(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[2]
C07D 501/18

(45) 공고일자 1980년01월28일
(11) 공고번호 특1980-0000042

(21) 출원번호	특1974-0001988	(65) 공개번호	
(22) 출원일자	1974년03월27일	(43) 공개일자	

(71) 출원인 후지사와 야꾸힝고오교 가부시끼가이샤 나까다 도요가즈
오오사까시 히가시꾸 도오슈우마찌 4-3

(72) 발명자 가미야 다까시
일본국 스이다시 후루에다이 1-11-6
다나까 구니히꼬
일본국 도요나까시 핫도리 고도부끼쪼 2-14-12
대라지 쓰도무
일본국 오요나까시 가미신 뎅 4-20-18
헴미 게이지
일본국 교오또후 쓰즈끼궁 야와다쪼 오오아자 야와다소우 고아자가나후리 180

(74) 대리인 박정환

심사관 : 진금섭 (책자공보 제460호)

(54) 7-치환아미노-3-아실아미노알킬치환복소환티오메틸-3-세펨-4-카르복실산 유도체의 제조방법

요약

내용 없음.

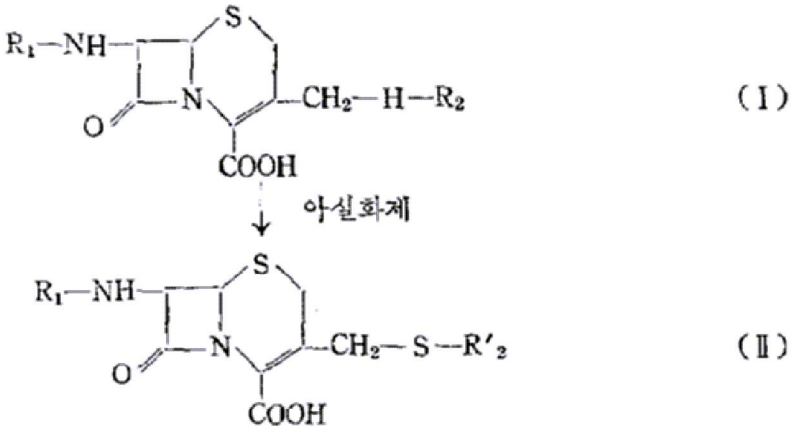
명세서

[발명의 명칭]

7-치환아미노-3-아실아미노알킬치환복소환티오메틸-3-세펨-4-카르복실산 유도체의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 신규의 화합물인 7-치환아미노-3-아실아미노알킬치환복소환티 오메틸-3-세펨-4-카르복실산유도체의 제조방법에 관한 것으로 다음의 일반식으로 표시되는 반응식의 표시와 같이 일반식(I)의 화합물에 아실화제를 반응시켜서 일반식(II)의 화합물을 제조함에 관한 것이다.



(I)

(II)

(위 일반식에서 R_1은 유기카르복실산에서 OH를 제거한 잔기 즉 아실기이고, R_2는 아미노알킬기를 치환분으로 갖는 복소환식기이며, R_2'은 아실아미노알킬기를 치환분으로 하는 복소환식기 또는 그 카르복실기에서의 유도체형 그룹을 의미함.)

이 발명의 방법은 일반식(I)의 화합물 또는 그의 카르복실기에 있어서의 유도체에 아실화제를 반응시킴으로서 수행되는 것이다.

본 발명의 화합물은 전술의 일반식(I)으로 표시되는 물질이며 더 상세히 말하면 유기카르복실산에서 OH를 제거한 잔기 즉 아실기를 R_1으로 하며, 아미노메틸, 아미노에틸, 아미노프로필, 아미노이소프로필, 아미노부틸, 아미노이소부틸 등의 아미노알킬기를 치환분으로 하는 복소환식기를 R_2로 하는 화합물을 의미한다. 그리고 R_1이라 표시된 것 즉 유기카르복실산에서 OH를 제거한 잔기라고 말한 것에서 그 모체인 유기카르복실산으로서는 예를 들면 직쇄상 또는 분지쇄상 또는 환상 등의 포화 또는 불포화의 탄소쇄중에 산소원자 또는 유황원자를 개재하거나 또는 이들 원자를 개재함이 없는 지방족 카르복실산 및 이들의 지방족 카르복실산으로서 산소원자 또는 유황원자를 경유 개재하거나 경유 개재함이 없이 방향족 탄화수소 잔기 또는 복소환식기와 결합한 방향지방족 카르복실산, 방향족옥시지방족 카르복실산, 방향족티오지방족 카르복실산, 복소환 치환 지방족 카르복실산, 복소환 옥시지방족 카르복실산, 복소환티오 지방족 카르복실산 및 방향족 카르복실산, 복소환 카르복실산 등의 유기카르복실산을 들 수 있다. 여기에서 말한 지방족 카르복실산으로서는 포름산, 아세트산, 프르피온산, 부티르산, 이소부티르산, 펜탄산, 이소펜탄산, 피발산, 헥산산, 시클로헥산산, 아크릴산, 크로톤산, 시클로펜탄 아세트산, 시클로 헥산 아세트산, 시클로 햅탄 아세트산, 시클로헥산 프로피온산, 시클로헥센 아세트산, 시클로 헥사디에닐 아세트산, 메톡시아세트산, 시클로 헥실 옥시 아세트산, 메틸 티오 아세트산 등 및 그 유사물이 예시되는 것이다. 또 상술한 유기카르복실산에서 방향족탄화수소 잔기(예 : 방향족기)로서는 페닐, 나프틸, 톨릴, 크실릴, 메시틸,큐멘일 등 및 그 유사그룹을 예시할 수 있다. 또 상술한 유기카르복실산의 복소환식기로는 푸란, 티오펜, 피롤, 피라졸, 이미다졸, 트리아졸, 티아졸, 이소티아졸, 옥사졸, 이소옥사졸, 티아디아졸, 옥사디아졸, 티아트리아졸, 옥사트리아졸, 테트라졸, 피리딘, 피 라딘, 피리미딘, 피리다진, 벤조티오펜, 벤조프란, 인돌, 인다졸, 벤즈이미다졸, 벤조티아졸, 벤조티아디아졸, 벤조옥사졸, 푸우린, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 프탈라진, 나프틸리딘, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 피콜리딘, 이미다졸리딘, 피페리딘, 피페라딘 등과 같이 환 중에 헤태로 원자를 1개 이상으로 함유하는 포화 또는 불포화의 단환식 내지 다환식의 복소환 화합물의 잔기를 예시할 수 있다. 그리고 이들 유기카르복실산을 구성하는 지방족기, 방향족탄화수소 잔기 및 복소환식기로는 할로겐, 히드록시기, 설포기, 메르캅토기, 카르복실기, 알킬기, 알콕시기, 알킬티오기, 니트로기, 아미노기, 알킬아미노기, 디알킬아미노기, 시아노기, 알카노일기, 아랄카오일기, 아로일기, 알카노일 옥시기, 아랄카노일 옥시기, 아로일 옥시기 등과 같이 반응에 관여하지 않는 치환분을 임의의 위치에 1개 이상 함유하는 것도 좋다. 이들 치환분 중 히드록시기, 설포기 및 카르복실기 등은 통상적으로 사용하는 적당한 보호기로서 그들 각기를 보호함이 좋으며, 메르캅토기 및 아미노기는 통상 사용되는 보호기로서 보호함이 바람직하다.

또, R_2의 아미노알킬기를 치환분으로 갖는 복소환식기에서의 복소환식기로는, 전술한 R_1의 유기카르복실산에서의 복소환식기를 들 수 있으나, 그 중에서도 이미다졸릴기, 티아졸릴기, 옥사졸릴기, 티아디아졸릴기 등의 기 예를 들면 1,2,4-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴 등의 티아디아졸릴기 등을 들 수 있고, 1,2,4-옥사디아졸릴기, 1,3,4-옥사디아졸릴기, 1,2,5-옥사디아졸릴기 등의 옥사디아졸릴기 및 4H-1,2,4-트리아졸릴기, 2H-1,2,3-트리아졸릴기 등의 트리아졸릴기, 1H-테트라아졸릴기, 2H-테트라아졸릴기 등의 테트라아졸릴기 등이 R_2의 복소환식기로서 바람직하다. 이들의 복소환식기에서 아미노알킬기의 치환위치는 국한하지 않는다.

이들 화합물(I)의 카르복실기에 있어서의 유도체로는 카르복실산의 에스테르, 아미드, 산 무수물, 염류 등을 들 수 있으나 통상은 트리메틸 실릴 에스테르, 2,2,2-트리클로로에틸에스테르 등의 에스테르, 나트륨염, 마그네슘염 등의 알카리 금속 또는 알카리 토류금속의 염, 암모늄염류, 트리알킬아민염, 디 시클로헥실아민염 등의 유기염기와의 염류등이 빈번히 사용된다.

이 발명의 방법에서 사용되는 아실화제로서는 전술한 유기카르복실산만이 아니고 그와 등류의 유기잔기를 갖는 설폰산, 탄산 에스테르 또는 카르바민산 또는 이들의 티오산 등 및 이들 산류의 반응성유도체를 들 수 있다. 반응성유도체로서는 산할로겐화물, 산무수물, 활성아미드, 활성에스테르, 이소시안화물, 티오 이소시안화물 등 및 그 유사물을 들 수 있으며 특히 빈번히 사용되는 것으로는 산 염화물, 산 아지드,디 알킬인산혼합의 무수물, 페닐인산 혼합무수물, 디페닐인산 혼합무수물, 디 벤질인산 혼합의 무수물, 할로겐화 인산 혼합무수물, 디 알킬아인산 혼합 무수물, 아황산 혼합무수물, 티오황산 혼합무수물, 황산혼합 무수물, 알킬탄산 혼합 무수물, 지방족 카르복실산(예를 들면 피마린산, 펜탄산, 이소펜탄산, 2-에틸 부티르산, 트리클로로 아세트산) 혼합 무수물, 방향족 카르복실산(예…벤조산) 혼합무수물, 대칭형산 무수물 등의 산 무수물, 아미다졸, 4-치환 이미다졸, 디 메틸 피라졸, 트리아졸, 테트라졸 과의 산아미드, 시아노 메틸 에스테르, 메톡시 메틸 에스테르, 비닐 에스테르, 프로파길 에스테르, P-니트로 페닐 에스테르, 2,4-디 니트로 페닐 에스테르, 트리클로로 페닐 에스테르, 펜타 클로로 페닐 에스테르, 메탄 설포닐 페닐 에스테르, 페닐 아조페닐 에스테르, 페닐 티오 에스테르, P-니트로 페닐 티오 에스테르, P-크레질 티오 에스테르, 카르복시 메틸 티오 에스테르, 피라닐 에스테르, 피리딜 에스테르, 피페리딜 에스테르, 8-퀴놀릴 티오 에스테르 등의 에스테르 이외에 N,N-디 메틸 히드록실아민, 1-히드록시-2(1H)-피리든, N-히드록시 숙신 아미드 또는 N-히드록시 프탈이미드 등과의 에스테르 등을 들 수 있으며 이들은 애실화제로서 사용하는 산의 종류에 따라 적당히 선택하는 것이다.

이 반응은 통상적으로 용매 중에서 진행시킨다. 용매로서는 벤젠, 에테르, 아세톤, 디 옥산, 아세토 니트릴, 클로로 포름, 염화 메틸렌, 테트라히드로 푸란, 아세트산 에틸, 디 메틸 프름아미드, 피리딘 또는 기타의 것으로서 반응에 관여함이 없는 종류의 일반적인 유기용매를 예시할 수 있으며 이들 중에서도 친수정의 용매는 물과 혼합하여 사용할 수도 있다. 반응 온도에 관하여는 특별한 한정을 두지 않으며 실온 또는 상온에서도 반응은 충분히 진행되나 가열에 의하여 반응은 촉진된다.

이 반응에 있어서 유리의 산 또는 그 염을 아실화제로 사용하는 경우에는 예를 들면 N,N'-디시클로헥실 카아보디이미드, N-시클로 헥실-N'-몰포리노 에틸 카아보디이미드, N-시클로 헥실-N'-(4-디에틸 아미노 시클로 헥실) 카아보 디 이미드, N,N'-디 에틸 카아보디이미드, N,N'-디 이소프로필 카아보 디 이미드-N-에틸-N'-(3-디 메틸 아미노 프로필) 카아보 디 이미드, N,N'-카아보닐디(2-메틸 이미다졸), 펜타 메틸렌 케텐-N-시클로 헥실이민, 디 페닐 케텐-N-시클로 헥실이민, 알콕시 아세틸렌, 1-알콕시 -1-클로로 에

틸렌, 아인산 트리알킬 에스테르, 폴리인산 에틸 에스테르, 폴리 인산이소 프로필 에스테르, 옥시염화인, 3염화인, 염화 티오닐, 옥살릴 클로리이드, 트리 페닐포스핀, 2-에틸-7-히드록시벤즈 이소옥사졸륨염, 2-에틸-5-(m-설포페닐) 이소옥사졸륨 히드로옥시이드 분자내염, (클로로 메틸렌) 디 메틸 암모늄 클로리이드 등과 같은 축합제의 존재하에 반응을 진행시킴이 유리 및 유용하다. 그리고 아실화제로 사용하는 산의 염으로서는 알카리 금속염, 알카리토류 금속염, 암모늄염 또는 트리 메틸아민, 디 시클로 헥실 아민 등의 유기염기와의 염을 들 수 있다.

또 이 반응은 탄산수소 알카리금속, 트리 알킬 아민, N,N-디알킬 벤질 아민, 피리딘 등의 염기의 존재하에서 수행할 수 있으며 이들 염기 및 전술한 축합제 중 액체형의 것은 용매를 겸하게하여 사용할 수있다.

상술한 바와 같이 하여 얻은 목적물인 7-치환아미노-3-아실아미노알킬치환복소환티오메틸-3-세펨-4-카르옥실산 유도체(Ⅱ)는 상법에 의하여 단리 또는 채취되며 또 소망하는 염으로 제조할 수도 있다.

본 발명의 방법에 의하여 얻는 목적물(Ⅱ)은 모두 신규 화합물이며 산 및 페니실리나아제이 대하여 안정한 항균성물질로서 유용하다.

다음에는 본 발명의 방법을 실시예에 의하여 설명한다.

[실시예 1]

7-메틸 티오 아세토 아미드-3-(5-아미노 메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일) 티오 메틸-3-세펨-4-카르복실산 2.0g을 트리에턴아민 0.9g 물 20㎖ 및 테트라히드로푸란 30㎖의 혼합액에 용해한다. 이것에 염화아세틸 0.53g을 함유하는 테트라히드로푸란 용액 10㎖를 온도 0-5℃에서 적가한다. 이를 같은 온도에서 1시간 동안 교반한 후에 반응액에서 테트라히드로푸란을 감압증류하여 제거한다. 잔류액을 아세트산에틸액 100㎖로 세정한 다음 아세트산에틸 200㎖를 적층시키고 10% 염산을 사용하여 pH1로 되게 조정한다. 적층된 아세트산에틸층을 분취하여 염화나트륨의 포화수용액으로 세정한 다음에 아세트산에틸을 감압증류로 제기한다. 잔사를 아세톤 및 에테르로 순차적으로 세정하면 m.p.145-150℃(분해)의 7-메틸티오 아세트 아미도-3-(5-아세트 아미도 메틸-1,3,4-티아 디아졸-2-일) 티오메틸-3-세펨-4-카르복실산 1.4g을 얻는다. 이 같이 하여 얻은 것의 적외선 흡수 스펙토르 및 핵자기 공명 흡수스펙토르는 다음과 같다.

적외선 흡수 스팩토르:

$\nu_{max}^{누졸}(cm^{-1})$: 3,250, 1,765, 1,705, 1,650이며

핵자기 공명 흡수 스펙토르(N.M.R.):

$\delta D_2O + NaHCO_3$(ppm) : 2.10(3H, s)

2.20(3H, s)

3.35(2H, s)

3.40(1H, d, J=18Hz)

3.80(1H, d, J=18Hz)

4.10(1H, d, J=13Hz)

4.55(1H, d, J=13Hz)

4.75(2H, s)

5.15(1H, d, J=5Hz)

5.70(1H, d, J=5Hz)

로 된다.

[실시예 2]

7-(2-티에닐) 아세트 아미도-3-(5-아미노 메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일) 티오에틸-3-세펨-4-카르복실산 2.46g을 염화메틸렌 100㎖에 현탁시키고 이에 비스(트리 메틸 실릴) 아세트 아미드 4.06g을 첨가하고 교반하여 용해한다. 이에 메탄설폰산클로 리이드 1.15g을 첨가하고 실온에서 3시간동안 교반한다. 반응액을 5% 염산에 0-5℃이서 첨가한다. 석출하는 백색 침전물을 여과수득하여 건조시킨 후에 50%의 함수 아세톤으로 재결정시키면 m.p.139-145℃(분해)의 7-(2-티에닐) 아세트 아미도-3-(5-메실 아미노메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일) 티오메틸-3-세펨-4-카르복실산 910mg을 얻는다.

적외선 흡수 스팩토르(I.R.) :

$\nu_{max}^{누졸}(cm^{-1})$: 3,310, 1,772, 1,720, 1,655

핵자기 공명 흡수 스펙트르(N.M.R.) :

$\delta DMSO-d_6$(ppm) : 3.00(3H, s)

3.70(2H, broad s)

3.75(2H, s)

4.20(1H, d, J =13Hz)

4.58(1H, d, J =13Hz)

4.57(2H, d, J =6Hz)

5.07(1H, d, J =5Hz)

5.68(1H, d, J =5Hz, 8Hz)

6.85—7.40(3H, m)

8.07(1H, t, J =6Hz)

9.12(1H, d, J =8Hz)

[실시예 3]

N-제3급 부톡시 카아보닐 글리신 0.9g을 크리에틸아민 0.52g을 함유하는 테트라히드로푸란용액 20㎖에 용해한다. 이에 피바린산 클로리이드 0.62g을 함유하는 테트라히드로푸란 6㎖를 0℃에서 교반하면서 적가한 후 0℃에서 1시간 동안 교반한다. 별도로 7-메틸티오 아세트아미드-3-(5-아미노메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일) 티오메틸-3-세펨-4-카르복실산 2.0g을 트리에틸아민 1.36g을 함유하는 수용액 40㎖에 용해한다. 이에 상술과 같이하여 조제한 혼합 산 무수물을 0℃에서 교반하면서 한번에 첨가한다. 이를 0℃에서 30분간 또 실온에서 30분간 교반하고 반응액을 감압하에서 농축하여 데트라히드로푸란을 제거한다. 잔류물을 아세트산에틸로 세정한 후 10% 염산으로 pH1로 되게 조정하여 아세트산에틸 100㎖로 추출한다. 아제트산에틸로 추출한 액체를 염화나트륨의 포화수용액으로 세정하고 황산마그네슘으로 건조한 후에 용매를 감압하에서 증류제거하고 잔사를 에테르로 제정하면 M.P : 90-95℃(분해)의 7-매틸티오아세트아미도-3-(5-N-제3급 부톡시 카르보닐글리신 아미도 메틸-1,3,4-티 아디아졸-2-일) 티오메틸-3-세펨-4-카르복실산 2.1g을 얻는다.

적외선 흡수 스팩트로(I.R.) :

$\nu_{max}^{누졸}(cm^{-1})$: 170

핵자기 공명 흡수 스펙토르(N.M.R) :

$\delta D_2O + NaHCO_3$(ppm) : 1.38(9H, s)

2.20(3H, s)

3.35(2H, s)

3.45, 3.75(2H, AB—q j=18Hz)

3.83(2H, s)

4.1—4.6(2H, s)

4.80(2H, s)

5.15(1H, d, J=4.5Hz)

5.68(1H, d, J=4.5Hz)

[실시예 4]

7-메틸디오 아세드아미도-3-(5-아미노 메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일) 티오메틸-3-세펨-4-카르복실산 2.24g을 물 40㎖에 현탁시키고 이에 0-5℃에서 트리에틸아민을 첨가 용해한다. 이에 1-구아니디노 카르보닐 아지드 1.92g을 함유하는 수용액 30㎖를 15분간에 적가한다 (이 사이에는 트리에틸아민을 첨가하여 액성의 pH를 8.6-9.0으로 되게 조정한다). 이것을 0-5℃에서 1시간동안 교반하여 석출하는 결정을 여과 분취하고 물 및 아세톤으로 세정하면 M.P.182-186℃(분해)의 7-메틸티오 아세트 아미도-3-{5-(1-구아니지느) 카르보닐 아미노 메틸 1,3,4-티아디아졸-2-일} 티오메틸-3-세펨-4-카르복실산 2.62g을 얻는다.

적외선 흡수 스펙토르(I.R.) :

$\nu_{max}^{누졸}$(cm^{-1}) : 1,760, 1,725, 1,695, 1,645, 1,600.

[실시예 5]

7-메틸디오 아세트 아미도-3-(5-아미노 메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일) 티오메틸-3-세펨 -4-카르복실산 1.8g 및 트리에틸아민 0.8g을 물 40㎖와 테트라히드르푸란 40㎖로 되는 혼합액에 용해하고 이에 이소시안산메틸 0.46g을 함유하는 테트라히드로푸란 10㎖를 0-5℃에서 적가한 다음 같은 온도에서 2시간 동안 교반한다. 반응액에서 테트라히드로푸란을 감압하에서 증류제거하고 잔류물을 아세트산에틸로 세정하고 10% 염산으로 pH1.0으로 되게 한다. 석출하는 결정을 여과수세하면 7-메틸티오 아세트아미도-3-{5-(3-메틸 우레이도 메틸)-1,3,4-티아디아졸-2-일} 티오메틸-3-세펨-4-카르복실산 1.96g을 얻는다. 이것을 물 50㎖에 현탁시키고 탄산 수소나트륨 0.66g을 빙냉하에서 첨가 용해한다. 이 용액에서 불용성물을 여과 제거하고 10% 염산으로 액성을 pHI.0으로 되게 한 다음 석출하는 결정을 여과 수득하여 수세하면 M.P.177-179℃(분해)의 정제된 목적물을 얻는다.

적외선 흡수 스펙토르(I.R.) :

$\nu_{max}^{누졸}$(cm^{-1}) : 3,380, 3,330, 3,250, 1,770, 1,720, 1,670.

핵자기 공명 흡수 스펙토르(N.M.R) :

$\delta D_2O + NaHCO_3$(ppm) : 2.20(3H, s)

2.75(3H, s)

3.38(2H, s)

3.47, 3.77(2H, AB—q, J =18Hy)

4.12, 4.50(2H, AB—q, J =13.5Hz)

4.70(2H, s)

5.15(1H, d, J =4.5Hz)

5.68(1H, d, J =4.5Hz)

[실시예 6]

상술한 것과 동일한 방법을 각기의 대응하는 원료 화합물에 준용하여 다음에 표시한 화합물을 얻었다.

(a), 7-(IH-테트라졸-1-일) 아세트 아미도-3-(5-아세트 아미도 메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일) 티오메틸-3-세 펨-4-카르복실산.

아실화제 : 염화아세틸. 반응용제(매체) : 데트라히드로푸란.

m. p.141-144℃(분해)

적외선 흡수 스펙토르(I.R.) :

$\nu_{max}^{누졸}$(cm^{-1}) : 3,500, 3,275, 1,765, 1,725, 1,670.

핵자기 공명 흡수 스펙토르(N.M.R.) :

δ(DMSO—d_6)ppm : 1.92(3H, s)

3.73(2H, broad s)

4.15—4.73(2H, m)

4.59(2H, d, J =6Hz)

5.15(1H, d, J =4.5Hz)

5.42(2H, s)

5.69, 5.83(1H, d, d, J =4.5Hz, 7Hz)

6.10—6.40(1H, m)

8.70(1H, t, J =6Hz)

9.34(1H, s)

9.51(1H, d, J =7Hz)

(b) 7-(2-티에닐) 아세트 아미도-3-(5-아세트 아미도 메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일) 티오메틸-3-세펨 -4-카르복실산

아실화제 : 염화아세틸. 반응용제 : 테트라히드로푸란.

M. P.146-151℃(분해)

적외선 흡수 스펙토르(I.R.) :

$\nu_{max}^{누졸}(cm^{-1})$: 3,250, 1,760, 1,700, 1,650.

핵자기 공명 흡수 스펙토르(N.M.R.) :

ϱ(DMSO—d) ppm : 2.89(3H, s)

3.70(2H, broad s)

3.78(2H, s)

4.21(1H, d, J =14Hz)

4.58(1H, d, J =14Hz)

4.59(2H, d, J =6Hz)

5.09(1H, d, J =5Hz)

5.63, 5.77(1H, d, d, J =5Hz, 8Hz)

6.88, 7.42(3H, m)

8.75(1H, t, J =6Hz)

9.10(1H, t, J =9Hz)

(c) 7-(1H-테트라졸-1-일) 아세트 아미도-3-(5-제3급 부톡시 카르보닐 아미노 메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일) 티오메틸-3-세펨-4-카르복실산.

아실화제 : 제3급부톡시카아보닐아지드.

반응용제 : 물+디옥산

M. P.192-196℃(분해)

핵자기 공명 흡수 스펙토르(N.M.R.) :

δ(DMSO—d_6) ppm : 1.38(9H, s)

3.75(2H, broad s)

4.28(1H, d, J =14Hz)

4.64(1H, d, J =14Hz)

4.49(2H, d, J =6Hz)

5.17(1H, d, J =5Hz)

5.42(2H, s)

5.69, 5.82(1H, d, d, J =5Hz, 8Hz)

7.79(1H, t, J =6Hz)

9.23(1H, s)

9.35(1H, d, J =8Hz)

(d) 7-[2-(4-메틸-1,2,5-옥사디아졸-3-일) 아세트아미도]-3-(5-제3급부톡시카르보닐 아미노메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일) 티오메틸-3-세펨-4-카르복실산.

아실화제 : 제3급부톡시 카아보닐 아지드.

반응용제 : 물+디옥산.

M. P. 154.5-156℃(분해)

적외선 흡수 스펙토르(I.R.) :

$\nu_{max}^{누졸}(cm^{-1})$: 3,340, 1,775, 1,710(Shoulder), 1,690, 1,660.

핵자기 공명 흡수 스펙토르(N.M.R.) :

δ(DMSO--d)ppm : 1.4(9H, s)
2.34(3H, s)
3.72(2H, broad s)
3.92(2H, s)
4.23(1H, d, J =14Hz)
4.60(1H, d, J =14Hz)
4.48(2H, d, J =6Hz)
5.13(1H, d, J =4.5Hz)
5.69(1H, d,, d, J =4.5Hz, 7.5Hz)
7.67(1H, broad s)
9.38(1H, d, J =7.5Hz)

(e) 7-(D-만델 아미도)-3-(5-제3급부톡시 카르보닐 아미노 메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일) 티오메틸-3-세펨-4-카르복실산.

아실화제 : 제3급 부톡시 카아보닐 아지드.

반응용제 : 물+디옥산.

M. P.115-121℃(분해)

적외선 흡수 스펙토르(I.R.) :

$\nu_{max}^{누졸}(cm^{-1})$: 3,350, 1,780, 1,710(Shoulder), 1690.

핵자기 공명 흡수 스펙토르(N.M.R.):

δ(DMSO--d_6)ppm : 1.39(9H, s)
3.62(2H, broad s)
4.28, 4.51(2H, AB--q, J =14Hz)
4.49(2H, s)
5.04(1H, d, J =5Hz)

5.13(1H, s)

5.65(1H, d, J =5Hz)

7.20—7.50(5H, m)

(f) 7-[2-(2-티에닐)-DL-글리콜아미드]-3-(5-제3급부톡시 카르보닐 아미노 메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일) 티오메틸-3-세펨 -4-카르복실산.

아실화제 : 제3급부톡시 카아보닐 아지드.

반응매체 : 물+디옥산.

M. P.119-125(분해)

적외선 흡수 스펙토르(I.R.) :

$\nu_{max}^{누졸}(cm^{-1})$: 3,350, 1,780, 1,710(Shoulder), 1,690

핵자기 공명 흡수 스펙토르(N.M.R.) :

$\delta(DMSO-d_6+D_2O)ppm$: 1.40(9H, s)

3.59(2H, broad s)

4.20, 4.47(2H, AB-q, J =14Hz)

5.01(1H, d, J =5Hz)

5.24(s), 5.28(s), 1H

5.56(1H, d, J =5Hz)

6.80—7.35(3H, m)

(g) 7-[3-제3급 부톡시 카르보닐 아미노-3-(2-티에닐) 프로피온 아미도]-3-(5-제3급부톡시 카르보닐 아미노 메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일) 티오메틸-3-세펨 -4-카르복실산.

아실화제 : 제3급부톡시카아보닐아지드.

반응매체 : 물+디옥산.

M. P.145-149℃(분해)

적외선 흡수 스펙토르(I.R.) :

$\nu_{max}^{누졸}(cm^{-1})$: 3,350, 1,710(Shoulder), 1690, 1,660(Shoulder)

핵자기 공명 흡수 스펙토르(N.M.R.) :

$\delta(DMSO-d_6+D_2O)ppm$: 1.38(18, s)

2.60—2.90(2H, m)

3.60(2H, broad s)

4.30—4.55(2H, m)

4.50(2H, s)

4.90—5.30(2H, m)

5.50—5.70(1H, m)

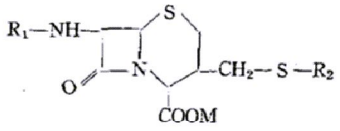
6.85—6.45(3H, m)

(57) 청구의 범위

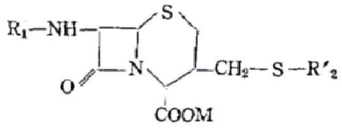
청구항 1

다음의 일반식(I)으로 표시되는 화합물 또는 그 카르복실기에서의 유도체에, 다음에 표시한 아실화제 내지 그 반응성유도제를 반응시켜서, 일반식(II)으로 표시되는 7-치환아미노-3-아실아미노알킬치환복소환티오메틸-3-세펨-4-카르복실산유도체 또는 그 카르복실기에서의 유도체를 얻음을 특징으로 하는

7-치환아미노-3-아실아미노알킬치환티오메틸-3-세펨-4-카르복실산 유도체의 제조방법.



(I)



(II)

위의 일반식에서

R_1 : 은 유기카르복실산에서 OH를 제거한 잔기.

R_2 : 아미노알킬기를 치환분으로 갖고서 N 또는 N 및 S를 함유하는 복소환식기(피리미딜기 제외).

R_2' 아실아미노알킬기를 치환분으로 갖고서 N 또는 N 및 S를 함유하는 복소환식기(피리미딜기 제외)

아실화제 : 유기 카르복실산류, 유기 설폰산류, 유기 탄산 에스테르류, 유기 카르바민산류, 이들의 티오산류 및 이들의 반응성 유도체류.

M : 수소원자 또는 약리학적으로 허용되는 양이온.