

(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁵
C07D 487/04

(11) 공개번호 특1994-0007029
(43) 공개일자 1994년04월26일

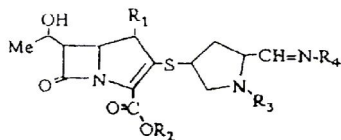
(21) 출원번호	특1992-0015910
(22) 출원일자	1992년09월02일
(71) 출원인	동아제약 주식회사 손정삼 서울특별시 동대문구 용두동 252번지
(72) 발명자	장민선 서울특별시 송파구 잠실본동 320번지 우성APT 105동 1401호 임중인 경기도 수원시 장안구 천천동 천천 APT 106동 301호 김남식 경기도 용인군 기흥읍 보라리 396-8 신의찬 서울특별시 관악구 신림4 동479-36 김계원 서울특별시 마포구 공덕동 110-45 김지영 서울특별시 강서구 화곡동 803-20
(74) 대리인	박사룡

심사청구 : 없음

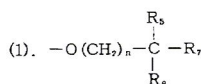
(54) 새로운 카바페넴 유도체 및 그의 제조방법

요약

본 발명은 아래 일반식 (1)의 새로운 카바페넴계 유도체 및 그의 제조방법과 이를 유효성분으로 포함하는 항생물질에 관한 것이다.

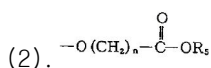


식중에서, R₁은 수소원자 또는 메틸기이며, R₂는 수소원자, 금속 또는 비금속 염류 또는 카르복시보호기이며, R₃는 수소원자 또는 이미노보호기이며, R₄는 하이드록시기, 저급 알콕시기 또는 보호되거나 보호되지 않은 아미노기 또는 아래의 (1) 내지 (4)의 일반식;

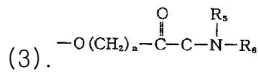


여기에서, R₅, R₆는 각각 독립적으로 수소원자 또는 저급 알킬기를 나타내며, R₇은 하이드록시기, 시아노기, 할로겐원자 또는 적절한 치환체가 붙거나 붙지 않고 1 내지 4의 헤테로원자를 포함하는 5-6원환의 헤테로사이클릭기 또는 보호되

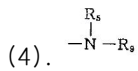
거나 보호되지 않은 아미노기 또는 다음의 일반식, $-\overset{\overset{H}{|}}{N}-R_8$ (여기에서, R₈은 저급알킬설폰닐기, 할로저급알킬설폰닐기, 페닐(C₁-C₄)알킬설폰닐기 또는 N, N-저급디알킬설폰파모일기를 표시한다)로 표시되는 기이며, n은 0 또는 1 내지 4의 정수를 나타낸다;



여기에서, R₉는 수소원자 또는 저급알킬기이고, n은 앞에서 정의한 바와 같다;



여기에서, R_5 및 R_6 는 각각 독립적으로 수소원자 또는 저급알킬기이고, n 은 앞에서 정의한 바와 같다.



여기에서, R_5 는 수소원자 또는 저급알킬기이고, R_6 는 저급알킬기, 저급알킬설폰닐기, 할로저급알킬설폰닐기, 페닐(C_1 - C_4)알킬설폰닐기, N,N-(저급)디알킬설파모일기 또는 적절한 치환체가 붙거나 붙지 않고 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원환의 헤테로사이클릭기 또는 아래의 일반식.



(여기에서, R_{10} 은 $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-OR_5$, $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-\overset{\overset{R_5}{\mid}}{N}-R_6$, 할로겐원자, 하이드록시기 또는 시아노기이고, R_5 및 R_6 는 각각 독립적으로 수소원자 또는 저급알킬기이다.)으로 표시되는 기중의 어느하나의 기이다;으로 표시되는 기중의 어느 하나의 기를 나타낸다.

본 발명의 화합물은 그람 양성균 및 그람 음성균에 대하여 우수한 항균력을 나타내고 있으므로 이들 병원균에 의해 야기되는 인간의 세균 감염증의 치료 및 예방에 유용한 항생제로 사용이 가능하다.

명세서

[발명의 명칭]

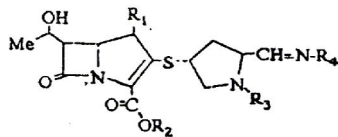
새로운 카바페뎀 유도체 및 그의 제조방법

본 내용은 요부공개 건이므로 전문 내용을 수록하지 않았음

(57) 청구의 범위

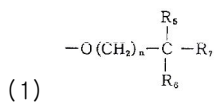
청구항 1

아래 일반식 (1)의 화합물.



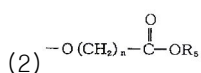
(1)

[식중에서, R_1 은 수소원자 또는 메틸기이며, R_2 은 수소원자, 금속 또는 비금속 염류 또는 카르복시보호기이며, R_3 은 수소원자 또는 아미노보호기이며, R_4 는 하이드록시기, 저급알콕시기 또는 보호되거나 보호되지 않은 아미노기 또는 아래의 (1) 내지 (4)의 일반식;

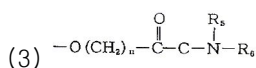


여기에서, R_5 , R_6 는 각각 독립적으로 수소원자 또는 저급 알킬기를 나타내며, R_7 은 하이드록시기, 시아노기, 할로겐원자 또는 적절한 치환체가 붙거나 붙지 않고 1 내지 4의 헤테로원자를 포함하는 5-6원환의

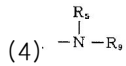
헤테로사이클릭기 또는 보호되거나 보호되지 않은 아미노기 또는 다음의 일반식, $-\overset{\overset{H}{\mid}}{N}-R_8$ (여기에서, R_8 은 저급알킬설폰닐기, 할로저급알킬설폰닐기, 페닐(C_1 - C_4)알킬설폰닐기 또는 N,N-저급디알킬설파모일기를 표시한다)로 표시되는 기이며, n 은 0 또는 1 내지 4의 정수를 나타낸다;



여기에서, R_5 는 수소원자 또는 저급알킬기이고, n 은 앞에서 정의한 바와 같다;



여기에서, R_5 및 R_6 는 각각 독립적으로 수소원자 또는 저급알킬기이고, n 은 앞에서 정의한 바와 같다.



여기에서, R₅는 수소원자 또는 저급알킬기이고, R₉는 저급알킬기, 저급알킬설폰닐기, 할로저급알킬설폰닐기, 페닐(C₁-C₄)알킬설폰닐기, N,N-(저급)디알킬설폰파모일기 또는 적절한 치환체가 붙거나 붙지 않고 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원환의 헤테로사이클릭기 또는 아래의 일반식.



(여기에서, R₁₀은 $\text{---} \overset{\text{O}}{\parallel} \text{C} \text{---} \text{OR}_{10}$, $\text{---} \overset{\text{O}}{\parallel} \text{C} \text{---} \overset{\text{R}_5}{\underset{\cdot}{\text{N}}} \text{---} \text{R}_{10}$, 할로겐원자, 하이드록시기 또는 시아노기이고, R₅ 및 R₆는 각각 독립적으로 수소원자 또는 저급알킬기이다.)으로 표시되는 기종의 어느하나의 기를 나타낸다.], 그 약학적으로 허용되는 염 및 에스테르.

청구항 2

제1항에 있어서, R₁이 메틸기이고, R₂가 수소원자이며, R₃ 및 R₄는 제1항에서 언급한 바와 같음을 특징으로 하는 일반식(1)의 화합물, 그 약학적으로 허용되는 염 및 에스테르.

청구항 3

제1항에 있어서, R₁ 및 R₂가 각각 수소원자이며, R₃ 및 R₄는 제1항에서 언급한 바와 같음을 특징으로 하는 일반식(1)의 화합물, 그 약학적으로 허용되는 염 및 에스테르.

청구항 4

제1항에 있어서, R₁이 메틸기이고, R₂ 및 R₃가 각각 수소원자이며, R₄가 제1항에서 언급한 바와 같음을 특징으로 하는 일반식(1)의 화합물, 그 약학적으로 허용되는 염 및 에스테르.

청구항 5

제1항에 있어서, R₁, R₂, 및 R₃가 각각 수소원자이며, R₄가 제1항에서 언급한 바와 같음을 특징으로 하는 일반식(1)의 화합물, 그 약학적으로 허용되는 염 및 에스테르.

청구항 6

제4항에 있어서 R₄가 하이드록시기 또는 저급알콕시기임을 특징으로 하는 일반식(1)의 화합물, 그 약학적으로 허용되는 염 및 에스테르.

청구항 7

제4항에 있어서, R₄가 카바모일기 또는 저급알킬카바모일기임을 특징으로 하는 일반식(1)의 화합물, 그 약학적으로 허용되는 염 및 에스테르.

청구항 8

제4항에 있어서, R₄가 아미노기, 저급알킬아미노기, 저급알칸설폰닐아미노기 또는 저급알킬설폰파모일아미노기임을 특징으로 하는 일반식(1)의 화합물, 그 약학적으로 허용되는 염 및 에스테르.

청구항 9

제4항에 있어서, R₄가 이미다졸릴아미노기, 피리미디닐아미노기 또는 피리미딜아미노기임을 특징으로 하는 일반식(1)의 화합물, 그 약학적으로 허용되는 염 및 에스테르.

청구항 10

제5항에 있어서, R₄가 하이드록시기 또는 저급알콕시기임을 특징으로 하는 일반식(1)의 화합물, 그 약학적으로 허용되는 염 및 에스테르.

청구항 11

제5항에 있어서, R₄가 카바모일기 또는 저급카바모일기임을 특징으로 하는 일반식(1)의 화합물, 그 약학적으로 허용되는 염 및 에스테르.

청구항 12

제5항에 있어서, R₄가 아미노기, 저급알킬아미노기, 저급알칸설폰닐아미노기 또는 저급알킬설폰파모일아미노기임을 특징으로 하는 일반식(1)의 화합물, 그 약학적으로 허용되는 염 및 에스테르.

청구항 13

제5항에 있어서, R₄가 이미다졸릴아미노기 또는 피리미디닐아미노기임을 특징으로 하는 일반식(1)의 화

합물 및 에스테르.

청구항 14

제1항에 있어서, 그 입체배열이 (5R,6S,8R,2`S,4`S) 또는 (4R,5S,6S,8R,2`S,4`R)임을 특징으로 하는 일반식(1)의 화합물, 그 약학적으로 허용되는 염 및 에스테르.

청구항 15

제1항에 있어서, (4R,5S,6S,8R,2`S,4`R)-3-[2-메톡시이미노메탈피롤리딘-4-일티오]-4-메틸-6-(1-하이드록시에틸)-1-아자비사이클로[3,2,0]-헵트-2-엔-7-온-2-카르복실릭 애시드인 화합물.

청구항 16

제1항에 있어서, (4R,5S,6S,8R,2`S,4`R)-3-[2-(N,N-디메틸아미노카르보닐메톡시이미노메탈)피롤리딘-4-일티오]-4-메틸-6-(1-하이드록시에틸)-1-아자비사이클로[3,2,0]-헵트-2-엔-7-온-2-카르복실릭 애시드인 화합물.

청구항 17

제1항에 있어서, (4R,5S,6S,8R,2`S,4`R)-3-[2-아미노카르보닐메톡시아미노메탈피롤리딘-4-일티오]-4-메틸-6-(1-하이드록시에틸)-1-아자비사이클로[3,2,0]-헵트-2-엔-7-온-2-카르복실릭 애시드인 화합물.

청구항 18

제1항에 있어서, (4R,5S,6S,8R,2`S,4`S)-3-[2-(N-메틸이미노카르보닐메톡시아미노메탈)피롤리딘-4-일티오]-4-메틸-6-(1-하이드록시에틸)-1-아자비사이클로[3,2,0]-헵트-2-엔-7-온-2-카르복실릭 애시드인 화합물.

청구항 19

제1항에 있어서, (4R,5S,6S,8R,2`S,4`S)-3-[2-(N-메탄설폰닐-N-메탄하이드라지노메탈)피롤리딘-4-일티오]-4-메틸-6-(1-하이드록시에틸)-1-아자비사이클로[3,2,0]-헵트-2-엔-7-온-2-카르복실릭 애시드인 화합물.

청구항 20

제1항에 있어서, (4R,5S,6S,8R,2`S,4`S)-3-[2-(N-메탄설폰닐하이드라지노메탈)피롤리딘-4-일티오]-4-메틸-6-(1-하이드록시에틸)-1-아자비사이클로[3,2,0]-헵트-2-엔-7-온-2-카르복실릭 애시드인 화합물.

청구항 21

제1항에 있어서, (4R,5S,6S,8R,2`S,4`S)-3-[2-(2-이미다졸릴하이드라지노메탈)피롤리딘-4-일티오]-4-메틸-6-(1-하이드록시에틸)-1-아자비사이클로[3,2,0]-헵트-2-엔-7-온-2-카르복실릭 애시드인 화합물.

청구항 22

제1항에 있어서, (4R,5S,6S,8R,2`S,4`S)-3-[2-(2-피리미딜하이드라지노메탈)피롤리딘-4-일티오]-4-메틸-6-(1-하이드록시에틸)-1-아자비사이클로[3,2,0]-헵트-2-엔-7-온-2-카르복실릭 애시드인 화합물.

청구항 23

제1항에 있어서, (4R,5S,6S,8R,2`S,4`S)-3-[2-(N-메틸-N(N',N'-디메틸설파모일)하이드라지노메탈)피롤리딘-4-일티오]-4-메틸-6-(1-하이드록시에틸)-1-아자비사이클로[3,2,0]-헵트-2-엔-7-온-2-카르복실릭 애시드인 화합물.

청구항 24

제1항에 있어서, (4R,5S,6S,8R,2`S,4`S)-3-[2-(N(N',N'-디메틸설파모일)하이드라지노메탈)피롤리딘-4-일티오]-4-메틸-6-(1-하이드록시에틸)-1-아자비사이클로[3,2,0]-헵트-2-엔-7-온-2-카르복실릭 애시드인 화합물.

청구항 25

제1항에 있어서, (5R,6S,8R,2`S,4`S)-3-[2-(N-메탄설폰닐-N-메탈하이드라지노메탈)피롤리딘-4-일티오]-6-(1-하이드록시에틸)-1-아자비사이클로[3,2,0]-헵트-2-엔-7-온-2-카르복실릭 애시드인 화합물.

청구항 26

제1항에 있어서, (5R,6S,8R,2`S,4`S)-3-[2-(N-메탄설폰닐하이드라지노메탈)-피롤리딘-4-일티오]-6-(1-하이드록시에틸)-1-아자비사이클로[3,2,0]-헵트-2-엔-7-온-2-카르복실릭 애시드인 화합물.

청구항 27

제1항에 있어서, (5R,6S,8R,2`S,4`R)-3-[2-[N-메틸-N(N',N'-디메틸설파모일)하이드라지노메탈)피롤리딘-4-일티오]-6-(1-하이드록시에틸)-1-아자비사이클로[3,2,0]-헵트-2-엔-7-온-2-카르복실릭 애시드 화합물.

청구항 28

제1항에 있어서, (5R,6S,8R,2`S,4`S)-3-[2-[N(N',N'-디메틸설파모일)하이드라지노메탈)피롤리딘-4-일티오]-6-(1-하이드록시에틸)-1-아자비사이클로[3,2,0]-헵트-2-엔-7-온-2-카르복실릭 애시드인 화합물.

오]-6-(1-하이드록시에틸)-1-아자비사이클로[3,2,0]-헵트-2-엔-7-온-2-카르복실릭 애시드인 화합물.

청구항 29

제1항에 있어서, (5R,6S,8R,2`S,4`S)-3-(2-메톡시이미노메틸피롤리딘-4-일티오)-6-(1-하이드록시에틸)-1-아자비사이클로[3,2,0]-헵트-2-엔-7-온-2-카르복실릭 애시드인 화합물.

청구항 30

제1항에 있어서, (5R,6S,8R,2`S,4`S)-3-(2-아미노카르보닐메톡시이미노메틸피롤리딘-4-일티오)-6-(1-하이드록시에틸)-1-아자비사이클로[3,2,0]-헵트-2-엔-7-온-2-카르복실릭 애시드인 화합물.

청구항 31

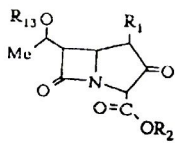
제1항에 있어서, (5R,6S,8R,2`S,4`S)-3-(2-(N-메틸아미노카르보닐메톡시이미노메틸피롤리딘-4-일티오)-6-(1-하이드록시에틸)-1-아자비사이클로[3,2,0]-헵트-2-엔-7-온-2-카르복실릭 애시드인 화합물.

청구항 32

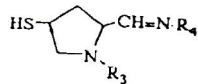
제1항에 있어서, (5R,6S,8R,2`S,4`S)-3-[2-(N,N-디메틸)아미노카르보닐메톡시이미노메틸피롤리딘-4-일티오]-6-(1-하이드록시에틸)-1-아자비사이클로[3,2,0]-헵트-2-엔-7-온-2-카르복실릭 애시드인 화합물.

청구항 33

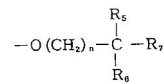
아래 일반식(II)의 화합물.



(여기에서, R₁은 수소원자 또는 메틸기, R₂는 수소원자, 금속 또는 비금속 염류 또는 카르복시보호기이며, R₁₃은 수소원자 또는 하이드록시의 보호기를 나타낸다) 또는 그의 반응성 유도체와 아래 일반식(III)의 화합물.



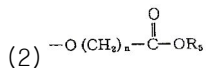
[여기에서, R₃는 수소원자 또는 이미노보호기, R₄는 하이드록시기, 저급알콕시기 또는 보호되거나 보호되



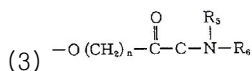
지 않은 아미노기 또는 아래의 (1) 내지 (4)의 일반식; (1).

여기에서, R₅, R₆는 각각 독립적으로 수소원자 또는 저급 알킬기, R₇은 하이드록시기, 시아노기, 할로겐 원자 또는 적절한 치환체가 붙거나 붙지 않고 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원환의 헤테로사이클릭기 또는 보호되

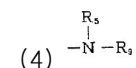
거나 보호되지 않은 아미노기 또는 다음의 $\text{H}-\text{N}-\text{R}_8$ (여기에서, R₈은 저급알킬설폰닐기, 할로저급알킬설폰닐기, 페닐(C₁-C₄)알킬설폰닐기 또는 N,N-저급디알킬설폰모일기를 나타낸다)로 표시되는 기이며, n은 0 또는 1-4의 정수를 나타낸다;



여기에서, R₉는 수소원자 또는 저급알킬기이고, n은 앞에서 정의한 바와 같다;



여기에서, R₅ 및 R₆는 각각 독립적으로 수소원자 또는 저급알킬기이고, n은 앞에서 정의한 바와 같다.

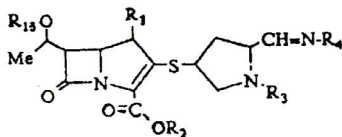


여기에서, R₅는 수소원자 또는 저급알킬기이고, R₉는 저급알킬기, 저급알킬설폰닐기, 할로저급알킬설폰닐기, 페닐(C₁-C₄)알킬설폰닐기, NN-(저급)디알킬설폰모일기 또는 적절한 치환체가 붙거나 붙지 않고 1 내

지 4개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원환의 헤테로사이클릭기 또는 아래의 일반식.



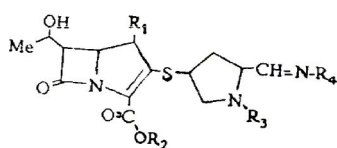
(여기에서, R_{10} 은 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}_5$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}_5)-\text{R}_6$, 할로겐원자, 하이드록시기 또는 시아노기이고, R_5 및 R_6 는 각각 독립적으로 수소원자 또는 저급알킬기이다.)으로 표시되는 기중의 어느하나 으로 표시되는 기중의 어느 하나 기를 나타낸다.]을 반응시키고, 필요하면 보호기를 제거하거나 도입시킴을 특징으로 하는 아래 일반식(IV)의 화합물.



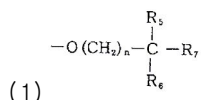
(여기에서, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 및 R_{13} 는 상기에서 언급한 바와 같다), 그 약학적으로 허용되는 염 및 에스테르의 제조방법.

청구항 34

아래 일반식 (I)의 화합물.

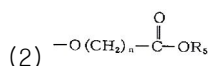


식중에서, R_1 은 수소원자 또는 메틸기이며, R_2 는 수소원자, 금속 또는 비금속 염류 또는 카르복시보호기이며, R_3 는 수소원자 또는 이미노보호기이며, R_4 는 하이드록시기, 저급 알콕시기 또는 보호되거나 보호되지 않은 아미노기 또는 아래의 (1) 내지 (4)의 일반식;

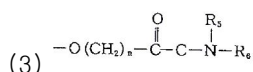


여기에서, R_5 , R_6 는 각각 독립적으로 수소원자 또는 저급 알킬기를 나타내며, R_7 은 하이드록시기, 시아노기, 할로겐원자 또는 적절한 치환체가 붙거나 붙지 않고 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원환의

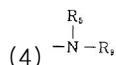
헤테로사이클릭기 또는 보호되거나 보호되지 않은 아미노기 또는 다음의 일반식, $-\text{N}(\text{R}_8)(\text{R}_8')$ (여기에서, R_8 은 저급알킬설폰닐기, 할로저급알킬설폰닐기, 페닐(C_1-C_4)알킬설폰닐기 또는 N,N-저급디알킬설폰닐기를 표시한다)로 표시되는 기이며, n 은 0 또는 1 내지 4의 정수를 나타낸다;



여기에서, R_5 는 수소원자 또는 저급알킬기이고, n 은 앞에서 정의한 바와 같다;



여기에서, R_5 및 R_6 는 각각 독립적으로 수소원자 또는 저급알킬기이고, n 은 앞에서 정의한 바와 같다.



여기에서, R_5 는 수소원자 또는 저급알킬기이고, R_6 는 저급알킬기, 저급알킬설폰닐기, 할로저급알킬설폰닐기, 페닐(C_1-C_4)알킬설폰닐기, N,N-(저급)디알킬설폰닐기 또는 적절한 치환체가 붙거나 붙지 않고 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하는 5-6원환의 헤테로사이클릭기 또는 아래의 일반식.



(여기에서, R_{10} 은 $-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}_5$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}_5)-\text{R}_6$, 할로겐원자, 하이드록시기 또는 시아노기이고, R_5 및 R_6 는 각각 독립적으로 수소원자 또는 저급알킬기이다.)으로 표시되는 기중의 어느하나의 기이다;으로 표시되는 기중의 어느 하나의 기를 나타낸다.]그 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르를 유효성분으로 하고, 약학적으로 허용되는 통상의 부형제 및 보조제를 함유함을 특징으로 하는 항균제.

※ 참고사항 : 최초출원 내용에 의하여 공개하는 것임.