

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

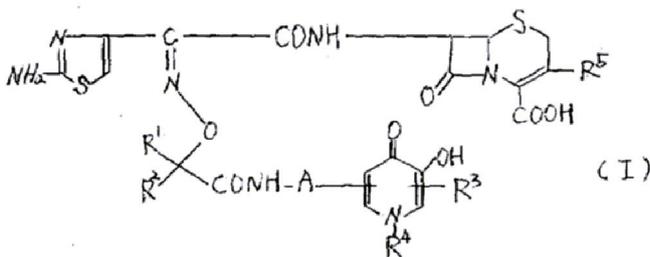
(51) Int. Cl. ⁶ C07D 501/36	(45) 공고일자 1999년03월20일
	(11) 등록번호 특0178011
	(24) 등록일자 1998년11월19일
(21) 출원번호 (22) 출원일자 번역문제출일자 (86) 국제출원번호 (86) 국제출원일자 (81) 지정국	특1992-700744 1992년04월02일 1992년04월02일 PCT/JP 91/01026 1991년07월31일 EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 리히텐슈타인 독일 스웨덴 프랑스 영국 이탈리아 룩셈부르크 네덜란드 OA OAPI특허 : 베냉 카메룬 중앙아프리카 차드 콩고 가봉 말리 모리타니 세네갈 토고 국내특허 : 오스트리아 스위스 리히텐슈타인 덴마크 일본 대한민국 룩셈부르크 네덜란드 스웨덴 미국
(30) 우선권주장 (73) 특허권자	203857/90 1990년08월02일 일본(JP) 65305/91 1991년03월07일 일본(JP) 산케이 야구힉 가부시끼가이샤 이시하시 마카오 일본국 도쿄도 치요다구 칸다-미쿠라초 2유겐가이샤 닛뽕이야구힉가이하츠 강큐쇼 시미즈 시게오 일본국 호카이도 유부츄군 무카와마찌 하나조노 3-25동아제약주식회사 손정삼 서울시 동대문구 용두동 252번지 시미즈 시게오 일본국 호카이도 유부츄군 무카와마찌 하나조노 3-25 다까노 히로유키 일본국 호카이도 도마코마이시상코쵸 26-539 박사룡
(72) 발명자	
(74) 대리인	

심사관 : 김희수

(54) 신규 세팔로스포린계 화합물

요약

본 발명은 다음의 일반식 (I)로 표시되는 신규 세팔로스포린계 화합물, 그의 염 또는 에스테르에 관한 것이며,



식중, A는 -N=CH-, -NHCO-(CH=CH)_m-, -CH₂- 또는 -OCH₂-을 나타내며; m은 0 또는 1을 나타내며; R¹, R² 및 R³는 각각 독립적으로 수소원자 또는 저급알킬기를 나타내며; R⁴는 수소원자 또는 -OR⁶(R⁶는 수소원자, 저급알킬기 또는 보호기를 나타낸다)를 나타내며; R⁵는 수소원자 또는 유기기를 나타낸다.

본 발명의 화합물은 항균제로서 대단히 유용하다.

명세서

[발명의 명칭]

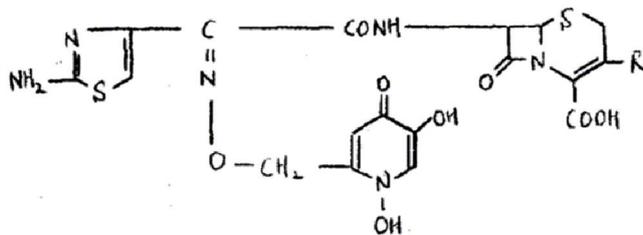
신규 세팔로스포린계 화합물

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 광범위한 항균성을 갖는 신규 세팔로스포린계 화합물에 관한 것이다. 종래의 세팔로스포린계 항생물질이 그람양성균 및 음성균에 대하여 항균활성을 갖고 있다는 것은 알려져 있으며, 많은 화합물이 실제로 이용되어 왔다. 그동안 제 3세대 세팔로스포린계 항생물질 화합물은 매우 광범위한 항균 스펙트럼을 갖고 있어, 임상적으로 매우 좋은 약물로 평가되어 왔다. 그러나, 모두 녹농균에 대한 항균력이 나쁘며, 또한 어느 것은 녹농균 이외의 그람음성균에 대하여는 대단히 효과가 있으나, 그람양성균에 대한 항균 활성이 약하고, 또 세팔로스포린계 화합물의 사용빈도가 상승함에 따라 증가하고 있는 세팔로스포린 내성 획득주가 교차내성을 나타내는 결점을 가지고 있다.

이러한 실상을 고려하여 각종 세팔로스포린 화합물이 연구되어 왔으며, 예를 들면 일본 특개소 63-152386호에는 다음의 세팔로스포린 화합물이 기재되어 있다.

화학식 1

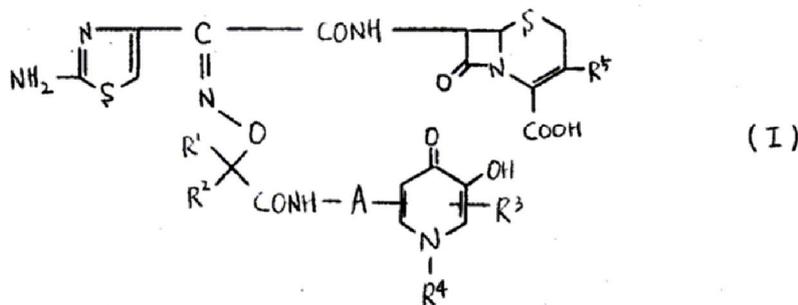


(식중, R은 수소, 할로겐 또는 유기기를 나타낸다.)

본 발명자들은 매우 광범위한 병원균에 강한 항균력을 갖는 화합물에 대하여 예의 검토한 결과 하기의 일반식 (I)로 표시되는 옥심화합물이 세균 감염증 치료제로서 우수한 특성을 갖고 있음을 발견하고 본 발명을 완성하게 되었다.

본 발명은 일반식 (I)로 나타내지는 신규의 세팔로스포린계 화합물, 그 염 또는 에스테르에 관한 것이다.

화학식 2



(I)

식중, A는 -N=CH-, -NHCO-(CH=CH)_m-, -CH₂- 또는 -O-CH₂-을 나타내며; m은 0 또는 1을 나타내며; R¹, R² 및 R³는 각각 독립적으로 수소원자 또는 저급 알킬기를 나타내며; R⁴는 수소 원자 또는 식 -OR⁶(R⁶는 수소원자, 저급 알킬기 또는 보호기를 나타낸다.)을 나타내며; R⁵는 수소원자 또는 유기기를 나타낸다.

또한, 상기 일반식(I)에서 나타내는 옥심에 관하여는 Syn- 및 Anti-이성체가 존재하며, 이 Syn- 배위 또는 Anti- 배위의 화합물, 그 수화물 및 그 유기 용매화물도 또한 본 발명에 포함된다.

상기 일반식(I)에 있어서, R¹, R² 및 R³의 저급 알킬기로서는, 탄소수 1-3의 직쇄 또는 측쇄 알킬기, 예를 들면, 메틸, 에틸, n- 또는 이소프로필 등을 나타낸다. R⁴가 식 -OR⁶를 나타내는 경우, R⁶의 저급알킬기로서는, 탄소수 1-4의 직쇄 또는 측쇄 알킬기, 예를 들면, 메틸, 에틸, n- 또는 이소프로필, n-부틸 등을 나타낸다. 또 R⁶의 보호기로서는 벤질, p-메톡시벤질, 디페닐메틸, 트리틸, 2-메톡시에톡시메틸 등을 나타낸다.

R⁵의 유기기로서는 많은 기가 공지되어 있으며, 이들 3 위치의 치환기는 일반적으로 발효에 의해서 얻어지는 것 또는 이들로 부터 용이하게 만들어지는 것이 자주 사용된다. 예를 들면, 메틸, 에틸과 같은 저급 알킬기, 비닐기, 메톡시, 에톡시와 같은 탄소수 1-3의 알콕시기, 메톡시메틸, 에톡시메틸과 같은 탄

소수 1-3의 저급 알콕시메틸기, 아세톡시메틸, 프로피오닐옥시메틸 등의 아실옥시메틸기, 카르바모일 옥시메틸기, 1-카바모일-1-카르복시메틸리덴-1,3-디티에탄-2-일이 있다. 또는, R⁵ 는 식 -CH₂-T 로 나타내는 기가 사용되는데, T는 제4급 암모니움기 또는 식 -SR⁷ (R⁷은 치환기 또는 비치환의 복소환기를 나타낸다.)일 수도 있다.

상기 제4급 암모니움기로서는 트리에틸아민, 트리메틸아민, 1-메틸피페리딘, 1-메틸피롤리딘, 1-메틸-3-피롤리디놀, 1-아미노카르보닐-4-메틸피페라진, 퀴놀리딘 등의 지방족 제3급 아민 또는 질소 함유 포화 복소환 화합물의 암모니움 이나 피리딘, 2-메틸피리딘, 3-메틸피리딘, 4-메틸피리딘, 4-에틸피리딘, 2,3-디메틸피리딘, 2,3-시클로펜텐노피리딘, 4-아미노피리딘, 3-시아노피리딘, 니코틴산, 니코틴산아미드, 이소니코틴산, 이소니코틴산아미드, 3-피리딘설포산, 4-피리딘에탄설포산, 3-히드록시피리딘, 4-히드록시피리딘, 5,6,7,8-테트라하이드로이소퀴놀린, 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린, 티아졸, 5-메틸티아졸, 4-메틸티아졸, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 4,5,6,7-테트라하이드로피라졸로[1,5-a]피리딘, 트리아졸, 피라졸 1,2,4-트리아졸로[1,5-a]피리미딘등의 질소함유 불포화복소환 화합물의 제4급 암모니움이 있다.

R⁷의 치환 또는 비치환의 복소환기로는 환중에 1-4개의 O,S, 또는 N에서 선택한 헤테로 원자를 가진 5-6원 단환 또는 축합환의 복소환기이다. 복소환으로는 테트라졸릴기, 트리아졸릴기, 티아졸릴기, 티아디아졸릴기, 옥사디아졸릴기, 피리딜기, 피리미딜기, 피리다지닐기, 피라졸릴기, 테트라졸로[1,5-b]피리다지닐기, 1,2,4-트리아졸로[1,5-a]피리미디닐기, 피라졸로[1,5-a]피리미디닐기, 이미다졸릴기, 트리아지닐기, 이소티아졸릴기등이 있다. 또, 이러한 복소환상의 치환기로서는 예를들면, 메틸, 에틸과 같은 저급 알킬기, 할로겐 원자, 트리플루오로메틸, 트리클로로메틸과 같은 할로겐 치환 저급 알킬기, 시클로알킬기, 저급알콕시기, 카르복시메틸기, 카르복시메틸기, 카르복시기, 설펡시메틸기, 설펡시메틸기, 아미노기, 디저급 알킬아미노기, 디저급 알킬아미노에틸기, 시아노기, 저급알킬티오기, 설포산기, 설포산아미드기, 아지드기, 히드록삼산기, 카르바모일기, 수산기, 히드록시메틸기, 히드록시메틸기등이 있다.

R⁵의 좋은 예는, 메틸, 아세톡시메틸, (1-메틸테트라졸-5-일)티오메틸 (1-히드록시메틸 테트라졸-5-일)티오메틸, (1-카르복시메틸테트라졸-5-일)티오메틸, (1,2,3-트리아졸-5-일)티오메틸, (5-메틸-1,3,4-티아디아졸-5-일)티오메틸, (1,2,3-티아디아졸-5-일)티오메틸, (2-카르복시-5-메틸-S-트리아졸로[1,5-a]피리미딘-7-일)티오메틸, (2-히드록시메틸-5-메틸-S-트리아졸로[1,5-a]피리미딘-7-일)티오메틸 등이다.

일반식(1)의 세팔로스포린 화합물의 4위의 카르복시기는 유리 상태로도 가능하나, 예를들면 나트륨, 칼륨 등의 알칼리 금속염 또는 트리에틸아민, 디이소프로필아민, 시클로헥실아민등의 유기아민염을 형성하기도 한다.

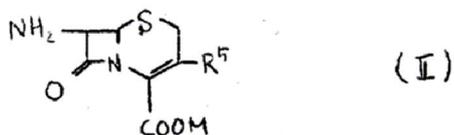
에스테르를 형성하는 기로는 제3부틸과 같은 저급알킬기 ; 벤질, 디페닐메틸, p-니트로벤질과 같은 아르알킬기등이 반응에 있어서 보호기나 메톡시메틸, 에톡시메틸, n-프로폭시메틸, 이소프로폭시메틸, n-부톡시메틸, t-부톡시메틸과 같은 저급 알콕시메틸기 ; 2-메톡시에톡시메틸과 같은 저급 알콕시-저급알콕시메틸기 ; 2,2,2-트리클로로에톡시메틸과 같은 할로겐화 저급알콕시메틸기 ; 아세톡시메틸, 프로피오닐옥시메틸, 부틸옥시메틸, 피발로일옥시메틸과 같은 지방족 아실옥시메틸기 ; 1-메톡시카르보닐옥시메틸, 1-에톡시카르보닐옥시메틸, 1-프로폭시카르보닐옥시메틸, 1-부톡시카르보닐옥시메틸, 1-시클로헥실옥시카르보닐옥시메틸과 같은 저급 알콕시카르보닐옥시메틸기, 프탈리딜기, (2-옥소-5-메틸-1,3-디옥소렌-4-일)메틸기등의 생체에 투여하는 경우 프로드럭(prodrug)화를 위하여 생체내에서 가수분해되기 쉬운 에스테르를 형성하는 기가 있다.

이들 카르복시기의 반응에서의 보호기는, 산 또는 염기로 처리함으로써 제거할 수 있다. 또 보호기가 디페닐메틸과 같은 아릴알킬에 있는 경우에는 트리플루오로 초산과 반응시켜도 좋고, 아연-초산과 같은 환원제를 접촉 환원시켜 제거한다. 본 발명의 세팔로스포린 화합물은 예를들면, 하기와 같은 3가지 방법에 따라서 합성할 수 있다.

[A 법]

다음의 구조식 (II)로 표시되는 화합물을

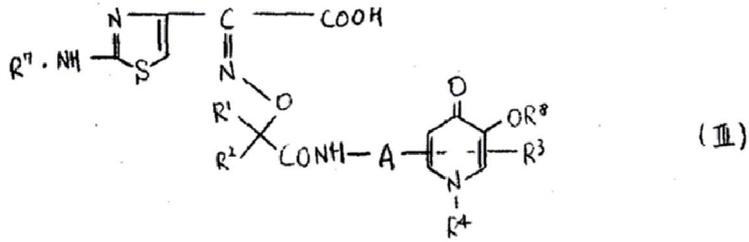
화학식 3



(식중, M은 수소나 카르복시기의 보호기를 나타내고, R⁵ 는 상기에서와 같다.)

다음의 구조식 (III)으로 표시되는 카르본산

화학식 4



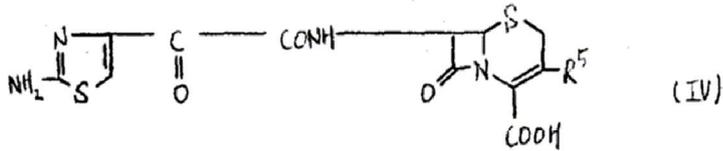
(식중, R⁷ 은 수소원자나 아미노기의 보호기를 나타내고, R⁸ 은 수소원자나 수산기의 보호기를 나타내고, R¹, R², R³ 및 R⁴ 는 앞에서와 같다.)

또는 그 반응성 유도체를 반응시키고, 필요하면 보호기를 제거함으로써 얻어진다.

[B 법]

다음의 구조식 (IV)로 표시되는 화합물을

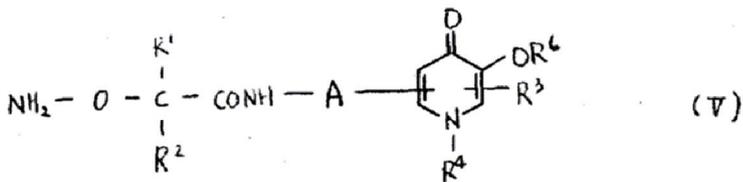
화학식 5



(식중, R⁵ 는 전술한 바와 같다.)

다음의 구조식 (V)로 표시되는 화합물과

화학식 6



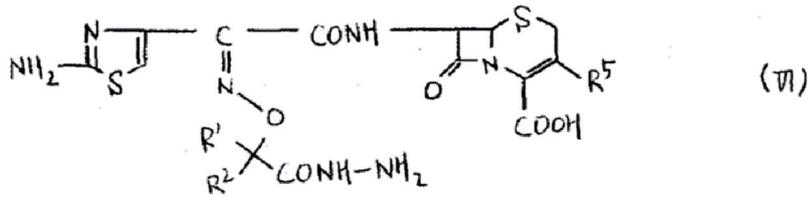
(식중, R¹, R², R³, R⁴, R⁶ 및 A 는 전술한 바와 같다.)

반응시키고, 필요하면 보호기를 제거함으로써 얻어진다.

[C 법]

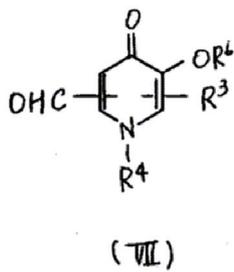
다음의 일반식 (VI)의 화합물과

화학식 7



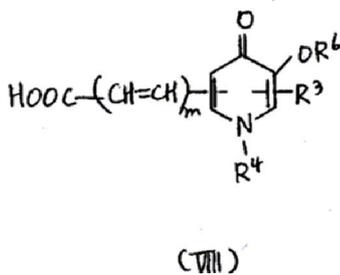
(식중, R¹, R² 및 R⁵ 는 전술한 바와 같다.)
 다음의 일반식 (VII)의 화합물 또는 (VIII) 화합물과

화학식 8



또는

화학식 9



(식중, m 은 0 이나 1을 나타내고, R³, R⁴ 및 R⁶는 전술한 바와 같다.
 반응시키고, 필요에 따라 보호기를 제거함으로써 얻는다.
 다음에서 본 발명의 신규 세팔로스포린 화합물의 제조법을 상세히 설명하고자 한다.

[A 법]

화합물 (II)와 화합물 (III)의 반응은, 일반적으로 화합물(III)의 반응성 유도체를 사용하는 것이 바람직하다. 이 경우 반응성 유도체로서는 산 할라이드, 혼합산 무수물, 활성에스테르, 활성 티오에스테르 등이 사용된다. 또 유리카르보산을 그대로 사용할 수도 있으나, 그 때는 촉합시약을 쓰는 것이 좋다. 적당한 시약으로는 예를들면, N,N'-디시클로헥실카르보디이미드, N,N'-카르보닐디이미다졸, 시아누르클로라이드, 빌스마이어 시약등이 사용된다.

이러한 반응은 페니실린화학, 세팔로스포린 화학, 펩티드화학의 분야에 있어서는 잘 공지되어 있다.

이러한 반응은 통상 적당한 용매, 예를들면, 디클로로메탄, 클로로포름, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 아세토니트릴, 아세톤, 물 또는 이들의 혼합 용매에서 -10-30°C 에서 0.5-2시간 반응시킨다. 반응 후 처리는 이 기술분야에서 공지된 방법에 의해 처리하고, 필요에 따라 보호기를 제거, 분리 및 정제한다.

R⁷의 아미노기의 보호기는 일반 펩티드 화학에서 사용되는 제거가 용이한 아미노기의 보호기, 예를들면, 포르밀, 트리플루오로아세틸과 같은 알카노일기; t-부톡시 카르보닐, 트리클로로에톡시카르보닐과 같은 알콕시카르보닐기; 벤질옥시카르보닐, p-니트로벤질옥시카르보닐과 같은 아르알킬옥시카르보닐기; 또는 프로톤으로 보호시킨다. 이들 아미노기의 보호기 제거방법은 예를들면, 일본 특공소 제 58-58353 호 공보에 기재된 방법으로 실시하여도 좋다.

R⁸의 수산기의 보호기는 벤질, α-(또는 β) 나프틸메틸, 디페닐메틸, 트리페닐메틸, 4-메틸벤질, 4-메톡시벤질, 4-니트로벤질, 4-클로로벤질, 4-시아노벤질과 같은 저급알콕시, 니트로, 할로겐, 시아노기로 아릴환이 치환된 아르알킬기; 아세틸, 프로피오닐, 트리클로로아세틸, 벤조일, 4-니트로벤조일과 같은 아실기가 있다. 이러한 수산기의 보호기가 아르알킬기에 있는 경우에는 환원제로 접촉환원시키고, 또한 아실기인 경우에는 염기로 처리함으로써 제거할 수 있다.

[B 법]

화합물(IV)와 화합물(V)의 반응은, 화합물(V)를 그대로 사용할 수 있으나, 바람직하게는 무기산염, 예를 들면 염산염과 같은 할로겐화수소산염 또는 p-톨루엔설포산염, 벤젠설포산염, 알킬설포산염과 같은 유기 설포산염이 쓰여지고 있다. 이러한 염은, 같은 몰량이나 약간 과잉량을 사용하는 것이 바람직하다. 본 반응은 바람직하게는 극성유기용매, 예를들면, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리돈, 디메틸설폭시드, 아세토니트릴계의 용매 중에서 실시한다. 본 반응의 온도는 0℃에서 50℃이다. 반응 후의 처리는 이 기술분야에서 잘 알려진 방법으로 필요에 따라 보호기를 제거하고 분리정제한다.

[C 법]

화합물(VI)과 화합물(VII)의 반응은 통상 적당한 용매, 예를들면 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 테트라히드로퓨란, 디옥산, 아세토니트릴 등 또는 이들의 혼합용매에서 0-30℃로 1-5시간 행한다.

또 화합물(VI)과 화합물(VIII)과의 반응은 일반적으로 화합물(VIII)의 반응성 유도체를 사용하여 행함이 바람직하다. 반응성 유도체로서는 예를들면, 산 할라이드, 혼합산 무수물, 활성에스테르등이 사용된다. 또 유리 카르보산을 그대로 사용할 수도 있지만, 이러한 경우에는 적당한 촉합시약을 사용하는 것이 좋다. 그 시약으로는 예를들면, N-N'-디시클로헥실카르보디이미드, 시아누릴클로라이드, 빌스마이어 시약 등이 사용된다. 화합물(VI)과 화합물(VIII)과의 반응은 통상 같은 몰량이 사용된다. 이러한 반응은 통상 적당한 용매 예를들면, 디클로로메탄, 클로로포름, 테트라히드로퓨란, 디옥산, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 아세토니트릴, 아세톤, 물 또는 이들의 혼합용매에서 10-30℃로 0.5-2시간 행한다. 반응 후의 처리는 이 분야에서 잘 알려진 방법으로 필요에 따라 앞에서와 같은 방법으로 보호기를 제거한 후 분리 정제한다.

상기의 각 방법에 따라 얻어진 본 발명의 화합물이 염이나 에스테르인 경우에는 필요에 따라 공지의 방법으로 유리 카르보산으로, 또는 상기의 각 방법으로 얻어진 화합물이 유리 카르보산인 경우에는 필요에 따라 이 화합물을 공지의 방법으로 약학적으로 허용된 염이나 에스테르로 전환시킬 수 있다.

본 발명의 새로운 세팔로스포린 화합물은 경구 또는 비경구 또는 여러가지 공지의 투여방법으로 사람이 나 동물에 투여할 수 있다. 또, 이 화합물은 단독 또는 제약상 일반적으로 허용되는 담체, 액체희석제, 바인더, 활택제, 보습제 등과 배합하고, 예를들면, 주사제, 정제, 과립제, 당의정, 산제, 캡슐제, 겔제, 드라이 시럽, 현탁제, 액제, 유제, 연고제, 파스타제, 크림제, 좌제등의 일반적 약학적 제제형태로 사용된다. 그리고 부가되는 다른 첨가물로서는 용해지연제, 흡수촉진제, 표면활성제등과 같은 보조제를 더 첨가하여 제조할 수도있다. 어느 것이든 제약상 허용되는 공지의 모든 것을 사용할 수 있다.

본 발명의 신규 세팔로스포린 화합물은 단독이나 다른 유도체 2종 이상의 혼합물로의 형태로 사용할 수 있고, 그 양은 총 약제 조성물의 약 0.1-99.5%(중량%), 바람직하게는 0.5-95.0%(중량%)의 범위가 적당하다. 본 발명의 화합물을 함유하는 약제조성물은 본 화합물 또는 그 혼합물 외에 약리적으로 활성을 갖는 그외의 화합물을 다시 유효성분으로서 더 첨가하여 혼합제제의 형태로 혼합하여 사용하는 것도 가능하다.

본 발명의 신규 세팔로스포린 화합물의 환자에 대한 1일 투여량은 사람에 따라 또는 동물의 종류, 체중 및 질병의 경중에 따라서 사용량을 달리 할 수 있으나, 보통 1일 체중 1kg에 대해 1-1000mg, 바람직하게는 5-80mg의 범위이다. 이것을 1일 3-4회로 나누어 경구 또는 비경구로 투여한다. 질병의 경중에 따라서는 그량을 증감 할 수 있음은 이분야에 통상의 지식을 가진 사람들에게는 통상적인 일이다.

본 발명에 의하면 신규 세팔로스포린 화합물을 제공할 수 있다. 상기식(1)의 본 발명의 화합물은 실험결과 그람 음성균 및 그람 양성균의 광범위한 병원균에 대해서 우수한 항균 활성을 나타낸다.

일반적으로는 본 발명의 화합물중 Syn-이성체가 더욱 좋은 효과를 가진다.

따라서, 본 발명의 신규 세팔로스포린 화합물은 사람 또는 동물에 대하여, 상기한 바와 같이 병원균에 기인하는 질병의 예방이나 치료를 위해 유효하게 이용할 수 있다.

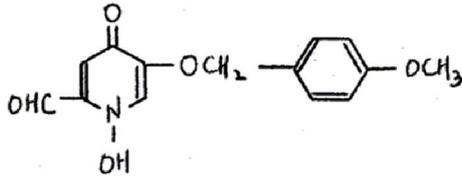
본 발명의 화합물은 급성독성을 실험한 결과 통상의 세팔로스포린계 항생물질과 동등한 정도의 급성독성을 나타냄으로서 의약품으로 사용하는 데에 있어서 급성독성의 문제는 없는 것으로 밝혀졌다.

다음의 실시예로서 본 발명을 보다 상세히 설명하고자 하나, 본 발명의 범위를 한정시키는 것은 아니다.

[참고예 1]

[2-포르밀-1-히드록시-5-(4-메톡시벤질옥시)-4-피리돈]

화학식 10



(a) 고지산 50g(0.352 mol)을 DMF 400ml에 용해하고, 탄산칼륨 97.3g(0.704mol) 및 염화 4-메톡시벤질 66.2g(0.422mol)을 가하여 70-75°C 에서 1.5시간 교반하였다. 반응액을 물 2000 ml 중에 서서히 가하고 클로로포름 3000ml로 추출하고, 물로 세척한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하여 용매를 증류제거하였다. 잔사에 에테르를 가하여 교반후 결정을 여과하고 건조하여 2-히드록시메틸-5-(4-메톡시벤질옥시)- γ -피론 83.2g을 얻었다.

(b) (a)에서 얻은 2-히드록시메틸-5-(4-메톡시벤질옥시)- γ -피론 17.2g(65mmol)을 피리딘 200ml에 용해하고, 염산 히드록실 아민 13.9g(0.2 mol)을 가하여 70°C 에서 10시간 교반 했다. 용매를 증류 제거해서 얻은 잔사를 메탄올 100ml에 용해하고 이것을 물 900ml 중에 적하한 후 1시간 교반했다. 석출물을 여과해서 취하고, 물로 세척하고 건조하여 1-히드록시-2-히드록시메틸-5-(4-메톡시벤질옥시)-4-피리돈 7.67g을 얻었다.

(c) (b)에서 얻은 1-히드록시-2-히드록시메틸-5-(4-메톡시벤질옥시)-4-피리돈 7.6g(27.4mmol)을 DMF 300ml에 현탁하고 탄산칼륨 7.6g(55mmol) 및 염화 4-메톡시벤질 5.2g(33.2mmol)을 가한 후 70°C 에서 1.5시간 교반하였다. 반응액을 1/3 정도로 농축한 후 물 500ml에 서서히 가하고 초산에틸 300ml로 추출하였다. 이것을 물로 세척한 후, 다시 포화 식염수로 세정하고 무수 황산 마그네슘으로 건조하였다. 이것을 농축하여 얻어진 잔사에 에테르를 가하여 교반한 후 결정을 여과해서 취하고 건조 후 2-히드록시메틸-1,5-디(4-메톡시벤질옥시)-4-피리돈 8.54g을 얻었다.

(d) (c)에서 얻은 2-히드록시메틸-1,5-디(4-메톡시벤질옥시)-4-피리돈 8.5g(21.4mmol), 디옥산 150 ml와 활성 이산화 망간 4.3g(50mmol)의 혼합물을 5시간 환류 교반 하였다. 여기에 다시 활성 이산화망간 4.3g을 추가하여 2시간 환류교반하였다. 반응액을 냉각시킨 후 여과 용매를 증류 제거 하였다. 얻어진 오일상 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에서 클로로포름, 메탄올 혼합액으로 용출하고 용매를 증류 제거하여 얻어진 잔사에 에테르를 가하고 교반, 생성된 결정을 여과해서 취하고 건조하여 표제 화합물 2.66g을 얻었다.

$^1\text{H NMR (d}_6\text{-DMSO)}$ δ : 3.84(s,3H), 5.33(s,2H), 7.06(d,J=9Hz, 2H), 7.48(s,1H),
7.57(d,J=9Hz, 2H), 8.51(s,1H), 9.96(s,1H)

[참고예 2]

[2-포르밀-1,5-디(4-메톡시벤질옥시)-4-피리돈]

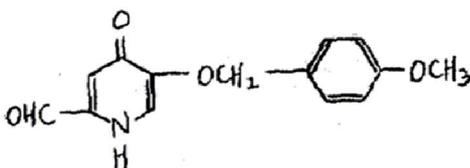
2-히드록시메틸-1,5-디(4-메톡시벤질옥시)-4-피리돈 18.9g(47.5mmol)을 메탄올 400ml에 용해하고, 활성 이산화 망간 62g(0.713mol)을 가해 50°C 에서 3시간 교반했다. 반응액을 여과 후 용매를 증류제거해서 얻어진 잔사에 이소프로필 에테르를 가하여 결정화하고, 여과해서 취한 후 건조하여 표제 화합물 17.8g을 얻었다.

$^1\text{H NMR(CDCl}_3\text{)}$ δ : 3.78(s, 3H), 3.80(s,3H), 5.15(s,2H), 5.34(s,2H), 6.72-6.84(m,6H),
6.97(s,1H), 7.10(s, 1H), 7.22-7.34(m,2H), 9.64(s,1H)

[참고예 3]

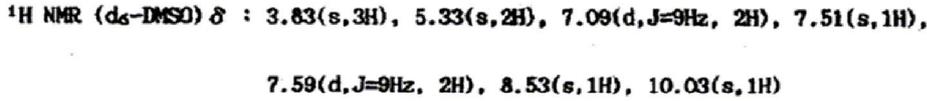
[2-포르밀-5-(4-메톡시벤질옥시)-4-피리돈]

화학식 11



(a) 2-하이드록시메틸-5-(4-메톡시벤질옥시)- γ -피론 21g(80mmol)을 디옥산 300ml에 용해하고 25% 암모니아수 30ml을 가하여 오토클레이브에서 60°C로 4시간 교반했다. 반응액을 1/4로 농축하고 석출한 결정을 여과해서 취하고, 건조하여 2-하이드록시메틸-5-(4-메톡시벤질옥시)-4-피리돈 12.01g을 얻었다.

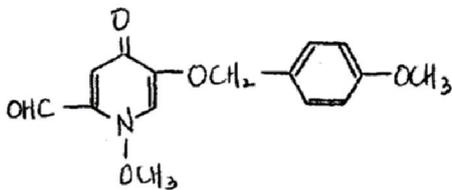
(b) (a)에서 얻은 2-하이드록시메틸-5-(4-메톡시벤질옥시)-4-피리돈 8.2g(31.4mmol), 디옥산 170ml와 활성 이산화망간 3.0g(34.5mmol)의 혼합물을 6시간 환류 교반 하였다. 반응액을 빙냉 후 여과하여 여액을 얻고, 이것을 농축하여 얻어진 잔사에 초산에틸과 에틸을 가하여 결정화하고 이것을 여과 건조하여 표제 화합물 2.03g을 얻었다.



[참고예 4]

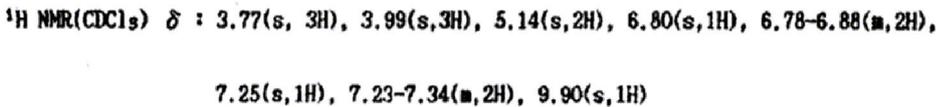
[2-포르밀-1-메톡시-5-(4-메톡시벤질옥시)-4-피리돈]

화학식 12



(a) 1-하이드록시-2-하이드록시메틸-5-(4-메톡시벤질옥시)-4-피리돈 5.6g(20mmol), DMF 80ml, 탄산칼륨 5.5g(40mmol) 및 요오드화메틸 3.42g(24mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 교반했다. DMF를 증류제거하고, 잔사에 물 50ml를 가한 후 염화메틸렌 200ml로 추출했다. 이것을 포화식염수로 세정한 수 무수 황산 마그네슘으로 건조하여 용매를 증류제거했다. 잔사에 에테르를 가하여 결정화하고 여과 건조하여 2-하이드록시메틸-1-메톡시-5-(4-메톡시벤질옥시)-4-피리돈 5.12g을 얻었다.

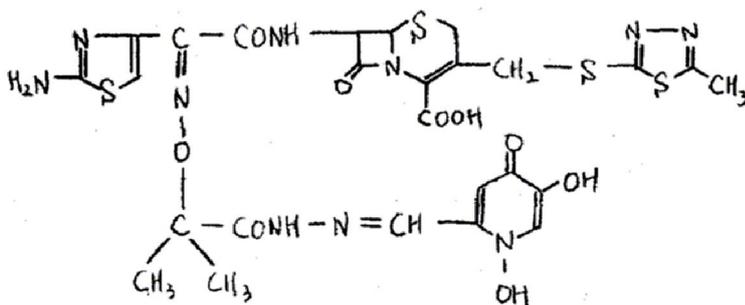
(b) (a)에서 얻은 2-하이드록시메틸-1-메톡시-5-(4-메톡시벤질옥시)-4-피리돈 5.1g(17.5mmol)을 메탄올 350ml에 용해하고 활성 이산화망간 30g(350mmol)을 가하여 실온에서 3시간 교반하였다. 반응액을 여과하여 용매를 증류하여 얻어진 잔사에 에테르를 가하여 결정화하고 여과 건조하여 표제 화합물 4.62g을 얻었다.



[실시예 1]

7-{2-(2-아미노-1,3-티아졸-4-일)-2[1-(1,5-디하이드록시-4-피리돈-2-일-메틸리덴카르바조일)-1-메틸에톡시이미노]아세트아미도}-3-(5-메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일-티오메틸)-3-세팜-4-카르복산

화학식 13



(a) 7-[2-(2-아미노-1,3-티아졸-4-일)-2-(1-카르바조일-1-메틸에톡시이미노)아세트아미도]-3-(5-메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일-티오메틸)-3-세펩-4-카르본산디페닐메틸에스테르

2염산염 4.9g(5.75mmol)과 2-포르밀-1-히드록시-5-(4-메톡시벤질옥시)-4-피리돈 1.58g(5.75mmol)을 메탄올 50ml에 용해하고, 실온에서 1.5시간 교반한 후 반응액을 에테르 1000ml 중에 적하하고 생성된 침전물을 여과해서 취하고, 에테르로 세정한 후 건조했다. 이것을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에서 클로로포름, 메탄올 혼합액에서 용출, 농축한 후 에테르로 처리하여 7-{2-(2-아미노-1,3-티아졸-4-일)-2-[1-히드록시-5-(4-메톡시벤질옥시)-4-피리돈-2-일-메틸리덴카르바조일]-1-메틸에톡시이미노}아세트아미도-3-(5-메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일-티오메틸)-3-세펩-4-카르본산 디페닐메틸에스테르 염산염의 분말 3.3g을 얻었다.

(b) (a)에서 얻은 분말을 아니솔 10ml에 현탁하고, 빙냉 교반하면서 트리플로로초산 20ml를 가하고 빙냉 하에서 1시간 교반해서 얻어진 용액을 에테르 400ml중에 적하한다. 생성된 침전물을 여과해서 취하고, 에테르로 세정한 후 건조하여 수산기와 카복시기의 보호기가 제거된 화합물의 분말을 얻었다.

(c) (b)에서 얻은 분말을 물 50ml에 현탁하고, 5% 탄산수소나트륨 수용액으로 pH7.0에 조정해서 용해했다. 이 용액을 빙냉 교반하면서 2N 염산으로 pH 2.5 로 조정하고 생성된 침전물을 여과해서 취하고 물로 세척한 후 건조하여 표제화합물 1.92g을 얻었다.

$^1\text{H NMR (d}_6\text{-DMSO)} \delta : 1.62(\text{s}, 6\text{H}), 2.72(\text{s}, 3\text{H}), 3.82(\text{s}, 2\text{H}), 4.38, 4.55(\text{d}, \text{J}=14\text{Hz}, 1\text{H}),$

$5.33(\text{d}, \text{J}=5\text{Hz}, 1\text{H}), 5.85\text{--}6.24(\text{m}, 1\text{H}), 7.15, 7.62, 8.24, 8.52(\text{s}, 1\text{H})$

[실시예 2]

(실시예 1 화합물의 나트륨 염)

7-{2-(2-아미노-1,3-티아졸-4-일)-2-[1-(1,5-디히드록시-4-피리돈-2-일-메틸리덴카르바조일)-1-메틸에톡시이미노]아세트아미도}-3-(5-메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일-티오메틸)-3-세펩-4-카르본산 나트륨염

실시예 1에서 얻은 화합물 1.0g을 물 30ml에 현탁하고 5% 탄산수소나트륨 수용액으로 pH=7.0 으로 조정, 용해하였다. 이 용액을 흡착 수지(다이아 이온 HP-20)의 칼럼크로마토그래피에서 물, 메탄올의 혼합액으로 용출하여 목적물을 포함하는 분획을 농축 후 동결 건조하여 표제화합물 0.63g을 얻었다.

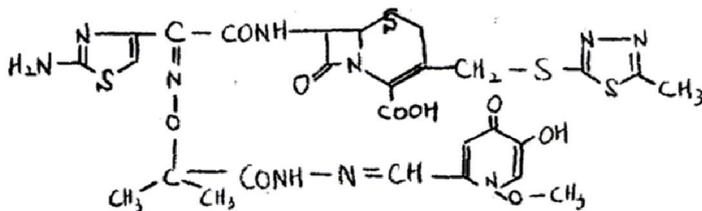
$^1\text{H NMR (d}_6\text{-DMSO+D}_2\text{O)} \delta : 1.62(\text{s}, 6\text{H}), 2.75(\text{s}, 3\text{H}), 5.25, 5.90(\text{d}, \text{J}=5\text{Hz}, 1\text{H}), 7.08(\text{s}, 2\text{H})$

$7.88, 8.42(\text{s}, 1\text{H})$

[실시예 3]

7-{2-(2-아미노-1,3-티아졸-4-일)-2-[1-(5-히드록시-1-메톡시-4-피리돈-2-일-메틸리덴카르바조일)-1-메틸에톡시이미노]아세트아미도}-3-(5-메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일-티오메틸)-3-세펩-4-카르본산

화학식 14



실시예 1과 같은 방법에 의해서 표제화합물을 얻었다.

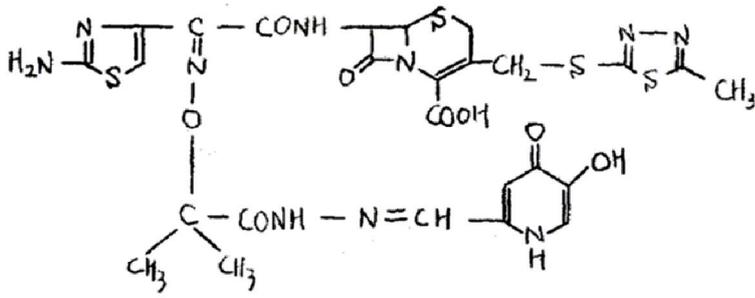
$^1\text{H NMR (d}_6\text{-DMSO)} \delta : 1.61(\text{s}, 6\text{H}), 2.74, 4.34(\text{s}, 3\text{H}), 3.82(\text{s}, 2\text{H}), 5.33(\text{d}, \text{J}=5\text{Hz}, 1\text{H}),$

$5.82\text{--}6.22(\text{m}, 1\text{H}), 7.12, 7.68(\text{s}, 1\text{H}), 8.88(\text{s}, 2\text{H})$

[실시예 4]

7-{2-(2-아미노-1,3-티아졸-4-일)-2-[1-(5-히드록시-4-피리돈-2-일-메틸리덴카르바조일)-1-메틸에톡시이미노]아세트아미도}-3-(5-메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일-티오메틸)-3-세펩-4-카르본산

화학식 15



실시에 1과 같은 방법에 의해서 표제화합물을 얻었다.

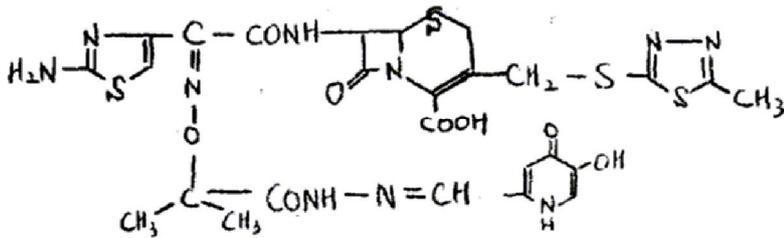
¹H NMR (d₆-DMSO) δ : 1.64(s, 6H), 2.75(s, 3H), 3.82(s, 2H), 4.28, 4.68(d, J=14Hz, 1H),

5.34(d, J=5Hz, 1H), 5.87-6.24(m, 1H), 7.12, 7.68, 8.30, 8.67(s, 1H)

실시에 1과 같은 방법에 의해서 다음의 화합물이 제조된다.

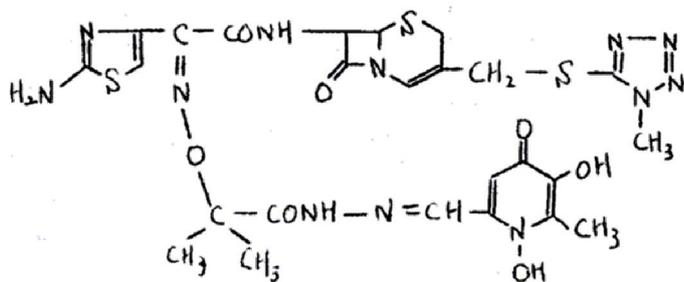
(a) 7-{2-(2-아미노-1,3-티아졸-4-일)-2-[1-(5-디히드록시-6-메틸-4-피리돈-2-일-메틸리덴카르바조일)-1-메틸에톡시이미노]아세트아미도}-3-(5-메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일-티오메틸)-3-세펴-4-카르본산

화학식 16



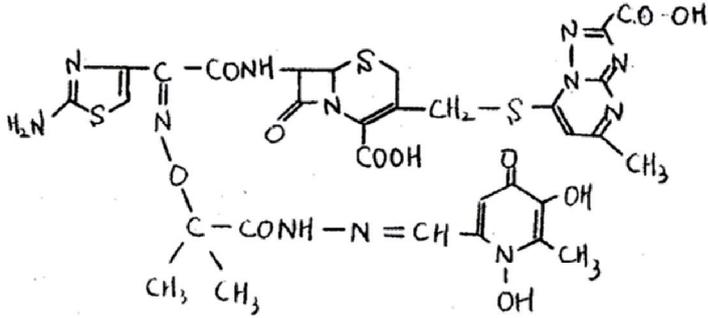
(b) 7-{2-(2-아미노-1,3-티아졸-4-일)-2-[1-(1,5-디히드록시-6-메틸-4-피리돈-2-일-메틸리덴카르바조일)-1-메틸에톡시이미노]아세트아미도}-3-(1-메틸-1H-테트라졸-5-일-티오메틸)-3-세펴-4-카르본산

화학식 17



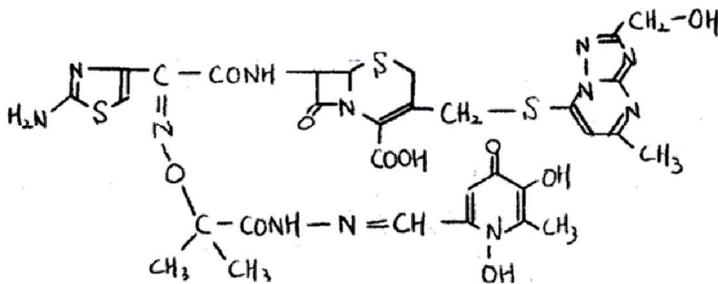
(c) 7-{2-(2-아미노-1,3-티아졸-4-일)-2-[1-(1,5-디히드록시-6-메틸-4-피리돈-2-일-메틸리덴카르바조일)-1-메틸에톡시이미노]아세트아미도}-3-(2-카르복시-5-메틸-5-트리아조로[1,5-a]피리미단-7-일-티오메틸)-3-세펴-4-카르본산

화학식 18



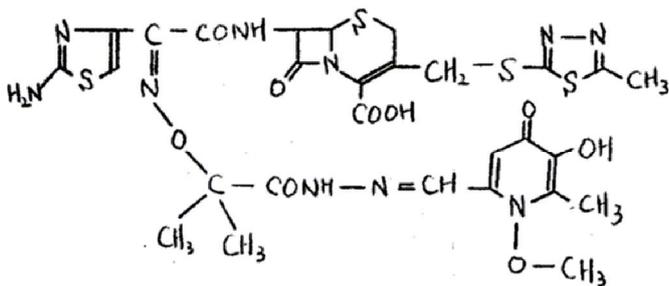
(d) 7-[2-(2-아미노-1,3-티아졸-4-일)-2-[1-(1,5-디히드록시-6-메틸-4-피리돈-2-일-메틸리덴카르바조일)-1-메틸에톡시이미노]아세트아미드]-3-(2-하이드록시메틸-5-메틸-S-트리아조로[1,5-a]피리미딘-7-일-티오메틸)-3-세펩-4-카르본산

화학식 19



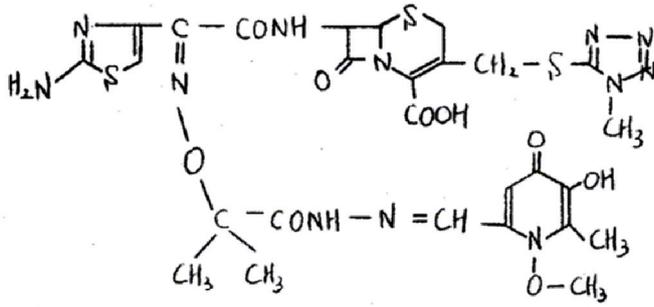
(e) 7-[2-(2-아미노-1,3-티아졸-4-일)-2-[1-(5-디히드록시-1-메톡시-6-메틸-4-피리돈-2-일-메틸리덴카르바조일)-1-메틸에톡시이미노]아세트아미드]-3-(5-메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일-티오메틸)-3-세펩-4-카르본산

화학식 20



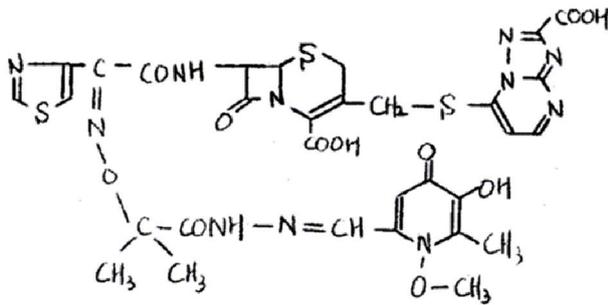
(f) 7-[2-(2-아미노-1,3-티아졸-4-일)-2-[1-(5-히드록시-1-메톡시-6-메틸-4-피리돈-2-일-메틸리덴카르바조일)-1-메틸에톡시이미노]아세트아미드]-3-(1-메틸-1H-테트라졸-5-일-티오메틸)-3-세펩-4-카르본산

화학식 21



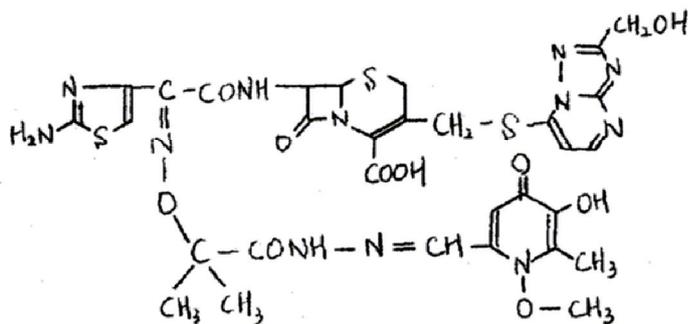
(g) 7-{2-(2-아미노-1,3-티아졸-4-일)-2-[1-(5-히드록시-1-메톡시-6-메틸-4-피리돈-2-일-메틸리덴카르바조일)-1-메틸에톡시이미노]아세트아미도}-3-(2-카르복시-5-메틸-s-트리아조로[1,5-a]피리미딘-7-일-티오메틸)-3-세펨-4-카르본산

화학식 22



(h) 7-{2-(2-아미노-1,3-티아졸-4-일)-2-[1-(5-히드록시-1-메톡시-6-메틸-4-피리돈-2-일-메틸리덴카르바조일)-1-메틸에톡시이미노]아세트아미도}-3-(2-히드록시메틸-5-메틸-s-트리아졸[1,5-a]피리미딘-7-일-티오메틸)-3-세펨-4-카르본산

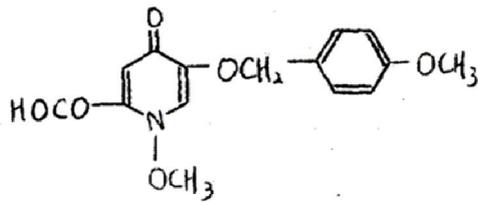
화학식 23



[참고예 5]

[5-(4-메톡시벤질옥시)-1-메톡시-4-피리돈-2-카르본산]

화학식 24



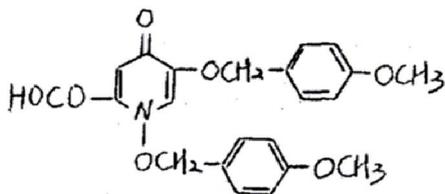
2-포르밀-1-메톡시-5-(4-메톡시벤질옥시)-4-피리돈 2.89g (10mmol)을 메탄올 50ml와 물 20ml의 혼액에 현탁하고 2N-수산화나트륨 수용액 6ml를 가하여 균일한 용액으로 하였다. 여기에 산화은 2.8g(12mmol)을 가하여 실온에서 1.5 시간 교반했다. 반응액을 여과한 후 메탄올을 증류 제거하고, 얻어진 수용액을 빙냉 교반하면서 2N-염산으로 pH 2로 하였다. 석출물을 여과해서 취하고, 수세한 후 건조하여 표제 화합물 2.44g을 얻었다.

¹H NMR (d₆-DMSO) δ : 3.77(s,3H), 4.10(s,3H), 5.02(s,2H), 6.45(s,1H), 7.03(d,J=9Hz, 2H), 7.38(s,1H), 7.46(d,J=9Hz,2H), 8.20(s,1H)

[참고예 6]

[1,5-디(4-메톡시벤질옥시)-4-피리돈-2-카르보산]

화학식 25



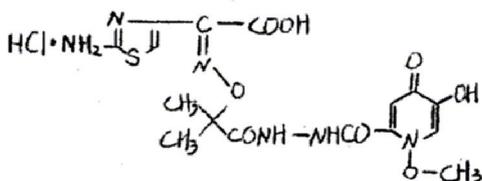
2-포르밀-1,5-디(4-메톡시벤질옥시)-4-피리돈 3.95g(10mmol)을 메탄올 50ml와 물 20ml에 현탁하고 2N-수산화나트륨 수용액 6ml를 가하여 균일한 용액으로 하였다. 여기에 산화은 2.8g(12mmol)을 가하여 실온에서 23시간 교반했다. 반응액을 여과 후 메탄올을 증류 제거하고 얻어진 수용액을 빙냉 교반하면서 2N-염산으로 pH 2로 하였다. 석출물을 여과해서 취하고, 물로 세척한 후 건조하여 표제화합물 3.64g을 얻었다.

¹H NMR (d₆-DMSO) δ : 3.78(s,3H), 3.82(s,3H), 5.08(s,2H), 5.26(s,2H), 6.77-7.05(m,6H) 7.08(s,1H), 7.15(s,1H), 7.25-7.40(m,2H)

[참고예 7]

[2-(2-아미노-1,3-티아졸-4-일)-2-[1-(5-히드록시-1-메톡시-4-피리돈-2-일-카르보닐카르바조일)-1-메틸에톡시이미노]초산염산염]

화학식 26



(a) 5-(4-메톡시벤질옥시)-1-메톡시-4-피리돈-2-카르보산 2.44g(8m

mol), 2-(2-아미노-1,3-티아졸-4-일)-2-(1-카르바조일-1-메틸에톡시이미노)초산 t-부틸에스테르 2.75g(8mmol)과 1-히드록시벤조트리아졸 1.23g(8mmol)을 DMF 100ml에 용해하고, N,N'-디시클로헥실카르보이미드 2.06g(10mmol)을 가하여 2일간 교반하였다. 반응액을 여과한 후 에테르에 적하하여 생성된 침전물을 여과해서 취하고 에테르로 세정한 후 건조한 2-(2-아미노-1,3-티아졸-4-일)-2-[1-(5-(4-메톡시벤질옥시)-1-메톡시-4-피리돈-2-일)-1-메틸에톡시이미노]초산 t-부틸에스테르의 분말을 얻었다.

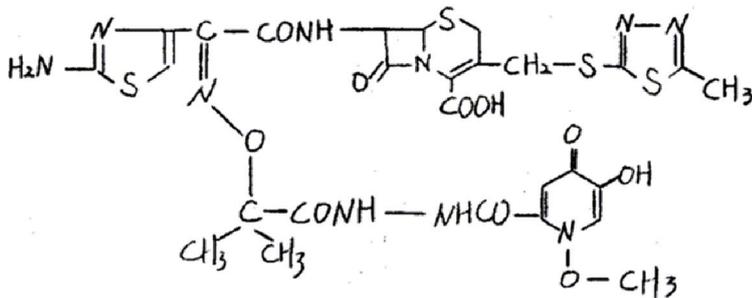
(b) (a)에서 얻은 분말을 아니올 10ml와 트리플루오로 초산 30ml의 혼합액에 용해하고 1.5시간 교반하였다. 여기에 메탄올 5ml와 옥시염화인 0.55ml의 혼합물을 가한 후 에테르에 적하하고 생성된 침전물을 여과해서 취하고, 에테르로 세정 후 건조하여 표제화합물 2.66g을 얻었다.

¹H NMR (d₆-DMSO) δ : 1.62(s,6H), 4.41(s,3H), 7.34, 7.68, 9.08(s,1H)

[실시예 5]

7-{2-(2-아미노-1,3-티아졸-4-일)-2-[1-(5-히드록시-1-메톡시-4-피리돈-2-일-카르보닐카르바조일)-1-메틸에톡시이미노]아세트아미도}-3-(5-메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일-티오메틸)-3-세팜-4-카르보산

화학식 27



(a) 상기의 참고예 7에서 얻은 2-(2-아미노-1,3-티아졸-4-일)-2-[1-(5-히드록시-1-메톡시-4-피리돈-2-일-카르보닐카르바조일)-1-메틸에톡시이미노]초산염산염 2.55g(5.2mmol), 7-아미노-3-(5-메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일-티오메틸)-3-세팜-4-카르보산디페닐 메틸에스테르 2.66g(5.2mmol)과 1-히드록시벤조트리아졸 0.8g(5.2mmol)을 DMF 30ml에 용해하고 병행한다. N,N'-디시클로헥실카르보이미드 1.28g(6.2mmol)을 가하여 병행하면서 30분간 교반하고 다시 실온에서 1시간 교반했다. 반응액을 여과 후, 동량의 클로로포름을 가하고 맹렬히 교반 중인 에테르에 적하하여 생성된 침전물을 여과해서 취하고, 에테르로 세정한 후 건조하였다. 이것을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에서 클로로포름, 메탄올, 개미산의 혼합액으로 용출하고 농축 후 에테르로 처리하여 1.43g의 표제화합물의 카르복실기가 디페닐메틸기로 보호된 화합물의 분말을 얻었다.

(b) (a)에서 얻은 분말을 아니올 3ml에 현탁하고, 병행 교반하면서 트리플루오로초산 10ml를 가하고 병행하에서 30분간 교반하고 얻어진 용액을 에테르 150ml에 적하하여 생성된 침전물을 여과해서 취하고, 세척, 건조하여 표제 화합물의 염산염 분말을 얻었다.

(c) (b)에서 얻은 분말을 물 30ml에 현탁하고, 5% 탄산수소나트륨 수용액으로 pH 7.0에 맞추고 용해했다. 이 용액을 병행 교반하에 2N-염산으로 pH2.5에 조정하고 생성된 침전물을 여과, 물로 세척한 후 건조하여 표제화합물 0.84g을 얻었다.

¹H NMR (d₆-DMSO) δ : 1.60(s,6H), 2.73, 4.35(s,3H), 3.80(s,2H)

5.40(d, J=5Hz, 1H), 5.80-6.18(m,1H), 7.14, 7.45,8.90(s,1H)

[참고예 8]

[2-(2-아미노-1,3-티아졸-4-일)-2-[1-(1,5-디히드록시-4-피리돈-2-일-카르보닐카르바조일)-1-메틸에톡시이미노]초산 염산염]

화학식 28

