

ATMAA[2-(2-aminothiazole-4-yl)-2-methoxyiminoacetic acid]

Process

- ATMAA 합성과정은 methyl acetoacetate process, ethyl acetoacetate process, chloroacetoacetate process로 분류.
- 현재 ethylacetoacetate process가 주로 적용됨. 중국의 ATMAA 생산은 cephalosporin 생산 통합과 함께 발전을 지속.
- 중국의 ATMAA연구는 1980년대에 대학, 연구기관 등에서 시작했음. Shanghai Pharmaceutical Industrial Research Institute, Hebei Light and Chemical College, Sichuan Natural Gas Research Institute, Tianjin University는 연구를 통해 일부 프로세스를 개선시키기도 했음. 연구가 시작된 지 20여 년이 지난 후 생산기술은 안정된 상태를 보임.
- 현재 중국의 ATMAA 생산은 주로 ethylacetoacetate를 통해서 이루어짐. ATMAA 생산특징은 cyclic compound를 형성하기 전에 액상의 솔루션 반응이 일어난다는 것임. 이로 인해 중간체를 조절하는 것과 정량분석의 어려움이 있음.
- 박막 크로마토그래피 분석이 개발됐지만 생산에 적용하기에는 일부 문제가 남아있음.
- 고압액상분석기술이 개발됨에 따라 ATMAA생산 시 실시간으로 고압액상 크로마토그래피 기술을 사용하여 모니터링이 가능하게 됨.
- 이러한 기술은 원료공급과 반응조건 최적화에 많은 도움을 주고 있으며, 현재 중국의 ATMAA 생산은 고정된 원료 투입비율을 사용하고 있음.
- 생산 프로세스의 브롬화 반응은 비교적 위험한데, 이러한 공정은 ATMAA 제조 코스트를 높이는 원인이 됨. 더구나 브롬은 단지 protecting group으로써만 반응하기 때문에 최종 제품에서는 반응이 나타나지 않아 가격이 더 저렴하고 덜 위험한 액상 chlorine으로 대체가 진행될 것으로 전망.
- 독일의 Hoechst는 ATMAA 제조시 액상 브롬 대신에 chlorine을 사용해 중국에서 특허를 획득했는데, 그 이후에 더 이상 상업적인 개발에 대한 발표는 없었음. ATMAA는 일반적으로 정제 후에 불순물이 존재하지 않지만 cis 및 trans isomer는 각기 다른 반응 조건에서 공존하기 때문에 cis-ATMAA와 trans-ATMAA 생산을 조절하는 방식이 주요한 프로세스(cis-ATMAA만이 치료효과가 있음).
- ATMAA는 일반적으로 내용물에 cis 및 trans isomer와 dimer가 존재함.
- S-2-benzothiazoyl-2-amino-alpha-methoxyimino-4-thiazoleacetate(AE-ester) 생산에서 고가의 triphenyl-phosphine 대신에 저가의 원료로 대체할 수 있는 신프로세스가 한국에서 개발됨. 현재 중국의 생산업체들은 이 프로세스를 연구하고 있는데, 몇몇

업체는 시험 생산하고 있는 상황. 이 프로세스가 중국에서 일단 상업화된다면 AE-ester 가격은 현격하게 하락할 것이며, 또한 ceftriaxone, cefotaxime cefetamet pivoxil 생산도 활력을 얻게 될 것임.

- Hebei University of Science and Technology(HUST)는 1996년에 ATMAA의 합성 프로세스 및 기술분야에서 소기의 성과를 거두었는데, 이 프로세스에서는 추출반응이 nitration 반응 후에 ethyl acetate가 methylene dichloride로 치환. 또한 methylation 반응은 촉매 전달 상태에서 진행됨.

Production

- ATMAA는 주요 의약 중간체로써 제 3세대 cephalosporins나 cefalotin 합성에 사용.
- ATMAA는 ATMAA를 원료로 하는 Cephalosporins는 cefpodoxime, cefodizime, cefuzonam, cefotaxime, anilidothiobiazole cephalosporin(LY-135488), cefterampivoxil, cefixime, ceftriaxone, ceftiolene, cefpirome이 있음.
- 현재 ATMAA를 원료로 하는 cephalosporin 신물질들은 지속적인 개발과 적용을 통해 완벽한 대체 사용이 가능.
- ATMAA는 약품에 대한 면역 박테리아와 조절되지 않는 phthogen에 의한 감염에 대해 효과가 탁월한데, 저독성, 광범위한 스펙트럼, 지속성의 특징 있음.
- ATMAA는 기존의 페니실린보다 10배 정도의 효과를 발휘하기 때문에 수출 전망이 밝고 무한한 시장 잠재성을 가지고 있는 고부가가치 의약 중간체로 평가되고 있음. 현재 ATMAA계의 Cephalosporin 제품들 중 많은 종류가 중국에서 생산되지 않음.
- 중국 10차 5개년 계획의 중점개발 ATMAA 제품

Market

- 중국은 1990년대부터 cephalosporin 제조에 ATMAA를 사용하기 시작. Shanghai No.3 Pharmaceutical Plant, Northeast General Pharmaceutical Plant, Sichuan Antibiotics Research Institute, Sichuan Leshan Changzheng Pharmaceutical Plant는 ATMAA를 원료로 하는 Cephalosporin 개발 연구를 지속해 점차 상업 생산규모를 갖추기 시작.
- ATMAA계 Cephalosporin 1톤을 생산하기 위해서는 ATMAA 2톤이 필요. 중국 및 세계 ATMAA 수요증가로 공급이 부족.

- 중국에서 ATMAA를 생산하는 업체는 소수이고 양적·질적 면에서 아직 매우 낮은 수준. 따라서 중국은 신증설을 통해서 생산능력을 확장할 필요가 있음. 2002년 기준 Cephalosporin에 사용된 ATMAA는 대략 480톤 정도로 2005년에는 800톤에 이를 것으로 전망.
- 더군다나 중국의 의약중간체를 수입하는 해외 기업들의 수입량이 크게 증가하고 있음. 중국의 ATMAA 수출량은 2000년 48톤(AE-ester 전환제품 포함), 2002년에 120톤. 생산기술개선과 가격하락의 영향으로 중국의 ATMAA 수출량은 2005년에 300톤에 이를 것으로 보임.
- 종합해 보면, 2002년 중국의 ATMAA 수요는 600톤이고 2005년에는 1100톤으로 증가할 것으로 전망.
- 최근 중국의 cephalosporin의 빠른 발전으로 ATMAA 개발도 탄력을 받고 있음.
- 중국의 ATMAA 생산능력은 연간 1000톤인데, 많은 기업들이 ATMAA 설비를 건설하고 있거나 계획하고 있음.
- cephalosporin의 탁월한 치료효과와 거대한 시장수요 영향으로 ATMAA는 중국에서 빠른 발전을 보이고 있는데, 많은 기업들이 설비를 건설하거나 계획하고 있음.
- 2000년 중국의 ATMAA 생산량은 400톤으로, 주요 생산업체는 Zhejiang Yongning Pharmaceutical Plant, Zhejiang Hengdian Yong'an-Debang, Hebei Jintong Pharmaceutical and Chemical, Linhai Xinxing Chemical Plant, Shandong Zibo Jincheng, Liaoning Fushun Meiqiang Chemical Plant, Sichuan Natural Gas Research Institute, Shijiazhuang Chengye Chemical Plant.
- 이러한 생산업체들의 대부분 생산제품은 AE-ester제조에 사용되고 AE-ester는 cephalosporin 제조에 사용되며 일부는 수출하고 있음.
- 최근 Shandong Feicheng Xinyuan Chemical Raw Material은 연산 200톤 규모 설비를 가동함.

Price

- 1995년 이전까지 중국의 ATMAA 공급은 주로 수입에 의존하고 있었는데, 가격은 톤당 28만 RMB였음. 1997년에 중국에 ATMAA 설비가 하나, 둘 가동되기 시작.
- 가격은 1997년말에 25만 RMB까지 하락. 1997년에는 시장가격이 21만5000에서 17만RMB까지 하락.