(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

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

(45) 공고일자 2001년02월01일
(11) 등록번호 10-0278032
(24) 등록일자 2000년10월14일

(21) 출원번호	10-1995-0024065	(65) 공개번호	특1996-0007593
(22) 출원일자	1995년08월04일	(43) 공개일자	1996년03월22일
(30) 우선권주장	94401814.2 1994년08월05일 EP(EP)		

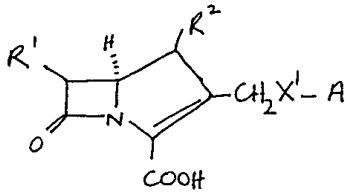
(73) 특허권자 제네카 리미티드 돈 리사 로얄
영국 런던 더블유 1와이 6엘엔 스탠호프 게이트 15제네카-파마 소시에떼아노님 아놀드 그레이엄 도날드
프랑스 에프-95022 세르지 세덱스 베뻬 172 뤼 데 쇼푸르 1 "르 갈리엥"제네카-파마 소시에떼아노님 브루노 암젤리시
프랑스 에프-95022 세르지 세덱스 베뻬 172 뤼 데 쇼푸르 1 "르 갈리엥"
(72) 발명자 쟝-끌로드 아르누드
프랑스공화국 세르쥐 베페 127 뤼 데 쇼푸르 1 "르갈리엥"
(74) 대리인 나영환, 이상섭

심사관 : 임혜준

(54) 카르바페넴 화합물

요약

본 발명은 카르바페넴(carbapenem)에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 하기 일반식(Ⅰ)의 화합물 및 이들의 약학적 허용염 또는 생체내 가수분해성 에스테르, 이들의 제조 방법, 이들의 제조에 유용한 중간체, 치료 요법제로서 이들을 사용 및 이들을 함유한 약학 조성물을 제공한다 :



(Ⅰ)

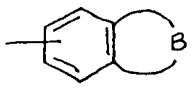
상기 식에서,

R^1은 히드록시메틸, 1-히드록시에틸 또는 1-플루오로에틸이고;

R^2는 수소 또는 C_{1-4}알킬이며;

X^1은 산소 또는 황이고; 및

A는 두 개의 고리중 하나의고리에 임의로 치환된 하기 일반식이고;



이때, B는 일반식 $-CH_2-C(=O)-(CH_2)_n-$, $-C(=O)-(CH_2)_{n1}-$, $-C(=O)-CH=CH-X^2$, $-C(=O)CH_2CH_2X^2$, $-(CH_2)_nC(=O)NH-$ 또는 $-CH=CHC(=O)NH-$이고, n은 1 또는 2이고, n^1은 2 또는 3이며, X^2는 NH, O 또는 S이다.

명세서

[발명의 명칭]

카르바페넴 화합물

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 항생 물질 화합물, 구체적으로는 이환계 케톤을 함유한 카르바페넴(carbapenem) 항생 물질에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 이들의 제조 방법, 이들의 제조에 유용한 중간체, 치료제로서의 이들의 용도, 및 이들을 함유한 약학 조성물에 관한 것이다.

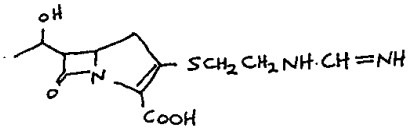
국제 미생물 협회는 항생 물질 내성이 증가하면 현재 시판되는 항균제가 효력이 없는 균주를 생성한다는 심각한 우려를 계속해서 표명하고 있다. 일반적으로, 박테리아 병원균은 그람(Gram)-양성 병원균 또는 그람-음성 병원균으로 분류할 수 있다. 그람-양성 병원균 및 그람-음성 병원균 둘다에 대하여 유효한 활성을 가진 항생 물질 화합물은 일반적으로 넓은 활성 범위를 갖는 것으로 간주된다. 본 발명의 화합물은 이들 그람-양성 병원균에 대하여 특히 우수한 활성을 갖기 때문에 주로 상기 병원균에 대해 효과적인 것으로 간주된다.

그람-양성 병원균, 예컨대, 포도상구균(Staphylococci), 장구균(Enterococci) 및 연쇄상구균(Streptococci)은 일단 확립된 병원 환경으로부터 근절하기가 곤란하고 처리가 어려운 내성 균주의 발생으로 인해 특히 중요하다. 이러한 균주의 예로는 메티실린 내성 포도상구균(MRSA), 메티실린 내성 코아귤라제 음성 포도상구균(MRCNS), 페니실린 내성 연쇄상 구균 폐렴 및 증식(multiply) 내성 장구균 페이시엄(faecium)이 있다.

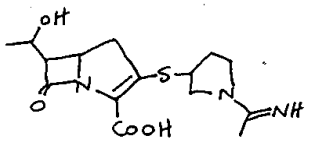
이러한 내성이 있는 그람-양성 병원균 치료용으로 임상적으로 주요한 효과가 있는 항생 물질은 반코마이신(vancomycin)이다. 반코마이신은 클리코펩티드이며, 신(腎)독성 및 이(耳)독성과 관련이 있다. 더욱이, 반코마이신 및 기타 글로코펩티드에 대해 항균 내성도 나타난다는 것이 가장 중요하다. 이러한 내성은 일정 속도로 증가하여 이들 약제가 그람-양성 병원균의 치료에 있어 점점 더 그 효능이 감소하게 한다.

본 발명의 발명자들은 MRSA 및 MRCNS를 비롯한 그람-양성 병원균, 특히 반코마이신에 대하여 내성을 나타내는 각종 균주 및 아미노글코시드 및 임상적으로 사용된 β-락탐 둘다에 내성을 나타내는 E. 페이시엄 균주에 대하여 유용한 활성을 갖는 이환계 케톤을 보유하는 좁은 부류의 카르바페넴 화합물을 발견하였다.

과거 20년에 걸쳐 현재까지 카르바페넴 항생 물질에 대하여 많은 연구가 이루어져 왔고, 두 개의 카르바페넴, 즉 이미페넴(imipenem)과 패니페넴(panipenem)이 시판되어 왔다.



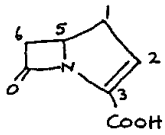
(이미페넴)



(패니페넴)

이들 카르바페넴 화합물 둘다는 넓은 범위의 약제로 간주된다.

본 명세서에 언급하는 카르바페넴 유도체들은 일반적으로 용인된 반-체계적 명명법에 따라 명명된다 :



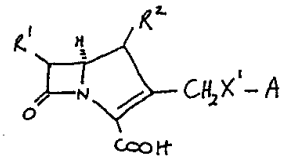
EP-A-제184,844호 및 제186,057호에는 식 $-R^4-X-R^5$의 2-위치 치환체를 갖는 광범위한 카르바페넴 화합물을 개시하는데, 상기 식에서, R^4는 C_{2-4}알킬을 포함한 각종 연결기이고, X는 -S-, -SO-, $-SO_2-$, -O- 또는 -NH이며, R^5는 헤테로시클릭 및 헤테로아릴륨 치환체를 포함할 수 있는 치환된 지방족 라디칼 또는 비치환된 지방족 라디칼이다. 보다 구체적으로 R^5는 치환된 페닐 및 일환계 또는 이환계 헤테로시클릭 기를 포함하는 것으로 정의된다. 이들 화합물들은 광범위한 항균제로서 기재되어 있다.

미국 특허 제5,068,232호에는 식 -CHXY의 2-위치 치환체를 갖는 $\triangle^2$-엔도-, $\triangle^1$-엔도, 및 엑소 카르바페넴 화합물을 개시하는데, 상기 식에서, X는 플루오로, 클로로, 브로모, 요오드 또는 수소이고, Y는 각종 -C(=)R 또는 -C(=S)R 기 또는 SR^{17}, SOR^{17}, SO_2R^{17}, 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오드 중의 하나일 수 있다. 상기 특허에서 R^{17}은 치환될 수도 있는 페닐 고리 또는 융합된 페닐 고리이거나, 5-원 또는 6-원 헤테로아릴 고리에 융합된 페닐 고리일 수도 있다. 이 화합물들은 일반적으로 항생 물질 및 β-락타마제 억제제로서 개시되어 있다.

상기 EP-A-제184,844호 및 제186,057호, 또는 미국 특허 제5,068,232호에서는 그 화합물들이 상기한 바와 같은 내성 그람-양성 병원균에 대해 특히 유용한 활성을 갖는다고 시사한 바 없다.

본 발명자들은 가장 널리 사용된 항생 물질에 대하여 내성이 있는 것으로 공지된 유기체를 비롯한 광범위한 그람-양성 병원균에 대해 우수한 활성을 지니며, 당 분야에서 제안되지 않은 좁은 범위를 갖는 부류의 화합물을 발견하였다.

따라서, 본 발명은 하기 화학식(Ⅰ)의 화합물 및 이들의 약학적 허용 염 또는 생체내 가수분해성 에스테르를 제공한다 :



(I)

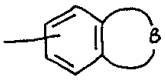
상기 식에서,

R^1은 히드록시메틸, 1-히드록시에틸 또는 1-플루오로에틸이고;

R^2는 수소 또는 C_{1-4}알킬이며;

X^1은 산소 또는 황이고; 및

A는 두 개의 고리중 하나에서 치환될 수도 있는 하기 화학식의 기이며;



이때, B는 식 $-CH_2-C(=O)-(CH_2)_n-$, $-C(=O)-(CH_2)_{n1}-$, $-C(=O)-CH=CH-X^2-$, $-C(=O)CH_2CH_2X^2-$, $-(CH_2)_nC(=O)NH-$ 또는 $-CH=CHC(=O)NH-$이고, n은 1 또는 2이며, n^1은 2 또는 3이고, X^2는 NH, O 또는 S이다.

R^1로는 1-히드록시에틸이 바람직하다.

R^2로는 수소 또는 메틸이 바람직하다.

R^2로는 메틸이 더욱 바람직하다.

X^2로는 O 또는 S가 바람직하다.

B로는 식 $-C(=O)CH_2CH_2-$, $-C(=O)CH_2CH_2CH_2-$, $-C(=O)CH=CH-O-$, $-C(=O)CH_2CH_2O-$, $-NHC(=O)CH_2CH_2-$ 또는 $-C(=O)CH_2CH_2S-$인 기들이 바람직하다.

A로는 0, 1 또는 2치환체로 치환된 것이 바람직하다.

A의 고리상 탄소 원자에 적절한 임의의 치환체로는 하기 a) 및 b)에 나열하는 치환체를 들 수 있다 :

a) C_{1-4}알카노일(예, 아세틸 또는 프로피오닐); 히드록시 C_{1-2}알킬(예, 히드록시메틸 또는 히드록시에틸);

시아노;

카르바모일;

C_{1-4}알킬카르바모일(예, 메틸카르바모일 또는 에틸카르바모일);

디-C_{1-4}알킬카르바모일(예, 디메틸카르바모일 또는 디에틸카르바모일);

C_{1-4}알킬 S(O)p-(이때, p는 1 또는 2), (예, 메틸설포닐 또는 메틸설피닐);

아미노설포닐;

C_{1-4}알킬아미노설포닐(예, 메틸아미노설포닐);

디-C_{1-4}알킬아미노설포닐(예, 디메틸아미노설포닐);

아미노 C_{1-2}알킬(예, 아미노메틸 또는 아미노에틸);

C_{1-4}알킬아미노 C_{1-2}알킬(예, 메틸아미노메틸);

디-C_{1-4}알킬아미노 C_{1-2}알킬(예, 디메틸아미노메틸 또는 디메틸아미노에틸);

히드록시이미노메틸;

C_{1-4}알콕시이미노메틸(예, 메톡시이미노메틸);

C_{1-4}알칸설폰아미도(예, 메탄설폰아미도);

(N-C_{1-4}알킬)-C_{1-4}알칸설폰아미도(예, (N-메틸)메탄설폰아미도); 또는

트리-C_{1-4}알킬암모늄, N-C_{1-4}알킬이미다졸륨, N-이미다졸 또는 N-피리디늄(고리 탄소상에 아미노로 치환될 수도 있음)(고리 질소를 통해 피리디늄, 이미다졸륨 또는 이미다졸 고리가 연결됨)중 어느 하나로 치환된 C_{1-2}알킬(예, 피리디늄메틸, N-메틸이미다졸륨메틸 및 이마다졸메틸);

C_{1-4}알킬아미노(예, 메틸아미노 및 에틸아미노);

디-C_{1-4}알킬아미노(예, 디메틸아미노 및 디에틸아미노);

C_{1-4}알카노일아미노(예, 아세트아미도);

티에닐 C_{1-2}알킬렌(예, 티에닐메틸렌);

b) C_{1-4}알킬티오(예, 메틸티오);

C_{1-4}알킬(예, 메틸 및 에틸);

아미노;

벤조일;

벤조일 C_{1-2}알킬(예, 벤조일메틸);

2-옥소 C_{3-4}알킬(예, 2-옥소-부틸);

페닐아미노 C_{1-2}알킬(예, 페닐아미노메틸);

모르폴리노;

피리딜 C_{1-2}알킬렌(예, 피리딜메틸렌);

할로(예, 브로모, 클로로 및 플루오로);

니트로;

히드록시;

C_{1-4}알콕시(예, 메톡시 및 에톡시);

C_{1-4}알콕시카르보닐(예, 메톡시카르보닐);

카르복시;

설폰산; 및

트리플루오로메틸.

A는 상기 리스트 a)에서 선택된 하나의 치환체로(고리 탄소 원자상에) 치환되고, 상기 리스트 b)에서 선택된 치환체로 추가로 치환될 수도 있는 것이 바람직하다. 리스트 b)의 바람직한 치환체는 메틸이다.

한 구체적인 예에서, A는 상기 리스트 a)에서 선택된 하나의 치환체로 고리 탄소 원자상에 일-치환된 것이다.

또 다른 구체적인 예에서, A는 리스트 b)에서 선택된 하나의 치환체로 고리 탄소 원자상에 일-치환된 것이다.

특히 바람직한 치환체는 히드록시메틸, 카르바모일, N-C_{1-4}알킬이미다졸륨메틸, 티에닐메틸렌, 디메틸아미노메틸 및 디메틸아미노이다.

특히 A는 고리 탄소 원자상에 히드록시메틸 또는 카르바모일로 치환된 것이다.

다른 예에서, A의 고리 탄소 원자는 치환되지 않을 수 있다. A 중의 고리 질소 원자에 적절한 임의의 치환체로는 하기 a^1) 및 b^1)에 나열하는 치환체를 들 수 있다 :

a^1) 브로모 C_{1-4}알킬(예, 브로모메틸 및 브로모에틸); 히드록시 C_{1-4}알킬(예, 히드록시메틸 및 히드록시에틸); 시아노 C_{1-4}알킬(예, 시아노메틸 및 시아노에틸); 카르바모일 C_{1-4}알킬(예, 카르바모일메틸 및 카르바모일에틸); R^a-$(CH_2)_{n''}$ (이때, R^a는 헤테로원자로서 1 또는 2 개의 고리 질소를 갖는 5-원 또는 6-원 헤테로아릴 고리이고, 하나의 고리 질소는 4 가일 수 있으며, n'' 은 1 내지 4임)(예, 피리디늄메틸, 메틸이미다졸륨메틸, 피리딜메틸 및 이미다졸릴메틸);

$R^bS(CH_2)_{n''}$ -(이때, n'' 은 상기에서 정의한 바와 같고, R^b는 C_{1-4}알킬 또는 헤테로원자로서 1 또는 2 개의 고리 질소를 갖는 5-원 또는 6-원 헤테로아릴 고리임)(예, 메틸티오메틸, 에틸티오메틸, 피리딜티오메틸, 피리미딜티오메틸 및 이미다졸릴티오메틸) 및

b1) C_{1-4}알킬(예, 메틸, 에틸 및 프로필);

C_{1-4}알케닐(예, 알릴 및 3-부테닐);

C_{1-4}알카노일(예, 아세틸 및 프로피오닐);

벤조일; 및

피리도일;

이때, A의 고리 질소 원자상에는 임의의 페닐 또는 헤테로아릴기가 치환될 수도 있다. 이들 기로 적절한 치환체의 예로는 히드록시, 할로, C_{1-4}알킬, 니트로, 아미노, 카르바모일, 시아노 및 트리플루오로메틸을 들 수 있다.

A의 고리 질소는 비치환되거나 또는 리스트 a^1)의 치환체로 치환된 것이 바람직하다.

다른 예에서, A의 고리 질소는 비치환되거나 또는 메틸로 치환된다.

A 상의 임의의 치환체는 두 개의 고리중 하나에 위치할 수 있다. 따라서, A의 벤젠부, A의 불포화부 또는 이들 고리 둘다가 동시에 치환될 수 있다.

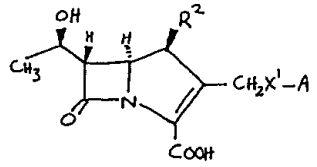
A로는 B상에 치환된 것이 바람직하다.

'알킬' 이란 용어는 직쇄 또는 분지쇄 둘다를 포함하는데, 예를 들면 C_{1-4}알킬은 에틸, n-프로필 및 이소프로필을 포함한다. 이러한 규칙은 다른 라디칼에도 적용된다.

본 발명은 5-위치에서의 절대 입체 화학 구조가 화학식(Ⅰ)에 예시한 바와 같은 화학식(Ⅰ)의 화합물의 모든 에피머형, 부분 입체 이성질체형 및 호변이성질체형을 포함한다. 화학식(Ⅰ)의 화합물은 다수의 다른 입체 중심을 가진다. 즉, 중심은 R^2 기(R^2기가 1-플루오로에틸 또는 1-히드록시에틸인 경우)내에 및 6-위치에 있으며, R^1이 C_{1-4}알킬인 경우에는 1-위치에 있다.

바람직한 화합물은 β-락탐 고리 양성자가 서로에 대하여 서로에 대하여 트랜스 배위를 지닌 화합물이다. R^2가 1-플루오로에틸 또는 1-히드록시에틸인 경우에, 배위가 R 인 것이 바람직하고, R^1이 C_{1-4}알킬(예, 메틸)인 경우에 화합물은 1S 배위 형태인 것이 바람직하다.

따라서, 바람직한 부류의 화합물은 하기 화학식(Ⅱ)의 화합물, 및 이들의 약학적 허용 염 및 생체내 가수분해성 에스테르이다 :



(II)

상기 식에서, R^2, X^1 및 A는 상기에서 정의한 바와 같고, A는 치환될 수도 있다.

적절한 약학적 허용염으로는 염화수소산염, 브롬화수소산염, 시트르산염, 말레산염 같은 산 부가염과 인산 및 황산으로 형성된 염이 있다. 다른 적절한 염은 알칼리 금속염(예컨대, 나트륨염 또는 칼륨염), 알칼리 토금속염(예컨대, 칼슘염 또는 마그네슘염), 유기아민염(예컨대, 트리에틸아민, 모르폴린, N-메틸피페리딘, N-에틸피페리딘, 프로카인, 디벤질아민, N, N-디벤질에틸아민) 또는 아미노산(예컨대 리신)같은 염기 염이 있다.

바람직한 약학적 허용염은 나트륨염 또는 리신염이고, 가장 바람직한 염은 나트륨염이다. 그러나, 제조 과정중 염의 유리를 촉진하기 위하여, 선택된 용매에서의 가용성이 적은 염이 약학적 허용성 여부와 무관하게 바람직할 수 있다.

생체내 가수분해성 에스테르는 인체내에서 가수분해되어 모(母) 화합물을 생성시키는 약학적 허용 에스테르이다. 이들 에스테르는 시험 동물에게 시험할 화합물을 투여, 예컨대, 정맥내 투여한 다음, 시험 동물의 체액을 조사하여 식별할 수 있다. 카르복시에 대한 적절한 생체내 가수분해성 에스테르로는 C_{1-6}알콕시메틸 에스테르(예를 들면, 메톡시메틸), C_{1-6} 알카노일옥시메틸 에스테르(예를 들면, 피발로일옥시메틸), 프탈리딜 에스테르, C_{3-8}시클로알콕시카르보닐옥시-C_{1-6}알킬 에스테르(예를 들면, 1-시클로헥실옥시 카르보닐옥시에틸); 1, 3-디옥소렌-2-오닐메틸 에스테르(예를 들면, 5-메틸-1, 3-디옥소렌-2-오닐메틸); 및 C_{1-6} 알콕시카르보닐 옥시에틸 에스테르(예컨대, 1-메톡시카르보닐옥시에틸)를 들 수 있고, 본 발명 화합물의 어떠한 카르복시기에서도 형성될 수 있다. 히드록시에 대한 적절한 생체내 가수분해성 에스테르 형성기로는 아세틸, 프로피오닐, 피발로일, C_{1-4}알콕시카르보닐(예컨대, 에톡시카르보닐) 및 페닐아세틸이 있다.

화학식(Ⅰ)의 화합물 또는 이들의 약학적 허용염 또는 생체내 가수분해성 에스테르를 인간을 비롯한 포유류의 치료요법적 치료, 특히 감염증의 치료에 사용하기 위하여, 일반적으로 표준 약학 관행에 따라 약학 조성물로 제형화하였다.

따라서, 본 발명은 화학식(Ⅰ)의 화합물 또는 이들의 화학적 허용염 또는 생체내 가수분해서 에스테르 및 약학적 허용 담체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

본 발명의 약학 조성물은 치료를 요하는 질병 상태에 따라 표준 방식으로 투여, 예컨대, 경구, 직장 또는 비경구 투여할 수 있다. 이러한 목적으로 본 발명의 화합물을 당 분야에서 공지된 수단으로 정제, 캡슐, 수성 또는 유성 액제 또는 현탁제로 제형화할 수 있다.

본 발명의 화합물은 무수 분말이 충전된 바이알로 제형화 될 수 있고, 이는 본 발명의 화합물을 단독 또는 무수 혼합된 혼합물로 함유할 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 산성 화합물은 알칼리 금속 탄산염 또는 중탄산염과 무수 혼합할 수 있다. 본 발명의 화합물의 냉동 건조된 제제는 단독으로 또는 표준 부형제와 혼합물로 사용 가능하다. 표준 부형제로는 구조 형성제, 한랭방위제 및 pH 조절제 예컨대, 만니톨, 소르비톨, 락토즈, 글루코즈, 염화나트륨, 덱스트란, 슈크로즈, 말토즈, 젤라틴, 소 혈청 알부민(BSA), 글리신, 만노즈, 리보스, 폴리비닐피롤리딘(PVP), 셀룰로오스 유도체, 글루타민, 이노시톨, 칼륨 글루타메이트, 에리트리톨, 세린 및 기타 아미노산 및 완충제, 예컨대, 인산 수소 이나트륨 및 시트르산 칼륨을 들 수 있다.

본 발명의 화합물외에도, 본 발명의 약학 조성물은 다른 임상학적으로 유용한 항균제(예를 들면, 기타 β-락탐 또는 아미노글리코시드), β-락타마제의 억제제(예를 들면 클라부란산), 신장 관형 차단제(예, 프로베네시드) 및 대사 효소의 억제제(예, 실라스타틴 같은 디히드로펩티다제(예; Z-2-아실아미노-3-치환된 프로페노에이트의 억제제) 및 신장에 대한 부작용을 감소시키는 N-아실화 아미노산(EP-A-제 178,911호 참조)에서 선택된 1종 이상의 공지된 약물을 포함하거나 동시 투여할 수 있다.

본 발명의 적절한 약학 조성물은 단위 투여 제형, 예컨대, 본 발명의 화합물을 100mg 내지 1g을 함유하는 정제 또는 캡슐로 경구 투여하기에 적합하다.

본 발명의 바람직한 약학 조성물은 정맥내 주사, 피하 주사 또는 근육내 주사, 예를 들면, 본 발명의 화합물을 1 내지 50%(중량/중량)을 함유하는 멸균 주사에 적합하다.

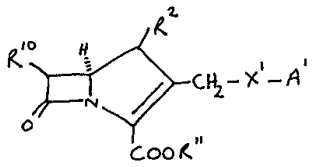
본 발명의 약학 조성물은 통상 박테리아에의해 유발된 감염증을 퇴치하기 위하여, 이미페넴의 임상 용도에 관하여 본 발명 화합물의 작용 기간 및 효능에 대한 투여량 수치의 견지에서 만들어진 이미페넴의 정당한 허가를 위해 이용된 것과 동일한 일반적인 방식으로 인체에 투여할 수 있다. 따라서, 예를 들면, 각 환자는 본 발명 화합물을 0.05 내지 5g, 바람직하게는 0.1 내지 2.5g의 투여량으로 1일 1 내지 4회 정맥내, 피하, 또는 근육내로 수용한다. 정맥내, 피하, 및 근육내 투여는 환괴 주입 수단으로 이루어질 수 있다. 다른 방식으로 , 정맥내 투여는 일정 기간에 걸쳐 연속 주입에 의해 이루어질 수도 있다. 또한 각각의 환자는 대략 일일 비경구 투여량과 등가의 일일 경구 투여량을 수용할 수 있다. 따라서, 적절한 일일 경구 투여량은 본 발명 화합물 0.05 내지 5g이고, 이 조성물은 1일 1 내지 4회 투여한다.

또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식(III)의 화합물을 탈보호시킨 다음, 필요에 따라,

ⅰ) 약학적 허용염을 형성하거나;

ⅱ) 생체내 가수분해성 에스테르를 형성하는 단계를 포함하는 화학식(Ⅰ)의 화합물

또는 이들의 약학적 허용염 또는 생체내 가수분해성 에스테르를 제공한다:



(III)

상기 식에서, R^2 및 X^1은 상기에서 정의한 바와 같고, R^{10}은 R^1기, 보호된 1-히드록시에틸 또는 보호된 히드록시메틸이며, $COOR^{11}$은 카르복시 또는 보호된 카르복시이고, A^1은 적합한 경우에는 임의의 치환체가 보호될 수도 있는 A이며; 이때, 하나 이상의 보호기가 존재한다.

보호기는 일반적으로 당해 기를 보호하기에 적절한 것으로 당 분야의 숙련자에게 공지되거나 문헌에 기재된 기중 임의의 것을 선택할 수 있고, 종래의 방법으로 도입할 수도 있다.

보호기는 당해 보호기를 제거하기에 적절한 것을 당 분야에서 공지되거나 또는 문헌에 기재된 임의의 통용되는 방법에 의해 제거할 수 있는데, 상기 방법으로는 분자내의 다른 기들의 방해를 최소화 하면서 보호기를 효과적으로 제거할 수 있는 것을 선택한다.

화학식(III)의 화합물은 신규하며 본 발명의 다른 측면을 이룬다.

보호기의 구체적인 예를 편의를 돕고자 하기에 제시하였는데, 여기서, “저급”이란 의미는 그 용어가 사용된 기의 탄소수가 바람직하게는 1 내지 4임을 의미한다. 단, 이들 예로 제한되는 것은 아니다. 보호기를 제어하기 위한 방법의 구체적인 예를 하기에 제시하였고, 이들 또한 마찬가지로 제한적인 것이 아니다. 물론, 구체적으로 언급하지 않은 보호기의 사용 및 탈보호 방법도 본 발명의 범위내에 속한다.

카르복실 보호기는 에스테르-형성 지방족 알콜 또는 아르지방족 알콜의 잔기 또는 에스테르-형성 실란올의 잔기일 수 있다(상기 알콜 또는 실란올은 탄소수가 1 내지 20개인 것이 바람직함).

카르복시 보호기의 예로는 직쇄 또는 분지쇄(1-12C) 알킬기(예, 이소프로필, t-부틸); 저급 알콕시 저급 알킬기(예, 메톡시메틸, 에톡시메틸, 이소부톡시메틸); 저급 지방족 아실옥시 저급 알킬기(예; 아세톡시메틸, 프로피오닐옥시메틸, 부티릴옥시메틸, 피발로일옥시메틸); 저급 알콕시카르보닐옥시 저급 알킬기(예 1-메톡시카르보닐옥시에틸, 1-에톡시카르보닐옥시에틸); 아릴 저급 알킬기(예; p-메톡시벤질, o-니트로벤질, p-니트로벤질, 벤즈히드릴 및 프탈리딜); 트리(저급 알킬)실릴기(예, 트리메틸실릴 및 t-부틸디메틸실릴); 트리(저급 알킬)실릴 저급 알킬기(예; 트리메틸실릴에틸); 및 (2-6C) 알케닐기(예, 알릴 및 비닐 에틸)이 있다.

카르복실 보호기를 제거하기에 특히 적절한 방법은 예컨대, 산-, 금속- 또는 효소-촉매화된 가수분해법을

들 수 있다.

히드록실 보호기의 예로는 저급 알케닐기(예; 알릴); 저급 알카노일기(예; 아세틸); 저급 알콕시카르보닐기(예 t-부톡시카르보닐); 저급 알케닐옥시카르보닐기(예; 알릴옥시카르보닐); 아릴 저급 알콕시카르보닐기(예; 벤조일옥시카르보닐, p-메톡시벤질옥시카르보닐, o-니트로 벤질옥시 카르보닐, p-메톡시벤질옥시 카르보닐0; 트리 저급 알킬/아릴실릴기(예; 트리메틸실릴, t-부틸디메틸실릴, t-부틸디페닐실릴); 아릴 저급 알킬기(예; 벤질); 및 트리아릴 저급 알킬기(예, 트리페닐메틸)를 들 수 있다.

아미노 보호기의 예로는 포르밀, 아르알킬기(예; 벤질 및 치환된 벤질, 예 p-메톡시벤질, 니트로벤질 및 2, 4-디메톡시벤질, 및 트리페닐메틸); 디-p-아니실메틸 및 푸릴메틸기; 저급 알콕시카르보닐(예 t-부톡시카르보닐); 저급 알케닐옥시카르보닐(예; 알릴옥시카르보닐); 아릴 저급 알콕시카르보닐기(예; 벤질옥시카르보닐, p-메톡시벤질옥시카르보닐, o-니트로벤질옥시카르보닐, p-니트로벤질옥시카르보닐; 트리알킬실릴(예; 트리메틸실릴 및 t-부틸디메틸실릴); 알킬리덴(예 메틸리덴); 벤질리덴 및 치환된 벤질리덴 기를 들 수 있다.

히드록시 및 아미노 보호기의 제거에 적절한 방법의 예로는 산-, 금속- 또는 효소-촉매화 가수 분해를 들 수 있고, 보호기가 p-니트로 벤질옥시카르보닐 같은 기일 경우 광분해시키고, 실릴기 같은 기의 경우는 플루오르화물로 처리한다.

화학식(III)의 화합물중 카르복시에 바람직한 보호기는 알릴, p-메톡시벤질 및 p-니트로벤질기이다. 알릴기를 제거하기에 바람직한 방법은 디클로로메탄/에틸 아세테이트 같은 쌍극자 비 양성자성 용매 혼합물에 용해도니 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐을 사용하여 팔라듐 촉매 반응시키는 것이다. 나트륨 2-에틸헥사노에이트 같은 나트륨 염이 나트륨 염의 침전에 의해 생성물을 유리시키기 위하여 존재할 수 있다.

p-니트로벤질기를 제거하기에 바람직한 방법은 산성 매질중의 아연 또는 팔라듐 촉매를 사용하여 수소 첨가 반응시키는 것이다.

p-메톡시벤질기를 제거하기 위한 바람직한 방법은 디클로로메탄/아니솔 혼합물에 용해된 염화알루미늄($AlCl_3$)를 사용하는 것이다.

히드록시의 바람직한 보호기는 알릴옥시카르보닐, 4-니트로벤질옥시 카르보닐 및 t-부틸디메틸실릴 같은 실릴 보호기이다.

본 발명의 또 다른 측면에서 화학식(Ⅰ) 및 화학식(III)의 화합물은,

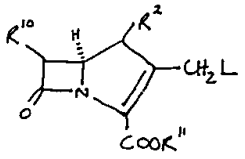
a) 하기 화학식(IV)의 화합물과 화학식(V)의 화합물을 반응시키거나 ; 또는

b) 하기 화학식(IV)의 화합물을 환화시킨 다음; 그후 필요에 따라,

(ⅰ) 임의의 보호기를 제거하거나;

(ⅱ) 약학적 허용염을 형성시키거나;

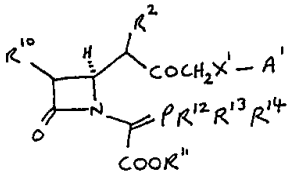
(ⅲ) 에스테르화시켜 생체내 가수분해성 에스테르를 형성시킴으로써 제조한다.



(IV)



(V)



(VI)

상기 식들에서, R^2, R^{10}, R^{11}, X^1 및 A^1은 상기에서 정의한 바와 같고, L은 이탈기이며, R^{12}-R^{14} 는 C_{1-6}알콕시, 아릴옥시, 디-C_{1-6}알킬아미노 및 디아릴아미노 중에서 각각 선택되거나, 또는 R^{12}-R^{14} 중 임의의 두 개가 o-페닐렌디옥시를 나타내거나; 또는 R^{12}-R^{14} 중 하나는 C_{1-4}알킬, 알릴, 벤질 또는 페닐이고, 나머지 두 개는 C_{1-4}알킬, 트리플루오로메틸 또는 페닐 중에서 각각 선택되고, 이때, 임의의 페닐기는 C_{1-3}알킬 또는 C_{1-3}알콕시로 치환될 수도 있으며; 임의의 작용기는 보호될 수도 있다.

화학식(IV) 화합물중 적절한 L은 히드록시기 또는 히드록시기의 반응성 에스테르, 예컨대 설포네이트(예; C_{1-6}알칸설포닐옥시, 트리플루오로메탄설포닐옥시, 벤젠설포닐옥시 또는 토루엔설포닐옥시)이다. 또한, X^1이 황인 경우에, L은 할로(예; 요오드)이다. 바람직한 L은 히드록시이다.

화학식(IV) 화합물 및 이들의 제법은 카르바페넴 문헌에 공지되어 있고, 예를 들면, EP-A-제292191호 또

는 실시예에 개시된 방법 또는 유사한 방법으로 이들을 제조할 수 있다.

화학식(IV) 화합물과 화학식(V) 화합물의 반응은 미츄노부 (Mitsunobu) 반응의 이용(Mitsunobu, O. Synthesis, 1981, 1)에 개시된 바와 같이 통상적으로 온화한 중성 조건하에서 수행한다.

미츄노부 반응은 주위온도 및 디(C_{1-4} 알킬) 아조디카르복실레이트(예; 디이소프로필아조디카르복실레이트 및 디에틸아조디카르복실레이트) 및 트리페닐포스핀 또는 1′, 1′-(아조디카르보닐)디피페리딘 (ADDP) 및 즈리부틸 포스핀(Tet. Lett., 34, 1993, 1639-1642)의 존재하에서 디클로로메탄, 톨루엔 또는 THF 같은 무수 용매중에서 수행하는 것이 적절하다. X′ 이 황인 경우, ADDP 및 트리부틸포스핀을 사용하는 것이 바람직하다.

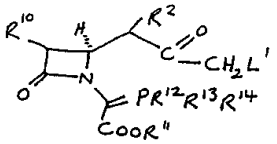
화학식(V) 화합물은 시판용을 입수하거나 또는 당분야의 숙련자에게 공지된 표준 방법, 예컨대, 본원 실시예의 방법 또는 이와 유사한 방법으로 제조할 수 있다. 티올 화합물의 제법에 관한 보다 상세한 설명이 문헌[The Chemistry of the thiol group, 파트 1 및 2, 솔 파타이 편집(John Wiley & Sons)]에 기재되어 있다. 예를 들어, 브로모기는 N-메틸피롤리돈중의 NaSH 또는 부틸 리튬과 반응시킨 다음 메틸설파이드와 반응시키고 나트륨 메탄티올레이트로 탈메틸화시킴으로써 티올기로 전환시킬 수 있다(테스타페리외 다수, Tetrahedron Letters (1980), 21, 3099 및 Synthesis(1983), 751). 보다 일반적으로 클로로 및 브로모 화합물 같은 할로 화합물은 팔라듐의 존재하에서 칼륨 트리(이소프로필)실릴설파이드와 반응시킨 다음 칼륨 플루오르화합물로 처리함으로써 티올로 전환시킬 수 있다(Tetrahedron Letters, (1994), 35, 3224).

또 다른 대안으로, 히드록시기는 탄산칼륨같은 약한 염기의 존재하에서 디메틸 포름아미드 같은 불활성 용매에 용해된 N, N-디메틸티오카르바모일 클로라이드와의 반응으로 티올로 전환시킴으로써, 가열시 디메틸 티오카르밤산 S-에스테르로 이성질체화되는 디메틸 티오카르밤산 O-에스테르를 생성하고, 상기 S-에스테르는 메탄올 같은양성자성 용매에 용해된 수산화나트륨 같은 강 염기를 사용하여 티올로 전환시킬 수 있다(뉴맨외 다수, J. O. C. (1996) 31, 3980 및 메이어외 다수, Tetrahedron Letters(1994) 35, 2161).

화학식(IV) 화합물에서, R^{12}-R^{14}는 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, n-프로폭시 또는 n-부톡시 같은 C_{1-6}알콕시; 치환될 수도 있는 페녹시 같은 아릴옥시; 페닐 같은 아릴, 디메틸아미노 또는 디에틸아미노 같은 디-C_{1-6}알킬아미노; 디페닐아미노 같은 디아릴아미노 중에서 각각 선택되거나 또는 R^{12}-R^{14} 중 두 개가 o-페닐렌디옥시를 나타내는 것이 적절하다. R^{12}-R^{14}는 각각 동일하고, 페닐인 것이 바람직하다.

화학식(IV) 화합물은 당분야에서 공지된 통상 조건하에서 환화되어 화학식(II) 화합물을 형성한다. 통상 조건은 온도 구간 60~150℃에서 톨루엔, 크실렌 또는 에틸 아세테이트 같은 거의 불활성 유기 용매에서 가열시키는 것이다. 통상적으로 상기 반응은 질소 대기하에서 수행된다.

화학식(IV) 화합물은 상기 화학식(V) 화합물과 하기 화학식(VII) 화합물을 함께 반응시킴으로써 용이하게 제조할 수 있다:



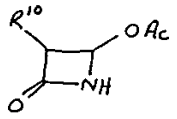
(VII)

상기 식에서, R^{2} 및 R^{10}-R^{14}는 상기에서 정의한 바와 같고, L^{1}은 이탈기이다.

화학식(VII) 화합물에서, L^{1}은 화학식(IV)에서 L에 대하여 정의한 바와 같이 히드록시 또는 히드록시기의 반응성 에스테르가 적절하다. 바람직한 L1은 메실레이트이다.

화학식(V) 화합물과 화학식(VII) 화합물의 반응은 온도범위 -70℃ 내지 -40℃에서 N-에틸디이소프로필아민 같은 염기의 존재하에서 유기용매(예; 디클로로메탄 또는 DMF)중에서 용이하게 수행된다.

L^{1}이 히드록시인 화학식(VII) 화합물은 당분야에서 공지되어 있다. 통상적으로 이들은 EP-A-제336,143호에 개시된 방법 또는 유사 방법을 사용하여 하기 화학식(VIII) 화합물로부터 제조된다:



(VIII)

화학식(VI) 화합물 또한 신규하며, 본 발명의 또 다른 일면을 이룬다.

하기의 생물학적 시험 방법과 실시예는 본 발명을 예시하기 위하여 제시하였다.

[항균 활성]

본 발명의 약학적 허용 카르바페넴 화합물은 표준 그람-양성 유기체에 대하여 시험관내에서 우수한 활성 범위를 지니며, 병원성 박테리아에 대한 활성을 검색하는데 사용된다. 그 중에서도 특히, 본 발명의 약학적 허용 카르바페넴 화합물은 장구균, 폐렴구균 및 S. 아우레우스(aureus) 및 코아귤라제 음성 포도상구균의 메티실린 내성 균주에 대하여 활성을 나타낸다. 특정 화합물의 항균성 범위 및 효능을 표준 시험 시스템으로 측정할 수 있다.

본 발명의 화합물의 항균 특성은 종래의 생체내 시험을 입증할 수도 있다.

카르바페넴 화합물은 일반적으로 온혈동물에 비교적 비-독성임이 밝혀졌고, 이러한 일반론은 본 발명의 화합물에도 해당된다.

MIC(최소 억제 농도)데이타는 뮤엘러 힌톤(MH) 한천을 사용하는 표준 시험관내 시험 시스템에서 대표적인 화합물에 대해 얻었다.

포도상구균을 메티실린 내성을 발현시키는 표준 시험 조건, 즉 10^5cfu/ 스폿의 접종물 및 30℃의 배양온도에서 48시간 동안 MH 한천상에서 시험하였다.

연쇄상 구균 및 장구균을 10^4cfu/ 스폿의 접종물, 및 37℃의 배양온도, 5% 이산화탄소 대기에서 48시간동안 섬유소가 제거된 5% 말 혈액으로 보충된 MH 한천상에서 시험하였다. 혈액은 시험 유기체중 일부를 성장 시키는데 필요하다.

이제, 본 발명을 이하의 실시예에 의거해 예시하고자 한다.:

a) nmr 스펙트럼 데이터는 별도의 언급이 없는 한 400MHz에서 δ(ppm)으로 기록하였다.

b) DMF는 디메틸포름아미드이다.

c)THF눈 테트라히드로푸란이다.

d) CH_3CN 은 아세토니트릴이다.

e) TFA는 트리플류오로아세트산이다.

f) DEAD는 디에틸 아조디카르복실레이트이다.

g) ADDP는 1′ , 1′ -(아조디카르보닐)디피페리딘이다.

h) DIAD는 디이소프로필 디아조카르복실레이트이다.

[실시예 1]

(1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸-2-(1-테트랄론-5-일옥시메틸)카르바페넴-3-카르복실산 나트륨 염

CH_2Cl_2(3ml)와 AcOEt(3ml)의 혼합물중의 알릴(1R, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸-2-테트랄론-5-일옥시메틸)카르바페넴-3-카르복실레이트(111mg, 0.26mmol) 용액에 트리페닐포스핀(20mg ; 0.078mmol), 나트륨 2-에틸헥사노에이트(AcOEt 중의 0.22 몰 용액 1.24ml ; 0.27mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐 (30mg ; 0.026mmol)을 아르곤 대기하에서 첨가하였다. 20분간 교반한 후; 용매를 증발시키고 잔류물을 에테르에서 분쇄하였다. 생성된 고형물을 물에 재용해시키고, 물중의 아세토니트릴 구배(10-15)를 사용하여 역상 실리카(Nucleosil 120 C18 10μM) 상에서 정제하여 동결 건조한 후 포옴으로서 표제 화합물을 얻었다(58mg, 54%).

^{1}H-NMR : (DMSO-d_6-ACOD) δ : 1.12-1.16(m, 6H); 2.05(t, 2H); 2.55-2.61(m, 2H); 2.9(t, 2H); 3.2-3.3(m, 2H); 3.91-3.98(m, 1H); 4.08(dd, 1H); 4.8(d, 1H); 5.48(d, 1H); 7.2(d, 1H); 7.25-7.31(m, 1H); 7.49(d, 1H).

MS(+ve) FAB : 408(MNa+).

출발 물질을 다음과 같이 제조하였다 :

아릴(1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시-에틸)-2-히드록시메틸-1-메틸카르바페넴-3-카르복실레이트의 용액[톨루엔(15ml) 중의 (3S, 4R, 1′ R, 1″ R)-1-(알릴옥시카르보닐트리페닐-포스포라닐리덴메틸)-3-(1′ -히드록시에틸)-4-(1″ -(히드록시-메틸카르보닐)에틸)아제티딘-2-온(401mg, 0.717mmol)용액을 110℃에서 1시간 동안 가열하여 제조함]에 트리페닐포스핀(207mg, 0.789mmol)을 주위 온도에서 첨가해다. 5-히드록시-1-테트랄론(116mg ; 0.717mmol) 및 DIAD (155μl ; 0.789mmol)를 톨루엔(1ml)에 희석시켰다. 생성된 용액을 주위 온도에서 15 분간 교반시키고, 포스페이트 완충제(0.5M ; pH7, 5ml)와 에틸 아세테이트(10ml) 사이에서 분배시켰다. 유기상을 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트/ 석유 에테르(60/40)로 용출하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제시켜 (1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸0-1-메틸-2-(1-테트랄론-5-일옥시메틸)카르바베넴-3-카르복실레이트를 오일로서 얻었다(113mg, 30%).

^{1}H-NMR : ($CDCl_3$) δ : 1.28(d, 3H); 1.36(d, 3H); 2.13(t, 2H); 2.62-2.66(m, 2H); 2.90(t, 2H); 3.31(dd, 1H); 3.45-3.5(m, 1H); 4.11-4.13(m, 1H); 4.25(dd, 1H); 4.74-4.84(m, 2H); 4.81(d, 1H); 5.28-5.31(m, 1H); 5.43-5.48(m, 1H); 5.50(d, 1H); 5.93-6.03(m, 1H); 7.02-7.04(m, 1H); 7.23-7.28(m, 1H); 7.67-7.69(m, 1H).

[실시예 2]

(1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸-2-(1-테트랄론-7-일옥시메틸)카르바페넴-3-카르복실산 나트륨 염

실시예 1에 기재한 방법과 유사한 방법을 사용하여 알릴(1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸-2-(1-테트랄론-7-일옥시메틸)카르바페넴-3-카르복실레이트로부터 표제화합물을 제조하였다(수율 : 45.7%).

^{1}H-NMR : (DMSO-d_6-AcOD) δ : 1.05-1.19(m, 6H); 1.98-2.08(m, 2H); 2.59(t, 2H); 2.87(t, 2H); 3.17-

3.29(m, 2H); 3.19-4.0(m, 1H); 4.08(dd, 1H); 4.77(d, 1H); 5.42(d, 1H); 7.17(dd, 1H); 7.28(d, 1H); 7.36(d, 1H).

MS(ESI) : 430(MNa+).

출발물질을 다음과 같이 제조하였다 :

7-메톡시-1-테트랄론(5g, 28mmol), 아세트산(50ml) 및 48% 브롬 수소산(25ml)을 8시간동안 환류시키고 얼음에 부은 다음 메틸렌 클로라이드로 추출하고 증발시켜 고형물로서 7-히드록시-1-테트랄론을 얻었다(4.4g, 95%).

^{1}H-NMR : (DMSO-d_6) δ : 1.92-2.04(m, 2H); 2.48-2.58(m, 2H); 2.77-2.86(m, 2H); 6.95(dd, 1H); 7.16(d, 1H); 7.22(d, 1H); 9.56(s, broad, 1H).

톨루엔 대신 THF를 사용한 점을 제외하고는 실시예 1에 기재된 바와 유사한 방법을 사용하여 알릴(1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸-2-(1-테트랄론-7-일옥시메틸)카르바페넴-3-카르복실레이트를 제조하였다.(수율 : 38%).

^{1}H-NMR : ($CDCl_3$) δ : 1.20-1.38(m, 6H); 2.06-2.18(m, 2H); 2.64(t, 2H); 2.90(t, 2H); 3.30(dd, 1H); 3.40-3.50(m, 1H); 4.17-4.28(m, 2H); 4.69-4.90(m, 3H); 5.24-5.52(m, 3H); 5.92-6.05(m, 1H); 7.05(dd, 1H); 7.18(d, 1H); 7.54(d, 1H).

MS(ESI) : 448 MNa^+.

[실시예 3]

(1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-2-(1-인다논-5-일티오메틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산 나트륨 염

실시예 1에 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하여 알릴 보호된 화합물로 표제 화합물을 제조하였다(수율 : 28%).

^{1}H-NMR : (DMSO-d_6-AcOD) δ : 1.08(d, 3H); 1.12(d, 3H); 2.59-2.62(m, 2H); 3.02-3.06(m, 2H); 3.16-3.2(m, 2H); 3.75(d, 1H); 3.90-3.93(m, 1H); 3.96(dd, 1H); 4.95(d, 1H); 7.33(d, 1H); 7.50(m, 1H); 7.51(d, 1H).

MS : (+ve) FAB 410(MNa+).

출발 물질을 다음과 같이 제조하였다 :

아르곤 대기하에서, 메틸렌 클로라이드(23ml)에 용해된 (3S, 4R, 1′ R, 1″ R)-1-(알릴옥시카르보닐-트리페닐포스포라닐리덴메틸)-3-(1′ -히드록시에틸)-4-(1″ -(히드록시메틸카르보닐)에틸)아제티딘-2-온(450mg ; 0.80mmol) 용액에 N-에틸디이소프로필아민(280ml, 1.61mmol)과 메탄설포닐 클로라이드(62μl ; 0.80mmol)를 -65℃에서 첨가하였다. -65℃에서 30분간 교반시킨 후, 1-인다논-5-티올(145mg ; 0.88mmol)과 N-에틸디이소프로필아민(140μl ; 0.80mmol)을 첨가했다. 45분 후, 이 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고 CH_3CN/CH_2Cl_2(30-100%)의 구배를 이용하여 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 (3S, 4R, 1′ R, 1″ R)-1-(알릴옥시카르보닐트리페닐포스포라닐리덴메틸)-3-(1′ -히드록시에틸)-4-(1″ -(1-인다논-5-일티오메틸카르보닐)에틸)-아제티딘-2-온(447mg ; 78%)을 얻었다.

상기 화합물을 아르곤 대기하에서 100℃에서 45분간 가열함으로써 톨루엔(20ml)중에서 환화시켰다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 CH_2Cl_2/CH_3CN(80/20 및 60/40)으로 용출하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제시켜 알릴(1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-2-(1-인다논-5-일-티오메틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실레이트(139mg ; 51%)를 얻었다.

^{1}H-NMR : ($CDCl_3$) δ : 1.18(d, 3H); 1.32(d, 3H); 2.65-2.7(m, 2H); 3.05(m, 2H); 3.25(dd, 1H); 3.38-3.41(m, 1H); 3.51(d, 1H); 4.12(dd, 1H); 4.2-4.25(m, 1H); 4.65-4.81(m, 2H); 5.0(d, 1H); 5.25-5.30(m, 1H); 5.41-5.45(m, 1H); 5.9-6(m, 1H); 7.25-7.3(m, 1H); 7.36(s, board, 1H); 7.42-7.7(m, 1H).

[실시예 4]

(1S, 5R, 6S, 8R)-2-(4-크로마논-7-일티오메틸)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산 나트륨 염

실시예 1에 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하여 알릴 보호된 화합물로부터 표제 화합물을 제조하였다(수율 : 58%).

^{1}H-NMR : (DMSO-d_6-AcOD) δ : 1.07(d, 3H); 1.12(d, 3H); 2.7(t, 2H); 3.14-3.17(m, 2H); 3.73(d, 1H); 4.90-4.93(m, 1H); 4.97(dd, 1H); 4.51(t, 2H); 4.95(d, 1H); 6.93-6.98(m, 2H); 7.62(d, 1H).

MS : (+ve) FAB 426 (MNa+).

출발물질을 다음과 같이 제조하였다.

알릴 (1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-2-(1-인다논-5-일티오메틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실레이트의 합성에 관하여 실시예 3에 기재된 유사한 방법을 사용하여 (1S, 5R, 6S, 8R)-2-(4-크로마논-7-일티오메틸)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실레이트를 제조하였다.

^{1}H-NMR : ($CDCl_3$) δ : 1.18(d, 3H); 1.32(d, 3H); 2.77(t, 2H); 3.25(dd, 1H); 3.36-3.40(m, 1H); 3.47(d, 1H); 4.13(dd, 1H); 4.2-4.25(m, 1H); 4.51(t, 2H); 4.7-4.85(m, 2H); 4.97(d, 1H); 5.27-5.30(m, 1H); 5.42-5.47(m, 1H); 5.94-5.99(m, 1H); 6.84-6.90(m, 2H); 7.75(d, 1H).

[실시예 5]

(1S, 5R, 6S, 8R)-2-(크로몬-6-일옥시메틸)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산 나트륨염

표제 화합물을 실시예 1에 개재된 방법과 유사한 방법을 사용하여 알릴 보호된 화합물로부터 제조하였다 (수율 : 51.4%)

^{1}H-NMR : (DMSO-d_6-AcOD) δ : 1.10-1.18(m, 6H); 3.26-3.35(m, 2H); 3.92-4.01(m, 1H); 4.12(dd, 1H); 4.88(d, 1H); 5.45(d, 1H); 6.32(d, 1H); 7.38-7.47(m, 2H); 7.62(d, 1H); 8.24(d, 1H).

MS(ESI) : 07(MH+).

출발 물질을 다음과 같이 제조하였다 :

톨루엔(6ml)에 용해된 알릴(1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-2-히드록시메틸-1-메틸카르바페넴-3-카르복실레이트의 용액[톨루엔(4ml)중의 (3S, 4R, 1′ R, 1″ R)-1-알릴옥시카르보닐트리페닐포스포라닐리덴 메틸)-3-(1′ -히드록시에틸)-4-(1″ -(히드록시메틸카르보닐)에틸)아제티딘-2-온(500mg, 0.74mmol)용액을 환류 온도에서 1시간동안 가열하고 용매를 증발시켜 제조함)에 트리페닐포스핀(253mg, 0.96mmol), 6-히드록시크로몬[J. Med. Chem. 1991, 34, 248](132mg, 0.81mmol) 및 DEAD(152μl, 0.96mmol)를 적가하였다. 주위 온도에서 30분 후, 이 혼합물을 증발시키고 용출제로 에틸 아세테이트/석유 에테르(30/70)를 사용하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제시켜 검(gum)상의 알릴(1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-테트라부틸 디메틸실릴옥시에틸)-2-(크로몬-6-일옥시메틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실레이트(254mg, 63.5%)를 얻었다.

^{1}H-NMR : ($CDCl_3$) : δ : 0.08(s, 6H); 1.22(d, 3H); 1.25(d, 3H); 3.27(dd, 1H); 3.38-3.48(m, 1H); 4.18-4.27(m, 2H); 4.70-4.88(m, 3H); 5.23-5.54(m, 3H); 5.90-6.04(m, 1H); 6.32(d, 1H); 7.30(dd, 1H); 7.42(d, 1H); 7.64(d, 1H); 7.84(d, 1H).

THF(1ml)에 용해시킨 상기 화합물(250mg, 0.46mmol)의 용액에 아세트산(0.265ml, 4.6mmol)과 THF에 용해시킨 테트라부틸암모늄 플루오르화물 용액(1.1M; 2.1ml; 2.3mmol)을 4℃에서 첨가했다. 이 혼합물을 4℃에서 밤새 교반하고 주위 온도에서 4시간 교반하였다. 물을 첨가하고, $NaHCO_3$로 중화(pH7)시킨 후, 이 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였고 용출제로 AcOET/석유 에테르(70/30)를 사용하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 검상의 알릴(1S, 5R, 6S, 8R)-2-(크로몬-6-일옥시메틸)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실레이트(수율 : 77.3%)를 얻었다.

^{1}H-NMR : ($CDCl_3$) δ : 1.25(d, 3H); 1.35(d, 3H); 3.20(dd, 1H); 3.40-3.52(m, 1H); 4.20-4.30(m, 2H); 4.70-4.91(m, 3H); 5.23-5.56(m, 3H); 5.92-6.06(m, 1H); 6.32(d, 1H); 7.27(dd, 1H); 7.42(d, 1H); 7.63(d, 1H); 7.84(d, 1H).

MS(ESI) : 448 (MHa^+).

[실시예 6]

(1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸0-2-(1-인다논-5-일옥시메틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산 나트륨염

표제 화합물을 실시예 1에 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하여 알릴 보호된 화합물로부터 제조하였다.

^{1}H-NMR : (DMSO-d_6-AcOD) δ : 1.1-1.15(m, 6H); 2.52-2.6(m, 2H); 3-3.06(m, 2H); 3.19-3.23(m, 2H); 3.91-3.98(m, 1H); 4.07(dd, 1H); 4.85(d, 1H); 5.5(d, 1H); 6.96-7.97(m, 2H); 7.11(s, 1H); 7.56(d, 1H).

출발물질을 다음과 같이 제조하였다 :

벤젠(50ml)을 용해된 5-메톡시-1-인다논(2g, 12.3mmol) 용액에 $AlCl_3$(4g, 31mmol)을 첨가했다. 이 혼합물을 환류 온도에서 5시간 동안 가열시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 증발시키고, 용출제 CH_2Cl_2/CH_3CN(90/10)을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체상의 5-히드록시-1-인다논(1.65g ; 90%)을 얻었다.

^{1}H-NMR : (DMSO-d_6) δ : 2.58-2.67(m, 2H); 2.94-3.01(m, 2H); 6.79(dd, 1H); 6.84(s, 1H); 7.47(d, 1H).

주위 온도에서, 알릴(1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-t-부틸디메틸실릴옥시에틸)-2-히드록시메틸-1-메틸카르바페넴-3-카르복실레이트의 용액[톨루엔(20ml) 중의 (3S, 4R, 1′ R, 1″ R)-1-(알릴옥시카르보닐(트리페닐포스포라닐리덴)메틸)-3-(1′ -t-부틸디메틸실릴옥시에틸)-4-(1″ -(히드록시메틸카르보닐에틸)아제티딘-2-온(552mg, 82mmol)용액을 110℃에서 1시간동안 가열하여 제조함]에 트리부틸포스핀(510μl, 2mmol), 5-히드록시-인다논(133mg, 0.91mmol) 및 ADDP(310mg, 1.2mmol)을 첨가했다. 이 혼합물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반했다. 헥산을 첨가한 후, 고형물을 여과 제거하고, 잔류물을 용출제로 CH_2/Cl_2/CN_3CN(95/5)을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 포옴상의 알릴(1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-(t-부틸디메틸실릴옥시)에틸)-2-(1-인다논-5-일옥시메틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실레이트(347mg ; 80%)를 얻었다.

^{1}H-NMR : ($CDCl_3$) : 0.01(s, 6H); 0.8(m, 9H); 1.14-1.17(m, 6H); 2.58-2.61(m, 2H); 2.99-3.02(m, 2H); 3.19(dd, 1H); 3.30-3.38(m, 1H); 4.12-4.18(m, 2H); 4.62-4.76(m, 3H); 5.18-5.21(m, 1H); 5.35-5.40(m, 1H); 5.48(d, 1H); 5.83-5.93(m, 1H); 6.81-6.85(m, 2H); 7.61(d, 1H).

알릴(1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-2-(1-인다논-5-일옥시메틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실레이트를 실시예 5에 기재된 방법과 유사한 탈보호 방법을 사용하여 제조하였다(수율80%).

^{1}H-NMR : ($CDCl_3$) δ : 1.24-1.27(d, 3H), 1.33-1.35(d, 3H); 2.66-2.69(m, 2H); 3.07-3.10(m, 2H); 3.31(dd, 1H); 3.43-3.48(m, 1H); 4.23-4.28(m, 2H); 4.71-4.88(m, 2H); 4.82(d, 1H); 5.28-5.31(m, 1H); 5.44-5.49(m, 1H); 5.56(d, 1H); 5.93-6.02(m, 1H); 6.90-6.92(m, 2H); 7.69(d, 1H).

[실시예 7]

(1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-2-(2-히드록시메틸-2-메틸-4-크로마논-6-일옥시메틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산 나트륨 염

표제 화합물을 실시예 1에 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하여 알릴보호된 화합물로부터 제조하였다(수율 : 51.4%)

^{1}H-NMR : (DMSO-d_6 + CD_3COOD) δ : 1.1-1.17(m, 6H); 1.25(s, 3H); 2.58(dd, 1H); 2.94(dd, 1H); 3.20-3.31(m, 2H); 3.46(d, 1H); 3.54(d, 1H); 3.90-4.0(m, 1H); 4.07-4.13(m, 1H); 4.73(d, 1H); 5.33(d, 1H); 6.93(d, 1H); 7.15-7.21(m, 2H).

MS (ESI) : 454 (MH^+)

출발물질을 다음과 같이 제조하였다 :

톨루엔(6ml)에 용해된 피롤리딘(1.33μl ; 1.6ml), 2.4-디히드록시아세토페논(150mg ; 1mmol), t-부틸디메틸실릴옥시아세톤(206mg ; 1.1mmol) 용액을 분자체(4A)의 존재하에 60℃에서 6시간 동안 가열하였다. 1N HCl로 산성화시킨 후, 이 혼합물을 CH_2Cl_2로 추출하고, 에틸 아세테이트/ 석유 에테르(20/80)로 용출시키는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 오일상의 2-(t-부틸디메틸실릴옥시메틸)-6-히드록시-2-메틸-4-크로마논(182mg, 70%)을 얻었다.

^{1}H-NMR : ($CDCl_3$) δ : 0.0(s, 3H); 0.03(s, 3H); 0.84(s, 9H); 1.33(s, 3H); 2.58(d, 1H); 2.94(d, 1H); 3.58(d, 1H); 3.74(d, 1H); 6.81(d, 1H); 7.01(dd, 2H); 7.25(d, 1H).

6-나프톨 대신 전 단계로부터 얻은 화합물을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 5에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여 알릴(1S, 5R, 6S, 8R)-2-(2-t-부틸디메틸실릴옥시메틸)-2-메틸-4-크로마논-6-일옥시메틸)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실레이트를 제조하였다.

^{1}H-NMR : ($CDCl_3$) δ : -0.03(s, 3H); 0.00(s, 3H); 0.8(s, 9H); 1.2-1.35(m, 9H); 2.56(d, 1H); 2.92(d, 1H); 3.26(dd, 1H); 3.4-3.48(m, 1H); 3.56(d, 1H); 3.72(d, 1H); 4.18-4.28(m, 2H); 4.62-4.83(m, 3H); 5.23-5.45(m, 3H); 5.9-6.0(m, 1H); 6.81(d, 1H); 7.02(dd, 1H); 7.27(d, 1H).

알릴(1S, 5R, 6S, 8R)-2-(2-히드록시메틸-2-메틸-4-크로마논-6-일옥시메틸)-6-(1-히드록시에틸-1-메틸카르바페넴-3-카르복실레이트를 실시예 5에 기재된 방법과 유사한 탈보호 방법을 사용하여 제조하였다(수율90%).

^{1}H-NMR : ($CDCl_3$) δ : 1.23(d, 3H); 1.33(s+d, 6H); 2.51(d, 1H); 3.12(d, 1H); 3.3(dd, 1H); 3.4-3.5(m, 1H); 3.58-3.8(m, 2H); 4.2-4.3(m, 2H); 4.7-4.9(m, 3H); 5.27-5.50(m, 3H); 5.9-6.02(m, 1H); 6.88(d, 1H); 7.10(dd, 1H); 7.35(d, 1H).

MS(ESI) : 494 (MNa^+).

[실시예 8]

(1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸-2-(1-테트랄론-7-일티오메틸)카르바페넴-3-카르복실산 나트륨 염

표제 화합물을 실시예 1에 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하여 알릴 보호된 화합물로부터 제조하였다(수율 : 16.7%).

^{1}H-NMR : (DMSO-d_6-AcOD) : δ : 1.08(d, 3H); 1.13(d, 3H); 1.97-2.08(m, 2H); 2.60(t, 2H); 2.92(t, 2H); 3.20(dd, 1H); 3.23-3.33(m, 1H); 3.63(d, 1H); 3.88-3.95(m, 1H); 4.00(dd, 1H); 4.72(d, 1H); 7.30(d, 1H); 7.53(dd, 1H); 7.80(d, 1H).

MS(ESI) : 446 (MNa^+).

DMF(45ml)중에서 7-히드록시-1-테트랄론(4g, 24.6mmol)과 K_2CO_3(3.4g, 24.6mmol)의 혼합물을 80℃에서 1시간동안 가열하였다. 주위 온도에서, N, N-디메틸티오카르보나모일 클로라이드(3.65g; 29.5mmol)을 첨가했다. 1.5 시간 교반시킨 후, 용액을 얼음에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 플래쉬 크로마토그래피(CH_2Cl_2/CH_3CN(95/5)) 한 후, 디메틸티오카르밤산 O-(1-테트랄론-7-일) 에스테르를 얻었다.

^{1}H-NMR : (DMSO-d_6) δ : 2.03-2.13(m, 2H); 2.62(t, 2H); 2.96(t, 2H); 3.32-3.40(m, 6H); 7.26(dd, 1H); 7.39(d, 1H); 7.47(d, 1H).

상기 화합물(3.8g ; 15.6mmol)을 240℃에서 30분간 가열하였다. 전류물을 AcOEt/석유 에테르(40/60)로 용출하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 오일로서 디메틸티오카르밤산 S-(1-테트랄론-7-일)에스테르를 얻었다(540mg; 14%).

^{1}H-NMR : ($CDCl_3$) δ : 2.20-2.1(m, 2H); 2.65(t, H); 2.94(t, 2H); 2.95-3.10(m, 6H); 7.28(d, 1H); 7.59(dd, 1H); 8.13(d, 1H).

메탄올(2ml)중의 NaOH(128mg; 3.2mmol)와 디메틸티오카르밤산 S-(테트랄론-7-일) 에스테르(400mg ; 1.6mmol)의 혼합물을 환류하에 30분간 가열하였다. 건조 상태까지 증발시킨 후, 잔류물을 pH2로 산성화시키고, CH_2Cl_2로 추출하며, 1-테트랄론-7-티올 용매를 제거한 후 검을 얻었고, 이는 추가의 정제 공정없이 다음 단계에서 사용하였다(280mg ; 100%).

^{1}H-NMR : ($CDCl_3$) δ : 2.09-2.19(m, 2H); 2.64(t, 2H); 2.85-2.95(m, 2H); 7.21(d, 1H); 7.62(dd, 1H); 8.10(d, 1H).

알릴(1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸-2-(1-테트랄론-7-일) 티오메틸)카르바페넴-3-카르복실레이트를 실시예 7에 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다(수율 30%).

^{1}H-NMR : ($CDCl_3$) δ : 1.25(d, 3H); 1.30(d, 3H); 2.10-2.17(m, 2H); 2.60-2.66(m, 2H); 2.90-2.99(m, 2H); 3.22(dd, 1H); 3.25-3.40(m, 2H); 4.10(dd, 1H); 4.15-4.20(m, 1H); 4.65-4.9(m, 3H); 5.25-5.45(m, 2H); 5.87-6.02(m, 1H); 7.25-7.3(m, 1H); 7.4-7.44(m, 1H); 7.82(d, 1H).

[실시예 9]

(1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸-2-(1-테트랄론-6-일티오메틸)카르바페넴-3-카르복실산 나트륨 염

표제 화합물을 실시예 1의 방법과 유사한 방법을 사용하여 알릴 보호된 화합물로부터 제조하였다.

^{1}H-NMR : (DMSO-d_6 + AcOD) δ : 1.05-1.15(m, 6H); 1.97-2.06(m, 2H); 2.52-2.60(m, 2H); 2.85-2.93(m, 2H); 3.18-3.25(m, 2H); 3.77(d, 1H); 3.88-3.97(m, 1H); 4.02(dd, 1H); 4.80(d, 1H); 7.21-7.25(m, 2H); 7.77(d, 1H).

MS (ESI) : 424 (MH^+).

출발물질을 다음과 같이 제조하였다 :

트리-n-부틸포스핀(960μl, 3.78mmol), 1-테트랄론-6-티올(Chem, Pharma. Bull. 1984, 32, 130)(331mg, 1.82mmol) 및 ADDP(540mg, 2.1mmol)를 톨루엔 (50ml)중의 알릴(1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-2-히드록시메틸-1-메틸카르바페넴-3-카르복실레이트 용액(실시예 1에 기재된 방법을 사용하여 800mg, 1.4mmol의 (3S, 4R, 1′ R, 1″ R)-1-(알릴옥시카르보닐(트리페닐 포스포라닐리덴)메틸)-3-(1′ 히드록시에틸)-4-(1″ (히드록시메틸카르보닐)에틸)아제티딘-2-온으로부터 제조함)에 첨가했다.

이 혼합물을 주위 온도에서 밤새 방치하고, 헥산을 첨가하며, 침전물을 여과 제거하고, 여과액을 진공하에서 증발시켰다. 이 생성물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(70/30)로 용출시키는 크로마토그래피로 정제하여 검상의 알릴(1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸-2-(1-테트랄론-6-일티오메틸)카르바페넴-3-카르복실레이트(77mg, 12.4%)를 얻었다.

^{1}H-NMR : ($CDCl_3$) δ : 1.18(d, 3H); 1.34(d, 3H); 2.07-2.15(m, 2H); 2.60-2.68(m, 2H); 2.85-2.93(m, 2H); 3.25(dd, 1H); 3.32-3.45(m, 1H); 3.47(d, 1H); 4.10-4.25(m, 2H); 4.65-4.83(m, 2H); 5.0(d, 1H); 5.25-5.43(m, 2H); 5.87-5.98(m, 1H); 7.10-7.25(m, 2H); 7.90(d, 1H).

[실시예 10]

(1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸-2-(1-테트랄론-6-일옥시메틸)카르바페넴-3-카르복실산 나트륨 염

표제 화합물을 실시예 1의 방법과 유사한 탈 보호 방법을 사용하여 알릴 보화된 화합물로부터 제조하였다.

^{1}H-NMR : (DMSO-d_6 + AcOD) δ : 1.10-1.17(m, 6H); 1.95-2.05(m, 2H); 2.87-2.93(m, 3H); 3.23-3.30(m, 3H); 3.90-4.02(m, 1H); 4.13(dd, 1H); 5.85(d, 1H); 5.37(d, 1H); 6.87-6.90(m, 2H); 7.82(d, 1H).

MS(+ve) FAB : 386 (MH^+).

출발 물질을 다음과 같이 제조하였다 :

아세트산(50ml) 중의 6-메톡시-1-테트랄론(5g, 28.4mmol)과 48% 브롬화수소산(25ml)의 혼합물을 환류하에 7시간동안 가열하였다. CH_2Cl_2로 추출하고 증발시킨 후, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(AcoEt/ 석유에테르, 45/55)로 정제하여 포옴상의 6-히드록시-1-테트랄론(3.9g ; 84.7%)을 얻었다.

^{1}H-NMR : (DMSO-d_6) δ : 1.95-2(m, 2H); 2.46-2.52(m, 2H); 2.83(t, 2H); 6.64(d, 1H); 6.70(dd, 1H); 7.73(d, 1H).

알릴(1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸-2-(1-테트랄론-6-일 옥시메틸)카르바페넴-3-카르복실레이트를 실시예 1에 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다(수율 15.8%).

^{1}H-NMR : ($CDCl_3$) δ : 1.24(d, 3H); 1.34(d, 3H); 2.08-2.15(m, 2H); 2.55-2.63(m, 2H); 2.85-2.94(m, 2H); 3.30(d, 1H); 3.40-3.50(m, 1H); 4.20-4.28(t, 2H); 4.65-4.90(m, 3H); 5.25-5.53(m, 3H); 5.90-6.05(m, 1H); 6.72(d, 1H); 6.83(dd, 1H); 8.00(d, 1H).

[실시예 11]

(1S, 5R, 6S, 8R)-2-(4-크로마논-7-일옥시메틸)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산 나트륨 염

표제 화합물을 실시예 1의 방법과 유사한 방법을 사용하여 알릴 보호된 화합물로부터 제조하였다(수율 52%).

^{1}H-NMR : (DMSO-d_6 + AcOD) δ : 1.10(d, 3H); 1.13(d, 3H); 2.70(t, 2H); 3.10-3.23(m, 2H); 3.90-3.98(m, 1H); 4.06(dd, 1H); 4.50(t, 2H); 4.85(d, 1H); 5.48(d, 1H); 6.56(d, 1H); 6.67(dd, 1H); 7.70(d, 1H).

알릴(1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-t-부틸메틸실릴옥시에틸)-2-(4-크로마논-7-일옥시메틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실레이트를 실시예 5에 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다(수율 80%).

^{1}H-NMR : ($CDCl_3$) δ : 0.06(s, 6H); 0.86(s, 9H); 1.20-1.27(m, 6H); 2.72(t, 2H); 3.24(dd, 1H); 3.31-3.40(m, 1H); 4.16-4.26(m, 2H), 4.5(t, 2H); 4.66-4.80(m, 3H); 5.21-5.48(m, 3H); 5.86-5.98(m, 1H); 6.41(d, 1H); 6.57(dd, 1H); 7.32(d, 1H).

알릴(1S, 5R, 6S, 8R)-2-(4-크로마논-7-일옥시메틸)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실레이트를 실시예 5에 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다(수율 60%).

^{1}H-NMR : ($CDCl_3$) δ : 1.23(d, 3H); 1.32(d, 3H); 2.76(t, 2H); 3.30(dd, 1H); 3.38-3.48(m, 1H); 4.20-4.30(m, 2H); 4.51(t, 2H); 4.70-4.90(m, 3H); 5.30-5.55(m, 3H); 5.90-6.04(m, 1H); 6.43(d, 1H); 6.59(dd, 1H); 7.84(d, 1H).

MS(+ve), FAB : 428(MH+).

[실시예 12]

(1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸-2-(1-메틸인돌린-2-온-5-일티오 메틸)카르바페넴-3-카르복실산 나트륨 염

표제 화합물을 실시예 1의 방법과 유사한 방법을 사용하여 알릴 보호된 화합물로 제조하였다(수율 25%).

^{1}H-NMR : (DMSO-d_6 + AcOD) δ : 1.05(d, 3H); 1.12(d, 3H); 3.10(s, 3H); 3.16(dd, 1H); 3.20-3.30(m, 1H); 3.47-3.52(m, 2H); 3.46(d, 1H); 3.88-3.95(m, 1H); 4.03(dd, 1H), 4.61(d, 1H), 6.90(d, 1H); 7.28-7.32(m, 2H).

알릴(1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸-2-(1-메틸인돌린-2-온-5-일티오메틸)카르바페넴-3-카르복실레이트를 실시예 9에 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다(수율 90%).

^{1}H-NMR : ($CDCl_3$) δ : 1.15(d, 3H); 1.33(d, 3H); 3.20-3.28(m, 4H); 3.30(d, 1H); 3.40-3.50(m, 3H); 4.15-4.27(m, 2H); 4.45-4.62(m, 2H); 4.71(d, 1H); 5.20-5.35(m, 2H); 5.80-5.90(m, 1H); 6.71(d, 1H); 7.24-7.35(m, 2H).

[실시예 13]

(1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸-2-(2-옥소-1, 2, 3, 4-테트라히드로퀴놀린-6-일티오메틸)카르바페넴-3-카르복실산 나트륨염

표제 화합물을 실시예 1의 방법과 유사한 방법을 사용하여 알릴 보호된 화합물로부터 제조하였다(수율 36%).

^{1}H-NMR : (DMSO-d_6 + AcOD) δ : 1.04(d, 3H); 1.12(d, 3H); 2.43(t, 2H); 2.83(t, 2H); 3.16(dd, 1H); 3.20-3.30(m, 1H); 3.45(d, 1H); 3.90-3.97(m, 1H); 4.0(dd, 1H); 6.77(d, 1H); 7.13-7.18(m, 2H); 10.11(s, 1H)

MS (ESI) : 447 ($M+Na^+$).

알릴(1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸-2-(1, 2, 3, 4-테트라히드로퀴놀린-2-온-6-일티오메틸)카르바페넴-3-카르복실레이트를 실시예 9에 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하여 알릴 보호된 화합물로부터 제조하였다(수율 98%).

^{1}H-NMR : ($CDCl_3$) δ : 1.15(d, 3H); 1.33(d, 3H); 2.58-2.64(m, 2H); 2.85-2.95(m, 2H); 3.24(dd, 1H);

3.3(d, 1H); 3.35-3.45(m, 1H); 4.17(dd, 1H); 4.20-4.28(m, 1H); 4.52-4.68(m, 2H); 4.73(d, 1H); 5.22-5.40(m, 2H); 5.80-5.93(m, 1H); 6.62(d, 1H); 7.15-7.28(m, 2H).

[실시예 14]

(1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸-2-(1-메틸-2-옥소-1, 2, 3, 4-테트라히드로퀴놀린-6-일티오메틸)카르바페넴-3-카르복실산 나트륨 염

표제 화합물을 실시예 1의 방법과 유사한 방법을 사용하여 알릴 보호된 화합물로부터 제조하였다(수율 33%).

^{1}H-NMR : (DMSO-d_6 + AcOD) : δ : 1.05(d, 3H); 1.12(d, 3H); 2.48-2.53(d, 2H); 2.77-2.84(m, 2H); 3.16(dd, 1H); 3.22(s, 3H); 3.20-3.30(m, 1H); 3.5(d, 1H); 3.9-3.97(m, 1H); 4.00(dd, 1H); 4.72(d, 1H); 7.00(d, 1H); 7.20-7.28(m, 2H).

MS (+ve) FAB : 439 (MH+).

알릴(1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸-2-(1-메틸-1, 2, 3, 4-테트라히드로퀴놀린-2-온-6-일티오메틸)카르바페넴-3-카르복실레이트를 실시예 9에 기재된방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다(수율 96%).

^{1}H-NMR: ($CDCl_3$) δ : 1.16(d, 3H); 1.33(d, 3H); 2.60-2.66(m, 2H); 2.8-2.93(m, 2H); 3.23(dd, 1H); 3.30-3.31(m, 1H); 3.32(s, 3H); 4.17(dd, 1H); 4.20-4.25(m, 1H); 4.5-4.65(m, 2H); 4.76(d, 1H); 5.20-5.37(m, 2H); 5.8-5.93(m, 1H); 6.86(d, 1H); 7.18(d, 1H); 7.24-7.28(m, 1H).

MS (+ve) FAB : 457 (MH^+).

[실시예 15]

(1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸-2-(4-티오크로마논-7-일티오메틸)카르바페넴-3-카르복실산 나트륨 염을 실시예 1의 방법과 유사한 방법을 사용하여 알릴 보호된 화합물로부터 제조하였다(수율 49%).

^{1}H-NMR : (DMSO-d_6 - AcOD) δ : 1.08(d, 3H); 1.12(d, 3H); 2.84-2.87(m, 2H); 3.16-3.19(m, 2H); 3.28-3.31(m, 2H); 3.75(d, 1H); 3.9-3.94(m, 1H); (m, 1H); 3.97(dd, 1H); 4.92(d, 1H); 7.13(dd, 1H), 7.25(d, 1H); 7.83(d, 1H).

MS (+ve) FAB : 442 (MNa^+).

알릴(1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸-2-(4-티오크로마논-7-일티오메틸)카르바페넴-3-카르복실레이트를 실시예 3에 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다.

^{1}H-NMR : ($CDCl_3$) δ : 1.17(d, 3H); 1.32(d, 3H); 2.92-2.96(m, 2H); 3.20-3.26(m, 3H); 3.36-3.40(m, 1H); 3.45(d, 1H); 4.09-4.14(m, 1H); 4.20-4.24(m, 1H); 4.69-4.87(m, 2H); 5.0(d, 1H); 5.28-5.30(m, 1H); 5.43-5.48(m, 1H); 5.93-6.01(m, 1H); 7.03(dd, 1H); 7.15(d, 1H); 7.96(d, 1H).

[실시예 16]

(1S, 5R, 6S, 8R)-2-((2-벤조일메틸)-1-인다논-4-일옥시메틸)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산 나트륨 염

표제의 화합물을 실시예 1에 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하여 알릴 (1S, 5R, 6S, 8R)-2-(2-벤조일 메틸)-1-인다논-4-일옥시메틸)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실레이트로부터 제조하였다(수율 48%).

^{1}H-NMR : (DMSO-d_6 - AcOD) δ : 1.1(m, 6H); 2.7(dd, 1H); 3.05(m, 1H); 3.25(m, 2H); 3.3(m, 1H); 3.5-3.7(m, 2H); 3.95(m, 1H); 4.1(m, 1H); 4.9(d, 1H); 5.5(d, 1H); 7.25(m, 2H); 7.4(t, 1H); 7.55(t, 2H); 7.65(t, 1H); 8.0(d, 2H).

출발 물질은 다음과 같이 제조하였다:

주위 온도 및 아르곤 대기하에서, THF중의 4-히드록시-1-인다논 용액(1g; 6.7mmol)에 분말화된 1, 3, 5-트리옥산(1.2g; 13.4mmol)과 N-메틸-N-페닐암모늄 트리플루오로아세테이트(2.9g; 13.4mmol)를 첨가하였다. 이 현탁액을 4시간 동안 환류시켰다. 에테르를 상기 혼합물에 첨가하고, 생성된 침전물을 여과 제거하였다. 유기상을 물로 수세하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과 및 증발시켰다. 얻어진 잔류물을 석유에테르/에틸 아세테이트(8/2)로 용출시키는 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 베이지색의 고형물로서 4-히드록시-1-인다논(0.76g; 70%)을 얻었다.

^{1}H-NMR : (DMSO-d_6) δ : 2.5(s, 2H); 3.6(s, 1H); 5.75(s, 1H); 6.15(s, 1H); 7.1(d, 1H); 7.2(d, 1H); 7.3(t, 1H).

주위 온도 및 아르곤 하에서, 에탄올중의 상기 화합물(0.2g; 1.24mmol)의 용액에 촉매로서 벤즈알데히드(0.15ml; 1.49mmol), 트리에틸아민(52μl; 0.37mmol), 및 3, 4-디메틸-5, -(2-히드록시에틸)티아졸륨 요오다이드(35mg; 0.12mmol)를 첨가했다. 혼합물을 환류하에 15시간 가열하였다. 이 용액을 증발시키고, 잔류물에 CH_2Cl_2를 첨가하고, 1N HCl로 수세한 다음, $NaHCO_3$ 포화 용액으로, 마직막으로 NaCl 포화 용액으로

수세하였다. 유기상을 $MgSO_4$로 건조, 여과 및 증발시켰다. 잔류물을 석유/에테르 에틸 아세테이트(9/1)로 용출시키는 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 백색 고형물로서 2-벤조일메틸-4-히드록시-1-인다논(0.26g; 78%)을 얻었다.

^{1}H-NMR : (DMSO-d_6) δ : 2.65(dd, 1H); 3.05(m, 1H); 3.25(dd, 1H); 3.45(dd, 1H); 3.65(dd, 1H); 7.05(d, 1H); 7.1(d, 1H); 7.25(t, 1H); 7.55(t, 2H); 7.65(t, 1H); 7.95(d, 2H); 9.9(s, 1H).

알릴(1S, 5R, 6S, 8R)-2-((2-벤조일메틸)-1-인다논-4-일옥시메틸)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실레이트를 실시예 5에 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하되, 6-히드록시크로몬 대신 2-벤조일메틸-4-히드록시-1-인다논을 사용하여 (1S, 5R, 6S, 8R)-2-(2-벤조일메틸)-1-인다논-4-일옥시메틸)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실레이트를 제조하였다(수율 57%).

^{1}H-NMR : ($CDCl_3$) δ : 1.25(d, 3H); 1.35(d, 3H); 2.7(dd, 1H); 3.2-3.3(m, 3H); 3.5(m, 2H); 4.25(m, 2H); 4.7-4.9(m, 3H); 5.3(dd, 1H); 5.45(dd, 1H); 5.55(dd, 1H); 5.95(m, 1H); 7.05-7.6(m, 6H); 8.0(d, 2H).

[실시예 17]

(1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-2-(1-인다논-6-일티오메틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산 나트륨염

표제 화합물을 실시예1에 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하여 알릴 (1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-2-(1-인다논-6-일티오메틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실레이트로부터 제조하였다(수율 42%).

^{1}H-NMR : (DMSO-d_6 + AcOD) δ : 1.05(d, 3H); 1.15(d, 3H); 2.65(t, 2H); 3.05(t, 2H); 3.15(dd, 1H); 3.25(m, 1H); 3.65(d, 1H); 3.9(m, 1H); 3.95(dd, 1H); 4.75(d, 1H); 7.45-7.5(m, 3H).

출발 물질은 다음과 같이 제조하였다:

CH_2Cl_2 중의 6-히드록시-1-인다논(2g; 13.5mmol)과 피리딘(1.6ml; 20.2mmol)의 용액에 트리플산 무수물(2.7ml; 16.1mmol)을 60℃의 아르곤 대기하에서 적가하였다. 15분후, 이 용액을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 추가의 CH_2Cl_2를 첨가하고, 이 용액을 $NaHCO_3$ 포화 수용액, NaCl 포화 수용액 순으로 수세하였다. 유기상을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과 및 증발시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(8/2)로 용출시키는 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 백색의 고형물로서 6-트리플루오르메탄설포닐-1-인다논(3.3g; 89%)을 얻었다.

^{1}H-NMR : ($CDCl_3$) δ : 2.8(t, 2H); 3.2(t, 2H); 7.5(dd, 1H); 7.6(d, 1H); 7.65(d, 1H).

벤젠중의 상기 화합물(1.5g; 5.35mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0.35g; 0.32mmol)의 용액에 THF중의 나트륨 트리이소프로필설피도실란(1.2g; 5.8mmol)용액을 첨가했다. 암갈색으로 바뀐 이 용액을 90℃에서 4시간 동안 가열하였다. 얻어진 잔류물을 에테르로 용해시키고, 물, NaCl 포화 수용액 순으로 수세하였다. 유기상을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과 및 증발시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(9/2)로 용출시키는 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 6-(트리(이소프로필)실릴티오)-1-인다논(1.1g; 64%)을 얻었다.

^{1}H-NMR : ($CDCl_3$) δ : 1.1(d, 18H); 1.25(m, 1H); 2.7(t, 2H); 3.1(t, 2H); 7.3-7.85(m, 3H).

최소량의 THF에 용해된 상기 화합물(0.5g; 1.56mmol)의 용액에 THF 용액중의 테트라부틸암모늄 플루오르화물(1.1M; 1.4ml; 1.56mmol)을 0℃의 아르곤 하에서 첨가했다. 이 용액을 에틸 아세테이트 중에 혼합하고 물로 수세하였다. 수성상을 2N HCl로 0℃에서 pH4.5로 산성화시켰다. 생성된 침전물을 물로 수세하고 여과하여 백색 고형물로서 1-인다논-6-티올(95mg; 40%)을 얻었다.

^{1}H-NMR : ($CDCl_3$) δ : 2.7(t, 2H); 3.1(t, 2H); 3.55(s, 1H); 7.35(d, 1H); 7.45(dd, 1H); 7.65(d, 1H).

알릴(1S, 5R, 6S, 8R)-2-(1-인다논-6-일티오메틸)-1-메틸-6-(1-(t-부틸디메틸실릴옥시)에틸)카르바페넴-3-카르복실레이트를 실시예 3에 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하되, (3S, 4R, 1′ R, 1″ R)-1-(알릴옥시카르보닐 (트리페닐 포스포라닐리딘)메틸)-3-(1′ -히드록시에틸)-4-(1″ 히드록시메틸카르보닐에틸)아제티딘-2-온 대신 (3S, 4R, 1′ R, 1″ R)-1-(알릴옥시카르보닐 (트리페닐 포스포라닐리딘)-메틸)-4-(1″-(히드록시메틸카르보닐)에틸)-3-(1′-(t-부틸-디메틸실릴옥시)에틸)아제티딘-2-온을 사용하고, 1-인다논-5-티올 대신 1-인다논-6-티올 + 트리부틸 포스핀/물 및 DMF를 사용하여 제조하였다(수율 : 75%).

^{1}H-NMR : ($CDCl_3$) δ : 0(s, 6H); 0.85(s, 9H); 1.1(d, 3H); 1.25(d, 3H); 2.7(t, 2H); 3.1(t, 2H); 3.2(dd, 1H); 3.35(m, 1H); 3.4(d, 1H); 4.05(dd, 1H); 4.15(m, 1H); 4.55-4.75(m, 2H); 4.85(d, 1H); 5.25(d, 1H); 5.4(d, 1H); 5.9(m, 1H); 7.35(d, 1H); 7.55(dd, 1H); 7.75(s, 1H).

최소량의 THF에 용해된 상기 화합물(312mg; 0.57mmol)의 용액에 아세트산(0.19ml; 3.46mmol)과 THF용액에 용해된 테트라부틸암모늄 플루오르화물(1.1M; 1.6ml; 1.73mmol)을 0℃에서 첨가했다. 이 혼합물을 4℃에서 2일간 교반하였다. 포스테이트 완충제의 첨가후, 이 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 에틸 아세테이트/석유 에테르(50/50)로 용출하는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 알릴 (1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-2-(1-인다논-6-일티오메틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실레이트(수율: 63%)를 얻었다.

^{1}H-NMR : ($CDCl_3$) δ : 1.15(d, 3H); 1.3(d, 3H); 2.7(t, 2H); 3.1(m, 2H); 3.25(dd, 1H); 3.35(d + m,

2H); 4.1-4.25(m, 2H); 4.65(m, 2H); 4.9(d, 1H); 5.25(dd, 1H); 5.4(dd, 1H); 5.9(m, 1H); 7.35(d, 1H); 7.55(dd, 1H); 7.8(d, 1H).

[실시예 18]

(1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸-2-(2-(2-티에닐메틸렌)-1-인다논-4-일옥시메틸)카르바페넴-3-카르복실산 나트륨 염

표제 화합물을 실시예 1에 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하여 알릴 (1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸-2-(2-(2-티에닐메틸렌)-1-인다논-4-일옥시메틸)카르바페넴-3-카르복실레이트로부터 제조하였다(수율: 52%).

^{1}H-NMR : (DMSO-d_6 + AcOD) δ : 1.0(d, 3H); 1.05(d, 3H); 3.1(dd, 1H); 3.15(m, 1H); 3.7(s, 2H); 3.85(m, 1H); 3.95(dd, 1H); 4.85(d, 1H); 5.5(d, 1H); 7.15-7.4(m, 4H); 7.6(d, 1H); 7.7(s, 1H); 7.85(d, 1H).

출발 물질은 다음과 같이 제조하였다:

4-메톡시-1-인다논(0.1g; 0.62mmol)에 티오펜-2-카르복스알데히드(87.5μl; 0.93mmol), 피페리딘(18.5μl; 0.18mmol) 및 아세트산(10.7μl; 0.18mmol)을 첨가했다. 이 혼합물을 130℃에서 90분간 가열시킨 후 CH_2Cl_2에 용해시키고, 물로 수세한 다음, 석유 에테르/에틸 아세테이트(95/5)로 용출시키는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 4-메톡시-2-(2-티에닐메틸렌)-1-인다논(140mg; 90%)을 얻었다.

^{1}H-NMR : ($CDCl_3$) δ : 3.85(s, 2H); 3.95(s, 3H); 7.05(d, 1H); 7.15(t, 1H); 7.4(t, 1H); 7.45(d, 1H); 7.6(d, 1H); 7.7(d, 1H); 7.85(s, 1H).

$CHSCl_2$(10ml)중의 상기 화합물(410mg; 1.61mmol)의 용액에 삼브롬화 붕소(0.7ml; 8mmol)를 -65℃에서 첨가했다. 30분후, 이 용액을 0℃에서 1시간 교반하고, 추출한 다음 석유 에테르/에틸 아세테이트(60/40)로 용출하는 플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 4-히드록시-2-(2-티에닐메틸렌)-1-인다논(260mg; 67%)을 얻었다.

^{1}H-NMR : (DMSO-d_6) δ : 3.8(s, 2H); 7.0-7.4(m, 4H); 7.7-8.0(m, 3H).

알릴(1S, 5R, 6S, 8R)-1-메틸-6-(1-(t-부틸디메틸실릴옥시)에틸)-2-(2-티에닐메틸렌)-1-인다논-4-일옥시메틸)카르바페넴-3-카르복실레이트를 실시예 5에 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하되, 6-히드록시크로몬 대신 4-히드록시-2-(2-티에틸메틸렌)-1-인다논을 사용하여 제조하였다(수율: 62%).

^{1}H-NMR : ($CDCl_3$) δ : 1.35(d, 3H); 1.4(d, 3H); 1.7(d, 1H); 3.35(dd, 1H); 3.5(m, 1H); 3.85(s, 2H); 4.25(m, 2H); 4.65-4.9(m, 2H); 4.95(d, 1H); 5.3(d, 1H); 5.45(d, 1H); 5.6(d, 1H); 5.95(m, 1H); 7.05(d, 1H); 7.15(t, 1H); 7.35(t, 1H); 7.45(d, 1H); 7.55(d, 1H); 7.6(d, 1H); 7.9(s, 1H).

상기 화합물을 사용하여 알릴 (1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸-2-(2-(2-티에닐메틸렌)-1-인다논-4-일옥시메틸)카르바페넴-3-카르복실레이트를 실시예 5에 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다(수율: 69%)

^{1}H-NMR : ($CDCl_3$) δ : 0(s, 6H); 0.8(s, 9H); 1.15(d, 3H); 1.25(d, 3H); 3.2(dd, 1H); 3.35(m, 1H); 4.15(m, 2H); 4.6-4.8(m, 2H); 4.8(d, 1H); 5.15(dd, 1H); 5.35(dd, 1H); 5.45(d, 1H); 5.85(m, 1H); 7.0(d, 1H); 7.1(t, 1H); 7.3(t, 1H); 7.35(d, 1H); 7.4(d, 1H); 7.45(d, 1H); 7.8(s, 1H).

[실시예 19]

(1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸-2-(2-(2-티에닐메틸렌)-1-테트랄론-5-일옥시메틸)카르바페넴-3-카르복실산 나트륨 염

표제 화합물을 실시예 1에 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하여 알릴(1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸-2-(2-(2-티에닐메틸렌)-1-테트랄론-5-일옥시메틸)카르바페넴-3-카르복실레이트로부터 제조하였다(수율: 36.5%).

^{1}H-NMR : (DMSO-d_3 + AcOD) δ : 1.15(m, 6H); 3.0(t, 2H); 3.15(t, 2H); 3.25(m, 1H); 3.35(m, 1H); 3.95(m, 1H); 4.15(dd, 1H); 4.85(d, 1H); 5.45(d, 1H); 7.25(t, 2H); 7.35(t, 1H); 7.55-7.65(m 2H); 7.9(d, 1H); 7.92(s, 1H).

출발 물질은 다음과 같이 제조하였다:

5-메톡시-1-테트랄론(1g; 5.67mmol), 티오펜-2-카르복스알데히드(800μl; 8.51mmol), 피페리딘(168μl; 1.7mmol) 및 아세트산(97μl; 1.7mmol)의 혼합물을 130℃에서 2시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 CH_2Cl_2에 용해시키고, 물, NaCl 포화수용액으로 수세한 다음, 유기상을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과 및 증발시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(95/5)로 용출시키는 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 5-메톡시-2-(2-티에닐메틸렌)-1-테트랄론(1.2g; 80%)을 얻었다.

^{1}H-NMR : ($CDCl_3$) δ : 3.0(t, 2H); 3.2(t, 2H); 3.9(s, 3H); 7.8(m, 7H).

CH_2Cl_2 중의 상기 화합물(1g; 3.7mmol)의 용액에 삼브롬화 붕소(1.7ml; 18.5mmol)를 -65℃의 아르곤하에서 적가했다. 30분후, 0℃에서 반응이 완결되었다. 0℃에서 물을 첨가하고, 수성상을 $NaHCO_3$ 포화 수용액을

사용하여 중화시켰다. 생성물을 CH_2Cl_2를 사용하여 추출한 다음 유기상을 NaCl의 포화용액으로 수세하고 $MgSO_4$로 건조, 여과 및 증발시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(85/15)로 용출하는 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 5-히드록시-2-(2-티에닐메틸렌)-1-테트랄론(0.4g; 42%)을 얻었다.

^{1}H-NMR : ($DMSO-d_6$) δ : 2.9(t, 2H); 3.1(t, 2H); 7.05(d, 1H); 7.15-7.25(m, 2H); 7.45(d, 1H); 7.6(d, 1H); 7.85(d, 2H); 9.85(s, 1H).

알릴(1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸-2-(2-(2-티에닐메틸렌)-1-테트랄론-5-일옥시메틸)카르바페넴-3-카르복실레이트를 실시예 1에 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하되, 5-히드록시-1-테트랄론 대신 5-히드록시-2-(2-티에닐메틸렌)-1-테트랄론을 사용하여 제조하였다(수율: 30%).

^{1}H-NMR : ($CDCl_3$) δ : 1.25(m, 6H); 3.05(t, 2H); 3.2(t, 2H); 3.3(m, 1H); 3.5(m, 1H); 4.25(m, 2H); 4.7-4.9(m, 3H); 5.3(d, 1H); 5.4-5.55(m, 2H); 5.95(m, 1H); 7.05(d, 1H); 7.15(t, 1H); 7.2-7.35(m, 1H); 7.4(d, 1H); 7.5(d, 1H); 7.75(d, 1H); 8.0(s, 1H).

[실시예 20]

(1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸-2-(2-(2-옥소-부틸)-1-인다논-4-일옥시메틸)카르바페넴-3-카르복실산 나트륨 염

표제 화합물을 실시예 1에 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하여 알릴(1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸-2-(2-(2-옥소-부틸)-1-인다논-4-일옥시메틸)카르바페넴-3-카르복실레이트로부터 제조하였다(수율: 32%).

^{1}H-NMR : ($DMSO-d_6$ + AcOD) δ : 0.95(t, 3H); 1.15(d, 6H); 2.5(q, 2H); 2.8-3.3(m, 5H); 3.95(m, 1H); 4.1(m, 1H); 4.9(dd, 1H); 5.55(d, 1H); 7.25(m, 2H); 7.4(m, 1H)

출발 물질은 다음과 같이 제조하였다:

6-히드록시-2-메틸렌-1-인다논은 4-히드록시-1-인다논 대신 6-히드록시-1-인다논을 사용한 점을 제외하고는 실시예 16에 기재된 방법과 유사한 방법을 이용하여 제조하였다. 에탄올에 현탁된 상기 화합물(0.3g; 1.87mmol)에 프로피온알데히드(0.27ml; 3.75mmol), 트리에틸아민(80μl; 0.56mmol) 및 3, 4-디메틸-5-(2-히드록시에틸) 티아졸륨 요오드화물(50.6mg; 0.18mmol)을 주위 온도의 아르곤 대기하에서 첨가했다. 이 혼합물을 80℃에서 17시간 동안 가열하였다. 이 용액을 CH_2Cl_2에 용해시키고, 물, NaCl 포화 용액으로 수세한 다음, 유기상을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과 및 증발시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(7/3)로 용출시키는 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 2-(2-옥소부틸)-4-히드록시-1-인다논(0.28g; 70%)을 얻었다.

^{1}H-NMR : ($DMSO-d_6$) δ : 0.9(t, 3H); 2.45-3.0(m, 6H); 3.15(m, 1H); 7.05(d, 1H); 7.1(m, 1H); 7.25(d, 1H); 9.8(s, 1H).

알릴(1S, 5R, 6S, 8R)-1-메틸-2-(2-(2-옥소-부틸)-1-인다논-4-일옥시메틸)-6-(1-(t-부틸디메틸실릴옥시)에틸)카르바페넴-3-카르복실레이트를 6-히드록시 크로몬 대신 상기 화합물을 사용한 것을 제외하고는 실시예 5에 기재된 방법과 유사한 방법을 이용하여 제조하였다(수율: 50%).

^{1}H-NMR : ($CDCl_3$) δ : 0(s, 6H); 0.9(s, 9H); 1.1(m, 3H); 1.25(m, 6H); 2.5(m, 2H); 2.6(dd, 1H); 2.7(m, 2H); 3.0(m, 1H); 3.15(dd, 1H); 3.3(m, 1H); 3.45(m, 1H); 4.25(m, 2H); 4.7-4.9(m, 3H); 5.3(d, 1H); 5.45(d, 1H); 5.55(d, 1H); 5.95(m, 1H); 7.05-7.4(m, 3H).

상기 화합물을 사용하여 알릴(1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)1-메틸-2-(2-(2-옥소-부틸)-1-인다논-4-일옥시메틸)카르바페넴-3-카르복실레이트를 실시예 5에 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다(수율: 67%).

^{1}H-NMR : ($DMSO-d_6$) δ : 1.1(t, 3H); 1.25(d, 3H); 1.35(d, 3H); 2.5(q, 2H); 2.6(dd, 1H); 2.7(s, 2H); 3.05(m, 1H); 3.15(dd, 1H); 3.35(m, 1H); 3.45(m, 1H); 4.3(c, 2H); 4.7-4.9(m, 3H); 5.3(d, 1H); 5.45(d, 1H); 5.55(d, 1H); 6.0(m, 1H); 7.0-7.4(m, 3H).

[실시예 21]

(1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸-2-(2-(4-피리딜메틸렌)-1-테트랄론-5-일옥시메틸)카르바페넴-3-카르복실산 나트륨 염

표제의 화합물을 실시예 1에 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하여 알릴(1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸-2-(2-(4-피리딜메틸렌)-1-테트랄론-5-일옥시메틸)카르바페넴-3-카르복실레이트로부터 제조하였다(수율: 52%).

^{1}H-NMR : ($DMSO-d_6$ + AcOD) δ : 1.15(m, 6H); 2.95(t, 2H); 3.1(t, 2H); 3.15-3.25(m, 2H); 3.95(m, 1H); 4.05(dd, 1H); 4.8(d, 1H); 5.5(d, 1H); 7.3(d, 1H); 7.35(t, 1H); 7.5(d, 2H); 7.6(m, 2H); 8.7(s, 2H).

출발 물질은 다음과 같이 제조하였다:

5-메톡시-1-테트랄론(0.1g; 0.56mmol), 피리딘-4-카르복스알데히드(91μl; 0.85mmol), 피페리딘(16.8μl;

0.17mmol) 및 아세트산(9.7μl; 0.17mmol)의 혼합물을 130℃에서 1시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 CH_2Cl_2에 용해시키고, 물, NaCl 포화수용액으로 수세한 다음, 유기상을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과 및 증발시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2/CH_3CN(7/3)으로 용출시키는 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 5-메톡시-2-(4-피리딜메틸렌)-1-테트랄론(74mg; 52%)을 얻었다.

^{1}H-NMR : ($CDCl_3$) δ : 2.95(t, 2H); 3.05(t, 2H); 3.9(s, 3H); 7.05(d, 1H); 7.25-7.4(m, 2H); 7.7(d, 1H); 7.75(d, 1H); 8.65(d, 2H).

CH_2Cl_2 중의 상기 화합물(560mg; 2.13mmol)의 용액에 삼브롬화 붕소(1.05ml; 11.15mmol)을 -65℃의 아르곤하에서 적가했다. 30분후, 이 혼합물을 0℃로 만들고 주위 온도로 되돌아올 때까지 방치하였다. 2시간 30분후, 이 혼합물을 메탄올에 혼합시키고, 건조상태로 농축시킨 다음, CH_2Cl_2에 용해시키고 물로 수세하였다. 수성상을 $NaHCO_3$의 희석용액을 사용하여 pH7로 중화시키고, 이 화합물을 CH_2Cl_2로 추출하였다. 유기상을 $MgSO_4$상에서 건조시키고, 여과 및 증발시켜 5-히드록시-2-(4-피리딜메틸렌)-1-테트랄론(200mg; 40%)을 얻었다.

^{1}H-NMR : (DMSO-d_6) δ : 2.8(t, 2H); 3.05(t, 2H); 7.1(d, 1H); 7.25(t, 1H); 7.45(m, 2H); 7.55(s, 1H); 8.65(d, 2H); 9.9(s, 1H).

알릴(1S, 5R, 6S, 8R)-1-메틸-2-(2-(4-피리딜메틸렌)-1-테트랄론-5-일옥시메틸)-6-(1-(t-부틸디메틸실릴옥시)에틸)카르바페넴-3-카르복실레이트를 6-히드록시크로몬 대신 5-히드록시-2-(4-피리딜메틸렌)-1-테트랄론을 사용한 것을 제외하고는 실시예 5에 기재된 방법과 유사한 방법을 이용하여 제조하였다(수율: 65%).

^{1}H-NMR : ($CDCl_3$) δ : 0(s, 6H); 1.0(s, 9H); 1.35(d, 3H); 1.4(d, 3H); 3.05(t, 2H); 3.15(t, 2H); 3.35(m, 1H); 3.5(m, 1H); 4.35(m, 2H); 4.8-4.95(m, 3H); 5.35(d, 1H); 5.5-5.65(m, 2H); 6.05(m, 1H); 7.2(d, 1H); 7.35-7.45(m, 3H); 7.8(s, 1H); 7.9(d, 1H); 8.75(d, 2H).

상기 화합물을 사용하여 알릴(1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸-2-(2-(4-피리딜메틸렌)-1-테트랄론-5-일옥시메틸)카르바페넴-3-카르복실레이트를 실시예 5에 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다(수율: 71%).

^{1}H-NMR : ($CDCl_3$) δ : 1.25(m, 6H); 1.65(s, 1H); 2.95(t, 2H); 3.05(m, 2H); 3.3(m, 1H); 3.45(m, 1H); 4.25(m, 2H); 4.7-4.9(m, 3H); 5.3(d, 1H); 5.45(d, 1H); 5.5(d, 1H); 5.95(m, 1H); 7.05(d, 1H); 7.25-7.35(m, 3H); 7.7(s, 1H); 7.8(d, 1H); 8.7(d, 2H).

[실시예 22]

(1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸-2-(2-(3-피리딜)-1-테트랄론-6-일옥시메틸)카르바페넴-3-카르복실산 나트륨 염

표제의 화합물을 실시예 1에 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하여 알릴(1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸-2-(2-(3-피리딜)-1-테트랄론-6-일옥시메틸)카르바페넴-3-카르복실레이트로부터 제조하였다(수율: 42%).

^{1}H-NMR : (DMSO-d_6) δ : 1.14(d, 6H); 2.21-2.31(m, 1H); 2.4-2.48(m, 1H); 2.95-3.02(m, 1H); 3.11-3.2(m, 1H); 3.25-3.32(m, 2H); 3.91-4.02(c, 2H); 4.12(dd, 1H); 4.87(d, 1H); 5.62(d, 1H); 6.9-7.0(m, 2H); 7.32-7.41(m, 1H); 7.6-7.67(m, 1H); 7.91(d, 1H); 8.4-8.51(m, 2H).

출발 물질은 다음과 같이 제조하였다:

CH_2Cl_2 (10ml)중의 6-메톡시-2-(3-피리딜)-1-테트랄론(288mg; 1.1mmol)현탁액에 삼브롬화 붕소(215μl; 2.2mmol)를 0℃, 아르곤하에서 첨가했다. 10분간 방치한후, 물, 에틸 아세테이트 및 2N NaHCO3 순으로 첨가하여 혼합물을 pH9.5로 만들었다. 이어서, 이 혼합물을 2N HCl를 사용하여 pH 7-8로 산성화시킨 후, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기상을 물과 NaCl 포화 수용액으로 수세하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과 및 증발시켰다. 잔류물을 석유 에테르/에틸 아세테이트(1/9)로 용출시키는 실리카 컬럼을 사용하는 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체상의 6-히드록시-2-(3-피디딜)-1-테트랄론(208mg; 79%)을 얻었다.

^{1}H-NMR : ($CDCl_3$) δ : 2.15-2.27(m, 1H); 2.3-2.41(m, 1H); 2.85-2.93(m, 1H); 3.02-3.14(m, 1H); 3.87-3.95(dd, 1H); 6.7(d, 1H); 6.75(dd, 1H); 7.32-7.35(m, 1H); 7.58-7.61(m, 1H); 7.78(d, 1H); 8.42(d, 1H); 8.45(dd, 1H); 10.42(s, 1H).

상기 화합물을 사용하여 알릴(1S, 5R, 6S, 8R)-1-메틸-2-(2-(3-피리딜)-1-테트랄론-6-일옥시메틸)-6-(1-(t-부틸디메틸실릴옥시)에틸)카르바페넴-3-카르복실레이트를 6-히드록시크로몬 대신 사용한 것을 제외하고는 실시예 5에 기재된 방법과 유사한 방법을 이용하여 제조하였다.

^{1}H-NMR : ($CDCl_3$) δ : 0.08(s, 6H); 0.88(s, 9H); 1.22-1.26(m, 6H); 2.38-2.42(m, 2H); 2.99-3.03(m, 1H); 3.10-3.15(m, 1H); 3.26(dd, 1H); 3.4-3.43(m, 1H); 3.73-3.79(m, 1H); 4.2-4.24(m, 1H); 4.7-4.83(m, 3H); 5.25-5.3(m, 1H); 5.41-5.5(m, 1H); 5.51-5.58(m, 1H); 5.9-6.0(m, 1H); 6.8(d, 1H); 6.89(dd, 1H); 7.4-7.7(m, 2H); 8.04(d, 1H); 8.46(d, 1H); 8.5(dd, 1H).

상기 화합물을 사용하여 알릴(1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸-2-(2-(3-피디딜)-1-테트랄론-

6-일옥시메틸)카르바페넴-3-카르복실레이트를 실시예 5에 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다.(수율: 54%)

^{1}H-NMR : ($CDCl_3$) δ : 1.22-1.29(m, 3H); 1.34(d, 3H); 2.36(m, 2H); 2.98-3.03(m, 1H); 3.07-3.18(m, 1H); 3.3(dd, 1H); 3.4-3.5(m, 1H); 3.74-3.81(m, 1H); 4.21-4.3(m, 2H); 4.7-4.89(m, 3H); 5.3(dd, 1H); 5.47(dd, 1H); 5.55(d, 1H); 5.91-6.05(m, 1H); 6.75(d, 1H); 6.88(dd, 1H); 7.26-7.3(m, 1H); 7.61-7.7(m, 1H); 8.05(d, 1H); 8.5(d, 1H); 8.51-8.55(m, 1H).

[실시예 23]

(1S, 5R, 6S, 8R)-2-(2-(디메틸아미노)코로몬-6-일옥시메틸)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산 나트륨 염

표제의 화합물을 실시예 1에 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하여 알릴(1S, 5R, 6S, 8R)-2-(2-(디메틸아미노)크로몬-6-일옥시메틸)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실레이트로부터 제조하였다(수율: 54.3%).

^{1}H-NMR : ($DMSOd_6$ + AcOD) δ : 1.05-1.2(m, 6H); 3.08(s, 6H); 3.17-3.3(m, 2H); 3.9-4.0(m, 1H); 4.08(dd, 1H); 4.82(d, 1H); 5.32(s, 1H); 5.48(d, 1H); 7.25(dd, 1H); 7.38(d, 1H); 7.46(d, 1H).

출발 물질은 다음과 같이 제조하였다:

에테르(120ml) 중의 2-히드록시-5-메톡시페닐 메틸 케톤(10g, 60mmol) 용액에 삼플루오르화 붕소 에테레이트(7.4ml; 60mmol)를 적가하였다.주위 온도에서 1시간 후, 침전물을 여과하고, 에테르로 수세하고, 감압하에서 건조시켜 (2-아세틸-4-메톡시페놀라토)디플루오로 보론(1+) 플루오르화물(10g; 71.4%)을 얻었다.

^{1}H-NMR : ($CDCl_3$) δ : 2.85(s, 3H); 3.85(s, 3H); 6.96(d, 1H); 7.1(d, 1H); 7.48(dd, 1H).

디클로로에탄(100ml) 중의 상기 화합물(5g; 21.5mmol)과 N, N-디메틸디클로메틸렌이미늄 클로라이드(3.5g; 21.5mmol)의 현탁액을 80℃에서 3시간 동안 가열하였다. 주위 온도에서 냉각시킨 후, 고형물을 여과하고, 냉 디클로로에탄과 냉 에테르로 수세한 다음, 감압하에서 건조시켰다. 고형물을 CH_3CN(75ml)과 물(7.8ml)에 용해시키고, 혼합물을 50℃에서 30분간 가열하였다. 증발후, $NaHCO_3$ 용액을 상기 생성물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 NaCl 포화수용액으로 수세하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 증발시켜 베이지색 고체의 2-(디메틸아미노)-6-메톡시코로몬을 얻었다(2.7g; 57.4%).

^{1}H-NMR : ($CDCl_3$) δ : 3.1(s, 6H); 3.89(s, 3H); 5.42(s, 1H); 7.11(dd, 1H); 7.23(d, 1H); 7.6(d, 1H).

CH_2Cl_2(70ml)중의 상기 화합물(1.5g; 6.8mmol)의 용액에 삼브롬화붕소(3.2ml; 34mmol)를 -70℃에서 서서히 첨가하였다. 이 혼합물을 -70℃에서 40분간, 0℃에서 30분간 방치한 후, 최종적으로 주위 온도에서 1시간 30분간 방치하였다. 이 잔류물을 증발시킨 후, 얼음에 붓고, 이 혼합물을 NaOH 희석액을 사용하여 pH 9.2로 만든 다음, 얻어진 침전물을 여과 제거하고, 물로 수세한 후, 감압하에서 건조시켜 2-(디메틸아미노)-6-히드록시크로몬(1.2g; 85%)을 얻었다.

^{1}H-NMR : ($DMSO-d_6$) δ : 3.05(s, 6H); 5.24(s, 1H); 7.03(dd, 1H); 7.22(d, 1H); 7.33(d, 1H); 9.7(s, 1H).

6-히드록시코로몬 대신 상기 화합물을 사용하여 알릴(1S, 5R, 6S, 8R)-2-(2-(디메틸아미노)크로몬-6-일옥시메틸)-1-메틸-6-(1-(t-부틸디메틸실릴옥시)에틸)카르바페넴-3-카르복실레이트를 실시예 5에 기재된 방법과 유사한 방법을 이용하여 제조하였다.(수율: 65%)

^{1}H-NMR : ($CDCl_3$) δ : 0.1(s, 6H); 0.9(s, 9H); 1.23(d, 3H); 1.28(d, 3H); 3.12(s, 6H); 3.28(dd, 1H); 3.4-3.5(m, 1H); 4.17-4.27(m, 2H); 4.7-4.86(m, 3H); 5.23-5.5(3H); 5.42(s, 1H); 5.9-6.02(m, 1H); 7.15(dd, 1H); 7.41-7.56(m, 2H).

상기 화합물을 사용하여 알릴(1S, 5R, 6S, 8R)-2-(2-디메틸아미노)크로몬)-6-일옥시메틸)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실레이트를 실시예 5에 기재된 방법과 유사한 방법을 이용하여 제조하였다.

^{1}H-NMR : ($CDCl_3$) δ : 1.25(d, 3H); 1.35(d, 3H); 3.12(s, 6H); 3.31(dd, 1H); 3.42-3.52(m, 1H); 4.2-4.28(m, 2H); 4.68-4.88(m, 3H); 5.25-5.51(m, 3H); 5.42(s, 1H); 5.91-6.05(m, 1H); 7.12(dd, 1H); 7.4-7.58(m, 2H).

[실시예 24]

(1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸-2-(2-(모르폴리노)크로몬-6-일옥시메틸)카르바페넴-3-카르복실산 나트륨 염

표제의 화합물을 실시예 1에 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하여 알릴(1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸-2-(2-(모르폴리노)크로몬-6-일옥시메틸)카르바페넴-3-카르복실레이트로부터 제조하였다(수율: 37.2%).

^{1}H-NMR : ($DMSO-d_6$ + AcOD) δ : 1.07-1.20(m, 6H); 3.2-3.3(m, 2H); 3.43-3.57(m, 4H); 3.65-3.8(m, 4H); 3.91-4.0(m, 1H); 4.1(dd, 1H); 4.83(d, 1H); 5.45(d, 1H); 5.53(s, 2H); 7.28(dd, 1H); 7.4(d,

1H); 7.48(d, 1H).

출발 물질을 다음과 같이 제조하였다:

CH_2Cl_2(100ml) 중의 (2-아세틸-4-메톡시페놀라토)디플루오로보론(1+) 플루오르화물(5g; 21.5mmol)과 4-(디클로로메틸렌)모르폴리늄 염화물(4.4g; 21.5mmol)의 현탁액을 80℃에서 3시간 동안 가열하였다. 주위 온도에서 냉각시킨 후, 고형물을 여과 제거하고, 냉 CH_2Cl_2과 냉 에테르로 수세한 다음, 감압하에서 건조시켰다. 고형물을 CH_3CN(75ml)과 물(8ml)에 용해시키고, 혼합물을 50℃에서 30분간 가열하였다. 증발후, $NaHCO_3$ 용액을 상기 생성물에 붓고 CH_2Cl_2로 추출하였다. 유기상을 NaCl 포화 수용액으로 수세하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 증발시켜 고체상의 6-메톡시-2-(모르폴리니)크로몬을 얻었다(2.5g; 45%).

^{1}H-NMR : ($CDCl_3$) δ : 3.5(t, 4H); 3.83(t, 4H); 3.88(s, 3H); 5.5(s, 1H); 7.13(dd, 1H); 7.23(d, 1H); 7.57(d, 1H).

CH_2Cl_2(70ml)중의 상기 화합물(1.5g; 5.7mmol)의 용액에 삼브롬화 붕소(2.7ml; 28.5mmol)를 -70℃에서 서서히 첨가했다. 이 혼합물을 -70℃에서 30분간, 0℃에서 40분간 방치한 후, 최종적으로 주위 온도에서 2시간 방치하였다. 증발시킨 후, 잔류물을 얼음에 붓고, 이 혼합물을 $NaHCO_3$ 희석액을 사용하여 pH 7.8로 만든 다음, pH 7.0으로 중화시키고, 생성된 침전물을 여과하고, 물로 수세한 후, 진공하에서 건조시켜 6-히드록시-2-(모르폴리노)크로몬(1g; 71.5%)을 얻었다.

^{1}H-NMR : ($DMSO-d_6$) δ : 3.43-3.52(m, 4H); 3.67-3.75(m, 4H); 5.45(s, 1H); 7.05(dd, 1H); 7.22(d, 1H); 7.35(d, 1H); 9.73(s, 1H).

6-히드록시코로몬 대신 상기 화합물을 사용하여 알릴(1S, 5R, 6S, 8R)-1-메틸-2-(2-(모르폴리노)크로몬-6-일옥시메틸)-6-(1-t부틸디메틸실릴옥시)에틸)카르바페넴-3-카르복실레이트를 실시예 5에 기재된 방법과 유사한 방법을 이용하여 제조하였다.

^{1}H-NMR : ($CDCl_3$) δ : 0.1(s, 6H); 0.92(s, 9H); 1.2-1.3(m, 6H); 3.38(dd, 1H); 3.4-3.56(m, 1H); 3.52(t, 4H); 3.85(t, 4H); 4.2-4.3(m, 2H); 4.7-4.88(m, 3H); 5.25-5.5(m, 4H); 5.92-6.05(m, 1H); 7.17(dd, 1H); 7.3(d, 1H); 7.7(d, 1H).

상기 화합물을 사용하여 알릴(1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸-2-(2-모르폴리노)크로몬-6-일옥시메틸)카르바페넴-3-카르복실레이트를 실시예 5에 기재된 방법과 유사한 방법을 이용하여 제조하였다.

^{1}H-NMR : ($CDCl_3$) δ : 1.25(d, 3H); 1.35(d, 3H); 3.31(dd, 1H); 3.42-3.55(m, 5H); 3.8-3.87(m, 4H); 4.2-4.27(m, 2H); 4.7-4.9(m, 3H); 5.25-5.52(m, 4H); 5.92-6.05(m, 1H); 7.15(dd, 1H); 7.35(d, 1H); 7.65(d, 1H).

[실시예 25]

(1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸-2-(3-(페닐아미노메틸)크로몬-6-일티오메틸)카르바페넴-3-카르복실산 나트륨 염

표제의 화합물을 실시예 1에 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하여 알릴(1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸-2-(3-(페닐아미노메틸)크로몬-6-일티오메틸)카르바페넴-3-카르복실레이트로부터 제조하였다(수율: 17%).

^{1}H-NMR : ($DMSO-d_6$ + AcOD) δ : 1.03-1.17(m, 6H); 3.2(dd, 1H); 3.25-3.35(m, 1H); 3.72(d, 1H); 3.89-3.99(m, 1H); 4.04(dd, 1H); 4.10(s, 2H); 4.76(d, 1H); 6.58(t, 1H); 6.64(d, 2H); 7.07(t, 2H); 7.6(d, 1H); 7.76(dd, 1H); 8.02(d, 1H); 8.25(s, 1H).

출발 물질을 다음과 같이 제조하였다:

톨루엔(10ml)중의 6-브로모-3-포르밀크로몬(150mg; 0.59mmol)의 현탁액을 용질이 완전히 용해될 때까지 50-55℃로 가열하였다. 아날린(55μl; 0.59mmol)을 첨가하고 온도를 15분 동안 유지시켰다. 냉각 직후, 황색 침전물이 형성되고, 이를 여과 제거한 후, 감압하에서 건조시켜 6-브로모-3-(페닐아미노메틸)크로몬(190mg; 98%)을 얻었다.

상기 화합물(1.9g; 5.8mmol)을 CH_3CN(50ml) 및 메탄올(60ml)과 혼합하고, 이들이 완전 용해될 때까지 40℃에서 가열하였다. 이 혼합물을 25-30℃로 냉각하고,아세트산(1.65ml; 29mmol), 나트륨 시아노보로하이드리드(436mg; 7mmol) 순으로 첨가했다. 이 혼합물을 주위 온도에서 15분간 교반하고, 12NHCl(0.966ml; 11.6mmol)을 첨가하고, 이를 주위 온도에서 15분간 추가로 교반한 후 증발시켰다. 잔류물을 물에 용해시키고, $NaHCO_3$의 희석 수용액으로 중화시킨 후 에틸 아세테이트로 추출하였다. 수세후, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 증발시킨 다음, 이 생성물을 에틸 아세테이트/석유 에테르(25/75)로 용출시키는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 황색 결정상의 6-브로모-3-(페닐아미노메틸)크로몬(920mg; 50%)을 얻었다.

^{1}H-NMR : ($CDCl_3$) δ : 4.23-4.34(m, 3H); 6.65(d, 2H); 6.75(t, 1H); 7.18(t, 2H); 7.34(d, 1H); 7.74(dd, 1H); 7.9(s, 1H); 8.35(d, 1H).

벤젠(20ml) 중의 상기 화합물(500mg; 1.5mmol) 용액에 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(50mg; 0.04mmol)을 아르곤하에서 첨가했다. 이 혼합물을 85-90℃에서 10분간 가열하고, 50℃로 냉각시킨 후 무수 THF(3.5ml)중의 나트륨 트리이소프로필설피도실란(321mg; 1.5mmol) 용액을 첨가했다. 이 혼합물을 90분간 환류시키고, 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 물, NaCl 포화 수용액 순으로 수세

하고, $MgSO_4$ 상에서 건조 및 증발시키고, 에틸 아세테이트/석유 에테르(25/75)로 용출시키는 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 황색 결정상의 3-(페닐아미노메틸)-6-(트리이소프로필실릴티오)크로몬(593mg; 90%)을 얻었다.

^{1}H-NMR : ($CDCl_3$) δ : 1.05-1.15(m, 18H); 1.2-1.32(m, 3H); 4.28(s, 2H); 4.34(br, 1H); 6.65(d, 2H); 6.73(t, 1H); 7.17(t, 2H); 7.28(d, 1H); 7.72(dd, 1H); 7.86(s, 1H); 8.32(d, 1H).

THF(15ml)중의 상기 화합물(270ml; 0.6mmol) 용액에 THF 중의 테트라부틸암모늄 플루오르화물 용액(1.1M, 0.56ml; 0.6mmol)을 0℃의 아르곤하에서 첨가했다. 주위 온도에서 1시간 후 물을 첨가했다. 이 혼합물을 1NHCl을 사용하여 pH 4.8로 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 NaCl 포화수용액으로 수세하고, $MgSO_4$ 상에서 건조 및 증발시켜 다음 단계에 즉시 사용하는 검상의 3-(페닐아미노메틸)크로몬-6-일티오(170mg; 100% 미정제)를 얻었다.

^{1}H-NMR : ($CDCl_3$) δ : 3.63(s, 1H); 4.25-4.33(m, 1H); 4.28(s, 2H); 6.65(d, 2H); 6.73(t, 1H); 7.1-7.2(m, 2H); 7.32(d, 1H); 7.53(dd, 1H); 7.9(s, 1H); 8.13(d, 1H).

1-인다논-6-티올 대신 상기 화합물을 사용하여 알릴(1S, 5R, 6S, 8R)-1-메틸-2-(3-페닐아미노메틸)크로몬-6-일티오메틸)-6-(1-(t부틸디메틸실릴옥시)에틸)카르바페넴-3-카르복실레이트를 실시예 17에 기재된 방법과 유사한 방법을 이용하여 제조하였다.(수율: 33%)

^{1}H-NMR : ($CDCl_3$) δ : 0.07(s, 6H); 0.88(s, 9H); 1.15(d, 3H); 1.25(d, 2H); 3.2(dd, 1H); 3.3-3.4(m, 1H); 3.47(m, 1H); 4.08(dd, 1H); 4.14-4.22(m, 1H); 4.26-436(m, 3H); 4.58-4.74(m, 2H); 4.9(d, 1H); 5.18-5.42(m, 2H); 5.82-5.93(m, 1H); 6.65(d, 2H); 6.73(t, 1H); 7.18(t, 2H); 7.33(d, 1H); 7.63(dd, 1H); 7.88(s, 1H); 8.18(d, 1H).

상기 화합물을 사용하여 알릴(1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸-2-(3-(페닐아미노메틸)크로몬-6-일티오메틸)카르바페넴-3-카르복실레이트를 실시예 17에 기재된 방법과 유사한 방법을 이용하여 제조하였고, 추가의 정제 공정없이 후속 단계에 사용하였다.

[실시예 26]

(1S, 5R, 6S, 8R)-2-(2-(아세트아미도)-1-테트랄론-7-일옥시메틸)-6-(1-히드록시에틸-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산 나트륨 염

표제의 화합물을 실시예 1에 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하여 알릴(1S, 5R, 6S, 8R)-2-(2-아세트아미도)-1-테트랄론-7-일옥시메틸)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실레이트로부터 제조하였다(수율: 17%).

^{1}H-NMR : (DMSO-d_6 + AcOD) δ : 1.09-1.2(m, 6H); 1.94(s, 3H); 1.95-2.25(m, 2H); 2.88-2.97(m, 1H); 3.04-3.16(m, 1H); 3.18-3.28(m, 2H); 3.92-4.0(m, 1H); 4.03-4.11(m, 1H); 4.55-4.65(m, 1H); 4.8(d, 1H); 5.4-5.48(m, 1H); 7.21(dd, 1H); 7.31(d, 1H); 7.38(d, 1H); 8.2(d, 1H).

출발 물질은 다음과 같이 제조하였다:

피리딘(28ml)중의 7-메톡시-1-테트랄론(10g; 56.8mmol)과 히드록시아민 히드로클로라이드(9g; 130.6mmol)의 용액을 12시간 동안 환류시켰다. 이 혼합물을 물에 붓고 CH_2Cl_2로 추출하였다. 유기상을 1N HCl과 0.5N $NaHCO_3$로 수세하고, $MgSO_4$ 상에서 건조 및 증발시켜 갈색 고체상의 7-메톡시-1, 2, 3, 4-테트라히드로나프탈렌-1-온 옥심(10g; 92.5%)을 얻었다.

^{1}H-NMR : ($CDCl_3$) δ : 1.18-1.92(m, 2H); 2.7(t, 2H); 2.8(t, 2H); 3.83(s, 3H); 6.87(dd, 1H); 7.08(d, 1H); 7.45(d, 1H); 7.72(s, 1H).

피리딘(20ml)중의 상기 화합물(11g; 57.6mmol) 용액에 피리딘(20ml)중의 p-톨루엔설포닐 클로라이드(11g; 57.7mmol)용액을 0℃에서 적가하였다. 이 혼합물을 주위 온도에서 15시간동안 방치한 후 물을 붓고 CH_2Cl_2로 추출하였다. 유기상을 2N HCl과 0.5N $NaHCO_3$로 수세하고, $MgSO_4$ 상에서 건조 및 증발시켜 갈색 고체상의 7-메톡시-1-토실옥시이미노-1, 2, 3, 4- 테트라히드로 나트탈렌(16g; 100%)을 얻었다.

^{1}H-NMR : ($CDCl_3$) δ : 1.75-1.87(m, 2H); 2.67(t, 2H); 2.8(t, 2H); 3.83(s, 3H); 6.91(dd, 1H), 7.07(d, 1H); 7.3-7.38(m, 3H); 7.95(d, 2H).

톨루엔(300ml)중의 상기 화합물(18.6g; 65.4mmol)의 현탁액에 메탄올(40ml)중의 나트륨 메톡사이드(3.64g; 67.5mmol) 용액을 0℃의 질소대기하에서 첨가하였다. 주위 온도에서 24시간 후, 침전물을 여과 제거하고 용액을 5N HCl(400ml)에 부었다. 수성상을 따라내고 증발시켜 갈색 검을 얻었다. 이것을 따뜻한 에탄올(100ml)에 용해시키고, 에테르(150ml)를 첨가하여 침전물로서 2-아미노-7-메톡시-1-테트랄론 히드로클로라이드(2.65g; 18%)를 얻었다. 이를 여과 제거하고 건조시켰다.

^{1}H-NMR : (D_2O) δ : 2.2-2.35(m, 1H); 2.52-2.64(m, 1H); 3.08-3.28(m, 2H); 3.9(s, 3H); 4.43(dd, 1H); 7.3(dd, 1H); 7.53(d, 1H).

CH_2Cl_2(100ml)중의 상기 화합물(1.5g; 6.6mmol)의 현탁액에 아세틸 클로라이드(0.5ml; 6.6mmol)와 트리에틸아민(4.6ml; 36mmol)을 첨가했다. 주위 온도에서 20시간 후, 이 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 물에 혼합하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 상을 1N HCl, 물 및 NaCl 포화 수용액을 사용하여 수세하였다. 이어서 건조 및 증발시켜 갈색 고체로서 2-아세트아미도-7-메톡시-1-테트랄론(1g; 66.6%)을 얻었

다.

^{1}H-NMR : (DMSO-d_6) δ : 1.92(s, 3H); 1.96-2.03(m, 1H); 2.14-2.25(m, 1H); 2.88-2.97(m, 1H); 3.03-3.17(m, 1H), 3.8(s, 3H), 4.53-4.63(m, 1H); 7.18(dd, 1H); 7.3(d, 1H); 7.35(d, 1H); 8.2(d, 1H).

CH_2Cl_2(70ml)중의 상기 화합물(1g; 4.3mmol)의 용액에 삼브롬화붕소(2.8ml; 30.1mmol)을 -70℃에서 서서히 첨가했다. 이 혼합물을 -70℃에서 20분간, 0℃에서 40분간 방치한 후, 최종적으로 주위온도에서 3시간 방치하고, 이 혼합물을 증발시켰다. 잔류물의 pH 가 7.8이 될 때까지 $NaHCO_3$ 포화 수용액을 부었다. 1시간 후, pH는 7.0으로 중화되었고, 침전물을 여과하고, 물로 수세한 후 건조시켜 2-아세트아미도-7-히드록시-1-테트랄론(260mg; 27.6%)을 얻었다.

^{1}H-NMR : (DMSO-d_6) δ : 1.96-2.03(m, 1H); 1.91(s, 3H); 2.12-2.21(m, 1H); 2.81-2.91(m, 1H); 2.98-3.11(m, 1H); 4.5-4.6(m, 1H); 7.0(dd, 1H); 7.18(d, 1H); 7.25(d, 1H); 8.15(d, 1H); 9.63(s, 1H).

5-히드록시-1-테트랄론 대신 상기 화합물을 사용하여 알릴(1S, 5R, 6S, 8R)-2-(2-아세트아미도-7-일옥시메틸)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실레이트를 실시예1에 기재된 방법과 유사한 방법을 이용하여 제조하였다(수율: 83%)

^{1}H-NMR : ($CDCl_3$) δ : 1.23(d, 3H); 1.35(d, 3H); 1.8-1.83(m, 1H); 2.02-2.09(m, 1H); 2.11(s, 3H); 2.9-3.02(m, 1H); 3.12-3.27(m, 1H); 3.3(dd, 1H); 3.4-3.5(m, 1H); 4.18-4.3(m, 2H); 4.55-4.92(m, 4H); 5.25-5.55(m, 3H); 5.95-6.06(m, 1H); 6.62(b, 1H); 7.05-7.13(m, 2H); 7.2(d, 1H).

[실시예 27]

(1S, 5R, 6S, 8R)-2-(3-(디메틸아미노메틸)크로몬-6-일옥시메틸)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산 나트륨 염

표제의 화합물을 실시예 1에 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하여 알릴(1S, 5R, 6S, 8R)-2-(3-(디메틸아미노메틸)크로몬-6-일옥시메틸-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실레이트로부터 제조하였다(수율: 25%).

^{1}H-NMR : (DMSO-d_6 + AcOD) δ : 1.12-1.14(m, 6H); 2.7(s, 6H); 3.23-3.31(m, 2H); 3.90-4.03(m, 3H); 4.1(dd, 1H); 4.95(d, 1H); 5.5(d, 1H); 7.48-7.57(m, 2H); 7.72(d, 1H); 8.55(s, 1H).

출발 물질은 다음과 같이 제조하였다:

6-히드록시크로몬(4.5g; 27.7mmol), CH_2Cl_2(150ml), 물(150ml), 디메틸설페이트(4ml; 41.5mmol), 벤질트리부틸 암모늄 브롬화물(2g; 5.5mmol) 및 $NaHCO_3$ (1.67g; 41.5mmol)을 주위 온도에서 24시간 동안 교반하였다. 유기상을 따라내고, 수산화 암모늄 희석용액 및 1N HCl로 수세하고, $MgSO_4$ 상에서 건조 및 증발시켰다. 이를 에틸 아세테이트/석유 에테르(50/50)로 용출시키는 크로마토그래피로 정제하여 갈색 고체상의 6-메톡시코로몬(4g; 83%)을 얻었다.

^{1}H-NMR : ($CDCl_3$) δ : 3.9(s, 3H); 6.33(d, 1H); 7.28(dd, 1H); 7.4(d, 1H); 7.58(d, 1H); 7.85(d, 1H).

상기 화합물(1.75g; 9.9mmol), 에탄올(10ml), 파라포름알데히드(600mg), 3A 활성체 및 디메틸아민 히드로클로라이드(892mg; 10.9mmol)혼합물을 15시간 동안 환류시켰다. 과량의 파라포름알데히드(300mg)와 디메틸아민 히드로클로라이드(225g; 2.7mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 환류하에 4시간 동안 추가로 가열하였다. 침전물을 여과하고 에탄올로 세척했다. 여과액을 증발시키고, 물을 다시 가하고, 2N NaOH로 사용하여 pH9로 만든 다음 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 건조 및 증발시킨 다음 메탄올/CH_2Cl_2(20/80)로 용출시키는 실리카겔 상에서 정제하여 오일상의 3-디메틸아미노메틸-6-메톡시크로몬(763g; 33%)을 얻었다.

^{1}H-NMR : ($CDCl_3$) δ : 2.3(s, 6H); 3.4(s, 2H); 3.9(s, 3H); 7.2(dd, 1H); 7.4(d, 1H); 7.6(d, 1H); 7.95(s, 1H).

CH_2Cl_2(8ml)중의 상기 화합물(750mg; 3.42mmol)의 용액에 삼브롬화붕소(1.6ml; 171.mmol)을 -70℃에서 첨가했다. 이 혼합물을 -70℃에서 30분간, 0℃에서 2시간 방치한 후, 최종적으로 주위온도에서 밤새 방치하였다. 이 혼합물을 감압하에서 농축시킨 후, 잔류물을 물에 용해시키고, 2N NaOH를 사용하여 pH9.5로 만든 다음, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 물/CH_3CN(0-50% 구배)으로 용출시키는 크로마토그래피(HP20SS)로 정제하였다. 분획을 농축시킨 후, 갈색 고체로 3-디메틸아미노메틸-6-히드록시크로몬(475mg; 63.5%)을 회수하였다.

^{1}H-NMR : (DMSO-d_3) δ : 2.17(s, 6H); 3.75(s, 2H); 7.23(dd, 1H); 7.33(d, 1H); 7.5(d, 1H); 8.2(s, 1H).

상기 화합물을 사용하여 알릴(1S, 5R, 6S, 8R)-2-(3-(디메틸아미노메틸)크로몬-6-일옥시메틸)-1-메틸-6-(1-(t-부틸디메틸실릴옥시)에틸)카르바페넴-3-카르복실레이트를 실시예 17에 기재된 방법과 유사한 방법을 이용하여 제조하였다.(수율: 23%)

^{1}H-NMR : ($CDCl_3$) δ : 0.098(s, 6H); 0.9(s, 9H); 1.18-1.3(m, 6H); 2.28-2.4(m, 2H); 3.05-3.15(m, 1H); 3.28(dd, 1H); 4.16-4.28(m, 2H); 4.68-4.87(m, 3H); 5.23-5.54(m, 3H); 5.9-6.05(m, 1H); 7.23-8.03(m,

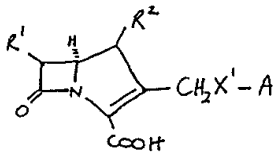
4H).

상기 화합물을 사용하여 알릴(1S, 5R, 6S, 8R)-2-(2-(3-디메틸아미노메틸)크로몬-6-일옥시메틸)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실레이트를 실시예 17에 기재된 방법과 유사한 방법을 이용하여 제조하였다.

(57) 청구의 범위

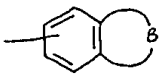
청구항 1

하기 화학식(Ⅰ)의 화합물 및 이의 약학적 허용 염 또는 생체내 가수분해성 에스테르 :



(I)

상기 식에서, R^1은 1-히드록시에틸이고; R^2는 수소 또는 C_{1-4}알킬이며; X^1은 산소 또는 황이고; 및 A는 하기 화학식의 기로서, 두 개의 고리중 어느 하나가 치환될 수도 있는 것이고;



이때, B는 화학식 $-CH_2-C(=O)-(CH_2)_n-$, $-C(=O)-(CH_2)_{n1}-$, $-C(=O)-CH=CH-X^2-$, $-C(=O)CH_2CH_2X^2-$, $-(CH_2)_nC(=O)NH-$ 또는 $-CH=CHC(=O)NH-$이며, n은 1 또는 2이며, n^1은 2 또는 3이며, X^2는 NH, O 또는 S이고; 상기 A는 고리상의 탄소 원자가 치환될 수도 있는 것이며, 그 치환체는 하기 a) 및 b)에 제시된 치환체 중에서 선택되는 것이다: a) C_{1-4} 알카노일; 히드록시 C_{1-2} 알킬; 시아노; 카르바모일; C_{1-4} 알킬카르바모일; 디-C_{1-4} 알킬카르바모일; C_{1-4} 알킬 $S(O)_p$-(이때, p는 1 또는 2임); 아미노설포닐; C_{1-4} 알킬아미노설포닐; 디-C_{1-4} 알킬아미노설포닐; 아미노 C_{1-2} 알킬; C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-2} 알킬; 디-C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-2} 알킬; 히드록시이미노메틸; C_{1-4} 알콕시이미노메틸; C_{1-4} 알칸설폰아미도; (N-C_{1-4} 알킬)-C_{1-4} 알칸설폰아미도; 트리-C_{1-4} 알킬암모늄, N-C_{1-4} 알킬이미다졸륨. N-이미다졸 또는 N-피리디늄(고리 탄소가 아미노로 치환될 수도 있음)중 어느 하나로 치환된 C_{1-2} 알킬(고리상의 질소를 통해 피리디늄, 이미다졸륨 또는 이마다졸고리가 연결됨); C_{1-4} 알킬아미노; 디-C_{1-4} 알킬아미노; C_{1-4} 알카노일아미노; 티에닐 C_{1-2} 알킬렌; b) C_{1-4} 알킬티오; C_{1-4} 알킬; 아미노; 벤조일; 벤조일 C_{1-2} 알킬; 2-옥소 C_{3-4} 알킬; 페닐아미노 C_{1-2} 알킬; 모르폴리노; 피리딜 C_{1-2} 알킬렌; 할로; 니트로; 히드록시; C_{1-4} 알콕시; C_{1-4} 알콕시카르보닐; 카르복시; 설폰산; 및 트리플루오로메틸.

청구항 2

제1항에 있어서, R^1이 1-히드록시에틸인 화학식(Ⅰ)의 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R^2가 수소 또는 메틸인 화학식(Ⅰ)의 화합물.

청구항 4

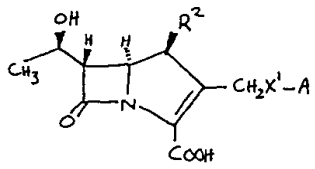
제1항 또는 제2항에 있어서, R^2가 메틸인 화학식(Ⅰ)의 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, B가 화학식 $-C(=O)CH_2CH_2-$, $-C(=O)CH_2CH_2CH_2-$, $-C(=O)CH=CH-O-$, $-C(=O)CH_2CH_2O-$, $-NHC(=O)CH_2-$, $-NHC(=O)CH_2CH_2-$ 또는 $-C(=O)CH_2CH_2S-$인 화합식(Ⅰ)의 화합물.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 화합물이 하기 화학식(Ⅱ)로 표시되는 것인 화합물:



(II)

상기 식에서, R^2, X^1 및 A는 제1항에서 정의한 바와 같다.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 고리상의 탄소 원자가 치환될 수도 있는 것이며, 그 치환체는 하기 a) 및 b)에 제시된 치환체 중에서 선택되는 것이다: a) C_{1-4} 알카노일; 히드록시 C_{1-2} 알킬; 시아노; 카르바모일; C_{1-4} 알킬카르바모일; 디-C_{1-4} 알킬카르바모일; C_{1-4} 알킬 $S(O)_p$-(이때, p는 1 또는 2임); 아미노설포닐; C_{1-4} 알킬아미노설포닐; 디-C_{1-4} 알킬아미노설포닐; 아미노 C_{1-2} 알킬; C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-2} 알킬; 디-C_{1-4} 알킬아미노 C_{1-2} 알킬; 히드록시이미노메틸; C_{1-4} 알콕시이미노메틸; C_{1-4} 알칸설폰아미도; (N-C_{1-4} 알킬)-C_{1-4} 알칸설폰아미도; 트리-C_{1-4} 알킬암모늄, N-C_{1-4} 알킬이미다졸륨. N-이미다졸 또는 N-피리디늄(고리 탄소가 아미노로 치환될 수도 있음)중 어느 하나로 치환된 C_{1-2} 알킬(고리상의 질소를 통해 피리디늄, 이미다졸륨 또는 이마다졸고리가 연결됨); C_{1-4} 알킬아미노; 디-C_{1-4} 알킬아미노; C_{1-4} 알카노일아미노; 티에닐 C_{1-2} 알킬렌; b) C_{1-4} 알킬티오; C_{1-4} 알킬; 아미노; 벤조일; 벤조일 C_{1-2} 알킬; 2-옥소 C_{3-4} 알킬; 페닐아미노 C_{1-2} 알킬; 모르폴리노; 피리딜 C_{1-2} 알킬렌; 할로; 니트로; 히드록시; C_{1-4} 알콕시; C_{1-4} 알콕시카르보닐; 카르복시; 설폰산; 및 트리플루오로메틸.

청구항 8

제1항에 있어서, A가 제1항의 a)중 하나의 치환체로(고리 탄소 원자상에) 치환되고, 제1항의 b)중 하나의 치환제로 추가로 치환될 수도 있는 것이 특징인 화학식(Ⅰ)의 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서, A가 제1항의 a) 및 b)의 치환체 0, 1 또는 2개로(고리 탄소 원자상에) 치환되는 것이 특징인 화학식(Ⅰ)의 화합물.

청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서, A가 히드록시메틸, 카르바모일, N-C_{1-4} 알킬이미다졸륨메틸, 티에닐메틸렌, 디메틸아미노메틸 또는 디메틸아미노로 (고리 탄소 원자상에) 치환될 수도 있는 것이 특징인 화학식(Ⅰ)의 화합물.

청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서, A가 고리 질소 원자에서 치환될 수도 있고, 치환체가 하기 a^1) 및 b^1)에 제시한 치환체 중에서 선택되는 것이 특징인 화학식(Ⅰ)의 화합물: a^1) 브로모 C_{1-4} 알킬; 히드록시 C_{1-4} 알킬; 시아노 C_{1-4} 알킬; 카르바모일 C_{1-4} 알킬; R^a-$(CH_2)_{n''}$ (여기서, R^a는 헤테로원자로서 1 또는 2 개의 고리 질소를 갖는 5-원 또는 6-원 헤테로아릴 고리이고, 이때 하나의 고리 질소는 4가일 수 있고, n″ 은 1 내지 4 임); $R^bS(CH_2)_{n''}$ -(이때, n″ 은 상기에서 정의한 바와 같고, R^b는 C_{1-4} 알킬 또는 헤테로원자로서 1 또는 2 개의 고리 질소를 갖는 5-원 또는 6-원 헤테로아릴 고리임); b^1) C_{1-4} 알킬; C_{1-4} 알케닐; C_{1-4} 알카노일; 벤조일; 및 피리도일;

이때, A의 고리 질소 원자상의 임의의 페닐 또는 헤테로아릴기는 치환될 수도 있다.

청구항 12

제11항에 있어서, A의 고리상 질소 원자가 비치환되거나 또는 제11항의 a^1)의 치환제로 치환되는 것이 특징인 화학식(Ⅰ)의 화합물.

청구항 13

제1항 또는 제2항에 있어서, A는 B가 치환된 것이 특징인 화학식(Ⅰ)의 화합물.

청구항 14

제1항에 있어서, (1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸-2-(1-테트랄론-5-일옥시메틸)카르바페넴-3-카르복실산, (1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸-2-(1-테트랄론-7-일옥시메틸)카르바페넴-3-카르복실산, (1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-2-(1-인다논-5-일티오메틸-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산, (1S, 5R, 6S, 8R)-2-(4-크로마논-7-일티오메틸)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산, (1S, 5R, 6S, 8R)-2-(크로몬-6-일옥시메틸)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산, (1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-2-(1-인다논-5-일옥시메틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산, (1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-2-(2-히드록시메틸-2-메틸-4-크로마논-6-일옥시메틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산, (1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸-2-(1-테트랄론-7-일티오메틸)카르바페넴-3-카르복실산, (1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸-2-(1-테트랄론-6-일티오메틸)카르바페넴-3-카르복실산, (1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸-2-(1-테트랄론-6-일옥시메틸)카르바페넴-3-카르복실산, (1S, 5R, 6S, 8R)-2-(4-크로마논-7-일옥시메틸)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산, (1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸-2-(1-메틸인돌린-2-온-5-일티오메틸)카르바페넴-3-카르복실산, (1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸-2-(2-옥소-1, 2, 3, 4-테트라 히드로퀴놀린-6-일티오메틸)카르바페넴-3-카르복실산, (1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸-2-(1-메틸-2-옥소-1, 2, 3, 4,-테트라히드로퀴놀린-6-일티오메틸)카르바페넴-3-카르복실산, (1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히

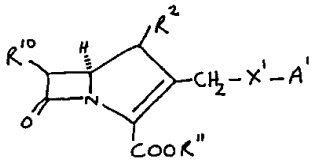
드록시에틸)-1-메틸-2-(4-티오크로마논-7-일티오메틸)카르바페넴-3-카르복실산, (1S, 5R, 6S, 8R)-2-((2-벤조일메틸)-1-인다논-4-일옥시메틸)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산, (1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-2-(1-인다논-6-일티오메틸)-1-메틸-카르바페넴-3-카르복실산, (1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸-2-((2-(2-티에닐메틸렌)-1-인다논-4-일옥시메틸)카르바페넴-3-카르복실산, (1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸-2-(-2-(2-티에닐메틸렌)-1-테트랄론-5-일옥시메틸)카르바페넴-3-카르복실산, (1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸-2(-2-(2-옥소-부틸)-1-인다논-4-일옥시메틸)카르바페넴-3-카르복실산, (1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸-2(-2-(4-피리딜메틸렌)-1-테트랄론-5-일옥시메틸)카르바페넴-3-카르복실산, (1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸-2(-2-(3-피리딜)-1-테트랄론-6-일옥시메틸)카르바페넴-3-카르복실산, (1S, 5R, 6S, 8R)-2-(2-(디메틸아미노)크로몬-6-일옥시메틸)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산, (1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸-2-(2-(모르폴리노)크로몬-6-일옥시메틸)카르바페넴-3-카르복실산, (1S, 5R, 6S, 8R)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸-2(3-(페닐아미노메틸)크로몬-6-일티오메틸)카르바페넴-3-카르복실산, (1S, 5R, 6S, 8R)-2-(2-(아세트아미도)-1-테트랄론-7-일옥시메틸)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산, (1S, 5R, 6S, 8R)-2-(3-(디메틸아미노메틸)크로몬-6-일옥시메틸)-6-(1-히드록시에틸)-1-메틸카르바페넴-3-카르복실산 화합물 또는 이의 약학적 허용염 또는 생체내 가수분해성 에스테르.

청구항 15

제1항 또는 제2항의 화합물 및 약학적 허용 담체를 포함하는 향균제용 약학 조성물.

청구항 16

하기 화학식(III)의 화합물을 탈보호시킨 다음, 필요에 따라, i) 약학적 허용염을 형성시키거나; ii) 생체내 가수분해성 에스테르를 형성시키는 단계를 포함하는 제1항의 화합물의 제조 방법:



(III)

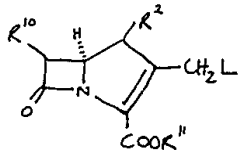
상기 식에서, R^2 및 X^1은 상기에서 정의한 바와 같고; R^{10}은 R^1 기(제1항에서 정의한 바와 같음), 보호된 1-히드록시 또는 보호된 히드록시메틸이며; $COOR^{11}$은 카르복시 또는 보호된 카르복시이고, A^1은 제1항의 치환체가 카르복시 보호기, 히드록시 보호기 또는 아미노 보호기에 의해 보호될 수 있는 A이고; 이때, 보호기는 하나 이상 존재한다.

청구항 17

제16항의 화학식(III)의 화합물.

청구항 18

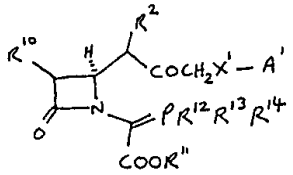
a) 하기 화학식(IV) 화합물과 하기 화학식(V) 화합물을 반응시키거나; 또는 b) 하기 화학식(VI) 화합물을 환화시킨 다음, 필요에 따라 (i) 카르복시 보호기, 히드록시 보호기 또는 아미노 보호기를 제거하거나; (ii) 약학적 허용염을 형성시키거나; (iii) 에스테르화시켜 생체내 가수분해성 에스테를 형성시키는 단계를 포함하는 제1항의 화합물 또는 제16항의 화학식(III)의 화합물을 제조하는 방법.



(IV)

HX^1-A^1

(V)



(VI)

상기 식에서, R^2, R^{10}, R^{11}, X^1 및 A^1은 제16항에서 정의한 바와 같고, L은 이탈기이며, R^{12}-R^{14}는 C_{1-6} 알콕시, 아릴옥시, 디-C_{1-6} 알킬아미노 및 디아릴아미노 중에서 각각 선택되거나, 또는 R^{12}-R^{14} 중 어느 두 개가 $_0$-페닐렌디옥시를 나타내거나; 또는 R^{12}-R^{14}중 하나가 C_{1-4} 알킬, 알릴, 벤질 또는 페닐이고, 나머지 두 개가 C_{1-4} 알킬, 트리플루오로메틸 또는 페닐 중에서 각각 선택되며, 상기 페닐기는 C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕

시로 치환될 수도 있고; 이때, 어떠한 작용기도 보호될 수 있다.

청구항 19

제18항의 화학식(VI)의 화합물.