

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.²
C07D 501/02

(45) 공고일자 1980년01월30일
(11) 공고번호 특1980-000087

(21) 출원번호	특1976-0000463	(65) 공개번호	
(22) 출원일자	1976년02월25일	(43) 공개일자	
(71) 출원인	시오노기세이아쿠가부시기가이샤 요시도시 가즈오 일본국 오사까시 히가시쿠 도쇼마찌 3쵸메 12번지		
(72) 발명자	쓰지데루지 일본국 오사까후 다카쓰끼시 야나가와쵸 1의 14의 9 하마지마 요시오 일본국 교오또후 교오또시 우쿄오쿠 가쓰라히쓰지 사루쵸 26의 20 요시오까 미쓰루 일본국 오사까후 도요나까시 신센리 히가시마찌 2의 5의 A9의 102호 나리사다 마사유키 일본국 오사까후 이바라기시 아유까와 3의 24의 5 다니다 히로시 일본국 오사까후 오사까시 아베노쿠 만다이 1의5의 29 고메노 다이찌로오 일본국 오사까후 오사까시 스미노에쿠 니시스미노에 2의 6의 23 나가다 와다루 일본국 효오고깁 니시노미야시 가와히가시쵸 6의 10 이준구		
(74) 대리인	이준구		

심사관 : 진금섭 (책자공보 제463호)

(54) 세펴환의 중간체의 제조방법

요약

내용 없음.

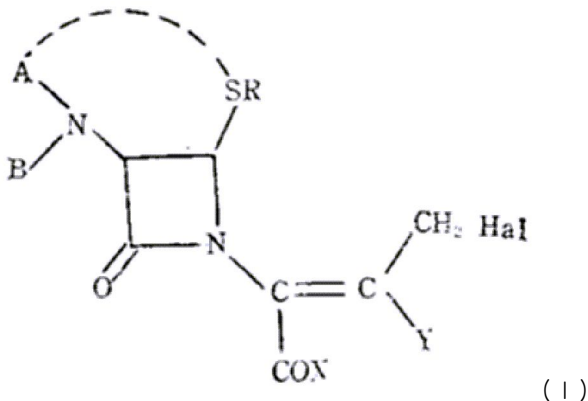
명세서

[발명의 명칭]

세펴환의 중간체의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 다음 구조식(1)의 세펴환의 중간체의 제조방법에 관한 것이다.



상기식에서,

A 및 B는 각각, 수소 또는 아미노 치환체이고,

R은 수소 또는 티올 치환체이며,

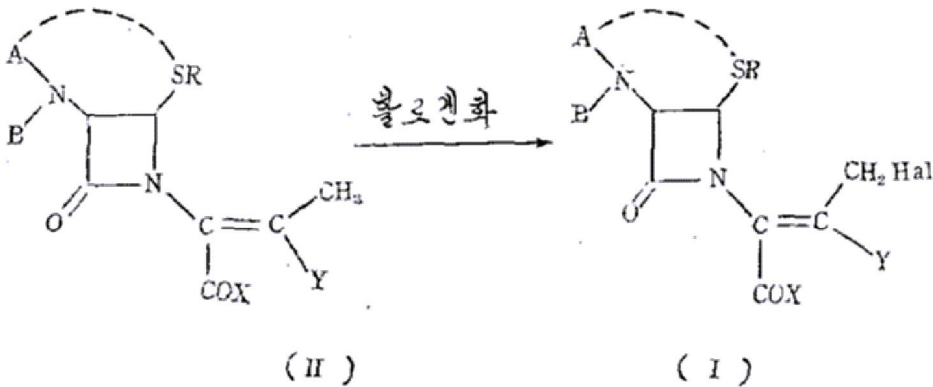
X는 하이드록시 또는 카르복시 보호기이며,

Y는 하이드록시 또는 에나민기이며, Y가 하이드록시일때 이기는 옥소형이 될 수 있으며,

Hal은 할로겐이며,

A와 R사이의 점선은, R 및 B가 수소이고, A가 카르복 실아실기일때, 치환체가 아제티디노티아졸린 2환을 형성하기 위해 결합될 수 있는 것을 나타낸다.

다시 상세히 설명하면, 본 발명은 다음 반응식에서 나타내는 바와 같이 다음 구조식(II)의 화합물을 할로겐화제로 처리하여 제조하는 것이다.



상기 식에서,

A, B, R, X 및 Y는 전술한 바와 같다.

대규모로 3-세펴환을 합성하기 위한 여러가지의 시험이 보고되었지만, 세팔렉신을 제외하고 핵을 합성하여 세팔로스포린을 제조하는 방법은 없었다. 본 발명은 3-하이드록시-3-세펴화합물의 중간체인 상기 구조식(I)의 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

Y가 하이드록시 또는 치환아미노기 이외인 구조식(I) 화합물을 환화하기 위한 노력은 만족스런 결과를 가져오지 못했다. 그러나, Y가 엑소-위치를 향하여 이중결합을 형성하기 위한 에놀화를 증진시키는 기일 때에, 환화는 온화하게 일어나서 목적하는 3-하이드록시-3-세펴화합물이 형성된다.

3-하이드록시-3-세펴화합물은 유용한 세펴화합물(예, 최근에 개발된 3-메톡시-7-(α -페닐글리신아미도)3-세펴-4-카르복실산, 3-클로로-7-(α -페닐글리신아미도)-3-세펴-4-카르복실산, 3-브로모-7-(2-티에닐아세트아미도)-3-세펴-4-카르복실산)을 합성하는데 유용한 중간체들이다.

상기의 구조식에서, ABN기는 아미노기 또는 치환된 아미노기이다. 상기의 치환된 아미노기는 아실아미노, 하이드로카르빌아미노, 하이드로카르빌리덴아미노, 실릴아미노, 술페닐아미노, 또는 세팔로스포린이나 또는 피니실린화학분야에 있어서 20개 까지의 탄소원자를 함유하는 통상의 보호기들이다.

상기 아실아미노기중 아실기의 대표적인 예로는 탄산아실(예, 알콕시카르보닐, 아랄콕시카르보닐 또는 아릴콕시카르보닐), 황산아실, 인산아실(예, 디알콕시포스포닐, 디알콕시티오포스포닐 또는 알콕시아미노포스포닐)과 같은 무기아실기 알카노일, 사이클로알카노일, 아르알카노일, 아로일, 알킬술포닐, 아릴술포닐 또는 아킬포스포닐과 같은 유기아실기를 들 수 있다. 이들 기들은 가능한 경우에는 이들의 골격에 있어서 헤테로 원자를 포함하여도 좋고, 또 예를 들면 할로겐(예, 불소, 염소 또는 브롬), 질소기(예, 아미노, 하이드라지노, 아지도, 알킬아미노, 아릴아미노, 아실아미노, 알킬리덴아미노, 아실이미노, 이미노 또는 니트로), 산소기(예, 하이드록시, 알콕시, 아르알콕시, 아릴옥시, 아실옥시 또는 옥소), 황기(예, 메르캅토, 알킬티오, 아르알킬티오, 아릴티오, 아실티오, 티옥소, 술포, 술포닐, 술폰, 술폰, 알콕시-술포닐 또는 아릴옥시술포닐), 탄소기(예, 알킬, 알케닐, 아르알킬, 아릴, 카르복시, 카르보알콕시, 카르바모일, 알카노일, 아로일, 아미노알킬, 아르알카노일 또는 시아노), 또는 인기(예, 포스포 또는 포스포로일)에 의해 불포화되거나 또는 치환되어도 좋다. A 및 B는 또한 다염기산(예, 프탈로일, 피리딘-2, 3-디카르보닐, 말레오일 또는 숙시노일)의 디아실기를 형성할 수 있다.

상기 아실기 중 더 적합한 기는 페니실린 측쇄의 아실기(예, 페닐아세틸, 페녹시아세틸, 헵타노일)또는 최종생성물의 향균효과에 적합한 기(예, 수소, N-3급 부톡시-2-페닐글리신아미도, α -(1-카르보메톡시-1-이소프로펜-2-일)아미노- α -페닐글리실, 4-페닐-2, 2-디메틸-5-옥소-1, 3-이미다졸리딘-1-일, α -디페닐메톡시카르보닐- α -페닐아세트아미노)로 전환할 수 있는 것 들이다.

A 및(또는) B로 나타낼 수 있는 탄화수소기는 1~20개의 탄소원자를 함유하는 용이하게 제거할 수 있는 지방족 탄화수소기(예, 알킬, 알케닐, 아르알킬 또는 기타 지방족 탄화수소기) 또는 용이하게 제거할 수 있는 모노-사이클릭 방향족탄화수소기(예, 페닐 또는 피리디닐)이다. 이들 기들은 필요한 경우에는, 그의 골격에 헤테로 원자를 포함하여도 좋고, 또 치환체(예, 할로겐원자 또는 질소기, 산소기, 황기, 탄소기 또는 인기)에 의해 불포화되거나 또는 치환되어도 좋다.

A 및 B는 함께 2가의 탄화수소기(예, 알킬렌, 아르알킬렌, 알킬리덴, 아르알킬리덴, α -할로-또는 알콕시-아르알킬리덴, 디아릴메틸리덴 또는 사이클로알킬리덴)를 형성하는 것으로 생각될 수 있으며, 이것은 필요한 경우에는 그의 골격에 헤테로 원자를 포함하여도 좋고, 또는 상기한 치환체에 의해 치환되거나

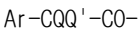
또는 불포화되어도 좋다.

A기가 아실기이고, B기가 탄화수소기일 때에, 이들은 세평환의 7위치에 결합된 질소원자와 함께 결합되어 환(예, 4-옥소-3-이미다졸리디닐환)을 형성할 수 있다.

A및(또는) B로 나타낼수 있는 실릴기(예, 트리알킬실릴) 및 술페닐기(예, 페닐술페닐 또는 0-니트로페닐 술페닐)는 통상의 아미노보호기이다.

상기식(II)에 있어서 A 및 B에 대한 대표적인 아실기는 다음과 같은 것들을 포함한다.

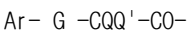
- 1) 1~5개의 탄소원자를 함유하는 알카노일기,
- 2) 2~5개의 탄소원자를 함유하는 할로알카노일기,
- 3) 아지도 아세틸기,
- 4) 시아노 아세틸기,
- 5) 다음과 같은 식으로 나타낸 아실기,



(식중, Q 및 Q'는 각각 수소 또는 메틸이고,

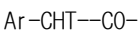
Ar는 페닐, 디하이드로페닐 또는 질소, 산소 및 (또는) 황원자로부터 선택된 1~4개의 헤테로 원자를 함유하는 모노사이클릭복소환식 방향족기이고, 이것은 1~3개의 탄소원자를 함유하는 알킬 또는 알콕시기와 같은 불활성기, 염소, 브롬, 요드, 불소, 트리플루오로메틸, 하이드록시, 시아노, 아미노메틸, 아미노 또는 니트로기에 의해 임의로 치환될 수 있음),

- 6) 다음과 같은 식으로 나타낸 아실기,



(식중, G는 산소 또는 황이고, Ar, Q 및 Q'는 상술한 바와 같다).

- 7) 다음과 같은 식으로 나타낸 아실기,



(식중, Ar는 위에서 정의한 바와 같으며, T는 i)아미노, 암모늄, 벤질옥시카르보닐, 1~4개의 탄소원자를 함유하는 알콕시카르보닐기, 사이클로펜틸옥시카르보닐, 사이클로헥실옥시카르보닐, 벤즈하이드릴옥시카르보닐, 사이클로프로필메톡시카르보닐, 메탈술폰닐메톡시카르보닐, 트페리닐메틸, 2,2,2-트리클로로에톡시카르보닐, 구아니딜카르바모일, 3-메탄술폰닐이미다졸리돈-1-일 카르보닐을 함유하는 임의 치환된 우레이도카르보닐기, 1~5개의 탄소원자를 함유하는 알카노일기, 피논카르보닐, 티오피논카르보닐 피리돈카르보닐, 하이드록시에 의해 임의로 치환된 동도환식 또는 복소환식 단환식 방향족 아실기, 1~3개의 탄소원자를 함유하는 저급알카노일옥시, 할로겐, 트리플루오로메틸 또는 1~3개의 탄소원자를 함유하는 알킬기, 1~3개의 탄소원자를 함유하는 아미노알킬기, 또는 1~3개의 탄소원자를 함유하는 아미노알킬기, 또는 1~3개의 탄소원자를 함유하는 하이드록시알킬기, 또는 아세트 아세테이트, 아세틸아세톤, 아세트 아세트 아미드 또는 아세트 아세토니트릴로 부터 유도된 프탈이미도 또는 에나민형으로 보호된 아미노기와같은 통상의 아미노-보호기로 치환된 아미노기,

ii) 하이드록시 또는 1~7개의 탄소원자를 함유하는 아실옥시, 카르바모일옥시, 또는 7~12개의 탄소원자를 함유하는 아랄킬옥시,

iii) 카르복실 또는 2~7개의 탄소원자를 함유하는 알콕시카르보닐, 인다닐옥시카르보닐, 페녹시카르보닐, 또는 iv) 아지도, 시아노, 카르바모일, 알콕시술폰닐, 술폰, 또는 알콕시술폰닐기를 나타낸다.)

- 8) 3~5개의 탄소원자를 함유하는 2-시드논-3-알카노일,

- 9) (2-또는 4-미리돈-1-일)아세틸,

10) 5-아미노아디포일, 아로일 또는 1~10개의 탄소원자를 함유하는 알카노일에 의해 아미노기에서 보호된 5-아미노아디포일기, 1~5개의 탄소원자를 함유하는 클로로 알카노일 또는 2~10개의 탄소원자를 함유하는 알콕시카르보닐 또는 벤즈하이드릴에 의해 카르복시기에서 보호된 5-아미노아디포일기, 2,2,2-트리클로로에틸, 트리알킬실릴, 1~6개의 탄소원자를 함유하는 알킬, 니트로벤질 또는 메톡시벤질;과

- 11) 다음과 같은 식으로 나타낸 아실기:



(식중, L은 1~8개의 탄소원자를 함유하는 용이하게 제거할 수 있고, 임의로 치환된 탄화수소기(예, 2,2,2-트리클로로에틸, 이소보르닐, 3급부틸, 1-메틸사이클로헥실, 2-알콕시3급부틸, 벤질, p-니트로벤질 또는 p-에톡시벤질).

선택적으로, A 및 B는 함께 4~12개의 탄소원자를 함유하는 다염기카르복실산으로 부터 유도된 디아실기, 1~6개의 탄소원자를 함유하는 알킬리덴기 또는 7~9개의 탄소원자를 함유하는 아릴메틸리덴기를 나타낼 수 있다.

상기에서, Ar기들의 예로 푸릴, 티에닐, 피릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사트리아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 티아트리아졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 페닐, 피리딜, 피리미딜, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐 및 디하이드로페닐을 들 수 있고, 이들

각각은 할로겐, 1~3개의 탄소원자를 함유하는 알킬기, 하이드록시, 아미노메틸 또는 1~3개의 탄소원자를 함유하는 알콕시기로 임의로 치환될 수 있다.

X로 나타내지는 카르복시 보호기는 20개 이하의 탄소원자를 함유하며, 1~8개의 탄소원자를 함유하는 알콕시(예, 메톡시, 에톡시 또는 3급부톡시), 7~20개의 탄소원자를 함유하는 아르알콕시(예, 벤질옥시, 메톡시벤질옥시, 니트로벤질옥시, 디페닐메톡시 또는 트리틸옥시), 모노-또는 바이-사이클릭 아릴옥시(예, 페녹시 또는 나프틸옥시), 또는 유기금속옥시(예, 트리메틸스탄닐옥시 또는 트리메틸실릴옥시), 8개까지의 탄소원자를 함유하는 유기 또는 무기아실옥시 또는 주기율표의 제 I 족, II 족 또는 III 족의 금속옥시(예, 나트륨옥시, 칼륨옥시 또는 마그네시오디옥시)와 같은 산소기이며,

X는 티올에스테르, 티오카르복시기를 형성하는 것과 같은 황기,

아미드, 하이드라지드, 아지드기등을 형성하는 것과 같은 질소기로부터 선택된 것이거나 또는 기타의 카르복시 보호기로부터 선택될 수 있다.

이들기들은 가능한 경우에는 핵중에서 헤테로원자에 의해 중단되어도 좋고, 상기에서 언급한 바와 같은 치환체(상기에서, 언급한 질소기, 산소기, 황기, 탄소기 또는 인기 또는 할로겐)에 의해 불포화되거나 또는 치환되어도 좋다. 카르복시보호기 X중 적합한 것으로 1~5개의 탄소원자를 함유하는 할로알킬 에스테르를 형성하는 기들, 2~10개의 탄소원자를 함유하는 아실알킬에스테르기, 2~8개의 탄소원자를 함유하는 알콕시알킬-또는 아미노알킬 에스테르, 2~8개의 탄소원자를 함유하는 알콕시알킬-또는 아미노알킬 에스테르기, 7~20개의 탄소원자를 함유하는 아릴에스테르 또는 아르알킬에스테르기, 2~10개의 탄소원자를 함유하는 옥심을 갖는 에스테르기, 1~5개의 탄소원자를 함유하는 N-알콕시아미드기, 사카린을 갖는 이미드기, 프탈이미드를 갖는 이미드기, N,N'-디에소부틸하이드라지드, 금속염 또는 1~6개의 탄소원자를 함유하는 알킬아민염, 또는 실제로 이들 기들에 상응하는 기들(상기에서, 탄소원자의 특정수효는 X기에 대한 것과 같다)을 들 수 있다.

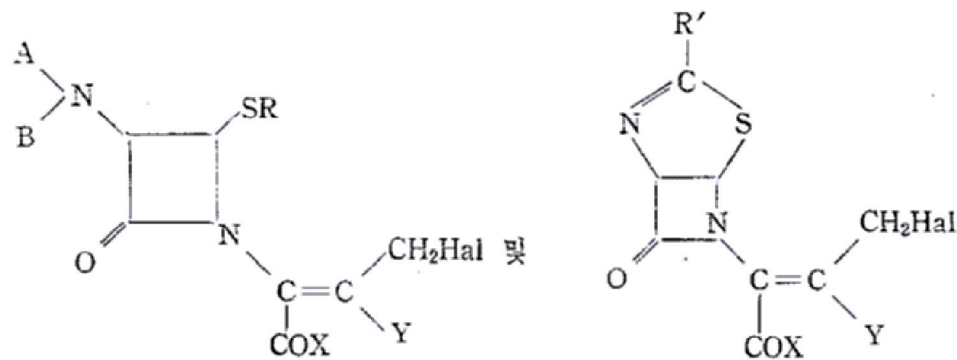
항균적으로 바람직한 카르복시 보호기로, X는 아실옥시메틸에스테르, 겐아실에 스테르, 벤즈알도옥시, N,N-디메틸아미노 메틸에스테르, 알칼리금속염, 알칼리토금속염, 아실화알칼리성토 금속염 및 실제로 이들 기에 상응하는 기타의 기들을 형성하는 것들을 들 수 있다. 바람직한 카르복시보호기 X는 3급부톡시, 벤질옥시, 벤즈하이드릴옥시, p-니트로벤질옥시, p-메톡시벤질옥시, 2,2,2-트리클로로에톡시 및 알칼리 금속-옥시기를 들 수 있다.

구조식에서 Hal로 나타내진 할로겐은 염소, 브롬, 요드, 또는 불소인데, 여기서 염소와 브롬이 가장 바람직하다.

티올치환제 R는 환화반응전 또는 환화반응중 분자의 다른 부분에 악영향을 주지 않고 용이하게 제거될 수 있는 기들을 의미 한다. 이들의 예로 아실기, 예를 들면 3급부톡시카르보닐, 카르보벤족시, 사이클로 프로필메톡시카르보닐, 사이클로프로필메톡시카르보닐, 2,2,2-트리클로로 에톡시카르보닐, 2-메탄술포닐메톡시카르보닐 : 2~10개의 탄소원자를 함유하는 1-알콕시 또는 아실옥시알킬기(예, 메톡시메틸, 에톡시메틸, 아세톡시메틸, 1-벤조일옥시에틸), 모노-또는 디사이클릭방향족티오기(예, 티아디아졸릴티오, 티파졸릴티오, 벤조티아졸릴티오, 페닐티오, o-니트로페닐티오, 나프틸티오)등의 기들을 들 수 있다.

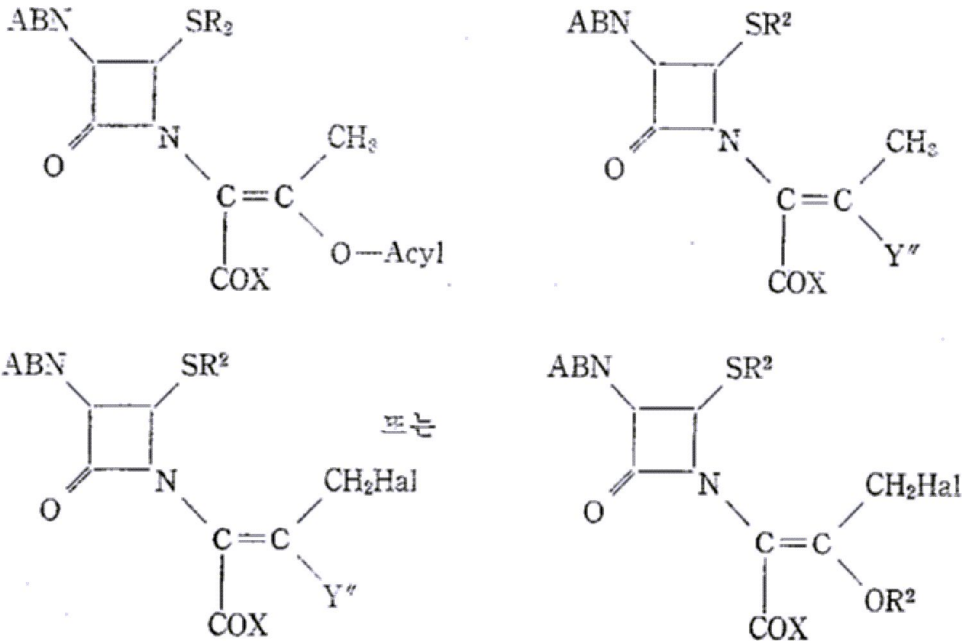
화합물(II)의 에나민 유도체는 하이드록실기가 2~20개의 탄소원자를 함유하는 아미노기로 치환된 화합물(II)이다. 아미노기로 바람직한 것은 디알킬아미노, 알킬아르알킬아미노, 알킬알케닐아미노, 알킬엔아미노, 디아르알킬아미노, 디알케닐아미노 및 불활성기에 의해 임의로 치환되고 그의 주핵이 헤테로 원자를 포함하는 아미노기들을 들 수 있다. 이 기들은 중간체의 특성을 가지며, 이것은 최종단계에서 생성물로 부터 제거된다. 그러므로, 이러한 형태의 기들은 반응의 목적이 변화에 의해 방해되지 않는 한 상당히 변할 수 있다. 가장 바람직한 기들은 모르폴리노기, 4~8개의 탄소원자를 함유하는 알킬엔아미노기, 2~6개의 탄소원자를 함유하는 디알킬아미노기, 14~20개의 탄소원자를 함유하는 디아르알킬아미노기, 불활성기, 예를 들면 알킬 또는 할로겐으로 임의로 치환된 기들을 예시할 수 있다. 에나민기는 기타의 여러가지 치환체들 보다 이점을 갖는데, 즉 이것은 목적하는 할로겐화를 촉진하며 이것은 후술하는 바와 같이 대개 온화한 조건하에서 가수분해된다.

본 발명방법에 따라 제조된 화합물(I)중 더 바람직한 것은 다음과 같은 구조식들로 나타내진다.



상기 식에서, A는 페닐아세틸 또는 페녹시아세틸이고, B는 수소이고, R는 수소, 메톡시메틸, 카르보벤족시, 사이클로프로필메톡시카르보닐, 또는 벤조티아졸-2-일티오이고, Hal은 염소 또는 브롬이고,

X는 메틸, 벤질, p-니트로벤질, 벤즈하이드릴, 또는 2,2,2-트리클로로에틸이고,
 Y는 피페리디노, 모르폴리노, 디메틸아미노 또는 하이드록시이고,
 R'는 벤질 또는 페녹시메틸이고, Y가 하이드록시 일때 이것은 옥소형이 될 수 있다.
 본 발명에 의해 제조된 다른 부류의 화합물들은 다음과 같은 식으로 나타내진다.



상기 식에서, ABN은 아미노기 또는 20개까지의 탄소원자를 함유하는 치환된 아미노기이고, R²는 수소 또는 20개까지의 탄소원자를 함유하는 티올 치환체이고, X는 하이드록시 또는 20개까지의 탄소원자를 함유하는 보호기이고, 아실은 20개까지의 탄소원자를 함유하는 카르보닐아실기이고, Y''는 2~20개의 탄소원자를 함유하는 디치환아미노이다.

더 바람직한 화합물은 상기 구조식에서, ABN이 페녹시아세트 아마이드이고, R²가 카르보벤족시, 사이클로프로필메톡시카르보닐, 메톡시메틸, 또는 벤조티아졸-2-일티오이고, X가 2,2,2-트리클로로에톡시 또는 p-니트로벤질옥시이고, 아실이 사이클로프로필메톡시카르보닐, 카르보벤족시, 메탄술포닐, 또는 톨록엔-p-술포닐이고, Y''가 모르폴린-4-일, 또는 피페리딘-1-일이고, Hal이 브롬이거나, 또는 ABN이 프탈이미도이고, R² 및 아실이 각각 카르보벤족시 또는 사이클로프로필메톡시카르보닐이고, X가 메톡시이고, Y''가 피페리딘-1-일 또는 모르폴린-4-일이고, Hal이 브롬인 화합물이다.

본 발명의 방법은 화합물(II)을 할로겐화제와 처리하여 행할 수 있다. 할로겐화제는 할로겐 양이온 또는 할로겐기 또는 그의 균등물들에 의해 할로겐화 되는 것들이다. 이 범주에 속하는 대표적인 할로겐화제를 아래에 예시했다.

1. X'¹₂
 X'¹₂, BrCl, IBr, C₆H₅LX'¹₂, C₆H₅N.HX'¹.X'¹₂, C₆H₅N(CH₃)₂X'¹.X'¹₂, (알킬)₂SO₄.HX'¹, CuX'¹₂,
2. OX'¹
 (알킬)OX'¹, HOX'¹, (아실)OX'¹
3. =NX'¹
 (알킬)₄NX'¹.X'¹₂, NO₂X'¹, (아실)NHX'¹, (아실)₂NX'¹,
4. -SX'¹
 SX'¹₂, S+X₂
5. -CX'¹
 X'¹₂CHOCH₃, CX'¹₄, α-할로케톤류, α-할로술포, 또는 기타의 시약들.

상기에서 알킬 및 아실은 7개 이하의 탄소원자들을 함유하며,
 X'¹는 염소, 브롬 또는 요드이다.

이들 할로겐화제들을 할로겐기들에 의한 할로겐화기로서 사용할때에, 이 반응은 열, 빛, 과산화물(과산, 과산화물, 하이드로퍼옥사이드 등), 아조화합물(아조비스이소부티로니트릴 등), 또는 기타 라디칼 발생제의 작용하에 행한다.

이들 할로겐화제들을 할로겐양이온에 의한 할로겐화제로서 사용할 때에, 반응은 필요하다면 산 포착제(유기 또는 무기염기, 예를 들면 탄산나트륨, 피리딘, 퀴놀린, 루티딘, 디에틸아민, 트리에틸아민 등)의 존재하에 행한다.

오늄 이온을 형성하는 출발물질 화합물(II)는 더 용이하게 할로겐화되어 온화한 조건하에서 보다 높은 수율로 목적화합물을 생성한다.

이들 할로겐화제들을 출발물질(1)의 카르브안이온(carbanion)을 통해 사용할 때에, 출발물질(1)을 음이온 형성제(수소화알칼리금속, 알칼리금속아미드, 알칼리금속알콕사이드, 리튬디알킬아민, 헥사알킬디실라잔리튬, 트리알킬아민, 그리나르 시약 등)와 처리하여 카르브안이온을 형성한 다음 할로겐화제를 작용시킨다. 이 반응은 부반응을 피하기 위해 저온에서 중성용매중에서 행하는 것이 바람직하다.

출발물질과 할로겐화제와의 반응은 불활성용 매중에서 행하는 것이 바람직하다.

용매로 탄화수소(펜탄, 헥산, 벤젠, 톨록센 등), 할로겐화 탄화수소(염화메틸렌, 클로로포름, 사염화탄소, 디클로로벤젠 등), 에스테르(에틸아세테이트, 부틸아세테이트, 메틸벤조에이트 등), 케톤(아세톤, 사이클로헥산, 벤조페논 등), 에테르(디에틸에테르, 에틸렌글리콜디메틸에테르, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 디옥산, 모르폴린, 아니졸 등), 알코올(메탄올, 에탄올, 에틸렌글리콜, 벤질알코올 등), 카르복실산(초산, 프로피온산 등), 염기(부틸아민, 트리에틸아민, 피리딘, 피콜린 등), 아미드(디메틸 포름아미드, 디메틸아세트아미드, 헥사메틸포스포트리아미드 등), 니트릴(아세토니트릴, 벤조니트릴 등), 니트로하이드로카르본, 술폭사이드(디메틸술폭사이드 등), 물, 액체 암모니아 용매 및 기타 용매와 이들의 혼합물은 들 수가 있다.

특히 바람직한 용매들은 방향족 탄화수소, 할로겐화탄화수소, 에스테르, 에테르, 아미드 및 산 등의 용매들이다.

반응중 α 위치 치환기의 기하이성체에 있어서 시스-트랜스 이성화가 일어날 수 있으며, 이 반응도 본 발명의 범위내로 포함된다.

Y가 아미노기 이외인 구조식(II)로 표시되는 화합물들의 할로겐화는 몇몇 경우에 있어서 부드럽게 일어나지만 다른 경우에 있어서는 어렵다. 주로 어려운 곳은 할로겐원자들이 도입된 위치였다. 환언하여, 할로겐화용 분자에서 다른 위치보다 소기의 위치의 중요성은 오히려 적으며, 이것은 화합물마다 다르다. 상기한 범위에서 Y를 제한하는 또 다른 요인은 할로겐화에 있어서는 발견되지 않았으나 다음과 같은 반응들, 즉 i) Y가 하이드록시인 화합물(I)을 제조하기 위한 탈보호의 용이성, 및 ii) 소기의 세평화합물을 제조하는 환화능력에서 발견되었다. Y가 하이드록시 이외인 구조식(II)로 표시되는 화합물은 비능률적으로 또는 사소하게 환화되었다. 이들 관찰로부터, Y는 상술한 바와 같이 하이드록시와 치환아미노기를 포함하는 것으로 한정된다.

반응생성물(1)은 통상의 방법, 예를 들면 미반응 물질, 부산물, 용매등을 제거하여 반응 혼합물로부터 분리시킬 수 있고, 통상의 방법, 예를 들면 재결정, 크로마토그래피, 재침전 등으로 정제할 수 있다.

출발물질은 다음방법으로 제조한다.

[제조예 1]

테트라하이드로푸란(3ml)에 용해시킨 메틸 α -[4-메트캅토-3-프탈이미도-2-옥소아제티딘-1-일]- α -(1-하이드록시에틸리덴)아세테이트(100mg)의 용액에 벤질클로로포르메이트(100mg)을 부가하고, 이 혼합물을 -65°C 까지 냉각했다. 이 용액에 트리에틸아민(60mg)을 부가하여 1시간동안 교반했다. 실온까지 가온한 후에, 이 혼합물을 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 메틸 α -[4-벤질옥시카르보닐티오-3-프탈이미도-2-옥소아제티딘-1-일]- α -(1-벤질옥피카르보닐 에틸리덴)아세테이트(160mg)를 얻었다. 수율 : 94%

생성물은 α 위치에서 이성체를 함유하지 않았다.

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1,790, 1,780, 1,730 cm^{-1} , NMR: δ CDCl_3 8.90-7.50m4H, 7.40s5H, 7.30s5H, 6.27d(5Hz)

1H, 5.90d(5Hz)1H, 5.27s2H, 5.17s2H, 3.70s3H, 2.47s3H

[제조예 2]

테트라하이드로푸란(2ml)에 용해시킨 메틸 α -(4-메트캅토-3-프탈이미도-2-옥소아제티딘-1-일)- α -(1-하이드록시에틸리덴)아세테이트(50mg)를 클로로프로필메틸클로로포르메이트(50mg)에 부가하고 이 혼합물을 -65°C 까지 냉각한 다음에 테트라하이드로푸란(0.5ml)에 용해시킨 트리에틸아민(30mg)의 용액을 부가했다. 1시간 동안 교반시킨후에, 이 혼합물을 실온까지 서서히 가온하고, 감압하에서 증발시키고, 5% 에테르를 함유하는 벤젠을 사용하여 실리카겔크로마토 그래피로 정제하여 메틸 α -[4-사이클로프로필메톡시카르보닐티오-3-프탈이미도-2-옥소아제티딘-1-일]- α -(1-클로로프로필메톡시카르보닐옥시에틸리덴)아세테이트(61mg)을 얻었다. 수율 : 79%

생성물은 α 위치 치환체에서 기하 이성체의 혼합물(약 3 : 2)이다.

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1,790, 1,780, 1,730 cm^{-1} , NMR: CDCl_3 8.00 7.60m4H, 6.18d(5Hz)₃/5H, 6.10d(5Hz)₂/5H

5.85d(5Hz)₃/5H, 5.78d(5Hz)₂/5H, 4.30-3.80m4H, 3.87s6/5H, 3.82s9/5H, 2.53s6/5H, 2.47s9/5H, 1.

60 0.90m2H, 0.90 0.10m8H.

[제조예 3]

테트라하이드로푸란중에 용해시킨 2,2,2-트리클로로에틸 α -[4-(2-벤조티아졸릴)디티오-3-페녹시아세트아미도-2-옥소아제티딘-1-일]- α -(1-하이드록시에틸리덴)아세테이트의 용액에 산염화물과 트리에틸아민을 부가하고, 이 혼합물을 1~3시간동안 반응시키고 통상의 방법으로 조작하여 다음과 같은 에스테르를 얻었다.

(1) 2,2,2-트리클로로에틸 α -[4-(2-벤조티아졸릴)디티오-3-페녹시아세트아미도-2-옥소아제티딘-1-일]- α -(1-메탄술폰닐옥시에틸리덴)-아세테이트.

IR; $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 3,440, 1,795, 1,753, 1,698, 1,640, 1,602 cm^{-1} , NMR: δCDCl_3 2.70s3H, 3.38s3H, 4.6m4H, 5.25d(5Hz)1H, 5.78d(5Hz)1H, 6.88.0m10H;

(2) 2,2,2-트리클로로에틸 α -[4-(2-술폰티아졸릴)디티오-3-페녹시아세트아미도-2-옥소아제티딘-1-일]- α -(1-톨루엔-p-술폰닐옥시에틸리덴)아세테이트.

IR; $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 3,420, 1,780, 1,770, 1,685 cm^{-1} .
NMR: δCDCl_3 2.28s3H, 2.50s3H, 4.55s2H, 4.63ABq(12Hz)2H, 5.08dd(7.5Hz)1H, 5.78(5Hz)1H, 6.65 8.22m, 14H.

(3) p-니트로벤질- α -[4-(2-벤조티아졸릴)디티오-3-페녹시아세트아미도-2-옥소아제티딘-1-일]- α -(1-사이클로프로필메톡시카르보닐에틸리덴)-아세테이트.

IR; $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 3,420, 1,780, 1,685, 1,640 cm^{-1} .
NMR: δCDCl_3 0.05-1.52m5H, 2.47s3H, 3.95+4.02d(2H), 4.50+4.58s2H, 4.80-5.40m4H, 6.67-8.13m14H.

(4) 2,2,2-트리클로로에틸 α -[4-(2-벤조티아졸릴)디티오-3-페녹시아세트아미도-2-옥소아제티딘-1-일]- α -(1-사이클로프로필메톡시카르보닐에틸리덴)아세테이트

IR; $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 3,450, 1,790, 1,690, 1,650 cm^{-1} .
NMR: δCDCl_3 0.13-1.55m5H, 2.52s3H, 4.10d(7Hz)2H, 4.53ABb(12Hz)2H, 4.62s2H, 5.11dd(7.5Hz)1H, 5.75d(5Hz)1H, 6.72 8.07m10H.

[제조예 4]

테트라하이드로푸란 및 헥사메틸포스포트리아미드(20 : 1)의 혼합물(9.5ml)에 용해시킨 p-니트로벤질 α -[4-사이클로프로필메톡시카르보닐티오-3-페녹시아세트아미도-2-옥소아제티딘-1-일]- α -(1-하이드록시에틸리덴)아세테이트(904mg)의 용액에 메탄술폰닐클로라이드(0.26ml) 및 트리에틸아민(0.37ml)을 부가했다. 2시간후, 반응 혼합물을 빙수에 붓고, 클로로포름으로 추출했다. 추출용액을 물로 세척하고, 탈수하고, 증발시켜 p-니트로벤질 α -[4-사이클로프로필메톡시카르보닐티오-3-페녹시아세트아미도-2-옥소아제티딘-1-일]- α -(1-메탄술폰닐옥시에틸리덴)아세테이트(1.12g)를 얻었다. 황색포말

IR; $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 3,426, 1,785, 1,722-1,704br, 1,640, 1,601, 1,160, 1,175, 986 cm^{-1} , NMR: δCDCl_3 0.32-1.25m5H, 2.57s3H, 2.72s3H, 3.09d(7Hz)2H, 4.55s2H, 5.33-5.99m4H, 6.82-7.62m7H, 8.21d(8.5Hz)2H.

이와 유사한 아실화에 의해 다음과 같은 화합물 들이 제조되었다.

(1) p-니트로벤질 α -[4-사이클로프로필메톡시카르보닐티오-3-페녹시아세트아미도-2-옥소아제티딘-1-일]- α -(1-메톡시카르보닐옥시에틸리덴)-아세테이트.

IR; $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 1,780, 1,731, 1,643, 1,612, 1,610 cm^{-1} .
NMR; δCDCl_3 0.22 1.33m5H, 2.34s3/2H, 2.50s3/2H, 3.74s3/2H, 3.83s3/2H, 3.97d(7Hz)2H, 4.52s2H, 5.26s2H, 5.53 6.00m2H, 6.798.24m9H.

(2) 2,2,2-트리클로로에틸 α -[4-(0-니트로페닐)디티오-3-페녹시아세트아미도-2-옥소아제티딘-1-일]- α -

(1-사이클로프로필메톡시카르보닐옥시에틸리덴)아세테이트.

IR; $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 3,430, 1,781, 1,750sh, 1,685, 1,640 cm^{-1} .

NMR: δCDCl_3 0.2--1.4m5H, 2.50s3H, 4.13d(8Hz)2H, 4.53ABq(12Hz)2H, 4.56s2H, 5.15dd(5.8 Hz)1H, 5.43d(5Hz)1H, 6.8 8.4m10H.

[제조예 5]

헥사메틸 포스포트리아미드(8ml)중에 용해시킨 2,2,2-트리클로로에틸 α -[4-메르캅토-3-페녹시아세트아미도-2-옥소아제티딘-1-일]- α -(1-하이드록시에틸리덴)아세테이트의 은염(695mg)의 용액에 사이클로프로필메틸클로로포르메이트(480mg)와 트리에틸아민(180mg)의 혼합물을 부가하고, 이 혼합물을 1시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 빙수에 경사하고 벤젠으로 추출했다. 추출용액을 물로 세척하고, 탈수한 뒤 증발시켜 잔류물을 얻었다. 잔류물을 실리카겔크로마토그래피로 정제하여 2,2,2-트리클로로에틸 α -[4-사이클로프로필메톡시카르보닐티오-3-페녹시아세트아미도-2-옥소아제티딘-1-일]- α -(1-이클로프로필메톡시카르보닐옥시에틸리덴)아세테이트(650mg)를 얻었다. 수율 : 64.4%

이 생성물은 α 위치 치환체에서 기하 이성체의 혼합물(약 4 : 3의 혼합물)이다.

IR; $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 3,440, 1,785, 1,720 cm^{-1} .

NMR: δCDCl_3 0.1 1.0m10H, 2.4s3H, 4.0m3H, 4.60s2H, 4.83s2H, 5.2 6.m2H, 6.8 7.5m6H.

[제조예 6]

벤젠(11ml)중에 용해시킨 p-니트로벤질 α -[4-사이클로프로필메톡시카르보닐티오-3-페녹시아세트아미도-2-옥소아제티딘-1-일]- α -(1-메탄술포닐옥시에틸리덴)아세테이트(1.12g)에 빙냉하에서 모르폴린(0.26ml)을 부가하고, 이 혼합물을 10°C에서 철야유지했다. 반응혼합물을 물로 세척하고, 탈수한 뒤 감압하에서 증발시켰다. 수득된 잔류물(1g)을 벤젠 및 에틸아세테이트(1 : 2)의 혼합물을 사용하여 실리카겔(10g)로 크로마토그래피하여 정제해서 p-니트로벤질 α -[4-사이클로프로필메톡시카르보닐티오-3-페녹시아세트아미도-2-옥소아제티딘-1-일]- α -(1-모르폴리노에틸리덴)아세테이트(602mg)를 얻었다. 포말.

IR; $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 3,430, 1,774, 1,694br, 1,150 cm^{-1} ,

NMR δCDCl_3 0.22m5H, 2.27+2.40s3H, 3.43m4H, 3.77m4H, 4.02d(6.4Hz)2H, 4.57s2H, 5.05--5.

27m8H, 5.89d(5.4Hz)1H, 4.12--7.65m7H, 8.23d(8.4Hz)2H,

상기한 것과 유사한 방법에 의해, 다음과 같은 화합물들이 상응하는 메탄술포네이트로부터 제조되었다,

(1) 2,2,2-트리클로로에틸 α -[4-(4-벤조티아졸릴)디티오-3-페녹시아세트아미도-2-옥소아제티딘-1-일]- α -(1-피페리디노에틸리덴)아세테이트.

IR; $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 3,440, 1,773, 1,690, 1,600 cm^{-1}

NMR: δCDCl_3 1.68brs6H, 2.4brs3H, 3.36brs4H, 4.63m4H, 5.0 5.7m2H, 6.8 8.0m10H.

(2) p-니트로벤질 α -[4-(2-벤조티아졸)디티오-3-페녹시아세트아미도-2-옥소아제티딘-1-일]- α -(1-피페리디노에틸리덴)아세테이트

NMR: δCDCl_3 1.63brs6H, 2.33brs3H, 3.3brs4H, 4.53s2H, 5.0 5.5m4H, 6.8--8.2m14H.

유사하게 다음과 같은 화합물들이 상응하는 염화물로 부터 제조되었다.

(1) 2,2,2-트리클로로에틸 α -[4-사이클로프로필메톡시카르보닐티오-3-페녹시아세트아미도-2-옥소아제티딘-1-일]- α -(1-피페리디노 에틸리덴)-아세테이트.

IR; $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 3,440, 1,780, 1,710, 1,695 cm^{-1} .

NMR: δCDCl_3 0.2--1.3m5H, 1.67brs6H, 2.40 또는 2.27s3H, 3.35brs4H, 3.98d(7Hz)1H, 4.57s2H,

4.73s2H, 5.13 6.07m2H.

이성체에 대해서

(2) 상기한 2,2,2-트리클로로에틸 α -[4-(벤조티아졸릴)디티오-3-페녹시아세트아미도-2-옥소아제티딘-1-일]- α -(1-피페리디노에틸리덴)아세테이트.

[제조예 7]

테트라하이드로푸란(8ml)에 용해시킨 p-니트로벤질 α -[3-페녹시메틸-7-옥소-4-티아-2,6-디아자바이사이클로[3,2,0]헵트-2-엔-6-일]- α -(1-하이드록시에틸리덴)아세테이트(504mg)의 용액에 메탄술포닐클로라이

드(0.13ml)와 트리에틸아민(0.23ml)을 병냉하에 적가했다. 3시간후에, 이 혼합물을 증발시켜 잔류물을 얻고, 하 잔류물을 염화메틸렌에 용해시키고, 물로 세척하고, 황산마그네슘으로 탈수시킨 뒤 증발시켰다. 잔류물을 벤젠 및 에틸아세테이트(5 : 1)의 혼합물을 사용하여 10%물(15g)을 함유하는 실리카겔크로마토그래피로 정제하여 p-니트로벤질 α -[3-페녹시메틸-7-옥소-4-티아-2,6-디아자바이사이클로[3,2,0]헵트-2-엔-6-일]- α -(1-메탄술폰닐옥시에틸리덴)아세테이트(353mg)를 얻었다. 무색포말

생성물은 α 위치에서 기하 이성체를 갖지 않았다.

IR; $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1,780, 1,730 cm^{-1} ,

NMR: δCDCl_3 2.60s3H, 3.18s3H, 4.58+4.88ABq(14Hz)2H, 5.24s2H, 5.92+6.08ABq(5Hz)2H, 6.

73-8.20m9H.

[제조예 8]

10% 테트라하이드로푸란(5ml)을 함유하는 디메틸포름 아마이드중에 용해시킨 p-니트로벤질 α -[3-페녹시메틸-7-옥소-4-티아-2,6-디아자바이사이클로[3,2,0]헵트-2-엔-6-일]- α -(1-하이드록시에틸리덴)아세테이트(940mg)의 용액에 톨루엔-p-술폰닐클로라이드(456mg)를 부가했다. -70°C까지 냉각한 후에, 이 용액을 트리에틸아민(0.3ml)과 혼합했다. 반응혼합물을 실온까지 서서히 가온한 뒤, 물에 경사하고, 에틸아세테이트로 추출했다. 추출용액을 물로 세척하고, 탈수시킨 뒤 증발시켰다. 수득된 잔류물을 5% 에틸아세테이트를 함유하는 벤젠을 사용하여 10%물을 함유하는 실리카겔로 크로마토그래피하여 p-니트로벤질 α -[3-페녹시메틸-7-옥소-4-티아-2,6-디아자바이사이클로[3,2,0]헵트-2-엔-6-일]- α -(1-톨루엔-p-술폰닐옥시에틸리덴)아세테이트(64mg)를 얻었다.

IR; $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1,785, 1,735 cm^{-1} .

NMR δCDCl_3 2.45s3H, 4.75+4.20ABq(14Hz)2H, 5.15s2H, 5.77s2H, 8.30-6.60m13H.

[제조예 9]

벤젠(3ml)에 용해시킨 p-니트로벤질 α -[3-페녹시메틸-7-옥소-4-티아-2,6-디아자바이사이클로[3,2,0]헵트-2-엔-6-일]- α -(1-메탄술폰닐에틸리덴)아세테이트(298mg)의 용액에 도르플린(0.095mg)을 7~10°C에서 부가했다. 130분 후에, 반응 혼합물을 여과하여 여액을 얻고, 이것을 빙수에 경사한 다음에 염화메틸렌으로 추출했다. 추출용액을 물로 세척하고, 황산마그네슘으로 탈수시킨 뒤 증발시켜 p-니트로벤질 α -[3-페녹시메틸-7-옥소-4-티아-2,6-디아자바이사이클로[3,2,0]헵트-2-엔-6-일]- α -(1-모르폴리노에틸리덴)아세테이트(284mg)를 얻었다. 포말. 수율 : 97.1%

생성물은 α 위치 치환체서 기하이성체의 혼합물(약 1 : 1)이다.

IR; $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1,768, 1,685, 1,612, 1,603 cm^{-1} .

NMR: δCDCl_3 1.90s1H, 2.42s1H, 3.17-3.43m4H, 3.52-3.83m4H, 4.87s2H, 5.21s2H, 5.58-6.

00m2H, 6.80-8.22m9H.

[제조예 10]

벤젠(30ml)에 용해시킨 2,2,2-트리클로로에틸 α -[3-페녹시메틸-7-옥소-4-티아-2,6-디아자바이사이클로[3,2,0]헵트-2-엔-6-일]- α -(1-메탄술폰닐옥시에틸리덴)아세테이트(1.52g)의 용액에 10°C 이하에서 모르폴린(0.48ml)을 부가했다. 1시간동안 과반한 후에, 이 혼합물을 물로 세척하고, 탈수시킨 뒤 증발시켰다. 수득된 잔류물을 실리카겔크로마토그래피로 정제하여 2,2,2-트리클로로에틸 α -[3-페녹시메틸-7-옥소-4-티아-2,6-디아자바이사이클로[3,2,0]헵트-2-엔-6-일]- α -(1-모르폴리노에틸리덴)아세테이트(0.76g)를 얻었다. 수율 : 50%

생성물은 α 위치 치환체에서 이성체의 혼합물이다.

NMR: δCDCl_3 1.88+2.42s3H, 3.1-3.9m8H, 4.73ABq(12Hz)2H, 4.95s2H, 5.7-6.2m2H, 6.8-

7.5m5H.

[제조예 11]

테트라하이드로푸란(10ml)중에 교반시켜 용해한 p-니트로벤질 α -[3-페녹시메틸-7-옥소-4-티아-2,6-디아자바이사이클로[3,2,0]헵트-2-엔-6-일]- α -(1-하이드록시에틸리덴)아세테이트(500mg)의 교반반응액에 메틸클로로포르메이트(200mg)와 트리에틸아민(216mg)을 병냉하에 적가했다. 1시간 후에, 반응혼합물을 빙수에 경사하고, 에틸아세테이트로 추출했다. 추출용액을 물로 세척하고, 탈수시킨 뒤 증발시켜 p-니트로벤질 α -[3-페녹시메틸-7-옥소-4-티아-2,6-디아자바이사이클로[3,2,0]헵트-2-엔-6-일]- α -(1-일메톡시카르보닐옥시에틸리덴)아세테이트(546mg)를 얻었다. 포말. 수율 : 97%

생성물은 α 위치에서 기하이성체의 혼합물(약 2 : 1)이다.

IR : $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1,783, 1,732, 1,642, 1,612, 1,600 cm^{-1}

NMR : δCDCl_3 1.95s1H, 2.47s2H, 3.68s1H, 3.80s2H, 4.54+4.86Abq(14Hz)4/3H, 4.86s2/3H,

5.25s3H, 5.73-6.03m2H, 6.70-8.16m9H.

[제조예 12]

염화메틸렌(7ml)중에 용해시킨 2,2,2-트리클로로에틸 α -[3-벤질-7-옥소-2,6-디아자-4-티아바이사이클로[3,2,0] 헵트-2-엔-6-일]- α -(1-하이드록시에틸리덴) 아세테이트(450mg)의 용액에 -25°C에서 메탄술포닐클로라이드(0.093ml)와 트리에틸아민(0.48ml)을 부가하고, 이 혼합물을 동일한 온도에서 40분간 유지했다. 2,2,2-트리클로로에틸 α -[3-벤질-7-옥소-4-티아-2,6-디아자바이사이클로[3,2,0] 헵트-2-엔-6-일]- α -(1-메탄술포닐옥시에틸리덴) 아세테이트의 생성용액에 모르폴린(0.112ml)을 적가하고, 이 혼합물을 1.3시간 동안 교반했다. 반응혼합물을 물로 세척하고, 탈수한 뒤 증발시켜 잔류물을 얻고, 이것을 10% 물을 함유하는 실리카겔크로마토그래피로 정제하여 2,2,2-트리클로로에틸 α -[3-벤질-7-옥소-4-티아-2,6-디아자바이사이클로[3,2,0] 헵트-2-엔-6-일]- α -(1-모르폴리노에틸리덴) 아세테이트(205mg)을 얻었다.

생성물은 α 위치에서 기하 이성체의 혼합물(약 1 : 1.6)이다.

NMR : δCDCl_3 1.67s+2.35s(3H), 2.83-4.00m8H, 2.31s2H, 4.45+4.86q(12Hz) : 4.47+4.83q(12Hz)

(2H), 5.60-6.12m2H, 7.22s+7.23s+7.23s(5H).

[제조예 13]

테트라하이드로푸란(15ml)중에 교반시켜 용해한 p-니트로벤질 α -[3-벤질-7-옥소-4-티아-2,6-디아자바이사이클로[3,2,0] 헵트-2-엔-6-일]- α -(1-하이드록시에틸리덴) 아세테이트(680mg)의 교반용액에 빙냉하에서 메탄술포닐클로라이드(0.18ml)와 트리에틸아민(0.31ml)을 부가하고, 이 혼합물을 1시간동안 교반했다. 분리된 결정들을 여과하여, 제거하고, 여액을 증발시켰다. 잔류물(800mg)을 10%물(25g)을 함유하는 실리카겔크로마토그래피로 정제하고 벤젠 및 에틸아세테이트(2 : 1)의 혼합물로 전개한 분류물로부터 p-니트로벤질 α -[3-벤질-7-옥소-4-티아-2,6-디아자바이사이클로[3,2,0] 헵트-2-엔-6-일]- α -(1-메탄술포닐옥시에틸리덴) 아세테이트(609mg)을 얻었다. 수율:76.6%

생성물은 α 위치에서 기하이성체 혼합물을 갖지 않는다.

IR : $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1,784, 1,700, 1,614 cm^{-1} .

NMR : δCDCl_3 2.58s3H, 3.00s3H, 3.79s2H, 5.18s2H, 5.85+6.00Abq(5Hz)2H, 7.22s+8.23m9H.

[제조예 14]

염화메틸렌(3ml)중에 용해시킨 p-니트로벤질 α -[3-벤질-7-옥소-4-티아-2,6-디아자바이사이클로[3,2,0] 헵트-2-엔-6-일]- α -(1-메탄술포닐옥시에틸리덴) 아세테이트(609mg)의 용액에 -15°C에서 모르폴린(0.2ml)을 부가하고, 이 혼합물을 동일한 온도에서 50분동안 교반했다. 반응혼합물을 빙수에 경사하고, 염화메틸렌으로 추출했다. 추출용액을 물로 세척하고, 탈수시킨 뒤 증발시켰다. 수득된 포말(569mg)을 실리카겔(25g) 크로마토그래피로 정제하고 벤젠 및 에틸아세테이트(2 : 1)의 혼합물로 전개시킨 분류물로부터 p-니트로벤질- α -[3-벤질-7-옥소-4-티아-2,6-디아자바이사이클로[3,2,0] 헵트-2-엔-6-일]- α -(1-모르폴리노에틸리덴) 아세테이트(452mg)를 얻었다. 수율 : 75.5% 포말.

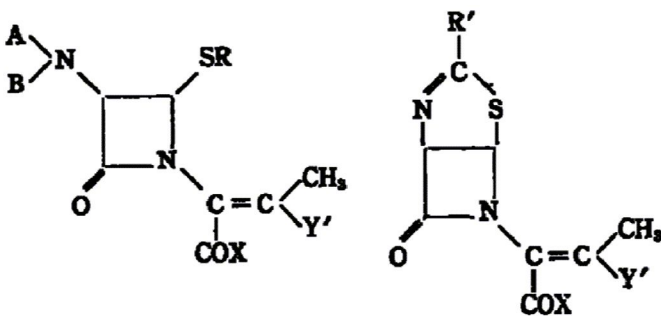
생성물은 α 위치에서 기하 이성체를 갖지 않는다.

IR : $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1,778, 1,695, 1,615 cm^{-1} .

NMR : δCDCl_3 2.37s3H, 3.00-3.73m8H, 3.86s2H, 5.20s3H, 5.73+5.88Abq(5Hz)2H, 7.15-

8.28m9H.

이들 생성물들은 또한 신규하고 다음과 같은 구조식으로 나타낼 수 있다.



상기 식에서, A, B, R, R' 및 X는 앞에서 정의한 바와 같으며,

Y'는 12개까지의 탄소원자를 함유하는 카르본산아실옥시, 2~20개의 탄소원자를 함유하는 디치환아미노,

또는 1~20개의 탄소원자를 함유하는 방향족 또는 지방족술포닐기를 나타낸다.

ABN-에 대해 바람직한 기로 프탈이미도, 페녹시아세트아미도 및 페닐아세트아미도

X에 대해 바람직한 기로 메틸, 벤질, p-니트로벤질, 벤즈하이드릴, 및 2,2,2-트리클로로에틸,

R에 대해 바람직한 기로 삼금 부톡시카르보닐, 사이클로프로필메톡시카르보닐, 카르보벤족시, 메톡시메틸, 0-니트로페닐티오, 및 벤조티아졸-2-일티오,

Y'에 대해 바람직한 기로 사이클로프로필메톡시카르보닐, 카르보벤족시, 메톡시카르복시, 4~8개의 탄소원자를 함유하는 알킬렌아미노, 모르폴린-4-일, 2~6개의 탄소원자를 함유하는 디알킬아미노, 1~12개의 탄소원자를 함유하는 알칸술포닐옥시, 또는 4~20개의 탄소원자를 함유하는 알칸술포닐옥시,

R'에 대해 바람직한 기로 벤질 및 페톡시메틸을 들 수가 있다.

[실시예 1]

p-니트로벤질 α -[3-페녹시메틸-7-옥소-4-티아-2,6-디아자바이사이클로[3,2,0] 헵트-2-엔-6-일]- α -(1-하이드록시메틸리덴) 아세테이트(939mg)를 테트라하이드로푸란(14ml)중에 용해시키고, -40°C까지 냉각시키고, 여기에 트리에틸아민(0.67ml) 및 메탄술포닐클로라이드(0.187ml)를 부가하고, 40°C에서 30분동안 그리고 0°C에서 30분동안 교반한다. 이 용액에, 모르폴린(0.209ml)를 부가하여, 0°C에서 2시간동안 교반하고, N-브로모숙신이미드(393mg)를 부가하고, 0°C에서 1.5시간동안 교반한 다음에 물(100ml)로 희석하고 에틸아세테이트로 추출한다. 수득된 추출물을 물로 세척하고 황산나트륨으로 탈수시키고, 그 다음에 증발시켜 포말(1.349g)을 얻었는데, 이것을 10% 물을 함유하는 실리카겔크로마토그래피로 정제하여, p-니트로벤질 α -[3-페녹시메틸-7-옥소- α -4-티아-2,6-디아자바이사이클로[3,2,0] 헵트-2-엔-6-일]- α -메탄술포닐-아세테이트(81.7mg; 수율 : 7.5%), p-니트로벤질 α -[3-페녹시메틸-7-옥소-4-티아-2,6-디아자바이사이클로[3,2,0]헵트-2-엔-6-일]- α -(1-모르폴리노-2-브로모에틸리덴) 아세테이트(956.8mg; 수율 : 77.5%), 및 p-니트로벤질 α -[3-페녹시메틸-7-옥소-4-티아-2,6-디아자바이사이클로[3,2,0]헵트-2-엔-6-일]- α -(1-모르폴리노에틸리덴) 아세테이트(120.5mg; 수율 : 11.2%)를 얻었다.

[실시예 2]

p-니트로벤질 α -[3-페녹시메틸-7-옥소-4-티아-2,6-디아자바이사이클로[3,2,0] 헵트-2-엔-6-일]- α -(1-하이드록시메틸리덴) 아세테이트(278mg)를 염화메틸렌(2.9ml)에 용해하고, -20°C까지 냉각하고, 교반하면서 메탄술포닐클로라이드(0.05ml)와 트리에틸아민(0.20ml)을 부가하고, 아르곤가스 존재하에 10분동안 교반한다. 이 용액에, 빙냉하에서 모르폴린(0.062ml)을 부가하고, 15분동안 교반하고, 이어서 N-클로로숙신이미드(97mg)를 부가하고, -20°C에서 2시간동안 교반하고, 이어서 물로 세척하고 다음에 탈수시킨 뒤 증발시킨다. 수득된 잔류물(368mg)을 벤젠 및 에틸아세테이트(1 : 1)의 혼합물을 사용하여 10% 물(18.4g)을 함유하는 실리카겔크로마토그래피로 정제하여 p-니트로벤질 α -[3-페녹시메틸-7-옥소-4-티아-2,6-디아자바이사이클로 [3,2,0] 헵트-2-엔-6-일]- α -(1-모르폴리노-2-클로로에틸리덴) 아세테이트(106mg : 31.2%)와 p-니트로벤질- α -[3-페녹시메틸-7-옥소-4-티아-2,6-디아자바이사이클로[3,2,0] 헵트-2-엔-6-일]- α -(1-모르폴리노에틸리덴) 아세테이트(134mg : 42.0%)를 얻었다.

[실시예 3]

p-니트로벤질 α -[3-페녹시메틸-7-옥소-4-티아-2,6-디아자바이사이클로[3,2,0] 헵트-2-엔-6-일]- α -(1-하이드록시메틸리덴) 아세테이트(940mg)를 디클로로메탄(14ml)에 용해시키고, -25°C까지 냉각하고, 이어서 트리에틸아민(0.97ml)와 메탄술포닐클로라이드(0.187ml)를 부가한 뒤 1.5시간동안 반응시킨다. 이 용액에 모르폴린(0.209ml)를 부가하고, 1시간동안 -25°C에 유지시키고, 이어서 사염화탄소중의 브롬용액(3.2mmole 브롬)을 부가한다. 30분 후, 반응혼합물을 5% 탄산수소나트륨 수용액 및 물로 세척한 뒤, 이어서 탈수시키고 그 다음에 증발시킨다. 수득된 잔류물(1,457mg)을 벤젠 및 에틸아세테이트(2 : 1)의 혼합물을 사용하여 10% 물(100g)을 함유하는 실리카겔크로마토그래피로 정제하여 p-니트로벤질 α -[3-페녹시메틸-7-옥소-4-티아-2,6-디아자바이사이클로[3,2,0] 헵트-2-엔-6-일]- α - α -(1-모르폴리노-2-브로모에틸리덴) 아세테이트(1,033.5mg 83.7%)를 얻었다.

[실시예 4]

p-니트로벤질 α -[3-페녹시메틸-7-옥소-4-티아-2,6-디아자바이사이클로[3,2,0] 헵트-2-엔-6-일]- α -(1-하이드록시메틸리덴) 아세테이트(940mg)를 디클로로메탄(14ml)에 용해시키고, -25°C까지 냉각하고, 이어서 트리에틸아민(0.61ml)와 메탄술포닐클로라이드(0.17ml)를 부가한 뒤 1.5시간동안 교반한다. 이 용액에 모르폴린(0.209ml)을 부가하고, -25°C에서 1.5시간동안 유지한 다음에 사염화탄소(2.2ml)중에 용해시킨 브롬(2.2mmole)을 부가하고, -25°C에서 30분동안 유지한 후에 5% 탄산수소나트륨 수용액을 부가하고, 물로 세척하고 이어서 탈수시킨 뒤 증발시킨다. 수득된 잔류물(1.134g)을 벤젠 및 에틸아세테이트(3 : 1)의 혼합물을 사용하여 10% 물(100g)을 함유하는 실리카겔크로마토그래피로 정제하여 p-니트로벤질 α -[3-페녹시메틸-7-옥소-4-티아-2,6-디아자바이사이클로[3,2,0] 헵트-2-엔-6-일]- α -(1-모르폴리노-2-브로모에틸리덴) 아세테이트(856.2mg : 69%)와 p-니트로벤질 α -[3-페녹시메틸-7-옥소-4-티아-2,6-디아자바이사이클로[3,2,0] 헵트-2-엔-6-일]- α -메탄술포닐- α -아세테이트(1,332.2mg : 12.2%)를 얻었다.

[실시예 5]

p-니트로벤질 α -[4-메톡시메틸티오-3-페녹시 아세트아미도-2-옥소-아제티딘-1-일]- α -(1-하이드록시메틸리덴) 아세테이트(1.06g)를 테트라하이드로푸란(10ml)에 용해시키고, 질소압하에서 -40°C까지 냉각시키고, 이어서 테트라하이드로푸란(1ml)에 용해시킨 트리에틸아민(489mg) 및 테트라하이드로푸란(1ml)에 용해시킨 메탄술포닐클로라이드(252mg)를 부가하여 -40°C에서 30분동안, 그리고 0°C에서 45분동안 교반했다. 이 용액에, 테트라하이드로푸란(1ml)중에 용해시킨 모르폴린(209mg)을 부가하고, 0°C에서 1.5시간

동안 유지한 다음에, 물을 부가하여 분리된 유상물질을 제거하고, 에틸아세테이트로 추출한다. 추출용액과 제거된 유상물질을 화합하고, 황산마그네슘으로 탈수시킨 뒤 증발시켰다. 수득된 잔류오일(1.4g)을 5% 물(20g)을 함유하는 실리카겔크로마토그래피로 정제하여, p-니트로벤질 α-[4-메톡시메틸티오-3-페녹시아세트아미도-2-옥소-아제티딘-1-일]-α-(1-모르폴리노-2-브로모에틸리덴) 아세테이트(700mg : 수율 : 52%) 및 p-니트로벤질 α-[4-메톡시메틸티오-3-페녹시아세트아미도-2-옥소-아제티딘-1-일]-α-(1-모르폴리노에틸리덴) 아세테이트(170mg : 수율 : 14%)를 얻었다.

전자의 생성물(100mg)을 에탄올(2ml)와 테트라하이드로푸란(1ml)의 혼합물중의 10% 염산(0.3ml)과 0°C에서 90분동안 교반한 다음에 물로 희석하여 분리하고, 증발시키고, 클로로포름층에 용해시키고, 물로 세척한 다음에 황산마그네슘으로 탈수시키고, 이어서 증발시켜 p-니트로벤질 α-[4-메톡시메틸티오-3-페녹시아세트아미도-2-옥소-아제티딘-1-일]-α-(1-하이드록시-2-브로모에틸리덴) 아세테이트(70mg)를 얻었다. 수율 : 78%

[실시예 6]

p-니트로벤질 α-[3-벤질-7-옥소-4-티아-2,6-디아자바이사이클로[3,2,0]헵트-2-엔-6-일]-α-(1-하이드록시메틸리덴) 아세테이트(827mg)를 염화메틸렌(10ml)중에 용해시키고, -20°C까지 냉각하고, 메탄술포닐 클로라이드(염화메틸렌중에서 1M : 2.2ml)의 용액과 트리에틸아민(염화메틸렌중에서 1M : 2.2ml)의 용액을 부가하고, 90분동안 교반한 다음에, -25°C까지 냉각하고, 모르폴린(0.35ml)을 부가하고, 65분동안 교반한 다음에, N-브로모숙신이미드(340mg)를 부가하고, 1시간동안 교반한다. 반응혼합물을 물로 세척하고, 황산마그네슘으로 탈수시킨 뒤 증발시킨다. 수득된 잔류물을 10% 물(30g)을 함유하는 실리카겔크로마토그래피로 정제하여 p-니트로벤질 α-[3-벤질-7-옥소-4-티아-2,6-디아자바이사이클로[3,2,0]헵트-2-엔-6-일]-α-(1-모르폴리노-2-브로모에틸리덴) (710mg)을 얻었다, 수율 65%

[실시예 7]

아제티딘 초산유도체(II)를 용매중에 용해시키고, 필요에 따라 첨가물을 부가하고, 이어서 브롬화제를 부가하고, 일정시간 일정온도에서 반응시킨다. 이 용액을 물로 세척하고 탈수시킨 뒤 증발시킨다.

얻어진 잔류물을 10% 물을 함유하는 실리카겔크로마토그래피로 정제하고, 목적화합물을 함유하는 분류물을 증발시켜 브롬화 아제티딘 초산유도체(I)를 얻었다.

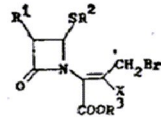
반응조건은 제 I 표에 제시한 바와 같으며, 생성물의 물성 제 II 표에 나타난 바와 같다.

[표 I (No. 1)]



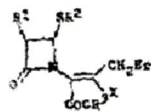
번호	(1)				분량 (mg)	용액 (ml)	첨가물 (mg)	반응 온도 (°C)	반응 시간 (시간)	(2)	
	R ¹	R ²	R ³	X						수량 (mg)	수율 (%)
1			-CH ₃		463	NBS 250	CCl ₄ 30	ABIN cat.	refl. 6hr.	452	
2			-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂		690	NBS 195	CHCl ₃ 7	---	rt. 1hr.	670	87
3			-CNCI ₃		445	NBS 135	CHCl ₃ 30	---	rt. 10°C 30 min	393	78.5
4			-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂		602	NBS 181	CH ₂ Cl ₂ 6	---	0°C 2hr.	672	100
5			-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂		172	Br ₂ 18.5	CH ₂ Cl ₂ 2	C ₆ H ₅ H 20	-20°C 15 min.	193	100 (3:2 혼합물)
6			-CH ₂ CCl ₃		200	NBS 50	CH ₂ Cl ₂ 6	---	-60°C 2hr.	209	94
7			-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂		134	NBS 33	CH ₂ Cl ₂ 6	---	-50°C 40 min.	97	66
8			-CH ₂ CCl ₃		762	NBS 278	CHCl ₃ 40	---	0°C 1hr.	537	61.6
9			-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂		234	NBS 85	CHCl ₃ 3	---	rt. 80 min.	166	62
10			-CH ₂ CCl ₃		200	NBS 80	CHCl ₃ 10	---	0°C 30 min.	177	50
11			-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂		312	Br ₂ 40	THF+CCl ₄ 2+0.5	LEDS 1.4mmol	-78°C 1hr.	23	
12			-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂		494	Br ₂ 40	THF+CCl ₄ 8.6+0.96	LEDS 1.8mmol	-78°C 40min.	197	35

(제 1 표에서, ABIN은 아조비스 이소부티로니트릴을 ; cat.는 촉매량을 ; hr.는 시간을; min.는 분을; NBS는 N-브로모숙신이미드를; refl.은 환류를; rt.는 실온을; THF는 테트라하이드로푸란을; 그리고 LHDS는 리튬헥사메틸디실라잔을 각각 나타냄)[표 II (No.1)]



번호	R ¹	R ²	R ³	X	mp. (°C)	IR (1/CHCl ₃ cm ⁻¹)	NMR (δ CDCl ₃) (관보 시 100%의 상대적 면적과 Hz)
1			-CH ₃		137-140°C	1800, 1795, 1740	0.05-1.60m1H, 3.80-4.30m4H, 3.90s+3.98s3H, 4.50+4.72ABq (10)1H, 4.92s1H, 5.95d(5)1H, 6.25d(5)1H, 7.68m4H.
2			-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂		용액상	3400, 1782, 1720-1680	3.00-3.50m4H, 3.50-3.90m4H, 4.38s2H, 4.47s2H, 5.00-5.34m5H, 5.50d(5)+5.77d(5)1H, (Ca 3:2) 6.70-8.25m15H.
3			-CH ₂ CCl ₃		—	3440, 1780, 1700, 1550, 1150	0.2-1.3m5H, 1.72brs6H, 3.38brs4H, 3.98d(12)2H, 4.55s2H, 4.75s2H, 4.33-4.70m2H, 5.17-5.58m1H, 5.72d(5)+5.92d(6)1H, 6.80-7.5m6H.
4			-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂		용액상 용액상	3426, 1779, 1695, 1603, 1145	0.23-1.27m5H, 3.16-3.59m4H, 3.74-3.94m4H, 4.05d(6)2H, 4.50-4.71m4H, 5.07-5.40m3H, 5.80dd(10.5)1H, 6.82-8.33m9H.
5			-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂	-OH	—	3426, 1781, 1710-1690, 1601, 1148	0.23-1.27m5H, 4.01d(7)2H, 4.27+4.33d2H, 4.55s2H, 5.10-5.35m3H, 5.88d(5)1H, 6.83-7.64m7H, 8.22c(9)2H.
6			-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂		—	3440, 1780, 1695, 1600	1.67brs6H, 3.33brs4H, 4.5m4H, 5.0-5.5m4H, 6.8-8.2m14H.
7			-CH ₂ CCl ₃		—	3440, 1781, 1698, 1600	1.68brs6H, 3.38brs4H, 4.4-4.9m6H, 5.0-5.8m2H, 6.8-8.2m10H.
8			-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂		용액상	1795, 1700	2.50s3H, 4.22+4.71ABq(14)2H, 4.81s2H, 5.19s2H, 5.75s2H.
9			-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂		용액상	1785, 1732, 1600, 1172	0.30-1.07m5H, 3.88-4.78m5H, 5.27m2H, 5.97d2H, 6.77-7.53m7H, 8.17d2H.
10			-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂		용액상 용액상	1775, 1690	3.30m4H, 3.73m4H, 4.50+4.95ABq(14)2H, 4.87s2H, 5.25s2H, 5.75+5.96ABq(4)2H, 6.66-8.23m9H.

[표 II (No.2)]



번호	R ¹	R ²	R ³	X	mp. (°C)	IR (1/CHCl ₃ cm ⁻¹)	NMR (δ CDCl ₃) (관보 시 100%의 상대적 면적과 Hz)
18			-CH ₂ CCl ₃		—	1780, 1700, 1550	3.05-3.95m5H, 4.67ABq2H, 4.78ABq2H, 4.95s2H, 5.82-6.15m2H, 6.32-7.48m5H.
19			-CH ₂ CCl ₃		—	1780, 1700, 1615, 1600, 1550	2.83-3.25m4H, 3.25-3.82m4H, 3.89s2H, 4.29-5.02m4H, 5.72-5.95m2H, 7.23s3H, 1550
20			-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂		—	3425, 1770, 1690, 1600	3.21s3H, 3.39s3H, 3.37m4H, 4.4-4.7m4H, 4.81s2H, 5.35m4H, 6.8-8.2m10H.
21			-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂	-CH	—	3425, 1775, 1694, 1600	3.43s3H, 4.30s2H, 4.5-4.7m4H, 5.2-5.5m4H, 5.2-5.3m1H, 4.1, 2s1, 2H.
22			-CH ₂ C ₆ H ₄ NO ₂		—	1774, 1695, 1605	3.34m4H, 3.69m4H, 4.59+4.87ABq(14)2H, 4.82s2H, 5.23s2H, 5.17+5.00ABq(4)2H, 6.80-8.23m9H.

[실시예 8]

실시에 1~7에 기술한 것들과 유사한 방법으로 다음과 같은 화합물들이 제조되었다.

- (1) p-니트로벤질 α -[4-사이클로프로필메톡시카르보닐티오-3-티에닐아세트아미도-2-옥소-아제티딘-1-일]- α -(1-모르폴리노-2-브로모에틸리덴) 아세테이트,
- (2) 2,2,2-트리클로로에틸 α -[4-메틸술폰에틸티오-3-카르보벤족시아미노-2-옥소-아제티딘-1일]- α -(1-피페리디노-2-브로모에틸리덴) 아세테이트,
- (3) 펜아실 α -[4-에톡시카르보닐메틸티오-3-(2,2,2-트리클로로에톡시카르보닐)아미노-2-옥소-아제티딘-1일]- α -(1-모르폴리노-2-브로모에틸리덴) 아세테이트,
- (4) 나트륨 α -[4-이소부틸티오-3-(0-니트로페닐술폰) 아미노-2-옥소-아제티딘-1일]- α -(1-아세트 시-2-브로모에틸리덴) 아세테이트,
- (5) 피발로일옥시메틸 α -[4-벤조일티오-3-(N-3급 부톡시 카르보닐- α -페닐글리신아미도)-2-옥소-아제티딘-1일]- α -(1-디메틸아미노-2-클로로에틸리덴) 아세테이트,
- (6) 2,2,2,-트리클로로에틸 α -[4-클로로아세틸티오-3-(N-트리클로로에톡시카르보닐- α -페닐글리신아미도)-2-옥소-아제티딘-1일]- α -(1-클로로-2-브로모에틸리덴) 아세테이트,
- (7) α -[4-벤질티오-3-(2,2-디메틸-4-페닐-5-옥소이미다졸리딘-1일)-2-옥소-아제티딘-1일]- α -(1-메톡 시-2-브로모에틸리덴)-초산,
- (8) 2,2,2-트리클로로에틸 α -[4-아닐리노티오-3-(α -하이드록시벤질리덴-아미노-2-옥소-아제티딘-1일)- α -(1-디페닐포스포닐-2-브로모에틸리덴) 아세테이트, 및
- (9) α -[3-메틸-7-옥소-4-티아-2,6-디아자바이사이클로[3,2,0] 헵트-2-엔-6-일]- α -(1-클로로-2-브로모에틸리덴) 초산디이소프로필하이드라지드.

[실시에 9]

p-니트로벤질 α -[3-페녹시메틸-7-옥소-4-티아-2,6-디아자바이사이클로[3,2,0] 헵트-2-엔-6-일]- α -(1-하이드록시메틸리덴) 아세테이트(940mg)를 테트라하이드로푸란(14ml)에 용해시키고, 이어서 트리에틸아민(0.61ml)와 메탄술폰닐클로라이드(0.172ml)를 부가하고, $-15\sim-20^{\circ}\text{C}$ 에서 1시간동안 교반한다. p-니트로벤질 α -[3-페녹시메틸-7-옥소-4-티아-2,6-디아자바이사이클로[3,2,0] 헵트-2-엔-6-일]- α -(1-메탄술폰닐옥시메틸리덴) 아세테이트의 생성용액에 모르폴린(0.209ml)을 부가하고, $-15\sim-20^{\circ}\text{C}$ 에서 1.5시간동안 교반하고, 이어서 0°C 에서 2시간동안 교반하여 p-니트로벤질 α -[3-페녹시메틸-7-옥소-4-티아-2,6-디아자바이사이클로[3,2,0] 헵트-2-엔-6-일]- α -(1-모르폴리노에틸리덴) 아세테이트의 용액을 얻고, -15°C 까지 냉각한 다음, 피리딘(0.174ml)을 부가하고, 이어서 5분후에 사염화탄소 중의 브롬용액(1mole/l : 2.1ml)을 부가하고, 상기와 동일한 온도에서 15분동안 교반한뒤 물(50ml)이 경사하고, 그리고 에틸아세테이트(50ml)로 추출한다. 추출용액을 물로 세척하고, 황산마그네슘으로 탈수시키고, 증발시켜 잔류물(1.7g)을 얻었다. 잔류물을 10% 물을 함유하는 실리카겔크로마토그래피로 정제하고, 벤젠 및 에틸아세테이트(2 : 1)의 혼합물로 전개한 분류물로부터 p-니트로벤질 α -[3-페녹시메틸-7-옥소-4-티아-2,6-디아자바이사이클로[3,2,0] 헵트-2-엔-6-일]- α -(2-브로모-1-모르폴리노에틸리덴) 아세테이트(1.109g; 수율 : 87.7%) 및 p-니트로벤질 α -[3-페녹시메틸-7-옥소-4-티아-2,6-디아자바이사이클로[3,2,0] 헵트-2-엔-6-일]- α -(2-브로모-1-모르폴리노에틸)- α -메탄술폰닐아세테이트(85mg; 수율 : 7.7%)를 얻었다.

테트라하이드로푸란 대신에 N, N-디메틸포름아미드(14ml)를 사용하는 유사한 반응으로 동일한 생성물(910mg; 73.6% 및 100mg; 9.0% 각각)을 얻었다.

[실시에 10]

무수 테트라하이드로푸란(30ml)에 p-니트로벤질 α -[3-벤질-7-옥소-에틸리덴)-2,6-디아자-4-티아바이사이클로[3,2,0] 헵트-2-엔-6-일]- α -(1-하이드록시메틸리덴) 아세테이트(2.265g)를 현탁시키고, $1\sim 2^{\circ}\text{C}$ 에서 테트라하이드로푸란(2ml)중에 용해시킨 트리에틸아민(1.11g)과 메탄술폰닐클로라이드(630mg)의 용액을 적가하고, 25분동안 교반한다. p-니트로벤질 α -[3-벤질-7-옥소-2,6-디아자-4-티아바이사이클로[3,2,0] 헵트-2-엔-6-일]- α -(1-메탄술폰닐옥시메틸리덴) 아세테이트의 생성용액에 테트라하이드로푸란(2ml)중에 용해시킨 모르폴린(480mg)의 용액을 부가하고, 15분동안 교반하여, p-니트로벤질 α -[3-벤질-7-옥소-2,6-디아자-4-티아바이사이클로[3,2,0] 헵트-2-엔-6-일]- α -(1-모르폴리노에틸리덴) 아세테이트의 용액을 얻고, 이것을 -20°C 까지 냉각하고, 이어서 피리딘(396mg)과 사염화탄소중의 브롬용액(1mole/l : 5ml)을 부가하고, 15분후에 묽은 염산에 경사하고, 그 다음에 에틸아세테이트로 추출한다. 이 추출용액을 물로 세척하고, 황산마그네슘으로 탈수시킨 다음 증발시킨다. 수득된 잔류물을 10% 에틸아세테이트를 함유하는 벤젠과의 혼합물로 전개시킨 분류물로부터 실리카겔(50g)의 크로마토그래피로 정제하여 p-니트로벤질 α -[3-벤질-7-옥소-2,6-디아자-4-티아바이사이클로[3,2,0] 헵트-2-엔-6-일]- α -(2-브로모-1-모르폴리노에틸리덴) 아세테이트(2.36g)를 얻었다. 수율 : 78%

용액으로부터 단리시킴이 없이 생성물을 5% 염산(10몰당량) 및 메탄올로 희석하고, 실온에서 3시간동안 교반하여 70%이상의 수율로 p-니트로벤질 7-페닐아세트아미도-3-하이드록시-3-세펩-4-카르복실레이트를 얻었다.

[실시에 11]

테트라하이드로푸란(60ml)중에 디페닐메틸 α -[3-벤질-7-옥소-4-티아-2,6-디아자바이사이클로[3,2,0] 헵트-2-엔-6-일]- α -(1-하이드록시메틸리덴) 아세테이트(4.84g)를 용해시키고, -20°C 까지 냉각하고, 이어서 교반하면서 트리에틸아민(2.84ml)을 부가하여, 생성되는 황색용액에 메탄술폰닐클로라이드(0.82ml)를 적하한 뒤 30분동안 반응시켰다. 디페닐메틸 α -[3-벤질-7-옥소-4-티아-2,6-디아자바이사이클로[3,2,0]

헵트-2-엔-6-일]- α -(1-메탄술폰닐옥시에틸리덴) 아세테이트의 생성용액에 모르폴린(0.96ml)을 -40°C에서 부가하고, 3.5시간동안 교반하고, 이어서 디페닐메틸 α -[3-벤질-7-옥소-4-티아-2,6-디아자바이사이클로[3,2,0] 헵트-2-엔-6-일]- α -(1-모르폴리노에틸리덴) 아세테이트의 생성용액에 피리딘(0.77ml)을 부가하고, -40°C까지 냉각하고, 브롬(0.49ml)을 부가하고, 그 다음에 30분동안 교반하여 디페닐메틸 α -[3-벤질-7-옥소-4-티아-2,6-디아자바이사이클로[3,2,0] 헵트-2-엔-6-일]- α -(2-브로모-1-모르폴리노에틸리덴) 아세테이트를 얻었다. 이 용액에, 5% 염산(72ml)과 메탄올(60ml)을 적가하고, 3시간동안 실온에서 교반하고, 냉동장치에서 철야 유지시켰다. 반응혼합물을 증발시켜 잔류물을 얻고, 이것을 염화메틸렌에 용해시키고, 물로 세척하고 황산나트륨으로 탈수시킨 뒤 증발시켰다. 수득된 잔류물(5.83g)을 10% 물(150g)을 함유하는 실리카겔크로마토그래피로 정제하고 벤젠 및 에틸아세테이트(4 : 1)의 혼합물로 전개한 분류물로부터 디페닐메틸 7-페닐아세트아미도-3-하이드록시-3-세phem-4-카르복실레이트(3.51g)을 얻었는데, 이것을 n-헥산으로 재결정했다.

m.p. 93~96°C. 수율 : 70%

IR : $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 3,410, 1,782, 1,674, 1,610 cm^{-1}

NMR : δCDCl_3 3.20s2H, 3.64s2H, 4.97d(4Hz)1H, 5.66dd(9 : 4)1H, 6.77d(9Hz)1H, 6.90s1H, 7.35m16H

[실시예 12]

염화메틸렌(5ml)중에 p-니트로벤질 α -[3-벤질-7-옥소-4-티아-2,6-디아자바이사이클로[3,2,0] 헵트-2-엔-6-일]- α -(1-모르폴리노에틸리덴) 아세테이트(452mg)를 용해하고, 이어서 -20°C에서 N-브로모숙신이미드(170mg)를 부가하고, 80분동안 교반하고, 이 용액을 빙수에 붓고, 염화메틸렌으로 추출한다. 추출용액을 물로 세척하고, 황산마그네슘으로 탈수시킨 뒤 증발시킨다. 수득된 잔류물(461mg)을 실리카겔(25g)의 크로마토그래피로 정제하고, 벤젠 및 에틸아세테이트(2-1)의 혼합물로 전개한 분류물로부터 p-니트로벤질 α -[3-벤질-7-옥소-4-티아-2,6-디아자바이사이클로[3,2,0] 헵트-2-엔-6-일]- α -(2-브로모-1-모르폴리노에틸리덴) 아세테이트(289mg)를 얻었다. 수율 : 54.5%

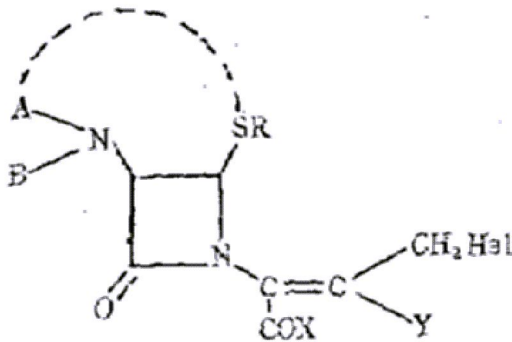
IR : $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ 1,770, 1,690, 1,610 cm^{-1}

NMR : δCDCl_3 3.00-3.74m8H, 5.52s2H, 4.47+4.71ABq(13Hz)2H, 5.23s2H, 5.68(4Hz)1H, 5.94d(4Hz)1H, 7.20-8.25m9H

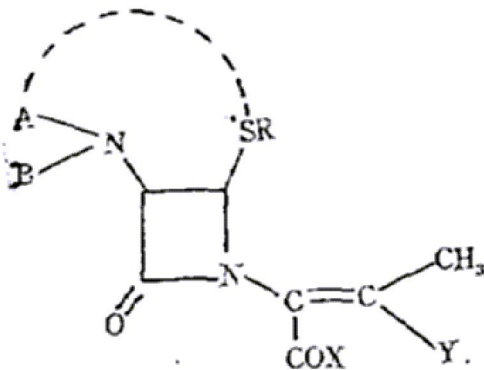
(57) 청구의 범위

청구항 1

다음 구조식(II)의 화합물을 분자할로겐, N-할로아미드 할로겐화제 등과 같은 할로겐화제와 처리함을 특징으로 하는 다음 구조식(I)의 화합물의 제조방법.



(I)



(II)

상기 식에서,

A 및 B는 각각 수소, 또는 아미노 치환체이고,

R은 수소 또는 티올 치환체이며,

Hal은 할로겐이며,

X는 하이드록시 또는 카르복시 보호기이며,

A와 R사이의 점선은, R) 및 B가 수소이고, A가 카르복시아실일때 치환체들이 아제티디노 티아졸린 2환을 형성하기 위해 결합될 수 있는 것을 나타내고,

Y는 하이드록시, 피페리디노, 모르폴리노, 2~20개의 탄소원자를 함유하는 디치 환아미노기를 나타낸다