

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁵
C07D 501/34
C07D 501/46

(45) 공고일자 1993년08월20일
(11) 공고번호 특1993-0007814

(21) 출원번호	특1986-0009808	(65) 공개번호	특1987-0004989
(22) 출원일자	1986년11월20일	(43) 공개일자	1987년06월04일
(30) 우선권주장	P 35 41 095.7 1985년11월21일 독일(DE)		
(71) 출원인	바이엘 아크티엔게젤샤프트 비르트, 데너 독일연방공화국 바이엘베르크 데 5090 레버쿠젠		
(72) 발명자	미카엘 보베르그 독일연방공화국 데 5600 부페르탈 1 운테레 베르거하이데 47 롤프 안게르바우어 독일연방공화국 데 5600 부페르탈 1 스테른 탈러베그 29 칼-게오르그 메츠거 독일연방공화국 데 5600 부페르탈 1 팔케스트라세 75 한스-요아힘 자일러 독일연방공화국 데 5620 펠베르트 15 엘베커스트라세 46		
(74) 대리인	장수길, 김성택		

심사관 : 이병현 (책자공보 제3378호)

(54) 세팔로스포린 유도체의 제조방법

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

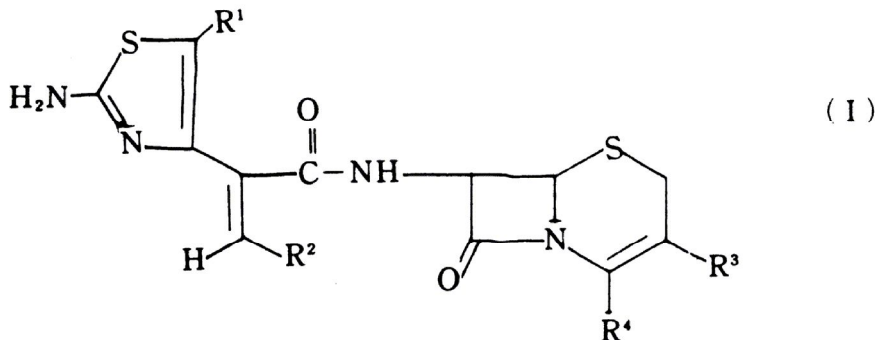
세팔로스포린 유도체의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 항균제로 유용한 신규의 세팔로스포린 유도체를 제조하는 방법에 관한 것이다.

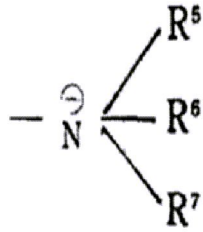
아실 측쇄로서 비치환된 아미노티아졸릴 라디칼을 함유하는 세팔로스포린은 유럽 특허원 제49,448호부터 공지되어 있다.

본 발명은 다음 일반식 (I)의 신규한 세팔로스포린 유도체 및 그의 염에 관한 것이다.



상기 식에서, R¹은 알킬, 알케닐, 알콕시, 알킬티오, 할로겐, 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로메톡시를 나타내고, R²는 수소를 나타내거나, 알케닐을 나타내거나 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 알콕시, 카복실, 알콕시카보닐 또는 할로겐을 나타내거나, 일반식 -S(O)_n-B-A의 기를 나타내며, 여기에서 n은 0, 1 또는 2를 나타내고, B는 직접 결합, 산소 또는 -N-X기를 나타내며, A 및 X는 각각 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릴을 나타내거나 또는 서로 함께 임의로 치환된 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환을 형성하고, R³은 수소, 알

킬, 알케닐, 알콕시, 알킬티오 또는 할로겐을 나타내거나, 일반식 $-CH_2-Y$ 의 기를 나타내며, 여기에서 Y는 하이드록실, 포르밀옥시, 알카노일옥시 또는 아미노카보닐옥시를 나타내거나, 임의로 치환된 헤테로사이클릴티오를 나타내거나 또는, 질소를 함유하며 질소를 통해 결합되고 양으로 하전되며 질소원자를 총 3개까지 함유하고, 추가로 2개까지의 환이 더 융합될 수 있으며, 임의로 치환될 수 있는 6원 환을 나타내거나 또는.



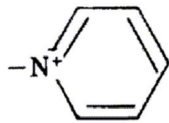
일반식

[여기에서, R^5, R^6 및 R^7 은 동일하거나 상이할 수 있으며 치환 또는 비치환된 알킬 라디칼 또는, 모노- 또는 비사이클릭의 임의로 치환된 카보- 또는 헤테로사이클릭 환을 나타내며, R^6 및 R^7 이 질소원자와 함께 포화되거나 불포화될 수 있으며 추가의 헤테로 원자로서 산소, 황 및(또는) 질소를 함유할 수 있는 임의로 치환된 모노- 또는 폴리사이클릭 환을 형성한다]의 기를 나타내며, R^4 는, R^3 의 의미에 따라, COO- 또는 COOH를 나타낸다.

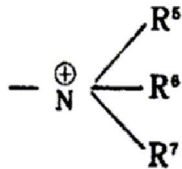
일반식 (1)의 화합물은 유리산, 에스테르, 분자내염 또는, 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘, 알루미늄 및 암모늄염 및, 예컨대 디- 및 트리- 저급 알킬아민, 프로카인, 디벤질아민, N,N'-디벤질 알킬렌디아민, N-벤질- β -페닐에틸아민, N-메틸- 및 N-에틸모르폴린, 1-에판아민, 데하이드로아비에틸아민, N,N'-비스-데하이드로아비에틸 에틸렌디아민, N-저급 알킬피페리딘 등의 아민 및, 페니실린 및 세팔로스포린의 염을 형성하는데 사용될 수 있는 기타 아민등으로 치환된 비독성 암모늄염과 같은 산 카복실기의 제약학적 허용되는 비독성 염의 형태로 있을 수 있다.

각각의 경우에 알킬의 정의는 탄소원자 18개까지, 바람직하게는 탄소원자 10개까지, 특히 탄소원자 6개까지를 함유하는 임의로 치환된 직쇄 또는 분지쇄 라디칼을 포함하며, 또한 이들 라디칼은 카보사이클릭이 될 수도 있다.

바람직한 화합물은, R^1, R^2 및 R^4 가 상기 언급한 의미를 가지며, R^3 이 수소, 알킬, 알케닐, 알콕시, 알킬티오 또는 할로겐을 나타내거나, 일반식 $-CH_2-Y$ 의 기를 나타내며, 여기에서 Y는 하이드록실, 포르밀옥시, 알카노일옥시 또는 아미노카보닐옥시를 나타내거나, 임의로 치환된 헤테로사이클릴티오를 나타내거나,



나, 피리디늄 라디칼() [이는 동일하거나 상이한 치환체에 의해 임의로 일치환 또는 다치환될 수 있으며, 이 라디칼 상에는, 각각의 환에 2개 이하의 헤테로 원자 및 2개 이하의 이중결합을 함유할 수 있으며 또한 방향족 또는 헤테로방향족일 수 있는 임의로 치환된 3 내지 7원 환 1 또는 2개가



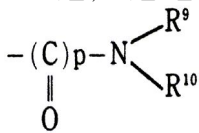
융합될 수 있다]을 나타내거나, 일반식

상이하하며, 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 라디칼 또는 임의로 치환된 3 내지 7원 환을 나타내거나, R^5 는 상기 의미를 가지며, R^6 및 R^7 은 질소원자와 함께, 포화 또는 불포화될 수 있으며 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 또는 다치환, 바람직하게는 일-, 이- 또는 삼치환될 수 있고, 하나 또는 두개의 헤테로 원자로서 산소, 질소 및(또는) 황을 추가로 함유할 수 있는 3 내지 7원 환을 형성한다]을 나타내는 화합물이다.

R^1 이 알킬, 알콕시 또는 알킬티오를 나타내는 경우, 이로서는 제각기 탄소원자 약 6개까지를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 저급 알킬, 저급 알콕시 또는 저급 알킬티오가 바람직하다.

R^2 가 알킬 라디칼을 나타내는 경우, 이로서는 탄소원자 18개까지, 바람직하게는 탄소원자 12개까지, 특히 바람직하게는 탄소원자 6개까지를 함유하는 임의로 치환된 직쇄 또는 분지쇄 라디칼이 좋다. 본 명세서에서 이러한 정의의 알킬은 또한 카보사이클릭 라디칼도 포함한다.

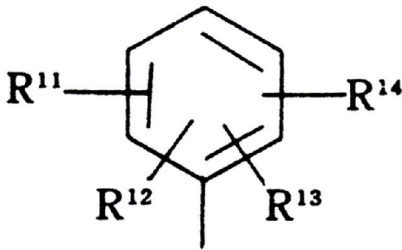
알킬 라디칼 R^2 가 치환되는 경우에, 이는 할로겐, 하이드록실, 저급 알콕시, 옥소, 티오, 니트로, 시아노, 카복실, 저급 알콕시카보닐, 아미노카보닐옥시, 설폰, 아릴, 저급 알카노일옥시, 일반식 $S(O)_m-R^8$ 또는



는 (여기에서, m은 0, 1 또는 2를 나타내며, p는 0 또는 1을 나타내고, R^8 은 저급 알킬

또는 페닐을 나타내며, R⁹ 및 R¹⁰은 각각 독립적으로 수소를 나타내거나, 함께 또는 각각으로 저급 알킬 또는 저급 알카노일을 나타낸다)의 라디칼로 이루어지는 군으로부터 선택된 1개 또는 2개의 적합한 치환체로 치환되는 것이 바람직하다.

R²가 아릴 라디칼을 나타내는 경우, 이로서는 다음 일반식의 라디칼이 바람직하다.



상기식에서, R¹¹, R¹², R¹³ 및 R¹⁴는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 임의로 치환된 저급 알킬, 페닐, 저급 알카노일, 아미노, 저급 알킬아미노, 디-저급 알킬아미노, 저급 알카노일아미노, 니트로, 시아노, 저급 알콕시, 저급 알킬티오, 카복실, 저급 알콕시카보닐, 아미노카보닐옥시, 설포 또는 페닐설포닐 또는 저급 알킬설포닐을 나타낸다.

R²가 헤테로사이클릭 라디칼을 나타내는 경우, 이는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 동일하거나 상이한 헤테로 원자 1 내지 4개를 함유하는 5 또는 6원 환인 것이 바람직하다. 여기에서 특히 바람직한 라디칼은 피리딘, 피리미딘, 피라진, 피리다진, 푸란, 티오펜, 이속사졸, 티아졸, 티아디아졸, 트리아졸 또는 퀴놀린 라디칼이다.

R²에서 헤테로사이클릭 라디칼상의 바람직한 치환체는 저급 알킬, 페닐, 할로겐, 저급 알카노일, 저급 알콕시, 저급 알킬티오, 니트로, 시아노, 아미노, 저급 알킬아미노, 카복실, 저급 알콕시카보닐, 아미노카보닐옥시, 설포, 페닐설포닐 및 저급 알킬설포닐이다.

R²가 알콕시 또는 알콕시카보닐을 나타내는 경우, 이로서는 탄소수 약 8이하의 저급 알콕시 또는 탄소수 약 8이하의 저급 알콕시카보닐이 바람직하다.

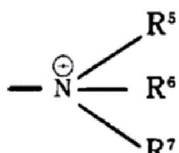
R²가 일반식 -S(O)_n-B-A의 기를 나타내는 경우에, n은 0, 1 또는 2를 나타내는 것이 바람직하고, B는 산소, 직접 결합 또는 -NX-기를 나타내는 것이 바람직하며, A 및 X는 각각 독립적으로 수소, 상기 언급한 의미를 갖는 알킬, 아릴 또는 헤테로사이클릴을 나타내거나 또는 A 및 X가 함께 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린 및 티오모르폴린으로 이루어진 군으로부터 선택된 임의로 치환된 5 또는 6원 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환을 형성하는 것이 바람직하다.

R³이 알킬, 알케닐, 알콕시 또는 알킬티오를 나타내는 경우, 이는 각 경우에 제각기 탄소원자를 8개 이하로 갖는 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알콕시 또는 저급 알킬티오이며, 여기에서 알킬 및 알케닐 라디칼은 직쇄 또는 분지쇄일 수 있다.

R³이 -CH₂-Y 기를 나타내며 Y가 임의로 치환된 헤테로사이클릴티오를 나타내는 경우, Y는 황원자를 통해 결합된 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 트리아진은 또는 테트라졸릴을 나타내는 것이 바람직하고, 이들 기는 제각기 알킬 라디칼에 탄소원자 8개까지를 함유하는 저급 알킬, 카복시-저급 알킬, 설포-저급 알킬, 카바모일-저급 알킬, 설포아미도-저급 알킬, 하이드록시-저급 알킬, 디메틸아미노-저급 알킬 또는 디에틸아미노-저급 알킬로될 수 있다.

R³에서 Y가 질소를 함유하며 질소를 통해 결합되고 양으로 하전된 환을 나타내는 경우, 이로서는 예를 들면 C₁-C₄ 알킬 ; 할로겐 ; 카바모일 ; N-C₁-C₄-알킬카보모일 ; 특히 하이드록시메틸, 하이드록시메틸, 하이드록시프로필, 하이드록시이소프로필, 하이드록시부틸, 하이드록시-sec-부틸 또는 하이드록시-tert-부틸과 같은 하이드록시-C₁-C₄-알킬(여기에서, 알킬 라디칼은 또한 하이드록실기를 2개 또는 3개 함유할 수 있다) ; 특히 카복시메틸 및 카복시에틸과 같은 카복시-C₁-C₄-알킬 ; 특히 메톡시카보닐메틸, 에톡시카보닐메틸 또는 메톡시카보닐에틸과 같은 C₁-C₄-알콕시카보닐-C₁-C₄ ; 특히 포르밀에틸과 같은 포르밀-C₁-C₄-알킬 ; 특히 메틸카보닐메틸, 에틸카보닐메틸, 메틸카보닐에틸 및 에틸카보닐에틸과 같은 C₁-C₄-알킬카보닐-C₁-C₄-알킬(여기에서, 이들 중의 두개의 알킬기는 하이드록실에 의해 더 치환될 수도 있으며 카보닐기는 케달화된 형태일 수도 있다) ; 특히 카바모일메틸 및 카바모일에틸과 같이 카바모일에 의해 치환된 C₁-C₄-알킬(이는 또한, 특히 N-하이드록시-카바모일에틸과 같이, 질소상에서 하이드록실에 의해 더 치환될 수도 있다) ; 특히 설포에틸 또는 1-하이드록시-1-설포에틸과 같은 설포-C₁-C₄-알킬 ; 특히, 메톡시메틸, 에톡시메틸, 프로폭시메틸, 이소프로폭시메틸, 메톡시에틸, 에톡시에틸, 메톡시프로필 및 메톡시이소프로필과 같은 C₁-C₄-알콕시-C₁-C₄-알킬(이는, 특히 하이드록시메톡시메틸 및 하이드록시에톡시메틸과 같이, 하이드록실에 의해서도 치환될 수 있다) ; 특히 메틸티오메틸, 에틸티오메틸, 메틸티오에틸 및 에틸티오에틸과 같은 C₁-C₄-알킬티오-C₁-C₄ ; 특히 메틸설포닐메틸, 에틸설포닐메틸, 메틸설포닐에틸 및 에틸설포닐에틸과 같은 C₁-C₄-알킬설포닐-C₁-C₄-알킬 ; 특히 알릴티오메틸과 같은 C₃-알케닐티오-C₁-C₄-알킬 ; 특히 알릴설포닐메틸과 같은 C₃-알케닐설포닐-C₁-C₄-알킬 ; 특히 시아노메틸 또는 시아노 에틸과 같

은 시아노-C₁-C₃-알킬 ; 특히 에폭시에틸 또는 에폭시프로필과 같은 에폭시-C₁-C₃-알킬 ; 트리플루오로메틸, 하이드록시이미노메틸 ; 또는 특히 메톡시이미노메틸과 같은 C₁-C₃-알킬옥시이미노메틸 ; 특히 알릴, 2-메틸알릴 및 부텐-3-일과 같은 C₃-C₄-알케닐(이는 또한 하이드록시알릴 및 하이드록시부텐일과 같이, 하이드록실에 의해서도 치환될 수 있다) ; 특히, 프로파길과 같은 C₃-알키닐 ; 특히 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 또는 사이클로펜틸메틸과 같은 C₃-C₆-사이클로알킬 또는 C₃-C₆-사이클로알킬-메틸(여기에서, 환은, 예를 들면 특히 1-하이드록시-1-사이클로펜틸 및 1-하이드록시-1-사이클로헥실과 같이 하이드록실에 의해 또는, 할로겐, 바람직하게는 염소에 의해 또는, 카복실, C₁-C₄-알콕시카보닐 또는 시아노에 의해 치환될 수도 있다) ; 특히 사이클로펜텐-1-일 또는 사이클로헥센-1-일과 같은 C₅-C₆-사이클로알케닐 ; 특히 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 이소부톡시 또는 tert-부톡시, 바람직하게는 메톡시와 같은 C₁-C₄-알콕시(여기에서, 이들 알콕시기는, 예를 들면 특히 카복시메톡시 또는 메톡시카보닐메톡시와 같이, 하이드록시, 카복실 또는 C₁-C₄-알콕시카보닐에 의해서도 치환될 수 있다) ; 특히 에폭시에톡시 또는 에폭시프로폭시와 같은 에폭시-C₂-C₃-알콕시 ; 특히 알릴옥시와 같은 C₃-알케닐옥시 ; 특히 프로파길옥시와 같은 C₃-알키닐옥시 ; 페녹시와 같은 아릴옥시 ; 아미노 : 특히 에틸아미노와 같은 C₁-C₅-알킬아미노 ; 특히 디메틸아미노 또는 디에틸아미노와 같은 C₁-C₅-디알킬아미노 ; 특히 메톡시카보닐아미노 또는 에톡시카보닐아미노와 같은 C₁-C₄-알콕시카보닐아미노 ; 특히 메틸카보닐아미노와 같은 C₁-C₄-알킬카보닐아미노 ; 특히 N-메틸카바모일아미노 또는 N,N-디에틸카바모일아미노와 같은 N-C₁-C₄-알킬- 또는 디알킬카바모일아미노 ; 특히 메틸- 또는 에틸설포닐 아미노와 같은 C₁-C₄-알킬설포닐아미노 ; 시아노 ; 하이드록실, 특히 3-하이드록시 ; 특히 메틸티오, 에틸티오, 프로필티오 또는 이소프로필티오와 같은 C₁-C₄-알킬티오(이는 또한, 특히 하이드록시에틸티오와 같이, 하이드록실에 의해서도 치환될 수 있다) ; 특히 메틸설피닐, 에틸설피닐, 프로필설피닐 또는 이소프로필설피닐과 같은 C₁-C₄-알킬설피닐(이는 또한, 특히 하이드록시에틸설피닐과 같이, 하이드록실에 의해서도 치환될 수 있다) ; 메틸-, 에틸-, 프로필- 또는 이소프로필설포닐과 같은 C₁-C₄-알킬설포닐(이는 또한 특히 하이드록시에틸설포닐과 같이, 하이드록실에 의해서도 치환될 수 있다) ; 카복시메틸티오 또는, C₁-C₄-알콕시카보닐메틸티오, 특히 메톡시카보닐메틸티오 ; 카복시메틸설피닐 또는 -설포닐 및, C₁-C₄-알콕시카보닐메틸설피닐 또는 -설포닐, 특히 메톡시카보닐메틸설피닐 또는 -설포닐 ; 알릴티오 또는 프로펜-1-일-티오와 같은 3-알케닐티오 ; 알릴설피닐 및 프로펜-1-일-설피닐과 같은 C₃-알케닐설피닐 ; 알릴설포닐 또는 프로펜-1-일-설포닐과 같은 C₃-알케닐설포닐 ; 페닐 또는 벤질(이는 또한, 예를 들면 4-클로로벤질과 같이 할로겐, 특히 염소에 의해서도 치환될 수 있다) ; 2'-티에닐 또는 3'-티에닐 ; 포르밀 또는, 예를 들면 1,3-디옥솔란-2-일과 같은 케탈화된 포르밀 ; C₁-C₄-알킬카보닐, 특히 아세틸 또는 프로피오닐, 바람직하게는 아세틸, (이는 또한, 하이드록실에 의해서도 치환될 수 있으며, 예를 들면 2-메틸-1,3-디옥솔란-2-일과 같은 케탈화된 형태일 수 도있다) ; 벤조일 ; C₁-C₄-알킬카보닐아미노, 특히 아세틸아미노 또는 프로피오닐아미노 ; 포르밀아미노 ; 카복실 또는 C₁-C₄-알콕시카보닐, 특히 메톡시카보닐 또는 에톡시카보닐에 의해 임의로 일치환 또는 다치환, 바람직하게는 일-, 이- 또는 삼치환, 특히 일- 또는 이치환된 피리디늄 라디칼이 바람직하며, 이 라디칼상에는 산소, 질소 및 황으로 이루어진 군으로부터 바람직하게 선택된 1개 또는 2개의 헤테로 원자 및 2개 이하의 이중결합을 함유할 수 있으며 또한 방향족 또는 헤테로 방향족일 수 있는 임의로 치환된 5 또는 6원 환이 융합될 수 있다. 융합될 수 있는 환은 특히 다음과 같은 환계이다 :



Y가 R⁵ 및(또는) R⁶ 및(또는) R⁷이 치환된 알킬 라디칼을 나타내는 경우, 이는 하이드록실, 카복실, 저급 알콕시카보닐, 아미노카보닐, 저급 알킬아미노카보닐, 포르밀 및 저급 알카노일(여기에서 그의 카보닐기는 또한 케탈화된 형태일 수 있다), 옥소, 티오, 설포, 시아노, 니트로, 아미노, 할로겐, 저급 알킬아미노, 디-저급 알킬아미노, 저급 알카노일아미노, 아미노카보닐 아미노, 저급 알킬설포닐, 페닐, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 또는 두 개의 치환체에 의해 바람직하게 치환될 수 있다.

R⁵ 및(또는) R⁶ 및(또는)R⁷이 포화 또는 불포화되고 임의로 치환된 3 내지 7원 환을 나타내는 경우에, 이

로서는 산소, 질소 및(또는) 황일 수 있는 헤테로 원자를 3개까지, 바람직하게는 1 또는 2개 함유할 수 있는 카보- 또는 헤테로사이클릭 환이 바람직하다.

환이 치환되는 경우, 이는 저급 알킬, 하이드록실, 하이드록시-저급 알킬, 카복실, 저급 알콕시카보닐, 포르밀 및 저급 알카노일(여기에서 그의 카보닐기는 또한 케탈화된 형태일 수 있다), 카바모일, 설포, 시아노, 니트로, 아미노, 할로겐, 저급 알킬아미노, 디-저급 알킬아미노, 저급 알카노일아미노, 저급 알콕시, 저급 알킬티오, 저급 알킬설피닐, 저급 알킬설포닐, 페닐, 헤테로사이클릭 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 또는 두개의 치환체에 의해 바람직하게 치환된다.

R⁶ 및 R⁷이 질소원자와 함께 임의로 치환된 헤테로사이클릭 환을 형성하는 경우, 이로서는 1 또는 2개의 이중결합 및 산소, 질소 또는 황일 수 있는 헤테로 원자를 추가로 2개까지 함유할 수 있는 3 내지 7원 환인 것이 바람직하며, 이 환상에 추가로 5 또는 6원 환이 융합될 수 있다.

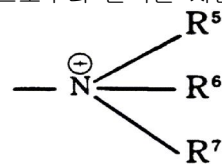
R⁶ 및 R⁷과 질소원자가 함께 하여 형성된 헤테로사이클릭 환이 치환되는 경우, 이는 저급 알킬, 하이드록실, 하이드록시-저급 알킬, 카복실, 저급 알콕시카보닐, 포르밀 및 저급 알카노일(여기에서 그의 카보닐기는 케탈화된 형태일 수 있다), 설파모일, 카바모일, 설포, 시아노, 니트로, 아미노, 할로겐, 저급 알킬아미노, 디-저급 알킬아미노, 저급 알카노일아미노, 저급 알콕시, 저급 알킬티오, 저급 알킬설피닐, 저급 알킬설포닐, 아릴, 헤테로 아릴 및 헤테로사이클릭으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 또는 두개의 치환체에 의해 바람직하게 치환된다.

본 명세서에서 아릴의 의미는 R²에 대한 설명에서 이미 언급하였다.

본 명세서에서 헤테로사이클릭 및 헤테로아릴 라디칼은 피리달, 피리미달, 피리다지닐, 피라지닐, 티에닐, 푸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 피페라지닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 이미다졸릴 또는 퀴놀릴을 바람직하게 나타낸다.

본 명세서에서 할로겐은 불소, 염소 또는 브롬을 바람직하게 나타낸다.

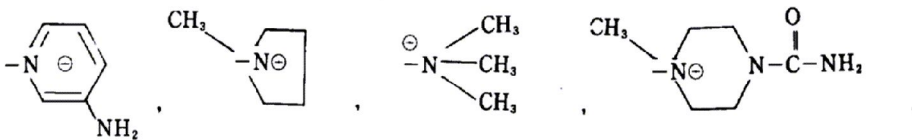
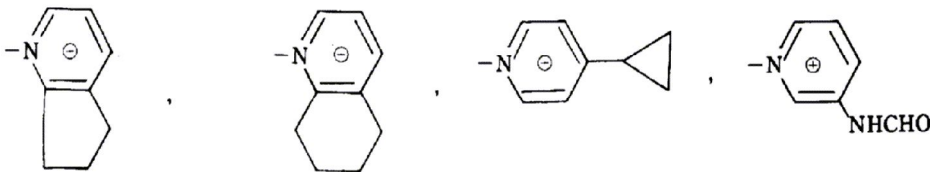
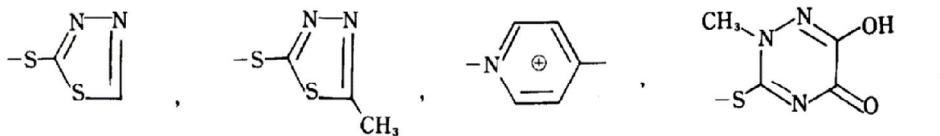
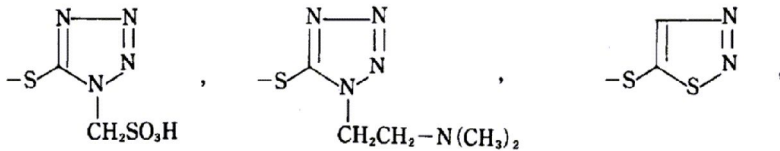
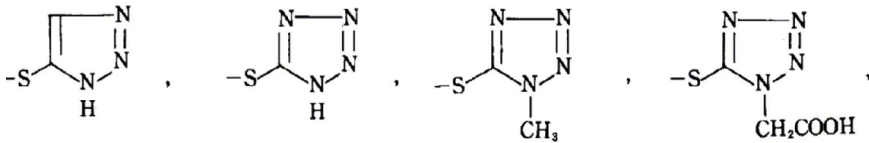
일반식(1)의 특히 바람직한 화합물은, R¹이 C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-알콕시, 불소, 염소, 브롬 또는 트리플루오로메틸을 나타내고, R²가 하이드록실, 불소, 염소, 카복실, C₁-C₄-알콕시카보닐, C₁-C₄-알킬설포닐 또는 카바모일옥시에 의해 임의로 치환된 C₁-C₄-알킬을 나타내거나, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실을 나타내거나, 불소, 염소, C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-알콕시, C₁-C₄-알킬티오, 카복시, C₁-C₄-알콕시카보닐, 디-C₁-C₄-알킬아미노, 시아노, 니트로 또는 설포에 의해 임의로 치환된 페닐을 나타내거나, C₁-C₄-알킬, 불소, 염소, 아미노, 디-C₁-C₄-알킬아미노 또는 아세틸아미노에 의해 임의로 치환된 피리달, 티에닐, 피리미달, 티아졸릴, 디아졸릴 또는 티아디아졸릴을 나타내거나, C₁-C₄-알콕시, 카복실, C₁-C₄-알콕시카보닐, 불소, 염소, C₁-C₄-알킬설포닐 또는 페닐설포닐을 나타내고, R³이 수소, C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-알콕시, C₂-C₄-알케닐, C₁-C₄-알킬티오, 불소, 염소 또는 브롬을 나타내거나, 일반식 -CH₂-Y기를 나타내며, 여기에서 Y는 하이드록실, 포르밀옥시, 아세틸옥시, 메톡시 또는 아미노 카보닐옥시를 나타내거나, 메틸, 카복시메틸, 설포메틸, 디메틸 아미노에틸 또는 설파모일에틸에 의해 임의로 치환된 트리아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아진은 또는 테트라졸릴을 나타내거나, 사이클로펜텐노, 사이클로헥세노 및 벤조로 이루어진 군으로부터 선택된 5 또는 6원 환이 임의로 융합되어 있고, 불소, 염소, 메틸, 에틸, 카바모일, 하이드록시메틸, 하이드록시메틸, 하이드록시프로필, 카복시메틸, 카복시메틸, 메톡시카보닐메틸, 에톡시카보닐메틸, 메톡시카보닐에틸, 포르밀에틸, 포르밀에틸, 메틸카보닐메틸, 카바모일에틸, 카바모일에틸, 설포메틸, 설포에틸, 메톡시메틸, 에톡시메틸, 메톡시에틸, 메틸티오메틸, 메틸설피닐메틸, 메틸설피닐에틸, 메틸설포닐메틸, 메틸설포닐에틸, 알릴옥시메틸, 시아노메틸, 시아노에틸, 트리플루오로메틸, 알릴, 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로펜틸메틸, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 카복시메톡시, 알릴옥시, 페녹시, 아미노, 메틸아미노, 에틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 메톡시카보닐아니노, 아세틸아미노, 메틸설포닐아미노, 시아노, 하이드록시, 메틸티오, 메틸설피닐, 메틸설포닐, 에틸설포닐, 프로필설포닐, 페닐, 벤질, 클로로벤질, 클로로페닐, 포르밀, 아세틸, 포르밀아미노, 카복시, 메톡시카보닐 및 에톡시카보닐로 이루어진 군으로부터 선택된 치환체에 의해 임의로 일치



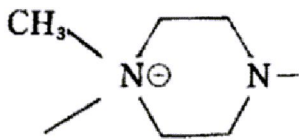
환 또는 다치환 되는 피리디늄 라디칼을 나타내거나, 일반식(1)에서 R⁵, R⁶ 및 R⁷은 동일하거나 상이하며, 특히 메틸, 에틸, 프로필, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로펜틸메틸과 같은 C₁-C₆-알킬 라디칼을 나타내거나, 특히 하이드록시메틸, 하이드록시메틸, 하이드록시프로필, 아미노메틸, 아미노에틸, 하이드록시카보닐메틸, 하이드록시카보닐에틸, 시아노메틸, 니트로메틸, 니트로에틸, 메톡시메틸, 메톡시카보닐메틸 또는 트리플루오로메틸과 같은 치환된 C₁-C₆-알킬 라디칼을 나타내거나, R⁵는 상기 의미를 가지며, R⁶ 및 R⁷은 질소원자와 함께, 헤테로 원자를 추가로 함유할 수 있으며 추가의 환이 융합될 수 있는 5 또는 6원 헤테로사이클릭 환, 예를들면 특히 피롤리디늄, 피페라지늄, 피페리디늄, 모르폴리늄, 피롤리늄, 피라졸리디늄, 인돌리늄, 이소인돌리늄, 옥사졸리디늄, 티아졸리디늄 또는 티오모르폴리늄을 형성하며, 이 환은 예를들면 하이드록실, 카복실, 시아노, 니트로, 아미노, 할로겐, 알콕시 또는, 특히 포르밀 또는 메틸- 또는 에틸카보닐과 같은 C₁-C₆-알킬카보닐로 재차 치환될 수 있는 C₁-C₄-알킬, 특히 메틸, 에틸 또는 프로필에 의해서, 또는 카바모일, 설포, 시아노, 니트로 또는, 특히 불소 및 염소와 같은 할로겐, 아미노, 특히 메틸아미노, 디

메틸아미노 또는 디에틸아미노와 같은 C₁-C₆-알킬 또는 디알킬아미노, 특히 메틸카보닐아미노 또는 에틸 카보닐아미노와 같은 C₁-C₆-알킬카보닐 아미노, 특히 메톡시와 같은 C₁-C₆-알콕시, 특히 메틸티오와 같은 C₁-C₆-알킬티오, 특히 메틸설피닐과 같은 C₁-C₆-알킬설피닐 또는, 특히 메틸- 또는 에틸설포닐과 같은 C₁-C₆-알킬설포닐에 의해서 또는 치환될 수도 있는 아릴, 예를들면 특히 페닐 또는 나트릴에 의해서 또는 치환될 수도 있는 헤테릴, 예를들면 피리딜에 의해 임의로 치환될 수 있고, R⁴는 R³의 의미에 따라 COOH 또는 COO⁻를 나타내는 화합물 및 그의 염이다.

특히 바람직한 일반식 (I)의 화합물은 R¹이 메틸, 불소, 염소 또는 트리플루오로메틸을 나타내고, R²가 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 트리플루오로메틸, 카복시메틸, 메톡시카보닐메틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실을 나타내거나, 페닐, 클로로페닐 또는 카복시페닐을 나타내거나, 피리딜 또는 마미노티아졸릴을 나타내거나, 카복실을 나타내거나, 메톡시, 에톡시, 메틸티오, 메틸설포닐, 에틸설포닐, 페닐설포닐, 불소, 또는 염소를 나타내고, R³이 수소, 염소, 불소, 메틸, 메톡시, 메틸티오, 트리플루오로메틸 또는 비닐을 나타내거나, 일반식 -CH₂-Y의 기를 나타내며, 여기에서 Y는 메톡시, 메틸카보닐옥시, 카바모일옥시 또는 구조식,



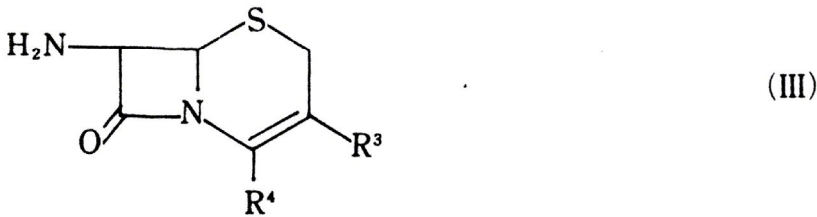
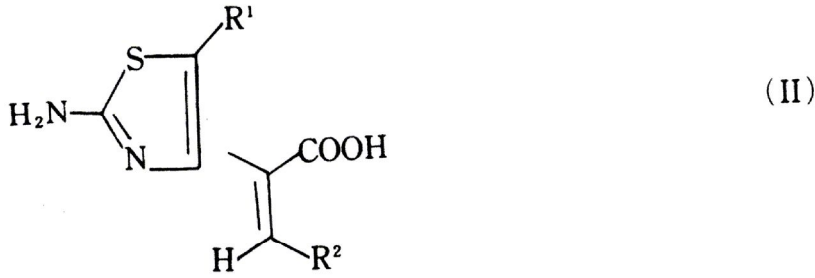
또는



CH₂CH₂CH₂OH의 라디칼을 나타내고, R⁴가 COOH 또는 COO⁻를 나타내는 화합물 및 그의 염이다.

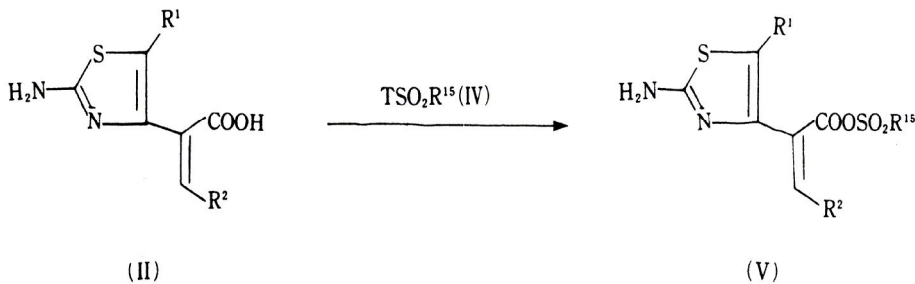
일반식 (I)의 화합물은 아미노기가 보호 또는 비보호될 수 있는 일반식 (II)의 화합물을, 예를들면 에틸 글로로포르메이트 또는 메탄설포닐 클로라이드를 사용한 혼합 무수물로 전환시켜 카복실기를 활성화시키거나, 또는 산 할라이드로 전환시키거나 또는, 예를들면 N-하이드록시벤조트리아졸 또는 디사이클로헥실

카보디이미드를 사용하여 활성화된 에스테르로 전환시킨 후에, 일반식(III)의 화합물과 반응시키고, 경우에 따라 보호기를 분해 제거하여, 목적하는 염을 제조하거나 또는 염으로부터 유리산을 제조하는 방법에 의해 수득된다.



식 중, R¹, R², R³ 및 R⁴는 상기 언급한 의미를 갖는다.

세팔로스포린 또는 페니실린 화학분야에서 공지된 다수의 방법이 카복실산(II)를 일반식(III)의 β-락탐에 커플링시키는데 사용될 수 있다. 여기에서는 일반식(II)의 카복실산을 아민 보호기 없이 활성화시키고, 그후에 활성화된 화합물을 아민과의 염으로서 용해되어 있는 일반식(III)의 β-락탐과 커플링시키는 것이 유리한 것으로 입증되었다. 특히 일반식(IV)의 설폰산 유도체를 사용해서 활성화 반응을 수행하여 일반식(V)의 무수물을 수득하는 것이 유리하다.



상기 식에서, T는 R¹⁵-SO₂ 라디칼 또는 할로겐을 나타내며, R¹⁵는 탄소원자 1 내지 10개를 함유하며, 불소, 염소, 시아노, 페닐, 알콕시카보닐, 알콕시 또는 알킬(여기에서 후자의 알킬 라디칼들은 탄소원자 1 내지 4개를 함유할 수 있다)에 의해 임의로 치환될 수 있는 알킬 라디칼이거나 또는 불소, 염소, 브롬, 시아노, 알킬, 알콕시, 알킬티오, 알킬카보닐(여기에서 후자의 알킬기들은 탄소원자 1 내지 4개를 함유할 수 있다), 니트로, 트리플루오로메틸 또는 페닐에 의해 임의로 치환될 수 있는 페닐 라디칼을 나타낸다.

R¹⁵가 치환되는 경우에, 바람직하게는 상기 언급한 치환체 1 내지 3개가 존재하는 것이 바람직하다.

R¹⁵는 특히 메틸 또는 p-톨릴 라디칼을 바람직하게 나타낸다.

일반식(V)의 혼합 무수물은, 일반식(II)의 카복실산과 아민 1 내지 1.4당량을 용매중에 용해시키고, 일반식(IV)의 설폰산 유도체 1 내지 1.2당량과 반응시키는 방법에 의해 제조된다.

용매로서는 반응 조건하에서 안정한 모든 용매, 예컨대, 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란, 아세토니트릴, 아세톤, 메틸렌클로라이드, 클로로포름 또는 디메틸포름아미드가 적합하다.

아민으로서, 예컨대, 트리메틸아민, 트리프로필아민 또는 트리부틸아민과 같은 3급 아민 및 또한 예컨대, 디이소프로필아민과 같은 입체장애된 2급 아민뿐만 아니라 이들 아민의 혼합물이 적합하다.

반응은 -80°C 내지 실온의 온도, 즉 이중결합상의 치환체의 이성질화를 피하는 저온에서 수행될 수 있다. 활성화 반응은 -40°C 내지 -60°C에서 디메틸포름아미드 중의 Cl-SO₂-CH₃를 사용하여 0.2 내지 24시간, 바람직하게는 0.5 내지 5시간에 걸쳐 수행하는 것이 유리하다.

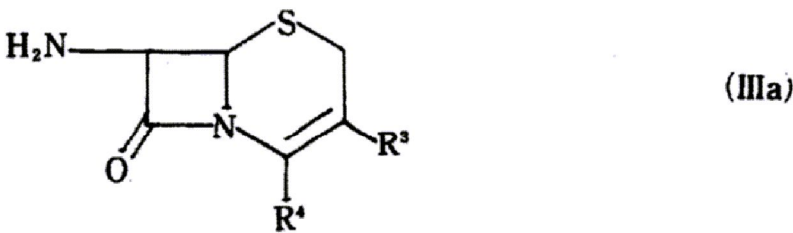
일반식(V) 화합물의 제조를 위해 언급된 용매 및 또한 물을 사용하여 일반식(III)의 화합물을 용해시킬 수 있으며, 염기로서는 상기 언급한 아민을 사용할 수 있다.

또한 일반식(I)의 카복실산은, 예컨대 N-하이드록시숙신이미드와 디사이클로헥실카보디아미드 또는, 1-하이드록시벤조트리아졸과 디사이클로헥실카보디아미드를 사용한 활성화 에스테르로의 전환에 의해 활성화시키는 것도 특히 유리하다.

적절한 용매는 또한 일반식(V)의 무수물을 제조하는데 적합한 모든 용매이다.

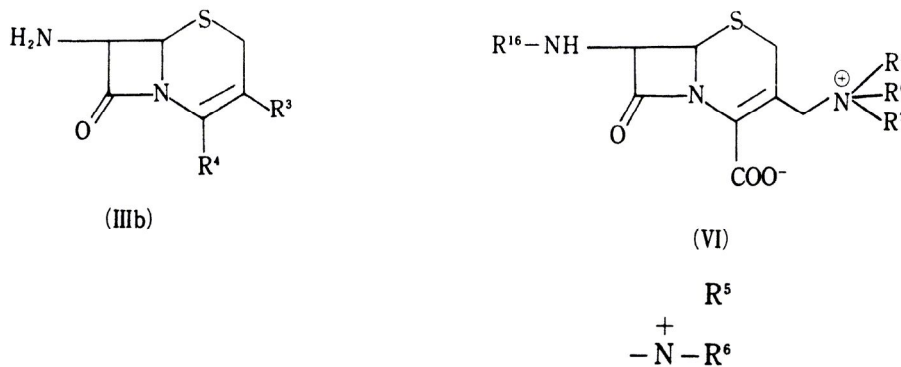
반응은 -30°C 내지 +100°C의 온도에서 수행될 수 있다. 유리하게는, 활성화 반응을 실온에서, 디메틸포름아미드 중의 1-하이드록시벤조트리아졸과 디사이클로헥실카보디아미드를 사용하여 2 내지 6시간 동안 수행한 다음, 침전되 디사이클로헥실우레아를 흡인 여과하여 제거하고, 그의 아민염의 용액 형태인 일반식(III)의 화합물과의 반응을 2 내지 24시간에 걸쳐 수행한다. 일반식(V)화합물의 제조에 대해 언급한 용매 또는 물이 일반식(III)화합물을 용해시키는데 사용될 수 있으며, 사용된 염기는 상기 언급한 아민일 수 있다.

일반식(IIIa)의 화합물은 공지의 화합물이거나, 공지의 방법(리안(C.W.Ryan)등의 J. Med. Chem. 12,310 : 미합중국 특허 제 3,925,372호, 미합중국 특허 제 3,994,884호, 독일연방공화국 특허공보 제 2,506,194호, 유럽 특허 제 144,032호, 독일연방공화국 특허공보 제 3,013,545호 및 유럽 특허 제65,748호 참조)에 의해 제조될 수 있다.



상기식에서 R³은 수소, 알킬, 알케닐, 알콕시, 알킬티오 또는 할로겐을 나타내거나, 일반식 -CH₂-Y의 기를 나타내며, 여기에서 Y는 하이드록실, 포르밀옥시, 알카노일옥시 또는 아미노카보닐옥시를 나타내거나, 임의로 치환된 헤테로사이클릭 티오를 나타내거나, 질소를 함유하며 질소를 통해 결합되고 양으로 하전되고 3개까지의 질소원자를 함유하며 임의로 치환될 수 있는 6원 환(이 환 상에는 추가로 2개까지의 환이 융합될 수 있다)을 나타내며, R⁴는 COO⁻ 또는 COOH를 나타낸다.

일반식(IIIb)의 화합물은 일반식(IV)의 화합물로부터 아미노 보호기 R¹⁶을 분해 제거하는 방식(VI→III)에 의해 수득된다.

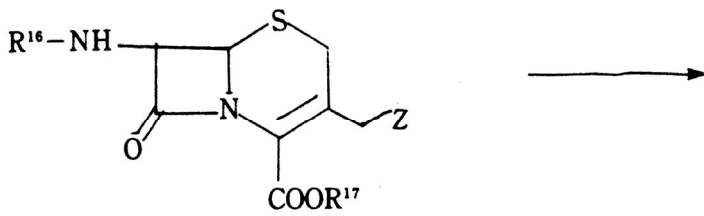


상기식에서, R³은 -CH₂-Y의 기를 나타내며, Y는 일반식 R⁷의 라디칼을 나타내며, 여기에서 R⁵, R⁶ 및 R⁷은 동일하거나 상이할 수 있으며 치환 또는 비치환된 알킬 라디칼, 또는 모노- 또는 비사이클릭의 임의로 치환된 카보- 또는 헤테로사이클릭 환을 나타내거나, R⁵는 임의로 치환된 알킬 라디칼 또는, 모노-또는 비사이클릭의 치환된 카보-또는 헤테로사이클릭 환을 나타내고, R⁶ 및 R⁷은 질소원자와 함께, 포환 또는 불포화될 수 있으며 추가의 헤테로 원자로서 산소, 황 또는 질소를 함유할 수 있는 임의로 치환된 모노- 또는 폴리사이클릭 환을 형성하며, R⁴는 COO⁻를 나타낸다.

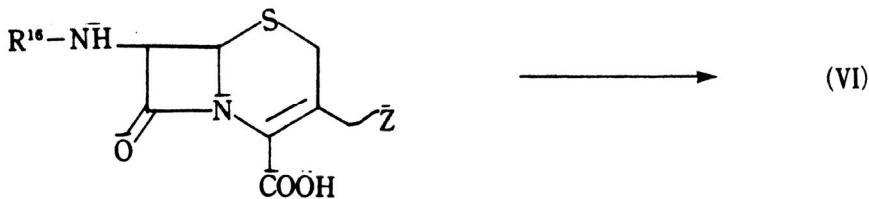
여기에서, R¹⁶은 tert-부톡시카보닐기와 같이 산에 대해 불안정한 보호기이거나 또는 유리하게는 효소작용에 의해 분해제거될 수 있는 보호기일 수 있다. 효소분해반응에 의해 분해제거될 수 있는 바람직한 보호기는 펜아세틸 또는 2-티에닐아세틸이다. 효소 분해반응은 물 또는 물과 예를들어 아세트니트릴 또는 테트라하이드로푸란과 같은 극성 유기 용매와의 혼합물 중, 실온에서, pH 7 내지 8, 바람직하게는 pH 7.5 내지 7.8에서 고정화된 페니실린 G아실라제를 사용하여 수행한다. 분해반응중에, pH 값은 수산화리튬, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨과 같은 염기, 또는 트리에틸아민, 트리프로필아민, 트리부틸아민 또는 피리딘과 같은 3급 아민을 가하여 일정하게 유지시킨다.

일반식(IV)의 화합물은 일반식(VII)의 에스테르로부터 일반식(VIII)의 중간체 화합물을 거쳐 제조될 수 있

다.



(VII)

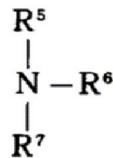


(VIII)

일반식(VII)의 에스테르에서, Z는 메실레이트, 토실레이트, 브로실레이트, 트리플레이트, 노나플레이트, 요오다이드, 브로마이드 또는 클로라이드와 같은 이탈기를 나타내며, R¹⁷은 세팔로스포린화학 분야에서의 통상적인 산-보호기, 바람직하게는 에컨대 벤질하이드릴, 비스-(4-메톡시페닐)-메틸 또는 tert-부틸과 같이 산 조건하에서 분해제거될 수 있는 보호기를 나타낸다.

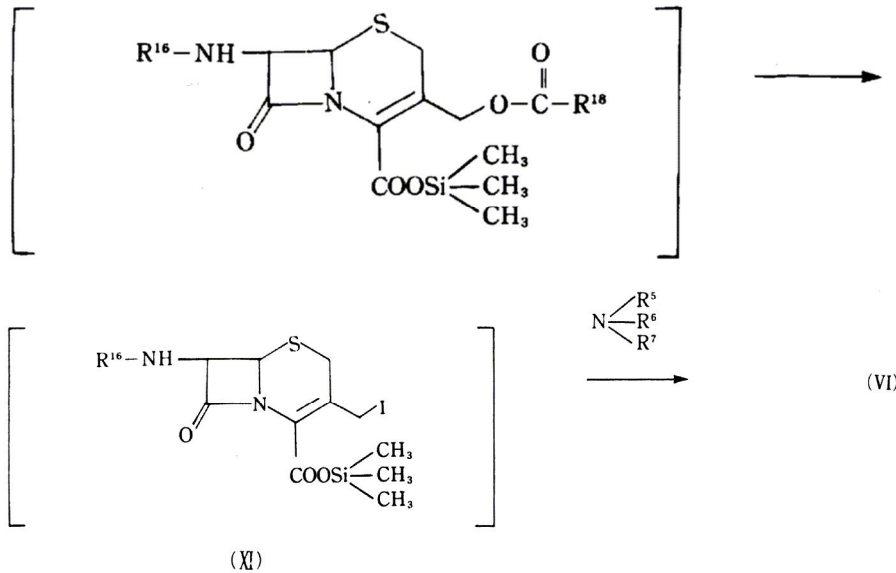
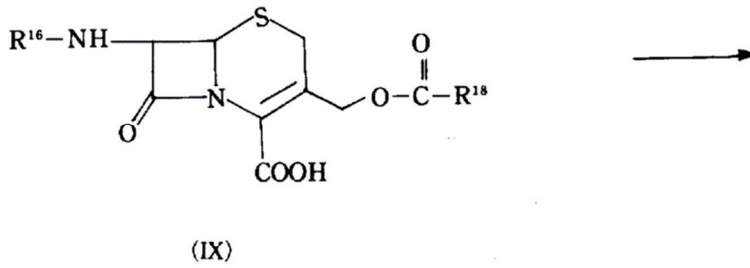
일반식(VII)의 화합물은 산-보호기 R¹⁷을 분해 제거시킴으로써 일반식(VIII)의 반응성 유리산으로 전환된다. 산에 대해 불안정한 바람직한 보호기 R¹⁷의 경우에서, 보호기는 유기 용매 중에서 분해 제거된다. 벤질하이드릴 보호기의 분해제거 반응은 메틸렌 클로라이드 중에서, 트리플로오로아세트산을 사용하여, 가능하다면 알콕시벤젠, 바람직하게는 메톡시벤젠을 첨가하여 수행하는 것이 바람직하다. 분해제거 반응은 -20°C 내지 +30°C, 바람직하게는 0°C에서, 5분 내지 1시간, 바람직하게는 20분에 걸쳐 수행한다.

보호기를 분해제거시킨 후, 일반식(VIII)의 산은 분리시킬 수 있다. 그러나, 유리하게는 산을 분리하지 않고 정제함이 없이 직접 반응시켜 일반식(VI)의 화합물을 수득한다. 이를 위해, 반응(VII-VIII)에서 생성된 (VIII)의 용액은 진공 중에서 온화한 조건하에 농축시킨다. 잔류하는 조산은 유기 용매, 바람직하게는 테



트라하이드로푸란 중에서 용해시키고, 일반식(VI)의 3급 아민(여기에서 R⁶ 및 R⁷은 상기 언급한 의미)를 갖는 2 내지 20당량, 바람직하게는 5 내지 10당량과 반응시켜 일반식(VI)의 화합물을 수득한다. 반응은 -20°C 내지 40°C의 온도에서, 바람직하게는 25°C에서 10분 내지 2시간, 바람직하게는 30분에 걸쳐 수행한다. 반응이 종결되면, 생성물은 디에틸에테르를 가하여 침전시킬 수 있다. 이렇게 하여 수득한 조생성물은 디아이온(Diaion) HP 20 또는 XAD 7 과 같은 수지상에서 정제할 수 있다. 또한 조생성물을 더 반응시켜서 일반식(III)의 화합물을 직접 수득할 수 있다면, 이 방법이 유리하다.

다른 한편으로, 일반식(VI)의 화합물은 일반식(IX)의 산으로부터 제조될 수 있다.

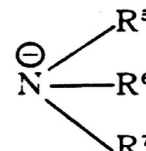


상기 식에서, R¹⁶은 상기 언급한 의미를 가지며, R¹⁸은 메틸, 에틸, 프로필, 클로로메틸, 디클로로메틸, 트리클로로 메틸, 트리플루오로메틸 또는 페닐과 같은 임의로 치환된 알킬 또는 아릴 라디칼을 나타낸다. R¹⁸은 메틸기인 것이 특히 바람직하다.

일반식(IX)의 출발 화합물을 적절한 유기 용매 중에 현탁시키고 실릴화 반응으로 용해시켜 실릴 에스테르(X)를 수득한다. 특히 적합한 유기 용매는 클로로포름, 메틸렌 클로라이드 및 디클로로에탄이다. 실릴화 반응은 트리메틸클로로실란(TMCS), 헥사메틸디실라잔(HMDS), N,O-비스(트리메틸실릴)-아세트아미드(BAS), N,O-비스(트리메틸실릴)-트리플루오로아세트아미드(BSTFA), N-메틸-N-트리메틸실릴아세트아미드(MSA), N-메틸-N-트리메틸실릴트리플루오로아세트아미드(MSTFA), 1,3-비스(트리메틸실릴)우레아 또는 트리메틸실릴트리플루오로메탄설포네이트와 같은 통상의 실릴화제를 사용하여 수행한다. 여기에서 몇몇 실릴화제는 또한 혼합물 형태로도 사용할 수 있다.

실릴화 반응은 -30°C 내지 +70°C에서, 바람직하게는 -10°C 내지 +10°C에서, 5분 내지 30분에 걸쳐 수행한다. 실릴화제는 10배 까지의 과량으로, 바람직하게는 2 내지 5배의 과량으로 사용하는 것이 유리하다.

일반식(X)의 트리메틸실릴 에스테르의 생성된 용액을 -40°C 내지 +30°C에서, 바람직하게는 -10°C 내지 +10°C에서, 트리알킬실릴 요오다이드, 특히 바람직하게는, 트리메틸실릴 요오다이드 1 내지 10당량, 바람직하게는 3 내지 4당량과 15분 내지 2시간, 바람직하게는 30분 내지 1시간에 걸쳐 반응시켜 일반식(XI)의 화합물을 수득한다.



일반식(XI)의 화합물을 유리하게는 분리하지 않고, 정제함이 없이 직접 일반식(VI)의 화합물을 수득한다.

출발 화합물로 사용된 일반식(II)의 물질을 신규하며, 본 발명은 마찬가지로 이 물질에도 관련된다.

R¹이 알킬 또는 트리플루오로메틸을 나타내며, R²가 상기 언급한 의미를 갖는 일반식(IIa)의 화합물은 제 1 단계로 일반식(XI)의 화합물을, 경우에 따라 알코올(예를 들면 메탈올, 에탄올 또는 프로판올)과 같은 불활성 유기 용매 중에서, 경우에 따라 피페리딘 및 방조산 존재하에, 일반식(XIII)의 알데히드와 반응시켜 일반식(XIV)의 일리덴(ylidene) 화합물을 수득하고, 제 2 단계로 일반식(XIV)의 화합물을 물 및(또

시트로박터 프로인디(Citrob. freundii) 및 시트로박터 디버니스(Citrob. divernis)], 살모넬라(Salmonella) 및 시겔라(Shigella) 및, 또한 클렙시엘라에(Klebsiellae)[클렙시엘라 뉴모니아에(Klebs. pneumoniae) 및 클렙시엘라 옥시토카 (Klebs. oxytoca)], 엔테로박터(Enterobacter)[엔테로박터 에어로게네스(Ent. aerogenes) 및 엔테로박터아글로머란스(Ent. agglomerans)]. 하프니아(Hafnia), 세라티아(Serratia)[세라티아 마르세스센스(Serr. marcescens)], 프로테우스(Proteus)[프로테우스 미라빌리스(Pr. mirabilis), 프로테우스 레트게리(Pr. rettgeri) 및 프로테우스 볼가리스(Pr. vulgaris)], 프로비덴시아(Providencia), 예르시니아(Yersinia) 및 아시네토박터(Acinetobacter)속.

또한 항균 스펙트럼에는 슈도모나스(Pseudomonas)속[슈도모나스 애루기노사(Ps. aeruginosa) 및 슈도모나스 말토폴리아(Ps. maltophilia)] 및 편성 혐기성 세균, 예를들면 박테로이드속 프라길리스(Bacteroides fragilis), 펩토코커스(Peptococcus)속, 펩토스트렙토코커스(Peptostreptococcus) 속 및 클로스트리디움(Clostridium)속의 대표적인 균 및 또한 마이코플라스마(Mycoplasma)[마이코플라스마 뉴모니아에(M. pneumoniae), 마이코플라스마 호미니스(M. hominis) 및 마이코플라스마 우레아리티쿰(M. urealyticum)뿐만 아니라 마이코박테리아, 예를 들면 마이코박테리움 투버쿨로시스(Micobacterium tuberculosis)도 포함된다.

상기 병원균들은 단지 예로서 제공되는 것이며, 이들로 제한하고자 하는 것은 아니다. 상기 언급된 병원균에 의해 야기될 수 있는 질병 또는 혼합 감염증은 예로서 언급될 수 있으며, 본 발명에 따른 화합물에 의해 예방, 경감 또는 치료될 수 있는 질병은 예를들면 다음과 같다 : 인체에서의 감염성 질병, 예컨대 이염, 인두염, 폐염, 복막염, 신우신염, 방광염, 심내막염, 전신성 감염증, 기관지염(급성 및 만성), 폐혈성 감염증, 상부 호흡기계의 질병, 범발성 다발성 기관지초염, 폐기종, 이질, 장염, 간농양, 요도염 전립선염, 부고환염, 위장계 감염증, 골 및 관절 감염증, 낭포성 검유증, 피부 감염증, 수술 후 수술부위 감염증, 농양, 결핵조직염, 창상감염증, 감염된 화상, 화상, 입 부위의 감염증, 치과수술 후의 감염증, 골수염, 패혈성 관절염, 담낭염, 충수염을 병발한 복막염, 담도염, 복강내 농양, 췌장염, 부비강염, 유양돌기염, 유방염, 편도염, 장티푸스, 뇌막염 및 신경계 감염증, 난관염, 자궁 내막염, 생식기 감염증, 골반복막염 및 안감염증.

인체에 대해서 뿐만 아니라 다른 종에서의 세균 감염증도 또한 치료될 수 있으며, 언급될 수 있는 예로는 다음과 같은 감염증이 있다 : 대지 : 대장균성 설사, 장성충독증, 패혈증, 이질, 살모넬라증, 자궁근층염-유방염-무유증 및 유방염 ; 반추동물(소, 양, 염소) : 설사, 패혈증, 기관지폐염, 살모넬라증, 파르투렐라균 감염증, 마이코플라스마 감염증 및 생식기 감염 ; 말 : 기관지 폐염, 관절병, 산욕 및 산욕 후 감염 및 살모넬라증 ; 개 및 고양이 : 기관지폐염, 설사, 피부염, 이염, 요도감염 및 전립선염 ; 가금(닭, 칠면조, 메추라기, 비둘기, 장식용 새 및 기타) : 마이코플라스마 감염증, 이.콜라이 감염증, 만성 호흡기계 감염증, 살모넬라증, 파르투렐라균 감염증 및 앵무병.

가축 및 장식용 어류의 증식 및 사육시의 세균성 질병도 또한 치료될 수 있으며, 항균 스펙트럼은 상기 언급된 병원균 이외에도 예를들면, 파스투렐라(Pasteurella), 브루셀라(Brucella), 캄필로박터(Campylobacter), 리스테리아(Listeria), 에리시펠로트릭스(Erysipelothrix), 코리네박테리아(Corynebacteria), 보렐리아(Borellia), 트레포네마(Treponema), 노카르디아(Nocardia), 리케차(Rickettsia) 및 예르시니아(Yersinia)와 같은 다른 병원균에 대해서까지 확장된다.

본 발명은, 약제학적으로 적합한 비독성의 불활성 부형제 이외에 본 발명에 따른 화합물을 일종 이상 함유하거나, 본 발명에 따른 일종 이상의 활성 화합물로 이루어지는 약제학적 제제 및 이들 제제의 제조 방법을 포함한다.

또한, 본 발명은 단위용량형의 약제학적 제제를 포함한다. 이는 이들 제제가 독립된 단일 부분의 형태, 예를들면 정제, 당의정, 캡셀제, 환제, 좌제 및 앵플제인 것을 의미하며, 제제중의 활성화합물의 함량은 단일 용량의 일부 또는 배수에 상응한다. 단위 용량형은, 예를들면, 단일 용량의 1배, 2배, 3배 또는 4배 또는, 단일 용량의 1/2, 1/3 또는 1/4에 상응하는 활성 화합물을 함유할 수 있다. 단일 용량은 1회 투여에 제공되는 활성 화합물의 양을 함유하는 것이 바람직하며, 이 양은 통상적으로 1일 용량의 전량, 1/2, 1/3 또는 1/4에 상응한다.

약제학적으로 적합한 비독성의 불활성 부형제는 고체, 반고체 또는 액체 희석제, 충전제 및 모든 형태의 제제 보조제로서 이해된다.

바람직한 약제학적 제제로는, 정제, 당의정, 캡셀제, 환제, 입제, 좌제, 용액제, 현탁제 및 유제, 페이스트제, 연고제, 겔제, 크림, 로션, 산제 및 분무제가 언급될 수 있다.

정제, 당의정 캡셀제, 환제 및 입제는 활성 화합물 또는 화합물들과 함께 다음과 같은 통상적인 부형제를 함유할 수 있다 : (a) 충전제 및 증량제, 예를들면 전분, 락토스 슈크로스, 클루코스, 만니톨 및 살리실산, (b) 결합제, 예를들면 카복시메틸셀룰로스, 알긴산염, 젤라틴 및 폴리비닐피롤리돈, (c) 연석제, 예를 들면 글리세롤, (d) 봉해제, 예를들면 한천, 탄산칼슘 및 탄산나트륨, (e) 용해 지연제, 예를 들면 파라핀 및, (f) 흡수 촉진제, 예를들면 4급 암모늄 화합물, (g) 습윤제, 예를들면 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트, (h) 흡착제, 예를들면 고령토 및 벤토나이트 및, (i) 활제, 예를 들면 활석, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트 및 고형 폴리에틸렌글리콜 또는, (a) 내지 (i)에 기재된 물질의 혼합물.

정제, 당의정, 캡셀제, 환제 및 입제에는 임의로 유백화제를 함유하는 통상적인 피복물 및 외피가 제공되며, 또한 활성 화합물 또는 화합물들을 장관내(intestinal tract)의 특정 부위에서만 또는 그 부위에서 선택적으로, 임의로는 서방형으로 방출하는 조성물일 수도 있고, 사용될 수 있는 조성물을 봉매하는 물질의 예에는 중합물질 및 왁스가 있다.

활성 화합물 또는 화합물들은 또한, 경우에 따라 상기 언급된 부형제를 하나 이상 함유하는 마이크로캡

셀화된 형태일 수도 있다.

좌제는 활성 화합물 또는 화합물들 외에 통상적인 수용성 또는 수불용성 부형제, 예를 들면 폴리에틸렌글리콜, 카카오 지방과 같은 지방 및, 고급 에스테르(예를 들면, C₁₆-지방산과, C₁₄-알코올의 에스테르) 또는, 이들 물질의 혼합물을 함유할 수 있다.

연고제, 페이스트제, 크림 및 겔제는 활성 화합물 또는 화합물들 외에 통상적인 부형제, 예를 들면 동물성 및 식물성 지방, 왁스, 파라핀, 전분, 트라가칸트, 셀룰로즈 유도체, 폴리에틸렌글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 활석 및 산화아연 또는, 이들 물질의 혼합물을 함유할 수 있다.

산제 및 분무제는 활성 화합물 또는 화합물들 외에 통상적인 부형제, 예를 들면 락토스, 활석, 규산, 수산화 알루미늄, 규산칼슘 및 폴리amide 분말 또는, 이들 물질의 혼합물을 함유할 수 있다. 분무제는 추가로 통상적인 포사제, 예를 들면 클로로플루오로하이드로 카본을 함유할 수 있다.

용액 및 유제는 활성 화합물 또는 화합물들 외에 용매, 가용화제 및 유화제와 같은 부형제, 예를 들면 물, 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1-3-부틸렌글리콜, 디메틸포름아미드, 오일, 특히 면실유, 땅콩유, 옥수수배아유, 올리부유, 피마자유 및 호마유, 글리세롤, 글리세롤 포르밀, 테트라하이드로푸릴알코올 폴리에틸렌글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르 또는 이들 물질의 혼합물을 함유할 수 있다.

비경구 투여용으로, 용액 및 유제는 혈액과 등장성인 멸균된 제제의 형태일 수도 있다.

현탁액은 활성 화합물 또는 화합물들 외에 통상적인 부형제, 예를 들면 물, 에틸 알코올 및 프로필렌글리콜과 같은 액체 희석제, 에톡실화 이소스테아릴 알코올, 폴리에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르와 같은 현탁화제, 미세결정성 셀룰로스, 알루미늄 메타하이드록사이드, 벤토나이트, 한천 및 트라가칸트 또는, 이들 물질의 혼합물을 함유할 수 있다.

언급된 제제형은 착색제, 방부제 및 향 및 맛을 개선시키는 첨가제, 예를 들면 박하유 및 유우칼립투스 오일(eucalyptus oil), 및 삭카린과 같은 감미제를 함유할 수 있다.

치료학적 활성 화합물은 상기 언급한 약제학적 제제 중에 혼합물 총 중량의 약 0.1 내지 99.5 중량%, 바람직하게는 0.5 내지 95중량%의 농도로 존재해야 한다.

상기 언급한 약제학적 제제는 또한, 본 발명에 따른 화합물 외에 다른 약제학적 활성 화합물을 함유할 수도 있다.

상기 언급한 약제학적 제제는 공지된 방법, 예를 들면 활성 화합물 또는 화합물들을 부형제 또는 부형제들과 혼합시키는 방법에 의해 통상적인 방식으로 제조한다.

언급된 제제들은 인간 및 동물에게 경구, 직장, 비경구(정맥내, 근육내 또는 피하), 지막막하조내, 질내, 복강내 및 국소적(산제, 연고 및 점착제)으로 및 요함공동 및 체공동에서의 감염의 치료를 위해 사용될 수 있다. 적합한 제제로 가능한 것은 주사용 용액, 경구 치료용의 용액 및 현탁액, 겔제, 주입용 제제, 유제, 연고제 또는 점적제이다. 안과용 및 피부과용 제제, 은염 및 다른 염, 점이제(ear drops), 안연고, 산제 또는 용액은 국소 치료를 위해 사용할 수 있다. 동물의 경우에는 또한 적절한 제제로 사료 또는 음료수를 통해 섭취시킬 수 있다. 또한, 인체 및 동물에 대해 겔제, 산제, 산분제, 정제, 서방성 정제, 예비 혼합물(premixes), 농축물, 입제, 펠렛제(pellets), 거환제(boli), 캡셀제, 에어로졸, 분무제 및 흡입제를 사용할 수도 있다. 본 발명에 따르는 화합물은 또한 예를 들면 플라스틱(국부치료용 플라스틱), 콜라겐 또는 뼈접합제와 같은 다른 담체물질에 혼입될 수도 있다.

신규의 화합물은 사료 또는 사료 제제 또는, 음료수와 함께 통상적인 농도 및, 제제로 투여할 수 있다. 이렇게 하여 그람-음성 또는 그람-양성균에 의한 감염증을 예방, 경감 및(또는) 치료할 수 있으며, 성장 촉진 및 사료 이용율의 개선을 이룰 수 있다.

일반적으로, 목적하는 결과를 얻기 위하여 본 발명에 따른 활성 화합물 또는 화합물들을 매 24시간당 체중 kg당 총 약 0.5 내지 약 500mg, 바람직하게는 5 내지 100mg의 양으로, 경우에 따라 여러 개의 단일용량 형태로 투여하는 것이 인체 및 수의 의학에서 모든 유용함이 입증되었다. 단일 용량은 바람직하게는 본 발명에 따른 활성 화합물 또는 화합물들을 체중 kg당 약 1 내지 약 80mg, 특히 3 내지 3mg 함유한다. 그러나, 언급된 용량을 변화시킬 필요도 있는데, 특히 치료하고자 하는 환자의 특성 및 체중, 질병의 특성 및 중증도, 제제의 특성 및 약제의 투여 특성 및, 투여 기간 또는 간격에 따라 언급된 용량은 변화시킬 필요가 있을 수 있다.

따라서, 몇몇 경우에는 활성 화합물의 상기 언급한 량 미만으로도 충분한 반면에, 다른 경우에는 활성 화합물의 상기 언급한 량을 초과해야만 한다. 목적하는 활성 화합물의 특성의 최적 용량 및 투여방식은 본 분야의 전문가의 전문지식을 기초로 하여 용이하게 특정화될 수 있다.

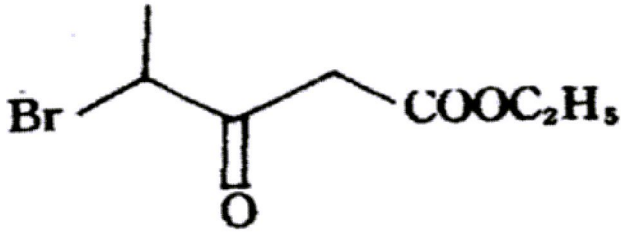
본 발명에 따른 화합물은 작용 스펙트럼을 확장시키고, 특히 β -락타마제를 생성하는 세균의 경우에 작용을 증가시키기 위하여 다른 항미생물 활성 화합물 및 락타마제(Lactamase)저해제, 예를 들면 특히 페리실리나제-내성인 페니실린 및 클라불란산(clavulanic acid)과 배합시킬 수 있다. 이러한 배합물은, 예를 들면 옥사실린 또는 디클로록사실린과의 배합물이다.

본 발명에 따른 화합물은 또한, 예를 들면 겐타마이신(gentamicin), 시소마이신(sisomicin), 카나마이신(kanamycin), 아미카신(Amikacin) 또는 토브라마이신(Tobramycin)과 같은 아미노글리코사이드 항생물질과 배합시킬 수도 있다.

[제조 실시예]

[실시예 1]

에틸 4-브로모-3-옥소발레레이트

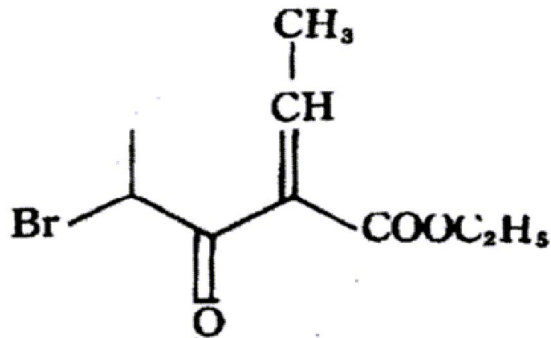


브롬 277g을 실온에서, 메틸렌 클로라이드 55ml 중의 에틸 3-옥소발레레이트 250g 및 p-톨루엔설폰산 0.5g의 용액에 교반하면서 적가한다. 계속해서 혼합물을 30℃에서 1시간 동안 교반하고, 빙수를 가한 다음 유기상을 분리시킨다. 수용성상을 메틸렌 클로라이드로 다시 한번 추출한 다음, 유기상을 합하여 황산마그네슘상에서 건조시키고 증발시킨다. 생성물은 조형태로 후속 공정에 사용하였다.

수율 : 350g = 이론치의 90%

[실시예 2]

에틸 2-에틸리덴-4-브로모-3-옥소발레레이트



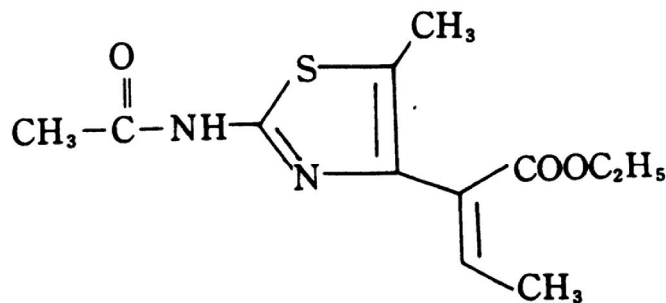
무수 메틸렌 클로라이드 100ml 중의 에틸 4-브로모-3-옥소발레레이트 100g(0.45몰)의 용액을 -20℃에서, 질소하에 냉각시키고, 아세트알데히드 50g(1.12몰)을 가한다. 그 다음 메틸렌 클로라이드 10ml 중에 용해된 피페리딘 1g을 -20℃에서 적가한다.

계속해서, 혼합물을 -20℃에서 30분 동안, 그리고 다음에는 -5℃에서 2.5시간 동안 교반한 다음, 빙냉된 2N 염산 100ml를 가한다. 유기상을 분리하고, 수용성상을 메틸렌 클로라이드로 한번 더 세척하고, 유기상을 합하여 건조시키고, 증발시킨다. 수득된 조생성물은 가스 크로마토그래피 분석 결과, 순도 88%를 갖는 2.5 : 1 이성체 혼합물인 것으로 밝혀졌으며, 조형태로 후속 공정에 사용하였다.

수율 : 95g = 이론치의 85%

[실시예 3]

에틸 Z-2-(2-아세트아미도-5-메틸티아졸-4-일)부트-2-에노에이트



에틸 2-에틸리덴-4-브로모-3-옥소발레레이트(조생성물) 24.9g(이론적으로 0.1몰) 및 아세틸티오우레아 8.2g(0.07몰)을 물 50ml와 디메틸포름아미드 90ml의 혼합물에 용해시킨다. 용액을 교반하면서 85℃에서 1시간 동안 가온시킨 다음, 빙욕 중에서 1시간 동안 냉각시키고, 침전된 생성물을 흡인여과한다. 생성물을 물/디메틸 포름아미드(4/1)로 1회, 물/디메틸포름아미드(9/1)로 1회 및 물로 1회 세척하고 건조시킨다.

수율 : 10.7g = 이론치의 39.3%

융점 : 160℃

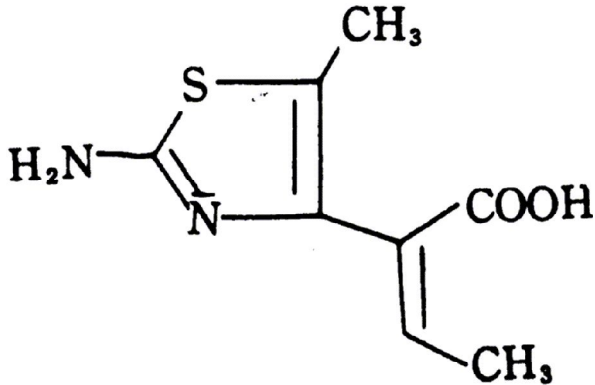
고성능 액체 크로마토그래피(컬럼 : RP8 10μ, 250/4 : 유동상 : 완충액 pH 7/아세트니트릴 40/60 : 2ml/분)한 결과, 생성물은 이성체 순도가 94%이며, 이는 공지의 생성물과는 NMR비교 및 후속 생성물의 향균작용을 기준으로 하여 Z배위인 것으로 지정된다.

NMR[†](DMSO-d₆) : δ (ppm) = 6.32(1)q, J = 8Hz, 4.50(2)q, J = 7Hz, 2.24(3)s, 2.12(3)s, 1.97(3)d, J = 8Hz, 1.23(3)t, J = 7Hz

(주)* : NMR은 본 실시예 및 이하의 실시예에서 ¹H-NMR을 의미한다)

[실시예 4]

Z-2-(2-아미노-5-메틸티아졸-4-일)부트-2-엔산



에틸 Z-2-(2-아세트아미도-5-메틸티아졸-4-일)부트-2-에노에이트 27g(0.1몰)을 85℃에서 교반된 물 198ml중의 수산화칼륨 29g(0.5몰)의 용액에 모두 한꺼번에 가한다. 계속해서 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 빙욕을 냉각시키고, 얼음으로 냉각시키면서 진한 염산을 사용하여 pH를 3.0으로 조정한다. 오일상 잔류물로부터 수용액을 경사시키고, 그 용적의 1/5로 농축시킨 후, 다시 경사시킨다. 잔류물을 합하여 아세톤으로 결정화시킨다.

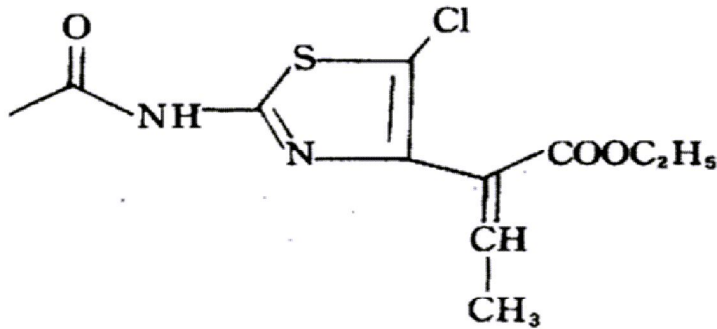
수율 : 7.8g = 이론치의 39.1%

고성능 액체 크로마토그래피(컬럼 : NH₂ 5μ, 250/4 : 유동상 : 메탄올/물/빙초산 100/10/6 : 1.5ml/분) : 1.39분, 순도 96%

NMR(DMSO-d₆) : δ (ppm) = 6.80(2) 브로드, 6.19(1)q, J = 8Hz, 2.12(3)s, 1.92(3)d, J = 8Hz.

[실시예 5]

에틸 E/Z-2-(2-아세트아미도-5-클로로티아졸-4-일)부트-2-에노에이트



에틸 Z-2-(2-아세트아미도티아졸-4-일)부트-2-오에이트 50.8g(0.2몰)을 -40℃에서, 클로로포름 1.2리터 및 빙초산 140ml의 혼합물중에 현탁시킨다. 사염화탄소 중의 염소 31g(0.44몰)의 용액을 교반하면서 적가한 다음, 혼합물을 실온으로 상승시키고 증발시킨다.

그 다음, 에테르/리그로인으로부터 결정화시켜 이론치의 72% 수율로 융점 140 내지 142℃의 생성물 52g을 수득한다. 에틸 2-(2-아세트아미도-5-클로로티아졸-4-일)-2,3-디클로로부타노에이트의 1 : 1부분입체 이성체 혼합물이 생성되었다.

NMR(CDCI₃)[†]

이성체 A : δ (ppm) = 7.56(1) 브로드, 5.22(1)q, J = 8Hz, 4.33(2)q, J = 7Hz, 2.29(3)s, 1.78(3)d, J = 8Hz, 1.30(3)t, J = 7Hz.

이성체 B : δ (ppm) = 7.64(1) 브로드, 5.10(1)q, J = 8Hz, 4.32(2)q, J = 7Hz, 2.31(3)s, 1.70(3)d, J = 8Hz, 1.31(3)t, J = 7Hz.

MS : 358(M⁺), 316(M⁺ -CH₂ = C = O)

계산치(%) : C ; 36.7, H ; 3.6, N ; 7.8, S ; 8.9, Cl ; 29.6

실측치(%) : C ; 36.8, H ; 3.7, N ; 8.2, S ; 8.8, Cl ; 28.5

소량(spatula-tip)의 염화아연을 먼저 비등 메탄올 20ml 중의 상기 생성물 5g(13.9몰)의 용액에 혼입시킨 다음, 아연 분말 1g(15.3몰)을 30분에 걸쳐 조금씩 혼입시킨다. 계속해서, 혼합물을 추가로 1시간 동안 더 비등시킨 다음, 냉각시키고 증발시킨다. 잔사를 빙수/에틸아세테이트중에 용해시키고 용액을 6N 염산으로 pH 2로 조정한다. 물을 분리시켜 제거한 후, 유기상을 1N 염산으로 한번 더, 물로 1회, 포화 중탄산나트륨용액으로 3회 및 물로 1회 추출하고, 건조시킨 다음 증발시킨다. 조생성물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피(유동성 : 톨루엔/아세톤 3/1)하여 용점 186 내지 187°C(에테르)의 순수한 Z 이성체 600mg 및 E/Z 혼합물 500mg을 수득하였다.

총수율 : 이론치의 24.9%

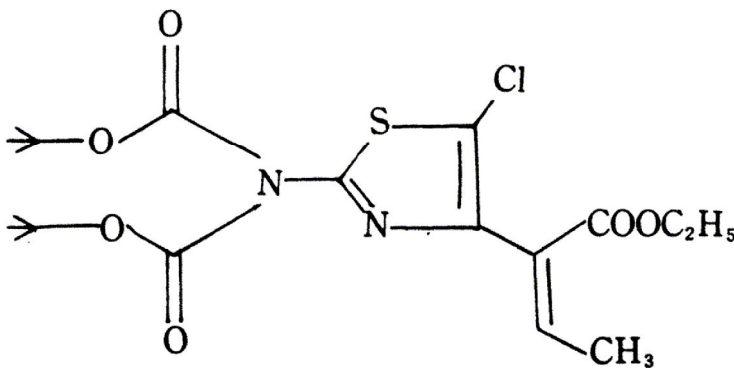
NMR(CDCI₃)

Z 이성체 : δ (ppm)=10.27(1) 브로드, 6.58(1)q, J=8Hz, 4.23(2)q, J=7Hz, 2.13(3)s, 2.06(3)d, J = 8Hz, 1.22(3)t, J = 7Hz.

E 이성체 : δ (ppm) = 10.51(1) 브로드, 7.26(1)q, J = 8Hz, 4.18(2)q, J = 7Hz, 2.11(3)s, 1.72(3)d, J = 8Hz, 1.20(3)t, J = 7Hz.

[실시에 6]

에틸 Z-2-(5-클로로-2-비스-tert-부톡시카보닐아미노티아졸-4-일)부트-2-에노에이트



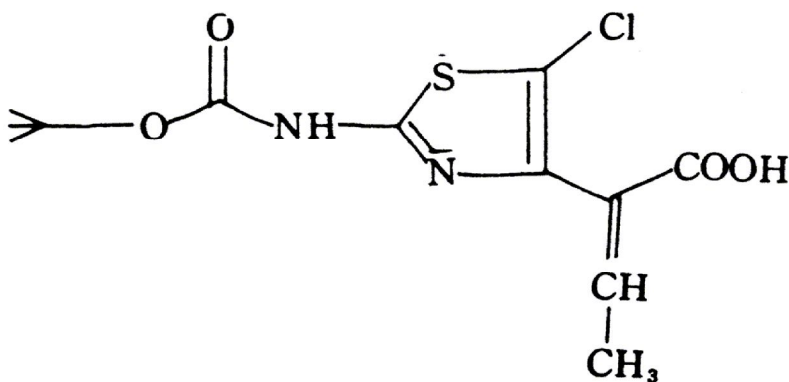
디-tert-부틸 디카보네이트 64.2g(0.29몰)을 실온에서, 피리딘 110ml 중의 에틸 Z-2-(2-아세타미도-5-클로로티아졸-4-일)부트-2-에노에이트 25.5g(0.09몰)의 용액에 교반하면서 적가한다. 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하고 50°C에서 1시간 동안 가온시킨 후, 박층 크로마토그래피에 의해 전환율을 조사한다. 경우에 따라, 디-tert-부틸 디카보네이트 10.7g(0.05몰)을 추가로 가하고, 용액을 다시 밤동안 교반한다. 그다음 피리딘을 제거하고, 잔류하는 오일을 에틸아세테이트 중에, 용해시키고 용액을 6N 염산으로 3회 및 물로 1회 세척한다. 건조 및 증발시켜 NMR분석을 행한 결과, 생성물 80% 및 디-tert-부틸 디카보네이트 20%로 이루어지는 것으로 확인되는 유동성 오일을 수득하였다. 이는 조형태로 후속 단계에서 사용하였다.

수율 : 34g

NMR(CDCI₃) : δ (ppm) = 6.62(1)g, J = 8Hz, 4.25(1)g, J = 7Hz, 2.02(3)d, J = 8Hz, 1.53(18)s, 1.27(3)t, J = 7Hz.

[실시에 7]

E/Z-2-(5-클로로-2-비스-tert-부톡시카보닐아미노티아졸-4-일)부트-2-엔산



에탄올 200ml 중에 용해된 에틸 Z-2-(5-클로로-디-tert-부톡시카보닐아미노티아졸-4-일)부트-2-에노에이트 25g(이론적으로 0.056몰)을 실온에서, 물 200ml 중의 수산화나트륨 22.8g(0.56몰)의 용액에 가한다. 혼합물을 실온에서 밤새도록 교반하고, 에탄올을 제거한 다음, 수용액을 에틸 아세테이트로 3회 추출한다. 수용성상에 에틸 아세테이트를 가하고, 혼합물을 6N 염산으로 pH 1로 조정하고, 에틸 아세테이트로 총 3회 추출한다. 최종 에틸 아세테이트상을 건조 및 증발시켜 조생성물을 수득하고, 이로부터 사염화탄소를 사용하여 E 이성체 3.8g을 결정화시킬 수 있었다. 모액을 증발시키고, 고성능 액체 크로마토그래피

컬럼 : NH₂, 5 μ, 125/4, 유동상 : 메탄올/물/빙초산 100/10/3, 2ml/분)한 결과, 이는 E이성체(체류 시간 2.4분) 41% 및 Z이성체(체류시간 6.0분) 22%를 함유한다. 이 혼합물을 메탄올에 용해시키고, 증가량의 산[1) 메탄올, 2) 0.5% 빙초산, 3) 1% 빙초산, 4) 5% 진한 염산, 5) 10% 진한 염산]을 가하여 레와티트(Lewatit) MP 62상에서 분리시킨다. 먼저 E이성체가 모든 불순물과 함께 용출되고, 최종적으로 순수한 Z이성체가 용출되었다.

E 이성체

수율 : 3.8g = 이론치의 26.6%, 융점 : 190°C (CCl₄)

NMR(CDCl₃) : δ (ppm) = 8.72(1)브로드, 7.26(1)q, J = 8Hz, 1.73(3)d, J = 8Hz, 1.50(9)s.

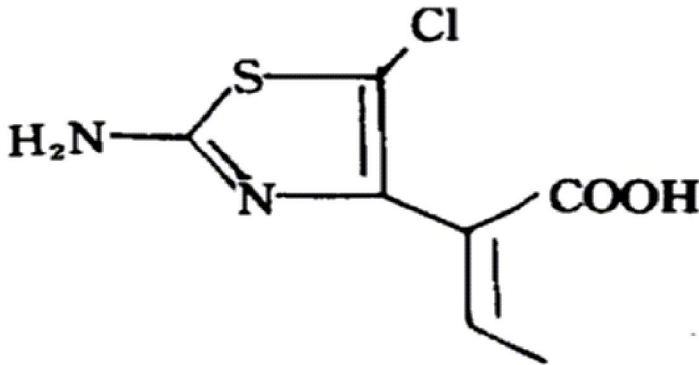
Z 이성체

수율 : 0.9g = 이론치의 6.3%, 융점 : 190°C (CCl₄)

NMR(CDCl₃) : δ (ppm) = 10.9(1)브로드, 6.63(1)q, J = 8Hz, 2.16(3)d, J = 8Hz, 1.59(9)s.

[실시에 8]

Z-2-(2-아미노-5-클로로티아졸-4-일)부트-2-엔산



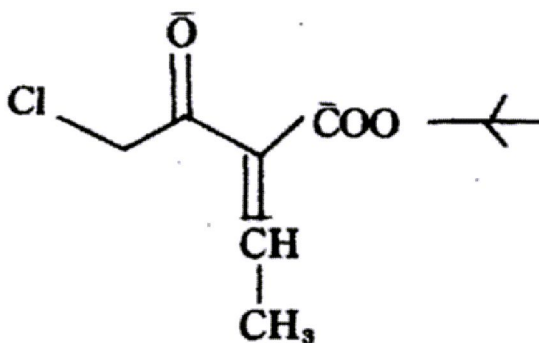
Z-2-(5-클로로-2-tert-부톡시카보닐아미노티아졸-4-일)부트-2-엔산 0.7g을 0°C에서, 질소하에 트리플루오로아세트산 50ml중에 용해시킨다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 냉각 상태에서 증발시키고, 잔사를 에틸 아세테이트 중에 현탁시킨다. 교반하면서 포환 중탄산나트륨을 사용하여 pH를 3.5로 조정하여, 생성물을 먼저 용해시킨 다음, 다시 침전시킨다. 생성물을 흡인여과하여 에틸아세테이트로 세척하고 건조시킨다.

수율 : 0.3g = 이론치의 62.5%, 융점 : 130°C에서부터 소결됨.

NMR(DMSO-d₆) : δ (ppm) = 12.73(1)브로드, 7.18(2)s, 6.40(1)q, J = 8Hz, 1.92(3)d, J = 8Hz,

[실시에 9]

tert-부틸-4-클로로-2-에틸렌-3-옥소부티레이트



피리딘 1.5ml를 -20°C에서 질소하에, tert-부틸 4-클로로-3-옥소부티레이트 212g(1.1몰) 및 아세트알데히드 97g(2.2몰)의 교반 혼합물에 적가한다. 계속해서 혼합물을 -20°C에서 6시간 동안 교반한 다음, 실시에 2와 유사한 방법으로 후처리한다.

조 수율 : 210g, 가스 크로마토그래피에 따른 함량 : 출발물질 6%, 생성물의 이성체 혼합물 52+37%.

생성물은 조형대로 후속 공정에 사용하였다.

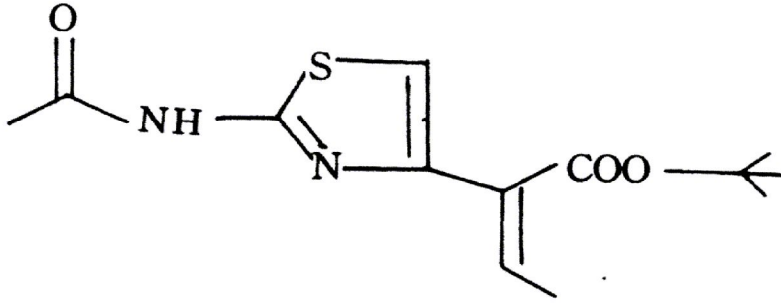
NMR(CDCl₃)

이성체 A : δ (ppm) = 7.11(1)q, J = 8Hz, 4.33(2)s, 1.91(3)d, J = 8Hz, 1.49(9)s.

이성체 B : δ (ppm) = 7.08(1)q, J = 8Hz, 4.40(2)s, 2.08(3)d, J = 8Hz, 1.54(9)s.

[실시예 10]

tert-부틸 Z-2-(2-아세트아미도티아졸-4-일)부트-2-에노에이트



디메틸포름아미드 100ml중에 용해된 tert-부틸 4-클로로-2-에틸리덴-3-옥소부티레이트 2.2몰 배치(batch)의 조생성물을 물 360ml 및 디메틸포름아미드 720ml의 혼합물 중의 아세틸티오우레아 236g(2몰)의 85°C로 가온된 용액에 가한다. 혼합물을 85°C에서 2시간 동안 교반하고 농축시킨 다음, 잔사를 에틸 아세테이트 중에 용해시켜 용액을 물로 3회 추출한다. 건조 및 농축시킨 후, 부산물을 에테르로 침전시킨다.

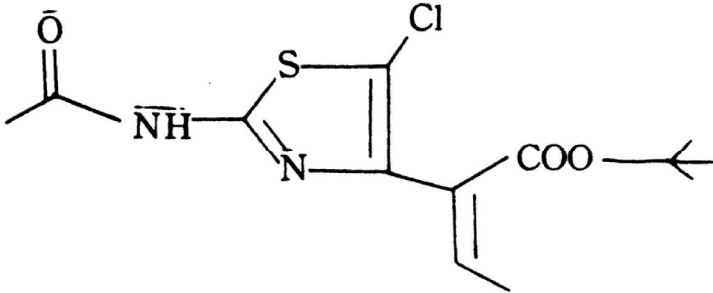
그후, 모액을 합하여 증발시킨다. 목적하는 생성물의 일부(24.8g)을 리그로인/에테르를 사용하여 잔사로 부터 결정화시킬 수 있고, 모액은 실리카겔 상에서 크로마토그래피(유동상 : 1)톨루엔, 2) 톨루엔/아세톤 9/1)한다. 생성물을 함유하는 분획물도 마찬가지로 리그로인/에테르를 사용하여 결정화시킨다.

수율 : 109g = 이론치의 17.5%, 융점 : 143 내지 145°C.

NMR(DMSO-d₆) : δ (ppm) = 12.1(1) 브로드, 6.90(1)s, 6.70(1)q, J = 8Hz, 1.87(3)d, J=8Hz, 1.54(9)s.

[실시예 11]

tert-부틸 Z-2(2-아세트아미도-5-클로로티아졸-4-일)부트-2-에노에이트



tert-부틸 Z-2-(2-아세트아미도티아졸-4-일)부트-2-에노에이트 78g(0.28몰)을 0°C에서, 사염화탄소 2리터 및 빙초산 15ml의 혼합물 중에 현탁시킨다. 사염화탄소 600ml중에 용해된 설퍼릴 클로라이드 43g(0.32몰)을 교반하면서 5시간에 걸쳐 적가한다. 용액을 포화 중탄산나트륨 용액으로 1회 및 물로 1회 추출하여, 건조시키고 약 200ml로 농축시킨다. 침전된 생성물을 흡인여과하여 에테르로 세척한다(53.4g). 모액을 완전히 증발시키고 잔사를 에테르/리그로인으로 결정화시켜 생성물의 제 2 분획물(6g)을 수득한다.

수율 : 59.4g = 이론치의 67.8%.

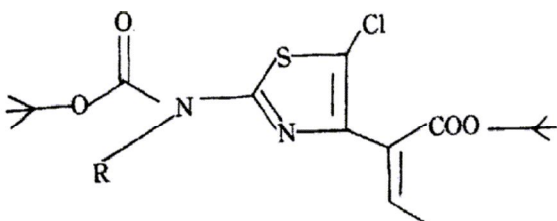
NMR(CDC₃) : δ (ppm) = 10.21(브로드), 6.53(1)q, J = 8Hz, 2.18(3)s, 2.07(3)d, J = 8Hz, 1.49(9)s.

[실시예 12]

tert-부틸 Z-2-(5-클로로-2-tert-부톡시카보닐아미노티아졸-4-일)부트-2-에노에이트, 및

[실시예 13]

tert-부틸 Z-2-(5-클로로-2-비스-부톡시카보닐아미노티아졸-4-일)부트-2-에노에이트



실시예 R

12	H
13	(H ₃ C) ₃ COCO

피리딘 500ml중의 tert-부틸 Z-2-(2-아세트아미도-5-클로로티아졸-4-일)부트-2-에노에이트 59g(0.19몰) 및 디-tert-부틸 디카보네이트 122g(0.56몰)의 용액을 실온에서 3일동안 교반시킨 다음, 농축시킨다. 잔사를 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 혼합물을 20% 염산으로 3회 및 포화 염화나트륨 용액으로 1회

추출한다. 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 증발시킨 후, 잔사를 실리카겔 3kg상에서 크로마토그래피(유동상 : 1) 톨루엔, 2) 톨루엔/에틸아세테이트 9/1)한다. 실시예 13의 화합물이 먼저 용출되고, 다음에 실시예 12의 화합물이 용출되었다.

[실시예 13]

수율 : $[(CH_3)_3C-OCO]_2O$ 의 잔사를 함유하는 오일 25g(이론치의 28.2%).

NMR($CDCl_3$) : δ (ppm) = 6.60(1)q, J = 8Hz, 2.57(3)d, J = 8Hz, 1.55(18)s, 1.54(9)s.

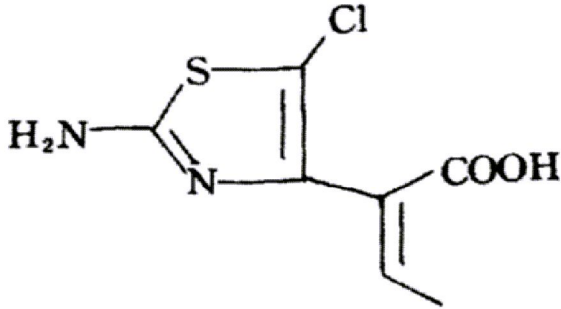
[실시예 12]

수율 : 고체 포움 40g = 이론치의 57.3%.

NMR($CDCl_3$) : δ (ppm) = 9.08(1)브로드, 6.54(1)q, J = 8Hz, 2.07(3)d, J = 8Hz, 1.52(18)s.

[실시예 14]

Z-2-(2-아미노-5-클로로티아졸-4-일)부트-2-엔산



Z-2-(5-클로로-2-tert-부톡시카보닐아미노티아졸-4-일)부트-2-엔산 40g을 0°C에서 트리플루오로아세트산 200ml 중에 용해시킨다. 용액을 실온에서 2시간동안 정치시킨 후, 냉각 상태에서 증발시키고, 잔사를 물로 결정화시키고, 결정을 흡인여과하여 건조시킨다.

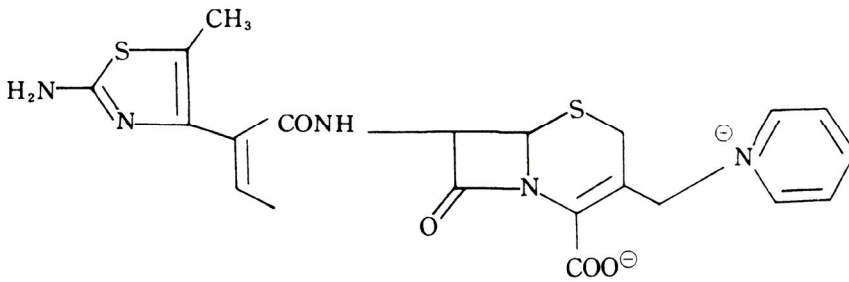
수율 : 생성물의 트리플루오로아세트산염 30g = 이론치의 87.6%.

NMR($DMSO-d_6$) : δ (ppm) = 6.52(1)q, J = 8Hz, 2.00(3)d, J = 8Hz.

실시예 8과 유사한 방법으로 이 생성물을 유리염기로 전환시켰으며, 유리염기의 분석 데이터는 실시예 8에 기재된 데이터에 상응하였다.

[실시예 15]

Z-7-[2-(2-아미노-5-메틸티아졸-4-일)부트-2-엔노일]아미노-3-피리디늄-메틸-세팜-4-카복실레이트



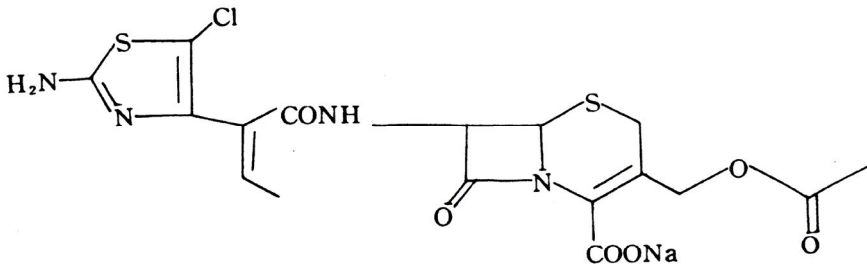
디메틸포름아미드 7.2ml 중의 Z-2-(2-아미노-5-메틸티아졸-4-일)부트-2-엔산 1.2g(6밀리몰) 및 트리에틸아민 1.8ml(12.8밀리몰)의 용액을 질소하에서 -50°C로 냉각시키고, 메탄설포닐 클로라이드 0.5ml(6.3밀리몰)를 가한다. 계속해서 혼합물을 -50°C에서 2시간 동안 교반한다. 물 2.3ml 중의 7-아미노-3-피리디늄-메틸-3-세팜-4-카복실레이트 하이드로클로라이드 수화물 1.7g(4.9밀리몰) 및 트리에틸아민 2.3ml(16밀리몰)의 용액을 -50°C에서 냉용액에 가하고, 냉각욕을 치우고, 계속해서 혼합물을 10분동안 교반한 다음, 용액을 아세톤 70ml에 붓는다. 침전된 생성물을 흡인여과하여 건조시킨다. LOBAR C상에서 크로마토그래피(RP8, 유동상 : 물/아세트니트릴 8/2)하여 순수한 생성물 0.3g(이론치의 10.5%)을 수득하였다.

NMR($DMSO-d_6$) : δ (ppm) = 9.49(2)d, J = 6Hz, 9.10(1)d, J = 7Hz, 8.62(2)bt, J = 7Hz, 8.20(2)bt, J = 7Hz, 6.75(2)브로드, 6.12(1)q, J = 8Hz, 5.72(1)dd, J = 7Hz, J = 5Hz, 5.68(1)d, J = 13Hz, 5.13(1)d, J = 13Hz, 5.10(1)d, J = 5Hz, 3.54(1)d, J = 18Hz, 3.06(1)d, J = 18Hz, 2.08(3)s, 1.80(3)d, J = 8Hz.

[실시예 16]

나트륨 Z-7-[2-(2-아미노-5-클로로티아졸-4-일)부트-2-엔노일]아미노-3-아세톡시메틸-3-세팜-4-카복실레

이트



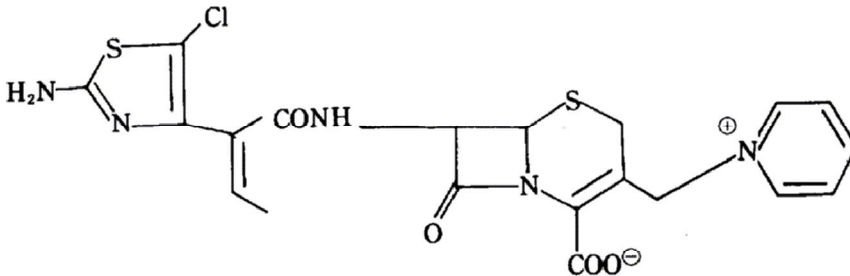
Z-2-(2-아미노-5-클로로티아졸-4-일)부트-2-엔산 1.4g을 실시예 15의 지시에 따라 활성화시킨 다음, 트리에틸아민 1.9g을 가하여 7-ACS 2.09g과 커플링시킨다. 조생성물을 디아이온(Diaion) HP 20상에서 정제한다.

수율 : 1g = 이론치의 32%

NMR(DMSO-d₆) : δ (ppm) : 9.19(1)d, J = 8Hz, 7.29(2)브로드, 6.43(1)q, J = 8Hz, 5.64(1)dd, J = 8Hz, J = 5Hz, 5.07(1)d, J = 5Hz, 5.03(1)d, J = 13Hz, 4.79(1)d, J = 13Hz, 3.51(1)d, J = 18Hz, 3.51(1)d, J = 18Hz, 3.24(1)d, J = 18Hz, 2.03(3)s, 1.89(1)d, J = 8Hz.

[실시예 17]

Z-7-[2-(2-아미노-5-클로로티아졸-4-일)부트-2-에노일]아미노-3-피리디늄-메틸-3-세펴-4-카복실레이트



Z-2-(2-아미노-5-클로로티아졸-4-일)부트-2-엔산 5.6g(25.6몰)을 실시예 15의 지시에 따라 활성화시킨 다음, 물 20ml중의 7-아미노-3-피리디늄메틸-3-세펴-4-카복실레이트 하이드로클로라이드 수화물 6.8g(19.7밀리몰) 및 트리에틸아민 6.6ml(47.4밀리몰)의 용액과 커플링시킨다. 아세톤으로부터 침전된 조생성물을 디아이온 HP 20상에서 정제하여 이론치의 51.6%인 생성물 6.5g을 수득하였다.

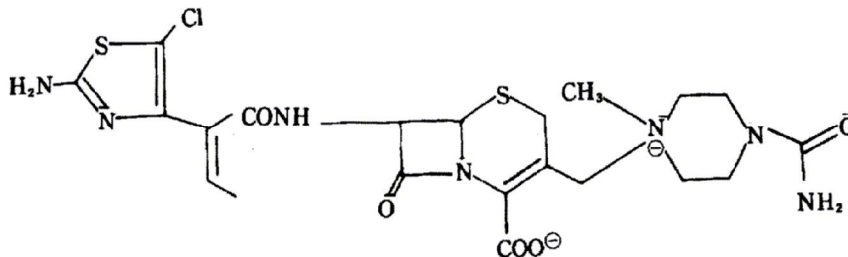
NMR(DMSO-d₆) : δ (ppm) = 9.55g(2)d, J = 6Hz, 9.19(1)d, J = 7Hz, 8.64(1)bt, J = 7Hz, 8.20(2)bt, J = 6Hz, 7.23(2)브로드, 6.36(1)q, J = 8Hz, 5.71(1)d, J = 13Hz, 5.69(1)dd, J = 7Hz, J = 5Hz, 5.14(1)d, J = 13Hz, 5.10(1)d, J = 5Hz, 3.55(1)d, J = 18Hz, 3.05(1)d, J = 18Hz, 3.05(1)d, J = 18Hz, 1.80(3)d, J = 8Hz.

계산치(%) : × 1.5 H₂O = C : 46.3, H : 4.1, N : 13.5, S : 12.3, Cl : 6.8

실측치(%) : = C : 46.3, H : 4.0, N : 13.4, S : 11.6, Cl : 7.1

[실시예 18]

Z-7-[2-(2-아미노-5-클로로티아졸-4-일)부트-2-에노일]아미노-3-(4-아미노-카보닐-1-메틸피페라지늄)메틸-3-세펴-4-카복실레이트



a.) 7-아미노-3-(4-아미노카보닐-1-메틸피페라지늄)메틸-3-세펴-4-카복실레이트

3-아세톡시메틸-7β-페닐아세트아미도-3-세펴-4-카복실산 9.36g(24밀리몰)을 실온에서 질소하에 무수 메틸렌 클로라이드 100ml중에 현탁시키고, N-메틸-N-트리메틸실릴트리플루오로아세트아미드(MSTFA) 15.2ml(72 밀리몰)를 가하여 용해시킨다. 0°C로 냉각시킨후, 트리메틸실릴요다이드 14ml(96밀리몰)을 가하고, 반응 용액을 0°C에서 1시간 동안 교반한다. 디메틸포름아미드 150ml중에 용해된 1-아미노카보닐-4-메틸피페라진 34g을 가한 다음, 계속해서 용액을 30분 동안 교반한다. 그후, 물(H₂O) 4.8ml을 가하고, 추가로 5분 후에 혼합물을 에테르 400ml에 붓는다. 에테르를 오일상 잔사로부터 경사시

켜 따라낸다. 생성물 5g을 물 100ml중에 용해시키고, 에탄올 중의 4N 트리에틸아민으로 pH 7.8로 조정한다. 그 다음, 페니실린 G 아실라제 6g을 가하고, 트리에틸아민을 가하여 pH를 일정하게 유지시킨다. 효소분해가 종결되면, 아실라제를 여과하여 제거하고 여액을 진한 염산으로 pH 2로 조정한다. 형성된 침전을 규조토상에서 흡인여과하여 여액을 아세톤 2리터에 적가한다. 목적하는 생성물을 하이드로클로라이드로서 침전시키고, 흡인여과하고, 건조시킨다.

수율 : 3.1g.

NMR(D₂O) : δ (ppm) = 5.39(1)d, J = 5Hz, 5.16(1)d, J = 5Hz, 4.80(1)d, J = 13Hz, 4.14(1)d, J = 13Hz, 3.85-4.02(3)m, 3.35-3.72(m), 3.22(3)s.

b.) Z-7-[2-(2-아미노-5-클로로티아졸-4-일)부트-2-에노일]아미노-3-(4-아미노카보닐-1-메틸피페라지늄)메틸-3-세펴-4-카복실레이트

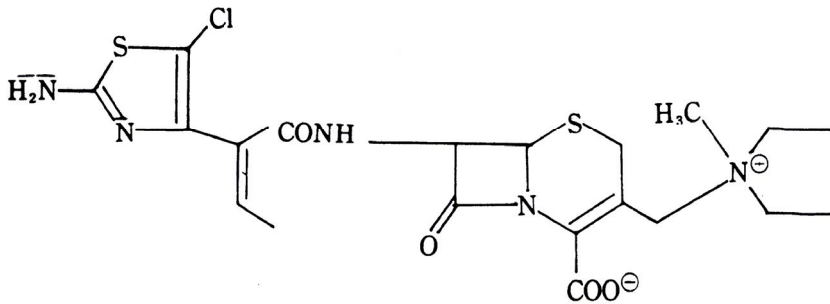
Z-2-(2-아미노-5-클로로티아졸-4-일)부트-2-엔산 0.56g(2.56밀리몰)을 실시예 17과 유사한 방법으로 7-아미노-3-(4-아미노카보닐-1-메틸피페라지늄)메틸-3-세펴-4-카복실레이트 하이드로클로라이드와 커플링시킨다.

수율(다이이온 HP 20상에서 크로마토그래피한 후) : 0.5g.

NMR(DMSO-d₆) : δ (ppm) = 9.24(1)d, J = 8Hz, 7.25(2)브로드, 6.40(1)q, J = 8Hz, 6.32(2)브로드, 5.66(1)dd, J = 8Hz, J = 5Hz, 5.16(1)d, J = 5Hz, 5.12(1)bd, J = 13Hz, 4.01(1)bd, J=13Hz, 3.80(3)m, 3.18-1.65(7)m, 3.02(3)s, 1.86(3)d, J = 8Hz.

[실시예 19]

Z-7-[2-(2-아미노-5-클로로티아졸-4-일)부트-2-에노일]아미노-3-(1-메틸-피롤리디늄)메틸-3-세펴-4-카복실레이트

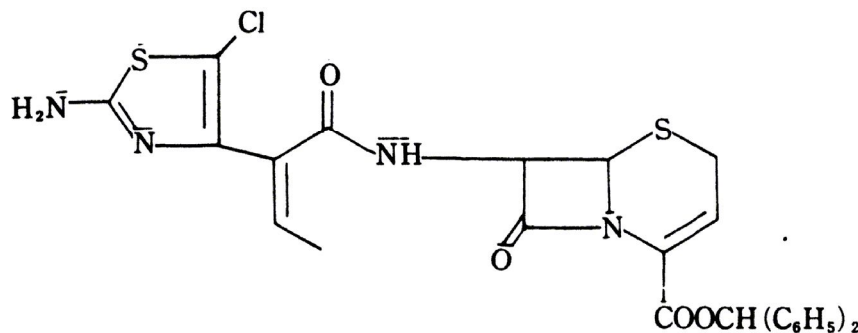


Z-2-(2-아미노-5-클로로티아졸-4-일)부트-2-엔산 0.5g(2.29밀리몰)을 실시예 15의 지시에 따라 활성화시킨 다음, 물 1.5ml중의 7-아미노-3-(1-메틸피롤리디늄)메틸-3-세펴-4-카복실레이트 0.65g(1.85밀리몰) 및 트리에틸아민 0.6ml의 용액과 커플링시킨다. 아세톤으로부터의 침전물 0.68g(이론치의 73.9%)을 수득하였다.

NMR(DMSO-d₆) : δ (ppm) = 9.25(1)d, J = 7Hz, 7.20(2)브로드, 6.37(1)q, J = 8Hz, 5.79(1)dd, J = 7Hz, J = 5Hz, 6.23(1)d, J = 5Hz, 4.74(1)d, J = 13Hz, 4.15(1)d, J = 13Hz, 3.92(1)d, J = 18Hz, 3.35-3.67(5)m, 2.91(3)s, 2.05(4)m, 1.83(3)d, J = 8Hz.

[실시예 20]

벤즈하이드릴 Z-7-[2-(2-아미노-5-클로로티아졸-4-일)부트-2-에노일]아미노-3-세펴-4-카복실레이트



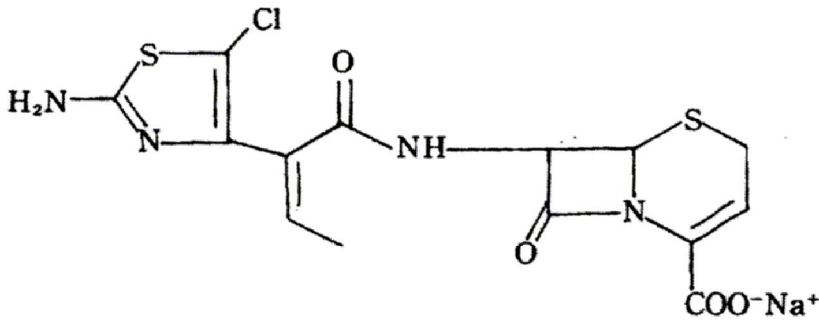
Z-2-(2-아미노-5-클로로티아졸-4-일)부트-2-엔산 480mg을 실시예 15의 지시에 따라 활성화시킨다. 무수 메틸렌 클로라이드 5ml 및 디이소프로필에틸아민 360마이크로리터 중의 벤즈하이드릴 7β-아미노-3-세펴-4-카복실레이트 732mg의 용액을 -50℃에서 냉용액에 가한다. 냉각욕을 치우고, 계속해서 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한다. 배치분 전부를 물에 붓고 메틸렌 클로라이드로 수회 추출한다. 유기 추출물을 합하여 포화 NaHCO₃용액 및 물로 세척하고 황산마그네슘 상에서 건조시킨 다음, 실리카겔상에서 크로마토그래피(유동상 : 톨루엔/아세톤 8/2)한다.

수율 : 330mg(27%).

NMR(DMSO-d₆) : δ (ppm) = 9.32(1)d, J = 9Hz, 7.20-7.60(10)m, 6.94(1)s, 6.78(1)dd, J = 3Hz, J = 5Hz, 6.42(1)q, J = 8Hz, 5.92(1)dd, J = 9Hz, J = 5Hz, 5.18(1)d, J = 5Hz, 3.68(2)m, 1.87(3)d, J = 8Hz.

[실시에 21]

나트륨 Z-7-[2-(2-아미노-5-클로로티아졸-4-일)부트-2-에노일]아미노-3-세팜-4-카복실레이트



벤즈하이드릴 Z-7-[2-(2-아미노-5-클로로티아졸-4-일)부트-2-에노일]아미노-3-세팜-4-카복실산 210mg을 무수 메틸렌 클로라이드 3ml중에서 용해시킨다. 아니솔 1.3ml 및 트리플루오로아세트산 1.3ml를 가한 후, 혼합물을 0°C에서, 25분동안 교반한다. 그 다음, 혼합물을 진공 중에서 농축시키고, 오일상 잔사를 N-헥산과 함께 교반하고, 고체를 흡인여과하고, NaHCO₃와 함께 물 중에 용해시킨다. 수용액을 다이이온 HP 20상에서 정제한다.

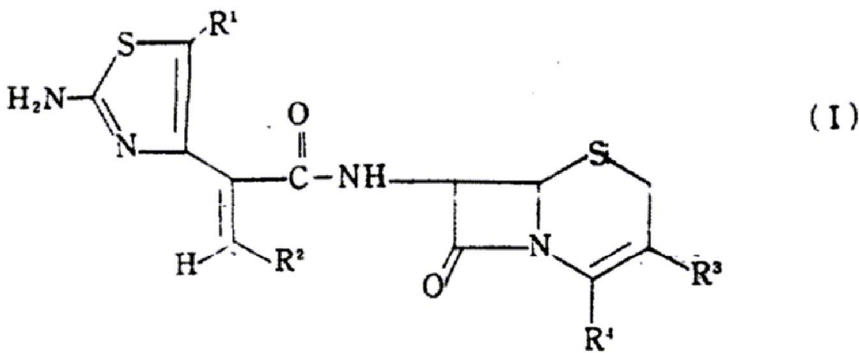
수율 : 94mg(60%).

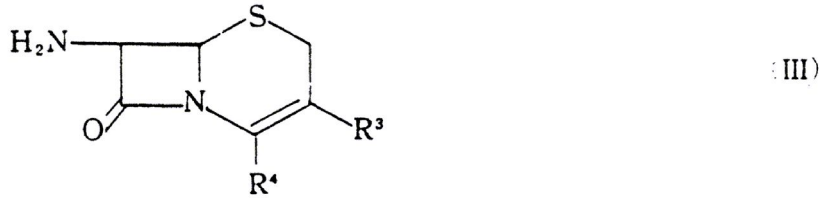
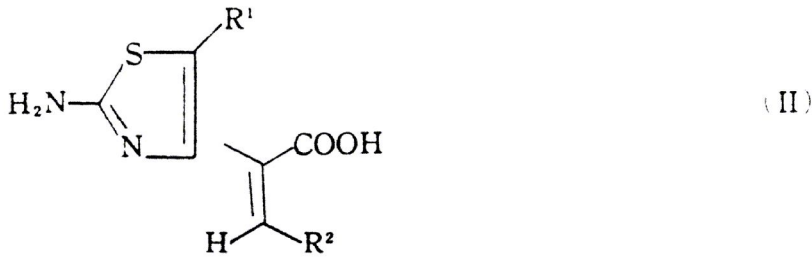
NMR(DMSO-d₆) : δ (ppm) = 9.11(1)d, J = 9Hz, 7.20(2)브로드, 6.38(1)q, J = 8Hz, 5.98(1)m, 5.64(1)dd, J = 5Hz, J = 9Hz, 4.97(1)d, J = 5Hz, 3.51(1)dd, J = 2Hz, J = 18Hz, 3.30(1)m, 1.85(3)d, J = 8Hz.

(57) 청구의 범위

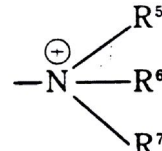
청구항 1

아미노기가 보호되거나 비보호될 수 있는 일반식(II)의 화합물을 카복실기를 혼합 무수물로 전환시켜 활성화시킨 후 또는 산 할라이드로 전환시킨 후 또는 활성화된 에스테르로 전환시킨 후에, 일반식(III)의 화합물과 반응시키고, 경우에 따라 보호기를 분해 제거하여, 목적하는 염을 제조하거나 염으로부터 유리산을 제조함을 특징으로 하는, 일반식(I)의 세팔로스포린 유도체 및 그의 염을 제조하는 방법.





상기식에서, R¹은 알킬, 알케닐, 알콕시, 알킬티오, 할로겐, 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로메톡시를 나타내고, R²는 수소를 나타내거나, 알케닐을 나타내거나, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 알콕시, 카복실, 알콕시카보닐 또는 할로겐을 나타내거나, 일반식 -S(O)_n-B-A의 기를 나타내며, 여기에서, n은 0,1 또는 2를 나타내고, B는 직접 결합, 산소 또는 -N-X기를 나타내며, A 및 X는 각각 독립적으로 수소, 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로사이클릴을 나타내거나, 또는 서로 함께 임의로 치환된 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 환을 형성하고, R³은 수소, 알킬, 알케닐, 알콕시, 알킬티오 또는 할로겐을 나타내거나, 일반식 -CH₂-Y의 기를 나타내며, 여기에서 Y는 하이드록실, 포르밀옥시, 알카노일옥시 또는 아미노카보닐옥시를 나타내거나, 임의로 치환된 헤테로사이클릴티오를 나타내거나 또는, 질소를 함유하며 질소를 통해 결합되고 양으로 하전되며 총 3개 이하의 질소원자를 함유하고 임의로 치환될 수 있는 6원 환(여기에서 이 환상에는

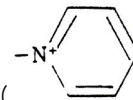


추가로 2개까지의 환이 융합될 수 있다)을 나타내거나 또는, 일반식

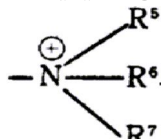
기에서, R⁵, R⁶ 및 R⁷은 동일하거나 상이할 수 있으며 치환되거나 비치환된 알킬 라디칼 또는, 모노- 또는 비사이클릭의 임의로 치환된 카보- 또는 헤테로사이클릭 환을 나타내거나, R⁵는 임의로 치환된 알킬 라디칼 또는, 모노- 또는 비사이클릭의 치환되거나 비치환된 카보- 또는 헤테로 사이클릭 환을 나타내며, R⁶ 및 R⁷은 질소원자와 함께 포화되거나 불포화될 수 있으며 추가의 헤테로 원자로서 산소, 황 및(또는) 질소를 함유할 수 있는 임의로 치환된 모노- 또는 폴리사이클릭 환을 형성하고, R⁴는 R³의 의미에 따라, COO⁻ 또는 COOH를 나타낸다.

청구항 2

제1항에 있어서, R¹, R² 및 R⁴가 상기 언급한 의미를 가지며, R³이 수소, 알킬, 알케닐, 알콕시, 알킬티오 또는 할로겐을 나타내거나, 일반식 -CH₂-Y의 기를 나타내며, 여기에서 Y가 하이드록실, 포르밀옥시, 알카노일옥시 또는 아미노카보닐옥시를 나타내거나, 임의로 치환된 헤테로사이클릴티오를 나타내거나, 동일하거나 상이한 치환체에 의해 임의로 일치환 또는 다치환될 수 있으며, 1 내지 2개의 임의로 치환된 3 내지 7 원환(이 환들은 각각 헤테로 원자 2개 이하 및 이중결합 2개 이하를 함유할 수 있으며, 또한 방



향족 또는 헤테로 방향족일 수 있다)이 융합될 수 있는 피리디늄 라디칼()을 나타내거나,



일반식

의 라디칼을 나타내며, 여기에서, R⁵, R⁶ 및 R⁷은 동일하거나 상이할 수 있으며 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬 라디칼 또는 임의로 치환된 3 내지 7원 환을 나타내거나, R⁵가 상기 의미를 가지며, R⁶ 및 R⁷은 질소원자와 함께, 포화 또는 불포화될 수 있으며 동일하거나 상이한 치환체에 의해 일치환 또는 다치환, 바람직하게는 일-, 이- 또는 삼치환될 수 있으며 산소, 질소 및(또는)황일 수 있는 헤테로 원자를 추가로 1 또는 2개 함유할 수 있는 3 내지 7원 환을 형성하는 일반식 (1)의 세팔로스포린 유도체를 제조하는 방법.

청구항 3

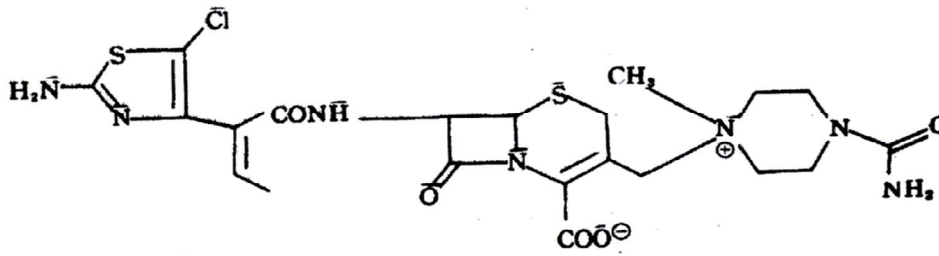
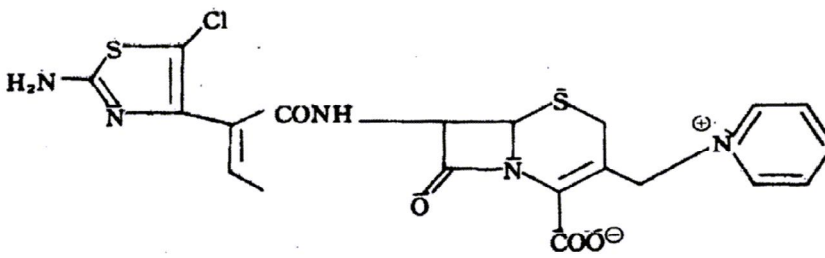
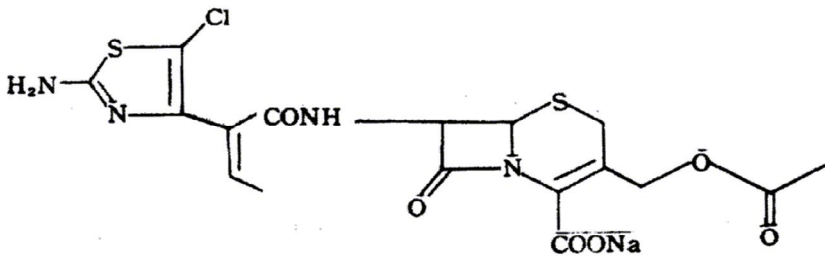
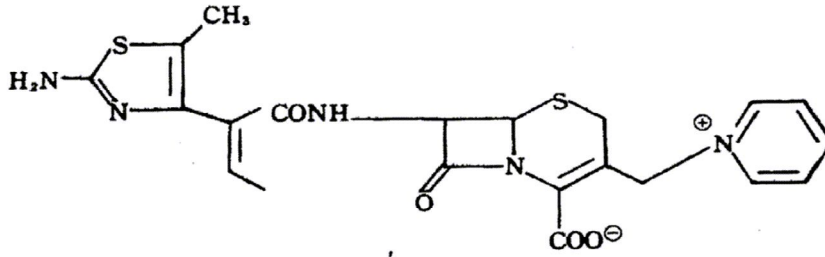
제1 또는 제2항에 있어서, Z배위인 세팔로스포린 유도체를 제조하는 방법.

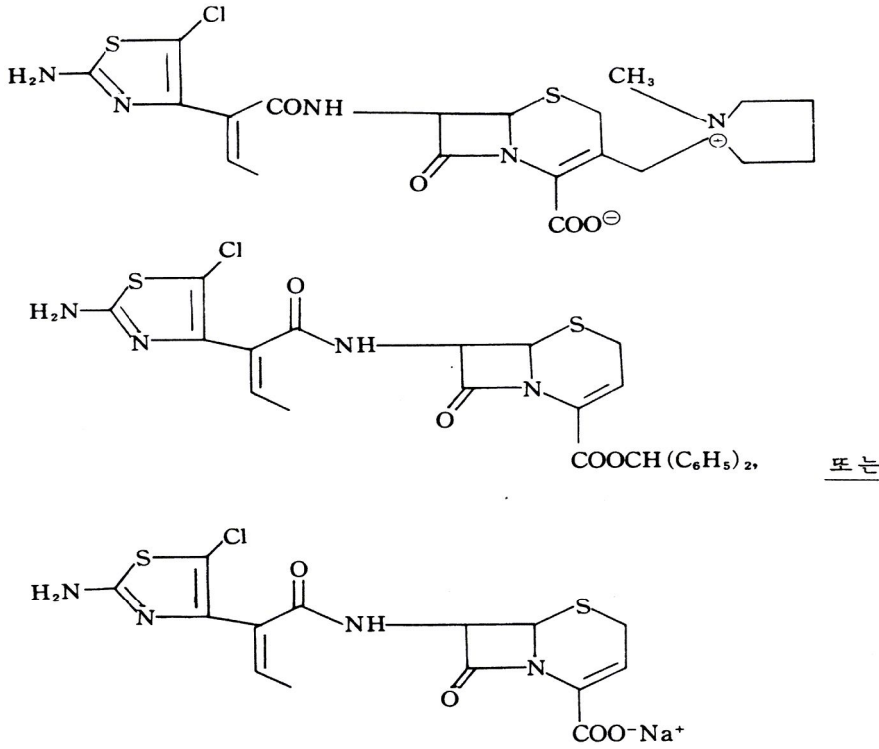
청구항 4

제1 또는 2항에 있어서, E배위인 세팔로스포린 유도체를 제조하는 방법.

청구항 5

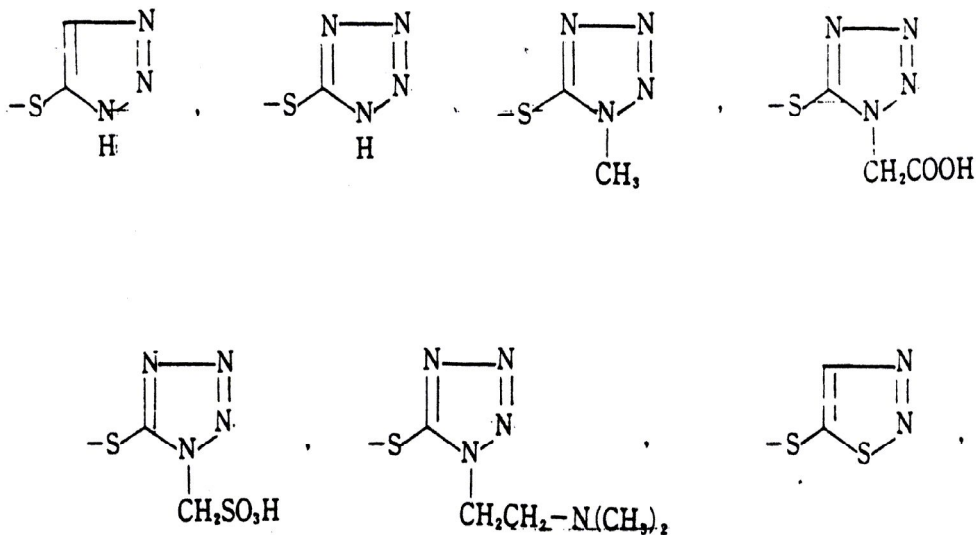
제1항에 있어서, 다음 구조식의 화합물을 제조하는 방법.

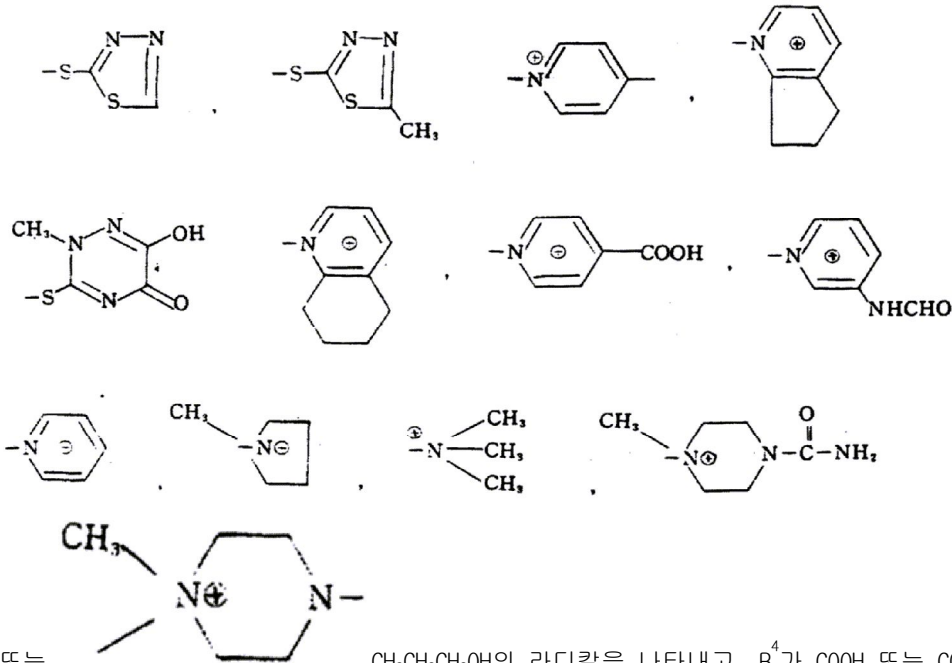




청구항 6

제1항에 있어서, R^1 이 메틸, 불소, 염소 또는 트리플루오로메틸을 나타내고, R^2 가 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 트리플루오로메틸, 카복시메틸, 메톡시카보닐메틸, 사이클로펜틸, 또는 사이클로헥실을 나타내거나, 페닐, 클로로페닐 또는 카복시페닐을 나타내거나, 피리딜 또는 아미노티아졸릴을 나타내거나, 카복실을 나타내거나, 메톡시, 에톡시, 메틸티오, 메틸설포닐, 에틸설포닐, 페닐설포닐, 불소 또는 염소를 나타내고, R^3 이 수소, 염소, 불소, 메틸, 에톡시, 메틸티오, 트리플루오로메틸 또는 비닐을 나타내거나, 일반식 $-\text{CH}_2-\text{Y}$ 의 기를 나타내며, 여기에서, Y가 메톡시, 메틸카보닐옥시, 카바모일옥시 또는 구조식



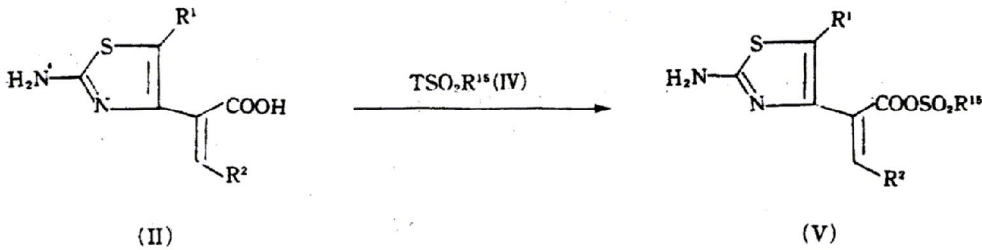


청구항 7

제1항에 있어서, 일반식(II)의 카복실산을 아미노 보호기 없이 활성화시킨 다음, 아민과의 염으로서 용해될 수 있는 일반식(III)의 β-락탐과 커플링시킴을 특징으로 하는 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 일반식(II)의 화합물을 다음 반응도식에 따라 일반식(IV)의 설폰산 유도체로 활성화시켜 일반식(V)의 무수물을 수득함을 특징으로 하는 방법.



상기 식에서, T는 $\text{R}^{15}\text{-SO}_2$ 라디칼 또는 할로겐을 나타내며, R^{15} 는 탄소원자 1 내지 10개를 함유하며, 불소, 염소, 시아노, 페닐, 알콕시카보닐, 알콕시 또는 알킬(여기에서 후자의 알킬 라디칼들은 탄소원자 1 내지 4개를 함유할 수 있다)에 의해 임의로 치환될 수 있는 알킬 라디칼을 나타내거나, 불소, 염소, 브롬, 시아노, 알킬, 알콕시, 알킬티오, 알킬카보닐(여기에서 후자의 알킬기는 탄소원자 1 내지 4개를 함유할 수 있다), 니트로, 트리 플루오로메틸 또는 페닐에 의해 임의로 치환될 수 있는 페닐 라디칼을 나타낸다.

청구항 9

제8항에 있어서, R^{15} 가 메틸 또는 p-톨릴 라디칼을 나타냄을 특징으로 하는 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 일반식(II)의 카복실산을 일반식(III)의 화합물과 반응시키기 전에 N-하이드록시 숙신아미드와 디사이클로헥실카보디이미드 또는 1-하이드록시벤조트리아졸과 디사이클로헥실카보디이미드로 활성화시킴을 특징으로 하는 방법.

청구항 11

제1항에 있어서, 일반식(II)의 카복실산을 실온에서, 디메틸포름아미드 중의 디사이클로헥실카보디이미드 및 1-하이드록시 벤조트리아졸로 2 내지 6시간 동안 활성화시킨 다음, 침전된 디사이클로헥실우레아를 흡인여과하여 제거하고, 혼합물을 아민염의 용액 형태인 일반식(III)의 화합물과 2 내지 24시간에 걸쳐 반응시킴을 특징으로 하는 방법.