(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
C07D 487/04

(45) 공고일자 2001년02월01일
(11) 등록번호 10-0278031
(24) 등록일자 2000년10월14일

(21) 출원번호 10-1993-0013543
(22) 출원일자 1993년07월19일
(65) 공개번호 특1994-0002246
(43) 공개일자 1994년02월17일
(30) 우선권주장 92402105.8 1992년07월21일 EP(EP)

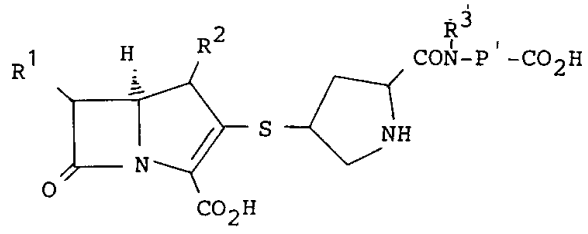
(73) 특허권자 제네카 리미티드 사라 엔 람베쓰
영국 런던 에스더블유1피 3제이에프 밀뱅크 9 임페리알 케미칼 하우스제네카-파마 소시에떼 아노님 아놀드 그레이엄 도날드
프랑스 에프-95022 세르지 세덱스 베베 172 뤼 데 쇼푸르 1 "르 갈리엥"제네카-파마 소시에떼 아노님 브루노 암젤리시
프랑스 에프-95022 세르지 세덱스 베베 172 뤼 데 쇼푸르 1 "르 갈리엥"
(72) 발명자 종 프레데리끄 앙리
프랑스공화국 렝스 세덱스 51064 베베 401 존-엥뒤스뜨리엘르 쉬드-에스뜨 제네카 파마 (렝스)
아르놀 쟝-끌로드
프랑스공화국 렝스 세덱스 51064 베베 401 존-엥뒤스뜨리엘르 쉬드-에스뜨 제네카 파마 (렝스)
(74) 대리인 나영환, 조태연

심사관 : 임혜준

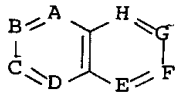
(54) 카르바페넴 화합물

요약

본 발명은 하기 일반식(Ⅰ)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 약학적 생체내 가수분해성 에스테르에 관한 것이다:



상기 식에서, R^1은 1-히드록시에틸, 1-플루오로에틸 또는 히드록시메틸이고; R^2는 수소 또는 C_{1-4}알킬이고; R^3는 수소 또는 C_{1-4}알킬이고; P^1은 하기 일반식의 것이며, A, B, C, D, E, F, G 및 H 중 하나 또는 두 개의 질소이고, 나머지는 CH이며; P^1은 하기 두개의 고리내에서 탄소 원자에 의해 결합 카르바모일기의 질소에 결합되어 있으며, 하기 두 개의 고리내에서 탄소상 카르복시기로 치환되어 있으며, 하기 두 개의 고리내에서 탄소 원자상에서, 3개 이하의 치환제로 치환될 수 있다:



또한, 상기 화합물의 제조방법, 이의 제조시의 중간물질, 치료제로서의 이의 사용 및 이를 함유하는 약학적 조성물을 설명한다.

명세서

[발명의 명칭]

카르바페넴 화합물

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 카르바페넴(carbapenem), 특히 고리계를 함유하는 카르복시 치환된 바이사이클릭 질소를 함유하는 상기 화합물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 상기 화합물의 제조방법, 이의 제조시의 중간체, 치료

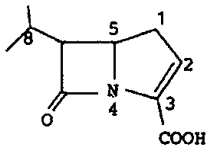
제로서의 이의 용도 및 이를 함유하는 약학 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 화합물은 항생물질이며, 사람을 포함한 포유동물의 박테리아 감염 치료와 같은 항생 물질로 통상적으로 치료하는 임의의 질병 치료에 사용될 수 있다.

카르바페넴은 1974년 발효 배지에서 처음 분리되었으며, 광범위한 항균 활성(antibacterial activity)을 갖는 것으로 밝혀졌다. 상기 발견 이후에 실질적인 연구는 신규한 카르바페넴 유도체로 이어졌으며, 수많은 특허와 학술지가 발표되었다.

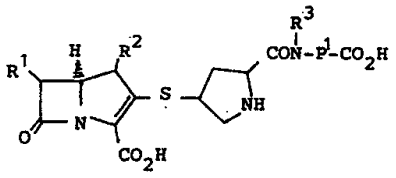
지금까지 유일하게 상업적으로 시판되어온 최초의 카르바페넴은 이미페넴(N-포름이미도일 티에나마이신)이다. 상기 화합물은 광범위한 항균 활성을 갖는다.

본 발명은 그램 양성 및 음성, 호기성 및 혐기성 박테리아 모두에 대해 광범위한 항균 활성을 갖는 화합물을 제공한다. 이는 베타-락탐아제(β-lactamase)에 대한 우수한 안정성을 나타낸다. 게다가, 본 발명의 대표적인 화합물은 우수한 약동력학적 특성을 나타낸다.

본 명세서에서 언급한 카르바페넴 유도체는 일반적으로 승인되어온 반-체계적인 명명법으로 명명된다:



따라서, 본 발명은 하기 일반식(Ⅰ)의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 생체내 가수분해성 에스테르를 제공한다:



(I)

상기 식에서,

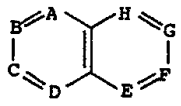
R^1은 1-히드록시에틸, 1-플루오로에틸 또는 히드록시메틸이고;

R^2는 수소 또는 C_{1-4}알킬이고;

R^3은 수소 또는 C_{1-4}알킬이고;

P^1은 하기 일반식의 것이며, A, B, C, D, E, F, G 및 H중 하나 또는 두 개는 질소이고, 나머지는 CH이며;

P^1은 어느 하나의 고리내에서 탄소 원자에 의해 연쇄하는 카르바모일기의 질소에 결합되어 있으며, 어느 하나의 고리내의 탄소 원자상에서 카르복시기로 치환되어 있으며, 어느 하나의 고리내의 탄소 원자상에서 카르복시기로 치환되어 있으며, 어느 하나의 고리내의 탄소 원자상에서 할로, 시아노, C_{1-4}알킬, 니트로, 히드록시, 카르복시, C_{1-4}알콕시, 트리플루오로메틸, C_{1-4}알콕시카르보닐, 아미노, C_{1-4}알킬아미노, 디-C_{1-4}알킬아미노, C_{1-4}알킬S(O)n-(이때, n은 0-2이다), C_{1-4}알카노일아미노, C_{1-4}알카노일(N-C_{1-4}알킬)아미노, 카르바모일, C_{2-6}알케닐옥시, C_{1-4}알킬카르바모일 및 디-C_{1-4}알킬카르바모일에서 선택된 3개이하의 치환체에 의해 선택적으로 추가 치환될 수 있다:



용어 "알킬"은 모든 직쇄 및 분지쇄 구조, 예를 들어, C_{1-4}알킬은 n-부틸 및 2-메틸프로필을 포함한다.

R^1은 1-히드록시에틸인 것이 바람직하다.

R^2는 수소 또는 C_{1-4}알킬, 예컨대, 메틸, 에틸, n-프로필, 1-메틸에틸 및 n-부틸이다.

R^2는 수소 또는 메틸인 것이 바람직하며, 특히 R^2는 메틸이다.

P^1에 대한 특정 바이사이클릭 고리계는 퀴놀린, 이소퀴놀린, 프탈라진, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 신놀린, 1, 8-나프티리딘, 1, 7-나프티리딘, 1, 6-나프티리딘, 1, 5-나프티리딘, 2, 7-나프티리딘 및 2, 6-나프티리딘이다.

P^1은 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴녹살린 또는 퀴나졸린인 것이 바람직하다. 다른 관점에서 P^1은 퀴놀린, 퀴녹

살린 또는 퀴나졸린이다. P^1은 퀴놀린인 것이 가장 바람직하다.

R^3은 수소 또는 C_{1-4}알킬, 예컨대, 메틸, 에틸, n-프로필, 1-메틸에틸 및 n-부틸이다.

R^3은 수소 또는 메틸인 것이 바람직하다.

R^3은 수소인 것이 가장 바람직하다.

바이사이클릭 고리계에 대한 적절한 치환체의 예는 하기와 같다:

할로의 경우: 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도;

C_{1-4}알킬의 경우: 메틸, 에틸, 프로필, 1-메틸에틸, 부틸 및 2-메틸프로필;

C_{1-4}알콕시의 경우: 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 1-메틸에톡시, 부톡시 및 2-메틸프로폭시;

C_{1-4}알킬카르바모일의 경우: 메틸카르바모일, 에틸카르바모일 및 프로필카르바모일;

디-C_{1-4}알킬카르바모일의 경우: 디메틸카르바모일 및 디에틸카르바모일;

C_{1-4}알킬아미노의 경우: 메틸아미노, 에틸아미노 및 프로필아미노;

디-C_{1-4}알킬아미노의 경우: 디메틸아미노, 디에틸아미노 및 메틸에틸아미노;

C_{1-4}알킬$S(O)_n$-의 경우: 메틸티오, 메틸설피닐 및 메틸설포닐;

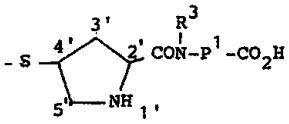
C_{1-4}알카노일아미노의 경우: 아세트아미도 및 프로피온아미도;

C_{1-4}알카노일(N-C_{1-4}알킬)아미노의 경우: N-메틸아세트아미도 및 N-에틸아세트아미도;

C_{2-6}알케닐옥시의 경우: 알릴옥시 및 비닐옥시.

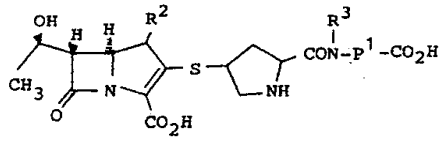
P^1이 선택적으로 치환되었을 경우, 상기 선택적인 치환체가 할로, 시아노, C_{1-4}알킬, 니트로, 카르복시, 히드록시, C_{1-4}알콕시, 카르바모일, 아미노, 트리플루오로메틸 및 알릴옥시에서 선택되는 것이 바람직하다.

본 발명은 일반식(Ⅰ) 화합물의 에피머, 부분 입체 이성질체 및 호변 이성질체 형태를 포함하며, 이때, 5-위치에서의 절대 입체화학은 일반식(Ⅰ)에 예시된 바와 같다. 결합을 쐐기(wedge) 모양으로 나타내었을 경우 이는 3차원 공간상에서 종이의 앞쪽으로 향한 것을 나타내며, 결합을 평행성 빗금으로 나타내었을 경우 이는 3차원 공간상에서 종이의 뒤쪽으로 향한 것을 나타낸다. 일반식(Ⅰ)의 화합물은 R^1기(R^1이 1-히드록시에틸 또는 1-플루오로에틸일 경우); 6-위치; 1-위치(R^2가 C_{1-4}알킬일 경우); 및 하기 피롤리딘 고리에서 2′ 및 4′ 위치에서 다수의 다른 광화활성의 중심을 갖는다:



(II)

바람직한 화합물은 베타-락탐의 양성자가 서로 트랜스 위치에 있는 것이다. R^1이 1-히드록시에틸 또는 1-플루오로에틸일 경우, 8-치환체는 R-배치를 가지는 것이 바람직하다. 그래서, 바람직한 화합물의 부류는 하기 일반식(Ⅲ)의 화합물, 이의 약학적 허용염 및 생체내 가수분해성 에스테르이다:

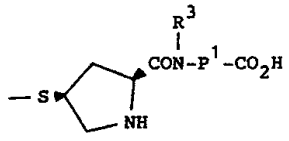


(III)

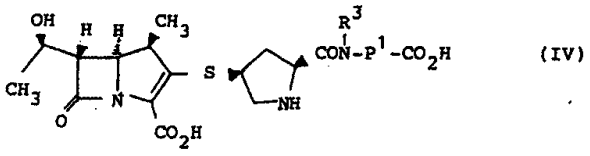
상기 식에서, P^1, R^2, R^3 및 P^1상에 있는 선택적인 치환체는 상기 정의된 바와 같다.

R^2가 메틸과 같은 C_{1-4}알킬일 경우, 1R 배치 형태의 화합물이 바람직하다.

피롤리딘 고리가 2′ - 및 4′ - 위치에서 하기와 같은 절대 입체 화학을 갖는 것이 바람직한 화합물이다:



본 발명의 적절한 화합물의 부류는 하기 일반식(IV)를 갖는 화합물, 이의 약학적 허용염 및 생체내 가수분해성 에스테르이다:



(IV)

상기 식에서, P^1, R^3, 및 P^1상의 선택적인 치환체는 일반식(Ⅰ)에서 정의된 바와 같다.

한편, 적절한 부류의 화합물은 상기 일반식(IV)의 화합물이고, 상기에서 R^3는 수소, 메틸 또는 에틸이고; P^1 및 P^1상의 선택적인 치환체는 일반(Ⅰ)에서 정의된 바와 같다.

한편, 적절한 부류의 화합물은 일반식(IV)의 화합물에서, P^1이 선택적으로 메틸, 에틸, 히드록시, 카르복시, 시아노, 플루오로, 클로로, 브로모, 카르바모일, 니트로, 메톡시, 에톡시, 프로폭시 및 알릴옥시로부터 선택된 하나 또는 두 개의 치환체에 의해 추가로 치환되며; P^1 및 R^3는 일반식(Ⅰ)에서 정의된 바와 같은 화합물이다.

본 발명의 특정 부류의 화합물은 일반식(IV)의 화합물에서, R^3는 수소 또는 메틸이고; P^1은 일반식(Ⅰ)에서 정의된 바와 같으며; P^1은 선택적으로 메틸, 히드록시, 클로로, 카르복시 및 알릴옥시에서 선택된 하나 또는 두 개의 치환체에 의해 추가로 치환되는 화합물이다.

본 발명의 더욱 바람직한 화합물의 일반식(IV)의 화합물에서 R^3는 수소이며; P^1은 일반식(Ⅰ)에서 정의된 바와 같으며; P^1은 선택적으로 메틸, 에틸, 히드록시, 카르복시, 시아노, 클로로, 브로모, 니트로, 메톡시, 에톡시 및 알릴옥시로부터 선택된 하나 또는 두개의 치환체에 의해 추가로 치환되는 화합물이다.

본 발명의 바람직한 화합물의 부류는 일반식(IV)의 화합물에서, R^3는 수소이고; P^1은 일반식(I)에서 정의된 바와 같으며; P^1은 더 이상 치환되지 않는다.

본 발명의 특정 화합물은 예를 들어 하기와 같은 일반식(IV)의 화합물, 이의 약학적 허용염 및 생체내 가수분해성 에스테르이다:

(1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(2-(8-카르복시퀴놀-6-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산;

(1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(2-(6-카르복시퀴놀-8-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산;

(1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(2-(7-카르복시퀴놀-5-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산;

(1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(2-(3-카르복시퀴놀-2-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산;

(1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(2-(2-카르복시퀴놀-4-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산;

(1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(2-(3-카르복시-6-알릴옥시퀴놀-2-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산;

(1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(2-(2-카르복시퀴놀-6-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산;

(1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(2-(4-카르복시퀴놀-8-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산;

(1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(2-(4-카르복시퀴놀-6-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산;

(1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(2-(2-카르복시퀴놀-8-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산;

(1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(2-(2-카르복시퀴놀-5-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산;

(1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(2-(4-카르복시퀴놀-2-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산;

(1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(2-(7-카르복시-2,
3-디메틸퀴녹살린-5-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산;

(1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(2-(4-카르복시퀴나졸린-2-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드

록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산;

(1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(2-(3-카르복시이소퀴놀-5-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산.

적절한 약학적 허용염은 산 부가염, 예를 들면 염산염, 브롬화수소산염, 시트르산염, 말레인산염, 및 인산 및 황산에 의해 형성된 염이다. 또 다른 적절한 염은 염기 염, 예를 들면 나트륨 또는 칼륨과 같은 알칼리 금속염, 칼슘 또는 마그네슘과 같은 알칼리토금속염, 트리에틸아민, 모르폴린, N-메틸피페리딘, N-에틸피페리딘, 프로카인, 디벤질아민, N, N-디벤질에틸아민 또는 아미노산(예:리신)과 같은 유기 아민염이다.

의심할 여지없이, 카르복실산 작용기의 수 및 상기 양이온의 원자가에 따라서 1, 2, 3 또는 4개의 염 형성 양이온이 존재할 수 있다.

바람직한 약학적 허용염은 나트륨염 및 칼륨염이다. 그러나 제조 과정중 염의 분리를 용이하게 하기 위해서는 약학적 허용 여부와 별도록 선택된 용매중에서의 용해도가 작은 염이 바람직할 수 있다.

생체내 가수분해성 에스테르는 인체내에서 가수분해되어 모체(parent) 히드록시 화합물 또는 모체 카르복시 화합물을 생성하는 약학적 허용 에스테르이다. 이러한 에스테르는 테스트중인 화합물을 테스트 동물에게 투여(예를 들어, 정맥내 투여)한 후 테스트 동물의 체액을 조사함으로써 확인될 수 있다. 히드록시에 대한 적절한 생체내 가수분해성 에스테르에는 아세톡시, 프로피오닐옥시, 피발로일옥시, C_{1-4}알콕시카르보닐옥시, 예컨대, 에톡시카르보닐옥시, 페닐아세톡시 및 프탈리딜 에스테르가 포함된다. 카르복시에 대한 적절한 생체내 가수분해성 에스테르에는 C_{1-6}알콕시메틸(예: 메톡시메틸) 에스테르; C_{1-6}알카노일옥시메틸(예: 피발로일옥시메틸) 에스테르; C_{3-8}시클로알콕시카르보닐옥시C_{1-6}알킬(예: 1-시클로헥실옥시카르보닐옥시에틸)에스테르; 1, 3-디옥솔렌-2-오닐메틸(예: 5-메틸-1, 3-디옥솔렌-2-오닐메틸) 에스테르; 프탈리딜 에스테르 및 C_{1-6}알콕시카르보닐옥시에틸(예: 1-에톡시카르보닐옥시에틸) 에스테르가 포함되며, 본 발명의 화합물중 임의의 카르복시기에서 형성될 수 있다.

사람을 비롯한 포유동물의 치료, 특히, 감염을 치료하는 데에 일반식(Ⅰ)의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 생체내 가수분해성 에스테르를 사용하기 위해. 본 발명의 화합물은 통상 표준 약학 시행규칙(standard pharmaceutical practice)에 따라 약학 조성물로서 제제화된다.

그러므로, 다른 측면에서 본 발명은 일반식(Ⅰ)의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 생체내 가수분해성 에스테르 및 약학적 허용 담체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

본 발명의 약학 조성물은 치료하고자 하는 질병 상태에 대한 표준 방법으로, 예를 들어 경구, 직장 또는 비경구적으로 투여될 수 있다. 상기 목적을 이루기 위해서, 본 발명의 화합물은 당분야에 공지된 방법에 의해 정제, 캡슐, 수용액 또는 유성 용액 또는 현탁액, 유탁액, 분산성 분말, 좌약 및 멸균 주사 수용액 또는 유성 용액 또는 현탁액의 형태로 제제화될 수 있다.

본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물을 단독으로 함유할 수 있는, 건조 분말이 충전된 바이알 또는 건조 배합된 혼합물로 제제화될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 산성 화합물을 알칼리 금속 탄산염 또는 중탄산염과 건조배합할 수 있다. 본 발명의 화합물을 단독으로 또는 표준 부형제와의 혼합물로 동결건조 제제화가 가능하다. 표준 부형제는 구조 형성제, 저온 보호제(cryoprotectant) 및 pH 조절제, 예컨대, 만니톨, 소르비톨, 락토스, 글루코스, 염화나트륨, 덱스트란, 슈크로스, 말토스, 젤라틴, 소 혈청 알부민(BSA), 글리신, 만노스, 리보스, 폴리비닐피롤리딘(PVP), 셀룰로스 유도체, 글루타민, 이노시톨, 글루탐산 칼륨, 에리트리톨, 세린 및 다른 아미노산 및 완충제, 예컨대 인산수소이나트륨 및 시트르산 칼륨을 포함한다.

본 발명의 화합물 외에, 본 발명의 약학 조성물은 다른 임상학적으로 유용한 항균제(예컨대, 다른 베타-락탐 또는 아미노글리코시드), 베타-락탐아제의 억제제(예컨대, 클라부란산), 신세뇨관 차단제(예컨대, 프로베네시드) 및 대사 효소 억제제(예컨대, 디하이드로펩티다제의 억제제, 예컨대, Z-2-아실아미노-3-치환 프로페노에이트, 예컨대, 실라스타틴) 및 N-아실화 아미노산, 예컨대, 베타미프론으로부터 선택된 하나 이상의 약물을 함유하거나 또는 함께 투여될 수 있다(EP-A-178911 참조).

본 발명의 적절한 약학 조성물은 단위 투여 형태, 예를 들면 100mg 내지 1g의 본 발명의 화합물을 함유하는 정제 또는 캡슐로 경구 투여하기에 적절한 조성물이다.

본 발명의 바람직한 약학 조성물은 정맥내, 피하 또는 근육내 투여에 적절한 조성물, 예를 들면 1 내지 50% w/w의 본 발명의 화합물을 함유하는 멸균 주사용 조성물이다.

1% 수용액으로 구성되고, 동결건조되고, 0.9%의 염화 나트륨 수용액을 첨가하여 소정의 농도, 바람직하게 1mg-10mg/ml를 얻을 수 있는 조성물의 구체 예는 다음과 같다.

[조성물 1]

실시예 1의 화합물	50mg

[조성물 2]

실시예 1의 화합물	50mg
글리신	31mg

조성물의 다른 구체예는 실시예 1의 화합물을 실시예 2 내지 15중의 임의의 한 화합물로 대체한 것을 제외하고는 상기와 같다.

본 발명의 약학 조성물은 대개, 이미페넴의 임상학적 용도에 대해 상대적인 본 발명의 화합물의 약동력학의 투여용량 수준으로 환산된 이미페넴 허용치를 사용하는 것과 같은 통상의 방법으로, 박테리아에 의한

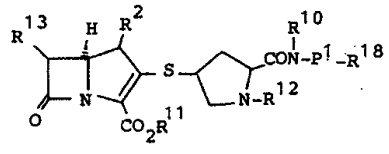
감염을 퇴치하기 위해 사람에게 투여된다. 그러므로, 각 환자는 1일 1 내지 4회, 바람직하게 1 또는 2회로 하루에 0.05 내지 5g, 바람직하게 0.1 내지 2.5g의 본 발명 화합물을 정맥내, 피하 또는 근육내로 투여받는다. 정맥내, 피하 및 근육내 투여는 환괴(bolus) 주사에 의해 이루어질 수 있다. 또한, 정맥내 투여는 일정기간에 걸쳐서 연속 주입될 수 있다. 또한, 각 환자는 일일 비경구량과 거의 동등한 일일 경구량을 투여받을 것이다. 따라서, 적절한 일일 경구량은 본 발명의 화합물 0.05 내지 5g이며, 상기 조성물은 1일 1회 내지 4회 투여된다.

한편, 본 발명은 하기 일반식(Ⅴ)의 화합물을 탈보호시키고,

차후에 필요에 따라,

(ⅰ) 약학적 허용염을 형성시키거나,

(ii) 에스테르화하여 생체내 가수분해성 에스테르를 형성시키는 것을 포함하는, 일반식(Ⅰ)의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 생체내 가수분해성 에스테르를 제조하는 방법을 제공한다:



(V)

상기 식에서,

P^1은 상기에서 정의된 바와 같고;

R^2는 상기에서 정의된 바와 같고;

R^{10}은 R^3기 또는 아미노 보호기이며;

R^{13}은 R^1기, 보호된 히드록시메틸 또는 1-(보호된 히드록시)에틸기이며;

R^{11}은 수소 또는 카르복시 보호기이며;

R^{12}는 수소 또는 아미노 보호기이며;

R^{18}은 카르복시 또는 보호된 카르복시기이며; 이때, P^1상의 임의의 선택적인 치환체는 선택적으로 보호되고;

하나 이상의 보호기가 존재한다.

대개, 보호기는 해당 기의 보호에 적절한 것으로 문헌에 나타나 있거나 또는 숙련된 화학자에게 공지된 임의의 기에서 선택될 수 있으며, 통상의 방법으로 도입될 수 있다.

보호기는 해당 보호기의 제거에 적절한 것을 문헌에 나타나 있거나 숙련된 화학자에게 공지된 임의의 편리한 방법, 즉, 분자내의 다른 기에 방해를 최소한으로 줄이면서 보호기의 제거를 실시할 수 있도록 선택된 방법으로 제거될 수 있다.

일반식(Ⅴ)의 화합물은 신규한 것이며, 본 발명의 다른 일면을 형성한다.

보호기의 특정예는 편의상 하기에 나타내며, 용어 "저급"이란 바람직하게 C_{1-4}인 기를 나타낸다. 상기 예들이 모든 예를 대표하는 것으로 이해해서는 안된다. 보호기의 제거 방법에 대한 특정예가 하기에 주어져 있지만, 이는 마찬가지로 모든 예를 대표하지는 않는다. 특별하게 언급되지 않은 보호기의 사용과 탈보호 방법은 물론 본 발명의 영역에 포함된다.

카르복시 보호기는 에스테르 형성 지방족 알콜 또는 아르지방족(araliphatic) 알콜의 잔기 또는 에스테르 형성 실란올의 잔기일 수 있다(상기 알콜 또는 실란올은 C_{1-20}을 함유하는 것이 바람직하다).

카르복시 보호기의 예는 직쇄 또는 분지쇄(C_{1-12})알킬기(예컨대, 이소프로필, t-부틸); 저급 알콕시 저급 알킬기(예컨대, 메톡시메틸, 에톡시메틸, 이소부톡시메틸); 저급 지방족 아실옥시 저급 알킬기(예컨대, 아세톡시메틸, 프로피오닐옥시메틸, 부티릴옥시메틸, 피발로일옥시메틸); 저급 알콕시카르보닐옥시 저급 알킬기(예컨대, 1-메톡시카르보닐옥시에틸, 1-에톡시 카르보닐옥시에틸); 아릴 저급 알킬기(예컨대, p-메톡시벤질, o-니트로벤질, p-니트로벤질, 벤즈히드릴 및 프탈리딜); 트리(저급 알킬)실릴기(예컨대, 트리메틸실릴 및 t-부틸디메틸실릴); 트리(저급 알킬)실릴 저급 알킬기(예컨대, 트리메틸실릴에틸); 디아릴(저급 알킬)실릴기(예컨대, t-부틸디페닐실릴); 및 (C_{2-6})알케닐기(예컨대, 알릴 및 비닐에틸)이다.

카르복실 보호기의 제거에 특히 적절한 방법은, 예컨대, 산 촉매 가수분해, 염기 촉매 가수분해, 금속 촉매 가수분해 또는 효소 촉매 가수분해가 포함되는데, 예컨대, p-니트로벤질옥시카르보닐기의 경우에는 수소화 반응, o-니트로벤질옥시카르보닐기의 경우에는 광분해 반응이다.

히드록실 보호기의 예는 저급 알케닐기(예컨대, 알릴); 저급 알카노일기(예컨대, 아세틸); 저급 알콕시카르보닐기(예컨대, t-부톡시카르보닐); 저급 알케닐옥시카르보닐기(예컨대, 알릴옥시카르보닐); 아릴 저급 알콕시카르보닐기(예컨대, 벤조일옥시카르보닐, p-메톡시벤질옥시카르보닐, o-니트로벤질옥시카르보닐, p-니트로벤질옥시카르보닐); 트리 저급 알킬실릴기(예컨대, 트리메틸실릴, t-부틸디메틸실릴); 디아릴(저

급 알킬)실릴기(예컨대, t-부틸디페닐실릴); 및 아릴 저급 알킬기(예컨대, 벤질)이다.

아미노 보호기의 예는 포르밀, 아르알킬기(예컨대, 벤질 및 치환된 벤질, 예컨대, p-메톡시벤질, 니트로벤질 및 2, 4-디메톡시벤질 및 트리페닐메틸) 디-p-아니실메틸 및 푸릴메틸기; 저급 알콕시카르보닐(예컨대, t-부톡시카르보닐); 저급 알케닐옥시카르보닐(예컨대, 알릴옥시카르보닐); 아릴 저급알콕시카르보닐기(예컨대, 벤질옥시카르보닐, p-메톡시벤질옥시카르보닐, o-니트로벤질옥시카르보닐, p-니트로벤질옥시카르보닐); 트리 저급 알킬실릴(예컨대, 트리메틸실릴 및 t-부틸디메틸실릴); 디아릴(저급 알킬)실릴기(예컨대, t-부틸디페닐실릴); 알킬리덴(예컨대, 메틸리덴); 벤질리덴 및 치환된 벤질리덴기이다.

히드록시 및 아미노 보호기의 제거에 적절한 방법은 산 촉매 가수분해, 염기 촉매 가수분해, 금속 촉매 가수분해 또는 효소 촉매 가수분해이며, 예컨대, p-니트로벤질옥시카르보닐기의 경우에는 수소화 반응, o-니트로벤질옥시카르보닐기의 경우에는 광분해 반응이다.

본 발명의 다른 관점에서, 일반식(Ⅰ) 및 (Ⅴ)의 화합물은

a) 하기 일반식(Ⅵ) 및 (Ⅶ)의 화합물을 반응시키거나, 또는

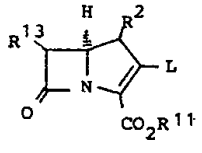
b) 하기 일반식(Ⅷ)의 화합물을 고리화시키고,

차후에 필요에 따라,

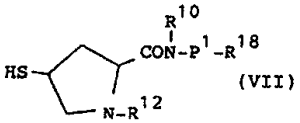
ⅰ) 임의의 보호기를 제거하거나,

ⅱ) 약학적 허용염을 형성시키거나,

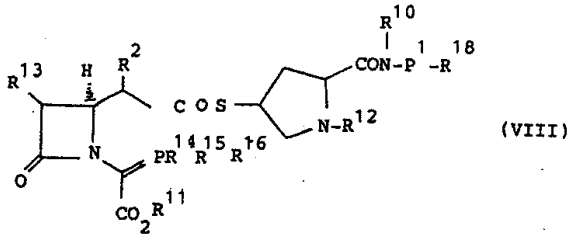
ⅲ) 에스테르화하여 생체내 가수분해성 에스테르를 형성시킴으로써 제조될 수 있다:



(VI)



(VII)



(VIII)

상기 식에서, P^1, R^2, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{18}은 상기에서 정의된 바와 같고;

P^1은 상기에서 정의된 바와 같이 선택적으로 치환되며;

L은 이탈기이며;

R^{14}, R^{15} 및 R^{16}은 C_{1-6}알콕시, 아릴옥시, 디-C_{1-6}알킬아미노 및 디아릴아미노에서

독립적으로 선택되거나, 또는

R^{14}-R^{16}중 임의의 두개는 o-페닐렌디옥시를 나타내거나,

R^{14}-R^{16}중 하나는 C_{1-4}알킬, 알릴, 벤질 또는 페닐이며, 나머지 두 개는 C_{1-4}알킬, 트리플루오로메틸 또는 페닐에서 독립적으로 선택되며,

이 때, 임의의 페닐기는 C_{1-3}알킬 또는 C_{1-3}알콕시로 선택적으로 치환되며; 임의의 작용기는 선택적으로 보호된다.

일반식(Ⅵ)의 화합물에서 L은 히드록시기의 반응성 에스테르, 예컨대, 설포네이트(예를 들면, C_{1-6}알칸설포닐옥시, 트리플루오로메탄설포닐 옥시, 벤젠설포닐옥시, 톨루엔설포닐옥시), 인산 에스테르(예를 들면, 디아릴인산 에스테르, 예컨대, 디페닐인산 에스테르)이거나 또는 L은 할로겐화물(예를 들면, 염화물)인 것이 적절하다. 또한 L은 -SOCH=CH-NHCOCH$_3$와 같은 설폭시드이며, 이는 쉽게 치환될 수 있다. L은 디페닐인산 에스테르(-OP(O)(OPh)$_2$)인 것이 바람직하다.

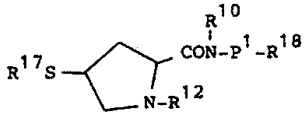
일반식(Ⅵ)의 화합물 및 이의 제조 방법은 카르바페넴 문헌, 예를 들면, EP-A-126587, EP-A-160391, EP-A-243686 및 EP-A-343499에 공지되어 있다.

일반식(Ⅵ)과 (Ⅶ)의 화합물의 반응은 대개 디이소프로필에틸아민과 같은 유기 아민인 염기 또는 탄산 칼륨과 같은 알칼리 금속 탄산염인 무기 염기의 존재하에 수행된다. 반응은 -25℃ 내지 주위 온도에서 용이하게 수행된다. 반응은 대개 아세토니트릴 또는 디메틸포름아미드와 같은 유기용매 내에서 수행된다. 대

개 유사 반응에 대해서 문헌에 설명된 것과 유사한 방법으로 반응을 실시한다.

일반식(Ⅶ)의 화합물은 신규한 것이며, 본 발명의 다른 양상을 나타낸다.

일반식(Ⅶ)의 화합물은 하기 일반식(IX)의 화합물을 탈보호시켜 제조될 수 있다:

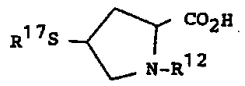


(IX)

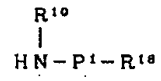
상기 식에서, P^1, R^{10}, R^{12} 및 R^{18}는 상기 정의된 바와 같고, P^1은 상기 정의된 바와 같이 선택적으로 치환되고, R^{17}은 보호기, 예를 들어, C_{1-6}알카노일 또는 C_{1-6}알콕시카르보닐이다. R^{17}은 아세틸 및 t-부톡시카르보닐기인 것이 바람직하다. 일반식(IX)의 화합물은 표준 탈보호 방법으로 일반식(Ⅶ)의 화합물로 전환될 수 있으며, 예를 들면, 아세틸기는 수성 알칸올, 알켄올 중의 염기 가수분해, 예를 들면 에탄올 중의 메틸아민을 사용하여 제거될 수 있다.

일반식(IX)의 화합물은 신규한 것이며, 본 발명의 다른 측면을 나타낸다.

일반식(IX)의 화합물은 동일계에서(in situ) 형성될 수 있는 하기 일반식(X)의 화합물의 활성화 유도체와 하기 일반식(XI)의 화합물을 반응시켜 제조될 수 있다:



(X)



(XI)

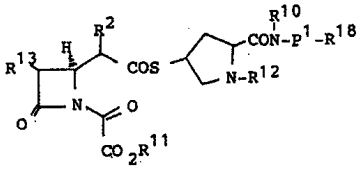
상기 식에서, P^1, R^{10}, R^{12}, R^{17} 및 R^{18}은 상기 정의된 바와 같고, P^1은 상기 정의된 바와 같이 선택적으로 치환된다. 일반식(X)의 화합물의 활성화 유도체는 산 할로겐화물, 무수물 및 '활성화' 에스테르, 예컨대, 1H-벤졸-1, 2, 3-트리아졸-1-일, 펜타플루오로페닐 및 2, 4, 5-트리클로로페닐 에스테르 또는 일반식(X)에 상응하는 티오카르복실산의 벤즈이미다졸-2-일 에스테르이다. 일반식(X) 및 (XI) 화합물의 반응은 표준 방법하, 예를 들어 설포닐 클로라이드의 존재하에, 주위 온도에서 수행된다.

일반식(X) 및 (XI)의 화합물은 하기 실시예의 방법, EP-A-126587에 설명되어 있는 방법 또는 이와 유사한 방법과 같이 숙련된 화학자에게 공지된 표준 방법으로 제조된다. 예를 들면, 메틸기를 카르복시기로 산화시키고 고리를 니트로화시켜 니트로기를 도입하고 니트로기를 아미노기로 환원시켜 고리 탄소 원자상에 메틸기로 치환된 일반식 P^1의 바이사이클릭 고리를 일반식(XI)의 화합물로 전환시킨다. 산화 반응, 니트로화 반응 및 환원 반응 단계는 당 분야에서 공지된 표준 방법을 포함한다.

적절하게, 일반식(Ⅷ)의 화합물에서, R^{14}, R^{15} 및 R^{16}은 C_{1-6}알콕시, 예컨대, 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, n-프로폭시 또는 n-부톡시; 아릴옥시, 예컨대, 선택적으로 치환된 페녹시; 디-C_{1-6}알킬아미노, 예컨대, 디메틸아미노 또는 디에틸아미노; 디아릴아미노, 예컨대, 디페닐아미노로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R^{14}-R^{16}중 임의의 두 개는 o-페닐렌디옥시를 나타낸다. 각각의 R^{14}-R^{16}은 동일한 의미를 가지며, C_{1-6}알콕시, 예를 들어, 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시 또는 n-부톡시이거나 또는 페녹시인 것이 바람직하다.

일반식(Ⅷ)의 화합물을 당분야에서 공지된 통상의 조건하에서 고리화시켜 일반식(Ⅴ)의 화합물을 형성한다. 통상의 조건은 60-150℃의 온도에서 톨루엔, 크실렌 또는 에틸 아세테이트와 같은 거의 불활성 유기 용매 내에서 가열하는 것이다. 대개, 반응은 질소 대기하, 히드로퀴논과 같은 라디칼 제거제의 존재하에 수행된다.

일반식(Ⅷ)의 화합물을 형성하여 동일계내에서 고리화시킬 수 있다. 하기 일반식(XI)와 (XIII)의 화합물을 반응시켜 일반식(Ⅷ)의 화합물을 편리하게 제조할 수 있다:



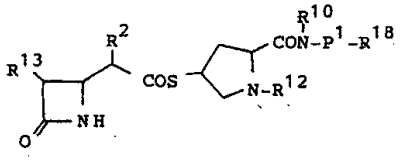
(XII)

(XIII)

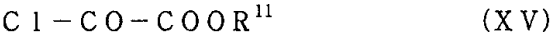
상기 식에서, P^1, R^2, R^{10}, R^{11}-R^{16} 및 R^{18}은 상기 정의된 바와 같고, P^1은 상기 정의된 바와 같이 선택적으로 치환된다. 일반식(XIII)의 화합물은 아인산염이거나 상기 화합물과 동등한 작용성을 갖는 것이 적절하다.

일반식(XII) 및 (XIII)의 화합물의 반응은 톨루엔, 크실렌, 에틸 아세테이트, 클로로포름, 디클로로메탄, 아세토니트릴 또는 디메틸포름아미드와 같은 유기용매 내에서 용이하게 수행된다. 대개, 60-150℃의 고온에서 반응을 수행한다.

일반식(XII)의 화합물은 당분야에 공지된 다수의 방법으로 제조될 수 있다. 예를 들면, 일반식(XII)의 화합물은 하기 일반식(XIV)의 화합물을 하기 일반식(XV)의 화합물로 아실화시켜 제조될 수 있다:



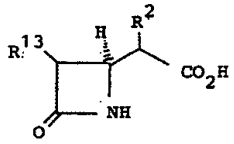
(XIV)



(XV)

상기 식에서, P^1, R^2, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{18}은 상기 정의된 바와 같고, P^1은 상기 정의된 바와 같이 선택적으로 치환된다.

하기 일반식(XVI) 및 (VII)의 화합물을 반응시켜 일반식(XIV)의 화합물을 제조할 수 있다:



(XVI)

상기 식에서, R^2 및 R^{13}은 상기 정의된 바와 같다. 일반식(XVI)의 화합물은 당 분야에서 공지되어 있으며, 당 분야에서 공지된 통상의 아실화 방법으로 일반식(VII)의 화합물과 반응시킬 수 있다.

일반식(VII), (XII) 및 (XIV)의 화합물은 신규한 것이며, 본 발명의 다른 일면을 형성한다.

이하에서는 생물학적 테스트 방법, 데이터 및 실시예에 의거하여 본 발명은 설명하고자 한다.

[항균 활성]

본 발명의 약학적 허용 카르바페넴 화합물은 병원균에 대한 활성을 검색하는데 사용되는 그램 음성 및 그램 양성 표준 실험 미생물에 대해 시험관내에서 광범위한 활성을 갖는 유용한 항균제이다. 특정 화합물의 항균 범위 및 효능은 표준 테스트 시스템에서 결정될 수 있다. 특히, 본 발명의 카르바페넴은 베타-락탐 아제에 대해 우수한 안정성 및 일반적으로 매우 우수한 약동력하적 특성(특히, 반감기에 있어서)을 나타낸다. 대개, 화합물은 이미페넴에 비해 상당한 이점을 나타낸다.

또한, 본 발명의 화합물의 항균 특성은 통상의 생체내 테스트에서 입증될 수 잇다.

대개 카르바페넴 화합물은 온혈 동물에 대해 비교적 비독성인 것으로 밝혀졌으며, 상기 일반화는 본 발명의 화합물에 대해서도 적용된다. 본 발명의 대표적인 화합물을 박테리아 감염에 대한 보호를 제공하는데 필요한 용량에 비해 과량으로 쥐에 투여하였을 때, 투여된 화합물에 기인된 명백한 독성 징후나 부작용은 보고되지 않았다.

진단 민감성 테스트(Diagnostic Sensitivity Test)를 사용하여 표준 시험관내 테스트 시스템에서 대표적인 화합물에 대한 하기 결과를 얻었다. 항균 활성은 10^4 CFU/스폿의 접종 크기로 한천-희석법으로 측정된 최저 억제 농도(MIC)로 나타낸다.

유기체	MIC(μg/ml)
	실시예
	1
S. 아우레우스 옥스포드	0.13
E. 콜리 DCO	0.03
P. 모르가니이 I+001	0.03
엔테로박터 클로아카에 P99-	0.03
B. 프라질리스 AMP S	0.50

본 발명의 영역을 대표하는 하기 실시예에서,

(a) NMR 스펙트럼은, 특별한 언급이 없는 한, DMSO-d_6/CD_3COOD의 200MHz 또는 400MHz에서 측정되었다.

(b) 알릴옥시는 프로펜-1-일옥시기, $-OCH_2CH=CH_2$를 나타낸다.

(c) THF는 테트라히드로푸란을 나타낸다.

(d) DMF는 디메틸포름아미드를 나타낸다.

(e) DMSO는 디메틸설폭시드를 나타낸다.

(f) DIAD는 디이소프로필디아조디카르복실레이트를 나타낸다.

(g) DEAD는 디에틸아조디카르복실레이트를 나타낸다.

(h) EEDQ는 N-에톡시카르보닐-2-에톡시-1, 2-디히드로퀴놀린을 나타낸다.

(i) TFA는 트리플루오로아세트산을 나타낸다.

(j) 용매의 증발은 감압하에서 실시했다.

(k) HPLC는 고압 액체 크로마토그래피를 나타낸다.

(l) 온도는 ℃이다.

[실시예 1]

[(1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(2-(8-카르복시퀴놀-6-일카르바모일-피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산 이나트륨염]

CH_2Cl_2(7ml) 중에 알릴(1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(1-알릴옥시카르보닐-2-(8-알릴옥시카르보닐퀴놀-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실레이트(216mg, 0.31mM)를 용해시킨 용액에 0.47M의 $NaHCO_3$ 수용액(7.8ml), N-메틸아닐린(135μl, 1.24mM) 및 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐(72mg, 0.062mM)을 첨가했다. 1시간동안 교반시킨 후, 수층을 분리시키고, 물중 아세토니트릴의 구배(0-10%)를 사용하는 역상 실리카(뉴클레오실 C_{18}) 상에서 정제시키고 동결 건조시켜 발포체로서 표제 화합물을 수득했다(30mg, 16.6%).

NMR : δ 1.10-1.21(m, 6H); 1.71-1.88(m, 1H); 2.60-2.72(m, 1H); 2.76-2.88(m, 1H); 3.20(dd, 1H); 3.37-3.5(m, 2H); 3.60-3.73(m, 1H); 3.92-4.05(m, 2H); 4.17(dd, 1H); 7.75(dd, 1H); 8.65(d, 1H); 8.75(d, 1H); 8.81(d, 1H); 8.97(d, 1H)

MS (+ve FAB) : 571 (MH^+).

출발물질을 하기와 같이 제조했다. 2-아미노-5-니트로벤조산(4g, 22mM), 글리세롤(8g), 비산(물에서 80%)(20g) 및 황산(65%)(36ml)의 혼합물을 3.5시간동안 환류가열시켰다. 물(100ml)을 첨가한 후, 진한 암모니아로 pH를 8로 조절한 다음 아세트산으로 3.5로 조절했다. 생성된 침전물을 여과하고 건조하여 8-카르복시-6-니트로퀴놀린을 수득했다(4g, 83%).

NMR (DMSO-d_6) : δ 7.75(dd, 1H); 8.72(dd, 1H); 9.00(d, 1H); 9.07(d, 1H); 9.37(d, 1H).

메탄올(70ml)중 8-카르복시-6-니트로퀴놀린(4g, 18mM)의 현탁액에 $SnCl_2$(20.4g, 90mM)를 첨가했다. 불용성 물질이 용해될 때까지 혼합물을 40℃로 가열하고, 상기 온도를 유지시켰다. 용매를 증발시킨 후, 2M NaOH 수용액에서 잔류물을 취하고, 도웩스 1X2 수지상에서 크로마토그래피하여 정제시켰다. 진한 NH_4OH로 염기화(pH 3)시킨 후, 생성된 고형물을 MeOH/H_2O-AcOH 1%(30:70)로 용출시키는 HP20SS 수지상 크로마토그래피로 추가 정제시켜 6-아미노-8-카르복시퀴놀린을 수득했다(1.2g, 35.5%).

NMR (DMSO-d_6) : δ 7.13(d, 1H); 7.57(dd, 1H); 8.11(d, 1H); 8.34(dd, 1H); 8.67(d, 1H).

측쇄 피롤리딘-4-일티오아세테이트의 제조:

CH_2Cl(15ml)중에 (2S, 4S)-1-알릴옥시카르보닐-2-카르복시피롤리딘-4-일티오 아세테이트(1.75g, 6.4mM)를 용해시킨 용액에 $SOCl_2$(5ml, 68.5mM)를 첨가했다. 주위 온도에서 3시간동안 교반시킨 후, 용매를 증발시키고 감압하에 건조시켰다. 상기 생성물을 CH_2Cl_2(25ml)에 용해시키고, 6-아미노-8-카르복시퀴놀린(1.2g, 6.3mM), N-에틸 디이소프로필아민(11ml, 56.7mM) 및 트리메틸에틸클로라이드(2ml, 1.57mM)의 용액에 상기 생성된 용액을 적가시켰다. 상기 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 메틸렌 클로라이드로 추출한 후, H_2O/AcOH 1%중 아세토니트릴의 구배(0-4%)로 용출시키는 HP20SS상의 크로마토그래피에의해 상기 물질을 정제하여 (2S, 4S)-1-알릴옥시카르보닐-2-(8-카르복시퀴놀-6-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오아세테이트를 수득했다(870mg, 31%).

NMR (DMSO-d_6) : δ 1.85-2.10(m, 1H); 2.31(s, 3H); 2.65-2.92(m, 1H); 3.25-3.56(m, 1H); 3.85-4.11(m, 2H); 4.31-4.70(m, 3H); 5.00-5.40(m, 2H); 5.70-6.04(m, 1H); 7.75(dd, 1H); 8.63(d, 1H); 8.76(d, 2H); 8.96(d, 1H).

(2S, 4S)-1-알릴옥시카르보닐-2-(8-알릴옥시카르보닐퀴놀-6-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오아세테이트의 합성:

아르곤 대기하에 THF(5ml) 중에 이전 단계의 화합물의 생성물(380mg, 0.85mM)을 용해시킨 용액에 트리페닐포스핀(247mg, 0.93mM) 및 DIAD(186μl, 0.93mM)를 첨가했다. 0℃에서 15분 및 주위 온도에서 30분동안 교반시킨 후, 생성된 용액을 인산염 완충액(pH 7) 및 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 유기 상을 증발시키고, 에틸 아세테이트/석유 에테르(65/35)로 용출시키는 플래쉬 크로마토그래피로 상기 잔류물을 정제하여 오일인 표제 화합물을 수득했다(265mg, 64%).

NMR (DMSO-d_6) : δ 1.88-2.05(m, 1H); 2.34(s, 3H); 2.71-2.88(m, 1H); 3.25-3.4(m, 1H); 3.94-4.10(m, 2H); 4.38-4.60(3H); 4.90(d, 2H); 5.15-5.36(m, 3H); 5.50(d, 1H); 5.71-6.00(m, 1H); 6.02-6.13(m, 1H); 7.55(dd, 1H); 8.11(dd, 1H); 8.38(d, 1H); 8.32-8.39(m, 1H); 8.85(d, 1H).

알릴(1R, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸-2-디페닐포스포릴옥시카르바페넴-3-카르복실레이트를 하기와 같이 제조했다:

0℃의 아르곤 대기하에 아세토니트릴 중에 알릴(1R, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸-2-옥소카르바페넴-3-카르복실레이트[알릴2-디아조-3-옥소-4-(R)-메틸-4-[(3S, 4R)-3-(1-(R)-히드록시에틸)-2-옥사제티딘-4-일]-부타노에이트 및 로듐 옥타노에이트로 동일계내에서 제조됨: EP-A-208889 참고] 및 디이소프로필에틸아민(1.1당량)을 용해시킨 용액에 디페닐 클로로포스페이트(1.1당량)를 적가했다. 상기 용액을 30분동안 주위 온도에서 교반하여 상응하는 2-디페닐포스포릴옥시카르바페넴을 형성했다.

보호된 카르바페넴의 제조:

에탄올(3ml)중에 상기 티오아세테이트(265mg, 0.54mM)를 용해시킨 용액에 에탄올중 메틸아민 용액(5M)(329μl, 1.62mM)을 0℃에서 첨가했다. 주위 온도에서 1.5시간동안 교반시킨 후, 용매를 증발시켜 제거하고 생성된 티올을 진공건조시키고 DMF(10ml)에 용해시켜, DMF(10,ml)중에 알릴(1R, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸-2-디페닐포스포릴옥시카르바페넴-3-카르복실레이트(270mg, 0.54mM), 트리-n-부틸포스핀(134μl, 0.54mM), N-에틸 디이소프로필 아민(187μl, 1.08mM) 및 물(9.7μl, 0.54mM)을 용해시킨 용액에 첨가했다. 상기 혼합물을 주위 온도에서 2시간동안 교반시켰다. 용매를 증발시킨 후, 메틸렌 클로라이드로 잔류물을 추출하고, 에틸 아세테이트/CH_3CN(95/5)로 용출시키는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 오일인 알릴(1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-(2-(1-알릴옥시카르보닐-2-(8-알릴옥시카르보닐퀴놀-6-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실레이트를 수득했다(250mg, 67%).

NMR (DMSO-d_6) : δ 1.14-1.23(m, 6H); 1.86-2.05(m, 1H); 2.75-2.92(m, 1H); 3.20-3.40(m, 2H); 3.47-3.63(m, 1H); 3.90-4.09(m, 2H); 4.12-4.30(m, 2H); 4.4-4.65(m, 3H); 4.84-5.57(m, 10H); 5.72-6.18(m, 3H); 7.60(m, 1H); 8.13(s, 1H); 8.40(dd, 1H); 8.5(s, 1H); 8.86(dd, 1H).

[실시예 2]

[(1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(2-(6-카르복시퀴놀-8-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산 이나트륨염]

실시예 1에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 상응하는 디알릴 보호된 화합물에서 표제 화합물을 제조했다(수율 : 31%)

NMR : δ 1.10-1.21(m, 6H); 1.78-1.89(m, 1H); 2.57-2.76(m, 2H); 3.21(dd, 1H); 3.41-3.48(m, 1H); 3.53-3.66(m, 2H); 3.92-4.0(m, 1H); 4.04-4.12(m, 1H); 4.17(dd, 1H); 7.7(dd, 1H); 8.35(d, 1H); 8.57(dd, 1H); 9.02(dd, 1H); 9.24(d, 1H).

MS : +ve FAB : 571 (MH^+).

출발물질을 하기와 같이 제조했다:

실시예 1의 8-카르복시-6-니트로퀴놀린에 대해 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 에틸 4-아미노-3-니트로벤조에이트에서 6-카르복시-8-니트로퀴놀린을 제조했다(수율 : 61%).

NMR (DMSO-d_6) : δ 7.76(dd, 1H); 8.57(s, 1H); 8.72(dd, 1H); 8.81(s, 1H); 9.08(dd, 1H).

THF(70ml)중에 6-카르복시-8-니트로퀴놀린(5.7g, 26mM)을 용해시킨 용액에 트리페닐포스핀(8.9g, 33.8mM), 알릴 알콜(2.3ml, 33.8mM) 및 DEAD(5.35ml, 33.8mM)를 첨가했다. 주위 온도에서 30분 동안 교반시킨 후, 에틸 아세테이트로 상기 혼합물을 추출하고, 에틸 아세테이트/석유 에테르(40/60)로 용출시키는

플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 6-알릴옥시카르보닐 8-니트로퀴놀린을 수득했다(4g, 67.7%).

NMR ($CDCl_3$) : δ 4.89-4.96(m, 2H); 5.34-5.51(m, 2H); 6.02-6.14(m, 1H); 7.65(dd, 1H); 8.40(dd, 1H); 8.61(s, 1H); 8.8(S, 1H); 9.15(dd, 1H).

메탄올(80ml)중 6-알릴옥시카르보닐-8-니트로퀴놀린(4g, 15.5mM)을 용해시킨 용액에 $SnCl_2$(17.8g, 77.5mM)를 첨가했다. 상기 혼합물을 1시간동안 40℃로 가열했다. 용매를 증발시킨 후, $NaHCO_3$(10%) 및 에틸 아세테이트의 수용액 사이에 잔류물을 분배시켰다. 유기 상을 농축시키고, 에틸 아세테이트/석유 에테르(30/70)로 용출시키는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 8-아미노-6-알릴옥시카르보닐퀴놀린을 수득했다(3.4g, 96%).

NMR ($CDCl_3$) : δ 4.84-4.90(m, 2H); 5.10(s, 2H); 5.30-5.48(m, 2H); 6.02-6.14(m, 1H); 7.43(dd, 1H); 7.51(s, 1H); 7.94(s, 1H); 8.17(dd, 1H); 8.85(dd, 1H).

실시예 1에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 8-아미노-6-알릴옥시카로보닐퀴놀린에서 (2S, 4S)-1-알릴옥시카르보닐-2-(알릴옥시카르보닐퀴놀-8-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오아세테이트를 제조했다(수율 : 65.3%).

NMR ($DMSO-d_6$) : δ 2.03-2.13(m, 1H); 2.3(s, 3H); 2.78-2.94(m, 1H); 3.30-3.40(m, 1H); 3.96-4.15(m, 2H); 4.40-4.65(m, 2H); 4.71-4.94(m, 3H); 5.06-5.52(m, 4H); 5.65-6.04(m, 1H); 6.05-6.17(m, 1H); 7.76(dd, 1H); 8.47(d, 1H); 8.68(dd, 1H); 9.06(s, 1H); 9.18(s, 1H).

보호된 카르바페넴의 제조:

실시예 1에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 이전 단계의 생성물에서 알릴(1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(1-알릴옥시카르보닐-2-(6-알릴옥시카로보닐퀴놀-8-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실레이트를 제조했다(수율 : 87.5%).

NMR ($DMSO-d_6$) : δ 1.10-1.22(m, 6H); 2,09-2.18(m, 1H); 2.84-2.97(m, 1H); 3.25(dd, 1H); 3.36-3.6(m, 2H); 3.93-4.03(m, 2H); 4.13-4.21(m, 1H); 4.25(dd, 1H); 4.3-4.36(m, 2H); 4.5-5.5(m, 11H); 5.55-6.02(m, 2H); 6.03-6.17(m, 1H); 7.72(dd, 1H); 8.44(d, 1H); 8.61(dd, 1H); 9.00(d, 1H); 9.02(s, 1H).

[실시예 3]

[(1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(2-(7-카르복시퀴놀-5-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산 이나트륨염]

CH_2Cl_2(4ml)중 알릴(1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(2-(7-카르복시퀴놀-5-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실레이트(280mg, 0.4mM)를 용해시킨 용액에 N, N-디메틸트리메틸실릴아민(389μl, 2.4mM) 및 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐(46.8mg, 0.04mM)을 첨가했다. 15분동안 주위 온도에서 교반시킨 후, 용매를 제거하고 잔류물을 물에 재용해시켰다. 아세트산으로 pH 4.5로 산성화시킨 후, 용액을 0℃에서 1시간동안 유지시킨 다음 pH 8로 염기성화시키고 CH_2Cl_2 로 추출했다. 수층을 분리하고, 물에서의 CH_3CN의 구배(0-3%)를 사용하는 역상 실리카(뉴클레오실 C_{18}) 상에서 크로마토그래피로 정제하고 동결 건조시켜 발포제인 표제 화합물을 수득했다(65mg, 28.5%).

NMR : δ 1.11-1.21(m, 6H); 1.82-1.90(m, 1H); 2.65-2.76(m, 1H); 2.81-2.95(m, 1H); 3.18(dd, 1H); 3.35-3.55(m, 2H); 3.67-3.78(m, 1H); 3.91-4.00(m, 1H); 4.07-4.20(m, 2H); 7.65(dd, 1H); 8.42(sbr, 2H); 8.99(d, 1H).

MS (+ve FAB) : 571 ($M+H^+$)

출발물질을 하기와 같이 제조했다:

실시예 1에서 8-카르복시-6-니트로퀴놀린에 대해 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 3-아미노-5-니트로벤조산에서 7-카르복시-5-니트로퀴놀린을 제조했다. 화합물의 혼합물을 수득했는데, 이를 분리하지 않고 다음 단계에서 사용했다.

실시예 1에서 6-알릴옥시카르보닐-8-니트로퀴놀린에 대해 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 이전 단계의 생성물에서의 7-알릴옥시카로보닐-5-니트로퀴놀린을 제조했다(수율 : 44%).

NMR ($CDCl_3$) : δ 4.92-5(m, 2H); 5.36-5.53(m, 2H); 6.05-6.18(m, 1H); 7.71(dd, 1H); 9.06(d, 1H); 9.13(dd, 1H); 9.17(d, 1H); 9.46(dd, 1H).

실시예 1에서 8-아미노-6-알릴옥시카르보닐퀴놀린에 대해 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 6-알릴옥시카르보닐-8-니트로퀴놀린에서 5-아미노-7-알릴옥시카르보닐퀴놀린을 제조했다(수율 : 24%).

NMR ($CDCl_3$) : δ 4.31(s, 2H); 4.85-4.90(m, 2H); 5.28-5.5(m, 2H); 6.02-6.14(m, 1H); 7.43(d, 1H); 7.45(dd, 1H); 8.2(dd, 1H); 8.31(s, 1H); 8.97(dd, 1H).

실시예 1에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, (2S, 4S)-1-알릴옥시 카르보닐-2-(7-알릴옥시카르보닐퀴놀-5-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오아세테이트를 제조했다(수율 : 45.6%).

NMR : δ 2.05-2.15(m, 1H); 2.35(s, 3H); 2.81-2.97(m, 1H); 3.32-3.43(m, 1H), 4.00-4.13(m, 2H); 4.53-4.71(m, 3H); 4.85-4.97(m, 2H); 5.07-5.55(m, 4H); 5.84-6.01(m, 1H); 6.05-6.20(m, 1H); 7.68(dd, 1H); 8.23(s, 1H); 8.51(s, 2H); 9.03(dd, 1H).

실시예 1에서 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 이전 단계의 생성물에서 알릴(1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S,

4′ S)-2-(2-(7-카르복시퀴놀-5-일카르바모일피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실레이트를 제조했다(수율 : 50%).

NMR : δ 1.18(d, 3H); 1.21(d, 3H); 2.02-2.11(m, 1H); 2.84-3.00(m, 1H); 3.26-3.73(m, 3H); 3.93-4.07(m, 2H); 4.11-4.20(m, 1H); 4.22-4.30(m, 1H); 4.51-4.73(m, 3H); 4.86-4.93(m, 2H); 5.07-5.50(m, 8H); 5.82-6.00(m, 2H); 6.02-6.17(m, 1H); 7.71(dd, 1H); 8.18-8.26(m, 1H); 8.40-8.58(m, 1H); 8.52(s, 1H); 9.04(dd, 1H).

[실시예 4]

[(1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(2-(3-카르복시-2-퀴놀릴카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산]

Pd/탄소(10%)(300mg)상 대기압하에서 1시간동안 물(25ml)에 (1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(1-(4-니트로벤질옥시카르보닐)-2-(3-카르복시-2-퀴놀릴카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산(이칼륨 염)(420mg, 0.5mmol)을 용해시킨 용액을 수소화시켰다. 촉매를 여과시켜 제거하고, 여과액을 농축시키고, 물로 용출시키는 예비 HPLC(뉴클레오실 C_{18})로 정제시켰다. 농축 및 동결 건조시켜 표제 생성물을 수득했다(90mg, 25%).

NMR : δ 5.12(m, 6H); 1.78(m, 1H); 2.9(m, 2H); 3.2(dd, 1H); 3.4(dq, 1H); 3.8(m, 1H); 3.96(dq, 1H); 4.18(dd, 1H); 4.17(m, 1H); 7.48(dd, 1H); 7.72(dd, 1H); 7.85(d, 1H); 7.96(d, 1H); 8.86(s, 1H).

에틸 2-시아노-2-(2-니트로벤질리덴)아세테이트(10.5g, 48.6mmol)를 아세트산(30%) 내에서 용해시켰다. 상기 용액을 얼음물 배쓰내에서 10℃로 냉각시켰다. 상기 반응 혼합물에 소량의 아연 분말(6.35g, 97mmol)을 교반하에 온도를 15℃이하로 유지시키면서 첨가했다. 1.5시간후, 용매를 증발시켰다. 실리카겔 크로마토그래피(용출제: 에틸 아세테이트, 이어서 CH_2Cl_2/메탄올, 90/10)로 상기 잔류물을 정제시켜 에틸 2-아미노-1-옥소-퀴놀린-3-카르복실레이트(9.6g, 정량적)를 수득했다.

NMR ($CDCl_3$) : δ 1.47(t, 3H); 4.47(q, 2H); 7.25-8.0(m, 5H); 8.45(s, 1H); 8.55(d, 1H).

2M NaOH 수용액(45ml, 90mmol)으로 메탄올(100ml)내의 에틸 2-아미노-1-옥소퀴놀린-3-카르복실레이트(9.2g, 42.5mmol)를 처리했다. 반응 혼합물을 3시간동안 교반시키고, HPLC(용출제: H_2O/메탄올/AcOH 1/1/0.01)를 실시했다. 반응 말기에, 혼합물을 산성화(pH 3, HCl 2N)하고, 침전된 고체를 여과하고, 물로 세척하고, 감압하에 건조시켜 2-아미노-1-옥소-퀴놀린-3-카르복실산을 수득했다(7g, 87.5%).

NMR ($DMSO-d_6$) : δ 7.20(s, 1H); 7.60(t, 1H); 3.72(d, 1H); 8.05(d, 1H); 8.20(s, 1H).

메탄올(200ml)중의 2-아미노-1-옥소-퀴놀린-3-카르복실산(2g, 10mmol)을 0℃에서 $TiCl_3$용액(물에서의 15%)으로 처리하였는데, 이 때 $TiCl_3$용액을 적가했다. 혼합물을 주위 온도에서 4시간동안 교반했다. 미정제 혼합물에 물을 첨가하고, 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 건조시켜 2-아미노-퀴놀린-3-카르복실산을 수득했다(1.78g, 97%).

NMR ($DMSO-d_6$ + $MeOD_4$ + $NaOD/D_2O$) : δ 6.95-7.70(m, 4H); 8.5(s, 1H).

[(2S, 4S)-1-(4-니트로벤질옥시카르보닐)-2-(3-카르복시-2-퀴놀릴카르바모일)피롤리딘-4-일티오아세테이트]

주위 온도에서 티오닐 클로라이드(12ml)에 (2S, 4S)-1-(4-니트로벤질옥시카르보닐)-4-아세틸티오-2-카르복시피롤리딘(1.5g, 4mmol)을 용해시키고, 5시간동안 교반시켰다. 티오닐 클로라이드를 증발시키고, 잔류물을 CH_2Cl_2/톨루엔 1/1(40ml)에 용해시켰다. 용매를 증발시키고, 고진공하에서 1시간동안 건조시켰다. 그리하여 수득된 산 염화물을 무수 CH_2Cl_2(10ml)에 용해시키고 0℃, 아르곤 대기하에서 DMF(무수, 20ml)중에 2-아미노퀴놀린-3-카르복실산(765mg, 4mmol) 및 디이소프로필에틸아민(2.12ml, 12mmol)을 용해시킨 용액에 첨가했다. 12시간동안 주위 온도에서 상기 혼합물을 교반하고, 농축시켜 메틸렌 클로라이드를 제거하고, MeOH의 MeOH/H_2O/AcOH(1/100) 구배로 용출시키는 HP20SS 컬럼상에서 상기 잔류물을 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득했다(1.3g, 60%)

NMR ($DMSO-d_6$ + TFA-d) : δ 2.0-2.25(m, 1H); 2.3(s, 3H); 2.65-2.95(m, 1H); 3.20-3.60(m, 1H); 3.80-4.35(m, 2H); 4.95(m, 1H); 5.20(s, 2H); 7.4-7.7(m, 3H); 7.8-8.25(m, 5H); 8.95(s, 1H)

[알릴 (1R, 5R, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(1-(4-니트로벤질옥시카르보닐)-2-(3-카르복시-2-퀴놀릴카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실레이트]

메탄올(25ml)중의 (2S, 4S) 1-(4-니트로벤질옥시카르보닐)-2-(3-카르복시-2-퀴놀릴카르바모일)피롤리딘-4-일티오아세테이트(538mg, 1mmol)를 1M NaOH 수용액(2.5ml, 2.5mmol)을 0℃에서 느리게 첨가하여 처리했다. 1시간후, 0℃에서 6HCl로 상기 혼합물을 산성화(pH3)시키고, 용매를 증발시키고, 잔류물을 1시간동안 진공하에서 건조시켰다. 이를 DMF(2ml)에 용해시키고, 0℃에서 디이소프로필에틸아민(300ml; 1.72mmol)의 존재하에 DMF(5ml)중에 알릴 (1R, 5R, 6S, 8R) 6-(1-히드록시에틸)-1-메틸-2-디페닐포스포릴옥시카르바페넴-3-카르복실레이트(432mg, 0.865mmol)를 용해시킨 용액에 첨가했다. 주위 온도에서 밤새 상기 반응 혼합물을 교반시키고, 물/아세토니트릴로 용출시키는(아세토니트릴 구배를 사용함) HP20SS 컬럼상에서 크로마토그래피했다. 표제 화합물을 수득했다(432mg, 65%).

[(1R, 5R, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(1-(4-니트로벤질옥시카르보닐)-2-(3-카르복시-2-퀴놀릴카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산]

THF(20ml)중에 알릴 (1R, 5R, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(1-(4-니트로벤질옥시카르보닐-2-(3-카르복시-2-퀴놀릴카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복시레이트(432mg,

0.565mmol)를 용해시킨 용액을 주위 온도에서 1시간동안 트리페닐포스핀(15mg, 0.057mmol), 에틸 아세테이트 중 0.46M 칼륨 헥사노에이트(2.7ml, 1.2mmol) 및 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐(20mg, 0.017mmol)으로 처리했다. 에틸 아세테이트(20ml)를 혼합물에 첨가하고, 침전물을 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하고, 건조시켜 표제 생성물을 수득했다(420mg, 95%).

NMR : δ 1.2((m, 6H); 1.9(m, 1H); 3.05(m, 1H); 3.2(dd, 1H); 3.35(m, 1H); 3.5(m, 1H) 3.85-9.1(m, 3H); 4.15(m, 1H); 5.0-5.4(m, 3H); 7.5(m, 2H); 7.7(m, 2H); 7.75-8.0(m, 3H); 8.25(d, 1H); 8.85(d, 1H).

[실시예 5]

[(1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(2-카르복시-4-퀴놀릴카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산]

실시예 4에서 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조했다.

NMR (DMSO-d_6) : δ 1.2(m, 6H); 1.45(m, 1H); 2.1(m, 1H); 2.8(m, 1H); 3.2(dd, 1H); 3.4-3.6(m, 2H); 3.7(m, 1H); 3.9(m, 2H); 4.15(m, 1H); 7.6-8.2(m, 4H); 8.9(s, 1H).

2-알릴옥시카르보닐-4-아미노-퀴놀린:

알릴 브로마이드(1.47ml, 17mmol)의 존재하에 DMF(10ml) 및 K_2CO_3(1.17g, 8.5mmol) 중 4-아미노-2-퀴놀린 카르복실산(800mg, 4.2mmol)을 주위 온도에서 24시간동안 교반시켰다. 용매를 증발시키고, 석유 에테르/에틸 아세테이트1/1로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 상기 미정제 잔류물을 정제시켜 2-알릴옥시카르보닐-4-아미노-퀴놀린(170mg, 17%)을 수득했다.

NMR (CDCIs) : δ 4.75-5(m, 4H); 5.2-5.0(m, 2H); 5.9-6.35(m, 1H); 7.35-8.3(m, 5H).

[(2S, 4S)-1-(4-니트로벤질옥시카르보닐)-2-(2-알릴옥시카르보닐-4-퀴놀릴카르바모일)피롤리딘-4-일티오아세테이트]

메틸렌 클로라이드를 용매로 사용하는 것을 제외하고, 실시예 4에서 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 이전 단계의 생성물에서 표제 화합물을 제조했다.

NMR (DMSO-d_6) : δ 2.1(m, 1H); 2.4(s, 3H); 2.9(m, 1H); 3.4(m, 1H); 4.0-4.2(m, 3H); 4.8-5.5(m, 6H); 6.1(m, 1H); 7.4-8.8(m, 9H).

[알릴 (1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(1-(4-니트로벤질옥시카르보닐)-2-(2-알릴옥시카르보닐-4-퀴놀릴카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실레이트]

실시예 4에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 이전 단계의 생성물에서 표제 화합물을 제조했다.

NMR (DMSO-d_6) : δ 1.2(m, 6H); 2.1(qt, 1H); 2.9(m, 1H); 3.3(dd, 1H); 3.6(m, 2H); 4.0(m, 2H); 4.2(m, 2H); 4.5-4.9(m, 5H); 5.0-5.5(m, 6H); 5.75(m, 2H); 7.2-8.7(m, 9H).

[(1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(1-(4-니트로벤질옥시카르보닐)-2-(2-카르복시-4-퀴놀릴카르보닐)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산]

실시예 4에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 이전 단계의 생성물에서 표제 화합물을 제조했다.

[실시예 6]

[(1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(2-(3-카르복시-6-알릴옥시-2-퀴놀릴-카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산]

인산염 완충액(pH 4.7)중에 (1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)2-(1-(4-니트로벤질옥시카르보닐)-2-(3-카르복시-6-알릴옥시-2-퀴놀릴카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산 (이칼륨염)(185mg, 0.23mmol)을 용해시킨 용액을, 반응 매질에 소량 첨가된 아연 분말(250mg)로 처리했다. 반응물을 HPLC로 처리했다. 1시간 후 반응이 종결되었다. 탄산수소칼륨으로 상기 혼합물을 중화시키고, 용매를 증발시켰다. CH_3CN/H_2O로 용출시키는 C-18 HPLC로 상기 잔류물을 정제시켜 표제 화합물을 수득했다(15mg, 10%).

NMR : δ 1.15(, 6H); 1.85(m, 1H); 3.05(m, 2H); 3.24(dd, 1H); 3.42(m, 1H); 3.65(m, 1H); 3.8-4.05(m, 2H); 4.2(m, 1H); 4.3(m, 1H); 4.7(m, 1H); 5.3(m, 1H); 5.45(m, 1H); 6.15(m, 1H); 7.4(m, 2H); 7.8(d, 1H); 8.8(s, 1H).

[알릴-2-아미노-6-알릴옥시-3-퀴놀릴카르복실레이트]

DMF(5ml)중의 2-아미노-6-히드록시-3-퀴놀린카르복실산(600mg, 3mmol)을 알릴 브로마이드(520ml, 6mmol) 및 탄산 칼륨(834mg, 6mmol)으로 처리했다. 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하고, 물을 첨가하여, 생성물을 메틸렌 클로라이드로 추출하고, 건조시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(에틸 에테르/석유 에테르(75/25)로 용출시킴)로 정제하여 알릴-2-아미노-6-알릴옥시-3-퀴놀릴카르복실레이트를 수득했다(270mg, 32%).

NMR (DMSO-d_6) : δ 4.6(m, 2H); 4.85(m, 2H); 5.22(m, 1H); 5.3m(, 2H); 5.5(m, 1H); 5.85-6.35(m, 2H); 6.95(s, 2H); 7.4(m, 3H); 8.7(s, 1H).

[(2S,4S)-1-(4-니트로벤질옥시카르보닐)-2-(3-알릴옥시카르보닐-6-알릴옥시-2-퀴놀릴카르바모일)피롤리딘-4-일티오아세테이트]

CH_2Cl_2 (10ml)중의 (2S, 4S)-(4-니트로벤질옥시카르보닐)-4-아세틸티오-2-카르복시피롤리딘(325mg, 0.88mmol) 및 알릴-2-아미노-6-알릴옥시-3-퀴놀릴카르복실레이트(250mg, 0.88mmol)를 EEDQ(240mg, 0.97mmol)로 처리했다. 주위 온도에서 12시간동안 상기 혼합물을 교반하고, 용매를 증발시키고, 에틸 에테르로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피로 상기 잔류물을 정제하여 표제 화합물을 수득했다(375mg, 67%).

NMR (DMSO-d_6) : δ 2.37(s, 3H); 2.02(, 1H); 2.82(m, 1H); 3.35(m, 1H); 3.95-4.2(m, 2H); 4.7(m, 5H); 5.0-5.6(m, 6H); 6.0-6.2(m, 2H); 7.4-7.7(m, 4H); 7.75-7.95(m, 2H); 8.24(d, 1H); 8.7(s, 1H).

[알릴(1R, 5R, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(1-(4-니트로벤질옥시카르보닐)-2-(3-알릴옥시카르보닐-6-알릴옥시-2-퀴놀릴카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실레이트]

실시예 4에서 설명된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조했다.

NMR (DMSO-d_6, AcOD-d_4) : δ 1.2(m, 6H); 2.05(m, 1HO; 2/95(m, 1H); 3.25(dd, 1H); 3.4(m, 1H); 3.6(m, 1H); 4(m, 1H); 4.2(m, 2H); 4.5-4.75(m, 6H); 5-5.5(m, 6H); 5.85(m, 1H); 6.1(m, 1H); 7.45(m, 3H); 7.65(m, 1H); 7.8(m, 1H); 7.9(m, 1H); 8.2(m, 1H); 8.8(m, 1H).

[(1R, 5R, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(1-(4-니트로벤질옥시카르보닐)-2-(3-카르복시-6-알릴옥시-2-퀴놀릴카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산]

실시예 4에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 표제 화합물을 제조했다.

[실시예 7]

(1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(2-(2-카르복시퀴놀-6-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산 이나트륨염

CH_2Cl_2 (12ml) 중에 알릴(1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(2-(2-카르복시퀴놀-6-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실레이트(160mg, 0.23mM)를 용해시킨 용액에 N, N-디메틸트리메틸실릴아민(222μl, 0.023mM) 및 테트라키스-트리페닐포스핀 팔라듐(26mg, 0.023mM)을 첨가했다. 15분동안 주위 온도에서 교반시킨 후, 아세트산(100μl, 1.72mM) 및 물(2ml)을 첨가했다. 혼합물을 15분 동안 교반시킨 후, pH8로 염기성화했다. 수층을 분리시키고, 물에서의 CH_3CN의 구배(0-15%)를 사용하는 역상 실리카(뉴클레오실 C_{18})상에서 크로마토그래피로 정제시키고 동결 건조시켜 발포체인 표제 화합물을 수득했다(38mg, 29%).

NMR : δ 1.10-1.20(m, 6H); 1.70-1.85(m, 1H); 2.60-2.70(m, 1H); 2.82(dd, 1H); 3.20(dd, 1H); 3.35-3.48(m, 2H); 3.62-3.72(m, 1H); 3.90-4.03(m, 2H); 4.10-4.20(m, 1H); 7.90-8.50(m, 5H).

MS (+ve FAB) : 525 (M-H).

출발물질을 하기와 같이 제조했다:

피리딘(36.6ml) 및 물(8ml)중에 2-벤질리덴-6-니트로퀴놀린(4.9g, 17.7mM)을 용해시킨 용액에 18-20℃로 온도를 유지시키면서 $KMnO_4$(7.5g, 47.8mM)를 소량씩 첨가했다. 셀라이트 상에서 여과시킨 후, 0℃에서 H_2SO_4(65%)로 상기 용액을 산성화(pH3)시켰다. 생성된 침전물을 여과하고, 물과 에테르로 세척하고, 건조시켜 2-카르복시-6-니트로퀴놀린을 수득했다(1.5g, 39%).

NMR (DMSO-d_6 + CF_3COOD) : δ 8.26(d, 1H); 8.36(d, 1H); 8.54(dd, 1H); 8.90(d, 1H); 9.17(d, 1H)

MS (CI^+) : 219 (M+H).

THF(30ml)중에 2-카르복시-6-니트로퀴놀린(1.5g, 6.8mM)을 용해시킨 용액에 트리페닐포스핀(2.7g, 10.2mM), 알릴 알콜(0.7ml, 10.2mM) 및 DEAD(1.63ml, 10.2mM)를 첨가했다. 주위 온도에서 30분동안 교반시킨 후, 에틸 아세테이트/석유 에테르(40/60)로 용출시키는 플래쉬 크로마토그래피로 정제시켜 2-알릴옥시카르보닐-6-니트로퀴놀린을 수득했다(1.2g, 71%).

NMR ($CDCl_3$) : δ 5.0-5.03(m, 2H); 5.35-5.55(m, 2H); 6.07-6.20(m, 1H); 8.34(d, 1H); 8.47(d, 1H); 8.52-8.59(m, 2H); 8.86(d, 1H).

MeOH(20ml)중에 2-알릴옥시카르보닐-6-니트로퀴놀린(1.25g, 4.8mM)을 용해시킨 용액에 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$(7.65g, 33.6mM)를 첨가했다. 주위 온도에서 3시간동안 교반시킨후, 혼합물을 무수상태로 증발시키고, 잔류물을 NH_4OH(pH 8.5) 및 에틸 아세테이트의 수용액에 분배시켰다. 유기상을 농축시키고, 에틸 아세테이트/석유 에테르(65/35)로 용출시키는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 2-알릴옥시카르보닐-6-아미노퀴놀린을 수득했다(280mg, 28%).

NMR ($CDCl_3$) : δ 4.93-5.00(m, 2H); 5.28-5.50(m, 2H); 6.05-6.18(m, 1H); 6.90(d, 1H); 7.20(dd, 1H); 7.90(d, 1H); 8.04-8.13(m, 9H).

CH_2Cl_2 (15ml)중에 (2S, 4S)-1-알릴옥시카르보닐-2-카르복시피롤리딘-4-일티오아세테이트(360mg, 1.3mM)를 용해시킨 용액에 $SOCl_2$(865μl, 13mM)를 첨가했다. 주위 온도에서 3시간동안 교반시킨 후, 용매를 증발시키고, 감압하에 건조시켰다. 상기 생성물을 CH_2Cl_2(25ml)에 용해시키고, 생성된 용액을 CH_2Cl_2(10ml)중에 2-알릴옥시카르보닐-6-아미노퀴놀린(270mg, 1.18mM) 및 N-에틸 디이소프로필아민(432μl, 2.47mM)을 용해시킨 용액에 적가했다.

주위 온도에서 2시간동안 교반시킨 후, HCl(1N) 및 CH_2Cl_2에 상기 혼합물을 분배시켰다. 유기상을 농축시키고, 에틸 아세테이트/석유 에테르(65/35)로 용출시키는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 (2S, 4S)-1-알릴옥시카르보닐-2-(2-알릴옥시카르보닐퀴놀-6-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오아세테이트를 수득했다(420mg, 66%).

NMR (DMSO-d_6 + CFCOOD) : δ 1.88-2.03(m, 1H); 2.34(s, 3H); 2.77-2.92(m, 1H); 3.96-4.12(m, 2H); 4.43-4.63(m, 3H); 4.86-5.30(m, 4H); 5.72-6.17(m, 2H); 7.97(d, 1H); 8.12(d, 1H); 8.18(s, 1H); 8.45-8.56(m, 2H).

MS : (+ve FAB) : 484 (M+H).

보호된 카르바페넴의 제조:

에탄올(5ml)중에 상기 티오아세테이트(410mg, 0.84mM)를 용해시킨 용액에 에탄올중 메틸아민 용액(5M)(1.02ml, 5.04mM)을 0℃에서 첨가했다. 주위 온도에서 2시간동안 교반시킨 후, 증발시켜 용매를 제거하고, 생성된 티올을 진공건조시키고, DMF(4ml)에 용해시키고, DMF(10ml)중에 알릴(1R, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸-2-디페닐포스포릴옥시카르바페넴-3-카르복실레이트(420mg, 0.84mM), 트리-n-부틸포스핀(2.09μl, 0.84mM), N-에틸 디이소프로필 아민(292μl, 1.68mM) 및 물(15μl, 0.84mM)을 용해시킨 용액에 첨가했다. 상기 혼합물을 주위 온도에서 2시간동안 교반시켰다. 용매를 증발시킨 후, 에틸 아세테이트로 잔류물을 추출하고, 에틸 아세테이트/CH_3CN(95/5)로 용출시키는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 발포체인 알릴(1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-(2-(1-알릴옥시카르보닐-2-(2-알릴옥시카르보닐퀴놀-6-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실레이트를 수득했다(160mg, 27.5%).

NMR (DMSO-d_6) : δ 1.1-1.2(dd, 6H); 1.8-2.0(m, 1H); 2.75-2.90(m, 1H); 3.25-3.40(m, 2H); 3.50-3.60(m, 1H); 3.90-5.50(m, 17H); 5.70-6.15(m, 3H); 7.85-8.50(m, 5H).

MS (+ve FAB) : 691 (M+H).

[실시예 8]

[(1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(2-(4-카르복시퀴놀-8-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산 이나트륨염]

실시예 7에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 상기 알릴 보호된 화합물에서 표제 화합물을 제조했다(수율 : 30%).

NMR (DMSO + CD_3COOD) : δ 1.08-1.11(m, 6H); 1.75-1.87(m, 1H); 2.63-2.75(m, 1H); 3.20(dd, 1H); 3.38-3.50(m, 1H); 3.51-3.65(m, 2H); 3.90-4.00(m, 1H); 4.03-4.12(m, 2H); 4.17(dd, 1H); 7.56(t, 1H); 7.71(d, 1H); 8.27(d, 1H); 8.71(d, 1H); 8.90(d, 1H).

출발물질을 하기와 같이 제조했다:

진한 황산(10ml)중 4-카르복시퀴놀린(5g, 28.9mM)의 현탁액에 발연 질산(9ml) 및 진한 황산(9ml)을 65℃에서 첨가했다. 75℃에서 30분동안 교반시킨 후, 얼음에 상기 혼합물을 붓고, pH3으로 조절하고, 생성된 침전물을 여과하고, 건조시켜 분리되지 않는 4-카르복시-8-니트로퀴놀린 및 4-카르복시-5-니트로퀴놀린의 혼합물을 수득했다(4.4g, 70%).

NMR (DMSO-d_6) : δ 7.97-8.03(m, 2H); 8.37(d, 1H); 8.47(d, 1H); 9.19(d, 1H).

실시예 4에 2-알릴옥시카르보닐-6-니트로퀴놀린의 제조에 대해 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 상기 혼합물을 처리하고 에틸 아세테이트/석유 에테르(40/60)로 용출시키는 플래쉬 크로마토그래피로 분리시켜 4-알릴옥시 카르보닐-8-니트로퀴놀린(수율 : 23%) 및 4-알릴옥시카르보닐-5-니트로퀴놀린 (수율 72%)의 혼합물을 수득했다.

NMR (DMSO-d_6) : δ 4.93-5.00(m, 2H); 5.32-5.53(m, 2H); 6.06-6.17(m, 1H); 7.92(dd, 1H); 8.17(d, 1H); 8.37(dd, 1H); 8.88(dd, 1H); 9.20(d, 1H).

실시예 7에서 2-알릴옥시-6-아미노카르보닐퀴놀린의 제조에 대해 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 4-알릴옥시카르보닐-8-니트로퀴놀린에서 4-알릴옥시-8-아미노카르보닐퀴놀린을 제조했다(수율 : 92%, mp: 44-46℃).

NMR (DMSO-d_6 + CF_3COOD) : δ 4.94-5.00(m, 2H); 5.32-5.53(m, 2H); 6.05-6.20(m, 1H); 7.61(d, 1H); 7.71(t, 1H); 8.09(d, 1H); 8.34(d, 1H); 9.12(d, 1H).

MS : (CI^+) : 229 (M+H).

실시예 7에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 4-알릴옥시카르보닐-8-아미노퀴놀린에서 측쇄 피롤리딘-4-일-티오아세테이트, (2S, 4S)-1-알릴옥시 카르보닐-2-(4-알릴옥시카르보닐퀴놀린-8-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오아세테이트를 제조했다(수율 : 50%).

NMR (DMSO + CD_3COOD) : δ 2.04-2.15(m, 1H); 2.29(s, 3H); 2.77-2.95(m, 1H); 3.30-3.46(m, 1H); 3.94-4.17(m, 2H); 4.40-5.52(m, 9H); 5.63-6.20(m, 2H); 7.73(t, 1H); 8.07(d, 1H); 8.29(d, 1H); 8.65-8.75(m, 1H); 9.07(d, 1H).

MS : (+ve FAB) : 484 (M+H).

보호된 카르바페넴의 제조:

실시예 7에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 이전 단계의 생성물에서 알릴 (1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(1-알릴옥시카르보닐-2-(4-알릴옥시카르보닐퀴놀-8-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실레이트를 제조했다(수율 : 30%).

NMR (DMSO-d_6 + CD_3COOD) : δ 1.08-1.24(m, 6H); 2.02-2.15(m, 1H); 2.82-2.97(m, 1H); 3.23(dd, 1H); 3.47-3.57(m, 2H); 3.82-4.05(m, 2H); 4.10-4.30(m, 2H); 4.47-5.50(m, 13H); 5.62-6.18(m, 3H); 7.73(t, 1H); 8.05(d, 1H); 8.27(d, 1H); 8.65-8.75(m, 1H); 8.97-9.10(m, 1H).

MS : (+ve FAB) : 691 (M+H).

[실시예 9]

[(1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(2-(4-카르복시퀴놀-5-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산 이나트륨 염]

실시예 7에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 상기 알릴 보호된 화합물에서 표제 화합물을 제조했다(수율 : 24%)

NMR (DMSO-d_6 + CD_3COOD) : δ 1.13-1.22(m, 6H); 1.85-1.95(m, 1H); 2.83-2.95(m, 1H); 3.03-3.12(m, 1H); 3.20-3.25(m, 1H); 3.38-3.47(m, 1H); 3.57-3.68(m, 1H); 3.81-4.03(m, 2H); 4.16-4.30(m, 2H); 7.49(d, 1H); 7.73(t, 1H); 7.88(d, 1H); 8.00(d, 1H); 8.82(d, 1H).

출발물질을 하기와 같이 제조했다.

실시예 8에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 4-카르복시-5-니트로퀴놀린에서 4-알릴옥시카르보닐-5-니트로퀴놀린을 제조했다(수율 : 72%).

NMR (DMSO-d_6) : δ 4.74-4.81(m, 2H); 5.28-5.47(m, 2H); 5.93-6.07(m, 1H); 8.0-8.07(m, 2H); 8.42(d, 1H); 8.59(d, 1H); 9.23(d, 1H).

MS (CI^+) : 259 (M+H).

실시예 7에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 이전 단계의 생성물에서 4-알릴옥시카르보닐-5-아미노퀴놀린을 제조했다(수율; 28%).

NMR (DMSO-d_6) : δ 4.91-4.98(m, 2H); 5.30-5.52(m, 2H); 6.03-6.15(m, 1H); 7.02(d, 1H); 7.42-7.45(m, 2H); 7.56(t, 1H); 8.88(d, 1H).

측쇄 피롤리딘-4-일티오아세테이트의 제조:

실시예 7에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, (2S, 4S)-1-알릴옥시 카르보닐-2-(4-알릴옥시카르보닐퀴놀-5-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오아세테이트를 제조했다(수율 : 53%).

NMR (DMSO-d_6 + CD_3COOD) : δ 1.95-2.12(m, 1H); 2.35(s, 3H); 2.68-2.88(m, 1H); 3.17-3.33(m, 1H); 3.90-4.10(m, 2H); 4.43-5.48(m, 9H); 5.84-6.15(m, 2H); 7.50-7.62(m, 1H); 7.63-7.70(m, 1H); 7.83-7.97(m, 1H); 8.08(d, 1H); 9.05(d, 1H).

MS : (+ve FAB) : 484 (M+H).

보호된 카르바페넴의 제조:

실시예 7에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 이전 단계의 생성물에서 알릴(1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(1-알릴옥시카르보닐-2-(4-알릴옥시카르보닐퀴놀-5-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실레이트를 제조했다(수율 : 25%).

NMR (DMSO-d_6 + CD_3COOD) : δ 1.11-1.23(m, 6H); 1.95-2.10(m, 1H); 2.72-2.90(m, 1H); 3.27(dd, 1H); 3.35-3.62(m, 2H), 3.88-4.05(m, 2H); 4.10-4.30(m, 2H); 4.40-5.47(m, 13H); 5.80-6.15(m, 3H); 7.52-7.68(m, 2H); 7.71-7.90(m, 1H); 8.05-8.13(m, 1H); 8.96-9.03(m, 1H).

MS : (+ve FAB) : 691 (M+H).

[실시예 10]

[(1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(2-(2-카르복시퀴놀-8-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산 이나트륨 염]

실시예 7에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 상기 알릴 보호된 화합물에서 표제 화합물을 제조했다(수율 : 19%).

NMR (DMSO-d_6 + CD_3COOD) : δ 1.06-1.11(m, 6H); 1.78-1.88(m, 1H); 2.64-2.77(m, 2H); 3.20(dd, 1H); 3.40-3.68(m, 3H); 3.90-4.00(m, 1H); 4.10-4.20(m, 2H); 7.65-7.77(m, 2H); 8.18(d, 1H); 8.53(d, 1H); 8.73(d, 1H).

출발물질을 하기와 같이 제조했다:

진한 H_2SO_4(15ml)중에 2-카르복시퀴놀린(5g, 29mM)을 용해시킨 용액에 발연 $HN)_3$(5ml) 및 진한 H_2SO_4(10ml)의 혼합물을 첨가했다. 주위 온도에서 30분동안 교반한 후, 50%의 NaOH 수용액으로 상기 혼합물의 pH를 3.5로 조절했다. 생성된 고체를 여과하고, 건조하여 다음 단계에서 사용할 2-카르복시-8-니트로퀴놀린 및

2-카르복시-5-니트로퀴놀린 혼합물을 수득했다(5g, 79%).

NMR (DMSO-d_6 + CF_3COOD) : δ 7.89(t, 1H); 8.28(d, 1H); 8.34-8.43(m, 2H); 8.77(d, 1H).

2-알릴옥시카르보닐-6-니트로퀴놀린의 제조에 대해 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 상기 혼합물을 알릴 알콜로 처리하고 크로마토그래피하여 2-알릴옥시카르보닐-8-니트로퀴놀린(수율 : 30%) 및 2-알릴옥시 카르보닐-5-니트로퀴놀린(수율 : 50%)을 수득했다.

2-알릴옥시카르보닐-8-니트로퀴놀린;

NMR (DMSO-d_6) : δ 4.90-5.00(m, 2H); 5.30-5.55(m, 2H); 6.05-6.19(m, 1H); 7.91(t, 1H); 8.30(d, 1H); 8.40-8.43(m, 2H); 8.80(d, 1H).

MS : (CI^+) : 259 (M+H).

실시예 7에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 이전 단계의 생성물을 환원시켜 2-알릴옥시카르보닐-8-아미노퀴놀린을 제조했다(수율 : 88%)

NMR (DMSO-d_6) : δ 4.88-4.93(m, 2H); 5.30-5.50(m, 2H); 6.05-6.17(m, 1H); 6.94(d, 1H); 7.15(d, 1H); 7.43(t, 1H); 8.04(d, 1H); 8.35(d, 1H).

측쇄 피롤리딘-4-일티오아세테이트의 제조:

실시예 7에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 이전 단계의 생성물에서 (2S, 4S)-1-알릴옥시카르보닐-2-(2-알릴옥시카르보닐퀴놀-8-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오아세테이트를 제조했다(수율 : 80%).

NMR (DMSO-d_6) : δ 2.05-2.19(m, 1H); 2.22(s, 3H); 2.82-2.95(m, 1H); 3.30-3.60(m, 1H); 4.00-4.20(m, 2H); 4.49-5.50(m, 9H); 5.60-6.20(m, 2H); 7.70-7.85(m, 2H); 8.22(d, 1H); 8.60-8.70(m, 2H).

MS (+ve) FAB : 484 (M+H).

보호된 카르바페넴의 제조:

실시예 7에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 이전 단계의 생성물에서 알릴 (1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(1-알릴옥시카르보닐-2-(2-알릴옥시카르보닐퀴놀-8-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실레이트를 제조했다(수율 : 45%).

NMR (DMSO-d_6 + CD_3COOD) : δ 1.12-1.24(m, 6H); 2.10-2.20(m, 1H); 2.89-3.02(m, 1H); 3.25(dd, 1H); 3.45-3.55(m, 1H); 3.62-3.73(m, 1H); 3.96-4.28(m, 4H); 4.48-5.52(m, 13H); 5.58-6.23(m, 3H); 7.68-7.80(m, 2H); 8.18(d, 1H); 8.58(d, 1H); 8.67(d, 1H).

MS (+ve) FAB : 691 (M+H).

[실시예 11]

[(1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(2-(2-카르복시퀴놀-5-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산 이나트륨 염]

실시예 7에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 상기 알릴 보호된 화합물에서 표제 화합물을 제조했다(수율 : 33%).

NMR (DMSO-d_6 + CD_3COOD) : δ 1.13-1.23(m, 6H); 1.83-1.92(m, 1H); 2.67-2.77(m, 1H); 2.85-2.95(m, 1H); 3.22(dd, 1H); 3.40-3.57(m, 2H); 3.68-3.78(m, 1H); 3.93-4.03(m, 1H); 4.05-4.21(m, 2H); 7.84(t, 1H); 7.94-8.05(m, 2H); 8.25(d, 1H); 8.51(d, 1H).

출발 물질을 하기와 같이 제조했다:

실시예 10에 기재된 바와 같이, 2-알릴옥시카르보닐-5-니트로퀴놀린을 수득했다(수율 : 50%).

NMR (DMSO-d_6) : δ 4.90-5.00(m, 2H); 5.30-5.55(m, 2H); 6.05-6.19(m, 1H); 8.06(t, 1H); 8.36(d, 1H); 8.55-8.63(m, 2H); 9.05(d, 1H).

MS (CI^+) : 259 (M+H).

실시예 7에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 이전 단계의 생성물을 환원시켜 2-알릴옥시카르보닐-5-아미노퀴놀린을 제조했다(수율 : 65%).

NMR (DMSO-d_6) : δ 4.83-4.93(m, 2H); 5.28-5.50(m, 2H); 6.03-6.15(m, 1H); 6.82(d, 1H); 7.31(d, 1H); 7.53(t, 1H); 7.95(d, 1H); 8.71(d, 1H).

MS (CI^+) : 229 (M+H).

측쇄 피롤리딘-4-일티오아세테이트의 제조:

실시예 7에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, (2S, 4S) 1-알릴옥시카르보닐-2-(2-알릴옥시카르보닐퀴놀-5-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오아세테이트를 제조했다(수율 : 63%).

NMR (DMSO-d_6 + CD_3COOD) : δ 1.98-2.13(m, 1H); 2.35(s, 3H); 2.80-2.98(m, 1H); 3.27-3.43(m, 1H); 3.96-4.11(m, 2H); 4.50-4.68(m, 3H); 4.86-5.52(m, 6H); 5.84-6.20(m, 2H); 7.73-7.92(m, 2H); 8.05(d, 1H); 8.16(d, 1H); 8.50-8.72(m, 1H).

MS (+ve) FAB : 484 (M+H).

보호된 카르바페넴의 제조:

실시예 7에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 이전 단계의 생성물에서 알릴 (1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(1-알릴옥시카르보닐-2-(2-알릴옥시카르보닐퀴놀-5-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실레이트를 제조했다(수율 : 63%).

NMR (DMSO-d_6 + CD_3COOD) : δ 1.17-1.24(m, 6H); 2.00-2.14(m, 1H); 2.82-3.00(m, 1H); 3.28(dd, 1H); 3.32-3.62(m, 1H); 3.94-4.09(m, 2H); 4.12-4.30(m, 2H); 4.53-5.52(m, 13H); 5.38-6.20(m, 3H); 7.76-7.92(m, 2H); 8.08(d, 1H); 8.18(d, 1H); 8.52-8.71(m, 1H).

MS (+ve) FAB : 691 (M+H).

[실시예 12]

[(1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(2-(4-카르복시퀴놀-2-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산 이나트륨 염]

실시예 7에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 상기 알릴 보호된 화합물에서 표제 화합물을 제조했다(수율 : 28%).

NMR (DMSO-d_6 + CD_3COOD) : δ 1.10-1.21(m, 6H); 1.80-1.88(m, 1H); 2.65-2.86(m, 2H); 3.20(dd, 1H); 3.35-3.55(m, 2H); 3.62-3.76(m, 1H); 3.90-4.01(m, 1H); 4.05-4.20(m, 2H); 7.52(t, 1H); 7.62(t, 1H); 7.86(d, 1H); 8.51-8.62(m, 2H).

MS : (ES^+) : 527 (M+H).

측쇄 피롤리딘-4-일티오아세테이트의 제조:

CH_2Cl_2 (15ml)중에 (2S, 4S)-1-알릴옥시카르보닐-2-카르복시피롤리딘-4-일티오아세테이트(1.45g, 5.3mM)를 용해시킨 용액에 $SOCl_2$(5ml, 68.5mM)를 첨가했다. 주위 온도에서 3시간동안 교반시킨 후, 용매를 증발시키고, 감압하에 건조시켰다.

CH_2Cl_2(25ml)에 상기 생성물을 용해시키고, 생성된 용액을 2-아미노-4-카르복시퀴놀린(1g, 5.3mM), N-에틸디이소프로필아민(4.5ml, 26.5mM) 및 트리메틸에틸클로라이드(2.2ml, 17.8mM)의 용액에 적가시켰다. 주위 온도에서 밤새 상기 혼합물을 교반시켰다. 메틸렌 클로라이드로 추출한 후, 추가로 정제하지 않고 다음 단계에서 상기 물질을 사용했다.

NMR (DMSO-d_6 + CD_3COOD) : δ 1.85-2.00(m, 1H); 2.30(s, 3H); 2.68-2.90(m, 1H); 3.23-3.47(m, 1H); 3.86-4.05(m, 2H); 4.40-4.58(m, 3H); 5.04-5.37(m, 2H); 5.69-6.00(m, 1H); 7.60(t, 1H); 7.77(t, 1H); 7.88(d, 1H); 8.60(d, 1H); 8.68-8.86(m, 1H).

실시예 7의 2-알릴옥시카르보닐-6-니트로퀴놀린의 제조과정 중 보호 단계에서 사용한 것과 유사한 방법을 사용하여, (2S, 4S)-1-알릴옥시카르보닐-2-(2-알릴옥시카르보닐퀴놀-4-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오아세테이트로 전환시켰다(수율 : 57%).

NMR (DMSO-d_6 + CD_3COOD) : δ 1.85-2.03(m, 1H); 2.35(s, 3H); 2.72-2.90(m, 1H); 3.12-3.38(m, 1H); 3.90-4.11(m, 2H); 4.41-4.74(m, 3H); 4.88-5.50(m, 6H); 5.70-6.20(m, 2H); 7.63(t, 1H); 7.82(t, 1H); 7.94(d, 1H); 8.55(d, 1H); 8.73-8.87(m, 1H).

MS (+ve FAB) : 484 (M+H).

보호된 카르바페넴의 제조:

실시예 7에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 이전 단계의 생성물에서 알릴 (1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(1-알릴옥시카르보닐-2-(4-알릴옥시카르보닐퀴놀-2-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실레이트를 제조했다(수율 : 75%).

NMR (DMSO-d_6 + CD_3COOD) : δ 1.10-1.22(m, 6H); 1.85-1.98(m, 1H); 2.76-2.92(m, 1H); 3.25-3.37(m, 2H); 3.48-3.62(m, 1H); 3.90-4.06(m, 2H); 4.10-4.28(cm, 2H); 4.40-5.50(m, 13H); 5.70-6.18(m, 3H); 7.64(t, 1H); 7.82(t, 1H); 7.94(d, 1H); 8.55(d, 1H); 8.76-8.88(m, 1H).

MS (+ve FAB) : 691 (M+H).

[실시예 13]

[(1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(2-(7-카르복시-2, 3-디메틸퀴녹살린-5-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산 이나트륨 염]

실시예 7에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 상기 알릴 보호된 화합물에서 표제 화합물을 제조했다(수율 : 18%).

NMR (DMSO-d_6 + CD_3COOD) : δ 1.00-1.11(m, 6H); 1.70-1.85(m, 1H); 2.59-2.69(m, 8H); 3.10(dd, 1H); 2.28-3.40(m, 1H); 3.45-3.58(m, 2H); 3.81-3.92(m, 1H); 3.97-4.03(m, 1H); 4.08(dd, 1H); 8.10(s, 1H); 9.00(s, 1H).

MS (-ve FAB) : 554 (M-H).

출발물질을 하기와 같이 제조했다 :

THF(30ml)중에 4-아미노-3, 5-디니트로벤조산(2g, 8.8M)을 용해시킨 용액에 트리페닐포스핀(3g, 11.44mM), 알릴 알콜(778μl, 11.44nM) 및 DEAD(18ml, 11.44mM)를 첨가했다.

주위 온도에서 30분동안 교반시킨 후, 에틸 아세테이트로 상기 혼합물을 추출하고, CH_2Cl_2로 용출시키는 플래쉬 크로마토그래피로 정제시켜 알릴 4-아미노-3, 5-디니트로벤조에이트를 수득했다(수율 : 100%).

NMR (DMSO-d_6) : δ 5.81(m, 2H); 5.20-5.46(m, 2H); 6.00-6.17(m, 1H); 8.66-8.86(m, 4H).

EtOH(20ml)중 상기 화합물(1.5g, 5.6mM)의 현탁액에 암모늄 설피드 용액(20%, 18ml)을 첨가했다. 30분동안 환류가열시킨 후, 상기 혼합물을 무수 상태로 증발시키고, 잔류물을 물과 함께 취했다. 생성된 고체를 MeOH로 처리하고, 불수용성 물질을 여과로 제거했다. 무수 상태로 증발시킨 후, 고체인 알릴 3, 4-디아미노-5-니트로벤조에이트를 수득했다(850mg, 64%).

NMR (DMSO-d_6) : δ 4.73-4.78(m, 2H); 5.23-5.42(m, 2H); 5.97-6.18(m, 1H); 7.32(d, 1H); 8.02(d, 1H).

MS : (CI^+) : 238 (M+H).

에탄올(25ml)중에 상기 화합물(0.5g, 2.1mM) 및 바이아세틸(0.285ml, 2.94mM)을 용해시킨 용액을 7시간동안 환류가열했다. 불수용성 물질을 여과한 후, CH_2Cl_2로 용출시키는 플래쉬 크로마토그래피로 정제시켜 7-알릴옥시카르보닐-2, 3-디메틸-5-니트로퀴녹살린을 수득했다(348mg, 58%).

NMR ($CDCl_3$) : δ 2.77-2.85(m, 6H); 4.90-4095(m, 2H); 5.33-5.50(m, 2H); 6.00-6.13(m, 1H); 8.59(d, 1H); 8.90(d, 1H).

MS (CI^+) : 288 (M+H).

실시예 7에서 6-아미노-2-알릴옥시카르보닐퀴놀린의 제조에 대해 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 상기 화합물에서 7-알릴옥시카르보닐-5-아미노-2, 3-디메틸퀴녹살린을 제조했다(수율 : 100%).

NMR (CD_3Cl_3) : δ 2.68-2.77(m, 6H); 4.80-4.90(m, 2H); 5.25-5.50(m, 2H); 6.00-6.13(m, 1H); 7.46(d, 1H); 8.07(d, 1H).

MS (CI^+) : 258 (M+H).

측홰 피롤리딘-4-일티오아세테이트의 제조 :

실시예 7에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, (2S, 4S) 1-알릴옥시카르보닐-2-(7-알릴옥시카르보닐-2, 3-디메틸퀴녹살린-5-일카르바모일피롤리딘-4-일티오아세테이트를 제조했다(수율 : 80%).

NMR (DMSO-d_6 + CF_3COOD) : δ 2.02-2.20(m, 1H); 2.30-2.95(m, 1H); 2.75(s, 3H); 2.79(s, 3H); 3.33(m, 1H); 4.00-4.17(m, 2H); 4.45-5.50(m, 9H); 5.65-6.18(m, 2H); 8.26(d, 1H); 9.00-9.15(m, 1H).

MS (+ve FAB) : 513 (M+H).

보호된 카르바페넴의 제조:

실시예 7에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 이전 단계의 생성물에서 알릴(1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(1-알릴옥시카르보닐-2-(7-알릴옥시카르보닐2, 3-디메틸퀴녹살린-5-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실레이트를 제조했다(수율 : 20%).

NMR (DMSO-d_6 + CD_3COOD) : δ 1.08-1.25(m, 6H); 2.07-2.20(m, 1H); 2.63-2.80(m, 6); 2.80-3.00(m, 1H); 3.25(dd, 1H); 3.50(m, 2H); 3.90-4.30(m, 5H); 4.40-5.50(m, 12H); 5.60-6.20(m, 3H); 8.27(s, 1H); 9.00-9.13(m, 1H).

MS (+ve FAB) : 720 (M+H).

[실시예 14]

[(1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(2-(4-카르복시퀴나졸린-2-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산 이나트륨 염]

실시예 7에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 상기 알릴 보호된 화합물에서 표제 화합물을 제조했다(수율 : 15%).

NMR (DMSO-d_6 + CD_3COOD) : δ 1.05-1.25(m, 6H); 1.70-1.80(m, 1H); 2.60-2.85(m, 2H); 3.15(dd, 1H); 3.25-3.50(m, 2H); 3.55-3.70(m, 1H); 3.90-4.00(m, 1H); 4.00-4.20(m, 2H); 7.50(m, 1H); 7.75(d, 1H); 7.85(m, 1H); 8.48(d, 1H).

MS -ve FAB : 526 (M-H).

출발물질을 하기와 같이 제조했다:

실시예 7에 기재된 보호 단계에서 사용한 것과 유사한 방법을 사용하여, 2-아미노-4-카르복시퀴나졸린에서 4-알릴옥시카르보닐-2-아미노퀴나졸린을 제조했다(수율 : 42%).

NMR (DMSO-d_6) : δ 4.91-4.98(m, 2H); 5.33-5.49(m, 2H); 6.03-6.13(m, 2H); 7.16-7.30(m, 2H); 7.50(d, 1H); 7.60(m, 1H); 7.90(d, 1H).

측쇄 피롤리딘-4-일티오아세테이트의 제조:

실시예 7에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, (2S, 4S) 1-알릴옥시카르보닐-2-(4-알릴옥시카르보닐퀴나졸린-5-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오아세테이트를 제조했다.

NMR (DMSO-d_6) : δ 1.90-2.00(, 1H); 2.33(s, 3H); 2.80-3.00(m, 1H); 3.20-3.45(m, 1H); 3.90-4.15(m, 2H); 4.40-4.55(m, 1H); 4.90-5.55(m, 8H); 5.80-6.95(m, 2H); 7.20-8.40(m, 4H).

보호된 카르바페넴의 제조:

실시예 7에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 이전 단계의 생성물에서 알릴 (1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(1-알릴옥시카르보닐-2-(4-알릴옥시카르보닐퀴나졸린-2-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실레이트를 제조했다(수율 : 23%).

NMR (DMSO-d_6 + CD_3COOD) : δ 1.08-1.25(m, 6H); 1.80-2.00(m, 1H); 2.80-3.05(m, 1H); 3.20-3.70(m, 3H); 3.85-4.30(m, 4H); 4.40-5.55(m, 13H); 5.70-6.20(m, 3H); 7.70(m, 1H); 7.90-8.15(m, 2H); 8.30(d, 1H).

MS (v+e FAB) : 692 (M+H).

[실시예 15]

[(1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(2-(3-카르복시이소퀴놀-5-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산 이나트륨염]

실시예 7에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 상기 알릴 보호된 화합물에서 표제 화합물을 제조했다 (수율 : 30%).

NMR (DMSO-d_6 + CD_3COOD) : δ 1.14-1.23(m, 6H); 1.82-1.94(m, 1H); 2.68-2.80(m, 1H); 2.82-2.92(m, 1H); 3.21(dd, 1H); 3.38-3.58(m, 2H); 3.64-3.78(m, 1H); 3.93-4.02(m, 1H); 4.15-4.22(m, 2H); 7.83(t, 1H); 8.04(d, 1H); 8.25(d, 1H); 8.64(s, 1H); 9.40(s, 1H).

출발물질을 하기와 같이 제조했다:

실시예 10에서 2-카르복시-8-니트로퀴놀린의 제조에 대해 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여, 3-카르복시이소퀴놀린에서 3-카르복시-5-니트로이소퀴놀린을 제조했다(수율 : 93%).

NMR (DMSO-d_6 + CF_3COOD) : δ 8.04(t, 1H); 8.71(d, 1H); 8.77(d, 1H); 9.10(s, 1H); 9.64(s, 1H).

실시예 7에서 2-알릴옥시카르보닐-6-니트로퀴놀린의 제조에 대해 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 이전 단계의 생성물에서 3-알릴옥시카르보닐-5-니트로이소퀴놀린을 수득했다(수율 : 45%).

NMR (DMSO-d_6) : δ 4.90-4.96(m, 2H); 5.28-5.50(m, 2H); 6.05-6.17(m, 1H); 8.06(t, 1H); 8.72(d, 1H); 8.78(d, 1H); 9.14(s, 1H); 9.65(s, 1H).

실시예 7에서 2-알릴옥시카르보닐-6-아미노퀴놀린의 제조에 대해 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 3-알릴옥시카르보닐-5-아미노이소퀴놀린을 제조했다(수율 : 90%).

NMR (DMSO-d_6) : δ 4.80-4.95(m, 2H); 5.23-5.50(m, 2H); 6.04-6.17(m, 1H); 6.95(d, 1H); 7.30(d, 1H); 7.51(t, 1H); 8.82(s, 1H); 9.15(s, 1H).

측쇄 피롤리딘-4-일티오아세테이트의 제조:

실시예 7에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, (2S, 4S) 1-알릴옥시카르보닐-2-(3-알릴옥시카르보닐이소퀴놀-5-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오 아세테이트를 제조했다(수율 : 71%)

NMR (DMSO-d_6 + CD_3COOD) : δ 2.00-2.13(m, 1H); 2.33(s, 3H); 2.80-2.87(m, 1H); 3.30-3.43(m, 1H); 3.98-4.13(m, 2H); 4.50-4.73(m, 3H); 4.82-5.53(m, 6H); 5.78-6.17(m, 2H); 7.82(t, 1H); 7.95-8.05(m, 1H); 8.06(d, 1H); 8.73(s, 1H); 9.39(s, 1H).

MS : (+VE FAB) : 484

보호된 카르바페넴의 제조:

실시예 7에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 상기 단계의 생성물에서 알릴 (1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(1-알릴옥시카르보닐-2-(3-알릴옥시카르보닐이소퀴놀-5-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실레이트를 제조했다(수율 : 43%).

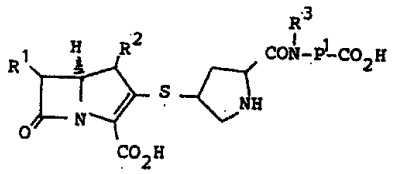
NMR (DMSO-d_6 + CD_3COOD) : δ 1.10-1.23(m, 6H); 1.95-2.10(m, 1H); 2.82-2.97(m, 1H); 3.25(dd, 1H); 3.28-3.63(m, 2H); 3.90-4.04(m, 2H); 4.13-4.22(m, 1H); 4.23-4.30(m, 1H); 4.50-5.50(m, 13H); 5.75-6.18(m, 3H); 7.85(t, 1H); 8.02-8.15(m, 1H); 8.62-8.83(m, 2H); 9.42(s, 1H).

MS (+ve FAB) : 691 (M+H).

(57) 청구의 범위

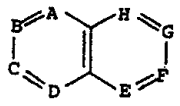
청구항 1

하기 일반식(Ⅰ)의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 생체내 가수분해성 에스테르:



(I)

상기 식에서, R^1은 1-히드록시에틸, 1-플루오로에틸 또는 히드록시메틸이고; R^2는 수소 또는 C_{1-4}알킬이고; R^3은 C_{1-4}알킬이고; P^1은 하기 일반식의 것이며,



A, B, C, D, E, F, G 및 H중의 하나 또는 두 개는 질소이고, 나머지는 CH이며; P^1은 어느 하나의 고리내에서 탄소 원자에 의해 연쇄하는 카르바모일기의 질소에 결합되어 있으며, 어느 하나의 고리내의 탄소 원자상에서 카르복시기로 치환되어 있으며, 어느 하나의 고리내의 탄소 원자상에서 할로, 시아노, C_{1-4}알킬, 니트로, 히드록시, 카르복시, C_{1-4}알콕시, 트리플루오로메틸, C_{1-4}알콕시카르보닐, 아미노, C_{1-4}알킬아미노, 디-C_{1-4}알킬아미노, C_{1-4}알킬S(O)n-(이 때, n은 0-2이다), C_{1-4}알카노일아미노, C_{1-4}알카노일(N-C_{1-4}알킬)아미노, 카르바모일, C_{2-6}알케닐옥시, C_{1-4}알킬카르바모일 및 디-C_{1-4}알킬카르바모일에서 선택된 3개 이하의 치환체에 의해 선택적으로 추가 치환된다.

청구항 2

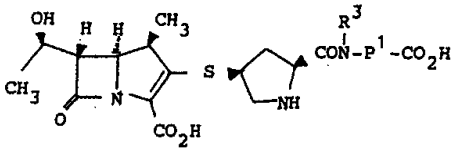
제1항에 있어서, R^2가 메틸인 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 생체내 가수분해성 에스테르.

청구항 3

제1항에 있어서, R^1이 1-히드록시에틸인 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 생체내 가수분해성 에스테르.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 일반식(IV)의 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 생체내 가수분해성 에스테르:



(IV)

상기 식에서, P^1, R^3 및 P^1상의 선택적인 치환체는 제1항에서 정의된 바와 같다.

청구항 5

제4항에 있어서, P^1상의 선택적인 치환체가 할로, 시아노, C_{1-4}알킬, 니트로, 히드록시, 카르복시, C_{1-4}알콕시, 카르바모일, 아미노, 트리플루오로메틸 및 알릴옥시에서 선택되는 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 생체내 가수분해성 에스테르.

청구항 6

제1항에 있어서, 하기 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 생체내 가수분해성 에스테르: (1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(2-(8-카르복시퀴놀-6-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산; (1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(2-(6-카르복시퀴놀-8-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산; (1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(2-(7-카르복시퀴놀-5-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산; (1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(2-(3-카르복시퀴놀-2-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산; (1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(2-(2-카르복시퀴놀-4-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산; (1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(2-(3-카르복시-6-알릴옥시퀴놀-2-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산; (1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(2-(2-카르복시퀴놀-6-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산; (1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(2-(4-카르복시퀴놀-8-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실

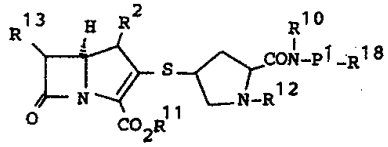
산; (1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(2-(4-카르복시퀴놀-5-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산; (1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(2-(2-카르복시퀴놀-8-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산; (1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(2-(2-카르복시퀴놀-5-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산; (1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(2-(4-카르복시퀴놀-2-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산; (1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(2-(7-카르복시퀴놀-2, 3-디메틸퀴녹살린-5-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산; (1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(2-(4-카르복시퀴나졸린-6-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산; (1R, 5S, 6S, 8R, 2′ S, 4′ S)-2-(2-(3-카르복시이소퀴놀-5-일카르바모일)피롤리딘-4-일티오)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 약학적 허용 담체를 포함하는 항균제(antibacterial agent)로 사용되는 약학 조성물.

청구항 8

제1항에 따른 화합물을 제조하는 방법으로서, 하기 일반식(Ⅴ)의 화합물을 탈보호시키고, 차후에 필요에 따라, (ⅰ) 약학적 허용염을 형성시키거나, (ⅱ) 에스테르화하여 생체내 가수분해성 에스테르를 형성시키는 것을 포함하는 방법:

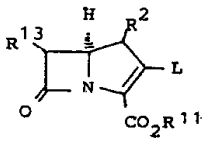


(V)

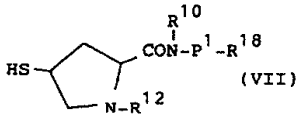
상기 식에서, R^2는 제1항에서 정의된 바와 같고; R^{10}은 R^3기(제1항에서 정의됨) 또는 아미노 보호기이며; R^{13}은 R^1기(제1항에서 정의됨), 보호된 히드록시메틸 또는 1-(보호된 히드록시)에틸이고; R^{11}은 수소 또는 카르복시 보호기이며; R^{12}는 수소 또는 아미노 보호기이며; P^1은 제1항에서 정의된 바와 같고; R^{18}은 카르복시기 또는 보호된 카르복시기이며, 이 때, P^1상의 임의의 선택적인 치환체는 제1항에서 정의된 바와 같고, 선택적으로 보호되며; 상기에서 하나 이상의 보호기가 존재한다.

청구항 9

제1항에 따른 화합물 또는 제8항에서 정의된 일반식(Ⅴ)의 화합물을 제조하는 방법으로서, 하기 일반식(Ⅵ) 및 (Ⅶ)의 화합물을 반응시키고, 차후에 필요에 따라, ⅰ) 임의의 보호기를 제거하거나, ⅱ) 약학적 허용염을 형성시키거나, ⅲ) 에스테르화하여 생체내 가수분해성 에스테르를 형성시키는 것을 포함하는 방법:



(VI)



(VII)

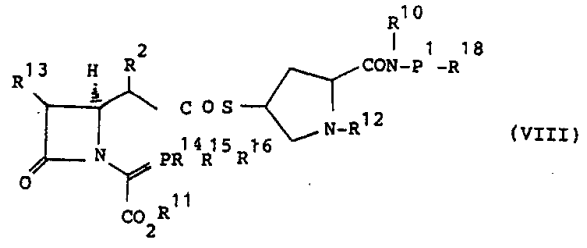
상기 식에서, P^1, R^2, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{18}은 제8항에서 정의된 바와 같고, P^1상의 선택적인 치환체는 제8항에서 정의된 바와 같고, L은 이탈기이다.

청구항 10

제8항에서 정의된 일반식(Ⅴ)의 화합물.

청구항 11

제1항에 따른 화합물 또는 제8항에서 정의된 일반식(Ⅴ)의 화합물을 제조하는 방법으로서, 하기 일반식(Ⅷ)의 화합물을 고리화시키고, 차후에 필요에 따라, ⅰ) 임의의 보호기를 제거하거나, ⅱ) 약학적 허용염을 형성시키거나, ⅲ) 에스테르화하여 생체내 가수분해성 에스테르를 형성시키는 것을 포함하는 방법:



(VIII)

상기 식에서, P^1, R^2, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13} 및 R^{18}은 제8항에서 정의된 바와 같고, P^1상의 선택적인 치환체는 제8항에서 정의된 바와 같고, R^{14}, R^{15} 및 R^{16}은 C_{1-6}알콕시, 아릴옥시, 디-C_{1-6}알킬아미노 및 디아릴아미노에서 독립적으로 선택되거나, 또는 R^{14}-R^{16}중 임의의 두 개는 o-페닐렌디옥시를 나타내거나, R^{14}-R^{16}중 하나는 C_{1-4}알킬, 알릴, 벤질 또는 페닐이며, 나머지 두 개는 C_{1-4}알킬, 트리플루오로메틸 또는 페닐에서 독립적으로 선택되며, 이 때, 임의의 페닐기는 C_{1-3}알킬 또는 C_{1-3}알콕시로 선택적으로 치환되며; 상기 임의의 작용기는 선택적으로 보호된다.

청구항 12

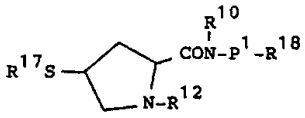
제9항에서 정의된 일반식(Ⅶ)의 화합물.

청구항 13

제11항에서 정의된 일반식(Ⅷ)의 화합물.

청구항 14

일반식(IX)의 화합물:

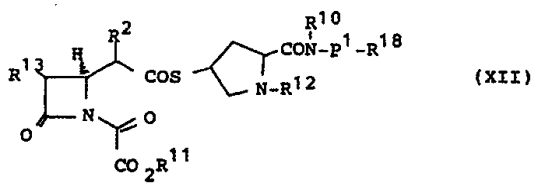


(IX)

상기 식에서 P^1, R^{10}, R^{12} 및 R^{18}은 제8항에서 정의된 바와 같고, R^{17}은 보호기이다.

청구항 15

일반식(XII)의 화합물:

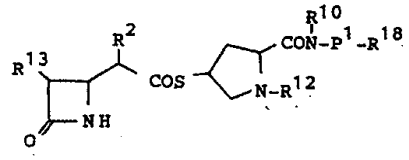


(XII)

상기 식에서, P^1, R^2, R^{10}-R^{13} 및 R^{18}은 제8항에서 정의된 바와 같다.

청구항 16

일반식(XIV)의 화합물:



(XIV)

상기 식에서, P^1, R^2, R^{10}, R^{12}, R^{13} 및 R^{18}은 제8항에서 정의된 바와 같다.