

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁶
C07D 501/18

(45) 공고일자 1999년11월01일

(11) 등록번호 10-0229175

(24) 등록일자 1999년08월13일

(21) 출원번호 10-1997-0040067

(65) 공개번호 특1999-0017228

(22) 출원일자 1997년08월22일

(43) 공개일자 1999년03월15일

(73) 특허권자 주식회사우평 최기연
충청북도 음성군 대소면 부윤리 185-3

(72) 발명자 신영호
서울특별시 서초구 서초동 1686-4 금호아파트 다동 811호
한동욱
서울특별시 강동구 고덕동 고덕주공아파트 248동 108호
박세충
경기도 고양시 덕양구 화정1동 865번지 달빛마을아파트 303동 702호
박상현
충청북도 음성군 대소면 태생리 한양아파트 103동 701호

(74) 대리인 백남훈, 허상훈

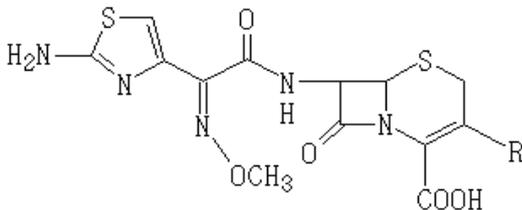
심사관 : 김희수

(54) 세펩 유도체의 제조방법

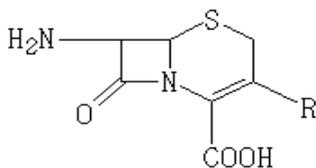
요약

본 발명은 세펩 유도체의 제조방법에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 다음 화학식 2로 표시되는 7-아미노-3-세펩-4-카르복실산 유도체와 2-머캅토벤조티아졸-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-산-메톡시이미노아세테이트를 특정 반응용매 및 염기조건하에서 반응시킨 다음, 유기산으로 처리하는 1단계반응(one-step reaction)으로 다음 화학식 1로 표시되는 세펩 유도체를 제조하는 방법에 관한 것이다.

화학식 1



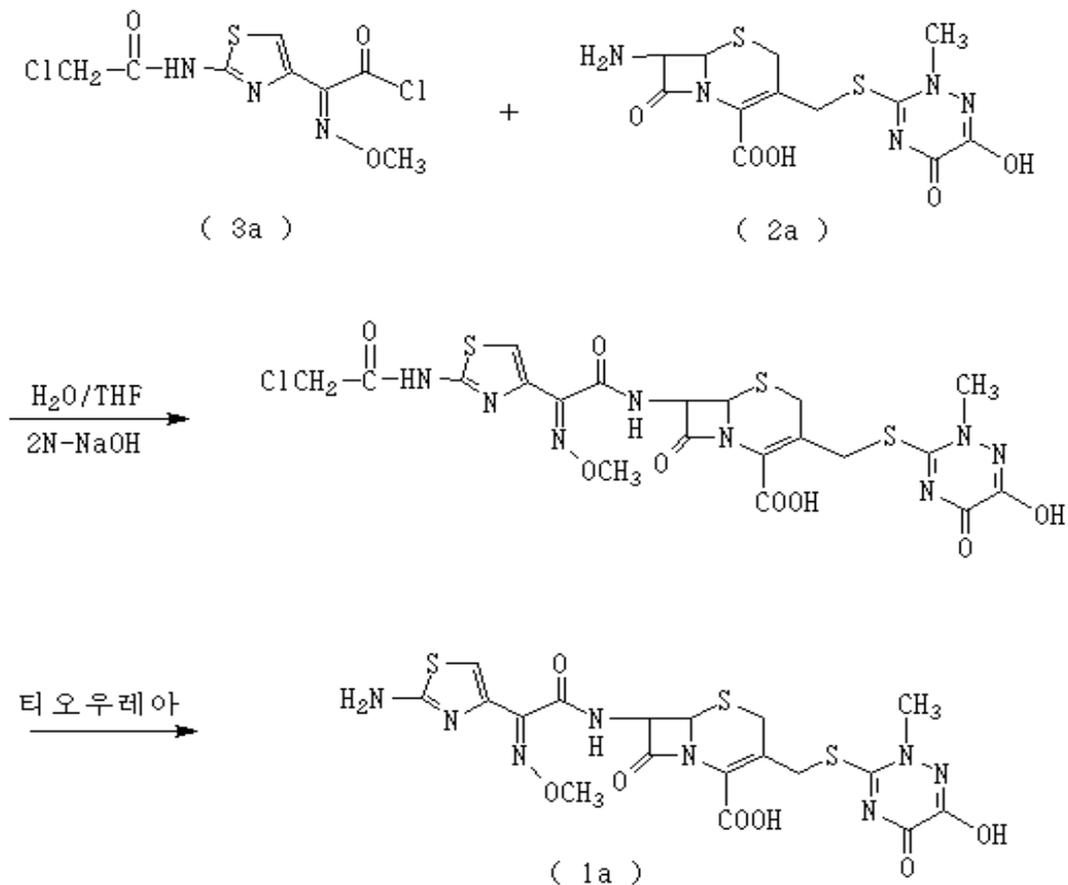
화학식 2



상기에서, R은 H, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{OH})-\text{C}(=\text{O})$ 또는 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{COOH}$ 를 나타낸다.

명세서

반응식 1



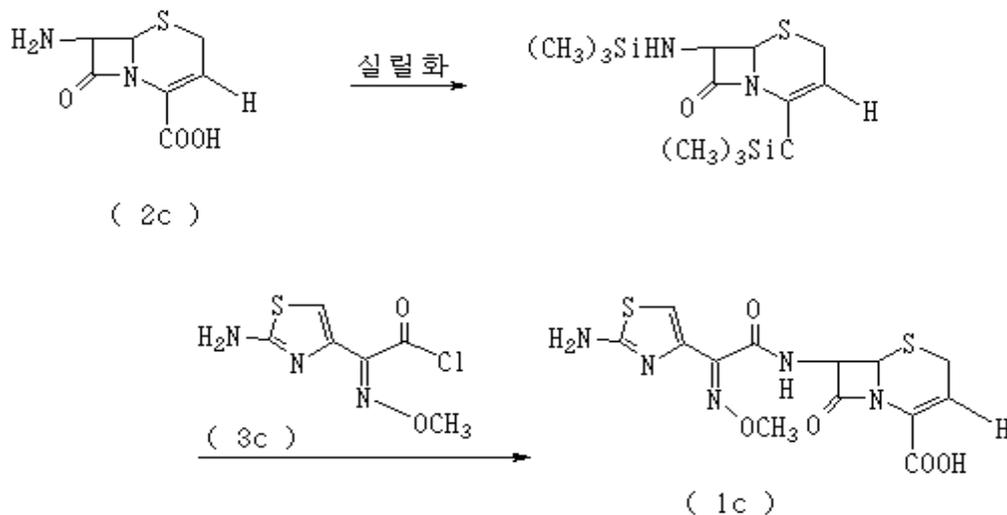
상기 반응식 1에서 사용되고 있는 화학식 3a로 표시되는 화합물의 경우, 클로로아세틸 클로라이드를 아미노 보호기로 도입하는 과정, PCl_5 를 이용하여 산 클로라이드를 제조하는 과정 등 복잡한 제조과정과 다루기 힘든 시약을 사용하여 제조하고 있으며, 또한 보호기로 도입된 클로로아세틸 클로라이드를 제거하기 위한 별도의 공정이 추가되어야 하는 등 공업적인 생산에 적용하기에는 많은 문제가 있었다.

미국특허 제4,152,432호에는 다음 화학식 1b로 표시되는 세포타심을 제조하는 방법이 개시되어 있는 바, 이를 간략히 나타내면 다음 반응식 2와 같다.

상기 제조방법에서는 반응용매로서 H₂O와 아세톤의 혼합용매를 사용하고, 반응후에는 반응용매중에서 결정화하여 80 ~ 85%의 수율로 세포탁심을 얻고 있다. 그러나, 이러한 제조방법은 아실화 반응시 고농도로 반응을 수행하기 때문에 불순물의 제거가 용이하지 않으며, H₂O와 아세톤의 혼합용매의 농도를 낮게할 경우 수율저하의 문제가 있다.

미국특허 제4,427,674호에는 다음 화학식 1c로 표시되는 세포티족심을 제조하는 방법이 개시되어 있는 바, 이를 간략히 나타내면 다음 반응식 4와 같다.

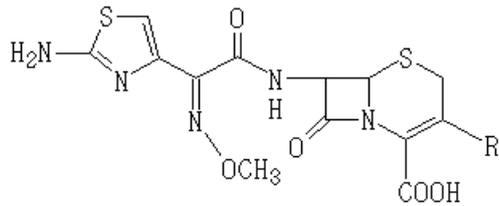
반응식 4



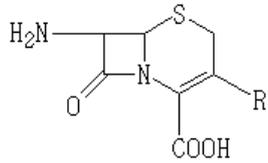
상기 제조방법에서는 화학식 2c로 표시되는 화합물을 실릴 보호기의 도입과정 및 보호기 이탈과정이 필요하고, 또 반응물질로 사용하는 화학식 3c로 표시되는 화합물이 매우 불안정화하여 취급이 어려운 단점이 있어 이를 공업적으로 적용하는데는 많은 문제가 있다.

그리고, 미국특허 제4,278,793호에는 다음 화학식 1d로 표시되는 세포디짐을 제조하는 방법이 개시되어 있는 바, 이를 간략히 나타내면 다음 반응식 5와 같다.

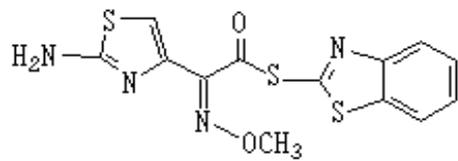
화학식 1



화학식 2



화학식 3b



상기 화학식들에서 R은 상기에서 정의한 바와 같다.

이와같은 본 발명을 더욱 상세히 설명하면 다음과 같다.

본 발명은 특정 반응용매 및 3차아민염기를 사용하므로써 7-ACT에의 보호기 도입과정을 생략하면서, 7-ACA 중간체와 MAEM을 반응시킨 후 유기산을 투입하여 1단계반응(one-step reaction)으로 화학식 1로 표시되는 세펩유도체를 제조하는 방법에 관한 것이다.

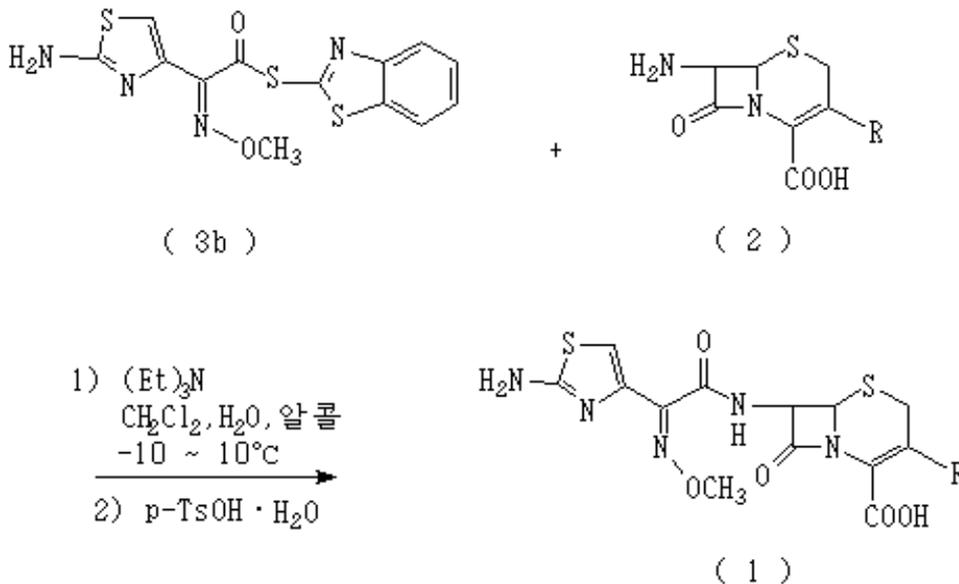
특히, 본 발명에서는 반응용매로서 디클로로메탄/알콜 또는 디클로로메탄/알콜/물의 혼합용매를 사용하는 바, 디클로로메탄과 같은 단일 비극성유기용매를 사용하게 되면 반응물의 용해도 저하로 반응이 제대로 진행되지 못하는 문제가 있고, 알콜 또는 물과 같은 단일 극성용매를 사용하게 되면 반응물 뿐만 아니라 불순물의 용해도가 높아 목적물의 순도가 저하되는 문제가 있다. 또한, 반응용매로서 물을 함께 사용할 경우, 물의 함량이 지나치게 많으면 목적물의 순도향상을 위하여 과량의 유기용매가 사용되어야 하므로 경제적으로 바람직하지 못하다.

그러나, 본 발명에서는 비극성 유기용매로서 디클로로메탄을 사용하고 극성용매로서 알콜 또는 알콜과 물의 혼합물을 적당량 함께 사용하므로써 제조 공정시간을 단축시키고 반응물의 용해도를 증가시키며 불순물은 유기용매를 사용한 추출에 의해 용이하게 제거될 수 있어서 목적물의 순도를 높이게 된다.

이러한 혼합용매의 배합비율에 있어서, 디클로로메탄에 대하여 극성용매(알콜 또는 알콜과 물의 혼합물)는 100 : 8 ~ 12(v/v)로 사용하는 데, 극성용매의 사용량이 적으면 반응물의 용해도가 떨어져 반응시간이 오래 소요되는 문제가 있고, 과량 사용하게 되면 부반응으로 인하여 목적물의 순도 및 수율이 저하되는 문제가 있다. 또한, 알콜과 물의 배합비에 있어서, 알콜에 대하여 물은 100 : 70(v/v) 미만으로 사용하는 것이 바람직하며, 알콜에 대한 물의 사용량이 이보다 과량이면 반응물의 용해도는 증가하나 부반응이 생길 수 있다.

본 발명에 따른 세펩 유도체의 제조과정을 간략히 나타내면 다음 반응식 6과 같다.

반응식 6



상기 반응식에서 R은 상기에서 정의 한바와 같다.

먼저 화학식 2로 표시되는 7-ACA 중간체와 화학식 3b로 표시되는 MAEM을 반응시키며, MAEM은 화학식 2로 표시되는 7-ACA 중간체 1 몰에 대하여 대략 1 몰비로 사용한다.

이때의 반응용매는 상기에서 설명한 바와 같은 디클로로메탄/알콜 또는 디클로로메탄/알콜/물의 혼합용매를 사용한다. 알콜으로는 탄소원자수 1 ~ 5의 알콜 예를들면 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소프로판올, 부탄올, 펜탄올 등을 사용한다. 반응온도는 $-50 \sim 100^\circ C$, 바람직하기로는 $-10 \sim 10^\circ C$ 를 유지하는 것이다.

또한, 상기 반응은 3차아민염기 존재하에서 수행되는데 3차아민은 3차알킬아민 화합물로서, 예를들면 트리메틸아민, 트리에틸아민을 사용할 수 있다.

상기 화학식 2로 표시되는 7-ACA 중간체와 화학식 3b로 표시되는 MAEM의 반응이 완료되면, 여기에 유기산을 투입하여 본 발명에서 목적으로 하는 세펩 유도체를 제조한다. 이때, 유기산으로는 p-톨루엔술폰산(p-TsOH), 벤젠술폰산, 메탄술폰산 등을 사용한다. 반응온도는 $-50 \sim 100^\circ C$, 바람직하기로는 $10 \sim 25^\circ C$ 를 유지하는 것이다.

상기에서 설명한 바와 같이 본 발명의 제조방법은 특정 반응조건 설정으로 인하여 반응물질로 사용되는 화학식 2로 표시되는 7-ACA 중간체에의 보호기 도입과정을 생략할 수 있고, 짧은 반응시간내에 높은 제조수율로 목적으로 하는 화학식 1로 표시되는 세펩 유도체를 제조할 수 있다.

이와 같은 본 발명을 실시예에 의거하여 더욱 상세히 설명하겠는 바, 본 발명이 실시예에 한정되는 것은 아니다.

실시예 1

7-아미노-3-[(2,5-디히드로-6-히드록시-2-메틸-5-옥소-1,2,4-트리아진-3-일)티오메틸-3-세펩-4-카르복실산(화학식 2a; 185.2g)와 2-머캅토벤조티아졸-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-신-메톡시이미노아세테이트(MAEM; 174.8g)를 디클로로메탄(1750 ml)에 현탁시켰다. 여기에 H_2O (148.2 ml)와 메탄올(205 ml)을 가하고, $0^\circ C$ 로 냉각한 다음 트리에틸아민(138.6 ml)를 서서히 적가하였다. $10^\circ C$ 에서 4시간동안 반응시킨 후, 반응이 완료되면 p-TsOH· H_2O (204.5 g)을 적가하여 결정이 석출되면 1시간동안 교반하였다. 석출된 결정을 여과하고 아세톤(850 ml)으로 세척한 후 $40^\circ C$ 에서 3시간동안 진공감압건조하여 세프트리악손(258.6g, 수율 93.5%)을 얻었다.

IR 스펙트럼(KBr) : $1780(\beta\text{-락탐카보닐})\text{ cm}^{-1}$

$^1H\text{-NMR}(D_2O/NaHCO_3, \text{ppm})$: δ 3.62(s, 3H, N- CH_3), 3.95(s, 3H, - OCH_3), 4.21(d, 2H, - SCH_2 -), 5.17(d, 1H, $C_6\text{-H}$), 5.72(d, 1H, $C_7\text{-H}$), 6.95(s, 1H, 티아졸-H)

실시예 2

상기 실시예 1과 동일한 방법으로 제조하되, 다만 화학식 2a와 MAEM의 반응에서 메탄올(205 ml) 대신에 에탄올(205 ml)을 사용하여 세프트리악손(261.4g, 수율 94.5%)을 얻었다.

실시예 3

상기 실시예 1과 동일한 방법으로 제조하되, 다만 화학식 2a와 MAEM의 반응에서 메탄올(205 ml) 대신에

이소프로판올(205 ml)을 사용하여 세프트리악손(266.1g, 수율 96.2%)을 얻었다.

실시예 4

상기 실시예 1과 동일한 방법으로 제조하되, 다만 화학식 2a와 MAEM의 반응에서 메탄올(205 ml) 대신에 n-프로판올(205 ml)을 사용하여 세프트리악손(265g, 수율 95.8%)을 얻었다.

실시예 5

상기 실시예 1과 동일한 방법으로 제조하되, 다만 p-TsOH·H₂O(204.5g) 대신에 벤젠술폰산(175g)을 적가하여 세프트리악손(257.5g, 수율 93.1%)을 얻었다.

실시예 6

7-아미노-3-아세톡시메틸-3-세펩-4-카르복실산 유도체(화학식 2b; 213.8g)와 2-머캅토벤조티아졸-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-신-메톡시이미노아세테이트(MAEM; 275.2g)를 디클로로메탄(2500 ml)에 현탁시켰다. 여기에 H₂O(149.7 ml)와 메탄올(427.6 ml)을 가하고, 0°C로 냉각한 다음 트리에틸아민(167.5 ml)를 서서히 적가하였다. 10°C에서 4시간동안 반응시킨 후, 반응이 완료되면 p-TsOH·H₂O(175 g)를 적가하여 결정이 석출되면 1시간동안 교반하였다. 석출된 결정을 여과하고 아세톤(950 ml)으로 세척한 후 40°C에서 3시간동안 진공감압건조하여 세포탁심(339.7g, 수율 95%)을 얻었다.

IR 스펙트럼(KBr) : 1780(β-락탐카보닐) cm⁻¹

¹H-NMR(D₂O/NaHCO₃, ppm): δ 3.53(d, 2H, C₂-H), 4.02(s, 3H, -OCH₃), 4.84(d, 2H, -SCH₂-), 5.2(d, 1H, C₆-H), 5.83(d, 1H, C₇-H), 6.97(s, 1H, 티아졸-H)

실시예 7

상기 실시예 6과 동일한 방법으로 제조하되, 다만 화학식 2b와 MAEM의 반응에서 메탄올(427.6 ml) 대신에 에탄올(427.6 ml)을 사용하여 세포탁심(340.4g, 수율 95.2%)을 얻었다.

실시예 8

상기 실시예 6과 동일한 방법으로 제조하되, 다만 화학식 2b와 MAEM의 반응에서 메탄올(427.6 ml) 대신에 이소프로판올(427.6 ml)을 사용하여 세포탁심(346.9g, 수율 97%)을 얻었다.

실시예 9

상기 실시예 6과 동일한 방법으로 제조하되, 다만 화학식 2b와 MAEM의 반응에서 메탄올(427.6 ml) 대신에 n-프로판올(427.6 ml)을 사용하여 세포탁심(345.1g, 수율 96.5%)을 얻었다.

실시예 10

상기 실시예 6과 동일한 방법으로 제조하되, 다만 p-TsOH·H₂O(175g) 대신에 벤젠술폰산(135g)을 적가하여 세포탁심(330g, 수율 92.3%)을 얻었다.

실시예 11

7-아미노-3-세펩-4-카르복실산(화학식 2c; 175.6g)와 2-머캅토벤조티아졸-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-신-메톡시이미노아세테이트(MAEM; 307.2g)를 디클로로메탄(1830 ml)에 현탁시켰다. 여기에 H₂O(114.2 ml)와 메탄올(351.2 ml)을 가하고, 0°C로 냉각한 다음 트리에틸아민(134.5 ml)를 서서히 적가하였다. 10°C에서 4시간동안 반응시킨 후, 반응이 완료되면 p-TsOH·H₂O(168.5 g)를 적가하여 결정이 석출되면 1시간동안 교반하였다. 석출된 결정을 여과하고 아세톤(690 ml)으로 세척한 후 40°C에서 2시간동안 진공감압건조하여 세포티족심(314.3g, 수율 93.5%)을 얻었다.

IR 스펙트럼(KBr) : 1780(β-락탐카보닐) cm⁻¹

¹H-NMR(DMSO-d₆, ppm): δ 3.84(s, 3H), 5.12(d, 1H), 5.84(dd, 1H), 6.52(s, 1H), 6.76(s, 1H)

실시예 12

상기 실시예 11과 동일한 방법으로 제조하되, 다만 화학식 2c와 MAEM의 반응에서 메탄올(351.2 ml) 대신에 에탄올(351.2 ml)을 사용하여 세프티족심(313.3g, 수율 93.2%)을 얻었다.

실시예 13

상기 실시예 11과 동일한 방법으로 제조하되, 다만 화학식 2c와 MAEM의 반응에서 메탄올(351.2 ml) 대신에 이소프로판올(351.2 ml)을 사용하여 세프티족심(319.9g, 수율 95.2%)을 얻었다.

실시예 14

상기 실시예 11과 동일한 방법으로 제조하되, 다만 화학식 2c와 MAEM의 반응에서 메탄올(351.2 ml) 대신에 n-프로판올(351.2 ml)을 사용하여 세프티족심(318.6g, 수율 94.8%)을 얻었다.

실시예 15

상기 실시예 11과 동일한 방법으로 제조하되, 다만 p-TsOH·H₂O(168.5g) 대신에 벤젠술폰산(134.5g)을 적가하여 세프티족심(307.6g, 수율 91.5%)을 얻었다.

실시예 16

7-아미노-3-[(5-카르복시메틸-4-메틸티아졸-2-일)티오메틸]-3-세펴-4-카르복실산(화학식 2d; 156.8g)와 2-머캅토벤조티아졸-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-신-메톡시이미노아세테이트(MAEM; 136.9g)를 디클로로메탄(1750 ml)에 현탁시켰다. 여기에 H₂O(125.4 ml)와 메탄올(305 ml)을 가하고, 0℃로 냉각한 다음 트리에틸아민(115.3 ml)를 서서히 적가하였다. 10℃에서 4시간동안 반응시킨 후, 반응이 완료되면 p-TsOH·H₂O(172.5 g)를 적가하여 결정이 석출되면 1시간동안 교반하였다. 석출된 결정을 여과하고 아세톤(950 ml)으로 세척한 후 40℃에서 3시간동안 진공감압건조하여 세포디짐(212.6g, 수율 93.1%)을 얻었다.

IR 스펙트럼(KBr) : 1780(β-락탐카보닐) cm⁻¹

¹H-NMR(DMSO-d₆, ppm): δ 2.2(s, 3H, CH₃), 3.75(s, 2H, CH₂), 3.85(s, 3H, -OCH₃), 5.1(d, 1H, C₆-H), 5.75(dd, 1H, C₇-H), 6.7(s, 1H, 티아졸 -H)

실시예 17

상기 실시예 16과 동일한 방법으로 제조하되, 다만 화학식 2d와 MAEM의 반응에서 메탄올(305 ml) 대신에 에탄올(305 ml)을 사용하여 세포디짐(213.5g, 수율 93.5%)을 얻었다.

실시예 18

상기 실시예 16과 동일한 방법으로 제조하되, 다만 화학식 2d와 MAEM의 반응에서 메탄올(305 ml) 대신에 이소프로판올(305 ml)을 사용하여 세포디짐(218.7g, 수율 95.8%)을 얻었다.

실시예 19

상기 실시예 16과 동일한 방법으로 제조하되, 다만 화학식 2d와 MAEM의 반응에서 메탄올(305 ml) 대신에 n-프로판올(305 ml)을 사용하여 세포디짐(217.6g, 수율 95.3%)을 얻었다.

실시예 20

상기 실시예 22와 동일한 방법으로 제조하되, 다만 p-TsOH·H₂O(172.5g) 대신에 벤젠술포산(141g)을 적가하여 세포디짐(208.5g, 수율 91.3%)을 얻었다.

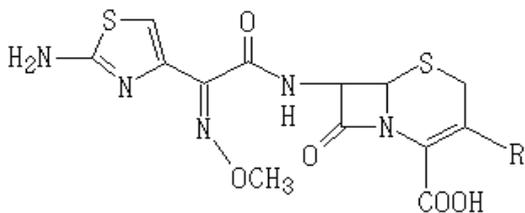
발명의 효과

본 발명은 7-ACA 중간체와 MAEM을 특정 용매 및 3차아민염기 존재하에서 직접 반응시킨 후에 물층에 곧바로 유기산을 투입하여 주사제로 유용한 세펴 유도체를 제조하는 바, 특정 반응조건 설정으로 7-ACA 중간체에의 보호기 도입과정이 생략되며 제조수율이 높고 및 반응시간이 짧아 공업적으로 매우 유리한 효과를 갖는다.

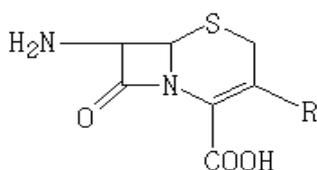
(57) 청구의 범위**청구항 1**

디클로로메탄(CH₂Cl₂)/알콜 또는 디클로로메탄(CH₂Cl₂)/알콜/물의 혼합용매 및 3차아민염기 존재하에서 다음 화학식 2로 표시되는 7-아미노-3-세펴-4-카르복실산 유도체(7-ACA 중간체)와 다음 화학식 3b로 표시되는 2-머캅토벤조티아졸-2-(2-아미노티아졸-4-일)-2-신-메톡시이미노아세테이트(MAEM)을 직접 반응시킨 다음 유기산으로 처리하는 것을 특징으로 하는 다음 화학식 1로 표시되는 세펴 유도체의 제조방법.

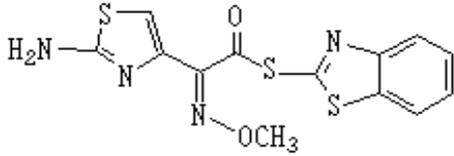
화학식 1



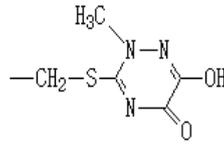
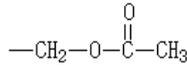
화학식 2



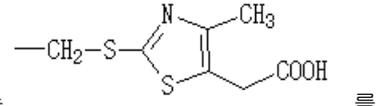
화학식 3b



상기 화학식들에서; R은 H, ,
나타낸다.



또는



를

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 3차아민염기로는 트리에틸아민을 사용하는 것을 특징으로 하는 세펴 유도체의 제조방법.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 상기 유기산으로는 p-톨루엔술폰산(p-TsOH) 또는 벤젠술폰산을 사용하는 것을 특징으로 하는 세펴 유도체의 제조방법.