. 비교를 위하여, 본 표에는 유사한 다음 일반식의 생성물로 얻어진 결과도 포함되어 있다.



화합물 A

표 2

시 간(시)	$\mu\text{g}/\text{ml}$	
	SR 44337(실시예 1)	화합물 A
0.08	265.5	232.8
0.16	250.9	212.6
0.25	237.5	189.7
0.33	206.1	170.4
0.5	194.3	124.2
0.75	190.0	120.7
1	182.5	119.8
1.5	163.8	112.4
2	152.7	98.4
3	151.7	72.9
4	146.7	68.7
5	141.1	62.1
6	120.1	54.4
24	39.0	7.7
48	14.4	0.6

실시에 1의 생성물 및 비교물질에 대해 동일한 실험에 따라 측정된 약물동력학적 변수가 하기 표 3에 기록되어 있다.

표 3

변 수	생 성 물	
	SR 44337(실시예 1)	화합물 A
최대 혈장 농도($\mu\text{g}/\text{ml}$)	265.5	232.8
혈장 농도($\mu\text{g}/\text{ml}$)		
24h에서	39.0	7.7
48h에서	14.4	0.6
$t_{1/2}$ (h)	13.9	6.3
AUG $0-\infty$ ($\mu\text{g}/\text{ml} \times \text{h}$)	3316	1210
6h에서 뇨중 배설(%용량)	14	18

표 2 및 3에 나타난 결과들은 본 발명 생성물의 혈장 농도가 매우 높고 오래 지속됨을 보여준다.

참조 생성물 A와 비교해볼때 실시예 1의 화합물에 대한 24 및 48시간에서의 혈장 농도는 각기 5 및 24배 높다. 마찬가지로, 곡선 아래의 면적(AUG)의 면에서도 참조 생성물에 비해 증가량이 2.7배이다.

그러므로 본 발명에 따른 화합물은 매우 가치있는 약물동력학적 변수를 가지므로, 실질적으로 일정 치료효과를 위해 사용되는 활성소의 양 및 요구되는 일일 투여 횟수를 줄일 수 있다.

최종적으로, 본 발명에 따른 생성물은 그 독성이 충분히 낮으므로 치료에 사용될 수 있다.

그러므로 본 발명의 생성물은 인체나 가축의 의약품에서 항생제로 사용될 수 있다. 생성물은 광범위하여 감응성 세균에 의해 야기되는 모든 세균성 질환에 대해 사용될 수 있다.

생성물은 일반적인 경로에 의해(비경구, 경구, 직장) 또는 국소적으로 투여될 수 있다.

약제학적 조성물은 화합물(1)의 한개 이상의 산기 또는 아민기를 염화하여 가용성 형태의 화합물(1)로부터 제조된다.

활성 성분으로서 본 발명에 따른 항생물질을 함유한 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용되는 부형제와 혼합되어 고체 또는 액체일 수 있으며, 예를들어 주사용 제제, 정제, 젤라틴 캡슐, 과립제, 연고제, 크림, 겔 또는 좌제의 형태를 취할 수 있다. 그 용량은 특히 치료해야할 감염의 형태와 정도 및 투여 방법에 따라 넓은 범위내에서 다양할 수 있다.

성인 용량은 가장 빈번하게는 주사로 투여시 1일 0.250g 내지 4g이다.

약제학적 제제의 예로서, 각 앰플당 다음을 함유하는 주사액을 제조할 수 있다.

SR 443371g

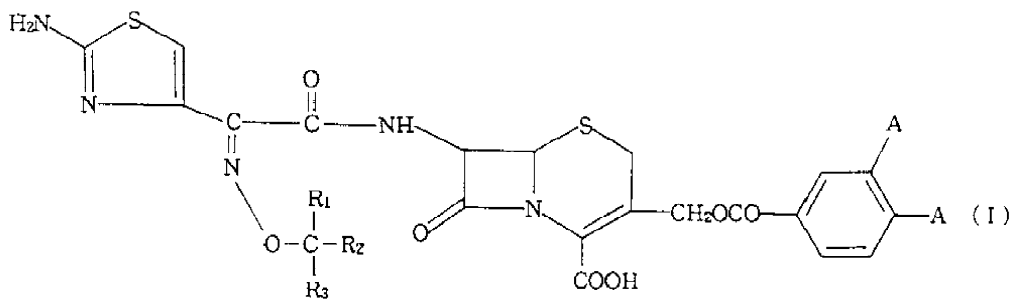
주사제용 물5ml

탄산나트륨(pH=6.3되도록)적당량

(57) 청구의 범위

청구항 1

다음 일반식(1)의 세팔로스포린 유도체 및 분자내 염을 포함하는 약제학적으로 허용되는 그의 염 및 약제학적으로 허용되는 그의 에스테르.



상기 식중, -R₁, R₂ 및 R₃ 각각은 수소원자를 나타내거나, R₁ 및 R₂ 각각은 수소원자 또는 메틸기를 나타내고 R₃는 카르복실기를 나타내거나, 또는 R₁ 및 R₂는 그들이 결합된 탄소원자와 함께 시클로부틸 환을 형성하고 R₃는 카르복실기를 나타내며, -2개의 A기는 서로 다르며, 하나는 아를 나타내고 다른 하나는 -NH-SO₂-Alk-NH₂기(여기서, Alk는 C₂~C₄ 저급알킬렌기이다)를 나타낸다.

청구항 2

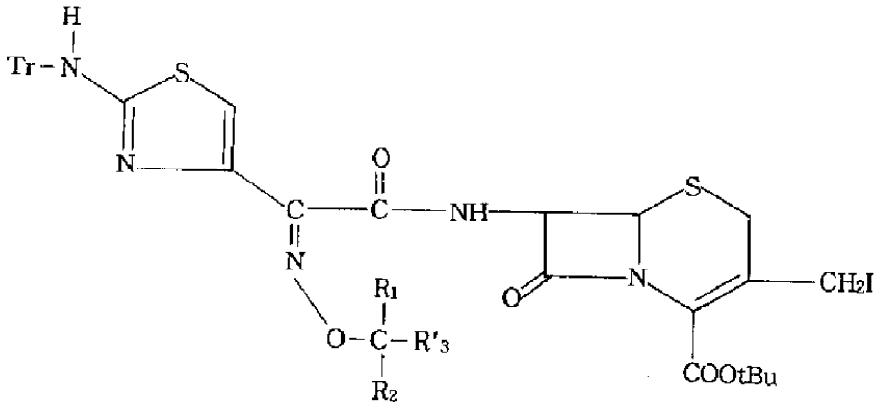
제 1 항에 있어서, 옥심이 신 형태인 일반식(1)의 세팔로스포린 유도체.

청구항 3

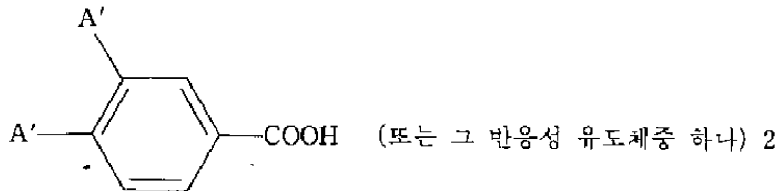
제 2 항에 있어서, 7-[2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-메톡시이미노아세트아미도]-3-[[4-(2-아미노에틸술폰아미도)-3-히드록시벤조일]옥시메틸]-3-세팜-4-카르복실산 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염들 또는 에스테르들중 하나인 세팔로스포린 유도체.

청구항 4

일반식 1의 화합물을 극성 비양성자성 용매의 용액에서 일반식 2의 산과 반응시키고, 아민기 및 카르복실기(들)상에 존재하는 보호기를 강산매질중에서 가수분해하여 제거하고, 분자내에 존재하는 아미노기의 염 형태로, 생성된 화합물(1)을 분리하고, 필요하다면, 상기 염을 분자내 염 또는 아미노기의 또다른 염으로 전환시키고, 필요하다면, 아민염으로부터 상응하는 화합물(1)을 염기의 형태로 분리하고, 필요하다면, 이를 공지된 방법으로 염 또는, 분자내 존재하는 카르복실기의 하나 또는 둘로부터 유도된 에스테르로 전환시키는, 제 1 항에 따른 유도체의 제조방법.



1



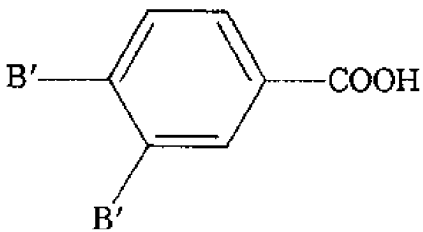
상기 식중 R₁ 및 R₂는 제 1 항에서 정의한 바와 같고, R₃'는 수소 또는 쉽게 화학변화되는 에스테르기를 나타내고, Tr은 아민기의 보호기를 나타내며, 2개의 A'기는 서로 다르며, 그중 하나는 히드록시기를 나타내고 다른 하나는 -NH-SO₂-Alk-NH₂기(여기서, Alk는 제 1 항에서 정의한 바와 같고, 아미노기는 쉽게 화학 변화되는 기에 의해 보호된다)에 상응하는 기를 나타낸다.

청구항 5

활성 성분으로서 제1 내지 3항중 어느 한 항에 따른 일반식(1)의 화합물 하나 이상을 함유하는 약제학적 조성물.

청구항 6

일반식(1) 화합물의 합성에 필요한 중간체로서의 다음 일반식의 신규 생성물.



상기 식중 두개의 B'는 서로 다르며, 그중 하나는 애기를 나타내고 다른 하나는 X-NH-Alk-SO₂-NH-기(여기서, X는 수소 또는 아민기의 보호기를 나타내고, Alk는 C₂~C₄ 저급알킬렌기를 나타낸다)를 나타낸다.