

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁶
C07D 501/34
C07D 501/04

(45) 공고일자 1997년02월 11일
(11) 공고번호 특1997-0001531

(21) 출원번호	특 1989-0005923	(65) 공개번호	특 1989-0017256
(22) 출원일자	1989년05월02일	(43) 공개일자	1989년 12월 15일
(30) 우선권주장	8810394.0 1988년05월03일 영국(GB) 글락소 그룹 리미티드 비.에이.뉴삼 영국 런던 더블유 1와이 8디에이취 클래지스 스트리트 6-12 클래지스 하우스		
(73) 특허권자	영국 런던 더블유 1와이 8디에이취 클래지스 스트리트 6-12 클래지스 하우스		
(72) 발명자	마이클 조지 그레이 영국 햄프셔 앨튼포 막스 브리스랜즈 레인 킵세이크 커티취 마이클 그렉슨		
(74) 대리인	장수길		

심사관 : 신동인 (책자공보 제4811호)

(54) 화합물의 제조 방법

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

화합물의 제조 방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 세팔로스포린류의 개량 및 세팔로스포린류에 관한 것이다. 더 상세히 말하자면, 본 발명은 경구 투여용 항생제인 세푸록심 악세틸 (cefuroxim axetil)의 제조 방법에 관한 것이다.

(6R,7R)-3-카르바모일옥시메틸-7- [(Z)-2-(푸르-2-일)-2-메톡시이미노아세트아미노] 세프-3-엠-4-카르복실산(세푸록심)의 1-아세톡시에틸 에스테르인 세푸록심 악세틸은 영국 특허 명세서 제 1,571,683호에 기재되어 있다. 세푸록심 악세틸은 경구로 투여될 수 있기 때문에, 특히 유용한 세팔로스포린이다.

이 화합물은 경구 투여 후, 광범위한 스펙트럼의 그람 양성균 및 그람 음성균에 대하여 우수한 항균 작용을 갖는 것으로 알려져 있으며, 또한 β-락타마제에 대한 안정성이 높다.

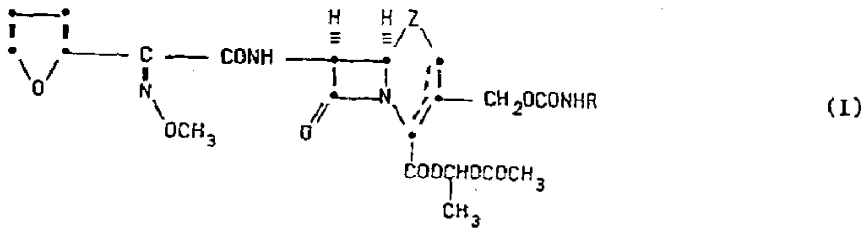
세팔로스포린 에스테르는 적당한 7-아미노 세팔로스포린을 미리 형성된 7-치환체를 도입하는 작용을 하는 화합물을 사용하여 아실화시키거나, 또는 대응하는 세팔로스포린 4-카르복실산의 4-카르복실기를 에스테르화, 예컨대 에스테르화기를 도입시킬 수 있는 할로에스테르와의 반응에 의하여 일반적으로 제조될 수 있다.

이와 같은 세팔로스포린 에스테르의 세푸록심 악세틸의 일반적인 제조 방법은 영국특허 명세서 제 1,571,683호에 기재되어 있다.

본 발명자들은 세푸록심 악세틸 및 이것의 보호된 유도체의 제조방법을 창안하기에 이르렀는데, 이 방법에서는 세팔로스포린 핵의 제3위치의 치환체 상의 카르바모일기가 합성 중의 최종 주요 화학 반응 단계인 카르바모일화 반응에 의하여 도입된다.

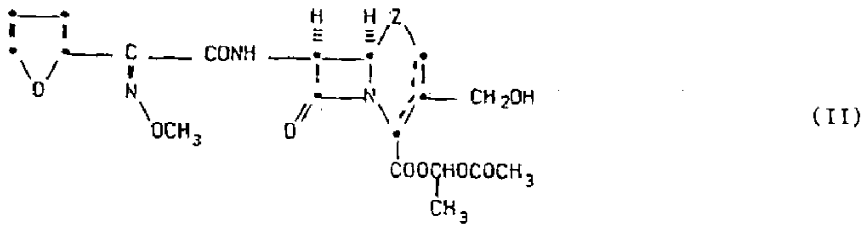
그러므로, 본 발명의 한 가지 특징에 의하면, 다음 일반식(1),

화학식 1



(식 중, R는 수소 원자 또는 불안정한 치환기를 나타내고, Z는 S 또는 S→O이며, 점선은 상기 화합물이 세프-2-엠 또는 세프-3-엠화합물임을 나타냄)으로 나타내는 화합물의 제조방법이 제공되는데, 이 방법은 다음 일반식(II),

화학식 2



(식 중, Z 및 점선은 앞에서 정의한 바와 같음)으로 나타내는 화합물을, 1 이상의 단계로 제3위치에 카르바모일옥실 메틸기 또는 N-치환 카르바모일옥시메틸기를 도입하는 작용을 하는 카르바모일화제와 반응시키는 것으로 이루어진다.

상기 일반식(II)의 3-히드록시메틸 화합물의 카르바모일화 반응은 적절한 아실화제(즉, 카르바모일화제)를 이용하여 통상적인 방법으로 행할 수 있다. 적절한 카르바모일화제로서는, 식 R^a NCO (식 중, R^a는 불안정한 치환기임)의 이소시아나염이 있는데, 이 염은 식 -CH₂CONHR^a (여기서, R^a는 앞에서 정의한 바와 같음)의 제3위치 치환체를 함유하는 화합물을 생성한다.

일반식 (I)의 화합물 또는 그의 중간체에 존재하는 불안정한 치환기인 R 또는 R^a는 반응 단계 중 적당한 단계에서 용하게 제거될 수 있는 기라야 좋다. 그 예를 들면, 아실기, 특히 저급 알카노일기(예컨대, 아세틸기), 할로 치환 저급 알카노일기(예컨대, 모노클로로아세틸기, 디클로로아세틸기 또는 트리클로로아세틸기), 클로로술폰닐기, 브로모술폰닐기, 디할로포스포닐기(예컨대, 디클로로포스포닐기) 또는 할로겐화 알콕시카르보닐기(예컨대, 2,2,2-트리클로로에톡시카르보닐기)가 있다.

카르바모일화 반응은 탄화수소(예컨대, 벤젠 및 톨루엔 등의 방향족 탄화수소), 할로겐화 탄화수소(예컨대 디클로로메탄), 아마이드(예컨대, 폼아미드 또는 디메틸폼아미드), 에스테르(예컨대, 아세트산에틸), 에테르(예컨대, 테트라히드로푸란 및 디옥산 등의 시클릭 에테르), 케톤(예컨대, 아세톤), 술폰사이드(예컨대, 디메틸술폰사이드) 및 이러한 용매들의 2종 이상의 혼합물로 된 군 중에서 선택되는 용매 또는 혼합 용매 존재 하에 바람직하게 수행될 수 있다. 이 반응은 -80℃ 및 반응 혼합물의 비점 사이의 온도, 예를 들면 최대 100℃, 바람직하기는 -20℃ 및 30℃ 사이의 온도에서 간편하게 수행된다.

카르바모일화제는 과량 [예컨대, 일반식(II)의 화합물에 대해 1.1몰 이상] 으로 사용하는 것이 바람직하다.

카르바모일화 반응은 염기, 예를 들면 트리-(저급 알킬)아민(예컨대, 트리에틸아민) 과 같은 3급 유기 염기의 존재에 의하여 보조되는 경우도 있으나, 예를 들면 R가 클로로술폰닐 또는 트리클로로아세틸과 같은 강한 전자(電子) 제거기인 화합물인 이소시아나염의 경우에는, 이러한 보조가 필요 없을 수도 있다.

다른 유용한 카르바모일화제로는 시안산이 있는데, 이 화합물은 원래 예를 들면 알칼리 금속 시아나이트(예컨대, 시안산나트륨)으로부터 간편하게 생성되며, 그 반응은 강 유기 산 (예컨대, 트리플루오로아세트산)등의 산이 존재하면 촉진된다. 시안산은 사실상 R^a가 수소 원자인 전술한 이소시아나염 화합물에 해당하므로, 일반식(II)의 화합물들을 그의 3-카르바모일옥시메틸 동족체로 직접 전환시킨다.

방법으로서, 카르바모일화 반응은 임의로 수용성 또는 비수용성 반응 매질 중에서 일반식 (II)의 화합물을 포스겐 또는 카르보닐이미다졸과 반응시킨 다음, 암모니아 또는 그의 적당한 활성형과 반응시켜서 실시하여도 좋다. 그러므로, 카르바모일화제는 연속적으로 반응되는 포스겐 또는 카르바모일디이미다졸 및 암모니아일 수 있다.

필요하다면, 카르바모일화 반응 다음에는, 처음에 얻었던 일반식(I)의 다른 화합물로 전환시키는 반응이 뒤따르는 수도 있다. (i) Z가 S→O인 화합물을 Z가 S인 화합물로 환원시키는 반응, (ii) Δ²-이성질체를 Δ²-이성질체로 전환시키는 반응, (iii) 카르바모일 치환체를 제거하는 반응.

이러한 반응들은 통상적인 방법에 따라 편리한 순서로 행할 수 있다.

그러므로, 필요한 경우에는, 본 발명의 방법으로 제조된 Δ²-세팔로스포린은 예컨대 Δ²-에스테르를 피리딘이나 트리에틸아민등의 염기로 처리함으로써 대응하는 Δ³-유도체로 전환시킬 수 있다.

세프-2-엠 반응 생성물도 역시 산화 반응, 예를 들면 과산화산(예컨대, 과아세트산 또는 m-클로로과벤조산)과의 반응에 의하여 대응하는 세프-3-엠 1-옥사이드를 생성할 수 있고, 그 결과로 생성된 술폭시드는 이어서, 후술하는 바와 같이, 환원시킴으로써 대응하는 세프-3-엠 술폜아이드를 생성하게 된다.

Z가 S→O인 일반식(I)의 화합물이 얻어지는 경우, 이 화합물은 필요에 따라, 예를 들면 원래 아세트시술포논염의 경우에는 예컨대 염화아세틸과의 반응에 의해 제조되는 대응하는 아실옥시술포논염 또는 알콕시술포논염을 환원시켜서 대응하는 술폜아이드로 전환시킬 수 있으며 이 환원 반응은 예를 들면 소듐 디티오네이트에 의하여, 또는 아세트산, 아세톤, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디메틸포름아미드 또는 디메틸아세트아미드 용매에 용해된 요오드화 칼륨 용액 상태에서의 요오드 이온에 의하여 수행된다. 이 반응은 -20°C 내지 50°C의 온도에서 행할 수 있다.

필요에 따라, 일반식(I)의 화합물에 존재하는 불안정한 치환기인 R는 당해 기술분야에서 공지된 적절한 방법으로 제거될 수 있다. 클로로술폜닐기, 디클로로포스포닐기 및 트리클로로아세틸기 등의 불안정한 치환기는 일반적으로 산 또는 염기로 촉매되는 가수 분해에 의하여 분해·제거되며 2,2,2-트리클로로에톡시카르보닐기 등의 할로겐화기도 역시 환원 반응으로 분해·제거될 수 있다. 그러나, 클로로아세틸기와 같은 티오우레아 등의 티오아미드를 사용하여 처리함으로써 분해·제거될 수도 있다. 예를 들면, 트리클로로아세틸기는 물과 혼화성인 용매(예컨대, 메탄올)를 함유하여도 좋은 포름산나트륨 수용액으로 처리하여 제거하거나, 또는 별법으로서 유기 용매(예컨대, 염화메틸렌) 중의 실리카로 처리하여 제거할 수도 있다.

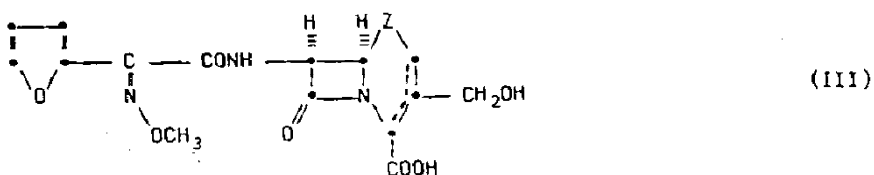
카르바모일옥시메틸기를 포함하는 불필요한 부반응을 극소화하려면, 중간체인 3-카르바모일옥시메틸 화합물이 전환되는 동안에 불안정한 치환체를 계속 보유하거나 또는 심지어 이러한 기들을 도입하는 것이 편리한 경우가 있다는 사실에 주목하여야 한다. 그러므로, 본 발명자들은 본 발명의 또 다른 특징으로서 R가 불안정한 치환체인 일반식(I)의 화합물에서 이 불안정 치환체를 제거하여, R가 수소 원자인 대응하는 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다. 불안정한 치환기는 전술한 방법들을 사용하여 제거할 수 있다.

용매 추출법, 재결정화법, 이온 삼투압법, 칼럼 크로마토그래피법, HPLC법, 이온 교환 크로마토그래피법 또는 대망상(macrotreticular) 수지를 이용한 크로마토그래피법 등을 비롯한 다양한 방법에 따라, 변화가 없는 세팔로스포린 출발 물질과 다른 물질을 함유하는 반응 혼합물로부터 반응생성물을 분리할 수 있다.

일반식(I)의 화합물이 이성질체 혼합물 형태로 생성되는 경우, 신(syn)-이성질체는 통상적인 방법, 예를 들면 결정화법 또는 크로마토그래피법에 의해 얻을 수 있다. 또한, 그 생성물은 예컨대 영국 특허 명세서 제2,145,409호에 기재되어 있는 바와 같이 에스테르화기의 R-이성질체와 S-이성질체의 물비가 약 1:1인 혼합물에서 회수될 수도 있다.

일반식(II)의 화합물은 예컨대 다음 일반식(III),

화학식 3



(식 중, Z 및 점선은 앞에서 정의한 바와 같음)으로 나타내는 화합물 또는 그의 염, 예를 들면 나트륨염 또는 칼륨염 등의 알칼리 금속염 또는 오늄염, 예를 들면 사금 암모늄염 등의 암모늄염을 적당한 할로에스테르, 예를 들면 1-아세트옥시메틸 브로마이드로 에스테르화시킴으로써 제조될 수 있다.

이 반응은 예컨대 N,N-이치환 아미드(예컨대, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드), 케톤(예, 아세톤), 술폭시드(예컨대, 디메틸술폭시드), 할로겐화 탄화수소(예컨대, 디클로로메탄), 니트릴(예컨대, 아세토니트릴) 등의 불활성 용매 중에서 수행하는 것이 좋다. 이 반응은 -50°C 내지 150°C, 예를 들면 -10°C 내지 50°C에서 행할 수 있으며, -10°C 내지 실온이 좋다.

에스테르화 반응은 4-카르복실 관능기로부터 음이온을 생성시킬 수 있는 시약, 예를 들면 알칼리 금속 탄산염(예컨대, 탄산나트륨 또는 탄산칼륨)의 존재 하에서 행하는 것이 일반적이다.

일반식(III)의 화합물은, 예를 들면 영국 특허 명세서 제1,474,520호에 기재된 통상의 아실화법으로

제조할 수 있다. R가 불안정한 치환기인 일반식(1)의 화합물은 전술한 방법에 의한 카르바모일화 반응을 수행하여 제조하거나, 또는 별법으로서 예를 들면 영국 특허 명세서 제1,571,683호에 기재된 바와 같은 통상의 아실화 방법을 사용하여 제조할 수 있다.

본 발명은 다음의 실시예로써 설명한다. 모든 온도는 섭씨 온도이다. 다음에서, 건조라는 말은 황산 나트륨 또는 황산마그네슘상에서의 건조를 의미한다. 페트롤(petrol)은 비점이 40~60℃인 석유 에테르를 의미한다.

중간체 1

(6R,7R)-7- [(Z)-2-(푸르-2-일)-2-메톡시이미노아세트아미도] -3-히드록시메틸세프-3-엠-4-카르복시산칼륨

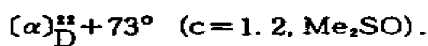
(6R,7R)-7- [(Z)-2-(푸르-2-일)-2-메톡시이미노아세트아미도] -3-히드록시메틸세프-3-엠-4-카르복시산(10.04g)을 에탄올(150ml)에 용해시킨 약 40℃의 용액을 규모도에 통과시켜 여과 및 정제하였다.

여액에는 20분에 걸쳐서 0.5M 아세트산칼륨 용액(52.6ml)을 적가하여 처리하였다. 결정화된 혼합물을 1.5시간 동안 4℃로 냉각시킨 다음 여과하였다. 고체를 에탄올(3×40ml)에, 에테르(2×40ml)로 세척하고, 이것을 약 1mmHg 및 20℃에서 20시간 동안 온산화인 상에서 건조시켜서, 표제 화합물(11.11g)을 얻었다. λ_{max}(에탄올) 275nm(E₁, 446)

중간체 2

(6R,7R)-7-(2-티에닐아세트아미도)-3-(트리클로로아세틸카르보일옥시메틸)세프-3-엠-4-카르복시산

(6R,7R)-3-(2-티에닐아세트아미도)세프-3-엠-4-카르복시산(10.62g)을 아세트산에틸(70ml)에 현탁시킨 6℃의 교반 현탁액 중에, 트리클로로아세틸 이소시아네이트 4.3ml를 신속히 가하였다. 이 반응 혼합물을 5℃에서 40분 동안 교반하였다. 여기에 페트롤을 15분에 걸쳐 적가하였다. 이 혼합물을 30분 동안 교반하여 여과시킨 다음, 고체를 페트롤로 세척 및 건조하여 고체인 표제 화합물(16.48g)을 얻었다.



중간체 3

(6R,7R)-7-(2-티에닐아세트아미도)-3-(트리클로로아세틸카르보일옥시메틸)세프-3-엠-4-카르복시산 (R 및 S)-1-아세톡시메틸

전술한 중간체의 2의 화합물(218g)의 디메틸포름 아미드(1500ml)에 용해시킨 용액을 질소 분위기 하에 탄산칼륨(27.6g)과 함께 20℃ 미만에서 1시간 동안 교반하였다. 이 용액을 3℃로 냉각시킨 후, 여기에 (R,S)-1-아세톡시메틸 브로마이드(80ml)를 3회로 나누어 1시간 간격으로 첨가함)와 함께 3℃에서 총 3시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 빙냉된 2M 염산(5 l)에 추가하고, 이것을 아세트산에틸(3×2.5 l)로 추출하였다. 유기층을 한데 모은 후, 냉각된 2M 염산(2×2.5 l), 냉수(2.5 l), 냉각된 3% 중탄산나트륨(2×2.5 l) 및 물(2.5 l)의 순서로 세척하였다. 유기층을 건조 및 증발시켜서 검을 얻고, 이 검을 소량의 아세트산에틸을 함유한 페트롤(비점 60~80℃, 1 l)과 함께 교반하여, 고체인 표제 화합물을 얻었다(175g). δ(CDCI₃) 9.1(1H, 브로드 s), 7.9 내지 6.6(5H,m), 5.9(1H,m), 5.4 내지 4.8(3H,m), 3.8(2H,s), 3.6(2H,m), 2.02(3H,s) 및 1.5(3H,d).

중간체 4

(6R,7R)-7-아미노-3-(트리클로로아세틸카르보일옥시메틸)세프-3-엠-4-카르복시산(R 및 S)-1-아세톡시메틸 염산

오염화인(41.73g)을 디클로로메탄(400ml)에 가하고, 이 용액이 거의 투명해질 때까지 교반하였다. 용액을 얼음통에서 냉각시킨 후, 피리딘(16.1ml)을 적가 처리하였다. 혼합물의 온도가 5℃가 되면, 여기에 중간체 3의 화합물(62.85g)을 가하고, 이 혼합물을 10℃미만에서 2시간 동안 교반하였다. 이 용액을 디클로로 메탄(170℃)중의 메탄올(70ml)의 교반 용액에 -40° 내지 -30℃에서 30분에 걸쳐서 첨가하였다. 10분 후, 용액을 -10℃로 가온한 다음, 물(200ml)과 함께 교반하였다. 이 혼합물을 냉각시키지 않은 채로 30분 동안 교반한 후, 증분리를 행하였다. 수용액 층을 디클로로메탄(2×100 ml)으로 추출시키고, 유기층을 한데 모으고, 증발시켜서 검상의 물질을 얻고, 에테르로 분쇄하여, 고체인 표제 화합물(40.3g)을 얻었다.

δ(DMSO-d₆) 6.9(1H,m), 5.3(2H,m), 5.1(2H,m), 3.8(2H,m), 2.04(3H,s) 및 1.5(3H,d).

중간체 5

(6R,7R)-7-아미노-3-(트리클로로아세틸카르보일옥시메틸)세프-3-엠-4-카르복시산(R 및 S)-1-아세톡시메틸

디클로로메탄(250ml)에 용해시킨 중간체4의 화합물(40g)의 용액을 물(100ml)에 용해된 중탄산나트륨(6.82g)의 용액과 함께 진탕시켰다. 유기층을 분리하여 묽은 중탄산나트륨 용액 및 물로 세척하여 건조하였다. 이것을 목탄처리한 후, 용매를 제거하여, 포말로서 표제 화합물(31.3g)을 얻었다. δ 6.9 및 6.7(1H,m), 4.92(2H,브로드 s), 5.0 및 4.6(2H), 3.9 내지 3.4(2H), 2.00(3H,s) 및 1.42(3H,d).

[실시예 1]

(6R,7R)-3-카르바모일옥시메틸-7- [(Z)-2-(푸르-2-일)-2-메톡시이미노아세트아미도] 세프-3-엠-4-카르복시산 (R 및 S)-1-아세톡시메틸

중간체 1의 생성물(2.15g)을 디메틸포름아미드(100ml)에 현탁시킨 현탁액을 -10°C, 질소 분위기 하에서 (R, S)-1-아세톡시메틸브로마이드(1.16g)의 함께 교반한 후, 이 현탁액을 -10°C 내지 0°C에서 45분 동안 교반하였다. 이 용액을 -10°C로 냉각하고, 이를 이소시안산클로로술포닐(1.0ml)과 함께 -10°C에서 5분 동안 교반한 후, 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 이 용액을 얼음(200g), 2M 염산(200ml) 및 아세트산에틸의 혼합물에 부은 다음, 90분 동안 교반하였다. 이 혼합물의 층분리를 행하여, 수용액 층은 아세트산에틸로 추출하였다.

유기층은 한데 모으고, 2M 염산, 물(2회), 중탄산나트륨 포화 용액(2회), 다시 물로 세척하고, 티오술폰산나트륨 용액과 함께 교반하였다. 유기층을 분리하고, 물(2) 및 염수(2회)로 세척 및 건조하여 증발시켰다. 생성된 검을 아세트산에틸(30ml)에 용해시킨 용액을 페트롤(500ml)에 첨가하여 백색 고체(869mg)를 얻었다. 이 고체의 일부(797mg)를 실리카(40g) 상에서 처음에는 디클로로메탄-아세트산에틸(4:1)로, 다음에는 디클로로메탄-아세트산에틸(3:1)로 용출시키면서 크로마토그래피하였다. 적절한 분획물을 한데 모아 증발시켜서 검을 얻었다. 이 검을 아세트산 에틸에 용해시킨 후 페트롤에 가하여 고체인 표제 화합물(93mg)을 얻었다. 이 고체는 HPLC에 의하여 세푸록심약세틸의 진시료(眞試料)와 동일한 것으로 확인되었다.

칼럼을 디클로로메탄-아세트산에틸(3:2)로 용출하여, 백색 고체인 표제 화합물(146mg)을 더 얻었다.

[실시예 2]

(6R,7R)-7- [(푸르-2-일)-2-메톡시이미노아세트아미도] -3-트리클로로아세틸카르바모일옥시메틸세프-3-엠-4-카르복시산 (R 및 S)-1-아세톡시메틸

방법 a : 중간체 1의 생성물(2.23g)을 디메틸포름아미드(100ml)에 현탁시킨 현탁액을 질소 분위기하 -10°C에서 (R,S)-1-아세톡시메틸브로마이드(1.201g)와 함께 1시간 동안 교반하여, (6R,7R)-7- [(Z)-2-(푸르-2-일)-2-메톡시이미노아세트아미도] -3-히드록시메틸세프-3-엠-4-카르복시산 (R 및 S)-1-아세톡시메틸의 용액을 얻었다. 이소시안 산트리클로로아세틸(1.8ml)을 질소 분위기하 -10°C에서 상기 용액에 가하였다. 이 용액을 -10°C에서 5분간, 이어서 약 0°C에서 25분간 교반하였다. 이 용액을 (200g), 2M염산(200ml) 및 아세트산에틸(100ml)의 혼합물에 부었다. 이것을 30분 동안 교반한 후, 층분리를 행하였다.

수용액층은 아세트산에틸(2×100ml)로 추출하고, 유기층은 한데 모아서 2M 염산(2×100ml), 물(1회), 중탄산나트륨 포화 용액(1:1로 희석, 2회), 티오황산나트륨 용액(1회 세척, 1회 교반하면서 세척), 물 및 염수(2회)로 세척하였다. 유기 층은 건조 및 증발시켜서 포말을 얻었다. 이것을 아세트산 에틸(20ml)에 용해하고 페트롤(500ml)에 첨가하여 고체인 표제 화합물(1.898g)을 얻었다. λ_{max}(에탄올) 275.5nm(E₁:333).

δ (CDCl₃) 7.51(1H,s), 7.28(1H,d,J=8Hz), 7.13 및 6.98(1H,q,J=6Hz), 6.89(1H,m), 6.48(1H,m), 5.98(1H,m), 5.4~4.8(3H,m), 4.02(3H,s), 3.80 및 3.60(2H,m), 2.04(3H,s) 및 1.56(3H,d,J=6Hz).

방법 b : 중간체 5의 화합물(1.01g) 및 (Z)-2-(푸르-2-일)-2-메톡시이미노아세트산(0.34g)을 디클로로메탄(20ml)에 용해시킨 용액을 디시클로헥실카르보디이미드(0.45g)와 함께 20°C에서 45분 동안 교반하였다.

여기에 물(20ml)을 가하였다. 이 혼합물은 20°C에서 15분 동안 교반한 후, 층분리를 행하였다. 유기 층은 디클로로메탄 중에서 조제된 소르비실(Sorbsil)(10g)의 칼럼 상에서 크로마토그래피를 행하였다. 디클로로메탄 중의 10% 아세트산 에틸로 용출시킨 분획물을 한데 모아 증발시켜서 고체를 얻었다. 이 고체를 아세트산에틸이 함유된 페트롤(비점 60~80°C)로 분쇄하여 고체인 표제 화합물(1.2g)을 얻었다.

[실시예 3]

방법 a : (6R,7R)-3-카르바모일옥시메틸-7- [(Z)-2-(푸르-2-일)-2-메톡시이미노아세트아미도] 세프-3-엠-4-카르복시산 (R 및 S)-1-아세톡시메틸

실시예 2a의 생성물(911mg)이 메탄올(15ml)에 용해된 용액을 물(1ml)에 용해된 포름산나트륨(280mg)의 용액과 함께 20°C에서 2.25시간 동안 교반하였다. 이 용액을 아세트산 에틸과 묽은 중탄산나트륨 용액의 혼합물에 붓고, 수용액층은 아세트산에틸로 2회 추출하였다. 유기층은 한데 모아 물(2회), 염수(2회)로 세척하고, 건조 및 증발시켜서 포말을 얻었다. 이 포말을 아세트산에틸(10ml)에 용해시킨 용액을 페트롤(400ml)에 첨가하여 고체(520mg)를 얻었다.

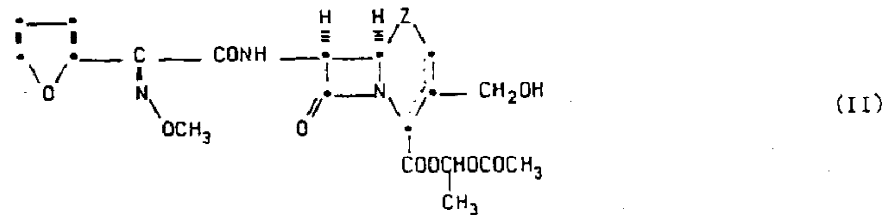
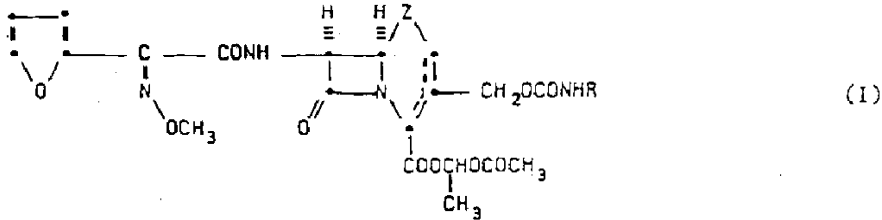
이 고체의 일부(462mg)를 실리카(27g) 상에서 처음에는 디클로로메탄-아세트산에틸(4:1)로 용출하고 (분획물은 버림). 다음에는 디클로로메탄-아세트산에틸(3:1)로 용출하면서 크로마토그래피를 행하였다. 분획물을 적절히 한데 모아 용매를 증발시키고, 잔류물은 아세트산에틸에 용해시켰다. 이 용액을 페트롤에 가하여 백색 고체인 표제 화합물(162mg)을 얻었다. HPLC로 분석한 결과 세푸록심 약세틸의 대조 시료와 동일하였다.

방법 b : 실시예 2의 생성물(785mg)이 디클로로메탄에 용해된 용액을 실리카(10g)와 함께 약 15분 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 피복 실리카를 디클로로메탄-아세트산에틸(4:1)중의 실리카(40g)컬럼에 채워 넣었다. 칼럼을 디클로로메탄-아세트산에틸(4:1 및 3:1)로 용출하여 분획물을 얻고, 이 분획물을 폐기하였다. 디클로로메탄-아세트산에틸(3:2, 이어서 1:1)로 용출시켜 얻은 분획물을 한데 모아 포말체인 표제 화합물(0.28g)을 얻었다. 이 포말을 HPLC결과 대조 시료와 동일하였다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

다음 일반식(II)의 화합물을 R^aNCO-(식 중, R^a는 저급 알카노일, 할로 치환 저급 알카노일, 클로로술폰닐 또는 브로모술폰닐, 디할로포스포닐 또는 할로겐화 알콕시카르보닐기임)의 이소시아네이트 또는 시안산과 반응시킨 다음, 필요에 따라 생성된 일반식(I)의 화합물을 (i) Z가 -SO-인 화합물을 환원시켜 Z가 S인 화합물을 얻는 반응, (ii) Δ²-이성질체를 Δ³-이성질체로 전환시키는 반응, (iii) 카르바모일 치환체의 제거 반응 중의 1 이상의 반응에 의하여 일반식 (I)의 다른 화합물을 얻는 것이 특징인 다음 일반식(I)의 화합물의 제조 방법.



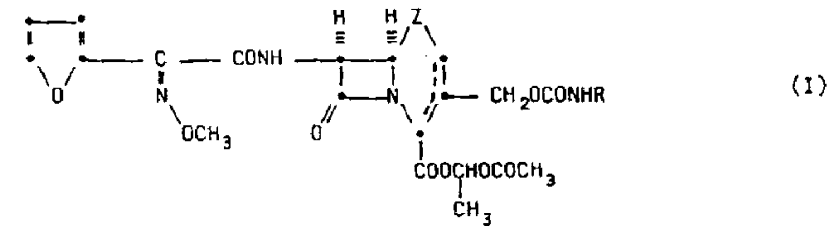
위 각 식에서 있어서, R는 수소원자, 저급 알카노일, 할로 치환 저급 알카노일, 클로로술폰닐 또는 브로모술폰닐, 디할로포스포닐 또는 할로겐화 알콕시카르보닐기이고, Z는 S 또는 -SO-이며, 점선은 이들 화합물이 세프-2-엠 또는 세프-3-엠 화합물임을 나타낸다.

청구항 2

제1항에 있어서, 카르바모일화제가 클로로술폰닐 이소시아네이트 또는 트리클로로아세틸 이소시아네이트인 방법.

청구항 3

R가 저급 알카노일, 할로 치환 저급 알카노일, 클로로술폰닐 또는 브로모술폰닐, 디할로포스포닐 또는 할로겐화 알콕시카르보닐기인 다음 일반식(I)의 대응하는 화합물로부터 그 불안정한 치환체를 제거하는 것이 특징인 다음 일반식(I)의 화합물의 제조 방법.



위 식에서, R는 수소 원자이고, Z는 S 또는 -SO-이고, 점선은 이 화합물이 세프-2-엠 또는 세프-3-엠 화합물임을 나타낸다.

청구항 4

제3항에 있어서, 불안정한 치환체가 산 또는 염기로 촉매되는 가수 분해, 환원 분해 또는 티오아미드 처리로 제거되는 방법.

청구항 5

제3항 또는 4항에 있어서, 일반식(I)의 화합물이 제1항 또는 4항에 의한 방법으로 제조되는 방법.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 일반식(II)의 화합물(여기서, Z는 S이고, 점선은 이 화합물이 세프-3-엠임을 나타냄)을 상기 카르바모일화제와 반응시키는 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, Z가 -SO-인 일반식(I)의 화합물을 추가로 환원시켜 Z가 S인 일반식(I)의 화합물을 얻는 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 일반식(1)의 화합물의 Δ^2 -이성질체를 추가로 Δ^3 -성질체로 전환시키는 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 일반식(1)의 화합물의 카르바오일 치환체를 추가로 제거하는 방법.