

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁴
C07D 499/00

(45) 공고일자 1987년02월27일
(11) 공고번호 특 1987-0000326

(21) 출원번호	특 1984-0003467	(65) 공개번호	특 1985-0000450
(22) 출원일자	1984년06월20일	(43) 공개일자	1985년02월27일

(30) 우선권주장 506.475 1983년06월21일 미국(US)
(71) 출원인 화이자 인코오포레이리드 테렌스 제이. 갤레거
미합중국 뉴욕 10017 뉴욕 235 이스트 42번 스트리트

(72) 발명자 어네세트 세이이찌 하마나까
미합중국 코네티컷 게일스 페리 이글 리즈 드라이브 40
(74) 대리인 이병호

심사관 : 백남준 (책자공보 제1260호)

(54) 2-알킬티오페넴 유도체의 제조방법

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

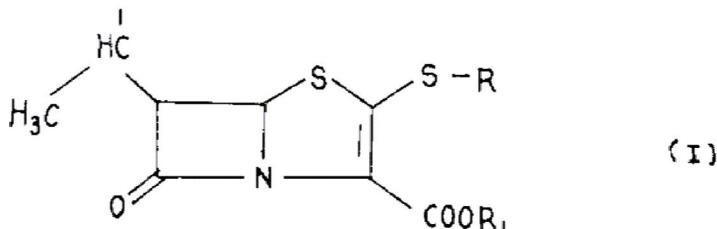
2-알킬티오페넴 유도체의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 2-아제티디논(β -락탐)환이 훈입되어 있는 항균제족에 관한 것이다. 본 발명의 항균제는 화학적으로는 6-알파-히드록시에틸-2-치환-2-페넴-3-카복실산화합물과 동일한 것으로 간주한다.

특정한 2-치환-2-페넴-3-카복실산화합물이 이미 알려져 있지만, 바람직한 항균 치료특성이 있는 신규의 화합물에 대한 필요는 상존하고 있다.

본 발명은 다음 일반식(I)의 화합물 또는 약학적으로 무독한 이의 영에 관한 것이다.

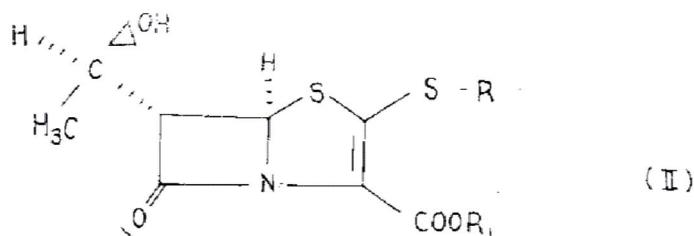


상기의 일반식에서, R₁은 2-(메틸설피닐)에틸, 2-(메틸설피닐)-에틸, (메틸설피닐)메틸, (메틸설피닐)메틸, 2-티올아닐, 1-옥소-2-티올아닐, 3-티올아닐, 1-옥소-3-티올아닐, 1, 1-디옥소-3-티올아닐, 3-티아닐, 1-옥소-3-티아닐, 1, 1-디옥소-3-티아닐, 3-옥소-페하드로-1, 4-티아진-2-일, 4-포르밀-페하드로-1, 4-티아진-2-일, 4-옥소-1, 4-옥사티안-3-일, 4, 4-디옥소-1, 4-옥사티안-3-일, 1, 3-디티올란-2-일, 1, 2-디티올란-4-일, (2-메틸-3, 3-디옥소-1, 3-옥사티올란-5-일)메틸, 3-티에타닐, 1-옥소-3-티에타닐 또는 1, 1-디옥소-3-티에타닐이며, R₁은 수소이거나 또는 생체내에서 가수분해 되는 에스테르를 형성하는 그룹이다.

바람직한 화합물은 R₁이 2-(메틸설피닐)에틸, 2-(메틸설피닐)-에틸, (메틸설피닐)메틸, (메틸설피닐)메틸, 3-티에타닐, 1-옥소-3-티에타닐, 1, 1-디옥소-3-티에타닐, 3-티올아닐, 1-옥소-3-티올아닐, 1, 1-디옥소-3-티올아닐, 3-히드록시-4-티아닐, 1-옥소-3-히드록시-4-티아닐, 1, 1-디옥소-3-히드록시-4-티아닐, 3-티아닐, 1-옥소-3-티아닐, 1, 1-디옥소-3-티아닐, 4-티아닐, 1-옥소-4-티아닐, 1, 1-디옥소-4-티아닐, 또는 2-옥소-1, 3-디티올란-4-일메틸을 포함한다.

특히 바람직한 화합물은 R₁이 1-옥소-3-티올아닐, 1, 1-디옥소-3-티올아닐, 1-옥소-3-티에타닐, 1-옥소-3-티아닐, 1, 1-디옥소-4-티아닐, 4-티아닐을 포함한다.

본 발명의 범위에는 다음 일반식(II)화합물 또는 약학적으로 무독한 이의 영이 포함된다.



상기의 일반식에서,

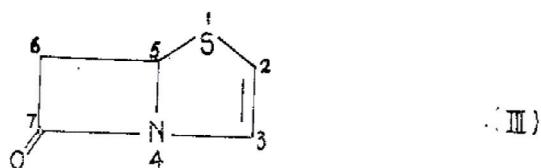
R 및 R₁은 일반식(I)에서의 정의와 동일하다.

바람직한 화합물은 ROI 일반식(I)의 화합물에 대하여 바람직한 것으로 설명한 화합물을 포함한다.

특히 바람직한 화합물은 ROI 시스 또는 트랜스-1-옥소-3-티올아닐, 1, 1-디옥소-3-티올아닐, 시스 또는 트랜스-1-옥소-3-티에타닐, 시스 또는 트랜스-1-옥소-3-티아닐, 1, 1-디옥소-4-티아닐, 4-티아닐, 또는 시스 또는 트랜스-1-옥소-4-티아닐인 일반식 (II)의 화합물을 포함한다.

본 발명은 일반식(I) 또는 (II)의 화합물과 약학적으로 무독한 희석제 또는 담체로 이루어진 약제조성을 및 세균에 감염된 포유동물에 일반식(I) 또는(II)의 화합물을 항균 유효량으로 투여하는 것을 특징으로 하는 치료방법을 포함한다.

일반식(I) 및 (II)의 화합물은 항균제로서 유용하며, 다음일반식(III)의 비사이클릭 유도체이다.



본 명세서에서, 일반식(III)의 핵은 "2-페넴(2-penem)"이라고 명명하며, 환원자는 상기한 바와 같이 넘버링한다. 환탄소 6에 부착된 탄소원자에는 8을 붙인다. 또한, 본 명세서에서 P-니트로벤질그룹은 "PNB"라는 약자로 사용한다.

일반식(I)의 화합물에서 탄소 5와 탄소 6에 있는 수소간의 관계는 시스 또는 트랜스일수 있다. 본 발명은 두 이성체뿐만 아니라 이의 혼합물을 포함한다. 일반적으로 트랜스 이성체가 약학적 응용에 바람직하며, 시스 이성체는 트랜스 이성체로 쉽게 전환시킬 수 있다.

일반적으로, 탄소 5는 프렐로그-잉골드(Prelog-Ingold) R, S 입체화학 명명법을 사용하여 R로 나타내는 절대적인 입체화학을 가지며, 본 명세서에서도 이 기호를 사용한다. 따라서, 예를 들면, R₁O 수소이고, ROI 4-티아닐일 일반식 (II)의 화합물은 (5R, 6S)-6-[(R)-1-히드록시에틸]-2-(4-티아닐)티오-3-카복실-2-페넴이라고 부른다.

알아낸 바와 같이, 신규 화합물의 여러가지 광학 활성이성체가 가능하다. 본 발명은 이와 같은 광학 활성이성체와 이의 혼합물도 포함한다.

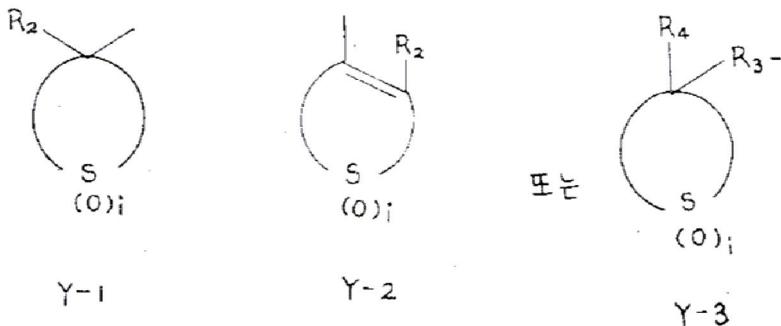
본 발명은 일반식이 R-S-인 성분에 의하여 2-위치에서 치환된 페넴에 관한 것이다. 유용한 화합물은 R가 다수의 알킬유도체들중 어느 것인 화합물이다. 예를 들면, R은 일반식이 다음과 같은 그룹일수 있다.

(alk₁)S(o)_i(alk₂) -

상기의 일반식에서,

alk₁는 탄소수 1내지 4의 알킬이고, alk₂는 탄소수 1내지 6의 알킬렌, 바람직하기로는 2-페넴에 결합된 환원자에 인접하여 갈라진 알킬렌이며, i는 0, 1 또는 20이다.

R은 다음 일반식의 그룹일수 있다.



상기의 일반식에서,

Y-1, Y-2, Y-3은 탄수소 3내지 7을 함유하는 환상 성분이고(여기서, 탄소원자중의 하나는 R₅가 탄소수 1 내지 4의 알킬카보닐, 포르밀 또는 탄소수 1내지 4의 알킬설포닐, 산소 또는 S(0)_j(여기서, j는 0, 1 또는 201다)인 R₅-N으로 대체된다), R₁ 및 R₄는 수소 또는 탄소수 1내지 4의 알킬이여, R₃는 탄소수 1내지6의 알킬렌이다.

Y-1 및 Y-3는 환에 불포화를 가질 수 있다. 환상 성분(Y-1, Y-2, Y-3)으로 구성된 환상 탄소원자는 치환제를 가질 수 있는데, 이러한 치환제는 옥스, 탄소수 1내지 4의 알킬, 탄소수 1내지 4의 알콕시, 탄소수 1내지 4의 알킬 S(0)_j, 시아노, 아미노, 탄소수 1내지 4의 N-알킬아미노, N, N-디알킬아미노(여기에서, 각 알킬은 탄소수 1내지 4를 갖는다), 할로, 탄소수 1내지 5의 알킬카보닐아미노, 히드록실, 카복실, 아미노카보닐, N-알킬아미노카보닐 또는 N, N-디알킬아미노카보닐 등이다.

alk₁, alk₂, R₂, R₃ 또는 R₄의 알킬그룹 또는 알킬렌그룹은 아릴, 알알킬, 헤테로시클일, 알콕시, 알킬S(0)_i, 시아노, 아미노, 탄소수 1내지 4의 N-알킬아미노, N, N-디알킬아미노(여기에서, 각 알킬은 탄소수 1내지4를 가진다), 할로, 탄소수 2내지 5의 알킬카보닐아미노, 히드록실, 탄소수1내지 4의 알킬설포닐아미노, 카복실, 아미노카보닐, 탄소수 1내지 4의 N-알킬아미노카보닐 또는 N, N-디알킬아미노카보닐(여기에서, 각알킬은 탄소수 1내지 4를 가진다)등으로 비치환 또는 치환할 수 있다.

화합물은 ROI 2-(메틸설포닐)에틸, 2-(메틸설포닐)에틸, (메틸설피닐)메틸, (메틸설포닐)메틸, 2-(아틸살피닐)에틸, 2-(에틸설포닐)에틸, 1-(메틸설피닐)에틸, 1-(메틸설포닐)에틸, 3-티에타닐, 1-옥소-3-티에타닐, 1, 1-디옥소-3-티에타닐, 3-티올아닐, 1-옥소-3-티올아닐, 1, 1-디옥소-3-티올아닐, 4-메틸-3-티올아닐, 2-티올아닐, 1-옥소-2-티오아닐, 1, 1-디옥소-2-티오아닐, 2-티아닐, 1-옥소-2-티아닐, 1, 1-디옥소-2-티아닐-3-티아닐, 1-옥소-3-티아닐, 1, 1-디옥소-3-티아닐, 4-티아닐, 1-옥소-4-티아닐, 1, 1-디옥소-4-티아닐, 1, 3-디티울란-2-일, 1-옥소-1, 3-디티울란-2-일, 1, 1-디옥소-1, 3-디티울란-2-일, 1, 3-디옥소-1, 3-디티울란-2-일, 1, 1, 3-트리옥소-1, 3-디티울란-2-일, 1, 1, 3, 3-테트라옥소-1, 3-디티울란-2-일, 1, 2-디티울란-4-일, 1-옥소-1, 2-디티울란-4-일, (1, 3-디티울란-4-일)메틸, (1, 3-디옥소-1, 3-디티울란-4-일)메틸, (1, 1, 3, 3-테트라옥소-1, 3-디티울란-4-일)메틸, (2-메틸-1, 3-옥티울란-5-일)메틸, (2-메틸-3-옥사티울란-5-일)메틸, 3-옥소-퍼히드로-1, 4-티아진-2-일 1, 3-디옥소-퍼히드로-1, 4-티아진-2-일, 1, 1, 3-트리옥소-퍼히드로-1, 4-티아진-2-일, 4-포르밀-퍼히드로-1, 4-티아진-2-일, 4-포르밀-1-옥소-퍼히드로-1, 4-티아진-2-일, 4-포르밀-1, 1-디옥소-퍼히드로-1, 4-티아닐-2-일, 1, 4-옥사티안-3-일, 4-옥소-1, 4-옥사티안-3-일, 4, 4-디옥소-1, 4-옥사티안-3-일, 1, 3-디티안-2-일, 1-옥소-1, 3-디티안-2-일, 1, 1-디옥소-1, 3-디티안-2-일, 1, 1, 3-트리옥소-1, 3-디티안-2-일, 1, 3-디티안-5-일, 1-옥소-1, 3-디티안-5-일, 1, 3-디옥소-1, 3-디티안-5-일, 1, 1, 3, 3-테트라옥소-1, 3-디티안-5-일, (1, 3-옥사티울란-4-일)메틸, (3-옥소-1, 3-옥사티울란-4-일)메틸, (3, 3-디옥소-1, 3-옥사티울란-4-일)메틸(여기에서, 알킬은 탄소수 1내지 4를 가진다), (3-옥소-1, 3-옥사티울란-4-일)(알킬)에틸(여기에서, 알킬은 탄소수 1내지 4를 가진다), (3, 3-디옥소-1, 3-옥사티울란-4-일)(알킬)메틸(여기에서, 알킬은 탄소수 1내지 4를 가진다), (1, 3-옥사티울란-5-일)메틸, (3-옥소-1, 3-옥사티울란-5-일)메틸, (3, 3-디옥소-1, 3-옥사티울란-5-일)메틸, (1, 3-옥사티울란-5-일)(알킬)메틸(여기에서, 알킬은 탄소수 1내지 4를 가진다), (3-옥소-1, 3-옥사티울란-5-일)(알킬)메틸(여기에서, 알킬은 탄소수 1내지 4를 가진다), (3, 3-디옥소-1, 3-옥사티울란-5-일)(알킬)메틸(여기에서, 알킬은 탄소수 1 내지 4를 가진다), 2-옥소-1, 3-옥사티안-5-일, 2-옥소-퍼히드로-1, 3-티아진-5-일, 3-알킬-2-옥소-퍼히드로-1, 3-티아진-5-일(여기에서, 알킬은 탄소수 1내지 4를 가진다), 1, 4-옥사티에판-6-일, 4-옥소-1, 4-옥사티에판-6-일, 4, 4-디옥소-1, 4-옥사티에판-6-일, 1, 4-디티에판-6-일, 1-옥소-1, 4-디티에판-6-일, 1, 1-디옥소-1, 4-디티에판-6-일, 1, 4-디옥소-1, 4-디티에판-6-일, 1, 1, 4-트리옥소-1, 4-디티에판-6-일, 1, 1, 4, 4-테트라옥소-1, 4-디티에판-6-일 1, 4-티아제판-6-일, 1-옥소-1, 4-티아제판-6-일, 1, 1-디옥소-1, 4-티아제판-6-일, 4-알킬-1, 4-티아제판-6일(여기에서 알킬은 탄소수 1내지 4를 가진다), 1-옥소-4-알킬-1, 4-티아제판-6-일(여기에서, 알킬은 탄소수 1내지 4를 가진다), 1, 1-디옥소-4-알킬-1, 4-티아제판-6-일(여기에서, 알킬은 탄소수 1내지 4를 가진다), 4-알칸오일-1, 4-티아제판-6-일(여기에서, 알칸오일은 탄소수 1내지5를 가진다), 4-알칸오일-1-옥소-1, 4-티아제판-6-일(여기에서 알칸오일은 탄소수 1내지 5를 가진다), 4-알칸오일-1, 1-디옥소-1, 4-티아제판-6-일(여기에서, 알칸오일은 탄소수 1내지 5를 가진다), 4-알킬설포닐-1-옥소-1, 4-티아제판-6-일(여기에서, 알킬은 탄소수 1내지 4를 가진다), 또는 4-알킬설포닐-1, 1-디옥소 1, 4-티아제판-6-일(여기에서, 알킬은 탄소수 14를 가진다)인 화합물들이 포함된다.

본 발명은 3-카복실 그룹이 생체내에서 가수분해되는 비독성 그룹(R₁)으로 에스테르화되는 페넴을 포함한다. 이러한 에스테르는 포유동물의 혈액이나 조직속으로 빨리 들어가서 상응하는 페넴-3-카복실산을 방출시킨다. 이와 같이 쉽게 가수분해가 가능한 에스테르형성그룹의 전형적인 예로는 탄소수 3내지 8의 알칸오일옥시메틸, 탄소수 4내지 9의 1-(알칸오일옥시)에틸, 탄소수 5내지 10의 1-메틸-1-(알칸오일옥시)에틸, 탄소수 3내지 6의 알콕시카보닐옥시메틸, 탄소수4내지 7의 1-(알콕시카보닐옥시)에틸, 탄소수 5 내지 7의 1-메틸-1-알콕시카보닐옥시)에틸, 탄소수 3내지 9의N-(알콕시카보닐)아미노메틸, 4내지 10의 1-(N[알콕시카보닐]아미노)에틸, 3-프탈리딜, 4-크로토노락토닐, γ-부티로락تون-4-일, 탄소수 4내지 12의카복시알킬카보닐옥시메틸, 또는 (5-메틸-2-옥소-1, 3-디옥솔렌-4-일)메틸 등을 들 수 있다. R₁이 생체내에서 가수분해되는 에스테르를 형성하는 그룹인 일반식(I) 또는(n)의 화합물을 제조하기 위해, 일반식(I) 또는 (II)(R₁는 수소)의 산을 염기와 반응시켜서 상응하는 음이온을 형성한다. 적당한 양이온은 나트륨, 칼륨, 칼슘, 테트라알킬암모늄 등을 포함한다. 음이온은 일반식(I) 또는 (II)의 수용액, 예를들면, 테트라하이드로푸란 및 중탄산나트륨 또는 수산화테트라부틸암모늄을 함유하는 수용액을 동결건조시

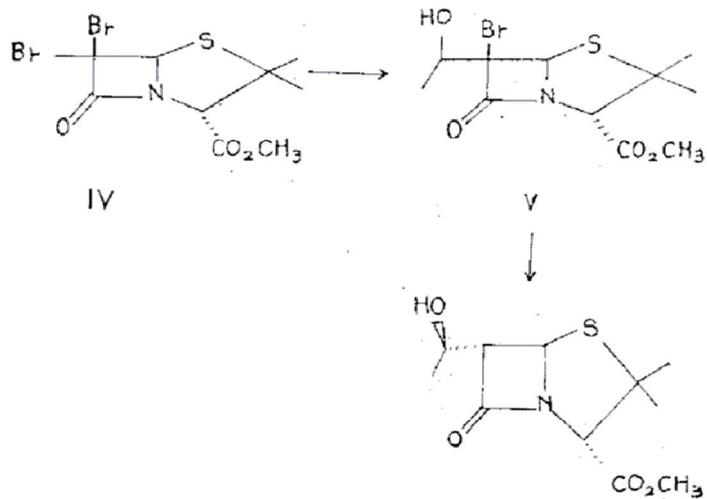
켜서 제조할 수 있다.

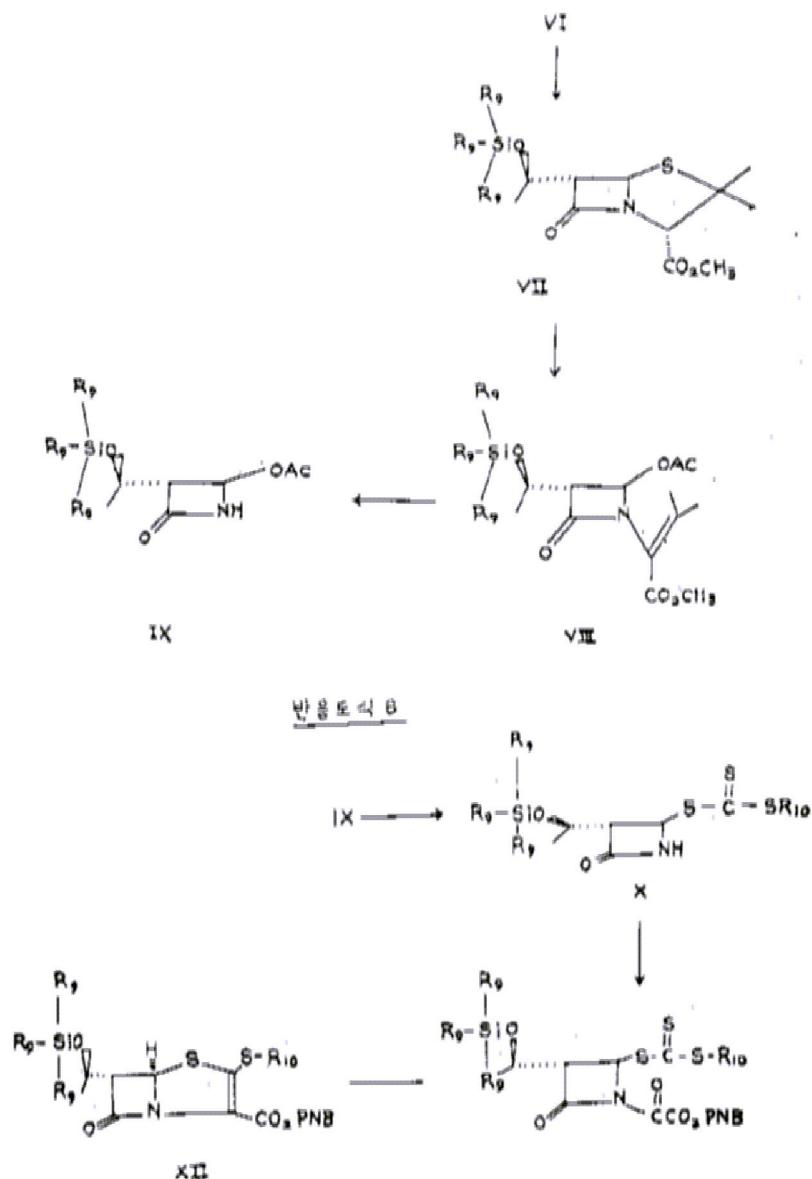
생성된 일반식(I) 또는 (II)의 음이온을 아세톤이나 디메틸포름아미드 등의 반응불활성 용매속에서 R₁ 의상응하는 엽화물 또는 브롬화물과 20내지 50°C, 바람직하기로는 25°C에서 반응시킨다.

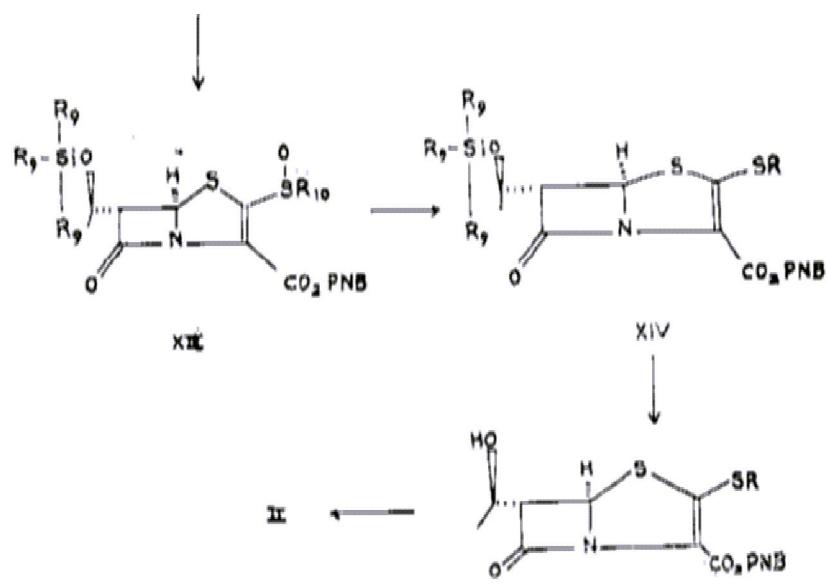
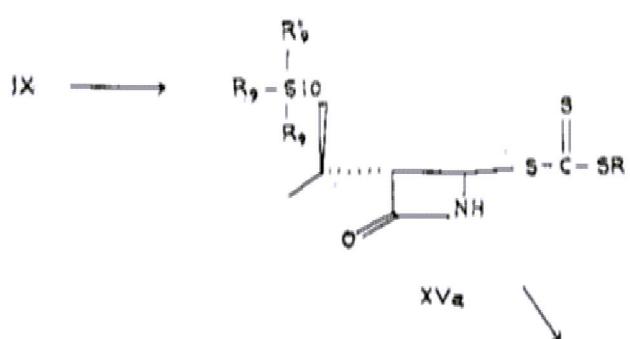
R시 수소 또는 이의 염인 일반식(II)의 화합물을 반응도식 A내지 C에 따라 합성할 수 있다.

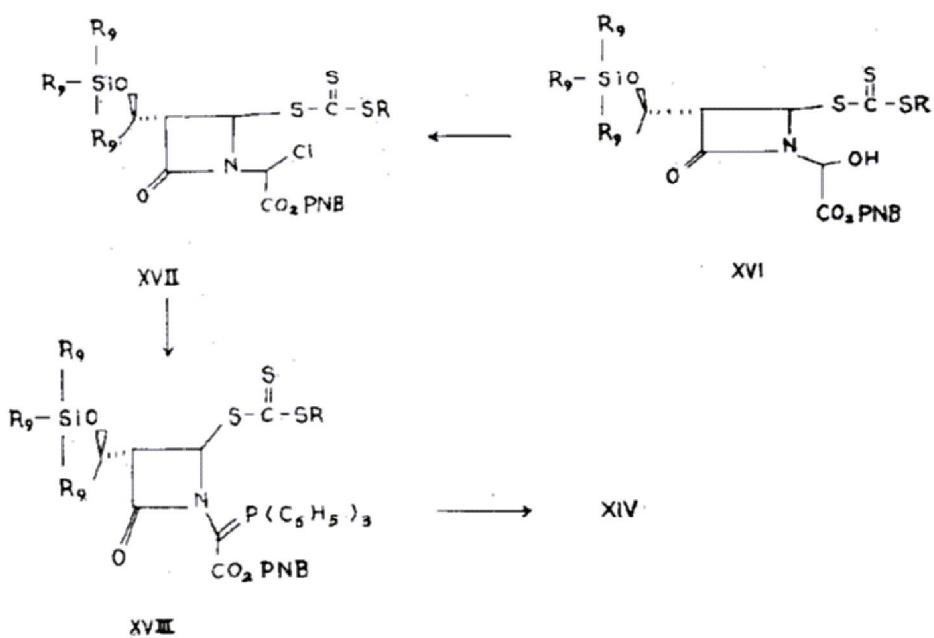
반응도식 A에 도시한 바와 같이, 일반식(II)의 화합물은 일반식(W)의 공지의 디브로모페닐로부터 요시다(Yoshida) 등의 방법 [Chem. Pharm. Bull. 29, 2899-2909(1981)]에 따라 제조할 수 있다. 디브로모페닐(V)은 -90 내지 -40°C, 바람직하게는 -76°C에서, 테트라히드로푸란, 디에틸 에테르 또는 톨루엔, 바람직하게는 테트라히드로푸란 등의 반응불활성 용매속에서 t-부틸 염화마그네슘과 교환반응을 행한다. 다른 유기 금속시약들도 사용할 수 있다. 생성된 반응 혼합물을 동일반응계 내에서 적당한 알데히드, 예를들면, 1-히드록시에틸유도체의 경우에는 아세트알데히드로 처리한다. 알데히드는 -80내지 -60°C에서, 아세트알데히드의 경우에는 -76°C에서 첨가한다.

생성된 브로모히드록시페닐(V)은 수소로 처리하여 6-브로모 치환기를 제거한다. 적합한 수소화 촉매는 팔리듐등의 귀금속촉매이다. 반응은 1:1 메탄올-물, 또는 1:1 디트라히드로푸란-물, 바람직하게는 1:1 메탄올-물과 같은 양자성용매속에서 0 내지 30°C, 바람직하게는 약 25°C와 1내지 4기압, 바람직하게는 4기압에서 행한다.

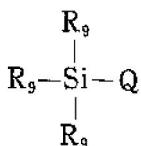




반응 조건 C



생성된 일반식(II)의 알코올은 다음 일반식의 트리알킬할로실란으로 보호할 수 있다.



상기의 일반식에서,

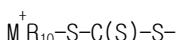
R₉는 탄소수 1내지 6의 알킬이고, Q는 클로로, 브로모 또는 요오드이다.

따라서, 디메틸-t-부틸클로로 실란은 N, N-디메틸포름아미드 등의 극성, 비양자성 용매중에서 이미다졸과 같은 아민 양자수용체의 존재하에 약 5내지 40°C, 바람직하게는 25°C에서 일반식(VII)에 나타낸 바와같이 트리알킬실릴 하드록실 보호그룹을 형성한다.

일반식(VII)의 트리알킬실릴 하드록실보호그룹을 약 90°C에서 아세트산중에서 아세트산제2수은으로 처리하면 올레핀(VIII)이 생성된다.

필요한 아제티디논(K)을 수득하려면, 올레핀(VIII)은 디클로로메탄 등의 반응불활성 용매속에서 -80°C 내지-40°C, 바람직하게로는 -76°C에서 오존화시킨다. 반응생성물을 메탄올 등의 알칸올로 처리하면 아제티딘(K)이 생성된다.

반응도식 B에 도시한 바와 같이, 일반식(K)의 화합물은 다음 일반식의 트리티오카보네이트 염으로 처리하여 일반식(X)의 화합물을 수득한다.



상기의 일반식에서,

R₁₀는 탄소수 1내지 4의 알킬(바람직하게는, 에틸)이고, M은 나트륨 또는 칼륨 등의 금속이다.

일반식(K)의 화합물은 유기용매 또는 물, 바람직하게는 물과 디클로로메탄의 혼합물속에서 0 내지 35°C, 바람직하게는 약 25°C에서 일반식(X)의 화합물을 전환시킨다.

일반식(X)의 화합물은 에틸-디-이소프로필 아민 등의 3급 알킬아민(여기에서, 알킬은 탄소수 1내지 4를 함유함)의 존재하에, P-니트로벤질 클로로옥살레이트로 축합시켜 일반식(XI)의 화합물을 수득한다. 이러한 축합반응은 반응불활성 용매, 바람직하게는 디클로로메탄속에서 약 5내지 25°C, 바람직하게는 약 10°C의 온도에서 행한다.

생성된 일반식(XI)의 화합물은 트리에틸포스파이트 등의 트리알킬포스파이트(여기에서, 알킬은 탄소수 1내지 4를 함유함)를 사용하여 트리클로로메탄 등의 반응불활성 용매속에서 40내지 80°C, 바람직하게는 약 60°C에서 사이클화하여 일반식(XII)의 페넴을 수득한다.

화합물(XII)의 티올그룹은 디클로로메탄 등의 반응불활성 용매속에서 -10 내지 -30°C, 바람직하게는 -20°C에서 m-클로로과벤조산 등의 산화제를 사용하여 셀록사이드(Xm)으로 산화시킨다.

셀록사이드(XIII)은 예를들면, 에탄올이나 아세로니트릴 등의 극성 유기용매속에서 셀록사이드(XIII)과 반응하는 나트륨 또는 칼륨을 이용하여, 35 내지 50°C, 바람직하게는 약 -35°C에서 일반식 R-S의 메르캅

타이드로 치환시킨다.

일반식이 R-SH인 출발 메르캡탄 또는 일반식이 R-S-C(0)CH₃인 출발 티오아세테이트는 상당수의 ROI 공지되어 있으며 ROI 공지되어 있지 않는 것은 공지의 방법으로 제조할 수 있다. 제이.엘.워델(J.L.Wardell)이 쓴 The Chemistry of the Thiol Group[S. Patai, editor, John Wiley & Sons London1974, Chapter 4] 중에서 "Preparation of Thio1s"를 참조하기 바란다. 또한, 알코올 및 티울산의 존재하에 트리페닐포스핀 및 디알킬 아조디카복실레이트를 사용하여 알코올을 티올 및 티올에스테르로 전환시키는 것에 관한 볼란테(Volante)의 Tetrhedron Letters [22, 3119-3122(1981)]을 참조하기 바란다.

R그룹이 S(O)_n 그룹(여기서, n은 1 또는 2)을 함유하는 경우에는 상응하는 설파이드(n=0) 티오아세테이트 R-S-C(0)CH₃은 거의 동물량의 m-클로로파벤조산을 사용하여 설풍사이드(n=1)로 산화시키거나, 또는 m-클로로파벤조산을 더 첨가하여 티오아세트산황을 산화시키지 않고 설품(n=2)을 수득할 수 있다.

또한, 설풍사이드로 수성 아세톤 등의 수성용매속에서 pH7, 약 20내지 50°C, 바람직하게는 약 25°C에서 과망간산칼륨을 사용하여 설품으로 산화시킬 수 있다. 특히 이 방법은 ROI 히드록실그룹을 함유하는 설풍사이드에 대해 바람직하다.

게다가, 이중결합을 함유하는 환상설품은 프로차카(Pr Chazka)등의 방법 [Collection Czech. Chem. Comm., 31, 3744(1966)]으로 쉽게 이성체화 할 수 있다.

일반식이 (XIV)인 화합물을 경우에는 트리알킬그룹은 산보호기(PNB)를 제거하기 위해 가수소분해하기 전에 제거하여 일반식(XV)의 화합물을 수득하는 것이 바람직하다. 트리알킬실릴그룹은 테트라히드로탄 등의 에테르성 용매속에서 15내지 40°C, 바람직하게는 약 25°C에서 테트라알킬암모늄 플루오라이드를 사용하여 제거한다.

일반식(XV)의 화합물은 통상적인 가수소분해반응에 의해 일반식(II)의 화합물로 전환시킬 수 있다. 따라서, 일반식(XV)의 화합물용액은 탄산칼슘팔라듐이나 셀라이트(규조트)팔라듐 촉매등의 귀금속 가수소분해 촉매량의 존재하에 질소 또는 아르곤등의 불활성 희석제 혼합된 수소 또는 수소의 기압하에서 교반하거나 또는 진탕한다. 이와 같은 가수소분해용 용매는 메탄올 등의 저급 알칸올, 테트라히드로푸탄 및 디옥산등의 에테르, 에틸 아세테이트 및 부틸 아세테이트 등의 저분자량 에스테르, 물 및 이들 용매의 혼합물이다. 그러나, 출발물질이 가용성이라는 전제하에 조건을 선택하는 것이 통상적이다. 가수소분해는 통상적으로 실온에서 약 0.5내지 약 5kg/cm²의 압력으로 행한다. 촉매는 출발물질을 기준으로 약 10중량% 내지 출발물질에 동일한 양으로 존재하며, 경우에 따라 더 많은 양을 사용할 수 있다. 반응은 대개 일반식(II)의 화합물을 간단하게 여과하고, 진공속에서 용매를 제거하여 회수한 후 약 1시간 정도 소요된다. 탄산칼슘팔라듐을 촉매로 사용하면, 생성물이 칼슘염으로 분리되고, 셀라이트팔라듐을 촉매로 사용하면, 생성물은 나트륨염으로 분리된다.

일반식(I) 및 (II)의 화합물은 β-락탐화합물에 대한 통상적인 방법으로 정제할 수 있다. 예를 들면, 일반식(I) 또는 (II)의 화합물은 컬럼 크로마토그래피, 세파덱스(Sephadex)상에서의 걸 여과, 재결정화 등으로 정제할 수 있다.

또 다른 합성방법은 반응도식 C에 도시되어 있다. 일반식(K)의 아제티딘은 앞에서 화합물(X)의 제조방법에 관하여 설명한 방법을 이용하여 일반식이 M⁺-R-S-C(S)-S-(여기에서, M은 나트륨 또는 칼륨등의 금속)인 트리티오카보네이트와 반응시킨다.

생성된 트리티오카보네이트(XVa)는 벤젠, 톨루엔 또는 디메틸포름아미드 등의 비양자성 용매속에서 약 25내지 110°C, 바람직하게는 약 80°C에서 (P-니트로벤질옥시카보닐)(디히드록시)메탄으로 처리하여 일반식(XVI)의 알코올을 수득한다.

상응하는 클로라이드(XVIII)은 2, 6-루티딘 등의 산수용체의 역할을 하는 입체장애된 아민원 존재하에 디클로로메탄 등의 반응불활성 유기용매속에서 -10내지 75°C, 바람직하게는 0°C에서 티오닐클로라이드를 처리하여 알코올(XVI)로부터 만든다.

클로라이드(XVII)은 2, 6-루티딘 등의 3급 아민의 존재하에 테트라히드로푸탄 등의 반응 불활성 용매속에서 약 25°C에서 트리페닐포스핀 등의, 트리아틸포스핀과 반응시켜서 일반식(XVII)의 화합물을 수득하고 이 화합물을 톨루엔등의 방향족 용매속에서 환류시켜서 환상화하여 일반식(XIV)의 페넴을 생성한다.

일반식이 M⁺-R-S-C(C=S)-S-인 트리티오카보네이트는 일반식이 R-SH인 적합한 메트캡탄으로부터 제조하거나, 일반식이 RSC(0)CH₃인 티오아세테이트를 알카리금속 알콕사이드로 처리한 다음에, 이황화탄소로 처리하여 제조한다.

앞에서 언급한 요시다의 방법을 이용하면, 페넴의 탄소 6에서 뿐만 아니라 탄소 6에 부착된 히드록시에 틸그룹은 일반식(II)에 도시한 바와 같다. 반응도식 B 또는 C를 이용하여 폐환(ring closure)을 생성하는 주요한 입체화학은 페넴환 위치 5에 있는 수소가 탄소 6상의 수소에 대하여 트랜스이고, α-배치에 있다. 다른 방법으로서는 입체화학은 5R, 6S:6-(R)-1-히드록시에틸로 설명할 수 있다.

일반식(I) 또는(II)의 화합물은 산성이기 때문에, 염기성 시약과 염을 형성한다. 이러한 염은 본 발명의 범위안에 있는 것으로 간주한다. 이와 같은 염은 표준방법에 따라 화학량적 비율로 액상, 비액상 또는 부분액상 매체속에서 산성 성분과 염기성 성분을 접촉시켜서 제조할 수 있다. 그 다음에 여과시키고 비용매로 침전시킨 후, 여과하고 용매를 증발시키거나, 수용액인 경우에는 동결건조시켜서 염을 회수한다. 염형성에 이용하기 알맞는 염기성 약품은 유기형 및 무기형에 둘다 속하며, 암모니아, 유기 아민, 알카리 금속수산화물, 알카리 금속 탄산염, 알카리 금속 중탄산염, 알카리 금속 수소화물 및 알카리 금속 알콕사이드 뿐만 아니라 알카리 토금속 수산화물, 알카리 토금속 탄산염, 알카리 토금속 수소화물 및 알카리 토금속 알콕사이드 등을 포함한다. 이러한 염기의 대표적인 예는 n-프로필아민, n-부틸아민, 아

닐린, 시클로헥실아민, 벤질아민 및 옥틸아민 등의 1급 아민, 디에틸아민, 모르포린, 피롤리딘 및 피페리딘 등의 2급 아민, 트리에틸아민, N-에틸피페리딘, N-메틸모르포린 및 1, 5-디아자비시콜로-[4, 3, 0]논-5-엔 등의 3급 아민, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화암모늄 및 수산화바륨 등의 수산화물;나트륨에톡사이드 및 칼륨에톡사이드 등의 알콕사이드;수소화칼슘 및 수소화나트륨 등의 수소화물, 탄산칼륨 및 탄산나트륨 등의 탄산염;중탄산나트륨 및 중탄산칼륨 등의 중탄산염;및 나트륨 2-에틸헥사네이트 등의 장쇄 지방산의 알카리금속염 등을 들수 있다.

일반식(I) 또는 (II)의 화합물중 염으로서 바람직한 것임 나트륨염, 칼륨염 및 칼슘염이다.

약학적으로 무독한 염은 생성된 일반식(I) 또는(II)의 화합물이 비독성이고, 치료제로서 유용한 것이며 비독성의 대사분해 생성물을 갖는다.

앞에서 언급한 바와 같이, 일반식(I) 또는 (II)의 화합물과 이의 염은 항균제이다. 일반식(I) 또는(II)의 화합물 및 이의 염의 생체내 활성은 각종 미생물에 대한 최저 억제농도(MIC)를 mcg/ml로 측정하여 나타낼수 있다. 다음의 방법은 항생물질감수성 시험에 관한 국제공동연구에 의하여 추천된 것 [Ericcson and Sherris, Acta Pathologica et Microbiologia Scandinav, Supp.217, Section B:64-98(1971) 이며, 노심장주입(BHI) 한천과 접종원 복제장치를 이용한다. 하루밤 동안 배양한 시험관들을 100배로 희석하여 표준접종원(약 0·002ml내에 20, 000내지 10, 000개의 세포들이 20mlBHI 한천접시에 담긴 한천의 표면에 놓여있다)으로 사용한다. 시험용 화합물은 초기농도를 200mcg/ml로 하고, 24배 희석물을 사용한다. 37°C의 온도에서 18시간이 경과한 후 판을 판독할 때, 단일 콜로니는 무시한다. 시험유기체의 감수성(MIC)은 육안으로 판단하여 성장을 완전히 억제할 수 있는 화합물의 최저농도로 본다.

일반식(I) 또는 (II)의 화합물이나, 약학적으로 무독한 이의 염은 인간을 포함한 포유동물의 세균감염을 방지하는데 적합하다. 이러한 화합물과 이의 염은 인체 내의 감수성 세균에 의하여 생기는 전염, 즉 *Staphylococcus aureus*의 감수성 균주로 인하여 생기는 전염을 방지하는데 사용하게 된다.

일반식(I) 및 (II)의 화합물이나, 약학적으로 무독한 이의 염을 포유동물의 세균감염을 치료하기 위하여 사용할 경우는 경구투여 또는 비경구투여, 즉, 근육내, 피하, 복강내 또는 정맥내 투여할 수 있다. 화합물은 단독으로 투여하거나, 또는 조제기준에 따라 약학적으로 무독한 담체와 함께 혼합할 수 있다. 활성 성분과 담체의 비율은 자연히 활성성분의 화학적 성질, 용해도 및 안정성과 정량등에 따라 달라진다. 그러나 본발명의 항균제가 함유된 약학적 조성물에 있어서, 페넴화합물에 대한 약학적으로 무독한 담체의 비는 1:10대지 4:10이다. 경구투여의 경우에는 본발명의 항균페넴화합물을 정제, 캡슐, 함당정제, 트로키제, 분말, 시럽, 엘릭서제, 수용액, 혼탁액 등의 형태로 사용할 수 있다. 정제의 경우, 사용할 수 있는 담체는 락토스, 시트르산나트륨 및 인산염이다. 녹말 등의 각종 봉해제, 스테아르산마그네슘, 황산라우틸나트륨 및 활성 등의 윤활제는 통상적으로 정제내에 사용한다. 캡슐형태로 경구투여할 수 있는:희석제로는 락토스와 고분자량의 폴리에틸렌글리콜을 들 수 있다. 경구용으로 수성 혼탁액이 필요한 경우에는 활성 성분을 유화제 및 혼탁제와 함께 사용한다. 필요한 경우에는 감미제 및 또는 기호제를 첨가할 수 있다. 비경구투여용으로는 활성 성분의 멸균액을 제조하고, 용액의 pH를 적당히 조절 및 완충한다. 정맥용의 경우에는 용질의 전체농도를 조절하여 제제가 등장성이 되도록 해야한다.

앞에서 언급한 바와 같이, 일반식(I) 또는(II)의 화합물은 감수성 유기물에 대한 인체내의 항균제로서 사용한다. 처방의사는 중극적으로 환자의 연령, 체중 및 반응 뿐만 아니라, 그 증후의 성질 및 경증에 따라 특정인에게 적합한 용량을 정하게 된다. 일반식(I) 또는 (II)의 화합물은 통상적으로 경구투여용으로는 체중 1kg에 대하여 1일 10내지 200mg, 비경구투여의 경우에는 체중 1kg에 대하여 10내지 400mg을 사용된다. 그러나, 이러한 용량은 예시에 지나지 아니하여, 어떤 경우에는 이 한도를 초과할 필요가 있다.

다음의 실시예 및 제조는 본 발명을 보다 상세히 설명하기 위한 것이다. 적외선(IR)스펙트럼은 브롬화칼륨 디스크(KBr 디스크), 뉴콜울(mull)(뉴콜), 또는 클로로포름(CHCl₃), 염화메틸렌(CH₂Cl₂) 또는 디메틸설피사이드(DMSO)로 된 용액으로 측정하고, 진단흡수대는 미크론 또는 파수(wave numbers)(cm⁻¹)로 기록하였다. 핵 자기 공명(NMR)스펙트럼은 중수소클로로포름(CDCl₃), 과중수소수(D₂O), 과중수소디메틸설피사이드((DMSO-d₆) 또는 이의 혼합물의 용액에 대하여 달리 지시하지 아니할 경우, 60MHz에서 측정하였고, 피크위치는 1, 000, 000분의 1(ppm)로 표시하였다. 피크의 형상에 대해서는 다음과 같이 간략하게 사용한다. s:단일선; d:이중선, t:삼중선, q:사중선, m:다중선, b:광범위, c:복잡 등을 나타낸다. 약자"SS" 및 "SSS"는 부분입체 이성체의 존재로 인하여 두 개 또는 세 개의 단일선들로 나타나는 특정한 양자를 표시한다. 모든 실시예와 제조에서 사용하는 약자 "PNB"는 P-니트로벤질 그룹을 나타낸다.

[실시예 1]

니트륨(5R, 6S)-6-[*(R*)-1-히드록시에틸]-2-(1, 1-디옥소-3-티올아닐)티오-페넴-3-카복실레이트

증류수 75ml속에 10% 규조토팔라듐(350mg)과 테트라하이드로푸란 75ml가 용해된 혼탁액은 0.02M 수성 중탄산나트륨을 사용하여 pH를 8.3으로 조절한다. 테트라하이드로푸란 50ml와 물 50ml속에 P-니트로벤질(5R, 6S)-6-[*(R*)-1-히드록시에틸-2-(1, 1-디옥소-3-티올아닐) 티오-2-페넴-3-카복실산 350mg이 용해된 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 수소압력 55p.s.i으로 75분간 수소화시킨다. 그 다음에, 반응혼합물에 10%규조토팔라듐 350mg 이상을 첨가하고 0.02M 수성 중탄산나트륨을 가하여 혼탁액의 pH를 7.0으로 조절하였다. 이 혼합물을 55p.s.i의 압력으로 75분간에 걸쳐 수소화시킨후, 여과하여 촉매를 제거하고, 여과물을 진공속에서 농축하여 테트라하이드로푸란을 제거한다. 생성된 수용액의 pH를 7로 조절하고, 용액을 에틸 아세테이트로 100ml로 2회 추출한다. 그 다음에, 이 수용액을 동결 건조시켜서 비결정성 고체로된 표제화합물 224mg을 수득하였다(수율 82.5%).

브롬화칼륨 디스크로 측정한 표제화합물의 적외선 스펙트럼은 29.2, 5.65, 6.3 μ에서 흡수를 나타낸다.

[실시예 2]

일반식(XV)의 상응하는 화합물을 사용하여 실시예 1의 방법에 따라 일반식(II)의 상응하는 화합물을 수득하는데, 달리 지시하지 않을 경우 브롬화칼륨디스크로 측정한 생성물의 적외선 흡수 스펙트럼을 생성물의 적외선흡수 생성물의 표 1에 나타낸다.

[표 1]

R	IR(μ)	수율(%)
3-티올아닐	2.94, 5.66 및 6.3	82
시스-1-옥소-3-티올아닐 (비극성 이성질체로 부터)	2.92, 5.65 및 6.27	78
트랜스-1-옥소-3-티올아닐 (조극성 이성질체로 부터)	2.92, 5.65 및 6.26	51
2-(메틸설피닐)에틸	2.94, 5.65 및 6.3	67
2-(메틸설피닐)에틸	2.94, 5.65 및 6.25	59
메틸설피닐-메틸	2.94, 5.66 및 6.26	78
메틸설피닐-메틸	2.94, 5.62 및 6.28	68
1-옥소-3-티아닐	2.93, 5.65 및 6.26	74
1,1-디옥소-3-티아닐	2.94, 5.66 및 6.4	67
3-티에타닐	2.92, 5.65 및 6.26	87
시스-1-옥소-3-티아닐	5.66(뉴클)	98
트랜스-1-옥소-3-티아닐	5.66(뉴클)	92.8

[실시예 3]

(5R, 6 S)-6-[(R)-1-히드록시에틸]-2-(시스-1-옥소-4-티아닐)-티오-3-카복실-2-페넴

셀라이트팔라듐(10%, 3.009)은 테트라히드로푸란(130ml)과 물(120ml)의 용액속에서 60psi의 압력으로 10분간 예비수소화시킨다. IN염산으로 pH를 7.5로 조절한 다음, P-니트로벤질(5R, 6S)-6-[(R)-1-히드록시에틸]-2-(시스-1-옥소-4-티아닐)-티오-2-페넴-3-카복실레이트 6.20g(12.4밀리몰)을 첨가하고, 슬러리를 0.5시간 동안 수소화시킨다. 두배의 촉매(3.00g)를 첨가하고, pH를 7.0으로 조절한 다음, 반응혼합물을 0.75시간동안 수소화시킨다., 최종분의 촉매를 첨가하고, pH를 7.3으로 조절한 후, 반응혼합물을 1.5시간 동안 수소화시킨다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통하여 여과하고, 테트라히드로푸란수(1:1)를 사용하여 추가로 세척한다. 테트라히드로푸란은 진공속에서 제거한다. 불용성 물질은 셀라이트를 거쳐여과하여 제거하고, 여과물의 pH는 7.0으로 조절한다. 여과물의 수성부분은 에틸 아세테이트로 두 번 세척한 다음, 이를 농축하여 잔류하는 에틸 아세테이트를 제거하고, 빙욕(冰浴)을 이용하여 냉각한 후, 6N 염산으로 pH를 2.3으로 조절한다. 30분 후, 침전된 고체를 여과하여 수집한다. 침전물을 진공속에서 일정한중량으로 건조하여 겨자황색의 고체인 표제화합물 3.64g(수율81%)을 수득하였다. 융점 149내지 151°C, [α]_D(DMSO):+153°

과중양자 디메틸설폐사이드 용액으로 된 표제화합물의 NMR 스펙트럼(250MHz)은 1.16(d, J=6.2Hz, 3H) 1.95 내지 2.3(m, 4H), 2.7 내지 3.0(m, 4H), 3.3 내지 3.4(m, 1H), 3.79(dd, J=6.1, 1.4Hz, 1H), 3.98(m, 1H), 5.20(bs, 1H) 및 5.71(d, J=1.4Hz, 1H)ppm에서 피크를 보였다. 브롬화칼륨 디스크로된 표제화합물의 적외선스펙트럼은 2950(b), 2923, 1782, 1678, 1508, 1400, 1294, 1216, 1197, 1131, 949 및 935cm⁻¹에서 흡수를 나타냈다. 표제화합물의 디메틸설폐사이드 용액의 자외선스펙트럼은 267(4840) 및 337(6720)m μ 의 최대흡수(괄호안은 흡광계수)를 나타내었다.

[실시예 4]

나트륨(5R, 6 S)-6-[(R)-1-히드록시에틸]-2-(시스-1-옥소-4-티아닐)-티오-2-페넴-3-카복실레이트.

실시예 3의 표제화합물 5.09g(14.0mmol)을 물 75ml속에 혼탁시킨 다음, 빙욕으로 냉각시킨다. 반응화합물의 pH는 1.00N 수성 수산화나트륨 13·0ml(이론치의 93%)을 첨가하여 7.00으로 조절하였다. 균질용액을 하루밤 동안 동결전조시켜서 베이지색 고체인 표제화합물 5.00g(수율 93%)을 수득하였다.

[α]_D(H₂O):+111.4°

표제화합물의 D₂O용액의 NMR 스펙트럼(250MHz)은 1.29(d, J=6.4Hz, 3H), 2.1내지 2.4(m, 4H), 2.8내지 3.0(m, 2H), 3.1 내지 3.25(m, 2H), 3.42(m, 1H), 3.91(dd, J=5.9, 1.0Hz, 1H), 4.24(qd, J=6.4, 5.9, 1H) 및 5.67(d, J=1.0Hz, 1H)ppm에서 피크를 보였다. 브롬화칼륨 디스크로된 표제화합물의 적외선스펙트럼은 3403, 2964, 2917, 1765, 1589, 1514, 1372, 1290, 1126, 1041, 1012, 988 및 936cm⁻¹에서 흡수를 보였다. 표제화합물의 수용액의 자외선스펙트럼은 259(5530) 및 322(7260)m μ 의 최대흡수(괄호안은 흡광계수)를 나타내었다:

[실시예 5]

칼슘(5R, 6S)-6-[(R)-1-히드록시에틸]-2-(4-티아닐)-티오-2-페넴-3-카복실레이트

테트라하이드로푸란 및 물(1:1) 속에서, 출발재료로서 P-니트로벤질(5R, 6S)-6-[(히드록시에틸]-2-(4-티아닐)-티오-2-페넴-3-카복실레이트를 사용하고, 촉매로서는 5% 탄산칼슘 팔라듐을 사용하여 실시예 1의 수소화방법을 실시한 결과, 표제화합물을 100%의 수율로 수득하였다.

과중양자수 용액으로 된 표제화합물의 NMR스펙트럼(250MHz)은 1.29(3H, d, J=6.4Hz), 1.7 내지 1.9(2H, m), 2.3 내지 2.5(2H, m), 2.7 내지 2.8(4H, m), 3.30(1H, tt), 3.90(1H, dd, J=6.0, 1.3Hz), 4.24(1H, m) 및 5.65(1H, d, J=1.3Hz)ppm에서 피크를 보였다.

브롬화칼륨 디스크로된 표제화합물의 적외선 스펙트럼은 3409, 1770, 1583 및 1385cm⁻¹에서 흡수를 나타내었다.

[실시예 6]

P-니트로벤질(5R, 6S)-6-[(R)-1-히드록시에틸]-2-(1, 1-디옥소-4-티아닐)-티오-2-페넴-3-카복실레이트를 출발물질로 사용하여 실시예 5의 방법에 따라, 칼슘(5R, 6S)-6-[(R)-1-히드록시에틸]-2-(1, 1-디옥소-4-티아닐)-티오-2-페넴-3-카복실레이트를 93%의 수율로 수득하였다.

과중양자수 용액으로 된 생성물의 NMR스펙트럼(250MHz)은, 1.29(3H, d), 2.15 내지 2.4(2H, m), 2.4 내지 2.65(2H, m), 3.2 내지 3.45(4H, m), 3.61(1H, m), 3.95(1H, dd), 4.26(1H, m), 5.68(1H, d)PPm에서 피크를 보였다.

브롬화칼륨 디스크로된 생성물의 적외선 스펙트럼은 3421, 1767, 1588, 1382, 1266 및 1112cm⁻¹에서 흡수를 나타내었다.

이와 마찬가지로, P-니트로벤질(5R, 6S)-6-[(R)-1-히드록시에틸]-2-(트랜스-1-옥소-4-티아닐)-티오-2-페넴-3-카복실레이트를 출발물질로 사용하여 실시예 5의 방법에 따라 칼슘(5R, 6S)-6-[(R)-1-히드록시에틸]-2-(트랜스-1-옥소-4-티아닐)-티오-2-페넴-3-카복실레이트를 8%의 수율로 수득하였다.

생성물의 브롬화칼륨 디스크의 적외선 스펙트럼은 1769, 1592, 1511, 1383, 1294, 1131 및 1021cm⁻¹에서 흡수를 나타내었다.

생성물의 과중양자수 용액의 NMR스펙트럼(250MHz)은 1.29(3H, d, J=6.3Hz), 1.85 내지 2.1(2H, m), 2.45 내지 2.65(2H, m), 2.85 내지 3.0(2H, m), 3.15 내지 3.4(2H, m), 3.63(1H, m), 3.93(1H, dd, J=6, Hz), 4.26(1H, dd, J=6.3, 6Hz) 및 5.68(1H, d, J=1Hz)ppm에서 피크를 보였다.

[실시예 7]

나트륨(5R, 6S)-6-[(R)-1-히드록시에틸]-2-[(시스)-1-옥소-3-티올아닐]-티오-2-페넴-3-카복실레이트

P-니트로벤질테트라하이드로푸란 100ml 및 물 25ml 속에 (5R, 6S)-6-[(R)-1-히드록시에틸]-2-[(시스)-1-옥소-3-티올아닐]-티오-2-페넴-3-카복실레이트 6.0g를 첨가하고, 물 100ml 속에 10% 규조토팔라듐 3.0g를 혼탁시켜서 pH를 7.4로 조절한 후, 테트라하이드로푸란 25ml를 추가로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60psi의 수소 압력으로 10분간 수소화시킨 후, 다시 3.0g의 촉매를 첨가하고, 둑은 중탄산나트륨 수용액을 사용하여 혼합물의 pH를 7.3으로 조절하였다. 혼합물을 60psi의 압력으로 25분간 수소화시킨 다음, 또 다시 4.0g의 촉매를 첨가하고, 둑은 중탄산나트륨 수용액을 사용하여 혼탁액의 pH를 7.4로 조절하였다. 이 혼합물을 다시 60psi의 압력으로 45분간 수소화시킨 다음, 중탄산나트륨 수용액을 사용하여 pH를 6.9로 조절하고, 촉매는 여과하여 제거한다. 여과물을 진공속에서 농축하여 테트라하이드로푸란을 제거하고, 수용액은 디에틸에테르 200ml, 에틸 아세테이트 200ml 및 디에틸 에테르 200ml 등으로 세척한다. 용액을 여과하고, 여과물의 pH를 7.2로 조절한다. 이 용액을 동결건조하여, 비결정성 고체인 표제화합물 4.3g(수율 93%)을 수득하였다.

과중양자수 용액으로 된 표제화합물의 NMR스펙트럼(250MHz)은 1.32(d, 3H), 2.53(c, 1H), 2.74 내지 3.12(m, 3H), 3.26(d, 1H), 3.83 내지 4.09(c, 3H), 4.27(m, 1H) 및 5.74(2d, 1H)ppm에서 피크를 보인다.

브롬화칼륨 디스크의 적외선스펙트럼은 2.93, 5.66 및 6.3μ에서 흡수를 나타내었다.

[실시예 8]

나트륨(5R, 6S)-6-[(R)-1-히드록시에틸]-2-[(트랜스)-1-옥소-3-티올아닐]-티오-2-페넴-3-카복실레이트

p-니트로벤젠(5R, 6S)-6-[(R)-1-히드록시에틸]-2-[(트랜스)-1-옥소-3-티올아닐]-티오-2-페넴-3-카복실레이트를 출발물질로 사용하여 실시예 7의 방법에 따라 80%의 수율로 표제화합물을 수득하였다.

중앙자수 용액으로 된 표제화합물의 NMR스펙트럼(250MHz)은 1.32(d, 3H), 2.27(m, 1H), 2.78 내지 3.18(c, 2H), 3.47(c, 2H), 3.66(m, 1H), 3.97(m, 1H), 4.22 내지 4·43(c, 2H) 및 5.74(dJ1H)PPm에서 피크를 보인다.

표제화합물의 브롬화칼륨 디스크의 적외선 스펙트럼은 2.92, 5.65 및 6.26μ에서 흡수가 나타났다.

[실시예 9]

나트륨(5R, 6S)-6-[(R)-1-히드록시에틸]-2-(2-옥소-1, 3-디티올란-4-일메틸)-티오-2-페넴-3-카복실레이트

10% 셀라이트 규조토팔라듐 촉매 110mg을 물 10ml 속에 혼탁시키고, pH를 7로 조절하였다. 그 다음에, P

-니트로벤질(5R, 6S)-6-[(R)-1-히드록시에틸]-2-(2-옥소-1, 3-디티올란-4-일메틸)티오-2-페넴-3-카복실레이트 107mg이 테트라하이드로푸란 10ml에 용해된 용액을 첨가하고, 생성된 반응혼합물을 실내온도에서 50psi의 압력으로 1시간 동안 수소화시킨다. 촉매를 1시간의 간격으로 2회 더 첨가한다. 촉매를 여과한 다음, 여과물을 증발시켜 테트라하이드로푸만을 제거한다. 잔여 수용액을 에틸 아세테이트로, 그 다음에는 디에닐 에테르로 세척한 후 여과한다. 여과물을 냉동건조시켜서 연황색 분말인 표제화합물 60mg을 수득하였다.

IR(KBr): 1600, 1640 및 1778cm^{-1} NMR(D2O, 250MHz): 1.29(3H, d, J=6), 3.25 내지 3.63(2H, m), 3.72내지 4.12(2H, m), 4.24(1H, m) 및 5.66(1H, s)ppm (일부 피크는 용매로 인하여 명료하지 않다).

[실시 예 10]

나트륨(5R, 6S)-6-[(R)-1-히드록시에틸]-2-(1, 1-디옥소-3-티올아닐)티오-2-페넴-3-카복실레이트의 부분입체이성체의 제조 및 분리제조방법 F를 반복하여 P-니트로벤질(5R, 6S)-6-[(R)-1-t-부틸디메틸실릴옥시에틸]-2-(1, 1-디옥소-3-티올아닐)티오-2-페넴-3-카복실레이트를 50.8%의 수율로 수득한다. 생성물을 실리카겔에서 컬럼 크로마토그래피로 두 부분입체이성체를 분리하고, 1:1 에틸 아세테이트/헥산으로 용지시킨다.

융점이 160.6 내지 162°C인 소극성 부분 입체이성체를 46.5%의 수율로 수득한다; 브롬화칼륨 디스크로된 적외선스펙트럼은 5.62, 5.97, 6.56 및 6.74 μ에서 흡수를 나타내었고, 중앙자클로로포름용액으로서의 NMR 스펙트럼(250MHz)은 0.03(s, 3H), 0.07(s, 3H), 0.81(s, 9H), 1.25(d, 3H), 2.28(m, 1H), 2.76(m, 1H), 3.12(c, 2H), 3.34(m, 1H), 3.58(m, 1H), 3.79(m, 1H), 3.98(m, 1H), 4.28(m, 1H), 5.32(q, 2H), 5.71(d, 1H), 7.6(d, 2H) 및 8.21(d, 2H)ppm에서 피크를 보였다.

융점이 181.5 내지 182°C인 대극성 이성체를 40.3%의 수율로 수득한다. 브롬화칼륨 디스크로서의 적외선스펙트럼은 5.62, 5.9, 6.66 및 6.67 μ에서 흡수를 나타내고, 중앙자클로로포름용액으로서의 NMR스펙트럼(250MHz)은 3.71(m, 1H), 3.78(m, 1H), 3.97(m, 1H), 4.28(m, 1H), 5.32(q, 2H), 5.72(d, 1H), 7.61(d, 2H) 및 8.21(d, 2H)ppm에서 피크를 보였다.

소극성 실릴에테르 부분입체 이성체로부터의 P-니트로벤질(5R, 6S)-6-[(R)-1-히드록시에틸]-2-(1, 1-디옥소-3-티올아닐)티오-2-페넴-3-카복실레이트 부분입체 이성체.

소극성 실릴에테르를 제조 A에 따라 반응시켜 융점이 172내지 173°C인 상응하는 1-히드록시에틸화합물을 80%의 수율로 수득한다. 생성물의 브롬화칼륨 디스크의 적외선스펙트럼은 5.63, 5.94, 6.6 및 6.68 μ에서 흡수를 나타낸다. 중앙자 클로로포름/과중양자디메틸 설폭사이드 용액의 NMR 스펙트럼(250MHz)은 1.32(d, 3H), 2.3(m, 1H), 2.76(m, 1H), 3.15(c, 2H), 3.34(m, 1H), 3.59(m, 1H), 3.78(m, 1H), 4.09(c, 2H), 5.1(d, 1H), 5.36(q, 2H), 5.7n(3, 1H), 7.65(d, 2H) 및 8.22(d, 2H)PPm에서 피크를 보였다.

대극성 실릴에테르 부분입체이성체로 부터의 P-니트로벤질(5R, 6S)-6-[(R)-1-히드록시에틸]-2-(1, 1-디옥소-3-티올아닐)티오-2-페넴-3-카복실레이트 부분입체 이성체

대극성 실릴에테르를 제조 A에 따라 반응시켜 융점이 175내지 176°C인 상응하는 1-히드록시에틸화합물을 76%의 수율로 수득한다. 생성물의 브롬화칼륨 디스크의 적외선스펙트럼은 2.86, 5.6, 5.93, 6.59 및 6.68 · ppm에서 흡수를 나타낸다. 생성물의 중앙자 클로로포름/과중양자 디메틸설폭사이드 용액의 NMR 스펙트럼은 1.34(d, 3H), 2.25(m, 1H), 2.69(m, 1H), 3.16(c, 2H), 3.35(m, 1H), 3.71(m, 1H), 3.78(m, 1H), 4.03(m, 1H), 4.16(m, 1H), 4.88(d, 1H), 5.35(q, 2H), 5.78(d, 1H), 7.64(d, 2H) 및 8.23(d, 2H)ppm에서 피크를 보였다.

소극성 실릴에테르 부분입체이성체로부터 유도한 표제화합물 부분입체이성체

소극성 실릴에테르 부분입체이성체로부터 수득한 P-니트로벤질 1-히드록시에틸 부분입체 이성체를 실시 예 1에 따라 반응시켜 표제화합물의 부분입체이성체를 96%의 수율로 수득한다. 브롬화칼륨 중앙자수용액의 NMR 스펙트럼(250MHz)은 1.39(d, 3H), 2.45(m, 1H), 2.86(m, 1H), 3.38(m, 2H), 3.56(m, 1H), 3.82(m, 1H), 4.06(m, 1H), 4.25(m, 1H), 4.36(m, 1H) 및 5.82(d, 1H)ppm에서 피크를 나타낸다.

대극성 실릴에테르 부분입체이성체로부터 유도한 표제화합물 부분입체이성체

대극성 실릴에테르 부분입체이성체로부터 수득한 P-니트로벤질 1-히드록시에틸 부분입체이성체를 실시 예 1에 따라 반응시켜 표제화합물의 부분입체이성체를 95.5%의 수율로 수득한다. 생성물의 브롬화칼륨 디스크의 적외선스펙트럼은 2 : 94, 5 : 66 및 6 : 27 μ에서 흡수를 나타내었다. 표제화합물의 중앙자수용액의 NMR 스펙트럼(25MHz)은 1.35(d, 3H), 2.3(m, 1H), 2.76(m, 1H), 3.44(c, 3H), 3.88(m, 1H), 3.99(m, 1H), 4.19(m, 1H), 4.32(m, 1H) 및 5.76(d, 1H)ppm에서 피크를 나타낸다.

[실시 예 11]

P-니트로벤젠(5R, 6S)-6-[(R)-1-t-부틸디메틸실록시에틸]-2-[(시스)-3-히드록시-4-티올아닐]티오-2-페넴-3-카복실레이트 부분입체이성체의 제조, 분리 및 변환

질소에 의하여 -30°C까지 냉각된 무수 에탄올 10ml 속에 들어있는 시스-4-히드록시티올아닐-3-티올 0.2729(0.0002몰)의 용액에 에탄올속에 있는 나트륨 에톡사이드 1M 용액(0.0002몰) 2ml를 첨가하였다. 용액을 -30°C의 온도에서 30분간 교반한 후, -60°C의 온도로 냉각하고, P-니트로벤질(5R, 6S)-6-[(R)-1-t-부틸디메틸실록시에틸]-2-에틸설피닐-2-페넴-3-카복실레이트 1.08g(0.002몰)의 용액을 60°C로 냉각시킨 테트라하이드로푸란 30ml속에 첨가하였다. -60°C의 온도에서 15분간 방치한 후, 아세트산 0.5mol의 용액을 테트라하이드로푸란 3ml속에 첨가한 다음, 용액을 25°C까지 승온시킨 후, 진공속에서 농축하였다. 잔사를 에틸 아세테이트(100ml)속에 용해하고, 생성된 용액을 물

20ml, 포화 중탄산나트륨 수용액 20ml, 물 20ml, 포화 염화나트륨수용액 20ml 등으로 세척한 후 무수 황산나트륨을 거쳐 건조시켜서 농축하였다. 잔사를 실리카겔(250g 및 400g)위에서 두번에 걸쳐 크로마토그래프한 후, 핵산-에틸 아세테이트60:40으로 용리하여, 소극성 부분입체 이성체 (Diastereomer A) 0.4g, 대극성 부분입체 이성체 (DiastereomerB)0.56 및 부분입체이성체혼합물을 0.129을 각각 수득한다(총 수율90.7%)

부분입체이성체 A:

IR(KBr disc): 2.86, 5.64, 6.0, 6.55 및 6.75 μ NMR(CDCl₃, 250MHz): 0.04(s, 3H); 0.07(s, 3H); 0.83(s, 9H); 1.25(d, 3H); 2.47(d, 1H); 3.0(m, 2H); 3.15(m, 2H); 3.68(m, 1H); 3.78(dd, 1H); 4.28(m, 1H); 4.65(m, 1H); 5.34(q, 2H); 5.67(d, 1H); 7.64(d, 2H); 및 8.22(d, 2H)ppm.

부분입체이성체 B:

IR(KBr disc): 2.86, 5.59, 5.94, 6.59 및 6.68 μ NMR(CDCl₃, 250MHz): 0.04(s, 3H); 0.07(s, 3H); 0.83(s, 9H); 1.25(d, 3H); 2.47(d, 1H); 3.02(m, 2H); 3.67(m, 2H); 3.78(m, 1H); 3.75(dd, 1H); 4.28(m, 1H); 4.59(m, 1H); 5.34(q, 2H); 5.67(d, 1H); 7.64(d, 2H); 및 8.22(d, 2H)ppm. 및 8.21(d, 2H)ppm.

부분입체 이성체 A로부터 유도한 P-니트로벤질(5R, 6S)-6-[(R)-1-하드록시에틸]-2-[(시스)-3-하드록시-4-티올아닐]티오-2-페넴-3-카복실레이트

부분일체이성체 A를 출발물질로 사용하여 제조 A의 절차에 따라 표제의 디올화합물을 63.8%의 수율로 수득한다.

IR(KBr disc): 2.83, 2.90, 5.61, 5.96, 6.58 및 6.71 μ .

NMR(DMSO-d₆-250MHz): 1.28(d, 3H), 2.74(dd, 1H), 2.96(dd, 1H), 3.13(m, 2H), 3.63(m, 1H), 3.89(dd, 1H), 4.02(m, 1H), 5.24(d, 1H), 5.36(q, 2H), 5.74(d, 1H), 5.81(d, 1H), 7.69(d, 2H) 및 8.24(d, 2H)ppm.

부분입체이성체B에서 유도한 p-니트로벤질(5R, 6S)-6-[(R)-1-하드록시에틸]-2-[(시스)-3-하드록시-4-티올아닐]티오-2-페넴-3-카복실레이트

부분입체이성체A를 출발물질로 사용하여 제조A의 방법에 따라 융점(분해)이 206 내지 207°C인 상응하는 디올화합물을 77.3%의 수율로 수득하였다.

IR(KBr disc): 2.86, 2.91, 5.63, 5.98, 6.57 및 6.77 μ .

NMR(DMSO-d₆, 250MHz): 1.17(d, 3H), 2.93(dd, 1H), 3.1(dd, 1H), 3.29(m, 1H), 3.64(m, 1H), 3.86(dd, 1H), 4.5(m, 1H), 5.37(q, 2H), 5.77(d, 1H), 5.79(d, 1H), 7.69(d, 2H) 및 8.24(d, 2H)ppm.

부분입체이성체A에서 유도한 나트륨(5R, 6S)-6-[(R)-1-하드록시에틸]-2-[(시스)-3-하드록시-4-티올아닐] 티오-2-페넴-3-카복실레이트

부분입체이성체A에서 유도한 P-니트로벤질(5R, 6S)-6-[(R)-1-하드록시에틸]-2-[(시스)-3-하드록시-4-티올아닐] 티오-2-페넴-3-카복실레이트를 출발물질로 사용하여 실시예 1의 방법에 따라 일반식(I)의 상응하는 나트륨염을 90%의 수율로 수득하였다.

IR(KBr disc): 2.93, 5.65 및 6.31 μ .

NMR(D₂O, 250MHz): 1.32(d, 3H), 2.92(m, 2H), 3.22(m, 2H), 3.78(m, 1H), 3.95(dd, 1H), 4.27(m, 1H), 4.7(m, 1H) 및 5.7(d, 1H)ppm.

입체 이성체 B에서 유도한 나트륨(5R, 6S)-6-[(R)-1-하드록시에틸]-2-[(시스)-3-하드록시-4-티올아닐] 티오-2-페넴-3-카복실레이트

입체이성체B에서 유도한 P-니트로벤질(5R, 6S)-6-[(R)-1-하드록시에틸]-2-[(시스)-3-하드록시-4-티올아닐]-티오-2-페넴-3-카복실레이트를 출발물질로 사용하여 실사예 1의 방법에 따라 일반식(I)의 화합물의 상응하는 나트륨염을 87%의 수율로 수득하였다.

IR(KBr): 2.93, 5.65 및 6.29 μ

NMR(D₂O, 25MHz): 1.32(d, 3H), 2.94(m, 2H), 3.2(d, 1H), 3.34(dd, 1H), 3.78(m, 1H), 3.94(d, 1H), 4.27(m, 1H), 4.66(m, 1H) 및 5.71(d, 1H)ppm.

P-니트로벤질(5R, 6S)-6-[(R)-1-S-부틸디메틸실릴옥시 메틸]-2-(1-옥소-3-하드록시-4-티올아닐) 티오-2-페넴-3-카복실레이트 이성체의 조제 및 분리

질소에 의하여 -25°C까지 냉각시킨 염화메틸렌 40ml 속에 들어있는 부분입체이성체 6.46g(0.77몰)의 용액에, 염화에틸렌 20ml 속에 있는 m-클로로과 벤조산(활성도 85%) 0.142g(0.77mmol)의 용액을 한방울씩 15분간에 걸쳐 첨가하였다. 첨가가 완전히 끝난 후, 용액을 25°C의 온도에서 10분간 교반한 다음, 염화메틸린 40ml와 물 20ml를 첨가하고: 과잉의 과산을 이황산수소나트륨으로 파괴한 후, 혼합물의 pH를 포화 중탄산나트륨 수용액을 사용하여 7.5로 조절하였다. 염화메틸렌층을 분리하고, 물 30ml와 포화염화나트륨수용액 30ml로 세척한 다음, 무수 황산나트륨을 거쳐 전조시키고, 진공속에서 농축하였다. 잔사는 실리카겔(250g) 위에서 크로마토그래프하고, 에틸 아세테이트에탄올 92.5:7.5로 용리시켜서 소극성 설폴사이드(이성체E) 0.136g(수율 28.8%) 및 대극성 설폴사이드(이성체F) 0.210g(수율 44.5%)를 수득하였다.

동일한 방법으로, 부분입체이성체A를 m-클로로파벤조산으로 산화시켜서 소극성 살포사이드(이성체C) 0.112g(38%) 및 대극성 살포사이드(이성체D) 0.18g(61.2%)을 수득하였다.

이성체C 내지 F에 대하여, 적외선스펙트럼은 브롬화칼륨 디스크로 측정하고, 스펙트럼은 250MHz에서 과중양자 디메틸 살포사이드용액으로 측정하였다. 그 결과는 표 2와 같다.

[표 2]

이성체	IR(μ)	NMR(ppm)
C 3.06, 5.56, 5.85 및 6.61		0.01(s, 3H) ; 0.04(s, 3H) ; 0.78(s, 9H) ; 1.22(d, 3H) ; 2.9(dd, 1H) ; 3.15(m, 2H) ; 3.59(dd, 1H) ; 4.05(m, 1H) ; 4.25(m, 1H) ; 4.34(m, 1H) ; 4.79(m, 1H) ; 5.34(q, 2H) ; 5.75(d, 1H) ; 6.03(d, 1H) ; 7.7(d, 2H) 및 8.23(d, 2H) ;
D 3.0, 5.59, 5.96, 6.58 및 6.77		0.01(s, 3H) ; 0.04(s, 3H) ; 0.78(s, 9H) ; 1.21(d, 3H) ; 2.88(m, 2H) ; 3.27(dd, 1H) ; 3.77(m, 1H) ; 4.03(c, 2H) ; 4.24(m, 1H) ; 4.63(m, 1H) ; 5.35(q, 2H) ; 5.73(d, 1H) ; 5.96(d, 1H) ; 7.7(d, 2H) ; 8.23(d, 2H) ;
E 2.98, 5.58, 5.92, 6.58 및 6.67		0.01(s, 3H) ; 0.04(s, 3H) ; 0.78(s, 9H) ; 1.2(d, 3H) ; 2.9(dd, 1H) ; 3.08(dd, 1H) ; 3.35(m, 1H) ; 3.56(dd, 1H) ; 4.02(m, 1H) ; 4.27(m, 2H) ; 4.75(m, 1H) ; 5.32(q, 2H) ; 5.78(d, 1H) ; 5.9(d, 1H) ; 7.68(d, 2H) 및 8.22(d, 2H) ;
F 2.96, 5.61, 5.98, 6.58 및 6.69		0.01(s, 3H) ; 0.04(s, 3H) ; 0.77(s, 9H) ; 1.2(d, 3H) ; 2.85(m, 2H) ; 3.29(dd, 1H) ; 3.77(m, 1H) ; 4.0(d, 1H) ; 4.13(dd, 1H) ; 4.23(m, 1H) ; 4.56(m, 1H) ; 5.34(q, 2H) ; 5.76(d, 1H) ; 5.98(d, 1H) ; 7.69(d, 2H) 및 8.22(d, 2H) ;

이성체C 내지 F로부터 상응하는 P-니트로벤질(5R, 6S)-6-[(R) -1-하이드록시에틸]-2-(1-옥소-3-하이드록시-4-티올아닐) 티오-2-페넴-3-카복실레이트의 제조

이성체C 내지 F를 출발물질로 사용하여 제조A의 방법에 따라 일반식(XV)의 상응하는 화합물을 수득한다. 표 3에 나다낸 바와 같이, 적외선스펙트럼은 브롬화칼륨 디스크로 측정하고, NMR스펙트럼은 과중양자디메틸 살포사이드용액으로 측정하였으며, 융점은 모두 분해온도와 일치한다.

[표 3]

출 발 이성체	IR(μ)	NMR(ppm)	융 점 (°C)	수 율 (%)
C 2.92, 3.12, 5.60, 5.91 및 6.59	1.2(d, 3H) ; 2.9(dd, 1H) ; 2.15(m, 2H) ; 3.58(dd, 1H) ; 3.94(m, 1H) ; 4.04(m, 1H) ; 4.34(m, 1H) ; 4.79(m, 1H) ; 5.24(d, 1H) ; 5.38(q, 2H) ; 5.78(d, 1H) ; 6.03(d, 1H) ; 7.7(d, 2H) 및 8.25(d, 2H).		203~5	69.9
D 2.95, 5.59, 5.93 및 6.59	1.18(d, 3H) ; 2.88(m, 2H) ; 3.27(dd, 1H) ; 3.78(m, 1H) ; 3.9(dd, 1H) ; 4.02(c, 2H) ; 4.63(m, 1H) ; 5.25(d, 1H) ; 5.38(q, 2H) ; 5.75(d, 1H) ; 5.98(d, 1H) ; 7.71(d, 2H) 및 8.24(d, 2H).		118~20	78.5
E 2.90, 3.11, 5.63, 5.93 및 6.58 및 6.68	1.17(d, 3H) ; 2.9(dd, 1H) ; 3.08(dd, 1H) ; 3.35(dd, 1H) ; 3.56(dd, 1H) ; 4.02(m, 1H) ; 4.28(m, 1H) ; 4.74(m, 1H) ; 5.23(d, 1H) ; 5.37(q, 2H) ; 5.79(d, 1H) ; 5.98(d, 1H) ; 7.68(d, 2H) 및 8.24(d, 2H).		216~19	42.9
F 2.86, 3.12, 5.62, 5.95 및 6.58 및 6.70	1.18(d, 3H) ; 2.85(m, 2H) ; 3.28(dd, 1H) ; 3.76(m, 1H) ; 3.86(dd, 1H) ; 4.06(c, 2H) ; 4.55(m, 1H) ; 5.25(d, 1H) ; 5.38(q, 2H) ; 5.77(d, 1H) ; 5.97(d, 1H) ; 7.7(d, 2H) 및 8.24(d, 2H).		128~30	69.2

이성체 C 내지 F에서 유도한 나트륨(5R, 6S)-6-[(R) -1-하이드록시에틸]-2-[$(1\text{-옥소-3\text{-하이드록시-4\text{-티올아}})$

[Ⅱ]- 티오-2-페넴-3-카복실레이트 이성체의 제조

상응하는 이성체C 내지 F에서 수득한 일반식(XV)의 화합물을 출발물질로 사용하여 실시예 1의 방법에 따라 일반식(II)의 화합물의 상응하는 나트륨염을 수득하였다. 표 4에서, 적외선스펙트럼은 브롬화칼륨 디스크로, NMR스펙트럼은 250MHz에서 과중양자수 용액으로 이성체C 내지 F로부터 유도한 일반식(II)의 화합물에 대하여 측정한 것이다.

[표 4]

이성체	IR(μ)	NMR(ppm)	수율(%)
C 2.92, 5.66 및 6.27		1.31(d, 3H) ; 3.11(dd, 1H) ; 3.26(dd, 1H) ; 3.44(dd, 1H) ; 3.84(dd, 1H) ; 3.96(dd, 1H) ; 4.25(m, 1H) ; 4.4(m, 1H) ; 4.93(m, 1H) ; 및 5.71(d, 1H).	46.3
D 2.96, 5.67 및 6.28		1.3(d, 3H) ; 3.0(dd, 1H) ; 3.17(dd, 1H) ; 3.32(dd, 1H) ; 3.83(m, 1H) ; 3.94(dd, 1H) ; 4.24(m, 2H) ; 4.7(m, 1H) ; 및 5.68(d, 1H).	63.3
E 2.93, 5.67 및 6.3		1.31(d, 3H) ; 3.14(dd, 1H) ; 3.28(dd, 1H) ; 3.55(dd, 1H) ; 3.8(dd, 1H) ; 3.96(dd, 1H) ; 4.26(m, 1H) ; 4.38(m, 1H) ; 4.92(m, 1H) ; 및 5.74(d, 1H).	60
F 2.93, 5.65 및 6.30		1.3(d, 3H) ; 3.03(dd, 1H) ; 3.16(dd, 1H) ; 3.34(dd, 1H) ; 3.83(m, 1H) ; 3.93(dd, 1H) ; 4.28(m, 2H) ; 4.68(m, 1H) ; 및 5.71(d, 1H).	47.1

P-니트로벤질(5R, 6S)-6-[R)-1-t-부틸디에틸실릴옥시-2-(1, 1-디옥소-시스-3-하이드록시-4-티올아닐] 티오-2-페넴-3-카복실레이트의 부분입체 이성체의 제조

아세톤 25ml, 물 5ml 및 pH7완충제(K₂HPO₄/NaOH 0.05M) 5ml 속에 들어있는 이성체(F) 0.12g(0.1g5mmole)의 용액에 물 30ml 속에 있는 과망간산칼륨 15.4mg(0.097m mole)의 용액을 한방울씩 20분간에 걸쳐 첨가하였다. 박층 크로마토그래프로 분석한 결과, 반응혼합물속에 출발물질이 들어있기 때문에, 물 1ml 속에 용해된 과망간산칼륨 4mg를 추가로 첨가하였다. 그 다음에, 아세톤을 진공속에서 제거하고, 수성층을 에틸 아세테이트 50ml 씩으로 3회에 걸쳐 추출하였다. 종합한 에틸 아세테이트 추출물을 물 30ml 씩으로 두 번, 포화 염화나트륨 수용액 30ml로 한 번 세척한 다음, 무수 황산나트륨으로 건조한 후, 진공속에서 놓축하였다. 잔사는 실리카겔(50g)상에서 크로마토그라피하고, 70:30의 에틸 아세테이트-헥산으로 용리하여 가벼운 황색거품으로 된 상응하는 살포(부분입체이성체H) 0.1g를 81%의 수율로 수득하였다. 동일한 방법으로 이성체(D) 95mg를 과망간칼륨으로 산화시켜서 상응하는 살포(부분입체이성체G) 76mg(78%)을 수득하였다.

부분입체이성체G: IR(KBr disc): 2.88, 5.59, 5.98, 6.57 및 6.75 μ .

NMR(CDCI₃, 250MHz): 0.04(s, 3H), 0.07(s, 3H), 0.83(s, 9H), 1.26(d, 3H), 3.22(b, 1H), 3.44(c, 4H), 3.84(dd, 1H), 4.04(m, 1H), 4.28(m, 1H), 4.73(m, 1H), 5.34(q, 2H), 5.68(d, 1H), 7.63(d, 2H) 및 8.23(d, 2H)ppm.

부분입체이성체 H: IR(KBr disc): 2.88, 5.58, 5.91 및 6.58 μ .

NMR(CDCI₃, 250MHz): 0.04(s, 3H), 0.07(s, 3H), 0.83(s, 3H), 1.26(d, 3H), 3.08(b, 1H), 3.46(c, 4H), 3.79(dd, 1H), 4.02(m, 1H), 4.28(m, 1H), 4.74(m, 1H), 5.33(q, 2H), 5.75(d, 1H), 7.62(d, 2H) 및 8.22(d, 2H)ppm.

P-니트로벤질(5R, 6S)-6-[R)-1-하이드록시에틸]-2-(1, 1-디옥소-시스-3-하이드록시-4-티올아닐] 티오-2-페넴-3-카복실레이트의 부분입체 이성체의 제조

부분입체이성체G, H를 출발물질로 사용하여 제조A의 방법에 따라 일반식(XV)의 상응하는 화합물을 64.2% 및 59.7%의 수율로 각각 수득하였다.

부분입체이성체G에서 유도한 일반식(XV)의 화합물

NMR(DMSO-d₆, 250MHz): 1.18(d, 3H), 3.34(m, 2H), 3.52(m, 2H), 3.94(dd, 1H), 4.03(m, 1H), 4.15(m, 1H), 4.68(m, 1H), 5.38(q, 2H), 5.78(d, 1H), 6.46(d, 1H), 7.7(d, 2H) 및 8.25(d, 2H)ppm

부분입체이성체H에서 유도한 일반식(XV)의 화합물

IR(KBr disc): 2.89, 5.62, 6.00, 6.58 및 6.73 μ .

NMR(DMSO-d₆, 250MHz): 1.18(d, 3H), 3.31(m, 3H), 3.52(dd, 1H), 3.74(dd, 1H), 3.9(dd, 1H), 4.03(m, 1H), 4.14(m, 1H), 4.66(m, 1H), 5.24(d, 1H), 5.39(q, 2H), 5.82(d, 1H), 6.44(d, 1H), 7.72(d, 2H) 및 8.25(d, 2H)ppm.

나트륨(5R, 6S)-6-[R)-1-하이드록시에틸]-2-(1, 1-디옥소-시스-3-하이드록시-4-티올아닐] 티오-2-페넴-3-카

복실레이트의 부분입체이성체의 제조

부분입체이성체G 및 H에서 유도한 일반식(XV)의 화합물을 사용하여 실시예 1의 방법에 따라 일반식(II)의 화합물의 상응하는 나트륨염을 45.6% 및 69.6%의 수율로 각각 수득하였다.

부분입체이성체G에서 유도한 일반식(II)의 화합물

IR(KBr): 2.92, 5.64 및 6.29 μ

NMR(D₂O, 250MHz): 1.33(d, 3H), 3.5(c, 3H), 3.78(dd, 1H), 3.98(dd, 1H), 4.26(c, 2H), 4.62(m, 1H) 및 5.73(d, 1H) ppm

부분입체이성체H에서 유도한 일반식(II)의 화합물

IR(KBr): 2.94, 5.65 및 6.34 μ

NMR(D₂O, 250MHz): 1.32(d, 3H), 3.54(c, 3H), 3.88(dd, 1H), 3.97(dd, 1H), 4.27(c, 2H), 4.63(m, 1H) 및 5.73(d, 1H) ppm.

제조A

P-나트로벤질(5 R; 6 S)-6-[(R)-1-하이드록시에틸-2-(1, 1-디옥소-3-티올아닐) 티오-2-페넴-3, -카복실레이트

테트라하이드로푸란 6ml 속에 들어 있는 P-나트로벤질(5R, 6S)-6-[(R)-1-t-부틸디메틸실릴옥시에틸]-2-(1, 1-디옥소-3-티올아닌) 티오-2-페넴-3-카복실레이트 185mg(0.303m mole)의 용액에, 테트라하이드로푸란 속에 있는 테트라부틸암모늄플루오라이드의 1M 용액 0.909ml(0.909m mole) 및 아세트산 0.175ml(3.03mmole)를 첨가하였다. 질소대기속에서 20시간 동안 교반한 후, 에틸 아세테이트 50ml를 첨가하고, 생성된 용액을 포화 수성 중탄산나트륨 25ml, 물 25ml 및 포화 수성 염화나트륨 25ml로 세척하였다. 그 다음에, 에틸 아세테이트 용액을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과한 다음, 진공속에서 농축하였다. 조생성물(138g)을 실리카겔(509)상의 크로마토그래피로 정제한 후 60:40의 클로로포름과 에틸 아세테이트로 용리시켜서 비결정성 고체로된 표제화합물 72mg(수율 47.5%)를 수득한다.

표제화합물의 중양자클로로포름용액의 NMR스펙트럼은 1.35(d, 3H), 1.9 내지 4.4(c, 10H), 5.3(q, 2H), 5.7(d, 1H), 7.5(d, 2H) 및 8.18(d, 2H) ppm에서 피크를 나타냈다. 디클로로메탄으로된 표제화합물의 적외선스펙트럼은 5.56, 5.92 및 6.57 μ 에서 흡수를 나타내었다.

제조B

제조A의 방법을 이용하여 일반식(XIV)의 상응하는 화합물을 R 표 5에 나타낸 바와 같은 일반식(XV)의 화합물로 전환하였다. 생성물에 있어서, IR흡수스펙트럼은 달리 지시되어 있지 아니한 한, 디클로로메탄 액에 대하여 측정한 것이고, NMR스펙트럼피크는 중양자 클로로포름용액에 대하여 측정한 것이다.

[표 5]

R	IR(μ)	NMR(ppm)	수율(%)
3-티아닐	5.56, 5.88 및 6.56	1.36(d, 3H) ; 1.8~4.4(c, 10H) ; 5.3(q, 2H) ; 5.65(d, 1H) ; 7.6(d, 2H) ; 및 8.2(d, 2H).	51
A) 1-옥소-3-티아닐	5.56, 5.86 및 6.56	1.3(d, 3H) ; 1.9~4.38(c, 10H) ; 5.3(q, 2H) ; 5.7(d, 1H) ; 5.7(d, 1H) ; 7.6(d, 2H) ; 및 8.2(d, 2H).	51
아닐(비극성 이성체)	6.56		
트리-1-옥소-3-티아닐(소극성 이성체)	5.56, 5.88 및 6.58	1.3(d, 3H) ; 1.86~4.56(c, 10H) ; 5.3(q, 2H) ; 5.72(d, 1H) ; 7.6(d, 2H) ; 및 8.2(d, 2H)	51
2-(에틸설피닐)-아닐	5.56, 5.9 및 6.55	1.35(d, 3H) ; 2.65(s, 3H) ; 2.9~3.5(c, 4H) ; 3.75(M, 1H) ; 4.2(c, 2H) ; 5.34(q, 2H) ; 5.7(d, 1H) ; 7.6(d, 2H) ; 및 8.2(d, 2H).	67
2-(에틸선피닐)-에틸	5.57, 5.9 및 6.58	1.23(d, 3H) ; 3.0(s, 3H) ; 3.4(s, 4H) ; 3.8(m, 1H) ; 4.0~4.8(c, 2H) ; 5.36(q, 2H) ; 5.8(d, 1H) ; 7.74(d, 2H) ; 및 8.2(d, 2H).	85
에틸선피닐에틸	5.57, 5.92 및 6.6	1.35(d, 3H) ; 2.68(s, 3H) ; 3.64~4.45(c, 5H) ; 5.3(q, 2H) ; 5.7(d, 1H) ; 7.56(d, 2H) ; 및 8.2(d, 2H).	65
에틸선피닐에틸	5.6, 5.86 및 6.57	1.36(d, 3H) ; 3.08(s, 3H) ; 3.8~4.8(c, 5H), 5.42(q, 2H) ; 5.8(d, 1H) ; 7.75(d, 2H) ; 8.24(d, 2H).	34
1-옥소-3-티아닐	5.56, 5.94 및 6.58	1.32(d, 3H) ; 1.5~4.38(c, 12H) ; 5.3(q, 2H) ; 5.7(d, 1H) ; 7.6(d, 2H) ; 및 8.2(d, 2H).	26
1,1-디옥소-3-티아닐	5.56, 5.8 및 6.55	1.3(d, 3H) ; 1.76~4.4(c, 12H) ; 5.3(q, 2H) ; 5.88(d, 1H) ; 7.6(d, 2H) ; 및 8.2(d, 2H).	47
3-티아닐	5.56, 5.88 및 6.56	1.3(d, 3H) ; 3.38(c, 4H) ; 3.68(m, 1H) ; 4.22(m, 1H) ; 4.8(m, 1H) ; 5.3(q, 2H) ; 5.6(d, 1H) ; 7.55(d, 2H) ; 및 8.16(d, 2H).	74
4-티아닐	3424, 1773 및 1688cm ⁻¹	1.39(3H, d) ; 1.8~2.0(3H, m) ; 2.3~2.5(2H, m) ; 2.6~2.85(4H, m) ; 3.23(1H, tt) ; 3.77(1H, dd) ; 4.28(1H, m) ; 5.23(1H, d) ; 5.49(1H, d) ; 6.68(1H, d) ; 7.84(2H, d) ; 및 8.22(2H, d). (250MHz)	90

1,1-비-4-아닐	3530, 1773, 1681, 1510, 1344, 1290 및 1115cm ⁻¹ (KBr disc)	1.15(3H, d, J=6.2Hz) ; 1.95~2.15(2H, m) ; 2.3~2.55(2H, m) ; 8.05~8.5(4H, m) ; 9.58(1H, m) ; 9.89(1H, dd, J=5.8, 1.4Hz) ; 4.00(1H, m) ; 5.23(1H(OH), d, J=4.6Hz) ; 5.28(1H, D, J _{gem} =14Hz) ; 5.43(1H, d, J _{gem} =14Hz) ; 5.77(1H, d, J=1.4Hz) ; 7.68(2H, d, J=8.6Hz) ; 8.23(2H, d, J=8.6Hz)(DMSO-d ₆ , 250MHz)	77
시스-1-아소-4-이소아민(융점 : 206~208°C)	3495, 2940, 2912, 2862, 1768, 1686, 1609, 1504, 1378, 1343, 1334, 1298, 1244, 1204, 1129, 1043, 1016, 1005, 994, 및 730cm ⁻¹ (KBr)	1.17(3H, d, J=6.3Hz) ; 1.95~2.3(4H, m) ; 2.7~3.0(4H, m) ; 3.48(1H, tt, J=11.7Hz) ; 3.88(dd, J=5.8, 1.3Hz) ; 4.01(1H qdd, J=6.9, 5.8, 4.6Hz) ; 5.21(1H, d, J=4.6Hz) ; 5.29 & 5.45(2H, both d, J _{AB} =14.0Hz) ; 5.77(1H, d, J=1.3Hz) ; 7.60(2H, d, J=8.6Hz) ; 및 8.24(2H, d, J=8.6Hz)(DMSO-d ₆ , 250MHz)	92
트리스-1-아소-4-이소아민	1.18(3H, d, J=6.2Hz) ; 1.8~1.95(2H, m) ; 2.45~2.6(2H, m) ; 2.79(2H, m) ; 3.04(2H, m) ; 3.62(1H, m) ; 3.90(1H, dd, J=5.7, 1.3Hz) ; 4.02((1H, m) ; 5.23 (1H, 트리 d, J=14.0Hz) ; 5.29 & 5.45(2H, both d, J _{AB} =14.0Hz) ; 5.78(1H, d, J=1.3Hz) ; 7.70(2H, d, J=8.7Hz) ; 및 8.25(2H, d, J=8.7Hz)(DMSO-d ₆ , 250MHz)	92	
시스-1-아소-3-이소아민	5.57, 5.91 및 6.58	1.35(d, 3H) ; 1.4~8.06(c, 11H) ; 4.18(m, 1H) ; 5.81(q, 2H) ; 5.69(d, 1H), 7.58(d, 2H) ; 및 8.22(d, 2H)	88.4
트리스-1-아소-3-이소아민	5.57, 5.9 및 6.58	1.34(d, 3H) ; 1.4~4.43(c, 1H) ; 5.3(d, 2H) ; 5.7(d, 1H) ; 7.55(d, 2H) ; 및 8.14(d, 2H).	58.5

제조C

P-니트로벤질(5R, 6S)-6-[(R)-1-t부틸디메틸실릴옥시메틸]-2-페넴-3-카보네이트

질소대기속에서 -40°C의 온도까지 냉각시킨 무수 에탄올 5ml속에 들어있는티오-아세트산메틸설피닐메틸 76mg(0.5m mole)의 용액에 메톡시화나트륨(27mg, 0.5m mole)을 첨가하였다. 40°C의 온도에서 90분간 방치 한 후, P-니트로벤질(5R, 6 S)-6-[(R)-1-t-부틸디메틸실릴옥시] 에틸-2-에틸설피닐-티오-2-페넴-3-카복실레이트 300mg(0.5m mole)의 용액을 첨가하였다. 생성된 용액을 -40°의 온도에서 65분간 교반한 후, 아세트산 0.029ml (0.5ml)을 첨가하고, 용액을 진공속에서 농축하였다. 잔사를 에틸 아세테이트 50ml 속에서 용해하고, 생성된 용액을 포화 중탄산나트륨 수용액 25ml, 물 25ml 및 포화 염화나트륨수 용액 25ml로 순차적으로 세척하였다. 에틸총을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 진공속에서 농축하였다. 표제의 조생성물(290mg)을 실리카겔(85g)상에서 크로마토그라피한 후, 80:20의 클로로포름과 에틸 아세테이트로 용리시켜서 점성이 있는 껌과 같은 생정물 120mg(수율 42%)을 수득한다.

표제화합물의 디클로로메탄용액의 적외선 스펙트럼은 5.58, 5.9 및 6.6 μ에서 흡수를 나타내었다. 표제화합물의 중양자클로로포름용액의 NMR스펙트럼은 피크를 나타냈다.

제조D

제조C의 방법을 이용하여, R01 표 6에 나다낸 바와같은 상응하는 티오아세트산염으로부터 일반식(XIV)의 화합물을 제조한다. 일반식(XIV)의 생성물의 적외선스펙트럼은 디클로로에탄용액속에서 측정하고, NMR스펙트럼은 달리 지시한 바가 없는 한, 중양자클로로포름내에서 측정하였다.

[표 6]

R	IR(μ)	NMR(ppm)	수량(%)
메틸설프닐페닐	5.56, 5.88 및 6.54	0.1(s, 6H) ; 0.9(s, 9H) ; 1.22(d, 3H) ; 2.9(s, 3H) ; 3.64(m, 1H) ; 4.16(c, 3H) ; 5.2(q, 2H) ; 5.57(d, 1H) ; 7.42(d, 2H) ; 및 8.06(d, 2H).	27
2-(메틸설프닐)-에틸	5.56, 5.92 및 6.56	0.06(s, 3H) ; 0.1(s, 3H) ; 0.85(s, 9H) ; 1.26(d, 3H) ; 2.66(3H) ; 2.86~3.54(c, 4H) ; 3.74(M, 1H) ; 4.2(M, 1H) ; 5.3(q, 2H) ; 5.7(d, 1H) ; 7.6(d, 2H) ; 및 8.2(d, 2H).	26
2-(메틸설프닐)-에틸	5.56, 5.9 및 6.58	0.03(s, 3H) ; 0.06(s, 3H) ; 0.8(s, 9H) ; 1.23(d, 3H) ; 2.98(s, 3H) ; 3.36(a, 4H) ; 3.64(m, 1H) ; 4.2(m, 1H) ; 5.28(q, 2H) ; 5.68(d, 1H) ; 7.57(d, 2H) ; 및 8.18(d, 2H).	34
3-티아닐	5.56, 5.92 및 6.56	0.02(s, 3H) ; 0.06(s, 3H) ; 0.82(s, 9H) ; 1.25(d, 3H) ; 1.8~4.4(c, 9H) ; 5.3(q, 2H) ; 5.66(d, 1H) ; 7.6(d, 2H) ; 및 8.2(d, 2H).	
1-옥소-3-티아닐	5.57, 5.95 및 6.58	0.06(s, 3H) ; 0.08(s, 3H) ; 0.88(s, 9H) ; 1.26(d, 3H) ; 1.5~4.4(c, 11H) ; 5.3(q, 2H) ; 5.7(d, 1H) ; 7.6(d, 2H) ; 및 8.2(d, 2H).	
1,1-디옥소-3-티아닐	5.56, 5.88 및 6.54	0.03(s, 3H) ; 0.06(s, 3H) ; 0.82(s, 9H) ; 1.24(d, 3H) ; 1.8~4.42(c, 11H) ; 5.3(q, 2H) ; 5.7(d, 1H) ; 7.6(d, 2H) ; 및 8.2(d, 2H).	42
3-티아닐	5.56, 5.88 및 6.56	0.03(s, 3H) ; 0.06(s, 3H) ; 0.82(s, 9H) ; 1.24(d, 3H) ; 3.4(c, 4H) ; 3.7(m, 1H) ;	28

		4.23(m, 1H) ; 4.85(m, 1H) ; 5.9(q, 2H) ; 6.63(d, 1H) ; 7.6(d, 2H) ; 및 8.2(d, 2H)
4-부아닐		0.13(6H, s) ; 0.92(9H, s) ; 1.40(3H, d, J=7Hz) ; 1.6~2.9(8H, m) ; 3.27(1H, m) ; 3.76(1H, dd, J=41.5Hz) ; 4.8(1H, m), 5.18(1H, d, J _{AB} =13Hz) ; 5.46(1H, d, J _{AB} =13Hz) ; 5.67(1H, d, J=1.5Hz) ; 7.61(2H, d, J=3Hz) ; 및 8.18(2H, d, J=8Hz).
1,1-비축-4-부아닐		0.13(3H, s) ; 0.17(3H, s) ; 0.93(9H, s) ; 1.33(3H, d, J=6Hz) ; 2.4~3.4(3H, m) ; 3.6(1H, m) ; 3.30(1H, dd, J=4.8(1H, m) ; 5.17(1H, d, J=13Hz) ; 5.47(1H, d, J=13Hz) ; 6.09(1H, d, J=1Hz) ; 7.57(2H, d, J=3Hz) ; 9.16(2H, d, J=3Hz).
A) $\Delta_1 = \Delta_2 = \Delta_3 = \Delta_4 = \Delta$ 아닐	2924, 2489	0.04(9H, s) ; 0.07(3H, s) ; 0.09(9H, s) ; 1.28(3H, d, J=6.3Hz) ; 2.1~2.3(2H, m) ; 2.45~2.7(4H, m) ; 3.05~3.2(2H, m) ; 3.27(1H, m) ; 3.73(1H, dd, J=4.2, 1.4Hz) ; 4.27(1H, qd, J=6.3, 4.2Hz) ; 5.21 & 5.42(2H, both d, J _{AB} =(13, 7Hz) ; 5.66(1H, d, J=1.4Hz) ; (KBr disc) 7.62(2H, d, J=6.7Hz) ; 및 8.21(2H, d, J=8.7Hz), (250MHz)
B) $\Delta_1 = \Delta_2 = \Delta_3 = \Delta_4 = \Delta$ 아닐		0.10(6H, s) ; 0.87(9H, s) ; 1.28(3H, d, J=6Hz) ; 1.7~2.3(2H, m) ; 2.5~3.1(6H, m) ; 3.6(1H, m) ; 3.74(1H, dd, J=4.1, 1.5Hz) ; 4.2(1H, m) ; 5.13(1H, d, J _{AB} =13Hz) ; 5.45(1H, d, J _{AB} =13Hz) ; 5.67(1H, d, J=1.5Hz) ; 7.57(2H, d, J=8Hz) ; 9.16(2H, d, J=8Hz).
C) $\Delta_1 = \Delta_2 = \Delta_3 = \Delta_4 = \Delta$ 아닐	5.58, 5.9 및 6.58	0.04(s, 3H) ; 0.06(s, 3H) ; 0.82(s, 9H) ; 1.24(d, 3H) ; 1.3~3.98(c, 10H) ; 4.23(m, 1H) ; 5.24(q, 2H) ; 5.84(d, 1H) ; 7.5(d, 2H) ; 9.15(d, 2H).
D) $\Delta_1 = \Delta_2 = \Delta_3 = \Delta_4 = \Delta$ 아닐	5.58, 5.92 및 6.58	0.03(s, 3H) ; 0.07(s, 3H) ; 0.83(s, 9H) ; 1.22(d, 3H) ; 1.4~3.56(c, 8H) ; 3.7(m, 1H) ; 3.78~4.46(c, 2H) ; 5.26(q, 2H) ; 5.68(d, 1H) ; 7.52(d, 2H) ; 8.12(d, 2H).

제조E.

니트로벤젠(5R, 6S)-6-[(R)-1-t-부틸디메틸실릴옥시에틸]-2-(1-옥소-3-티올아닐) 티오-2-페넴-3-카복실레이트

질소대기속에서 -30°C의 온도까지 냉각시킨 무수 에탄올 5ml 속에 들어있는 1-옥소-3-(메틸카보닐-티오)-티올란 100mg(0.552m mole)의 용액에 메톡시 화나트륨(30mg, 0.552m mole)을 첨가하였다. -30°C의 온도에서 75분간 방치한 후, -50. C로 냉각시킨 티트라히드로포란 5ml 속에 들어있는 P-니트로벤질(5R, 6S)-6-[(R)-1-t-부틸디메틸실릴옥시에틸-2-에틸설플리-2-페넴-3-카복실레이트 3 30mg(0.552m mole)의 용액을 첨가하였다. 생성된 용액을 -35 내지 -30°C의 온도에서 60분간 교반한 다음, 아세트산 0.032ml(0.552m mole)을 첨가하고 용액을 진공속에서 농축하였다. 잔사를 에틸 아세테이트 50ml 속에 용해시키고, 이 용액을 포화 중탄산나트륨 수용액 25ml, 물 25ml 및 포화 염화나트륨 수용액 25ml으로 순차적으로 세척하였다. 그 다음에, 에틸 아세테이트총을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 진공속에서 농축하였다. 조생성물(315mg)을 실리카겔(100g)상에서 크로마토그라피하고 92.5:7.5의 에틸 아세테이트와 메탄올로 용리시켜서 소극성의 표제화합물 이성체 53mg(16%) 및 대극성의 표제화합물 셀록사아드 이성체 65mg(20%)를 수득하였다.

표제화합물의 대극성 이성체는 적외선 스펙트럼이 디클로로메탄용액에 대하여는 5.56, 5.92 및 6.57 μ에서 흡수를 나타내고, NMR스펙트럼은 중양자 클로로포름용액에 있어서 0.03(3H), 0.08(3H), 0.82(s, 9H), 1.24(d, 3H), 1.9 내지 4.4(c, 9H), 5.28(q, 2H), 5.68(d, 1H), 7.6(d, 2H) 및 8.2(d, 2H)ppm에서 피크를 나타냈다.

표제화합물의 소극성 이성체에 있어서는 디클로로메탄용액에 대한 적외선스펙트럼이 5.57, 5.92 및 6.57 μ에서 흡수를 나타내었고, NMR스펙트럼은 중양자 클로로포름용액에 대하여 0.04(s, 3H), 0.08(s, 3H), 0.8(s, 9H), 1.23(d, 3H), 1.8 내지 4.56(c, 9H), 5.26(q, 2H), 5.66(d, 1H), 7.6(d, 2H) 및 8.2(d, 2H)ppm에서 피크를 나타냈다.

제조F

P-니트로벤질(5R, 6S)-6-[(R)-1-t-부틸디메틸실릴옥시에틸-2-(1, 1-디옥소-3-티올아닐) 티오-2-페넴 -3-카복실레이트

질소대기속에서 -35°C의 온도까지 냉각시킨 에탄을 5ml속에 들어있는 3-설폰란ти울(1, 1-디옥소-3-티올아닐 메르캡탄) 76mg(0.5mmole)의 용액에 메톡시화나트륨 27mg(0.5mmole)을 첨가하였다. -35°C의 온도에서 45분간 교반한 후, -50°C의 온도까지 냉각시킨 무수 테트라히드로푸탄 5ml속에 있는 P-니트로벤질(5R, 6S)-6-[(R)-1-t-부틸디메틸실리옥시에틸-2-에틸설피닐-2-페넴 -3-카복실레이트 300mg(0.51mmole)의 용액을 첨가하였다. 생성된 용액을 -35°C의 온도에서 60분간 교반한 다음, 아세트산 0.029ml(0.5mmole)를 첨가하였다. 용액을 진공속에서 농축하고, 잔사를 에틸 아세테이트 50ml속에서 용해하였다. 에틸 아세테이트용액을 포화 중탄산나트륨수용액 25ml, 물 25ml, 및 포화 염화나트륨수용액 25ml으로 순차적으로 세척한 후, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과한 다음, 진공속에서 농축하였다. 조생성물(285mg)을 실리카겔(100g)상에서 크로마토그라피한 다음, 95:5의 클로로포름과 에틸 아세테이트로 용리시켜서 껌으로된 표제화합물 185mg를 수득한다(수율 60%).

표제화합물의 클로로메탄용액은 적외선 스펙트럼이 5.57, 5.88 및 6.58 μ에서 흡수를 나타냈다. 표제화합물의 중양자 클로로포름용액에 대한 NMR은 0.06(s, 3H), 0.01(s, 3H), 0.85(s, 9H), 1.26(d, 3H), 2.0 내지 4.4(c, 9H) 5.32(q, 2H), 5.72(d, 1H), 7.6(d, 2H) 및 8.2(d, 2H)ppm에서 피크를 나타냈다.

제조G

염화메틸렌 25ml 속에 들어있는 m-클로로파빈조산 970mg(4.78mmole, 순도 85%)의 용액을 질소대기속에서 -20°C까지 냉각시킨 염화메틸빈 125ml속에 있는 P-니트로벤질(5R, 6S)-6-[(R)-1-t-부틸디메틸실리옥시에틸-2-에틸-티오-2-페넴 -3-카복실레이트 2.5g(4.78mmole)용액에 첨가하였다. 이혼합물을 -20°C의 온도에서 3시간 동안 교반한 후, 두 부분의 포화중탄산나트륨수용액 70ml, 물 70ml 및 포화 염화나트륨수용액 70ml으로 순차적으로 세척하였다. 염화메틸렌용액을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공속에서 농축시켜 황색기름으로된 표제화합물 2.29을 수득하였다(수율 86%).

디클로로메탄용액으로된 표제화합물의 적외선 스펙트럼은 5.54, 5.86 및 6.53 μ에서 흡수를 나타내었다. 중양자 클로로포름용액으로 된 표제화합물의 NMR스펙트럼은 0.06, 0.08, 0.1 및 0.12(4s, 총6H), 0.8(s, 9H), 1.12 내지 1.58(m, 6H), 3.1(m, 2H), 3.86(m, 1H), 4.3(mH), 5.3(m, 2H), 5.67 및 5.78(2d, 총1H), 7.54 (d, 2H) 및 8.18(d, 2H)ppm에서 피크를 나타냈다.

제조H

P-니트로벤질(5R, 6S)-6-[(R)-1-t-부틸디메틸실릴옥시에틸]-2-에틸티 오-2-페넴 -3-카복실레이트.

질소대기속에서 10°C까지 냉각시킨 염화메틸렌 70ml속에 들어있는 (3-[(R)-1-t-부틸디메틸실릴옥시에틸-4-에틸티오(티오카보닐)티오-2-옥소-아제티딘 7.3g(0.02몰)과 탄산칼슘 4.8g(0.048몰)의 혼합물을 염화P-니트로벤질옥살릴을 첨가하였다. 염화메틸렌 20ml속에 있는 디소프로필에틸아민 4.17ml(0.024몰)의 용액을 온도가 12°C 이하로 유지될 수 있는 속도에서 한방울씩 적가하였다. 혼합물을 10°C에서 60분간 교반한 후, 50ml씩 두 부분으로된 냉수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 다음, 진공속에서 농축하여 점성 기름으로 제조하였다. 거칠게 생성된 P-니트로벤질(3-α-t-부틸디메틸실릴옥시에틸-2-옥소-아제티디닐)옥소 아세테이트를 에탄올이 없는 클로로포름 300ml속에 용해시키고, 생성된 용액을 질소속에서 환류시키는 한편, 에탄올이 없는 클로로포름 50ml속에 있는 트리에틸포스파이드 6.85ml(0.04몰)의 용액을 2시간에 걸쳐 한방울씩 적가하였다. 생성된 용액을 16시간 동안 환류시킨 다음, 진공 속에서 농축하였다. 잔사는 실리카겔 (800g) 상에서 크로마토그라피 하여 95:5의 툴루엔과 에틸 아세테이트로 용리시켜서 황색거품으로 된 표제화합물 5.5g(수율 53%)을 수득하였다.

디클로로메탄용액으로된 표제화합물의 적외선스펙트럼은 5.56, 5.89 및 6.54 μ에서 흡수를 나타내었다. 중양자 클로로포름으로 된 표제화합물의 NMR스펙트럼은 0.07(s, 3H), 0.1(s, 3H), 0.85(s, 9H), 1.12 내지 1.53(m, 6H), 2.97(q, 2H), 3.거m, 1H), 4.25(m, 1H), 5.3(q, 2H), 5.63(d, 1H), 7.38(d, 2H) 및 8.18(d, 2H)ppm에서 피크를 나타냈다.

중양자클로로포름용액으로된 4-에틸티오(티오카보닐)티오아제티딘 중간체의 NMR스펙트럼은 0.06(s, 6H), 0.8(s, 9H), 1.14 내지 1.62(m, 6H), 3.14 내지 3.63(m, 3H), 4.33(m, 1H), 5.16(s, 2H), 6.7(d, 1H), 7.5(d, 2H) 및 8.17(d, 2H)ppm에서 피크를 나타냈다.

제조 I

3-[(R)-1-t-부틸디에틸실릴옥시에틸]-4-에틸티오(티오카보닐)티오-2-옥소-아제티딘

질소대기속에서 0 내지 5°C까지 냉각된 물 250ml속에 들어있는 수산화나트륨 4.18g(0.104몰)의 용액에 에탄티울 8.5ml(0.115몰)를 첨가하였다. 15분후, 이황화탄소 7.73ml(0.12몰)를 첨가하고, 혼합물을 0 내지 5°C의 온도에서 35분간 교반하였다. 염화메틸렌 500ml속에 있는 4-아세톡시-3-[(R)-1-t-부틸디메틸실릴옥시에민-2-아제티디논 15.0g (0.0522몰)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실내온도에서 24시간 동안 세게 교반하였다. 수성상(phase)을 분리시키고, 150ml씩 두 부분으로된 염화메틸렌으로 추출하였다. 합성된 염화메틸렌 부분들은 200ml씩 두 부분으로된 물과 200ml 포화 염화나트륨수용액으로 건조시키고, 진공속에서 농축하였다. 표제의 조생성물(18g)을 실리카겔(500g)상에서 크로마토그라피한 후, 99:1의 클로로포름과 에틸 아세테이트로 용리시켜서 황색거품으로된 표제의 트리티오탄산염 9.1g을 수득한다(수율 48%).

디클로로메탄용액으로된 표제화합물의 적외선 스펙트럼은 5.62 및 9.2 μ에서 흡수를 나타내었다. 표제화합물의 중양자 클로로포름 용액의 NMR스펙트럼은 0.08(s, 6H), 0.8(s, 9H), 1.02 및 1.5(m, 6H), 30 내지 3.48(m, 3H), 4.12(m, 1H), 5.54(d, 1H) 및 6.57(b, 1H)PPm에서 피크를 나타냈다.

제조 J

3-메틸카보닐티오-티올란

질소속에서 0°C까지 냉각된 염화메틸렌 40ml 속에 들어있는 테트라하이드로티오펜-3-올 1.049(0.01몰)과 4-디메틸아미노-피리딘 2.44g(0.02몰)의 용액에 염화메탄설포닐 0.8ml(0.01몰)를 첨가하였다. 0°C의 온도에서 1.5시간, 실내온도에서 2시간 동안 교반한 후, 용액을 1N 염산수용액 30ml, 물 30ml 및 포화 염화나트륨용액 30ml로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 다음, 진공 속에서 농축하여 3-메틸설포닐옥시-티올란인 기름 1.6g(수율 88%)를 얻었다.

거치른 3-메틸설포닐옥시-티올란 1.6g(8.8몰)과 아세톤 40ml 속의 티오아세트산칼륨 1.5g(8.8mmole)의 혼합물을 질소속에서 20시간 동안 환류시킨다. 그 다음에, 혼합물을 진공 속에서 농축하고, 그 잔사를 에틸 아세테이트 40ml와 40ml로 분리하였다. 에틸 아세테이트층을 분리하여 물 30ml와 포화염화나트륨 30ml로 세척한 다음에, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공속에서 농축하였다. 조생성물을 실리카겔상에서 크로마토그라피하여 염화메틸렌으로 용리시키고 표제화합물 740mg(수율 52%)를 수득하였다.

중앙자클로로포름으로 된 표제화합물의 NMR스펙트럼은 2.35(s, 3H), 1.6내지 3.4(c, 6H), 및 4.1(m, 1H)ppm에서 피크를 나타냈다.

제조 K

3-메틸설포닐옥시티올란을 티오아세트산칼륨과 반응시키고 제조J에서와 동일한 방법에 따라, 3-클로로티안 및 2-(메틸티오)염화에틸과 티오아세트산칼륨을 사용하여 상응하는 메틸카보닐티오유도체들을 33% 및 100%의 수율로 각각 수득하였다.

중앙자 클로로포름으로 된 3-메틸카보닐티오-티안의 NMR스펙트럼은 2.36(s, 3H) 및 3.68(c, 9H)ppm에서 피크를 나타냈다.

제조 L

(메틸카보닐티오)(메틸설포닐)메탄

m_클로로파벤조산 3.0g(14.7m mole, 순도 85%)을 0°C까지 냉각된 염화메틸렌 50ml 속의(메틸카보닐티오)메탄 1.0g(7.34m mole)와 용액에 첨가하였다. 실내온도에서 20시간 동안 교반한 후, 용액을 30ml씩 두 부분으로 된 포화 중탄산나트륨수용액과 30ml의 포화 염화나트륨수용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 다음에, 진공속에서 농축하였다. 조생성물을 실리카겔상에서 컬럼 크로마토그래피하여 정제하고, 에틸 아세테이트로 용리시켜서, 두꺼운 껌과 같은 표제화합물 740ml를 수득하였다(수율 60%).

표제화합물의 중앙자 클로로포름용액의 NMR스펙트럼은 2, 5(s, 3H), 2.94(s, 3H) 및 4.4(s, 2H)ppm에서 피크를 나타냈다.

제조 M

제조L의 방법을 이용하여 3-메틸카보닐티오-1, 1-디옥소-티안(수율 32%) 및 2-(메틸카보닐티오)-1-메틸설포닐)에탄(수율 55%)을 수득하였다.

중앙자 클로로포름으로 된 1, 1-디옥소-티안생성물의 NMR스펙트럼은 2.36(s, 3H) 및 1.7 내지 3.3(c, 9H)ppm에서 피크를 나타냈다.

제조 N

2-(메틸카보닐티오)-1-(메틸설피닐)에탄

-10°C까지 냉각된 염화메틸렌 40ml 속의 2-(메틸카보닐티오)-1-(메틸티오)에탄 1.5g(0.01몰)의 용액에 m-클로로파벤조산 2.03g(0.01몰, 순도 85%)를 첨가하였다.-10°C의 온도에서 2시간 동안 교반후, 용액을 30ml씩 두 부분으로 된 포화 중탄산나트륨수용액 30ml의 물 및 30ml의 포화 염화나트륨수용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 다음, 진공속에서 농축하였다. 조생성물을 실리카겔상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 10:1의 에틸 아세테이트와 메탄올로 용리시켜서 비결정성 고체로 된 표제화합물 680mg(수율 38%)을 수득하였다.

중앙자 클로로포름으로 된 표제화합물의 NMR스펙트럼은 2.4(s, 3H), 2.68(s, 3H) 및 2.76 내지 3.46(c, 4H)ppm에서 피크를 나타냈다.

제조 O

제조N의 방법을 이용하여, 3-메틸카보닐티오-1-옥소-티올란(수율 42%), 3-메틸카보닐티오-1-옥소-티안(수율 91%) 및 (메틸카보닐티오)-(메틸설피닐)에탄(수율 32%) 등을 수득하였다.

1-옥소-티올란 생성물의 중앙자 클로로포름의 NMR스펙트럼은 2.36(s, 3H), 및 1.77 내지 4.76(c, 7H)ppm에서 피크를 나타냈다.

1-옥소-티안생성물의 중앙자 클로로포름의 NMR스펙트럼은 2.36(s, 3H) 및 1.6 내지 3.4(c, 9H)ppm에서 피크를 나타냈다.

(메틸카보닐티오)(메틸설피닐)에탄의 중앙자 클로로포름의 NMR스펙트럼은 2.5(s, 3H), 2.94(s, 3H) 및 4.4(s, 2H)ppm에 피크를 나타냈다.

제조N의 방법을 이용하여, 4-메틸카보닐티오티안 및 2당량의 m-클로로파벤조산으로부터 1, 1-디옥소-4-메틸카보닐티오티안을 수득하였다(수율 43%). 실리카겔상에서 컬럼크로마토그래피로 정제하고, 1:1의 에틸 아세테이트-헥산으로 용리시켰다. 분석: C₇H₁₂O₃S에 대하여 계산치는 C=40.37, H=5.81,

확인치는 C=40.62, H=5.58이다. 생성물의 중양자 클로로포름용액의 NMR스펙트럼은 2.15 내지 2.5(4H, m), 2.36(3H, s), 3.02 내지 3.2(4H, m) 및 3.74(1H, tt, J=8.4Hz)ppm에서 피크를 나타냈다.

생성물의 브롬화칼륨 디스크의 적외선 스펙트럼은 1687, 1291 및 1116cm⁻¹에서 흡수를 나타냈다.

제조N의 방법을 이용하여, 4-P-메틸페닐설포닐옥시티안으로부터 1-옥소-4-P-메틸페닐설포닐옥시티안을 수득한다. 생성된시스 및 트랜스이성체들을 실리카겔상에서 컬럼 크로마토그래피로 분리시키고, 3%메탄올/에틸 아세테이트로 용리시켰다. 시스-1-옥소-4-P-메틸설포닐옥시티안이성체는 대극성이다. 시스이성체의 중양자클로로포름용액의 NMR스펙트럼(250MHz)은 7.41(2H, d, J=8Hz) 및 7.85(2H, d, J=8Hz)ppm에서 피크를 나타냈다.

제조P

3-클로로티안

질소속에서 0. C까지 냉각된 염화메틸렌 30ml 속의 테트라하이드로티오피란-3-을 530mg(4.5mmole)과 4-디메틸아미노피리딘 1.1g(9mmole)의 용액에 염화 P-톨루엔설포닐 857mg(4.5mmole)을 첨가하였다. 용액을 실내온도에서 20시간동안 교반후, 30ml씩 두부분으로된 1N 염산수용액, 30ml 물 및 30ml 포화염화나트륨용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 다음, 진공 속에서 농축하여 표제의 조화합물400mg(수율 33%)을 수득한다.

제조Q

P-니트로벤질(5R, 6 S)-6-[(R)-1-히드록시에틸]-2-(2-옥소-1, 3-디티올란-4-일메틸) 티오-2-페넴 -3-카복실레이트

테트라하이드로푸란 20ml 속에 들어 있는 P-니트로벤질(5R, 6 S)-6-[(R)-1-t-부틸디메틸실록시에틸]-2-(2-옥소-1, 3-디티올란-4-일메틸)티오-페넴 -3-카복실레이트 410mg의 용액을 아세트산 0.383ml 및 1M 테트라부틸암모늄플루오라이드용액 2.0ml로 처리하였다. 이 용액을 실내온도에서 24시간동안 교반하였다. 그다음에, 용매를 진공속에서 제거하고, 잔사를 에틸 아세테이트속에서 용해시켰다. 이용액을 묽은 수성 중탄산나트륨, 물 및 브라인(brine)으로 세척한 다음, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하여 증발시켰다. 생성물을 실리카겔상에서 컬럼 크로마토그래피로 더 정제하고 1:1의 핵산과 에틸 아세테이트 및 순수한 에틸 아세테이트를 용리제로 이용하여 용리시켰다.

NMR(CDCI₃/DMSO-d₆): 1.23(3H, d, J=6), 2.92 내지 3.25(2H, m), 3.42 내지 3.67(4H, m), 5.2(2H, s), 5.30(1H, d, J=2) 및 7.83(4H, d의 d)ppm. IR(CH₂C₁₂) : 1792cm⁻¹

제조R

P-니트로벤질(5R, 6 S)-6-[(R)-1-t-부틸디메틸실록시에틸]-2-(2-옥소-1, 3-디티올란-4-일메틸)티오-2-페넴 -3-카복실레이트

디클로로메탄 50ml 속에 있는 4-메르캅토메틸-1, 3-디-2-티올란-1-원 0.500g의 용액을 0. C까지 냉각한 다음, 디이소프로필에틸아민 0.640ml로 처리하였다. 용액을 0 내지 5°C의 온도에서 1시간동안 방치한후, 1 내지 5°C의 온도에서 디클로로메탄 20ml 속에 있는 P-니트로벤질(5R, 6S)-6-[(R)-1-t-부틸디메틸실록시에틸]-2-(2-에틸설피닐-2-페넴 -3-카복실레이트 0.307g의 용액에 첨가하였다. 반응혼합물을 0 내지 5°C의 온도에서 1시간 동안 교반한 다음, 물과 브라인으로 순차적으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하였다. 용액을 여과하여 껌이 될 때까지 증발시키고, 껌을 1:1의 핵산과 에틸 아세테이트로 용리시켜서 연황색의 비결정성 고체인 생성물을 얻었다.

NMR(CDCI₃, 60MHz): 0.05(3H, s), 0.08(3H, s), 0.83(9H, s), 1, 23(3H, d, J=6), 3.28 내지 3.52(2H, m), 3.67 내지 3.92(2H, m), 4.02 내지 4.67(2H, m), 5.30(2H, d, J=4), 5.68(1H, s), 7.8(4H, d의 d)ppm.

IR(CH₂Cl₂): 1792cm⁻¹

제조S

P-니트로벤질(5R, 6 S)-6-[(R)-1-히드록시에틸]-2-[(시스)-1-옥소-3-티올아닐] 티오-2-페넴 -3-카복실레이트

무수 테트라하이드로푸란 50ml 속에 들어 있는 P-니트로벤질(5R, 6 S)-6-[(R)-1-t-부틸디메틸실록시에틸]-2-[(시스)-1-옥소-3-티올아닐]티오-2-페넴-3-카복실레이트 20.1g(0.0337몰)의 용액에 테트라하이드로푸란속의 아세트산 19.9ml와 테트라부틸 암모늄플루오라이드의 1M용액 118.8ml를 첨가하였다. 질소 속에서 실내온도로 하루밤 동안 교반한 후, 용액을 진공속에서 농축하였다. 잔사를 에틸 아세테이트500ml 속에서 용해하고, 생성된 용액을 물 200ml로 3회 세척하였다. 생성물은 물추출물과 에틸 아세테이트에서 결정되기 시작하고, 30분간 결정화 반응이 완성되도록 방치한다. 결정물질을 여과하고, 물과 아세트산으로 세척한 다음에, 에틸 아세테이트 200ml의 슬러리로 만들고, 이를 여과시켜서 결정성 생성물 12.03g(수율 74%)을 수득하였다. 에틸 아세테이트와 수성 추출물을 합성시킨 다음, 에틸 아세테이트층을 포화 중탄산나트륨수용액 300ml, 물 200ml 및 브라인 200ml로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 이를 건조시킨 후, 진공 속에서 농축하여 저순도의 생성물 4.6g를 얻었다. 이 생성물을 에틸 아세테이트에서 재결정시켜 융점 122 내지 125°C이고 총수율이 92.2%인 생성물 3.0g를 다시 수득한다.

표제화합물의 중양자 클로로포름용액의 스펙트럼(250MHz)은 1.3(d, 3H), 2.57 내지 2.95(c, 4H), 3.15(c, 1H), 3.62 내지 3.97(c, 3H), 4.26(m, 1H), 5.34(q, 2H), 5.72 및 5.74(2d, 1H), 7.63(d, 2H) 및 8.23(d, 2 H) ppm.

표제화합물의 디클로로에탄용액의 적외선 스펙트럼은 5.56, 5.86 및 6.56 μ 에서 흡수를 나타내었다.

표제화합물의 상응하는 트랜스이성체는 출발물질로 사용하여 시스이성체의 제조방법에 따라 제조하였다. 수율 75%, 응검 178.5 내지 180°C.

트랜스이성체의 중양자클로로포름용액의 NMR스펙트럼은 및 8.24(d, 2H)ppm에서 피크를 나타냈다.

트랜스이성체의 중양자 클로로메탄용액의 적외선 스펙트럼은 5.56, 5.88 및 6.58 μ 에서 흡수를 나타냈다.

제조T

P-니트로벤질(5R, 6S)-6[(R)-1-t-부틸디메틸실릴옥시에틸]-2-[(시스)-1-옥소-3-티올아닐]티오--페넴-3-카복실레이트

에탄올속에 들어있는 에톡시화나트륨 57.5ml(0.0575몰)의 1M용액을 질소속에서 -30°C까지 냉각시킨 무수 에탄올 110ml 속의 시스-3-메틸카보닐티오-1-옥소-티올란 10.68g(0.06몰)을 첨가하였다. 생성된 용액을 -30°C에서 2시간동안 교반한 후 -60°C까지 냉각하였다. 이 냉각용액에 -60°C까지 냉각시킨 테트라히드로푸란 200ml 속의 P-니트로벤질(5R, 6S)-6-[(R)-1-t-부틸디메틸실릴옥시에틸]-2-에틸설피닐-3-카복실레이트 32.4g(0.06몰)의 용액을 첨가하였다. 생성된 용액을 -60°C에서 1시간동안 교반한 후, 테트라히드로푸란 20ml 속에 있는 아세트산 10ml의 용액을 첨가하고, 이 용액을 실내온도로 덥게한 후, 진공속에서 농축하였다. 잔사를 에틸 아세테이트 500ml속에서 용해한 다음, 용액을 300ml씩 7개부분으로된 물, 250ml의 포화 중탄산나트륨수용액, 300ml씩 3부분으로된 물 200ml 브라인 등으로 순차적으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 진공속에서 농축하였다. 조생성물을 실리카겔(1.5kg)상에서 크로마토그라피한 후, 에틸 아세테이트와 메탄올(95:5)로 용리시킨다. 이와 같이 수득한 순수생성물을 하루밤 동안 디에틸 에테르(150ml)로 분쇄하여 결정성 생성을 14.25g을 수득하였다. 크로마토그래피에 의하여 수득한 저순도 생성을 5.0g을 염화메틸렌 5ml로 용해하고, 이 용액을 디에틸 에테르150ml로 희석하였다. 하루밤 동안 교반한 후, 결정성 생성을 3.42g을 수득한다. 총수율 51.5%, 융점 137 내지 138°C.

표제화합물의 중양자클로로포름용액의 NMR스펙트럼(250MHz)은 0.04(s, 3H), 0.07(s, 3H), 0.82(s, 9H), 1.25(d, 3H), 2.45 내지 2.9(c, 4H), 3.14(c, 1H), 3.55 내지 4.01(c, 3H), 4.27(m, 1H), 5.32(q, 2H), 5.67 및 5.7(2d, 1H), 7.62(d, 2H) 및 8.2(d, 2H)ppm에서 피크를 나타냈다. 표제화합물의 염화메틸렌용액의 적외선스펙트럼은 5.56, 5.92 및 6.58 μ 에서 흡수를 나타냈다.

이 방법에 따라 트랜스-3-메틸카보닐-티오-1-옥소티올란을 출발물질로 사용하여 상응하는 트랜스 이성체를 제조하고, P-니트로벤질(5R, 6S)-6-[(R)-1-t-부틸디메틸실릴옥시에틸]티오--페넴-3-카복실레이트

표제화합물의 상응하는 트랜스이성체 중양자 클로로포름용액의 NMR스펙트럼(250MHz)은 0.06(s, 3H), 0.1(s, 3H), 0.86(s, 9H), 1.3(d, 3H), 2.25(m, 1H), 2.82(m, 1H), 2.94 내지 및 8.22(d, 2H)ppm에서 피크를 나타냈다.

트랜스이성체의 염화에틸렌용액의 적외선 스펙트럼은 5.57, 5.92 및 6.57 μ 에서 흡수를 나타냈다.

제조U

시스-3-에틸카보닐티오-1-옥소-티안

아세톤 20ml 속에 들어 있는 트랜스-1-옥소-3-P-에틸-페닐설포닐옥시 티안 300g(1.04mmole)과 테트라부틸암모늄 티오아세테이트 396mg(1.25nmole)의 용액을 질소대기속에서 하루밤 동안 환류시켰다. 반응물을 진공속에서 농축한 후, 잔사를 실리카겔(80g)상에서 크로마토그라피하고, 아세톤과 헥산(4:1)으로 용리시켜서 표제화합물 50g(수율 25%)을 수득한다.

표제화합물 중양자클로로포름의 NMR스펙트럼은 1.2 내지 3.1(c) 및 2.28(s)(총 10H), 3.34(c, 2H)ppm에서 피크를 나타냈다.

이와 마찬가지로, 시스-1-옥소-3-P-메틸페닐설포닐-옥시 티안을 출발물질로 사용하여, 트랜스-3-메틸카보닐-티오-1-옥소-티안을 수득한다(수율 50%). 이 트랜스 이성체의 중양자클로로포름의 NMR스펙트럼은 1.42 내지 3.24(c) 및 2.22(s)(총 11H), 4.06(c, 1H)ppm에서 피크를 나타냈다.

제조V

1-옥소-3-P-메틸페닐설포닐옥시티안

질소속에서 0°C까지 냉각시킨 염화메틸렌 80ml 속에 들어있는 1-옥소-3-티아놀 2.14g(0.016몰)과 4-디메틸아미노피리딘 3.9g(0.032몰)에 염화 P-톨루엔설포닐 3.659(0.019몰)을 첨가하였다. 0°C의 온도에서 30분간 방치한 후, 반응물을 실내온도에서 하루밤 동안 교반하였다. 그 다음에, 용액을 1N염산수용액50ml, 물 50ml 및 브라인 50ml로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 후, 진공 속에서 농축하였다. 조생성물을 실리카겔(1kg)상에서 크로마토그라피하고 아세톤과 헥산(4:1)으로 용리시켜서, 표제의 트랜스화합물 300mg, 표제의 시스 및 트랜스화합물의 혼합물 1.49, 표제의 시스화합물 1.5g을 수득한다(총수율70%).

표제화합물 시스이성체의 과중양자클로로포름용액의 NMR스펙트럼은 1.4 내지 2.92(c), 및 2.46(s)(총9H), 3.4(c, 2H), 4.54(c, 1H), 7.36(d, 2H) 및 7.8(d, 2H)ppm에서 피크를 나타냈다.

표제화합물 트랜스 이성체의 과중양자 클로로포름용액의 NMR스펙트럼은 1.4 내지 3.3(c) 및 2.44(s)(총11H), 5.1(c, 1H), 7.32(d, 2H), 7.77(d, 2H)ppm에서 피크를 나타냈다.

제조W

3-히드록시 -1-옥소-티안

질소속에서 0°C까지 냉각시킨 염화메틸 60ml 속에 들어있는 티안-3-올 2.0g(0.017몰)의 용액에 m-클로로과벤조산 3.44g(0.017몰, 순도 85%)을 조금씩 첨가하였다. 반응혼합물을 0°C에서 35분간, 실내온도에서 2시간 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공속에서 농축하고, 잔사를 실리카겔(200g)상에서 크로마토그라피한 다음에, 에틸 아세테이트와 메탄올(9:1)로 용리시켜서 시스 및 트랜스-3-히드록시-1-옥소-티안의 혼합물 2.14g(수율 94%)을 수득한다.

제조X

4-메틸카보닐티오티안

3-(P-메틸페닐설포닐옥시)티올란과 티오아세트산칼륨을 반응시키는 제조J에서 이용한 것과 동일한 방법에 따라, 80°C의 온도로 디메틸포름아미드 속에서 4-(P-메틸페닐설포닐옥시)티안과 1.5당량의 티오아세트산칼륨을 반응시킨 다음, 실리카겔상에서 크로마토그라피하고, 10% 에틸 아세테이트-헥산으로 용리시켜서 4-메틸카보닐티오티안을 수득한다(수율 69%). 4-메틸카보닐티오티안의 중양자 클로로포름용액의 NMR스펙트럼은 1.62 내지 2.2(4H, m), 2.32(3H, s), 2.5 내지 2.8(4H, m) 및 3.52(1H, tt, J=9.3Hz)ppm에서 피크를 나타냈다.

제조Y

제조X와 동일한 방법에 따라, 트랜스-1-옥소-4-P-메틸페닐설포닐옥시 티안을 출발물질로 사용하여 시스-1-옥소-4-(에틸카보닐티오)-티안을 수득한다. 생성물의 중양자 클로로포름용액의 NMR스펙트럼(250MHz)은 1.97(2H, m), 2.33(3H, s), 2.42(2H, dddd), 2.66(2H, dddd), 3.02(2H, m) 및 3.56(1H, tt, J=11.1, 3.6Hz)ppm에서 피크를 나타냈다.

제조 X의 방법에 따라, 시스-1-옥소-4-P-메틸페닐설포닐옥시티안을 출발물질로 사용하여 트랜스-1-옥소-4-(메틸카보닐-티오)티안을 수득한다. 생성물 중양자 클로로포름용액의 NMR스펙트럼(250MHz)은 1.83(2H, m), 2.33(3H, s), 2.65(2H, m), 2.87(4H, m) 및 3.80(1H, m)ppm에서 피크를 나타냈다.

제조Z

제조V의 방법에 따라, 염화 P-톨루엔설포닐 1.5당량과 4-디메틸아미노피리딘 3당량을 사용하여, 트랜스-1-옥소-4-히드록시 티안으로부터 백색 고체의 필요화합물을 수득한다. 수율 83%, 융점 99 내지 102°C. 중양자 클로로포름용액의 NMR스펙트럼(250MHz)은 1.94(2H, m), 2.51(3H, s), 2.6(2H, m), 2.84(4H, m), 4.80(1H, m), 7.41(2H, d, J=8 Hz) 및 7.85(2H, d, J=8Hz)ppm에서 피크를 나타냈다.

제조V의 방법에 따라, 염화 P-톨루엔설포닐 1.2당량, 4-디메틸아미노피리딘 0.1당량 및 트리에틸아민 1.2당량을 사용하여, 4-히드록시티안(4-옥소-티안으로부터 수소화디아이소부틸알루미늄으로 환원시켜서 만듬)으로부터 4-P-메틸설포닐옥시티안을 만든 후, 실리카겔상에서 컬럼크로마토그래피로 정제하고 에틸 아세테이트와 헥산(1:1)으로 용리시켜서 필요생성물을 수득한다.(수율 96%). 생성물 중양자 클로로포름용액의 NMR스펙트럼은 1.8내지 2.2(4H, m), 2.47(4H, s), 2.5 내지 3.1(4H, m), 4.60(1H, m), 7.35(2H, d, J=7Hz) 및 7.80(2H, d, J=7Hz)ppm에서 피크를 나타냈다.

제조AA

시스-1-옥소-3-메틸카보닐티오티올란

아세톤 180ml 속에 들어 있는 트랜스-1-옥소-3-P-톨루엔설포닐옥시티올란 25.59(0.093몰)과 티오아세트산테트라-n-부틸암모늄 59g(0.186몰)의 용액을 질소속에서 1.5시간 동안 환류시켰다. 반응혼합물을 진공속에서 농축하고, 잔사를 실리카겔(8009)상에서 크로마토그라피한후, 에틸 아세테이트로 용리시켜서 고체인 시스-1-옥소-3-메틸카보닐티오티올란 13.4g을 수득한다. 수율 81%, 융점 52.5 내지 54°C.

표제화합물의 중양자 클로로포름용액의 NMR스펙트럼은 2.06 내지 3.26(c) 및 2.34(s)(총8H), 3.26 내지 4.21(c, 2H)ppm에서 피크를 나타냈다.

이와 마찬가지로, 시스-1-옥소-3-P-톨루엔설포닐옥시 티올란으로부터 트랜스-1-옥소-3-메틸카보닐티오티올란을 수득한다(수율 47%). 트랜스이성체의 중양자 클로로포름용액의 NMR스펙트럼(250MHz)은 2.1(c, 2H), 2.36(s, 3H), 2.9(c, 3H), 3.17(m, 1H) 및 3.36(m, 1H), 4.48(m, 1H)ppm에서 피크를 나타냈다.

제조BB

1-옥소-3-P-메틸페닐설포닐옥시 티올란

질소속에서 0°C까지 냉각시킨 염화메틸렌 40ml 속에 들어 있는 3-P-톨루엔설포닐옥시티올란 1.29g(0.005m-몰)에 m-클로로과벤조산 1.199(0.005몰, 순도 85%)을 5분간 조금씩 첨가하였다. 반응혼합물을 0°C에서 30분간 방치한 후, 염화메틸렌 125ml로 희석하고, 물은 아황산수소나트륨수용액으로 처리하여 과잉과산을 파괴하였다. 중탄산나트륨으로 혼합물의 pH를 7.5로 조절하고, 염화메틸렌총을 물 20ml와 브라인 20ml로 세척한 다음, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공 속에서 농축하였다. 잔사는 실리카겔(2009)상에서 크로마토그라피하고 에틸 아세테이트와 메탄올(95:5)로 용리시켜서, 대극성 시스이성체 0.175g과 경화기름으로 된 소극성 트랜스 이성체 0.92g을 수득한다. 수율 80%, 융점: 트랜스이성체 85내지 87°C, 시스이성체는 저융점 액스고체.

표제화합물 트랜스 이성체의 중양자 클로로포름용액의 NMR스펙트럼은 2.2 내지 3.63(c) 및 2.5(s)(총9H), 5.42(m, 1H), 7.34(d, 2H) 및 7.78(d, 2H)ppm에서 피크를 나타냈다.

표제화합물 시스 이성체의 중양자 클로로포름용액의 NMR스펙트럼은 1.95 내지 3.23(c) 및

2.46(s)(총9H); 5.2(c, 1H); 7.3(d, 2H); 및 7.76(d, 2H)ppm.

제조CC

3-P-메틸페닐설포닐옥시티올란

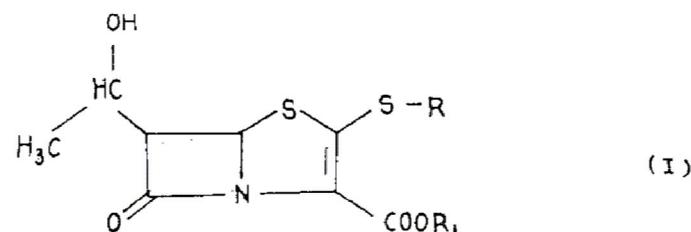
질소속에서 0°C까지 냉각된 염화메틸렌 20ml 속에 들어있는 티올란-3-을 0.52g(0.005몰)과 4-디메틸아미노피리딘 1.22g(0.01몰)의 용액에 염화 P-톨루엔설포닐 0.959(0.005몰)을 첨가하였다. 0°C에서 1.5시간 동안 교반한 후 반응물을 실내온도로 덥게 하였다. 실내온도에서 4시간 후, 반응이 완결되었다. 반응혼합물을 염화메틸렌 80ml로 희석하고, 짙은 염산수용액 20ml, 물 20ml 및 브라인 20ml로 세척하였다. 유기 총을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공속에서 농축시켜서 응결유 1.3g을 수득한다. 수율 100%, 융점 56.5 내지 58°C

표제화합물의 과중양자디클로로메탄용액의 NMR스펙트럼은 1.5 내지 2.52(c) 및 2.44(s)(총 5H), 2.56내지 3.02(c, 4H), 5.13(m, 1H), 7.28(d, 2H), 7.72(d, 2H)ppm에서 피크를 나타냈다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

R_1 이 카복실산 보호그룹인 일반식(I)의 화합물을 수소화하는 단계를 특징으로 하여 R_1 시 수소인 일반식(I)의 화합물 또는 약학적으로 무독한 이의 염을 제조하는 방법.



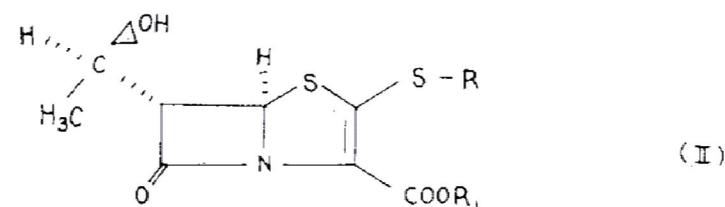
상기의 일반식에서, R 은 2-(메틸설피닐)에틸, 2-(에틸설포닐)에틸, (메틸설포닐)메틸, 3-티에타닐, 1-옥소-3-티에타닐, 1, 1-디옥소-3-티에타닐, 2-티올아닐-옥소-2-티올아닐, 3-티올아닐, 1-옥소-3-티올아닐, 1, 1-디옥소-3-티올아닐, 3-히드록시-4-티올아닐, 1-옥소-3-히드록시-4-티올아닐, 2-옥소-1, 3-디티올란-4-일메틸, 3-티아닐, 1, 1-디옥소-3-티아닐, 4-티아닐, 1-옥소-4-티아닐, 1, 1-디옥소-4-티아닐, 3-옥소-퍼히드로-1, 4-티아진-2-일, 4-포르밀-퍼히드로-1, 4-티아진-2-일, 4-옥소-1, 4-옥사티안-3-일, 4, 4-디옥소-1, 4-옥사티올란-5-일)메틸이며, R_1 은 수소이다.

청구항 2

제 1항에 있어서, R_1 이 수소이고 R_1 이 2-(메틸설피닐)에틸, 2-(에틸설포닐)에틸, (메틸설피닐)메틸, 3-티에타닐, 1-옥소-3-티에타닐, 1, 1-디옥소-3-티에타닐, 3-티올아닐, 1-옥소-3-티올아닐, 1, 1-디옥소-3-티올아닐, 3-히드록시-4-티올아닐, 1-옥소-3-히드록시-4-티올아닐, 1, 1-디옥소-3-히드록시-4-티올아닐, 3-티아닐, 1-옥소-3-티아닐, 1, 1-디옥소-3-티아닐, 4-티아닐, 1-옥소-4-티아닐, 1, 1-디옥소-4-티아닐 또는 2-옥소-1, 3-디티올란-4-일메틸인 제조방법.

청구항 3

R_1 이 카복실산 보호그룹인 일반식(II)의 화합물을 수소화하는 단계를 특징으로 하여 R_1 시 수소인 일반식(n)의 화합물 또는 약학적으로 무독한 이의 염을 제조하는 방법.



상기의 일반식에서, R 은 2-(메틸설피닐)에틸, 2-(에틸설포닐)에틸, (메틸설포닐)메틸, 3-티에타닐, 1-옥소-3-티에타닐, 1, 1-디옥소-3-티에타닐, 2-티올아닐, 1-옥소-2-티올아닐, 3-티올아닐, 1-옥소-3-티올아닐, 1, 1-디옥소-3-티올아닐, 2-옥소-1, 3-디티올란-4-일메틸, 3-티아닐, 1-옥소-3-티아닐, 1, 1-디옥소-3-티아닐, 3-히드록시-4-티올아닐, 1-옥소-3-히드록시-4-티올아닐, 1, 1-디옥소-3-히드록시-4-티올아닐, 3-티아닐, 1-옥소-4-티아닐, 1, 1-디옥소-4-티아닐, 3-옥소-퍼히드로-1, 4-티아닐-2-일, 4-포르밀-퍼히드로-1, 4-티아닐-2-일, 4-옥소-1, 4-옥사티안-3-일, 4, 4-디옥소-1, 4-옥사티안-3-일, 1, 3-디티올란-2-일, 1, 2-디티올란-4-일, 또는 (2-메틸-3, 3-디옥소-1, 3-옥사티올란-5-일)메틸이며, R_1 은 수소이다.

청구항 4

제 3 항에 있어서, R_1 이 수소이고 R_1 이 2-(메틸설피닐)에틸, 2-(에틸설포닐)에틸, (에틸설피닐)에틸, (메틸설포닐)메틸, 3-티에타닐, 1-옥소-3-티에타닐, 1, 1-디옥소-3-티에타닐, 3-티올아닐, 1-옥소-3-티올아닐, 1, 1-디옥소-3-티올아닐, 3-히드록시-4-티올아닐, 1-옥소-3-히드록시-4-티아닐 또는 2-옥

소-1, 3-디티올린-4-일메틸인 제조방법,

청구항 5

제 4항에 있어서, R이 트랜스-1-옥소-3-티올아닐인 제조방법,

청구항 6

제 4항에 있어서, R이 시스-1-옥소-3-티올아닐인 제조방법.

청구항 7

제4항에 있어서, R이 1-디옥소-3-티올아닐, 트랜스-1-옥소-3-티아닐, 시스-1-옥소-3-티아닐, 트랜스-1-옥소-3-티에타닐, 1, 1-디옥소-4-티아닐, 4-티아닐, 트랜스-1-옥소-4-티아닐, 시스-1-옥소-4-티아닐 또는 시스-1-옥소-3-티에타닐인 제조방법.

청구항 8

제1항 또는 제 3항에 있어서, 일반식(I) 또는 (II)의 음이온 화합물을 R_1 의 상응하는 염화물 또는 브롬화물과 반응시키는 부가적인 단계를 특징으로 하여 R시 생체내에서 가수분해되는 에스테르를 형성하는 그룹인 화합물을 제조하는 방법.