

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.³
C07D 501/34

(45) 공고일자 1984년11월06일
(11) 공고번호 84-002045

(21) 출원번호	특1981-0000832	(65) 공개번호	특1983-0005243
(22) 출원일자	1981년03월14일	(43) 공개일자	1983년08월03일
(71) 출원인	도브 파 쏘시오메 퍼 아찌오니 마르코 팔시아니 이탈리아공화국 밀라노 20059 비메르 카테비아 마르자보토		
(72) 발명자	마르코 팔시아니 이탈리아공화국 밀라노 20142 비아 드 루기에로 85 레나토 브로기 이탈리아공화국 밀라노 20139 비아 바키글리오네 21		
(74) 대리인	이병호		

심사관 : 최규팔 (책자공보 제1008호)

(54) 세파피린 에스테르의 제조방법

요약

내용 없음.

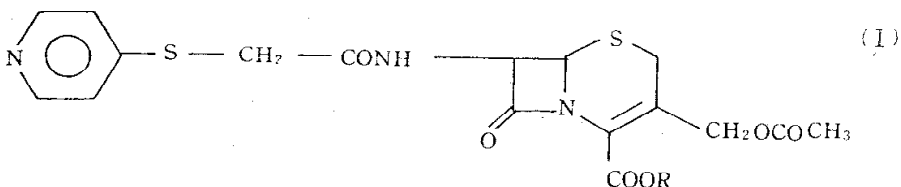
명세서

[발명의 명칭]

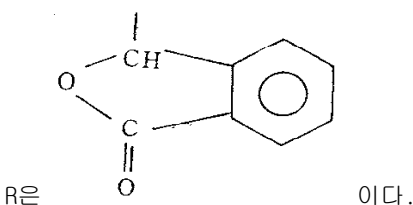
세파피린 에스테르의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 항생물질로 유용한 다음 일반식(I)의 신규 세파피린 에스테르 및 그 염의 제조방법에 관한 것이다.



상기식에서



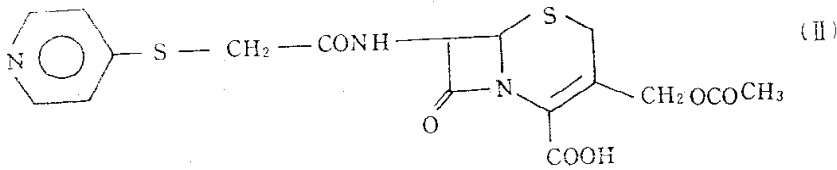
본 발명은 또한 일반식(I)의 에스테르의 약학적으로 무독한 염 및 특히 클로로하이드레이트, 파라솔루엔설포네이트 및 β-나프탈린-설포네이트도 제공한다.

일반식(I)의 에스테르는 7-ACA를 알킬아민존재하, 디메틸포름아미드, 디메틸설포시드, 디메틸아세트아미드 및 포름아미드 중에서 선택한 용매 중에서 0° 내지 70°C의 온도에서 브로모프탈리드와 반응시켜 7-ACA의 에스테르를 얻고 이를 염산 수용체 존재하 염소화된 비양자성 극성 유기용매 중에서 4-피리딜-티오 아세트산의 클로로하이드레이트 클로라이드와 반응 시킴으로써 제조하며, 또한 일반식(I)의 화합물은 pH1 내지 4에서 산성수로 세척하고 약학적으로 무독한 산을 첨가하고 에틸 에테르, 석유 에테르 및 핵산중에서 선택한 용매로 처리하여 염형태로 반응 혼합물로부터 분리한다.

또한, 일반식(I)의 화합물은 세파피린염을 디메틸포름아미드, 디메틸 설포시드, 디메틸아세트아미드 및 포름아미드 중에서 선택한 용매 중에서 0° 내지 70°C의 온도에서 브로모프탈리드와 반응시켜 세파피린 에스테르를 얻고, 이를, 저온에서 용매를 진공 증발시켜 염기형태로 분리하거나, 염산, P-톨루엔설포산, β-나프탈렌-설포산 등의 약제학적으로 무독한 산으로 검화함으로써 그의 염형태로 분

리시킨다.

일반식(1)의 화합물 및 그 염은 세파피린과 유사한 작용을 가지는 항생물질이다. 세파피린은 다음 일반식(11)의 화합물이며 이는 미합중국 특허 제3,422,100호 및 일본국 특허 Sho 4426107호에 기술, 공지되어 있다.



박테리아감염증의 경구 요법으로 사용되는 일반식(1)의 화합물 및 그 염류는 가수분해에 의해 유기체에 흡수되어 세파피린을 형성한다. 본 발명의 특성을 보다 명백히 이해시키기 위하여 실시태양을 다음에 기술하며, 이것으로 본 발명이 한정되는 것은 아니다.

[실시예 1]

7-ACA의 프탈리드 에스테르 클로로하이드레이트

플라스크에 250ml 디메틸포름아미드(DMF) 및 27.2g(0.1몰) 7-ACA를 넣는다. 이와 같이 수득된 20℃의 현탁액에 21.93g(0.103몰)의 3-브로모프탈리드를 가한다. 혼합물을 40℃까지 가열시키고 10.4g(0.103몰)의 트리에틸아민(TEA)을 3시간 내에 적가한다. TEA를 적가한 후 혼합물을 40℃에서 2시간 더 교반시킨다. 10℃로 냉각시킨 후 혼합물을 300ml의 방수로 희석시킨다. 37% HCl로 pH를 1.5로 조정된 뒤 100ml의 메틸 이소부틸케톤(MIBK)로 2회 추출한다. 7-ACA의 프탈리드 에스테르를 함유하는 수성층에 100g의 NaCl 및 300ml의 메틸렌 클로라이드를 가한다.

층을 분리해서 수층을 150ml 메틸렌클로라이드로 다시 추출하고 합친 메틸렌층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 여액을 진공중 건조시킨다. 잔류성 오일을 석유 에테르로 처리하면 백색 고체로 결정화하며 이를 여과하여 석유 에테르로 세척하고 40℃에서 진공중 건조시키면 36g의 7-ACA의 프탈리드 에스테르 클로로하이드레이트가 수득된다.

융점 : 195 내지 200℃

염소적정=7.94%(이론치의 96%)

K.F.=0.5%

[α]_D (c=1, 메탄올) : +55°

TLC : 단일반점(용출제 : 아세트니트릴/포름산=20:1) 동일 공정에 따라 디메틸포름아미드 대신 디메틸설폭시드(DMSO)를 사용하면 유사한 결과가 수득된다.

[실시예 2]

세파피린의 프탈리드 에스테르 클로로하이드레이트(프탈피린 클로로하이드레이트)

22g(0.05몰)의 7-ACA의 프탈리드 에스테르 클로로하이드레이트를 300ml의 메틸렌 클로라이드에 용해시키고 15℃에서 5.05g(0.05몰) TEA를 가하여 클로로하이드레이트의 염산을 제거시킨다. 다음 30ml의 프로필렌 옥사이드를 가한 뒤 15℃에서 11.2g의 4-피리디티오아세트산의 클로로하이드레이트 클로라이드를 가한다. 혼합물을 25℃까지 가열시키고 1.5시간 동안 반응시킨다. 반응 혼합물을 디실리케이트 상에서 여과한다. 이렇게 수득된 메틸렌 용액을 100ml의 염산수(pH 1.5)로 층을 형성시킨 뒤 분리하고 황산나트륨상 건조시킨 유기층을 1000ml의 에틸 에테르 중에서 교반하며 30분 내에 여과시킨다. 침전물을 수득하고 30분 후 이를 여과하여 에테르로 세척한 뒤 진공중 40℃에서 건조시켜 26.57g의 프탈피린 클로로하이드레이트를 수득한다.

TLC : 단일반점(용출제 : CH₃CN/HCOOH=20:1)

K.F. =1.2%

[α]_D(C=1, 메탄올) : +125°

$$E_{1\text{cm}}^{1\%} 260\text{m}\mu = 252$$

동일한 실시예를 반복하나 염산수용체로서 아세트아미드 또는 중탄산나트륨형의 염기를 사용하여 완성된 생성물의 수율 및 질에 있어 유사한 결과를 수득한다.

[실시예 3]

토실레이트 에스테르 프탈리드 세파피린(프탈피린토실레이트)

플라스크 속에 450ml 디메틸포름아미드를 넣은 뒤 44.5g(0.1몰) 세파피린 나트륨염을 넣는다. 15℃에서 21.3g(0.1몰)의 3-브로모프탈리드를 가하고 혼합물을 40℃까지 가열한 뒤 반응을 1.5시간 후 완결시킨다. 생성물은 용출제로서 CH₃CN/HCOOH 20:1을 사용하여 박층 크로마토그래피 상에서 용출시킨다. 합성이완성되자 마자, 혼합물을 0℃까지 냉각시키고 600ml의 방수로 희석한 뒤 300ml의 메틸렌 클로라이드 및 19.0g(0.1몰) 파라톨루엔설포산 일수화물을 가한다. 37% 염산으로 pH를 1.5 내지

1.7로 조정하고 30분간 교반한 뒤 층을 분리시킨다. 프탈피린 토실레이트를 함유하는 메틸렌 용액을 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과한 뒤 1ℓ 에틸 에테르로 희석시킨다.

생성물을 결정화하고 여과해서 100ml의 에테르로 세척한 뒤 40℃에서 진공중 건조시킨다. 65.3g의 프탈피린 토실레이트가 수득된다.

K.F.=1.3%

TLC= 단일반점

$[\alpha]_D^{25} (C=1, \text{메탄올}) : +105^\circ$

융점 =185℃

$$E_{1\text{cm}}^{1\%} 260\text{m}\mu = 212$$

미생물학적 적정 =600mcg/mg(나트륨 세파피린으로)

위에 설명된 바와 동일한 공정에 따르나 디메틸포름아미드 대신 디메틸설폭시드를 사용하여 유사한 결과를 수득한다.

[실시에 4]

나프탈린 설포네이트 에스테르 프탈리드 세파피린(프탈피린 나프실레이트)

플라스크 속에, 450ml DMF를 넣은 뒤 44.5g(0.1몰) 세파피린 나트륨염을 가한다. 15℃에서, 21.3g(0.1몰)의 브로모프탈리드를 가한 뒤 35℃에서 가열시키고 반응을 2시간 후 완결시킨다. 혼합물을 0℃까지 냉각시키고 600ml의 빙수로 희석한 뒤 300ml의 CH_2Cl_2 를 가하고 농염산을 사용하여 pH를 1.3 내지 1.5로 조정하고 24g(0.1몰)의 나프탈린 나트륨 설포네이트를 가한다. 이때 pH는 농염산으로 1.3 내지 1.5로 30분간 유지시킨다.

층을 분리하고 메틸렌 층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨다. 여과하고 1500ml의 에틸 에테르로 희석하면 결정성 생성물이 수득되며 이를 여과하고 150ml의 에틸 에테르로 세척하여 진공중 40℃에서 건조시킨다. 67g의 프탈피린 나프실레이트가 수득된다.

K.F.=0.8%

$[\alpha]_D^{25} (C=1, \text{메탄올}) : +100^\circ$

TLC = 단일반점

$$E_{1\text{cm}}^{1\%} = 260\text{m}\mu = 205$$

미생물학적 적정=나트륨 세파피린 585mcg/mg

위에 설명된 바와 동일한 공정에 따르나 DMF 대신 디메틸설폭시드를 사용하여 유사한 결과가 수득된다. 더우기, 나트륨 세파피린 대신 10.1g(0.1몰) TEA로 카복실을 염화시킨 42.3g(0.1몰)의 산 세파피린을 사용하면 실시에 3 및 4에서 보여준 바와 동일한 결과가 수득된다.

[실시에 5]

세파피린의 프탈리드 에스테르(프탈피린)

플라스크 속에, 400ml의 DMSO를 넣은 뒤 44.5g(0.1몰)의 세파피린 나트륨염을 넣는다. 15℃에서 21.3g(0.1몰)의 3-브로모프탈리드를 가한 뒤 40℃까지 가열시키고 반응을 1.5시간 후 완성시킨 뒤 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{HCOOH}$ 20 : 1을 용출제로 사용하여 박층크로마토그래피 시킨다.

합성이 완성된 후 즉시 생성물을 0℃까지 냉각시키고 550ml의 빙수로 희석한 뒤 37% HCl을 가하여 pH1.0 내지 1.2로 하고 100ml의 톨루엔으로 2회 추출한다. 이렇게 수득된 수층을 300ml의 메틸렌 클로라이드로 층을 형성시키고 4N NaOH로 pH 4.5 내지 5.0으로 조정한다.

층을 분리시키고 수층을 50ml의 메틸렌 클로라이드로 다시 추출한다. 추출물을 모아서 합치고 진공중 10℃에서 증발시킨다. 농축잔류물이 얻어지며 이를 석유 에테르로 분쇄하여 여과한다. 44g의 세파피린의 프탈리드 에스테르가 수득된다.

K.F. = 1%

TLC=단일반점

융점 =135℃(분해)

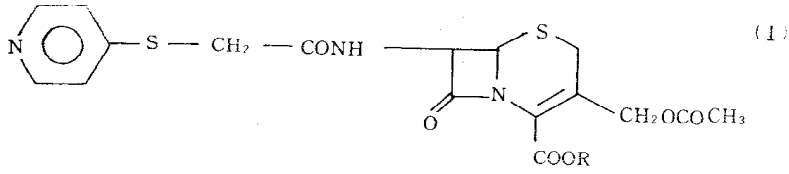
$[\alpha]_D^{25} (C=1, \text{메탄올})+136^\circ$

미생물학적 적정=산성 세파피린으로서 750mcg/mg

(57) 청구의 범위

청구항 1

7-ACA를 알칼리인 존재하에 디메틸포름아미드, 디메틸설폭시드, 디메틸 아세트아미드 및 포름아미드 중에서 선택한 용매 중에서 0° 내지 70°C에서 브로모프탈리드와 반응시켜 7-ACA의 에스테르를 얻고, 이를 염산수용체 존재하에 염소화된 비양자성 극성 유기용매 중에서 4-피리딜-티오아세트산의 클로라이드 클로로하이드레이트와 반응시키고, 수득된 화합물을 pH 1.0 내지 4.0에서 산성수로 세척한 후 약학적으로 무독한 산을 첨가하고 에틸에테르 및 석유 에테르 중에서 선택한 용매로 처리하거나, 세파피린 염을 디메틸포름아미드, 디메틸설폭시드, 디메틸아세트아미드 및 포름아미드 중에서 선택한 용매 중에서 0° 내지 70°C에서 브로모프탈리드와 반응시켜 세파피린 에스테르를 얻고 이를 진공 및 저온하에 처리하여 용매를 증발시킴을 특징으로 하여, 하기 일반식(1)의 세파피린 에스테르 및 이의 염을 제조하는 방법.



상기식에서

