

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.³

C07D 205/08

A61K 31/395

(45) 공고일자 1981년01월31일

(11) 공고번호 특허1981-0000008

(21) 출원번호	특1980-0000022(분할)	(65) 공개번호
(22) 출원일자(22) 출원일자	IND="분할">1980년01월 15일	(43) 공개일자
(62) 원출원	특허 특 1975-0002836 원출원일자 : 1975년12월24일	
(71) 출원인	일라이 릴리 앤드 캄파니 에베레트 에프. 스미스 미합중국 인디애나주 인디애나폴리스 이스트 맥카티 스트리트 307	
(72) 발명자	스트에판 폴 쿨콜자 미합중국 인디애나주 인디애나 폴리스 노쓰 켄 무어 로드 5320	
(74) 대리인	이병호	

심사관 : 윤여범 (책자공보 제544호)

(54) 3-메틸렌 세팜 설폭사이드류의 제조방법

요약

내용 없음.

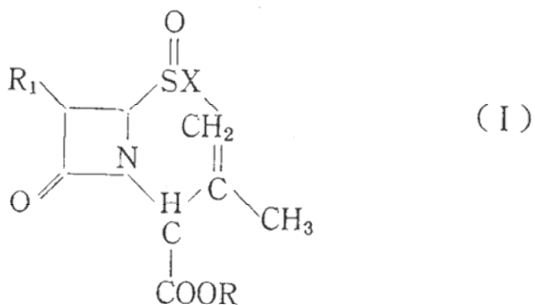
명세서

[발명의 명칭]

3-메틸렌 세팜 설폭사이드류의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

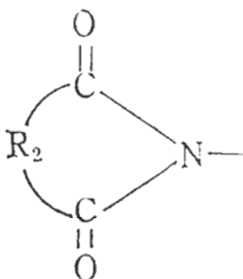
본 발명은 3-메틸렌 세팜 설폭사이드를 제조하는데 유용한 다음 구조식(I)의 설피닐 아제티딘은 화합물의 제조방법에 관한 것이다.



상기 구조식에서

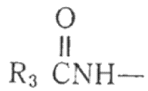
R은 카복실산의 보호기이고,

R₁은 (1) 다음 구조식의 이미도기,



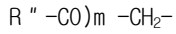
(상기에서 R₂는 C₂-C₄알킬렌, C₂-C₄알케닐렌, 1,2-페닐렌, 1,2-사이클로헥세닐렌)

(2) 다음 구조식의 아미도기,

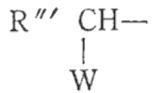


(상기식에서 R_3 는 수소, $\text{C}_1\text{--C}_3$ 알킬, 할로메틸, 또는 3-(2-클로로페닐)-5-메틸 이속사졸-4-일 벤질옥시, 4-니트로벤질옥시, 2,2,2-트리클로로에톡시, 3급-부톡시, 또는 4-메톡시벤질옥시 ;

R'' 기(여기서 R'' 는 1,4-사이클로헥사디에닐, 페닐, 또는 할로, 보호된 하이드록시, 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, $\text{C}_1\text{--C}_3$ 알킬, 및 $\text{C}_1\text{--C}_4$ 알콕시중 독립적으로 하나 또는 둘로 치환된 페닐임); 다음 구조식의 아릴 알킬기;

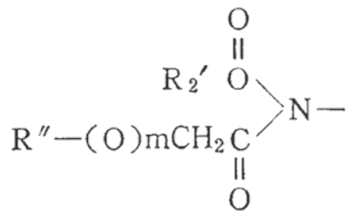


(상기에서 R'' 는 상술한 바와같고 m 은 0 또는 1이다), 또는 다음 구조식의 치환된 아릴알킬기



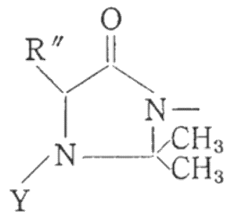
(상기에서 R''' 상술한 바의 R'' 이고 W 는 보호된 하이드록시 또는 보호된 아미노이다)

(3) 다음 구조식의 이미도기,



(상기에서 R'' 및 m 은 상술한 바와같고, R_2' 는 $\text{C}_1\text{--C}_3$ 알킬, $\text{C}_1\text{--C}_6$ 할로알킬, $\text{C}_1\text{--C}_3$ 알콕시 또는 트리클로로에톡시이다), 또는

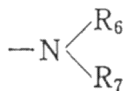
(4) 다음 구조식의 이미다졸 리디닐기를 나타내고



(상기에서 R'' 는 상술한 바와같고 Y 는 아세틸 또는 니트로소이다)

X 는 (1) 구조식- OR_4 기(여기서 R_4 는 수소, $\text{C}_1\text{--C}_{10}$ 알킬, 아릴($\text{C}_1\text{--C}_3$ 알킬) 또는 $\text{C}\text{--C}_6$ 할로알킬;

(2) 구조식 —SR_5 기(여기서 R_5 는 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 알킬, 아릴 또는 아릴($\text{C}_1\text{--C}_3$ 알킬), 또는

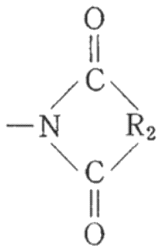


(3) 구조식

(상기에서 R_6 는 수소이고 R_7 는 수소, R'' (R'' 는 상술한 바와같다), 또는 구조식- NHR_8 기(여기서 R_8 는 아미노 카보닐, $\text{C}_1\text{--C}_3$ 알킬아미노 카보닐, $\text{C}_1\text{--C}_3$ 알콕시카보닐, $\text{C}_1\text{--C}_3$ 알킬 카보닐, 또는 토실이다) 이거나 R_6 및 R_7 은 이들이 부착되어 있는 질소원자와 함께 다음 구조식의 이미도 기를 형성한다.

—NHR_8 기(여기서 R_8 는 아미노 카보닐, $\text{C}_1\text{--C}_3$ 알킬아미노 카보닐, $\text{C}_1\text{--C}_3$ 알콕시카보닐, $\text{C}_1\text{--C}_3$ 알킬 카보닐, 또는 토실이다) 이거나 R_6 및 R_7 은 이들이 부착되어 있는 질소원자와 함께 다음 구조식의 이미도기를 형

성한다.



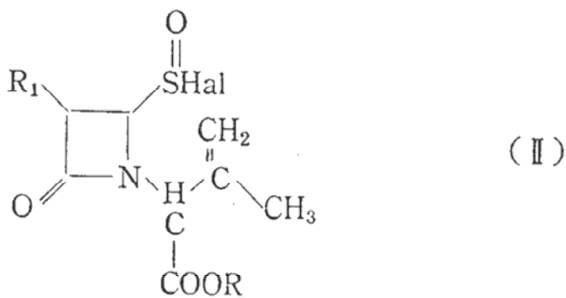
(상기에서 R_2 는 전술한 바와 같다)

페니실린류 및 더욱 최근의 세팔로스포린류는 항균 작용이 높고 사람의 여러 전염병에 대단히 많이 사용되어 왔다. 그런데도 더욱 작용이 좋은 β -락탐 항생물질을 찾기 위해 이들 화합물을 화학적으로 수정하는 상당한 연구 노력을 해왔다. 특히 페니실린 화합물의 C_6 -아실아미노 치환체와 세펴화합물의 C_6 -아실아미노 치환체와 C_7 -치환체를 변화 시키는데 특히 강조해왔다.

최근에 R. R 쇼베트와 P.A 페닝톤은 7-아미노데스 아세톡시 세팔로스포란산 및 이의 생물학적 활성 유도체를 제조하는데 3-메틸렌세팜류를 사용하였고 [참조 Journal of Organic Chemistry 38,2994(1973)], 또한 3-메톡시 및 3-할로세팜류의 제조에도 사용하였다고 보고하였다. [참조 Journal of American Chemical Society 96, 4986(1974)]. 각각의 경우에 있어서 3-메틸렌세팜 중간체는 우선 세팔로스포란산을 친핵성 황 함유 화합물, 예를들면 티오우레아, 티오벤조산, 칼륨을 에틸 크산데이트, 또는 나트륨 티오셀 페이트와 반응시킨후 각각의 산물인 C_3 -(치환) 티오메틸 세팜 유도체를 수정에탄올 중에서 라니 닉켈이나, 또는 포름산-디메틸포름 아마이드 중에서 아연으로 환원시켜 제조한다. 신규 세팜 항생물질 제조에 3-메틸렌 세팜류가 중간물질로서 용도가 다양한 고로, 그것을 경제적인 출발물질로 제조하려는 시도가 촉진되어 왔다.

본 발명은 프리델-크래프트 촉매나 복분해성 양이온 형성제로 분자내 폐환 반응시켜, 3-메틸렌세팜 섹쪽 사이드를 제조하는데 중간물질로서 유용한 섹피닐 아제티딘은 화합물의 제조방법을 제공한다.

본 발명은 다음 구조식(II)의 할로섹피닐 아제티딘은 화합물을 구조식 $R_{10}B$ 의 화합물과 반응시켜 구조식(I)의 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다.



상기식에서

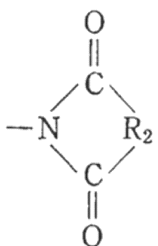
R_1 및 R 은 전술한 바와같고

Hal은 클로로 또는 브롬이고

R_{10} 은 $-OR_4$, $-OR_5$ 또는 $-N \begin{matrix} R_6 \\ R_7 \end{matrix}$ (여기서 R_4 , R_5 , R_6 및 R_7 은 전술한 바와같다)

B는 수소 또는 알칼리 금속 양이온이다.

(단 R_{10} 이 다음 구조식의 이미도 기일때 B는 알칼리 금속 양이온이어야 한다)



전술한 정의에서 "탄소수 1 내지 3의 알킬"은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필을 의미한다. "탄소수 1 내지 10의 알킬"은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 사이클로헥실, 2-급-부틸, 헥실, 옥틸, 이소옥틸, 데실, 덴틸을 의미한다. "탄소수 1 내지 6의 할로알킬"은 클로로메틸이나 브로모메틸, 요도메

틸, 2-클로로프로필, 2-클로로사이클로헥실, 2-클로로부틸을 의미한다.

"아릴(탄소수 1내지 3의 알킬)에는 벤질, 2-페닐에틸, 2-페닐프로필, 4-클로로벤질, 나프틸에틸, 혹은 3-(2-니트로페닐)프로필이 있다. 탄소수 1 내지 3의 알콕시카보닐에는 메톡시카보닐, 에톡시카보닐, 이소프로폭시카보닐 등이 있다. "할로메틸"에는 클로로메틸, 브로모메틸, 요도메틸등이 있다.

R₂가 탄소수 2 내지 4의 알케닐렌일때 이미도는 말레이미도, 3-에틸말레이미도, 3,4-디메틸말레이미도를 나타낸다. R이 1,2-사이클로헥세닐렌이나 1,2-페닐렌일때 이미도는 각각 3,4,5,6-테트라하이드로프탈이미도나 프탈이미도를 나타낸다.

상기 정의에서 R"가 치환된 페닐일때 R"는 4-클로로페닐, 2,6-디클로로페닐, 2,5-디클로로페닐, 3,4-디클로로페닐, 3-클로로페닐, 3-브로모페닐, 4-브로모페닐, 3,4-디브로모페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 또는 2-플루오로페닐과 같은 모노-또는 디-치환 할로페닐; 4-벤질옥시페닐, 3-벤질옥시페닐, 4-3급-부톡시페닐, 4-테트라하이드로 피라닐 옥시페닐, 4-(4-니트로-벤질옥시)페닐, 2-펜아실옥시페닐, 4-벤즈하이드록시페닐, 또는 4-트리탈옥시페닐 같은 보호된 하이드록시페닐; 3-니트로페닐 또는 4-니트로페닐 같은 니트로페닐; 4-시아노페닐같은 시아노페닐; 4-메틸페닐, 2,4-디메틸페닐, 2-에틸페닐, 4-이소프로필페닐, 4-에틸페닐 또는 3-n-프로필페닐과 같은 모노 또는 디알킬치환페닐; 2,6-디메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 3-에톡시페닐, 4-이소프로폭시페닐, 4-3급-부톡시페닐, 또는 3-에톡시-4-메톡시페닐과 같은 모노 또는 디알콕시페닐 등이 있다.

또한 R"는 이치환페닐을 나타낼 수도 있는데 이때 치환체는 서로 다를 수 있으며 예로는 3-메틸-4-메톡시페닐, 3-클로로-4-벤질옥시페닐, 2-메톡시-4-브로모페닐, 4-에틸-2-메톡시페닐, 3-클로로-4-니트로페닐, 2-메틸-4-클로로페닐 등이 있고 또한 R"는 서로 다른 치환체를 갖는 이치환 페닐기를 나타낸다.

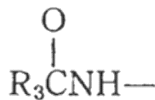
"보호된 아미노"란 3급-부톡시카보닐(t-Boc)나 벤질옥시카보닐, 4-메톡시벤질옥시카보닐, 4-니트로벤질 옥시카보닐, 2,2,2-트리클로로에톡시카보닐, 또는 메틸 아세토아세테이트로 제조된 1-카보메톡시-2-프로페닐 같은 아미노 보호그룹으로 치환된 아미노 그룹을 말한다.

[J.W 바르트의 "유기화학에 있어서 보호기" J.F.W. Mcomie Ed., plenum press, New York,N.Y.1973, 제2장]에 기술한 것들도 적합하다.

"보호된 하이드록시"는 포르밀옥시, 클로로아세트옥시, 벤질옥시, 트리틸옥시, 4-니트로벤질옥시, 트리메틸실릴옥시, 펜아실옥시, 3급-부톡시, 메톡시메톡시 또는 테트라 하이드록시피라닐옥시등과 같이 하이드록실과 함께 형성된 쉽게 분해될 수 있는 그룹을 말한다. [C. B, 리스의 "유기화학에 있어서 보호기" 제3장]에서 기술된 기타의 하이드록시 보호기도 가능하다.

"카복실산 보호기"는 카복실산의 기능을 차단하거나 보호하는 한편 화합물의 다른 기능 부위는 반응이 수행되도록 하는데 사용되는 통상적인 보호기를 말한다. 그러한 보호기는 가수분해나 수침분해로 쉽게 분해되어 상응하는 카복실산으로 될수 있어야 한다. 카복실산 에스테르 보호기의 예로는 메틸, 3급-부틸, 벤질, 4-메톡시벤질, 탄소수 2 내지 6의 알카노일옥시메틸, 2-요도 에틸, 4-니트로벤질, 디페닐메틸(벤즈하이드릴), 펜아실, 4-할로펜아실, 디메틸알릴, 2,2,2-트리클로로에틸, 트리(탄소수 1 내지 3의 알킬)실릴, 또는 석신이미도 메틸등이 있다. [E. 하슬람의 "유기화학에 있어서 보호기" 제5장]에 기술된 카복시보호기들도 적합하다. 그러한 에스테르 형성기의 성질은 그리 중요치 않다.

상기 정의에서 하이드록시, 아미노 및 카복시 보호기는 완전히 정의하지 않았다. 그러한 기의 기능은 출발물질을 제조하는 동안에 반응성 작용기를 보호하는 것이다. 적당한 시기에 분자의 다른 부분을 분해시키지 않고 제거된다. 이런 보호기의 대부분은 이분야에서 공지인 것이며 다른기를 사용할 수도 있다.



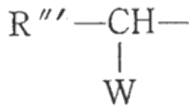
상기에서 정의된 아실아미노 $\text{R}_3\text{CNH}-$ 의 대표적인 것으로는 포르مام이도, 아세트아미도, 프로피온아미도, 부티르아미도, 2-펜테노일아미도, 브로모아세트아미도 또는 5-3급-부톡시카보닐아미도-5-3급-부톡시카보닐 발레트아미도가 있다.



특이한 아실아미노기 $\text{R}''\text{O NH}$ 로는 벤즈아미도, 2,6-디메톡시벤즈아미도, 4-클로로벤즈아미도, 4-메틸벤즈아미도, 3,4-디클로로벤즈아미도, 4-시아노벤즈아미도, 3-브로모벤즈아미도, 또는 3-니트로 벤즈아미도 등이 있다.

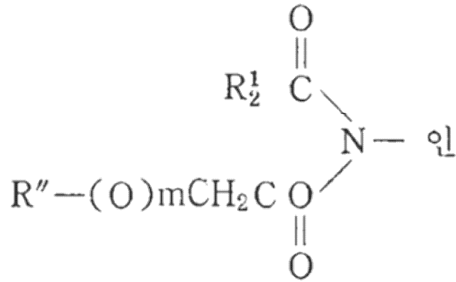


R₃가 R" (O)mCH₂⁻이고 m이 0인 $\text{R}_3\text{C NH}-$ 아실아미노기의 예로서는 사이클로헥사-1,4-디에닐아세트아미도, 페닐아세트아미도, 4-클로로페닐 아세트아미도, 3-메톡시페닐아세트아미도, 3-시아노페닐아세트아미도, 3-메틸페닐아세트아미도, 4-브로모페닐아세트아미도, 4-에톡시페닐아세트아미도, 4-니트로페닐아세트아미도 또는 3,4-디메톡시페닐아세트아미도 등이 있고; m이 1일때 대표적인 아실아미노기에는 페녹시아세트아미도, 4-시아노페녹시아세트아미도, 4-클로로페녹시아세트아미도, 3,4-디클로로 페녹시아세트아미도, 2-클로로페녹시아세트아미도, 4-메톡시페녹시아세트아미도, 2-에톡시페녹시아세트아미도, 3,4-디메틸페녹시아세트아미도, 4-이소프로필페녹시아세트아미도, 3-시아노페녹시아세트아미도, 3-니트로페녹시아세트아미도 등이 있다.



R₃가 구조식 $\begin{array}{c} R''' - CH - \\ | \\ W \end{array}$ 의 치환된 아릴 알킬기이며 W가 보호된 하이드록시일때 아실아미노기의 예로는 2-포르밀옥시-2-페닐아세트아미도, 2-벤질옥시-2-(4-메톡시페닐)아세트아미도, 2-(4-니트로 벤질옥시)-2-(3-클로로페닐)아세트아미도, 2-클로로아세톡시-2-(4-메톡시페닐)아세트아미도, 2-벤질옥시-2-페닐아세트아미도, 2-트리메틸 실릴옥시-2-(4-클로로페닐)아세트아미도, 또는 2-벤즈하이드릴옥시-2-페닐아세트아미도 등이 있다.

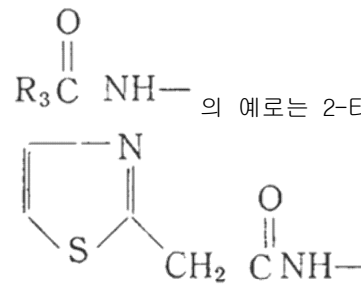
W가 보호된 아미노일때 이기의 대표적인 것으로는 2-(4-니트로벤질옥시카보닐아미노)-2-페닐아세트아미도, 2-(2,2,2-트리클로로에톡시카보닐아미노)-2-페닐아세트아미도, 2-클로로 아세트아미도-2-(1,4-사이클로헥사디엔-1-일) 아세트아미도, 2-(4-메톡시벤질옥시카보닐아미노)-2-(4-메톡시페닐) 아세트아미도, 2-벤즈하이드릴옥시카보닐아미노-2-페닐 아세트아미도, 또는 2-(1-카보메톡시-2-프로페닐아미노)-2-페닐아세트아미도등이 있다.



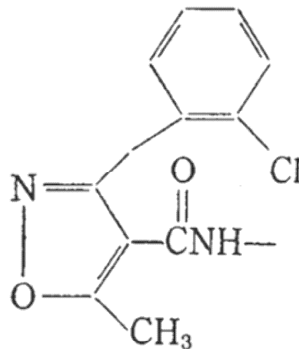
R₁ 이구조식

이미도기의 대표적인 것으로는 N-아세틸-N-페닐아세틸아미노, N-트리클로로에톡시카보닐-N-페녹시아세틸아미노, N-프로폭시카보닐-N-(4-클로로페녹시) 아세틸아미노, 또는 N-(2-브로모아세틸)-N-페녹시아세틸아미노등이 있다.

R₃가 구조식 $R''' - CH_2 -$ 의 헤테로 아릴메틸기인 아실아미노기

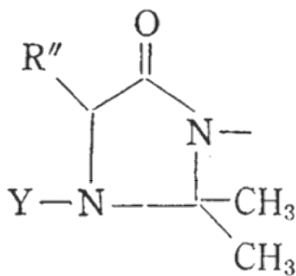


아미도, 3-티에닐아세트아미도, 2-푸릴아세트아미도, 구조식



졸릴아세트아미도, 또는 구조식

의 3-(2-클로로페닐)-5-메틸이속사졸-4-일



R₁이 구조식 $\begin{array}{c} O \\ || \\ R'' - C - N - \\ | \quad | \\ Y - N - CH_3 \\ | \\ CH_3 \end{array}$ 의 이미다졸리디닐일 때

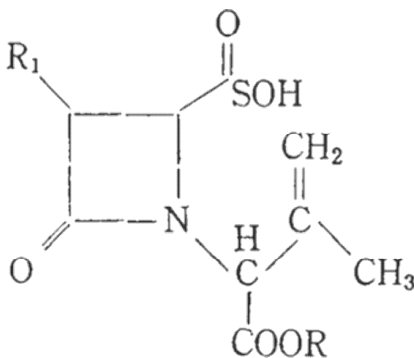
R₁의 대표적인 것으로는 2,2-디메틸-3-니트로소-5-옥소-4-페닐-1-이미다졸리디닐기, 2,2-디메틸-3-니트로소-5-옥소-4-(4-벤질옥시페닐)-1-이미다졸리디닐기, 2,2-디메틸-3-아세틸-5-옥소-4-(1,4-사이클로헥사디엔-1-일)-1-이미다졸리디닐기, 2,2-디메틸-3-니트로소-5-옥소-4-(2-티에닐)-1-이미다졸리디닐기 등이 있다.

설피닐 아제티딘은 화합물은 상응하는 아제티딘은 설피닐클로라이드로 부터 제조된다. 페니실린 설피록사이드에스테르류를 고온에서 양성 할로겐원으로서의 시약, 바람직하기로는 N-클로로석신이미드(NCS)와 같은 N-할로 이미드와 반응시켜 제조한다. 6-이미도페니실린 설피록사이드에스테르류를 설피릴클로라이드와 반응시켜 그 상응하는 설피닐 클로라이드류로 전환시키는 것을 문헌에 기록되어 있다. [참조 : S.kukolija 및 S.R. Lammert, Angew. Chem. 12, 67-(1973)]. 일반적으로 설피닐 클로라이드 화합물은 페니실린 설피록사이드 에스테르류를 약 1.1 당량의 N-클로로석신이미드와 무수 불활성 유기용매, 바람직하기로는 1,1,2-트리클로로에탄 또는 톨루엔 중에서 70 내지 120°C(바람직한 온도는 C₆-치환체에 달려 있음)에서 반응시켜 제조한다. C₆-이미도 페니실린 설피록사이드의 전환은 70 내지 100°C에서 수행하는 것이 좋고, C₆-아실아미노페니실린 설피록사이드류로 부터 설피닐 클로라이드를 제조하는 것은 약간 높은 온도, 100 내지 120°C에서 수행하는 것이 좋다. 반응은 적합한 온도에서 일반적으로 45 내지 90분이면 종료된다. 설피닐 클로라이드의 전구물질인 페니실린 설피록사이드 에스테르는 기지의 화합물이거나 쉽게 제조할 수 있으며, 그중 어떤 것들은 세편 화합물의 제조에 사용되어 왔다. 그것들은 기지의 7-아실아미노 및 7-이미도 페니 실린산을 (1) 에스테르화, (2) 계속해서 산화(통상 메타클로로와 벤조산이나 나트륨과 요오데이트)하여 제조한다.

아제티딘은 설피닐 클로라이드의 제법을 4'-니트로벤질 3-메틸-2-(2-클로로설피닐-4-옥소-3-아세트아미도-1-아제티디닐)-3-부테노에이트의 제조 제법을 간단히 설명함으로써 예시코자 한다. 4'-니트로벤질 6-아세트아미도 페니실라네이트 1-옥사이드 5-밀리몰을 톨루엔 200ml에 녹이고 환류 가열 시킨후, 톨루엔 약 20ml가 증류되어 나가도록 공비 건조시킨다. 혼합물을 급냉시키고 N-클로로석신이미드 5.5몰을 가한다. 이 혼합물을 90분동안 환류시키고 나서 실온으로 냉각시킨 다음 여과한다. 여액을 진공 증발시켜 거품 상태의 4'-니트로벤질-3-메틸-2-(2-클로로설피닐-4-옥소-3-아세트아미도-1-아제티디닐)-3-부테노에이트를 얻는다.

페니실린 설피록사이드 에스테르를 NCS와 반응시키면 아제티딘은 설피닐 클로라이드가 되는 것과 같이 C₆에 이미노를 가진 페니실린 설피록사이드 에스테르를 N-브로모석신이미드(NBS)와 반응시켜 상응하는 이제티딘은 설피닐브로마이드를 얻는다. 이 전환반응의 반응 조건은 NCS를 사용하여 전술한 설피닐 클로라이드를 제조할 때와 동일하다.

다음 구조식의 아제티딘은 설피린산은



상기 구조식에서

R 및 R₁은 전술한 바와 같다.

일반적으로 상응하는 설피닐 클로라이드류의 에틸 아세테이트 용액을 중탄산 나트륨 수용액과 실온에서 약 1시간 동안 슬러리화시켜 제조한다. 설피린산 염류를 함유하는 수층을 분리하여 아세트산에틸로 세척하고 또다시 아세트산에틸로 층을 나눈후 산성화시킨다. 유기층을 분리하여 염수로 세척하고 무수 황산 나트륨 상에서 건조시킨후 진공 증발 건조시킨다. 이렇게 하여 무색 무정형의 설피린산 류를 분리하여 얻는다.

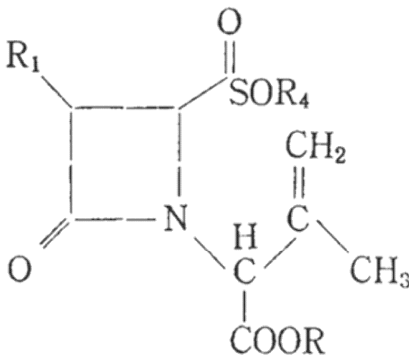
본 발명의 설피린산류로서 대표적인 것은 다음과 같다.

- 4'-니트로벤질 3-메틸-2-(2-설피노-4-옥소-3-페닐아세트아미도-1-아제티디닐)-3-부테노에이트,
- 2',2',2',-트리클로로에틸 3-메틸-2-(2-설피노-4-옥소-3-아세트아미도-1-아제티디닐)-3-부테노에이트.
- 2'-요도에틸 3-메틸-2-(2-설피노-4-옥소-3-플로로아세트 아미도-1-아제티디닐)-3-부테노에이트,
- 4'-메톡시벤질 3-메틸-2-(2-설피노-4-옥소-3-프탈이미도-1-아제티디닐)-3-부테노에이트,
- 3급-부틸 3-메틸-2-[2-설피노-4-옥소-3-(2-브로모아세트 아미도)-1-아제티디닐]-3-부테노에이트,
- 벤즈하이드릴 3-메틸-2-[2-설피노-4-옥소-3-(4-클로로페녹시 아세트아미도)-1-아제티디닐]-2-부테노에이트,
- 4'-니트로벤질 3-메틸-2-[2-설피노-4-옥소-3-(4-니트로벤질옥시카보닐아미도)-1-아제티디닐]-3-부테노에이트,
- 2',2',2',-트리클로로에틸 3-메틸-2-[2-설피노-4-옥소-3-(2,2-디메틸-3-니트로소-5-옥소-4-페닐-1-이미다졸리디닐)-1-아제티디닐]-3-부테노에이트,
- 2'-요도에틸 3-메틸-2-[2-설피노-4-옥소-3-아세트아미도-1-아제티디닐]-3-부테노에이트

및 4'-니트로벤질 3-메틸-2-[2-설피노-4-옥소-3-(4-클로로벤즈 아미도)-1-아제티디닐]-3-부테노에이트,

설피네이트 에스테르류, 티오설피네이트에스테르류, 혼합 카복실산 설피산 무수물, 이의 설피아마이드 및 설피이미드 유도체 등을 포함하여 기타의 아제티딘 설피닐클로라이드 유도체는 설피산류나 그의 전구물질인 설피닐클로라이드류로 부터 제조할 수 있다. 그러한 유도체는 카복실산 유도체, 예를들면 카복실산 및 산 클로라이드의 에스테르, 티오에스테르, 무수물, 아마이드류, 이미드류등의 제조에 적용되는 통상의 방법으로 제조한다.

다음 구조식의 아제티딘 설피산 에스테르류(설피네이트)는



(상기식에서 R 및 R₁은 전술한 바와같고 R₄는 탄소수 1 내지 10의 알킬, 아릴(탄소수 1 내지 3의 알킬), 혹은 탄소수 1 내지 6의 할로알킬이다.

아제티딘 설피닐 클로라이드를 각각 상응하는 탄소수 1 내지 10의 알칸올, 아릴(탄소수 1 내지 3의 알칸올), 탄소수 1 내지 6의 할로알칸올과 반응시켜 얻어진 전술한 페니실린 설피록사이드로부터 제조한다. 설피산 에스테르는 전형적으로 소기의 알콜을 직접(페니실린 설피록사이드로부터 아제티딘 설피닐 클로라이드가 이미 생성된)반응 혼합물에 가하여 제조할 수 있다. 설피산 에스테르 생성물은 통상의 방법 즉 증발, 결정화, 크로마토그래피등의 법으로 분리한다.

본 발명의 설피산 에스테르의 제조에 사용할 수 있는 알콜류에는 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 사이클로헥산올, 4-클로로사이클로헥산올, 2급 부탄올, n-헵탄올, 멘톨, 벤질알콜, 2-페닐에탄올, 3-페닐프로판올, 2-클로로벤질알콜, 4-메톡시벤질알콜, 2-(4-니트로페닐)에탄올, 2-클로로에탄올, 2-브로모에탄올, 3-브로모사이클로헥산올, 4-클로로부탄올, 3-클로로프로판올 등이 있다.

대표적인 아제티딘 설피산 에스테르류에는 다음과 같은 것들이 있다.

4'-니트로벤질 3-메틸-2-(2-이소부톡시설피닐-4-옥소-3-아세트아미도-1-아제티디닐)-3-부테노에이트,

벤즈하이드릴 3-메틸-2-[2-(2-클로로프로폭시설피닐)-4-옥소-3-페녹시아세트아미도-1-아제티디닐]-3-부테노에이트,

2',2',2',-트리클로로에틸 3-메틸-2-[2-(2-브로모에톡시설피닐)-4-옥소-3-(2-포르밀옥시-2-페닐아세트아미도)-1-아제티디닐]-3-부테노에이트,

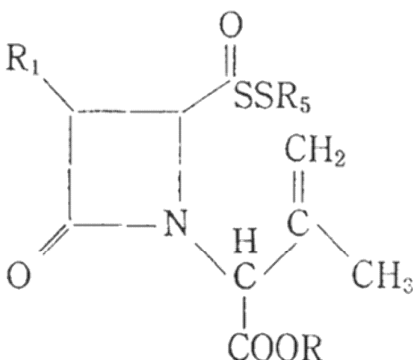
2'-요도에틸 3-메틸-2-[2-(4-브로모벤질옥시-설피닐)-4-옥소-3-프탈이미도-1-아제티디닐]-3-부테노에이트,

3급-부틸 3-메틸-2-(2-메톡시설피닐-4-옥소-3-벤질옥시카보닐 아미노-1-아제티디닐)-3-부테노에이트,

4'-클로로펜아실 3-메틸-2-[2-(2-페닐이소프로폭시설피닐)-4-옥소-3-(2-클로로벤즈아미도)-1-아제티디닐]-3-부테노에이트,

4'-메톡시벤질 3-메틸-2-(2-사이클로헥실옥시설피닐-4-옥소-3-(2,2-디메틸-3-니트로소-5-옥소-4-페닐-1-이미다졸리디닐)-1-아제티디닐)-3-부테노에이트 및 메틸 3-메틸-2-[2-(3-페닐프로폭시설피닐)-4-옥소-3-(4-클로로페녹시아세트아미도)-1-아제티디닐]-3-부테노에이트.

다음 구조식의 아제티딘 티오설피네이트 에스테르류는



상기식에서

R 및 R₁은 전술한 바와같고

R₅는 탄소수 1 내지 6의 알킬, 아릴, 또는 아릴(탄소수 1 내지 3의 알킬)이다.

전술한 아제티딘은 설피닐 클로라이드류를 각각 그 상응하는 탄소수 1 내지 6의 알킬티올, 아릴티올, 아릴(탄소수 1 내지 3의 알킬)티올과 반응시켜 제조한다.

티오설피네이트 에스테르류는 통상의 방법으로 분리한다. 이의 제조방법은 카복실산 클로라이드로 부터 티오에스테르를 제조하는 방법과 전적으로 동일하다.

아제티딘은 티오설피네이트 에스테르류의 제조에 사용될 수 있는 대표적인 티올류 및 멀캅탄류에는 메탄티올, 에탄티올, 2-프로판-티올, 2-메틸-2-프로판티올, 사이클로헥산티올, 2-펜탄티올, 1-부탄티올, 티오펜올, 4-클로로티오펜올, 2-페닐에탄티올, 벤질멀캅탄 등이 있다.

본발명의 아제티딘은 티오설피네이트 에스테르류의 대표적인 것으로는 다음과 같은 것이 있다.

4'-니트로벤질 3-메틸-2-(2-메틸티오설피닐-4-옥소-3-포리아미도-1-아제티디닐)-3-부테노에이트,

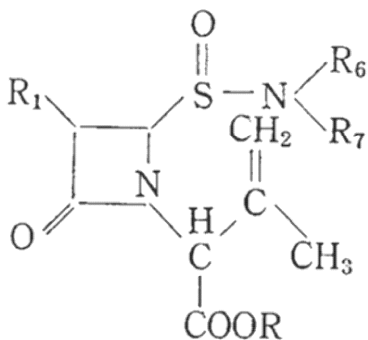
2'-요도에틸 3-메틸-2-[2-(2-메틸-1-프로판티오설피닐)-4-옥소-3-(4-메톡시벤질옥시카보닐아미노)-1-아제티디닐]-3-부테노에이트,

2', 2', 2', -트리클로로에틸 3-메틸-2-[2-(1-헥산-티오설피닐)-4-옥소-3-(4-트리플루오로메틸벤즈아미도)-1-아제티디닐]-3-부테노에이트,

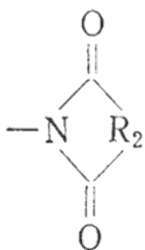
벤즈하이드릴 3-메틸-2-[2-벤질티오설피닐-4-옥소-3-(4-메틸페녹시아세트아미도)-1-아제티디닐]-3-부테노에이트,

3급 부틸 3-메틸-2-[2-페닐티오설피닐-4-옥소-3-(4-니트로벤질옥시카보닐 아미노)-1-아제티디닐]-3-부테노에이트,

아제티딘은 설피닐 클로라이드류에서 유도된 페니실린 설폭사이드의 설피나마이드 및 설피이미드 유도체는 다음과 같은 구조식으로 표시한다.



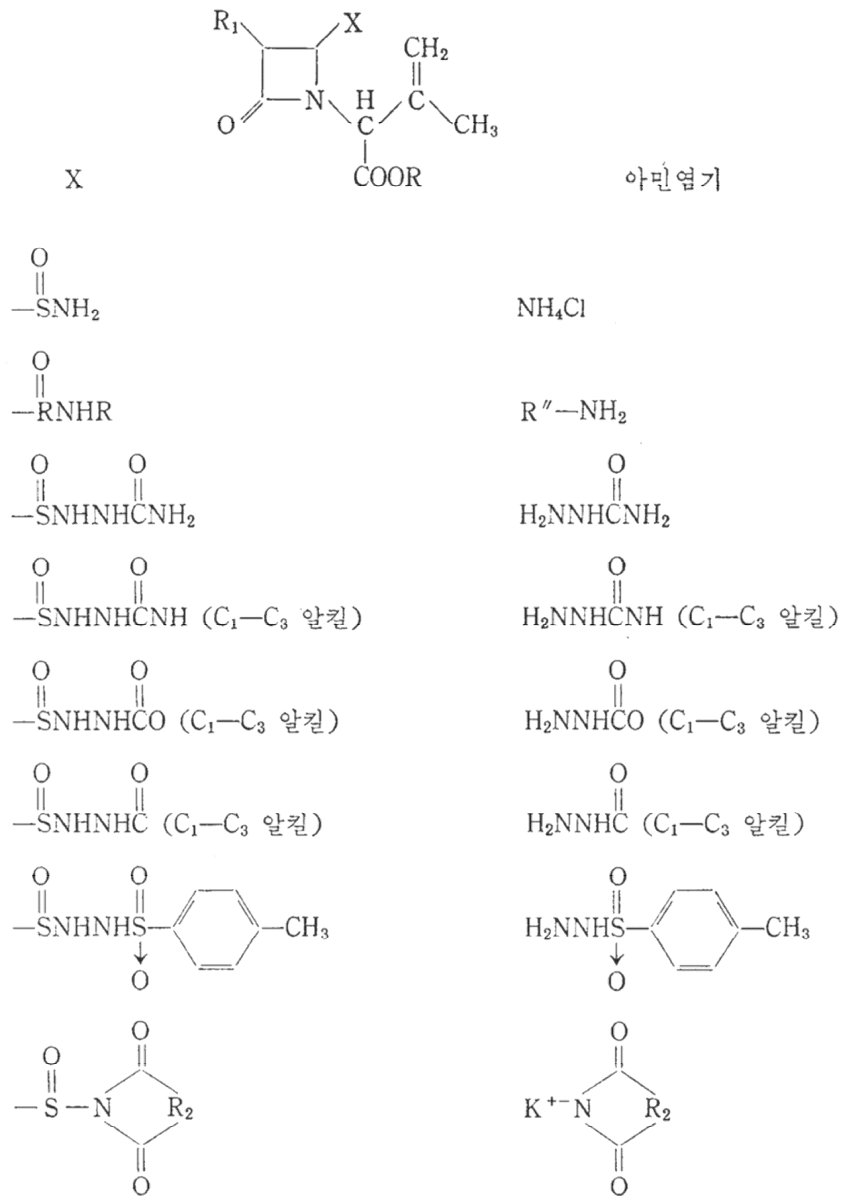
상기식에서 R 및 R₁은 전술한 바와 같고(가) R₆는 수소, R₇은 수소, R" (전술한 바와같다), 또는-NHR₈ (여기서 R₈는 아미노카보닐, 탄소수 1 내지 3의 알킬아미노카보닐, 탄소수 1 내지 3의 알콕시카보닐, 탄소수 1 내지 3의 알킬 카보닐, 토실)이거나 (나) R₆ 및 R₇이 그들이 붙어있는 질소와 함께 구조식의 이미도를 형성한다



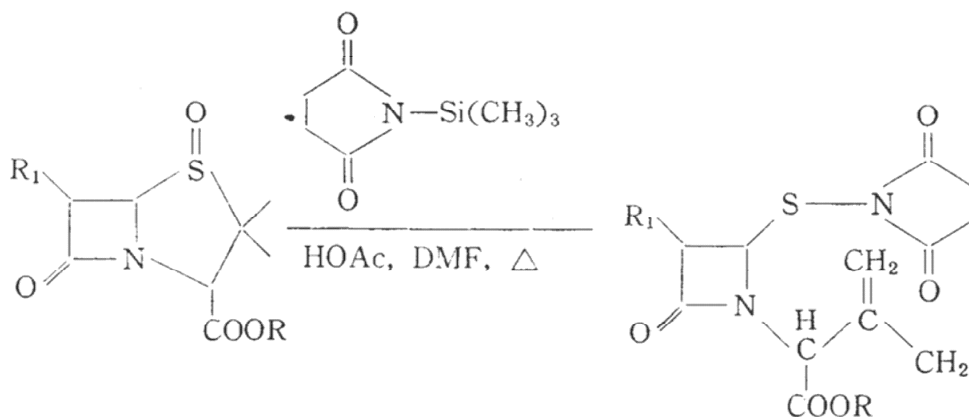
(여기서 R₂는 전술한 바와같다)

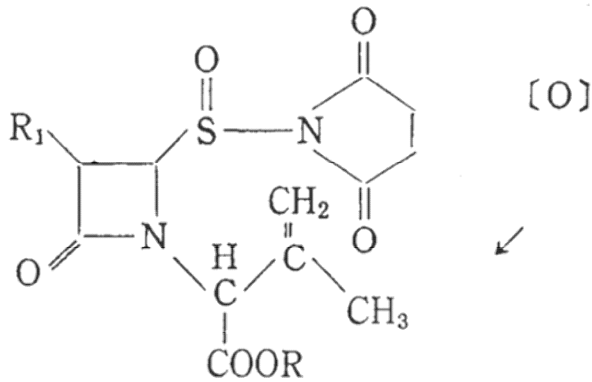
일반적으로 아제티딘은 설피나마이드류 및 설피이미드류는 카복실산 클로라이드로 부터 카복스아마이드 및 카복스이미드를 제조하는 것과 동일한 방법으로, 상응하는 설피닐 클로라이드로 부터 제조한다 : 즉 산클로라이드를 1 내지 2배 당량의 아민 염기와 반응시킨다. 전형적으로 이 반응은 전술한 설피산 에스테르류 및 티오에스테르의 제조방법과 같이 벤젠, 톨루엔, 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 에틸아세테이트와 같은 불활성 유기용매중에서 수행한다. 다음의 표에는 개개의 설피나마이드류 및 설피이미드류의

제조에 사용된 염기가 제시되어 있다.



석신이미도설피닐 아제티디논류는 또한 다음과 같은 반응순서에 따라 제조할 수도 있다.





페니실린 설폭사이드 에스테르를 디메틸포름 아마이드중에서 약 105℃로 아세트산 존재하에 과량의 N-트리메틸실릴 석신이미드와 함께 가열한다. 여기서 생성된 아제티딘은 설펜이미드를 m-클로로과벤조산으로 산화시켜 그 상응하는 설핀이미드 유도체를 얻는다.

대표적인 아제티딘은 설핀아마이드류 및 설핀이미드류는 다음과 같다.

4'-니트로벤질 3-메틸-2-(2-프탈이미도설피닐-4-옥소-3-페닐아세트아미도-1-아제티디닐)-3-부테노에이트,

2'-요도에틸 3-메틸-2-[2-(4-클로로아닐리노설피닐)-4-옥소-3-페녹시아세트 아미도-1-아제티디닐]-3-부테노에이트,

벤즈하이드릴 3-메틸-2-[2-카바밀하이드라조설피닐-4-옥소-3-(4-니트로벤질옥시카보닐이미노)-1-아제티디닐]-3-부테노에이트,

4'-클로로펜아실 3-메틸-2-(2-에틸카바밀 하이드라조 설피닐-4-옥소-3-포름아미도-1-아제티디닐)-3-부테노에이트,

3급-부틸 3-메틸-2-[2-카보에톡시 하이드라조설피닐-4-옥소-3-(2-포르밀옥시-2-페닐아세트아미도)-1-아제티디닐]-3-부테노에이트,

2',2',2'-트리클로로에틸 3-메틸-2-(2-프로피오닐 하이드라조 설피닐-4-옥소-3-프탈이미도-1-아제티디닐)-3-부테노에이트,

메틸 3-메틸-2-[2-(4-톨릴설포닐 하이드라조설피닐)-4-옥소-3-(2-클로로벤즈 아미도)-1-아제티디닐]-3-부테노에이트,

4'-메톡시벤질 3-메틸-2-(2-석신이미도설피닐-4-옥소-3-프로피온아미도-1-아제티디닐)-3-부테노에이트,

4'-니트로벤질 3-메틸-2-[2-(4-메톡시아닐리노설피닐)-4-옥소-3-페녹시아세트 아미도-1-아제티디닐]-3-부테노에이트,

2'-요오드메틸 3-메틸-2-(2-카보메톡시하이드라조설피닐-4-옥소-3-클로로아세트아미도-1-아제티디닐)-3-부테노에이트,

2',2',2'-트리클로로에틸 3-메틸-2-[2-아세틸하이드라조설피닐-4-옥소-3-(2-3급-부톡시카보닐아미노-2-페닐아세트아미도)-1-아제티디닐]-3-부테노에이트,

가장 바람직한 측쇄 R₁으로는 발효에 의해서 직접 생산된 페니실린에서 발견할 수 있는 측쇄, 특히 페닐 아세트 아미도 및 페녹시아세트 아미도의 측쇄이다.

이런 페니실린은 에스테르와 및 산화되어(순서는 바뀌어도 무방함) 설피닐 아제티딘이 유도될 수 있는 페니실린 설폭사이드 에스테르가 된다. 전술한 R₁의 바람직한 것은 경제적인 측면에서도 좋다는 것을 주시해야 한다. 그러한 측쇄를 가진 페니실린 전구물질은 사용이 용이하고 비교적 저가이다. 전술한 설피닐 아제티딘을 제조하는 이점은 쉽게 알 수 있다. 물론, 다른 공지의 측쇄를 가진 페니실린 설폭사이드류도 용이하게 제조될 수 있다. (6-APA 또는 6-APA 에스테르를 아실화하고 산화시켜 제조)

다음의 실시예는 본 발명을 더욱 설명해준다. 그러나 이것으로 본 발명이 제한되는 것은 아니다. 핵자기 공명 스펙트럼은 NMR로 약하고 표준시약으로 테트라메틸실란을 사용하여 Varian Associates T-60 스펙트로미터를 사용하여 얻은 것이다. 화학적 쉬프트(Shifts)는 δ 치로 PPM으로 표시하며 커플링 상수(J)는 HZ로서 사이클/초로 표시된다.

[제법 1]

메틸 3-메틸-2-(2-클로로설피닐-4-옥소-3-프탈이미도-1-아제티디닐)-3-부테노에이트

18.8g(50밀리몰)의 메틸 6-프탈이미도페니실라네이트 설폭사이드와 6.7g(50밀리몰)의 -클로로석신 이미드를 1ℓ의 무수 4염화탄소에 녹인 혼합물을 70분간 환류시킨다. 조생성물을 실온으로 냉각시키고 여과한 후 물(1×500ml)로 세척하고 황산 마그네슘 상에서 탈수시킨다. 용매를 진공하에 증발 건조시킨다. NMR 스펙트럼에 의해 염화 설피닐로 완전히 전환했음을 알 수 있다.

nmr(CDCI₃) 1.97(broads, 3), 3.86(S, 3) 5.05(bis, 2), 5.2(d, 1J=2Hz), 5.77(d, 1I = 4Hz), 5.9(d, 1,

J=4Hz), 및 7.83(m, 4)

[제법 2]

4'-니트로벤질-3-메틸-2-(2-클로로설피닐-4-옥소-3-페녹시 아세트아미도-1-아제티디닐)-3-부테노에이트

6.0g(12밀리몰)의 4'-니트로벤질-6-페녹시아세트 아미도페니실라네이트 1-옥사이드와 500ml의 무수 톨루엔의 혼합물을 극미량의 물을 제거하기 위한 디-스타크트랩을 사용하여 10분간 환류시킨다. 1.8g의 N-클로로석신 이미드를 가하고 이 혼합물을 90분간 환류시키고 약 50° 로 냉각시킨다.

[제법 3]

2',2',2'-트리클로로 에틸 3-메틸-2-(2-클로로설피닐-4-옥소-3-페닐아세트 아미도-1-아제티디닐)-3-부테노에이트

2',2',2'-트리클로로에틸 7-페닐아세트아미도 페니실라네이트 1-옥사이드 1.0g, N-클로로석신이미드 0.5g 및 무수톨루엔 80ml의 혼합물을 90분간 환류시키고 냉각시킨 다음 물과 염수로 세척한다.

[제법 4]

메틸 3-메틸-2-(2-클로로설피닐-4-옥소-3-(2,2-디메틸-3-니트로조-5-옥소-4-피닐이미다졸리딘-1-일)-1-아제티디닐)-3-부테노에이트

N-니트로조헤타실린설폭사이드 메틸에스테르 0.893g과 -클로로석신이미드 0.536g을 무수벤젠 55ml에 녹이고 질소가스 하에서 1시간 동안 환류시킨다. 반응혼액을 냉각시킨후 혼합물중 5ml를 취하여 진공증발 건조시킨다. NMR분석으로 중간체 설피닐 클로라이드와 일치함을 알수 있다.

[실시예 1]

4'-니트로벤질-3-메틸-2-(2-설피노-4-옥소-3-프탈이미도-1-아제티디닐)-3-부테노에이트

4'-니트로벤질 4-프탈이미도페니실라네이트 1-옥사이드 49.7g(0.1몰)과 N-클로로석신이미드 1324g을 1,2-디클로로에탄 1.5ℓ 에 녹인 용액을 70분 동안 환류시킨다. 냉각시킨후 반응 혼액을 물 및 염수로 세척하고 MgSO₄로 건조시킨다. 용매를 진공 증발 건조시켜 아제티디논 설피닐클로라이드 52.0g을 얻는다 :

NMR(COCl₃) δ 1.97(S, 3), 5.05(S, 1), 5(4(S, 2), 5.76(d, 1, J=5Hz), 5.91(d,., J=5Hz), 7.83(m, 8, ArH).

설피닐 클로라이드는 그의 에틸 아세테이트 용액을 5% 중탄산나트륨 용액으로 실온에서 2시간동안 슬러리화하여 설피산으로 전환시킨다.

수성층을 에틸 아세테이트 존재하에 염산으로 산성화시킨후 유기층을 분리, 탈수(MgSO₄), 진공 증발 건조시켜 무색 거품상으로서 소기의 설피산을 수득한다 : NMR(COCl₃) δ 1.92(S, 3), 4.88(S, 1, J=4.5Hz), 5.00(S, 2), 5.18(광범위 S, 1), 5.38(S, 2), 5.67(d, 1, J=4.5Hz), 7.5-8.3(m, 9, ArH).

[실시예 2]

메틸 3-메틸-2-(2-설피노-4-옥소-3-프탈이미도-1-아제티디닐)-3-부테노에이트

메틸 6-프탈이미도페니실라네이트 설폭사이드 3.76과 N-클로로석신이미드 1.4g을 무수(CaCl₂)사염화탄소 250ml에 녹인 혼합물을 70분동안 환류시킨다. 혼액을 실온으로 냉각시킨후 여과하고 물 및 염수로 세척한다. MgRO₄로 건조시키고 진공 증발 건조시켜 메틸 3-메틸-2-(2-클로로설피닐-4-옥소-3-프탈이미도-1-아제티디닐)-3-부테노에이트를 백색 거품으로서 수득한다.

클로로포름 25ml에 설피닐클로라이드 0.02g을 녹인 용액에 물 2방울을 적가하고 30분동안 환류시킨후 냉각시키고 MgSO₄로 탈수 시킨 다음 진공증발 건조시켜 표제 혼합물을 백색 거품으로서 수득한다 : NMR(COCl₃) δ 1.93(S, 3, -CH₃), 3.80(S, 3, COOCH₃), 4.88, 5.15(m, 4, C₃-H, =CH₂, β-락탐 H), 5.70(d, 1, J=5.0Hz, β-락탐 H), 7.80(m, 4, ArH). 또한 이 설피닐 클로라이드는 실온에서 2일간 공기중에 방치하여 설피산으로 전환된다.

[실시예 3]

4'-니트로벤질 3-메틸-2-(2-이소프로필티오설피닐-4-옥소-3-페녹시 아세트아미도-1-아제티디닐)-3-부테노에이트

4'-니트로벤질 3-메틸-2-(2-클로로설피닐-4-옥소-3-페녹시 아세트아미도-1-아제티디닐)-3-부테노에이트 10g을 톨루엔 450ml에 녹인 용액에 이소프로필 멀캅탄 1.9ml과 프로필렌옥사이드 3.5ml를 가한다. 이 혼합물을 수일간 실온에서 방치한후 진공 증발 건조시켜 오일상을 얻고 이를 실리카겔상에서 톨루엔-에틸 아세테이트를 사용하여 크로마토 그래피하여 표제 화합물 총 6.62g을 수득한다.

NMR(COCl₃) 1.40(d, 6 J=6.0Hz, SCH(CH₃)₂) 2.01(S, 3), 3.55(m, 1 SCH) (CH₃)₂, 4.60(S, 2, 축쇄CH₂), 5(-5.4 m, 33), 5.33(S, 2, 에스테르 CH₂), 6.26(dd 1, J=4.5, 10.0Hz, β-락탐 H), 6.9-J.3(m, 9, ArN), 8.6(d, 2, J=10.0Hz, NH)

[실시예 4]

4'-니트로벤질 3-메틸-2-(2-3급-부틸티오설피닐-4-옥소-3-페녹시아세트아미도-1-아제티디닐)-3-부테노에이트

이소프로필 멀캅탄 대신 3급 부틸 멀캅탄 2.4ml를 사용하여 실시예 3와 동일한 방법을 수행한 후 크로마

토그래피하여 표제 화합물 4.69g을 얻는다.

NMR(COCl₃) δ 1.43(s, 9, 3급부틸) 2.01(s, 3), 4.57(s, 2, 측쇄-CH₂), 5.0-5.4(m, 5), 6.20(dd1, J=4.0, 11.0Hz β-락탐 H), 6.8-8.2(m, 9, ArH), 8.64(d, 1, J=11.0Hz, NH)

[실시예 5]

4'-니트로벤질 3-메틸-2-(2-메톡시설피닐-4-옥소-3-펜옥시아세트아미도-1-아제티디닐)-3 부테노에이트

4'-니트로벤질 6-펜옥시아세트아미도 페니실라네이트-1-옥사이드 10g과 N-클로로석신이미도 2.68g에서부터 생성된 4'-니트로벤질 3-메틸-2-(2-클로로설피닐-4-옥소-3-페녹시아세트아미도-1-아제티디닐)-3-부테노에이트를 400ml의 톨루엔에 녹인 용액에 25ml의 무수 메탄올을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 철야 교반하고 중탄산나트륨 수용액(2회), 물 및 염수(2회)로 차례로 세척한후 진공하중발 건조시켜 10g의 조표제 생성물을 얻고, 이를, 톨루엔-에틸아세테이트를 사용하여 산세척 실리카겔로 크로마토 그래피하여 정제시켜 R-과 S-설피네이트로 이성체의 혼합물로서 분리시킨다. 주생성 이성체 : NMR(COCl₃) δ 1.90(s, 3), 3.74(s, 3, OCH₃), 4.52(s, 2, 측쇄 CH₂), 4.8-5.3(m, 5), 5.32(s, 2, 에스테르 CH₂), 5.76(dd, 1, J=5.0 및 9.0Hz, β-락탐 H), 6.8-8.2(m, 9, ArH)

[실시예 6]

4'-니트로벤질 3-메틸-2-(2-멘틸옥시설피닐-4-옥소-3-페녹시아세트아미도-1-아제티디닐)-3-부테노에이트

실시예 5와 같은 방법으로 하여 메탄올 대신 3.12g(20mmol)의 멘톨을 사용한다. 생성된 설피네이트에스테르를 톨루엔-에틸아세테이트를 용매로한 실리카겔크로마토그래피하여 R- 및 S-설피네이트이성체의 혼합물로서 분리시킨다.

주생성이성체 : NMR(CDCI₃) δ 0.6-2(m, 18, 멘틸 N), 1.86(s, 3), 3.98(bs, 1), 4.52(s, 2, 측쇄 H₂), 4.72(d, 1, J=5.0Hz, β-락탐 N), 4.8-5.2(m, 3), 5.36(s, 2, 에스테르 H₂), 5.72(dd, 1, J =5.0과 9.0 H₂, β-락탐 H), 6.8-8.2(m, 9, ArH), 7.85(d, 1, J=9.0Hz, -NN)

[실시예 7]

4'-니트로벤질 3-메틸-2-(2-아닐리노설피닐-4-옥소-3-페녹시아세트아미도-1-아제티디닐)-3-부테노 에이트

10g의 4'-니트로벤질 6-페녹시아세트아미도 페니실라네이트-1-옥사이드와 2.68g의 N-클로로석신 이미드로 부터 제조된 4'-니트로벤질 3-메틸-2-(2-클로로설피닐-4-옥소-3-페녹시아세트아미도-1-아제티디닐)-3-부테노에이트를 톨루엔 400ml에 녹인 용액에 3.6ml의 아닐린을 가한다. 실온에서 5분 후 반응 혼합물을 물(2회)와 염수로 세척하고 황산마그네슘 상에서 탈수시킨 후 진공중발 건조시켜 표제 화합물을 수득한다.

NMR(CHCl₃) δ 1.96(s, 3), 4.5(s, 2, 측쇄 CH₂), 5.34(s, 2, 에스테르 CH₂), 5.0-5.3(m, 3), 5.77(dd, 1, J=4.5와 10.0Hz, β-락탐 H), 6.8-8.4(m, 14, ArH)

[실시예 8]

메틸 3-메틸-2-(2-N-석신이미도 설피닐-4-옥소-3-페닐아세트 아미도-1-아제티디닐)-3-부테노 에이트

4'-니트로벤질 6-페닐아세트아미도 페니실라네이트-1-옥사이드 2.55g(7밀리몰 5.6ml(34밀리몰)와 N-트리메틸실릴석신이미드 및 0.18ml의 아세트산을 41ml의 디메틸 아세트 아미드 용액에 녹인 용액을 105℃에서 3.5시간 교반한다. 냉각시킨 후 반응 혼합물을 50ml의 에틸 아세테이트와 150의 물로 구성된 냉각혼합물에 붓는다. 물층을 에틸아세테이트로 2회 추출하고 추출물을 합하여 물로 세척한 후 MgSO₄상에서 탈수시키고 진공하 중발건조시켜 3.3g의 3-메틸-2-(2-N-석신이미도티오-4-옥소-3-페닐 아세트 아미도-1-아제티디닐)-3-부테노 에이트를 수득한다.

NMR(CDCI₃) δ 1.84(s, 3), 2.78(s, 4, 석신이미도), 3.65(s, 2, 측쇄 CH₂), 3.74(s, 3, COOCH), 4.66(s, 1), 5.0-5.5(m, 4, β-락탐 H+올레핀성 CH₂), 7.29(s, 5, ArH), 7.58(d, 1, J =8.0Hz NH)

상기에서 제조된 설피네이트를 0° 에서 50ml의 염화 메틸렌에 녹이고 1.48g의 m-염화과벤조산으로 산화시킨다. 0℃에서 1시간 경화후 혼합물을 중탄산나트륨 포화수용액, 물 및 염수로 차례로 세척하고 무수 MgSO₄상에서 건조시킨 후 진공 중발 건조시켜 표제 화합물을 수득한다.

NMR(CmI₃) δ 1.86(s, 3), 2.60(s, 4, 석신이미도 H), 3.54(s, 2, 측쇄 CH₂), 3.78(s, 3, COOCH₃), 4.8-5.2(m, 3), 5.6-5.9(m, 1, β-락탐 H), 6.04(d, 1, J =5.0Hz, β-락탐 H), 및 7.3(s, 5, ArN).

[엑소메틸렌 설피록사이드로의 전환]

상기(A)에서 생성된 조생성물 1g을 20ml에 메탄설포산에 용해시키고 20분 경과후 300ml의 염화나트륨 포화수용액에 붓는다. 이 수용액을 에틸아세테이트 200ml로 추출하고 유기추출액을 중탄산나트륨 용액으로 세척한후 MgSO₄상에서 탈수시키고 진공에서 중발 건조시킨다. 이것을 크로마토그래피하면 4'-니트로벤질 7-페녹시아세트아미도-3-메틸렌세팜-4-카복시레이트 1-옥사이드 90mg(40%)이 수득된다.

[실시예 9]

4'-니트로벤질 3-메틸-2-(2-아세틸하이드 라조설피닐-4-옥소-3-페녹시아세트아미도-아제티디닐)-3-부테노에이트

4'-니트로벤질-6-페녹시아세트 아미도 페니실라네이트-1-옥사이드 50g와 N-클로로 석신이미드 15g을 1,1,2-트리클로로에탄 1000ml에 녹여 얻어진 4'-니트로벤질 3-메틸-2-(2-클로로설피닐-4-옥소-3-페녹시아세트 아미도-1-아제티디닐)-3-부테노 에이트 용액에 실온에서 14.8g의 아세틸 하이드라지드를 가하고 실온에서 30분간 교반한후 이 반응 혼합물을 500ml의 염화나트륨 포화수용액으로 3회 세척하고 MgSO₄상에서 탈수시킨 다음 진공하 증발 건조시킨다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 녹인후 냉장고에 넣어 정치시키면 표제 화합물 29.7g(52%)이 수득된다.

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{C} \end{array}$$

NMR(CmI₃) δ 1.94(S, 6, $\text{CH}_3\text{C}=\text{CH}_2$ +알릴성 CH_2), 4.15(S, 2, 측쇄 CH_2), 4.9-5.4(m, 5), 5.55(S, 2, 에스테르 CH_2), 6.8-8.4(m, 9, ArN),

[실시예 10]

4'-니트로벤질 3-메틸-2-(2-카보메톡시하이드라조설피닐-4-옥소-3-페녹시아세트아미도-1-아제티디닐)-3-부테노에이트

실시예 9와 같은 방법으로 카보메톡시하이드라지드 4.5g을, 4'-니트로벤질 6-페녹시아세트아미도 페니실라네이트-1-옥사이드 15g으로 부터 얻어진 염화설피닐과 반응시켜 황색 고무상의 표제화합물을 수득한다.

NMR(CmI₃) δ 1.92(bs,3), 3.66(S,3,COOCH₃), 4.56(S,2, 측쇄 CH_2), 4.8-5.6(m,7, 에스테르 H₂, β-락탐 H, 올레핀성 H), 6.7-8.4(m,9,ArN).

[실시예 11]

4'-니트로벤질 3-메틸-2-(2-톨릴설피닐하이드라조설피닐-4-옥소-3-펜옥시아세트아미도-1-아제티디닐)-3-부티노에이트

실시예 9와 같은 방법으로, 고실하이드라지드 18을 염화설피닐(30g의 4'-니트로벤질 6-페녹시아세트 아미도 페니실라네이트-1-옥사이드로 부터 제조됨)과 반응시켜 결정화되지 않는 황색 고무상의 생성물을 얻는다.

[실시예 12]

4'-니트로벤질 3-메틸-2-(2-아미노 설피닐-4-옥소-3-펜옥시아세트 아미도-1-아제티디닐)-3-부테노 에이트

5g의 4'-니트로벤질 3-메틸-2-(2-클로로설피닐-4-옥소-3-페녹시아세트아미도-1-아제티디닐)-3-부테노 에이트를 톨루엔에 녹인 용액에, 5g의 나트륨시아네이트를 100ml의 물에 녹인 용액을 가한다. 실온에서 1시간 경과후, 유기상을 분리시키고 MgSO₄상에서 탈수시킨후 진공하 증발 건조시키면 표제 화합물과 4'-니트로벤질 6-페녹시아세트아미도 페니실라네이트 설피록사이드의 혼합물이 수득된다.

표제 생성물 :

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_2 + - \text{S} \text{NH}_2 \end{array}$$

NMR(CDCI₃) δ 1.96(S, 3), 4.55(S, 4, 측쇄 CH_2), 4.88(d, 1, J=4.5Hz, β-락탐 H), 5.0-5.5(m,5), 5.72(dd,1,J=4.5와 9.0Hz, β-락탐 N), 7.74(d,1,J=9.0Hz, -NN), 6.9-8.4(m,9,ArH).

분석 :

계산치 : C 53.48, H 4.68, N 10.85, O 24.78, S 6.21

실측치 : 53.69, 4.77, 10.26, 5.90

[실시예 13]

2',2',2',-트리클로로에틸-3-메틸-2-2-클로로설피닐-4-옥소-3-(2-3급-부톡시카보닐 아미노-2-페닐아세트 아미도)-1-아제티디닐-3-부테노에이트

A 2.85g(5밀리몰)의 2',2',2',-트리클로로 에틸 6-(2-3급-부톡시카보닐아미노-2-페닐아세트아미도)-2,2-디메틸펜암-3-카복실레이트 1-옥사이드를 175ml의 톨루엔에 녹인 용액을, 50ml의 톨루엔을 증류시킴으로써 공비적으로 건조시킨다. 건조된 용액에 0.685g(5.5밀리몰)의 N-클로로석신이미드를 가한다. 생성된 혼합물을 70분간 환류시키고 실온으로 냉각시킨 후 여과하고 진공하 증발 건조시켜 표제화합물 석신이미드와 혼합됨을 수득한다.

NMR(CDCI₃) δ 1.40(S, 9, 3급-부틸), 1.95(S, 3, CH(CH₃) : CH₂), 4.82(bs, 2, 에스테르 CH₂), 5.20(m, 3, CH(CH₃) : CH₂+CH COOCH₂ Cl₃), 5.38(d, 1, J=4.5Hz, 아제티딘은 C₂-N), 5.80(m, 1, 아제티딘은 C₃-H) 및 7.34(S, 5, ArN).

[실시예 14]

2',2',2',-트리클로로에틸 3-메틸-2-2-설피노-4-옥소-3-(2-3급-부톡시카보닐아미노-2-페닐아세트아미도)-1-아제티디닐-3-부테노에이트

실시예 33에서 제조한 설피닐 클로라이드를 50ml의 아세톤과 100ml에 1NHCl에 녹이고 생성된 용액을 빙

목에서 2시간 교반한다. 혼액을 에틸 아세테이트로 추출하고 유기 추출물을 합한후 염수로 세척하고 중탄산나트륨 수용액으로 다시 추출한다. 수성 추출물을 다시 합하고 에틸아세테이트로 층을 나눈다. 1N HCl을 가하여 수성층의 pH를 2로 조절하고 에틸아세테이트층을 분리시킨후 염수로 세척하고 무수 $MgSO_4$ 상에서 탈수시킨 다음 진공하 증발 건조시켜 표제화합물 1.032g을 수득한다.

NMR($COCl_3$) δ 1.44(s, 9, 3급-부틸), 1.94(s, 3, $CH(CH_3):CH_2$), 4.82(s, 2, $-CH_2Cl_3$), 5.22(m, 4, $CHCOOCH_2$ ($Cl_3+CHC(CH_3):CH_2$ +아제티딘 C_2-H)), 5.74(dd, 1, $J=4.5$ 및 $9.0Hz$, 아제티딘 C_2-H), 7.34(s, 5, ArH), 8.10(bs, 1, $-NH$), 및 9.0(bs, 1, $-SOOH$)

[실시예 15]

2',2',2'-트리클로로에틸-3-메틸-2-2-클로로설피닐-4-옥소-3-(2-티에닐아세트 아미도)-1-아제티딘-3-부테노에이트

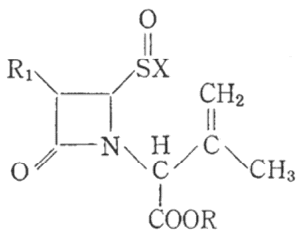
A 3.5g의 2',2',2'-트리클로로에틸 6-(2-티에닐아세트 아미도)-2,2-디메틸펜암-3-카복실레이트 1-옥사이드를 350ml의 톨루엔에 녹인 용액을, 톨루엔 100ml를 증류시킴으로써 공비적으로 건조시킨다. 냉각시킨 후 1g의 N-클로로석신이미드를 가한다. 반응혼액을 50분간 환류시키고 냉각시킨후 여과한다. 5ml를 진공하 증발 건조시켜 표제화합물을 수득한다 ;

NMR($CDCl_3$) δ 1.87(s, 3, $CH(CH_3):CH_2$), 3.82(s, 2, 측쇄 CH_2), 4.80(ABq, 2, $J=13Hz$), $-CH_2(Cl_3)$, 5.18(m, 3, $CH(CH_3):CH_2$), 5.50(d, 1, $J=4.5Hz$, 아제티딘 C_2-H) 및 6.05(m, 1, 아제티딘 C_3-H).

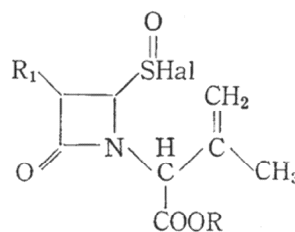
(57) 청구의 범위

청구항 1

다음 구조식(I)의 할로설피닐 아제티딘 화합물을 구조식 $R_{10}B$ 의 화합물과 반응시킴을 특징으로 하여 다음 구조식(I)의 설피닐 아제티딘 화합물을 제조하는 방법.



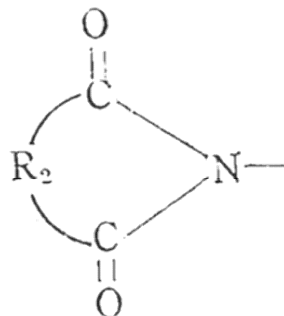
(I)



(II)

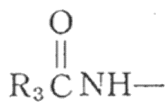
상기 구조식에서

R은 카복실산의 보호기이고



R_1 은 (1) 다음 구조식의 이미도기,

(상기 식에서 R_2 는 C_2-C_4 알케닐렌, C_2-C_4 알킬렌 1,2-페닐렌, 1,2-사이클로헥세닐렌)



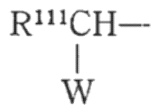
(2) 다음 구조식의 아미도기,

(상기 식에서 R_3 는 수소, C_1-C_3 알킬, 할로 메틸 또는 3-(2-클로로페닐)-5-메틸이속사졸-4-일 ; 벤질옥시, 4-니트로벤질옥시, 2,2,2-트리클로로에톡시, 3급-부톡시 또는 4-메톡시벤질옥시 ;

R'' 기 여기서 R'' 는 1,4-사이클로헥사 디에닐, 페닐, 또는 할로, 보호된 하이드록시, 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, C_1-C_3 알킬, 및 C_1-C_4 알콕시중에서 독립적으로 하나 또는 둘로 치환된 페닐임) ;

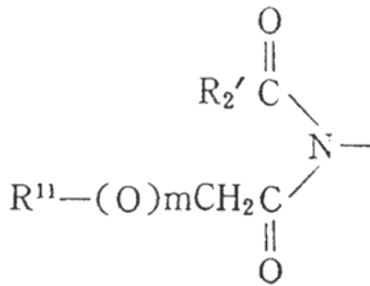
다음 구조식의 아릴 알킬기 $R''-(O)m-CH_2-$ (상기식에서 R'' 는 상술한 바와같고 m 은 0또는 1이다) ;

또는 다음 구조식의 치환된 아릴 알킬기



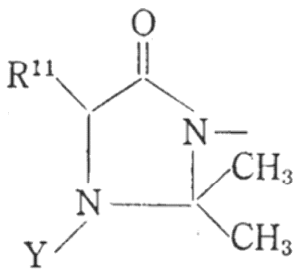
(상기식에서 R^{11} 는 상술한 바의 R^{11} 이고 W는 보호된 하이드록시 또는 보호된 아미노이다).

(3) 다음 구조식의 이미도기,



(상기식에서 R^{11} 및 m은 상술한 바와 같고 R_2' 는 C_1 - C_3 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_3 알콕시 또는 트리클로로 에톡시이다) ; 또는

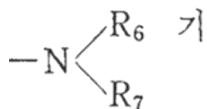
(4) 다음 구조식의 이미다졸리디닐기를 나타내고



(상기식에서 R^{11} 는 상술한 바와 같고 Y는 아세틸 또는 니트로소이다)

X는 (1) 구조식 $-OR_4$ 기(여기서 R_4 는 수소, C_1 - C_{10} 알킬, 아릴(C_1 - C_3 알킬) 또는 C_1 - C_6 할로알킬 ;

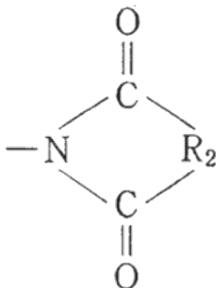
(2) 구조식 $-SR_5$ 기(여기서 R_5 는 C_1 - C_6 알킬), 아릴 또는 아릴(C_1 - C_3 알킬) ; 또는



(3) 구조식

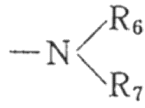
(상기식에서 R_6 는 수소이고 R_7 은 수소, R^{11} (R^{11} 는 상술한 바와 같다), 또는 구조식 $-NHR_8$ 기(여기서 R_8 은 아미노 카보닐, C_1 - C_3 알킬아미노 카보닐, C_1 - C_3 알킬카보닐, C_1 - C_3 알콕시카보닐 또는 토실이다) 이거나

R_6 및 R_7 은 이들이 부착되어 있는 질소원자와 함께 다음 구조식의 이미도기를 형성한다.



(상기식에서 R_2 는 전술한 바와 같다).

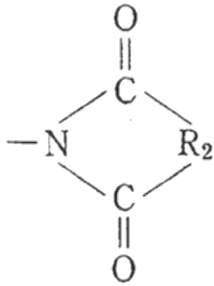
Hal은 염소 또는 브롬이고



R_{10} 은 $-OR_4$, $-SR_5$ 또는 (여기서 R_4 , R_5 , R_6 및 R_7 은 전술한 바와 같다)

B는 수소 또는 알칼리금속 양이온이다.

(단, R_{10} 이 다음 구조식의 이미도기일때 B는 알칼리금속 양이온이어야 한다.)



도면