

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>  
C07D 499/70

(45) 공고일자 1986년03월31일  
(11) 공고번호 특 1986-0000300

---

(21) 출원번호	특 1983-0005991	(65) 공개번호	특 1985-0004247
(22) 출원일자	1983년12월19일	(43) 공개일자	1985년07월11일

---

(71) 출원인	보령제약주식회사 김승호	서울특별시 종로구 원남동 66-21
----------	--------------	---------------------

(72) 발명자	김돈기	서울특별시 종로구 계동 36-9
(74) 대리인	한규환	

**심사관 : 최규팔 (책자공보 제1147호)**

**(54) 아실우레이도 페니실린 유도체의 제조방법**

**요약**

내용 없음.

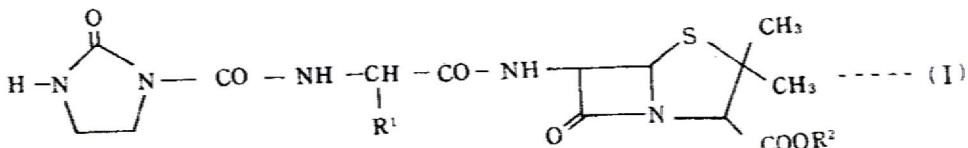
**명세서**

[발명의 명칭]

아실우레이도 페니실린 유도체의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 아실우레이도 페니실린 유도체의 새로운 제조방법에 관한 것으로, 특히 부작용이 적고 그람음성 및 그람양성균에 대하여 항균력이 강한 다음 일반식(I)의 화합물을 보다 경제적으로 용이하게, 높은 수율로 제조할 수 있는 신규의 제조방법에 관한 것이다.



상기 일반식에서

R¹은 페닐 또는 하이드록시페닐기를 나타내고,

R²는 수소나 보호기 또는 나트륨, 칼륨 및 칼슘을 나타낸다.

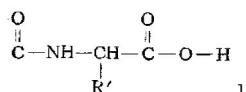
6-아실아미드족쇄의  $\alpha$ -위치에 아실우레오도기를 갖는 페니실린 유도체들은 이미 보고 되었는데 예를들면 벨기에 왕국 특허 제767, 648호, 독일연방공화국 특허 제2, 025, 415호와 제2, 104, 579호, 남아프리카 공화국 특허 제7, 103, 274호 및 미합중국 특허 제3, 933, 795호 등을 들 수 있다.

지금까지 알려진 문헌에 의한 제법은 일반적으로 독성이 강하고 취급하기 어려운 물질인 포스겐 가스를 출발물질로서 사용하여 중간체인 1-클로로카보닐-이미다졸리딘-2-온을 제조한 다음 이것을 페니실린 유도체와 반응시켜 목적하는 화합물을 제조하거나, D-(-)- $\alpha$ -(이미다졸리딘-2-온-1-일)카보닐아미노페닐아세트산이나 D-(-)- $\alpha$ [(이미다졸리딘-2-온-1-일)카보닐아미노]-(p-하이드록시)-페닐아세트산과 아실화제를 사용하여 6-아미노 페니실린산과 반응시켜 목적하는 화합물을 제조하는 방법들이 기술되어 있다.

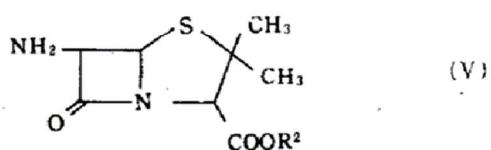
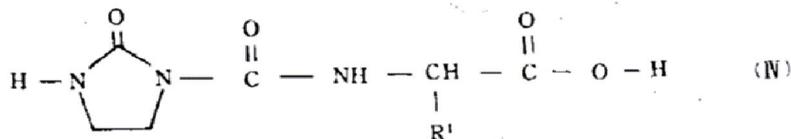
그러나 본 발명은 독성이 강하고 취급이 위험한 포스겐을 사용하지 않으며, 상기 문헌에 보고된 카보닐클로라이드와는 전혀 다른 에틸렌 디이소시아네이트와 같은 새로운 출발물질을 사용하여 부작용이 적고 그람음성 및 그람양성균에 대한 항균력이 보다 강한 일반식(I)의 아실 우레이도 페니실린 유도체들을 보다 경제적이며, 용이하게 고수율로 제조할 수 있는 신규 제조방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 방법에 따라, 일반식(I)의 화합물은 다음과 같이 제조한다.

하기 일반식(II)의 에틸렌 디이소시아네이트와 하기 일반식(III)의 아미노산을 같은 당량으로 디옥산, 테트라하이드로푸란, 아세톤, 아세토니트릴, 디에틸설폐사이드와 같은 유기용매나 이들의 수용액내에서 혼탁시킨후 트리에틸아민이나 수산화나트륨 pH 7.0 내지 pH 10으로 유지시킨 다음, -10°C 내지 환류온도,



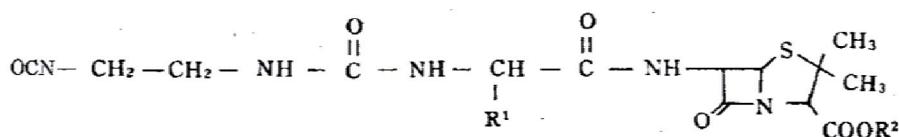
특히 5°C 내지 실온하에 1시간 내지 7시간동안 반응시켜 중간체인 [OCN-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-]<sub>n</sub>을 거쳐하기 일반식(IV)의 아실우레이도 유도체를 수득하고, 이와 같이 수득한 하기 일반식(IV)의 아실우레이도 유도체를 하기 일반식(V)의 6-아미노페니실린산과 반응시켜 원하는 일반식(I)의 아실우레이도 페니실린 유도체를 제조할 수 있다.



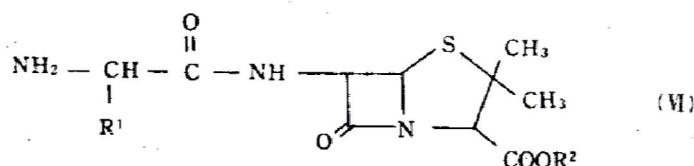
상기 일반식에서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 상술한 바와 같다.

일반식(II)의 에틸렌디이소시아네이트는 일반적으로 알려진 방법에 의하여 제조한다.

이와 달리, 상기 일반식(II)의 에틸렌 디이소시아네이트와 하기 일반식(VI)의 페니실린 유도체를 같은 당량으로 디옥산, 테트라하이드로푸란, 디메틸 셀록사이드나 이들의 수용액내에 혼탁시킨후 트리에틸 아민이나 수산화나트륨을 사용하여 pH 7.0 내지 pH 10.0으로 만든 다음 -10°C 내지 환류온도, 특히 5°C 내지 실온하에서 1시간 내지 7시간동안 반응시키면 중간체인 일반식



의 화합물을 거쳐 일반식(I)의 아실우레이도 페니실린 유도체를 수득할 수 있다.



상기 일반식에서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 상술한 바와 같다.

그러므로 본 발명은 종래에는 전혀 사용된 바 없는 에틸렌 디이소시아네이트를 출발물질로 사용하여 보다 경제적이고 고수율로 목적하는 일반식(I)의 아실우레이도 페니실린 유도체를 제조할 수 있는 획기적인 방법을 제공한다.

본 발명의 방법을 다음 실시예로 보다 상세히 설명하고자 한다. 그러나 이러한 실시예들은 본 발명을 제한하고자 하는 것이 아니고 상세히 설명하기 위한 것이다.

#### [실시예 1]

20%의 수분이 함유된 테트라하이드로푸란 90mI에 8.7 그램의 D-(-)-α-아미노벤질 페니실린을 가하고 교반하면서 트리에틸아민을 서서히 적하하여 용해시킨 다음 냉각하여 5°C를 유지시키고 2N-염산용액으로 pH 7.5 내지 pH 8.2로 맞춘후에 2.8 그램의 에틸렌 디이소시아네이트를 30분에 걸쳐 적하한 다음 이 온도에서 1시간동안 교반하고 서서히 온도를 올려 실온까지되면 이 온도에서 30분간 교반하고 50mI의 종류수를 가한 후 실온에서 테트라하이드로푸란을 감압하에 제거한 다음 50mI의 에틸아세테이트를 가하고 pH를 1.5 정도로 유지시키면 흰색 결정이 석출된다. 다시 이 온도에서 30분간 교반후에 여과하고 에틸아세테이트로 세척한 후 40°C에서 감압하에 건조하여 10.8그램의 D-(-)-α-(이미다졸리딘-2-온-1-일-카보닐아미노)-벤질 페니실린을 얻는다.

IR(KBr) : 3380, 3230, 1784, 1728, 1687, 1639, 1520, 1375, 1219, 735cm<sup>-1</sup>

## [실시예 2]

30%의 수분이 함유된 디메틸포름아미드 50mI에 3.0 그램의 D-(-)- $\alpha$ -페닐글라이신을 가하고 2N-NaOH 용액을 서서히 적하하여 용해시킨 후 5°C로 냉각하고 2N염산용액으로 pH를 7.5 내지 7.8로 맞춘다음 2.3 그램의 에틸렌 디이소시아네이트를 20분간에 걸쳐 적하한후 그 온도에서 1시간 교반하고 30분동안 실온으로 온도를 올린다음 실온에서 30분간 교반한후 증류수 30mI를 가하고 50°C이하에서 디메틸포름 아미드를 제거한다.

용해되지 않은 반응물을 여과하여 제거한후에 5°C로 냉각하고 4.5mI의 에틸아세테이트를 가하고 2N-염산용액으로 pH를 1.5 내지 2.0으로 유지시킨후 30분간 이온도에서 교반하고 층을 분리한 다음 에틸아세테이트 유기층을 황산 마그네슘으로 건조하고 감압하에 증류하여 3.9그램의 D-(-)- $\alpha$ -(이미다졸리딘-2-온-1-일)-카보닐아미노-페닐아세트산을 얻는다.

IR : (DMSO 사용) : 1720, 1670, 1525, 1480cm<sup>-1</sup>

## [실시예 3]

실시예 1과 동일한 방법으로 D-(-)- $\alpha$ -아미노(p-하이드록시)-벤질페니실린과 에틸렌디이소시아네이트를 사용하여 유사한 수율로 D-(-)- $\alpha$ -(이미다졸리딘-2-온-1-일)-카보닐아미노-(p-하이드록시)-벤질페니실린을 얻는다.

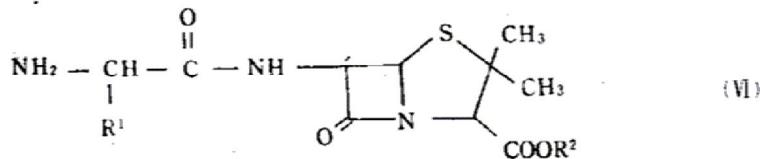
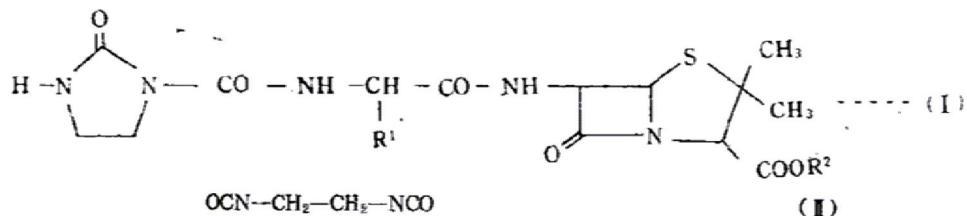
## [실시예 4]

실시예 2와 동일한 방법으로 D-(-)- $\alpha$ -(p-하이드록시)-페닐글라이신과 에틸렌 디이소시아네이트를 사용하여 유사한 수율로 D-(-)- $\alpha$ -[(이미다졸리딘-2-온-1-일)-카보닐아미노]-(p-하이드록시)-페닐아세트산을 얻는다.

## (57) 청구의 범위

## 청구항 1

하기일반식(II)의 에틸렌 디이소시아네이트와 하기 일반식(VI)의 페니실린 유도체를 디옥산, 테트라하이드로푸란, 디메틸설폴사이드나 이들의 수용액내에 혼탁시킨후 염기화 시킨 다음, -10°C 내지 환류 온도 하에서 1시간 내지 7시간 반응시킴을 특징으로하는 하기 일반식(I)의 아실우레이도 페니실린 유도체의 제조방법.

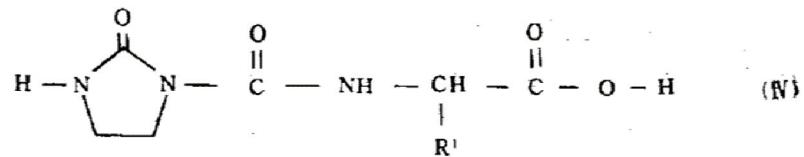


상기 일반식에서, R<sup>1</sup>은 페닐 또는 하이드록시페닐기를 나타내고, R<sup>2</sup>는 수소나 보호기 또는 나트륨, 칼륨 및 칼슘을 나타낸다.

## 청구항 2

하기 일반식(II)의 에틸렌 디이소시아네이트와 하기 일반식(III)의 아미노산을 유기용매나 이들의 수용액내에 혼탁시킨후 알카리성 용액으로 만든 후 0°C 내지 실온하에 반응시킴을 특징으로 하는 하기 일반식(

IV)의 아실우레이도 유도체의 제조방법.



상기 일반식에서,  $\text{R}^1$ 은 페닐 또는 하이드록시 페닐기를 나타낸다.