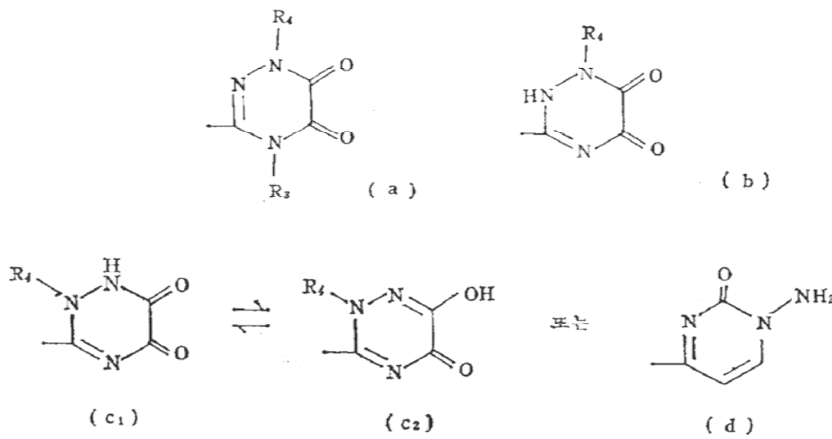




X는 다음 일반식을 가진 그룹을 나타낸다.



(여기에서 R<sub>2</sub>와 R<sub>3</sub>중의 하나는 수소를 나타내며 다른 하나는 저급알킬을 나타내고 R<sub>4</sub>는 저급알킬을 나타낸다).

일반식(1)화합물의 쉽게 가수분해될 수 있는 에스테르는 카복시그룹이 쉽게 가수분해될 수 있는 에스테르그룹의 형태로 존재하는 일반식(1)화합물이다. 이러한 에스테르의 예로서는 저급알카노일옥시 알킬 에스테르(예 : 아세트시메틸, 피발로일옥시메틸, 1-아세트시메틸 및 1-피발로일옥시메틸 에스테르), 저급 알콕시 카보닐옥시알킬에스테르(예 : 메톡시카보닐옥시메틸, 1-에톡시카보닐옥시메틸 및 1-이소프로폭시 카보닐옥시메틸 에스테르), 락톤일 에스테르(예 : 프탈리딜 및 티오프탈리딜 에스테르), 저급 알콕시메틸 에스테르(예 : 메톡시메틸 에스테르) 및 저급알카노일 아미노메틸에스테르(예 : 아세트아미도메틸에스테르)가 있다 기타 에스테르(예 : 벤질 및 시아노메틸에스테르)도 사용될 수 있다.

일반식(1)화합물의 쉽게 가수분해될 수 있는 에테르는, X가, 엔올성 애 그룹이 쉽게 가수분해될 수 있는 에테르그룹 형태로 존재하는 일반식(2)그룹을 나타내는 일반식(1)의 화합물이다. 이러한 에테르 그룹은 쉽게 가수분해될 수 있는 에스테르그룹과 관련하여 언급한 그룹과 동일한 그룹이다. 그러므로 이와같은 에테르의 예로서는 저급알카노일옥시알킬에테르(예 : 아세트시메틸, 피발로일옥시메틸, 1-아세트시메틸 및 1-피발로일옥시 메틸에테르), 저급 알콕시카보닐옥시알킬에테르(예 : 메톡시 카보닐옥시메틸, 1-에톡시카보닐옥시메틸 및 1-이소프로폭시카보닐옥시메틸에테르), 락톤일 에테르(예 : 푸탈리딜 및 티오프탈리딜에테르), 저급알콕시 메틸에테르(예 : 메톡시메틸에테르) 및 저급알카노일 아미노메틸에테르(예 : 아세트 아미도 메틸 에테르)가 있다.

본 발명에 의해서 제조되는 에스테르 또는 에테르의 염으로는 염기와 염을 둘 수 있으며, 여기에는 나트륨염 및 칼륨염과 같은 알카리금속염, 암모늄염, 칼슘염과 같은 알카리토금속염, 아민과의 염(예 : N-에틸 피페리딘, 푸로카인, 디벤질아민, N,N'-디벤질에틸 에틸렌디아민, 알킬아민이나 디알킬아민과의 염) 및 아미노산과의 염(예 : 아르가닌이나 라이신과의 염)같은 유기염기와 염이 있다. 염기와 염을 형성기 위해서는 일반식(1)의 화합물이 유리카복시그룹 및 또는 유리엔올성 애그룹을 함유해야만 한다.

일반식(1)의 화합물은 유기 또는 무기산과도 부가염을 형성한다. 이런 염으로서는 할로겐화수소산염(예 : 염산염, 브롬화수소산염 및 요드화수소산염), 황산염, 질산염, 인산염등과 같은 기타 무기산염, 에탄설포네이트, 톨루엔설포네이트, 벤젠설포네이트 등과 같은 알킬설포네이트와 모노아릴설포네이트 및 아세테이트, 타트레이트, 말리에이트, 시트레이트, 벤조에이트, 살리실레이트, 아스코르베이트 등과 같은 유기산염이 있다.

일반식(1)화합물의 에스테르 및 에테르 및 이들의 염은 수화될 수 있는데, 제조과정 도중에 일어날 수도 있으며 최초에 얻어지는 무수물의 흡수성때문에도 서서히 일어날 수 있다.

전술한 저급알킬 그룹으로서는 측쇄나 직쇄이며 7까지의 탄소원자를 포함할 수 있다(예 : 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-펜틸 및 n-헥틸), 저급알콕시그룹도 유사한 특징을 가지고 있다.

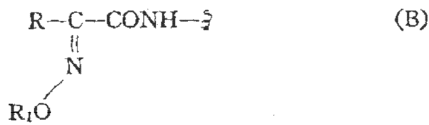
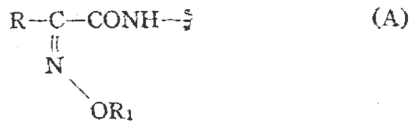
할로겐원자로서는 불소, 염소, 브롬이나 요드가 있으며 염소와 브롬이 바람직하다.

R그룹으로서 바람직한 그룹에는 푸릴, 티에닐 및 페닐이 있으며, 특히 푸릴이 바람직하다. R<sub>1</sub>은 바람직하게는 메틸을 의미한다. X는 바람직하게는 일반식(d)그룹, R<sub>2</sub>와 R<sub>3</sub> 중의 하나가 수소를 의미하고 다른 하나는 메틸을 나타내는 일반식(a)그룹 또는 일반식(b)그룹, R<sub>4</sub>가 메틸을 나타내는(C<sub>1</sub>) 또는 (C<sub>2</sub>)를 나타낸다.

X로 표시되는 그룹중 특히 바람직한 것은 1,2,5,6-테트라하이드로-2-메틸-5,6-디옥소-as-트리아진-3-일 그룹, 그들의 상응하는 토오토머 즉 2,5-디하이드로-6-하이드록시-2-메틸-5-옥소-as-트리아진-3-일 그룹(이는, 전술한 바와같이하이드록시 그룹이 에테르화됨), 및 1,4,5,6-테트라하이드로-4-메틸-5,6-디옥소-as-트리아진-3-일 그룹이 있다.

일반식(1)화합물의 에스테르, 에테르 및 그들의 염 및 수화물은 아래와 같이 썬-이성체형태(A) 또는 안티-이성체형태(B) 또는 두가지 형태의 혼합물로 존재할 수 있다. 썬-이성체형태가 더 바람직하며 혼합물

일 경우에도 썸-이성체의 비율이 높은 것이 바람직하다.



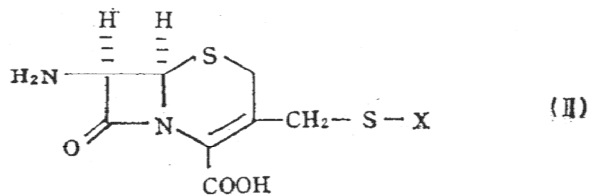
본 발명에 의해 제조되는 세팔로스포린 유도체중 바람직한 화합물에는 다음과 같은 것이 있다.

메틸렌-(6R, 7R)-7-[2-(2-푸릴)-2-(메톡시이미노)-아세트 아미도]-8-옥소-3-[[1,4,5,6-테트라하이드로-4-메틸-5,6-디옥소-as-트리아진-3-일]티오]메틸]-5-티아-1-아자-비사이클로-[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실레이트 피발레이트(Z-이성체),

메틸렌-(6R, 7R)-3-[[2,5-디하이드로-2-메틸-옥소-6-[(피발로옥시) 메톡시]-as-트리아진-3-일]티오]메틸]-7-[2-(2-푸릴)-2-(메톡시이미노)-아세트아미도]-8-옥소-5-티아-1-아자-비사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실레이트 피발레이트(Z-이성체), 및 그의 염 및 상응하는 수화물.

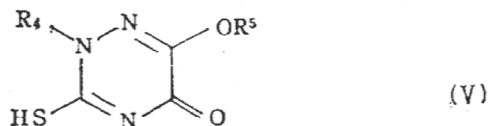
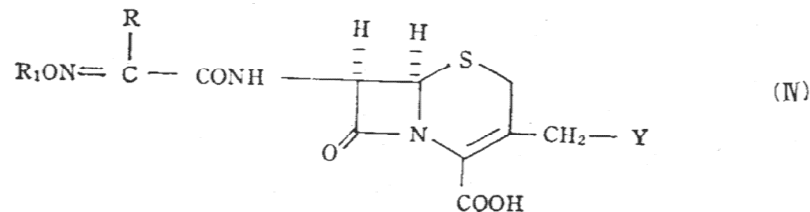
본 발명의 제조방법에 따르면 전술한 세팔로스포린 유도체는 다음과 같이 제조된다.

- a) 일반식(I)의 카복실산 또는 엔올을 상응하도록 에스테르화 또는 에테르화시키거나,  
b) 일반식(II)카복실산의 쉽게 가수분해될 수 있는 에스테르 또는 에테르를 일반식(III)의 산 또는 그의 반응성 작용성 유도체와 반응시키거나



(상기식에서, X, R 및 R<sub>1</sub>은 전술한 바와 같다),

- c) 일반식(I)화합물의 쉽게 가수분해될 수 있는 에테르를 제조하기 위해서는, 일반식(IV)의 카복실산을 일반식(V)의 티올과 반응시키고



(상기식에서 R, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 전술한 바와 같고 Y는 이탈그룹을 나타내며 R<sub>5</sub>는 쉽게 떼어낼 수 있는 에테르 그룹을 나타낸다).

경우에 따라서는 생성물을 염 또는 수화물 또는 그런 염의 수화물로 전환시킨다.

본 발명에 의해 제공되는 방법의 태양(a)이 따라 일반식(I)의 카복실산의 쉽게 가수분해될 수 있는 에스테르를 제조하려면, 일반식(1)의 카복실산을 바람직하게는 원하는 에스테르그룹을 함유하는 상응하는 할라이드, 특히 바람직하게는 요다이드와 반응시킨다. 이 반응은 알칼리금속 수산화물 또는 탄산염 또는 유기아민(예 : 트리메틸아민)같은 염기에 의해 촉진될 수 있다. 만일 엔올성 작용기를 가진 일반식(C<sub>2</sub>)그룹이 존재하면, 에테르화시켜 상응하는 쉽게 가수분해될 수 있는 에테르를 생성한다. 이런 경우에는 과량의 상응 할라이드를 사용하는 것이 바람직하다.

에스테르화 에테르화 반응은 바람직하게는 디메틸아세트아미드, 헥사메틸인산트리아미드, 디메틸설폭사이드 또는 특히 디메틸포름아미드 같은 불활성 유기용매중에서 일어난다. 반응은 바람직하게는 약 0° 내지 40° 의 온도에서 이루어진다.

제조방법(b)에서 출발물질로 사용된 일반식(II)의 카복실산의 쉽게 가수분해될 수 있는 에스테르 또는

테르는 제조방법(a)에서 기술한 바와 동일하게 제조될 수 있다.

일반식(III)인 산의 반응성 작용성 유도체로서는 할로겐화물(즉 염화물, 브롬화물 및 불소화물), 아지드, 무수물, 특히 강산과의 혼합무수물, 반응성 에스테르(예 : N-하이드록시-석신이미드 에스테르) 및 아미드(예 : 이미다졸리드)가 있다.

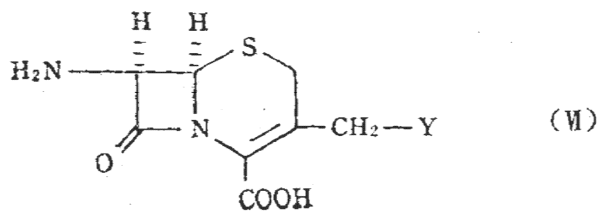
제조방법(b)를 따른, 일반식(II)의 카복실산의 쉽게 가수분해될 수 있는 에스테르 또는 에테르와 일반식(III)의 산 또는 그들의 반응성 유도체의 반응은 다음과 같이 이루어질 수 있다. 예를들면 일반식(III)의 유리산을 불활성용매(예 : 에틸아세테이트, 아세토니트릴, 디옥산, 클로로포름, 염화메틸렌, 벤젠 또는 디메틸포름아미드)중에서 카보디이미드(예 : 디사이클로헥살카보디이미드) 존재하에 전술한 에스테르 또는 에테르와 반응시킨다. 카보디이미드 대신에 옥사졸롬염 (예 : N-에틸-5-페닐-이소옥사졸롬-3'-설포네이트)이 사용될 수도 있다.

제조방법(b)에 따르면, 일반식(III)산의 할로겐화물, 바람직하게는 염화물을 출발물질로 사용할 수도 있다. 반응은 바람직하게는 산결합제존재하에, 예를들면 수성알칼리, 특히 수산화나트륨, 또는 탄산칼륨과 같은 알칼리금속탄산염, 또는 트리에틸아민 과 같은 저급알킬화아민 존재하에 이루어진다. 이 반응은 디메틸포름아미드, 디메틸설포사이드 또는 헥사메틸인산트리아미드와 같은 비양자성 유기용매중에서 이루어질수도 있으나, 용매로는 물이 바람직하다.

일반식(II)의 카복실산의 쉽게 가수분해될 수 있는 에스테르 또는 에테르와 일반식(III)의 산 또는 그들의 반응성 유도체와의 반응은  $-40^{\circ}\text{C}$  내지 실온, 예를들면 약  $0^{\circ}$  내지  $-10^{\circ}\text{C}$ 에서 편리하게 이루어진다. 일반식(IV)의 카복실산에서 Y로 표시되는 이탈그룹으로는 할로겐원자(예 : 염소, 브롬 또는 요드), 아실옥시그룹(예 : 아세톡시와 같은 저급알카노일그룹), 저급알킬설포닐옥시 또는 아릴설포닐옥시그룹(예 : 메실옥시 또는 토실옥시) 및 아지도 그룹이 있다.

본 발명의 제조방법(c)에 따른 일반식(IV)의 카복실산과 일반식(V)의 티올과의 반응은 공지방법으로 예를들면 약  $40^{\circ}$  내지  $80^{\circ}\text{C}$ 의 온도, 편리하게는 약  $60^{\circ}\text{C}$ 에서, 알콜(예 : 에탄올, 프로판올등과 같은 저급 알칸올), 디메틸포름아미드 또는 디메틸설포사이드와 같은 극성용매중에서, 바람직하게는 물 또는 pH가 6내지 7, 바람직하게는 6.5인 완충액중에서 이루어진다.

제조방법(b)에서 출발물질로 사용되는 일반식(II)의 카복실산의 쉽게 가수분해될 수 있는 에스테르 및 에테르는 다음 일반식(VI)화합물의 쉽게 가수분해될 수 있는 에스테르 또는 에테르를 일반식(V)의 티올과 반응시켜 제조할 수 있다.



(상기식에서 Y는 이탈그룹을 나타낸다)

이 반응은 일반식(IV)의 카복실산을 일반식(V)의 티올과 반응시키는 단계에서 설명한 조건과 동일한 조건에서 이루어질 수 있다.

이렇게하여 얻어지는 일반식(I)화합물의 쉽게 가수분해될 수 있는 에스테르 또는 에테르의 썬/안티 혼합물은 통상의 방법으로 상응하는 썬 및 안티형으로 분리될 수 있다. 예를들면 적절한 용매 또는 용매 혼합물을 사용하여 재결정시키거나 크로마토그래피시킨다.

본 발명의 방법에 의해 얻어지는 세팔로스포린 유도체는 항생제 특히 항균활성을 지니고 있다. 이들은 그 광양성 및 그람음성 미생물에 대해 광범위한 활성을 나타내는데, 여기에는  $\beta$ -락탐아제생성 스태필로코커스 및 헤모필루스 인플루엔자, 에세리키아 콜리, 프로테우스 및 클레브시엘라 종과 같은 여러가지의  $\beta$ -락탐아제 생성 그람 음성균이 포함된다.

본 발명에 의해 제조되는 세팔로스포린 유도체는 감염성질환에 대해 치료 및 예방 목적으로 사용될 수 있다. 성인의 경우에는 1일 1g 내지 4g의 양이 투여될 수 있다. 본 세팔로스포린 유도체는 경구뿐 아니라 비경구로도 투여될 수 있다. 본 발명의 방법에 의해 제조된 세팔로스포린 유도체의 항생제로서의 활성을 입증하기 위해 다음 유도체들에 대해 시험을 행하였다.

유도체 A :

메틸렌-(6R, 7R)-7-[2-(2-푸릴)-2-(메톡시이미노)-아세트아미도]-8-옥소-3-[[[(1,4,5,6-테트라-하이드로-4-메틸-5,6-디옥소-as-트리아진-3-일)티오]-메틸]-5-티아-1-아자비사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실레이트 피발레이트(Z-이성체)

유도체 B :

메틸렌-(6R, 7R)-3-[[[(2,5-디하이드로-2-메틸-5-옥소-6-[(피발로일옥시)메톡시]-as-트리아진-3-일)티오]메틸]-7-[2-(2-푸릴)-2-(메톡시이미노)-아세트아미도]-8-옥소-5-티아-1-아자비사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실레이트 피발레이트(Z-이성체)].

생체내활성 :

5마리의 마우스로 이루어진 실험동물군에 이·콜리의 수성 현탁액을 복강내로 주입 감염시킨다. 시험화합물을 감염시킨지 1,2,5 및 4시간후에 경구 또는 피하로 투여한다. 제4일에 생존해 있는 마우스의 수를

측정한다. 여러가지 용량의 유도체를 투여하여 마우스의 50%가 생존하는 용량(CD<sub>50</sub>, mg/kg)을 내삽법의 의해 결정한다.

시험유도체	A (경구)	A (피하)	B (경구)	B (피하)
CD <sub>50</sub> mg/kg	0.05	0.02	0.03	0.02

독 성 : (마우스, 24시간치)

시험유도체	A	B
LD <sub>50</sub> , mg/kg 경구	2,500-5,000	1,250-2,500

본 발명의 세팔로스포린 유도체는 의약품으로 사용될 수 있으며, 예를들면 다른 기타 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 약제학적 제제의 형태로 사용될 수 있다. 이 담체물질은 예를들면 물, 젤라틴, 아라비아고무, 락토스, 전분, 마그네슘 스테아레이트, 활석, 식물유, 폴리알킬렌글리콜, 석유젤리와 같은 경구 또는 비경구 투여에 적절한 유기 또는 무기불활성 담체이다. 약제학적 제제는 고체형태(예 : 정제, 당의정, 좌제 또는 캡슐제) 또는 액체형태(예 : 액제, 현탁제 또는 유제)로 제조된다. 이러한 약제학적 제제들을 멸균시키고 및 또는 보존제, 안정화제, 습윤제나 유효제, 삼투압 조절용염, 무통화제 또는 완충액 같은 보조제를 함유시킬 수도 있다. 약제학적 제제는 기타 치료적으로 효과적인 물질을 함유할 수도 있다.

다음의 실시예는 본 발명에 의해 제공되는 방법을 설명한다.

#### [실시예 1]

메틸렌-(6R, 7R)-7-[2-(2-푸릴)-2-(메톡시이미노)-아세트아미도]-8-옥소-3-[[[(1,4,5,6-테트라하이드로-4-메틸-5,6-디옥소-as-트리아진-3-일)티오]메틸]-5-티아-1-아자비사이클로[4.2.0] 옥트-2-엔-카복실레이트 피발레이트(Z-이성체)].

30ml의 디메틸포름아미드에 5.2g의 (7R)-7-[2-(2-푸릴)-2-(메톡시이미노)-아세트아미도]-3-[[[(1,4,5,6-테트라하이드로-4-메틸-5,6-디옥소-as-트리아진-3-일)티오]메틸]-3-세펩-4-카복실산을 가하여 0°C에서 2.8ml의 트리에틸아민과 5.8g의 요도메틸 피발레이트로 처리하고 반응액에 질소가스를 통해주면서 10분간 교반한다. 반응액을 250ml의 에틸아세테이트로 희석하고 5%의 중탄산나트륨수용액 및 물로 추출한다. 에틸아세테이트층은 황산 마그네슘상에서 탈수하고 증발 건조한다. 얻어진 오일을 소량의 에틸아세테이트에 가해 저비점 석유 에테르로 침전시킨다. 침전을 여과하여 에틸아세테이트에 용해시켜 실리카겔상에서 에틸아세테이트로 크로마토그래피시킨다. 균일한 분획을 증발시키고 수득한 오일을 에틸아세테이트로부터 n-헥산을 가하여 침전시킨다. 흡인여과 후에 건조시켜서 순수한 표제물질을 얻는다.

$[\alpha]_D^{25} = -66.1^\circ$  (에틸아세테이트 중에서 C=1).

NMR : 스펙트럼 결과는 구조와 일치한다.

이 물질은 0.3몰의 n-헥산을 함유한다.

	C	H	N	S
이론치 % :	48.35	4.84	12.76	9.74
실측치 % :	48.17	5.05	12.39	9.60

#### [실시예 2]

메틸렌-(6R, 7R)-3-[[[2,5-디하이드로-2-메틸-5-옥소-6-[(피발로일옥시)메톡시]-as-트리아진-3-일)티오]메틸]-7-[2-(2-푸릴)-2-(메톡시이미노)-아세트아미도]-8-옥소-5-티아-1-아자비사이클로[4.2.0] 옥트-2-엔-2-카복실레이트 피발레이트(Z-이성체)].

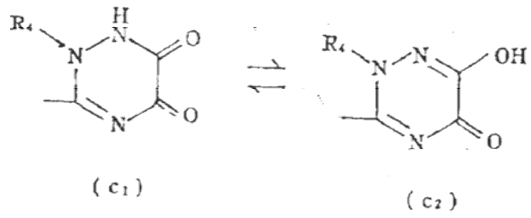
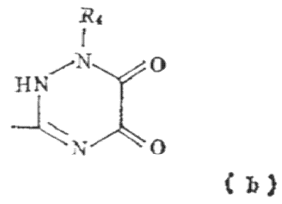
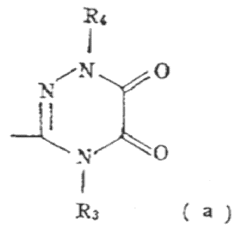
5.7g의 (Z)-(7R)-[2-(2-푸릴)-2-(메톡시이미노)-아세트아미도]-3-[[[2,5-다하이드로-6-하이드록시-2-메틸-5-옥소-as-트리아진-3-일)-티오]메틸]-3-세펩-4-카복실산 2나트륨염을 30ml의 디메틸포름아미드중에서 0°로 냉각시키고, 교반하면서 2.8ml의 트리에틸아민으로 처리한 다음 5.3g의 요도메틸 피발레이트를 가하여서 이 혼합액을 10분간 질소 기류하에 교반한다. 250ml의 에틸아세테이트를 가하여 희석하고 이 혼합액을 5% 중탄산나트륨수용액 및 물의 순서로 세척하고, 황산마그네슘상에서 탈수시켜 12토르압력으로 증발시킨다. 얻어진 오일을 소량의 에틸아세테이트에 가해 저비점 석유에테르로 침전시킨다. 침전은 여과하여, 에틸아세테이트에 용해시키고 실리카겔상에서 에틸아세테이트를 사용하여 크로마토그래피한다. 균일한 분획을 증발시켜 저비점 석유에테르로 에틸아세테이트로부터 침전시켜 표제물질을 수득한다.

$[\alpha]_D^{25} = -200.2^\circ$  (에틸아세테이트중에서 C=1).

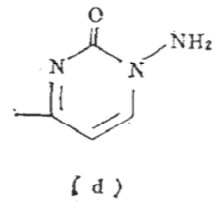
융점 : 105° 부터



X는 다음 일반식의 그룹을 나타낸다.



또는



(여기에서, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub> 중 하나는 수소를 나타내며, 다른 하나는 저급알킬을 나타내고, R<sub>4</sub>는 저급알킬을 나타낸다.)

도면