

(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>  
C07D 501/08

(11) 공개번호 10-2005-0087791  
(43) 공개일자 2005년08월31일

(21) 출원번호 10-2005-7007694

(22) 출원일자 2005년04월29일

번역문 제출일자 2005년04월29일

(86) 국제출원번호 PCT/IB2003/004721

(87) 국제공개번호 WO 2004/039813

국제출원일자 2003년10월23일

국제공개일자 2004년05월13일

(30) 우선권주장 808/MAS/2002 2002년11월01일 인도(IN)

(71) 출원인 오키드 케미칼즈 앤드 파마수티컬즈 리미티드  
인도 타밀 나두 첸나이 600 034 능감박감 발루바르 카탐 하이 로드 313 오키드 타워즈

(72) 발명자 우다얤파라얤, 파라니사미, 쉐띠쿠마  
인도 에로드 디스트-타밀나두 638 476, 티큐. 고비치티파라얤,포스트.  
쿠람파라얤, 엔. 우다얤파라얤  
카라리, 산제이, 니브루티  
인도, 마하라쉬트라, 아미드나카 414 001, 비어 사바카 마그,콜로니, 열  
반 뱅크, 씨/오 라스미 니바스  
라마, 파드마나브한  
인도 타밀나두, 디루벨렐리 627 757, 시바지리, 비.에스.알.스트리트, 9/  
26-비.  
데쉬판데, 판두랑, 볼윈트  
인도 첸나이 600 020, 인디라 마가, 에베뉴 1, 플랏 넘버 32,세브로스 씨  
-1

(74) 대리인 허용록

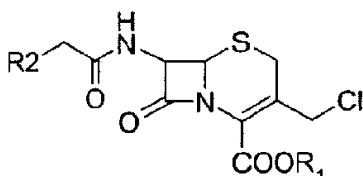
심사청구 : 없음

(54) 클로로메틸 세펨 유도체 제조를 위한 개선된 제조방법

요약

본 발명은 화학식 I의 클로로메틸 세펨 유도체의 제조방법에 관한 것이다.

화학식 I



상기 식에서 R<sub>1</sub> 은 카르복시 보호기 즉, t-부틸기, 다이페닐메틸, 4-메톡시벤질, 2-메톡시벤질, 2-클로로벤질, 벤질기와 같이 쉽게 탈보호되는 치환된 메틸기를 나타내고, R<sub>2</sub> 는 수소, (C<sub>1</sub> -C<sub>4</sub> )알킬, 치환 또는 미치환된 페닐, 또는 치환 또는 미치환된 페녹시를 나타냄.

색인어

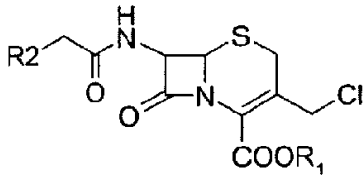
클로로메틸 세팸 유도체, 세팔로스포린계 항생제

명세서

기술분야

본 발명은 화학식 I 의 클로로메틸 세팸 유도체의 제조방법에 관한 것이다.

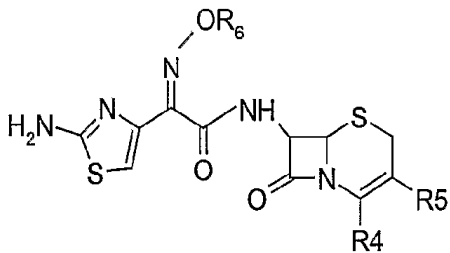
화학식 I



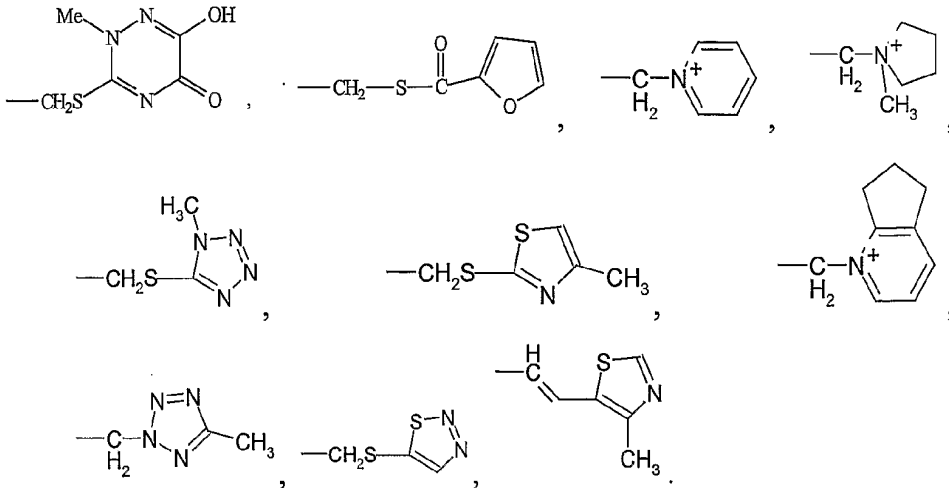
상기 식에서 R<sub>1</sub> 은 카르복시 보호기 즉, t-부틸기, 다이페닐메틸, 4-메톡시벤질, 2-메톡시벤질, 2-클로로벤질, 벤질기와 같은 쉽게 탈보호되는 치환된 메틸기를 나타낸다. R<sub>2</sub> 는 수소, (C<sub>1</sub> -C<sub>4</sub> )알킬, 치환된 또는 치환되지 않은 페닐, 치환된 또는 치환되지 않은 페녹시를 나타낸다.

본 발명의 제조방법에 의해 제조된 화학식 I 의 클로로 메틸 세팸 유도체는 화학식 II 의 세팔로스포린계 항생제의 제조에 있어 유용하다.

화학식 II



상기 식에서 R<sub>4</sub>은 카복실레이트 이온 또는 COOR<sub>d</sub> 이며 여기서 R<sub>d</sub> 는 수소, 에스테르, 또는 염을 형성하는 반대이온(counter ion)을 나타낸다. R<sub>6</sub>는 H, CH<sub>3</sub>, CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>COOR<sup>c</sup> 을 나타내며 여기서 R<sup>a</sup> 와 R<sup>b</sup> 는 독립적으로 수소 또는 메틸을 나타내며 R<sup>c</sup> 는 수소 또는 (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)알킬을 나타낸다. R<sub>5</sub> 는 CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub>, CH=CH<sub>2</sub>, 또는



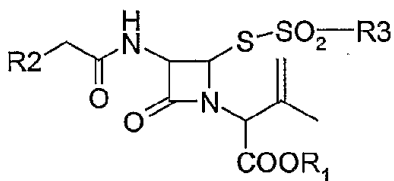
나타낸다.

화학식 II의 세팔로스포린계 항생제는 생물학적 활성도가 넓다. 특히, 화학식 II의 세팔로스포린계 항생제는 좋은 항생 활성도를 가진다.

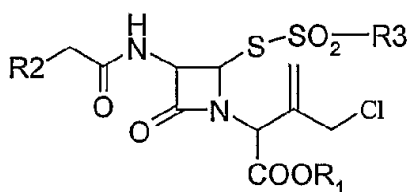
### 배경기술

세팔로스포린 약제의 합성에 있어서 핵심적인 중간체로서 화학식 I의 3-클로로메틸 세팸의 중요성으로 인하여 다양한 제조방법이 알려져 있었다 (미국특허 4853468; 미국특허 4789740). 일반적으로 화학식 IV의 클로로 아세티디논을 얻기 위하여 화학식 III의 설포닐 아세티디논 유도체를 클로라인, 클로라인 옥사이드와 같은 다양한 염소화제를 사용하여 알릴 자리(allylic)/엔(ene) 형식의 염소화 반응을 한다. 화학식 I의 클로로메틸 세팸을 얻기 위하여 염기의 존재하에 낮은 온도에서 화학식 IV의 클로로 아세티디논을 좀더 고리 형성을 한다.

화학식 III



화학식 IV



상기 식에서 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 상기와 같다. R<sub>3</sub>는 페닐, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬페닐, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시페닐, 헤테로아릴을 나타낸다.

상기의 설폰닐 아제티디논의 제조방법에서는 다수의 불순물이 형성되고, 설폰닐 아제티디논의 낮은 순도는 결국 화학식 I의 클로로메틸 세켄의 낮은 수율을 가져온다.

게다가 설폰닐 아제티디논 유도체의 제조 과정에서 형성되는 부산물은 기존의 아세톤/물 시스템 방법으로는 완전히 제거되지 않는다. 이 단계에서 부산물이 제거되지 않으면 염소화 반응 & 고리화 반응의 다음 단계로 전환하는 동안 더 많은 불순물이 형성된다. 그리하여 설폰닐 아제티디논 중간체로부터 부산물을 제거하는 단계가 필요하게 된다.

게다가 DMF용매에서 암모니아의 존재하에 고리화 반응의 마지막 단계에서 염기를 첨가하는 동안 불순물 형성이 높다는 것을 알 수 있다. 이상에서 살펴본 바와 같이 더 개선된 전환 및 수율을 제공하는 대체 방법의 개발이 필요하다.

우리의 지속적인 연구와 집중적인 투자로 인하여 우리는 마침내 화학식 I의 클로로메틸 세켄 유도체를 제조하고 상기에서 살펴본 문제점을 해소하는 완전한 제조방법을 개발하였다.

**발명의 상세한 설명**

**발명의 목적**

본 발명의 주된 목적은 화학식 VII의 3-클로로메틸 아제티디논을 사용하여 화학식 I의 클로로메틸 세켄 유도체를 제조하는 간단하고 효율적인 방법을 제공하는 데 있다.

본 발명의 또 다른 목적은 제조업 규모에서 다루기 힘든 독성 시약을 사용하지 않고 화학식 VII의 클로로메틸 아제티디논을 제조하는 방법을 제공하는 데 있다.

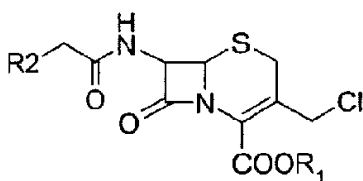
본 발명의 또 다른 목적은 다수의 불순물 형성을 조절하고 부산물을 제거하는 방법론을 제공함으로써 깨끗한 방법으로 설폰닐 아제티디논을 제조하는 방법을 제공하는 데 있다.

본 발명의 또 다른 목적은 불순물 형성을 최소화하고 전환을 최대화하는 화학식 VII의 클로로메틸 아제티디논의 고리화 반응을 제공하는 데 있다.

**발명의 요약**

본 발명은 화학식 I의 클로로메틸 세켄 유도체를 제조하는 개선된 방법을 제공한다.

화학식 I



상기 식에서 R<sub>1</sub> 은 카르복시 보호기 즉, t-부틸기, 다이페닐메틸, 4-메톡시벤질, 2-메톡시벤질, 2-클로로벤질, 벤질기와 같은 쉽게 탈보호되는 치환된 메틸기를 나타낸다. R<sub>2</sub> 는 수소, (C<sub>1</sub> -C<sub>4</sub> )알킬, 치환된 또는 치환되지 않은 페닐, 치환된 또는 치환되지 않은 페녹시를 나타낸다.

상기의 제조방법은 다음의 단계로 구성된다.

(i) 화학식 V의 화합물을 화학식 VI의 화합물로 전환하는 단계.

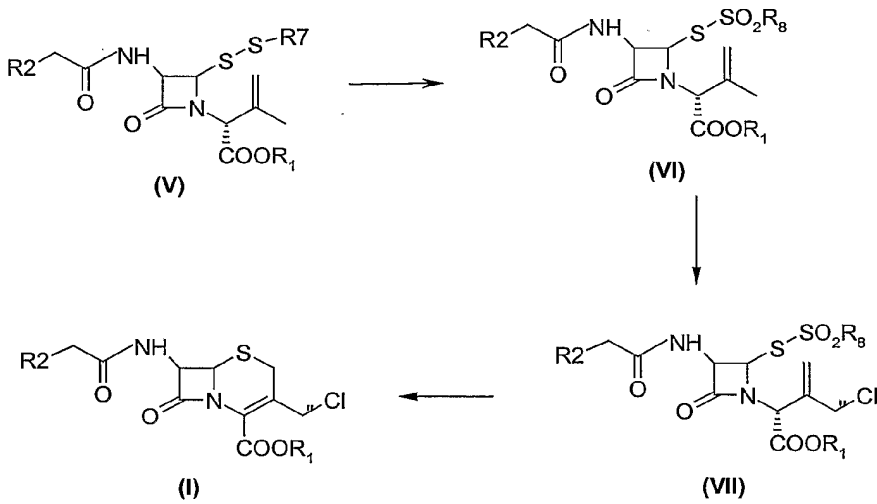
상기 식에서 R<sub>8</sub>은 25℃ 내지 40℃ 범위의 온도에서 염기와 용매의 존재하에 아릴 설펜 산 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 설펜 산의 금속 염을 사용한 치환된 또는 치환되지 않은 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 또는 아릴기를 나타낸다. 더욱 바람직하게는 pH 4 내지 8의 범위에서 아릴 설펜 산의 금속염을 첨가한다.

(ii) 화학식 VII의 화합물을 제조하기 위하여 염기와 용매의 존재하에 15℃ 내지 40℃ 범위의 온도에서 염소화제를 사용하여 화학식 VI의 화합물을 염소화시키는 단계. 상기 식에서 R<sub>8</sub>은 치환된 또는 치환되지 않은 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 또는 아릴기를 나타내며 그 밖의 기호는 상기와 같다.

(iii) 화학식 I의 클로로메틸 세팸 유도체를 제조하기 위하여 -60℃ 내지 +50℃ 범위의 온도에서 용매에 염기를 사용하여 화학식 VII의 화합물을 고리화시키는 단계

화학식 I의 클로로메틸 세팸 유도체를 합성하는 과정은 하기의 반응식 I에서 보여진 바와 같다.

반응식 I



상기 식에서 R<sub>1</sub> 과 R<sub>2</sub>는 상기와 같다.

발명의 상세한 설명

본 발명의 일 실시예에서 R<sub>7</sub>으로 나타난 헤테로아릴기는 2-메르캅토벤조티아졸, 2-메르캅토벤조옥사졸, 2-메르캅토벤조이미다졸, 2-메르캅토-5-메틸테트라졸로부터 선택된다.

본 발명의 또 다른 실시예에서, 단계 (i)의 전환은 아세트, THF, 디옥산, 다이글림(diglyme), 2-부탄원, 아세트니트릴, 물이 존재하거나 존재하지 않는 메탄올, 에탄올 또는 이소-프로판올 같은 알콜로부터 선택된 용매의 존재하에 파라-톨루엔설피네이트 구리(II), 벤젠설피네이트 구리(II), 파라-톨루엔설피네이트 은(II), 벤젠설피네이트 은(II)으로부터 선택된 아릴 설펜 산의 금속염을 사용하여 수행된다.

본 발명의 또 다른 실시예에서, 단계 (i)은 pH를 4 내지 8의 범위, 더욱 바람직하게는 pH 5 내지 7의 범위로 조절하면서, 암모니아, 칼슘 카보네이트, 소듐 바이카보네이트, 소듐 카보네이트, 포타슘 카보네이트, 포타슘 하이드로젠 카보네이트와 같은 알칼리/알칼리 금속 카보네이트/바이카보네이트, 다이아이소프로필에틸아민, 트라이에틸아민과 같은 유기 염기로부터 선택된 염기를 사용하여 수행된다.

본 발명의 또 다른 실시예에서, 단계 (ii)에서 사용되는 염소화제는 염기의 존재하에 염소 기체, HOCL, CL<sub>2</sub>O, CH<sub>3</sub>OCL로부터 선택된다.

본 발명의 또 다른 실시예에서, 단계 (ii)에서 사용되는 염소화제는 다이옥산, 카본 테트라클로라이드, 에틸 아세테이트, 아세토니트릴, diglyme, 다이메틸포름아미드, 다이메틸아세타미드, 테트라하이드로푸란, 메틸렌 클로라이드, 부틸 아세테이트, 다이페닐 에테르, 톨루엔, 또는 상기의 혼합액으로부터 선택된 용매에서 기체 또는 용액으로 사용된다.

본 발명의 또 다른 실시예에서, 단계 (ii)에서 사용되는 염기는 칼슘 카보네이트, 소듐 바이카보네이트, 소듐 카보네이트, 포타슘 카보네이트, 포타슘 하이드로젠 카보네이트와 같은 알칼리/알칼리 금속 카보네이트에서 선택된다.

본 발명의 또 다른 실시예에서, 단계(iii)의 고리화 반응은 암모니아, 암모늄 카보네이트, 암모늄 아세테이트와 같은 암모늄 염, 다이-아이소프로필아민, 에틸렌다이아민, 다이에틸아민, 메틸아민, 트라이에틸아민과 같은 유기 아민으로부터 선택된 염기를 사용하여 수행된다.

본 발명의 또 다른 실시예에서, 단계 (iii)의 고리화 반응은 DMF, 아세토니트릴, 다이메틸아세타미드, 에틸아세테이트, 4-포틸몰포린, 4-아세틸몰포린, 다이옥산, 다이메틸설폭사이드, THF, 1-메틸피롤리딘-2-온 (NMP), 메틸렌 다이클로라이드 또는 상기의 혼합물로부터 선택된 용매에서 수행된다.

본 발명의 또 다른 실시예에서, 출발물질은 상기의 문헌에서부터 얻을 수 있다.

상기의 기술은 상업적, 기술적, 생태학적 관점에서 매력적이며, 화학식 VII의 클로로메틸 아제티딘을 제공한다.

명세서에 기재된 범위내에서 본 발명을 수정하거나 다른 방법으로 적용하면 많은 다른 결과를 얻을 수 있다.

하기의 실시예들은 예시를 위해 제공되며 청구된 발명을 제한하지 않는다.

## 실시예

### 실시예 1

#### 단계 1

#### 파라-메톡시벤질 2-(2-벤조티아졸린다이싸이오)- $\alpha$ -(1-메틸에테닐)-4-옥소-3-펜아세타미도-1-아제티딘아세테이트 (화학식 V)의 제조

딘스타크(Dean-Stark) 수분 분리가 설치된 RB 플라스크에 함유된 건조 톨루엔(500ml)에 27°C에서 질소의 존재하에 파라-메톡시벤질 6-펜아세타미도펜실라네이트-1-옥사이드(25gm)와 2-메르캅토벤조티아졸(8.9gm)를 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 환류하에 30분의 주기동안 가열하고 환류온도에서 5시간 동안 유지시킨다. 반응이 끝난 후에 용매는 진공 상태에서 제거되고 다음 단계에서 필요한 파라-메톡시벤질 2-(2-벤조티아졸린다이싸이오)- $\alpha$ -(1-메틸에테닐)-4-옥소-3-펜아세타미도-1-아제티딘아세테이트이 수득한다.

#### 단계 2

#### 파라-메톡시벤질 2-(파라-톨루엔설포닐싸이오)- $\alpha$ -(1-메틸에테닐)-4-옥소-3-펜아세타미도-1-아제티딘아세테이트 (화학식 VI)의 제조

파라-메톡시벤질 2-(2-벤조티아졸린다이싸이오)- $\alpha$ -(1-메틸에테닐)-4-옥소-3-펜아세타미도-1-아제티딘아세테이트 (파라-메톡시벤질 6-펜아세타미도펜실라네이트-1-옥사이드 25g으로부터 얻어졌음)에 아세톤(220ml)을 28°C 내지 30°C에서 깨끗한 용액을 얻기 위하여 교반하며 첨가하고 20°C 내지 25°C까지 냉각한다. 상기 온도에서 물(32ml)을 교반하며 첨가한다. 포화 소듐 바이카보네이트 용액을 사용하여 용액의 pH를 6.0 내지 7.0으로 조정한다. 교반된 용액에 포화 소듐 바이카보네이트 용액을 사용하여 pH를 5.5 내지 6.5로 유지하면서 20 내지 25°C에서 90 내지 120분의 주기동안 파라-톨루엔설포닐레이트 구리(II)(13.0g)를 첨가한다. 반응이 끝난 후에 반응 혼합액을 히플로 베드(hyflo bed)를 통해 여과

하고 베드를 아세톤으로 씻어낸다. 용매를 제거하기 위하여 여과 물질을 진공상태에서 회전 증발기에서 농축시킨다. 잔여 물에 에틸 아세테이트(125ml)와 물(125ml)를 첨가하고 5 내지 10분동안 교반하고 소듐 클로라이드를 첨가한다. 유기층이 분리되고 물로 두번 씻어낸다. 페스티(pasty)가 얻어질때까지 <25℃에서 진공상태에서 유기층을 농축시킨다. 메탄올을 첨가하고 슬러리(slurry)를 얻을때까지 28 내지 30℃에서 교반하고 2℃내지 5℃까지 냉각시킨다. 상기 온도에서 슬러리를 1시간동안 교반하고 여과한 후 냉각 메탄올로 씻어낸다. 여과 물질을 진공상태에서 <25℃에서 농축시키고 다음 단계에서 필요한 파라-메톡시벤질-2-(파라-톨루엔설폰닐싸이오)- $\alpha$ -(1-메틸에테닐)-4-옥소-3-펜아세타미도-1-아제티딘 아세테이트를 더 이상의 정화없이 수득한다. (HPLC에 의한 순도: 89-90%)

### 단계 3

#### 파라-메톡시벤질-2-(파라-톨루엔설폰닐싸이오)- $\alpha$ -(1-클로로메틸에테닐)-4-옥소-3-펜아세타미도-1-아제티딘아세테이트(화학식 VII)의 제조

상기와 같이 26℃ 내지 28℃에서 소듐 바이카보네이트(90gm)을 첨가하며 파라-메톡시벤질-2-(파라-톨루엔설폰닐싸이오)- $\alpha$ -(1-메틸에테닐)-4-옥소-3-펜아세타미도-1-아제티딘아세테이트(단계 2에서 보여진 파라-메톡시벤질 6-펜아세타미도 펜실라네이트-1-옥사이드 25g으로부터 얻어졌음)에 1,4-다이옥산을 첨가한다.  $CL_2/CCL_4$  (12.5% w/v)(60ml)를 천천히 가한다. 반응의 완성된 후 반응 혼합액을 여과한 후 다이클로로메탄(150ml)로 씻어낸다. 여과 물질에 냉각물(450ml)을 가하고 유기층을 분리한 후 소듐 티오술페이트 수용액으로 씻어낸다. 유기층을 차르콜(charcoal)로 처리한 후 농축시키고 더 이상 정화없이 다음 단계에서 필요한 파라-메톡시벤질 2-(파라-톨루엔설폰닐싸이오)- $\alpha$ -(1-클로로메틸에테닐)-4-옥소-3-펜아세타미도-1-아제티딘아세테이트를 수득한다.

### 단계 4

#### 파라-메톡시벤질 7-페닐아세타미도-3-클로로메틸-3-세펩-4-카복실레이트(화학식 I)의 제조

파라-메톡시벤질 2-(파라-톨루엔설폰닐싸이오)- $\alpha$ -(1-클로로메틸에테닐)-4-옥소-3-펜아세타미도-1-아제티딘아세테이트(파라-메톡시벤질 6-펜아세타미도 펜실라네이트-1-옥사이드 25g으로부터 얻어졌음)에 1-메틸피롤리딘-2-온(125ml)를 28℃ 내지 30℃에서 첨가하고 깨끗한 용액을 얻기 위하여 교반한다. 용액에 다이클로로메탄(50ml)를 가하고 -50℃ 내지 -40℃까지 냉각한다. 반응 혼합액에 1-메틸피롤리딘-2-온(25ml, 2-5℃)의 암모니아 수용액(25%, 8.8ml)를 -50℃에서 2 내지 5분의 주기동안 가하고 온도를 -40℃로 올린다. 상기 반응 혼합액을 -45℃ 내지 -40℃에서 15 내지 20분 동안 교반한다. 반응 혼합액에 냉각 희석 HCL(1:1; 27ml; 2-5℃)을 5분의 주기동안 -50℃ 내지 -40℃에서 방울로 떨어뜨린다. 2℃ 내지 5℃에서 냉각수(900ml)에 상기 반응 혼합액을 붓는다. 다이클로로메탄을 첨가하고 5 내지 10분동안 교반한 후 유기층을 분리한다. 수층은 다이클로로메탄으로 더 추출한다. 유기층을 합친 후 5℃ 내지 10℃에서 네 번 냉각수로 씻어낸다. 용매는 진공상태에서 <20℃에서 완전히 제거된다. 잔여 물질에 메탄올(175ml)을 28℃ 내지 30℃에서 첨가하고 슬러리를 얻기 위하여 10 내지 15분 동안 교반한 후 3℃ 내지 5℃까지 냉각한다. 상기 슬러리는 상기 온도에서 1 시간 동안 교반하고 여과한 후 냉각 메탄올로 씻어낸다. 무색 고체인 파라-메톡시벤질 7-페닐아세타미도-3-클로로메틸-3-세펩-4-카복실레이트(15.1gm)를 얻기 위하여 상기에서 얻어진 물질을 4 내지 5시간 동안 진공상태에서 건조시킨다.

### 실시예 2

#### 단계 1

#### 파라-메톡시벤질 2-(2-벤조티아졸린다이싸이오)- $\alpha$ -(1-메틸에테닐)-4-옥소-3-펜아세타미도-1-아제티딘아세테이트(화학식 V)의 제조

딘스타크(Dean-Stark) 수분 분리가 설치된 RB 플라스크에 함유된 건조 톨루엔(500ml)에 27℃에서 질소의 존재하에 파라-메톡시벤질 6-펜아세타미도펜실라네이트-1-옥사이드(25gm)와 2-메르캅토벤조티아졸(8.9gm)를 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 환류하에 30분의 주기동안 가열하고 환류온도에서 5시간 동안 유지시킨다. (상기 반응은 용매로 다이옥산을 사용할 수 있다.) 반응이 끝난 후에 용매는 진공상태에서 제거되고 다음 단계에서 필요한 파라-메톡시벤질 2-(2-벤조티아졸린다이싸이오)- $\alpha$ -(1-메틸에테닐)-4-옥소-3-펜아세타미도-1-아제티딘아세테이트가 수득한다.

#### 단계 2

**파라-메톡시벤질 2-(2-벤조티아졸린다이싸이오)- $\alpha$ -(1-메틸에테닐)-4-옥소-3-펜아세타미도-1-아제티딘아세테이트 (화학식 VI)의 제조**

파라-메톡시벤질 2-(2-벤조티아졸린다이싸이오)- $\alpha$ -(1-메틸에테닐)-4-옥소-3-펜아세타미도-1-아제티딘아세테이트 (파라-메톡시벤질 6-펜아세타미도펜실라네이트-1-옥사이드 25g으로부터 얻어졌음)에 아세톤(220ml)을 28℃ 내지 30℃에서 깨끗한 용액을 얻기 위하여 교반하며 첨가하고 20℃ 내지 25℃까지 냉각한다. 상기 온도에서 물(32ml)을 교반하며 첨가한다. 포화 소듐 바이카보네이트 용액을 사용하여 용액의 pH를 6.0 내지 7.0으로 조정한다. 교반된 용액에 포화 소듐 바이카보네이트 용액을 사용하여 pH를 5.5 내지 6.5로 유지하면서 20 내지 25℃에서 90 내지 120분의 주기동안 파라-톨루엔설폰네이트 구리(II)(13.0g)를 첨가한다. 반응이 끝난 후에 반응 혼합액을 히플로 베드(hyflo bed)를 통해 여과하고 베드를 아세톤으로 씻어낸다. 용매를 제거하기 위하여 여과 물질을 진공상태에서 회전 증발기에서 농축시킨다. 잔여 물에 에틸 아세테이트(125ml)와 물(125ml)를 첨가하고 5 내지 10분동안 교반하고 소듐 클로라이드를 첨가한다. 유기층이 분리되고 물로 두번 씻어낸다. 패스티(pasty)가 얻어질때까지 <25℃에서 진공상태에서 유기층을 농축시킨다. 메탄올을 첨가하고 슬러리(slurry)를 얻을때까지 28 내지 30℃에서 교반하고 2℃내지 5℃까지 냉각시킨다. 상기 온도에서 슬러리를 1시간동안 교반하고 여과한 후 냉각 메탄올로 씻어낸다. 여과 물질을 진공상태에서 <25℃에서 농축시키고 다음 단계에서 필요한 파라-메톡시벤질-2-(파라-톨루엔설폰닐싸이오)- $\alpha$ -(1-메틸에테닐)-4-옥소-3-펜아세타미도-1-아제티딘아세테이트를 더 이상의 정화없이 수득한다. (HPLC에 의한 순도: 89-90%)

**단계 3**

**파라-메톡시벤질-2-(파라-톨루엔설폰닐싸이오)- $\alpha$ -(1-클로로메틸에테닐)-4-옥소-펜아세타미도-1-아제티딘아세테이트(화학식 VII)의 제조**

상기와 같이 26℃ 내지 28℃에서 소듐 바이카보네이트(90gm)을 첨가하며 파라-메톡시벤질-2-(파라-톨루엔설폰닐싸이오)- $\alpha$ -(1-메틸에테닐)-4-옥소-3-펜아세타미도-1-아제티딘아세테이트(단계 2에서 보여진 파라-메톡시벤질 6-펜아세타미도 펜실라네이트-1-옥사이드 25g으로부터 얻어졌음)에 1,4-다이옥산을 첨가한다.  $CL_2/CCL_4$ (12.5% w/v)(60ml)를 천천히 가한다. 반응의 완성된 후 반응 혼합액을 여과한 후 다이클로로메탄(150ml)로 씻어낸다. 여과 물질에 냉각물(450ml)을 가하고 유기층을 분리한 후 소듐 티오술페이트 수용액으로 씻어낸다. 유기층을 농축시키고 더 이상 정화없이 다음 단계에서 필요한 파라-메톡시벤질 2-(파라-톨루엔설폰닐싸이오)- $\alpha$ -(1-클로로메틸에테닐)-4-옥소-3-펜아세타미도-1-아제티딘아세테이트를 수득한다.

**단계 4**

**파라-메톡시벤질 7-페닐아세타미도-3-클로로메틸-3-세펜-4-카복실레이트(화학식 I)의 제조**

상기 실시예 1의 단계 3에서와 같이 얻어진 파라-메톡시벤질 2-(파라-톨루엔설폰닐싸이오)- $\alpha$ -(1-클로로메틸에테닐)-4-옥소-3-펜아세타미도-1-아제티딘아세테이트(파라-메톡시벤질 6-펜아세타미도 펜실라네이트-1-옥사이드 25g으로부터 얻어졌음)을 DMF(125ml)에 첨가하고 -40℃까지 냉각한다. 암모니아 DMF 용액(11.5ml)을 첨가하고 반응이 완결될 때까지 상기의 온도를 유지시킨다. 반응 혼합액을 희석 HCL로 산성화시키고 여과한다. 수득한 고체를 DMF: 메탄올과 차르콜(2:9)로 추출하고 농축한 후 파라-메톡시벤질 7-펜아세타미도-3-클로로메틸-3-세펜-4-카복실레이트(13.6gm)를 수득하기 위하여 냉각 메탄올 처리를 한다.

**참고 실시예 3**

**단계 1**

**파라-메톡시벤질 2-(2-벤조티아졸린다이싸이오)- $\alpha$ -(1-메틸에테닐)-4-옥소-3-펜아세타미도-1-아제티딘아세테이트 (화학식 V)의 제조**

딘스타크(Dean-Stark) 수분 분리기 가 설치된 RB 플라스크에 함유된 건조 톨루엔(500ml)에 27℃에서 질소의 존재하에 파라-메톡시벤질 6-펜아세타미도펜실라네이트-1-옥사이드(25gm)와 2-메르캅토벤조티아졸(8.9gm)를 첨가한다. 상기

반응 혼합물을 환류하에 30분의 주기동안 가열하고 환류온도에서 5시간 동안 유지시킨다. (상기 반응은 용매로 다이옥산을 사용할 수 있다.) 반응이 끝난 후에 용매는 진공상태에서 제거되고 다음 단계에서 필요한 파라-메톡시벤질 2-(2-벤조티아졸린다이싸이오)- $\alpha$ -(1-메틸에테닐)-4-옥소-3-펜아세타미도-1-아제티딘아세테이트이 수득한다.

단계 2

파라-메톡시벤질 2-(파라-톨루엔설폰닐싸이오)- $\alpha$ -(1-메틸에테닐)-4-옥소-3-펜아세타미도-1-아제티딘아세테이트 (화학식 VI)의 제조

파라-메톡시벤질 2-(2-벤조티아졸린다이싸이오)- $\alpha$ -(1-메틸에테닐)-4-옥소-3-펜아세타미도-1-아제티딘아세테이트 (파라-메톡시벤질 6-펜아세타미도펜실라네이트-1-옥사이드 25g으로부터 얻어졌음)에 아세톤(220ml)을 28℃ 내지 30℃에서 깨끗한 용액을 얻기 위하여 교반하며 첨가하고 20℃ 내지 25℃까지 냉각한다. 상기 온도에서 물(32ml)을 교반하며 첨가한다. 교반된 용액에 포화 소듐 바이카보네이트 용액을 사용하여 20 내지 25℃에서 90 내지 120분의 주기동안 파라-톨루엔설폰닐레이트 구리(II)(12.8g)를 첨가한다. 반응이 끝난 후에 반응 혼합액을 히플로 베드(hyflo bed)를 통해 여과하고 베드를 아세톤으로 씻어낸다. 용매를 제거하기 위하여 여과 물질을 진공상태에서 회전 증발기에서 농축시킨다. 잔여물에 에틸 아세테이트(125ml)와 물(125ml)를 첨가하고 5 내지 10분동안 교반하고 소듐 클로라이드를 첨가한다. 유기층이 분리되고 물로 두번 씻어낸다. 패스티(pasty)가 얻어질때까지 <25℃에서 진공상태에서 유기층을 농축시킨다. 메탄올을 첨가하고 슬러리(slurry)를 얻을때까지 28 내지 30℃에서 교반하고 2℃내지 5℃까지 냉각시킨다. 상기 온도에서 슬러리를 1시간동안 교반하고 여과한 후 냉각 메탄올로 씻어낸다. 여과 물질을 진공상태에서 <25℃에서 농축시키고 다음 단계에서 필요한 파라-메톡시벤질-2-(파라-톨루엔설폰닐싸이오)- $\alpha$ -(1-메틸에테닐)-4-옥소-3-펜아세타미도-1-아제티딘아세테이트를 더 이상의 정화없이 수득한다. (HPLC순도: 75-80%)

단계 3

파라-메톡시벤질-2-(파라-톨루엔설폰닐싸이오)- $\alpha$ -(1-클로로메틸에테닐)-4-옥소-펜아세타미도-1-아제티딘아세테이트(화학식 VII)의 제조

상기와 같이 26℃ 내지 28℃에서 소듐 바이카보네이트(90gm)을 첨가하며 파라-메톡시벤질-2-(파라-톨루엔설폰닐싸이오)- $\alpha$ -(1-메틸에테닐)-4-옥소-3-펜아세타미도-1-아제티딘아세테이트(단계 2에서 보여진 파라-메톡시벤질 6-펜아세타미도 펜실라네이트-1-옥사이드 25g으로부터 얻어졌음)에 1,4-다이옥산을 첨가한다. CL<sub>2</sub>/CCL<sub>4</sub>(12.5% w/v)(60ml)를 천천히 가한다. 반응의 완성된 후 반응 혼합액을 여과한 후 다이클로로메탄(150ml)로 씻어낸다. 여과 물질에 냉각물(450ml)을 가하고 유기층을 분리한 후 소듐 티오술페이트 수용액으로 씻어낸다. 유기층을 차르콜로 처리한 후 농축시키고 더 이상 정화없이 다음 단계에서 필요한 파라-메톡시벤질 2-(파라-톨루엔설폰닐싸이오)- $\alpha$ -(1-클로로메틸에테닐)-4-옥소-3-펜아세타미도-1-아제티딘아세테이트를 수득한다.

단계 4

파라-메톡시벤질 7-펜아세타미도-3-클로로메틸-3-세펜-4-카복실레이트(화학식 I)의 제조

상기 실시예 1의 단계 3에서와 같이 얻어진 파라-메톡시벤질 2-(파라-톨루엔설폰닐싸이오)- $\alpha$ -(1-클로로메틸에테닐)-4-옥소-3-펜아세타미도-1-아제티딘아세테이트(파라-메톡시벤질 6-펜아세타미도 펜실라네이트-1-옥사이드 25g으로부터 얻어졌음)을 DMF(125ml)에 첨가하고 -40℃까지 냉각한다. 암모니아 DMF 용액(11.5ml)을 첨가하고 반응이 완결될 때까지 상기의 온도를 유지시킨다. 반응 혼합액을 희석 HCL로 산성화시키고 여과한다. 수득한 고체를 DMF: 메탄올과 차르콜(2:9)로 추출하고 농축한 후 파라-메톡시벤질 7-펜아세타미도-3-클로로메틸-3-세펜-4-카복실레이트(13.6gm)를 수득하기 위하여 냉각 메탄올 처리를 한다.

이점

실시예의 비교

단계 2의 Hpcl 순도	89-90%	89-90%	75-80%
수득(6-펜아세타미도펜실라네이트-1-옥사이드 25gm로부터)	15.1gm	13.6gm	11.4gm
단계 3에서 사용한 용매	NMP	DMF	DMF

상기 테이블의 결과

> 단계 (ii)에서의 pH 조절은 2-(파라-톨루엔설포닐싸이오)- $\alpha$ -(1-메틸에테닐)-4-옥소-3-펜아세타미도-1-아제티딘 아세테이트의 순도를 높인다.

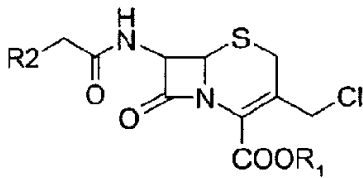
> 고리화 반응 단계에서 NMP의 사용은 DMF의 사용보다 더 높은 순도를 제공한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I 의 클로로메틸세켄 유도체의 제조방법에 있어서,

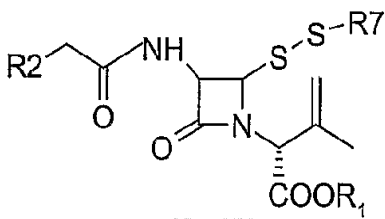
화학식 I



상기 식에서 R<sub>1</sub> 은 카르복시 보호기 즉, t-부틸기, 다이페닐메틸, 4-메톡시벤질, 2-메톡시벤질, 2-클로로벤질, 벤질기와 같이 쉽게 탈보호되는 치환된 메틸기를 나타내고, R<sub>2</sub> 는 하이드로젠, (C<sub>1</sub> -C<sub>4</sub> )알킬, 치환 또는 미치환된 페닐, 또는 치환 또는 미치환된 페녹시를 나타내며;

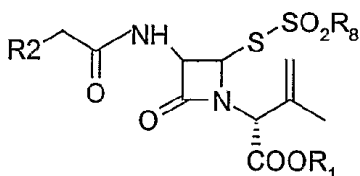
(i) 화학식 V의 화합물을

화학식 V



화학식 VI의 화합물로 전환하는 단계;

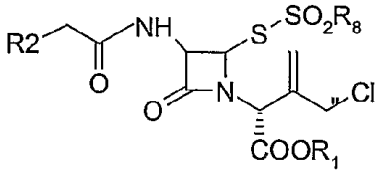
화학식 VI



상기 식에서 R<sub>8</sub>은 25℃ 내지 40℃ 범위의 온도에서 염기와 용매의 존재하에 아릴 설펜 산 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 설펜 산의 금속 염을 사용한 치환 또는 미치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 또는 아릴기를 나타내며 더욱 바람직하게는 pH 4 내지 8의 범위에서 아릴 설펜 산의 금속염을 첨가하고;

(ii) 화학식 VII의 화합물을 제조하기 위하여 염기와 용매의 존재하에 15℃ 내지 40℃ 범위의 온도에서 염소화제를 사용하여 화학식 VI의 화합물을 염소화시키는 단계;

화학식 VII



상기 식에서 R<sub>8</sub>은 치환 또는 미치환된 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 또는 아릴기를 나타내며 그 밖의 기호는 상기와 같고;

(iii) 화학식 I의 클로로메틸 세켄 유도체를 제조하기 위하여 -60℃ 내지 +50℃ 범위의 온도에서 용매에 염기를 사용하여 화학식 VII의 화합물을 고리화시키는 단계를 포함하는 클로로메틸세켄 유도체의 제조방법.

## 청구항 2.

제1항에 있어서,

상기 (i) 단계에서 사용되는 아릴 설펜 산의 금속염은 파라-톨루엔설펜네이트 구리(II), 벤젠설펜네이트 구리(II), 소듐 톨루엔설펜네이트, 파라-톨루엔설펜네이트 은(II) 또는 벤젠 설펜네이트 은(II)으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 클로로메틸세켄 유도체의 제조방법.

## 청구항 3.

제1항에 있어서,

상기 (i) 단계에서 사용되는 용매는 아세톤, THF, 다이옥산, 아세토니트릴, 물이 존재하거나 존재하지 않는 메탄, 에탄, 아이소프로판올같은 알콜로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 클로로메틸세켄 유도체의 제조방법.

## 청구항 4.

제1항에 있어서,

상기 (i) 단계의 아릴 설펜 산 또는 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)알킬 설펜 산의 금속염의 첨가가 pH 5 내지 7의 범위에서 수행되는 것을 특징으로 하는 클로로메틸세켄 유도체의 제조방법.

## 청구항 5.

제1항에 있어서,

상기 (i) 단계에서 사용되는 염기는 암모니아, 칼슘 카보네이트, 소듐 바이카보네이트, 소듐 카보네이트, 포타슘 카보네이트, 포타슘 하이드로젠 카보네이트, 다이아이소프로필에틸아민, 트라이에틸아민으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 클로로메틸세켄 유도체의 제조방법.

## 청구항 6.

제1항에 있어서,

상기 (ii) 단계에서 사용되는 염소화제는 용매의 존재하 또는 부재하에 염소기체, HOCl, Cl<sub>2</sub>O 또는 CH<sub>3</sub>OCl로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 클로로메틸세켄 유도체의 제조방법.

## 청구항 7.

제5항에 있어서,

상기 염소화제는 다이옥산, 카본 테트라클로라이드, 에틸 아세테이트, 아세토니트릴, 다이글림(diglyme), 다이메틸포름아미드, 다이메틸아세타미드, 테트라하이드로푸란, 메틸렌, 클로라이드, 부틸 아세테이트, 다이페닐 에테르, 톨루엔 또는 상기의 혼합액에 용해되는 것을 특징으로 하는 클로로메틸세켄 유도체의 제조방법.

## 청구항 8.

제1항에 있어서,

상기 (ii) 단계에서 사용되는 용매는 다이옥산, 카본 테트라클로라이드, 에틸 아세테이트, 아세토니트릴, 다이글림(diglyme), 다이메틸포름아미드, 다이메틸아세타미드, 테트라하이드로푸란, 메틸렌 클로라이드, 부틸 아세테이트, 다이페닐 에테르, 톨루엔 또는 상기의 혼합액으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 클로로메틸세켄 유도체의 제조방법.

## 청구항 9.

제1항에 있어서,

상기 (iii) 단계의 고리화 반응은 암모니아, 암모늄 카보네이트, 암모늄 아세테이트와 같은 암모늄 염; N,N-다이아이소프로필아민, N,N-다이에틸아민, 메틸아민 또는 트라이에틸아민과 같은 유기 아민으로부터 선택된 염기를 사용하여 수행되는 것을 특징으로 하는 클로로메틸세켄 유도체의 제조방법.

## 청구항 10.

제1항에 있어서,

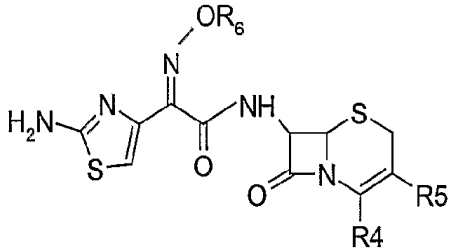
상기 (iii) 단에서 사용되는 용매는 1-메틸피롤리딘-2-온 (NMP), DMF, 아세토니트릴, N,N-다이메틸아세타미드, 에틸 아세테이트, 다이옥산, THF, 메틸렌 다이클로라이드로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 클로로메틸세켄 유도체의 제조방법.

## 청구항 11.

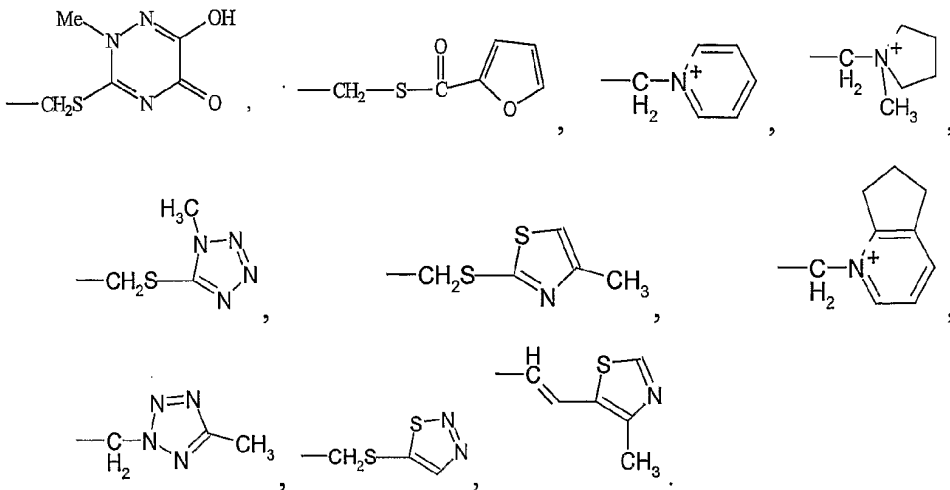
제1항에 있어서,

화학식 I의 화합물이 하기 화학식 II의 화합물의 제조에 있어서 유용한 것을 특징으로 하는 화학식 I의 화합물.

화학식 II



상기 식에서 R<sub>4</sub>은 카복실레이트 이온 또는 COOR<sub>d</sub>이며 여기서 R<sub>d</sub>는 하이드로젠, 에스테르, 또는 염을 형성하는 반대이온(counter ion)을 나타내고, R<sub>6</sub>는 H, CH<sub>3</sub>, CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>COOR<sup>c</sup>을 나타내며 여기서 R<sup>a</sup>와 R<sup>b</sup>는 독립적으로 하이드로젠 또는 메틸을 나타내며 R<sup>c</sup>는 하이드로젠 또는 (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)알킬을 나타내고 R<sub>5</sub>는 CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub>, CH=CH<sub>2</sub>, 또는



나타냄.